

目次

黄河流域齐鲁正骨流派研究

融汇黄河文化:齐鲁正骨流派的学术特色与发展..... 卢博文 李嘉程 李刚(525)

系统辨证脉学研究

基于多层网络的系统辨证脉学诊断模式探析..... 王元耕 李春林 王翠英 齐向华(530)

论著

◆理论与方法研究

从“内伤脾胃,百病由生”探析糖尿病泌汗异常..... 张珊珊 李开民 孙书或 李晓(536)

《脾胃论》择时用药观探讨..... 张家界 许筱颖(541)

从“急性虚证”理论探析急危重症辨治..... 张飞虎 王宇 刘阳 巴特金 包巴根那 孔立 王鹏(546)

基于“以通为用,寓补于通”探析早泄因机证治..... 韦一 邱俊峰 陈文铄 王胜杰 邝浩 陈春秀 洪志明(551)

《神农本草经》与经方应用之牡蛎篇..... 谭书沛 张可颐 冯奕鸣 袁红霞(557)

基于《本草纲目》探讨古代医家用水思路..... 张诗敏 李玉清(564)

慧通砭术适应病证及治疗作用阐释..... 方方 崔勇 谷晓玲(569)

辨病思维在《伤寒杂病论》中的运用探析..... 袁卓杰 郑明岚 吴芳汀(573)

◆实验研究

三维平衡正脊手法联合针刺干预椎间盘退变模型大鼠作用机制研究

..... 周广达 王从安 颜纯淳 王绚 孟岩 师彬(578)

木犀草素对神经性疼痛模型大鼠 MCP-1/CCR2 信号轴的影响..... 姜开洋 董莉丽 王艳荣 杨旭(587)

◆中药研究

基于正交试验设计-组合赋权 TOPSIS 法的菟丝子酒炙工艺优化

..... 张秀如 杨金平 焦春梅 崔雅晴 张翠翠 于明 林慧彬(596)

雪菊质量标准及抗氧化活性研究..... 周新宇 程伟 陈新梅 王开暄(603)

甘肃不同产地党参性状、无机元素、党参炔苷差异及相关性研究..... 陆国弟 侯嘉 陈正君 杨扶德 王军军(613)

文献研究

《脉经·平三关病候并治宜》所涉经方的辑佚与整理研究..... 包伯航 冯惠童 周登威(622)

山东儿科名医张銮及其《幼科诗赋》的价值..... 党永 孙圣竹 唐桂艳(629)

综述

汉防己甲素抗病毒及抗炎作用研究进展

..... 李文倩 焦园园 杨稳 王明宇 齐冬梅 王晓龙 邢雅玲 王升启(635)

《太平圣惠方》研究述评..... 李念真 宋咏梅(643)

信息

山东中医药大学科研团队介绍..... (封二)

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Sep. 2024

Vol.48, No.5

CONTENTS

Integrating Yellow River Culture;Academic Features and Development of Qilu School of Orthopedics	LU Bowen,LI Jiacheng,LI Gang(525)
Analysis of Diagnosis Model of Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation from Perspective of Multi-Layer Network.....	WANG Yuangeng,LI Chunlin,WANG Cuiying,QI Xianghua(530)
Analysis of Abnormal Sweating of Diabetes Mellitus from Perspective of “Internal Impairment of Spleen and Stomach Causing Various Diseases”.....	ZHANG Shanshan,LI Kaimin,SUN Shuyu,LI Xiao(536)
Analysis of Seasonal Medication in <i>Treatise on Spleen and Stomach</i>	ZHANG Jiajie,XU Xiaoying(541)
Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Emergency and Severe Diseases from Theory of “Acute Deficiency Syndrome”.....	ZHANG Feihu,WANG Yu,LIU Yang,BA Tejin,BAO Bagenna,KONG Li,WANG Peng(546)
Analysis of Etiology,Pathogenesis,Syndrome Differentiation and Treatment of Premature Ejaculation Based on Theory of “Unobstructed in Function,Treatment with Both Tonification and Purgation”	WEI Yi,QIU Junfeng,CHEN Wenshuo,WANG Shengjie,KUANG Hao,CHEN Chunxiu,HONG Zhiming(551)
Application of Muli(<i>Ostreae Conch</i>) in <i>Shennong’s Classic of Materia Medica</i> and Classic Formulas	TAN Shupe,ZHANG Keyi,FENG Yiming,YUAN Hongxia(557)
Analysis of Ancient Physicians’ Ideas in Usage of Water Based on <i>Compendium of Materia Medica</i>	ZHANG Shimin,LI Yuqing(564)
Explanation of Indications and Therapeutic Effect of Huitong Stone-Needling.....	FANG Fang,CUI Yong,GU Xiaoling(569)
Analysis of Application of Disease Differentiation Thinking in <i>Treatise on Cold Damage and Miscellaneous Diseases</i>	YUAN Zhuojie,ZHENG Minglan,WU Fangting(573)
Study on Mechanism of Three-Dimensional Balanced Spine Manipulation Combined with Acupuncture Intervention in Model Rats with Intervertebral Disc Degeneration	ZHOU Guangda,WANG Cong’an,YAN Chunchun,WANG Xuan,MENG Yan,SHI Bin(578)
Effect of Luteolin on MCP-1/CCR2 Signaling Axis in Model Rats with Neuropathic Pain	JIANG Kaiyang,DONG Lili,WANG Yanrong,YANG Xu(587)
Optimization of Rice Wine Processing Technology of Tusizi(<i>Cuscutae Semen</i>) Based on Orthogonal Experimental Design-Combination Weighting TOPSIS Method	ZHANG Xiuru,YANG Jinping,JIAO Chunmei,CUI Yaqing,ZHANG Cuicui,YU Ming,LIN Huibin(596)
Quality Standard and Antioxidant Activity of Xueju(<i>Coreopsis Tinctorial</i>)	ZHOU Xinyu,CHENG Wei,CHEN Xinmei,WANG Kaixuan(603)
Study on Difference and Correlation of Traits,Inorganic Elements and Lobetyoli of Dangshen(<i>Codonopsis Radix</i>) from Different Origins in Gansu Province.....	LU Guodi,HOU Jia,CHEN Zhengjun,YANG Fude,WANG Junjun(613)
Study on Compilation and Collation of Classic Formulas Involved in <i>Pulse Classic • Disease Syndromes and Treatment Based on Pulse Manifestations of Sanguan</i>	BAO Bohang,FENG Huitong,ZHOU Dengwei(622)
Shandong Renowned Pediatrician ZHANG Luan and Value of His <i>Poems on Pediatrics</i>	DANG Yong,SUN Shengzhu,TANG Guiyan(629)
Research Progress on Antiviral and Anti-inflammatory Effects of Tetrandrine.....	LI Wenqian, JIAO Yuanyuan,YANG Wen,WANG Mingyu,QI Dongmei,WANG Xiaolong,XING Yaling,WANG Shengqi(635)
Research Review on <i>Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief</i>	LI Nianzhen,SONG Yongmei(643)

◆ 黄河流域齐鲁正骨流派研究 ◆

融汇黄河文化：齐鲁正骨流派的学术特色与发展

卢博文¹, 李嘉程¹, 李 刚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] 黄河文化倡导天人合一理念, 强调人与自然和谐共处的重要性, 对齐鲁正骨流派的形成和发展产生了深远影响。齐鲁正骨流派经过三代人的传承和发展, 形成了独特的治疗理念和技术体系。流派重视整体观念、气血辨治, 强调局部修复与整体调理并举, 秉持固本祛邪的治疗理念, 擅长运用滋补肝肾、强化筋骨、滋养气血、活血祛瘀、通经止痛的治疗方法, 创立了“调线-牵引-整复”方法用于骨折治疗, 归纳出关节脱位十大技法, 整复关节内部骨折讲究手法细腻柔和, 注重中西医结合, 形成了周密完备的调护体系。流派在教学培养模式上坚持传统与现代相结合、理论与临床结合, 人才传承结构合理, 积极推广特色技术, 促进了基层及社区正骨技术水平的提高。

[关键词] 黄河文化; 齐鲁正骨流派; 固本祛邪; 中西医结合; 调护体系; 人才培养

[中图分类号] R241.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0525-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.001

Integrating Yellow River Culture: Academic Features and Development of Qilu School of Orthopedics

LU Bowen¹, LI Jiacheng¹, LI Gang²

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

Abstract The Yellow River culture advocated the concept of unity of nature and human and emphasized the importance of harmonious coexistence between human and nature, which had a profound influence on the formation and development of Qilu school of orthopedics. After three generations of inheritance and development, Qilu school of orthopedics has formed a unique therapeutic concept and technical system. The school attaches importance to holism, syndrome differentiation and treatment based on qi and blood, emphasizes the simultaneous development of local repair and overall conditioning, adheres to the therapeutic concept of reinforcing healthy qi to eliminate pathogenic factors, and does well in the treatment methods of nourishing

liver and kidney, strengthening tendons and bones, nourishing qi and blood, activating blood and resolving blood stasis, promoting menstruation and relieving pain. The school has created the “regulating line-traction-rectification” method for fracture treatment, and summarized ten techniques for joint dislocation. Repairing the internal fracture of the joint requires

[收稿日期] 2024-07-10

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(编号:2022RKY05006); 齐鲁正骨流派传承工作室项目(编号:LP202102)

[作者简介] 卢博文(1997—), 男, 山东淄博人, 2024年级博士研究生, 研究方向: 骨与关节疾病研究。电话: 15194181660; 邮箱: lbw131310716@163.com。

[通信作者] 李刚(1970—), 男, 山东德州人, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事骨与关节疾病研究。电话: 0531-68617088; 邮箱: sdszylg@163.com。

delicate and gentle manipulation, and attaches importance to the combination of traditional Chinese and western medicine, thus forming a thorough and complete disease management system. The talent inheritance structure of the school is reasonable, and the school actively promotes the characteristic technology, which promotes the technical levels of orthopedics in the primary community.

Keywords Yellow River culture; Qilu school of orthopedics; reinforcing healthy qi to eliminate pathogenic factors; combination of traditional Chinese and western medicine; disease management system; education and training

黄河被誉为中华民族的母亲河,黄河流域孕育的黄河文化历史悠久、底蕴厚重。黄河文化作为中华文明的重要组成部分,不仅形成了中华民族自强不息、厚德载物的精神特质,也为中医药文化的发展奠定了基础^[1-2]。中医骨伤科在数千年的临床实践中积累了丰富的诊疗经验,如今已演化为拥有多个学术流派的特色中医学科^[3]。齐鲁正骨流派,作为中医骨伤科的重要学术流派之一,与黄河文化之间有密切的联系。本文通过分析黄河文化的历史背景、精神特质及其对中医药发展的影响,着重阐述齐鲁正骨流派的渊源、发展历程,探讨该流派在黄河文化影响下形成的独特治疗理念和技术体系。

1 黄河文化概要

从广义上看,黄河文化是黄河流域辽阔土地上劳动群众在长期的社会历史实践中孕育并逐步累积的一切物质财富与精神成果的集合体^[4]。黄河文化的起源可追溯至旧石器时代^[5-6],随着历史的发展,黄河文化逐步发展完善,对中国文化产生了深远影响,成为中华文明的重要组成部分^[7]。

首先,黄河文化是中华文明的发源地,为中华文明的形成和发展提供了坚实的基础,黄河流域的古人类文化、农业文明、青铜文化等,共同构成了中华文明的多元一体格局^[8]。其次,黄河文化孕育了丰富的哲学思想、道德观念和艺术成就。儒家文化的“仁义礼智信”、道家的“道法自然”等思想,都深深植根于黄河文化的沃土之中^[9]。黄河文化展现了中华民族面对困难和挑战时的坚定和持续努力^[8,10],倡导天人合一理念,强调人与自然和谐共处的重要性,人们应顺应自然规律,追求与自然界的共生共荣。黄河文化在中华文明由“多元并存”向“整体一致”演进的进程中,始终处于核心地位,成为中华绚丽文明之基底与象征^[11]。

黄河文化对中医药的形成、发展产生了深远影

响^[1]。首先,黄河文化乃中医药文化之根源。中医药文化发源于中原地区,与黄河文化共享同一血脉,伴随着黄河文明的演进,中医药文化也在这块肥沃之地茁壮成长,它汲取了黄河文明在众多领域的精华,逐渐演化成为一个重要的文化分支。其次,黄河文化影响中医学理论的建立。黄河流域产生与发展的易学文化,通过河图洛书展现的天人相应、象数思维以及气运法则,是中医学天人合一、阴阳理论产生的基础^[12]。易道为医道之源,医道传承和延续了易道并彰显着易道的特征^[13]。总之,黄河文化不仅赋予了中医药学深邃的哲学思维和理论根基,同时,在实践经验的沉淀、医学文献的编纂及教育的普及等多个领域,均为中医药的繁荣作出了卓越的贡献。

2 齐鲁正骨流派

2.1 起源与发展

齐鲁正骨起源于扁鹊,经淳于意发展,在唐代由蔺道人将前贤的理论精华汇聚,撰写了《仙授理伤续断秘方》,这是我国留存至今的最早伤科专著,书中记载的骨折治疗基本原则,仍有效指导临床^[14]。齐鲁正骨流派肇始于1955年7月,梁铁民先生为学术创始人,他以内外兼顾、整体调治为原则,重视望问切触量法五诊结合,强调药物的接续作用,总结出了手法整复、夹板固定、中药外敷熏洗治疗四肢闭合骨折脱位的方法,形成了齐鲁正骨流派技术特色的雏形^[15]。1978年,以邵光湘^[16]、曹贻训^[17]为代表的第二代传承人对20余年来的临床和教学经验进行了系统的总结,编写了《临床正骨学》^[18],并将骨科疾病分为骨折、关节脱位、伤筋、骨骺损伤与骨骺疾患、常见骨与关节疾病。随书附药方60余首,丰富了齐鲁正骨流派的理论体系,强调了中西医结合治疗以及重视疾病的预防及调护。以李刚、徐展望为代表的第三代传承人在总结前辈经验基础上,结合现代科学技术及骨科学治疗理念,对齐鲁正骨流派的理论体系及治

疗手段进行革新和扩充,使流派学术思想进一步发展提高。在此过程中,李刚在股骨头坏死、膝关节炎、骨质疏松症的临床及基础研究上取得了显著成就^[19-21],推动了这些领域的技术进步。与此同时,徐展望在骨质疏松症和脊柱疾病的临床及基础研究方面也取得了重大突破^[22-23],显著提升了相关疾病的诊疗水平。这些研究成果不仅丰富了齐鲁正骨流派的学术内涵,也为现代骨科学的发展作出了重要贡献。

2.2 学术思想

2.2.1 整体观念,气血调理

在中医学悠久的历史长河中,整体观被视为其理论基石,《黄帝内经》阐述了自然界与人体五脏阴阳间的和谐统一,强调通过外部表现推断内部脏腑状态,从而辨明病证本质。齐鲁正骨流派秉承这一理念,将人体视为一个错综复杂但又精妙协调的整体系统,皮肉筋骨、气血津液、脏腑经络息息相关,彼此依存。当肢体遭遇创伤或发生骨折时,不仅局部遭受影响,更牵动着全身气血及脏腑功能的协调稳定。故而,诊疗策略上,本流派倡导全方位评估,确保局部修复与整体调理并举,及时缓解骨折所致的全身反应,促进骨折康复进程。

《素问·调经论》指出:“人之所有者,血与气耳。”齐鲁正骨流派提出“伤科治血”的核心原则,坚信“疗伤之道,首在活血”。唯有血行畅通,方能祛除瘀滞。骨折后,损伤局部必然会有离经之血,这些瘀血滞留于受伤部位,导致气的流通受阻,经络不畅,进而引发肿胀。人身不外气血,因此,对于跌打损伤的治疗,应专从血论,活血化瘀。血活则瘀去,瘀去则气行,气行则肿消,骨折也能更好地愈合^[15]。

2.2.2 辨证论治,药法精确

疾病诊疗应当严谨辨证,准确用药。针对不同患者,应实施中医个体化治疗,随证型变化调整方剂^[24]。齐鲁正骨流派注重探析疾病内在实质,而非仅仅停留在症状层面。面对颈椎疾患,本流派既聚焦于疼痛、眩晕、感觉异常与活动受限这些直接表面的症状,又不失全局观,洞察病态之虚实转换,把握其根本。流派秉持滋补肝肾、强化筋骨、滋养气血以固本培元,辅以固正祛邪应对外界侵扰,运用活血祛瘀、通经止痛之策以减轻患者不适,最终实现邪正调和、标本兼顾的治疗效果^[25]。针对慢性骨髓炎及创

伤性感染,本流派推崇内外兼治,内服药物灵活调配,非单一处方所能涵盖,收获效良。面对创伤后期肢体浮肿持久不消,本流派认为根源在于气血亏损与经络瘀滞,故遵循补气养血、温经通络、利水渗湿的原则进行治疗。对于老年人腰椎管狭窄症,常见腰腿酸痛、步态不稳及下肢乏力,本流派认为肾气不足为病根所在,腰腿痛与间歇性跛行只是疾病表象。在补肾固本基础上,适时加入活血通络止痛之品,以达治标治本之效^[17]。值得注意的是,在治疗股骨头坏死时,使用激素类药物必须严格遵循医嘱,合理用药,避免滥用^[21]。

当代医学研究表明,骨折愈合始于血肿清理、血管新生、间质细胞增殖与肉芽组织形成。本流派强调药物对骨折修复的重要性,认为正骨之成,倚仗接骨丹之力。接骨丹之效在于活血祛瘀,借含钙成分促进愈合,其组方富含活血、祛瘀、收敛、表散与镇痛之效。对于皮质骨损伤,以收敛药物为主;而松质骨受损,则需辅以活血祛瘀之品;关节挫伤移位,宜选活血祛瘀、发散止痛之剂,慎用收敛药,以免软组织钙化,致关节僵硬^[15]。

2.2.3 妙法整复,稳固愈合

本流派紧扣病患个体差异,精研病情态势,确定施治方法。骨折与关节脱位的整复,被细分为以下具体方法:骨折矫正遵循“调线-牵引-整复”三步骤;关节脱位则依据解剖结构与肌力特性,归纳为十大技法:端法、提法、牵引、按法、手支法、抬法、脚蹬法、气鼓法、攀索法与按摩法^[15]。实施正骨手法时,本流派崇尚细腻与柔和,尤其在整复关节内部骨折时,依循伤害机制与骨折片移位方向,施展灵巧手法,促使关节内骨折片精准归位^[17]。治疗全程,面对患者骨折后痛苦哀叫与周遭环境的纷杂,医者心无旁骛,一气呵成,以免重复操作损伤周围组织。专用于胸廓骨骼错位或断裂的“气鼓法”是本流派手法复位的特色。鉴于手法难以触及所有骨折区域,需引导患者利用深呼吸产生的气鼓效应,助力复位。具体而言,患者采取仰卧位,背部适当抬高,引导其进行强烈咳嗽,以此纠正胸骨、肋骨的偏斜及肋骨骨折^[15]。

在齐鲁正骨流派的体系中,骨折的稳固固定被视为恢复之基石,其技艺精髓在于辨识躯干与四肢骨骼的特性,以及骨干骨折与关节周围松质骨骨折的差异,从而定制个性化固定策略。复杂的脊柱骨折,

依循颈椎、胸椎、腰椎、骶椎和尾椎五大区块的特异性,运用塑形竹板、纸壳与绷带等专属工具予以精准固定。至于锁骨、胸肋及四肢骨折,则各自采用相宜的固定器材,确保骨折恢复过程中的稳定与安全。同时,本流派提出了骨折治愈期的概念,强调愈合速率受创面严重程度、患者年龄以及术后护理质量的影响。骨折的误诊漏诊、用药不当、手法粗糙,乃至患者对伤情的忽视,皆可能减缓愈合进程。同理,脱位与软组织损伤的痊愈期限亦与损伤程度、患者年龄及手法得当与否密切相关。一旦脱位未能及时诊治,演化成陈旧性脱位,整复难度将显著提升。针对各类骨折,本流派提出了一套详尽的愈合时间表,认为简单锁骨骨折在10~21 d便可完成愈合。对于脱位与软组织损害,依据受损位置与患者所处年龄阶段,本流派给出了平均治疗时间,其覆盖脊椎骨、骶尾椎错位等多种情况,为临床实践提供精准指导。

2.2.4 中西合璧,调护精细

齐鲁正骨流派注重中西医结合,调护体系完备。面对骨伤科疾患,尤其是治疗慢性骨髓炎时,本流派倡导的不仅是传统汤药的内外兼施,更强调与现代医学手段的有机结合^[27]。譬如,当细菌培养结果显示有明确的致病菌时,精准选用敏感抗生素,并辅以汤剂辨证施治,中西医结合双管齐下。遇到肌肤缺损、死骨丛生、骨骼侵蚀严重的严峻状况,则果断采取手术干预,以期根除病灶,恢复机体健康。在腰椎间盘突出症的管理上,本流派主张依据人体生物力学特征,指导患者调整日常姿态,从坐姿、立姿、行走、卧躺,乃至承重行为,皆需遵循科学原则,维持脊柱生理曲度,缓解肌群紧张引发的不适^[24]。

在疾病防治与康复护理方面,齐鲁正骨流派秉承着“未病先防,既病防变”的古训,构建起一套全面细致的调养体系。骨折初期,推荐患者使用无弹性硬板床,以防肢体微动加剧骨折端摩擦。膳食安排提倡小量频食,精选高蛋白、易消化食品,滋养受损组织。康复中期,鼓励患者适度进行肢体活动,渐进式恢复机体功能^[15]。对于饱受腰椎间盘突出症困扰者,忌食寒凉、油腻,注重腰部保温,倡导适度性生活。结合个人兴趣与病情,选择太极拳、漫步等轻柔运动,既能强化体质,又可缓解病痛^[24]。面对强直性脊柱炎,心理干预跃升为治疗方案的重要组成部分,通过适时的心理辅导,使患者保持积极向上的心态,与药

物治疗相得益彰,促进患者尽快康复^[28]。对于股骨头坏死的患者,应养成良好的饮食习惯,增加营养,少饮酒或不饮酒,戒烟;一旦确诊,应尽早接受治疗,以免延误病情。患病后应避免受凉,注意保暖,多休息,减少站立和行走,以减轻股骨头的负重。疾病早期的患者可以通过推拿或按摩手法,改善股骨头周围的血液循环,增加关节活动度,使关节屈伸顺畅^[26]。

2.3 齐鲁正骨流派的传承与推广

齐鲁正骨流派坚持传统与现代相结合的教学培养模式,重视齐鲁正骨流派传承工作,重视代表性传承人及主要传承人的引领作用。传承人中现有全国老中医药专家学术继承指导老师3人,山东省老中医药专家学术继承指导老师8人,山东省名中医药专家4人,享受国务院特殊津贴2人。依托于山东中医药大学、山东中医药大学附属医院,坚持“以文化人、以德立身、以术彰业”的育人观,“德术并重、厚德怀仁、博学笃行”的治学观,“传承创新、基础厚实、知行合一”的质量观,重视理论与临床结合,注重过程培养采取多种形式,形成了结构合理的高水平人才传承结构。成立山东中医药学会第四届骨伤分会,山东中西医结合学会第三届骨科专业委员会,定期举办骨伤新技术学习班及学术会议,细化并丰富齐鲁正骨流派学术内容,传播并创新发展齐鲁正骨流派内涵,进一步扩大了流派在省内外骨伤领域的应用和传播。成立老中医药专家传承工作室,整理和传承齐鲁正骨流派经验,在全省多所医院推广流派正骨技术,定期开展齐鲁正骨继续教育项目及学术研讨活动,扩大流派学术影响,促进基层及社区正骨技术水平的提高。

3 黄河文化与齐鲁正骨流派

黄河文化在推动中医药文化的发展中起到了决定性的作用。齐鲁正骨流派的医学实践与理论深受其滋养,吸收了黄河文化中的众多精髓。例如,黄河文化倡导的人与自然和谐共生的理念在齐鲁正骨流派中得到了特别的体现,流派在治疗方法上强调遵循自然规律、整体观念和动态平衡,重视预防与治疗的结合。作为黄河文化在中医骨科学领域的具体体现,齐鲁正骨流派的形成和发展与黄河文化密不可分。

黄河文化具有明显的起源性与延续性,为齐鲁正骨流派提供了一个深厚的文化和历史基础^[7]。在

黄河文化的滋养下,中医药文化得以传承和发展,齐鲁正骨流派作为其中的一部分,继承了黄河文化的历史连续性,形成了独特的医学体系;黄河流域的广阔地域内,形成了多样的地域文化和社会习俗,这些都深刻影响了齐鲁地区的医学发展。特别是黄河文化中的人文思想、民族精神及其对自然和社会的深刻理解,为齐鲁医派的形成提供了思想基础^[29];黄河文化的开放性与包容性促进了不同文化和医学理论的交流与融合^[10]。齐鲁正骨流派在这样的文化背景下,吸收了多家医学流派的优点,形成了集多种治疗方法为一体的特色医学流派;黄河文化的创新性与象征性激发了齐鲁正骨流派不断探索和创新的精神^[7]。在长期的医学实践中,齐鲁正骨流派不断完善和发展其理论和技术,体现了黄河文化创新发展的特点。

4 结束语

黄河文化不仅为齐鲁正骨流派提供了丰富的理论和文化基础,还催生了其在治疗理念和技术体系上的创新。展望未来,齐鲁正骨流派应继承黄河文化的核心价值,跟进现代医学研究和社会健康需求,加强国际交流与合作,推广中医骨伤科的特色治疗方法,为人类健康事业作出贡献。

【参考文献】

- [1] 雷天锋,王艳敏.弘扬传承黄河文化之黄河中医药文化:高校图书馆大有可为[J].河南图书馆学刊,2020,40(9):4-6.
- [2] 田宝祥.黄河文化的多元特质与一体意识[J].深圳大学学报(人文社会科学版),2023,40(4):153-160.
- [3] 叶艳蓉,张虹.中医学学术流派传承工作室标准化建设的实践与思考[J].中国标准化,2023(4):213-217,221.
- [4] 张新斌.黄河文化基本问题的初步研究[J].黄河科技学院学报,2024,26(4):1-6.
- [5] 曹光章.黄河文化的历史传承与时代价值[J].晋阳学刊,2022(2):119-124.
- [6] 程有为.为什么说黄河文化是中华民族的根和魂[J].海岱学刊,2023(2):1-20.
- [7] 王志民.黄河文化主脉说:论中华文明奠基期的黄河文化[J].山东师范大学学报(社会科学版),2022,67(6):134-152.
- [8] 张冬宁.黄河文化的核心特征与时代价值[J].中国民族博览,2022(12):32-34.
- [9] 戴英生.黄河流域古中华文化的起源与演化[J].人民黄河,1987(2):59-62,72.
- [10] 江林昌,叶欣怡.黄河文化与中华文明[J].山东省社会主义学院学报,2023(1):77-82.
- [11] 范玉刚.试论黄河文化对当前人类文明跃升的价值贡献[J].中原文化研究,2024,12(1):52-59.
- [12] 祝世讷.对阴阳学说的五点新认识[J].山东中医药大学学报,2016,40(6):491-494,537.
- [13] 范奇鑫,刘菁,吴世彩.论《周易》与《黄帝内经》之“道”的特征及关系[J].山东中医药大学学报,2022,46(3):402-405,415.
- [14] 蔺道人.仙授理伤续断秘方[M].北京:人民卫生出版社,2006:21-39.
- [15] 李念虎,曹贻训,徐展望.全国著名骨伤专家梁铁民教授学术思想和正骨经验[J].山东中医杂志,2019,38(12):1091-1094,117.
- [16] 丁兆平.山东省中医药事业发展五十年大事记(续五)[J].山东中医杂志,2000,19(4):254-255.
- [17] 马陈,徐展望,谭国庆,等.曹贻训治疗股骨头坏死经验[J].山东中医杂志,2021,40(2):182-185.
- [18] 冷帆.在骨伤学术中以中为主贯通中西的曹贻训[J].山东中医杂志,1989,(6):46.
- [19] 葛继荣,王和鸣,郑洪新,等.中医药防治原发性骨质疏松症专家共识(2020)[J].中国骨质疏松杂志,2020,26(12):1717-1725.
- [20] 梁学振,骆帝,李嘉程,等.激素性股骨头坏死中的PTGS2和STAT3:潜在铁死亡相关诊断生物标志物[J].中国组织工程研究,2023,27(36):5898-5904.
- [21] 刘源,梁学振,许波,等.相关转录组分析鉴定色素沉着绒毛结节性滑膜炎的潜在生物标志物[J].中国组织工程研究,2023,27(14):2182-2193.
- [22] 唐彬,朱立国,魏戌,等.颈痛颗粒治疗神经根型颈椎病临床应用专家共识[J].中国中药杂志,2023,48(8):2260-2264.
- [23] 匡立华,贾庆运,谭国庆,等.骨碎补防治骨质疏松症的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2015,21(8):1000-1004.
- [24] 陈德强,蔡余力,曹贻训.曹贻训治疗腰椎间盘突出症的经验[J].中国误诊学杂志,2010,10(9):2116-2117.
- [25] 刘宁,王明喜,徐展望.曹贻训治疗颈椎病经验撷粹[J].湖北中医杂志,2021,43(1):33-36.
- [26] 马陈,徐展望,谭国庆,等.曹贻训治疗股骨头坏死经验[J].山东中医杂志,2021,40(2):182-185.
- [27] 王啸,谭国庆,马陈,等.曹贻训治疗慢性化脓性骨髓炎经验[J].山东中医杂志,2021,40(1):83-86.
- [28] 蔡余力,陈德强,张兴彩.曹贻训教授治疗强直性脊柱炎经验[J].中国误诊学杂志,2011,11(6):1381.
- [29] 孙慧明,李成华,王振国,等.历史地理学视阈下的齐鲁医派研究[J].中华中医药杂志,2023,38(6):2499-2501.

◆系统辨证脉学研究◆

基于多层网络的系统辨证脉学诊断模式探析

王元耕¹, 李春林², 王翠英², 齐向华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 250011)

[摘要] 中医脉诊能够较为客观、全面地反映人体常变概况,但需要建立一个客观化、逻辑化的诊断模式。将多层网络的概念迁移至脉象与疾病的关系中,通过输入提取25对脉象要素节点构建时空脉象网络,在中医学知识体系指导下对节点建立连边,提取出病因层、体质个性层、心理状态层、功能失调层及结构紊乱层,最终输出对患者一般情况、病因病机及疾病演化过程的认识,从而指导临证辨治,形成以系统辨证脉学脉象要素网络为主导的疾病诊断模式。

[关键词] 系统辨证脉学;时空脉象网络;脉象要素;证型;病因层;体质个性层;心理状态层;功能失调层;结构紊乱层

[中图分类号] R241.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0530-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.002

Analysis of Diagnosis Model of Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation from Perspective of Multi-Layer Network

WANG Yuangeng¹, LI Chunlin², WANG Cuiying², QI Xianghua²

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

Abstract Pulse diagnosis of traditional Chinese medicine (TCM) can reflect the normal and change of human body objectively and comprehensively, but it is necessary to establish an objective and logical diagnosis model. We transferred the concept of multi-layer network to the relationship between pulse and disease. Total 25 pairs of pulse element nodes were extracted to construct the spatio-temporal pulse network. Under

the guidance of the knowledge system of TCM, joints were linked up to establish relationships. Then, the etiology layer, physical personality layer, psychological state layer, dysfunction layer and structural disorder layer were extracted. Finally, the understanding of the general situation of patients, etiology and pathogenesis and disease evolution process was output, so as to guide the clinical

[收稿日期] 2024-02-11

[基金项目] 山东省重点研发计划(重大科技创新工程)项目(编号: 2021LCZX06); 山东省文化和旅游厅课题项目[批文号: 22WL(Y)170]

[作者简介] 王元耕(1991—),女,山东济南人,2021年级博士研究生,研究方向:中医治疗神经内科疾病与脉象研究。电话:15953110892;邮箱:yuangeng0322@163.com。

[通信作者] 齐向华(1963—),男,山东济阳人,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医脑病和脉诊应用研究。电话:13793188077;邮箱:qixianghua2005@163.com。

syndrome differentiation and treatment. So the disease diagnosis model dominated by the network of pulse elements of systematic sphygmology for syndrome differentiation has been formed.

Keywords systematic sphygmology for syndrome differentiation ; spatio-temporal pulse network ; pulse elements ; syndrome type ; etiology layer ; physical personality layer ; psychological state layer ; dysfunction layer ; structural disorder layer

中医是研究人体开放复杂巨系统的复杂性科学^[1]。我们将人体复杂系统的信息、能量、结构及功能异常归纳为某一种或某一类疾病,因此对于疾病的诊断、治疗也是一个系统性工程,每一个层面都是一个复杂网络。从中医脉诊诊断中获取的依据是较全面的,能明确诊断疾病,较为客观地构建整个人体的常变概况^[2]。然而在以往的脉诊模式下,提取脉象诊断依据的丰富度和准确性在很大程度上需要依赖于医者的理论水平和经验,脉象和证型间建立联系的标准往往是“意象化”的。我们期待一种建立在脉象要素和证型间的客观化、逻辑化的诊断模式。多层网络是现今复杂网络研究的重要方向之一^[3]。现将多层网络的概念迁移至脉象与疾病的关系中,即以脉象要素网络为主导构建疾病的诊断治疗模式。该诊断模式的实质为脉象要素和诊断层次之间的网络逻辑关系,可以指导中医辨证和西医诊断、制定治疗原则并指导治疗,包括系统辨证脉学的诊法网络及疾病网络。

1 多层网络的概念及特性

多层网络是包含多种关系的网络^[4]。多层网络通过对多种类型节点及其连边关系(包括层内连边和层间连边)的研究去解析复杂系统的时空非线性关联关系^[5-6]。多层网络作为一种拓扑结构,其某层网络节点的重要性(节点中心性)取决于指向该节点的邻居数量和质量,受到层的重要性和层间的连接方式的影响;每一层网络在多层网络中的相对重要程度称为层的中心性,中心性是衡量点和层影响力的指标^[5]。通过对中心性进行排名能够量化复杂网络中有影响力的节点或层的重要性,可以用于描述复杂网络系统的结构和功能^[7]。

2 系统辨证脉学的诊法网络

系统辨证脉学是在系统论指导下,运用中医学、认知心理学、现代信息学、物理学等基本原理,形成

的全新脉学体系;是研究血管、血液行为、现象与机体身心状态、中医病因病机和西医疾病参数之间映射关系的中医诊断技术^[8]。系统辨证脉学认为脉象是一个复杂的系统,将寸口脉部位的空间实体进行分形用于定位诊断,将指下感觉到的脉象信息分化出25对单一属性的脉象要素用于定性诊断。25对脉象要素分别是浮沉、上下、左右、内外、迟数、结代、曲直、粗细、长短、高深、怠驶、敛散、动静、来去、疾缓、进退、强弱、凸凹、寒热、稀稠、滑涩、枯荣、清浊、厚薄、刚柔^[9]。定位诊断为五部六区七层五带。五部指传统的寸关尺三部加寸上和尺下:寸上主头面,寸主上焦,关主中焦,尺主下焦,尺下主腰膝。将一个完整的脉搏波进行划分,横向分为5带,纵向分为6区,径向分为7层,与机体的各部组织、器官进行密切对应,通过与脉象要素的结合形成精确的定位诊断^[9]。

2.1 脉象要素的去中心化特征

去中心化特征并不是指不存在中心,而是在一个分布有众多节点的系统,每个节点都具有高度自治的特征。节点之间彼此可以自由连接,形成新的连接单元。任何一个节点都可能成为阶段性的中心,但不具备强制性的中心控制功能。节点与节点之间的影响,会通过网络而形成非线性因果关系。该系统现象或结构呈开放式、扁平化、平等性^[10]。系统辨证脉学的25对脉象要素具有去中心化特征。在依次开放不同的感觉通道提取脉象要素的过程中,每对脉象要素都应提取、“遍历”,此时脉象要素的地位是平等的,并不存在主导脉象要素。见图1。

2.2 诊断与辨证的中心化——提取异常信息

虽然脉象要素以去中心化为特征,但疾病的病机存在中心化,占主要矛盾的病机为中心病机,它对疾病的预后起关键作用。在将25对脉象要素遍历之后,我们能够提取出带有疾病信息的脉象要素,形成

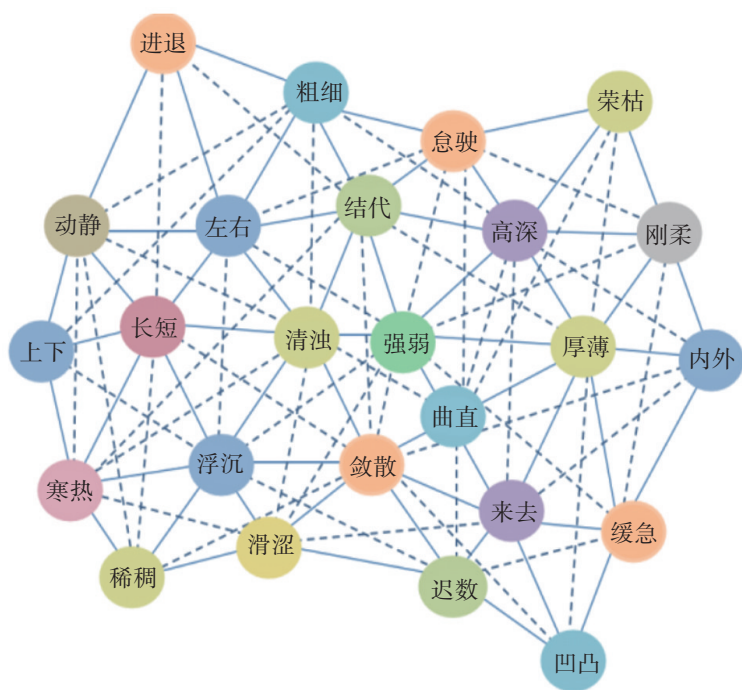


图1 脉象要素“去中心化”分布示意

脉象要素网络指导后续诊治,当脉象要素用来表征病因病机时就具有了中心化特征。所有脉象要素并不会同时出现在同一个体的某一疾病过程,比如在以热证为主要表现的疾病中,脉象要素可能但见热而无寒。脉象要素在不同网络中的中心性不同,对这些脉象要素进行综合分析,能够反映不同的病因、病机在疾病网络中的中心性,从而明确疾病当前态的关键病机进行辨证论治。

2.3 脉象要素的时空物理五维度分类原则

系统辨证脉学的25对脉象要素按照时空物理五个维度进行分类^[9]:脉搏空间位置(位)、数律(数)、空间形态(形)、脉搏波和脉管壁(动)、血流质地(质)。空间位置有:浮沉、上下、左右、内外;数律要素有:迟数、结代;空间形态要素有:曲直、粗细;波动要素:长短、高深、总驶、敛散、动静、来去、疾缓、进退、强弱、凹凸;质地要素有:寒热、稀稠、滑涩、枯荣、清浊、厚薄、刚柔。

2.4 系统辨证脉学诊法网络的训练与建立

《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》云:“夫脉当取太过不及。”机体偏离“中和态”会产生病理改变,脉象也会向两极发生改变,25对脉象要素即

是对此的表征。其直接表征含义在不同个体间稳定不变^[8]。脉象是一个非平衡系统,脉象要素的常与变没有标准值,脉象的常是在一定范围内的变化,与天、地及人自身的个性、体质等生理特点相适应。超出“平衡态”、失去“变应力”即为变。因此,脉象要素“手感”的建立需要反复大量的训练,在不断对比总结中建立“模糊摆动”的感觉和知觉,建立总体共性前提下的个人的常变标准。

在诊脉过程中按照先总按后单按的顺序,依次遍诊左手、右手,并同时诊双手对比。按照五部六区七层五带分区建立脉诊空间概念,以空间为基础、时间为序列将位、数、形、动、质五维度具体的脉象要素信息填充,从而实现定位基础上的定性,形成诊法网络层次。

3 系统辨证脉学对疾病网络的认识

运用已经掌握的中医学知识体系,脉象要素作为节点,将表征意义关联度较高的特定脉象要素之间的联系作为连边,形成了脉象要素多层网络,这种连边即脉象要素与机体状态之间的映射关系^[8]。不同的网络层代表着不同的病因病机意义(证候网络层),不同证候网络层通过层间连边有机结合,进而

形成具有高度概括意义的“脉象系统”(即疾病网络)。证候网络层之间的因果、演化、并列、时序等关系构成了疾病发展的整个过程。厘清层间关系有助于分析、回溯、还原出疾病发展的整个过程,从而对疾病发展的各个环节、根源和结果都有一个清晰认识,进而确立疾病的主要致病因素与机制。

系统辨证脉学提取脉象要素,将运用脉象要素构建分析人体疾病网络,最终得到对应的病机、证候及对疾病的整体认识,并给出相应的治法方药。

3.1 疾病网络的组织架构

疾病网络的组织架构指纳入要素节点并建立连边的标准,即提取出“证”的逻辑思维过程。

3.1.1 病因层

病因可分外感与内伤。外感六淫的脉象特征分别为:风邪见“浮柔而缓”,寒邪见“刚敛而寒”,湿邪见“稠滑而短”,热邪见“热动而强”,燥邪则“缺乏荣润滑利”,阴暑“刚寒稠滑”,阳暑“浮散而热”。对于七情内伤,则见与喜、怒、忧、思、悲、恐、惊相对应的“动”,即有特征性的谐振波。饮食积滞“稠热而强”。过劳主要以“怠”为特征。

3.1.2 体质个性层

体质和个性代表人体基础生理状态,决定着发病的易感性、倾向性及疾病的转归,处方用药必须考虑其体质、个性。“系统辨证脉学”对“五形人”体质的脉象要素特点进行了总结:木形人“直强而热”,火形人“热而强”,土形人“厚而柔”,金形人“薄、敛、细、弱”,水形人:“厚粗而稠”。将“五态人”个性的脉象要素总结为:太阳之人“浮、动而上”,少阳之人“上、细、长”,太阴之人“沉下而缓”,少阴之人“直细而刚”,阴阳平和之人“厚而柔缓”。

3.1.3 心理状态层

不同的体质个性受到个体不同的境遇影响会产生不同的心理紊乱状态,体质个性层和心理状态层之间存在层间连边。心理紊乱状态是构成疾病过程的重要环节。系统辨证脉学体系总结了5种心理紊乱状态的脉象特点:精神萎靡状态的脉象特点为“来缓去缓、怠、深、短”;烦躁焦虑状态的脉象特点为“躁动、数、高、短”;郁闷不舒状态的脉象特点为“郁动、沉、涩、短”;惊悸不安状态的脉象特点为“惊动、数、

来疾去疾、驶”;思虑过度状态脉象特点为“思动、敛、直、内曲”^[12]。心理紊乱状态之间可相互叠加、互为因果,在脉象要素节点和连边上更加复杂。一般来说近期产生的心理紊乱状态多出现在左寸处,日久不得纾解可向尺部泛化,早期产生的心理紊乱状态多在右尺部留痕。

3.1.4 功能失调层

功能失调层可继续划分为阴阳失调层、气失调层、脏腑功能失调层。“系统辨证脉学”对阴阳失调脉象要素总结如下:阳偏盛者“热”,阴偏盛者“寒敛”,阳虚者“寒弱”,阴虚者“枯”,阳损及阴者“寒、弱、散、缓”伴“细、枯”,阴损及阳者“细、涩、枯、数”伴“寒、怠”,阴阳两虚者“细、涩”且“寒、短、弱”。气失调层包括气虚和气机失调,气虚证见“弱”;气失调脉象要素总结如下:气滞证“沉、动、涩”^[13],气逆证“上而粗”,气陷证“下而粗”,气闭证“沉而强”,气脱证“弱而散”。阳偏盛则“热”,阴偏盛则“寒敛”,阳虚则“寒而弱”,阴虚则“枯”,阴阳两虚则“细、涩、寒、短、弱”。脏腑功能失调要结合脉象五部六区七层五带的定位进行诊断。如心阳不足,表现为左寸部上三分之一的“细、弱、沉、寒”,脉搏波起始段“怠”。

3.1.5 结构紊乱层

结构紊乱层包括精、血、津、液等有形物质的改变,痰、水湿、瘀等有形实邪的阻滞,以及脏腑组织的实体病变等。该层包括了中医理论的邪正盛衰病机层,也包含了从现代医学角度对疾病的认识。邪正盛衰病机如“稠滑”者表征痰浊内蕴,“稀滑”者表征痰涎停聚,“稀、滑和桡动脉之外组织按之如泥”表征水湿泛滥,“涩”表征瘀血内阻;津液不足者“细而枯”,血虚者“稀而细”,精亏者“稀而弱”。现代医学角度对疾病的认识,需要运用五部六区七层五带定位结合如凸、凹等脉象要素辨别相应的器官是否有有形占位及占位的性质等。

以上仅对各层的特征脉象要素进行概括,根据复杂的病因病机又可以变出复杂的脉象要素组合。各层之间通过层间连边相互影响,在体质和个性的基础上,心理紊乱状态作用于人体产生了气的变化,气机失调导致功能失常而产生实邪,实邪致结构紊乱,结构紊乱又可以影响功能、心理状态以及人

的体质和个性。因此通过对脉象要素综合分析,能够提取出病因层、体质个性层、心理状态层、功能失调层及结构紊乱层特征,形成对疾病认识的多层网络。

3.2 疾病网络的时序性

疾病处于动态演化当中,病因病机的演变构成了目前时间节点所见的疾病特征,厘清病因病机的时序性对指导治疗至关重要。知其“来”能够把握病因病机演化规律,针对其底层的病因病机进行施治,往往事半功倍;知其“去”可对疾病未来的发展转归进行判断,对把握病势、截断传变十分关键。体质个性层处于较为底层的位置,构成了人体的生理及病理基础。病因层可以起到开启疾病并维持疾病过程的作用。病因作用于个性体质,产生心理紊乱状态、气的功能状态失调,最终导致结构改变。气变往往先于形变出现,因此功能失调层处于结构紊乱层之下。各层之间通过层间连边相互影响,当突破限度发生质变时,在此基础上又可以演化出新的网络层次变化。因此,疾病复杂网络不是简单的二维结构,是三维空间结构叠加时间序列的四维结构。

3.3 形成诊断层次

脉象要素和疾病网络层次之间的关系呈“一对多”的映射模式^[8],即一个脉象要素可能会在病因层、体质个性层、心理状态层、功能失调层及结构紊乱层中都具有表征意义。在临床实际所采集的患者脉象是多种脉象要素的集合,其中会有多个脉象要素共同映射某个方面。通过脉象要素的有机结合,获取共同映射的不同层面,多层面组织形成诊断层次。如“刚”这一脉象要素,表征血管壁的硬度增加。因外受寒邪,收引凝滞,血管壁可扩张度减低,结合脉象要素“寒、敛”,此时一般多见于左寸部,在病因层面中即可作出“外受寒邪”的病因层诊断。若结合脉象要素“弱、散、浮、寒”,可作出过度劳伤、阳气不振、寒邪内生的功能失调层诊断。若结合脉象要素“敛、细、涩”,多表征此人个性小心谨慎、思虑过度,此为体质个性层诊断。若单见寸关尺某部某侧的血管壁刚可表示该部位气滞血瘀、经络瘀阻,常见于各种肢体经络疼痛病证。脉象要素“刚、强、敛、驶、长”

则表征高血压。通过现有中医知识体系储备及上述映射关系将脉象要素结合起来建立连边,可以形成不同的层次。

根据抽取出的病因层、体质个性层、心理状态层、功能失调层及结构紊乱层特征,构建疾病的时空脉象网络,可以较全面获得对患者的整体认识,包括:个性、体质、心理、主要的致病因素及病机、疾病判断等。因此通过多层网络的逻辑思维模式,能够归纳出涵盖多层面的综合诊断“决策树”,并指导形成多层次的治疗,做到脉方相应、脉针相应。

4 病案举隅

患者,女,72岁,2022年8月23日初诊。主诉:入睡困难40年余,加重10年余。刻下症:每日入睡困难,眠浅梦多易醒,心情低沉,心烦易哭,右手发作性震颤,右腿发抖,咳嗽痰多、憋闷,纳可,大便稀,小便频。既往支气管炎病史50年余,高血脂病史10年余,垂体瘤术后半年。唇暗,舌暗红,苔黄干。整体脉象:上、疾、细、敛、稠、涩;局部脉象:右寸为热、躁动、浊、扩张二期凸点;右关为滑、弱;右尺为寒、沉、细、怒的谐振波;左寸为内曲、进少退多、怠;左关为凸、热、郁动;左尺为枯、寒、沉、刚。西医诊断:失眠。中医诊断:不寐,肝阳上亢证。治以平肝潜阳,疏肝健脾。

针刺治以疏解心结,行针得气后患者即刻感觉胸闷减轻,整体放松,谐振波减少。中药内服以天麻钩藤饮加减:天麻12g,钩藤15g,石决明15g,杜仲15g,牛膝12g,桑寄生15g,黄芩12g,益母草15g,茯神12g,夜交藤12g,柴胡12g,香附15g,苍术20g,枳壳12g,山药20g,桂枝12g。14剂,日1剂,水煎服。

复诊:患者服药后感觉心情平复,入睡略有改善,咳嗽、憋闷减少,矢气增多,大便偏稀伴有黏沫。脉象:上、疾、谐振波略有减轻的趋势。上方:减桂枝,加肉桂6g、当归12g、川芎12g。

按:运用多层网络进行逻辑分析。体质个性层:整体脉象细、敛,左寸内曲,说明患者平时较为小心翼翼,结合郁动、怒动的谐振波,说明患者受到委屈、生气的事情却隐忍不发,偏于金型人性格。整体脉象上、疾,寸、关热而尺寒,说明患者体质为上热下

寒,肾水不足见左尺枯,肾阳不足见右尺寒。病因层:怒动的谐振波泛化到右尺,可见患者生气日久。心理状态层:躁动合并郁动,患者生气日久郁而化火,既有郁闷不舒又有烦躁不安,显示了患者欲吐之为快又无法直抒胸臆的矛盾心理。功能失调层:整体脉象为上、疾即肝阳携气机上逆,同时左寸进少退多,怠说明心气不足,心脑供血差,与患者长期失眠相关。结构紊乱层:整体脉象细、敛、稠,局部热、滑,患者血脂高且有痰浊;整体脉象涩:气滞血瘀;右寸扩张二期凸点为慢性支气管炎征象,左尺刚对应下肢不适。

患者虽是失眠来诊,但运用系统辨证脉学多层网络的逻辑分析,可知失眠仅为疾病网络中的部分表征。患者首先因是金型人较为隐忍,遭遇了不良境遇,长期郁怒,造成了气机不展、肝郁气滞而出现了一系列的病机衍化。肝郁乘脾化生痰浊,肝郁化火克肺、肺气不利而咳嗽,二者叠加故而慢性支气管炎日久不愈。郁而化热日久灼伤津液,筋脉失养,损耗肾阴不能涵敛肝阳而化风内动,出现肢体震颤。阴损及阳加之患者年老体衰,肾阳亏耗温煦不足,故而大便稀溏、小便多。患者初期的失眠可能是由于不良心境导致的睡眠障碍,但长此以往肝阳致气机亢于上,阴阳失交造成了慢性失眠。由此形成了治疗层次:针刺内关穴、合谷穴以疏解心结,调气解郁;治以天麻钩藤饮平肝潜阳,一是使患者性格中急躁的部分平缓;二是肝郁的病机处于较为底层,是治疗的关键节点,加柴胡、香附、枳壳疏肝解郁行气;三是将肝阳下潜、清热安神,恢复阴阳交合,改善睡眠;四是平肝息风,平止震颤,加桂枝温通筋脉;五是加苍术、山药燥湿健脾。二诊减桂枝加肉桂温肾阳,引火归元,加当归、川芎行气化瘀和血。全方针对的不仅是失眠这一局部问题,而是从患者的底层病机入手,在每一个疾病层次都有相应的治疗方药,体现了中医的整体观和系统性。在整体中又把握了病机的关键点:由肝郁进展而来的肝阳上亢,并将此作为治疗重点。从左寸的脉象可知,患者的心血管已经出现病变,将来可能进展为心功能不全,体现了系统辨证脉学对疾病未来进程的把握。

5 结束语

系统辨证脉学诊断模式参照复杂网络的逻辑思维模式,在疾病观和诊断观上强调疾病的过程,提取脉象要素要尽可能的全面,在分析过程中按照病因层、体质个性层、心理状态层、功能失调层及结构紊乱层的特征建立联系,构建时空脉象网络,从而获得患者的一般情况及疾病的发展过程,形成诊断决策树。在系统辨证脉学诊断模式指导下,治疗时明确关键病因病机,并从体质个性的角度预见疾病的转归,可提高诊治疗效。

[参考文献]

- [1] 马淑然. 中医系统论原理:中医学与系统科学交叉的现代理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2021:3.
- [2] 杨妮,齐向华. 系统中医视域下基于脉象系统认识疾病过程[J]. 中医杂志,2023,64(1):6-11.
- [3] 吴宗柠,狄增如,樊瑛. 多层网络的结构与功能研究进展[J]. 电子科技大学学报,2021,50(1):106-120.
- [4] 杨洋. 复杂网络关键节点识别研究[D]. 成都:四川大学,2023.
- [5] KIVEL M, ARENAS A, BARTHELEMY M, et al. Multi-layer networks[J]. J Complex Netw, 2014, 2(3):203-271.
- [6] BATTISTON F, NICOSIA V, LATORA V. Structural measures for multiplex networks[J]. Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys, 2014, 89(3):032804.
- [7] 丁苍峰. 多层网络中心性排名方法研究[D]. 北京:北京理工大学,2018.
- [8] 齐向华,王元耕. 系统辨证脉学对《黄帝内经》脉诊命题的继承创新[J]. 山东中医药大学学报,2024,48(1):11-15,10.
- [9] 齐向华. 系统辨证脉学培训教程[M]. 北京:中国中医药出版社,2021:2.
- [10] 沈鑫,裴庆祺,刘雪峰. 区块链技术综述[J]. 网络与信息安全学报,2016,2(11):11-20.
- [11] 丁晓. 系统辨证脉学脉诊维度与要素[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5618-5619.
- [12] 李甲民,齐向华,滕晶. 系统辨证脉学指导下的形神同治[J]. 中医药导报,2019,25(18):65-66,79.
- [13] 齐于辰,田好雨,滕晶,等. 基于系统辨证脉学的气滞状态脉象要素规律研究[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(5):577-582.

◆论著◆理论与方法研究

从“内伤脾胃,百病由生”探析糖尿病泌汗异常

张珊珊¹,李开民¹,孙书或¹,李 晓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]《脾胃论》提出了“内伤脾胃,百病由生”的认识,以此为理论基础探讨糖尿病泌汗异常病机演变及辨证治疗。认为本病的发展为饮食劳役,先伤脾胃,导致元气亏损,阴火上行,进而营卫失和,阳损及阴,致汗出异常。治疗上应当注重糖尿病的治疗,兼顾汗证。食疗为先,重用甘味,补阳泻火,平衡气火。明确糖尿病泌汗异常与中焦脾胃功能的密切关系,以期提高临床辨证论治疗效。

[关键词]《脾胃论》;糖尿病;汗证;阴火;脾胃亏虚;营卫失和;外邪客内

[中图分类号] R259.872

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0536-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.003

Analysis of Abnormal Sweating of Diabetes Mellitus from Perspective of “Internal Impairment of Spleen and Stomach Causing Various Diseases”

ZHANG Shanshan¹, LI Kaimin¹, SUN Shuyu¹, LI Xiao²

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

Abstract The understanding of “internal impairment of spleen and stomach causing various diseases” was put forward in *Treatise on Spleen and Stomach*. Based on this theory, we discussed the pathogenesis, syndrome differentiation and treatment of abnormal sweating of diabetes mellitus. It was believed that the development of this disease is caused by improper diet and overstrain, which firstly impairs the spleen and

stomach, consumes primordial qi, causing yin fire ascending, then disharmony between nutrient qi and defensive qi, yang impairment affecting yin, and finally leading to abnormal sweating. The treatment should pay attention to diabetes mellitus and take into account sweating syndrome. We should first recommend diet therapy, increase the amount of sweet herbs, supplement yang and reduce fire, balance qi and fire. The close relationship between

[收稿日期] 2024-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82074388);山东中医药管理局基金项目(编号:20190958);山东省老年医学学会科技攻关计划项目(编号:LKJGC2021Y042);山东省中医药科技项目(编号:M-2022141);济南市科技局临床医学科技创新计划项目(编号:20230883)

[作者简介] 张珊珊(1979—),女,山东济南人,教授,主任医师,2022年級博士研究生,研究方向:内分泌代谢性疾病的中医药防治。电话:13864140515;邮箱:zss_@163.com。

[通信作者] 李晓(1971—),男,山东济南人,医学博士,主任医师,主要从事心血管疾病的中西医结合治疗研究。电话:13793188075;邮箱:lixiao617@163.com。

abnormal sweating of diabetes mellitus and function of spleen and stomach of middle energizer should be clarified in order to improve the clinical therapeutic effect of syndrome differentiation.

Keywords *Treatise on Spleen and Stomach*; diabetes mellitus; sweating syndrome; yin fire; deficiency of spleen and stomach; disharmony between nutrient qi and defensive qi; internal invasion of exogenous pathogenic factors

糖尿病泌汗异常,是指因糖尿病造成自主神经功能紊乱而出现的汗液排泄失常^[1]。在临床上,糖尿病泌汗异常患者可表现为大汗淋漓,动辄汗出;或睡梦中汗出湿衣,醒后汗止;或睡梦中无汗,醒后汗出。患者可全身出汗,亦可但头汗出,亦可五心汗出。同时伴有口干、口苦、潮热、乏力、睡眠障碍,严重影响患者日常工作及生活质量。李东垣擅治“内伤疾病”,《脾胃论》是其晚年集大成之作,本文将通过分析其对阴阳气血津液的相关论述,探讨糖尿病泌汗异常的病因病机,以提高临床辨证论治疗效。

1 理论基础

现代医学认为糖尿病泌汗异常属于继发性多汗症或糖尿病自主神经病变,中医学认为本病属于消渴、汗证范畴,探讨病机时常消渴与汗证并举。《兰室秘藏》将“消渴”分为“高消、中消、下消”,其中“中消者,善食而瘦,自汗,大便硬,小便数,叔和云口干饮水,多食易饥,虚羸成消中者是也”,可以认为是对糖尿病泌汗异常的形象概括^{[2]91}。

1.1 消渴概述

消渴,以多尿、多饮、多食、尿有甜味及消瘦为主要特征。对于消渴的论述,最早可追溯于《黄帝内经》(简称《内经》)。《灵枢·五变》言“五脏皆柔弱者,善病消瘴”,指出脏腑功能的虚弱是消渴发病的内在原因。《素问·奇病论》言:“此肥美之所发也,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。”这里进一步指出饮食不节、多食肥甘厚味则内生湿热,阻碍气机运化,进而发展为消渴。现代研究显示,消渴的病因多为先天不足、外感邪气、饮食内伤、情志失调、劳役失度^[3],其中先天不足及饮食内伤被认为是主要的致病因素,该病基本病机为阴虚燥热,阴虚为本,燥热为标。

1.2 汗证概述

汗证是指全身或局部非正常出汗的病证,包括自汗、盗汗、无汗、战汗等。汗证的最早论述见于《内经》,书中记载了诸如“寝汗”“绝汗”等汗出异常的病名,并对其病因病机作出阐释,如《素问·阴阳别论》有言“阳加于阴谓之汗”,提出汗是阴阳二气彼此结合、作用、变化而成的产物。《素问·举痛论》云“炅则腠理开,营卫通,汗大泄……劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣”,认为劳倦太过以至虚弱可导致汗证。又如《素问·评热病论》云“阴虚者,阳必凑之,故少气时热而汗出者”,指出阴阳失调为基本病机。《素问·阴阳别论》云“饮食饱甚,汗出于胃,惊而夺精,汗出于心”,指明饮食和情志因素对汗证的影响。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》云“病常自汗出者,此为荣气和,荣气和者,外不谐,以卫气不共荣气谐和故尔”,指出营卫不和致自汗的病理机制。目前的中医学认为,汗证病因多因外感和内伤两方面,外感包括外感风邪,内伤包括素体虚弱、情志不舒、饮食不节等。基本病机为阴阳失调,营卫失和。

2 病因病机

经过长期观察,我们发现汗液代谢异常可发生于糖尿病全病程。结合李东垣的《脾胃论》,我们提出糖尿病泌汗异常的发病多是“脾胃损伤”背景下的“阳损”导致“阴伤”,最终“阴阳两虚”。

2.1 饮食劳役,伤于脾胃

李东垣认为“内伤脾胃,百病由生”。胃受盛运化水谷,脾禀气于胃,《脾胃论·脾胃盛衰论》云“饮食不节则胃病……形体劳役则脾病”^{[4]14},指出饮食劳役可伤及脾胃。同时,李东垣认为“善食而瘦者,胃伏火邪于气分则能食,脾虚则肌肉削,即食飧也”^{[4]14}。对于糖尿病患者,因为平素脾胃虚弱,元气

损耗,阴火亢盛而占据土位。胃虚而阴火内伏,是为虚火,虚火亢盛则多食;脾主四肢肌肉,脾虚则精微水谷难以运化,无以生成肌肉,故消瘦。“夫饮食劳役皆自汗”^{[4]65},火乘土位,阳明胃土化燥火而导致津液不能停留,向体外排泄。津液一从体表而出,化为汗液;二从膀胱而出,化为小便。所以对于糖尿病患者,饮食劳役伤及脾胃,易见多食、消瘦、多汗、多尿。

2.2 元气亏损,阴火妄动

李东垣提出:阴火,元气之贼,与元气相抗。阴火一词最早出自于非医学书籍,在宋朝以前多指潜伏于下的火热,是在自然界中真实存在的事物和现象,如:海中生物所发之光即“海火”,伏于地下之火热即“地火”,以及尸体腐烂形成的磷火即“鬼火”等,并非指人体中的某种生理或者病理物质^[5]。李东垣将阴火的概念引入中医学,认为其是来自于中下焦的,因为阳气郁于体内发热而形成的虚火^[6]。阴火以郁而内敛、显于局部为主要特点^[7]。当脾胃虚弱,气机升降失常时,阴火就会蒸腾于上,损害元气。心火,属于阴火,阴阳相和,则体内心火和肾水相互制约。糖尿病泌汗异常患者,由于饮食、劳役伤及脾胃,脾胃虚则元气虚,元气虚而心火扰动,心火亢盛而乘土位,导致脾胃继续亏虚,脾胃亏虚,难以运化水谷精微转为肾水,肾水亏虚愈难以制约心火,心火贯通上下,火炎于上焦则口干口渴,火郁于中焦则多食消瘦,火灼于津液则自汗多尿。研究显示,《脾胃论》中“阴火”所指代者,其中为肾火者5处,为脾火者3处,为心火者2处,为肝火、肺火、胃火者各1处,为经脉之火者6处,为五志化火者2处,为实火者1处,为虚火者6处^[8],而阴火并非特指“心火”。李东垣称“火为七神之贼”^{[4]52},阴火太盛,则灼烧心脉,“心者,君主之官,神明出焉”,心神不宁,则神无所养,加重本病。

2.3 营卫失和,阳损及阴

汗液的排泄受人体营卫之气的调控。《灵枢·本藏》云:“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也。”《灵枢·邪客》云:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末。”即卫气温养、调控腠理,

防御外邪,营气化生血液、濡养周身^[9]。“脾胃虚则九窍不通”^{[4]62},“胃虚则脏腑经络皆无所受气而俱病”^{[4]63}。糖尿病泌汗异常的患者脾胃虚弱,从五行生克制化的角度看,肺脾之间的母子关系,脾胃虚弱最先影响的是肺,肺主皮毛,关系着体表玄府的开合,《素问·平人氣象论》曰:“藏真高于肺,以行营卫阴阳也。”脾胃虚无以生化营卫,肺虚则无以运行营卫,营卫失和,致腠理疏松而汗出^[10]。叶天士^{[11]115}认为,汗液的发生是“随阳气所在之处而生,亦随火扰所在之处泄出为汗”。糖尿病泌汗异常患者的汗液流失,必定会损伤体内的阳气,“凡五脏六腑表里之阳,皆心主之”^{[11]115}。人体一身之阳或损或郁,脾胃之阳虚弱,脾气不升会导致阴火上冲^[12],阴火又会反过来伤及生发之气,脾胃气虚而下流,使得水谷精微更加难以上行。水谷精微不足,则难以生化营卫。卫不足则不能固摄津液,营不足则阴损,而汗本属于阴液,是人身津液外出玄府而化,故会进一步加重阴虚,故后期可见出汗减少甚则无汗。

3 糖尿病泌汗异常引起的其他变化

3.1 外邪客之

李东垣提出:“人之百病,莫大于中风,有汗则风邪客之”^{[4]62}。糖尿病泌汗异常,肇始于阳气的损耗,在外则卫阳不固,在内则脾胃气虚下流,津液外泄则阴液损耗,阴阳的损耗最终形成恶性的循环,可致人体的阴阳俱虚;气随津脱,汗液排出过多,导致人体阴分血亏,阳分气削,周身气血减少。气血亏损,营卫失和,则正气衰微,免疫力降低,难以抵御外邪。现代医学研究表明,在气候变化的情况下,多种病原体的传播率会增加,糖尿病患者的免疫功能降低,增加了感受传染病的风险^[13]。风、寒、暑、湿、燥、火六淫俱可侵扰人体,风邪为百病之长,善行数变,糖尿病泌汗异常患者的玄府大开,风邪可夹杂其他外邪,从玄府而进出肌表。若脾胃功能尚可,水谷精微尚可化为正气,正气尚存,邪气困于血脉之中,患者可能无明显不适;若“谷消水去,邪气传里”,体内水谷精微无法继续化生为正气,邪气无所抵挡即可入里,加之“心火炽,上克于肺金”^{[2]9-10},肺主皮毛,肺虚则

难以抵御外邪。表里之邪盛,重伤津液,可加重口干口渴。脾胃运化水谷精微,以成气血。脾胃虚,则气血俱亏,难抵外邪,百病由生。

3.2 血病多生

李东垣阐发《内经》原旨,认为“夫脾胃不足,皆为血病”^{[4]12}。水谷入于胃,腐熟运化而成水谷之精微,输于肺、脾,肺通调水道,脾气散精,使得津液输布全身;肺朝百脉,又令浊气归于心,奉心化赤为血。然而脾胃不足的患者,自身元气亏损,心火炽动扰动血脉,火邪伏藏于阴血之中,损伤体内生发之气,进一步使脾胃之气难以上行。糖尿病泌汗异常的患者,本就脾胃不足,气血生化无源;汗出过多,以致气随津脱。最终,气虚无力固摄,火旺扰动血脉则血出;气虚无以生血,津脱加重伤阴则血虚;气虚无力推动,加之出血、血虚、血热则血瘀。出血、血虚、血瘀相互影响,引发多种血病^[14]。

4 辨证治疗

脾胃不足,百病由生。在糖尿病泌汗异常的治疗上,首要注重糖尿病的治疗,在此基础上兼顾汗证。应当重视脾胃的补益,遣方用药围绕“脾胃不足”展开,同时要顺应四时,区分主次,配合食疗、摄养、远欲等方面的综合调理,才能取得事半功倍的临床效果。

4.1 脾胃损伤,食疗为先

李东垣提倡《内经》、仲景学说,认为“水入于经,其血乃成,谷入于胃,脉道乃行”^{[4]27}。注重从水谷入手,养血温卫。饮食失节是脾胃损伤的常见原因,如过食油腻、甜腻的精细食物或者味道浓厚的食物,则易内生湿热,阻碍脾升胃降,进而发病^[15]。在治疗消渴方面,《千金要方》明确将食疗放在首位,要求限制咸食、面食、米及水果,这与现代医学的观点相同^[16]。李东垣认为当禁止食用“湿面”,以防湿邪困脾。同时少食或不食大咸、大辛如韭菜、蒜、醋、大料等调味品,以防助火邪而泻肾阴,损伤元气^{[4]94}。

4.2 甘味之品,补阳泻火

因元气亏损以致阴火妄动,法当补益真阳,清泻阴火。李东垣提倡“补以甘温,泻以甘寒”^{[4]54},以甘

味之法补阳泻火。同时要兼顾营卫,不可调补太过。

4.2.1 甘温以补阳

对于心火亢盛,乘其土位,并伴有肺气受邪的患者,李东垣创立代表方剂补中益气汤,多用黄芪补肺气,增益皮毛,调和腠理,减少汗液排泄以及元气的损耗;人参补气血之虚,配合炙甘草,以甘温补脾胃之气;升麻、柴胡引气上行,白术除胃中伏热,当归和血调营,陈皮理气。本方以甘温之法生阳气,提倡阳旺生阴血,阴阳和合,脾胃不亏,则百病不生。

4.2.2 甘寒以泻热

对于部分消渴之多食消瘦、自汗、大便干燥、小便频数的患者,也可采用甘寒之品。如生津甘露汤清热生津、养血润燥,药用升麻、防风、生甘草、防己、生地黄、当归、柴胡、羌活、炙甘草、黄芪、酒知母、酒黄芩、酒龙胆草、石膏、黄柏、红花、桃仁、杏仁等;或兰香饮子补脾益气、清热泻火,药用清半夏、白豆蔻、人参、升麻、连翘、桔梗、生甘草、防风、酒知母、石膏等。方中俱重用石膏、生甘草等甘寒之品润燥热,知母泻邪热,升麻生发阳气,以达到泻火补阳的目的。

4.3 以脾为主,以气治水,治血以治火

后世医家唐宗海秉李东垣之论,认为“气与水本属一家,治气即是治水,治水即是治气”^{[17]3}。唐宗海指出,李东垣重视脾胃阳气,用药过于温燥,“不知脾不制水固宜燥,脾不生津则宜滋,气分不可留水邪,气分亦不可无水津也”^{[17]6},在此基础上提出“脾阴论”,以防用药过于温燥^[18]。李东垣指出诸阳之气皆依赖阴血提供精微以生化,所以治疗上推崇张仲景之法,重用人参治疗血虚。汗属于阳分之水,血属于阴分之液,治血即以治水。唐宗海指出人参生于北方,乃“水中之阳”,补气则生津液。气滞而水停,水气之间,相互影响,李东垣的代表方剂补中益气汤便是用陈皮、白术以制水。故治疗与“气”相关的疾病,应以治“脾”为主,可以六君子汤和脾利水以调气,真武汤扶脾镇水以生气,十枣汤、陷胸汤调脾夺水以通气^[18]。心火生于阴血而属于阳,血藏于肝。心失所养,肝失所藏而火邪妄动。火旺而伤血,火化不及而血不能生。故治火应先治血;治血,必先治脾。张仲

景的“炙甘草汤,益阴宁血和荣卫以为主”^[19],稍作加减,即为气血双补之人参养荣汤,正合此义。故治疗本病遣方用药,兼顾治水 and 治血,注重“气”与“火”的平衡,适当加减,权衡应变。

5 结束语

《脾胃论》系统而深刻地总结了李东垣学术思想的精华,对《内经》、仲景以来的脾胃相关的理论进行汇总、阐发,并衍生出“阴火学说”,对后世的朱丹溪、张景岳、李时珍等医家产生了深远影响。当今社会,糖尿病及其并发症日益增多,治疗棘手。李东垣治病“不循故常”,提出“脾胃虚弱随时为病随病治方”,以权衡应变治病,不可拘泥于“常方”。在临床上治疗糖尿病泌汗异常的患者,应该重视李东垣治疗脾胃的经验,基于阴火理论对汗证进行多角度的辨证,“观其脉证,知犯何逆,随证治之”,以减轻患者的不适,提高患者的生活质量。

【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(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 张年顺, 吴少祯, 张海波, 等. 李东垣医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006.
- [3] 高屿滢, 曹红霞, 罗玮激, 等. 2型糖尿病的中医病因病机研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(21): 73-76.
- [4] 李东垣. 脾胃论[M]. 文魁, 丁国华, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [5] 张承坤, 崔为. “阴火”的概念史研究[J]. 中医学报, 2022, 37(1): 78-81.
- [6] 徐江红, 郝永蕾, 吴雪红, 等. 从李东垣阴火理论论治糖尿病胰岛素抵抗[J]. 光明中医, 2020, 35(13): 2071-2073.
- [7] 王颖, 李娟, 矫健鹏, 等. “阴火”发微[J]. 上海中医药大学学报, 2023, 37(3): 74-77.
- [8] 袁沛然, 丁光迪. 中医各家学说[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 158.
- [9] 金秋百, 赵月纯, 罗逸祺, 等. 基于《脾胃论》再谈东垣“阴火”学说[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(1): 18-20.
- [10] 崔俊波, 陈宝贵. 调畅五脏、调和营卫治疗自汗临床体会[J]. 天津中医药, 2023, 40(7): 838-842.
- [11] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [12] 李梦茜, 宋佳. 李东垣与朱丹溪阴阳升降观之异同比较[J]. 环球中医药, 2024, 17(1): 71-74.
- [13] RATTER-RIECK J M, RODEN M, HERDER C. Diabetes and climate change: current evidence and implications for people with diabetes, clinicians and policy stakeholders[J]. Diabetologia, 2023, 66(6): 1003-1015.
- [14] 黎亚, 戴玉微, 刘琴, 等. 李杲脾胃血瘀证治探讨[J]. 中医药导报, 2017, 23(20): 38-40.
- [15] 向磊, 王文佳, 俞琦. 基于中医脾胃论探讨2型糖尿病发病的炎症机制[J]. 贵州中医药大学学报, 2023, 45(3): 5-8.
- [16] 刘蒙蒙, 方朝晖. 糖尿病及糖尿病前期患者的中医食疗指导[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(12): 2198-2200.
- [17] 唐宗海. 血证论[M]. 魏武英, 李仨, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [18] 白雪芳. 唐宗海脾胃学术思想研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [19] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 郑金生, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 56.

《脾胃论》择时用药观探讨

张家界, 许筱颖

(北京中医药大学中医学院, 北京 102488)

[摘要] 考虑时间因素对人体的影响是中医临证特色之一,通过梳理《脾胃论》中因时制宜的相关论述,总结李东垣择时用药观。该观点主要表现在依时主方,如夏季主方黄芪人参汤,长夏主方清暑益气汤,秋季主方升阳益胃汤,冬季主方神圣复气汤;随时加减用药体现在春时有疾用清凉风药、夏时有疾用大寒之药等;应时补泻是将脏腑与各季相应,以五味对应各季的补泻,以顺应季节特点为补,反之则为泻;顺时所禁则考虑季节因素对人体的影响,以确定药物是否适用于当下。择时用药体现了李东垣在天人一体思想指导下的用药特色。

[关键词] 《脾胃论》;天人相应;择时用药;依时主方;随时加减;应时补泻;顺时所禁

[中图分类号] R249

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0541-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.004

Analysis of Seasonal Medication in *Treatise on Spleen and Stomach*

ZHANG Jiajie, XU Xiaoying

(College of Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Abstract Considering the influence of seasonal factors on human body is one of the features of clinical syndrome in traditional Chinese medicine(TCM). This paper summarized LI Dongyuan's seasonal medication by combing out the relevant discussion in *Treatise on Spleen and Stomach*. It is mainly manifested in the seasonal formulas, such as the summer formula of Huangqi Rensheng Decoction(黄芪人参汤), later summer formula of Qingshu Yiqi Decoction(清暑益气汤), autumn formula of Shengyang Yiwei Decoction(升阳益胃汤), and winter formula of Shensheng Fuqi Decoction(神圣复气汤). With the seasonal changes, the addition or deletion of medicine can be manifested in the usage of wind medicine for clearing and cooling in spring

and the usage of extreme cold medicine in summer, ect. Seasonal tonification or purgation refers to five flavors corresponding to seasonal tonification or purgation according to the correspondence between Zangfu organs and seasons. Tonification can be used when complying with the characteristics of the season, on the contrary, purgation can be used. Seasonal prohibition considers seasonal factors on

[收稿日期] 2024-04-29

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82274385);北京中医药薪火传承“3+3”工程项目(编号:2022-SZ-C-88)

[作者简介] 张家界(1999—),男,内蒙古包头人,2022年级硕士研究生,研究方向:中医天人相应。电话:13614824538;邮箱:1367164260@qq.com。

[通信作者] 许筱颖(1974—),女,河南焦作人,中医学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事“四时五脏阴阳”相关研究,电话:13552709857;邮箱:xxy2006stone@163.com。

human body to determine whether the medicine is suitable for the season. Seasonal medication reflects LI Dongyuan's medication characteristics under the guidance of the thought of unity of nature and human.

Keywords *Treatise on Spleen and Stomach*; correspondence between nature and human; seasonal medication; seasonal formula; seasonal addition or deletion; seasonal tonification or purgation; seasonal prohibition

“因时制宜”是中医学整体观念的重要体现之一,强调了时间因素对于人体的影响,目前研究普遍集中在理论探讨^[1-3]和疾病分期^[4]两个方面,但对于“因时制宜”理论下中药的具体使用和禁忌研究较少。

李东垣秉承《素问·保命全形论》中“人以天地之气生,四时之法成”的认识,在《东垣试效方·崩漏治验》中指出:“夫人之身,亦有四时天地之气,不可止认在外,人亦体同天地也。”可见其对四时天地之气的重视,《脾胃论》中如“脏气法时升降补泻浮沉补泻之图”“肺之脾胃虚论”“随时加减用药法”“天地阴阳生杀之理在升降浮沉之间论”等诸多篇章,均表达了李东垣在天人相应思想指导下的择时用药观。李东垣恪守《素问·五脏别论》“胃者,水谷之海,六腑之大源也”之要旨,提出“脾胃为血气阴阳之根蒂”。因此,《脾胃论》确立以脾胃虚损为核心、不同季节邪气影响为主要矛盾的辨治方法,对于当今择时用药研究有很高的参考价值,具体体现在以下四个方面。

1 依时主方以定纲

《脾胃论》提出了脾胃元气大虚这一认识,并强调以甘药治之^[5],在结合各季下特定的邪气特点和气机分布,针对性地提出了各季主方,夏季主方黄芪人参汤、长夏主方清暑益气汤、秋季主方升阳益胃汤、冬季主方神圣复气汤。李东垣并未直接列出春季主方,有学者结合春季特点认为当用补中益气汤^[6-7],但考虑到《脾胃论》一书并未体现出补中益气汤对于春季的特异性,为避免误解李东垣本意,故本文不列春季主方。

1.1 病夏热盛:黄芪人参汤

《素问·玉机真藏论》言夏季特点:“南方火也,万物之所以盛长也,故其气来盛去衰。”因夏月火邪偏盛,故邪热多弥漫于上焦,致使气血耗散。李东垣指出:“夏天热盛,损伤元气。”治当“先助元气,理庚辛之不足”。方用黄芪人参汤,方中黄芪、人参、白术、炙甘草补元气以扶正,苍术、陈皮、神曲、当归畅运中

焦,更以升麻、麦冬、酒黄柏清热以救水之源,五味子补肺气^[8]。值得注意的是,既然夏季邪热弥漫上焦,东垣先生并未予石膏、栀子、连翘等苦寒清热药,而以升麻疏散风热,酒黄柏、麦冬清润滋养,乃因其元气未复也,东垣言其:“此病本元气不足,惟当补元气,不当泻之。”

1.2 长夏湿热:清暑益气汤

此方所主长夏非四季后各十八日,应为夏末秋初之间^[9]。长夏之季阳气向上向外为一年最隆^[10],对应到人一身之气多在表,故表易盛而里易虚,《素问·疟论》谓此时:“热气盛,藏于皮肤之内,肠胃之外。”因里虚多易生湿,故《素问·金匱真言论》言:“长夏善病洞泄寒中。”李东垣言本方之病因在“饮食劳倦,损其脾胃,乘天暑而病作也”,故以黄芪、人参、当归、甘草甘温补气,苍术、白术、泽泻渗利除湿,升麻、葛根既可清表之热又以风胜湿,神曲、橘皮、青皮消痞行气,黄柏、麦冬清热补水,佐以五味子补敛上焦之气。

1.3 病秋凉降:升阳益胃汤

《素问·四气调神大论》云:“秋三月,此谓容平,天气以急。”人体在长夏向上向外的气血运动达到顶点以后,秋季开始转为向内收敛,以应秋季肃降之性,故在表的“湿热少退”,但李东垣在所述的症状中仍有“口苦舌干”“大便不调”“小便频数”等湿热表现,可见长夏所产生的湿热在中焦仍有停留。脾胃素虚之人多土不生金,肺虚故可见“洒淅恶寒,惨惨不乐,面色恶而不和”,主以升阳益胃汤。方中黄芪、甘草、白术补脾胃元气,人参、白芍补肺虚,防风、羌活、独活辛温以泻金旺,陈皮、柴胡畅达气机,茯苓、泽泻、黄连祛中焦湿热。在方解中,李东垣特意就“秋旺何以补肺”的问题进行了解释,指出脾虚多肺虚,而秋季正属肺藏主时,故“因时而补,易为力也”。

1.4 病冬寒水:神圣复气汤

《素问·四气调神大论》云:“冬三月,此谓闭藏,水冰地坼,无扰乎阳。”脾胃素虚之人逢冬月寒水之

气,肾水实而反侮脾土,致使肾中寒凝而虚阳浮越,在里可见“前阴冷”“腹痛”“小便数而昼多夜频”“阴户中大痛”,在外表现“头作阵痛”“目中流火”,李东垣谓之“上热如火,下寒如冰”,中间杂以“口中涎”“妇人白带”“口失味”等脾虚湿泛之象,此时治疗主方应为神圣复气汤,故方中用黑附子、干姜、细辛、草豆蔻温肾之寒,生地黄补肾之虚,人参、甘草、黄芪大补元气,防风、郁李仁、当归、清半夏、升麻、藁本、柴胡祛湿除滞,佐以黄连、酒黄柏、川芎、蔓荆子清透上焦浮热。

2 随时加减以应权

除各季病证有相应主方,李东垣的择时用药观还体现在方后随症加减的药物选择上。对于症状的变化,李东垣不仅考虑到疾病本身的病机,同时也将气候因素纳入考量以选用相应的药物。

2.1 春时有疾:清凉风药

《素问·四气调神大论》云:“春三月,此谓发陈……生而勿杀,予而勿夺,赏而勿罚,此春气之应。”春季气机生发,于用药加减中也多顺应其特性。李东垣多于春季方中随症加入清凉风药如:柴胡、升麻、青皮、陈皮、佛耳草、款冬花等。《脾胃论·随时加减用药法》言:“如三春之月,食不下,亦用青皮少,陈皮多,更加风药,以退其寒覆其上。”此处以青皮、陈皮行中焦食滞,加以风药助春升退冬之余寒。《脾胃论·饮时劳倦所伤始为热中论》指出:“春令大温,只加佛耳草三分,款冬花一分。”用佛耳草辛寒既可透春温之邪又可助春之升,佐以款冬花使寒凉不致太过。《脾胃论·随时加减用药法》言:“如初春犹寒,更少加辛热,以补春气之不足,以为风药之佐,益智、草豆蔻皆可也。”初春时冬季寒气犹在体表,以风药疏散寒邪为主,并稍佐以辛温药,使气得升。

2.2 夏时有疾:大寒之药

《素问·水热穴论》曰:“夏者火始治,心气始长,脉瘦气弱,阳气留溢,热熏分腠,内至于经。”夏月火热主令,阳气弥漫腠理经络之间,李东垣多于夏季加入黄芩、麦冬、黄连、酒黄柏、知母等以清其热。例如《脾胃论·饮时劳倦所伤始为热中论》云:“如恶热喜寒而腹痛者,于已加白芍药二味中,更加生黄芩。如夏月腹痛而不恶热者亦然,治时热也。”本以白芍酸

寒、黄芩苦寒清腹中热,纵使无恶热之症,发于夏月便可从时热考虑仍予白芍、黄芩,同样的篇章中李东垣也说:“如夏月病嗽,加五味子、麦门冬。”以麦冬之苦寒补水之源、清肃燥金,五味子补肺虚以止嗽。又如《脾胃论·随时加减用药法》曰:“浊气在阳,乱于胸中,则膜满闭塞,大便不通。夏月宜少加酒洗黄柏大苦寒之味。”浊阴不下,积于胸中,东垣以大寒之黄柏配于甘味药中,意在“甘寒泻火热也”。

“春夏养阳,秋冬养阴”是中医恪守的养生法则^[11],李东垣在夏月选用大寒药似与经旨不符。笔者认为这二者之间的区别在于所针对的病位不一样,《伤寒论·辨脉法》载:“五月之时,阳气在表,胃中虚冷。”东垣所用大寒药意在清表之浮热,而针对其里虚,其言:“圣人立法,夏月宜补者,补天元之真气,非补热火也。”指出春夏养阳非以辛温耗散的热药补脾胃之虚,而当以黄芪、人参、白术等甘温药物温补元气。

2.3 秋月有疾:温气之药

《素问·五运行大论》曰:“西方生燥,燥生金,金生辛,辛生肺……其在天为燥,在地为金……其性为凉,其德为清。”秋季金气主令,气机由升转降,其性凉燥,李东垣多用槟榔、草豆蔻、白豆蔻、清半夏、砂仁、厚朴等温气之药,温行气分。例如《脾胃论·随时加减用药法》指出:“如秋月,气涩滞,食不下,更加槟榔、草豆蔻仁、缩砂仁,或少加白豆蔻仁。”因秋月气机不畅致使中焦不化,李东垣以辛温理气之药通气机以化食积。又如“秋冬天气寒凉而腹痛者,加清半夏,或益智,或草豆蔻之类”,秋冬气凉中虚之人多易内外合邪,使得脾胃因寒致痛,用清半夏、益智仁等温补中焦药,使寒邪得清。又如其在《脾胃论·论饮酒过伤》中交泰丸一方厚朴在秋冬季由三钱增至七钱,以抵消秋季气机的滞涩。

2.4 冬月有疾:大热之药

《脾胃论·天地阴阳生杀之理在升降浮沉之间论》云:“冬至则少阴之气伏于泉下,水冰地坼,万类周密。”时至冬月气机由收敛转为闭藏,寒邪易于入侵,故随症加减时可考虑增加益智仁、干姜、吴茱萸、丁香等热药。例如《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》:“如天寒时腹痛,去芍药,味酸而寒故也,加益智三分或二分,或加半夏五分、生姜三片。”因白芍过寒

故去之,转而用益智仁、清半夏、生姜温散中焦寒气而止腹痛。又如《脾胃论·随时加减用药法》中“如冬月,不加黄连,少入丁香、藿香叶”,“冬月,加吴茱萸、人参,或胸中窒塞,闭闷不通者,为外寒所遏,使呼出之气不得伸故也”,“如冬天,加益智仁、草豆蔻仁”。这些认识俱是以大热之药,顺时之变,解中上二焦之寒,以求不绝生化之源。

3 应时补泻以定法

在《黄帝内经》(简称《内经》)的医学体系中历来就有“四时五脏”和“五时五脏”两种关于时间节律的划分方式,其中“四时五脏”是指一年划分四季,以春应肝、夏应心、秋应肺、肾应冬,脾居于其中而主四时的时空观^[12];“五时五脏”是将一年划分为五个时间段,将原本的脾主四时变为脾主长夏,使得五脏与五时一一对应^[13]。李东垣对这两种思想进行了同样的继承,其在随时确立主方时多从“五时五脏”入手,例如其在《脾胃论·长夏湿热胃困尤甚用清暑益气汤论》中指出,因长夏湿热素盛,而选清暑益气汤。而在其所写的《脾胃论·脏气法时升降浮沉补泻之图》中则以“四时五脏”作划分,将脾之主时各寄于四季

末十八日,使得其兼化五味,故其治疗当“各从其宜,不可定体”,体现了脾胃病变的复杂性和治疗的不确定性。

在临床治疗中是采用“四时五脏”还是“五时五脏”,李东垣在《脾胃论·脾胃盛衰论》中说:“夫胃病其脉缓,脾病其脉迟,且其人当脐有动气,按之牢若痛……此阳气衰弱,不能生发,不当于五脏中用药法治之,当从脏气法时论中升降浮沉补泻法用药耳。”脾胃俱病且兼脐中动气,此类阳气虚弱不能生发的疾病,可依据脏气法时论中“四时五脏”的补泻方法加以治疗。

李东垣的脏气法时思想来源于《素问·脏气法时论》,在该篇中以四时五脏为整体论述五脏生理特性,并借五味以调整人体气机,达到调整五脏虚实的目的^[14]。例如“肝欲散,急食辛以散之,用辛补之,酸泻之”,指出肝的生理特性即为升发开散,并采用辛补酸泻的方式以调整其虚实。李东垣宗其要旨,将脏腑与各季相应,以五味对应各季的补泻,以顺应季节特点为补,反之则为泻,并补充了四气对于各季的补泻作用,实现了药性理论和自然季节的对应。见图1。

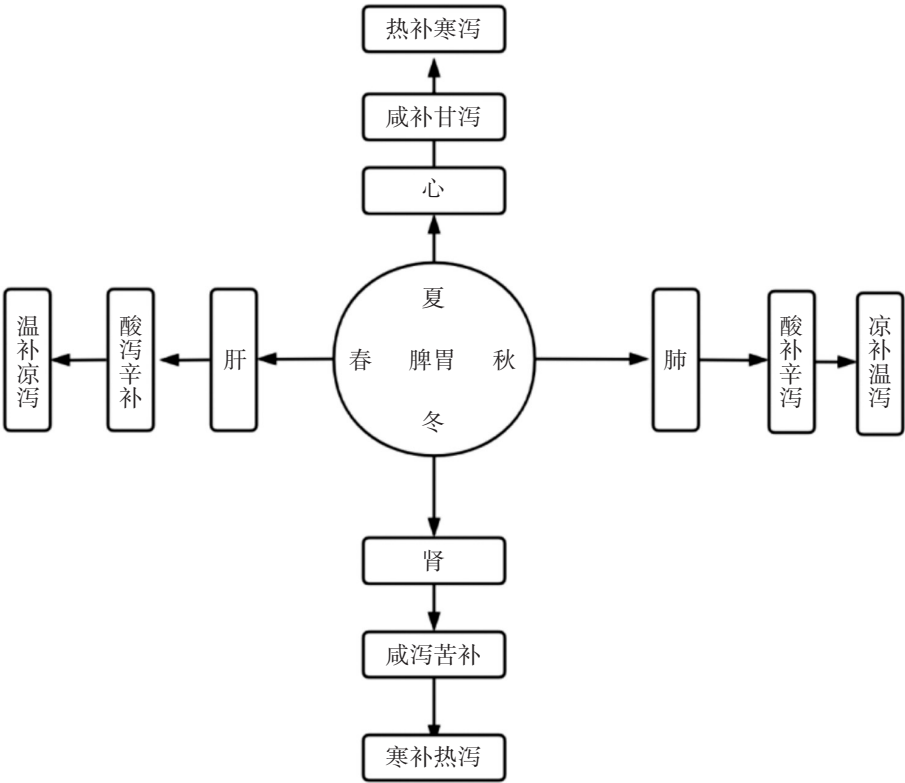


图1 李东垣四时补泻示意图

4 顺时所禁以避误

李东垣择时用药观不仅体现在依据季节特点选择相应药物,而且在各个季节中对慎用的药物也进行了说明。《脾胃论·用药宜禁论》引《素问·六元正纪大论》言“用温远温,用热远热,用凉远凉,用寒远寒,无翼其胜也”,借以说明药物的使用应考虑当时所处的气候,并形象地用“冬不用白虎,夏不用青龙,春夏不服桂枝,秋冬不服麻黄”加以举例。“冬不用白虎”,白虎即为白虎汤,冬季万物闭藏,一派寒凉景象,而白虎汤辛凉清热,用与此时易损脾胃阳气^[15],故应斟酌使用。“夏不用青龙”此处青龙并未说及是大青龙汤证或是小青龙汤证,因其方中多有麻黄、桂枝、苦杏仁、细辛等药,多有辛散燥热之性^[16-19],于夏季酷热炎暑的特性不宜。

李东垣在具体药物选择中往往充分考虑季节因素对人体的影响,以确定药物是否适用于当下。例如其在《脾胃论·补脾胃泻阴火升阳汤》中关于石膏的使用准则为“长夏微用,过时去之,从权”;又如其在交泰丸的使用中针对知母强调“此一味,春夏所宜,秋冬去之”;又如《脾胃论·随时加减用药法》针对心下痞一症指出“如冬月,不加黄连,少入丁香、藿香叶”。以上论述均是依据当下气候特点以决定药物是否少用甚至不用。

5 结束语

李东垣在《内经》天人一体观的影响下,将辨证论治与时间因素结合,依据不同时节特点选择相应主方,随季节特点以确定各主方下或然证的药物化裁,对于“阳气衰弱不能生发”的病证依照四时五脏理论选择相应治法,通过四气五味实现补泻,同时对于每个季节所应慎用或禁用的药物进行了论述,使得选方、用药、立法、时禁四者融为一体,将《内经》的理论变成了可供后人参考的用药指南。这种天人相应的整体观,有效补充了辨证论治的不足,值得后世医家参考。

【参考文献】

- [1] 韩铝洲,郑军状,金中梁. 择时用药法临床应用发微[J]. 中华中医药杂志,2019,34(12):5755-5757.
- [2] 李佳林,任小巧,陈蔚,等. 浅谈择时用药在藏医学中的

应用原则[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5153-5155.

- [3] 陈旭,陈仁寿,戴慎. 叶天士《临证指南医案》朝补奇脉探微[J]. 时珍国医国药,2016,27(9):2234-2236.
- [4] 孙晓吉,吕炳涛,齐雨,等. 中药择时灌肠治疗慢性盆腔炎疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(2):289-291.
- [5] 王一婷,冯全生,刘文平,等. 《脾胃论》“苦甘”配伍思想发微[J]. 中华中医药杂志,2022,37(8):4610-4613.
- [6] 张雪梅,王鲲鹏,刘俊楠,等. 李东垣阴火理论与脾胃的关系及四时用药法微探[J]. 吉林中医药,2023,43(5):515-518.
- [7] 李基赫,高普. 李东垣“顺应四时”医学理论探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(5):486-487.
- [8] 曲永龙,任亮,张玉苹. 《脾胃论》学术构架探析[J]. 中华中医药杂志,2024,39(2):652-655.
- [9] 贾成祥,杨英豪,贾秋英. 《黄帝内经》脏时相配的矛盾及其根源[J]. 中国中医基础医学杂志,2011,17(7):708-709,713.
- [10] 赵浩斌,翟双庆. 从《黄帝内经》崇阳思想探析“春夏养阳,秋冬养阴”[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(1):14-16,25.
- [11] 高志平. “春夏养阳、秋冬养阴”辨析[J]. 中华中医药杂志,2015,30(9):3380-3382.
- [12] 史佳岐,王小平. 《黄帝内经》“脾不主时”理论探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(2):842-844.
- [13] 王若冲,马淑然,孙一珂,等. 基于藏象时空观探析“脾主时”的内涵及临床意义[J]. 中医杂志,2024,65(2):121-127.
- [14] 刘金涛,李梦琳,陈子杰,等. 《素问·脏气法时论》五脏苦欲补泻理论探析[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):2905-2908.
- [15] 陈光,王阶. 白虎汤证辨析及应用[J]. 中华中医药杂志,2016,31(7):2587-2590.
- [16] 何飞武,陈萌,刘仁重,等. 《伤寒论》大青龙汤证原文析疑[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(3):508-510.
- [17] 顾武军. 关于小青龙汤证的诠释[J]. 南京中医药大学学报,2010,26(5):331-332.
- [18] 张亚星,关婷婷,郑入文. 大青龙汤方证辨析[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(9):1203-1204,1243.
- [19] 鲁瑶,陈明. 《伤寒论》大青龙汤证属半表半里证之探究[J]. 中华中医药杂志,2023,38(6):2612-2615.

从“急性虚证”理论探析急危重症辨治

张飞虎¹,王 宇¹,刘 阳¹,巴特金²,包巴根那²,孔 立¹,王 鹏³

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011; 2. 内蒙古自治区国际蒙医医院, 内蒙古 呼和浩特 010065;
3. 山东第一医科大学附属省立医院, 山东 济南 250021)

[摘要] “急性虚证”理论是基于急危重症所具有的特殊正气虚损状态及其发生发展过程提出的涵盖病因病机、治则治法的当代中医理论,对各种急危重症救治具有重要指导意义。脓毒症以正虚邪盛为基本病机,以补虚、扶正、固本为主要治则,早期扶正、祛邪兼顾补虚,可阻止病情进行性恶化;急性脑卒中基本病机是气血、阴精亏虚,在此基础上病理产物积聚,遇诱发因素而突然发病,治疗当扶正祛邪、标本兼顾,尤其重视及早应用扶助元气药;重症急性胰腺炎以正脱邪陷、气阴两虚为主要病机,治疗以补气养阴为基本治则,应用参麦注射液可调节免疫、保护器官功能,改善预后。“急性虚证”理论强调重视正气,“早期扶正、积极扶正”对急危重症救治具有重要临床价值。

[关键词] 急性虚证;脓毒症;急性脑卒中;重症急性胰腺炎;早期扶正

[中图分类号] R278

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0546-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.005

Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Emergency and Severe Diseases from Theory of “Acute Deficiency Syndrome”

ZHANG Feihu¹, WANG Yu¹, LIU Yang¹, BA Tejin², BAO Bagenna², KONG Li¹, WANG Peng³

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China; 2. International Mongolian Medical Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region, Hohhot 010065, China; 3. Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250021, China)

Abstract The theory of “acute deficiency syndrome” is a contemporary theory in traditional Chinese medicine that covers the etiology, pathogenesis, therapeutic principles and methods based on the special state of

healthy qi deficiency and its occurrence and development process in emergency and severe diseases. It has important guiding significance for the treatment of various emergency and severe diseases. The basic pathogenesis of sepsis is deficient healthy qi and excessive pathogenic factors, and the main therapeutic principle is to supplement deficiency, reinforce

[收稿日期] 2024-05-09

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2020MH347)

[作者简介] 张飞虎(1983—),男,山东淄博人,医学博士,副主任医师,主要从事中西医结合治疗急危重症研究。电话:15169072133;邮箱:zfh_1341@163.com。

[通信作者] 王鹏(1984—),男,山东兖州人,医学博士,副主任医师,主要从事急危重症诊治研究。电话:15168860931;邮箱:wpsdslly@hotmail.com。

healthy qi to restore the normal function. Reinforcing healthy qi, expelling pathogenic factors, as well as supplementing deficiency in the early stage can prevent the progressive deterioration of sepsis. The basic pathogenesis of acute stroke is deficiency of qi and blood, yin and essence, on this basis, the accumulation of pathological products and sudden onset in case of predisposing factors. In the treatment, we should reinforce healthy qi and expel pathogenic factors, simultaneously treat both symptoms and root cause, especially pay attention to the application of Chinese medicinals for supplementing primordial qi. The main pathogenesis of severe and acute pancreatitis is healthy qi collapse and pathogenic factors invasion, deficiency of qi and yin. The basic therapeutic principle is to tonify qi and nourish yin. The application of Shenmai Injection(参麦注射液) can regulate immunity, protect organ function and improve prognosis. The theory of “acute deficiency syndrome” emphasizes the importance of healthy qi. Reinforcing healthy qi actively in the early stage has important clinical value for the treatment of emergency and severe diseases.

Keywords acute deficiency syndrome; sepsis; acute stroke; severe and acute pancreatitis; reinforcing healthy qi in early stage

“急性虚证”理论是基于急危重症所具有的特殊正气虚损状态及其发生发展过程提出的涵盖病因病机、治则治法的当代中医理论。对急性虚弱状态的认识,最早可追溯到《灵枢·九宫八风》所指出的“三虚相搏,则为暴病卒死”,当代医家在传统中医理论基础上结合临床实践经验,提出中医急危重症救治领域的“急性虚证”理论^[1]。此理论在临床救治脓毒症、急性脑卒中、重症急性胰腺炎等急危重症过程中起到了重要的指导作用,面对急危重症,“早期扶正,积极扶正”有助于遏制病情的进展,是中医治未病思想的优势体现。

随着对急危重症中医理论认识的逐步深入,中医药在治疗急危重症方面显示出了广阔的应用前景^[2-5],“急性虚证”理论对指导急危重症的辨治具有重要意义^[6]。现就“急性虚证”理论体系及其在急危重症辨治中的应用论述如下。

1 “急性虚证”理论梳理

古代医家对“急性虚证”没有给出明确的定义和系统理论阐述,但不乏对相关疾病特征的记录。《黄帝内经》中常用“暴”“卒”“厥”等词汇描述病情急剧、症状严重的病证,“暴”“卒”意义相近,通常指突然发作的疾病,“厥”则常用来描述突然晕倒或昏迷的状态。《灵枢·岁露论》提到了“三虚至,其死暴疾也”,“三虚”指人体的三种虚弱状态,包括正气虚弱、营卫

气血不足和脏腑功能失调^[7],当这些虚弱状态同时存在时,会导致患者病情急剧恶化,甚至突然死亡。《伤寒论》六经病传变中以“直中”方式发病的病证,亦可归属于“急性虚证”范畴。“直中”指伤寒病邪不经过三阳经的传变过程,直接侵犯三阴经,导致疾病初起即为三阴病,这种情况通常因人体正气虚弱,无法抵御外来邪气,使病邪能够迅速侵入深层,直接损伤三阴经。《景岳全书·厥逆》中亦有涉及“急性虚证”的记载,如对“气脱”和“血脱”两种虚证的论述,“气虚卒倒者,必其形气索然,色清白,身微冷,脉微弱,此气脱证也”,描述了因气虚导致的晕厥,即人体正气大量耗散,不能维持正常的呼吸、循环系统生理功能时可导致气脱证;“血脱者,如大崩大吐,或产血尽脱,则气血随之而脱,故致卒仆暴死”,描述了血脱的情况,人体大量失血、失液,脉管中血液无法维持正常循环,气随着血液的流失而耗散,最终导致患者突然倒下,甚至猝死。综上,尽管古代医家没有明确提出“急性虚证”理论,但丰富的典籍记录为当代中医建立“急性虚证”理论体系提供了知识积累与思维示范。

2 “急性虚证”理论内涵

急性的、严重的致病因素猝然侵袭机体导致气、血、津液严重受损,正气短时间内急剧损耗,致使人

体呈现出不同于慢性虚损的急性衰弱状态,在此基

础上,任何疾病都具有变化快、并发症多、病情危重、救治时间窗窄的特点,如不尽快补虚、扶正、救逆,疾病会很快进展到“阴阳离决”的不可逆结局。当代从事急危重症救治工作的医家认为,机体突感六淫、疫疔、毒邪以及各种外伤、内科疾病引起的急性失血、失液皆可导致人体正气迅速耗伤,当超过人体的代偿能力时则呈现以阴阳、气血、脏腑功能迅速虚衰甚至竭绝为病机特点的急性虚弱状态,根据主要损伤的差异可分别表现为气虚证、血虚证、津液亏虚证等,甚至相应的“脱证”,也可多证型相兼并存。此时邪实未去,正气已虚,机体的抗病能力不足以对抗过盛的邪气,进一步加剧了气血、津液的损耗。治疗上不可“急则治其标”攻其邪,而是要以“虚则补之”为原则,针对气血、津液、阴阳不足和脏器虚损采用补益方法,正如岐黄学者方邦江教授提出的“急症亦可治本”^[6]。

与“久病必虚”的传统虚证理论比较,“急性虚证”理论所讨论的病证具有起病快、病情重、变证多、预后差的特点^[8]。病邪侵袭人体时,正气奋起抵抗,试图将病邪祛除体外,若正气虚弱则祛邪无力,病邪即得以深入体内,破坏人体内部平衡,引发气血津液运行失常、脏腑经络功能紊乱,人体偏离“阴平阳秘”的平衡状态而发病,严重时“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”(《素问·六微旨大论》),发为危证。现代医学抢救技术的广泛应用在一定程度上为急危重症救治争取到更多时间,但其治疗结局往往并不令人满意,如何更好地调动人体的代偿与自愈能力、取得更理想的治疗效果是目前临床研究的热点。“急性虚证”理论针对急危重症诊治而提出,具有重要的临床指导意义,下面以脓毒症、急性脑卒中、急性重症胰腺炎为例阐述该理论的应用。

3 对脓毒症治疗的指导作用

脓毒症是因细菌、真菌等病原微生物侵入机体导致感染,引起全身炎症反应的综合征,可因宿主反应的失衡而发展为多器官功能障碍综合征(MODS)^[9-10]。根据本病的病因、发病过程及临床表现,这类感染导致的综合征可归属到中医热病、伤寒等范畴。

近代医家认为脓毒症因为正气不足和邪毒入

侵,即正虚邪盛为脓毒症基本病机。脓毒症与MODS紧密相关,MODS比单纯脓毒症更复杂且病死率更高,王今达等^[11]对此提出“三证三法”的辨证论治思想,指出以毒热证、瘀血证、急性虚证为特征的病机演变规律,并提出相应的清热解毒、活血化瘀、扶正固本三项治则治法,对脓毒症引起的MODS救治有重要指导意义。有研究认为脓毒症的病机可以概括为正虚毒损、脉络瘀滞,指出了脓症患者可能在短时间内出现严重的虚弱状态,这与“急性虚证”起病快、病情重的特点相符合^[12]。梁群结合中医经典“正气存内,邪不可干”和“邪之所凑,其气必虚”的理论,认为脓毒症发生前机体已经存在虚证的病理状态,体虚无力抗邪,致病因素能够迅速使机体阴阳、气血、脏腑功能虚衰,临床上表现为急性虚证^[13]。方邦江等认为脓毒症的发生、发展符合中医学“正邪相争”的观点,虽然是由于机体感受外邪引发疾病,但正气亏虚是脓毒症的发病之本,并指出机体“虚”的状态贯穿于疾病整个发展过程中^[6]。相关研究表明,脓毒症的发生发展与机体的免疫功能有关联,随着脓毒症的进一步进展导致免疫功能紊乱甚至丧失,这与中医学中所说的正气虚弱是一致的^[14]。综上所述,在“急性虚证”理论指导下,脓毒症的重要治则为补虚、扶正、固本,在疾病早期即开始扶正,补虚截断,培元御邪,可阻止病情进行性恶化。

4 对急性脑卒中治疗的指导作用

急性脑卒中目前已成为严重影响人民身体健康的急危重症之一,具有发病率高、复发率高、并发症多、易致残、易致死的特点^[15],给社会、家庭带来沉重的负担。急性脑卒中分为出血型和缺血型,中医将其统称为中风。历代医家对于脑卒中的认识大致分为外风、内风两类。“外风”学说是唐宋以前对中风的主流认识,认为中风是由于外界的风邪乘虚侵入人体而引发疾病。这种学说强调“内虚邪中”,即人体内部正气虚弱时,外界的风邪容易侵入并导致中风的发生。唐宋以后开始重视“内风”的致病作用,认为中风的发生与人体内部脏腑功能失调、气机紊乱相关。

急性脑卒中作为一种急性发作的脑血管疾病,

其特点在于起病突然、病情进展迅速,临床上常见风痰瘀血、风痰上扰、风火上扰及气虚血瘀等中风证型^[16],其发病多与人体之“虚”有关,均可因虚致病。阴虚津亏,失于濡养,虚则风动,脾胃运化失常,痰湿蕴结,壅阻脉络,发为中风中经络证;阴虚缘于气虚,气虚则血行无力,瘀血形成,脑窍失养而突发缺血性中风^[17];心、肝、肾主血藏精,如素有精血亏虚、阴阳失调,不耐诱因扰动,邪气迫血妄行,上犯脑髓,血溢脉外,发为出血性中风,虽初期有邪盛表现,但很快阴阳离绝,精气去而神气脱,表现为目合口开、手撒肢冷、不省人事、脉微欲绝的脱证^[6]。可见,缺血性中风和出血性中风,皆以气血、阴精亏虚为主要病机。从“急性虚证”认识本病,治疗当扶正祛邪、标本兼顾,无论益气回阳或救阴固脱,皆可及早、大量应用扶助元气之药,如人参、黄芪等,根据缺血、出血的不同,分别配伍丹参、地龙或大黄、胆南星等,逐瘀息风、泄热化痰、醒脑开窍,可有效减轻症状,促进康复^[6,17-18]。

5 对重症急性胰腺炎治疗的指导作用

中医学认为急性胰腺炎主要责之脾胃肝胆,病机为瘀热蕴阻、腑气不通。饮食不节、暴饮暴食、过食肥甘厚味可损伤脾胃而引发急性胰腺炎,情志刺激、肝郁气滞和蛔虫内扰、阻于胆道等因素也可引发急性胰腺炎,故临床上多采用通腑泄浊、清泄肝胆脾胃湿热等治疗方法。当重症急性胰腺炎发生时,病情极速恶化,致病因素短时间内造成机体气血津液虚损,脏腑功能失调^[19]。

重症急性胰腺炎的主要病理生理变化是过度的炎症反应和免疫调节紊乱,在疾病的全过程中,虚证的表现始终存在,这体现在机体的虚弱和抗病能力下降。当人体正气与病邪相遇时,若正气不足以祛邪外出,气虚不足以运化水液,血虚不足以荣养脏腑,则邪毒迅速内陷,经络气血运行受阻,痰饮瘀血停滞脉络,进而气机逆乱,产生本虚标实的临床恶候。有临床研究显示,在重症急性胰腺炎早期即存在气阴两虚、内闭外脱等证型,具有急性虚证的特征^[20]。重症急性胰腺炎发生时,炎症因子大量释放,破坏血管内皮,毛细血管通透性增高,大量血管内液

体渗透到组织间隙,导致分布性和低血容量性休克以及凝血紊乱,组织呈现低灌注状态,随着病情进展,出现免疫抑制。依据中医学理论,这一病理生理过程是邪盛导致正气暴脱所致,正气虚脱无法固摄津液则毛细血管渗漏,气虚推动无力则四肢百骸失养、组织灌注不良、血液凝滞,气虚防御能力下降则免疫抑制;大量的体液丢失和渗出到组织间隙成为痰饮、水湿,导致正常阴液严重不足,出现阴虚,形成急性的气阴两虚证。

“治病必求其本”是中医治疗的基本原则,孔立教授带领团队以“急性虚证”理论为依据,选择具有养阴生津、益气固脱作用的参麦注射液辅助治疗重症急性胰腺炎,开展了其对炎症反应的影响及脏器保护作用的研究,取得了较好的疗效。动物实验发现参麦注射液可缓解或阻断胰腺局部病变及远隔器官的损伤,提高生存率,治疗组大鼠肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-3(IL-3)、白细胞介素-2(IL-2)等促炎细胞因子水平更低,白细胞介素-10(IL-10)等抗炎细胞因子水平较高,胰腺、肺、肾脏组织中性粒细胞浸润较少,组织结构损伤程度较轻,肺损伤评分较低,证明了参麦注射液可通过抗氧化、抗炎症反应和维持微循环正常功能等机制,发挥扶正祛邪的治疗效果^[21-23]。

6 结束语

纵观众多急危重症的发生、发展及转归过程,从“急性虚证”认识急危重症可为临床诊疗提供重要指导。无论何种因素引起气血阴阳迅速损耗都可导致机体呈现急性虚弱状态,各脏腑功能衰竭,严重者致患者死亡。《素问·生气通天论》云:“阴阳离决,精气乃绝。”方邦江从起源、病因病机、治疗原则等多角度创新性地提出中医“急性虚证”理论,明确了急危重症中“急性虚证”的辨证论治思路,并提出“急者亦可治其本”的学术观点,丰富了中医药在急危重症领域中的理论与实践。“早期扶正,积极扶正”的治疗策略,正是中医治未病思想的体现。急危重症早期,邪气壅盛,同时也表现出正气迅速亏虚状态,因此,在攻邪的同时,及时采取扶助正气,补益气阴,有助于调整机体的平衡,增强抗病能力,通过及时补充正

气,可以防止病情恶化。这种治疗思路不仅体现了中医强调整体观念的特点,也符合现代医学对急危重症早期干预、预防并发症的理念。

【参考文献】

- [1] 方邦江,孙丽华,卜建宏,等.论“急性虚证”理论及其在急救临床的应用(上)[J].中国中医急症,2017,26(10):1724-1726.
- [2] 中华中医药学会急诊分会.中医药治疗流感临床实践指南(2021)[J].中医杂志,2022,63(1):85-98.
- [3] 靳敏燕,胡渊龙,许一飞,等.从免疫紊乱角度探讨脓毒症与“阴阳交”的相关性[J].山东中医杂志,2023,42(12):1250-1255.
- [4] 王亮,王鹏,侯晓圆,等.重型和危重型新型冠状病毒肺炎病机特点探析[J].山东中医药大学学报,2022,46(5):587-592.
- [5] 龚杰,林朝亮,成向进,等.瘀热方治疗急性缺血性脑卒中瘀热证临床研究[J].山东中医杂志,2023,42(2):132-136.
- [6] 崔夏雨,姜超,贺晨明,等.“急性虚证”理论在急危重症中的临床应用与实践意义:方邦江学术思想与临床经验研究[J].湖南中医药大学学报,2023,43(8):1439-1444.
- [7] 苏颖.试述《素问》三虚相合易发疫病的医学思想及其对预防瘟疫的启示[J].吉林中医药,2014,34(3):223-224,248.
- [8] 张时浩,潘郭海容,冯文佳,等.基于急性虚证探讨脓毒症免疫紊乱机制[J].长春中医药大学学报,2022,38(3):341-345.
- [9] SUN J M,LI J,GAO H,et al. Comparison of diagnostic criteria for sepsis-associated acute kidney injury in the pediatric intensive care unit:a retrospective cohort study[J]. Transl Pediatr,2024,13(3):447-458.
- [10] SEYMOUR C W,LIU V X,IWASHYNA T J,et al. Assessment of clinical criteria for sepsis:for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock(sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):762-774.
- [11] 王今达,李志军,李银平.从“三证三法”辨证论治脓毒症[J].中国危重病急救医学,2006,18(11):643-644.
- [12] 孙海燕,张飞虎,孔立.中医药调控脓毒症HO-1表达的研究现状与思考[J].山东中医药大学学报,2019,43(2):199-202.
- [13] 张时浩,汪苗.梁群基于急性虚证辨治脓毒症发热之经验[J].江苏中医药,2023,55(4):18-21.
- [14] 张时浩,潘郭海容,梁群.梁群基于急性虚证诊疗脓毒症肾病的临床思辨经验[J].辽宁中医杂志,2023,50(2):58-61.
- [15] 金炫,钟慧珠,李建红,等.急性脑卒中患者预后结局综合因素分析[J].中国现代医生,2023,61(32):45-49.
- [16] 张静,鲍婕妤,蔡萌萌,等.老年急性缺血性脑卒中后癫痫发作患者的临床特点和危险因素[J].中风与神经疾病杂志,2023,40(6):512-517.
- [17] 李菲,方邦江,姜超,等.基于“急性虚证”探讨益气活血方治疗急性脑血管病疗效机制[J].陕西中医,2022,43(9):1252-1255.
- [18] 孙丽华,邓冬,贾丽阳,等.“急性虚证”理论在急性缺血性中风中的临床应用[J].中国中医急症,2021,30(2):348-350.
- [19] 张飞虎,刘阳,牟海波,等.浅析“急性虚证”概念的提出及对重症急性胰腺炎治疗的指导作用[J].中国中西医结合急救杂志,2023,30(2):129-131.
- [20] 尚文璠,黄穗平,余绍源,等.中西医结合治疗159例急性胰腺炎临床观察[J].广州中医药大学学报,2005,22(6):421-425.
- [21] 张飞虎,孔立,董晓斌,等.参麦注射液对重症急性胰腺炎大鼠多器官保护作用的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):257-260.
- [22] ZHANG F H,HAO H,LIU Y,et al. Shenmai injection alleviates acute lung injury in a severe acute pancreatitis rat model via heme oxygenase-1 upregulation[J]. Altern Ther Health Med,2022,28(2):109-115.
- [23] ZHANG F H,LIU Y,DONG X B,et al. Shenmai injection upregulates heme oxygenase-1 to confer protection against severe acute pancreatitis[J]. J Surg Res,2020,256:295-302.

基于“以通为用,寓补于通”探析早泄因机证治

韦 一¹,邱俊峰²,陈文铄¹,王胜杰¹,邝 浩²,陈春秀¹,洪志明²

(1.广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518033;

2.深圳市中医院,广东 深圳 518033)

[摘要] 基于《黄帝内经》“以通为用”理论,结合临床早泄的病机特点,总结出“精室失用,虚实夹杂”的核心病机。提出早泄基础病机为心肾不交,精室统摄失司;肾虚邪滞,精室开阖无度;肝郁脾虚,精室藏泄失调。“以通为用,寓补于通”是核心治法,该病的基本治疗方法为:交通心肾,率精室统摄之权,方选桂枝加龙骨牡蛎汤合交泰丸加减;益肾祛邪,固精室开阖之枢,方选金匱肾气丸合水陆二仙丹加减;疏肝健脾,畅精室藏泄之机,方选自拟柴芍畅精方。

[关键词] 早泄;精室失用;虚实夹杂;以通为用;寓补于通

[中图分类号] R277.598

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0551-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.006

Analysis of Etiology, Pathogenesis, Syndrome Differentiation and Treatment of Premature Ejaculation Based on Theory of “Unobstructed in Function, Treatment with both Tonification and Purgation”

WEI Yi¹, QIU Junfeng², CHEN Wenshuo¹, WANG Shengjie¹, KUANG Hao², CHEN Chunxiu¹, HONG Zhiming²

(1.Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China;

2.Shenzhen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China)

Abstract Based on the theory of “unobstructed in function” in *Inner Canon of Huangdi* combined with the pathogenesis characteristics of premature ejaculation, the core pathogenesis of “dysfunction of semen chamber, deficiency-excess in complexity” was summarized in this paper. It was proposed that the basic

pathogenesis of premature ejaculation include: disharmony between heart and kidney, and unconsolidation of semen chamber; kidney deficiency with pathogenic stagnation, and failure in opening and closing of semen chamber; liver depression and spleen deficiency, leading to disharmony in storing and releasing of semen chamber. The core therapeutic principle is “unobstructed in function, treat-

[收稿日期] 2024-05-09

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82305229);深圳市科技计划项目(编号:JCYJ20230807094759010)

[作者简介] 韦一(1999—),男,广西玉林人,2023年硕士研究,研究方向:中医药防治男科疾病。电话:18078702029;邮箱:wyysynl@126.com。

[通信作者] 洪志明(1983—),男,湖南株洲人,医学博士,主任中医师,硕士研究生导师,主要从事中医药防治男科疾病研究。电话:13631699269;邮箱:hzm001983@126.com。

ment with both tonification and purgation". The basic therapeutic methods are outlined: harmonizing heart and kidney, consolidating the function of semen chamber, selecting formulas such as addition or deletion of Guizhi Jia Longgu Muli Decoction(桂枝加龙骨牡蛎汤) combined with Jiaotai Pill(交泰丸); replenishing kidney and expelling pathogen, consolidating the opening and closing of semen chamber, selecting formulas such as addition or deletion of Jingui Shenqi Pill(金匱肾气丸) combined with Shuilu Erxian Pill(水陆二仙丹); soothing liver and invigorating spleen, promoting the storing and releasing of semen chamber, selecting Zini Chaishao Changjing Formula(自拟柴芍畅精方).

Keywords premature ejaculation; dysfunction of semen chamber; deficiency-excess in complexity; unobstructed in function; treatment with both tonification and purgation

早泄是指男性在性交过程中射精潜伏期短,失去控制射精的能力,对患者和性伴侣造成困扰的一类常见性功能障碍,严重影响其生活质量^[1]。研究表明,早泄的患病率为20%~75%^[2]。现代医学认为早泄的病理机制可能与中枢神经递质5-羟色胺紊乱、阴茎头过于敏感、勃起功能障碍等因素相关^[3]。目前多以选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs)联合局部麻醉剂治疗,同时配合心理行为疗法,但西医疗疗可能存在恶心、头晕、阴茎麻木及伴侣阴道不适感等不良反应,且停药后复发率高,一定程度上限制了其应用^[4]。

中医药治疗早泄具有多成分、多途径、多靶点等协同作用优势^[5-6],临床效果显著^[7],可明显改善患者症状、减轻焦虑情绪、提高生活质量^[8-9]。早泄应属中医学鸡精、见花谢等病证范畴,其病机多为肝经湿热、肾气不固、心脾两虚等,治法以清泻湿热、益肾固精、补益心脾为主^[10]。深圳市中医院男科团队致力于男科疾病的临床与基础应用研究,基于《黄帝内经》“以通为用”的理论思想,结合临床中早泄虚多实少、虚实夹杂的病机,提出“寓补于通”诊治方法,临床疗效尤佳。兹“以通为用,寓补于通”角度探讨早泄的因机证治,为中医药治疗早泄提供新方向。

1 理论溯源

1.1 “以通为用”的理论基础

《素问·五脏别论》曰:“夫胃、大肠、小肠、三焦、膀胱……六腑者,传化物而不藏,故实而不能满也。”强调注重六腑“以通为用,以降为顺”的生理特性。

张仲景承其意而传之,《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》云“若五脏元真通畅,人即安和”,指出人体的生理当以通为安。后世医家多有发挥,孙思邈《备急千金要方》云:“欲疗诸病,当先以汤荡涤五藏六府,开通诸脉,治道阴阳,破散邪气,润泽枯朽,悦人皮肤,益人气血。”这里指出有邪实证当祛除外邪以“通”之,亏损虚证当补益气血以“通”之,此皆属“通法”范畴。何天有进一步解释称,“通”作为生命活动的核心,“不通”便是疾病的关键^[11]。《素问·五脏别论》曰:“脑、髓、骨、脉、胆、女子胞……藏而不泻,名曰奇恒之腑。”女子胞形态中空似腑,功能藏精似脏,为女子月经、胎孕之腑,为生殖之所由,但其非女子所独有,男子亦有之^[12]。《中西汇通医经精义·下卷》曰:“女子之胞,男子为精室,乃血气交会,化精成胎之所,最为紧要。”《女科精华》亦指出:“所谓精室,在男子,为精囊;在女子,为子宫;精囊为藏精之所,子宫为受孕之所。”指出男子精室可与女子胞对应,同属藏精、主生殖之所。现代医家结合解剖学知识认为“精室”涵盖了前列腺、精囊腺、睾丸等器官组织,是男子生殖系统的统称^[13-14],具有“生精、藏精、施精、种子”的功能^[15],故保持精室通利畅达是男子精液得以藏泄有度的重要生理基础。

1.2 早泄之论治适于“以通为用,寓补于通”

历代医家对于早泄认识较深,相关论述与辨治颇丰。早泄一词首载于《万氏家传广嗣纪要》,沈金鳌在《沈氏尊生书·内伤外感门》具体描述了早泄的症状:“未交即泄,或乍交即泄。”《秘本种子金丹》曰:

“男子玉茎包皮柔嫩,少一挨,痒不可当,故每次交合,阳精已泄,阴精未流,名曰鸡精。”叶天士将其定义为“鸡精”。现今学者辨治早泄大多以补虚泻实为要^[16]。李海松认为早泄患者纯虚者少,虚实夹杂者多,治疗早泄应首分虚实,主张从心、肝、脾、肾四脏论治^[17];崔学教则强调早泄的治疗当分清虚实,以补虚固精或泻实固精为要,治疗当“以通为用”^[18];有研究亦认为男科病具有虚实难辨之特点,临床治疗倡导通补结合^[19]。近年来,精室理论的不断补充完善为男科病的诊疗提供了新的视角。王劲松等^[20]认为精液的异常排泄与精室藏蓄施泄功能失司紧密相关;郭军^[21]提出“脑-心-肾-精室”轴理论,王浩等^[22]认为由湿、热、瘀、虚等病理因素作用导致的“精室失用”是男科发病的最终环节。深圳市中医院男科团队在多年临床中总结发现,早泄患者往往具有病程较长、迁延难愈、愈后易复等特点,大多具有因虚致实或由实转虚等虚实并兼之证,邪盛者清泻实邪往往伤及正气,本虚者一味补虚固涩又易生壅塞。基于此,提出早泄之疾治当“以通为用,寓补于通”,力求恢复精室畅达通利之生理特性的同时注重扶正固本,通补结合,以补助通,这对构建起男科疾病“以通为用”理论证治体系具有重要意义。

2 病因病机

临床多围绕脏腑辨证及精室辨证论述早泄病因病机,多从心、肾、肝、脾、精室论治,《早泄诊断与治疗指南》中将心肾不交证、肾虚肝郁证、下焦湿热证等列为代表证型^[23]。本团队认为男科疾病核心病机当属“精室失用”,具体对于早泄而言,其病机具有“虚实夹杂”之特点,当从以下三方面分析:心肾不交,精室统摄失司;肾虚邪滞,精室开阖无度;肝郁脾虚,精室藏泄失调。

2.1 心肾不交,精室统摄失司

早泄临床表现为阴茎易举、举则易泄、心悸虚烦、寐少多梦、腰脊酸楚、头晕目眩、耳鸣、舌红少苔、脉细数,多辨证为心肾不交型。《医门法律》云“心者,情欲之施府”,心为“五脏六腑之大主”,主藏神明,主宰机体包括房事活动在内的一切精神意识思

维及生命活动过程,心神为欲念所动,心中君火随神而出,肝肾相火伺机扰动精室,则精液疾于施泄,正如《景岳全书·遗精》言:“精之藏制虽在肾,而精之主宰则在心,故精之蓄泄无非听命于心。”心气交通于肾,肾司封藏固涩,居下焦,宅水火,育阴阳,统摄精关。若肾水无济心火日久,可因水亏火旺而扰动精室,发为遗精。临床所见心肾不交之早泄,多责之心火独亢,欲念频发,上扰情欲之府;水火不济,相火妄动,下动肾之藏泄。王琦认为精神因素是导致早泄的关键,心神失常与肾失固摄关系密切,心肾功能的失调与精神心理状态异常多互相影响,进而导致精室统摄无权,精液过早射出^[24]。薛建国团队采用核磁共振扫描分析心肾不交型早泄患者的静息态脑功能特征,发现心肾不交型早泄患者较健康人存在多个异常脑区,其中以计算全脑低频振幅(ALFF)作为指标时,发现左侧丘脑ALFF最为突出^[25],揭示了心肾不交病机可能通过影响特征性脑功能造成射精中枢障碍,从而引发早泄。

2.2 肾虚邪滞,精室开阖无度

早泄患者临床表现为举则早泄、头晕健忘、腰酸膝软、精神萎靡、动则汗出、小便清长、夜尿频数、舌苔薄白、舌质淡、脉沉弱,多为肾气不固之证。《素问·六节藏象论》中记载:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾为精之制藏之所,肾气对于人体精液有固摄、闭藏之效。《诸病源候论·虚劳病诸候》曰:“肾气虚弱,故精溢也,见闻感触,则劳肾气,肾藏精,令肾弱不能制于精,故因见闻而精溢出也。”肾气不固者其精室失于封藏,精关固摄无力,导致精室失用、精液失藏。肾气的亏虚还会造成其他脏腑功能失调,易变生湿、痰、瘀诸邪^[26-27],形成肾虚邪滞之病机。肾主水液,肾气亏虚则气化无力,水液代谢失常,导致湿邪内生,蕴留体内。若其人素体阴亏、外感热邪或过食辛辣炙煖之品,其体内留湿每易从热化,形成肾虚兼夹湿热之病邪;肾虚日久,累及肾中真阴真阳,真阴不足则水沸为痰,真阳衰微则水泛为痰;肾气亏虚则运血无力,气为血帅,气行则血行,气虚则血滞为瘀,正如《医林改错》所言:“元气既虚,必

不能达于血管;血管无气,必停留而瘀。”肾气既虚,内生湿热、痰浊、瘀血等实邪阻滞精室,精室失用、精关开阖无度,导致精液过早溢泄。崔学教认为岭南气候多湿多热,早泄患者以肾虚兼夹湿热实邪最为多见^[28];刘建国等^[29]认为随着现代人生活作息的改变,肾虚夹痰之本虚标实夹杂更易导致早泄的发生。

2.3 肝郁脾虚,精室藏泄失调

早泄患者临床表现为阴茎难举、举则易泄、性欲减退、平素情志抑郁、胸闷太息、神疲体倦、纳差、少寐、面色少华、便溏、舌质淡苔白、脉弦细或弦滑,多为肝郁脾虚之证。《格致余论·阳有余阴不足论》曰:“精之固约在肾,而精之排出由肝所司。”精液的藏泄非肾所独主,肝之疏泄功能可调控精关的开阖从而使得精液藏泄有度。《医学求是》云:“脏腑之气机,五行之升降,升则赖脾气之左旋,降则赖胃气之右转也。”肝脏气机的升降出入,很大程度上依赖脾土的健运,二者相互为用,调畅机体气机。谭新华认为精液的施泄离不开脾的统摄,脾气固则精液无以罔泄^[30]。肝脾二者不仅生理上共司精液的施泄,病理上也相互影响。若肝气怫郁,木郁乘土,可影响脾气之转输,脾不升清无以散精,日久使精室失濡,精关不固;脾虚不运,气血生化无源,肝失濡养,肝血不荣于宗筋,疏泄功能失司,可引起精液排泄障碍,甚则引发阳痿或阳痿早泄并见。如今早泄发病呈现年轻化趋势,中青年生活压力增加,饮食不节加之肝气易动,皆可导致肝脾不调,气机升降失司,进而导致精室失用,精液藏泄失调^[31]。刘春英等^[32]采用文献证候学研究发现,早泄患者中肝郁者占比9.68%,脾虚者占比11.29%。

3 以“以通为用,寓补于通”理论指导早泄的治疗

针对早泄“精室失用,虚实夹杂”之核心病因病机,“精室失用”则当主以“以通为用”为其核心治法,“虚实夹杂”则当主以“寓补于通”为其核心治法,结合心、肝、脾、肾之病变影响精室畅通的生理功能,总结出早泄的基础治法为交通心肾,率精室统摄之权;益肾祛邪,固精室开阖之枢;疏肝健脾,畅精室藏泄之机。最终恢复脏腑气血调和、精室畅达通利之生

理特性。

3.1 交通心肾,率精室统摄之权

《类证治裁·遗泄》言:“心为君火,肝肾为相火,君火一动,相火随之,而梦泄矣。”男子情欲之时,心火为欲念所引,心气下行与肾气相交,肾中相火遂应而动。精室主司精液统摄之权,精室得肾中相火所助,精道通利,精关得开,方能泌精外出。然心喜宁静,静则神藏,若淫欲过劳,则心火妄动频引肾中相火,躁扰精室,精关频开则精液提早而泄。临证中本团队秉承张仲景“夫失精家,少腹弦急,阴头寒……男子失精,女子梦交”之意,针对心肾不交,精室统摄失司之早泄,治以交通心肾、率精室统摄之权为法,方选桂枝加龙骨牡蛎汤合交泰丸加减,药物组成:桂枝,黄连,肉桂,牡蛎,龙骨,五味子,黄芪,生姜,大枣,白芍,炙甘草。方中黄连苦寒入心,降心火,肉桂辛热入肾,暖水脏,二者合用,交通心肾,使水火相济以达精室通利之用;炙甘草合桂枝辛甘化阳,合白芍酸甘化阴,三药并用达固阴通阳之效;生姜、大枣调和上、中二焦营卫而养心,合炙甘草以健脾补中;五味子收敛固涩、补肾宁心;龙骨、牡蛎潜阳育阴,能收敛走失之阴精,摄纳浮越之阳气,封藏频动之精关^[33];少予黄芪意在补气而固敛有形之精。全方通中有补,补敛相合,诸药合用,使心肾得通,脾胃得健,精室得用,共奏交济心肾水火、宁心安神摄精之效。临证中常根据患者病情酌加补益之品,以补药之体行通药之用:若心悸神烦、潮热盗汗等虚热重者,佐以生地黄、百合以滋阴安神;若眠中多梦、少寐易醒甚者,佐以茯神、柏子仁以养心安神。

3.2 益肾祛邪,固精室开阖之枢

《素问·六节藏象论》云:“肾者,主蛰,封藏之本,精之处也。”肾者主藏,人体与封藏、摄纳有关的一切生理活动均由肾所主,具体包括精、气血、津液、二便等方面。肾脏所藏之精可化生肾气,肾气又可进一步衍育肾之阴阳,精室的开阖有赖于肾气的调控、肾阳的温煦和肾阴的濡润。倘若肾气虚弱,一方面导致精室失用,精室开阖无节,精液过早泛溢;另一方面,临床往往多见肾虚夹杂痰浊、血瘀、湿热等实邪

滞于精室,导致精室失用。针对肾虚邪滞,精室开阖无度之早泄,治当以益肾祛邪、固精室开阖之枢为法,方选金匱肾气丸合水陆二仙丹加减,药物组成:熟地黄,酒萸肉,山药,茯苓,牡丹皮,泽泻,炮附子,桂枝,金樱子,芡实。方中重用熟地黄以滋补肾阴,酒萸肉补肾填精,二药相合助肾精化生,充濡精室;炮附子温壮肾阳、引火归原,配桂枝以助阳化气,肾气足则精室通利;泽泻、茯苓利水渗湿泄浊,牡丹皮清泄相火,三药补中寓通,邪去则补乃得力,并防补药之腻滞;山药补脾固肾,金樱子味酸而涩、功专固敛,芡实固肾涩精,三药相合,补中有敛,固精室开阖之枢,助精液施泄有节。全方以益肾为本、祛邪为标、固精为要,通中有补,寓补于通。临证之时,针对肾阳虚明显者加淫羊藿、巴戟天温肾助阳;肾阴虚明显者酌加墨旱莲、女贞子等性凉清补之品,补中有清,以防温补太过化燥伤阴;针对兼夹湿热、瘀血、痰浊等实邪者,本团队施以“当归-石菖蒲-积雪草”角药,通补兼施,达“通血脉、祛痰浊、清湿热”之效。

3.3 疏肝健脾,畅精室藏泄之机

《时方歌括》云:“肝木为子,偏喜疏泄母气,厥阴之火一动,精即随之外溢。”肾水生肝木,肾主藏精与主水液,其藏泄有度皆依赖于肝之输布。在男子精液排泄中,肾与精室若为其关口,则肝当为其枢纽。脾土居中央以灌四旁,脾气散精,上输心肺,下濡肾与精室,而脾又主司统摄,因此脾气的正常输布亦对肾精的充盈与排泄起到重要作用。《素问·五常政大论》亦云:“土疏泄,苍气达……万物以荣。”肝木对于脾土具有调节作用,肝不疏则脾不运,气机升降失司,精室失于通用,精液则藏泄无度。针对肝郁脾虚,精室藏泄失调之早泄,治当以疏肝健脾、畅精室藏泄之机为法,自拟柴芍畅精方,方药组成:柴胡,白芍,厚朴,陈皮,桂枝,炒白术,黄芪,麦芽,覆盆子,莲子,生姜。方中柴胡疏肝解郁,合桂枝以通畅肝胆清阳之气;白术健脾益气,黄芪补气升阳,二者相配使脾气得升、精微得运;陈皮、厚朴二者合用,通理气机,助胃气下行;麦芽健脾和胃、疏肝行气,肝脾同调;白芍养血调经、柔肝敛阴,制黄芪、桂枝

燥热之性,同时防止肝气升发太过;生姜辛散温通,宣通气机;覆盆子合莲子补肝健脾、益肾固精,肝脾肾三脏同调。本方全面兼顾,通补相宜,既注重肝脾同调,又兼顾藏泄互用,肝脾调则气机畅达,精室通则藏泄有度,诸药共奏健脾气、畅肝气、固肾精之效。针对临床早泄患者多具有精神紧张、抑郁焦虑的特点,酌加本团队特色药对“贯叶金丝桃-玳玳花”,玳玳花舒肝和胃、理气宽胸,现代研究表明贯叶金丝桃具有明显的抗抑郁、焦虑及延缓射精的作用^[34]。

4 结束语

本研究基于《黄帝内经》“以通为用”探讨早泄的病因、病机、辨证分型及其治疗,提出早泄的发生与心、肝、脾、肾、精室关系密切,多由心肾不交、肾虚邪滞、肝郁脾虚影响精室通利畅达之生理特性所致。深圳市中医院男科团队结合临床早泄的疾病特点总结出早泄的核心病机为“精室失用,虚实夹杂”,并提出早泄的核心治法为“以通为用,寓补于通”。临证中常根据患者具体证型分别采用交通心肾、益肾祛邪、疏肝健脾的基础治法,最终恢复脏腑气血调和、精室畅达通利之生理特性,以期对早泄的中医药治疗提供参考。

[参考文献]

- [1] THOMAS R E. In premature ejaculation, SSRIs improve self-perceived symptoms and satisfaction vs. placebo[J]. Ann Intern Med, 2021, 174(8): JC90.
- [2] EL-HAMD M A, SALEH R, MAJZOUB A. Premature ejaculation: an update on definition and pathophysiology [J]. Asian J Androl, 2019, 21(5): 425-432.
- [3] SATHIANATHEN N J, HWANG E C, MIAN R, et al. Selective serotonin re-uptake inhibitors for premature ejaculation in adult men [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 3(3): CD012799.
- [4] GUL M, BOCU K, SEREFOGLU E C. Current and emerging treatment options for premature ejaculation [J]. Nat Rev Urol, 2022, 19(11): 659-680.
- [5] 张星, 韩紫阳, 颢盼, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨徐福松教授水陆二仙丹治疗早泄的作用机制[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(2): 149-156.

- [6] 李曰庆,李海松,孙永章,等. 中医药治疗男科领域临床优势病种的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(12):182-188.
- [7] 于金振,司国民. 司国民从太阳病论治早泄经验[J]. 山东中医杂志,2023,42(5):505-509.
- [8] 于文晓,王福,王浩,等. 基于“脑-心-肾-精室”轴探讨翘苻方治疗早泄[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(11):1875-1878.
- [9] 琚保军,王祖龙. 龙倍散神阙穴贴敷联合中药辨证口服治疗早泄的临床疗效分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(9):196-201.
- [10] 孙孔云,李崧,潘琳琳,等. 国医大师张志远治疗早泄经验[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(1):43-45.
- [11] 王银平,文新,冯喜莲. 何天有教授针灸治疗产后风经验总结[J]. 中国针灸,2019,39(6):645-648.
- [12] 于旭东,张耀圣. “男子胞”的理论源流及内涵探讨[J]. 中医杂志,2023,64(16):1721-1724.
- [13] 王浩,郭军,赵明,等. 基于“脑-心-肾-精室”轴的用药观辨治慢性前列腺炎经验[J]. 中医杂志,2022,63(11):1091-1095.
- [14] 郭军. 男科“脑-心-肾-精室”轴的应用与进展[J]. 中国中西医结合杂志,2022,42(11):1285-1287.
- [15] 蔡云,甘可,薛建国. 精室考[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(5):566-568.
- [16] 覃骊兰,郭红梅,刘真真,等. 刘燕池治疗阳痿早泄经验采撷[J]. 时珍国医国药,2022,33(11):2782-2783.
- [17] 耿金海,王继升,王彬,等. 李海松教授治疗早泄临床经验[J]. 中国性科学,2018,27(6):114-116.
- [18] 梁天豪,丘勇超. 崔学教论治早泄经验[J]. 中医学报,2019,34(12):2580-2583,2592.
- [19] 徐新宇,殷一红,叶有骏,等. “中虚精变”理论构建与应用[J]. 浙江中医药大学学报,2023,47(9):1082-1086,1114.
- [20] 王劲松,王心恒,王晓虎. 据精室特性论治遗精再说[J]. 四川中医,2020,38(2):37-38.
- [21] 郭军. 基于“脑-心-肾-精室”轴的男科用药原则与规律探讨[J]. 中华男科学杂志,2021,27(4):291-294.
- [22] 王浩,张继伟,晏斌,等. 精室理论在中医泌尿男科中的应用探析[J]. 中医药学报,2023,51(10):1-6.
- [23] 中华医学会男科学分会,早泄诊断与治疗编写组. 早泄诊断与治疗指南[J]. 中华男科学杂志,2022,28(7):656-665.
- [24] 卢冬冬,陶晨凯,焦薇薇,等. 王琦院士男科学术思想之发微和应用[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(1):31-33.
- [25] 徐琰,刘涛,乔宇,等. 心肾不交型早泄患者静息态脑功能特征与中医证型相关性研究[J]. 中华男科学杂志,2022,28(6):516-523.
- [26] 蒋欣,杨小龙,张泽臣,等. 由“虚瘀”理论探讨耆鹿逐痹胶囊防治肾虚血瘀型骨质疏松的作用[J]. 中国骨质疏松杂志,2024,30(6):880-883.
- [27] 庞大承,张硕,田甜,等. 肾虚积痰证治探析[J]. 江苏中医药,2024,56(2):24-26.
- [28] 曾海平,王峻,陈铭. 崔学教治疗早泄临床经验[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(4):115-117.
- [29] 刘建国,李姣姣. 早泄从痰论治[J]. 中国性科学,2021,30(11):113-116.
- [30] 王孙亚,周兴,李望辉,等. 谭新华教授从五脏论治早泄经验[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(12):1341-1344.
- [31] 王遂军,鹿斌. 糖尿病合并男性性功能障碍的现状与展望[J]. 中国男科学杂志,2022,36(6):3-6.
- [32] 刘春英,高健. 早泄的中医证候学文献研究[C]// 2016年中华中医药学会外科分会学术年会论文集. 辽宁:中华中医药学会外科分会,2016.
- [33] 张天宇,杨凯,董盼攀,等. 矿物药对在治疗男科疾病中的应用[J]. 山东中医杂志,2021,40(1):87-89.
- [34] 鲍丙豪,王彬,王继升,等. 李海松应用贯叶金丝桃治疗男科疾病经验[J]. 中医药导报,2020,26(11):203-205.

《神农本草经》与经方应用之牡蛎篇

谭书沛¹, 张可颐¹, 冯奕鸣¹, 袁红霞²

(1. 天津中医药大学研究生院, 天津 301617; 2. 天津中医药大学管理学院, 天津 301617)

[摘要] 通过对比《神农本草经》中记载牡蛎的功效与张仲景在经方中对牡蛎的应用, 发现牡蛎主“伤寒寒热, 温疟洒洒”, 常配伍天花粉、桂枝、炙甘草、蜀漆、龙骨, 如栝楼牡蛎散、桂枝去芍药加蜀漆牡蛎龙骨救逆汤; 主“惊悸怒气”, 多配伍柴胡、清半夏、黄芩、龙骨, 以柴胡加龙骨牡蛎汤为代表方; “除拘缓”, 多配伍寒水石、石膏、龙骨、菊花、白术, 代表方如风引汤、侯氏黑散; 主“鼠痿”则配伍柴胡、干姜、天花粉、黄芩, 如柴胡桂枝干姜汤; 治疗“女子带下赤白”, 配伍龙骨、桂枝、炙甘草、白芍, 如桂枝加龙骨牡蛎汤。除《神农本草经》所载功效外, 张仲景运用牡蛎经方还有新的发展, 牡蛎配伍泽泻、葶苈子、商路利湿逐水治水肿, 如牡蛎泽泻散; 牡蛎配白术健脾利湿安胎, 如白术散等。

[关键词] 《神农本草经》; 《伤寒杂病论》; 牡蛎; 惊悸怒气; 除拘缓; 女子带下赤白; 水肿

[中图分类号] R289.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0557-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.007

Application of Muli(Ostreae Conch) in Shennong's Classic of Materia Medica and Classic Formulas

TAN Shupei¹, ZHANG Keyi¹, FENG Yiming¹, YUAN Hongxia²

(1. Graduate College, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 2. College of Management, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract The efficacy of Muli(Ostreae Conch) recorded in Shennong's Classic of Materia Medica was compared with ZHANG Zhongjing's application of Muli in the classic formulas. Muli is mainly used to treat cold damage with aversion to cold and fever, warm malaria with shivering, mainly combined with

Tianhuafen(Trichosanthis Radix), Guizhi(Cinnamomi Ramulus), Zhigancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma Praeparata Cum Melle), Shuqi(Dichroae Ramulus) and Longgu, such as Gualou Muli Powder(栝楼牡蛎散), Guizhi Qu Shaoyao Jia Shuqi Muli Longgu Jiuni Decoction(桂枝去芍药加蜀漆牡蛎龙骨救逆汤). It is mainly used to treat disease marked by fright, resentment and anger, mainly combined with Chaihu(Bupleuri Radix), Qingbanxia(Pinelliae Rhizoma

[收稿日期] 2024-03-17

[基金项目] 天津市教学成果奖重点培育项目(编号:PGYJ-032); 天津中医药大学研究生科研创新项目(编号:YJSKC-20201020); 天津市教委科研计划项目(编号:2022KJ271); 天津市名中医传承工作室建设项目(批文号:津卫中[2022]303号)

[作者简介] 谭书沛(1997—), 男, 湖南怀化人, 2021年硕士研究生, 研究方向: 中医药防治消化系统疾病。电话: 15974042397; 邮箱: 418232381@qq.com。

[通信作者] 袁红霞(1964—), 女, 山东邹平人, 教授, 博士研究生导师, 主要从事经方治疗消化系统疾病的研究。电话: 13702181877; 邮箱: yhx1877@163.com。

Praeparatum), Huangqin (Scutellariae Radix) and Longgu (Fossilized), represented by Chaihu Jia Longgu Muli Decoction (柴胡加龙骨牡蛎汤). It is mainly used to eliminate contracture, mainly combined with Hanshuishi (Calcitum), Shigao (Gypsum), Longgu, Juhua (Chrysanthemi Flos) and Baizhu (Atractylodis Macrocephalae Rhizoma), represented by Fengyin Decoction (风引汤) and Houshi Hei Powder (侯氏黑散). It is mainly used to relieve scrofula, mainly combined with Chaihu, Ganjiang (Zingiberis Rhizoma), Tianhuafen and Huangqin, such as Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction (柴胡桂枝干姜汤). It is mainly used to resolve red and white leucorrhea, mainly combined with Longgu, Guizhi, Zhigancao and Baishao (Paeoniae Radix Alba), such as Guizhi Jia Longgu Muli Decoction (桂枝加龙骨牡蛎汤). In addition to the efficacy contained in *Shennong's Classic of Materia Medica*, ZHANG Zhongjing made new development in the application of classic formulas containing Muli. Combined with Zexie (Alismatis Rhizoma), Tinglizi (Lepidii Semen) and Shanglu (Phytolaccae Radix), Muli could drain dampness, expel water to treat edema, such as Muli Zexie Powder (牡蛎泽泻散). Combined with Baizhu, Muli could invigorate spleen, drain dampness and prevent abortion, such as Baizhu Powder (白术散).

Keywords *Shennong's Classic of Materia Medica; Treatise on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases; classic formulas; Muli (Ostreae Conch); fright, resentment and anger; eliminating contracture; red and white leucorrhea; edema*

《神农本草经》(简称《本经》)是我国现存最早的一部药理学专著,对后世中医临床产生了深远影响。张仲景《伤寒杂病论》用药多宗《本经》旨意,并有所发挥。

牡蛎属于临床常用中药,张仲景将其运用于多个经方之中,牡蛎在《伤寒论》中入方6次,《金匮要略》中则入方9次,去其重复,合计入方13次,其中直接入方11次,方后加减应用2次。牡蛎味咸涩、性微寒,主归肝、肾经,《伤寒杂病论》中对其功效的描述可以概括为益阴清热、镇惊安神、息风止痉、软坚散结、潜镇固摄五个方面。本文将《本经》中对牡蛎功效的描述为纲,参考张仲景在经方中对牡蛎的具体应用,将两部经典参照对比,结合相关病案,探讨牡蛎功效及其临床运用。

1 牡蛎应用方法探讨

在《伤寒杂病论》中牡蛎的应用方法为“熬”。西汉杨雄在《方言》中有云:“凡以火而干五谷之类,自山而东,齐楚以往谓之熬,关西陇冀以往或谓之焙,秦晋之间谓之炒。”^[1]可见汉朝时期“熬”的意思主要是指以火焙干,或者说用微火烘烤,从而达到祛除多余水气的目的,而并非我们现代意义上的“煎”和“熬”^[2]。据推测,“熬”过之后可减少或者去除其寒

凉之性^[3]。

历代医家在相关医学著作中也提出了牡蛎的多种炮制方法,如盐制牡蛎可增强其软坚散结功效;酒乃辛甘大热之品而有温通血脉之功,牡蛎经过火煅酒淬,其寒凉之性得以缓和而固涩之功增加,故酒制牡蛎多用于固涩止带等^[4]。在牡蛎的现代用法中,无论生牡蛎还是煅牡蛎,均需先煎,且牡蛎用于治疗眩晕耳鸣、惊悸失眠、癥瘕痞块时多为生用,而牡蛎用于治疗自汗盗汗、遗精滑精、崩漏带下及胃痛吞酸时则多煅用^[5]。

2 牡蛎的功效与经方应用

《本经》中认为牡蛎:“味咸,平,无毒。主伤寒寒热、温疟洒洒、惊悸怒气,除拘缓、鼠瘻、女子带下赤白,久服强骨节、杀邪鬼、延年。”张仲景在经方中对牡蛎的应用与《本经》中对牡蛎的描述渊源颇深,相关分析如下。

2.1 伤寒寒热、温疟洒洒——益阴清热

2.1.1 方药

常用配伍:天花粉、桂枝、炙甘草、龙骨。代表方:栝楼牡蛎散、桂枝甘草龙骨牡蛎汤、桂枝去芍药加蜀漆牡蛎龙骨救逆汤、牡蛎汤。

所谓“温疟”即外感寒邪而出现恶寒发热,或如

温症而有恶寒战栗。牡蛎味咸,性平、微寒,入肝、胆、肾经。其清热之功得益于咸寒之味,入足厥阴肝、足少阳胆、足少阴肾三经,能滋阴故能清虚热,张仲景在《金匮要略》中用栝楼牡蛎散治疗百合病出现口渴的变证,即以牡蛎而散内结之热^[6]。

栝楼牡蛎散方中牡蛎咸寒质重,潜降虚热,能阻止上浮之火,引热下行;天花粉甘苦微寒,生津止渴,清肺胃之热。二味合用则阴复热降,共奏滋阴清热、生津止渴之功。而《金匮要略·疟病》之牡蛎汤,则是以牡蛎加蜀漆配甘草麻黄汤以治牝疟,方中牡蛎咸平清里热,蜀漆辛平祛痰饮,甘草、麻黄解表发汗,共奏清热解表、逐痰化饮之功。

2.1.2 医案

刘某,女,69岁,2022年6月9日初诊。主诉:午后低热伴口干喜饮冷水3月余。现症见午后低热,口干欲饮冷水,且饮后不解渴,上半身觉热,易汗出,伴有心悸心慌,动则尤甚,手心热,头晕昏沉,无眩晕,血压偏高,157/85 mm Hg(1 mm Hg $\approx$ 0.133 kPa),情绪不畅,烦躁,欲食而不能食,手脚及面部胀,双下肢微肿,双腿乏力,夜寐欠安,尿频,夜间尤甚,大便日1行,不成形,质散,舌偏暗,苔薄白脉沉弦数。治以滋阴清热,生津止渴。方用:栝楼牡蛎散加味:天花粉20 g,牡蛎30 g(先煎),泽泻15 g,炒白术9 g,茯苓9 g,猪苓9 g,桂枝6 g。7剂,水煎服,日1剂,早晚分服。复诊:药后患者低热明显好转,情绪改善,血压降低,135/83 mm Hg,口干、易汗出、手心热、小便频等症状均减轻,饮水量减少,偶有心慌。守方7剂诸症缓解。

按语:本案患者以午后低热伴口干喜饮为主诉,且欲饮冷水,加之上半身觉热易汗出,手心热,此乃阴虚内热,邪热郁蒸,虚阳浮越之象,心悸心慌乃虚热上扰心神,加之患者情绪不畅、欲食而不能食等,乃为心肺阴虚内热引起的心神不安及饮食行为失调,属于百合病范畴,百合病而见口渴,正合“百合病渴不差者,栝楼牡蛎散主之。”故以栝楼牡蛎散清热止渴,方中牡蛎咸寒潜镇,引热下行,使热不上炎,津生热降,且牡蛎又兼平肝潜阳之能,患者血压偏高乃肝阳上亢,用之牡蛎恰合其潜镇之性,配天花粉清肺热而生津止渴;患者上部汗出甚,乃肺卫失和,津液

输布失常,故可见口渴,下焦膀胱气化不利,故见小便频,乃以炒白术、泽泻、茯苓等组成五苓散化气利水、生津止渴而利小便。

2.2 惊悸怒气,杀邪鬼——镇惊安神

2.2.1 方药

常用配伍:龙骨、柴胡、茯苓。代表方剂:柴胡加龙骨牡蛎汤。

所谓“惊悸怒气”,《素问·举痛论》有云:“惊则心无所依,神无所归,虑无所定,故气乱矣。”而悸则气郁,郁久则怒,怒则气上,即“怒则气逆,甚则呕血及飧泄,故气上矣。”牡蛎附岩石而生,具坚硬之体,有镇敛收摄安宁之能,如张志聪在《本草崇原》云:“牡蛎假海水之沫,凝结而成形,禀寒水之精,具坚刚之质。”^[7]¹¹²⁵其性味咸寒质重,可镇惊安神,故可治惊悸怒气。《医学衷中参西录》中云:“主惊悸怒气者,因惊则由于胆,怒则由于肝,牡蛎咸寒属水,以水滋木,则肝胆自得其养。且其性善收敛有保合之力,则胆得其助而惊恐自除,其质类金石有镇安之力,则肝得其平而悲怒自息矣。”^[8]²²³张锡纯认为牡蛎能主“惊悸怒气”主要是由于牡蛎咸寒属水而入少阴肾经,怒则是由于水不达木,肝气不舒,故以牡蛎益肾养阴以达滋水涵木之功,从而止惊悸而除怒气。肾精固则正气盛,牡蛎固摄肾精,故能助人体战胜外来邪气,且神气安宁则不见鬼魅,所谓主“杀邪鬼”正是指此。

牡蛎质重味咸,重能镇摄,咸能消痰坠痰,故张仲景治疗惊狂癫痫、躁扰不宁、痰火上扰等证多用此药。《伤寒论》中将柴胡加龙骨牡蛎汤用于治疗“伤寒八九日,下之,胸满烦惊,小便不利,谵语,一身尽重,不可转侧者”,方中牡蛎乃咸水凝结而成,坚固质沉,故取其沉静降敛之性,配合龙骨而镇惊安神,并以小柴胡汤枢转少阳,同时去甘草之固守,加大黄以通阳明腑气,加桂枝、茯苓助气化而行津液,通利水气。此外,由于原方中铅丹易造成铅中毒,故现临床已少用或停用,或以磁石代之。

2.2.2 医案

王某,女,36岁,2020年7月8日初诊,主诉:心烦失眠6月余。患者2年前输卵管切除术后出现贫血,面色黄,眼睑、唇色淡,全身乏力,晨起口苦,进食后

胃脘痞满不适,偶有呕吐,吐后则舒,纳少无食欲,寐差,眠浅,易醒,入睡困难,五心烦热,夜间盗汗,白天则自汗,汗后身凉,平素畏冷,平素情绪不佳,易烦躁,心慌,大便日1次,多不成形,完谷不化,小便调。末次月经行经时间为2020年6月20日至6月25日,经期第一天量多,其余几天量少,有血块。舌淡胖,边齿痕,苔薄白,脉沉弦细。治以和解少阳,镇惊安神,养血补肝。方用柴胡加龙骨牡蛎汤加减:柴胡15g,黄芩10g,党参10g,茯苓30g,清半夏10g,炙甘草10g,酒大黄3g,桂枝10g,龙骨30g(先煎),牡蛎30g(先煎),酸枣仁30g,知母6g,川芎6g,生姜4片,大枣5枚。7剂,水煎服,日1剂,早晚分服。2020年7月15日复诊,服上方7剂后不寐、烦热症状明显改善,乏力、口苦、盗汗等均缓解,上方再行加减,继服7剂而愈。

按语:本案患者因2年前输卵管切除术后出现贫血,导致正气受损,因而邪气趁虚内陷,出现邪气弥漫、虚实夹杂之局面。邪入少阳,枢机不利,则出现胃脘部痞满不适、口苦、呕吐及食欲差;胆火上炎,胃热上蒸,心神被扰,则出现寐差而眠浅易醒、入睡困难;自汗盗汗明显,心阳随汗外泻导致心阳受损故出现心慌;患者舌淡胖、边齿痕、苔薄白、脉沉弦细,乃属虚实夹杂之象。方中牡蛎与龙骨相伍,潜镇质重、重镇安神,配合小柴胡汤和解少阳,转运枢机,畅达三焦,以茯苓易茯苓宁心安神,加桂枝温阳化气利水,加酒大黄泻热和胃。本方攻补兼施,寒热并调,诸药相伍,共奏和解少阳、镇惊安神之功。加之患者面色黄、眼睑唇色淡、全身乏力、虚烦少寐等,乃属肝血不足、虚热内扰之证,故以酸枣仁、知母等成酸枣仁汤养血安神,清热除烦,配合柴胡加龙骨牡蛎汤以增攻补兼施之效、除烦安神之功。

2.3 除拘缓——息风止痉

2.3.1 方药

常见配伍:菊花、龙骨、石膏。代表方剂:风引汤、侯氏黑散。

“拘缓”原本指的是筋脉拘急迟缓,关于牡蛎“除拘缓”的功效,历代医家皆有论述。如《本草崇原》云:“牡蛎南生东向,得水中之生阳,达春生之木气,则惊恚怒气可治矣。生阳之气,行于四肢,则四肢拘

缓自除。”^{[7]1125}《医学衷中参西录》则云:“至于筋原属肝,肝不病而筋之或拘或缓者自愈,故《本经》又谓其除拘缓也。”^{[8]223}所以,牡蛎“除拘缓”的机制应当从平肝潜阳、滋阴息风解释。牡蛎咸寒而质重,入肝经能平肝潜阳,入肾经能益阴清热,滋水而涵木,故能育阴而息风止痉,无论是肝风内动还是肝热生风所导致的筋脉拘急迟缓俱可治疗。

风引汤又作紫石汤,而关于为什么叫“风引汤”,“引”字原义指的是拉开弓箭准备射箭,而“风引汤”便含有“引风下潜”之义,肝为将军之官,平肝潜阳、清热息风即是顺肝之性将风热之邪由一处引到另一处^[9]。方中牡蛎配伍同样质重而入肝肾二经之龙骨,可平肝潜阳、镇惊安神,同时固敛肝肾,原文中所谓“热瘫痫”乃阳热内盛、风邪内动所致,牡蛎之性恰合其证,同寒水石济水之主以制阳光,石膏、滑石、赤石脂、白石脂及紫石英清风化之火而养心脾之正,大黄苦寒泻热,桂枝、干姜、甘草通脉而制方中苦寒之药寒凉伤胃,诸药相伍共奏清热降火、镇惊息风之功。

《金匱要略》云侯氏黑散:“治大风,四肢烦重,心中恶寒不足者。”所谓“大风”,主要是指患者气血亏损,风邪由外入内,直中脏腑经络,同时虚阳上越,阳热炼液为痰,出现肝阳上亢,肝热生风之象,故见四肢烦重而半身不遂,加之阳气不足,风寒邪气入内,渐欲凌心,故心中恶寒。方中牡蛎配伍菊花、黄芩以清肝潜阳;牡蛎配矾石收阴养正而化痰湿;牡蛎配细辛、干姜以温化痰湿;加桔梗宣肺行肺气,桂枝、防风祛风散邪,人参、白术、茯苓补脾益气,当归、川芎养血而补血虚,诸药相伍,共奏益气温阳、养血祛风之功。

2.3.2 医案

王某,男,80岁,2020年9月24日初诊。主诉:面部及口舌麻木伴舌体抽搐半年余。患者半年前因情绪激动开始出现面部麻木,后逐渐发展为伴有口唇麻木且舌头抽搐,虽治疗,但效不显。患者平时血压偏高,服用降压药物。现症见面部麻木,口周及舌头麻木伴抽搐,头颈部时有灼热感而轰然汗出,觉四肢沉重,脚踝以下凉,脚趾凉甚;偶咳白色黏痰,纳食佳,但需食用糊状食物,食物稍硬则咽之不下,遂即

吐血,无咽堵感,寐稍差;大便日1次,质稍干,小便调。舌暗偏紫,苔黄腻,左脉细弦,右脉沉寸弱。治法:平肝潜阳,养血祛风,调畅气机。处方:侯氏黑散加味:菊花30g,生白术15g,防风10g,桔梗6g,甘草10g,黄芩10g,细辛3g,干姜10g,党参10g,茯苓20g,当归15g,川芎10g,牡蛎30g(先煎),蝉蜕6g(后下),桂枝10g,姜黄10g,僵蚕10g,酒大黄3g。7剂,水煎服,日1剂,早晚分服。复诊:服上方患者面部及口舌麻木改善明显,舌头抽搐也较前改善,但仍偶有,双足怕凉缓解,大便通畅,不干,舌暗红,瘀点小,苔中根白腻,脉弦滑,续予上方加减,继服14剂诸症缓解。

按语:本案患者年老体弱,肝肾阴亏,情绪激动时则肝阳上亢,血随气逆,上冲于脑,发为中风,导致出现面部及口舌麻木伴舌体抽搐,肝风内动,气血上逆,中焦气机紊乱,邪困于脾,故见肢体沉重,阳虚未能化热则可见脚踝以下凉及咳白色黏痰,血虚而化热生风则有头颈部灼热。以侯氏黑散平肝潜阳、养血祛风,方中牡蛎配伍菊花、桂枝、防风、细辛既能平肝潜阳又能祛风散邪,当归、川芎养血而祛风,党参、白术、茯苓、干姜温中而补脾益气,加黄芩一引热下行,二则减干姜、桂枝之燥热。患者需食软食,食硬则吐血,乃肝气上逆,肝克脾土所致,加之患者头颈部灼热伴轰然汗出而脚踝以下凉甚,且大便偏干,为气机升降失常所致,故加蝉蜕、姜黄、僵蚕、酒大黄成升降散之意,配合侯氏黑散平肝潜阳的同时而兼调畅气机,以达升清降浊、散风清热之目的。

2.4 鼠痿——软坚散结

2.4.1 方药

常见配伍:柴胡、桂枝、干姜。代表方剂:柴胡桂枝干姜汤。

鼠痿指颈部或腋下破溃形成窦道而难以收敛的病证,以其长时间流脓水,类似老鼠打洞而得名。如《灵枢·寒热》曰:“鼠痿之本,皆在于脏,其末上出于颈腋之间。”

《素问·藏气法时论》提出了五味所主,即:辛散、酸收、甘缓、苦坚、咸软,其中咸软即指咸味药具有软坚散结之功。《素问·至真要大论》云:“五味入胃,各归所喜……咸先入肾。”咸味药多归肾经,而入肾经

者有滋肾之功。若咸寒,则可以清热滋阴固肾而软坚散结。牡蛎主“鼠痿”,正是指牡蛎具有软坚散结之功,咸能润下软坚,寒能泻热引水,牡蛎质重咸寒,故能软坚散结、化痰逐饮。

张仲景在其经方中虽没有直接将牡蛎应用于治疗“鼠痿”,但根据牡蛎咸寒而具有软坚散结之特点,可治疗无形之痞。如柴胡桂枝干姜汤证在《伤寒论》原文中有“胸胁满微结”的描述,即是水饮内结之象,少阳枢机不利,经气郁结,阳气内郁不得宣化,加之水饮内停,水道失调,故出现胸胁满微结,方中以咸寒之牡蛎配甘寒之天花粉清郁热而逐饮开结;如吴谦在《医宗金鉴》中云柴胡桂枝干姜汤:“加牡蛎,以软少阳之结。”^[10]而小柴胡汤方后加减:“若胁下痞硬,去大枣,加牡蛎四两。”则同样体现了张仲景对牡蛎软坚散结功效的运用。

2.4.2 医案

患者,女,37岁,于2021年7月27日初诊。主诉:乳房胀闷不适8月余。患者8个月前因生活琐事致心情烦躁,情绪不畅,开始出现乳房胀甚,伴有胸闷,月经前则有乳房胀痛,近1个月来发现乳房有肿块,特来就诊。现症见:两侧乳房胀甚,乳房右上方可触及一肿块如核桃大,触之坚硬,略有痛感,推之可移,边界不清,经前则乳房胀痛,肿块亦明显增大,经后乳房胀痛减轻,肿块亦减小,乳房胀痛与情绪关系密切,情绪不畅则加重,伴有胸胁胀满,口干口苦明显,舌淡胖,边齿痕,苔薄白,脉弦滑。治以:调和枢机,温阳化痰,软坚散结。处方:柴胡桂枝干姜汤:柴胡15g,桂枝10g,干姜10g,黄芩10g,炙甘草10g,牡蛎30g(先煎),天花粉15g。7剂,水煎服,日1剂,早晚分服。复诊:服上方乳房胀痛缓解明显,口干口苦等症状俱减轻,肿块亦开始缩小,遂在上方基础上加减治疗,续服7剂,两侧乳房肿块进一步缩小,后继续调方治疗。

按语:本案患者因情绪不畅导致乳房胀闷不适,且可触及肿块,并伴有口苦,此乃肝胆之气郁结,加之痰湿凝滞而成肿块。本案患者病机总属少阳经气不利,少阳分司手足二经,胆经与三焦经皆属少阳,当胆火内郁、枢机不利、疏泄失常时,则三焦决渎之职俱受其阻滞,导致痰饮水湿内停,饮流胁下,郁结

于少阳之经,则出现痰气交阻而成肿块。加之肝气不疏,肝经循行至乳房时经气不利,则见乳房胀痛,少阳枢机不利则见口干口苦。柴胡桂枝干姜汤和解少阳枢机而兼温阳化痰、软坚散结。方中牡蛎配伍天花粉逐饮散结;牡蛎配伍干姜,一咸一辛,一阴一阳,软其坚而散其结;牡蛎配柴胡入肝经而平肝潜阳,疏肝解郁;再以柴胡、黄芩解少阳之郁,桂枝、炙甘草通阳化饮,少阳和则饮邪去,阳气畅则诸症愈。

2.5 女子带下赤白——潜摄固涩

2.5.1 方药

常用配伍:龙骨、桂枝、白芍、炙甘草。代表方:桂枝加龙骨牡蛎汤。

带下本是女性生而即有的一种正常生理现象,带下的产生由肾精所化,秉肾气藏泻,布露于子宫,润泽于阴道,但当肾气不固,封藏失司之时,则阴液滑脱,而出现带下过多^[11]。况女子以肝为先天,若肝郁化火,肝经湿热下注,则带下赤白,牡蛎主归肝肾二经,质重而性寒,味咸且兼涩,能滋阴而潜阳,故有潜镇固摄、固崩止带、涩精止遗之功。

桂枝加龙骨牡蛎汤乃是桂枝汤加龙骨、牡蛎而成,具有调阴阳、和营卫兼固涩之功,对“阳虚阴不内守”的病证疗效良好^[12]。方中用桂枝汤可燮理阴阳、调和营卫,加龙骨、牡蛎则可以涩精止遗、镇静安神。本方证基本病机乃阴阳两虚,《素问·生气通天论》有云:“阴阳之要,阳密乃固。”本方证原文中“失精家”由于长期阴精亏损则可损及阳气,即阴损及阳,阳失去阴的涵养,则浮而不敛;阴失去阳的固摄,则走而不守,导致出现阴阳两虚,由于阴阳失去相互的维系,心火不能下交于肾,肾水不能上济于心,心肾不交,心神浮动,则发为梦交失精。方中牡蛎质重而性味咸寒,主归少阴肾经与厥阴肝经,能潜镇固摄,益阴而潜阳,配伍龙骨可潜阳入阴,使阴精不致下泄,虚阳不致上浮,阴阳相济,心肾交通;而桂枝汤于外可调和营卫,于内则能调理脾胃阴阳^[13],诸药相伍则阴阳自和,诸症可愈。此外,《素问·阴阳别论》云:“阳加于阴谓之汗。”汗乃是阴阳相互作用所产生,若阴阳不和就会出现自汗、盗汗等证^[14],故现代临床亦常常用本方来治疗阴虚阳浮之自汗、盗汗等。

2.5.2 医案

李某,女,47岁,2009年3月26日初诊。主诉:带下过多2年余。现症见带下清稀,量较多,淋漓不断,夜寐欠安,失眠惊悸,多梦易醒,时有梦交,黎明盗汗,面色偏白,头晕伴乏力,形体消瘦,腰膝酸软,舌淡偏白,苔薄白,脉沉细弱。治法:燮理阴阳,潜镇固摄。方药:桂枝加龙骨牡蛎汤:桂枝15g,白芍15g,炙甘草10g,龙骨30g(先煎),牡蛎30g(先煎),生姜4片,大枣5枚。7剂,水煎服,日1剂,早晚分服。复诊:服上方诸症均见缓,带下量已基本正常,失眠多梦好转,梦交已无,盗汗缓解,仅头晕、乏力、腰膝酸软偶有,效不更方,上方加减继服7剂而愈。

按语:本案患者带下过多已有2年余,且伴有头晕乏力、形体消瘦等,此乃久带耗伤阴精,阴损及阳,导致阴阳气血俱虚,带脉失约,则见带下淋漓不尽;失眠惊悸,多梦易醒,伴有梦交、盗汗,乃心肾不交,阴阳不和所致,故以桂枝加龙骨牡蛎汤调和阴阳,固涩止带,方中桂枝汤调和营卫而燮理阴阳,加牡蛎配龙骨可潜镇安神,敛阴固表而兼收敛固涩止带之功,诸药相合,则可使阳固而阴守,心肾相交而愈。

3 拓展应用

张仲景用药既宗《本经》主旨,又结合临床实际及自身用药经验,对牡蛎应用有所发挥,在经方中还用牡蛎利水除湿,代表方如牡蛎泽泻散、白术散。

牡蛎泽泻散治疗病后初愈而有水肿者,如《伤寒论》第395条云:“大病差后,从腰以下有水气者,牡蛎泽泻散主之。”牡蛎咸寒质重,可入肾经而走下焦,且咸能逐水散结,寒能清热利湿,所以具有利水除湿之功,用以治疗腰以下水肿^[15]。方中牡蛎配伍海藻软坚散结更兼除湿利水,配伍天花粉软坚逐饮又有生津止渴之功,配伍泽泻泻膀胱之火而渗湿利水;加蜀漆祛痰逐水,葶苈子宣肺泻水,商陆专于行水治肿满、利二便。《金匮要略·水气病脉证并治第十四》云:“腰以下水肿,当利小便。”牡蛎泽泻散逐水气而清余热,使小便自利而愈。

白术散,乃养胎安胎之剂,《金匮要略》云:“妊娠养胎,白术散主之。”孕妇在妊娠期间易出现气血阴阳亏虚,若脾阳不足则容易导致湿邪内生,湿从寒化就会出现脾虚寒湿伤胎,而白术散可温中健脾、利湿

散寒而安胎。方中白术与蜀椒、川芎相伍温血祛寒,牡蛎则可固摄阴阳^[16],配伍蜀椒温中散寒,二药相伍可镇逆固胎,诸药相合共奏和血温中、健脾祛湿之功。从现代医学或营养学角度分析,方中牡蛎配伍白术同样有益于孕妇,如邓惠明^[17]认为牡蛎含钙量丰富,而孕妇妊娠期间恰需要补充大量的钙质;又由于白术中含有的维生素类物质,既可以促进人体对钙的吸收又能减少其在二便中的流失,所以牡蛎配伍白术有相互协调的作用。另外,孕妇在妊娠期间的治疗应遵循“有故无殒”的原则^[18],坚持“有是证,用是药”,合理安全地选择药物^[19]。

4 后世发挥

《本经》云牡蛎“久服强骨节,延年”,张仲景虽没有将其应用于经方之中,但有后世医家发现其具有很好的“强骨节”作用,并将其应用于临床中,如张婉虹等^[20]对行双侧卵巢切除后的大鼠给予牡蛎肉水提液灌胃治疗,发现牡蛎肉水提液能够改善去卵巢后大鼠的骨质疏松情况。牡蛎咸寒属水而入肾经,肾主骨生髓,肾精具有主持骨骼、化生骨髓的作用,牡蛎固摄肾精故能“强骨节”,固涩精气而助肾藏精不妄泻,故能“延年”。现代临床中常用于治疗小儿佝偻病、软骨病等骨骼疾病的龙牡壮骨颗粒正是牡蛎此类功效特点的体现。

5 结束语

牡蛎作为古今医家常用的一味药物,在《本经》中被列为上品药,属于动物类药物,乃血肉有情之品,故其具有咸寒之性而主归肝、肾二经。基于《本经》中所记载之牡蛎,张仲景将其广泛应用于《伤寒杂病论》中的多首经方之中,并且结合自身临床经验对《本经》中所载药物进行了合理适当的发挥。《本经》和《伤寒杂病论》二者关系密切,现代临床中医师应当注重学习这两部经典,从而提高临床疗效,促进中医药事业的继承与发展。

【参考文献】

- [1] 扬雄. 方言[M]. 影印版. 北京:中华书局,2016:85.
- [2] 詹浪. 《伤寒论》中牡蛎应用方法探讨[J]. 中国民族民间医药,2019,28(6):12-13.

- [3] 王默然. 《伤寒论》中牡蛎炮制和煎法的探讨[J]. 光明中医,2021,36(2):192-194.
- [4] 吴培培. 张仲景应用牡蛎的规律研究[D]. 北京:北京中医药大学,2010.
- [5] 钟赣生. 中药学[M]. 3版. 北京:中国中医药出版社,2012:344.
- [6] 张瑞贤,张卫,刘更生. 神农本草经译释[M]. 上海:上海科学技术出版社,2018:188.
- [7] 郑林. 张志聪医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:1125.
- [8] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 李点,张宇清,魏一苇,等整理. 北京:化学工业出版社,2018:223.
- [9] 赵正孝. 《金匱要略》中风病从内风治疗思想浅探[J]. 湖南中医学院,2003,23(2):26-28.
- [10] 吴谦. 御纂医宗金鉴[M]. 太原:山西科学技术出版社,2011:76.
- [11] 谈勇. 中医妇科学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:17.
- [12] 杨营,丁泽琳,王海霞. 从“阳虚阴不内守”论桂枝加龙骨牡蛎汤的临床应用[J]. 浙江中医药大学学报,2019,43(8):817-819.
- [13] 袁红霞,詹观生. 《神农本草经》与经方应用之桂枝篇[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(5):549-553,558.
- [14] 沈秋红,袁红霞,王颖颖,等. 柴胡桂枝汤治疗杂病性汗出新用四则[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(4):553-555.
- [15] 刘敏,杜欣,邓楠,等. 从《神农本草经》谈张仲景运用牡蛎的证治特色[J]. 浙江中医药大学学报,2021,45(8):883-886.
- [16] 王坤宁,袁红霞. 《神农本草经》与经方应用之术篇[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(3):283-288.
- [17] 邓惠明. 我对张仲景白术散中牡蛎的体会[J]. 浙江中医杂志,1957(2):64.
- [18] 施璐霞,陈一天. “有故无殒”的临床意义及研究[J]. 贵阳中医学院学报,2014,36(5):1-3.
- [19] 尤旭颖,袁红霞. 《神农本草经》与经方应用之当归篇[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(1):1-6.
- [20] 张婉虹,谢华. 牡蛎肉水提液对去卵巢大鼠骨质疏松影响的实验研究[J]. 中国自然医学杂志,2007(6):478-480.

基于《本草纲目》探讨古代医家用水思路

张诗敏,李玉清

(山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355)

[摘要] 以《本草纲目·水部》为主,从源出、地域、态势、时令、五性、五味等方面,阐述了医家临证取水所形成的各种思路。从内治、外治以及预防保健等方面,梳理《本草纲目》中临证用水的经验,一是将水的内治特色归纳为调理虚实宜用千里水、东流水、甘澜水等,清热解毒用性甘寒的腊雪、井华水、半天河水等,通调水道可采用顺流水、逆流水、洄澜水等;二是从洗、泡、敷、淋、熨等方面,总结了外治方面的主要方法;三是梳理了预防保健方面的各种认识。注重水在临证中的功用,有益于当下中医学的进一步发展。

[关键词] 《本草纲目》;李时珍;用水思路;内治;外治;预防保健

[中图分类号] R281.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0564-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.008

Analysis of Ancient Physicians' Ideas in Usage of Water Based on *Compendium of Materia Medica*

ZHANG Shimin, LI Yuqing

(Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract According to *Water Section of Compendium of Materia Medica*, the ancient physicians' ideas in the clinical usage of water were analyzed from the perspectives of source, region, trend, climate, five properties and five flavors, etc. The application experience of water in *Compendium of Materia Medica* was summarized from aspects of internal treatment, external treatment, prevention and healthcare. Firstly, the internal treatment of water was summarized as using running water from rivers and creeks, water flowing eastward and Ganlan water (the water that is poured and splashed repeatedly in a pot), etc. to regulate deficiency and excess, using snowing water sweet and cold in property, well effulgence water and river water, etc. to clear heat and remove toxin, using water flowing in its ordinary direction, water flowing contrary to its ordinary direction and Huilan water to regulate water passage. Secondly, the main methods of external treatment were summarized from washing, soaking, applying, spraying and ironing. Thirdly, various understandings of prevention and healthcare have been sorted out. In order to promote the further development of traditional Chinese medicine, we should pay attention to the clinical usage of water.

[收稿日期] 2024-03-07

[基金项目] 国家中医药管理局“国医大师张灿理传承工作室”研究项目(批文号:〔2010〕59);齐鲁医派中医学术流派传承工作室建设项目(批文号:鲁卫函〔2022〕93号)

[作者简介] 张诗敏(1995—),女,山东青岛人,2022年级博士研究生,研究方向:中医医史文献研究。电话:17862968665;邮箱:zhshmin95@foxmail.com。

[通信作者] 李玉清(1969—),女,山东临沂人,医学博士,教授,主要从事中医医史文献研究。电话:13953176037;邮箱:liyq3131@163.com。

Keywords *Compendium of Materia Medica*; LI Shizhen; ideas in usage of water; internal treatment; external treatment; prevention and healthcare

《本草纲目》曰“水为万化之源”,又曰“其体纯阴,其用纯阳”,是以李时珍提出“水之性味,尤慎疾卫生者之所当潜心也”^{[1]277}。作为本草学之集大成者,《本草纲目》专列“水部”于诸篇之首,计有43种药物。其中,32种辑自历代本草典籍,11种为新增,形成了较为完备的中医临证用水体例。因此,本文基于《本草纲目·水部》之诸典籍汇览,探寻古代医家用水思路的丰富内涵。

1 水的基本特性

1.1 水之源出

所谓水的源出,是基于不同阶段或状态所生,而导致来源不同。《素问·阴阳应象大论》曰:“清阳为天,浊阴为地。地气上为云,天气下为雨。”医家非常重视水的源出,认为源不同,性相左。《本草纲目》将水略分为二类:“曰天,曰地。”^{[1]277}详而察之,又可分为四类:一曰天降,雨雪霜露,冰雹雾霰;二曰地升,井泉温汤,地之所出;三曰流汇,江河湖海,聚散迁变;四曰人为,蒸洗浸磨,生活所趋。

医家认为天降之水乃由阴阳相成,“露者,阴气之液也”^{[1]279},“雹者,阴阳相搏之气”^{[1]282},“雪花六出,阴之成数也”^{[1]281},“冰者,太阴之精”^{[1]282}。天降之水皆各有所出而禀其性。天气降为雨,雨水得自天地,宜用发散及补中益气药。李时珍引《医学正传》所言,立春之雨水始得春升生发之气,适用于煎煮治疗“中气不足,清气不升”之药物^{[1]279},可“资始发育万物”^{[1]279},用以治疗不孕。

地升之水,则随其出处之阴阳相序、五行变化而各成其性。如玉井水,“有延生之望”^{[1]287};乳穴水,“真乳液也”^{[1]287};阿井水,“其性趣下”^{[1]288};温泉水,“袭人肌肤”^{[1]287}。同时,为求其药性,取用亦多有讲究。譬如,井泉水“须取其土浓水深,源远而质洁者”^{[1]285},“凡井水有远从地脉来者为上”^{[1]284}。而井华水则需是清晨时第一次打的水,益于煎煮治疗痰火、调理气血的药物^{[1]284}。对于山岩泉水,以其“泉源远清冷,或山有玉石美草木者为良”,而“其山有黑土毒石恶草者不可用”^{[1]288}。

流汇者,是为地表水,大到江河,小到溪涧,皆成

流水。其有流与止之别,流者取其势,止者取其蕴。李时珍言“其外动而性静,其质柔而气刚……然江河之水浊,而溪涧之水清,复有不同焉”^{[1]283},又引陈藏器、孙思邈等医家之论,认为千里水、东流水,“皆堪荡涤邪秽,煎煮汤药”^{[1]283}。鉴于江水流泉奔腾远涉,顺势而不逆,“用以治头,必归于下”^{[1]283}。大至湖泽陂塘,小至粮罌车辙,皆为止水。粮罌中水,“取清澄久远者佳”^{[1]288},治疗噎疾、中恶疰忤、心腹痛、恶梦鬼神及杀蛔虫,皆有良效。车辙中水主治疗肠风,以“五月五日取洗之,甚良”^{[1]289}。

人为者,则是医家善以生活之水用于临证,大多直接来源于生活,有些则是有意所成,诸如百沸汤、生熟汤、地浆等。生熟汤可以“调中消食”^{[1]290},以致阴阳调和,清阳升而浊阴降,则三焦通利,脏腑周流畅达。张仲景治心下痞,用百沸汤煎大黄黄连泻心汤,“取其气薄而泄虚热”^{[1]290}。而齑浆甑气、滴漏洗碗、磨刀浸蓝、猪槽溺坑、洗手浴婴等诸水,则源于生活。浸蓝水、染布水,以其辛苦气寒而成清热解毒及杀虫之功效;磨刀水以其味咸性寒而能利小便、消热肿。

1.2 水之地域

《本草纲目》云:“昔人分别九州水土,以辨人之美恶寿夭。”^{[1]277}每一地域有不同的水性特质,此乃自然生态所成。张子和云“天下之水,用之灭火则同,濡槁则同,至于性从地变,质与物迁,未尝罔焉”,并进一步例言“蜀江濯锦则鲜,济源烹楮则瀹”^{[2]99}。晋地之山因藏矾石而“泉可愈疽”^{[1]284},戎地山麓因伏硫黄则“汤可浴疔”^{[1]284},所以医者应当充分认识地域水性的差别及其重要性。

《纬书集成》收录的《河图括地象》云:“九州殊题,水泉刚柔各异”^[3],李时珍援引此论并用阴阳五行加以阐发,认为金石草木尚且随各地域水土品性而不同,何况是身为万物之灵的人呢?《梦溪笔谈》言阿井水源自济水,“性趣下,清而且重,用搅浊水则清,故以治淤浊及逆上之疾”^[4]。为治疫病,《中风斟论》记载青州白丸子专用青州醴泉,“取水性之沉重者,以开痰降浊”^[5]。陈藏器云甘露蜜“生巴西绝域

中,状如饴也”^{[1]280}。李时珍认为此即《方国志》所言“大食国秋时收露,朝阳曝之,即成糖霜”^{[1]281}。而《大明一统志》载,撒马儿罕有一种小草丛生,叶细如蓝,秋露凝其上,味如蜜,可熬为饴,当地人呼为“达郎古宾”^{[1]281},为甘露。据考,“达郎古宾”是波斯语“甘露蜜”之音译,今译为“达郎古宾”,主治胸膈诸热、明目止渴^[6]。可见,无论天降地升,还是川流泽蓄,水之所成各有其地域特性。

1.3 水之态势

“水往低处流”是水的自然品性之一,李时珍谓之“其外动而性静,其质柔而气刚”^{[1]283}。同是流水,各有不同,江河之水性浊,溪涧之水则性清。又以鱼之不同形色,以及淬剑染帛、煮粥烹茶等日常使用中呈现出的差异性,认为对于水的临证入药仍需仔细甄别。因此从形态、行迹等方面,罗列了水的各种态势及不同功效。

一曰千里水、东流水,以其远涉跌宕,顺流直下,饮之能荡涤胃肠之邪秽,可用于治疗病后虚弱、泻下等,寇宗奭以其“快顺疾速,通关下膈者也”^{[7]28}。《金匱要略》治寒饮挟热之泽漆汤即要求先以东流水煮取泽漆^[8]。《本草纲目》言服药过剂烦闷,饮东流水一二升可解^{[1]284}。二曰急流水,因其为“湍上峻急之水”,故有急速下达之特性,宜煎通利二便及治疗足胫以下风痹之药。三曰顺流水,在于其下流而性顺,故可利于治疗下焦腰膝之证及通利大小便,盖是取其态势之性顺而利为下。相反,对于逆流水、洄澜之水,其性逆而倒上,所以用来发吐痰饮之药。寇宗奭言“取其回旋留止,上而不下者也”^{[7]28}。四曰劳水,即用流水加以扬泛所成,“用流水二斗,置大盆中,以杓高扬之千万遍,有沸珠相逐”^{[1]283},张仲景谓之甘澜水。以其劳之则变其态势,而优化其药性,所谓“劳之则甘而轻”,则“甘温而性柔”,宜烹疗伤寒阴证诸药,“取其不助肾气而益脾胃”^{[1]283}。张仲景用以煎茯苓桂枝甘草大枣汤;《黄帝内经》半夏秫米汤治不瞑,亦遵此理。

1.4 水之时令

阴阳顺逆,四时变迁,事物会随着时令不断发生变化。《素问·四气调神大论》云:“夫四时阴阳者,万物之根本也。”而水看似平常简单,实则灵动不凡,其会随着节气的感应而不断变化品性。李时珍引《月

令通纂》云:“正月初一至十二日止,一日主一月。每旦以瓦瓶秤水,视其轻重,重则雨多,轻则雨小。”^{[1]286}由此说明医家可以观测到水的比重随季节而变化,并就此论曰:“一年二十四节气,一节主半月,水之气味,随之变迁,此乃天地之气候相感,又非疆域之限也。”^{[1]286}即每个节气的水各有时令交感之特质,这就是“节气水”。

既然每一节气的水皆有其特性,那么随着时令的变化也就有了不同的妙用。譬如,立春、清明两个节气的水,用来浸制主治“诸风脾胃虚损”的丹、丸、散药以及炮制药酒等有良效,且有久存不坏之品性。而对于寒露、冬至、小寒、大寒四节以及腊日水,则宜浸制主治诸如“滋补五脏及痰火、积聚、虫毒”之丹、丸药,以及煮酿酒酒等。液雨水,以立冬后10 d为入液,以小雪为出液,其间降雨称为“液雨”,又称“药雨”。《本草纲目》以其“百虫饮此皆伏蛰”^{[1]279},宜煎杀虫消积之药。端午日午时之水谓“重午日午时水”,宜制“疟痢、疮疡金疮、百虫蛊毒诸丹丸”^{[1]286}。从阴阳顺逆感应之特性观之,重午日乃阳气极盛的纯阳日,其午时更达阳气之极致,所以此日午时水有“极阳水”之称,以阳刚制阴毒符合阴阳五行之理。

1.5 水之五性

四气最早记载于《神农本草经·序录》,指药物“有寒、热、温、凉四气”^[9]。至宋代,寇宗奭《本草衍义》认为,“凡称气者,即是香、臭之气,其寒、热、温、凉是性”^{[7]6}。由此,后世多称“四气”为“四性”。而李时珍在《本草纲目》中提出了“五性焉,寒、热、温、凉、平”^{[1]479},明确将“平”纳入药性的内容,后世多有依从。若性寒凉多可用来治疗热病;温热则可用来治疗寒病,性平则寒热皆可治疗,水部中亦有极为明确的五性分类。

冰者,太阴之精,性寒,变柔为刚,“所谓物极反兼化也”^{[1]282}。所以,《本草拾遗》言其宜“去热烦,熨人乳石发热肿”^{[1]282};吴瑞认为其可“解烦渴,消暑毒”^{[1]282};而李时珍则取其疗“伤寒阳毒,热盛昏迷者,以冰一块置于臆中良,亦解烧酒毒”^{[1]282}。寇宗奭以热汤“助阳气,行经络”^{[7]28}。张仲景以大黄黄连泻心汤治疗心下痞时,即是用麻沸汤即热汤煎之,乃是“取其气薄而泄虚热”^{[1]290}。浆水具有调中引气、宣和强力、通关开胃止渴、止霍乱泄利、消宿食之功

效。朱丹溪释言:“浆水性凉善走,故解烦渴而化滞物。”^{[1]291}医家还以新汲水与百沸汤合一而匀之,名生熟汤,又谓之阴阳水,具有调中消食之功效,主治腹胀、纳呆、肠胃不适等;对霍乱及呕吐立效,以其“分其阴阳,使得其平”^{[1]290}。

1.6 水之五味

医家以水与药物相平,亦有辛、甘、苦、酸、咸“五味”之所属。五味者,亦是中医阴阳五行理论的一种延伸和发展,其辛甘(淡)为阳,酸(涩)苦咸味为阴。辛宜发散,甘善缓急,苦可燥湿泻火,酸能收涩固脱,咸则有软坚散结之功效。医家临证取水而以五味相参,盖在如此,是以《本草纲目》对各种天地之水,皆审其味,定其属以论之,以便于对证而分五行,化五味。

露水,以其味甘性平,视为养生无上妙品,常采集以备用,或泡茶,或酿酒,或养生治病。屋漏水以其味苦、咸之利,可用以洗伤口,还可用来“涂疣目,敷丹毒”等^{[1]283}。温汤则以其辛热气味,胜在主治“诸风筋骨挛缩,及肌皮顽痹,手足不遂,无眉发,疥癣诸疾”^{[1]287}。碧海水,以其味咸气温而宜于煮浴,去风瘙疥癣,《本草拾遗》云:“饮一合,吐下宿食腹胀”^{[1]288}。酃水以其酸、咸之特性,主治“吐诸痰饮宿食,酸苦涌泄为阴”^{[1]290}。浆水则以甘、酸之要,能够调气宣和,“止呕啰,白人肤,体如缙帛”^{[1]291},还可以利小便等。凡此种种,可见医家对于水之性味,临证求效,各得妙用。

2 用水临证特色

纵观医家临证取水思想,其首要认知并非是以水为煎药之溶媒,而是考究其直接作为药剂的可行性,历代取得了大量的临床成果。《本草纲目》系统梳理了前人成就,主治病证种类195种,还包括一些预防保健措施等。

2.1 内治法

在《本草纲目》汇集的195种主治病证中,内治法应用最为广泛,计有124种,其中宜于煎药者,有19类,附方69首。现将内治法的应用总结分类如下。

一曰善调虚实。医家通过对不同水性的认知,对症取用,调节阴阳虚实,加以恢复人体生态之平衡。譬如,千里水、东流水、甘澜水等,以“其外动而性静,其质柔而气刚”^{[1]283},性味甘平,可以主治“五

劳七伤,肾虚脾弱,阳盛阴虚”^{[1]283}等。

二曰清热解毒。腊雪以其性甘寒,属阴,为寒凉之品,能解一切毒,以治天行时气、温疫、小儿热痢狂啼、大人丹石发动、酒后暴热、黄疸诸症;又宜于煎煮治疗伤寒、火热病的药物,取其时逢严寒时节,阴性最重,最能清热解毒,入寒邪而祛寒。霜,气味甘寒,宜治伤寒鼻塞,解酒热面赤。井华水则能解闭口椒毒、马刀毒、砒石毒、煤炭毒等;夏冰能解暑毒、伤寒阳毒、烧酒毒等;半天河水主治狂、邪气、恶毒、蛊毒等;地浆则解一切鱼肉、果菜、药物、诸菌毒。

三曰通调水道。医家认为,顺流水以性顺而下,急流水性急而下,宜于通利大小便;逆流水、洄澜水,性逆而倒上,宜于宣吐痰饮等。阴阳水能通利三焦,调和阴阳,助力升降,畅达脏腑,以解霍乱呕吐诸病;潦水,以其久雨、连阴雨,阳气弱而阴浊盛,能入湿浊而引之外出,适用于煎煮调脾胃、祛湿热的药物。张仲景治伤寒之瘀热在里而身发黄时,就是用潦水煎麻黄连翘赤小豆汤,则是“取其味薄则不助湿气”^{[1]279}。

2.2 外治法

医家对于各种水的外用治疗亦是丰富多种,既以之为外科疾病的涂洗,亦有内科疾病的蒸浴等措施。在《本草纲目》梳理的主治病证中,有54种为外治法。

一曰洗。腊雪洗目能退赤;梅雨水可洗疮疥,灭瘢痕;井华水可洗目中肤翳、漆疮等,衄血不止则“随左右洗足即止,累用有效”^{[1]285}。冻疮不瘥以热汤洗之;马汗入疮而肿痛以“沸汤温洗,即瘥”^{[1]290};屋檐水可洗犬咬疮;古冢中水“洗诸疮皆瘥”^{[1]288}。

二曰泡。一是全身泡。温汤能通经络,以之泡浴,可以解“诸风筋骨挛缩,及肌皮顽痹,手足不遂,无眉发,疥癣诸疾,在皮肤骨节者”^{[1]287};碧海水“煮浴,去风瘙疥癣”^{[1]288}。二是半身泡。对于风冷气痹,可“以汤濯脚至膝上,厚覆取汗周身,然别有药,亦假汤气而行尔”^{[1]289};对于四时暴泄痢、四肢冷、脐腹痛者,“深汤中坐,浸至腹上,频频作之,生阳佐药,无速于此”^{[1]290}。三是局部或患处泡。金疮血出,“冷水浸之即止”^{[1]286};饮酒牙痛,则以“井水频含漱之”^{[1]286};眼球突出者,以新汲井水“灌渍睛中,数易之,自入”^{[1]286};手指肿痛以浆水热渍,代指肿痛以麻

沸汤渍,蝎蚤螫伤以温汤渍之,等等。

三曰敷。涂敷是治疗皮肤病等外科疾病最为直接有效的手段。譬如,以冬霜和蚌粉,“敷暑月痒疮,及腋下赤肿,立瘥”^{[1]281};以屋漏水滴下土可“涂疣目,敷丹毒”^{[1]283}。小儿诸疮则用蒸糯米时甑蓬四边滴下的气水“扫疮上,不数日即效”^{[1]291}。对于面上黑子,可每晚用暖浆水洗脸,“以布揩赤,用白檀香磨汁涂之”^{[1]291}。

四曰淋。淋,亦是医家针对特殊突发情况的一种应急抢救方法,多有便捷之处。譬如,当“坠损肠出”,可以井华水“冷喷其身面,则肠自入也”^{[1]285}。对于衄血不止,可用瓶装冷水,“淋射顶上及哑门上”^{[1]286}。《本草纲目》记载《朱真人灵验篇》经验:“有人患风疾数年,掘坑令坐坑内,解衣,以热汤淋之,良久以簟盖之,汗出而愈。”^{[1]290}李时珍对此法非常重视,经临证实践,加以推广总结为:“治寒湿加艾煎汤,治风虚加五枝或五加煎汤淋洗”^{[1]290},效更速。

五曰熨。熨法,是医家充分发挥水之功效的一种发明。譬如,忤恶卒死,以“铜器或瓦器盛热汤,隔衣熨其腹上,冷即易,立愈”^{[1]290};霍乱转筋,亦可以器盛汤熨之,“令蹋器,使足底热彻,冷则易”^{[1]290}。而夏冰能“熨人乳石发热肿”^{[1]282},频熨瘢痕,亦可祛除之。衄血不止,可以冷水浸纸贴在脑门上,“以熨斗熨之,立止”^{[1]286}。

2.3 预防保健

古代有限的医疗条件使得人们致力于利用水的各种特性,加以预防疾病,养生保健。张子和有云:“南阳之潭渐于菊,其人多寿;辽东之涧通于参,其人多发”^{[2]99},由此可见水对于药物功效之影响。侧柏叶、石菖蒲之露“旦旦洗之”^{[1]280},可以明目;百花露“令人好颜色”^{[1]280};百草秋露“令人身轻不饥,肌肉悦泽”^{[1]280};甘露“食之润五脏,长年,不饥,神仙”^{[1]280}。乳穴水“久服肥健人,能食,体润不老”^{[1]287};玉井水“久服神仙,令人体润,毛发不白”^{[1]287};甑气水“沐头,长毛发,令黑润”等^{[1]291}。

对于立秋日五更井华水,无论长幼,人饮一杯,皆能预防疟痢诸病;端午午时水具有防疫驱毒之疗效。至于行厌禳之术,以驱避瘟疫,今日观之,虽有其义,但医巫相参,终是有限。《本草纲目》载厌禳瘟疫之法:“腊旦除夜,以小豆、川椒各七七粒投井中,

勿令人知,能却瘟疫”^{[1]286};“元旦,以大麻子三七粒投井中”^{[1]286}。

上述医家临证水思想之实用性,经现代临床研究亦可以佐证。如阿井水对于制作阿胶有着得天独厚的水质优势^[10];温泉水可以促进新陈代谢以及多种疾病的康复,亦有养生保健之功效^[11]。然而其中亦面临一些问题,其一,当今的社会环境影响下人们对于煎药所用的水等溶媒作用多未予以重视;其二,考虑到环境、气候等自然因素,要获得这些特殊的水源有一定的难度;其三,这其中某些水的功用未经证实,在临床中能否发挥真正的疗效,尚待研究;其四,部分用水,如猪槽中水、市门溺坑水、古冢中水等,其来源、用法、功效存在夸大、迷信等封建因素,因此在临床选用中须辨别明晰,方能更好发挥水的功效。

3 病案举隅

张子和作《儒门事亲·水解篇》云:“夫一井之水,而功用不同,岂可烹煮之间,将行药势,独不择夫水哉?”^{[2]100}并举验案论之。其早遇一小便难患者,久不能愈。问清病历,经诊断,仍用前番所服方药,只是改为“以长川之急流水煎,则一饮立洩”。还言明,这与《灵枢》以半夏汤治不寐而用千里流水具有相同意味,让世人深刻反省认知水在临证中是何等重要,宋徽宗因食冰而患脾疾,久服理中丸不愈,杨介诊之,改以冰煎而愈。杨介曰:“疾因食冰,臣因以冰煎此药,是治受病之原也”^{[1]282},此亦可见水对于诊治疾病的重要性。

华佗曾诊治一长病经年妇女患者,历次诊断皆以为是“寒热注病”。时逢冬月,华佗会诊后,清晨,令患者坐一石槽中,以冷水灌之,拟行百灌。至七八灌,患者冷颤难熬,灌者惧而欲止,佗不许。灌至八十,则热气如蒸,器器然高二三尺。满至百灌,乃让人燃火温床,浓覆而卧。良久,冷汗顿出,以粉扑之,汗燥而愈。房伯玉曾因服五石散而患冷疾,徐嗣伯诊之,认为是伏热,须以水发之,非冬月不可,于是,亦以相类之法而治愈。

张子和尝遇一妇人“身冷脉微,食沸热粥饭,六月重衣,以狐帽蒙其首犹觉寒,泄注不止”,三年不愈,诊其脉“如烺绳有力,一息六七至”,认为此为《脉诀》所云“六数七极热生多”。于是,亦以新汲水淋其病处,强行三四十桶,“大战汗出,(下转第577页)

慧通砭术适应病证及治疗作用阐释

方 方¹, 崔 勇², 谷晓玲²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 济南市人民政府机关门诊部, 山东 济南 250001)

[摘要] 慧通砭术以《黄帝内经》学术思想为指导, 采用泗水砭石, 以轻盈手法施以擦法、刮法治疗疾病。砭石疗法的作用特点以攻伐疏泻为主, 认为砭石具有祛风、清热、行气、活血四项功效, 可用于治疗外感风邪病证、阳热实证, 也可治疗某些疾病的气滞证、血瘀证。砭石的补益作用不强, 对于虚实夹杂患者应当砭石与艾灸、中药联合应用。

[关键词] 慧通砭术; 砭石; 攻伐疏泻; 祛风清热; 行气活血; 外感风邪; 阳热实证; 血瘀证

[中图分类号] R244.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0569-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.009

Explanation of Indications and Therapeutic Effect of Huitong Stone-Needling

FANG Fang¹, CUI Yong², GU Xiaoling²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Outpatient Department of Jinan Municipal Government, Jinan 250355, China)

Abstract Guided by the academic thought of *Inner Canon of Huangdi*, Huitong stone-needling uses the stone-needle of Sishui to treat diseases with light scrubbing and scraping methods. The effect of stone-needle therapy is mainly characterized by purging. It was believed that stone-needling has four efficacies of expelling wind, clearing heat, moving qi and activating blood. It can be used to treat syndrome of external contraction of pathogenic wind, excess heat syndrome of yang, as well as syndrome of qi stagnation and blood stasis in some diseases. The tonifying effect of stone-needling is not strong, so stone-needling should be combined with moxibustion and Chinese medicinals for patients with deficiency-excess in complexity.

Keywords Huitong stone-needling; stone-needle; purging; expelling wind and clearing heat; moving qi and activating blood; external contraction of pathogenic wind; excess heat syndrome of yang; syndrome of blood stasis

[收稿日期] 2024-03-18

[基金项目] 山东省中医药科技计划项目(编号:M-2023227T)

[作者简介] 方方(1984—), 女, 山东济南人, 医学硕士, 副教授, 主要从事针灸推拿、中医护理研究。电话: 15806607867; 邮箱: fanyy800@126.com。

[通信作者] 崔勇(1978—), 男, 山东济南人, 副主任医师, 主要从事针灸砭术研究。电话: 13356678200; 邮箱 2543020184@qq.com。

慧通砭术2021年入选山东省中医药特色疗法, 是全部入选项目中唯一砭石类疗法。创立人张书斋先生是民国时期济南名中医, 精于内科杂病、妇科疾病治疗, 亦擅长用砭石、牛角刮痧治疗外感热病。其子张子茵先生为全国名老中医药专家学术经验继承

工作指导老师,针灸治验丰富、手法独特,主张“退而内之为补,摇大其孔为泻”^[1],1988年编辑出版《常见急症针灸处方手册》。其后人张勇先生认为砭术操作当以轻、快为主,该技术以《黄帝内经》学术思想为指导,通过调畅经脉、条达气血起到治疗疾病的目的。经张书斋先生后人同意,将其砭术理论及操作技法冠名以慧通砭术。砭石作用及慧通砭术适应病证记述多散落于《黄帝内经》各篇章中,因此进一步提炼、分析和阐明这些论述对于明确砭石作用有重要意义,现介绍如下。

1 慧通砭术使用泗水砭石

《素问·异法方宜论》将砭石的产地定于东方:“其治宜砭石。故砭石者,亦从东方来。”文献研究显示,“东方”是东夷文化发源地今山东地区,可称砭石砭术的发祥地^[2]。赵茜茜等^[3]研究发现,古徐州出泗滨浮磬,泗滨浮磬即是指现在泗水砭石,古徐州即今包括泰山以南泗水地区。砭石作为最早的针具^[4],其形式多样,治疗作用广泛^[5],对经络学、针灸学发展起到积极推动作用^[6]。但是由于砭石的稀缺性,石制、骨制针具使用逐渐减少,砭术的发展随之衰落,东汉学者服虔曾评论“季世复无佳石,故以铁代之耳”^[7]。但是砭石的使用传播在民间某些地方不断延续,笔者在济宁市泗水县随访,居民普遍将当地一种裸露于地表红色或者黄色分层明显的石头称为砭石,即现泗水砭石,多用砭石治疗缓解经行腹痛和腰痛等病证。因此慧通砭术将泗水砭石作为治疗保健用砭石。

2 治疗作用和适应证

慧通砭术的操作以热石、轻擦、快擦、渗透为主要特点,以阳气通达手足致手心脚心温润为治疗标准。慧通砭术治疗方法依从《黄帝内经》学术思想,现将其治疗作用、适应证阐释如下。

2.1 祛风

2.1.1 祛风散邪

《素问·异法方宜论》曰:“地势使然也。故东方之域,天地之所始生也……其治宜砭石。故砭石者,亦从东方来。”《素问·阴阳应象大论》:“东方生风,风生木,木生酸……神在天为风,在地为木,在体为筋,在脏为肝。”风与东方、肝、木、筋有紧密而重要的关系,故认为出自东方的砭石对外感风邪有较好治疗

作用。砭石可用于祛风。

风为百病之长和风性善行数变的特点决定了感受风邪后病证的复杂性和多样性,外感六淫随风邪侵袭人体,形成广义伤寒范畴的多种病证,砭石可以祛风散邪。

2.1.2 调治外感风邪及风邪夹寒夹湿证

风邪作为外感六淫之一,易夹寒、夹湿侵犯人体,亦或因迁延日久深伏经脉筋骨成痹,砭石可用于治疗与风邪相关疾病,其祛风散邪作用尤为显著。《素问·玉机真脏论》指出:“是故风者,百病之长也。今风寒客于人,使人毫毛毕直,皮肤闭而为热。”在临证鉴别中,不论有汗无汗、中风伤寒,辨证为外感风邪成疾者皆属慧通砭术治疗范围。对于风寒湿邪合而成痹深达筋骨关节的病证,砭石治疗可透骨搜风,从而缓解疼痛。临床常用于治疗风寒湿侵袭肢体关节病证,如关节痹痛、颈腰椎病等^[8]。另外治疗外感风邪成疾亦可砭术与艾灸联合应用。当疾病以表实证为主时可只使用砭石疗法^[9],如遇肺卫不足、中气亏虚则配合其他治法,如温灸或中药内服等^[10]。

2.2 清热

2.2.1 清热泻火

实热证成因复杂,以风邪为首,外感六淫侵袭人体可形成实热。《素问·脉要精微论》认为:“故中恶风者,阳受气也。”“诸浮不燥者皆在阳,则为热。”《素问·热病论》:“巨阳者,诸阳之属也。其脉连于风府,故为诸阳主气也。人之伤于寒也,则为病热。”以上诸多论述均认为外感风邪郁而化热可形成实热。砭石具有祛风功能,因此慧通砭术还能治疗外感风邪所致实热证。

实热证的另外一个成因是饮食厚味蕴热。《素问·异法方宜论》曰:“鱼者使人热中……其治宜砭石。”“热中”在《灵枢·五邪》中这样认为:“邪在脾胃,则病肌肉痛,阳气有余,阴气不足,则热中善饥。”《素问·脉要精微论》曰:“粗大者,阴不足阳有余,为热中也。”综合以上两段“热中”病的形成,皆认为与饮食厚味有关,病机是“阳气有余,阴气不足”,故而形成实热,适宜砭石疗法。因此慧通砭术可治疗饮食内伤造成的实热证。临床报道中胃肠积热类型的便秘以砭石治疗确有效验^[11]。

肝胆五行属木,位属东方,长期情志不遂,久郁

伤肝,形成肝胆火旺或肝气郁结,郁而化热,肝胆火旺移热于心脾,亦可形成诸多热证。出自东方的砭石可疏肝理气,解郁解困,因此慧通砭术对情志因素造成的实热证亦有治疗效果。

2.2.2 调治阳热实证

人体成疾常由外感、饮食、情志三因所致。不论外感伤寒化热、饮食内伤郁热或是情志久郁伤肝化热,都可以砭石治疗。患者整体辨证当以实热为主,气虚、血虚、阴虚内热多因虚损不足而成,不属实证范畴,临床观察退热效果不佳。

2.3 行气

2.3.1 祛风行气

《素问·五脏生成》曰:“卧出而风吹之,血凝于肤者为痹,凝于脉者为泣,凝于足者为厥。此三者,血行而不得反其空,故为痹厥也。人有大谷十二分,小谿三百五十四名,少十二俞,此皆卫气所留止,邪气之所客也,针石缘而去之。”文中提示“痹”“泣”“厥”皆因风邪侵袭,凝于“肤”“脉”“足”中。文中“风吹之”是生成外因,构成病机为“卫气所留止,邪气之所客”,病位是位于人体“大谷、小溪”关节肌肉处,从而形成由外感风邪造成的气机郁滞病证,治疗可以“针石缘而去之”。由上文可知风邪侵袭造成气机阻滞经络不畅,可以使用针刺、砭石祛风通络。

砭石出自东方,对因风而致气滞病证可以砭石治疗。故慧通砭术中常以砭石祛风行气,调畅气机。

2.3.2 调治气滞病证

由于外感风邪侵袭造成卫气留滞,经脉凝滞,气机运行不畅,继而出现关节痹痛、气血上逆者,砭石疗法可祛风通络止痛,以其透骨搜风之势,迅速缓解病位较深、病在筋骨的疼痛。风湿痹痛、头痛、头晕等是砭石疗法适宜治疗的病证^[12-13]。实证疼痛可用事先加热至温度适宜的砭石,于病变局部施以刮法、擦法,辨证选经后在经脉远端腧穴施以点法、刮法。若病证为虚实夹杂,疼痛时发时止、顽固不休者,除局部施术外常加艾灸或中药配合治疗,中药或艾灸治其本虚在治疗中是不可或缺的。

2.4 祛瘀

2.4.1 行气祛瘀

《素问·异法方宜论》认为:“其病皆为痈疡,其治宜砭石。”对“痈”的病机认识,《灵枢·痈疽》认为:“夫

血脉营卫,周流不休……寒邪客于经络之中,则血泣,血泣则不通,不通则卫气归之,不得复反,故痈肿。”可知寒凝经络、血泣不通是其成因。

《素问·风论》:“风气与太阳俱入,行诸脉俞,散于分肉之间,与卫气相干,其道不利。故使肌肉愤膜而有疡,卫气有所凝而不行,故其肉有不仁也。”文中可知“卫气有所凝而不行”形成肌肉肿胀,气滞血瘀可成“疡”。

《素问·血气形志》:“形乐志乐,病生于肉,治之以针石。”指出:若情志安于享乐,筋骨不劳,肉腠疏松,卫气运行壅滞,则病生于肉,使卫气留聚涩滞,应以针泻结聚之瘀血,或者以石破之。石即是砭石。

综上故认为形成痈疡的病机是寒凝经脉、气血壅滞,可以通过砭石治疗。以上情况于其他病证中同样常见。风邪“与卫相干,其道不利”,构成风邪凝结血脉,血行不畅,又遇患者自身安于享乐,筋骨不劳,卫气运行壅滞,易于形成血瘀,可以砭石治疗外感风邪病在经络造成的气滞血瘀病证。

2.4.2 调治血瘀病证

血瘀是疾病发展过程中重要的病理产物,其形成于风寒入里、饮食内热壅滞,血瘀病证的常见症状多以见局部疼痛,痛处固定不移,刺痛拒按,可因情绪激动或劳累而加重,舌质紫暗或见瘀斑瘀点,脉象细涩。砭石疗法可祛风行气祛瘀。从肝脏的生理功能看,肝藏血同时又主全身气机的通畅调达,行气活血是最常用的治血瘀方法,因此慧通砭术具备行气祛瘀作用。砭石疗法治疗血瘀以病位多在经脉为主,对于脏腑正气尚足,因气滞血瘀造成的胸闷痹痛者,同样适合砭石治疗^[14]。若正气不足当按辨证施以艾灸或配合中药治疗为佳。血瘀病证的治疗不仅可在病患局部施术^[15],也可在经络远端施以泻法。对于疼痛部位表皮未有破损、部位固定不移、痛处刺痛拒按的情况,局部施术也可。

3 注意事项

3.1 不适用病证

中华中医药学会颁布《中医养生保健技术操作规范——砭术》^[16],规定不宜使用砭术的情况包括:某些感染性疾病或急性传染病,如丹毒、骨髓炎、急性肝炎、肺结核;有出血倾向者,如血友病或外伤出血者;手法操作区域有烫伤、皮肤病或化脓性感染的

患者;急性脊柱损伤诊断不明者,或者不稳定性脊柱骨折以及脊柱重度滑脱的患者;肌腱或韧带完全或部分断裂的患者。

3.2 禁忌病证

真阳亏虚忌用砭石。《素问·奇病论》曰:“所谓无损不足者,身羸瘦,无用铍石也。”此处明确指出对于症现身体羸瘦、大肉脱失患者不宜使用铍石。这种情况当属阳气大亏、真阳不足的病证,亦或是病程日久,形体出现明显消瘦、短气懒言畏寒的患者。《灵枢·九针十二原》曰:“铍针者,头大末锐,去泻阳气。”文中铍针与砭石并列^[17],参看铍针“去泻阳气”的作用,推知砭石亦当有对阳气的去泻作用,就此推论与前文总结砭石治疗作用以祛风、清热为主,长于治疗外感风证、阳热实证的特点相呼应。可知砭石对真阳不足者不适宜,其典型症状当以大肉脱失、形体明显消瘦为主要特征。

4 操作方法

慧通砭术对于砭石的使用以擦法、刮法为主,强调手法轻盈,分为局部使用与辨证使用两种。局部使用常用于以疼痛为主要表现的运动系统疾病,施术频率每分钟100~140次,时间为10~15 min。辨证选取相应经络或腧穴施以操作,多用于外邪入里、阳热实证的治疗。

5 结束语

综上所述,砭石具有祛风、清热、行气、祛瘀功效,适用于外感风邪证、阳热实证,以及因外感风寒邪气、饮食内生郁热或肝气不舒造成的气滞、血瘀证。其中外感风邪证和阳热实证病势较轻者可单独使用砭术治疗,如外感风寒或风热造成的感冒、咳嗽、哮喘发作、落枕、鼻炎等,属于实热证的头痛、牙痛、胃痛等。气滞和血瘀证往往是疾病的发展过程中的某一阶段,常见于治疗胸痹等疾病。对于阳气不足、真阳亏虚、身体羸瘦的患者应慎用砭石。砭石疗法的补益作用不强,对于虚实夹杂患者应当与艾灸或者中药联合应用。

[参考文献]

- [1] 张勇. 张子茵针刺经验撷英[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(1):59-60.
- [2] 杨金萍,王振国,卢星. 从汉画像石“扁鹊针刺图”谈扁鹊与东夷巫医文化[J]. 中华医史杂志, 2016, 46(1):3-8.
- [3] 赵茜茜,徐新强. 《禹贡》与先秦史地文献所载物异同考[J]. 济宁学院学报, 2021, 42(4):95-101.
- [4] 曾芳,梁繁荣,和中浚,等. 古代中医针具的发明与改进[J]. 中华医史杂志, 2008, 38(4):200-203.
- [5] 杨舒婷,顾漫. 砭石类型与制形新探[J]. 中华医史杂志, 2022, 52(6):335-342.
- [6] 薛玺倩,李旭豪,马欣. 砭石发源地研究进展[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(6):696-697.
- [7] 耿乃光. 砭石疗法[J]. 中国自然医学杂志, 2017, 2(4):233-234.
- [8] 于娟,耿引循. 传统砭石疗法在风湿病康复中的作用探讨[J]. 中国康复医学杂志, 2004, 19(9):621.
- [9] 丁兆龄. 砭石疗法文献研究及其在哮喘治疗中的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2011.
- [10] 梁波,卜彩芳,姚丽伟,等. 雷火灸联合电动砭石循经温熨治疗寒湿凝滞型颈肩肌筋膜疼痛综合征的效果观察[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(4):700-702.
- [11] 佟波. 砭石疗法治疗便秘60例临床分析[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(1):57.
- [12] 周立武. 砭石疗法治疗椎基底动脉供血不足眩晕临床观察[J]. 光明中医, 2009, 24(8):1528.
- [13] 孙玉芝,陈婉珉,苏巧珍,等. 砭石疗法应用概况[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(5):352-353.
- [14] 付劲松. 中医《付氏·砭术》疗法及砭术刮痧在养生保健方面应用:论特色中医《付氏·砭术》绿色疗法建立[C]//2016中国针灸学会砭石与刮痧专业委员会学术年会论文集. 北京:中国针灸学会, 2016:150-153.
- [15] 赵煜陈,侯中伟. 电动砭术对机体皮肤红外热成像及血流量影响的正交试验研究[J]. 现代中医临床, 2021, 28(3):10-16.
- [16] 沈同,许志仁,桑滨生. 中医养生保健技术操作规范:砭术[M]. 北京:中国中医药出版社, 2010:10-12.
- [17] 山东中医学院. 黄帝内经素问校释[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:606-608.

辨病思维在《伤寒杂病论》中的运用探析

袁卓杰, 郑明岚, 吴芳汀

(汕头市中心医院, 广东 汕头 515031)

[摘要] 辨病思维是指准确认识疾病全过程的总体属性、特征和规律, 施以相应治法的临床思维, 在诊疗中运用辨病思维, 能规避辨证论治机械化, 避免陷入强调片面临床表现而忽略整体病机的误区。运用辨病思维剖析《伤寒杂病论》, 能明确经典中诊疗手段的现代临床意义, 更好地剖析条文涵义, 并运用现代医学认识来扩展方剂适用病证, 强调辨病论治并非否定辨证论治, 而是强调两者应有机结合, 不应轻辨病重辨证, 而应在整体观念基础上以辨病思维主导施行辨证论治, 提倡辨病为先、病证结合的临床思维模式。

[关键词] 《伤寒杂病论》; 辨病思维; 经方方证; 辨证论治; 思维模式

[中图分类号] R222.19

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0573-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.010

Analysis of Application of Disease Differentiation Thinking in *Treatise on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases*

YUAN Zhuojie, ZHENG Minglan, WU Fangting

(Shantou Central Hospital, Shantou 515031, China)

Abstract Disease differentiation thinking refers to the clinical thinking that accurately understands the overall attributes, characteristics and regularities of the whole process of disease, and applies corresponding treatment methods. The application of disease differentiation thinking in diagnosis and treatment can avoid the mechanization of syndrome differentiation and treatment, and avoid falling into the misunderstanding of emphasizing one-sided clinical manifestations and ignoring the overall pathogenesis. By analyzing *Treatise on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases* with disease differentiation thinking, we can clarify the modern clinical significance of diagnosis and treatment methods in the classics, better analyze the meaning of the provisions, and apply modern medical understanding to expand the indications of formulas. The emphasis on disease differentiation and treatment is not to deny syndrome differentiation and treatment, but to emphasize the organic combination of both. We should not focus merely on syndrome differentiation and ignore disease

differentiation. Syndrome differentiation and treatment should be based on holism led by disease differentiation thinking. We advocate the clinical thinking mode of disease differentiation first and combination of disease and syndrome.

Keywords *Treatise on Cold Pathogenic and Miscel-*

[收稿日期] 2024-02-18

[基金项目] 广东省名中医传承工作室建设项目(编号: 粤中医办函[2020]1号)

[作者简介] 袁卓杰(1994—), 男, 广东揭阳人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事中医药治疗肾脏病研究。电话: 13725461195; 邮箱: 1300203902@qq.com。

laneous Diseases; disease differentiation thinking; classic formulas and syndrome; treatment based on syndrome differentiation; thinking mode

辨证论治是中医学的特色,但过度强调辨证论治,忽视辨病论治,则容易导致辨证论治随意化^[1],因此,临证过程中应强调辨病思维。有研究指出:“第一点要解决的是辨病问题,如《伤寒论》中之太阳中风用桂枝汤只要确定为太阳中风就可以用桂枝汤治疗。这也是后世有的医家提出‘一病一方’主张的根据所在。而第二点则是如桂枝汤之加减各证。第二点必须在明确第一点之后否则就不是中医所指的辨证论治”^[2]²³。辨病是对疾病的辨析,以确定疾病的诊断为目的,着眼于明确疾病全过程的特点与规律,用病名去限定疾病之间的转化和预后^[3],把不同疾病区别开来,进而针对各种病的特殊性,再采取相应的治疗^[4]。本文将着重分析辨病思维在《伤寒杂病论》中的运用,透过经典论著认识辨病思维的重要性。

1 辨病思维概述

徐灵胎言:“欲治病者,必先识病之名。”马王堆汉墓中的《五十二病方》就是以52类疾病为基础将方剂进行分类,《黄帝内经》记载了痹病、痿证、消渴等病名,《金匮要略》则以“病下系证,证下列方”的形式展开,书中以“某某病脉证并治”成书,在专病专方基础上辨证论治,如百合病、黄疸、中风、历节、虚劳等。《千金方》中,以妇人、少小婴孺、七窍病、风毒脚气、小肠、脾脏、肝脏等纲目陈列全书方剂。《外台秘要》则在专病专证的基础上,对痿病、消渴、脚气的治疗进行深入研究。

然而古病名存在一定模糊性和局限性,如现代医学中多囊卵巢综合征一病,其对应的古代病名有不孕、月经不调、闭经等,而“不孕”亦可见于其他妇科疾病如巧克力囊肿、输卵管狭窄、子宫内膜异位症等疾病。现代医学的病名诊断大多是在结合症状、体征、既往史、家族史及理化检查等多重因素,对病因、病位、病性的诊断有较大的确定性,而中医病名则显得模糊和笼统^[5]。

近现代,西方医学传入中国后,中医界开始意识到中医病名存在的局限性,出现提倡以现代医学病名取代传统中医病名的思潮,唐容川在《中西医汇通

医经精华》中提出了“中西汇通”认识^[6],这是中医学吸收现代医学内容的举动。陆渊雷进一步提出“中医不欲自存则已,苟欲自存,舍取用科学,别无途径”的“中医科学化论”^[7]。恽铁樵提出“天壤间无论何种事物,积久无有不敝,不能不与时推移”的“中医改良论”^[8]。20世纪50年代党和国家领导人提出的“要抛弃成见,接受新的东西,学习科学知识,利用科学方法,并与西医合作,努力充实自己,改造自己”的“中西医结合论”^[9]。这些认识都强调现代医学在疾病诊断中的优势,提倡以此补充传统中医学对疾病诊断的不足,故辨析传统中医病名诊断的思维正逐步衍化为辨析现代医学病名为主、辨析传统中医病名为辅的思维,强调这种辨病思维,是强调在对疾病诊治过程中,应注意对疾病病理特点及发病规律的整体把控。正如李今庸先生言:“所谓辨病就是在中医学或者西医学基本理论指导下,辨别各种不同性质的疾病;所谓辨证则是在中医学的基本理论指导下,辨别各种疾病发展过程中不同阶段的包括各种不同性质的病理变化、各种不同的证候。”^[2]²³黄煌教授所说:“看病,应强调诊断明确,特别是现代医学的诊断。”^[10]

2 辨病思维与经方应用

《伤寒论》书中有四逆汤、附子汤、麻黄汤、大承气汤等峻猛救急之剂,又有小建中汤、肾气丸、桂枝人参汤等轻缓温和之剂,常应用在临床中的各种急慢性疾患,使用这些方剂的前提是对疾病风险、病程及预后有正确认识。

岳美中言:“治急性病要有胆有识,治慢性病要有方有守。”^[11]对于急性病,有胆而无识,缺乏对疾病程度的认识,其措施往往是盲目冒进^[12]。基于现代医学在诊断层面的优势,在中医诊疗过程中可以运用辨病思维来识别危急重症,判断临床用药时机。同时临床上面对起病急、发病迅速,危及生命的急性病,必须有以病为纲的直觉思维,如失血性休克常予附子类方、人参类方,诊治脑中风常予续命汤方等思维。

在慢性疾病中,辨病思维的优势在于对疾病自然病程及预后进行评估,以明确方剂起效时机,避免了朝热夕寒、忽补忽攻的诊疗过程。实际上,对于慢性疾病,药投三四剂,即希望有效,实在不符合临床实际,如慢性肝炎、慢性肾炎、慢性胃炎等疾病,其病程本身较长,药物起效作用时间相对缓慢,若不明疾病发生发展的自然规律,数日一改方,月余一易法,蹉跎失时,不利于病情的改善。岳美中在《论医集》中提及,他曾跟随山东菏泽一名医学习,见治一肺病患者,该名医全年以六君子汤治疗,12个月后竟收得全功,经指点才明白治疗慢性病应该先把握疾病的自然病程,在辨证准确、遣方恰当、守方服用的基础上,方能由量变到质变,达到治疗效果^[12]。只有明确疾病的自然发展规律,才存在“守方”的可能性。

可以看出,无论是急性病或慢性病,评估病情,把握自然病程,准确辨病是非常重要的。《伤寒论》《金匮要略》对疾病评估大多依赖于症状、体征等宏观证据,现今中医学临证若仅停留在症状与体征研究方剂的适应证是不足够的,如果借助现代医学的优势,将显著增加医生对病情的判断,有利于深入研究经方。

3 辨病思维的运用

3.1 评价条文的现代意义

运用辨病思维,判断条文中病证的现代医学诊断,能更好地对比古今诊疗差异,遴选更合适的治疗方法。《金匮要略》提及“胸痹不得卧,心痛彻背者,栝楼薤白半夏汤主之”,其病证与现代医学中的急性心肌梗死符合。急性心肌梗死进展迅速,现今多以心脏支架置入术为首选,由此可以看出,在《伤寒论》《金匮要略》中,部分病证在当前医疗体系中已拥有更加合适的治疗手段。另如“病悬饮者,十枣汤主之”的胸腔积液,“吐血不止者,柏叶汤主之”的上消化道出血,“肠痈者,少腹肿痞,按之即痛如淋,小便自调,时时发热,自汗出,复恶寒,其脉迟紧者,大黄牡丹汤主之”的急性阑尾炎,符合“从心下至少腹硬满而痛,不可近者,大陷胸汤主之”的急性腹膜炎,等等,采用现代医学手段治疗,能更好地治愈病证。

3.2 明确条文中病证的差异

运用辨病思维,能更好地归纳条文中方剂所适

用之病种,明确条文所涉及病证差异。《金匮要略·消渴小便不利淋病脉证并治第十三》:“男子消渴,小便反多,以饮一斗,小便一斗,肾气丸主之。”条文提及“渴、多饮、多尿”三联征,常见于现代疾病中的糖尿病、尿崩症、精神性烦渴三个疾病^[13],前两种疾病中,肾气丸应用的概率较大,而精神性烦渴常由精神情志因素诱发,治疗上以疏肝健脾为主要治法。王惠君认为,仅从烦渴多饮多尿的表面现象着手治疗,忽略了精神情志层面的干预,往往收效不佳,主张以小柴胡汤为主要方剂治疗精神性烦渴^[14]。若忽略了疾病的诊断,照搬条文方证,无异于按图索骥。固守条文,仅停留在症状的层面鉴别疾病,是不利于中医学的发展的。注重辨病思维的运用,能更好地指导中医药治疗。

3.3 剖析条文真正涵义

运用辨病思维,剖析条文中疾病体征的临床意义,有助于临床工作者理解中医古籍中记载的各种病案。《伤寒论》第59条:“大下之后,复发汗,小便不利者,亡津液故也。”张仲景强调“勿治之,得小便利,必自愈”。“大下之后,复发汗”提示患者体液大量丢失,即“亡津液”,而“小便不利”实际是血容量不足引起的肾前性少尿,而非肾性少尿或肾后性少尿。在古代缺乏静脉补液的手段,故张仲景强调“勿治之”,并非不用治疗的意思,而是勿利小便,待血容量恢复,“得小便利”是容量恢复的表现^[15]。在现如今医疗条件下,此类“小便不利”,予以适当补液扩充容量、防止肾前性损伤,则能达到治疗效果。可以看出,以辨病思维剖析条文,能更好地明确条文内在涵义。

3.4 扩展方剂的方证

运用辨病思维,能从疾病体征的角度对方剂适应证进行扩展。如木防己汤条文“膈间支饮,其人喘满,心下痞坚,面色黧黑,其脉沉紧,得之数十日,医吐下之不愈”,其所描述的症状常见于心脏瓣膜病引起心衰病,“其人喘满”为心源性喘息,“心下痞坚”为右心衰所致的瘀血性肝硬化,亦有可能是膈肌用力呼吸引起的肌肉紧张,“面色黧黑”为二尖瓣狭窄引起的二尖瓣面容,为长期缺氧所致,“其脉沉紧”为血容量充足,外周血管阻力增加所致,属于高排高阻型

血流变化^[16]。有学者从心脏浊音界、心脏杂音及瓣膜动能等方面深入研究木防己汤方证,其认为此方之方证应包括自觉症状及他觉症状,自觉症状包括:心悸、呼吸困难、咳嗽、头痛、心下痞塞、自汗等,他觉症状包括心下有较强的抵触感、压之不快、心浊音界扩大、收缩期杂音明显等^[17]。深入研究现代医学体格检查中的体征与方剂方证的相关性,将极大扩展方剂的适用范围,拓展临床应用。

3.5 延伸方剂适应病证

《伤寒论》《金匮要略》原著条文文辞古奥,言简意赅,引人思考,即使前后联系,方证互测,亦难以延伸其适应病证。如真武汤条文“太阳病,发汗,汗出不解,其人仍发热,心下悸,头眩,身瞤动,振振欲僻地者”中“身瞤动”一症,因寒湿困脾,水邪浸渍筋肉所致。史载祥研究发现,真武汤能改善因寒湿困脾引发的帕金森综合征患者的手足颤动,进而认为帕金森综合征寒湿困脾证中手足颤动的表现应属于条文中“身瞤动”,为真武汤在神经科领域的应用提供了新思路^[18]。运用辨病思维,能突破传统认识的藩篱,开拓方剂的新应用。

又如《伤寒论》小柴胡汤条文:“伤寒,阳脉涩,阴脉弦,法当腹中急痛者,先与小建中汤,不差者,小柴胡汤主之。”条文中提供的信息仅有“阳脉涩,阴脉弦,腹中急痛”,胡希恕^[19]认为此为“中虚有寒,营卫不足之腹痛”,然而据此使用小柴胡汤或小建中汤指征并不充分,如若未能明确腹中急痛的病因,一则未能明确条文真正涵义,二则不利于经验总结。日本汉方家大塚敬节先生临床多应用小柴胡汤及小建中汤治疗面色无华、形体消瘦之慢性腹膜炎患者,此类患者常腹痛病程较长,发病时腹部剧痛,脉象常为弦涩迟缓,故大塚先生据此认为此类慢性腹膜炎符合条文中提及之腹痛^[20],他根据临床经验,从疾病诊断的角度剖析了条文中涉及病证,延伸了小柴胡汤的适用病种,避免与其他类型之腹痛混淆。

4 注意要点

现代医学和传统中医学的理论体系是有差异性的,辨病思维不能完全覆盖或取代中医的诊疗过程。运用辨病思维,要防止犯辨病名而直接论治的错误,应注意病证结合。中医学着重于对同一疾病不同表

现证候差异的分析。以糖尿病为例,中医学凭借着糖尿病的典型症候口干多饮、消食善饥、腰酸尿频,分为上消、中消、下消,并据此辨证论治,临床取得了较好疗效。中医药不仅对症状的差异观察细致,对体征差异的研究亦较为深入,《濒湖脉学》将脉象分为浮、沉、迟、数等27类,并分别阐述其各自差异,比喻生动,研究细致^[21]。日本对腹证研究深琢精研,从腹部皮毛之粗糙细腻、肌肉之强壮柔软、皮下脂肪之肥瘦厚薄等各个方面探讨疾病的分类,令人叹服^[22-23]。黄煌甚至有半夏眼、桂枝腿、茯苓舌、葛根背等以药物名称命名之体征^[24]。这些症状体征常常成为中医学指导处方用药的证据。如果忽略了中医学的这些优势,将辨病思维盲目应用中医学中,见肺炎便清热解毒,见高血压便抑肝养阴,头痛医头,脚痛医脚,是违背了中医学整体思维和辨证论治两大基本原则的。强调辨病思维,并不是提倡辨病名便施治,而是提倡重视对疾病的病理特点及发病规律的把控,培养理论知识和经验实践相结合的直觉辨病思维。研究《伤寒论》《金匮要略》等中医经典,应从中医学的角度出发,重视个体差异,厘清证候类型,把握辨病思维运用的时机与尺度,做到既重视“人的病”,又重视“病的人”。

【参考文献】

- [1] 马继征,姚乃礼.论辨证论治与辨病论治相结合[J].中华中医药杂志,2015,30(12):4251-4253.
- [2] 李今庸,张清源,梁直英,等.关于“辨证”与“辨病”(笔谈)[J].新中医,1976,8(5):23-25.
- [3] 马乾章,孔爱斌.辨病论治与辨证论治探究[J].辽宁中医杂志,2017,44(10):2079-2081.
- [4] 龚坚.谈“辨病论治”与临床运用[J].中国实用医药,2012,7(29):242-243.
- [5] 吴伟,卿立金.辨病为先,辨证为次:现代中医临床思维模式的思考[J].中医杂志,2010,51(12):1061-1063.
- [6] 王咪咪,李林.唐容川医学全书[M].2版.北京:中国中医药出版社,2015:74.
- [7] 陆渊雷.陆渊雷医书二种[M].张玉萍,审校.福州:福建科学技术出版社,2008:178.
- [8] 恽铁樵.恽铁樵医书合集[M].宋白杨,陈婷,国华,点校.天津:天津科学技术出版社,2010:102.
- [9] 卫生部邀中医座谈京市筹组中医学会.团结改造 提高中医[N].人民日报,1950-03-06(3).

- [10] 黄煌. 经方的魅力:黄煌谈中医[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2011:12.
- [11] 岳美中. 治急性病要有胆有识 治慢性病要有方有守[J]. 中医杂志,1977(8):37-38.
- [12] 中国中医研究院. 岳美中医案集[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:90-99.
- [13] 王吉耀. 内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2010:8.
- [14] 刘忠一,邢新娜,王惠君. 王惠君运用经方治疗精神性烦渴经验[J]. 湖南中医杂志,2012,28(4):21-22.
- [15] 梁华龙. 伤寒论评话 第16章阴阳自和生命之本 汗下同因结果迥异:误用汗、下不同结果的救治[J]. 中医学报,2013,28(4):492-494.
- [16] 黄煌,杨大华. 经方100首[M]. 2版. 南京:江苏科学技术出版社,2013:2.
- [17] 矢数道明. 临床应用汉方处方解说:校订版[M]. 李文瑞,主译. 北京:学苑出版社,2018:10.
- [18] 李进,王丽,汪仁斌,等. 史载祥运用真武汤治疗不自主运动验案[J]. 中华中医药杂志,2017,32(4):1606-1609.
- [19] 胡希恕. 胡希恕伤寒论讲座[M]. 修订本. 北京:学苑出版社,2008:7.
- [20] 大塚敬节. 汉方诊疗三十年[M]. 王宁元,孙文璧,译. 北京:华夏出版社,2011:1.
- [21] 李时珍. 濒湖脉学[M]. 杨金萍,校释. 天津:天津科学技术出版社,1999:29.
- [22] 李文瑞,李秋贵. 折衷派腹诊[M]. 北京:学苑出版社,2017:25-47.
- [23] 稻叶克,和久田寅. 腹证奇览[M]. 陈玉琢,编译. 北京:中国书店,1988:111-133.
- [24] 李小荣,薛蓓云,梅莉芳. 黄煌经方医案[M]. 北京:人民军医出版社,2013:11.

(上接第568页)

昏困一二日,而向之所恶皆除”,并言“此法华元化已曾用,惜无知者”^{[2]158-159}。这都是极具阴阳五行辨证关系的典型病案,寒下有热,而热不能化寒。寒性凝滞,而热无力疏通寒。由于阳气被怫郁,证明寒之表象越明显,阳气则被抑郁得深且久坚。所以,李时珍认为此皆“伏火之证”,即《素问·至真要大论》所言“诸禁鼓栗”皆属火,火郁则发之。因此,于冬月平旦浇以冷水,冬月阳气在内,平旦亦是阳气始盛之时,折之以寒,意在使热气郁遏,使之激发而汗解。所谓“物不极不反”,物极必反而发之之意。《素问·至真要大论》有云“逆者正治,从者反治”,“逆而从之,从而反之,疏气令调,则其道也”。以至简水疗之法,治诸药不应之顽疾,可谓是大道至简,是以李时珍叹曰:“可谓神矣。”

4 结束语

天降地升,水在不断地循环变迁,随阴阳五行而生化,从而产生不同的特性,这也是医家临证之用水思路的根本所在。古代医家临证用水的思路方法需要不断继承和发扬,这也是当下中医复兴与发展所必需的。今观医家之用水思路,意在探源发微,为中医药发展提供借鉴与思路。

[参考文献]

- [1] 李时珍. 本草纲目[M]. 刘衡如,刘山永,校注. 北京:华夏出版社,2002.
- [2] 张从正. 儒门事亲[M]. 刘更生,点校. 天津:天津科学技术出版社,1999.
- [3] 安居香山,中村璋八. 纬书集成:下[M]. 石家庄:河北人民出版社,1994:1095.
- [4] 沈括. 梦溪笔谈[M]. 北京:中国画报出版社,2011:52.
- [5] 张山雷. 中风斟论[M]. 吴文清,点校. 福州:福建科学技术出版社,2007:130.
- [6] 胡云晖. “达郎古宾”杂考[J]. 阴山学刊,2019,32(4):56-58.
- [7] 寇宗奭. 本草衍义[M]. 张丽君,丁侃,校注. 北京:中国医药科技出版社,2012.
- [8] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京:中国医药科技出版社,1998:58.
- [9] 陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志钧,尚元胜,辑校. 北京:人民卫生出版社,1994:13.
- [10] 杨福安. 阿胶的研究及发展前景[C]//首届全国膏方理论与临床应用学术研讨会论文集. 江阴:中华中医药学会,2009:102-104.
- [11] 孙晓生. 温泉养生及其现代研究[J]. 新中医,2011,43(12):103-104.

◆论著◆实验研究

三维平衡正脊手法联合针刺干预椎间盘退变模型大鼠作用机制研究

周广达,王从安,颜纯淳,王 绚,孟 岩,师 彬

(山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院,山东 济南 250062)

[摘要] 目的:探讨三维平衡正脊手法联合针刺对椎间盘退变(IVDD)模型大鼠的作用机制。方法:将36只SD大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、针刺组、联合治疗组,每组9只。模型组、针刺组、联合治疗组以尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA)注射法建立IVDD模型,假手术组按造模流程切开大鼠软组织,但不注射uPA。造模成功后,模型组、假手术组不进行任何干预,针刺组采用针刺治疗,联合治疗组采用三维平衡正脊手法联合针刺,持续干预6周。于实验结束后观察大鼠目标椎间盘组织形态变化,并检测大鼠椎间盘组织白细胞介素-1 β (IL-1 β)蛋白及蛋白聚糖、II型胶原(Col2A1)及基质金属蛋白酶-3(MMP-3)mRNA的表达情况。结果:各组大鼠椎间盘组织形态有一定差异,苏木精-伊红(HE)染色结果显示假手术组大鼠椎间盘髓核及纤维环结构最为完整,模型组大鼠椎间盘基本不可见髓核组织,纤维环可见大量放射状破裂样痕迹,针刺组及联合治疗组大鼠椎间盘纤维环可见少量破裂样痕迹及保留的髓核组织,且联合治疗组椎间盘结构相对完整。与假手术组比较,模型组大鼠IL-1 β 蛋白表达水平显著升高($P<0.05$),蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平显著降低($P<0.05$),MMP-3 mRNA表达水平显著上升($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组和联合治疗组IL-1 β 蛋白表达水平下降($P<0.05$),蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平上升($P<0.05$);针刺组MMP-3 mRNA表达水平下降,但差异无统计学意义($P>0.05$);联合治疗组MMP-3 mRNA表达水平显著下降($P<0.05$)。与针刺组比较,联合治疗组IL-1 β 蛋白表达水平显著下降($P<0.05$),蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平显著上升($P<0.05$),MMP-3 mRNA表达水平显著下降($P<0.05$)。结论:①uPA注射可以诱导大鼠IVDD。②IVDD模型大鼠椎间盘IL-1 β 、MMP-3、Col2A1、蛋白聚糖表达水平发生改变,IL-1 β 、MMP-3、Col2A1、蛋白聚糖可参与椎间盘退变。③三维平衡正脊手法联合针刺可促进IVDD模型大鼠椎间盘形态学恢复,并可通过调节IL-1 β 、MMP-3、Col2A1、蛋白聚糖的表达干预椎间盘退变。④三维平衡正脊手法联合针刺对IVDD的干预作用优于单纯针刺干预。

[关键词] 三维平衡正脊;针刺;椎间盘退变;髓核;纤维环;炎症因子;大鼠

[中图分类号] R245.329

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0578-09

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.011

Study on Mechanism of Three-Dimensional Balanced Spine Manipulation Combined with Acupuncture Intervention in Model Rats with Intervertebral Disc Degeneration

[收稿日期] 2023-11-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82374615);山东省自然科学基金项目(编号:ZR2020QH318);山东省中医药科技项目(编号:Q-2023126)

[作者简介] 周广达(1995—),男,山东聊城人,医学硕士,主要从事脊柱及相关疾病研究。电话:0531-82595885;邮箱:zhou_guangda@163.com。

[通信作者] 师彬(1969—),男,山东济宁人,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事脊柱及相关疾病研究。电话:0531-82595885;邮箱:bshi@sdfmu.edu.cn。

ZHOU Guangda, WANG Cong'an, YAN Chunchun, WANG Xuan, MENG Yan, SHI Bin

(Neck-Shoulder and Lumbocrural Pain Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250062, China)

Abstract Objective : To investigate the mechanism of three-dimensional balanced spine manipulation combined with acupuncture in model rats with intervertebral disc degeneration (IVDD). **Methods:** Thirty-six SD rats were divided into sham operation group, model group, acupuncture group and combined treatment group according to the random number table method, with 9 rats in each group. The IVDD model was established by urokinase-type fibrinogen activator (uPA) injection in the model group, acupuncture group and combined treatment group, and the soft tissues of rats in the sham operation group were cut according to the modeling procedure, but not injected with uPA. After the successful modeling, the model group and the sham operation group did not receive any intervention, the acupuncture group was treated with needling, and the combined treatment group was treated with three-dimensional balanced spine manipulation combined with needling, the intervention lasted for 6 weeks. At the end of the experiment, we observed the morphological changes of the target intervertebral discs in rats and detected the expression levels of interleukin-1 β (IL-1 β) protein and proteoglycan, type II collagen (Col2A1) and matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) mRNA. **Results:** The morphology of the intervertebral discs of rats in each group showed some differences. Hematoxylineosin staining (HE staining) showed that the nucleus pulposus and annulus fibrosus of the intervertebral discs in the sham operation group were the most intact, while the model group had no nucleus pulposus, and the annulus fibrosus of the model group had a lot of radial rupture traces, and the annulus fibrosus of the acupuncture group and the combined treatment group had a few rupture traces and preserved nucleus pulposus, while the structure of the intervertebral disc in the combined treatment group was more complete. Compared with the sham operation group, the protein expression level of IL-1 β in the model group was increased significantly ($P < 0.05$), proteoglycan and Col2A1 mRNA expression levels were decreased significantly ($P < 0.05$), and the expression level of MMP-3 mRNA was significantly raised ($P < 0.05$). Compared with the model group, IL-1 β protein expression level was lowered in the acupuncture group and combined treatment group ($P < 0.05$), proteoglycan and Col2A1 mRNA expression levels were raised ($P < 0.05$). MMP-3 mRNA expression level was reduced in the acupuncture group, there was no statistical significance ($P > 0.05$); MMP-3 mRNA expression level was decreased significantly in the combined treatment group ($P < 0.05$). Compared with the acupuncture group, IL-1 β protein expression level was reduced significantly in the combined treatment group ($P < 0.05$), proteoglycan and Col2A1 mRNA expression levels were raised significantly ($P < 0.05$), and MMP-3 mRNA expression level was decreased significantly ($P < 0.05$). **Conclusions:** ① uPA injection can induce IVDD in rats. ② The expression levels of IL-1 β , MMP-3, Col2A1 and proteoglycan were altered in the intervertebral discs of rats in the IVDD model, and IL-1 β , MMP-3, Col2A1 and proteoglycan could be involved in intervertebral disc degeneration. ③ Three-dimensional balanced spine manipulation combined with acupuncture can promote the morphological recovery of intervertebral discs in IVDD model rats, and can intervene in intervertebral disc degeneration by regulating the expression levels of IL-1 β , MMP-3, Col2A1 and proteoglycan. ④ The intervention effect of three-dimensional balanced spine manipulation combined with acupuncture on intervertebral disc degeneration was superior to that of acupuncture intervention alone.

Keywords three-dimensional balanced spine manipulation; acupuncture; intervertebral disc degeneration; nucleus pulposus; annulus fibrosus; inflammatory factor; rat

椎间盘退变(IVDD)是导致椎间盘突出症、盘源性腰背部疼痛、椎管狭窄症和椎体滑脱症等疾病的

主要病理学基础,其全球发病率逐年升高,但IVDD的病理机制仍不完全清楚^[1],病理变化主要有新生

血管生成、微环境基质纤维化、髓核内蛋白多糖和水含量减少^[2-3]。IVDD是引起腰痛的一个重要原因,大约有80%的人曾经或者正在遭受腰痛的困扰,其中,至少有40%的患者腰痛和IVDD有关^[4]。针刺、整脊常用于治疗IVDD引起的腰痛。针刺可改善局部血液循环,同时影响神经炎性介质及镇痛物质的释放。三维平衡正脊手法以脊柱解剖生理学和生物力学原理为基础,融合推拿、拔伸、斜扳、旋转推压,可有效改善椎间盘生物力学环境。在临床实践中课题组发现三维平衡正脊手法联合针刺对IVDD引起的疾病具有显著疗效,但缺乏相关实验研究证据。本研究探讨三维平衡正脊手法联合针刺干预IVDD可能的机制,为临床实践提供一定的实验依据,以期提高IVDD的诊疗水平。

1 实验材料

1.1 实验动物

选用健康SPF级雌性SD大鼠36只,实验动物生产许可证号SCXK(鲁)20190003,实验动物使用许可证号SYXK(鲁)20190023,动物分笼饲养,饲养环境室温控制在22~25℃,室内明暗循环各12h,相对湿度为50%~70%,实验期间大鼠自由饮水、摄食。适应性饲养1周,大鼠适应新环境后开始实验。所有实验均按照实验动物的有关使用原则操作,并尽量减轻动物痛苦。本研究符合《实验动物管理条例》的相关规定,并通过山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院医学伦理委员会审核(编号:2020001)。

1.2 主要仪器和试剂

包埋机(武汉俊杰电子有限公司,型号JB-P5),冻台(武汉俊杰电子有限公司,型号JB-L5),冷冻离心机(德国海蒂诗公司,型号0004219-11),微型离心机(米欧仪器有限公司,型号D1008E),脱水机(武汉俊杰电子有限公司,型号JJ-12J),涡旋混匀仪(武汉赛维尔生物科技有限公司,型号MV-100),脱色摇床(北京六一仪器厂,型号WD-9405F),病理切片机(上海徠卡仪器有限公司,型号RM2016),电泳仪(北京六一仪器厂,型号DYY-6C),实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)仪[伯乐生命医学产品(上海)有限公司,型号CFX connect]。

无水乙醇(国药集团化学试剂有限公司,批号10009218),增强型RIPA裂解液(博士德生物抗体

公司,批号AR0102),苯甲基磺酰氟(PMSF,100 mM,博士德生物抗体公司,批号AR1192),戊巴比妥钠(德国Merck公司,批号P3761),Evo M-MLV反转录试剂预混液(湖南艾科瑞生物工程有限公司,批号AG11706),尿激酶型纤溶酶原激活物(uPA,山东省实验动物中心,批号M957),苏木精-伊红(HE)染液套装(武汉谷歌生物科技有限公司,批号G1004),蛋白质印迹法(Western blotting)专用一抗二抗稀释液(博士德生物抗体公司,批号AR1017),二甲苯(国药集团化学试剂有限公司,批号10023418),BCA蛋白定量检测试剂盒(碧云天生物技术有限公司,批号P0012),蛋白上样缓冲液(博士德生物抗体公司,批号AR1112-10),蛋白标志物(Marker)(赛默飞世尔公司,批号00792527),甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,武汉三鹰生物技术有限公司,批号60004-1-Ig),IL-1 β (武汉三鹰生物技术有限公司,批号16806-1-AP),引物[生工生物工程(上海)股份有限公司,批号SG235748],辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗兔(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号ZB-2301),HRP标记山羊抗鼠(北京中杉金桥生物技术有限公司,批号ZB-2305)。

2 实验方法

2.1 实验动物分组

所有大鼠经适应性喂养后,采用随机数字表法将大鼠分为模型组、假手术组、针刺组、联合治疗组,每组各9只。

2.2 建立实验动物模型

本实验采用uPA注射法建立大鼠IVDD模型。提前12h禁水禁食,以降低实验过程中大鼠呕吐、反流等事件发生的概率。将大鼠固定,将1%戊巴比妥钠按照40 mg/kg的剂量行腹部注射麻醉,等待约5 min麻醉药物生效,可以通过捏尾法和观察角膜反射判断大鼠麻醉成功与否。

假手术组:对大鼠麻醉后,俯卧位固定于解剖台上,触摸髂后上棘并定位髂后上棘间的垂直连线与背部中线的交点,取定位点左侧上下1 cm处作为手术切口,用手术刀平行于背部中线切开约2 cm的创口,精准逐层剥离肌肉组织,暴露第6腰椎至第1荐椎(L6—S1)的棘间和关节突关节,充分剥离暴露后,小心而轻柔地撤出手术器械,并柔和地把局部棘旁

肌整理、恢复至术前生理位置,开始逐层缝合创口。

模型组、针刺组、联合治疗组:大鼠麻醉后,俯卧位固定于解剖台上,通过触摸髂后上棘定位L6—S1棘间,并沿L6棘突左侧上下1 cm处,平行于背部中线切开约2 cm的切口,精准地逐层剥离肌肉,暴露L6—S1的棘突和关节突关节,操作过程小心轻柔,完成充分剥离暴露后,把34G针头连接至5 mL微量注射器上,然后将其插入椎间隙,注射2 mg/L的uPA及0.9%氯化钠注射液5 mL,注射完成后,仍将针头留在椎间隙内,保留15 s待反应充分后拔出针头并将手术器械退出,整理好局部肌肉,恢复棘旁肌等肌肉至术前生理位置,最后逐层缝合创口。

2.3 实验动物干预方法

为较大程度模拟三维平衡正脊手法,且方便统一和量化,课题组设计并制作了一种用于治疗大鼠椎间盘退变的三维定点平衡牵引床^[5],模拟三维平衡正脊手法中的牵引力、旋转力、剪切力。于造模后第3天开始对大鼠进行干预,具体干预方法如下。

2.3.1 模型组

不作任何干预,按要求正常喂养。

2.3.2 假手术组

不作任何干预,按要求正常喂养。

2.3.3 针刺组

大鼠经称重后,使用1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)对大鼠腹腔注射麻醉后俯卧位固定。选取L6—S1双侧夹脊穴,依《实验针灸学》常用实验动物穴位选穴,直刺进针,每次留针20 min,期间每隔10 min以平补平泻原则行捻转手法1次,连续治疗5 d后暂停治疗2 d,共干预6周。

2.3.4 联合治疗组

大鼠经称重后,使用1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)对大鼠进行腹腔注射麻醉,利用三维定点平衡牵引床模拟三维平衡正脊手法。于安静条件下,将大鼠仰卧位固定于三维定点平衡牵引床上,将大鼠双上肢腋下用床板表面的2个固定梁柱卡住,并把双上肢末端经绳捆绑固定于床板两侧,以弹性固定带于大鼠L6—S1节段环绕固定,以模拟正脊的作用点,双下肢通过细绳经定滑轮与砝码连接。有学者研究牵引力对大鼠退变椎间盘结构特性的影响^[6],结合其所加载牵引力并参考人腰椎牵引疗法确定牵引

力大小^[7],砝码重量为大鼠自重的30%~50%;调整两床板相对旋转的角度,左右各调整1次。每次牵引20 min然后再将大鼠俯卧位固定,选取L6—S1双侧夹脊穴,依《实验针灸学》常用实验动物穴位选穴,直刺进针,每次留针20 min,期间每隔10 min以平补平泻原则行捻转手法1次,连续治疗5 d后暂停治疗2 d,持续干预6周。

于造模后第7天各组各随机处死1只大鼠取材,干预治疗结束即造模后第45天后将所有实验动物处死,取椎间盘观察组织病理变化,并检测椎间盘组织相关蛋白和基因的表达。

2.4 大鼠行为学及运动功能观察评价

本实验按照盲法原则,固定一名人员对所有大鼠进行行为学及运动功能观察与评价,该人员不了解本实验的研究意义及研究目的,亦对本实验各组大鼠如何分组不知悉。检测均选在每天中午12:00—14:00。评价时,将各组大鼠依次放置在提前准备好的空地中,仔细观察各组大鼠在活动时有无烦躁、食欲减退、频繁撕咬或舔舐后爪、单侧下肢活动障碍、尾部频繁摇动、后爪或下肢突然抬起等。每天观察1次,并对大鼠步态状况等进行观察,并及时记录,按照下述标准评价计分。

0分:步态完全正常,足部无畸形;1分:步态轻度跛行;2分:后肢行走无力,中度跛行;3分:后肢轻度瘫痪,出现明显的跛行,或伴有足部及脚趾的下垂异常。

2.5 椎间盘取材及观察

2.5.1 椎间盘取材

取椎间盘样本时,大鼠称重后使用1%戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射进行麻醉,注射麻醉后等待5 min,通过观察角膜反射及捏尾法判断大鼠是否麻醉成功。将大鼠仰卧位固定于解剖台上,寻找大鼠心尖搏动处,将5 mL注射器插入同时注射空气,以栓塞法处死大鼠。分别对各组大鼠L6—S1节段的椎间盘进行取材,取材后迅速将大鼠椎间盘样本置于冻存管中,待所有标本处理完毕后,迅速将冻存管转移至-80℃冰箱中冻存待用。

2.5.2 HE染色法观察IVDD模型大鼠退变椎间盘组织病理学改变

将收集到的椎间盘组织逐一放入穿孔的聚乙烯

(PE)管中,然后放入装有新型脱钙液的水桶中,密封后放置在恒温摇床中,24 h后更换1次脱钙液。待组织脱钙后,将软化的组织逐一取出,用流动水冲洗,然后放入脱水吊篮,梯度乙醇脱水、组织浸蜡,然后放入包埋机中进行包埋。蜡块修剪后,放入4 μm厚的石蜡切片器中。将切片放在40℃的摊片机温水上,使切片水平,然后用载玻片将其捡起来。将组织放置于60℃的烘箱内,至水干蜡化后拿出组织。将制备好的玻片标本分别在三阶二甲苯溶液中脱蜡5 min、4 min和3 min。在5个梯级的乙醇溶液中,对标本中溶解的杂质进行1 min至30 s不等的彻底清洗,然后用大量蒸馏水进行清洗,以去除残留的乙醇。所得标本用苏木精染色3~5 min,用氯化氢(HCl)水溶液分化,然后用氨水水溶液返蓝,蒸馏水冲洗;用85%、95%乙醇将标本脱水,然后放入伊红染液中,染色5 min。依次将切片浸入无水乙醇Ⅰ、无水乙醇Ⅱ、无水乙醇Ⅲ、二甲苯Ⅰ、二甲苯Ⅱ,每次换溶液间隔5 min,最后用透明中性树胶封片。显微镜观察封片,对图像进行采集和分析。

2.5.3 Western blotting 检测大鼠椎间盘组织 IL-1β 蛋白表达

用冷磷酸盐缓冲液(PBS)清洗收集的椎间盘组织3次,清除血污,切成小块,放入匀浆管中。匀浆完成后,冰浴30 min,每隔5 min震荡1次,确保组织完全裂解。12 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm。收集上清液,即为总蛋白。按照4:1的比例加入蛋白上样缓冲液,沸水浴变性15 min,然后储存在-20℃的冰箱保存备用。用十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳分离总蛋白,湿转法转移至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,于室温下脱色摇床上用5%脱脂牛奶[0.5%三羟甲基氨基甲烷盐酸盐-山梨醇酐单月桂酸酯聚氧乙烯(20)醚缓冲溶液(TBST)配],封闭1 h。

一抗4℃孵育过夜。二抗在室温下孵育30 min后,在仪器中进行显影图像分析。

2.5.4 qRT-PCR 检测大鼠椎间盘组织蛋白聚糖、Ⅱ型胶原(Col2A1)、基质金属蛋白酶-3(MMP-3)基因表达

取椎间盘组织尽量剪碎,加入1 mL总RNA提取试剂,匀浆仪进行匀浆处理,静置5 min。加入三氯甲烷,剧烈震荡45 s使其充分混匀,液体呈乳状,室温静置3 min。4℃下,12 000 r/min离心10 min,离心半径10 cm,取上清液。上清液转移至新的离心管中,加入等体积的70%乙醇,颠倒混匀。然后加至已装入收集管的吸附柱中。离心20 s,倒掉收集管中的废液,将吸附柱重新放回收集管中。向吸附柱中加入700 μL Buffer RW1,重复离心,倒掉收集管中的废液。将吸附柱置于室温数分钟,彻底晾干后置于一个新的离心管中,加入无核酸酶水,离心1 min,收集RNA溶液。对经反转录得到的cDNA进行qRT-PCR分析,所用引物序列见表1。

2.6 统计学分析

使用SPSS 22.0软件对所得实验数据进行统计分析,上述实验均重复3次,各数据由 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用单因素方差分析组间差异,若方差齐则组间两两比较使用LSD法,若方差不齐则校正后使用Dunnett's法。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 大鼠行为学及运动功能观察评价

在实验进程中,各组大鼠均未出现死亡,各组大鼠在进行行为学观察评价时均未出现明显的行为学异常,在站立及行走时亦未出现任何特殊表现,亦无单侧肢体承重的相关表现,各组大鼠在活动时无烦躁、食欲减退、频繁撕咬或舔舐后爪、单侧下肢活动障碍、尾部频繁摇动、后爪或下肢突然抬起等异常行

表1 大鼠椎间盘组织相关基因表达所用引物序列信息

基因	引物序列
蛋白聚糖	上游 5'-TTGGTAGGGTCTGCTTCTGG-3'
	下游 5'-GATGGGCCACTTCCAATGTC-3'
Ⅱ型胶原	上游 5'-GGACATAGGGCCTGTCTGTT-3'
	下游 5'-CAGCCATTCAGTGCAGATCC-3'
基质金属蛋白酶-3	上游 5'-ACCTATTCCTGGTTGCTGCT-3'
	下游 5'-CAGGTCTGTGGAGGACTTGT-3'

为,各组均无明显差异。各组大鼠行走与活动时的步态完全正常,足部无畸形表现,各组大鼠无明显差异。

3.2 大鼠椎间盘组织病理学观察

分别于造模后第7天、第45天,按照前文所叙述的方法对IVDD模型大鼠腰椎间盘进行取材、染色,观察结果如下。

模型组:椎间盘组织前后无明显变化。椎间盘整体勉强保持结构形态,但明显不完整,纤维环基本保留整体形态,大量放射状破裂样痕迹穿行其间,基本不可见髓核组织,局部有内侧纤维环组织侵入性占位,纤维环与髓核组织较难分辨;细胞排列形态不整齐,纤维环着色较正常状态浅。见图1。

假手术组:椎间盘组织前后无明显变化。椎间盘整体具有完整的结构和形态,髓核、纤维环均无明显异常;髓核与内侧纤维环组织区分明显,位于椎间盘组织的中心,呈现着色范围大、着色深等特点,可见髓核细胞仍较规则的排列,纤维环环绕其外,无破裂、变形,着色清晰,范围较大,呈有序的环状结构排列。见图2。

针刺组:造模后第7天观察时,与模型组相似,椎间盘整体勉强保持结构形态,纤维环基本保留整体形态,其间有大量放射状破裂样痕迹,髓核组织可见明显缺失,局部有内侧纤维环组织侵入性占位,纤维环与髓核组织较难分辨;细胞排列形态不整齐,纤维环着色较正常状态浅。第45天,大鼠经治疗后L6—S1椎间盘可辨认出整体结构形态,但完整性欠佳,纤维环结构基本保留,可见少量放射状破裂痕,髓核组织保留少量,排列整齐程度欠佳,整体着色不明显,仍被内侧纤维环组织挤压,纤维环和髓核组织较难区分。纤维环着色较浅淡,结构相对完整,细胞排列整齐程度仍欠佳,但缺损不明显。见图3。

联合治疗组:造模第7天时,观察形态与针刺组所得样本相似。椎间盘整体勉强保持结构形态,但明显不完整,髓核组织基本不可见,局部有内侧纤维环组织侵入性占位,纤维环基本保留整体形态,其间有大量放射状破裂样痕迹,纤维环与髓核组织较难分辨;细胞排列形态不整齐,纤维环着色较正常状态浅。第45天,经6个周期的治疗,可辨认出大鼠L6—S1椎间盘相对完整的结构形态,虽完整性较假手术

组欠佳,但较针刺组完整。纤维环结构整体保留,仍有少量放射状破裂痕,可见保留的髓核组织,排列整齐程度相对针刺组好,整体着色仍不明显,可区分纤维环和髓核组织,但不明显。纤维环着色较假手术组浅淡,结构相对完整,细胞排列较针刺组整齐,缺损不明显。见图4。

3.3 Western blotting技术检测各组大鼠退变椎间盘组织中IL-1 β 蛋白表达情况

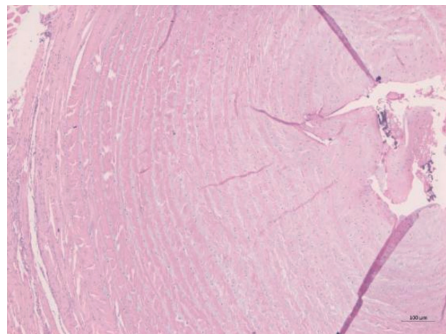
根据Western blotting技术,各组大鼠退变椎间盘组织中IL-1 β 蛋白的表达情况见图5。检测结果显示:与假手术组比较,模型组IL-1 β 蛋白表达上升($P<0.05$);与模型组比较,针刺组和联合治疗组IL-1 β 蛋白表达水平下降,差异均具有统计学意义($P<0.05$);与针刺组比较,联合治疗组IL-1 β 蛋白表达水平显著下降($P<0.05$)。见表2,图5。

3.4 qRT-PCR技术检测各组大鼠椎间盘退变组织中相关基因表达结果

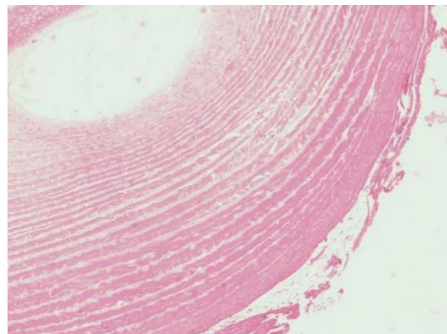
与假手术组比较,模型组蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平显著降低($P<0.05$),模型组MMP-3 mRNA表达水平显著上升($P<0.05$)。与模型组比较,针刺组和联合治疗组蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平上升,差异均具有统计学意义($P<0.05$),针刺组MMP-3 mRNA表达水平下降,差异无统计学意义($P>0.05$),联合治疗组MMP-3 mRNA表达水平显著下降($P<0.05$)。与针刺组比较,联合治疗组蛋白聚糖、Col2A1 mRNA表达水平显著上升($P<0.05$),联合治疗组MMP-3 mRNA表达水平显著下降($P<0.05$)。见表3。

4 讨论

三维平衡正脊手法以脊柱的解剖生理学与生物力学为基础,将传统的拔伸、斜扳法、旋转推压等手法融为一体,实现了三维一体的同步脊柱运动,达到纠正病变脊椎错位,恢复脊柱生物力学平衡的目的。脊柱的解剖位置和经脉中督脉循行相契合。周红海等^[8]认为督脉和脊柱疾病密切相关。《难经·二十九难》云“尺寸俱浮……此为督脉,腰脊强痛”,《素问·骨空论》言“督脉为病……腰痛不可以转摇”,督脉为病可致腰痛、脊柱相关疾病。三维平衡正脊手法强调燮理督脉为要,督脉总督一身阳气,阳气充盛则能抵抗外邪。临床研究表明,三维平衡正脊手法可有效改

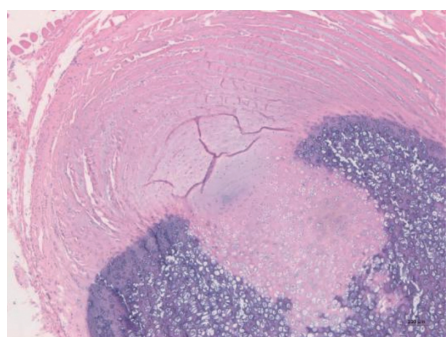


造模后第7天

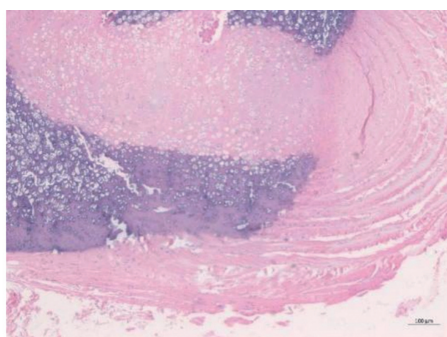


造模后第45天

图1 模型组大鼠L6—S1椎间盘组织病理表现(100×)

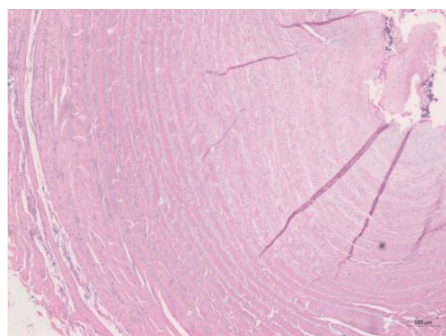


造模后第7天

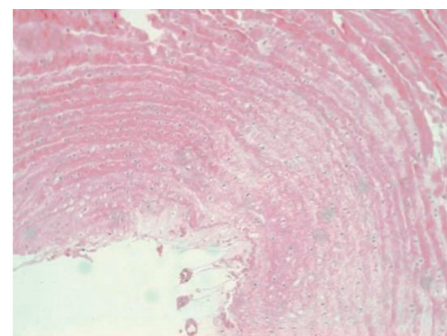


造模后第45天

图2 假手术组大鼠L6—S1椎间盘组织病理表现(100×)

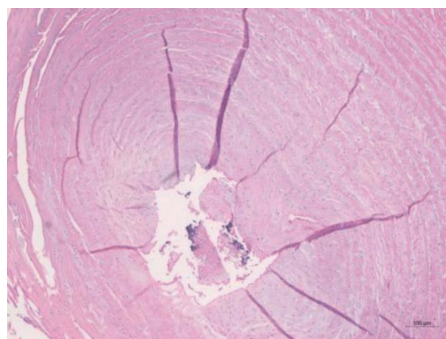


造模后第7天

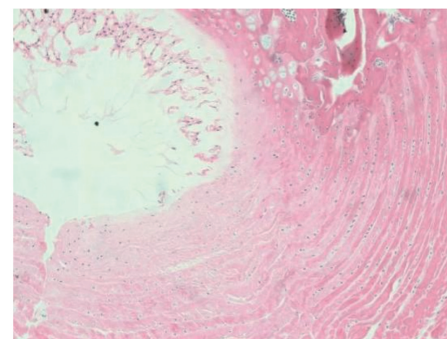


造模后第45天

图3 针刺组大鼠L6—S1椎间盘组织病理表现(100×)



造模后第7天



造模后第45天

图4 联合治疗组大鼠L6—S1椎间盘组织病理表现(100×)

表2 各组椎间盘组织白细胞介素-1β蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	白细胞介素-1β
假手术组	8	0.429 ± 0.028
模型组	8	1.000 ± 0.000 [#]
针刺组	8	0.601 ± 0.005 [*]
联合治疗组	8	0.339 ± 0.039 ^{*Δ}

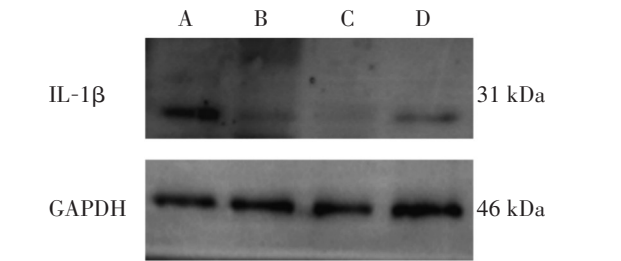
注:与假手术组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与针刺组比较,^Δ $P < 0.05$ 。

善腰椎间盘突出、脊柱侧弯、腰椎管狭窄症等疾病,加强腰部功能^[9-11]。针刺具有促进细胞增殖及细胞骨架修复的作用。卢岩等^[12]研究针刺“项七针”通过Notch信号系统提高椎间盘细胞内Delta样配体4(DLL 4)和发状分裂相关增强子1(Hes 1)的表达,从而对血管新生进行调控,加速椎间盘细胞增殖过程,帮助维持胞内成分的正常代谢与更新。夹脊电

表3 各组椎间盘组织蛋白聚糖、Ⅱ型胶原、基质金属蛋白酶-3基因表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	蛋白聚糖	Ⅱ型胶原	基质金属蛋白酶-3
假手术组	8	1.129 ± 0.031	1.305 ± 0.034	0.725 ± 0.079
模型组	8	1.000 ± 0.000 [#]	1.000 ± 0.000 [#]	1.000 ± 0.000 [#]
针刺组	8	1.043 ± 0.009 [*]	1.079 ± 0.013 [*]	0.916 ± 0.073
联合治疗组	8	1.117 ± 0.022 ^{*Δ}	1.179 ± 0.046 ^{*Δ}	0.766 ± 0.059 ^{*Δ}

注:与假手术组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$;与针刺组比较,^Δ $P < 0.05$ 。



注:A为模型组,B为假手术组,C为联合治疗组,D为针刺组,IL-1β为白细胞介素-1β,GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

图5 各组椎间盘组织白细胞介素-1β蛋白表达比较

针能够升高肌动蛋白、微管蛋白的表达,促进退变腰椎间盘细胞骨架恢复,从而影响IVDD的进程^[13]。

椎间盘是由纤维环、髓核、终板等组成的,椎间盘内细胞死亡导致的细胞数量、类型及密度产生波动性变化是引起IVDD的重要因素之一^[14],随着IVDD进程的推进,椎间盘形态、组织病理会发生一定变化。椎间盘退变的主要特征之一是髓核细胞减少^[15],髓核细胞产生细胞外基质成分,并维持椎间盘代谢平衡^[16-17]。本研究通过组织病理学技术观察IVDD模型大鼠椎间盘整体结构,注射uPA后大鼠椎间盘纤维环完整性破坏,出现裂痕,髓核组织减少,与人类IVDD的组织形态学特征相似,呈现IVDD的病理学表现。细胞外基质成分减少是IVDD

的另一个重要特征^[15],椎间盘细胞外基质的主要成分是蛋白聚糖、Col2A1。在IVDD过程中,蛋白聚糖和Col2A1的合成减少^[18]。现代研究认为,IL-1β对IVDD进程影响显著^[19],在IVDD过程中,IL-1β可上调与细胞凋亡相关基因的表达,造成组织细胞功能丧失和数量减少^[20]。细胞外基质降解过程受MMPs的调控^[21],退变椎间盘组织中MMPs的生成量显著增加^[22]。研究表明MMPs在IVDD进程中起重要作用^[7],退变椎间盘中MMP-3表达显著上升^[18],通过抑制MMP-3活性可以延缓或逆转IVDD^[23]。

本研究表明,对IVDD模型大鼠进行三维平衡正脊手法联合针刺干预后,IVDD模型大鼠椎间盘整体结构趋于完整,纤维环裂痕减少,髓核细胞增多,且和纤维环分界逐渐清晰。同时,椎间盘细胞外基质成分也发生了改变,MMP-3、IL-1β表达水平在干预后下降,蛋白聚糖、Col2A1表达水平在干预后上调。可见,三维平衡正脊手法联合针刺可促进IVDD模型大鼠椎间盘形态学恢复,并且可通过调节IL-1β、MMP-3、Col2A1、蛋白聚糖的表达干预椎间盘退变。三维平衡正脊疗法联合针刺对椎间盘退变有良好的干预作用,且安全有效,为临床治疗椎间盘退行性疾病提供了思路和方法。

[参考文献]

[1] ADAMS M A,ROUGHLEY P J. What is intervertebral disc degeneration,and what causes it?[J]. Spine,2006,

- 31(18):2151-2161.
- [2] SCARCIA L, PILEGGI M, CAMILLI A, et al. Degenerative disc disease of the spine: from anatomy to pathophysiology and radiological appearance, with morphological and functional considerations [J]. *J Pers Med*, 2022, 12(11):1810.
- [3] KUSHCHAYEV S V, GLUSHKO T, JARRAYA M, et al. ABCs of the degenerative spine [J]. *Insights Imaging*, 2018, 9(2):253-274.
- [4] COLOMBIER P, CLOUET J, HAMEL O, et al. The lumbar intervertebral disc: from embryonic development to degeneration [J]. *Joint Bone Spine*, 2014, 81(2):125-129.
- [5] 师彬, 王丹丹, 任鹏程, 等. 一种用于治疗大鼠椎间盘退变的三维定点平衡牵引床: CN213076435U [P]. 2021-04-30.
- [6] LAI A, CHOW D H K. Effects of traction on structural properties of degenerated disc using an in vivo rat-tail model [J]. *Spine*, 2010, 35(14):1339-1345.
- [7] BEURSKENS A J, DE VET H C, KÖKE A J, et al. Efficacy of traction for nonspecific low back pain. 12-week and 6-month results of a randomized clinical trial [J]. *Spine*, 1997, 22(23):2756-2762.
- [8] 周红海, 田聪, 陆延. 督脉与脊柱相关理论关系的辨析 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(9):2237-2239.
- [9] 张波, 孙国栋, 王军涛, 等. 三维平衡正脊手法配合针灸治疗腰椎间盘突出症临床研究 [J]. *山东中医杂志*, 2018, 37(2):129-131, 164.
- [10] 黄沁, 王从安, 曹盛楠, 等. 三维平衡正脊手法治疗 AIS 的效果与评价 [J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(6):600-604.
- [11] 孟岩, 师彬, 王从安. 三维平衡正脊手法治疗退行性腰椎管狭窄症的临床研究 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(8):45-48.
- [12] 卢岩, 沈庆思, 田梦, 等. 针刺“项七针”穴组对颈椎间盘退变大鼠颈椎间盘 Delta 样配体 4 及发状分裂相关增强子 1 表达的影响 [J]. *针刺研究*, 2017, 42(4):290-295.
- [13] 周新宇, 崔杨, 朱嘉民, 等. 针灸治疗椎间盘退变的分子机制研究进展 [J]. *广州中医药大学学报*, 2022, 39(11):2718-2723.
- [14] POVEA-CABELLO S, OROPESA-ÁVILA M, DE LA CRUZ-OJEDA P, et al. Dynamic reorganization of the cytoskeleton during apoptosis: the two coffins hypothesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11):2393.
- [15] VERGROESEN P P, KINGMA I, EMANUEL K S, et al. Mechanics and biology in intervertebral disc degeneration: a vicious circle [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015, 23(7):1057-1070.
- [16] WIET M G, PISCIONERI A, KHAN S N, et al. Mast cell-intervertebral disc cell interactions regulate inflammation, catabolism and angiogenesis in discogenic back pain [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):12492.
- [17] MAKINO H, SEKI S, YAHARA Y, et al. A selective inhibition of c-Fos/activator protein-1 as a potential therapeutic target for intervertebral disc degeneration and associated pain [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):16983.
- [18] SANO T, AKEDA K, YAMADA J, et al. Expression of the RANK/RANKL/OPG system in the human intervertebral disc: implication for the pathogenesis of intervertebral disc degeneration [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1):225.
- [19] 李文超, 林一峰, 梁祖建, 等. 鹿茸多肽对软骨终板细胞基质蛋白及其降解酶基因表达的影响 [J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2019, 27(1):6-10, 16.
- [20] JOHNSON Z I, SCHOEPLIN Z R, CHOI H, et al. Disc in flames: roles of TNF- α and IL-1 β in intervertebral disc degeneration [J]. *Eur Cell Mater*, 2015, 30:104-117.
- [21] VANDENBROUCKE R E, LIBERT C. Is there new hope for therapeutic matrix metalloproteinase inhibition? [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(12):904-927.
- [22] HWANG M H, SON H G, LEE J W, et al. Photobio-modulation of extracellular matrix enzymes in human nucleus pulposus cells as a potential treatment for intervertebral disk degeneration [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11654.
- [23] YANG S F, LI L H, ZHU L G, et al. Aucubin inhibits IL-1 β or TNF- α induced extracellular matrix degradation in nucleus pulposus cell through blocking the miR-140-5p/CREB1 axis [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(8):13639-13648.

木犀草素对神经性疼痛模型大鼠 MCP-1/CCR2信号轴的影响

姜开洋¹,董莉丽²,王艳荣¹,杨旭²

(1.南阳市中心医院,河南 南阳 473005; 2.郑州市第二人民医院,河南 郑州 450006)

[摘要] 目的:探讨木犀草素调节单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)/CC趋化因子受体2(CCR2)信号轴,对神经性疼痛(NP)模型大鼠神经胶质细胞激活和免疫炎症的影响。方法:采用坐骨神经慢性压迫损伤法构建大鼠NP模型。将大鼠按随机数字表法分为模型组、阿魏酸钠组及木犀草素低、中、高剂量组,每组12只;另选择同期12只大鼠为假手术组。各组大鼠腹腔注射及灌胃相应药物,每天1次,连续14 d。测定大鼠机械性缩足反射阈值(MWT)和热刺激缩足反射潜伏期(TWL);实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)及免疫组织化学法检测脊髓中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)及小胶质细胞标志物离子钙接头蛋白分子1(Iba-1)mRNA及蛋白表达;流式细胞仪检测大鼠外周血中CD4⁺、CD8⁺水平;苏木素-伊红(HE)染色观察大鼠脊髓病理损伤情况;酶联免疫吸附试验(ELISA)检测脊髓中炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平;蛋白质印迹法(Western blotting)检测脊髓中MCP-1、CCR2蛋白表达。结果:与假手术组比较,模型组大鼠MWT、TWL、CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值降低,Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达、CD8⁺T细胞比例、炎症因子水平(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)、MCP-1及CCR2蛋白表达升高($P<0.05$);与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组大鼠MWT、TWL、CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值升高,Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达、CD8⁺T细胞比例、炎症因子水平(IL-6、IL-1 β 、TNF- α)、MCP-1及CCR2蛋白表达降低,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。结论:木犀草素具有抗炎、增强免疫、抑制胶质细胞活化,缓解NP的作用,其作用机制可能与抑制MCP-1/CCR2信号轴的激活有关。

[关键词] 木犀草素;单核细胞趋化蛋白-1/CC趋化因子受体2信号轴;神经性疼痛;神经胶质激活;免疫应答;大鼠

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0587-09

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.012

Effect of Luteolin on MCP-1/CCR2 Signaling Axis in Model Rats with Neuropathic Pain

JIANG Kaiyang¹, DONG Lili², WANG Yanrong¹, YANG Xu²

(1. Nanyang Central Hospital, Nanyang 473005, China; 2. Zhengzhou Second People's Hospital, Zhengzhou 450006, China)

[收稿日期] 2024-03-05

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合项目(编号:LHGJ20191021)

[作者简介] 姜开洋(1980—),男,河南南阳人,副主任医师,主要从事慢性疼痛的诊疗研究。电话:13323690077;邮箱:13323690077@189.cn。

Abstract Objective: To investigate the effect of luteolin on neuroglial activation and immune inflammation in model rats with neuropathic pain(NP) by regulating monocyte chemotactic protein-1(MCP-1)/CC chemokine receptor 2(CCR2) signaling axis.

Methods: The model rats with NP were constructed by chronic compression injury of sciatic nerve. The rats were divided into model group, sodium ferulate group, and low, medium and high dosage groups of luteolin according to random number table method, with 12 rats in each group, and 12 rats in the same period were selected as sham operation group. Rats in each group were intraperitoneally injected and intragastrically administered with corresponding drugs once a day for 14 consecutive days. The mechanical withdrawal threshold (MWT) and thermal withdrawal latency (TWL) of rats were measured. The mRNA and protein expressions of glial fibrillary acidic protein (GFAP) and microglia marker ionized calcium adaptor protein 1 (Iba-1) in the spinal cord were detected by quantitative real time polymerase chain reaction (qRT-PCR) and immunohistochemistry. The levels of CD4⁺ and CD8⁺ in peripheral blood of rats were detected by flow cytometry. Hematoxylineosin staining (HE staining) was used to observe the pathological injury of spinal cord in rats. The levels of inflammatory factors of interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor (TNF- α) were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression of MCP-1 and CCR2 protein in spinal cord was detected by Western blotting. **Results:** Compared to the sham operation group, the MWT, TWL, proportion of CD4⁺T cells, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in the model group were decreased, the mRNA and protein expression of Iba-1 and GFAP, the proportion of CD8⁺T cells, the levels of inflammatory factors of IL-6, IL-1 β , TNF- α , and the protein expressions of MCP-1 and CCR2 were increased ($P < 0.05$). Compared to the model group, the MWT, TWL, proportion of CD4⁺T cells, and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ in the low, medium, and high dosage groups of luteolin and sodium ferulate group were raised, the mRNA and protein expression of Iba-1 and GFAP, the proportion of CD8⁺T cells, the levels of inflammatory factors IL-6, IL-1 β , TNF- α , and the protein expressions of MCP-1 and CCR2 were reduced, and the effect of luteolin was dose-dependent ($P < 0.05$). **Conclusions:** Luteolin has the action of anti-inflammation, immune enhancing, inhibiting glial cell activation, and alleviating NP. Its mechanism may be related to the inhibition of MCP-1/CCR2 signaling axis activation.

Keywords luteolin; monocyte chemotactic protein-1/CC chemokine receptor 2 signaling axis; neuropathic pain; neuroglial activation; immune response; rat

神经性疼痛(NP)是一种慢性疼痛,全球发病率约5%,已成为一个重要的公共卫生问题^[1]。脊髓胶质细胞、免疫炎症等参与了NP的发展,激活的脊髓小胶质细胞通过释放促炎细胞因子和其他促进疼痛传递的介质,对NP病情发展起重要作用^[2]。目前,现有治疗NP的药物存在疗效有限、不良反应多等问题^[3]。木犀草素是一种天然类黄酮,主要存在于金银花、菊花等中药中,具有多种药理学活性,如镇痛、抗炎、神经保护等^[4]。Zhou等^[5]研究发现,木犀草素可抑制小鼠脊背角的Nod样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体和神经胶质激活,从而缓解因肺癌引起的骨痛。华汤锋等^[6]对慢性坐骨神经结扎大鼠研究发现,木犀草素通过减轻炎症反应、降低疼痛相关基因表达,可显著改善大鼠的痛觉敏化。但木犀草素缓解疼痛及其他作用的机制有待阐明。单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)及其受体CC趋化因子受体2(CCR2)在免

疫调节和单核细胞炎症的启动中发挥重要作用,研究表明,该通路蛋白在中枢性中风后疼痛大鼠脊髓中表达上调^[7]。MCP-1/CCR2通路激活,可刺激小胶质细胞活化,在促进慢性疼痛方面起重要作用^[8]。木犀草素通过MCP-1/CCR2信号轴对NP大鼠的神经胶质激活和免疫应答影响机制尚不清楚。本研究采用坐骨神经慢性压迫损伤法构建大鼠NP模型,并对此进行探讨。

1 材料与方法

1.1 实验动物

体质量180~220 g的雄性SD大鼠(武汉大学动物实验中心)72只,生产许可证编号:SCXK(鄂)20190004;使用许可证编号:SYXK(豫)20200013。动物分笼饲养,饲养环境25~26℃,明暗循环12 h,自由饮食、饮水。本研究经南阳医学高等专科学校伦理委员会批准(审批号:202310257)。

1.2 试剂与仪器

木犀草素(批号 XY-BZP-2253),上海烜雅生物科技有限公司;阳性药物阿魏酸钠(国药准字 H20053893),重庆华森制药股份有限公司;白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(批号分别为 CSB-E04640r-1、CSB-E08055r-1、CSB-E11987r-1),上海恒斐生物科技有限公司;苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(批号 L9406-1),北京蓝博斯特生物技术有限公司;兔源一抗离子钙接头蛋白分子 1(Iba-1)(批号 ab283319)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)(批号:ab4674)、MCP-1(批号 ab7202)、CCR2(批号 ab313463)、抗原递呈细胞标记的 CD3(APC-CD3)(批号 ab25041)、藻红蛋白标记的 CD8(PE-CD8)(批号 ab313760)、异硫氰酸荧光素标记的 CD4(FITC-CD4)(批号 ab59474)、3-磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)(批号 ab9485)抗体、二抗(辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔免疫球蛋白 G)(批号 ab205718),英国 abcam 公司。

机械测痛仪(型号 Von Frey),上海塔正科技有限公司;热痛觉测试仪(型号 35100),香港友诚生物科技有限公司;流式细胞仪(型号 MoniSight),森西赛智科技有限公司;实时荧光定量聚合酶链反应仪(型号 MA-1630Q),寰熙医疗科技有限公司;荧光显微镜(型号 MHIF2000),广州市明慧科技有限公司;离心机(型号 Allegra X-30),上海贝克曼库尔特国际贸易有限公司;多功能酶标仪(型号 CLARIOstar),北京科月华诚科技有限公司。

1.3 动物建模、分组和干预

采用坐骨神经慢性压迫损伤法构建大鼠 NP 模型^[9]。大鼠经戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后,右后肢大腿去毛,手术分离右股骨下缘肌肉,暴露坐骨神经后,羊肠线打4个结,间隔1 mm,不阻断神经血供。大鼠出现舔舐、跛行及悬空等行为视为造模成功。将造模成功大鼠分为模型组、阿魏酸钠组及木犀草素低、中、高剂量组,每组12只。另选择同龄12只大鼠作为假手术组。假手术组大鼠仅游离坐骨神经但不结扎。参照前期研究文献^[6],木犀草素低、中、高剂量组腹腔注射25 mg/kg、50 mg/kg、100 mg/kg的木犀草素加灌胃等剂量生理盐水。阿魏酸钠组大鼠灌胃阿魏酸钠(150 mg/kg)加腹腔注射等剂量生理盐水^[10];假手术组、模型组腹腔注射加灌胃等剂量生理盐水。每日1次,持续14 d。

1.4 指标检测

1.4.1 大鼠疼痛敏化行为学分析

检测造模前1天和造模后第1、3、7、14天大鼠机械性缩足反射阈值(MWT)和热刺激缩足反射潜伏期(TWL)。MWT:利用 von Frey Hair 纤维丝刺激大鼠足底部,记录大鼠后肢回缩时间,重复6次,每次间隔2 min。TWL:利用辐射热痛觉测试仪照射大鼠足底部,记录开始照射到出现缩足的时间,重复6次,每次间隔5 min。

1.4.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 Iba-1、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)mRNA 表达

大鼠疼痛敏化行为学分析结束后,麻醉处死大鼠并收集外周血,然后取第4腰椎至第6腰椎(L4—L6)脊髓段,随机取每组6只大鼠脊髓段固定在多聚甲醛中用于免疫组织化学检测和HE染色实验,剩余6只大鼠脊髓组织保存在-80℃冰箱中,进行后续qRT-PCR、ELISA及蛋白质印迹法(Western blotting)实验。

根据总RNA制备试剂盒的说明,从每组大鼠脊髓中提取总RNA,反转录试剂盒逆转录成cDNA。Primer Premier 6.0 软件设计定量聚合酶链反应(PCR)引物。按照使用试剂盒说明进行qRT-PCR扩增。程序:预变性(95℃,2 min),变性(95℃,30 s),退火(60℃,30 s),延伸(72℃,20 s),42个循环。Iba-1 正向引物 5'-GCAGCCTCATCGTCATCT-3' 和反向引物 5'-CTCTCTTCCTGTTGGGCTT-3'; GFAP 正向引物 5'-GAGTGGTATCGGTCCAAGTT-3' 和反向引物 5'-CTCAAGGTCGCAGGTCAA-3'; 内参正向引物 5'-ACTAGGCGCTCACTGTTCT-3' 和反向引物 5'-CCAATACGACCAAATCCGT-3'。以 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 Iba-1、GFAP mRNA 的相对表达量。

1.4.3 免疫组织化学检测 Iba-1、GFAP 蛋白表达

多聚甲醛固定各组大鼠脊髓组织,乙醇梯度脱水、石蜡包埋后制备切片(4 μ m),用3%过氧化氢灭活内源性过氧化物酶活性。随后,在柠檬酸盐缓冲液中煮沸30 min以提取抗原。滴加山羊血清,37℃封闭35 min。并将 Iba-1、GFAP(1:200)一抗在4℃下与磷酸盐缓冲液作为对照孵育过夜。磷酸盐缓冲液洗涤3次,切片与荧光标记的二抗(1:500)在37℃孵育60 min。切片在磷酸盐缓冲液中洗涤后分别用3,3'-四盐酸二氨基联苯胺和苏木精复染。封片后荧光显微镜观察。Image Pro Plus 6.0 软件计数

分析Iba-1、GFAP相对荧光强度。

1.4.4 T淋巴细胞亚群检测

将1.4.2中收集的外周血,加入APC-CD3、PE-CD4、FITC-CD8抗体于室温下避光孵育30 min,再加入1 mL溶血剂,室温孵育15 min,1 000 r/min离心5 min后(离心半径8 cm),倒掉上清。磷酸盐缓冲液重悬后,用流式细胞仪检测CD4⁺、CD8⁺T细胞水平,并计算其比值。

1.4.5 HE染色观察大鼠脊髓病理学改变

脊髓组织经过固定、石蜡处理,然后脱蜡,水化后切片(4 μm)。将组织切片用苏木精溶液处理2 min并冲洗。之后加入伊红溶液孵育2 min。随后,将切片干燥并拍摄照片。随机选择5个视野观察分析脊髓组织的病理变化。

1.4.6 ELISA法检测脊髓中炎症因子水平

脊髓经充分研磨后,4 000 r/min离心16 min,离心半径8 cm,收集上清。根据ELISA试剂盒说明书检测大鼠脊髓上清中炎症因子TNF-α、IL-6、IL-1β水平。

1.4.7 Western blotting检测MCP-1、CCR2蛋白表达

根据蛋白提取试剂盒的说明提取脊髓总蛋白,二喹啉甲酸(BCA)法定量蛋白浓度。通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离,然后转移到聚偏氟乙烯膜上,在缓冲液中用5%脱脂牛奶封闭2 h。加入MCP-1、CCR2一抗,将膜与MCP-1、CCR2一抗用三羟甲基氨基甲烷盐酸盐-山梨醇酐单月桂酸酯聚氧乙烯(20)醚缓冲溶液(TBST)洗涤,洗涤后,将聚偏氟乙烯膜与二抗[辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔免疫球蛋白G]一起孵育,加入显影液,用Image J软件分析蛋白相对表达。GAPDH作为内参。

1.5 统计与分析

实验数据用Graphpad Prism 9.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间的比较用单因素方差

分析,SNK-*q*检验用于两组间的比较。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 各组大鼠MWT比较

与假手术组比较,模型组MWT降低($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组MWT升高,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

2.2 各组大鼠TWL比较

与假手术组比较,模型组TWL降低($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组TWL升高,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.3 各组大鼠脊髓中Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达比较

与假手术组比较,模型组Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达升高($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达降低,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图1和表3。

2.4 各组大鼠外周血中CD4⁺、CD8⁺T细胞水平比较

与假手术组比较,模型组CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值均降低,CD8⁺T细胞比例升高($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组CD4⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺比值均升高,CD8⁺T细胞比例降低,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图2和表4。

表1 各组神经性疼痛模型大鼠机械性缩足反射阈值比较($\bar{x} \pm s$)							s
组别	样本数	造模前1天	造模后				
			第1天	第3天	第7天	第14天	
假手术组	12	23.15 ± 2.14	24.13 ± 2.21	23.40 ± 2.17	24.07 ± 2.30	23.59 ± 2.19	
模型组	12	24.01 ± 2.10	8.16 ± 1.17 [#]	8.34 ± 1.01 [#]	9.15 ± 1.06 [#]	10.12 ± 1.02 [#]	
木犀草素低剂量组	12	23.27 ± 2.25	11.64 ± 1.05 [*]	12.52 ± 1.11 [*]	12.86 ± 1.24 [*]	13.75 ± 1.16 [*]	
木犀草素中剂量组	12	23.30 ± 2.13	15.39 ± 1.08 ^{*β}	16.19 ± 1.14 ^{*β}	16.98 ± 1.10 ^{*β}	17.84 ± 1.24 ^{*β}	
木犀草素高剂量组	12	23.45 ± 2.37	19.72 ± 1.19 ^{*β&}	20.84 ± 1.12 ^{*β&}	21.34 ± 1.15 ^{*β&}	22.46 ± 1.31 ^{*β&}	
阿魏酸钠组	12	23.36 ± 2.15	20.18 ± 1.26 ^{*β&}	20.75 ± 1.17 ^{*β&}	21.87 ± 1.21 ^{*β&}	22.58 ± 1.26 ^{*β&}	

注:与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。

2.5 各组大鼠脊髓病理学改变

假手术组大鼠脊髓无明显病理损伤。与假手术组比较,模型组大鼠细胞排列紊乱,细胞变形,有明显空泡化。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量

表2 各组神经性疼痛模型大鼠热刺激缩足反射潜伏期比较($\bar{x} \pm s$)							s
组别	样本数	造模前1天	造模后				
			第1天	第3天	第7天	第14天	
假手术组	12	17.78 ± 1.09	17.83 ± 1.25	17.79 ± 1.18	17.92 ± 1.14	18.14 ± 1.23	
模型组	12	18.02 ± 1.13	4.12 ± 1.00 [#]	4.66 ± 1.03 [#]	5.37 ± 1.05 [#]	5.96 ± 1.03 [#]	
木犀草素低剂量组	12	17.65 ± 1.10	7.04 ± 1.01 [*]	7.31 ± 1.06 [*]	7.61 ± 1.03 [*]	8.12 ± 1.09 [*]	
木犀草素中剂量组	12	17.82 ± 1.06	11.18 ± 1.25 ^{*β}	11.48 ± 1.13 ^{*β}	11.94 ± 1.12 ^{*β}	12.37 ± 1.17 ^{*β}	
木犀草素高剂量组	12	17.98 ± 1.12	15.37 ± 1.17 ^{*β&}	15.88 ± 1.20 ^{*β&}	16.38 ± 1.25 ^{*β&}	16.78 ± 1.24 ^{*β&}	
阿魏酸钠组	12	18.10 ± 1.19	15.46 ± 1.14 ^{*β&}	15.95 ± 1.23 ^{*β&}	16.24 ± 1.31 ^{*β&}	16.95 ± 1.35 ^{*β&}	

注:与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。

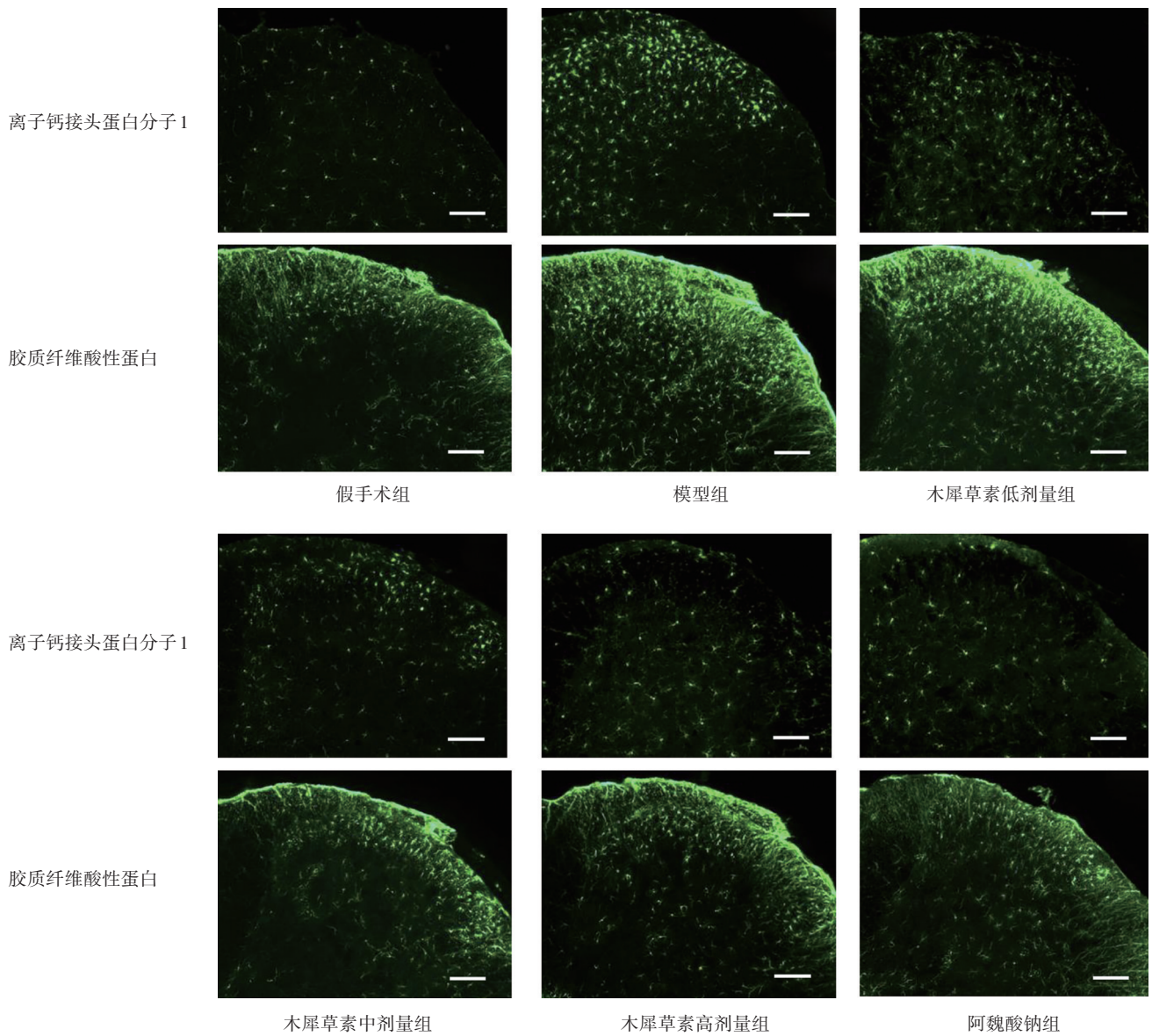
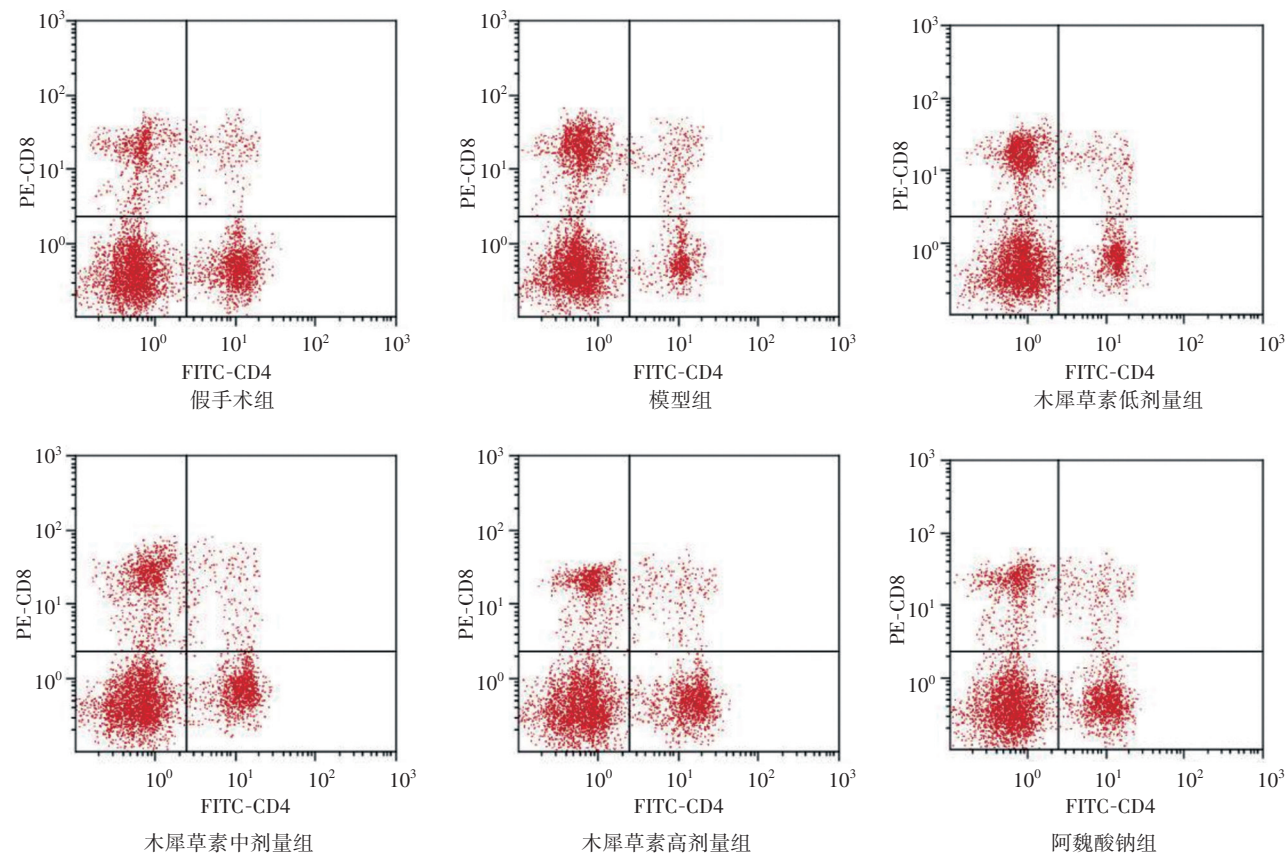


图1 各组神经性疼痛模型大鼠脊髓中离子钙接头蛋白分子1、胶质纤维酸性蛋白表达(×100,标尺为100 μm,免疫组织化学法)

表3 各组神经性疼痛模型大鼠脊髓中Iba-1、GFAP mRNA及蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	Iba-1 mRNA	GFAP mRNA	Iba-1 相对荧光强度	GFAP 相对荧光强度
假手术组	6	1.00 ± 0.10	1.01 ± 0.11	1.00 ± 0.12	1.01 ± 0.10
模型组	6	2.76 ± 0.30 [#]	2.94 ± 0.32 [#]	4.57 ± 0.34 [#]	4.68 ± 0.37 [#]
木犀草素低剂量组	6	2.43 ± 0.23 [*]	2.60 ± 0.27 [*]	4.08 ± 0.32 [*]	4.10 ± 0.31 [*]
木犀草素中剂量组	6	1.97 ± 0.21 ^{*β}	2.18 ± 0.20 ^{*β}	3.45 ± 0.27 ^{*β}	3.27 ± 0.27 ^{*β}
木犀草素高剂量组	6	1.52 ± 0.16 ^{*β&}	1.70 ± 0.18 ^{*β&}	2.18 ± 0.23 ^{*β&}	2.25 ± 0.24 ^{*β&}
阿魏酸钠组	6	1.46 ± 0.13 ^{*β&}	1.62 ± 0.15 ^{*β&}	1.96 ± 0.21 ^{*β&}	2.10 ± 0.23 ^{*β&}

注:Iba-1为离子钙接头蛋白分子1,GFAP为胶质纤维酸性蛋白。
与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。



注:PE-CD8为藻红蛋白标记的CD8,FITC-CD4为异硫氰酸荧光素标记的CD4。

图2 各组神经性疼痛模型大鼠外周血中CD4⁺、CD8⁺T细胞水平

表4 各组神经性疼痛模型大鼠外周血中CD4⁺、CD8⁺T细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
假手术组	12	38.19 ± 2.14	19.36 ± 1.21	1.97 ± 0.21
模型组	12	17.38 ± 1.19 [#]	34.58 ± 1.94 [#]	0.50 ± 0.07 [#]
木犀草素低剂量组	12	21.46 ± 1.25 [*]	30.16 ± 1.68 [*]	0.71 ± 0.09 [*]
木犀草素中剂量组	12	26.85 ± 1.48 ^{*β}	25.38 ± 1.57 ^{*β}	1.08 ± 0.11 ^{*β}
木犀草素高剂量组	12	32.97 ± 2.35 ^{*β&}	20.87 ± 1.45 ^{*β&}	1.58 ± 0.13 ^{*β&}
阿魏酸钠组	12	33.41 ± 2.19 ^{*β&}	19.96 ± 1.72 ^{*β&}	1.63 ± 0.17 ^{*β&}

注:与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。

组及阿魏酸钠组大鼠脊髓组织损伤明显减轻,木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组大鼠脊髓病理学改变基本一致。见图3。

2.6 各组大鼠脊髓中炎症因子水平比较

与假手术组比较,模型组炎症因子水平升高($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组炎症因子水平降低,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5。

2.7 各组大鼠脊髓中 MCP-1、CCR2 蛋白表达比较

与假手术组比较,模型组 MCP-1、CCR2 蛋白表达升高($P<0.05$)。与模型组比较,木犀草素低、中、高剂量组及阿魏酸钠组 MCP-1、CCR2 蛋白表达降

低,且木犀草素作用效果呈剂量依赖性($P<0.05$)。木犀草素高剂量组与阿魏酸钠组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见图4和表6。

3 讨论

NP是病理性疼痛的主要类型,是一种由周围神经系统和中枢神经系统躯体感觉功能受损引起的慢性疾病,患者表现为感觉迟钝、痛觉过敏和异常性疼痛^[11],是造成残疾的主要原因之一^[12]。因此,深入探索NP的发病机制,对研发治疗NP的新药物具有重大意义。

越来越多的证据表明,神经炎症和免疫系统在NP的进展中起重要作用。神经胶质细胞(包括星形胶质细胞和小胶质细胞)是疼痛的强大调节剂。在疼痛的刺激下,胶质细胞被激活,星形胶质细胞活化

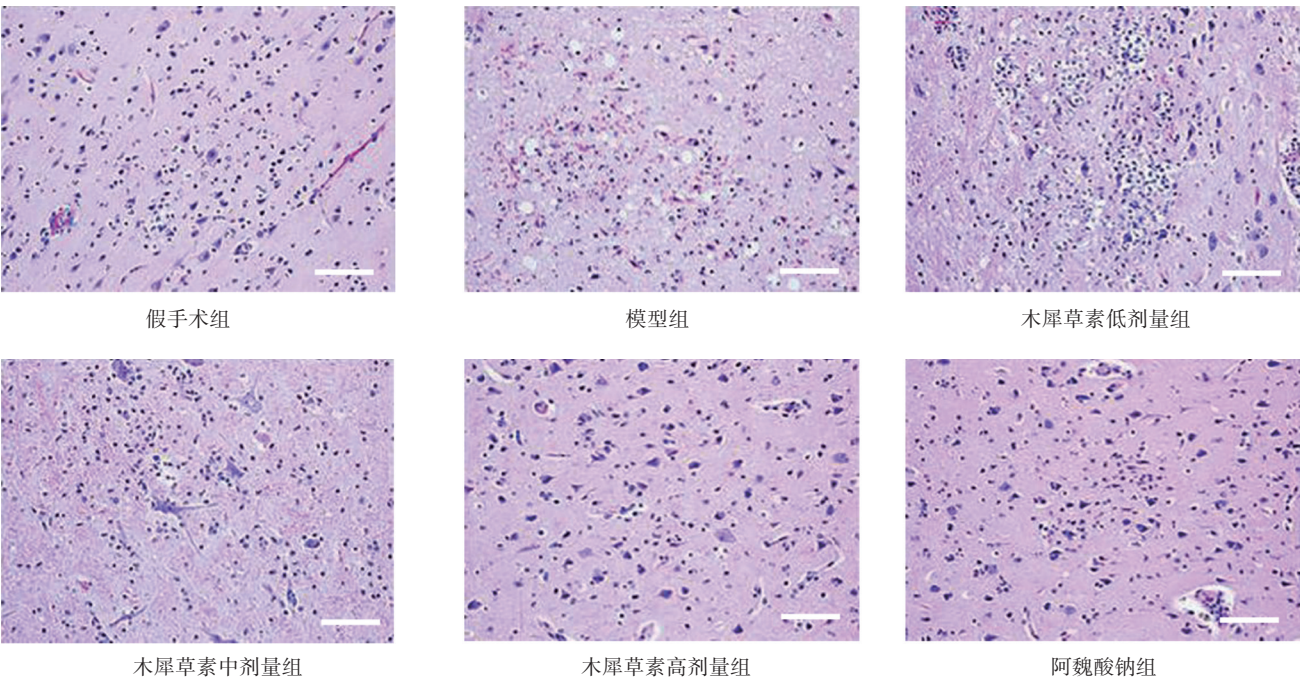
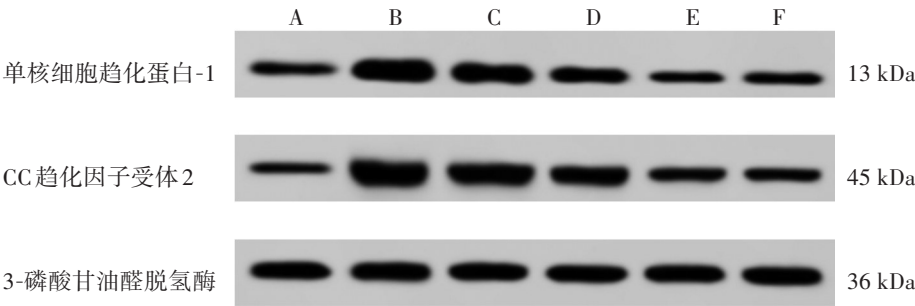


图3 各组神经性疼痛模型大鼠脊髓病理损伤比较(×200,标尺为100 μm)

表5 各组神经性疼痛模型大鼠脊髓中炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)				pg/mL
组别	样本数	白细胞介素-6	白细胞介素-1β	肿瘤坏死因子-α
假手术组	6	26.53 ± 3.28	84.37 ± 7.76	12.18 ± 2.54
模型组	6	125.97 ± 8.24 [#]	240.28 ± 14.34 [#]	68.37 ± 4.62 [#]
木犀草素低剂量组	6	104.16 ± 9.27 [*]	201.56 ± 11.69 [*]	59.02 ± 4.25 [*]
木犀草素中剂量组	6	72.38 ± 5.95 ^{*β}	154.27 ± 12.43 ^{*β}	47.61 ± 3.20 ^{*β}
木犀草素高剂量组	6	50.46 ± 4.25 ^{*β&}	107.43 ± 10.28 ^{*β&}	26.58 ± 2.37 ^{*β&}
阿魏酸钠组	6	48.79 ± 4.16 ^{*β&}	106.87 ± 10.25 ^{*β&}	25.39 ± 2.54 ^{*β&}

注:与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。



注:A为假手术组,B为模型组,C为木犀草素低剂量组,D为木犀草素中剂量组,E为木犀草素高剂量组,F为阿魏酸钠组。

图4 各组大鼠脊髓中单核细胞趋化蛋白-1、CC趋化因子受体2蛋白表达比较

表6 各组大鼠脊髓中 MCP-1、CCR2 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	样本数	MCP-1	CCR2
假手术组	6	0.26 ± 0.05	0.18 ± 0.04
模型组	6	1.69 ± 0.12 [#]	1.78 ± 0.15 [#]
木犀草素低剂量组	6	1.34 ± 0.10 [*]	1.36 ± 0.12 [*]
木犀草素中剂量组	6	0.90 ± 0.11 ^{*β}	0.87 ± 0.10 ^{*β}
木犀草素高剂量组	6	0.45 ± 0.08 ^{*β&}	0.39 ± 0.07 ^{*β&}
阿魏酸钠组	6	0.38 ± 0.06 ^{*β&}	0.32 ± 0.06 ^{*β&}

注:MCP-1为单核细胞趋化蛋白-1,CCR2为CC趋化因子受体2。
与假手术组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$;与木犀草素低剂量组比较,^β $P<0.05$;与木犀草素中剂量组比较,[&] $P<0.05$ 。

标志物 GFAP 和小胶质细胞标志物 Iba-1 表达升高,小胶质细胞是中枢神经系统的重要免疫成分,响应刺激可促进炎症介质如 IL-6、TNF-α 和 IL-1β 的释放,与感觉神经元表面受体结合,增强神经元兴奋性,从而引起持续的疼痛超敏反应^[13-14]。在周围 NP 模型中,星形胶质细胞被激活后,释放大量因子(如一氧化氮、前列腺素、兴奋性氨基酸),参与疼痛维持^[15]。因此,调节胶质细胞有助于 NP 的治疗。本研究使用阿魏酸钠作为阳性对照组,阿魏酸钠常用于临床偏头痛、血管性头痛等的治疗,且也有研究显示阿魏酸钠能抑制大鼠神经病理性疼痛^[16]。本研究发现,Iba-1、GFAP mRNA 及蛋白在 NP 大鼠中高表达,NP 可激活星形胶质细胞和小胶质细胞。经木犀草素及阿魏酸钠干预后,NP 大鼠脊髓中 Iba-1、GFAP mRNA 及蛋白表达、炎症因子水平(IL-6、IL-1β、TNF-α)显著降低,MWT、TWL 升高,NP 大鼠机械痛敏和热痛敏得到缓解。提示木犀草素缓解 NP 的作用可能是通过降低炎症因子水平、抑制小胶质细胞活化

实现的。
NP 的发展与免疫功能紊乱密切相关,T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺)是机体免疫系统中的重要组成部分。CD4⁺和 CD8⁺细胞通过释放 IL-6、IL-1β、TNF-α 等细胞因子和其他炎症介质在辅助和调节免疫方面发挥重要作用,其比例失衡可加快 NP 发展进程^[15]。有研究发现,CD4⁺T 细胞可以抑制由周围神经结扎和炎症性疼痛引起的 NP^[17]。本研究发现,木犀草素可提高 NP 大鼠外周血中 CD4⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比值,降低 CD8⁺T 细胞比例。提示木犀草素具有缓解 NP 的作用,其机制可能与抗炎、增强免疫有关。
MCP-1 及 CCR2 是一种小分泌蛋白,作为重要的促炎介质,能将免疫细胞(巨噬细胞、单核细胞、T 淋巴细胞等)募集到受损组织,并在 NP 的炎症反应中起关键作用^[18]。MCP-1 mRNA 及蛋白在多种 NP 模型中表达上调^[19]。背根神经节中的 MCP-1/CCR2 信号激活可促进外周炎症性疼痛致敏^[20]。CCR2 激活通过瞬时受体电位通道的反式激活使伤害感受器敏感。研究表明,MCP-1 通过介导丘脑出血性中风后脊髓神经元和神经胶质细胞的激活引起中枢性中风后疼痛,抑制 MCP-1/CCR2 信号通路的激活可抑制 Iba-1 和 GFAP 的表达^[7]。鞘内注射 MCP-1,可产生快速热痛觉过敏和机械性异常性疼痛^[21]。鞘内施用 MCP-1 中和抗体或 CCR2 拮抗剂可通过减少局部炎症,缓解不同 NP 模型中的机械性异常性疼痛^[20,22]。本研究表明,MCP-1、CCR2 蛋白在 NP 大鼠脊髓中高表达,与其他研究结果一致^[19]。木犀草素可显著降低 NP 大鼠脊髓中 MCP-1、CCR2 蛋白表达,提示木犀草素具有抗炎、增强免疫、抑制胶质细胞活化、缓解

NP的作用,其作用机制可能与抑制 MCP-1/CCR2 信号轴的激活有关。

[参考文献]

- [1] XU Y, JIANG Z, CHEN X. Mechanisms underlying paclitaxel-induced neuropathic pain: channels, inflammation and immune regulations [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 933: 175288.
- [2] FIORE N T, DEBS S R, HAYES J P, et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain [J]. *Nat Rev Neurol*, 2023, 19(4): 199-220.
- [3] BALANASER M, CARLEY M, BARON R, et al. Combination pharmacotherapy for the treatment of neuropathic pain in adults: systematic review and meta-analysis [J]. *Pain*, 2023, 164(2): 230-251.
- [4] NTALOUKA F, TSIRIVAKOU A. Luteolin: a promising natural agent in management of pain in chronic conditions [J]. *Front Pain Res*, 2023, 4: 1114428.
- [5] ZHOU Y S, CUI Y, ZHENG J X, et al. Luteolin relieves lung cancer-induced bone pain by inhibiting NLRP3 inflammasomes and glial activation in the spinal dorsal horn in mice [J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153910.
- [6] 华汤锋, 金红芳, 吕晨, 等. 腹腔注射木犀草素调控 sirt1/FOXO1 通路对慢性坐骨神经结扎大鼠痛觉敏化的影响 [J]. *浙江医学*, 2021, 43(14): 1489-1493, 1512.
- [7] YANG F, JING J J, FU S Y, et al. Spinal MCP-1 contributes to central post-stroke pain by inducing central sensitization in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 2086-2098.
- [8] YAN Y, LIANG Y, DING T, et al. PI3K/Akt signaling pathway may be involved in MCP-1-induced P2X4R expression in cultured microglia and cancer-induced bone pain rats [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 701: 100-105.
- [9] 伍兰, 田彬, 向红, 等. 依托咪酯对慢性神经病理性疼痛大鼠脊髓小胶质细胞活化的影响及其作用机制 [J]. *广西医科大学学报*, 2023, 40(3): 440-446.
- [10] 王士珍, 张晓蕾, 丁苏彭, 等. 小檗碱对神经病理性疼痛大鼠疼痛行为及 IRAK1/TRAF6 信号通路介导的神经炎症的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(9): 1561-1568.
- [11] FINNERUP N B, KUNER R, JENSEN T S. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment [J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(1): 259-301.
- [12] MOISSET X, BOUHASSIRA D, ATTAL N. French guidelines for neuropathic pain: an update and commentary [J]. *Rev Neurol*, 2021, 177(7): 834-837.
- [13] YEO J H, ROH D H. The mTOR inhibitor rapamycin suppresses trigeminal neuropathic pain and p-MKK4/p-p38 mitogen-activated protein kinase-mediated microglial activation in the trigeminal nucleus caudalis of mice with infraorbital nerve injury [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1172366-1172370.
- [14] CRISTIANO C, GIORGIO C, COCCHIARO P, et al. Inhibition of C5aR1 as a promising approach to treat taxane-induced neuropathy [J]. *Cytokine*, 2023, 171: 156370-156380.
- [15] ROYDS J, CONROY M J, DUNNE M R, et al. An investigation into the modulation of T cell phenotypes by amitriptyline and nortriptyline [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020, 31: 131-144.
- [16] 王士珍, 张晓蕾, 丁苏彭, 等. 小檗碱对神经病理性疼痛大鼠疼痛行为及 IRAK1/TRAF6 信号通路介导的神经炎症的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2022, 38(9): 1561-1568.
- [17] DURANTE M, SQUILLACE S, LAURO F, et al. Adenosine A3 agonists reverse neuropathic pain via T cell-mediated production of IL-10 [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(7): e139299.
- [18] JIANG B C, LIU T, GAO Y J. Chemokines in chronic pain: cellular and molecular mechanisms and therapeutic potential [J]. *Pharmacol Ther*, 2020, 212: 107581.
- [19] ILLIAS A M, GIST A C, ZHANG H, et al. Chemokine CCL2 and its receptor CCR2 in the dorsal root ganglion contribute to oxaliplatin-induced mechanical hypersensitivity [J]. *Pain*, 2018, 159(7): 1308-1316.
- [20] DANSEREAU M A, MIDAVAINÉ É, BÉGIN-LAVALLÉE V, et al. Mechanistic insights into the role of the chemokine CCL2/CCR2 axis in dorsal root ganglia to peripheral inflammation and pain hypersensitivity [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 79.
- [21] DU S, WU S, FENG X, et al. A nerve injury-specific long noncoding RNA promotes neuropathic pain by increasing Ccl2 expression [J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(13): e153563.
- [22] ZHU L P, XU M L, YUAN B T, et al. Chemokine CCL7 mediates trigeminal neuropathic pain via CCR2/CCR3-ERK pathway in the trigeminal ganglion of mice [J]. *Mol Pain*, 2023, 19: 17448069231169373.

◆论著◆中药研究

基于正交试验设计-组合赋权TOPSIS法的菟丝子
酒炙工艺优化张秀如¹,杨金平²,焦春梅³,崔雅晴⁴,张翠翠⁵,于明¹,林慧彬⁵

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.滨州市人民医院,山东 滨州 256610;

3.山东省农业广播电视学校平阴分校,山东 济南 250499;

4.山东省医药行业协会,山东 济南 250013; 5.山东省中医药研究院,山东 济南 250014)

[摘要] 目的:优选菟丝子酒炙炮制工艺,为规范酒菟丝子炮制工艺提供参考。方法:基于 $L_9(3^4)$ 正交试验设计,以饮片外观性状、金丝桃苷含量、总黄酮含量、醇溶性浸出物含量为指标,以加酒量(A)、闷润时间(B)、炒制温度(C)、炒制时间(D)为考察因素,采用层次分析法(AHP)结合熵权法的组合赋权方式计算综合评分,利用逼近理想解排序(TOPSIS)模型筛选出酒菟丝子炮制的最佳工艺参数并进行工艺验证。结果:筛选出最优炮制工艺为生药材加10%黄酒,闷润6 h,炒炙温度为300℃,炒炙10 min。结论:运用正交试验设计-组合赋权TOPSIS法优选菟丝子酒炙工艺,结果简便、准确、可行。

[关键词] 酒菟丝子;正交试验;组合赋权;逼近理想解排序模型;工艺优化

[中图分类号] R283.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0596-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.013

Optimization of Rice Wine Processing Technology of Tusizi(*Cuscutae Semen*) Based on
Orthogonal Experimental Design-Combination Weighting TOPSIS MethodZHANG Xiuru¹, YANG Jinping², JIAO Chunmei³, CUI Yaqing⁴, ZHANG Cuicui⁵, YU Ming¹, LIN Huibin⁵

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Binzhou People's Hospital, Binzhou 256610, China; 3. Pingyin Branch of Shandong Agricultural Radio and Television School, Jinan 250499, China; 4.Shandong Pharmaceutical Industry Association, Jinan 250013, China; 5.Shandong Academy of Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To optimize the rice wine processing technology of Tusizi(*Cuscutae Semen*), to provid

a reference for regulating the rice wine processing technology of Tusizi. **Methods:** Based on the $L_9(3^4)$ orthogonal experimental design, the appearance properties, hypericin content, total flavone content and alcohol-soluble extract content of the decoction pieces were taken as indicators, and the amount of rice wine(A), moistening time(B), roasting temperature(C) and roasting time(D) were taken as factors.

[收稿日期] 2024-04-06

[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2017YFC1701500);
山东省科技型中小企业创新能力提升工程(编号:2022TSGC1059);
中央本级重大增减支项目(编号:2060302)

[作者简介] 张秀如(1995—),女,山东滕州人,2023年级硕士研究生,研究方向:中药资源开发与质量控制。电话:15275313367;邮箱:zxrl5275313367@163.com。

[通信作者] 林慧彬(1962—),女,福建厦门人,医学博士,研究员,博士研究生导师,主要从事中药资源与质量控制研究。电话:13181712980;邮箱:linhuibin68@163.com。

The comprehensive score was calculated using the combination weighting method of analytic hierarchy process (AHP) and entropy weight method. The optimal rice wine processing parameters of Tusizi were selected and verified by technique for order preference by similarity to an ideal solution (TOPSIS) model. **Results:** The optimum processing technology was as follows: raw medicinal material of Tusizi was added with 10% rice wine, moistened for 6 h, with roasting temperature 300 °C and roasting time 10 min. **Conclusion:** The method of orthogonal experimental design and combination weighting TOPSIS method was used to optimize the rice wine processing technology of Tusizi. The results were simple, accurate and feasible.

Keywords Tusizi (*Cuscutae Semen*) processed with rice wine; orthogonal test; combination weighting; technique for order preference similarity to an ideal solution (TOPSIS) model; process optimization

菟丝子, 旋花科植物南方菟丝子 *Cuscuta australis* R.Br. 或菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam. 的干燥成熟种子, 主要治疗肝肾不足所致的腰膝酸软、阳痿遗精等病证^[1], 被广泛应用于临床中药配伍中。菟丝子为种子类药材, 种皮坚硬有效成分难以溶出, “逢子必炒”是我国古代医家关于种子类药材临床使用的经验总结, 具有丰富的科学内涵^[2]。除清炒法, 加辅料炒也是常用炮制方法, 如盐炒、酒炒等。菟丝子酒炒法首见于明代张介宾所著《景岳全书》^[3]。《中华人民共和国药典》(简称《中国药典》)中并未收录酒菟丝子, 但《黑龙江中药饮片炮制规范及标准》《云南中药饮片规范》等地方标准中有收录。有学者认为借助酒引药上行的特点, 酒菟丝子可治疗因肝肾亏虚所致的下陷之证^[4]。传统酒炙法, 只能根据操作者的经验和手感进行炮制, 炮制饮片的质量良莠不齐, 炮制工艺参数难以量化^[5]。

为进一步规范酒菟丝子炮制工艺, 本研究参考地方标准及2020版《中国药典》, 基于正交试验设计, 以外观性状、醇溶性浸出物含量、总黄酮含量、金丝桃苷含量作为指标, 利用主观赋权的层次分析法(AHP)和客观赋权的熵权法, 分别确定酒菟丝子各指标的主观权重和客观权重, 再利用二者结合得到各指标的复合权重计算综合得分, 最后利用逼近理想解排序法(TOPSIS法)确定最优炮制工艺, 以期为后续酒菟丝子的研究及饮片质量标准的制定提供参考。

1 仪器与材料

1.1 仪器

Ultimate 3000高效液相色谱仪(赛默飞世尔科技有限公司); ME204E型万分之一分析天平(梅特勒-托利多仪器上海有限公司); XS205DU十万分之一分析天平(梅特勒-托利多国际有限公司); JM-30D-40液晶单

频超声波清洗仪(深圳市洁盟清洗设备有限公司); LC-EA6S电陶炉(广东顺德忠臣电器有限公司); WGH201纯水机(YAMATO科学株式会社); UV2550紫外分光光度计(岛津, 北京京科瑞达科技有限公司)。

1.2 材料

试剂: 黄酒(即墨老酒, 山东即墨黄酒厂有限公司); 甲醇、乙腈(色谱纯, 美国DNK公司); 磷酸(色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司); 无水乙醇(分析纯, 天津市永大化学试剂有限公司); 超纯水(实验室自制)。

试药: 菟丝子, 购于禾宝中药饮片公司(批号21081902), 经山东省中医药研究院林慧彬研究员鉴定为旋花科植物南方菟丝子 *Cuscuta chinensis* Lam. 的干燥成熟种子; 亚硝酸钠、硝酸铝(天津市盛鑫源伟业贸易有限公司); 氢氧化钠(成都市科隆化学制品有限公司)。

对照品: 金丝桃苷(批号111521-201809)购自中国食品药品检定研究院; 芦丁(批号T20N11Z131674)购自上海源叶生物科技有限公司。

2 方法与结果

2.1 酒菟丝子的炮制

取约200 g净菟丝子药材, 用适量黄酒闷润后, 置热锅内, 快速翻炒至有爆裂声, 倒至托盘内, 摊晾。

2.2 外观性状评价

中药炮制品的外观性状一直是古代医家判断药材质量的主要依据, 也是判断饮片炮制程度的重要标准。本研究将外观性状评价纳入评价指标, 从表面颜色、质地、气味三个方面对酒菟丝子进行评价。参考地方标准及《中国药典》, 建立外观性状评价标准。见表1。

2.3 醇溶性浸出物含量测定

精密称定60 °C干燥至恒重的酒菟丝子药材粉末

表1 酒菟丝子外观性状评价标准

表面颜色	评分	质地	评分	气味	评分
棕黄色或棕褐色	3	质稍脆	2	略有香气	3
灰褐色	2	质脆	1	酒香气重	2
深褐色	1	质坚实	0	微焦香气	1
与生品无异	0			焦香气重	0

(过四号筛,颗粒粒度约为250 μm)2 g,参照2020年版《中国药典》^[1]2201项下热浸法测定。

2.4 总黄酮含量测定

2.4.1 供试品溶液的制备

取恒重的酒菟丝子药材粉末1 g于圆底烧瓶中,取70%乙醇溶液30 mL于400 W下超声40 min后过滤,残渣及烧瓶反复洗涤3~5次,合并滤液并定容至50 mL量瓶中,备用。

2.4.2 对照品溶液的制备

精密称取芦丁对照品适量,用70%乙醇溶解制成浓度为0.280 mg/mL的芦丁对照品母液。

2.4.3 测定波长的选择

全波长扫描结果表明样品及对照品在508 nm处均有最大吸收。

2.4.4 线性关系考察

精密吸取芦丁对照品溶液0 mL、0.5 mL、1.0 mL、2.0 mL、3.0 mL、4.0 mL分别置10 mL量瓶中,加5%亚硝酸钠溶液0.3 mL,摇匀,放置6 min;加入10%硝酸铝溶液0.3 mL,摇匀,放置6 min,加入5%氢氧化钠溶液4 mL,再用水稀释至刻度,摇匀,放置15 min。芦丁加入量为0时作空白对照,以吸光度A值为纵坐标,质量浓度为横坐标进行线性回归,得回归方程 $Y=10.421X+0.0055$, $r=0.998$,结果表明芦丁在0.014 2~0.113 6 mg/mL范围内线性关系良好。

2.4.5 方法学考察

按照《中国药典》^[6]规定对试验精密度、重复性、稳定性、加样回收率进行考察, RSD 均<3%,平均加样回收率为100.3%。

2.4.6 样品测定

取各样品制备供试品溶液,依法测定。

2.5 金丝桃苷含量测定

2.5.1 色谱条件及系统适用性

Thermo AcclaimTM C₁₈色谱柱(250.0 mm×4.6 mm, 5.0 μm),流动相:乙腈-0.1%磷酸溶液(17:83),进样量10 μL,流速为1.0 mL/min,柱温30℃,检测波长

360 nm。

2.5.2 对照品溶液的制备

甲醇溶解适量金丝桃苷对照品,制成浓度为1.08 mg/mL的对照品母液。

2.5.3 供试品溶液的制备

精密称定干燥至恒重的药材粉末(过四号筛,颗粒粒度约为250 μm)1 g,加40 mL 80%甲醇,500 W下超声1 h,放冷,定容至50 mL,摇匀,取续滤液,即得。

2.5.4 线性关系考察

精密吸取对照品母液0.1 mL、0.3 mL、0.5 mL、1.0 mL、1.5 mL,分别定容至10 mL量瓶后进样。以对照品浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得线性回归方程 $Y=0.4005X-1.4537$, $r=0.998$ 。结果表明金丝桃苷在10.80~162.00 μg/mL范围内线性关系良好。

2.5.5 方法学考察

按照2020版《中国药典》^[6]规定对试验精密度、重复性、稳定性、加样回收率进行考察, RSD 均<3%,平均加样回收率为99.4%。

2.5.6 样品测定

取各样品制备供试品溶液,依法测定。

2.6 单因素考察

以外观性状作为评价指标,进行单因素考察。菟丝子为种子类药材,种皮致密坚硬,黄酒用量及闷润时间的改变并不会使药材外观性状发生明显变化,因此通过查阅文献资料确定黄酒用量(A)为10%~20%;闷润时间(B)为4~8 h,并在黄酒用量20%、闷润时间8 h时考察不同的炒制时间和炒制温度对饮片外观性状的影响。见表2、表3。当炒制时间为5 min、温度为150℃时,饮片与生品无异;当炒制时间超过13 min、温度超过300℃时,饮片呈焦糊状,炒制太过。因此确定炒制温度(C)为200~300℃;炒制时间(D)为7~13 min。

2.7 正交试验优化酒菟丝子炮制工艺

根据单因素考察结果,确定各考察因素的试验范围为:黄酒用量(A)10%~20%;闷润时间(B)

4~8 h;炒制温度(C)200~300 ℃;炒制时间(D)7~13 min。在各因素考察范围内每个因素拟定3个水平,以金丝桃苷含量(%)、总黄酮含量(%)、醇浸出物含量(%)、外观性状为评价指标筛选最优工艺,按 $L_9(3^4)$ 正交试验表设计研究。见表4。

2.8 层次分析法(AHP)-熵权法计算复合评分

本研究以酒菟丝子总黄酮含量、金丝桃苷含量、醇溶性浸出物、外观性状四个指标进行综合评价,筛选最优工艺。利用AHP主观赋权和熵权法客观赋权结合得到的复合权重确定各成分含量的权重比,各指标值分别进行均一化处理后,按照权重相加得分即为综合得分,总得分越高越好。

2.8.1 AHP确定权重(W_i)

通过专家打分,对各参数的重要性进行排序。菟丝子主要药效成分为黄酮类成分,故认为炮制后总黄酮含量应为重要指标;金丝桃苷含量是《中国药典》中规定的唯一质控标准,较为重要;醇浸出物含量能够全面反映炮制前后的溶出度差异,外观性状作为中药炮制及鉴别的传统标准,二者具有同等重要的地位。因此,确定层次顺序为总黄酮>金丝桃苷>醇溶性浸

出物=外观性状。采用1~9标度法确定了各指标的判断优先矩阵,见表5。矩阵 $CR<0.1$,通过一致性检验。计算各指标权重系数,见表6,具体步骤参考文献方法^[7-9]。

2.8.2 熵权法确定权重(J_i)

熵是一种物理计量单位,熵越大说明数据越混乱,携带的信息越少,权重也越小。熵值法则是结合熵值提供的信息值来确定权重的一种研究方法,是一种客观赋权方法。具体步骤参考文献方法^[10],所得权重见表6。

2.8.3 AHP-熵权法复合权重(F_i)

参考文献方法^[11]按下式计算AHP-熵权法复合权重,菟丝子总黄酮、金丝桃苷、醇浸出物、外观性状复合权重见表6。

$$F_i=\sqrt{W_iJ_i} / \sum_{i=1}^n \sqrt{W_iJ_i}$$

2.9 正交试验结果及方差分析

结果表明,四个因素中,仅炒制温度(C)对于研究结果有显著影响($P<0.05$)。各因素影响大小顺序为 $C>D>B>A$,最佳炮制工艺为 $A_1B_2C_3D_2$,即黄

表2 不同炒制温度对酒菟丝子外观性状的影响

炒制温度/℃	炒制时间/min	外观性状		
		颜色	质地	气味
150	10	黄棕色,与原药材颜色相近	质坚实,不易以指甲压碎	具酒香气
200	10	棕褐色	质稍脆	具香气
250	10	棕褐色	质稍脆	具香气
300	10	棕黑色	质脆	微具焦香气
350	10	黑棕色	质酥脆	焦香气重

表3 不同炒制时间对酒菟丝子外观性状的影响

炒制温度/℃	炒制时间/min	外观性状		
		颜色	质地	气味
250	5	黄褐色	质坚实	具酒香气
250	7	棕褐色	质稍脆	具香气
250	10	棕褐色	质脆	具香气
250	13	棕褐色	质脆	具香气
250	15	黑褐色	质酥脆(过脆)	具焦香气

表4 酒菟丝子炮制工艺优化正交表

考察因素水平	黄酒用量(A)/%	闷润时间(B)/h	炒制温度(C)/℃	炒制时间(D)/min
1	10	4	200	7
2	15	6	250	10
3	20	8	300	13

表5 炮制工艺指标准则层判断矩阵

指标	总黄酮	金丝桃苷	醇溶性浸出物	外观性状
总黄酮	1	3	5	5
金丝桃苷	1/3	1	3	3
醇溶性浸出物	1/5	1/3	1	1
外观性状	1/5	1/3	1	1

表6 评价指标的权重

指标	Wi/%	Ji/%	Fi/%
总黄酮	55.79	23.40	39.00
金丝桃苷	24.95	28.71	28.89
醇溶性浸出物	9.63	14.44	12.73
外观性状	9.63	33.45	19.37

注:Wi为层次分析法确定权重,Ji为熵权法确定权重,Fi为层次分析法-熵权法复合权重。

酒用量为10%,闷润时间6 h,炒制温度300 ℃,炒制时间10 min。见表7、表8。

2.10 组合赋权-逼近理想解排序(TOPSIS)模型计算结果及聚类分析

按正交试验方差分析所得到的最优工艺进行炮制作为T₁₀批,并测定各指标含量,金丝桃苷含量为0.32%,总黄酮含量为2.35%,醇溶性浸出物含量为21.10%,外观性状评分8。将10批样品各指标数据作为原始矩阵,重新计算10批样品的Fi,最终确定各指标Fi分别为总黄酮39.15%、金丝桃苷28.90%、醇浸出物12.67%、外观性状19.29%。并将10批样品

利用组合赋权-TOPSIS模型进行综合评分排序,见表9。T₁₀为最逼近理想解的,即酒菟丝子最佳炮制工艺为A₁B₂C₃D₂,与正交试验方差分析结果一致。

利用SPSS 21.0软件采用组间连接法、平方欧氏距离为度量标准对生菟丝子T₀及10批酒菟丝子进行聚类分析,见图1。所有样品聚为两大类,其中T₁、T₀聚为Ⅱ类,其他样品聚为Ⅰ类。在Ⅰ类中,排名前5的样品(T₂、T₃、T₅、T₇、T₁₀)聚为一类,其他样品(T₄、T₆、T₈、T₉)聚为另一类,该结果与TOPSIS模型的分析结果一致,表示本试验所建立的模型用来筛选菟丝子酒炙工艺准确、可靠。

2.11 炮制工艺验证

称取生菟丝子药材3份,每份200 g,按最佳炮制工艺进行炮制,分别测定金丝桃苷含量、总黄酮含量、醇溶性浸出物含量,并与生品做对比。结果见表10。表明此炮制工艺稳定、可行。且与生品比较,三者含量均有提高,表明菟丝子酒炙后可以增加菟丝子中活性成分含量。

3 讨论

菟丝子中的主要药效成分为黄酮类化合物^[12],大量实验研究证明菟丝子总黄酮对生殖系统疾病^[13-15]、心脑血管系统疾病^[16-17]、骨骼类疾病^[18-19]等均有良好的治疗作用。菟丝子有效成分在醇中溶出度高,醇溶性浸出物含量能够较好反映有效成分的溶出情况。目前《中国药典》中菟丝子及其炮制品

表7 酒菟丝子工艺的L₉(3⁴)正交试验结果(n=3)

序列	A	B	C	D	金丝桃苷 含量/%	总黄酮 含量/%	醇溶性浸出物 含量/%	外观性状/分				综合得分/分
								颜色	质地	气味	总分	
T ₁	10	4	200	7	0.19	1.70	18.06	3	0	2	5	67.47
T ₂	10	6	250	10	0.32	2.40	20.66	3	2	3	8	99.37
T ₃	10	8	300	13	0.32	2.36	21.18	2	2	3	7	96.60
T ₄	15	4	300	10	0.23	1.99	20.44	2	1	3	6	79.61
T ₅	15	6	200	13	0.29	2.26	20.84	3	2	3	8	94.49
T ₆	15	8	250	7	0.26	2.05	21.72	3	1	3	7	86.46
T ₇	20	4	250	13	0.30	2.29	20.34	2	2	3	7	92.16
T ₈	20	6	300	7	0.20	1.85	21.50	3	2	3	8	80.09
T ₉	20	8	200	10	0.27	2.01	20.76	2	1	2	5	81.31
K ₁	87.813	79.747	78.007	81.090								
K ₂	86.853	91.317	86.763	92.663								
K ₃	84.520	88.123	94.417	85.433								
R	3.293	11.570	16.410	11.573								

注:A为黄酒用量,B为闷润时间,C为炒制温度,D为炒制时间,K为每个因素各个水平下的指标总和,R为极差。

表 8 正交试验方差分析结果

因素	偏差平方和	自由度	F比	F临界值	P值
A	17.212	2	1.000	19	<0.05
B	214.231	2	12.447	19	
C	404.541	2	23.503	19	
D	205.079	2	11.915	19	
误差	17.210	2	0	0	

注:A为黄酒用量,B为闷润时间,C为炒制温度,D为炒制时间。

表 9 10批菟丝子炮制品正、负理想解,欧式贴进度及排序

序列	组合	正理想解距离(D+)	负理想解距离(D-)	相对接近度(C)	排序
T ₁₀	A ₁ B ₂ C ₃ D ₂	0.0326	0.4220	0.9282	1
T ₂	A ₁ B ₂ C ₂ D ₂	0.0435	0.4019	0.9082	2
T ₃	A ₁ B ₂ C ₃ D ₃	0.0684	0.4019	0.8545	3
T ₅	A ₂ B ₂ C ₁ D ₃	0.0871	0.3664	0.8078	4
T ₇	A ₃ B ₁ C ₂ D ₃	0.1024	0.3509	0.7741	5
T ₆	A ₂ B ₃ C ₂ D ₁	0.1909	0.2741	0.5894	6
T ₉	A ₃ B ₃ C ₁ D ₂	0.2658	0.2231	0.4563	7
T ₈	A ₃ B ₂ C ₃ D ₁	0.3145	0.2435	0.4365	8
T ₄	A ₂ B ₁ C ₃ D ₂	0.2715	0.1813	0.4004	9
T ₁	A ₃ B ₁ C ₁ D ₁	0.4431	0	0	10

注:A为黄酒用量,B为闷润时间,C为炒制温度,D为炒制时间。

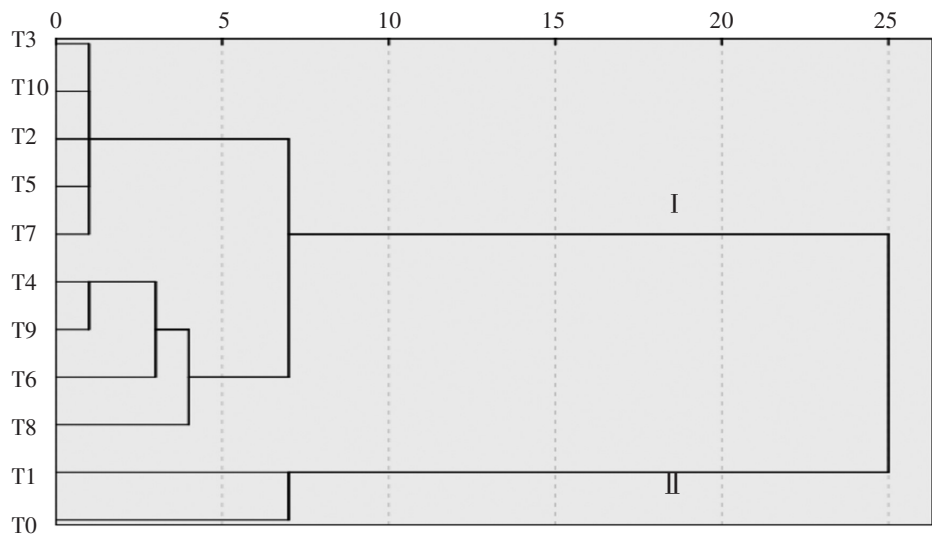


图 1 生菟丝子与酒菟丝子聚类分析

表 10 菟丝子酒炙炮制工艺验证结果

样品	金丝桃苷含量/%	总黄酮含量/%	醇溶性浸出物含量/%	外观性状得分/分
生品	0.19	1.77	19.28	—
酒菟丝子-1	0.31	2.34	21.02	8
酒菟丝子-2	0.32	2.36	20.79	8
酒菟丝子-3	0.32	2.36	20.83	8
酒菟丝子RSD%	1.80	0.49	0.59	0

注:RSD为相对标准差。

仅以金丝桃苷含量为指标衡量饮片质量。单一成分指标并不能全面反映药材质量,因此本研究将金丝桃苷、总黄酮含量、醇溶性浸出物共同作为衡量酒菟丝子炮制工艺筛选的指标,饮片的外观性状也是传统药材质量评价指标之一,亦将其纳入评价指标中。在测定醇溶性浸出物含量前对不同浓度的乙醇(40%、稀乙醇、60%、70%、80%、95%)进行考察,测定醇溶性浸出物含量。结果表明稀乙醇浸出物含量最高,因此确定稀乙醇溶液作为提取溶剂。

AHP法是通过若干因素两两比较得出相对重要性的评价方法,是比较常用的评价方法。但此方法是根据专家的经验 and 偏好来进行打分赋权,主观性过强,对结果的影响较大。熵权法根据信息量的大小来确定权重大小,反映出数据的隐藏信息,克服了主观赋权的不稳定性,能够全面反映数据信息,但得出的权重可能与实际指标的重要程度不完全相符^[20-21],因此采用主、客观赋权相结合的方式可得到更为合理的指标权重。TOPSIS模型是在有限的方案中找到正、负理想解,并计算各个评价对象与二者之间的距离,最优解靠近正理想解同时远离负理想解^[10,22]。最终确定酒菟丝子最优炮制工艺为生药材加10%黄酒闷润6 h后,在300℃下炒炙10 min。正交试验方差分析结果与TOPSIS模型最优解一致,且验证实验证明此方法优选酒菟丝子的炮制工艺准确可行。

本研究结合多指标成分,采用正交试验组合赋权-TOPSIS模型优选出酒菟丝子最优炮制工艺参数,为其开发利用及质量标准的制定提供参考。与生品对比,酒菟丝子金丝桃苷含量、总黄酮含量、醇溶性浸出物含量均较高,后期还需结合药理实验验证菟丝子炮制后的增效作用机制。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:322.
- [2] 石芸,徐长丽,金俊杰,等. “逢子必炒”炮制理论的传统认识与现代研究进展[J]. 中草药,2022,53(7):2227-2236.
- [3] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:932-1077.
- [4] 张德昌,曹谷珍. 对药典中菟丝子炮制方法的商榷[J]. 中医药研究,2001,17(1):50-51.
- [5] 王斌,梁伟龙,林钦贤,等. 正交试验法优选酒香附炮制工艺[J]. 亚太传统医药,2021,17(2):40-43.
- [6] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:四部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:315.
- [7] 王文端,崔洁,施露,等. 基于层次分析和正交设计法优选甘草提取工艺[J]. 中国现代中药,2017,19(8):1181-1186.
- [8] 金新政,厉岩. 有序图和层次分析法在确定权重时的比较研究及应用[J]. 中国卫生统计,2001,18(2):119-120.
- [9] 石振武,赵敏. 运用层次分析法确定指标的权值[J]. 科技和产业,2008,8(2):23-25.
- [10] 顾志荣,王亚丽,孙宇靖,等. 熵权TOPSIS模型在甘肃产当归药材综合质量评价中的应用[J]. 中药材,2014,37(9):1549-1553.
- [11] 万影. 基于熵权和改进的AHP法的房地产投资风险评价[J]. 华东交通大学学报,2009,26(6):119-123.
- [12] 王尧尧,王蕾,戚莹雪,等. 菟丝子药材化学成分研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(6):705-712.
- [13] 苗明三,彭孟凡,闫晓丽. 菟丝子总黄酮对多囊卵巢综合征大鼠模型的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):143-150.
- [14] 杨一博,徐颖,王璐,等. 基于Notch信号通路探索菟丝子总黄酮配伍雷公藤多苷对生理小鼠卵巢生殖干细胞的作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(5):9-15.
- [15] 李利娟,刘文涛,罗欢欢,等. 菟丝子总黄酮对小鼠睾丸间质细胞凋亡相关蛋白Bax、Bcl-2、Caspase-3的影响[J]. 解放军医学院学报,2022,43(2):199-204.
- [16] 王晓敏,席晓甜,刘海云,等. 菟丝子总黄酮对血管平滑肌细胞凋亡及凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(20):5742-5744.
- [17] 刘海云,崔艳茹,伍庆华,等. 菟丝子总黄酮对过氧化氢损伤的血管内皮细胞的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(18):215-218.
- [18] 王翔宇,冯晓云,任红叶,等. 菟丝子提取物通过BMP2/Smad4信号通路对MC3T3-E1细胞增殖的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(6):2687-2689.
- [19] 刘芳. 菟丝子总黄酮对成骨细胞骨代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):232-234.
- [20] 张林英,徐颂军. 基于熵权的珠江三角洲自然保护区综合评价[J]. 生态学报,2011,31(18):5341-5350.
- [21] 叶伟. 基于AHP和熵权法的电梯安全综合评价[J]. 标准科学,2022(6):112-116.
- [22] 李灿,张凤荣,朱泰峰,等. 基于熵权TOPSIS模型的土地利用绩效评价及关联分析[J]. 农业工程学报,2013,29(5):217-227.

雪菊质量标准及抗氧化活性研究

周新宇, 程 伟, 陈新梅, 王开暄

(山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的:建立雪菊的质量检验方法,评价不同产地雪菊的抗氧化活性。方法:对12批雪菊进行性状及显微鉴别;参照2020年版《中华人民共和国药典》方法测定水分、总灰分、浸出物含量;紫外-可见分光光度法(UV-Vis)测定雪菊总黄酮含量;测定12批雪菊的1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH)自由基清除率及对小鼠血清超氧化物歧化酶(SOD)活力和丙二醛(MDA)浓度的影响;采用层次分析-变异系数法结合优劣解距离法评价不同产地雪菊抗氧化活性。结果:12批雪菊性状稳定,水分、总灰分为 $(6.92 \pm 0.02)\% \sim (9.71 \pm 0.12)\%$ 、 $(5.90 \pm 0.03)\% \sim (7.46 \pm 0.21)\%$,水溶性和醇溶性浸出物分别为 $(38.63 \pm 0.30)\% \sim (45.78 \pm 0.07)\%$ 、 $(40.77 \pm 0.14)\% \sim (46.55 \pm 0.24)\%$,雪菊总黄酮含量为 $(168.44 \pm 1.27) \sim (289.42 \pm 0.25)$ mg/g;12批雪菊抗氧化活性排序为S1(新疆克里阳)>S8(云南丽江)>S6(青海都兰)>S2(新疆库尔勒)>S7(云南昆明)>S12(西藏拉萨)>S5(青海西宁)>S9(云南丽江)>S3(新疆克里阳)>S4(青海西宁)>S11(西藏林芝)>S10(西藏林芝)。结论:初步拟定雪菊中水分、总灰分不超过12%、8%,水溶性浸出物、醇溶性浸出物均不少于30%,雪菊总黄酮含量不低于160 mg/g。S1(新疆克里阳)、S8(云南丽江)和S6(青海都兰)的雪菊抗氧化活性较好。

[关键词] 雪菊;性状鉴别;显微鉴别;含量测定;抗氧化活性;层次分析-变异系数-优劣解距离法

[中图分类号] R282.710.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0603-10

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.014

Quality Standard and Antioxidant Activity of Xueju(*Coreopsis Tinctoria*)

ZHOU Xinyu, CHENG Wei, CHEN Xinmei, WANG Kaixuan

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

Abstract Objective: To establish a quality inspection method for Xueju(*Coreopsis Tinctoria*), and evaluate the antioxidant activity of Xueju from different origins.

Methods: The morphological and microscopic identification of 12 batches of Xueju were carried out. The content of moisture, total ash and extract was determined by referring to *Pharmacopoeia of the People's Republic of China* (2020 edition), and the total flavonoid content was determined by ultraviolet-visible spectrophotometry(UV-Vis). The 1,1-diphenyl-2-trinitrophenylhydrazine(DPPH) free radical clearance rate of 12 batches of Xueju and its effect on serum

[收稿日期] 2023-10-13

[基金项目] 教育部产学合作协同育人项目(编号:230805236011230, 220805236310802);山东省中医药科技重点项目(编号:Z-2023070);山东省研究生优质教育教学资源项目(编号:SDYK2023043)

[作者简介] 周新宇(2000—),男,山东济宁人,2022年度硕士研究生,研究方向:中药新制剂与制药新技术。电话:18464734221;邮箱:m18464734221@163.com。

[通信作者] 陈新梅(1973—),女,甘肃兰州人,理学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事中药新制剂与制药新技术。电话:13065016189;邮箱:chenxinmei@sducm.edu.cn。

superoxide dismutase(SOD) activity and malondialdehyde(MDA) concentration in mice were measured. The antioxidant activity of Xueju from different origins was evaluated by analytic hierarchy process-coefficient of variation-technique for order preference by similarity to an ideal solution. **Results:** The traits of 12 batches of Xueju were stable. The moisture content and total ash content were $(6.920 \pm 0.02)\% \sim (9.71 \pm 0.12)\%$ and $(5.90 \pm 0.03)\% \sim (7.46 \pm 0.21)\%$, respectively. The water-soluble and alcohol-soluble extracts were $(38.63 \pm 0.30)\% \sim (45.78 \pm 0.07)\%$ and $(40.77 \pm 0.14)\% \sim (46.55 \pm 0.24)\%$, respectively, and the total flavonoid content ranged from $(168.44 \pm 1.27) \sim (289.42 \pm 0.25)$ mg/g. The antioxidant activity of 12 batches of Xueju was ranked as follows: S1(Keliyang, Xinjiang) > S8(Lijiang, Yunnan) > S6(Dulan, Qinghai) > S2(Korla, Xinjiang) > S7(Kunming, Yunnan) > S12(Lhasa, Tibet) > S5(Xining, Qinghai) > S9(Lijiang, Yunnan) > S3(Keliyang, Xinjiang) > S4(Xining, Qinghai) > S11(Linzhi, Tibet) > S10(Linzhi, Tibet). **Conclusions:** It was preliminarily determined that the moisture and total ash content of Xueju should not exceed 12% and 8%. The water-soluble extract and alcohol-soluble extract should not be less than 30%, and the total flavonoid content of Xueju should not be less than 160 mg/g. The antioxidant activities of Xueju from S1(Keliyang, Xinjiang), S8(Lijiang, Yunnan) and S6(Dulan, Qinghai) were better.

Keywords Xueju(*Coreopsis tinctoria*); morphological identification; microscopic identification; content determination; antioxidant activity; analytic hierarchy process-coefficient of variation-technique for order preference by similarity to an ideal solution

雪菊为菊科金鸡菊属 *Coreopsis* L. 一年生草本植物两色金鸡菊 *Coreopsis tinctoria* Nutt. 的干燥头状花序, 原产于北美西部, 后传入中国, 广泛分布于新疆、青海等高海拔地区^[1]。雪菊记载于《新华本草纲要》, 味甘、性平, 归肝经、大肠经, 具有清热解暑、活血消痛的功效, 多用于治疗腹泻、感染等疾病^[2-3]。现代研究表明, 雪菊富含黄酮类成分, 包括马里昔、黄诺马昔、槲皮万寿菊昔、奥卡宁、异奥卡宁、木犀草素等, 具有降血糖、降血脂、降血压、抗肿瘤、保肝等药理作用^[4-5]。药材的质量控制是保障临床疗效的关键, 目前2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)尚未收载雪菊的质量标准。近年来, 已有研究从雪菊的薄层色谱、高效液相色谱、指纹图谱和代谢组学等方向评价雪菊质量, 但尚未建立系统的雪菊质量标准^[6-8]。

药材质量与生物活性有着密切的联系, 抗氧化活性是关联多种生物活性的关键纽带, 可有效缓解自由基引起氧化失衡而导致的负面反应, 减少氧化应激的发生^[9]。研究表明, 雪菊具有良好的抗氧化活性, 可通过介导多条信号通路治疗疾病^[10-12]。本研

究参照《中国药典》药材质量控制的考察项目^[13], 对不同产地12批雪菊进行性状及显微鉴别, 并测定水分、总灰分、浸出物及雪菊总黄酮含量。测定雪菊体内外抗氧化指标, 采用层次分析-变异系数法结合优劣解距离法综合评价不同产地雪菊抗氧化活性, 以期建立雪菊质量标准及选择优质产地提供参考。

1 材料

1.1 动物

SPF级昆明小鼠75只(雌雄兼用), 体质量 (20 ± 2) g, 购自山东济南朋悦实验动物繁殖有限公司, 实验动物生产许可证: SCXK(鲁)20190003。山东中医药大学动物饲养中心实验动物使用许可证: SYXK(鲁)20170022。保证小鼠自由进食、饮水, 实验室环境适应1周。本研究经山东中医药大学实验动物福利伦理审查委员会批准(审批号: SDUTCM2018093001)。

1.2 仪器

MS105DU 电子分析天平(瑞士梅特勒公司); 750T 多功能粉碎机(永康市铂欧五金制品有限公司); OLYMPUS CX41 显微镜(日本Olympus公司);

Quanta™ 450 场发射扫描电镜(美国 FEI 公司); Cressington Sputter Coater108 离子溅射仪(英国 Cressington 公司);UV-9100B 型紫外可见分光光度计(北京莱伯泰科仪器有限公司);UV-5100 紫外可见分光光度计(上海元析仪器有限公司)。

1.3 试剂与药物

芦丁对照品(纯度≥98.0%,批号 Y16M9S61523)、D-半乳糖(批号 R24O11H128688)、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒(批号 M14GR148572)、丙二醛(MDA)检测试剂盒(批号 M14GR148571),均购自上海源叶生物科技有限公司;维生素 C 片(批号 034201005)购自石药集团欧意药业有限公司;1,1-二苯基-2-三硝基苯肼(DPPH,批号 C10088334)购自上海麦克林生化科技有限公司。

12批雪菊购自新疆、青海、云南、西藏,所有样品均经山东中医药大学药学院冯帅副教授鉴定为菊科金鸡属两色金鸡菊 *Coreopsis tinctoria* Nutt. 的干燥头状花序,见表1。

2 方法

2.1 性状鉴别

分别取12批完整的雪菊适量,置于日光下,采用眼观、鼻闻、口尝等方法对雪菊的形状、大小、颜色、气味等特征进行观察。

2.2 显微镜观察

分别取12批雪菊适量,粉碎,过四号筛,药材颗粒粒度约200 μm,挑少许置载玻片上,滴加2~3滴水合氯醛溶液,酒精喷灯加热透化2次,封片,置于显微镜下观察。

2.3 扫描电镜观察

分别取12批干燥雪菊粉末,轻轻掸落至载台的

黑色导电胶上,真空状态下离子溅射仪25 mA 电流喷镀1 min,然后置场发射扫描电镜中观察花粉粒形态,拍照记录,Image 软件测量花粉的极轴长(*P*)和赤道轴长(*E*),计算花粉形状(*P/E*)和花粉大小(*P*×*E*)。

2.4 水分、总灰分及浸出物的测定

参照《中国药典》四部通则0832项下“烘干法”、2302项下“总灰分测定法”和2201项下“热浸法”,分别测定12批雪菊的水分、总灰分、水溶性和醇溶性浸出物含量。

2.5 紫外-可见分光光度法(UV-Vis)测定雪菊总黄酮含量

2.5.1 对照品溶液的配制

取芦丁对照品适量,精密称定,加甲醇溶解,配制成0.204 4 mg/mL的对照品溶液。

2.5.2 供试品溶液的配制

取雪菊粉末(过二号筛,颗粒粒度约700 μm)约1 g,精密称定,置圆底烧瓶中,加入60%的乙醇67 mL,于80 ℃水浴锅回流提取21 min,提取3次,合并滤液,抽滤,加60%乙醇定容至200 mL。

2.5.3 线性关系考察

精密移取对照品溶液1.0 mL、2.0 mL、3.0 mL、4.0 mL、5.0 mL、6.0 mL、7.0 mL、8.0 mL,分别置于25.0 mL容量瓶中,采用亚硝酸钠-硝酸铝-氢氧化钠[NaNO₂-Al(NO₃)₃-NaOH]法显色^[14],测定吸光度,以浓度*C*为横坐标、吸光度*A*为纵坐标进行线性回归,制得回归方程为 $Y=11.545X+0.042\ 4(r=0.999\ 3)$,表明芦丁在0.008~0.065 mg/mL范围内具有良好的线性关系。

2.5.4 精密度考察

取供试品溶液(S1,新疆克里阳),按2.5.3项下方

表1 雪菊样品信息

编号	批号	产地	编号	批号	产地
S1	20200807	新疆克里阳	S7	20191201	云南昆明
S2	20200726	新疆库尔勒	S8	20200727	云南丽江
S3	20191014	新疆克里阳	S9	20200708	云南丽江
S4	20200715	青海西宁	S10	20200801	西藏林芝
S5	20200305	青海西宁	S11	20200724	西藏林芝
S6	20200805	青海都兰	S12	20200722	西藏拉萨

法显色,测定吸光度,平行6次,相对标准差(*RSD*)为1.26%,表明仪器精密度良好。

2.5.5 重复性考察

取6份雪菊(S1,新疆克里阳)约1 g,精密称定,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.3项下方法显色,测定吸光度,*RSD*值为1.12%,表明方法重复性良好。

2.5.6 稳定性考察

取供试品溶液(S1,新疆克里阳),按2.5.3项下方法显色,分别于0 min、10 min、20 min、30 min、60 min、90 min、120 min、150 min、180 min测定吸光度,*RSD*为0.80%,表明供试品溶液在180 min内稳定性良好。

2.5.7 加样回收率

取已知总黄酮含量的供试品溶液(S1,新疆克里阳)6份,分别加入0.45 mg/mL的芦丁对照品溶液1.0 mL,按2.5.3项下方法显色,测定吸光度,平均加样回收率为97.74%,*RSD*为1.75%,表明方法准确性良好。

2.5.8 样品含量测定

分别取12批雪菊粉末(过二号筛,颗粒粒度约700 μm),每份约1 g,精密称定,按2.5.2项下方法制备供试品溶液,按2.5.3项下方法显色,测定吸光度,计算雪菊总黄酮含量,平行测定3次。

2.6 抗氧化活性测定

2.6.1 DPPH自由基清除作用

将12批雪菊的醇提液分别配制成1.0 μg/mL、2.5 μg/mL、5.0 μg/mL、10.0 μg/mL、25.0 μg/mL、100.0 μg/mL、200.0 μg/mL、300.0 μg/mL、400.0 μg/mL的样品溶液,精密移取各溶液1.0 mL于试管中,加0.20 mmol/L的DPPH溶液1.0 mL,避光反应30 min,于517 nm处测定吸光度,测定结果记录为 $A_{\text{样品}}$;以无水乙醇代替DPPH溶液测得吸光度为 $A_{\text{空白}}$,以无水乙醇代替雪菊样品溶液测定的吸光度为 $A_{\text{对照}}$,平行测定3次。计算不同浓度样品溶液的DPPH自由基清除率,以浓度 C 为横坐标,以清除率 CL 为纵坐标,绘制工作曲线,根据曲线计算DPPH自由基清除率达到50%时的效应浓度(IC_{50})。

$$\text{DPPH 自由基清除率} = \left(1 - \frac{A_{\text{样品}} - A_{\text{空白}}}{A_{\text{对照}}}\right) \times 100\%$$

2.6.2 小鼠血清SOD活力及MDA浓度测定

取SPF级小鼠75只,随机分为15组,即空白组、模型组、维生素C(VC)组及雪菊S1~S12组,每组5只。模型组和药物组小鼠以200 mg/kg剂量腹腔注射D-半乳糖(0.2 mL/kg)诱导氧化损伤模型,日1次,连续42 d;空白组腹腔注射等体积等次数的生理盐水。造模时同步给药,VC组以100 mg/kg剂量灌胃VC混悬液(0.1 mL/10 g),雪菊(S1~S12)组分别以260 mg/kg剂量灌胃雪菊药液(0.10 mL/10 g),空白组和模型组灌胃等体积等次数的生理盐水,并观察动物的一般情况。

小鼠末次给药后禁食12 h,以0.05 mL/10 g剂量腹腔注射20%的乌拉坦诱导麻醉,眼眶取血1 mL,脱颈椎处死。取出血液放置30 min,4 000 r/min离心10 min获得血清,离心半径为85 mm;参照试剂盒说明书方法测定小鼠血清的SOD活力和MDA浓度。

2.7 数据处理

将实验数据导入SPSS 26.0、Microsoft Office Excel 2021软件进行处理和分析,实验数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

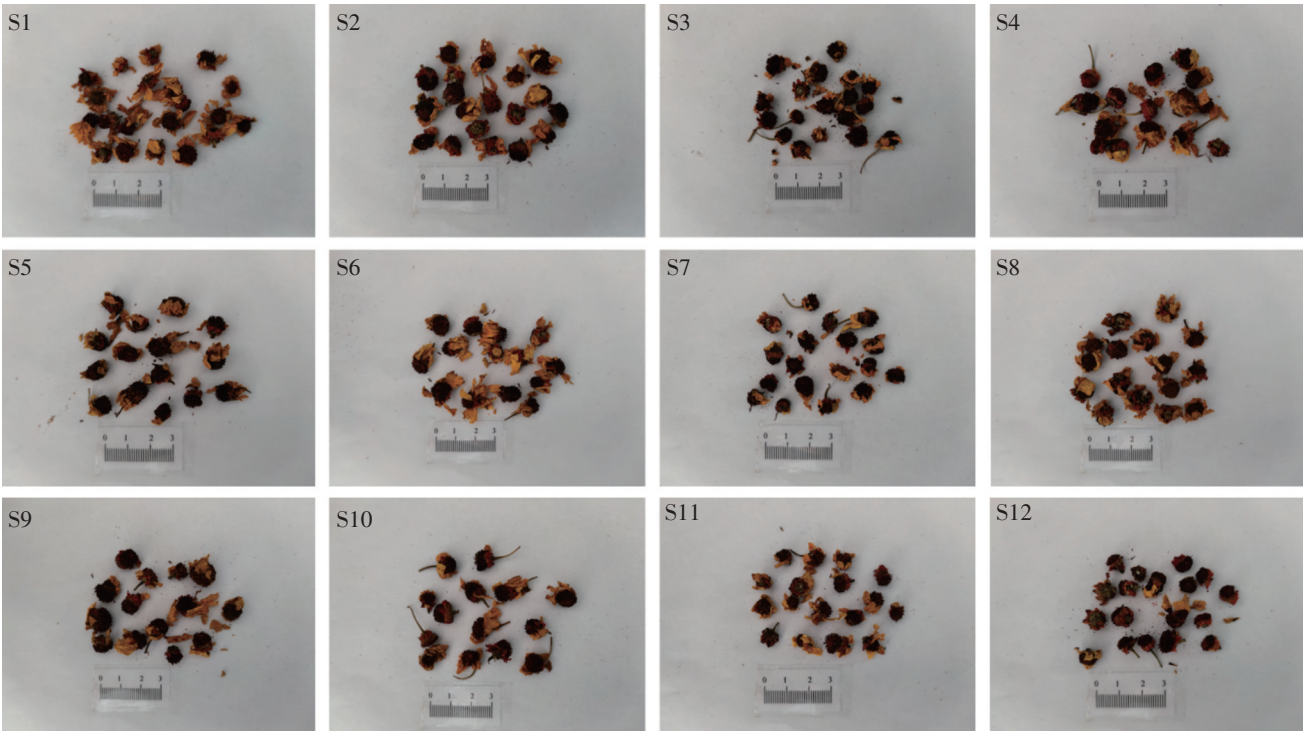
3 结果

3.1 外观性状

12批雪菊头状花序呈类球形或扁球形,直径0.6~1.8 cm;管状花众多,呈紫红色至棕褐色,多数长4.0~7.0 mm;舌状花底部呈棕褐色,上部呈黄色,有5~7个裂片,易脱落;外苞片7~9片;花序柄部分呈细长形态,部分呈细短形态。见图1。香气浓郁,味微苦。

3.2 显微特征

12批雪菊粉末均呈棕色。花粉粒较多,呈浅黄或黄色类球形,外壁较厚,具有多而尖锐的刺,直径20~40 μm,具有3个萌发孔;柱头碎多单个散在,头部多突起;分泌管与导管相邻,分泌物为棕黄色至棕红色,条形块或不规则,导管为螺纹导管;花药基部细胞呈方形,四壁较厚;花粉囊内壁细胞多为碎片状存在;花冠表皮细胞外壁突起呈短绒毛状;纤维梭



注:S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

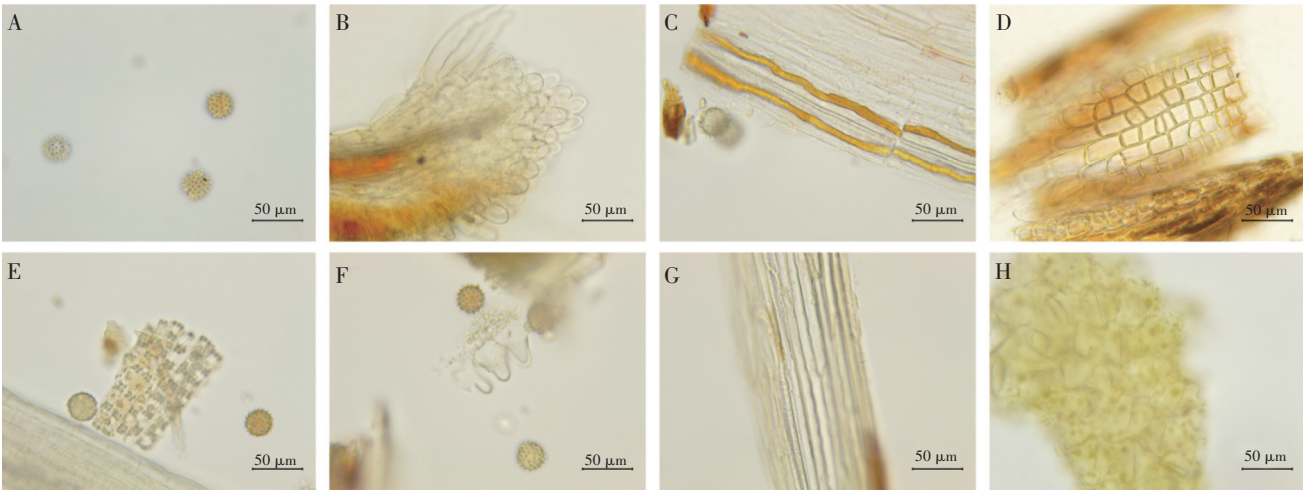
图1 12批次不同产地雪菊外观性状图

形,多断裂,胞腔狭小;气孔不定式,椭圆形。显微鉴别图以S1(新疆克里阳)雪菊为例,见图2。

3.3 花粉电镜扫描特征

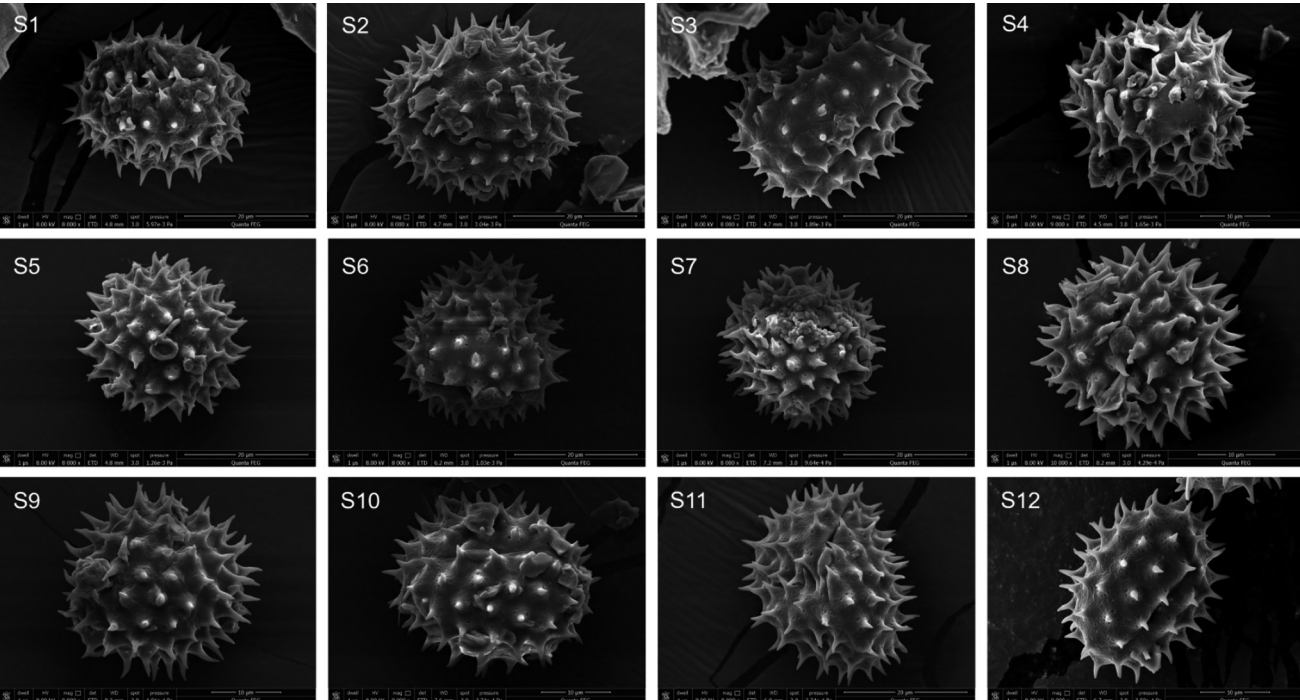
12批雪菊花粉形状均为长球形或近球形;花粉

大小均为小到中等;且花粉粒外壁均有刺状突起,刺基部具小孔,常呈环形排列,其余表面呈矮疣状突起,萌发孔呈沟状,沿极轴方向分布,从花粉的赤道面可以观察到1~2条孔沟。见图3,表2。



注:A为花粉粒;B为柱头碎;C为分泌管与导管;D为花药基部细胞;E为花粉囊内壁细胞;F为花冠表皮细胞;G为雪菊纤维;H为雪菊气孔。

图2 S1(新疆克里阳)雪菊显微鉴别图



注:S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

图3 12批雪菊花粉粒扫描电镜图(×8 000)

表2 12批雪菊花粉粒扫描电镜特征参数($\bar{x} \pm s$)			
批次	极轴长 $P/\mu\text{m}$	赤道轴长 $E/\mu\text{m}$	花粉形状/ (P/E)
S1	22.78 ± 3.67	19.62 ± 3.16	1.17 ± 0.11
S2	25.34 ± 3.98	21.67 ± 2.93	1.17 ± 0.15
S3	26.19 ± 3.23	23.29 ± 1.22	1.12 ± 0.13
S4	23.90 ± 2.39	22.67 ± 2.16	1.06 ± 0.04
S5	27.31 ± 4.00	23.17 ± 2.27	1.18 ± 0.10
S6	24.89 ± 4.56	21.98 ± 2.70	1.13 ± 0.15
S7	26.70 ± 2.04	23.65 ± 2.84	1.14 ± 0.12
S8	25.87 ± 2.94	21.78 ± 1.30	1.19 ± 0.16
S9	24.89 ± 4.13	21.41 ± 2.14	1.16 ± 0.13
S10	25.46 ± 3.18	23.01 ± 3.10	1.11 ± 0.08
S11	27.18 ± 3.02	24.76 ± 2.80	1.10 ± 0.07
S12	24.80 ± 3.18	22.37 ± 2.15	1.11 ± 0.11

注:S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

3.4 水分、总灰分、浸出物及总黄酮含量

以测量平均值为参考,结合《中国药典》收录的一枝黄花、灯盏花、红花、菊花、野菊花、旋覆花和款冬花7种菊科花类植物的质量标准,初步拟定雪菊水分、总灰分不超过12%、8%,水溶性浸出物、醇溶

性浸出物均不少于30%。考虑到质量标准的适用性和雪菊产地的差异性,故以雪菊总黄酮的最低量下调5%设限,初步拟定雪菊总黄酮含量不低于160 mg/g。12批雪菊水分、总灰分、浸出物及总黄酮含量见表3。

表3 12批雪菊的水分、总灰分、浸出物及黄酮含量($\bar{x} \pm s$)

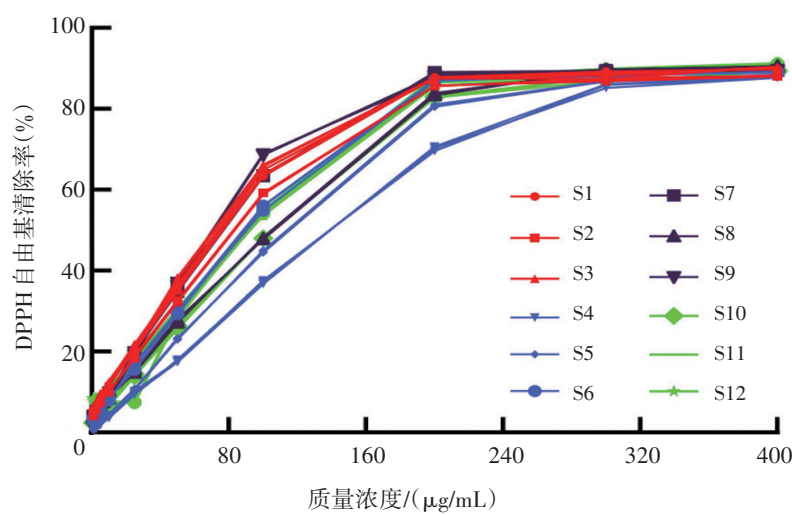
批次	水分/%	总灰分/%	水溶性浸出物含量/%	醇溶性浸出物含量/%	总黄酮含量/(mg/g)
S1	8.99±0.09	6.78±0.09	39.04±0.28	40.93±0.44	289.42±0.25
S2	8.94±0.18	7.08±0.18	43.59±0.25	43.70±0.11	215.79±0.25
S3	8.56±0.07	6.77±0.18	42.31±0.34	44.39±0.06	263.14±0.84
S4	8.78±0.03	6.80±0.04	43.79±0.12	43.47±0.16	199.05±0.81
S5	9.62±0.01	6.01±0.14	40.52±0.19	40.77±0.14	174.07±0.71
S6	8.71±0.09	5.92±0.15	43.72±0.34	43.22±0.17	202.80±1.42
S7	8.29±0.07	7.46±0.21	39.39±0.08	41.29±0.07	213.77±0.33
S8	9.69±0.10	6.66±0.16	38.63±0.30	42.05±0.21	179.70±0.11
S9	8.82±0.08	5.94±0.08	42.35±0.13	44.23±0.06	215.07±1.03
S10	9.71±0.12	6.01±0.14	41.03±0.20	42.29±0.33	168.44±1.27
S11	8.12±0.01	6.68±0.18	41.02±0.07	41.91±0.10	202.94±0.63
S12	6.92±0.02	5.90±0.03	45.78±0.07	46.55±0.24	196.74±1.05

注:S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

3.5 雪菊体内外抗氧化活性

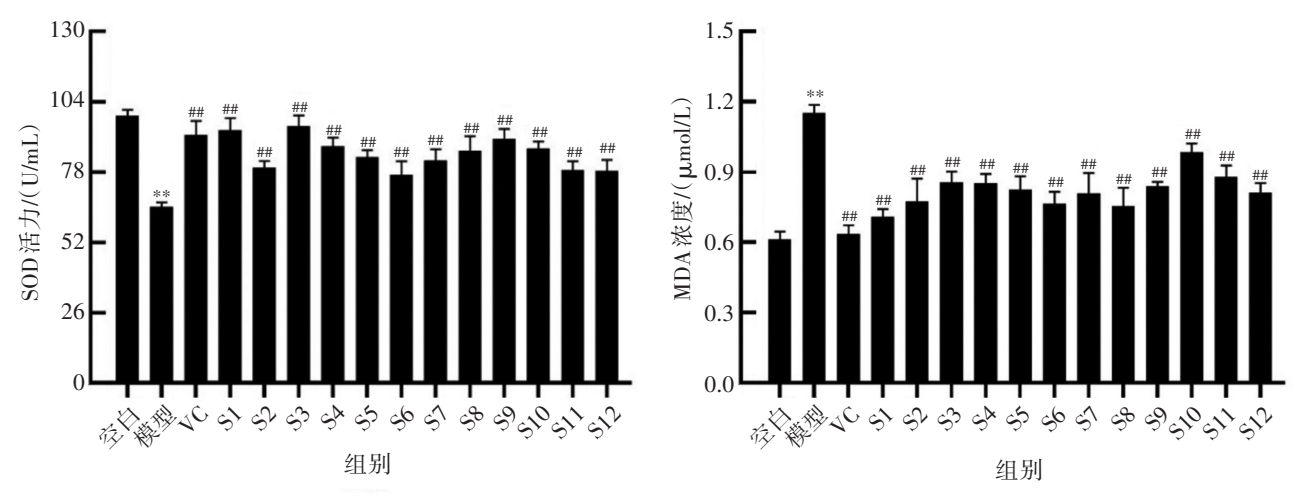
通过比较 DPPH IC₅₀ 值,12批雪菊的体外抗氧化活性排序为:S9(云南丽江)>S3(新疆克里阳)>S1(新疆克里阳)>S7(云南昆明)>S2(新疆库尔勒)>S6(青海都兰)>S11(西藏林芝)>S12(西藏拉萨)>S10(西藏林芝)>S8(云南丽江)>S5(青海西宁)>S4(青海西宁)。单因素方差分析显示,模型组SOD活力下降,与空白组比较,差异有统计学意义

($P<0.01$),MDA浓度上升,与空白组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),表明D-半乳糖诱导小鼠氧化损伤模型建立成功。经42 d的药物治疗后,雪菊(S1~S12)组SOD活力升高,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.01$),MDA浓度下降,与模型组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。综合体内外抗氧化效果,表明不同产地的12批雪菊均具有良好的抗氧化特性,见图4、图5、表4。



注:DPPH为1,1-二苯基-2-三硝基苯肼,S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

图4 12批雪菊的不同质量浓度醇提液1,1-二苯基-2-三硝基苯肼清除率



注:SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛,VC为维生素C组,S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$ 。

图5 空白组、模型组和雪菊组超氧化物歧化酶活力及丙二醛浓度

表 4 12批不同产地雪菊体内外抗氧化活性结果			
批次	DPPH 自由基清除率 IC_{50} 值/($\mu\text{g/mL}$)	SOD 活力/(U/mL)($\bar{x}\pm s$)	MDA 浓度/($\mu\text{mol/L}$)($\bar{x}\pm s$)
S1	75.74	93.50 ± 3.99	0.71 ± 0.03
S2	82.94	79.52 ± 2.44	0.77 ± 0.09
S3	72.10	95.00 ± 3.58	0.86 ± 0.04
S4	138.73	87.45 ± 2.93	0.85 ± 0.04
S5	114.33	83.59 ± 2.20	0.82 ± 0.05
S6	89.06	76.83 ± 4.57	0.76 ± 0.05
S7	75.92	82.32 ± 3.68	0.81 ± 0.08
S8	105.52	85.75 ± 4.94	0.75 ± 0.07
S9	70.83	90.30 ± 3.33	0.84 ± 0.02
S10	105.04	86.66 ± 2.37	0.98 ± 0.03
S11	91.22	78.71 ± 2.89	0.88 ± 0.04
S12	91.48	78.51 ± 3.58	0.81 ± 0.04

注:DPPH为1,1-二苯基-2-三硝基苯肼, IC_{50} 为清除率达到50%时的效应浓度,SOD为超氧化物歧化酶,MDA为丙二醛,S1(新疆克里阳),S2(新疆库尔勒),S3(新疆克里阳),S4(青海西宁),S5(青海西宁),S6(青海都兰),S7(云南昆明),S8(云南丽江),S9(云南丽江),S10(西藏林芝),S11(西藏林芝),S12(西藏拉萨)。

3.6 不同产地雪菊抗氧化活性评价

3.6.1 指标权重的确定

为提高评价结果的层次性和客观性,采用层次分析法和变异系数法确定雪菊体内外抗氧化指标的权重。参考文献方法^[15-16],层次分析法计算得到DPPH清除率 IC_{50} 值、小鼠SOD活力和MDA浓度的权

重(W_A)分别为0.200 0、0.400 0、0.400 0, $CR<0.1$,表明权重赋予合理有效;变异系数法计算得到DPPH清除率 IC_{50} 值、小鼠SOD活力和MDA浓度的权重(W_C)分别为0.151 7、0.466 6、0.381 7。将两种权重结果带入公式,计算复合权重($W_{复合}$)。计算得到DPPH清除率 IC_{50} 值、小鼠SOD活力和MDA浓度的复合权重为

0.082 1、0.504 9、0.413 0。

$$W_{复合}=W_A \times W_C / \sum_{i=1}^m W_A \times W_C$$

3.6.2 优劣解距离法评价雪菊抗氧化活性

以DPPH清除率*IC*₅₀值、小鼠SOD活力和MDA浓度为指标,12批雪菊指标测定值为方案建立原始数据矩阵(*X*_{*ij*})_{*n* × *m*}。将矩阵导入Microsoft Office Excel

2021软件进行正向化处理、标准化处理,代入各指标的复合权重系数,构建加权决策矩阵(*Z*_{*ij*})_{*n* × *m*};确定最优方案*Z*⁺(0.0323、0.1628、0.1852)与最劣方案*Z*⁻(0、0.1317、0),计算各方案与最优方案、最劣方案的距离(*D*⁺、*D*⁻)及欧式贴近度(*S*_{*i*}),进行综合排序^[17]。结果显示,12批雪菊抗氧化活性排名为*S*₁>*S*₈>*S*₆>*S*₂>*S*₇>*S*₁₂>*S*₅>*S*₉>*S*₃>*S*₄>*S*₁₁>*S*₁₀。见表5。

表5 12批不同产地雪菊抗氧化活性排序

批次	<i>D</i> ⁺	<i>D</i> ⁻	<i>S</i> _{<i>i</i>}	排名	批次	<i>D</i> ⁺	<i>D</i> ⁻	<i>S</i> _{<i>i</i>}	排名
<i>S</i> ₁	0.003 5	0.189 7	0.982 0	1	<i>S</i> ₇	0.072 0	0.120 7	0.626 4	5
<i>S</i> ₂	0.049 3	0.146 5	0.748 2	4	<i>S</i> ₈	0.035 7	0.159 3	0.816 8	2
<i>S</i> ₃	0.102 9	0.093 5	0.476 2	9	<i>S</i> ₉	0.089 5	0.103 9	0.537 1	8
<i>S</i> ₄	0.102 1	0.091 0	0.471 2	10	<i>S</i> ₁₀	0.186 4	0.023 2	0.110 8	12
<i>S</i> ₅	0.080 6	0.111 0	0.579 1	7	<i>S</i> ₁₁	0.120 3	0.072 3	0.375 3	11
<i>S</i> ₆	0.047 1	0.152 7	0.764 2	3	<i>S</i> ₁₂	0.074 8	0.118 8	0.613 5	6

注:*S*₁(新疆克里阳),*S*₂(新疆库尔勒),*S*₃(新疆克里阳),*S*₄(青海西宁),*S*₅(青海西宁),*S*₆(青海都兰),*S*₇(云南昆明),*S*₈(云南丽江),*S*₉(云南丽江),*S*₁₀(西藏林芝),*S*₁₁(西藏林芝),*S*₁₂(西藏拉萨),*D*⁺为与最优方案之间的距离,*D*⁻为与最劣方案之间的距离,*S*_{*i*}为欧式贴近度。

4 讨论

在雪菊定性鉴别中,本研究采用显微鉴别结合扫描电镜观察,共考察了12批雪菊的微观结构。12批雪菊均有花粉粒、柱头碎、分泌管与导管、花药基部细胞、花粉囊内壁细胞、花冠表皮细胞、纤维和气孔,且花粉粒形状、大小均无明显差异,萌发孔呈沟状,沿极轴方向分布,表明雪菊在“外在形态”方面具有稳定性,丰富了雪菊定性鉴别的方法。

在雪菊指标测定中,本研究结合课题组前期研究发现,宜选择提取水溶性浸出物和醇溶性浸出物质量分数较高的热浸法作为浸出方法,以醇提工艺优化中获得的最佳溶剂条件60%乙醇作为浸出溶剂^[18]。黄酮类成分是雪菊的主要成分,课题组前期利用超高效液相色谱-四级杆-飞行时间质谱(UPLC-Q-TOF-MS)对不同产地的12批雪菊进行成分分析,发现30个共有成分中有16个黄酮类化合物,对30个共有峰面积进行偏最小二乘判别分析,结果显示不同产地雪菊中黄酮类成分高达60%^[19],结合《中药新药药材质量控制研究技术指导原则(试行)》中“大类成分含量测定”的要求,故选用雪菊总黄酮作为建立雪菊质量标准的指标^[20]。《中国药典》山楂叶、

沙棘、槐花总黄酮的含量测定均以芦丁为标准品,采用NaNO₂-Al(NO₃)₃-NaOH法显色,且芦丁已在不同产地批次雪菊中均有测得,故本研究选择芦丁作为标准品,以NaNO₂-Al(NO₃)₃-NaOH法进行显色^[14]。

在抗氧化活性评价中,本研究采用层次分析-变异系数法结合优劣解距离法,以体内外抗氧化活性为指标,评价不同产地雪菊抗氧化活性,有效综合了有效成分在多反应体系中的活性表达^[17,21-22]。综合结果显示,*S*₁(新疆克里阳,*S*_{*i*}=0.982 0)、*S*₈(云南丽江,*S*_{*i*}=0.816 8)、*S*₆(青海都兰,*S*_{*i*}=0.764 2)抗氧化活性较好,表明不同产地雪菊抗氧化存在一定的差异。同时,同一产地不同批次雪菊抗氧化活性也表现出一定差距;考虑到产地海拔、光照、降水、土壤以及雪菊的采收时间都会对雪菊的抗氧化活性产生影响,因此,后续可进一步结合产地地理、气候等生态信息,分析其对雪菊抗氧化活性的影响,为进一步寻找和开发雪菊优质产地提供参考。

致谢 感谢山东中医药大学健康学院史周华教授对论文统计学内容的指导;感谢山东中医药大学药学院李宝国教授对论文雪菊鉴别内容的指导。

[参考文献]

- [1] SHEN J, HU M, TAN W, et al. Traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of *Coreopsis tinctoria* Nutt.: a review [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269:113690.
- [2] 江苏省植物研究所. 新华本草纲要[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1988:364-365.
- [3] 国家中医药管理局编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998:6823-6824.
- [4] BEGMATOV N, LI J, BOBAKULOV K, et al. The chemical components of *Coreopsis tinctoria* Nutt. and their antioxidant, antidiabetic and antibacterial activities [J]. *Nat Prod Res*, 2020, 34(12):1772-1776.
- [5] WUFUER Y, YANG X, GUO L, et al. The antitumor effect and mechanism of total flavonoids from *Coreopsis tinctoria* Nutt (snow chrysanthemum) on lung cancer using network pharmacology and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:761785.
- [6] 潘英妮, 崔庆玲, 曲寿河, 等. 雪菊花茶的质量评价[J]. 沈阳药科大学学报, 2015, 32(12):988-991.
- [7] 程伟, 薛文静, 陈新梅, 等. 基于 HPLC 指纹图谱和化学计量学的不同产地雪菊质量评价[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(11):1444-1449.
- [8] WANG Y, CHENG J, JIANG W, et al. Metabolomics study of flavonoids in *Coreopsis tinctoria* of different origins by UPLC-MS/MS [J]. *Peer J*, 2022, 10:e14580.
- [9] QI J, DONG F. The relevant targets of anti-oxidative stress: a review [J]. *J Drug Target*, 2021, 29(7):677-686.
- [10] DU D, YAO L, ZHANG R, et al. Protective effects of flavonoids from *Coreopsis tinctoria* Nutt. on experimental acute pancreatitis via Nrf-2/ARE-mediated antioxidant pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224:261-272.
- [11] QU Y, GUO Y, LI W, et al. The improvement of *Coreopsis tinctoria* essential oil on learning and memory impairment of d-galactose-induced mice through Nrf2/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:994705.
- [12] 吴萍, 张广梅, 赵协慧, 等. 昆仑雪菊通过 NOS/NO 途径改善高脂饮食诱导低氧环境大鼠海马组织的损伤[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(5):1697-1703.
- [13] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 四部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:114-234.
- [14] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020:370.
- [15] 刘豹, 许树柏, 赵焕臣, 等. 层次分析法: 规划决策的工具 [J]. 系统工程, 1984(2):23-30.
- [16] 史周华, 何雁. 中医药统计学与软件应用 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017:51.
- [17] 马转霞, 孙岚萍, 顾志荣, 等. 基于灰色关联度分析与 TOPSIS 模型的不同产地锁阳综合质量评价 [J]. 中成药, 2020, 42(10):2680-2686.
- [18] 高雅, 陈新梅, 赵元, 等. Box-Behnken 响应面法优化昆仑雪菊总黄酮提取工艺及抗氧化研究 [J]. 现代中药研究与实践, 2019, 33(5):54-61.
- [19] ZHOU X, CHENG W, CHEN X, et al. UPLC-quadrupole time-of-flight-tandem mass spectrometry combined with chemometrics and network pharmacology to differentiate *Coreopsis tinctoria* Nutt [J]. *Biomed Chromatogr*, 2024, 38(3):e5797.
- [20] 国家药品监督管理局药品审评中心. 国家药监局药审中心关于发布《中药新药用药材质量控制研究技术指导原则(试行)》等3个指导原则的通告(2020年第31号) [EB/OL]. (2020-10-10) [2023-07-05]. <https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/ggtg/qtggtg/20201016144518188.html>.
- [21] LOSADA-BARREIROS S, SEZGIN-BAYINDIR Z, PAIVA-MARTINS F, et al. Biochemistry of antioxidants: mechanisms and pharmaceutical applications [J]. *Bio-medicines*, 2022, 10(12):3051.
- [22] BAO S, YIN D, ZHAO Q, et al. Comprehensive evaluation of the effect of five sterilization methods on the quality of black carrot juice based on PCA, TOPSIS and GRA models [J]. *Food Chem X*, 2023, 17:100604.

甘肃不同产地党参性状、无机元素、党参 炔苷差异及相关性研究

陆国弟, 侯 嘉, 陈正君, 杨扶德, 王军军

(甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730101)

[摘要] 目的:研究甘肃不同产地党参性状、无机元素及党参炔苷(LBT)差异,分析彼此间的相关性,为党参质量评价及产地归属提供依据。方法:收集甘肃9个产地党参药材,进行性状比较,并采用原子吸收光谱法测定党参中10种无机元素含量;采用高效液相色谱法(HPLC)测定LBT含量;并统计分析无机元素和LBT含量,联合性状进行相关性研究。结果:不同产地党参性状、无机元素及LBT含量存在差异,各元素平均含量高低顺序大致为 $K > Mg > Ca > Na > Fe > Mn > Co > Zn > Ni > Cu$;LBT含量范围为0.75~6.50 mg/g。聚类分析将其分为四类。相关性分析表明不同产地党参中LBT含量与Mn、Na、Mg含量呈显著正相关;Co含量与党参“菊花心”特征呈负相关;Fe、Ca含量与党参根头部横环纹特征存在正相关。正交偏最小二乘法判别分析发现LBT、K、Mn、Ca、Na、Mg是鉴别不同产地党参的主要成分元素。结论:不同产地党参性状、无机元素及LBT含量表现出一定的相关性,三方面联合可有效评价党参质量及产地归属。

[关键词] 党参;不同产地;性状;无机元素;党参炔苷;相关性;甘肃

[中图分类号] R282.710.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0613-10

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.015

Study on Difference and Correlation of Traits, Inorganic Elements and Lobetyoli of Dangshen(Codonopsis Radix) from Different Origins in Gansu Province

LU Guodi, HOU Jia, CHEN Zhengjun, YANG Fude, WANG Junjun

(Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Gansu 730101, China)

Abstract Objective: To study the differences of the traits, inorganic elements and lobetyoli(LBT) of Dangshen(Codonopsis Radix) in different origins of Gansu Province, and analyze the correlation to provide a reference for the quality evaluation of Dangshen and the attribution of origin. **Methods:** The samples of

Dangshen from 9 origins were collected. The contents of 10 inorganic elements in Dangshen were detected using flame atomic absorption spectrometry. The content of LBT was determined by high performance liquid chromatography(HPLC). The contents of inorganic elements and LBT were analyzed statistically, and the correlation with the traits was studied.

[收稿日期] 2024-03-14

[基金项目] 甘肃省科技厅自然科学基金项目(编号:22JR5RA592);甘肃省教育厅青年博士基金项目(编号:2022QB-099)

[作者简介] 陆国弟(1985—),女,甘肃会宁人,中药学博士,副教授,主要从事中药品质评价及中药材规范化栽培研究。电话:0931-5161159;邮箱:luguodi@126.com。

[通信作者] 杨扶德(1972—),男,甘肃古浪人,农学博士,教授,主要从事中药品质评价及中药材规范化栽培研究。电话:0931-5161159;邮箱:gszyyfd@163.com。

Results: There were differences in the traits, contents of inorganic elements and LBT of Dangshen from different origins. The average content of each element was mostly in the order of K>Mg>Ca>Na>Fe>Mn>Co>Zn>Ni>Cu. The LBT content ranged from 0.75 to 6.50 mg/g. Cluster analysis was performed to categorize them into four groups. Correlation analysis showed that LBT content of Dangshen from different origins had significant positive correlation with contents of Mn,Na and Mg. The content of Co had negatively correlation with the trait of “radial striations” in Dangshen. The contents of Fe,Ca had positive correlation with the trait of transverse circular striations in Dangshen. Orthogonal partial least squares discriminant analysis revealed that LBT,K,Mn,Ca,Na and Mg were the main constituent elements for identifying Dangshen from different origins. **Conclusion:** The traits, contents of inorganic elements and LBT of Dangshen from different origins showed certain correlation, and these three aspects can be combined to effectively evaluate the quality and origin attribution.

Keywords Dangshen(*Codonopsis Radix*); different origins; trait; inorganic element; lobetyoli; correlation; Gansu Province

党参为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf.、素花党参 *Codonopsis pilosula* Nannf. var. *modesta* (Nannf.) L. T. Shen 或川党参 *Codonopsis tangshen* Oliv. 的干燥根^[1],具有健脾益肺、养血生津的功效,甘肃定西和陇南等地区广泛栽培。现代研究表明,党参炔苷(LBT)为党参的指标性成分^[2-4]。无机元素是中药的基本成分^[5-6],其含量不仅影响中药活性成分的形成和积累^[7-8],而且会影响中药材的性状^[9],最终影响中药的品质^[10-11]。目前已有学者对不同产地、不同炮制品中党参微量元素进行了分析^[12-13]。本文通过分析测定甘肃不同产地党参中无机元素、LBT含量,结合其性状,利用统计软件对其联合分析,旨在为党参质量评价、产地归属提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

收集 2023 年采收的甘肃不同产地党参样品 9

份,由甘肃中医药大学杨扶德教授鉴定为桔梗科植物党参 *Codonopsis pilosula* (Franch.) Nannf. 的干燥根,样品产地信息见表 1。

1.2 仪器

SOLAAR S-2 型火焰原子吸收分光光度计(上海电光器件有限公司);M-5100 型高效液相色谱仪(大连依利特分析仪器有限公司);SC-404 型电热板(绍兴市银河机械仪器有限公司);ZorbaxXDB-C₁₈ 色谱柱(250 mm×4.6 mm,5 μm,上海色谱仪器有限公司)。

1.3 试剂

高氯酸(天津鑫源化学试剂有限公司)、浓硝酸(白银良友化学试剂有限公司)、氯化锶(广东省化学试剂工程技术研究开发中心)均为分析纯;乙腈(山东禹王和天下新材料有限公司)、甲醇(天津市大茂化学试剂厂)均为色谱纯。

Fe、Zn、Cu、K、Ca、Mg、Na、Mn、Co、Ni 标准溶液

表 1 甘肃不同产地党参样品信息

编号	产地	样品类型	生长年限
D1	定西市漳县	栽培	2 年
D2	陇南市文县	栽培	2 年
D3	陇南市宕昌县	野生	不详
D4	临夏市临夏县	野生	不详
D5	定西市渭源县	栽培	2 年
D6	定西市岷县	野生	不详
D7	定西市陇西县	栽培	2 年
D8	定西市通渭县	栽培	2 年
D9	兰州市榆中县	栽培	2 年

(质量浓度1 000 μg/mL)均购于国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号分别为223031-5,223027-4,223029-5,223006-4,224012-2,223036-3,178012-4,223009-3,223059-1,222025-5。LBT对照品(纯度≥98%,上海源叶生物科技有限公司)。

1.4 党参性状鉴定

通过眼看、鼻闻、口尝等传统鉴别方法对不同产地党参进行性状鉴定。

1.5 无机元素含量测定

1.5.1 供试品溶液制备

精密称取党参粉末约1.00 g,置于100 mL烧杯中,加入浓硝酸16 mL、高氯酸溶液4 mL,静置过夜,用电热板加热消化,至溶液呈无色透明状,停止加热,冷却后用1%的硝酸定容至50 mL容量瓶,过0.22 μm微孔滤膜,备用。采用同样方法制备空白样品。

1.5.2 对照品溶液制备

配制质量浓度为10 mg/L的各元素标准储备液50 mL,4℃冰箱保存备用。

1.5.3 原子火焰吸收光谱仪测定条件

采用空气-乙炔火焰原子吸收光谱法测定党参无机元素含量,测定条件见表2。

1.5.4 方法学考察

1.5.4.1 线性关系考察

精密吸取“1.5.2”项下对照品溶液适量,按照表3标准液质量浓度逐级稀释,得到相应系列标准溶液,在“1.5.3”项条件进样测定,结果见表3。表明元素在各自浓度范围内线性良好。

1.5.4.2 精密度考察

取D5(定西市渭源县)样品,按照“1.5.1”项下制备供试品溶液,在“1.5.3”项条件下连续进样6次,计算各元素吸光度值的相对标准差(RSD)值。结果

表2 无机元素测定条件

无机元素	背景校正	灯电流/mA	波长/nm	通带/nm	燃气流量/(L/min)
Ca	无	5	422.7	0.5	1.4
K	无	4	766.5	0.5	1.2
Zn	四线氘灯	5	213.9	0.2	1.2
Mn	四线氘灯	5	279.5	0.2	1.0
Co	四线氘灯	6	240.7	0.2	1.0
Mg	四线氘灯	4	285.2	0.5	1.1
Cu	四线氘灯	4	324.8	0.5	1.1
Fe	四线氘灯	8	248.3	0.2	0.9
Na	无	5	589.0	0.2	1.1
Ni	四线氘灯	8	232.0	0.2	0.9

表3 各无机元素线性关系

无机元素	标准液质量浓度/(mg/L)	回归方程	相关系数
Ca	0.625,1.250,2.500,5.000,10.000	$Y=0.001\ 87X+0.002\ 2$	0.996 5
K	0.313,0.625,1.250,2.500,10.000	$Y=0.010\ 56X-0.004\ 5$	0.995 5
Zn	0.625,1.250,2.500,5.000,10.000	$Y=0.073\ 05X-0.001\ 9$	0.999 0
Mn	0.156,0.625,1.250,2.500,5.000	$Y=0.006\ 97X-0.002\ 6$	0.999 7
Co	0.156,0.625,1.250,2.500,5.000	$Y=0.008\ 77X-0.001\ 7$	0.996 7
Mg	0.313,0.625,1.250,2.500,10.000	$Y=0.033\ 27X+0.006\ 0$	0.998 9
Cu	0.156,0.625,1.250,2.500,10.000	$Y=0.030\ 70X+0.002\ 1$	0.999 2
Fe	0.625,1.250,2.500,5.000,10.000	$Y=0.007\ 13X+0.001\ 7$	0.995 4
Na	0.313,0.625,1.250,2.500,10.000	$Y=0.051\ 94X-0.016\ 4$	0.997 6
Ni	0.156,0.313,0.625,1.250,2.5000	$Y=0.018\ 77X-0.001\ 3$	0.997 9

Ca、K、Zn、Mn、Co、Mg、Cu、Fe、Na、Ni的RSD值分别为1.20%、1.21%、1.37%、0.67%、1.23%、1.30%、1.07%、1.17%、1.46%、1.05%。表明仪器精密度良好。

1.5.4.3 重复性考察

取D5(定西市渭源县)党参样品6份,按“1.5.1”项下方法制备供试品溶液,在“1.5.3”项条件下进样测定,计算各元素吸光度值的RSD值,得到Ca、K、Zn、Mn、Co、Mg、Cu、Fe、Na、Ni的RSD值分别为1.45%、1.32%、1.46%、1.30%、0.68%、1.01%、1.69%、1.15%、1.57%、0.79%。表明该方法重复性良好。

1.5.4.4 稳定性考察

取D5(定西市渭源县)样品制备供试溶液后,按照“1.5.3”项下条件分别在0 h、2 h、4 h、8 h、12 h、24 h进样测定,计算各元素吸光度的RSD值。测得Ca、K、Zn、Mn、Co、Mg、Cu、Fe、Na、Ni的RSD值分别为1.49%、1.43%、2.11%、1.31%、1.46%、1.68%、1.34%、1.30%、1.62%、1.10%。表明党参样品溶液在24 h内稳定。

1.5.4.5 加样回收率

精密称量已知含量的D5(定西市渭源县)党参样品0.50 g,平行6份,分别加入一定量的10种无机元素,按“1.5.1”项下方法制备供试品溶液,并按“1.5.3”项下条件测定,计算加样回收率。结果Ca、K、Zn、Mn、Co、Mg、Cu、Fe、Na、Ni平均回收率分别为98.88%、101.47%、103.00%、101.24%、101.36%、97.70%、101.52%、101.36%、98.75%、101.43%。

1.5.5 无机元素含量测定

取不同产地党参样品供试品溶液,按照“1.5.3”项下方法进样测定,计算无机元素含量。

1.6 LBT含量测定

1.6.1 供试溶液制备

精密称定过40目筛(药材颗粒粒度约425 μm)的党参粉末约1.00 g,置100 mL具塞锥形瓶中,加入甲醇50 mL,封口膜密封后称定量,超声处理30 min(超声频率为100 kHz,温度为30 ℃),待提取液冷却至室温,再次称定量,用甲醇补足减轻重量,过滤,滤液减压蒸干,用甲醇溶解并定容至5 mL容量瓶,0.45 μm微孔滤膜过滤,即得,每个样品平行3次。

1.6.2 对照品溶液制备

精密称定LBT对照品7.50 mg,甲醇溶解并定容

至50 mL容量瓶,4 ℃保存备用。

1.6.3 色谱条件

使用M-5100型高效液相色谱仪。采用Zorbax XDB-C₁₈色谱柱(250.0 mm×4.6 mm,5.0 μm),流动相水-乙腈(78:22)洗脱25 min,流速1.0 mL/min,柱温30 ℃,进样量10 μL,检测波长268 nm。

1.6.4 方法学考察

1.6.4.1 线性关系考察

取“1.6.2”项下LBT储备液,逐级稀释为0.01 mg/mL、0.05 mg/mL、0.50 mg/mL、0.80 mg/mL、1.00 mg/mL的标准溶液,按照“1.6.3”项下条件进样测定,以LBT浓度(X , mg/mL)对LBT色谱峰峰面积积分值(Y)进行回归,得到线性回归方程为: $Y=1\,270.3X+7.926\,6$, $r=0.9998$,表明LBT在0.01~1.00 mg/mL浓度范围内线性良好。

1.6.4.2 精密度、重复性、稳定性考察

取D5(定西市渭源县)样品,按照“1.6.1”项下制备供试品溶液,在“1.6.3”项下色谱条件进样测定,计算LBT成分含量。分别进行1 d之内连续进样5次的精密度考察、6份样品的重复性考察,并在0 h、4 h、8 h、16 h、24 h、48 h进行间隔进样的稳定性考察及加样回收实验,结果精密度、重复性、稳定性LBT含量的RSD值分别为0.64%、1.32%、1.19%;LBT含量的平均回收率为100.39%,表明仪器精密度、建立的方法重复性、回收率良好,样品溶液在48 h内稳定。

1.6.5 含量测定

取不同产地党参样品,按“1.6.1”项下制备供试品溶液,并按“1.6.3”项下色谱条件进样测定,计算LBT含量。

1.7 数据分析

采用Excel 2019、Origin 2022、SPSS 22.0、SIMCA 14.1软件进行数据处理、统计分析及相关性分析。利用Duncan新复极差法进行显著性检验,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 性状鉴别

结果显示,野生党参的“狮子盘头”较大,芦头下面有明显、致密的横环纹,甜味不明显。栽培党参的“狮子盘头”相对较小,芦头下面横环纹不明显[除D2(陇南市文县)、D9(兰州市榆中县)栽培党参根头



注:D1产于定西市彰县(栽培);D2产于陇南市文县(栽培);D3产于陇南市宕昌县(野生);D4产于临夏市临夏县(野生);D5产于定西市渭源县(栽培);D6产于定西市岷县(野生);D7产于定西市陇西县(栽培);D8产于定西市通渭县(栽培);D9产于兰州市榆中县(栽培)。

图1 甘肃不同产地党参药材

表4 甘肃不同产地党参性状比较

编号	形状	颜色	表面特征	断面	质地	气	味
D1	长圆柱形,分枝较多	深黄棕色	纵皱纹明显且扭曲,无环状横纹	“菊花心”明显,木质部淡黄色,皮部淡棕黄色	有韧性	气浓	微甜,无渣
D2	长圆柱形	灰棕色	芦头下环状横纹较多,向下渐稀疏	“菊花心”明显,木质部淡黄色,皮部淡棕色	硬而韧	气微	微甜,无渣
D3	长圆柱形	灰黄色	芦头下有致密的横纹,向下渐稀疏	“菊花心”颜色更黄,占面较大	稍硬	气微	不甜,无渣
D4	不规则柱状	灰黄色	细密的横环纹,表面黑褐色胶状物明显,“狮子盘头”大	有裂隙,“菊花心”不明显	坚硬	气微	甜味不明显,有渣
D5	细长圆柱形,分枝少	黄白色	全体有纵皱纹及散在的横长皮孔样突起	微有“菊花心”,木质部淡黄色,皮部灰白色	坚硬	气微	微甜,无渣
D6	长圆柱形	土灰色	“狮子盘头”明显,横纹明显,不规则疣状突起明显	有裂隙,木质部淡黄色,皮部灰白色	坚硬	气微	甜味不明显,有渣
D7	长圆柱形,稍弯曲	黄白色	横纹较少且向下逐渐稀疏,散在的横长皮孔样突起较多	稍平坦,木质部淡黄色,皮部黄棕色	坚硬	气微	微甜,无渣
D8	长圆柱形,稍弯曲	黄棕色	无横状环纹,茎痕多	平坦,木质部淡黄色,皮部黄棕色	稍硬有韧性	气微	微甜,无渣
D9	较不规则圆柱形,分枝多	黄白色	横纹较多,纵皱纹明显	平坦,木质部淡黄色,皮部淡棕黄色	有韧性	气微	微甜,无渣

注:D1产于定西市彰县(栽培);D2产于陇南市文县(栽培);D3产于陇南市宕昌县(野生);D4产于临夏市临夏县(野生);D5产于定西市渭源县(栽培);D6产于定西市岷县(野生);D7产于定西市陇西县(栽培);D8产于定西市通渭县(栽培);D9产于兰州市榆中县(栽培)。

部横环纹明显外],有甜味。此外,不同产区党参断面皮部、木部颜色不一,其中D1(定西市彰县)、D2(陇南市文县)、D3(陇南市宕昌县)党参相比其他产区,根断面“菊花心”明显。见图1,表4。根据上述描述发现,不同产地党参性状具有差异性,但栽培和野生党参性状各自又具有相似性。

2.2 含量测定

表5显示,9个产地党参药材中各元素平均含量高低顺序大致为K>Mg>Ca>Na>Fe>Mn>Co>Zn>Ni>Cu。LBT含量范围为0.75~6.50 mg/g。

2.3 无机元素及LBT指纹图谱

以表5中10种无机元素及LBT含量的平均值,绘制不同产地党参指纹图谱(为直观观察样品特征,将差异悬殊的元素缩小不同倍数至同一数量级,即Fe、Mn缩小10倍,Na、Ca、Mg缩小100倍,K缩小1 000倍)。结果可知,不同产地党参无机元素及LBT整体分布有相似之处,但也存在差异。其中Co、Fe分布差异较大。此外,含量上也存在差异,其中Co、Zn、Mg、Fe、Ca、Na差异显著。见图2。

2.4 聚类分析

以无机元素和LBT含量为变量对不同产地党参

进行聚类分析,结果可知,9个产地党参聚为四类。第一类为野生和栽培品[D6(定西市岷县)、D9(兰州市榆中县)],第二类均为栽培品[D2(陇南市文县)、D8(定西市通渭县)、D5(定西市渭源县)、D7(定西市陇西县)],第三类为野生品[D3(陇南市宕昌县)、D4(临夏市临夏县)],第四类为栽培品D1(定西市漳县)。第二类与第三类产地党参性状差异显著。见图3。

2.5 相关性

对9个产地党参样品中10种无机元素含量及LBT含量进行Person相关性分析。结果表明,LBT与Co含量呈负相关,与其他无机元素含量呈正相关,其中与Mn、Mg、Na含量呈显著正相关,*r*分别为0.643、0.778、0.641。元素之间也存在相关关系,Ni、Mg分别与Fe、Ca、Na呈显著正相关,Ca与Fe、Na与Ca、Mg与Cu、Co与Cu均分别呈显著正相关。见表6。此外,含量测定及性状比较发现,Co含量与党参“菊花心”特征呈负相关;Fe、Ca含量与党参根头部横环纹特征存在正相关关系。

2.6 正交偏最小二乘法判别分析(OPLS-DA)

采用SIMCA14.1软件分别对不同产地党参无机元素、LBT含量进行OPLS-DA分析。选择变量重

表5 甘肃不同产地党参无机元素及党参炔苷含量比较($\bar{x} \pm s$)							质量分数/($\mu\text{g/g}$)
产地	Ca	K	Zn	Mn	Co	Mg	
D1	478.19 $\pm$ 5.99	19 346.58 $\pm$ 125.29	43.69 $\pm$ 0.78*	113.77 $\pm$ 2.91	14.94 $\pm$ 0.44	2 016.33 $\pm$ 7.90	
D2	1 188.09 $\pm$ 26.17	15 952.75 $\pm$ 18.10	22.35 $\pm$ 0.85	119.57 $\pm$ 1.34*	14.62 $\pm$ 0.26	3 701.92 $\pm$ 6.83	
D3	1 158.53 $\pm$ 16.60	13 180.17 $\pm$ 47.64	22.10 $\pm$ 0.62	92.69 $\pm$ 1.19	8.07 $\pm$ 0.65	2 326.92 $\pm$ 19.10	
D4	1 384.57 $\pm$ 5.30	11 234.83 $\pm$ 45.27	41.19 $\pm$ 0.23	77.96 $\pm$ 1.10	71.06 $\pm$ 0.56*	3 441.67 $\pm$ 17.41	
D5	685.36 $\pm$ 8.77	14 838.83 $\pm$ 59.02	18.54 $\pm$ 0.29	116.53 $\pm$ 2.96	66.94 $\pm$ 1.48	3 849.58 $\pm$ 21.11	
D6	4 485.06 $\pm$ 22.99	22 941.17 $\pm$ 69.68	26.40 $\pm$ 0.29	108.28 $\pm$ 1.36	67.79 $\pm$ 0.79	5 242.67 $\pm$ 24.50	
D7	601.00 $\pm$ 2.14	16 070.00 $\pm$ 108.75	28.56 $\pm$ 0.41	99.45 $\pm$ 2.73	60.82 $\pm$ 0.69	3 307.33 $\pm$ 16.39	
D8	262.10 $\pm$ 3.43	15 238.17 $\pm$ 20.04	21.28 $\pm$ 1.05	100.35 $\pm$ 0.62	62.26 $\pm$ 1.31	3 113.42 $\pm$ 30.90	
D9	4 779.11 $\pm$ 12.28*	25 424.92 $\pm$ 91.91*	27.81 $\pm$ 0.36	100.26 $\pm$ 1.61	54.69 $\pm$ 0.48	5 823.00 $\pm$ 17.17*	
产地	Cu	Fe	Na	Ni	LBT		
D1	12.90 $\pm$ 0.55	337.80 $\pm$ 3.29	323.67 $\pm$ 4.88	26.45 $\pm$ 0.59	5.55 $\pm$ 0.05		
D2	10.43 $\pm$ 0.21	624.47 $\pm$ 5.50	572.58 $\pm$ 3.68	29.03 $\pm$ 0.20*	4.40 $\pm$ 0.06		
D3	8.20 $\pm$ 0.27	348.68 $\pm$ 5.31	72.76 $\pm$ 1.31	18.12 $\pm$ 0.27	1.35 $\pm$ 0.03		
D4	13.43 $\pm$ 0.06	281.73 $\pm$ 7.98	389.81 $\pm$ 0.94	23.87 $\pm$ 0.11	0.75 $\pm$ 0.01		
D5	10.34 $\pm$ 0.08	290.02 $\pm$ 4.27	33.00 $\pm$ 0.94	21.87 $\pm$ 0.95	3.72 $\pm$ 0.07		
D6	16.57 $\pm$ 0.07*	1 053.94 $\pm$ 32.02*	270.37 $\pm$ 0.44	20.52 $\pm$ 0.39	3.23 $\pm$ 0.04		
D7	13.49 $\pm$ 0.19	168.82 $\pm$ 1.89	145.92 $\pm$ 0.63	25.15 $\pm$ 0.61	3.45 $\pm$ 0.03		
D8	12.03 $\pm$ 0.15	72.71 $\pm$ 1.00	21.92 $\pm$ 1.41	16.26 $\pm$ 0.52	2.44 $\pm$ 0.04		
D9	13.73 $\pm$ 0.04	614.97 $\pm$ 2.32	2 710.75 $\pm$ 12.48*	17.69 $\pm$ 0.39	6.50 $\pm$ 0.02*		

注:D1产于定西市彰县(栽培);D2产于陇南市文县(栽培);D3产于陇南市宕昌县(野生);D4产于临夏市临夏县(野生);D5产于定西市渭源县(栽培);D6产于定西市岷县(野生);D7产于定西市陇西县(栽培);D8产于定西市通渭县(栽培);D9产于兰州市榆中县(栽培);LBT为党参炔苷。
与其他产地比较,* $P<0.05$ 。

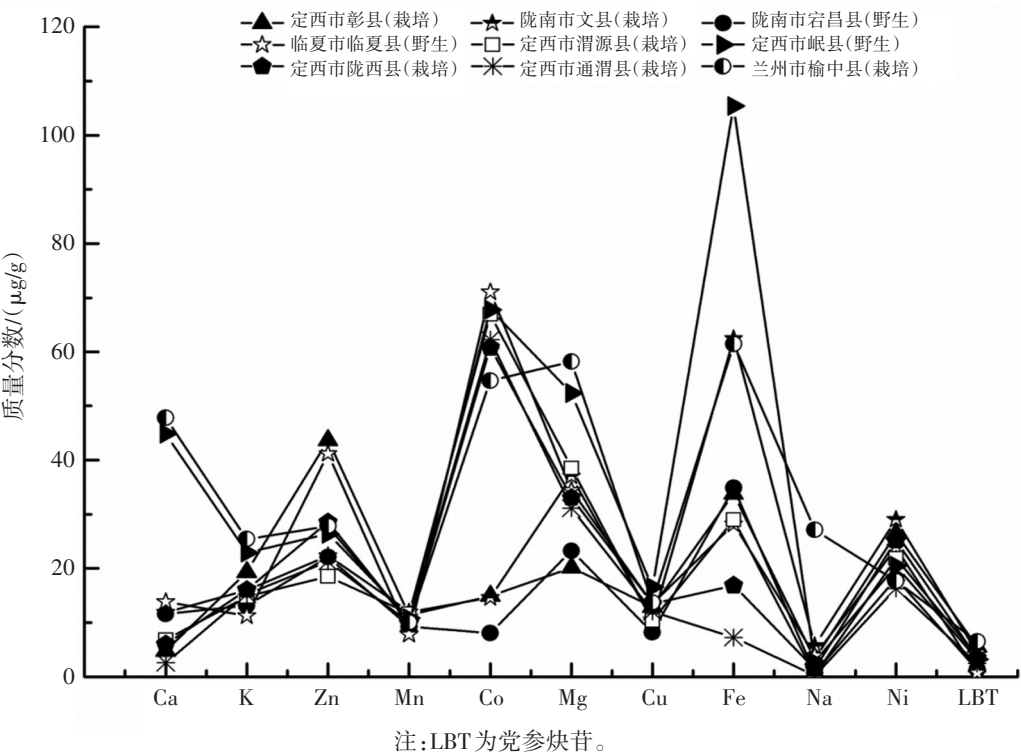
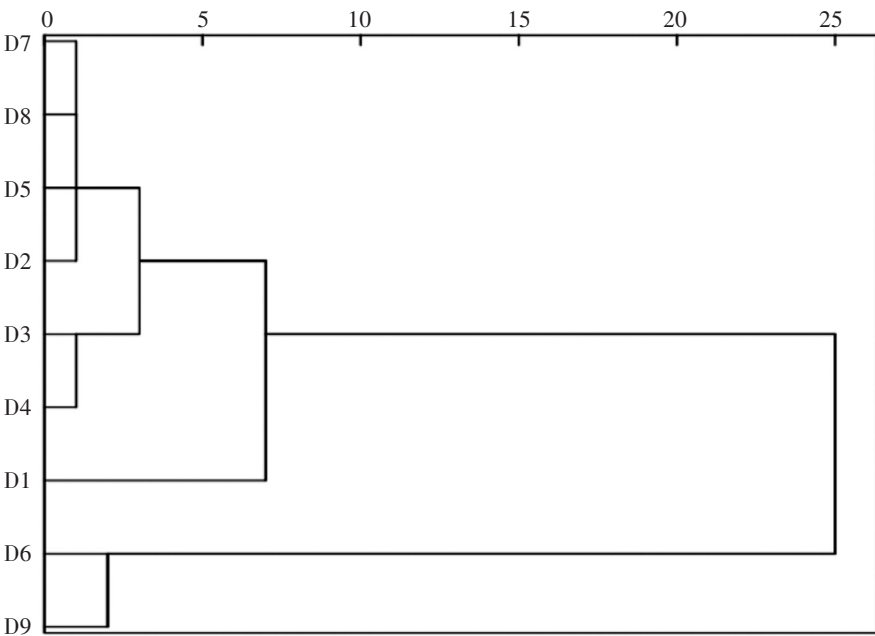


图2 甘肃不同产地党参无机元素及党参炔苷指纹图谱



注:D1产于定西市彰县(栽培);D2产于陇南市文县(栽培);D3产于陇南市宕昌县(野生);D4产于临夏市临夏县(野生);D5产于定西市渭源县(栽培);D6产于定西市岷县(野生);D7产于定西市陇西县(栽培);D8产于定西市通渭县(栽培);D9产于兰州市榆中县(栽培)。

图3 甘肃不同产地党参聚类分析

表6 党参中无机元素相关性分析											
元素	Co	Cu	Zn	Mn	Ni	Mg	K	Fe	Ca	Na	LBT
Co	1										
Cu	.590*	1									
Zn	-.049	.424	1								
Mn	-.298	-.087	-.341	1							
Ni	.535	.556	-.256	.077	1						
Mg	.077	.596*	.030	.372	.683*	1					
K	-.312	.006	.398	.361	-.277	-.192	1				
Fe	-.019	.470	-.070	.307	.661*	.655*	.051	1			
Ca	.259	.580	-.030	-.044	.873**	.787**	-.333	.816**	1		
Na	.045	.254	.088	-.052	.670*	.681*	-.215	.334	.700*	1	
LBT	-.187	.226	.063	.643*	.374	.778**	.186	.297	.349	.641*	1

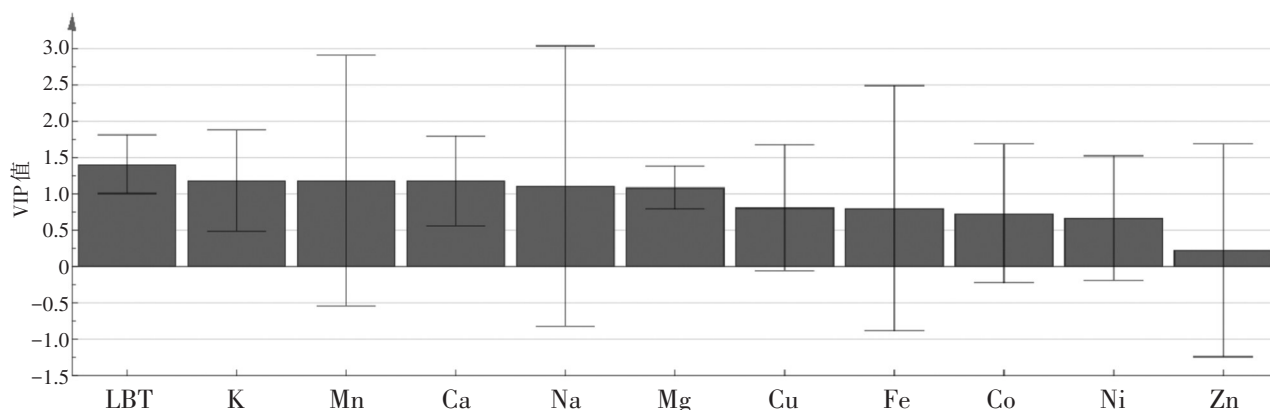
注:LBT为党参炔苷;*表示在 $P<0.05$ 水平上显著相关;**表示在 $P<0.01$ 水平上极显著相关。

要性投影(VIP)值>1的元素,筛选鉴别党参产地的差异元素。结果可知,LBT、K、Mn、Ca、Na、Mg是区别不同产地党参的主要特征元素。见图4。

3 讨论

本研究表明,甘肃不同产地党参性状、无机元素、LBT含量存在显著差异。根据狮子盘头的大小、

根头部横环纹有无及多少、表面、断面的颜色及味道可将野生和栽培党参明显区分。但同一市区不同县栽培党参(例如定西市不同产地党参)性状又具有相似性,推测气候、地形、施肥等是影响党参生长发育的主要原因^[14-15]。植物对无机元素的吸收利用主要受土壤元素含量、元素赋存形态及迁移率、土壤微生



注:VIP为变量重要性投影,LBT为党参炔苷。

图4 甘肃不同产地党参变量重要性投影值比较

物结构等多重因素的影响^[16-17],而元素的富集会间接影响药材有效成分的形成及积累^[7-8]。不同产地因环境、种植方式等自然和人为因素的不同,使得土壤背景有很大差异^[18],从而导致不同产地党参无机元素、LBT含量差异显著。

聚类分析结果表明,根据无机元素、LBT将9个产地党参分为四类,同一类产地党参性状具有相似性,例如第二类中D5(定西市渭源县)、D7(定西市陇西县)、D8(定西市通渭县),第三类D3(陇南市宕昌县)、D4(临夏市临夏县)。聚类结果较符合性状分类,表明党参性状与无机元素、LBT含量具有相关性,因此将性状、无机元素和LBT三者联合分析,进行党参的质量评价及产地归属具有可行性。

相关性分析表明,LBT与Mn、Mg、Na含量呈显著正相关,说明在党参生长过程中Mn、Mg、Na元素的吸收及累积,有利于促进LBT成分的形成和合成,从而提升药材药用价值。此外,发现Co含量与党参“菊花心”特征呈负相关,推测对植物根系、腋芽生长及分蘖具有促进作用的Co元素使得根部细胞分裂较快^[9,19],细胞色素沉淀较少,导致党参断面“菊花心”不明显,反之“菊花心”明显。Fe、Ca含量与党参根头部横环纹特征存在正相关关系,推测与植物生长环境有关,植物受到外界环境刺激时(寒冷、干旱),根系本能做出抗逆反应,比如形成褶皱纹理;为防止根系细胞发生形态改变时损伤,促使根系对具有细胞膜修复作用的Ca元素进行吸收和富集,以及Fe元素的累积,进而提高植物抗逆性^[20],促进植物更好地生长,提高其品质。上述结果进一步证明了

性状、含量测定及聚类分析结果的可靠性。

OPLS-DA模型的VIP值筛选不同产地党参的差异元素。结果显示,Fe、Ca、Na、LBT是区别不同产地党参的主要特征元素,佐证了聚类和相关分析的结果。

[参考文献]

- [1] 苏圆锦,奚佳玉,史奇,等. 药食同源中药党参的研究进展[J]. 中草药,2023,54(8):2607-2617.
- [2] KIM E Y, KIM J A, JEON H J, et al. Chemical fingerprinting of codonopsis pilosula and simultaneous analysis of its major components by HPLC-UV [J]. Arch Pharm Res, 2014, 37(9): 1148-1158.
- [3] 陆廷祥,王传明,张玉萍,等. 不同采收期苗药土党参中党参炔苷、总多糖和总黄酮含量的测定以及土党参最佳采收期的确定[J]. 理化检验-化学分册, 2022, 58(2): 133-139.
- [4] 祁金丽,梁洁,胡珏,等. 党参的质量控制状况及质量标志物预测分析[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(5): 255-258.
- [5] 宋爱华,马翠荣,王英淑. 微量元素与中医药的关系[J]. 微量元素与健康研究, 2010, 27(5): 69.
- [6] 魏小成,李成义,周瑞娟,等. 无机元素与中药关系研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7): 140-144.
- [7] 刘长利,尹艳,张淑华,等. 中药甘草中微量元素与有效成分相关性研究[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3335-3338.
- [8] 强正泽,王燕,李成义,等. 红芪中微量元素与活性成分含量的相关性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2015, 27(10): 1801-1810.

(下转第648页)

《脉经·平三关病候并治宜》所涉经方的辑佚与整理研究

包伯航¹,冯惠童²,周登威¹

(1.广州中医药大学第二附属医院,广东 广州 510120; 2. 广东省第二中医院黄埔医院,广东 广州 510700)

[摘要]《平三关病候并治宜》(简称《平三关》)出自王叔和编撰的《脉经》,内含丰富的经方内容,既往认为此篇所涉及的方药已佚不可考,然而笔者在整理宋以前医学文献的过程中发现,《平三关》方药可能以多种形式散落在出土医学文献及存世方书之中。文章以前胡汤、平胃丸、五味子汤、竹皮汤、女萎丸、紫菀丸、葶苈子茺莢丸等经方为例,阐述了作者补辑《平三关》佚方的3个原则:①依《脉经》的其他传本进行补辑;②依宋以前医籍中与《平三关》篇所录医方主治相同或相近的方证条文进行补辑;③依宋以前医籍中方药组成与《平三关》篇所录方名相关的文献辑佚。并讨论了《平三关》方散佚的年代、原因与辑佚《平三关》方的重要意义,旨在为今后的《脉经》研究及其他类似文献的辑佚与整理工作提供新的参考与借鉴。

[关键词]《脉经》;《平三关病候并治宜》;经方;辑佚;敦煌医学文献

[中图分类号] R241.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0622-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.016

Study on Compilation and Collation of Classic Formulas Involved in *Pulse Classic · Disease Syndromes and Treatment Based on Pulse Manifestations of Sanguan*

BAO Bohang¹, FENG Huitong², ZHOU Dengwei¹

(1.The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China; 2.Huangpu Hospital, Guangdong Second Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510700, China)

Abstract *Disease Syndromes and Treatment Based on Pulse Manifestations of Sanguan* (Based on *Pulse Manifestations of Sanguan* for short) comes from WANG Shuhe's *Pulse Classic*, which contains rich content of classic formulas. It was believed that the formulas involved in this chapter have been lost. However, in the process of sorting out medical documents before the Song Dynasty, the author found that formulas in *Based on Pulse Manifestations of Sanguan* may be scattered in various forms among unearthed medical documents and surviving medical formularies. Taking

Qianhu Decoction (前胡汤), Pingwei Pill (平胃丸), Wuweizi Decoction (五味子汤), Zhupi Decoction (竹皮汤), Nyuwei Pill (女萎丸), Ziwan Pill (紫菀丸) and Tinglizhi Zhuyu Pill (葶苈子茺莢丸) as examples, this paper expounded the author's three principles

[收稿日期] 2024-02-16

[基金项目] 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目(编号:zyyzdxk-2023154)

[作者简介] 包伯航(1993—),男,天津人,医学硕士,主治医师,主要从事名中医学术经验传承与中医文献研究工作。电话:15602277806;邮箱:619532971@qq.com。

of supplementing the lost formulas in *Based on Pulse Manifestations of Sanguan*. ①Supplementing according to other copies of *Pulse Classic*; ②Supplementing according to the clauses about formulas and syndromes in the medical books before the Song Dynasty that are the same or similar to the indications of the formulas recorded in *Based on Pulse Manifestations of Sanguan*; ③Compilation and collation according to the documents about composition of formulas in the medical books before the Song Dynasty that are relevant to the formula names as those recorded in *Based on Pulse Manifestations of Sanguan*. The paper also discussed the age and reason of the lost formulas in *Based on Pulse Manifestations of Sanguan* and the significance of collecting the lost formulas, which could provide new reference for the research of *Pulse Classic*, compilation and collation of other similar documents.

Keywords *Pulse Classic; Disease Syndromes and Treatment Based on Pulse Manifestations of Sanguan; classic formula; compilation; Dunhuang medical literature*

《平三关病候并治宜》(简称《平三关》)是《脉经》中一篇详细论述脉、证、方、针的经方文献。其体例以脉证为纲要,寸、关、尺三部脉各涉及19种脉象,每一脉象下皆载有对治的药方。药方的剂型有汤、丸、散、膏,用法有内服、膏摩、药熨。这些方剂大多为魏晋时期的经方。既往认为《平三关》篇所涉方药多已佚不可考,然而笔者在整理宋以前医学文献的过程中发现,《平三关》篇部分方药以多种形式散落在各类出土医学文献及传世方书之中。对《平三关》佚散经方进行辑佚与整理,有利于探索该时期的经方医学发展概貌。

1 《平三关》篇所涉经方简介

《平三关》篇及其相似内容,现存于《脉经》《平脉略例》《亡名氏脉经第二种》《新雕孙真人千金方》《备急千金要方》5种医学文献内,内容各异。其中《平脉略例》没有记载治法与方名;《脉经》《新雕孙真人千金方》《备急千金要方》有载方名、治法,但未载具体药物组成;《亡名氏脉经第二种》残卷有载方名、治法和药物组成。本文以《脉经》文本为依据,展开下列研究。

笔者初步统计《平三关》篇所涉经方,以《脉经》条文顺序将《平三关》篇所涉经方整理如下,见表1。

以上经方去其重复者,共计65首。其中与《伤寒论》《金匮要略》方名相重者有7首,分别是桂枝汤、葛根汤、附子汤、泽漆汤、小建中汤、薯蓣丸、肾气丸。

65首经方出现的频次亦有不同,其中生姜汤、干地黄汤共出现4次;茯苓汤、附子汤、内补散、前胡汤、

瞿麦汤、平胃丸、当归汤3次;葛根汤、桂枝丸、知母丸、除热汤、竹皮汤、竹叶汤、茱萸丸、白薇丸、紫菀汤、大黄汤、大平胃丸、瞿麦汤2次;余各1次。

2 《平三关》方的辑佚原则与示例

虽然《平三关》篇中65首经方的具体药物组成已不见于今本《脉经》,但在宋以前的其他医学文献中仍有迹可循。笔者从《肘后备急方》《经方小品》《备急千金要方》《千金翼方》《外台秘要方》《医心方》等方书及敦煌、黑水城出土的医学文献中,检索与《平三关》方相似的条文与药方,拟补《平三关》之缺。今简述辑佚的原则,并示例如下。

2.1 依《脉经》其他传本辑佚

敦煌卷子P·3287是法国巴黎国立图书馆所藏的敦煌医学出土文献,马继兴^{[2]69}在1988年出版的《敦煌古医籍考释》中将其命名为《亡名氏脉经第二种》。笔者注意到,以“十九脉为纲,三部脉为目”的《亡名氏脉经第二种》在体例上虽与以“三部脉为纲,诸象脉为目”的今本《平三关》不尽相同,但二者在内容上却呈现出高度的一致性。且前者方药、服法、禁忌、定穴等方面的内容较《平三关》篇更为丰富。

刘喜平等^[3]认为,《亡名氏脉经第二种》与古本《脉经》之间应颇有渊源,当为《脉经》的一古传本。马继兴^{[2]69}认为,《亡名氏脉经第二种》撰写年代应在六朝时期,传抄年代可能在唐高宗年间,在客观上避免了经林亿等人的墨染笔削,一定程度上保留了古本《脉经》之原貌。《亡名氏脉经第二种》残存经方7首,分别是桂枝汤、葛根汤、摩风膏、前胡汤、平胃

表1 《脉经·平三关病候并治宜》篇所涉经方^{[1]39-45}

脉象	寸	关	尺
浮	桂枝汤、葛根汤、摩风膏	茯苓汤、生姜前胡汤、平胃丸	瞿麦汤、滑石散
紧	麻黄汤、伤寒膏	茱萸当归汤、大黄汤	当归汤
微	五味子汤、茱萸膏	附子汤、生姜汤、附子丸	小建中汤(一本更有四顺汤)
数	知母丸、除热汤	知母丸、除热汤	鸡子汤、白鱼散
缓	防风汤、风膏	平胃丸、补脾汤	滑石汤、瞿麦散
滑	前胡汤	紫菀汤、大平胃丸	朴硝煎、大黄汤
弦	甘遂丸	茱萸汤	建中汤、当归汤
弱	茯苓汤、内补散	竹叶汤	前胡汤、干地黄汤、茯苓汤
涩	干地黄汤	干地黄汤、内补散	附子四逆汤
扎	竹皮汤、黄土汤	生地黄并生竹皮汤、龙骨丸	竹皮生地黄汤
伏	前胡汤、大三建丸	水银丸	大平胃丸、桔梗丸(一云结肠丸)
沉	泽漆汤	白薇茯苓丸、附子汤	肾气丸
濡	干地黄汤、薯蓣丸、内补散、牡蛎散	赤石脂汤、女萎丸	瞿麦汤、白鱼散
迟	附子汤、生姜汤、茱萸丸	桂枝丸、茱萸汤	桂枝丸
实	竹叶汤、葛根汤、茱萸丸、生姜汤	梔子汤、茱萸乌头丸	当归汤加大黄一两
细	黄芩龙胆汤、橘皮桔梗汤	生姜茱萸蜀椒汤、白薇丸	—
洪	生姜汤、白薇丸、紫菀汤	平胃丸	—
牢	—	紫菀丸、泻脾丸	葶苈子茱萸丸

丸、瞿麦汤、滑石散。据此可补《平三关》7首经方。如：

《平三关》：关脉浮，腹满不欲食。浮为虚满，宜服平胃丸、茯苓汤、生姜前胡汤，针胃脘，先泻后补之。^{[1]42}

《亡名氏脉经第二种》：关脉浮，不欲食，是虚满，宜服前胡十一味汤、平胃丸。针胃管补之，一名太仓，在当脐上二寸是。

前胡汤方。主气胀急。

前胡一两，去蒂 生姜二两，去皮，长切 茯苓二两，去皮秤 甘草一两，去皮生用 人参一两，生布拭去土 当归一两，生布拭 黄芩一两，生布拭 白芍药一两 食茱萸五合，去内黑子 半夏一两，汤洗完用 大枣肥者二十枚，擘破

十一物，以水八升，煮取三升，分为三服，将息如桂枝方。禁羊肉、饴糖。

平胃丸方。主心悬饥，不用食。

蜀大黄十分，去皮 当归五分，马尾者，生布拭 麝虫五分，去足，熬香用 防风五分，生布拭去土 蜀附子八角者三分，清酒浸半日，炮坼，去皮及心秤之 干姜五分 人参五分，拭去土 藁本五分，去皮

秤 玄参五分，去土 苦参五分，去皮 桔梗五分，去土

十一物，下筛，白蜜和，未食前，暖羹清酒服，如梧子五升，日二服，少少加，以下气微微漉为限，每服竟，急行六十步。得食粳米、粟米饭。羊肉、獐肉、苜蓿、蓝菜、笋菜、豆酱、兔肉、酱、椒、姜，自外并禁。药后尽满十五日外，任人渐杂食，少近房。若有半夏、菖蒲者，不得食羊肉、饴糖。^{[2]74-75}

《亡名氏脉经第二种》的前胡汤、平胃丸等7首医方，在很大程度上展现了《平三关》佚文原貌。囿于篇幅所限，不一一列出。

2.2 依主治与《平三关》篇所录医方相同或相近的方证条文辑佚

笔者在辑佚工作中，选择宋以前医学文献中主治、方名与《平三关》篇佚方有强关联性的方证条文予以补充，共60条。在此，以五味子汤、竹皮汤、女萎丸、紫菀丸、橘皮桔梗汤5首方剂为例。

2.2.1 五味子汤

《平三关》：寸口脉微，苦寒为衄，宜服五味子汤，摩茱萸膏令汗出。^{[1]40}

《外台秘要方》：《广济》疗肺气不足，寒从背起，

口如含霜雪,语无声音,剧者吐血苦寒,五味子汤方。

五味子三两 大枣五十枚,擘 桑根白皮一升
藁本二两 钟乳三两 款冬花二两 鸡苏二两

右七味,切,以水九升,煮取三升,分温三服,每服如人行七八里进一服。忌猪、鱼、炙肉、热面、陈臭等物。此方甚良。^{[4]158-159}

五味子汤属晋唐时期常用经方“补肺汤”类方之列,《备急千金要方》《千金翼方》《外台秘要方》中与其主治、组成相类的处方十首有余。虽然《广济》五味子汤并非补肺众方中与魏晋时期用药习惯最相近的,但考虑到众方之中也唯有此方方名与《平三关》五味子汤一致,故将其作为《平三关》佚方的补充。

除《平三关》外,五味子汤在《脉经·卷六·肺手太阴经病证第七》中也有提及:“肺病,其色白,身体但寒无热,时时咳,其脉微迟,为可治。宜服五味子大补肺汤、泻肺散。”^{[1]161}若将此与《平三关》篇“苦寒为衄”相叠加,则恰与《广济》五味子汤方证大体相类。可以认为,三者所述的“五味子汤”或“五味子大补肺汤”即便不是同一首方剂,也应属药物组成相近的同类方剂。

笔者也注意到,“补肺汤”可能是“五味子汤”的别称,甚至在晋唐医家之中“补肺汤”一名的流传更为广泛。如《备急千金要方》:“补肺汤,治肺气不足,逆满上气,咽中闷塞,短气,寒从背起,口中如含霜雪,言语失声,甚者吐血方。”^{[5]295}该方药用五味子、干姜、肉桂、款冬花、麦冬、大枣、粳米、桑白皮。《深师方》:“疗肺气不足,逆满上气,咽喉中闭塞,短气,寒从背起,口中如含霜雪,语言失声,甚者吐血,补肺汤方。”^{[4]159}该方药用五味子、干姜、款冬花、肉桂、麦冬、大枣、粳米、桑白皮。这些与“五味子汤”组成、主治相类的方子,均无一例外使用了“补肺汤”一名。这提示《平三关》的五味子汤在晋唐历代医家中可能以“补肺汤”之名广为流传。那么距离《脉经》年代更近,用药习惯更为相似的“《深师方》补肺汤”,可能更接近《平三关》五味子汤之原貌。

2.2.2 竹皮汤

《平三关》:寸口脉芤,吐血,微芤者,衄血。空虚,去血故也。宜服竹皮汤、黄土汤,灸臆中。^{[1]41}

《备急千金要方》:治吐血,衄血,大小便下血,竹

茹汤方。^{[5]212}

竹茹二升 甘草 芎藭 黄芩 当归各六分 芍药 白术 人参 桂心各一两

右九味,咬咀,以水一斗,煮取三升,分四服,日三夜一。

茹,通“筍”,《集韵·鱼部》:“刮取竹皮为筍。”^[6]《脉经》中的竹皮即后世所云之竹茹。《备急千金要方》虽距《脉经》相去三百余年,但得益于六朝医家多崇古义,晋唐经方一脉相承,以致前人之方虽历数代更迭也能得以传续。《备急千金要方》竹茹汤在方名与主治方面均与《平三关》竹皮汤紧密相关,应是散落在传世文献中的一首《平三关》佚方。

竹茹,除有清心止呕的功效外,仍为止血之良药。《本草经集注》言竹茹可治“吐血,崩中”^{[7]277-278},《备急千金要方》中“治妇人汗血、吐血、尿血、下血”^{[5]50}的竹茹汤及“治崩中去血虚羸”^{[5]64}的当归汤等血证诸方,无不重用竹茹。更有“治齿龈间津液血出不止方”^{[5]113}单用生竹茹二两,醋煮含之。由此可见,止血在晋唐时期是竹茹的寻常用法之一,这也为《备急千金要方》竹茹汤作为《平三关》竹皮汤佚方的补充提供了药理学方面的支持。

2.2.3 女萎丸

《平三关》:关脉濡,苦虚冷,脾气弱,重下病。宜服赤石脂汤、女萎丸,针关元,补之。^{[1]43}

《外台秘要方》:《范汪》苦酒白丸。疗赤白滞下,肠已滑,日数十行者方。

女萎 半夏洗,各二两 附子炮 藜芦炙、去头,各一两

右四味,捣合下筛,和以十年苦酒,顿丸如梧子,若有下者,饮服三丸,日三,不知稍稍增之。^{[4]445}

《备急千金要方》:女萎丸。治热病时气,下赤白利,遂成蠱方。

女萎三分 乌头 桂心各四分 黄连 云实各二分 藜芦三分 代赭一分

右七味,末之,蜜和,为丸如梧子大,服二丸,大下痢,宿勿食,清旦以冷水服之,勿饮食,至日中过后乃饮食,若得药力,明旦更服如前,亦可长服。虚羸,昼夜百行脓血,亦差。^{[5]270}

本条所用治下利之“女萎”,并非传统认为的葳

蕤、玉竹之别称,而是另一种药物“女菀”。考《本草经集注》上品药“女萎、葳蕤”并无止泻之功效,并云:“今治下利方,多用女萎,而此都无止泻之说,疑必非也。”^{[7]197-198}唐本注云:“女萎功用及苗、蔓与萎蕤全别,列在中品。”^{[8]373}故《新修本草》中品新出女萎一条,云:“主风寒洒洒,霍乱泄利,肠鸣游气上下无常,惊痢,寒热百病,出汗。”^{[8]557}但这又恰与《本草经集注》中“女菀”的功用雷同:“主治风寒洗洗,霍乱泄利,肠鸣上下无常处,惊痢,寒热百疾。”^{[7]359}故知《新修本草》列在中品、治疗下利的“女萎”实际上就是《本草经集注》中的“女菀”。而《本草经集注》在上品“女萎”条附注中言及的:“今治下利方,多用女萎。”也应是指下品所列的“女菀”(即《新修本草》中品所列的“女萎”)。

《全晋文》王羲之杂帖:“知足下哀感不佳,耿耿。吾下势腹痛小差,须用女萎丸,得应甚速也。”^[9]王羲之距离王叔和生活年代不过数十载,故知此女萎丸当为彼时治病之名方。笔者考晋唐诸籍,有范汪、孙思邈二方与《脉经》所载相似。

范汪,字玄平,与王羲之同朝为臣,曾任东阳太守,故有“范东阳”之称。《小品方·序》有云:“《范东阳所撰方》有一百九卷,是范安北过江后撰集也。”^[10]苦酒白丸的首位药为女萎,若依宋以前经方常以首位药命名方剂的惯例,称其为“女萎丸”也不无道理。《圣济总录·卷七十六·脓血痢》^[11]“治脓血下痢不禁,女萎丸方”便直引此方,并称之为“女萎丸”。据此,笔者认为王羲之治疗“下势腹痛”所服的女萎丸与《范汪方》中的苦酒白丸应是一物。

另考《三国志·魏志·华佗传》^[12]云:“东阳陈叔山小男二岁得疾,下利常先啼,日以羸困,问佗……佗与四物女菀丸,十日即除。”“菀”通“菀”,“女菀”即“女萎”。据《华佗传》记载,四物女菀丸是用于治疗下利、共由4味药物组成、君药为女菀的一种丸剂。而其所具备的这些特质,又与苦酒白丸完全吻合。因此,《华佗传》四物女菀丸、《平三关》女萎丸、王羲之所服女萎丸、范汪苦酒白丸四者很有可能是同一首方,是一首魏晋时期治疗下利的名方,后通过王焘的《外台秘要方》传承至今。而方中所用的女萎(女菀)可能是今毛茛科铁线莲植物女萎 *Clematis apiifolia* DC.,但由于该药失用已久,其真实基原难以确定。

2.2.4 紫菀丸

《平三关》:关脉牢,脾胃气塞,盛热,即腹满响。宜服紫菀丸、泻脾丸,针灸胃脘,泻之。^{[1]43}

《黑水城药方》:敕赐紫菀丸,东官司直贾所进,善治万病,无不应效矣。

紫菀去土、苗 苁蓉去土,酒浸一宿,切作片子,烧干 边接羌活去土,轻刮皮 人参去芦头,生 白茯苓去皮,生 桂心去皮 白术生 槟榔 干姜炮烈 柴胡去苗 大黄用湿纸裹火内焙,切作片子 黄连去刺法 当归去芦头 汉防己去苗、头,轻刮皮 防风去芦头、浮皮 车前子生用 鳖甲去裙襕,春,醋炙黄色 陈皮去皮、白 熟地黄 吴茱萸汤洗七遍,炒干 石菖蒲刮皮 厚朴生姜汁制,炒干 川乌头炮烈,去皮、脐 麦门冬去心 川椒去合口者不用 巴豆去粗皮,水浸去心,武火焙

右件各等分为细末,蜜为丸,如梧桐子大,每服五丸为度。^[13]

在《平三关》中,可以多次看到以紫菀命名的攻下剂,如:“寸口脉洪大,胸胁满。宜服生姜汤、白薇丸,亦可紫菀汤下之,针上脘、期门、章门。”^{[1]41}“关脉滑,胃中有热,滑为热实,以气满故不欲食,食即吐逆,宜服紫菀汤下之,大平胃丸,针胃脘,泻之。”^{[1]42}。关于紫菀攻下的作用,历代医书均较少提及,唯在南宋施德操所撰的《北窗灸輶录》中有一段史载之以紫菀单行治疗蔡元长大便秘塞的记载:“蔡元长苦大肠秘固,医不能通,盖元长不肯服大黄等药故也。时史载之未知名,往谒之……史遂市紫菀二十文,末和之以进,须臾遂通。”^[14]

《平三关》篇的紫菀丸究竟为何物呢?在黑水城出土的西夏文及汉文医方中有一首敕赐紫菀丸与《平三关》佚方紫菀丸应有一定关联。敕赐紫菀丸方后记录了六条宝贵的医案,较为具体地描述了患者服用紫菀丸后,从泻下部分病理产物到病愈的过程^[13],表明了敕赐紫菀丸一方确为泻下之剂,与《平三关》篇中紫菀丸的功用相符。此外,笔者还发现《敦煌汉简》中的“治久欬逆,胸痹,痿躄,止泄,心腹久积伤寒方”^[15]及《外台秘要方》中的崔氏温白

丸^{[4]191},均与敕赐紫菀丸组成大体相类,主治内容也基本一致,可见该方是自汉至宋一直有所传承的经典名方。

另需注意的是,《平三关》此条病机为“脾胃气塞,盛热”,而敕赐紫菀丸方却以温热药为主,在理法上似乎有些自相矛盾。但随后笔者也注意到《千金翼方》中治疗“脾气不调,有热”^[16]的“泻脾丸”同样以温热药为主(含花椒、干姜、肉桂、炮附子等)。而类似现象在晋唐经方中也并不罕见,其中理法虽非本篇所重,但至少可以说明以温热药为主的紫菀丸用于治疗“脾胃气塞,盛热”一证,与当时的中医理法并不相悖。

2.2.5 橘皮桔梗汤

敦煌卷子P·3378是法国巴黎国立图书馆所藏的敦煌医学出土文献,马继兴^{[2]144}先生将其命名为《杂疗病药方》。其中的橘皮汤可补《平三关》篇橘皮桔梗汤之缺。

《平三关》:寸口脉细,发热,吸吐。宜服黄芩龙胆汤。吐不止,宜服橘皮桔梗汤,灸中府。^{[1]41}

《杂疗病药方》:疗发热吸吸,骨中烦而吐,服黄芩汤、橘皮汤方。

橘皮二两半 桔梗二两 生姜一两半

三物,以水四升,煮取二升,分为三服,立差。不止,针中府,在直两乳上缺盆,骨下二肋间亦得。^{[2]149}

《杂疗病药方》橘皮汤不仅补足了《脉经》方药之缺,同时也补足了《脉经》“发热,吸吐”文本的缺失。

“重症轻脉”是晋唐经方医学的特征之一,《杂疗病药方》也不例外,在橘皮汤条文中也没有任何关于脉象的描述。这提示我们《平三关》篇中的经方内容在早期可能是独立存在的,并不依附于脉诊,而后在医经与经方融合发展的过程中,整理者逐渐为其附加上了脉诊的相关内容。

2.3 依方药组成与《平三关》篇所录方名相关的文献辑佚

部分晋唐经方的主治虽与《平三关》篇不同,但所用之药恰与原方相合,故依此辑佚《脉经》佚方若干。试举一例。

《平三关》:尺脉牢,腹满,阴中急,宜服葶苈子茱萸丸,针丹田、关元、中极。^{[1]45}

《外台秘要方》:《范汪》葶苈丸,疗水肿方。

葶苈一升,熬 吴茱萸一升

右二味,各别捣筛合,以蜜和,更捣二万杵,药成,饮服二丸如梧实,不知增之,当以小便利及下为候。若下者,但可清旦一服。若不下,但小便利者,日可再三服。常将服肿消耳。一名二利丸。^{[4]338}

此方主治虽与《平三关》篇不同,方名亦与之小异,但所用之药恰与原方相合,加之《范汪方》与《脉经》成书年代相近,故笔者认为可将其作为《平三关》篇佚方葶苈子茱萸丸的补充。另考《金匱要略·水气病脉证并治第十四》有云:“又以葶苈丸下水,当时如小差,饮食过度,肿复如前。”据该段文字形成的年代、方名及功效来看,此中言及的葶苈丸,应与《平三关》葶苈子茱萸丸、范汪葶苈丸同出而异名。

3 讨论

3.1 《平三关》方散佚的年代与原因

近年来不断有学者提出,《脉经》一书本为理法方药俱全的综合性医籍,但北宋校正医书局为彰显其脉学特色,故将其中方药尽数删汰^[3]。但事实上,在未经北宋校正医书局删改的《新雕孙真人千金方·三关对治法》中已无该篇相关方药组成的记载^[17]。据曾凤^[18]考证,《新雕孙真人千金方》为成书于宋英宗(公元1064—1068年)之前的民间刻本,其内容较北宋校正医书局校注刊行的《备急千金要方》更接近原书旧貌^[19-20]。因此,《平三关》篇的方药内容可能在孙思邈撰写《备急千金要方》之前便已经散佚了。

与《脉经》同源的《亡名氏脉经第二种》记载了相关方药的具体组成。据马继兴^{[2]69}考证,《亡名氏脉经第二种》约在六朝时期撰成,可知在六朝以前的《脉经》传本中当含有相关方药的具体组成。因此,《平三关》篇中的方药内容应是在六朝至唐初这段时间内散佚的。

是什么原因导致了《平三关》方药内容的散佚呢?宋以前的部分经方文献有以“前论后方”的体例进行编写的习惯,如《金匱玉函经》、孙思邈所见的《伤寒论》、北宋王洙发现的《金匱玉函要略方》等,均将全书涉及的医方集中书写于最后一卷。六朝时期社会动荡不安,很多文献在战乱中散佚,成书于魏晋时期的《脉经》恐也难以幸免。因此,《脉经》“前

论后方”的编写体例与六朝时期动荡不安定的社会局势,可能是造成《平三关》篇方药内容亡佚的原因之一。

3.2 辑佚《平三关》方的重要意义

《平三关》65首医方中共涉汤方38首,丸方20首,散方4首,膏方3首。东汉早期的《武威医简》载方32首,除3首剂型不明外,共有汤方2首,丸方4首,散方18首,膏方4首,酒剂1首。《伤寒论》载方112首,汤方98首,丸方6首,散方8首,膏方0首。《金匱要略》除去宋臣附方外,前22篇共载方183首,其中汤方135首,散方29首,丸方18首,膏方1首。《平三关》篇所涉经方中,丸散占比位于《武威医简》与《金匱要略》之间。以《武威医简》方为代表的东汉早期的经方普遍使用丸、散、膏等剂型,而汤剂使用甚少。而在《伤寒论》《金匱要略》中,丸、散、膏等剂型已较少使用,汤剂的使用已是绝对优势。故从剂型使用变化的角度,《平三关》篇保留有早期经方应用的方法与模式,对研究晋以前经方发展史有着重要的学术意义,有必要对其重新补辑。

4 结束语

《平三关》篇保留了早期经方的辨证模式与施治方法,对研究晋以前经方发展史有着重要的学术价值。该篇所涉经方为魏晋医家的常用医方,其中不乏当时流传颇为广泛的验方、名方,对现代中医临床仍具有一定的指导和参考意义。笔者分别依据《脉经》的其他传本、宋以前医籍中与《平三关》篇所录医方主治相同或相近的方证条文、宋以前医籍中药方组成与《平三关》篇所录方名相关的文献,对《平三关》篇散佚方药进行了补辑。并通过敦煌卷子P·3287和《新雕孙真人千金方》中相关内容的载录情况,推测出《平三关》篇方药内容散佚的年代大致为六朝至唐初。

《平三关》是一篇反映魏晋时期针药结合、脉证论治实践经验的重要文献,展现了该时期医经与经方相互融合的中医学发展模式。希望本文能够为《脉经》及中古时期经方发展史的研究提供新参考。

【参考文献】

- [1] 沈炎南. 脉经校注[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013.
- [2] 马继兴. 敦煌古医籍考释[M]. 南昌: 江西科学技术出版社, 1988.
- [3] 刘喜平, 李沛清, 辛宝, 等. 敦煌遗书《亡名氏脉经》佚方考[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 362-364.
- [4] 王焘. 外台秘要方[M]. 王淑民, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [5] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011.
- [6] 丁度. 集韵[M]. 影印本. 上海: 上海古籍出版社, 2017: 67.
- [7] 陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志钧, 尚元胜, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1994.
- [8] 唐慎微. 证类本草[M]. 王家葵, 蒋焱, 点评. 北京: 中国医药科技出版社, 2021.
- [9] 王家葵. 二王法帖医药词汇笺释[J]. 中国书法, 2019(11): 186-189.
- [10] 南北朝·陈延之. 小品方[M]. 高文铸, 辑校注释. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 2.
- [11] 赵佶. 圣济总录[M]. 郑金生, 汪惟刚, 犬卷太一, 校点. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 911.
- [12] 王兴伊, 傅海燕. 医古文[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 18.
- [13] 段玉泉. 西夏文医方《敕赐紫苑丸》初探[J]. 宁夏社会科学, 2013(5): 90-97.
- [14] 武建宁. 《北窗炙轶录》研究[D]. 保定: 河北大学, 2023.
- [15] 广濂薰雄. 敦煌汉简中所见韩安国受赐医药方的故事[J]. 中医药文化, 2018, 13(1): 47-51.
- [16] 孙思邈. 千金翼方[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 317.
- [17] 曾凤. 新雕孙真人千金方校注[M]. 北京: 学苑出版社, 2012.
- [18] 曾凤. 《新雕孙真人千金方》刊刻年代考[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(5): 306-308.
- [19] 王超, 曾凤. 宋人改动《千金要方》词语考证[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(10): 117-119.
- [20] 董立业, 曾凤. 《千金要方》新雕本与宋校本方药对比初探[J]. 中医文献杂志, 2013, 31(6): 16-18.

山东儿科名医张銮及其《幼科诗赋》的价值

党 永¹, 孙圣竹², 唐桂艳³

(1. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355;

2. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014;

3. 山东省图书馆历史文献部, 山东 济南 250199)

[摘要] 《幼科诗赋》是清代张銮的著述, 该书以诗赋论小儿疾病为特色。缕述了张銮生平及其著述, 考证出《幼科诗赋》成书于1750年到1764年间, 并分析了现存青山堂抄本、积善堂刻本及淄博市图书馆藏清抄本, 发现其共同祖本应为已佚的乐善堂写样本。张銮在咽喉治法方面, 提出上病下治的诊疗观点, 并总结出了灶底抽薪、引龙入海、引火归元三种治疗方法; 在急惊风方面, 张銮指出小儿急惊风的核心病理机制为热邪, 治疗上, 当以退热为先; 在小儿脉法方面, 张銮根据诊病小儿多哭闹的特点, 主张以脉力强弱判断小儿的虚实寒热; 在危重症方面, 张銮以“赋”的形式, 探析了小儿危重症候与脏腑之间的关系。最后, 从诗赋可人、浅显易诵、津逮后学三个角度论述了该书的传播价值。

[关键词] 张銮; 《幼科诗赋》; 生平; 版本; 咽喉治法; 急惊风; 脉法; 小儿危重症候; 传播价值

[中图分类号] R272

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0629-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.017

Shandong Renowned Pediatrician ZHANG Luan and Value of His *Poems on Pediatrics*

DANG Yong¹, SUN Shengzhu², TANG Guiyan³

(1. Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. History and Literature Department of Shandong Provincial Library, Jinan 250199, China)

Abstract *Poems on Pediatrics*, written by ZHANG Luan in the Qing Dynasty, is characterized by poems on children's diseases. This paper gave a detailed account of ZHANG Luan's life and works, and found out that *Poems on Pediatrics* was written between 1750 and 1764, and analyzed the common ancestor of the existing Qingshantang codex, Jishantang codex and the Qing codex collected in Zibo City Library. In terms of treatment of throat and larynx ailments, ZHANG Luan put forward the diag-

[收稿日期] 2024-04-25

[基金项目] 山东省委宣传部第五批“齐鲁文化英才”课题项目 (编号: 2020-12-11)。

[作者简介] 党永 (1995—), 男, 内蒙古包头人, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 中医版本目录研究。电话: 15668417573; 邮箱: 1270868780@qq.com。

[通信作者] 唐桂艳 (1970—), 女, 山东龙口人, 文学博士, 研究员, 硕士研究生导师, 主要从事中医版本目录研究。电话: 1358913 9626; 邮箱: zyftgysd@126.com。

nosis and treatment viewpoint of focusing on the lower body to treat upper disorders, summarized as three therapeutic methods of taking away firewood from under cauldron, guiding dragon into sea, and returning fire to its origin. In terms of acute convulsions, ZHANG Luan pointed out that the core pathogenesis of acute convulsions in children is pathogenic heat, and reducing heat should be the priority in the treatment. In terms of children's pulse diagnosis, ZHANG Luan advocated that the strength of the pulse should be used to judge children's deficiency, excess, cold and heat according to the characteristics of children who cry often. In terms of critical syndrome, ZHANG Luan analyzed the relationship between children's critical syndrome and Zangfu organs in the form of "Fu". Finally, this paper discussed the communication value of this book from three aspects: charming poems, simple and easy to read, and guiding the later scholars.

Keywords ZHANG Luan; *Poems on Pediatrics*; life story; version; treatment of throat and larynx ailment; acute convulsion; pulse diagnosis; critical illness syndromes in children; communication value

在浩如烟海的中医文献中,以诗赋形式阐发儿科医学的著述寥若晨星,《新编中国中医古籍总目》著录现存古籍8 650种,诗赋类儿科医籍仅20余种,约占现存中医古籍的0.3%,可知其珍稀程度。清代山东儿科名医张銓的《幼科诗赋》位列其中。张銓克继书香,以诗赋见长,因屡试不第转而业医,他将儿科医理与诗赋结合,著成《幼科诗赋》,被称为“医海津梁”。

1 张銓其人其书

张銓,字五云,号积善主人,山东历城人,清代乾隆间儿科名医,著有《幼科诗赋》《痘疹诗赋》《劝善良言诗赋》《瘟症条辨》等。

1.1 世代书香,以诗传家

张銓出生于书香世家,学问有渊源。张銓另一部诗赋类儿科医籍《痘疹诗赋》有贾振基序,序中引张銓语云:“吾家以诗传者四世,祖有《漪园草》,或为先生所未见。父之《荫梧轩稿》,则先生所与唱和者居多。”^{[1]序}《幼科诗赋·陈大儒〈五云张先生四字传〉》云:“五云张子,克继书香。”^{[2]100}清积善堂刻本《幼科诗赋》牌记亦题“四世诗传嗣出”^{[3]牌记},可见,张家文化底蕴之深厚,到张銓时,以诗传家已四世矣。张銓在以诗传家的家族文化熏陶及当地名流贾振基的悉心教导下,诗赋方面也颇有造诣。贾振基序中有“(张銓)予之及门也”^{[1]序}之语,可知张銓为其入门弟子。张銓在诗赋方面,受到其师贾振基及陈在桴的称赞。贾振基序《痘疹诗赋》曰:“忆其少从予游,即颇聪慧,辨四声,学吟咏,时时有清新俊逸句。”陈在

桴云:“尝见五云总角,辄效吟哦,与其侄永清,媲美一时。”^{[1]序}

1.2 举业失意,进而业医

张銓在诗赋方面的成绩,未能让其在举业中发光增彩,转而学医。贾振基云:“(张銓)乃屡试不获售,惧家计之不克持也,遂弃儒业医。”^{[1]序}张銓习医,勤奋刻苦。贾振基云:“(张銓)博极群书,昼夜攻苦,积十余年而后,乃令融会贯通。”^{[1]序}张銓具体行医时间已无从可考,但可从《痘疹诗赋·张五云治痘总诀诗》注中略窥一二:“此余丁卯春济阳理痘时所作也……失迷四首,迄今未补,故特志之。”^{[1]48}。据清同治五年(1866年)司长隆刻本《痘疹诗赋·自跋》“此书乃辛卯草创也”^[4]及贾振基、陈在桴序落款时间“乾隆三十七年”可推知,“辛卯”应为乾隆三十六年(1771年),故《痘疹诗赋》成书于1771年。因此《痘疹诗赋·张五云治痘总诀诗》中的“丁卯”应为乾隆十二年(1747年),可知,张銓在1747年就已开始行医。

1.3 考其生年,理其著述

张銓生卒年不明,亦未见前人考证。今可从《痘疹诗赋》序中考察。陈在桴云:“己酉科,明玉公立瀛洲文会……间尝见五云总角。”^{[1]序}此句序落款为乾隆三十七年(1772年),则己酉年当为雍正七年(1729年)。古代总角之岁8~14岁,因此可推断张銓最晚出生于康熙六十年(1721年)。刘时觉先生在《中国医籍补考·痘疹诗赋》中收录了张銓的跋文,落款为“道光十年岁次庚寅仲夏上浣”^[5],但笔者考查了《痘

疹诗赋》现存多个版本,均未见此跋文,惟司长隆刻本收录此跋文,但无落款时间。如根据刘时觉先生所录跋文计算,张銓在道光十年(1830年)仍健在,那么张銓最少应有109岁的高龄。刘时觉先生评:“乾隆辛卯草创,壬辰刊板,而至道光庚寅自跋,前后整整六十年,积善主人张銓真可谓寿翁矣。”^[5]但考察多个版本,均未见“道光十年岁次庚寅仲夏上浣”字样,故张銓道光十年的跋文存疑待考,但其最晚出生于1721年是确定的。

张銓现存著述除《幼科诗赋》《痘疹诗赋》外,《山东通志艺文志订补·卷十》还著录了他的其他著作:《经验治疹良方》一卷,济南市图书馆藏清道光二十年(1840年)杨泉抄本,天津图书馆藏清抄本;《治痘总诀》一卷,天津图书馆藏清抄本;《麻疹总论》一卷,天津图书馆藏清抄本^[6]。另据《中国医籍大辞典》记载:“《瘟症条辨》,清张鸾(字五云)撰。”^[7]可知,张銓还著有《瘟症条辨》一书,已佚。

2 《幼科诗赋》成书与版本

2.1 《幼科诗赋》的成书

《幼科诗赋》以诗赋的形式对儿科常见疾病的临床表现、病证特点、病因病机、治法方药等方面进行总结概括。其内容包括论5篇、赋1篇、诗歌(包括方歌)188首、图2幅、《张五云先生四字传》1篇、幼科杂证50条,方药俱备。

《中国医籍大辞典》著录《幼科诗赋》成书于清乾隆年间(1736—1795年),据青山堂抄本扉页题“乾隆二十九年巧月”可知,此书成书当不晚于清乾隆二十九年(1764年)七月。遍检全书,其引用成书最晚书籍为陈复正的《幼幼集成》,而《幼幼集成》成书于乾隆十五年(1750年)。因此,《幼科诗赋》的成书应在1750年到1764年间。

2.2 《幼科诗赋》的版本

《幼科诗赋》今存山东省图书馆藏清道光三十年(1850年)青山堂抄本、中国医学科学院图书馆藏清道光三十年积善堂刻本、淄博市图书馆藏清抄本,另有乾隆二十九年(1764年)乐善堂本已佚。

2.2.1 青山堂抄本

青山堂抄本《幼科诗赋》二卷,两册一函。半叶八行二十字,无行格。有目录及眉批,无序跋,正文

朱笔圈点、有校改痕迹。上册原书衣题:“道光三十年榴月在青山堂抄录。”下册原书衣题:“道光三十年荷月在二西山房抄录。”上册封面题:“乾隆二十九年巧月,山左五云张先生手著,乐善堂张藏。”^[2]牌记“巧月”后有两字,被涂去,“张藏”下有一字,亦被涂去,概此本所据之本为清乾隆二十九年(1764年)本。正文卷端题:“济南首邑张銓五云氏手著,胞弟钟声远氏参阅,仁侄于瑄保恒氏校字,男汉清北海氏订。”^[2]¹

2.2.2 积善堂刻本

积善堂刻本《幼科诗赋》二卷,两册一函,序半叶六行字不等,正文半叶八行二十字。四周单边,单黑鱼尾,白口,版心标有篇名及页码。有目录,墨笔眉批,有刘兆焯序、尹式芳序及周乐序。正文卷端题:“济南首邑张銓五云氏手著,男汉清北海氏参阅,仁侄于瑄保恒氏校字,曾孙文辉射斗氏订。”^[3]封面题:“道光三十年巧月新镌,山左五云张先生手著,四世诗传嗣出,积善堂藏板,翻版必究。”^[3]牌记可知,积善堂本为道光三十年(1850年)七月出版,而青山堂本则为本年五月和六月抄本,因此,青山堂本略早于积善堂本。从积善堂《幼科诗赋·刘兆焯序》:“予与其曾孙射斗交,曾索其遗稿而读之,因得其《幼科诗赋》之稿……予因乐襄其事也,爰付之剞劂。”^[3]序²可知,积善堂本来源于张銓曾孙射斗所存遗稿而付梓。

2.2.3 淄博市图书馆藏抄本

淄博市图书馆藏《幼科诗赋》二卷,两册一函,半叶九行二十四字,四周双边,单蓝鱼尾,白口,版心标示卷数及页码。正文行楷抄写,墨笔眉批,朱笔圈点。该抄本有目录,有刘兆焯序、尹式芳序及周乐序。正文卷端题字同积善堂刻本。该抄本周乐序末言:“时道光庚戌秋张射斗以所刻先世五云先生《幼科诗赋》示余,喜赋五古,二十二韵,弁其简端,漫翁周乐敬识,时年七十四岁。”^[3]序³,据《清代历城人物与著述研究》所述“周乐生于乾隆四十二年(1777年)十月,卒于咸丰三年(1853年)十一月,时年七十七岁”^[8],可知此序当为积善堂本刻成后,周乐咸丰元年(1851年)所作。因此,该抄本所存周乐之序应来源于积善堂本。故可知,此抄本应源于积善堂本。

2.2.4 乐善堂本

从青山堂抄本所据版本可知,《幼科诗赋》还存在过乾隆二十九年(1764年)乐善堂本。将青山堂本所抄乐善堂本牌记与张銓乾隆三十七年乐善堂《痘疹诗赋》本牌记及积善堂《幼科诗赋》牌记相比较,三者款式风格相同,因此可推测青山堂抄本“乾隆二十九年巧月”之“巧月”后涂掉的应为“新镌”二字,“乐善堂张藏”后涂掉的应为“板”字。张銓曾在其《痘疹诗赋》跋文中写到“余恐当代笑嗔,再三推辞,始息此念”^[4],故笔者推测,张銓未付梓《幼科诗赋》的原因虽说是“恐当代笑嗔”,但实因其谦逊,恐貽误后人未付梓,因此青山堂抄本才会在抄写时将“新镌”及“板”字涂去。故《幼科诗赋》乐善堂本可能为张銓未刻写样本。

通过比较《幼科诗赋》青山堂抄本与积善堂刻本文字,发现青山堂抄本与积善堂刻本每叶行款字数一致,且文字一致率极高,故猜测积善堂本应同出于乾隆二十九年(1764年)乐善堂本,淄博市图书馆藏清抄本则出于积善堂刻本。因此,青山堂本、积善堂本及淄博市图书馆藏清抄本的共同祖本为乐善堂本。

3 《幼科诗赋》的学术特色

“千人千解,经典才会有活力、有生命力,这正是经典的魅力所在。”^[9]从青山堂抄本《幼科诗赋》可见,张銓的学术思想多来源于《黄帝内经》及钱乙、张元素、陈复正、夏禹铸等医家,张銓在集诸家之所长的基础上,参以己见,在小儿疾病的认识及治疗等方面,有着自己独到的见解,其学术特色不可忽视。周乐对其医术称赞道:“察脉判死生,望气知寿夭。春回有异方,情尤注乳抱。每睹儿笑啼,病源识已早。检囊付数丸,俄顷颜色好。”^{[3]序2}

3.1 咽喉之治,当求诸下

咽喉为经脉循行交汇之处,为肺胃之门户,是人一身之总要。关于咽喉疾病的病因,历代医家说法较为一统,多认为“咽喉诸病皆属于火”,张銓亦认为咽喉类疾病多因胸膈瘀积热毒而生痰,壅滞于咽喉而成。治法上,历代医家多以疏风解表、清热解毒、解郁散结、滋养阴液、温补元气等治法为主。张銓则在此基础上,创见性地提出了“咽喉在上,应求诸下”

的治疗原则,并总结出三种治法。灶底抽薪法,即如果患者出现浮肿,则在加味甘桔汤的基础上加大黄、芒硝;引龙入海法,若患者虚火上炎,则在加味甘桔汤基础上加牛膝、车前子;引火归元法,即在加味甘桔汤的基础上加肉桂、附子。张銓同时认为,在治疗上“应速清解,缓则有难救之患”^{[2]34}。处方上,张銓加味甘桔汤是在《济阴纲目》加味甘桔汤方基础上加牛蒡子而成,其组成为防风、薄荷、荆芥、牛蒡子、甘草、桔梗、玄参、黄芩。张銓认为,始终应以加味甘桔汤予以治疗。张銓将其对咽喉疾病的认识及治疗总结为:“通身总要属咽喉,上肿毒壅实可忧。灶底抽薪虽妙法,引龙入海亦高筹。”^{[2]34}张銓对咽喉疾病治疗方面的总结,为临床在治疗咽喉疾病提供了重要参考,也为临床探索咽喉疾病治法提供了新思路。

3.2 急惊之症,退热当先

历代医家对惊风病因病机的论述颇多。南宋陈文中《小儿病源方论》认为“不唯热极生风,寒暑燥湿之极亦能生风”^{[10]535}。明代万全《幼科发挥·急惊风》指出:“有外因者,如感冒风寒温湿之气而发热者;有内因者,如伤饮食发热者;不外内因者,如有惊恐或客忤中恶得之。”^{[10]535}张介宾《景岳全书·小儿则》认为惊风之证“一曰风,二曰火,三曰痰,四曰阳虚,五曰阴虚”^{[10]535}。清代夏禹铸《幼科铁镜》指出惊风有“痰盛、风盛、热盛之别,惊是由痰、热、风三者而形成”^{[10]535}。虽然陈文中、万全、张介宾、夏禹铸等人对惊风的病因及致病因素进行了探讨,但并未对急惊风最核心致病因素进行深入研究,张銓则对此则进行了细致解释。

张銓认为,急惊风是由“内有实热,外挟风邪,心受热则发惊,肝生风则发搐,二脏交争,痰涎壅盛,暴烈而为急惊也”^{[2]36}。急惊风的核心病机是热邪,热邪催生痰浊,痰浊进一步引发惊厥,最终导致急惊风的发作。并指出急惊风与心、肝、脾、肺四脏相关,“风生于肝,痰生于脾,惊生于心,热生于肺,而这归根结底是由热导致,热盛则生痰,痰盛则生惊,惊甚则发搐”^{[2]37}。因此,张銓在治疗上认为:“治搐必先于截风,截风必先于利惊,利惊必先于驱痰,驱痰必先于退热。”^{[2]37}故张銓诗云:“急惊易治慢惊难,心热脾虚是两端,退热消痰风自散,清心培土善平

肝。”^{[2]36}张銓对急惊风之见解,述前人之未备,对中医儿科临床治疗急惊风具有重要指导价值。

3.3 虚实寒热,脉力为纲

“中医学脉诊,难在‘审象’。”^[11]而小儿脉诊则更为复杂。小儿脉诊最早见于《黄帝内经》,并将小儿异常脉象分为大、小、缓、急四种,之后历代医家多有阐发。宋代钱乙《小儿药证直诀》将小儿脉象概括为“脉乱、弦急、沉缓、促急、浮、沉细”^{[10]430};元代曾世荣《活幼心书》则分为“弦紧、浮洪、急数、沉迟、实滑、沉缓”^{[10]430};明代鲁伯嗣《婴童百问》按照浮沉迟数分为四类,清代陈复正《幼幼集成》在总结前人论述的基础上,将小儿脉分为“浮、沉、迟、数、有力、无力”^{[10]430}。上述医家对小儿脉诊的划分,虽较为细致,但只适用于安静状态下的幼儿。从诊病的实际境况来看,正如张銓所云:“每见赤子遇医,未有不惊啼者,呼吸先乱,而大小缓急最难诊也。”^{[2]22}因此,张銓将自己多年诊脉经验总结如下:“予习幼科多年,以脉之有力者为实为热,无力者为虚为寒,再应其指纹面色,察其五脏之苗窍。望闻问切皆用,定小儿寒热虚实之秘诀也。”^{[2]22}故张銓的诊法则更适用于儿科临床。张銓以其多年的诊脉经验,通过有力无力来诊断小儿的虚实寒热,这种诊法不仅为应对小儿突发状况提供了一种高效的应急手段,同时也为临床小儿脉诊积累了宝贵的经验。

3.4 危重之象,脏腑来论

历代医家在探讨危重症的诊断与治疗方面不乏深入见解,但专注于解析危重症与脏腑间内在联系的医者却极少。张銓则以赋的形式,展现了危重症与脏腑之间的关系,其独特的贡献堪称独树一帜。张銓在《幼科诗赋·保婴赋》云:“直视摇头,心气之已脱;唇腮青黑,肝气之灭亡;雨汗大喘,肺脱而难救;唇缩脐番,脾败而不祥;舌短难言,心肺绝而可叹;瞑目遗溺,肾肝脱而堪伤。鱼口鸦声,凶门肿陷者必死;撮空衄血,齿痒咬人者危亡。此余经验之秘诀,全无一字之荒唐。虽不及前贤之高论,亦可作后学之津梁。”^{[2]41}张奇文^[12]先生对此评论道:“文中所述重病危候与脏腑的关系,则是一般方书所未载。”张銓对小儿危重症与脏腑之间关系的探讨,展现了他对小儿危重症的高度重视,也彰显了其治疗小儿危

重症丰富的临床经验和卓越的医学造诣。

4 《幼科诗赋》的传播价值

“名句千古颂,经典永流传”,幼科诗赋美,理韵意深长。《幼科诗赋》能流传至今,除却其实用价值,与其易于接受的表达形式有极大关系。其传播价值体现在以下四个方面。

4.1 诗赋可人,儿科瑰宝

《幼科诗赋》以诗赋的形式论小儿疾病,其诗赋既不失医理之真切,又留存了诗赋之韵雅。如《幼科诗赋·验鼻》:“鼻青吐泻两相攻,青现人中是感风。肺部痰壅鼻下赤,人中黑见腹藏虫。”^{[2]4}又如:“症见脾家困睡多,久经吐泻复如何。脾虚胃弱风邪入,须向心肝细揣摩。”^{[2]18}翰林院编修《四库全书》纂修官周永年在《痘疹诗赋》中对其文笔评价道:“文驯字顺,脉络井然。”^{[1]序}周乐在晚年时见到此书云:“瑶编老始睹,惊喜为绝倒。雨窗捻髭,敬将懿行表。”^{[3]序3}眉批中无名氏评“深入浅出,雅正清真”^{[2]62};“一溪素水可人情”^{[2]88};“笔酣墨饱有风发泉涌之奇”^{[1]7};“意到笔随,有蝴蝶穿花之妙”^{[1]44}。可见,读者对张銓之诗赋是推崇备至,甚是喜爱。

诗赋类医籍主要以诊法类、中药类、方剂类及针灸类为主,儿科诗赋则多零星散见于部分儿科专著和部分综合性医著之中,而专以诗赋形式编写成册的儿科专著则显得尤为珍贵。据新编《中国中医古籍总目》^[13],明确为诗赋类的儿科医籍仅有20余种,山东儿科名医张銓的著作则独占其二。诗赋类医籍稀少的原因,正如《幼科诗赋》眉批中论道:“诗医分论易,合写最为难,才夺天孙巧,奇书却耐看。”^{[2]93}《幼科诗赋》之宝贵,也正如陈在桴所云:“是诗赋也,固医林之至宝,亦诗林所不忍弃者也。”^{[1]序}

4.2 浅显易诵,提升意趣

自古以来,背诵即是国人学习的一种通用之法,且推崇备至,“日诵千偈,义旨亦通”。可见,背诵不仅是为了记忆,还能加强对内容的理解。众多名医大家亦有背诵医籍的经历。然而,面对浩瀚的中医典籍,如何高效便捷地记忆中医知识,就显得尤为重要。为此,许多医家将诗赋与医理相结合,编写了不少歌诀类医籍辅助记诵。罗亚敏等^[14]指出:“歌诀类医著,让其回归到最原始的明理方式,颇契合其学习

心理。”中医儿科素来被称为“哑科”，对于初学者而言，儿科理论知识则更为抽象繁琐，给初学者带来了沉重的记忆负担。张銓将儿科知识除繁就简，转难为易，使儿科医理知识诗赋化，从而让初学者不再感到枯燥乏味。如《幼科诗赋·张五云三关吉凶诀》：“数岁婴儿脉未全，左男女右视三关。风关寅位气关卯，辰乃命关医治难。”^{[2]3}张銓以精炼之辞，明晰了小儿三关基础知识，且更易于理解。正如陈在埏云：“不取其词句惊人也，取其清爽也，取其理透情真也。”^{[1]序}艾九陇评：“医贯新诗赋，堪同珠玉藏。此书由博约，言简意深长。”^{[2]99}

4.3 易于传播，津逮后学

“明清时期，随着医学的不断深入，新理论和新观点不断涌现，这就需要去普及与传播。”^[15]清代山东儿科名医张銓将繁琐的儿科知识编成诗赋，从而使医理通俗化、形象化，有利于儿科知识的普及传播。从经济及刻印传抄角度讲，诗赋类医籍篇幅卷帙较小，这极大地节约了刻印和传抄成本，对下层人民来说，这样的歌赋更具有经济适用价值，且更具有普及性与传播性。

“千载医籍浩如海，名家荟萃凝成歌。字字千金心血注，句句谳练功效卓。”张銓将毕生之心血倾注于《幼科诗赋》，使之传之于众，广惠后学。陈在埏赠诗云：“如来本是大医王，阿难流传偈字香。仲景奇方承祖脉，九龄妙句道家常……君把金针全度尽，好教人学绣鸳鸯。”^{[1]序}又云：“不惟登婴童于仁寿，抑且作后学之津梁。”^{[1]序}贾振基云：“诗赋之雅俗共赏，医学之中和不偏，出一己之心裁，为后学之宝筏。”^{[1]序}周腹书评此书曰：“书读钱仲阳先生幼科，每叹其创法难，入理深；再读万密斋先生保幼诸论，服其补钱氏未备。今读先生是论，补二子之未备，实惠未学。”^{[2]31}可见，《幼科诗赋》无论从诗词的美学方面，还是儿科知识的记诵、普及方面，对后学者的价值都是极高的。

综上，出生于书香世家的儿科名医张銓，精于文学，深谙岐黄，成《幼科诗赋》一书，将医林、诗林合二为一，殊途同归，嘉惠后学。此书大约成于1750年

到1764年间，已知有四个版本：乐善堂写样本、青山堂抄本、积善堂刻本及淄博市图书馆藏清抄本。其中，乐善堂写样本今已不得见。笔者利用所见诸本，探究了《幼科诗赋》在咽喉治法、急惊风、脉法、小儿危重症四个方面的学术特色，讨论了《幼科诗赋》的传播价值，希望为中医儿科诗赋类文献研究提供借鉴。

【参考文献】

- [1] 张銓. 痘疹诗赋[M]. 刻本. [出版地不详]: 乐善堂, 1772(清乾隆三十七年).
- [2] 张銓. 幼科诗赋[M]. 抄本. [出版地不详]: 青山堂, 1850(清道光三十年).
- [3] 张銓. 幼科诗赋[M]. 刻本. [出版地不详]: 积善堂, 1850(清道光三十年).
- [4] 张銓. 痘疹诗赋[M]. 刻本. [出版地不详]: 司长隆, 1866(清同治五年): 跋文.
- [5] 刘时觉. 中国医籍补考[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 1544.
- [6] 徐泳. 山东通志艺文志订补: 卷十[M]. 济南: 山东人民出版社, 2016: 174.
- [7] 裘沛然. 中国医籍大辞典[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 1797.
- [8] 李关勇. 清代历城人物与著述研究[M]. 济南: 山东大学出版社, 2019: 175.
- [9] 李港莹, 张蕾. 《黄帝内经》不同语境下“三焦”涵义考[J]. 山东中医药大学学报, 2024, 48(3): 361-365.
- [10] 朱锦善. 儿科心鉴[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [11] 金丽. 从“四部五论”探析余显廷《脉理存真》[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 267-270.
- [12] 张奇文. 儿科医籍辑要[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2015: 9.
- [13] 李鸿涛. 新编中国中医古籍总目[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2023.
- [14] 罗亚敏, 宋慧荣, 陶晓华. 清代普及类医著写作特点探析[J]. 山东中医药大学学报, 2019, 43(1): 80-82.
- [15] 郝志, 贾红玲, 张学成, 等. 齐鲁医家翟良及《经络汇编释义》学术特点探析[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(6): 553-556.

◆ 综 述 ◆

汉防己甲素抗病毒及抗炎作用研究进展

李文倩¹, 焦园园², 杨 稳², 王明宇², 齐冬梅¹, 王晓龙¹, 邢雅玲², 王升启²

(1. 山东中医药大学中医药创新研究院, 山东 济南 250355;
2. 军事科学院军事医学研究院生物信息中心, 北京 100850)

[摘要] 研究国内相关文献, 概述汉防己甲素在抑制严重急性呼吸系统综合征冠状病毒Ⅱ型、猪流行性腹泻病毒、登革热病毒等方面的作用, 以及其在风湿免疫系统、呼吸系统、神经系统、消化系统等疾病中的抗炎作用等。总结发现, 汉防己甲素可以作为双孔通道拮抗剂抑制病毒进入和抑制病毒复制发挥抗病毒作用, 还可以通过调控核转录因子蛋白家族(NF- κ B)、Janus 激酶信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)、环氧化酶-2/前列腺素E₂(COX-2/PGE₂)、Nod样受体蛋白3(NLRP3)等相关信号通路调控炎症因子产生, 调节机体抗病毒免疫, 从而发挥抗炎和抗病毒的作用。重点分析了汉防己甲素对冠状病毒、埃博拉病毒等多种病毒的干预作用及机制, 以及其发挥抗炎作用所涉及到的机制, 旨在为今后对汉防己甲素进行深入的药用研究与应用提供参考。参考文献70篇。

[关键词] 汉防己甲素; 抗病毒; 抗炎; 双孔通道拮抗剂; 内容酶体; 系统疾病; 炎症

[中图分类号] R282.710.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0635-08

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.018

Research Progress on Antiviral and Anti-inflammatory Effects of Tetrandrine

LI Wenqian¹, JIAO Yuanyuan², YANG Wen², WANG Mingyu², QI Dongmei¹, WANG Xiaolong¹, XING Yaling², WANG Shengqi²

(1. Innovation Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Bioinformatics Center of Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China)

Abstract This paper reviewed the domestic and foreign research literature on the anti-viral effects of tetrandrine on coronavirus type II of severe acute respiratory syndrome, porcine epidemic diarrhea virus and dengue virus, as well as its anti-inflammatory effects on rheumatic immune system, the respiratory system, nervous system, digestive system, and other diseases. It was concluded that tetrandrine can act as a two-pore channel antagonist to inhibit the entry and replication of the virus to play an antiviral

[收稿日期] 2024-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81830101)

[作者简介] 李文倩(1999—), 女, 山东日照人, 2021 年硕士研究生, 研究方向: 中药药理学。电话: 17860506160; 邮箱: joice09876q@163.com。

[通信作者] 王升启(1962—), 男, 河南夏邑人, 医学博士, 硕士研究生导师, 主要从事中药基础理论现代化及小药超高通量筛选技术研究。电话: 13601119520; 邮箱: sqwang@bmi.ac.cn。

role. It can also regulate the production of inflammatory factors by regulating nuclear transcription factor- κ B (NF- κ B), Janus kinase signal transduction and activator of transcription (JAK-STAT), cyclooxygenase/prostaglandin E_2 (COX/PGE $_2$), Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) and other related signaling pathways, and further regulate the antiviral immunity of the body. Ultimately, it exerts anti-inflammatory and antiviral effects. This paper mainly analyzed the intervention effect and mechanism of tetrandrine on coronavirus, Ebola virus and other viruses, as well as the mechanism involved in its anti-inflammatory effect, aiming to provide reference for further medicinal research and application of tetrandrine in the future. There are 70 references in total.

Keywords tetrandrine; antiviral; anti-inflammation; two-pore channel antagonist; endolysosome; systemic disease; inflammation

防己味辛、苦,性寒,归膀胱、肺经,属祛风湿药,具有祛风止痛、利水消肿的功效,用于治疗风湿痹痛、水肿脚气、小便不利及湿疹疮毒^[1]。汉防己甲素,又名粉防己碱,是从防己科植物粉防己(*Stephania tetrandra* S. Moore)块根中提取的一种双苄基异喹啉类生物碱^[2],是粉防己的主要有效成分^[3]。近年来,国内外主要关注汉防己甲素在治疗心血管疾病^[4]、抗肿瘤^[5]、降血糖^[6]、免疫抑制^[7]、解热镇痛^[8]、抗风湿^[9]等方面的研究。也有研究表明,汉防己甲素在抗炎和抗病毒方面具有良好的作用,本文从汉防己甲素抗病毒以及抗炎作用的角度对其药理学机制进行综述。

1 汉防己甲素的抗病毒作用

目前对汉防己甲素的抗病毒研究报道主要集中在冠状病毒、埃博拉病毒(EBOV)、登革热病毒(DENV)、多瘤病毒(PyV)以及单纯疱疹病毒(HSV)。

1.1 抗冠状病毒

严重急性呼吸系统综合征冠状病毒Ⅱ型(SARS-CoV-2)是乙型冠状病毒属的一种包膜阳性单链RNA病毒^[10],它可以引起人类轻度到严重的呼吸道感染,还可以感染不同的动物^[11]。汉防己甲素在体内外表现出良好的抗SARS-CoV-2病毒活性^[12],可以有效阻断SARS-CoV-2在非洲绿猴肾(Vero E6)、人肝癌(Huh7)和人肺腺癌上皮(Calu-3)细胞系中的感染,在体外可以显著减轻SARS-CoV-2病毒诱导的小鼠肺损伤。

猪流行性腹泻病毒(PEDV)是冠状病毒科甲型冠状病毒属的一种病毒^[13],PEDV主要在小肠的绒毛肠细胞中复制,它通过暴露在病毒粒子表面的刺

突(S)糖蛋白介导进入宿主细胞^[14]。Dong等^[15]通过研究汉防己甲素干预PEDV感染Vero E6细胞发现,汉防己甲素可以抑制PEDV病毒在体外的增殖,发挥抗PEDV病毒作用。

1.2 抗EBOV

EBOV是一种包膜丝状RNA病毒,是埃博拉出血热的病原体^[16]。它的主要细胞靶点是单核/巨噬细胞系,通过病毒颗粒附着在宿主细胞膜上而发生感染^[17]。Sakurai等^[18]通过汉防己甲素干预EBOV病毒感染人单核细胞来源的巨噬细胞以及小鼠模型,发现汉防己甲素可以阻止EBOV逃离内体网络进入细胞质,破坏细胞内体运输并有效地改变病毒分布,还可以显著提高感染EBOV的小鼠的存活率。

1.3 抗DENV

DENV属于黄病毒科黄病毒属,通过以埃及伊蚊为主的伊蚊传播给人类,具有非常复杂的发病机制^[19]。Liou等^[20]通过用汉防己甲素干预登革热病毒感染人肺细胞A549发现,汉防己甲素可以调节登革热病毒感染诱导细胞中环氧化酶-2(COX-2)的表达和前列腺素 E_2 (PGE $_2$)的产生,并剂量依赖性抑制登革热病毒的产生,从而减轻人肺细胞中的登革热病毒感染,发挥抗病毒作用。

1.4 抗PyV

PyV是正常细胞异常增殖、分化产生的一种无包膜的小型病毒,具有环状双链DNA基因组,能够诱导动物产生肿瘤,例如猴多瘤病毒40(SV40)、默克尔细胞多瘤病毒(MCPyV)及BK病毒(BKV)^[21-22]。Dobson等^[23]研究两种具有不同衣壳结构的多瘤病毒,即SV40和MCPyV,发现汉防己甲素可以阻止病

毒进入所需的衣壳分解和核运输,从而发挥抗病毒作用。

1.5 抗HSV

HSV是疱疹病毒科和甲型疱疹病毒亚科的成员,是一种双链DNA包膜病毒。HSV感染可导致多种疾病,包括皮肤和黏膜病变、失明,甚至危及生命的脑炎等^[24-25]。HSV诱发的角膜炎(HSK)主要继发于对该病毒免疫驱动的炎症反应,Hu等^[26]研究发现,汉防己甲素对HSV介导的破坏性角膜炎具有持续的抑制作用。汉防己甲素可以通过改变宿主对病毒的免疫反应,发挥抗病毒作用^[27]。

2 汉防己甲素抗病毒作用机制

病毒的生命周期一般包括吸附、进入、复制、装配以及释放这五个步骤。从干预病毒的生命轨迹角度来分析,汉防己甲素主要通过抑制病毒进入和细胞内复制来发挥抗病毒作用,还可以调控抗病毒免疫。

2.1 抑制病毒进入

汉防己甲素是一种双孔通道(TPCs)拮抗剂。TPCs是位于宿主内溶酶体隔壁膜上的细胞内Ca²⁺通道,TPCs中的TPC1和TPC2位于内溶酶体系统内,调节内溶酶体微环境和运输动态。病毒依赖于内溶酶体等细胞器上TPCs出口,进入细胞质中复制^[18,28]。汉防己甲素可以靶向宿主TPC1和TPC2^[28],抑制TPC2并阻断SARS-CoV-2假病毒粒子的进入,汉防己甲素还可以通过调节病毒在内溶酶体之间的运输和将病毒颗粒捕获在细胞核内体中而抑制病毒的早期进入^[30]。汉防己甲素可以阻断TPC1和TPC2之间介导的电流,靶向抑制钙通道TPCs,从而阻止EBOV逃离内体网络进入细胞质^[18]。汉防己甲素可以通过Ca²⁺通道抑制SV40病毒和MCPyV病毒的早期进入,并对病毒的抑制作用呈显著浓度依赖性^[23]。

2.2 抑制病毒复制

汉防己甲素可以抑制SARS-CoV-2病毒RNA编码核衣壳st和病毒核衣壳N基因来抑制病毒的复制^[31]。汉防己甲素在Vero细胞中可以抑制PEDV病毒N蛋白和M蛋白的表达,进而抑制PEDV病毒的复制^[15]。Zhou等^[32]研究发现,汉防己甲素可以通过影响病毒复制,抑制水生横纹病毒导致的春季鲤鱼病毒血症感染。

2.3 调控抗病毒免疫

现有研究表明,宿主的COX-2、PGE₂、核转录因子蛋白家族(NF-κB)等因子会影响病毒复制^[33]。汉防己甲素可以通过增强NF-κB和激活蛋白1(AP-1)的DNA结合活性以及促进细胞融合剂(PEG)的产生,抑制DENV复制和毒力,且呈现剂量依赖性^[20]。

3 汉防己甲素的抗炎作用

炎症是机体的一种防御性免疫反应,导致疾病的发生发展。目前国内外对汉防己甲素抗炎作用的研究主要集中在风湿免疫系统、呼吸系统、神经系统、消化系统以及其他疾病(如病毒、心血管疾病)所引起的炎症反应方面。

3.1 风湿免疫类炎症

章丽和等^[34]发现汉防己甲素片具有控制炎症、镇痛的作用,可以有效缓解急性痛风性关节炎患者临床症状。汉防己甲素也可以缓解各类炎症动物模型的症状。比如,显著缓解炎性细胞浸润^[35],改善由炎症导致的溃疡和脚掌肿胀,减轻滑膜炎和白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)和白细胞介素-6(IL-6)等促炎细胞因子分泌^[36],保护关节骨^[37-39]。陆清怡^[35]发现汉防己甲素可以通过抑制中性粒细胞活性缓解类风湿关节炎小鼠的关节症状。汉防己甲素还可以通过抑制炎症、血管生成和纤维化保护肩周炎模型大鼠的网状结构,预防肩周炎的发生^[40]。

3.2 呼吸系统炎症

朱诺等^[41]探讨了汉防己甲素对放射性肺炎的干预作用及对转化生长因子-β1(TGF-β1)和IL-6的影响,发现汉防己甲素可以改善放射性肺炎患者肺部的炎性反应,延缓肺纤维化,并降低放疗引起的TGF-β1、IL-6表达。汉防己甲素对急性肺损伤引起的炎症也具有一定的抗炎效果,韩开宇等^[42]通过静脉注射内毒素(LPS)建立急性肺损伤(ALI)大鼠模型,加以汉防己甲素治疗,发现汉防己甲素可以通过减少肺泡灌洗液中TNF-α和IL-1β及白细胞生成,以减轻LPS所致肺部炎症。汉防己甲素还可以缓解哮喘引起的气道炎症,谢林艳^[43]通过建立鸡卵白蛋白(OVA)致敏激发的哮喘小鼠模型,以汉防己甲素治疗,发现其可以抑制哮喘模型小鼠气道炎症、气道高

反应性。

3.3 神经系统炎症

神经性系统炎症可引起动物认知功能障碍以及记忆缺失,如老龄大鼠会发生老年痴呆,出现认知功能障碍,汉防己甲素可以降低老龄大鼠IL-1 β 、TNF- α 和NF- κ B的水平,改善模型大鼠的认知功能障碍^[44],并且可以通过抑制淀粉样蛋白 β -肽(1-42)(A β 1-42)诱导的小鼠小胶质细胞(BV2)中Toll样受体4(TLR4)、NF- κ B p65、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)和COX-2的表达以及TNF- α 和IL-1 β 的分泌改善阿尔茨海默病(AD)^[45]。Liu等^[46]通过建立海马神经元创伤性损伤模型和创伤性脑损伤(TBI)小鼠模型,发现汉防己甲素可以抑制海马神经元损伤细胞凋亡率、改善TBI小鼠的Garcia神经评分以及海马形态学改变、降低脑水含量和脑损伤程度,减轻炎症反应。陈连连^[47]采用双侧颈总动脉永久性结扎制作大鼠血管性痴呆(VaD)模型,发现汉防己甲素可以抑制胶质细胞的激活、下调星形胶质细胞内海马内神经胶质的激活标志物(S100B)的表达,减少促炎因子IL-1 β 和iNOS释放,从而抑制VaD海马内慢性炎症反应引起的脑损伤。李峰等^[48]研究发现,汉防己甲素可能通过减少外周相应炎症介质的释放,从而降低伤害性感觉神经末梢和背根神经节中瞬时受体电位香草酸1型受体(TRPV1)mRNA及TRPV1蛋白的表达,从而发挥镇痛作用。

3.4 消化系统炎症

炎症性肠病(IBD)是一种慢性炎症性肠道疾病。Chang等^[49]研究发现,汉防己甲素可以增加脾脏和肠系膜淋巴结(MLN)中CD4⁺T细胞中调节性T细胞(Tregs)的比例来减轻结肠炎小鼠的症状。冯珏利等^[50]通过观察汉防己甲素对先天性巨结肠(HSCR)乳鼠炎症的作用,发现汉防己甲素呈剂量依赖性减轻结肠扩张,减少中性粒细胞浸润,降低炎症因子水平,从而减轻先天性巨结肠乳鼠肠道炎症。陈丽^[51]通过对恶唑酮诱导的小鼠溃疡性结肠炎(UC)模型研究发现,汉防己甲素可以减轻UC小鼠腹泻、血便等症状,减轻直肠、结肠黏膜损伤以及炎症细胞浸润程度。向军英等^[52]研究发现汉防己甲素能够减轻UC的炎症反应,改善UC的肠道病变,提高UC的黏

膜屏障功能。

急性胰腺炎是一种急性腹部疾病。对于各类急性胰腺炎模型,汉防己甲素可以降低淀粉酶活性,减轻胰腺水肿、中性粒细胞浸润^[53]、出血及坏死程度,并减少炎症介质的产生和释放,从而抑制炎症反应,降低胰腺髓过氧化物酶(MPO)活性和肺MPO活性^[54],改善炎性免疫失衡,进一步减轻胰腺损伤^[55],还可以减少急性胰腺炎模型大鼠腹水生成量,减轻胰腺组织中的炎症^[56]。曹明华等^[57]研究发现,汉防己甲素可以在一定程度逆转急性胰腺炎血清刺激引起的胃泌素、胃酸和胃蛋白酶分泌的增多以及生长抑素分泌的抑制,减轻胃黏膜损伤。

3.5 其他炎症类疾病

机体感染病毒后会引发一系列免疫反应,汉防己甲素可以通过调节机体免疫改善病毒引起的炎症。汉防己甲素能抑制血管扩张、迁移以及白细胞的浸润,改变宿主对病毒的免疫/炎症反应^[58],改善由HSV介导的破坏性角膜炎^[26]。汉防己甲素在各种眼部炎症中具有良好的药效,可以抑制皮下气袋模型大鼠白细胞介素-1(IL-1)、TNF- α 和血小板活化因子(PAF)诱导的白细胞向气袋的浸润,从而改善炎症^[59]。Xiao等^[60]发现汉防己甲素可以降低虹膜中前列腺素E(PGE₂)的总含量,并在后期显著抑制白细胞趋化。汉防己甲素还可以通过减少病灶单核细胞募集和炎症反应,改善粥样动脉硬化^[61]和心功能^[62]。吴飞飞等^[63]发现汉防己甲素可以明显改善糖氧剥夺(OGD)诱导的BV2细胞损伤并显著改善细胞活性。现有研究发现,汉防己甲素具有抑制LPS诱导的小鼠单核巨噬细胞白血病细胞(RAW264.7)、单核巨噬细胞(THP-1)炎症反应的作用,其抗炎机制可能通过抑制COX-2、iNOS的表达,从而抑制其下游炎症介质一氧化氮(NO)、PGE₂的表达^[64-65]。

4 汉防己甲素抗炎作用的分子生物学机制

4.1 调控NF- κ B和MAPK信号通路

NF- κ B是一种多向性核转录调节因子,可参与多种炎症因子的转录和表达。吴兴源等^[66]研究发现,汉防己甲素可以下调p-p65/p65、人核因子 κ B抑制蛋白 α (p-I κ B α /I κ B α)、胞外调节激酶(p-ERK/ERK)、P38丝裂原活化蛋白激酶(p-p38/p38)及氨基末端

激酶(p-JNK/JNK)的蛋白表达水平,抑制NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路,并抑制IL-1 β 诱导的成纤维样滑膜细胞(FLS)细胞释放IL-6、白细胞介素-8(IL-8)和TNF- α ,从而减轻炎症反应。对于LPS引起的炎症,汉防己甲素可以通过抑制I- κ B α 和NF- κ B p65磷酸化,抑制促炎因子IL-6、IL-1 β 和TNF- α 的分泌,从而发挥其抗炎作用^[40,67]。谢林艳^[43]发现,汉防己甲素可以通过阻断NF- κ B经典途径的激活,下调iNOS转录表达、减少NO合成,抑制促炎细胞因子白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)产生,减少炎症细胞浸润,进而抑制气道炎症和气道高反应性。汉防己甲素可以降低胰腺炎症中NF- κ B的活化,稳定胰腺腺泡细胞内钙离子水平,从而减轻对胰腺的损伤^[55-56]。研究发现汉防己甲素治疗小鼠UC的机制可能与抑制核因子NF- κ B p65的活化相关^[51-52],汉防己甲素处理纤维淀粉样蛋白- β (fA β)诱导的小胶质细胞吞噬,能下调其磷酸化NF- κ B p65的表达,显著降低IL-1 β 和TNF- α 的产生^[68]。

4.2 调控Janus激酶信号转导和转录激活因子(JAK-STAT)信号通路

汉防己甲素可以抑制Janus激酶2(JAK2)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)蛋白及其磷酸化修饰表达,抑制JAK信号通路激活,进而减轻滑膜炎症,改善滑膜血管新生,从而发挥抗炎作用^[37]。汉防己甲素可以通过降低先天性巨结肠(HSCR)小鼠肠道炎症小鼠结肠组织中JAK2、p-JAK2、STAT3、p-STAT3的蛋白表达,剂量依赖性地抑制JAK2/STAT3信号通路,减轻结肠组织炎症反应,改善HSCR症状^[50]。

4.3 调节COX-2/PGE₂通路

汉防己甲素可以通过降低炎症细胞因子水平,选择性抑制COX-2基因和蛋白表达,减少PGE₂的产生,从而减轻炎症,改善骨关节炎^[69],提示粉防己碱可能通过抑制iNOS/NO和COX-2/PGE₂通路的激活来抑制炎症损伤。

4.4 调控肌醇需求酶1 α /c-Jun氨基末端激酶/转录因子C/EBP同源蛋白(IRE1 α /JNK/CHOP)信号通路

Liu等^[46]研究发现,汉防己甲素可以下调TNF-

α 、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、NF- κ B、肿瘤坏死因子受体相关因子(TRAF1)、生长停滞和DNA损伤诱导基因34(GADD34)、蛋白激酶R样内质网激酶(p-PERK)、IRE1 α 、CHOP、p-JNK的表达,通过调节IRE1 α /JNK/CHOP信号通路,减轻实验性创伤性脑损伤(TBI)的炎症和神经元凋亡。

4.5 调控脾酪氨酸激酶/酪氨酸激酶/磷脂酶C γ 2(Syk/BTK/PLC γ 2)信号通路

汉防己甲素可以通过抑制Syk/BTK/PLC γ 2信号通路来抑制核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL)诱导的NF- κ B p65和活化T细胞核因子1(NFATc1)的核易位,抑制破骨细胞的发生,从而减轻胶原诱导性关节炎(CIA)诱导的骨破坏^[38]。

4.6 调节Nod样受体蛋白3(NLRP3)信号通路

汉防己甲素通过下调NLRP3/白细胞介素-18(IL-18)/IL-1 β 炎症通路表达,显著降低由OGD诱导BV2细胞的IL-18和IL-1 β 以及NLRP3的表达水平,发挥抗炎作用^[63]。汉防己甲素可以抑制肺动脉高压模型大鼠中NLRP3炎性小体的活化,抑制半胱氨酸蛋白酶-1(Caspase-1)、IL-1 β 的表达,减轻肺动脉高压大鼠肺组织的炎症浸润^[70]。

4.7 调节免疫细胞平衡

汉防己甲素可以通过芳烃受体(AhR)恢复辅助性T细胞17(Th17)/Treg的平衡,从而发挥其抗关节炎功效^[36]。汉防己甲素通过抑制再生障碍性贫血(AA)小鼠中炎症细胞浸润和活化减轻佐剂诱导的关节炎小鼠炎症^[35]。汉防己甲素可通过激活AhR和跨膜型TNF- α (tmTNF- α)/肿瘤坏死因子受体2(TNFR2)通路,调节Th17/Treg平衡,改善结肠炎^[45]。

4.8 其他抗炎机制

汉防己甲素可以降低重症急性胰腺炎小鼠胰腺组织中基质相互作用分1(STIM1)钙释放激活钙调节蛋白1(ORAI1)的蛋白和mRNA表达水平,抑制钙池操纵性钙内流(SOCE)信号通路活化,进而减轻重症急性胰腺炎胰腺损伤程度^[53]。汉防己甲素可以通过抑制钙超载,缓解线粒体膜电位降低,减轻内质网应激反应和氧化应激损伤,从而减磷酸呋喃酸性簇分选蛋白(PACs)的坏死,发挥对小鼠重症急性胰腺炎的防治作用^[54]。

5 结束语

综上所述,汉防己甲素目前被发现对多种病毒具有抗病毒作用,主要是作为双孔通道拮抗剂抑制病毒进入和抑制病毒的复制发挥抗病毒作用。汉防己甲素在风湿免疫系统、呼吸系统、神经系统以及其他疾病引起的炎症中皆表现出良好的抗炎作用,其机制主要是通过调控NF- κ B相关信号通路抑制炎症因子产生,汉防己甲素还可以通过调控JAK-STAT、COX-2/PGE₂、IRE1 α /JNK/CHOP、Syk/BTK/PLC γ 2、NLRP3等信号通路以及调节免疫细胞平衡来实现。

本文通过整合现有文献研究发现,由于病毒的种类多,目前汉防己甲素在抗病毒方面的研究并不系统全面,今后的研究还有很大的发展前景。本文通过综述汉防己甲素的抗病毒抗炎的药理作用及作用机制,旨在为后续研究提供一定的参考。

【参考文献】

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:155-156.
- [2] 洪亚平,潘开玉,陈之端,等. 防己科植物的叶表皮特征及其系统学意义[J]. 植物学报,2001,43(6):615-623.
- [3] 刘顺,李姚婷,沈思懿,等. 粉防己根的化学成分研究[J]. 中药材,2022,45(6):1368-1371.
- [4] 于世龙,周本财,高浴. 汉防己甲素治疗心绞痛的临床评价[J]. 临床心血管病杂志,1986(1):10-12,3.
- [5] 黄晏军,刘莉,肖东琴. 汉防己甲素对三阴性乳腺癌细胞体外生物学活性的影响及机制[J]. 山东医药,2022,62(10):10-14.
- [6] 孙桂荣,王玉芹,付纯芳,等. 汉防己甲素预防实验性糖尿病大鼠胰岛B细胞损伤作用的组织学观察[J]. 佳木斯医学院学报,1992(5):1-3.
- [7] 龚享文,黄玉梅,刘春云,等. 基于Th1/Th2细胞因子网络调控机制探索汉防己甲素片治疗Ⅱ期尘肺的临床研究[J]. 当代医学,2022,28(17):1-5.
- [8] 刘磊,沈文生,凌义龙,等. 老年髋关节置换术后汉防己甲素片镇痛的疗效[J]. 中国老年学杂志,2019,39(24):5996-5998.
- [9] 李建文. 汉防己甲素联合甲氨蝶呤治疗老年类风湿关节炎观察[J]. 中国药物与临床,2021,21(11):1915-1916.
- [10] JACKSON C B, FARAZAN M, CHEN B, et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2022, 23(1):3-20.
- [11] RAVI V, SAXENA S, PANDA P S. Basic virology of SARS-CoV 2[J]. Indian J Med Microbiol, 2022, 40(2): 182-186.
- [12] WANG Z, YANG L. Chinese herbal medicine: fighting SARS-CoV-2 infection on all fronts [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 270:113869.
- [13] JUNG K, SAIF L J, WANG Q. Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV): an update on etiology, transmission, pathogenesis, and prevention and control [J]. Virus Res, 2020, 286:198045.
- [14] LI W, VAN KUPPEVELD F J M, HE Q, et al. Cellular entry of the porcine epidemic diarrhea virus [J]. Virus Res, 2016, 226:117-127.
- [15] DONG S, YU R, WANG X, et al. Bis-benzylisoquinoline alkaloids inhibit porcine epidemic diarrhea virus in vitro and in vivo [J]. Viruses, 2022, 14(6):1231.
- [16] DU X, ZUO X, MENG F, et al. Combinatorial screening of a panel of FDA-approved drugs identifies several candidates with anti-Ebola activities [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 522(4):862-868.
- [17] KHANS, MUHAMMAD, RAUF A, et al. Comprehensive review on Ebola (EBOV) virus: future prospects [J]. Infect Disord Drug Targets, 2018, 18(2):96-104.
- [18] SAKURAI Y, KOLOKOLTSOV A A, CHEN C C, et al. Ebola virus. Two-pore channels control Ebola virus host cell entry and are drug targets for disease treatment [J]. Science, 2015, 347(6225):995-998.
- [19] MARTINA B E, KORAK P, OSTERHAUS A D. Dengue virus pathogenesis: an integrated view [J]. Clin Microbiol Rev, 2009, 22(4):564-581.
- [20] LIOU J T, CHEN Z Y, HO L J, et al. Differential effects of triptolide and tetrandrine on activation of COX-2, NF-kappa B, and AP-1 and virus production in dengue virus-infected human lung cells [J]. Eur J Pharmacol, 2008, 589(1-3):288-298.
- [21] PINTO M, DOBSON S. BK and JC virus: a review [J]. J Infect, 2014, 68:2-8.
- [22] 龙柳艳, 韦晓谋. 多瘤病毒SV40、BKV及JCV感染与HIV感染者相关性的研究 [J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(10):1683-1687.
- [23] DOBSON S J, MANKOURI J, WHITEHOUSE A. Identification of potassium and calcium channel inhibitors

- as modulators of polyomavirus endosomal trafficking [J]. *Antiviral Res*, 2020, 179: 104819.
- [24] TOGNARELLI E I, PALOMINO T F, CORRALES N, et al. Herpes simplex virus evasion of early host antiviral responses [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 127.
- [25] CONNOLLY S A, JARDETZKY T S, LONGNECKER R. The structural basis of herpesvirus entry [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(2): 110-121.
- [26] HU M, DUTT J, ARRUNATEGUI-CORREA V, et al. Cytokine mRNA in BALB/c mouse corneas infected with herpes simplex virus [J]. *Eye (Lond)*, 1999, 13: 309-313.
- [27] HU S, DUTT J, ZHAO T, et al. Tetrandrine potently inhibits herpes simplex virus type-1-induced keratitis in BALB/c mice [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 1997, 5(3): 173-180.
- [28] WU A, SHI K, WANG J, et al. Targeting SARS-CoV-2 entry processes: the promising potential and future of host-targeted small-molecule inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 263: 115923.
- [29] SPERANDIO L P, LINS I V F, ERUSTES A G, et al. Blocking autophagy by the two-pore channels antagonist tetrandrine improves sorafenib-induced death of hepatocellular carcinoma cells [J]. *Toxicol In Vitro*, 2023, 90: 105603.
- [30] GUNARATNE G S, MARCHANT J S. The ins and outs of virus trafficking through acidic Ca^{2+} stores [J]. *Cell Calcium*, 2022, 102: 102528.
- [31] KHADILKAR A, BUNCH Z L, WAGONER J, et al. Modulation of in vitro SARS-CoV-2 infection by stephania tetrandra and its alkaloid constituents [J]. *J Nat Prod*, 2023, 86(4): 1061-1073.
- [32] ZHOU Y, QIU T X, HU Y, et al. Antiviral effects of natural small molecules on aquatic rhabdovirus by interfering with early viral replication [J]. *Zool Res*, 2022, 43(6): 966-976.
- [33] STEER S A, CORBETT J A. The role and regulation of COX-2 during viral infection [J]. *Viral Immunol*, 2003, 16(4): 447-460.
- [34] 章丽和, 金珍木, 项光博, 等. 汉防己甲素片治疗急性痛风性关节炎效果观察 [J]. *中国乡村医药*, 2017, 24(17): 7-8.
- [35] 陆清怡. 汉防己甲素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [36] YUAN X, TONG B, DOU Y, et al. Tetrandrine ameliorates collagen-induced arthritis in mice by restoring the balance between Th17 and Treg cells via the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Biochem Pharmacol*, 2016, 101: 87-99.
- [37] 范为民, 赵春江. 基于JAK通路探讨汉防己甲素改善佐剂性关节炎大鼠滑膜血管新生的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2018, 29(6): 725-730.
- [38] JIA Y, MIAO Y, YUE M, et al. Tetrandrine attenuates the bone erosion in collagen-induced arthritis rats by inhibiting osteoclastogenesis via spleen tyrosine kinase [J]. *FASEB J*, 2018, 32(6): 3398-3410.
- [39] GAO L N, FENG Q S, ZHANG X F, et al. Tetrandrine suppresses articular inflammatory response by inhibiting pro-inflammatory factors via NF- κ B inactivation [J]. *J Orthop Res*, 2016, 34(9): 1557-1568.
- [40] ZHAO H, KONG L, SHEN J, et al. Tetrandrine inhibits the occurrence and development of frozen shoulder by inhibiting inflammation, angiogenesis, and fibrosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111700.
- [41] 朱诺, 肖韩, 杨玖. 汉防己甲素对放射性肺炎的干预作用及对转化生长因子- β 1和白细胞介素-6的影响 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18(35): 163-166.
- [42] 韩开宇, 尚愚, 吕福祯, 等. 汉防己甲素对大肠杆菌脂多糖所致急性肺损伤大鼠炎症介质的影响 [J]. *哈尔滨医科大学学报*, 2009, 43(5): 428-431.
- [43] 谢林艳. 粉防己碱下调NF- κ B和iNOS、抑制哮喘小鼠气道炎症和气道高反应性的研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2015.
- [44] MA H, YAO L, PANG L, et al. Tetrandrine ameliorates sevoflurane induced cognitive impairment via the suppression of inflammation and apoptosis in aged rats [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4814-4820.
- [45] REN D, FU Y, WANG L, et al. Tetrandrine ameliorated Alzheimer's disease through suppressing microglial inflammatory activation and neurotoxicity in the 5XFAD mouse [J]. *Phytomedicine*, 2021, 90: 153627.
- [46] LIU H, HE S, LI C, et al. Tetrandrine alleviates inflammation and neuron apoptosis in experimental trau-

- matic brain injury by regulating the IRE1 α /JNK/CHOP signal pathway[J]. *Brain Behav*, 2022, 12(12): e2786.
- [47] 陈连连. 粉防己碱对血管性痴呆大鼠星形胶质细胞的炎性作用机制的研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2012.
- [48] 李峰, 孙丹妮, 娄峰, 等. 粉防己碱对慢性炎性疼痛的镇痛作用[J]. *世界中医药*, 2022, 17(7): 983-987.
- [49] CHANG Y, ZHAI L, PENG J, et al. Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141: 111931.
- [50] 冯珏利, 王瑛, 常新捷, 等. 汉防己甲素对先天性巨结肠乳鼠炎症的改善作用及对JAK2/STAT3通路的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(1): 35-38.
- [51] 陈丽. 汉防己甲素对小鼠溃疡性结肠炎的疗效观察和机制研究[D]. 南充: 川北医学院, 2015.
- [52] 向军英, 陈丽, 贺国斌. 汉防己甲素对小鼠溃疡性结肠炎的作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(22): 3769-3772.
- [53] 段丽芳, 王萍, 范建伟, 等. 粉防己碱通过调控SOCE通路对L-精氨酸诱发的小鼠重症急性胰腺炎的防治作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(3): 325-332.
- [54] 符国丹, 朱峰峰, 白雨卉, 等. 汉防己甲素通过抑制钙超载对小鼠重症急性胰腺炎的防治作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(6): 1043-1052.
- [55] WU X L, LI J X, LI Z D, et al. Protective effect of tetrandrine on sodium taurocholate-induced severe acute pancreatitis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 129103.
- [56] 朱玲, 张红, 李永渝. 粉防己碱对急性胰腺炎大鼠胰腺核因子 κ B活化的影响[J]. *陕西中医学院学报*, 2004, 27(3): 59-62.
- [57] 曹明华, 李永渝, 徐菁, 等. 粉防己碱对急性胰腺炎大鼠血清灌注的离体大鼠胃的保护作用及其机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2012, 28(9): 1665-1669.
- [58] HU S, DUTT J, ZHAO T, et al. Tetrandrine potently inhibits herpes simplex virus type-1-induced keratitis in BALB/c mice[J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 1997, 5(3): 173-180.
- [59] WONG C W, SEOW W K, O'CALLAGHAN J W, et al. Comparative effects of tetrandrine and berbamine on subcutaneous air pouch inflammation induced by interleukin-1, tumour necrosis factor and platelet-activating factor[J]. *Agents Actions*, 1992, 36(1-2): 112-118.
- [60] XIAO J, WANG Y, WU S, et al. Inhibitory effect of tetrandrine on lens proteins-induced ocular inflammation in rabbits[J]. *J Ocul Pharmacol*, 1992, 8(4): 309-315.
- [61] LI W, HUANG Z, LUO Y, et al. Tetrandrine alleviates atherosclerosis via inhibition of STING-TBK1 pathway and inflammation in macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 119: 110139.
- [62] 王裕勤, 曹雪滨, 朱元州, 等. 粉防己碱调控炎症因子减轻大鼠心肌缺血/再灌注损伤[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(6): 529-535.
- [63] 吴飞飞, 郭明. 汉防己甲素对缺氧缺糖损伤BV2细胞炎症反应的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(10): 1350-1352.
- [64] 赵恒光, 罗福玲. 粉防己碱对脂多糖诱导下RAW264.7细胞COX-2/PGE₂、iNOS/NO表达的影响[J]. *中国药科大学学报*, 2011, 42(2): 141-144.
- [65] WU S J, NG L T. Tetrandrine inhibits proinflammatory cytokines, iNOS and COX-2 expression in human monocytic cells[J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(1): 59-62.
- [66] 吴兴源, 张国如. 粉防己碱通过NF- κ B和MAPK信号通路影响人滑膜细胞炎症及对类风湿性关节炎治疗作用研究[J]. *广西医科大学学报*, 2020, 37(9): 1636-1641.
- [67] 罗福玲, 赵恒光, 李洪忠, 等. 粉防己碱对脂多糖诱导下RAW264.7细胞炎症模型细胞因子的作用[J]. *中草药*, 2011, 42(3): 542-545.
- [68] HE F Q, QIU B Y, LI T K, et al. Tetrandrine suppresses amyloid- β -induced inflammatory cytokines by inhibiting NF- κ B pathway in murine BV2 microglial cells[J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(9): 1220-1225.
- [69] GAO P, RAO Z W, LI M, et al. Tetrandrine represses inflammation and attenuates osteoarthritis by selective inhibition of COX-2[J]. *Curr Med Sci*, 2023, 43(3): 505-513.
- [70] 刘莹, 董文鹏, 陈长富, 等. 粉防己碱对肺动脉高压大鼠中NLRP3炎性小体表达研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2017, 33(11): 1102-1106.

《太平圣惠方》研究述评

李念真, 宋咏梅

(山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355)

[摘要] 《太平圣惠方》是宋初大型官修综合性著作, 汇录了两汉至宋初的理论著述及效验名方, 具有重要的理论与实践价值。2008—2022年, 学界对《太平圣惠方》主要围绕编撰思想、版本流传、理论溯源、临床各科疾病、方剂剂型等展开研究。版本流传方面, 《太平圣惠方》首次刊行于宋初, 流传中出现众多版本, 影响海内外; 理论溯源方面, 许多研究关注到了《太平圣惠方》中的伤寒内容, 其传本被称为“淳化本《伤寒论》”; 临床证治规律研究方面, 涉及了内、外、妇、儿、五官、食治食养、针灸等多个科别。根据目前研究现状, 仍有几方面可深入挖掘, 一是脉学、针灸文献的理论溯源研究; 二是对疫病防治、妇科、儿科证治规律的总结; 三是外来香药输入与中药化探索; 四是道教神仙方、丹药方研究。参考文献44篇。

[关键词] 《太平圣惠方》; 编撰思想; 版本; 理论溯源; 临床各科

[中图分类号] R289.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2024)05-0643-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.05.019

Research Review on *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief*

LI Nianzhen, SONG Yongmei

(Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief* is a large-scale comprehensive work compiled by officials in the early Song Dynasty. It collects theoretical writings and verifies famous formulas from the Han Dynasty to the early Song Dynasty, and it has significant theoretical and practical value. From 2008 to 2022, the academic research on *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief* mainly revolved around editing ideas, version dissemination, theoretical traceability, clinical diseases, dosage forms of formulas, etc. In terms

of version circulation, *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief* was first published in the early Song Dynasty, and many versions appeared in circulation, and even introduced into overseas. In terms of theoretical tracing, many studies paid attention to the content of cold pathogenic diseases in *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief*, which was called Chunhua version of *Treatise on Cold Pathogenic*

[收稿日期] 2024-03-14

[基金项目] 国家中医药管理局《中华医藏》提要编纂项目(编号: KJS-ZHYZ-2018-014)

[作者简介] 李念真(1998—), 女, 山东淄博人, 2021年级硕士研究生, 研究方向: 中医临床文献。电话: 15194181637; 邮箱: nianzhena@163.com。

[通信作者] 宋咏梅(1968—), 女, 山东微山人, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中医临床文献研究。电话: 0531-89628321; 邮箱: songym0200@163.com。

Diseases. The study of clinical syndrome and treatment regularity involved internal medicine, surgery, gynecology, pediatrics, dietary treatment and maintenance, acupuncture and other departments. According to the current research, there are still several directions worthy of further study. The first is the theoretical tracing of the literature of pulse diagnosis and acupuncture. The second is the summary of epidemic diseases prevention, syndrome and treatment regularity of gynecology and pediatrics. The third is the import of foreign incense and the exploration of traditional Chinese medicine. The fourth is the study of Taoist immortal formulas and elixir of life. There are 44 references in total.

Keywords *Taiping Holy Prescriptions for Universal Relief*; compiling thoughts; version; theoretical tracing; clinical departments

北宋太平兴国年间,宋太宗下令医官院收集经验方万余首,并由医官王怀隐等人组织编纂一部大型医书。书成后,宋太宗亲自作序并赐名《太平圣惠方》。该书于淳化三年(992年)刊行,全书100卷,分1 690门,各科医方16 832首^[1],为我国宋代以来医方之渊薮^[2]。2008—2022年,学界对其重视程度逐步提高,已形成较多新的研究成果,现将研究情况述评如下。

1 成书及版本流传研究

1.1 编撰者、编撰思想与特点

韩毅^[3]认为,本书作为宋代历史上第一部医学方书著作,贯穿了宋太宗“仁政之务”与“方书辅世”的思想。根据序中“令尚药奉御王怀隐等四人校勘编类”,一般认为王怀隐、王祐、郑奇、陈昭遇为此书编撰者。但张明华^[4]提出本书属于集体编纂,只是具名的医官有上述4人。付笑萍^[5]对主要编撰者王怀隐进行了研究,提出本书编撰体例及内容体现了王怀隐注重理法方药、辨证论治体系的完整性,重视脏腑疾病及保健养生等思想。韩毅^{[6]55}指出,在宋代皇帝的重视下,王怀隐等人确立的编撰原则和编撰体例影响深远,为后代方书编撰提供了范式。张明华^[4]总结其编纂特点主要有:“搜隐微”“求妙删繁”;医学理论与临床相结合,纲目清晰;图文并茂,临床实用性强。

1.2 版本流传

1.2.1 宋代刊本

《太平圣惠方》由国子监雕版印刷刊行,此版又称国子监正本。韩毅^[3]、刘芳池^[7]、王珂^[8]研究,为适应民众需求与社会需求,宋代政府曾两次组织重

刊本书,绍圣三年(1096年)国子监依淳化本刻小字本行世;绍兴十七年(1147年)福建路转司依国子监所藏版本重刊,题名《大宋新修太平圣惠方》。此外由于本书卷帙浩繁,翻阅不宜,加上军中、广南等边远地区疫瘴流行,亟需简便效验的医疗指导,节选简化本应运而生。韩毅^[3]研究,在宋代曾出现何西彭选编《圣惠选方》、周应从著《皇祐简要济众方》及无名氏著《圣惠经用方》等版本。简化本发挥了指导疫病诊治、宣传正统医学、抗衡巫医的重要作用。

1.2.2 海外流传版本

《太平圣惠方》不仅在海内广泛传布,还远播域外,其中尤以高丽和日本为大宗^[8]。大中祥符九年(1016年)与天禧五年(1021年)宋真宗曾两次赐书高丽。韩毅^{[6]94-95}研究称,朝鲜医学著作《御修医方类聚》《东医宝鉴》等收录了大量本书的内容,并认为朝鲜曾有《太平圣惠方》刊本问世。王珂^[8]认为,本书通过民间的商贸、宗教交往等非官方性质途径传至东瀛列岛,日本至今仍藏有众多刻本与手抄本。

1.2.3 国内刊行情况

《太平圣惠方》自宋刊行后,元、明、清未予重刊。宋刊本早经散佚,《四库全书总目提要》亦未载此书。1958年,人民卫生出版社根据现存四种手抄本互校增补,以全书形式出版,是当时《太平圣惠方》最完整的版本^{[6]93}。2015年,田文敬等^[9]以日本众多抄本与清光绪抄本、人民卫生出版社1958年本校勘注解,出版《太平圣惠方校注》十部。2016年,郑金生等在人民卫生出版社版本基础上,根据南宋刊本、日本宽政六年丹波氏校勘本以及其他日本抄本,参照《普济方》《医方类聚》等书,校点出版《太平圣惠方》(校点

本)上下两部^[1]。

2 理论溯源研究

本书收录了两汉以来迄于宋初时期各代名方,包括翰林医官院方、御医所献家传经验方、民间医疗验方、时方,并以外来药品和少数民族用药经验为补充,对宋以前历代医家学术思想、治疗经验、用药特点进行了总结^[9]。

2.1 知识来源与出处

韩毅^[6]^[43]对《太平圣惠方》的知识来源、主要内容及不同历史时期海内外传播应用进行了研究,称其知识来源不仅包含《肘后备急方》《刘涓子鬼遗方》等在内的前代医学著作,还包含宋朝最新的医学知识、医学分类体系和各种验效方。

章碧明^[10]称《太平圣惠方》在收录古方时已将药物剂量、剂型应时变通,处方用药和药物煎服方式也发生了变化,所收录内容均做了不同程度的修改,但未注明其出处。

2.2 所载《伤寒论》研究

书中的伤寒内容,汇集了宋初及以前诸家伤寒之大成,被称为“淳化本《伤寒论》”。张慧蕊等^[11]称《太平圣惠方》刊行于北宋校正医书局校订《伤寒论》之前,在一定程度上反映了张仲景《伤寒论》的古貌,其散在于原书卷九到卷十四的伤寒、杂病内容可能为宋以前《伤寒杂病论》原貌的恢复提供线索。张慧蕊等^[12]提出《太平圣惠方》卷八《辨伤寒脉证》与宋本《伤寒论·辨脉法》内容属于同一来源或传本系统。刘世恩^[13]提出书中所载《伤寒杂病论》是载张仲景方论最多的古传本,其中的方剂药量与服法等皆非汉方原貌,是北宋官药局通用的用量与服法。

3 临床各科研究

3.1 内科

3.1.1 心系病证

心系病证研究涉及胸痹、心悸。张兴等^[14]认为书中胸痹论治宗张仲景理论,对胸痹病因病机的阐释更加细致,遣方用药方面沿袭《千金要方》《千金翼方》成法,治法上强调通多于补、实者以行气降气为先。邢雅璇等^[15]称《太平圣惠方》在前人医学论著的基础上,将心悸分为心虚证、心实热证等8个证型,进一步完善了心悸病证的病因病机及治法方药,首次

明确提出心脏中风可致惊悸,补充了大量心悸的治疗方与食疗方。

3.1.2 肝胆系病证

肝胆系病证的研究主要有积聚、黄疸、肝气虚等。裘石亮等^[16]分析了治疗积聚的方剂,认为积聚多由气、津、血凝结积成,病久则正虚与气血虚衰相合,治法上注重攻补兼施、行气活血,最常用的药物组合为肉桂与当归。刘伟招^[17]称书中黄疸的命名方式体现了疾病整体过程的特性及规律。齐晓环等^[18]分析书中所载肝气虚证的主要症状有筋脉抽掣疼痛、眼目昏暗、两胁胀满等,治疗上善用风药调畅肝脏气机。王利敏等^[19]提出书中肝脏疾病的主要致病因素为风,包括外风和内风。

3.1.3 脾胃系病证

郝军等^[20]认为书中从脾论治多种疾病,对脾病证从脏腑、经络两个方面定位,涵盖现代医学的消化系统疾病及脑血管、口腔黏膜等其他系统病变。王兴^[21]认为本书提出心腹疼痛、脐腹疼痛等名称,概括了脘腹部位的疼痛。总结脘腹痛的病因有寒、热、食积等,病机主要是气血失调,腹气不通,治疗上温通并重,以通为主。王琳^[22]发现书中所载脾脏相关证候中,实证、热证所占比例较大,实证病因多为外邪直犯。

3.1.4 肾系病证

叶青等^[23]提出书中肾系病证的致病要素主要包括风邪、热邪、寒邪、水饮和伤损瘀血。研究发现“肾无实证”的本意并非指肾系病证皆属于虚,这一内涵在后世医家研究中逐渐发生变化,肾系实证逐渐脱离肾系范畴。

3.1.5 气血津液病证

本书将消渴分上、中、下三消论治,明确提出“三消”一词。李鹏慧等^[24]分析了“三消”的病因病机与方药,提出“三消”皆因元气虚衰引起,本在于肾,治疗以消渴特点、病症为主分类,体现了以症论方、论药的思想。翁思颖等^[25]提出麦冬、天花粉、人参、淡竹叶为本书甘寒治消渴的代表药,汁类入药辅以食疗的用法体现了“保胃气、存津液”的思想。

3.1.6 经络肢体病证

经络肢体病证研究涉及骨痹、腰痛。罗石任

等^[26]分析了治疗骨痹的组方规律,提出骨痹的组方特色以补血、活血为主,常以活血通经、补火助阳、散寒止痛、祛风除湿为法。高频用药为当归、肉桂、川芎等。韩涛等^[27]分析了腰痛处方的用药规律,总结腰痛的治疗原则以温脾补益肝肾、活血化瘀为主,高频用药为肉桂、附子、牛膝等。

3.1.7 外感邪毒

陈子秋等^[28]通过对书中治疗脓毒症的处方分析,提出脓毒症的治疗以清热解毒、导滞养阴为大法,重视大黄和黄芩的使用。

3.2 外科

外科病证研究涉及痔疮、癣病。殷斯坦等^[29]探讨了书中痔疮的用药规律,发现痔疮的治疗以温性药物为主,最常用的药物组合为槐角、当归,治法涉及活血化瘀、清热利湿、凉血止血等。尚佩生等^[30]提出癣病的发病机制是风湿侵犯腠理,气血痞涩不通,日久生“虫”,组方特点突出散结、通利、宣透、杀虫等。

3.3 儿科

寿梅^[31]总结了本书儿科疾病治疗特点,发现书中补充了6岁以下小儿疾病的治疗方法,划分了惊风与痫证的区别,定义惊风是热极生风导致的疾病,痫证则是痰热所致。治疗上注重针药并用,多用食物赋形剂,顾护小儿脾胃。

3.4 五官科

郭森等^[32]探究了书中鼻疗法,发现鼻腔外治法被广泛用于五官科疾病的治疗。五轮学说是中医眼科学的基本理论之一,经张惠晶等^[33]考证,该书对五轮学说的贡献突出体现在初步形成轮-脏-部位的配属,明确了五轮的定位,以五轮学说指导辨证和遣方用药等方面。

3.5 食治食养

本书专设“食治门”一科。李翊菲等^[34]提出书中食治范围涉及内外妇儿各科以及通用药方等多个方面,构成较为完整的中医养生体系,此后食疗食养获得了独立学科的地位。丁毅等^[35]研究发现食治腰脚疼痛诸方门提出“宜以食治之”,常用米、面等与其他药物相伍,调护脾胃,提高治疗风寒湿痹的疗效。申润喜^[36]指出书中食疗药物性味甘平,适于久服,多入

脾胃调理中焦,对于慢性虚损性疾病的治疗有独特优势。

3.6 针灸

本书第九十九卷以针法为主,第一百卷为灸法专论,保存了众多宋以前针灸文献内容,对针灸学的发展有较大贡献。近年来学者对《太平圣惠方》针灸文献的研究主要集中在灸法部分,总结了书中灸法特色。臧明^[37]对《太平圣惠方》中灸法学思想进行了归纳总结,认为本书倡导针法和灸法并重,并对灸法的适宜范围、施灸部位、灸量,以及施灸禁忌等提出了独到见解。张昆等^[38]、陈选等^[39]提出《太平圣惠方》灸学思想独特,记载预防重视艾灸、小儿宜灸、热病可灸等学术观点。郭森^[40]发现书中施灸材料丰富,以药为灸,扩展了灸法的适应证。

4 剂型研究

书中方剂剂型丰富多样,主要包括汤剂、酒剂、丸剂、散剂、丹剂、膏剂、熏剂等^[41]。汤剂又可分为煮散剂和煮剂,汪晓蓉等^[42]分析了煮散剂,提出制散为宋代中药材主要应用方式,煮散剂作为分散的固体剂型,可减少传统汤药的用量,具有节省药费、服药灵活等优点。丁娟等^[43]对酒剂进行了探讨,提出集宋以前酒剂之大成,酒剂的制备涉及渍、酿、煎煮、煨等多种方法,书中酒剂主要用于养生保健和治疗疾病。除常见方剂剂型外,书中记载特殊剂型如粥方、药茶等。申润喜^[36]提出书中记载了包括粥、汁羹汤在内的多种食疗方剂类型,粥方等食疗方剂具有制作简单、加减灵活、易消化吸收等特点。“药茶”一词首见于本书,共载录“药茶诸方”八道。李晓东等^[44]分析了中药茶方,提出药茶方剂型的优势在于剂量较小,不损伤脾胃;处方以散剂和丸剂为主,有利于药物的吸收及疗效的稳定。

5 分析与展望

近年来对《太平圣惠方》的研究主要涉及编撰者与编撰思想、版本流传、理论溯源、临床各科疾病、方剂剂型等方面。其中版本流传、淳化本《伤寒论》、内科疾病方证规律研究较多且内容较为深入。虽然上述研究已取得一定的成果,仍有较多可以深入探索的内容。一是理论溯源,如首卷汇集了宋初可见的珍稀脉学文献,卷九十九、卷一百吸收宋以前最新针

灸文献,均具有重要的医史文献价值。二是临床证治规律研究,还有许多门类值得着力。如书中大量篇目与疫病防治相关,涉及伤寒、天行温疫、瘴疫、霍乱、痘疮、癘瘵等急性传染病、流行病,理法方药齐备;妇科方面,首次确立了经、带、胎、产的编排序列,理论与方药内容丰富,具有划时代的意义;儿科方面,专辟小儿伤寒诸方、小儿时气诸方、小儿热病诸方,并且重视灸法在儿科疾病的治疗运用,记载儿科疾病灸方47则。上述内容均值得挖掘研究。三是书中选用药物多为前代罕用或不用的“异域瑰奇”之品,收录较多如沉香散、诃梨勒丸、革澄茄散等以香药命名方剂,广泛用以治疗疾病、辟秽除疫、美容洁肤等,能为探讨外来药物的输入与中药化提供重要的参考史料。四是宋朝皇帝崇奉道教,主修者王怀隐为道士出身,受此影响,书中大量征引了道教医学著作,收录众多神仙方、丹药方,因此,从道医视角的研究也有较大空间。总之,《太平圣惠方》的研究不仅能反映当时中医学术发展的面貌,对现代中医学术进步更是具有重要的指导与应用价值。

[参考文献]

- [1] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 郑金生,汪惟刚,董志珍,校点. 北京:人民卫生出版社,2016:3.
- [2] 李经纬. 中医史[M]. 修订本. 海口:海南出版社,2015:192.
- [3] 韩毅. 《太平圣惠方》与宋代社会[J]. 中华医史杂志,2010,40(4):198-205.
- [4] 张明华. 《太平圣惠方》的编纂特点[J]. 山西中医学院学报,2008,9(6):3-5.
- [5] 付笑萍. 王怀隐与《太平圣惠方》[C]//第十一届全国中医药文化学术研讨会,第十届全国易学与科学学术研讨会论文集. 庐山:中华中医药学会中医药文化分会,中国自然辩证法研究会易学与科学委员会,2008:113-115.
- [6] 韩毅. 宋代医学方书的形成与传播应用研究[M]. 广州:广东人民出版社,2019.
- [7] 刘芳池. 宋代官方对医学著述的推广普及:以《太平圣惠方》的颁行为例[C]//宋代文化研究第十九辑. 成都:四川文艺出版社,2012:281-288.
- [8] 王珂. 《太平圣惠方》考[J]. 经学文献研究集刊,2017(1):141-150.
- [9] 田文敬,孙现鹏,牛国顺,等. 太平圣惠方校注[M]. 郑州:河南科学技术出版社,2015:3-4.
- [10] 章碧明. 《太平圣惠方》载方未注明出处的分析研究[J]. 云南中医学院学报,2011,34(5):15-17.
- [11] 张慧蕊,梁永宣. 《太平圣惠方》中的淳化本《伤寒论》[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(1):15-17.
- [12] 张慧蕊,梁永宣. 《外台秘要方》与《太平圣惠方》中伤寒理论文献的比较[J]. 中华医史杂志,2014,44(5):291-294.
- [13] 刘世恩. 《太平圣惠方》“伤寒”考[C]//全国第二十一次仲景学说学术年会论文集. 福州:中华中医药学会仲景学说分会,2013:228-231.
- [14] 张兴,徐燕,姚洁敏. 《太平圣惠方》胸痹论治特色及创新[J]. 长春中医药大学学报,2017,33(4):519-522.
- [15] 邢雅璇,张京春,艾玉珍,等. 《太平圣惠方》心悸证治浅析[J]. 四川中医,2022,40(11):40-43.
- [16] 裘石亮,江凌圳. 浅析《太平圣惠方》治疗积聚的用药规律[J]. 浙江中医杂志,2020,55(5):377-378.
- [17] 刘伟招. 基于中医文献的黄疸病名研究[D]. 福州:福建中医药大学,2020.
- [18] 齐晓环,罗金丽,张颖,等. 从《太平圣惠方》看肝气虚证[J]. 江苏中医药,2015,47(11):12-14.
- [19] 王利敏,张惠,闫军堂,等. 从证候名称探讨《太平圣惠方》肝脏相关证候特点[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(8):761-762,767.
- [20] 郝军,姜娜,雷海燕,等. 《太平圣惠方》从脾治疗多种病证的临床意义探析[J]. 安徽中医药大学学报,2018,37(1):7-9.
- [21] 王兴. 《太平圣惠方》脘腹痛诊治思想研究[J]. 陕西中医学院学报,2014,37(2):71-72,87.
- [22] 王琳. 从证候名称探讨《圣惠方》脾脏相关证候的特点[J]. 北京中医药,2009,28(2):104-107.
- [23] 叶青,朱邦贤. 《太平圣惠方》肾系病症致病要素解析与研究[J]. 中医文献杂志,2017,35(6):15-18.
- [24] 李鹏慧,李庆和. 《太平圣惠方》“三消”解析[J]. 天津中医药大学学报,2016,35(3):149-151.
- [25] 翁思颖,王磊,周建扬. 《太平圣惠方》治疗消渴诸方浅析[J]. 浙江中医杂志,2017,52(11):786-787.
- [26] 罗石任,殷娜,成鹏阁. 基于数据挖掘《太平圣惠方》治疗骨痹用药规律研究[J]. 中医学报,2022,37(3):654-660.
- [27] 韩涛,朱立国,魏戌,等. 基于数据挖掘的《太平圣惠方》腰痛处方的用药规律分析[J]. 中国医药导报,2022,19(36):17-20,35.
- [28] 陈子秋,庞博. 《太平圣惠方》治疗脓毒症用药规律分

- 析[J]. 河南中医, 2021, 41(4): 542-547.
- [29] 殷斯坦, 王真权. 《太平圣惠方》治疗痔疮用药规律研究[J]. 山西中医, 2021, 37(8): 52-53.
- [30] 尚佩生, 林兵, 冯晓刚. 《太平圣惠方》与《圣济总录》“癰病”外用方药浅析[J]. 中医外治杂志, 2011, 20(6): 59-60.
- [31] 寿梅. 《太平圣惠方》中儿科疾病治疗特点探析[J]. 中医儿科杂志, 2020, 16(1): 33-36.
- [32] 郭森, 张铸奇, 李映薇, 等. 《太平圣惠方》鼻疗法精粹[J]. 安徽中医药大学学报, 2017, 36(5): 10-13.
- [33] 张惠晶, 徐江雁. 《太平圣惠方》对五轮学说的贡献[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2492-2495.
- [34] 李翊菲, 孙晓生. 《太平圣惠方》“食治论”卷中医养生学思想解读[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6): 1016-1018.
- [35] 丁毅, 王国为, 徐雯洁, 等. 《太平圣惠方》对腰脚疼痛的食治方剂分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(2): 274-276.
- [36] 申润喜. 《太平圣惠方》食疗方剂的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2013.
- [37] 臧明. 《太平圣惠方》的灸法理论[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(6): 1328-1329.
- [38] 张昆, 郑君. 《太平圣惠方》灸学思想探析[J]. 江苏中医药, 2011, 43(8): 76-77.
- [39] 陈选, 刘密, 刘金芝, 等. 《太平圣惠方》论灸法[J]. 光明中医, 2013, 28(7): 1308-1309.
- [40] 郭森. 《太平圣惠方》灸法理论探析[J]. 四川中医, 2018, 36(10): 25-28.
- [41] 颜隆. 宋代方剂剂型的历史研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [42] 汪晓蓉, 朱向东. 《太平圣惠方》煮散方初探[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(24): 77-80.
- [43] 丁娟, 李文林, 陈涤平. 《太平圣惠方》中酒剂的应用与现代研究价值简析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 15(10): 140-141.
- [44] 李晓东, 王紫茵, 任洁, 等. 基于中医传承辅助平台之《太平圣惠方》中药茶方的用药规律分析[J]. 中医临床研究, 2022, 14(3): 131-134.

(上接第621页)

- [9] 李芳琼, 何冬梅, 王海, 等. 根际土壤无机元素与川芎“菊花心”纹理形成的关联性研究[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(21): 5150-5159.
- [10] 王增绘, 李文涛, 黄林芳. 土壤无机元素对当归品质的影响[J]. 中国现代中药, 2014, 16(5): 349-354.
- [11] 李建, 黄宇思, 赖慧, 等. ICP-MS法用于不同产地大叶茜草中9种微量元素的含量测定及质量评价[J]. 西北药学杂志, 2022, 37(5): 8-14.
- [12] 杨军宣, 张毅, 廖江敏, 等. 微波消解-ICP-AES法测定硫熏对党参重金属及微量元素含量的影响[J]. 天然产物研究与开发, 2020, 32(4): 689-693, 606.
- [13] 王瑾, 尹利辉. ICP-MS法测定党参中微量元素含量[J]. 药物分析杂志, 2008, 28(10): 1689-1691.
- [14] 禹娟红. 不同产地党参药材质量评价研究进展[J]. 中国中医药科技, 2016, 23(4): 503-505.
- [15] 崔同霞, 李怀德, 杨俊海, 等. 配方施肥对党参产量性状的影响[J]. 甘肃农业科技, 2017(3): 25-28.
- [16] PRAKASH V, NARAYANA Y, SAXENA M K, et al. Study of transfer of trace elements from soil to medicinal plants in the environment of mangalore[J]. J Radioanal Nucl Chem, 2011, 290: 103-107.
- [17] GJENGEDAL E, MARTINSEN T, STEINNES E. Background levels of some major, trace, and rare earth elements in indigenous plant species growing in Norway and the influence of soil acidification, soil parent material, and seasonal variation on these levels[J]. Environ Monit Assess, 2015, 187(6): 386.
- [18] 詹海仙, 刘晓丽, 张月荣, 等. 不同产地党参土壤细菌群落组成分析[J]. 分子植物育种, 2023, 21(13): 4510-4517.
- [19] JAVED S B, MOHAMMAD A. Cobalt induced augmentation of in vitro morphogenic potential in *Erythrina variegata* L.: a multipurpose tree legume [J]. Plant Cell Tiss Organ Cult, 2015, 120: 463-474.
- [20] WANG M, H E D, SHEN F, et al. Effects of soil compaction on plant growth, nutrient absorption, and root respiration in soybean seedlings[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(22): 22835-22845.