ISSN 1007-659 X
CN 37-1279/R

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

山东中医药大学 主办

中国科技核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中华中医药学会系列期刊
中国高校优秀科技期刊
全国中医药优秀期刊
华东地区优秀期刊
山东省优秀期刊

3
VOL.45 NO.3
Total NO.250
2021
2021年5月 第45卷 总第250期

ISSN 1007-659X
05
9 771007 659218

·山东中医药大学科研创新团队介绍·

光明的使者　科技的先锋

山东中医药大学中西医结合眼病防治科研创新团队事迹介绍

山东中医药大学中西医结合眼病防治科研创新团队(以下简称“团队”),现有成员 20 人,其中正高级职称 10 人,副高级职称 7 人,博士 14 人,硕士 6 人。团队带头人毕宏生教授,为国家重点研发计划首席科学家,享受国务院政府特殊津贴专家,“泰山学者”攀登计划专家。现任山东中医药大学眼科与视光医学院院长(眼科研究所所长),附属眼科医院院长。兼任中国中西医结合学会眼科专业委员会主任委员、世界中医药学会联合会眼科分会副会长、中国医师协会眼科医师分会副会长、全国防盲专家指导组副组长、中华预防医学会公共卫生眼科学分会副主任委员、中华医学会眼科学分会常委等。

多年来,团队在学校党委的大力支持和培育下,培养、汇聚了一批国内外的博士后、博士等高层次人才。结合自身特色和优势,立足中西医结合眼病防治,瞄准关系国计民生和重大公共卫生项目的关键性技术和研究成果,打造设备先进、人才聚集、成果突出、开放流动、运行高效的科学研究、成果转化和高层次人才培养的重要基地。先后被评为国家临床重点专科、国家中西医结合临床重点学科、国家视觉分析三级实验室、国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心山东省分中心、国家中医药管理局中西医结合眼视光与近视防控国际合作基地、山东省中西医结合眼病防治重点实验室等高水平科研创新平台。

这是一支锐意进取、勇攀科技高峰的创新团队

团队紧紧围绕省委和省政府各项重大战略部署,积极参与山东省新旧动能转换重大工程,注重推动高质量发展,将过去以疾病为中心的理念转变到以健康为中心的理念,提出“节点前移、以防为主、防控结合”中医“治未病”理念,每一项科研成果的选题都针对发病率高、影响大的疾病,促使研究成果都及时地应用到眼病的防治工作中。

免疫炎症性眼病葡萄膜炎致盲率极高、治疗难度大,是世界性难题。毕宏生教授带领团队励精图治,开展了艰苦卓绝的科研攻关,在大量临床实践的基础上,将博大精深的祖国医学理念与先进发达的西方医学相结合,创建了完整的中西医结合治疗葡萄膜炎的体系,填补了空白,探索出治疗葡萄膜炎的新途径,并取得多项重大突破,首次研究制定了规范的葡萄膜炎中西医结合诊疗方案、临床路径和评价体系,经国内多中心临床验证,取得良好的效果,被国家中医药管理局作为国家标准颁布实施,在全国推广应用,对于解决这一世界性难题作出了贡献,2018 年该研究成果获得国家科技进步二等奖。

为深入贯彻落实习近平总书记关于学生近视问题的重要指示精神,针对国内外以近视和弱视为主的青少年视力低下一直缺乏系统、规范、有效的防控手段的问题,研发了青少年视力低下风险评估模型和“三级预警系统”,主持设计建立了具有中西医结合特色的青少年视力低下视觉筛查、建档、预防控制、教育培训、康复矫治、效果评估的综合干预和防治运行模式并取得显著效果,为提前预防控制开辟了新的途径,在全国的中小学生视力低下率不断攀升的情况下,使山东呈现逆势下降的趋势,受到 WHO、IAPB 等国际组织和国家卫健委等领导和专家的高度认可。

近年来,团队加快技术创新,在大脑科学、人工智能、神经眼科学、互联网+、可穿戴式“视知觉诊疗系统”

等前沿科学领域进行跨学科、跨领域科技攻关，获得一批突破核心关键技术、具有自主知识产权的科技成果。先后主持各级各类科研项目142项，其中科技部国家重点研发计划、国家科技支撑计划、国家自然科学基金项目、国家973项目、国家卫健委行业科研重大专项等国家级项目18项，山东省重点研发计划项目、山东省自然科学基金等省部级课题37项，在Lancet等权威SCI期刊及国家级核心刊物上发表学术论文400多篇，获得国家科技进步二等奖等国家、省部局级科技成果奖励36项次。

这是一支政治思想过硬、深耕培养人才的创新团队

团队坚持社会主义办学方向，全面贯彻党的教育方针，牢牢把握立德树人的根本任务，秉承“厚德怀仁、博学笃行”校训，狠抓内涵建设，坚持育人为本，立德树人，以科技创新为先导的发展理念，弘扬实干作风，担当作为，以提升人民眼健康水平为目标，汇聚创新和实现中国梦的青春正能量，积极组织引导青年大学生学理论、重实践、明责任、树理想，在青年大学生当中形成了正确导向，为促进我校大批富有理想、信念坚定的青年大学生的全面成长、成才作出了积极贡献。

团队开展了国际化眼视光人才的培养，推动组建山东中医药大学眼科与视光医学院，设立了眼视光学、眼视光医学、中西医临床医学(眼视光医学方向)三个本科专业，形成了本科、硕士研究生、博士研究生、博士后科研流动站的完整人才培养体系，创建了“医教研防”一体化的眼视光专业人才培养模式，目前已培养本科生1000余人，硕(博)士百余人。成为山东省唯一、全国首批开设国家特控专业——眼视光医学专业的四所高等教育机构之一。积极探索推进人才培养国际化，山东中医药大学国际眼科与视光医学院于2020年4月由国家教育部正式批复设立，是全国眼视光高等教育首例中外合作办学机构、全国中医药院校首例中外合作办学机构、山东省首例设置本硕博纵向贯通人才培养模式的中外合作办学机构，是我国合作办学模式的新尝试和新探索。

这是一支心系民生、无私奉献的创新团队

团队热心公益事业，心系民生冷暖。先后组织和参与“大爱无疆·光明行”系列活动——“西藏光明行”“青海光明行”“新疆光明行”；“视觉第一·中国行动”“六一光明行”“百万贫困白内障患者复明项目”“第一书记光明行”等系列公益活动。由团队和省慈善总会共同发起的“山东省慈善爱心手术车”，每年行程四万多公里，先后为4万多名贫困患者施行减免费医疗救助手术，减免费用1.5亿元之巨，成为慈善公益活动的模范典型。

受山东省委省政府委派，团队及选派的由146名眼科专家组成的山东医疗队，先后9次赴西藏、新疆、青海、内蒙古等地对口支援，共计为1600多名白内障、角膜眼疾患者实施免费复明手术，为当地同胞带去光明和眼科医疗技术帮扶。

为解决山东省边远地区患者因病致贫、因病返贫、因盲致残这一社会问题，团队联合省扶贫办、省卫计委、省“第一书记”办公室，实施山东省“健康助力奔小康”健康扶贫系列公益活动之“齐鲁光明行”项目，共为菏泽、聊城、临沂、德州、莱芜、滨州等地区累计免费义诊筛查贫困眼疾患者近2万人，完成免费复明手术上万例，成功率和复明率均为100%，取得了阶段性进展，精准地为建档立卡困难群众解决就医难题，精准扶贫经验在全国多省推广。

打造防盲技能培训考核“山东模式”，得到国家卫健委的认可并在全国多省推广。牵头在全国率先组织实施了多次白内障手术技术培训与考核认证工作，共培训和考核白内障医师1500余人，通过率60%，使山东省防盲治盲水平有了明显提高。国际著名防盲专家、美国白内障与屈光手术学会主席阿兰·克兰多尔观摩考察后，对山东白内障准入考试工作给予高度评价。

针对重大公共卫生项目、重大民生问题——中国青少年视力低下日益严重的情况，积极开展防治工作，使山东省青少年儿童视力低下防治进入规范化、系统化新阶段，形成了青少年视力低下防控“山东模式”。成立防治专家委员会，由100多位眼科与视光专家组成专业视光服务队伍，成立了防控中心，利用现代视光技术和科研成果，制定实施《山东省儿童青少年近视防治和视觉健康规划方案》，对基层眼科医师和校医开展视力低下综合防治培训。截至目前，为省内逾600万学生进行了视力低下筛查，为65万名学生建立了视觉档案，每年为超过15万名视力低下青少年提供规范化诊疗服务，培训校医、班主任近5千名，培训学生和家长7万余人次，使山东省青少年视力不良率下降8%～10%，工作经验获国家卫健委和教育部总结推广。

(山东中医药大学中西医结合眼病防治科研创新团队供稿)

《山东中医药大学学报》《山东中医杂志》两刊编委会名单

顾　　问　陈可冀　石学敏　黄璐琦
陈浩元　陈维养　王昌恩

主任委员　武继彪

副主任委员　庄　严　于淑芳　高树中　王振国　李可建

常务委员(按姓氏笔画排序)

丁元庆　王　舒　王世军　田景振　毕宏生　乔明琦　纪立金
李　刚　李晓丽　杨传华　陈利国　刘　伟　刘国正　张　伟
张永清　张成博　赵渤年　贾新华　徐云生

委员(按姓氏笔画排序)

马　宁(美国)	马　民	马　莉	王白玲	王成岗
王兴臣	王均宁	王洪京	司国民	田进文
白克运	米　杰	吕翠霞	曲　夷	师　伟
朱晓琳	毕荣修	刘　英	刘　明	刘更生
齐向华	齐元富	孙　冰	孙长岗	孙建光
孙素平	李运伦	李秀荣	李焕荣	李静蔚
杨继国	杨培民	吴俊玲	陈宪海	季　远
宋鲁成	连　方	张　怡	张云杰	张永臣
张庆祥	张建伟	张树剑	张思超	张桂菊
张效霞	张葆青	周洪雷	赵泉霖	胡春雨
郭　栋	聂　克	唐迎雪	曹志群	商庆新
阎兆君	梁东云(美国)	彭　伟	韩　涛	鲁明源
路玉滨(美国)	谭奇纹	滕佳林	霍　青	魏凤琴

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

2021 年 5 月 JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE 第 45 卷第 3 期

目 次

齐鲁丁氏脑科中风系列研究

中风肝阳化风病机缕析 …… 丁元庆 李雪君 于 成 张安玲(291)

论 著

◆理论与方法研究

基于黄芪体质探讨糖尿病的防治 …… 阴永辉 周 吉 时吉来 钱秋海 宋振华(296)

从“肾为胃之关”探讨少阴病三急下证 …… 禚昌红 张道伟 司国民(300)

结合消渴理论现代发展探讨张景岳消渴诊疗特色 …… 李怡梅 李世倩 黄延芹 崔云竹(305)

基于健脾法探讨胃癌的病因病机及辨治 …… 鲁晓娜 黄雯洁 舒 鹏(309)

从“冬伤于寒”与“冬不藏精”再论春温之病因病机

…… 许 光 王加锋 黄德彬 孙源 李少波 王 彬 展照双(313)

基于顺势思维探讨《黄帝内经》中痈疽的治疗 …… 赵连政 王小平(317)

王孟英与张仲景论治霍乱比较探析 …… 孟凡滕 宋素花(322)

经方中生姜的运用规律探析 …… 李 娜 曲 夷(326)

基于“肺主皮毛”探析汗与肺的相关性 …… 张 星 马月香(331)

《伤寒论》麻黄升麻汤证脉象发微 …… 马 振 赵凰宏 李发枝 徐江雁(336)

◆数据挖掘研究

基于网络药理学探讨防己黄芪汤治疗慢性心力衰竭的潜在机制 …… 范吉林 朱婷婷 张世亮(340)

基于数据挖掘探析针灸治疗经行头痛的选穴规律 …… 于 艺 姜润成 马春丽 迟倩慧 张 蕾 刘 颖(347)

活血消异方治疗子宫内膜异位症网络药理学研究 …… 刘 哲 赵瑞华(354)

金元四大家治疗消渴用药规律探析 …… 武子健 王 丽 张仁国(362)

中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎文献分析

…… 李亚萍 崔 文 刘金星 张加英 刘银银 周可栋 顾云铃 李晓萌(369)

◆实验研究

黄芪丹参及其有效成分配伍对动脉粥样硬化模型 ApoE$^{-/-}$小鼠肝脏代谢影响的组学研究

…… 孔祥琳 李运伦 阚东方 吕 琴 裴 可 宋宁宁 武继彪(372)

扶正解毒化瘀方对 MDRPA 感染肺炎大鼠血清炎症细胞因子水平的影响

…… 王玉婷 王成祥 赵世同 徐红日 程 森 姚兴伟(380)

雄蜂蛹醇提物对小鼠抗运动性疲劳影响的实验研究 …… 禹继洋 盛华刚(384)

◆中药研究

皂荚植株开花特性观察及分析 …… 王 蕾 刘震营 周 颖 刘 谦 张永清(388)

DNA 条形码技术用于中药制剂中鸡内金鉴定的应用研究 …… 熊乐文 房凯丽 刘 帅 赵宏伟 王彦予 张龙霏(393)

基于一测多评法同时测定乌发丸中 7 种成分的含量 …… 徐 静 任坤瑾 何胜利(400)

文献研究

《食医心鉴》影响探析 …… 孟 玺 季 强 杨金萍(409)

综 述

NLRP3 炎症小体与哮喘的关系及中医药调控作用概述 …… 付艳缇 昝杰彧 解 玉(413)

经典名方调治慢病虚劳及膏方应用概述 …… 郑 涵 杜颖初 侯冠群 鲁明源(418)

信 息

山东中医药大学科研创新团队介绍 …… (封二)

[期刊基本参数]CN37-1279/R*1977*b*A4*136*zh*P*¥12.00*1000*25*2021-05

本期责任编辑、外文编辑 马 莉

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF

TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

May 2021 Vol.45,No.3

MAIN CONTENTS

Analysis on Pathogenesis of Liver Yang Transforming Wind of Stroke
..... DING Yuanqing,LI Xuejun,YU Cheng,ZHANG Anling(291)
Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus Based on Huangqi Constitution
..... YIN Yonghui,ZHOU Ji,SHI Jilai,QIAN Qiuhai,SONG Zhenhua(296)
Discussion on Three Urgently Purgative Syndrome of Lesser Yin Disease from "Kidney Being the Pass of Stomach" ..... ZHUO Changhong,ZHANG Daowei,SI Guomin(300)
Discussion on Characteristics of ZHANG Jingyue's Diagnosis and Treatment of Consumptive Thirst Combining with Modern Development of Consumptive Thirst Theory
..... LI Yimei,LI Shiqian,HUANG Yanqin,CUI Yunzhu(305)
Discussion on Etiology,Pathogenesis and Treatment Based on Syndrome and Differentiation of Gastric Cancer Based on Invigorating Spleen Method ..... LU Xiaona,HUANG Wenjie,SHU Peng(309)
Treatment of Carbuncles in *Huangdi's Internal Classic* Based on Thinking of Following Nature
..... ZHAO Lianzheng,WANG Xiaoping(317)
Comparative Analysis between WANG Mengying and ZHANG Zhongjing on Treatment of Cholera
..... MENG Fanteng,SONG Suhua(322)
Analysis on Application Regularity of Shengjiang(Zingiberis Rhizoma Recens) in Classical Prescriptions ..... LI Na,QU Yi(326)
Potential Mechanism of Fangji Huangqi Decoction(防己黄芪汤) in Treating Chronic Heart Failure Based on Network Pharmacology ..... FAN Jilin,ZHU Tingting,ZHANG Shiliang(340)
Acupoint Selection Regularity of Acupuncture and Moxibustion in Treating Menstrual Headache Based on Data Mining ..... YU Yi,JIANG Runcheng,MA Chunli,CHI Qianhui,ZHANG Lei,LIU Ying(347)
Study of Huangqi(Astragali Radix),Danshen(Salvia Miltiorrhiza) and Its Effective Components on Liver Metabolism of in Atherosclerosis ApoE$^{-/-}$ Mice Based on Metabolomics ..... KONG Xianglin, LI Yunlun,KANG Dongfang,LYU Qin,PEI Ke,SONG Ningning,WU Jibiao(372)
Experimental Study on Anti-exercise Fatigue Effect of Ethanol Extract from Drone Pupa in Mice
..... YU Jiyang,SHENG Huagang(384)
Observation and Analysis on Flowering Characteristics of Zaojia(Gleditsia Plant)
..... WANG Lei,LIU Zhenying,ZHOU Ying,LIU Qian,ZHANG Yongqing(388)
Analysis on Contribution of *Shiyi Xinjian* ..... MENG Xi,JI Qiang,YANG Jinping(409)
Review on Relationship between NLRP3 Inflammasome and Asthma and Regulatory Effect of Traditional Chinese Medicine ..... FU Yanti,ZAN Jieyu,XIE Yu(413)

◆齐鲁丁氏脑科中风系列研究◆

中风肝阳化风病机缕析

丁元庆[1],李雪君[2],于　成[2],张安玲[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 肝阳上亢、肝阳化风、肝风扰络损脑属于中风发病不同阶段的病机变化,其发展过程标志着中风病位、病性的变化。①肝气郁结,肝气逆乱,气郁化火,火盛阳旺,火盛伤阴,阴虚阳亢,风阳扰络、损络、入络损脑是肝阳化风不同阶段发生的病机变化,亢阳得以下潜,肝风便能平息;若肝风扰络犯脑,特别是发生络破血溢,或络痹血瘀,纵然风阳平息,但瘀塞或破损之脉络与受损之脑髓多难修复。②肝失疏泄,气机郁结,郁逆化火,肝肾阴虚是肝阳化风的先期病机损害,或者说是肝阳化风的基础病变,大多积久而成并持续存在;气逆阳亢,化风上扰,损脉及脑是肝阳化风致中的核心病机环节;风阳入络,易入难出;风阳损络噬脑,多难修复,乃至殒命。③肝风扰络、损络、入络,进而毁损脑髓是肝阳化风致中的不同病机损害,预后各异。

[关键词] 肝气郁结;郁逆化火;肝阳化风;阴虚阳亢;肝风扰络;肝风损络;肝风入络;损络噬脑

[中图分类号] R255.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0291-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.001

Analysis on Pathogenesis of Liver Yang Transforming Wind of Stroke

DING Yuanqing[1],LI Xuejun[2],YU Cheng[2],ZHANG Anling[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China)

Abstract Hyperactivity of liver yang,liver yang transforming into wind,liver wind harassing the collaterals and damaging the brain belong to the pathogenesis changes in different stages of stroke. The development process marks the changes of the location and disease nature of stroke. ①Liver qi depression,liver qi counterflow and disorder,qi depression transforming into fire,exuberant fire and yang hyperactivity,exuberant fire damaging yin,yin deficiency and yang hyperactivity,wind-yang harassing collateral,damaging collateral,entering collateral and damaging brain are pathogenesis changes that occur in different stages of liver-yang transforming into wind. Liver wind can be suppressed when hyperactivity yang is subdued;if liver wind harasses the collaterals and invades the brain,especially if collateral bleeding occurs,or collateral blockage and blood stasis occur,even if wind yang subsides,the stasis or damaged vessels and damaged brain marrow will be hard to repair. ②Liver failing to govern free flow of qi,qi depression,qi depression and counterflow transforming into fire,liver and kidney yin deficiency

[收稿日期] 2020-12-30

[基金项目] 全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目(批文号:国中医药人教函〔2019〕62 号);2018 年山东省名老中医药专家传承工作室建设项目(批文号:鲁卫中发展字〔2018〕1 号);齐鲁医派中医学术流派建设项目齐鲁丁氏脑科六经心法中医药特色技术(批文号:鲁卫函〔2020〕132 号)

[作者简介] 丁元庆(1957-),男,山东日照人,教授,主要从事脑病六经辨证研究、中医经典传承与临床应用研究。邮箱:dingtcm@126.com。

are the early pathological damages of liver yang transforming into wind,or the basic pathological changes of liver yang transforming into wind. Most of them accumulate and persist continuously. Qi counterflow and yang hyperactivity transforming into wind and harassing upward,damaging the vessels and brain are the core pathogenesis in liver yang transforming into wind and inducing stroke;wind yang enters the collaterals,easy to enter and difficult to exit;wind yang damages the collaterals and destroys the brain,which is difficult to repair,and even causes to die. ③Liver wind harassing the collaterals,damaging the collaterals,entering the collaterals and then destroying the brain marrow,are different pathological impairment caused by liver yang transforming into wind,and the prognosis is different.

Keywords liver qi depression;depression and counterflow transforming into fire;liver yang transforming into wind;yin deficiency and yang hyperactivity;liver wind harassing the collaterals;liver wind damaging the collaterals;liver wind entering collaterals;damaging the collaterals and destroying the brain

肝阳化风是中风发病的重要病机。《黄帝内经》(《内经》)对肝风病证已有认识,清代以后对其发病机制的阐述逐渐明晰。多种版本的高等中医药院校教材《中医内科学》均对中风的肝风病机有所阐述,如“肝肾阴虚,风阳上扰”“肝阳暴亢,风火上扰”“风阳上扰”“肝阳暴张,内风动越”“风阳上扰”[1-4]。肝阳化风起于瞬间,但依据临证所见,从肝失条达到肝阳上亢,化风上犯损伤血脉,并最终累及脑髓损毁神机却是一系列复杂的病机变化。以下试述之。

1　肝阳化风病机源流

1.1　秦汉奠基

1.1.1　《内经》首倡风病在肝　阳气亢逆上扰为风,其病首当责肝。《素问·至真要大论》曰:“诸风掉眩,皆属于肝。”由此,“奠定了阴阳失调、阳气失常、气机逆乱以致阳化风动的内风病机理论基础。”[5]

1.1.2　《金匮要略》创重镇潜阳方剂　侯氏黑散、风引汤方为目前文献所见治疗中风最早的处方,“大量应用重镇之品,为后世重镇潜阳、平肝息风治法和处方的创制提供了借鉴。”[6]开创了镇潜降逆方药治疗中风之先河。

1.2　宋代创建滋阴潜阳治法方药

《普济本事方》用真珠丸治肝虚内受风邪,卧则魂散而不守,状若惊悸。全方能平肝潜阳,滋阴养血,下气降逆,宁心安神。为后世创制镇肝息风汤、天麻钩藤饮诸方提供了借鉴。

1.3　清代完善肝风病机及证治

1.3.1　尤在泾创肝厥头痛证治方药　《金匮翼》提出肝风犯脑引发头痛、眩晕的病机认识,并创新肝风犯脑证治,文中曰:“肝厥头痛者,肝火厥逆,上攻头脑也……厥阴头痛,必多眩晕”“龙荟丸加甘菊、羚羊角,气实便坚者用之;虚者宜生地、羚羊角、甘菊、麦冬之类滋之清之,使肝柔则厥自已。”所用龙胆草、芦荟、菊花、羚羊角、生地黄、麦冬迄今仍是治疗肝火、肝风、肝阳之常用药。

1.3.2　叶天士提出阳亢风动病机及证治　《临证指南医案·中风》曰:“今叶氏发明内风,乃身中阳气之变动。因精血衰耗,水不涵木……故肝阳偏亢,内风时起。治以滋液息风,濡养营络,补阴潜阳。”阐发阴虚阳亢中风病机与证治,其“濡养营络”治法,耐人寻味。提出中风之肝风入络病机,夺中风治络之先声。

1.3.3　林佩琴明辨肝气肝火郁逆化风　《类证治裁》提出肝风震动乃致中风,认识到肝郁化火生风致中病机具有连续性。文中曰:“肝木性升散,不受遏郁,郁则经气逆……且相火附木,木郁则化火……风依于木,木郁则化风……为类中,皆肝风震动也。”秉承叶天士观点,进一步阐明治法与组方规律,“凡肝阳有余,必需介属以潜之,柔静以摄之,味取酸收,或佐酸降,务清其营络之热,则升者伏矣。”

1.3.4　费伯雄申明壮水柔肝熄风法　费伯雄《医醇剩义》论头痛证治曰:“有因于火者,肝阳上升,头痛如劈……当壮水柔肝,以熄风火。”创制羚羊角汤,《校注医醇剩义》曰:“以羚羊(角)、龟版、石决清肝火而潜风阳;以地、芍、丹皮、夏枯草养血凉血;加柴胡、薄荷、蝉衣、菊花,发抑遏之火。”此被 1985 年版《中医内科学》用作中风阳闭首选方[1]。

1.3.5　晚清医家同倡肝风犯脑　张山雷《中风斠诠》提出肝经火热化风,认为“五脏之性肝为暴,肝木横逆风自生”“五志过极皆化火,火焰升腾则风亦动”。张伯龙《雪雅堂医案》提出“将息失宜,水虚不能涵木制火,肝风内动,因而血并于上,冲击脑筋”“由木火

内动，木动则风生。”张锡纯《医学衷中参西录》阐发木火生风病机理论，如“盖肝为木脏，木火炽盛……因肝木失和风自肝起”“盖肝为将军之官，不治则易怒……遂致肝中所寄之相火，掀然暴发，挟气血而上冲脑部，以致昏厥。”进而创制镇肝息风汤治疗肝阳化风病证。三位医家同倡肝火肝阳化风损伤血脉、犯及脑髓的中风病机，至此肝阳化风致中病机及中风病位得以明确。

1.4　肝阳化风病机理论确立

1958 年胡光慈创制平肝降逆之剂“天麻钩藤饮”[8]，用于治疗肝厥头痛（高血压头痛），完善了肝阳化风、肝阳上亢病机与证治方药。

随着高等中医药院校教材《中医内科学》的面世，中风肝阳化风的病机理论最终得以确立，证治方药得到公认。镇肝息风汤、天麻钩藤饮、羚羊角汤等方剂被广泛用于肝阳上亢、肝阳化风证治。

2　肝阳化风病因简述

肝阳化风的致病因素主要包括情志失调、饮食失节、年龄增长、禀赋薄弱、久病所伤、睡眠障碍、女性绝经后或素禀阴虚等。其中以情志不和、烦劳过度、壮年戕阴，以致肝失疏泄，肝体失养，气机失调，引动肝风为常见。《类证治裁》曰：“风依于木，木郁则化风。”情志内伤既能引起肝气郁结，同时也是中风发病诱因。肝气郁结通常不会直接引发中风，但肝郁不舒，继发肝气、肝火、肝阳、肝风等致病因素，则构成中风发病不同阶段的基础病机。

3　肝失疏泄为发病基础

3.1　肝气郁结为初始病机

肝失疏泄，气机郁结是诸变之发端。肝气失和，易致肝气、肝火、肝阳、肝风内生。《类证治裁》曰：“凡上升之气，自肝而出。肝木性升散，不受遏郁，郁则经气逆。”

3.1.1　肝郁邪结，气逆化风　气失其常，变化为风。肝失疏泄，气机不和，或郁滞不畅，或亢逆动越，皆易化风。《吴中珍本医籍四种》曰：“肝气郁勃化风。”又曰：“木性化风，风木不和，则上越而为肝风之病。”

3.1.2　气郁结滞，六郁遂生　肝郁不疏引发诸多病机变化，如气滞血瘀、气滞湿阻、痰浊内蕴，诸郁内结，由此导致六郁等病理产物，成为中风邪实的主要方面[7]。

3.2　肝郁化火，气逆火扰

肝郁气逆，化火生风。肝气失和，气机逆乱，郁则化火，逆则生风；肝气内盛，最易化火。《读医随笔》曰：“所谓肝盛者，风火自盛，升散之力太过也。”

肝火是肝阳化风的中间病机环节。风由气病，气动生风[6]。中风之肝风内动，以气病为本。肝郁火盛，阳旺化风，风阳上僭，其中肝郁、肝火、肝阳互为关联，气郁化火为肝阳化风之基础。肝郁化火，能助邪、伤正、扰神，进而导致肝风动越，引发眩晕、中风、头痛、颤证等。

4　肝火内盛，扰乱妄动

肝郁化火，火旺生风。风性善动，病本在肝。张锡纯《医学衷中参西录》曰：“盖肝属木，中藏相火，木盛火炽，即能生风也。”肝风内动，气病在先，气逆火动则化而为风。《金匮翼》曰：“有内风者，风从火化，其病在肝。”

4.1　火盛气逆

火旺易于化风。气机郁逆，化火生风。火由气病，火性炎上，便属气逆。火热内蕴，气机逆乱，风阳上僭。张山雷《中风斠诠》曰：“木火既旺，即自生风。”肝火冲逆上扰，其势难挡，气逆火冲，上扰清窍，横逆则干犯中焦。

4.2　火灼阴血

火热内盛，消灼阴血津液。津液枯涸，阴虚血燥，阴不制阳，阳气亢奋，气逆化风。火灼阴津。津液能制约火热，柔润肝体，养心安神，阴平则阳秘。肝火内盛，先灼津液，继而伤阴。阴津耗伤，其火益炽，化燥生风。

火盛灼血。火热旺盛，必损肝血。血液被耗，渐致血少液涸，致成血虚肝旺，阳化风动。

火灼营阴，变端不一。肝经火热内蕴，最易灼伤营阴。营阴受损，不能制约肝气肝阳，肝气上逆，肝阳偏亢，动越为风。火盛与阴伤互为其害，火扰则风动，阴损则阳亢无制势必化风。《柳选四家医案》曰：“夫肝风之动，由于阴血亏虚。”

4.3　水亏木旺

年老体衰，肝肾精血不足；或劳欲过度，耗竭肾精；或久病损伤肝肾；或素体阴虚，皆可致阴液不足，水不涵木，木旺生风。《张氏医通》曰：“肾水不足，不能涵养肝木，肝经之气，横扰不平。”

4.4　火盛灼脉

火热炙灼，痰瘀内生。“火热是中风发生、发展过程中的重要致病因素和病理产物。”[9]肝经火热循脉而周流一身，最易损伤血脉。《伤寒论》中厥阴病篇

记载吐血、衄血、便血之病机皆责肝经火热妄行，遍灼血脉。肝火灼津灼血伤阴，津枯血燥阴虚，或凝痰成瘀，郁结体内；若肝火上逆，燔灼脑脉，痰瘀遁脉，致成中风发病基础。

肝气郁结是形成肝阳化风的初始病机。肝郁不舒常反复发生，故能持续致病，日积月累，不断演变，由肝气而渐次产生肝火、肝阳、肝风、瘀血、痰热等致病因素，终致肝火上扰、风阳上僭、阳亢化风、阴虚风动、痰瘀损脉，引发中风。肝气郁结、郁逆化火、肝阳亢盛、阴虚阳亢为内风动越之肇始。

5　肝阳化风发生机制

肝阳化风，亦名阳亢化风、阳化风动，属内风。《吴中珍本医籍四种》曰："肝阳亢逆，化风内动。"肝阳化风病机通常经历多个阶段，在其发生发展过程中，可见气机郁逆、气逆火扰、火旺阳亢、火盛伤阴、阴虚阳亢等不同环节与层次，其中气逆、火旺、阳亢、阴虚构成化风的核心病机。

5.1　阳亢则肝风内动

肝风是体内阳气亢逆变动而形成的病机变化。由肝阳亢逆，或肝肾阴液不足，水不涵木，肝阳无制，亢逆浮越所致。动越是风病之特征，责在阳气失常。《柳选四家医案》曰："内风本皆阳气之化。"

5.2　肝阳化风常见病机

5.2.1　肝火旺盛，阳亢化风　气郁化火，火旺生风，肝气逆乱，可挟痰、挟火、挟瘀、挟浊、挟毒，上犯清窍，阻滞血脉；或肝火灼伤脑脉，络破血溢，损及脑髓，扰乱元神。素体气盛阳旺，每因郁怒烦劳，以致肝气暴逆，肝火迅即亢盛内炽，冲逆而上，或肝阳暴张，风火上扰。《素问·调经论》曰："血之与气，并走于上，则为大厥。"

5.2.2　阴虚阳亢，肝阳化风　阴血亏虚，肝阳失制，阳旺化风。《类证治裁》曰："此症乃风自火出，火自阴亏，水不涵木，肝风内煽，痰火上乘，堵塞清窍。"①阴血亏虚，水不涵木，风阳内动。营血不足，则肝木失于滋荣，水亏木旺，阳亢无制。热病或久病，耗损阴血，肝失所养，筋脉失荣，筋急生风。《西溪书屋夜话录》曰："营血内亏，不能涵木，加以恼怒，肝风内动。"②肝阴亏虚，筋脉失养，风阳内动。症见神倦瘛疭，脉气虚弱，舌绛苔少，脉细弦数。《临证指南医案》曰："肝血肾液内枯，阳扰风旋乘窍。"③肝血亏虚，肝失所养，风木动越。肝血不足，筋失其养而不柔。症见头晕目花，耳鸣，肢体麻木，手足拘挛，震颤，肌肉瞤动，目涩。《临证指南医案》曰："偏枯在左，血虚不荣筋骨，内风袭络，脉左缓大。"

由上可知，肝阳化风病机属于本虚标实，阳亢风动属实，阴血不足属虚。

6　风阳扰络、损络、入络病机辨析

肝阳化风是中风发病的重要病机，而风阳损脉扰络、噬脑伤神则是决定中风预后的根本病机。肝阳化风扰络损脑是肝风发病之肇端。肝脉行于面与督脉会于巅，内络于脑。阴阳失调，阳亢火旺，肝气不平，动摇化风，风阳上扰。风阳上僭，损伤脑脉引发中风。此时，动风是现象，血脉病变损及脑髓，伤害元神是病本所在。肝风动越，变化迅疾，病损多端。肝阳化风每致痹阻脑脉，或络破血溢，病机包括扰络、损络、入络以及阻络闭窍、扰乱脏腑。

6.1　风阳扰络

风阳扰络为中风初始病机。肝阳化风上犯，扰动血脉。肝郁气逆，风阳上僭，挟痰挟火上扰脑脉。肝风扰络属可逆性病损，血脉损伤可随气机逆乱平息而趋缓解或恢复，故肝风扰络其病多浅，反之则病深。

6.2　风阳损络

风阳升动，气逆火扰，挟痰挟瘀损伤血脉。风阳损络较之风阳扰络病损加重，若仅损及细小、浅表血脉，或可修复；若损伤粗大、重要之血脉，其病位深、病损广泛，脑髓损伤重，多难复原，乃至殒命。《金匮要略》论及中风有中络、中经、中腑、中脏之分，本质就是风阳损伤血脉部位与大小各有不同，因而脑髓受害各异，神机失常有别[6]。

6.2.1　风火上扰，灼损脑脉，络破血溢　肝经风火，或肝阳亢逆，循经上扰，损伤脑髓血脉，以致络破血溢，发为出血性中风。

6.2.2　风挟痰瘀，痹阻脑脉　风阳挟痰挟瘀循脉上犯，进而痹阻脑脉，脉络损伤，发生中风、厥证等。痰瘀痹阻脑脉，发为缺血性中风。

6.3　风阳入络

肝风为病，极易入络。风性善动不居，气病化风，风阳窜扰，无所不至。肝风每能挟痰挟火或挟瘀挟浊，内犯脏腑，横窜经隧，留滞不去，是为入络。肝风挟痰浊瘀血入络，引发瘫痪、麻木、言謇、抽搐、吐血、便黑等。

6.4 肝风挟痰,窜扰经脉,蒙覆清窍

肝风上扰,痰瘀入络是肝风内动致中的发病机制[10]。《临证指南医案》曰:“风阳上僭,痰火阻窍,神识不清。”木能生火,心肝火热最易闭窍扰神。

肝风损络,易损难复。肝风每挟痰挟火、挟瘀、挟湿、挟浊、挟毒窜于经隧,阻滞脏腑官窍,蒙塞清窍,扰乱神机,导致偏瘫、麻木、抽搐、眩晕、言謇、迷蒙乃至昏迷。其病情轻重、浅深、预后有别。《临证指南医案》说:“夫痰壅无形之火,火灼有形之痰,甘寒生津痰火风兼治矣。”

6.5 肝阳风火,扰乱脏腑

肝风内窜,损伤脏腑,扰乱气机,危害多端。肝为五脏之贼。肝气、肝风、肝火上扰损络则发生中风、眩晕;肝风诸邪每易侵犯脏腑,最易干犯中焦,扰乱气机,损伤血脉。临证常见中风患者发生呕逆、泛酸、吐血、黑便、躁扰、难寐、腹胀、便结等。《中风斠诠》曰:“惟是火之升、气之逆、痰之壅,皆其肝风煽动,有以载之上浮。”凸显风为“百病之长”的致病特征。

7 肝阳化风病机特征

7.1 肝气不舒持续存在

由肝郁导致肝火、肝风、肝阳或致肝阴肝血亏虚是肝阳化风不同阶段之病理基础。肝气不舒是肝风内动之初始病机,可以长期存在,或间断发生。

7.2 其成虽缓,发病迅疾

肝阳化风致中多瞬间爆发,而形成肝风病机的过程多较漫长,常经历青年到中年,甚至老年阶段,逐步形成肝气、肝火、肝风,其发病常起于顷刻。故有“肝阳暴张”之说。

7.3 肝阳化风,损害广泛

肝风内动多伴肝气、肝火致病。病程中每每损害脏腑气机,上犯清窍,毁损脑髓神机,累及四肢百骸,乃至形神俱废。

7.4 风阳僭越,虚实有别

阳亢化风依据其病机特点可分为虚实两类,一是阳亢无制为主的风阳上僭证;二是阴液大亏,阳失潜纳,下虚上盛之水不涵木、阴虚阳亢证。

7.5 病机复杂,易损难复

导致肝风的病因叠加为害,病机变化日积月累。日久则正气渐损,邪气弥增,由气分及于血分,由脏腑损及经络,由经脉渐伤络脉,邪实渐致正虚。肝阳化风起病于瞬间,其病机变化多历久乃成。所有关乎肝阳化风形成的病理机制,共同构成肝阳化风致中的病机链。肝阳化风致中涉及肝郁、肝逆、肝火、肝风、阴虚、损络噬脑及扰动脏腑气机等病机变化,病机环节多,为害广泛,易损难复。

7.6 肝郁不舒,风阳复起

阳化风动引发中风。风阳可以平息,但其基础仍然存在,并持续致病。故肝阳化风证治,一要平肝息风;二要滋阴潜阳或清肝降火;三要化痰通络,降气通腑;四要舒肝达郁。

8 结语

肝阳化风致中存在相互关联的多种病理损害,主要涉及气郁、火盛、邪结、阴虚、气逆、阳亢、损络、噬脑等不同病机环节。损害脉络是肝阳化风致中的关键病机,包括扰络、损络、入络。风阳扰络,常随肝气疏达则气和络通;风阳损络,可致络破血溢,或络痹血瘀,导致中风昏仆、喝僻不遂等;风阳挟痰挟瘀入络,则络痹不通,脑髓不复,以致死亡或严重后遗症。肝气调达,风阳乃平,若肝风挟痰挟瘀挟火损络、入络,则易损而难复。肝风生于肝气失常,肝失疏泄存在于肝阳化风的全过程。故舒调肝气、体用兼顾、滋阴和阳、平肝通络是防治肝阳化风的基本措施。

[参考文献]

[1] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:210.

[2] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1997:125-126.

[3] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2003:324.

[4] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:127-134.

[5] 丁元庆,陈哲,唐赛雪.《内经》对构建中风病机理论的作用与影响[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(4):344-349.

[6] 丁元庆,陈哲,唐赛雪.《金匮要略》对中风研究的贡献与影响[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(5):468-472.

[7] 丁元庆,张安玲.“郁损六经血脉”的中风病机探讨[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(2):149-153.

[8] 胡光慈. 中医内科杂病证治新义[M]. 成都:四川人民出版社,1958:8-9.

[9] 丁元庆. 对火热致中学说源流与现状的考察及认识[J]. 中国中医急症,2001,10(3):93-94.

[10] 秦子茹. 中风病(急性期)肝风内动证病因病机研究与临床调研[D]. 济南:山东中医药大学,2016:34.

◆论著◆理论与方法研究

基于黄芪体质探讨糖尿病的防治

阴永辉[1],周　吉[2],时吉来[1],钱秋海[1],宋振华[2]

(1.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011; 2.山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 气虚为糖尿病的重要病机,体质因素与糖尿病发生密切相关。黄芪体质是指适合长期服用黄芪及黄芪类方的体质类型。黄芪及黄芪类方广泛应用于糖尿病及其并发症的治疗,疗效显著。黄芪体质中的“药人”“方人”与糖尿病发生发展有着重要的内在联系,正确认识其相关性对临床防治糖尿病及其并发症有重要的参考价值与指导意义。

[关键词] 黄芪体质;糖尿病;黄芪;气虚;体质因素;药人;方人
[中图分类号] R255.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0296-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.002

Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus Based on Huangqi Constitution

YIN Yonghui[1],ZHOU Ji[2],SHI Jilai[1],QIAN Qiuhai[1],SONG Zhenhua[2]

(1.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250011,China;2.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract Qi deficiency is an important pathogenesis of diabetes mellitus,constitution factors are closely related to the occurrence of diabetes mellitus. Huangqi constitution refers to the constitution type suitable for long-term use of Huangqi(Astragali Radix) and formula containing Huangqi. Huangqi and formula containing Huangqi are widely used in the treatment of diabetes mellitus and its complications,and have signifcant effects. The “medicine person” and “formula person” in Huangqi constitution have an important internal relationship with the occurrence and development of diabetes mellitus. Correct understanding of its correlation has great reference value and guiding significance for the clinical prevention and treatment of diabetes mellitus and its complications.

Keywords Huangqi constitution;diabetes mellitus;Huangqi(Astragali Radix);qi deficiency;constitution factors;medicine person;formula person

糖尿病是一种与遗传因素、环境因素及生活习惯密切相关的,以高血糖为特征的慢性、代谢性疾病,主要发病原因为遗传、饮食、肥胖等因素导致胰岛素抵抗与β细胞功能障碍[1]。机体长期处于高血糖状态,可引起血管内皮功能障碍,导致多器官病变,诱发诸多高致残高致死率的并发症。现基于黄芪体质论述糖尿病及其并发症的防治。

1　气虚为糖尿病的重要病机

糖尿病属中医消渴、脾瘅等范畴,常常累及多个脏腑,但主要责之于肺、脾、肾三脏,消渴的关键是气

[收稿日期] 2020-11-09
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81503572);山东省自然科学基金项目(编号:ZR2015HL107);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2015-002);山东中医药大学科研创新团队项目(编号:2018-10)

[作者简介] 阴永辉(1975-),女,山东肥城人,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事内分泌与代谢性疾病研究。电话:13066004500,邮箱:yyhszyy@163.com。
[通信作者] 宋振华(1962-),男,山东烟台人,教授,主要从事中医内科临床与基础研究。邮箱:Songzh123@126.com。

虚[2]。大多医家把阴虚燥热作为消渴的基本病机，《千金要方》云："内消之为病，当由热中所致，小便多于所饮，令人虚极短气"，可见消渴虽由阴虚燥热所致，但最终导致气虚出现。《金匮要略》曰："寸口脉浮而迟，浮即为虚，迟即为劳；虚则卫气不足，劳则营气竭，阳脉浮而数，浮即为气，数即消谷而大坚，气盛则溲数，溲数即坚，坚数相搏，即为消渴。"营卫之气虚弱导致消渴发病，这里明确指出气虚为消渴的重要病机。饮食失节、情志失调、禀赋不足、房劳过度等首先导致脾失健运，脾气虚弱，气血化生无源；脾气虚则土不生金，导致肺气虚；脾为后天之本，脾气虚，后天无以资先天，先天之肾失去濡养，则肾气虚，日久肺、脾、肾三脏均出现气虚，导致消渴的发生[3]。

2　体质因素与糖尿病的发生密切相关

《黄帝内经》中的"气质""质""素质"等概念的提出标志着体质学说开始萌芽，经过长时间的发展，体质学说慢慢兴盛起来，清代叶天士《临证指南医案》中出现了"阴虚体质""木火体质"，明确提出体质的概念。1978 年王琦等[4]编著了《中医体质学说》，将体质分为平和质、阳虚质、阴虚质、气虚质、气郁质、痰湿质、湿热质、血瘀质、特禀质等九大体质类型。《中医体质分类与判定》的发布标志着中医体质学说的确立[5]。饮食失节、情志失调、禀赋不足、房劳过度等因素会使人体形成不同的形态结构、生理功能以及心理状态等方面综合的、相对稳定的特质，这种反映了机体自身生理范围内阴阳寒热气血偏倾的特性就是体质。《素问·奇病论》中提到："此人必数食甘美而多肥也，肥者令人内热，甘者令人中满，故其气上溢，转为消渴"；《灵枢·五变》云："五脏皆柔弱者，善病消瘅""怒则气上逆，胸中蓄积……转而为热，热者消肌肤，故为消瘅。"可见体质因素与糖尿病的发生关系密切，是糖尿病发生的内在基础与重要条件。

2.1　气虚质者糖尿病发病率高

有学者通过文献计量学统计发现，气虚体质与消渴的发生密不可分[6]。徐进华等[7]对 112 例糖尿病前期患者进行问卷调查，发现这些患者主要体质类型为气虚质、痰湿质、湿热质等，其中气虚质占比最高（20.54%）；张荣东等[8]调查发现 236 例糖尿病肾脏病患者的中医体质类型分布中，从高到低依次为气虚质 81 例、瘀血质 62 例、阴虚质 35 例、阳虚质 26 例、湿热质 17 例、痰湿质 10 例、气郁质 5 例；罗辉等[9]统计并分析了 332 篇气虚质与疾病相关性临床研究文献，结果发现气虚质与糖尿病的相关研究占比最多，且气虚质者发生糖尿病风险较大；李军等[10]调查了 302 例昆明地区 2 型糖尿病患者发现，该地区 2 型糖尿病患者中气虚质占主要类型。由此可见气虚体质与糖尿病的发生存在密切关系，气虚质是指以疲乏、气短、自汗、语音低弱等气虚症状为主要表现的体质类型。生理条件下，潜在因素不会导致机体病变，而是仅使机体生理上具有某种偏性，但在某些因素影响下，气虚的潜在因素被诱发，导致气虚的发生[11]。

2.2　气虚体质与黄芪体质最为相似

临床研究发现，上述九大体质中的气虚质与黄芪体质最为相似、关系最为密切，两者都有面部缺乏光泽，目光少神，易出汗，易感冒，食欲不振，大便不成形等共同的气虚症状[12]。随着体质学说的不断创新，黄煌创造性地提出了"药人""方人"体质学说，"药人"是指适合长期服用某一种药物及其类方的体质类型[13]。黄煌在《中医十大类方》中提出的"黄芪体质"是指适合长期服用黄芪及黄芪类方的一种体质类型[14]。黄芪体质之人多有与常人不同的外貌特征，如体型多偏胖，精神疲惫，面色黄暗或暗红，缺乏光泽；肌肉松弛，腹壁按之柔软，无抵抗感及痛胀感（黄芪腹），舌质多淡红或淡胖或紫暗[15]。肌肉松软为黄芪体质者的主要特征[16]。其好发症状有易疲乏、汗出，易头晕、气短、胸闷（运动后加重），易饥饿、便溏、浮肿、畏风，易手足麻木、骨关节疼痛、溃疡难愈合等，此与气虚质者的气虚症状极为相似。

3　黄芪及黄芪类方治疗糖尿病疗效显著

3.1　黄芪是治疗糖尿病的常用药物

黄芪体质者，其体胖肉软、面黄无泽、疲劳气短多为气虚之态，故其平素宜多服黄芪。《神农本草经》指出了黄芪"补虚"的功效；《名医别录》提出"黄芪止渴，逐五藏间恶血"，为后世治疗消渴提供了理论依据；《日华子本草》述："黄芪助气壮筋骨，长肉补血，破症癖，治瘰疬，瘿赘、肠风、血崩，带下、赤白痢、产前后一切病，月候不匀，消渴，痰嗽；并治头风，热毒，赤目等。"明确了黄芪可用于治疗消渴。张锡纯《医学衷中参西录》曰："黄芪性温，味微甘，能补气，兼能升气，善治胸中大气。"可见黄芪为补药之长，善大补元气，是自古以来治疗消渴的常用药[17]。

孔畅[18]通过对处方进行用药频次、药物类别、性味归经、聚类分析和关联规则分析，挖掘导师治疗消渴的组方规律和遣方用药特点发现，黄芪在治疗糖尿病及其并发症的处方中出现频次居于首位。大量

药理研究证明，黄芪中含有多糖、黄酮、皂苷等多种有效成分，具有改善胰岛素抵抗、增加胰岛素敏感性、抑制 α- 淀粉酶活性、抗氧化应激、抗炎、增强免疫力等诸多作用[19-23]。用黄芪黄酮干预糖尿病脑缺血再灌注环境下引起的细胞损伤，发现细胞的生存能力提高、生长状态改善，说明黄芪能够保护损伤细胞[24]。给予糖尿病合并精神分裂症患者单味黄芪颗粒治疗，结果发现患者血糖水平降低、机体功能显著改善[25]。黄芪注射液对糖尿病肾病患者具有改善肾功能、降低血糖等作用，且不良反应少，安全性高[26]。由此可见，现代临床中黄芪治疗糖尿病仍应用广泛，且疗效显著。

3.2　黄芪类方广泛用于治疗糖尿病及其并发症

“方人”即是对某方有效且适合长期服用此方的体质类型。比起“药人”体质，“方人”体质更加具体、明确，更能突出“以人为本”的体质思想，例如适合长期服用当归补血汤的体质类型我们称之为当归补血汤体质，黄芪体质的代表方有黄芪桂枝五物汤、补阳还五汤、当归补血汤、防己黄芪汤、黄芪建中汤、玉屏风散等。临床上，黄芪类方亦广泛用于治疗糖尿病及其并发症，且有良好的疗效。

《金匮要略》云：“血痹阴阳俱微，寸口关上微，尺中小紧，外证身体不仁，如风痹状，黄芪桂枝五物汤主之。”[27]血痹是消渴气虚血瘀日久导致的重症，气血不足，经脉失养，痹阻不通，发为血痹。研究发现，黄芪桂枝五物汤能加速周围损伤神经修复、提高神经生长因子水平、促进微循环以及提高血液氧气和营养供应，缓解症状[28-29]；补阳还五汤出自清代王清任的《医林改错》，此方配伍精妙，可补气、通络、活血，方中黄芪用量极大，取其大补元气、升提中气之意。补阳还五汤在治疗糖尿病及其并发症中疗效显著[30-31]。现代研究发现补阳还五汤具有抗氧化、减轻自由基代谢紊乱等作用[32]；《金匮要略》中还提到：“虚劳里急，诸不足，黄芪建中汤主之”，此方在小建中汤底方基础上加黄芪，佐以黄芪益气、温中、补脾，加强其益气温中补虚之功，治疗脏腑阴阳诸脉证俱虚的证候。临床发现黄芪建中汤对改善糖尿病胃轻瘫及消化功能障碍有明显作用[33-34]；动物实验进一步证明此方能改善胃蠕动功能，增强胃动力[35]。当归补血汤具有补气养血之效，方中黄芪用量大，可迅补元气，与当归相配，益气活血。本团队前期研究发现，当归补血汤能激活气虚血瘀型糖尿病血管病变患者抗氧化通路，改善血清相关指标及临床症状，延缓并发症的发生及发展[36-38]。防己黄芪汤主治风湿在表、卫虚不固而见脉浮身重、汗出恶风之症，具有益气除湿固表的功效，临床也常用于糖尿病的治疗。有研究发现，加减防己黄芪汤能通过调节血清一氧化氮、内皮素水平，改善血管内皮功能，延缓糖尿病并发症的发生[39]。

临床上还有许多黄芪类方治疗糖尿病及其并发症效果显著，如黄芪葛根汤能稳定糖尿病患者的血糖、减轻患者的不适症状[40]；黄芪消渴方加减治疗后，气阴两虚型 2 型糖尿病患者实验室指标、不适症状均有所改善[41]；黄芪汤治疗后，气阴两虚型糖尿病肾脏病患者的尿蛋白、炎症因子等水平明显降低[42]。因此，糖尿病的发生与“方人”体质之间存在着千丝万缕的联系，黄芪体质与糖尿病之间亦必然存在密切联系。钱秋海教授根据多年临床经验并结合黄煌教授的体质学说，多次指导笔者通过体质因素探求辨证论治的新方法，而灵活掌握黄芪体质与糖尿病的联系，可以达到意想不到的治疗效果。

4　总结

综上所述，糖尿病以气虚为病机之本，气虚体质与其发生关系密切，黄芪体质之人气虚明显，与气虚质极为相似，易患消渴，而消渴日久，气阴益虚，使得黄芪体质之人气虚更为明显，临床上黄芪及黄芪类方应用广泛、效佳，可见糖尿病与黄芪体质有着密不可分的联系。黄芪及其类方对糖尿病具有积极作用，可见黄芪体质中的“药人”“方人”与糖尿病发生发展有着重要的内在联系，从体质论治疾病，具有个体化意义。调整体质的偏颇，对预防及治疗早期消渴具有重要意义。临床治疗黄芪体质的糖尿病患者时要突出黄芪的主导作用，灵活运用黄芪及黄芪类方辨证施治，才能直达病所，取得良好疗效。因此，基于黄芪体质探讨糖尿病及其并发症的防治有着重要的参考价值与指导意义。

[参考文献]

[1] 陈建峰，夏欣，黄文瑾，等. 2 型糖尿病中西医病因辨析[J]. 辽宁中医药大学学报，2014，16(7)：72-76.

[2] 张超. 喻嘉言证治消渴病学术思想浅析[J]. 世界中西医结合杂志，2012，7(9)：747-748.

[3] 罗云波，衡先培. 论血瘀证与 2 型糖尿病胰岛功能的关系[J]. 福建中医药，2005，36(4)：49-50.

[4] 王琦，盛增秀. 中医体质学说[M]. 南京：江苏科学技术出版社，1982：2.

[5] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京：中国中医药出版社，2009.

[6] 吴昊，王响，倪磊，等. 气虚体质与相关疾病研究[J]. 吉林中医药，2020，40(5)：625-627.
[7] 徐进华，吴小秋，丁萍，等. 糖尿病前期患者中医体质分布及其与相关指标关系的研究[J]. 新中医，2015，47(3)：92-94.
[8] 张荣东，赖子建，林莺，等. 236 例糖尿病肾病患者中医体质分布特点及其与证候的相关性分析[J]. 中国当代医药，2019，26(21)：129-131.
[9] 罗辉，李玲孺，王琦. 气虚质与疾病的相关性：基于 332 篇临床研究的文献计量分析[J]. 天津中医药，2019，36(7)：625-630.
[10] 李军，朱燕，陈云山，等. 302 例昆明地区 2 型糖尿病患者的中医体质分布规律研究[J]. 中医研究，2016，29(1)：11-13.
[11] 吴梦园，章莹，王飞，等. 中医气虚体质研究进展[J]. 中医临床研究，2018，10(17)：140-142.
[12] 姚洁琼，李宜放. 9 种基本中医体质类型与方证体质的联系[J]. 国医论坛，2015，30(5)：58-60.
[13] 黄煌. 经方的魅力[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2007：77-79.
[14] 黄煌. 中医十大类方[M]. 3 版. 南京：江苏科学技术出版社，2012：140.
[15] 李淑萍. 论黄煌的“人本”体质学说[J]. 中国中医基础医学杂志，2014，20(8)：1044-1072.
[16] 魏玉凤，林煜，连新福. 黄煌体质学说之“药人”646 例临床资料相关性分析[J]. 中医杂志，2012，53(13)：1112-1115.
[17] 杜晓琳，郑曙琴. 黄芪在古代消渴病治疗中应用规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2015，17(6)：159-161.
[18] 孔畅. 黄芪 - 当归药对调控 Nrf2 通路改善糖尿病小鼠肾脏氧化损伤的机制研究[D]. 济南：山东中医药大学，2018.
[19] 阴永辉，滕佳林. 黄芪活性成分干预糖尿病血管内皮损伤的研究进展[J]. 山东中医杂志，2013，32(8)：599-601.
[20] 段炼，李会军，闻晓东，等. 黄芪治疗糖尿病研究进展[J]. 中国新药杂志，2013，22(7)：776-781，792.
[21] 刘德丽，包华音，刘杨. 近 5 年黄芪化学成分及药理作用研究进展[J]. 食品与药品，2014，16(1)：68-70.
[22] 陈思羽，唐思梦，王颖，等. 黄芪多糖对 2 型糖尿病模型大鼠餐后 1 h 血糖的影响[J]. 中药新药与临床药理，2020，31(4)：396-401.
[23] 付茜茹，范颖，李新，等. 基于胰腺炎症因子探讨黄芪黄酮与皂苷组分调节糖尿病大鼠胰岛素分泌的作用机制[J]. 中华中医药杂志，2019，34(9)：4345-4349.
[24] 靳晓飞，张彐宁，周晓红，等. 黄芪黄酮对氧糖剥夺/复氧复糖 PC12 细胞的保护作用[J]. 河北中医药学报，2019，34(3)：45-48.
[25] 陈孔树，吴祖美. 黄芪辅助治疗伴糖尿病的精神分裂症患者对血糖水平影响[J]. 中外医疗，2019，38(35)：184-186.
[26] 徐爱华. 黄芪注射液在糖尿病肾病治疗中的应用效果及价值研究[J]. 实用中西医结合临床，2019，19(3)：73-75.
[27] 张家礼. 金匮要略[M]. 北京：中国中医药出版社，2004：119.
[28] 曹元琪，景策，牛喜信. 黄芪桂枝五物汤治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 光明中医，2019，34(19)：2963-2965.
[29] 李静，朱海慧，庞雅玲，等. 黄芪桂枝五物汤加减治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 山东中医药大学学报，2019，43(5)：470-475.
[30] 金珂. 补阳还五汤治疗气虚血瘀证 2 型糖尿病肾病的临床疗效[J]. 中国民康医学，2019，31(14)：114-115.
[31] 高新明. 分析补阳还五汤联合甲钴胺针剂治疗糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(72)：210-211.
[32] 牟健，庄贵华，尚红利. 加味补阳还五汤对糖尿病大鼠血糖的影响及其抗氧化活性[J]. 中成药，2017，39(8)：1561-1566.
[33] 刘益国. 黄芪建中汤联合莫沙比利片治疗糖尿病胃轻瘫[J]. 河南中医，2015，35(6)：1219-1221.
[34] 王辉. 黄芪建中汤对糖尿病患者消化功能障碍治疗的临床分析[J]. 糖尿病新世界，2019，22(9)：71-72.
[35] 孔梦梦，黄平，贾彩华. 黄芪建中汤加味对糖尿病胃轻瘫大鼠的疗效及其对胃窦 SCF-Kit 信号途径的影响研究[J]. 世界华人消化杂志，2019，27(2)：87-93.
[36] 王勇，王浩，阴永辉. 芪归药对通过激活 Nrf2 通路干预气虚血瘀型 T2DM 大血管病变的临床研究[J]. 中华中医药学刊，2019，37(7)：1694-1697.
[37] 阴永辉，李晓丽，宋振华，等. 芪归药对对气虚血瘀型早期糖尿病肾病患者血清 NO 和 NOS 的影响[J]. 山东中医杂志，2019，38(11)：1027-1030.
[38] 张效丽，周吉，阴永辉. 芪归药对治疗糖尿病肾病疗效及对 Nrf2 通路的影响[J]. 山东中医杂志，2020，39(9)：944-949.
[39] 黄在委，柴可夫，宋光明，等. 加减防己黄芪汤对糖尿病皮肤溃疡大鼠血清 NO、ET-1 水平的影响[J]. 浙江中医药大学学报，2010，34(2)：151-152.
[40] 韩圆圆. 黄芪葛根汤辅助治疗 2 型糖尿病的作用研究[J]. 中国医药指南，2019，17(35)：184-185.
[41] 刘尚华. 黄芪消渴方对气阴两虚型 2 型糖尿病患者的治疗效果[J]. 名医，2019，68(1)：237.
[42] 池杨峰，刘爽，王浩，等. 黄芪汤对糖尿病肾病Ⅲ期患者蛋白尿及相关炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2020，21(4)：305-308.

从“肾为胃之关”探讨少阴病三急下证

禚昌红[1],张道伟[2],司国民[3]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.寿光市中医医院,山东 寿光 262700;
3.山东省立医院,山东 济南 250021)

[摘要] 基于《黄帝内经》原文和历代医家的注解,进一步论述“肾为胃之关”的理论内涵,胃为水谷津液代谢之“上源”,肾为之“下源”,即肾为水谷精微代谢之门户。结合历代医家对少阴病三急下证的认识,以津液代谢失调和气机升降失常为出发点,从“下源”不足导致“上源”亦不足、“下源”关门不利影响“上源”胃失通降两方面阐述少阴病三急下证病机;并探讨了少阴病三急下证“从胃治肾”的治疗学思想,以期对少阴病三急下证的理论认识和临床运用提供借鉴。

[关键词] 肾为胃之关;少阴病三急下证;《黄帝内经》;《伤寒论》;《类经》;从胃治肾
[中图分类号] R222.2;R221.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0300-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.003

Discussion on Three Urgently Purgative Syndrome of Lesser Yin Disease from “Kidney Being the Pass of Stomach”

ZHUO Changhong[1],ZHANG Daowei[2],SI Guomin[3]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shouguang Hospital of Traditional Chinese Medicine,Shouguang 262700,China;3.Shandong Provincial Hospital,Jinan 250021,China)

Abstract Based on the original text of *Huangdi's Internal Classic* and the annotations of doctors in past dynasties,this paper further discusses the theoretical connotation of “kidney being the pass of stomach”. Stomach is the “upper source” of water,grain and body fluid metabolism,and kidney is the “lower source”, that is,kidney is the pass of essence of water and grain metabolism. Combined with the understanding of three urgently purgative syndrome of lesser yin disease by the doctors of the past dynasties,taking body fluid metabolism imbalance and ascending and descending disorder of qi movement as the starting point,this paper expounds the pathogenesis mechanism of three urgently purgative syndrome of lesser yin disease from two aspects:the deficiency of “lower source” leads to the deficiency of “upper source” and the disturbance of closing in the “lower source” causing failure of the stomach in descending in the “upper source” and discusses the

[收稿日期] 2020-11-02
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81273627);国家中医药管理局齐鲁伤寒流派传承工作室建设项目(编号:LPGZS2012-34);中医经方准确化及产业化关键技术示范研究项目(编号:2016CYJS08A013)

[作者简介] 禚昌红(1989-),女,山东临沂人,2018 年级博士研究生,研究方向:中西医结合治疗肾病、脑病研究及经方研究。电话:17862980964,邮箱:785239923@qq.com。
[通信作者] 司国民(1964-),男,山东济南人,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事经方及中西医结合治疗肾病、脑病的临床研究。电话:13808929737,邮箱:sgm977@126.com。

therapeutic thought of “treating kidney from stomach” of three urgently purgative syndrome of lesser yin disease，in order to provide reference for theoretical understanding and clinical application of three urgently purgative syndrome of lesser yin disease.

Keywords kidney being the pass of stomach；three urgently purgative syndrome of lesser yin disease；*Huangdi's Internal Classic*；*Treatise on Cold Damage*；*The Classified Classic*；treating kidney from stomach

《伤寒论》被后世称为中医学的经典著作，其精华在于创立了丰富且灵活的六经辨证论治体系，历代医家对该书的注释和学术探讨可谓是斗量车载，蔚为壮观。张仲景遣方用药相当严谨，对于少阴病的虚寒证当用温阳救逆的四逆汤、通脉四逆汤等治疗，但在少阴病三急下证中却用了大苦大寒、峻下热结的大承气汤，甚为费解，这也是众多医家对于少阴病三急下证争论的焦点所在。现基于《黄帝内经》原文，结合少阴病三急下证的各家之言，试从“肾为胃之关”的理论角度对少阴病三急下证进行分析。

1　“肾为胃之关”理论探源

1.1　“关”字释义

“关”字在古代，有关口、隘门之意，如《过秦论》曰：“尝以十倍之地，百万之师，叩关而攻秦。”此指古代在险要地方或国界上设立的守卫处所。也有门闩之意，《说文解字》中释义为：“关，以木横持门户也”，后引申为“把守门户”。《类经》曰：“关者，门户要会之处，所以司启闭出入也。”[1]331 认为“关”是门户开合出入之关键，所以“肾为胃之关”应该是“肾为胃之门户”之意，胃主受纳腐熟水谷，主通降，肾者水脏，主津液，司二阴开合，为水谷精微输布排泄之门户[2]。如张介宾《类经》中云：“肾者，胃之关也，位居亥子，开窍二阴而司约束”[1]16。

1.2　“肾为胃之关”原义

“肾为胃之关”源自《素问·水热穴论》，“肾何以能聚水而生病？岐伯曰：肾者，胃之关也，关门不利，故聚水而从其类也，上下溢于皮肤，故为胕肿。”此段主要论述了水肿的发病机制，原因是水液代谢功能紊乱，关键因素是肾的“关门不利”。人体水液代谢是一个复杂过程，由多个脏腑共同配合完成，《素问·经脉别论》给予了高度总结：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾。脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱。水精四布，五经并行。”全程虽未言及肾，但《素问·逆调论》曰：“肾者水脏，主津液”，并司二便，如出入之要道，主气化。水入于胃，由脾上输肺，肺气宣降，水液下流而归于肾，经膀胱排出体外，此皆依赖肾气化功能的正常，故肾控制着水液代谢、输布和排泄的全过程。由此可见，水液代谢起于胃，终于肾，胃为水液代谢之“上源”，肾则为之“下源”[3]。肾气足，气化有权，则蒸化津液，清者运行全身，浊者下入膀胱；肾气不足，气化失司，则关门启闭不利，若当开不开，以致水液壅聚泛溢而为水肿、癃闭、胀满等症；当闭不闭，以致水液清者无法上行，而直入膀胱排出体外，形成多尿、消渴等症。

胃为“水谷之海”“太仓”“仓廪之关”。饮食物经过胃的摄纳，并腐熟成食糜，通过胃气推动和胃的通降作用，将其传入小肠，经脾的运化，将产生的水谷精微物质进一步转化为精气血津液，以营养全身。食物残渣经大肠的传导，燥化形成粪便，并有节制地排出体外。而饮食物的消化吸收、精微物质的输布运转及气血津液的生成与营养全身等一系列的生命活动过程，无不依靠肾气蒸化及肾阴濡养和肾阳的推动作用。如《医学入门·脏腑条分》曰：“肾有两枚……纳气收血，化精，为封藏之本。”[4]59 并且肾有固摄下元、主二阴、司二便的作用，所以魄门的启闭依赖肾气的蒸化和固摄。肾功能正常，后阴开闭有度，则排便正常。若肾阴虚，失于滋润，则肠燥便秘；肾阳虚损，失于温化，则泄泻；若肾气不固，封藏不及，则久泄，甚则大便失禁。《类经》云：“肾主下焦，开窍于二阴，水谷入胃，清者由前阴而出，浊者由后阴而出，肾气化则二阴通，肾气不化则二阴闭，肾气壮则二阴调，肾气虚则二阴不禁，故曰肾者胃之关也。”[1]331

综上所述，胃不仅为津液之上源，亦为水谷之上源；肾司二便，主持前阴的水液排泄，管控后阴的大便排出，所以肾为水谷津液之下源，为胃之门户。如《内经素问吴注》曰：“胃纳水谷，肾主二阴，前阴利水，后阴利谷，是肾乃胃之关也。”[5]由此可知，“肾为胃之关”原旨是肾为胃的水谷津液代谢之门户。

2　少阴病三急下证的成因

关于少阴病三急下证的成因，历代注家见仁见

智，以下分述之。

2.1 真实假虚之象，即阳明腑实为真，少阴病阴虚为假

清代医家沈尧封认为："此非真少阴也，以其见证但欲寐，故不得不称少阴。"更多医家将少阴病三急下证直接归为阳明腑实证。如陆渊雷[6]在《伤寒论今释》中提到："少阴篇用大承气急下者三条，其病皆是阳明，盖亦热论家之旧文，故称少阴耳。"这种认为冠以少阴病名只是为了与阳明腑实证做鉴别诊断，提示读者不要误诊的观点，实属牵强。既然都是阳明腑实急下证，为何不将此三条一起写入阳明病篇，统称为阳明病六急下证呢[7]。

2.2 少阴复传阳明，脏邪传腑

钱天来认为："此少阴之邪复还阳明也。所谓阳明中土，万物所归，无所复传之地，故当急下。"柯琴[8]在《伤寒来苏集·伤寒论注》中曰："热淫于内，肾水枯涸，因转属阳明……急下之，火归于坎，津液自升矣。"少阴三急下证是邪入少阴，而少阴不受邪转入阳明胃腑，那也就成为阳明病而不是少阴病了。此种观点实际在为少阴无可下之理开脱。

2.3 伏气发于少阴

清代医家张璐[9]在《伤寒缵论》中曰："伏气之发于少阴，其势最急，与伤寒之传经热邪不同……必枯槁难为矣，故宜急下以救少阴之燔灼也。"此观点认为温热邪气自发于少阴，是从体质角度分析少阴病三急下证，《医门棒喝》曰："治疗之要，首当察人体质之阴阳强弱，而后方能调之使安。"[10]素体阴虚之质，多有虚火，故易感温热邪气，证候多为阳热之证。

2.4 皆属于温病

现代医家梁华龙[11]认为少阴病三急下证是少阴热化的实热证，是不同于伤寒、中风的温病。因其病机重在热，是热极而津伤，用大承气汤急下，旨在釜底抽薪泄热，称之为"下不厌早"，此也是后世温病学家"温病下不厌早"的理论渊源。伤寒有狭义和广义之分，从广义角度来讲，此少阴病三急下证，应属温病[12]。柯韵伯曾说："六经具有温病，非独太阳一经。"当然少阴病可以寒化也可以热化，少阴三急下证亦确实是少阴热化证，其病机非重在热，而是少阴阴虚，肾阴无法上济于胃，导致胃燥津亏。

综上所述，各家众说不一，分别从不同角度拓展了对少阴病三急下证的理解和运用。笔者通过对"肾为胃之关"和少阴病三急下证理论的认真研读，发现从"肾为胃之关"的水液代谢及饮食物的气机升降方面分析，可以帮助全面理解少阴病三急下证。

3 从"肾为胃之关"解析少阴病三急下证

"肾为胃之关"，是指胃为水谷津液受纳之"上源"，肾为水谷津液输布排泄之"下源"，二者相互协作配合其他脏腑共同完成人体水谷津液代谢之生成、输布和排泄。而纵观少阴病三急下证，无论是土燥引起水竭，还是水竭引起土燥，归根结底都是水谷津液代谢过程中胃肾关系失常导致的，所以试从"肾为胃之关"的视角分析少阴病三急下证。

3.1 "下源"不足导致"上源"亦不足——水液代谢失调

张仲景对于少阴病三急下证的论述，言简意赅，叙证简略，故当详辨。"口干燥"一症在《伤寒论》原文论述少阴病三急下证时被两次提到，此口渴程度比少阴病"自利而渴者"之口渴要重，所以称之为"燥"而不是"渴"，一是少阴下焦阳虚，不能蒸化津液上承于口，故而口渴；一是少阴阴虚热化，热盛伤津，故"口干燥"，又因咽部是少阴经脉循行之处，故"咽干"。

至于"自利清水，色纯青"，青，黑色，又称草色。《说文解字》中解释："青，东方色也。"色纯青，即大便呈黑色、绿色、黑绿色相杂。少阴病下利，多为虚寒证，大便应是清稀如溏，质地薄，气味腥臭，并且伴有肢冷脉微等阳虚阴盛之证。而本证自利清水并兼有色纯青、口干燥等症，可知此属热非属寒，乃是燥屎阻滞肠中，不能自下，迫液旁流，即热结旁流证。此乃少阴热邪炽盛，直逼胃中津液，以致内结燥屎，形成迫液旁流之证[13]。燥热加之迫液旁流，亡阴当即，必须急下，以求去燥屎止旁流存阴液。

津液代谢失调，是指津液的生成、输布、排泄过程障碍。津液不足及津液在体内滞留表现的病理变化都可称之为津液代谢失调。上述中，无论是少阴热化、津伤燥结，还是热结旁流，都用大承气汤，目的都是急下泻热以救肾阴。成无己说："少阴之藏本肾属水，胃府属土，泻土以救水也。"笔者认为此皆是人体津液不足所致，而少阴热化，邪热内生，正是导致津液不足的原因之一。肾阴，是人体阴液之本，对各脏腑组织器官具有滋养、濡润作用。若肾阴不足，则机体各脏腑失于滋润，可出现形体消瘦、咽干舌燥等症状；肾阳，是人体阳气之根本，具有温煦机体、促进气化的作用。肾阳不足，肾失气化，影响全身水液正常

代谢。肾阴和肾阳为五脏阴阳之本，两者相互制约、相互协调，能推动和调节各脏腑输布和排泄水液的功能，如《素问·上古天真论》曰：“肾者，主水”。所以少阴阴虚，“下源”津液不足，无力制约肾阳，肾的气化功能失常，影响人体全身水液代谢的正常输布，势必会累及水液“上源”的起点胃，胃津灼伤，导致“上源”也不足，形成热结旁流等阳明燥热之象。

3.2 “下源”关门不利影响“上源”胃失通降——气机升降失常

《伤寒论》中少阴病三急下证还有另外两个症状，“心下必痛”和“腹胀，不大便”。对于心下痛，《伤寒论注》云：“色纯青而无他色相间，又系木邪乘土可知，况痛在心下，口且干燥，其燥屎攻脾，而津液尽灼又可知矣，故当急下以救阴津，此少阴转入阳明腑证也。”成无己[14]认为：“青，肝色也。自利色青，为肝邪乘肾。”方有执[15]则认为：“水，肾邪；青，肝色也。肾邪传肝也，必心下痛者……注胸中也。”三家说法不一，笔者认为，既然张仲景用大承气汤，肯定旨在攻下热结，因为承气汤并非治肝肾之剂，目的在于攻其燥屎。所以心下痛，不是肝胆火炽上迫所致，而是燥屎宿食内结，闭阻腑气不通，故心下必痛。

“腹胀，不大便”，此处应为实证，特点是腹满不通，痛而拒按，表现出的是无水舟停的状态，非一般腹胀、不大便。此当是少阴阴虚阳盛、阳明腑实之证，水竭土燥又将水竭不复，势必用大承气汤泻下存阴。张仲景在少阴三急下证最后直接点明“腹胀，不大便”，说明燥屎内结、壅滞的程度较“口干燥”和“心下必痛”要严重。

气的升降出入运动，推动和调节各脏腑经络的功能活动以及精气血津液的贮藏、运行、输布和代谢，平衡协调机体的各种生理功能。若气机升降失常，则会影响脏腑经络和精气血津液等功能的正常运作。脾胃居中焦，脾气升胃气降，两者相辅相成，为脏腑气机上下升降之枢纽。胃主通降，胃在食物消化与吸收的过程中，必须保持通降顺畅，才能使饮食物运行通畅无阻，最后清者生成人体所需要的精气血津液；浊者转化成糟粕排出体外。如《医学入门》中曰：“胃中浊气下降而为溲便，清气上升而为荣卫……造化自然之妙，循环无穷。”[4]72 胃之通降，概括了胃气使饮食物产生的食糜及残渣向下输送至小肠、大肠和促使粪便排泄等的生理过程。而肾主纳气，胃气以通降为顺，胃气通降须赖肾气的摄纳、温煦作用才能使胃腐熟的水谷精微下达小肠，作进一步消化吸收[16]。又胃喜润恶燥，肾为水火之脏，主封藏，内寓真阴真阳，同样恶燥。肾水上济胃火，防胃火过亢，胃火下降于肾水，使肾水不寒。少阴热化为实，肾阴本不足，不能上济于胃，胃火太盛；胃火沸腾反之又消灼肾阴，水竭则肾失气化，关门不利，导致土燥加之胃气失降，两者又相互影响，燥上加燥，腑实内结，故形成“腹胀，不大便”的症状。如唐代王冰在《重广补注黄帝内经素问》中曰：“肾主下焦，膀胱为府，主其分注，关窍二阴，故肾气化则二阴通，二阴闭则胃填满，故云肾者胃之关也。”[17]此处的“胃”应为胃肠之意，描述的是肾气化不利，二阴闭合，胃失通降，食糜残渣及燥屎分别充斥在胃肠的状态。

另外，对于“急下”的理解，其不仅可以存阴，还具有宣化阳气、通顺气机的作用。大承气汤不仅有泻下作用，并且能顺承肠胃气机，故名“承气”[18]。通过泻下存阴，恢复肾之气化、胃之通降功能，使全身气机升降正常，则燥屎去，二阴通，心气舒。

上文基于“肾为胃之关”从两方面分别阐释少阴病三急下证，但两者是由轻到重、由浅入深的病理变化关系，前者只是水液代谢失调形成“口燥咽干”“自利清水，色纯青”等津液不足的表现；而后者是在其基础上气机升降失常，胃失通降，进一步导致“腹胀，不大便”的胃肠燥结症状。故两者应相互关联，不可孤立看待。

4　少阴病三急下证体现的治疗学思想

4.1 急下的意义

张仲景在少阴病篇列三急下证的真实意义有二：一是提示少阴之阴是人身阴气的根本，诊疗少阴病，在注重救阳的同时，还应当重视救少阴之阴，体现了“存阴液”的治疗学思想[19]；二是“急下”一词提示治病要遵从“急则治标，缓则治本”的治疗原则。因为标病不及时解决，将会危及人体生命或者影响本病的治疗，标病已经成为疾病过程中某一阶段的主要矛盾或矛盾的主要方面，是疾病的关键所在，所以急当治之。治标保存生命，同时也是治本的前提。如韦协梦[20]《医论三十篇·急则治其标》中说：“病有标有本，不可偏废，而危急之际，则必先治其标”。对于少阴病三急下证，少阴阴竭为本，即水竭为先，阳明腑实为标，土燥为实，明确急下之意，是泻土存水，急泻阳明之实证，以救少阴将竭之阴。正如程昭寰[21]在《伤寒心悟·辨少阴病脉证并治》中提到：“少阴阴

虚为病之本，阳明腑实乃病之标。”

4.2 “从胃治肾”的治疗思想

后世医家鉴于“肾为胃之关”的理论，认为肾气化功能的失常，不仅影响水谷津液代谢，而且通常还会波及于胃腑，如慢性肾功能不全患者不仅会出现尿少、浮肿等症状，还会出现纳呆、恶心、呕吐等临床现象。治疗上应重视从肾治胃的观点，强调肾在脾胃病预防及发病中的作用，补先天健后天，养其本充其源[22]。徐陆周[23]在治疗慢性胃病时，用温肾化气法助健胃之升运，滋肾润燥法助胃之和降，成为补肾治胃的重要治则，效果极佳。而少阴病三急下证的基本病机是少阴阴虚的同时，又有阳明腑实的症状，水竭为先，土燥为急，二者又相互影响耗竭阴液，此也是肾病及胃，但在治疗上不是从肾治胃，而是降土燥以救水的“从胃治肾”思想。此与前面论述的“存阴液”与“急则治标，缓则治本”的治则不谋而合。故可以认为少阴病三急下证正是“肾为胃之关”理论在临床上的发挥与运用。如《名医类案》中曰：“孙兆治东华门窦太郎患伤寒，经十余日，口燥舌干而渴，心中痛，自利清水，众医皆相守，但调理耳，汗下皆所不敢。窦氏亲故相谓曰，伤寒邪气，害人性命甚速，安可以不次之疾，投不明之医乎，召孙至，曰：明日即已不可下，今日正当下，遂投小承气汤，大便通，得睡，明日平复。”[24]此医案口燥舌干而渴，心中痛，自利清水，与少阴三急下证的症状基本一致，虽未言及阳明腑实的临床表现，但是服药后大便通，得睡，可以说明之前是有大便不通、眠差等胃热燥结的症状，用小承气汤之理同大承气汤，以求泻土全水，疗效显著。还有《景岳全书》中的玉女煎，主治少阴不足、阳明有余之证，用石膏清胃热，熟地黄、牛膝等滋肾水，以治实为主，使胃热得清，肾水得补。皆体现了“从胃治肾”的治疗思想。

5　结论

综上所述，笔者认为少阴病三急下证既非阳明腑实证，也非少阴复传阳明证，更非真实假虚证，而属真实真虚证，阳明腑实为真，少阴阴竭亦为真。本文从“肾为胃之关”的理论内涵出发，以人体水液代谢及气机升降为主线，探析了少阴病三急下证的病机；并在此基础上阐释了少阴病三急下证所体现的“存阴液”“急则治标”以及“从胃治肾”的治疗学思想。希望这一思路可以拓展对少阴病三急下证的全面认识和理解，使之更好地服务于临床。

[参考文献]

[1] 张介宾. 类经[M]. 北京：中国中医药出版社，1997.

[2] 梁媛，王小平. “肾为胃之关”探析[J]. 山东中医药大学学报，2019，43(4)：350-353.

[3] 周志军. “肾者胃之关”理解及应用[J]. 内蒙古中医药，2014，33(22)：58.

[4] 李梴. 医学入门[M]. 北京：中国中医药出版社，1995.

[5] 吴崐. 内经素问吴注[M]. 济南：山东科学技术出版社，1984：232.

[6] 陆渊雷. 陆渊雷伤寒论今释[M]. 福州：福建科学技术出版社，2014：314.

[7] 王昀，赵进喜. 对《伤寒论》少阴急下三证的体质学认识[J]. 环球中医药，2014，7(9)：734-736.

[8] 柯琴. 伤寒来苏集[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：125.

[9] 张璐. 伤寒缵论[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：89.

[10] 章楠. 医门棒喝[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：23.

[11] 梁华龙. 伤寒论评话 第42章 四逆散证因气郁，少阴急下属温病—少阴热化证的辨证论治[J]. 中医学报，2015，30(6)：813-816.

[12] 陈亮. 对“少阴病急下之”的另一看法[J]. 上海中医药杂志，1958，4(6)：11-12.

[13] 陈有明，王学军. 《伤寒论》少阴三急下证探要[J]. 中医文献杂志，2007，25(2)：35.

[14] 成无己. 注解伤寒论[M]. 北京：商务印书馆，1955：188.

[15] 方有执. 伤寒论条辨[M]. 太原：山西科学技术出版社，2009：120.

[16] 张培影. 论慢性萎缩性胃炎从肾论治[J]. 山东中医杂志，1996，15(6)：245-246.

[17] 王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京：学苑出版社，2004：377.

[18] 柯雪帆. 少阴三急下证发微[J]. 天津中医药，2007，24(5)：353-355.

[19] 姜建国. 伤寒论[M]. 北京：中国中医药出版社，2004：299.

[20] 韦协梦. 医论三十篇[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：10.

[21] 程昭寰. 伤寒心悟[M]. 北京：学苑出版社，1989：519.

[22] 周利，张唐法. 全国名老中医张唐法谈“肾为胃之关”[J]. 中华中医药杂志，2015，30(9)：3152-3154.

[23] 徐陆周. 从“肾者胃之关”谈胃病从肾论治的体会[J]. 黑龙江中医药，2006，38(1)：2-3.

[24] 江瓘，魏之琇. 名医类案[M]. 北京：中国中医药出版社，1996：18.

结合消渴理论现代发展探讨张景岳消渴诊疗特色

李怡梅[1],李世倩[1],黄延芹[2],崔云竹[2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 结合消渴理论现代发展与研究成果,总结梳理张景岳消渴诊疗特色,并将其概括为以下三点:首倡阴消理论,辨清阴阳虚实;其次是强调内在联系,注重整体辨治;第三是重视培护正气,长于补肾固本。张景岳论治消渴构架清晰,见解独到,对消渴理论现代发展产生了重要影响。具体来说,拓宽了消渴的辨证诊疗思路,使后人论治消渴有章可循;推动了“消渴、消中、消肾”(三消)理论的发展和进步;明确了肾气亏虚的消渴核心病机。

[关键词] 消渴理论;张景岳;《景岳全书》;消渴;整体辨治;培护正气;补肾固本;肾气亏虚
[中图分类号] R255.4 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0305-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.004

Discussion on Characteristics of ZHANG Jingyue's Diagnosis and Treatment of Consumptive Thirst Combining with Modern Development of Consumptive Thirst Theory

LI Yimei[1],LI Shiqian[1],HUANG Yanqin[2],CUI Yunzhu[2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China)

Abstract Combining with the modern development and research results of consumptive thirst theory,this paper summed up the characteristics of ZHANG Jingyue's diagnosis and treatment of consumptive thirst, summarized as the following three points:firstly,advocating of Yinxiao theory,distinguishing yin and yang, deficiency and excess;secondly,emphasizing on intrinsic connection,paying attention to overall differentiation and treatment;thirdly,attaching importance to cultivating and protecting healthy qi,being apt at tonifying kidney and consolidating root. ZHANG Jingyue's theory in treating consumptive thirst is clear and distinctive, and has an important impact on the modern development of consumptive thirst theory. Specifically,it expands the diagnosis and treatment way of consumptive thirst,making rules for later generations to follow, promotes the development and progress of “consumptive thirst,middle consumptive thirst and kidney consumptive thirst”(Sanxiao) theory,and clarifies the core pathogenesis of kidney qi deficiency in consumptive thirst.

Keywords theory of consumptive thirst;ZHANG Jingyue;*Complete Works of ZHANG Jingyue*;consumptive thirst;overall differentiation and treatment;cultivating and protecting healthy qi;tonifying kidney and consolidating root;kidney qi deficiency

[收稿日期] 2020-11-19
[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(编号:81603613);泰山学者工程专项经费资助项目(编号:ts201712097)
[作者简介] 李怡梅(1994-),女,山东淄博人,2017 年级硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌系统疾病。邮箱:18340018357@163.com。
[通信作者] 崔云竹(1968-),女,山东聊城人,医学博士,主任医师,教授,主要从事中医药防治内分泌系统疾病研究。邮箱:13553172827@163.com。

消渴即现代医学之糖尿病，是临床常见的代谢系统疾病，据统计，2013 年我国成人 2 型糖尿病患病率为 10.4%[1]，已成为威胁我国居民健康的重要公共卫生问题。中医药防治消渴历史悠久，积累了丰富的理论和实践经验，具有多重靶点、整体调节、安全平稳等优势。多项现代研究亦证实了中药及中药复方制剂在糖尿病治疗中的确切疗效，如黄连素具有良好的抗氧化作用，能通过抑制多元醇旁路、保护血管内皮功能、减少终末糖基化产物生成等途径防治糖尿病并发症[2]；黄芪甲苷能降低糖尿病模型大鼠空腹血糖和糖基化血红蛋白水平[3]；天芪降糖胶囊和消渴丸均被收录于中华医学会《中国 2 型糖尿病防治指南》[4]，中医药已成为当前糖尿病防治研究中的重要方向。

中医学对于消渴的探讨可追溯至《黄帝内经》时期，其后经历代医家丰富完善，形成了较为成熟的诊疗理论体系，明代医家张景岳起到了承前启后的重要作用，《景岳全书》中“杂症谟·三消干渴”一卷是其消渴诊疗思想的集中体现，集前人经验之大成又推陈出新，特色鲜明，对消渴辨治理论的现代发展仍具有指导意义。本文结合消渴理论现代发展与研究成果，对张景岳消渴诊疗特色进行了梳理和总结。

1　首倡阴消理论，辨清阴阳虚实

消渴有阴阳、虚实之辨的思想早在《黄帝内经》《伤寒杂病论》中就已有体现，但后世医家大多从火论治，至金元时期仍以滋阴清热为主要治法[5]。张景岳谨承经旨，在“杂症谟·三消干渴”开篇提出“治消不辨虚实，则未有不误”“消证有阴阳，尤不可不察”，强调治消必须辨清阴阳虚实。

张景岳不拘定见，首次明确“阴消”的概念，指出阴消的根本病机为“真阳不足，火亏于下”。阳气主动主散，而人体津液则静而有形，其性属阴，需要依赖阳气的气化作用才能敷布全身行滋润濡养之功[6]。肾藏元阳，乃一身阳气之根，肾阳亏虚则津液气化无权、泉源不滋，在上可见口干多饮，津液不得正化而反成湿浊水饮，下趋膀胱，在下则见小便频多，此即《伤寒论》“男子消渴，小便反多，以饮一斗，小便一斗”之证。治疗上张景岳探本求源，提出“阳虚之消，谓宜补火”，创“釜底加薪”之法，方选右归饮、右归丸、八味地黄丸等，补肾元、壮阳气，阳气复则津液化，形体官窍皆得所养，正如槁禾得雨，生意归巅，消渴自可痊愈。另外，张景岳主张临证需辨清病证虚实。阳消由虚实观之，则分为“邪热有余之实火”及“真阴不足之虚火”，证不同则治亦有别，前者治宜清泻实火，火去则津液得复，消渴自止；后者治宜滋补肾水，兼以清火，亦“壮水之主，以制阳光”之意。在下消的治疗中，张景岳既肯定古人“下消多虚”的观点，又认为不可一味温补，提出“亦当辨其寒热滑涩，分而治之”，将下消分为兼火、兼涩、兼滑、气虚不摄和命门火衰等五种类型分型论治，体现了张景岳详于辨证，因证制宜的临证特色。

张景岳所创阴消理论及重辨阴阳虚实的思想对消渴理论的现代发展亦产生了重要影响，如拓宽了消渴的辨证诊疗思路，使后人论治消渴有章可循。祝谌予以阴阳为纲将消渴分为阴虚型、阴虚火旺型、气阴两虚型、气阴两虚火旺型、阴阳两虚型、阴阳两虚火旺型和血瘀型 7 种证型，并注重虚实寒热的辨别[7]；赵进喜根据“三阴三阳”六大系统和气血阴阳的强弱将人划分为“三阴三阳”六种体质，并依据不同体质特点辨证施治及调护[8]；朱章志认为消渴的阴虚燥热为衍生标象，其本源乃阳气不足，在治疗消渴痹病时着眼于温散体内阴寒，使上浮之阳气归本，阳气通行道路通畅，方能祛邪外出，总结有“温运太阴，温固少阴，调和厥阴”三法[9]。李小可等[10]报道金匮肾气丸类方能有效降低血糖，减轻血糖波动，可用于糖尿病前期干预及早期糖尿病血糖漂移者。此外，张景岳常用的温阳药如肉桂、附子等也均被现代药理研究证实对于糖尿病具有独特治疗作用，如李旷代等[11]研究表明，肉桂中的桂皮醛能保护线粒体功能和胰腺细胞，并显著降低小鼠血糖；于乐等[12]发现附子提取物附子多糖利于胰岛素抵抗脂肪细胞模型葡萄糖转运 4(GLUT4)转位，进而改善胰岛素抵抗；李景花等[13]以附子理中丸和真武汤加减联合治疗糖尿病肾病脾肾阳虚证收到良好疗效，机制可能与抑制血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和肿瘤坏死因子(TNF)-α 水平有关。

2　强调内在联系，注重整体辨治

《太平惠民和剂局方》首次提出“消渴、消中、消肾”的“三消”概念，至金元时期逐渐形成上、中、下三消辨证体系来认识和治疗消渴，张景岳承前人之旨，

总结归纳三消主症和病机特点为：上消者善渴，为上焦肺热津涸；中消者善饥，乃中焦胃火炽盛；下消者小便淋浊、如膏如油，多属下焦肾气亏竭。与此同时，张景岳认为人体是一个整体，强调注重三消病机的内在联系，从宏观角度整体把握病机，反对机械套用三消理论。

在上消的辨治中，张景岳独出机杼，认为“上消者……古云其病在肺，而不知心、脾、阳明之火皆能熏炙而然”，提出上消的主症虽同为口渴多饮，但根据其兼症特点又有病在肺、在胃和在心的不同，不可一概从肺热而论：若患者症状以渴为主，“渴多饥少，大渴引饮，随饮随渴”，其病在肺，治宜白虎加人参汤清肺生津，养阴止渴；若口干口渴伴多食善饥，饮食喜凉恶热，口苦口臭，则乃中焦实火上炎，治宜白虎汤清阳明热盛；若患者口渴多饮伴心烦懊恼、夜寐不安，舌尖红赤或起芒刺，张景岳云乃“心火刑金所致，宜降火清金”，栀子豉汤、导赤散等皆可化裁应用。另外，张景岳阐前人所未发，详述“水亏于下，火游三焦”这一特殊消渴证型，《素问·阴阳应象大论》云：“阴在内，阳之守也。”若下焦真阴不足、水不济火，则火不归元，攻冲三焦为患，炎于肺则为上消，游于胃则为中消，火灼真阴即为下消，其外在表现复杂多样，极易与单纯的三消证相混淆而失治误治，由此可见张景岳从整体辨治消渴的思想具有重要的临床指导意义，推动了三消理论的发展和进步。

后世医家亦受此启发而多有发挥，施今墨临证分三消而不拘于三消，不泥于一法一方，主张依据三焦及脏腑病变主次用药[14]。程益春则认为单纯三消辨证不能概括病情全貌，应从整体出发把握病机，强调中焦脾胃在消渴发病中的重要地位，创“脾虚致消，理脾愈消”之法[15]。李赛美认为消渴对人体的影响是全方位的，寒热错杂、虚实相兼者众多，临证时以六经辨证为主，辅多种辨证为一体，体现了整体辨证的思维特点[16]。张振忠以三焦分期，温阳化瘀法治疗糖尿病肾病，提出早期着眼于上焦，宜温心阳而益肺气，临床期病在中焦，宜温脾阳而益中气，后期治在下焦，宜温肾阳而益元气，其理论亦是对三消理论的延伸和扩展[17]。

3　重视培护正气，长于补肾固本

从病变过程来看，消渴总体具有多虚多损的特点，且病情进展至后期多出现阴阳互损、阴阳两虚的证候，故张景岳辨治消渴注重培护正气，反对见消即清，专务清理而犯虚虚之戒。张景岳在“杂症谟·三消干渴”卷中提到，中消火证临床以多食善饥、形体消瘦等为主症，各医家多处以调胃承气汤、三黄丸等攻下剂，但尚需辨明有无实邪积滞，若属单纯胃火炽盛证，则不可妄用攻下徒伤人体正气，只宜以白虎汤、三补丸、玉泉散等清泻胃火，中病即止，此可见其临床用药之谨慎。张景岳曾云：“消证多虚，难堪剥削，若不求其斫丧之因而再伐生气，则消者愈消，无以复矣。”实乃对后人治消需护正气之谆谆告诫。五脏之中，张景岳又尤为注重从肾论治，认为肾藏元阴、元阳，为一身阴阳之基，五脏六腑之本[18]，肾之阴阳偏损可引起全身的病变，曾云：“三焦之火多有病本于肾，而无不由乎命门。”提示因真阴亏虚，水不制火而致虚火上炎为消渴者，则“无论上中下，急宜治肾”，大补肾水；因肾阳虚衰，阳不化气，水精不布而致消渴者，则釜底加薪，温肾壮阳乃其正治。遣方用药上，张景岳根据阴阳互根、精气互生的理论，提出“善治精者，能使精中生气；善治气者，能使气中生精”。主张在滋阴填精时佐以少许补阳药以达“精中生气，阳中求阴”之效，在温肾壮阳时辅以少许培补阴精之品以收“气中生精，阴中求阳”之功，创制左归丸、右归丸等经典补肾名方，形成了独具特色的补肾治法。

受张景岳影响，米烈汉以肾气亏虚作为消渴核心病机，临证以治肾为先，兼调脏腑，将滋补肾阴为消渴治疗大法，以六味地黄丸加肉桂、葛根、五味子为基本方，正取张景岳“阴中求阳”之意[19]；程益春认为消渴多为本虚标实之证，在治疗中应重视顾护人体正气，扶正为主兼治其标[20]。笔者通过临床实践发现，许多糖尿病患者因接受现代降糖药及胰岛素规范治疗，传统“三多一少”症状不甚典型，但糖尿病患者胰岛功能呈逐渐衰减的趋势，本质上仍属本虚标实之证，故治疗上必须注重扶正固本，且患者无论胖瘦，均有虚证的可能，不可一概认为肥胖型消渴即属实证。众多现代研究亦佐证了糖尿病与肾虚的相关性，谭从娥等[21]通过筛选发现，趋化因子受体 3（CCR3）和白细胞介素 -20 受体 α（IL-20Rα）是与糖尿病家系中肾虚证密切相关的特征功能性基因；张景岳补肾常重用熟地黄，有“张熟地”之雅称，蔡春沉

等[22]发现熟地黄提取物地黄多糖可以通过促进胰高血糖素样肽-1(GLP-1)、葡萄糖依赖性促胰岛素释放肽(GIP)的分泌而多途径降低血糖;传统补肾常用药枸杞提取物枸杞多糖可通过调控 GLUT4 的转位、激活而减轻胰岛素抵抗,经激活核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)而逆转糖酵解和糖异生相关基因的表达,改善葡萄糖代谢[23-24];山药提取物山药多糖不仅能显著降低小鼠血糖,还对糖尿病肾病小鼠有明显的肾脏保护功能[25]。

综上所述,张景岳论治消渴构架清晰、独具特色,扩展了消渴辨治的思路和手段,对消渴现代学术与临床的发展仍具有重要意义。在消渴的辨治中必须认真学习古代文献,继承传统中医的辨治思想与理论,同时应师古而不泥古,跟随时代发展及证候变化进一步发展完善消渴的中医辨治理论体系。以消渴诊疗理论为基础,积极开展循证医学指导下的临床研究,并积极应用现代科学技术开展实验研究,以期更深入地认识消渴并促进其防治研究。

[参考文献]

[1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-28.

[2] 张倩,梁晓春. 黄连抗氧化作用与糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(12):2286-2287.

[3] YIN Y,QI F,SONG Z,et al. Ferulic acid combined with astragaloside Ⅳ protects against vascular endothelial dysfunction in diabetic rats[J]. Biosci Trends,2014,8(4):217-219.

[4] 仝小林. 糖尿病中医认识及研究进展述评[J]. 北京中医药,2016,36(6):509-512.

[5] 张世超,石岩,杨宇峰. 金元四大家论消渴之治疗理论框架[J]. 中医药导报,2015,21(21):4-5.

[6] 缪曦迪,秦雍. “阳化气,阴成形”与扶阳抑阴-培元固本治肿瘤[J]. 实用中医内科杂志,2016,30(4):50-52.

[7] 庞博,赵进喜,王世东. 祝谌予诊疗糖尿病学术思想与临证经验[J]. 世界中医药,2013,8(2):174-178.

[8] 倪博然,赵进喜,赵翘楚. 赵进喜“三阴三阳”体质学说与糖尿病治疗调护经验[J]. 中华中医药杂志,2018,33(10):4502-4504.

[9] 许帅,朱章志,卢伟炽,等. 朱章志从三阴论治糖尿病周围神经病变思路探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(3):1273-1275.

[10] 李小可,周义浪,赵丹丹. 肾气丸类方干预糖尿病前期与早期糖尿病血糖漂移的理论与应用分析[J]. 世界中医药,2015,10(5):793-794.

[11] 李旷代,常柏,顾志敏. 肉桂醛对 db/db 小鼠胰腺抗氧化能力的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(8):738-741.

[12] 于乐,吴伟康. 附子多糖对胰岛素抵抗脂肪细胞模型 GLUT4 蛋白表达和转位的影响[J]. 热带医学杂志,2014,14(7):856-858.

[13] 李景花,刘建涛,张自强,等. 附子理中丸和真武汤加减联合治疗糖尿病肾病脾肾阳虚证的临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(5):135-137.

[14] 史丽伟,倪青. 当代名医辨治糖尿病用药经验举隅[J]. 河北中医,2018,40(2):165-169.

[15] 徐灿坤. 程益春治疗糖尿病经验撷谈[J]. 山东中医杂志,2010,29(10):717-718.

[16] 王丽琴,林勇凯,庞琳蓉. 李赛美辨治 2 型糖尿病临证撮要[J]. 中华中医药杂志,2019,34(4):1530-1531.

[17] 吴健,张振忠,张军军,等. 张振忠论三焦分期温阳化瘀法治糖尿病肾病[J]. 四川中医,2019,37(4):13-15.

[18] 王婷婷,柳红芳. 基于阴阳精气、命门学说的张景岳补肾治法特点[J]. 现代中医临床,2018,25(2):42-43.

[19] 田文红,何晶. 米烈汉主任医师治疗糖尿病经验[J]. 陕西中医,2015,36(1):82-84.

[20] 王晓强,刘玉,王晓雷. 程益春辨治消渴病经验[J]. 山东中医杂志,2012,31(8):603-605.

[21] 谭从娥,倪青,王米渠. 一个糖尿病家系中肾虚证相关功能类基因的筛选及验证[J]. 中华中医药杂志,2012,27(2):487-488.

[22] 蔡春沉,王洪玺,王肃. 地黄多糖对肥胖糖尿病大鼠模型的治疗作用及对血清中 GLP-1、GIP 水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(18):4506-4507.

[23] ZHAO R,QIU B,LI Q,et al. LBP-4a improves insulin resistance via translocation and activation of GLUT4 in OLETF rats[J]. Food Funct,2014,5(4):811-813.

[24] YANG Y,LI W,LI Y,et al. Dietary Lycium barbarum polysaccharide induces Nrf2/ARE pathway and ameliorates insulin resistance induced by high-fat via activation of PI3K/AKT signaling[J]. Oxid Med Cell Longev,2014,2014:145641-145643.

[25] 高子涵,李瑞芳,吕行直. 山药多糖对糖尿病肾病小鼠肾功能和醛糖还原酶通路的影响[J]. 中药材,2019,42(3):643-646.

基于健脾法探讨胃癌的病因病机及辨治

鲁晓娜[1,2],黄雯洁[1,2],舒 鹏[1,2]

(1.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029; 2.南京中医药大学,江苏 南京 210023)

[摘要] “胃癌”病名虽在历代中医文献中无明确记载,但类似的证候描述、病因病机等记载十分丰富。胃癌的发生与多种因素有关,但脾胃虚弱为其致病之本,并贯穿于胃癌发生、发展的始终,更与预后密切相关,故治疗上强调扶脾为本,益气以健脾助运为先。因此,在以手术为中心的多学科综合治疗模式下,以健脾类方药为组方基础的中医药已成为胃癌综合治疗的重要手段之一。

[关键词] 胃癌;胃脘痛;噎膈;脾胃虚弱;健脾法;扶脾;健脾类方药

[中图分类号] R273 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0309-04

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.005

Discussion on Etiology,Pathogenesis and Syndrome Differentiation and Treatment of Gastric Cancer Based on Invigorating Spleen Method

LU Xiaona[1,2],HUANG Wenjie[1,2],SHU Peng[1,2]

(1.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210029,China;2.Nanjing University of Chinese Medicine,Nanjing 210023,China)

Abstract Although the name of “gastric cancer” has not been clearly recorded in the literature of past dynasties,there are abundant records of similar symptoms,etiology and pathogenesis. Although the occurrence of gastric cancer is related to many factors,the weakness of spleen and stomach is the root of its pathogenesis, which runs through the occurrence and development of gastric cancer,and is closely related to its prognosis. Therefore,the treatment of gastric cancer emphasizes that supplementing spleen is the basis,invigorating spleen and promoting transportation to replenish qi first. As a result,under the multidisciplinary comprehensive treatment mode centered on surgery,traditional Chinese medicine based on prescriptions and medicines for invigorating spleen has become one of the important means of comprehensive treatment of gastric cancer.

Keywords gastric cancer;epigastric pain;dysphagia; weakness of spleen and stomach;invigorating spleen method;supplementing spleen;prescriptions and medicines for invigorating spleen

胃癌是起源于胃黏膜上皮的恶性肿瘤,是世界范围内的重要癌症之一,在恶性肿瘤全球发病率中

[收稿日期] 2020-12-21

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81673918);江苏省中医药管理局科技项目(编号:ZD201803)。

[作者简介] 鲁晓娜(1994-),女,安徽合肥人,2018 年级硕士研究生,研究方向:肿瘤临床研究。电话:18815606251,邮箱:786439714@qq.com。

[通信作者] 舒鹏(1970-),女,江苏南京人,主任中医师,博士研究生导师,主要从事肿瘤临床研究。电话:13851701678,邮箱:shupengsp@163.com。

排第五位，死亡率排第三位[1]。胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一，居消化道肿瘤死亡原因的首位，在国内某些地区已居全部恶性肿瘤死亡原因的首位。近年来，中医药日益成为胃癌以手术为中心的多学科综合治疗模式的重要组成部分，且中医药治疗胃癌的临床及基础研究均取得一定成果。脾胃位居中焦，为水谷之海、气血生化之源、脏腑经络之枢，而脾胃虚弱、健运失调为胃癌发病之本，贯穿胃癌发生发展的全程，健脾法成为胃癌中医治疗的重要切入点。研究发现，以健脾为主的方药能够通过多种途径改善胃癌患者的临床症状和体征，防治复发转移，减轻放化疗不良反应，并能延长生存时间等[2-4]。现基于健脾法对胃癌的的病因病机及治疗进行探析。

1　癌瘤溯源久远，胃癌病因病机史料丰富

关于肿瘤和瘤样病变的描述及记载可追溯到距今三千多年前的殷周时期，殷墟甲骨文上已经有“瘤”的病名。宋代《卫济宝书》第一次使用“癌”字，癌源自“嵒”字，且与岩字相通，明代开始正式用“癌”来统称恶性肿瘤。

“胃癌”病名虽在历代文献中无明确记载，但类似的证候描述记载十分丰富。分析胃癌临床证候特点，当属中医学胃脘痛、噎膈、反胃、积聚、伏梁等范畴。《灵枢·四时气》曰：“饮食不下，膈塞不通，邪在胃脘。”《灵枢·邪气脏腑病形》云：“胃病者，腹膜胀，胃脘当心而痛。”表明胃癌的发病部位多在胃脘近心窝处。《医贯·卷五》曰：“噎膈者……噎塞迎逆于咽喉胸膈之间，在胃口之上，未曾入胃，即带痰涎而出。”《太平圣惠方·第四十七卷》指出：“夫反胃者，为食物呕吐，胃不受食，言胃口翻也。”《灵枢·五变》曰：“人之善病肠中积聚者……如此则肠胃恶，恶则邪气留止，积聚乃伤。”《难经·五十六难》又说：“心之积，名曰伏梁，起脐上，大如臂，上至心下。久不愈，令人病烦心。”《济生方》亦曰：“伏梁……其病腹热面赤，咽干心烦，甚则吐血，令人食少，肌瘦。”心下，即剑突下胃脘部。这些描述与进展期胃癌的疼痛、进食梗阻、呕吐、食少、呕血、消瘦和胃脘部肿块等症相似。

其病因病机方面也多有阐述。《黄帝内经》(《内经》)指出造成胃脘痛的原因有受寒、肝气不疏及内热等，《素问·举痛论》曰：“寒气客于肠胃之间、膜原之下，血不得散，小络急引故痛。”《素问·六元正纪大论》曰：“木郁之发，民病胃脘当心而痛。”《景岳全书》亦指出：“胃脘痛证，多有因食、因寒、因气不顺者。”《太平圣惠方》第五十卷认为：“寒温失宜，食饮乖度，或恚怒气逆，思虑伤心致使阴阳不和，胸膈否塞，故名膈气也。”对噎膈病因进行了确切的描述。元·朱丹溪《脉因证治·噎膈》指出其病机：“大概因血液俱耗，胃脘亦槁。”《景岳全书·反胃》提出反胃之病因：“或以酷饮无度，伤于酒湿；或以纵食生冷，败其真阳；或因七情忧郁，竭其中气。”《医宗必读》曰：“积之成者，正气不足，而后邪气踞之。”《古今医鉴》记载：“肚腹结块，必有形之血。”总结古代医家对胃癌病因病机的论述，不外乎外邪犯胃、饮食失节、情志失调、脾胃素虚及正气不足等导致痰凝、气阻、血瘀于胃而发为本病。

2　正虚为本，脾胃虚弱贯穿于胃癌发生发展的全过程

《外证医案》曰：“正气虚则成岩”。《内经》亦云：“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚”。《景岳全书》谓：“凡脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病”。李东垣也曾指出：“内伤脾胃，乃伤其气”“百病皆由脾胃衰而生也”“若胃气之本弱，饮食自倍，则脾胃之气即伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也”。皆提示正气不足是疾病发生的内在因素，而脾胃为后天之本，气血生化之源，正气不足往往是脾胃功能衰退的表现，因此疾病的发生与脾胃功能的关系密切。尤其对于胃癌，其病位在胃，胃与脾同属中焦，互为表里，《临证指南医案·脾胃门》中说：“脾宜升则健，胃宜降则和”，且脾主运化，胃主受纳、腐熟水谷，二者升降相因，纳运相成，相互为用，一旦胃气受损，脾亦失其健运之职，则气血生化乏源，而元气亦不能充，后天之本失养，正气亏虚，易感邪毒；脾胃升降失常，痰湿阻滞中焦，日久痹阻经脉，血行不畅，痰、气、瘀相合，久而留之不去，渐生癌毒，终致本病。对现代临床医案的中医证素辨证分析也发现，胃癌的病位主要在脾胃，正气亏虚为本，痰、瘀、毒相互搏结是胃癌发生的最基本病机[5]。

脾胃虚弱不仅是胃癌形成的决定因素，还贯穿于胃癌发生、发展的始终，更与预后密切相关。在胃癌形成之初，即患者在发病之前或胃癌早期，已或多

或少出现纳食减少、胃脘痞满不适、嗳气等脾胃功能减退的症状。病至中晚期，则脏腑功能失调，正虚邪盛之象更为明显，由于邪留日久，脾胃之气大伤，导致运化失司，不能腐熟水谷，可出现纳差、脘胀；脾胃损伤，中阳不运，痰湿水饮停聚，可见胸膈痞闷，呕吐清水痰涎，口淡纳呆；中焦虚寒，不能消化谷食，宿食停留不化，可见朝食暮吐，暮食朝吐；脾气亏虚，统血无权，血液溢出胃肠，可出现呕血、便血；气血生化乏源，后天之本失养，可见神疲乏力、面色无华、形体消瘦等症；舌淡胖，或边有齿痕，苔白，脉沉濡细或细弱等均为脾胃虚弱之象。此外，脾胃之气的存亡乃胃癌预后的直接征象。叶天士《临证指南医案》云：“有胃气则生，无胃气则死，此百病之大纲也。故诸病若能食者，势虽重而尚可挽救；不能食者，势虽轻而必致延剧。”胃气指的是脾胃运化的水谷之精气，各脏腑、组织的功能活动皆赖于胃气的充养，脾胃之气一旦衰败，则水谷不化，气血不生，人体元气必将失去充养而衰。如晚期胃癌患者，出现形体羸瘦，甚至大肉尽脱，形销骨立，卧床不起，或见大便溏薄，甚至面浮肢肿、鼓胀明显，或见便血不止，面色㿠白，精神萎靡等，皆提示病邪太盛，正气耗伤太过，脾胃之气衰败，临床病情大多不可逆转。

3　健脾为要，健脾养胃法乃胃癌治本之法

《张氏医通·积聚》云：“善治者，当先补虚，使血气壮，积自消也。”脾乃后天之本，胃乃水谷之海，脾胃功能强健则气血生化有源，正气充足，积聚自除。徐景藩认为胃癌虽病在胃，实际与脾密切相关，故病位在脾胃，治疗注重扶正兼以祛邪，并依据多年临床经验，形成了益气养阴健脾、活血化瘀解毒为主的治疗特色[6]。邱佳信亦指出，脾虚是胃肠道恶性肿瘤发生、发展的根本因素，尤其在胃癌患者中普遍存在，并提出“有瘤体必虚，有虚首健脾”的学术观点，临床上多采用四君子汤、参苓白术散、补中益气汤等方加减[7]。刘沈林将健脾和胃及扶正祛邪贯穿胃癌治疗的始终，并以归芍六君子汤为基础，创制了“健脾养胃方”，在胃癌的临床治疗中取得良好效果[8]。同时，一项关于健脾养胃方协同化疗治疗进展期胃癌的多中心大样本临床研究的结果亦证实，与单纯化疗相比，健脾养胃方联合治疗组的复发转移风险下降了32.8%[9]。刘嘉湘倡导“扶正治癌”法，认为肿瘤之所生与脾胃气虚、气滞痰凝或湿停为饮密切相关，正气虚弱是决定肿瘤发生的根本因素，临证喜用补中益气汤、四君子汤等调治之[10]。钱伯文依据中医基础理论“百病生于气也”“久病必虚”，对胃癌以扶正、行气为治疗大法，常用党参、黄芪、白术等益气健脾类药物及枳壳、八月札、陈皮、枸橘李等行气导滞类药物为主加减[11]。郭颖梅等[12]选取了胃癌术后Ⅱ、Ⅲ期患者 68 例，随机分为观察组及对照组各 34 例进行比较，观察组术后予健脾养胃加减方加化疗，对照组术后仅予化疗，结果发现观察组无病生存期（DFS）长于对照组［分别为（7.2 ± 0.5）、（7.0 ± 0.4）个月，$P>0.05$）］、1 年复发率低于对照组（分别为 11.76%、20.59%，$P>0.05$）、总有效率高于对照组（分别为 44.12%、14.71%，$\chi^2=7.81$，$P<0.05$）。朱晓虹等[13]在一项多中心、前瞻性同期对照研究中，共纳入 181 例晚期胃癌二线治疗的病例，其中接受健脾为主中药复方辨证治疗的患者 101 例（中药组），非中药治疗患者 80 例（非中药组），Cox 多因素研究结果显示，健脾为主中药复方辨证治疗是影响晚期胃癌二线治疗总生存期（OS）的独立保护性因素［风险比（HR）= 0.600，95%*CI* 为 0.423～0.849，$P=0.004$］；中药组的中位 OS（8.6 个月）高于非中药组（7.4 个月），$P=0.002$。提示健脾为主的中药复方制剂可延长晚期胃癌患者二线治疗的生存期。

总之，胃癌病因病机多以脾胃虚弱为本，毒邪滞留为标，故治疗上强调扶脾为本，益气以健脾助运为先，再根据辨证佐以清热解毒、理气活血、化痰散结、燥湿坚阴等治疗方法。

4　辨证施药，健脾方药为治疗胃癌组方的基础

笔者检索了 1999 年 6 月至 2019 年 10 月中国期刊全文数据库（CNKI）收录的中医治疗胃癌的临床研究、病例报告及专家临证经验类型的文献，共查阅文章 90 篇，其中组方以健脾为主的有 74 篇，成方中应用频次较高的有参苓白术散、四君子汤、六君子汤、补中益气汤、十全大补汤等，中药中使用率较高的有黄芪、党参、白术、茯苓、山药、薏苡仁、半夏、陈皮、白花蛇舌草、三棱、莪术、甘草等。

纪薇[14]通过对 78 例胃癌Ⅳ期患者中医证候特

征与临床疗效的分析发现，晚期胃癌的治疗法则中，以健脾和胃法占比最高，其次为化痰除湿、疏肝健脾、活血化瘀、养阴润燥等，主要应用的核心方剂为四君子汤、六君子汤、二陈汤、十全大补汤等。李星等[15]在探讨中医治疗胃癌的方药规律中亦发现，成方中应用频次最多的为二陈汤、失笑散、柴胡疏肝散、十全大补汤、四君子汤等；中药分类使用频次最多的是补虚药，且以补气药为最多，使用率前十位的中药如白术、茯苓、党参、黄芪、陈皮、甘草等均有益气健脾之功；自拟方亦多是在健脾益气药物的基础上加以清热解毒、疏肝理气、化痰散结、活血化瘀、温阳散寒等方药来治疗胃癌。刘恭喜等[16]应用中医传承辅助系统分析《肿瘤方剂大辞典》中收载的治疗胃癌方剂的组方规律发现，共有 248 首治疗胃癌的方剂符合纳入要求，其中出现频次前十位的依次为白术、陈皮、茯苓、党参、半夏、白花蛇舌草、黄芪、半枝莲、木香，明确指出治疗胃癌的中药多为健脾益气、理气散结之品。由此可见，健脾方药为胃癌中医辨证治疗组方的基础。

5　总结

中医辨证认为，胃癌为本虚标实之证，脾胃虚弱，正虚毒结为其基本病机。患者由于脾胃气血亏虚，气机升降失常，脏腑功能失调，导致痰凝气阻血瘀，加之正气不足无力祛邪外出，日久发为本病。胃癌发病后，脾胃之气进一步受损，致使脾胃运化失职，水谷精微不化，气血生化乏源，导致正气愈虚，邪气愈深，病情恶化。因此，临床治疗胃癌应根据其发生发展的基本病机，以健脾养胃为治疗大法，健脾类方药为组方基础，以充养后天之本，扶助自身正气，从而改善临床症状，控制肿瘤生长，缓解病情发展。

[参考文献]

[1] BRAY F,FERLAY J,SOERJOMATARAM I,et al. Global cancer statistics 2018:GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[2] 鲁晓娜，黄雯洁，舒鹏. 健脾养胃法治疗胃癌作用及机制研究进展[J]. 环球中医药，2020，13(11)：1991-1995.

[3] 汤汇涓，舒鹏. 中医健脾养胃法在胃癌治疗中的应用探讨[J]. 湖南中医药大学学报，2016，36(4)：42-44.

[4] 张健烽，刘云霞，徐叶峰，等. 中医药联合化疗治疗胃癌术后疗效 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊，2019，37(8)：1819-125.

[5] 王常松，林昆明，吴同玉，等. 胃癌中医病机临床分析[J]. 山东中医药大学学报，2013，37(3)：214-215.

[6] 庄鹰. 徐景藩教授辨治胃肠道肿瘤学术思想探析[J]. 吉林中医药，2010，30(1)：12-14.

[7] 卢艳琳，沈克平. 邱佳信教授运用健脾法治疗胃肠道恶性肿瘤思路浅析[J]. 上海中医药大学学报，2015，29(1)：1-4.

[8] 王鹏. 刘沈林教授从脾论治胃癌经验[J]. 中医药通报，2013，12(6)：25-26.

[9] SHU P,TANG H,ZHOU B,et al. Effect of Yiqi Huayu Jiedu decoction on stages Ⅱ and Ⅲ gastric cancer:A multicenter,prospective,cohort study[J]. Medicine(Baltimore),2019,98(47):e17875.

[10] 顾军花，刘嘉湘. 刘嘉湘教授“扶正治癌”理论核心及运用方法[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(4)：495-499.

[11] 钟倩，陈清煌，易耀森. 钱伯文教授治疗胃癌的处方用药规律研究[J]. 陕西中医学院学报，2013，36(6)：35-39.

[12] 郭颖梅，林溶生，陈荣斌. 健脾养胃加减方对胃癌根治术后患者无病生存期(DFS)的影响研究[J]. 内蒙古中医药，2018，37(11)：24-25.

[13] 朱晓虹，许雯，赵秋枫，等. 健脾为主中药复方联合化疗延长晚期胃癌复治患者生存期的前瞻性同期对照研究[J]. 中华中医药学刊，2018，36(8)：1844-1848.

[14] 纪薇. 78 例晚期胃癌患者中医证候特征与临床疗效分析[D]. 北京：北京中医药大学，2018.

[15] 李星，樊巧玲. 胃癌中医辨证与方药应用的文献研究[J]. 中医杂志，2017，58(8)：693-696.

[16] 刘恭喜，邓来军，李有杰，等. 基于中医传承辅助系统的治疗胃癌方剂组方规律分析[J]. 山东中医药大学学报，2016，40(1)：6-10.

从“冬伤于寒”与“冬不藏精”再论春温之病因病机

许 光,王加锋,黄德彬,孙源梓,李少波,王 彬,展照双

(山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355)

[摘要] 春温,被普遍认为是伏邪温病的一种,因“伏寒化温”待春病发。笔者从《黄帝内经》理论出发,结合前贤经验与临床实际,重新解读“冬伤于寒”和“冬不藏精”之意,认为“冬伤于寒”乃是“冬不藏精”之变文,非伤于寒邪;“伏寒化温”的说法似欠妥,实则是伤寒水蛰藏之令气而形成“热邪内伏”的体质。并从“两感于寒”与“不两感于寒”的角度,探讨春温之病机,以期对温病理论研究与临床实践有所裨益。

[关键词] 春温;伏气温病;伏寒化温;冬伤于寒;冬不藏精;两感于寒;不两感于寒;《黄帝内经》

[中图分类号] R221 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0313-04

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.006

On Etiology and Pathogenesis of Spring Warmth from “Attacked by Pathogenic Cold in Winter” and “Failure to Store Essence in Winter”

XU Guang,WANG Jiafeng,HUANG Debin,SUN Yuanzi,LI Shaobo,WANG Bin,ZHAN Zhaoshuang

(College of Traditional Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract Spring warmth is generally considered to be a kind of warm disease caused by latent pathogen, which leads to warm disease in spring due to “latent coldness transforming into warmth”. Based on *The Inner Classic*,combined with the previous experience and clinical practice,the author reinterpreted the meaning of “attacked by pathogenic cold in winter” and “failure to store essence in winter”,and believed that “attacked by pathogenic cold in winter” is the variation of “failure to store essence in winter”,not attacked by pathogenic cold. The statement of “latent coldness transforming into warmth” is not appropriate. In fact,the stored cold water in winter is damaged which forms the constitution of “latent pathogenic heat”. From the perspective of “cold attacking both channels” and “cold not simultaneously attacking the two channels”,we explore the pathogenesis of spring warmth,in order to enlighten the theoretical study and clinical practice of warm disease.

Keywords spring warmth;latent-qi warm disease;latent coldness transforming into warmth;attacked by pathogenic cold in winter;failure to store essence in winter;cold attacking both channels;cold not simultaneously attacking the two channels;*The Inner Classic*

[收稿日期] 2020-12-10

[基金项目] 山东省高校科研计划项目(编号:J18KA289);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0041);山东中医药大学科研创新团队项目(编号:2018-10)

[作者简介] 许光(1993-),男,山东即墨人,2018 年级硕士研究生,研究方向:温病学理论及临床应用。电话:17009190160,邮箱:huhkwang@126.com。

[通信作者] 展照双(1973-),女,山东泰安人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事温热病中医药防治研究。电话:15063389872,邮箱:zzshuang2000@126.com。

春温是发于春季的急性外感热病，初期即有里热证候，症见发热、口渴、舌红苔黄、小便短赤，病情重时，可见神昏、痉厥、斑疹[1]。其有不同于伤寒病的症状，以热、燥为主要特征，属于温病。因发病季节和病性的特点，定名春温。吴鞠通《温病条辨》中所列九种温病之一的“温热”，实际即指春温。既往多认为本病是由于“伏寒化温”而形成，然仍存在很大的争议。笔者之前曾就春温之病因病机作过论述，现不揣冒昧，论析“冬伤于寒”与“冬不藏精”之意，并试从“两感于寒”与“不两感于寒”两方面再次探讨春温的发病机制，以供同道参考。

1　春温“伏气”说

春温的源流，可追溯至《黄帝内经》(《内经》)。《素问·生气通天论》言：“冬伤于寒，春必病温。”《素问·金匮真言论》亦有“藏于精者，春不病温”之说。其最早提出了疾病有感于邪却逾时而发的情况，成为此后医家论述春温的理论来源。晋代王叔和于《伤寒例》将此引申发挥：“冬时严寒……中而即病者，名曰伤寒；不即病者，寒毒藏于肌肤，至春发为温病。”[2]明确指出，感冬寒者有即发与不即发两种。不即发者，寒邪伏藏于人之肌肤，待春病发。之后众多医家尊此“伏寒化温”理论，并长时间作为温病病机的公认解释。时至宋代，郭雍[3]《伤寒补亡论校注》言：“冬伤于寒，至春发者，谓之温病……然春温之病，古无专治之法。”首次提出“春温”一词，并正式作为病名，沿用至今。

随着中医理论的不断完善及临床经验的沉淀积累，亦有医家打破“伏寒化温”之说。何廉臣[4]言：“凡伏气温病，皆是伏火。”认为伏火是引发伏气温病的祸端。王季儒[5]于《温病刍言》云：“阴虚内热，就是温病的伏邪。”皆是热邪内伏导致春温之论。刘吉人更是扩展了伏气理论框架，于《伏邪新书》言：“感六淫而不即病，过后方发者，总谓之曰伏气。”[6]明确指出非独寒邪伏而化温，六淫皆可潜藏逾发。基于此论，笔者认为将春温之病因完全归结于“伏寒化温”欠妥当，主要原因在于对“冬伤于寒”和“冬不藏精”的认识存在偏颇。

2　再论“冬伤于寒”

黄元御引《素问·生气通天论》言：“阴阳之要，阳密乃固。阳强不能密，阴气乃绝，因于露风，乃生寒热，是以冬伤于寒，春必病温。”意为人体阴平阳秘的关键，是阳气的潜藏稳固。阳气亢奋，不能潜藏，阴气就会被阳火耗尽，若因外邪侵袭，则生恶寒发热等外感症状(即是温病)。此论之所以被众多医家归结为“伏寒化温”，正是将“冬伤于寒”的“寒”字理解为“寒邪”。《伤寒医鉴》云：“冬伏寒邪，藏于肌肉之间，至春变为温病。”柳宝诒[7]《温热逢源》更是直言：“伏温之邪，冬时之寒邪也。”然亦有医者对此表示质疑，如吴又可[8]《温疫论》言：“今冬时严寒所伤，非细事也，反能藏伏过时而发耶？”杨栗山[9]于《伤寒温疫条辨》专门批驳“伏寒化温”言：“严寒中人，顷刻即变，轻则感冒，重则伤寒。”认为严寒杀厉之气无论轻重，定会破坏人体阴阳之平衡，也定然有其证候表现。

黄元御[10]云：“冬伤于寒者，伤其寒水蛰藏之令气也。”“冬伤于寒”之“寒”，乃太阳寒水收藏之气。四时之气，春温夏热，秋凉冬寒；春生夏长，秋收冬藏。寒水位于正北，主严冬之藏气。黄元御言：“木旺于春，木气发生则风动，水旺于冬，水气蛰藏则寒作。”冬水当权，阳气密而不露，故有身凉畏寒的冬时之象。若水气封藏失职，阳气外泄不敛，阴不能制，则形成“热邪内伏”之体质。殆春木气东升，风动水解，内外相引而致春温发病。究其祸源，并非寒邪，乃相火也。无论何种邪气，若伤其寒水蛰藏之令气，均可导致阳火飞腾，阴液亏虚。“冬伤于寒”为水气之泄露，相火之妄动，意在人体阴阳气化之错乱。只因冬本酷寒，故以寒邪伤人居多，然亦不可说“冬伤于寒”之“寒”乃寒邪也。

3　再论“冬不藏精”

《素问·金匮真言论》言：“精者，身之本也，故藏于精者，春不病温。”后代医家基于此句引申为“冬不藏精，春必病温”。两者在文字表述上虽有正反的不同，但均强调“藏精”的重要性和精藏则春不温的观点。“精”是人体生命本源，为一切脏腑功能的基础。精足则生命力强，御邪有力，不易感受外邪发病。《素问·六节藏象论》言：“肾者，主蛰，封藏之本，精之处也……通于冬气。”《素问·热论》言：“其热病内连肾”，五脏六腑之精气藏于肾中，由肾的蛰藏能力使精固而不泄，故肾藏精乃人体不病的关键。尤其严冬之时，万物蛰伏，君子当固密。肾不藏精者，多为房事不节，且有操劳过度，夜眠不足等扰动相火之事。纵欲过度，以妄为常，则阳飞火腾，耗散其真；起居无节，不时御神，则耗心伤神，精气外泄，亦是欲竭其精之

途径。可见“冬不藏精”，就是泄精，当藏不藏。蛰藏者，肾精之职，精不密则阳不潜藏，相火妄动。

“冬不藏精，春必病温”亦可映射到人类自然社会环境中。即人之六气，化生于天之六气也。展照双等[11]认为自然能源相当于人体之精。由于人类过度开采利用，能源消耗严重，造成了生态平衡的破坏。冬天所结之冰，不足夏日消融，致使冰川融化，海平面上升，全球降水量重新分配，出现更多的极端天气，如台风、暴雪、雾霾、暖冬等，实乃相火炎蒸之象，是地球“不藏精”打破自然生态平衡的结果。并且平衡一旦破坏，待春传染病将乘兴而来。正如吴鞠通《温病条辨》言：“不藏精三字须活看，不专主房劳说，一切人事之能摇动其精者皆是。”[12]

邵新甫言：“冬伤于寒，春必温病者，重在冬不藏精也。”指出两者间有密切联系。“冬伤于寒”，实质是伤寒水蛰藏之令气，封藏不足，阳气不潜，则相火飞腾。寄瓢子《温热赘言》云：“冬伤于寒者，乃冬伤寒水之脏。”其寒水之脏即是指肾精。两者虽说法不一，然其要一也。冬不藏精者，是不应冬时之气而阳不潜藏者也，同是伤寒水蛰藏之令气。因人体自身生活起居不当，或受自然气候环境影响，而导致“冬伤于寒”“冬不藏精”，形成阳不潜藏、相火炎蒸之象，即是“热邪内伏”的体质。故黄元御[10]言：“冬伤于寒，即冬不藏精之变文也。”

4　春温之病机

4.1　其两感于寒者

春温之病机，按照是否原有内热可粗分为两种。《素问·热论》原有论述，并将其分为“两感于寒者”和“其不两感于寒者”。“原有内热者”，即“两感于寒者”。其原因为冬不藏精，而伤其寒水蛰藏之令气，肾阳不藏，泄而为邪火，即形成了上文所说的“热邪内伏”之体质。冬天因为天气寒冷，邪火被遏，所以没有即时发病。待春天气候转暖，感时令之疏泄而发。“原有内热者”得温病，按是否有寒邪袭表，又可分为两种。一种情况为邪火感应天时变旺而病温；第二种情况为外寒袭表，即里本有旺火，至春感应天时而更旺，恰逢此时天气忽寒或居处感寒，而寒邪郁闭在表，表郁不解则里火更旺，遂病春温。《素问·热论》所言之“两感于寒者”，即里有病而复感于外也。表里同病，所谓表病，即是春令疏泄之气或袭表之寒邪；所谓里病，即是在里之郁火。因表里两传，病情变化急剧，所以《素问·热论》里岐伯谓其“必不免于死”，可见病情之重。“两感”之说，完全是对温病的描述。试看伤寒病中，太阴病之“吐”“利”，少阴病之“脉微细，但欲寐”“畏寒蜷卧”，厥阴病之“利”“厥”等皆为三阴脏病之寒证，是伤寒三阴病的常见脉证；而“恶寒”为伤寒病病邪在表的特征。《素问·热论》中论“两感于寒者”的症状为“头痛口干而烦满”“腹满身热，不欲食，谵语”“耳聋囊缩而厥，水浆不入，不知人”，观其症状，无一处“恶寒”之证，亦无一处三阴病寒证的描述，其中“厥”字亦当是热厥而非寒厥。所以黄元御[10]云：“唯两感之家，一日两经，则温热之所独有”，说明“两感者”是指温热病，并非狭义的伤寒。

其未感寒邪者，因春天气候转暖，天人感应而触发，这种病患，常表现出精神短少、昏昏欲睡、舌红少苔、五心烦、微发热微畏寒、脉沉细数等症，其与有寒邪袭表的春温有所不同。这种春温，清代雷少逸和民国张锡纯皆谓之“伏气藏于少阴之温病”。此证治法，需在固护肾气的基础上养津清热。

其感寒邪者，因春天虽气候转暖，但亦有偶寒之时，或者贪凉不注意保暖等，此时感邪则会形成外寒里热的症状，即患者会有壮热、口渴喜饮、脉洪数等证，亦有头痛、恶寒、无汗、脉洪数偏浮等寒邪束表之证，这种脉证，为大青龙汤、麻黄杏仁甘草石膏汤的适应证，但这种表寒，很快就会随里热而化，转化为表里俱热，这种温病的治疗，尤当注意固护肾气，虽然表有寒邪郁闭、上焦火邪炽盛，但因相火炎蒸之时，亦是肾气亏虚之时，相火不藏于肾，则肾火不足也，伤了肾气则成坏病。所以彭子益于《圆运动的古中医学·温病本气篇》论及用大青龙汤加附子治疗温病，此亦是开先河的组方，但是审证治病，一切以临床实际为出发点方是正路。

“原有内热者”所得之春温，病势急且重，若不及时采取有效措施，预后不良。

4.2　其不两感于寒者

春温之病机，并非都是因为“冬不藏精”“冬伤于寒”。“其不两感于寒者”，即体内没有“冬不藏精”而致的邪火，属于原无内热者。正如郭雍[3]《伤寒补亡论校注》云：“冬不伤寒，而春自感风寒温气而病者，亦谓之温。”原无内热者，根据是否有寒邪袭表也分为两种。没有内热，而感受温邪自病者，其人身体多为中气本虚，平日之脉多较虚微无力。交春后身体感

受大气疏泄之令，亦随之疏泄，因中气太虚，致疏泄太过，缺乏收敛之力，而致身体气机不能循常道运转而病温。此种温病的治疗，当以敛疏泄、补中气为主。

原无内热之温病，兼寒邪袭表而卫气郁闭者，即春日偶寒或贪凉处冷者得之，治疗则需泄卫发表。清代叶天士《温热论》中提出“温邪上受，首先犯肺……肺主气属卫”[13]，邪犯卫气，治疗当辛凉汗解。吴鞠通认为除膀胱主表，肺亦主表，而温邪在五行中属火，火能克金，故伤表而成春温之证，其说与叶天士大同小异。吴鞠通虽言温病忌汗，然其所立辛凉平剂之银翘散有薄荷、荆芥却是发汗之药，只是薄荷性凉，荆芥微温近乎性平，不似麻黄、桂枝之辛温发汗。黄元御《四圣悬枢》中习用浮萍发温病之表，方后皆注“热服，覆衣，饮热稀粥，取少汗”。张锡纯《医学衷中参西录》中记载了用蝉蜕、薄荷、连翘解温病之表，用以辛凉发汗的临床实录。由此可知，春温之病机，不单在津液亏虚和热盛，亦有卫气郁闭之现象。所谓“辛凉汗解”，因有卫气之郁，才要汗解。吴鞠通固然注意到卫气郁闭的现象，所以其言“辛凉”，“辛”者，泄卫气之郁也，其不言“汗解”，当是刻意与伤寒之汗解作区分。只是在泄卫发表、清热补津的同时，要注意顾护中气，伤中气则成坏病矣。

“其不两感于寒者”，即纯由新感引发的春温，又被称为“热伤风”“小风温”“小风热”，其表现为发热不甚、口微渴、无汗或少汗、头痛、咽干咽痛、尿少而黄、脉浮数等，预后较好，《素问·热论》谓其“热虽甚不死”，并且有十二日自愈的倾向。

5　总结

“冬伤于寒”“冬不藏精”是春温的理论来源。后世医家基于此，发展构筑的“伏气学说”，其中以“伏寒化温”理论为多数温病学者所支持。笔者认为“寒邪内伏，至春化温”之说似欠妥当，而“热邪内伏，至春而发”无疑更为贴切。“冬伤于寒”，即是人不注意饮食起居，伤了寒水蛰藏之气，形成了“冬不藏精”的精亏火旺之象，或者冬日应寒而反温，天之相火不藏，而人之相火亦不藏而待春发病。精亏火旺，即是“热邪内伏”的体质。若在平日，温病未发，其热邪伏于体内，也定有见端。从症状上看，会有易长口疮、易生红肿热痛之眼病及耳病、慢性咽炎、失眠、烦躁易怒、上半身汗多、偏头痛、口苦咽干等相火炎蒸的表现。值得注意的是，因阳不固藏，形成了热邪，那么本身正气中的阳气就常常偏虚，多表现出脾肾阳虚的症状，如腰膝酸软怕冷、大便稀溏、纳差而消瘦、冬日足冷等。临床亦常有患者叙述冬日怕冷，夏日怕热，异于常人之症状，皆可归结为“上热下寒”和“外热里寒”，其根源即是阳不潜藏。从舌脉上看，其脉则会出现寸盛尺虚、脉偏浮或浮而虚数、寸虽沉而尺脉浮等，舌象常表现为舌尖小芒刺红点（而舌中与舌根无），舌苔通常润而不燥（此炎蒸之相火为虚火），此诸舌脉，也是“热邪内伏”而温病未发时之端倪。故“热邪”虽伏，但仔细寻索，定有“未伏”之证。春温的病机，一因“热邪内伏”，交春后春阳萌动而触发，或寒邪束表，里热郁而更旺触发；二因中气本虚，人感应春日温气而气机疏泄太过、收敛不及所致。总之，春温因病位、误治以及个人体质所致证候繁杂多样，具体用药也需随证而变。

[参考文献]

[1] 杨进. 温病学[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2014：94.

[2] 成无己. 注解伤寒论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2019：31.

[3] 郭雍. 伤寒补亡论校注[M]. 郑州：河南科学技术出版社，2014：201-202.

[4] 何廉臣. 重订广温热论[M]. 北京：人民卫生出版社，1960：6.

[5] 王季儒. 温病刍言[M]. 天津：天津科学技术出版社，1981：14-15.

[6] 裘庆元. 三三医书精校本第 2 册[M]. 北京：中国医药科技出版社，2016：205.

[7] 柳宝诒. 温热逢源[M]. 北京：人民卫生出版社，1959：72.

[8] 吴又可. 温疫论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2019：70.

[9] 杨栗山. 伤寒瘟疫条辨[M]. 北京：中国医药科技出版社，2019：13.

[10] 黄元御. 黄元御伤寒解[M]. 孙洽熙，主编. 北京：中国中医药出版社，2012：11，341.

[11] 展照双，王加锋. 从“冬不藏精，春必病温”探讨荨麻疹发病机制[J]. 山东中医杂志，2014，33(11)：879.899.

[12] 吴瑭. 温病条辨[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：4.

[13] 叶天士. 叶天士医学全书[M]. 黄志英，校注. 北京：中国中医药出版社，1999：341.

基于顺势思维探讨《黄帝内经》中痈疽的治疗

赵连政,王小平

(山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355)

[摘要] 顺势思维来源于中国古代哲学,是“天人合一”世界观下“因循天道”的具体方法论。顺势思维被引入《黄帝内经》(《内经》)后形成了顺势而治的治疗思想,《内经》顺势思维借鉴中国古代哲学理论,在中医学整体观念与辨证论治思想的指导下,判断疾病的发展趋势,从而采取相应治疗手段。顺势思维贯穿于整个《内经》治疗学,如对痈疽顺邪气外出之势选择治疗手段或顺正气恢复之势施以调补,具体来说,前者包括顺病势轻重选择祛邪方式、顺病位所在选择祛邪通路、顺邪气性质选择祛邪手段;后者包括扶助阳气和调补脾胃。此为后世医家治疗痈疽提供了重要指引。

[关键词] 《黄帝内经》;顺势思维;痈疽;扶助阳气;调补脾胃;邪气外出;正气恢复

[中图分类号] R221 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0317-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.007

Treatment of Carbuncles in *Huangdi's Internal Classic* Based on Thinking of Following Nature

ZHAO Lianzheng,WANG Xiaoping

(College of Traditional Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract Thinking of following nature comes from ancient Chinese philosophy,and is a specific methodology of “following natural law” under the world outlook of “harmony of human and nature”. Thinking of following nature is introduced into *Huangdi's Internal Classic*(*The Inner Classic*) to form the treatment thinking of following nature. Thinking of following nature in *The Inner Classic* use ancient Chinese philosophical theories for reference,under the guidance of holism in Chinese medicine,syndrome differentiation and treatment, the development trend of diseases is judged so as to generalize and standardize the corresponding treatment means. Thinking of following nature runs through the entire therapeutics of *The Inner Classic*. For example,when treating carbuncles,therapeutic means should be selected to follow the trend of pathogenic qi to go out,or to follow the recovery trend of healthy qi,specifically,the former includes:

[收稿日期] 2020-11-19

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(编号:“973 计划”2013CB532002)

[作者简介] 赵连政(1990-),男,山东聊城人,2018 年级硕士研究生,研究方向:治则治法及《黄帝内经》理论与临床研究。电话:17606356061,邮箱:383895910@qq.com。

[通信作者] 王小平(1962-),女,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事治则治法及《黄帝内经》理论与临床研究。电话:13854193406,邮箱:2926155049@qq.com。

selecting the method to expel pathogens according to the severity of the disease, selecting the pathway to expel pathogens according to the disease location, selecting the means to expel pathogens, the latter includes reinforcing yang qi, regulating/replenishing spleen/stomach according to the pathogenic nature. This provides important guidelines for later generations to treat carbuncles.

Keywords *Huangdi's Internal Classic*; thinking of following nature; carbuncle; reinforcing yang qi; regulating and replenishing spleen and stomach; pathogenic qi going out; recovery of healthy qi

顺势，源自于中国古代兵法，《史记·孙子吴起列传》云："善战者，因其势而利导之。"顺势即顺应自然的发展变化趋势及其客观规律，是中医诊疗疾病和养生保健的常用思维方法之一[1]。这一思维方法来源于中国古代哲学，是古人"天人合一"世界观下"因循天道"的具体方法论，被广泛应用于治国、军事、经济、生活等各个方面。顺势思维作为一种传统的思维方式，在医学领域最早应用于《黄帝内经》(《内经》)，《灵枢·师传》曰："夫治民与自治，治彼与治此，治小与治大，治国与治家，未有逆而能治之也，夫唯顺而已矣。"将顺势思维广泛应用于治国、理家、修身、治病等各个方面。《灵枢·五乱》亦云："五行有序，四时有分，相顺则治，相逆则乱。"指出唯有顺应五行四时之序，疾病方可治。《类经·论治类》曰："为治之道，顺而矣已"，顺势思维在中医学中最直接的体现就是形成了顺势而治的治疗原则[2]。

1　顺势而治贯穿于整个《内经》治疗学中

《内经》中的顺势而治从扶正祛邪的治则出发，主要包括两方面的内容：一是顺邪气造成的"势"而引导。首先，根据病位所在以最快捷的通路祛除邪气，如《素问·阴阳应象大论》所说："因其轻而扬之，因其重而减之……其高者因而越之，其下者引而竭之。"其次，顺应邪气的盛衰变化选择合适的时机来治疗，对于周期发作性疾病，治疗时须避过邪气猖獗势头，而在其既衰之际击之，如《素问·疟论》曰："方其盛时必毁，因其衰也事必大昌。"二是顺应人体正气恢复之势，助益正气，祛邪外出，如《素问·至真要大论》之"下者举之""散者收之"等。可见，《内经》顺势思维实为借鉴中国古代哲学理论，在中医学整体观念与辨证论治思想的指导下，判断疾病的发展趋势从而采取相应治疗手段的概括与规范。

2　《内经》治疗痈疽的顺势思维

《内经》发病观认为，疾病的发生和发展实际上是一个正邪相争的过程，虽然疾病在其发展的过程中会出现诸多变化，但都不外乎邪气损伤人体和正气对抗邪气损伤的矛盾斗争过程。《素问·刺法论》说："正气存内，邪不可干"，即正气旺盛，则邪气难以入侵机体而发病。《素问·评热病论》又说："邪之所凑，其气必虚。"指的是正气不足是发病的根本，邪气侵犯是发病的条件，强调了正气在发病中的主导作用。人体能够在一定的阈限内自主自发地抵抗对人体不利因素的干扰，是一个具有自我调控能力的有机体[3]。"正气"指的是"人体的功能活动(包括脏腑经络气血等功能)和抗病、康复的能力"，而与之相对的各种致病因素称为"邪气"[4]。正气可以抵抗邪气入侵，将邪气祛除于体外，从而避免机体发病[5]。正常情况下，正气的推动、调控以及固涩等作用，所形成的顾护机体之势，通过调节人体的气血津液使其有序运行，从而达到顾护机体不受侵袭的作用。当邪气来犯时，正气为顾护机体而奋起抗邪，正气顾护机体之势即转换为抗邪之势，以求祛除邪气恢复机体功能[6]。由此可以看出这个"势"其实是人体与生俱来的自我调控能力，即正气、邪气交争，使病证自然呈现出的一种趋势，这种趋势包括正气抗邪之势或邪气外出之势，临床治疗时应顺应和利用这两种趋势，以求最大限度地保护正气，祛除邪气。

痈疽是常见病和多发病，有病变部位和深浅之不同，发于体表肌肤者为外科中的痈疽病，发于体内胸腔、腹腔或脏腑内者则是内痈、内疽。痈疽常发病急骤，痛苦难忍，对患者的日常生活造成极大的困扰，甚者有生命危险。痈疽的形成原因是多方面的，但主要可概括为感受风寒之邪，侵入营血，郁而化热，或喜怒不节，饮食失宜，导致阴阳失调，毒邪结聚，败血腐肉而为痈为脓。痈疽的治疗应根据邪气外出之势及正气抗邪之势，施用祛邪扶正之法，以达到"邪去正安""阴平阳秘"的治疗目的。《内经》所载

痈疽治疗方法，无一不是在顺势思维的指导下确立的，主要体现在以下几个方面。

2.1 顺邪气外出之势

2.1.1 顺病势轻重选择祛邪方式　正邪双方相互斗争、消长进退，临床上表现为病势轻重不一，治疗时应根据疾病的病势轻重，选择适宜的治疗方式，祛邪外出[7]。如《灵枢·玉版》曰："其已有脓血而后遭乎？不导之以小针治乎？岐伯曰：以小治小者其功小，以大治大者多害，故其已成脓血者，其唯砭石铍锋之所取也。"马莳注："此言痈疽已成脓血者，惟治之以砭石，铍针，锋针而已。以小治小者其功小，故不可用小针也。以大治大者多害，故铍锋针之外，不可轻用也。唯砭石者，以石为针，及铍针、锋针皆可以取之耳。"意为痈疽的发生和发展有一个起始变化的过程，针对病情发展的不同阶段，及时选用最适合的治疗手段，趁势而为，就能够收到很好的效果。在痈疽的发展过程中，当脓血已经形成时，正邪交争剧烈，为防脓毒进一步入侵，必须用砭石、铍、锋等方法以最快的途径把脓血排出，从而达到脓出毒泄、肿消痛止、逐渐向愈的目的，如若不然，毒邪内攻，侵蚀好肉，甚至腐烂筋骨，穿通脏腑，造成生命危险[8]。故说"痈疽已成脓血者，不可用小针，唯砭石、铍、锋之所取也。"齐德之在《外科精义》中记载："夫疮疽既作，毒热聚攻，蚀其膏膜，肌肉腐烂，若不针烙，毒气无从而解，脓瘀无从而泄，过时不烙，反攻其内。"[9]强调了脓成后切开排脓的必要性。

又如《素问·病能论》曰："夫痈气之息者，宜以针开除去之；夫气盛血聚者，宜石而泻之，此所谓同病异治也。"因气滞形成的痈，宜用针刺法疏解气机，气机畅达则痈愈；而由气滞血瘀形成者，则需用砭石，血泄则气衰而痈亦愈。同为颈痈，因邪气轻重或正气强弱不同而导致了"气结"和"气盛血聚"两种病理变化，阻碍了机体气血津液的有序运行，所以采用"针刺"和"砭石"两种治疗方式，顺各自不同病情趋势使邪气以最快的途径排出体外。

2.1.2 顺病位所在选择祛邪通路　顺病位之势指根据病位，寻找捷近的通路祛邪外出[10]。如《灵枢·逆顺肥瘦》曰："临深决水，不用功力，而水可竭也；循掘决冲，而经可通也。"意思是到深河里放水，不用许多功力就可以把水放完，到洞穴里开地道，不论多么紧密也可以把路通开，说明了顺势而为的重要性。又如《素问·阴阳应象大论》曰："其高者，因而越之；其下者，引而竭之；中满者，泻之于内。"详细论述了针对高、中、下三种不同病位的不同治疗方法，强调在治疗的过程中要善于利用不同的病位顺势祛邪外出。《素问·通评虚实论》曰："痈不知所，按之不应手，乍来乍已，刺手太阴傍三痏与缨脉各二。掖痈大热，刺足少阳五，刺而热不止，刺手心主三，刺手太阴经络者大骨之会各三。暴痈筋纵，随分而痛，魄汗不尽，胞气不足，治在经俞。"张志聪注："脉按之不应手，乍来乍已，腋内动脉手太阴也，此言痈毒之在气分者，刺手太阴足阳明，宜刺在皮肤而不刺经络也。掖痈者谓在两傍之腋间，足厥阴少阳之分也，厥阴主血，故从其所合而泻之，如刺之而热不止者，宜刺手心主之脉以泻之。此言痈毒在血分者，宜刺足少阳手心主也。暴痈者，言毒气更深为毒凶，暴筋纵者，筋为热邪所伤也，热毒在深，故表汗不出。骨伤髓消，故胞气不足也。宜治在经俞者，随其所痛之处而深取之也。"由此可见，痈毒侵犯或留著于肌肤脉络，气血应激而趋于外，形成正邪交争、由表祛邪之势，由于痈毒侵犯人体部位不同，临床表现各异，根据临床表现进一步确定痈毒所在经脉，然后循经所治，对最接近痈毒的部位，采用针刺的治法，使邪气迅速消散，以免病邪深入而造成进一步损伤。

痈疽病多发于肌肤体表，《素问·阴阳应象大论》有言："其在皮者，汗而发之。"所以在痈疽初期并具有表证时，应用汗法使邪毒随汗而解，如《素问·五常政大论》："故适寒凉者胀，之温热者疮，下之则胀已，汗之则疮已，此腠理开闭之常，太少之异耳。""温热"之邪侵袭人体首先侵犯皮毛和腠理，使体表的营卫失和，从而产生了"疮"[11]，即《素问·生气通天论》所谓"营血不从，逆于肉理，乃生痈肿"，当邪在体表而未入里时，通过发汗的方式使邪直接从体表排出体外，令邪气由汗而解。

《灵枢·痈疽》曰："发于肩及臑，名曰疵痈，其状赤黑，急治之，此令人汗出至足，不害五脏，痈发四五日逞焫之。""痈发四五日"指痈发病早期，"逞焫之"指迅速用艾灸治疗。痈疽早期为热邪壅闭在内而不能外散，使气血凝滞，疮窍闭塞，而此时用灸法可借助火力的畅达之性，引拔内毒，使其随艾火宣散

于外，使内毒有路而外发，顺邪气外出之势就近宣郁夺邪[12]。

2.1.3 顺邪气性质选择祛邪手段 《素问·六元正纪大论》根据五行之气郁发的病变，提出了“火郁发之”的治法，强调要顺应火邪的炎上升发之性，顺势而治，宣透郁热，散邪外出。痈疽大多为火热结聚局部所致，亦属“火郁”之病证。根据痈疽属火热之邪的性质，参考火热结聚之处，采用“发之”的方法治之。《灵枢·痈疽》曰：“发于胁，名曰败疵，败疵者，女子之病也。灸之，其病大痈脓。治之，其中乃有生肉，大如赤小豆。剉蔆翘草根各一升，以水一斗六升，煮之竭，为取三升，则强饮厚衣，坐衣釜上，冷汗出至足，已。”张志聪注曰：“蔆乃水草，翘，连翘也。剉二草根各一升煮之，强饮，厚衣坐于釜上，令汗出至足乃已。盖水草能清热发汗，翘能解毒者也。”因“败疵”由火热结聚而成，患者服药后，穿厚衣坐于釜上取汗，使热毒由汗宣散于外。当代医家路志正继承和发展了“火郁发之”，在王冰“发为汗之”的基础上又提出“通闭散火法”，用通便的方法解除郁闭，使郁火发泄于外[13]。《灵枢·痈疽》曰：“痈发于隘中，名曰猛疽。猛疽不治化为脓，脓不泻，塞咽，半日死。其化为脓者，泻则合豕膏冷食，三日而已。”豕膏，即猪膏、猪油，功效为泄肺经之积热。张志聪注曰：“豕乃水畜，冷饮豕膏者，使热毒从下而出也。”猛疽为发于咽部的热毒，故宜冷服之，以加强清热解毒效力，使邪由下而出。败疵和猛疽发病部位虽不同，但都为热毒结聚而成。蔆 翘饮清热解毒发汗使热毒从汗而解，冷饮豕膏使热毒从下而解，“火郁发之”实为给致病邪气以出路，将郁之火热发之于外，以达到消痈散结的目的。目前临床痈疽内治多采用被称为“疮疡圣药”的仙方活命饮，在一派理气活血、消肿散结药中加入金银花、防风、白芷，用以清热解表，使热毒透达肤表，痈疽外治中常用的火针可使郁于肌表的热毒随火针而外散，均体现了“火郁发之”理论在现代临床痈疽治疗中的应用。

2.2 顺正气恢复之势施以调补

《灵枢·痈疽》云：“寒气化为热，热胜则腐肉，肉腐则为脓。脓不泻则烂筋，筋烂则伤骨，骨伤则髓消，不当骨空，不得泄泻，血枯空虚，则筋骨肌肉不相容，经脉败漏，熏于五脏，脏伤故死矣。”指出痈疽不及时治疗，由脓侵袭肌肤、筋髓、脏腑，导致气血亏虚、筋骨肌肉被侵蚀的虚证[14]。关于如何区分痈疽，岐伯曰：“然不能陷骨髓，不为焦枯，五脏不为伤，故命曰痈……热气淳盛，下陷肌肤，筋髓枯，内连五脏，血气竭，当其痈下筋骨良肉皆无余，故命曰疽。”指的是热毒盛，正气虚，此时邪气内陷，损伤了人体的五脏和筋骨，则由痈转化为疽。所以这里疽的病机为邪气盛正气虚的邪盛正衰，治疗应以扶正为主兼以祛邪。

2.2.1 扶助阳气 素体阳虚或者是痈疽日久，都会导致邪毒陷于里，损耗人体之阳气，而阳气一旦亏虚，就无法正常推动气血的输布和代谢，使气血积聚于局部形成有形之邪。《素问·阴阳应象大论》有言：“阳化气，阴成形”，“阳化气”功能减退，导致“阴成形”病理产物的出现，随着气血积聚和病理产物在体内的不断积累，就会进一步导致气血凝滞、经络阻塞，此时产生的痈疽为虚性痈疽病[15]。临床治疗当以温阳化气为主，使“阳化气”功能正常发挥，使因“阴成形”功能失常而产生的病理产物得温化而消散，阳气得充，犹如离照当空，阴霾自散。《灵枢·上膈》云：“微按其痈，视气所行，先浅刺其傍，稍内益深……已刺必熨，令热入中，日使热内，邪气益衰，大痈乃溃。”杨上善注曰：“寒汁邪气聚以为痈，故痈塞也。令刺已熨之令热入中者，以寒，温使其日有内热，寒去痈溃也。”在针刺治疗的基础上再施以温熨法，使其热气渗透体内，如此阳气逐渐恢复，邪气日渐衰退，内痈自然也就溃散。

在《内经》以上理论的指导下，后世医家认识到痈疽并非全属病因为热的实证，陈自明在《外科精要·疮疡隐括关键外治之法》提出：“疮疡用药，当审其经络受症，标本虚实，以治之。不可拘泥于热毒内攻，专用寒凉尅伐之剂。”强调对痈疽首要的是辨证施治，区分寒热虚实。冯兆张认为痈疽中“然亦有气血虚寒，初起毒陷阴分者”。至清代王维德首次明确区分痈疽，认为“痈为阳，疽为阴”，并且高度归纳了阴疽，《外科证治全生集·痈疽总论》曰：“未出脓前，腠理之间，痈有火毒之滞，疽有寒痰之凝；既出脓后，痈有热毒未尽宜托，疽有寒凝未解宜温……诸疽白陷者，乃气血虚寒凝滞所致，其初起毒陷阴分。”将阴

疽归为虚证、寒证，认为机体的阳气亏虚，就会无法正常推动血液的运行，从而进一步导致虚寒凝结，聚而成邪[16]，并创造性地提出了“阳和通腠，温补气血”，其治疗思想是深谙《内经》之旨并结合临床实践而来。

2.2.2 调补脾胃　《素问·生气通天论》曰：“营气不从，逆于肉理，乃生痈肿。”揭示了痈疽的病机之一为“营气不从”，《灵枢·本神》中“脾藏营”则证明了痈疽的发病与脾胃密切相关。《素问·平人气象论》云：“有胃气则生，无胃气则死。”脾胃功能能否正常发挥在痈疽的各个发病阶段都发挥着至关重要的作用，疾病中期，由于脓血为气血所化，脾胃虚弱之人因气血虚衰而致成脓迟缓，导致痈疽迁延不愈，法当调补脾胃使气血充盛，令脓成而排出体外，防止毒邪停留而内侵脏腑[17]。在痈疽破溃后必定造成气血的耗伤，此时当调补脾胃以生气血，《素问·痿论》云：“脾主身之肌肉”，《灵枢·营卫生会》亦云：“中焦亦并胃中，出上焦之后，此所受气者，泌糟粕，蒸津液，化其精微，上注于肺脉，乃化而为血。”脾胃的运化功能与气血生化、肌肉的生长壮实有密切关系，新肉的生长必须依赖脾胃生肌肉的功能，运用调补脾胃之法，增加气血生化来源，促进水谷精微及津液的营养和滋润作用，加速伤口愈合和新生肌肉生长，促使痈疽痊愈[18]。

3　结语

综上所述，痈疽有寒、热、虚、实之分。诊断时应立足整体、审证求因，切勿不辨证而盲目投寒凉之剂；临证时贵在活法，不可偏执其方[19]，如王维德在《外科证治全生集·痈疽总论》所说：“世人但知一概清火解毒，殊不知毒即是寒，解寒而毒自化，清火而毒愈凝。”治疗时要内疏外治得当，刀针药物配合默契。《内经》所记载的治疗痈疽的方法无一不体现了顺势思维，审证求因、察机度势，根据正气抗邪或邪气外出之势而采用不同的治疗方法，对后世医家临床治疗痈疽产生了深远的影响。

[参考文献]

[1] 邢玉瑞，张喜德，苗彦霞. 中医顺势思维研究(待续)[J]. 陕西中医学院学报，2000，23(5)：3-4.

[2] 叶青. 中医顺势思维方法及其在养生中的具体应用研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2018：22.

[3] 王小平. 顺势而治新解[J]. 中医药学刊，2002，20(4)：485-489.

[4] 李家邦，高鹏翔，刘义海. 中医学[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008：111.

[5] 邢玉瑞. 中医思维方法[M]. 北京：人民卫生出版社，2010：6.

[6] 郭育汝.《儒门事亲》对《黄帝内经》因势利导思想的继承和发展[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2015：18.

[7] 邢玉瑞，张喜德，苗彦霞. 中医顺势思维研究(续一)[J]. 陕西中医学院学报，2001，24(1)：4-6.

[8] 姜维.《黄帝内经》外科疾病理论研究[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2016：22.

[9] 齐德之. 外科精义[M]//胡晓峰. 中医外科伤名著集成. 北京：华夏出版社，1997：128.

[10] 邢玉瑞，张喜德，苗彦霞. 中医顺势思维研究(续二)[J]. 陕西中医学院学报，2001，24(2)：3-6.

[11] 赵梁. “汗法”在皮肤病中应用的理论研究[D]. 昆明：云南中医学院，2014：28.

[12] 张璐. 灸法治疗痈疽的古代文献研究[D]. 北京：北京中医药大学，2008：32.

[13] 郑亮，冯进. 论“火郁发之”[J]. 中国中医药现代远程教育，2012，10(2)：11-13.

[14] 陶芬芬，赵厚睿. 阴疽证治理论的临床应用探讨[J]. 江西中医药，2019，50(5)：19-21.

[15] 范洪桥，周亮，刘丽芳，等. 基于“阳化气，阴成形”理论探讨阴疽类疾病的中医证治[J]. 中国中医基础医学杂志，2019，25(5)：685-686.

[16] 王军强. 王洪绪阴疽学术思想研究[D]. 济南：山东中医药大学，2007：25.

[17] 张渊博，王锐，张书信. 以疽论治溃疡性结肠炎[J]. 山东中医杂志，2018，37(3)：184-185，197.

[18] 梁勇超，陈彩霞. 痈疽从脾胃论治的探讨[J]. 光明中医，2009，24(4)：665-666.

[19] 赵红心，王平. 陈实功《外科正宗》辨证方法探析[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(4)：324-326.

王孟英与张仲景论治霍乱比较探析

孟凡滕,宋素花

(山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355)

[摘要] 梳理总结《随息居重订霍乱论》《伤寒杂病论》中有关霍乱的论述,近一步探析王孟英、张仲景二人所述霍乱在病因病机、辨证分型、治疗方剂以及预防调护上的区别与联系,探寻中国古代对于霍乱的认识。结果发现,王孟英学术思想源于张仲景,开创了霍乱寒热分治的原则,创制了治疗霍乱的新方剂,其主治寒、热霍乱选方用药与张仲景重叠范围较广,如治疗寒霍乱的桂枝汤、五苓散、理中丸、四逆汤;治疗热霍乱的栀子豉汤、黄芩汤、白虎汤等方。王孟英治疗霍乱与张仲景亦有不同之处,其创制了治疗热霍乱的燃照汤、驾轻汤、连朴饮,治疗霍乱转筋的蚕矢汤等方,为后世临床治疗提供了借鉴。

[关键词] 王孟英;张仲景;霍乱;《随息居重订霍乱论》;《伤寒杂病论》;寒热分治

[中图分类号] R222;R254.7 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0322-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.008

Comparative Analysis between WANG Mengying and ZHANG Zhongjing on Treatment of Cholera

MENG Fanteng,SONG Suhua

(College of Traditional Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract This paper summarized the discourses about cholera in *Revised Treatise on Cholera from the Lay Buddhist Suixi* and *Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases*,which further analyzed the differences and connections of etiology,pathogenesis,syndrome differentiation,treatment prescriptions,prevention and nursing of cholera described by WANG Mengying and ZHANG Zhongjing. This will contribute to exploring the understanding of cholera in ancient China. It was found that WANG Mengying's academic thought originated from ZHANG Zhongjing,pioneered the principle of separate treatment of cold and heat for cholera, and created a new prescription for the treatment of cholera. WANG Mengying's prescriptions for treating cold and heat cholera overlap with Zhongjing's prescriptions in a wide range,such as Guizhi Decoction (桂枝汤),Wuling Powder(五苓散),Lizhong Pills(理中丸),Sini Decoction(四逆汤) for treating cold cholera; Zhizichi Decoction(栀子豉汤),Huangqin Decoction(黄芩汤),Baihu Decoction(白虎汤) and other prescriptions for treating heat cholera. There are also some differences of the treatment of cholera between WANG Mengying and Zhang Zhongjing,such as the creation of Ranzhao Decoction(燃照汤),Jiaqing Decoction(驾轻汤),and Lianpu Drink(连朴饮) for the treatment of heat cholera;Canshi Decoction(蚕

[收稿日期] 2020-11-06

[基金项目] 国家中医药管理局齐鲁伤寒流派传承工作室建设项目(编号:LPGZS2012-34)

[作者简介] 孟凡滕(1992-),男,山东济宁人,2018 年级硕士研究生。研究方向:温病证治规律研究及外感病与中医体质学相关性研究。电话 15562502854,邮箱:2503191466@qq.com。

[通信作者] 宋素花(1976-),女,山东潍坊人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事温病防治研究。电话:15863176948,邮箱:sdjnssh@163.com。

矢汤）for the treatment of cholera and spasm，etc.，which provide a reference for later clinical treatment.
Keywords　WANG Mengying；ZHANG Zhongjing；cholera；*Revised Treatise on Cholera from the Lay Buddhist Suixi*；*Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases*；separate treatment of cold and heat

“霍乱”一名最早见于《素问·六元正纪大论》：“太阴所至，为中满霍乱吐下。”霍乱古称“触恶”，《证治要诀》曰：“霍乱之病，挥霍变乱，起于仓卒，与中恶相似，俗呼为触恶。”此后历代医家对霍乱的概述都有所补充。张仲景在《伤寒论》中首次论述了霍乱的具体治法与方药（见 385～390 条），从而奠定了霍乱辨证论治的理论基础[1]。中医对霍乱概念的认定范围较广，既把发病突然、顷刻间吐泻交作、挥霍撩乱的疾病称为霍乱，同时又包括西医的霍乱、副霍乱、急性胃肠炎及细菌性食物中毒等疾病。现代医学则将发生于清嘉庆以前，具有小范围流行特点的霍乱称之为类霍乱，将 1820 年（清嘉庆二十五年）大范围流行的霍乱，称为真霍乱[2]。我国历代医家对霍乱的辨治都有较为详尽的论述，《伤寒论·辨霍乱病脉证并治》中云：“呕吐而利，此名霍乱。”张仲景指出了霍乱病的临床特征，把霍乱分为热多、寒多、亡血、亡阴、亡阳等类型，并根据霍乱兼证的不同表现，分别采取不同的治法方药，也为后世王孟英对霍乱的辨治奠定了基础[3]。张仲景与王孟英二人对霍乱的认识既有区别又有联系。本文对王孟英《随息居重订霍乱论》和张仲景《伤寒杂病论》中有关霍乱的论述进行了比较探析，论述如下。

1　霍乱析因——病究其理

《灵枢·五乱》曰：“清气在阴，浊气在阳，营气顺脉，卫气逆行。清浊相干，乱于胸中，是谓大惋……乱于肠胃，则为霍乱。”最早指出了霍乱发生的病因、病机及病位。王孟英则认为霍乱的发生与地理环境及个人体质有关，具有寒热证候和时疫性与非时疫性之分；并因时制宜，提出伏寒可致霍乱的观点，指出伏邪化热，自里达外，必见热象，丰富了霍乱病因学说[4]。正如王孟英所见：“江浙一带地势坦夷，支河万派，而居民饮食濯秽，共用一水，尤其是暑月旱年，热毒蕴蓄，为害更烈，故多霍乱、疟疾、痈疡诸疾。特别是上海等大都市，商舶群集、帆樯林立，人烟繁萃，地多燠热，室庐稠密，秽气愈盛，附郭之河藏垢纳污，水皆恶浊不堪，以致霍乱疫疠等得以大规模流行。”[4]加之芒种节气后“地乃渐湿，湿热之气上腾，烈日之暑下烁”，人处在湿热蒸淫的环境中，感受邪气，可以变生霍乱等疾病。霍乱发生的内因在于人体中阳不足，湿邪内蕴，脾不胜湿，土郁中焦，气失升降。内因与外因（臭秽邪气）相合，遂患霍乱。笔者认为张仲景未明确提出霍乱病因的原因有二，一则其所处时代《黄帝内经》已然成书，为其写下《伤寒论·辨霍乱病脉证并治》提供了借鉴；二则从历代医家注解来看，多认为张仲景所述霍乱的发生由饮食不节与六淫之邪干于胃肠有关。

王孟英认为霍乱发生的病机是足太阴脾湿太盛，滞其升降，浊气上逆，清气陷下。而张仲景所述霍乱病机在于脾胃虚弱，中焦气机升降失调。二人在论述霍乱产生的病机上不尽相同。

2　霍乱辨证——别阴阳，分纲纪

古代医家辨治霍乱首分阴阳，以寒热为纲，干湿为纪，纲纪互为重叠。而张仲景对霍乱的辨治集中于寒湿、亡阳、亡阴等证。陈亦人说：“《伤寒论》之霍乱病篇所载的主证是呕吐下利，可知是湿霍乱，不是干霍乱。所载处方皆为辛甘温之剂，可知是寒霍乱，不是热霍乱。”[5]王孟英在《随息居重订霍乱论·病情篇》中引用张仲景有关霍乱条文并进行逐条阐释，进一步完善了霍乱辨证分型（湿热霍乱、干霍乱、霍乱转筋），从而丰富了霍乱的辨证论治体系。

2.1　寒湿证

《伤寒论》第 386 条曰：“霍乱，头痛发热，身疼痛，热多饮水者，五苓散主之；寒多不用水者，理中丸主之。”姜建国等[6]在《伤寒论讲义》中阐述，立此条之义在于说明由伤寒而转成霍乱者兼有表未解之象。因霍乱总以里证为纲，虽兼有表证，张仲景未用麻黄、桂枝、葛根等解散太阳表证之汤方，而用五苓散，且此方后注“白饮和服，多饮暖水”，可知张仲景使表热从上下而解。王孟英所述霍乱寒湿证见于安逸坐卧、贪凉饮冷之人，本就素体脾胃阳气不振，复感寒湿之邪客于中焦而出现呕吐清水痰涎，下利清稀，不甚臭秽，四肢不温，口渴欲饮水不能，舌苔白腻，或初起见恶寒、发热，寒多不用水等寒湿证。从中也可以看出王孟英因人制宜，重视体质辨证。虽为夏月，但患者素体阳虚，加之恣食冰瓜等物仍辨为寒湿证。刘建平等[7]认为出现“饮水”症状是由于水湿阻

遏、正津不布所致。王孟英认为此霍乱因伤寒而致，故兼有表证，既有阳气郁遏身热之表证，又有三焦闭塞气化不宣之里证。张仲景治疗表热者多先予五苓散因势利导宣散表热，化气化水；里寒较盛者予以理中丸温里散寒。王孟英承袭张仲景此法，针对霍乱兼头痛恶寒无汗者，先以香薷饮解其表，后以大顺散调其里。“吐利止而身痛不休者，当消息和解其外，宜桂枝汤小和之”，王孟英与张仲景均认为此证里和表未解，以桂枝汤和解其外，汗出则愈。王孟英针对夏月所患寒湿霍乱，寒湿轻证时选用藿香正气散等。从王孟英选方用药可以看出其对霍乱寒证的治疗重视温中散寒，宣化湿浊。

2.2 湿热证

湿热霍乱见于仲夏过劳者感邪，暑邪由外而入或平素嗜食肥甘厚味酿生湿热之人。证见发热口渴，呕吐酸腐，泻下臭秽，小便黄赤，舌苔厚如粉、黏腻等表现。王孟英治疗湿热霍乱主张祛除湿热、分利阴阳、宣展气机，仿张仲景栀子豉汤，创燃照汤，宣土郁而分阳阳，针对湿热霍乱湿偏重者用胃苓汤分利湿热；热偏重者，方用桂苓甘露饮清暑化湿；湿热霍乱兼有表未解者，方用驾轻汤清利湿热以解表。王孟英治疗劳役伤暑所致霍乱常用白虎汤、六一散等方，以甘寒之药清热化浊。而治嗜食膏粱厚味、湿热内生所致霍乱用栀子豉汤、连朴饮等，以苦辛之药泻热化浊。王孟英针对伤暑霍乱湿热与阴伤之间的矛盾关系作出了阐述：“凡伤暑霍乱，有身热烦渴，气粗喘闷，而兼厥逆躁扰者，慎勿认为阴证，但察其小便必黄赤，舌苔必黏腻，或白厚。”[4]暑邪耗气伤津，加之霍乱吐泻交作，应致阴伤，但王氏察其小便，舌苔，却无阴伤表现。总之，王孟英认为治疗霍乱要因时因人制宜，因为气候环境影响疾病的变化。而张仲景所处时代霍乱的发生多与感寒有关，故治疗以温热药物为主，主张辨证施治。由此可见王孟英和张仲景均认为气候对疾病可产生重要影响，且东汉时期感寒者为多，以霍乱寒湿证为主，霍乱湿热证并无明确记载。

2.3 伤阴证

霍乱吐利交作，必然会引起人体阴液的损伤。《伤寒论》第 385 条：“恶寒、脉微而复利，利止，亡血也，四逆加人参汤主之”，以伤阴为主要表现。恶寒是霍乱兼有表证之象，有一分恶寒，便见一分发热。利下伴随着人体津液及阳气的耗散，无力充盈脉道，故见脉微。虽利止，此因利下伤阴过重，阴液耗伤，化源不足，无物可下，故见利止、亡血。虽为下利伤阴，张仲景并没有使用滋阴生津之品，而是以扶阳益阴之法来解除霍乱寒伤胃肠之因，所谓“有形之阴液难以速生，无形之阳气所当急固”。《伤寒论》第 390 条：“吐已下断，汗出而厥，四肢拘急不解，脉微欲绝者，通脉四逆加猪胆汁汤主之。”本条吐已下断且伴有汗出而厥，四肢拘急不解，脉微欲绝等脉证，是阳亡阴竭的临床表现，因阳亡伤阴程度较重，张仲景恐阳药被格拒，遂入猪胆汁，取其反佐之义。而王孟英所处时代以热霍乱为多见，伤阴原因一则为吐利过多，一则为热伤阴液。王孟英针对霍乱热证伤阴耗液，并未直接过多使用养阴清热药物，而用白虎加参法。以白虎汤方清除热邪，佐以人参扶阳益阴，在解除病因的同时，化源人体阴液。提示在治疗霍乱伤阴证时，王孟英宗张仲景之法于扶阳益阴的同时，注重清除病邪。

2.4 伤阳证

在寒霍乱发展的过程中，伤阳的表现伴随而行。既有以“阴阳气不相顺接”为主要表现的手足厥冷症状，又有以脉微欲绝、阳气虚脱为表现的症状。《伤寒论》第 388 条：“吐利汗出，发热恶寒，四肢拘急，手足厥冷者，四逆汤主之。”霍乱以吐利为主要表现，汗出的同时阳气随之外泄，发热恶寒是因寒邪与人体阳气交争，寒胜于阳而出现四肢拘急、手足厥冷的表现。以上症状均提示寒邪伤阳较重，邪气闭阻，阳气不能温煦肢体肌表，治以四逆汤，急以温通阳气，顺接阴阳。《伤寒论》第 389 条：“既吐且利，小便复利而大汗出，下利清谷，内寒外热，脉微欲绝者，四逆汤主之。”王孟英认为此条为“虚冷霍乱之候，四肢拘急，手足厥逆，虚冷之著于外也；下利清谷，脉微欲绝，虚冷之著于内也。”[4]王孟英通过对张仲景原文的解释告诫后世之人，应注重对患者症状的审查，临诊慎毋忽焉。

2.5 干霍乱

明代《治法汇》云：“干霍乱，其状欲吐不吐，欲泻不泻，撩乱挥霍是也。”连文冲《霍乱审证举要》云：“干霍乱吐利不得，腹痛如绞，烦躁闷乱，俗名绞肠痧。甚则脉停身冷。大小便亦秘，神识不清，不出半日死。”而王孟英在治疗陈妪患干霍乱一案中，针对中焦土郁、火热内炽的病机，在苦寒清热药中加入辛温之品，可见其宗张仲景通脉四逆汤治寒以猪胆汁之意，采用反佐法治疗。张仲景虽无针对干霍乱的治疗方法，但其反佐以治的思想影响了王孟英等人。王孟英在治疗干霍乱方面广泛收集民间行之有效的方法，如嚼食生黄豆、盐汤探吐、水搭肩背、苎麻水湿

刮、瓷锋刺委中等。同时王孟英在《随息居重订霍乱论·治法篇》中记载了大量的霍乱的外治之法，其“针、石、药”并用进一步丰富了霍乱的治疗方法。

2.6 霍乱转筋

《黄帝内经》云：“诸转反戾，水液浑浊，皆属于热。诸呕吐酸，暴注下迫，皆属于热”，可见转筋的发生与湿热之邪密切相关。张仲景云：“转筋之为病，其人臂脚直，脉上下行，微弦。转筋入腹者，鸡矢白散主之。”[8]详细论述了转筋证治，转筋其病在筋，所以患者上下肢强直，由于足厥阴肝经循股阴，抵少腹，故转筋之甚者，病邪可循经入腹，出现筋脉挛急，张仲景治用鸡矢白散。霍乱亦可发生转筋之证，所谓霍乱转筋，由于湿热搏击筋脉而于霍乱证中夹有四肢筋脉拘急掣痛的表现。张子和《儒门事亲》云：“风湿暍三气合而成霍乱，吐泻转筋，此犹书生之鼎足题也。风者，风木也，内应足厥阴肝木。湿者，雨化也，内应于足太阴脾土。暍者，火热也，内应于手少阴心火，此风湿暍三气之所生也。”[9]霍乱湿热证吐利甚者，由于热气灼津，阴液大伤，筋脉失养，“热气燥烁于筋”故见转筋。王氏认为寒霍乱亦可出现转筋之证，一则肝经受寒，寒气凝滞筋脉，筋强不能屈伸；二则霍乱吐利伤及津液，筋脉失于柔养，加之客寒故见转筋。王氏所辨渴与不渴，即是对霍乱转筋寒热的区别，其宗前人“有一毫口渴即是伏热”，在治疗霍乱转筋口渴时禁用苦温之品。例如在治疗沈氏妇人患霍乱转筋的医案中，患者“口极渴而沾饮即吐不已”，王孟英仿张仲景《金匮要略》鸡矢白散，处方蚕矢汤以达“湿热去，清气升，浊气降”之功。

3 霍乱治疗——重继承，识变通

王孟英《随息居重订霍乱论》中载方62首，其中选自《伤寒杂病论》的方有16首（详见表1），在治疗霍乱方面，采摭名贤方论，加以论述，丰富了霍乱的辨证论治思想，其治疗霍乱寒证时大多直接选用经方，而在治疗霍乱热证时灵活运用经方。

表1　王孟英引张仲景方16首治疗霍乱病证统计

经方	《伤寒杂病论》主治病证	《随息居重订霍乱论》主治病证
黄芩汤	少阳胆热下迫大肠	温病霍乱
黄芩加半夏生姜汤	少阳胆热内迫胃肠，胃气上逆	温病转霍乱，中虚饮聚，伏邪乘者
栀子豉汤	无形邪热扰于胸膈	温热暑疫转为霍乱
白虎汤	阳明热盛证	暑热炽盛霍乱
白虎加人参汤	阳明热盛津气两伤	暑热炽盛元气已虚霍乱
竹叶石膏汤	热病后期气液两伤，余热未清	中虚暑热霍乱
半夏厚朴汤	七情郁结，痰气凝滞咽中	情志不舒痰气阻滞所成霍乱
麦门冬汤	肺胃津伤，虚火上炎	霍乱后余热未清，神倦不饥或火升气逆，干咳无痰
五苓散	水蓄下焦，气化不利	伤寒转霍乱
理中丸	中焦虚寒及霍乱吐利甚，寒多不渴	寒霍乱，口不渴
厚朴生姜半夏甘草人参汤	脾虚气滞腹胀满	虚人寒湿霍乱
四逆汤	阳气虚衰，阴寒内盛	阴寒霍乱
桂枝汤	营卫不和或阴阳失调及霍乱里和表未解	寒霍乱后，身痛不休
通脉四逆加猪胆汁汤	阳亡阴竭	阴寒霍乱后四肢拘急，脉微欲绝者
附子粳米汤	中焦虚寒，寒饮逆满	中寒霍乱，肢冷腹痛，吐少呕多
吴茱萸汤	肝胃虚寒，寒浊中阻，浊阴上逆	少阴吐利，厥阴烦躁，厥阴寒犯阳明食谷欲呕

4 霍乱调护——重预防，守险以治

纵观张仲景与王孟英二人所处时代皆是战火迭起、大疫流行之年，二人潜心医学，胸怀济世救民之志，著书立说以指导后人。二人皆重视饮食调养以顾护脾胃正气预防疾病，正如《伤寒论》第391条“以新虚不胜谷气故也”及第398条“损谷则愈”，皆表明张仲景强调饮食调养、扶助正气预防及治疗疾病的重要性。另外，张仲景在《金匮要略·禽兽鱼虫禁忌并治第二十四》云：“凡饮食滋味，以养于生，食之有妨，反能为害”[8]，告诫后人注重饮食禁忌，饮食不当易致病从口入。而王孟英认为：“人以食为养，而饮食失宜，或以害身命。”其在霍乱预防方面提出“慎起居”“节饮食”“勿过饱”理念，所著《随息居饮食谱》为后世食养保健提供了借鉴。

霍乱时行，王孟英倡导“须守险以杜侵扰，霍乱得愈，尤宜守险以防再来”。（下转第335页）

经方中生姜的运用规律探析

李 娜,曲 夷

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 依据《伤寒杂病论》原文,从主治证候、配伍应用两方面,考查 123 条原文、76 首经方中生姜的运用规律。结果发现:①生姜可对症应用于呕吐,主要适用于内有水饮或津液代谢障碍伴有表证未解的呕吐;②生姜不与甘草、大枣配伍时,常与半夏、橘皮等行气消痰药同用,主治呕、哕等病证,提示生姜在二陈汤中具有重要的配伍意义;③经方加减时,生姜主要用于标实为主的“呕”“寒”“痛”证,作用特点是宣通气机;干姜主要用于本虚为主的“寒”“利”“咳”等,作用特点是温中补虚,二者在经方中的区别运用有助于对《神农本草经》“生者尤良”的理解。

[关键词] 生姜;经方;《伤寒杂病论》;证候;配伍;呕吐;干姜
[中图分类号] R289.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0326-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.009

Analysis on Application Regularity of Shengjiang(Zingiberis Rhizoma Recens) in Classical Prescriptions

LI Na,QU Yi

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract According to the original text of *Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases*,the application regularity of Shengjiang(Zingiberis Rhizoma Recens) in 123 original texts and 76 classical prescriptions was investigated from the main syndromes,compatibility and application. It was believed that:①Shengjiang is often used in the treatment of vomiting with fluid retention or body fluid metabolism disorder accompanied by exterior syndrome. ②When Shengjiang is not compatible with Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) and Dazao(Jujubae Fructus),it is often used with herbs for moving qi and resolving phlegm such as Banxia (Pinelliae Rhizoma) and Jupi(Citri Reticulatae Pericarpium) to treat diseases such as vomiting and retch. It is indicated that Shengjiang has an important compatible significance in Erchen Decoction(二陈汤). ③When the classical prescription is added or subtracted,Shengjiang is mainly used for “vomiting”“cold” and “pain” syndrome with mainly excess manifestations and its function characteristic is to promote qi movement. Ganjiang(Zingiberis Rhizoma) is mainly used for “cold”,“diarrhea”,“cough” and so on;its function is characterized by warming the middle and nourishing deficiency. The different use of Shengjiang and Ganjiang in the classical prescriptions is helpful to the understanding of “excellent

[收稿日期] 2020-11-09
[基金项目] 国家中医药管理局齐鲁伤寒流派传承工作室建设项目(编号:LPGZS2012-34)

[作者简介] 李娜(1995-),女,山东德州人,2018 年级硕士研究生,研究方向:《伤寒论》诊疗方法。电话:13553165033,邮箱:1526988483@qq.com。
[通信作者] 曲夷(1973-),女,山东青岛人,医学博士,教授,硕士研究生导师。主要从事《伤寒论》诊疗方法研究。电话:15153152806,邮箱:quyiqd@sina.com。

function of unprocessed herbs" in *Shen Nong's Classic of the Materia Medica*.

Keywords Shengjiang(Zingiberis Rhizoma Recens);classical prescriptions;*Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases*;syndrome;compatibility;vomiting;Ganjiang(Zingiberis Rhizoma)

生姜,《中药学》教材将其归为解表药之发散风寒药,具有解表散寒、温中止呕、温肺止咳的功效[1]。《名医别录》载生姜主治伤寒头痛、鼻塞,咳逆上气;止呕吐,去痰,下气,除风邪寒热,归五脏[2]。经方,常专指《伤寒杂病论》中记载的方剂[3]。除重复方外,含生姜(包括生姜汁)经方共有 76 首,《伤寒论》涉及 39 首方,《金匮要略》涉及 50 首方。生姜在经方中多以衡重单位"两""铢"来计量,防己黄芪汤和《近效方》术附汤中生姜以"片"来计数,以生姜汁入药的生姜半夏汤用"升"来计量。干姜人参半夏丸以生姜汁糊为丸,其余含生姜经方均为汤剂,生姜用量从"一两"到"一斤"不等,有 36 首方用量为"三两",28 首方用量大于"三两"。经方中生姜用量灵活,随证加减有法可循,值得我们深入探讨其配伍应用规律。

1　含生姜经方主治证候

共有 123 条涉及生姜的原文,笔者对其中的高频方证、生姜用量较大及涉及生姜加减运用的方证进行了分析,以体现生姜的主治证候特点,具体见表 1。

表 1　含生姜经方主治证候

主治证候	原文描述	相关经方
呕、吐(23 首)	"呕者""干呕""呕吐""欲吐""吐" "吐多者""胸胁满而呕""微呕" "干噫食臭""噫气不除"	桂枝汤、小柴胡汤、柴胡桂枝汤、生姜泻心汤、竹叶汤、厚朴七物汤、真武汤、小半夏加茯苓汤、橘皮汤、小半夏汤等
痛(22 首)	"头痛""头项强痛"	桂枝汤、竹叶汤、文蛤汤、吴茱萸汤、桂枝去桂加茯苓白术汤、小柴胡汤
	"心悬痛""心下满痛"	大柴胡汤、桂枝生姜枳实汤、桂枝去桂加茯苓白术汤
	"胁痛""胁下及心痛"	小柴胡汤、当归生姜羊肉汤
	"腹中痛""腹痛""腹中疠痛" "腹满痛""少腹里急,腹满"	桂枝加芍药汤、桂枝加大黄汤、《千金》内补当归建中汤、奔豚汤、小建中汤、乌头桂枝汤、当归生姜羊肉汤、真武汤、小柴胡汤、温经汤
	"四肢沉重疼痛""肢节疼痛""四肢酸疼"	柴胡桂枝汤、真武汤、小建中汤、桂枝芍药知母汤
	"身疼痛""身体疼烦"	桂枝汤、桂枝新加汤、大青龙汤、桂枝附子汤、乌头桂枝汤、桂枝加黄芪汤
满(11 首)	"心下满"	大柴胡汤、桂枝去桂加茯苓白术汤
	"胸满""胸胁苦满"	桂枝去芍药汤、小柴胡汤、柴胡加芒硝汤、柴胡加龙骨牡蛎汤
	"腹满""腹胀满"	厚朴七物汤、厚朴生姜半夏甘草人参汤、温经汤、桂枝汤、桂枝加芍药汤
利(7 首)	"下利""微利""吐利""腹中雷鸣下利"	葛根汤、柴胡加芒硝汤、真武汤、生姜泻心汤、吴茱萸汤、温经汤、大柴胡汤
咳(4 首)	"咳而上气""咳唾涎沫"	越婢加半夏汤、射干麻黄汤、泽漆汤、《千金》生姜甘草汤

由表 1 可见,含生姜经方主治证候中出现频次较高的分别为"呕""吐""痛""满""利""咳",符合《中药学》教材"温中止呕"的功效特点[1]。细究原文发现,上述证候常相互伴见,提示呕吐病因复杂,不局限于"中寒"致呕。以下对上述证候详加分析。

1.1　"呕""吐"

有 23 首含生姜经方主治呕吐,其中 8 处原文明确"见呕加生姜",提示生姜可对症用于呕吐。

从伴见症状来看,7 首方主治证候伴见不同部位的疼痛,其中呕吐伴见头痛,并有"发热""脉浮""恶寒"等外感脉证,提示表证未解;6 首方主治证候伴见"下利",提示气机升降失调;3 首方主治证候伴见"胸胁满""心下急""心下支结",提示少阳经气不利。

从病机特点来看,生姜泻心汤主治"心下痞硬,干噫食臭……腹中雷鸣下利",原文提示其病机关键为"胁下有水气";小半夏加茯苓汤证言"先渴后呕,为水停心下,此属饮家",提示水饮为患。

总之，生姜虽可对症用于呕吐，但并非所有的呕吐皆适合用生姜治疗。外有表邪，内有“水气”“水饮”所致呕吐，或伴有外感表证的水液代谢失调之证适宜。

1.2　痛

有 22 首含生姜经方用于痛证治疗。

从疼痛部位来看，涉及“头”“心下”“胁”“腹”“肢节”。

从疼痛特点来看，原文提到的有“刺痛”“疠痛”“弛痛”“时痛”“酸疼”等。

从主要伴见症状来看，原文有 4 次提到头痛伴见“发热”，另可见“喘而头痛”“脉紧头痛”，提示含生姜经方治疗的头痛多为表证未解；柴胡桂枝汤证言“支节烦疼……外证未去”，大青龙汤主治“太阳中风，脉浮紧，发热恶寒，身疼痛”，亦提示疼痛是外感所致。

病因病机方面，桂枝汤治疗“伤寒，医下之……身疼痛者”，桂枝新加汤主治“发汗后，身疼痛”，桂枝加芍药汤治疗“本太阳病，医反下之，因尔腹满时痛者”，桂枝去桂加茯苓白术汤证见“服桂枝汤，或下之，仍头项强痛……心下满微痛”，提示疼痛是误治伤正所致。“少阴病……腹痛……四肢沉重疼痛……此为有水气……真武汤主之”，此处水气为疼痛病因。《千金》内补当归建中汤、当归生姜羊肉汤主治妇人产后“腹中刺痛不止”“腹中疠痛”，小建中汤主治“虚劳里急……腹中痛……四肢酸疼”，桂枝芍药知母汤证言“诸肢节疼痛，身体魁羸”，以上 4 方证提示疼痛属气血亏虚之不荣则痛。

另有 3 首含生姜经方原文未指出有疼痛症状，临床亦常用于痛证治疗：“血痹”之黄芪桂枝五物汤，“阴阳俱微”提示气虚血弱，血痹证只是肌肉麻痹而无痛感，受邪较重会发生“如风痹状”之疼痛。国医大师尚德俊应用此方治疗雷诺病、冻疮、大动脉炎等疾病，疼痛为上述疾病的常见临床表现[4]。温经汤提到“妇人年五十所……少腹里急……瘀血在少腹不去”，气血已衰，阴虚血瘀，此类病证临床常见腹部刺痛。当归四逆加吴茱萸生姜汤证见“内有久寒”，黄煌[5]提出“内有久寒”的症状特点为腹部经常反复发作性疼痛。黄增强[6]用当归四逆加吴茱萸生姜汤治疗 56 例痛经患者，有效率为 96.2%。

1.3　满

有 14 首含生姜经方主治不同部位的满证，其中 6 首方治疗“腹满”，4 首方主治“胸满”，另可见有“心下满”“胁下满”。

厚朴生姜半夏甘草人参汤主治“发汗后，腹胀满者”，桂枝加芍药汤治疗“本太阳病，医反下之，因尔腹满时痛者”，桂枝去芍药汤、柴胡加龙骨牡蛎汤主治误下导致的胸满，桂枝去桂加茯苓白术汤治心下满微痛，可见尽管病位不同，误治伤正是导致满证的共同原因。

综上，含生姜经方主治呕吐、痛、满等证候，诸证交作提示病机复杂。生姜主治内有水饮或津液代谢障碍伴有表证未解的呕吐证候；痛证和满证病位广泛，特点多样，误治伤正是引起痛证、满证的重要原因。

2　经方中生姜的配伍应用

经方中与生姜配伍的药物共有 66 味，见表 2。

表 2　经方中他药与生姜配伍频数表

频数	配伍中药
59	甘草
55	大枣
40	桂枝
30	芍药
20	半夏
19	人参
14	麻黄
10	黄芩、附子
9	白术
8	茯苓
6	杏仁、石膏、柴胡
5	枳实、当归、葛根
4	厚朴、橘皮、大黄、黄芪、干姜
3	牡蛎、龙骨、吴茱萸、细辛
2	胶饴、阿胶、麦冬、天花粉、防风、桔梗、川芎
1	芒硝、栀子、香豉、黄连、旋覆花、赭石、生地黄、麻仁、连翘、赤小豆、生梓白皮、通草、防己、射干、知母、紫菀、款冬花、五味子、紫参、泽漆、白前、甘李根白皮、羊肉、乌头、泽泻、文蛤、竹茹、皂荚、竹叶、紫苏叶、蜀漆、牡丹皮、铅丹

由表 2 可见，与生姜配伍频数高居前 4 位的药物依次是甘草、大枣、桂枝、芍药，正是桂枝汤的药物组成，这与桂枝汤及其加减化裁方在原文中的广泛应用有关。

2.1　与芍药、桂枝配伍

在 22 首治疗疼痛的含生姜经方中，生姜与桂

枝、芍药配伍,可以通过调整用量比例,或配伍其他药物主治不同的痛证。

例如,桂枝加芍药生姜各一两人参三两新加汤用于“发汗后,身疼痛,脉沉迟者”,脉沉提示病不在表,脉迟者血虚无以荣脉,汗后耗气伤津,风寒表邪乘虚入里加之肢体失于濡养,故作痛。张仲景在桂枝汤的基础上重用生姜、芍药治疗“身疼痛”。再如治疗“诸肢节疼痛”的桂枝芍药知母汤,重用生姜“五两”配伍桂枝、芍药和白术、炮附子、防风等祛风除湿药以止痛;主治“血痹”的黄芪桂枝五物汤,在桂枝汤基础上倍用生姜加黄芪,以逐风湿痹。

据《神农本草经》,芍药“除血痹”、干姜“逐风湿痹”且“生者尤良”,姜,性温味辛,生者因具生发之性较干姜长于发散, 痹证疼痛因寒湿之邪阻于经络不通则痛,生姜辛温走窜用之正宜。

2.2 与大枣、甘草配伍

经方中生姜、大枣、甘草 3 味药合用的有 48 首,其中桂枝汤加减化裁方 28 首、柴胡汤类方 5 首。12 首含生姜经方不与甘草、大枣配伍。统计分析相关方证,发现生姜不与甘草、大枣配伍时,常与半夏、茯苓、橘皮、枳实等配伍行气消痰药,主治呕哕、痞满、眩悸、疼痛等证候。其中小半夏汤证言“心下有支饮故也”,真武汤证言“此为有水气”,《外台秘要》茯苓饮可“消痰气令能食”,可见生姜配伍行气消痰药主治痰饮水气所致各种证候。

2.3 与半夏、橘皮配伍

与半夏配伍的 23 首经方中,13 首方主证中出现呕吐,另有 3 首方未言及呕吐,以方测证或验之临床可治疗呕证:柴胡加龙骨牡蛎汤证得之于表邪误下,邪热内陷,致周身气机枢机不利,可推知有胃气不和之呕吐;厚朴生姜半夏甘草人参汤原文见汗不如法之腹胀满,此为汗后中阳虚损转输不利升降失调,《张氏医通》记载此方治疗胃虚呕逆;半夏厚朴汤虽未提及呕吐,临证亦常用于痰饮中阻之呃逆呕吐。此外,有 3 首配伍半夏的经方主症为“咳”,射干麻黄汤、越婢加半夏汤均见“咳而上气”,此乃实邪阻滞气机,肺气郁而上冲,提示病势急迫,咳嗽剧烈;“(咳而)脉沉者,泽漆汤主之”“脉沉者,有留饮”,此处提示痰饮为患的病机。可见经方中生姜半夏两药配伍治疗呕证和咳证,共同病机是误治伤正或痰饮阻滞等原因导致的中上二焦气机不畅。

有 5 首经方运用橘皮,且均与生姜配伍。橘皮汤证言“干呕,哕”,橘皮竹茹汤证言“哕逆”,当归生姜羊肉汤方后注言“痛多而呕者,加橘皮二两、白术一两”,可见经方中生姜橘皮配伍主治呕吐、哕逆等证候;橘枳姜汤主治“胸痹,胸中气塞”,《外台秘要》茯苓饮言“治心胸中有停痰宿水,自吐出水后,心胸间虚,气满不能食”,提示病位在胸、病机为痰。橘皮辛温而苦,能利水谷,为脾肺之散药泄药;生姜辛而微温,为肺胃之散药升药,二物有相须之益,故常并用[7]。橘皮气香性温,能行能降,配伍辛散性升的生姜,理气宽胸、调中运脾使气顺痰消可治呕哕。

3 分析与思考

3.1 如何理解生姜为“呕家圣药”

《中药学》教材言生姜温中止呕为“呕家圣药”、半夏为“止呕要药”,两药相须为用以止呕[1]。综合分析生姜的主治证候和配伍规律,发现生姜可对症用于治疗呕吐,且常配伍半夏。但并不局限于治疗“中寒”致呕,经方中生姜主治外感表证未解,伴有“水气”“水饮”等内里的水液代谢失调所引起的呕吐。需要注意的是,咳证也是生姜、半夏配伍的高频主治证候,病机是误治伤正或痰饮阻滞等原因导致的中上二焦气机不畅,这与呕证的病机不谋而合:痰饮与“水饮”“水气”同为水液代谢失调的病理产物,外感表证未解时也存在一定程度的上焦气机不畅。可见,生姜的主治病位在中上焦,病机为水液代谢失调常伴有表证未解,呕吐是该病因病机的常见症状。另一方面导致呕吐的病因病机也有多种,并非所有呕吐均可用生姜止呕。因此,临床对症用药的依据是对病因病机的精确把握。

3.2 从经方中生姜与半夏、橘皮配伍探析二陈汤中生姜的作用

二陈汤出自《太平惠民和剂局方》,书中记载煎服法为“每服四钱,用水一盏,生姜七片,乌梅一个,同煎六分,去滓,热服。”[8]后世医家多认为生姜在二陈汤中仅为佐助药,或认为生姜在二陈汤中仅起到制半夏毒的作用。如《医宗金鉴》于中册首载二陈汤时,言其煎服法为“加生姜三片,水煎服”,后于本书他处另注“诸痰,谓一切痰,皆宜二陈汤治之。即橘红、半夏、茯苓、甘草也”,并未提及生姜、乌梅[9];再如《成方切用》[10]及《医方集解》[11]载二陈汤“加姜煎,姜能制半夏毒。”

然经生姜配伍等分析,可知生姜在二陈汤中具有重要配伍意义。经方中生姜与半夏、橘皮配伍燥

湿理气化痰治疗呕吐、咳嗽、哕逆等证候，此外生姜与茯苓配伍可主治“呕”“吐”“胸满”“心下痞”“心下满”“心下悸”等证，提示痰饮阻滞气机不畅的病机特点。故生姜与 3 味药物的配伍均起到调气化痰的作用，与半夏配伍燥湿化痰降逆止呕重在调节中焦，与陈皮配伍侧重理气化痰使气顺痰消，与茯苓配伍健脾利湿使痰无所生，可见生姜在二陈汤中居于中心地位，起协理诸药的作用。另有实验研究发现，二陈汤原方在镇咳、祛痰、平喘方面明显优于 4 味二陈汤（即二陈汤去生姜、乌梅），且乌梅、生姜对二陈汤调节脂代谢作用有明显影响[12-13]。

综上，二陈汤药物组成共 6 味，生姜与其中 3 味药物的配伍在经方中均有不同特点的化痰作用，而本方正是祛痰剂的代表方，因此生姜在二陈汤中的配伍意义应予以重视。

3.3 从经方中生姜干姜的对比运用探析《神农本草经》“生者尤良”

《神农本草经》言：“干姜，味辛，温。主胸满，咳逆上气；温中止血；出汗，逐风湿痹；肠澼下利。生者尤良。”[14]生姜未被录入《神农本草经》，仅于干姜条言“生者尤良”，提示生姜、干姜功用各有偏重。分析对比经方中生姜、干姜的运用规律有助于理解其内涵。

经方中分别有 10 条和 6 条涉及生姜和干姜加减运用的相关方证。5 首方见“呕者”或“吐多者”加生姜，3 首方因“寒多”或“久寒”加生姜。含干姜方如白通加猪胆汁汤、四逆汤、甘草干姜汤、大建中汤主证见“呕”“吐”，又理中丸言“寒者加干姜”。对比分析原文发现，含干姜方主治寒证、呕证见于中阳虚寒，病机以本虚为主；含生姜方主治中上焦气机不畅导致的呕证、寒证。4 首经方见“咳者”加干姜，且必配伍五味子；真武汤见“利”加干姜，四逆散加五味子干姜方“并主下利”。未见因“咳”或“利”加用生姜者。

如前文所述，经方重用生姜配伍桂枝、芍药等治疗风寒湿痹所致的痛证，可见在“逐风湿痹”方面生姜具有独特疗效。如张锡纯用生姜配伍白芍主治经络受寒、四肢发搐、历节风证等周身关节疼痛[15]。善用经方的范中林治疗风寒湿痹，以生姜祛风逐湿，用量为 10～30 g；风寒湿痹重证，寒湿凝聚，重用生姜 60 g 辛散宣通[16]。民间有生姜与黄明胶熬贴治疗风寒湿痹的经验。

综上，生姜主要用于“呕”“吐”“寒”“痛”等证，病性以标实为主，其作用特点是宣通气机；干姜除用于“呕”“吐”“寒”，还可主治“咳”“利”，诸证以本虚为主，其作用特点是温中补虚。

4　结语

本文从《伤寒杂病论》原文入手，分析含生姜经方主证特点和配伍规律，在此基础上讨论了对“呕家圣药”的理解及其在二陈汤中的重要配伍意义，通过体会经方中生姜、干姜运用的区别明确了《神农本草经》“生者尤良”的内涵。经方药味精简，细审原文分析用药规律，可为临床遣方用药和解决疑点争议问题提供思路。

[参考文献]

[1] 高学敏. 中药学[M]. 北京：中国中医药出版社，2002：56-57.

[2] 陶弘景. 名医别录（辑校本）[M]. 尚志钧，辑校. 北京：中国中医药出版社，2013：130.

[3] 张薛光，张玲玲. 经方各家学说概论[J]. 中国中医基础医学杂志，2010，16(8)：633-635.

[4] 陈伯南，秦红松，刘明. 国医大师尚德俊[M]. 北京：中国医药科技出版社，2016：315.

[5] 黄煌. 张仲景 50 味药证[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：271.

[6] 黄增强. 当归四逆加吴茱萸生姜汤治疗痛经[J]. 山东中医杂志，2003，22(11)：645.

[7] 周岩. 本草思辨录[M]. 北京：中国中医药出版社，2013：105-107.

[8] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 刘景源，整理. 北京：人民卫生出版社，2017：125.

[9] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 郑金生，整理. 北京：人民卫生出版社，2006：8.

[10] 吴仪洛. 成方切用[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：408-409.

[11] 汪昂. 医方集解[M]. 北京：人民卫生出版社，2006：301.

[12] 孙蓉，彭欣，王平，等. 乌梅、生姜对二陈汤功效影响的实验研究[J]. 山东中医药大学学报，2000，24(2)：147-149.

[13] 孙蓉，刘持年，王平，等. 乌梅、生姜对二陈汤降脂作用影响的实验研究[J]. 中药药理与临床，2000，16(4)：10-11.

[14] 顾观光. 神农本草经[M]. 杨鹏举，校注. 北京：学苑出版社，2002：132.

[15] 刘建. 张锡纯对药[M]. 北京：中国中医药出版社，2018：106.

[16] 徐姗姗，雍小嘉，杨殿兴. 范中林运用姜桂附的规律研究[J]. 江苏中医药，2012，44(2)：54-56.

基于“肺主皮毛”探析汗与肺的相关性

张　星,马月香

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 汗出是人体正常的生理机能,而病理状态下的汗出异常是较为常见的临床疾病,同时也伴随他病而出现,汗理论在疾病的诊断与治疗中发挥着独特的作用。《黄帝内经》中即有“汗为心之液”的理论,进一步研读文献发现,肺与汗出在生理和病理上均相关,如“肺主皮毛”理论为汗出之根本、玄府理论为汗出之基础、肺为汗出之司及肺病可致汗出等。基于此,本文还阐述了肺与汗在临床诊病、治疗及保健上的重要联系,以期对临床提供借鉴。

[关键词] 肺;汗出;肺病;汗证;《黄帝内经》;汗为心之液
[中图分类号] R223.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0331-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.010

Correlation between Sweating and Lung Based on “Lung Governing Skin and Body Hair”

ZHANG Xing,MA Yuexiang

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract Sweating is the normal physiological function of human body,and abnormal sweating in pathological state is a common clinical disease,accompanied by other diseases. Sweating theory plays a unique role in the diagnosis and treatment of diseases. “Sweat being transformed from heart fluid” is the theory in *Huangdi's Internal Classic*. Further study of the literature shows that lung and sweating are related both physiologically and pathologically. For example,the theory of “lung governing skin and body hair” is the root of sweating, Xuanfu theory is the basis of sweating,lung is responsible for sweating,and lung disease can cause sweating and so on. Based on this,this paper also expounds the important relationship between lung and sweat in clinical diagnosis,treatment and health care,in order to provide reference for clinical practice.

Keywords lung;sweating;lung disease;sweating syndrome;*Huangdi's Internal Classic*;sweat being transformed from heart fluid

中医学对汗液的认识最早可追溯到《黄帝内经》。《素问·宣明五气论》提及“五脏化液,心为汗”,故后世医家均有“汗为心液”的说法。笔者立足于中医之根,通过查阅大量文献,发现“肺主身之皮毛”,皮毛腠理为汗液排出的通道,所以“肺——皮毛——汗”三者依次相关。针对肺与汗的关联,古代医家阐述不多,现代研究也没有较为系统的论述,现以“肺主皮毛”为理论背景,将肺与汗在生理、病理以及临床治疗等方面的联系论述如下。

1　汗的概述

《素问·阴阳别论》云:“阳加于阴谓之汗”,这是

[收稿日期] 2020-11-18
[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2019MH053)
[作者简介] 张星(1995-),女,山东泰安人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中医藏象理论与临床应用研究。电话:15194179101,邮箱:474282094@qq.com。
[通信作者] 马月香(1965-),女,山东聊城人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中医藏象理论与临床研究工作。电话:18615270171,邮箱:myx1008@126.com。

汗液产生的必要基础。唐代王冰《重广补注黄帝内经素问》曰:“阳在下,阴在上,阳气上搏,阴能固之,则蒸而为汗”[1]。清代吴鞠通《温病条辨·汗论》云:“汗也者,合阳气阴精蒸化而出者也”[2],表明汗液是由于阳气与阴精相互作用,阳气蒸化阴精气化宣发于皮肤而产生。《素问·评热病论》曰:“人所以汗出者,皆生于谷,谷生于精。”指出汗为五谷所化,来源于饮食水谷所化生的精微,汗液的产生与人体水谷精微的充盛有关。《灵枢·决气》曰:“腠理发泄,汗出溱溱,是谓津”“津脱者,腠理开,汗大泄”,汗与津液同属一物,随腠理而出的津液为汗。

中医“整体观念”认为,人体自身是一个整体,人与自然社会也是一个整体,故自然环境的变化也会相应地导致人体发生改变。如《灵枢·五癃津液别》曰:“天暑衣厚则腠理开,故汗出。”当自然环境温度较高时,人体便会增加排汗量以维持体温恒定,故汗出也受外界环境的影响。《素问·经脉别论》曰:“饮食饱甚,汗出于胃;惊而夺精,汗出于心;持重远行,汗出于肾;疾走恐惧,汗出于肝;摇体劳苦,汗出于脾。”表明汗出受饮食情志等的影响,与胃、心、肾、肝、脾脏有关,而非仅仅是“心在液为汗”,然众多脏腑中却未谈及肺。

2　汗与肺的相关性

2.1　肺与汗出在生理上相关

2.1.1　“肺主皮毛”理论为汗出之根本　《素问·痿论》曰:“肺主身之皮毛”,《素问·咳论》曰:“皮毛者,肺之合也,皮毛先受邪气,邪气以从其合也。”《素问·五脏生成》曰:“肺之合皮也,其荣毛也”,直接点明了“肺主皮毛”的理论,也展现了人体自身的“整体观念”思想。皮毛位于人体肌表,为抵御外邪的第一道屏障,发挥卫外作用。若卫外功能减弱,邪气侵袭,肺也会受到损害,出现一系列肺系病证。《素问·经脉别论》曰:“肺朝百脉,输精于皮毛。”皮毛得气血津液的滋润与温养,可施以正常的排汗、润肤、御邪作用。肺卫功能正常,皮毛得以滋养,发挥护卫作用,腠理致密,邪不可侵;若肺气虚弱,“输精”不利,皮毛失其温养,卫外不固,邪从皮毛侵袭入肺。肺朝百脉,是指全身的血液都通过百脉而流经于肺,通过肺的呼吸运动进行气体交换再运送至全身。而血液与津液均来源于脾胃所化生的水谷精微,二者相互渗透,相互资生,相互转化,有“津血同源”之说,汗为从腠理而出之津液,故也有“血汗同源”之说,所以肺与汗出在生理上相关。

唐容川《医经精义》曰:“皮毛属肺,肺多孔窍以行气,而皮毛尽是孔窍,所以宣肺气,使出于皮毛以卫外也。”[3]肺与皮毛在生理上相合,均布满孔窍,根据中医“取象比类”的思想,二者有着密切的联系。明代皇甫中《明医指掌·咳嗽论》曰:“夫肺居至高之上,主持诸气……外主皮毛,司腠理开合,卫护一身”[4],指出肺宣发卫气于皮毛,使皮毛依赖于卫气的功能成为抵御外邪、保护机体的防线,即卫气是肺与皮毛沟通的桥梁[5]。《灵枢·本脏》曰:“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也。”卫气司汗孔之开合,掌控汗液之排泄,这均是在肺气的宣发作用下实现的。肺宣发作用正常,则汗孔开阖有度,汗液排泄正常,若宣发太过则汗大泄,宣发不及则汗不出,故肺的宣发功能对于汗出起着决定性的作用。

2.1.2　玄府理论为汗出之基础　玄府理论出自于《黄帝内经》,《素问·水热穴论》曰:“所谓玄府者,汗空也”,“空”通“孔”也,指出了玄府就是汗孔。而后刘完素对其概念进行了引申,《素问玄机原病式·六气为病·火类》曰:“然皮肤之汗孔者,谓泄气液之孔窍也,一名气门,谓泄气之门也。一名玄府者,谓玄微府也。然玄府者,无物不有,人之脏腑、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙,至于世之万物,尽皆有之,乃气出入升降之道路门户也”[6]。刘完素认为玄府可排泄汗液,也可宣散肺气,气血津液的流通升降均以玄府为门户,玄府分布全身,无处不在。玄府为细小的孔窍结构及通道,是迄今为止中医藏象理论中有关人体结构层次的最细微单位[7]。

在中医经络系统中,络脉为经脉的分支,网络全身,有别络、孙络、浮络之分。其中别络为主体部分,可加强十二经脉相表里的两经在体表的气血联系;孙络是最为细小的络脉,分布全身,且具有“通荣卫”的作用;浮络循行于人体体表部位,有沟通经脉、疏达肌表的作用,这均与玄府的功能与分布相似,故将玄府与络脉相联系。有学者提出玄府为络脉的枢纽,玄府作为络脉的枢纽调节着络脉中气机的升降出入,并将人体内气血津液输注到全身各个部分以濡养形体官窍[8]。肺络是组成络脉系统的一部分,故玄府也为肺络之门户,且肺为华盖,为娇脏,外邪侵袭首先犯肺,故较他脏,肺络也最易受邪。由于络脉可将循行于经脉的气血输送致全身以濡养,故肺络受邪,则气血津液不能更好地输送到皮毛,玄府也失去濡养而不能通达。所以玄府与络脉、肺关系密切,肺生理功能正常则经络充实,经络充实则玄府通利,而

玄府的宣通与否，必赖于肺络之濡养[9]。由此可见，肺与玄府密切相关，玄府掌管汗液的排泄，所以肺与汗出有着重要的关系。

2.1.3 肺为汗出之司　《素问》之“生气通天论”“阴阳别论”中均有关于“魄汗”的记载。肺五行属金，五神藏魄，故“魄汗”为“肺汗”的一种别称。杨上善《黄帝内经太素·调阴阳》曰：“魄，肺之神也。肺主皮毛腠理，人之汗者，皆是肺之魄神所营，因名魄汗。”[10]汗出乃是肺所藏之魄主导，且汗出之通道皮毛肌腠也由肺所主，故汗出与肺有关联。马莳《黄帝素问注证发微》曰：“肺经，内主藏魄，外主皮毛，故所出之汗，亦可谓之魄汗也。”[11]亦有其他学者基于《黄帝内经》中“肺乃汗之关”论述了肺与汗出的关系[12]。

《素问·平人气象论》曰：“藏真高于肺，以行营卫阴阳也”“营卫通，腠理开，汗大泄”。提示肺主营卫司汗出，肺主皮毛调控汗泄，肺与汗的正常生理排泄密切相关。肺主“宣发肃降”“通调水道”“朝百脉”，为水之上源，在肺宣发作用下，津液被输送到皮毛肌腠而成为汗液，皮毛肌腠为汗液排出之通道，且为肺之所主，所以不管是汗的输出动力还是排出通道均与肺相关。

2.2 肺与汗出在病理上相关

由于肺与汗有着密切的生理联系，故病邪影响肺的生理功能时会导致汗出异常。《素问·脏气法时论》曰：“肺病者，喘咳逆气，肩背痛，汗出”，即肺病除了表现为咳喘等肺部表现外还会导致汗出。《灵枢·五邪》曰：“邪在肺，则病皮肤痛，寒热，上气喘，汗出，咳动肩背。”肺脏受邪，影响肺的宣发功能，影响汗孔的开阖有度，必然会导致汗出异常。《灵枢·邪气脏腑病形》曰：“肺脉……缓甚为多汗……头以下汗出不可止”。肺脉缓为肺虚之征，可引起多汗，尤其是头以下的汗出不可止。《素问·脉要精微论》曰：“肺脉……耎而散者，当病灌汗”。灌汗是指汗出如水浇灌一般，汗出淋漓，主要与肺功能障碍有关。而肺脉软而散，可知多为肺气虚，卫气固摄无力，汗孔开阖无权，导致汗液大量外泄如水淋状[13]。《素问·风论》曰：“肺风之状，多汗恶风……时咳，短气”。《灵枢·五邪》曰：“邪在肺，则病皮肤痛，寒热，上气喘，汗出，咳动肩背。”病邪侵袭肺，除肺病变的临床症状如咳喘、短气外，均伴有多汗。《素问·调经论》曰：“今寒气在外，则上焦不通……上焦不通利，则皮肤致密，腠理闭塞，玄府不通，卫气不得泄越。”在脏腑三焦中，上焦为心肺二脏，寒邪侵袭，首先犯肺，加之寒邪凝滞收引，使卫气郁闭，汗孔不开，汗不得出。

《金匮要略》中也有肺病致汗出的记载，第二篇：“风湿，脉浮，身重，汗出，恶风者，防己黄芪汤主之。”肺气虚则卫气不能抵御外邪，汗孔开阖失司，加上风邪侵袭，其性开泄，则致汗出[14]。第七篇：“问曰：病咳逆，脉之何以知此为肺痈？当有脓血，吐之则死，其脉何类？师曰：寸口脉微而数，微则为风，数则为热，微则汗出，数则恶寒。”肺卫气虚，风热之邪趁虚而入，侵袭肺卫，以致腠理开泄，故汗出。以上均表明肺系病变会导致病理性汗出，肺虚不能卫外，邪气侵袭，卫气不固，汗孔失其固摄，汗液大泄。

3 肺与汗相关在临床诊治中的体现

3.1 辨汗可诊肺卫病证

由于汗出于体表肌腠，为肺卫所掌控，发病多关乎表证，所以临床常通过有无汗出来判断肺卫表证的虚实。风寒之邪侵袭人体，多由皮毛肌腠而入，若肺卫气虚，卫外固摄之力不足，腠理开阖无度，营阴外泄，症见汗出恶风，此为风寒表虚之证。如《伤寒论》中曰：“太阳病，头痛，发热，汗出，恶风，桂枝汤主之。”桂枝汤服用后亦可出汗，方后的服用方法表明汗出方可，“适寒温，服一升。服已须臾，啜热稀粥一升余，以助药力。温覆令一时许，遍身微似有汗者益佳，不可令如水流漓，病必不除。”桂枝汤虽然服后会导致发汗，但是发的是药汗，止的是病汗。若风寒侵袭，肺卫之气郁闭不通，腠理闭塞，营阴不通，汗不得泄，证见无汗恶寒，此为风寒表实证。如《伤寒论》第35条言：“太阳病，头痛发热，身疼，腰痛，骨节疼痛，恶风，无汗而喘者，麻黄汤主之。”此条为太阳伤寒表实证，外邪犯肺，肺失宣肃，肺气郁闭，故汗不出。《医宗金鉴》曰：“外感营卫，收敛恶寒之病，只要恶寒不罢，脉象紧而不舒，未曾出汗，或出汗而未彻底，不论久暂，始终须用麻黄之法以开卫气，使营卫调和，病始能愈。”[16]麻黄汤可宣发肺气，使肺恢复其宣发肃降的生理功能，进而腠理开泄，汗出则表邪随之而解。

3.2 汗法可宣发郁闭之肺气

《素问·阴阳应象大论》云：“其有邪者，渍形以汗；其在皮者，汗而发之。”邪气从口鼻肌肤而入，侵袭肺胃，当“渍形以汗”，用发汗的方式祛除邪气；邪气从肌肤而入，郁结在卫表，当“汗而发之”用发汗的方式祛在表之邪。

汗法不仅可以祛在表之邪，也可用于水肿病的治疗[15]。水肿可分为阳水和阴水，阳水病机多为外邪犯肺，肺失宣肃，故治当从肺，用“宣肺利水”之法，

即《黄帝内经》所说的“开鬼门”之法，后被喻为“提壶揭盖”。“鬼门”指体表汗孔，通过宣肺发汗，使水液从汗孔而出，汗孔开，体内外之气相互沟通，气通则水行，水道通利，水液下输膀胱从小便而去，故水肿可消。《金匮要略·水气病脉证并治》曰：“诸有水者，腰以下肿，当利小便；腰以上肿，当发汗乃愈。”正如《素问·阴阳应象大论》“其高者，因而越之”的说法，水邪在人体上部，采用汗法，使水邪从表而出。

3.3　病理性汗出可从肺论治

病理性汗出即汗出异常，常表现为汗出过多甚至大汗淋漓的汗证或无汗出甚至汗出障碍的干燥病。汗证常作为某些疾病中的兼证，也是儿科较为常见的病证。小儿脏腑娇嫩，易受邪侵，且肺脾常不足，肺卫不固，腠理疏松，营阴易外泄，这些生理特点导致小儿容易出现多汗。小儿平素喜食甜腻厚味，湿热内蕴易迫津外泄，也会导致多汗。《景岳全书·汗证》曰：“自汗者属阳虚，腠理不固，卫气之所司也，人以卫气固其表，卫气不固则表虚自汗”[17]，指出小儿肺常不足，腠理不固，容易受邪侵，导致肺气虚弱，卫气不能更好地固摄汗孔则出现汗多的表现。所以临床常用补肺固表法如黄芪桂枝五物汤治疗小儿肺卫不固之自汗，方中黄芪为君药，补在表之卫气，桂枝散风寒与黄芪相配温卫阳而固表，芍药同桂枝合用调和营卫以和表里，加之生姜、大枣共同补肺益气固表，调和营卫[18]。

3.4　小儿保健“无令汗出”以护肺卫

“忍三分寒”作为一种小儿基本保健方法为历代医家所关注[19]，最早见于隋代巢元方《诸病源候论》提出的“小儿始生，不可暖衣”，巢元方认为小儿乃纯阳之体、稚阴稚阳，无论昼夜，小儿保健养护均应以“无令汗出”为度，“又当消息，无令汗出，汗出则致虚损，便受风寒。昼夜寤寐，皆当慎之”。[20]“消息”是指休养、休息，小儿的养护要注意穿衣适量，不可穿衣过厚使汗出，汗出则腠理大开，风邪易侵袭损伤肺卫之气。孙思邈提出“凡小儿所以得风痫者，缘衣暖汗出，风因入也”[21]，小儿因风邪侵袭所致疾病，多因衣厚汗出所致，汗出腠理开泄，肺卫不固，邪气从皮毛而入又首先侵袭肺卫，肺卫之气受损，继而卫表气虚，更使汗大出失其固摄。相反，“忍三分寒”及适当“薄衣”“无令汗出”，则令小儿腠理固密，风邪难侵，不易生病。

3.5　同入肺经的麻黄与麻黄根对汗出的不同作用

麻黄最早记载于《神农本草经》，“麻黄，味苦，温。主中风、伤寒头痛；温疟，发表出汗，去邪热气；止咳逆上气，除寒热，破癥坚积聚。”麻黄归肺与膀胱经，功效以发汗解表见长，被称为“发汗解表第一药”。明代李时珍《本草纲目》称麻黄为“肺经专药”，因肺气郁闭所导致的诸多肺系病证，均可通过麻黄的发汗作用恢复肺气的宣降，使病证得解。

《本草纲目》中记载：“麻黄发汗之气快不能御，而根节止汗，效如影响，物理之妙，不可测度如此。”[22]可见麻黄根与麻黄功用不同，麻黄根味甘、微涩，性平，归肺经，有固表止汗的功效，用于自汗、盗汗、虚汗证。《滇南本草》言：“根节止汗，实表气，固虚，清肺气，消咽喘。”[23]可见麻黄根固在内之虚，清散肺气，其止汗作用并非是固摄汗液，而是顺应肺气宣降之性，使卫气达于肌表，调节汗孔开阖，故而止汗。

谭其等[24]研究发现，麻黄中的麻黄碱在高温下可令人发汗，而麻黄根有止汗作用，根的生物碱部分能抑制发汗。麻黄与麻黄根出于同株，功效各异，二者均属肺经，作用于肺卫，分别控制汗液的排泄与固摄。同归肺经的药物，均可治疗汗出异常，也侧面证明了肺与汗出有重要关联。

4　总结

虽然《黄帝内经》提出“汗为心之液”，但我们可以依据《素问·咳论》中“五脏六腑皆令人咳，非独肺也”之说推断并得到“汗非独关乎心”的结论。通过查阅文献，结合“肺主皮毛”理论，将肺、皮毛、汗孔（玄府）紧密联系在一起，肺宣发卫气于肌表，司汗孔之开阖，故掌控着汗液的排泄，即“肺与汗相关”。生理上，“肺朝百脉”使皮毛得气血津液的滋养而固表御邪、排汗润肤，肺不受邪侵，而玄府理论将肺络与玄府紧密相连，肺络通过玄府调畅气机布散津液，玄府也依赖肺络滋养而通达，调节汗液的排泄；病理上，肺受邪侵后除有肺系病证表现外多伴有汗出异常，肺气郁闭的病证多通过汗法来宣发气机，驱散邪气。在临床诊疗过程中，通过辨汗出诊断肺卫病证的虚实，汗证从肺论治也为临床提供了一个良好的诊疗思路，在小儿保健中“无令汗出”也成为养护肺卫之气的前提，在药物应用方面，同归肺经的麻黄与麻黄根对于汗出的太过与不及具有不同的作用。

[参考文献]

[1] 王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京：人民卫生出版社，1963：56.

[2] 吴瑭. 温病条辨[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1997：63.

[3] 唐容川. 医经精义[M]. 上海：中国文学书局，1945：21.
[4] 皇甫中. 明医指掌[M]. 北京：中国中医药出版社，1997：74.
[5] 李运同，周光. “肺主皮毛”理论研究概况[J]. 新疆中医药，2015，33(1)：51-53.
[6] 刘完素. 素问玄机原病式[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：35.
[7] 罗再琼，黄文强，杨九一，等. “玄府”：藏象理论的微观结构[J]. 中医杂志，2011，52(16)：1354-1356.
[8] 陆鹏，胡幼平. 从“开玄充络”谈热证用灸法[J]. 针灸临床杂志，2012，28(9)：7-9.
[9] 杨帆，张伟. 基于玄府-肺络新视点探讨干燥综合征相关性间质性肺疾病的中医病机演变[J]. 中华中医药杂志，2019，34(7)：2935-2938.
[10] 杨上善. 黄帝内经太素[M]. 北京：科学技术文献出版社，2000：70.
[11] 马莳. 黄帝素问注证发微[M]. 北京：人民卫生出版社，1998：69.
[12] 郑涵，鲁明源.《内经》论汗[J]. 山东中医杂志，2017，36(1)：9-10，32.
[13] 张向伟，柳红芳.《内经》中汗证理论临证探讨[J]. 北京中医药，2013，32(4)：252-255.
[14] 陈国权. 论《金匮要略》五脏汗证及其病机[J]. 国医论坛，2013，28(3)：3-5.
[15] 张丹丹，温成平. 张仲景汗法论治湿、水、饮病思路探析[J]. 中国中医基础医学杂志，2018，24(2)：252-253，262.
[16] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 郑金生，整理. 北京：人民卫生出版社，2006：8，7，47.
[17] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原：山西科学技术出版社，2006：134.
[18] 刘楚，彭玉，岳志霞，等. 从心肺脾论治小儿汗证[J]. 中国民族民间医药，2018，27(8)：67-69.
[19] 王一辰，林殷，张聪，等. “忍三分寒”源流考辨及其现代保健意义[J]. 吉林中医药，2019，39(5)：565-569.
[20] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京：人民卫生出版社，1955：239.
[21] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：89.
[22] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：533.
[23] 兰茂. 滇南本草[M]. 于乃义，丁兰馥，胡月英，整理. 昆明：云南科技出版社，2000：673.
[24] 谭其. 浅谈麻黄同株“异理异用”[J]. 现代医药卫生，2006，22(5)：719.

(上接第 325 页)

王孟英尤重“水源洁净”“空气通爽”，在《随息居重订霍乱论》中提出了比较深刻的环境医学思想，认为霍乱与污染之间存在密切联系，并设法消除疾病源头[10]。因此认为，疏浚河道、广凿井泉、净化水体、饮水消毒等措施可以防止民众饮用被污染水源。必要的“开爽通气，扫除洁净”可使室内空气流通，有利于污染物的扩散与稀释，从而消除霍乱流行的媒介[11]。王孟英提出的霍乱流行与水源污染有关的认识以及改善卫生条件所应采取的措施，对现代流行性疾病的防治仍然具有借鉴意义。

5　结语

从上述两位医家在辨治霍乱病因、病机、证型、同名方、饮食预防等方面的比较可知，王孟英辨治霍乱学术思想源于《伤寒杂病论》，其擅长灵活运用经方，熟谙三因制宜，在治疗霍乱方面，进一步发扬了仲景学说。在霍乱辨证分型方面，王孟英处方灵活变化，一则借鉴前人方剂，二则根据个人经验创立新方为霍乱的治疗作出了补充。

[参考文献]

[1] 陈宁勇. 张仲景对霍乱的辨治[J]. 时珍国医国药，2012，23(4)：1043-1044.
[2] 李果刚. 古代医家辨治流行性传染病霍乱刍议[C]//第二届全国中西医结合诊断学术研讨会论文集. 北京：中国中西医结合学会，2008：222-226.
[3] 张仲景. 伤寒论[M]. 福州：福建科学技术出版社，2018：279-283.
[4] 王孟英. 随息居重订霍乱论[M]. 北京：中国中医药出版社，2008：11-25.
[5] 陈亦人. 伤寒论求是[M]. 北京：人民卫生出版社，1987：132-135.
[6] 姜建国，周春祥. 伤寒论讲义[M]. 上海：上海科学技术出版社，2012：183-189.
[7] 刘建平，李树沛.《伤寒论》渴的辨治及意义[J]. 山东中医杂志，1990，9(6)：2-3.
[8] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：234-284.
[9] 张子和. 儒门事亲[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：29.
[10] 申红玲，沈伯雄. 王孟英《随息居重订霍乱论》环境医学思想研究[J]. 时珍国医国药，2007，18(9)：2087-2088.
[11] 黄英志. 浅论《随息居重订霍乱论》的积极预防思想[J]. 成都中医学院学报，1981，(4)：9-11.

《伤寒论》麻黄升麻汤证脉象发微

马　振[1],赵凰宏[2],李发枝[3],徐江雁[3]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;2.河南中医药大学第三附属医院,河南 郑州 450003;
3.河南中医药大学,河南 郑州 450046)

[摘要]《伤寒论》原文论述麻黄升麻汤证时,强调“寸脉沉而迟,下部脉不至”的脉象特点,成为脉证合参的重要指征,惜其语焉未详,故后世对此颇有争议。从脉象角度来解读本方证,对麻黄升麻汤证涉及的相关问题进行梳理:以《伤寒论》的脉法体系为依托,结合临床中对厥阴病脉象的总结,深入挖掘麻黄升麻汤证脉象中“厥”的形成、诊断以及在临床中的应用,这不仅有助于还原麻黄升麻汤证的经典原意,亦可进一步拓展《伤寒论》脉诊理论的临床应用。

[关键词]《伤寒论》;麻黄升麻汤;寸脉沉而迟;下部脉不至;脉证合参
[中图分类号] R222.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0336-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.011

Pulse Condition of Mahuang Shengma Decoction(麻黄升麻汤) Syndrome in *Treatise on Cold Pathogenic Disease*

MA Zhen[1],ZHAO Huanghong[2],LI Fazhi[3],XU Jiangyan[3]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450003,China;3.Henan University of Traditional Chinese Medicine,Zhengzhou 450046,China)

Abstract When the original text of *Treatise on Cold Pathogenic Disease* discusses the syndrome of Mahuang Shengma Decoction(麻黄升麻汤),it emphasizes the pulse characteristics of “deep and slow at Cun pulse and insensible at the lower pulse”,which become the important indications for comprehensive analysis of pulse and syndrome. Unfortunately,the description is not detailed,and it has been disputed by later generations. This paper interprets this prescription and syndrome from the perspective of pulse conditions, and sorts out the involved issues related to the syndrome of Mahuang Shengma Decoction:Based on the pulse system of *Treatise on Cold Pathogenic Disease*,combined with the clinical summary of the pulse condition of Jueyin disease,the formation,diagnosis and clinical application of “Jue” are mined in the pulse condition of Mahuang Shengma Decoction,which not only helps restore the classic original meaning of Mahuang Shengma Decoction syndrome,but also further expands the clinical application of pulse diagnosis theory in *Treatise on Cold Pathogenic Disease*.

Keywords *Treatise on Cold Damage*;Mahuang Shengma Decoction;deep and slow at Cun pulse; insensible at the lower pulse;comprehensive analysis of pulse and syndrome

《伤寒论·厥阴病篇》云:“伤寒六七日,大下后,寸脉沉而迟,手足厥逆,下部脉不至,喉咽不利,唾脓血,泄利不止者,为难治,麻黄升麻汤主之”。本证由

[收稿日期] 2020-11-01
[基金项目] 国家中医药管理局“十二五”中医药重点学科—中医各家学说建设项目(编号:15102040-2019-17)
[作者简介] 马振(1988-),男,河南濮阳人,2018 年级博士研究生,研究方向:历代医家学术思想及临床经验研究。电话:15903698623,邮箱:1264618732@qq.com。
[通信作者] 徐江雁(1963-),男,河南郑州人,教授,博士生导师,主要从事历代医家学术思想及临床经验研究,中医学术流派及学说研究。电话:0371-65945879,邮箱:xujiangyan2008@163.com。

于误治后阳气下陷于阴中,泄利不止反映的脉象是尺脉虚衰(下部脉不至),阳气下陷郁而不发,对应咽喉口腔热极生腐的头面表现,在脉则是寸脉沉而迟。整个条文从脉象来反映病机,脉证合参,其特点为阴阳气机异常乖戾,阳虚已极,又郁而不发。

历代医家对本方证的看法莫衷一是,或围绕组方的复杂质疑其不符合经方特点,如柯琴说:“用药至十四味,犹如广络原野,冀获一兔,与防风通圣之方,同为粗工侥幸之符也。”[1]或从寒热错杂的症状来解释病机的复杂,如尤在泾说:“阴阳上下并受其病,而虚实冷热,亦复混淆不清矣。是以欲治其阴,必伤其阳,欲补其虚,必碍其实,故曰:此为难治。”[2]或分析方义说明方药的作用趋向,如王晋三说:“方中升散、寒润、收缓、渗泄诸法具备。”[3]对于厥阴病的研究方法,正如倪方利所说:“伤寒研究者过于执着于什么是厥阴病的表面之争,并由此形成此一是非、彼一是非的局面,却忽视了一个认知厥阴病的基本前提:即衡量与确定厥阴病的标准是什么?有了‘标准’这个尺子,然后去衡量厥阴病篇的汤证,进而确定哪些汤证属于厥阴病。”[4]

具体来说,本条文叙述时以脉象来反映病因源于误下、脉证合参以推求病机之复杂,示人“难治”之证犹当宗“脉证并治”之法,《灵枢·九针十二原》说:“凡将用针,必先诊脉,视气之剧易,乃可以治也。”因为脉候阴阳直指病机,而对麻黄升麻汤证脉象的探析必须以《伤寒论》的脉法体系为参照。

1　《伤寒论》的脉法体系

“独取寸口”首倡于《难经》,《伤寒论》承袭了这一诊脉方法,成为其脉法体系的重要内容。但在《伤寒论》体系下,寸口诊脉法不同于后世的两手寸关尺候五脏六腑的方法,即左右寸脉不候心和肺;左右尺脉不候肾与命门。而是将寸、尺脉的部位赋予阴阳的属性,如郑志杰所言:“其脉诊法多以阴阳论尺寸、鲜提关部来看,乃是一种阴阳脉诊法,而且没有说明寸关尺的长度,更没有将寸口脉分候脏腑。”[5]如《伤寒论·辨脉法》曰:“假令寸口脉微,名曰阳不足;尺脉弱,名曰阴不足。”这种诊脉法在《脉经》里也有记载,《脉经卷一·分别三关境界脉候所主第三》曰:“阳出阴入,以关为界。阳生于尺动于寸,阴生于寸动于尺。”[6]3《脉经卷一·辨尺寸阴阳荣卫度数第四》曰:“尺寸者,脉之大会要也。从关至尺是尺内,阴之所治也;从关至鱼际是寸口内,阳之所治也。”[6]4《脉经卷一·辨阴阳大法第九》曰:“关前为阳,关后为阴。”[6]9《伤寒论》这种脉法体系与其辨证思想联系紧密,共同构成临床治疗疾病的诊断体系。

《伤寒论》一书阐释了外感病被误治后所导致的一系列病理变化,以及由此产生的人体气血阴阳的偏倾,具体到厥阴病的病机,则是“阴阳气不相顺接”。清代医家程应旄说:“人惟阳得下行以接乎阴,则阴中有阳,而无厥证;惟阴得上行以接乎阳,则阳中有阴,而无发热证。此之谓顺。”[7]而《伤寒论》采取的寸尺候阴阳诊脉法的优点就在于能够将升降出入失常的病机从脉象上得到直观的呈现,即病理状态下阴阳气机运行的厥逆常伴随寸、尺及关部脉局部形质的异常,以此来为治则用药提供依据,如《伤寒论·伤寒例第三》曰:“夫阳盛阴虚,汗之则死,下之则愈。阳虚阴盛,汗之则愈,下之则死。”又如《伤寒论·辨太阳病脉证并治第一》曰:“脉浮紧者,法当身疼痛,宜以汗解之。假令尺中迟者,不可发汗。何以知然?以荣气不足,血少故也。”《伤寒论·辨不可下病脉证并治第二十》曰:“少阴病,脉微,不可发汗,亡阳故也。阳已虚,尺脉中弱涩者,复不可下之。”提示根据脉象表现可以直接确定治疗法则。

2　麻黄升麻汤证的脉象特点

2.1　脉象上“厥”的形成

从上文可知,在《伤寒论》寸口诊法中,寸脉与尺脉被赋予阴阳属性,二者能够反映人体阴阳气血的流布趋向,以此来判断疾病病机。厥证为厥阴病主证之一,其基本病机为阴阳气不相顺接,气机不通所致,但由于致病原因的多种多样,故有多种厥证[8]。关脉则只代表阴阳升降的关隘,只具备部位属性,关脉的形质异常通常情况下取决于寸与尺所反映的人体阴阳状态,因此在寸口诊法中处于从属地位。病邪因素在人体内蓄积可影响气血运行和气机的升降,造成阴阳之气的逆乱,脉象也会随之出现形质变化,而据临床观察这种变化发生在关脉的概率多于寸脉与尺脉,厥阴病变过程中由于气机逆乱造成的病机变化在脉象上的表现尤为明显。这种“厥”似《中医诊断学》所讲的“短脉”,即“不及本位;应指而回,不能满部”[9]。短脉形成的机制多为痰饮、瘀血、宿食等病理产物蓄积体内造成的气血凝滞不通的实性病变,或者气血不足而引起的虚性病变。《素问·平人气象论》说:“短则气病”。短脉在寸关尺三部都可以出现,尤以出现在关脉最为严重。短脉只见尺寸,若关中见短,上不通寸,下不通尺,是阴阳绝脉,必死矣[10]。故《伤寒论·平脉法》讲:“寸脉下不至关,为阳绝;尺脉上不至关,为阴绝,此皆不治,决死也。若计其余命生死之期,期以月节克之也。”

《伤寒论·辨脉法第一》中对“动脉”的描述也与“厥”有相似之处,如“阴阳相抟,名曰动。阳动则汗出,阴动则发热。若数脉见于关上,上下无头尾,如豆大,厥厥动摇者,名曰动也。”目前的《中医诊断学》著

作对“动脉”多解释为由于“惊恐”“疼痛”等因素造成气血的乖张逆乱。这种解释不够确切，情绪的异常波动固然能造成人体气机的逆乱，在脉象上也能表现出类似于厥脉的征象，但这种脉象会随着精神刺激因素的消失而减轻，因此这并不完全符合《伤寒论》对动脉的定义。王肯堂说：“阳降阴升，二者交通，上下往来于尺寸之内，方且冲和安静，焉睹所谓动者哉！惟夫阳欲降而阴欲逆之，阴欲升而阳逆之，两者相搏，不得上下，击鼓之势，陡然高起，而动脉之形著。”[11]

2.2　脉象上“厥”的诊断

厥阴病的临床脉象多会在一关或两关部位出现形质的变化，成为辨别厥阴病的一个显著特征。关脉的形质异常多表现为关脉鼓起如包状、按之有物感。或按之浮，为气机郁滞较轻的痞证，或脉沉迟为结胸；或按之濡滑，按之沉迟为水饮，进一步影响气机则形成水厥；或按之牢坚，为寒凝，进一步可发展为寒厥；或按之洪数亢盛，为火逆，最终导致火厥。这些病理产物造成气机的厥逆会逐渐影响气血的生化，形成正邪相争的局面，发展到一定阶段就会形成“积聚”，如《金匮要略·五脏风寒积聚病脉证并治第十一》对“积聚”脉象描述为：“关上，积在脐旁；上关上，积在心下；微下关，积在少腹。”

因此，脉象上“厥”的形成是由于人体气机升降的逆乱，而气机逆乱无外乎虚实两方面，在确定“厥”形成的具体病理性质的基础上应分以虚实，如《伤寒论·平脉法》曰：“凡脉浮大数动滑，阳也；沉涩弱弦微，阴也。”实邪指人体内蓄积痰饮、蓄血等病理产物影响气血运行，人体气血奋力与邪抗争，形成“厥厥动摇”的脉象特征，脉象上在一侧或两侧关部附近形成异常的实性脉感，《伤寒论·厥阴病篇》中的“水厥”“痰厥”“气厥”“热厥”以及“寒厥”都属此类脉象，治疗方法主要以通利气机为主，化痰、清火、行气、散寒为辅。虚邪指人体气血虚衰升降之机失常，阴阳之气不能各循其道，水谷精微化痰生浊，形成气血津液“虚而相并”的虚性病机，郁堵在一侧或两侧关部，按之虚性脉感，麻黄升麻汤证反映的就是这种虚性病机。

2.3　麻黄升麻汤证脉象的临床特点

喻嘉言对于麻黄升麻汤证脉象的解释较为中肯：“寸脉沉而迟，明是阳去入阴之故，非阳气衰微可拟，故虽手足厥逆，下部脉不至，泄利不止，其不得为纯阴无阳可知。况咽喉不利，唾脓血，又阳邪搏阴上逆之征验。”[12]但是没有真正从脉上说明厥形成的原因。本研究团队中的李发枝在长期的临床实践中探索出麻黄升麻汤证临床脉象与“厥”的机制有关，其认为条文虽未涉及关脉的状态，但临床观察发现寸与尺阴阳之气升降失常，形成气机厥逆有关，伏热不得出，多为右关部脉感按之浮滑或浮细紧或弦软无力，按之空豁，沉取皆无，且寸脉沉迟、尺脉细微又伏而不出。关脉可以表现为湿、火、痰、寒郁堵的虚性脉感，当辨别具体病邪性质以指导用药加减，若按之浮滑为火热邪气，当加重石膏、黄芩、白芍用量；若浮而细紧为寒邪外束，当加重麻黄、升麻、干姜、桂枝用量；若弦软无力为支饮痰邪，当加大茯苓、白术，赤芍代替白芍；若尺脉伏细而微，为内郁之气不能上达，日久必化热迫血腐肉、焦骨伤筋，此时当时伏热程度加重生地、玉竹、天冬、白芍的用量，伏热郁甚去当归改用牡丹皮、紫草，同时应注重甘寒滋腻之品与升提药的比例。

在这种脉象下“厥”的正确治法：既要疏通关脉郁堵之气、使郁伏热气外达，从而使关脉郁而不发之气上透达至寸脉，又要补充寸与尺气血的亏虚，同时随着阴阳气机的顺畅使尺脉得到充养，恢复阴阳气机升降之序，最终三部脉趋于平和，遵循“脉微续者生；脉暴出者死”的方法，总的治疗原则是“清上温下，透发郁阳”。

3　麻黄升麻汤证脉象的临床应用

本研究团队中的李发枝对麻黄升麻汤机制与临床运用颇有心得，结合本方配伍规律所反映的“厥”的病机特点和脉象总结，认为与中医“胃痛”的病机颇为契合，并将方应用于该病的治疗中，该病现代医学多表现为萎缩性胃炎、糜烂性胃炎、溃疡性结肠炎等，且疗效显著。

3.1　麻黄升麻汤的配伍规律

从麻黄升麻汤的组成来讲，配伍相对复杂，似不符合经方特点。汤剂讲究荡涤之功，其作用机制在于所有药物被浓缩成汤液后气味具有整体趋向性，若仅从药物功效来分析，则显杂乱无序，应当把病机特点与汤剂的作用趋向相结合来分析方义。针对脉象反映的病机特点，麻黄升麻汤总的作用趋向首先是通过气味俱厚的甘寒多汁之品和苦寒彻热之品，刚柔相济，持续作用于邪之病所，使关脉郁结燥逆之气得到平复，是必辅以大量甘寒润燥之品，因其既缓急定气，又能养阴补中，如甘草、玉竹、天冬、知母、石膏、黄芩；继而配以麻黄、升麻、当归辛温升提之药，从关脉把郁气透达到寸脉，而不至于竭伐脉根，即李东垣所谓“升举清阳”；余则桂枝、干姜、白术、茯苓、芍药辛温配苦温，使寸关之气慢慢充盈起来，鼓动气血生化以补充尺脉的不足，此为整个方剂的作用机制。需要注意的是，不能因尺脉虚而骤补，因气机已至厥逆，直补只会加剧气机郁滞；也不能径直疏通厥

气,因为整体脉无根,过用升提会造成亡阳之势;又不能偏执于辛甘化阳之法,因其津液耗伤,阴液竭乏。故甘寒配苦寒,甘温配辛温,配伍精当,药味多而不杂,使整体方药气味寒而不滞,温而不燥,寓攻于补之中,作用力缓慢而持久,药味多而不杂,具有经方配伍严谨精当的特点。

3.2 病案举例

陈某,女,65 岁,2018 年 3 月 11 日初诊,主诉胃隐痛、烧心 10 余年,脐周时有隐痛感,伴乏力,纳呆,刻下症见眠欠佳,心烦,健忘,神疲食少,食后脘闷不适,口苦、口干,大便不爽,日一行,舌红苔有裂纹、黄厚腻,舌体中部剥苔,诊其脉浮虚滑数,重按无力,尺脉不足,关脉滑象明显。既往幽门螺杆菌感染病史,西医诊断:慢性浅表性萎缩性胃炎,中医诊断:胃痈气虚挟痰,木郁不发。治宜升降气机,透发郁阳,方用如下:麻黄 5 g,升麻 15 g,当归 15 g,知母 10 g,黄芩 8 g,沙参 12 g,半夏 12 g,石膏 20 g,玉竹 20 g,赤芍 15 g,炙甘草 10 g,桂枝 12 g,茯苓 20 g,干姜 10 g,天冬 15 g,生白术 15 g,共 7 剂,每日 1 剂,水煎,早晚饭后各 30 min 分服。另嘱适寒温,悦情志,饮食有节,忌生冷油腻及辛辣刺激之品。2018 年 3 月 17 日复诊:胃酸及烧心症状较前明显减轻、脐周痛减,口已不苦,大便已顺畅,刻下仍有口干欲饮,精神倦怠,舌红苔黄腻,剥苔,整体脉象较前有力,尺脉已略显充盈,三部脉已不显浮空而虚滑之势,中取已有搏指感,尺脉渐起,为有根之象,仍用原方加减,减少辛温发散药的用量,转为和胃、祛痰、养阴为主的用药思路。故守前方减麻黄为 3 g、桂枝为 8 g、当归为 9 g,加生地黄 15 g、石斛 20 g、天冬 20 g、沙参 15 g,共 7 剂,服用方法同上。2018 年 3 月 25 日三诊:胃已无明显不适感,脐周痛消失,食欲转增,睡眠明显改善,精神恢复,舌质仍红,舌体剥苔已愈,用方思路转为益胃阴、和胃气、运中焦为主,从理阴煎、益胃汤、沙参麦冬饮三方化裁,后又复诊数次,前后治疗 1 月余,浅表性胃炎等诸症得到有效控制。

按语:患者以胃隐痛、烧心为主诉,属于中医胃痈的范畴。经四诊合参,辨证为气郁挟痰,木郁不发。患者为老年女性,饮食不节、嗜食肥甘,加之长年服药造成药伤脾胃,迁延日久呈现出气阴亏虚又有痰瘀内阻,脾胃升降失和,故中焦升降异常,气机郁滞,化生痰浊,临床可见神疲食少,食后胃脘痞闷不适等症,日久中气下陷,清阳不升致心脑神机失养。《脾胃论·饮食伤脾论》曰:“胃既伤则饮食不化,口不知味,四肢倦困,心腹痞满,兀兀欲吐而恶食,或为飧泄,或为肠澼,此胃伤脾亦明矣。”[13]痰火扰心卧寐不安,痰浊阻塞肠道则大便黏腻不爽,气阴亏虚郁而化火灼伤胃津,胃阴匮乏、胆火内炽郁而不发则发隐隐作痛,津液不上承于口则口干、口苦,在阴阳之气竭已致厥逆的基础上又有木郁不发之症,是虚中挟实证。李东垣同时强调,这种情况下禁用寒凉、辛开苦降、温补之法,尤以升降气机、透发郁阳,即“若失机不治,郁阳不透,多发痈证”,张秉成称其为“痞坚之处,必有伏阳”。[14]《素问·病能论》曰:“诊此当候胃脉,其脉当沉细,沉细者气逆,逆者人迎甚盛,甚盛则热…热聚于胃口而不行,故胃脘为痈也。”故一诊在麻黄升麻汤基础上加半夏、干姜、沙参,意在通达关部痰瘀;二诊时,患者失眠症状已明显改善,脾胃中焦之枢已运转,阴阳气已得相序,木火之郁已得外达之机,脉象上尺脉渐复,三部脉有匀平之势,应“滋水以行舟”,故重用石斛、沙参、生地黄、玉竹养胃阴,健运中焦。由此,郁热外达,关脉之痰随之而解,使得邪尽阳生,脉气充养变为有根,如《伤寒论》曰:“厥阴中风,脉微浮为欲愈,不浮为未愈”,是厥阴病转愈在脉象上的表现。

综上,从脉象角度来解读麻黄升麻汤证,抓住脉象特点中“厥”这一关键因素,分析其形成、诊断及在临床中的运用,丰富了《伤寒论》的脉法理论。精研脉法和体悟方药规律的治学思路和方法是从事经典理论挖掘与临床运用的重要研究方向。

[参考文献]

[1] 柯琴. 伤寒来苏集[M]. 北京:学苑出版社,2009:352.
[2] 尤在泾. 伤寒贯珠集[M]. 北京:学苑出版社,2009:150.
[3] 王子接. 绛雪园古方选注[M]. 北京:中国中医药出版社,1993:36.
[4] 倪方利,赵玉英,姜建国. 论《伤寒论》类似证辨证[J]. 山东中医药大学学报,2006,12(25):795-797.
[5] 郑志杰,李志刚. 《伤寒论》脉诊探讨[J]. 吉林中医药,2008,4(22):235-236.
[6] 王叔和. 脉经[M]. 北京:学苑出版社,2014.
[7] 程应旄. 伤寒论后条辨[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:389.
[8] 郭任. 论厥阴病之“阴阳气不相顺接”[J]. 山东中医药大学学报,2006,4(30):289-290.
[9] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 上海:上海科技出版社,2018:102.
[10] 沈镜. 删注脉诀规正[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:53.
[11] 王肯堂. 王肯堂医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:1023.
[12] 喻嘉言. 尚论篇[M]. 北京:学苑出版社,2009:9.
[13] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:中国中医药出版社,2018:80.
[14] 张秉成. 成方便读[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:31-32.

◆论著◆数据挖掘研究

基于网络药理学探讨防己黄芪汤治疗慢性心力衰竭的潜在机制

范吉林[1],朱婷婷[2],张世亮[2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 目的:利用网络药理学探讨防己黄芪汤治疗慢性心力衰竭(CHF)的潜在机制。方法:利用中药系统药理学技术平台(TCMSP)检索防己黄芪汤的药物活性成分及其相关靶点,并通过全球蛋白质资源(Uniprot)数据库进行基因的标准化处理。通过在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库、基因卡片(GeneCards)数据库检索得到 CHF 的相关靶点,将药物活性成分靶点与疾病的相关靶点相映射,取得的交集靶点即为防己黄芪汤治疗 CHF 的潜在靶点。利用 Cytoscape 软件构建防己黄芪汤治疗 CHF 的"药物-成分-疾病"靶点网络图,并运用生物分子功能注释系统(STRING)数据库以及 Cytoscape 软件构建防己黄芪汤治疗 CHF 的核心蛋白质互作(PPI)靶点网络图。利用 DAVID 数据库对获得的交集靶点进行基因本体论(GO)生物过程和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。结果:筛选出的防己黄芪汤治疗 CHF 的活性成分有 124 个,相关靶点 135 个,与 CHF 相交合的靶点涉及 α-1β 肾上腺素受体(ADRA1B)和一氧化氮合酶 3(NOS3)等。防己黄芪汤治疗 CHF 的 GO 生物过程涉及 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、药物结合、平滑肌收缩的正调控、对药物的反应等;防己黄芪汤治疗 CHF 可能与钙信号传导途径、神经活性配体-受体相互作用、环磷酸鸟苷酸/环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶(cGMP/PKG)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路、心肌细胞中的肾上腺素信号传导等通路相关。结论:防己黄芪汤治疗 CHF 涉及多个靶点、生物过程与通路,提示防己黄芪汤治疗 CHF 的机制较为复杂。

[关键词] 防己黄芪汤;慢性心力衰竭;网络药理学;药物活性成分靶点;蛋白质互作靶点;《金匮要略》
[中图分类号] R256.2;R243 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0340-07
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.012

Potential Mechanism of Fangji Huangqi Decoction(防己黄芪汤) in Treating Chronic Heart Failure Based on Network Pharmacology

FAN Jilin[1],ZHU Tingting[2],ZHANG Shiliang[2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China)

Abstract **Objective**:To explore the potential mechanism of Fangji Huangqi Decoction(防己黄芪

[收稿日期] 2020-11-06
[基金项目] 国家科技重大专项重大新药创制项目(编号:2017ZX09301003)
[作者简介] 范吉林(1993-),男,山东德州人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。电话:15762144392,邮箱:930438217@qq.com。
[通信作者] 张世亮(1964-),男,山东济南人,博士研究生导师,主任医师,主要从事中西医结合治疗心血管疾病的研究。邮箱:zhangshiliangsd@126.com。

汤）in treating chronic heart failure(CHF) by using network pharmacology. **Methods**:Using Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform(TCMSP),the active components and related targets of Fangji Huangqi Decoction were searched,and the genes were standardized through the global protein resources(Uniprot) database. The related targets of CHF were obtained by searching online OMIM database and GeneCards database,and the targets of drug active ingredients were mapped with the related targets of diseases,and the obtained intersection targets were the potential targets of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF. The target network diagram "drug-component-disease" of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF was constructed by using Cytoscape software,and the core protein interaction(PPI) target network diagram of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF was constructed by using biomolecule function annotation system(STRING) database and Cytoscape software. Using DAVID database,the genetic ontology (GO) biological process and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) pathway enrichment analysis were carried out. **Results**:There were 124 active ingredients of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF, and 135 related targets. The targets that intersect with CHF involve α-1β adrenoceptor(ADRA1B) and nitric oxide synthase 3(NOS3). The GO biological process of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF involves G protein-coupled acetylcholine receptor activity, drug binding,positive regulation of smooth muscle contraction, drug response,etc. The treatment of CHF with Fangji Huangqi Decoction might be related to calcium signaling pathway,neuroactive ligand-receptor interaction,cyclic guanosine monophosphate/cyclic guanosine monophosphate-dependent protein kinase(cGMP/PKG) signaling pathway,cAMP signaling pathway,adrenalin signaling pathway in myocardial cells,etc. **Conclusion**:The treatment of CHF with Fangji Huangqi Decoction involves multiple targets,biological processes and pathways,which shows that the mechanism of Fangji Huangqi Decoction in treating CHF is complicated.

Keywords Fangji Huangqi Decoction;chronic heart failure;network pharmacology;targets of active pharmaceutical ingredients;protein interaction target;*Synopsis of Golden Chamber*

慢性心力衰竭(CHF)是各种心血管疾病的终末期表现,多由于各种原因导致心脏收缩障碍,进一步发展致心室射血功能降低不能满足机体需要[1]。随着我国城市化进程不断加快和老龄化人口的不断增加,CHF 的患病率呈逐年上升的趋势,其预后不佳,致死率较高。西医大多采用地高辛、利尿剂、β 受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)等治疗 CHF,不良反应较大,且获益不高[2]。研究显示,中医药能够有效改善 CHF 患者预后,提高患者的生存质量[3]。防己黄芪汤出自《金匮要略》,由防己、黄芪、白术、甘草四味药组成,具有健脾益气、祛风利水的功效;其中黄芪补中益气固表,利尿托毒生肌;白术益气健脾,增强黄芪益气之功;防己祛风利水,与黄芪配伍祛风利湿而不伤正;甘草调和诸药。目前,防己黄芪汤在临床中虽有广泛应用并取得较好效果[4-7],但是因药物成分较复杂,其治疗 CHF 的机制和作用靶点报道较少。

网络药理学是基于系统药理学的方法,其可通过构建"药物-靶点-基因-疾病"网络图,从多层次、多方面解释药物作用于疾病的机制[8]。本研究运用网络药理学的方法筛选出防己黄芪汤的有效成分及其相关治疗靶点,旨在进一步探讨防己黄芪汤干预 CHF 的潜在作用机制,报道如下。

1　方法

1.1　防己黄芪汤活性成分筛选

防己黄芪汤的组成:防己、黄芪、白术、甘草。通过检索中药系统药理学技术平台(Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform,TCMSP)得到防己黄芪汤的所有活性成分,以口服生物利用度(OB)≥30%,类药性(DL)≥0.18 为条件筛选出有效成分,并通过该数据库得到防己黄芪汤的潜在作用靶点,然后将药物所有潜在靶点

导入全球蛋白质资源(Unitprot)数据库(https://www.unitprot.org/)进行基因的标准化处理。

1.2 CHF 疾病靶点的获取

以“chronic heart failure”为关键词,于在线人类孟德尔遗传(OMIM)数据库(http://www.omim.org/)和基因卡片(GeneCards)数据库(https://www.genecards.org)进行检索,得到 CHF 疾病相关靶点。

1.3 药物-成分-疾病靶点网络图

将 1.1 预测得到的防己黄芪汤中靶点与 1.2 得到的 CHF 疾病靶点取交集,所得交集靶点即为防己黄芪汤治疗 CHF 的潜在作用靶点。将交集靶点数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,构建“药物-成分-疾病-靶点”网络图,利用“Network Analyzer”功能进行分析,得到的节点代表防己黄芪汤及其有效成分、疾病、靶点;边代表防己黄芪汤与有效成分、成分与疾病、疾病与靶点之间的相互关系。

1.4 药物-疾病靶点蛋白质互作(PPI)网络构建及关键靶点筛选

将 1.3 得到的药物-疾病交集靶点上传至生物分子功能注释系统(STRING)数据库(http://string-db.org),将物种限定为“人”(“Homo sapiens”),进行药物-疾病的 PPI 网络构建。将 STRING 数据库分析得到的文件,导入到 Cytoscape 3.7.1 软件中,根据自由度平均值,筛选得到药物-疾病的核心靶点。

1.5 药物-疾病靶点的基因本体论(GO)生物过程和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

将药物-疾病交集靶点基因上传至 DAVID 数据库(https://david.ncifcrf.gov/)中,选择“OFFICE_GENE_SYMBOL”“gene list”,种属选为“Homo sapiens”,之后选取“gene ontology”下的“GOTERM_BP_DIRECT”以及“pathways”下的“KEGG_PATHWAY”进行 GO 生物过程的富集分析及 KEGG 通路分析。将得到的数据以 $P \leq 0.05$ 为筛选标准,进行数据的图表可视化处理。

2 结果

2.1 防己黄芪汤活性成分筛选

在 TCMSP 平台检索得到防己黄芪汤活性成分共 472 个,根据筛选标准得到有效成分 124 个,其中防己 4 个、黄芪 20 个、白术 7 个、甘草 93 个,有效成分包括槲皮素、橙皮素、β-谷固醇、迈林、赫达拉汀等。

2.2 防己黄芪汤治疗 CHF 的潜在作用靶点

将收集到的防己黄芪汤靶点删除重复值后,得到防己黄芪汤有效成分作用靶点共 135 个,CHF 疾病靶点 217 个,将药物与疾病的靶点合集后得到药物与疾病的维恩图(见图 1)。由图 1 可见,药物与疾病的交集靶点共 29 个,此即为防己黄芪汤治疗 CHF 的潜在靶点。

2.3 药物-成分-疾病-靶点网络图

将上述药物、药物活性成分、共有靶点及药物数据导入 Cytoscape 3.7.1 软件中,得到“药物-成分-疾病-靶点”网络图(见图 2),其中“三角形”代表防己、黄芪、白术、甘草,“V”形代表疾病 CHF,“椭圆形”代表药物有效成分与疾病的交集靶点(以基因表示),“菱形”代表药物的活性成分。图中共有 138 个节点,其中药物防己黄芪汤共 4 个,疾病 1 个,合集靶点 29 个,药物活性成分 104 个。芒柄花黄素、山奈酚、槲皮素、异鼠李素节点的自由度值分别为 37、34、31、26,说明这些化学成分与疾病疗效的关系较大。

2.4 药物-疾病的 PPI 网络图及核心靶点网络图构建

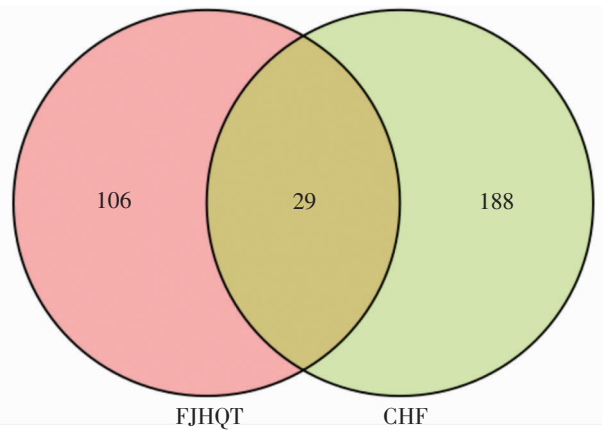
将 2.2 得到的药物与疾病的 29 个交集靶蛋白基因名导入到 STRING 数据库,将物种限定为“人”,得到药物-疾病之间的 PPI 网络图(见图 3)。图中共有 29 个节点,73 条边,平均节点度 5.03;节点代表靶标蛋白,边表示蛋白与蛋白之间的关系,边连接节点构建靶蛋白网络。将 STRING 数据库得到的数据导入至 Cytoscape 3.7.1 软件中,以自由度≥6 为筛选标准,得到药物-疾病的核心靶点网络图(见图 4),其中节点度值为 10 的两个为 α-1β 肾上腺素受体(ADRA1B)和一氧化氮合酶 3(NOS3),推测这两个靶蛋白在防己黄芪汤治疗 CHF 过程中发挥重要作用。

2.5 GO 生物过程结果分析

将 29 个药物-疾病交集靶蛋白基因上传至 DAVID 数据库(https://david.ncifcrf.gov/),29 个靶基因影响了 132 条生物过程,以伪发现率(FDR)≤0.05 为筛选标准,得到 12 条生物过程信息,主要包括 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、药物结合、平滑肌收缩的正调控、对药物的反应等,见表 1。

2.6 KEGG 通路富集分析

通过 KEGG 通路富集分析发现,29 个药物与



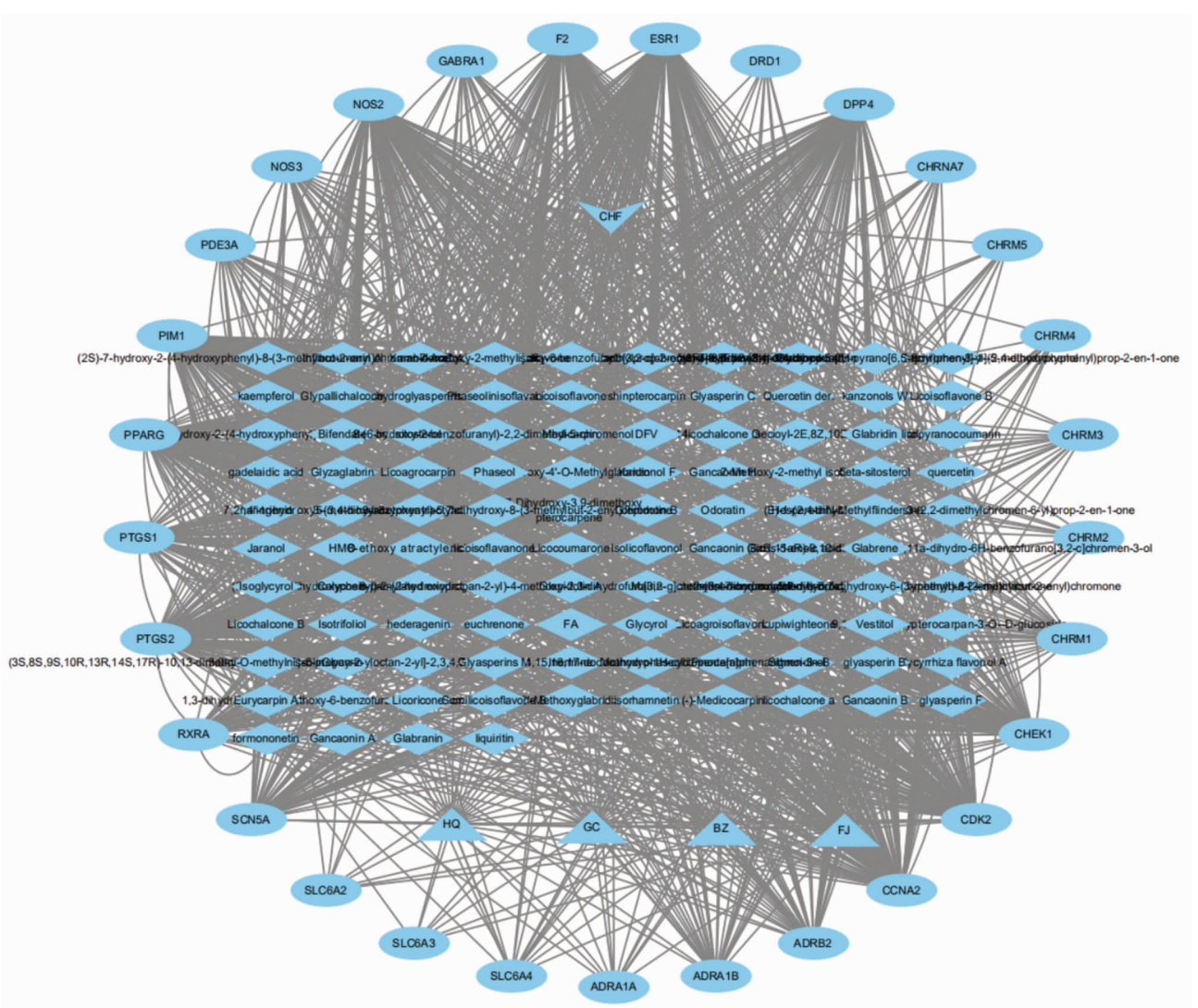
注：FJHQT 为防己黄芪汤，CHF 为慢性心力衰竭。

图 1　防己黄芪汤与慢性心力衰竭交集靶点

疾病的交集靶蛋白基因主要富集在 18 条通路上，说明防己黄芪汤可能通过这 18 个通路干预 CHF 的治疗。这些通路涉及：钙信号传导途径、神经活性配体-受体相互作用、胆碱能突触、环磷酸鸟苷酸/环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶(cGMP/PKG)信号通路等，见表 2。

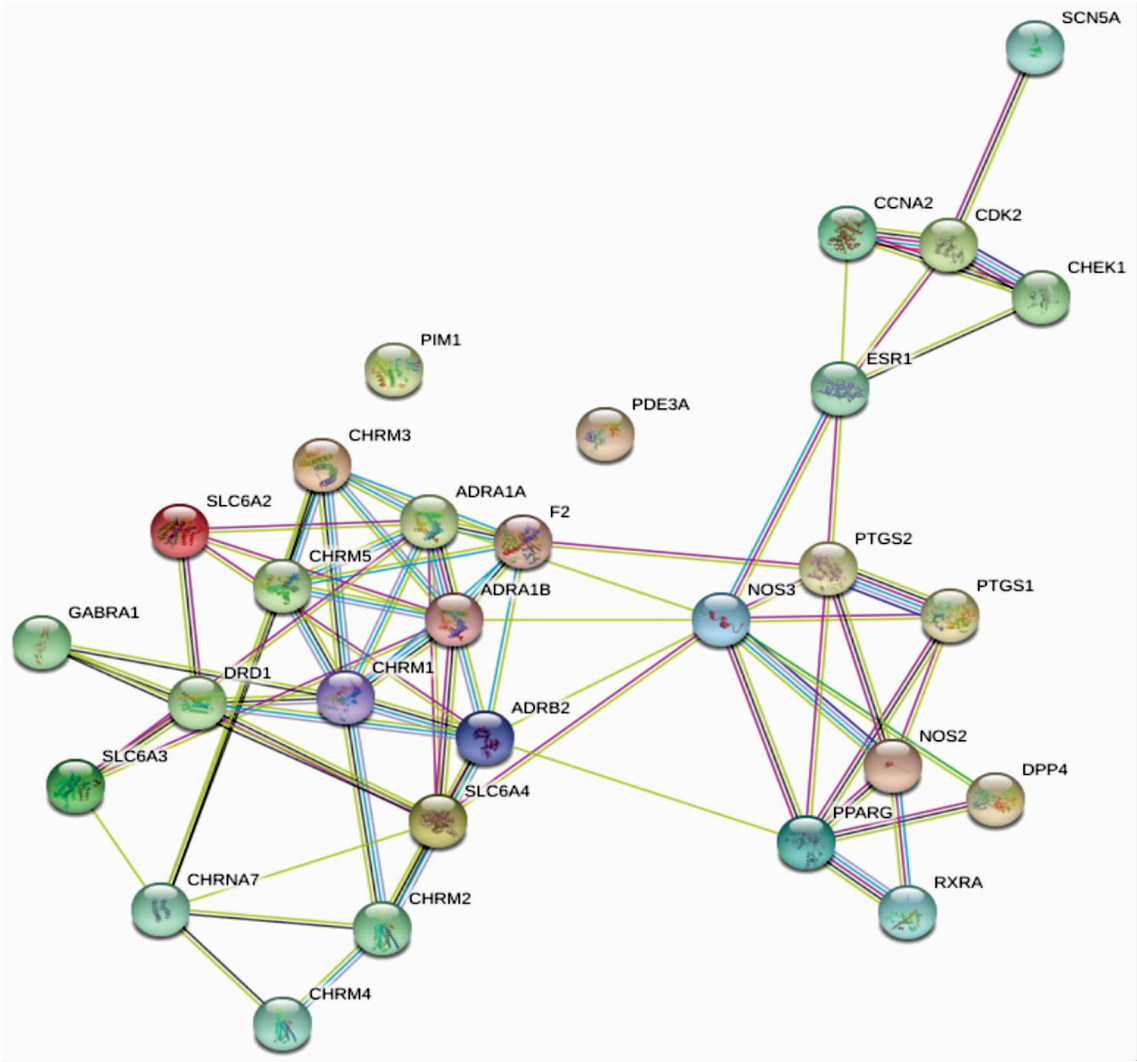
3　讨论

中医学中并无“慢性心力衰竭”病名，根据其临床表现及病因病机，将其归属于喘证、心水病等范畴[9]。目前对于 CHF 的病因病机尚无统一定论，大多认为与痰浊、水饮、血瘀等病理因素相关。笔者认为 CHF 的病机多为气虚导致阳虚，进而导致水饮内停。



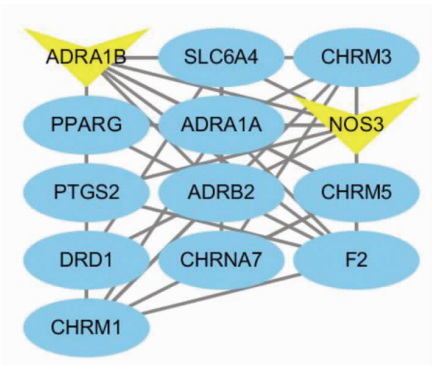
注：FJHQT 为防己黄芪汤，HQ 为黄芪，GC 为甘草，BZ 为白术，FJ为防己，CHF 为慢性心力衰竭。

图 2　药物(FJHQT)-成分-疾病(CHF)-靶点网络图



注：FJHQT 为防己黄芪汤，CHF 为慢性心力衰竭。节点：靶蛋白；边：功能相关性。红色：融合证据；绿色：临近证据；蓝色：共存证据；紫色：实验证据；黄色：文本挖掘；浅蓝色：数据库证据；黑色：共表达证据。

图 3　药物（FJHQT）-疾病（CHF）的蛋白质互作网络图



注：FJHQT 为防己黄芪汤，CHF 为慢性心力衰竭。

图 4　药物（FJHQT）-疾病（CHF）的核心靶点网络图

防己黄芪汤具有益气健脾、利水消肿的功效，在临床中被广泛用于 CHF 的治疗，但由于其活性成分较多，治疗 CHF 的机制尚不明确。

本研究利用网络药理学的方法，对防己黄芪汤治疗 CHF 的潜在作用机制进行了探讨。结果显示，防己黄芪汤的主要化学成分包括槲皮素、橙皮素、山奈酚、佳罗醇、迈林等，其中槲皮素和山奈酚同时存在于甘草和黄芪中。陈振华等[10]研究发现，槲皮素具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用，并且能够保护缺氧的心肌细胞，广泛用于治疗心血管系统疾病。刘正兵等[11]研究发现，橙皮素具有抗炎、抗氧化、抗心

表 1　防己黄芪汤参与治疗慢性心力衰竭的靶点信息

类别	靶点名称	数量/个	*P* 值
MF	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性	5	2.11×10^{-10}
MF	药物结合	6	1.47×10^{-7}
CC	质膜	20	4.16×10^{-7}
CC	质膜的组成部分	13	4.31×10^{-7}
CC	突触后膜	7	6.83×10^{-7}
CC	突触	6	7.47×10^{-6}
BP	平滑肌收缩的正调控	4	2.96×10^{-2}
BP	腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	5	3.44×10^{-2}
BP	磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	5	3.45×10^{-2}
BP	G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路	5	3.78×10^{-2}
BP	胆碱能突触传递	6	4.57×10^{-2}
BP	对药物的反应	8	4.88×10^{-2}

注：MF 为分子功能，CC 为细胞组分，BP 为生物过程。

表 2　防己黄芪汤参与治疗 CHF 的 KEGG 通路分析

通路编号	通路名称	数量/个	*P* 值
hsa04020	钙信号传导途径	11	6.37×10^{-10}
hsa04080	神经活性配体-受体相互作用	12	2.72×10^{-9}
hsa04725	胆碱能突触	6	6.07×10^{-5}
hsa04810	肌动蛋白细胞骨架的调节	6	1.78×10^{-3}
hsa04022	cGMP/PKG 信号通路	5	3.11×10^{-3}
hsa05222	小细胞肺癌	4	4.29×10^{-3}
hsa04970	唾液分泌	4	4.44×10^{-3}
hsa04024	cAMP 信号通路	5	6.95×10^{-3}
hsa04261	心肌细胞中的肾上腺素能信号	4	1.62×10^{-2}
hsa04923	脂肪细胞脂肪分解的调节	3	2.01×10^{-2}
hsa04151	PI3K/Akt 信号通路	5	4.38×10^{-2}
hsa05032	吗啡瘾	3	4.90×10^{-2}
hsa05200	癌症信号通路	5	6.50×10^{-2}
hsa04726	血清素能突触	3	6.97×10^{-2}
hsa00220	精氨酸生物合成	2	7.57×10^{-2}
hsa04152	AMPK 信号通路	3	8.33×10^{-2}
hsa04110	细胞周期	3	8.44×10^{-2}

注：CHF 为慢性心力衰竭；KEGG 为京都基因与基因组百科全书；cGMP/PKG 为环磷酸鸟苷酸/环磷酸鸟苷酸依赖的蛋白激酶；cAMP 为环磷酸腺苷；PI3K/Akt 为磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B；AMPK 为 AMP 依赖的蛋白激酶。

肌重构、抗心肌缺血等作用，能够有效保护心肌细胞。于雪等[12]研究发现，山奈酚具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等作用，其可通过降低磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)活性来保护缺氧的心肌细胞。以上研究进一步说明这些化合物在防己黄芪汤治疗 CHF 中发挥了主要作用。

本研究药物-疾病的 PPI 网络图显示，防己黄芪汤治疗 CHF 的核心靶点主要有：NOS3、ADRA1B、过氧化物合酶 2(PTGS2)、Alpha-1A 肾上腺素能受体(ADRA1A)、钠通道蛋白 5 型亚基 α(SCN5A)等。其中 NOS3 能够介导多种炎症反应，上调 NOS3 表达能够促进血管舒张和保护血管内皮细胞[13]。ADRA1A 和 ADRA1B 同源属于 α1 肾上腺素受体，α1 肾上腺素受体能与儿茶酚胺结合，激活 G 蛋白偶联受体信

号途径，参与诱导 CHF 的各种炎症反应[14]。PTGS2 又称为前列腺素氧化物合成酶(COX-2)，其与心血管疾病密切相关[15-16]。充分说明防己黄芪汤治疗 CHF 具有多途径、多靶点的特点。

GO 生物过程分析主要涉及 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、药物结合、平滑肌收缩的正调控、对药物的反应、G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路、腺苷酸环化酶抑制 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路等生物过程。本研究 KEGG 通路富集分析发现，防己黄芪汤治疗 CHF 的靶点主要富集在钙信号传导途径、神经活性配体 - 受体相互作用、胆碱能突触、肌动蛋白细胞骨架的调节、cGMP-PKG 信号通路、环磷酸腺苷信号通路、心肌细胞中的肾上腺素信号传导、磷脂酰肌醇 -3- 激酶/蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路等。Ca^{2+} 作为人体重要的离子，参与人体重要的病理和生理过程。赵灿等[17]研究发现。Ca^{2+} 参与诱导 CHF 的过程可能与调节 Ca^{2+}-ATP 酶活性，负性调节因子受体磷蛋白比例改变有关。伍燕宏等[14]研究发现，cGMP-PKG 信号通路可以通过调控 Ca^{2+} 浓度，影响心肌收缩与舒张功能，进而影响心室重构，从而导致 CHF 的发生。张显纯等[18]研究发现，PI3K-Akt 信号通路参与心肌细胞的凋亡，调控 PI3K-Akt 信号通路可以有效保护心肌细胞。进一步证明防己黄芪汤可以通过多途径、多通路治疗 CHF。

综上所述，防己黄芪汤通过多成分、多靶点、多通路治疗 CHF，此为防己黄芪汤治疗 CHF 的作用机制提供了基础和理论依据。以后，我们将结合实验研究来验证本研究所得到的活性成分、靶点及通路，从而对防己黄芪汤治疗 CHF 的复杂作用机制进行更深入的探讨。

[参考文献]

[1] 王宙，周琳，刘洋，等. 慢性心力衰竭的流行病学研究现状及其防治研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志，2019，11(8)：1022-1024.

[2] 李永梅. 中西医结合治疗慢性心力衰竭伴双下肢水肿临床观察[J]. 心理月刊，2020，15(3)：224.

[3] 陈宗伟，沈志涛，郑振国，等. 芪苈强心胶囊配合保元汤加减治疗慢性心力衰竭临床研究[J]. 陕西中医，2020，41(2)：191-193.

[4] 曹军，张永光，徐璐薇，等. 防己黄芪汤治疗心力衰竭所致水肿的临床研究[J]. 中国医学创新，2018，15(16)：72-75.

[5] 陈璟，徐贝贝，徐坠成，等. 基于网络药理学的防己黄芪汤防治 2 型糖尿病的潜在作用机制研究[J]. 现代盐化工，2020，47(1)：10-13.

[6] 杨会军，刘维，吴沅暐，等. 防己黄芪汤现代临床应用证药规律分析[J]. 中华中医药杂志，2016，31(8)：3041-3044.

[7] 方晓江，钱宝庆，魏丽萍，等. 防己黄芪汤加减用于射血分数保留型心衰的临床研究[J]. 辽宁中医杂志，2018，45(12)：2591-2593.

[8] 施岚尔，聂课朝，张文婧，等. 基于网络药理学的丹参治疗 2 型糖尿病作用机制研究[J]. 中药材，2020，43(2)：444-451.

[9] 陈晶，王萌，侯志涛. 基于网络药理学的延胡索干预心力衰竭作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(3)：71-77.

[10] 陈振华，胡晓艳，赵滕，等. 槲皮素对心血管系统疾病的影响及其新剂型研究进展[J]. 时珍国医国药，2019，30(2)：440-443.

[11] 刘正兵，宫剑滨. 橙皮苷及橙皮素对心血管系统保护作用及机制的研究进展[J]. 东南国防医药，2017，19(5)：504-507.

[12] 于雪，苏聪平，王旭，等. 山奈酚和芒柄花黄素对 H9c2 细胞缺氧损伤的保护作用[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(3)：154-156.

[13] 王珅，王丹. 运动的血管内皮效应及其分子机制[J]. 心血管康复医学杂志，2019，28(5)：670-672.

[14] 伍燕宏，郑景辉，朱梓铭，等. 真武汤治疗慢性心力衰竭的网络药理学机制研究[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(10)：1617-1623.

[15] 王梁凤，柳小莉，李慧婷，等. 基于网络药理学的枳实挥发油治疗慢性传输型便秘的机制研究[J]. 中国中药杂志，2020，45(8)：1909-1917.

[16] 王单单，郭丽娜，裴媛，等. 基于网络药理学的半枝莲 - 白花蛇舌草药对作用机制分析[J]. 药物评价研究，2020，43(2)：206-212.

[17] 赵灿，吴永全. 心肌细胞钙信号与心血管疾病研究进展[J]. 实用医学杂志，2017，33(3)：492-495.

[18] 张显纯，王琳，杨帆. 白藜芦醇通过激活 PI3K/Akt 通路抑制心肌梗死大鼠细胞线粒体凋亡的作用研究[J]. 中国医学装备，2019，16(12)：142-145.

基于数据挖掘探析针灸治疗经行头痛的选穴规律

于 艺,姜润成,马春丽,迟倩慧,张 蕾,刘 颖

(山东中医药大学针灸推拿学院,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:采用数据挖掘技术探析针灸治疗经行头痛的选穴规律。方法:检索并收集中国期刊全文数据库(CNKI)、万方全文数据库和维普数据库(VIP datebase)中的中文文献,选取 1990 年 1 月至 2020 年 1 月数据库中用针灸或其他中医外治法治疗经行头痛的相关文献,运用 Excel 2019 建立经行头痛的针灸临床处方数据库,并用 Excel 2019、SPSS Modeler 18.0 和 SPSS 25.0 对相关数据进行描述性分析、关联规则分析和聚类分析。结果:本次研究共纳入 46 篇文献,涉及 67 个相关腧穴,使用频次最高的穴位为百会,经脉选用以足少阳胆经为主,特定穴使用十分广泛,其中交会穴使用频率最高;二阶、三阶关联规则分析显示支持度最高的穴位组合为百会-太阳、太冲-太阳,风池-太阳-百会和太冲-太阳-百会;聚类分析得出 3 个有效聚类群,其中最主要的聚类群是百会-太冲-风池-太阳-三阴交。结论:针灸治疗经行头痛以足少阳胆经为主,多在局部取穴的基础上配合远端选穴,特定穴位运用广泛。

[关键词] 经行头痛;针灸;数据挖掘;选穴规律;百会;足少阳胆经;交会穴

[中图分类号] R246;R271.11+3 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0347-07

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.013

Acupoint Selection Regularity of Acupuncture and Moxibustion in Treating Menstrual Headache Based on Data Mining

YU Yi,JIANG Runcheng,MA Chunli,CHI Qianhui,ZHANG Lei,LIU Ying

(College of Acupuncture and Tuina,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective**:To analyze the acupoint selection rule of acupuncture and moxibustion treatment for menstrual headache by using data mining technology. **Methods**:Chinese literature in China National Knowledge Infrastructure(CNKI),Wanfang datebase and VIP datebase were retrieved and collected. The literature of acupuncture and moxibustion or other external treatment of traditional Chinese medicine in treating menstrual headache from January 1990 to January 2020 were selected. The clinical prescription database of acupuncture and moxibustion was established with Excel 2019. Excel 2019,SPSS Modeler 18.0 and SPSS 25.0 were used for descriptive analysis, association rule analysis and cluster analysis of relevant data. **Results**:Total 46 articles were included

[收稿日期] 2020-11-09

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-023)

[作者简介] 于艺(1995-),女,山东青岛人,2019 年级硕士研究生,研究方向:腧穴配伍的理论与临床应用研究及针药并用治未病研究。电话:17862969372,邮箱:yuyi12398@163.com。

[通信作者] 刘颖(1974-),女,山东潍坊人,医学博士,副教授,主要从事针灸理论应用研究和中医治未病研究。电话:18660771626,邮箱:liuyingtcm@163.com。

in this study, involving 67 related acupoints. The acupoints with the highest frequency was Baihui(DU20), and the highly used meridian was the gallbladder meridian of foot lesser yang. The specific acupoints were widely used, among which the crossing acupoints(SJ20) were the most frequently used. The second and third-order association rule analysis showed that the acupoint combinations with the highest support were Baihui-Taiyang(EX-HN5), Taichong(LR3)-Taiyang, Fengchi(GB20)-Taiyang-Baihui and Taichong-Taiyang-Baihui. There were three effective clustering groups, the most important one was Baihui-Taichong-Fengchi-Taiyang-Sanyinjiao(SP6). **Conclusions**: Acupuncture and moxibustion treatment of menstrual headache is mainly on gallbladder meridian of foot lesser yang, mostly on the basis of local acupoint selection and remote acupoint selection, specific acupoints are widely used.

Keywords menstrual headache; acupuncture and moxibustion; data mining; acupoint selection rule; Baihui; gallbladder meridian of foot lesser yang; crossing acupoints

经行头痛是指女性行经前后，或正值经期，出现以头痛为主要症状的病证，经后辄止，属中医学月经前后诸证的范畴[1]。其主要临床表现为头痛，并可伴有头晕、恶心等症状。经行头痛与现代医学中的月经性偏头痛相对应，有调查显示月经性偏头痛约占女性偏头痛的 65%，是一种与卵巢周期变化有关的特殊类型偏头痛[2]。月经性偏头痛的具体发病机制尚未完全明确，但多数学者认为与遗传因素、雌激素水平和前列腺素水平等因素关系密切，多采用曲坦类药物进行防治[3]。曲坦类药物治疗经行头痛有较好的疗效，但可能出现头晕、恶心、胸痛、胃肠道症状及精神异常等不良反应，而针灸治疗经行头痛见效快、不良反应小、操作简便[4-5]。笔者查阅了近三十年三大数据库中针灸治疗经行头痛的中文临床类文献，并运用数据挖掘技术对其取穴规律进行总结、分析，以期为临床诊疗经行头痛提供参考。

1　资料与方法

1.1　资料来源

计算机检索 1990 年 1 月至 2020 年 1 月中国期刊全文数据库(CNKI)、万方期刊数据库和维普(VIP)数据库中针灸治疗经行头痛的相关文献。检索关键词为“经行头痛”或“月经性偏头痛”，并分别与“针刺”“针灸”“艾灸”或“电针”等主题词进行组合检索。

1.2　文献纳入标准

①与针灸治疗经行头痛相关的临床研究文献；②研究对象均是诊断明确的经行头痛；③有明确针灸处方的文献。

1.3　文献排除标准

①个案报道，动物实验文献，综述、经验总结类文献；②不以针灸为主要治疗措施的临床研究类文献；③未给出明确针灸处方、针灸穴位以董氏奇穴等为主要选穴的文献；④重复发表的同一研究文献。

1.4　数据处理

①数据的标准化：所录入的腧穴名称和腧穴归经的规范化处理参照中华人民共和国国家标准《腧穴名称与定位》[6]和《经络腧穴学》[7]。②数据库的建立：利用 Excel 2019 建立“针灸治疗经行头痛的临床文献数据库”，将文献的篇名，作者，腧穴的名称、归经及所属特定穴录入数据库中。③数据处理：使用 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法对使用频次大于 10 的高频次腧穴进行关联规则分析；使用 SPSS 25.0 对使用频次大于 10 的高频次腧穴进行聚类分析。

2　结果

2.1　腧穴频次分析

本次研究共筛选出 46 篇符合纳入标准的临床相关文献。46 条针灸处方中涉及 67 个相关腧穴，腧穴使用总频次为 418 次。其中运用频次前 10 位的腧穴依次为百会、太冲、风池、太阳、三阴交、合谷、头维、率谷、血海、足三里。各腧穴使用详情见表 1。

2.2　腧穴所归经脉分析

本次研究所纳入的 67 个腧穴涉及多条经脉。其中，足少阳胆经的腧穴使用频率最高，使用频次为 79 次，所占比为 18.90%，腧穴个数为 16 个。使用频

表 1　针灸治疗经行头痛腧穴运用频次统计

序号	腧穴	频次	占比/%	序号	腧穴	频次	占比/%
1	百会	33	7.89	35	曲池	3	0.72
2	太冲	32	7.66	36	足临泣	3	0.72
3	风池	32	7.66	37	阳陵泉	3	0.72
4	太阳	30	7.18	38	脾俞	3	0.72
5	三阴交	29	6.94	39	悬颅	2	0.48
6	合谷	23	5.50	40	风府	2	0.48
7	头维	19	4.55	41	阳白	2	0.48
8	率谷	18	4.31	42	大敦	2	0.48
9	血海	15	3.59	43	少冲	2	0.48
10	足三里	12	2.87	44	大椎	2	0.48
11	印堂	9	2.15	45	膻中	2	0.48
12	行间	9	2.15	46	中脘	2	0.48
13	天柱	8	1.91	47	颔厌	1	0.24
14	后顶	7	1.67	48	至阴	1	0.24
15	肾俞	7	1.67	49	阳辅	1	0.24
16	上星	7	1.67	50	内关	1	0.24
17	太溪	6	1.44	51	悬厘	1	0.24
18	外关	6	1.44	52	瞳子髎	1	0.24
19	气海	6	1.44	53	足窍阴	1	0.24
20	期门	6	1.44	54	神庭	1	0.24
21	通天	5	1.20	55	本神	1	0.24
22	膈俞	5	1.20	56	大赫	1	0.24
23	侠溪	4	0.96	57	归来	1	0.24
24	角孙	4	0.96	58	攒竹	1	0.24
25	涌泉	4	0.96	59	子宫	1	0.24
26	关元	4	0.96	60	内庭	1	0.24
27	正营	4	0.96	61	厉兑	1	0.24
28	曲鬓	4	0.96	62	太白	1	0.24
29	肝俞	4	0.96	63	胃俞	1	0.24
30	四神聪	4	0.96	64	完骨	1	0.24
31	丰隆	4	0.96	65	阴市	1	0.24
32	中封	3	0.72	66	哑门	1	0.24
33	列缺	3	0.72	67	后溪	1	0.24
34	中极	3	0.72				

率居第二位的为督脉,所占比为 14.83%。居于第三位的为足厥阴肝经,所占比为 12.44%。具体见表 2。

2.3　特定穴频次分析

本次研究纳入的 67 个腧穴中,其中 52 个为特定穴,15 个为非特定穴。由此可见,在针灸治疗经行头痛中特定穴运用十分广泛。特定穴中交会穴使用频次最高,共 161 次,涉及 21 个穴位。其次为原穴和输穴。具体见表 3。

2.4　关联规则分析

运用 SPSS Modeler 18.0 的 Apriori 算法对使用频次大于 10 的 10 个高频次腧穴进行关联规则分析,设置最低条件支持度为 20%,最小规则置信度为 80%,最大前项数为 3,共得出 194 条关联规则。高频次腧穴关联规则网络图见图 1。

2.4.1　二阶关联规则分析　二阶关联规则分析显示,支持度最高的为百会 - 太阳、太冲 - 太阳,其支

表 2　针灸治疗经行头痛腧穴所归经脉统计

经脉	频次	频率/%	穴位数/个	穴位名称及频次
足少阳胆经	79	18.90	16	风池 32 率谷 18 正营 4 曲鬓 4 侠溪 4 足临泣 3 阳陵泉 3 悬颅 2 阳白 2 阳辅 1 颔厌 1 悬厘 1 瞳子髎 1 足窍阴 1 本神 1 完骨 1
督脉	62	14.83	8	百会 33 印堂 9 后顶 7 上星 7 风府 2 大椎 2 神庭 1 哑门 1
足厥阴肝经	52	12.44	5	太冲 32 行间 9 期门 6 中封 3 大敦 2
足太阴脾经	45	10.77	3	三阴交 29 血海 15 太白 1
足阳明胃经	39	9.33	7	头维 19 足三里 12 丰隆 4 归来 1 内庭 1 厉兑 1 阴市 1
足太阳膀胱经	35	8.37	9	肾俞 7 天柱 8 通天 5 膈俞 5 肝俞 4 脾俞 3 至阴 1 攒竹 1 胃俞 1
经外奇穴	35	8.37	3	太阳 30 四神聪 4 子宫 1
手阳明大肠经	26	6.22	2	合谷 23 曲池 3
任脉	17	4.07	5	气海 6 关元 4 中极 3 膻中 2 中脘 2
足少阴肾经	11	2.63	3	太溪 6 涌泉 4 大赫 1
手少阳三焦经	10	2.39	2	外关 6 角孙 4
手太阴肺经	3	0.72	1	列缺 3
手少阴心经	2	0.48	1	少冲 2
手厥阴心包经	1	0.24	1	内关 1
手太阳小肠经	1	0.24	1	后溪 1

表 3　针灸治疗经行头痛特定穴使用频次统计

序号	特定穴	频次	穴位数/个	穴位名称及频次
1	交会穴	161	21	百会 33 风池 31 三阴交 29 头维 19 率谷 18 关元 4 正营 4 曲鬓 4 中极 3 风府 2 阳白 2 大椎 2 中脘 2 颔厌 1 悬厘 1 瞳子髎 1 神庭 1 本神 1 大赫 1 完骨 1 哑门 1
2	原穴	62	4	太冲 32 合谷 23 太溪 6 太白 1
3	输穴	43	5	太冲 32 太溪 6 足临泣 3 太白 1 后溪 1
4	合穴	18	3	足三里 12 曲池 3 阳陵泉 3
5	募穴	17	5	期门 6 关元 4 中极 3 膻中 2 中脘 2
6	背俞穴	15	4	肾俞 7 肝俞 4 脾俞 3 胃俞 1
7	下合穴	15	2	足三里 12 阳陵泉 3
8	八脉交会穴	14	5	外关 6 列缺 3 足临泣 3 内关 1 后溪 1
9	络穴	14	4	外关 6 列缺 3 丰隆 4 内关 1
10	荥穴	14	3	行间 9 侠溪 4 内庭 1
11	八会穴	12	4	膈俞 5 阳陵泉 3 膻中 2 中脘 2
12	井穴	11	6	涌泉 4 大敦 2 少冲 2 至阴 1 足窍阴 1 厉兑 1
13	经穴	4	2	中封 3 阳辅 1

持度为 65.217%，置信度分别为 80.333%、80.000%。支持度前 10 的二阶关联规则情况见表 4。

2.4.2　三阶关联规则分析　三阶关联规则分析显示，支持度最高的是风池 - 太阳、百会和太冲 - 太阳、百会，其支持度为 54.348%，置信度为 80.000%。支持度前 10 的三阶关联规则情况见表 5。

2.5　聚类分析

运用 SPSS 25.0 软件对使用频次大于 10 的高频次穴位进行聚类，得出冰柱图（图 2）和树状图（图 3）。由图 2 和图 3 可将穴位分成三个聚类群：第一类：百会 - 太冲 - 风池 - 太阳 - 三阴交；第二类：合谷 - 头维 - 率谷；第三类：血海 - 足三里。

3　讨论

经行头痛属于中医学月经前后诸证的范畴，其发作与月经周期密切相关。其病因病机可分为虚实两类：由痰湿、瘀血、肝火随经期上扰清窍所致头

表 4　针灸治疗经行头痛选穴关联规则分析支持度前 10 的二阶关联规则情况

后项	前项	支持度/%	置信度/%
百会	太阳	65.217	80.333
太冲	太阳	65.217	80.000
太冲	合谷	50.000	95.652
太阳	合谷	50.000	82.609
太冲	头维	41.304	84.211
百会	率谷	39.130	100.000
风池	率谷	39.130	83.333
太冲	血海	32.609	93.333
太阳	血海	32.609	93.333
百会	血海	32.609	86.667

表 5　针灸治疗经行头痛选穴关联规则分析支持度前 10 的三阶关联规则情况

后项	前项	支持度/%	置信度/%
风池	太阳、百会	54.348	80.000
太冲	太阳、百会	54.348	80.000
百会	太冲、太阳	52.174	83.333
太阳	太冲、百会	52.174	83.333
太阳	风池、百会	50.000	86.957
百会	风池、太阳	47.826	90.909
太阳	合谷、太冲	47.826	81.818
太冲	三阴交、太阳	45.652	80.952
太冲	合谷、太阳	41.304	94.737
风池	率谷、百会	39.130	83.333

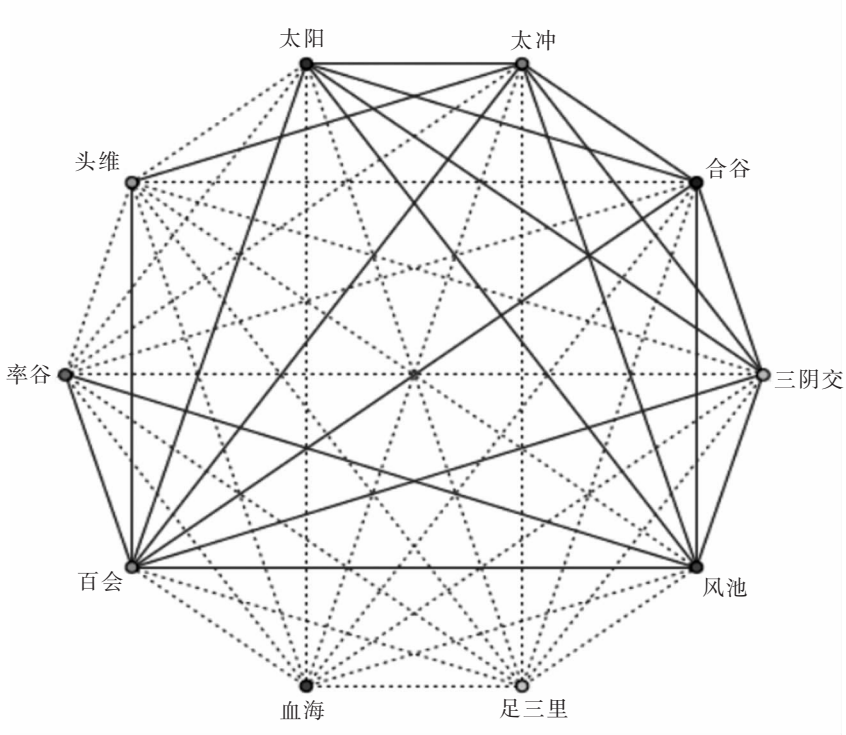


图 1　针灸治疗经行头痛高频次腧穴关联规则网络图

痛为不通则痛;由本身气血虚弱,经行之后,气血更为不足,不能上荣于脑所致头痛为不荣则痛。临床上选用中医方法治疗经行头痛时应分清标本,顺应阴阳,以调理气血为大法[8-9]。本研究显示,临床上针灸治疗经行头痛以足少阳胆经、督脉、足厥阴肝经及足太阴脾经为主,所选用主要穴位为百会、太冲、风池、太阳和三阴交,在局部选穴的基础上配合远端选穴,诸穴相配,体现出疏通经络、调理气血的治疗原则。

3.1　腧穴及归经分析

本研究结果显示,在针灸治疗经行头痛中,使用频次居前 5 位的穴位为百会、太冲、风池、太阳、三阴交。使用频次较高的经脉有足少阳胆经、督脉、足厥阴肝经、足太阴脾经以及足阳明胃经。其中百会穴为督脉的重要穴位,首见于《针灸甲乙经·卷三》,此书中记载百会穴为“三阳五会”,是指手足三阳经、五

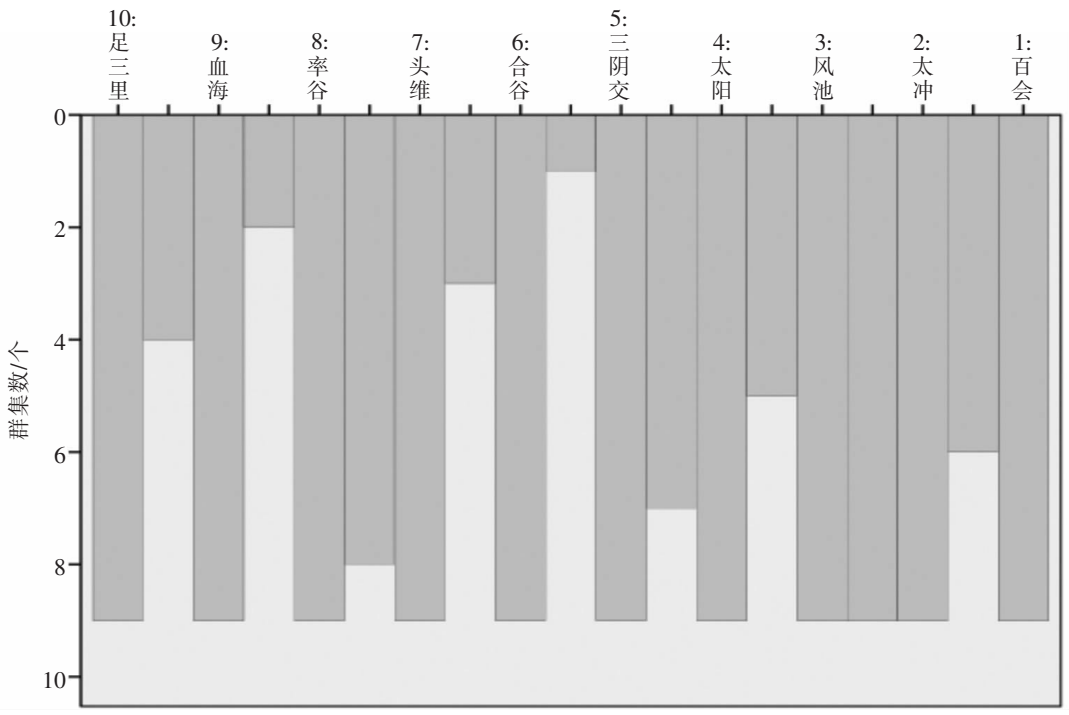
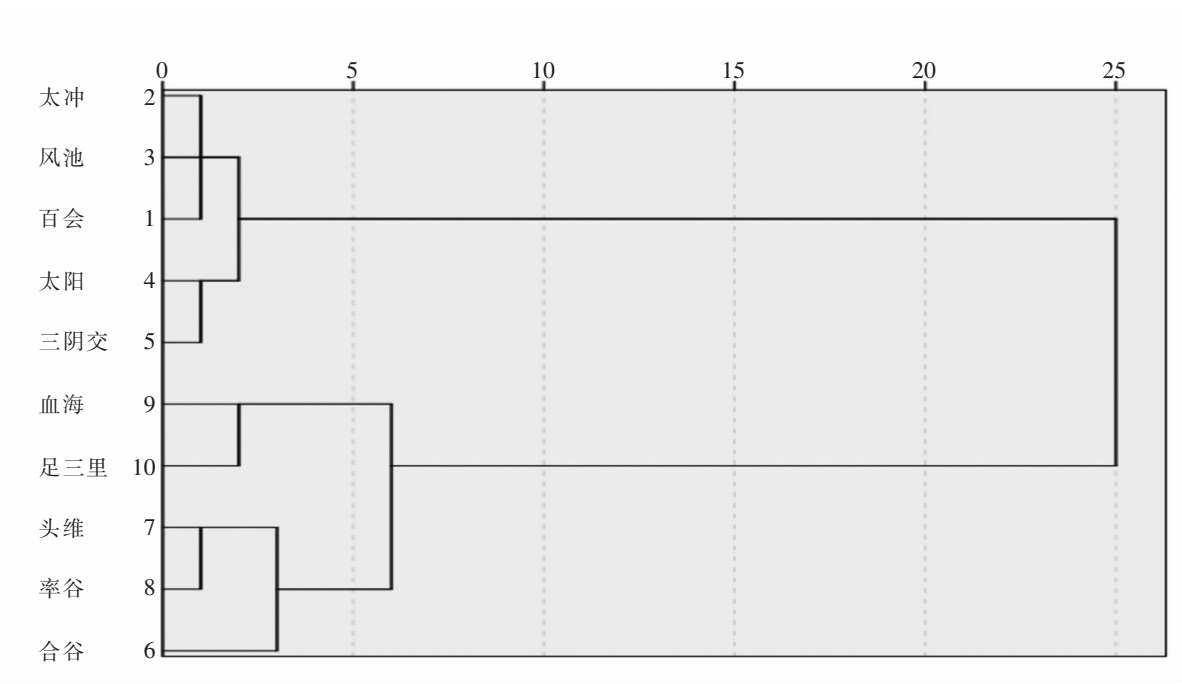


图 2　针灸治疗经行头痛选穴聚类分析冰柱图



注：使用平均联接(组间)的树状图；重新调整距离聚类合并。

图 3　针灸治疗经行头痛选穴聚类分析树状图

脏六腑气血聚集之处，同时百会位于巅顶部，内络于脑，针刺百会穴能起到醒脑开窍，疏通头部气血止痛的作用。《临证指南医案》曰：“女子以肝为先天，阴性凝结，易于怫郁，郁则气滞血亦滞。”在经脉循行中，足厥阴肝经“连目系，上出额，与督脉会于巅”，足少阳胆经“起于目锐眦，上抵头角”，二者循行均经过

头部，且互为表里。若肝胆经之经气不利，气血瘀滞，上扰清窍则会出现经行头痛。太冲为足厥阴肝经的输穴，有平肝、清热、止痛之功，能有效缓解气血运行不畅所致经行头痛，体现了循经选穴的原则。风池穴为足少阳胆经上的重要穴位，是胆经与阳维脉的交会穴，具有疏通经络、醒脑开窍之效，能治疗胆经循行部位的疾病，体现“经脉所过，主治所及”的思想。三阴交属足太阴脾经，为三阴经的交会穴，主治内科与妇科病证[10]。《金针王乐亭》曰：“三阴交滋阴、健脾、助阳，是为治血之要穴。”太阳穴为经外奇穴，位于前额两侧，临床上经行头痛患者以头顶、头部两侧、太阳穴处头痛为主，故太阳穴是局部选穴的要穴之一。

3.2　腧穴特定穴规律分析

本次研究所涉及的 67 个腧穴中，52 个为特定穴，其中交会穴使用频次最高，其次是原穴、输穴、合穴和募穴。交会穴是指两条或两条以上经脉交会通过的穴位，经脉之间的交互，可使脉气互通，因此交会穴在临床上的治疗作用十分广泛。《灵枢·九针十二原》曰：“五脏有疾也，应出十二原。”原穴是脏腑之原气流经和留止的地方，输穴是经气渐盛的部位，合穴是经气逐渐深入、会合于脏腑的部位。《类经图翼》说：“《素问·举痛论》作膜，盖以肉间膜系为藏气结聚之所，故曰募。”所以募穴在临床上常用于脏腑有关疾病的治疗。本次研究中使用频次前 10 位的腧穴中，百会、风池、三阴交、头维和率谷为交会穴，足三里为合穴，合谷、太冲为原穴，太冲亦为输穴。

3.3　腧穴的关联规则和聚类分析

对本次研究中使用频次大于 10 的腧穴进行关联规则分析，关联规则以 A-B 的形式出现，结果显示支持度最高的穴位组合为百会-太阳、太冲-太阳和风池-太阳-百会、太冲-太阳-百会，这些组合均为临床上针灸治疗经行头痛常用的腧穴搭配，在二阶关联规则分析中百会-率谷的置信度高达 100%，提示此组穴位为固定搭配。

在聚类分析中，根据冰柱图和树状图，可将腧穴分为三大类，其中最主要的是百会-太冲-风池-太阳-三阴交，此组穴位中的腧穴在本次研究统计中使用频次居于前 5 位，是临床针灸治疗经行头痛的重点穴位，体现了“腧穴所在，主治所在”以及“经脉所过，主治所及”的治疗原则。

综上所述，基于数据挖掘对针灸治疗经行头痛的腧穴选用规律、配伍规律以及归经进行总结，其结果值得临床借鉴。

[参考文献]

[1] 罗颂平，刘雁峰. 中医妇科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：108-111.

[2] 徐鸽，陈卫明，金若敏. 月经性偏头痛发病机制的研究进展[J]. 中国疼痛医学杂志，2007，13(6)：359-361.

[3] 夏良育，宁美英. 月经性偏头痛及其药物治疗的研究进展[J]. 中国计划生育学杂志，2019，27(2)：260-263，268.

[4] 韩喜梅，毛西京，满玉红，等. 曲坦类药物对偏头痛疗效及副作用的 Meta 分析[J]. 中国疼痛医学杂志，2012，18(2)：86-91.

[5] 冯路，许朝霞，宋雪阳，等. 经行头痛的中医治疗研究进展[J]. 江苏中医药，2019，51(2)：83-85.

[6] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局，中国国家标准化管理委员会. 腧穴名称与定位[M]. 北京：中国标准出版社，2006.

[7] 沈雪勇. 经络腧穴学[M]. 4 版. 北京：中国中医药出版社，2016：33-203.

[8] 李丹妮，张菁. 张菁主任医师治疗经行头痛经验[J]. 亚太传统医药，2019，15(10)：101-102.

[9] 姚克敏. 经期杂病论治[J]. 山东中医杂志，2016，35(12)：1071-1075.

[10] 卢承顶，张永臣，贾红玲. 三阴交穴主治及配伍规律古代文献分析[J]. 山东中医药大学学报，2013，37(5)：410-412.

活血消异方治疗子宫内膜异位症网络药理学研究

刘 哲[1,2],赵瑞华[2]

(1.北京中医药大学,北京 100029; 2.中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 采用网络药理学方法探析活血消异方治疗子宫内膜异位症(EMT)的相关靶点及作用机制。方法:通过中药系统药理学分析平台(TCMSP)及 Swiss Target Prediction 网络数据库推测并获取活血消异方组方的药物活性成分及靶点。利用基因卡片(GeneCard)数据库筛选获取 EMT 的疾病相关靶点,绘制药物成分-药物靶点网络、药物-疾病靶点的网络及核心蛋白质互作(PPI)网络,并对关键靶点进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)和基因本体论(GO)基因富集分析。结果:从活血消异方中筛选出主要活性成分共 99 个,纳入靶点 166 个,其中疾病与药物的共同靶点 66 个;GO 分析得到 785 项结果,主要涉及细胞的增殖、代谢、凋亡及激素受体活性等过程;KEGG 分析得到 124 条通路,活血消异方治疗 EMT 主要涉及细胞增殖与凋亡、P53 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/分子蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路等。结论:活血消异方治疗 EMT 具有多成分、多靶点的特征,且涉及多条信号通路,此为进一步探讨该方治疗 EMT 机制提供了思路。

[关键词] 子宫内膜异位症;活血消异方;网络药理学;中药系统药理学分析平台;细胞增殖与凋亡;P53 信号通路;磷脂酰肌醇-3-激酶/分子蛋白激酶 B 信号通路

[中图分类号] R271.11+3;R243 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0354-08

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.014

Study on Network Pharmacology of Huoxue Xiaoyi Formula in Treating Endometriosis

LIU Zhe[1,2],ZHAO Ruihua[2]

(1.Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100029,China;2.Guang'an Men Hospital,China Academy of Chinese Medical Sciences,Beijing 100053,China)

Abstract **Objective**:To explore the relevant targets and action mechanism of Huoxue Xiaoyi Formula in the treatment of endometriosis(EMT) by network pharmacology. **Methods**:The active ingredients and targets of drugs in Huoxue Xiaoyi Formula were inferred and obtained through the Traditional Chinese Medicine System Pharmacology Analysis Platform(TCMSP) and the Swiss Target Prediction network database. GeneCard database was used to screen and obtain disease-related targets of EMT.

[收稿日期] 2020-12-17

[基金项目] 首都卫生发展科研专项重点攻关项目(编号:首发 2018-1-4151)

[作者简介] 刘哲(1995-),女,山东淄博人,2018 年级硕士研究生,研究方向:子宫内膜异位症。电话:17812171787,邮箱:1114767748@qq.com。

[通信作者] 赵瑞华(1959-),女,山东烟台人,主任医师,医学博士,主要从事子宫内膜异位症相关研究。电话:010-88001022,邮箱:rhzh801@126.com。

After screening the targets, the drug component-drug target network, drug-disease target network and core protein protein interaction (PPI) network were drawn. Gene enrichment analysis was performed on key targets in Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) and Gene Ontology (GO). **Results**: A total of 99 main active ingredients were screened from Huoxue Xiaoyi Formula, 166 targets were included, there were 66 common targets for diseases and drugs; GO analysis yielded 785 results, mainly related to cell proliferation, metabolism, apoptosis and hormone receptor activity; KEGG analysis revealed 124 pathways. The treatment of EMT with Huoxue Xiaoyi Formula mainly involved cell proliferation and apoptosis, P53 signaling pathway, phosphatidylinositol-3-kinase-molecular protein kinase B (PI3K-Akt) signal pathways, etc. **Conclusions**: Huoxue Xiaoyi Formula has the characteristics of multiple components and multiple targets in the treatment of EMT, and involves multiple signal pathways. This provides ideas for further exploration of treatment mechanism of EMT by this Formula.

Keywords endometriosis; Huoxue Xiaoyi Formula; network pharmacology; Traditional Chinese Medicine system pharmacology analysis Platform; cell proliferation and apoptosis; P53 signaling pathway; phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway

子宫内膜异位症(endometriosis, EMT)是指具有激素活性的子宫内膜组织，因为遗传易感性、激素失调和免疫易感性的原因，在子宫腔外存活并生长扩散的一种具有侵袭、种植、转移等类似恶性肿瘤生长特征的良性疾病[1]，其临床常见疼痛、盆腔结节和包块、不孕或侵袭其他器官时伴随的特殊表现[2]。目前认为 EMS 的发病机制可能与炎症及氧化应激因素、血管生成、雌激素水平、免疫因素及经血逆流学说有关[3]。

中医无“子宫内膜异位症”的病名，中医认为其症属痛经、癥瘕、不孕等范畴，病机以血瘀为本，治则当以活血化瘀为主[4]。活血消异方是赵瑞华在继承名老中医李光荣“离经之血即为瘀血”的理论基础上，总结李老的临症核心药物并加以配伍而成[5]。本团队前期研究证明，活血消异方治疗 EMT 的临床疗效与西药相当，且不良反应较小。本研究采用网络药理学方法对活血消异方治疗 EMT 的相关靶点及作用机制进行了探析，报道如下。

1　数据与方法

1.1　数据库及软件

主要包括中药系统药理学分析平台(TCMSP)数据库(https://tcmspw.com)；SwissADEM 网络数据库[6]；Swiss Target Prediction 网络数据库；化学专业数据库；人类基因数据库(https://www.genecards.org/)；蛋白质关联数据库(https://string-db.org/)；基因富集网站 g:profiler[7]；Cytoscape 3.6.1 软件；R 3.6.3 软件；Ultra Edit 软件及 Excel 2009 版。

1.2　药物活性成分及靶点的筛选

在 TCMSP 数据库中分别检索活血消异方的药物成分，包括柴胡、丹参、莪术、皂角刺、鸡内金等，设置口服利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18 为标准对检索结果进行筛选，TCMSP 数据库中未包含的药物通过文献及化学专业数据库对其活性成分进行检索，并使用 SwissADEM 网络数据库及 Swiss Target Prediction 数据库进行分析及靶点预测，最终得到药物的活性成分及靶点。

1.3　疾病靶点的筛选

在人类基因数据库中以 Endometriosis 为关键词检索 EMT 相关靶点，并对所得结果进行筛选。

1.4　“药物成分-药物靶点”及“药物-疾病靶点”的网络构建

将筛选得到的药物活性成分、靶点及疾病靶点分别导入 Cytoscape 3.6.1 软件，得到“活血消异方药物-靶点网络”及“活血消异方-子宫内膜异位症靶点网络”。

1.5　核心蛋白互作(PPI)网络的构建

筛选得到药物及疾病的共同蛋白质成分，将共同靶点列表导入 String 数据库并构建“活血消异方-子宫内膜异位症相互关系网络”。将所得 PPI 网络导入 Cytoscape 3.6.1 软件绘制得到 PPI 网络图。

1.6 基因本体论(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)的富集分析

将筛选后纳入的靶蛋白通过网站 g:profiler 进行 GO 分析,并得到分子功能(MF)、生物过程(BP)、细胞组分(CC)三部分的富集结果;通过相应软件对靶点 KEGG 通路分析,得出活血消异方治疗 EMT 的关键通路。

2 结果

2.1 活血消异方活性成分及靶点的筛选

通过检索 TCSMP 数据库共筛选出 91 个活性成分。TCMSP 数据库中无鸡内金的活性成分及靶点记录,通过文献及化学专业数据库对鸡内金的活性成分进行检索,共得到 19 个活性成分。将检索得到的活性成分在 SwissADEM 网络数据库及 Swiss Target Prediction 数据库中进行分析及靶点预测,剔除未检索到分子结构、生物利用度低及无对应靶点的活性成分,纳入可能性大于 0.1 的活性成分及其相应靶点。共获取药物活性成分 8 个,活血消异方中的药物活性成分共有 99 个。见表 1。

表 1　活血消异方药物活性成分及靶点

中药	活性成分/个	靶点/个
柴胡	11	94
赤芍	12	41
丹参	54	61
莪术	1	9
鸡内金	8	45
香附	16	108
薏苡仁	6	13
皂角刺	10	97

2.2 EMT 靶点的预测及筛选

在人类基因数据库中检索 EMT 相关靶点,共获取 1600 个疾病相关靶点。

2.3 “活血消异方药物-靶点网络”的构建

将有对应靶点的药物活性成分分别编号,其中药物独有的活性成分以首字母命名(如 CH1、JNJ1、ZJC1 等),多种药物共有的成分以 M1、M2…进行命名。将检索所得的药物活性成分及靶点导入 Cytoscape 3.6.1 软件,绘制网络图得到 277 个节点及 1247 条边,见图 1。图中三角形代表多种药物共有的活性成分,周围正方形为各药物独有的活性成分,正八边形为药物名称,中部菱形为所有药物靶点。

2.4 “活血消异方-子宫内膜异位症靶点网络”的构建

将检索、查重并筛选所得的靶点及活性成分导入 Cytoscape 3.6.1 软件,绘制网络图得到 165 个节点及 664 条边,见图 2。图中心正方形代表疾病名称,小圈为疾病及药物的共同靶点,外圈为药物活性物质。通过网络图可以看出,同一靶点对应多种活性物质,同时,同一活性物质也可作用于多个靶点。

2.5 PPI 网络的构建

筛选得到药物及疾病的共同蛋白质成分共有 66 个,将所得的 66 个共同靶点成分导入 String 数据库,设置最小关联分数为 0.4,得到 66 个节点和661 条边,将所得结果导入 Cytoscape 3.6.1 软件,以节点的连通度(degree)值对所有节点进行进行复杂网络分析,最终得到 PPI 网络图,见图 3。图中靶蛋白的面积越大,颜色明亮程度越高,代表该靶蛋白的 D 值越大。degree 值的均值为 20,degree 值≥20 的核心靶点共有 28 个,运用相应软件及 Ultra Edit软件绘制核心靶点的 degree 值柱状图,见图 4。

综合 PPI 网络图及柱状图结果可知,与疾病及药物关联最大的前 5 位靶蛋白分别为:白细胞介素-6(IL-6)、雌激素受体 1(ESR1)、血管内皮生长因子 A(VEGFA)、表皮生长因子受体(EGFR)及丝裂原激活蛋白激酶 8(MAPK8)。

2.6 GO 和 KEGG 富集通路分析

将筛选后的 66 个关键靶点通过网站 g:profiler 进行 GO 分析,共得到 785 项结果,见图 5。其中 MF 共 69 项,主要涉及转录因子结合、激素及蛋白受体活性等;BP 共 682 项,主要涉及细胞的增殖、代谢、凋亡以及细胞对复杂化合物和刺激的应答;CC 共 34 项,主要涉及细胞核、细胞器及细胞内膜等,GO 富集分析中各部分中排名前 5 的结果见表 2。对 66 个靶点进行 KEGG 分析,设置 P 值 <0.05,且 Q 值 <0.5,结果提示 66 个靶点共参与 124 条相关通路,软件筛选出排名前 30 的通路并绘制气泡图,见图 6。

3 讨论

活血消异方是赵瑞华的经验方,以活血化瘀药为主,辅以行气消癥之品。临床研究表明本方在抑制 EMT 的复发及改善临床症状等方面均取得良好疗效[8-9]。在此基础上,亦有动物实验证实活血消异

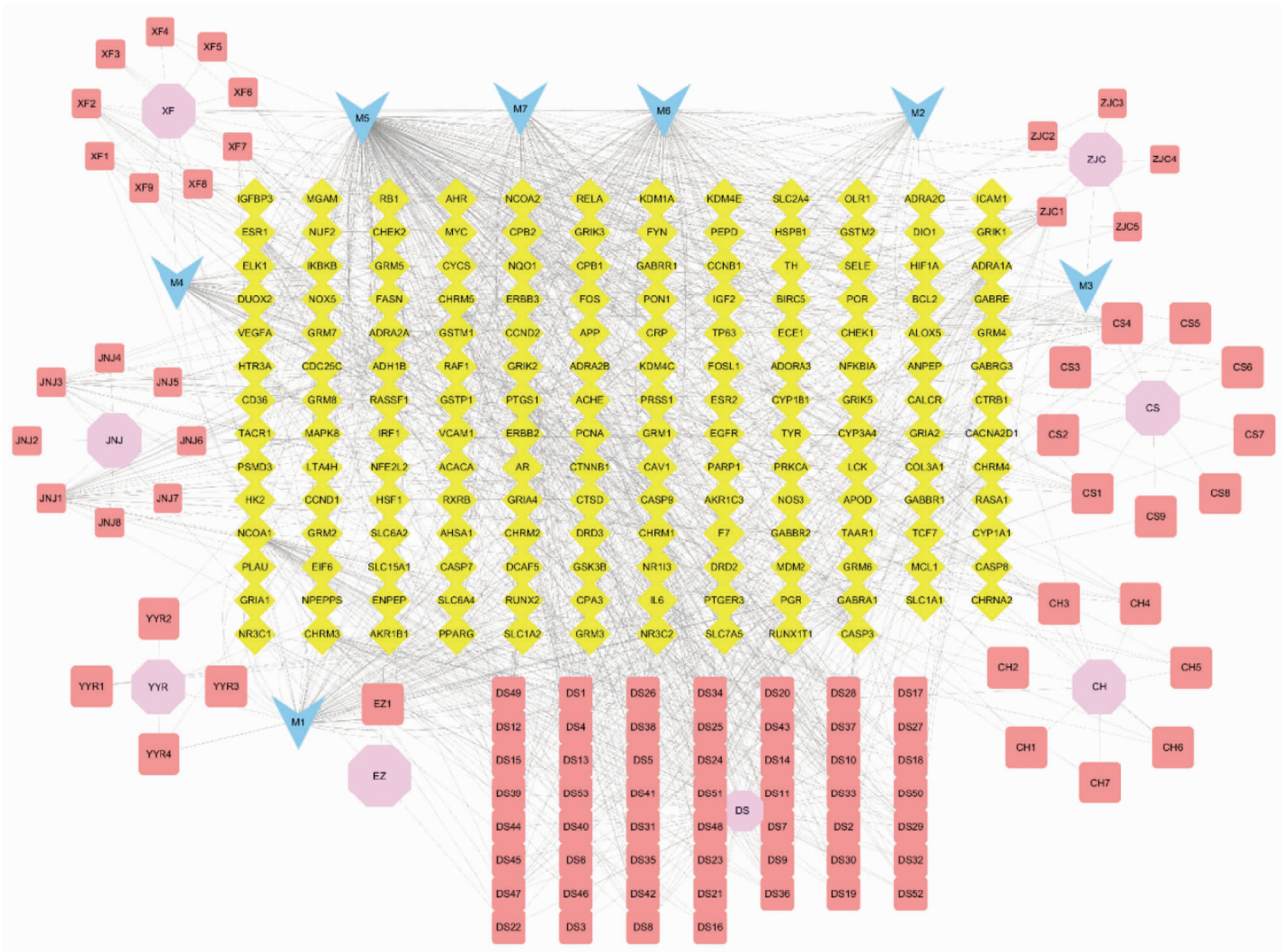


图 1　活血消异方药物-靶点网络图

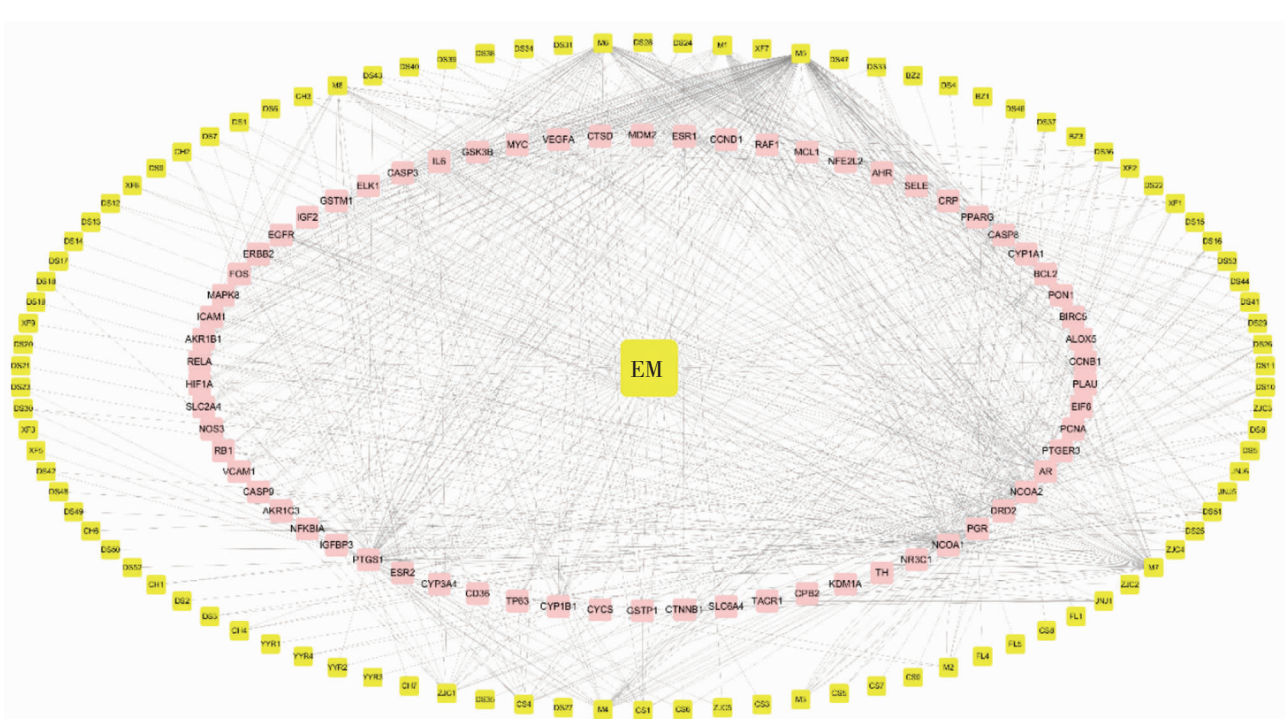


图 2　活血消异方-子宫内膜异位症靶点网络图

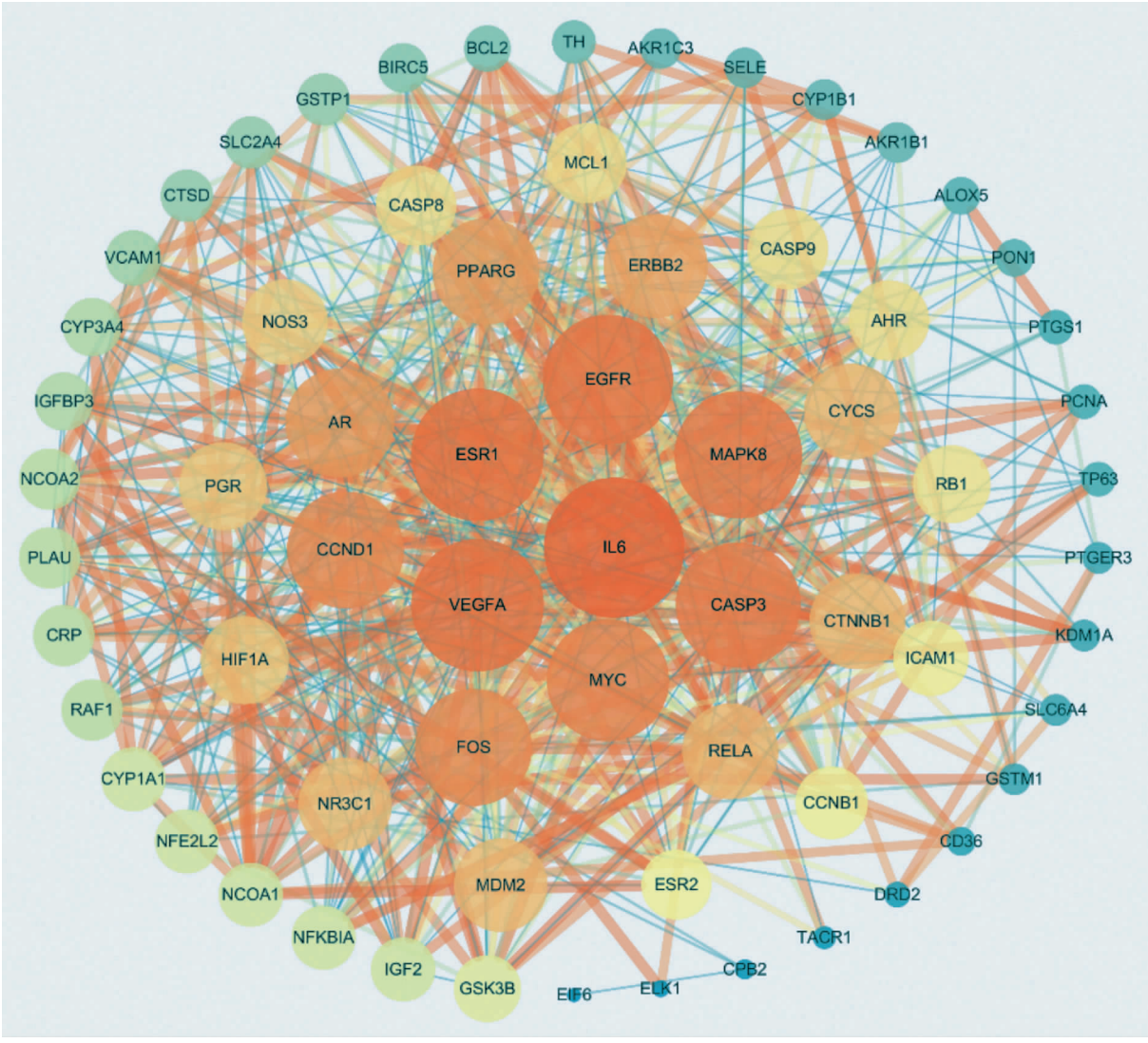


图 3　活血消异方-子宫内膜异位症核心蛋白互作网络图

方可以抑制细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、血管内皮生长因子(VEGF)的表达[10]。本研究通过网络药理学的方法对活血消异方治疗 EMT 的机制进行了研究,通过筛选共得到活血消异方的 99 个活性成分及 166 个靶点,其中包含 7 个重复活性成分,分别为豆甾醇、谷甾醇、β- 谷甾醇、槲皮素、山柰酚、木犀草素及异鼠李素。丹参的活性成分最多,共包含 55 个,而香附具有所有的重复成分;对靶点进行筛选后,共得到 66 个组方与疾病的共同靶点,分析共同靶点可知,同一活性成分可共同作用于多个靶点,而同一靶点亦受多个活性成分的作用,可见活血消异方治疗 EMT 具有多成分、多靶点的特征。

本研究 PPI 网络分析显示,degree 值≥40 的靶蛋白共有 7 个,分别为 IL-6、ESR1、VEGFA、EGFR、MAPK8、半胱氨酸蛋白酶 3(CASP3)及 MYC;degree 值大于平均值的靶点共有 28 个。针对上述靶点进行分析,推测活血消异方治疗 EMT 主要与干预性激素受体、控制炎症反应及调节血管生成、细胞增殖及凋亡有关。研究发现,子宫内膜异位基质细胞中 ESR1 与雌激素受体 2(ESR2)的比值明显高于正常,且伴随孕激素受体(PGR)缺乏,推测子宫内膜异位基质细胞可能具备干细胞的某些特征,并造成 EMT 组织的炎症反应或异常分化[11]。EGFR 中的基因也有增

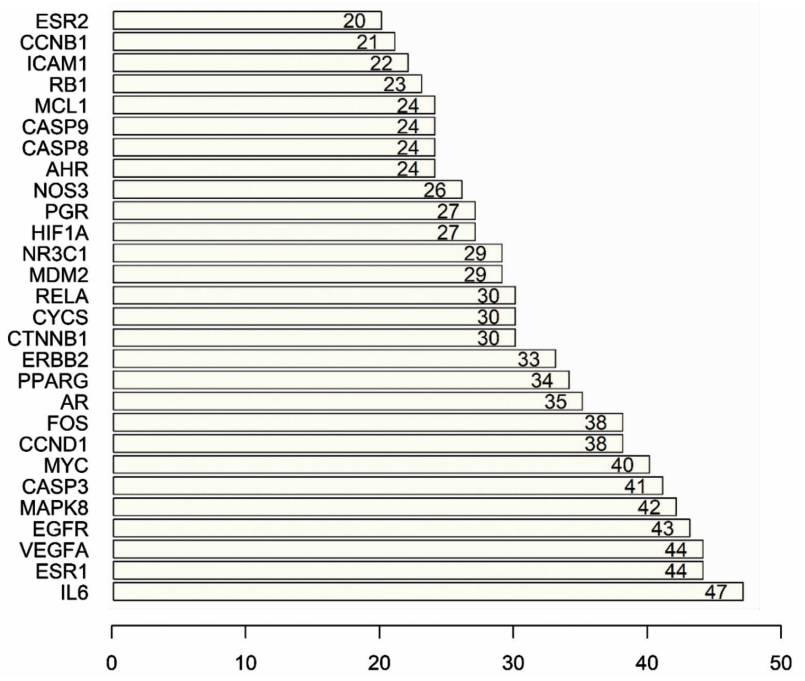
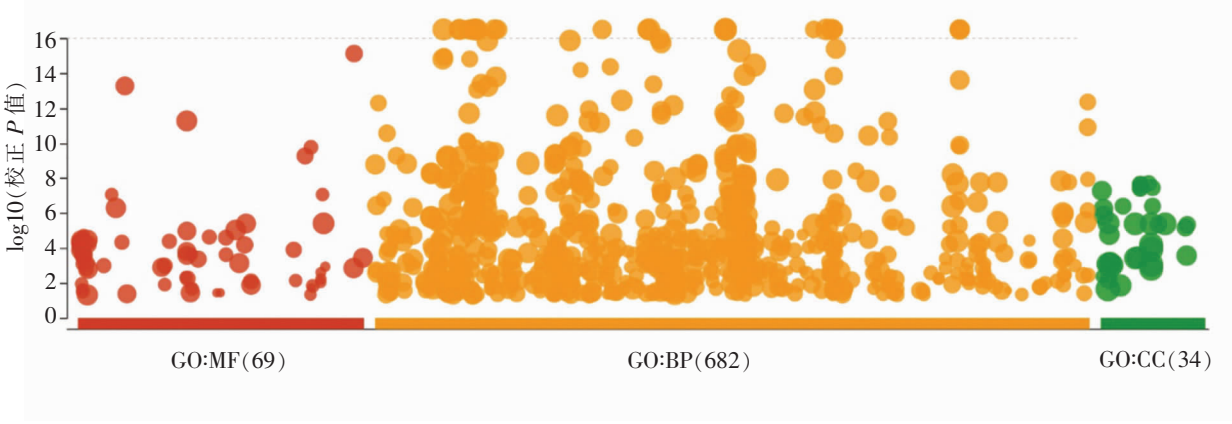


图 4　活血消异方-子宫内膜异位症核心蛋白连通度值柱状图



注：GO 为基因本体论；MF 为分子功能；BP 为生物过程；CC 为细胞组分。

图 5　活血消异方-子宫内膜异位症 GO 富集通路分析气泡图

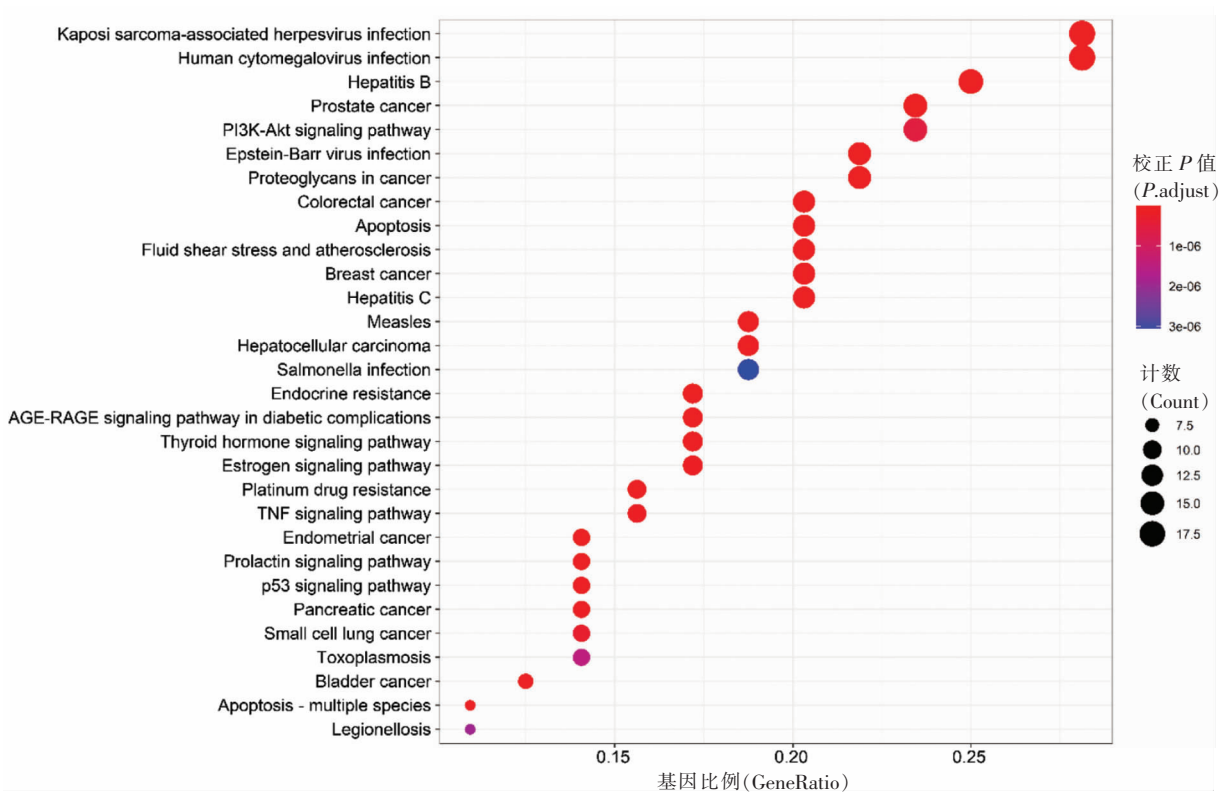
加中国人患 EMT 的风险[12]。

EMT 的发病机制复杂。本研究 KEGG 分析显示，活血消异方可作用于 EMT 发病涉及的多条通路及生物过程，包括细胞增殖与凋亡、血管生成、雌激素信号通路、P53 信号通路、磷脂酰肌醇-3-激酶/分子蛋白激酶 B(PI3K/Akt)信号通路等。细胞增殖与凋亡对于维持机体的平衡极为重要，但有研究发现 EMT 患者的子宫内膜细胞凋亡率降低[13-14]，这可能是导致 EMT 病情发展的主要原因之一。既往报道提示 PI3K-AKT 信号通路在 EMT 中具有抗凋亡和促增殖作用[15]，因此，抑制此通路可能对控制 EMT 进展有一定作用。此外，EMT 具有良性肿瘤的特征，血管生成是其主要表现之一，本研究显示，VEGF 是活血消异方治疗 EMT 的重要靶蛋白之一，而 VEGR 作为重要的血管生成因子，能够诱导内皮血管生成和细胞增殖，并提高血管通透性，抑制该蛋白在一定程度上有助于治疗 EMT[13]。此外，亦有证据表明，不仅 VEGF 可以激活 PI3K/Akt 信号传导通路，而 PI3K/Akt 信号

表 2　活血消异方-子宫内膜异位症关键靶点 GO 富集分析表

类别	靶点名称	*P* 值
MF	DNA 结合转录因子结合(DNA-binding transcription factor binding)	7.569×10^{-16}
MF	转录因子结合(transcription factor binding)	5.364×10^{-14}
MF	酶结合(enzyme binding)	5.383×10^{-12}
MF	抑制转录因子结合(repressing transcription factor binding)	1.743×10^{-10}
MF	RNA 特异性结合酶Ⅱ DNA 结合转录因子结合(RNA polymerase Ⅱ-specific DNA-binding transcription factor binding)	5.416×10^{-10}
BP	对含氧化合物的应答(response to oxygen-containing compound)	5.316×10^{-34}
BP	对脂质的应答(response to lipid)	6.955×10^{-30}
BP	细胞对化学刺激的反应(cellular response to chemical stimulus)	6.103×10^{-29}
BP	对有机环状化合物的应答(response to organic cyclic compound)	6.564×10^{-28}
BP	对化学的反应(response to chemical)	9.052×10^{-28}
CC	宿主细胞核(host cell nucleus)	2.003×10^{-8}
CC	宿主细胞内细胞器(host intracellular organelle)	2.234×10^{-8}
CC	宿主细胞内膜结合细胞器(host intracellular membrane-bounded organelle)	2.234×10^{-8}
CC	宿主细胞内区域(host intracellular region)	3.601×10^{-8}
CC	宿主细胞内部分(host intracellular part)	3.601×10^{-8}

注:CO 为基因本体论;MF 为分子功能;BP 为生物过程;CC 为细胞组分。



注:KEGG 为京都基因与基因组百科全书。

图 6　活血消异方-子宫内膜异位症关键靶点 KEGG 富集通路分析气泡图

传导途径的激活也可以通过 VEGF 转录本身在正反馈中完成[16]。炎症反应与 EMT 亦关系密切,腹膜液中的 IL-16 可能通过引发或维持腹膜腔内的炎症反应而参与 EMT 的发病[17]。抑制肿瘤坏死因子(TNF)信号通路可以抑 EMT 的炎症反应,改善相关临床症状。此外,EMT 作为一种雌激素介导的激素依赖性疾病[18],除外目前旨在通过调节下丘脑-垂体的功能来降低该激素的血清学水平外,抑制或阻碍雌激素信号通路的信号传导也可以作为控制 EMT 发生发展的新思路。

综上所述,活血消异方治疗 EMT 具有多成分、多靶点的特征,且涉及多条信号通路,此为进一步探讨该方治疗 EMT 的机制提供了思路。

[参考文献]

[1] 徐彦,顾振鹏,刘志慧,等. 子宫内膜异位症治疗的研究进展[J]. 现代妇产科进展,2020,29(8):638-640.

[2] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.

[3] 黄雪晶,宋继荣. 子宫内膜异位症发病机制的最新研究进展[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(12):15-16.

[4] 黄芳,王晶,陈滢,等. 中医药干预"3A 程序"治疗子宫内膜异位症的研究进展[J]. 山东中医杂志,2016,35(9):836-839.

[5] 李田田. 活血消异方治疗子宫内膜异位症的临床观察及实验研究[D].北京:中国中医科学院,2016.

[6] DAINA A,MICHIELIN O,ZOETE V,et al. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics,drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules[J]. Sci Rep,2017,7:42717.

[7] RAUDVERE U,KOLBERG L,KUZMIN I,et al. g:Profiler: a web server for functional enrichment analysis and conversions of gene lists(2019 update)[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(W1):W191-W198.

[8] 王娜娜. 活血中药抑制盆腔子宫内膜异位症保守术后复发的疗效评价[D]. 北京:中国中医科学院,2016.

[9] 李田田,赵双俏,文胜,等. 活血消异方治疗气滞血瘀型卵巢子宫内膜异位囊肿临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(5):484-487,549.

[10] 杨艳环. 基于"AAA 通路"探讨活血消异方抑制大鼠子宫内膜异位症复发的机理[D]. 北京:中国中医科学院,2011.

[11] YILMAZ B D,BULUN S E. Endometriosis and nuclear receptors[J]. Hum Reprod Update,2019,25(4):473-485.

[12] WANG Y M,WU M J,LIN Y H,et al. Association of epidermal growth factor receptor(EGFR) gene polymorphisms with endometriosis[J]. Medicine(Baltimore),2019,98(17):e15137.

[13] SAMIMI M,POURHANIFEH M H,MEHDIZADEHKASHI A,et al. The role of inflammation,oxidative stress,angiogenesis,and apoptosis in the pathophysiology of endometriosis:Basic science and new insights based on gene expression[J]. J Cell Physiol,2019,234(11):19384-19392.

[14] VASKIVUO T E,Stenbäck F,KARHUMAA P,et al. Apoptosis and apoptosis-related proteins in human endometrium[J]. Mol Cell Endocrinol,2000,165(1-2):75-83.

[15] YIN X,PAVONE M E,LU Z,et al. Increased activation of the PI3K/AKT pathway compromises decidualization of stromal cells from endometriosis[J]. J Clin Endocrinol Metab,2012,97(1):E35-E43.

[16] MAYERHOFER M,VALENT P,SPERR W R,et al. BCR/ABL induces expression of vascular endothelial growth factor and its transcriptional activator,hypoxia inducible factor-1alpha,through a pathway involving phosphoinositide 3-kinase and the mammalian target of rapamycin[J]. Blood,2002,100(10):3767-3775.

[17] KOGA K,OSUGA Y,YOSHINO O,et al. Elevated interleukin-16 levels in the peritoneal fluid of women with endometriosis may be a mechanism for inflammatory reactions associated with endometriosis[J]. Fertil Steril,2005,83(4):878-882.

[18] DA COSTA E SILVA RDE C,MOURA KK,RIBEIRO Júnior CL,et al. Estrogen signaling in the proliferative endometrium:implications in endometriosis[J]. Rev Assoc Med Bras(1992),2016,62(1):72-77.

金元四大家治疗消渴用药规律探析

武子健,王 丽,张仁国

(自贡市中医医院,四川 自贡 643010)

[摘要] 目的:整理并总结金元四大家治疗消渴用药规律,以期为临床治疗本病提供文献学证据,并为完善金元四大家学术体系提供统计学依据。方法:收集金元四大家医学著作中与消渴相关的中药处方,对符合纳入标准的中药处方进行统计,利用 WPS Excel 软件建立方药数据库,应用 SPSS 20.0 统计软件对中药的频数、相关性进行分析,运用 IBM SPSS Modeler 18.0 统计软件对治疗消渴的高频药物进行数据挖掘,采用 Cytoscpae 软件绘制高频药物核心网络图。结果:共获得治疗消渴的中药处方 44 首,其中涉及中药 89 味,总计出现频次 335 次。金元四大家治疗消渴常用高频药物以补气药、清热泻火药、清热燥湿药为主,根据高频药物关联分析,挖掘出 23 对常用药对和 26 组常用药组;根据高频药物相关性分析,绘制药物核心网络图,挖掘出 3 组临床常用核心组方。结论:金元四大家治疗消渴主要从肺、胃、心三脏论治,病机以火热内盛为主,可兼有气虚、阴虚、血虚,治疗上应用清热药和补虚药为主,以清热泻火生津,滋阴润燥,补气升阳为治疗大法,常用方剂有白虎汤、补中益气汤、生津甘露汤、六一散等。本研究结果可为临床治疗消渴提供借鉴,同时为更好地理解金元四大家学术思想提供了数据支持。

[关键词] 金元四大家;刘完素;李东垣;张从正;朱丹溪;消渴;用药规律;数据挖掘
[中图分类号] R255.4;R243 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0362-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.015

Medication Regularity Used by Four Famous Doctors in Jin and Yuan Dynasties in the Treatment of Consumptive Thirst

WU Zijian,WANG Li,ZHANG Renguo

(Zigong Hospital of Traditional Chinese Medicine,Zigong 643010,China)

Abstract **Objective**:This paper sorted out and summarized the medication regularity used by four famous doctors in Jin and Yuan Dynasties in the treatment of consumptive thirst,in order to provide documentary evidence for the clinical treatment of the disease,and provide statistical basis for improving the academic system of four famous doctors of Jin and Yuan Dynasties. **Methods**:The prescriptions of Chinese medicines related to consumptive thirst in the medical works of four famous doctors in Jin and Yuan Dynasties were collected,and the prescriptions that met the inclusion criteria were counted. The prescription database was established by WPS Excel software. The frequency analysis and correlation analysis of traditional Chinese medicine were

[收稿日期] 2020-11-09
[作者简介] 武子健(1993-),男,内蒙古呼和浩特人,医学硕士,住院医师,主要从事中西医结合防治心血管疾病研究及中医内科学、中医各家学说研究。电话:18381389097, 邮箱:wuzijian_123@sina.com。

performed by SPSS 20.0 statistical software，and IBM SPSS Modeler 18.0 statistical software was used for data mining of high-frequency herbs for the treatment of consumptive thirst，and the core network diagram of high-frequency herbs was drawn by using the software of Cytoscpae. **Results**：A total of 44 prescriptions of traditional Chinese medicine for the treatment of consumptive thirst were obtained，including 89 herbs，with a total frequency of 335 times. High-frequency herbs commonly used by four famous doctors of Jin and Yuan Dynasties in the treatment of consumptive thirst are mainly medicinals for tonifying qi，medicinals for clearing heat and purging fire，medicinals for clearing heat and drying dampness. According to the association analysis of high-frequency herbs，total 23 commonly used herbal pairs and 26 commonly used herbal groups were excavated. According to the correlation analysis of high-frequency herb，the core network diagram of herbs was drawn，and three groups of clinical core prescriptions in common use were excavated. **Conclusions**：The four famous doctors in Jin and Yuan Dynasties mainly treat consumptive thirst from the lung，stomach and heart. The pathogenesis is mainly due to excessive fire-heat in the interior，and can combine with qi deficiency，yin deficiency and blood deficiency. The main treatment methods are clearing heat，reducing fire and promoting body fluid，nourishing yin and moistening dryness，tonifying qi and ascending yang. The commonly used prescriptions include Baihu Decoction（白虎汤），Buzhong Yiqi Decoction（补中益气汤），Shengjin Ganlu Decoction（生津甘露汤），Liuyi Powder（六一散），etc. The results of this study can provide reference for the clinical treatment of consumptive thirst，and provide data support for better understanding of the academic thoughts of the four famous doctors in Jin and Yuan Dynasties.

Keywords　four famous doctors of Jin and Yuan Dynasties；LIU Wansu；LI Dongyuan；ZHANG Congzheng；ZHU Danxi；consumptive thirst；medication regularity；data mining

《三消论》曰：“凡多饮数溲为消渴，多食数溲为消中；肌肉消瘦，小便有脂液者为消肾。此世之所传三消病也”，可见消渴临床症状可表现多样。本研究为探求金元四大家治疗消渴用药规律及学术宝藏，以刘完素、张从正、李东垣、朱丹溪四家医学著作为检索源，搜集治疗消渴的处方，应用数据挖掘软件进行分析，以期为临床治疗消渴提供文献学证据，并为完善金元四大家学术体系提供统计学依据。

1　资料与方法

1.1　资料来源

本研究所选取金元四大家的方剂分别来自《李东垣医学全书》[1]的《兰室秘藏》《活法机要》，《朱丹溪医学全书》[2]的《脉因证治》《金匮钩玄》《丹溪治法心要》《丹溪手镜》《丹溪心法》，《刘完素医学全书》[3]的《黄帝素问宣明论方》《素问病机气宜保命集》《三消论》，《张子和医学全书》[4]的《儒门事亲》等著作中与消渴相关的方剂，共得处方 44 首。

1.2　纳入标准

纳入方剂有明确的药物，内服方剂，不限剂型；重复出现方剂只用 1 次；医案重复者只取其一。

1.3　数据录入

对中药名称进行规范化处理，主要参考《中药学》及《中药大辞典》，如将“生苄”“生地黄汁”统称为“生地黄”，“干葛”和“葛根”统称为“葛根”；并将组合名称进行拆分，如将“苍白术”拆分为“苍术”和“白术”等。将规范化后的处方录入 WPS Excel 表格，录入格式（编号，方名，中药）建立数据库，对其中的中药字段采用二值属性（该药出现录入 1，未出现录入 0），并多次审察数据，以确保其准确性。

1.4　数据挖掘

1.4.1　描述性分析　以频数分析的方法计算每味中药的使用频次，根据频数从高到低依次排列每味中药；每一味中药的使用次数除以方剂总数即为该药的用药频率，根据 Donohue 提出的高频词低频次界分公式：$T=(\sqrt{(1+8\times I_1)}-1)\div 2$，计算高频药物 T 的使用频次，其 I_1 为使用频次为 1 的药物数量。

1.4.2　关联规则　对高频药物分别采用 Apriori 及 Carma 关联规则模式探索药对、药组配伍规律，并同

时分别设置最小支持度,最小置信度及提升度,分析二联或三联药物的应用频次和关联应用程度。

1.4.3 核心药物网络分析　根据药物 *Pearson* 相关性分析、频数分析结果绘制高频药物核心网络图。

1.4.4 数据挖掘工具　采用 IBM SPSS Modeler 18.0 对药物进行关联分析,采用 SPSS 20.0 对药物进行频数分析及相关性分析,采用 Cytoscape 软件绘制核心药物网络图。

2　结果

2.1　药物频数统计

将 44 首金元四大家治疗消渴处方中的药物按频数从高到低排序,并进行统计,可得处方共涉及 89 味中药,总应用频次为 335 次。89 味中药中,单味中药最多使用 25 次,最少使用 1 次,其中 I_1=31,代入高频词低频次界分公式可得 T=7.38,故使用频次≥7 次的药物为高频药物。89 味中药符合高频药物定义的共有 16 味,合计使用频次占总应用频次的 49.85%,其中甘草使用频率(56.82%,*n*/44 × 100%)最高,其他使用频率较高的药物为石膏(31.82.%)、人参(29.55%)、生地黄(27.27%)、知母(27.27%)等,见表 1。按《中药学》分类法,将 16 味高频中药按其功效分为 9 类,其中使用频率(*n*/167 × 100%)较高的依次为补气药(22.75%)、清热泻火药(19.76%)、清热燥湿药(16.17%),见表 2。

表 1　金元四大家治疗消渴处方频数≥12 的单味中药分布

药物	频数	频率/%
石膏	14	31.82
人参	13	29.55
生地黄	12	27.27
知母	12	27.27
黄连	11	25.00
麦冬	10	22.73
黄芩	9	20.45
大黄	9	20.45
茯苓	8	18.18
柴胡	8	18.18
当归	8	18.18
天花粉	7	15.91
黄柏	7	15.91
滑石	7	15.91
升麻	7	15.91

表 2　金元四大家治疗消渴处方高频药物功效归类

药物功效分类	频数	频率/%	药物功效分类	频数	频率/%
补气药	38	22.75	清热凉血药	12	7.19
清热泻火药	33	19.76	滋阴药	10	5.99
清热燥湿药	27	16.17	泻下药	9	5.39
利水渗湿药	15	8.98	补血药	8	4.79
解表药	15	8.98			

2.2　药物性味分析

16 味高频药物中以寒性药物使用最多,为 67 次,其次为平性和微寒性药物,分别为 54 次和 24 次,药物四气频次雷达统计图见图 1。16 味高频药物以甘、苦、辛味药物使用较多,其中甘味药使用次数最多,为 111 次,苦味药使用次数为 68 次,辛味药使用次数为 29 次,药物五味频次雷达统计图见图 2。

2.3　药物归经分析

16 味高频药物以肺经药物使用最多,为 98 次,其次为胃经和心经药物,分别为 95 次和 83 次,归经频次雷达统计图见图 3。

2.4　高频药物关联规则分析的组方规律研究

建立 Apriori 关联分析模型,将最小置信度设为 75%,最小支持度设为 15%,进行药对的关联规则分析,选取提升度≥1 的药对,按支持度从高到低排列,其中支持度最高的药对为石膏 - 甘草,见表 3。建立 Carma 关联分析模型,将最小置信度设为 75%,最小支持度为为 20%,进行药物组的关联分析,选取提升度≥1 的药组,按支持度从高到低排列,其中提升度最高的药组为知母 - 石膏 - 甘草,见表 4。

2.5　核心药物网络图

对高频药物进行 *Pearson* 相关性分析,选取 *r* 值

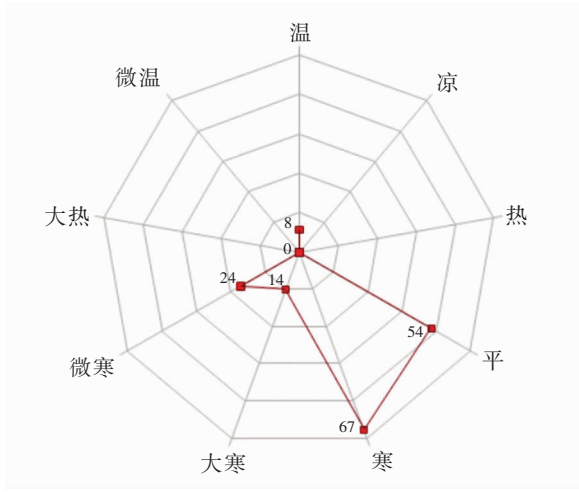


图 1　金元四大家治疗消渴处方药物四气雷达统计图

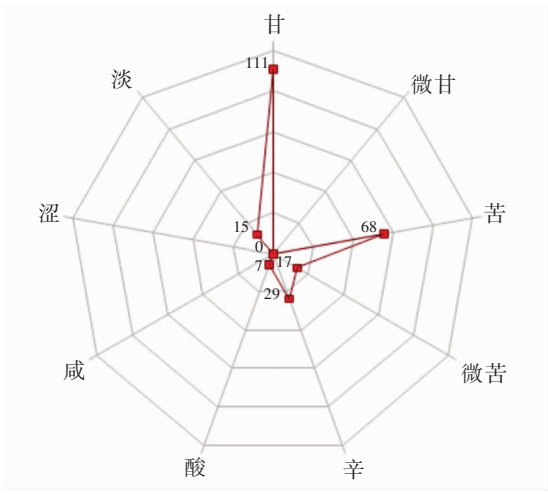


图 2　金元四大家治疗消渴处方药物五味雷达统计图

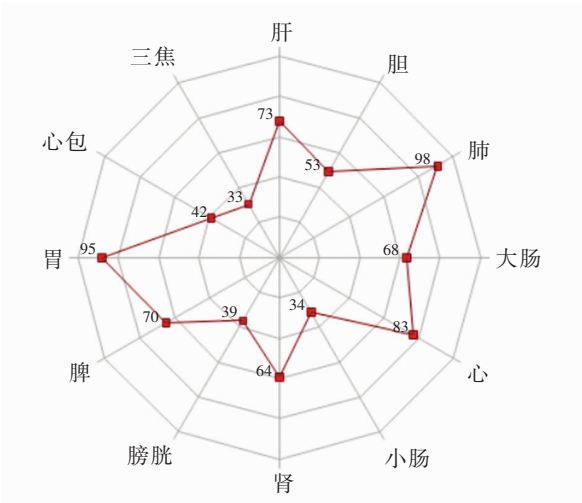
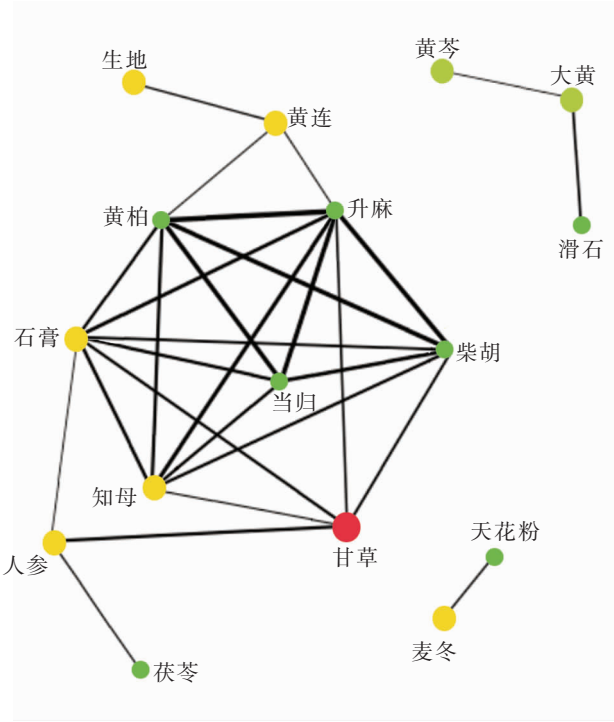


图 3　金元四大家治疗消渴处方药物归经雷达统计图

>0，且 P 值 <0.05 的药物组合进行分析，见表 5；再根据 Cytoscape 构建高频药物核心网络图，见图 4，并通过 MCODE 对药物较多的核心组方进一步分析，可得该药组核心子网络图，见图 5。综上可知金元四大家治疗消渴的用药以 3 组核心组方为基础，分别为：①黄芩，大黄，滑石；②麦冬，天花粉；③石膏，知母，甘草，柴胡，升麻，黄柏，当归。



注：图形大小表示使用频率高低、线条粗细表示相关性强弱。

图 4　金元四大家治疗消渴处方高频药物核心网络图

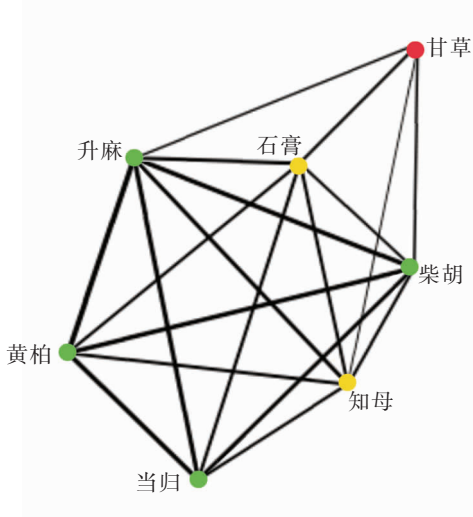


图 5　金元四大家治疗消渴处方高频药组核心子网络图

表 3　金元四大家治疗消渴处方药对关联规则

关联规则		频数	支持度/%	置信度/%	提升度
前项	后项				
石膏	甘草	14	31.82	92.86	1.63
人参	甘草	13	29.55	100.00	1.76
知母	石膏	12	27.27	75.00	2.36
知母	甘草	12	27.27	83.33	1.47
当归	黄柏	8	18.18	75.00	4.71
当归	升麻	8	18.18	75.00	4.71
当归	柴胡	8	18.18	75.00	4.13
当归	知母	8	18.18	75.00	2.75
当归	石膏	8	18.18	87.50	2.75
当归	甘草	8	18.18	87.50	1.54
柴胡	黄柏	8	18.18	75.00	4.71
柴胡	升麻	8	18.18	75.00	4.71
柴胡	知母	8	18.18	75.00	2.75
柴胡	石膏	8	18.18	75.00	2.36
柴胡	甘草	8	18.18	100.00	1.76
升麻	知母	7	15.91	100.00	3.67
升麻	石膏	7	15.91	100.00	3.14
升麻	甘草	7	15.91	100.00	1.76
黄柏	升麻	7	15.91	85.71	5.39
黄柏	知母	7	15.91	85.71	3.14
黄柏	石膏	7	15.91	85.71	2.69
黄柏	甘草	7	15.91	85.71	1.51
滑石	甘草	7	15.91	85.71	1.51

表 4　金元四大家治疗消渴处方药组关联规则

关联规则		频数	支持度/%	置信度/%	提升度
前项	后项				
知母	石膏,甘草	12	30.00	75.00	2.31
石膏,知母	升麻	9	22.50	77.78	4.44
当归	石膏,甘草	8	20.00	87.50	2.69
柴胡	石膏,知母	8	20.00	75.00	3.33
柴胡	石膏,甘草	8	20.00	75.00	2.31
柴胡	石膏,当归	8	20.00	75.00	4.29
柴胡	石膏,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	知母,甘草	8	20.00	75.00	3.00
柴胡	知母,当归	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	知母,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	知母,升麻	8	20.00	75.00	4.29
柴胡	甘草,当归	8	20.00	75.00	4.29
柴胡	甘草,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	甘草,升麻	8	20.00	75.00	4.29
柴胡	当归,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	当归,升麻	8	20.00	75.00	5.00
柴胡	黄柏,升麻	8	20.00	75.00	5.00
当归	石膏,知母	8	20.00	75.00	3.33
当归	石膏,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
当归	石膏,升麻	8	20.00	75.00	4.29
当归	知母,甘草	8	20.00	75.00	3.00
当归	知母,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
当归	知母,升麻	8	20.00	75.00	4.29
当归	甘草,黄柏	8	20.00	75.00	5.00
当归	甘草,升麻	8	20.00	75.00	4.29
当归	黄柏,升麻	8	20.00	75.00	5.00

表 5　金元四大家治疗消渴处方高频药物相关性分析

药物 1	药物 2	*r* 值	*P* 值	药物 1	药物 2	*r* 值	*P* 值
黄柏	升麻	0.830	0.000	石膏	黄柏	0.503	0.000
柴胡	黄柏	0.762	0.000	石膏	甘草	0.497	0.001
柴胡	升麻	0.762	0.000	石膏	柴胡	0.437	0.003
当归	黄柏	0.762	0.000	甘草	柴胡	0.411	0.006
当归	升麻	0.762	0.000	大黄	滑石	0.396	0.008
知母	升麻	0.710	0.000	甘草	升麻	0.379	0.011
柴胡	当归	0.694	0.000	麦冬	天花粉	0.357	0.017
石膏	升麻	0.637	0.000	黄连	生地黄	0.354	0.019
知母	黄柏	0.571	0.000	茯苓	人参	0.340	0.024
石膏	知母	0.568	0.000	知母	甘草	0.328	0.030
甘草	人参	0.565	0.000	黄连	升麻	0.323	0.033
石膏	当归	0.564	0.000	黄连	黄柏	0.323	0.033
知母	柴胡	0.505	0.000	石膏	人参	0.306	0.043
知母	当归	0.505	0.000	黄芩	大黄	0.302	0.047

3　讨论

3.1　中药的频数分析

本研究对纳入的 44 首方药进行频数分析，结果显示治疗消渴病的高频药物中，临床主要以补气药、清热泻火药、清热燥湿药为主，其中补气药多用甘草、人参；清热泻火药多用石膏、知母、天花粉；清热燥湿药多用黄连、黄柏、黄芩。综合高频药物功效归类，金元四大家治疗消渴主要以清热药和补虚药为主，推测消渴的病机以火热内盛为主，可兼有气虚、阴虚、血虚的表现。同时参考《神农本草经》所载中药，高频药物中知母、天花粉为治疗消渴的要药。

3.2　药物的性味分析

四气分析显示，治疗消渴以寒性和平性药使用较多。五味分析显示，治疗消渴以甘、苦味药物使用较多。所谓“热者寒之，损者益之，甘者补之，苦者坚之”，根据性味成方理论，金元四大家组方主要采用“甘寒养阴”法，益气养阴清热，如药对天花粉 - 麦冬；“苦寒坚阴”法，泻火以存阴，如药对知母 - 黄柏；“甘苦合化”法，养阴泻热，如药对生地黄 - 黄连。

3.3　药物归经分析

药物归经分析结果显示，金元四大家治疗消渴多用入肺、胃、心经的药物。《素问·经脉别论》曰：“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行”，可见人体的水液代谢通过胃的蒸腾和肺的宣降作用，布散全身。《素问·阴阳别论》曰：“二阳结，谓之消”，若胃中阳明燥热，怫郁结滞，导致肺热津伤，可以使水液代谢障碍[5]。《儒门事亲·三消之说当从火断》曰：“夫一身之心火，甚于上则为膈膜之消；甚于中，则为肠胃之消；甚于下，为膏液之消；甚于外为肌肉之消”，故心火炽盛，相火妄动，燔灼他脏可以引起消瘅、膈消、消中、消渴等不同临床表现。

3.4　高频药物的关联规则分析

此次关联规则挖掘共获得 23 对常用药对及 26 组常用药组，具体可分为四大类：①白虎汤系列：石膏 - 甘草，知母 - 石膏，知母 - 甘草，知母 - 石膏 - 甘草；②补中益气汤系列：人参 - 甘草，柴胡 - 甘草，柴胡 - 升麻，升麻 - 甘草，当归 - 升麻，当归 - 柴胡，当归 - 甘草，柴胡 - 甘草 - 当归，柴胡 - 甘草 - 升麻，柴胡 - 当归 - 升麻，当归 - 甘草 - 升麻；③生津甘露汤系列：当归 - 黄柏，当归 - 知母，当归 - 石膏，柴胡 - 黄柏，柴胡 - 知母，柴胡 - 石膏，升麻 - 知母，升麻 - 石膏，黄柏 - 知母，黄柏 - 石膏，黄柏 - 甘草，黄柏 - 升麻，石膏 - 知母 - 升麻，当归 - 石膏 - 甘草，柴胡 - 石膏 - 知母，柴胡 - 石膏 - 甘草，柴胡 - 石膏 - 黄柏，柴胡 - 石膏 - 当归，柴胡 - 知母 - 甘草，柴胡 - 知母 - 当归，柴胡 - 知母 - 黄柏，柴胡 - 知母 - 升麻，柴胡 - 甘草 - 黄柏，柴胡 - 当归 - 黄柏，柴胡 - 升麻 - 黄柏，当归 - 石膏 - 知母，当归 - 石膏 - 升麻，当归 - 石膏 - 黄柏，当归 - 知母 - 甘草，当归 - 知母 - 黄柏，当归 - 知母 - 升麻，当归 - 甘草 - 黄柏，当归 - 黄柏 - 升麻；④六一散系列：滑石 - 甘草。

3.5　核心药物网络分析

本研究核心药物网络图显示，金元四大家治疗消渴可分为三组核心组方。第一组：黄芩 - 大黄 - 滑石，具有泻火通便、清上泻下功效，以张从正的“攻邪理论”为基础；第二组：麦冬 - 天花粉，具有滋阴润燥功效，以朱丹溪的“滋阴理论”为基础；第三组：石膏、知母、甘草、柴胡、升麻、黄柏、当归，具有清热生津、升阳降火功效，以刘完素的“寒凉理论”及李东垣“补土理论”为基础。

4　总结

综上，金元四大家治疗消渴主要从肺、胃、心三脏论治，消渴的病机以火热内盛为主，可兼有气虚、阴虚、血虚，治疗上以应用清热药和补虚药为主，以清热泻火生津，滋阴润燥，补气升阳为治疗大法，常用方剂有白虎汤、补中益气汤、生津甘露汤、六一散等。本研究结果可供临床治疗消渴借鉴，同时为更好地理解金元四大家学术思想提供了数据支持。

[参考文献]

[1] 张年顺. 李东垣医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：1-362.

[2] 田思胜. 朱丹溪医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：1-606.

[3] 宋乃光. 刘完素医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：1-334.

[4] 徐江雁. 张子和医学全书[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：1-238.

[5] 罗万宇，王小平.《黄帝内经》消渴探析[J]. 山东中医药大学学报，2018，42(4)：292-295.

中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎文献分析

李亚萍[1],崔　文[2],刘金星[3],张加英[1],刘银银[1],周可栋[1],顾云铃[1],李晓萌[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.济南护理职业学院,山东 济南 250102;
3.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 目的:对中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎相关临床研究进行分析,为临床规范操作提供参考。方法:检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文生物医学期刊(CMJD)数据库中有关中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎的文献(优选时间节点为 2014 年 1 月 1 日至 2019 年 10 月 1 日)。对灌肠体位、灌肠液温度、肛管插入深度、灌肠药液的量、灌肠液保留时间、灌肠器具的改良等指标进行统计分析;同时探讨子午流注理论在灌肠操作中的应用。结果:肛管插入深度 25～30 cm、灌肠器具为改良一次性输液型灌肠器的研究较为多见;灌肠液温度 40 ℃、灌肠液保留 6 h 以上、灌肠量为 100 mL 应作为具体操作规范;左侧卧位、臀部抬高仍被临床广泛应用,但是子午流注理论在灌肠操作中的应用研究极少。结论:传统的中药灌肠操作基本可以满足临床需求,今后应进行子午流注理论融入灌肠操作的研究,以增强中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎的效果。

[关键词] 中药;保留灌肠;慢性盆腔炎;灌肠液;文献分析;子午流注
[中图分类号] R244.9;R271.19　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0368-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.016

Literature Analysis on Retention Enema with Chinese Medicine in the Treatment of Chronic Pelvic Inflammation

LI Yaping[1],CUI Wen[2],LIU Jinxing[3],ZHANG Jiaying[1],LIU Yinyin[1],ZHOU Kedong[1],GU Yunling[1],LI Xiaomeng[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Jinan Nursing Vocational College,Jinan 250102,China;3.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China)

Abstract **Objective**:To analyze the related clinical studies of retention enema with Chinese medicine in the treatment of chronic pelvic inflammatory disease,so as to provide reference for clinical practice. **Methods**: China National Knowledge Infrastructure(CNKI),Wanfang database,VIP Chinese Biomedical Journal(CMJD) database related to retention enema with Chinese medicine in the treatment of chronic pelvic inflammatory disease(the preferred time node is from January 1st,2014 to October 1st,2019) were searched. The enema position,the temperature of the enema solution,the insertion depth of the anal canal,the amount of the enema solution,the retention time of the enema solution,and the improvement of the enema appliance were statistically analyzed. At the

[收稿日期] 2020-12-30
[基金项目] 山东省高等学校科研发展计划项目(批文号:鲁教科字〔2018〕2 号)
[作者简介] 李亚萍(1980-),女,山西大同人,医学博士,讲师,主要从事妇科及肝病的中西医研究。电话:15689424134, 邮箱:liyaping1980@163.com。
[通信作者] 张加英(1965-),女,山东临沂人,主要从事中医妇科相关研究。电话:18560769298,邮箱:33499773@qq.com。

same time,the application of midnight-noon ebb-flow theory in the enema operation was discussed. **Results**: The insertion depth of anal canal is 25～30 cm,and the modified disposable infusion enema is more common. The temperature of the enema is 40 ℃,the enema is retained for more than 6 h,and the amount of the enema is 100 mL,which should be taken as a concrete specification. Left lateral decubitus position and hip elevation are still widely used in clinic. However,there are few studies on the application of midnight-noon ebb-flow in enema. **Conclusions**:The traditional enema operation with Chinese medicine can basically meet the clinical needs. In the future,it is necessary to conduct research on the integration of midnight-noon ebb-flow theory into the enema operation in order to enhance the effect of retention enema with Chinese medicine in the treatment of chronic pelvic inflammatory disease.

Keywords Chinese medicine;retention enema;chronic pelvic inflammation;enema solution;literature analysis; midnight-noon ebb-flow

慢性盆腔炎是指发生在女性盆腔腹膜、子宫内膜、输卵管等上生殖道及其周围结缔组织的炎症性疾病[1]。该病病情较为顽固且容易反复发作,可引起白带增多、月经紊乱、腰腹疼痛等妇科病症状,甚至导致不孕不育。中药保留灌肠是治疗慢性盆腔炎的有效疗法之一,已广泛应用于临床[2-3]。但是在应用过程中,存在着灌肠操作不便捷、操作标准不统一等不足。基于此,笔者对相关文献研究进行了检索和整理,以便为临床保留灌肠治疗慢性盆腔炎规范化操作提供借鉴。

1　资料与方法

1.1　资料来源

检索中国期刊全文数据库(CNKI)、万方数据库、维普中文生物医学期刊(CMJD)数据库中有关中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎的文献。

1.2　纳入标准

①采用中药保留灌肠法治疗慢性盆腔炎的临床文献;②中医护理灌肠操作进行改良的临床文献;③优先选用 2014 年 1 月 1 日至 2019 年 10 月 1 日的文献。

1.3　排除标准

①采用西药灌肠治疗慢性盆腔炎的文献;②中药保留灌肠相关动物实验的文献;③未采用保留灌肠治疗慢性盆腔炎的文献;④缺乏对照组的临床观察文献。

1.4　检索方法

1.4.1　检索主题词设置　在 CNKI、万方数据库、CMJD 数据库中以“灌肠”“慢性盆腔炎”“灌肠 + 盆腔炎”“中药灌肠 + 盆腔炎”“保留灌肠 + 盆腔炎”“中医护理 + 盆腔炎”“灌肠 + 盆腔炎性后遗症”“中药灌肠 + 盆腔炎性后遗症”“保留灌肠 + 盆腔炎性后遗症”“中医护理 + 盆腔炎性后遗症”等检索词为主题进行查找。同时查阅涉及子午流注与灌肠操作关系的文献。

1.4.2　检索过程　检索人员由两名课题组成员采用背对背筛选原则分别进行查找,参考纳入标准、排除标准和文献年限等相关因素,最终筛选出恰当的文献。两名人员查找后进行比对,选择两人同时查找到的文献作为最终纳入的文献。

1.5　筛选方法

文献检索共经过三轮筛选。经过初筛,两人比对后相同的纳入文献共计 1286 篇。通过条件设置,两人阅读文献的题目及摘要进行第二轮筛选,共纳入涉及体位描述的文献 159 篇,涉及臀部抬高描述的文献 216 篇,涉及药液温度描述的文献 259 篇,涉及插管深度描述的文献 230 篇,涉及灌肠药液总量的文献 196 篇,涉及灌肠液保留时间的文献 265 篇,涉及灌肠器改良的文献 204 篇。第三轮筛选,是经过对文献内容的审阅,最终共同筛选出涉及体位的文献 28 篇;涉及臀部抬高的文献 30 篇;涉及药液温度的文献 31 篇;涉及肛管插入深度的文献 27 篇;涉及灌肠液保留时间的文献 39 篇;涉及灌肠器改良的文献 13 篇,涉及灌肠液保留量的文献 24 篇。关于子午流注在灌肠操作中应用的研究较少,缺乏直接数据支持,无法进行统计学分析。

2　结果与分析

2.1　灌肠液温度

涉及灌肠液温度的文献共 31 篇,在用 Excel 表格统计频数时,采用将温度区间拆分为具体温度

数值的方法，取整数作为统计值（例如灌肠液温度为 37～40 ℃时分别在 37 ℃、38 ℃、39 ℃、40 ℃的频数下各记为 1），结果显示，灌肠液温度最常用者为 40 ℃，见表 1。

表 1　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎灌肠液温度的文献

灌肠液温度/℃	文献频数	百分比/%
40	29	29.29
39	24	24.24
41	23	23.23
38	14	14.14
42	7	7.07
37	2	2.02

2.2　肛管插入深度

涉及肛管插入深度的文献 27 篇，结果显示，肛管插入深度为 15～20 cm 和 25～30 cm 者最常见，见表 2。

表 2　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎肛管插入深度的文献

肛管插入深度/cm	文献频数	百分比/%
10～15	5	18.52
15～20	8	29.63
20～25	5	18.52
25～30	9	33.33

2.3　灌肠体位

涉及灌肠体位的文献 28 篇，其中左侧卧位频数最高，为 23 篇，见表 3。

表 3　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎的灌肠体位的文献

灌肠体位	文献频数	百分比/%
左侧卧位	23	82.14
右侧卧位	3	10.71
屈髋屈膝	2	7.14

2.4　臀部抬高

涉及臀部抬高的文献 38 篇，在用 Excel 表格统计频数时，其中有 28 篇提到了抬高高度分别为 10 cm、12 cm、15 cm、20 cm，占 73.684%，将其余 4 篇文献中长度区间划分到这四个常用数据中（例如：长度区间为 10～15 cm，分别在 10 cm、12 cm、15 cm 中记录）。臀部抬高高度最常见为 10 cm，百分比为 42.11%，见表 4。

表 4　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎臀部抬高高度的文献

臀部抬高高度/cm	文献频数	百分比/%
10	16	42.11
未描述具体高度	10	26.32
15	6	15.79
12	5	13.16
20	1	2.63

2.5　灌肠液保留时间

涉及灌肠液保留时间的文献 39 篇，通过 Excel 表格统计频数，灌肠液的保留时间多为≥6 h、≥1 h、≥0.5 h，其中≥6 h 的文献频数最高，共 12 篇，百分比为 30.77%，见表 5。

表 5　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎灌肠液保留时间的文献

灌肠液保留时间/h	文献频数	百分比/%
≥6	12	30.77
≥1	8	20.51
≥0.5	7	17.95
≥2	5	12.82
≥3	4	10.26
≥4	2	5.13
＜0.5	1	2.56

2.6　灌肠器具改良

涉及灌肠器具改良的文献 13 篇，其中采用一次性输液型灌肠器的文献频数最高，共 5 篇，百分比为 38.46%，见表 6。

表 6　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎灌肠器具改良的文献

灌肠器改良情况	文献频数	百分比/%
一次性输液型灌肠器	5	38.46
一次性输液器	2	15.39
一次性输血器连接导尿管	1	7.69
输液袋输血袋	1	7.69
吸痰管	1	7.69
一次性导尿管连接注射器	1	7.69
一次性注射器连接一次性直肠滴入导管	1	7.69
一次性输液器连接吸痰管	1	7.69

2.7　灌肠液保留量

涉及灌肠液保留量的文献 24 篇，其中临床灌肠液的保留量采用 100 mL 者最多，共计 13 篇，占 54.16%，见表 7。

3　讨论

3.1　灌肠液温度

韩世玲[4]认为，灌肠液的温度一般采取 39～41 ℃，药液温度过低容易刺激迷走神经、促进肠蠕动，使肠道平滑肌收缩，从而导致腹泻；药液温度过

表 7　中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎灌肠液保留量的文献

灌肠液保留量/mL	文献频数	百分比/%
100	13	54.16
150	9	37.50
120	1	4.17
200	1	4.17

高容易损伤肠黏膜,导致肠黏膜变性坏死。刘金凤[5]认为,在药物加热到 40 ℃左右后进行局部注入,有利于促进局部血液的循环,改善局部组织的营养状况。这与本研究文献分析结论一致。

3.2　肛管插入深度

卢英等[6]认为,传统灌肠肛管插入深度 10～15 cm 的不足是药液在肠道内停留时间相对较短,影响治疗效果;临床试验显示,肛管插入深度在 10～15 cm 时药液保留时间为(4.3±2.0)h,肛管插入深度在 25～30 cm 时药液保留时间为(6.2±1.6)h。王秀宝等[7]对肛管插入深度在 20 cm 以下的药液保留时间进行了临床试验,分为 8～11 cm、12～15 cm、16～19 cm 三组,平均保留时间分别为(2.5±1.8) h、(5.2±1.9) h、(6.0±1.6) h。提示插管深度越深,药液保留时间越长,而灌肠液保留时间的延长有利于灌肠液的充分吸收,提高治疗效果。

3.3　灌肠体位

马力凤等[2]认为灌肠时采取左侧卧位最宜。其优点是可降低医护人员操作难度、减轻患者痛苦。

3.4　臀部抬高

李付娟[3]认为臀部抬高 10 cm 有助于灌肠管的插入,从而减少肠黏膜受损。此外,臀部抬高 10 cm 还有利于药液的保留和吸收,从而提高慢性盆腔炎的治疗效果、降低不良反应、减轻患者的痛苦。

3.5　灌肠液保留时间

本研究提示,灌肠液保留时间 6 h 以上的文献最多。有研究指出,因直肠与子宫及双侧附件相邻的解剖关系,彼此微细血管交互吻合,故保留灌肠使肠壁能够迅速地吸收中药成分,直接作用于病变部位,发挥中药的作用,药物的生物利用度高于口服给药,能起到软化盆腔增生的纤维组织,抑制瘢痕形成的作用,更有利于局部炎症的控制及疼痛缓解[8]。

3.6　灌肠器具的改良

临床上多采用一次性肠道冲洗器为患者灌肠,但一次性肠道冲洗器的前端肛管部分质地粗硬,反复进行灌肠操作易损伤直肠黏膜,不利于疾病恢复[9-10]。使用一次性输液型灌肠器有利于控制灌肠速度、减轻患者由于灌肠速度过快而产生的便意、减少灌肠过程中从肛门流出的液体、延长灌肠液保留时间,使肠黏膜充分吸收药物,促进直肠黏膜的恢复。李翠芬[11]通过研究发现,运用输液式灌肠器进行保留灌肠,具有提高工作效率、节约工作时间、增强治疗效果、减少不适反应以及漏液、堵管现象少等优点。

3.7　灌肠液保留量

人体的直肠为肌力器官,直肠壁对液体压力感受比较敏感。灌肠保留液在直肠内积聚 150～200 mL 时,直肠内压力 >7.3 kPa 时,直肠壁感受器受到刺激产生兴奋性,容易引起患者的排便反射[12]。白姣姣等[13]对溃疡结肠炎患者行保留灌肠时发现,灌肠液保留量为 100 mL 时治疗效果最佳。张燕双等[14]发现采用同等浓度低剂量的药液进行保留灌肠,疗效没有降低,并且能减少直肠壁的压力,患者接受度增高。

3.8　子午流注与灌肠操作

笔者在查阅文献过程中发现,关于子午流注在灌肠操作中应用的研究较少,缺乏直接数据支持,无法进行统计学分析。子午流注是指将时辰、阴阳、方位等内容引入到经络运行中,人体十二条经脉的气血按照一日十二时辰的阴阳消长的规律流注于经脉中,而人体相对应的脏腑功能也随之发生周期性变化。黄玲[15]研究子午流注治疗妇科疾病的文献时发现,从肝经论治者多选择卯时、酉时,从肾经论治者多选择酉时。罗兰英等[16]基于子午流注以中药灌肠治疗溃疡性结肠炎,从大肠、三焦对气血循环的主导作用入手,选择辰时和亥时灌肠。在上述思路影响下,笔者认为盆腔炎是妇科生殖系统常见的慢性病,肾主生殖,肝经循行经过少腹,因此主要责之于肝、肾,灌肠治疗可考虑在足厥阴肝经、足少阴肾经气血充沛时进行。可在此基础上进一步深入探讨子午流注与中药灌肠的关系,以期增强治疗效果。

4　总结

总之,中药灌肠治疗慢性盆腔炎行之有效,一方面由于直肠与子宫及其附件相邻,彼此静脉丛交互吻合,直肠吸收充分;另一方面,中药灌肠比口服给药的吸收总量更高,生物利用度好;第三,药物经直肠黏膜吸收后,能发挥局部药效,使药物直接渗透至病灶。通过文献调查,笔者认为中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎应掌握以下注意事项:(下转第 399 页)

◆论著◆实验研究

黄芪丹参及其有效成分配伍对动脉粥样硬化模型 ApoE$^{-/-}$小鼠肝脏代谢影响的组学研究

孔祥琳[1,2],李运伦[1,3],阚东方[1],吕 琴[1],裴 可[1],宋宁宁[1],武继彪[1]

(1.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355; 2.泰安市中医医院,山东 泰安 271000;
3.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011)

[摘要] 目的:探究黄芪丹参及其有效成分配伍对 ApoE 基因敲除(ApoE$^{-/-}$)小鼠动脉粥样硬化(AS)模型肝脏代谢的影响,明确配伍成分抗 AS 的共同代谢机制。方法:给予 ApoE$^{-/-}$ 小鼠高脂饮食 14 d,建立 AS 模型,取同周龄 C57BL/6Cnc 小鼠 10 只作空白组。AS 模型制备成功后随机分为模型组、黄芪甲苷-丹酚酸 B 组、黄芪-丹参组各 10 只。黄芪甲苷-丹酚酸 B 组予黄芪甲苷 4 mg/kg+ 丹酚酸 B 25 mg/kg 腹腔注射,黄芪-丹参组予黄芪颗粒 1.56 g/kg+ 丹参颗粒 0.78 g/kg(折合生品药量)灌胃,空白组和模型组给予等体积生理盐水灌胃,连续给药 12 周。末次给药后取小鼠肝组织,采用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间质谱仪(UHPLC-QTOF-MS)非靶标代谢组学技术对样本中内源性物质进行模式识别、分析、鉴定,筛选回调差异代谢物及其富集的代谢通路,分析黄芪甲苷与丹酚酸 B 配伍和黄芪丹参配伍之间的共性。结果:干预前后黄芪甲苷-丹酚酸 B 组和黄芪-丹参组小鼠肝脏代谢轮廓明显分离,琥珀酸和蛋氨酸是两配伍组共同回调差异代谢物,共同富集三羧酸循环,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢及半胱氨酸和蛋氨酸代谢通路。结论:黄芪甲苷与丹酚酸 B 配伍和黄芪丹参配伍均可改善 AS 模型小鼠肝脏代谢紊乱,琥珀酸和蛋氨酸是两配伍组共性发挥的潜在生物标志物,其共同抗 AS 代谢机制可能是促进体内能量代谢和氨基酸类代谢。

[关键词] 黄芪甲苷;丹酚酸 B;黄芪;丹参;动脉粥样硬化;肝脏;代谢组学;ApoE$^{-/-}$ 小鼠
[中图分类号] R256.2;R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)01-0372-08
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.017

Study of Huangqi(Astragali Radix)-Danshen(Salvia Miltiorrhiza) and Its Effective Components in Atherosclerosis ApoE$^{-/-}$ Mice Based on Liver Metabolism

KONG Xianglin[1,2],LI Yunlun[1,3],KAN Dongfang[1],LYU Qin[1],PEI Ke[1],SONG Ningning[1],WU Jibiao[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Taian Traditional Chinese Medicine Hospital,Taian 271000,China;3.Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250011,China)

Abstract **Objective**:To investigate the effect of the compatibility of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae and its effective components on liver metabolism in ApoE$^{-/-}$ mouse model of atherosclerosis

[收稿日期] 2021-01-09
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81974566);泰山学者建设工程资助项目(编号:ts201712042)
[作者简介] 孔祥琳(1985-),女,山东泰安人,2017 年级博士研究生,研究方向:中西医结合防治心脑血管疾病的研究。电话:13376406717,邮箱:luce001@163.com。
[通信作者] 武继彪(1963-),男,山东潍坊人,教授,博士研究生导师,主要从事中西医结合防治心脑血管疾病及肿瘤的研究。邮箱:wujibiao1963@163.com。

(AS), and to clarify the common metabolic mechanism of anti AS between compatibility. **Methods**: ApoE$^{-/-}$ mice were given a high-fat diet to establish AS model for 14 days. C57BL/6Cnc mice of the same age as blank group. After the model was successfully prepared, 10 mice in each group were randomly divided into model group, Astragaloside Ⅳ-Salvianolic acid B (AsⅣ + SalB) group, and Aastragali Radixs-Salvia miltiorrhiza (A-S) group. AsⅣ+SalB group was given AsⅣ 4 mg/kg + SalB 25 mg/kg by intraperitoneal injection. A-S group was given Aastragali Radixs granules 1.56 g/kg + Salvia miltiorrhiza granules 0.78 g/kg (equivalent to crude drug quantity) by gavage. The blank group and the model group were given equal volumes of saline by gavage. The administration was continued for 12 weeks. After the administration, the liver tissue was removed, UHPLC-QTOF-MS non-target metabonomics technology was used for pattern recognition, analysis, identification, and screening of the endogenous substances in the liver tissue samples of each group of mice. Screen callback differential metabolites and the enriched metabolic pathways, analyze the compatibility between AsⅣ+SalB and A-S. **Results**: The liver metabolism profile of the mice in the two compatibility groups was significantly separated before and after the intervention. Succinic acid and methionine were the common callback differential metabolites of AsⅣ + SalB and A-S group to enrich the tricarboxylic acid cycle, alanine acid, aspartic acid and glutamate metabolism, cysteine and methionine metabolism pathways. **Conclusions**: The compatibility of AsⅣ + SalB and A-S can be both to improve the metabolic disorder in AS model mice. Succinic acid and methionine are the potential biomarkers of the two compatibility groups. The common anti-AS mechanism may be promoted energy metabolism and amino acid metabolism in the vivo, the potential pharmacological effects may be related to anti-inflammatory, antioxidant and protection of vascular endothelium.

Keywords Astragaloside Ⅳ; Salvianolic acid B; Astragali Radix; Salvia miltiorrhiza; atherosclerosis; liver; metabolomics; ApoE$^{-/-}$ mice

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是诱发心脑血管疾病高病死率的重要原因，是由脂质浸润、内皮损伤、炎症反应、氧化应激及免疫失衡等多机制共同参与的一类复杂性疾病[1-6]。此特点使市售单一靶点药物治疗范围受到限制，甚至出现不良反应，如阿司匹林易导致胃溃疡与胃出血，他汀类药物长期服用易出现横纹肌溶解、心律失常及肝肾功能损害等[7]。

黄芪味甘、性微温，归肺、脾二经，有益气健脾、补气活血、利水消肿、托腐生肌之效。丹参味苦，性微寒，归心、肝二经，有活血祛瘀，凉血消痈，除烦安神之效。上述两药在临床以药对形式发挥益气活血之功效，在治疗心脑血管疾病中有良好疗效，现代医学研究亦有验证[8]。由于中药及复方具有成分复杂、靶点多且不明确、随煎煮时间量效不一等特点，其发展受到限制，而有效成分研究成为中医药创新发展的主流趋势。黄芪和丹参的重要有效成分黄芪甲苷和丹酚酸 B 均对 AS 治疗有效，都具有限制或缩小心肌梗死面积、改善心肌炎症状、抗炎、调脂、扩张血管、改善心肌耗氧代谢等药理作用[9-10]。本课题组前期实验研究显示，黄芪甲苷与丹酚酸 B 配伍对 AS 小鼠具有明显抑制动脉粥样斑块进展及调脂作用，效果优于单一成分。

近年来，代谢组学成为继基因组学、转录组学、蛋白组学又一新兴研究技术，已成为有力阐释 AS 复杂性疾病和中药及复方特点的研究工具[11]。ApoE 基因敲除(ApoE$^{-/-}$)小鼠目前广泛用于高脂血症、AS 等的研究。因此，本研究选择对 ApoE$^{-/-}$ 的 AS 小鼠肝组织进行代谢组学分析，探讨黄芪丹参及其有效成分配伍的可能疗效机制，旨在为中医药临床治疗 AS 和中药研发提供可靠的数据支撑和理论依据。

1 材料

1.1 动物

健康雄性 8 周龄 SPF 级 ApoE$^{-/-}$ 小鼠 32 只和 12 只同周龄 C57BL/6Cnc 小鼠，体质量 19～21 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司。合格号 SCXK(京)2016-0006。饲养环境：SPF 级，室温 22～24 ℃，相对湿度为 50%，12 h 光/暗循环。

1.2 药物与主要试剂

黄芪甲苷购自于上海源叶生物科技有限公司，批号 84687-43-4，纯度≥98.0%；丹酚酸 B 购自

于上海源叶生物科技有限公司，批号 115939-25-8，纯度≥98.0%；黄芪中药配方颗粒和丹参中药配方颗粒均购自于山东省中医院。甲醇[67-56-1，液相色谱质谱联用（LC-MS）级，CNW Technologies）]，乙腈（75-05-8，LC-MS 级，CNW Technologies），乙酸铵（631-61-8，LC-MS 级，CNW Technologies），氨水（1336-21-6，LC-MS 级，CNW Technologies），内标 L-2- 氯苯丙氨酸（103616-89-3，纯度≥98%，上海恒柏生物科技有限公司）。

2　方法

2.1　模型制备及给药

给予 32 只 ApoE$^{-/-}$ 小鼠高脂饮食 14 d 建立 AS 模型，取 2 只模型小鼠经主动脉根部苏木精 - 伊红（HE）染色确定造模是否成功，2 只同周龄 C57BL/6Cnc 小鼠作为对照。将造模成功的 30 只小鼠随机分为黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组、黄芪 - 丹参组及模型组各 10 只，以 10 只同龄 C57BL/6Cnc 小鼠作为空白组。黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组给予黄芪甲苷 4 mg/kg+ 丹酚酸 B 25 mg/kg 腹腔注射，黄芪 - 丹参组给予黄芪颗粒 1.56 g/kg+ 丹参颗粒 0.78 g/kg（折合生品药量）灌胃，空白组和模型组给予相同体积的生理盐水灌胃。1 次/天，连续 12 周。

2.2　肝组织样品的采集

上述各组给药 12 周后，腹腔注射 10%水合氯醛 0.1 mL/10 g 麻醉。打开胸腹腔充分暴露内脏组织，进行心脏灌洗，剪取肝脏，0.9%冰生理盐水清洗 3 次，放入无 RNA 酶冻存管，液氮速冻后 –80 ℃保存。

2.3　样本处理

用 1000 μL 含 L-2- 氯苯丙氨酸（2 μg/mL）的提取液以 2∶2∶1 的比例（乙腈∶甲醇∶水，体积比）处理 50 mg 肝组织样品。混合样品后加入钢球，在冰水浴中均化（35 Hz）4 min（重复 2~3 次），超声处理 5 min（重复 2 次）。将样品在 –40 ℃孵育 1 h，并在 4 ℃离心（离心半径 10 cm，10 000 r/m，15 min），除去 400 μL 上清液，放入 EP 管中进行真空干燥。样品管用 50% 乙腈（200 μL）溶解，并在冰水浴中超声处理 10 min。在 4 ℃下离心（离心半径 10 cm，13 000 r/m，15 min），除去 75 μL 上清液用于 LC-MS 分析，10 μL 上清液混合作为质量控制（quality control，QC）样品。

2.4　LC-MS 分析条件

采用 Agilent1290（Agilent Technologies）超高效液相色谱仪（ESI）进行 LC-MS 分析。目标化合物在 Waters ACQUITY UPLC BEH Amide（2.1 mm×100 mm，1.7 μm）液相色谱柱对目标化合物进行色谱分离。液相色谱 A 相为水相，含 25 mmol/L 乙酸铵和 25 mmol/L 氨水，B 相为乙腈。采用梯度洗脱：0～0.5 min，95% B；0.5～7 min，95%～65%B；7～8 min，65%～40%B；8～9 min，40%B；9～9.1 min，40%～95%B；9.1～12 min，95%B。流动相流速：0.5 mL/min，柱温：30 ℃，样品盘温度：4 ℃，进样体积：3 μL。数据采用信息依赖采集（information-dependent acquisition，IDA）模式进行高分辨质谱数据采集。采集软件（Analyst TF1.7，AB Sciex）依据一级质谱数据和预先设定的标准，自动选择离子并采集其二级质谱数据。

2.5　数据处理

使用 ProteoWizard 软件将质谱原始转成“质荷比（mz）”XML 格式，再使用“XCMS”做保留时间矫正、峰识别、峰提取、峰积分、峰对齐等工作，设最小分数（minfrac）为 0.5，临界值（cutoff）设为 0.3，同时使用自撰写 R 程序包和自建二级质谱数据库对峰进行物质鉴定，得到由保留时间 - 质荷比 - 峰面积组成的数据矩阵。再对其进行主成分分析（principal component analysis，PCA）和正交偏最小二乘法 - 判别分析（orthogonal projections to latent structures-discriminant analysis，OPLS-DA）筛选差异代谢物，卡值标准根据变量投影重要性（variable importance in the projection，VIP）＞1，Student’s t 检验分析的 $P<0.05$ 候选差异代谢物，检索京都基因与基因组百科全书（KEGG）、Metabo Analyst 4.0 数据库进一步分析富集的代谢通路。

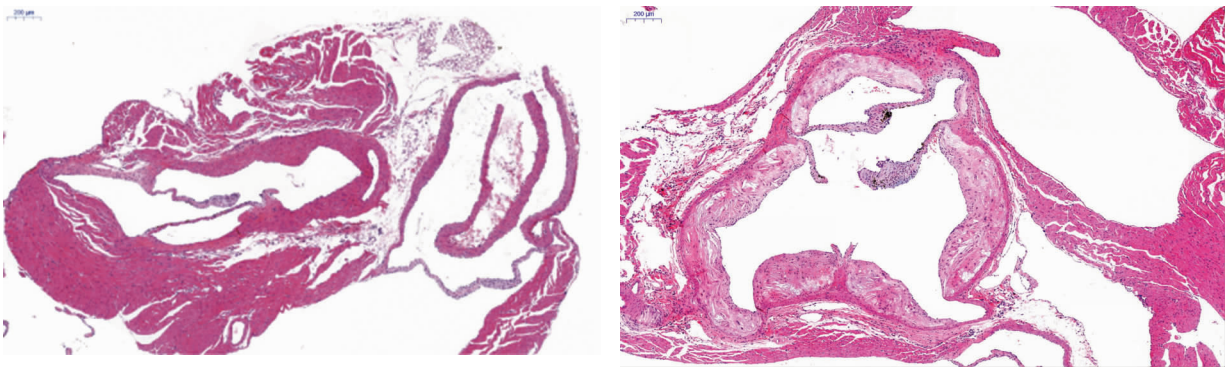
2.6　统计学分析

采用 SPSS 21.0 统计学软件包进行数据处理，计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验，取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3　结果

3.1　AS 模型构建评估

HE 染色结果显示（图 1），对照小鼠主动脉根部管腔光滑，无明显脂质沉积，血管内膜结构完整，血管平滑肌细胞和内皮细胞形态结构正常、排列紧密，弹性纤维排列规则，未见明显异常；AS 模型小鼠主动脉管腔明显出现脂质沉积，大量粥样斑块形成，致管腔狭窄，局部可见纤维斑块，内皮细胞排列不完整，出现大量胆固醇结晶，弹性纤维断裂，平滑肌细胞排列紊乱。提示 AS 模型构建成功。

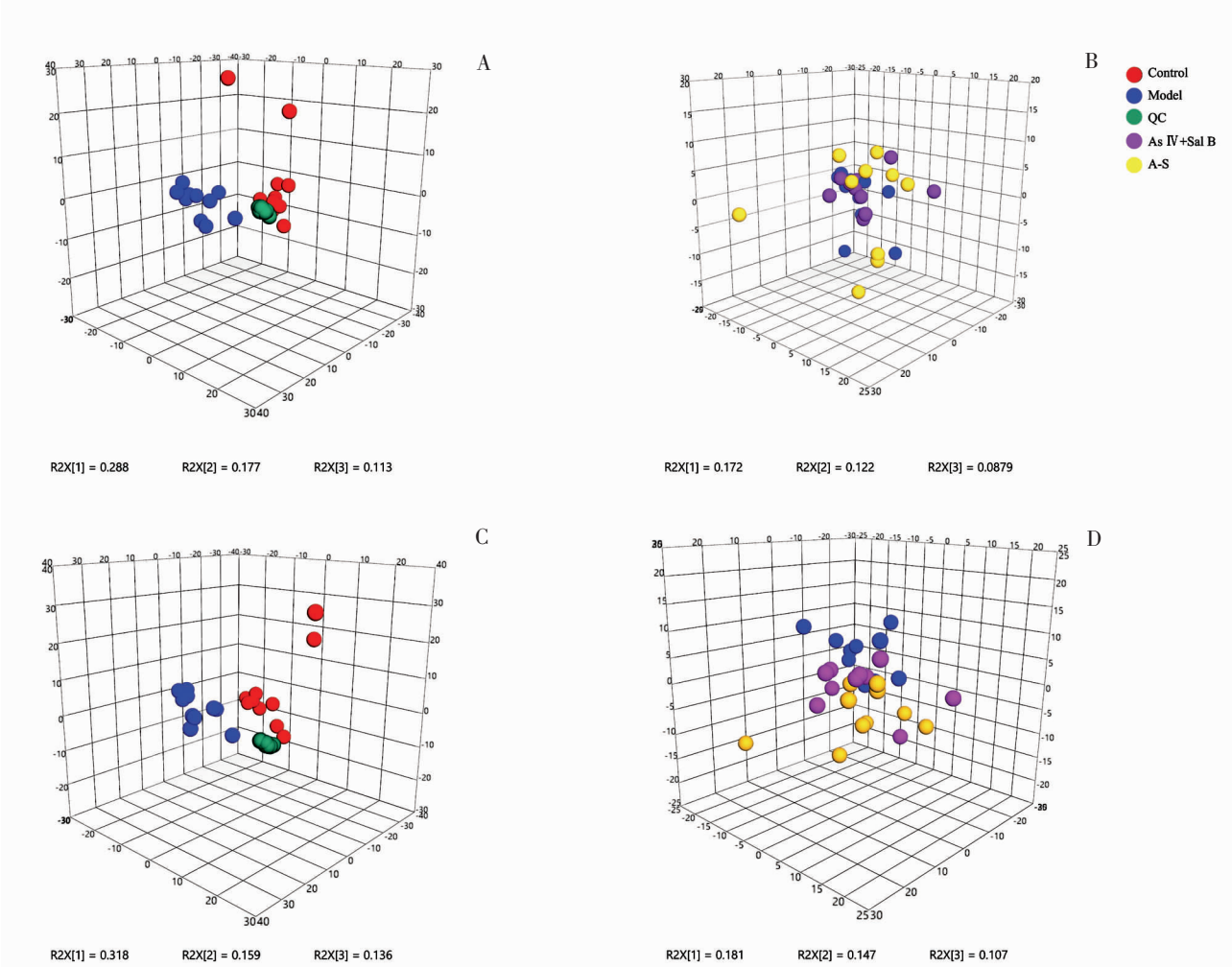


对照小鼠　　AS 模型小鼠

图 1　对照小鼠和 AS 建模小鼠主动脉根部 HE 染色（50×）

3.2　PCA 分析

PCA 分析考察正、负离子模式下各组间样本离散程度。如图 2A、2C 所示，可判断出空白组与模型组的样本完全分离，组内聚合程度好，表明两组样本代谢模式明显不同。黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组、黄芪 - 丹参组与模型组代谢模式有明显分离趋势，见图 2B、2D。

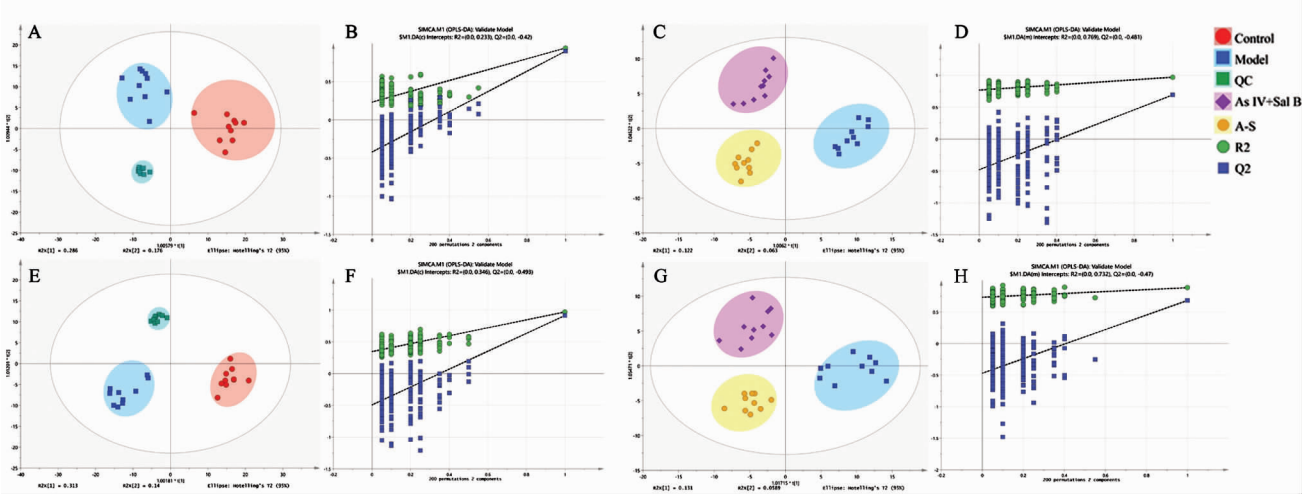


注：A、B 代表正离子模式，C、D 代表负离子模式；Control：空白组，Model：模型组，QC：质量控制，AsⅣ+SalB：黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组，A-S：黄芪 - 丹参组。

图 2　各组主成分分析（PCA）得分图

3.3　OPLS-DA 分析

为进一步寻找各组间差异变量，采用监督性 OPLS-DA 的数学建模对小鼠肝组织样本重建模型，放大它们之间差异，用以评估造成上述分离的差异变量(图 3)。正、负离子模式下结果表明，空白组与模型组之间分离更显著，组内聚类程度好。模型组与黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组、黄芪 - 丹参组分离显著，组内聚类程度良好。各组置换检验显示该模型无过拟，表明 OPLS-DA 模型可靠。模型组与空白组小鼠肝脏内源性代谢物存在显著差异，黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组和黄芪 - 丹参组给药后 AS 小鼠代谢亦发生显著变化。



注：A、B、C、D 代表正离子模式，E、F、G、H 代表负离子模式；Control：空白组，Model：模型组，QC：质量控制，AsⅣ+SalB：黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组，A-S：黄芪 - 丹参组。

图 3　各组正交偏最小二乘法-判别分析(OPLS-DA)分析得分图

3.4　回调差异代谢物及其代谢通路

通过 VIP＞1 和 $P<0.05$ 筛选标准获得各组差异代谢物并进行鉴定。以模型组与空白组筛选的差异代谢物为标准，黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组和黄芪 - 丹参组分别与其进行组间比较获取回调差异代谢物信息(表 1)，进一步寻找共同回调差异代谢物(图 4)，结果显示琥珀酸和蛋氨酸是黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组和黄芪 - 丹参组的共同回调差异代谢物。

将经鉴定筛选的各组差异代谢物导入 KEGG、Metabo Analyst 4.0 获取各组富集的差异代谢通路(图 5)。寻找包含共同回调代谢物的代谢通路，结果显示黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 组和黄芪 - 丹参组均富集到三羧酸循环(TCA)，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢，半胱氨酸和蛋氨酸代谢(表 2)。

3　讨论

中医认为 AS 其病在血脉，根在脏腑，有本虚标实之特点，补气活血为基本治疗原则。黄芪和丹参作为补气活血常用药对，素有补气活血、祛瘀通络之功效。临床和基础研究证实其防治 AS 有良好疗效。由于中药及复方成分复杂，靶点多且不明确，其现代化发展受到限制，提取中药有效成分配伍成为目前药物研发主要趋势。黄芪甲苷与丹酚酸 B 为黄芪与丹参的重要有效成分，本团队前期实验研究显示，两者配伍明显具有抑制 AS 小鼠粥样硬化斑块进展与调脂作用。为进一步深入探讨有效成分配伍的抗 AS 作用，从代谢层面整体分析黄芪丹参有效成分配伍与药对配伍的异同性，寻找共同潜在生物标志物及代谢通路进行了本研究。小鼠肝组织代谢组学结果显示，两配伍组在回调差异代谢物和代谢途径中表现一定程度相似性，琥珀酸和蛋氨酸是两配伍组共同回调差异代谢物，主要涉及 TCA，丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢及半胱氨酸和蛋氨酸代谢通路。

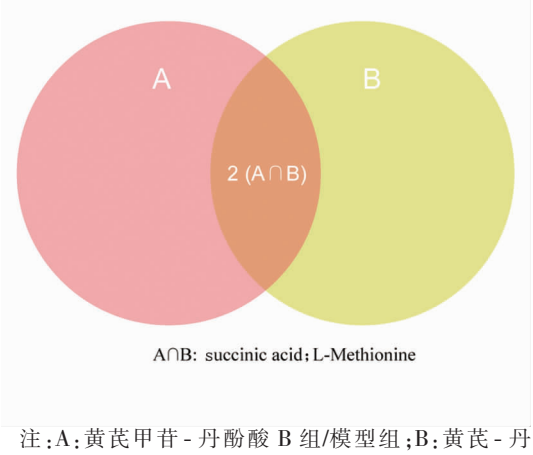
3.1　丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢和 TCA

丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢和 TCA 均由琥珀酸富集得到。作为 TCA 的中间产物，琥珀酸与肝脏脂肪酸代谢有密切关联。肝脏内脂肪酸经 β 氧化生成乙酰辅酶 A(CoA)，乙酰 CoA 进入 TCA 后与柠檬酸结合通过一系列酶促反应生成琥珀酸，最终转

表 1 各组回调差异代谢物信息表

差异代谢物	mz	rt	Model/Control				AsⅣ+SalB/Model				A-S/Model			
			VIP	*P* 值	FC	Change Trend	VIP	*P* 值	FC	Change Trend	VIP	*P* 值	FC	Change Trend
琥珀酸	259.04	155.45	1.65	0.0014	5.91	↑	1.10	0.0254	0.50	↓	1.76	0.0069	0.36	↓
嘌呤	119.03	161.80	1.35	0.0002	0.53	↓	1.88	0.0001	1.88	↑	–	–	–	–
苯乙酰甘氨酸	252.09	197.59	1.49	0.0477	0.22	↓	1.12	0.0162	1.69	↑	–	–	–	–
烟碱	121.04	62.93	1.18	0.0020	0.74	↓	–	–	–	–	1.15	0.0407	1.16	↑
N-乙酰-D-葡萄糖胺	186.08	468.14	1.57	0.0001	0.59	↓	1.53	0.0147	1.36	↑	–	–	–	–
肌醇	179.06	373.09	1.59	0.0001	0.48	↓	–	–	–	–	1.71	0.0030	1.28	↑
酪氨酸	180.07	282.37	1.37	0.0010	0.42	↓	–	–	–	–	2.00	0.0003	1.60	↑
L-蛋氨酸	148.04	287.58	1.11	0.0074	0.61	↓	1.34	0.0375	1.21	↑	1.78	0.0051	1.39	↑
α-胍基戊二酸	250.11	379.78	1.47	0.0007	1.66	↑	1.39	0.0082	0.72	↓	–	–	–	–
7-甲基黄嘌呤	182.07	282.34	1.60	0.0000	0.27	↓	–	–			1.96	0.0009	1.54	↑
5,2′-O-二甲基胞苷	332.14	356.14	1.27	0.0047	1.46	↑	1.48	0.0089	0.72	↓	–	–	–	–
3-丁酸	102.05	65.05	1.08	0.0271	1.41	↑	–	–	–	–	1.54	0.0049	0.69	↓
β-高脯氨酸	130.09	310.33	1.14	0.0083	1.63	↑	1.50	0.0150	0.65	↓	1.79	0.0012	1.73	↑

注：mz：质荷比；rt：保留时间；VIP：可变重要性预测；FC：倍数变化；Change Trend：变化趋势。Control：空白组，Model：模型组，AsⅣ+SalB：黄芪甲苷-丹酚酸 B 组，A-S：黄芪-丹参组。



注：A：黄芪甲苷-丹酚酸 B 组/模型组；B：黄芪-丹参组/模型组；succinic acid：琥珀酸，L-Methionine：蛋氨酸。

图 4 回调差异代谢物韦恩图

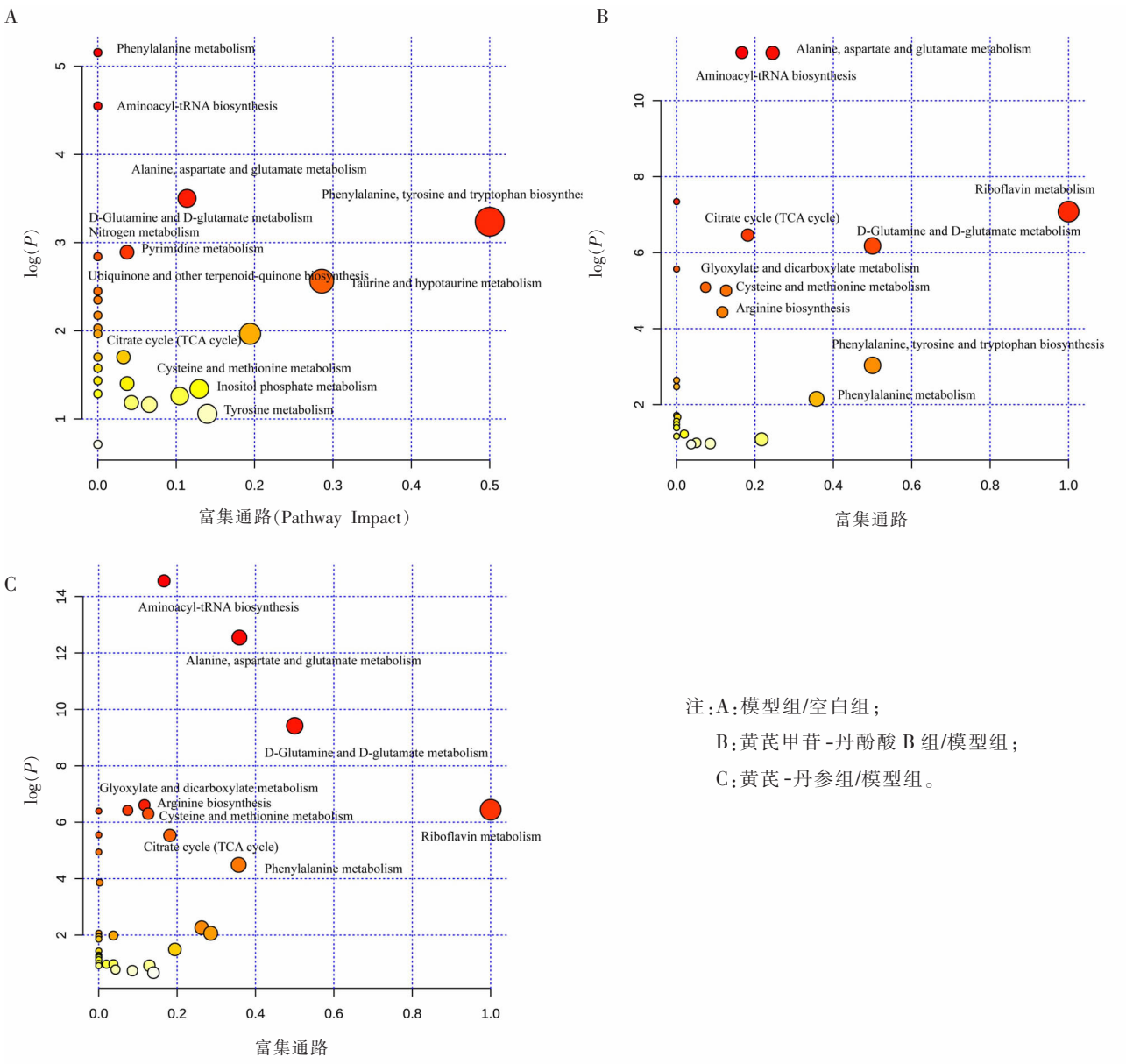
表 2 各组共同回调代谢物富集的主要代谢通路信息

代谢通路	Model/Control	AsⅣ+SalB/Model	A-S/Model
丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢	琥珀酸↑ 谷氨酰胺↓	天冬氨酸↑ 谷氨酸↑ 琥珀酸↓ α-酮戊二酸↑	天冬氨酸↑ 谷氨酸↑ 琥珀酸↓ α-酮戊二酸↑ 谷氨酰胺↓
三羧酸循环	琥珀酸↑	α-酮戊二酸↑ 琥珀酸↓	α-酮戊二酸↑ 琥珀酸↓
半胱氨酸和蛋氨酸代谢	蛋氨酸↓ 胱氨酸↑	丝氨酸↑ 蛋氨酸↑ 胱氨酸↑	丝氨酸↑ 蛋氨酸↑ 胱氨酸↑

注：Control：空白组，Model：模型组，AsⅣ+SalB：黄芪甲苷-丹酚酸 B 组，A-S：黄芪-丹参组。

化生成 CO_2、H_2O 及腺苷三磷酸(ATP)。另外，琥珀酸可充当炎症和氧化应激等生物信号，如研究显示其含量升高可造成巨噬细胞中白细胞介素(IL)-1β 水平增加及组织活性氧(ROS)水平升高[12-14]。该通路中还显示天冬氨酸、谷氨酸和 α-酮戊二酸含量均较模型组升高。谷氨酸被谷氨酸脱氢酶转化生成 α-酮戊二酸[15]，α-酮戊二酸脱氢酶催化生成琥珀酰 CoA。再经琥珀酰 CoA 合成酶催化生成琥珀酸和鸟苷三磷酸(GTP)，琥珀酸经琥珀酸脱氢酶(SDH)催化生成延胡索酸，进入苹果酸-天冬氨酸穿梭参与肝组织和心肌内的生物氧化。共同为机体提供能量和合成生物大分子的原料。

本研究显示，模型组琥珀酸含量增加，很大程度提示 AS 小鼠体内不仅出现能量代谢紊乱，还处于炎症及氧化应激状态，符合现代医学对 AS 发病机制的认识。两配伍组琥珀酸水平均下调，说明给药后代谢途径可能通过促进 TCA 中琥珀酸进入苹果酸-天冬氨酸穿梭，进而加快体内生物氧化，为机体



注：A：模型组/空白组；
B：黄芪甲苷-丹酚酸 B 组/模型组；
C：黄芪-丹参组/模型组。

图 5　黄芪丹参及其有效成分配伍差异代谢通路气泡图

提供能量。作为肝脏合成胆固醇直接原料的乙酰 CoA 在 TCA 中处于不断消耗状态，这使脂肪酸 β 氧化增强，同时抑制了胆固醇合成，改善和延缓 AS 病程。另根据琥珀酸生物信号作用，是否对 AS 小鼠有抗炎和抗氧化作用还需进一步验证。

3.2　半胱氨酸和蛋氨酸代谢通路

蛋氨酸又称甲硫氨酸，提供活性甲基，参与甲基化反应，如促进磷脂酰胆碱合成。蛋氨酸、胆碱缺乏易导致磷脂酰胆碱合成减少，影响脂蛋白如极低密度脂蛋白(VLDL)合成，使 VLDL 分泌受阻，造成肝内脂肪从输出障碍，导致肝细胞脂肪变性，脂肪肝形成。如 Kikusato 等[15]研究显示，蛋氨酸缺乏引起肝内脂肪蓄积，可能归因于肉碱棕榈酰转移酶(CPT)介导的脂肪酸导入线粒体的损伤。蛋氨酸在体内经 ATP 和甲硫氨酸腺苷基转移酶催化生成 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)，SAM 失去腺苷后生成同型半胱氨酸，同型半胱氨酸经一系列酶促反应生成半胱氨酸和 α-酮丁酸，前者生成谷胱甘肽，参与体内抗氧化反应，后者转变为琥珀酰 CoA 进入 TCA。同型半胱氨酸可继续在 N5-甲基四氢叶酸转甲基酶催化下，接

受 N5- 甲基四氢叶酸提供的甲基重新生成蛋氨酸。目前,同型半胱氨酸作为心脑血管疾病发生的危险因子,已成为临床检测指标。

本研究中两配伍组较模型组蛋氨酸水平明显回调,呈升高趋势。说明经配伍药物干预后,AS 小鼠体内可能通过药物外源增加蛋氨酸含量,或药物促进了同型半胱氨酸向蛋氨酸生成,减少了体内同型半胱氨酸蓄积。即增强体内抗氧化作用,可抑制脂质过氧化,延缓动脉粥样硬化斑块形成及 AS 进展。在体内蛋氨酸可通过转硫途径生成半胱氨酸,促进谷胱甘肽合成,参与体内抗氧化反应,抑制 AS 小鼠脂质过氧化。另外,蛋氨酸有助于促进磷脂合成,减少肝内脂肪蓄积,参与调控 AS 小鼠肝脏脂类代谢异常及氧化应激。

综上,黄芪甲苷与丹酚酸 B 配伍和黄芪 - 丹参配伍抗 AS 代谢机制均通过调控 TCA,丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸代谢,半胱氨酸和蛋氨酸代谢,参与脂质代谢、炎症及氧化应激,具体机制还需进一步验证。已知各脏腑的能量代谢与正常供血供氧密不可分,“气血充足,脏腑相宜”。当脏腑失去血液及氧气供应,正常生理功能出现障碍,“气散则形亡”“血败则形坏”。各脏腑功能气血充盈,能量代谢随之增强。这极大程度说明琥珀酸和蛋氨酸是黄芪丹参有效成分配伍发挥原黄芪丹参药对配伍的潜在药效靶点。

4 结论

本研究创新性采用非靶标代谢组学技术探讨黄芪甲苷与丹酚酸 B 配伍对 AS 小鼠肝脏代谢的影响,证实黄芪甲苷 - 丹酚酸 B 和黄芪 - 丹参均参与调控能量代谢和氨基酸类代谢,与调脂、抗炎、抗氧化密切相关,可发挥抗 AS 作用。琥珀酸和蛋氨酸是二者共同发挥抗 AS 的潜在生物标志物。此为后续深入研究其药效具体机制提供了方向,同时也为中药创新性研发提供理论了支撑。

[参考文献]

[1] SACKS F M,LICHTENSTEIN A H,WU J H Y,et al. Dietary fats and cardiovascular disease:a presidential advisory from the american heart association[J]. Circulation,2017,136(3):e1-e23.

[2] HARTLEY A,HASKARD D,KHAMIS R. Oxidized LDL and anti-oxidized LDL antibodies in atherosclerosis-Novel insights and future directions in diagnosis and therapy[J]. Trends Cardiovasc Med,2019,29(1):22-26.

[3] GIMBRONE M A,JR,GARCíA-CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. Circ Res,2016,118(4):620-636.

[4] GREBE A, HOSS F, LATZ E. NLRP3 Inflammasome and the IL-1 Pathway in Atherosclerosis[J]. Circ Res, 2018,122(12):1722-1740.

[5] FUKAI T,USHIO-FUKAI M. Superoxide dismutases:role in redox signaling,vascular function,and diseases[J]. Antioxid Redox Signal,2011,15(6):1583-1606.

[6] SAGE A P,TSIANTOULAS D,BINDER C J,et al. The role of B cells in atherosclerosis[J]. Nat Rev Cardiol, 2019,16(3):180-196.

[7] AKIMOTO H,NEGISHI A,OSHIMA S,et al. Onset timing of statin-induced musculoskeletal adverse events and concomitant drug-associated shift in onset timing of MAEs[J]. Pharmacol Res Perspect,2018,6(6):e00439.

[8] 张伯礼,苏雅,高秀梅,等. 复方黄芪丹参颗粒剂治疗心绞痛临床和实验研究[J]. 天津中医,2002,19(4):12-15.

[9] ZHUANG Z,WANG Z H,DENG L H,et al. Astragaloside IV exerts cardioprotection in animal models of viral myocarditis:a preclinical systematic review and meta-Analysis[J]. Front Pharmacol,2019,10:1388.

[10] HO J H,HONG C Y. Salvianolic acids:small compounds with multiple mechanisms for cardiovascular protection[J]. J Biomed Sci,2011,18(1):30.

[11] WU G S,LI H K,ZHANG W D. Metabolomics and its application in the treatment of coronary heart disease with traditional Chinese medicine[J]. Chin J Nat Med, 2019,17(5):321-330.

[12] GRAHAM L S,KRASS L,ZARIFFARD M R,et al. Effects of succinic acid and other microbial fermentation products on HIV expression in macrophages[J]. Biores Open Access,2013,2(5):385-391.

[13] ANDRIENKO T N,PASDOIS P,PEREIRA G C,et al. The role of succinate and ROS in reperfusion injury-A critical appraisal[J]. J Mol Cell Cardiol,2017(110): 1-14.

[14] LIU S,HE L,YAO K. The Antioxidative Function of Alpha-Ketoglutarate and Its Applications[J]. Biomed Res Int,2018,2018:3408467.

[15] KIKUSATO M,SUDO S,TOYOMIZU M. Methionine deficiency leads to hepatic fat accretion via impairment of fatty acid import by carnitine palmitoyltransferase I[J]. Br Poult Sci,2015,56(2):225-231.

扶正解毒化瘀方对 MDRPA 感染肺炎大鼠血清炎症细胞因子水平的影响

王玉婷[1],王成祥[2],赵世同[3],徐红日[2],程 淼[4],姚兴伟[4]

(1.北京市和平里医院,北京 100013; 2.北京中医药大学第三附属医院,北京 100029;
3.首都医科大学附属北京朝阳医院,北京 100020; 4.北京中医药大学东直门医院,北京 100700)

[摘要] 目的:观察扶正解毒化瘀方对多重耐药铜绿假单胞菌(MDRPA)感染肺炎大鼠血清炎症细胞因子水平的影响,分析其治疗机制。方法:将 150 只 SD 大鼠随机分为 5 组,每组 30 只,其中模型组、中药组、哌拉西林/他唑巴坦(TZP)组、中西结合组采用经口气管插管法制备 MDRPA 急性肺炎模型,空白组则以等量生理盐水代替菌液。造模后 1 d、3 d、5 d,TZP 组各有 10 只大鼠分别给予 TZP 腹腔注射,日 3 次,中药组各有 10 只大鼠分别给予扶正解毒化瘀方颗粒剂溶液(7 g/kg)灌胃 2 次/日,中西结合组各有 10 只大鼠分别给予上述两种药物干预。药物干预完毕后,每组每个时间点 6 只大鼠取材,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清肿瘤坏死因子(TNF)-α、白细胞介素(IL)-1β、IL-6、IL-10、γ 干扰素(IFN-γ)水平。结果:①造模后 3 d,与模型组比较,中药组和中西结合组血清 TNF-α 水平均显著降低($P<0.01$)。②造模后 3 d,与模型组比较,中药组、TZP 组和中西结合组血清 IL-1β 水平均降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);造模后 5 d,与模型组比较,TZP 组和中西结合组血清 IL-1β 水平均明显降低($P<0.05$)。③各组不同时间点血清 IL-6 和 IL-10 水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。④造模后 1 d,与模型组比较,中西结合组血清 IFN-γ 水平明显升高($P<0.05$)。结论:扶正解毒化瘀方可下调 MDRPA 感染肺炎大鼠血清 IL-1β、TNF-α 表达,并上调 IFN-γ 表达,此可能为该方减轻炎症反应、促进机体免疫炎性损伤修复的机制之一。

[关键词] 扶正解毒化瘀方;多重耐药铜绿假单胞菌;抗菌药物;免疫炎性损伤;炎症细胞因子;大鼠
[中图分类号] R289.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0380-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.018

Intervention of Fuzheng Jiedu Huayu Formula(扶正解毒化瘀方) on Serum Immune Inflammatory Cytokines in MDRPA-infected Rats

WANG Yuting[1],WANG Chengxiang[2],ZHAO Shitong[3],XU Hongri[2],CHENG Miao[4],YAO Xingwei[4]

(1.Beijing Hepingli Hospital,Beijing 100013,China;2.The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100029,China;3.Beijing Chaoyang Hospital,Capital Medical University,Beijing 100020,China;4.Dongzhimen Hospital,Beijing University of Chinese Medicine,Beijing 100700,China)

Abstract **Objective**:To observe the effect of Fuzheng Jiedu Huayu Formula(扶正解毒化瘀方, FZJDHYF) on serum inflammatory cytokines of rats infected with pneumonia by multidrug resistant pseudomonas aeruginosa(MDRPA),and analyze the therapeutic mechanism of FZJDHYF. **Methods**:Total of 150 rats were randomly divided into 5 groups

[收稿日期] 2020-11-18
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81573924)
[作者简介] 王玉婷(1988-),女,山东淄博人,医学博士,住院医师,主要从事中医药治疗呼吸系统疾病研究。电话:13269225853,邮箱:920660970@qq.com。
[通信作者] 王成祥(1963-),男,山东日照人,医学博士,主任医师,主要从事中医药治疗呼吸系统疾病研究。邮箱:wang601@vip.sina.com。

with 30 rats in each group. Model group, traditional Chinese medicine (TCM) group, Piperacillin/Tazobactam (TZP) group and TCM + TZP group (Combined group), were used to prepare MDRPA acute pneumonia model by otracheal intubation method, while blank group was replaced with the same amount of normal saline. At 1 d, 3 d and 5 d after modeling, 10 rats in the TZP group were given intraperitoneal injection of TZP 3 times/day, 10 rats in the TCM group were given granular solution of FZJDHYF (7 g/kg) 2 times/day, and 10 rats in the integrated Chinese and Western medicine group were given the above two medicines interventions. After drug intervention, six rats in each group were sampled at each time point were detected by ELISA, include TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10 and IFN-γ. **Results**: ①Three days after modeling, compared with model group, the serum TNF-α level in TCM group and combined group was significantly decreased ($P<0.01$). ②At 3 days after modeling, compared with model group, serum IL-1β level in TCM group, TZP group and combined group decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$); On day 5 after modeling, compared with model group, serum IL-1β level in TZP group and was significantly decreased ($P<0.05$). ③The difference in serum IL-6 and IL-10 levels among all groups at different time points was not statistically significant ($P>0.05$). ④On day 1 after modeling, compared with model group, serum IFN-γ level in combined group was significantly increased ($P<0.05$). **Conclusions**: FZJDHYF down-regulates the expressions of serum IL-1β and TNF-α in rats with MDRPA-infected pneumonia, and up-regulates the expression of IFN-γ, which may be one of the mechanisms of this formula to reduce inflammatory response and promote the repair of immune inflammatory injury.

Keywords　Fuzheng Jiedu Huayu Formula; multidrug resistant pseudomonas aeruginosa; antimicrobial agents; immune inflammatory injury; inflammatory cytokines; rat

临床中耐药菌感染性疾病病死率高，耐药菌大多是通过内毒素释放等机制导致严重的机体免疫炎性损伤，从而引发脏器功能衰竭，最终造成多器官功能障碍综合征（MODS）而死亡。在呼吸道流行病原学上，铜绿假单胞菌（PA）为呼吸道感染最常见的多重耐药（MDR）致病菌，具有较高的检出率和多重耐药率，易引发脓毒血症[1]。PA 是导致医院获得性肺炎（HAP）的常见致病菌[2]。PA 可通过产生脂多糖（LPS），激活 Toll- 样受体 4（TLR4）信号传导通路引发炎症与抗炎反应失衡，激发炎症“瀑布样效应”，从而导致机体一系列的免疫炎性损伤。γ 干扰素（IFN-γ）是细胞因子超家族中 IFN 家族的重要成员，具有抗病毒、抗肿瘤及免疫调节等多种生物学功能。

扶正解毒化瘀方基于耐药菌肺炎“正气亏虚、痰瘀互结”的核心病机拟定，前期研究已证实其临床有效性[3]；活血化瘀类中药可抑制耐药菌感染机体肿瘤坏死因子（TNF）-α、白细胞介素（IL）-1、IL-6 等促炎细胞因子的过度释放，从而减轻炎症损伤，具有调节感染机体免疫损伤修复的作用[4]。本研究通过经口气管插管法建立大鼠多重耐药铜绿假单胞菌（MDRPA）急性感染肺炎模型，利用酶联免疫吸附（ELISA）法动态检测了扶正解毒化瘀方在不同感染时相对细胞因子水平的影响，旨在进一步阐述该中药复方对感染机体免疫炎性损伤的干预作用，为临床耐药菌感染性疾病的治疗提供新思路。

1　实验材料

1.1　实验菌株

实验菌株由北京中医药大学东直门医院检验科细菌室提供。分别从临床诊断为 PA 和 MDRPA 所致肺部感染患者的深部呼吸道分泌物标本中分离、培养、纯化、鉴定所得，传代后置于 -80 ℃冰箱保存备用。质控菌株：ATCC27853。

1.2　实验药物

扶正解毒化瘀方组成：黄芩 15 g，连翘 15 g，漏芦 15 g，赤芍 15 g，瓜蒌 30 g，西洋参 6 g，败酱草 30 g，薏苡仁 30 g 等。以上药物剂量为成人每日用药剂量，该方剂以下简称为中药。中药制剂采用北京康仁堂药业有限公司制备的中药颗粒剂型。

抗菌药物：哌拉西林钠他唑巴坦钠（TZP）购于北京中医药大学东直门医院药剂科，批号 AKGD/11。

1.3　实验动物

SPF 级 SD 大鼠 150 只，雌雄各半，6～8 周龄，体质量 170～200 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，适应性喂养 1 周，动物许可证号 SCXK（京）2016-0006，动物伦理审查表编号：17-18。动物实验在屏障环境实验室进行。

1.4　试剂与设备

1.4.1　试剂　麦康凯琼脂培养基（赛默飞世尔生物

化学制品有限公司,XWO1701189),营养肉汤(赛默飞世尔生物化学制品有限公司,OXOID CM1168),水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司,批号 30037516),Rat IL-6 ELISA kit(欣博盛,ER003 R181009-003a),Rat TNF-α ELISA kit(欣博盛,ER102A R181008-102a),Rat IL-10 ELISA kit(欣博盛,ER004,R181008-004a),Rat IFN-γ ELISA kit(欣博盛,ER101-G R181008-101a),Rat IL-1β ELISA kit(欣博盛,ER007 R181008-007a)。

1.4.2 设备　电子天平(Adventurer,AR1140),恒温恒湿培养箱(上海一恒科学仪器有限公司,LHS-250HC-11),高速冷冻离心机(Eppendorf,5810/5810R),全自动多功能酶标仪(Thermo,MULTISKAN MK3)。

2　实验方法

2.1　动物分组及 MDRPA 急性肺炎大鼠模型建立

将 150 只大鼠随机分为 5 组,每组 30 只,其中模型组、中药组、TZP 组、中西结合组采用经口气管插管法制备 MDRPA 急性肺炎模型(MDRPA 菌悬液 0.5 mL/kg)[5-6],空白组则以等量生理盐水代替菌液量。由于造模死亡率及每组部分动物行肺灌流操作的影响,每个实验组每个时间点对 6 只大鼠进行取材。

2.2　动物给药

造模后 1 d、3 d、5 d,TZP 组各有 10 只大鼠给予 TZP 腹腔注射,日 3 次(成人每日剂量是每次 4.5 g、日 3 次,大鼠的给药剂量按体表面积折算);中药组各有 10 只大鼠根据预实验结果给予扶正解毒化瘀方颗粒剂溶液(7 g/kg)灌胃,日 2 次;中西结合组各有 10 只大鼠分别给予上述两种药物干预。

2.3　血清细胞因子水平测定

分别在造模后 1 d、3 d、5 d,将各组大鼠予 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉,腹主动脉无菌手法取血,3500 r/min 离心 10 min,离心半径 8 cm,得血清,采用 ELISA 法测定血清细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-10、IFN-γ 水平。

2.4　统计方法

实验数据采用 SPSS 20.0 软件分析处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,方差齐者采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),多重比较采用 LSD 法;方差不齐者采用 Welch 近似方差分析,多重比较采用 Dunnett'S T3 法;取 α=0.05 为检验水准。

3　结果

3.1　各组大鼠血清 TNF-α 水平比较

造模后 1 d、3 d、5 d,模型组血清 TNF-α 水平均显著高于空白组(P<0.01、P<0.01、P<0.05),说明造模成功。造模后 3 d,与模型组比较,中药组和中西结合组血清 TNF-α 水平明显降低(P<0.01);造模后 5 d,与模型组比较,中西结合组血清 TNF-α 水平明显降低(P<0.05)。见表 1。

表 1　各组大鼠不同感染时相血清肿瘤坏死因子(TNF-α)水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	只数	1 d	3 d	5 d
空白组	6	32.21±7.04	36.32±8.24	34.32±8.78
模型组	6	55.36±8.83$^{\#\#}$	53.93±10.98$^{\#\#}$	50.83±16.94$^{\#}$
中药组	6	41.99±7.21	38.65±8.16**	38.89±6.46
TZP 组	6	42.95±14.30	46.05±9.10	43.66±8.95
中西结合组	6	45.82±18.10	31.74±5.99**	37.93±4.93*

注:与空白组比较,$^{\#}P$<0.05,$^{\#\#}P$<0.01;与模型组比较,$^{*}P$<0.05,$^{**}P$<0.01。

3.2　各组大鼠血清 IL-1β 水平比较

造模后 3 d,与空白组比较,模型组血清 IL-1β 明显升高(P<0.01);造模后 3 d,与模型组比较,中药组、TZP 组和中西结合组血清 IL-1β 水平均明显降低(P<0.05、P<0.01、P<0.01);造模后 5 d,与模型组比较,TZP 组和中西结合组血清 IL-1β 水平均明显降低(P<0.05)。见表 2。

表 2　各组大鼠不同感染时相血清白细胞介素(IL)-1β 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	只数	1 d	3 d	5 d
空白组	6	69.40±41.87	105.43±41.23	71.32±13.70
模型组	6	95.40±54.88	195.39±71.39$^{\#\#}$	147.31±50.10
中药组	6	90.60±57.03	111.77±36.61*	60.94±13.55
TZP 组	6	84.32±50.52	89.80±40.03**	56.15±13.42*
中西结合组	6	51.92±40.02	108.17±58.98**	57.38±28.97*

注:与空白组比较,$^{\#\#}P$<0.01;与模型组比较,$^{*}P$<0.05,$^{**}P$<0.01。

3.3　各组大鼠血清 IL-6 水平比较

造模后 1 d,与空白组比较,模型组血清 IL-6 明显升高(P<0.05);造模后 3 d、5 d,各组血清 IL-6 水平差异均无统计学意义(P>0.05),见表3。

表 3　各组大鼠不同感染时相血清 IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	只数	1 d	3 d	5 d
空白组	6	17.61±8.05	19.98±9.94	16.78±7.12
模型组	6	36.33±8.98$^{\#}$	33.02±14.60	35.97±10.08
中药组	6	24.40±5.69	26.18±7.75	26.21±15.92
TZP 组	6	26.18±8.60	33.06±20.87	28.02±20.47
中西结合组	6	26.78±11.75	30.33±9.44	33.99±25.09

注:与空白组比较,$^{\#}P$<0.05。

3.4　各组大鼠血清 IL-10 水平比较

造模后 1 d、3 d、5 d,各组血清 IL-10 水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05),见表 4。

表 4　各组大鼠不同感染时相血清白细胞介素(IL)-10 水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	只数	1 d	3 d	5 d
空白组	6	40.55±7.40	42.20±13.88	47.56±16.88
模型组	6	32.79±8.81	47.98±10.18	49.49±15.98
中药组	6	45.03±11.76	40.18±5.75	58.79±12.47
TZP 组	6	41.29±7.31	48.36±12.43	53.19±9.65
中西结合组	6	39.45±9.87	56.91±9.69	60.27±7.60

3.5　各组大鼠血清 IFN-γ 水平比较

造模后 1 d,与空白组比较,余 4 组血清 IFN-γ 水平均升高($P<0.05$、$P<0.01$)。造模后 1 d,与模型组比较,中西结合组血清 IFN-γ 水平升高($P<0.05$)。见表 5。

表 5　各组大鼠不同感染时相血清 γ 干扰素(IFN-γ)水平比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	只数	1 d	3 d	5 d
空白组	6	15.12±1.72	23.81±2.16	18.69±3.59
模型组	6	33.14±9.18$^{\#}$	18.60±3.95	19.62±6.21
中药组	6	47.34±8.45$^{\#\#}$	16.69±4.41	22.75±7.79
TZP 组	6	41.59±6.84$^{\#\#}$	14.76±1.93	15.12±1.65
中西结合组	6	58.20±11.85$^{\#\#*}$	16.82±4.33	15.13±3.82

注：与空白组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$。

4　讨论

细菌产生的内毒素在细菌感染性疾病的发生、发展过程中,可侵入机体引发一系列的级联放大病理反应,这些病理反应对机体组织造成的损害程度以及病理反应产生的炎症细胞因子的危害远远超过内毒素。其中 TNF-α 作为 PA 致病的重要促炎因子,可激活多种信号通路,促进核因子(NF)-κB 活化,诱导 IL-1、IL-6、IL-8 的释放。促炎因子间相互影响,可引起“炎症级联效应”,介导机体强烈的炎症反应,激活细胞凋亡,导致组织损伤[7]。IL-10 具有广泛的抗炎和免疫抑制作用,被认为是体内最重要的抗炎介质,可以减轻过度炎症反应对机体造成的损害。IFN-γ 可以调节 T 细胞的分化、调控细胞炎症因子水平、促进免疫平衡。

引起细菌性肺炎的临床常见病原菌有 PA、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等。通常当机体免疫功能下降,或下呼吸道侵入的病原菌毒力较强或数量较多时,容易发生细菌性炎症[8]。中药除可通过各种途径直接对细菌进行抑制外,还能通过提高人体免疫力发挥抗菌作用。刘清泉团队研制的芪归银方可明显降低临床感染性疾病患者的死亡率,同时可正向调节机体免疫趋于正常平衡[9-10]。中药复方清热颗粒剂可以通过调控炎症介质的释放,增强机体的非特异性免疫能力,从而促进机体免疫炎性损伤的修复[11]。参芪扶正注射液虽不能逆转 PA 的耐药性,但可明显减轻炎症反应、减少细菌在机体的定植数量[12]。

中医以人为本的思想,提倡扶正与祛邪同等重要,结合长期的临床观察、实践及前期实验研究,本研究团队提出 MDRPA 感染肺炎“正气亏虚,痰瘀互结”的核心病机,拟定了扶正解毒化瘀方。本研究显示,扶正解毒化瘀方可下调肺炎大鼠血清 IL-1β、TNF-α 等促炎因子的表达,上调血清 IFN-γ 的表达,此可能为其减轻炎症反应、促进免疫炎性损伤恢复的机制之一。本研究为临床耐药菌感染性疾病的治疗提供了新思路。

[参考文献]

[1] 吕媛,李耘,薛峰,等. 卫生部全国细菌耐药监测网(Mohnarin)2011-2012 年度血流感染细菌耐药监测报告[J]. 中国临床药理学杂志,2014,30(3):278-288.

[2] 刘又宁,曹彬,王辉,等. 中国九城市成人医院获得性肺炎微生物学与临床特点调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2012,35(10):739-746.

[3] 徐红日,王兰,王成祥,等. 常见 4 种耐药菌感染所致老年肺炎的证候演变规律与转归[J]. 现代中医临床,2014,21(4):1-6.

[4] 林玉洁,徐红日,王成祥,等. 活血化瘀中药对老年耐药细菌性肺炎细胞因子的影响[J]. 当代医学,2011,17(25):11-12.

[5] 龚勇泉,李劲松,王建军,等. 直视下大鼠气管插管方法的应用研究[J]. 中华医学杂志,2006,30(2):103-104.

[6] 孙龙,池一凡,孙忠东,等. 成年大鼠气管插管方法的改良[J].中国比较医学杂志,2008,18(6):63-64.

[7] WANG P,LI N,LI J S,et al. The role of endotoxin,TNF-alpha,and IL-6 in inducing the state of growth hormone insensitivity[J]. Gastroenterol,2002,8(3):531-536.

[8] 刘芳,陈华文,路光明. 临床呼吸病学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,2016:25.

[9] 刘清泉,孙宏源,高洁,等. 耐药菌感染中医病机探讨及临床中药疗效观察[J]. 中国中医药,2010,8(17):213-214.

[10] 孔令博,刘清泉,王兰,等. 芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠淋巴细胞增殖的影响[J]. 中医杂志,2013,54(18):1585-1587,1599

[11] 杨钧,张淑文,阴赪宏,等. 中药复方清热颗粒剂抗急性耐药菌感染的药效作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(10):58-61.

[12] 徐粟,徐志江,宋红,等. 参芪扶正注射液对耐头孢他啶铜绿假胞菌耐药性的实验研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(14):1763-1764.

雄蜂蛹醇提物对小鼠抗运动性疲劳影响的实验研究

禹继洋,盛华刚

(山东中医药大学药学院,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:以雄蜂蛹醇提物为研究对象,探究雄蜂蛹的抗运动性疲劳效果及可能机制。方法:采用凯氏定氮法测定雄蜂蛹醇提物中的总蛋白含量。将 50 只雄性昆明小鼠随机分为 5 组,每组 10 只。其中蜂蛹高、中、低剂量组分别予雄蜂蛹醇提物 5.0 g/kg、3.0 g/kg、1.0 g/kg(生药剂量)灌胃,西洋参组予金日西洋参冲剂(1.7 g/kg)灌胃,对照组予同体积蒸馏水灌胃。均每天灌胃 1 次,每次灌胃前断食 2 h,连续 30 d。灌胃结束后,进行小鼠负重游泳实验并记录力竭游泳时间,检测抗疲劳生理生化指标血糖及血清乳酸、皮质醇、睾酮、一氧化氮(NO)水平;处死小鼠测定肝糖原含量,计算肝、脾、肾、睾丸的脏器指数。结果:雄蜂蛹醇提物总蛋白含量为 41.72%;与对照组比较,蜂蛹高、中剂量组及西洋参组小鼠力竭游泳时间明显延长($P<0.05$);与对照组比较,西洋参组及蜂蛹中、高剂量组一般疲劳性指标肝糖原含量明显升高、血清乳酸水平明显降低($P<0.05$),且西洋参组和蜂蛹高剂量组血糖水平明显升高($P<0.01$);与对照组比较,西洋参组及蜂蛹高剂量组其他疲劳性指标血清睾酮/皮质醇明显升高,血清皮质醇、NO 水平明显降低($P<0.05$);各组小鼠之间的脏器指数差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:雄蜂蛹醇提物可以显著提升小鼠的运动耐力、降低其运动性疲劳程度,且安全性高,机制可能与调节肝糖原、血糖及血清乳酸、NO、皮质醇水平有关,此为蜂蛹未来的开发利用提供了依据。

[关键词] 雄蜂蛹;醇提取物;抗疲劳游泳实验;运动耐力;皮质醇;疲劳性指标;小鼠
[中图分类号] R282.74 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0384-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.019

Experimental Study on Anti-exercise Fatigue Effect of Ethanol Extract from Drone Pupa in Mice

YU Jiyang,SHENG Huagang

(College of Pharmacy,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective**:To investigate the anti-exercise fatigue effect and possible mechanism of drone pupae with ethanol extract from drone pupa as the study object. **Methods**:Kjeldahl method was used to determine the protein level in ethanol extract of drone pupa. Total 50 Kunming mice were used as experimental animals and randomly divided into 5 groups,10 mice in each group. Among them,the high,medium and low dose groups were given drone pupae ethanol extract 5 g/kg,3 g/kg,1 g/kg(crude drug dose) by gavage,and Xiyangshen (Panax Quinquefolium Radix) group was given Jinri Xiyangshen granules(1.7 g/kg) by gavage,while the control group was given the same volume of distilled water by gavage. All were given intragastric administration once a day,and fasted for 2 hours before each administration,for 30 consecutive days. After the gavage,the mice were tested for anti-fatigue swimming test and the exhausted swimming time of the mice was recorded. The anti-fatigue physiological and biochemical indexes blood glucose and serum lactic

[收稿日期] 2020-11-18
[基金项目] 山东省重大科技创新计划项目(编号:2017CXGC1307)

[作者简介] 禹继洋(1996-),男,山东济南人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中药新制剂与新技术研究。电话:15621875760,邮箱:15621875760@163.com。
[通信作者] 盛华刚(1979-),男,山东荣成人,医学博士,副教授,主要从事中药新制剂与新技术研究。电话:13793121979,邮箱:shenghuagang@sina.com。

acid，cortisol，testosterone，and nitric oxide（NO） levels were measured；the mice were sacrificed to determine the liver glycogen content，and the organ indexes of liver，spleen，kidney and testis were calculated. **Results**：The total protein content of the ethanol extract of drone pupae was 41.72%. Compared with the control group，the mice in the high and medium dose groups and the Xiyangshen group significantly prolonged the exhaustive swimming time（$P<0.05$）. Compared with the control group，the general fatigue index liver glycogen content was significantly increased and the blood lactic acid level was significantly reduced in the Xiyangshen group and the medium and high dose groups，（$P<0.05$），and the blood glucose level of the Xiyangshen group and high dose group was significantly increased（$P<0.01$）. Compared with the control group，other fatigue indicators of Xiyangshen group and high-dose group were significantly increased such as testosterone/cortisol，serum cortisol and serum NO level was significantly decreased（$P<0.05$）. The difference was not statistically significant in organ index between mice in each group（$P>0.05$）. **Conclusions**：Ethanol extract of drone pupae can significantly improve the exercise endurance of mice，reduce their exercise fatigue，and has high safety. The mechanism may be related to regulating the levels of liver glycogen，lactic acid，blood sugar，NO and cortisol，which provides the basis for future development and utilization of bee pupae.

Keywords　drone pupae；ethanol extract；anti-fatigue swimming test；exercise tolerance；cortisol；fatique indicator；mice

雄蜂蛹是蜂王在蜂房产下的未受精卵经工蜂孵化哺育而生长发育成的蛹体[1]。其中以 19～21 日龄（自产卵之日算起）的雄蜂蛹更为优良，采集之后，应置于 -19 ℃下进行保存。李时珍在《本草纲目》中描述蜂蛹具有益寿延年、养颜美白的作用[2]。研究显示，雄蜂蛹具有抗衰老、抗肿瘤及调节妇女围绝经期潮热等作用[3-5]；雄蜂蛹含有丰富的蛋白质及类黄酮物质，具有良好的抗氧化活性，能促进性行为，治疗顺铂诱导的小鼠肾损伤[6-10]；雄蜂蛹含有微量的蜕皮激素，能调节人体的新陈代谢[11]。

运动性疲劳是运动引起的肌肉最大收缩或者最大输出功率暂时性下降的生理现象。疲劳程度可以通过表观数据做出判断，可以通过补充氨基酸等方式恢复，一般指标包括血糖水平、肝糖原水平及血清乳酸水平等，这些指标能客观地描述机体疲劳程度。此外，血清一氧化氮（NO）水平能反映机体的脂质过氧化水平，睾酮与皮质醇水平能够更为根本地反映机体的疲劳状况，其中睾酮/皮质醇越大表明机体疲劳程度越低，反之机体疲劳程度越高[12-16]。本文观察了雄蜂蛹醇提物对抗小鼠运动性疲劳的效果，并分析可能机制，现报道如下。

1　实验材料与仪器

1.1　药品与试剂

冷冻蜂蛹由山东华康蜂业有限公司提供（20190910），金日西洋参冲剂购于高州市东台营养食品厂有限公司（20170823）；血乳酸及血清肝糖原、皮质醇、NO 试剂盒，均购于南京建成生物研究所。

1.2　仪器

紫外-可见分光光度计（UV 2550），日本岛津公司；游泳玻璃缸，自制；电子天平（FA2004A），上海精天电子仪器有限公司；血糖仪（SNGMAAF6ER），强生（中国）医疗器材有限公司。

1.3　实验动物

昆明种雄性小鼠，清洁级，体质量（20±2）g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（京）2016-0011，伦理号 LLSH2019000014。

2　实验方法

2.1　雄蜂蛹醇提物的制备

雄蜂蛹干燥至恒重，称取 40 g 雄蜂蛹干物质加入 1000 mL 的 70%乙醇，55 ℃下提取 2 次，每次 3 h，提取液冷冻干燥。

2.2　雄蜂蛹醇提物总蛋白含量测定

2.2.1　标准曲线绘制　凯氏定氮法显色剂配制：精密吸取 15.00 mL 甲醛与 7.80 mL 乙酰丙酮置 100 mL 量瓶中，加蒸馏水至刻度，放至阴暗处稳定 3 d。凯氏定氮法标准溶液配制：取硫酸铵适量配制成 100 mL 氨氮标准溶液，分别从中取 0.40、0.50、0.60、0.70、0.80、0.90、1.00 mL 置于 10 mL 试管中，依次向其中加入 4 mL 的乙酸-乙酸铵缓冲溶液与显色剂，在 100 ℃下加热 15 min，取出冷却，于 490 nm 处通过紫外分光光度计测定吸光度，其曲线方程为 $Y=76.566X-0.0301$（$r^2=0.9980$）。

2.2.2　雄蜂蛹醇提物样品溶液中总蛋白含量测定

取干燥后的醇提物固体 0.5 g，置入凯氏定氮瓶中，依次向其中置入 0.10 g 的 $CuSO_4$、1.00 g 的 K_2SO_4 以及 5.00 mL 的 H_2SO_4。摇匀，使凯氏定氮瓶与红外炉呈 45°角，在瓶口放置一个漏斗，缓慢加热。待定氮瓶中的液体变为蓝绿色且澄清透明后，反应停止，静置后取上清液，转移至 50 mL 量瓶中，加水至刻度。移液枪吸取 2.50 mL 的消解液于 25 mL 量瓶中加入对硝基苯酚显色剂。在 25 mL 量瓶中并加入 300.00 g/L 的 NaOH 溶液，待溶液转变为浅绿色后向其中滴加乙酸溶液至无色，加水补足至刻度。作为样品溶液，测定吸光度，代入上述标准曲线方程，测得样品中含有 1.034 g 的总蛋白。

2.3 *动物分组与给药*

取昆明小鼠 50 只，随机分为 5 组，每组 10 只。其中蜂蛹低、中、高剂量组分别予雄蜂蛹醇提物灌胃（给药剂量分别为生药量 1.0 g/kg、3.0 g/kg、5.0 g/kg），西洋参组灌胃金日西洋参冲剂溶液（给药剂量为 1.7 g/kg 金日西洋参冲剂），对照组每天灌胃同体积蒸馏水。每天灌胃 1 次，每次灌胃前断食 2 h，连续30 d。

2.4 *小鼠负重游泳实验*

实验期间，各组小鼠每 2 周进行一次适应性游泳训练，训练过程中小鼠正常饮食。末次给药 30 min 后，将各组小鼠置于游泳玻璃缸中，水深 30 cm，水温 25 ℃，根据 2003 年卫生部《保健食品检验与评价技术规范》，同时对负重适当改变，在小鼠尾部负荷相当于体质量 8%的铁块[17]。记录小鼠负重游泳开始至头部没入水中 5 s 无法返回水面的时间，即力竭游泳时间。

2.5 *小鼠血糖及血清乳酸、皮质醇、睾酮、NO 水平测定*

负重游泳实验结束后，自小鼠尾部取血，血糖仪测定血糖水平；摘除小鼠眼球取血，分离血清，采用试剂盒分别测定乳酸、皮质醇、睾酮及 NO 水平，计算睾酮/皮质醇。

2.6 *小鼠脏器指数及肝糖原测定*

上述指标测定完毕后，脱颈椎处死小鼠，取肝、脾、肾、睾丸，称重，通过下式计算脏器指数；其后取小鼠肝脏，置冰冻生理盐水中，剔除结缔组织，用滤纸吸干，用肝糖原试剂盒测定肝糖原含量。

$$\text{脏器指数}=\frac{\text{小鼠脏器质量}}{\text{小鼠体质重}}\times 100\%$$

2.7 *统计学方法*

所有数据经 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用单因素方差分析，取 α=0.05 为检验水准。

3　结果

3.1 *雄蜂蛹醇提物中总蛋白含量*

雄蜂蛹醇提物中总蛋白占醇提物总量的 41.72%（质量分数）。

3.2 *各组小鼠力竭游泳时间*

与对照组比较，西洋参组及蜂蛹中、高剂量组力竭游泳时间显著延长，差异有统计学意义（P<0.05）。见表 1。

表 1　各组小鼠力竭游泳时间（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	力竭游泳时间/min
对照组	10	10.45±0.23
西洋参组	10	16.13±0.67*
蜂蛹低剂量组	10	11.59±0.21
蜂蛹中剂量组	10	12.78±0.31*
蜂蛹高剂量组	10	15.44±0.45*

注：与对照组比较，*P<0.05。

3.3 *各组小鼠一般性疲劳指标肝糖原含量及血清乳酸、血糖水平比较*

与对照组比较，西洋参组及蜂蛹中、高剂量组肝糖原含量明显升高、血清乳酸水平明显降低，且西洋参组和蜂蛹高剂量组血糖水平明显升高，差异有统计学意义（P<0.05 或 P<0.01）。见表 2。

表 2　各组小鼠肝糖原、血清乳酸和血糖水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	肝糖原/（mg·g^{-1}）	血清乳酸/（mmol·L^{-1}）	血糖/（μmol·L^{-1}）
对照组	10	3.51±0.54	10.23±0.43	1.4±0.1
西洋参组	10	5.37±0.28*	7.29±0.45*	3.4±0.4**
蜂蛹低剂量组	10	3.89±0.43	9.47±0.27	1.5±0.2
蜂蛹中剂量组	10	4.24±0.37*	8.79±0.34*	1.8±0.1
蜂蛹高剂量组	10	5.31±0.45*	7.67±0.29*	3.2±0.3**

注：与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

3.4 *各组小鼠其他疲劳性指标血清皮质醇、睾酮、NO 水平及睾酮/皮质醇比较*

与对照组比较，西洋参组及高剂量组睾酮/皮质醇明显升高，血清皮质醇、血清 NO 水平明显降低，差异均有统计学意义（P<0.05）；各组血清睾酮水平差异无统计学意义（P>0.05）。见表 3。

3.5 *各组小鼠脏器指数比较*

各组小鼠脏器指数之间差异无统计学意义，P>0.05。见表 4。

4　讨论

本文采用 70%乙醇对雄蜂蛹进行提取，是因为实验室前期研究表明该条件下雄蜂蛹醇提物具有良好的抗氧化活性，考虑到蛋白质对温度的敏感性，故在 55 ℃进行回流提取，所采用的蛋白测定方法源于

表 3　各组小鼠血清皮质醇、睾酮、一氧化氮水平及睾酮/皮质醇比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	皮质醇/(μg·L^{-1})	睾酮/(μg·L^{-1})	睾酮/皮质醇	一氧化氮/(μmol·L^{-1})
对照组	10	301.25±20.41	259.46±30.21	0.86±0.03	1.95±0.47
西洋参组	10	264.47±20.69*	270.63±29.87	1.02±0.02*	1.23±0.57*
蜂蛹低剂量组	10	290.37±19.74	258.44±31.47	0.89±0.04	1.89±0.54
蜂蛹中剂量组	10	280.65±18.27	262.37±29.56	0.93±0.02	1.59±0.79
蜂蛹高剂量组	10	252.97±21.49*	272.23±30.67	1.08±0.05*	1.16±0.55*

注：与对照组比较，*P<0.05。

表 4　各组小鼠脏器指数比较($\bar{x}\pm s$,%)

组别	只数	肝指数	脾指数	肾指数	睾丸指数
对照组	10	3.92±0.27	0.18±0.04	1.55±0.13	0.59±0.06
西洋参组	10	4.07±0.31	0.20±0.03	1.49±0.15	0.58±0.04
蜂蛹低剂量组	10	3.84±0.57	0.17±0.02	1.58±0.11	0.54±0.08
蜂蛹中剂量组	10	3.94±0.35	0.18±0.03	1.56±0.11	0.57±0.03
蜂蛹高剂量组	10	4.11±0.47	0.21±0.05	1.59±0.47	0.51±0.04

相关国家标准[1]。抗运动性疲劳游泳实验按照 2003 年卫生部《保健食品检验与评价技术规范》进行，所测指标中有两个或者两个以上具有显著性差异则认为该物质具有一定的抗运动性疲劳效果[17]。本文选取的西洋参冲剂已经被证明具有良好的抗运动性疲劳的作用，因而选取此类药物作为本研究的阳性对照药。

本研究结果显示，雄蜂蛹醇提物总蛋白含量为 41.72%；与对照组比较，蜂蛹高、中剂量组及西洋参组小鼠力竭游泳时间明显延长；与对照组比较，西洋参组及蜂蛹中、高剂量组一般性疲劳指标肝糖原含量及血清乳酸、血糖水平明显改善，尤以西洋参组和蜂蛹高剂量组为著；与对照组比较，西洋参组及蜂蛹高剂量组其他疲劳指标血清睾酮/皮质醇明显升高，血清 NO、皮质醇水平明显降低。证实中高剂量雄蜂蛹醇提取物对小鼠具有明显的抗疲劳作用，且对小鼠的肝、脾、肾和睾丸没有明显抑制作用，即安全性较高。

综上所述，长期服用雄蜂蛹醇提物可显著改善运动后疲劳程度，且安全性高。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局，中国国家标准化管理委员会. 中华人民共和国国家标准：雄蜂蛹(GB/T 30764—2014)[S]. 北京：中国标准化出版社，2014.

[2] 李时珍. 本草纲目[M]. 重庆：重庆大学出版社，1996：214-215.

[3] 胡福良，陈民利，陈盛禄，等. 蜜蜂幼虫、蛹抗衰老作用的实验研究[J]. 特产研究，1997，20(2)：13-15.

[4] 王金镛. 蜂产品与恶性肿瘤：阅《蜂产品与蜂疗》专号联想之一[J]. 蜜蜂杂志，1995，17(9)：5-7.

[5] 陈裕光. 蜂蛹蛋白能解除更年潮热症[J]. 养蜂科技，1999，14(1)：35.

[6] 张海生，陈锦屏. 蜂蛹营养成分分析[J]. 河北农业大学学报，2006，47(6)：91-94.

[7] 张海生，陈锦屏. 蜂蛹黄酮的提取及体外抗氧化作用的研究[J]. 食品科学，2008，29(2)：158-162.

[8] 徐萍. 蜂蛹醇提物的制备、初步纯化及抗氧化活性研究[D]. 南京：江苏大学，2018.

[9] XI X Z，GUO S S，GUO H，et al. Anti-exercise-fatigue and promotion of sexual interest activity of total flavonoids from wasps drone-pupae in male mice[J]. Biomed Pharmacother，2018(107)：254-261.

[10] 杨绍伟，冯玄，兰新强，等. 蜂蛹提取物对顺铂诱导小鼠肾损伤的保护作用试验[J]. 中国兽医杂志，2020，56(1)：116-120，124.

[11] ZHOU J H，QI Y T，HOU Y L，et al. Quantitative determination of juvenile hormone Ⅲ and 20-hydroxyecdysone in queen larvae and drone pupae of Apis mellifera by ultrasonic-assisted extraction and liquid chromatography with electrospray ionization tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci，2011，879(25)：2533-2541.

[12] 刘燕隔. 牛樟芝菌株培养条件优化、抗疲劳及保肝作用研究[D]. 吉林：吉林大学，2016.

[13] 徐铮弟，潘雪刁，蔡帆，等. 羊藿巴戟口服液对去势雄性大鼠血清睾酮和皮质醇水平的影响[J]. 中药药理与临床，2013，29(4)：139-140.

[14] 石君杰，宋李亚，梅诗雪. 仙鹤草不同提取物对运动性疲劳大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. 中国中医药科技，2013，20(6)：620-621.

[15] 范秉林，李燕华，蔺心敬，等. 皮质醇对老年高血压性脑出血预后的影响[J]. 广东医学，2018，39(19)：2913-2915.

[16] 高天宇. 三仙汤对小鼠运动性疲劳影响的实验研究[D]. 哈尔滨：哈尔滨体育学院，2019.

[17] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范[S]. 北京：中华人民共和国卫生部，2003：87.

◆论著◆中药研究

皂荚植株开花特性观察及分析

王　蕾[1],刘震营[2],周　颖[2],刘　谦[2],张永清[2]

(1.山东鲁抗医药股份有限公司,山东 济宁 272000; 2.山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:观察皂荚植株开花特性,探讨猪牙皂的发育与形成规律。方法:定点观测皂荚嫁接株、实生株花的性别、形态变化、花序特征参数及开放动态。结果:实生株花序有雄花序、两性花序及杂性花序,嫁接株只有两性花序;只有雄花序的雄株只传粉不结果,具有两性花序、杂性花序的两性株、杂性株均可结果,实生株多结大皂角,嫁接株多结猪牙皂;嫁接株两性花序最大,实生株雄花序最小,实生株两性花序大小介于嫁接株两性花序与实生株雄花序之间;实生株雄花序着花数量最多,嫁接株与实生株两性花序着花数量相近;嫁接株开花早、花期长,实生株开花较晚、花期较短。结论:不同性质皂荚植株开花特性有明显差异,花蕾期柱头外露花、以猪牙皂植株枝条嫁接的植株多结猪牙皂,猪牙皂的形成与花期错位、植株遗传变异等有关。

[关键词] 皂荚;猪牙皂;嫁接株;实生株;开花;花期错位;植株遗传变异

[中图分类号] S72;R282.2;R281.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0388-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.019

Observation and Analysis on Flowering Characteristics of Zaojia(Gleditsia Plant)

WANG Lei[1],LIU Zhenying[2],ZHOU Ying[2],LIU Qian[2],ZHANG Yongqing[2]

(1.Shandong Lukang Pharmaceutical Co.,Ltd.,Jining 272000,China;2.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective**:To observe the flowering characteristics of Gleditsia plants and discuss the development and formation mechanism of Zhuyazao(Gleditsiae Fructus Abnormalis). **Methods**:The flower sex,morphological changes,inflorescence characteristic parameters and opening dynamics of grafted plant and seed plant of Gleditsia sinensis were observed. **Results**:The inflorescence of the seed plant had male inflorescence,bisexual inflorescence and hermaphroditic inflorescence,while the grafted plant only had bisexual inflorescence. Male plant with only male inflorescence could only pollinate and could not bear fruits,while both bisexual plant and heterozygous plant with bisexual inflorescence and hermaphroditic inflorescence could bear fruits. The seed plant mostly produced Dazaojiao(Gleditsiae Sinensis Fructus),and the grafted plant mostly produced Zhuyazao. The bisexual inflorescence of the grafted plant was the largest,and the male inflorescence of the seed plant was the smallest;the size of the bisexual inflorescence of the seed plant was between that of the grafted plant and the male inflorescence of the seed plant. The number of flowers in male inflorescence was the most in the seed plants,and

[收稿日期] 2020-11-18

[基金项目] 山东省重点研发计划课题项目(编号:2016CYJS08A01)

[作者简介] 王蕾(1994-),女,山东济宁人,主要从事中药资源与质量控制研究。电话:13553185712,邮箱:13553185712@163.com。

[通信作者] 张永清(1962-),男,山东临沂人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中药资源与质量控制研究。电话:13969053200,邮箱:zyq622003@126.com。

the number of flowers in bisexual inflorescence was similar in the grafted plants and the seed plant. The grafted plant had earlier flowering time and longer flowering period, and the seed plant had later flowering time and shorter flowering period. **Conclusions**: There are obvious differences in flowering characteristics of Gleditsia plants with different properties. At the flower bud stage, the flower with stigma exposed and the plant grafted with the branches of the grafted plant will produce Zhuyazao. The formation of Zhuyazao is related to flowering dislocation and plant genetic variation.

Keywords Gleditsia sinensis; Zhuyazao (Gleditsiae Fructus Abnormalis); grafted plant; seed plant; flowering; flowering dislocation; plant genetic variation

皂荚 *Gleditsia sinensis* Lam.为豆科落叶乔木或小乔木[1]，国内 50%的区域均有分布[2]，在石油钻采、食品医药、纺织印染、采矿选矿、兵工炸药、日化陶瓷、建筑涂料、木材加工、造纸、农药等领域用途广泛[3]，具有重要的社会价值、经济价值与生态价值。

皂荚果实为传统中药，主产于河北、山西、河南、山东等地[4]，其外观呈长条形而扁，或稍弯曲，表面红褐色或紫红色，被灰白色粉霜，质坚硬，内含多数种子，摇之有响声。其主要功效为祛痰止咳、开窍通闭、杀虫散结，常用于治疗痰咳喘满、中风口噤、痰涎壅盛、神昏不语、癫痫、喉痹、二便不通、痈肿疥癣等病证。其中，呈圆柱形，略扁而弯曲，形如“猪牙”者，称为“猪牙皂”，药用价值更高，尤以个小、饱满、色紫黑、有光泽、肉多而黏、断面淡绿色者为佳。山东邹城是猪牙皂的道地产区，早在《名医别录》中就有记载，目前仍有大面积种植。为提高猪牙皂药材产量，生产中主要采用嫁接繁殖的方法。但嫁接后植株所结荚果并不全是猪牙皂，根据形态不同可分为四种：第一种荚果短小，长 5～13 cm，圆柱形，略扁，弯曲，呈新月形，内无种子，为典型的猪牙皂；第二种荚果长约 20 cm，呈扁长剑鞘状而略弯曲，内含种子，种子所在处明显隆起，属正常果实；第三种荚果长度与猪牙皂相近，但扁平、不弯曲，内无种子，为类正常荚果；第四种荚果只有 1 粒或 2 粒种子，扁平，形似大型倒置“逗号”。目前，有关皂荚的研究大多集中在化学成分及药理活性方面[5-12]，为探讨猪牙皂的发育与形成规律，提高其药材质量，我们在道地产区系统观察了皂荚植株的开花特性，现总结如下。

1　材料与方法

1.1　观测地点

观测地点位于山东省邹城市看庄镇皂荚种植基地，地处东经 116°44′30"～117°28′54"，北纬 35°9′12"～35°32′54"。境内地貌为低山丘陵和山前倾斜平原，分为低山、丘陵、平原、洼地和水面 5 种地形。东部及西南部为低山丘陵区，面积占 66%，海拔多在 200～300 m；西部为平原洼地，面积占 34%，海拔多在 40～80 m。属东亚大陆性季风气候区，四季分明，降水集中，雨热同步。年平均太阳辐射总热量为 120.64 kcal/cm^2，年日照时数为 2151～2596 h，年平均气温为 14.1 ℃，无霜期平均为 202 d。年平均降水量为 777.1 mm，主要集中在 6～8 月，年际之间和年内各季节降水极不平衡，年平均相对湿度 64%[13]。

1.2　观测植株

选择发育正常、生长良好、无病虫害且株形匀称、年龄与个体大小基本一致的植株进行观察。其中嫁接植株 5 株（以猪牙皂植株枝条为接穗，标为 1～5 号），实生植株 6 株（以皂荚种子繁殖，标为 6～11 号）。观察植株均经山东中医药大学张永清教授鉴定，确认其植物物种为豆科植物皂荚 *Gleditsia sinensis* Lam.。

1.3　观测方法

1.3.1　花的性别与结果类型　观察植株花序中花的雄蕊与雌蕊发育情况，依此判定花的性别。对不同性别的花朵进行标记，观察其结果情况。

1.3.2　开放期间花的形态　于花蕾期，在每个植株上随机选取 20 个花序，每个花序选取 5 朵花进行标记，自花瓣开放后每隔 2 h 观察 1 次，在花瓣、花柱、花药等形态特征变化不明显时，每隔 1 d 观察 1 次，至花冠枯萎后停止观察。

1.3.3　花序特征参数及花的开放动态　于 4 月上旬花蕾孕育期，在植株树冠的东南西北 4 个方向，每个方向于高低 2 个高度各选择 2 个生长状况一致且花

序较多的枝条进行挂牌标记，每个枝条随机选择 12 个花序进行观察。①花序大小：在植株盛花期，利用游标卡尺测量所标记花序的长度和宽度，宽度以最宽处计，以长度及宽度的平均值代表所测花序的大小。②花序着花数量：计量每个花序上花的数量，以其平均值代表所测植株花序花的数量。③花的开放动态：在花蕾充分发育后，于每天上午 9:00～11:00 记录所标记植株花序上花蕾开放的数量，并用记号笔进行标记，以便第二天再次计数。以始花期（植株第一朵花开始开放的日期）、高峰期（开放花数≥全株总花数 50%的日期）、终花期（开放花数达全株花总数 95%的日期）、花期持续时间（植株第一朵花开放至最后一朵花凋谢所持续的时间）和开花振幅（在整个花期植株每天开放花数的变化）来显示植株花的开放动态[14-15]。

2　结果与分析

2.1　花的性别与结果类型

皂荚植株上的花分为单性花与两性花。单性花为雄花，只有花丝、花药，没有雌蕊，不能结果。两性花又分为两种：一种为正常发育的花，同时具有雄蕊和雌蕊，授粉后可发育成为果实，嫁接株的两性花多结猪牙皂，实生株的两性花多结皂荚；另一种为发育不正常的花，在花蕾开放前花柱及柱头就外露（图 1），开放后花多脱落，未脱落的结果多为猪牙皂。

只有雄花的花序称为雄花花序，只有雄花花序的植株为雄株，只存在于实生株中，不结果实。既有雄花又有两性花的花序，称为杂性花序（图 2），只有其中的两性花可以结果，果实为皂荚，杂性花序仅存在于皂荚实生株中，且含有杂性花序植株的花序大部分为雄花序，仅有少数花序为杂性花序。全部为两性花的花序称为两性花序，嫁接株和实生株上均有两性花序，嫁接株两性花多结猪牙皂，实生株两性花多结皂荚。

2.2　开放期间花的形态变化

实生雄株、实生两性株、嫁接株的单花开放持续时间分别为 6 d、7 d 和 8 d。

2.2.1　实生雄株　雄花在开始开放 1 h 后，花瓣稍展开，可见雄蕊，花药聚集在一起；开放 7 h 后，花瓣展开呈碗状，花药分散并开始开裂，未见散粉；开放 1 d 后，花瓣完全展开呈平盘状，花药全部开裂并开始散粉；开放 3 d 后，花药上花粉量明显减少，花药呈暗黄色；开放 4 d 后，花药变黑，残留少量花粉，开放 6 d 后花瓣脱落。

2.2.2　实生两性株　实生株两性花开放 1 h 后，花瓣稍展开，花柱即将露出；开放 7 h 后，花瓣展开呈碗状，花柱完全露出，柱头呈亮绿色，表面有分泌液；开放 3 d 后，花瓣完全展开呈平盘状；开放 6 d 后，柱头分泌液明显减少，颜色变暗，花冠开始枯萎；开放 7 d 后，柱头变黑、变干，花冠枯萎。

2.2.3　嫁接株　嫁接株两性花与实生株两性花的不同之处在于：①花瓣展开呈碗状的时间约晚 5 h；花瓣完全展开呈平盘状的时间约早 1 d；开放 4 d 后柱头上分泌液就明显减少，颜色开始变暗，开放 6 d 后柱头完全变黑变干，开放 8 d 后花冠枯萎。②实生株两性花序花的花药在花开放 5 h 后开始开裂，7 h 后全部开裂，2 d 后花药开始变黑，3 d 后全部变黑；嫁接株两性花序花的花药在开放 7 h 后开始开裂，1 d 后全部开裂，3 d 后开始变黑，4 d 后全部变黑。整个开花期间，两性花序花的花药干瘪，无明显散粉现象，而杂性花序两性花的花药饱满，有明显散粉现象。

2.3　花序特征参数及花的开放动态

2.3.1　花序大小　观察发现，实生株两性花序、嫁接株两性花序与实生株雄花序的大小明显不同，其中嫁接株两性花序最大，平均长 119.61 mm、宽 29.60 mm；实生株雄花序最小，仅长 83.00 mm、宽 25.06 mm；实生株两性花序大小介于嫁接株两性花序与实生株雄花序之间。见图 3。

2.3.2　花序着花数量　不同性质植株花序不仅大小差异明显，而且着花数量也有不同，其中雄株花序着花数量最多，平均达 43 朵；实生株与嫁接株的两性花序着花数量相近，均明显少于雄株花序。杂性花序上部为雄花，下部为两性花，两性花仅有 4～10 朵。见图 4。

2.3.3　花的开放动态　每年开花 1 次，花期为 4 月中下旬至 5 月上旬，开花时间比较集中。①开花物候情况：相对于实生两性株、实生雄株，嫁接株的始花期、开花高峰期、终花期、谢花期早 1～6 d，花期持续时间长 5～6 d。实生株的两性花与雄花的花期基本一致，同期开花时间长达 13 d，它们之间的传粉受精

图 1　皂荚植株树干上柱头外露花蕾形态

注:上部为雄花,下部为两性花。

图 2　皂荚植株杂性花序形态

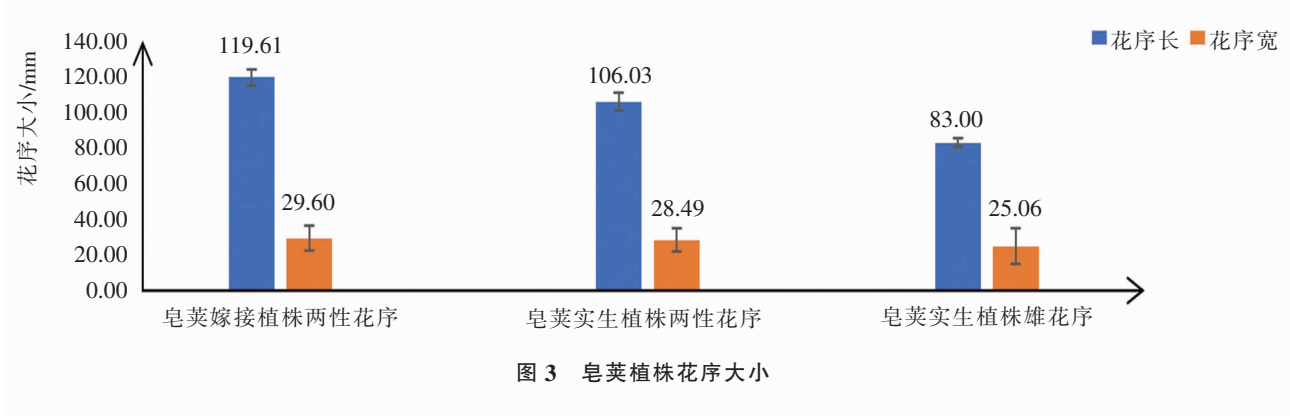


图 3　皂荚植株花序大小

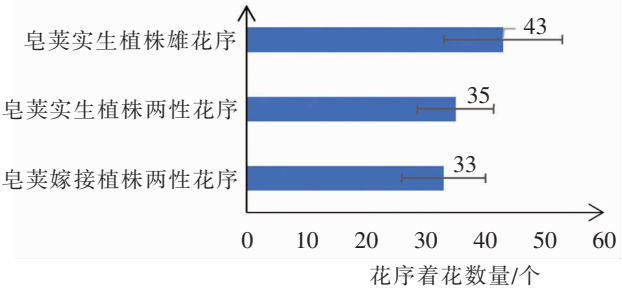


图 4　皂荚植株不同花序着花数量

表 1　皂荚植株开花物候(d)

项目	嫁接株	实生两性株	实生雄株
始花期	4.16	4.22	4.20
开花高峰期	4.21	4.27	4.26
终花期	4.27	4.30	4.29
谢花期	5.40	5.60	5.50
花期持续时间	18.00	14.00	15.00

应无障碍;嫁接株与实生雄株花期虽然重叠时间长达 14 d,但在嫁接株到达开花高峰期时,实生雄株的花朵才开始开放,从而增加了传粉受精的难度。见表 1。②皂荚植株开花振幅曲线:嫁接株与实生株两性花的开花振幅曲线基本保持一致,均在开花后第五天达到开花高峰,随后呈逐步下降趋势,直至终花期;实生雄株在开花后第六天达到开花高峰期。不同性质皂荚植株开放进程内的整体开花动态见图 5。

3　讨论

本研究显示皂荚植株开花物候受温度影响较大,晴天温度高开花早,每日开花数量增加,开花振幅增大,单花开放持续时间缩短;阴雨天温度低开花延迟,每日开花数量减少,开花振幅降低,单花开放持续时间延长。一般情况下,阴雨天植株花期延长 2~3 d。

皂荚植株的传粉方式包括风媒传粉和虫媒传粉

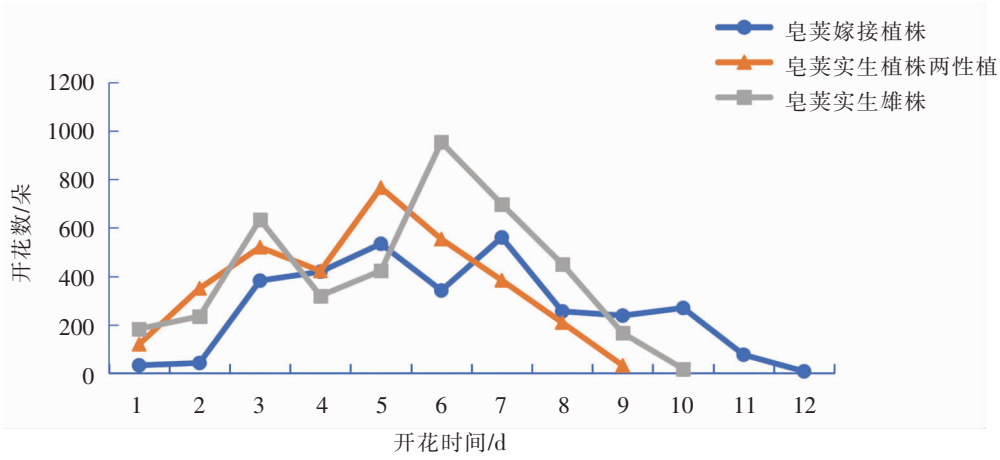


图 5　皂荚植株开花振幅曲线

两种类型。在花蕾开放前柱头就外露的花，容易接受花粉而达到结实的目的，但实际上这类花多数脱落，不脱落者结出的果实均为猪牙皂。花蕾期柱头外露的花为两性花，多出现在以猪牙皂植株枝条为接穗的嫁接株上，而实生株上此类花较少。猪牙皂的形成原因是花的发育异常还是受精异常，目前并不清楚。因此，花蕾期柱头外露花的生殖特性有待于进一步深入探讨。

具有两性花的嫁接株与实生株，其雄蕊花药很少散播花粉，因此传粉主要依靠雄株或杂性株的雄花来完成。实生雄株只能传播花粉，自身并不结果。具有杂性花序的植株既能传粉，又能结果。嫁接株雌蕊受精后多结猪牙皂，实生株雌蕊受精后多结大皂角。嫁接株两性花开花较早，实生株两性花与雄株雄花开放较晚，因此嫁接株与实生株授粉时间不同，花粉活力不一样，有可能导致所结果实的类型不一样，但最根本的原因可能在于嫁接株与实生株的遗传特性发生了变异。

综上，不同类型的皂荚植株开花特性不一样，所结果实形态也有差异，仅凭目前的研究结果，尚不能彻底诠释猪牙皂的形成机制，相关研究有待继续深入探讨。

[参考文献]

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志·39 卷[M]. 北京：科学出版社，1988：82-88.

[2] 刘一男，曾献利，沈超阳，等. 皂荚的综合利用研究[J]. 福建质量管理，2016，37(2)：216.

[3] 李艳目. 皂荚树的利用价值与栽培技术[J]. 现代农业科技，2008，37(13)：85-86.

[4] 高飞，张童童，岳改月，等. 山东省滕州市药用植物资源调查研究[J]. 山东中医药大学学报，2019，43(6)：603-610.

[5] 王蔪花，唐静，李端，等. 皂荚化学成分和生物活性的研究进展[J]. 中国野生植物资源，2008，27(6)：1-3.

[6] 刘艳明，徐青，薛兴亚，等. 中药皂角刺的化学组成及液相色谱研究[J]. 精细化工，2006，23(10)：967-971，976.

[7] 邢峰丽，封若雨，孙芳，等. 皂角刺的药理作用研究进展[J]. 环球中医药，2017，10(10)：1267-1270.

[8] 李玉白，黄红焰，李芳. 皂荚素对大鼠 DNA 损伤的干预及血清胆固醇的影响[J]. 医学理论与实践，2018，31(23)：3475-3477.

[9] 刘建建，时鹏，黄涛，等. 皂角刺提取物体外抑菌杀菌作用研究[J]. 医药导报，2013，32(3)：300-302.

[10] CHEN J，LI Z，ZHENG KY，et al. Chemical fingerprinting and quantitative analysis of two common Gleditsia sinensis fruits using HPLC-DAD[J]. Acta Pharmaceutica，2013，63(4)：505-515.

[11] 刘超，程安玮，郭淑，等. 猪牙皂皂苷对 HepG2 细胞的抗肿瘤作用研究[J]. 中药材，2017，40(9)：2187-2190.

[12] 张妍，阮连国，曾友玲，等. 皂荚提取物对宫颈癌 Hela 细胞凋亡及端粒酶的影响[J]. 中国老年学杂志，2018，38(19)：4754-4756.

[13] 中华人民共和国民政部. 中华人民共和国政区大典·山东省卷[M]. 北京：中国社会出版社，2015：1626.

[14] 张芳，张永清，李佳，等. 不同农家品种忍冬开花特性研究[J]. 时珍国医国药，2013，24(8)：1995-1997.

[15] 帕瑞，董连新，张银来，等. 变色石竹开花物候与生殖特征[J]. 新疆农业科学，2017，54(6)：1054-1060.

DNA 条形码技术在中药制剂中鸡内金鉴定的应用研究

熊乐文[1],房凯丽[2],刘 帅[3],赵宏伟[1],王彦予[1],张龙霏[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东大学,山东 济南 250012;
3.中国海洋大学,山东 青岛 266003)

[摘要] 目的:探讨以细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ(COⅠ)基因作为 DNA 条形码鉴定中药制剂中鸡内金的可行性。方法:以 11 种市售含鸡内金中药制剂为材料,以天根 DNA 提取试剂盒提取 DNA,利用合成的 HE 引物和 TY 引物进行聚合酶链式反应(PCR)扩增,将其产物进行琼脂糖凝胶电泳分离并测序,最后将测序结果导入美国国家生物技术信息中心(NCBI)网站进行 Blast 在线比对。结果:成功提取中药制剂中鸡内金 DNA,扩增产物电泳后的条带长度与目的条带理论长度接近,且 Blast 对比数据相似度高。结论:以 COⅠ基因作为 DNA 条形码鉴定中药制剂中的鸡内金有效、可行,且鉴别速度快,但还需结合其他方法排除掺入鸡其他器官组织的可能性,才能进一步保证检测结果的准确性。

[关键词] 鸡内金;细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ;DNA 提取;DNA 条形码;聚合酶链式反应扩增
[中图分类号] R286.0 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0393-07
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.021

Identification of Jineijin(Galli Gigerii Endothelium Corneum) in Chinese Medicine Preparations by DNA Barcode Technology

XIONG Lewen[1],FANG Kaili[2],LIU Shuai[3],ZHAO Hongwei[1],WANG Yanyu[1],ZHANG Longfei[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shandong University,Jinan 250012,China;3.Chinese Marine University,Qingdao 266003,China)

Abstract **Objective**:To explore the feasibility of using cytochrome C oxidase subunit I(COⅠ) gene as a DNA barcoding to identifying Jineijin(Galli Gigerii Endothelium Corneum) in traditional Chinese medicine preparations. **Methods**:Total 11 kinds of commercially available Chinese medicine preparations containing Jineijin were used as materials,DNA was extracted with Tiangen DNA extraction kit,and the synthetic HE primers and TY primers were used for polymerase chain reaction(PCR) amplification. The products were separated by agarose gel electrophoresis and sequenced,and finally the sequencing results were imported into the NCBI website for Blast online comparison. **Results**:DNA of Jineijin in traditional Chinese medicine preparations was successfully extracted. The length of the amplified product after

[收稿日期] 2020-11-09
[基金项目] 中医药公共卫生服务补助专项“全国中药资源普查项目”(批文号:财社〔2018〕43)
[作者简介] 熊乐文(1996-),男,山东滨州人,2019 年级硕士研究生,研究方向:中药资源与质量控制。电话:17854111750,邮箱:17854111750@163.com。
[通信作者] 张龙霏(1988-),女,山东济南人,医学硕士,实验师,主要从事中药资源开发与利用研究。电话:15806409599,邮箱:zlfelf@126.com。

electrophoresis was close to the theoretical length of the target strip, and the comparison data of Blast had high similarity. **Conclusions**: Using CO Ⅰ gene as DNA barcode to identify Jineijin in traditional Chinese medicine preparations is effective, feasible, and fast, but it is also necessary to combine other methods to eliminate the possibility of incorporating other organs or tissues of chicken to ensure the accuracy of the results.

Keywords Jineijin (Galli Gigerii Endothelium Corneum); cytochrome C oxidase subunit Ⅰ; DNA extraction; DNA barcode; polymerase chain reaction amplification

鸡内金为雉科动物家鸡 *Gallus gallus domesticus* Brisson 的干燥沙囊内壁，始载于《神农本草经》。味甘，性平；归脾胃、小肠、膀胱经；具有健胃消食、通淋化石、涩精止遗等功效，用于治疗消化不良、呕吐泻痢、小儿疳积等病症[1]。鸡内金作为动物药材，含有蛋白质、酶、氨基酸、多糖、金属元素等成分，具有调节消化液分泌、改善血液流变学、降血脂等药理活性[2-3]。

鸡内金属于常用中药材，来源普通，价格也不是很高，但市场上仍有伪品出现。常见伪品主要有两种：一是以豆类为原料加工制成的与鸡内金形状相似的人工制品，二是冒充鸡内金的鸭内金或鹅内金。前者可通过形状、气味、质地等区别，后者虽然可依据外观性状或利用电泳、高效液相色谱等方法进行鉴定，但因鸡内金、鸭内金、鹅内金成分相近，要达到准确鉴别难度较大[4-9]。特别是在中药制剂中，经粉碎和充分混合后，鸡内金是否真实存在，成为一个难以判断的问题。廖立英[10]曾采用薄层色谱定性鉴别肾石颗粒中的鸡内金，但局限性较大，并不适合于成分多且复杂的中药制剂。

近年来，基于分子生物学的 DNA 条形码技术因鉴别物种或药材的结果准确可靠而得到迅速发展[11-12]。动物线粒体细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ（CO Ⅰ）基因是线粒体 DNA 中最常用的标记之一，其片段序列可作为一种新的动物身份识别系统[13-14]。研究表明，该基因存在于多种动物群体中，种内差异一般小于 1%，极少大于 2%（鸟类的阈值为 2.7%），种间差异大于 10%，能够作为动物鉴定与分类所通用的 DNA 条形码[15]。利用线粒体 CO Ⅰ片段能够有效鉴定出鸡的不同品种，而且能对不同地区的鸡种进行分类[16-18]。本文依据线粒体 CO Ⅰ基因序列，并以美国国家生物技术信息中心（NCBI）网站比对结果为基础，以鸡内金药材作为对照品，对 11 种中药制剂中的鸡内金进行了鉴定，解决了“有没有（鸡内金）”这个问题，为保证中药制剂质量提供了新的思路和方法。

1　仪器与材料

1.1　仪器

电热恒温水浴锅（HHS 型，上海博迅实业有限公司医疗设备厂）；移液器（Eppendorf，Research plus，德国）；离心机（SCLLOGE，D3024R- 大龙台式高速冷冻微量型，德国）；超微量分光光度计（SimpliNano，29061711，英国）；电泳仪 Electrophoresis Power Supply-EPS 301（CN000136，GE Healthcare Bio-Sciences AB，瑞典）；凝胶成像仪 BioSpectrum 510 Imaging System（UVP，CA，美国）；PL203 电子天平（METTLER TOLEDO，上海）；PCR 仪（T100 Thermal Cycler，BIO-RAD，美国）。

1.2　试剂

天根血液/细胞/组织基因组 DNA 提取试剂盒（Tiangen Biotech Co.，中国）；核酸染料 DuGreen（Bridgen，D011-500 μL，中国）；GeneRuler 1kb DNA Ladder（Thermo Scientific，#SM0311，美国）；2 × Taq PCR Master Mix（Tiangen Biotech Co.，中国）；超纯水 ddH_2O（Tiangen Biotech Co.，中国）。

1.3　其他材料

1.3.1　鸡内金药材及其中成药　鸡内金药材：编号为 JN201701。购自亳州中药材市场，经山东中医药大学张芳副教授鉴定，确认为雉科动物家鸡 *Gallus gallus domesticus* Brisson 的干燥沙囊内壁。鸡内金中成药：选择组方中含有鸡内金且为主药的市售中成药，共计 11 种，见表 1。

1.3.2　引物名称及序列　选用两组引物，编号分别为 HE 和 TY。其中，HE 引物是根据基因库（Gen Bank）上公布的中国红色原鸡环氧合酶（Cox1，AP003322）中的 CO Ⅰ基因序列设计而成，且已有研究证明其可行性[18]；TY 引物是参照文献设计而成，是一种线粒体 D-loop 高变区引物[19]。两种引物均由上海生物工程公司合成，引物序列见表 2。

表 1　11 种以鸡内金为主药的中成药

编号	药品	批号	厂家
JN201702	小儿消食片	1703181	沧州得能制药有限公司
JN201703	小儿消食片	1603004	山东宏济堂制药集团股份有限公司
JN201704	胃炎宁颗粒	20150102	山东孔府制药有限公司
JN201705	复方鸡内金片	161102	景忠山国药
JN201706	小儿消食咀嚼片	7087002	山东仙河药业有限公司
JN201707	肥儿疳积颗粒	570332	昆明中药厂有限公司
JN201708	健胃片	02161013	通化万通药业股份有限公司
JN201709	儿脾醒颗粒	161205	贵州润生制药有限公司
JN201710	胃苏颗粒	16010623	扬子江药业集团
JN201711	胃可安胶囊	20150702	贵州百灵企业集团和仁堂药业有限公司
JN201712	小儿消食片	1703101	沧州得能制药有限公司

表 2　DNA 条形码技术鉴定鸡内金的引物名称及序列

引物名称	引物序列(5′-3′)
HE-F	GCACAGGATGGACAGTTTAC[18]
HE-R	ATAGCATAGGGGGGTCTCAT[18]
TY-F	ACCCATTATATGTATACGGGCATTAA[19]
TY-R	AGTTATGCATGGGATGTGCCTGACCGAG[19]

2　方法

2.1　样品前处理

2.1.1　鸡内金药材　将鸡内金药材用 75%乙醇擦拭消毒,晾干,在液氮中研磨成细腻均匀的粉末,备用。

2.1.2　中成药　含鸡内金的中成药剂型较多,有片剂、散剂、颗粒剂、胶囊剂。实验中针对不同剂型选择不同的处理方法:糖衣片先用 75%乙醇润湿,再用消毒小刀轻轻刮净表面糖衣,然后研成粉末;颗粒剂、散剂直接研成粉末;胶囊剂去掉胶囊壳后研成粉末。所得样品粉末过 80 目筛,分别封存、分装、标号,备用。

2.2　DNA 提取

取各中成药粉末,分别用试剂盒进行 DNA 提取。①在每份称量好的样品中加入 200 μL 缓冲液 GA,振荡至完全悬浮;②加入 20 μL 蛋白质酶 K,混匀,水浴 3 h(水浴过程中轻微振荡离心管以混匀样品),离心去管壁水珠(12 000 r/m,30 s);③加入 200 μL 缓冲液 GB,充分颠倒混匀,70 ℃水浴 10 min,离心去管壁水珠(12 000 r/m,30 s);④加入 200 μL 无水乙醇,充分混匀振荡 15 s,离心去管壁水珠(12 000 r/m,30 s);⑤所得溶液及絮状沉淀全部转移至吸附柱 CB3 中,12 000 r/m 离心 30 s,弃废液;⑥加入 500 μL 缓冲液 GD,12 000 r/m 离心 30 s,弃废液;⑦加入 600 μL 漂洗液 PW,12 000 r/m 离心 30 s,弃废液;⑧重复步骤 7;⑨12 000 r/m 离心 2 min,将废液弃尽,室温放置 15 min,使残留漂洗液自然挥发完全;⑩将吸附柱和柱内产物转入新离心管中,并于上方悬空加入 100 μL 洗脱液 TE,室温放置 15 min,12 000 r/m 离心 2 min;所需样品 DNA 最终留存在离心管离心后剩余的溶液中,弃吸附柱,编号并置于 –80 ℃保存;以上步骤中离心半径均为 15 cm。

2.3　DNA 检测

2.3.1　PCR 扩增试验　在 PCR 扩增之前,利用超微量分光光度计检测 DNA 纯度和浓度,吸光度$(A)_{260}$/A_{280} 应介于 1.7～1.9,A_{260}/A_{230} 应大于 2.0,DNA 产量要大于 10 μg[20]。采用表 2 中的两组引物分别进行样品 DNA 产物的 PCR 扩增。PCR 反应过程:PCR 反应体系总体积为 40 μL,具体组成见表 3,以石蜡油封盖体系后进行扩增。PCR 反应条件:94 ℃预变性 4 min,94 ℃变性 40 s,55 ℃退火 1 min,72 ℃延伸 50 s,共 35 个循环,72 ℃延伸 7 min,10 ℃暂存在 PCR 仪中。取出,–20 ℃保存。

2.3.2　DNA 检测　以 1%琼脂糖凝胶为载体进行电泳,将 GeneRuler 1kb DNA Ladder 作为标准,在紫外光下观察,目的条带与理论值接近,并且条带明亮、清晰、无杂带,说明 PCR 扩增比较成功[21],将得到的产物测序。

3　结果与分析

3.1　提取结果

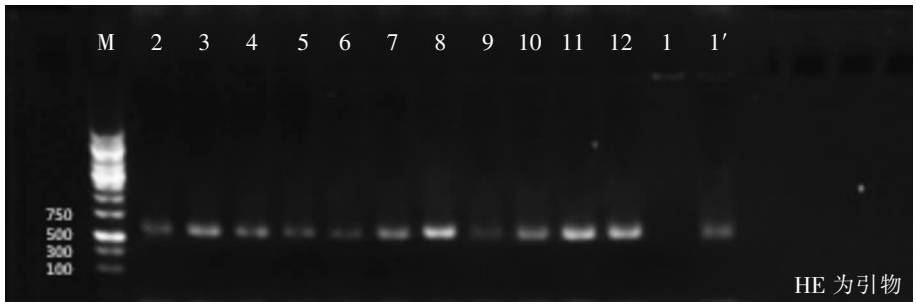
经试剂盒提取的 DNA 样品,利用超微量分光光度计检测,结果显示,所有 DNA 样品的 A_{260}/A_{280} 均介于 1.7～1.9,A_{260}/A_{230} 均大于 2.0,浓度均介于 10～50 μg/mL,可以开展 PCR 扩增实验。

表 3　DNA 条形码技术鉴定鸡内金的 PCR 反应体系

反应组分	添加量/μL
2×Taq PCR Master Mix	20.0
上游引物	0.8
下游引物	0.8
DNA 模版	4.0
超纯水(ddH_2O)	14.4

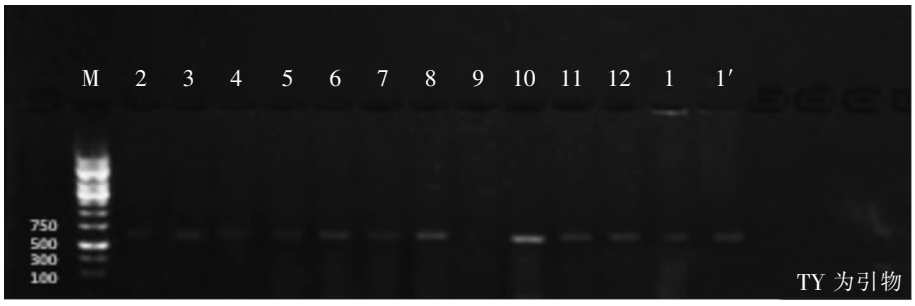
3.2　电泳结果

各样品以 HE 为引物的扩增产物条带明亮、无杂带，除 JN201701 样品无条带，其他样品条带均清晰可辨；各样品以 TY 为引物的扩增产物条带较暗，只可辨别出条带的大概位置，且 JN201709 样品未出现条带，说明 HE 引物更适合现有实验方法。将电泳后出现条带的样品进行测序，未出现条带的样品重新进行 PCR 扩增并测序。见图 1、图 2。



注：M=GeneRuler 1kb DNA Ladder；图中 1～12 分别代表样品 JN201701～JN201712；1′为样品 JN201701 的平行实验产物。

图 1　含鸡内金中成药样品以 HE 为引物进行 PCR 扩增后电泳图



注：M=GeneRuler 1kb DNA Ladder；图中 1～12 分别代表样品 JN201701～JN201712；1′为样品 JN201701 的平行实验产物。

图 2　含鸡内金中成药样品以编号 TY 为引物进行 PCR 扩增后电泳图

3.3　测序结果

将序列导入 NCBI 网站(https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi/)，随机选取 6 个基因数据进行比对，基因信息见表 4，比对示例见图 3，结果见表 5、表 6。比对结果依照综合得分(total score)、覆盖度(query cover)、相似度(perident)进行综合分析。以相似度为例，鸡内金药材及 11 个中成药样品的 TY-PCR 产物与鸡线粒体 CO Ⅰ基因序列高度相似，相似度均为 98%以上，鸡内金药材的相似度高达 100%，符合 Hebert[15]等提出的物种界阈值(≤2%)的要求。

综上所述，本实验所用 11 种中成药中均含鸡内金，利用 DNA 条形码技术能够实现中药制剂中鸡内金的鉴定。

4　讨论

利用 DNA 条形码技术进行物种鉴定的重要环节是样品 DNA 制备，在提取时应尽量防止 DNA 断裂和降解，尽最大可能确保其完整性，为后期实验奠定基础，因此选择适宜的提取方法和变量条件至关重要。本实验利用天根 DNA 提取试剂盒，结合前期实验确定的最佳提取温度、样品用量、提取时间等条件成功地从鸡内金炮制品和不同剂型中成药中提取出 DNA，且纯度较高。此后采用 HE 引物进行 PCR 扩增，电泳后的条带整齐清晰，实验较为成功。

本实验也发现了一些问题，如 HE 引物得到的

表 4　随机选取的鸡线粒体 CO Ⅰ基因序列信息

基因序列	基因简介
KM096864.1	Gallus gallus mitochondrion,complete genome
AP003324.1	Gallus varius mitochondrial DNA,complete genome
KY039437.1	Gallus gallus isolate ACAD15101_Palawan_Philippines mitochondrion,complete genome
KY308163.1	Gallus gallus clone JH18 D-loop,complete sequence; mitochondrial
AB268509.1	Gallus gallus mitochondrial DNA,D-loop region,haplotype:A09
KT626856.1	Gallus gallus isolate 5210 mitochondrion,partial genome

注:CO Ⅰ为细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ。

表 5　含鸡内金中成药样品 HE-PCR 扩增产物序列与鸡线粒体 CO Ⅰ基因序列比对相似度(%)

编号	药品	KM096864.1	AP003324.1	KY039437.1
JN201701	鸡内金饮片(散装)	99	99	99
JN201702	小儿消食片	99	99	99
JN201703	小儿消食片	99	99	99
JN201704	胃炎宁颗粒	100	100	100
JN201705	复方鸡内金片	100	100	100
JN201706	小儿消食咀嚼片	100	100	100
JN201707	肥儿疳积颗粒*			
JN201708	健胃片	99	99	99
JN201709	儿脾醒颗粒	99	99	99
JN201710	胃苏颗粒	99	99	99
JN201711	胃可安胶囊*			
JN201712	小儿消食片	99	99	99

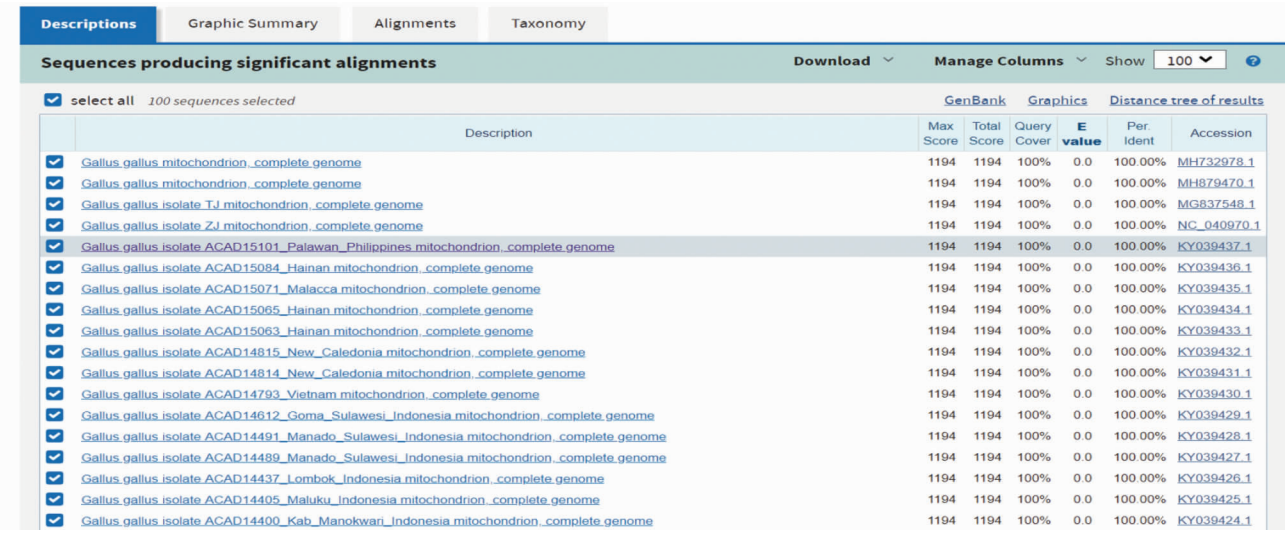
注:* 为样品测序不成功;CO Ⅰ为细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ。

表 6　含鸡内金中成药样品 TY-PCR 扩增产物序列与鸡线粒体 CO Ⅰ基因序列比对相似度(%)

编号	药品	KY308163.1	AB268509.1	KT626856.1
JN201701	鸡内金饮片(散装)	100	100	100
JN201702	小儿消食片	99	99	99
JN201703	小儿消食片	99	99	99
JN201704	胃炎宁颗粒	99	99	99
JN201705	复方鸡内金片	99	99	99
JN201706	小儿消食咀嚼片	99	99	99
JN201707	肥儿疳积颗粒	99	99	99
JN201708	健胃片	99	99	99
JN201709	儿脾醒颗粒	98	98	98
JN201710	胃苏颗粒	98	98	98
JN201711	胃可安胶囊	99	99	99
JN201712	小儿消食片	100	100	100

注:CO Ⅰ为细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ。

PCR 产物虽然电泳结果良好,并且与鸡线粒体 CO Ⅰ基因序列比对相似度大多达到 99%,且 3 个样品达到 100%,但 JN201707 和 JN201711 两个样品却测序失败,重新 PCR 后测序仍不成功;TY 引物虽然电泳结果欠佳,但二次 PCR 后测序成功,且对比结果符合要求。HE-PCR 产物测序不成功是否是两个样品 DNA 在实验过程中发生降解所致,TY-PCR 产物电泳结果不佳是否因为退火温度或循环次数不适合,



注：阴影部分为随机选取的鸡线粒体细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ基因序列。

图 3　HE-JN201705 Blast 比对结果（部分）示例

均需进一步分析探讨。

DNA 条形码应用的一些技术问题虽然存在一定争议，但与其他技术如物种特异性 PCR、实时荧光 PCR 等相比较，具有无法比拟的优势[22-24]。2010 年版《中国药典》第一次将动物类药材蕲蛇的 PCR 检测方法进行了收录，2015 年版《中国药典》也增加补充了中药材 DNA 条形码分子鉴定的一系列相关指导原则。DNA 条形码在鉴定羚羊角、人参、豆科、菊科等动植物药材中都发挥了重要作用[25-28]。本实验确定了利用 DNA 条形码技术进行中药制剂中鸡内金成分鉴定的可行性，但由于鸡的其他部位也含有相同基因，所以无法完全排除中药制剂中掺入鸡其他器官组织的可能性，而且鸡内金药材质量及炮制方法也会影响药效[29]，因此若要得出更为准确的鉴定结果，还需要与性状鉴定、显微鉴定、蛋白质组学等技术手段配合应用，以弥补现行方法的不足。

［参考文献］

［1］国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京：中国医药科技出版社，2015：193-194.

［2］李飞艳，李卫先，李达，等. 鸡内金不同炮制品对大鼠胃液及胃蛋白酶的影响[J]. 中国中药杂志，2008，33(19)：2282-2284.

［3］蒋长兴，蒋顶云，熊清平，等. 鸡内金多糖对糖尿病高脂血症大鼠血脂、血糖及细胞免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(20)：255-258.

［4］曲萌，崔继春，董志恒，等. 鸡内金的分子鉴定研究[J]. 中国中药杂志，2009，34(24)：3192-3194.

［5］林大勇，李斌，曲道炜. 几种常用动物药的真伪性状鉴别[J]. 国医论坛，2010，25(6)：18-19.

［6］陈树山，潘勤. 鸡内金、全蝎、牛黄的掺伪鉴别[J]. 山东中医杂志，2005，24(11)：50.

［7］戴笑盈，王宝庆，罗梦琪，等. 鸡内金检测方法的研究进展[J]. 黑龙江科技信息，2017，20(13)：63-64.

［8］许重远，张焜，李亦蕾，等. 高效毛细管蛋白电泳法对鸡内金和穿山甲的鉴别[J]. 解放军药学学报，2007，23(6)：464-466.

［9］钟秀枝，王从义，姜丽莎. 红外光谱法鉴别鸡、鸭、鹅内金[J]. 中药材，1996，19(9)：452.

［10］廖立英. 肾石颗粒中金钱草及鸡内金的薄层色谱法定性鉴别[J]. 中国医药指南，2013，11(1)：470-471.

［11］唐双焱，傅文. 生物新技术的发展推动中药鉴定的变革[J]. 华西药学杂志，2000，15(2)：115-116.

［12］张彩云，黄珊珊，颜海飞. DNA 条形码技术在中药鉴定中的应用进展[J]. 中草药，2017，48(11)：2306-2312.

［13］李大命，张彤晴，唐晟凯，等. 洪泽湖野生河蚬(Corbicula fluminea)线粒体 CO Ⅰ基因序列的遗传多样性分析[J]. 渔业科学进展，2015，36(5)：81-86.

［14］王桂梅，王世伟，席啸虎，等. 基于 CO Ⅰ基因的羚羊角及其混伪品的 DNA 条形码鉴定方法的研究[J]. 中国药房，2018，29(1)：77-80.

［15］HEBERT PDN，RATNASINGHAM S，DEWAARD JR. Barcoding animal life：cytochrome c oxidase subunit 1 divergences among closely related species[J]. Proc Biol Sci，2003，270(Suppl 1)：S96.

［16］高玉时，唐修君，屠云洁，等. 基于线粒体 CO Ⅰ基因 15 个鸡种的 DNA 编码研究[J]. 中国农业科学，2011，44

(3):587-594.
[17] 唐修君,高玉时,屠云洁,等. 基于线粒体 CO Ⅰ基因的 2 个新发现鸡种资源 DNA 编码研究[J]. 中国畜牧,2011,38(1):133-136.
[18] 屠云洁,陈国宏,高玉时,等. 3 个地方鸡种线粒体 DNA CO Ⅰ基因条形码遗传多样性研究[J]. 家畜生态学报,2009,30(1):16-19.
[19] 武艳平,霍俊宏,刘林秀,等. 江西地方鸡的系统进化及遗传多样性研究[J]. 江西农业大学学报,2011,33(6):1160-1163.
[20] 窦为娟,卢颖辉,唐蓉,等. 血细胞样本长期低温保存对 DNA 质量和产量的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2018,27(3):245-249.
[21] 周敏,樊兰兰,高慧新,等. 白花蛇舌草的 DNA 条形码研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(1):103-106.
[22] 马英,鲁亮. DNA 条形码技术研究新进展[J]. 中国媒介生物学及控制杂志,2010,21(3):275-280.
[23] 程佳月,王丽华,彭克美,等. 国际生命条形码计划:DNA Barcoding[J]. 中国畜牧兽医,2009,36(8):49-53.
[24] 傅美兰,彭建军,王莹,等. DNA 条形码技术的应用与分析[J]. 河南师范大学学报,2010,38(4):118-122.
[25] 张龙霏,陈绍民,田景振,等. 利用 DNA 条形码检验中药制剂中的羚羊角药材[J]. 中草药,2014,45(23):3467-3471.
[26] 程春松,谭天琪,龙泽,等. 中成药 DNA 提取技术优化及其在人参类制剂分子鉴定中的应用[J]. 中草药,2015,46(17):2549-2555.
[27] GAO T,YAO H,SONG J Y,et al. Identification of medicinal plants in the family Fabaceae using a potential DNA barcode ITS2[J]. J Ethnopharmacol,2010,130(1):116-121.
[28] GAO T,YAO H,SONG J Y,et al. Evaluating the feasibility of using candidate DNA barcodes in discriminating species of the large Asteraceae family[J]. BMC Evol Biol,2010,10:324.
[29] 孙爱萍,袁波,杨玉军,等. 鸡内金炮制的现代研究进展[J]. 中南药学,2018,16(6):807-811.

(上接第 371 页)

肛管插入深度 25～30 cm、灌肠器具采用一次性输液型灌肠器、灌肠液温度 40 ℃、灌肠保留 6 h 以上、灌肠量为 100 mL 及左侧卧位、臀部抬高。

[参考文献]

[1] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:313-320.
[2] 马力凤,龚燕岚. 盆腔炎病人中药保留灌肠时间和插管深度研究进展[J]. 护理研究,2018,32(24):3829-3830.
[3] 李付娟. 中西医结合护理干预对盆腔炎性疾病后遗症患者的观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(6):146-147.
[4] 韩世玲. 慢性盆腔炎的中医护理体会[J]. 内蒙古中医药,2014,33(26):145-146.
[5] 刘金凤. 中药保留灌肠治疗盆腔炎性疾病后遗症的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(14):112-114.
[6] 卢英,金哲,王丹. 不同插管深度中药保留灌肠对盆腔炎性疾病止痛效果的影响[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版),2012,19(2):48-50.
[7] 王秀宝,陈月玲,张季青,等. 不同插管深度对中药保留灌肠治疗盆腔炎性疾病临床疗效的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20(4):78-79.
[8] 邝姮,郭燕玲. 中医外治法治疗湿热瘀结型盆腔炎性疾病后遗症临床研究[J]. 湖北中医杂志,2019,14(10):38-40.
[9] 马桂平,郭洪昆. 溃疡性结肠炎的灌肠治疗[J]. 中外医学研究,2011,9(7):96.
[10] 李芳,浦菊芬. 改良保留灌肠法治疗溃疡性结肠炎[J]. 临床和实验医学杂志,2008,7(3):147.
[11] 李翠芬. 输液式灌肠器在中药保留灌肠患者中的应用[J]. 护理实践与研究,2010,7(24):139-140.
[12] 张燕双. 中药保留灌肠的临床应用及护理研究进展[J]. 天津护理,2018,26(2):244-246.
[13] 白姣姣,贺佩青,杨中方,等. 保留灌肠药液量对溃疡性结肠炎患者药物保留时间的影响[J]. 上海护理,2012,12(5):29-31.
[14] 张燕双,白慧梅,孙熙罡,等. 不同浓度中药保留灌肠对预防甘露醇肾损害的临床疗效观察[J]. 天津中医药,2014,31(7):395-398.
[15] 黄玲. 基于子午流注纳支法的文献研究从肝脾肾探讨妇科疾病的择时运用规律[D]. 成都:成都中医药大学,2018.
[16] 罗兰英,黄少娟,刘轩良. 子午流注中药保留灌肠法治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 山东中医药大学学报,2015,39(4):336-337.
[17] 吴丽丽. 中药复方“妍婷”水煎剂两种给药途径治疗慢性盆腔炎的疗效比较[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2007.

基于一测多评法同时测定乌发丸中 7 种成分的含量

徐 静[1],任坤瑾[1],何胜利[2]

(1.浙江衢化医院药剂科,浙江 衢州 324004; 2.遂成药业股份有限公司,河南 郑州 451150)

[摘要] 目的:建立一测多评(QAMS)法,同时测定乌发丸中梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的含量。方法:采用高效液相色谱法,选取 Agilent SB-C_{18} 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm),流动相为甲醇-0.5%冰醋酸水溶液,梯度洗脱,流速为 1.0 mL/min,柱温为 30 ℃。以 2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷为内参物,建立其他 6 个成分的相对校正因子,并计算其含量。结果:梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯分别在 4.67～116.75、2.74～68.50、1.06～26.50、1.68～42.00、6.44～161.00、0.86～21.50、1.29～32.25 μg/mL 范围内线性关系良好(r≥0.999 1),平均加样回收率及相对标准偏差(RSD)分别为 98.79%(1.38%)、97.85%(1.05%)、97.29%(1.40%)、99.05%(0.83%)、100.19%(0.71%)、98.22%(0.96%)和 96.98%(1.20%),QAMS 法所测乌发丸中 7 种指标性成分的含量与外标法差异均无统计学意义(P>0.05)。结论:本研究建立的 QAMS 法简单、准确,可同时测定乌发丸中 7 种成分含量。

[关键词] 一测多评法;乌发丸;相对校正因子;梓醇;毛蕊花糖苷;焦地黄苯乙醇苷 B_1;马替诺皂苷;2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷;异去甲基蟛蜞菊内酯;蟛蜞菊内酯

[中图分类号] R284.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0400-09

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659X.2021.03.022

Quality Control for Seven Components in Wufa Pills Based on Quantitative Analysis of Multi-components with Single-marker

XU Jing[1],REN Kunjin[1],HE Shengli[2]

(1.Department of Pharmacy,Zhejiang Quhua Hospital,Quzhou 324300,China;2.Suicheng Pharmaceutical Co.,LTD,Zhengzhou 451150,China)

Abstract **Objective**:To establish a quantitative analysis of multi-components with single marker(QAMS) method for the determination of catalpol,verbascoside,jionoside B_1,martinoside,2,3,5,4′-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-O-β-D-glucoside,isodemethylwedelolactone and wedelolactone in Wufa Pills. **Methods**: Using high performance liquid chromatography, Agilent SB-C_{18} column(250 mm×4.6 mm,5 μm) was selected. It was performed on column temperature of 30 ℃,with the mobile phase comprising of methanol-

[收稿日期] 2020-11-18

[作者简介] 徐静(1982-),女,浙江衢州人,主管中药师,主要从事药物质量控制等医院药学研究。电话:0570-3615363,邮箱:kj95065363@sohu.com。

0.5% acetic acid solution, flowing at 1.0 mL·min^{-1} in a gradient elution manner. Using 2,3,5,4′-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-O-β-D-glucoside as an internal standard, the relative correction factors of the other six components were established and their contents were calculated. **Results**: Catalpol, verbascoside, jionoside B_1, martinoside, 2, 3, 5, 4′-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-O-β-D-glucoside, isodemethylwedelolactone and wedelolactone showed good linear relationships within the ranges of 4.67～116.75, 2.74～68.50, 1.06～26.50, 1.68～42.00, 6.44～161.00, 0.86～21.50, 1.29～32.25 μg·mL^{-1} ($r \geqslant 0.999\ 1$), whose relative standard deviation (RSD) were 98.79%(1.38%), 97.85%(1.05%), 97.29%(1.40%), 99.05%(0.83%), 100.19%(0.71%), 98.22%(0.96%), 96.98%(1.20%) respectively. The established QAMS method was used to determine the contents of the seven index components in Wufa Pills. The results obtained by QAMS method approximated those obtained by external standard method ($P>0.05$). **Conclusions**: The QAMS method established in this study is simple and accurate, and can simultaneously determine the content of seven components in Wufa Pills.

Keywords quantitative analysis of multi-components with single-marker QAMS method; Wufa Pills; relative correction factor; catalpol; verbascoside; jionoside B_1; martinoside; 2,3,5,4′-tetrahydroxyl-diphenylethylene-2-O-beta-D-glucoside; isodemethylwedelolactone; wedelolactone

乌发丸由地黄、制何首乌、墨旱莲、女贞子(酒蒸)、黑豆(微炒)、黑芝麻 6 味中药配伍而成，主要用于青少年白发症的治疗，现收载于《卫生部颁药品标准(中药成方制剂第二册)》[1]，该书所载质量标准较为陈旧，且未对方中药物所含任何成分进行定量控制；目前，仅有对该制剂所含 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷进行检测的文献报道[2]。中药及其制剂中的有效成分复杂多样，仅利用单一组分难以对其质量进行全面准确的评价和控制，但传统多指标成分的检测需要大量的对照品，影响了多指标成分控制模式的广泛应用。一测多评法通过测定一种对照品中的价廉易得成分，利用中药有效成分的内在函数和比例关系建立待测成分与内参物间的相对校正因子，从而实现多个组分的同步测定，有效解决了部分对照品质量不稳定、不易获得、价格昂贵等传统多指标控制模式存在的不足，现已逐步应用于中药及中药制剂的多指标多组分质量评价中[3]。本研究首次采用一测多评法，以 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷为内参物，建立其他待测成分与内参物的相对校正因子，通过方法学考察、相对校正因子耐用性考察、色谱峰定位以及一测多评法计算结果与外标法实测值的比较，证实所建立的方法操作便捷、准确度高、重复性好，可用于乌发丸中 7 种成分含量的同时测定，为提高乌发丸的质量标准提供了参考数据。

1　仪器与试药

Agilent 1290 型高效液相色谱仪(美国 Agilent 公司)，岛津 LC-10AT 型高效液相色谱仪(日本岛津公司)；BT124S、BT25S 型电子天平(德国赛多利斯公司)；蟛蜞菊内酯对照品[批号 111885-201804，美国化学文摘社(CAS)号：524-12-9，含量以 95.0%计]、毛蕊花糖苷对照品(批号 111530-201713，CAS 号：61276-17-3，含量以 92.5%计)和 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷对照品(批号 110844-201814，CAS 号：82373-94-2，含量以 91.0%计)均来源于中国食品药品检定研究院；梓醇对照品(批号 PRF 8052221，CAS 号 2415-24-9，含量以 99.9%计)来源于成都普瑞法科技开发有限公司；焦地黄苯乙醇苷 B_1 对照品(批号 CFS201702，CAS 号 120406-37-3，含量以 98.0%计)、异去甲基蟛蜞菊内酯(批号 CFS201701，CAS 号 350681-33-3，含量以 98.0%计)和马替诺皂苷对照品(批号 CFS201701，CAS 号 67884-12-2，含量以 98.0%计)均来源于武汉天植生物技术有限公司；乌发丸(国药准字 Z22023726，每丸 9 g，批号 180901、180902、190201)来源于吉林吉春制药股份有限公司；甲醇为色谱纯，其余试剂为分析纯。

2　方法与结果

2.1　混合对照品溶液制备

精密称取梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯对照品各适量，用 50%甲醇制成每毫升含 0.934、0.548、0.212、0.336、1.288、0.172、0.258 mg 的 7 种对照品储液。精密吸取 7 种对照品储液适量，用 50%甲醇制成混合对照品溶液（质量浓度分别为梓醇 46.7 μg/mL、毛蕊花糖苷 27.4 μg/mL、焦地黄苯乙醇苷 B_1 为 10.6 μg/mL、马替诺皂苷 16.8 μg/mL、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷 64.4 μg/mL、异去甲基蟛蜞菊内酯 8.6 μg/mL、蟛蜞菊内酯 12.9 μg/mL）。

2.2　乌发丸供试品溶液制备

取乌发丸适量，剪碎后取 2.0 g，精密称定，精密加 50%甲醇溶液 25 mL，称重，加热回流提取 60 min，冷却，用 50%甲醇溶液补重，摇匀，离心 5 min，取上清液过滤，续滤液用 0.45 μm 微孔滤膜过滤，即得乌发丸供试品溶液。

2.3　阴性样品溶液制备

乌发丸中待测目标成分梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1 和马替诺皂苷来源于方中药材地黄，2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷来源于方中药材制何首乌，异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯来源于方中药材墨旱莲，为考察方法的专属性，按 1990 年《卫生部颁药品标准（中药成方制剂第二册）》中乌发丸的处方比例和制法[1]分别制备缺地黄、缺制何首乌、缺墨旱莲的阴性样品，再按“2.3”项下方法分别制备相应的阴性样品溶液，即得。

2.4　色谱条件及专属性试验

色谱柱：Agilent SB-C_{18} 色谱柱（250 mm×4.6 mm，5 μm）；流动相：甲醇（A）-0.5%醋酸溶液（B），梯度洗脱（0～9.0 min，11.0%A；9.0～14.0 min，11.0%→15.0%A；14.0～29.0 min，15.0%→36.0%A；29.0～35.0 min，36.0%→48.0%A；35.0～44.0 min，48.0%→57.0%A；44.0～50.0 min，57.0%→11.0%A）；体积流量 1.0 mL/min；检测波长：0～14.0 min 在 210 nm 检测梓醇[4-6]，14.0～29.0 min 在 334 nm 检测毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1 和马替诺皂苷[4,6]，29.0～35.0 min 在 320 nm 检测 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷[6]，35.0～50.0 min 在 351 nm 检测异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯[6-8]；柱温 30 ℃；进样量 10 μL。在此色谱条件下，取 2.1 项下混合对照品溶液及 2.2、2.3 项下各溶液适量，依法进样检测，记录色谱图。结果混合对照品与乌发丸供试品色谱图中待测成分保留时间一致，乌发丸中梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯色谱峰与相邻色谱峰均能有效分离，分离度均大于 1.5，理论塔板数按待测目标成分色谱峰计均不低于 3500，阴性样品对乌发丸 7 种成分的测定无干扰，见图 1。

2.5　线性关系考察

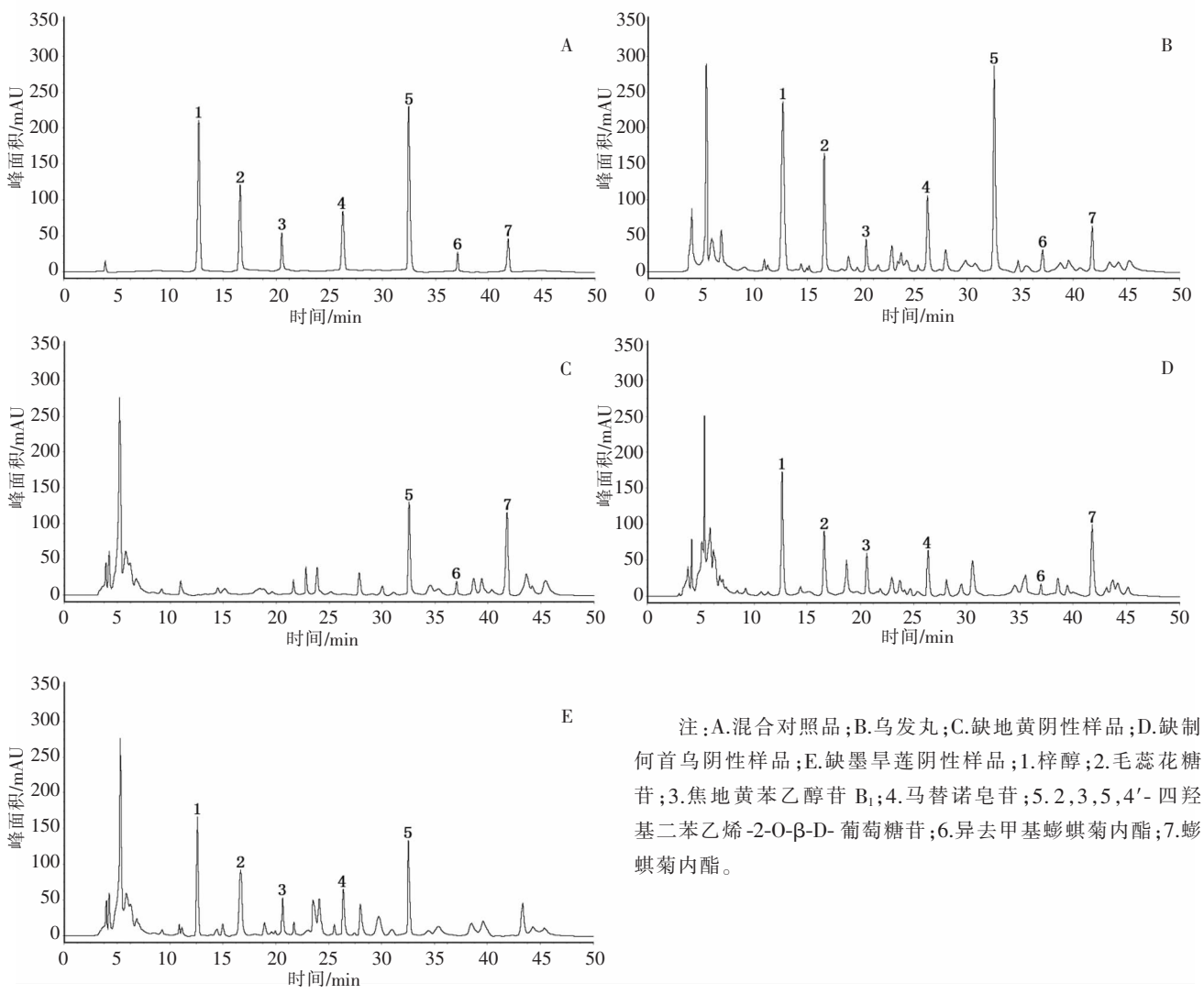
分别精密吸取“2.1”项下 7 种对照品储液各适量，用 50%甲醇制成 25 倍浓度差的 6 个系列浓度的混对溶液，依上法进样检测，记录梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积，采用峰面积（Y）对待测成分质量浓度（X）进行线性回归，7 种成分线性方程、线性范围及相关系数结果见表 1。

2.6　精密度考察

精密吸取“2.1”项下混合对照品溶液适量，重复进样 6 次，记录梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯色谱峰峰面积，结果 7 种成分峰面积的相对标准偏差（RSD）分别为 0.66%、0.79%、1.27%、1.18%、0.59%、1.33%和 1.20%。

2.7　重复性考察

取同一批次的乌发丸样品，平行制备 6 份供试品溶液，依法进样检测，记录梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯色谱峰峰面积，计算 7 种成分的含量。结果 7 种成分含量的 RSD 分别为 1.12%、1.37%、0.75%、1.69%、1.08%、0.86%和 1.57%。



注：A.混合对照品；B.乌发丸；C.缺地黄阴性样品；D.缺制何首乌阴性样品；E.缺墨旱莲阴性样品；1.梓醇；2.毛蕊花糖苷；3.焦地黄苯乙醇苷 B_1；4.马替诺皂苷；5.2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷；6.异去甲基蟛蜞菊内酯；7.蟛蜞菊内酯。

图 1　乌发丸中 7 种成分的高效液相色谱图

表 1　乌发丸中 7 种成分线性关系和范围

成分	线性方程	线性范围/(μg/mL)	*r* 值
梓醇	$Y=1.3990\times10^{6}X-378.2$	4.67～116.75	0.9996
毛蕊花糖苷	$Y=1.2662\times10^{6}X-1002.6$	2.74～68.50	0.9994
焦地黄苯乙醇苷 B_1	$Y=7.7649\times10^{5}X+849.4$	1.06～26.50	0.9997
马替诺皂苷	$Y=1.0192\times10^{6}X-292.7$	1.68～42.00	0.9995
2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷	$Y=1.6264\times10^{6}X-1015.2$	6.44～161.00	0.9993
异去甲基蟛蜞菊内酯	$Y=5.0881\times10^{5}X+794.6$	0.86～21.50	0.9997
蟛蜞菊内酯	$Y=8.3336\times10^{5}X+1033.3$	1.29～32.25	0.9991

2.8　*稳定性考察*

取乌发丸同一份供试品溶液，于制备后 0、2、4、6、12、18 h 依法进样检测梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′-四羟基二苯乙烯-2-O-β-D-葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积。结果 7 种成分峰面积的 RSD 分别为 0.61%、0.83%、1.31%、1.15%、0.57%、1.29%和 1.22%，表明乌发丸供试品溶液 18 h 内稳定。

2.9 加样回收率试验

取已知含量的乌发丸样品 9 份，剪碎，每份取 1.0 g，精密称定，置具塞锥形瓶中，按照 2015 年版《中国药典·四部》加样回收率试验要求，分别精密加入加标对照品溶液（质量浓度梓醇 0.309 mg/mL、毛蕊花糖苷 0.177 mg/mL、焦地黄苯乙醇苷 B_1 0.073 mg/mL、马替诺皂苷 0.119 mg/mL、2，3，5，4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷 0.424 mg/mL、异去甲基蟛蜞菊内酯 0.058 mg/mL、蟛蜞菊内酯 0.097 mg/mL）1.0 mL、2.0 mL、3.0 mL 各 3 份，再按“2.2”项下方法制备加样样品溶液。依法进样检测，结果见表2。

表 2　乌发丸中 7 种成分加样回收率试验结果

成分	称取量/g	样品中含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
梓醇	1.0106	0.6205	0.3090	0.9272	99.25	98.79	1.38
	0.9934	0.6099	0.3090	0.9115	97.59		
	0.9851	0.6049	0.3090	0.9136	99.92		
	1.0007	0.6144	0.6180	1.2159	97.33		
	1.0229	0.6281	0.6180	1.2371	98.55		
	0.9636	0.5917	0.6180	1.2083	99.78		
	0.9582	0.5883	0.9270	1.5147	99.93		
	1.0377	0.6371	0.9270	1.5316	96.49		
	1.0418	0.6397	0.9270	1.5691	100.26		
毛蕊花糖苷	1.0106	0.3547	0.1770	0.5283	98.07	97.85	1.05
	0.9934	0.3487	0.1770	0.5195	96.51		
	0.9851	0.3458	0.1770	0.5164	96.40		
	1.0007	0.3512	0.3540	0.7001	98.55		
	1.0229	0.3590	0.3540	0.7085	98.72		
	0.9636	0.3382	0.3540	0.6862	98.30		
	0.9582	0.3363	0.5310	0.8620	99.00		
	1.0377	0.3642	0.5310	0.8776	96.68		
	1.0418	0.3657	0.5310	0.8885	98.46		
焦地黄苯乙醇苷 B_1	1.0106	0.1506	0.0730	0.2235	99.89	97.29	1.40
	0.9934	0.1480	0.0730	0.2182	96.14		
	0.9851	0.1468	0.0730	0.2188	98.66		
	1.0007	0.1491	0.1460	0.2903	96.71		
	1.0229	0.1524	0.1460	0.2929	96.22		
	0.9636	0.1436	0.1460	0.2841	96.25		
	0.9582	0.1428	0.2190	0.3532	96.09		
	1.0377	0.1546	0.2190	0.3679	97.39		
	1.0418	0.1552	0.2190	0.3704	98.25		
替诺皂苷	1.0106	0.2395	0.1190	0.3555	97.47	99.05	0.83
	0.9934	0.2354	0.1190	0.3533	99.05		
	0.9851	0.2335	0.1190	0.3517	99.35		
	1.0007	0.2372	0.2380	0.4717	98.54		
	1.0229	0.2424	0.2380	0.4778	98.90		
	0.9636	0.2284	0.2380	0.4652	99.51		
	0.9582	0.2271	0.3570	0.5834	99.81		
	1.0377	0.2459	0.3570	0.5978	98.56		
	1.0418	0.2469	0.3570	0.6049	100.28		

(续)表 2　乌发丸中 7 种成分加样回收率试验结果

成分	称取量/g	样品中含量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均值/%	RSD/%
2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷	1.0106	0.8550	0.4240	1.2825	100.83	100.19	0.71
	0.9934	0.8404	0.4240	1.2582	98.53		
	0.9851	0.8334	0.4240	1.2605	100.73		
	1.0007	0.8466	0.8480	1.7003	100.67		
	1.0229	0.8654	0.8480	1.7121	99.85		
	0.9636	0.8152	0.8480	1.6653	100.25		
	0.9582	0.8106	1.2720	2.0818	99.93		
	1.0377	0.8779	1.2720	2.1544	100.35		
	1.0418	0.8814	1.2720	2.1606	100.57		
异去甲基蟛蜞菊内酯	1.0106	0.1162	0.0580	0.1739	99.45	98.22	0.96
	0.9934	0.1142	0.0580	0.1704	96.83		
	0.9851	0.1133	0.0580	0.1701	97.95		
	1.0007	0.1151	0.1160	0.2289	98.12		
	1.0229	0.1176	0.1160	0.2312	97.90		
	0.9636	0.1108	0.1160	0.2266	99.82		
	0.9582	0.1102	0.1740	0.2803	97.76		
	1.0377	0.1193	0.1740	0.2910	98.66		
	1.0418	0.1198	0.1740	0.2895	97.52		
蟛蜞菊内酯	1.0106	0.1940	0.0970	0.2904	99.35	96.98	1.20
	0.9934	0.1907	0.0970	0.2853	97.49		
	0.9851	0.1891	0.0970	0.2826	96.35		
	1.0007	0.1921	0.1940	0.3787	96.17		
	1.0229	0.1964	0.1940	0.3833	96.34		
	0.9636	0.1850	0.1940	0.3714	96.08		
	0.9582	0.1840	0.2910	0.4701	98.32		
	1.0377	0.1992	0.2910	0.4792	96.21		
	1.0418	0.2000	0.2910	0.4809	96.52		

2.10　相对校正因子的计算

精密吸取“2.5”项下 6 个系列浓度的混对溶液适量,依法进样检测梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积,以 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷为内参物,按计算公式:$f_{ks}=f_k/f_s=(C_kA_s)/(C_sA_k)$ 计算相对校正因子。式中 C 为质量浓度,A 为峰面积,k 为内参物 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷,s 为其他待测组分,结果见表 3。

2.11　相对校正因子耐用性考察

2.11.1　不同仪器、色谱柱　精密吸取“2.1”项下混合对照品溶液适量,分别在 Agilent 1290 型和岛津 LC-10AT 型两种型号高效液相色谱仪和 Agilent SB-C_{18}(250 mm × 4.6 mm,5 μm)、Welch UltimateXB-C_{18}(250 mm × 4.6 mm,5 μm)、Promosil C_{18}(250 mm × 4.6 mm,5 μm)3 种型号色谱柱条件下,依法进样检测梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积,计算梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的相对校正因子,考察不同仪器、不同色谱柱对相对校正因子的影响,结果见表 4。

2.11.2　不同柱温　精密吸取“2.1”项下混合对照品溶液适量,分别在不同柱温(25 ℃、28 ℃、30 ℃、

表 3　乌发丸中 7 种成分相对校正因子计算结果

系列浓度混对溶液	梓醇	毛蕊花糖苷	焦地黄苯乙醇苷 B_1	马替诺皂苷	异去甲基蟛蜞菊内酯	蟛蜞菊内酯
Ⅵ	1.1268	1.3168	2.0392	1.5992	3.1279	1.9560
Ⅴ	1.1636	1.2981	2.0955	1.6178	3.1542	1.9923
Ⅳ	1.1658	1.3018	2.0833	1.5941	3.1637	1.9760
Ⅲ	1.1378	1.2576	2.0271	1.5674	3.0906	1.9351
Ⅱ	1.1814	1.2882	2.1324	1.6093	3.2503	1.9327
Ⅰ	1.1586	1.2844	2.0858	1.5934	3.1825	1.9554
平均值	1.1557	1.2912	2.0772	1.5969	3.1615	1.9579
RSD/%	1.73	1.55	1.86	1.08	1.70	1.18

注：RSD 为相对标准偏差。

表 4　不同仪器和不同色谱柱下乌发丸中 7 种待测成分相对校正因子

仪 器	色谱柱	梓醇	毛蕊花糖苷	焦地黄苯乙醇苷 B_1	马替诺皂苷	异去甲基蟛蜞菊内酯	蟛蜞菊内酯
Agilent 1290	Agilent SB-C_{18}	1.1647	1.3123	2.1211	1.6207	3.1628	1.9850
	Welch UltimateXB-C_{18}	1.1522	1.2675	2.0739	1.6034	3.1519	1.9479
	Promosil C_{18}	1.1791	1.3059	2.0586	1.5882	3.0734	1.9563
LC-10AT	Agilent SB-C_{18}	1.1268	1.2772	2.0792	1.5905	3.2026	1.9508
	Welch UltimateXB-C_{18}	1.1563	1.2908	2.1005	1.5726	3.2222	1.9486
	Promosil C_{18}	1.1444	1.2963	2.0357	1.5869	3.1693	1.9571
	平均值	1.1539	1.2917	2.0782	1.5937	3.1637	1.9576
	RSD/%	1.54	1.32	1.45	1.03	1.63	0.71

注：RSD 为相对标准偏差。

32℃、35 ℃）条件下，依法进样检测梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积，计算梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的相对校正因子，考察不同柱温对相对校正因子的影响，结果见表 5。

表 5　不同柱温下乌发丸中 7 种待测成分相对校正因子

柱温/℃	梓醇	毛蕊花糖苷	焦地黄苯乙醇苷 B_1	马替诺皂苷	异去甲基蟛蜞菊内酯	蟛蜞菊内酯
25	1.1706	1.2993	2.0219	1.5952	3.2337	1.9201
28	1.1333	1.2685	2.0773	1.5688	3.2059	1.9736
30	1.1518	1.2777	2.0865	1.5931	3.1195	1.9589
32	1.1529	1.3108	2.1087	1.6107	3.1639	1.9481
35	1.1635	1.2956	2.0926	1.5969	3.1001	1.9597
平均值	1.1544	1.2904	2.0774	1.5929	3.1646	1.9521
RSD/%	1.22	1.32	1.59	0.95	1.78	1.03

注：RSD 为相对标准偏差。

2.12　*待测组分色谱峰的定位*

一测多评法可行性的前提条件是色谱峰的准确定位，本研究以内参物 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷色谱峰为基准峰，分别在安捷伦 Agilent 1290 型和岛津 LC-10AT 型两种型号高效液相色谱仪和 Agilent SB-C_{18}（250 mm × 4.6 mm，5 μm）、Welch UltimateXB-C_{18}（250 mm × 4.6 mm，5 μm）、Promosil C_{18}（250 mm × 4.6 mm，5 μm）3 种型号色谱

柱条件下，计算梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、异去甲基蟛蜞菊内酯、蟛蜞菊内酯与 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷的相对保留时间值，对比考察不同仪器、不同色谱柱对相对保留时间值的影响，结果见表 6。

表 6　不同仪器和不同色谱柱下乌发丸中 7 种待测成分色谱峰的相对保留时间值

仪器	色谱柱	梓醇	毛蕊花糖苷	焦地黄苯乙醇苷 B_1	马替诺皂苷	异去甲基蟛蜞菊内酯	蟛蜞菊内酯
Agilent 1290	Agilent SB-C_{18}	0.3904	0.5097	0.6316	0.8086	1.1402	1.2863
	Welch UltimateXB-C_{18}	0.3946	0.5109	0.6332	0.8095	1.1425	1.2891
	Promosil C_{18}	0.3867	0.5026	0.6248	0.8013	1.1329	1.2746
LC-10AT	Agilent SB-C_{18}	0.3859	0.5011	0.6207	0.8004	1.1298	1.2715
	Welch UltimateXB-C_{18}	0.3891	0.5047	0.6295	0.8045	1.1362	1.2812
	Promosil C_{18}	0.3818	0.4982	0.6197	0.8001	1.1249	1.2697
	平均值	0.3881	0.5045	0.6266	0.8041	1.1344	1.2787
	RSD/%	1.12	0.98	0.91	0.52	0.58	0.63

注：RSD 为相对标准偏差。

3　乌发丸样品含量测定

取 3 个批次乌发丸样品适量，按“2.2”项下方法制备乌发丸样品溶液，依上法进样测定梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的峰面积，分别采用外标法和一测多评法计算乌发丸中 7 种成分的含量。结果乌发丸中梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯一测多评法计算值与外标法实测值之间无明显差异，相对平均偏差均小于 2.0%，结果见表 7。

表 7　3 个批次乌发丸中 7 种成分含量测定结果（mg/g，n=3）

成分	180901			180902			190201		
	外标法	QAMS 法	RAD/%	外标法	QAMS 法	RAD/%	外标法	QAMS 法	RAD/%
2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷	0.846	–	–	0.769	–	–	0.912	–	–
梓醇	0.614	0.622	0.65	0.557	0.560	0.27	0.673	0.662	0.82
毛蕊花糖苷	0.351	0.355	0.57	0.322	0.324	0.31	0.383	0.379	0.52
焦地黄苯乙醇苷 B_1	0.149	0.150	0.33	0.166	0.165	0.30	0.129	0.131	0.77
马替诺皂苷	0.237	0.234	0.64	0.216	0.218	0.46	0.269	0.266	0.56
异去甲基蟛蜞菊内酯	0.115	0.116	0.43	0.131	0.130	0.38	0.105	0.104	0.48
蟛蜞菊内酯	0.192	0.190	0.52	0.166	0.169	0.90	0.208	0.204	0.97

注：QAMS 为一测多评法，RAD 为相对平均偏差。

4　讨论

4.1　待测目标成分的选择

乌发丸由地黄、制何首乌、墨旱莲、女贞子（酒蒸）、黑豆（微炒）、黑芝麻 6 味中药材加工而成，方中制何首乌补肝肾、益精血、乌须发，为君药；地黄养阴生津、清热凉血，为臣药；墨旱莲、酒蒸女贞子滋补肝肾、明目乌发，黑芝麻补肝肾、益精血，为佐药；微炒黑豆利水消肿，引药入肾，为使药。诸药合用，共达滋阴健脑、凉血乌发之效。方中君药制何首乌为蓼科植物何首乌干燥块根的炮制品，主要含二苯乙烯苷类、蒽醌类及卵磷脂类等成分，其中 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷等二苯乙烯苷类为何首乌的代表性成分[9]；臣药地黄为玄参科植物地黄的干燥块根，主要活性成分为环烯醚萜苷类、苯乙醇苷类等苷类，其中梓醇为环烯醚萜苷类代表性成分，毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷为苯乙醇

苷类代表性成分；佐药墨旱莲为菊科植物鳢肠的干燥地上部分，异去甲基蟛蜞菊内酯、蟛蜞菊内酯等香豆草醚类为其指标性成分。本文参考中药质量标志物以君药为主，兼顾臣、佐、使药的确认原则，选取君药制何首乌所含代表性成分 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷，臣药地黄所含主要有效成分梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷，佐药墨旱莲所含特征性成分异去甲基蟛蜞菊内酯、蟛蜞菊内酯为待测目标成分，可为全面评价乌发丸产品质量提供试验数据支持。

4.2　色谱条件流动相的选择

本试验参考相关文献，对不同流动相（乙腈 - 水[6]、乙腈 -0.1% 磷酸溶液[5-6]、乙腈 -0.1% 甲酸溶液[8]、甲醇 -0.5% 冰醋酸溶液[6-7,10]、甲醇 -0.1% 磷酸溶液[11]）进行对比考察，同时通过对流动相比例的不断摸索，最终确定采用甲醇 -0.5% 冰醋酸溶液为流动相按照文中“2.4”项下的梯度洗脱比例对乌发丸中 7 种成分梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯进行同时测定，在此流动相系统下，所记录色谱图基线平稳，7 种待测成分峰形对称，与相邻色谱峰均能达到有效分离。

4.3　供试品溶液制备方法确定

试验首先对不同提取溶剂（甲醇[5-6,11]、50% 甲醇[5,7]、乙醇、70% 乙醇[6]、稀乙醇[6]）对乌发丸中 7 种成分梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯的综合提取率进行了对比考察，结果显示 50% 甲醇提取效果最佳；接着对比考察了不同提取方式（加热回流提取法[5-7,10-11]、超声提取法[5,8]）和提取时间（30 min、60 min、90 min），结果发现加热回流提取优于超声提取，提取时间 60 min 和 90 min 所测 7 种成分综合提取率相当，优于提取 30 min，但提取 90 min 杂质峰明显增多，干扰测定。最终确定采用 50% 甲醇加热回流提取 60 min 为乌发丸供试品溶液的制备方法。

5　小结

本研究首次建立一测多评法实现对乌发丸中梓醇、毛蕊花糖苷、焦地黄苯乙醇苷 B_1、马替诺皂苷、2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 -2-O-β-D- 葡萄糖苷、异去甲基蟛蜞菊内酯和蟛蜞菊内酯 7 种成分进行同时测定，通过方法学考察、相对校正因子计算与耐用性考察、7 种成分色谱峰的定位，验证了所建立的方法操作便捷、结果准确、重复性好，可用于乌发丸的多组分质量控制，为确保乌发丸产品质量稳定性和临床疗效的一致性提供了实验数据支持。

[参考文献]

[1] 中华人民共和国卫生部. 卫生部颁药品标准(中药成方制剂第二册)[S]. 北京：人民卫生出版社，1990：56.

[2] 王真，周洪雷. HPLC 测定乌发丸中 2,3,5,4′- 四羟基二苯乙烯 - 2- O-β- D- 葡萄糖苷的含量[J]. 现代中西医结合杂志，2010，19(34)：4456-4457.

[3] 王智民，高慧敏，付雪涛，等. “一测多评”法中药质量评价模式方法学研究[J]. 中国中药杂志，2006，31(23)：1925-1928.

[4] 张文萌，张石，付锦楠，等. RP-HPLC 双波长法同时测定熟地黄中 4 种成分的含量[J]. 沈阳药科大学学报，2012，29(5)：367-372.

[5] 王娟娟，张振凌，都盼盼，等. UPLC 法测定地黄叶及块根中的梓醇和毛蕊花糖苷[J]. 中成药，2015，37(9)：1981-1984.

[6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2015 年版一部)[S]. 北京：中国医药科技出版社，2015：124-125，175-177，374.

[7] 原红霞，赵云丽，王晓英，等. 反相高效液相色谱法同时测定墨旱莲中的蟛蜞菊内酯和异去甲基蟛蜞菊内酯[J]. 色谱，2007，25(3)：371-373.

[8] 侯雪峰，孙帅，汪刚，等. UPLC 同时测定墨旱莲药材中 8 种成分的含量[J]. 中国中药杂志，2016，41(21)：3982-3987.

[9] 马凤君，颜晓，潘亚辉，等. 近十年中医药抗衰老疗法研究概况[J]. 山东中医杂志，2020，39(4)：407-412.

[10] 徐向红，平欲晖，谢一辉. 制何首乌中四个有效成分含量的高效液相色谱法测定[J]. 时珍国医国药，2011，22(1)：58-59.

[11] 朱培芳，赵紫伟，赵荣华. 高效液相色谱法测定 12 个市售地何首乌中有效成分的含量[J]. 中华中医药杂志，2014，29(11)：3605-3607.

◆文献研究◆

《食医心鉴》影响探析

孟 玺,季 强,杨金萍

(山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355)

[摘要]《食医心鉴》由唐代成都医学博士昝殷撰于公元9世纪,其内容包括多篇食治医论与众多食疗方,对后世食治、本草、方剂及临床各科的发展都有一定影响。①继承《千金要方·食治》的理论,指出多种病证使用食物治疗的优势,促进了食治理论的发展与食疗方的普及。②记载了部分药食的性味功效、服用方法,多以常见米谷及肉类食物为主,亦包括外来药食。③所载食疗方记载详细,剂型多样,为后世食疗方的创制提供了参考,尤其是粥、面食、茶、酒等剂型的使用。④食疗方涉及病证包括内外妇儿各科,被后世众多医籍引用,促进了临床各科的发展。

[关键词]《食医心鉴》;《食医心镜》;昝殷;《千金要方·食治》;食疗方;食治

[中图分类号] R-092;R247.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0409-04

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.023

Analysis on Contribution of *ShiYi XinJian*

MENG Xi,JI Qiang,YANG Jinping

(Institute of Chinese Medical Literature and Culture,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract *ShiYi XinJian* was written by ZAN Yin,the doctor of medicine in Chengdu of Tang Dynasty in the 9th century A.D. It contains many diet therapy theories and dietotherapy prescriptions,which have a certain influence on the development of diet therapy,Chinese materia medica,prescriptions and clinical disciplines. ①It inherited the theory of *Valuable Prescriptions for Emergency · Diet Therapy*,and pointed out the advantages of using diet therapy for various diseases,which promoted the development of the diet therapy theory and the popularization of dietotherapy prescriptions. ②It recorded some properties,flavors,effects and administration methods of some medicines and foods,mostly including common rice,grains and meat foods,as well as foreign medicines and foods. ③It recorded dietotherapy prescriptions in details and various dosage forms,which provided references for the creation of dietotherapy prescriptions for later generations,especially the use of porridge,pasta,tea,wine and other dosage forms. ④The dietotherapy prescriptions involved diseases and syndromes,including internal medicine and surgery,gynecology and pediatrics,and were cited by many medical books in later generations,which promoted the development of clinical disciplines.

Keywords *ShiYi XinJian*;*ShiYi XinJing*;ZAN Yin;*Valuable Prescriptions for Emergency · Diet Therapy*;dietotherapy prescriptions;diet therapy

[收稿日期] 2020-11-07

[基金项目] 国家中医药管理局项目(编号:201507006)

[作者简介] 孟玺(1993-),男,山东泰安人,2019年级博士研究生,研究方向:中医医史文献研究。电话:15668391369,邮箱:meng1993xi@163.com。

[通信作者] 杨金萍(1966-),女,山东烟台人,教授,医学博士,博士研究生导师,主要从事中医文献及汉画像石研究。电话:13345111142,邮箱:yangpj4571@163.com。

《食医心鉴》共 3 卷，由唐代成都医学博士昝殷撰于 9 世纪，原名《食医心镜》，宋时避宋太祖祖父赵敬讳改“镜”为“鉴”，后世多未回改。全书记载有众多由食物或佐以少量药物配伍组成的食疗方，是继《千金要方·食治》《食疗本草》后唐代又一部食治专著。原书在明代以前即已亡佚，今有从朝鲜《医方类聚》辑出佚本。虽原书早佚，但部分内容被《太平圣惠方》《证类本草》等书收录，后世众多医籍再次转引，因此本书内容多通过他书转引流传，这些内容对后世产生积极影响，对于食治及本草、方剂、临床各科的发展都具有重要意义，现将其主要影响论述如下。

1　推动食治理论发展及食疗方的使用

1.1　推动食治理论的发展

食治，即利用食物治疗疾病，历史悠久。《周礼·天官》便将食医列于各类医官之首，《汉书·艺文志·方技略》“经方十一家”著录有《神农黄帝食禁》七卷，《金匮要略》设专篇论述众多食物的食用禁忌与中毒治疗，并载“当归生姜羊肉汤治疗寒疝腹中痛”，沿用至今。至唐代，孙思邈在《千金要方》卷 26 专论食治，提出“安身之本，必资于食”“食疗不愈，然后命药”的理论，将食治列于药治之前。《食医心鉴》继承了孙思邈的理论，并在此基础上具体论述了多种疾病食治的重要性。如《食医心鉴·论脾胃气弱不多下食》围绕“脾胃为土脏”展开论述，提出“人之虚者，补之以味”，并佐以《左传》“味以行气，气以实志”等内容，指出脾胃气弱会导致诸多病证，治疗“宜以饮食，和邪益脾胃气，滋脏腑，养于经脉”[1]，提出此病应以食治为佳，最后借用《千金要方·食治》内容“凡欲治病，且以食疗，不愈，然后命药”升华食治之重要。又如《食医心鉴·论妇人产后》论述产妇生产之理：“十月既足，百骨坼，肥肉开解，儿始能生。百日之内，犹尚虚羸。时人将为一月，便云平复，岂不谬乎？”[2]831 强调妇人生产之后身体尚虚，使用性味平和的食物治疗疾病较药物能减轻对于产妇的伤害。《食医心鉴》相关医论，加深了对于各种疾病食治优势的认识，促进了食治理论的发展，《太平圣惠方·食治》《圣济总录·食治门》《普济方·食治门》皆对其医论进行了引用。

1.2　推动了食疗方的使用

《食医心鉴》除有多篇医论流传外，亦有 300 余首食疗方存世。这些食疗方的流传，促进了食治的普及与发展，使食疗方的应用更加广泛。在此之前，《金匮要略》《肘后备急方》虽载有食疗方，但数量很少，至孙思邈《千金要方》虽有“食治”一卷，但论述内容乃是果实、蔬菜、米谷、鸟兽四类 150 余种食物的四气五味、毒性有无、功效主治及使用禁忌等，部分使用食物的方剂与药物方剂一同列于其他卷次。《千金翼方·养老食疗》虽载方 17 首，但观其方剂，并非全是以食物为主的食疗方，如大黄芪丸方，由黄芪、柏子仁、天冬等 31 味药构成，其中仅山药、薏苡仁两味可完全称作食物。而《食医心鉴》食疗方，多是以米谷、蔬果、肉类等食物为主，药物所占比重很低，如治产后赤白痢，取马齿苋、红米作粥食之，方中马齿苋有止痢作用，加入米作粥可顾护脾胃，又可缓马齿苋寒凉之性，以防过寒伤及产妇。《食医心鉴》重视食物的应用，记载众多食疗方，使食治的地位得到上升。后世开始重视食疗方的应用，如北宋官修方书《太平圣惠方》《圣济总录》皆单列“食治”记载食疗方，其中引自《食医心鉴》的方剂不胜枚举。此外，部分医书亦重视食疗方的使用，所载食疗方虽未注明出处，但追根溯源，依然出自《食医心鉴》，如元·王好古《医垒元戎·藏用丸加减例》云：“治十种水气不差垂死。以青头鸭一只，治如食法，细切，和米并五味煮，令极热，作粥食之。”[3]与《证类本草》“白鸭屎”条下附方引《食医心鉴》[4]542 内容相同。现代临床观察也表明，《食医心鉴》所载食疗方具有一定疗效，如陈禹[5]通过临床使用《食医心鉴》食疗方，对气滞腹痛者给予紫苏子粥，血瘀腹痛者给予桃仁粥，寒凝腹痛者给予高良姜粥，结果发现患者腹痛症状明显缓解。

2　加深了对部分药物与食物药用的认识

2.1　加深了对部分药食性味功效的认识

《食医心鉴》虽为方书，但亦有部分药食性味功效的记载，如记载藕实“味甘，平，无毒，主补中养神，益气力，除百病，久服令人欢心，止渴去热，轻身耐老，不饥延年”[4]632，《证类本草》《饮膳正要》均将本条收录。《食医心鉴》对于本草发展的贡献，更多地集中于食疗方中。《证类本草》有 90 余味药在附方引用《食医心鉴》的内容，其中包含众多单味药或两三味药的单方验方。如在“大豆”条下，记载《食医心鉴》附方 5 首，多只使用大豆一味，或入酒中服用，治疗疾病包括风毒攻心、胃中热、妊娠腰痛、产后风虚等[4]673。对于单味或两三味食物所组成食疗方的记载，不仅体现了中医简便验廉的特性，也有利于对相关药物功效进行更全面认识。

2.2　论述了药食内服外用的方法

《食医心鉴》除详细记载药食功效外，对于服用方法亦多有论述。如对于羊肉，“脑中风，汗自出。白

羊肉一斤切,如常法调和,腌腊食之”,而“治脾胃气冷,食入口即吐出。羊肉半斤,去脂膜,切作生”[4]509,不同的服用方法,可对药物性味归经产生一定影响,从而可治疗不同疾病。《食医心鉴》亦记载部分草木类生鲜取汁服用,如治小儿血痢,“取生马齿苋,绞汁一大合,和蜜一匙匕,空心饮之”[4]728,治热淋,“取葡萄、藕、生地黄三味取汁,与蜜相和,煎如稀饧,食前服用”[6]。这种取汁服用的方法,《太平圣惠方》《圣济总录》多有沿用。除内服外,《食医心鉴》还有关于药食外用的记载,如“治漆咬,用韭叶研傅之”[4]714,“治蝎螫人,以醋磨附子傅之”[4]687,这些外用药食,多用于治疗蛇虫咬伤或外科疾病,相对于内服药物更容易直达病所,从而缩短治疗时间。

纵观现存《食医心鉴》食疗方,米谷、肉类等常见食物使用次数最多,这些食材多为药性平和之品,且相对易得,既有利于食疗方的制作,又可防止药性猛烈伤及病者。如治产后虚损,乳汁不下,用“猪蹄粥方”,用猪蹄一只,白米一升,煮粥食用[2]833,《名医别录》云:“猪四足,小寒,治伤挞,下乳汁。”[7]295 本方猪蹄通乳,加米作粥可增强补益之效,所使用猪蹄,要比功效相似的野生动物穿山甲鳞片更易取材。且穿山甲性走,《药性论》云其“有大毒”,《本草备要》指出“元气虚者慎用”[8],而产妇“百日之内,犹尚虚羸”,此时使用穿山甲有可能伤及产妇。“猪蹄粥方”使用猪蹄,不仅节约成本,而且药性平和,更适于产妇。

此外,《食医心鉴》中还不乏外来药食。如有鲫鱼鲙方,治产后赤白痢、脐肚痛、不下食,用“鲫鱼一斤,作鲙,茴萝、橘皮、芜荑、干姜、胡椒各一分作末,右以鲙投热豉汁中良久,下诸末,调和食之”[2]833,方中茴萝、芜荑、胡椒皆为外来品种,《海药本草》引《广州记》云:“(茴萝)生波斯国,马芹子即黑色而重,茴萝子即褐色而轻。”[4]291 有关茴萝功效的记载,本草书最早见于五代《海药本草》与《日华子本草》,而《食医心鉴》成书年代较以上两者早近百年,或为现存文献中最早将茴萝用于治疗疾病的医籍。《食医心鉴》虽为方书,但对众多本草的功效、使用亦多有贡献。

3　促进了多种食疗方剂型的应用

由于《食医心鉴》早佚,其所载食疗方数目不得而知,但仅《证类本草》《医方类聚》引用的就有三百余首。这些食疗方,多以食物为主,或佐以少量药物,选材丰富,且多为易得品种,方中含食物与药物总味数较少,制作考究,剂型丰富多样,多以日常食物为主,所主疾病、药食剂量、煎服方法等内容记载详细。以上特点,为后世新食疗方的创制提供了参考,其中对于食疗方剂型的选择影响最大。

3.1　粥及面食

《食医心鉴》成书之前,食疗方的剂型以汤剂为主,如《千金要方·脾脏下·小儿痢第十》有四物粱米汤方治小儿泄泻,方用粱米、黍米、稻米、蜡四味,“以水五升,东向灶煮粱米三沸,去滓,复以汁煮稻米三沸,去滓,复以汁煮黍米三沸,去滓,以蜡纳汁中和之,蜡消取饮之”[9],即使用到粱米、黍米、稻米,亦未作粥服用。而《食医心鉴》食疗方多作粥食用,如治赤白痢“以葱一握,细切,和米煮粥,空心食之”[4]712,“薤白一握,切,煮作粥食之。”[4]715 粥治疗疾病历史悠久,早在《五十二病方》中就有以青粱米为粥治疗蛎病的记载[10]。《素问·玉机真脏论》云:“浆粥入胃,泄注止,则虚者活。”《食医心鉴》以上两方作粥食用,可补益因下痢造成的身体虚损。除粥外,《食医心鉴》食疗方也吸纳日常生活中其他类型的食物,如羊肉索饼、鸡肉馄饨等。《食疗本草》载小麦面能“补中益气,和五脏,调经络,续气脉”[7]180,将食疗方作成面食不仅可以提升口感,尚能增强原方补益作用。《食医心鉴》中对粥及面食的普遍使用,对后世创制食疗方剂型选择有一定影响,《太平圣惠方·食治》《圣济总录·食治门》所载食疗方中有一半以上制作成粥及各类面食。

3.2　茶剂及酒剂

《食医心鉴》亦重视茶剂、酒剂的运用,促进了茶剂与酒剂的发展。在唐代,“茶道大行,王公朝士无不饮者”[11],关于茶强身保健和延年益寿的作用广为流传[12]。《食疗本草》云:“茗叶,利大肠,去热解痰,煮取汁,用煮粥良。”[13]《食医心鉴》亦记载对于茶的使用,如“主赤白痢及热毒痢,好茶一斤,炙捣末,浓煎一二盏吃,瘥”[4]426。此外还将部分其他食疗方按煮茶方式制作,如“治野鸡痔下血、肠风、明目方:嫩槐叶一斤,蒸如造炙法,取叶碾作末,如茶法煎呷之”[4]377。《食医心鉴》对于茶及茶剂的应用,促进了茶剂的应用与发展,后世《太平圣惠方》在“食治”处单列“药茶诸方”,记载茶类及煮茶法制作的食疗方。

唐代饮酒之风盛行,《食医心鉴》亦有多首食疗方作酒剂服用,如“治产后风虚,五缓六急,手足顽痹,头旋眼眩,血气不调:大豆一升,炒令熟,热投三升酒中,密封,随性饮之”[4]673;“主补虚,去风湿痹:醍醐二大两,暖酒一杯,和醍醐一匙服之”[4]498。《名医别录》载酒“主行药势,杀邪恶气”[7]208,以上两方中加入

酒可以行药势、通经络，利于药物直达病所。

3.3 剂型应用灵活

《食医心鉴》不断吸纳日常生活中的食物，使食疗方与普通食物的联系日趋紧密。部分食疗方食物用量大，可直接日常食用，如治狂病经久不瘥，或歌或笑，行走不休，发动无时，用“猳猪肉一斤，煮令熟，细切作脍，和酱、醋食之。或羹、粥炒，任性服之”[4]526，猪肉一斤足够一人一顿的饭量。此外，有些日常食物也作为食疗方使用，如《食医心鉴》治五痔下血不止，用杏仁粥方。杏仁煮粥在唐宋多见，有“可怜时节足风情，杏子粥香如冷饧”的诗句[14]。《食医心鉴》亦注重食疗方味道，如青羊肝方，用“青羊肝一具，细起薄切，以水洗漉出沥干”，方后注“以五味、酱、醋食之”[4]510，加入五味、酱、醋等佐料，可提升青羊肝的口感。以上特点，使食疗方与普通食物的联系日趋紧密。

4 为临床各科提供诸多食疗方剂

4.1 扩大了食治的范围

《千金要方》与《千金翼方》零星记载的食疗方，治疗范围仅涉及水肿、产后病等几种。至《食医心鉴》，虽因原书亡佚致具体治疗病证数目不得而知，但从各书引《食医心鉴》内容来看，其治疗范围较《千金方》广泛很多，仅《医方类聚》所引内容就涵盖了中风、脚气、厌食、噎病、消渴、水肿、淋病、小便数、痢疾、痔病、妊娠病、产后病、儿科病、漆疮等十余种，《证类本草》所引内容还可见伤寒、霍乱、耳病及目疾等病证。本书对于各食疗方所主病证，记载亦十分详细，如治疗中风的食疗方，有主心脾有热者，有治头痛心烦者，有理四肢不温者，均在方前加以详细说明。

4.2 被临床各科专著引用

《食医心鉴》食疗方涉及病证范围广，对于临床各科多有影响。如杨用道精选《证类本草》附方收录于《肘后备急方》各病证之下所作《附广肘后方》，就包含十余首《食医心鉴》方剂，《古今医统大全》《医学纲目》等综合性医书亦对《食医心鉴》各科方剂进行收录。此外，临床各科专著也多有引用，如妇科专著《女科证治准绳》就载有前文所提及的大豆酒方治产后风虚，眼科专著《秘传眼科龙木论》亦有至少 5 首方剂引自《食医心鉴》。

由于食疗方多使用性味平和的药食，因此对于老人与小儿尤其适宜。北宋《养老奉亲书·食治养老序》云：“今以《食医心镜》《食疗本草》《诠食要法》《诸家法馔》《太平圣惠方·食治诸法》，类成养老食治方。”[15]作者陈直记录所引书目时将《食医心鉴》排在首位。刘昉《幼幼新书》也有近十首方剂引用《食医心鉴》，且将部分方剂治疗范围扩大，如前文所述青羊肝方，《食医心鉴》用治“目热赤痛，如隔纱縠，看物不分明”[4]510，而《幼幼新书》将其治疗范围扩大到小儿惊痫[16]。可见，临床各科不仅继承《食医心鉴》原有方剂，且在其基础上有所发展。

总之，《食医心鉴》成书后虽早佚，仅能依附他书流传部分佚文，但这些内容依然具有重要意义，不仅为食治理论与食疗方的发展奠定了基础，而且对于本草、方剂与临床各科的发展皆有所影响。

[参考文献]

[1] 昝殷. 食医心鉴[M]//医方类聚 第 5 册. 浙江省中医研究所，湖州中医院，校. 北京：人民卫生出版社，1982：564.

[2] 昝殷. 食医心鉴[M]//医方类聚 第 10 册. 浙江省中医研究所，湖州中医院，校. 北京：人民卫生出版社，1982.

[3] 王好古. 医垒元戎[M]. 竹剑平，欧春，金策，校注. 2015：263.

[4] 昝殷. 食医心鉴[M]//唐慎微. 证类本草. 郭君双，金秀梅，赵益梅，校注. 北京：中国医药科技出版社，2011.

[5] 陈禹.《食医心鉴》食疗方剂中谷类作用的研究[J]. 山西中医学院学报，2012，13(3)：157-158.

[6] 昝殷. 食医心鉴[M]//医方类聚 第 6 册. 浙江省中医研究所，湖州中医院，校. 北京：人民卫生出版社，1982：590.

[7] 陶弘景. 名医别录(辑校本)[M]. 尚志钧，辑校. 北京：人民卫生出版社，1986.

[8] 汪昂. 本草备要[M]. 北京：中国医药科技出版社，2012：189.

[9] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 焦振廉，胡玲，张琳叶，等校注. 北京：中国医药科技出版社，2011：276.

[10] 严健民. 五十二病方注译[M]. 北京：中医古籍出版社，2005：55.

[11] 封演. 四库家藏 封氏闻见记[M]. 济南：山东画报出版社，2004：26.

[12] 章传政，肖正广. 中国药茶发展述略[J]. 农业考古，2019(5)：212-217.

[13] 孟诜. 食疗本草[M]//唐慎微. 证类本草. 郭君双，金秀梅，赵益梅，校注. 北京：中国医药科技出版社，2011：426.

[14] 曹寅，袁定求，沈三管，等. 全唐诗 七[M]. 黄钧，龙华，张铁燕，等校. 长沙：岳麓书社，1998：563.

[15] 陈直. 养老奉亲书[M]//邹铉. 寿亲养老新书. 张成博，杨海燕，李文华，点校. 天津：天津科学技术出版社，2003：23.

[16] 刘昉. 幼幼新书[M]. 北京：人民卫生出版社，1987：405.

◆综 述◆

NLRP3 炎症小体与哮喘的关系及中医药调控作用概述

付艳缇[1],咎杰彧[2],解 玉[2]

(1.上海中医药大学普陀临床医学院,上海 200062; 2.上海中医药大学附属普陀医院儿科,上海 200062)

[摘要] 哮喘是由嗜酸性粒细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞等多种炎症细胞参与的气道慢性炎症,炎症小体是多蛋白复合体,在炎性反应的触发和炎症细胞因子的活化过程中发挥重要作用。中医药治疗哮喘效果显著,机制可能与调控核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体及其相关炎症细胞因子有关。从炎症小体的结构组成和相关炎症细胞因子的作用机制,NLRP3 炎症小体及白细胞介素(IL)-1β、IL-18 与哮喘的关系,中医药对 NLRP3 炎症小体及 IL-1β、IL-18 的调控作用等方面进行综述。参考文献 34 篇。

[关键词] 核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3;哮喘;中医药调控;炎症小体;炎症因子;白细胞介素-1β;白细胞介素-18

[中图分类号] R322.3 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)03-0413-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.024

Review on Relationship between NLRP3 Inflammasome and Asthma and Regulatory Effect of Traditional Chinese Medicine

FU Yanti[1],ZAN Jieyu[2],XIE Yu[2]

(1.Putuo Clinical Medical College,Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200062,China;2.Pediatrics Department,Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200062,China)

Abstract Asthma is a chronic airway inflammation involving eosinophils,mast cells,T lymphocytes and other inflammatory cells. Inflammasomes are multi-protein complexes that play an important role in the triggering of inflammatory responses and the activation of inflammatory cytokines. Traditional Chinese medicine is effective in treating asthma. The mechanism may be related to the regulation of nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3(NLRP3) inflammasome and related inflammatory cytokines. This paper reviewed the structure of the inflammasome and the action mechanism of related inflammatory cytokines, the relationship between NLRP3 inflammasome, interleukin(IL)-1β,IL-18 and asthma,and the regulatory effect of traditional Chinese medicine on NLRP3 inflammasome,IL-1β and IL-18. There are

[收稿日期] 2020-11-18

[基金项目] 上海市普陀区卫生系统自主创新科研资助项目(编号:ptkwws201713);上海市普陀区中心医院科研课题项目(编号:2018306)

[作者简介] 付艳缇(1994-),女,河南兰考人,2018 年级硕士研究生,研究方向:儿童呼吸系统疾病诊治。邮箱:1240936675@qq.com。

[通信作者] 解玉(1975-),女,湖南长沙人,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事儿童呼吸系统疾病诊治的相关研究。邮箱:xieyucs@sina.com。

34 references in total.

Keywords nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3 (NLRP3); asthma; traditional Chinese medicine; inflammasome; inflammatory cytokines; interleukin-1β; interleukin-18

支气管哮喘是一种异质性疾病,以慢性气道炎症为特征,其发病由多种炎症细胞及其细胞成分共同参与。主要表现为咳嗽、喘息、胸闷、气促和可逆性的气流受限等呼吸道症状[1]。调查显示,2015—2016年我国城区哮喘控制率为 28.5%,虽比往年有所提高,但控制水平尚不理想。因哮喘急性发作而误工和休学者分别约占 18.4%、63.6%,严重影响患者的日常生活[2-3]。

中医学对疾病的辨证施治有着完整的理论体系,哮喘在中医学中属哮病、喘证范畴,早在《黄帝内经》中即有对喘证的详细描述,哮喘之名首见于《丹溪心法》:“哮喘必用薄荷味,专主于痰,宜大吐。”《景岳全书》中记载了哮喘的病因及治则:“哮有宿根,遇寒即发,或遇劳即发者,亦名哮喘,未发时以扶正气为主,既发时以攻邪气为主”。《证治汇补·哮病》言:“哮即痰喘之久而常发者,因内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭阻气道,搏击有声,发为哮病。”详细阐述了哮喘的发病病机。哮喘的形成内因于痰饮、虚劳、气壅,外因于六淫之邪,病位在肺,与五脏相关。现代医学认为哮喘的诱发有接触过敏原、气候变化等因素,是两者的共鸣之处。中医临床将哮喘分为发作期、迁延期、缓解期。中医药治疗哮喘效果显著,一般遵循发作期治其标、迁延期标本兼治、缓解期治其本的原则辨证施治。

研究发现,经中医药治疗后哮喘患者血清或痰液中的核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(NLRP3)炎症小体及相关炎症细胞因子的表达水平有所降低,这为中医药的现代生理药理研究提供了新证据。NLRP3 炎症小体参与哮喘发病的机制与线粒体功能障碍相关,在不同程度的哮喘患者中均可发现线粒体结构改变[4-5]。线粒体功能障碍导致活性氧(ROS)的产生增加,ROS 过量可诱导炎症小体的活化,参与气道炎症反应[6]。哮喘患者的痰液分析及外周血生化检验均可见 NLRP3 炎症小体活化及相关炎症细胞因子白细胞介素(IL)-18 及 IL-1β 表达升高。现将 NLRP3 炎症小体及其相关炎症细胞因子与哮喘的关系、中医药的调控作用综述如下。

1　炎症小体的结构组成和相关炎症细胞因子的作用机制

1.1　NLRP3 炎症小体的结构组成

炎症小体由 Tschopp 研究小组于 2002 年首次提出,是一种由细胞质模式识别的多蛋白复合物,由巨噬细胞产生并激活[7]。现今对核苷酸结合寡聚化结构域样受体(NLR)家族研究较为深入,其中 NLRP3 涉及领域较广,与诸多疾病有关,如呼吸、内分泌、心血管、神经系统疾病等。NLRP3 基本结构组成包括受体蛋白、凋亡相关斑点蛋白(ASC)、效应分子前半胱氨酸天冬氨酸特异蛋白酶(pro-caspase-1)共 3 个部分。

1.2　NLRP3 炎症小体活化的相关因素

NLRP3 炎症小体是一种细胞质模式识别受体(PRRs)参与的复合物,可感知微生物和内源性危险信号,通过各种病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)进行转导[8]。激活 NLRP3 炎症小体的分子机制研究繁多,公认的包括溶酶体去稳定化、细胞内 K^+ 浓度降低、细胞器分布和 ROS 产生增加。炎症小体的活化会导致相关炎症因子的分泌增加,参与炎症反应。NLRP3 炎症小体的激活机制奠定了其负调控的基础,而其活化的抑制因素成为今后的研究方向。迄今为止发现的负调控剂包括一氧化氮、一氧化碳等[9]。近年来,诸多学者对线粒体功能与哮喘的关系进行了研究。线粒体不仅是细胞进行生命活动的主要场所,还参与调控细胞功能。有研究表明,线粒体在 NLRP3 炎症小体的激活过程中有双向调节作用[10]。

1.3　NLRP3 炎症小体及相关炎症细胞因子

NLRP3 炎症小体与衔接蛋白 ASC 形成炎症小体[7],激活半胱天冬酶(Caspase)-1,作用于 IL-1β 前体和 IL-18 前体等炎症细胞因子前体,加工合成有活性的 IL-1β 和 IL-18,释放到细胞外,参与全身或者局部的炎症反应。

2　NLRP3 炎症小体及 IL-1β、IL-18 与哮喘的关系

2.1　NLRP3 炎症小体与哮喘

近年来,NLRP3 炎症小体及下游的炎症细胞因子与哮喘的关系逐渐进入研究者的视野。Rossios

等[11]观察了不同程度哮喘患者痰液样本中的蛋白水平,发现重度哮喘患者痰液中的 NLRP3 炎症小体表达水平最高,且与哮喘预后相关。刘力兴等[12]检测成年哮喘患者外周血单个核细胞中 NLRP3 炎症小体表达水平及其血清中下游因子 IL-1β 和 IL-18 水平,得出了相同结论,而且经过治疗的急性发作期和慢性持续期患者外周血中的 NLRP3 炎症小体 mRNA 等表达水平有所下降。对儿童哮喘患者的检测亦得出同样结果,胡博等[13]通过检测不同分期哮喘患者外周血单个核细胞中 NLRP3 炎症小体表达水平及其血清中下游因子 IL-1β 和 IL-18 水平变化,得出哮喘患者外周血中 NLRP3 炎症小体 mRNA 及 IL-1β、IL-18 的表达水平明显高于正常对照组的结果,该研究也同时发现慢性持续期和缓解期哮喘患者血清中炎症小体的表达水平低于急性发作期患者。由此说明,NLRP3 炎症小体 mRNA 的表达与哮喘密切相关,NLRP3 炎症小体的表达水平可以作为哮喘患者辅助诊断、病情评估以及疗效判定的指标之一[14]。

2.2　IL-1β、IL-18 与哮喘

多项研究显示,哮喘患者血清中炎症细胞因子 IL-1β、IL-18 高表达[12-13]。IL-18 是干扰素 -γ 的诱导因子,诱导并参与炎症反应。研究表明,IL-1β 的基因型与哮喘患病率有关[15],不同 IL-1β 基因型的哮喘患者表现出对 IL-1β 促进或抑制的作用[16],说明 IL-1β 有望成为治疗哮喘的新靶点。外源性 IL-18 可以使卵清蛋白(OVA)致敏小鼠肺组织中肥大细胞增多,肥大细胞则可通过 IL-18 相关机制参与哮喘的发病[17]。虽然 NLRP3 可以促进 IL-18 成熟与释放,但 IL-18 的产生与其他多种机制有关,单一检测 IL-18 水平并不能反映机体内 NLRP3 炎症小体 mRNA 的表达水平。

3　中医药对 NLRP3 炎症小体及 IL-1β、IL-18 的调控作用

研究发现,哮喘患者血清及哮喘模型大鼠血清标本中 NLRP3 mRNA、Caspase-1 mRNA、ASC mRNA 及其下游炎症细胞因子 IL-1β、IL-18 表达水平可反映机体炎症情况,而中医药对哮喘患者 NLRP3 炎症小体及相关炎症细胞因子有一定的调控作用。

3.1　中药对 NLRP3 炎症小体的作用

穿心莲内酯是一种天然的二萜内酯类化合物,由植物穿心莲提取而来,具有一定的抗炎作用[18]。Peng 等[19]通过构建 OVA 哮喘模型小鼠发现,利用穿心莲内酯抑制 NLRP3 炎症小体活性可有效改善哮喘预后。

许多植物的叶子、花、果实中含有槲皮素成分,槲皮素具有止咳、祛痰、平喘功效,能明显改善 OVA 致支气管哮喘小鼠的的哮喘症状,同时抑制血清中炎症因子的表达,进而推断其作用机制可能与抑制炎症小体的信号通路有一定关联[20]。

玉屏风散出自《究原方》,由黄芪、白术、防风组成,为补益剂,可益气、固表、止汗,临床常用于治疗表虚证的哮喘患者,可改善肺功能,有效缩短哮喘症状消失时间[21]。研究显示,玉屏风散可降低哮喘小鼠肺组织中的 IL-1β、NLRP3、Caspase-1 和 ASC 的 mMRA 和蛋白水平,从而减轻小鼠的哮喘症状[22]。一定浓度的玉屏风散效应成分在体内外均可抑制 NLRP3 的表达[23]。

五味石膏汤出自《四圣心源》,主治肺热,加味五味石膏汤是在其基础上加橘皮,研究证明加味五味石膏汤在治疗哮喘时作用与氯雷他定相似,均可降低哮喘小鼠肺组织中 Caspase-1、NLRP3 的表达水平[24]。

苏黄止咳胶囊是一种常用于治疗感冒后咳嗽和咳嗽变异性哮喘的中成药,也可用于支气管哮喘患者的治疗,其药物组成包括麻黄、紫苏叶、紫苏子、地龙、蝉蜕、牛蒡子、五味子等,功效为疏风宣肺、止咳利咽。研究表明,苏黄止咳胶囊可通过抑制内质网的应激,阻碍 NLRP3 炎症小体的合成,抑制 NLRP3 的表达并减少 IL-1β 分泌[25],从而减轻肺损伤,保护肺功能。

3.2　中药对 IL-1β、IL-18 的作用

3.2.1　实验研究　熊维等[26]选用杏仁、白芍、黄芩、甘草四味中药,对 OVA 致敏支气管哮喘大鼠进行灌胃治疗,发现中药可以抑制 IL-18 mRNA 等炎症相关基因的表达,从而降低大鼠外周血清中嗜酸性粒细胞计数,说明中药在抑制炎症因子方面有一定的作用。

协定方紫苏子汤(药物组成为紫苏子、半夏各 9 g,前胡、厚朴、甘草、当归、橘皮、大枣、生姜、桂心各 6 g)有降气止咳、祛痰平喘的功效。伍磊[27]应用该方对 OVA 和氢氧化铝混合溶液造模的哮喘小鼠

进行灌胃治疗，结果发现使用紫苏子汤的实验组小鼠血清 IL-1β 蛋白表达水平明显低于使用生理盐水的空白对照组。紫苏子汤还可以改善小鼠肺功能，综合改善小鼠哮喘症状。

益气固本胶囊是由国医大师王烈教授验方研制而成，由黄芪、玉竹、补骨脂、女贞子、太子参、五味子、牡蛎、佛手、山药、熟地黄等药物组成，诸药合用可调节肺、脾、肾三脏功能，祛除哮喘宿根，防病反复。经益气固本胶囊治疗后，哮喘小鼠肺泡灌洗液中 IL-1β 含量显著降低，推测其是通过减少小鼠体内 TNF-α、IL-1β 的表达，抑制了核因子 κB 信号通路的活性，从而发挥治疗哮喘的作用[28]。

3.2.2 临床研究　戈承民等[29]自拟清肺汤，功擅清肺化痰，主治热哮，研究结果发现与常规西药治疗组比较，加用清肺汤可使患者外周血中 IL-18 下降，从而有益于哮喘急性期的治疗。

黎氏哮喘 1 号方为广东省名老中医黎炳南教授治疗儿童哮喘的经验方，黄钢花等[30]研究中，西药加黎氏哮喘 1 号方为治疗组，纯西药治疗为对照组，结果表明治疗组血清 IL-18 水平明显低于对照组。

3.3 中医外治法对 IL-1β、IL-18 水平的影响

针刺治疗哮喘的临床疗效被广泛认可，即对哮喘患者的中医证型加以分析，配伍取穴，针刺治疗。刘玉丽[31]发现，针刺支气管哮喘模型大鼠的肺俞穴，对其肺组织中 IL-1β 的表达具有良性调节作用。

中药穴位贴敷是中医外治方法的重要组成部分，兼顾了穴位刺激和药物外敷的双重治疗作用，也充分利用了人体皮肤良好的透皮吸收特性，简便、无创的特点更易让患者接受。临床证实中药穴位贴敷可以缓解哮喘症状[32]。邸宁[33]对 200 例肺肾气虚型哮喘缓解期患者进行了穴位贴敷治疗，选用足三里、关元、中府、天突、定喘、肺俞等穴位，治疗后的患者血清 IL-18 水平较治疗前明显下降，总有效率 84.26%。尤其是临床常用的冬病夏治中药穴位贴敷，效果显著[34]。

4　总结与展望

哮喘的发病机制尚未完善，现一般以哮喘患者的症状、血清学指标（如血常规、嗜酸性粒细胞计数、降钙素原等）及肺功能检查作为疾病严重程度的评价标准，尚缺乏特异性检验指标。综上所述，虽然 NLRP3 炎症小体及其相关炎症细胞因子参与哮喘的具体机制尚未完全清楚，但哮喘患者痰液或者血清中 NLRP3、IL-1β 和 IL-18 表达水平的变化，可作为哮喘患者发病及治疗效果的评价标准之一；中医药治疗可缓解哮喘患者的临床症状，改善生活质量。

虽中医证素与炎症因子属不同理论体系，不同证型者应用的治法方药不同，但均能发挥调控患者痰液或血清中 NLRP3、IL-1β 和 IL-18 表达水平的作用。目前这一作用的具体机制尚在研究阶段。通过现代科学的方式对中医药治疗哮喘的疗效加以验证，必然为中医药治疗哮喘提供有力的药理学及临床证据。而对哮喘发病机制的研究可以促使哮喘治疗靶向药物的发展与运用，更好地改善患者转归和预后。关于中医外治法如针灸、刮痧等治疗哮喘是否同样可以调节 NLRP3 炎症小体及其相关炎症细胞因子表达的问题，目前相关研究欠缺，中医治疗哮喘除中药、针灸、穴位贴敷外，还有推拿等多种方法，其他中医疗法治疗哮喘的效果与炎症小体的表达是否存在关联，仍需进一步研究。

［参考文献］

[1] 张清玲. 2018 全球哮喘防治倡议哮喘指南解读[J]. 中国实用内科杂志，2018，38(8)：739-741.

[2] LANG D M. Severe asthma：Epidemiology，burden of illness，and heterogeneity[J]. Allery Asthma Proc，2015，36(6)：418-424.

[3] 林江涛，王文巧，周新，等. 我国 30 个省市城区门诊支气管哮喘患者控制水平的调查结果[J]. 中华结核和呼吸杂志，2017，40(7)：494-498.

[4] 刘慧芳，马红霞. 不同病情严重程度支气管哮喘患者的线粒体功能变化[J]. 河北医学，2018，24(11)：1765-1769.

[5] 刘慧芳，姜敏，马红霞. 哮喘大鼠肺组织线粒体功能变化及其对氧化应激水平的影响[J]. 新乡医学院学报，2018，35(8)：17-20.

[6] YU E P，BENNETT M R. The role of mitochondrial DNA damage in the development of atherosclerosis[J]. Free Radic Biol Med，2016(100)：223-230.

[7] SCHRODER K，TSCHOPP J. The inflammasomes[J]. Cell，2010，140(6)：821-832.

[8] GUO H，CALLAWAY J B，TING P Y. Inflammasomes：Mechanism of action，role in disease，and therapeutics[J]. Nat Med，2015，21(7)：677-687.

[9] JO E K,KIM J K,SHIN D M,et al. Molecular mechanisms regulating NLRP3 inflammasome activation[J]. Cell Molecular Immunol,2015,13(2):148-159.

[10] 吴晓升,项静,刘靖华. 线粒体在 NLRP3 炎性小体激活过程中的双向调节作用[J]. 现代免疫学,2018,38(4):333-336.

[11] ROSSIOS C,PAVLIDIS S,HODA U,et al. Sputum transcriptomics reveal upregulation of IL-1 receptor family members in patients with severe asthma[J]. J Allergy Clin Immunol,2018,141(2):560-570.

[12] 刘力兴,贾钦尧. 支气管哮喘患者外周血单个核细胞 NLRP3 mRNA 和血清 IL-18、IL-1β 的表达和研究[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(4):345-347.

[13] 胡博,王小稳,曹建晖,等. 哮喘患儿外周血单个核细胞中 NLRP3 炎症小体及血清中 IL-1β 和 IL-18 表达变化及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版),2019,45(1):111-116.

[14] 张晓雪,程广坤,郭辉,等. 外周血 NLR、PLR、LMR 在小儿支气管哮喘辅助诊断中的价值及临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(2):214-217,221.

[15] JUSSI K,MARKKU M N,ARPO A,et al. The IL-1β genotype carries asthma susceptibility only in men[J]. J Allergy Clin Immunol,2002,109(3):514-516.

[16] 刘阳,孙志华,温世芳. 过敏性哮喘儿童血清 IL-1β 检测水平及基因多态性分析[J]. 临床肺科杂志,2019,24(10):1837-1842.

[17] 王志云. 哮喘肥大细胞 IL-18、嗜碱性粒细胞 IL-18 和树突状细胞 TLR4 表达的变化及其临床意义研究[D]. 沈阳:中国医科大学,2018.

[18] 杨雪松,高慧媛,张又夕,等. 穿心莲内酯药理作用的研究进展[J]. 热带医学杂志,2019,19(4):518-522.

[19] PENG S,GAO J,LIU W,et al. Andrographolide ameliorates OVA-induced lung injury in mice by suppressing ROS-mediated NF-κB signaling and NLRP3 inflammasome activation[J]. Oncotarget,2016,7(49):80262-80274.

[20] 许成辰,徐婷贞. 槲皮素对支气管哮喘模型小鼠 NLRP3/caspase-1 炎症小体的抑制作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2019,30(8):899-903.

[21] 付仕强,于利,邓小梅. 玉屏风散加减治疗小儿支气管哮喘临床分析[J]. 实用中西医结合临床,2017,17(1):38-39.

[22] LIU X,SHEN J W,FAN D P,et al. Yupingfeng San inhibits NLRP3 inflammasome to attenuate the inflammatory response in asthma mice[J]. Front Pharmacol,2017,8:944-946.

[23] 姚露. 通过玉屏风散效应成分的作用探索 NLRP3 调控 IL-33 的新机制[D]. 南京:南京中医药大学,2019.

[24] 白鑫宇,冯程程,石琬岚,等. 加味五味石膏汤通过调节 Th1/Th2 免疫失衡及抑制 NLRP3/caspase-1 炎症小体对支气管哮喘小鼠的保护作用[J]. 中药药理与临床,2018,34(6):15-19.

[25] QIN W W,WU X D,JIA Y N,et al. Suhuang antitussive capsule inhibits NLRP3 inflammasome activation and ameliorates pulmonary dysfunction via suppression of endoplasmic reticulum stress in cough variant asthma[J]. Biomed Pharmacother,2019(118):109188.

[26] 熊维,郑培榆,张渝,等. 中药对哮喘大鼠 IL-18 mRNA 和 TNF-α mRNA 表达及 IgE 含量的影响[J]. 第四军医大学学报,2009,30(8):753-756.

[27] 伍磊. 紫苏子汤对哮喘小鼠 TNF-α、白细胞介素-8、白介素-1β 表达的影响[J]. 陕西中医,2019,40(2):152-155.

[28] 孔一卜,孙丽平,刘璐. 益气固本胶囊调控哮喘小鼠核因子 κB 信号通路肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素 1β 含量的实验研究[J]. 中国中西医结合儿科学,2018,10(5):409-412.

[29] 戈承民,杨全坤. 清热化痰法治疗支气管哮喘临床疗效及其对 EOS、IL-18、TNF-α 的影响[J]. 现代医药卫生,2010,26(9):1308-1310.

[30] 黄钢花,李兰铮,李燕维,等. 黎氏哮喘 1 号方对小儿哮喘的临床疗效及血清学指标的影响[J]. 中医药导报,2017,23(14):86-89.

[31] 刘玉丽. “肺俞”穴对支气管哮喘肺组织中白细胞介素-1β 和白细胞介素-6 的影响[C]//中国针灸学会. 2017 世界针灸学术大会暨 2017 中国针灸学会年会论文集. 北京:中国针灸学会,2017:128-129.

[32] 上官文姬,汤璐敏,李鹤,等. 循经敷贴法对哮喘患者 $CD4^+CD25^+$ 调节性 T 细胞及生活质量的影响[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(2):125-126.

[33] 邸宁. 敷穴化痰散治疗哮喘缓解期肺肾气虚型的临床观察及对 IL-18 的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[34] 赵宝玲. “冬病夏治”中药穴位贴敷辅助治疗对儿童哮喘及肺功能、IL-6、TNF-α 水平的影响[J]. 内蒙古医学杂志,2020,52(2):160-162.

经典名方调治慢病虚劳及膏方应用概述

郑　涵,杜颖初,侯冠群,鲁明源

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 随着疾病谱的变化,慢性疾病(慢病)逐渐增多,因其病情迁延难愈,患者常表现为虚劳状态。临床中,以《伤寒杂病论》构建的经方体系为代表的经典名方对多种慢病的虚劳状态有显著疗效,然而因慢病康复时间长,不便于长期服用汤剂,故很多研究者尝试用膏方调治。疏理文献发现,经典名方治疗老年病、肿瘤、糖尿病肾病等虚劳病具有紧扣病机、重在补虚,长期服用依从性好及疗效确切等特点。此为日后尝试制定中医经典名方膏方调养慢病康复期(虚劳)诊疗指南等提供了依据。参考文献 38篇。

[关键词] 经典名方;慢性疾病;虚劳;膏方;《金匮要略》;补虚;依从性

[中图分类号] R289.5;R247.9　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)03-0418-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.03.025

Summary on Classical Famous Prescriptions in Recuperative Medical Care of Nursing Chronic Consumptive Disease and the Application of Medicinal Paste

ZHENG Han,DU Yingchu,HOU Guanqun,LU Mingyuan

(Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract With the changes in disease spectrum,chronic diseases are gradually increasing. Because of the protracted disease,patients often show a state of consumptive disease. In clinical practice,the classic famous prescriptions represented by classical prescription system in *Treatise on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases* have a significant effect on the state of chronic consumptive diseases. However,chronic diseases take a long time to recover,it is not convenient to take decoctions for a long time,so many researchers try to treat with medicinal paste. Through literature review,it is found that the treatment of senile diseases, tumor diseases,diabetic nephropathy and other consumptive diseases with classical famous prescriptions has the characteristics of closely related pathogenesis,focusing on tonifying deficiency,long-term compliance and exact curative effect. This provides a basis for trying to develop the diagnosis and treatment guidelines of TCM classical Chinese medicinal paste in the rehabilitation period of chronic disease(consumptive disease) in the future. There are 38 references in total.

Keywords classical famous prescription;chronic disease;consumptive disease;medicinal paste;*Synopsis of Golden Chamber*;tonifying deficiency;treatment compliance

随着疾病谱的变化,慢性疾病(慢病)的发病率不断上升,由于其病情迁延难愈,康复期常呈现为虚劳状态。整理文献发现,以《伤寒杂病论》构建的经方体系为代表的经典名方对多种慢病的虚劳状态有显著疗效。经典名方是后世医家在经方的基础上根据具体证候予以辨证加减后所产生的方剂,国家中医药管理局为贯彻落实《中华人民共和国中医药法》,于

[收稿日期] 2020-12-01

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0963)

[作者简介] 郑涵(1992-),女,山东诸城人,2018 年级博士研究生,研究方向:《黄帝内经》理论与临床应用研究。电话:15864796911,邮箱:1170676584@qq.com。

[通信作者] 鲁明源(1965-),女,山东新泰人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事内经教学及其研究。电话:13064090599,邮箱:605432055@qq.com。

2018 年发布《中国古代经典名方目录(第一批)》,以推动来源于古代经典名方的中药复方制剂稳步发展,为人民群众健康提供更好的保障。现对以经典名方为主的膏方调养虚劳的研究进展综述如下,旨在进一步推动经典名方在虚劳治疗中的应用。

1　慢病后期多致虚劳

虚劳,亦称虚损,是以脏腑精气亏损、营卫阴阳虚衰,久虚不复为病因病机,病证繁多,且病位涉及多个脏腑的一类疾病的总称[1]。虚劳首见于《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》中,文中论述其病机为“诸不足”,即精气血津液的亏虚,对其常见的脉象、症状进行探讨,论述了多种辨证辨病方法,并提出了 9 种方剂[2]以供后世学习使用。

现代医学中的许多慢性消耗性或功能衰退性疾病、重大疾病迁延后期以及一些代谢性疾病,常由单一脏腑病证逐渐累及其他脏腑,表现出虚劳之象[3]。临床中常见的慢病主要有冠心病(术后康复期)、慢性心力衰竭(心衰)、慢性胃炎、恶性肿瘤(术后康复期)、慢性疲劳综合征、老年性疾病及术后疾病等,上述诸病于康复阶段皆常有虚劳表现,且虚劳理论对诸病的诊疗和预后有着非常重要的影响。

1.1　心血管疾病术后康复期及心衰期与虚劳

冠心病是当前危害人类健康的主要疾病之一,因其发病诱因多样、发病症状急重,临床对急性期患者常行支架介入治疗。有研究表明,冠心病急性期行支架介入治疗,虽然可快速直达关键病灶,有效改善局部心血管狭窄阻塞,及时解决心肌缺血问题,但是支架植入后部分患者出现了狭窄仍存在、血栓再形成并伴有不同程度的心理障碍等问题,需要药物长期维持[4]。宋烨闻等[5]认为心脏支架介入治疗后所出现的病证其共同病机多表现为心血心气不足、肾气渐衰,临床中可以补心益肾为基本治法。另外,根据临床观察,部分慢性心衰患者亦具有虚劳征象,表现为阵发性胸闷心慌、乏力、嗜睡或者失眠、纳呆等症。与此同时,慢性心衰的发生发展亦符合虚劳的发展规律特点,皆是由损致虚、由虚致滞、因滞而瘀、瘀而致损,进而更虚的恶性循环病理变化过程[1]。

1.2　消化系统疾病与虚劳

研究显示,饮食不节、熬夜加班等诸多因素,导致现代人消化系统疾病的发病率越来越高,其中慢性萎缩性胃炎发病率占据首位,罹患人群也逐渐趋向年轻化,并伴有进展性功能性消化不良及幽门螺杆菌阳性等。目前西医治疗方式主要是药物和手术。然而,患者术后常易并发胃脘痞满、纳呆食少、消瘦乏力、焦虑、抑郁等诸多杂症,迁延难愈[6]。成映霞等[6]据此认为其病本为脾胃虚弱,他脏乘侮。

1.3　泌尿生殖系统疾病与虚劳

泌尿生殖系统疾病范围较为广泛,如慢性肾小球肾炎,最终多发展为慢性肾衰竭,临床常见水肿、高血压、蛋白尿、血尿及肾功能损害等,亦有虚劳表现[7]。再如精少,陈怡等[8]以扶阳固肾法来治疗脾肾阳虚型精少患者,屡获良效。因此,对于反复难愈的慢性泌尿生殖系统疾病,可以考虑从虚劳辨证进行治疗。

1.4　恶性肿瘤与虚劳

多数恶性肿瘤属于慢性消耗性疾病,临床多显虚劳之象。如肺癌,除肺部常见的咳嗽、胸闷、胸痛、气短等症以外,仍有持续性低热、乏力及体质量减轻等症状,若迁延至晚期还会出现咳血。汪绮石曾论虚劳证之尸疰,“食人脏腑精华,变生诸般奇状,诚可惊骇……劳伤肺与大肠者,则为介虫,如龟鳖虾蟹之属,食人肤膏”,与肺癌晚期所出现的形体消瘦、组织器官衰竭以及转移位置所现各种副肿瘤综合征极为相似[9]。再如原发性肝癌,目前临床上主要以射波刀进行治疗,术后患者常出现全身性疲乏、疼痛并伴有情绪焦虑、抑郁等,采用养阴补阳及益气补血方药对康复期患者进行系统治疗,效果满意[10]。

肿瘤恶病质是一种机体代谢紊乱综合征,临床可表现为持续性机体消瘦,多脏腑器官衰竭、免疫系统受损和代谢功能障碍等,皆与“虚劳”证候相似[11],且病位均涉及多脏,以气血失调及痰湿瘀毒等病理产物堆积为主要病因病机。因此,可将肿瘤恶病质归属于虚劳范畴,并为肿瘤恶病质的临床辨证论治提供经方治疗思路与方法[12]。

1.5　慢性疲劳综合征与虚劳

慢性疲劳综合征(CFS)以持续或反复的疲劳为主要症状,且休息后疲劳仍不得缓解,并伴有肌肉无力及疼痛、睡眠障碍、记忆力下降等一系列症状,而体格检查和常规检查并无明显异常[13],其慢性持久性或反复发作的疲劳、全身不适等症状常导致患者劳动能力和生活质量下降[14],且西医学治疗效果不显著,故有研究者从中医角度探讨了 CFS 病因病机,认为其病位在五脏,尤以脾肾二脏为重,并运用补虚劳的经典药膳方“神仙粥”(《敦煌卷子》)进行临床对照试验,结果发现服用药膳可显著改善疲劳症状及脾肾阳虚证,且患者伴随症状亦有不同程度的缓解[15]。

1.6　老年病与虚劳

老年人五脏精气衰减,所患疾病常多证交杂,然其基本病机多以五脏虚损为本,属夹痰夹瘀有郁为

标的本虚标实证。故在治疗上当以补虚为本，兼顾祛邪。现代医家在临床中多运用经方辨证诊疗老年疾病，疗效显著[16]。

综上，多种慢病以及重症疾病迁延期归属于中医虚劳，因此，范铁兵等[17]尝试结合中西医临床，辨证归纳虚劳概念为：因先天不足、后天失养，复感六淫所致脏腑精气受损，气血津液无力化生，以诸证虚损为主要临床表现的疾病，具有病程迁延难愈、预后较差的特点。慢病致虚劳或者重症迁延致虚劳者多有基础性疾病在先，故“因病致虚，久虚不复成劳”的特征更为显著。以虚劳理论指导慢病及重症疾病迁延期的治疗，针对脏腑阴阳气血亏虚情况，辨证论治，有助于提高临床疗效，促进疾病康复[18]。然而有关慢病与虚劳之间的具体关系、临床中的具体应用，现代文献较少且缺乏系统性，值得进一步探究。

2　经典名方在慢病所致虚劳中的应用现状

疏理文献发现，现代医家多运用《金匮要略》中诊疗思想以及经典名方治疗各类慢病的虚劳状态。

根据虚劳五脏精气虚损的发病机制，可将虚劳病证概括为阳虚、阴虚及阴阳两虚三型[19]，并着重阴阳两虚型。在此基础上，扶阳养阴以治阴阳两虚，并在治疗时尤重培补脾肾，临床中使用八味肾气丸主治阳虚为主的阴阳两虚证以及运用黄芪建中汤治疗以阳虚为主兼阴虚者的气血亏损证。同时，虚劳治法可总结为益气固本及祛邪护本。然虚劳者，因诸虚不足，阴阳气血等方面多失去协调，在治疗过程中易出现补阳阴易消、补阴阳易消、补气时易气逆、补血易瘀滞等状态，更有虚不受补者，药入即吐，稍补则变证突起而现格拒之态[20]。此时，只有用药以温和调补才为上策，可制丸膏为剂以平调为贵。

2.1　老年病所致虚劳

世界卫生组织对老年病的定义为：在老年期所罹患的，并与衰老有关且具有自身特点的疾病。老年人气血阴阳逐渐虚衰，老年病具有多病并存、迁延不愈且易于传变等临床特点，基本病机多以虚为本、多痰多瘀为主。因此，老年病与虚劳的辨证规律基本吻合。现代医家勤求古训，运用《金匮要略》中的经典名方治疗各类老年病的临床和实验研究也越来越多。

赵鑫等[2]根据病机不同将老年病整理为以肾虚或脾虚为主的单脏虚证，以脾肾两虚为首的两脏虚损证，以肺脾肾俱损的三脏虚损证，因其病机复杂，病位繁多故以三脏虚损证居多。故《金匮要略》中有关虚劳以脾肾为核心的证治法则符合老年病的脏腑辨证规律。因老年人脏腑精气虚损，在治疗过程中常出现壅补、滞补，故治疗时应调和虚实阴阳，以平为贵。姚真敏等[21]根据《金匮要略》中有关虚劳病证治原则提出老年病的治疗应以调补脾肾为主要治则，用药上提倡甘温扶阳，兼以酸甘敛阴，以扶正祛邪，缓中补度。

温桂荣[22]根据经方理论以人参汤治疗老年窦性心律过缓，旨在温阳通脉，健脾益气；运用炙甘草汤治疗心阴阳气血俱虚证的房性期前收缩，效果显著。李青等[16]系统梳理《金匮要略》中有关治疗虚劳的方药，以小建中汤、黄芪建中汤治疗老年脾胃病如虚寒性消化性溃疡、慢性功能性消化不良等，效果满意。薛钧[23]使用苓甘五味姜辛汤加减治疗老年慢性支气管炎急性加重期，以补益肺脾、温阳化饮，四诊后痰除喘定，效果明显。张楗炆[24]用西药配合真武汤加味治疗老年慢性心力衰竭，结果服药 14 d 后临床有效率明显高于单用西药者。

综上所述，虚劳是老年病常见的状态之一，其病机不外乎气血阴阳虚损，病位可涉及单脏或多脏，且病程缠绵易于传变。《金匮要略》中有关虚劳的论治中，对五脏虚劳重视补益脾胃肾气，符合老年脏腑精气日虚、阴阳渐衰的特点，为临床诊疗老年病提供了较好的思路。

2.2　肿瘤所致虚劳

王芩等[25]通过分析归纳《金匮要略》中治疗虚劳的思路与方法，认为其论述虚劳相关的辨证论治体系适用于癌因性疲乏的治疗，在临床中可辨证选择桂枝加龙骨牡蛎汤、炙甘草汤、小建中汤、薯蓣丸、酸枣仁汤、大黄䗪虫丸等，诸方补虚为主，兼以祛邪，符合该病的临床特征。

邓哲等[12]将肿瘤恶病质按虚劳论治，运用形气神同调、病证症同治的思维方法，注重精气血津液的整体提升，提倡以炙甘草汤为主方，或将炙甘草汤做成膏方或以薯蓣丸类，以丸膏缓图。

2.3　糖尿病肾病所致虚劳

糖尿病属消渴范畴，中医辨证消渴多分为上消、中消、下消，其基本病机为阴虚为本，燥热为标，故清热润燥、养阴生津为本病的治疗大法，糖尿病变证百出，临床多引发血管病、肾病等并发症。毛振营[26]在治疗糖尿病并发肾病时，认为虽是变证，然其基本病机不变，运用五苓散合血府逐瘀汤加减以益气养阴、活血利水，疗效满意。白清[27]则以益气活血通络为主，采用补阳还五汤加味治疗，疗效显著。

2.4　其他慢病所致虚劳

卓秋燕等[28]基于张仲景对虚劳的辨治特点，探

讨原发性骨髓纤维化的病因病机,运用补益脾肾、扶正固本之法,采用参芪四物汤合八味肾气丸或者小建中汤化裁进行治疗;晚期久病入络,病机转为正虚血瘀为主,同时又因正气虚易复感外邪,内外合邪,致使脏腑精气阴阳更虚,故可用参芪四物汤合大黄䗪虫丸化裁,临床效果满意。

陈常云[29]认为甲状腺功能减退病机为本虚标实,虚实夹杂,脏腑辨证多以脾肾虚衰为本,故在治疗时首当考虑以补肾健脾为主,佐以辨证祛邪。可选用建中汤及其类方以健运脾胃补益中气,以八味肾气丸温补肾阳。该病迁延日久多现瘀证,可选用大黄䗪虫丸。慢性肾小球肾炎引起的慢性肾衰竭,为气血阴阳俱衰、虚实夹杂之虚劳,沈会等[30]运用八味肾气丸与大黄䗪虫丸治疗。

综合上述,在《金匮要略》等医籍基础之上化裁而来的经典名方治疗虚劳效果显著,并逐渐受到诸多医者的重视。值得注意的是,因虚劳病程缠绵日久,气血阴阳日渐虚损,在脏腑层面亦多有脾胃虚弱,运化无力的状态,故在择方施治时可考虑以丸膏剂型进行调理,以求缓缓图功,便于吸收运化。

3　经典名方膏方在慢病虚劳中的应用特点

膏方,又叫滋膏、煎膏,是一种传统的中药剂型,有学者提出,膏方多为虚证、虚劳等病证而设,具有滋补调养之功[1]。著名医家秦伯未说:“膏方者,盖煎熬药汁成脂液,而所以营养五脏六腑之枯燥虚弱者,故俗亦称膏滋药。”近年来大量研究表明经典膏方在治疗慢病中优势明显,梳理如下。

3.1　紧扣病机,重在补虚

慢病多为虚证或虚实夹杂证,其病机关键在于“虚”,熊兴江等[31]认为现代医学中,缺乏针对虚证的补虚概念,中医补虚的治疗理念和手段是对现代医学疾病诊疗方案的有效补充和完善。膏方在辨证、择方、使用时机过程中蕴含丰富的中医理论和多层次的治疗思路,在肺系疾病、心血管疾病、肾内科疾病和情志疾病的防治上都具有丰富的辨治思路和用药经验。膏方的应用则与扶正补虚思想高度契合,并非一派补益之药,而是在紧扣病机的前提下,根据病证的气血阴阳虚衰合理配伍。因此中医膏方重在培补虚损、扶助正气,适用于慢病或重症疾病缓解期的调治。

3.2　长期服用,依从性好

虚劳在临床上范畴极为广泛,很多慢性虚损性疾病以及疾病的缓解期都与虚劳的证候和症状极为相似。合理应用膏方能够有效缓解病情,解决患者在就医和用药过程中的实际困难,提高生活质量。有学者发现膏方在治疗重症心力衰竭、缺血性心肌病、心脏瓣膜病等疾病时,不仅能有效减轻症状,还可改善心脏结构与功能,减少利尿剂用量,减少住院次数等,在二级预防上发挥了不可替代的作用[31]。利用膏方调治虚劳,患者和家属依从性较高,便于长期服用,还可降低就医过程中劳累、感染等医疗风险。张钟群[32]发现,膏方可通过补气健脾、疏达经络等减轻患者疼痛,减少不良情绪。

3.3　经典名方,疗效确切

膏方内服最早记载于《金匮要略》中,在历代医家的研究下逐步完善了工艺流程[33],因此很多医生开立膏方喜用经典名方,如肾气丸、真武汤、理中丸、补中益气汤等,这是因为经典名方往往针对病机、组方严谨、配伍缜密、用药考究,多种药物发挥协同作用是其优势所在,并且经过了历代医家的临床反复验证,效如桴鼓。如李青等[16]提出,老年病种类较多,症状复杂,经典名方可发挥辨证论治的治疗优势。又如闫镛在治疗糖尿病及其并发症时多用经方,强调要在抓住主症、把握病机的前提下运用经方,疗效卓越[34]。秦伯未善用经典名方膏方治疗妇科慢病,如月经疾病常用温经摄血汤、归芍地黄汤、四君子汤、人参养荣汤、胶艾四物汤等;带下疾病常用完带汤、参苓白术丸、当归地黄饮等;治疗虚证闭经常用沙参麦冬汤、归芍地黄汤等[35]。

可见,膏方是中医用药遣方的智慧体现之一,具有辨证论治、量体施方、整体调理等诸多优势,长期服用可改善体质、补虚扶羸,且服用方便、口感怡人,患者可接受度较高[36]。建议今后深入开发以经典名方为基础的膏方,逐渐形成开立经典名方膏方治疗慢病的行业规范。

4　中成药中膏方的应用现状

查阅中成药名录发现在现有中成药制剂中以冲剂、丸剂居多,内服膏方甚少,更是缺乏以经典名方为基础开发的临床常用膏方,不能满足当前慢病防治调治的需求。诸如以丹莪妇康煎膏[37]、益母草膏治疗痛经之疗效观察及以川贝枇杷膏治疗咳嗽、咽痛等肺系疾病等的研究较少。从虚劳证治规范的现状来看,虽然有研究者从治疗原则、辨证要点、临床分型、方药治疗等方面对虚劳予以探讨[38],但相关文献偏少,未能形成共识,特别是有关经方辨证体系的研究鲜见。综上所述,现代人慢病逐渐增多,而其迁延不愈常发展为虚劳,因此,有必要尝试制定中医经典名方膏方调养慢病康复期(虚劳)诊疗指南,以更好地服务于基层临床。

[参考文献]

[1] 廖佳丹,张艳. 从虚劳论治慢性心衰[J]. 中国中医急症,2012,21(8):1257-1276.

[2] 赵鑫,吕翠霞. 浅谈《金匮要略》虚劳病学术思想对老年病诊治的启发[J]. 四川中医,2019,37(1):26-29.

[3] 章京思,茹清静,吕婷婷. 基于关联规则的中医膏方治疗虚劳病用药规律研究[J]. 中国现代医生,2018,56(9):137-140.

[4] 王培利,史大卓. 冠心病支架植入术后中西医结合优势互补探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,9(11):1027.

[5] 宋烨闻,林晓柔,禹琪,等. 冠状动脉支架术后的康复策略与膏方调治时机[J]. 北京中医药,2015,34(3):230-232.

[6] 成映霞,周语平,段永强,等. 从脾胃元气论探讨香砂六君子汤化裁治疗萎缩性胃炎术后虚劳[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(1):110-112.

[7] 赵林颖,刘继东,常颖,等. 肾炎丹治疗慢性肾小球肾炎的思考[J]. 河北中医,2008,30(7):716-717.

[8] 陈怡,张景芸,杨启兵. 中医传统膏方治疗男科少精症 40 例[J]. 光明中医,2016,31(23):3433-3434.

[9] 韩睿,林洪生. 从虚劳角度探讨肺癌中医因机证治[J]. 天津中医药,2014,31(9):537-539.

[10] 张钟群,蒋华艳,林燕妮,等. 4C 中医延续性护理模式联合中医膏方疗法在原发性肝癌射波刀治疗后患者临床康复中的应用[J]. 现代医学与健康研究电子杂志,2017,1(7):165.

[11] 刘杰,罗莉,苗翠影,等. 浅析张锡纯治“虚劳”思路在肿瘤恶病质治疗中的应用[J]. 中医肿瘤学杂志,2019,1(2):18-20.

[12] 邓哲,尹周安,胡玉星. 结合《金匮要略》虚劳病谈肿瘤恶病质的辨治[J]. 中医药导报,2019,25(11):32-34.

[13] FUKUDA K,STRAUS S E,HICKIE I,et al. The chronic fatigue syndrome:A comprehensive approach to its definition and study. International chronic fatigue syndrome study group[J]. Ann Intern Med,1994,121(12):953.

[14] KINGDON C C,BOWMAN E W,CURRAN H,et al. Functional status and well-being in people with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome compared with people with multiple sclerosis and healthy controls[J]. Pharmacoecon Open,2018,2(4):381-392.

[15] 范铁兵,杨志旭. “黄芪、当归、生地”角药治疗虚劳(重症迁延期)的理论基础与临床实践[J]. 中国中医急症,2019,28(3):487-489.

[16] 李青,李彦知,杨建宇. 新世纪经方治疗老年病[J]. 中国中医药现代远程教育,2014,12(15):157-160.

[17] 范铁兵,杨志旭. 从虚劳论治重症迁延期的理论探讨及虚劳(重症迁延期)概念的提出[J]. 中国中医急症,2017,26(5):819-822.

[18] 范铁兵,杨志旭. 虚劳(重症迁延期)诊疗方案[J]. 中国中医急症,2017,26(10):1721-1723.

[19] 向国鼎. 谨守病机 解惑疗疾:运用《金匮虚劳篇》阴阳两虚病机辨治疑难病证的体会[J]. 恩施医专学报,1984,1(1):26-28.

[20] 韩毅. 略论《金匮·虚劳病》篇的扶正固本法则[J]. 北京中医杂志,1992,11(3):38-39.

[21] 姚真敏,张俊杰. 从《金匮》虚劳病篇探讨老年病诊治[J]. 浙江中医学院学报,1995,19(6):1-2.

[22] 温桂荣. 应用经方治老年病的心得体会[C]//中华中医药学会第四次中华中医药科技成果论坛论文集. 北京:中华中医药学会,2014:4.

[23] 薛钧. 益脾肾,滋化源补虚固本:运用薛己温补学说治疗老年病临床体[J]. 中国老年保健医学杂志,2014,12(1):88-90.

[24] 张楗纹. 真武汤结合西药治疗老年慢性心力衰竭 35 例[J]. 山西中医,2004,20(6):26-27.

[25] 王芩,骆学新. 张仲景论治虚劳思路指导癌因性疲乏临床治疗初探[J]. 新中医,2019,51(3):45-48.

[26] 毛振营. 五苓散合血府逐瘀汤治疗糖尿病肾病 160 例[J]. 光明中医,2003,18(109):6-10.

[27] 白清. 补阳还五汤加味治疗糖尿病肾病 38 例[J]. 四川中医,2001,19(9):33-34.

[28] 卓秋燕. 运用《金匮要略》虚劳理论探讨原发性骨髓纤维化[J]. 中医药导报,2019,25(8):121-125.

[29] 陈常云. 基于《金匮要略》虚劳学术思想辨治甲状腺功能减退症的理论和临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2015.

[30] 沈会,陶汉华,张诏,等. 基于《金匮要略》虚劳理论探讨慢性肾功能衰竭的辨治规律[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):752-754.

[31] 熊兴江,尤虎,苏克雷. 中药补益膏方对重症心衰“虚劳”的二级预防研究[J]. 中国中药杂志,2009,44(18):3903-3907

[32] 张钟群. 膏方在多种疾病防治中作用凸显[J]. 中医药导报,2012,18(10):48.

[33] 王富文. 膏方在肿瘤康复治疗中的应用[C]//中华中医药学会养生康复分会第十二次学术年会暨服务老年产业研讨会论文集. 北京:中华中医药学会,2014:4.

[34] 李姗姗,闫镛. 闫镛教授经方论治糖尿病验案举隅[J]. 中国民族民间医药,2019,28(16):81-83.

[35] 韦玮,秦伯未. 妇科膏方学术思想研究[D]. 南京:南京中医药大学,2013.

[36] 刘明超,乔云. 刘德山运用膏方治疗癌病用药规律分析[J]. 山东中医杂志,2020,39(8):845-847

[37] 王风云. 丹莪妇康煎膏联合西药治疗痛经之疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(7):810-811.

[38] 旋静,丁庆刚,孙牧,等. 虚劳的中医治疗规范[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(65):207-208.

山东中医药大学学报

中国知网全文收录期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》收录期刊
《中文科技期刊数据库》收录期刊
《中国核心期刊（遴选）数据库》收录期刊
“万方数据——数字化期刊群”收录期刊
《中国期刊全文数据库》收录期刊
《中国期刊网》收录期刊
《中国生物学文献数据库》收录期刊
《中国生物医学文摘光盘数据库》收录期刊
《中国学术期刊（光盘版）》收录期刊
《国家科技学术期刊开放平台》收录期刊
《中国科技资料目录·医药卫生》收录期刊
《中国科技资料目录·中草药》收录期刊
《中国医学文摘·中医》收录期刊
《中国药学文摘》收录期刊
《全国报刊索引》（自然技术版）收录期刊
《中国报刊订阅指南信息库》收录期刊

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

山东中医药大学校园文化长廊（李广华/摄影）

山东中医药大学学报

（公开发行）

1977年2月创刊 双月刊

2021年5月第45卷第3期(总第250期)

主　　管　山东省教育厅

主　　办　山东中医药大学

编辑出版　《山东中医药大学学报》编辑部

（济南市长清区大学路4655号山东中医药大学）

邮政编码 250355

电话(0531)89628059,89628058

主　　编　武继彪

副 主 编　高树中　王振国

执行主编　李晓丽

执行副主编　马　莉

印　　刷　济南浪宇印刷有限公司

发　　行　国内　济南市邮局

国外　中国国际图书贸易集团有限公司

（北京399信箱）

订　　阅　全国各地邮局

网　　址　sdyx.chinajournal.net.cn

投稿地址　http://sdyx.chinajournal.net.cn

中国标准连续出版物号 ISSN 1007-659X / CN 37-1279/R

424

鲁广发登字3700005019号　2021年5月20日出版　国内代号24-023　国外代号BM518　国内定价12.00元

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Started in Feb.1977, Bimonthly

May 2021 Vol.45 No.3(Total No.250)

Responsible Institution　Shandong Provincial Education Department

Sponsor　Shandong University of Traditional Chinese Medicine

Edited and Published by　Editorial Office, Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (No.4655 Daxue Road, Changqing District, Jinan, China, Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

Post-code 250355

Tel (0531) 89628059

Chief Editor　WU Jibiao

Associate Editor　GAO Shuzhong, WANG Zhenguo

Executive Editor　LI Xiaoli

Associate Executive Editor　MA Li

Printed by　Jinan Langyu Printing Co., Ltd.

Distributed by　Domestic: Jinan Post Office

Abroad: China International Book Trading Corporation

(P.O.Box 399, Beijing, P.R.China)

Subseription　Post Offices all over P.R.China