山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

2024年1月 JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE 第48卷第1期

目 次

海洋中药古今应用研究

山东省海马产业现状及问题建议…… 彭晓娟 付先军 渠立群 宋 鹏 李 卉 俞兰良 白雪松(1)

系统辨证脉学研究

系统辨证脉学对《黄帝内经》脉诊命题的继承创新…… 齐向华 王元耕(11)

中药法象及其现代理论构建研究

辛夷的法象药理及其临床意义…… 彭 欣 黄海量 秦 林(16)

论 著

◆理论与方法研究

基于“主客交”理论探析艾滋病发热病机及辨治思路…… 陈守生 李鹏宇 徐赫文 郭会军(22)

从痰壅胞宫探讨启宫丸治疗痰湿型多囊卵巢综合征机制

…… 杨 楠 张 宁 任 健 徐琬梨 李毓秋 李修阳(27)

基于时空医学探析“六经欲解时”…… 姚枫亮 张沁园(32)

胃癌前病变与“脾主卫”关系探讨…… 田依冰 李中玉 温艳东 王 萍 王 阳 徐 晴 闫加行(37)

薛一涛运用膏方辨治心系疾病思路探析…… 姜永浩 李 焱 张冰睿 张 娟(41)

喻嘉言论治水肿研究…… 郭春全 张沁园(45)

《伤寒论》六经病与经络关系探析…… 王金昊 徐琬梨 于丽云 刘 瑶(50)

活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变的网状Meta分析…… 张盼盼 汪 莎 李佳芹 毕爱玲 毕宏生(54)

◆实验研究

艾灸督脉调控Wnt/β-catenin信号通路对APP/PS1双转基因小鼠自噬水平的影响

…… 张佳玉 贾玉梅 朱才丰 王 弛 宋任飞 姚礼平 吴洋洋 周冰原(65)

三子养亲汤对正常高值血压痰湿壅盛证大鼠PPARα/CPT-1通路的影响

…… 于 晗 郭晓庆 叶建桥 张 昊 王婧毅 齐冬梅(73)

基于整合药理学探讨“茯苓-甘草”协同配伍对肺腺癌的作用机制及验证研究

…… 钟玉婷 商琳晓 姚 燕 张文峰 孙长岗(82)

◆中药研究

易混淆中药地骨皮、香加皮、五加皮鉴别研究

…… 秦 露 吕绪桢 刘亚丽 赵天伦 王晨曦 战瑞雪 冯 帅 李 峰(91)

基于显微特征颜色量化评价判别栀子与焦栀子

…… 王 玲 张学兰 李慧芬 孔庆悦 陈鑫凤 刘阳阳 杨雨思(100)

文献研究

室町时代以来日本汉方医家治疫验案探析…… 陈一凡 杨东方(106)

简帛医书所载皮肤病及治疗方法探略…… 龙荣芬 周祖亮 李娜娜(112)

近代齐鲁名医张伯龙中风学术思想探析…… 季晨露 宋咏梅(117)

综 述

当归四逆汤物质基础研究进展…… 王明慧 田崇娅 丁语晨 徐园园 王加锋 魏永利 辛义周 马 飞(121)

中医药干预盆腔炎性疾病后遗症作用机制研究概况…… 张 兵 刘鹏飞 王 丽 于 潇 刘金星(128)

信 息

山东中医药大学科研团队介绍……(封二)

《山东中医杂志》临床研究栏目征稿……(49)

《山东中医药大学学报》2024年投稿须知……(134)

[期刊基本参数]CN37-1279/R*1977*b*A4*136*zh*P*¥12.00*800*21*2024-01

本期责任编辑、外文编辑 王 宁

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF

TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Jan. 2024 Vol.48,No.1

CONTENTS

Current Situation and Suggestion of Haima(Hippocampus) Industry in Shandong Province ····· PENG Xiaojuan,FU Xianjun,QU Liqun,SONG Peng,LI Hui,YU Lanliang,BAI Xuesong(1)

Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation Inheriting and Innovating Pulse Diagnosis in *Huangdi's Canon of Internal Medicine*····· QI Xianghua,WANG Yuangeng(11)

Pharmacological Method State and Clinical Significance of Xinyi(Magnoliae Flos) ····· PENG Xin,HUANG Hailiang,QIN Lin(16)

Pathogenesis and Treatment of AIDS Related Fever Based on Theory of "Host-Guest Interaction" ····· CHEN Shousheng,LI Pengyu,XU Hewen,GUO Huijun(22)

Mechanism of Qigong Pill(启宫丸) in Treatment of Phlegm-Dampness Type of Polycystic Ovary Syndrome from Phlegm Congestion in Uterus····· YANG Nan,ZHANG Ning,REN Jian,XU Wanli,LI Yuqiu,LI Xiuyang(27)

Analysis of "Time for Six-Meridian Diseases to Resolve" Based on Spatiotemporal Medicine ····· YAO Fengliang,ZHANG Qinyuan(32)

Relationship Between Precancerous Lesions of Gastric Cancer and "Spleen Governing Defense" ····· TIAN Yibing,LI Zhongyu,WEN Yandong,WANG Ping,WANG Yang,XU Qing,YAN Jiaxing(37)

Analysis of XUE Yitao's Thinking of Differentiating and Treating Heart System Diseases with Paste Formulas ····· JIANG Yonghao,LI Yan,ZHANG Bingrui,ZHANG Juan(41)

Study on YU Jiayan Treating Edema····· GUO Chunquan,ZHANG Qinyuan(45)

Relationship Between Six-Meridian Diseases in *Treatise on Cold Damage* and Meridians and Collaterals ····· WANG Jinhao,XU Wanli,YU Liyun,LIU Yao(50)

Network Meta-Analysis of Chinese Patent Medicines for Activating Blood and Resolving Stasis in Treatment of Diabetic Retinopathy····· ZHANG Panpan,WANG Sha,LI Jiaqin,BI Ailing,BI Hongsheng(54)

Effect of Moxibustion of Governor Vessel on Autophagy Level of APP/PS1 Double-Transgenic Mice by Regulating Wnt/β-catenin Signaling Pathway····· ZHANG Jiayu,JIA Yumei, ZHU Caifeng,WANG Chi,SONG Renfei,YAO Liping,WU Yangyang,ZHOU Bingyuan(65)

Effect of Sanzi Yangqin Decoction(三子养亲汤) on PPARα/CPT-1 Pathway in Rats with Phlegm-Dampness Obstruction Syndrome of High-Normal Blood Pressure ····· YU Han,GUO Xiaoqing,YE Jianqiao,ZHANG Hao,WANG Jingyi,QI Dongmei(73)

Mechanism and Validation of Synergistic Compatibility of "Fuling(Poria)-Gancao(Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma)" on Lung Adenocarcinoma Based on Integrated Pharmacology ····· ZHONG Yuting,SHANG Linxiao,YAO Yan,ZHANG Wenfeng,SUN Changgang(82)

Identification Study on Easily Confusing Chinese Medicinals of Digupi(Lycii Cortex),Xiangjiapi(Periplocae Cortex) and Wujiapi(Acanthopanacis Cortex) ····· QIN Lu,LYU Xuzhen,LIU Yali,ZHAO Tianlun,WANG Chenxi,ZHAN Ruixue,FENG Shuai,LI Feng(91)

Distinguishing Between Zhizi(Gardeniae Fructus) and Jiaozhizi((Gardeniae Fructus Praeparatus) Based on Quantitative Evaluation of Microscopic Characteristic Color ····· WANG Ling,ZHANG Xuelan,LI Huifen,KONG Qingyue,CHEN Xinfeng,LIU Yangyang,YANG Yusi(100)

Analysis on Epidemic Treatment Cases of Kampo Doctors Since Muromachi Period····· CHEN Yifan,YANG Dongfang(106)

Analysis of Skin Diseases and Treatment Methods of Bamboo and Silk Medical Manuscripts ····· LONG Rongfen,ZHOU Zuliang,LI Nana(112)

Academic Thought of Modern Qilu Famous Doctor ZHANG Bolong on Stroke····· JI Chenlu,SONG Yongmei(117)

Research Progress on Material Basis of Danggui Sini Decoction(当归四逆汤)····· WANG Minghui, TIAN Chongya,DING Yuchen,XU Yuanyuan,WANG Jiafeng,WEI Yongli,XIN Yizhou,MA Fei(121)

Research Review of Mechanism of Traditional Chinese Medicine Intervention in Sequelae of Pelvic Inflammatory Diseases····· ZHANG Bing,LIU Pengfei,WANG Li,YU Xiao,LIU Jinxing(128)

◆海洋中药古今应用研究◆

山东省海马产业现状及问题建议

彭晓娟[1],付先军[1,2],渠立群[1,2],宋 鹏[3],李 卉[1],俞兰良[4],白雪松[5]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学青岛中医药科学院,山东 青岛 266114;
3.澳门科技大学,澳门 999078; 4.威海银泽生物科技股份有限公司,山东 威海 264400;
5.东营市阔海水产科技有限公司,山东 东营 257500)

[摘要] 海马是我国名贵海洋动物中药材,具有极高的药用价值及经济价值。野生海马因生态资源急剧下降等原因,面临供应限制等问题,故海马养殖产业发展迅速。目前,山东省已经成为我国海马养殖的重要基地之一,推动山东省海马有序规范养殖,构建海马养殖、产品研发、生产和销售完整产业链,将提升山东省海马产业的社会经济效益和生态效益。对山东省海马养殖企业分布、养殖规模、产值效益和海马产品及专利进行全面调研和分析,挖掘海马产业情况和产业发展存在的主要问题并提出相应建议,为山东省海马产业的发展决策提供参考,以推进山东省海洋生物医药的快速发展。

[关键词] 海马;海洋中药;海洋生物医药;产业;山东省;生态效益
[中图分类号] R282.74 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0001-009
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.001

Current Situation and Suggestion of Haima(Hippocampus) Industry in Shandong Province

PENG Xiaojuan[1],FU Xianjun[1,2],QU Liqun[1,2],SONG Peng[3],LI Hui[1],YU Lanliang[4],BAI Xuesong[5]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Qingdao Academy of Chinese Medical Sciences,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Qingdao 266114,China;3.Macau University of Science and Technology, Macau 999078, China; 4. Weihai Yinze Biotechnology Co., LTD., Weihai 264400,China;5.Dongying Kuohai Aquatic Technology Co.,LTD.,Dongying 257500,China)

Abstract Haima(Hippocampus) is one of the most valuable marine animal medicinal materials in China. It has high medicinal value and economic value. Due to the sharp decline of ecological resources and other reasons, the supply of wild Haima is limited, thus the industry of Haima breeding has developed rapidly. At present, Shandong Province has become one of the important bases of Haima breeding in China. Promoting the orderly and standardized cultivation of Haima in Shandong Province and building a complete industrial chain of Haima breeding, product research and development, production and sales will enhance the social and economic benefits and ecological benefits of the Haima industry in Shandong Province. The distribution, scale, output value

[收稿日期] 2023-12-04
[基金项目] 山东省自然科学基金(创新发展联合基金)重点项目(编号:ZR2022LZY026);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-2023124);山东省中医药重点学科建设项目(批文号:鲁卫中医药科教字〔2022〕4号)
[作者简介] 彭晓娟(1994—),女,四川自贡人,2023年级博士研究生,研究方向:海洋中药研究。电话:15083336533;邮箱:pxj15083336533@163.com。
[通信作者] 付先军(1975—),男,湖南耒阳人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事药性理论指导下的海洋中药研究。电话:0532-58710629;邮箱:xianxiu@hotmail.com。

and products and patents of Haima breeding enterprises in Shandong Province were comprehensively investigated and analyzed, and the main problems existing in Haima industry and industrial development were explored and corresponding suggestions were put forward to provide reference for the development decision of Haima as to promote the rapid development of marine biomedicine in Shandong Province.

Keywords Haima(Hippocampus); Chinese marine medicine; marine biomedicine; industry; Shandong Province; ecological benefit

海马药材，属海龙科，广泛分布于福建、山东、广东、广西、海南等沿海水域，具有温肾壮阳、散结消肿等功效，其提取物具有多种药物活性，包括抗氧化、免疫增强、性激素样、抗肿瘤和抗衰老作用，被誉为“南海人参”[1]。在现代科学技术的加持下，海马产业已成为横跨水产养殖、中医药、大健康、生态等多业态交织汇合的大产业。

山东省有15.96万 km^2的蓝色国土，全省海岸线3 345 km，占全国的六分之一，是名副其实的海洋大省。沿海水域资源丰富，水质相对较好，提供了适宜海马生存和繁殖的环境。为保护海洋生态环境，山东省在水产养殖业结构调整方面积极推进，特别是在海马的人工繁育方面取得了突破[2]。截至2023年，全省养殖海马干品年产量已超过20吨，持证养殖企业已超过50家，主要分布在威海市、烟台市、日照市。积极推动山东省海马有序化、规范化、标准化养殖，构建海马养殖、产品研发、生产、销售等完整产业链，将大大提升山东省海马产业的社会效益和企业经济效益。

基于此，本研究拟对山东省海马养殖企业分布、养殖规模、产值效益和海马产品及专利进行全面调研和分析，挖掘海马产业情况和产业发展存在的主要问题并提出相应建议，为山东省海马产业的发展和海洋生态效应决策等政策制定提供参考，以推进山东省海洋生态保护和生物医药的快速发展。

1 海马概述

海马，俗称“水马”，又名龙落子，是一种近陆浅海小型鱼类，因其头部酷似马头而得名。我国历代都有海马本草文字的记载，它是一种珍贵的海洋药材，其性温，味甘，归肝肾经，具有温肾壮阳、散结消肿的功效，常用于阳痿、遗尿、肾虚作喘、癥瘕积聚、跌打损伤、痈肿疔疮等症的治疗[3]。海马的药用价值很高，民间有“南方海马，北方人参”的说法，被称为“南参”。现代药理学研究认为，海马具有抗氧化、抗炎、抗抑郁、抗高血压、抗前列腺增生、抗病毒、抗细胞凋亡、抗疲劳等作用[4]。

1.1 药用源流

海马，最早记载于三国时期万震《南州异物志》的“水马项”下，文中称“交趾海中有虫，状如马形，因名曰水马，妇人难产者，手握此虫，或烧作屑服之，则更易如羊之产也”[5]，这是对海马形态及功效的最早记录。公元502—557年梁代的《本草经集注》中记载：“又有水马，生海中，是鱼虾类，状如马形，亦主易产。”[6]当时亦称其为“水马”。“海马”之名最早出自公元739年唐代陈藏器《本草拾遗》：“谨按异志云：海马，生西海，大小如守宫，虫形若马形，其色黄褐。”[7]此后海马之名一直沿用至今。海马在明代之前主要用于难产，《本草纲目》记载“海马，主难产及血气痛；暖水脏，壮阳道；消瘕块，治疔疮肿毒”[8]，之后海马药用范围才被扩大。《本草新编》记载：“谁知海马不论雌雄，皆能勃兴阳道，若腽肭脐，必须用雄者始效。”[9]另外，在《本草逢原》中记载其“阳虚多带之，可代蛤蚧之功也”[10]，在《中华本草》记载海马“味甘、咸，性温，归肝、肾经；具有补肾壮阳，散结消肿，主治肾虚阳痿，宫冷不孕，遗尿，虚喘，癥瘕积聚，跌打损伤，痈肿疮疖”[11]。经考证发现，有61种古代文献记载了海马，在《新修本草》《开宝本草》《嘉佑本草》《图经本草》《重修政和经史证类备用本草》等本草典籍中都先后有水马或海马的记载[12]，并且多种现代文献也对海马进行了详细描述。

1.2 基原物种

海马为脊索动物门硬骨鱼纲海龙科海马属动物。其形状通常以细长的口鼻部、身体覆盖着坚硬的骨头但没有鳞片以及缺乏腹鳍和尾鳍为特征，是一种小型海洋多源物种[13]。其主要分布在太平洋和大西洋浅海布满海草和珊瑚礁的温热带沿海水域。

目前全球海马约有57种,其中41种海马属有效种,14种被认为可以入药[4,14]。据统计,我国海域存在12种海马,多来源于黄渤海及南海近海,以管海马、线纹海马、棘海马、三斑海马和日本海马为主[15]。而我国山东黄海、渤海沿岸一般主产品种为日本海马。据了解,青岛也是海马的产地,目前在青岛海域发现的海马品种包括日本海马、刺海马等[16]。

早期本草考证发现,我国古代使用的海马品种大多为除了小海马以外的其他海龙科海马[17]。而我国近年药材市场上流通的海马主要为三斑海马、克氏海马、刺海马、管海马、日本海马、虎尾海马和棘海马等23种[18]。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收录了5种海马的基原,为线纹海马*Hippocampus kelloggi* Jordan et Snyder、刺海马*Hippocampus histrix* Kaup、大海马*Hippocampus kuda* Bleeker、三斑海马*Hippocampus trimaculatus* Leach或小海马(海蛆)*Hippocampus japonicus* Kaup的干燥体[3]。

1.3 临床应用

海马可补肾壮阳、滋阴润燥,具有增强机体雄激素样生理活性、抗疲劳、抗衰老、抗血栓、抗癌、保护脑神经元、提高机体免疫功能等多种作用[19]。海马多用生品,较少入煎剂,多研末或泡酒服,少单用,在治疗时最常与其他补益中药如鹿茸、熟地黄、肉苁蓉等配伍,以加强其功效[12]。结合中医学理论,海马多用于补肾、温阳、益精,主治阳痿、癥瘕、疔疮等病症,对于肝肾亏虚、精血不足所致病症有很好的治疗效果。含有海马或其别名、异名的方剂有154首,在临床主要用于治疗肾阳虚所致腰膝酸软、阳痿、尿频等[12]。

治疗阳痿、男性不育症,临床应用较成功的有"助阳散"[20]。现如今海马也被制成中成药,如海马多鞭丸、男宝胶囊、龟龄集等,用于治疗阳痿[21]。据报道,常见的临床验方还有海马酒、龟龄酒、海马保肾丸、海马三肾丸、海马止血散等[22]。此外,医院常用的含海马中成药还包括安海马粉、海马汤、木香汤、海马全蝎丸、深海龙丸、麝马丸、海马蛤蚧散、海马拔毒生肌散等[23-24]。另有研究表明,海马在增强记忆力、抗抑郁等方面有着突出药物价值[25]。为挖掘海马更多的药效成分,多个研究团队正在加大力度对其进行更深入的研究,以期为临床应用提供参考。

2 山东省海马产业现状

2.1 海马养殖现状

由于生态环境变化及高强度捕捞,野生海马资源急剧下降,目前已有38种海马被列入世界自然保护联盟濒危物种红色名录,且海马所有种均被《濒危野生动植物种国际贸易公约》列为濒危物种,我国政府早在2004年就将所有野生海马列为国家二级保护野生动物,出台了一系列法规,严格管控野生捕捞,并大力打击国际走私贸易。同时,农业农村部组织开展珍贵濒危水生动物增殖放流工作,海马是放流物种之一,通过多种形式的保护,以修复海马的野外种群资源。为解决中医药产业对海马的需求,我国一直鼓励推行海马物种的人工繁育,并于20世纪50年代就开始进行了海马的人工繁育与规模化养殖,目前我国养殖规模居世界第一,养殖技术也达到顶尖水平。

海马在山东省的最早养殖记录可以追溯到1969年[26]。山东日照曾于20世纪70年代开展三斑海马北移人工育苗和养殖技术的研究,并取得了成功,这为山东省海马繁育产业的发展奠定了基础[27]。山东省海马养殖行业正逐渐成为一个重要的水产养殖产业,不仅可满足市场需求,还在技术上取得了一些重要的突破,逐步实现了膨腹海马的规模化人工育苗及养殖。

为了解山东省海马养殖现状,课题组对海马水产养殖相关企业及政府部门进行了调研,并通过网络搜索收集的数据进行了补充。调研结果显示,丰富的水域资源和适宜的生存环境为山东省沿海城市开展海马大规模养殖提供了良好的基础,同时受到养殖技术突破及市场需求旺盛等因素影响,山东省的海马养殖产业不断提升,海马养殖队伍正在逐渐壮大,海马的人工养殖已形成以日照东港区和威海文登区为核心的主要海马养殖产业群,带动了山东省海洋经济发展。

2.1.1 养殖品种

自1957年广东汕头海水养殖试验厂试养三斑海马首获成功以来,我国曾经出现过一阵养殖热潮[28]。我国还先后探索了大海马、三斑海马、克氏海马、日本海马的养殖技术,然而受病害和繁育能力低

等问题的困扰，一直无法突破。2009年，我国学者从国外引进美国线纹海马，在南方各省得到了一定推广[29]。2016年，福建省水产研究所引进了澳洲膨腹海马新品种，在日照顺利“安营扎寨”后，2021年便开始占全国海马养殖总量近半。见图1。

虽然目前我国三斑海马、大海马、刺海马和日本海马的人工繁育已成功，但大规模人工育苗及养殖仍存在技术难点。而国外引入的线纹海马与膨腹海马更适于人工养殖，它们在国内的养殖规模越来越大。山东省也以这两个品种的海马养殖为主，尤其是膨腹海马。相对其他品种的海马，膨腹海马具有抗病力强、生长速度快、苗种培育成活率高的特点，更适合推广养殖[2]。膨腹海马是低温品种海马，适宜温度是14～16 ℃，生存温度是10～20 ℃，被认为是适合北方养殖的优良品种[30]；线纹海马是高温品种海马，适宜温度是22～24 ℃，生存温度是14～32 ℃。截止目前，山东省膨腹海马的养殖量已占全省各海马品种养殖量的80%以上。见表1。

2.1.2 养殖企业及分布

海马养殖企业在我国东南沿海地区均有分布，近年来，江苏、广东、海南的养殖企业数量也在持续上升，但主要集中在福建、山东一带[31]。近些年，山东省积极致力于推进水产养殖业结构调整，优化养殖品种结构，逐渐突破了海马的人工繁育及养殖技术。2020年10月，膨腹海马被推广到北方地区养殖，在山东日照建立了首个北方地区繁育基地，目前，日照全区海马育养企业（户）已达15家[2]。其中位于东港区涛雒镇的日照市海洋水产资源增殖有限公司，是山东首家开展膨腹海马规模化人工育苗及养殖的企业，成功将膨腹海马亲本推广到了威海、烟台、莱州、东营、大连、丹东等地。

海马属国家二级水生野生保护动物，必须取得《水生野生动物人工繁育许可证》方能养殖，须取得《水生野生动物经营利用许可证》方可销售养殖产品。目前整个山东省获得水生野生动物经营利用许可和人工繁育许可的企业已经有50余家[32]。在威海市、烟台市、东营市、滨州市、日照市、青岛市等均有分布，仅在日照涛雒镇就有13家持证进行海马养殖的企业，已在山东省形成了威海银泽生物科技股份有限公司、滨州海缘养殖科技有限公司、日照市海洋水产资源增殖有限公司等一批海马养殖龙头企业[33-34]。烟台、日照和威海养殖海马企业数量分别占据了山东省前三名，见图2。而海马经营企业则多分布于济南（20.0%）、威海（15.6%）、烟台（15.6%）及

图1 山东省人工养殖的膨腹海马

青岛（11.1%），见图3。

2.1.3　养殖模式和规模

现阶段海马主要的养殖模式有水缸养殖、池塘养殖和工厂化养殖3种，而工厂化养殖模式主要有工厂化流水养殖及循环水养殖2种[31]。目前膨腹海马早已在山东省实现了人工繁育及规模化养殖，苗种成活率为90%以上。山东青岛浩然海洋科技有限公司专注于海马育种多年，建立了我国第一个大规模循环水海马育种基地，有效地提高了海马品质。而日照东港区正在加强海马种质库及苗种繁育基地建设，旨在建成山东省规模最大的海马苗种繁育基地，打造我国北方地区海马育种及供种中心。2022年，仅威海银泽生物科技股份有限公司一家的育苗养殖量就达到600余万尾，占当时全国养殖总量的71%，目前已经成为全国最大的海马养殖基地[34]。另外，威海市承润生物科技有限公司目前共养殖海马150万尾，成为北方第三大海马养殖基地[35]。见表2。

表1　山东省不同品种海马养殖量情况

海马品种	养殖量/尾	占比/%
膨腹海马	14 277 236	87.84
线纹海马	1 612 190	9.92
日本海马	352 250	2.17
三斑海马	7 730	0.05
刺海马	1 640	0.01
大海马	1 450	0.01

2.2　海马产值

2021年，干品海马年消费量在200吨以上，据天地云图中药产业大数据平台统计，2021年海马产量为116吨，平均约10 000元/千克，干海马的年产值达20亿元[36-37]。2022年，海马中统价格在每千克11 000元上下，我国的海马养殖量约1 200万只/年，产量约128吨，海马年用量为138吨[26,37]。目前我国海马干品年需求量达700吨，市场需求缺口巨大[38]。目前，海马干品的市场价格在4 200～18 000元/千克，而活海马价格也在70～300元/尾。未来5年，养殖海马产量预计可达400吨，届时仅养殖产值便可达50亿。海马作为中药材，仅在药企端的需求量就

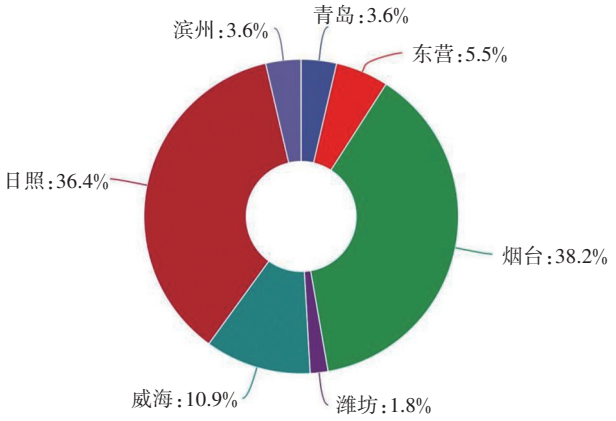


图2　山东省各地区海马养殖企业情况

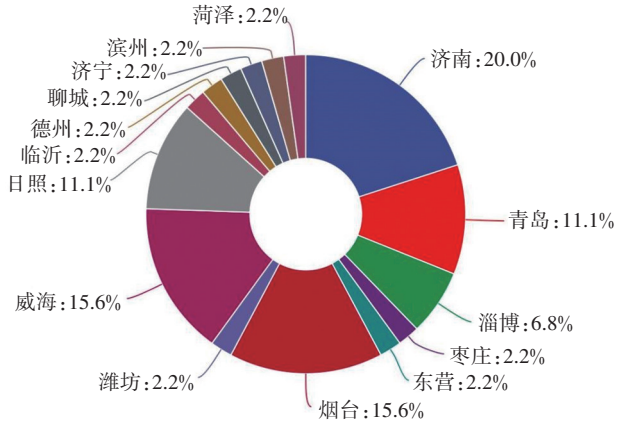


图3　山东省各地区海马经营企业情况

表2　山东省各地区6种海马养殖量情况　　尾

地区	膨腹海马	日本海马	线纹海马	刺海马	大海马	三斑海马
青岛	1 250 000	600	27 800	140	300	380
东营	20 700	400	25 000	550	100	6 200
烟台	2 257 082	500	400	400	400	400
潍坊	121 500	0	0	0	0	0
威海	4 605 039	350 600	11 900	400	500	600
日照	5 620 315	0	32 500	0	0	0
滨州	402 600	150	1 514 590	150	150	150

足以支撑养殖产量。例如，麝香海马追风膏以驱风散寒、活血止痛为主要功效[39]，终端销售年增长量60%，2021年销售额已超2亿；八子补肾胶囊以抗衰老为产品亮点[40]，计划做成年销售额50亿的单品，届时仅这一品种药物海马原料需求量便为50吨。未来，依托中医药文化和现代医学，将积极开展养殖海马在药食同源、新资源食品、功能性食品、保健品方向上的精深加工利用，丰富海马精深加工产品。综上，海马有望成为继海参之后，横跨水产养殖业与大健康产业，产值规模突破百亿的新兴品种。

目前山东省全省养殖海马干品的年产量超过20余吨，产值超过3亿，为山东省水产养殖带来一条致富新道路[32]。膨腹海马已经在日照东港区形成新的经济产业，现存养量达近千万尾。其中，日照市海洋水产资源增殖有限公司于2020年合作引进膨腹海马亲本10 000尾，到2021年，已拥有各种规格苗种及成品海马达150万尾以上，社会产值2 000余万元，到2022年，年总产值达5 000万元以上。公司仅用了3年时间，实现了海马产量跨越式增长[41]。目前，日照全市海马的亲本数量从最初的不足100尾，增长到现在的40余万尾，苗种繁育量从最初的每日几十尾增长到现在的上百万尾，预计今年全区海马养殖总产量将达到3.5吨（干品），已经有3省6市约20余家企业（养殖户）从此引种[42]。威海银泽生物科技股份有限公司作为行业龙头企业之一，仅2022年，海马干品销售市值就达到2 000多万元，公司计划今年养殖海马200万尾以上，产值达到5 000万元[43]。

2.3 海马相关产品及专利

在我国，海马常以海马汤、海马酒等药膳、药酒形式出现在传统饮食中[44]。海马相关的产品众多，目前市场上的海马产品主要以海马制剂、海马粉、海马片等形式存在。这些海马制剂通常是将海马磨成粉末，直接或提取其有效成分制成药物[45]。截至2023年11月共有10种以海马为主要成分加工制成的药品获得了国家药品监督管理局备案系统收录，制剂类型包括丸剂、膏剂、胶囊剂和酒剂，见表3。据天地云图中药产业大数据平台统计，市场上对海马需求较多的中成药是益安宁丸、海马多鞭丸和参茸鞭丸[37]。

随着科学技术的进步，结合海马抗衰老、抗疲劳、抗肿瘤等药理作用，应用现代生物技术，提高其深加工生产的水平，发挥其在保健功能食品、新药开发方面的巨大潜力，其生物医药应用开发前景也十分广阔。例如，青岛浩然海洋科技有限公司通过提取技术和生产工艺优化深加工制成了一系列胶囊、保健品和即食产品等，包括抗癌药品、神经系统药品（治疗面瘫）、功能食品、保健食品等[46-47]。但是，据报道，受限于原料供应，以海马为原料的制药和保健品生产企业全国目前不足30家[38]。

据统计，国内海马相关授权有效专利为283项，其中，国内各企业所拥有专利数最多，达103项；其次为各大科研机构，拥有专利80项，仅中国科学院南海海洋研究所就发表了专利23项。见图4A。

目前山东省所拥有的相关专利数量跃居第二，共62项，仅较广东省少3项，见图4B。相关专利研

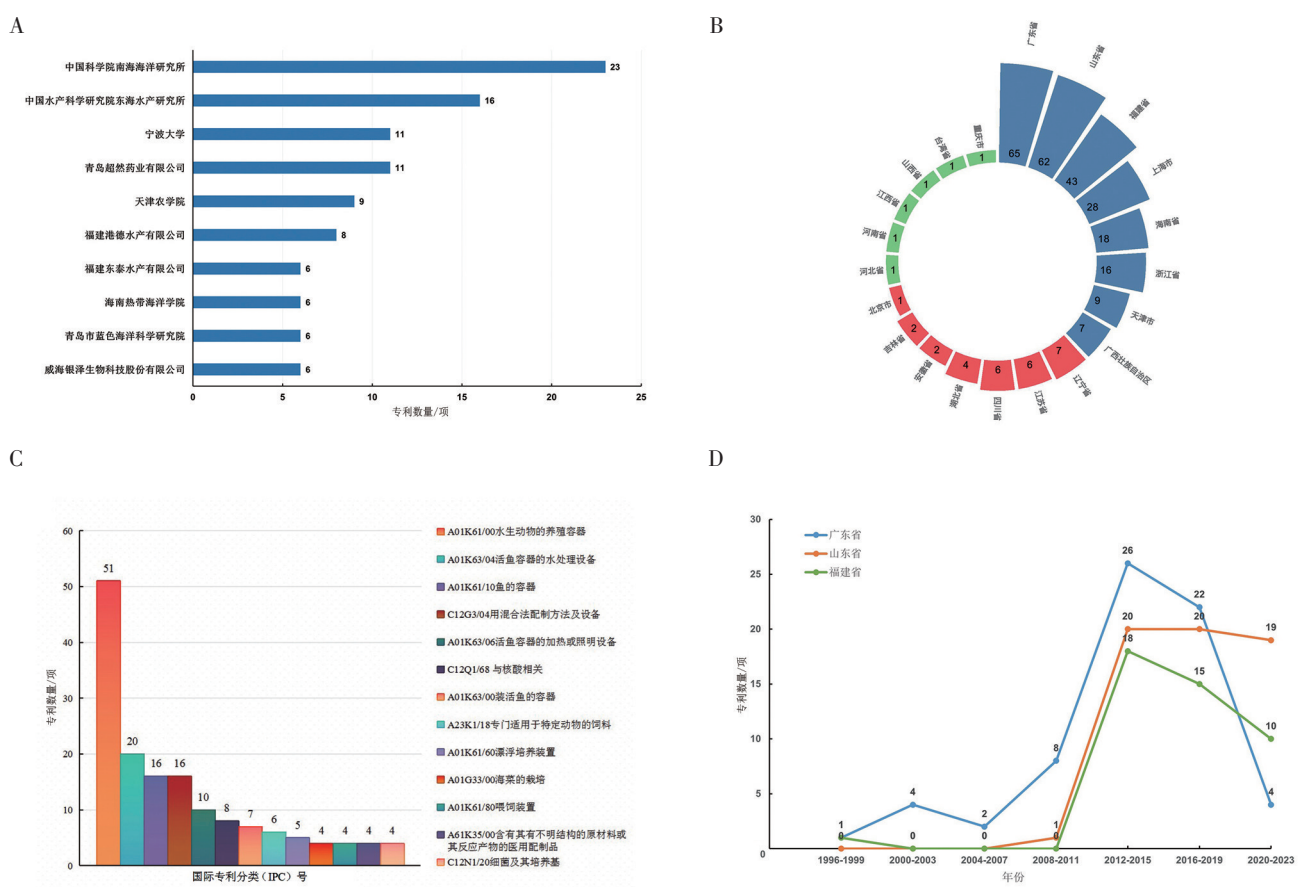
表3 海马相关产品情况

产品名	产品类型	功效与主治
海马三肾丸	丸剂	补肾壮阳。用于阳痿、滑精、腰痛腿酸
海马万应膏	膏剂	追风，活血，止痛。用于风寒湿痹、腰腿疼痛、四肢麻木、跌打损伤
海马多鞭丸	丸剂	补肾壮阳，填精增髓。用于气血两亏、面黄肌瘦、梦遗滑精、早泄、阳痿不举、腰腿酸痛
海马巴戟胶囊	胶囊剂	温肾壮阳，填精益髓。用于气血两亏、体质虚弱、精力不足、阳痿、早泄
麝香海马追风膏	膏剂	祛风散寒，活血止痛。用于风寒麻木、腰腿疼痛、四肢不仁
海马补肾丸	丸剂	滋阴补肾，强壮健脑。用于身体衰弱、气血两亏、肾气不足、面黄肌瘦、心悸气短、腰酸腿痛、健忘虚喘
海马强肾丸	丸剂	补肾填精，壮阳起痿。用于肾阴阳两虚所致阳痿遗精、腰膝酸软
海马舒活膏	膏剂	活血化瘀，舒筋活络，消肿止痛。用于跌打损伤、瘀血肿痛、劳伤疼痛、风湿骨痛
海马香草酒	酒剂	温补肾阳，填精补髓。用于肾阳不足、头晕耳鸣、腰膝酸软、畏寒肢冷、神疲乏力
精制海马追风膏	膏剂	祛风散寒，活血止痛。用于风寒麻木、腰腿疼痛

究大多数都集中在海马养殖繁育技术方面，见图4C。随着近几年海马养殖技术的突破，自2012年起，山东省所拥有的专利数量逐渐上升，尤其是近3年，山东省获得专利成果速率已跃居全国第一，见图4D。

3　山东省海马产业的优势与问题

山东省海马产业发展迅速，具有四大优势。①区位优势。稳定的海域和湿地生态系统储存着优越的水质，得天独厚的地理环境优势孕育着丰富的水生物种资源。②政策优势。政府加大海马产业扶持力度，突出解决卡脖子技术难点，推动海马产业链条化发展。伴随着海马养殖产业的成功发展，人们的消费升级和对健康的更高追求，海马产业迎来了前所未有的发展机遇，海马产业的未来发展将大有可为。③科研优势。山东省，尤其是山东中医药大学、中国海洋大学等高校科研院所在海洋中药领域的科研实力居全国前列，建有全国海洋中药领域唯一的国家中医药管理局高水平中医药重点学科、国家药品监督管理局海洋中药质量研究与评价重点实验室，以及山东省中医药重点学科海洋中药学、山东省高等学校海洋中药重点实验室等，在海洋中药学科内涵及标准建设、海洋中药药性理论研究和方法创新等方面居领域领先地位，高水平论文数和引用频次等居全国同领域前列，可为海马产业发展提供科研技术服务。④平台优势。2023年11月15日，中国水产流通与加工协会海马产业分会在厦门成立，山东威海银泽生物科技股份有限公司为第一届分会会长单位，山东东营市阔海水产科技有限公司为分会秘书长单位，重点聚焦在产业调研、技术标准体系建立、从业企业交流合作、产业宣传与引导等方面，为山东省海马产业规范发展提供了全国性的产业交流和发展平台。



注：A为前十位海马专利申请机构，B为海洋中药申请专利省份分布图，C为前十三位国际专利分类号分布情况，D为年度申请专利数量图。

图4　海马相关专利情况

随着山东省海马养殖产业快速发展，一些问题也随之显现。①目前很多企业的膨腹海马产业发展还处于种群的扩繁时期，大部分养殖企业还在引种、保种、扩繁阶段。人工养殖品种（膨腹海马）的消费市场还未完全打开，其上下游产业链也未完全形成。②关于海马的养殖技术，诸如种质退化、育种繁殖、饵料营养研究、病害防治等问题，尽管国内外已有大量研究报道，但至今仍有许多疑难问题尚待解决。③《中国药典》海马品种现属于资源稀缺状态，而人工养殖海马品种（膨腹海马）已经实现了大规模工厂化养殖，但还未纳入国家卫生健康委发布的《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》，大大限制了其产品的研发、临床应用和市场销售。④对海马品种鉴别技术、储存保藏技术和产品质量控制技术把控不足，中药材市场上容易混入假冒伪劣货源，如发霉变质、异物添加、使用再销售等情况。⑤虽然海马养殖的区域品牌已经形成，但特色的品种及其品牌的社会知名度还不够，市场导向仍具有不确定性。⑥海马产业刚刚起步，尚未形成养殖、研发、销售完整产业链，非《中国药典》海马品种药性、功效尚不清楚，物质基础、作用机制研究不够深入，开发的产品非常有限，产品科研含量低，附加值不高。

4 策略建议

针对以上问题，结合山东省海马产业发展的优势和特色，提出以下建议。①深入研究海马人工养殖技术，进一步提升海马苗种繁育、健康养殖及病害防控技术，扩大海马的人工培养规模；同时还应加强《中国药典》海马品种繁育及养殖技术研发工作，开发新品种引种和选育工作。②人工养殖海马（膨腹海马等）产业发展迅猛，解决其在市场的合法、合理化使用问题迫在眉睫，建议设立专项经费，深入研究非《中国药典》海马品种（膨腹海马等）的性效作用，并与《中国药典》海马品种进行对比，基于科研数据分析现已成功培养和扩大的人工养殖品种（膨腹海马等）能否作为海马药材列入山东省地方药材标准《山东省中药材标准》《山东省中药饮片炮制规范》，以及国家食药物质目录《按照传统既是食品又是中药材的物质目录管理规定》和《中国药典》，以规范及合理化人工养殖品种膨腹海马的使用。③建立相关服务平台，组织举办各类宣传活动，加强宣传用药知识和法律意识等问题，加强在药品购买、使用等方面的责任监管、法规宣贯措施。④打造海马品牌，建设海马产业文化，扩大海马产业的影响力，树立负责任的企业形象和高端健康产品形象，引导龙头企业发挥辐射带动作用，保障产品质量。⑤持续加强海马精深加工相关技术的基础理论研究，深入挖掘海马潜在的营养和药用价值，明确功能因子的构效关系，为最大程度地实现海马资源的高值化和高质化利用以及海马产品研发提供理论依据。⑥联合相关科研院所，开展养殖海马的生物医药及保健产品研发，大力发展海马深加工产业，加大海马等海洋中药及制剂研发力度，推动海马资源开发利用和科研成果转化，积极构建海洋中药资源全值化产业链，提升养殖海马附加值，建立从海马资源养殖、产品研发到市场销售的全产业链，建立山东样板的海马产业示范基地。

［参考文献］

［1］段振离. 海马入药媲美人参[J]. 中医健康养生，2021，7（2）：72-73.

［2］孔祥青，类成通，秦四勇. 膨腹海马工厂化育养技术探究[J]. 中国水产，2023，575（10）：58-60.

［3］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，2020：305.

［4］CUI X H，ZHAO X F，LI J T，et al. Advances in the global distribution，chemical constituents，and pharmacology of *Hippocampus*，a traditional marine Chinese medicine[J]. Front Mar Sci，2021，8：774927.

［5］万震. 南州异物志[M]//李防，李穆，徐铉，等. 太平御览. 北京：中华书局，1995：125.

［6］陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志均，尚元胜，辑校. 北京：人民卫生出版社，1994：54.

［7］陈藏器. 本草拾遗[M]. 合肥：安徽科学技术出版社，2004：200.

［8］李时珍. 本草纲目[M]. 北京：人民卫生出版社，1965：1395.

［9］陈士铎. 本草新编[M]. 太原：山西科学技术出版社，2011：269-270.

［10］张璐. 本经逢原[M]. 上海：上海科技出版社，1956：222.

［11］国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海：上海科学技术出版社，1999：315-318.

［12］赵翔凤，相光鑫，石丛薇，等. 基于方剂构成信息的知识发现和关联网络构建挖掘海洋中药海马历代用药经验[J].

世界科学技术-中医药现代化,2021,23(2):335-343.
[13] 陈璐. 中药海马的鉴别与质量标准研究[D]. 上海:第二军医大学,2015.
[14] LOURIE S A,POLLOM R A,FOSTER S J. A global revision of the Seahorses Hippocampus Rafinesque 1810 (Actinopterygii:Syngnathiformes):Taxonomy and biogeography with recommendations for further research[J]. Zootaxa,2016,4146(1):1-66.
[15] 张朝晖,徐国钧,徐珞珊,等. 海龙科药用资源调查[J]. 中药材,1997(5):224-226.
[16] 杨同玉. 青岛琅琊海域发现大面积野生海马[J]. 海洋与渔业,2018(11):13.
[17] 张朝晖,徐国钧,徐珞珊,等. 中药海马、海龙的本草考证[J]. 中国中药杂志,1995,20(12):710-711,762.
[18] 蒋超,刘富艳,金艳,等. 基于形态和DNA序列分析的海马类药材商品基原调查[J]. 中国中药杂志,2018,43(23):4553-4561.
[19] 陈梦,陈建真,葛宇清,等. 海马化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药,2017,48(19):4089-4099.
[20] 朱凌云,张学亮. 助阳散为主治疗阳痿150例临床观察[J]. 中医药学报,1997,25(3):23-24.
[21] 蒲昭和. 哪些中成药可治疗阳痿[J]. 求医问药,2009(7):33.
[22] 张金鼎. 海洋药物与效方[M]. 北京:中医古籍出版社,1998:103.
[23] 陈瑞生,陈相银,贾王俊. 海马的鉴别及临床应用[J]. 首都医药,2013,20(23):44.
[24] 许实波,许东晖,吕军仪,等. 我国海马中药材的研究开发前景[J]. 中草药,2002,33(1):82-84.
[25] 廖静. 海马养殖规模化成趋势药物研究开启"黄金时代"[J]. 海洋与渔业,2017(10):59-60.
[26] 陈信忠,曾韵颖. 海马种类及其鉴定技术分析[J]. 中国口岸科学技术,2020(12):48-54.
[27] 魏祥东,陈东红,叶长明. 海马的人工养殖现状及前景[J]. 中山大学学报论丛,2002(3):236-239.
[28] 姜存楷. 海马的人工养殖[J]. 海洋渔业,1981,3(5):13-14.
[29] 王海涛,梁海永,郑春波,等. 线纹海马人工繁育与养殖技术[J]. 科学养鱼,2019(8):58-60.
[30] 罗辉玉,祁剑飞,郑乐云,等. 膨腹海马温度耐受性及不同温度对其生长的影响[J]. 渔业研究,2021,43(5):480-486.
[31] 张收元. 海马研究现状及养殖技术研究[J]. 科学养鱼,2022(10):3-4.
[32] 马国顺,牟晓杰. 山东助力"小海马"走上"大产业"、"大健康"高质量发展之路[EB/OL]. (2023-06-12)[2023-11-12]. https://www.163.com/dy/article/I7292R950514CFC7.html.
[33] 水产养殖新品种"线纹海马"落户山东滨州市[J]. 水产养殖,2019,40(5):53.
[34] 刘志鹏,曲黎悦,郭彦成,等. 八年攻下海马养殖"制高点"[N]. 威海日报,2023-03-29(5).
[35] 威海经济技术开发区党政办公室. 小海马"生"出大产业[EB/OL]. (2023-04-10)[2023-11-13]. http://www.eweihai.gov.cn/art/2023/4/10/art_44987_3548745.html.
[36] 伍一. 日本持续排核污水,海马产量受限?[EB/OL]. (2023-12-03)[2023-12-04]. https://mp.weixin.qq.com/s/pFmPaTRz5rjXZ4r6U1j4jQ.
[37] 李钒. 成功养殖!10000元/公斤!20亿年产值!新品种膨腹海马为何受热捧?[EB/OL]. (2023-12-03)[2023-12-04]. http://news.sohu.com/a/558854455_210667.
[38] 苏桂除,俞玥. 前景可期!海南海马规模化养殖取得突破[EB/OL]. (2023-09-13)[2023-11-14]. https://mp.weixin.qq.com/s/FEjDcyLQ1H-06_FFBdsXWw.
[39] 刘新,林於. 麝香海马追风膏的质量标准研究[J]. 中南药学,2006,4(5):350-353.
[40] 李红蓉,魏聪,集川原,等. 八子补肾胶囊的抗衰老研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(7):239-246.
[41] 时培磊. 挺进深蓝:山东这家企业规模养殖150万尾海马,占全国半壁江山[EB/OL].(2023-12-03)[2023-12-04]. https://www.360kuai.com/pc/918e1250792cb9159?cota=3&kuai_so=1&tj_url=so_vip&sign=360_57c3bbd1&refer_scene=so_1.
[42] 小海马"生"出千万级大产业[EB/OL]. (2023-09-12)[2023-12-04]. http://www.rzdonggang.gov.cn/art/2023/9/12/art_33469_10333411.html.
[43] 全国养殖总量占比70%!威海这家企业8年攻下海马养殖"制高点"[EB/OL].(2023-12-03)[2023-12-04] https://www.weihai.gov.cn/art/2023/3/30/art_58817_3520106.html.
[44] 陈张勇. 海马的药膳功用及炮制方法简介[J]. 中国食品药品监管,2010(7):71-72.
[45] 郭文场,刘佳贺,李宏伟. 中国产海马的种类、养殖和利用(3)[J]. 特种经济动植物,2017,20(2):11-14.
[46] 辛茂盛,逄勇,史春潇,等. 一种海马蛋白粗提取工艺:CN114478687A[P]. 2022-05-13.
[47] 辛茂盛,贾如辉,逄勇,等. 一种牛樟芝海马保健品的制作方法:CN114344397A[P]. 2022-04-15.

◆系统辨证脉学研究◆

［编者按］脉学文化源于齐鲁、代代相传，在中医四诊文化中最为神秘玄妙，最为博大精深，是中医的灵魂。“至今天下言脉者，由扁鹊也”，广袤的齐鲁大地孕育了一代又一代脉学名医，他们在继承传统脉学基础上，对现代脉诊进行了密码破解，用通俗化表达构建起独具特色的系统脉诊体系。其中，齐向华教授对传统脉象理论进行解构，将“只可意会不可言传”的脉象内容，转化成可用物理语言定性定量的脉象特征，创立系统辨证脉学，是对传统中医脉诊的科学化和现代化重构。基于此，特邀请系统辨证脉学团队开设本专栏，旨在传播脉诊学术思想，促进脉诊传承创新发展，为人民群众提供更加优质高效的中医医疗服务。

齐向华教授简介

齐向华教授

齐向华，主任医师，二级教授，博士研究生导师。系统辨证脉学创始人，国家中医药管理局中医脑病学重点学科带头人，国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项负责人，国家卫健委脑卒中防治工程专家委员会中西医结合专业委员会副主任委员，山东省名中医药专家，山东省科技领军人才创新工作室负责人，世界中医药联合会脉象研究专业委员会副会长兼秘书长，山东中医药大学脉学研究中心主任，山东省第五批非物质文化遗产扁鹊脉学诊法传承人。

齐向华教授长期从事中医脑病学、中医脉学的临床教学与科研工作。在临床上，认为“万病皆由心生”，倡导对疾病过程进行明晰、客观、准确地把握并指导临床的辨证分析。建立“中医心理紊乱状态”理论和诊治体系，并应用于失眠、中风等脑血管疾病的辨治中，为情志病的发病和诊治构建出新的理论框架；创立了全方位、开放式的现代系统辨证脉学体系，形成一系列疾病辨治体系与诊疗新模式，对脉诊工程化与智能化研发进行了大量探索研究，组织成立国内首个脉象专业委员会。

齐向华教授先后承担国家级和省部级科研课题11项，发表学术论文100余篇，出版《辨证脉学》《名家论脉》等著作18部，获得国家科研专利8项。组织制定首个“国际脉学教学标准”（NP0001-2012），出版国内外首部脉学教程《系统辨证脉学培训教程》，使脉诊教学模式向规范化和客观化发展。

系统辨证脉学对《黄帝内经》脉诊命题的继承创新

齐向华[1],王元耕[2]

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

[摘要] 系统辨证脉学遵循《黄帝内经》脉诊"可诊有过之脉"原则建立脉象信息系统,对传统脉诊定义模糊及歧义之处进行明晰,完善了脉诊信息采集的维度,形成了5个维度、25对脉象要素信息描述系统。遵循《黄帝内经》"凡诊者,必知终始",建立脉象分析系统,依据脉象要素与机体状态的映射关系,耦合形成脉象系统。脉象系统包括体质、病因、病机、西医疾病等,各个脉象系统通过脉象要素之间的联系能够反映疾病过程中的重要节点、责任因素及内在动力学,即中医临床脉诊的"心智模型"。在脉象系统的指导下,能够灵活、准确地制定临床治疗原则,形成内在逻辑严密的临床综合治疗服务包,实现多层次、多维度指导下的综合治疗。

[关键词] 系统辨证脉学;脉象系统;中医临床心智模型;脉象信息系统;脉象分析系统;疾病网络;《黄帝内经》;脉象要素

[中图分类号] R241.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0011-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.002

Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation Inheriting and Innovating Pulse Diagnosis in *Huangdi's Canon of Internal Medicine*

QI Xianghua[1], WANG Yuangeng[2]

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

Abstract Systematic sphygmology for syndrome differentiation followed the principle of "abnormal changes of the pulse can be detected" in *Huangdi's Canon of Internal Medicine* to establish a pulse information system, clarify the ambiguity of traditional pulse diagnosis, improve the collection dimension of pulse diagnosis information, and form a 5-dimension and 25-pair of pulse information description system. The pulse analysis system was established according to "when diagnosing a disease, doctors must know the past and present states of the disease" in *Huangdi's Canon of Internal Medicine*. The pulse analysis system was developed according to the mapping relationship between the pulse elements and the body state. The pulse system includes constitution, etiology, pathogenesis and western medicine diseases, etc. Each pulse system can reflect the important points, responsible factors and internal dynamics of the disease process through the connection among the pulse elements, which is the "mental model" of traditional Chinese medicine clinical pulse diagnosis. Under the guidance of the pulse system, the clinical treatment principles can be formulated flexibly and accurately, and the clinical comprehensive treatment service with strict internal

[收稿日期] 2023-07-06

[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);山东省文化和旅游研究项目(编号:22WL(Y)170)

[作者简介] 齐向华(1963—),男,山东济南人,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。

logic can be formed to realize the comprehensive treatment under the guidance of multiple levels and multiple dimensions.

Keywords systematic sphygmology for syndrome differentiation; pulse system; clinical mental model of traditional Chinese medicine; pulse information system; pulse analysis system; disease network; *Huangdi's Canon of Internal Medicine*; pulse elements

中医诊断是从信息采集到判断分析人体状态的过程，在这个过程中运用中医理论将所采集到的信息进行映射分析和贯穿，形成对疾病发生发展过程的整体认识，每一次临床诊断都是一次“中医临床心智模型”的体现。

中医脉诊虽然传承了2000多年，但始终停留在经验堆砌层面，没有形成逻辑严密的科学体系，因此也就没有形成一个严格意义上的“心智模型”[1]。形成这种局面的原因既有历史科技条件的客观限制，又有对经典理解不透彻的主观原因。脉诊“中医临床心智模型”的形成需要一个严格的科学逻辑和步骤，笔者钻研临床脉诊30余年，立足《黄帝内经》（以下简称《内经》）对脉诊的认识，以现代心理学和神经生理学理论为脉象信息认识基础，深入挖掘脉象信息的感觉属性，并运用中医学理论认识其对人体状态的映射功能，按照严格的科学逻辑建立了系统辨证脉学，初步形成了脉诊的临床“心智模型”。

1 《内经》中两个脉诊重要命题

《内经》提出了两个脉诊重要命题，即“可诊有过之脉”（《素问·脉要精微论》）和“凡诊者，必知终始”（《素问·疏五过论》）。《内经》将没有任何疾病的健康人称为“平人”，“平人”的脉象称为“平脉”，但并未给出“平脉”确切定义，而提出了“可诊有过之脉”，即脉象并没有唯一、统一的“正常”标准答案。临床医生通过大量获得偏移中和态的脉象，在临床经验的基础上形成个人对脉象的认识。“凡诊者，必知终始”强调医生在诊断过程中要了解人体状态、疾病的全貌和过程。然而，在2000多年的中医传承之中，对“有过之脉”的定义不够完善，主要停留在简单的文字描述及口授之中，没有形成规范的操作系统。虽然确立了六经、八纲、体质、经络等辨证法则，但是缺乏对疾病整个演化过程的有机耦合。因此，系统辨证脉学通过脉象信息系统完善了“有过之脉”的内涵，建立并论述了7个维度的脉象系统及其之间的关系，形成了“必知终始”的诊断过程。

2 遵循“可诊有过之脉”原则建立脉象信息系统

钱学森认为中医学处在唯象理论阶段，唯象理论是指物理学中解释物理现象时，不用其内在原因，而是用概括试验事实而得到的物理规律。唯象理论是试验现象的概括和提炼，没有深入解释的作用。因此，系统辨证脉学就是研究血管、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。

2.1 传统脉诊理论存在的困惑

受古代科技发展条件的限制，传统脉诊理论虽然流传至今，但仍然存在着许多局限。①概念定义模糊：如浮脉“如水漂木”，没有限定是视觉还是触压觉，运用视觉是表述空间属性，运用触压觉则表述浮力（脉压）大小；弦脉“如按琴弦”，没有限定琴弦是静止还是演奏状态，静止状态是单纯感受的形态，而演奏状态则是感受形态加震动。②概念定义歧义：如“寸口脉沉而迟，关上小紧数”（《金匮要略·胸痹心痛短气脉证治》），古代医案中也经常出现单部寸、关、尺独“数”或“迟”的记载，将脉率和脉搏波传导速度混为一谈。③手指感觉系统应用不全面：《素问·三部九候论》载：“察九候，独小者病，独大者病，独疾者病，独迟者病，独热者病，独寒者病，独陷下者病。”虽然在《内经》中有对脉温度的寒热记载，但自《脉经》始却没有对脉温度的记载和应用，即脉象体系的构建没有应用到温度觉。凡此种种，脉诊需要在现代科学原理基础上完善脉象信息系统。

2.2 继承创新确立脉象信息

中医四诊中有“五色”“五音”“五味”的记载，这些感觉的描述是基于人体视觉、听觉和味觉功能的认识基础之上的。由于古人对手指感觉功能认识不足，脉象信息描述采用了“援物”“比喻”的方式进行定义[2]，没有建立在一定科学认识之上，形成的只能是经验性知识的堆砌。因此，也就没有回答“可诊有过之脉”和“夫脉当取太过不及”（《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》）所提出的科学问题。

中医脉诊依据的是人体手指感觉功能，现代神经生理学研究表明，手指感觉有触压觉、振动觉、运动觉、实体觉、温度觉、位置觉、定位觉、两点辨别觉、图形觉、精细感觉、重量识别觉、质地识别觉和速度觉13种。借鉴这些科研成果，系统辨证脉学提出运用以上不同感觉采集对应的脉搏信息，实现25种不同属性脉象信息“点对点”准确定义描述，并判断“有过”信息的“太过和不及”，在此基础上形成了5个维度、25对脉象要素信息描述系统[3]55。①“位”维度：空间位置：浮沉、上下、内外、左右。②“数”维度：时间要素：迟数、结代。③“形”维度：几何形态：粗细、曲直、凸凹。④“动”维度：长度要素：长短；波幅要素：高深、来去；速度要素：怠驶、急缓、敛散、进退；谐振波：动静。⑤“质”维度：质地要素：稀稠、枯荣、清浊、厚薄；压力要素：强弱；温度要素：寒热；张力要素：刚柔；流利度：滑涩。实现了时空物理5维度的诊断[4]。

脉象要素是一种客观存在，是身体各种功能状态对立统一的结果，其能为人类所感知，具有整体状态之下脉中能够“被测量”的单一属性，为脉搏中所固有，是脉象系统最基本的构成单元。脉象要素具有特定性、恒常性、两仪对立性、单位性、联系性等特性[5]。笔者创立的系统辨证脉学体系回答了《内经》和《金匮要略》所提出的关于脉象的科学问题，较全面地建立了脉象“被测量”信息系统，在此基础上形成了“感觉系统”知识库。

2.3　系统辨证脉学定位诊断

结合古代脉学理论和临床发现，对脉诊的定位及定性诊断进行精准描述，有助于对疾病的病因病机进行准确刻画。传统取脉的浮、中、沉方法信息区域狭小，故增加了寸上和尺下形成五部，即寸上主头面，寸主上焦，关主中焦，尺主下焦，尺下主腰膝。并进行了一个完整脉搏波的刻画，横向分为五带，纵向分为六区，径向分为七层，与机体的组织、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[3]52。五带指从尺侧壁到桡侧壁将桡动脉横向平均分为五分，分别对应从前正中线到乳中线、乳中线到腋前线、腋前线到腋后线、腋后线到肩胛中线、肩胛中线到后正中线区域的皮肤至深部组织器官[3]53。六区指一次完整脉搏波从开始扩张到完全回缩平均分为六个时段，分别是扩张一期对应心脏、心包；扩张二期对应肺、气管、食道等；扩张三期对应大脑；收缩一期对应小肠、胰腺和右侧脉对应肝胆、左侧脉对应脾胃（此处系遵从解剖学定位，不同于中医理论）；收缩二期对应大肠、肾脏、膀胱、生殖腺、结肠等；收缩三期对应下肢及坐骨神经。七层指将每次脉搏血流平均分为七层，由浅到深与机体从皮肤到内脏组织器官的对应关系。根据“五部五带六区七层”对相应脏腑、组织的定位，结合不同的脉象要素做出定性、定位诊断。如扩张一期见怠、涩、寒，表明心阳不足、心血瘀阻造成慢性心力衰竭。

2.4　脉象要素与机体状态的映射关系

脉象要素由单一属性因素构成，其形成机制与机体的心理、生理和病理有关，并于病因病机呈现“一对多”的映射关系（见图1）。如数脉可对应心情激动、恐惧、热邪炽盛、素体阳亢、阳气衰微等。系统辨证脉学结合临床经验和脉学理论，将25对脉象要素逐对进行分析研究，厘清脉象要素与机体各种因素之间的关联，形成脉诊认识的“知觉系统”知识库，为系统全面分析疾病奠定基础。

3　脉象分析系统的构建

笔者在2014年即提出了“疾病过程论”概念，认为疾病并非是仅仅局限于器官、组织、分子层面的改变，而是由多种因素引起的机体在功能、结构、精神情志等层面随时间推移而产生变化的动态演变过程[6]。这是当时对脉诊“必知终始”原则的阐释和回答，强调了疾病发展的时间属性。随着临床研究的深入，笔者逐渐构建起了对疾病发生发展的网络化逻辑认识，认为疾病是网络化的、动态的、多层次的、多维度的，扩充了“终始”的概念。

3.1　脉象要素耦合形成脉象系统

脉象要素的存在不是孤立的，而是以整体脉象

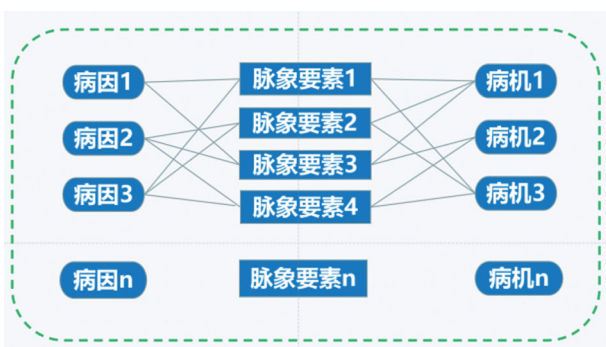


图1　脉象要素与病因病机的一对多关系

背景、脉管周围组织、“中和之态”的脉象特征为参照，并受到整体脉象特征、局部脉象特征和其他脉象要素的制约，而出现被凸显和削弱的效应。特定脉象要素与机体内部因素存在映射关系，并且在不同个体中所对应的意义不变。脉象要素之间相互联系，共同表征出上一级的系统状态。脉象系统是由脉象要素耦合形成的信息集合，依赖脉象要素而存在，具有相对独立性。脉象系统包括体质、病因、病机、西医疾病等，是“心神一体”“中西汇通”的诊断模式。

脉象要素映射机体具有“多对多”特性，而临床实际所采集的患者脉象是多种脉象要素汇集一起的集合，在这个集合中会有多个脉象要素共同映射某个方面，这样就形成了诊断学的“脉象系统”，即体质诊断、五神诊断、病因诊断、病机诊断、心理诊断、经络诊断、西医疾病诊断7个维度的系统诊断。如病因诊断：刚、敛、寒表征寒邪，热、数、疾表征怒伤，刚、弱、浮表征过度劳伤，热、数、疾、浮表征热伤；病机诊断：细、涩、弱、枯表征阴虚，涩、短表征血瘀，上、疾、寸强尺弱表征气逆，下、沉、迟、弱、进少退多表征气陷[7]；西医疾病诊断：刚、强、敛、热表征高血压，涩、敛、凸、稠表征肿瘤。见图2。

3.2 脉象系统间有机联系反映疾病网络

各个脉象系统通过脉象要素之间的联系会进一步显现出内在之间的关联关系，呈现出一个网络化的疾病发生发展的动态逻辑，以此显示疾病过程中的重要节点、责任因素及内在动力学[8]，为系统认识疾病现象提供客观依据，体现“凡诊者，必知终始”的诊断原则，形成中医临床脉诊的“心智模型”。分别从体质层次、五神层次、心理层次、病因层次、病机层次、经络层次、西医疾病层次来认识疾病网络。其中体质、五神、心理层次在疾病网络中位于较底层位置，意味着在疾病发生发展中起到先决和基础的作用；病因层次引动疾病的发生，产生病机层次，发生功能改变，直到发生空间结构的变化，产生器质性病变。这些层次呈动态交织，共同构成疾病的动态网络，并随着内外环境条件的改变不断演化。因此，在系统辨证脉学指导下疾病的治疗过程就是提取脉象要素，根据映射关系进行脉象系统的分析，重点击破占据主要矛盾的层次，截断疾病进展。这一思维的整体模式，即中医脉诊的“心智模型”。

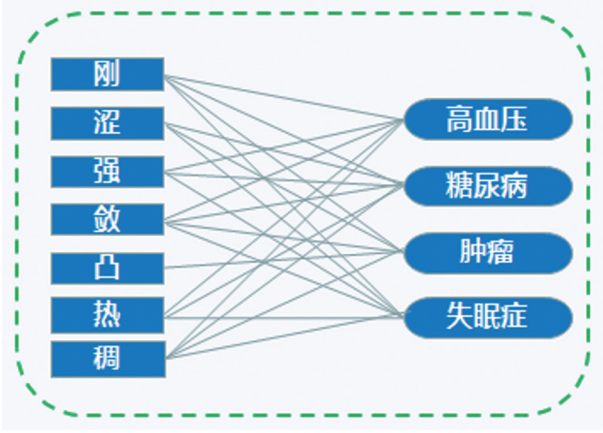


图2 脉象要素与疾病的多对多关系

根据脉象形成的网络化动态逻辑所显示出的重要节点、责任因素及内在动力学，制定治疗原则，并由此分化出各种优势治疗措施。运用中药、针灸、推拿、心理疏导及西医治疗等方法，调整心理及气机状态，实现多层次多维度指导下的综合治疗。

4 验案举隅

某女，60岁，2023年2月20日因“入睡困难4年余”来诊。患者4年前无明显诱因出现入睡困难、睡眠时间短，2022年12月感染新型冠状病毒后上述症状加重，伴心慌、胸闷、乏力、出虚汗，生气后症状加重。口服速效救心丸后，心慌症状能够缓解。心肌酶、心电图检查无异常。半月前出现稍劳动即心慌，汗出淋漓，情绪波动大，承受能力差，纳可，二便调。否认高血压、糖尿病、心脏病等既往病史。舌暗红，苔薄黄。整体脉象要素：上，敛，疾，郁动，悸动，涩，稠，高不及。局部脉象要素：右寸相对尺部粗，热，强；左关凸，强，郁动尤甚；尺部相对寸关部细，弱。中医诊断：胸痹（上焦气滞火郁证）。治法：开胸顺气、清热降火。处方：瓜蒌薤白半夏汤加减。组成：瓜蒌21 g，薤白12 g，法半夏9 g，檀香12 g，砂仁（后下）9 g，白芍30 g，丹参21 g，红花12 g，紫苏梗15 g，防风21 g，甘草6 g，天麻20 g，钩藤（后下）30 g，牡丹皮20 g，秦艽15 g，黄芩12 g，炒栀子12 g，香附15 g，苍术20 g，川芎20 g，知母12 g。14剂，水煎服，早晚温服。并针刺内关穴、合谷穴。

2023年3月7日二诊：入睡困难及乏力症状改

善，时有嗳气，易恐慌心理减轻。整体脉象要素：上（-），敛（-），疾（-），郁动，悸动，涩，稠，高不及。局部脉象要素：右寸相对尺部粗，热，强；右寸关交界处凸点；左关凸，强，郁动尤甚；尺部相对寸关部细，弱。上方改香附20 g，加僵蚕12 g、蝉蜕6 g、浙贝母15 g。14剂，水煎服，早晚温服。

按：整体脉象要素“上”“敛”“疾”，表明患者个性偏急躁，容易着急生气；“郁动”表明患者在着急生气之后不得发泄，隐忍于内，郁闷不舒；“悸动”表示患者处于一种惴惴不安、容易害怕的心理状态，结合患者感染新型冠状病毒的病史，不难判断是患者因其产生了恐惧的心理；“敛”“高不及”表示患者长期失眠，机体处于疲劳状态；“涩”表示气机郁滞不通，血液运行不畅。左关凸、强、郁动尤甚，表明肝气郁结化火。右寸粗、热、强及整体脉象要素“稠”，表明肝郁化火犯肺，煎熬津液，加之汗液外泄，使津液减少。右寸关交界处凸点，表示患者有乳腺结节。尺部相对细、弱，表明整体气机运动的趋势是上行的，这与患者的个性特点是相符的。

运用系统辨证脉学网络化动态逻辑分析，患者的病机为肝郁化火犯肺，因患者个性急躁，生闷气所致肝气不舒，郁而化火。气火上行，阴阳失交，故见失眠。至于感染新型冠状病毒，也是毒邪与体内郁火相互引动叠加而成。新型冠状病毒感染对患者造成了心理打击，患者时常出现害怕、恐惧，郁火内动，交感神经过度兴奋，而见汗出过多，心慌。心理状态叠加，肝郁化火犯肺，上焦气机郁滞不通，为上焦气实之证[9]。因此治疗时，除了调节气机运行、清热降火以外，调节心理紊乱状态也是治疗的重点。

瓜蒌薤白半夏汤是笔者治疗上焦气实之常用方，具有开胸顺气之功[10]。方中瓜蒌甘寒，微苦，涤痰散结，开胸通痹；薤白辛温，理气宽胸，通阳散结；法半夏辛温，降逆祛痰逐饮；檀香、砂仁理气调中；白芍养血柔肝，缓中止痛；防风辛温，能泻肺，散头目滞气，除上焦风邪；紫苏梗理气宽中；川芎行气活血；丹参、红花活血化瘀；天麻、钩藤平肝潜阳；牡丹皮清热凉血化瘀；秦艽清湿热；黄芩、炒栀子清热泻火解毒；香附疏肝解郁；苍术燥湿；知母滋阴降火；甘草调和诸药。全方有散有行，有升有降，共奏开胸顺气、清热降火之效。针刺内关穴、合谷穴开通气机，调节患者心理紊乱状态。二诊患者脉象仍有悸动、郁动，加僵蚕、蝉蜕镇静定惊，疏解患者易急躁和害怕情绪。以上，体现了系统辨证脉学指导下的综合治疗。

5　结束语

系统辨证脉学运用手指13种不同感受功能采集25对脉象要素，建立起脉象要素信息系统，回答了“何为有过之脉”及“有过之脉的太过、不及”两个问题。将提取出来的脉象要素信息依据其与机体的映射关系，以及根据脉象信息之间的有机耦合形成的脉象系统，形成对疾病网络动态变化过程的认识，做出体质诊断、五神诊断、病因诊断、病机诊断、心理诊断、经络诊断、西医疾病7个维度的系统诊断。始终贯穿了“凡诊者，必知终始”的原则，是中医临床“心智模型”的体现，能够多层次、多维度地指导临床综合治疗活动。

［参考文献］

[1] HOLTROP J S，SCHERER L D，MATLOCK D D，et al. The importance of mental models in implementation science[J]. Front Public Health，2021，9：680316.

[2] 王翠英，齐向华. 浅谈脉诊体系的现代科技化重构[J]. 北京中医药大学学报，2022，45(3)：263-266.

[3] 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.

[4] 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.

[5] 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.

[6] 齐向华，宋晓宾. “疾病过程”论[J]. 中华中医药学刊，2014，32(2)：234-236.

[7] 王柯尔，齐向华，王浩. 基于系统辨证脉学探讨大气下陷理论的临床应用[J]. 山东中医药大学学报，2023，47(3)：275-278.

[8] 杨妮，齐向华. 系统中医学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.

[9] 王翠英，齐向华，滕晶. 从系统辨证脉学视角探讨“上焦气实”和“上焦气虚”[J]. 中医杂志，2021，62(24)：2123-2126.

[10] 王元耕，王翠英，孔欣茹，等. 胸痹当从“上焦气实”“上焦气虚”解[J]. 中华中医药杂志，2023，38(7)：3037-3040.

◆中药法象及其现代理论构建研究◆

辛夷的法象药理及其临床意义

彭 欣,黄海量,秦 林

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要]“药象”是中药在自然生长和形成过程中产生的固有性质,也是形成药性药效的基础。辛夷独特的药象特征一直是古人细致观察与重点关注的内容。辛夷“必至四序并经,乃剖苞以出”的物候之象,可谓花木之独一份,也奠定了其独特的药性特点;辛夷形若毛桃,苞片坚韧而密被绒毛的药材之象,也是探讨其“以形治形”论治痼积癌肿的法象特征。经典本草古籍中辛夷广泛用于治疗风邪郁滞、经脉不通等诸多病证的作用机制皆与其药象特点密切相关。虽然后世受“舍鼻塞、鼻渊之症,无他用”之论所囿,但从其“法象药理”而言,辛夷不仅可轻宣升散,又善于内入脏腑以宣达阴伏之邪,深入巢窟以驱逐结聚之滞,可广泛应用于气血郁滞、沉寒痼冷、瘀毒结聚等病证。而这些功效主治的拓展,正是辛夷“象性合参”的意义所在。

[关键词] 辛夷;药象;象思维;象性合参;法象药理;以形治形
[中图分类号] R282.71 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0016-07
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.003

Pharmacological Method State and Clinical Significance of Xinyi(Magnoliae Flos)

PENG Xin,HUANG Hailiang,QIN Lin

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

Abstract The “medicinal state” is the inherent property of Chinese medicinals that arises during their natural growth and formation,and is also the basis for the formation of medicinal properties and efficacy. The unique medicinal characteristics of Xinyi(Magnoliae Flos) have always been the subject of careful observation and attention of the ancients. The phenological phenomenon of Xinyi,which is characterized by “it takes four seasons to produce blossom”,can be described as the unique feature of flowers and trees,and has also established its unique medicinal characteristics. Xinyi is shaped like the peach with tough bracts densely covered with fluff,which is also a method characteristic of “treating chronic cancer with image”. In classic and ancient materia medica,Xinyi is widely used to treat many syn-

[收稿日期] 2023-08-13
[基金项目] 齐鲁医派中医学术流派传承项目(批文号:鲁卫函〔2022〕93号)
[作者简介] 彭欣(1957—),男,吉林长春人,医学硕士,教授,硕士研究生导师,主要从事中药方剂学经典理论与现代研究。电话:13791028782;邮箱:pengxin0531@163.com。
[通信作者] 秦林(1960—),女,江西上犹人,医学硕士,教授,硕士研究生导师,主要从事中药合理应用的理论与实验研究。邮箱:qinlin0531@163.com。

dromes such as stagnation of wind pathogen and obstruction of meridians, and its mechanism is closely related to its medicinal state characteristics. The later generations are limited to the theory of "merely treating nasal obstruction and nasosinusitis". But in terms of "pharmacological method state", Xinyi can not only dissipate, but also excel at entering zang-fu organs to dissipate latent yin pathogen and expel stagnation, which can be widely used in syndromes of qi stagnation and blood stasis, obstinate cold, stasis toxin and accumulation, etc. The significance of Xinyi's "comprehensive analysis of image and property" is to expand the efficacy and indication of Xinyi.

Keywords Xinyi (Magnoliae Flos); medicinal state; image thinking; comprehensive analysis of image and property; pharmacological method state; treating chronic cancer with image

辛夷作为临床常用中药,其药象特点突出,"象-性""象-效"的关联性十分密切。从性能与法象互参[1]角度而言,辛夷的结构、形态、质感、生物习性等药象,形成了其特殊的药理作用。运用法象思维和"象性合参"的方法,有助于全面认识经典本草学对辛夷的阐述,深刻理解辛夷的特殊功效与应用。

辛夷为木兰科植物望春花 *Magnolia biondii* Pamp.、玉兰 *Magnolia denudata* Desr. 或武当玉兰 *Magnolia sprengeri* Pamp. 的干燥花蕾。冬末春初花未开放时采收,除去枝梗,阴干备用。本品味辛、性温,归肺、胃经。主要功效为散风寒、通鼻窍,常用于治疗风寒头痛、鼻塞流涕、鼻鼽、鼻渊等症[2]。辛夷首载于《神农本草经》(以下简称《本经》),列为上品,异名又称"侯桃""木笔""迎春"等[3-4],这些名称也反映了辛夷的物候和药象特点。就其功效主治而言,《本经》言其"主五脏身体寒热,风头脑痛,面黯"。《名医别录》(以下简称《别录》)言其"温中解肌,利九窍,通鼻塞、涕出,治面肿引齿痛、眩冒,身兀兀如在车船之上者。生须发,去白虫"。《日华子本草》言其"通关脉,明目。治头痛、憎寒、体噤、瘙痒"。以上均表明辛夷在早期本草古籍中,治疗范围广及风邪郁滞、经脉不通等诸多病证。如何全面深入地认识辛夷药效特点?回归中医象思维,察其物候,观其药象,释其性效,不失为好方法。

1 辛夷的药象特点

1.1 辛夷的物候之"象"

《本草乘雅》言:"草木花叶,俱有外苞,萼拆解孚,各有同异。唯辛夷萼茁,显著特甚。"这种独特的药象特征,一直是古人细致观察与重点关注的内容。"药象"是指天然而成的中药材的表象特征[5-6]。它是"视之可见,触之可及,嗅之可知,尝之可得"的客观性状,是中药药效产生的生物学基础[7]。中药材大多取自于自然环境之中,它的"药象"首先是其自然属性的表现,是在自然生长和形成过程中产生的固有性质。就植物药材而言,包括其分布区域、光温适应、生长规律、采收时节、形态特征等[8-9]。物候是指动物、植物以及天气等随季节变化的周期性自然现象。我国现代物候学创始人竺可祯先生称物候为"大自然的语言""我国古代劳动人民所创立的土生土长的科学"[10]。一年四季中,植物萌芽、抽枝、展叶、开花、结果及落叶、休眠等规律性变化均与气候的季节性变化相对应,这种植物在生长过程中产生的规律及其对节候的反应,即为植物物候[11]。研究证明,气温是影响植物物候及其变化的主要因素[11]。

辛夷生长周期贯穿四季寒暑,具有显著的物候特征。《本草纲目启蒙》详细记载了辛夷结苞成蕾的漫长过程:"辛夷自生于山中,其木高大,枝条繁密,夏间枝端生蕾,形如笔头,故名木笔。更经秋冬,其叶凋落,而花蕾渐大,色白微褐,有毛,如小桃,至二三月,叶尚未生,花已先开,似木兰花而小,六瓣,白色,有红条。"现代药用植物学对辛夷的花芽形成有多项研究报道,其花苞萌发的基本时间都在立夏前后[12-14],符合"夏间枝端生蕾"等古代记载。笔者系统观察了辛夷的校园绿植(木兰科植物望春花 *Magnolia biondii* Pamp. 和玉兰 *Magnolia denudata* Desr.),经过对其完整生长周期一年的研究验证,得出相同的结果,即辛夷于三月初进入花芽显苞期,三月上旬进入花期,经过10~20 d的盛花期、末花期,三月下旬花谢后开始长出新叶;经过1个多月的抽枝盛期,于四月底至五月初新枝顶端萌生新的花芽;

五月上旬初夏时节，新生的花芽开始进入分化期，至八月中旬进入形成期，秋季经历“果熟期”“落果期”和“落叶期”后，至十一月初进入冬季休眠期，直至次年二月下旬至三月初春时节，历尽寒冬的辛夷乃刳苞而出，望春而发[15]。

1.2 辛夷的药材之“象”

唐代《本草拾遗》言：“辛夷花未发时，苞如小桃子，有毛，故名侯桃。初发如笔状，北人呼为木笔。其花最早，南人呼为迎春。”宋代《本草衍义》言：“辛夷，先花后叶，即木笔花也。最行春以具花未开时，其花苞有毛，光长如笔，故取象曰木笔。”《本草纲目》言：“辛夷花初出枝状，苞长半寸，而尖锐俨如笔状，重重有青黄茸毛顺铺，长半分许。及开则似莲花而小如盏，紫苞红焰，作莲及兰花香。亦有白色者，人呼为玉兰。”清代《神农本草经百种录》进一步阐释辛夷的生态之象为“辛夷与众木同植，必高于众木而后已”，并且具有“其性专于向上”“得春气之最先”，以及“芳香清烈”等生物特性。

就药材性状而言，辛夷为卵圆形，似毛笔头；基部有短梗，苞片2片，2～3层，外表面密被毛茸，内表面紫褐色、光滑；花被片紫棕色，9～15片；雄蕊多数，呈螺旋状排列；体轻质脆；气香、味辛、凉微苦[16]。从辛夷物象来看，其花苞在秋天就已经发育成熟，至11月初进入冬季休眠期。正是由于辛夷“俨如笔状”“重重茸毛”“苞片紧实”等药象特点，有如包裹严实的“铠胄”和“被甲”，使其耐得四季风雨而气味不散，历经霜雪侵凌而形质如初。有学者研究辛夷的采摘季节，认为我国自南北朝至清代，大多于农历正月、二月花未开放时采摘辛夷花蕾；现代沿袭古人方法，于冬、春二季（即农历正月、二月）花未开放时采摘[17]。也有研究报道，每年的一月上旬至二月初，花蕾发育渐臻成熟，其挥发油含量测定最高，是辛夷产量最高、质量最优的时机[18]。但是，如果采收期超过三月上旬，则花蕾迅速伸长，苞片也大多张开，并且露出花被，此时采摘的辛夷花蕾容易出现质地松泡、苞片脱落等现象，严重影响药材质量[19]。如《本草图经》载辛夷：“花蕊缩者良，已开者劣，谢者不佳。”由此说明，严实的毛笔头药象是保证辛夷质量的关键，其药材当以花蕾大、未开放、色黄绿、无枝梗者为佳[2]。

2 辛夷药象与其性效关系

2.1 辛夷苞含四季的性效特点

辛夷生长周期贯穿四季寒暑，秉承天地阴阳物候。其苞芽于立夏萌生，直到次年初春含苞待放，历经10个月的孕育，其间历经春风夏曝秋霜冬雪，轮回四季，蕴含阴阳，可谓花木之独一份。由此也凝聚了其独特的法象药理——虽为轻薄柔弱之质，却极具辛温浓郁之气，故善于通阳气以达外邪；又可凌冬被甲而不坼，故善守阴气而散寒结。

特别值得重视的是，辛夷花蕾有两个发育高峰期[18]，一是盛夏的“热浮长”之时，二是次年初春的“风升生”之候。两个高峰使辛夷秉阳热而速生、得春气而早萌，再加之辛夷喜光、不耐阴的生物习性，以及久得阳气温煦的生长周期，蕴育了辛夷性温而辛香浓郁的特点，为其他花类药物所不及。这一药象特点既是其辛温药性的基础，也是其芳香通窍的特殊法象药理。而秋冬季节生长相对缓慢，则是“燥降收”和“寒沉藏”的潜收阶段，以抵御严寒，蓄积能量。辛夷历经四季，完成自结苞至绽放的生长过程和生物特性，完整地融合了阴阳四季的物候运行，吸纳了春夏秋冬的天地之气。正如《本草经疏》所言：“自今夏及来岁之春，虽日生日长，皆甲而不坼，必至四序并经，乃刳苞以出，而所用者即其方开未坼之花。”正是因其“四序并经”的物候特点，蕴育了辛夷独特的药象与药性，既属于“气之厚者，为阳中之阳”，又阳中含阴，辛温浓郁而无燥热之弊。故《本草汇言》曰：“此药辛温上达，能解肌散表，芳香清洁，能上窜头目，逐阳分之风邪，疏内窍之寒郁，则诸证自愈矣。”

2.2 辛夷早春而生的性效特点

辛夷于早春之时望春而盛，先叶而发，故得春气之最先。《本经续疏》言其“盖辛温本主开发，且其树杂植众木间，必高于众木然后止，而其花不开于枝，不附于叶，而独出于木杪，况不待叶发而花先开，不待叶凋而花先茁”。文中之“杪”为树枝的细梢，《说文解字》解为“木标末也”。辛夷生于枝端树梢，为升发之位、当风之处。如此药象特点，使其最得春木风阳生发之机，而长于芳香轻宣、辛温行散、疏畅气机。《神农本草经百种录》言：“其性专于向上，故能升达清气。又得春气之最先，故能疏达肝气。又芳香清烈，

能驱逐邪风头目之病。药不能尽达者,此为之引也。”详细阐释了辛夷早春而发的特点及其与药性的紧密关系。

历代医家常以四时天地之象而论药物“四性”[20]。《医宗必读》云:“四时者,春温、夏热、秋凉、冬寒已,药性之温者,于时为春,所以生万物者也;药性之热者,于时为夏,所以长万物者也;药性之凉者,于时为秋,所以肃万物者也;药性之寒者,于时为冬,所以杀万物者也。”就时日而言,辛夷在第二个生长高峰期恰为少阳时令,即农历一、二月期间。其早春而盛,是先感阳气而首发;又居枝梢之端得至阳之位,先叶而发聚全株生机,因此成其升宣温散之性。就其药象而言,辛夷辛散布达当合肝胆疏泄的脏象特点;加之本品花苞外表呈暗绿或绿褐色,也符合“五色归五脏”“色青主肝”等中医归经理论和药性规律,当入肝、胆经。但历代多言辛夷“归肺、胃经”,仅有《本草新编》言其“入肺、胆二经”,《本草撮要》言其“入足厥阴经”等少数论述。现代临床也有用辛夷调肺平肝治疗小儿抽动-秽语综合征的报道,对此值得深入探讨。

2.3 辛夷状若毛桃的性效特点

辛夷形若毛桃,外表苞片灰绿、坚韧紧实、密被绒毛,是其得天独厚的生物保护机制,保障其所含四时之气密而不泄。《本草纲目》将辛夷花苞性状特点与其性味相结合,做了很好的注解:“夷者,荑也。其苞初生如荑而味辛也。”《说文解字》言“荑,艸也”,意为草木始生之芽。引申其意即:辛夷花苞如新萌嫩草,其气辛香。如此“初生如荑”的柔弱花苞,能在秋风肃杀与冬雪侵凌中历劫而生,实在是得益于其“状若毛桃”的天赋之躯。依仗包裹严实的“铠胄”和“被甲”,方使辛夷耐得四季风雨而气味不散,历经霜雪侵凌而形质如初。而其状如“毛桃”“木笔”的特殊药象,也是辛夷“以形为治”,用于诸多囊窠疾患的法象药理。

从“毛桃”的生长过程来看,其经过“热浮长”的第一个高峰期之后,将天之阳气封藏于致密的花苞之中,潜收以度秋冬。从而具备了辛入囊窠、涵阳于阴的药性特点,也为逢春而发、阳出于阴奠定了物质基础。冉雪峰[21]542称之为“辛夷轻扬之质系化合于气味俱厚之中”。并且,辛夷集“密被绒毛”的轻宣风芒之象,以及“苞片韧实”的固敛封藏之质于一体,及至“四序并经”,即可“刳苞以出”。因此,达清阳、破积寒、散风邪、温肺胃、疏郁滞,即成其所长。故可引内伏阴寒以达外邪,通口鼻清窍而宣气机。由此理解《本经》《别录》的论述,则犹如拨云见日,洞然开朗。正如《本经疏证》释曰“所谓五脏身体寒热风头脑痛者,必脑本有宿风,营为巢窟,凡表间感寒感热,五内任疚任劳,均不外发不下泄,而独出于上”,用辛夷“取其历久不开今始开之气以发越之,而覆其巢不使易种”,形象地从辛夷物候与药象角度,阐释了其对“宿风”“巢窟”等病证的治疗机制。从其“毛桃”等形态角度而言,也是“以形为治”的法理。

3 辛夷“象性合参”的临床意义与应用

象性合参,就是将中药的药性理论与中药法象相结合,遵从“物从其类,同形相趋,同气相求”的原则,熟练掌握药性,细致辨识药象,并将二者相融互参,以更好地指导中药研究与临床应用。“象-性”的紧密关联不是偶然的个别现象,而是具有一定规律性的必然[7]。辛夷药象既是其性效功用的药学基础,又是其特殊法象药理的形象表征。辛夷轻清辛散,为辛温解表之品;尤其是其辛香升散之性,善通鼻窍、散风寒。但就其药象而言,辛夷得四时之气,阳中涵阴,故又可温里逐寒以治疗里寒证,与细辛有相似之处,即《本经》言辛夷“主五脏身体寒热”。

3.1 基于“象性合参”理解辛夷的古法应用

由前述可知,《本经》《别录》等记载辛夷的治疗范围广及风邪郁滞、经脉不通等诸多病症。古方以此药为主组方的证治之广,远远超出鼻咽及肺系疾患。如《备急千金要方》承泽丸,以梅核仁、辛夷各一升,配伍豆芫青、泽兰子等,主治妇人下焦三十六疾、子脏积血、不孕绝产。方用辛夷合诸药以悉除内外之风邪寒气,尽扫胞户积血。晋代《刘涓子鬼遗方》泽兰散,药用泽兰、辛夷配伍防风、蜀椒、附子、当归等十余味药,以疏风散寒、温通达邪,主治金疮之症,尤当注意的是其方后又言“疮中血瘀,加辛荑一倍”,即是取辛夷的温散辛香之性和“刳苞而出”“以形为治”的法象原理,以疏散“巢窟”瘀血,引疮中之邪外出。类似应用还有《刘涓子鬼遗方》辛夷汤方:“辛夷一升、大枣三十枚、桂一尺、防风二分、白术、炙甘草一尺、生姜二分、泽兰一升,水煎温服,主治妇人妬乳”(原文中白术用量缺)。“妬乳”病名出自《肘后备急方》:“凡乳汁不得泄,《内经》名妬乳,乃急于痈。”

另外，唐代甄权《药性论》谓辛夷“能治面生黡皰，面脂用，主光华”。《圣济总录》辛夷膏：“辛夷一两，鹰屎白、杜若、细辛各半两，白附子三分，入羊髓并煎去滓，纳鹰屎研粉搅匀制膏，外涂，曰三次，主治面上瘢痕。”以上应用，正如冉雪峰[21]541解辛夷所言：“本为疏散上行外达之品，而《本经》主治，多从内行下达立言者，盖其气味浓郁，能入内脏较深之处，宣通其气机。”由此可见，辛夷并不只是轻宣外达之品，实则可内入脏腑以宣达阴伏之邪，深入巢窟以驱逐结聚之滞，可广泛应用于气血郁滞、沉寒痼冷、瘀毒结聚等病证。而这些性能功效与临床主治，即体现了辛夷“引阳出阴”“刳苞以出”“轻宣辛散”“内托外达”等法象药理特点。

由于辛夷显著的轻宣散邪、疏通气血之功效，使之用治鼻病大显其长。至宋元以后逐渐成为鼻病主药，如《太平圣惠方》通鼻膏，重用辛夷一两，配伍白芷、川芎、木通、细辛等，脂膏纳鼻，治鼻孔窒塞，烦闷疼痛；《济生方》辛夷散，以辛夷仁配伍细辛、藁本、升麻、川芎等，主治“肺虚，风寒湿热之气加之，鼻内壅塞，涕出不已”；《外科正宗》辛夷清肺饮，以辛夷配伍黄芩、栀子、石膏、知母等，主治“肺热鼻内息肉，初如榴子，日后渐大，闭塞孔窍，气不宜通”；《辨证录》取渊汤，辛夷二钱、当归一两、柴胡一钱、炒栀子三钱、玄参一两、贝母一钱，水煎服，主治鼻渊；《白喉全生集》辛夷散，以辛夷配伍桔梗、前胡、半夏、僵蚕等疏风化痰药物，用治白喉。就其主治病证的作用机制，李时珍《本草纲目》曰：“辛夷之辛温走气而入肺，其体轻浮，能助胃中清阳上行通于天，所以能温中治头面目鼻九窍之病。”但是自明清以降，辛夷几乎成为鼻病专药，以致《本经》所载的诸多功效被淡化和遗忘。清代医家陈士铎《本草新编》甚至有言：“此物通窍，而上走于脑，舍鼻塞、鼻渊之症，无他用，存之以备用可耳。”

3.2 “象性合参”理论拓展辛夷的现代应用

辛夷外观性状与其内在质量的相关性，也被应用于药物化学及有效成分的研究当中。“辨状论质”研究发现，辛夷挥发油、木兰脂素含量与其个大、饱满、质重等外观性状呈显著正相关[22]。药理学研究发现，辛夷挥发油是其发挥药理作用的主要活性部位，具有抗炎、抗变态反应、抗病原微生物、抗氧化、抗肿瘤，以及舒张平滑肌、调节中枢神经功能等广泛的药理作用。临床主要用于治疗鼻咽部急、慢性炎症性或过敏性疾病，以及支气管哮喘等[23-24]。

从临床研究文献来看，辛夷的现代临床应用仍以鼻咽系统和肺系疾病为主要适用病证，用治“过敏性鼻炎”“鼻窦炎”等研究内容十分丰富。笔者分析中国知网有关辛夷临床研究的科研论文刊发情况，主题词“辛夷”和二级主题“临床”下，共查得论文713篇（截至2023年9月）。其中，主题“辛夷”与鼻咽部病证直接相关的论文共计343篇，占比为48.10%，包括过敏性鼻炎、慢性鼻炎、变应性鼻炎、鼻窦炎、上气道咳嗽综合征、腺样体肥大，以及辛夷鼻炎丸、辛夷喷鼻纳米乳剂研究等。若再加以“临床疗效观察”“数据挖掘”等主题，辛夷治疗肺系病证相关的论文则明显超过50%以上。王博龙等[25]基于数据挖掘探讨中医药治疗鼻窦炎用药规律的研究，对涉及5种鼻窦炎证型的87首方剂和160味中药进行拓扑学筛选，在所得出的17味核心中药里，辛夷与白芷、苍耳子、黄芩等位居前列；林昌稳等[26]对570首治疗慢性鼻炎处方进行数据挖掘与处理，结果表明药物使用频次最多的是辛夷，其中强关联药物组为：苍耳子→辛夷、白芷+辛夷→苍耳子、甘草+苍耳子+辛夷→白芷等。这与辛夷辛香浓烈、开窍通鼻，且辛温不燥，为肺所喜有关。辛夷与苍耳子配伍，是治疗鼻炎、过敏性鼻炎等病症的常用药对。但是，苍耳子辛散温燥有小毒，使其存在一定的用药风险。实验研究发现，辛夷有肝肾保护作用，与苍耳子配伍可以增效减毒，降低苍耳子的肝肾毒性，增强抗炎作用[27-29]。从药性而言，二者均属辛温之品，惟辛夷阳中涵阴的药象特点，辛而不烈、温而不燥，故而可助苍耳子辛温行散，又能缓其温燥毒性。

辛夷在诸多内科杂证甚至疑难病证中也有应用报道。如吴飞虎[30]用《外科正宗》辛夷清肺饮治疗粉刺，李子质[31]用《济生方》辛夷散治疗声带息肉，洪敏申等[32]自拟辛夷汤治疗上气道咳嗽综合征，杨喜艳[33]用辛夷治疗耳鸣、失音等。相关应用也主要是取辛夷轻宣肺气、辛温通窍的性能特点。刘弼臣善用辛夷宣肺豁痰、调畅气血，所创“辛苍五味汤”，以辛夷、苍耳子各10 g，配伍玄参、板蓝根、山豆根等治疗哮喘、病毒性心肌炎、小儿抽动-秽语综合征、肾病

综合征等,屡收良效[34]。另外,有应用辛夷治疗肿瘤的报道,如高允旺自拟“脑瘤丸”治疗脑瘤、脑膜瘤、脑脊髓肿瘤等,重用辛夷配伍麻黄细辛附子汤,具有攻坚消瘀、温通血脉、消散肿块的作用[35];崔世奎[36]以《辨证录》救脑汤加味治疗脑瘤,效果显著。这些应用多是从轻宣上行、引药入经的角度阐释辛夷配伍的意义。但其阐释似与方中辛夷重用,甚至常达12~15 g的用法不甚贴切。若从法象论药,辛夷致密如囊、涵阳于阴、刳苞而出的特点,可使其达清阳、散积寒、破郁滞,正合脏腑痼疾、癥积瘤块的病机。临床也见有类似应用案例,如张东安等[37]用单味辛夷治疗肺癌晚期,每日以辛夷五钱水煎服,未加其他治疗,2个月后原病灶消失;妇科专家周玉玫认为辛夷“通利九窍”,上可通鼻窍,下可通输卵管,治疗输卵管阻塞性不孕症常重用辛夷40 g配伍入药,可达到调经种子的目的[38]。如此应用,正如冉雪峰[21]541所言辛夷“散结透络,疏里达外,虽曰轻扬,实能当大敌而肩巨任,非他清淡浮薄者比”。法其象而释其用,可以为辛夷的合理与创新应用提供有效的思维方法。

4 结束语

综上所述,辛夷的药象是其性效的药学基础,又是其特殊法象药理的形象表征。辛夷既可辛宣行散、通窍达表,又能温里逐寒、开郁散结。发挥中医象思维的优势,从性能与法象互参角度认知辛夷,对于正确理解辛夷的本草经典论述,全面深入认识其药效与功用特点,拓展与创新其临床应用范围等,都大有裨益。

[参考文献]

[1] 秦林,彭欣. 现代中药法象的基本理论(Ⅱ):论“法象药理”及“象性合参”[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(6):700-705.

[2] 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,2020:189.

[3] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:872-877.

[4] 陈峥,宁静,杨兴亮,等. 辛夷正异名解读及考辨[J]. 中医文献杂志,2023,41(2):56-59.

[5] 秦林. 漫谈中药性状与功用[N]. 山东中医药大学报,2000-12-04(2).

[6] 刘珊,王永春,滕佳林. 法象药理与中药自然属性的相关性研究[J]. 中国中西医结合杂志,2016,36(3):370-372.

[7] 彭欣,王加锋. 中药法象:用形象的眼光看中药[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:9-14.

[8] 彭欣,秦林. 中药法象及其现代理论构建的研究与实践[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(4):392-397,404.

[9] 唐仕欢,杨洪军,黄璐琦. 论中药药性的概念、形成及其意义[J]. 中医杂志,2010,51(4):293-296.

[10] 宛敏渭. 竺可桢对我国物候学的贡献[J]. 地理学报,1990,45(1):14-21.

[11] 张新雨,方江平,屈兴乐,等. 季前降雨对植物返青期物候的影响[J]. 黑龙江粮食,2022(4):73-75.

[12] 黄海欣. 河南辛夷生长习性观察[J]. 中药材,1990,13(4):10-11.

[13] 范李节,陈梦倩,王宁杭,等. 3种木兰属植物花芽分化时期及形态变化[J]. 东北林业大学学报,2018,46(1):27-30,39.

[14] 王晓英,彭克忠,余海清,等. 康定木兰花芽分化机理研究[J]. 现代农业科技,2020(11):143-144,146.

[15] 彭欣,秦林. 辛夷:苞含四季,望春而发[N]. 中国中医药报,2021-10-22(4).

[16] 阎文玫,李仿尧. 实用中药彩色图谱[M]. 北京:人民卫生出版社,1997:8.

[17] 倪天宇,张水利,汤丽,等. 经典名方中辛夷的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(8):80-92.

[18] 汪宁,武祖发,朱荃. 玉兰花蕾最佳采收期[J]. 中药材,2005,28(12):1054.

[19] 武祖发,胡建军,斯华文,等. 玉兰花芽分化观察[J]. 中国中药杂志,1991,16(2):79-81.

[20] 秦林,彭欣. 现代中药法象理论研究(Ⅰ):论药象与药性的辩证关系及意义[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(5):547-553.

[21] 冉雪峰. 冉雪峰本草讲义[M]. 北京:中国中医药出版社,2016.

[22] 贾银芝,吴琦,王鑫,等. 基于辨状论质法结合熵权法分析辛夷外观性状与内在质量的相关性[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(8):1178-1182.

[23] 王萍,张海燕,刘英孟,等. 辛夷挥发油的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房,2022,33(3):378-384.

[24] 王永慧,叶方,张秀华. 辛夷药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国医药导报,2012,9(16):12-14.

[25] 王博龙,吴春兴,易增兴,等. 基于数据挖掘探讨中医药治疗鼻窦炎的用药规律[J]. 中国中药杂志,2022,47(4):1114-1119.

(下转第81页)

◆论著◆理论与方法研究

基于“主客交”理论探析艾滋病发热病机及辨治思路

陈守生[1],李鹏宇[2,3],徐赫文[1],郭会军[2,3]

(1.河南中医药大学,河南 郑州 450046; 2.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450099;
3.河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室,河南 郑州 450099)

[摘要] “主客交”理论出自吴有性《温疫论》,原用于指导温疫病的治疗,经后世医家补充发展,现多用于指导临床正虚邪恋之痼疾的治疗。艾滋病发热是人体感染人类免疫缺陷病毒(HIV)后,免疫功能被破坏,出现的各种机会性感染及肿瘤引起的一种常见临床症状。艾滋病发热的发生发展与“主客交”理论中正虚邪恋、外邪胶结于血脉、主客交浑的病机特点相似,故从“主客交”理论切入,探讨艾滋病发热的病机和辨治思路。认为肺卫不固,不能抵御外邪;脾气虚弱、气血津液耗伤、艾毒稽留、内生病理产物郁积,正气无力透邪为艾滋病发热的主要病机。在吴有性所创三甲散和“扶正祛邪,分离主客”治疗原则启示下,提出辨治艾滋病发热的思路,即透邪外出,引客离主;抓住本质,勿忘扶正;补托并用,分离主客。

[关键词] 主客交;艾滋病;发热;病机;辨治思路;机会性感染;《温疫论》
[中图分类号] R228 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0022-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.004

Pathogenesis and Treatment of AIDS Related Fever Based on Theory of “Host-Guest Interaction”

CHEN Shousheng[1], LI Pengyu[2,3], XU Hewen[1], GUO Huijun[2,3]

(1.Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2.First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450099, China; 3.Henan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Viral Diseases, Zhengzhou 450099, China)

Abstract The theory of “host-guest interaction” originated from WU Youxing's *Treatise on Warm Epidemic*, which was originally used to guide the treatment of warm epidemic diseases. After the supplement and development of later doctors, it is now mostly used to guide the clinical treatment of chronic diseases of healthy qi deficiency and excessive pathogenic factors. AIDS related fever is a common clinical symptom caused by various opportunistic infections and tumors after the human body is infected with human immunodeficiency virus(HIV) and the immune function is destroyed. The occurrence and develop-

[收稿日期] 2023-01-27
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82274474);中原领军人才项目(编号:ZYYCYU202012119);河南省科技攻关项目(编号:232102311207);河南省中医药科学研究专项(编号:2022ZY1042);河南省国家中医药传承创新中心科研专项(编号:2023ZXZX1059)
[作者简介] 陈守生(1998—),男,安徽淮北人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医防治感染性疾病。电话:15156172834;邮箱:cshousheng@163.com。
[通信作者] 郭会军(1965—),男,河南安阳人,医学硕士,教授,博士研究生导师,主要从事中医药防治感染性疾病研究。电话:0371-66264904;邮箱:guo.6268505@163.com。

ment of AIDS related fever are similar to the pathogenesis characteristics of healthy qi deficiency and excessive pathogenic factors, the adhesion of external pathogen in blood vessel and the interaction between host and guest in the theory of “host-guest interaction”. Therefore, the pathogenesis and treatment of AIDS related fever are discussed from the theory of “host-guest interaction”. It is believed that insecurity of lung-defense can not resist external pathogen. Spleen qi deficiency, depletion of qi, blood and body fluids, persistence of HIV, accumulation of endogenous pathological products, and inability of healthy qi to expel pathogenic factors are the main pathogenesis of AIDS related fever. Under the enlightenment of Sanjia Powder (三甲散) created by WU Youxing and the treatment principle of “reinforcing healthy qi and expelling pathogenic factors, separating host and guest”, the authors put forward the idea of differentiating and treating AIDS related fever, that is, expelling pathogen and leading guest from host, grasping essence and reinforcing healthy qi, simultaneous tonifying and expressing, and separating host and guest.

Keywords host-guest interaction; AIDS; fever; pathogenesis; idea of differentiation and treatment; opportunistic infection; *Treatise on Warm Epidemic*

艾滋病,即获得性免疫缺陷综合征,是由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染人体并攻击CD4$^+$T淋巴细胞,破坏人体免疫系统引起的一种严重传染性疾病。发热是艾滋病患者常见症状之一,有研究显示,艾滋病患者发热的患病率为24.5%~44.1%,严重影响患者的生存质量[1-2]。艾滋病发热和正常人因感染所引起的发热有所区别,因患者免疫系统被破坏,常并发消化系统、呼吸系统等多系统的机会性感染,其临床多表现为长期、反复发热,或见多种热型及不规则发热,并可伴有各种全身不适症状,晚期甚至可造成持续性高热,病情难以控制[3-5]。中医对艾滋病发热有着独特认识,课题组前期对艾滋病发热的病因病机及治疗进行了很多探索和尝试[2,5-6],笔者分析认为艾滋病发热的发病与“主客交”理论所述疾病有相似之处,因此本文从该理论出发,探析艾滋病发热的病机及辨治思路,以期为中医治疗艾滋病提供新的思路。

1 “主客交”理论内涵及源流

“主客交”首见于吴有性《温疫论·主客交》:“盖但知其伏邪已溃,表里分传,里证虽除,不知正气衰微,不能托出表邪,留而不去,因与血脉合而为一,结为痼疾也……客邪胶固于血脉,主客交浑,最难得解,久而愈锢。”吴有性认为患者素有他病,或伴久疟、瘀血、血证、遗精、白浊、崩漏、带下等病耗血伤精,致正气虚损,无力透邪外出,客邪胶固于血脉,日久难解,而成痼疾[7]。

《素问·六元正纪大论》中“邪之所凑,其气必虚”及《素问·评热病论》中“主气不足,客气胜也”的正虚邪实发病思想为“主客交”理论源头,《灵枢·贼风》记载的邪“藏于血脉之中,分肉之间,久留而不去”也揭示了“主客交”中客邪留恋的内涵[8]。“主客交”理论虽脱根于传统正邪发病原理,但其强调的是一种正气亏虚、邪气胶固缠绵的病理状态,既是一种病机,又可理解为久治难愈的顽症痼疾[9],其内涵广于正邪发病观。薛生白言“湿热证,七八日,口不渴,声不出……此邪入厥阴,主客浑受”,其在“主客交”理论基础上提出“主客浑受”,进一步扩大了“主客交”的理论内涵,其虚常及阴阳,病位深入厥阴,且客邪不局限于疫毒之邪[10]。至此,“主客交”理论内涵发展为人体气血精液津亏虚,湿热瘀毒等邪胶结血脉,主客浑受,缠绵难解[11-12]。随着中医理论与临床的不断发展,其应用范围也在不断扩大。现代医家常用其指导多种正虚邪恋、正邪胶固难解的疑难顽症的治疗,如肿瘤、慢性肝炎、肝纤维化、特发性膜性肾病、慢性萎缩性胃炎、病毒性心肌炎等[12-15]。

2 “主客交”理论与艾滋病发热之相关性

2.1 “主客交”理论与艾滋病发热的病机相符

课题组在前期艾滋病发热证候特点研究[2]的基础上,结合专家组的临床经验,提出了艾滋病发热有伏邪外感风热、伏邪外感风寒、气虚发热、湿热蕴毒、气郁发热、血瘀发热和阴亏阳脱七种常见证型[16]。艾滋病“脾为枢机”理论认为,艾毒入侵人体后主要

伤及脾脏，脾虚则气血津液生成乏源、运行受阻[17]。李东垣言“火与元气不两立，一胜则一负”，元气生成不足，则阴火亢盛，而成气虚发热证[18]。卫气生成不足，则不能防御外邪，湿、热、风、毒等外邪乘虚而入，与体内伏邪内外相引而成伏邪外感风热、伏邪外感风寒证和湿热蕴毒证。艾滋病患者气虚日久，伤及阴阳[19]，阴虚则水不制火、内热从生，阳虚则阴寒内盛、虚阳外浮，而成阴亏阳脱证[20]。脾胃为人体气机升降之枢纽，艾毒伤脾则人体气机升降失调，清气不升，浊气不降，则成气郁发热证。气虚、气滞无力推动血行，水湿化生痰浊阻滞脉管，瘀血内生，而成血瘀发热证。此外，课题组提出的“艾毒伤元”假说认为艾毒会潜伏于气和水液的通道——三焦之中，因艾毒本身带有湿热属性[21]，阻于三焦，会引起湿热蕴毒、气郁发热和血瘀发热证。综上，艾滋病发热的病机尤为复杂，患者肺卫不固，不能抵御外邪入侵，脾气虚弱、气血津液耗伤、艾毒稽留、内生病理产物郁积，正气无力透邪外出，主客搏结，是一种虚实夹杂的复杂病理变化过程，与“主客交”理论正虚邪恋、正邪胶固难解相符。但应注意的是“主”有气、血、阴、阳虚衰之不同，“客”有毒、湿、热、瘀等邪郁结之不同，且可能会随着艾滋病病情的动态演变有所侧重。

2.2 “主客交”理论与艾滋病发热的发展相关

一般把感染HIV 6个月内称作急性期，此期部分患者会因HIV血症和免疫系统急性损伤而出现发热的表现[22]。但应注意人体初感染HIV，正气尚盛，抗邪于外，正邪相争，所引起的发热应为外感发热。在短暂的急性期后即进入无症状期，HIV在体内大量复制，$CD4^+$T淋巴细胞不断减少，相当于艾毒在不断消耗人体正气。此期虽无明显症状，但HIV滞留机体，逐渐深入，损耗正气，是“主客相合”并向后期“主客交浑”发展的过程，也正是病情逐渐加重的过程[23]。发展到艾滋病期后，人体免疫系统被严重破坏，$CD4^+$T淋巴细胞计数多每微升血清小于200个，常发生各种机会性感染或肿瘤，此期机体正气虚弱，也是艾滋病发热的主要时期。吴有性针对“主客交”的复杂病机提出“治法当乘其大肉未消、真元未败，急用三甲散”，蕴含中医“治未病”思想，即趁人体正气尚未完全亏虚之时，使用三甲散以扶正剔邪，分离主客，并随证加减。根据“主客交”理论，应在艾滋病无症状期就开始使用中医药治疗，此期虽无明显发热症状，但处于“主客相合”向“主客交浑”的关键阶段，此时干预能大大延缓主客相交的进程。现代研究也表明，在无症状期应用中医药具有减慢$CD4^+$T淋巴细胞减少速度、稳定病毒载量以及延缓进入艾滋病期等优势[24-25]。此外，HIV入侵人体后，会混入到血液、精液、唾液等体液中，大有胶合难解之势，因此“主客交”理论“分离主客，扶正祛邪”思想在艾滋病发热的治疗中具有独特优势。

3 “主客交”理论对艾滋病发热治疗的启示

艾滋病发热的机制复杂，患者正气不足为发病基础和本质，因气血阴阳亏虚而内生的湿、痰、瘀等邪或外来六淫之邪郁结于体内，成为引起发热的重要条件，正虚邪恋，虚实夹杂，主客交浑难解，因此艾滋病发热常表现出长期间断反复发热，或持续低热，或不规则发热，或高热难解、久治不愈的临床特点[26]。吴有性“主客交”理论的治法关键在于“分离主客”，改变“主客交浑”的状况[27]，结合吴有性“主客交”理论思想及艾滋病发热的病机和临床特点，提出如下辨治艾滋病发热的思路。

3.1 透邪外出，引客离主

吴有性在“主客交”的治疗中创立三甲散，方中鳖甲、龟甲、穿山甲、土鳖虫、蝉蜕、僵蚕均为入络、透邪之品，体现出吴有性“分离主客”的思想。在艾滋病发热的治疗中也应注意透邪药物的应用，如伏邪外感风热证，见发热、汗出、咽痛、头痛、流黄涕、舌红苔薄黄、脉浮数等症，可用透邪解表汤加减[16]，以清热解表、透邪解毒，也可使用辛凉透表的银翘散治疗此证。艾滋病发热湿热蕴毒证，症见发热口渴、身热不扬、胸闷腹胀、咽喉肿痛、小便短赤、舌质红、苔白腻或黄腻、脉濡数或滑数，可用甘露消毒丹加减治疗，方中茵陈、滑石、藿香、木通、连翘、薄荷等药均为透邪之品，清上、畅中、渗下并用，以透利湿热毒邪。若出现憎寒壮热、呕恶烦躁、脉弦数、苔白厚如积粉等湿热秽浊内伏膜原之证，可使用达原饮以透达膜原、辟秽化浊。《医宗金鉴》云“夫病皆起于气，必气聚而后血凝”，气为血之帅，气行则血行，故气郁发热和血瘀发热常并见，可使用川芎、红花、郁金等药行气活血、散瘀通络，合用僵蚕、水蛭、地龙等虫类药，更能搜风剔络、活血逐瘀[28]。也可随证配伍蝉蜕、金

银花、淡豆豉、牡丹皮、赤芍等药以宣透郁热、凉血化瘀,内蕴“火郁发之”之意。艾滋病迁延不愈,后期阴液耗伤,虚热内生,即阴虚发热证,症见夜热早凉、五心烦热、热退无汗、舌红少苔、脉细数,可用青蒿鳖甲汤以养阴透热,此方以鳖甲入络搜邪,能清伏于阴分之热,配伍青蒿引伏热外达。

3.2　抓住本质,勿忘扶正

吴有性在三甲散中使用鳖甲、龟甲、当归、白芍、甘草等滋阴养血之药的原因,除防祛瘀透邪之药损伤正气外,还考虑到“主客交”形成的本质,即人体正气的亏虚,因此要改善“主客交浑”的状态,补虚是必要的。课题组前期研究指出,气虚是艾滋病的基本病机及患者机会性感染的重要条件[29],诸多艾滋病证候规律研究也显示艾滋病以“虚”为主要特点[30-31]。目前成药验方的应用方面,主要是通过减少发热次数和改善发热临床症状,达到治疗艾滋病发热的目的[5],例如益艾康胶囊、扶正抗毒胶囊、参芪除热胶囊、艾可清胶囊、复方三黄胶囊等,以上中成药均是围绕艾滋病“虚”的本质,以扶助正气之药加减所得[26]。艾滋病气虚发热证,症见长期发热、气短自汗、倦怠乏力、舌淡、脉虚大无力,可用补中益气汤加减以“甘温除热”,补气升阳。艾滋病也可出现血虚阳浮发热[32],症见肌热面赤、烦渴欲饮、脉洪大而虚,可使用同样“甘温除热”的当归补血汤加减治疗。艾滋病后期阴虚阳脱发热,症见低热不退或骨蒸潮热、形体消瘦、颧红咽干、舌红少苔、脉细数或气衰神疲、畏寒肢冷、大便不实、舌淡苔白、脉沉迟,可选用清骨散或右归丸加减以滋阴清热、培元固脱[16]。中医讲究“治病求本”,不可忽视艾滋病“虚”的本质,应以固运中土为原则,时刻不忘配伍黄芪、党参、白术、甘草等药以健脾益气、扶助正气。

3.3　补托并用,分离主客

吴有性在论治“主客交”时认为“补之则邪火愈炽,泻之则损脾坏胃,滋之则胶邪愈固,散之则经络益虚,疏之则精气愈耗,守之则日削近死”,即单纯使用补、泻、滋、疏等法,效果不显且可能加重病情。提示治疗艾滋病发热时,切忌单纯补益或单纯攻伐,以免闭门留寇或加重正气耗伤,而应将吴有性“分离主客,扶正祛邪”的思想贯穿于艾滋病发热治疗的始终。

补托法是中医外科的一种常用治法,以补益药和透毒药并用,此处借补托法“健脾益气、补托治本;活血通营、祛邪治标”[33]来说明艾滋病发热“分离主客”的治疗原则。艾滋病的证候表现多样,常出现复合证候,如气虚血瘀[34],或多个证候同时出现,如气阴两虚和气虚痰凝并见[35],还有较多“无证可辨”的情况[36]。因原发病“虚”的本质,艾滋病发热常难以出现单纯实证,多为虚实夹杂之证,这就要求在辨证时要准确把握虚实强弱,根据病因有所侧重,邪盛者以“托”为主,佐以健脾益气或温阳之品;邪轻者,以“补”为主,重在健脾益气或温阳,根据病因少佐祛邪之品。具体治疗中,如气虚血瘀发热偏于气虚者,则重用白术、党参、黄芪等补气药,少佐补阳之品;偏于血瘀者,则多用当归、桃仁、红花等活血化瘀之品。总之,“分离主客”并不是具体某种治法或药物,而是要整体把握疾病发展的趋势,辨明不同阶段的邪正强弱,针对性用药以分离“主客交浑”的复杂情况[23]。

4　结束语

“主客交”理论本为疫病发展过程中的一种病机演变阐释,经后世医家不断完善和发展后,现代医家多用其指导多种正虚邪恋、主客搏结的疑难顽症的治疗。艾滋病也可归属于中医学疫病范畴,艾毒入侵损伤人体正气后,多种外邪入侵,主客胶固难解,郁而化热,而成虚实夹杂,主客搏结的复杂情况,与“主客交”理论颇为相似。以“主客交”理论视角下的“分离主客,扶正祛邪”原则指导艾滋病发热的治疗,提示临床在治疗艾滋病发热时既要注意透邪药物的使用,也要抓住艾滋病“虚”的本质,勿忘扶正,其次针对艾滋病发热虚实夹杂的特点应精准辨证,补托有所侧重,以奏效机。

[参考文献]

[1] DE MUNTER P, DERDELINCKX I, PEETERMANS W E, et al. Incidence and risk factors of fever in a contemporary cohort of HIV-patients with good access to antiretroviral therapy[J]. Acta Clin Belg, 2017, 72(4): 226-231.

[2] 李鹏宇,郭会军. 艾滋病发热的中医常见证候特点研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(12):3035-3037.

[3] 陈秀敏,郑连雪. 42例艾滋病内伤发热辨证施护效果观察[J]. 航空航天医药,2010(8):1524-1525.

[4] 谢世平,许前磊,张淼,等. 艾滋病发热患者临床特征及

中医症候的因子分析[J]. 中国全科医学,2015,18(2):133-137.
[5] 许前磊,许向前,谢世平,等. 中医药防治艾滋病常见机会性感染的实践与思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(18):202-205.
[6] 郭会军,陈莉华. 艾滋病内伤发热中医证型与CD_4^+T细胞计数分层的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):2995-2996.
[7] 豆鹏程,舒劲. “主客交”理论在胃癌前病变中的应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(20):175-180.
[8] 于航星,陈良,黄亚兰,等. 雷根平治疗无症状性高尿酸血症经验[J]. 山东中医杂志,2018,37(7):597-598,601.
[9] 茅晓. 吴有性“主客交”学说及其后世影响[J]. 中华中医药杂志,2005,20(8):455-457.
[10] 刘思琦,李廷利. 探析“主客浑受”的理论意义与临床启发[J]. 中医药学报,2017,45(4):6-8.
[11] 党思捷,吴文军,苏悦,等. “阴阳交”理论新解[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):2112-2114.
[12] 施月,李萍,李园,等. 基于“主客交”理论探讨慢性胃炎“炎癌转化”[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(10):935-939.
[13] 牟德英. 从主客交论治特发性膜性肾病的思考[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(9):13-15.
[14] 原梦飞,沈晓旭,翁洁琼,等. 从“主客交”和络病学说辨治病毒性心肌炎[J]. 中国中医急症,2021,30(10):1754–1757.
[15] 李霞,吴文军,刘文平,等. 基于络病理论探讨肝纤维化病机与治疗[J]. 中华中医药杂志,2021,36(8):4619-4622.
[16] 赵少英,许前磊,许向前,等. 论艾滋病发热[J]. 中华中医药杂志,2015,30(12):4239-4241.
[17] 徐立然,陈关征,李欢. 艾滋病中医“脾为枢机”探讨[J]. 中医研究,2010,23(2):1-3.
[18] 邵霜霜,顾勤. 升阳益胃汤证治辨析与探微[J]. 山东中医杂志,2020,39(4):327-330.
[19] 王健,刘颖,何丽云,等. 2237例HIV/AIDS患者中医证候分布及演变规律[J]. 中医杂志,2012,53(11):948-951.
[20] 李发枝,徐立然,李柏龄. 中医学对艾滋病病因病机的认识[J]. 中医杂志,2006,47(5):395-396.
[21] 许前磊,谢世平,郭会军,等. “艾毒伤元”假说与艾滋病中医发病机制研究[J]. 中医学报,2012,27(9):1080-1082.
[22] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心,李太生. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 协和医学杂志,2022,13(2):203-226.
[23] 刘思. 从“主客交”论艾滋病[D]. 成都:成都中医药大学,2015.
[24] 李星锐,张艳燕,杨小平,等. 133例无症状HIV感染者中医药干预临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(4):667-669.
[25] 张艳燕,李星锐,杨小平,等. 284例无症状HIV感染者的中医药干预研究[J]. 中医研究,2011,24(11):30-32.
[26] 邵灿灿,王豪杰,孟鹏飞,等. 艾滋病发热的中医认识现状[J]. 中华中医药杂志,2022,37(3):1579-1582.
[27] 宋宗诒,彭丽,郭静. “主客交”思想指导下,以“分离主客”治疗带状疱疹后遗痛的启发[J]. 辽宁中医杂志,2017,44(10):2068-2070.
[28] 孙语男,李军. 李军教授运用“风药”治疗急性冠脉综合征经验[J]. 中国中医急症,2022,31(11):2023-2026.
[29] 徐立然,李欢,陈关征. 论气虚是艾滋病的基本病机[J]. 中医学报,2010,25(2):196-197,199.
[30] 王莉,赵竞,杨绍春,等. 243例注射吸毒者艾滋病证候特点及其演变规律研究[J]. 时珍国医国药,2017,28(7):1670-1672.
[31] 徐立然,孟鹏飞,马秀霞. 浅析气虚为艾滋病病毒携带者/艾滋病患者中医病机的基础[J]. 环球中医药,2011,4(5):330-332.
[32] 李子木,高海滨,姜枫. 艾滋病发热的中医病因病机及治疗研究进展[J]. 江西中医药,2017,48(9):78-80.
[33] 陈豪特,高瞻,蔡斌斌,等. 高瞻从“补托法”论治慢性非细菌性前列腺炎[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(7):1179-1181.
[34] 梁碧颜,王健,方路,等. 1891例静脉吸毒感染HIV/AIDS患者的中医证候分析[J]. 中华中医药杂志,2013,28(9):2755-2757.
[35] 马秀兰,马建萍,艾合买提·阿不都热依木,等. 新疆维吾尔自治区1151例人类免疫缺陷病毒感染者中医证型分析[J]. 中华中医药杂志,2014,29(10):3330-3332.
[36] 惠高萌,郑志攀,孟鹏飞,等. 1266例HIV/AIDS患者中医证候及证型分布规律分析[J]. 中医临床研究,2013,5(20):1-4.

从痰壅胞宫探讨启宫丸治疗痰湿型多囊卵巢综合征机制

杨 楠[1],张 宁[2],任 健[1],徐琬梨[1],李毓秋[1],李修阳[1]

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

[摘要] 痰湿型是多囊卵巢综合征最常见的证型之一,其发病机制符合“脾虚失运,痰壅胞宫”的病机理论。启宫丸是治疗体肥、子宫脂满不能孕育之良方,启宫丸的方药配伍规律和现代药理研究皆证明,应用启宫丸治疗痰湿型多囊卵巢综合征切中“痰壅胞宫”病机理论,方证相应,且有显著的治疗优势。在临床实际治疗中,应坚持整体观念,临证多用燥湿化痰、理气活血之品,并根据患者的证候特征适量加减,方可发挥其良好效果。

[关键词] 启宫丸;痰壅胞宫;脾虚失运;多囊卵巢综合征;痰湿型;中医病机;方证相应

[中图分类号] R271.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0027-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.005

Mechanism of Qigong Pill(启宫丸) in Treatment of Phlegm-Dampness Type of Polycystic Ovary Syndrome from Phlegm Congestion in Uterus

YANG Nan[1],ZHANG Ning[2],REN Jian[1],XU Wanli[1],LI Yuqiu[1],LI Xiuyang[1]

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

Abstract Phlegm-dampness type is one of the most common syndromes of polycystic ovary syndrome, and its pathogenesis is in line with the pathogenesis theory of “spleen deficiency failing to transport and phlegm congestion in the uterus”. Qigong pill(启宫丸) is a good treatment for infertility caused by body fat and uterine fat. The formula compatibility and modern pharmacological study of Qigong Pill have proved that the application of Qigong pill in the treatment of phlegm-dampness type of polycystic ovary syndrome is in accord with the pathogenesis theory of “phlegm congestion in the uterus” and has the corresponding formula and syndrome with significant therapeutic advantages. In the actual clinical treatment, we should adhere to holism, apply Chinese medicinals for drying dampness and resolving phlegm, regulating qi and activating blood, and modify according to patients’ symptom characteristics

[收稿日期] 2022-09-12

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2020MH346、ZR2021MH003)

[作者简介] 杨楠(1997—),女,山东济宁人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医舌、脉、证及其相关性研究。电话:18369887702;邮箱:1016473319@qq.com。

[通信作者] 李修阳(1984—),男,山东日照人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事中医舌、脉、证及其相关性研究。电话:13854114233;邮箱:jack092284@163.com。

in order to achieve its good efficacy.

Keywords Qigong Pill(启宫丸); phlegm congestion in uterus; spleen deficiency failing to transport; polycystic ovary syndrome; phlegm-dampness type; pathogenesis of traditional Chinese medicine; corresponding formula and formula

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄期妇女常见的一种内分泌综合征,临床主要表现为月经周期不规律、稀发排卵、卵巢多囊样改变、多毛和痤疮等[1-2]。全世界育龄妇女患该病的概率为20%[3],且存在患糖尿病、心血管疾病等并发症的风险[4],迄今为止,PCOS的病因尚未被完全阐明,遗传和环境可能是其相关因素[5-6],其病因病机和治疗研究一直以来都是妇科研究领域的热点和难点。中医根据PCOS临床表现将其归于月经后期、闭经、不孕等范畴。痰湿型是PCOS临床常见证型之一,其发病机制符合"脾虚失运,痰壅胞宫"的病机理论。痰湿型PCOS患者脾气亏虚,运化失司,气机失调,痰湿壅滞,脂膜闭塞子宫而致不孕。启宫丸出自《医方集解》,是治疗体肥、子宫脂满不能孕育之良方,本课题组将该方应用于临床治疗痰湿型PCOS,取得了较好的疗效,现对其治疗痰湿型PCOS的机制进行探讨,旨在拓宽该病的治疗思路。

1 "脾虚失运,痰壅胞宫"病机理论

1.1 脾虚为本

脾属土,位居中央以灌四旁,主运化水谷精微和水液。脾脏将水谷精微物质输送到全身各处,充养气血;同时,也维持着体内水液代谢的平衡,因此,脾与女性的月经、生殖均息息相关[7]。《女科经论》曰:"妇人经水与乳,俱由脾胃所生。"《傅青主女科》云:"妇人有身体肥胖,痰涎甚多,不能受孕者……而肥胖之湿,实非外邪,乃脾土之内病也。"脾失健运形成痰湿是PCOS发病的重要基础[8-9],故脾虚失运是痰湿型PCOS的核心病机。

1.2 气血痰湿互结为标

朱丹溪首次提出痰湿可以导致女性生殖功能障碍,《丹溪心法·子嗣》云:"若是肥盛妇人,禀受甚厚,恣于酒食之人,经水不调,不能成胎,谓之躯脂满溢,闭塞子宫,宜行湿燥痰。"朱丹溪认为"肥人多痰",素体湿盛,痰湿壅滞,脂膜闭塞子宫可致不孕。《万氏妇人科》云:"惟彼肥硕者,膏脂充满,元宝之户不开;挟痰者,痰涎壅滞,血海之波不流,故有过期而经始行,或数月经一行,及为浊、为滞、为经闭、为无子之病。"肥胖妇人,痰湿脂膜壅塞胞宫,胞宫表现出异常生理状态,即痰壅胞宫致卵巢多囊形态改变[10]。因此,痰是影响子宫受孕的重要内在因素,而肥胖是痰浊闭塞胞宫不能摄精成孕的主要因素[11]。《素问·至真要大论》云:"诸湿肿满,皆属于脾。"脾为生痰之源,居中焦斡旋水液代谢、气机升降,可畅达三焦、疏布气血津液,是全身水液代谢的枢纽[12]。妇人因恣食肥甘厚味或因饮食不节,脾失健运,气机升降失调,聚湿生痰,痰湿闭塞胞宫胞脉可致闭经、不孕[13];痰浊壅盛,膏脂充溢,可见形体肥胖;痰湿气血互结为癥积,故卵巢呈多囊样改变[14]。脾为后天之本,饮食入胃,化为精微,疏布于五脏,荣养于气血。脾胃运化失司,肝肾之精血失于充养,致气血亏虚,经水乏源,亦会致月经不畅[15]。

综上所述,痰湿型PCOS患者脾失健运,气机失调,气血痰湿互结,痰壅胞宫使卵巢发生形态学改变,卵泡发育不成熟且数量变多,终致不孕,故"痰壅胞宫"病机理论实则是本虚标实之证。

2 启宫丸治疗痰湿型PCOS的依据

2.1 启宫丸的立方依据和组方功效

《傅青主女科》云:"肥胖之湿,实非外邪,乃脾土之内病也。病机根本在脾虚,治法必须以泄水化痰为主,然徒泄水化痰,而不急补脾胃之气,则阳气不旺,湿痰不去,人先病矣。"指出脾虚所致痰湿为发病之根,治当补气健脾、燥湿化痰。痰湿型PCOS患者脾虚失运,痰湿壅滞胞宫,临床常见不孕、形体肥胖、带下量多等表现。

启宫丸载于清代医家汪昂的《医方集解》:"启宫丸,治子宫脂满,不能孕育。妇人肥盛不孕者,以子宫脂满壅塞,故不能受胎也。"由川芎、白术、半夏曲、香附、茯苓、神曲、橘红、甘草组成。方中半夏曲、橘红皆入脾经,半夏曲味辛,性温,可燥湿化痰、和胃降逆;橘红味辛、苦,性温而不燥,能升能降,行气中又寓化痰之功,两药合用可使气顺痰降、气行痰化,共为君药。痰湿致气血互结于胞宫,导致PCOS患者出现月经不调、闭经等症状。茯苓味甘、淡,性平,健脾渗湿;白术味甘、苦,性温,健脾益气燥湿,为补气

健脾第一药，两药合用既能渗湿以助化痰之力，又可健脾以杜生痰之源，而收相辅相成之功。香附味辛、微苦、微甘，疏肝解郁，理气调经，为妇科调经之要药；神曲味甘辛，性温，健脾消滞，两药合用除痰行气导滞。以上诸药，健脾和胃，通达气血，使痰去而不留滞，共为臣药。气血互结，日久化瘀，瘀血阻滞，患者易出现情志不畅、痛经等症状。方中川芎为佐药，味辛，性温，《本草汇言》言其“中开郁结，下调经水，乃血中气药”，可调畅气机以活血祛瘀，调和经水。再使以甘草和中益脾，调和药性。以上诸药合用，辛味药中伴少量苦味药，辛可理气，苦可降逆，辛与苦同用，使气机升降得以恢复[16]，脾能升清，胃能降浊，行气中又寓化痰之功。全方共奏健脾燥湿、化痰祛脂、理气活血、启功助孕之效，解其“痰壅胞宫”之病机。本方正顺应朱丹溪所倡“顺气为先，治脾为本”，即“善治痰者，不治痰而治气，气顺则一身之津液，亦随气而顺矣。”

另外，不孕是PCOS患者临床最常见的表现，研究表明，痰湿型不孕症所表现的生殖功能障碍不是原发卵巢、子宫功能异常所致，而是由于异常的机体内分泌环境引起了卵巢的继发性改变，即“痰壅胞宫”[17]。因此在治疗中应着重化痰祛瘀，而启宫丸能补脾益肾，燥湿化痰，调和冲任气血，达通壅启塞之效，正切中其病机。正所谓“一个方剂是一个邦国”，方剂君臣佐使的内涵存在着不同层次的空间梯度隐喻[18]。将启宫丸中君、臣、佐使药针对其病症的治疗作用划分为三级梯度，根据临床表现由症状梯度延伸到病机梯度，再到治法梯度，最终得出用药梯度，可明确每味药对该证的治疗作用[18]，真正做到方证相应（见图1）。总之，对于“痰壅胞宫”所致的痰湿型PCOS，启功丸可化壅于胞宫之痰，散瘀于胞宫之血，助孕于胞宫之中。

2.2　启宫丸现代药理研究

现代药理研究表明，启宫丸能调节痰湿型PCOS患者的体质量和血清内分泌激素睾酮、卵泡刺激素等水平，改善因痰湿壅阻胞宫所致的肥胖及卵巢多囊样症状[19]。另外，启宫丸可通过刺激患者垂体前叶嗜碱性细胞合理分泌卵泡刺激素和促黄体生成素，促进卵泡成熟，提高卵子质量及胚胎质量，进一步减轻患者体内痰湿水平[20]。启宫丸还能调整PCOS患者胰岛素受体底物-2（IRS-2）蛋白表达，提高IRS-2酪氨酸磷酸化程度[21]；改善胰岛素受体底物-1转导障碍[22]；降低血清IκB激酶β、磷酸化核因子κB抑制蛋白α、脂多糖、肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1、白细胞介素-1β水平，激活核因子-κB信号通路[23]，通过改善患者体内痰湿壅盛状态，从而调节胰岛素抵抗的病理表现[24]。同时，研究发现患者体内脾虚湿困状态会致肠道菌群紊乱[25]，而启宫丸通过发挥强胃健脾、燥湿化痰作用，可提高患者的肠道菌群多样性，增加肠道益生菌，改善菌群结构及功能基因，进而改善其胰岛素抵抗状态，调节内分泌代谢[26]。

脾虚湿盛是胰岛素抵抗形成的病理基础，与痰湿型PCOS的发病机制相通[27]，燥湿化痰中药可以调节痰湿型PCOS患者的氧化应激状态，改善机体胰岛素抵抗水平[28]；通过增加子宫内膜整合素αvβ3、葡萄糖转运体4，促进子宫内膜组织能量代谢，提高

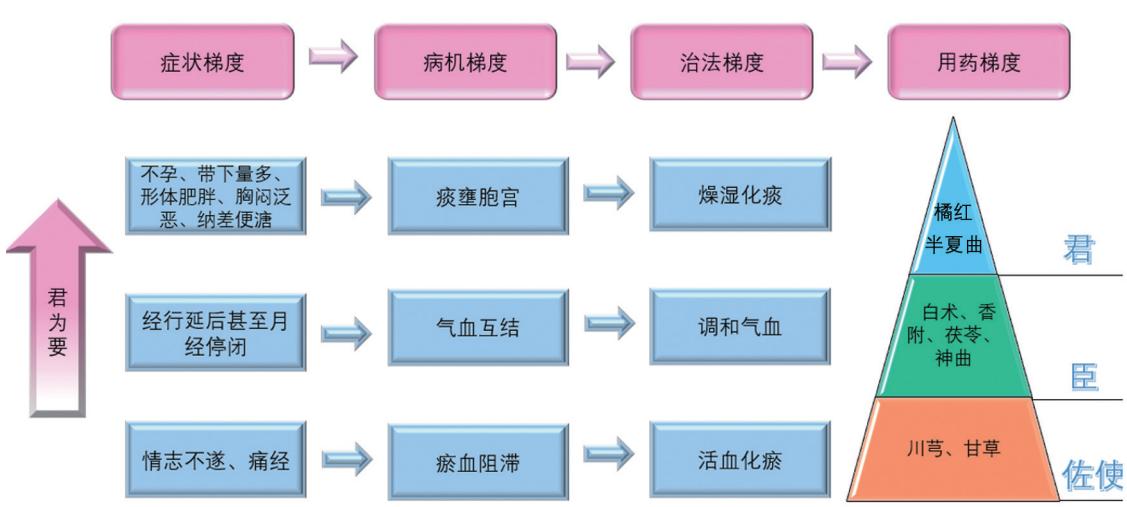


图1　临床由症状梯度推导启宫丸用药梯度示意图

PCOS患者子宫内膜容受性[29]。研究表明，PCOS患者体内存在慢性低度炎症状态[30]，炎症标志物的存在对维持卵巢功能起着至关重要的作用，即当促炎因子与抗炎因子平衡被打破时会导致卵巢功能障碍[31]。痰湿壅阻、气血互结胞宫所造成的卵巢多囊样改变，进一步引发患者内分泌失调及一系列炎症反应，启宫丸中君药半夏曲的原料半夏中含有大黄酚、豆甾醇、麻黄碱等化合物，具有潜在的抗炎活性，可通过调节肿瘤坏死因子等多条信号通路起到抗炎效果，进而改善PCOS患者的炎症反应[32]，调节患者卵巢多囊样病理状态。同时，PCOS患者表现出内分泌及代谢异常，高水平的雌激素可能导致子宫内膜增生病变，从而影响基因表达[33]，进而影响生殖，这也与痰壅胞宫所致不孕症的病机相吻合。启宫丸中香附所含的香附挥发油有轻度雌激素样活性，可以改善患者月经不调症状；另外，香附所含的香附酮对子宫过度收缩有一定抑制作用，能缓解痛经症状[34]。总之，越来越多的药理学研究为启宫丸治疗痰湿型PCOS提供了证据支持。

3 启宫丸所治痰湿型PCOS的证候特征

3.1 脾虚湿盛

痰湿型PCOS患者多脾脏运化失司，气机失调，水液停聚而成痰湿。湿溢肌肤，见形体肥胖，纳差便溏，喉间多痰，神疲肢重；湿停中焦，脾失健运，气血生化乏源，见头晕乏力，胸腹痞满；痰湿下注，见带下量多；痰湿阻滞冲任、胞络，日久冲任不调，使血海蓄溢失常，出现月经后期、经量少，甚至月经停闭等表现。

3.2 痰瘀互结

痰瘀互结下注胞宫，导致卵巢增大并呈多囊样改变，影响卵巢功能，甚至影响整个内分泌及代谢系统而出现一系列症状，即多囊卵巢症候群，如胰岛素抵抗、糖脂代谢紊乱等；痰瘀阻滞于肌肤毛窍，郁积化热生毒，则表现为多毛、面部痤疮。而痰湿阻滞胞宫反过来又使肾脾之阳被困，阻碍肾气生化，致卵子排出无力而不孕。

故基于临床证候特点分析痰湿型PCOS“痰壅胞宫”的病机理论为脾虚失运、痰湿壅盛、气血互结阻于胞宫；临床表现为肥胖，不孕，经行延后甚或闭经，带下量多，神疲乏力，胸闷泛恶，四肢倦怠，喉间多痰，舌淡胖，有齿痕，苔白腻或薄腻，脉沉滑或濡缓等。

4 启宫丸加减应用

启宫丸在临床实际应用中，依各地自然气候、地理环境及患者体质等差异，医者在原方基础上可进行加减。盖因痰乃津液所化，既已成痰，其津液亦相对不足，若迁延日久，势必导致阴血亏虚，形成痰湿兼阴伤血虚之证。启宫丸中配熟地黄、当归等滋阴养血药，既能滋补已伤之阴血，又可制约温燥伤阴之弊。因痰湿易阻气机，血行缓慢，致瘀血停着，水液运行受阻，呈痰瘀互结之证。在启宫丸中配鸡血藤、丹参、桃仁等活血化瘀药，可收痰瘀并治之效，使瘀积得散，痰无所凝。由于肾阳不足，气化失司，下元虚寒，使痰湿不得化，进而加重痰湿之象。在启宫丸方中配菟丝子、淫羊藿、鹿角胶等补肾温阳之品，恢复肾阳气化功能，温阳助气以化痰湿，重在治痰湿之本。若久病滋生热象，痰湿瘀而化热，进而加重面部痤疮症状，在启宫丸方中加入黄连、黄芩、栀子等清热利湿药，燥湿化痰，以制约久病生热之象。在临床实际应用中，应整体把握患者的证候特征，力求方证相应，随证适量加减。

5 结束语

痰湿型PCOS发病的核心病机是脾虚，痰湿为病理产物，最终形成“脾虚失运，痰壅胞宫”之象，为本虚标实之证。在临床治疗中除了从脾论治外，还应当考虑痰湿壅盛、气血互结于胞宫等表现，补益脾胃的同时兼行气燥湿祛瘀，坚持整体观念，临证多用燥湿化痰、理气活血之品，并根据患者的病程和临床证候特征适量加减。应用启宫丸治疗痰湿型PCOS切中“痰壅胞宫”病机理论，启宫丸以消痰燥湿为主要手段，但不忽视其本质，顾及健脾化痰，酌行调和冲任气血，化壅胞宫之瘀，达启功助孕之效。同时，现代药理研究也证明启宫丸治疗痰湿型PCOS具有多靶点、多环节、多途径效应。因此，启宫丸治疗痰湿型PCOS疗效确切，值得临床进一步推广。

[参考文献]

[1] ESCOBAR-MORREALE H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(5): 270-284.

[2] 任婷娟，朱虹丽，张璐，等. 针药联合治疗育龄期女性多囊卵巢综合征研究进展[J]. 山东中医杂志，2022，41(1)：115-119.

[3] WALTERS K A. Polycystic ovary syndrome: is it androgen or estrogen receptor?[J]. Curr Opin Endocr Metab

Res,2020,12:1-7.
[4] COBIN R H. Cardiovascular and metabolic risks associated with PCOS[J]. Intern Emerg Med,2013,8(1):61-64.
[5] BARTHELMESS E K,NAZ R K. Polycystic ovary syndrome:current status and future perspective[J]. Front Biosci(Elite Ed),2014,6(1):104-119.
[6] ABOLGHASEMI M,MAHJOUB S. Long noncoding RNAs as a piece of polycystic ovary syndrome puzzle[J]. Mol Biol Rep,2021,48(4):3845-3851.
[7] 宋梦杨. 基于AMPK通路探讨苍附导痰汤颗粒对痰湿型多囊卵巢综合征患者IVF-ET结局的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
[8] 苏倩,肖新春,朱虹丽,等. 基于肠道菌群从脾论治多囊卵巢综合征探讨[J]. 山东中医药大学学报,2020,44(2):134-138.
[9] 朱颖颖. 从脾虚论治多囊卵巢综合征[J]. 山东中医杂志,2016,35(9):772-773,776.
[10] 常惠,王喜军,吴效科. 基于生殖脏象理论探析:多囊卵巢综合征的中医病机[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(7):1192-1196.
[11] 侯丽辉,王晓冰,吴效科. 从"痰壅胞宫"病机理论论多囊卵巢综合征排卵障碍[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(10):725-726.
[12] 冯珂,纪立金. 论脾"居中央""灌四旁"[J]. 山东中医药大学学报,2016,40(5):404-406,411.
[13] 张利梅,段亚亭,夏敏. 段亚亭从脾论治多囊卵巢综合征经验[J]. 实用中医药杂志,2021,37(8):1436-1437.
[14] 刘芸蔚. 四逆汤加味联合达英-35治疗寒湿凝滞证多囊卵巢综合征疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
[15] 周桂瑶. 启宫丸加减方联合优思悦治疗肥胖型多囊卵巢综合征的疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2021.
[16] 朱丽,聂炜珏,孙志广. "辛开苦降方"的现代研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(9):1522-1524,1531.
[17] 张跃辉,胡敏,吴效科,等. "痰湿型"不孕症的病因病机及其生物学基础研究[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(7):576-578,581.
[18] 马思思,贾春华,郭璠. 基于"一个方剂是一个邦国"的方剂君臣佐使隐喻分析[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(2):93-98.
[19] 李修阳,徐琬梨,刘家义. 启宫丸加味结合针灸治疗痰湿型多囊卵巢综合征26例疗效观察[J]. 山东中医杂志,2013,32(12):878-880.
[20] 刘影. 启宫丸汤联合穴位贴敷治疗多囊卵巢综合征不孕症临床观察[J]. 实用中医药杂志,2022,38(1):28-30.
[21] 陈宇,任健,张宁,等. 启宫丸对PCOS痰湿证患者IRS-2蛋白表达及酪氨酸磷酸化的影响[J]. 山东中医杂志,2015,34(2):92-93.
[22] 陈宇,任健,刘家义,等. 燥湿化痰药治疗多囊卵巢综合征痰湿证的机制研究[J]. 山东中医杂志,2013,32(5):307-308.
[23] 仇凯云. 启宫丸对多囊卵巢综合征痰湿证NF-κB通路相关因子的干预研究[D]. 济南:山东中医药大学,2020.
[24] 郑汝群,刘华,赖毛华,等. 启宫丸改善PCOS胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(15):150-152.
[25] 邵铁娟,李海昌,谢志军,等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系[J]. 中华中医药杂志,2014,29(12):3762-3765.
[26] 李畅. 基于肠道菌群特异性表型探讨启宫丸方对多囊卵巢综合征痰湿证患者的干预作用研究[D]. 济南:山东中医药大学,2020.
[27] 曲云青,冯晓玲,韩智宇. 脾虚痰湿型多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的治疗进展[J]. 中国医药导报,2021,18(33):49-52.
[28] 李子涵. 痰湿型多囊卵巢综合征患者氧化应激状态及中药的干预研究[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
[29] 王慧颖,林暄. 加减苍附导痰汤对痰湿阻滞型多囊卵巢综合征患者子宫内膜胰岛素及其受体作用研究[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(10):43-45.
[30] RUDNICKA E,SUCHTA K,GRYMOWICZ M,et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS[J]. Int J Mol Sci,2021,22(7):3789.
[31] LIU Y S,LIU H,LI Z T,et al. The release of peripheral immune inflammatory cytokines promote an inflammatory cascade in PCOS patients via altering the follicular microenvironment[J]. Front Immunol,2021,12:685724.
[32] 袁冲,吴和珍,刘博,等. 基于网络药理学的半夏抗炎活性成分及作用机制研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(9):150-153,275-276.
[33] 李小芳,李秀莹,林辉瑞,等. 多囊卵巢综合征相关子宫内膜增生病变的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2018,14(4):470-476.
[34] 刘成彬,张少聪,李青天. 香附的现代药理研究进展[J]. 光明中医,2009,24(4):787-788.

基于时空医学探析“六经欲解时”

姚枫亮,张沁园

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 梳理历代医家对“六经欲解时”的认识及现代临床研究,对其进行论述。提出以光变时空理论为基础,从时空医学角度剖析“六经欲解时”相关条文背后更加深层的含义;总结了光变时空理论渗透下日周期、月周期、年周期的应用,强调了多维度考虑问题,同时注重天人相应,才能更好地理解张仲景确定六经欲解时辰的独特见解,为临床治疗提供思路。

[关键词] 六经欲解时;天干地支;光变时空;时空医学;开阖枢;多维度;天人相应;《伤寒论》
[中图分类号] R222.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0032-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.006

Analysis of “Time for Six-Meridian Diseases to Resolve” Based on Spatiotemporal Medicine

YAO Fengliang,ZHANG Qinyuan

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

Abstract This paper analyzed “time for six-meridian diseases to resolve” according to the subject in historical perspectives and contemporary clinical studies. Based on the theory of spatiotemporal structure of the celestial light changes, the underlying implications of the clauses related to “time for six-meridian diseases to resolve” were analyzed from spatiotemporal medicine. This paper summarized the application of daily, monthly, and annual period under the theory of spatiotemporal structure of the celestial light changes, emphasized the consideration of problems in multiple dimensions, and paid attention to correspondence between nature and human, so as to better understand ZHANG Zhongjing's unique insight in determining the time for six-meridian diseases to resolve and provide ideas for clinical treatment.

Keywords time for six-meridian diseases to resolve; heavenly stems and earthly branches; spatiotemporal structure of the celestial light changes; spatiotemporal medicine; opening-closing-pivoting; multi-dimension; correspondence between nature and human; *Treatise on Cold Pathogenic Diseases*

关于《伤寒论》中的“欲解时”问题,研究学习《伤寒论》者多置而不论,或有阐发者,但论述的立足点大多围绕日周期的“欲解”,阐述所主时辰,单独从时间医学考虑“欲解时”问题,鲜见从更大的空间位置

[收稿日期] 2023-03-02
[基金项目] 齐鲁医派中医药特色技术整理推广项目(批文号:鲁卫函〔2021〕45号)
[作者简介] 姚枫亮(1996—),男,山东日照人,2021年级硕士研究生,研究方向:《伤寒论》方证研究。电话:13561996324;邮箱:941337270@qq.com。
[通信作者] 张沁园(1971—),女,山东枣庄人,教授,博士研究生导师,主要从事《伤寒论》方药配伍与临床研究。电话:13210580104;邮箱:zhangqinyuan1971@126.com。

概念分析“欲解时”。《伤寒论》中与时空相关的条文约占全文的7/8,且《伤寒论》六经本身就具备时空特质,同时六经在人体内又分别有着自己的空间领域,其传变的定律同样也就有着对应的时空法则,因此“六经欲解时”亦有着中医辨证的时空性。基于光变时空理论,试探析“六经欲解时”的多维度含义,以期指导临床应用。

1 “六经欲解时”概念及历代医家认识

1.1 解析“六经欲解时”

《伤寒论》在关于六经病的篇幅中指明了各自的“欲解时”,如“太阳病欲解时,从巳至未上”“阳明病欲解时,从申至戌上”等等。“欲解时”采用的是十二地支记时法,十二地支依次分别是子、丑、寅、卯、辰、巳、午、未、申、酉、戌、亥。按照天人相应理论,一日之中天之阳气和人体阳气最旺盛的时刻在巳时(上午9~11时)和未时(下午13~15时)之间,亦为太阳经主气的时辰,在这段时间内,因“同气相求”理论,太阳经气受到自然界阳气滋养相助,故有利于驱邪外出;申、酉、戌三个时辰即15时至21时之间的6个小时,是太阳渐渐西落的阶段,此时自然界的阳气由午时的旺盛状态逐渐削减,阴气开始慢慢升发,人体阴气借助自然界的阴气开始恢复,故有利于泄阳明病实热证,故为阳明病“欲解时”;少阳经自得其位的时间是寅、卯、辰三个时辰,即3时至9时,此时阳气萌发,万物生长,少阳经气此时也最充沛,有利于少阳病的缓解;亥、子、丑三个时辰即21时至次日3时之间的6个小时,该段时间乃太阴经当旺之时,又正值子夜,即嫩阳初生的时候,则阴寒之邪易退,阳气易复,太阴病可以适时缓解;阳生于子时,阳进则阴退,阳长则阴消,故少阴病将愈时间是从23时至翌日5时;厥阴经适逢本脏脏气当旺之时位,从1时至7时,此时大自然阳气升发,阳复阴退,厥阴病可适时缓解。

根据三阴三阳的“欲解时”时间段,发现三阴经“欲解时”前后衔接出现重复现象,以至于总时间仅有五个时辰。太阴、少阴经“欲解时”重复在子丑时,少阴、厥阴经“欲解时”重复在丑寅时,且三阴经“欲解时”共同重复在丑时[1-2],临床治疗三阴病时,常难以确定应该从哪一经的“欲解时”开始施治。根据长期临证经验,认为三阴经“欲解时”各自的第一个时辰临床治疗意义更大,即太阴病“欲解时”把握亥时为关键;少阴病“欲解时”把握子时为关键;厥阴病“欲解时”把握丑时为关键,临证时当牢记并会意[3]。但是“欲解时”并非“必解时”,而是“相关时”[4],所以提醒医者在临床诊疗的时候应该把握治病时机,绝对不能拘泥于“欲解时”的时辰而放松治疗,消极等待。

1.2 当议历代医家认识

“六经欲解时”理论一直是历代医家议论的主题,众说纷纭。陈修园认为“亦可于其所旺时推测而知之”,并且推崇“值旺时而解矣”。徐旭升则认为“三阳解时,在三阳旺时而解;三阴解时,亦从三阳旺时而解,伤寒以生阳为主也”。尤在泾言:“少阳,胆木也。从寅至辰,为木旺之时,故其病欲解,必于是三时,亦犹太阳之解于巳、午、未,阳明之解于申、酉、戌也。”然而历代医家大多是停留在日周期十二个时辰来论述该问题,由于范围的狭小,仅以时间为单位,以至于临床诊疗效果往往差强人意,使得很多人对张仲景“六经欲解时”产生了怀疑。全国统编教材《伤寒论讲义》中写到:“论中六经皆有欲解时一条,因尚不能指导临床,当存疑待考。”[5]现代医家对“六经欲解时”的研究仍然持续着,其中龙砂医学代表性传承人顾植山教授提出了新的见解。顾植山教授认为该理论根源可以追溯到《黄帝内经》中阴阳有序的开阖枢动态变化[6]。顾植山教授将“欲解时”理解并解释成“相关时”,广泛应用于临床治疗当中,效如桴鼓。《四圣心源》中说:“仲景《伤寒》以六经立法,从六气也。”[7]然而六气并非单纯一维概念,尚须从时间和空间等双重维度理解。综上所述,“六经欲解时”并非《医宗金鉴》所载“凡病欲解时,必于其经气之旺”那么简单。

受到隋以后星占命理学家著作中多见的“地支三会”概念的影响,使“六经欲解时”不仅要在时间上考虑“旺时”,更要在空间上考虑“旺处”。因相关文献大量丢失,“地支三会”概念的明确提出时间无法考证,但这一理论的起源和应用很早就开始盛行了。萧吉《五行大义》载:“东方,甲乙寅卯辰……南方,丙丁巳午未……西方,庚辛申酉戌……北方,壬癸亥子丑。”[8]即寅卯辰会东方木,巳午未会南方火,申酉戌会西方金,亥子丑会北方水。可见“地支三会”所形成的五行力量要大于与其同五行属性的单一地支所蕴含的力量。无论是天干地支的产生和发展,还是“地支三会”的起源和应用,都来自于古人对大自然规律运转的探索和总结,“六经欲解时”则是张仲景

留给后人的诸多思考之一。依据阴阳五行基本原理及顾植山教授“开阖枢”理论的深入研究，选择不同的维度以“解”其病，才是真正的天时地利人和[9]。

1.3 新角度剖析“六经欲解时”

在我国历史发展历程中，通过推算年、月、日的长度和它们之间的关系，制定时间顺序的法则有数十种，早在《黄帝内经》中就有记载，人们运用不同的光变规律作为借鉴依据，研究生物活动的周期性规律及其发展特征，内容主要涉及生物生命的年周期节律、月周期节律、日周期节律等等。在这些生命周期节律同古代唯物论与辩证法理论思想的共同作用下，并通过漫长的诊治探索，我国逐步形成并发展出了独特的医学理论体系。在《黄帝内经》中存在着以日月光等为参照物的多维时空结构，从而形成了所谓的太阳历、太阴历、阴阳合历等历法，为后世医家通过生命周节律思考医学问题做了铺垫[10]。被称为“启万世之法程，诚医门之圣书”的《伤寒论》同样也是一门时空医学。通过光变时空结构去研究“六经欲解时”条文，从回归年的年周期节律、月周期节律、日周期节律等多方面综合分析，始终坚守“圣人之治病也，必知天地阴阳，四时经纪”基本准则，这样就不会受限于时间医学的阳气变化。在临床诊疗过程中，因“欲解时”而出现疾病自解的情况并不多见，一些医家也因为过度依赖“欲解时”理论，被其束缚，导致疾病不解反而更加严重的情况，种种情况都归结于未能深入思考“欲解时”背后更加深层的含义。应该更加注重基于时空医学下的时令变化，以及日月星辰给人体带来的影响，因势利导去诊治疾病，才能更加全面准确地把握“六经欲解时”的内涵。据此“六经欲解时”理论及其背后的思想必然会引起更多现代人的关注，也会在中医学理论研究中占据更加关键的地位。

2 光变时空概念的阐述

《素问·八正神明论》指出：“因天之序，盛虚之时，移光定位，正立而之。”王冰注：“候日迁移，定气所在，南面而立，待气至而调之也。”说明通过日月之光的变化与移动，就可以判断一年中的各个时间点位置以及东西南北的空间节点位置，据时间和空间来描述气候变化的规律。古时候的人们利用太阳回归年和月亮盈亏月计算出太阳历及太阴历，采用置润的方法消除相差的天数，最后就形成了人们所熟知的阴阳合历。因此在历法制定的过程中，日月周而复始的运动变化是我们主要的凭借，历法制定中体现出了太阳、地球、月亮三者的时间以及空间结构关系，它们是相统一的[11]。像这种通过天体周而复始的运动变化，同在特定时空下对天体之间内在逻辑关系的认知所形成的科学，被称之为光变时空智慧[12]。

3 光变时空理论渗透下的时空医学——“六经欲解时”

《素问·宝命全形论》说：“人以天地之气生，四时之法成。”人与自然联系紧密，不仅风、寒、暑、湿、燥、火六种外感病邪能伤人致病，而且每年、每月、每日的阴阳盛衰次第变化，也能对人体产生重要的影响。根据“天人相应”理论，人们从自然界日节律、月节律、年节律中总结出对疾病发生、发展、变化、预后及治疗行之有效的时空医学理论，《灵枢·邪客》云：“此人与天地相应者也。”《黄帝内经》以天人相应的哲学思想为指导，科学探讨了由太阳、月亮、地球三者相互运动规律所产生的逻辑关系，其实质就是一种建立在光变时空法则基础上的时空医学，也对后续历代医学著作产生了深远影响，为我们理解“六经欲解时”提供了新的方向。

3.1 太阳周日视运动

由于地球每天自西向东自转一周，造成了日月星辰每天早上从东方升起，晚上又从西方落下，出现一日中阴阳的消长变化，从而形成了“黄道”空间医学。人体在一天当中，寅卯辰三时“平旦阳气始生”，此时太阳东升即为少阳欲解时；申酉戌三时“合夜阳气已虚，阴气渐盛”，此时太阳西落即为阳明欲解时；巳午未三时“日中阳气正隆”，此时正值晌午，阳气最充沛即为太阳欲解时；亥子丑三时“鸡鸣阴气正隆”，此时为子夜，阴气最充沛即为太阴欲解时；子丑寅三时被称为少阴欲解时，丑寅卯三时则被称为厥阴欲解时，二者都是从阴转阳的时辰，阴气开始逐渐减少[13]。所以日周期下的六经欲解时变化可以理解成阴阳二气增减盛衰的显露，同时又如环无端，永不停歇，本质上反映出六经气血一日之内随时间变动的流注规律[14]。日周期下的“六经欲解时”也是众多医家所能理解到的层面，同时也是最容易理解的层面。但是《伤寒论》中的辨证思维都是多维度的，《伤寒论》各论中的章题目就可以印证这个观点，都是“病脉证并治”，内容上即辨病、辨脉、辨证相结合，没有从单个方面去考虑某经的疾病，“六经欲解时”同样

出自张仲景观点,所以从更大的时空角度去分析此理论尤为重要。

3.2 月亮周月视运动

由于月亮围绕地球每月公转一周,造成了自西向东在星座之间移动,导致一月中气血的消长变化,从而形成了“螺旋”空间医学。《灵枢·岁露论》说:“人与天地相参也,与日月相应也。”月亮的盈亏代表着天地间阴阳的消长,人的气血盛衰也随之受到一定影响。《素问·八正神明论》提出:“月始生则血气始精,卫气始行。月廓满则血气实,肌肉坚。月廓空则肌肉减,经络虚,卫气去,形独居。”古人根据月亮变化情况来记月,称为朔、弦、望、晦。朔月之时阴极阳生,虽然此时看不到月亮,但是阳气已经开始升发,尽管温和,但是生机浩大;而望月之时即月满时,阳气旺盛,血气实,肌肉强,人体卫气充沛,邪气不能轻易侵犯人体,因此人会感到精神舒适,精气神特别充足;月盈则缺,当月亮圆的时候就开始向缺损转化,人体的生理功能也会随之变化,比如肌肉减,经络虚,卫气去,位于相对低谷的时期;到了月晦之时,阳气最虚,阴气最盛,同时也是月亮开始慢慢“阴极阳生”的那一刻,说明人体气血盛衰与月亮盈亏密切相关。《素问·八正神明论》谓“以日之寒温,月之盛虚,四时气之浮沉,参伍相合而调之”,可见月节律和日节律对于治疗同等重要。《灵枢·顺气一日分为四时》说“夫百病者,多以旦慧,昼安,夕加,夜甚”,由于白天与黑夜的自然界阳气不同,引起了人体内的阳气发生朝始生、午最盛、夕始弱、夜半衰的适应性变化,因而会使病情出旦慧、昼安、夕加、夜甚的循环性起伏改变,各经气得自己所属时辰阳气相助就利于驱邪外出。《灵枢·九针论》载“阳明多血多气,太阳多血少气,少阳多气少血,太阴多血少气,厥阴多血少气,少阴多气少血”。月缺则人体气血亦衰,月满则人体气血亦旺。明代张景岳对此现象作了进一步的探讨,他说:“月属阴,水之精也,故潮汐之消长应月,人之形体属阴,血脉属水,故其虚实浮沉亦应于阴。”因此六经对应的气血虚实盈亏与月周期运转密不可分。

人体生理活动随着月亮的盈亏虚实变化,而产生相应变化的最典型的案例就是女性月经周期。如在阳气收敛的时刻,女性经前期综合征(PMS)频繁发生、加重,此时黄体正处于形成和萎缩阶段,属于“六经欲解时”中的太阴病、阳明病欲解时。因为PMS病位在太阴、阳明,所谓“实则阳明,虚则太阴”,故治疗时,阳明实证宜选用攻下实热的药物,太阴虚证宜选用温中补虚的药物,在行医开方时要善于主用或兼用该经方药,可明显提高疗效[15]。

3.3 太阳周年视运动

由于地球每年绕太阳公转一圈,造成时令节气的变化,四季的更替,导致一年中阴阳的消长变化,从而形成了“赤道”空间医学。《素问·天元纪大论》载“至数之机,迫迮以微,其来可见,其往可追”“知迎知随,气可与期”。古人选择一定的参照物,以其为标准,观察天体的变化规律,通过“光变”和“测影”,得出时空变化规律,确立二十四节气,同时也为“六经欲解时”在空间上的理解提供帮助。每年的二十四个节气都对应着太阳在黄道上每移动约15°所到达的相应方位,因此二十四节气反映了太阳的周年视运动,即回归年。冬至是一年之中白昼最短的时候,仅有巳、午、未三个时辰;夏至是一年之中黑夜最短的时候,仅有亥、子、丑三个时辰。冬至时太阳距离我们最远,天气寒冷,此时自然界获得的热量亦最少,因此昼最短夜最长。《伤寒论·辨太阳病脉证并治》云:“太阳病欲解时,从巳至未上。”由于冬至日出辰时而入申时,日光所能普照的时辰只有巳、午、未这三个时辰。在这三个时辰,太阳经气得自然界阳气相助利于驱邪外出,太阳病也就有欲解的可能。夏至时太阳距离我们最近,天气炎热,此时自然界获得的热量亦最多,因此昼最长夜最短。《伤寒论·辨太阴病脉证并治》云:“太阴病,欲解时,从亥至丑上。”由于夏至日入戌时而出寅时,日光不能普照的时辰只有亥、子,丑这三个时辰。方有执云:“亥子丑太阴所旺之三时也,欲解者,正旺则邪不胜也。”脾为阴中之至阴,主旺于亥子丑三时,所以太阴病不论自愈或服药而解,也多在其本经当旺的时间[16]。

顾植山教授认为,阳之“开”即太阳为阳气渐开之时,阳之“阖”即阳明为阳气渐收之时,阳之“枢”即少阳为阴阳二气转枢之处;阴之“开”即太阴为阴气渐生之时,阴之“阖”即厥阴为阴气渐消之时,阴之“枢”即少阴为阴阳二气转枢之处[17]。根据“开阖枢”理论,从年周期来看,冬至属于一阳生,白昼时间最短,萌发“太阳”,整个阶段属于阳气渐长、上升,属于“开阖枢”的“开”,从年周期的时令角度看,太阳病处于冬至更有利于治疗缓解。夏至时,白昼时间最长,降藏“阳明”,整个阶段属于阳气渐退、下降,属于“开

阖枢”的“阖”，与此同时开阖枢过程并不是静止的，而是动态变化的，阳明“阖”又与太阴“开”协同，防止阳明“阖”太过，达到“阴平阳秘”的状态，所以从年周期的时令角度看，太阴病处于夏至更有利于治疗缓解。从二至的举例中不难发现，如果抛开日周期“六经欲解时”的固定思维，扩大其空间范围，在临床治疗中会有更多的选择。二十四节气日出日入时辰将“六经欲解时”时辰还原为真太阳，当人体得天时之助的时候，六经在其所主的时段就会与邪气相抗争，其时正邪交争最为激烈，若正邪同盛，症状也最明显[18]。此时只要正气胜邪，病情则更易缓解减轻；相反，如果正气亏虚，六经阳气不足，邪气盛则会发病甚至症状加重，严重者亦会导致死亡。

一天十二时辰中的子时、午时、卯时和酉时，以及一年二十四节气中的春分、夏至、秋分和冬至，为一天及一年当中最重要的时期，也是阴阳二气交感互藏的关键。因为子时、午时和二至（夏至、冬至）是阴阳交替变化之候，卯时酉时和二分（春分、秋分）是阴阳平衡制约之际，医者在临床当中如果能够观察到这些时令的发展变化，就能测量揆度出阴阳的消长常变趋势，不管遇到什么疾病，都可以把握它的发展动向，更好地分析出疾病康复或者加剧的趋向。

4 结束语

中医学有着五千多年的文化精髓，是中华民族长期以来同病魔做抗争的极为宝贵的经验总结，同时也是在“天人合一”哲学思想基础上建立起来的一门时空医学。《史记》载“黄帝考定星历，建立五行”[19]。博大精深的中医文化中蕴含着浩瀚宇宙的奥秘，《素问·宝命全形论》说“天地合气，名之曰人”，这就告诫后辈探寻前人医法时，要时刻以光变时空思维为出发点，谨遵天人一气、天人同构的哲学思想。根据《伤寒论》中关于“欲解时”的条文，若发现疾病的萌生或加剧出现在“六经欲解时”所对应的时间段，六经之气均有旺时，且与自然界六气旺时相应，然后基于时空医学，综合分析周年、周月以及周日等多个维度下的时辰阴阳之气盛衰，抓住病机，综合分析判断，则效果更佳。时空医学指导我们认识人体生命活动和节律，研究人类生命活动中健康与疾病转化规律及其预防、诊断、治疗、康复和保健，遵循了现代人类生命科学原理，对现代医学发展也有着关键作用。

[参考文献]

[1] 陶国水. 顾植山谈六经病“欲解时”及临床应用[J]. 时珍国医国药，2017，28(7)：1707-1709.

[2] 纪如峰. 浅析六经病欲解时[J]. 河南中医，2016，36(3)：373-375.

[3] 陈明祺，史锁芳. “六经病欲解时”在ICU危重患者定时发热诊治中的应用及体会[J]. 中国中医急症，2020，29(12)：2137-2140.

[4] 刘金星. 从“欲解时”论乌梅丸治厥阴病[J]. 中国民间疗法，2021，29(5)：59-60.

[5] 王振亮. 伤寒论讲义[M]. 郑州：河南科学技术出版社，2017：9-10.

[6] 吴同玉，叶桂华，陈美芳，等. 从“六经病欲解时”浅谈中医辨证的时空性[J]. 中华中医药杂志，2019，34(4)：1524-1526.

[7] 黄元御. 四圣心源[M]. 孙恰熙，校注. 北京：中国中医药出版社，2009：27-28.

[8] 萧吉. 五行大义白话全解[M]. 刘鸿玉，刘炳琳，译解. 北京：气象出版社，2015：38-39.

[9] 曹姝，李赛美. 从干支角度浅析《伤寒论》六经病“欲解时”[J]. 现代中医临床，2020，27(3)：62-67.

[10] 何圣，廖常英，苏韵鉴，等. 中医第五诊：黄帝内经光变时空诊疗初探[J]. 按摩与康复医学，2022，13(1)：67-70，74.

[11] 张培瑜，陈美东，薄树人. 中国古代历法[M]. 北京：中国科学技术出版社，2013：3-5.

[12] 何圣，何尚洋，范竹雯. 《黄帝内经》日月光变时空结构的应用浅析[J]. 光明中医，2021，36(18)：3067-3070.

[13] 刘华平，李兆荣. 浅析根据六经病“欲解时”分时段服药[J]. 中医学报，2021，36(6)：1199-1202.

[14] 魏永彬，晁若瑜，孙德禹，等. 基于气机升降出入的“六经病欲解时”阐释[J]. 山东中医药大学学报，2022，46(4)：471-474.

[15] 曹东东，杨洪艳. 从六经病欲解时浅议经前期综合征的中医治疗思路[J]. 中国中医药现代远程教育，2018，16(9)：65-67.

[16] 张华勇，张晓琳. 《伤寒论》六经病欲解时从二十四节气日出日入时辰解初探[J]. 陕西中医学院学报，2015，38(4)：5-6，10.

[17] 顾植山. 从五运六气看六经辨证模式[J]. 中华中医药杂志，2006，21(8)：451-454.

[18] 亓晓珊，马君，薛晓彤. 辨运气欲解时治疗间质性肺病相关咳嗽经验[J]. 山东中医杂志，2021，40(11)：1226-1229.

[19] 司马迁. 史记[M]. 张大可，注评. 武汉：长江文艺出版社，2020：151-152.

胃癌前病变与“脾主卫”关系探讨

田依冰[1],李中玉[1],温艳东[2],王 萍[1],王 阳[1],徐 晴[1],闫加行[1]

(1.中国中医科学院西苑医院,北京 100091; 2.中国中医科学院眼科医院,北京 100040)

[摘要] 胃癌前病变是胃癌发生发展的关键环节,在防治胃癌方面具有重要研究价值,中医认为其病机关键在于脾胃虚弱。《黄帝内经》“脾主卫”理论认为,脾胃具有保证机体正常运转,不受外来邪气侵害的作用。近年来针对该理论的现代生物学研究多从免疫角度着手,认为脾胃是通过提高人体免疫功能达到防治疾病的目的,即为“脾主卫”。“脾主卫”与胃癌前病变发生机制关系密切,健脾在延缓胃癌前病变进展、逆转组织病理学改变方面具有重要作用。

[关键词] 胃癌前病变;脾主卫;免疫功能;发病机制;健脾;胃癌防治;《黄帝内经》
[中图分类号] R259 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0037-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.007

Relationship Between Precancerous Lesions of Gastric Cancer and “Spleen Governing Defense”

TIAN Yibing[1],LI Zhongyu[1],WEN Yandong[2],WANG Ping[1],WANG Yang[1],XU Qing[1],YAN Jiaxing[1]

(1.Xiyuan Hospital,Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine,Beijing 100091,China;2.Eye Hospital of Chinese Academy of Traditional Chinese Medicine,Beijing 100040,China)

Abstract Precancerous lesions of gastric cancer(PLGC),as a key link in the occurrence and development of gastric cancer,have important research value in the prevention and treatment of gastric cancer. Traditional Chinese medicine believes that the key to its pathogenesis is the spleen and stomach deficiency. It was believed in the theory of “spleen governing defense” of *Huangdi's Canon of Internal Medicine* that the spleen and stomach have the function of ensuring the normal operation of the body and protecting the body from the attack by external pathogenic factors. Recently,modern biological research on the theory of “spleen governing defense” has mostly focused on the immune system. It is believed that the spleen and stomach achieve the goal of preventing and treating diseases by improving the immune function of the human body. “Spleen governing defense” is closely related to the pathogenesis of PLGC. Invigorating spleen plays an important role in delaying the progression of PLGC and reversing histopathological changes.

Keywords precancerous lesion of gastric cancer; spleen governing defense;immune function;pathogenesis;invigorating spleen;prevention and treatment of gastric cancer;*Huangdi's Canon of Internal Medicine*

胃癌是全球最常见的恶性肿瘤之一,也是全球癌症死亡的主要原因。根据Lauren病理学分型,胃癌可分为肠型、弥漫型和混合型,其中肠型胃癌是最

[收稿日期] 2023-01-27
[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2017YFC1700601);中国中医科学院科技创新工程项目(编号:CI2021A01005)
[作者简介] 田依冰(1998—),女,河南孟州人,2021年级硕士研究生,研究方向:中西医结合消化内科研究。电话:17812095213;邮箱:1119066589@qq.com。
[通信作者] 温艳东(1967—),女,满族,河北承德人,医学硕士,主任医师,主要从事中西医结合消化内科研究。电话:18600209185;邮箱:wen6210@126.com。

常见的亚型，发病率明显高于弥漫型和混合型胃癌，约占胃癌的95%[1]。有研究统计，早期胃癌5年生存率为90%以上，晚期胃癌5年生存率不足20%，胃癌的早诊断、早治疗对于患者的预后至关重要[2]。胃癌的发生是经历了数个不同程度病变阶段的多步骤渐进性过程，即“浅表性胃炎-萎缩性胃炎-肠化生-异型增生-早癌”[3]。其中，胃黏膜肠上皮化生（GIM）和低级别上皮内瘤变（LIN）被认为是胃癌前病变，其诊疗防治已成为预防胃癌的重要内容。中医学提出“脾主卫”的观点，意为脾胃具有保卫机体，预防疾病的能力。基于中医既病防变思想，本研究以“脾主卫”理论为切入点，进一步对胃癌前病变进行研究。

1 “脾主卫”的传统认识

1.1 “脾主卫”的理论渊源

“脾主卫”首载于《黄帝内经》。书中有两处记载，一处为《灵枢·师传》：“脾者，主为卫，使之迎粮，视唇舌好恶，以知吉凶。”认为脾主卫气，用之接收食物并传递精华至全身，通过观察唇舌的色泽可判断脾之健康与否；另一处为《灵枢·五癃津液别》：“五脏六腑，心为之主，耳为之听，目为之候，肺为之相，肝为之将，脾为之卫，肾为之主外。”认为人体各部对机体整体运转均有一定影响，并强调了脾主肌肉而护卫内在脏腑的作用。

“卫”，有“保卫”之意，指保卫机体不受外在邪气侵袭的能力。《素问·痹论》提到“卫”为“水谷之悍气”，指水谷精气中强悍的那部分即为卫气。《医旨绪余·宗气营气卫气》指出卫气的功能即“护卫周身，温分肉，肥腠理，不使外邪侵犯也”。故而“脾主卫”的含义即脾具有保卫机体，防止病邪入侵的能力，包括未病先防、既病防变、虽病易愈三个方面[4]。

1.2 “脾主卫”的生理机制

卫气由机体水谷精微所化生，《灵枢·营卫生会》载“人受气于谷，谷入于胃，以传与肺，五脏六腑，皆以受气，其清者为营，浊者为卫”；而人体精微物质又大多由脾胃运化而成，“饮入于胃，溢精气，上输于脾……水精四布，五经并行”（《素问·经脉别论》）。脾胃升清降浊功能正常，水谷精微得以运化，卫气充足，则机体卫外功能得以正常运行。《脾胃论·脾胃虚实传变论》载“谷气通于脾……五脏皆得胃气，乃能通利”，强调脾胃于五脏乃至全身的重要性。人体五脏六腑之间关系密切，脾土居于中焦，与全身各脏腑均有密切联系，是机体各项功能运转的核心枢纽。《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》言“四季脾旺不受邪”，脾胃功能正常，则“五脏六腑皆禀气于胃”（《类经·气味类》），全身经络、筋脉、气血均可正常运行，故而后世称“脾胃为后天之本”。

1.3 “脾主卫”失常的病理改变

李东垣首先提出“百病皆由脾胃衰而生”的理论。早在《灵枢·本神》中便有记载：“脾气虚则四肢不用，五脏不安。”脾胃居中焦，主运化。人体摄入食物中的精微物质均由脾胃运化送往全身各个器官，且机体五脏六腑之间根据阴阳五行理论，有着千丝万缕的关系。故而脾胃虚，则全身各个脏器均会受到影响，乃至产生疾病，因而健脾也是许多他脏疾病的主要治疗手段之一。如《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》提出：“夫治未病者，见肝之病，知肝传脾，当先实脾，四季脾旺不受邪。”肝主疏泄，分泌胆汁，可以帮助脾胃消化饮食物，脾得肝之疏泄，则升降协调，运化功能健旺，正所谓“木能疏土而脾滞以行”（《医碥·五脏生克说》）。脾主运化，为气血生化之源。脾气健运，才能不断地输送水谷精微给肝，肝之功能才能正常发挥。正如《医宗金鉴·删补名医方论》载：“肝为木气，全赖土以滋培，水以灌溉。”除此之外，其余五脏六腑在生理病理方面也都与脾胃有着密切的联系。因此，重视调节脾胃正常生理功能对于防治疾病的发生具有重要意义。

2 现代医学对“脾主卫”的认识

“脾主卫”理论与现代医学之免疫功能高度相关。免疫是机体通过免疫系统识别自身与“异己”，并通过免疫应答排除抗原物质，以维持自身健康的一种生理功能。人体共有三道免疫防线：皮肤黏膜屏障、非特异性免疫与特异性免疫。现代研究表明，“脾主卫外”功能或与提高机体免疫力有关。

2.1 “脾主卫”与皮肤黏膜屏障

“脾主卫”理论认为脾胃具有主卫气抵御外邪的功能。皮肤黏膜是人体预防病原体入侵的第一道屏障，其中胃肠道与外界相通，胃肠黏膜的屏障作用十分重要。闫志强等[5]采用饮食失节加苦寒泻下法复刻脾虚模型，发现脾虚大鼠血液白细胞数和免疫器官指数降低，血清重组人γ干扰素（IFN-γ）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和白细胞介素-10（IL-10）以及肠黏膜组织分泌型免疫球蛋白A（sIgA）含量也明显减少，表明脾虚大鼠的肠道免疫功能有所减退。脾虚状态下，大鼠肠黏膜分泌黏蛋白减少，其黏膜屏障受损，

应用健脾益气中药能调节肠道免疫失衡,恢复肠黏膜紧密连接结构,保护肠黏膜屏障功能[6]。

2.2 “脾主卫”与非特异性免疫

从现代医学角度看,脾脏是人体最大的免疫器官,也是机体进行免疫应答的主要场所。实验研究表明,脾虚对免疫器官、免疫细胞、免疫活性物质均有影响。王梅等[7]研究发现,脾虚大鼠脾脏指数和胸腺指数显著降低。肖爱波[8]研究证实,健脾益气中药可显著改善脾虚大鼠体质量、脾脏及胸腺指数降低的现象。还有研究发现,健脾药物可改善脾虚小鼠腹腔巨噬细胞吞噬率和吞噬指数、淋巴细胞增殖速率及自然杀伤(NK)细胞活性[9]。

2.3 “脾主卫”与特异性免疫

2.3.1 体液免疫

临床研究表明,脾虚可导致免疫球蛋白和补体等体液免疫因子水平下降。杨彬彬等[10]测定脾虚大鼠血清白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、免疫球蛋白G(IgG)及补体C3等水平,发现各指标含量均有所下降,应用健脾益气中药则上述指标可明显回升,说明脾虚大鼠免疫功能低下,脾脏合成补体C3能力较正常大鼠弱。

2.3.2 细胞免疫

细胞介导的特异性免疫,在人体免疫系统中占主要地位,而细胞免疫又以T淋巴细胞介导的免疫应答最为关键。吴陈娟[11]研究发现,慢性萎缩性胃炎(CAG)脾气虚证患者Th1细胞水平升高,Th2细胞水平降低,Th1/Th2比值升高,提示CAG脾气虚患者存在细胞免疫失调情况。除T淋巴细胞亚群比例改变外,脾虚患者的IL-2、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-6(IL-6)、IFN-γ等细胞因子水平亦有所改变[12]。

此外,临床研究还发现“脾主卫”与神经内分泌调节功能、能量代谢及改善肠道微环境等有关,还可调控人体情志活动,从而调节各脏腑功能[13]。

3 “脾主卫”与胃癌前病变发生机制关系密切

“脾胃二气,相为表里。胃受谷而脾磨之,二气平调,则谷化而能食”(《诸病源候论·脾胃诸病候》)。脾胃同居中焦,生理上纳运相得、升降相因、燥湿相济,病理上脾之运化功能异常与胃之受纳功能也会相互影响,临床上健脾也是治疗胃病的常用手段。研究显示,健脾不仅可以调节胃肠激素的分泌及改善肠道微生态,还可增强局部或整体抗炎、抗氧化作用,维持消化道正常功能[14]。

中医古籍对胃癌前疾病没有明确的记载,根据其临床表现散见于痞满、胃痛、嘈杂等疾病中。魏华民等[15]认为从该病的病机演变来看,最终都会发展为胃癌,即中医的“积”病,故也可从“积”论治。2017年《慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见》[16]提出,CAG多由肝郁气滞、脾失健运、胃气上逆或肝郁化火,导致郁热、虚热、湿热等证所引起。王伟等[17]认为其核心病机是脾胃虚损,且不同中医证型导致胃黏膜产生的病理变化均不同,并总结了肝胃不和、瘀毒内阻、气血双亏、痰湿凝结、胃热伤阴五种证候下的胃黏膜表现。

胃癌前疾病病位在胃,病机也与脾胃密切相关,临床用中医药调理脾胃功能可获得显著疗效。研究显示,中药健脾和胃可改善胃黏膜屏障的完整性,提高胃蛋白酶活性,恢复胃黏膜正常生理功能,甚至逆转胃黏膜的各种病理改变[18]。此外,“脾者,主为卫”(《灵枢·师传》),脾胃功能健运,卫外功能正常运作,机体免疫力提升,不仅可以减缓胃癌前疾病进展,对其治疗也会更加有效,疾病更易痊愈。

“脾主卫”功能失调可导致胃肠道菌群失调,更容易增加幽门螺杆菌(Hp)等致病性菌群的孳生,对于“炎癌转化”也有一定的促进作用。因此,健脾成为防治胃癌前病变的关键手段。

4 “脾主卫”与胃癌前疾病的防治

4.1 胃癌前疾病的治疗

对于Hp阳性CAG患者,根除Hp是其最基本的治疗方法。目前临床根除Hp包括三联、四联及序贯疗法等多种方法,但研究表明,四联疗法仍是最科学最有效的手段[19]。对于较为严重的CAG,即出现肠上皮化生甚至上皮内瘤变的患者,可采用内镜下黏膜切除术(EMR)或内镜下黏膜剥离术(ESD)等微创疗法。

中医药对于延缓胃黏膜病变进展,修复萎缩的胃黏膜,降低胃癌前病变癌变率亦有明确的疗效。临床常结合胃癌前病变的基本病机以及“脾主卫”理论,根据患者症状及舌脉辨证治疗[20]。如出现胃脘胀满或与情志变化有关的胃痛、善太息、嗳气频作等症状,多考虑脾虚日久,气虚导致气滞,可用柴胡疏肝散、逍遥丸等加减;若出现胃脘嘈杂或灼热疼痛,多考虑脾虚气滞,郁而化热,可用半夏泻心汤等加减治疗;若患者舌苔厚腻,大便稀溏或黏滞,多因脾失健运,湿浊停滞胃肠,可选黄连温胆汤等加减;若患者胃部怕凉

明显，易腹泻，多为脾气虚发展为脾阳虚所致，可选用温补脾胃阳气之山药、白术、黄芪、茯苓等；若患者舌红少苔，阴虚症状明显，可用生地黄、白芍等滋养胃阴。另外，有学者认为胃癌前病变属于中医癌病的前期阶段，脾虚气血失运，容易导致瘀滞产生，临床治以活血化瘀、疏通胃络，往往可获得良好疗效[21]。通过健脾，不仅可调节脾胃功能改善患者症状，还可增强机体防御能力，达到既病防变、虽病易愈的作用。此外，胃癌前病变患者多病程日久，虚实夹杂，提升机体正气对于抗御病邪，缩短病程十分必要。

4.2 胃癌前病变的预防调摄

确诊胃癌前病变者，要保持健康的生活方式，注重疾病的预防也是降低胃癌发生和病死率的重要途径。中医认为脾胃病与饮食、情绪等密切相关，通过节饮食、调情志，使脾胃功能正常运作，也可减少胃癌前疾病的发生，提高疾病治愈率。另外，有研究表明，胃癌的发生与患者饮食习惯、烟酒等不良嗜好、慢性胃病史及胃癌家族史等有密切关系[22]。Hp阳性患者以及有胃癌家族史的高危人群要注意定期复查胃镜，检测胃黏膜病理变化，以便早发现、早治疗。

5 结束语

胃癌作为我国常见的恶性肿瘤之一，由于其早期发现率较低，导致许多患者诊断时便已至中晚期，临床病死率居高不下，而早期胃癌却有较高的治愈率，故防治胃癌前疾病成为胃癌诊疗的重中之重。脾胃作为后天之本，其运化功能正常，则机体阴阳平衡，疾病的发生与进展都会延缓。依据“脾主卫”理论，可为胃癌前疾病的防治及胃癌的预防提供有价值的参考。临床围绕健脾，结合其他预防手段，可降低胃癌发生率，提高患者生存质量。

[参考文献]

[1] BALMAGAMBETOVA S K, BEKMUKHAMBETOV Y Z, TULYAEVA A B, et al. Gastric cancer in aktobe region of western Kazakhstan from 2009 to 2018: incidence rates, trends, and five-year survival[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(6): 1645-1652.

[2] 王振宁. 进一步提高我国早期胃癌诊治水平[J]. 中国实用外科杂志, 2022, 42(10): 1092-1096.

[3] SONG H, EKHEDEN I G, PLONER A, et al. Family history of gastric mucosal abnormality and the risk of gastric cancer: a population-based observational study[J]. Int J Epidemiol, 2018, 47(2): 440-449.

[4] 陈思清，韩运宗，刘琴，等. 浅析“脾主卫”[J]. 中医药通报, 2022, 21(5): 28-29.

[5] 闫志强，翟少钦，张邑帆，等. 女黄扶正发酵物对脾虚大鼠肠道结构及免疫的影响[J]. 云南农业大学学报(自然科学), 2022, 37(1): 120-125.

[6] 王文峰，司会强，方妹辉. 四君子汤合痛泻要方对感染后肠易激综合征肝郁脾虚证小鼠肠道免疫及黏膜屏障功能的影响[J]. 天津中医药, 2021, 38(11): 1449-1455.

[7] 王梅，武英茹，王越欣，等. 不同米炒党参对脾虚大鼠胃肠道功能、免疫功能、水液代谢的影响[J]. 中药材, 2021, 44(11): 2566-2570.

[8] 肖爱波. 太子参及其多糖对脾虚大鼠免疫功能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2021(10): 50-53.

[9] 黄甫静，张金娟，冯敏，等. 芪斛楂颗粒不同部位对小鼠巨噬细胞增殖和吞噬活性及细胞周期的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2021, 46(11): 1264-1270.

[10] 杨彬彬，季旭明，王世军. 黄芪多糖不同组分对脾虚水湿不化大鼠血清IL-1、IL-2、IgG及补体C3水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2346-2348.

[11] 吴陈娟. 慢性萎缩性胃炎脾气虚证与T细胞亚群相关性研究及导师经验总结[D]. 北京：北京中医药大学, 2020.

[12] 李成. 加味四君子汤对脾虚犬免疫功能的作用机理研究[D]. 合肥：安徽农业大学, 2019.

[13] 于姚，李阳，刘姝含，等. 从脾论治抑郁症的理论基础与现代研究依据[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(5): 445-448.

[14] 李慧敏，贺凯，郑慧，等. 中医药健脾的保健作用机制及药食资源[J]. 中草药, 2020, 51(3): 780-787.

[15] 魏华民，赵引，段佳易，等. 胃癌前病变的核心病机及方药[J]. 世界中医药, 2020, 15(22): 3509-3513, 3517.

[16] 李军祥，陈誩，吕宾，等. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2018, 26(2): 121-131.

[17] 王伟，曹志群. 胃癌内镜下黏膜辨证及用药探析[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(9): 1-2, 12.

[18] 涂文玲. 基于Hedgehog信号通路探讨柴芍六君汤逆转肝郁脾虚型慢性萎缩性胃炎的作用机制[D]. 福州：福建中医药大学, 2022.

[19] 毛晓华. 三联四联疗法与序贯疗法根除Hp疗效对比[J]. 基层医学论坛, 2022, 26(1): 63-65.

[20] 豆鹏程，舒劲. 胃癌前病变的证型分布及用药规律探析[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(11): 1157-1162.

[21] 李墨航，郭淑云，曾震军，等. 健脾活瘀方治疗慢性萎缩性胃炎脾虚血瘀证经验[J]. 中医研究, 2017, 30(10): 40-43.

[22] 赫捷，陈万青，李兆申，等. 中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022，北京)[J]. 中国肿瘤, 2022, 31(7): 488-527.

薛一涛运用膏方辨治心系疾病思路探析

姜永浩,李 焱,张冰睿,张 娟

(山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011)

[摘要] 膏方在治疗慢性疾病方面,具有平调、缓图、长效的特点,薛一涛教授使用膏方治疗心系疾病经验丰富,见解独到,临床上将"辨体-辨病-辨证"与"因时-因人-因地"相结合,灵活考究用药、化裁处方,并以"一脏为主,兼调五脏"为纲,应用膏方防治心系疾病的传变。根据患者的个人体质使用膏方进行调补,可增强体质,不仅能扶正祛邪,对于疾病的并发症也有很好的治疗及预防作用。

[关键词] 心系疾病;膏方;辨体质;辨病证;治病纠偏;治未病;薛一涛
[中图分类号] R256.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0041-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.008

Analysis of XUE Yitao's Thinking of Differentiating and Treating Heart System Diseases with Paste Formulas

JIANG Yonghao,LI Yan,ZHANG Bingrui,ZHANG Juan

(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250011,China)

Abstract In the treatment of chronic diseases,paste formulas have the characteristics of mild regulating,gradual improvement,and long-lasting effects. Professor XUE Yitao has extensive experience in using paste formulas to treat heart system diseases. He combines "constitution differentiation-disease differentiation-syndrome differentiation" with "consideration of the climatic and seasonal conditions,individual's constitution and environmental conditions" in the treatment of diseases,and flexibly selects medicines and modifies formulas. The main focus is on "treating one zang organ while also harmonizing five zang organs",aiming to prevent and treat the heart system diseases with paste formulas. According to the patient's constitution,paste formulas can be used to regulate,tonify and enhance constitution,which can not only reinforce healthy qi and expel pathogenic factors,but also treat and prevent the complications of diseases.

Keywords heart system disease;paste formula;constitution differentiation;syndrome differentiation;treatment and correction;treating disease before its onset;XUE Yitao

膏方,以其剂型命名,属中医八种剂型之一。膏方又有内服、外用之分,外用者,多用于疮疡肿胀等外科疾患,内服多用于保健预防、调理慢性疾病,现代膏方多数指的是内服膏剂[1]。膏方较传统汤剂具有口感好、效力缓和持久、整体调治等特点,膏方并非单纯滋补之品,而是在辨证基础上,追求调和人体至阴阳平和的状态。使用膏方时,根据不同的疾病

[收稿日期] 2023-04-21
[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82104797);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2020Q010)
[作者简介] 姜永浩(1992—),男,山东威海人,医学硕士,主治医师,主要从事中医药治疗心血管疾病研究。电话:13256150257;邮箱:806572128@qq.com。
[通信作者] 张娟(1984—),女,山东济南人,医学硕士,主治医师,主要从事中西医结合治疗心血管病研究。电话:13589867123;邮箱:ajmermaid@163.com。

侧重有所不同，《中医内科学》心系疾病包括心悸、胸痹、不寐等[2]，心系疾病病机普遍以本虚标实为主[3]，发病人群以老年人居多[4]，病情反复，迁延日久，耗伤正气。膏方在治疗慢性疾病方面，因其平调、缓图、长效的特点具有独特优势[5]。

薛一涛教授系二级教授、博士研究生导师、山东中医药大学中医心病学学科带头人，齐鲁中医药优势专科集群心血管科负责人和学术带头人，山东省名中医药专家，山东省有突出贡献的中青年专家，第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师，长期从事中医治疗心系疾病的临床和科研工作，积累了丰富的经验，善用膏方调治心系疾病。现总结其膏滋处方思路及临床经验，以飨同道。

1 辨体-辨病-辨证相结合

膏方与汤剂因剂型不同，处方原则有所不同。膏方，作为中医传统剂型中以滋补见长的剂型，最适合慢性病的调治，且一料膏方即一月用量，不能随时调整处方，与汤剂可以随时化载各有所长。薛教授认为膏方在治病纠偏、改善体质方面有其独到的功用，所以应首先辨识患者体质，再根据疾病与证型加减用药，使用辨体-辨病-辨证的中医思维模式[6]，细心斟酌，化载处方。

《中医体质分类与判定》[7]标准中包括平和质、气虚质、气郁质、湿热质、痰湿质、血瘀质、阴虚质、阳虚质、特禀质9种体质类型，除平和质和特禀质外，其他体质的患者，在中药饮片和糖、胶类的选择上均有所差异。改善体质的中药占膏方总重的1/3以上，如气虚质者，选用黄芪、参类、白术等补气药物每味300～500 g，共1 000～1 500 g；痰湿质者，选用半夏、生白术、茯苓、薏苡仁、陈皮等健脾化痰类药物，共1 000～1 500 g。通过辨识体质，重用益气、滋阴、温阳、活血、化湿、化痰等功效的药物，达到改善患者体质偏颇的目的。胶类药物在膏方中起补益虚损的作用，同时也有利于膏方成型固定，常用的胶类包括阿胶、龟甲胶、鹿角胶、黄明胶、鳖甲胶等[8]，气虚、阳虚、痰湿质者，因其体质偏寒，应以温性药物鹿角胶作为主要胶类药物，糖类可以选择红糖；阴虚、湿热质者，因其体质偏热，应以寒性药物龟甲胶、鳖甲胶作为主要胶类，糖类可以选择冰糖；气郁、血瘀、平和质，选用阿胶或龟甲胶、鹿角胶二胶平调为主。

辨病辨证即根据不同心系疾病的演变规律，结合辨证特点，加减用药，可以以西医诊断标准作为辨病分类依据，也可按照《中医内科学》标准进行诊断分类，以病为纲，以证为目。薛教授尤善临床使用膏方治疗胸痹和心衰[9]，其明察患者阴阳气血之偏胜，用药性之偏究阴阳气血之偏，以求“阴平阳秘，精神乃治”。

《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治》对胸痹进行了比较全面的论述，确立了“阳微阴弦”的基本病机，其属本虚标实之证，本虚主指气虚、阳虚，标实主指瘀血、痰浊。薛教授认为，胸痹患者多为中老年人，素体虚实夹杂，既要考虑“形不足者，温之以气；精不足者，补之以味”，注重气血阴阳的调补，更要顾及瘀血、痰浊等标实之邪的祛除，适当加以祛邪之品，以求固本清源。配伍首先应注重顾护脾胃，因脾胃为气血生化之源、气机升降之枢纽，在健脾的同时应注重运脾，尽量选用平补脾胃之品，且膏方以滋补药居多，易影响脾胃运化，应佐以健脾理气之药，选用党参、茯苓、白术、陈皮、郁金、黄芪、山药、薏苡仁、鸡内金、焦山楂、焦神曲、焦麦芽、玫瑰花等以健脾益气、芳香宣通，使补而不滞，通补兼施，气机升降有序，厚固中土，培补正气，正气足则勿使邪毒侵犯君主之官，心脉自安。针对久病多瘀、久病致郁、久病生痰，应佐以通络化瘀、清肝凉肝、清热化痰之药，如菊花、柴胡、丹参、黄芩、薏苡仁等，扶正兼以祛邪，防痰瘀互结生火。薛教授还擅长结合西医检查，对症下药，如遇严重冠脉狭窄或有心肌梗死病史的患者，临床常选用川芎、当归、丹参、地龙、水蛭等以活血逐瘀；兼有心中悸动不安之心律失常患者，临床常选用远志、甘松、茯神、琥珀粉等以镇静安神、稳心定悸；伴有水肿喘促之慢性心力衰竭患者，临床常选用人参、附子、桂枝、杏仁、葶苈子等以温阳化气、定喘消肿；若遇高脂血症患者，临床常选用山楂、红曲、蒲黄、泽泻等以祛湿消脂；伴有头目晕眩之高血压患者，临床常选用枳壳、柴胡、香附、郁金、钩藤、菊花等以理气疏肝、平肝潜阳。

薛教授结合扶阳学说，总结历代医家治疗心衰的经验，认为心衰的基本病机为心阳虚衰，血瘀水停，多从温阳复心，活血利水角度进行论治。常选用温补心肾阳气类方，如真武汤、肾气丸、右归丸等；利

水消肿类方,如五苓散、苓桂术甘汤等;健脾益气类方,如理中汤、补中益气汤、归脾汤等。在处拟膏方时,常在行气活血的基础上配合虫类药物,如蜈蚣、水蛭、全蝎、地龙等,以剔邪通络、化瘀行滞。

2 因时-因人-因地辨析组方

疾病的发生、发展和转归受到多种因素影响,如时令气候、体质强弱、地理环境等,因而,在开立膏方时需依据疾病与气候、患者、地理三者之间的关系,按照因时-因人-因地的原则制定相适宜的治疗方法[10]。

因时制宜,即根据季节气候的不同,适当调整用药。鲁中地区气候特点是春季气温波动大,夏季湿热,秋季气候较为宜人,冬季气温较低干燥。北方地区冬季多集中供暖,室内温度高,环境干燥,若长期服用温阳益气类方剂易上火,应酌加选用滋阴润燥之品,如麦冬、枸杞子、天冬、玄参、龟甲胶等。夏季开立膏方可利用夏季阳气盛的时机来调整身体阴阳平衡,增强体质,预防冬季心系疾病的发生。夏季多高温,湿气重,所以处方时要减少滋补类药物的使用,注重治"标",多应用理气、化痰、活血类药物,并适量加用连翘、砂仁、藿香、薄荷等清热化湿类药物。夏季可以使用清膏,防止滋补太过[11]。

因地制宜,根据患者来自地区不同,适当调整用药。如沿海地区风大潮湿多雨雪,饮食偏咸,常食生冷食物,首先应当顾护脾胃,常选用四君子汤、益胃汤加入组方,并加入苍术、薏苡仁、豆蔻等燥湿健脾之品;其次在使用膏方前,注重开路方的使用,开路方是患者在使用膏方前针对性地服用1~2周的汤药,以调理脾胃,利于膏方的吸收[12];风为百病之长,易夹杂其他邪气,沿海地区心系疾患多夹湿、夹瘀,应加用祛风活血之药,如川芎、白芍、细辛、白芷、五灵脂等。

3 重视治未病思想的应用

人体尚处于健康状态时,就应通过调整体内阴阳平衡,预防疾病的发生[13]。薛教授认为膏方的治未病思想体现在膏方是根据患者的个人体质进行调补,以增强体质,不仅可扶正祛邪,达到治未病的目的,而且对于疾病并发症也有很好的治疗及预防作用。

在治疗心系疾病中的具体体现为"既病防变,治其未传",心血管系统疾病多为非传染性慢性疾病,起病往往以一脏为主,继而累及多个系统多个器官,更有甚者,起病即累及多脏。膏方多为较大复方,适合慢性病、复杂病调理,善于在精准辨证的同时兼顾多方面的关系。心系疾病病位虽在心,但关联五脏。脾胃虚弱,生化不足,血脉不充,无以养心,心脾两虚;或脾虚不运,中气不足,气不行血,留而成瘀,阻于脉道,不通则痛而发为胸痹心痛。心主血脉,肝主藏血,肝肾同源,故心肾相交,水火交融,若肾阴不足,精不化血,心脉空虚,久虚必瘀,郁而化热则发为不寐。肾藏元阳,阳化少火,以助君火,若肾阳亏虚,心阳不振,血脉瘀阻,阳损及阴,阴弱阳衰则发为心衰。肺调水道,布散四周,若肺气不利,水滞不行,气机受阻,瘀血内停,痹阻胸阳,则发为心悸。总之心系疾病以心为本,五脏相系,且心血瘀阻贯穿始终。因此薛教授结合多年临床经验提出"一脏为主,兼调五脏"为防治心系疾病的总纲。如治疗心衰时,当以心为重点,同时兼顾宣肺、理脾、疏肝、补肾,以五脏合病论治心衰,常能获得较好疗效。

4 病案举隅

患者,男,73岁,2022年3月10日就诊于山东中医药大学附属医院,长期在烟台地区生活。现症见:胸闷1个月,发作性心慌,气短乏力,纳可,大便干,便秘,睡眠欠佳,舌紫,少苔,裂痕较多,脉细数。既往高血压、糖尿病病史多年。在我院行冠状动脉造影术,发现两支血管中重度狭窄伴严重钙化。患者不接受冠状动脉支架及血管搭桥术,希望进行药物保守治疗。薛教授四诊合参,辨识患者为阴虚体质,辨病辨证为胸痹心痛病-气虚血瘀证,治宜益气养阴活血。患者为慢性疾病,又久居外地,建议继续服用西药的同时,服用膏方治疗。先服用1周开路方,方选六君子汤加减,组成:党参15 g,茯苓12 g,炒白术12 g,炒赤芍12 g,陈皮9 g,甘草3 g,川芎9 g,炒扁豆12 g,白芷12 g,蒲黄9 g,五灵脂12 g,薏苡仁30 g,柴胡9 g。7付,水煎服,后改服膏方。膏方组成:龟甲胶200 g,黄酒400 g,冰糖200 g,木糖醇300 g,西洋参100 g,黄芪500 g,红景天300 g,蒲黄200 g,五灵脂100 g,丹参300 g,枳壳200 g,黄精200 g,白芍150 g,赤芍150 g,砂仁100 g,檀香100 g,茯苓100 g,水蛭60 g,全蝎60 g,甘草30 g,桂枝150 g,牡丹皮100 g,桃仁200 g,川芎150 g,虎杖150 g,当归150 g,生地黄150 g,玄参200 g,浙贝母150 g,清半夏150 g,黄

连100 g,大黄90 g,麦冬200 g,天冬200 g,葛根300 g,大枣100 g。此方为两料剂量,由山东中医药大学附属医院制剂中心配制,每日2次,每次10 g,早晚餐前服用。

2022年5月12日复诊,患者胸闷较前发作频次明显减少,仍乏力气短,活动耐力差,便秘较前好转,睡眠易醒,舌红紫,苔薄白,有裂痕,脉沉弦。上方去枳壳、白芍、清半夏,加肉苁蓉100 g、夜交藤150 g、芡实100 g、阿胶100 g、仙鹤草200 g,2个月量继服。

2022年8月8日复诊,患者胸闷基本未再发作,乏力较前减轻,大便每日1次,睡眠浅,舌质红,少苔,有裂痕,脉沉。上方去虎杖,黄芪减为300 g,加藿香90 g、薄荷60 g、连翘120 g,3个月量继续服用,立冬后调方。

2022年11月15日复诊,诸症皆有改善,舌红紫,苔薄,脉沉涩。上方去藿香、薄荷、连翘,加酸枣仁300 g、枸杞子200 g、熟地黄200 g、豆蔻100 g、桑寄生200 g。2个月量继服,巩固疗效。

按:此例胸痹案,患者老年男性,临证表现为发作性胸闷,长期糖尿病、高血压病史,造成气阴亏虚,阴虚较重,由患者气短乏力等症状及舌脉皆可佐证,故将患者辨为阴虚质,可使用膏方调理。中药膏方为“虚证”“虚劳”而设,在现代医学中应用范畴甚为广泛,一般认为一切慢性虚损性疾病都可以归为虚证范畴,包括冠心病、糖尿病、肾功能不全等疾病。气虚血脉运行不畅,则心脉痹阻,发为胸痹,患者急性期已过,转为慢性发作性疾病,故治则上应以补虚为主,兼治血瘀。首先使用开路方顾护脾胃,选用六君子汤健脾益气,并根据三因制宜原则,加用白芷、川芎、五灵脂等活血祛风中药。膏方以益气养阴活血为组方原则,根据患者体质,重用滋阴药物,如西洋参、黄精、玄参、葛根、生地黄、麦冬、天冬等,选择滋阴养血的龟甲胶收膏,采用黄芪、人参、红景天补气以助血行,并使用大量活血化瘀药物佐以理气健脾药物,以行气使血行,大黄、黄连制诸药热性,并结合影像学检查结果,加用川芎、当归、丹参、全蝎、水蛭等药以活血逐瘀。第1次复诊,根据患者“标”证改善,虚证仍在的特点,去除枳壳、清半夏等治“标”药物,加用滋阴补虚之药。夏季复诊,则根据因时制宜的原则,减少滋补药物,加用清热化湿类药物,以防滋补太过。冬季则增加滋阴润燥功效之药,去除清热化湿的药物,并根据患者体质,调整为阴阳平补的药方。

5 结束语

薛教授善用膏方调治心系疾病,常结合患者不同症状自拟各类膏方,如代谢综合征膏方、活血通脉膏方、温阳利水膏方、养心安神膏方等,取得较好的临床效果。并且强调膏方并非滋补药物的简单叠加,药味、剂量的使用也非一成不变,临证需四诊合参,一脏为主,兼调五脏,将“辨体-辨病-辨证”与“因时-因人-因地”相结合,方证联系,细心斟酌,灵活考究用药、化裁处方。大凡慢性心系疾病,皆可尝试使用中医膏方辨证调治。

[参考文献]

[1] 郑涵,杜颖初,侯冠群,等. 经典名方调治慢病虚劳及膏方应用概述[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(3):418-422.

[2] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:126-185.

[3] 何贵新,肖婷,申永艳,等. 基于中医“气”理论辨谈心病[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(5):64-67.

[4]《中国心血管健康与疾病报告》2021(冠心病部分内容)[J]. 心肺血管病杂志,2022,41(12):1205-1211.

[5] 张蕾,张娟,姜永浩. 膏方治疗心系疾病的研究进展[J]. 山东中医杂志,2022,41(9):1027-1031.

[6] 冯淬灵,王琦. 王琦辨体-辨病-辨证治疗失眠经验[J]. 中医杂志,2020,61(17):1498-1502.

[7] 中华中医药学会.中医体质分类与判定(ZYYXH/T157-2009)[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(4):303-304.

[8] 杨铭窈,杨敏春. 膏方胶类的选配策略[J]. 中华中医药杂志,2022,37(12):7283-7287.

[9] 张冰睿,薛一涛. 薛一涛应用膏方辨治胸痹验案[J]. 山东中医杂志,2017,36(11):984-985,1000.

[10] 孙晓生,谢波. 中医三因制宜膏方治未病初探[J]. 新中医,2012,44(2):99-100.

[11] 张群群,钱芳,徐玲玲,等. 中药膏方制备工艺的研究进展[J]. 上海医药,2021,42(15):82-85.

[12] 黄亚博. 中医膏方研究的大数据分析:兼谈中医膏方之传承与发展[J]. 江苏中医药,2017,49(12):4-8.

[13] 方旖旎,王琦,张国辉,等. 中医体质学在“治未病”中的应用研究[J]. 中医杂志,2020,61(7):581-585.

喻嘉言论治水肿研究

郭春全,张沁园

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 旴江清初名医喻嘉言于《医门法律》中记载了丰富的论治水肿病证理论思想。其论治水肿,以肺、脾、肾三脏为主,将水肿分为风水、皮水、正水、石水、黄汗五证。重视肾中真阳在水的气化过程中的作用,遣方用药勿伤肾中真阳,勿使胸中大气受损。喻嘉言认为治病之药,贵得其宜,意在使脾之健运、肺之治节、肾之关门、膀胱之气化得以正常。

[关键词] 喻嘉言;水肿;扶阳;实脾;温通;祛寒;散结;《医门法律》

[中图分类号] R256.51 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0045-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.009

Study on YU Jiayan Treating Edema

GUO Chunquan,ZHANG Qinyuan

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

Abstract YU Jiayan,a famous doctor of the early Qing Dynasty in Xujiang,recorded a wealth of theoretical thoughts on the treatment of edema in the *Precepts for Physicians*,which mainly focuses on the three zang organs of lung,spleen and kidney,and divided edema into five syndromes:wind edema,skin edema,typical edema,stony edema and yellow sweat. He paid attention to the role of original yang of kidney in water vaporization and emphasized that the original yang of kidney and the qi in the chest must not be hurt in medication. YU Jiayan believed that the appropriate medicines are crucial to treat diseases,which are used to normalize the transportation and transformation of spleen,management and regulation of lung,closure of kidney and vaporization of bladder.

Keywords YU Jiayan;edema;reinforcing yang;invigorating spleen;warming and dredging;expelling cold;dissipating mass;*Precepts for Physicians*

喻昌,字嘉言,号西昌老人,清初知名医家,江西新建(今江西南昌)人,其一生曲折,“由儒而禅,由禅而医”的经历对喻嘉言医德规范思想的形成具有鲜明的影响[1]。其医学思想集中体现在《寓意草》、《尚论篇》和《医门法律》[2]。喻嘉言崇尚《黄帝内经》与仲景之学,以《黄帝内经》《伤寒杂病论》为规范,研究疾病的病因病机与辨证论治方法,其结合自己的学习研究及临床经验,确定诊病与治疗方法,提出与之相应的戒律与禁忌,于今日而言仍有重要的指导意义。

[收稿日期] 2022-08-13

[基金项目] 国家中医药管理局中医学术流派传承工作室项目(编号:LPGZS2012-34)

[作者简介] 郭春全(1993—),男,山东聊城人,2020年级硕士研究生,研究方向:《伤寒论》方药配伍应用规律的基础与临床研究。电话:13964062297;邮箱:852039647@qq.com。

[通信作者] 张沁园(1971—),女,山东枣庄人,教授,博士研究生导师,主要从事《伤寒论》方药配伍应用规律的基础与临床研究。电话:13210580104;邮箱:zhangqinyuan1971@126.com。

喻嘉言所著《医门法律》共6卷，该书内容丰富，包含外感内伤诸病14门，记载了他几十年的医学心得与体会。正如《四库全书总目提要》云："昌此书乃专为庸医误人而作，其分别疑似，既深明毫厘千里之谬……亦可谓思患预防，深得利人之术者矣。"[3]书中喻嘉言按照先论、再法、后律的顺序阐释了自己对各类疾病的独特见解。每门疾病先为"论"，分析该病的病因、病理；次为"法"，主要阐明治疗之术及运用之机；最后为"律"，指出医者临证易犯之错误[4]。他在《医门法律》中提出了对水肿的认识，在定义、治疗等方面都有其特色，本文尝试整理分析，以启后学。

1 水肿病因病机

水肿是指因感受外邪、饮食失调或劳倦失度，使肺失通调，脾失转输、肾失开合、膀胱气化不利，导致体内水液滞留，泛溢肌肤，以头面、眼睑、四肢、腹背，甚至全身浮肿为特征表现的一类病证[5]。中医对水肿的研究历史悠久，《黄帝内经》即对水肿的症状、病因病机及治疗有较为全面的记载。《素问·平人气象论》提到"目裹微肿如卧蚕起之状……足胫肿曰水"；而《灵枢·水胀》曰："水始起也，目窠上微肿……足胫肿，腹乃大……以手按其腹，随手而起，如裹水之状，此其候也。"由此可见，水肿的主要特征是肿，表现为局部肿或全身肿。

《黄帝内经》同时揭示了水肿形成的原因，认为水肿的形成是由于阳气虚衰，水液气化失常所致。《素问·水热穴论》曰："勇而劳甚，则肾汗出，肾汗出逢于风……名曰风水。"《素问·汤液醪醴论》提到"其有不从毫毛而出，五脏阳以竭也，津液充郭"，说明水肿的形成是由于人体阳气受损，或虚于外，或损与内，阳衰则阴胜，脏腑气化功能失常，使体内水液停聚，泛溢肌肤而为肿。同时指出"其本在肾，其末在肺"，"肾者，胃之关也，关门不利，聚水而从其类也"，以及"诸湿肿满，皆属于脾"，由此可见肺之宣降、脾之运化、肾之开阖对水的气化运行有着非常重要的作用。

后世医家在《黄帝内经》基础上进行了阐释与发挥，对于水肿的认识也日益完善。《中藏经·论水肿脉证生死候第四十三》载"肾气壮则水归于海，肾气虚则水散于皮肤"，指出肾气虚导致水肿，强调肾中阳气旺盛，则水有所主而不妄行；《诸病源候论·水肿诸候》提到"胃虚不能传化水气……脾病则不能制水，故水气独归于肾。三焦不泻，经脉闭塞，故水气溢于皮肤而令肿也"，说明水肿的形成与胃、肾、脾、三焦有关，其病多偏于阴盛；朱丹溪认为脾虚不能制水，肾为胃关，不利则水渍妄行，渗透经络而为肿；王肯堂提出"相火泛滥其水而生病者也"；李中梓认为"脾土主运化，肺金主气化，肾水主五液"，三者功能受损，津液布散失常为祸为患[6]。综合各医家观点，可知水肿的形成与肺、脾、肾三脏功能失调有关。

2 喻嘉言对水肿的认识

2.1 水火失和，水中火衰

喻嘉言曰："病机之切于人身者，水火而已矣。"[7]342以阴阳而论，水为阴，火为阳。阳者法天，刚健中正；阴者法地，柔顺包容。二气相合，刚柔相济，冲和纯粹而生万物，是以万事万物皆本于阴阳。如《道德经》所云："万物负阴以抱阳，冲气以为和。"而阴阳之用，水火而已。水火得其正，在人体当中自然化精化气；而水火失其和，在人体当中或热或寒，疾病丛生。水肿的形成是因为水胜而火衰不能化水，水气淫溢而渗塞其道。喻嘉言认为水虽分阴阳，但全为阴象，为少阴肾所专司，若肾中真阳充盛，则水有所附，藏而不露而无水患可言；若肾中真阳亏损，心火势微，脾土无所生而无以制水反受其害，水得以泛滥全身，发为漫肿。所以水中不可无火，水火之要在于和。

人之五脏，藏而不泄，五脏所藏，精与气。精者，人之水也；气者，人之火也。水火得其正则和，和则为精为气，上下流转，为人一身之正气。《说文解字》释"正"："是也，从止，一以止。守一以止也。""一"为万物之元，是万物之本。《素问·天元纪大论》言"太虚寥廓，肇基化元，万物资始，五运终天……生生化化，品物咸章"，解释了天地之间，六合之内，自然万物皆生于天元真气，在人体当中即为肾中真阳。所谓真阳者，父母媾精时，一点真气结为露水小珠，而成胎之本，藏于肾中，在《易》坎中之阳为真阳，即此义也[7]82，为人安身立命之本。肾中真阳，即是人生命中的"一"。人得此真阳而能生长化收藏。精与气，异名而同类，精是气中之精粹，是气中最凝练的部分，即"精也者，气之精也"[8]。因上下幽显不同，气象亦不同，其在上主气司呼吸；在中化生水谷，以荣养营卫；在下则气化于精，藏于命门，为生命之根。

"一"为万物之元是为体，有是体必有其用。《淮南子·天文训》曰："道始于一，一而不生，故分而为阴阳，阴阳合和而万物生。"[9]于人体而言，其体现在人体气化之常。知常则明，不知常妄作凶。一年之中，人

体气机随天地四时的变化而有升、浮、降、沉的运动规律。喻嘉言在《寓意草》中提出坎中真阳上升,则周身之气如冬至一阳初生,天地从其阳;离中真阴下降,则周身之气如夏至一阴初生,天地从其阴[10]。此为人体气机顺应天地之常态。一日之中,太阳于子时发动,而人体肾中真阳,亦在子时由下而中而上;在午时,由上而中而下,逐日运行,循环不已,无刻休息[11]。是以人体肾中真阳充足,能够应时而动,化精化气,周身之气流转正常,则阴阳无所偏胜,而元气正常布散,是以气行则水行,水肿之病自然不会发生。

2.2 水病本于胃

喻嘉言曰:“胃为水谷之海,水病莫不本于胃。”[7]343水液代谢正常,则化精化气,滋润人体五脏六腑;失常则为祸为患,寒热错乱,百病丛生。《兰室秘藏》中提到:“脾胃内伤,百病由生。”胃为水谷之海,五脏六腑之大源,人身后天之养莫不源于此。《灵枢·营卫生会》曰:“人受气于谷,谷入于胃,以传与肺,五脏六腑皆以受气。”即是此义。喻嘉言亦认为,人天真之气,全在于胃,津液之多寡,即关真气之盛衰。《素问·经脉别论》提到:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”解释了津液在人体内气化输布的规律。而一处有害,则水道日隘,横生枝节,流溢离经。《诸病源候论》中亦有相关记载:“胃虚不能传化水气……所以通身肿也。”朱丹溪在《脉因证治》中也指出水肿之病因是脾虚不能制水,肾为胃关,关门不利则水渍妄行,渗透经络。由此可以认为水肿之患,皆本于胃。

人之五脏六腑以脾胃为土,若土气旺盛,能生养万物且能制水,清升而浊降,水不为患;若土气衰弱,则不能制水,反受其侮,导致胃中之水逐渐积蓄,而后浸灌表里,发为水肿。脾胃之所以能够化物且制水,是因为有水火二气。水火往来,化生中土,水火土轴,为生命之所系[12]。水火土三者通过生克制化关系构成自稳平衡体系,从而将脾胃功能置于精确的调控之中,并将脾胃与心、肺、肝、肾的功能相联系[13],若火太盛则土燥,水太盛则土湿,过燥过湿皆不能化物,是以百病乃生,而水肿之患,是由于水盛火衰而不能化水所致。唯有水火二气平和,使得水到火之处而感到温暖,火到水之处而感到清凉。水火往来之间而中土得运,脾才能为胃运行其津液,一脏一腑,相得益彰,水液流转正常。土司运化之职,水自然有所制,顺其道而行,水肿自消。

2.3 水病以脾肺肾为三纲

《素问·脏气法时论》曰:“五行者,金木水火土也,更贵更贱,已知死生,以决成败,而定五脏之气,间甚之时,死生之期也。”喻嘉言非常重视脏腑功能,《医门法律》首卷即强调需明脏腑经络之病位,所列病证多以脏腑辨证而论[14]。《素问·阴阳别论》云:“三阴结谓之水。”喻嘉言认为三阴者,手足太阴脾肺二脏也,结则气不布化。《金匮要略·水气病脉证并治》中提到:“寸口脉浮而迟,浮脉则热,迟脉则潜,热潜相搏,名曰沉……虚难相搏,水走皮肤,即为水矣。”喻嘉言认为寸口脉浮而沉是因为肺气壅结而沉,宣降失常,气不布化,水自不流而为患;趺阳脉浮而数,是因为脾阴不能与胃阳相合而伏于内,津液不得运化四旁,肺气沉而脾气伏,相搏于中而为水[7]345。喻嘉言从脉证方面解释了“三阴结谓之水”的含义,亦说明了人体水液的气化与肺、脾关系密切。脾土,为胃行其津液,运输水液于上;肺金,宣发肃降,通调水道于下。二者协同运转,升降不已则海不扬波,若二者失调则胃中水积,肆虐为患。

“结”者,壅结、涩滞之谓也,肺脾肾三脏气化失司可谓“结”[15]。王冰解释说:“三阴结,谓脾肺之脉俱寒结也,脾肺寒结,则气化为水。”结于上,则肺不能通胃之水道于膀胱,如《金匮要略·水气病脉证并治》提到“风气相击,身体洪肿,汗出乃愈,恶风则虚,此为风水”;结于中,则脾不能散胃之水精于肺,如《金匮要略·水气病脉证并治》载“趺阳脉伏,水谷不化,脾气衰则鹜溏,胃气衰则身肿”;结于下,则肾不能司胃之关门,时其输泄。所以胃中水积,日蓄不流,浸于肌肤而为肿。于胃而言,脾、肺、肾之权,不可不申。

3 水肿的类型

因为水肿发生的病因病机不同,其临床表现有表里内外之差别,所以将水肿进行分类,以便更加清晰地对其进行鉴别,方便临床,提高治疗水平。《黄帝内经》将水肿分为风水、石水、涌水等;《华氏中藏经》以五脏、五腑(不包括三焦)发病机制及证候为基础,将水肿分为十水;朱丹溪在《丹溪心法·水肿》中将水肿分为阳水、阴水两大类;《诸病源候论》中还按水肿证候分为风水、皮水、毛水、石水及燥水、湿水诸候等,有十八水、十二水和二十四水之分[16]。

喻嘉言法于《金匮要略·水气病脉证并治》,脉证相参将水肿分为五水(风水、皮水、正水、石水、黄

汗），参五脏表里主病而加以鉴别，使其有法依从而不失经旨。风水与皮水，其脉皆浮，身肿。肺主皮毛，行营卫，肺气不宣，营卫之气膹郁不行，气不行则水不化，其身法而为肿。而风水恶风，是外感伤风之证，皮水不恶风，是二者主要鉴别点。正水其脉沉小，属少阴病，肾者胃之关，肾气从阴则阖，关门闭而不开，水气积聚于下，上下溢于皮肤而为肿，外证自喘，是因为其本在肾，其末在肺。石水其脉沉，水积胞中，坚满如石，不上大腹，是病主在肾上连于肝，多为少腹疝瘕之类。黄汗其脉沉迟，汗如柏汁，患者身热，胸满，发为四肢头面肿，以肾为本胃为标，久而不愈必发痈脓。因部位的不同，水又有五脏的不同，《金匮要略·水气病脉证并治》云："心水者，其身重而少气……肝水者，其腹大，不能自转侧，胁下腹痛……肺水者，其身肿，小便难……脾水者，其腹大，四肢苦重……肾水者，其腹大，脐肿腰痛……其足逆冷，面反瘦。"皆是阴郁其内，阳不得伸之象。水患因为位置的不同而有不同的症状，但水肿的病机皆为水中火衰不能化水，是以喻嘉言认为肾中之水，唯恐火不足，水不得化，元气受损，生气内竭。

4 水肿的治疗

《素问·汤液醪醴论》指出水肿的治疗原则是"去宛陈莝"，即应祛除体内瘀积陈腐之物[17]。在具体的治疗方法中根据阳气虚衰的病理特点采用"微动四极""温衣""缪刺"等方法以使阳气通畅，气行则水行；采用"开鬼门，洁净府"的方法，以排除积水。这些治水肿的方法，对后世的启发颇大。

4.1 治病必求于本

喻嘉言认为知病所由生而直取之，乃为善治，提出"但治其所生之本原，则后生诸病，不治自愈，而若不知求本，则茫如望洋，无可问津矣"[7]26。水肿之患源自水中火衰，治病之要在于扶助肾中真阳，使水中火旺，水火相合，中土健旺，何患之有。《素问·阴阳应象大论》载"善诊者，察色按脉，先别阴阳"，指导临床辨证先辨阴阳。《金匮要略·水气病脉证并治》中提到："阴阳相得，其气乃行；大气一转，其实乃散。"基于此，喻嘉言认为阴阳二气两相协和，营卫通行无碍，膻中之宗气始转，离照当空浊阴之气从下焦二阴之窍而出。大气是搏聚于胸中、包举于肺外的阳气，胸中阳气充沛，布达周身，则阴寒之邪难以凝聚而为病[18]。而水肿的病机总属阴盛阳衰，水中之火势弱，水气从阴从寒，积聚为患，因此组方用药旨在扶持水中之火，培植肾中之真阳，阳盛而阴有所主。肾中之真阳旺盛，肾关开阖适宜，使水分消有度；脾得其阳助，消化饮食，传输津液而运化四旁，使水有所制；肺得其阳助，犹如离日当空，阴邪消散，使水得以布散；营卫得其阳助，游走全身，固护腠理而捍卫于外。所以喻嘉言在《医门法律·水肿门》提到："若肾之关门不开，必以附子回阳。"[7]356附子大辛大热之品，可以蒸动肾气，其关得阳助而开，身中积水动而始下。

4.2 治水必先实土

《素问·脉要精微论》云："有胃气则生，无胃气则死。"肾中真阳，因水得以蓄藏，周密不出，因土得以含蓄，蛰藏不露。是以喻嘉言治疗水肿先从脾土入手，若五脏之水蓄积为害，得脾土而有所制。他在《医门法律·水肿门》中写到："其在心之水，遏抑君火，若得脾土健运，子必救母；即在肝、在肺、在肾之水，脾土一旺水有所制，犹不敢于横发。"[7]344脾胃之所以能够化物，是因为水火二气上下往来，运行于中。所以调脾土，意在调水火。扶助肾中真阳，以养脾土，运动枢机，输转四旁，气化乃行。喻嘉言论越婢汤中麻黄、石膏二物，一寒一热，配以生姜、炙甘草、大枣，旨在合于中土，使中土无害。脾胃相合，水谷得以化其精微以充养营卫，使其能够通达于表里内外。或因风热之阳，或因水寒之阴，而致使中土不和者，均可使用，使忧患消于方萌。

《医门法律·水肿门》所载治疗水肿的方剂共20首。所列药物大部分以温为主，其中或兼辛味，或兼甘味，或兼淡味，皆视病情需要，随证治之。脾脏喜燥而恶湿，脾湿有余，中焦阳气不足，脾失健运，水不布散，而苍术、白术、陈皮、厚朴、干姜等重在实脾，使中焦健运，气机宣通，水气得散。水渍皮间，郁于肌腠，造成肺气郁而不得宣降，而茯苓、猪苓、泽泻、防己之类，皆为甘淡渗湿之品，重在恢复肺的宣降功能。甘淡渗湿为阳，阳行则阴随，气行则水行，水行则肿消。国医大师张志远在治疗水患之症时，茯苓用量可达到80 g，意在利水渗湿，健脾化痰，使得水去气行而肿消[19]。而麻黄、桂枝、细辛之类，辛温发散之品，一为祛寒，扶阳且助阳；二为散结，宣散水道之中的阻滞壅塞，使阳气得行，阴霾尽散。附子、肉桂之属，旨在扶助坎中真阳，真阳旺盛，水有所主而升降正常。

4.3 治水禁忌与用药规范

喻嘉言是中国医学史上第一位指出医生在临床

要以“法”使之正确诊治患者,以“律”判断医生诊治失误之责与罪,开创医德评价之先河[20]。在《医门法律·水肿门》列举了七条治疗水肿的禁忌。在治疗水肿的过程中要仔细鉴别,辨证准确,不能随意使用驱水恶劣之药。治则治法要恰合病机,汗、下要得法,不得误汗、误下而使中土受困。如果患者少腹有积块疝瘕,不得误行发表攻里;对于黄汗证,不能误用热药。善察寸口、趺阳之脉,辨析表里、寒热、虚实,随证治之。针对胀病,不得使用耗气散气、泻肺泻膀胱之品,以免耗伤元气。

5 结束语

《医门法律·水肿门》中对于水肿的认识与治疗,是喻嘉言长期临床经验总结而出,具有重要的临床与理论价值。喻嘉言推崇《黄帝内经》及仲景之学,擅治内科杂病,临床坚持辨证论治,其对水肿的认识为后世研究提供了重要的理论依据。研究其治疗水肿的学术思想及临证经验,对提高水肿的诊治水平具有重要的指导意义,可启发后学。

[参考文献]

[1] 何彩云. 喻昌《医门法律》医德思想研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.

[2] 李文刚,刘宁. 弘扬仲景学说的临床医学家喻嘉言[J]. 中医文献杂志,2008,26(4):21-22.

[3] 纪昀. 四库全书总目提要[M]. 石家庄:河北人民出版社,2000:25.

[4] 龙奉玺. 基于《喻嘉言医学三书》探讨喻昌学术精神[J]. 医学与哲学,2013,34(2):90-91.

[5] 张伯礼,吴勉华,林子强. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2019:256-257.

[6] 赵珊. 水肿的古代文献研究与学术源流探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2016.

[7] 喻嘉言. 医门法律[M]. 太原:山西科学技术出版社,2006.

[8] 贺娟. 气一元论思想对《内经》理论的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(6):365-368.

[9] 刘安. 淮南子[M]. 杨坚,点校.长沙:岳麓书社,2015:26.

[10] 喻昌. 寓意草[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:5.

[11] 郑钦安. 中医火神三书[M]. 余晖,林晶,马琳,点校. 北京:中国中医药出版社,2012:226.

[12] 张乐通. 三焦名实蕴义剖析[J]. 广西中医药大学学报,2014,17(3):86-87.

[13] 吴雄志. 水火学说在脾胃理论中的应用[J]. 辽宁中医杂志,1999,26(5):203-204.

[14] 方芳,马艳春,马育轩,等.《医门法律》学术思想探析[J]. 中医药学报,2021,49(1):85-88.

[15] 傅晓骏,俞树瀚. 傅晓骏教授从“三阴结谓之水”论治水肿[J]. 现代中医药,2017,37(2):10-11.

[16] 彭丽坤,陈仁寿. 中医水肿辨治探源[J]. 吉林中医药,2009,29(2):97-99.

[17] 彭达池. 也说"去宛陈莝"[J]. 山东中医杂志,2005,24(8):451-452.

[18] 吕仕超,张军平. “大气”源流与临床指导[J]. 中华中医药学刊,2010,28(12):2501-2503.

[19]王玉凤,张冰玉,刘桂荣. 国医大师张志远应用茯苓药对经验拾萃[J]. 山东中医杂志,2022,41(2):195-199.

[20] 徐复霖.《医门法律》与喻嘉言的学术成就[J]. 江苏中医杂志,1983(5):6-8.

《山东中医杂志》临床研究栏目征稿

1 稿件范围

临床资料齐全、数据可靠的中医内治临床研究;反映中医、中西医结合治疗各科疾病的临床研究。论文为省部级以上相关课题研究者优先录用。一经审稿通过录用,立即进入快速出版流程,研究成果在半年内发表。

2 稿件要求

①稿件应具有科学性、逻辑性、合理性及临床价值,真实可信。②临床研究应设有对照组,并说明具体随机方法,资料翔实,数据真实可靠,统计学方法具体准确,研究和观察应采用最新方法和指标,诊断标准、疗效标准要注明出处,要有权威性。③临床研究必须符合医学伦理学要求,应说明是否通过医学伦理委员会审核批准,标注审批号。④文章字数要求5000字以上,一般文章应有近3~5年的15~20篇参考文献。⑤“统计学方法”单列一项,内容包括所用统计软件、统计描述、具体统计方法及检验水准。

3 注意事项

投稿地址为http://sdzy.chinajournal.net.cn。请投“临床研究”“中西医结合”栏目。

《伤寒论》六经病与经络关系探析

王金昊[1],徐琬梨[1],于丽云[2],刘 瑶[1]

(1.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学第二附属医院,山东 济南 250001)

[摘要]《伤寒论》六经病与经络的关系历来是一个值得探讨的话题,对《伤寒论》和针灸文献进行梳理,分析《伤寒论》中六经病和经络理论中"六经"的联系与区别。二者在命名方式、位置层次、症状表现及时间相关性等方面存在联系,但在归纳基础及病理状态方面有区别。以枢机论少阳病与少阳经为例对两者的异同进行解释,可为理解《伤寒论》六经病与经络理论之间的关系提供借鉴,为临床应用提供新思路。

[关键词] 六经病;经络;少阳经;少阳病;《伤寒论》;症状;枢机

[中图分类号] R222.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0050-04

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.010

Relationship Between Six-Meridian Diseases in *Treatise on Cold Damage* and Meridians and Collaterals

WANG Jinhao[1],XU Wanli[1],YU Liyun[2],LIU Yao[1]

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China)

Abstract The relationship between the six-meridian diseases in *Treatise on Cold Damage* and meridians and collaterals has always been a topic worthy of discussion. This article reviewed the literature of *Treatise on Cold Damage* and acupuncture and moxibustion, analyzed the relation and difference of six-meridian diseases in *Treatise on Cold Damage* and six meridians in theory of meridians and collaterals. They are related in nomenclature, location level, symptom and time correlation, but different in inductive basis and pathological state. Taking Shaoyang disease and Shaoyang meridian as an example, the differences and similarities between them can be explained according to pivot theory, which can provide reference for understanding the relationship between the six-meridian diseases in *Treatise on Cold Damage* and theory of meridians and collaterals, and provide new ideas for clinical application.

Keywords six-meridian diseases; meridians and collaterals; Shaoyang meridian; Shaoyang disease; *Treatise on Cold Damage*; symptom; pivot

《伤寒论》以六经作为辨证施治的纲领,但是六经一词并非出自《伤寒论》。宋代朱肱在《类证活人

[收稿日期] 2022-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82104620)

[作者简介] 王金昊(1991—),男,山东济南人,2020年级硕士研究生,研究方向:中医诊断学。电话:18765801309;邮箱:jwh2008ok@163.com。

[通信作者] 徐琬梨(1981—),女,苗族,山东郓城人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事舌脉证及其相关性研究。电话:13869142792;邮箱:13869142792@163.com。

书》中首次提出六经概念并逐渐发展,明确其为三阳、三阴的代称,后为各医家所沿用[1]。六经是《伤寒论》提纲挈领之处,其实质是历代医学所探讨的问题[2]。前人在注疏六经问题方面,提出了各种解释方法,或以脏腑经络,或以部位范围,或以分证方法,或以气化学说等,现在多数医家认为是根据外感病发生、发展不同阶段的所属脏腑、经络病理变化的不同证候特点和传变规律而创立的一种辨证理论[3]。

《伤寒论》虽以外感病的实践总结为主线,但其内容深受《黄帝内经》(以下简称《内经》)医学思想的影响。《灵枢·经脉》中的经络病与《伤寒论》中外感病的症状也多有相通之处。所以早期《伤寒论》注家多以手足十二经解释六经。明代方有执《伤寒论条辨》对六经做出概括性解释:“经络筋脉类皆十二,配三阴三阳总以六经称”[4]。可见,两者有着相似的概念阐释和联系,然而也不尽相同,如《灵枢·经脉》中提到的“手太阴肺经”病证同样出现在《伤寒论》太阳病篇,如《伤寒论·辨太阳病脉证并治法上》中“鼻鸣”“小便不利”,而其中有些症状看似又与“手太阴肺经”无关,如“项背强几几”。所以,《伤寒论》六经病与经络理论密切相关,但是又有所区别。著名医家程门雪先生也曾谈到:“离开经络而谈六经,其弊也浅;分割《伤寒论》与《内经》中之六经为两回事,其弊也拘。”故本文试述《伤寒论》六经病与经络的关系,并以枢机论少阳病与少阳经病为例进行探析。

1 《伤寒论》六经病与经络的联系

《伤寒论》六经病与经络有着密切的联系,首先,两者都使用相似的命名方法,即“三阴三阳”,包括太阳、少阳、阳明、太阴、少阴、厥阴。并都可以以阴阳之气的多少为分类依据,《素问·天元纪大论》解释:“阴阳之气,各有多少,故曰三阴三阳也。”《伤寒论》中,三阳病一般阳气亢盛,正邪交争较为剧烈,临床以热证实证为主[5],尤其是阳明病,阳明有“两阳合明”之意,表示阳热最盛最多,阳明气化主燥,燥热相合,故阳明为病多以燥化、热化为其病理特征。在经络理论中,也有相似的内容,如阳明经多气多血,阳气最易调动,从是动病与所生病来看,如“狂疟温淫”“鼽衄”“喉痹”等也多为热证、实证。从记载的相关病症对比来看,《灵枢·经脉》“胃足阳明之脉……是动则病……上高而歌,弃衣而走,贲响腹胀”“是主血所生病者,狂疟,温淫汗出,鼽衄……喉痹”等病症,以及“大肠手阳明之脉……目黄口干,鼽衄”,均与《伤寒论》中阳明病白虎汤证、承气汤证、茵陈蒿汤证等相合。从治疗上看,张仲景记载太阳病刺风池、风府,少阳热入血室刺期门等,这些腧穴也均与对应经络密切联系[6]。

其次,二者存在位置层次、表里相合关系。从体表位置分布看,由《伤寒论》“太阳病,脉浮,头项强痛而恶寒”“太阳病,项背强几几,反汗出恶风者,桂枝加葛根汤主之”可知,太阳病发生时,与头、项背的特定体表部位相关,直接表现为相应体表部位的不适症状[7];而经络的体表分布有着具体的位置走向,如足太阳膀胱经行走于头部和项背,其分布与《伤寒论》太阳病症状表现部位密切相关。从表里相合关系看,《伤寒论》中三阴三阳由表及里,如太阳主一身之表,主开,与自然相通,太阳病可以看做是太阳所主肤表感受外邪,正邪交争于体表,营卫功能失调而发生的疾病[8];而阳明主里,多为里热实证。经络理论中阳经为表,属于腑,阴经为里,属于脏。可见,二者存在明显的表里相合关系[9]。

在症状上,两者亦有相通之处。如《伤寒论·辨太阴病脉证并治》云:“太阴之为病,腹满而吐,食不下,自利益甚,时腹自痛,若下之,必胸下结硬。”可以看出,太阴病为一系列脾阳虚衰,清阳不升,运化失职的症状[10];而经络病中,《灵枢·经脉》足太阴经“是主脾所生病者,舌本痛……食不下,烦心,心下急痛,溏瘕泄”。二者皆有食不下、下利、腹痛等脾虚运化失职、清阳不升的症状[11]。

此外,两者都与时间相关。《伤寒论》六经随时间推移而发生变化,六经在一昼夜中各有“当旺之时”[12],即“六经病欲解时”[13]。如太阳病欲解时,从巳至未上;阳明病欲解时,从申至戌上等。可见《伤寒论》体现了人与自然明显的时间相关性,人身阳气随天阳之升降而盛衰,影响疾病转归。随着经络理论体系的不断发展,十二经脉最终成为移接有次的形式,从手太阴肺经至足厥阴肝经,如环无端,且各经脉自有所主时辰。而子午流注针法就是一种注重时机条件,运用天干配合脏腑按时开取五腧穴,进行疾病治疗的古典时间针法[13]。由此可见,经络与《伤寒论》六经不论在理论还是疾病描述与治疗上,都有

着密切联系。

2 《伤寒论》六经病与经络的区别

虽然两者有着密切联系，但两者也有区别，不能等同言之。首先，两者归纳基础有着明显的不同。《伤寒论》六经病一般以症状归纳与积累为依据，纵观《伤寒论》条文，不论是疾病描述还是选方论治，都以描述症状为主，基于症状判断六经病归属，判断性质，选择方药[14]。如提到脉微细、但欲寐时，首先考虑为少阴病；提到大青龙汤时，首先考虑是否有脉浮紧、发热恶寒、身疼痛、不汗出而烦躁的症状。《伤寒论》的总结可以理解为以外感病为契机，论述疾病的辨证论治，虽然与相关部位有联系，但此种联系是出现症状后的反应，总的来说，是基于疾病症状而非实体结构的，这与经络体系的建立不完全一致[15]。经络的三阴三阳有明显的分布规律，并基于实体解剖基础，如从足三阴经大腿内侧的分布来看，足太阴经循膝股内前廉，足厥阴经循股阴，足少阴经上股内后廉。足厥阴经穴位多在股薄肌、内收肌上，这些肌肉起点多在耻骨上，如此论足厥阴经筋结于阴器，络诸经。从力学解剖来讲，有些穴位部位既是应力集中点，也是容易损伤的地方，这些穴位及经脉循行部位连同疾病症状是有规律可循的。从功能解剖来看，肌肉之间有协同作用，也有拮抗作用，刺激非病变处亦可通过种种联系治疗患处，并且这种解剖位置及其功用的联系是固定的、实际存在的实体结构。

其次，《伤寒论》所论六经病，是病理状态下的呈现，是人体对病邪做出的反应。人体在正常生理状态下，一旦发生疾病，六经功能失常而出现的病理现象，是谓六经病。《伤寒论》每篇篇首，首先列举辨某经病，其内容也是辨六经病的脉证和治疗[16]。《伤寒论》中每一经病有每一经的主要脉证，每一经病的主要脉证即是每一经的病理现象。因此，《伤寒论》的六经实质上是论述六经的病理现象。此外，《伤寒论》除六经病外，还有“合病”“并病”，以及内科杂病等内容，而六经病是其主体。生理状态下，经络有条不紊地发挥着沟通内外、网络全身、运行气血、协调阴阳、传导感应、调整虚实等作用，维持人体的正常生命活动；病理状态下，运行在经络内的气血又有抗御病邪的作用，且当人体脏腑发生病理变化时，会通过相应的经络反映到体表[17]。可见，《伤寒论》六经病与经络有明显的联系，也在形成过程上有不同，故既不能混淆概念，也不能完全割裂。

3 从枢机论少阳病与少阳经的关系

枢，户枢也，为门之转轴。机，主发谓之机，为弓弩上发射的机关。枢机从本意上讲指可转动的机关，控制着物质的进出。《素问·阴阳类论》云：“少阳主枢。”可见，少阳的功能类似于一个机关，协调着表与里、邪气与正气的关系。而少阳经同样有此功能。从位置上看，少阳经位于身体的侧面，腹为阴，背为阳，身体侧面正好是介乎阴与阳之间的枢纽。而三阴三阳之“关、阖、枢”理论源于《内经》，与六经皮部相关。由此也可看出经络不仅仅是经脉循行线，也表明了病证的分区。从时间主令上看，少阳经主21时至次日1时，正好是阴阳交汇转化的时刻。从作用上看，手少阳三焦经“遍属三焦”，通行元气，运行水谷与水液，为上下内外提供物质支持；足少阳胆经循行部广，为通调人体气机的重要经脉。如果枢机不利，开阖失司，则会导致少阳病与少阳经病。少阳病正是处于邪正相争的阶段，阳气抵抗力减弱，邪气久战而衰，则正邪互为胜负。正气胜则发热，邪气盛则恶寒，故表现为“寒热往来”。小柴胡汤四大主证“往来寒热，胸胁苦满，默默不欲饮食，心烦喜呕”，及其或然证，但见一证便是，这是张仲景112首方中唯一应用这一原则的方[19]。并且，“往来寒热”介于太阳病发热恶寒与阳明病但热不寒之间；胸胁苦满，心烦喜呕，或渴，或腹中痛，将近阳明里热证；胁下痞硬，或心下悸、小便不利，或不渴，或咳者，将近太阴虚寒证，都表现了“枢”的特点[20]。而少阳经也出现各自的是动则病及是主所生病，如《灵枢·经脉》“口苦，善太息，心胁痛不能转侧……汗出振寒，疟”。其中胆足少阳之脉病证多，涉及面广，说明了少阳多气少血、主枢机的特点，为病易动而数变[21]。

尽管少阳病与少阳经病症状繁杂，但仍存在一定规律。从症状上看，二者都有寒热往来、口苦、胸胁不适、疼痛、小便失常等症状；从病机考虑，二者均存在正气不足、邪正流连、经气郁滞、气机升降出入失常等特点[22]。由此可见，少阳是一个阴阳多少的量化，是一个半表半里的层面；少阳经是一个生理病理的集合，是一个功能性与物质性的存在；少阳病是一个病理性质的概念，反映了邪气侵入人体的状态。

而枢机正是三者的契合点,反映了少阳经的生理病理特点和少阳病的病机[23]。

因枢机不利所致疾病众多,故抓住枢机是治疗疾病的关键。《伤寒论》少阳病首选小柴胡汤,而少阳经病最常用的穴位则是阳陵泉[24]。既然两者在某种程度上有相似之处,是否可以相互结合并扩大彼此的主治范围值得探讨。如筋会阳陵泉,常用于治疗枢机不利引发的筋脉拘急类病证,该病证常由外邪侵袭引起,因正气不足,而邪气流连、经气不利,亦可考虑应用小柴胡汤加减[25]。反之,若出现小柴胡汤证,而少阳经病证并未记载的症状时,在辨证取穴的基础上加用少阳经穴位或可取得良好疗效。

4 结束语

综上所述,《伤寒论》六经病与经络理论从命名方式和病证表现等方面具有明显的相关性,然而在疾病归纳方式等方面又有不同。《伤寒论》中所描述的六经传变包含经络理论,又结合了《内经》中三阴三阳理论。因两者的联系,在临床上可相互借鉴,指导临床辨经用药[27]。同时,也应当注意两者的区别,不能将看似接近的理论进行混淆。《伤寒论》六经病与经络的关系值得深入探索,若能取长补短,针药结合,指导于临床,不失为提高疗效的良好途径。

[参考文献]

[1] 杨金亮,季然,齐文升.《伤寒论》六经实质与六经病[J].中医学报,2019,34(1):35-38.

[2] 程鲁娟,李凯,王瑾.《伤寒论》六经溯源与理论浅析[J].基层中医药,2022,1(4):1-6.

[3] 严宁娟,苏晓兰,张栓宝,等.基于《伤寒论》六经辨证治疗功能性腹泻[J].山东中医药大学学报,2022,46(6):689-693.

[4] 方有执.伤寒论条辨[M].储全根,李董男,校注.北京:中国中医药出版社,2009:3

[5] 于彩云,尉若山,吕翠霞.《伤寒杂病论》辨证的整体观探析[J].山东中医药大学学报,2023,47(3):279-283.

[6] 许琳,陈永灿.浅析心衰病的六经辨治思路[J].浙江中西医结合杂志,2021,31(12):1161-1163.

[7] 王勇,席军生.《伤寒论》合病并病辨析[J].中医研究,2006,19(7):6-8.

[8] 李正富,田合禄.田合禄五运六气解读《伤寒论》之太阳病分三篇意义[J].中华中医药杂志,2019,34(3):990-994.

[9] 金聪聪,李若和,周建丽.《伤寒论》"六经病欲解时"浅析[J].浙江中医杂志,2018,53(12):923.

[10] 吴明珠.张锡纯伤寒学术经验研究[D].北京:北京中医药大学,2005.

[11] 高沁诗.基于《伤寒论》太阴病与六经病关联问题研究[D].成都:成都中医药大学,2016.

[12] 梅雨,陈仁寿.《素问·六节藏象论篇》"六六""九九"考辨[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(4):426-429.

[13] 姜华,王满侠,郭健,等.子午流注纳甲法治疗急性缺血性脑血管病30例临床观察[J].中医杂志,2007,48(7):616-618.

[14] 许传奇,艾华,李冬冬.结合六经辨证与经络辨证探究吴茱萸汤证治规律[J].新中医,2016,48(9):4-5.

[15] 王峰,孙志斌,黄梅,等.谈经络"开阖枢"理论与伤寒六经的关系[J].亚太传统医药,2016,12(14):101-102.

[16] 杨娇娇.《金匮要略》妇人产后及杂病之六经辨证研究[D].杭州:浙江中医药大学,2018.

[17] 王蜀嘉.以唐容川《血证论》为基础探讨中医血证的诊断学特色[D].北京:北京中医药大学,2016.

[18] 张飞宇.六经辨证诊疗模式的构建及其针药结合的临床应用[D].广州:广州中医药大学,2016.

[19] 郝云,赵一敏.从小柴胡汤效用探究少阳枢机原理临床意义[J].中华中医药杂志,2017,32(11):4870-4872.

[20] 熊德斌.基于辨证要素的中医治法分类研究[D].南昌:江西中医药大学,2021.

[21] 吴宜芳.基于六经辨证的痤疮证型规律与针刺合皮肤护理的疗效临床研究[D].广州:广州中医药大学,2021.

[22] 李姗姗,谭颖颖,赵星晨,等.论"十一灸经"到"六经辨证"经络演变过程[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(4):75-78.

[23] 谭悦."外治六经法"治疗带状疱疹后遗神经痛学术思想探究[D].北京:北京中医药大学,2019.

[24] 王军,睢世聪,郁保生.对《伤寒论》与《针灸学》教学中"六经"实质讲授的思考[J].中国民族民间医药,2018,27(23):147-150.

[25] 赵进喜,贾海忠,冯淬灵,等.传承仲景理法,当明六经实质;融汇各家学说,综论三阴三阳[J].环球中医药,2018,11(8):1264-1267.

[26] 吴文军.俞根初"以六经钤百病"学术思想研究[D].成都:成都中医药大学,2018.

[27] 王亚伟.黄元御六经气化思想研究[D].广州:广州中医药大学,2015.

活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变的网状Meta分析

张盼盼[1],汪 莎[1],李佳芹[1],毕爱玲[1,2],毕宏生[1,2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属眼科医院,山东 济南 250004)

[摘要] 目的:应用网状Meta分析方法,比较不同活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变(DR)的临床有效率、实验室指标改善情况及治疗的安全性。方法:通过检索中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、Web of Science及Pubmed等数据库获得关于活血化瘀类中成药治疗DR的临床随机对照研究,检索时限为建库至2023年4月10日,并对所检索到的文献进行筛选提取资料,通过Stata 16.0软件实施网状Meta分析。结果:最终纳入63项研究,分析结果显示:复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊总体疗效最为显著;芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊在改善DR患者视力方面疗效最为显著;复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊在改善DR患者黄斑厚度及视野灰度值方面疗效最好;和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊在减小患者血管瘤体积方面疗效较好;治疗组与对照组均有不良反应报道,治疗组不良反应总体较少。结论:与单用羟苯磺酸钙胶囊比较,活血化瘀类中成药联合羟苯磺酸钙胶囊治疗DR患者,可提高临床有效率,改善患者实验室检查指标,减少不良反应。

[关键词] 活血化瘀;中成药;糖尿病视网膜病变;网状Meta分析;视力改善;黄斑厚度;不良反应
[中图分类号] R276.7 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0054-11
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.011

Network Meta-Analysis of Chinese Patent Medicines for Activating Blood and Resolving Stasis in Treatment of Diabetic Retinopathy

ZHANG Panpan[1], WANG Sha[1], LI Jiaqin[1], BI Ailing[1,2], BI Hongsheng[1,2]

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250004, China)

Abstract **Objective:** To compare the clinical effectiveness, laboratory improvement and safety of different Chinese patent medicines for activating blood and resolving stasis in the treatment of diabetic retinopathy (DR) by using network Meta-analysis. **Methods:** The randomized controlled clinical studies on DR treatment with Chinese patent medicines for activating blood and resolving stasis was obtained by searching CNKI, Wanfang Data, VIP, Web of Science, Pubmed, and other databases. The search period

[收稿日期] 2023-09-04
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82074498);国家重点研发计划项目(编号:2019YFC1710204)
[作者简介] 张盼盼(1997—),女,安徽合肥人,2020年级硕士研究生,研究方向:神经眼科学研究。电话:18555694636;邮箱:panpanz1335895761@163.com。
[通信作者] 毕爱玲(1976—),女,山东文登人,理学博士,硕士研究生导师,主要从事神经眼科学研究。电话:13573168610;邮箱:biailing2004@hotmail.com。

ranged from database establishment to April 10th, 2023. Relevant literature was screened and extracted before conducting the network meta-analysis by using Stata 16.0 software. **Results:** A total of 63 studies were included. The results indicated that Compound Danshen Dripping Pill(复方丹参滴丸) + Calcium Dobesilate Capsule had the most significant overall effect. Qiming Granule(芪明颗粒) + Calcium Dobesilate Capsule showed the most significant improvement in vision for DR patients. Compound Xueshuantong Capsule(复方血栓通胶囊) + Calcium Dobesilate Capsule demonstrated superior effects in improving macular thickness and visual field gray value among DR patients. Hexue Mingmu Tablet(和血明目片) + Calcium Dobesilate Capsule exhibited better efficacy in reducing hemangioma volume for patients. Adverse reactions were reported in both treatment groups and control groups, however, adverse reactions were generally less frequent in the treatment group. **Conclusions:** Compared to using Calcium Dobesilate Capsule, combining Chinese patent medicines for activating blood and resolving stasis with Calcium Dobesilate Capsule can improve the clinical effective rate of treating DR patients as well as enhance laboratory examination indexes while reducing adverse reactions.

Keywords activating blood and resolving stasis; Chinese patent medicine; diabetic retinopathy; network Meta-analysis; visual improvement; macular thickness; adverse reaction

糖尿病视网膜病变(DR)是最为常见的糖尿病慢性并发症之一,主要临床表现为进展性血管病变及糖尿病性黄斑水肿等,主要通过散瞳眼底检查来确诊,并根据检查结果划分病情程度。DR是可预防、可控制的一类疾病,如果不能及时有效治疗,严重者可导致失明[1],给患者个人及社会造成巨大的负担。目前DR的治疗主要集中在对血糖、血脂及血压等代谢紊乱的调控,对于较为严重的DR采用激光进行联合治疗,但由于用药繁多、不良反应等原因,患者常难以坚持治疗[2]。

根据DR症状及发病特点,中医将其归为暴盲、视瞻昏渺、云雾移睛等范畴,其证型以血瘀证较为多见,活血化瘀法在DR治疗中贯穿始终[3-4]。因此活血化瘀类中成药在DR的治疗上具有独特优势,其与西药联合应用往往具有较好疗效,《糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版)》[2]推荐芪明颗粒、复方丹参滴丸等中成药用于DR的治疗。此类治疗DR的中成药种类繁多,结合指南及前期文献检索发现,复方丹参滴丸、复方血栓通、和血明目片、芪明颗粒在临床上应用较为广泛,效果显著,临床及基础研究较多[5-8]。目前尚无直接比较上述中成药治疗疗效及不良反应的研究,无法直接得知上述中成药在DR治疗过程中对于不同结局指标的改善情况,因此选用网状Meta分析,比较上述中成药的疗效及不良反应,进行全面评价,为临床治疗DR提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

在中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、Web of Science及Pubmed等数据库进行检索。主题词设置为:芪明颗粒、复方血栓通胶囊、和血明目片、复方丹参滴丸、Qiming Granule、Compound Xueshuantong Capsule、Hexue Mingmu Tablet、Compound Danshen Dripping Pill。AND主题词为:糖尿病视网膜病变、眼底血证、暴盲、视瞻昏渺、云雾移睛、血灌瞳神。检索时限为建库至2023年4月10日,语种不限。

1.2 纳入标准

1.2.1 研究类型

用芪明颗粒或复方血栓通胶囊或和血明目片或复方丹参滴丸治疗DR的随机对照试验(RCT)研究,随机方法与盲法不限制。

1.2.2 研究对象

符合DR诊断标准[1-2]的患者。

1.2.3 干预措施

治疗组以4种中成药中任一种为主,联合羟苯磺酸钙片/胶囊(以下统称为“羟苯磺酸钙胶囊”)治疗。对照组采用羟苯磺酸钙胶囊治疗。此外,治疗组与对照组均包含常规降糖、降脂、降压等基础治疗,均不使用其他中成药、中药汤剂及中药注射剂等

中药制剂治疗。

1.2.4 质量评价标准

由2名研究者采用Cochrane系统评价员手册标准对纳入的RCT进行质量评价，独立完成并且交叉检验，如有分歧，由课题组第3名研究者介入讨论并确定评价结果。

1.2.5 结局指标

主要结局指标：临床有效率。次要结局指标：治疗后视力、黄斑厚度、血管瘤体积、视野灰度值及不良反应。

1.3 排除标准

①非RCT研究。②综述、病例报道、基础研究等文献。③治疗组和对照组应用其他中成药及其他治疗措施的文献。

1.4 诊断标准

西医诊断依据[1-2]：具有糖尿病病史，散瞳眼底检查所见异常，包括出现微动脉瘤、视网膜内出血等。

1.5 资料提取

由2名研究者独立阅读文献并根据纳入、排除标准及结局指标提取数据，筛选文献、数据。提取时若出现意见分歧，则通过讨论或由第3位研究者进行处理。

1.6 统计分析

DR治疗总有效率采用比值比（*OR*）作为效应指标，效应指标以95%置信区间（*CI*）表示。通过Stata 16.0软件绘制各干预措施的网状结构图，并对各干预措施的效应量进行比较，若3臂及3臂以上研究拆分成两两组合，绘制证据网络图。绘制所有治疗措施的疗效等级图，判断各干预措施的疗效排序。完成漏斗图的绘制，判断纳入的文献研究是否存在偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选结果

初筛文献1 206篇，依据纳入、排除标准，通过阅读摘要等相关文献信息，结合知网研学软件进行排重、筛选，最终纳入文献63篇。文献筛选纳入流程见图1。

2.2 纳入文献的基本特征及纳入偏倚风险分析

共纳入63项RCT研究，其中包含2 786例治疗组患者和2 736例对照组患者。治疗时间主要集中在3～6个月。纳入文献的基本信息见表1。

所纳入的文献，存在一定的纳入偏倚，主要集中在随机方式等信息报告不完整，纳入文献总体偏倚较小。纳入文献偏倚风险评估见图2。

2.3 不同治疗措施证据网络分析

对文献中总有效率、视力情况、视野灰度值、血管瘤体积、黄斑厚度等指标进行网络图构建，5项指标与治疗措施之间均未形成闭环，故所有指标评价均采用一致性效应模型进行网状Meta分析。见图3。

2.4 发表偏倚

对纳入的文献进行小样本效应评估，漏斗图提示，所纳入文献模型不存在小样本效应，纳入的文献发表偏倚风险较小。见图4。

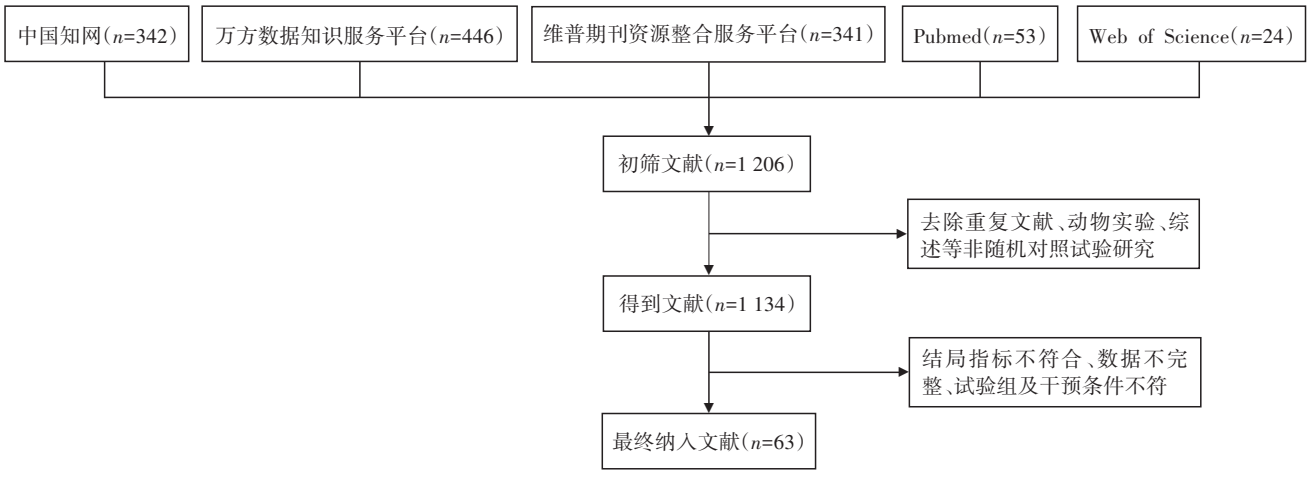


图1 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变文献筛选纳入流程图

表1 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变纳入文献基本信息

序号	纳入研究	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		纳入例数		治疗措施		治疗周期/月	随机方式
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
1	安利娜2020[9]	51.17±17.83	52.12±15.76	35	35	B	A	3	-
2	安利娜2021[10]	70.32±5.39	69.51±5.19	30	30	B	A	5	-
3	白云潇2016[11]	50.63±5.51	51.08±4.73	38	38	B	A	6	-
4	陈科峰2019[12]	59.34±3.27	58.17±3.82	39	39	B	A	3	-
5	杜伟2021[13]	67.11±6.01	67.09±6.04	13	13	B	A	5	-
6	孟宪民2012[14]	48.80±6.70	49.20±7.80	40	38	B	A	6	-
7	裴瑞2015[15]	56.40±2.10	55.30±1.20	32	32	B	A	5	-
8	柴芳2018[16]	61.11±6.01	61.19±6.03	53	54	B	A	3	-
9	黎云2019[17]	66.82±4.03	66.41±4.11	49	49	B	A	3	-
10	李丹2021[18]	58.51±1.31	59.67±1.78	20	20	B	A	5	-
11	王珏2020[19]	69.52±7.11	68.35±6.82	44	42	B	A	5	随机数字表
12	黄文2021[20]	52.85±6.38	51.86±6.16	30	30	B	A	5	随机数字表
13	马京平2018[21]	53.02±4.13	53.08±4.25	27	27	B	A	5	随机数字表
14	饶小娟2017[22]	49.45±5.90	50.20±6.40	110	125	B	A	3	床号
15	门丽波2020[23]	66.97±2.86	67.46±2.52	40	40	B	A	2	随机数字表
16	瞿正旭2018[24]	60.40±7.20	59.70±6.30	35	35	B	A	5	-
17	颜浩2020[25]	48.50±4.90	47.40±4.60	27	25	B	A	3	随机数字表
18	朱艳吉2022[26]	55.94±4.13	55.89±4.17	76	76	B	A	3	-
19	隋亚楠2017[27]	-	-	49	47	B	A	1	-
20	周亚丹2022[28]	51.14±8.12	52.04±2.26	63	63	B	A	3	随机数字表
21	蒋燕铌2019[29]	58.69±2.15	58.72±2.20	46	46	B	A	5	-
22	王茜2018[30]	55.02±2.58	54.8±2.61	50	50	B	A	6	随机数字表
23	喻巍2017[31]	57.40±8.30	58.10±7.90	34	34	B	A	3	随机数字表
24	武雪松2018[32]	52.97±4.17	52.97±4.17	36	36	B	A	3	就诊顺序
25	肖立萍2016[33]	49.50±5.90	50.20±6.40	110	110	B	A	6	-
26	于攀2019[34]	54.20±4.90	53.20±5.40	50	50	B	A	1	-
27	王巧凡2013[35]	-	-	40	38	B	A	3	-
28	张丽2019[36]	53.28±2.64	51.86±1.92	19	19	B	A	2	-
29	万丽2015[37]	53.64±4.41	53.42±4.32	36	36	B	A	6	随机数字表
30	赵辉2013[38]	53.40±6.70	52.10±7.20	62	35	B	A	2	就诊顺序
31	范淑允2021[39]	46.20±1.40	45.80±1.50	30	30	C	A	3	-
32	李梅2021[40]	67.84±4.57	68.49±4.62	34	34	C	A	-	-
33	杜晶2015[41]	52.13±5.01	53.39±4.96	25	26	C	A	3	随机数字表
34	高立2020[42]	58.14±7.63	57.65±7.82	128	128	C	A	3	随机数字表
35	吴福进2023[43]	-	-	31	31	C	A	3	随机数字表
36	叶秀玲2019[44]	60.50±13.40	60.90±12.70	88	88	C	A	3	-
37	赵志惠2021[45]	65.09±4.37	64.84±4.26	30	30	C	A	3	-
38	朱卫华2015[46]	54.34±3.73	54.21±3.53	42	42	C	A	3	-
39	孟宪民2011[47]	50.60±8.70	51.20±7.90	30	28	D	A	6	-
40	阮余霞2017[48]	52.50±1.10	52.80±1.70	35	35	D	A	4	就诊顺序
41	郭金林2013[49]	-	-	40	40	D	A	6	-
42	王海敏2016[50]	57.15±6.68	57.06±6.72	45	45	D	A	2	-
43	黄虎2020[51]	53.16±2.26	52.16±2.45	20	20	D	A	4	-

表1(续)

序号	纳入研究	年龄($\bar{x}\pm s$)/岁		纳入例数		治疗措施		治疗周期/月	随机方式
		治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
44	焦生福2018[52]	56.24±3.86	56.31±2.19	75	75	D	A	2	-
45	孙悦2023[53]	57.82±4.91	58.12±4.95	42	42	D	A	4	随机数字表法
46	王斌2004[54]	50.40±8.70	50.50±9.36	28	16	D	A	4	-
47	徐海涛2019[55]	53.11±4.41	53.06±4.39	43	43	D	A	4	随机数字表法
48	殷莉2013[56]	-	-	50	50	D	A	2	-
49	周丽杰2008[57]	50.40±8.70	50.50±9.36	28	18	D	A	6	-
50	曹霞2023[58]	52.53±5.02	52.81±4.83	34	35	E	A	2	就诊顺序
51	樊林强2019[59]	65.26±5.11	65.03±4.51	24	26	E	A	-	-
52	王冰2015[60]	52.50±5.30	52.10±5.60	50	50	E	A	3～6	-
53	葛爱利2018[61]	51.25±3.64	50.87±3.71	53	53	E	A	6	-
54	孟繁超2016[62]	63.20±2.90	63.20±2.90	21	21	E	A	6	-
55	黄秋影2017[63]	55.60±4.20	55.90±4.10	63	63	E	A	3	-
56	冯敬六2016[64]	55.26±6.29	55.89±6.13	42	41	E	A	3	简单随机化法
57	赵智华2018[65]	58.80±7.50	60.20±7.70	50	50	E	A	2	-
58	隋华丽2014[66]	50.22±14.82	50.53±11.28	43	43	E	A	3	-
59	王真珍2017[67]	54.50±4.80	54.30±4.90	47	47	E	A	3	随机平行对照法
60	闫俊惠2020[68]	56.65±4.02	56.96±4.59	41	41	E	A	2	随机抽签法
61	尹显东2018[69]	54.63±5.28	55.27±5.42	50	46	E	A	3	-
62	张建天2017[70]	56.90±2.10	56.80±2.50	39	39	E	A	3	-
63	王术清2019[71]	66.70±6.20	66.80±6.30	52	48	E	A	6	-

注:"-"表示未明确提及。

A为羟苯磺酸钙胶囊,B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊,C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊,D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊,E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

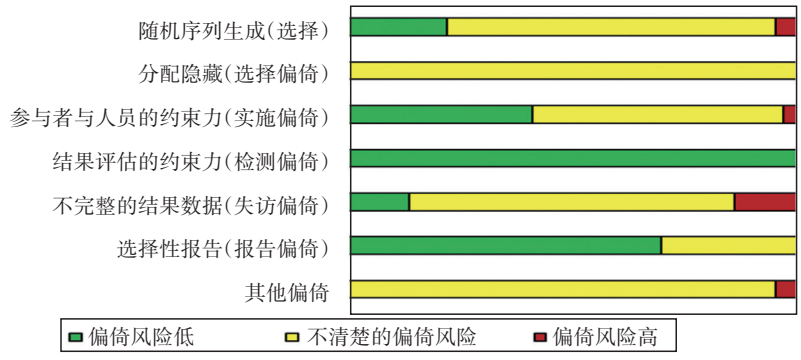


图2 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变纳入研究偏倚风险评估图

2.5 总有效率网状Meta分析结果

共有63篇文献报道了总有效率。网状Meta分析结果显示,各治疗组的总有效率与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。排序结果显示,复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊有效率最高。见图5、表2。

2.6 视力情况网状Meta分析结果

共有19项研究报道了视力情况。网状Meta分析结果显示,各治疗组的视力情况与对照组比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。排序结果显示,芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊改善患者视力效果最好。见图6、表3。

2.7 视野灰度值网状Meta分析结果

共有23项研究报道了治疗后视野灰度值的变化。网状Meta分析结果显示,除芪明颗粒+羟苯磺

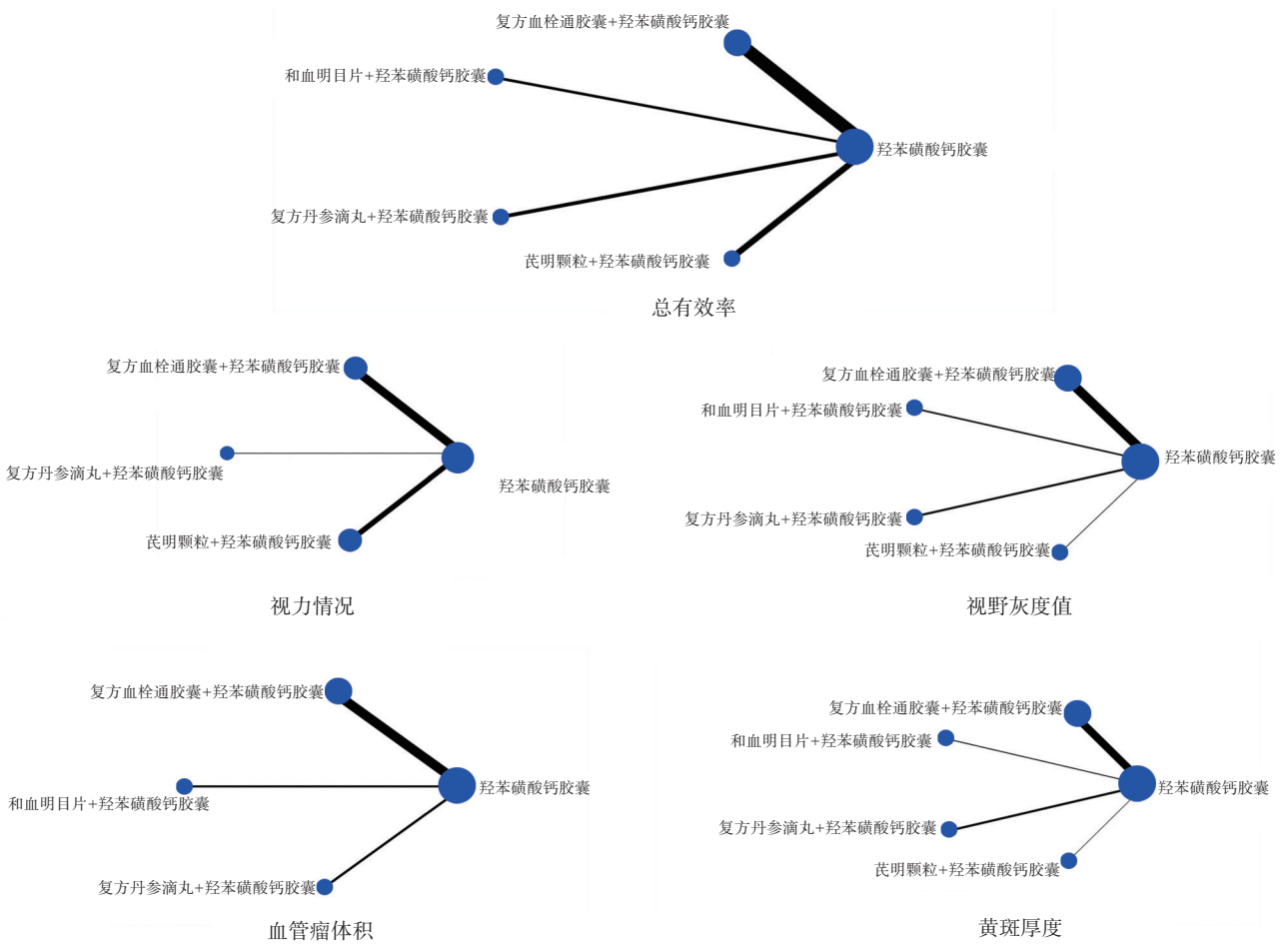


图3　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变证据网络图

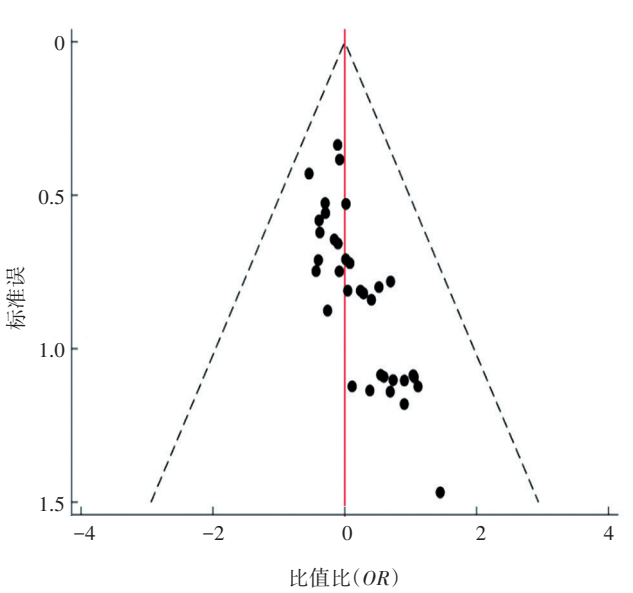
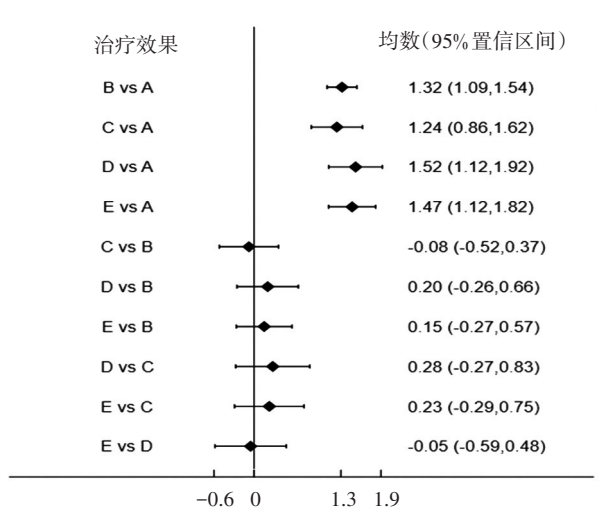


图4　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变纳入文献发表偏倚情况

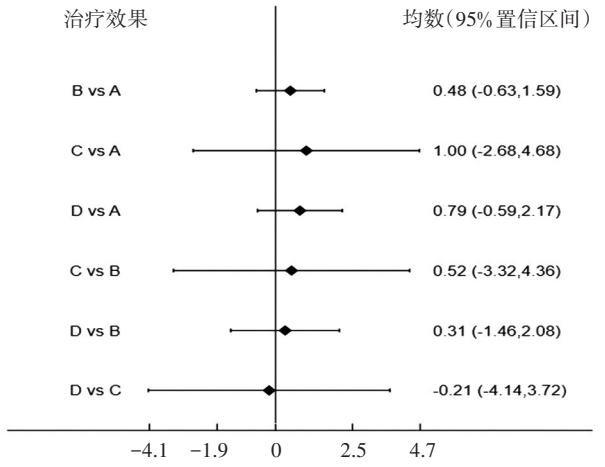


注：A为羟苯磺酸钙胶囊，B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊，C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊，D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊，E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

图5　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变总有效率网状Meta分析森林图

表2 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变总有效率网状Meta分析结果排序

干预措施	累积平均概率值	平均排序
羟苯磺酸钙胶囊	0	5.0
复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊	51.9	2.9
和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊	43.1	3.3
复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊	80.2	1.8
芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊	74.8	2.0



注：A为羟苯磺酸钙胶囊，B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊，C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊，D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊，E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

图6 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变视力情况网状Meta分析森林图

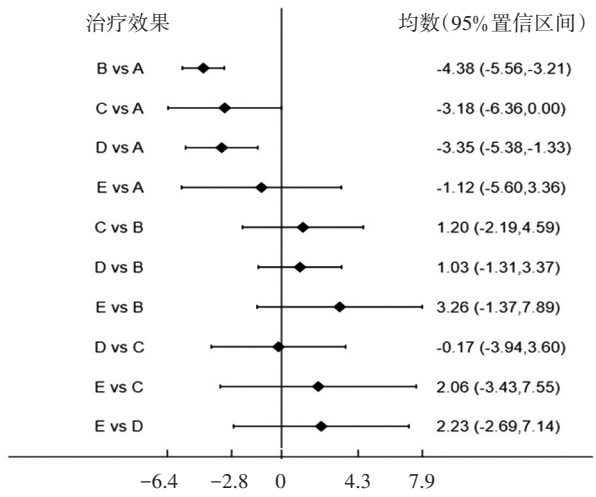
表3 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变视力情况网状Meta分析结果排序

干预措施	累积平均概率值	平均排序
羟苯磺酸钙胶囊	21.2	3.4
复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊	51.5	2.5
复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊	61.5	2.2
芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊	65.7	2.0

酸钙胶囊组外，其余治疗组的视野灰度值与对照组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。排序结果显示，复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊改善视野灰度值效果最为显著。见图7、表4。

2.8 血管瘤体积网状Meta分析结果

共有18项研究报道了血管瘤体积。Meta分析结果显示，各治疗组的血管瘤体积与对照组比较，差异均



注：A为羟苯磺酸钙胶囊，B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊，C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊，D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊，E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

图7 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变视野灰度值网状Meta分析森林图

表4 活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变视野灰度值网状Meta分析结果排序

干预措施	累积平均概率值	平均排序
羟苯磺酸钙胶囊	8.6	4.7
复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊	86.7	1.5
和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊	61.3	2.5
复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊	63.8	2.4
芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊	29.5	3.8

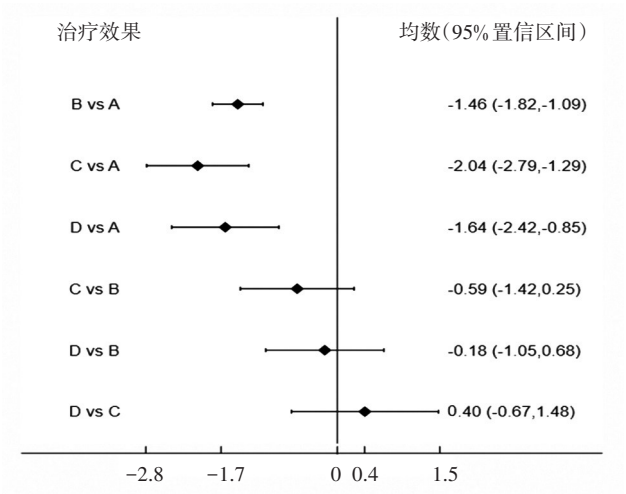
有统计学意义（$P<0.05$）。排序结果显示，和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊缩小血管瘤体积效果最为明显。见图8、表5。

2.9 黄斑厚度网状Meta分析结果

共有23项研究报道了黄斑厚度。网状Meta分析结果显示，复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊组及复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊组的黄斑厚度与对照组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。排序结果显示，复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊治疗效果最佳。见图9、表6。

2.10 不良反应发生情况

共有21项研究报道了治疗过程中出现的不良反应，其中复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊组12项，和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊组5项，复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊组3项，羟苯磺酸钙胶囊+羟



注：A为羟苯磺酸钙胶囊，B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊，C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊，D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊，E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

图8　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变血管瘤体积网状Meta分析森林图

表5　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变血管瘤体积网状Meta分析结果排序

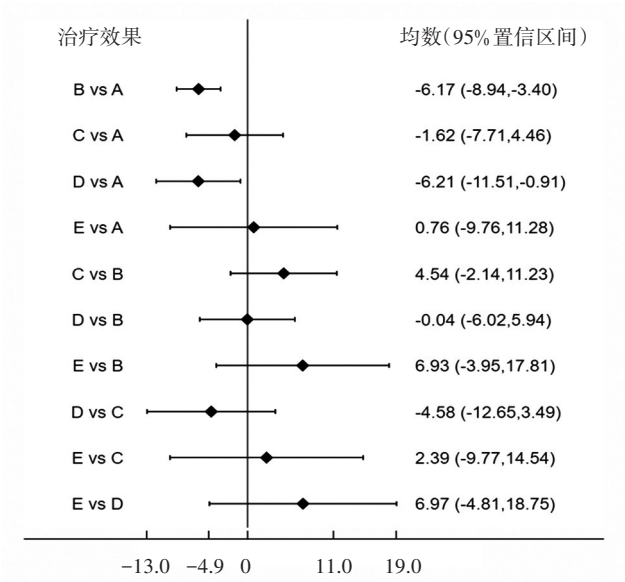
干预措施	累积平均概率值	平均排序
羟苯磺酸钙胶囊	0	4.0
复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊	47.5	2.6
和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊	89.2	1.3
复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊	63.3	2.1

苯磺酸钙胶囊组1项。

3　讨论

DR是糖尿病患者最为常见的并发症之一，其眼部早期病理改变主要表现为神经变性，逐渐恶化，最终可导致失明。研究显示，有将近1/4的DR患者不知道自己患有糖尿病，在全球糖尿病患者中有34%的人患有DR[72]。羟苯磺酸钙可以降低血液黏稠度、抗炎及抗氧化应激、减轻视网膜微血管渗漏等，临床研究显示其在DR早中晚期均可使用，但因其使用周期较长，患者自身感觉改善不明显，且具有一定的不良反应[1,73-74]，因此需引入中成药进行治疗，以期更好地改善患者症状，延缓病情进展。

现代研究表明，DR的发生发展是一个多因素参与的过程，包括内质网应激、未折叠蛋白反应、氧化应激反应及慢性炎症等众多机制[75]。董照阳等[76]研究发现，芪明颗粒通过抑制核因子-κB（NF-κB）通路及丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）通路可起到治疗作用。潘艳杰等[77]研究发现，芪明颗粒可以通过降低血糖水平，降低血清白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和C反应蛋白（CRP）水平来抑制炎症反应，减少视网膜神经节细胞（RGCs）凋亡。复方丹参滴丸中的丹参素等成分可以清除自由基，抑制氧化应激反应，并且可以改善患者视网膜微循环，减轻视网膜缺血缺氧状态，延缓DR进展[78-80]。复方血栓通胶囊可以减轻视网膜组织中天冬氨酸蛋白水解酶-1（Caspase-1）、消化道皮肤素D-N（GSDMD-N）、白细胞介素-1β（IL-1β）的表达水平，抑制Caspase-1/GSDMD焦亡通路来达到治疗目的[81]。和血明目片可以改善患者血流动力学，降低血管内皮生长因子水平，并且可



注：A为羟苯磺酸钙胶囊，B为复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊，C为和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊，D为复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊，E为芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊。

图9　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变黄斑厚度网状Meta分析森林图

表6　活血化瘀类中成药治疗糖尿病视网膜病变黄斑厚度网状Meta分析结果排序

干预措施	累积平均概率值	平均排序
羟苯磺酸钙胶囊	21.4	4.1
复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊	82.0	1.7
和血明目片+羟苯磺酸钙	39.5	3.4
复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊	81.0	1.8
芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊	26.1	4.0

以一定程度上减少并发症的发生[82]。此外，联合针灸等其他治疗方法，一定程度上可以缓解患者眼部不适症状[83-84]。

本研究结果表明复方丹参滴丸+羟苯磺酸钙胶囊与其他药物治疗组比较，疗效最为显著。复方血栓通胶囊+羟苯磺酸钙胶囊在改善DR患者黄斑厚度及视野灰度值方面疗效最为显著。在改善DR患者视力方面，芪明颗粒+羟苯磺酸钙胶囊疗效最为显著。在减小患者血管瘤体积方面，和血明目片+羟苯磺酸钙胶囊疗效最为显著。既往研究表明，使用羟苯磺酸钙胶囊联合活血化瘀疗法可以提高视力，减少眼底出血、渗出、黄斑水肿的发生，并且可以改善患者眼底微循环障碍[85]，与本研究结论相同。并且本研究发现，不同中成药对DR患者症状改善各不相同，可以为临床医生选择治疗方案提供依据。

综上所述，上述4种活血化瘀类中成药均可以显著提高DR临床疗效，改善不同结局指标，提高患者生活质量。但本研究也存在一定局限性：①研究纳入的部分文献未提及随机方法，所有文献均未涉及到盲法，存在一定的纳入偏倚；②纳入文献数量不均衡，部分药物纳入文献较少，易造成分析偏倚；③未对纳入患者的年龄、病情程度进行限制，可能对结果产生一定影响。故在后续研究中，需要纳入更多设计严谨的RCT来完善研究结果，从而为临床选择中成药治疗DR提供参考依据。

［参考文献］

［1］黎晓新.《我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)——基于循证医学修订》更新点[J]. 中华眼底病杂志，2023，39(2)：91-94.

［2］中华医学会糖尿病学分会视网膜病变学组. 糖尿病相关眼病防治多学科中国专家共识(2021年版)[J]. 中华糖尿病杂志，2021，13(11)：1026-1042.

［3］熊萌，曾梅艳，宋厚盼，等. 基于现代文献分析的糖尿病视网膜病变中医证型及证素分布探讨[J]. 广州中医药大学学报，2023，40(3)：761-768.

［4］赵冬梅. 糖尿病视网膜病变与中医证的关系初探[J].中医杂志，2002，43(4)：289-290.

［5］中华中医药学会糖尿病分会. 糖尿病视网膜病变中医诊疗标准[J]. 世界中西医结合杂志，2011，6(7)：632-637.

［6］张乐，谭晓丹，沈志华，等. 和血明目片治疗糖尿病视网膜病变和视网膜静脉阻塞的系统评价及Meta分析[J].中国实验方剂学杂志，2023，29(18)：109-116.

［7］《复方丹参滴丸临床应用中国专家建议》写作组. 复方丹参滴丸临床应用中国专家建议[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(1)：17-22.

［8］钟毅敏，于强，胡兆科. 复方血栓通胶囊在眼科临床中的应用[J]. 广东医学，2004，25(5)：487-488.

［9］安利娜. 复方血栓通联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 实用中西医结合临床，2020，20(14)：69-71.

［10］安利娜. 复方血栓通胶囊辅助羟苯磺酸钙片治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的疗效及对视网膜血流动力学的影响[J]. 实用糖尿病杂志，2021，17(1)：127-128.

［11］白云潇. 中西医结合治疗糖尿病视网膜病变疗效观察及安全性评价[J]. 中医临床研究，2016，8(31)：17-19.

［12］陈科峰. 复方血栓通联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病视网膜病变的临床效果观察[J]. 淮海医药，2019，37(1)：72-74.

［13］杜伟. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变患者的疗效及对血液流变学的影响分析[J]. 医药卫生，2021，(8)：244-245.

［14］孟宪民，张书申，段永畅. 复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 河南大学学报(医学版)，2012，31(2)：151-152.

［15］裴瑞，高珩. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变的疗效及对hs-CRP、VEGF和IGF-1水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2015，(35)：3896-3898，3907.

［16］柴芳，王越，黄强. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变对IGF-1、VEGF及血液动力学指标的影响[J]. 实用中医药杂志，2018，34(11)：1360-1362.

［17］黎云. 复方血栓通联合羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变患者血管生长因子水平及视力的影响[J]. 糖尿病新世界，2019，22(7)：180-181.

［18］李丹. 复方血栓通胶囊结合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变伴黄斑水肿的效果[J]. 糖尿病天地，2021，18(9)：88.

［19］王珏，杜玮，李燕. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗老年糖尿病视网膜病变的疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国老年学杂志，2020，40(8)：1603-1606.

［20］黄文，唐爱东，刘晶. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗对糖尿病性视网膜病变的疗效分析[J]. 当代医学，2021，27(31)：162-164

［21］马京平. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变[J]. 国际眼科杂志，2018，18(2)：305-308.

[22] 饶小娟,吴毓敏,魏丽娟,等. 中西医结合与单纯西医治疗NPDR早期患者的疗效比较[J]. 国际眼科杂志,2017,17(1):148-150.
[23] 门丽波. 复发血栓通联合羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变患者视力及炎症因子水平的影响[J]. 临床医学,2020,40(1):124-135.
[24] 瞿正旭. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 中国现代医生,2018,56(5):30-32.
[25] 颜浩,宋建华. 复方血栓通胶囊辅助治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的效果及对患者OA血流动力学的影响[J]. 海峡药学,2020,32(5):141-142.
[26] 朱艳吉,隋爱玲. 两种不同的治疗方案对早期糖尿病视网膜病变患者眼底微血管及血液流变学的影响[J]. 中国医学创新,2022,19(10):35-38.
[27] 隋亚楠. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(8):93.
[28] 周亚丹,郑咪瑞,王芳芳. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通治疗糖尿病视网膜病变的临床研究[J]. 四川解剖学杂志,2022,30(1):62-64.
[29] 蒋燕铌,姜晓丹,李爽,等. 探究复方血栓通用于早期糖尿病视网膜病变的效果及对血清VEGF、NSE水平的影响[J]. 现代诊断与治疗,2019,30(11):1782-1784.
[30] 王茜. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变的临床疗效及对hs-CRP、IGF-1水平的影响[J]. 实用中西医结合临床,2018,18(6):16-17,53.
[31] 喻巍,林柏松,马淑凤,等. 羟苯磺酸钙联合复方血栓通胶囊治疗早期糖尿病性视网膜病变的疗效及对血清IGF-1和VEGF水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(21):5311-5313.
[32] 武雪松. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病性视网膜病变的临床疗效分析[J]. 首都食品与医药,2018,25(22):34-36.
[33] 肖立萍. 复方血栓通联合羟苯磺酸钙治疗非增殖期糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[J]. 吉林医学,2016,37(9):2254-2255.
[34] 于攀. 复方血栓通胶囊联合羟苯磺酸钙胶囊治疗非增生性糖尿病性视网膜病变的临床效果[J]. 中国现代药物应用,2019,13(14):127-128.
[35] 王巧凡,邱晓堂,汤爱灿,等. 中西医结合治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(7):805-807.
[36] 张丽. 复方血栓通联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[J]. 糖尿病天地,2019,16(9):91.
[37] 万丽,刘文斌,唐于荣,等. 复方血栓通对糖尿病性视网膜病变患者CXCL16、VCAM-1表达的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(36):4025-4027.
[38] 赵辉. 复方血栓通片联合多贝斯治疗糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(9),816-817.
[39] 范淑允. 和血明目片辅助治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2021,20(2):55-57.
[40] 李梅. 和血明目片联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 健康女性,2021,(35):99.
[41] 杜晶,李诗国,吕艳叶. 和血明目片治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2015,25(12):1140-1141.
[42] 高立,祁涛,许文彬,等. 和血明目片联合羟苯磺酸钙治疗早期糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 中国药业,2020,29(10):133-135.
[43] 吴福进,王情,龚培. 和血明目片联合羟苯磺酸钙片治疗早期糖尿病视网膜病变的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2023,16(8):120-122.
[44] 叶秀玲,郭晓娜,熊飞. 口服羟苯磺酸钙联合和血明目片治疗非增殖性糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 川北医学院学报,2019,34(2):223-225.
[45] 赵志惠,刘继暄. 和血明目片联合羟苯磺酸钙应用于早期糖尿病视网膜病变治疗的临床效果观察[J]. 健康女性,2021,(13):136.
[46] 朱卫华. 和血明目片用于治疗糖尿病视网膜病变的疗效观察[J]. 中国保健营养,2015,25(14):278-279.
[47] 孟宪民,张书申,段永畅. 复方丹参滴丸联合多贝斯治疗糖尿病视网膜病变临床观察[J]. 医药论坛杂志,2011,32(13):137-138.
[48] 阮余霞,陈明,刘志谦,等. 口服复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病患者视网膜病变的临床研究[J]. 中南医学科学杂志,2017,45(1):18-20,23.
[49] 郭金林. 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变的疗效[J]. 医学信息,2013,26(29):295.
[50] 王海敏,田德增,韩雪艳. 复方丹参滴丸治疗非增生期糖尿病视网膜病变的效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(23):49-50.
[51] 黄虎. 丹参滴丸辅助治疗糖尿病视网膜病变患者的效果分析[J]. 北方药学,2020,17(4):100-101.
[52] 焦生福. 羟苯磺酸钙联合复方丹参滴丸在糖尿病视网膜病变治疗中的应用[J]. 中外女性健康研究,2018(24):82-83.

[53] 孙悦. 复方丹参滴丸联合西药治疗非增殖期糖尿病视网膜病变临床研究[J]. 新中医,2023,55(4):69-72.
[54] 王斌. 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[J]. 中华医学全科杂志,2004(11):58-59.
[55] 徐海涛. 复方丹参滴丸联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的效果观察[J]. 中国疗养医学,2019,28(8):884-886.
[56] 殷莉,张德龙,任骞,等. 复方丹参滴丸配合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病效果观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(22):2449-2450.
[57] 周丽杰. 复方丹参滴丸治疗糖尿病视网膜病变的临床疗效观察[J]. 中国医药导报,2008,5(1):77.
[58] 曹霞. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变患者脉络膜循环及干眼症的疗效[J]. 临床合理用药杂志,2023,16(8):113-116.
[59] 樊林强. 芪明颗粒与羟苯磺酸钙配合全视网膜激光光凝术治疗47例糖尿病视网膜病变患者的疗效[J]. 实用临床医药杂志,2019,23(4):50-53.
[60] 王冰,李欣宇,刘明川,等. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙对糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 中外医疗,2015,34(3):114-115.
[61] 葛爱利. 芪明颗粒联合西药治疗糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. 中国民间疗法,2018,26(11):76-77.
[62] 孟繁超,于广委,侯杰. 芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变临床疗效观察[J]. 中国社区医师,2016,32(13):111,113.
[63] 黄秋影. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙治疗2型糖尿病视网膜病变疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(30):34-35.
[64] 冯敬六,周沛,武秋莲,等. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病性视网膜病变三期效果观察[J]. 河北医药,2016,38(22):3430-3433.
[65] 赵智华,李科军,赵晓彬,等. 芪明颗粒治疗非增殖期糖尿病性视网膜病变患者脉络膜循环及干眼症的疗效观察[J]. 世界中医药,2018,13(11):2762-2765.
[66] 隋华丽,于春洋,薛寒梅,等. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙胶囊治疗非增殖期糖尿病视网膜病变患者的临床疗效观察[J]. 中国医学创新,2014,11(20):99-102.
[67] 王真珍. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙治疗非增殖性糖尿病性视网膜病变[J]. 国际眼科杂志,2017,17(4):702-705.
[68] 闫俊惠. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙治疗非增殖性糖尿病性视网膜病变的效果[J]. 河南医学研究,2020,29(34):6477-6479.
[69] 尹显东. 芪明颗粒与羟苯磺酸钙联合用药方案治疗非增殖性糖尿病性视网膜病变的疗效及安全性评价[J]. 医学理论与实践,2018,31(1):83-84.
[70] 张建天. 羟苯磺酸钙联合芪明颗粒治疗78例糖尿病视网膜病变疗效及安全性分析[J]. 当代医学,2017,23(15):88-90.
[71] 王术清,雷烨,张蕊. 芪明颗粒联合羟苯磺酸钙治疗非增殖性糖尿病视网膜病变患者对眼底微循环的改善作用[J]. 临床医学研究与实践,2019,4(31):117-118.
[72] SHAH A R,GARDNER T W. Diabetic retinopathy:research to clinical practice[J]. Clin Diabetes Endocrinol,2017,3:9.
[73] 周思齐,徐新荣. 1例羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病引起发热病例的研究[J]. 当代医药论丛,2023,21(1):191-193.
[74] 白慧,王雅芬. 羟苯磺酸钙致药物超敏反应综合征死亡1例[J]. 医药导报,2023,42(2):271-274.
[75] 杜长虹,刘银萍. 糖尿病视网膜病变发病机制研究进展[J]. 沈阳医学院学报,2023,25(1):88-91.
[76] 董照阳,胡欣欣,陈茜,等. 基于网络药理学及分子对接探讨芪明颗粒治疗糖尿病视网膜病变的作用机制[J]. 中国中医眼科杂志,2021,31(11):825-831.
[77] 潘艳杰,张海涛,查俊华,等. 芪明颗粒对糖尿病视网膜病变大鼠炎症反应的改善作用及机制[J]. 西北药学杂志,2021,36(6):940-945.
[78] 孙建波,梁军,闫玉仙,等. 复方丹参滴丸的临床应用及作用机理[J]. 现代中西医结合杂志,2002,(11):1087-1088.
[79] 刘志扬. 复方丹参滴丸对2型糖尿病合并微血管病变的临床观察[J]. 中国血液流变学杂志,2004,14(2):197-197,203.
[80] 邓辉,金明,苑维,等. 复方丹参滴丸治疗早期糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. 中国中医眼科杂志,2005,15(2):72-74.
[81] 吴越,张恬,李笑,等. 基于Caspase-1/GSDMD焦亡通路探讨复方血栓通胶囊对视网膜血管炎的作用机制[J]. 中医药信息,2022,39(10):7-14.
[82] 王梅. 和血明目片联合丹红化瘀口服液对糖尿病视网膜病变出血的临床观察[J]. 陕西中医,2016,37(7):876-877.
[83] 孔伟,严寒,余桂国,等. 穴位按摩联合针刺治疗急性闭角型青光眼临床研究[J]. 山东中医杂志,2020,39(6):570-574.
[84] 崔佳,杨佃会. 针刺治疗糖尿病性动眼神经麻痹[J]. 山东中医杂志,2016,35(5):470.
[85] 胡卓瑜,颜家朝,李怡琛,等. 活血化瘀类方药联合羟苯磺酸钙治疗糖尿病视网膜病变的Meta分析[J]. 中国中医眼科杂志,2022,32(2):151-156,163.

◆论著◆实验研究

艾灸督脉调控Wnt/β-catenin信号通路对APP/PS1双转基因小鼠自噬水平的影响

张佳玉[1],贾玉梅[1],朱才丰[2],王 弛[1],宋任飞[1],姚礼平[1],吴洋洋[1],周冰原[1]

(1.安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230038;
2.安徽中医药大学第二附属医院,安徽 合肥 230061)

[摘要] 目的:探讨艾灸督脉对淀粉样前体蛋白/早老素1(APP/PS1)双转基因小鼠自噬及Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响,为防治阿尔茨海默病提供实验依据。方法:将12只C57BL/6J雄性小鼠设为正常组,另48只同龄同背景APP/PS1双转基因小鼠随机分为模型组、艾灸组、雷帕霉素组、艾灸+抑制剂组,每组12只。艾灸组隔附子饼灸百会,温和灸大椎、风府,20 min/d;雷帕霉素组腹腔注射2 mg/kg雷帕霉素;艾灸+抑制剂组在艾灸组基础上,腹腔注射3-甲基腺嘌呤1.5 mg/kg。以上3组均每日干预1次,干预2周,每周停1次。正常组和模型组小鼠仅固定,不采取任何干预措施。各组小鼠在干预前后均行水迷宫实验检测逃避潜伏期,透射电镜观察小鼠海马脑区自噬体和自噬泡的数量及形态,免疫组化检测脑区β-淀粉样蛋白1-42($A\beta_{1-42}$)表达差异,实时荧光定量聚合酶链式法(qRT-PCR)检测海马脑区$A\beta_{1-42}$ mRNA相对表达量,免疫印迹(WB)法检测小鼠海马组织微管相关蛋白轻链3Ⅱ(LC3Ⅱ)/微管相关蛋白轻链3Ⅰ(LC3Ⅰ)、泛素结合蛋白62(p62)、雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Wnt家庭成员3a(Wnt3a)、糖原合成激酶-3β(GSK-3β)、β-连环蛋白(β-catenin)表达情况。结果:干预后,与模型组比较,艾灸组、雷帕霉素组逃避潜伏期缩短($P<0.05$)。模型组和艾灸+抑制剂组海马区自噬泡和自噬体较少,艾灸组和雷帕霉素组自噬泡和自噬体较多。与正常组比较,模型组$A\beta_{1-42}$阳性表达颗粒数增多($P<0.05$);与模型组比较,艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$阳性表达颗粒减少($P<0.05$)。与正常组比较,模型组$A\beta_{1-42}$ mRNA相对表达量增多($P<0.05$);与模型组比较,艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$ mRNA相对表达量减少($P<0.05$)。与正常组比较,模型组p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达均升高($P<0.05$),LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达均降低($P<0.05$);与模型组比较,艾灸组、雷帕霉素组p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达均下降($P<0.05$),LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达均升高($P<0.05$);与艾灸+抑制剂组比较,艾灸组、雷帕霉素组p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达均降低($P<0.05$),LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达均升高($P<0.05$)。结论:艾灸督脉可加速APP/PS1双转基因小鼠脑内Aβ的清除,其作用机制可能与艾灸督脉激活Wnt信号通路,进而促进细胞自噬有关。

[关键词] 阿尔茨海默病;自噬;艾灸;督脉;Wnt/β-catenin信号通路;双转基因小鼠
[中图分类号] R245.81 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0065-09
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.012

Effect of Moxibustion of Governor Vessel on Autophagy Level of APP/PS1 Double-Transgenic Mice by Regulating Wnt/β-catenin Signaling Pathway

ZHANG Jiayu[1], JIA Yumei[1], ZHU Caifeng[2], WANG Chi[1], SONG Renfei[1], YAO Liping[1], WU Yangyang[1],

[收稿日期] 2022-10-17
[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(编号:2208085MH273);国家自然科学基金项目(编号:81603701);安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2021b033);安徽省高校自然科学研究项目(编号:KJ2020A0398);安徽省医疗卫生重点专科建设项目(批文号:皖卫函〔2021〕273号)
[作者简介] 张佳玉(1997—),女,安徽宿州人,2021年级硕士研究生,研究方向:艾灸治疗认知功能障碍研究。电话:15855193468;邮箱:2577408964@qq.com。
[通信作者] 朱才丰(1981—),男,安徽安庆人,主任医师,博士研究生导师,主要从事艾灸治疗认知功能障碍研究。电话:13956956764;邮箱:xingzhezhu2008@sina.com。

ZHOU Bingyuan[1]

(1.Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China; 2.The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

Abstract **Objective:** To explore the effect of moxibustion of governor vessel on the related protein expressions of autophagy and Wnt/β-catenin signaling pathway in amyloid precursor protein/presenilin 1 (APP/PS1) double transgenic mice to provide experimental basis for the prevention and treatment of Alzheimer's disease. **Methods:** Total twelve C57BL/6J male mice were set as the normal group, and 48 APP/PS1 double transgenic mice of the same age and background were randomly divided into the model group, moxibustion group, rapamycin group and moxibustion + inhibitor group with 12 mice in each group. Aconite cake-separated moxibustion at Baihui (DU20) and mild moxibustion at Fengfu (DU16) and Dazhui (DU14) were applied in the moxibustion group. Rapamycin group was intraperitoneally injected with 2 mg/kg rapamycin, moxibustion + inhibitor group on the basis of moxibustion group, interitoneally injected 3-methyladenine 1.5 mg/kg, and all the three groups were intervened once a day for 2 weeks and stopped once a week. Mice in the normal group and model group were fixed without any intervention. Water maze test was performed before and after intervention to detect escape latency. The number and morphology of autophagosomes and autophagy vesicles in the hippocampus of mice were observed by transmission electron microscope, and the protein expression of β-amyloid 1-42($A\beta_{1-42}$) was detected by immunohistochemistry. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) technology was used to detect the relative expression levels of $A\beta_{1-42}$ mRNA in the hippocampal region of the brain. Western blot (WB) analysis was utilized to examine the protein expression of microtubule-associated protein light chain 3 Ⅱ (LC3 Ⅱ)/microtubule-associated protein light chain 3 Ⅰ (LC3 Ⅰ), ubiquitin-binding protein 62 (p62), rapamycin target protein (mTOR), Wnt family member 3a (Wnt3a), glycogen synthase kinase-3β (GSK3β), and β-catenin in the hippocampal tissue. **Results:** After intervention, compared with the model group, the escape latency of moxibustion group and rapamycin group were shortened ($P<0.05$). There were fewer autophagy vesicles and autophagosomes in the hippocampus of the model group and moxibustion + inhibitor group, and more autophagy vesicles and autophagosomes in the moxibustion group and rapamycin group. Compared with the normal group, the particle number of positive expression of $A\beta_{1-42}$ in the model group increased ($P<0.05$), while the particle number of positive expression of $A\beta_{1-42}$ in the moxibustion group and rapamycin group decreased compared with the model group ($P<0.05$). Compared with the normal group, the relative expression of $A\beta_{1-42}$ mRNA in the model group increased ($P<0.05$). The relative expression of $A\beta_{1-42}$ mRNA in the moxibustion group and rapamycin group decreased compared with the model group ($P<0.05$). Compared with the normal group, the protein expressions of p62, mTOR and GSK-3β in the model group increased ($P<0.05$), while the protein expressions of LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ, Wnt3a and β-catenin in the model group decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the protein expressions of p62, mTOR and GSK-3β in the moxibustion group and rapamycin group decreased ($P<0.05$), while the protein expressions of LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ, Wnt3a and β-catenin increased ($P<0.05$). Compared with the moxibustion+inhibitor group, the protein expressions of p62, mTOR and GSK-3β in the moxibustion group and rapamycin group decreased ($P<0.05$), while the protein expressions of LC3 Ⅱ/LC3 Ⅰ, Wnt3a and β-catenin in the moxibustion group and rapamycin group increased ($P<0.05$). **Conclusions:** Moxibustion of governor vessel can accelerate the clearance of Aβ in the brain of APP/PS1 double transgenic mice, the mechanism of which may be related to the activation of Wnt signaling pathway by moxibustion of

governor vessel, and the promotion of autophagy.

Keywords Alzheimer's disease; autophagy; moxibustion; governor vessel; Wnt/β-catenin signaling pathway; double transgenic mice

阿尔茨海默病（AD）是一种以进行性认知障碍为主要特征的疾病，主要表现为日常思考能力和独立性下降[1-2]，给患者家属和社会带来了沉重的负担。近年来，AD死亡人数不断增加[3]，而对于AD的发病机制至今仍没有明确的解释[4]，AD的治疗仅限于对症治疗，常用胆碱酯酶抑制剂或谷氨酸受体拮抗剂，但它们对记忆和认知的改善十分有限[5]。研究发现，β-淀粉样蛋白（Aβ）在体内异常聚集是导致AD发展的起始因素[6-7]，而自噬是降解体内Aβ的主要途径，其功能障碍可能导致AD的进展[8]。团队前期研究表明，自噬缺陷发生在AD的早期阶段，促进自噬能够对抗神经毒性Aβ的过量生成[9-11]。由于AD机制复杂，临床治疗十分棘手，艾灸督脉治疗AD效果确切，能够改善AD患者的认知及记忆能力。然而，艾灸督脉通过何种途径促进自噬，进而减少Aβ沉积，鲜见相关报道。本研究旨在探究艾灸督脉是否通过Wnt/β-catenin信号通路调控自噬治疗AD，以便为AD的发病机制及防治提供新的研究思路。

1　材料与方法

1.1　实验动物

48只6月龄淀粉样前体蛋白/早老素1（APP/PS1）双转基因雄性小鼠、12只同龄同背景的野生型C57BL/6J雄性小鼠均由江苏华创信诺医药科技公司提供［合格证号：SCXK（苏）2020-0009］，体质量（36±4）g，SPF级，于安徽中医药大学科学实验中心清洁级动物房分笼饲养。温度（22±3）℃，湿度（55±4）%，昼夜交替时间为12 h光/12 h暗。本研究通过安徽中医药大学实验动物审批委员会审批（审批号：AHUCM-mouse-2021042）。

1.2　试剂及仪器

雷帕霉素（批号J22IS218170）、3-甲基腺嘌呤（3-MA，批号M20IS210713）均购自上海源叶生物科技有限公司；Wnt家庭成员3a（Wnt3a）一抗（批号AG18564269）、β-连环蛋白（β-catenin）一抗（批号130502）均购自北京博奥森生物有限公司；雷帕霉素靶蛋白（mTOR）一抗（货号2972s，美国细胞信号技术公司）；甘油醛3磷酸脱氢酶（GAPDH）抗体（批号210040421，北京中杉金桥生物）；糖原合成激酶-3β（GSK-3β）一抗（批号ab107166，美国Abcam公司）；泛素结合蛋白62（p62）一抗（批号00079494，武汉三鹰生物技术有限公司）；免疫印迹（WB）一抗二抗去除液（批号051418180626，上海碧云天生物有限公司）；化学发光底物（ECL）试剂盒（批号VC298015，赛默飞世尔科技公司）；山羊抗小鼠免疫球蛋白G（IgG，批号140193）、山羊抗兔IgG（批号202700514）均购自北京中杉金桥生物有限公司；苏木素（批号06252114，珠海贝索生物有限公司）。

EPS300电泳仪、VE-180电泳槽、VE-186转膜仪均购自上海天能科技有限公司；高速冷冻离心机（型号JW-3021HR，安徽嘉文仪器装备有限公司）；生物组织包埋机（型号YB-7LF，湖北亚光医用电子技术有限公司）；徕卡切片机（型号RM2016，德国徕卡公司）；透射电镜［型号JEM1400Flash，捷欧路（北京）科贸有限公司］。

1.3　动物分组

12只C57BL/6J雄性小鼠为正常组，适应性饲养1周；48只APP/PS1双转基因小鼠根据体重随机分为模型组、艾灸组、雷帕霉素组、艾灸+抑制剂组，每组各12只，饲养周期与正常组平行。

1.4　干预方法

①正常组、模型组：只需在鼠板上固定，不做干预。治疗期间常规饲养。②艾灸组：将小鼠固定于鼠板上，当小鼠完全清醒时，在百会、大椎、风府剃毛点记，选穴参照《实验动物常用穴位名称与定位 第3部分：小鼠》[12]。百会实按灸，放置直径1 cm、厚4 mm附子片，附子片上穿刺数洞，点燃艾条，实按于附子片上，至穴位肌肤潮红时提起，间隔3 s再施灸，灸20 min；风府、大椎穴使用温和灸，灸20 min，至肌肤潮红。每日1次，每周停灸1次，共2周。③雷帕霉素组：腹腔注射诱导自噬剂雷帕霉素2 mg/kg，每日1次，疗程与艾灸组平行。④艾灸+抑制剂组：在艾灸组基础上，腹腔注射3-MA 1.5 mg/kg，每日1次，疗程与艾灸组平行。

1.5 动物取材

各组均选取6只小鼠，0.3%戊巴比妥钠（30 mg/kg）腹腔注射麻醉小鼠后，断头取脑，在冰盘上开颅取出海马组织，用于透射电镜、WB和实时荧光定量聚合酶链式法（qRT-PCR）检测，将海马CA1区取出放在电镜液中保存用于投射电镜观察，剩余于-80 ℃冰箱待测。剩余6只用于免疫组化检测，麻醉后心脏灌注，待四肢变硬后，断头，取出海马组织。放入4%多聚甲醛固定，待测。

1.6 指标检测

1.6.1 水迷宫实验检测逃避潜伏期

治疗前后均进行水迷宫实验检测小鼠逃避潜伏期。操作间避光，选择直径为120 cm的水迷宫，平台直径9 cm，将水迷宫分为4个象限，在第3象限中央放入平台，水迷宫四周放颜色鲜明的标志物，水面没过平台1.5 cm，每次训练前提前30 min将小鼠放进操作间以适应环境，水温为22～25 ℃。干预前连续训练4 d，第1天将小鼠放入水中自游动2 min以适应环境。第2天起每只小鼠每天接受2次正式训练，分别从不同的入水点面朝池壁放入小鼠，2次训练间隔4 h，摄像机监测小鼠行为轨迹，软件记录小鼠找到平台的时间。如果小鼠在90 s内未找到平台，则潜伏期以90 s计算。无论是否在90 s内找到平台，均让小鼠在平台上停留30 s。训练结束后，在治疗前后分别对各组小鼠进行1次正式测定，记录小鼠找到平台的时间。

1.6.2 透射电镜观察海马组织超微结构

取海马CA1区切面（1 mm×1 mm×1 mm）数块，固定，脱水，包埋，切片（片厚60 nm），双重染色（铅染和铀染），在JEM1400型透射电镜（400×）下观测海马组织超微结构、自噬体、自噬泡的形态及数量，并摄片，为每张切片选取5个视野。

1.6.3 免疫组化检测海马组织$A\beta_{1-42}$蛋白表达

海马组织固定、脱水、包埋后制成石蜡块，将石蜡块切片（厚度4 μm），进行脱蜡水化、高压抗原修复、冲洗、封闭，滴加一抗Aβ（1∶1 000），4 ℃保存过夜。滴加二抗（1∶5 000），37 ℃保温30 min。滴加二氨基联苯（DAB）显色剂，控制时间，棕色为阳性，终止显色，冲洗，苏木素复染色5 min，水洗，碳酸锂蓝化1 min，水洗，脱水，透明，中性树脂封片，显微镜观察并摄片，测定阳性染色的平均吸光度值。

1.6.4 qRT-PCR技术检测海马脑区$A\beta_{1-42}$ mRNA相对表达量

称取海马组织50～60 mg，剪碎，液氮研粉，加入裂解液，提取小鼠海马组织总RNA。去除基因组DNA反应。经反转录后，-80 ℃保存。取出cDNA作为荧光定量的模板，反应体系：2×SYBR Green 5 μL，上游引物和下游引物各1 μL，cDNA 1 μL，核糖核酸酶游离水2 μL。反应条件为95 ℃预变性1 min，1个循环，聚合酶链式反应95℃ 20 s，60 ℃ 1 min，40个循环。以GAPDH为内参，本次实验所使用的分析方法为相对定量法，计算方法为$2^{-\triangle\triangle Ct}$。引物序列见表1。

1.6.5 WB法检测海马组织Wnt/β-catenin通路和自噬相关蛋白表达

取-80 ℃冻存海马组织（约0.1 g），加入裂解液600 μL[内含0.6 mmol/L苯甲基磺酰氟（PMSF）]进行裂解。12 000 r/min离心15 min，离心半径6.8 cm。收集上清液，电泳1 h左右。然后进行转膜、漂洗、封闭。4 ℃过夜孵育一抗（Wnt3a 1∶1 000，mTOR 1∶1 000，β-catenin 1∶1 000，GSK-3β 1∶2 000，p62 1∶1 000）。加入磷酸缓冲液（PBST）洗涤清洗。用二抗稀释液稀释二抗（山羊抗小鼠IgG 1∶20 000）。室温孵育1.2 h，加入洗涤液洗涤。用ECL试剂盒检测微管相关蛋白轻链3 Ⅱ（LC3Ⅱ）/微管相关蛋白轻链3 Ⅰ（LC3Ⅰ）、p62、Wnt3a、β-catenin、GSK-3β等相关蛋白表达，Image J软件分析条带灰度值。

1.7 统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示，若满足正态性及方差齐性，则采用单因素方差分析，两两比较采用最小显著差异法（LSD）。若不满足正态性及方差齐性，则使用塔姆黑尼法（Tamhane's

表1 基因引物序列表

基因	引物序列（5'→3'）	产物长度/bp
甘油醛3磷酸脱氢酶	上游：GCAGTGGCAAAGTGGAGATTG 下游：CGCTCCTGGAAGATGGTGAT	169
β-淀粉样蛋白1-42	上游：TCTCGAAGAGCTCGGACT 下游：AATTGGAGACCAGCAGAACA	150

T2)法。取α=0.05为检验水准。

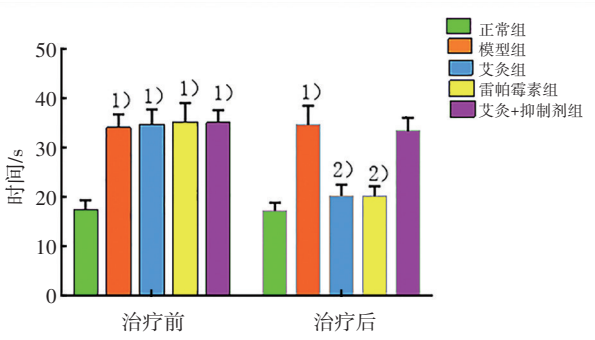
2　结果

2.1　各组小鼠逃避潜伏期比较

干预前，与正常组比较，模型组、艾灸组、雷帕霉素组和艾灸+抑制剂组小鼠水迷宫逃避潜伏期延长（P<0.05）。干预后，与正常组比较，模型组逃避潜伏期延长（P<0.05）；与模型组比较，艾灸组、雷帕霉素组逃避潜伏期缩短（P<0.05）。见图1。

2.2　各组小鼠海马组织超微结构比较

正常组小鼠海马组织可观察到大量自噬泡和自噬体；模型组和艾灸+抑制剂组自噬泡和自噬体较少；艾灸组和雷帕霉素组自噬泡和自噬体较多。见图2。



注：与正常组比较，[1)]P<0.05；与模型组比较，[2)]P<0.05。

图1　各组小鼠水迷宫逃避潜伏期比较

2.3　各组小鼠海马组织$A\beta_{1-42}$蛋白表达情况比较

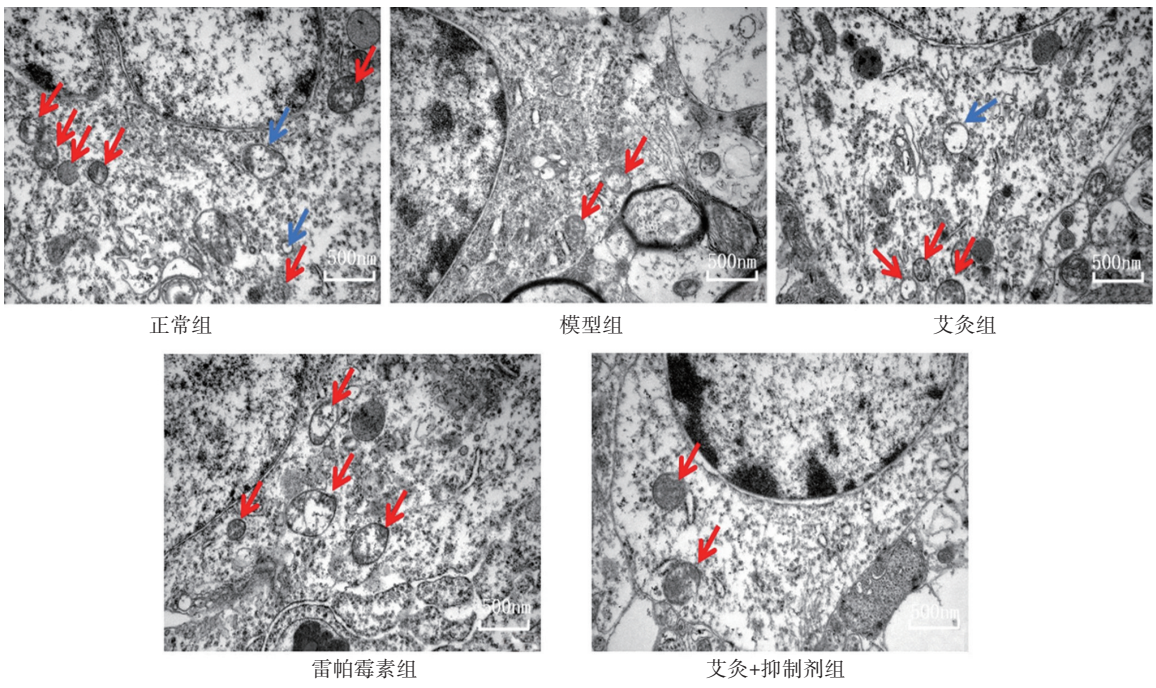
与正常组比较，模型组$A\beta_{1-42}$阳性表达颗粒增多（P<0.05）；与模型组比较，艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$阳性表达颗粒减少（P<0.05）；与艾灸+抑制剂组比较，艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$阳性表达颗粒减少（P<0.05）。见图3、图4。

2.4　各组小鼠海马组织$A\beta_{1-42}$ mRNA表达情况比较

与正常组比较，模型组$A\beta_{1-42}$ mRNA表达增多（P<0.05）；与模型组比较，艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$ mRNA表达减少（P<0.05）；与艾灸+抑制剂组比较，艾灸组、雷帕霉素组$A\beta_{1-42}$ mRNA表达减少（P<0.05）。见图5。

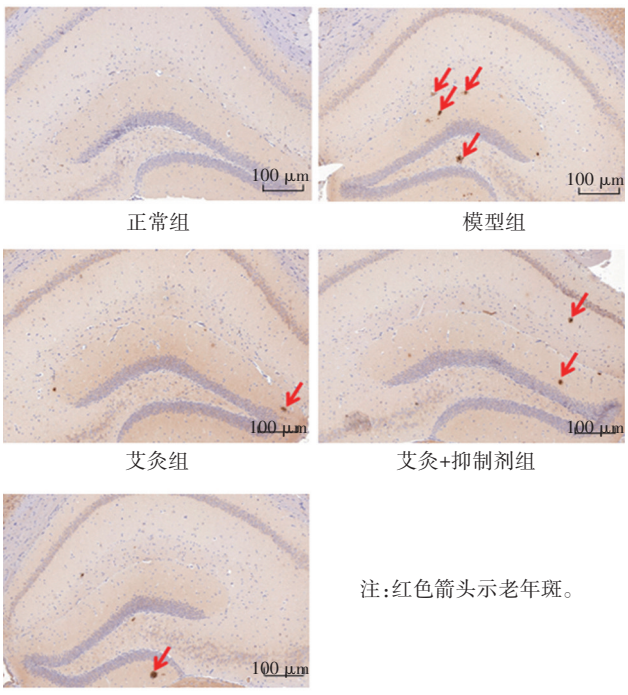
2.5　各组小鼠海马组织LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、p62、Wnt3a、β-catenin、GSK-3β蛋白表达比较

与正常组比较，模型组p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达升高（P<0.05），LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达降低（P<0.05）；与模型组比较，艾灸组、雷帕霉素组LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达均升高（P<0.05），且p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达降低（P<0.05）。与艾灸+抑制剂组比较，艾灸组、雷帕霉素组LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、Wnt3a、β-catenin蛋白表达



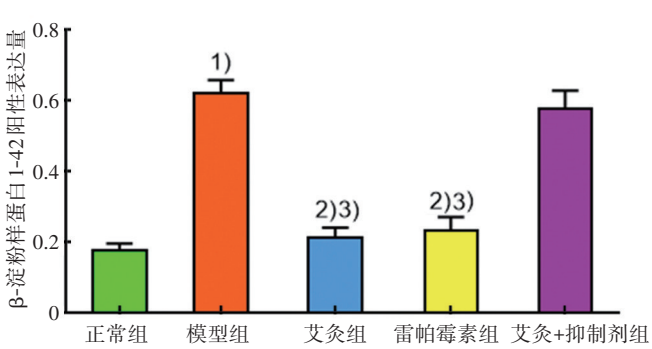
注：红色箭头示自噬体，蓝色箭头示自噬泡。

图2　各组小鼠海马组织超微结构图（400×）



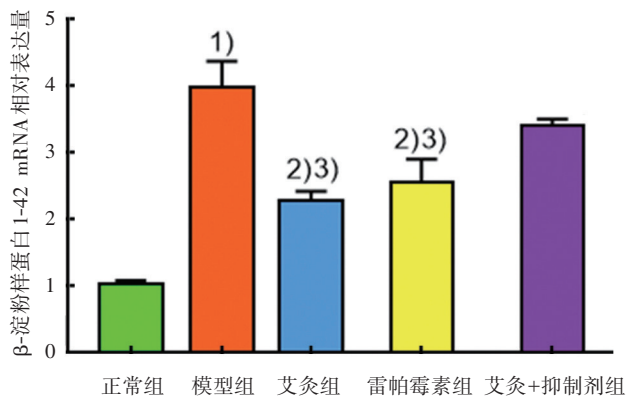
注：红色箭头示老年斑。

图3 各组小鼠海马组织β-淀粉样蛋白1-42阳性颗粒表达情况（400×）



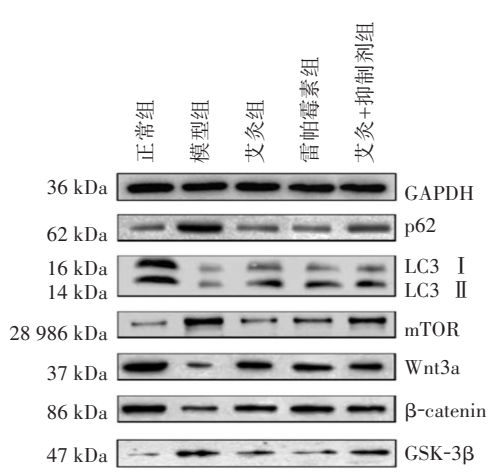
注：与正常组比较，1)$P<0.05$；与模型组比较，2)$P<0.05$；与艾灸+抑制剂组比较，3)$P<0.05$。

图4 各组小鼠海马组织β-淀粉样蛋白1-42蛋白表达比较



注：与正常组比较，1)$P<0.05$；与模型组比较，2)$P<0.05$；与艾灸+抑制剂组比较，3)$P<0.05$。

图5 各组小鼠海马组织β-淀粉样蛋白1-42 mRNA相对表达量比较



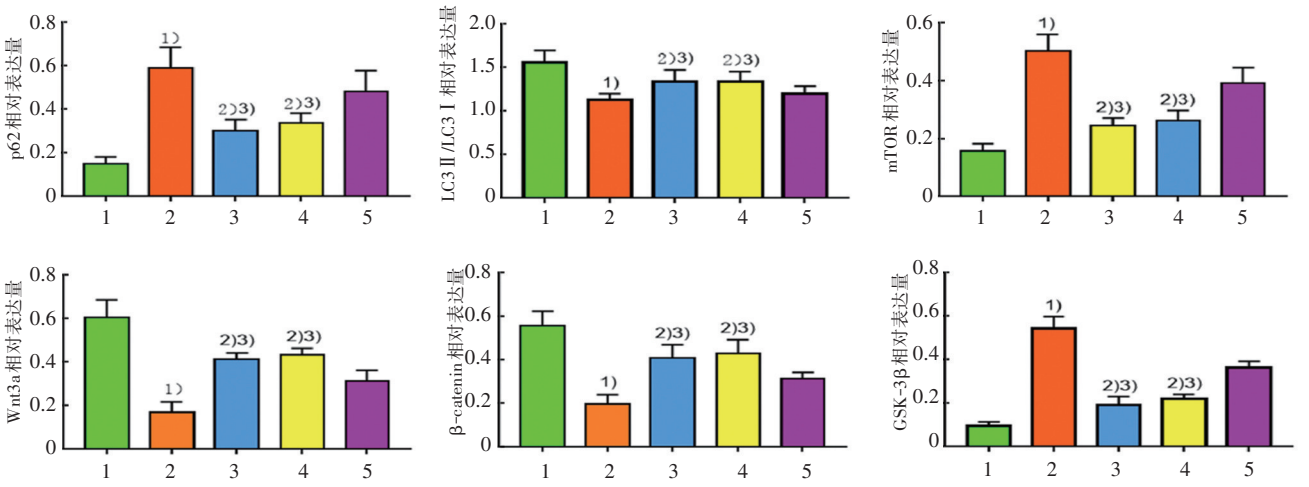
注：GAPDH为甘油醛3磷酸脱氢酶，p62为泛素结合蛋白62，LC3Ⅰ为微管相关蛋白轻链3Ⅰ，LC3Ⅱ为微管相关蛋白轻链3Ⅱ，mTOR为雷帕霉素靶蛋白，Wnt3a为Wnt家庭成员3a，β-catenin为β-连环蛋白，GSK-3β为糖原合成激酶-3β。

图6 各组小鼠海马组织p62、LC3Ⅰ、LC3Ⅱ、mTOR、Wnt3a、β-catenin、GSK3β蛋白表达条带图

均升高（$P<0.05$），且p62、mTOR、GSK-3β蛋白表达降低（$P<0.05$）。见图6、图7。

3 讨论

AD属于中医学痴呆范畴，其基本病因病机为阳气衰微，气化功能减弱，气血津液生化不足，无以上养脑窍，导致脑窍空虚[13]。张锡纯言“人之神明，原在心与脑两处”“心与脑，原彻上彻下，共为神明之府”。《素问·阴阳应象大论》亦言“肾主骨髓”，故AD的发病与心、脑、肾关系密切。现代学者就AD的治疗进行了相关研究，如蔡圣朝认为治疗AD应从“神-脑-督脉-肾-任脉”轴入手[14]，其认为督脉入络脑，连心肾，通任脉，督脉与心、脑、肾、任脉有机联系起来，上可输精髓以充养脑窍，下可温阳补肾，且督脉为阳脉之海，具有总督诸阳之功，可治疗阳气亏虚类疾病。百会为诸阳之会，大椎为手足三阳与督脉之会，风府为督脉与阳维脉之会，三穴均具有升阳、补髓、通关开窍之功，而艾草为纯阳之物，用以施灸可温阳补气，故用艾条施灸于督脉穴位百会、大椎、风府更



注：p62为泛素结合蛋白62，LC3Ⅱ/LC3Ⅰ为微管相关蛋白轻链3Ⅱ/微管相关蛋白轻链3Ⅰ，mTOR为雷帕霉素靶蛋白，Wnt3a为Wnt家庭成员3a，β-catenin为β-连环蛋白，GSK-3β为糖原合成激酶-3β。

1为正常组，2为模型组，3为艾灸组，4为雷帕霉素组，5为艾灸+抑制剂组。

与正常组比较，[1)]$P<0.05$；与模型组比较，[2)]$P<0.05$；与艾灸+抑制剂组比较，[3)]$P<0.05$。

图7　各组小鼠海马组织p62、LC3Ⅱ/LC3Ⅰ、mTOR、Wnt3a、β-catenin、GSK-3β蛋白表达比较

能升发人体之阳气，补精填髓，以达改善智能，延缓疾病进展之功。

AD的病理特征包括Aβ沉积、神经原纤维缠结和神经元丢失[15]。Aβ沉积是AD病因中最重要的致病因子之一[16]。Aβ沉积会产生神经毒性，诱导神经元损伤，造成认知障碍[17]。而AD患者脑内Aβ的生成和清除失衡是导致Aβ沉积的主要原因[18]。本研究通过水迷宫实验发现，治疗前，模型组、艾灸组、雷帕霉素组小鼠逃避潜伏期差异无统计学意义；治疗后，与模型组比较，经艾灸和雷帕霉素干预的小鼠逃避潜伏期明显缩短。结果表明，艾灸督脉或诱导自噬药物雷帕霉素能够改善APP/PS1双转基因小鼠学习记忆能力。免疫组化和qRT-PCR结果显示，与正常组比较，模型组$A\beta_{1-42}$ mRNA和蛋白颗粒表达增多，艾灸干预后表达减少，推测艾灸督脉可减少AD小鼠脑内Aβ沉积。以上结果说明艾灸干预能够减少小鼠体内Aβ的沉积，改善小鼠认知功能。

前期研究表明，细胞自噬是清除脑内Aβ的重要环节，当脑内调节自噬的重要信号通路系统受到破坏时，细胞自噬的水平和能力下降，无法清除脑内Aβ的异常沉积，从而导致AD的进展[9-11]。自噬具有神经保护作用，调控自噬促进Aβ的清除可能是治疗AD的策略或延缓其进展的方法[19]。测量自噬的指标常用LC3Ⅱ和p62，LC3Ⅱ是自噬标志物，与自噬水平成正比；p62蛋白是自噬降解底物，与自噬水平成反比[20]。mTOR在自噬的发生过程中起抑制作用[21]，而雷帕霉素有抑制mTOR活性的作用，能促进自噬，缓解AD的脑损伤。透射电镜观察发现，艾灸组、雷帕霉素组小鼠海马组织有较多自噬泡和自噬体，模型组、艾灸+抑制剂组自噬泡和自噬体较少，推测艾灸可以诱导或增加自噬的发生。为了进一步确认艾灸督脉是否通过自噬减少Aβ的沉积，WB结果显示，与正常组比较，模型组LC3Ⅱ/LC3Ⅰ蛋白表达降低，负调控分子p62、mTOR表达升高，提示自噬受到抑制；与模型组比较，艾灸组和雷帕霉素组LC3Ⅱ/LC3Ⅰ蛋白表达升高，p62、mTOR蛋白表达降低，表明艾灸督脉能够促进自噬；与艾灸组比较，艾灸+抑制剂组LC3Ⅱ/LC3Ⅰ蛋白表达降低，mTOR、p62蛋白表达升高，提示艾灸促进的自噬被3-MA抵消。结果表明，艾灸督脉可以增强转基因小鼠脑内自噬水平。

研究表明，Wnt通路能够抑制mTOR的活性，激活神经元自噬[22-23]。典型的Wnt通路以β-catenin为核心，β-catenin是Wnt通路的正调控因子。GSK-3β是Wnt通路中重要的负调控因子，可促进β-catenin降解，抑制Wnt通路[24-25]，GSK-3β抑制剂可以抑制mTOR的活性，从而促进自噬，是AD的一个潜在治疗靶点[26-27]，而Wnt3a作为Wnt通路的启动因子，能够稳定β-catenin，反映Wnt通路的激活情况[28]。有研究发现，Wnt通

路的衰减可能会加速AD的病理变化，而此通路激活能够使海马神经元避免Aβ聚集导致的神经细胞毒性，表现为突触蛋白水平的恢复，皮质和海马区Aβ积聚的减少，以及空间记忆的改善，挽救了长时程增强现象和记忆障碍，支持了该通路在AD治疗上的作用[29-31]。本实验结果显示，与正常组比较，模型组GSK-3β蛋白表达升高，Wnt3a、β-catenin蛋白表达降低，提示APP/PS1双转基因小鼠脑内Wnt通路受到抑制；与模型组比较，艾灸组和雷帕霉素组Wnt3a、β-catenin表达增多，GSK-3β表达减少，推测雷帕霉素和艾灸督脉能够促进Wnt信号通路的激活，而mTOR表达降低，可能与激活Wnt通路，抑制mTOR的活性，进而促进自噬有关。提示通过激活Wnt/β-catenin通路促进自噬可能是治疗AD的一个合理靶点。

综上，艾灸督脉治疗AD的作用可能与激活脑内Wnt通路，进而促进脑内神经细胞自噬，促进Aβ清除有关，但是Wnt信号通路与AD的发生发展中很多具体环节仍未知晓，有待进一步的实验研究。

[参考文献]

[1] BREIJYEH Z, KARAMAN R. Comprehensive review on Alzheimer's disease: causes and treatment[J]. Molecules, 2020, 25(24): E5789.

[2] 覃启京，张玉莲，于臻，等. 基于GluR1探讨益肾化浊方对快速老化模型小鼠学习记忆能力及神经元突触效能的影响[J]. 山东中医杂志，2020，39(6)：596-602

[3] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7: 33.

[4] ZHANG C, LI B. The correlation between LncRNA-17A expression in peripheral blood mononuclear cells and Wnt/β -catenin signaling pathway and cognitive function in patients with Alzheimer disease[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(10): 11981-11986.

[5] FISH P V, STEADMAN D, BAYLE E D, et al. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease[J]. Bioorg Med Chem Lett, 2019, 29(2): 125-133.

[6] ROOSTAEI T, NAZERI A, FELSKY D, et al. Genome-wide interaction study of brain beta-amyloid burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(2): 287-295.

[7] BU X L, XIANG Y, JIN W S, et al. Blood-derived amyloid-β protein induces Alzheimer's disease pathologies[J]. Mol Psychiatry, 2018, 23(9): 1948-1956.

[8] LI Q, LIU Y, SUN M. Autophagy and Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2017, 37(3): 377-388.

[9] 朱才丰，孙健健，韩为，等. 通督调神灸法抗轻度认知功能障碍大鼠海马β-淀粉样蛋白过度表达的机制研究[J]. 针刺研究，2016，41(2)：131-137.

[10] 朱才丰，张利达，宋小鸽，等. 艾灸督脉对阿尔茨海默病转基因小鼠自噬水平及学习记忆能力的影响[J]. 针刺研究，2019，44(4)：235-241.

[11] 张利达，韩为，朱才丰，等. 艾灸督脉调控PI3K/Akt/mTOR信号通路增强APP/PS1双转基因AD小鼠自噬水平的研究[J]. 中国针灸，2019，39(12)：1313-1319.

[12] 中国针灸学会. 实验动物常用穴位名称与定位第3部分：小鼠[J]. 针刺研究，2021，46(5)：445-446.

[13] 张庆兰，苏秀贞，苏全德，等. 阿尔茨海默病从温灸督脉论治理论[J]. 实用中医内科杂志，2021，35(2)：132-135.

[14] 朱才丰，潘洪萍，贺成功. 蔡圣朝主任医师针灸治疗痴呆学术思想探析[J]. 辽宁中医药大学学报，2015，17(8)：110-112.

[15] OZBEN T, OZBEN S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease[J]. Clin Biochem, 2019, 72: 87-89.

[16] SALMINEN A, KAARNIRANTA K, KAUPPINEN A. The potential importance of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2018, 75(17): 3099-3120.

[17] 王志成，董一峰，张子龙，等. β淀粉样蛋白的跨血脑屏障转运[J]. 承德医学院学报，2022，39(1)：54-57.

[18] 常佩芬，唐蓓蕾，郭宁，等. 清开灵注射液对老年痴呆小鼠血液、脑组织Aβ含量及神经递质的影响[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(11)：1552-1553，1572.

[19] ZHU Z, LIU Y, LI X, et al. GPNMB mitigates Alzheimer's disease and enhances autophagy via suppressing the mTOR signal[J]. Neurosci Lett, 2022, 767: 136300.

[20] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T. How to interpret LC3 immunoblotting[J]. Autophagy, 2007, 3(6): 542-545.

[21] 潘怡，王振兴，郭静，等. 补阳还五汤对肺纤维化小鼠中介导细胞自噬的mTOR蛋白的调控机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(6)：23-31.

[22] GAO K, NIU J B, DANG X Q. Wnt-3a improves functional recovery through autophagy activation via inhibiting the mTOR signaling pathway after spinal cord injury[J]. Neurosci Lett, 2020, 737: 135305.

（下转第111页）

三子养亲汤对正常高值血压痰湿壅盛证大鼠PPARα/CPT-1通路的影响

于 晗[1],郭晓庆[2],叶建桥[2],张 昊[2],王婧毅[2],齐冬梅[3,4,5]

(1. 山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学中医药创新研究院,山东 济南 250355;
3.山东中医药大学教育部中医经典理论重点实验室,山东 济南 250355;
4.山东省中医药基础研究重点实验室,山东 济南 250355; 5.山东中医药大学实验中心,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:基于过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARα)/肉毒碱棕榈酰基转移酶-1(CPT-1)通路探究三子养亲汤对正常高值血压痰湿壅盛证大鼠脂质代谢的影响。方法:将50只Wistar大鼠随机分成空白组10只及造模组40只,空白组给予维持饲料,造模组采用高脂饲料饲养+高盐(6%盐水)灌胃方式制备正常高值血压痰湿壅盛证大鼠模型,造模8周,模型构建成功后将40只大鼠随机分为模型组及三子养亲汤低、中、高剂量组,每组各10只。其后,空白组给予生理盐水灌胃,造模组继续给予高脂饲料加6%盐水灌胃,同时三子养亲汤各组给予相应浓度水煎液灌胃。灌胃8周后,检测各组大鼠体质量、血压、血脂四项及肝脏生化指标,观察肝脏病理形态及脂质沉积情况,检测大鼠肝脏中PPARα、CPT-1、酰基辅酶A氧化酶(ACOX1)基因和蛋白的表达。结果:与模型组比较,三子养亲汤高剂量组体质量、血压及血清甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶均显著下降($P<0.05$或$P<0.01$)。空白组大鼠肝细胞排列整齐,细胞核形态完整,无红色脂质沉积;模型组大鼠肝细胞排列不整齐,出现细胞核消失的现象,肝细胞内出现部分脂质沉积;三子养亲汤高剂量组肝细胞排列规则、细胞核完整,有较少红色脂质沉积;三子养亲汤中、低剂量组细胞核较完整,肝细胞排列较整齐,有少量红色脂质沉积。与模型组比较,三子养亲汤高剂量组PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达水平明显升高($P<0.05$或$P<0.01$),中剂量组ACOX1蛋白表达水平升高($P<0.05$)。与模型组比较,三子养亲汤高剂量组PPARα、CPT-1、ACOX1 mRNA水平升高($P<0.05$或$P<0.01$),三子养亲汤低、中剂量组ACOX1 mRNA水平升高($P<0.01$)。结论:三子养亲汤可改善正常高值血压痰湿壅盛证大鼠体质量、血压、血脂及肝脏生化指标等。其机制可能与三子养亲汤调控PPARα/CPT-1信号通路,促进脂肪酸氧化分解,进而调控肝脏脂质代谢相关。

[关键词] 三子养亲汤;正常高值血压;痰湿壅盛;脂质代谢;脂肪酸氧化分解;过氧化物酶体增殖物激活受体/肉毒碱棕榈酰基转移酶-1通路

[中图分类号] R259.44 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0073-09

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.013

Effect of Sanzi Yangqin Decoction(三子养亲汤) on PPARα/CPT-1 Pathway in Rats with Phlegm-Dampness Obstruction Syndrome of High-Normal Blood Pressure

YU Han[1], GUO Xiaoqing[2], YE Jianqiao[2], ZHANG Hao[2], WANG Jingyi[2], QI Dongmei[3,4,5]

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shan-

[收稿日期] 2023-03-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81974555)

[作者简介] 于晗(1994—),女,山东德州人,2020年级硕士研究生,研究方向:方剂的组分配伍与作用机制研究。电话:18364168778;邮箱:yu18364168778@163.com。

[通信作者] 齐冬梅(1965—),女,山东淄博人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事方剂的组分配伍及作用机制研究。电话:15805316081;邮箱:Dongmei.Qi@hotmail.com。

dong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Innovation Institute of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3.Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4.Shandong Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine for Basic Research, Jinan 250355, China; 5.Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract **Objective**: To investigate the effect of Sanzi Yangqin Decoction(三子养亲汤) on lipid metabolism in rats with phlegm-dampness obstruction syndrome of high-normal blood pressure based on PPARα/CPT-1 signal pathways. **Methods**: Total fifty Wistar rats were randomly divided into the blank group of 10 and the modeling group of 40. The blank group was given maintenance diet, and the modeling group was fed with high-fat diet and high salt (6% saline) by gavage for 8 weeks to establish the rat model of phlegm-dampness obstruction syndrome of high-normal blood pressure. After the success of model construction, 40 rats were randomly divided into the model group, and low, medium and high dose groups of Sanzi Yangqin Decoction, with 10 rats in each group. The blank group was given saline by gavage, the model group continue to be given high fat feed and 6% saline by gavage, at the same time, the groups of Sanzi Yangqin Decoction were given the corresponding concentration of decoction by gavage. After 8 weeks of gavage, the body weight, blood pressure, blood lipid, liver biochemical indexes, liver pathological morphology and lipid deposition were observed, and the gene and protein expressions of PPARα, CPT-1, and acyl-coa oxidase (ACOX1) in the liver of rats were detected. **Results**: Compared with the model group, the body weight, blood pressure, and serum triglyceride, total cholesterol, low density lipoprotein-cholesterol, alanine transaminase, aspartate transaminase in the high-dose group of Sanzi Yangqin Decoction had a substantial decrease ($P<0.05$ or $P<0.01$). The hepatocytes of rats in the blank group were arranged neatly, with complete nuclei and no red lipid deposition. In the model group, the hepatocytes were not arranged neatly, the nuclei disappeared, and some lipids were deposited in the hepatocytes. The high-dose group of Sanzi Yangqin Decoction had regular arrangement of hepatocytes and complete nuclei, with less red lipid deposition whereas the medium and low dose groups had less complete nuclei and less regular arrangement of hepatocytes, with a small amount of red lipid deposition. Compared with the model group, the protein expression levels of PPARα, CPT-1 and ACOX1 in the high-dose group of Sanzi Yangqin Decoction were increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the protein expression level of ACOX1 in the medium-dose group was increased ($P<0.05$). Compared with the model group, the protein expression levels of PPARα, CPT-1 and ACOX1 mRNA in the high-dose group of Sanzi Yangqin Decoction were increased ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the levels of ACOX1 mRNA in the medium and low dose groups were increased ($P<0.01$). **Conclusions**: Sanzi Yangqin Decoction can improve the body weight, blood pressure, blood lipids, and liver biochemical indexes in rats with phlegm-dampness obstruction syndrome of high-normal blood pressure. Its mechanism may be related to participate in regulating PPARα/CPT-1 signaling pathway, promote the oxidative decomposition of fatty acids, thereby playing a role in regulating hepatic lipid metabolism.

Keywords Sanzi Yangqin Decoction(三子养亲汤); high-normal blood pressure; phlegm-dampness obstruction; lipid metabolism; oxidative decomposition of fatty acids; PPARα/CPT-1 signal pathway

正常高值血压处于正常血压与高血压之间,即收缩压120～139 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)、舒张压80～89 mmHg[1-2],属于中医学“未病”阶段,常合并多种心血管疾病出现,因此对其进行干预治疗至关重要[3-4]。根据正常高值血压的临床特点,通常将其分为肝火亢盛证、痰湿壅盛证、阴虚阳亢证、阴阳两虚证4种证型[5],痰湿壅盛证为正常高值血压的主要证型[6]。研究表明,痰湿壅盛证高血压的病理机制涉及脂质代谢、糖代谢等物质代谢[7]。脂质代谢是人体的重要代谢过程之一,其主要功能是将脂质运输到外周组织中或者将其运送到肝脏进行清除和再循环[8]。越来越多的学者更加关注脂质代谢对高血压等心血管疾病的影响,并且对脂质代谢产生的具体机制进行了深入研究[9-11]。高血压相关脂质代谢紊乱通过过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARα)等基因和蛋白来调节[12],PPARα参与调节肝脏脂肪酸代谢,肉毒碱棕榈酰基转移酶-1(CPT-1)是PPARα的关键下游基因,可以参与脂肪酸氧化,是脂质代谢的关键酶[13]。同时,酰基辅酶A氧化酶(ACOX1)是脂肪酸过氧化酶体β氧化中的第一个限速酶[14]。研究表明,PPARα可通过调控CPT-1、ACOX1的含量,减少甘油三酯(TG)堆积,进而参与调控机体脂质代谢[15]。

三子养亲汤出自韩懋的《韩氏医通》,由炒莱菔子、炒白芥子、炒紫苏子组成,具有降气消食、温化痰饮的功效[16],主治痰壅气滞证,症见咳嗽喘逆、痰多胸痞、食少难消、舌苔白腻、脉滑。依据“异病同治”思想,基于痰湿内阻、气机郁滞病机,三子养亲汤在临床上用于治疗脂肪肝、高脂血症等代谢疾病疗效显著[17]。药理学研究发现,莱菔子水煎液可有效降低自发性高血压大鼠的血压[18];紫苏子油可降低肝脏脂质积累,改善肥胖引起的代谢紊乱和心血管疾病[19]。因此本研究通过观察三子养亲汤对PPARα/CPT-1信号通路的影响,探究其调控正常高值血压痰湿壅盛证大鼠脂质代谢的作用机制。

1　材料

1.1　动物

50只4周龄Wistar大鼠,购自北京维通利华实验动物科技有限公司[合格证书:SCXK(京)2016-0006],饲养于山东中医药大学动物饲养中心[动物实验设施许可证编号:SYXK(鲁)20170022]。本研究经山东中医药大学动物福利伦理审查委员会批准(审批号:SDUTCM20211103001)。

1.2　药物及试剂

炒莱菔子(批号210502,山东百味堂中药饮片有限公司)、炒紫苏子(批号2105300552,亳州市沪谯药业有限公司)、炒白芥子(批号2106200122,亳州市沪谯药业有限公司)均购于山东中医药大学附属医院,经山东中医药大学实验中心刘红燕教授鉴定为正品。总胆固醇(TC)测定试剂盒(批号U82781050)、TG测定试剂盒(批号U82881050)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂盒(批号U83085045)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂盒(批号U82985045)、丙氨酸转氨酶(ALT)测定试剂盒(批号U80785040)、天冬氨酸转氨酶(AST)测定试剂盒(批号U80885040)均购自桂林优利特医疗电子有限公司。改良苏木精-伊红(HE)染色试剂盒(批号G1121)、改良油红O染色液(批号G1261)均购自北京索莱宝科技有限公司。简单提取(Simply P)总RNA试剂盒(批号BSC52M1,杭州博日科技有限公司),新型反转录酶(Evo M-MLV)反转录预混型试剂盒(批号AG11728,湖南艾科瑞生物工程有限公司)、预混型实时荧光定量核酸扩增检测试剂盒(批号AG11701,湖南艾科瑞生物工程有限公司),组织/细胞快速裂解液(RIPA)(批号R0020,北京索莱宝科技有限公司),二辛可宁酸含量测定(BCA)蛋白浓度测定试剂盒(批号P0012,碧云天生物技术研究所)。抗体信息:甘油醛3磷酸脱氢酶(GAPDH)(批号BL006B,白鲨生物公司),ACOX1抗体(批号ab184032)、CPT-1抗体(批号ab128568)均购自艾博抗(上海)贸易有限公司,PPARα抗体(批号sc-398394)、抗兔二抗(批号7076P2)购自美国细胞信号技术公司。

1.3　药物制备

按照处方比例(5∶2∶2)[20]称取炒莱菔子、炒紫苏子、炒白芥子,将各剂量药物分别按照传统临床用药方法进行煎煮,加入蒸馏水浸泡20 min,煮至微沸保持30 min,过滤药渣;重复一次,合并两次煎煮滤液,55 ℃减压浓缩,浓缩液置于-20 ℃冰箱冷冻保存。

1.4　仪器

血压仪(型号BP-2010,北京软隆生物科技有限

公司），全自动生化分析仪（型号URIT-8026，优利特医疗电子有限公司），高级荧光正置显微镜（型号Axio Imager A2，北京博瑞科技有限公司），超微量分光光度计（型号Nanodrop one，美国赛默飞科技有限公司），实时荧光定量聚合酶链式反应（PCR）仪（型号Light Cycler 480II，瑞士罗氏公司），全波长酶标仪（型号Cytesion 5，美国伯腾公司），电泳仪（型号DYY-6D，北京六一生物科技有限公司），自动化学发光凝胶成像分析仪（型号Amersham Imager600，美国通用电气公司）。

2 方法

2.1 动物造模及给药

参照课题组前期造模方法[20]，适应性饲养1周后，将50只Wistar大鼠随机分成空白组10只及造模组40只，空白组给予维持饲料，造模组40只采用高脂饲料（批号D12492，美国RESEARCH DIETS公司）饲养+高盐（6%盐水）灌胃的方式造模。造模8周，模型构建成功后，把40只大鼠分为模型组及三子养亲汤低、中、高剂量组，每组各10只。空白组给予生理盐水灌胃，造模组继续给予高脂饲料加6%盐水灌胃，同时三子养亲汤各组给予相应浓度水煎液灌胃。每天灌胃1次，干预8周。三子养亲汤用药剂量根据相关文献计算[21]，高剂量组为7.02 g/kg生药量，中剂量组为3.51 g/kg生药量，低剂量组为1.76 g/kg生药量。

2.2 样本收集

大鼠处死前24 h禁食不禁水，以1.5%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉处死，取血离心（4 ℃，3 500 r/min，15 min，离心半径60 mm）后收集血清，取部分肝脏组织置于4%多聚甲醛中固定用于切片染色，剩余肝脏放至于−80 ℃冰箱储存。

2.3 检测体质量及血压

检测各组大鼠体质量、收缩压和舒张压变化情况。

2.4 检测血脂四项及肝功能指标

采用全自动生化分析仪检测血清中TC、TG、HDL-C、LDL-C及ALT、AST水平。

2.5 观察肝脏病理形态及脂质沉积情况

将4%多聚甲醛固定的肝脏进行石蜡组织包埋并进行石蜡与冷冻切片，根据说明书使用改良HE染色试剂盒和改良油红O染色液分别进行染色，染色完成后分别使用封片剂和甘油明胶进行封片，之后使用高级正置荧光显微镜进行拍片。

2.6 蛋白免疫印迹分析（WB）检测大鼠肝脏中PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白含量

称取肝脏60 mg，加入RIPA裂解并进行匀浆，离心（4 ℃，13 000 r/min，15 min，离心半径60 mm）后取上清。使用BCA试剂盒测定蛋白浓度，使用蛋白上样缓冲液充分变性蛋白。在7.5%聚丙烯酰胺凝胶中分离蛋白，转移至聚偏二氟乙烯（PVDF）膜上。使用脱脂奶粉封闭3 h。一抗孵育过夜。洗膜后，在室温下二抗孵育1 h。最后洗膜5次，每次5 min。使用增强化学发光法（ECL）化学发光剂显色，使用Image J软件分析图像。

2.7 PCR检测大鼠肝脏中PPARα、CPT-1、ACOX1 RNA含量

称取肝脏30 mg，匀浆，使用试剂盒提取总RNA，使用超微量分光光度计测量RNA浓度，使用反转录预混型试剂盒首先将RNA转为cDNA，然后使用PCR仪进行扩增。

反应条件：①95 ℃孵育30 s；②40次循环，95 ℃孵育5 s，60℃孵育30 s。GAPDH为内参。引物序列：PPARα-F 5′-GGCAATGCACTGAACATCGAG-3′，PPARα-R 5′-GCCGAATAGTTCGCCGAAAG-3′；CPT1a-F 5′-AGGTCGGAAGCCCATGTTGTA-3′，CPT1a-R 5′-GCTGTCATGCGCTGGAAGTC-3′；ACOX1-F 5′-CCTTTGTTGTCCCTATCCGTGAA-3′，ACOX1-R 5′-CAGGTAGCCGTTATCCATCTCTTC-3′；GAPDH-F 5′-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3′，GAPDH-R 5′-ATGGTGGTGAAGACGCCAGTA-3′。

2.8 数据分析

使用SPSS 22.0软件进行统计学分析，数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间比较采用LSD-t检验。取α=0.05为检验水准。

3 结果

3.1 各组大鼠体质量及血压比较

与空白组比较，模型组大鼠体质量、血压明显升高（P<0.01），表明正常高值血压痰湿壅盛证大鼠模型构建成功。干预后，与模型组比较，三子养亲汤各组大鼠体质量、血压均下降，其中三子养亲汤高剂量

组体质量与血压下降程度最为明显,其次是三子养亲汤中剂量组和三子养亲汤低剂量组($P<0.01$)。见表1、表2。

3.2　各组大鼠血清血脂四项含量比较

与空白组比较,模型组大鼠TG、TC、LDL-C含量均升高($P<0.01$);与模型组比较,三子养亲汤高剂量组血清TG、TC、LDL-C水平均显著降低($P<0.05$或$P<0.01$),且三子养亲汤各组血清HDL-C差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

3.3　各组大鼠肝功能指标比较

与空白组比较,模型组大鼠ALT、AST升高($P<0.01$);与模型组比较,三子养亲汤高剂量组ALT、AST含量均降低($P<0.01$)。见表4。

3.4　各组大鼠肝脏病理形态及脂质沉积情况比较

HE染色结果显示,空白组大鼠肝细胞排列整齐,细胞核形态完整;模型组大鼠肝细胞排列不整齐,出现细胞核消失的现象;而三子养亲汤高剂量组肝细胞排列规则、细胞核完整,三子养亲汤中剂量组和三子养亲汤低剂量组细胞核较完整,肝细胞排列较整齐。

油红O染色结果显示,空白组大鼠肝细胞排列整齐,无红色脂质沉积;模型组大鼠肝细胞内出现部分脂质沉积现象;而三子养亲汤高剂量组肝细胞排列整齐,有较少红色脂质沉积,三子养亲汤中剂量组和三子养亲汤低剂量组肝细胞排列较整齐,少量红色脂质沉积。见图1。

表1　各组大鼠体质量比较($\bar{x}\pm s$)　g

组别	只数	造模前	造模后	干预后
空白组	10	114.04±8.85	230.99±12.04	304.20±12.43
模型组	10	110.34±13.71	297.82±14.59**	366.82±17.80**
三子养亲汤低剂量组	10	113.80±9.20	286.85±15.58**	341.43±15.43$^{\#\#}$
三子养亲汤中剂量组	10	114.43±9.18	285.89±12.66**	340.68±14.42$^{\#\#}$
三子养亲汤高剂量组	10	105.45±7.62	277.02±17.19**	304.24±13.82$^{\#\#}$

注:与同时点空白组比较,$^{**}P<0.01$;与同时点模型组比较,$^{\#\#}P<0.01$。

表2　各组大鼠收缩压及舒张压比较($\bar{x}\pm s$)　mmHg

组别	只数	收缩压			舒张压		
		造模前	造模后	干预后	造模前	造模后	干预后
空白组	10	105.78±3.59	115.00±4.04	104.50±3.70	66.61±6.91	73.39±5.81	69.94±4.44
模型组	10	106.72±4.59	133.33±3.20**	129.17±3.29**	67.28±6.03	86.61±3.18**	84.67±4.17**
三子养亲汤低剂量组	10	109.11±4.42	130.33±3.90**	120.22±9.21$^{\#\#}$	67.28±8.05	86.39±2.73**	78.89±6.89$^{\#\#}$
三子养亲汤中剂量组	10	111.56±7.05	129.06±4.87**	112.83±6.89$^{\#\#}$	60.22±8.21	84.00±2.79**	72.44±8.66$^{\#\#}$
三子养亲汤高剂量组	10	113.18±4.35	132.00±4.16**	110.56±6.25$^{\#\#}$	62.41±4.29	85.94±1.73**	64.83±8.64$^{\#\#}$

注:与同时点空白组比较,$^{**}P<0.01$;与同时点模型组比较,$^{\#\#}P<0.01$。

表3　各组大鼠血清中TG、TC、LDL-C、HDL-C水平比较($\bar{x}\pm s$)　mmol/L

组别	只数	TG	TC	LDL-C	HDL-C
空白组	10	0.90±0.37	2.40±0.40	0.16±0.05	2.03±0.14
模型组	10	2.84±1.37**	3.32±0.39**	1.02±0.56**	1.88±0.37
三子养亲汤低剂量组	10	2.28±0.68	2.94±0.10$^{\#}$	0.89±0.41	2.05±0.08
三子养亲汤中剂量组	10	2.41±1.15	3.05±0.21	0.56±0.14$^{\#}$	2.07±0.16
三子养亲汤高剂量组	10	1.46±0.53$^{\#}$	2.64±0.34$^{\#\#}$	0.39±0.15$^{\#}$	1.98±0.25

注:TG为甘油三酯,TC为总胆固醇,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇。
与空白组比较,$^{**}P<0.01$;与模型组比较,$^{\#}P<0.05$,$^{\#\#}P<0.01$。

3.5 各组大鼠PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达比较

与空白组比较，模型组大鼠肝脏中PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达水平降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；与模型组比较，三子养亲汤高剂量组PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达水平明显升高（$P<0.05$或$P<0.01$），中剂量组ACOX1蛋白表达水平升高（$P<0.05$）。见表5、图2。

3.6 各组大鼠PPARα、CPT-1、ACOX1基因表达比较

与空白组比较，模型组大鼠肝脏中PPARα、CPT-1、ACOX1 mRNA表达水平降低（$P<0.01$）；与模型组比较，三子养亲汤高剂量组PPARα、CPT-1、ACOX1 mRNA水平升高（$P<0.05$或$P<0.01$），三子养亲汤低、中剂量组ACOX1 mRNA水平升高（$P<0.01$）。见表6。

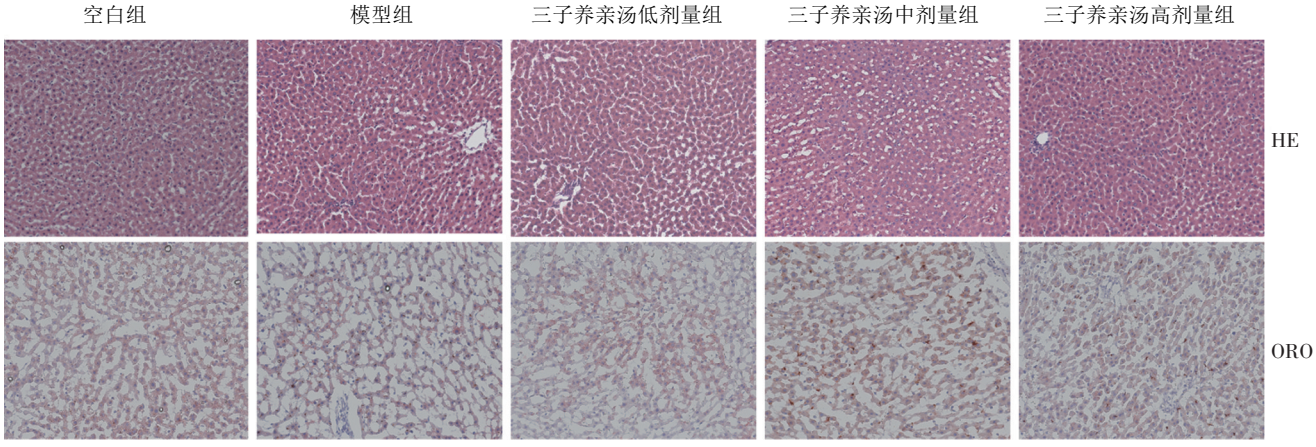
4 讨论

正常高值血压痰湿壅盛证的病因病机可分为虚实两方面，与肝、脾关系密切。实者，肝脏疏泄失调，造成气血瘀滞、经脉闭塞，气血津液运行不畅，进而内生痰湿；虚者，脾胃虚弱，脾失健运，无力推动津液输布运行，痰湿内生[22]。因此，该病证主要在于痰湿

表4 各组大鼠血清ALT、AST水平比较（$\bar{x}\pm s$） mmol/L

组别	只数	AST	ALT
空白组	10	6.50±1.00	12.75±0.96
模型组	10	12.75±0.50**	18.75±2.99**
三子养亲汤低剂量组	10	11.25±0.96#	16.25±1.71
三子养亲汤中剂量组	10	8.75±0.50##	15.25±1.71
三子养亲汤高剂量组	10	6.75±0.50##	12.00±0.82##

注：ALT为丙氨酸转氨酶，AST为天冬氨酸转氨酶。
与空白组比较，**$P<0.01$；与模型组比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$。



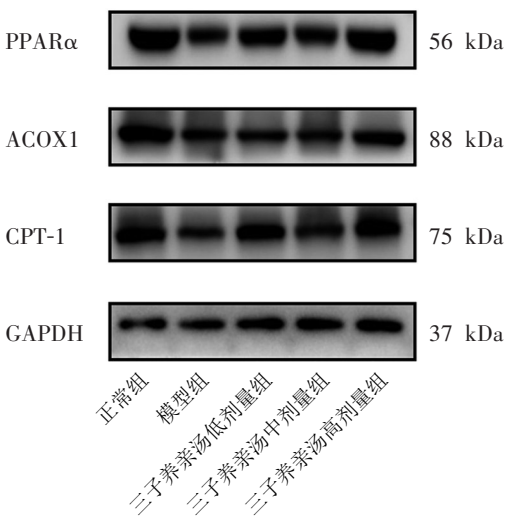
注：HE为苏木精-伊红染色，ORO为油红O染色。

图1 各组大鼠肝脏病理形态及脂质沉积情况比较（200×）

表5 各组大鼠PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	样本数	PPARα	CPT-1	ACOX1
空白组	3	1.35±0.14	1.20±0.23	1.29±0.19
模型组	3	0.76±0.10**	0.61±0.12*	0.73±0.04**
三子养亲汤低剂量组	3	0.89±0.03	0.85±0.19	0.80±0.03
三子养亲汤中剂量组	3	0.75±0.07	0.85±0.12	0.83±0.04#
三子养亲汤高剂量组	3	1.14±0.02##	1.21±0.17##	1.08±0.13#

注：PPARα为过氧化物酶体增殖物激活受体，CPT-1为肉毒碱棕榈酰基转移酶-1，ACOX1为酰基辅酶A氧化酶。
与空白组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$；与模型组比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$。



注:PPARα为过氧化物酶体增殖物激活受体,ACOX1为酰基辅酶A氧化酶,CPT-1为肉毒碱棕榈酰基转移酶-1,GAPDH为甘油醛3磷酸脱氢酶。

图2　各组大鼠PPARα、CPT-1、ACOX1蛋白表达情况

壅盛,脉络阻滞,血行不畅,脉壁增厚,导致血管狭窄,进而引发血压升高。在治疗上应调畅气机、行气祛痰湿。三子养亲汤由炒莱菔子、炒紫苏子、炒白芥子组成,为治疗痰壅气逆食滞的常用方。方中炒莱菔子具有下气定喘、消食化痰的功效,主治咳嗽痰喘、食积气滞、胸闷腹胀、下痢后重;炒白芥子具有利气豁痰、温中散寒、通络止痛的功效,主治痰饮咳喘、胸胁胀满疼痛、反胃呕吐、中风不语、肢体痹痛麻木、脚气、跌打肿痛等症;炒紫苏子有降气消痰、平喘、润肠的功效,用于痰壅气逆、咳嗽气喘、肠燥便秘。现代研究表明,莱菔子可消痰导滞,用于辅助治疗痰湿郁热型肥胖症[23];莱菔子和白芥子中的芥子碱硫氰酸酯具有明显的降压、降脂功效[24]。

肝脏是脂类代谢的主要器官和重要场所,脂类的消化吸收、转运、分解及合成代谢都与肝脏有密切关系[25-26]。研究表明,肝细胞通过促进肝脏脂肪酸摄取、脂肪酸合成,参与脂肪酸氧化,从而调节TG含量[27]。发生在线粒体内的脂肪酸氧化对TG代谢具有重要意义[28]。本实验结果显示,三子养亲汤高剂量组血清TG、TC、LDL-C水平均显著降低,且三子养亲汤高剂量组PPARα、CPT-1、ACOX1 mRNA表达水平升高,推测三子养亲汤调控正常高值血压痰湿壅盛证大鼠血脂变化的具体机制可能是通过参与调控PPARα/CPT-1信号通路实现的。

PPARα是脂肪酸氧化过程中的重要转录因子,可直接调控脂肪酸转运和氧化的相关基因,在控制脂质稳态中起着重要作用[29]。PPARα通过促进脂肪酸氧化,可使肥胖大鼠的脂肪质量与体质量减少[30]。研究表明,PPARα抑制合成脂肪酸的乙酰辅酶α羧化酶的表达,进而降低细胞内TG的合成[31]。CPT-1参与脂肪酸氧化,脂质代谢发生变化会影响机体内CPT-1的含量变化[32]。CPT-1参与脂肪酸β氧化是在细胞内的线粒体上发生的[33]。在脂肪酸氧化过程中,CPT-1是PPARα参与脂质代谢的重要下游因子,PPARα调控CPT-1的表达,二者共同调控机体的脂质代谢[34]。ACOX1与CPT-1同属于脂肪酸氧化酶,是PPARα的下游基因,参与调控脂肪酸β氧化[35]。脂肪酸β氧化不足或脂质合成过度会导致肝脏中的脂质异常沉积,同时PPARα对参与脂肪酸氧化的相关靶基因CPT-1、ACOX1的调控作用减弱,从而使肝脏中的脂质堆积,引发疾病[36]。本实验结果表明三子养亲汤可通过参与调控相关基因靶点的表达,改善肝脏中的脂肪酸氧化,降低肝脏中TG的含量,改善正常高值血压痰湿壅盛证大鼠体内脂质堆积。

综上所述,三子养亲汤可调控正常高值血压痰湿壅盛证大鼠血压、体质量、血脂等指标的变化,同

表6　各组大鼠PPARα、CPT-1、ACOX1 mRNA水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	样本数	PPARα mRNA	CPT-1 mRNA	ACOX1 mRNA
空白组	3	1.03±0.28	1.05±0.35	1.02±0.25
模型组	3	0.26±0.12**	0.31±0.07**	0.23±0.09**
三子养亲汤低剂量组	3	0.26±0.06	0.37±0.09	0.60±0.07##
三子养亲汤中剂量组	3	0.35±0.06	0.36±0.07	0.51±0.04##
三子养亲汤高剂量组	3	0.44±0.12#	0.72±0.07##	0.60±0.04##

注:PPARα为过氧化物酶体增殖物激活受体,CPT-1为肉毒碱棕榈酰基转移酶-1,ACOX1为酰基辅酶A氧化酶。
与空白组比较,**$P<0.01$;与模型组比较,#$P<0.05$,##$P<0.01$。

时参与调节肝脏脂质代谢，其机制可能是通过调控PPARα/CPT-1信号通路，促进肝脏中的脂肪酸氧化分解，改善脂质代谢紊乱。本研究阐明了三子养亲汤治疗正常高值血压痰湿壅盛证大鼠肝脏脂质代谢紊乱的具体机制，为三子养亲汤治疗正常高值血压痰湿壅盛证提供了实验依据和新的研究思路，同时为经典方剂治疗中医病证提供了有力的科学依据。

［参考文献］

［1］HE D H，LIN J X，ZHANG L M，et al. Early treatment with losartan effectively ameliorates hypertension and improves vascular remodeling and function in a prehypertensive rat model［J］. Life Sci，2017，173：20-27.

［2］HE D H，ZHANG L M，LIN L M，et al. Long-term prehypertension treatment with losartan effectively prevents brain damage and stroke in stroke-prone spontaneously hypertensive rats［J］. Int J Mol Med，2014，33（2）：301-309.

［3］郑玉娇，逄冰，刘文科，等. 中医“治未病”临床研究的现状及对策探析［J］. 环球中医药，2018，11（8）：1329-1332.

［4］叶建桥，齐冬梅，齐于辰. 正常高值血压痰湿壅盛证动物模型建立与评价［J］. 山东中医药大学学报，2023，47（4）：462-470.

［5］于悦，李冬，马柯，等. “正常高值血压”证候分型及相关脉象特征分析［J］. 山东中医药大学学报，2021，45（4）：438-443.

［6］李媛媛，胡亮亮，王忆勤，等. 正常高值血压中医证候特点研究进展［J］. 中华中医药杂志，2019，34（10）：4747-4749.

［7］伍新诚，郑景辉，马晓聪，等. 基于文献计量学的高血压痰湿壅盛证患者血浆代谢组学研究［J］. 辽宁中医杂志，2017，44（7）：1348-1355，后插1.

［8］刘付轩，梁齐，黄明，等. 虎金方对MAFLD小鼠脂质代谢相关因子的影响［J］. 中药材，2023，46（1）：202-206.

［9］李伟华，任维华，杨丽，等. 白花丹素对糖尿病大鼠肾脏氧化应激及脂质代谢的保护作用［J］. 中国老年学杂志，2023，43（2）：433-436.

［10］崔源，殷焱，李石兰，等. 苹果多酚提取物通过激活SIRT1改善游离脂肪酸诱导的HepG2细胞脂质代谢紊乱［J］. 营养学报，2023，45（1）：76-85.

［11］赵聪娜，罗洋，冯利民. 基于脂质代谢组学研究芪参益气滴丸保护高脂血症心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌损伤的机制［J］. 天津中医药，2023，40（1）：82-87.

［12］MIRZA A Z，ALTHAGAFI I I，SHAMSHAD H. Role of PPAR receptor in different diseases and their ligands：physiological importance and clinical implications［J］. Eur J Med Chem，2019，166：502-513.

［13］ZHANG Q，KONG X，YUAN H，et al. Mangiferin improved palmitate-induced-insulin resistance by promoting free fatty acid metabolism in HepG2 and C2C12 cells via PPARα：mangiferin improved insulin resistance［J］. J Diabetes Res，2019，2019：2052675.

［14］PARK H S，SONG J W，PARK J H，et al. TXNIP/VDUP1 attenuates steatohepatitis via autophagy and fatty acid oxidation［J］. Autophagy，2021，17（9）：2549-2564.

［15］YOON M. The role of PPARalpha in lipid metabolism and obesity：focusing on the effects of estrogen on PPARalpha actions［J］. Pharmacol Res，2009，60（3）：151-159.

［16］李冀. 方剂学［M］. 3版. 北京：中国中医药出版社，2012：269.

［17］张琦，刘文全. 三子养亲汤临证新用举隅［J］. 内蒙古中医药，2017，36（19）：42.

［18］高世杰，乔利，齐冬梅. 莱菔子水煎液降低自发性高血压大鼠血压的粪便代谢组学研究［J］. 时珍国医国药，2022，33（4）：853-856.

［19］CUI X Y，GOU Z Y，FAN Q L，et al. Effects of dietary perilla seed oil supplementation on lipid metabolism，meat quality，and fatty acid profiles in Yellow-feathered chickens［J］. Poult Sci，2019，98（11）：5714-5723.

［20］郭晓庆，李淑敏，于晗，等. 基于下丘脑代谢组学研究三子养亲汤干预正常高值血压痰湿壅盛证大鼠作用机制［J］. 药学学报，2022，57（11）：3387-3395.

［21］李怡萍，杨丽丽，郑昱，等. 三子养亲汤对非酒精性脂肪性肝病小鼠脂质代谢紊乱的调控作用［J］. 中成药，2022，44（3）：913-917.

［22］吴逸姣，张斌霞. 半夏白术天麻汤治疗痰湿壅盛型高血压的进展评价［J］. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8（8）：1334-1336.

［23］吴学敏，王涵，罗金丽，等. 态靶辨证在痰湿郁热型肥胖症中的运用：小陷胸汤加决明子、车前子、葶苈子、莱菔子、莪蔚子［J］. 辽宁中医杂志，2020，47（12）：4-6.

［24］LIU Y，YIN H L，LI C，et al. Sinapine thiocyanate ameliorates vascular endothelial dysfunction in hypertension by inhibiting activation of the NLRP3 inflammasome［J］. Front Pharmacol，2020，11：620159.

[25] 张毅,赵丹丹,莫芳芳,等. 降糖消渴颗粒对糖尿病小鼠肝脏AMPKα/NF-κB信号通路的影响[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(5):626-632.
[26] WANG L,XU B Y,SAGADA G,et al. Dietary berberine regulates lipid metabolism in muscle and liver of black sea bream(Acanthopagrus schlegelii) fed normal or high-lipid diets[J]. Br J Nutr,2021,125(5):481-493.
[27] LI Y H,GAN M C,TANG T,et al. Intramuscular adipocyte and fatty acid differences between high-fat and control rabbit groups subject to a restricted diet[J]. Vet Med Sci,2021,7(5):2051-2060.
[28] ALVES-BEZERRA M,COHEN D E. Triglyceride metabolism in the liver[J]. Compr Physiol,2017,8(1):1-8.
[29] DELEYE Y,COTTE A K,HANNOU S A,et al. CDKN2A/p16INK4a suppresses hepatic fatty acid oxidation through the AMPKα2-SIRT1-PPARα signaling pathway[J]. J Biol Chem,2020,295(50):17310-17322.
[30] 宁丽军. 尼罗罗非鱼过氧化物体增殖激活受体(PPARα)激活及其降脂机制研究[D]. 上海:华东师范大学,2016.
[31] SHENG D D,ZHAO S M,GAO L,et al. BabaoDan attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease via activation of AMPK signaling[J]. Cell Biosci,2019,9:77.
[32] HAO F Q,TIAN M M,ZHANG X B,et al. Butyrate enhances CPT1A activity to promote fatty acid oxidation and iTreg differentiation[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2021,118(22):e2014681118.
[33] YANG K,DOAN M T,STILES L,et al. Measuring CPT-1-mediated respiration in permeabilized cells and isolated mitochondria[J]. STAR Protoc,2021,2(3):100687.
[34] WU L,LIU C,CHANG D Y,et al. The attenuation of diabetic nephropathy by annexin A1 via regulation of lipid metabolism through the AMPK/PPARα/CPT1b pathway[J]. Diabetes,2021,70(10):2192-2203.
[35] LI L R,LI Q H,HUANG W B,et al. Dapagliflozin alleviates hepatic steatosis by restoring autophagy via the AMPK-mTOR pathway[J]. Front Pharmacol,2021,12:589273.
[36] SUN N N,SHEN C P,ZHANG L,et al. Hepatic Krüppel-like factor 16(KLF16) targets PPARα to improve steatohepatitis and insulin resistance[J]. Gut,2021,70(11):2183-2195.

(上接第21页)

[26] 林昌稳,罗世春,蒋晶,等. 基于数据挖掘技术探析中医慢性鼻炎处方用药规律[J]. 大众科技,2022,24(11):72-77,12.
[27] 黄川锋,王海鑫,康爱英,等. 辛夷对急性酒精性肝损伤小鼠的肝保护作用及机制研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(7):515-518.
[28] 陈志东,王锋,汪年松. 辛夷挥发油对肾缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国现代医学杂志,2009,19(10):1484-1486.
[29] 马藏,程媛,高天,等. 苍耳子不同提取物及其与辛夷配伍的动物实验研究[J]. 中药与临床,2011,2(4):30-32.
[30] 吴飞虎. 辛夷清肺饮加减治疗粉刺40例临床观察[J]. 内蒙古中医药,2010,29(2):11-12.
[31] 李子质.辛夷散治愈声带瘪肉1例[J]. 西部中医药,1989,2(2):11-12.
[32] 洪敏申,朱锐平,唐海宁,等. 自拟辛夷汤治疗上气道咳嗽综合征外邪犯肺证30例[J]. 甘肃中医学院学报,2011,28(3):18-19.
[33] 杨喜艳. 辛夷临证应用体会[J]. 实用中医药杂志,2010,26(9):653.
[34] 田建东. 刘弼臣应用辛苍五味汤治疗五脏疾病经验撷萃[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(S1):60-62.
[35] 王春明. 高允旺扶阳论治脑病经验[J]. 内蒙古中医药,2013,32(19):81-82.
[36] 崔世奎. 加味救脑汤治疗脑瘤[J]. 湖北中医杂志,2002,24(1):29.
[37] 张东安,陈帅锋. 辛夷入药可治癌[J]. 河南林业,1997(6):50.
[38] 乔溪莹,郑虎占. 妇科专家周玉玫治疗继发性不孕症用药经验探讨[J]. 中国医药导报,2015,12(10):114-117.

基于整合药理学探讨“茯苓-甘草”协同配伍对肺腺癌的作用机制及验证研究

钟玉婷[1],商琳晓[2],姚 燕[1],张文峰[3],孙长岗[4]

(1.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355; 2.滨州医学院中西医结合学院,山东 烟台 264003; 3.澳门科技大学中医药学院,澳门 999078; 4.潍坊市中医院肿瘤科,山东 潍坊 261041)

[摘要] 目的:基于网络药理学和生物信息学探讨“茯苓-甘草”协同配伍对肺腺癌的作用机制及靶点,并通过实验验证“茯苓-甘草”主要成分槲皮素对肺腺癌的抑制作用。方法:对肺腺癌相关基因进行差异分析,从TCMSP数据库下载“茯苓-甘草”有效成分及靶标,获取药物-疾病共同靶标,进行网络构建、富集分析、生存分析等。通过对“茯苓-甘草”主要成分与肺腺癌关键靶点进行分子对接,选出构效关系良好的有效成分进行后续实验验证。通过细胞增殖、划痕及侵袭实验检测药物对肺腺癌细胞的干预作用,实时荧光定量法检测药物对关键靶点的作用。结果:肺腺癌8 109个差异表达基因和102个药物靶基因取交集共获得32个共同基因,富集分析显示靶基因主要参与p53信号通路、细胞衰老等癌症相关通路,分子对接结果显示槲皮素具有良好的构效关系,因此选择槲皮素进行后续实验验证。有效成分槲皮素可以抑制肺腺癌A549及H1299细胞的增殖、迁移及侵袭能力,并且可以显著下调关键靶点含杆状病毒IAP重复序列蛋白5(BIRC5)、细胞周期蛋白B1(CCNB1)、检查点蛋白激酶1(CHEK1)的表达。结论:“茯苓-甘草”有效成分槲皮素可以有效抑制肺腺癌恶性表型,其机制可能与靶向调节关键基因BIRC5、CCNB1、CHEK1的表达有关。

[关键词] 茯苓;甘草;槲皮素;网络药理学;生物信息学;肺腺癌

[中图分类号] R256.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0082-09

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.014

Mechanism and Validation of Synergistic Compatibility of “Fuling(Poria)-Gancao(Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma)” on Lung Adenocarcinoma Based on Integrated Pharmacology

ZHONG Yuting[1],SHANG Linxiao[2],YAO Yan[1],ZHANG Wenfeng[3],SUN Changgang[4]

(1.College of First Clinical Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Binzhou Medical University,Yantai 264003,China;3.School of Traditional Chinese Medicine,Macau University of Science and Technology,Macau 999078,China;4.Department of Oncology,Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine,Weifang 261041,China)

Abstract **Objective:** To investigate the mechanism and targets of synergistic compatibility of “Fuling(Poria)-Gancao(Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma)”

[收稿日期] 2023-06-19

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:82174222、81973677)

[作者简介] 钟玉婷(1994—),女,山东潍坊人,2020年级硕士研究生,研究方向:恶性肿瘤及血液病的中西医结合临床与实验研究。电话:15614692619;邮箱:zhongyuting18@163.com。

[通信作者] 孙长岗(1970—),男,山东潍坊人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,主要从事恶性肿瘤与血液病的临床和实验研究工作。电话:13583690699;邮箱:scgdoctor@126.com。

on lung adenocarcinoma based on network pharmacology and bioinformatics, and to verify the inhibitory effect of quercetin, the main ingredient of “Fuling-Gancao”, on lung adenocarcinoma through experiments. **Methods:** Differential analysis of lung adenocarcinoma related genes was performed. The active ingredients and targets of “Fuling-Gancao” was downloaded from TCMSP database. And the drug-disease common targets were obtained for network construction, enrichment analysis and survival analysis. Through molecular docking between the main ingredients of “Fuling-Gancao” and the key targets of lung adenocarcinoma, the effective ingredients with good structure-activity relationship were selected for subsequent experimental validation. The intervention effects of the drugs on lung adenocarcinoma cells were detected by cell proliferation, scratch and invasion assays, and the effects of the drugs on key targets were detected by real-time fluorescence quantitative. **Results:** A total of 32 common genes were obtained by taking the intersection of 8 109 differentially expressed genes and 102 drug target genes in lung adenocarcinoma. Enrichment analysis showed that the target genes were mainly involved in p53 signaling pathway, cellular senescence, and other cancer-related pathways. And the results of molecular docking showed that quercetin had a good structure-activity relationship. Therefore, quercetin was selected for subsequent experimental verification. The active ingredient quercetin can inhibit the proliferation, migration and invasion ability of lung adenocarcinoma A549 and H1299 cells, and can significantly down-regulate the expression of the key targets BIRC5, CCNB1 and CHEK1. **Conclusions:** Quercetin, the active ingredient of “Fuling-Gancao”, can effectively inhibit the malignant phenotype of lung adenocarcinoma. Its mechanism may be related to the targeted regulation of the expression of key genes BIRC5, CCNB1 and CHEK1.

Keywords Fuling(Poria); Gancao(Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma); quercetin; network pharmacology; bioinformatics; lung adenocarcinoma

肺癌是高发病率和高病死率的癌症，2020年全球癌症统计显示，肺癌仍旧是病死率第一的癌症，对人类的生命健康造成极大的威胁[1]。肺腺癌（LUAD）是目前最常见的肺癌亚型，占所有肺癌的40%，且其发病率逐年提升[2]。目前的疗法包括手术、放疗、化疗、免疫和靶向治疗[3]。然而，由于肺腺癌具有高度异质性，进展迅速，早期易转移，且缺乏准确的生物标志物，大多数患者预后不良。

中医药治疗肿瘤具有悠久的历史，近年来，大量研究表明中药在治疗肿瘤方面具有独特的优势，可调节免疫、改善造血功能、诱导肿瘤细胞凋亡、促进分化、抑制RNA及DNA合成、逆转多药耐药等，在临床上起到了良好的抗肿瘤以及增效减毒作用。“茯苓-甘草”药对出自《伤寒论》，在历代名方中茯苓与甘草无论单用或配伍，其应用频率均居前列[4]。并且，两药之功不拘于君臣佐使，二者升降互用，阴阳互化，清补兼施，其广泛配伍均体现出极高的协同价值和临床潜力，大量临床实践表明其对晚期及复发转移的肺腺癌具有良好的疗效，具有调节免疫、抗肿瘤的双重功效[5]。茯苓系多孔菌科植物茯苓的干燥菌核，茯苓多糖是其抗肿瘤的主要活性成分之一，与其他真菌多糖一样，茯苓多糖有非常显著的抗肿瘤作用[6]。甘草属纲豆目蝶形花科，现代药理研究表明，甘草主要化学成分为三萜类、黄酮类、多糖类以及香豆素类等，并从中分离出超过300种黄酮类化合物及其衍生物，槲皮素作为其中具有生物活性的天然化合物，具有抗氧化、抗炎、调节血糖和抗肿瘤等多种功效，被用于肿瘤、炎症、哮喘等多种病症的治疗[7]。甘草查尔酮A作为其中具有多重药理活性的黄酮类化合物，可通过调节相关蛋白表达及信号通路，诱导肿瘤细胞凋亡，抑制肿瘤细胞增殖、侵袭、转移及血管生成，从而发挥抗肿瘤作用[8]。但“茯苓-甘草”协同配伍对肺腺癌的作用机制尚不明确。

整合药理学是研究多成分药物与机体相互作用及其整合规律和作用原理的一门学科，是药理学研究的新领域，中药方剂物质实体与机体交互作用规律是整合药理学研究的关键科学问题之一，涵盖了网络药理学、生物信息学、基因芯片等多种技术[9]。因此，本研究基于整合药理学对“茯苓-甘草”药对中的主要成分及其与肺腺癌的相关性进行分析，进一

步明确“茯苓-甘草”药对主要成分治疗肺腺癌的具体作用机制，并通过体外实验进行验证，从而在分子层面确定“茯苓-甘草”药对抗肿瘤的活性成分及精确靶点，为后期的临床研究提供参考依据。

1 材料和方法

1.1 整合药理学研究方法

1.1.1 肺腺癌数据下载及预处理

肺腺癌的RNA测序数据和相应的临床数据来自TCGA数据库（https://portal.gdc.cancer.gov/）。数据集的纳入标准：①组织学诊断为LUAD；②临床资料完整。排除标准：数据库样本数据无效或不足。使用R生物导体包TCGABiolinks整合和提取mRNA表达谱。使用Ensembl在线数据库对基因进行注释。

1.1.2 差异分析

为了识别肺腺癌和正常样本之间差异表达的mRNAs，对下载的mRNAs数据进行标准化，并使用R软件中的edgeR包进行差异表达分析。过滤标准如下：①至少25%的样本基因表达水平大于2；②使用M值的修剪平均值对原始RNA测序进行归一化；③ llog2FoldChangel的阈值大于1且错误发现率（FDR）小于0.05。使用R软件GOplot包对差异结果进行可视化。

1.1.3 “茯苓-甘草”活性成分及靶标筛选

“茯苓-甘草”的有效成分靶标从TCMSP在线数据库（https://tcmspw.com/tcmsp.php）查询。以“茯苓”“甘草”为关键词，以生物利用度（OB）≥30%且类药性（DL）≥0.18为筛选标准确定两药的有效成分，同时下载有效成分的相关靶标。

1.1.4 “茯苓-甘草”药物靶点与肺腺癌基因交集

使用Venny 2.1.0 在线作图工具对“茯苓-甘草”靶基因和肺腺癌差异基因取交集，获取“茯苓-甘草”药物靶点与肺腺癌共同基因。

1.1.5 功能富集分析

使用DAVID 6.8（http://david.abcc.ncifcrf.gov/）在线工具对药物和疾病共同基因进行基因本体论（GO）富集和京都基因和基因组百科全书（KEGG）途径分析。$P<0.05$的GO和KEGG结果被认为具有统计学意义，并使用R软件中的GOplot包将结果可视化。

1.1.6 中药调控网络及蛋白互作网络构建

使用Cytoscape 3.9.0对药物小分子-靶标-疾病绘制调控网络。为进一步探索基因之间所有可能的相互作用，使用STRING在线数据库（http://david.abcc.ncifcrf.gov/）对共同基因绘制蛋白互作网络图，以置信评分≥0.4作为筛选标准，并获取蛋白互作网络图和分析数据。

1.1.7 生存分析

针对药物和疾病的共同基因，为进一步探讨其与预后的关系，结合TCGA肺腺癌临床数据使用R软件中Survival包进行Kaplan-Meier生存分析和Log-rank检验，以确定基因与肺腺癌患者的总生存（OS）之间的关系。取α=0.05为检验水准。

1.1.8 分子对接

从PubChem数据库（https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/）中下载“茯苓-甘草”主要有效成分结构，从AlphaFold蛋白质结构数据库（http://alphafold.ebi.ac.uk）中提取关键靶点的三维晶体结构。使用Sybyl软件对关键靶点晶体结构及“茯苓-甘草”主要有效成分结构进行对接。

1.2 实验验证材料与方法

1.2.1 材料及试剂

人肺腺癌A549细胞及H1299细胞购自中国科学院昆明细胞库。槲皮素（纯度≥95%，批号68124-04-9，上海源叶生物科技有限公司）；胎牛血清（FBS，批号430790，上海依科赛生物制品有限公司）；洛斯维·帕克纪念研究所（RPMI）-1640培养基（批号2357161，美国Gibco公司）；四甲基偶氮唑盐（MTT，批号M8180）、二甲基亚砜（DMSO，批号D8370）、Matrige基质胶（批号356234）、1%结晶紫染色液（批号C8470）均购自北京索莱宝科技有限公司；RNA提取试剂盒（批号DP503，北京天根生化科技有限公司）；逆转录试剂盒（批号RR037B，北京宝日医生物技术有限公司）；实时荧光定量聚合酶链式反应（qPCR）反转录试剂盒（批号AE301-02，北京全式金生物技术有限公司）。

1.2.2 细胞培养

在RPMI-1640培养基中添加10% FBS和1%双抗，配置成完全培养基。将A549细胞和NCI-H1299细胞培养于完全培养基中，置于37℃、含5%CO_2的细胞培养箱中培养。取对数生长期的细胞用于后续实验。

1.2.3 细胞增殖检测

通过MTT法检测槲皮素对肺腺癌细胞增殖的影响，其中A549和H1299细胞在96孔板中培养。A549细胞密度为6×10^3个/孔，H1299细胞密度为

5×10^3个/孔。加药前细胞在无血清培养基中培养4 h,并用不同浓度的槲皮素(0 μmoL/L、20 μmoL/L、40 μmoL/L、80 μmoL/L、100 μmoL/L、120 μmoL/L、160 μmoL/L和240 μmoL/L)处理24 h后去除药物,将每孔加入20 μL MTT及80 μL培养基,放入培养箱中4 h,随后去除MTT,加入150 μL DMSO摇床震荡10 min,使用酶标仪于490 nm波长处检测其吸光度值(OD)。不含细胞和槲皮素、只含完全培养基为空白组,不含槲皮素、含细胞和完全培养基为对照组,不同浓度槲皮素干预为药物处理组。细胞活力=(药物处理组OD-空白组OD)/(对照组OD-空白组OD)×100%,进行3次独立实验。

1.2.4 划痕实验

分别将对数期的A549和H1299细胞用胰酶消化,制成细胞悬液(4×10^5个/孔)接种于六孔板中,静置于5% CO_2、37 ℃的培养箱直至融合度为90%左右,用一次性枪头划出划痕,磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤细胞2次,洗掉脱落细胞,设置对照组(0 μmoL/L)、低浓度组(60 μmoL/L)、高浓度组(120 μmoL/L),使用荧光倒置显微镜分别拍摄0 h及药物干预24 h的照片。使用ImageJ软件对划痕结果进行分析,进行3次独立实验。

1.2.5 侵袭实验

Transwell小室中加入60 μL稀释好的Matrigel胶。在下室中加入800 μL完全培养基,将处于对数期的肿瘤细胞用胰酶消化,分别用含不同浓度(0 μmoL/L、60 μmoL/L、120 μmoL/L)的槲皮素无血清培养基重悬肿瘤细胞,调整细胞密度为每毫升1×10^5个,每个小室加入细胞悬液150 μL。24孔板放入培养箱继续培养。培养24 h后弃掉小室内液体,4%多聚甲醛室温固定30 min,0.1%结晶紫溶液染色25 min,最后使用倒置荧光显微镜进行拍照,进行3次独立实验。使用ImageJ软件对侵袭实验结果进行分析。

1.2.6 qPCR检测含杆状病毒IAP重复序列蛋白5(BIRC5)、细胞周期蛋白B1(CCNB1)、检查点蛋白激酶1(CHEK1)mRNA的表达

用RNA提取试剂盒提取总RNA,使用qPCR反转录试剂盒去除基因组DNA并且将RNA反转录为cDNA,反转录条件为 37 ℃ 15 min、85 ℃ 5 s。参照qPCR反应混合物说明书,建立qPCR体系,使用qPCR仪分析样品,检测BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA的表达,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)为内参基因。

用于qPCR的正向和反向引物序列如下。CCNB1:上游5′ATACTGCCTCTCCAAGCCCAA3′,下游5′AGCTCCATCTTCTGCATCCACATC3′;BIRC5:上游5′AAGGACCACCGCATCTCTACATTC3′,下游5′CTCGTTCTCAGTGGGGCAGTG3′;CHEK1:上游5′GCGTGCCGTAGACTGTCCAG3′,下游5′TTGCCTTCTCTCCTGTGACCATAG3′;GAPDH:上游5′GGTGTGAACCATGAGAAGTATGA3′,下游5′GAGTCCTTCCACGATACCAAAG3′。结果采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法进行统计分析。分别进行3次独立实验。

1.2.7 统计分析

应用SPSS 22.0对数据进行统计分析,数据以$\bar{x}\pm s$表示,采用单因素方差分析进行多组间比较。取$\alpha=0.05$为检验水准。

2 结果

2.1 整合药理学研究结果

2.1.1 肺腺癌患者特征和差异表达的mRNA

共获得594个基因表达定量数据,其中肿瘤样本535个,正常样本59个。共鉴定了8 109个差异表达的mRNA,其中6 245个上调mRNA,1 864个下调mRNA。见图1。

2.1.2 TCMSP筛选“茯苓-甘草”活性成分及靶标

共获得茯苓有效成分15个,甘草有效成分92个,同时获得茯苓和甘草的靶基因102个。

2.1.3 交集基因的获取

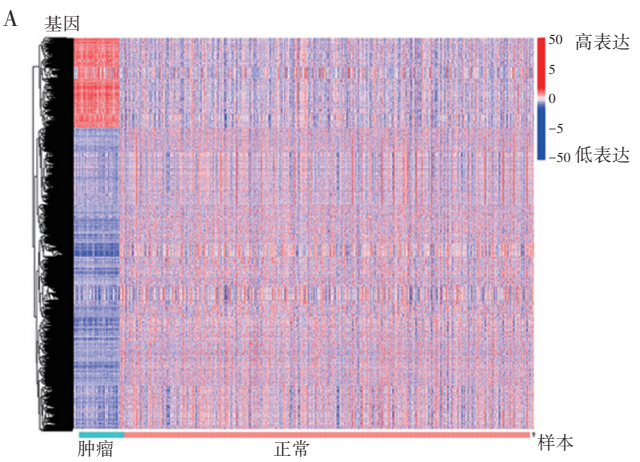
“茯苓-甘草”药物靶点与肺腺癌基因交集使用Venny 2.1.0在线作图工具获取,8 109个差异表达的mRNA和102个药物靶点取交集共获得32个共同基因。见图2。

2.1.4 GO富集分析及KEGG通路分析结果

GO富集分析显示,32个基因主要参与肺腺癌中丝氨酸水解酶活性、丝氨酸型内肽酶活性、丝氨酸型肽酶活性、内肽酶活性等,见图3A。KEGG通路分析显示,32个基因主要参与癌症中的转录失调、p53信号通路、细胞衰老、化学致癌受体激活等通路,见图3B。

2.1.5 中药调控网络及蛋白互作网络构建

使用STRING在线数据库联合Cytoscape 3.9.0对“茯苓-甘草”小分子-靶标-肺腺癌的网络关系图进行可视化,可以直观地了解到“茯苓-甘草”药物小分子作用的肺腺癌基因靶标。见图4。



注：A为肺腺癌和正常样本的差异热图，B为肺腺癌和正常样本的差异火山图（红色为上调基因、绿色为下调基因）。

图1 肺腺癌差异基因图

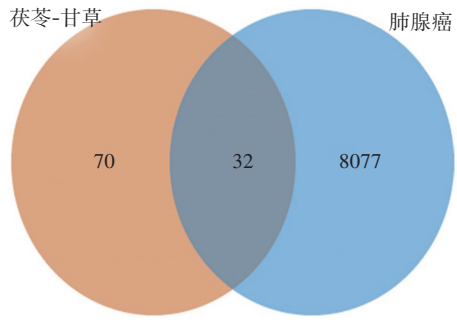


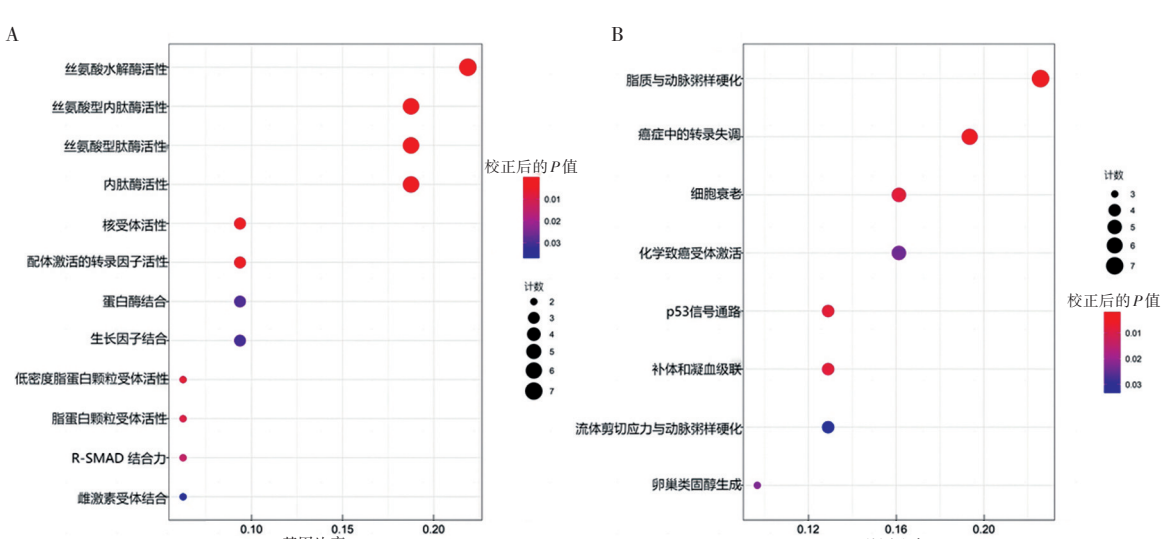
图2 “茯苓-甘草”药物靶点与肺腺癌基因交集

2.1.6 预后分析

基于TCGA中肺腺癌相关临床数据集，使用Kaplan-Meier曲线、Log-rank检验评估32个基因表达与患者生存之间的关系。差异分析结果发现其中BIRC5、CCNB1、CHEK1 3个基因在肺腺癌中高表达，与不良预后紧密相关（$P<0.05$），提示这3个基因为肺腺癌风险基因。见图5。

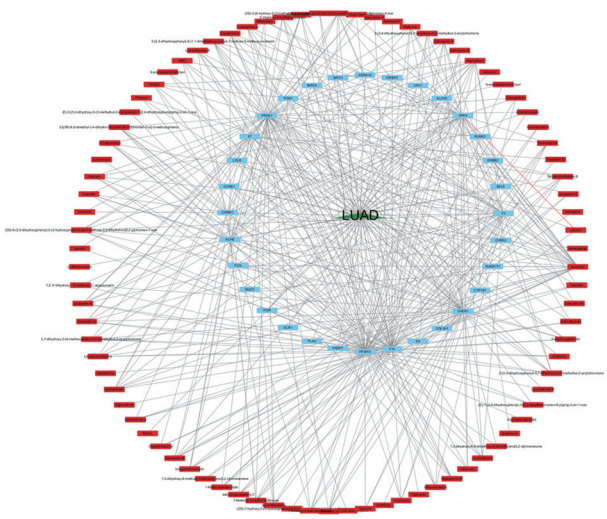
2.1.7 分子对接

使用Sybyl软件读取BIRC5、CCNB1和CHEK1的蛋白晶体结构，去水加氢，加电荷，构建活性口袋，再将“茯苓-甘草”药对筛选出的86种药物小分子与其建立对接。结果显示，在“茯苓-甘草”药对筛选出的药物小分子中，槲皮素稳定性最好，且BIRC5、CCNB1、CHEK1均与槲皮素有良好对接模式。见图6。



注：A为“茯苓-甘草”和肺腺癌的GO富集分析，B为“茯苓-甘草”和肺腺癌的KEGG通路分析。

图3 “茯苓-甘草”和肺腺癌的交集基因分析



注：LUAD为肺腺癌，蓝色的节点代表肺腺癌的靶标基因，红色的节点代表“茯苓-甘草”药物小分子，连线表示肺腺癌的靶标基因和“茯苓-甘草”药物小分子之间存在关联。上图包括118个节点（32个肺腺癌的靶标基因节点，86个“茯苓-甘草”药物小分子节点）和439条边。

图4　“茯苓-甘草”小分子-靶标-肺腺癌的网络关系图

2.2　实验验证结果

2.2.1　各组肺腺癌A549及H1299细胞增殖情况比较

MTT检测结果显示，与对照组比较，槲皮素对A549及H1299细胞抑制能力明显增强，细胞增殖能力明显下降（$P<0.01$）。见图7。

2.2.2　各组肺腺癌A549及H1299细胞迁移情况比较

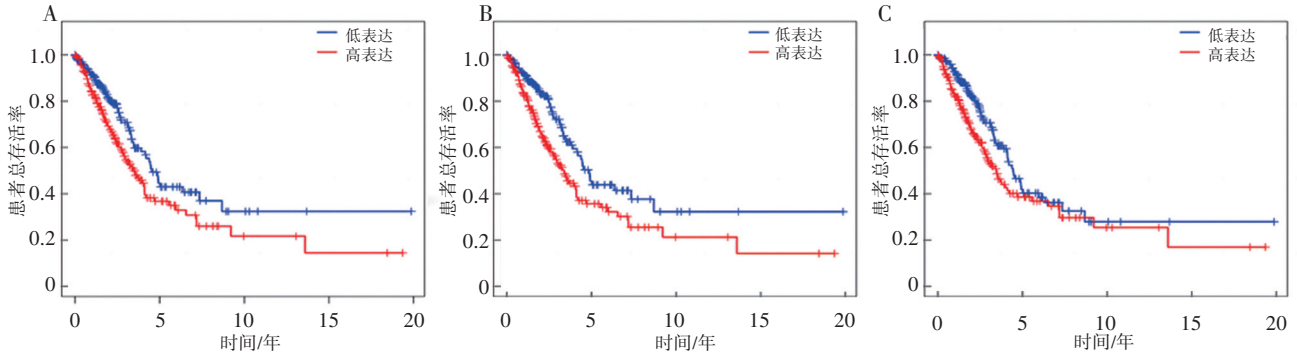
药物干预24 h后，与对照组比较，低浓度组和高浓度组细胞迁移率降低（$P<0.05$或$P<0.01$），且细胞迁移率与药物浓度呈负相关。见图8、表1。

2.2.3　各组肺腺癌A549及H1299细胞侵袭能力比较

药物干预24 h后，与对照组比较，低浓度组和高浓度组A549和H1299侵袭细胞数都明显减少（$P<0.01$），侵袭细胞数量都与药物浓度呈负相关，且低浓度组和高浓度组细胞侵袭率均下降（$P<0.05$或$P<0.01$）。见图9、表2。

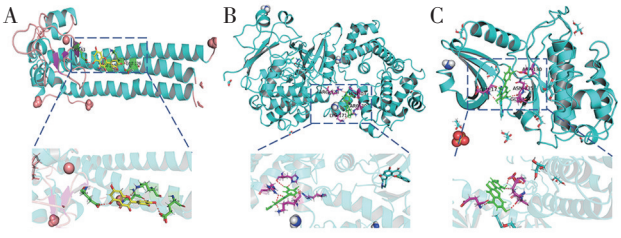
2.2.4　各组BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA表达比较

与对照组比较，低浓度组和高浓度组A549及H1299细胞的BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA表达均显著下降（$P<0.05$或$P<0.01$）。见表3、表4。



注：A为含杆状病毒IAP重复序列蛋白5（BIRC5）基因预后分析，B为细胞周期蛋白B1（CCNB1）基因预后分析，C为检查点蛋白激酶1（CHEK1）基因预后分析。

图5　肺腺癌中BIRC5、CCNB1、CHEK1靶基因的预后分析

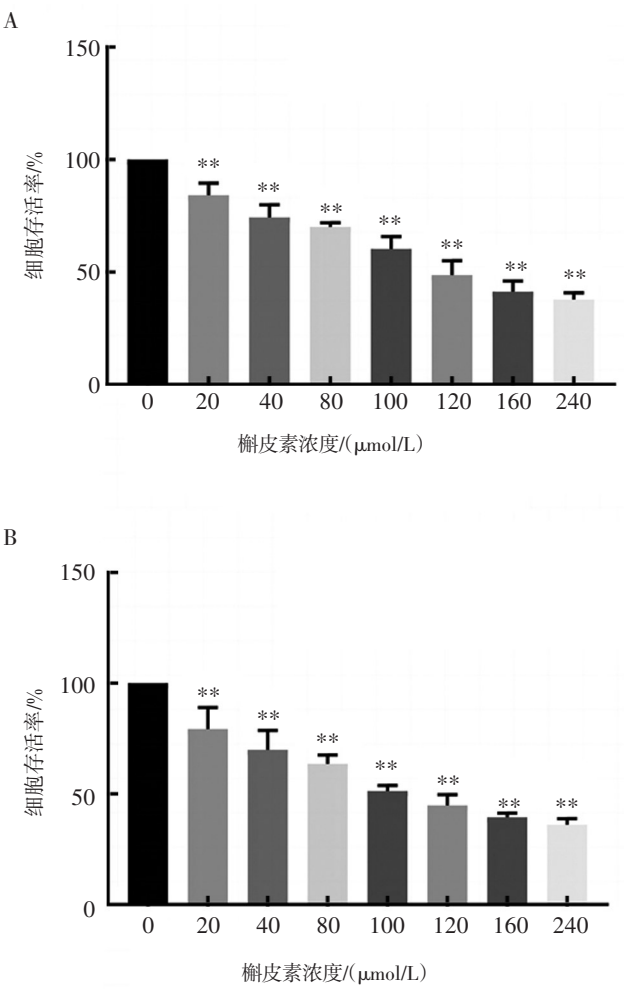


注：A为含杆状病毒IAP重复序列蛋白5（BIRC5）与槲皮素对接图，B为细胞周期蛋白B1（CCNB1）与槲皮素对接图，C为检查点蛋白激酶1（CHEK1）与槲皮素对接图。

图6　BIRC5、CCNB1、CHEK1靶基因与槲皮素的分子对接模拟图

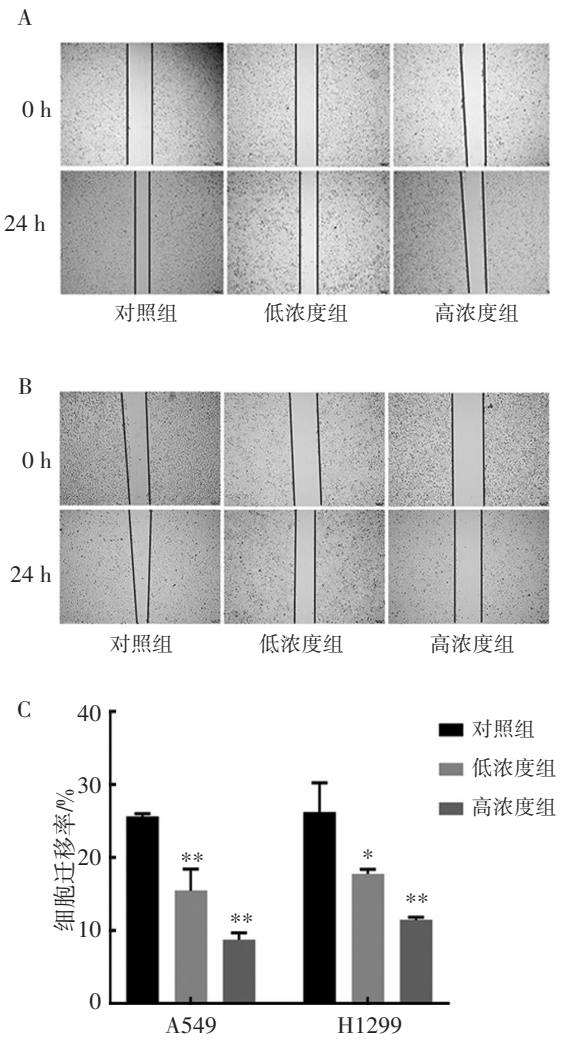
3　讨论

肺癌是全世界癌症死亡的主要原因，目前临床治疗效果仍不佳[10]。肺腺癌是肺癌的亚型，发病率和病死率高，约占所有肺癌病例的一半以上[11]。与其他亚型相比，肺腺癌进展较慢，转移后检测的机会也更大，如果早期发现及时，患者的存活率将大大提高，并且许多生物标志物与肿瘤发生发展密切相关，可作为肿瘤预后和诊断的生物标志物[12-13]，因此筛选更多分子生物标志物意义重大。中医学认为肿瘤



注：A为A549细胞增殖统计图，B为H1299细胞增殖统计图。与0 μmol/L比较，$^{**}P<0.01$。

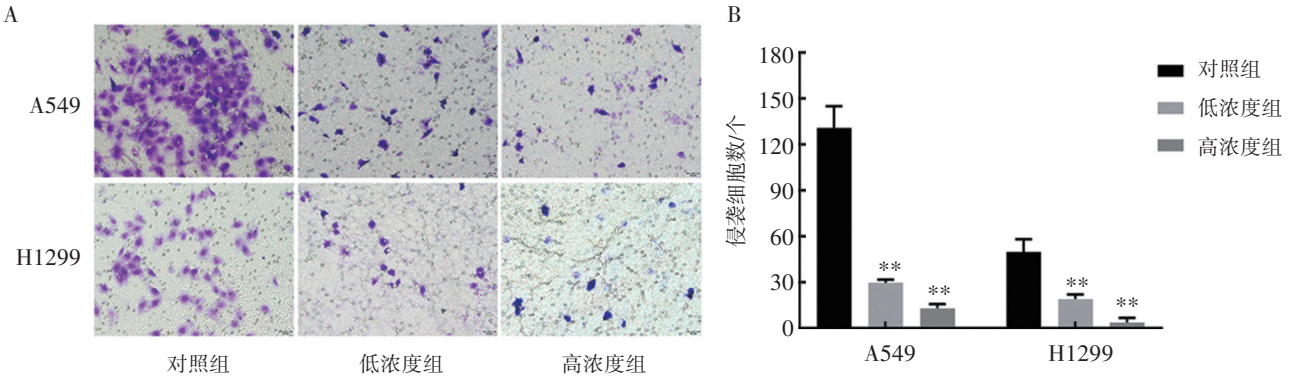
图7 各组肺腺癌A549及H1299细胞增殖情况比较



注：A为A549细胞划痕图(40×)，B为H1299细胞划痕图(40×)，C为A549及H1299细胞划痕结果统计图。

与对照组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

图8 各组肺腺癌A549及H1299细胞迁移情况比较



注：A为A549及H1299细胞侵袭图(200×)，B为侵袭细胞数结果统计图。

与对照组比较，$^{**}P<0.01$。

图9 各组肺腺癌A549及H1299细胞侵袭能力比较

表1　各组肺腺癌A549及H1299细胞迁移率比较（$\bar{x}\pm s$）

%

组别	样本数	A549细胞	H1299细胞
对照组	3	25.62±0.39	26.26±4.01
低浓度组	3	15.44±2.98**	17.75±0.64*
高浓度组	3	8.76±0.92**	11.45±0.36**

注：与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

表2　各组肺腺癌A549及H1299细胞侵袭率比较（$\bar{x}\pm s$）

%

组别	样本数	A549细胞	H1299细胞
对照组	3	131.00±14.18	49.67±8.50
低浓度组	3	29.67±2.08*	19.00±3.00**
高浓度组	3	13.00±2.65*	3.67±3.06**

注：与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

表3　各组肺腺癌A549细胞中BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	样本数	BIRC5	CCNB1	CHEK1
对照组	3	1.06±0.41	1.04±0.34	1.04±0.34
低浓度组	3	0.52±0.13*	0.52±0.06*	0.51±0.06**
高浓度组	3	0.13±0.06**	0.27±0.06*	0.27±0.06*

注：BIRC5为含杆状病毒IAP重复序列蛋白5，CCNB1为细胞周期蛋白B1，CHEK1为检查点蛋白激酶1。

与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

表4　各组肺腺癌H1299细胞中BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	样本数	BIRC5	CCNB1	CHEK1
对照组	3	1.02±0.28	1.02±0.25	1.02±0.21
低浓度组	3	0.61±0.17*	0.50±0.13**	0.53±0.14**
高浓度组	3	0.48±0.07*	0.42±0.19**	0.23±0.04**

注：BIRC5为含杆状病毒IAP重复序列蛋白5，CCNB1为细胞周期蛋白B1，CHEK1为检查点蛋白激酶1。

与对照组比较，*P<0.05，**P<0.01。

产生的机制是机体阴阳失衡，五脏之气紊乱，加之外来邪气乘虚而入，引起气滞、血瘀、痰凝、毒聚等病理变化，长久则形成肿瘤。中药抗肿瘤作用机制主要在于抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞侵袭转移、调节肿瘤微环境、抗肿瘤血管生成、逆转药物耐药等。“茯苓-甘草”药对的配伍使用在临床抗肿瘤中具有明显疗效，且单味中药的主要成分已得到广泛证实[14-15]，但药对配伍使用的抗肿瘤机制尚无相关研究。

本研究筛选了肺腺癌和“茯苓-甘草”的共同靶基因，建立了药物-靶标-疾病网络，针对共同靶基因进行了富集分析、蛋白互作网络分析、预后分析等。研究结果发现，BIRC5、CCNB1、CHEK1在肺腺癌中高表达。BIRC5既具有促进肿瘤增殖的功能，又具有抑制细胞凋亡的功能，在肿瘤发生发展中发挥着重要作用，被认为是潜在的治疗靶点[16]。相关研究表明，与正常人体组织相比，肿瘤中BIRC5通常具有更高的表达，高表达BIRC5与肺腺癌患者的病死率密切相关[17]。CCNB1是细胞周期蛋白家族的重要成员，是一种蛋白质编码基因，是有丝分裂的关键启动和严格的质量控制步骤，它在调节细胞周期蛋白依赖性激酶1（CDK1）并与其形成复合物方面具有关键作用，主要表达于G2/M期，CCNB1在调节细胞分裂和细胞周期各阶段的进展中至关重要[18-19]。越来越多的证据表明CCNB1参与检查点控制，其功能障碍是肿瘤发生的早期事件，CCNB1作为标志物已在肺腺癌中大量报道，Zhao等[20]研究发现，CCNB1在肺腺癌中差异表达，CCNB1表达水平与肺腺癌患者总生存期呈负相关。CHEK1被认为是与癌症临床疗效相关的潜在关键分子，在各种癌症中上调[21]。研究表明，CHEK1可以调节非小细胞肺癌细胞耐药[22]，并且在DNA损伤诱导的细胞周期阻滞中起关键作用[23]。此外，通过富集分析发现，BIRC5、CCNB1、CHEK1参与p53信号通路、细胞衰老等相关癌症通路。

分子对接结果显示槲皮素显示出良好的构效关系，因此选择槲皮素进行后续实验验证。相关研究表明，槲皮素具有抑制活性氧、抗炎、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制癌基因表达等作用[24-25]，且黄酮类成分显著的抗肿瘤活性作用已被大量报道[26-27]。槲皮素作为“茯苓-甘草”主要有效成分，MTT结果显示槲皮素能够显著抑制A549及H1299细胞增殖能力，后续选用60 μmoL/L和120 μmoL/L浓度进行细胞划痕、侵袭及qPCR实验，结果证明槲皮素可以有效降低A549及H1299细胞迁移和侵袭能力，并且显著下调A549及H1299细胞中BIRC5、CCNB1、CHEK1 mRNA的表达。

综上所述，本研究证实了“茯苓-甘草”协同配伍可通过有效成分槲皮素抑制肺腺癌基因BIRC5、CCNB1、CHEK1的高表达，并且可以抑制肺腺癌A549及H1299细胞的增殖、迁移及侵袭，为肺腺癌临床治疗及研究思路提供了理论依据。

[参考文献]

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, SAUER G A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.

[2] WU P C, ZHENG Y, WANG Y Y, et al. Development and validation of a robust immune-related prognostic signature in early-stage lung adenocarcinoma [J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 380.

[3] HUTCHINSON B D, SHROFF G S, TRUONG M T, et al. Spectrum of lung adenocarcinoma[J]. Semin Ultrasound CT MRI, 2019, 40(3): 255-264.

[4] 郭林. 基于数据挖掘技术的茯苓配伍规律研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2017.

[5] 魏科, 陈勇超, 周家豪, 等. 茯苓多糖辅助抗肺癌及免疫调节作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 4937-4940.

[6] 宋波, 李小莲, 吴一周, 等. 羧甲基茯苓多糖的制备及抗肿瘤活性研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(11): 1328-1332.

[7] CHEN B, LI X L, WU L H, et al. Quercetin suppresses human glioblastoma migration and invasion via GSK3β/β -catenin/ZEB1 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 963614.

[8] 黄雨婷, 迟宗良, 王姝梅, 等. 甘草中的黄酮类成分及其抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国新药杂志, 2017, 26(13): 1532-1537.

[9] 许海玉, 刘振明, 付岩, 等. 中药整合药理学计算平台的开发与应用[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(18): 3633-3638.

[10] ITO R, YASHIRO M, TSUKIOKA T, et al. GLUT1 and PKM2 may be useful prognostic predictors in patients with non-small cell lung cancer following curative R0 resection[J]. Oncol Lett, 2023, 25(3): 129.

[11] DU Q W, LIU W T, MEI T, et al. Prognostic and immunological characteristics of CDK1 in lung adenocarcinoma: A systematic analysis[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1128443.

[12] URYVAEV A, PASSHAK M, HERSHKOVITS D, et al. The role of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) as a predictive biomarker of response to anti-PD1 therapy in patients with metastatic non-small cell lung cancer or metastatic melanoma[J]. Med Oncol, 2018, 35(3): 25.

[13] SHI J G, CHEN Y Q, WANG Z S, et al. Comprehensive bioinformatics analysis to identify the gene HMMR associated with lung adenocarcinoma prognosis and its mechanism of action in multiple cancers[J]. Front Oncol, 2021, 11: 712795.

[14] 樊燕青, 孙兰池, 李大鹏. 茯苓酸对舌鳞状细胞癌细胞CAL-27增殖、凋亡及细胞周期的影响[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1909-1914.

[15] 王悦, 田双双, 刘晓谦, 等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2021, 16(17): 2548-2555.

[16] FRAZZI R. BIRC3 and BIRC5: multi-faceted inhibitors in cancer[J]. Cell Biosci, 2021, 11(1): 8.

[17] YE H B, MA B J, MENG G Q, et al. Bioinformatics analysis of BIRC5 in human cancers[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(16): 888.

[18] PANDEY J P, KISTNER-GRIFFIN E, NAMBOODIRI A M, et al. Higher levels of antibodies to the tumour-associated antigen cyclin B1 in cancer-free individuals than in patients with breast cancer[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(1): 75-78.

[19] WANG Y Y, ZHOU Z H, CHEN L, et al. Identification of key genes and biological pathways in lung adenocarcinoma via bioinformatics analysis[J]. Mol Cell Biochem, 2021, 476(2): 931-939.

[20] ZHAO M N, CHEN Z C, ZHENG Y S, et al. Identification of cancer stem cell-related biomarkers in lung adenocarcinoma by stemness index and weighted correlation network analysis[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2020, 146(6): 1463-1472.

[21] WU M, PANG J S, SUN Q, et al. The clinical significance of CHEK1 in breast cancer: a high-throughput data analysis and immunohistochemical study[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019, 12(1): 1-20.

[22] YU X J, ZHANG Y Q, MA X Y, et al. miR-195 potentiates the efficacy of microtubule-targeting agents in non-small cell lung cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 427: 85-93.

[23] WANG C, TANG M F, CHEN Z, et al. Genetic vulnerabilities upon inhibition of DNA damage response[J]. Nucleic Acids Res, 2021, 49(14): 8214-8231.

[24] 吴思琪, 李毅俊, 孙伟芬. 槲皮素及其衍生物抗肺癌机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(6): 231-236.

[25] 徐东川, 刘瑾, 生立嵩, 等. 泻白散作用靶点的生物信息学研究及活性成分解析[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(2): 234-241.

[26] 黄瑞斐. 甘草调控肿瘤微环境的作用机制研究[D]. 西安: 西北大学, 2021.

[27] 李少波, 任健. “温调平衡法”治疗恶性肿瘤理论探析[J]. 山东中医药大学学报, 2022, 46(6): 679-683.

◆论著◆中药研究

易混淆中药地骨皮、香加皮、五加皮鉴别研究

秦 露[1],吕绪桢[1],刘亚丽[1],赵天伦[1],王晨曦[1],战瑞雪[1],冯 帅[1,2],李 峰[1,2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;
2.山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:探讨区分鉴别易混淆皮类中药地骨皮、香加皮、五加皮的方法。方法:采用性状、微性状、显微、荧光鉴别等方法对地骨皮、香加皮、五加皮进行鉴别研究。结果:地骨皮、香加皮、五加皮在性状和微性状方面的主要鉴别点是外表面、断面和气味;显微鉴别的重点是草酸钙结晶不同。传统荧光法在紫外灯下观察三者的荧光现象区别不明显,但是二维荧光和三维荧光等方面均有较大差异。二维荧光光谱结果显示,三种药材的水提取液均只有一个荧光峰,三者的峰位、峰强度和峰形有很大差别;三维荧光光谱结果显示,地骨皮有三个荧光峰,香加皮和五加皮有两个荧光峰,三者的峰位和峰强度有明显差异。结论:传统鉴别方法可用于地骨皮、香加皮、五加皮的鉴别,二维荧光光谱法和三维荧光光谱法可快速、准确地区分三种药材。

[关键词] 地骨皮;香加皮;五加皮;微性状鉴别法;二维荧光光谱法;三维荧光光谱法
[中图分类号] R282.740.3 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0091-09
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.015

Identification Study on Easily Confusing Chinese Medicinals of Digupi(Lycii Cortex), Xiangjiapi(Periplocae Cortex) and Wujiapi(Acanthopanacis Cortex)

QIN Lu[1],LYU Xuzhen[1],LIU Yali[1],ZHAO Tianlun[1],WANG Chenxi[1],ZHAN Ruixue[1],FENG Shuai[1,2],LI Feng[1,2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shandong Province University Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Quality Control and Construction of Whole Industry Chain,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective:**To investigate the methods for distinguishing and identifying the easily confusing Chinese medicinal cortex: Digupi(Lycii Cortex), Xiangjiapi(Periplocae Cortex) and Wujiapi(Acanthopanacis Cortex). **Methods:** The identification of Digupi, Xiangjiapi and Wujiapi were studied by traits, micro-traits, microscopy and fluorescence identification. **Results:** The main identification points of Digupi, Xiangjiapi and Wujiapi in terms of traits and micro-traits are the external surface, section and odor. The focus of microscopic identification is the different crystallization of calcium oxalate. The fluorescence phenomenon of the three herbs observed by traditional fluorescence method under ultraviolet lamp were not significantly

[收稿日期] 2022-09-05
[基金项目] 国家科技重大专项(编号:2017ZX09301058);山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:202013030996);山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心项目(编号:CYLXTCX2021-08);2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目(批文号:国中医药人教函〔2022〕75号)
[作者简介] 秦露(1997—),女,山东枣庄人,2021年级硕士研究生,研究方向:中药质量控制与资源研究。电话:15628859023;邮箱:1348073155@qq.com。
[通信作者] 李峰(1957—),男,山东安丘人,教授,博士研究生导师,主要从事中药质量控制与资源研究工作。电话:13969141796;邮箱:13969141796@163.com。

different, but there were great differences in two-dimensional fluorescence and three-dimensional fluorescence. The results of two-dimensional fluorescence spectrum showed that there was only one fluorescence peak in the water extract of the three medicinal materials, and the peak position, peak intensity and peak shape of the three medicinal materials were very different. The results of three-dimensional fluorescence spectrum showed that there were three fluorescence peaks in Digupi, two fluorescence peaks in Xiangjiapi and Wujiapi, and the peak position and peak intensity of the three medicinal materials were significantly different. **Conclusions**: The traditional identification methods can be used for the identification of Digupi, Xiangjiapi and Wujiapi. Two-dimensional fluorescence spectroscopy and three-dimensional fluorescence spectroscopy can quickly and accurately distinguish the three medicinal materials.

Keywords Digupi (Lycii Cortex); Xiangjiapi (Periplocae Cortex); Wujiapi (Acanthopanacis Cortex); micro-trait identification method; two-dimensional fluorescence spectroscopy; three-dimensional fluorescence spectroscopy

地骨皮为茄科植物枸杞*Lycium chinense* Mill.或宁夏枸杞*Lycium barbarum* L.的干燥根皮，香加皮为萝藦科植物杠柳*Periploca sepium* Bge.的干燥根皮，五加皮为五加科植物细柱五加*Acanthopanax gracilistylus* W. W. Smith的干燥根皮[1]。地骨皮中富含生物碱类、苯丙素类、有机酸类、黄酮类等成分，具有降血压、降血糖、降血脂、解热止痛、抗菌及免疫调节等作用[2]；香加皮的主要化学成分有强心苷类、C21甾类、萜类等，有强心、抗肿瘤、免疫调节、抗炎等生物活性[3]；五加皮中含有黄酮类、皂苷、生物碱、强心苷、多糖、维生素等成分，具有抗疲劳、抗肿瘤、抗炎、提高免疫、抗衰老等药理作用[4]。地骨皮、香加皮、五加皮的药用部位均为根皮，三者性状非常相似，在临床使用中很容易混淆，且香加皮有毒性，若临床应用不当，可能直接威胁患者生命安全，造成不可挽回的损失[5]。另外，由于五加皮的市场需求量较大，野生品和栽培品的产量远远不够，各种替代品、混伪品层出不穷。虽然针对这三种药材的鉴别早已有报道，但针对当前市场上红毛五加、刺五加、香加皮、地骨皮常以伪品药材冒充五加皮出售的现象[6]，还应加强对这三种药材的鉴别研究。

目前，对于地骨皮、香加皮、五加皮的鉴别，应用最多的是性状鉴别、显微鉴别、薄层色谱和紫外灯下观察荧光等传统鉴别方法[7-10]，虽然也有相关研究报道，但大多为文字资料，缺乏全面、系统的影像资料。本研究运用性状鉴别法、微性状鉴别法、显微鉴别法和荧光光谱法，对易混淆中药地骨皮、香加皮、五加皮进行综合对比鉴别，并补充完善了其微性状、显微、荧光光谱等影像资料，以防止其混用，确保用药安全，以期为地骨皮、香加皮、五加皮的快速鉴别提供新的思路和参考。

1 材料与仪器

1.1 试药

地骨皮、香加皮、五加皮均购自山东百味堂中药饮片有限公司，批号依次为20210911、20220316、20220328，经山东中医药大学中药鉴定教研室李峰教授鉴定为正品。

1.2 试剂

实验室自制蒸馏水，水合氯醛（分析纯，批号Q/12HB 4218-2017，天津市科密欧化学试剂有限公司），甲醇（分析纯，批号20221108，天津市富宇精细化工有限公司）。

1.3 仪器

DM500生物数码显微镜（济南德胜光电仪器有限公司），SZM-45T体视显微镜（济南德胜光电仪器有限公司），FW177高速万能粉碎机（北京市永光明医疗仪器有限公司），WFH-203C四用紫外分析仪（上海驰唐实业有限公司），TDL-5-A低速离心机（上海安亭科学仪器厂），佳能EOS 70D相机[佳能（中国）有限公司]，FA2004B电子天平[天美（中国）科学仪器有限公司]，KQ-500DB数控超声波清洗器（昆山市超声仪器有限公司），F-7000荧光分光光度计（日本日立公司）。

2 方法与结果

2.1 性状及微性状鉴别

2.1.1 性状鉴别

分别取适量地骨皮、香加皮、五加皮置于白纸

上，对其形状、外表面、内表面、断面等进行观察，用相机拍摄，获取照片。结果见图1、表1。

2.1.2　微性状鉴别

微性状鉴别法是借助仪器观察中药材表面（包括断面）肉眼不易观察到的细微性状特征[11]，可以为传统的性状鉴别作出补充。本研究借助体视镜分别观察地骨皮、香加皮、五加皮的外表面、内表面及断面，并拍摄照片。结果见图2、图3、图4、表2。

2.2　显微鉴别

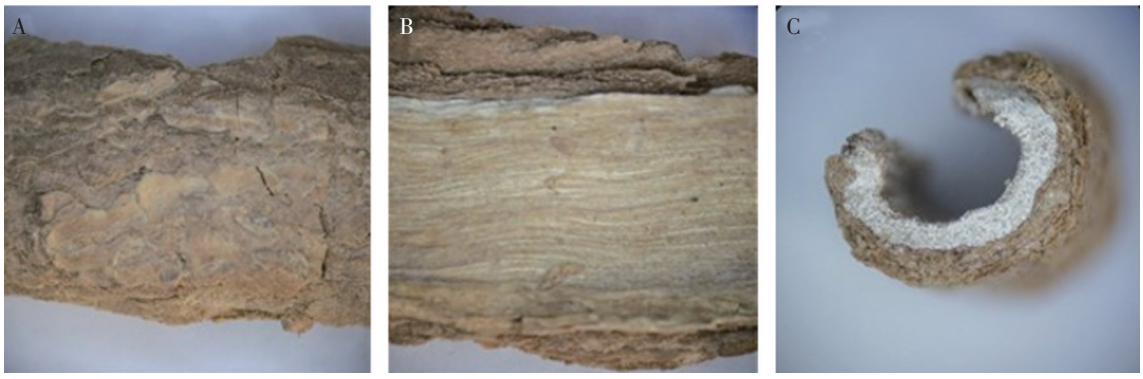
分别取干燥的地骨皮、香加皮、五加皮药材，粉碎，过60目筛，取少许药材粉末置于洁净的载玻片上，滴加2～3滴水合氯醛，用解剖针轻轻搅拌均匀，将载玻片置于酒精灯上方加热透化2～3次，放冷，轻轻盖上盖玻片。并制作三种药材的水装片，观察淀粉粒。制好的临时装片置于显微镜下观察，拍照。结果见图5、图6、图7、表3。

注：A为地骨皮，B为香加皮，C为五加皮。

图1　地骨皮、香加皮、五加皮的性状特征图

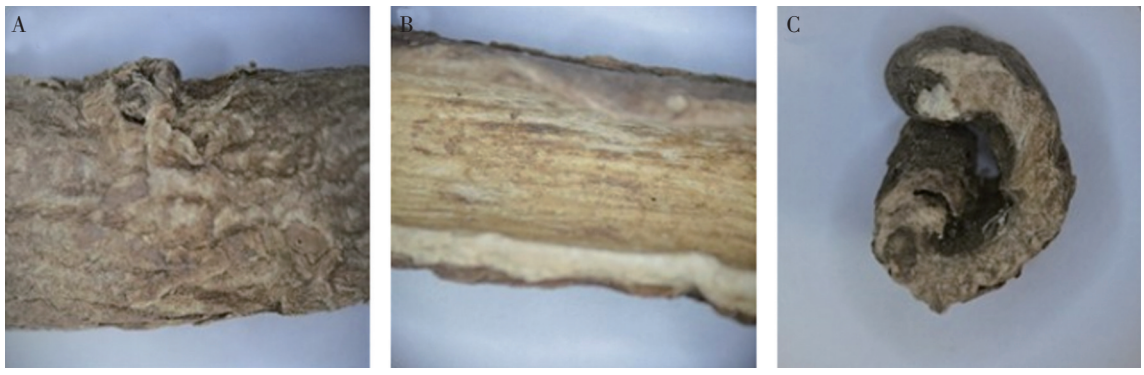
表1　地骨皮、香加皮、五加皮性状鉴别比较

鉴别内容	地骨皮	香加皮	五加皮
形状	筒状或槽状	卷筒状或槽状，少数呈不规则块片状	不规则卷筒状
外表面	灰黄色至棕黄色，粗糙，有不规则纵裂纹，易呈鳞片状剥落	灰棕色或黄棕色，栓皮松软常呈鳞片状，易剥落	灰褐色，有稍扭曲的纵皱纹和横长皮孔样斑痕
内表面	黄白色至灰黄色，较平坦，有细纵纹	淡黄色或淡黄棕色，较平滑，有细纵纹	淡黄色或灰黄色，有细纵纹
质地	体轻，质脆，易折断	体轻，质脆，易折断	体轻，质脆，易折断
断面	不平坦，外层黄棕色，内层灰白色	不整齐，黄白色	不整齐，灰白色
气味	气微，味微甘而后苦	有特异香气，味苦，稍有麻舌感	气微香，味微辣而苦



注：A为外表面，B为内表面，C为断面。

图2　地骨皮微性状特征图



注：A为外表面，B为内表面，C为断面。

图3 香加皮微性状特征图

2.3 荧光鉴别

2.3.1 紫外灯下荧光观察

2.3.1.1 药材断面荧光

分别将三种药材饮片断面置于紫外灯（365 nm）下观察荧光颜色，拍照并记录。结果见图8。

2.3.1.2 药材粉末荧光

分别将三种药材粉末置于紫外灯（365 nm）下观察荧光颜色，拍照并记录。结果见图9。

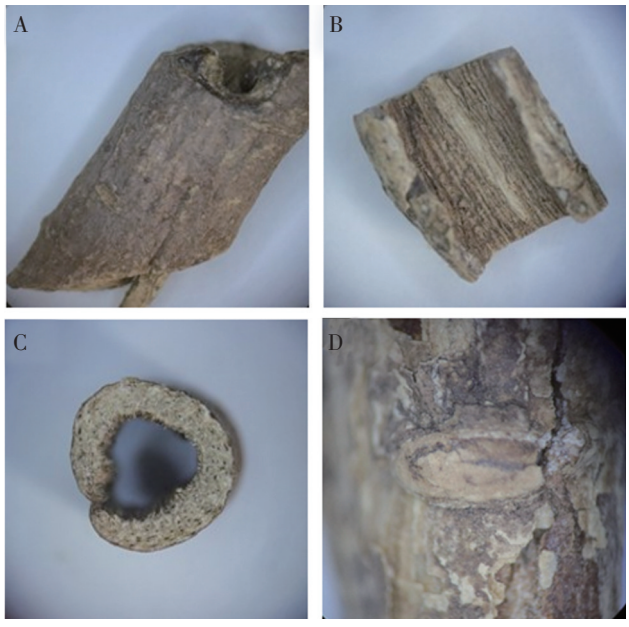
2.3.1.3 药材浸出液荧光

称取地骨皮、香加皮、五加皮粉末各1 g，分别置于3个25 mL锥形瓶中，加入甲醇10 mL，浸渍2 h后，离心10 min，转速3 000 r/min，离心半径为16 cm，取上清液滴至滤纸上，置于紫外灯（365 nm）下观察荧光颜色，拍照并记录。结果见图10。

2.3.2 二维荧光光谱法

2.3.2.1 样品制备

精密称取地骨皮、香加皮、五加皮粉末各0.2 g，分别置于3个具塞锥形瓶，分别加入纯净水20 mL，称重，超声提取30 min，称重，补足失重，离心10 min，转速3 000 r/min，离心半径为16 cm，离心结束后各取上清液1 mL，于3个10 mL的容量瓶中，分别加水定容至刻度，制得质量浓度为1 mg/mL的供试品溶液，置荧光分光光度计下检测其光谱。

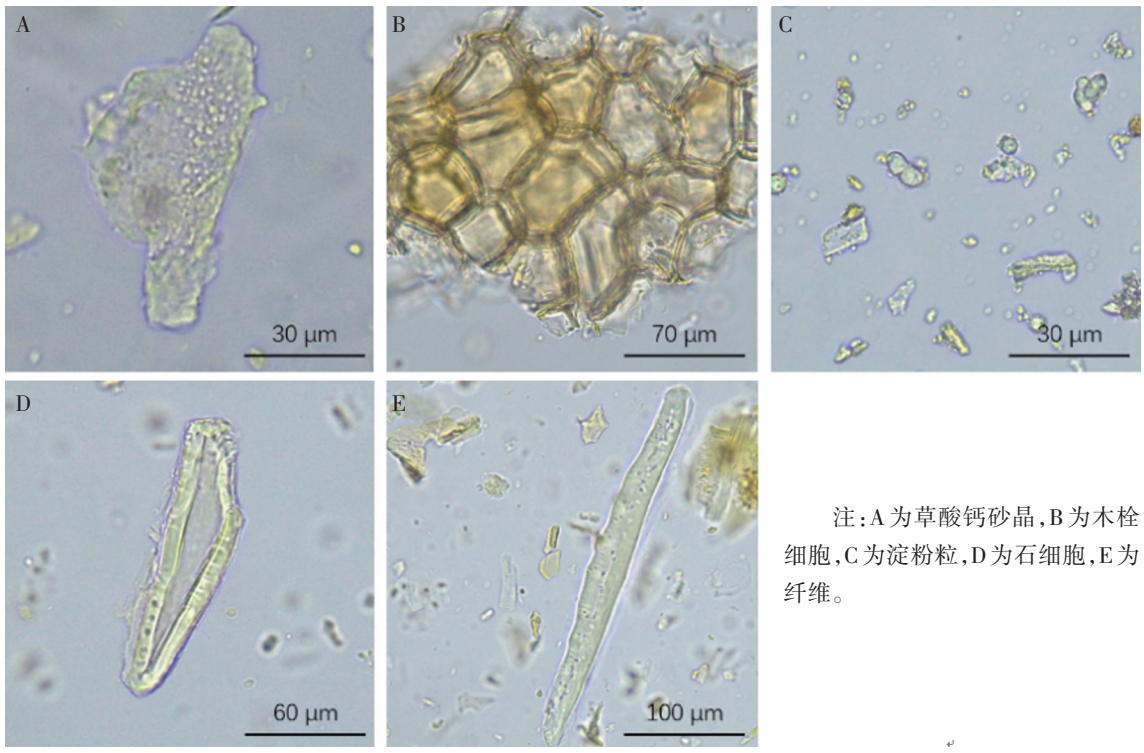


注：A为外表面，B为内表面，C为断面，D为皮孔。

图4 五加皮微性状特征图

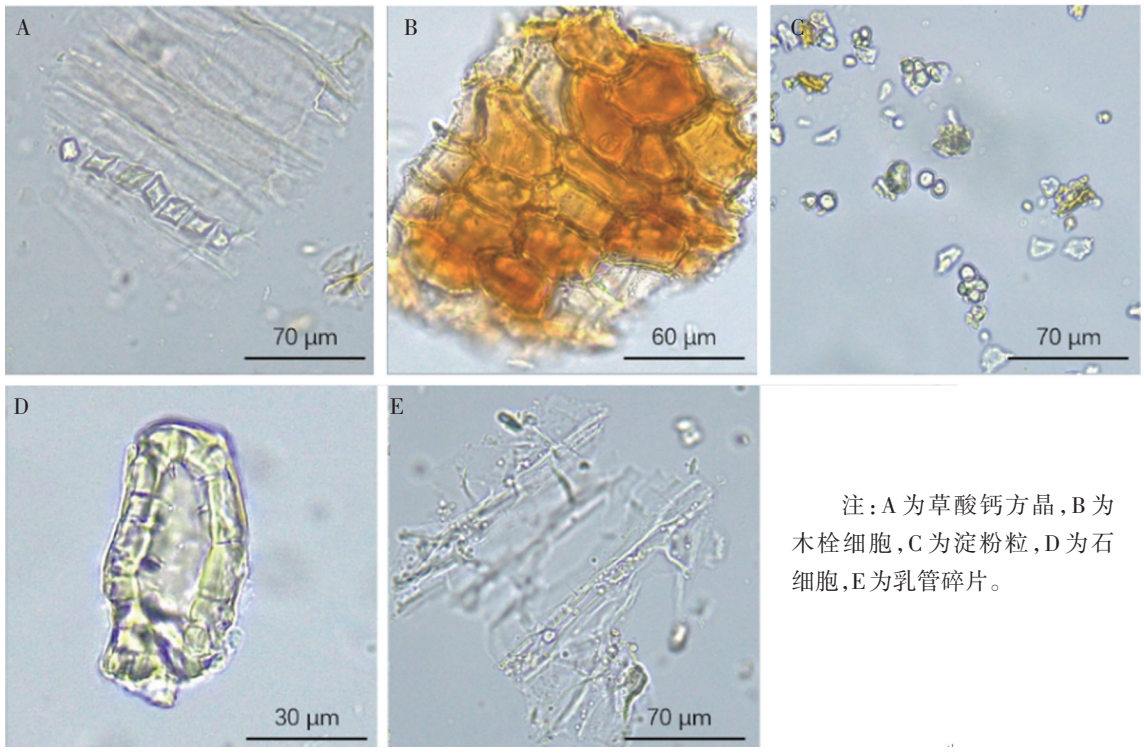
表2 五加皮、香加皮、地骨皮微性状鉴别比较

鉴别内容	地骨皮	香加皮	五加皮
外表面	灰黄色，最粗糙，有很多裂痕，栓皮易呈鳞片状剥落	黄棕色，较粗糙，栓皮易脱落	灰褐色，较平滑，有横向的长椭圆形皮孔
内表面	黄白色至灰黄色，较平坦，有细纵纹	淡黄色或淡黄棕色，较平滑，有细纵纹	淡黄色或灰黄色，纵纹较粗
断面	外侧木栓层黄棕色，较厚，内侧韧皮部灰白色，中间有一条红色的线纹	黄褐色，质地致密	黄白色，密布浅黄棕色小点（树脂道）



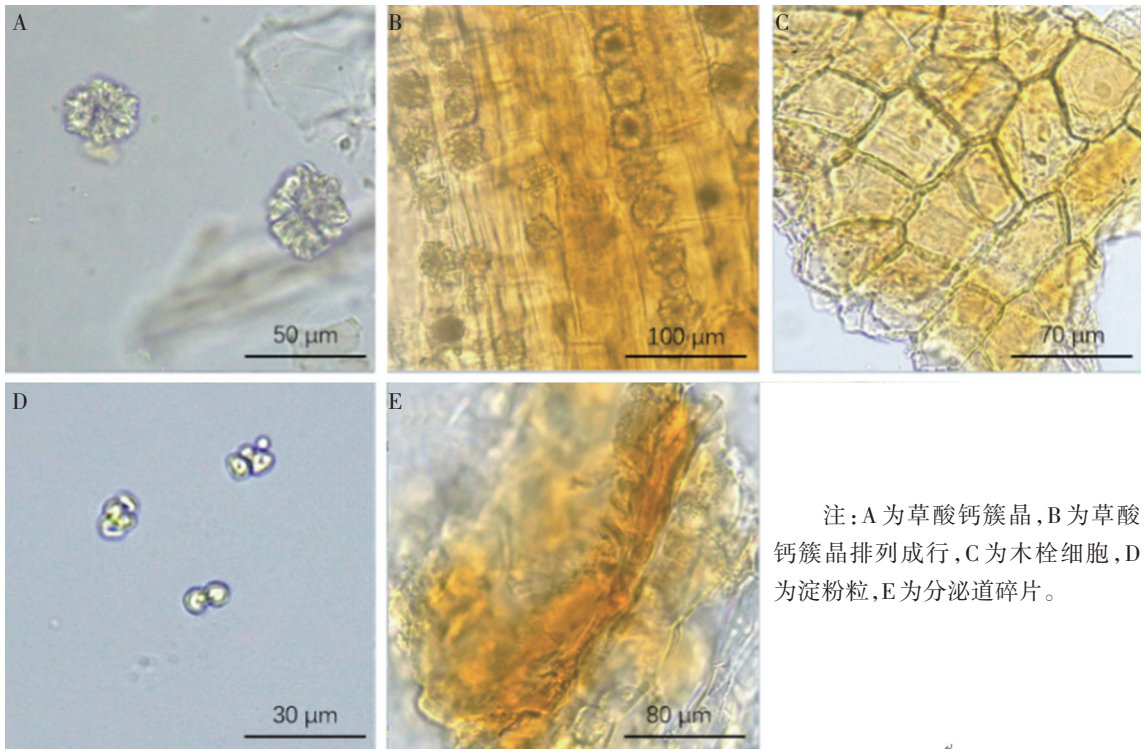
注:A为草酸钙砂晶,B为木栓细胞,C为淀粉粒,D为石细胞,E为纤维。

图5 地骨皮显微特征图



注:A为草酸钙方晶,B为木栓细胞,C为淀粉粒,D为石细胞,E为乳管碎片。

图6 香加皮显微特征图



注：A为草酸钙簇晶，B为草酸钙簇晶排列成行，C为木栓细胞，D为淀粉粒，E为分泌道碎片。

图7 五加皮显微特征图

表3 地骨皮、香加皮、五加皮粉末显微鉴别比较

鉴别内容	地骨皮	香加皮	五加皮
颜色	米黄色	淡棕色	灰白色
结晶类型	草酸钙砂晶	草酸钙方晶	草酸钙簇晶
木栓细胞	多角形，垂周壁平直或微波状，有的微木化，胞腔中含黄色物	棕黄色，多角形	无色或微黄色，长方形或多角形，壁薄
石细胞	稀少，呈类圆形、纺锤形或类长方形，壁较薄	甚多，长方形或类多角形，壁较厚，孔沟和纹孔明显	无
淀粉粒	众多，单粒呈圆形、类圆形及椭圆形，复粒由2～4个分粒复合而成	甚多，单粒类圆形或长圆形，复粒由2～6个分粒组成	甚多，单粒多角形或类球形，复粒由2个至数10个分粒组成
分泌细胞	无	乳管含无色油滴状物	树脂道碎片中含棕黄色分泌物

2.3.2.2 二维荧光光谱条件

激发波长（Ex）：254 nm；入射狭缝和出射狭缝：5 nm；扫描速度：1 200 nm/min；扫描范围：200～700 nm；电压：400 V；响应时间：0.1 s。

2.3.2.3 结果分析

254 nm和508 nm左右的峰分别为瑞利散射峰和二倍瑞利散射峰，地骨皮、香加皮、五加皮水提取液均只有一个荧光峰，但三者的峰位、峰强度和峰形有很大差别，地骨皮在348.4 nm处有荧光强度较大的峰，香加皮和五加皮的荧光峰位都在400.0 nm左右，二者的荧光强度和峰形相差很大，香加皮的荧光强度较大，五加皮的荧光强度很小，且峰形很平缓。三者的二维荧光光谱有明显差异，运用二维荧光光谱法可以很好地将三者区分鉴别开来。见图11、表4。

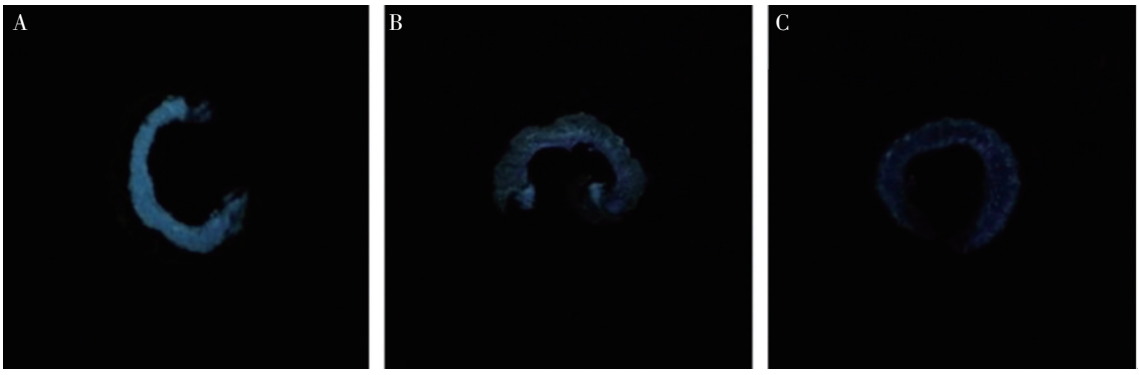
2.3.3 三维荧光光谱法

2.3.3.1 样品制备

同2.3.2.1。

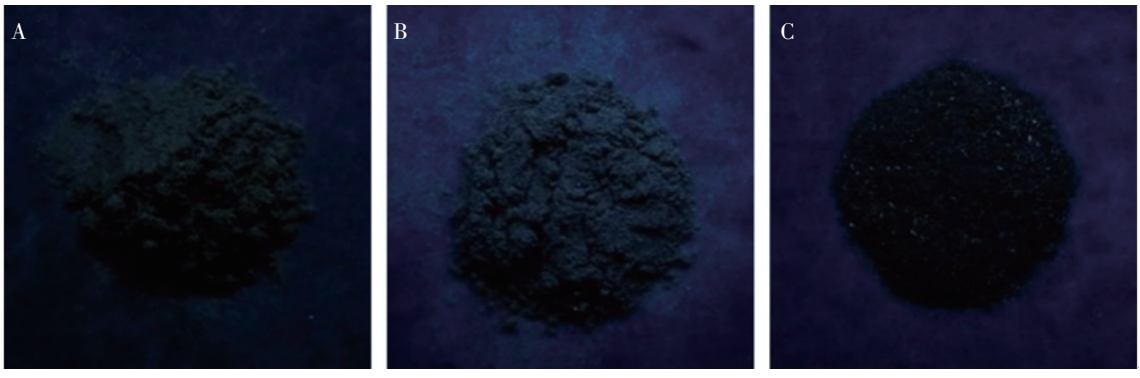
2.3.3.2 三维荧光光谱条件

Ex：200～700 nm；发射波长（Em）：200～700 nm；



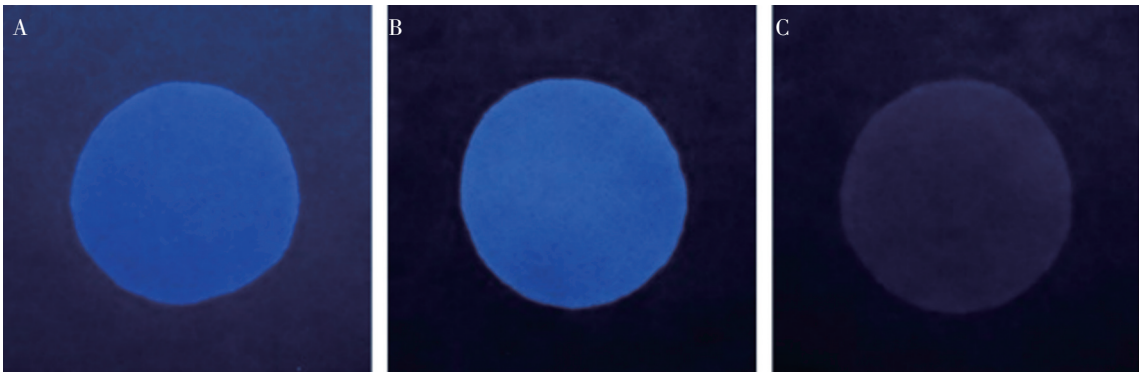
注:A为地骨皮,B为香加皮,C为五加皮。

图8 地骨皮、香加皮、五加皮断面荧光图



注:A为地骨皮,B为香加皮,C为五加皮。

图9 地骨皮、香加皮、五加皮粉末荧光图



注:A为地骨皮,B为香加皮,C为五加皮。

图10 地骨皮、香加皮、五加皮甲醇浸出液荧光图

狭缝宽度:5 nm;电压:400 V;扫描速度:60 000 nm/min;采样间隔:10 nm。

2.3.3.3 结果分析

地骨皮在Ex=280、Em=330处有一个等高线密集的强荧光峰,在Ex=230、Em=330和Ex=340、Em=440处有两个较弱的荧光峰;香加皮在Ex=250、Em=390处有一个较弱的荧光峰,在Ex=360、Em=450处有一个相对较强的荧光峰;五加皮在Ex=230、Em=420和Ex=310、Em=430处有两个等高线疏松的弱荧光峰。三者的三维荧光光谱的荧光峰位置和强度有明显差别,三维荧光光谱法可应用于三者的鉴别。见图12、表5。

3 讨论

李峰等[12-13]研究指出,用荧光法鉴别中药材时,

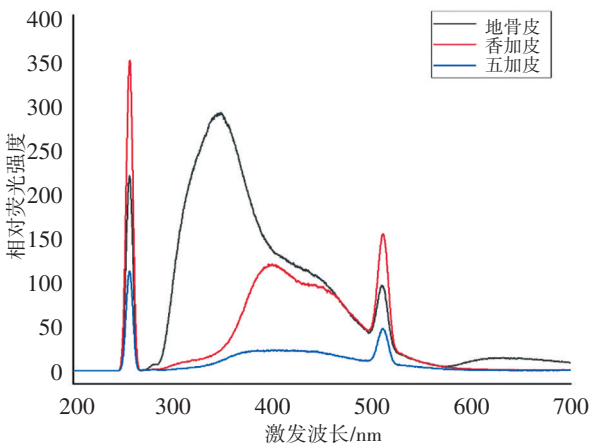
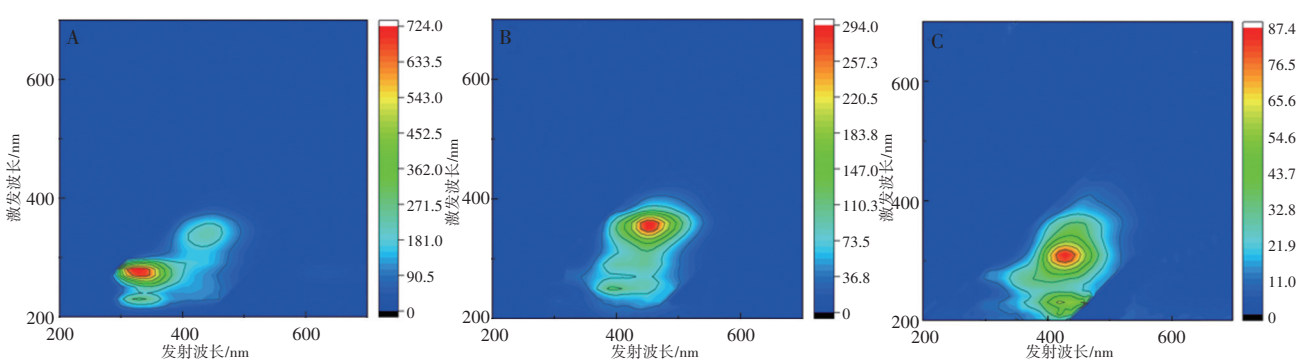


图11　地骨皮、香加皮、五加皮二维荧光光谱图

多采用254 nm和365 nm的紫外光，本实验分别考察了254 nm和365 nm波长下的荧光现象，发现三种药材在365 nm波长的紫外灯下荧光现象明显，而在254 nm波长下无荧光，因此本研究选择在365 nm波长的紫外灯下观察并拍照记录地骨皮、香加皮、五加皮的断面、粉末及甲醇浸出液的荧光。紫外灯下观察三种药材的荧光颜色均为蓝色，只有细微的差异，不易区分鉴别。二维荧光光谱结果显示，三种药材的水提取液均只有一个荧光峰，三者的峰位、峰强度和峰形有很大差别，二维荧光光谱法可用于三者的鉴别。三维荧光光谱结果显示，地骨皮有三个峰，香加皮和五加皮有两个峰，三者的峰位和峰强度有明显差异。传统荧光鉴别中断面、粉末、水浸液颜色的

表4　地骨皮、香加皮、五加皮的荧光峰和相对荧光强度

药材名称	荧光峰/nm	相对荧光强度	瑞利散射峰/nm	二倍瑞利散射峰/nm
地骨皮	348.4	290.2	256.4	510.4
香加皮	400.0	120.1	256.2	510.6
五加皮	403.0	23.53	255.8	511.0



注：A为地骨皮，B为香加皮，C为五加皮。

图12　地骨皮、香加皮、五加皮三维荧光光谱图

表5　地骨皮、香加皮、五加皮的荧光峰和荧光强度

药材名称	荧光峰(Ex/Em)/nm	荧光强度
地骨皮	230/330	289.7
	280/330	723.4
	340/440	224.4
香加皮	250/390	118.9
	360/450	293.1
五加皮	230/420	58.3
	310/430	87.3

注：Ex为激发波长，Em为发射波长。

差异与荧光光谱鉴别中荧光强度的差异，都一定程度上反映了三者荧光组分含量的差异。运用三维荧光光谱法可以快速、准确地将三者鉴别开来。

地骨皮、香加皮和五加皮三种药材的化学成分和药理作用各不相同，都具有很好的药用价值，都是临床常用药材，三者的药用部位都是根皮，性状极其相似，临床应用时极易混淆，且香加皮有毒，若应用不当可能会威胁患者的生命安全，因此，亟需快速、准确、客观的方法来鉴别三者。研究表明，传统鉴别方法应用于易混淆中药鉴别的准确度、满意度等均不太理想[14]。微性状鉴别法是借助仪器观察中药材

表面(包括断面)肉眼不易观察到的细微性状特征[11],可以为传统的性状鉴别作出补充,极大地提高了中药性状鉴别的准确性和可靠性,具有快速、简便的优点[15]。王亚军[16]研究发现,微性状鉴别法鉴别中药材准确度和满意度均明显高于传统鉴别法。性状鉴别、微性状鉴别及显微鉴别等传统中药鉴别方法可用于三种药材的鉴别,但对操作人员的专业知识要求较高,非专业人员较难鉴别。传统荧光鉴别虽对操作人员无专业性要求,但对荧光颜色和荧光强度缺乏规范的判定标准,是用人眼观察,主观因素较大,一些荧光现象很弱的药材肉眼较难观察,而荧光光谱法是以二维或三维荧光光谱代替人眼观察到的荧光现象,检测结果数据化,消除了中药传统荧光鉴别方法的主观误差,提高了中药鉴别的客观性和准确性[17-18]。尤其是三维荧光光谱法,可以从整体角度对中药发荧光组分信息进行表征[19],其建立分别以Ex、Em和荧光强度为X、Y、Z轴作图,通过Ex和Em的同步改变反映荧光强度的变化,操作简便,可达到快速鉴别的目的,目前已应用于中药鉴别、中药质量控制、药物成分分析等多个领域[20-23],正逐渐发展成为一种新的中药指纹图谱。此外,三维荧光光谱能为蛋白质构象变化提供更多的详细信息,为有机分子与生物大分子相互作用研究提供了有力的手段[24-25]。三维荧光光谱法在中药质量控制方面的应用还有待进一步开发和研究。

[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.

[2] 陈靖枝,卢星,胡运琪,等. 传统中药地骨皮化学成分和药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2021,46(12):3066-3075.

[3] 徐硕,金鹏飞,徐文峰,等. 中药香加皮的研究进展[J]. 西北药学杂志,2017,32(1):118-121.

[4] 吴宝成,韦敏,吕晔,等. 细柱五加研究进展[J]. 安徽农业科学,2014,42(22):7391-7394,7544.

[5] 许俊洁,卢金清,屠寒,等. HS-SPME-GC-MS法分析五加皮、香加皮和地骨皮中挥发性成分[J]. 中药材,2015,38(2):330-332.

[6] 鞠康,刘耀武,郭伟娜. 五加皮与其混伪品、习用品研究进展[J]. 安徽农业科学,2014,42(26):8946.

[7] 鞠康,胡云飞,王德胜,等. 微性状鉴别法在中药检验中应用研究进展[J]. 中成药,2019,41(2):411-415.

[8] 张建军,杨燕梅,郑学东,等. 地骨皮及其伪品枸杞茎皮的生药鉴别研究[J]. 中兽医医药杂志,2020,39(1):49-51.

[9] 朱海宏. 四组名称易混中药辨析[J]. 亚太传统医药,2015,11(19):31-32.

[10] 陈倩倩,邬丽琴,郝丽霞,等. 47批次地骨皮药材的真伪鉴别及质量分析[J]. 北方药学,2019,16(8):11-12.

[11] 周建理,杨青山. 中药微性状鉴定法[J]. 安徽中医学院学报,2011,30(1):66-68.

[12] 李峰,王志涛,刘云,等. 树脂类中药的荧光光谱鉴别[J]. 山东中医药大学学报,1998,22(1):66-67.

[13] 李峰,叶向荣,马梅芳,等. 八组名贵中药材的荧光光谱法鉴别[J]. 山东中医学院学报,1996,20(3):204-207.

[14] 陈龙,袁明洋,雷咪,等. 中药阳起石、阴起石的X衍射谱鉴别研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(18):3560-3566.

[15] 郑玉光,郑倩,张丽丽,等. 孙宝惠老师"微性状"鉴别中药材学术经验总结[J]. 中国现代中药,2015,17(9):988-992.

[16] 王亚军. 微性状鉴别法对提高易混淆中药饮片鉴别准确性的探讨[J]. 中国民族民间医药,2020,29(16):48-50,59.

[17] 战瑞雪,冯帅,张天锡,等. 4种人参属中药材传统荧光法和荧光光谱法鉴别研究[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(3):393-401.

[18] 王鑫瑞,冯帅,李峰. 番泻叶和大青叶药材的荧光鉴别[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(1):125-132.

[19] 魏永巨. 中药三维荧光检验法[M]. 北京:科学出版社,2012:3-4.

[20] 张举成,陶汝同,封永珍,等. 固体三维荧光指纹图谱在三七品质鉴定中的应用[J]. 中药材,2014,37(8):1364-1368.

[21] 赵杰文,韩小燕,陈全胜,等. 基于三维荧光光谱技术对掺假蜂蜜无损鉴别研究[J]. 光谱学与光谱分析,2013,33(6):1626-1630.

[22] 史训立,魏永巨,张英华,等. 中药白芨水浸液的荧光光谱研究[J]. 光谱学与光谱分析,2007,27(4):769-772.

[23] 史训立,张琳,李路华. 中药八角茴香水浸液的荧光光谱[J]. 光谱实验室,2013,30(3):1300-1304.

[24] LOU Y Y,ZHOU K L,PAN D Q,et al. Spectroscopic and molecular docking approaches for investigating conformation and binding characteristics of clonazepam with bovine serum albumin(BSA)[J]. J Photochem Photobiol B Biol,2017,167:158-167.

[25] 江涛,马良,张宇昊,等. 光谱法研究黄曲霉素B_1与人血清白蛋白的结合反应[J]. 分析化学,2016,44(1):54-60.

基于显微特征颜色量化评价判别栀子与焦栀子

王 玲[1],张学兰[1,2],李慧芬[1],孔庆悦[1],陈鑫凤[1],刘阳阳[1],杨雨思[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;
2.山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:建立基于显微特征颜色量化评价的栀子与焦栀子判别方法。方法:采用显微成像技术和显微特征颜色提取软件测定栀子与焦栀子显微特征颜色,利用Kruska-Wallis *H*秩和检验、Fisher判别分析法分析栀子与焦栀子显微特征颜色差异,建立判别函数。结果:栀子与焦栀子显微特征(内果皮石细胞、内果皮纤维、种皮石细胞)的亮度值(L^*)、红绿色值(a^*)、黄蓝色值(b^*)和总色度值(E^*_{ab})均有显著差异($P<0.01$)。以种皮石细胞颜色对二者进行判别,其判别函数为$y=0.678\times L^*+0.384\times a^*-0.576\times b^*-9.322$,$y>0$为栀子,$y<0$为焦栀子。结论:通过显微特征颜色量化评价,实现了栀子与焦栀子的有效判别,为栀子生、制饮片的判别和质量评价提供了新方法。

[关键词] 栀子;焦栀子;显微特征颜色;量化评价;显微成像技术;Fisher判别分析
[中图分类号] R282.740.3 [文献标志码] A [文章编号]1007-659X(2024)01-0100-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.016

Distinguishing Between Zhizi(Gardeniae Fructus) and Jiaozhizi(Gardeniae Fructus Praeparatus) Based on Quantitative Evaluation of Microscopic Characteristic Color

WANG Ling[1],ZHANG Xuelan[1,2],LI Huifen[1],KONG Qingyue[1],CHEN Xinfeng[1],LIU Yangyang[1],YANG Yusi[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shandong Province University Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Quality Control and Construction of Whole Industry Chain,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective:** To establish a method to distinguish Zhizi(Gardeniae Fructus) and Jiaozhizi(Gardeniae Fructus Praeparatus) based on quantitative evaluation of microscopic characteristic color. **Methods:** The microscopic imaging technology and the microscopic characteristics color extraction software were used to measure the microscopic characteristic color. Kruska-Wallis *H* test and Fisher discriminant analysis method were used to analyze the microscopic characteristic color differences between Zhizi and Jiaozhizi, and a discriminant function was established. **Results:** There were significant differ-

[收稿日期] 2022-09-21
[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2018YFC1707204,2018YFC1707002);山东省高校中药质量控制与全产业链建设协同创新中心资助项目(编号:CYLXTCX2021-12);国家中医药管理局中药炮制技术传承地项目(批文号:国中医药科技中药〔2022〕59号);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0955)
[作者简介] 王玲(1997—),女,山东青岛人,2020年级硕士研究生,研究方向:中药炮制原理与饮片质量控制研究。电话:19862121325;邮箱:19862121325@163.com。
[通信作者] 张学兰(1963—),女,山东蓬莱人,教授,博士研究生导师,主要从事中药炮制原理与饮片质量控制研究。电话:0531-89628081;邮箱:zhang8832440@sina.com。

ences in the lightness value(L^*), red-green value(a^*), yellow-blue value(b^*), total chromaticity values(E^*_{ab}) of microscopic characteristics (endocarp cell, endocarp fiber, seed stone cell) between Zhizi and Jiaozhizi ($P<0.01$). Zhizi and Jiaozhizi were distinguished by the color of seed stone cells and the discriminant function of microscopic characteristic color: $y=0.678\times L^*+0.384\times a^*-0.576\times b^*-9.322$, $y>0$ corresponding to Zhizi, $y<0$ corresponding to Jiaozhizi. **Conclusions**: The effective discrimination of Zhizi and Jiaozhizi is realized through the quantitative evaluation of microscopic characteristic color, which provides a new method for the discrimination and quality evaluation of raw and processed decoction pieces of Zhizi.

Keywords Zhizi (Gardeniae Fructus); Jiaozhizi (Gardeniae Fructus Praeparatus); microscopic characteristic color; quantitative evaluation; microscopic imaging technology; Fisher discriminant analysis

栀子为临床常用中药,其味苦、性寒,具有泻火除烦、清热利湿、凉血解毒的功能。环烯醚萜苷类、色素类成分为栀子的主要有效成分[1-3]。栀子炒焦后可缓和其苦寒之性,免伤脾胃,长于凉血止血[4]。2020年版《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)收载了栀子和焦栀子饮片,对栀子与焦栀子饮片的显微特征颜色进行了感官描述,并规定焦栀子的显微特征颜色同栀子[5],但缺少数字化的显微特征颜色评价标准和生、制品差异性描述。

研究表明,栀子炒焦后栀子苷、西红花苷-Ⅰ、西红花苷-Ⅱ含量显著降低,栀子苷酸含量显著升高,饮片外观颜色值也发生明显变化,栀子炒制过程中饮片外观颜色变化与其有效成分含量变化呈显著相关性[6-8]。有学者采用容量分析法测定栀子中种皮石细胞的显微特征常数,并证明栀子种皮石细胞的显微特征常数与栀子苷含量呈显著正相关[9]。目前尚未见到栀子与焦栀子显微特征颜色数字化评价及利用显微特征颜色量化评价对栀子与焦栀子进行判别的研究报道。本研究采用显微成像技术和显微特征颜色提取软件对栀子与焦栀子显微特征颜色进行量化评价,采用统计学方法分析二者显微特征颜色的差异性,建立栀子与焦栀子饮片的判别函数,为栀子与焦栀子饮片的质量控制提供科学依据。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

1.1.1 药品

收集栀子饮片样品15批,编号为SZ1~SZ15,经山东中医药大学中药鉴定教研室李峰教授鉴定为茜草科植物栀子*Gardenia jasminoides* Ellis的干燥成熟果实。取上述15批栀子,按《中国药典》焦栀子的炮制方法炮制[5],得焦栀子,编号为JZ1~JZ15。按《中国药典》栀子和焦栀子饮片项下方法[5],对栀子与焦栀子饮片样品进行性状鉴别、显微鉴别和栀子苷含量测定,结果均符合要求。样品来源信息见表1。

1.1.2 试剂

水合氯醛(分析纯,批号302-17-0,上海阿拉丁生化科技股份有限公司),甘油(分析纯,批号20191212,国药集团化学试剂有限公司)。水合氯醛试液的制备:按《中国药典》[10]四部所载方法,取水合氯醛50 g,加水30 mL、甘油20 mL,溶解,即得。

1.2 仪器

OLYMPUS BX 53型显微镜(广州市明美光电技术有限公司);FA1604N型电子天平(上海精密科学仪器有限公司);飞船牌载玻片(25.4 mm×76.2 mm,1.0~1.2 mm,盐城市信泰医疗器械厂);显微镜盖玻片(18 mm×18 mm,0.13~0.16 mm,江苏世泰实验器材有限公司);101型鼓风干燥箱(常州国宇仪器制造有限公司)。

2 方法与结果

2.1 粉末装片

精密称取样品粉末(过4号筛)1 mg,置于载玻片上,滴加水合氯醛试液60 μL,盖上盖玻片,置于烘箱内,90 ℃加热烘制10 min。

2.2 显微特征颜色测定原理

显微特征颜色提取软件以标识的显微特征图为基础,将其与图像背景区分开,并遴选待测物的显微特征,然后进行颜色测定,被测显微特征颜色分别用L^*、a^*、b^*进行量化[11]。L^*为亮度值,L^*值越大表示亮

表1 栀子饮片来源信息

样品编号	批号	产地	购买单位
SZ1	20190401	湖北	山东建联嘉盛中药饮片有限公司
SZ2	20180401	湖北	山东建联嘉盛中药饮片有限公司
SZ3	20180701	湖北	山东建联嘉盛中药饮片有限公司
SZ4	190401	江西	山东百味堂中药饮片有限公司
SZ5	190301	江西	山东百味堂中药饮片有限公司
SZ6	17052202	江西	盛实百草药业有限公司
SZ7	1611340201	福建	安国市祁澳中药饮片有限公司
SZ8	181101	江西	亳州市圣海中药饮片有限公司
SZ9	c2121903001	江西	河北荷花池药业有限公司
SZ10	22419004	江西	河北仁心药业有限公司
SZ11	190601	江西	山东百味堂中药饮片有限公司
SZ12	190501	浙江	山东百味堂中药饮片有限公司
SZ13	20190601	福建	山东建联嘉盛中药饮片有限公司
SZ14	190701	江西	山东百味堂中药饮片有限公司
SZ15	1904300282	江西	亳州市沪谯药业有限公司

度越高；a^*为红绿色值，a^*值越大表示颜色越红，a^*越小表示颜色越绿；b^*为黄蓝色值，b^*值越大表示颜色越黄，b^*越小表示颜色越蓝。按国际通用公式[12]计算各显微特征的总色度值E^*_{ab}，计算公式为$E^*_{ab}=[L^{*2}+a^{*2}+b^{*2}]^{1/2}$。为了消除显微视野背景颜色对实验数据的影响，本研究所测显微特征颜色值是扣除了背景颜色后的数据。

2.3 显微成像软件参数

分辨率：预览分辨率设定为2 560×1 944，捕抓分辨率为2 560×1 944。曝光控制：非自动曝光（目标120，增益1，曝光时间500 ms）。帧速为NORMAL SP。电源频率为直流。颜色控制：增益控制（红色增益75，绿色增益68，蓝色增益165）。图像调整：亮度控制（亮度：115，对比度：23，伽马值：0.730）；荧光控制为自动黑平衡（最小值24，最大值255）；图像读出模式（BINNING）为1×1。

2.4 显微镜参数

光圈设置为3，光源强度设置为3，放大倍数设置为200倍（目镜×10，物镜×20）。

2.5 精密度试验

取样品JZ1，按“2.1”项下方法装片，置显微镜下观察并摄取内果皮石细胞显微图像，用显微特征颜色提取软件测定同一内果皮石细胞的L^*、a^*、b^*值，重复测定6次，取平均值。结果显示，上述色度值的相对标准偏差（RSD）分别为0.36%、1.11%、0.66%，符合方法学要求。

2.6 稳定性试验

取样品JZ1，按“2.1”项下方法制备装片，在室温下自然放置，分别于0、3、6、12、18、24 h置显微镜下观察并摄取同一内果皮石细胞显微图像，采用显微特征颜色提取软件测定并记录内果皮石细胞的L^*、a^*、b^*值。结果显示，上述色度值的RSD为0.89%、1.44%、0.85%，符合方法学要求。

2.7 重复性试验

取样品JZ1，按“2.1”项下方法装片，平行6份，摄取内果皮石细胞显微图像，用显微特征颜色提取软件测定内果皮石细胞的L^*、a^*、b^*值。结果显示，上述色度值的RSD分别为4.44%、3.92%、2.63%，符合方法学要求。

2.8 样品显微特征颜色测定

取栀子与焦栀子各15批样品，按“2.1”项下方法装片，摄取内果皮石细胞、内果皮纤维、种皮石细胞的显微图像，将显微图像导入显微特征颜色提取软件得L^*、a^*、b^*值，重复测定3次，取平均值。结果见图1、表2。

2.9 Kruska-Wallis *H*秩和检验

利用SPSS 21.0软件对栀子与焦栀子内果皮石细胞、内果皮纤维和种皮石细胞的L^*、a^*、b^*、E^*_{ab}进行

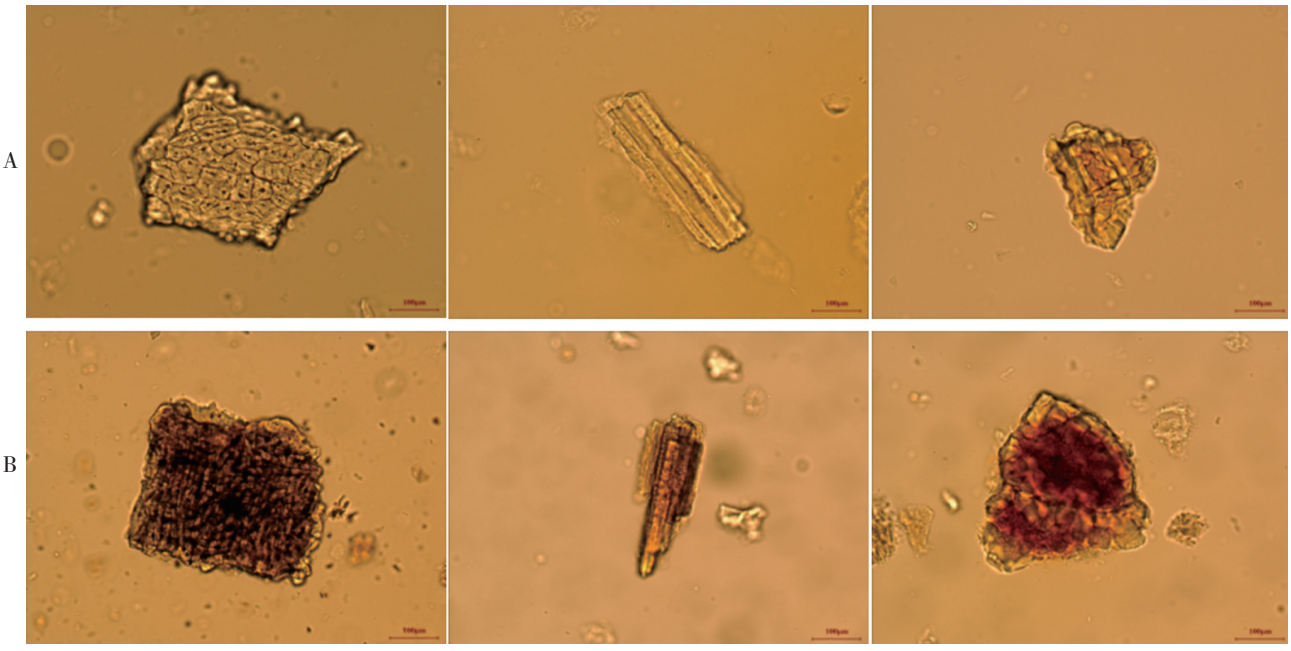


图1 栀子(A)与焦栀子(B)显微特征图(200×)

表2 栀子与焦栀子显微特征颜色测定结果(n=3)

样品编号	内果皮石细胞				内果皮纤维				种皮石细胞			
	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}
SZ1	47.09	18.15	47.82	69.52	49.87	19.78	49.49	72.99	45.51	22.41	49.03	70.55
SZ2	46.21	17.47	48.18	69.01	50.34	24.01	46.95	72.90	45.98	22.92	49.85	71.59
SZ3	42.54	18.16	45.85	65.12	49.49	22.47	48.51	72.85	47.35	18.11	47.69	69.60
SZ4	41.47	18.71	45.21	64.14	50.22	23.11	48.80	73.74	44.72	23.70	49.18	70.57
SZ5	47.93	18.28	48.20	70.39	49.46	20.63	47.37	71.52	44.68	23.83	48.34	70.01
SZ6	46.54	18.10	47.62	69.00	47.26	20.98	48.57	70.94	44.07	21.26	48.95	69.21
SZ7	42.18	16.88	45.94	64.61	48.44	18.59	47.22	70.15	48.93	18.43	48.44	71.28
SZ8	48.77	18.33	47.80	70.70	49.77	18.98	49.82	72.94	48.64	19.75	48.75	71.64
SZ9	45.79	17.91	47.55	68.40	50.83	22.00	49.33	74.17	40.49	24.71	46.99	66.77
SZ10	47.21	16.78	46.27	68.19	45.77	21.85	46.98	69.13	49.60	19.77	48.52	72.15
SZ11	48.13	16.23	46.90	69.13	50.17	18.98	48.76	72.49	50.94	17.48	47.73	71.96
SZ12	48.35	15.96	47.95	69.94	50.91	18.30	47.46	71.96	49.93	19.92	49.86	73.32
SZ13	46.01	16.79	46.62	67.62	49.23	18.97	48.95	71.97	46.56	20.42	49.40	70.89
SZ14	42.04	16.16	44.27	63.15	50.05	20.84	47.48	72.07	49.61	19.81	50.03	73.19
SZ15	46.53	16.24	46.32	67.64	50.72	18.12	48.07	72.19	46.99	21.04	49.00	71.08
JZ1	37.83	19.12	45.07	61.87	33.44	23.16	41.86	58.37	34.25	23.76	43.64	60.35
JZ2	27.98	21.40	36.91	51.02	30.78	24.64	39.88	56.08	24.21	25.57	34.11	49.02
JZ3	39.38	19.13	45.33	63.02	31.31	23.87	38.77	55.26	31.03	22.24	39.07	54.62
JZ4	23.99	20.34	32.65	45.34	33.23	24.01	42.20	58.83	25.15	24.40	34.45	49.14
JZ5	18.60	22.82	27.31	40.16	20.10	20.77	27.61	39.97	23.08	23.73	31.60	45.77
JZ6	30.76	21.19	40.06	54.77	36.68	21.71	44.49	61.61	27.05	23.92	36.11	51.07
JZ7	32.45	21.61	41.08	56.63	20.00	21.10	26.59	39.40	17.91	23.01	26.34	39.29
JZ8	41.06	18.22	44.59	63.29	42.13	20.20	45.50	65.22	37.25	24.18	45.33	63.46

表2(续)

样品编号	内果皮石细胞				内果皮纤维				种皮石细胞			
	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}	L^*	a^*	b^*	E^*_{ab}
JZ9	29.47	18.85	38.00	51.65	32.21	22.03	40.67	56.36	21.90	18.42	29.15	40.85
JZ10	34.37	18.63	42.38	57.66	36.40	23.42	44.40	62.01	36.27	23.79	44.27	61.98
JZ11	36.12	17.74	42.72	58.69	42.11	19.34	46.01	65.30	23.74	22.82	31.94	45.87
JZ12	25.76	22.09	35.07	48.80	27.26	24.18	36.17	51.34	33.70	25.68	43.41	60.66
JZ13	20.96	16.54	27.49	38.32	45.78	22.66	49.31	71.00	37.43	20.06	44.59	61.58
JZ14	20.54	19.21	28.12	39.77	23.79	24.32	31.28	46.22	27.63	23.96	36.67	51.79
JZ15	27.93	21.05	37.98	51.63	35.81	23.29	42.92	60.56	28.61	22.36	37.75	52.38

注：L^*为亮度值，a^*为红绿色值，b^*为黄蓝色值，E^*_{ab}为总色度值。

统计分析，发现实验数据不符合正态分布。因此，采用Kruska-Wallis H秩和检验进行分析。结果表明，栀子与焦栀子内果皮石细胞、内果皮纤维和种皮石细胞的L^*、a^*、b^*、E^*_{ab}均有显著差异（$P<0.01$），说明栀子炒焦后显微特征颜色发生显著变化。栀子与焦栀子E^*_{ab}差值（栀子E^*_{ab}-焦栀子E^*_{ab}）排列顺序为：种皮石细胞（18.40）>内果皮纤维（15.63）>内果皮石细胞（15.60），栀子与焦栀子种皮石细胞的E^*_{ab}差异最大。见表3、表4、表5。

2.10 Fisher判别分析

选取栀子与焦栀子显微特征E^*_{ab}差值最大的种皮石细胞作为其差异性显微特征，以种皮石细胞的L^*、a^*、b^*、E^*_{ab}为自变量进行Fisher判别分析。a^*的P值为0.005，L^*、b^*、E^*_{ab}值的P值均小于0.001，说明L^*、a^*、b^*、E^*_{ab}对栀子与焦栀子的判别均具有统计学意义。

以种皮石细胞的实测数据L^*、a^*、b^*为自变量建立非标准化典型判别函数$y=0.678\times L^*+0.384\times a^*-0.576\times b^*-9.322$，该函数判别规则为：$y>0$判为

表3 栀子与焦栀子内果皮石细胞显微特征颜色量化值比较（$\bar{x}\pm s$）

药材名称	样本数	亮度值	红绿色值	黄蓝色值	总色度值
栀子	15	45.79±2.49	17.34±0.95	46.83±1.18	67.77±2.39
焦栀子	15	29.81±7.06**	19.86±1.79**	37.65±6.33**	52.17±8.39**

注：与栀子比较，**$P<0.01$。

表4 栀子与焦栀子内果皮纤维显微特征颜色量化值比较（$\bar{x}\pm s$）

药材名称	样本数	亮度值	红绿色值	黄蓝色值	总色度值
栀子	15	49.50±1.40	20.51±1.87	48.25±0.96	72.13±1.31
焦栀子	15	32.74±7.67**	22.58±1.64**	39.84±6.74**	56.50±9.04**

注：与栀子比较，**$P<0.01$。

表5 栀子与焦栀子种皮石细胞显微特征颜色量化值比较（$\bar{x}\pm s$）

药材名称	样本数	亮度值	红绿色值	黄蓝色值	总色度值
栀子	15	46.93±2.79	20.90±2.20	48.78±0.86	70.92±1.64
焦栀子	15	28.61±6.11**	23.19±1.90**	37.23±6.06**	52.52±7.79**

注：与栀子比较，**$P<0.01$。

表6 栀子与焦栀子种皮石细胞颜色判别函数回代检验结果

药材名称	样本数	正判率/%
栀子	15	100
焦栀子	15	100

栀子,$y<0$判为焦栀子。用所测样本数据对判别式作回代考核,检验判别式的可靠性。结果表明,建立的判别函数对栀子与焦栀子的正判率均为100%。见表6。

3 讨论

《中国药典》收载的中药显微鉴别粉末制片法有冷法装片法和酒精灯加热透化装片法,上述方法均为手动操作,缺少客观的工艺技术参数,成品透化质量凭个人经验掌握,致使透化程度不稳定,进而影响显微特征颜色测定的准确性。本研究采用烘箱加热透化工艺制片,保证了成品透化质量的稳定,且操作简便,便于控制。

中药饮片外观、粉末及显微特征的颜色是其质量评价的重要内容,与中药品质关系密切[13]。目前,《中国药典》对中药饮片的显微鉴别大多只对显微特征的直径、长度有量化规定,而对显微特征颜色等其他特征均为感官观察、主观描述,缺乏客观的量化方法,难以评判中药饮片质量的优劣。有学者建立了容量分析法测定中药锦灯笼果实、茯苓、吴茱萸显微特征指数的方法,并证明显微特征指数与中药有效成分含量具有相关性[14-16]。本研究采用显微成像技术摄取栀子与焦栀子饮片的显微特征图像,利用显微特征颜色提取软件实现显微特征的分割和颜色测定。结果表明,该方法准确、简便、快速,可用于栀子与焦栀子饮片的质量控制。

本研究发现,栀子炒焦后内果皮石细胞、内果皮纤维、种皮石细胞的L^*、b^*、E^*_{ab}显著降低,a^*显著升高,说明栀子炒焦后其显微特征颜色值发生了显著变化。本实验以栀子和焦栀子显微特征E^*_{ab}差值最大者种皮石细胞作为栀子与焦栀子主要差异性显微特征,以栀子与焦栀子种皮石细胞的L^*、a^*、b^*为依据,利用Fisher判别分析建立栀子与焦栀子显微特征颜色的判别函数,实现了栀子与焦栀子的快速判别。

本研究建立的栀子与焦栀子显微特征颜色数字化评价和快速判别方法,为提升栀子与焦栀子饮片质量标准提供了科学依据,为中药生、制饮片的判别提供了一种新方法。但栀子炒焦后显微特征颜色变化与内在有效成分含量变化的相关性尚不清楚,课题组未来将深入研究栀子炒制过程中显微特征颜色变化与成分含量变化的相关性,探索建立具有生、制品个性特点的栀子不同饮片显微特征颜色评价标准。

[参考文献]

[1] 史永平,孔浩天,李昊楠,等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药,2019,50(2):281-289.

[2] 杜洁,党心语,王民娴,等. 栀子中环烯醚萜类成分与黄色素类成分减肥作用比较研究[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(5):656-661.

[3] 党心语,王民娴,杜洁,等. 栀子不同溶剂提取物对大鼠食欲及肥胖的影响[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(4):486-493.

[4] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:127-129.

[5] 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,2020:259-260.

[6] 夏梦雨,王云,郑颖豪,等. 基于颜色-成分关联分析比较焦栀子炮制过程不同炒制形态质量变化规律[J]. 中国中药杂志,2021,46(9):2197-2206.

[7] 李晓庆,王云,张雪,等. 基于表里关联的栀子饮片炮制过程中表观颜色变化与其内在成分含量的相关性分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(13):1-5.

[8] 刘婧,黄潇,付小梅,等. 栀子炮制过程中颜色及5种成分的动态变化[J]. 中成药,2017,39(11):2350-2355.

[9] 陈聪慧,康廷国. 栀子显微特征常数与化学成分相关性研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(12):2787-2789.

[10] 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,2020:230-231.

[11] 甄臻,李慧芬,刘静,等. 基于粉末和显微特征颜色数字化的生地黄与熟地黄判别[J]. 中草药,2021,52(24):7438-7446.

[12] 张雪,李晓庆,王云,等. 焦栀子炒制过程中HPLC图谱变化与外观颜色的动态关联研究[J]. 中草药,2018,49(17):4029-4037.

[13] 徐曼菲,吴志生,刘晓娜,等. 从辨色论质谈中药质量评价方法[J]. 中国中药杂志,2016,41(2):177-181.

[14] 那红宇,张振秋,许亮. 中药锦灯笼果实显微特征指数的定量研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(6):249-252.

[15] 谢景,蒋敏,金剑,等. 茯苓显微定量及其与药材活性成分相关性研究[J]. 中华中医药学刊,2023,41(2):172-176,后插17.

[16] 刘旭颖,王纹岚,葛朝晖,等. 基于优化显微定量法的吴茱萸质量评价[J]. 中国现代中药,2018,20(5):561-564.

◆文献研究◆

室町时代以来日本汉方医家治疫验案探析

陈一凡,杨东方

(北京中医药大学国学院,北京 102488)

[摘要] 室町时代以来,日本汉方医学界相继形成了后世方派、古方派、折衷派等医学流派,各流派代表人物所留存的医案记录为中医药传日后应用于日本各类疫病辨治提供了切实依据。其中,后世方派曲直濑玄朔的医案反映了其分期治疗痘疮以及针对麻疹恢复期患者扶正托邪的治疗思路;古方派吉益南涯的医案体现了其治疗疫病善用峻剂驱逐瘀热之毒以及辨疫痢虚实而治的特点;折衷派浅田宗伯的医案则呈现出其博采仲景方及中日其他各家验方而井然有序的治疫经过。此外,北山友松子、古林见宜、野间玄琢等的医案也进一步展现了近世日本汉方医家将中医方剂灵活化裁应用于疫病治疗之中。

[关键词] 疫病;医案;汉方医学;曲直濑玄朔;吉益南涯;浅田宗伯

[中图分类号] R249 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0106-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.017

Analysis on Epidemic Treatment Cases of Kampo Doctors Since Muromachi Period

CHEN Yifan, YANG Dongfang

(School of Chinese Classics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

Abstract Since the Muromachi period, Kampo medicine has successively formed medical schools such as the school of current formula, the school of classic formula, and the eclectic school. The medical records retained by representatives of each school provided a practical basis for the application of traditional Chinese medicine (TCM) in the differentiation and treatment of epidemic disease in Japanese. Among them, the medical cases of Genzaku Naose, the representative of the school of current formula, reflected his approach of treating smallpox in stages and supporting healthy qi and expelling pathogenic factors during the recovery period of measles. The medical cases of Nangai Yosimasu, the representative of the school of classic formula, reflected its characteristics of treating epidemic disease by using dramatic medicine to expel the toxins of blood stasis and heat, as well as distinguishing between deficiency and excess of epidemic dysentery and treating it. The medical cases of Munehaku Asada, the representative of the eclectic school, presented an orderly process of treating the epidemic disease through his extensive use of Zhongjing's formulas and other doctors' tested

[收稿日期] 2023-09-14

[基金项目] 国家社科基金后期资助项目(编号:22FTQB012);中央高校基本科研业务费专项"揭榜挂帅"重点项目(编号:2023-JYB-JBZD-064)

[作者简介] 陈一凡(1996—),男,福建厦门人,2022年级博士研究生,研究方向:中医医史文献。电话:010-53912399;邮箱:chenyifan45@163.com。

[通信作者] 杨东方(1978—),男,河南夏邑人,文学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中医古籍研究。电话:010-53912399;邮箱:ydf01@163.com。

formulas in China and Japan. In addition, the medical cases of Yoshiko Kitayama, Kanichi Kobayashi, Gentaku Noma and others further demonstrated the flexible modification and application of TCM formulas in the treatment of epidemic disease by Kampo doctors.

Keywords epidemic disease; medical records; Kampo medicine; Genzaku Naose; Nangai Yosimasu; Munehaku Asada

近年来,关于中医疫病辨治理论与经验探讨的研究大量涌现,我国古代医家防治疫病的学术思想与临床实践也得到了系统回顾[1-2]。学者以时间、地域、人物、病证、方药等为核心对古代疫病理论文献研究进行了分类总结,并提出了未来发展方向[3-4]。然而,中医辨治疫病相关著述的海外传播与影响却鲜受关注。事实上,同属汉字文化圈的日、韩、越等国均曾以中医理法方药为基础开展抗疫实践,至今传统医药仍在各国疫病防治中发挥作用。而中医疫病学学科建设的重要内容之一即为中医药防治疫病的文化传播研究[5],其提示我们在注重国内医家经验传承的同时,也应将目光延伸至国外,对海外医家予以观照。

在东亚范围内,中医学对日本影响最著[6]。由于疫病之传染性、高致死率等所带来的严重影响,日本历代医家对其防治亦颇为重视。日本著名医史学家富士川游编撰的《日本医学史》在阐介各时期医学发展时,均专设有"疫病"一节概述其时流行的疫病主要种类及防治对策[7]。室町时代(1336—1573)以前,日本主要对中医学简单地接受与模仿。自安土桃山时代(1573—1603)至江户时代(1603—1868),以曲直濑道三(1507—1594)发扬田代三喜(1465—1544)学说而逐步形成后世方派为标志,日本传统医学(现称"汉方医学")始具本土化之特点,更产生了古方派、折衷派等不同流派[8-9]。关于日本汉方医家抗疫的研究,中日学界已有相关总体论述与专病分析[10-13],但尚少从医案视角出发进行探讨。章太炎先生曾言:"中医之成绩,医案最著。"疫病医案也是切实反映医家抗疫实践与思想之重要依据,通过解析汉方医学各流派代表性医家之治疫验案,可管窥中医药东传日本以后应用于各类疫病辨治情况之一斑。

1 后世方派:以曲直濑玄朔为代表

以曲直濑道三为代表的后世方派,因较多吸纳阐发李东垣、朱丹溪等金元医家学术思想而又生发出"李朱医学"等称谓,但在疫病诊治实践中,其渊源实则并不局限于李、朱二家。初代道三留下的医案十分有限,且还混入了其养子曲直濑玄朔(1549—1631)的部分医案[14],故曲直濑玄朔之医案集《医学天正记》更为全面,《日本医学史》亦以是书所录痘疮、麻疹医案为此时期疫病诊治之代表[7]373。日本医家之医案记载多简洁凝练,且曲直濑家族尚以"用药一字铭"对所施方药进行"加密"(例如,以"王"指代牡丹皮、以"贵"指代陈皮等),故需对原始记录进行解码与分析,方可知其真意。

1.1 痘疮之病,分期而治

《医学天正记》录有4则曲直濑玄朔治疗痘疮患者之验案[15]75-76,可据其病程不同,将之归纳为前驱期、出疹期、结痂期三个阶段。其一,前驱期。痘疹未发,邪郁肌表,治以辛凉疏表、解肌透疹,常以《医学正传》之升麻葛根汤为基础;若感受风寒,可佐以荆芥、防风;若邪热较甚,可合以《小儿药证直诀》之败毒散;若体虚较甚,则以补气托邪为主,方选五味异功散加桔梗、牛蒡子、荆芥等品。其二,出疹期。痘疹已发,毒热壅盛,治以清热解毒、和胃透肌,常用和肌汤合败毒散,佐升麻、栀子等品加强解毒透疹之力;若热势较甚,兼见咽干、呕吐、口渴等,可易败毒散为升麻葛根汤,加连翘、黄连、陈皮、麦冬等品,清热透疹又兼和胃养阴;若热势较轻,兼见口渴、大便干结,则以小柴胡汤加枳实、天花粉、麦冬,和解表里兼顾阴液。其三,结痂期。正气不足,余邪未尽而见泄泻、口渴但欲热饮者,治以木香散加生姜、大枣解表和里,通行津液;若痘毒破溃肿痛者,则以升麻、黄芩、黄连、连翘、大黄泻热解毒。

1.2 麻疹出后,托邪有道

《医学天正记》又载2则曲直濑玄朔治疗麻疹患者之医案[15]76-77,皆属麻疹恢复期。一患者疹后症见身热、便泻、不食、咳痰,乃余邪未尽、痰湿内郁之象,故施以和肌汤合参苏饮益气透表、理气化痰,又去枳实以助止泻。另一患者则因疹后入浴不慎,症见发热往来、便泻带血、渴甚,为气虚湿阻、枢机不利之

证，治以调中汤，方中五味异功散佐柴胡、芍药、栀子、牡丹皮，以益气补中、燮理枢机、凉血止血，又加葛根、麦冬养阴止渴。从上述医案解析中可知，曲直濑玄朔治疗痘疮、麻疹等古代儿科常见疫病时，并不独尚“李朱医学”之验，而是广取诸家方药，并以曲直濑道三“察证辨治”思想为指导而随证化裁运用。曲直濑道三《启迪集》中特别指出“近世儒医，悉引《内经》病机‘诸痛痒疮，皆属心火’之语，以正陈氏之失，此知常而不知权之论也，故后人不决疑，当用而不敢用，袖手待毙”之弊病，认为陈氏所用木香散、异功散二方“乃《素问》从治之法，又谓之热因热用者也”[16]548。就上述医案观之，曲直濑玄朔临证时并不忌用此二方，也可谓践行了曲直濑道三治疗痘疹“亦当看时令寒热、缓急施治，固不可执一见也”[16]549的观点。

2 古方派：以吉益南涯为代表

江户时代中期，尊经复古之风盛行，以崇尚仲景古方为特点的古方派医家渐露头角，其间最负盛名者，是被誉为古方派“岱宗”的吉益东洞（1702—1773）[17]。其子吉益南涯（1750—1813）之医案集《续建殊录》《成迹录》较吉益东洞医案集《建殊录》《东洞先生投剂证录》等，记录有更多治疗疫病之验案，源宜在《刻医范序》中高度评价吉益南涯治疫之成就，其云：“如疫证，特其所长，世间大医，退三舍矣。”[18]425故以吉益南涯治疫验案为代表而试析之。

2.1 疫病之治，去毒为要

吉益南涯之学由吉益东洞“万病一毒说”发展而来。吉益东洞提出，疫病之病因在于外邪与内毒相合：“邪虽自外来，其无毒者不入，假如天行疫气，间有不病者，天非私，人非不居气中，是无毒也。”[18]266更强调通过诊察腹部体征与其他临床表现而判断邪毒所在的重要性：“夫伤寒、疠疫之为病，其证千变万怪，不可名状也。然能诊察其腹证与外证，审视毒之所在与邪之所凑，以处方剂，或汗、或吐、或下、或和，则其毒咸除。向之千变万怪、不可名状之患，应手而消。”[18]372吉益南涯与其弟兄辑录而成的《东洞先生遗稿》中也论及疫病之辨治原则：“世所谓伤寒、时疫、痢疾之类……万病危急之证，其毒之动，必十分也。其毒之动十分，则其去毒，亦得以十分为之。此其治之所以速也。”[18]417故吉益南涯治疗时疫、疫痢之医案多体现出善用峻剂以驱逐瘀毒、热毒而收效迅捷的特点。

在吉益南涯治疗疫病的12则验案中，以桃仁承气汤使用最频，相关医案多达7则。此方在《温疫论》中原用以治疗蓄血证之“昼夜发热，日晡益甚，既投承气，昼日热减，至夜独热者”，因“温疫起无表证，而惟胃实，故肠胃蓄血多，膀胱蓄血少”[19]，乃易张仲景桃核承气汤之桂枝、甘草为当归、芍药、牡丹皮，聚焦于肠胃蓄血而清热逐瘀之力更强。由单用桃仁承气汤的3则医案观之，此方所对应的“腹证”主要表现为自胸下至少腹硬痛、腹中满等；“外证”则包括身热、谵言妄语、口渴、大便秘结等，多以便下黑血或燥屎为取效指征。若下后心下痞硬，不欲饮食，可予人参汤温振化痞；若兼手足厥逆者，可兼用当归四逆汤以通脉平厥；若厥寒甚者，则予当归四逆加吴茱萸生姜汤；若干燥殊甚者，为寒热格拒之象，可兼用干姜黄连黄芩人参汤调和上下阴阳；若见遗尿、水肿者，则不宜施以承气汤，而以白虎汤合黄连解毒散泻热解毒；若见往来寒热者，可施以柴胡剂，其中腹动、头汗出者，以柴胡姜桂汤和解散寒、生津敛阴；若心下硬满者，则用柴胡加芒硝汤解表攻里双解之。

2.2 疫痢辨治，虚实异方

针对“己未之秋，疫痢流行”（己未为1799年），患者“证多相似”，主要表现出“胸满烦躁，身热殊甚，头汗如流，腹痛下利，色如尘煤，行数无度”等症，吉益南涯以桃仁承气汤合栀子干姜汤治之，清上温下、中开结毒，取得“一无不救者”的良好疗效[18]499。与前述偏于实证者不同，又有男子下利不止，气力颇脱，渴不能食，昼夜烦躁不得眠，此则偏于虚，吉益南涯又取白头翁加甘草阿胶汤治之。吉益东洞之弟子村井琴山在《药征续编》中有言：“凡本方证而下血、心烦、急迫、不得眠者，此方主之……虽男子亦有热利下重、大便血、心烦、急迫、不得眠者，则宜用此方。”[18]207为此方由产后下利拓展应用提供了思路。可见，张仲景所设方药为古方派医家治疫所灵活应用，故章太炎先生为陆渊雷《伤寒论今释》所作序言中感慨道：“令仲景而在，其必曰‘吾道东矣’。”[20]

3 折衷派：以浅田宗伯为代表

在古方派与后世方派的对立之下，以折衷两派学说之长为特点的折衷派应运而生，江户时代后期至明治维新以后，被誉为“汉方医学最后巨擘”的浅田宗伯（1815—1894）即是代表。其因诊治传染病、

为驻横浜法国公使治愈他医束手之疾而声名远扬,又为日本汉方医学之救亡图存贡献卓著。其撰于日本安政五年(1858)的霍乱专著《治瘟编》中所记载的37则医案已为学界所关注,为纪念其临床50周年而于明治十九年(1886)刊行的《橘窗书影》所收录的近460例医案,则为我们了解其治疗疫病之经验提供了更为丰富的信息。

3.1 不拘方源,治序井然

《橘窗书影》所载浅田宗伯治疗疫病之验案,多具备完整诊治过程。解析其诊治源太、利助两例病程较长而类似之验案[21]219,222-223,即可知浅田宗伯治疗瘟疫灵活选方、条理清晰之特点。首先,外感疫邪初起,症见头痛壮热、身体疼痛、呕吐、烦渴等,浅田宗伯予陶节庵《伤寒六书》柴葛解肌汤解肌清热,继而与张仲景小柴胡汤合白虎汤清解少阳阳明。其次,若经日不解,身热谵语烦渴,浅田宗伯认为其乃元气亏虚、肝热乘肺之象,施以《伤寒六书》升阳散火汤,其在《勿误药室方函》中谓"此方脱胎于小柴胡汤、逍遥散等,而较此二方清肝解热力甚"[21]50;若热邪不退,烦闷不得眠,则予《万病回春》竹茹温胆汤、张仲景竹叶石膏汤清热除烦;若腹满、喘、不大便者,又可予大承气汤泻下热结。再次,针对后期四肢厥冷、振寒脉微者,浅田宗伯则予张仲景茯苓四逆汤、真武汤合《医学启源》生脉散回阳益阴;而后再以李东垣补中益气汤为基,据阴阳虚损之偏加五味子、麦冬或生姜、附子以善后。

3.2 勤求博取,中日合璧

进一步考察浅田宗伯常用处方集《勿误药室方函》《勿误药室方函口诀》中所载治疫方剂来源,则更能明确其遣方施药中日合璧之特点。其中,有源于古方派所推崇仲景之方者,如其认为白头翁汤可"用于伤寒时疫等渴甚,水饮下咽即直下利而出者"[21]55;有源于唐宋方书者,如《外台秘要》之解肌汤,《备急千金要方》之黑散、屠苏酒,《太平惠民和剂局方》之香苏散、不换金正气散等;有源于温病专著《温疫论》《瘄胀玉衡》者,如七成汤、四苓散、柴胡清燥汤、菱贝养荣汤、清凉至宝饮等;有源于龚廷贤《万病回春》者,如净腑汤、牛蒡芩连汤等;还有源于日本医家者,如"本朝老医"所传、用治"暑疫协热痢"之加味小柴胡汤[21]66等,是方亦见于其治疫验案中[21]225。此外,浅田宗伯验案中治疗疫邪冲心所用之犀角汤[21]225、治疗瘟疫后期所用之既济汤[21]226,则又分别取自明代医家楼英《医学纲目》、清代医家沈金鳌《杂病源流犀烛》等中医古籍。故而日本当代著名汉方医学家矢数道明评价其医案道:"纵横自在地选择处方,随证行加减之法,且自由无碍地转换方剂,以治疗难症痼疾。"可谓中正之言。

4 余论

从古至今,疫病之流行不曾停息,中医药之发展史承载了与疫病抗争的历史记忆,日本汉方亦如是[22]。其中,治疫验案正是医家与疫病抗争留下的有力证据,亦为后辈提供了可资借鉴的宝贵经验。室町时代以前,医案类著作在日本尚未发展,仅能透过几部尚行于世之方书管窥其时日本医家的治疫方法。例如,成书于日本平安时代永观二年(984)的《医心方》中,防瘟避疫之内容主要援引《诸病源候论》《备急千金要方》等隋唐及以前的中国医籍,于《医心方·治伤寒豌豆疮方第五十七》尚可见编者丹波康赖(912—995)对日本天平九年(737)瘟疫主要表现("疫病名赤斑疮,初发之时,既似疟疾,疮出之间经三四日,肢体腑脏大热如烧")及应对方法("当是之时,欲饮冷水,固忌莫饮;以绵能勒腹腰,必令温和,勿使冷寒……又粥饘并煎饼粟等汁温冷任意可用;又糯粳餔,以汤饘食之")之记载[23];成书于日本镰仓时代正和四年(1315)的《覆载万安方》专设"伤寒时行疫疠不问表里、日数、阴阳通用诸方"一节,广泛征引《太平惠民和剂局方》《苏沈良方》《活人事证方》《严氏济生方》《易简方》等宋代方书之治疫方法,又间附编者梶原性全(1265—1337)之观点,如五积散后有云:"性全谓:五积散功效诚如右,但本朝则每人不相应欤。以正气散发汗退热之功,而比之劣于彼,在正气散下,可速之。"[24]可见室町时代以前,日本医家以中国医籍之记载为防治疫病主要手段,又初具本土化思想之萌芽。

室町时代以降,日本汉方流派始分,医案类著作渐生,通过梳理日本各流派代表医家之医案,不仅能切实反映出各具特色的治疫思想与经验,还可进一步探求中医药在日本如何为之受容、变容而成功应用于疫病辨治中。除前述各学派代表医家以外,历史上还有一些颇具影响力的汉方医家也留存了治疫之验案供后人参鉴。例如,曾师事明末流寓日本之名医戴曼公的北山友松子(? —1701),其留存的《北

山医案》中详细记载有灵活化裁《小儿药证直诀》钱氏白术散治愈久疟患者之验案。北山友松子先纠正了前医或清或攻、或徒进补益而不施理气之弊，解释了方中“藿霍香之芬芳，与木香斡旋同功”而治疗久疟伤胃断食患者“腹中气不运”之机制，并指出此乃参考李东垣学说：“张易水教李东垣调中益气方中橘皮之下有云：如腹中气不转运，加木香一分者是也。”而后又加竹叶以“清其胃气”而除烦，再将芍药“用酒以砂锅炒香”加入，发挥“理脾而伐肝”之功，数剂而愈[25]14-19，颇具创见。另外，其还以《仁斋直指方论》之当归厚朴汤加酒芍药、生甘草治愈一疟后肝经虚寒者[25]26-27，更建立了治疗疟后诸种变证之方药体系[25]92-94。又如，江户中期医家下津春抱所撰医案集《本邦名医类案》也收录并评述了大量日本近世名医之临床治验案例。其中“瘟疫”一节就载有江户时代前期名医古林见宜、野间玄琢分别以《太平惠民和剂局方》香苏散、升麻葛根汤治疗瘟疫之验案[26]22a-23b，“大头瘟”一节更详细记载了古林见宜（1579—1657）先后施以五苓散去桂合普济消毒饮、人参败毒散加黄芩、补中益气汤减升麻柴胡等方剂之完整治疗经过，以及曲直濑正琳（1565—1611）施以败毒散加牛蒡子、防风之治验[26]23b-25b。

上述治疫之方剂，亦见于江户时代前期以“诸书之要方”为基础，结合“自己积年经验”[27]而集成的《方书摘要》，以及江户中后期因“盛行于世，海内医者争购”[28]而多次重订再版的《古今方汇》等日本医家所编方书之中。同时，方书之中也常载录日本医家之抗疫经验，如刊行于日本元文五年（1740）的《医方纪原》就先辑录了《丹溪纂要·瘟疫》煎服正气散、补中益气汤加苍术等防疫之法，而后注明其时日本医家也多据此法以防疫：“本邦医家亦遇疫病流行，有如此法，盖其有所据耳。”又在辑录《百一选方》之“救疫神方”的按语中道：“本邦俗遇疫流行，煮黑豆茶饮之，或似焉。”[29]从中可知其时日本医家对中医典籍与方剂之熟稔，并广泛将其融会贯通应用于疫病治疗之中。

当然，历史上汉方医家治疗疫病的实际疗效也并非毫无偏失，特别是在西方医学传入日本后，崇尚西方医学的“兰学医”对传统医药也形成了冲击，如杉田玄白（1733—1817）、绪方洪庵（1810—1863）等医家亦应用西方医药治疗了大批疟疾、天花、梅毒等患者，一定程度上为日本明治维新以后的医药政策转向、汉方医学的取缔奠定了根基[30]。不过，致力于汉方医学复兴而继续以汉方治疫者仍存，如近代日本古方派名家大塚敬节即活用仲景之方治愈了肺结核、梅毒、肠伤寒、麻疹等疫病患者[31]，折衷派名家矢数道明则对应用汉方治疗肺结核、疫痢、传染性皮肤病等疫病之原理进行了解说[32]。日本汉方医学历史上所形成各学派医家正趋向于合作以推动汉方医学之发展。2020年，面对新型冠状病毒，日本中医协会编写的《COVID-19と中医学》由东洋学术出版社出版，介绍了包含针灸、气功等在内的中医学防治思路与方法，中医名方香苏散等也被应用于日本现代抗疫实践中[33]。同时，日本学者对我国应对疫情研发的“三方三药”进行了研究报道[34]，相关基础与临床研究至今仍持续推进[35-36]。因此，日本汉方医家治疫之历史经验与研究进展值得引起我们的关注与重视。

［参考文献］

［1］陈仁寿. 中医药辨治疫病的历史回顾与现代启示[J]. 中国合理用药探索，2020，17(2)：8-13.

［2］管琳玉，肖永芝. 古代中医药防治疫病探讨[J]. 中国医药导报，2022，19(12)：120-123.

［3］熊益亮，孙鑫，薛舍丽，等. 中国古代疫病文献研究述评[J]. 中华中医药杂志，2022，37(8)：4259-4262.

［4］周凯男，孙帅玲，马晓北. 中医疫病经典防治理论研究现状述评[J]. 环球中医药，2023，16(1)：2-7.

［5］谷晓红. 中医疫病学学科建设的思考和探索[J]. 北京中医药大学学报，2021，44(11)：978-981.

［6］真柳诚，郭秀梅. 中日韩越古医籍数据的比较研究[J]. 中国科技史杂志，2010，31(3)：243-256.

［7］富士川游. 日本医学史[M]. 东京：裳华房，1904.

［8］史世勤. 中医传日史略[M]. 武汉：华中师范大学出版社，1991：137.

［9］远藤次郎，郭秀梅.《启迪集》与日本医学之自立[J]. 中国科技史杂志，2012，33(1)：86-95.

［10］山崎佐. 日本疫史及防疫史[M]. 东京：克诚堂书店，1934.

［11］中岛阳一郎. 病気日本史[M]. 东京：雄山阁，2005：18-88.

［12］铃木则子. 江戸の流行り病：麻疹騒動はなぜ起こったのか[M]. 东京：吉川弘文馆，2012.

［13］廖育群. 扶桑汉方的春晖秋色：日本传统医学与文化[M]. 上海：上海交通大学出版社，2013：384-391.

[14] 马骏. 曲直濑道三及其学术思想和医学贡献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
[15] 曲直濑玄朔. 医学天正记[M]. 孙谊,点校. 北京:学苑出版社,2009.
[16] 曲直濑道三. 启迪集[M]. 徐长卿,点校. 北京:学苑出版社,2009.
[17] 廖育群. 吉益东洞:日本古方派的"岱宗"与"魔鬼"[M]. 上海:上海交通大学出版社,2009:12.
[18] 吉益东洞,吉益南涯,邨井杶,等. 吉益东洞古方医学全集[M]. 黄小龙,校注. 北京:中国中医药出版社,2018.
[19] 吴有性. 温疫论[M]. 张志斌,整理. 北京:人民卫生出版社,2007:17-18.
[20] 蔡定芳. 陆渊雷全集[M]. 上海:上海科学技术出版社,2018:178.
[21] 浅田宗伯. 浅田宗伯方论医案集[M]. 陆雁,整理.北京:人民卫生出版社,2019.
[22] 梁峻,郑蓉,张磊. 疫病史鉴[M]. 北京:中医古籍出版社,2020.
[23] 丹波康赖. 医心方[M]. 高文柱,校注. 北京:华夏出版社,2011:310.
[24] 梶原性全. 覆载万安方校注[M]. 郭秀梅,回颖,校注. 北京:学苑出版社,2020:103.
[25] 北山友松. 北山医案[M]. 伍悦,林霖,校注. 北京:学苑出版社,2008.
[26] 下津春抱. 本邦名医类案[M]. 京都:永田调兵卫,1709.
[27] 小川宗本. 方书摘要[M]. 名古屋:永乐屋东四郎,[出版时间不详]:凡例.
[28] 甲贺通元. 古今方汇[M]. 望月三英,重订. [出版地不详]:[出版者不详],1808:序.
[29] 甲贺通元. 医方纪原[M]. 大坂:玉池堂,1739:26a.
[30] 何鹏举. 江户时代的疫病与日本兰学的兴起[J]. 日本文论,2022,(1):110-129,208-209.
[31] 大塚敬节. 汉方诊疗三十年[M]. 王宁元,孙文墅,译. 北京:华夏出版社,2011.
[32] 矢数道明. 临床应用汉方处方解说[M]. 李文瑞,主译. 北京:学苑出版社,2008.
[33] 安井广迪. 香蘇散伝説を探る:疫病の歴史の研究を現代の臨床(例えばCOVID-19の治療)につなげる試み[J]. 日本东洋医学杂志,2022,73(1):35-46.
[34] 谢心范,山本理. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)と戦う現場の漢方薬—三薬三方—[J]. 日本补完代替医疗学会志,2020,17(1):73-81.
[35] 小川惠子. COVID-19感染症に対する漢方治療:支持療法・後遺症を中心に[J]. 中医临床,2020,41(4):454-456.
[36] 高山真,并木隆雄,小田口浩,等. 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する漢方薬治療の臨床エビデンス構築:日本東洋医学会のCOVID-19に対する取り組みと学会主導臨床研究について[J]. 日本东洋医学杂志,2022,73(2):117-125.

(上接第72页)

[23] ALQURASHI R S, YEE A S, MALONE T, et al. A Warburg-like metabolic program coordinates Wnt, AMPK, and mTOR signaling pathways in epileptogenesis[J]. PLoS One, 2021, 16(8): e0252282.
[24] WEHRLI M, DOUGAN S T, CALDWELL K, et al. Arrow encodes an LDL-receptor-related protein essential for wingless signalling[J]. Nature, 2000, 407(6803): 527-530.
[25] JIN N, ZHU H, LIANG X, et al. Sodium selenate activated Wnt/β-catenin signaling and repressed amyloid-β formation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. Exp Neurol, 2017, 297: 36-49.
[26] 陈婧菲. APP/PS1/LC3三转基因小鼠的构建及其自噬流动态变化研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2018.
[27] 侯翰如,管秀菊,毕淑月,等. 中药调控GSK-3β治疗阿尔茨海默病研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(6):770-775.
[28] YANG Y Y, ZHANG Z T. Microglia and Wnt pathways: prospects for inflammation in Alzheimer's disease[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12: 110.
[29] MARTÍNEZ M, INESTROSA N C. The transcriptional landscape of Alzheimer's disease and its association with Wnt signaling pathway [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2021, 128: 454-466.
[30] GARNER B, OOI L. Wnt is here! Could Wnt signalling be promoted to protect against Alzheimer disease?[J]. J Neurochem, 2018, 144(4): 356-359.
[31] CHACÓN M A, VARELA-NALLAR L, INESTROSA N C. Frizzled-1 is involved in the neuroprotective effect of Wnt3a against Abeta oligomers[J]. J Cell Physiol, 2008, 217(1): 215-227.

简帛医书所载皮肤病及治疗方法探略

龙荣芬[1],周祖亮[1],李娜娜[2]

(1.广西中医药大学基础医学院,广西 南宁 530200; 2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

[摘要] 简帛医书记载了较多皮肤病类型及治疗方药,其所载皮肤病可分为感染性、物理性、动物性、过敏性、色素性等五类,包含了"瘙、螟、肤疽、夕下、大风、大带、白癜、繚"等古病名。皮肤病治疗方法包括外治法、内治法、祝由法三类,其中以外治法为主。外治法重在清外邪,内治法重在补正气。系统梳理简帛医书皮肤病及其治疗方法,可以管窥秦汉时期皮肤病的诊治水平,有助于完善早期皮肤病病史研究,也可为现代临床治疗皮肤病提供新思路。

[关键词] 出土文献;简帛医书;皮肤病;秦汉时期;外治法;内治法;祝由法
[中图分类号] R268 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0112-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.018

Analysis of Skin Diseases and Treatment Methods of Bamboo and Silk Medical Manuscripts

LONG Rongfen[1],ZHOU Zuliang[1],LI Nana[2]

(1.School of Basic Medicine,Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,China;2.First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530023,China)

Abstract Many skin diseases were recorded in bamboo and silk medical manuscripts,which can be mainly divided into five categories:infectious skin diseases,physical skin diseases,animal skin diseases,allergic skin diseases and pigmented skin diseases,including ancient disease names such as "Ma,Ming,Fuju,Xixia,Dafeng,Dadai,Baishi and Liao". The treatment methods of skin diseases include external treatment,internal treatment and Zhuyou treatment,among which the external treatment method is the main one. External treatment focuses on removing external pathogens of skin diseases,while internal treatment focuses on replenishing healthy qi. A systematic review of skin diseases and treatment methods of bamboo and silk medical manuscripts can provide a glimpse of the diagnosis and treatment level of skin diseases in the Qin and Han Dynasties,which will help improve the research on early medical history of skin diseases and provide new ideas for modern clinical treatment of skin diseases.

Keywords excavated document; bamboo and silk medical manuscripts; skin disease; Qin and Han dynasties; external treatment; internal treatment; Zhuyou treatment

[收稿日期] 2022-12-20
[基金项目] 教育部人文社会科学研究规划项目(编号:20YJA740065);广西壮族自治区一流学科建设重点项目(编号:2019XK015);四川省哲学社会科学重点研究基地—中国出土医学文献与文物研究中心重点项目(编号:CTYX03)。
[作者简介] 龙荣芬(1994—),女,广西横州人,2018年级硕士研究生,研究方向:中医古籍与医史文化研究。电话:14777266320;邮箱:1635385460@qq.com。
[通信作者] 周祖亮(1974—),男,湖南浏阳人,文学博士,教授,主要从事医史文献、医药词汇研究。电话:13878160089;邮箱:zhou3273302@163.com。

自20世纪初以来,我国各地出土了大量简帛医书。这些医书主要形成于秦汉时期,形式古朴,是目前所见最早的中医古籍,属于中医药源头性文献。简帛医书未经后人增删改动,保留了古代文献原貌,真实反映了早期中医药学的发展状况与医学水平,为相关研究提供了可靠文献依据。在简帛医书方药文献中,保存了大量皮肤病名称及治疗方药,诸多学者已对此作过相关论述[1-3],但是相对比较零散,缺乏系统性。本文在梳理简帛医书所载皮肤病主要类型的基础上,对其治疗方法进行归纳,以补充及完善早期皮肤病研究史料,为现代皮肤病临床研究与诊治实践提供参考。

1 简帛医书皮肤病主要类型

皮肤病是发生于人体皮肤、黏膜及皮肤附属器的疾病,是临床常见病、多发病,在先秦时期属于《周礼·天官》"疡医"所治疾病范畴。据统计,目前已整理公布的简帛医书共记载了22种皮肤疾病,合计30个疾病名称,其中主要见于马王堆《五十二病方》,其次在周家台秦简《病方》、天回医简《脉书·下经》《治六十病和齐汤法》,阜阳汉简《万物》与《武威汉代医简》(以下简称《武威医简》)也有少量记录。简帛医书对于皮肤病的命名,具有简短直观的特点,其命名方式主要有三种:一是直接以症状命名,如痂、疕、瘙等;二是以发病部位结合症状命名,如胕臁、龟手等;三是以病因命名,如大风、鬃(漆)、汤火涑等。根据发病特点、病因病机与临床表现,可将其分为感染性皮肤病、物理性皮肤病、动物性皮肤病、过敏性皮肤病及色素性皮肤病。

1.1 感染性皮肤病

简帛医书记载的感染性皮肤病包括痈、创(疮)、痂、疣、疕、瘙、疡、瘑、螟、肤疽、夕下、大风、大带等13个疾病名称。其中痈、痂、疮、疣、疕、瘙、疡属于常见病名,而瘑、肤疽、螟、大风、夕下、大带则是后世罕见的古病名。

瘑是指一种类似烂疮的皮肤疱性脓疮。《五十二病方》有"治瘑"篇,共3首医方,第461行"瘑者,痈痛而溃",第464行"瘑者有牝牡,牡高肤,牝有空(孔)",指出瘑病表现为痈肿溃烂,伴随疼痛,分为牡瘑(即外瘑)、牝瘑(即内瘑)。马王堆汉墓帛书整理小组[4]75指出,从"治瘑"篇下属的医方看,瘑似指痤疮一类的疾病。马王堆《足臂十一脉灸经》第8行有"产马(瘑)",马王堆汉墓帛书整理小组认为[4]4,此处"马(瘑)"应当是后世医书的"马刀""马刀挟瘿"之省,即瘰疬。张家山汉简《脉书》第5简载:"在夜(腋)下,为马(瘑)。"《灵枢·痈疽》载"腋下生痈,赤坚而不溃者,为马刀挟瘿",正与此相合。

肤疽是指局部皮肤肿胀坚硬而肤色不变的毒疮,为毒邪阻滞导致的化脓性疾病。《五十二病方》有"且(疽)病"篇,共记载13首医方,将疽病分为嗌疽、气疽、血疽、烂疽、肾疽、骨疽、肤疽等,但是仅有肤疽属于皮肤病范畴。

螟、大风均指麻风病。《五十二病方》有"冥(螟)"篇,仅1首医方。螟病的病位特点是"其所发无恒处,或在鼻,或在口旁,或齿龈,或在手指",具体症状是"鼻缺指断"。古人认为该病由虫类啮穿引起,称作"螟病"。因该病所述部位、症状均与麻风病相吻合,故可推断螟病即麻风病。大风见于《武威医简》,用雄黄、朱砂、礜石、磁石、玄石、芒硝等药物治疗,并详细描述饮食禁忌和预后。《素问·长刺节论》载:"病大风,骨节重,须眉堕,名曰大风。"依此,大风应指麻风病。

夕下是指发生于腋部的溃疡。《五十二病方》有"夕下"篇,仅1首医方。该病名不见于其他文献。马王堆汉墓帛书整理小组[4]35指出,从医方采用敷药的疗法看,夕下应是一种发于腋下的皮肤病。

大带指一种形成带状疮疡的皮肤病。《五十二病方》有"大带"篇,仅2首医方。该病名不见于其他文献。马王堆汉墓帛书整理小组[4]42推测,其可能为缠带风一类疾病。魏启鹏等[5]认为,大带即缠腰蛇丹、缠腰火丹、火带疮。

1.2 物理性皮肤病

简帛医书记载的物理性皮肤病包括烧烫伤、冻伤两种类型。

烧烫伤皮肤病包括□烂、膫(燎)、胕膫(燎)、汤火涑等4个疾病名称(□表示缺字)。《五十二病方》有"□烂者"篇,共18首医方。《说文解字·火部》云:"烂,熟也。"烂的本义指火烧煮熟,引申为烧伤义。□烂应指身体某处烧伤、烫伤。马继兴[6]指出,□烂为体表的溃烂性病变。张家山《脉书》12简载"在胕,疕,赤溼(淫),为膫(燎)"。《说文解字·炙部》云:"燎,炙也。"可见,燎表示烧伤义。《五十二病方》有"胕膫(燎)"篇,载4首医方。胕即小腿,胕膫(燎)指小腿烧伤。汤火涑见于《武威医简》,汤指热水,涑即洗涤,汤火涑指烫伤或烧伤。

冻伤皮肤病包括瘃、踝、龟手等3个疾病名称，均指冻疮。《五十二病方》“久疕”篇记录了治疗瘃的5首医方。《字汇·疒部》云：“瘃，手足冻疮。”踝、龟手均见于阜阳汉简《万物》。《万物》W017简载：“兰宾〈实〉、鼠𡶶(脑)之已踝也。”又W010简载：“东与醯使人不龟手也。”《说文解字·足部》云：“踝，瘃足也。”踝即发生于足部的冻疮；龟手表示手裂开，指手部冻疮。

1.3 动物性与过敏性皮肤病

简帛医书还记载了虫类所致的动物性皮肤病、过敏性皮肤病等，如《五十二病方》“癯(蠪)”“蛭食(蚀)”“□蠸者”3篇记录了虫类所致皮肤病，共9首医方，其症状特点是毒虫叮咬处初起红斑、丘疹等，并伴随不同程度痒痛感，发病部位多见于身体暴露处，严重者或伴有全身症状。《五十二病方》“鬃(漆)”篇共7首医方，记录了因过敏原引起的皮肤病，鬃(漆)的病因是树漆、油漆，其本质为过敏性皮炎。

1.4 色素性皮肤病

简帛医书记载的色素性皮肤病包括黑子、白癜、白徙、鲜(癣)4个疾病名称。黑子即痣，指色素增多的皮肤病。《广韵·职韵》云：“痣，黑子。”周家台秦简《病方》有“去黑子方”，仅2首医方，其中强调“因多食葱，令汗出”，利用葱的祛风发汗作用治疗黑痣。《诸病源候论·瘿瘤等病诸候》载“黑痣者，风邪搏于血气……是风邪变其血气所生也”[7]860，指出黑痣因风邪侵袭导致气血郁滞而发病。

白癜、白徙、癣均指皮肤色素消失的疾病，如白癜风之类。《五十二病方》有“白虒(癜)”篇，共3首医方，其将白癜的症状描述为“白癜者，白毋(无)奏(腠)”，指皮肤颜色发白而不见腠理。该描述与白癜风皮损的特征相吻合。《诸病源候论·瘿瘤等病诸候》载：“白癜者……是风邪搏于皮肤，血气不和所生也。”[7]861《治六十病和齐汤法》记载了“治白徙”“治鲜(癣)”方，各有1首医方。白徙即白癣。《释名·释疾病》：“癣，徙也。浸淫移徙处日广也。故青、徐谓癣为徙也。”阜阳汉简《万物》W022简载“已疕(癜)也”，仅存疾病名称而缺失具体的治疗方药。

总的来说，简帛医书记载治疗的皮肤病种类比较多，疾病名称丰富，医方数量较多，充分说明了皮肤病在秦汉时期是一类比较常见的外科疾病，当时对皮肤病的临床表现已有较多记录与初步认识，并积累了一定数量的治疗医方。其中部分病名相对古朴，反映了早期对皮肤病的形成原因、症状表现等基本认识。皮肤病在不同简帛医书的分布仅是数量的不同，其疾病名称与治疗方药没有明显的地域差异，尚不能反映出地域医学特征。

2 简帛医书皮肤病治疗方法

简帛医书对于皮肤病的治疗方法多样，大致可分为外治法、内治法、祝由法3类。

2.1 外治法

外治法是简帛医书皮肤病最常用的治疗手段，已整理公布的简帛医书约有96首医方采用外治法治疗皮肤病，从其使用方法来看，主要包括洗浴法、涂敷法、热熨法、灸法、摩法、熏法、砭石法、手术法等，治疗时会根据皮肤病的不同类型有针对性地选择相应方法。纵观简帛医书皮肤病外治医方，其主要用于皮损类皮肤病、非皮损类皮肤病两种类型。

2.1.1 皮损类皮肤病疗法

湿邪是中医病因学中重要的致病因素，与许多皮肤病关联密切[8]。皮损类皮肤病多因湿邪所致，通常表现为皮肤破损、瘙痒蜕皮、水疱流脓等症状。由于患者皮肤屏障受到损伤，患处易受外界环境影响，导致皮肤疾病难以痊愈甚至加重，因此确保患处清洁及提供持久用药是保证皮损类疾病愈合的关键。针对这类情况，简帛医书主要采用洗浴法、涂敷法治疗。

洗浴法主要用于治疗痈、痂、瘙、疡等有渗出物的皮肤疾病。通过洗浴可达到清洁疮口、局部浸泡之目的。敷药前清洗患处进行疮面清洁，便于后续用药，也利于伤口愈合。简帛医书中用于清洗的液体有水、酒、药液等，如《五十二病方》治疗金伤外痈时使用加入芒硝的“温汤”，治痂时“先以酒洒”，治疡时“煮菽，取汁洒”等。局部浸泡能维持药液的时间与温度，使药物渗入体内，如《五十二病方》治疗胻久伤未愈时，采用药液浸泡足部的疗法，要求“朝已食而入汤中，到餔已而出休”，使用次数则视病情轻重而定。

涂敷法是指将药物敷于患处。简帛医书中使用涂敷法的医方非常多，对该法描述主要是“傅”或“涂”。涂敷法有油脂、灰末外敷两种用药方式。一是将药物与动物脂肪混合制成膏药外敷，动物脂肪包括猪脂、蛇脂、牛脂、豹膏等，此法可提高药物在皮肤的附着时间，常用于疮伤、痈痛、干骚、久疕等病的治疗，以及瘢痕、疮痂的愈后调护，达到治病、去瘢等

目的。二是将药物烧灰研末后敷于患处,此法常用于皮肤破溃及伴有渗出的情况,药末吸收渗出物,以避免伤口感染加剧,如《五十二病方》"□阑(烂)者"篇载"煮秫米期足……令为灰,傅之数日""燔鱼衣,以其灰傅之",《武威医简》将松罗烧灰研末,热敷在烫伤烧伤处,疗效"良甚"。

2.1.2 非皮损类皮肤病疗法

简帛医书所载非皮损类的皮肤疾病多因风寒之邪所致,如黑子、疣、瘃、白癜等。黑子、疣、白癜皆由风邪客于肌肤,与血气相搏,令气血不和所致病。瘃(冻疮)因寒邪搏结血气,令气血痹阻所致。因此,祛风活血应是治疗黑子、疣、白癜等皮肤病的基本原则,而瘃的治法是散寒活血。简帛医书对这类皮肤病主要采用摩法、热熨法、灸法治疗。

摩法是相对简便的治疗方法,简帛医书使用具有相应功效的药物磨擦皮肤患处,以提高治疗效果。周家台《病方》治疗黑子时用冬灰(即草木灰)水浸泡过的藁本灰磨擦黑子至血欲流出,并配合食用葱以发汗祛风,此时皮下气血运行旺盛,腠理宣通,内外并用可以使风邪散而气血和,达到治疗效果。有学者指出,冬灰呈碱性,具有腐蚀作用,能加速黑子患处表皮溃烂,促进药物吸收[9-10]。《五十二病方》治白癜用新布反复磨擦患处后,再用丹沙、鳣鱼血或鸡血敷贴。

热熨法是将药物加热后敷在身体特定部位的外治法。简帛医书主要是将加热的药物直接熨贴患处,如周家台《病方》去黑子方"取牛肉……小大如黑子,而炙之炭火,令溫勿令焦,即以傅黑子",《五十二病方》治瘃方"烝(蒸)冻土,以尉(熨)之"。或者将药物炼制调和后装于容器内,再施行热熨,如《五十二病方》治痂方则将药物调匀后"裹以布,炙以熨",治久疕方将药物调和后装入膝(禽类食囊)"以熨疕",借助容器盛装药物熨贴,使药物聚集,热力集中,可加速起效。

灸法主要通过灼烤患处以治疗疾病或促进药物吸收。在简帛医书中,或者通过灸法辅助后续疗法的施行,如《五十二病方》治疗疣病,用旧蒲席搓成绳子,放置在疣上,点燃绳子灸烧疣,使疣易于拔除;或者在患处敷药后再使用灸法炙烤,通过热力加速局部气血运行,从而加快药物吸收,如《五十二病方》治疗白癜、痂病的多首医方,均是先敷药再灸患处,以促进药物吸收。

除单独使用某种外治法外,简帛医书还善于将多种外治疗法配合使用治疗皮肤病,针对皮肤的受邪特点,进行综合治疗,以提高临床疗效。《治六十病和齐汤法》治疗足清痒时,先用桐根、蛇床子等祛风止痒药浸泡足部,以清除毒邪,足浴后再"炙巾熨之",促进足部气血流通,加速药物吸收,又防止洗浴后因热量散失而再次感受风邪。《五十二病方》治疗白癜时,先用鸡爪搔抓患处令肌肤充血发红,待气血充盛后再敷以膏药。除了上述方法,简帛医书还记载了熏法、砭石法、手术法等外治法,虽然内容较少,但是对于皮肤病治疗也有一定的临床参考意义与文献价值。

2.2 内治法

简帛医书采用内治法治疗皮肤病的完整医方较少,仅有5首复方、4首单方,还有少量医方因原文残损,不能辨别其具体用药,但从医方内的"饮"字可推断其属于内治医方。

简帛医书皮肤病内治法的医方药物使用广泛,具有用药精简而灵活的特点,包括植物类药70余种,其中大豆、乌头、藜芦、蜀椒为常用药;动物类药38种,其中动物油脂为常用药;矿物类药16种,其中礜石、盐、丹砂、水银为常用药;器物类药4种,使用频次均不高。酒、醋是内治法医方的主要煎煮辅料,两者均能使周身气血循行,腠理开阖,可助药力行散,驱除风寒湿邪,同时酒也可配合外治法(如敷药、洗浴等)辅助药力吸收。部分医方详述服药停止时间,体现"中病而止"的用药原则,也表明古人注重观察疾病的进程,用药随病情变化而调整。

虽然简帛医书皮肤病的内治法医方数量较少,但也反映了当时的医者已经认识到人体内因对于促进皮肤疾病愈合的影响。《五十二病方》"雎(疽)病"篇记载了治疗骨疽、肉疽、肤疽3种疾病的医方,用药完全相同,药量却随证加减,如第284-285行载"骨雎(疽)倍白莶(蔹),肉雎(疽)倍黄蓍(耆),肤雎(疽)倍芍药",体现了因疾病差异而改变用药比例的辨证论治萌芽[12]。《神农本草经》载白蔹"主痈疮疽创……止痛",载黄芪"主痈疽,久败疮,排脓止痛";《名医别录》谓芍药"消痈肿"[11]。这3味药物皆有主治痈疽肿痛的功效。另外再加上桂、姜、蜀椒、吴茱萸等具有辛温补中、益气调营功效的药物,可温补脾胃以益气血生化之源。上述医方作汤剂内服,以酒煎煮,能充分发挥温中益气、托毒消痈的功用,从而治疗"肤

疽”。由此可见，秦汉时期已经认识到人体正气在皮肤病治疗中的重要影响，通过内服药物升阳举陷、排脓生肌，从内而外发挥治疗作用。

2.3 祝由法

简帛医书记载了14首治疗皮肤病的祝由方。祝由法是通过使用某些特定的语言、动作或器物向上天或神灵祈祷，或遵从某些禁忌来治疗疾病的巫术方法。石琳等[13]指出，汉代以前祝由术多向鬼神祈祷以禳除疾病，主要用于治疗外伤、外疮类疾病，如虫蛇咬伤、疣病、痈疽、漆疮等。《五十二病方》治疗疣病时，多次强调患者做完祝由动作后，需丢弃手中的物体再离开，而且不能回头（即“勿顾”）。吕亚虎[14]指出，“勿顾”的行为禁忌是基于交感原理之上的一种信仰，因施术者的回顾而使二者再次发生交感，从而使巫术失灵。总体来看，祝由方在简帛医书治疗皮肤病的医方中所占比重相对较小。究其原因，主要是由于秦汉之际巫与医已逐渐分离，人们对于疾病的认识与诊治水平已有较大提高，一般只在治疗未明病因或难以治愈的疾病时才使用祝由法。

3 结束语

纵观简帛医书中记载的皮肤病治疗方法可知，秦汉时期对于这类疾病已有比较成熟的诊治技术，治疗方法多样，用药水平较高，具有治病、美容等多重作用。其外治法重在清除外邪，方法灵活多变，针对性强；在内治法方面，通过内服药物增强人体正气，以达到“补内强外”的效果。或通过内外兼治，以提高治愈率，如《治六十病和齐汤法》治“身有疕伤”方，采取先洗浴再服药的方法，而效果“甚精”。这种内外兼治的疗法与现代中医采用综合方法治疗皮肤病的措施相一致[15]。对于同一种皮肤病，简帛医书还通过多种疗法组合以提升临床疗效，降低疾病复发率。但是简帛医书在同一医方中将内治法与外治法结合起来治疗皮肤病的情况相对少见，有待进一步挖掘。

通过对简帛医书中皮肤病类型的归纳及其诊治方法的梳理，可以追溯皮肤病治疗方法与医方的源头，管窥早期社会的皮肤病诊治水平。简帛医书记载的皮肤病治疗方药与《素问·生气通天论》“汗出见湿，乃生痤痱”等皮肤病相关理论互相照应，丰富和补充了早期传世文献对于这类疾病的诊治技术和方法，为后世《肘后备急方》“治癣疥漆疮诸恶疮方”、《诸病源候论》“瘿瘤等病诸候”“痈疽病诸候”“疮病诸候”等章节的形成提供了坚实的方药理论基础和丰富的临床实践经验。

简帛医书皮肤病的诊治方法反映了秦汉时期中医外科学成就，同时又有一定的时代局限性，如仅有皮肤病的治疗方药而缺乏诊治理论、采用祝由术治疗皮肤病等。因此应以辩证的眼光看待简帛医书皮肤病文献，以充分发挥其治疗方法和辨证论治思维的启示作用，更好地为皮肤病现代临床治疗、药物使用及剂型研发提供文献资源与参考信息。

[参考文献]

[1] 邓丙戌.《五十二病方》记载的鲜药外治皮肤病经验[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志，2010，9(5)：331-332.

[2] 鲍燕.《五十二病方》记载皮肤病史料特点探析[J]. 中国中医基础医学杂志，2013，19(4)：383-384.

[3] 谢妍，沈澍农. 周家台秦简《病方》“干者”考[J]. 中华中医药杂志，2019，34(1)：72-74.

[4] 马王堆汉墓帛书整理小组. 马王堆汉墓帛书[M]. 北京：文物出版社，1985.

[5] 魏启鹏，胡翔骅. 马王堆汉墓医书校释[M]. 成都：成都出版社，1992：80.

[6] 马继兴. 马王堆古医书考释[M]. 长沙：湖南科学技术出版社，1992：547.

[7] 丁光迪. 诸病源候论校注[M]. 北京：人民卫生出版社，1991.

[8] 丁玉珊，赵旭涛，张昕，等. 从湿论治银屑病探析[J]. 山东中医药大学学报，2023，47(5)：607-611.

[9] 张雷. 秦汉简牍医方集注[M]. 北京：中华书局，2018：56.

[10] 丁媛，张雪丹. 秦代的去黑子方[J]. 中医文献杂志，2021，39(4)：16-18，26.

[11] 陶弘景. 名医别录[M]. 尚志钧，辑校. 北京：中国中医药出版社，2013：97.

[12] 陆巧，周祖亮. 试论简帛医书方药文献的辨证用药特色[J]. 中国中医基础医学杂志，2023，29(10)：1621-1625.

[13] 石琳，胡娟，钟如雄. 从汉代医简看祝由术的禳病法[J]. 云南师范大学学报(哲学社会科学版)，2016，48(4)：134-139.

[14] 吕亚虎. 战国秦汉简帛文献所见巫术研究[M]. 北京：科学出版社，2010：247.

[15] 梅慧，纪春艳，马拴全. 马拴全内外合治蛇串疮经验撷菁[J]. 山东中医杂志，2022，41(8)：895-898.

近代齐鲁名医张伯龙中风学术思想探析

季晨露,宋咏梅

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 张伯龙是近代齐鲁名医,与张锡纯、张山雷并称“近代三张”。张伯龙博采历代医家学术精华,辨析了中风病名源流,汇通中西理论,探讨了中风病理机制,提出中风病位在脑,重视以脉测证、凭脉施治,确立了“潜阳息风,镇摄肝肾”的治疗大法,强调南北分治,注重调理体质预防中风。张伯龙的中风学术思想推动了清末民初中风理论与实践的发展,开辟了近现代中风研究的新路径。

[关键词] 张伯龙;中风;肝肾亏虚;肝风上扬;镇摄肝肾;南北分治;齐鲁名医
[中图分类号] R255.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0117-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.019

Academic Thought of Modern Qilu Famous Doctor ZHANG Bolong on Stroke

JI Chenlu,SONG Yongmei

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

Abstract ZHANG Bolong was a modern Qilu famous doctor,and he was called “Modern Three ZHANG” together with ZHANG Xichun and ZHANG Shanlei. Zhang Bolong learned from the academic essence of doctors in the past dynasties,analyzed the origin of stroke disease,integrated Chinese and Western theories, discussed the pathological mechanism of stroke, put forward that the stroke was located in the brain, attached importance to the diagnosis and treatment based on the pulse,established the treatment method of “subduing hyperactive yang and calming endogenous wind,consolidating and astringing liver and kidney”, emphasized the separate treatment of the north and the south, and paid attention to conditioning the physique to prevent stroke. ZHANG Bolong's academic thought on stroke promoted the development of stroke theory and practice in the late Qing Dynasty and the early Republic of China,and opened up a new path of stroke research in modern times.

Keywords ZHANG Bolong;stroke;deficiency of liver and kidney;liver wind rising;consolidating and astringing liver and kidney;separate treatment of the north and the south;Qilu famous doctor

张伯龙,名士骧,约生活于十九世纪中期至二十世纪初期[1],登州(今山东蓬莱)人,光绪初年曾在太医院任职,与张锡纯、张山雷并称“近代三张”[2]。张伯龙生于官宦世家,自幼饱读诗书,精通文史。因其父张墨园体弱多病,故潜心研究岐黄之术。光绪十二年(1886),其父感染时疾,群医束手无策,他极力救治,使父亲转危为安,国手之名鹊起[3]。光绪十八

[收稿日期] 2023-06-08
[基金项目] 国家中医药管理局中医药古籍文献和特色技术传承专项(编号:GZY-KJS-2020-029)
[作者简介] 季晨露(1996—),女,黑龙江青冈人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医临床文献研究。电话:17854113256;邮箱:chenluj926@163.com。
[通信作者] 宋咏梅(1968—),女,山东济宁人,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:13176670581;邮箱:songym0200@163.com。

年(1892)冬,张伯龙在广州与唐宗海结识,二人相谈甚欢,张伯龙尊唐宗海为师,唐氏所著《本草问答》即系记录师生二人问答之作[4]。光绪二十九年(1903),张伯龙整理十年间游历鲁、沪、粤行医医案,出版《雪雅堂医案》。张伯龙晚年于琼岛(今海南岛)任知府,居官事繁,仍行医济人不止,直至病故[5]。张氏具体病故时间难以考察,但在《雪雅堂医案》周小农序言中曾提及"烟台且传言,张君已归道山"[6]870,故张伯龙于民国九年(1920)前后或已故去。《雪雅堂医案》篇末附《类中秘旨》,其中关于中风"气血冲脑"病理机制认识独到,启前人之未发,对近现代中风理论体系的形成与发展产生了深远影响。

1 辨析中风病名源流

"中风"一词最早见于《难经》,指因风邪所致的外感病。后世所谓狭义中风的用法最早见于《金匮要略·中风历节病脉证并治》,指表现为半身不遂、舌强难言、口眼歪斜、肌肤不仁等症状的疾病。尽管《金匮要略》首次定义了狭义中风[7],但并未明确统一"中风"的内涵,《伤寒论》中的三阴三阳中风就不属于狭义中风的范畴。金元以前没有将"中风"确立为独立疾病,主要沿袭《黄帝内经》以来广义中风(因风邪侵犯人体引起的一系列疾病的统称)的用法。金元时期内风理论逐渐兴起,王履《医经溯洄集》首次提出真中风与类中风的病名,"殊不知因于风者,真中风也;因于火、因于气、因于湿者,类中风,而非中风也"[8]。明清时期部分医家承继了王履"类中风非中风"的观点,如张景岳提出"中风非风",强调"本皆内伤积损颓败而然,原非外感风寒所致,而古今相传,咸以中风名之,其误甚矣"[9]。但是,在诸多因素的影响下,"中风"的学术争鸣始终存在。据《雪雅堂医案》记载,直到张伯龙所处的时代,内风理论与外风理论的争鸣依然激烈,常有医家因不明内风外风之别,而失治误治,延误病情。为此,张伯龙对"中风"的病证名及内外风关系进行了辨析,提出古人在命名"中风"时便指代两种病证,因"中"字而异。一是取"百发百中"之"中",指风邪外中于人,病情具有由浅入深的变化趋势,还可兼见恶寒、恶风等外感症状或手足麻木、疼痛等征象,而神志无恙,张伯龙称之为"正中风"。二是"美在中也"之"中",指患者因肝风内动,出现猝然昏倒、半身不遂、口眼歪斜、语言謇涩、痰涎上壅等证,即所谓内风。他还指出《黄帝内经》无"中风"之名,但厥证、瘖、俳均与今人所谓"中风"有关。他还结合张景岳"中风非风"、叶天士"内风旋动"理论,探讨了内风外风之别,提出内风是由木火内动,木动则风生,因而气血并于上,"冲击脑气筋"。木火内动有虚实之分,实火为肝木自旺之火,虚火多由水虚不能涵木制火。关于内外风之间的关系,张伯龙认为二者各有不同,但并非完全没有联系,他认为外风与内风本属"同气相求",自可相互引动。若内有正气不足或久病体虚,风邪也可直中五脏,引发气血逆乱,肝风内动,出现昏迷不醒、肢体不利的内风症状。《雪雅堂医案·下》第33案患者表现为身热、周身酸麻不可言状、多汗,且腰部亦痛,三四日后出现少阳额角痛、微渴,脉象三部俱浮缓而弦。张伯龙指出此为正中风(即真中风),受病在太阳、少阳也。此证若误治,外风有可能引动内风造成偏枯瘫痪等症状。此外,张伯龙还指出内风初期可能兼见恶风寒等外风侵袭之征象,这一认识与现代临床相契合。有研究者指出脑卒中患者发病前4周,尤其是1周内,呼吸系统感染与缺血性脑卒中发作的关系最为密切[10]。呼吸系统感染最常见恶寒、发热、咳嗽等外感症状。因此,张伯龙强调临证务必明辨内外风,注意内风初期可能出现的外风之象,避免误以外风立论,如若"以古方治真中风药治之,未有不轻病变重,重病即毙者"[6]925。

2 中西汇通提出中风病位在脑

关于中风的病位,《黄帝内经》中虽然有在人体上部、巅顶的说法,但并未论及脑,辨治多以"肝"为中心,后世多沿袭之。至清末,西医学脑主人体运动知觉的理论传入中国,如清代中西医汇通先驱王宏翰于康熙二十七年(1688)撰成《医学原始》,书中提出四肢运动由脑决定[11]。清代医家王清任(1768—1831)在《医林改错》中阐发了人的"灵机记性不在心在脑"[12],其认为耳、目、鼻、舌等功能都与脑相关,但未明确脑与中风的关系。光绪十八年(1892),清代医家唐容川撰成《中西汇通医经精义》,提出"其司知觉运动者,全在脑髓"[13]21"非髓能使各脏,实各脏能使髓也"[13]41"髓之生于肾,欲补髓者,即从肾治"[13]43。同年,张伯龙得遇唐容川,二人经常相互切磋,唐容川的思想对张伯龙产生了重要影响,激发了他证实人体知觉运动由脑统帅的想法,于是他模仿重复了西医的"兔与鹊试验",分别用锥刺伤兔子的前脑和

后脑,观察其反应。前脑受伤的兔子,运动功能丧失,但饮食如常,十余日不死;后脑受伤的兔子运动功能尚存,但遇障碍则跌扑,不知饮食,饥饿致死。张伯龙用实验证实了脑与人体知觉运动确有相关性,并结合中医传统理论对此进行了阐释,提出"按脑筋之说,即《内经》所谓经络、脉络"[6]925"经络俱由脑中出,脑如树根,筋如枝叶,根一动则枝叶未有不动者"[6]925。他还在《素问·调经论》"气血并走于上,则为大厥,厥则暴死。气复反则生,不反则死"的启发下,提出中风乃因肝阳化风,血冲脑气筋所致。张伯龙关于知觉运动"专由于脑"的实验,虽然今天看来比较粗浅,但在当时却具有重要的影响,对近代名医张山雷、张锡纯中风学术思想的形成均产生了重要影响。著名医学家冉雪峰先生评价说:"伯龙能实指其病之区域在脑,实指其昏瞀卒仆、㖞斜不遂等病理,在主管知觉运动神经之大小脑部,铲除过去思想之旧基,启发未来研究之新径,诚难能而可贵……开中西汇通之先导,不宁中风在中国医学历史上实为最光荣的一页"[14]。

3 重视脉诊在辨治中风中的应用

对于中风的诊治,张伯龙特别注重脉诊的应用。《雪雅堂医案》及《类中秘旨》的382则医案中,共有222则医案记录了脉象,其中99则医案以脉象开篇。他临证之时,先持其脉,脉证相参,以明病机、病性及转归。如《雪雅堂医案·上》第167案,患者两手寸关脉大而数,尺部沉微不见,此脉为"水火相离,阴浮阳脱"之象,结合症状表现,最终诊断为老年肾水亏虚,肝风内动,因而上逆,气血上冲脑气筋之类中风。《雪雅堂医案·下》第157案中,张伯龙凭借患者脉弦滑,诊其为内风痰火上逆,从少阳、阳明论治。《类中秘旨》中患者李某脉右大而左小,寸关大而尺小,仅一息二至,人人俱知此症危重,其僵卧如死,舌不能言,昏不识人,粒饭不进,诸医均以为二三日症,绝无生理,张伯龙细思其脉虽二至,但并无结代,或有可救,遂以龟板一两、生地黄五钱滋阴养水息风,加石斛八钱以清热,又加麦冬、天冬各二钱以润风燥生津液。服药后,患者中风病十去七八,能坐能食。张伯龙通过详辨患者脉象,不仅分析其病因病机,还以脉象直接指导用药。《雪雅堂医案·上》第30案,患者八日不大便,误服攻下药,二便俱闭,腹脐胀硬,烦躁,惟脉虚无力,其宗脉旨拟药,治以高丽参一两、白术一两、淮山药八钱。《类中秘旨》指出真水枯竭之类中风,若出现寸关大而两尺弱的特征性脉象,则为肝肾阴虚所致,万不可用人参、黄芪,只可镇摄其肝,其肝不再动,则上升之血自下,并养其肾水,木得水一滋,亦不再动,若误治迁延,上升之血凝滞不行,脑筋朽坏,即成偏枯之症,重则必毙。

4 确立"潜阳息风,镇摄肝肾"治疗大法

尽管张伯龙汇通中西医学,开创性地提出了中风病位在"脑"以及"气血上冲脑气筋"的核心病机,但他在辨证论治过程中,仍然以脏腑气血理论为基础,提出中风的病因病机在于木火内动、肝风上扬,带动气血逆而上冲,导致前后脑筋受损而发病,主张以"潜阳息风,镇摄肝肾"为基本治法,结合具体证候、患者体质等情况灵活加减。如患者表现为突然昏仆,言謇甚则失语,四肢强直,脉弦滑有力等,则属肝经热盛、肝风内动,治以潜阳息风,清肝泄热,常用羚羊角、钩藤、全蝎梢、生铁落潜阳息风、清泄肝热,伍以胆南星、芦荟、石菖蒲、茯神、青黛化痰开窍醒神;若患者表现为昏仆不省人事、眩晕、形体肥胖、脉滑、舌黄苔腻,则为痰火互结、肝风内动,治以化痰清热、平肝息风,常用竹沥、橘皮、半夏、茯苓化痰通络,羚羊角、天麻、钩藤平肝息风;若年老斫丧、五志过极之人,表现为突然昏仆、半身不遂、面色潮红、脉虚有力,则是肾阴亏虚、肝阳上亢,治以滋补肾阴、镇肝息风,常用生地黄、女贞子滋补肝肾,龟板、生牡蛎、生龙齿、磁石镇肝息风;若患者表现为卒然昏仆、大汗、遗尿、四肢厥冷、脉浮大无根或沉细欲绝,则是气虚欲脱、虚阳浮越,治宜益气固脱、温肾回阳、开窍醒神,常用人参、生黄芪、升麻、桂枝、白术等益气回阳,乌豆衣、枸杞子、何首乌、肉苁蓉温肾回阳,半夏、竹沥等祛痰。张伯龙对于中风病机的认识独到,治法灵活恰当,得到了同时期著名医家的认可及赞许。张山雷评其"论证处方,理法清晰,而用药亦朴实沉着,精切不浮"[15],并在张伯龙基础上进一步补充中风治法。冉雪峰先生推其二人为"风门二张"。

5 强调中风南北分治

早在秦汉时期,人们便认识到了地域与人体疾病的相关性。《素问·异法方宜论》中提到:"医之治病也,一病而治各不同,皆愈何也?岐伯对曰:地势使然也。"地域不同,环境气候各异,生活风俗有别,人的体质各有特点,患病后的证候表现必然存在地

域差异。因此对于同一疾病的治疗，中医学历来强调因地制宜。张伯龙在《雪雅堂医案·凡例》中提到“地有南北之殊，人有强弱之分，病有轻重之别，所以古人用药分两轻重原难预定”“全案粤省居其半，申江、东省者居其半，阅者可以知南北用药之殊”[6]873。表明其在诊疗疾病过程中，重视地域之别，体质之异，指出中风病存在南北差异，北方多阳虚类中，南方多阴虚类中。《雪雅堂医案》中的医案诊为阳虚类中者多为北方人或年高中气虚衰之人，治疗多以李东垣、黄元御温补之法，以温补中阳为主，若阳虚不运，化生痰饮便佐以顺气开痰，方药多用补中益气汤、桂枝乌苓汤、黄芪姜苓汤之类。阴虚类中多为操劳精神损耗、年高肝肾虚衰、气血不足、冲任乏藏以及日久耗伤所致。阴虚类中则更易化火、生热，治疗多师叶天士等温病学派甘寒育阴之法，以滋阴息风为主，常用生地黄、玄参、川贝母、天冬、麦冬、阿胶珠、生白芍、生牡蛎、生鳖甲滋阴，以羚羊角、天麻、生磁石、生石决明镇逆息风，以浮小麦、连翘心、老桑枝清内热，以胆南星、石菖蒲、鲜石斛、鲜竹沥、天竺黄、生薏苡仁清热豁痰。现代中医临床研究也证实了中风的地域性差异，有学者提出不同地域气候差异和环境因素均影响其发病，与中风患者的证候分布具有相关性，应该进一步开展地区中风发病的相关因素及证候分布特点研究，针对性地制定中风危险因素的干预方案，从而为健康宣教及卫生资源配置提供参考[16]。

6 注重调理体质预防中风

《黄帝内经》认为人体体质各有不同。《灵枢·寿夭刚柔》：“人之生也，有刚有柔，有弱有强，有短有长，有阴有阳。”《灵枢·论勇》载“有人于此，并行而立，其年之长少等也，衣之厚薄均也，卒然遇烈风暴雨，或病或不病”，其原因也在于体质有强有弱。张伯龙秉承《黄帝内经》体质思想，在中风病的防治过程中尤其注重体质的调理。如针对平素木旺津伤、阳明空虚、阴虚阳亢、冲任乏藏等病理体质，注重养血滋阴，缓缓调治，以期未病先防。《雪雅堂医案·下》第37案中，张伯龙母亲因生养过多，血海空虚，肝阳化燥，因而时常风阳上扰，常服用养血清肝，佐以化风活络之品，后又月事过多，似有血崩之兆，张伯龙恐母亲月事忽至，而大风骤起，猝然不及救，因而提前为母亲准备了间时调治之方以及风气大起急救之方。现代研究证明，中风发病前病机隐匿进展，从点变线，由微渐著。病因广泛存在，长期作用，营卫失常，影响脏腑百骸，病理因素日渐聚集，风火痰瘀诸邪损害并沉遁血脉，血脉日损，但却沉寂而无声息[17]。因而针对体质进行相应调理以防中风发作具有现实意义。

对于中风已愈患者，张伯龙注重病后调理体质，防止病后复发。如针对年高肾水难复患者，经过诊治恢复健康后，虑其年高真阴难复，容易风气骤然再起，故而平时予以滋阴养水之药，温养肝肾之阴，如有内风大动，服用潜阳镇摄肝肾之药；对于痰阻经遂，经络窒塞导致中风的患者，需先以风药转动枢机，痰气祛除后，主以镇肝潜阳、活络息风，待病情稳定后，以清热健脾祛痰之法调理脾胃以防复发。《雪雅堂医案·上》第47案，张伯龙辨其机枢痉碍、痰阻经遂为患，先以惊气圆下其痰涎，后服化痰息风方药二十余剂痊愈，患者素有痰浊内蕴，皆因脾胃气虚，纳运失职，津液不归正化，水饮内生，故患者痊愈后，用《外台》茯苓饮加减为丸调理，健脾化痰防其复发。现代研究也表明，缺血性中风患者因其阴阳平衡状态被打破，气血升降逆乱，若固有的体质偏颇未得到及时有效的调节，则易反复发作[18]。所以对已经发生过缺血性中风的患者，通过体质干预降低缺血性中风的复发率具有重要意义”。

7 结束语

张伯龙考《黄帝内经》以来诸贤之论，明晰了内外风的内涵及关系，借鉴西医学的实验方式明确脑与肢体关系，衷中参西创新性地提出了“气血上冲脑气筋”的中风病理机制学说，临证诊断方面注重脉诊，确立了“潜阳息风，镇摄肝肾”治法；主张因地制宜，南北分治；还注重调理体质预防疾病的发生。张伯龙的中风学术思想推动了清末民初中风理论与实践的发展，开辟了近现代中风研究的新路径，为此张山雷评价其“伯龙此论虽若为是病别开生面，实则拨云雾而见青天，始为世界放一光明景象”[19]。

[参考文献]

[1] 周凤梧. 中国医学源流概要[M]. 太原：山西科学技术出版社，1995：199.

[2] 孟国栋，杨援朝. 孟维礼中医世家经验辑要[M]. 西安：陕西科学技术出版社，2004：83.

（下转第127页）

◆综　　述◆

当归四逆汤物质基础研究进展

王明慧[1],田崇娅[1],丁语晨[2],徐园园[1],王加锋[3],魏永利[4],辛义周[4],马　飞[4]

(1.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355;2.济宁医学院药学院,山东 日照 276826;
3.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355;4.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011)

[摘要] 当归四逆汤是治疗血虚寒厥证的代表方剂,具有温经散寒、养血通脉等功效。现代研究发现,其具有抗凝及抗血栓形成、改善末梢及全身血液循环、抗炎镇痛、解痉、提高神经传导速度等药理活性。在对当归四逆汤化学成分、药理作用综述的基础上,基于传统植物化学分离分析、血清药物化学、代谢组学、谱效关系、网络药理学和多靶点高通量筛选等技术方法,对当归四逆汤的药效物质基础予以总结和分析,为当归四逆汤的深入开发及相关制剂的质量控制等后续研究提供参考。参考文献49篇。

[关键词] 当归四逆汤;物质基础;化学成分;药理作用;药效;质量控制;经典名方
[中图分类号] R289.5　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2024)01-0121-07
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.020

Research Progress on Material Basis of Danggui Sini Decoction(当归四逆汤)

WANG Minghui[1], TIAN Chongya[1], DING Yuchen[2], XU Yuanyuan[1], WANG Jiafeng[3], WEI Yongli[4], XIN Yizhou[4], MA Fei[4]

(1. College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. College of Pharmacy, Jining Medical University, Rizhao 276826, China; 3. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract Danggui Sini Decoction (当归四逆汤) is a representative formula for the treatment of blood deficiency and cold reversal syndrome, which has the effect of warming meridians and expelling cold, nourishing blood and activating pulse. Modern study finds that it can play the role of anticoagulation and anti-thrombosis, improving peripheral and systemic blood circulation, anti-inflammatory and analgesic, spasmolysis, increasing nerve conduction velocity and so on. On the basis of summarizing the chemical components and pharmacological effects of Danggui Sini Decoction, the pharmacodynamic material basis of Danggui Sini Decoction was summarized and analyzed based on traditional phytochemical isolation analysis, serum pharmacochemistry, metabolomics, spec-

[收稿日期] 2022-06-06
[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0074);国家中医药管理局公益性行业专项(编号:2016-2-11);山东省中医药科技项目(编号:M-2023166)

[作者简介] 王明慧(1998—),女,山东聊城人,2020年级硕士研究生,研究方向:药剂学。电话:17862977279;邮箱:1216866910@qq.com。
[通信作者] 马飞(1986—),男,山东章丘人,医学硕士,主管药师,主要从事中药质量评价与制剂分析研究。电话:0531-68616618;邮箱:zyfymaf@163.com。

tral effect relationship, network pharmacology and multi-target high throughput screening. It provides reference for further development of Danggui Sini Decoction and quality control of related preparations. Total 49 references are cited.

Keywords Danggui Sini Decoction(当归四逆汤); material basis; chemical constituent; pharmacological effect; pharmaceutical effect; quality control; classic formula

当归四逆汤始载于东汉张仲景的《伤寒论》，是2018年国家中医药管理局公布的《古代经典名方目录(第一批)》的经典名方之一，主治血虚寒厥证，有温经散寒、养血通脉之效。当归四逆汤由当归、肉桂、白芍、细辛、甘草、木通、大枣7味中药组成，药味亦可随证加减，其中前六味药经典配伍比例为3∶3∶3∶3∶2∶2。临床上当归四逆汤多用于冠心病、心绞痛、雷诺氏征、糖尿病周围神经病变、痛经、膝骨关节炎等疾病的治疗，疗效显著，开发前景良好。

中药药效物质基础是中药进入人体后作用于多个靶点并产生整体功效的化学组分群，主要有3个来源：单味药材固有成分、制备过程形成的产物、药物进入体内后与人体相互作用产生的代谢产物[1]。研究和确认这些化学组分群物质来源和状态有助于阐明中药药效物质、药理作用及其机制和临床疗效，这不仅关系到中药的安全、有效和质量控制，同时制约着中药现代化及国际化进程。本文基于当归四逆汤的化学成分和药理作用，从不同研究技术方法层面，综述其物质基础研究进展，以期为进一步开发研究和临床应用奠定工作基础。

1 化学成分

中药复方具有多成分、多靶点、综合作用的特点，其药效物质成分复杂，因此明晰整方的化学成分是物质基础研究的关键。目前，已经有学者针对当归四逆汤整体化学成分进行研究，使用超高效液相色谱-四极杆-飞行时间-质谱联用(UHPLC-Q-TOF-MS)技术从当归四逆汤中分离鉴定出包括酚酸、核苷、黄酮类和萜类等31种化合物；酚酸类成分有没食子酸、原儿茶酸、绿原酸、隐绿原酸和阿魏酸；核苷类成分有腺苷、鸟苷和环磷腺苷；黄酮类成分有甘草苷、甘草素、异甘草素、芹糖甘草苷、山柰酚等；萜类成分有芍药苷、芍药内酯苷、苯甲酸、甘草酸等[2]。当归四逆汤中还含有三萜皂苷、挥发油、木脂素和多糖类等物质[3]。卢晨娜等[4]通过建立高效液相色谱(HPLC)指纹图谱，指认了当归四逆汤中10种主要成分，包括芍药苷、芍药内酯苷、阿魏酸、甘草苷、新甘草苷、桂皮醛、肉桂酸、甘草酸、细辛脂素和藁本内酯。当归四逆汤整体化学成分和复方中药效物质的分析研究仍较为薄弱，且研究方法主要集中在采用HPLC测定其中含量较高的活性物质，指标较为单一。

2 药理作用

2.1 抗凝及抗血栓形成、改善末梢及全身血液循环作用

樊凯芳等[5-7]对当归四逆汤干预动脉硬化闭塞症的作用机制进行系统研究发现，其可能与抑制原位癌基因c-myc和细胞外信号调节激酶1信号通路的表达有关。Chen等[8]发现当归四逆汤通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B/内皮型一氧化氮合酶通路保护胰岛内皮细胞(MST1)免受缺氧损伤，且MST1是胰岛微血管的重要组成部分。由此可见，当归四逆汤在改善缺氧条件下胰岛微血管和微循环功能方面具有重要作用。Wu等[9]研究了当归四逆汤对血瘀证大鼠血液流变学的影响，结果表明当归四逆汤可显著降低大鼠全血黏度和红细胞聚集指数。熊俊闯[10]发现博来霉素诱导的硬皮病(SSc)小鼠口服当归四逆汤后，血栓素B_2(TXB_2)、血浆中血管性血友病因子(vWF)浓度降低，6-酮前列腺素$F1_\alpha$(6-keto-$PGF1_\alpha$)浓度升高，提示当归四逆汤具有抗血栓作用。

2.2 抗炎镇痛作用

Zhang等[11]观察当归四逆汤对坐骨神经慢性压迫损伤(CCI)模型大鼠的作用，发现当归四逆汤能抑制冷痛觉过敏，还能减轻机械性痛觉过敏和热痛觉过敏，其镇痛机制可能与下调瞬时受体电位(TRP)M8、TRPA1、TRPV1、TRPV2、TRPV3、TRPV4蛋白表达有关。还有研究发现，当归四逆汤减轻CCI所致神经病理性疼痛的作用机制可能与抑制脊髓背角神经炎症有关[12]。于丹等[13]通过构建大鼠多囊卵巢综合征

（PCOS）病理模型推测，当归四逆汤可通过抑制肿瘤坏死因子（TNF）、核因子-κB（NF-κB）、Toll样受体信号通路，降低白细胞介素（IL）-6、IL-8、TNF-α等炎症因子的表达。程邦[14]采用胶原蛋白诱导的类风湿关节炎（RA）大鼠为模型，观察当归四逆汤对RA大鼠的干预作用，研究表明，与模型组比较，当归四逆汤组大鼠血清中炎症因子TNF-α的含量明显下降。

2.3 解痉作用

现代研究表明，痛经与子宫平滑肌痉挛有关，舒张子宫平滑肌，可有效治疗原发性痛经[15-16]。齐峰等[17]研究发现，当归四逆汤可通过降低前列腺素$F_{2\alpha}$/前列腺素E_2（$PGF_{2\alpha}$/PGE_2）比值，解除平滑肌收缩痉挛，缓解缺血、缺氧状态，改善痛经。卻丹华等[18]采用注射己烯雌酚建立痛经大鼠模型，测定给药前后大鼠扭体次数及给药后子宫收缩抑制率等指标，结果显示当归四逆汤可降低大鼠扭体次数，升高子宫收缩抑制率，其作用机制可能与当归四逆汤活性成分与靶点蛋白相互作用抑制前列腺素内过氧化物合成酶2（PTGS2）在子宫内膜上的表达有关，提示当归四逆汤在镇痛的同时具有解痉作用。此外，阮叶萍等[19]发现，当归四逆汤对0.6%醋酸致痛小鼠的扭体抑制作用，可能与解除腹膜肌痉挛有关。

2.4 提高神经传导速度作用

周晓晶等[20]研究表明，当归四逆汤能提高链脲佐菌素（STZ）所致糖尿病模型大鼠的坐骨神经运动神经传导速度（MCV）和感觉神经传导速度（SCV），效果优于西药组，其机制可能与当归四逆汤下调糖基化终产物/糖基化终产物受体（AGEs/RAGE）含量有关。程思宇等[21]对糖尿病大鼠灌胃给药当归四逆汤8周后，俯卧固定分离大鼠坐骨神经，检测坐骨神经传导速度，发现当归四逆汤能显著提高模型大鼠坐骨神经传导速度。胡文梅等[22]发现，当归四逆汤能明显提高糖尿病周围神经病变（DPN）模型大鼠坐骨神经传导速度及血管内皮生长因子（VEGF）的表达水平，保护神经细胞。

2.5 其他作用

当归四逆汤还具有抗氧化、抗肿瘤、免疫调节、促进排卵、调节脂质代谢等作用。研究发现，当归四逆汤能够抑制细胞异常增殖，其抗肿瘤核心成分为槲皮素和山柰酚，其机制可能与磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B（PI3K/Akt）、丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路影响肿瘤细胞增殖周期和促进肿瘤细胞凋亡有关[23]。也有研究表明，当归四逆汤有降低不孕症大鼠体质量的趋势，能明显升高子宫指数，使子宫内膜厚度显著增厚，卵泡总数显著增加，从而有助于受孕[24]。刘闽夷[25]研究表明，当归四逆汤能显著改善DPN周围神经髓鞘异常，其作用机制与提高施万细胞中脂肪酸合酶（FASN）蛋白表达，从而促进脂肪酸合成有关。

3 基于不同技术方法的物质基础研究概况

3.1 基于传统植物化学分离分析的物质基础研究

随着中药分离分析技术的发展，已有许多学者针对当归四逆汤不同提取部位、单体化合物进行药理研究，确定有效成分，阐明物质基础。当归四逆汤中萜类物质具有抗炎镇痛、抗氧化、心血管和神经系统保护等药理活性[25-26]；酚酸类物质的药理活性主要是抗炎、抗氧化、抗血栓、心血管保护、降低心肌缺血和耗氧量、抗肿瘤等，其中阿魏酸为发挥药效的主要化学成分[27-28]；黄酮类物质也表现出抗炎、抗氧化、抗肿瘤、抗菌抗病毒、胃保护、皮肤保护等效应[29]，其中异甘草素能抑制氧化应激和激活抗炎通路核因子-E2相关因子2/血红素加氧酶-1（Nrf2/HO-1）以达到抗氧化和抗炎的目的[30]；三萜皂苷类物质主要为甘草、木通和大枣贡献，具有抗肿瘤、抗病毒、免疫调节、抗纤维化等药理作用[31]。当归四逆汤中含有的挥发性组分也是药效物质基础的重要来源，当归挥发油含有Z-藁本内酯、别罗勒烯和丁烯基苯酞等成分，具有抗炎镇痛、解痉、抑制血小板聚集等多种药理作用；肉桂油还能够解除内脏平滑肌痉挛、缓解痉挛性疼痛的发作[3]；细辛中的挥发油、木脂素均具有缓解多种急慢性疼痛的功效，甲基丁香酚和细辛脂素可能是其功效发挥的物质基础[32-33]。还有研究表明，当归多糖具有造血活性、促进免疫、抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗衰老、抗病毒、护肝等多种药理活性[34]。

3.2 基于血清药物化学的物质基础研究

中药复方化学成分复杂，然而其药效物质基础与其药材饮片所固有的成分并不完全相同。一般认为，多数药物入血后原型成分或其代谢产物才能输送到作用靶点，进而产生药效。因此基于中药血清

药物化学“中药复杂化学成分-血中移行成分-体内直接作用物质-药效物质基础”的研究思路，对血中移行成分进行鉴定分析，是筛选中药复方潜在药效物质基础的重要途径。本文通过文献调研发现，以当归四逆汤为对象的入血成分研究报道较少。Li等[3]采用UHPLC-Q-TOF-MS分析当归四逆汤灌胃后大鼠的入血成分，共检测到22个入血成分，质谱分析鉴定出其中10个成分（包括L-色氨酸、芍药内酯苷、甘草苷、阿魏酸、glycyrrhizin-4′-celestin、邻甲氧基肉桂醛等），均为原型成分。还有学者考察了当归四逆汤口服后单一成分在大鼠血清中的含量及药代动力学，包括阿魏酸、芍药苷、肉桂酸和甘草酸，结果表明口服当归四逆汤后，这4种成分均能被快速吸收入血[35-37]。

3.3 基于代谢组学的物质基础研究

代谢组学能利用现代分析技术对机体内的内源性代谢产物进行实时动态监测，从整体水平反映中药复方干预下机体内小分子代谢产物的变化，获得与证候相关的生物标记物，因此已被广泛应用于中药物质基础探索中。Huang等[38]利用代谢组学方法寻找血瘀证的生物标记物，研究当归四逆汤与血瘀证生物标记物的关系，采用UHPLC-Q-TOF-MS技术对模型组及药物干预组大鼠动态尿代谢图谱进行比对，最终确定了10个潜在药效成分。郑华等[39]采用一维核磁共振氢谱（^{1}H-NMR）代谢组学技术对小鼠血浆代谢指纹图谱进行模式识别，筛选出肉碱、苯丙氨酸、异丁酸、赖氨酸、组氨酸和胆固醇6个潜在生物标记物，提示其可能与当归四逆汤发挥抗凝血作用有关。Cheng等[40]对当归四逆汤治疗RA进行了代谢组学研究，找出了与当归四逆汤治疗RA相关的7个潜在生物标记物，推导出了与此相关的氨基酸代谢、肠道微生物代谢和三羧酸循环等5个代谢通路，为当归四逆汤作用机制和药效物质基础的深入探究奠定了基础。

3.4 基于谱效关系的物质基础研究

中药谱效关系是通过灰色关联度分析、回归分析、人工神经网络等多种数据处理方法将中药指纹图谱表征的化学成分与药效作用有机整合，进而揭示其主要活性成分群的一种研究方法。秦霞等[41]以小鼠凝血酶时间为观测指标，用正交投影偏最小二乘法研究当归四逆汤抗凝血作用与其HPLC指纹图谱数据的关系，发现了17个对延长小鼠凝血酶时间贡献较大的色谱峰，并识别出其中6个化合物，即阿魏酸、肉桂酸、芍药苷、甘草酸、甘草苷和异甘草苷；研究结果还表明，当归对其抗凝药效贡献程度最大。目前关于当归四逆汤抗凝血作用的谱效关系研究较少，其不同部位化学成分与药效也存在差异，尚且不能系统表征活性成分与抗凝药效间的关系。

3.5 基于网络药理学的药效物质基础研究

近年来，网络药理学已被广泛应用于中药药效物质基础研究。网络药理学可以在广泛存在的数据库基础上收集和筛选出中药潜在活性成分和靶点，并构建可视化的“活性成分-作用靶点”网络拓扑结构，预测药效物质基础。此外，网络药理学常与分子对接技术联合使用建立成分与疾病靶标的网络关系。许金国等[42]通过指纹图谱指认出当归四逆汤中9个色谱峰，即阿魏酸、藁本内酯、肉桂酸、邻甲氧基桂皮醛、芍药苷、芍药内酯苷、细辛脂素、甘草苷和甘草酸，随后基于网络药理学建立了当归四逆汤“成分-靶点-通路”，发现这9个活性成分对应关键靶点48个、信号通路78条，根据文献研究推测这9个活性成分可作为当归四逆汤温经散寒、养血通脉的物质基础。Shi等[43]采用网络药理学结合分子对接方法从当归四逆汤中筛选得到西托糖苷、苯甲酰芍药苷、细辛脂素、甘草酚、邻苯二甲酸二甲氧乙酯等活性分子，预测其可通过作用于VEGF、TNF等11个核心靶点来干预SSc。Wang等[44]建立了一种阐明当归四逆汤治疗RA物质基础和作用机制的网络药理模型，该模型筛选得到124个活性成分、846个靶点蛋白，以及MAPK、环磷酸腺苷、缺氧诱导因子-1等20条信号通路；为验证模型的可靠性，选取活性成分中的异甘草素进行体外实验，结果表明，异甘草素可抑制脂多糖诱导的RAW264.7细胞产生一氧化氮，减少炎症的产生，推测该模型得到的活性成分为当归四逆汤治疗RA的物质基础。Feng等[45]基于网络药理学和分子对接技术构建了当归四逆汤加减治疗膝骨性关节炎的“成分-靶点”网络图，预测了槲皮素、山柰酚、汉黄芩素、黄芩素和β-谷甾醇为其主要药效物质基础。

3.6 基于多靶点高通量筛选技术的药效物质基础研究

多组分、多靶点的整合调节是中药复方物质基础研究的思想指导。多靶点高通量筛选技术就是基

于“配体-靶点”理论,从细胞、酶、基因、受体等水平出发,来揭示中药复方制剂的效应物质基础,它有助于研究人员从复杂的中药中快速筛选和表征多靶点的生物活性化合物[46]。生物芯片技术、亲和超滤[47]、模拟仿生技术等都属于多靶点高通量筛选技术。朱洪嘉等[48]采用体外酶活性实验建立了当归四逆汤直接凝血酶(THR)抑制活性检测方法,并结合超滤离心质谱技术对抑制THR的活性成分进行筛选和鉴定,结果表明当归四逆汤中抑制THR活性的物质为藁本内脂、丁基苯酞、香芹酮、Valenciaxanthin、当归内酯、氧化芍药苷、Kanzonol P、甘草宁、辛醇葡萄糖苷、Apo-10′-violaxanthal、香豆基棕榈酸、亚麻酸、苯甲酰芍药苷、环七(异)亮氨酸、环六(异)亮氨酸、环四(异)亮氨酸和白芍苷R3。付佳琪等[49]运用高通量测序技术对U266人多发性骨髓瘤细胞及外周血清外泌体进行基因测序,并运用网络药理学成功从当归四逆汤中筛选出桦木酸、山柰酚、槲皮素3种抗血管新生的中药活性成分。

4 结束语

当归四逆汤作为主治血虚寒厥证的经典名方,在临床上应用广泛,疗效确切。目前,针对当归四逆汤药效物质基础的研究较多,但仍不够全面和系统。归纳总结相关文献发现,当归四逆汤的化学成分研究多集中于单味药材固有成分,因中药复方是所有药物整体协同作用对人体产生的预防或治疗效果,所以建议今后的相关研究应多从中药的整体性出发,聚焦于整方化学成分分析。其次,由于现有仪器分离检测能力的限制,复方中一些微量、痕量的有效组分难以被制备和检测,而这些成分可能就是复方发挥效应的物质基础。以上情况为物质基础研究带来了挑战,适宜的研究方法和检测技术需要进一步提升。此外,临床疗效才是中药复方物质基础研究的金标准,只有研究方法和临床实践有机结合,才能进一步阐明复方的物质基础,提高临床疗效和安全性。

近年来,随着科学技术的迅猛发展与多学科交叉趋势日益明显,新的研究理论、思路及方法层出不穷,大大丰富了中药复方药效物质基础研究。各种新技术的广泛应用为当归四逆汤物质基础更深层次的研究提供了新的途径,除本文提到的技术方法外,包括“成分敲除/敲入”技术、肠道菌群研究、分子生物色谱、仿生技术、蛋白质组学、复杂系统熵聚类技术等尚未应用到当归四逆汤的物质基础研究中,有待进一步探索和创新。

[参考文献]

[1] 郭倩,田成旺,任涛,等. 中药药效物质基础研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2015,17(3):648-654.

[2] 王明慧,马飞,田崇娅,等. 当归四逆汤化学成分、药理作用和临床应用的研究进展及质量标志物(Q-Marker)的预测分析[J]. 中草药,2023,54(3):991-1001.

[3] LI Y,LIU S S,GUO Z Y,et al. Discovery of potential pharmacodynamic ingredients of Dang-Gui-Si-Ni decoction based on absorbed ingredients and molecular docking[J]. J Ethnopharmacol,2021,275:114045.

[4] 卢晨娜,叶潇,刘晓谦,等. 经典名方当归四逆汤基准样品质量控制方法研究[J]. 中国中药杂志,2022,47(15):4007-4014.

[5] 樊凯芳,王欢,刘其. 当归四逆汤对血管平滑肌细胞增殖及迁移的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(8):3375-3379.

[6] 樊凯芳,王欢,李晓亮. 当归四逆汤对血管平滑肌细胞中ERK1、c-myc蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2019,34(10):4867-4869.

[7] 樊凯芳,王欢,李晓亮. 当归四逆汤对动脉硬化闭塞症寒凝血瘀型家兔血管平滑肌细胞ERK1、c-myc mRNA表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):424-427.

[8] CHEN W T,HUANG C X,YANG C,et al. Danggui Sini decoction protected islet endothelial cell survival from hypoxic damage via PI3K/Akt/eNOS pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2018,2018:5421023.

[9] WU J X,ZHENG H,YAO X,et al. Comparative analysis of the compatibility effects of Danggui-Sini Decoction on a blood stasis syndrome rat model using untargeted metabolomics[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2019,1105:164-175.

[10] 熊俊闯. 当归四逆汤对硬皮病小鼠循环血中AECA、vWF、TXB_2、6-keto-$PGF1_\alpha$含量的影响[D].郑州:河南中医药大学,2017.

[11] ZHANG D,CHEN D,MA S S,et al. Effect of Danggui Sini decoction on the behaviour and dorsal root ganglion TRP channel of neuropathic pain in CCI rats[J]. Ijps,2019,81(5):922-932.

[12] LIU M,QIANG Q H,LING Q,et al. Effects of Danggui Sini decoction on neuropathic pain:experimental studies and clinical pharmacological significance of in-

hibiting glial activation and proinflammatory cytokines in the spinal cord?[J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2017,55(5):453-464.
[13] 于丹,底雪梅,张其锵,等. 基于网络药理学探究当归四逆汤抗多囊卵巢综合征的药理作用与机制[J]. 中成药,2021,43(12):3332-3338.
[14] 程邦. 基于代谢组学和网络药理学的当归四逆汤干预类风湿性关节炎疾病的机制研究[D]. 南宁:广西医科大学,2018.
[15] 朱英,熊飞升,朱青青,等. 隔药灸神阙穴对原发性痛经模型大鼠血液代谢组学的影响[J]. 中医杂志,2018,59(13):1144-1149.
[16] 耿雪红. 当归四逆汤加减联合TDP治疗原发性痛经临床疗效及子宫动脉血流动力学影响研究[J]. 陕西中医,2018,39(3):345-347.
[17] 齐峰,赵舒,崔健美,等. 当归四逆汤对原发性痛经模型大鼠的影响[J]. 江西中医药,2012,43(7):63-65.
[18] 卻丹华,陈王焕,姜飞鹏,等. 基于网络药理学和分子对接研究当归四逆汤治疗原发性痛经的机制[J]. 中国中药杂志,2021,46(4):855-864.
[19] 阮叶萍,金铭. 当归四逆汤镇痛作用实验研究[J]. 浙江中医药大学学报,2012,36(10):1108-1111.
[20] 周晓晶,李欣,柳烨惠,等. 当归四逆汤对大鼠DPN抑制作用及AGEs/RAGE的调节[J]. 中国老年学杂志,2018,38(22):5522-5524.
[21] 程思宇,周晓晶,李欣,等. 基于NF-κb信号通路探究当归四逆汤对糖尿病大鼠周围神经病变保护作用机制[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(1):128-131.
[22] 胡文梅,贾爱明,白长川. 当归四逆汤对糖尿病大鼠坐骨神经miR-210、HIF-1α和VEGF表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(5):605-608.
[23] 刘泽宇,万宇翔,黄金昶. 当归四逆汤治疗肝细胞癌作用机制的网络药理学分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(6):185-192.
[24] 叶冰,闫鸿丽,杨于,等. 吴萸当归四逆汤对不孕症大鼠子宫、卵巢及血清性激素水平的影响[J]. 广西中医药,2017,40(1):69-72.
[25] 刘闽夷. 当归四逆汤加减方对糖尿病大鼠周围神经脂质代谢的作用[D]. 厦门:厦门大学,2017.
[26] JIANG H J,LI J,WANG L,et al. Total glucosides of paeony:a review of its phytochemistry,role in autoimmune diseases,and mechanisms of action[J]. J Ethnopharmacol,2020,258:112913.
[27] LI X F,ZHOU J,DOU Y H,et al. The protective effects of angelica organic acid against ox-LDL-induced autophagy dysfunction of HUVECs[J]. BMC Complement Med Ther,2020,20(1):164.
[28] LI D,RUI Y X,GUO S D,et al. Ferulic acid:A review of its pharmacology,pharmacokinetics and derivatives[J]. Life Sci,2021,284:119921.
[29] WU Y F,WANG Z X,DU Q Q,et al. Pharmacological effects and underlying mechanisms of licorice-derived flavonoids[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2022,2022:9523071.
[30] LIU X N,ZHU Q T,ZHANG M,et al. Isoliquiritigenin ameliorates acute pancreatitis in mice via inhibition of oxidative stress and modulation of the Nrf2/HO-1 pathway [J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018:7161592.
[31] 王苗苗. 甘草的化学成分及生物活性研究[D]. 济南:山东大学,2020.
[32] 余娟娟. 细辛调节TRPV1离子通道镇痛机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2019.
[33] WANG B B,YUAN D. Comparative study of chemical composition, antinociceptive effect and acute toxicity of the essential oils of three Asarum drugs[J]. J Chin Pharm Sci,2014,23(7):480-489.
[34] NAI J J,ZHANG C,SHAO H L,et al. Extraction, structure, pharmacological activities and drug carrier applications of Angelica sinensis polysaccharide[J]. Int J Biol Macromol,2021,183:2337-2353.
[35] 高宇勤,赵国平,江仁望. 当归四逆汤中阿魏酸在大鼠血清中含量测定及药动学研究[J]. 中成药,2011,33(3):419-422.
[36] 高宇勤,吴杰,江仁望,等. 当归四逆汤中肉桂酸及甘草酸在大鼠血清中含量测定及药动学研究[J]. 中药材,2011,34(3):408-411.
[37] 徐东江,唐菱,刘霞,等. LC-MS法研究当归四逆汤中芍药苷在大鼠体内的药动学[J]. 精细与专用化学品,2017,25(4):21-24.
[38] HUANG H M,WU J X,LU R G,et al. Dynamic urinary metabolomics analysis based on UHPLC-Q-TOF/MS to investigate the potential biomarkers of blood stasis syndrome and the effects of Danggui Sini decoction[J]. J Pharm Biomed Anal,2020,179:112986.
[39] 郑华,秦霞,宋慧,等. 基于^{1}H-NMR的当归四逆汤抗凝血作用的代谢组学研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(20):4088-4093.
[40] CHENG B,ZHENG H,WU F,et al. Metabolomics analysis of Danggui Sini decoction on treatment of

collagen-induced arthritis in rats[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci,2017,1061-1062:282-291.
[41] 秦霞,郑华,阮俊翔,等. 基于正交投影偏最小二乘法的当归四逆汤谱效关系研究[J]. 广西医科大学学报,2015,32(3):357-361.
[42] 许金国,夏金鑫,梅茜,等. 经典名方当归四逆汤指纹图谱及功效关联物质预测分析[J]. 中草药,2021,52(15):4507-4518.
[43] SHI H M,LI X,JING B,et al. Exploring the treatment of Systemic Sclerosis with Danggui(Angelica sinensis,AS)-Sini Decoction using GEO combined with Network pharmacology and Molecular docking [J]. Med Data Min,2022,5(1):6.
[44] WANG K X,GAO Y,LU C,et al. Uncovering the complexity mechanism of different formulas treatment for rheumatoid arthritis based on a novel network pharmacology model [J]. Front Pharmacol,2020,11:1035.
[45] FENG C Q,ZHAO M,JIANG L M,et al. Mechanism of modified Danggui Sini decoction for knee osteoarthritis based on network pharmacology and molecular docking[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2021,2021:6680637.
[46] ZHANG M M,ZHOU S D,LIU W,et al. An integrated strategy for rapid screening of multi-target lead compounds for the treatment of Alzheimer's disease from traditional Chinese medicines by UHPLC combined with high-throughput screening:a case study on Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma [J]. Current Pharmaceutical Analysis,2022,18(3):336-344.
[47] YANG X X,ZHOU Y Z,XU F,et al. Screening potential mitochondria-targeting compounds from traditional Chinese medicines using a mitochondria-based centrifugal ultrafiltration/liquid chromatography/mass spectrometry method[J]. J Pharm Anal,2018,8(4):240-249.
[48] 朱洪嘉,尹春丽,刘西,等. 超滤离心质谱法筛选和鉴定当归四逆汤中的直接凝血酶抑制剂[J]. 广西医科大学学报,2020,37(5):950-955.
[49] 付佳琪,蔡治国,于漫亚,等. 基于网络药理学及全转录组测序对当归四逆汤干预外泌体抑制多发性骨髓瘤血管新生的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报,2022,42(1):120-128.

(上接第120页)

[3] 周思惠,宫玉鹏,聂广明. 蓬莱县志[M]. 济南:齐鲁书社,1995:695-696.
[4] 郑秋兔. 张山雷评按张伯龙《雪雅堂医案》选辑(上)[J]. 山东中医学院学报,1980,4(2):41-44.
[5] 臧伟腾,戴元良. 蓬莱人物[M]. 天津:天津大学出版社,2004:13.
[6] 王振国. 齐鲁未刊医籍拾珍[M]. 北京:人民军医出版社,2014.
[7] 朱建平,蔡永敏,张慧珍,等. 中医名词考证与规范:第4卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,2021:8-9.
[8] 王履. 医经溯洄集[M]. 影印本.北京:人民卫生出版社,1956:96.
[9] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1994:128.
[10] 赵慧,郭丽. 近期感染作为缺血性脑卒中危险因素的调查[J]. 临床误诊误治,2007,20(11):36-38.
[11] 王宏翰. 医学原始[M]. 影印本. 上海:上海科学技术出版社,1989:176-177.
[12] 王清任. 医林改错[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:4.
[13] 唐容川. 中西汇通医经精义[M]. 太原:山西科学技术出版社,2016.
[14] 冉雪峰. 冉雪峰八法效方[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:76.
[15] 潘桂娟. 中医历代名家学术研究丛书:张山雷[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:36.
[16] 刘敬霞,李建生. 论地域性中风发病与证候分布研究的意义[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(3):427-429.
[17] 丁元庆. 中风多元性与中风病机链相关问题探讨[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(4):423-428.
[18] 邹云涛,张伦忠,林燕. 中医体质与缺血性中风相关性研究现状[J]. 山东中医杂志,2023,42(4):412-416.
[19] 孟凡红,杨建宇,李莎莎. 张山雷中风讲义[M]. 北京:中国医药科技出版社,2017:75.

中医药干预盆腔炎性疾病后遗症作用机制研究概况

张 兵[1],刘鹏飞[2],王 丽[2],于 潇[2],刘金星[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] 盆腔炎性疾病后遗症因迁延难愈、反复发作,严重影响女性生殖健康和生活质量。回顾近10年中医药通过调控转化生长因子-β/Smads蛋白(TGF-β/Smads)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子(JAK/STAT)、核转录因子-κB(NF-κB)、脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体(Fas/FasL)、Toll样受体(TLRs)等信号通路干预盆腔炎性疾病后遗症的研究,分析并总结了不同信号通路的作用机制及研究要点,以期为盆腔炎性疾病后遗症的治疗提供有效靶点及理论依据。参考文献51篇。

[关键词] 盆腔炎性疾病后遗症;中医药;信号通路;非特异性炎症;免疫反应;纤维化;损伤修复
[中图分类号] R271.9 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)01-0128-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.01.021

Research Review of Mechanism of Traditional Chinese Medicine Intervention in Sequelae of Pelvic Inflammatory Diseases

ZHANG Bing[1],LIU Pengfei[2],WANG Li[2],YU Xiao[2],LIU Jinxing[2]

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

Abstract The sequelae of pelvic inflammatory diseases(PID) seriously affect female reproductive health and quality of life due to prolongation and recurrence. We reviewed the studies of traditional Chinese medicine intervention in the sequelae of PID by regulating signaling pathways of transforming growth factor-β/Smads proteins(TGF-β/Smads),mitogen-activated protein kinases(MAPKs),tyrosine kinases/signal transducers and transcriptional activators(JAK/STAT),nuclear transcription factor-κB(NF-κB),fatty acid synthase/fatty acid synthase ligands(Fas/FasL) and Toll-like receptors(TLRs),etc. in the latest ten years,analyzed and summarized the mechanisms and research points of different signaling pathways,in order to provide effective targets and theoretical basis for the treatment of the sequelae of PID. Total 51 references are cited.

Keywords sequelae of pelvic inflammatory diseases;traditional Chinese medicine;signal pathway;nonspecific inflammation;immune response;fibrosis;damage repair

[收稿日期] 2023-03-14
[基金项目] 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2021MH079);国家自然科学基金项目(编号:82104917)
[作者简介] 张兵(1995—),女,山东潍坊人,2021年级博士研究生,研究方向:月经病的中医药研究。电话:13553186269;邮箱:13553186269@163.com。
[通信作者] 刘金星(1965—),男,山东临沂人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,主要从事月经病、妊娠病及不孕症的中医药研究。电话:15966696662;邮箱:Ljx276@sina.com。

盆腔炎性疾病后遗症(SPID)是盆腔炎性疾病(PID)未得到规范、及时有效的治疗而形成的一系列

后遗症,以炎症反复发作、慢性盆腔痛、不孕症、异位妊娠多见[1]。研究表明,SPID患者不孕的发生风险为健康女性的2倍,慢性盆腔痛的发生风险达4倍以上[2]。PID病史也是异位妊娠发生的高危因素,发病率与盆腔炎的发生次数呈正相关[3-4]。同时,PID的反复发生极大地提高了女性卵巢侵袭肿瘤及卵巢交界瘤的发生率[5]。该病严重影响了女性的生殖健康和生活质量,如何改善或治疗盆腔炎性疾病的远期后遗症,提高女性生活质量,降低慢性盆腔痛和异位妊娠的发病率,提高女性受孕概率,成为目前关注的热点问题之一。

现代研究表明,SPID患者盆腔组织中几乎没有病原体的存在,而是由于受损伤的组织或细胞不断释放炎症介质,盆腔组织局部发生非特异性炎症而造成[6]。在SPID发展过程中所出现的盆腔组织破坏、粘连、增生等病理过程,与慢性炎症刺激、机体免疫力下降等多种因素相关。PID大鼠盆腔组织或上生殖道中促炎因子如白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等表达上调,伴随巨噬细胞的激活,盆腔炎症趋向慢性化[7-8],慢性炎症也促使细胞免疫因子$CD8^+$、$CD3^+$、CD161等表达升高,机体免疫反应被激活。而过度免疫应答又会引起炎症因子释放,形成恶性循环,致使SPID反复发作、迁延难愈[9]。随着分子生物学技术突飞猛进地发展,多种细胞因子及信号通路被发现可以调控SPID的发生发展过程。本研究就近10年来中医药调控不同信号通路干预SPID的作用机制进行综述,以期为SPID的预防与治疗提供相关理论依据。

1 转化生长因子-β/Smads蛋白(TGF-β/Smads)信号通路

TGF-β家族是一类具有多种生物活性的多功能细胞因子,以TGF-β1的活性最强,可参与细胞增殖、迁移、凋亡等过程,在组织损伤修复、抗组织纤维化、免疫功能调节等方面发挥作用[10]。TGF-β1配体与膜上相应的TβRⅠ和TβRⅡ受体形成复合物,诱导TβRⅡ磷酸化为TβRⅠ并激活其激酶活性,TβRⅠ招募并活化下游的Smad蛋白(Smad2、Smad3),形成Smad2/3/4蛋白复合物在细胞核内聚集,作为转录因子诱导下游促纤维化基因的转录,包括Ⅰ型胶原α1链蛋白(COL1A1)、α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、基质金属蛋白酶抑制因子-1(TIMP-1)等,促进纤维细胞因子的释放,造成组织纤维化的形成[11-12]。

TGF-β1信号通路在SPID的炎症反应和病理损伤过程中扮演着重要角色,中医药在调控TGF-β/Smads信号通路介导的纤维化方面发挥重要作用。杨静等[13]发现SPID大鼠血清白细胞介素-1β(IL-1β)升高、白细胞介素-10(IL-10)降低,TGF-β1、Smad2、Smad3蛋白表达增加,大鼠子宫组织有不同程度的粘连、增生形成及子宫内膜腺体减少;给予SPID大鼠灌服甲连盆腔胶囊混悬液后,大鼠血清IL-1β及组织TGF-β1、Smad2、Smad3表达降低,子宫组织病理评分下降。安泓润[14]为了探讨盆炎灌肠方(红藤、败酱草、丹参、三棱、莪术、川楝子等)治疗SPID慢性盆腔痛止痛机制,对人增生性瘢痕成纤维细胞进行离体培养,并给予盆炎灌肠方干预,与对照组比较,干预组TGF-β1、Smad3和Ⅰ型胶原蛋白的mRNA表达水平降低,Smad7 mRNA表达水平升高,推测盆炎灌肠方可以作用于TGF-β1/Smad信号通路,通过降低TGF-β1、Smad3的表达,增加通路负性调控因子Smad7的表达,抑制信号通路减轻慢性炎症过程而达到止痛效果。由此可见,TGF-β1/Smads信号通路的激活可以促进炎症介质分泌、胶原沉积和纤维细胞增生,抑制该信号通路可以减轻大鼠炎症反应,改善SPID子宫组织粘连及纤维化程度。

2 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路

MAPKs是细胞间信号传导的重要传递者,参与调控细胞的生长、增殖、分化、迁移、应激等多种生理或病理过程。根据上游传导基因的不同,MAPKs信号通路又可分为4条传导途径:细胞外信号调节激酶(ERK)1/2、c-Jun氨基末端激酶(JNK)、p38以及ERK5信号通路。ERK1/2信号通路参与生长因子、细胞因子、激素受体活化后的信号转导,主管细胞生长、增殖、分化、凋亡过程[15]。JNK信号通路和p38信号通路参与炎症反应、应激反应等信号转导,主管细胞凋亡、生长、迁移过程的调控[16]。ERK5信号通路可以被一些应激因素激活,参与细胞增殖和细胞分化过程的调控,与血管生成和缺血性损伤、恶性肿瘤的发生、神经分化等过程密切相关[17]。

MAPKs信号通路4条传导途径中与SPID密切

相关的是JNK信号传导通路和p38信号传导通路。有研究表明[18]，机体受到应激刺激后，炎症因子的释放会引起JNK、p38通路蛋白磷酸化，p-JNK、p-p38蛋白表达升高，炎症反应扩大，反馈性加重炎症损伤，同时破坏基质金属蛋白酶（MMPs）/基质金属蛋白酶抑制剂（TIMPs）之间的平衡，引起细胞外基质（ECM）过度沉积，加重组织纤维粘连。许琳等[19]采用开腹手术宫腔种植鼠衣原体的方法建立SPID模型，结果发现SPID小鼠血清中IL-6、IL-8表达升高，子宫组织中单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、巨噬细胞炎症蛋白-2（MIP-2）表达量升高，p-JNK蛋白表达水平及p-JNK/JNK水平升高。庄雨龙等[20]也发现小鼠经宫腔种植鼠衣原体后，p-p38/p38相对蛋白表达量显著升高，MCP-1 mRNA、MIP-2 mRNA表达量升高。说明p38信号通络和（或）JNK信号通路的激活，释放了炎症因子，加重了盆腔慢性炎症反应，抑制JNK和（或）p38信号通路可以下调炎症因子的表达而起到治疗SPID的作用。

3 酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子（JAK/STAT）信号通路

JAK/STAT信号通路是一条进化保守的信号转导通路，可以实现受体到细胞核之间快速的通讯和转录控制[21-22]。该通路由接收信号的JAK受体、传递信号的JAK和产生效应的转录因子STAT家族三部分组成[23]。细胞因子与受体结合后通过络氨酸磷酸化激活JAK，STAT在活化的JAK招募下发生磷酸化，之后以同/异二聚体的形式进入细胞核内与目标靶基因启动子结合，激活相对应的基因转录并表达，继而参与调节细胞的增殖、分化、凋亡等过程。

JAK/STAT信号通路可以介导炎症信号的传递过程，机体炎症因子TNF-α、IL-17、白细胞介素-1（IL-1）等表达增加会激活JAK/STAT信号通路的转导，而信号通路的激活又会加剧机体炎症改变，形成恶性循环。杨伟娜等[24]利用手术+混合感染菌液的方法建立大鼠盆腔炎模型，模型组大鼠子宫内TNF-α、IL-17、C反应蛋白（CRP）等炎症指标升高，JAK2/STAT1信号通路上的p-JAK2、p-JAK2、p-STAT3、细胞因子信号转导抑制因子1（SOCS1）表达亦升高，且模型组大鼠出现子宫组织血管充血、炎症细胞浸润现象，说明JAK/STAT通路参与了机体炎症反应；给予桃核承气汤干预后，上述指标表达水平均明显下降，大鼠子宫和盆腔炎症反应也明显改善。王艳[25]也通过实验证明，上调IL-2或下调IL-6的表达，抑制p-JAK2、p-STAT3蛋白的表达可以调控JAK/STAT信号通路转导，阻断炎症发展，减轻子宫盆腔组织病理损伤。

4 核转录因子-κB（NF-κB）信号通路

NF-κB是细胞内重要的核转录因子，参与机体的炎症反应、应激反应、免疫应答、细胞凋亡等过程[26-27]。在无刺激因素作用下，NF-κB蛋白与NF-κB抑制蛋白（IκB）结合，以无活性的方式存在于细胞质中，当受到TNF-α、IL-1β和IL-6等炎症因子刺激后，NF-κB被激活，进入细胞核内与核内特定位点的DNA结合，发挥基因转录作用[28]。

NF-κB信号通路参与SPID纤维化及组织粘连的调控过程。张永会等[29]发现慢性盆腔炎大鼠血浆NF-κB、Toll样受体4（TLR4）、细胞间黏附因子-1（ICAM-1）表达明显升高，抗纤维化因子γ干扰素（INF-γ）表达降低。孙晶[30]也证实NF-κB信号通路及ICAM-1、TGF-β、表皮细胞生长因子（EGF）等因子与SPID的纤维化进程密切相关。王磊[31]通过苯酚胶浆法建立SPID大鼠模型，之后发现大鼠盆腔组织存在不同程度的病理损伤及粘连，高迁移率蛋白-1（HMGB-1）表达升高，且伴随Toll样受体2（TLR2）、TLR4、髓样分化因子88（MyD88）、NF-κB p65高表达和炎症因子IL-6、TNF-α的表达增加，给予不同剂量甲连盆腔胶囊干预后，大鼠子宫中HMGB-1水平呈剂量依赖趋势降低，TLR2、TLR4、MyD88表达下降、NF-κB p65核转位和磷酸化水平降低，IL-6表达减少而IL-10升高，组织病理损伤得以修复，进一步说明抑制NF-κB通路的激活可以减轻SPID炎症过程，修复组织损伤。樊芙秀[32]也发现，抑制NF-κB的活性及表达，可加快炎症组织的修复过程，促进机体免疫平衡的恢复。

5 脂肪酸合成酶/脂肪酸合成酶配体（Fas/FasL）信号通路

Fas是TNF超家族受体的成员，包括膜Fas（mFas）和可溶性Fas（sFas）[33]。研究发现，Fas/FasL信号通路是调控细胞凋亡的主要途径之一，细胞表面的FasL配体作用于Fas受体，内源性Fas相关死亡结构域（FADD）与Fas结合，在细胞膜上形成凋亡诱

导复合物FasL-Fas-FADD,激活半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)、半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8)、半胱氨酸蛋白酶-10(Caspase-10)等凋亡基因,促使细胞凋亡[34-35]。

谷风等[36]为了探讨利湿化瘀中药对慢性盆腔炎大鼠输卵管组织Fas/FasL通路的影响,通过注射苯酚胶浆的方法建立大鼠模型,并给予不同浓度利湿化瘀中药(由桃仁、泽泻、当归等组成)进行干预,模型组大鼠的输卵管黏膜层纤毛明显减少,可见大量炎症细胞浸润、纤维组织增生,凋亡相关蛋白Caspase-3、Casepase-8、FasL表达明显增加;给予中药干预后各组大鼠输卵管黏膜层纤毛变得丰富,炎症细胞浸润明显减少,Caspase-3、Casepase-8、FasL蛋白表达明显降低。李茂雅等[37]研究发现,SPID大鼠盆腔子宫组织中Caspase-3浓度降低、B细胞淋巴瘤-xL(Bcl-xl)及前B细胞克隆增强因子(PBEF)浓度升高,证实SPID的发生与炎症细胞凋亡机制相关;在给予妇炎舒胶囊干预后,模型大鼠子宫组织的炎症病理评分降低,Caspase-3浓度显著升高、Bcl-xl和PBEF浓度显著降低,推测妇炎舒胶囊可能通过抑制PBEF表达水平,上调Caspase-3的表达,诱导炎症细胞凋亡,进而促进炎症吸收,修复组织损伤,减轻子宫炎症病理改变。齐进等[38]通过实验也进一步证明,慢性盆腔炎大鼠子宫肌组织中Fas、Caspase-3的表达量会明显升高,Fas信号通路的激活与盆腔炎的发生发展密切相关。

6 Toll样受体(TLRs)信号通路

TLRs家族是一种跨膜信号转导蛋白,可以调节先后天免疫、参与病原体识别及机体感染防御过程,是目前已经证实的引起免疫反应的唯一关键跨膜蛋白[39],广泛存在于各种免疫细胞(巨噬细胞、单核细胞、B淋巴细胞)和非免疫细胞(成纤维细胞、内皮细胞、上皮细胞)中[40]。其信号转导包括依赖型和非依赖型MyD88两种,MyD88是TLR介导下游炎症信号通路的典型适配器,也是TLRs共用的接头蛋白[41]。TLRs与特定的转接蛋白相接触,NF-κB、激活蛋白-1(AP-1)等下游转录因子激活,继而传递信息,操纵特定基因表达[42]。

王磊等[43]采用化学烧灼法建立SPID动物模型,检测TLR2、TLR4、MyD88、NF-κB蛋白的表达水平以判断造模状态及干预结果,发现模型组上述指标均高于空白组和假手术组,药物干预组均低于模型组,且药物干预组大鼠子宫外观情况及组织病理形态较模型组大鼠有明显改善,大鼠子宫炎症明显减轻,说明药物干预可能通过抑制TLR2、TLR4、MyD88的表达,减少炎症因子的释放,改善组织病理结构改变。尹小兰等[44]对SPID患者给予益气清湿化瘀法进行临床干预,发现治疗后患者外周血单核细胞TLR2、TLR4蛋白及mRNA、血清MyD88及可溶性尿激酶型纤溶酶原激活物受体(suPAR)表达水平均降低,且中医证候积分明显下降,说明下调TLRs信号通路的表达可以明显改善患者盆腔疼痛症状及中医证候,恢复正常免疫功能。张锦聪等[45]对气滞血瘀型盆腔炎性疾病反复发作患者给予益气化瘀通络方进行干预,治疗2周后患者腰骶痛、下腰痛视觉模拟评分明显降低,TLR2、TLR4、MyD88等表达亦少于对照组(左氧氟沙星组),再次证实抑制TLRs/MyD88免疫信号通路相关因子表达,可以提高机体自身免疫功能,进而促进病情转归。

7 结束语

细胞间的信号通路介导了机体多种生理及病理过程的发生,不同信号通路对SPID的作用机制、调节作用及应用治疗要点多有不同。有的通路调控机体的免疫反应以参与损伤修复,有的通路调控炎症因子的分泌以控制疾病进展,有的通路则通过调控细胞凋亡以改善病理进程。多项研究已经证实中医药在治疗该病时能够充分发挥优势,可以从抗炎、抗纤维化、调节机体免疫、改善组织血流变、修复组织损伤、改善盆腔粘连等角度遏制盆腔炎性疾病的反复发生[46-47]。除单纯中药治疗以外,其他的中医治疗方法也取得了较好的疗效,如中药配合灌肠[48]、中药结合外敷及针药结合[49]等;同时中药联合抗生素治疗[50]、中药联合微波理疗[51]等方法可以弥补不足,缩短治疗周期。

虽然中医药通过调控不同信号通路介导SPID的治疗取得了一定进展,但仍然有一些疑点和难点亟待解决:①不同信号通路之间的关系和相互作用机制还不明确,部分信号通路的正、负向调控因子有待深入研究;②各医家治疗SPID经验方颇多,但尚未形成完整且规范的治疗体系;③中医药支持体系

下，病证结合SPID动物模型的建立及验证也缺乏规范统一的标准；④SPID容易并发不孕症、异位妊娠等多种后遗症，后续仍需要开展大量研究以深入探索疾病发展的信号转导通路，以期发现调控通路的关键因子，为SPID提供潜在的中医药治疗靶点。

［参考文献］

［1］谢幸，孔北华，段涛．妇产科学［M］．9版．北京：人民卫生出版社，2018：251-257.

［2］TRENT M，BASS D，NESS R B，et al. Recurrent PID，subsequent STI，and reproductive health outcomes：findings from the PID evaluation and clinical health（PEACH）study［J］. Sex Transm Dis，2011，38（9）：879-881.

［3］杨雅琦，王宜，拓福娟，等．异位妊娠发病的相关危险因素分析［J］．中国医药导报，2016，13（8）：88-91.

［4］戚宇红，徐新燕，张晶．中国女性宫外孕危险因素Meta分析［J］．中国性科学，2020，29（11）：84-87.

［5］RASMUSSEN C B，FABER M T，JENSEN A，et al. Pelvic inflammatory disease and risk of invasive ovarian cancer and ovarian borderline tumors［J］. Cancer Causes Control，2013，24（7）：1459-1464.

［6］殷燕云．基于对成纤维细胞调控探讨益肾化瘀法治疗盆腔炎性疾病后遗症机制［D］．南京：南京中医药大学，2014.

［7］刘小月，黄海涛，卜晓玲．参芪扶正汤对盆腔炎性疾病后遗症小鼠上生殖道炎症的影响［J］．中医学报，2021，36（12）：2615-2619.

［8］覃倩，张曼，尤剑鹏，等．瑶医水莲风亏方对盆腔炎性疾病后遗症大鼠IL-6、IL-8、VEGF及MMP-2表达的影响［J］．中华中医药杂志，2021，36（6）：3598-3602.

［9］胡春芳，简皓，陈姣洁，等．清热调血汤内服联合五味消毒饮灌肠治疗湿热瘀滞证盆腔炎性疾病后遗症的临床观察［J］．中国实验方剂学杂志，2020，26（20）：111-116.

［10］陈希琦，张晓双，周永坤，等．TGF-β1/Smads信号通路在纤维化疾病中的研究进展［J］．中国中西医结合外科杂志，2021，27（2）：351-354.

［11］BUDI E H，DUAN D N，DERYNCK R. Transforming growth factor-β receptors and smads：regulatory complexity and functional versatility［J］. Trends Cell Biol，2017，27（9）：658-672.

［12］MENG X M，NIKOLIC-PATERSON D J，LAN H Y. TGF-β：the master regulator of fibrosis［J］. Nat Rev Nephrol，2016，12（6）：325-338.

［13］杨静，易刚，王磊，等．甲连盆腔胶囊对盆腔炎性疾病后遗症大鼠的保护作用及机制探讨［J］．现代中西医结合杂志，2020，29（20）：2167-2173.

［14］安泓润．基于TGF-β/Smads信号传导通路探讨盆炎灌肠方治疗盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛止痛机理［D］．天津：天津医科大学，2014.

［15］LAKE D，CORRÊA S A L，MÜLLER J. Negative feedback regulation of the ERK1/2 MAPK pathway［J］. Cell Mol Life Sci，2016，73（23）：4397-4413.

［16］TAYLOR C A，ZHENG Q F，LIU Z D，et al. Role of p38 and JNK MAPK signaling pathways and tumor suppressor p53 on induction of apoptosis in response to Ad-eIF$_5$A1 in A549 lung cancer cells［J］. Mol Cancer，2013，12：35.

［17］郝雪洁，张海东，孔令敏，等．ERK5的生物学特性及其相关疾病的研究进展［J］．职业与健康，2021，37（12）：1712-1715，1719.

［18］刘艺，邓琳雯，谢萍．妇炎汤对急性盆腔炎模型大鼠子宫、卵巢JNK/p38信号通路影响［J］．中国中医急症，2018，27（9）：1547-1551.

［19］许琳，庄雨龙，金哲．丹枝饮对盆腔炎性疾病后遗症小鼠JNK信号传导通路及相关炎性因子的影响［J］．北京中医药大学学报，2017，40（10）：839-844.

［20］庄雨龙，许琳，金哲．基于P38信号传导通路探讨丹枝饮治疗盆腔炎性疾病后遗症机制的实验研究［J］．世界中西医结合杂志，2018，13（6）：752-755.

［21］DODINGTON D W，DESAI H R，WOO M. JAK/STAT-emerging players in metabolism［J］. Trends Endocrinol Metab，2018，29（1）：55-65.

［22］BALDINI C，MORICONI F R，GALIMBERTI S，et al. The JAK-STAT pathway：an emerging target for cardiovascular disease in rheumatoid arthritis and myeloproliferative neoplasms［J］. Eur Heart J，2021，42（42）：4389-4400.

［23］BANERJEE S，BIEHL A，GADINA M，et al. JAK-STAT signaling as a target for inflammatory and autoimmune diseases：current and future prospects［J］. Drugs，2017，77（5）：521-546.

［24］杨伟娜，杨军娜，姚伊．桃核承气汤通过JAK2/STAT1信号通路干预急性盆腔炎模型大鼠的研究［J］．中国医院用药评价与分析，2019，19（9）：1075-1078，1082.

［25］王艳．红金丹对盆腔炎大鼠IL-2、IL-6及JAK2/STAT3信号通路的影响［D］．恩施：湖北民族学院，2016.

［26］WULLAERT A，BONNET M C，PASPARAKIS M. NF-

κB in the regulation of epithelial homeostasis and inflammation[J]. Cell Res,2011,21(1):146-158.

[27] ZHAO H K,WU L,YAN G F,et al. Inflammation and tumor progression:signaling pathways and targeted intervention[J]. Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):263.

[28] YU H,LIN LB,ZHANG Z Q,et al. Targeting NF-κB pathway for the therapy of diseases:mechanism and clinical study[J]. Signal Transduct Target Ther,2020,5(1):209.

[29] 张永会,罗福兰,胡红娟. 连翘提取物对慢性盆腔炎模型大鼠的干预作用及对ICAM-1和INF-r水平的影响[J]. 西部医学,2022,34(2):190-194.

[30] 孙晶. 基于对相关细胞因子及NF-κB的调控探讨妇炎宁汤治疗慢性盆腔炎的免疫学机制[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2015.

[31] 王磊. 从HMGB-1与TLR2/4-NF-κB信号通路的相关性探讨甲连盆腔胶囊对盆腔炎性后遗症模型大鼠的作用机制[D]. 泸州:西南医科大学,2020.

[32] 樊芙秀. 红金丹对盆腔炎模型大鼠TNF-α、IL-10及IKK/NF-κBP65信号通路的影响[D]. 恩施:湖北民族学院,2016.

[33] 焦晓路,何秀萍. PI3K/AKT及FAS/FASL信号通路在卵巢癌中作用研究进展[J]. 中国生育健康杂志,2020,31(6):596-599.

[34] TSAI W H,WU C H,YU H J,et al. L-Theanine inhibits proinflammatory PKC/ERK/ICAM-1/IL-33 signaling,apoptosis,and autophagy formation in substance P-induced hyperactive bladder in rats[J]. Neurourol Urodyn,2017,36(2):297-307.

[35] TRISDALE S K,SCHWAB N M,HOU X Y,et al. Molecular manipulation of keratin 8/18 intermediate filaments:modulators of FAS-mediated death signaling in human ovarian granulosa tumor cells[J]. J Ovarian Res,2016,9:8.

[36] 谷凤,谷周蓉,由春玲,等. 利湿化瘀中药对慢性盆腔炎大鼠输卵管组织Fas/FasL通路的影响[J]. 中国中医药科技,2020,27(4):515-519.

[37] 李茂雅,魏绍斌,黄利. 经PBEF/Caspase-3通路研究妇炎舒胶囊治疗盆腔炎性疾病模型大鼠的作用机制[J]. 中华中医药学刊,2022,40(9):128-131.

[38] 齐进,崔颖娜. 金刚藤多糖对慢性盆腔炎大鼠炎症介质、细胞凋亡及免疫细胞功能的影响[J]. 海南医学院学报,2018,24(13):1219-1221,1225.

[39] AGRAWAL T,BHENGRAJ A R,VATS V,et al. Expression of TLR 2,TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of Chlamydia trachomatis-infected women and their role in host immune response[J]. Am J Reprod Immunol,2011,66(6):534-543.

[40] MARTÍNEZ-VAREA A,PELLICER B,PERALES-MARÍN A,et al. Relationship between maternal immunological response during pregnancy and onset of pre-eclampsia[J]. J Immunol Res,2014,2014:210241.

[41] O'NEILL L A,BOWIE A G. The family of five:TIR-domain-containing adaptors in Toll-like receptor signalling[J]. Nat Rev Immunol,2007,7(5):353-364.

[42] FITZGERALD K A,KAGAN J C. Toll-like receptors and the control of immunity[J]. Cell,2020,180(6):1044-1066.

[43] 王磊,刘娅,杨静,等. 甲连盆腔胶囊对盆腔炎性后遗症大鼠子宫病理形态及TLR2、TLR4-NF-κB信号通路的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(2):138-144.

[44] 尹小兰,罗梅,周丽,等. 基于TLRs/MyD88通路探讨益气清湿化瘀法治疗气虚血瘀夹湿证盆腔炎性疾病反复发作疗效及机制[J]. 中华中医药杂志,2019,34(8):3846-3850.

[45] 张锦聪,乔菲,潘蕾. 益气化瘀通络方口服辅助治疗气虚血瘀型复发性盆腔炎性疾病患者的疗效评价[J]. 今日药学,2021,31(10):784-787.

[46] 殷秀琴,余婷,黄缨. 中医药治疗盆腔炎性疾病实验研究进展[J]. 河南中医,2021,41(9):1438-1441.

[47] 阮越容,范氏凤,董莉. 中医治疗慢性盆腔炎临床研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2016,40(3):293-296.

[48] 李亚萍,崔文,刘金星,等. 中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎文献分析[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(3):368-371,399.

[49] 徐维娜,陈双佳,顾申枫,等. 盆炎方联合针刺治疗气滞血瘀型盆腔炎性疾病后遗症的临床疗效[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(2):26-30.

[50] 卢斯琪,王葳,周佳孟,等. 康妇炎胶囊联合抗生素治疗盆腔炎的有效性、安全性及经济性分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022,38(2):219-222.

[51] 关杏英,林丽仪,马文辉,等. 慢盆消炎颗粒联合红外线局部照射等盆腔理疗治疗慢性盆腔炎的效果观察[J]. 内蒙古中医药,2022,41(11):119-120.

《山东中医药大学学报》2024年投稿须知

《山东中医药大学学报》是由山东省教育厅主管、山东中医药大学主办的中医药综合性学术刊物，双月刊，单月20日出版，是中国科技核心期刊（中国科技论文统计源期刊）、T2级中医药中文科技期刊、中华中医药学会系列期刊、全国中医药优秀期刊和山东省优秀期刊。为了给广大作者提供论文撰写参考，特将本刊报道重点和撰写要求公布如下。

1 报道重点

中医理论和方法研究，实验研究，中药及方剂研究，理论研究及临床研究综述，医史文献研究与考证等。本刊对省部级以上基金项目论文优先报道。

2 内容要求

①理论研究性文章视点要高而且有指导性，论题不求大但要有深度，观点鲜明且有自己的见解，不囿于以经解经，不牵强于现代学说；②实验研究与中药研究要把握最新研究动向，设计合理，说明动物造模方法，研究数据准确，图表清晰，研究结果体现出中医药特色；③医史文献研究与考证应注重学术价值的发掘和现实指导意义；④文章字数要求5000字以上（不包括图表），每篇文章应有15～20篇参考文献，其中50%应为近3～5年发表，以反映最新研究热点，综述文章参考文献不能少于30篇；⑤统计学处理应作为独立内容介绍，包括统计软件及版本、统计描述、统计推断方法、检验水准等。

3 格式要求

参照国家市场监督管理总局、国家标准化管理委员会2022年12月发布的《学术论文编写规则》（GB/T 7713.2-2022），本刊对刊出论文的标识、结构和编排格式要求说明如下，请在撰写稿件时参照执行。

3.1 题名

居中写，中文题名一般不宜超过25个汉字。

3.2 作者及工作单位

如系一位作者，居中写即可，姓名下另起一行写工作单位，包括单位全称、所在省市名及邮政编码，单位名称与省市名之间加“，”分隔。

如系多位作者，署名之间用“，”隔开；不同工作单位的多位作者，应在姓名右上角加注不同的阿拉伯数字序号，并在其工作单位名称之前加与作者姓名序号相应的数字。

3.3 作者简介

对文章的主要作者（一般是第一位作者）按以下顺序写出简介：姓名（出生年—），性别，民族（汉族可省略），籍贯，学位，职称及主要研究方向。作者简介置于文章首页地脚处，与正文以线隔开。

3.4 摘要

要求300～500字，应是在正文基础上脱离正文的高度精练短文，中文摘要后附相应的英文摘要。

3.5 关键词

每篇文章应将核心内容以关键词形式列出，3～8个关键词为宜，关键词之间用“；”分隔，并在中文关键词后附英文关键词。

3.6 基金项目

获得基金资助产生的文章应注明基金项目，并注明项目编号，具体位置在首页地脚处。

3.7 参考文献

各类参考文献条目著录格式如下：

（1）专著：[序号]主要责任者. 文献题名[M]. 出版地：出版者，出版年：起-止页码.

（2）期刊文章：[序号]主要责任者. 文献题名[J]. 刊名，年，卷（期）：起-止页码.

（3）学位论文：[序号]主要责任者. 文献题名[D]. 出版地：出版者，出版年.

（4）论文集：[序号]主要责任者. 文献题名[C]//析出论文集名称. 出版地：出版者，出版年：起-止页码.

（5）报纸：[序号] 析出文献主要责任者. 析出文献题名[N]. 报纸名，年-月-日（版次）.

（6）电子文献：[序号] 主要责任者. 题名：其他题名信息[EB/OL]. 出版地：出版者，出版年（更新或修改日期）[引用日期]. 获取和访问路径.

4 其他

①本刊使用采编系统投稿，投稿网址为https://publish.cnki.net/sdyx。投稿2个月后未收到采用通知，可自行处理。

②投稿请署写作者的详细通讯地址、邮政编码、电话、电子邮箱，以便联系。

③本刊已入中国知网（CNKI）、万方数据库、维普网、超星学术期刊“域出版”、中邮阅读网，并入编《中国学术期刊（光盘版）》，来稿不同意入网和入编“光盘版”者，请予声明。

④本刊未委托任何网站及个人受理投稿。