山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

2024年3月 JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE 第48卷第2期

目 次

海洋中药古今应用研究

山东海岸单叶蔓荆现状分析及保护对策…… 刘芳瑞 胡晶红 刘 谦 刘 茜 张 赫 付先军(135)

系统辨证脉学研究

从中医脉学的发展谈“系统辨证脉学”…… 滕 晶(140)

中药法象及其现代理论构建研究

象性合参论远志效用特色与优势…… 秦 林 彭 欣(144)

论 著

◆理论与方法研究

刘持年治疗胃痛常用经典名方中的药物辨析…… 王 欣(150)

从“营卫失调,毒损脉络”探讨类风湿血管炎的病机与辨治

…… 夏聪敏 姜 泉 常 甜 张富渊 宋梦歌 姚传辉 刘子夏 尚碧月 马协丽 杨煜辰 巩 勋(156)

从风邪论治过敏性支气管肺曲霉病…… 王怡然 刘 学 张 伟(161)

基于《黄帝内经》病证结合思想探讨疾病循证病机-证治体系研究模式…… 吴春丽 李可建(166)

黄元御疫病诊疗思想解析…… 亓兴亮 王振国(172)

《神农本草经》与经方应用之黄芩篇…… 张可颐 王坤宁 尤旭颖 袁红霞(177)

《备急千金要方》关于特殊人群的经方化裁探析…… 杨兴亮 杨东方 吴依航 周宁轶 贾彩霞(183)

基于体质可调论治糖尿病大血管病变…… 辛颖倩 刘 娜 周 吉 王子晨 张雅琦 阴永辉(188)

◆实验研究

基于AMPK通路探讨茶多酚改善糖尿病大鼠糖脂代谢机制…… 黄苏萍 林 欢 曾淑华 杨柳媛 许陆达(192)

复方秦柏洗剂及土槐丹四物汤对银屑病模型小鼠炎症因子的影响…… 刘新佳 张晓卓 张皎皎 苇 策 贾 颖(201)

利用模式动物斑马鱼构建中药抗缺氧活性快速评价模型

…… 马智慧 刘慧茹 丛媛青 韩欣颖 王松松 曾克武 韩利文 李正国(210)

◆中药研究

枳椇子不同溶剂提取物对黄嘌呤氧化酶的作用及动力学研究

…… 张德成 王 虹 邵文卓 张震宇 刘国香 林桂涛(217)

山东省黄河三角洲水生耐盐药用植物资源调查与分析…… 王 超 刘 谦 张 赫 刘红燕 张永清(227)

东营市戈武益母草与市售益母草质量比对与分析…… 孙俊英 李 媛 巴小翠 冯 莉(233)

文献研究

萱草名称的文献考证…… 管雅雯 臧守虎(240)

综 述

黄酮类中药单体干预Nrf2/HO-1通路治疗糖尿病微血管并发症研究进展

…… 刘映君 阴永辉 王文宽 张金涛 孔 畅(246)

近10年温针灸治疗脑卒中后痉挛作用机制研究…… 张文霞 颜纯淳 张 阔 王义善 王从安(254)

中医药辨治免疫性不育研究概述…… 徐新宇 叶有骏 崔 云(260)

信 息

山东中医药大学科研团队介绍…… (封二)

[期刊基本参数]CN37-1279/R*1977*b*A4*136*zh*P*¥12.00*800*21*2024-03

本期责任编辑、外文编辑 胡春雨

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF

TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Mar. 2024 Vol.48, No.2

CONTENTS

Analysis of Current Situation and Protection Strategies of Danye Manjing(Vitex Rotundifolia) in Shandong Coast ····· LIU Fangrui, HU Jinghong, LIU Qian, LIU Qian, ZHANG He, FU Xianjun(135)

Discussion on "Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation" from Development of Pulse Science in Traditional Chinese Medicine····· TENG Jing(140)

Discussion on Efficacy Features and Advantages of Yuanzhi(Polygalae Radix) from Comprehensive Analysis of Image and Property····· QIN Lin, PENG Xin(144)

Differentiation of Chinese Medicinals in Classic Formulas Commonly Used by LIU Chinian for Treating Stomachache ····· WANG Xin(150)

Analysis of Pathogenesis, Differentiation and Treatment of Rheumatoid Vasculitis from "Nutrient-Defense Disharmony, Toxin Damaging Vessels"····· XIA Congmin, JIANG Quan, CHANG Tian, ZHANG Fuyuan, SONG Mengge, YAO Chuanhui, LIU Zixia, SHANG Biyue, MA Xieli, YANG Yuchen, GONG Xun(156)

Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillus from Wind Pathogen····· WANG Yiran, LIU Xue, ZHANG Wei(161)

Exploration on Research Mode of Evidence-Based Pathogenesis-Syndrome Treatment System Based on Combination of Disease and Syndrome in *Inner Canon of Huangdi*····· WU Chunli, LI Kejian(166)

HUANG Yuanyu's Thoughts on Diagnosis and Treatment of Epidemic Diseases····· QI Xingliang, WANG Zhenguo(172)

Application of Huangqin(Scutellaria Baicalensis) in *Shennong's Classic of Materia Medica* and Classic Formulas ····· ZHANG Keyi, WANG Kunning, YOU Xuying, YUAN Hongxia(177)

Analysis of Modified Classic Formulas for Special Population in *Essential Recipes for Emergent Use Worth A Thousand Gold*····· YANG Xingliang, YANG Dongfang, WU Yihang, ZHOU Ningyi, JIA Caixia(183)

Treatment of Diabetic Macroangiopathy Based on Adjustable Constitution ····· XIN Yingqian, LIU Na, ZHOU Ji, WANG Zichen, ZHANG Yaqi, YIN Yonghui(188)

Mechanism of Tea Polyphenols in Improving Glucose and Lipid Metabolism in Diabetic Rats Based on AMPK Pathway ····· HUANG Suping, LIN Huan, ZENG Shuhua, YANG Liuyuan, XU Luda(192)

Effect of Compound Qinbai Lotion(复方秦柏洗剂) and Tuhuaidan Siwu Decoction(土槐丹四物汤) on Inflammatory Factors in Psoriasis Model Mice····· LIU Xinjia, ZHANG Xiaozhuo, ZHANG Jiaojiao, XIN Ce, JIA Ying(201)

Construction of Rapid Evaluation Model for Anti-Hypoxia Activity of Chinese Medicine Using Model Animal Zebrafish ····· MA Zhihui, LIU Huiru, CONG Yuanqing, HAN Xinying, WANG Songsong, ZENG Kewu, HAN Liwen, LI Zhengguo(210)

Effect and Kinetics of Different Solvent Extracts of Zhijuzi(Hovenia Dulcis) on Xanthine Oxidase ····· ZHANG Decheng, WANG Hong, SHAO Wenzhuo, ZHANG Zhenyu, LIU Guoxiang, LIN Guitao(217)

Investigation and Analysis of Resources of Aquatic Salt Tolerant Medicinal Plants in Yellow River Delta of Shandong Province····· WANG Chao, LIU Qian, ZHANG He, LIU Hongyan, ZHANG Yongqing(227)

Quality Comparison and Analysis of Gewu Yimucao(Leonuri Herba) in Dongying and Commercially Available Yimucao ····· SUN Junying, LI Yuan, BA Xiaocui, FENG Li(233)

Textual Research on Name of Xuancao(Hemerocallis Fulva)····· GUAN Yawen, ZANG Shouhu(240)

Research Progress of Flavonoid Monomer in Treating Diabetic Microangiopathy by Regulating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway····· LIU Yingjun, YIN Yonghui, WANG Wenkuan, ZHANG Jintao, KONG Chang(246)

Mechanism of Warming Needle Moxibustion in Treating Post-Stroke Spasm in Recent 10 Years ····· ZHANG Wenxia, YAN Chunchun, ZHANG Kuo, WANG Yishan, WANG Cong'an(254)

Overview of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Immune Infertility····· XU Xinyu, YE Youjun, CUI Yun(260)

◆海洋中药古今应用研究◆

山东海岸单叶蔓荆现状分析及保护对策

刘芳瑞[1],胡晶红[1],刘 谦[1],刘 茜[2],张 赫[1],付先军[3,4]

(1.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355;2.中国人民解放军联勤保障部队第960医院呼吸科,山东 济南 250031;3.山东中医药大学海洋中药研究中心,山东 济南 250355;4.山东中医药大学青岛中医药科学院,山东 青岛 266112)

[摘要] 单叶蔓荆是蔓荆子药材的来源,也是重要的野生海岸保护植被,是聚社会、生态、药用价值于一体的重要资源。鉴于目前单叶蔓荆资源受到严重破坏实情,以第四次全国中药资源普查数据为基础,结合实地调研,对山东省单叶蔓荆资源分布情况和资源特点进行分析,并针对目前单叶蔓荆资源栖息地受损严重、种质资源单一、市场效益欠佳等主要问题,提出建立保护基地、选育新品种、多用途开发等多条针对性对策建议,旨在为沿海沙质海岸单叶蔓荆种源的保护和发展利用提供客观依据。

[关键词] 海洋中药;单叶蔓荆;资源清查;种质资源;市场效益;建立保护基地;选育新品种

[中图分类号] R282.71 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0135-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.001

Analysis of Current Situation and Protection Strategies of Danye Manjing(Vitex Rotundifolia) in Shandong Coast

LIU Fangrui[1],HU Jinghong[1],LIU Qian[1],LIU Qian[2],ZHANG He[1],FU Xianjun[3,4]

(1.College of Pharmacy,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Department of Respiratory Medicine,The 960th Hospital of Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army,Jinan 250031,China;3.Research Center for Marine Traditional Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;4.Qingdao Academy of Chinese Medicine Sciences,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Qingdao 266112,China)

Abstract Danye Manjing(Vitex Rotundifolia) is the source of medicinal material Manjingzi(Viticis Fructus) and the important wild coastal protection vegetation,which is the important resource with social,ecological and medicinal values. Given the serious destruction of Danye Manjing resources,this paper analyzed the distribution and characteristics of Danye Manjing resources in Shandong Province based on data from the fourth national survey of Chinese medicine resources and field research. In response to the main issues such as serious damage to the habitat of Danye Manjing,single germplasm resources,and poor market efficiency,several targeted strategic

[收稿日期] 2023-12-15

[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] 刘芳瑞(1982—),女,山东济宁人,讲师,医学硕士,主要从事中药资源学研究。电话:18254138016;邮箱:fangruiliu840226@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。

suggestions were put forward, including the establishment of protection bases, breeding of new varieties, and multi-purpose development, aiming to provide an objective basis for the protection, development and utilization of Danye Manjing seed sources in the sandy coast.

Keywords marine traditional Chinese medicine; Danye Manjing (Vitex Rotundifolia); resource inventory; germplasm resources; market efficiency; establishment of protection base; breeding of new varieties

单叶蔓荆(*Vitex trifolia* L.var. *simplicifolia* Cham.)为马鞭草科牡荆属植物多年生落叶小灌木,其干燥成熟果实与同属植物蔓荆(*Vitex trifolia* L)果实统属传统中药材蔓荆子[1],始载于《神农本草经》,列为上品,具有清利头目、疏散风热等功效,现被收录于《中华人民共和国药典》[2]和《中华海洋本草》[3]。单叶蔓荆的化学成分复杂,其主要活性成分为黄酮类与挥发油类化合物[4-6]。现代医学研究发现,蔓荆子具有抗炎、解热、抗菌、镇痛等多种生物活性,用于临床可治疗风热头痛、头晕目眩、牙龈肿痛、目赤肿痛等症状[7-12]。

《新修本草》中曾对蔓荆进行了植物形态学描述:"蔓荆,苗蔓生,故名蔓荆。生水滨,叶似杏叶而细,茎长丈余,花红白色。"单叶蔓荆群落个体间茎叶互相缠绕匍匐横向生长,根系发达庞大且木质化较高[13],对沙质与盐碱环境具有高度适应性,具有防风固沙、蓄水保湿的生态功能,又因其单株花量大,花期长且具有香气,所以单叶蔓荆被称为海岸沙生植被修复与滨海前沿园林绿化的"先锋树种"[14-15],广泛分布于我国海滨沙质海岸与滩涂地,同属于固沙滩涂植物与国家药典植物,是不可多得的集药用价值与生态价值于一身的广义海洋中药材[16-18]。

单叶蔓荆作为我国应用较为广泛的传统中药材,栽培种植历史悠久,山东省内泰安、济宁、烟台等地均有人工栽培基地[19],且山东省海岸线长度位列全国第三,沙质海岸广袤,野生资源较为丰富,所以山东省一直是国内单叶蔓荆资源的主要产地之一。但近年来,随着海岸线的过度开发、栽培规模的大幅缩减以及临床用量的只增不减,单叶蔓荆资源急剧锐减,日渐枯竭,现今已被列入《中国重要野生植物保护名录》《中国和日本重要野生保护植物名录》[20-21],急需进行分布现状、分布规律及资源保护研究,故本文对山东省内海滨单叶蔓荆资源的分布现状进行了调查分析与规律总结,以期为单叶蔓荆海洋中药资源的保护、管理以及沿海生态建设提供理论依据。

1 区域分布概况

单叶蔓荆主要分布于山东、安徽、福建、江西等省份,适生于寒带、温带与亚温带沿海沙质海岸,呈自然野生状态,山东省内则主要沿胶东半岛海岸线零星分布。胶东半岛地处我国东部沿海,山东胶莱河以东,临近黄海、渤海,与辽东半岛隔海相望,占山东总面积的19%。海洋资源丰富,北起胶莱河口,南至绣针河口,海岸线2713 km,蜿蜒曲折,有沙岸、泥岸和岩岸3种海岸类型,其中沙质海岸线可达800 km。该地区属南黄海季风气候范畴,同时受海洋性气候影响,冬季寒冷,雨热同季,相较于内陆地区而言,气候温和湿润。胶东半岛年平均气温13 ℃左右,无霜期一般在200 d左右,年均降水量近1000 mm,阳光充足,年日照时长在2800 h左右[19]。独特的地理环境优势使得山东胶东半岛拥有极为丰富的海洋中药资源,是山东省鲁西南、鲁中山区、胶东半岛三大优势中药资源区中极为重要的一环,为包括单叶蔓荆在内的一系列海洋中药材提供了适宜优良的自然生长栖息地。

2 现状分析

通过查阅文献资料、交流信息并结合实地调查,初步了解单叶蔓荆在胶东沿海沙质海岸的分布、面积、数量、种类等情况,具体操作参照《全国中药资源普查技术规范》[22],采用样地调查和样线调查相结合的方式,记录调查单叶蔓荆资源种类、生长情况及栖息环境信息,并采集标本和药材。

2.1 分布情况

根据第四次全国中药资源普查项目,在胶东沙质海岸,单叶蔓荆主要分布在青岛市黄岛区大坡崖、即墨区田横镇田横岛村,烟台市海阳市竹岛、龙口市诸由观镇大杨家北、长岛区长山路东山坡,威海市环翠区北海、荣成市市区南桑猪岛、乳山市西泓辛家南村等地区。大多分布面积极小,数量有限,呈零星分布。见图1。

图1　单叶蔓荆山东分布情况

2.2　资源特点

单叶蔓荆原在山东省沿海沙岸及内陆河流两岸沙地均有生长，野生资源规模较大，1950—1960年，威海与烟台地区野生单叶蔓荆资源达600公顷以上，年产种子50 000 kg以上，曾经一度成为我国重要的蔓荆子药材基地，到1980年代初期，产量降低至20 000 kg[23]，时至今日，成片野生单叶蔓荆群落已消失殆尽，大量种质驯化基地栽培规模持续减小，单叶蔓荆资源已近枯竭。依据第四次全国中药资源普查项目，课题组共选取具有较强代表性的山东海岸单叶蔓荆栖息地16处进行研究。见表1。

对表1中16地进行实地考察，测量记录、分析总结数据发现，单叶蔓荆资源的生长与分布呈现一定规律性。

2.2.1　受人为因素影响大

所考察16地单叶蔓荆资源种群受人为因素影响明显，开发程度较大与旅客人流量较多的海岸，已无成片单叶蔓荆群落，例如威海国际浴场内只有单株或零星几株单叶蔓荆位于沙滩高处，浴场外公路旁花坛中有成片单叶蔓荆群落，生长态势良好；青岛琅琊镇将军台路周边海域尚未完全开发，海岸砂生植被未被人为破坏，单叶蔓荆群落生长态势良好。

2.2.2　栖息地向内陆延伸

受海平面上升，海水侵蚀与海岸线开发等因素影响，单叶蔓荆栖息地向内陆延伸，由沙质海岸潮上线至基干林带间区域延伸至林下，以山东省日照市东港区涛雒镇沿海公路采样地为例，为迎合地方经济发展需求，该地海岸线近些年被深度开发，海岸线砂生植被被完全破坏，原生长于靠近海岸的单叶蔓荆群落向内陆延伸至灌木林下。

2.2.3　成熟度差异较大

野生单叶蔓荆果实成熟度各地差异较大，青岛地区样品成熟度普遍较高，分析原因可能与光照、温度等环境因素相关，日照地区单叶蔓荆生长于郁闭林下，成熟度较低，威海地区样品成熟度最低。

2.2.4　虫害严重

除山东中医药大学药用植物园与山东食品药品职业学院百草园两地以外，其余各地野生样品均受

表1　山东海岸16处实地单叶蔓荆采集信息

样品	基缘	产地	经纬度
S1	单叶蔓荆	青岛市黄岛区琅琊镇将军台路采集点	北纬 37°31′37″，东经122°2′17″
S2	单叶蔓荆	日照市东港区涛雒镇沿海公路采集点	北纬 35°14′59.79″，东经119°24′16.73″
S3	单叶蔓荆	日照市东港区涛雒镇沿海公路采集点	北纬35°15′0.03″，东经119°24′16.11″
S4	单叶蔓荆	日照市东港区涛雒镇沿海公路采集点	北纬35°15′0.58″，东经119°24′16.84″
S5	单叶蔓荆	日照市东港区涛雒镇沿海公路采集点	北纬35°14′55.6″，东经119°24′15.49″
S6	单叶蔓荆	日照市东港区涛雒镇沿海公路采集点	北纬35°15′0.03″，东经119°24′16.12″
S7	单叶蔓荆	威海国际浴场采集点（环翠区北环海路178号）	北纬37°31′37″，东经122°2′17″
S8	单叶蔓荆	威海国际浴场采集点（环翠区北环海路178号）	北纬37°31′36″，东经122°2′19″
S9	单叶蔓荆	威海市初村镇G18北300 m采集点	
S10	单叶蔓荆	威海市初村镇G18北300 m采集点	北纬 37°27′58″，东经121°55′24″
S11	单叶蔓荆	威海市初村镇G18北300 m采集点	
S12	单叶蔓荆	威海市姜格庄街道G18北200 m采集点	北纬 37°27′59″，东经121°54′58″
S13	单叶蔓荆	威海市姜格庄街道G18北200 m采集点	北纬 37°27′58″，东经121°54′58″
S14-18	单叶蔓荆	山东省食品药品职业学院百草园	北纬 37°27′57″，东经120°54′58″
S19	单叶蔓荆	山东中医药大学药学院药用植物园	北纬 36°33′56″，东经116°47′46″
S20	单叶蔓荆	山东中医药大学药学院药用植物园	北纬 36°33′56″，东经116°47′46″

虫害影响较大。

3 存在的问题

3.1 海岸线过度开发，自然栖息地受损严重

近些年来，沿海各地为迎合经济发展需求，大力发展养殖、旅游、房地产、沿海基建等行业，将生态效益抛诸脑后，致使海岸线被过度开发，自然砂生植被退化严重[24]。野生单叶蔓荆群落自然栖息地不断被占据，且由于气候变化，海平面逐渐上升，单叶蔓荆自然栖息地被迫不断更替，甚至出现郁闭林下生长，群落自然更新能力受到严重影响，逐渐失去生存和繁殖能力，致使野生单叶蔓荆资源的分布面积不断减少。

3.2 群落物种单一，受自身局限性影响较大

单叶蔓荆群落物种单一，以自身为建群种，种群内个体为资源共享，存在种内、种间竞争，且自身遗传多样性较低，种质资源单一，种群抗逆性较弱[25]；同时为异化授粉植物，果皮含抑制萌发的内源性物质，休眠期较长[26]，繁殖受外部环境因素影响较大，多种因素共同作用下致使自然野生单叶蔓荆群落种类组成单一、结构较简单、群落盖度低，极易在外部因素的干扰下被毁灭。

3.3 科技投入不足，种质资源保护不力

单叶蔓荆资源在生态、社会及药用等各方面应用上均表现出一定短板，用于绿化观赏方面，单叶蔓荆仅有2～3种花色[27]，且自然条件下易遭受虫害，与杜鹃、月季等常见市政绿化灌木的观赏度与生命力有一定差距。在生态与药用方面，单叶蔓荆目前种植资源较为单一，群落组成结构简单，稳定性差，极易受外部人为因素影响，当前人工栽培的条件无法达到要求，药用活性成分较低，人工繁育技术不能在实际的种植过程中充分使用，而且科研部门对单叶蔓荆种质资源、人工栽培技术及生长分布规律研究的深度和广度都不足[28-30]，致使优良品种缺乏，原有的种质资源单一，不能很好地抵御病虫害，植株死亡时有发生，野生资源自我更新能力严重不足。

3.4 市场效益欠佳，林农种植面积降低

单叶蔓荆的繁殖方式简易，仅通过无性繁殖的方式，扦插枝条就可以大量培育，植株存活率高，果实的结实率高。但是目前市场上并没有优质的种质资源，通过多代的无性繁殖，植物种质资源持续退化，观赏度与药用价值一度降低，无法满足正常市场需求[31-32]，导致泰安、烟台、威海等地大规模栽培基地均不再栽培种植或种植规模大幅减小，诸多基地单叶蔓荆栽培资源无人管理，已成为野生植株，虫害严重，无法充分凸显其应有的药用、生态与观赏价值。

4 保护发展对策建议

4.1 全面清查资源，建立保护基地

在现有资源的基础上，应对山东省内胶东半岛海岸现有的单叶蔓荆资源进行全面调研，摸清目前单叶蔓荆的基源、数量、群落分布面积、栖息地环境和濒危情况。在其主要分布的地区，对个体数目少和不稳定的群落需确定保护单元，实行就地保护政策；对稳定性相对较好群落，可采集一部分活体植株迁移到植物园、苗圃，实行迁地保护策略，建立种质资源保护区。

4.2 建立种质资源圃，选育优质高产新品种

建立单叶蔓荆种质资源库，通过栽培实验选育优良品种。对种源间的生长性状差异性进行分析探究，包括苗高、覆盖度和生物量等方面，并评价不同因素对蔓荆有性、无性繁殖育苗的影响，在现有种质的基础上增加单叶蔓荆新资源，增加单叶蔓荆资源遗传多样性，区分出适用于不同要求的种质，适应人们对单叶蔓荆不同用途的要求，选育出抗逆性强、优质高产、用途广泛新品种，使基因资源达到可持续利用的状态。

4.3 注重基础性研究，开发更多用途

单叶蔓荆是包含生态价值、经济价值以及社会价值于一体的海岸保护资源的物种，用途广泛，可根据实际需求有针对性地对单叶蔓荆进行多用途应用开发。用于临床，可着重于单叶蔓荆药用部位中主要活性成分含量与药用部位产量的研究，筛选药用价值高、质量可控、个体产量较高的品种。用于防风固沙，可系统研究品种的生态适应性、抗逆性和对环境的改良性。用于观赏花卉，则需注重品种单株的花色、花量、花期、花香及自然条件下的抗病虫害能力。

4.4 加强政策引导，设立专项资金

由政府相关部门牵头，与科研单位积极合作，出台相关政策，对不同地区的单叶蔓荆资源实施针对性保护，促进单叶蔓荆相关产业建设，提高科研工作人员的责任意识和群众对资源的保护意识。设立专项资金进行资源保护扶持，建立相应的植被资源保护区。对已经破坏的自然环境进行修复、还原，加强对环境的保护；对还未受到破坏的野生单叶蔓荆资源，要加大保护力度；对潜在待开发的野生资源，做到不开发，以保护为主，杜绝破坏行为的发生。

5 结束语

单叶蔓荆是具有多用途的珍贵海洋中药资源,目前已被列为国家三级重点保护野生药材物种。因此,对单叶蔓荆资源分布与生长规律进行调查研究,摸清单叶蔓荆资源现状及面临主要问题,针对问题提出相对应保护对策已刻不容缓。本文依托第四次全国中药资源普查项目,对山东海岸单叶蔓荆资源的现状进行了实地调查,对目前仍残存单叶蔓荆资源的生长情况与分布规律进行了总结,旨在从探究野生单叶蔓荆的生态分布、生态适应性特点出发,并结合国内外研究现状,探讨单叶蔓荆资源保护和利用,掌握物种的形态特征、地理分布和种群数量等信息,为单叶蔓荆资源保护提供一定的理论依据与科学支撑,为推动山东省中药材产业发展、海洋强省建设献计献策。

[参考文献]

[1] 朱培林,金小春,曾传圣. 治沙优良药用植物蔓荆子的栽培技术[J]. 中国林副特产,2009(4):45-46.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2020:379.

[3] 管华诗,王曙光. 中华海洋本草[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:437-441.

[4] 徐月灿. 蔓荆子提取物的有效成分研究及其含量测定[J]. 生命科学仪器,2008,6(7):54-55.

[5] 刘小芬,杨成梓,黄泽豪,等. 福建野生单叶蔓荆子总黄酮与蔓荆子黄素含量分析[J]. 中国野生植物资源,2012,31(3):32-35.

[6] 陈宇帆,谢日健,张金莲,等. 市售不同产地单叶蔓荆子挥发油成分分析[J]. 江西中医药,2015,46(7):67-70.

[7] 孙蓉,郭长强,高洪常,等. 蔓荆子的炮制药效学研究[J]. 中草药,1997,28(1):32-34.

[8] 刘红燕. 蔓荆子挥发油体外化学模拟抗氧化活性的研究[J]. 抗感染药学,2014,11(2):119-121.

[9] 马艳妮,刘红燕. 蔓荆子总黄酮的体外抗氧化活性研究[J]. 山东中医杂志,2014,33(8):670-671.

[10] 曹晓诚,肖立红,肖荞,等. 蔓荆子总黄酮抑制NCI-H446细胞系肺癌干细胞自我更新[J]. 中草药,2014,45(9):1284-1287.

[11] 周玲利,曹晓诚,袁庆,等.蔓荆子总黄酮阻断FoxM1-MMP2信号轴抑制SMMC-7721源性肝癌干样细胞迁移和侵袭[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(2):6-9.

[12] 李辉,陈碧,邹辉,等. 蔓荆子总黄酮抑制肝细胞癌球形成与激活AMPK抑制AKT相关[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2016,13(3):5-7.

[13] 左长清,杨洁,李相玺. 江西省鄱阳湖湖滨沙地蔓荆的固沙效益[J]. 中国水土保持科学,2003,15(2):38-41.

[14] 葛佩琳,王凌云,莫明浩,等. 鄱阳湖滨流动沙丘不同类型沙障土壤改良效应分析[J]. 水土保持研究,2019,26(6):87-91.

[15] 宋天英. 单叶蔓荆改善滨海沙地微环境研究初报[J]. 福建农林大学学报(自然科学版),2002,31(4):524-526.

[16] 付先军,王振国,王长云,等. 海洋中药的内涵与外延探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2016,18(12):2034-2042.

[17] 付先军,张丰聪,陈居伟,等. 海洋中药材本草考证思路与方法探讨[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4080-4084.

[18] 高红梅,李卉,宋鹏,等. 海洋中药昆布古今应用研究[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(5):533-546.

[19] 王连红,姚明志,李保进,等. 胶东沙质海岸单叶蔓荆现状及保护对策[J]. 浙江农业科学,2017,58(4):632-634

[20] 蔡妙婷,李才堂,王小青,等. 单叶蔓荆的分布特点及栽培技术[J]. 现代农业科技,2022(24):66-69.

[21] 蔡妙婷,袁源见,袁经松,等. MaxEnt模型分析蔓荆子药材道地性环境因子的研究[J]. 中药材,2022,45(9):2081-2086.

[22] 黄璐琦,王永炎. 全国中药资源普查技术规范[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016.

[23] 吴嘉颀. 单叶蔓荆在中国沿海的谱系地理研究[D]. 济南:山东大学,2022.

[24] 王蕙,张沁媛,崔可宁,等. 山东省海岸砂生植被基本特征及现状分析[J]. 中国科学:生命科学,2021,51(3):300-313.

[25] 王河山,刘小芬,徐惠龙,等. 福建单叶蔓荆不同种苗繁育方式比较[J]. 福建中医药,2015,46(4):48-49.

[26] 尹德洁,布凤琴,徐艳芳,等. 单叶蔓荆种子休眠特性与解除方法[J]. 林业科学,2020,56(12):157-165.

[27] 宋黎,王连红. 不同种源单叶蔓荆生长性状比较及综合评价[J]. 林业科技,2021,46(3):10-14.

[28] 谭焕鹏,杨德顺,孙晓慧,等. 不同因素对单叶蔓荆无性繁殖育苗的影响[J]. 林业科技,2020,45(3):16-18.

[29] 周学毛,黄冉,周学军,等. 蔓荆子护坡扦插技术探索[J]. 时珍国医国药,2020,31(8):1980-1982.

[30] 朱炜,李茂瑾,吴惠忠,等. 固沙植物单叶蔓荆扦插育苗正交试验研究[J]. 防护林科技,2012(6):1-3.

[31] 朱悦,曹昀,郑林. 鄱阳湖区单叶蔓荆产业发展的SWOT分析[J]. 福建林业科技,2014,41(3):173-176,188.

[32] 常宗涛,胡胜云,杜楠楠,等. 沙质海岸防护林树种单叶蔓荆个体生态学研究综述[J]. 安徽农业科学,2016,44(27):160-161,224.

◆系统辨证脉学研究◆

从中医脉学的发展谈“系统辨证脉学”

滕 晶

（山东中医药大学，山东 济南 250355）

［摘要］系统辨证脉学是现代创新脉学的典型代表，通过对中医脉学溯源，梳理从传统脉学到现代脉学的发展脉络，总结系统辨证脉学的理论体系。系统辨证脉学具有系统性和辨证性两大基本特点。从脉体、脉壁、脉搏波和血流四个方面，将25对脉象要素进行归类，形成系统辨证脉学的整体架构。手指感觉系统开发和诊查区域是其特色技术要点。从脉象要素到层次到系统形成明晰的思维过程，进而构建出脉治相应的辨证诊疗模式。系统辨证脉学丰富了中医脉学的体系内涵，为实现多学科汇通及中医药现代化起到了极大的促进作用。

［关键词］脉学；系统辨证脉学；理论溯源；系统性；辨证性；脉体；脉壁；脉搏波；血流；脉治相应
［中图分类号］R241.1 ［文献标志码］A ［文章编号］1007-659X(2024)02-0140-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.002

Discussion on “Systematic Sphygmology for Syndrome Differentiation” from Development of Pulse Science in Traditional Chinese Medicine

TENG Jing

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

Abstract Systematic sphygmology for syndrome differentiation is a typical case of modern innovative pulse science. By tracing the origin of pulse science in traditional Chinese medicine (TCM), we sorted out the development from traditional pulse science to modern pulse science, so as to summarize the theoretical system of systematic sphygmology for syndrome differentiation. Systematic sphygmology for syndrome differentiation has two basic characteristics: systematicness and syndrome differentiation. From the four aspects of pulse body, pulse wall, pulse wave and blood flow, total 25 pairs of pulse elements are classified to form the overall framework of systematic sphygmology for syndrome differentiation. The development of finger sensory system and diagnosis area are its characteristic technical points. From the pulse elements to the hierarchy and to the system, a clear thinking process has been formed, and then the diagnosis and treatment mode of syndrome differentiation based on correspondence between pulse and treatment is established. Systematic sphygmology for syndrome differentiation enriches the system connotation of pulse science in TCM, and plays a great role in promoting the multidisciplinary integration and TCM modernization.

Keywords pulse science; systematic sphygmology for syndrome differentiation; theoretical origin; systematic-

［收稿日期］2023-10-15
［基金项目］国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目（批文号：国中医药人教函〔2022〕1号）；山东省非物质文化遗产扁鹊脉学诊法保护与传承发展研究项目［编号：22WL(Y)170］
［作者简介］滕晶（1972—），女，山东济南人，医学博士，教授，博士研究生导师，主要从事中医脑病与脉诊的临床研究。电话：13573175851；邮箱：tengjing1972@163.com。

ness；syndrome differentiation；pulse body；pulse wall；pulse wave；blood flow；correspondence between pulse and treatment

脉诊作为四诊之一，在中医临床诊治中具有重要地位。“系统辨证脉学”是山东省中医院齐向华教授基于传统脉学并博采众家脉法之长而创立的现代脉学体系，它通过对脉象机制、要素的多学科解析，彻底解决了脉象“在心易了，指下难明”的发展瓶颈问题。“系统辨证脉学”以系统论为基础，重新搭建和创新了脉学体系，使其与临床诊治紧密衔接，形成了“脉-证-治”一体化的诊治链，从而为脉诊精准指导临床治疗或预防保健奠定了重要的实践基础。通过梳理中医脉学产生和发展的脉络，可以更好地体悟到“系统辨证脉学”的理论体系和独特的临证优势。

1 中医脉学的萌芽与发展

1.1 传统脉学的肇始与发展

中医脉诊最早记录始于扁鹊，“至今天下言脉者，由扁鹊也”，司马迁在《史记》中的记载反映出扁鹊是脉诊萌芽的鼻祖。西汉时期的淳于意精医道，以病案形式记录的诊籍，强调辨证审脉，治病针药。淳于意认为通过切脉可以反映人体内部脏腑的状态，他在诊籍中提到了“心脉”“肾脉”“肝脉”和“脉无五脏气”等，并利用脉诊判断人体健康状态。《黄帝内经》中记载了大量关于脉学的理论，对诊脉的最佳时间、四时脉象的特征与脉时相应机制等进行了详尽描述。《伤寒论》将脉诊与证候、治疗相结合，初步形成了“脉-证-治”的理念模型，《伤寒论》中涉及脉诊的条文有一百多条，并论及了跌阳诊脉法、少阴诊脉法、寸口诊脉法等多种方法。王叔和《脉经》将脉名表述为24种，从而使脉诊向规范化方向发展。隋唐至明清时期，脉学得以传承与发展，刘完素为脉学理论的发展注入了大量道教及理学的内容，《素问病机气宜保命集》提出：“大道至浑沦，莫知其源。然至道无言，非立言无以明其理，大象无形，非立象无以测其奥。”刘完素点明“以象明理”的方法。在此基础上，张元素除完善了脉诊在“五脏六腑、虚实寒热”体系中的应用，还探究了“命门”脉诊方法，并将脉诊应用到情志疾病的诊断中。李杲以掌后高骨作为关脉的标志，并且确定了以关前寸口为阳、关后尺脉为阴的阴阳辨证方法，用以辨别病机及机体阴阳盛衰。朱丹溪在脉诊方面，强调形脉统一，其在《格致余论·治病先观形色然后察脉问证论》提出，医者临证宜先看形色，再察脉问证。清代医家周学海十分重视脉诊，撰写《脉学四种》，提出了“位数形势”的脉学纲领及“先求其分，再求其合”的脉诊学习方法[1]。

1.2 现代理论背景下脉学的继承与创新

随着现代科学理论的快速发展，诸多医家融合多学科科学技术与理念，将其应用于脉学的研究与探索中，形成了多种现代脉法。现代脉法与传统脉法最大的区别是，其充分利用信息学、心理学、解剖学等进一步拓展脉学的内涵与外延，诠释脉诊的概念与机制，使诊脉的方法更加科学规范，为脉诊的传承与发展起到了极大的促进作用。现代脉学主要代表有“金氏脉学”“寿氏心理脉学”“许氏脉学”“系统辨证脉学”等。金氏脉学是山东金伟先生将传统脉学和现代医学理论、应用数学相结合，打破传统脉学的封闭体系，建立了开放的脉学理论体系[2]。寿氏心理脉学是北京市寿小云教授依据《黄帝内经》中寸口脉与脏腑器官的对应关系，通过寸口脉血管周围局部形态学改变、脉象温度感觉等变化为识别特征，来诊断疾病和辨识人类心理状态与心理疾病的脉学[3]。许氏脉学是安徽许跃远先生运用生物全息法探讨内脏的脉象，提出了“脉人”概念，建立了微观脉诊。系统辨证脉学是山东齐向华教授运用现代系统科学的理论和方法阐明脉的系统特性和规律的脉学体系。由上可见，不同的现代脉学各具特色，其形成的理论体系和架构有鲜明的差别，他们对人体生理和病理状态的评定重点不同，但精准性较传统脉诊有了进一步的发展。

2 系统辨证脉学概要

2.1 基本特点

系统辨证脉学具有两大基本特点，一是系统性，另一个是辨证性[4]。首先，系统性是汲取中医系统论的基本原理，运用元整体理论理解脉象系统、表征人体状态。脉诊中蕴含的信息是机体整体和（或）局部异常的体现。脉象要素不能全面诠释人体生理、病理的异常形成过程，需经过脉象层次再到脉象系统的递进式逻辑分析。多个关联性高的脉象要素形成的脉象层次表征的意义不是单个脉象要素的叠加之和，体现出系统论的非加和原理，不同的脉象层次是各具特征的脉象系统的异常体现。由关联性高的

多个脉象层次进一步组成脉象系统，脉象系统根据有序性、功能性等多个原理，分出病因脉象系统、病机脉象系统、体质脉象系统、心理脉象系统等诸多子系统。通过对各子系统的聚焦，全面获取人的个性、体质、心理、病因、病机等各方面的认识。其次是辨证性。系统辨证脉学通过对脉象要素、脉象层次和系统的辨证分析，从脉象上可以辨阴阳、辨体质、辨致病因素、辨病机、辨症状、辨病位、辨个性、辨心理和辨预后。从辨证进一步到论治，使脉治相应，脉诊成为精准指导临床治疗的诊断方法[5]。

2.2 整体架构

系统辨证脉学核心组成单元是脉象要素，每个脉象要素从不同角度代表着特定的意义。系统辨证脉学从脉体、脉壁、脉搏波和血流四个方面，将脉象要素进行归类，共分为25对[6]。其中表征脉体的有左右、内外、曲直、寒热、清浊、浮沉、上下和粗细8对要素；表征脉管壁的有刚柔、敛散、厚薄3对脉象要素；表征脉搏波的有动静、来去、高深、怠驶、长短、迟数和结代7对脉象要素。表征血流的有稀稠、疾缓、滑涩、进退、凸凹、枯荣、强弱7对脉象要素。

基于脉象要素的两极化表达，即“太过”与“不及”，使得结对的脉象要素具有相对性，如疾与缓、曲与直、上与下、迟与数等，脉象要素结对形式充分体现出病变的两极化特点、表征的意义相反，从而使辨证分析更具有针对性和清晰性。

系统辨证脉学注重了人体“形与神俱”的生命健康观，因而将脉象所表征的意义分为形与神两个方面。将意义相关联的多种脉象要素组合架构出表征机体形体状态的脉象结构。如右手整体脉象“散”“涩”“缓”“怠”和“短”结合右关局部的脉象要素“弱”表征机体脾虚湿重的状态；左手尺部的“沉”“细”“弱”代表肾阴亏虚。通过感知脉搏搏动带来谐振形成的“动”和“静”脉象要素，表征出人心理和个性。精细区分动静脉象要素的频率、密度和强度等，表征出人体焦虑烦躁、郁闷不舒、思虑过度、精神萎靡和惊悸不安5种心理状态的脉象结构，从而增加医者诊脉时对患者内心的关注及对精神情志疾病的辨识[7]。

3 系统辨证脉学特色脉诊技术要点

3.1 手指感觉系统的开发

脉诊诊脉时需要充分运用手指的感觉，系统辨证脉学应用人体手指所具有13种感觉来感知脉搏搏动。诊脉时运用手指的触觉和压觉可以分层感知皮肤、血管壁、脉体和脉搏波搏动的情况；运用手指的振动觉可以感知脉搏搏动的情况和谐振波等；运用手指的运动觉和位置觉可以感知脉管内血液流动的疾缓、进退等，感知桡动脉扩张和收缩情况；运用手指的实体觉可以感知整体和局部脉象的形状；运用手指的温度觉可以感知血流的寒热以确定病性；运用手指的定位觉可以感知脉象空间的位置和异常脉象出现的层面；运用手指的两点辨别觉判定脉象特征出现的时段差异；运用手指的图形觉感知脉管壁或血流中凸起或凹陷等特殊形态；运用手指的精细感觉感知血液在脉管内流动的流利程度、黏度和浓度等。运用重量识别觉来感知脉搏搏动反作用手指的力度；运用手指的质地识别觉来感知血液的黏度及血管壁的质地；运用手指的速度觉来感知血液流动的速率及脉搏波搏动传导的速度。

3.2 手指诊查区域的确定

系统辨证脉学脉诊诊查区域具有三维性，即诊脉对桡动脉搏动的纵向、轴向、横向的感知。纵向由桡动脉血管壁随施力触压到骨分为浮浅层、浮层、中浅层、中层、沉浅层、沉层和底层共7层。轴向分为寸上、寸、关、尺和尺下5部。横向定位在桡动脉血管壁及内外侧组织进行脉诊信息的采集[8]。

4 系统辨证脉学的辨证诊治体系

4.1 从要素到层次再到系统的辨证诊断思维过程

系统辨证脉学通过对脉象要素采集、归纳和分析，形成了从单个要素到多个脉象要素形成的层次，再到多个层次形成的系统的清晰辨证思维过程[9]。脉象要素是系统辨证脉学的核心内容，它是脉诊最基本的组成单位。其中一部分为传统脉诊中已经具有的脉象要素，如“滑涩”“结代”“迟数”“浮沉”等，另一部分为系统辨证脉学拓展的脉象要素，如“内外”“寒热”“怠驶”“进退”等。单一的脉象要素表征着多个信息，如脉象要素“枯”表征着阴虚、津液的缺乏及辨识生活经历；“凸”“凹”表征着辨脏腑的气机状态，“凸”可以辨痰瘀凝聚的部位及病变性质，“凹”可以显示相应脏器的萎缩或缺如。单一脉象要素很难具有直接的指代性，因此，需要关联度高的脉象要素组成相应的层次和系统，逐步进行分析才能获取疾病发病的整体过程及状态。单一的脉象要素经过组合可以形成层次，脉象层次的进一步叠加，又可以形成脉象系统。如“上”“下”“来”“去”等脉象要素经过与其他要素的组合，能够明辨气机的升降出入和运行

状态，分别代表着气逆、气陷、气郁和气脱等不同的脉象层次和系统。脉象要素“上”与“粗”结合表征着气逆的脉象层次，寸部“上”“粗”“浮”“强”与尺部的“下”“细”“沉”“弱”结合形成了气逆的脉象系统；脉象要素的“下”与“粗”代表着气陷的脉象层次，尺部“下”“粗”“热”“强”与寸部的“细”“寒”“弱”结合代表着气陷的脉象系统。脉象要素“沉”“动”“短”结合表征着气滞的脉象层次，与“热”结合表征着气郁化火，与“稠”“涩”结合表征着气滞痰郁等气滞脉象系统。脉象要素“沉”与“强”结合表征着气闭的脉象层次，分别与“稠”与“涩”等结合，表征着气闭痰阻、气闭瘀血等脉象系统。脉象要素“弱”与“散”结合表征着气脱的脉象层次，进一步与“结”“代”“浮”“沉”“迟”“数”等脉象要素结合，表征出气脱阳虚、气虚至极等脉象系统。由此类推，系统辨证脉学包含病因系统、病机系统、证候系统等不同的子系统。通过由脉象要素→层次→系统的推理过程，可以全面诠释出人体的生理、病理状态。

4.2 系统辨证脉学脉治相应的辨证诊治模式

系统辨证脉学通过从脉象要素→层次→系统的辨证诊断过程后，最终全面评定出机体病因、病机、心理状态、体质、证素和证候等信息，进而架构起系统治疗体系，形成了脉治相应的辨证诊疗模式[10]。从内治的脉药相应、脉针相应、脉推相应、脉灸相应、脉贴相应等，逐步将脉诊指导下的治疗体系更加精准化、灵活化和规范化。如脉药相应，以脉诊为纲领，指导用药。如脉象与发散风寒药，核心病机为风寒束表，共性脉象“浮”“刚”“细”“敛”“动”。寒邪束表正气抗邪外出，则出现脉象为“浮”；寒性收引，脉象出现“刚”“敛”“细”之象；感受寒邪，机体正气抗邪外出，正邪交争，故脉象出现“动”。因此，可运用发散风寒药，常用药物有麻黄、桂枝、荆芥、防风等。在上述共性脉象基础上，若脉象又出现“稠”“滑”表征着湿邪阻滞，可以选用羌活、苍术等祛风散寒除湿的药物。石膏具有清热泻火、除烦止渴的功效，其脉象要素主要对应着右寸关部“浮”“粗”“热”“数”[11]。

脉针相应是将脉诊与针刺技术紧密融合，针依脉立，脉针互参的针刺治疗[12]，可以脉定性选穴、定证选穴。定性选穴以“寒-热”“强-弱”脉象要素确定疾病寒热及虚实性质，以确定针刺补泻，“强”“热”脉象要素指导针刺以泻为主；“虚”“寒”脉象要素指导针刺以补为主。脉象要素“沉”“稠”“强”，表征饮食积滞证，以足三里、中脘、天枢等健脾和胃的穴位为主；脉象要素“粗”“热”“动”，表征火盛，继以曲池、大椎等清热泻火的穴位为主。

脉方相应是脉诊指导方剂的精准使用[13]。如脉象要素“刚”“敛”“细”“弱”“沉”“寒”“缓”“涩”，可判定为血虚寒厥证，治疗当温经散寒、养血通脉，选方为当归四逆汤。若上述脉象中“寒”“刚”“敛”明显，表明寒较重，须加重桂枝与细辛的用量；脉象中“细”“弱”“缓”明显时，表明血虚较重，须加重当归、大枣等用量。

综上所述，系统辨证脉学是对传统脉学的发展与创新，其理论、临床诊断和治疗价值丰富了中医脉学的体系内涵[14-15]，并为实现多学科的汇通及中医药现化代起到了推动性作用。

[参考文献]

[1] 依秋霞，徐刚，魏红，等. 浅谈周学海脉学经验[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(10)：2048-2049.

[2] 桑素珍，金伟. 金氏脉学的定性、定位和定量诊断[J]. 中医药导报，2015，21(16)：13-15.

[3] 寿小云，王乐鹏. “卫行脉外”理论对寸口脏腑分候的意义探讨[J]. 环球中医药，2015，8(7)：823-824.

[4] 滕晶，齐向华. 初涉脉诊四步曲[M]. 北京：中国中医药出版2021：23-26.

[5] 滕晶，齐向华. “系统辨证脉学”脉象要素五维纲领与辨证探讨[J]. 山东中医杂志，2018，37(5)：353-355.

[6] 高晶，丁晓，齐向华，等. “系统辨证脉学”病因层次划分及临床应用举隅[J]. 山东中医杂志，2020，39(4)：404-406.

[7] 闫伟，刘明，齐向华. 从中医心理紊乱状态运用系统辨证脉学技术辨治帕金森病验案[J]. 山东中医杂志，2022，41(10)：1127-1130.

[8] 李甲民，滕晶. 脉象客观化信息采集发展现状[J]. 山东中医杂志，2018，37(12)：1035-1037.

[9] 滕晶. 基于系统辨证脉学构建气变特色脉诊诊断体系[J]. 山东中医杂志，2018，37(3)：181-183.

[10] 王翠英，齐向华，王冬冬. 齐向华运用系统辨证脉学的临床经验[J]. 山东中医杂志，2018，37(3)：234-236.

[11] 牟春燕. 明清及民国时期情志相关医案脉药相应与脉方相应规律研究[D]. 济南：山东中医药大学，2013.

[12] 闫伟，刘明，齐向华，等. 基于“系统辨证脉学”特色理论与诊疗技术的中医辨治体系初探[J]. 时珍国医国药，2018，29(2)：399-401.

[13] 刘英杰，齐向华. 系统辨证脉学“脉方证相应”规律应用举隅[J]. 长春中医药大学学报，2014，30(4)：642-644.

[14] 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.

[15] 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.

◆中药法象及其现代理论构建研究◆

象性合参论远志效用特色与优势

秦 林,彭 欣

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 采用药性与法象理论合参方法,融合现代药理与临床认识,阐释远志双调心神的作用机制,为远志治疗难治性病证提供药学与临床依据。研究发现,远志的特殊药象是其宁心安神功效的药材学基础,结合其"辛烈开窍"的性能特点,采用象性合参的方法,不仅有助于理解远志双调心神的特殊功效及其"安神不闭窍,开窍不动神"的药效特点,而且对认识用其治心神疾患、睡眠紊乱以及惊风、中风、癫痫等病证的作用优势,也提供了"象思维"的路径。象性合参还可揭示远志交通心肾的作用机制,并与其双调心神作用结合,拓展治疗心神失常之应用范围。因此,运用象性合参阐释远志的多重药理效用,是探析其治疗疑难杂病机制的重要方法。

[关键词] 远志;法象药理;象性合参;安神开窍;双调心神;交通心肾

[中图分类号] R282.71 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0144-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.003

Discussion on Efficacy Features and Advantages of Yuanzhi(Polygalae Radix) from Comprehensive Analysis of Image and Property

QIN Lin,PENG Xin

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

Abstract From the comprehensive analysis of medicinal property and Faxiang theory, combining modern pharmacology and clinical understanding, this paper explained the mechanism of Yuanzhi(Polygalae Radix) on dual regulation of heart and mind, and provided pharmaceutical and clinical basis for exploring the treatment of refractory diseases by Yuanzhi. It was found that the special medicinal Xiang of Yuanzhi is the basis of its medicinal science of calming heart and tranquilizing mind. We apply the efficacy characteristics of "acrid with resuscitation" and adopted the method of comprehensive analysis of image and property, which is not only helpful to understand the special efficacy of Yuanzhi in double regulation of heart and mind and the efficacy characteristics of "tranquilizing mind without blocking orifice, opening orifice without stirring mind", but also provide the pathway of "image thinking" for understanding its advantages in treating mental disorders, sleep disorders, convulsion, stroke, epilepsy and other

[收稿日期] 2023-10-12

[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] 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。电话:13210592167;邮箱:qinlin0531@163.com。

[通信作者] 彭欣(1957—),男,吉林长春人,医学硕士,教授,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。

diseases. The comprehensive analysis of Xiang and property can also reveal the mechanism of Yuanzhi in restoring coordination between heart and kidney,and expand the application of Yuanzhi in treatment of mental disorders combined with its dual regulation of heart and mind. Therefore, it is an important method to explore the mechanism of Yuanzhi in the treatment of refractory and complicated diseases by applying comprehensive analysis of Xiang and property to explain the multi-pharmacological effect of Yuanzhi.

Keywords Yuanzhi(Polygalae Radix); Faxiang pharmacology; comprehensive analysis of Xiang and property; tranquilizing mind and opening orifice; dual regulation of heart and mind; restoring coordination between heart and kidney

远志,首载于《神农本草经》,列为上品,言其:“味苦,温。主治咳逆伤中,补不足,除邪气,利九窍,益智慧,耳目聪明,不忘,强智倍力。久服轻身不老。叶名小草。”《本草纲目》释名云:“此草服之能益智强志,故有远志之称。”现代中药学将其功效概括为:宁心安神、开窍化痰、交通心肾、益智强志、宣散消肿等。本品具有镇静催眠、改善学习记忆、减轻认知障碍、抗抑郁、抗血栓、保护心脑血管、抗肿瘤等多种药理活性[1-2],是广泛应用于抑郁症、阿尔茨海默病、失眠、嗜睡、癌症等多种疑难病证的重要药物之一[3-4]。

以《神农本草经》和《名医别录》为肇始,对于远志功效的认识就一直是“宁心安神”与“开窍醒神”二者并存。后世对如何理解其“安神”“醒神”于一体的药效特点,一直众说纷纭,莫衷一是,难切肯綮。进而又引发出远志入心经、入肾经,以及是否交通心肾的争辩。现代中药学囿于常规的药性理论进行阐释,显然难以切中要谛。对此,若从中医象思维角度,以象性合参认识远志,则有助于理解其“安神-开窍”(“抑制-兴奋”)双调心神的机制。

一般而言,安神与开窍作用虽均为心神异常而设,却属于性质完全相反的两类功效。其中安神类药以安定神志为主,多用于失眠多梦、心悸怔忡等神志不安证;而开窍类药则为开窍醒神,主要治疗嗜睡、健忘、痴呆、甚至神昏窍闭等心窍闭塞证。远志为何具有安神与开窍双重作用?其双调作用有何临床意义?不仅如此,研究也发现,古代远志功用众多,如用治中风、惊风、癫痫以及肾虚健忘、遗精、虚损等病证,但在《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)中均未收录[5]。鉴于此,本文在前期“中药法象”理论研究的基础上,采用“象性合参”方法,深入阐释远志的药学机制,并结合现代医药学相关认识,揭示其特殊药效与临床意义[6-8]。

1 远志药象的本草考证

远志为远志科植物细叶远志和西伯利亚远志的根。其地上的植株较为矮小,但地下主根却较粗壮,长可达15~30 cm。对于远志药象,宋代《本草图经》有较为详细的描述:“根黄色,形如蒿根;苗名小草,似麻黄而青,又如荜豆……商州者根又黑色,俗传夷门远志最佳。”认为远志根色黄,质优者还有黑色。明代的《救荒本草》记载与《本草图经》相近:“根黄色,形如蒿,根长及一尺许,亦有根黑色者。”清代《本草崇原》形容远志“根荄骨硬”,并认为其“禀少阴心肾之气化。苦温者,心也。骨硬者,肾也。”其中将“药性”与“药象”结合,从根硬似骨之象而论“远志主交通心肾”,堪为“象性合参”之范例。

现代药学为远志的药象研究提供了更为精细的资料,《中国药典》《中华本草》《中国药材学》均有详细记述。远志根呈圆柱形,稍弯曲;其表面有较密而深陷的横、纵皱纹及裂纹,老根横皱纹更密更深陷。远志为多色植物,表现于“其表面灰黄色至灰棕色或棕红色、褐色,断面皮部棕黄色,木部黄白色”,而蜜炙远志“显棕红色,稍带焦斑,有黏性”。

从古今本草记载中可以看出,远志虽为“小草”,却具有“根壮骨硬,皮皱纹深”的突出药象特点,从而为其独特药效奠定了药材学基础。另外,在诸多本草著作中,还阐述了远志的不良反应及其炮制方法。如《雷公炮炙论》强调其用“先须去心,若不去心,服之令人闷”。清代《得配本草》也认为远志“生用戟人咽喉”,宜“米泔水浸,槌碎,去心用”。现代药学研究证实,远志去心蜜制,或以甘草煎汤炙远志,均可减轻刺喉感。

2 象性合参,双调心神,效用独特

中药的安神与开窍作用均与心神有关,却属于性质相反的不同功效。而远志既因性味辛温以开

窍，又缘体皱环纹而安神。象性合参使之集“安神”“开窍”于一身，构成“双调心神”之特殊效用。

2.1 色赤皮皱，宁心安神

远志自古至今在治疗失眠方面都有重要的地位。《中药大辞典》《中华本草》等均明确记载远志的安神作用，高校教材《中药学》将其作为安神类药物。继《神农本草经》首载远志之后，《名医别录》明确提出了远志“定心气，止惊悸，益精”，后世医家多循此论而加以应用。如《备急千金要方》治“产后心悸不定，恍惚昏愦，语言错乱”之远志汤，《证治准绳》治“心劳虚寒，梦寐惊悸”之远志饮子，《张氏医通》治“因惊梦寐不宁，神不守舍者”的远志丸，等等。李萍等[9]整理的临证失眠医案，共获得处方420首，在全部280味用药中远志的频数和频率位居第四。郭斯圆等[10]对2011—2017年间的168个失眠处方进行分析，发现在所涉及的140味药物中，远志的应用频次位列第二。实验研究亦证实，远志为治疗失眠的要药[11]。

从安神药的主要性能来讲，其多色红而入心经，主要包括矿石类重镇安神药与种子类养心安神药两类。而远志因其颜色可见棕黄色或棕红色，蜜远志棕红色尤为明显，所以可入心经，言之成理。但远志既非种子类甘润之润养安神，也非矿石类质重之镇静安神。如《三因极一病证方论》所言：“所谓其安魂魄，定惊悸者……非养液宁神以安宅者之可比。”对此，《三因极一病证方论》曾解释远志：“最合温通行血之义……又所谓安魂魄、定惊悸者，亦谓补助心阳，则心气充而魂梦自宁，惊悸自定。”《药品化义》认为远志“以豁痰利窍，使心气开通，则神魂自宁也”。若依据如此认识，将其列于开窍药或化痰药，似乎也顺理成章。然而若采用药性与药象合参的方法，则发现远志不仅有红色“入心”的药性归经特点，更有与安神相关的特殊结构，即“远志根表面密布深陷的横皱纹，而其老根的横皱纹更为深密”[6]181。正是远志特殊的形态结构，形成其“敛藏”“镇静”的法象药理基础。

笔者前期研究发现，药材之环节或环纹，每与药物的“平肝息风”作用相关，尤其是颜色偏绿而入肝经的药物更为明显，如羚羊角、全蝎、天麻等均属此类[6]19-21。此认识与中药之“风象”研究相吻合[12]。与之相比，远志也具有明显环纹，但只因其颜色偏于棕红色而入心经，故而显示为“宁心安神”作用。尤其是蜜炙远志，不仅红色更明显，还增加了黏性，其甘润之性增强，安神作用也随之提高。与之相类似的还有补气药人参（特别是红参）也具有明显环纹，并色红入心而有安神之效。现代实验药理已证实，远志具有显著的镇静催眠和抗惊厥作用[1-2,11]，而此作用确实与平肝息风类药（主要包括羚羊角等）类似[13-15]，提示二者均属于镇静类药物，均可用于“动而不安”之病证。所不同的是，远志色偏红，主入心经，具有宁心安神作用，每多用于心神不安之失眠惊悸证；而羚羊角等色偏青灰，入肝为主，具有平肝息风或息风止痉作用，多用于肝风内动之眩晕痉挛抽动证。由此可知，远志之宁心安神作用，并非简单的因其“豁痰利窍，使心气开通，则神魂自宁”之理。而是与其明显的体皱环纹密切相关，是其药性归经与独特的药象结构配合而成，为象性合参的结果。

2.2 阳草辛温，开窍化痰

古籍本草论及远志的开窍作用，实际要早于对其安神的认识。《神农本草经》首先提出远志“利九窍，益智慧，耳目聪明，不忘，强志倍力”，其中着重强调远志的开窍作用及其主要适应证。《本草经疏》阐释远志：“感天之阳气，得地之芳烈而生，故无毒，亦阳草也。”并谓：“其味苦温，兼微辛，为手少阴经君药，兼入足太阴经……阳主发散，故利九窍，心气开通则智慧自益。”另外，《得配本草》也记载了远志“生用戟人咽喉”等性味特点。诸多论述明言远志苦温而辛，主入心经，兼归脾经，能开窍益智等。现代药用植物学也表明，远志的生态环境为向阳山坡或路旁，其味苦、微辛，有刺喉感。

远志“戟人咽喉”“辛烈利窍”等药物特点，又类似于现代《中药学》的开窍药[16]359。开窍药具有辛香走窜之性，以开窍醒神为主要功效，多用于神昏窍闭以及健忘、嗜睡、口噤、耳聋或目赤肿痛等诸窍闭塞之病证，如麝香、苏合香、石菖蒲、冰片等。与之比较，远志“嚼之有刺喉感”，味辛而烈，又因其颜色棕红与黄白相兼，故而既色棕红入心，可开心窍以醒神，又色黄白归肺脾，能行津液以化痰。简言之，具有“开窍化痰”作用。正如《药品化义》称之为“味辛重大雄，入心开窍，宣散之药”。《本草再新》也明言本品“行气散郁，并善豁痰”。因此，远志自古至今亦为治疗心神窍闭之嗜睡健忘、痴呆等之常用药，而痰

涎壅盛、闭塞心窍者尤为适宜[17-18]。

现代药理进一步证实了远志的开窍化痰作用。如远志可增强学习记忆、抗痴呆、抗抑郁等[1-2]。远志的化痰作用,也能从其性味得到揭示。远志味辛,“生用戟人咽喉”。但是,在明确记载“戟人咽喉”的本草著作中,除远志之外还有多种药物,其中化痰药半夏即为典型的代表药物,如《新修本草》中记载:“半夏,用之皆先汤洗十许过,令滑尽,不尔戟人咽喉。”现代研究也发现,远志与半夏等化痰药类似,均含有皂苷类成分[19],化痰的药理机制也有相似性[20]。然而二者最明显的不同在于,半夏为白色或白黄色,姜制后黄色增加,偏入脾胃经,长于燥湿化痰、和胃降逆,多用于脾胃痰湿、脘腹痞满、呕吐等。而远志多呈棕褐色或棕红色,蜜制红色更加显著,偏入心经,长于开心窍、化痰浊,尤其善于治疗痰迷心窍之嗜睡健忘。远志临床每常与半夏配伍,以增强化痰作用。针对远志“生用戟人咽喉”之不适,历代极为重视其使用与炮制方法,如“槌碎去心用”以及“蜜炙”等,以防止发生不良反应[21]。现代研究提出远志“服之令人闷”等不良反应可能与皂苷类成分有关,“戟人咽喉”则可能是由药材中的皂苷类、甲苯、生物碱类等成分共同引起的不良反应[22];远志蜜制或炙制后可减低其总皂苷含量,并降低毒性[23-24]。

2.3　安神开窍,双调心神

从远志应用源流来看,《神农本草经》谈其开窍,《名医别录》言其安神。而其双调心神的认识则首见于唐代,并得到后世诸多医家证实。如《药性论》言远志“治心神健忘,安魂魄,令人不迷,坚壮阳道,主梦邪”;《日华子本草》言其主“膈气惊魇” “妇人血噤失音,小儿客忤”;《药鉴》也记载远志“利九窍而补中伤,除咳逆而驱惊悸,益智慧而善不忘”。上述诸多论述中,所言之健忘、迷惑、失音等,为心窍等诸窍窍闭之证;梦邪、惊魇、惊悸、小儿客忤等则为心神不安证;“安魂魄”“利九窍”等描述,均体现出远志“既安神又开窍”的双调心神作用。

从临床病证角度分析发现,上述的“昏蒙”与“惊魇”两种症状同时兼见,也是脑病科的常见病证。如痰涎壅盛而影响心神的患者,既有蒙蔽心神之嗜睡健忘等[17,25-26],也常见扰乱心神之失眠心悸[27-28]等,甚至二者同时并见[29]。西医研究也发现,临床诸多难治性睡眠异常患者常常同时出现失眠与嗜睡紊乱表现,如原发性失眠患者常伴日间嗜睡[30-31];老年患者以及护士等职业的睡眠障碍常见类型即为“睡眠-觉醒节律倒转”[32-33]。现代有研究提出,“睡眠-觉醒”周期紊乱,可导致昼夜节律性睡眠障碍等睡眠性疾病,表现为夜间失眠和白天过度嗜睡等临床症状。因此改善生物节律紊乱,是目前亟待解决的重要课题之一,并提出今后治疗睡眠障碍药物的新方向,应从生物节律的“促睡和促醒的信号靶向性”予以研究[34]。还有研究在总结了失眠及发作性嗜睡型睡眠紊乱的治疗药物概况之后,提出理想的镇静催眠药和提神醒脑药均应具备速效、低毒特征,并要求镇静催眠药应对睡眠结构无影响、无次日残留作用、不影响记忆功能等;而提神醒脑药应不影响正常的睡眠周期、无依赖成瘾等不良反应。而此二类药物均已成为现代研究之热点[35]。

中医对“睡眠-觉醒”紊乱及其病因认识早有记载,如《药品化义》言“凡痰涎伏心,壅塞心窍,致心气实热,为昏聩神呆、语言謇涩,为睡卧不宁,为恍惚惊怖,为健忘,为梦魇,为小儿客忤。”《得配本草》曰:“惟心气郁结,痰涎壅塞心窍,致有神呆健忘,寤寐不宁等症。”其中“惊怖梦魇,神呆健忘”以及“寤寐不宁”即属于痰涎壅塞所致之“醒不了又睡不安”之睡眠紊乱病证。远志正具备了安神与开窍合为一体的功效特点,使之在治疗上述病证中更具优势;尤其是其兼有化痰作用,对于“寤寐不宁”之痰涎壅盛患者,可起到标本兼治之效果。

不仅如此,与酸枣仁、柏子仁等养心安神药物比较,远志甘润之性偏弱,但因其兼辛温开窍之能,则“安神”而无“闭神”之弊;与麝香、苏合香等芳香开心窍药物比较,远志开窍之功也并非强胜,但其具环纹安神之效,使“开窍”而无“动神”之嫌。远志以其独特的功能,成为治疗失眠、嗜睡等心神紊乱之特色药物。其功用离不开药性与药象相合相参、相制相约的综合效果。

另外,《中药学》中的安神药和开窍药均有治疗惊风、中风、癫痫等作用[16]332-359。远志也是治疗“五痫,角弓反张,惊搐,口吐痰涎,手足战摇,不省人事”(《滇南本草》)之良药,其机制在于“安神与开窍”以双调心神。现代临床研究发现,在上述病证中既存在失眠与嗜睡紊乱、甚至惊悸不安与神昏窍闭并存的症状特点,又存在着“或呈慢性过程、或慢性过程

而伴有急性发作”等病程特点[36-39]。因此，临床治疗不仅要安神开窍、双调心神，还需要在长期调治过程中，“安神不闭窍，开窍不动神”。对此，中医传统古方中远志即为常用要药，临床还可见与安神药、开窍药配伍应用。

3 象性合参，交通心肾，特色妙药

如前所述，唐代已认识到远志双调心神的作用。但是历代医家又以归经为焦点产生诸多争议。如《本草纲目》认为远志：“入足少阴肾经，非心经药也……其功专于强志益精，治善忘。”《本草正义》则言远志入心经，“补益心气而通调营血，故为心家主药……《别录》定心气，止惊悸益精，皆心之义”；更有主张远志“入心肾二经”“交通心肾”者，如《药性解》《景岳全书》等。而《得配本草》又明确否定了“交通心肾”之说。上述诸多争议提示，远志之安神开窍，除与心相关，还要明确是否与肾也有一定联系。

从临床病证而言，心肾不交患者常有失眠等心神不安证[40-41]，也能出现痴呆、健忘等心窍闭塞证[42-44]，甚至有失眠、健忘兼见之心神紊乱反应[45]。也就是说，心肾不交常见有精神紊乱等复杂而难治性病证。但与痰涎壅盛所致之心神紊乱病证不同的是，心肾不交者还常伴见小便赤浊、遗精等肾虚症状。对此，远志作为常用药物，也需要从本草理论角度提供理论支持。

从药性与药象合参来认识，古代本草载远志质量较好者，其根兼黑色。故而远志除色红褐入心经之外，又兼有入肾经之性。如《本草图经》言：“商州者根又黑色。俗传夷门远志最佳。”《救荒本草》言：“俗传夷门远志最佳……亦有根黑色者。”远志主入心经，兼归肾经，加之其味苦辛，故以苦降心火，辛开肾水，而能“交通心肾”（《药性通考》）。《景岳全书》则明确强调远志“功专心肾”。《本草崇原》还从性味与质感等角度论曰：“远志气味苦温，根荄骨硬，禀少阴心肾之气化。苦温者，心也。骨硬者，肾也。”远志主交通心肾，加之安神而开窍，三者合和，标本兼治，故而成为治疗“心肾不交之惊悸不安、失眠多梦、健忘、恍惚错语等心神精神紊乱，并伴见小便赤浊、遗精等”之常用要药。

正如《本草新编》阐释言：“远志乃交通心肾之妙药。故能开心窍而益智，安肾而止梦遗。”远志集开窍益智、安神止遗、交通心肾功效于一身，构成远志善于解决心肾不交等临床诸多疑难病证的优势。而远志交通心肾的功效，从法象药理角度而言，是其黑赤相兼、质感骨硬、苦辛配合的综合效果。对远志功效特点的全面认识，从象性合参角度能得深解。

4 结束语

综上所述，远志药性为辛苦性温；主归心经，兼入肾、脾、肺经。观其药象特点，其一为多色植物，棕褐色、棕红色为主，兼见黑及棕黄或黄白色等；其二为结构特殊，为密布环纹而呈镇静安神之象；其三，质感特殊，根荄骨硬，禀少阴心肾之气化。法象药理不能代替药性理论，但可以补充药性理论之不足，尤其是象性合参则作用弥彰、效用愈神。

由于远志善于宁心安神、开窍醒神双向调节，又长于交通心肾、化痰益智，因而成为治疗失眠、健忘、痴呆、惊风、中风、癫痫等病证的特色药物，并尤宜于痰浊壅盛或心肾不交所致者。《本草纲目》云：“此草服之能益智强志”，实属名副其实。对于其复杂作用，目前尚难通过药理实验加以检验，而运用药性与药象合参，则在一定程度上得以深入阐明其治疗机制，值得深入挖掘与推广研究。

［参考文献］

[1] 姚辛敏，周晓洁，周妍妍，等. 远志化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2022，50(2)：103-107.

[2] 徐雪婷，陈勤. 远志神经系统药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践，2015，29(6)：77-82.

[3] 刘露，冯伟红，刘晓谦，等. 中药远志的研究进展[J]. 中国中药杂志，2021，46(22)：5744-5759.

[4] 黄秋强，林连华. 安神中药远志的研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志，2021，8(1)：183-184.

[5] 范颖，梁茂新. 远志潜在功能的发掘与利用[J]. 江西中医药，2016，47(10)：10-13.

[6] 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.

[7] 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)：548-553，547.

[8] 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.

[9] 李萍，韩琦，李洪海，等. 基于中医传承辅助平台分析失眠的用药规律[J]. 中国民族民间医药，2018，27(2)：1-4.

[10] 郭斯圆，刘畅，周永道，等. 近现代中医临证治疗失眠的中医处方数据挖掘[J]. 中国社区医师，2017，33(33)：15-17.

[11] 王涵，孙海峰，刘维莉，等. 基于动物实验和网络药理学

技术探究五味子-远志治疗失眠的作用机制[J]. 中医药学报,2023,51(1):50-55.
[12] 张磊,步瑞兰. 风类药物的理论与应用[J]. 山东中医杂志,2016,35(1):3-4.
[13] 杨式友. 平肝熄风药的药理与应用[J]. 时珍国药研究,1997,8(3):22.
[14] 宋莹,王振,乌凯迪,等. 毒药全蝎药理作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(12):216-220.
[15] 王宁,庞剑. 羚羊角药理作用研究进程[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(1):176-177.
[16] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016.
[17] 冯菲,李珩玉,赵宏伟,等. 细叶远志皂苷治疗痴呆的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(9):258-265.
[18] 郭静,李斌,谢沛俊,等. 基于泛素-蛋白酶体途径探讨远志散"益气化痰开窍"治疗阿尔茨海默病的科学内涵[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(7):2334-2339.
[19] 国家中医药管理局,《中华本草》编委会. 中华本草:13卷[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998:562-566.
[20] 单建学. 远志的炮制及临床应用[J]. 湖南中医药导报,2001,7(2):89.
[21]蒲雅洁,王丹丹,张福生,等.远志的本草考证[J].中草药,2017,48(1):211-218.
[22] 王建,吴晖晖,武云,等. 远志及其总皂苷与蜜远志的急性毒性比较研究[J]. 中药药理与临床,2004,20(6):21.
[23] 丁平平,易斌,陈华师,等. 基于化学成分变化对炙远志"减毒"效应研究[J]. 广东药科大学学报,2022,38(4):45-51.
[24] 唐卫东,梁永枝. 远志炮制品减毒增效的实验研究[J]. 中国民族民间医药,2010,19(12):55-56.
[25] 宁美,洪于兴,常诚. 从中医"痰、虚、瘀"角度探讨中药调控脑白质变性相关认知障碍的临床思路[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(1):86-89.
[26] 邹敏燕,宋玉磊,罗丹,等. 中医体质与轻度认知障碍的相关性研究[J]. 中医药信息,2022,39(9):48-52.
[27] 王一帆,王嘉麟,邢佳,等. 浅析从痰论治失眠[J]. 环球中医药,2022,15(2):265-268.
[28] 阎兆君. 焦虑症志意辨证论治解析[J]. 山东中医杂志,2017,36(6):443-445.
[29] 林碧玲. 健脾安神方治疗痰湿内阻型阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征合并焦虑患者的临床疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学,2022.
[30] 祝喜梅,赛力克·塔巴拉克,陈文浩,等. 失眠患者睡眠结构及睡眠纺锤波的异常改变[J]. 中国药物依赖性杂志,2023,32(1):45-50.
[31] 朱莹莹,黄佳豪,唐卓仪,等. 大学生睡眠拖延与日间嗜睡的关系:一个有调节的中介模型[J]. 心理与行为研究,2022,20(6):797-804.
[32] 葛素侨. 老年人失眠的病因研究概述[J]. 中国医药导报,2007,4(22):122-123.
[33] 王少波,蒋友明,邓黎,等. 昼夜节律失调女性血皮质醇和褪黑素节律与胰岛素抵抗关系的研究[J]. 广东药科大学学报,2018,34(5):643-645.
[34] 韩芳. 昼夜节律性睡眠障碍[J]. 生命科学,2015,27(11):1448-1454.
[35] 周岩锋,张奕华,朱雄. 失眠及发作性嗜睡型睡眠紊乱治疗药物的研究概况[J]. 药学进展,2007,31(3):114-119.
[36] SHAO B,HUANG K Y,WANG J B,et al. Effect of acupuncture on the daytime function in patients with post-stroke sleep-wake disturbance:a randomized controlled trial[J]. World J Acupunct Moxibustion,2021,31(2):95-99.
[37] 赵芬,王广海,王纪文. 癫痫儿童睡眠障碍的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志,2021,29(5):510-514.
[38] 丁楚涵,傅露岚,王玉. 成人癫痫患者睡眠障碍与情绪调节困难、生活质量的关系[J]. 医学信息,2023,36(1):76-79,85.
[39] 王思航,王小勇,吴美娜,等. 老年癫痫患者睡眠障碍的多项睡眠图研究[J]. 癫痫与神经电生理学杂志,2021,30(5):257-262.
[40] 蒋雁华,赖靖慧,余运影,等. 腕踝针治疗心肾不交型围绝经期失眠症的临床研究[J]. 世界睡眠医学杂志,2022,9(10):1807-1809,1812.
[41] 张晓辉. 远志安神汤治疗慢性失眠症(心肾不交证)的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2019.
[42] 马琳. 论老年性痴呆与心肾不交[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(9):739-740.
[43] 刘玥,裴媛. 从心肾不交浅谈轻度认知障碍的论治[J]. 中国医药导刊,2018,20(6):360-363.
[44] 世界中医药学会联合会,中华中医药学会. 国际中医临床实践指南:健忘[J]. 世界中医药,2021,16(16):2375-2376,2385.
[45] 戴其军,吕学东,瞿联霞,等. 晨清夜寐方联合谷维素治疗心肾不交型失眠临床研究[J]. 新中医,2016,48(9):25-27.

◆论著◆理论与方法研究

刘持年治疗胃痛常用经典名方中的药物辨析

王 欣

（山东中医药大学，山东 济南 250355）

［摘要］分别从药物基源、用药部位、炮制规格、功效应用、用量用法及使用注意等方面，辨析刘持年治疗胃痛常用经典名方四逆散、半夏泻心汤、附子理中丸中的中药，主要包括柴胡、枳实、芍药、甘草、半夏、黄芩、黄连、干姜、人参、大枣、附子、白术等，明确处方的关键信息，为经典名方的合理应用提供参考。提出准确进行中药辨析，既是临床医生的基本功，也是中医药有效传承的重要内容。处方中药辨析，既要结合主治病证进行分析判断，也要尊古纳今，充分考虑当前的临床和生产实际，用历史和发展的角度去辨析，才能更加贴近和符合临床需求，真正促进中医发展和临床疗效的提高。

［关键词］胃痛；刘持年；四逆散；半夏泻心汤；附子理中丸；中药辨析

［中图分类号］R256.33 ［文献标志码］A ［文章编号］1007-659X(2024)02-0150-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.004

Differentiation of Chinese Medicinals in Classic Formulas Commonly Used by LIU Chinian for Treating Stomachache

WANG Xin

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

Abstract From the aspects of original source, medicinal parts, processing specification, efficacy, dosage, usage and precautions for use, this paper differentiated Chinese medicinals in classic formulas of Sini Powder(四逆散), Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) and Fuzi Lizhong Pill(附子理中丸) commonly used by LIU Chinian for treating stomachache, such as Chaihu(Bupleuri Radix), Zhishi(Aurantii Fructus Immaturus), Shaoyao(Paeoniae Radix Alba), Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma), Banxia(Pinelliae Rhizoma), Huangqin(Scutellariae Radix), Huanglian(Coptidis Rhizoma), Ganjiang(Zingiberis Rhizoma), Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma), Dazao(Jujubae Fructus), Fuzi(Aconti Lateralis Radix Praeparaia) and Baizhu(Atractylodis Macrocephalae Rhizoma), etc. The key information was clarified to provide reference for the reasonable application of the classic formulas. Accurate differentiation of Chinese medicinals is not only the basic skill of clinicians, but also the important

［收稿日期］2023-09-29

［基金项目］全国名老中医药专家传承工作室建设项目(批文号：国中医药人教发〔2014〕20号)；周凤梧经典名方学术流派传承工作室项目(批文号：鲁卫函〔2022〕93号)

［作者简介］王欣(1972--)，女，山东淄博人，医学博士，教授，主要从事中医名家方药经验传承研究。电话：15963125330；邮箱：xinw0422@126.com。

content of effective inheritance of traditional Chinese medicine(TCM). In differentiation of Chinese medicinals used in the classic formulas,we should not only combine the analysis and judgment of the main syndrome, but also respect the ancient and modern,fully consider the current clinical and production practice,and differentiate from the perspective of history and development,so as to be more close to and meet the clinical needs,and truly promote the development of TCM and the improvement of clinical efficacy.

Keywords stomachache;LIU Chinian;Sini Powder;Banxia Xiexin Decoction;Fuzi Lizhong Pill;differentiation of Chinese medicinals

刘持年教授为全国名老中医药专家传承工作室指导教师,曾师从著名中医药学家周凤梧教授和中医内科心血管病专家周次清教授,坚持理论联系实际,注重临床实践。他始终秉承周凤梧教授提出的“精于方,炼于药”的诊疗思想[1],强调精通本草、深研方药,特别是对于处方中药物的辨析有自己独到的见解和体会。

胃痛是中医内科常见病、多发病,其病因复杂,病证多端,临床常见有寒邪犯胃、胃热炽盛、饮食积滞、肝胃气滞、瘀阻胃络、胃阴亏虚、脾胃虚寒、气虚寒热夹杂以及阳虚胃寒等不同证候[2]。2022年8月中华中医药学会脾胃病分会发布了《脾胃系病常用经典名方专家共识》[3],为中医脾胃系疾病的规范化诊疗提供了依据。

刘持年教授临床善用经典名方治疗胃痛,每获良效。但他认为,与历代本草所载药物相比,目前某些经典名方中的药物品种已经发生了变异,主要表现在药物的基源及用药部位、炮制规格、功效应用、用量用法及使用注意等方面,如果临床医生不重视药物以上相关特性的辨析,就会直接影响经典名方临床疗效的发挥。基于此,刘持年教授提出,应以历代古籍中的记载及演变为依据,尊古而不泥古,并以现代标准为参照,对处方中的药物进行详细而具体的辨析,这是准确、合理应用经典名方的前提。

本文拟以刘持年教授治疗胃痛常用之《伤寒论》四逆散、半夏泻心汤以及《太平惠民和剂局方》附子理中丸为例,对方中药物进行深入辨析,以供临床参考。

1 四逆散药物辨析

《伤寒论》四逆散,由甘草炙、枳实(破,水渍)炙干、柴胡、芍药各十分组成,主治“少阴病,四逆,其人或咳或悸,或小便不利,或腹中痛,或泄利下重者”[4]91。刘持年教授治疗胃痛之肝胃气滞证,临床表现胃脘胀满、攻痛连胁、按之较舒、嗳气频繁、舌苔薄白、脉沉弦者,应用此方加味治疗,多应手取效[5]。

1.1 柴胡辨析

四逆散方中的柴胡,为伞形科植物柴胡(北柴胡)和狭叶柴胡(南柴胡)的干燥根,临床炮制规格分别有生柴胡、炒柴胡、酒柴胡、鳖血柴胡、蜜柴胡和醋柴胡。不同炮制规格的药物在功效上亦有不同。其中生柴胡,清热解表作用较强,常用于治疗外感发热证;经炒制后的炒柴胡,可以保证疗效,便于贮存;酒柴胡,可增强宣畅气血、升阳之功,多用于血瘀证及气虚下陷证;鳖血柴胡可增强养阴退热作用,适用于骨蒸劳热;蜜柴胡兼有润肺止咳之功,用于有汗兼有咳嗽者为宜;醋柴胡则能增强疏肝止痛作用,多用于肝气郁结之胸胁腹胀痛、月经不调等。

柴胡一般用5~30 g,煎汤内服,或入丸、散;也可以适量外用,煎水洗,或研末调敷。柴胡不同功效的发挥与其用量大小密切相关,如解热时多重用生柴胡,一般为15~30 g;升阳时用量宜小,5~10 g即可;疏肝止痛,则取中等用量,10~15 g为宜。真阴亏虚、肝阳上亢及阴虚火旺者应禁服。

通过以上辨析可知,四逆散用治胃痛肝胃气滞证,处方中宜用醋柴胡,用量取中。临床常配伍香附、砂仁等理气和胃之品,以增强疏肝行气、和胃止痛之功。

1.2 芍药辨析

芍药药用始见于《神农本草经》卷三,列为中品,未有赤、白之分,至晋代陶弘景始分赤、白两种。《伤寒论》《金匮要略》方中的芍药究竟为白芍还是赤芍,

历代医家认识有异。有关中药源流的考证结果，认为张仲景经方中的芍药为现代的白芍[6]。国家中医药管理局最新发布的《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》[7]中，芍药甘草汤、真武汤和黄芪桂枝五物汤三首经方中的芍药均为白芍，这也提示，《伤寒论》《金匮要略》方中的芍药为白芍是目前业内普遍认同的观点。

白芍药材为毛茛科植物芍药的干燥根。古代产于杭州，名杭白芍，简称杭芍，品质较佳。目前主产于安徽亳州，名亳白芍，产量最多。其炮制规格有生白芍、炒白芍、土炒白芍、酒白芍、白芍炭、醋白芍。其中生白芍既可养血滋阴，用于血虚诸证；又能平抑肝阳，用于阴虚阳亢之头痛、眩晕等。炒制后的白芍药性稍缓。土炒白芍可增强和脾止泻之功。酒白芍，具有和中缓急止痛作用，多用于胃脘挛痛，《名医别录》言其能“通顺血脉，散恶血，逐贼血”。白芍炭长于止血止泻。而醋白芍主入肝经，可敛血止血、柔肝止痛。

白芍煎汤内服，一般用至5～10 g；也可适量外用，煎水浸渍，研末敷。若用于挛痛、急痛，用量宜大，可用至15～30 g。阳衰虚寒之证不宜应用。

综上可见，胃痛肝胃气滞证应用四逆散治疗，处方中宜用醋白芍，取其柔肝止痛之功，配伍柴胡、香附、枳壳、砂仁等，则体用兼顾，疏肝理气、和胃止痛作用更佳。

1.3 枳实辨析

枳实、枳壳同出一物，均为芸香科植物酸橙及其栽培变种的干燥果实，枳实为5～6月间采摘的幼果；枳壳为7～8月间采摘的接近成熟的果实(去瓤)[8]。“生则内厚而实”名枳实；“熟则壳薄而虚”名枳壳。枳实性苦而速，枳壳性和而缓。现今多数医家认为四逆散所用枳实，实非今之枳实，而是枳壳[9]。明确这一点，有助于加深对该方原意的理解和临床有效运用。

枳壳临床的炮制规格有生枳壳、炒枳壳、蜜炒枳壳、盐炒枳壳以及麸炒枳壳。其中生枳壳长于理气宽中、消滞除胀，多用于脘腹胀痛或胁肋胀痛；炒枳壳可缓和药性；蜜炒枳壳不仅缓和药性，更长于补脾而益胃；盐炒枳壳则缓和枳壳的辛燥之性；麸炒枳壳在缓和其辛燥之性的基础上，专于理气健胃消食。需要指出的是，生枳壳、炒枳壳、麸炒枳壳临床常用，蜜、盐炒者则较少应用。

枳壳内服，多用5～10 g煎汤，或入丸、散；外用适量，研末调涂，或热敷。虽枳壳力缓，但临床体虚久病者、孕妇仍应慎用。

鉴于以上辨析，用四逆散治疗胃痛肝胃气滞证时，处方中枳实宜用麸炒枳壳，与醋柴胡配伍，增强其理气和胃之功。

1.4 甘草辨析

甘草为豆科植物甘草、光果甘草或胀果甘草的干燥根及根茎，其炮制规格有生甘草、炒甘草、炙甘草(蜜甘草)三种。生甘草长于清热泻火解毒，化痰止咳，调和药性；炒甘草可保证药性，便于贮存；炙甘草经蜜制后补脾和胃、益气复脉为胜，常用于脾胃虚弱、心气不足所致之脘腹疼痛、筋脉挛急、脉结代，兼能调和药性。

甘草煎汤内服，用量为5～10 g；也可适量外用，煎水洗渍，或研末敷。临床使用需注意，除反海藻、大戟、甘遂、芫花外，甘草还有助湿壅气之弊，湿盛胀满水肿者不宜应用。

四逆散用治胃痛肝胃气滞证，方中所用炙甘草应为蜜甘草，与醋柴胡、醋白芍、麸炒枳壳配伍，增强和胃调药之功。

综上所述，刘持年教授临床应用四逆散治疗肝胃气滞证之胃痛，处方一般为：醋柴胡、醋白芍、麸炒枳壳各10 g，蜜甘草5 g。水煎服，或将上药研细末，温开水送服，每日2次。

2 半夏泻心汤药物辨析

《伤寒论》半夏泻心汤由半夏半升(洗)、黄芩、干姜、人参、甘草炙各三两，黄连一两，大枣十二枚(擘)组成，用治“心下但满而不痛”之痞证[4]59-60。临床若患者有胃脘部隐痛或痞满、有灼热感、畏寒喜暖、神疲乏力、泛酸吐清水、口苦、舌红苔黄腻、脉沉弦，辨证为胃气虚弱、寒热夹杂之胃痛者，刘持年教授应用本方治疗，疗效甚佳[10]。

2.1 半夏辨析

半夏为天南星科植物半夏的干燥块茎，临床炮制规格有生半夏、清半夏、姜半夏、法半夏。其中生

半夏有毒,一般不作内服,可外用治疗疮痈肿毒之证,有消肿散结止痛之功。清半夏毒性降低,长于燥湿化痰,用于治疗湿痰咳嗽、痰热内结、风痰吐逆、痰涎壅聚、咳痰不出等。姜半夏经姜制后,增强降逆止呕、温中化痰作用,用于治疗痰饮呕吐、胃脘痞满等表现者。法半夏偏于祛寒痰、湿痰,同时具有调和脾胃之功,多用于治疗寒痰、湿痰、胃有痰浊不得卧等表现者。

半夏一般用量为5～10 g,煎汤内服,或入丸、散;外用多研末,水或醋调敷。因其性温燥,阴虚咳嗽、血证用之宜慎;治疗热痰、燥痰不宜单用,须配伍使用。半夏反乌头。

刘持年教授认为,半夏泻心汤用治胃气虚弱、寒热夹杂之胃痛,处方中半夏应为姜半夏,取其温中化痰、降逆止呕之功;用量宜稍重,“辛而散痞,滑能利膈”,用为君药。

2.2 黄芩辨析

黄芩为唇形科植物黄芩的干燥根,其炮制规格有生黄芩、炒黄芩、姜黄芩、酒黄芩、黄芩炭。生黄芩泻火解毒力强,多用于热病、湿温、黄疸、泻痢、乳痈、疮疡火毒、安胎等,《名医别录》载其可“疗痰热、胃中热”。炒黄芩可减弱其苦寒之性。姜黄芩能祛痰火,治泻痢;酒黄芩偏入血分,可借黄酒升腾之力,用于上焦肺热及四肢肌肤之湿热,同时还可缓其苦寒之性,以免损伤脾阳;黄芩炭具清热止血功能,多用于吐血、衄血。

黄芩内服,多5～10 g煎汤,或入丸、散;也可适量外用,煎水洗或研末调敷。脾胃虚寒、食少便溏者禁服。

通过辨析可知,半夏泻心汤用治胃痛胃气虚弱、寒热夹杂之证,处方中的黄芩宜用生黄芩,用量稍大,以寒清苦降,“疗胃中热”。

2.3 黄连辨析

黄连药材为毛茛科植物黄连、三角叶黄连或云连的干燥根茎。临床炮制规格有生黄连、炒黄连、酒黄连、黄连炭、姜黄连、萸黄连、胆汁黄连和土炒黄连。其中生黄连有清热燥湿、泻火解毒、凉血止血作用,善泻心火、解热毒,可用于湿热证、火毒证、血热出血证,以及心火亢盛、烦躁不眠、口舌生疮等。炒黄连则寒性缓和,不易损及脾胃阳气。酒黄连用酒能引药上行,常用于清上焦头目之火,治耳目肿痛、口舌生疮、头痛等。黄连炭偏于清热止血。姜黄连则善清中焦之火,用治胃热兼呕吐之证最佳。萸黄连抑制其苦寒之性,使黄连苦寒而不凉遏,以清气分之湿热,散肝胆郁火。胆汁黄连善清肝胆实火。土炒黄连则善治食积之火。

黄连一般2.5～5.0 g煎汤内服,或入丸、散;也可外用适量,研末调敷;或煎水洗,或熬膏涂,或浸汁用。胃虚呕恶、脾虚泄泻、五更肾泻者均应慎服。

刘持年教授提出,胃气虚弱、寒热夹杂之胃痛应用半夏泻心汤治疗,处方中的黄连宜用姜黄连,与黄芩、干姜配伍,以调和中焦寒热。

2.4 干姜辨析

干姜为姜科植物姜的干燥根茎,炮制规格有干姜、炮姜、姜炭。其中干姜具有温中散寒、回阳救逆、温肺化痰之功,对中焦寒邪偏盛、胃脘冷痛、肢冷脉微、寒饮伏肺喘咳颇为相宜。又因干姜力速而作用较强,故用于回阳救逆,与附子配伍,其效甚速。炮姜的辛燥之性较干姜弱,温力不如干姜迅猛,但作用缓和而持久,长于温胃散寒、温经止痛,故用于脾胃虚寒之胃痛或冲任虚寒之痛经等证颇为适宜。姜炭辛味消失,守而不走,长于止血温经,其温经作用弱于炮姜,但固涩止血作用强于炮姜。

干姜一般内服煎汤,5～10 g,或入丸、散;外用适量,煎汤洗或调敷。阴虚内热、血热妄行者禁服。

刘持年教授应用半夏泻心汤治胃痛胃气虚弱、寒热夹杂证,处方中的干姜宜用炮姜,与姜半夏配伍,增强温中祛寒止痛之功。

2.5 人参辨析

人参为五加科植物人参的干燥根和根茎。临床人参的炮制规格有生晒参、红参(大力参)、白参(糖参)。其中生晒参偏于补气生津,多用于气阴两伤,神疲乏力,脾虚食少,口渴。红参则具有大补元气、复脉固脱、益气摄血之功,补气之力比生晒参强,多用于脾胃虚弱、气虚欲脱、气不摄血所致的肢冷脉微、心悸不宁、崩漏下血等病证,为治虚劳第一要药,《名医别录》载其可“疗肠胃中冷,心腹鼓痛,胸胁逆满”。白参(糖参)的补气作用比红参略差。

人参煎汤内服，一般用量为5～10 g，大剂量可用至30 g，宜另煎兑入；研末内服，1～5 g；也可熬膏、泡酒，或入丸、散。实热证、湿热证及正气不虚者禁用；不宜用茶送服。人参反藜芦，《本草纲目》亦载其“畏五灵脂，恶皂角、黑豆，动紫石英”。

临床用半夏泻心汤治胃痛胃气虚弱、寒热夹杂证，处方中的人参，宜用红参或白参，与姜半夏、炮姜配伍，增强补气健脾益胃、散寒止痛之功。

2.6 大枣辨析

大枣药材为鼠李科植物枣的干燥成熟果实，炮制规格有生大枣、炒大枣和蒸大枣。其中生大枣具有补脾胃、益气血、安心神、调营卫功效，可用于脾胃虚弱、气血不足、营卫失和所致的食少便溏、倦怠乏力、心悸失眠、妇人脏躁等证。炒、蒸大枣功效相似，《食疗本草》载其“蒸煮食，补脾胃，肥中益气”。另外，大枣与部分药性峻烈有毒的药物配伍应用，有保护胃气、缓和其毒烈之性的作用。

大枣用量5～15 g，煎汤用时需擘开；或入丸、散。临床湿热中满、食积、虫积、龋齿作痛，以及痰热咳嗽者忌服。

半夏泻心汤治疗胃痛胃气虚弱、寒热夹杂证时，处方中的大枣，用生大枣，用量宜稍大，以加强甘温益气补虚之力。

半夏泻心汤方中甘草，宜用炙甘草。

综上可见，对于胃痛属于胃气虚弱、寒热夹杂证者，刘持年教授临床应用半夏泻心汤治疗，处方：姜半夏15 g，黄芩15 g，姜黄连5 g，炮姜10 g，红参（另煎兑入）10 g，炙甘草10 g，大枣（擘）20 g。水煎服，空腹温服。

3 附子理中丸药物辨析

附子理中丸见于《太平惠民和剂局方》卷五，由附子炮（去皮、脐）、人参去芦、干姜炮、甘草炙、白术各三两组成，主治脾胃冷弱、心腹绞痛、呕吐泄利、霍乱转筋、体冷微汗、手足厥寒、心下逆满、腹中雷鸣、呕哕不止、饮食不进及一切沉寒痼冷之证[11]。刘持年教授临床应用附子理中丸（汤）治疗脾胃虚弱、中寒较甚之胃痛，临床见胃脘冷痛、喜温喜按、泛溢清水、四肢不温、气短乏力、体倦懒言、舌淡苔白、脉沉细或虚大无力者，疗效确切。

3.1 附子辨析

附子为毛茛科植物乌头的子根。临床炮制规格有白附片、淡附片、黑顺片、黄附片以及炮附片。其中白附片毒性较低，可直接入药，具有回阳救逆、补益阳气、祛寒止痛之功；淡附片毒性也较低，长于温补脾肾、回阳救逆、散寒止痛；黑顺片多入下焦，温补肾阳，兼能暖脾，回阳之功稍次；黄附片不良反应较明显，回阳之力较次；炮附片以温肾暖脾为主，多用于心腹冷痛、虚寒吐泻等症。

附子内服煎汤，一般用5～10 g，或入丸、散。因本品有毒，入煎剂宜先煎0.5～1.0 h；用量超过15 g，需先煎4 h以上。见效即停服。临床也可生用外用适量，研末调敷；或切片贴敷艾灸。阴虚阳盛、真热假寒及孕妇均禁服。服药时不宜饮酒，也不宜以白酒为引，酒煎服易致中毒。附子反半夏、瓜蒌、白蔹、白及、贝母。

刘持年教授认为，临床应用附子理中丸（汤）治胃痛脾胃虚弱、中寒较甚证，处方中的附子宜用炮附片，配伍干姜、人参，增强温中祛寒、益气健脾益胃之功。

3.2 白术辨析

白术药材为菊科植物白术的干燥根茎，产于浙江于潜县者称于术，质量最优[12]。炮制规格有生白术、炒白术、焦白术、麸炒白术和土炒白术。其中生白术具有利水消肿、固表止汗、除湿治痹作用，重用又可治疗便秘；炒白术长于健脾和胃，用于脾胃虚弱诸证；焦白术可增强健脾止泻之功；麸炒白术健脾益气之力增强；土炒白术《名医别录》载其“暖胃消谷”，可用于胃痛胃寒证，“借土气助脾”，亦可增强补脾益胃之力。

白术内服煎汤，多用5～15 g；或熬膏，或入丸、散。阴虚内热、津液亏耗者慎服。

临床治疗胃痛脾胃虚弱、中寒较甚证，附子理中丸（汤）方中白术宜用土炒白术，配伍人参、炮附片、干姜，取其健脾益胃、温中祛寒止痛之功。

附子理中丸（汤）处方中干姜、人参、甘草，参照以上辨析，分别宜用炮姜、红参、蜜甘草。

综上所述，刘持年教授临床应用附子理中丸（汤）治疗脾胃虚弱、中寒较甚之胃痛，处方一般

为:炮附片(先煎1 h)10 g,红参(另煎兑入)5 g,炮姜10 g,土炒白术10 g,炙甘草5 g。水煎服。

4 结束语

本文以三首经典名方为例,较为详细地辨析了刘持年教授治疗胃痛处方中的常用中药。但因篇幅所限,其他治疗胃痛的经典名方并未述及。另外,四逆散、半夏泻心汤、附子理中丸(汤)等临床治疗胃痛时常用以配伍的药物(如四逆散经常配伍香附、砂仁等)亦需辨析,本文也未再赘述。

周凤梧先生"精于方,炼于药"的诊疗思想,就是强调在临床处方中选用药物,除了注重传统的中药药性理论和用药意义、功能、适应证之外,还应重视包括中药基源及用药部位、炮制规格、功效应用、用量用法、使用注意等内容[13]。目前经典名方复方制剂开发正处于业内研究的热点,从国家中医药管理局已经发布的7首[14]和25首[7]经典名方关键信息表来看,仍存在一些不容忽视的问题,如中药基源、品种、炮制、用量等一些基础性信息尚未完全形成共识[15],而上述这些中药辨析的内容,是经典名方研究中最基础、最源头的工作。

刘持年教授根据临床实践进一步提出,处方中药辨析,不是单纯辨析药物,而是要将药物放在处方中、将处方与所主治的病证以及患者体质等对应起来进行分析判断,异病同证也要异治,同一处方针对不同病证、不同体质患者应用时,方中药物的炮制规格、功效、用量、用法也可能不尽相同,这就是周凤梧先生倡导的"药无常量""药以病定,药以人定,药以药定"。另外,中药辨析还要尊古纳今,充分考虑当前的临床实际和生产实际,用历史和发展的角度去辨析,才能更加贴近和符合临床需求,真正促进中医发展和临床疗效的提高。准确进行中药辨析,既是临床医生的基本功,也是中医药有效传承的重要内容,这不仅关系到经典名方的研究开发,更会直接影响中医药事业的创新发展,宜引起高度重视。

[参考文献]

[1] 王欣,刘持年. 周凤梧"精于方,炼于药"诊疗思想及其方药运用经验[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(3):189-191,211.

[2] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:196.

[3] 中华中医药学会脾胃病分会. 脾胃系病常用经典名方专家共识[J]. 中医杂志,2022,63(15):1492-1496.

[4] 张仲景. 伤寒论[M]. 钱超尘,郝万山,整理. 北京:人民卫生出版社,2005.

[5] 李茜,李晓阳. 刘持年应用四逆散验案举隅[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(5):706-707.

[6] 周建锋,张沁园,曲夷. 经方中芍药配伍应用规律探析[J]. 天津中医药,2019,36(11):1079-1081.

[7] 国家中医药管理局办公室,国家药品监督管理局综合和规划财务司. 关于发布《古代经典名方关键信息表(25首方剂)》的通知:国中医药办科技发〔2022〕3号[EB/OL]. (2022-09-16)[2022-09-29]. http://www.satcm.gov.cn/kejisi/gongzuodongtai/2022-09-27/27803.html.

[8] 曲京峰,李建秀. 新编简明中药学[M]. 西安:西安交通大学出版社,2015:217.

[9] 黄煌. 药证与经方-常用中药与经典配方的应用经验解说[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:279.

[10] 刘海亮,王中琳. 刘持年辨治胃脘痛验案3则[J]. 江苏中医药,2021,53(3):52-53.

[11] 太平惠民和剂局. 太平惠民和剂局方[M]. 刘景源,整理. 北京:人民卫生出版社,2007:147.

[12] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草精选本:下册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1998:1893.

[13] 王欣. 山东中医药大学创校元老方药经验访谈录[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018:76-77.

[14] 国家中医药管理局办公室,国家药品监督管理局综合和规划财务司. 关于发布《古代经典名方关键信息考证原则》《古代经典名方关键信息表(7首方剂)》的通知:FGWJ-2020-10001[EB/OL].(2020-11-11)[2022-09-29]. https://www.nmpa.gov.cn/xxgk/fgwj/gzwj/gzwjyp/20201111091109170.html.

[15] 刘艳,邸继鹏,郭丛,等. 经典名方复方制剂开发热的冷思考[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(2):175-180.

从“营卫失调,毒损脉络”探讨类风湿血管炎的病机与辨治

夏聪敏,姜 泉,常 甜,张富渊,宋梦歌,姚传辉,刘子夏,尚碧月,马协丽,杨煜辰,巩 勋

(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 类风湿血管炎病位在脉络。营卫失调,卫不偕营,卫气壅遏,宣通不畅,湿热瘀化毒,毒损脉络是类风湿血管炎的核心病机。发病初期,以调和营卫为主,同时运用苦寒清热解毒药,荡涤毒邪,既病防传;急性期注重清热解毒通络,使营卫调和,降低疾病危重程度,防止对多系统、多脏器的损害;慢性期治宜调补营卫,益气养血通络,清解余毒,使受损脉络得以修复。调和营卫、清热解毒通络宜贯穿疾病的始终。

[关键词] 类风湿血管炎;营卫失调;毒损脉络;调和营卫;清热解毒;益气养血通络

[中图分类号] R259.932 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0156-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.005

Analysis of Pathogenesis,Differentiation and Treatment of Rheumatoid Vasculitis from “Nutrient-Defense Disharmony,Toxin Damaging Vessels”

XIA Congmin, JIANG Quan, CHANG Tian, ZHANG Fuyuan, SONG Mengge, YAO Chuanhui, LIU Zixia, SHANG Biyue, MA Xieli, YANG Yuchen, GONG Xun

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

Abstract Rheumatoid vasculitis is located in the vessels. The core pathogenesis of rheumatoid vasculitis includes disharmony between nutrient qi and defensive qi, failure of defensive qi to accompany nutrient qi, defensive qi obstruction, failing to move smoothly, dampness-heat and blood stasis transforming into toxin, and toxin damaging vessels. At the onset of the disease, it is mainly to harmonize nutrient and defensive aspects, and at the same time, it is necessary to use bitter and cold medicinals to clear heat, remove toxin and control development of existing disease. In the acute phase, we should pay attention to clearing heat, removing toxin, dredging collaterals, harmonizing nutrient and defensive aspects, reducing the severity of the disease, and preventing damage to multiple systems and organs. In the treatment

[收稿日期] 2023-09-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81974568);国家自然科学基金重点项目(编号:82230121);国家重点研发计划项目(编号:2018YFC1705202);中国中医科学院科技创新工程项目(编号:CI2021A01501);中央级公益性科研院所基本科研业务费课题项目(编号:ZZ16-XRZ-038);中央高水平中医医院临床科研业务费资助项目(编号:HLCMHPP2023087)。

[作者简介] 夏聪敏(1992—),男,山东邹平人,医学博士,主治医师,主要从事中医药防治风湿免疫病临床与基础研究。电话:19800310630;邮箱:xiacongmin@126.com。

[通信作者] 姜泉(1961—),女,北京人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医药防治风湿免疫病临床与基础研究。电话:13901081632;邮箱:doctorjq@126.com。

during chronic period, we should harmonize and tonify the nutrient and defense, replenish qi and nourish blood, dredge collateral and remove toxin, so that the damaged vessels could be repaired. Harmonizing the nutrient and defense, clearing heat, removing toxin and dredging collateral should run through the whole disease.

Keywords rheumatoid vasculitis; disharmony between nutrient qi and defensive qi; toxin damaging vessels; harmonizing the nutrient and defense; clearing heat and removing toxin; replenishing qi, nourishing blood and dredging collateral

类风湿血管炎(RV)是一种系统性、炎症性、异质性疾病,是类风湿关节炎(RA)较严重的并发症之一,通常累及中小血管及微血管,最终导致血管闭塞、组织或器官缺血性坏死,预后较差。RV的发病率和病死率较高,5年病死率为30%~50%[1]。RV临床表现多样,包括皮肤病变、神经病变、心血管系统病变、眼部症状和肾脏、胃肠道症状,其中皮肤病变、心血管系统病变和神经病变是较严重的血管炎表现[2-3]。RV的病因仍不明,主要观点认为自身免疫因素是参与其中的主要病理机制。目前,RV的治疗主要是使用大剂量的皮质类固醇和环磷酰胺,尽管有效,但易出现感染的风险。近年来,生物制剂也被尝试应用到RV的治疗上,但仍存在争议,甚至有些观点认为,生物制剂有触发RV的风险[4]。

RV是一种异质性疾病,病变复杂,临床治疗需要灵活掌握用药方案。中医药治疗的优势主要体现在治法多样性,通过辨病与辨证相结合,调整人体自身的免疫功能,改善局部及全身症状。本文总结姜泉教授治疗RV的经验,认为提高疗效的突破口在于重视病因病机学说的发展,“毒邪”和“络病”可以作为研究的切入点。同时,在分析当前RA及RV机制研究的基础上,认为RV属络病,可应用营卫理论及毒邪理论解决其治疗难点问题。笔者提出RV的核心病机是“营卫失调、毒损脉络”,并对其理论内涵进行全面探讨,以期为临床辨治提供新的思路。

1 病位系脉络

现代医学认为,RV的发病机制是自身免疫复合物的沉积以及补体的级联激活,作用于血管内皮细胞表面,使内皮细胞凋亡,释放多种蛋白酶,启动凝血机制,形成血栓;同时在RA慢性炎症下,内皮细胞被激活,调节巨噬细胞活化,产生大量一氧化氮(NO),导致氧化应激,引起血管内皮细胞损伤,增加血管通透性,炎性细胞大量聚集,浸润血管,致使血管炎症、变性甚至坏死等改变[5-7]。组织病理学检查显示,在RA的早期炎症反应阶段就会有毛细血管、小动脉、小静脉的血管内皮的改变,而RV发生时,中、小血管及微血管出现典型的炎症细胞浸润的破坏性病变[8]。

总之,RV是血管性病变,包括大、中、小血管病变及微血管病变。吴以岭[9-10]在系统研究营卫理论的基础上提出“脉络-血管系统病”的概念,认为中医脉与西医血管、脉络相关,中小血管、脉络末端之孙络与微血管及微循环相关,在功能上高度吻合。因此,RV亦属于“脉络-血管系统病”的研究范畴,RV的病位在脉络。

2 营卫失调是RV发病的基础

2.1 营卫失调,痹之始生

RV属中医学痹病、脉痹、血痹的范畴。痹者,闭塞不通之义,《素问·痹论》曰:“帝曰:荣卫之气,亦令人痹乎……逆其气则病,从其气则愈。不与风寒湿气合,故不为痹。”《类证治裁》云:“诸痹,良由营卫先虚,腠理不密,风寒湿乘虚内袭……久而成痹。”[11]明确指出痹病的发生与营卫失调密切相关。《素问·四时刺逆从论》有“阳明有余,病脉痹”“痹在于脉则血凝而不流”的认识,《医林改错》曰:“因不胜风寒湿热,邪入于血管,使血凝而为痹。”[12]因此,RV的发病前提乃正气虚弱,营卫失调,腠理失疏,外邪六淫乘虚而入,痹阻经脉,使血气凝涩不行而发病。

2.2 血凝不流,壅塞不通

中医学强调卫、营、脉与心脏、血管和血液在生理病理的相关性。RV是血管性疾病,病位在脉络,营卫之气与血管病变的关系最为密切。营卫二气是人体重要的营养物质,由脾胃运化的水谷精微所化生,卫

行脉外，营行脉中，二者相偕而行，营卫调和有赖于脉络的通利，而脉络功能的发挥以营卫为基础，营卫调和可维持脉络的通利。脉络以通为用，交会生化，维持人体正常的物质与能量代谢。吴以岭等[13]提出：卫气与人体血管外膜及全身神经-内分泌-免疫（NEI）网络调控机制相吻合，营气在脉络中发挥的作用与西医学提出的血管内皮屏障作用及内分泌功能相符，由此提出卫气-血管外膜及全身NEI网络相关性、营气-内皮相关性的认识。现代研究证明，内皮细胞功能障碍参与了RV的发生与发展。在RA系统性炎症下，活化的巨噬细胞产生大量NO，导致血管内皮细胞损伤，使血管通透性增加，加剧RV病情的发展变化。RV患者病情缠绵日久，脏腑功能失调，营卫二气渐衰，交会生化异常，气化失司，水津输布失常，痰湿内生，郁久化热；气血运行无力，则致瘀血内停，《伤寒论·辨脉法第一》云：“荣卫不通，血凝不流。”RV发病，每每挟痰挟瘀，姜泉[14]提出“痹病必夹瘀”，湿热、痰浊、瘀血胶结壅塞于脉络，导致脉络受损，营卫失和，卫不偕营，卫气壅遏，宣通不畅，毒邪丛生，加重脉络损伤，形成脉络损伤的恶性循环状态。因此，营卫不通，血凝不流，血脉相传，壅塞不通是RV核心病机依据。

3 毒损脉络是RV的核心病机

3.1 毒邪认识

《说文解字》曰：“毒者，厚也，害人之艸。往往而生，从屮，从毒。”“毒”本义为毒草，引申为有毒的物质[15]。《黄帝内经·五常政大论》云：“偏盛之气谓之毒。”《金匮要略心典》载：“毒，邪气蕴结不解之谓。”毒邪致病，危害甚大，毒分内外，外感六淫之邪，内蕴化毒，为“六毒”。七情内伤、饮食不节，易致脏腑功能失调，气血运行失常，机体代谢产生的废物不能及时排出体外，蓄积体内，日久化毒，例如内热蕴久化热毒、湿浊蓄久化湿毒、瘀血日久化瘀毒等。毒邪致病具有酷烈性、骤发性、广泛性、善变性、内损性。

3.2 毒损脉络可解释RV复杂性、系统性及治疗难点

毒邪是RV发生发展变化的重要病理因素，随着生活水平及饮食结构的改变，肥胖、痰湿、阳盛体质的人群增多，疾病谱也发生了变化，对于风湿免疫性疾病，湿热瘀毒成为重要的致病因素和病理产物。笔者团队通过全国多中心、大样本横断面调查，发现湿热痹阻证是RA患者的主要证候类型，且地域分布广[16]，湿热瘀是RA的核心病机，湿热瘀最易化热化毒，损及脉络，导致不同病证的发生，因此，RV临床表现出复杂性、系统性的特点，治疗也颇为棘手。

毒损脉络是在总结RV临床病变特征、治疗经验的基础上，结合现代医学新认识而提出的，RV的基本病理变化是自身免疫异常引起促炎细胞因子和炎性介质等的释放，细胞因子、炎性介质及免疫复合物都属于中医学内毒范畴，RV具有异质性，病变复杂，起病急骤，传变迅速，多系统、多脏器受累，顽固难愈[17]，这与毒邪致病特点具有高度一致性，故RV病变的核心为“毒损脉络”。

RV患者临床表现多种多样，毒邪伤及肌表浮络，为皮肤病变，临床表现为恶寒、发热、红斑、丘疹，甚者出现瘀斑、紫癜、血疱、结节、溃疡等，这也是RV最典型的特征[18]。毒邪伤及孙络，为周围神经病变，临床表现为针刺样疼痛、受损神经分布区或肢体远端感觉异常、麻木、灼烧感及运动障碍，以及出现肌无力、肌萎缩、腱反射消失[19]。毒损经脉，多表现心脏受累，易出现血栓，严重者可出现心绞痛、心肌梗死，另外还并发主动脉瘤、主动脉炎、急性主动脉瓣关闭不全及内脏动脉瘤破裂伴有腹腔积血等。毒损脑络，则出现神经系统的病变，临床表现为癫痫发作、神智混乱、意识模糊，甚者老年痴呆症、中风偏瘫等；毒损眼络，容易诱发虹膜炎、巩膜炎、结膜炎、外周溃疡性角膜炎、视网膜炎等，临床表现为眼部异物感伴流泪、畏光、视力减退，甚则失明[20-21]。另外，RV易出现多脏器病变，病变复杂，预后较差。

4 辨证论治

营卫失调是RV核心病机依据，毒邪是RV的核心致病因素和病理产物，毒损脉络贯穿疾病始终，营卫失调、毒损脉络是RV的核心病机，从其病机特性出发，调和营卫、解毒通络是首要治疗途径，作用于RV早中后期的多个环节。解毒以祛除毒性损害因素，抑制RV缺血级联反应的损伤，通络以改善微灌流，畅行气血，调动机体自身的修复能力。解毒通络可以疏散脉络中的深聚毒邪，改善血管微环境，使脉络通利，营卫调和，杜绝毒邪内生，又可荣养、重建损伤脉道。

4.1 发病初期辨治

RV继发于RA,病情缠绵,反复发作,内毒伏聚,每因营卫失和,外邪侵袭,引动发作,临床多表现为恶寒,发热,红斑,丘疹,舌红苔薄白,脉浮数,病属卫分,治宜调和营卫,清热解毒,方用银翘散合五味消毒饮加减。《伤寒温疫条辨》中指出“温病下不厌早”,对于防治早期RV有重要意义。病初即可表里双解,破除“温病三禁”,运用苦寒清热解毒药,荡涤毒邪,挫其热势,急下存阴,调营和卫,截断扭转,既病防传,有效防止病情进一步恶化。

4.2 急性期辨治

随着病情迅速进展,一旦延误治疗,则卫不偕营,卫气壅滞,湿热蕴毒,入营耗血,导致血脉瘀阻。临床表现为发热,肢体疼痛肿胀,肿处发红,甚则灼热,皮肤散在瘀斑,色红或紫,甚至肢体溃烂,心烦易怒,小便黄,舌红绛,脉滑数,治以清热解毒、活血化瘀,方选四妙勇安汤合清营汤加减,诸药合用,凉血活血,瘀血得去,气机调畅,营卫调和,脉道通利。此阶段运用清热解毒通络之法,是既病防变、降低病情危重程度的重要治法[22]。

若毒损心络,兼见心胸疼痛,心慌胸闷,短气乏力,根据《难经·第十四难》提出的“损其心者,调其荣卫”,加用桂枝甘草龙骨牡蛎汤,调和营卫,镇心安神。若毒损孙络,兼见肢体感觉异常、麻木、灼烧感及运动障碍,加用川牛膝、地龙、桃仁、鸡血藤活血化瘀通络;若毒损眼络,兼见眼部异物感伴流泪、畏光、视力减退,甚则失明,合仙方活命饮,散郁火,泄眼毒,通眼络。若毒损肾络,兼见尿痛、尿血等,加用生大黄、桃仁、益母草、泽兰、络石藤活血解毒通络。

4.3 慢性期辨治

RV慢性期,营卫两虚,余毒未清,相当于病情缓解进入恢复期,临床表现为肌肉无力,疼痛麻木,患肢酸软、顽麻、掣痛,皮色苍白无泽,肌肉萎缩,肌肤干燥脱屑,或创面色淡红,久不愈合,同时伴有形体消瘦,四肢乏力,自汗,心悸,气短,舌淡苔薄白,脉沉细无力。治宜调补营卫,益气养血和血,清解余毒,方选桂枝汤合三痹汤加减。脉络气血出入自由,营卫调和是脉道恢复的基本条件,因此要重在顾护正气,减少疾病复发。

5 病案举隅

患者,女,58岁,2020年6月13日初诊。主诉:双下肢红肿、疼痛2年,加重1周。患者自述RA病史10余年,双手、双膝关节疼痛明显,晨僵>30 min,口服甲氨蝶呤(10 mg,每周1次)、塞来昔布(100 mg,日2次),病情控制一般。2年前出现双下肢红肿、疼痛,于当地医院诊断为RV,住院治疗,好转出院,1周前受凉后诸症加重。刻下症:双小腿红肿,触之热感,疼痛,活动后加重,双手关节畸形,局部压痛,双膝关节屈伸活动不利,怕风怕冷,全身乏力,同时伴有胸闷、心慌,面色苍白,口干,纳呆食少,眠差,多梦易醒,大便黏滞不畅,小便黄,舌红苔黄腻,脉左弦细,右滑数。辨证:营卫失调,湿热下注,毒损脉络。治以调和营卫、清热利湿、解毒通络,处方:金银花30 g,连翘30 g,桔梗15 g,生甘草10 g,淡竹叶15 g,荆芥12 g,淡豆豉15 g,蒲公英15 g,紫花地丁15 g,生龙骨30 g,生牡蛎30 g,薏苡仁30 g,地龙10 g。7剂,水煎服,日1剂。2020年6月21日二诊,服药后双下肢红肿疼痛减轻,睡眠好转,大便通畅,胃口较前好转,舌红苔薄黄,脉左沉细,右弦滑,上方加牡丹皮12 g、鸡血藤30 g、蜂房10 g,14剂,水煎服,日1剂。2020年7月6日三诊,双下肢红肿消,时疼痛,胸闷、心慌减轻,乏力、睡眠及食欲明显好转,舌淡红苔薄黄,脉左细,右弦滑。上方去荆芥、紫花地丁,改金银花15 g、连翘15 g,加生黄芪30 g,炒山药30 g,14剂,水煎服,日1剂。其后微信随访,患者诉诸症好转,疗效满意。

按:患者10年前诊断为RA,病情控制一般,2年前诊断为RV,后因受凉病情复发。患者久病,营卫空虚,复感外邪,引动伏邪,内外交感,诸症丛生,以双下肢红肿疼痛为主要表现,伴见怕风怕冷,关节疼痛,病在卫分,治以调和营卫,清热解毒通络,防治病情进一步恶化,方选银翘散合五味消毒饮加减。二诊,患者症状减轻,结合舌脉,虽无明显血瘀症状,但考虑“久病必有瘀”,加用牡丹皮、鸡血藤活血散瘀,蜂房加强通络之功。三诊诸症明显好转,结合舌脉,减轻清热解表之力,加生黄芪、炒山药,一是调补营卫,托邪外出,清解余毒;二是顾护中焦,防止苦寒伤胃。

6 结束语

RV的病位在脉络,营卫失调、毒损脉络是RV的

核心病机，因此，调和营卫、解毒通络是治疗RV的根本法则。发病初期以调和营卫为主，同时运用苦寒清热解毒药，荡涤毒邪，既病防传；急性期更注重清热解毒通络，降低病情危重程度，防止对多系统、多脏器的损害；慢性期治宜调补营卫，益气养血通络，清解余毒，使受损脉络得以修复。调和营卫、清热解毒通络贯穿疾病的始终，调和营卫以调畅气血，调动机体自身的修复能力；清热解毒以祛除损害因素，阻断RA级联反应的血管损伤。另外还应该根据RV的传变特点，既病防变，先安未受邪之地，时时顾护正气，这对于进一步降低RV的病死率，提高中西医结合防治RV的临床疗效具有重要的意义。

[参考文献]

[1] OLIVÉ A, RIVEROS A, JUÁREZ P, et al. Rheumatoid vasculitis: study of 41 cases[J]. Med Clin, 2020, 155(3): 126-129.

[2] KAELEY N, AHMAD S, PATHANIA M, et al. Prevalence and patterns of peripheral neuropathy in patients of rheumatoid arthritis[J]. J Family Med Prim Care, 2019, 8(1): 22-26.

[3] LI Y S, JIANG L, ZHANG Z C, et al. Clinical characteristics of rheumatoid arthritis patients with peripheral neuropathy and potential related risk factors[J]. Clin Rheumatol, 2019, 38(8): 2099-2107.

[4] GWATHMEY K G, SATKOWIAK K. Peripheral nervous system manifestations of rheumatological diseases[J]. J Neurol Sci, 2021, 424: 117421.

[5] KISHORE S, MAHER L, MAJITHIA V. Rheumatoid vasculitis: a diminishing yet devastating menace[J]. Curr Rheumatol Rep, 2017, 19(7): 39.

[6] LOKINENI S, AMR M, BOPPANA LKT, et al. Rheumatoid vasculitis as an initial presentation of rheumatoid arthritis[J]. Eur J Case Rep Intern Med, 2021, 8(4): 002561.

[7] ROY CHOUDHURY A, ROY CHOUDHURY A. Leukocytoclastic vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis[J]. Cureus, 2021, 13(8): e17124.

[8] MERTZ P, WOLLENSCHLAEGER C, CHASSET F, et al. Rheumatoid vasculitis in 2023: changes and challenges since the biologics era[J]. Autoimmun Rev, 2023, 22(9): 103391.

[9] 吴以岭. 气络-NEI网络相关性探析[J]. 中医杂志, 2005, 46(10): 723-726.

[10] 吴以岭. “脉络-血管系统”相关性探讨[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 5-8.

[11] 林珮琴. 类证治裁[M]. 孔立, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1997: 318.

[12] 王清任. 医林改错[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 68

[13] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 脉络学说的核心理论: 营卫承制调平[J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 3-7.

[14] 姜泉. 痹病必挟瘀[J]. 北京中医, 1994(5): 12-13.

[15] 段玉裁. 说文解字注[M]. 北京: 中华书局, 2013: 22.

[16] 王建, 巩勋, 唐晓颇, 等. 1602例类风湿关节炎患者中医证候分布特点的多中心横断面调查[J]. 中医杂志, 2018, 59(11): 963-967.

[17] GENTA M S, GENTA R M, GABAY C. Systemic rheumatoid vasculitis: a review[J]. Semin Arthritis Rheum, 2006, 36(2): 88-98.

[18] HORTON JOEL, KUMTHEKAR ANAND. A vanishing entity: rheumatoid vasculitis[J]. Am J Med, 2018, 131(11): 1310-1313.

[19] IFTIMIE G, OPRIŞ-BELINSKI D, ABOBULUI M. Dermatologic manifestations of rheumatic diseases[J]. Medic.ro, 2019, 130: 2520.

[20] ARTIFONI M, ROTHSCHILD P R, BRÉZIN A, et al. Ocular inflammatory diseases associated with rheumatoid arthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2014, 10(2): 108-116.

[21] MORGAN-WARREN P J, DULKU S, RAVINDRAN J, et al. Peripheral ulcerative keratitis as the presenting feature of systemic rheumatoid vasculitis without joint involvement[J]. Int Ophthalmol, 2014, 34(4): 933-935.

[22] 姜泉, 周新尧. 从湿热瘀论治类风湿关节炎[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(4): 279-280, 287.

从风邪论治过敏性支气管肺曲霉病

王怡然[1],刘 学[2],张 伟[2]

(1.潍坊市中医院,山东 潍坊 261041; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 肺为娇脏,易受风邪侵袭,而风邪与过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)的发病与进展密切相关。风邪贯穿ABPA的全程,主要为风袭肺卫、风伏肺脏、风毒损络等病机表现。辨治ABPA要重视风邪,根据不同阶段的病机特点酌情配伍风药,通过益气疏风、祛风宣肺、搜风通络等治法,使表邪解、伏风去、肺络通。在ABPA外邪袭肺阶段运用益气固表疏风之品,以充盛肺气,祛风外出,固护腠理,防止内入;风伏肺脏为防治该病的关键一环,治疗上采用祛风宣肺,理气化痰,令风无所遁伏;风毒损络阶段祛风解毒,破除癥瘕,搜风通络并举,使风毒除、癥瘕破、络脉通。

[关键词] 过敏性支气管肺曲霉病;风邪;风邪袭卫;风伏肺脏;风毒损络;益气疏风;祛风宣肺;搜风通络
[中图分类号] R259.622 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0161-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.006

Treating Allergic Bronchopulmonary Aspergillus from Wind Pathogen

WANG Yiran[1],LIU Xue[2],ZHANG Wei[2]

(1.Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine,Weifang 261041,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China)

Abstract Lung is a delicate zang-organ, which is easily invaded by wind pathogen. Wind pathogen is closely related to the onset and progression of allergic bronchopulmonary aspergillosis(ABPA). Wind pathogen runs through the entire process of ABPA, mainly manifested as pathogenesis such as wind attacking lung defense, latent wind in lung, and wind toxin damaging collaterals, etc. We should pay attention to wind pathogen in diagnosis and treatment of ABPA,advocate the appropriate combination of wind medicine according to the pathogenesis characteristics of different stages of the disease, and use treatment methods such as replenishing qi and dispersing wind, expelling wind and ventilating lung, removing wind and dredging collaterals to release exterior pathogens, expel latent wind, and dredge lung collaterals. During the stage of exterior pathogen attacking lung, medicinals for tonifying qi, consolidating exterior, and dispersing wind should be used to benefit lung qi,expel wind, consolidate striae and interstice and prevent pathogen from entry. The stage of latent wind in lung is the

[收稿日期] 2023-10-22
[基金项目] 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);山东肺系病热毒流派传承工作室建设项目(批文号:鲁卫函〔2021〕45号)
[作者简介] 王怡然(1997—),男,山东潍坊人,医学硕士,住院医师,主要从事呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。电话:15063676383;邮箱:2530989324@qq.com。
[通信作者] 张伟(1963—),男,山东济南人,教授,博士研究生导师,主要从事呼吸系统疾病的中西医结合临床研究。电话:18363021768;邮箱:huxizhijia@126.com。

key to prevent and treat this disease. In the treatment, expelling wind and ventilating lung, regulating qi and resolving phlegm could prevent wind from escaping. In the stage of wind toxin damaging collaterals, expelling wind and removing toxin, breaking abdominal mass, removing wind and dredging collaterals should be used in combination to eliminate wind toxin, break abdominal mass, and clear collaterals.

Keywords allergic bronchopulmonary aspergillosis; wind pathogen; wind pathogen attacking lung defense; latent wind in lung; wind toxin damaging collaterals; replenishing qi and dispersing wind; expelling wind and ventilating lung; removing wind and dredging collaterals

过敏性支气管肺曲霉病(ABPA)是由曲霉菌引发的超敏性疾病,以肺部浸润影与近端支气管扩张为主要特征,其中影像学具有游走性、多变性、易复发性的特征。西医诊断标准较为明确,多应用激素与抗真菌药物治疗。中医无对应确切病名,相关中医病机论述亦较为少见。纵观六淫之邪为病,其中风邪清扬开泄、善动不居、易兼他邪等特点与ABPA的发病密切相关。笔者通过分析ABPA与风邪的关系,结合风邪致病理论,认为风邪与ABPA的病因、病机、临床表现密切相关,试将应用风药论治ABPA思路论述如下。

1 ABPA概述

ABPA是由曲霉菌引发的超敏性疾病,好发于哮喘与肺囊性纤维化的患者,以存在于支气管各级分支的曲霉菌抗原出现免疫应答并引起肺部浸润影与近端支气管扩张为主要特征,临床分为急性期、缓解期、加重期、激素依赖期与纤维化期[1]。急性期主要症状为咳嗽、喘息、发热、胸痛、咯血及咳吐脓痰与棕色痰栓,若不及时治疗可发展为广泛的支气管扩张、肺纤维化、肺动脉高压,出现不可逆的肺功能损害导致呼吸衰竭。治疗上包括口服糖皮质激素,联合伊曲康唑、伏立康唑等抗真菌药物,对症支持治疗等作为一线治疗方案。患者因长期服用激素,会出现诱发/加重感染、库欣综合征、胃肠道不适、骨质疏松等不良反应,长期应用抗真菌药物也有产生耐药性、损害肝肾功能的风险。

2 ABPA病理学分析与诊断标准

曲霉菌孢子分布广泛,一般不会引起病原体感染。当大量吸入或患者免疫力低下时,机体感染曲霉菌,最常见的为烟曲霉菌。曲霉菌菌体可释放蛋白酶、变应原与曲霉菌素,通过水解细胞外基质中蛋白质,破坏气道上皮细胞、损害纤毛与黏液清除功能、抑制吞噬细胞活性实现自身长期定植。易感个体吸入烟曲霉菌后,产生菌丝与孢子活化淋巴细胞并释放白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)、免疫球蛋白E(IgE)等,作用于肥大细胞、嗜酸性粒细胞、肺泡巨噬细胞等,出现烟曲霉特异性免疫球蛋白(sIgE)、血清总IgE升高及炎症细胞浸润,引起气管壁及周围肺泡组织的炎症反应[2]。由是观之,ABPA是由多种炎症细胞、炎性介质、细胞因子参与的变应性疾病。

根据2022年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组修订的专家共识[1],制定ABPA诊断标准。①相关疾病:顽固性或重症哮喘,肺囊性纤维化,慢阻肺,支气管扩张症,等;②主要标准:烟曲霉皮试速发试验(+),或血清烟曲霉sIgE水平升高;血清总IgE>1 000 kU/L;③影像及血液检查:符合ABPA的肺部影像学改变,包括支气管扩张(树芽征、指套征、牙膏征等)、游走性肺部浸润影、实变与结节(上叶多发)等,血清烟曲霉sIgG或沉淀素(+),嗜酸性粒细胞$>0.5\times10^9$/L。符合上述诊断标准至少两条可诊断为ABPA。

3 ABPA病因病机

ABPA隶属变应性疾病范畴,可将其归属于中医学哮病、喘病、咳嗽、肺痈、肺痹、肺痿等病证范畴,其中哮病、喘病贯穿疾病始终,咳嗽、肺痈多见于急性期与加重期,肺痹、肺痿对应纤维化期。周仲瑛认为中医所谓风邪应包含某些过敏源引起的变应性疾病及其临床表现,外风上犯,触动伏痰,如吸入粉尘、真菌、烟毒、动物毛屑等均可引发上呼吸道过敏症状,基于风邪论治过敏性疾病,也有抗变态反应的意义[3]。冯淬灵等[4]亦认为外风始受于肺,凡皮肤接触或呼吸道吸入的致敏源均属外感六淫中风邪的致病范畴,截断风邪能有效防止变应性疾病进程。王

赛等[5]认为ABPA主要责之于痰、瘀、虚,病位在肺,后累及脾、肾。我们在此基础上强调风邪在ABPA全程中的作用,风邪贯穿病程始终,初期风邪袭犯卫表,影响肺气宣肃;中期风邪伏藏于肺,风与痰瘀互搏,伺机而动,卒逢外邪,内外相合,败坏脏腑;后期邪盛正虚,化为毒邪,深入肺络,结聚攻窜,血络损伤。

4 风邪与ABPA发病相关性

4.1 清扬开泄,袭扰阳位

《素问·太阴阳明论》曰:“伤于风者,上先受之。”风属阳,其性轻扬升散,以升发、向上、向外为致病特点,易伤头面诸窍、肌表皮毛等部位。肺属上焦,与心同属二阳脏,开窍于鼻,外合皮毛,与外界相连通,易为风邪累及。《金匮要略·肺痿肺痈咳嗽上气病脉证治第七》曰:“风中于卫,呼气不入。”故外风犯肺,可见咳嗽、喘息诸症。肺为五脏六腑之华盖,宣散卫气于肌表皮腠,避免外感诸邪袭扰。同时肺为娇脏,清虚之体,不耐攻伐,皮毛先受邪气,内舍于肺[6]。故风邪袭肺为引起ABPA的重要病因。

4.2 善动不居,变化多样

《素问·风论》曰:“风性善行而数变。”善行是指风邪致病具有“善动不居,游移不定”的特点,而数变是指“骤起骤消,变化多样”的特点。风邪之为病,发无定处,时现时隐。以风邪为先导的疾病往往发病急骤,传变十分迅速。ABPA患者多有哮喘与霉菌暴露史,置身于阴暗、潮湿的环境,接触烟曲霉菌后急性起病,头痛、肌痛、喘息气促,血清中嗜酸性粒细胞与IgE水平明显升高。患者影像学表现为反复性、游走性的肺部浸润影,不与某一分期相关联,因痰栓阻塞支气管出现条带状、牙膏状、指套状多样阴影,口服糖皮质激素一段时间后症状改善、肺部病灶吸收明显。许多患者起病隐匿,潜消暗损,往往出现中心性支气管扩张,需结合相关特异性血液检查才能得出诊断。以上特征均与风邪善行数变的特点相一致。

4.3 百病之长,易兼他邪

《素问·玉机真脏论》指出:“风者,百病之长也。”王冰对此注解为:长,先也,先百病而有也。风邪为病,常常兼夹他邪合而伤人,作为疾病攻城略地之先导。《临证指南医案·卷五·风》曰:“盖六气之中,惟风能全兼五气,如兼寒曰风寒,兼暑曰暑风,兼湿曰风湿,兼燥曰风燥,兼火曰风火……盖因风能鼓动此五气而伤人。”[7]257-258指出风邪具有鼓舞、夹持诸邪之功,并可助长五邪的毒力与侵袭力,《温病条辨·卷四·杂说·风论》亦云:“五运六气,非风不利,风者,六气之帅也,诸病之领袖也。”[8]藉由风邪加持,邪气方可便利窜行于内外,外透肺卫,内达肺络,病情疾进,导致患者预后较差[9]。

5 风邪致病贯穿ABPA全程

5.1 风袭肺卫

李雯雯等[10]通过论述咳嗽、哮病、喘证、肺胀等疾病与风邪的关系,提出风邪为肺系病之始发与首要病因。风袭肺卫,皮毛不固,肺失宣降,气道挛急,出现恶寒发热,伴有不同程度喘息、咳嗽等症,这一阶段与ABPA急性起病早期相类似。同时部分应用激素治疗好转的患者,多因感受风邪症状反复。雷曙槟等[11]对20例复发ABPA患者进行回顾性分析,发现患者均有发热、咽痒、咳嗽、喘息等外风犯肺表现,同时通过构建模型得出嗜酸性粒细胞水平为疾病复发的独立危险因素。彭艳等[12]通过临床研究发现,应用祛风降肺法治疗嗜酸粒细胞性支气管炎可有效降低患者症状积分及嗜酸粒细胞水平。王颖等[13]应用祛风宣肺方治疗咳嗽变异性哮喘风邪犯肺证,发现其疗效与吸入性激素相当,可显著降低患者血清嗜酸性粒细胞、IgE水平,故推测风邪可能通过影响嗜酸性粒细胞水平推动疾病始发或复发。

5.2 风伏肺脏

感风邪后,若体质虚弱、肺气亏损,腠理开疏,正气虚怯,或祛邪未尽,可使风邪循肤入里,内归于肺,潜消暗损,化为伏风,败坏脏腑,久之不去。伏风壅塞气道,肺不布津,水湿内停,痰饮内生[14]。顽痰胶结阻络,气血失运,瘀血内生,血虚生风,痰瘀日久化热,热极亦可生风。伏风为触发之扳机,瘀血为迁延之祸首,顽痰为发作之宿根,痰瘀伏风相互搏结,胶固难除[15]。风、痰、瘀与ABPA中肺脏病理的诸多形态学改变一致,如气道炎性浸润、黏液浓缩、微血管新生等。根据中医取象比类的思想,提出伏风痰瘀互结与ABPA在现代医学中的过敏、细胞外基质(ECM)沉积、血管重塑相吻合。笔者认为风伏肺脏是ABPA进展与复发的关键一环:外有非时之感,内

有壅塞之气，膈有胶固之痰，外风引动伏风，内外合邪，闭塞气道，肺气上逆，搏击有声，患者喘息气急，迁延难愈。

5.3 风毒损络

《金匮要略心典·百合狐惑阴阳毒病脉证治第三》曰："毒者，邪气蕴蓄不解之谓。"[16]伤风表不解，蓄积于里，化为风毒。毒邪致病特点为：盘踞痼结，深伏于里；起病急骤，传变迅速；暴戾秽浊，证候危重；胶结难化，缠绵难愈[17]。ABPA后期患者咳嗽、咳痰、呼吸困难等诸症危重，肺功能明显下降，患者出现不可逆的通气与弥散功能降低，甚则导致呼吸衰竭，与毒邪致病相似，标志着风毒已成。肺络系手太阴肺经别出，分布于肺脏的部分。肺络逐层分级，交错纵横，运行气血，濡养肺脏，传导信息，维持肺脏物质基础与功能的协调统一。现代医学研究发现，肺络作为肺脏体与用的结构基础，类似于肺内逐级分支的支气管树、肺泡及伴行的血管与淋巴管，承担气血交换、免疫防御、神经内分泌传递等功能[18]。《临证指南医案·卷四·积聚》指出："初为气结在经，久则血伤入络"[7]195-196。肺络络体窄小、气血缓行，风毒易入难出，具有易滞易瘀、易积易聚的病机特点，患者可表现为少气、胸痛、唇甲紫绀、舌质黯等。ABPA患者此时影像学表现为中心型支气管扩张、部分气管内可见黏液嵌顿，严重者可见肺间质纤维化改变，此时已达风毒损络阶段。痰风相驳，痰凝毒聚，患者咳吐脓痰，毒盛则内可见棕色痰栓，毒伤血络可见痰中带血、咯血等症，凡此皆为风毒损络之佐证。

6 应用风药辨治ABPA

风药理论由张元素首先提出，效法天地五运，根据药物气味厚薄、升降浮沉将不同药物归类，其中归属于"风、生、升"类药物称为风药，李东垣将其进一步发挥，把辛散升浮之品称为风药。后经历代医家延伸，将祛风解表、祛风除湿、平肝息风、祛风止痉、祛风通络等药物，不论治疗外风内风，皆在风药之列[19]。现代药理学研究表明，常用风药如麻黄、羌活、防风、升麻等均有抗炎、解热、扩张血管、抗病毒、调节免疫功能等作用[20]。根据ABPA所处不同时期，合理运用风药可减轻病患痛苦，延缓疾病进展。

6.1 益气疏风，固护腠理

风邪常为外邪致病先导，邪气攀附风邪而致病。在ABPA早期，患者多表现为气道高反应，出现遇风而咳的表现[21]。此时当治以益气疏风解表法，治以屏风益气方，药物组成：太子参、麦冬、五味子、黄芪、白术、防风、甘草、蜂房、徐长卿。疏风解表，常用防风、蜂房、徐长卿这一药组。防风质地松软而润，为"风药之润剂"，又为"治风之通用药"，兼有胜湿止痛之效，性辛、甘，微温而不峻烈，故风寒、风热、风湿等外感表证均可应用[22]。蜂房、徐长卿均归胃经，有祛风、除湿、止痛之效，兼益气补虚，两药叠加，祛风补虚之力更雄，可用于多种风邪相关疾患[23]。ABPA缓解期肺气受损，卫外不足，腠理不固，患者表现为畏风畏寒、乏力懒言、自汗易感等症，予太子参、黄芪、白术、防风、五味子等益气固表之品，取玉屏风之意，补益肺气，固护肌表，防止风邪侵袭。

6.2 祛风宣肺，理气化痰

若早期误诊失治或抗炎抗过敏效果不显，则风邪由表入里，肺失宣肃，邪伏于内，夹痰夹瘀，败坏肺脏。临床表现为咳嗽加重、咳痰增多，哮喘反复发作，肺内反复出现游走性浸润影。此时治以祛除伏风、理气化痰法。治以自拟太圣肃白汤加减，药物组成：麻黄、杏仁、桔梗、川贝母、石膏、金银花、蒲公英、丹参、川芎、木香、陈皮、甘草。麻黄、杏仁相须为用，一升一降，以祛风散邪，恢复肺气宣降之权，使邪气去，肺气和；生石膏开闭透邪；桔梗、川贝母祛痰止咳、散瘀排脓；痰闭肺热，以金银花、蒲公英清热解毒，疏散风热；丹参、川芎活血消痈[24]。先贤有"善治血者，不求有形之血，但求无形之气""治痰先治气，气顺痰自清"等认识，强调理气在化痰、散瘀中的作用，木香、陈皮等辛散理气之品助兴药力。此为ABPA防治中的关键一环，对疾病的预后与转归有深远的影响。

6.3 破除癥瘕，搜风通络

风邪蓄积日久，化为风毒，久病血瘀，血病则络病，毒损肺络，癥瘕结聚。此时风毒深伏肺络，盘踞痹阻。治疗宜祛风毒、通肺络，予间质肺纤饮加减，药物组成：麻黄、杏仁、炒白果、桔梗、黄芪、丹参、川芎、地龙、僵蚕、全蝎、蜈蚣。虫类药物亦属于风药范畴，作用迅猛，攻补兼备，可直接入血分，深入络脉，破除癥瘕，搜风通络。其中地龙长于通络，又具清肺平喘之功[25]；全蝎、蜈蚣、僵蚕长于通络止痛，攻毒散

结;水蛭长于破血通络,涤荡瘀毒。虫类药物均性善攻逐走窜,通达络体,搜风散毒。临床可根据病情选择单用或联用。

由于部分虫类药物具有一定毒性,或偶可见患者出现过敏症状,故应用时宜从小剂量开始,逐步加量,切忌急于求成[26]。同时久病难耐峻攻,风药多为辛散之品,恐其耗伤阴液,故应寓补于通,辅以黄芪、百合、山药等气阴双补之品,方可通不致虚。

7 结束语

风邪与ABPA的发病、进展、预后密切相关,契合该病具有起病隐匿、进展迅速、病势缠绵反复的特点。临证应对患者所处的病情阶段进行正确研判,并根据该病不同阶段的致病特点,合理选择疏风、祛风、搜风等治法,方能收到较好疗效。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 变应性支气管肺曲霉病诊治专家共识(2022年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2022,45(12):1169-1179.

[2] 冉启娟,李芳伟,万毅新. 过敏性支气管肺曲霉菌病发病机制、诊断及辅助检查的研究进展[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2022,30(3):126-130,136.

[3] 邵臧杰,王盼盼,李红,等. 周仲瑛运用膏方治疗哮喘缓解期经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(7):1183-1185,1198.

[4] 冯淬灵,王骏,崔洪燕. 从风论变态反应性疾病变应性进程[J]. 中医杂志,2013,54(18):1553-1555,1561.

[5] 王赛,陈宪海. 过敏性支气管肺曲霉病中医病因病机探讨[J]. 吉林中医药,2014,34(7):671-673,756.

[6] 贾双双,张伟. 从风论治隐原性机化性肺炎[J]. 中华中医药杂志,2020,35(8):3944-3946.

[7] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼,整理. 北京:人民卫生出版社,2006.

[8] 吴瑭. 温病条辨[M]. 南京中医药大学温病学教研室,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:318-219.

[9] 陈玉萍,马淑然,王乐鹏. “风为百病之长”机理探析[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(8):1584-1586.

[10] 李雯雯,朱雪,郭梦倩,等. 论风邪在多种呼吸系统疾病发病机制中的重要作用[J]. 时珍国医国药,2013,24(11):2738-2739.

[11] 雷曙槟,汤蕊. 变应性支气管肺曲霉菌病复发的危险因素[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志,2021,15(6):625-628.

[12] 彭艳,冯文战,高立,等. 祛风降肺颗粒治疗嗜酸粒细胞性支气管炎临床观察[J]. 山西中医,2019,35(3):14-16.

[13] 王颖,史利卿,马建岭,等. 祛风宣肺方对咳嗽高敏感性豚鼠神经源性炎症的作用及机制研究[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(4):304-309.

[14] 周唯. 论风痰[J]. 山东中医药大学学报,2009,33(3):192-193.

[15] 张宇婧,梁磊,闫永彬. 基于网络药理学探讨搜风愈喘方拆方“祛宿痰方”调控儿童哮喘的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2021,23(10):3578-3589.

[16] 尤怡. 金匮要略心典[M]. 雷风晓雪,点校. 北京:中国中医药出版社,1992:118-119.

[17] 张翌蕾,崔应麟. 毒邪学说研究进展[J]. 中华中医药杂志,2020,35(10):5074-5076.

[18] 苏健,张伟. 基于肺络癥瘕聚散理论探讨特发性肺间质纤维化的病机及治疗[J]. 中医杂志,2021,62(11):947-950,970.

[19] 田传玺,李璐,陈琳雯,等. 杨道文教授应用“风药”治疗肺系病[J]. 中日友好医院学报,2021,35(5):311,313.

[20] 黄明进,郭刚,徐立军,等. 解表药药性与挥发油成分相关性研究[J]. 北京中医药大学学报,2009,32(2):101-103.

[21] 杨珍,祝贺,吴克,等. 呼出气一氧化氮、嗜酸性粒细胞、曲霉皮肤试验及血清免疫球蛋白E对变应性支气管肺曲霉病的诊断价值[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(11):1298-1301.

[22] 曹思思,史磊,孙佳琳,等. 防风的化学成分及药理作用研究进展[J]. 现代中药研究与实践,2021,35(1):95-102.

[23] 院倩,张广德,黄珂. 魏子孝教授应用蜂房药对配伍经验举隅[J]. 天津中医药,2022,39(3):291-294.

[24] 刘庆银,张伟. 张伟教授运用风药经验[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(5):932-934.

[25] 姚莉,程娜娜. 从治风论地龙治疗支气管哮喘[J]. 山东中医药大学学报,2012,36(3):195,216.

[26] 韦彦羽,姚旗欢,倪伟. 虫类药治疗变态反应性疾病的利与害[J]. 上海中医药大学学报,2022,36(2):89-93,100.

基于《黄帝内经》病证结合思想探讨疾病循证病机-证治体系研究模式

吴春丽[1,2],李可建[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.济南市中西医结合医院,山东 济南 271100)

[摘要] 深度挖掘《黄帝内经》病证结合思想,《黄帝内经》首开辨病论治之先河,在此基础上,又将辨病与脏腑辨证、病因辨证、经络辨证及六经辨证有机结合,开启了病证结合思想的萌芽,为后世病机、证候、治则治法理论的发展奠定了坚实的理论基础。基于病机、证候、治法、方药之间的内在联系性与统一性,提出病证结合是循证病机-证治体系的立论基础,循证病机-证治体系以疾病为研究基础,以病机为核心要素,以临床疗效为评价标准,"基于疗效,评价病机"是构建疾病循证病机-证治体系的关键。在疾病循证病机-证治体系的构建过程中,借鉴循证医学系统评价的方法,通过"以方测证、验证病机"的方式,为循证病机-证治体系的构建提供思路。

[关键词]《黄帝内经》;辨病论治;病证结合;循证病机-证治体系;以方测证;验证病机
[中图分类号] R222.19 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0166-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.007

Exploration on Research Mode of Evidence-Based Pathogenesis-Syndrome Treatment System Based on Combination of Disease and Syndrome in *Inner Canon of Huangdi*

WU Chunli[1,2],LI Kejian[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Jinan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Jinan 271100,China)

Abstract This paper deeply explores the idea of combining disease and syndrome in *Inner Canon of Huangdi* which is the pioneer of differentiation and treatment of the disease. On this basis, the book combined disease differentiation with syndrome differentiation according to zang-fu organs, etiology, meridians and collaterals, and six meridians, which initiated the idea of combining disease and syndrome, and established a solid theoretical foundation for the development of pathogenesis, syndrome, treatment principle and method in later generations. Based on the internal connection and unity among pathogenesis, syndrome, treatment method, formulas and medicines, it is proposed that the combination of disease and syndrome is the theoretical basis of evidence-based pathogenesis-syndrome treatment system, which takes disease as the research basis, pathogenesis as the

[收稿日期] 2023-10-18
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:82374311);山东省科学技术厅重点研发计划(编号:2021CXGC10510);山东省中医药管理局齐鲁医派中医学术流派传承项目(批文号:鲁卫函〔2021〕45号)

[作者简介] 吴春丽(1990—),女,山东济南人,主治医师,2020年级博士研究生,研究方向:重大疾病的循证病机-证治体系构建研究。电话:13863460312;邮箱:1174120343@qq.com。
[通信作者] 李可建(1974—),男,山东桓台人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事重大疾病的循证病机-证治体系构建研究。电话:0531-89628526;邮箱:kjli4094@sina.com。

core element, and clinical efficacy as the evaluation standard. "Evaluation of pathogenesis based on efficacy" is the key to the construction of evidence-based pathogenesis-syndrome treatment system. In the construction process, the method of systematic evaluation of evidence-based medicine is used for reference, and the way of "syndrome verification according to formula and pathogenesis verification" is used to provide idea for the construction of evidence-based pathogenesis-syndrome treatment system.

Keywords *Inner Canon of Huangdi*; treatment based on disease differentiation; combination of disease and syndrome; evidence-based pathogenesis-syndrome-treatment system; syndrome verification according to formula; pathogenesis verification

循证病机-证候-治法-方药体系（以下简称循证病机-证治体系）是遵循中医临床疗效证据构建的病机-证治理论体系[1]，与传统的病机-证治体系最大的区别在于其遵循最佳临床证据。自古以来，中医药的临床疗效评价多以临床个案和经验总结为主，这种传统的研究模式在一定程度上促进了中医药的发展，但是也存在着主观性强、客观性弱、系统性不够的缺点。因此，创新原有研究模式，构建以临床疗效为核心的循证病机-证治体系势在必行。

循证病机-证治体系的构建以病证结合为立论基础，病与证是中医诊疗过程中不可分割的有机整体，病是整体，证是局部，病为纲，证为目，证从属于病，病统领诸证。所辨之"证"必须与作为基础的"病"结合，才有准确的适用前提[2]。病证结合是辨证施治的关键[3]，是中医诊疗的核心，先立病，后分证，乃病证结合之精髓。

1 《黄帝内经》病证结合思想概述

病证结合思想的构建始于《黄帝内经》（以下简称《内经》），《内经》确立了辨病与辨证并举的原则[4]，是病证结合论治理论的萌芽[5]。《内经》中虽无专论，但其实际内容已涵盖了辨病论治与辨证论治的理念，并在此基础上，萌生了病证结合之雏形，为后世病证结合论治思想奠定了坚实的理论基础。

1.1 病证结合思想探源

谈及病，《内经》中关于疾病的记载多达数百种[6-7]，《素问》之《热论》《疟论》《咳论》《痹论》《痿论》，以及《灵枢》之《胀论》等，都是以疾病来命名，且《内经》中多次提及病名，如"阴阳交""脾瘅""劳风""肾风""肉疳病""鼓胀""血枯""伏梁""消中"等，并在多数篇章中提及病名及相应的治疗。如《素问·腹中论》中有"有病心腹满，旦食则不能暮食，此为何病……名为鼓胀……治之以鸡矢醴"；《素问·病能论》"有病怒狂者，此病安生……病名曰阳厥……使之服以生铁落为饮""有病身热解㑊，汗出入浴，恶风少气……病名曰酒风……以泽泻、术各十分，麋衔五分，合，以三指撮为后饭"；《素问·奇病论》"有病口甘者，病名为何……此五气之溢也，名曰脾瘅……治之以兰""口苦者病名为何……病名曰胆瘅……治之以胆募俞"；《灵枢·邪客》"夫邪气之客人也，或令人目不瞑不卧出者……治之奈何……饮以半夏汤一剂，阴阳已通，其卧立至"等。以鸡矢醴治疗鼓胀、生铁落饮治疗阳厥、泽泻饮治疗酒风、兰草治疗脾瘅、胆募俞穴治疗胆瘅、半夏秫米汤治疗目不瞑等，根据疾病的特点采取不同的治疗，首开辨病论治之先河。

同时，《内经》不仅重视辨病，更在"病"的基础上，深入探讨其病因病机、症状特点、鉴别要点及治疗方法。《素问·病能论》指出："有病颈痈者，或石治之，或针灸治之……夫痈气之息者，宜以针开除去之。夫气盛血聚者，宜石而泻之。"在论述颈痈疾病时，针对不同的病机采取不同的治疗，属于邪气结于经脉不通者，宜用针灸行气祛邪，属于气血壅滞于皮肤者，宜用砭石刺之以破血逐瘀。《素问·经脉别论》还分别从六经的角度论述了六经经脉偏盛所发生的不同病证及相应的补泻治法。

《素问·脏气法时论》在论及五脏病之虚实时，指出："肝病者，两胁下痛引少腹，令人善怒……气逆，则头痛耳聋不聪，颊肿。取血者。"提出肝脏病两胁下疼痛并牵引少腹、急躁易怒是肝气实的症状，肝气上逆则头痛，治疗应取厥阴、少阳之经脉，刺其出血。不论是颈痈病的邪气阻滞证与气血壅滞证，抑或六经病之经脉偏盛证，抑或肝脏病之肝气虚实证候，均记载了大致明确的病名、证候和相应的治疗措施，已初步将辨病与辨证有机结合，病证结合的思想已初具雏形，具体表现在以下几个方面。

1.1.1 寓脏腑辨证于辨病

脏腑辨证是基于脏腑病位、气血、阴阳、虚实及

寒热的变化，为治疗提供依据的一种辨证方法。由于历史条件的限制，《内经》中对疾病的辨证多基于脏腑的功能及其病变所表现出的一系列症状进行辨病分证。如《素问·痹论》："凡痹之客五藏者，肺痹者，烦满，喘而呕。心痹者，脉不通，烦则心下鼓。"在论述痹病时，认为五体痹久而不愈，则会发展为五脏痹，五脏痹的辨证则根据临床症状及其病位所在而划分，是脏腑辨证的雏形。

脏腑辨证、病证结合论治的思想在《素问·痿论》《素问·咳论》中亦有相关论述。如《素问·痿论》："五藏使人痿，何也……肺热叶焦，则皮毛虚弱急薄，著则生痿躄也。心气热，则下脉厥而上，上则下脉虚，虚则生脉痿，枢折挈，胫纵而不任地也。"在论及痿证之病时，将其病机总属五脏气热，灼伤津液，导致所合五体失养，其中又以"肺热叶焦"为主要病机。《内经》根据五体分属五脏的理论，从脏腑辨证角度论证五体病证，将痿证分为痿躄、脉痿、筋痿、肉痿和骨痿，这也是寓脏腑辨证于辨病的体现。

又如《素问·咳论》曰："其寒饮食入胃，从肺脉上至于肺，则肺寒，肺寒则外内合邪，因而客之，则为肺咳……肺咳之状，咳则喘息有音，甚则唾血。心咳之状，咳则心痛……肝咳之状，咳则两胁下痛……五脏之久咳，乃移于六腑。"在论述咳嗽时，首先认识到咳嗽的病因病机为外内合邪导致肺的宣降失常，又将咳之病依据脏腑病变所表现出的不同症候特点辨证分为肺咳、心咳、肝咳、脾咳、肾咳，又根据"五脏久咳移于六腑"的理论，再区分为胃咳、胆咳、大肠咳、小肠咳、膀胱咳和三焦咳，脏腑辨证贯穿于辨病之中。

《灵枢·胀论》以脏腑辨证区别五脏之胀与六腑之胀，也是寓脏腑辨证于辨病的典型篇章，首先将"其脉大坚以涩者"辨为"胀病"，后根据脏腑功能特点分为五脏之胀与六腑之胀，如"夫心胀者烦心短气，卧不安；肺胀者，虚满而喘咳；肝胀者，胁下满而痛引小腹。"

1.1.2 寓病因辨证于辨病

《灵枢·口问》曰："夫百病之始生也，皆生于风雨寒暑，阴阳喜怒饮食居处，大惊卒恐。"明确提出了外感六淫、内伤七情以及饮食劳倦起居失常是病因的三个重要方面。《素问·至真要大论》指出"夫百病之生也，皆生于风寒暑湿燥火，以之化之变也"，提出外感六淫是疾病的常见病因，《内经》时期已形成了相对系统的病因辨证体系，对后世审证求因、辨证论治以及病证结合均具有重要的指导意义。

《素问·痹论》曰："风寒湿三气杂至，合而为痹也。其风气胜者为行痹，寒气胜者为痛痹，湿气胜者为着痹也。"首先将"风寒湿三气杂至，合而为痹"辨为痹病，后根据其临床症状及感邪偏重辨证分为行痹、痛痹和着痹，亦是外感病因辨证的体现。

《内经》中与"消渴"密切相关的疾病有脾瘅、消瘅、消中、热中等，其病因不外乎饮食不节与五脏虚弱，如《素问·通评虚实论》"凡治消瘅，仆击，偏枯……肥贵人，则高粱之疾也"，《素问·腹中论》"夫热中消中者，皆富贵人也，今禁高粱是不合其心"，《素问·奇病论篇》"脾瘅……此肥美之所发也，此人必数食甘美而多肥也"。这些认识将消渴的主要病因责之于久食肥甘厚味、饮食不节。另在《灵枢·五变》有"五脏皆柔弱者，善病消瘅"；《灵枢·本脏》有"心脆则善病消瘅热中，肺脆则苦病消瘅易伤，肝脆则善病消瘅易伤，脾脆则善病消瘅易伤，肾脆则善病消瘅易伤"，也提出了五脏虚弱是消瘅的主要病因。

《内经》对于"不寐"的病因辨证散在各篇。如《灵枢·大惑论》言："卫气不得入于阴，常留于阳，留于阳则阳气满，阳气满则阳腨盛，不得入于阴则阴气虚，故目不得瞑矣。"提出阳不入阴，卫气失司，营卫失和，是不寐之病因。另外，《素问·逆调论》在论述经络气逆而喘息不得卧的病变时，亦明确强调了"胃不和则卧不安"，多种因素导致的胃气失和也是不寐之病因。

关于腹痛的病因辨证，《内经》中也有诸多记载。《素问·举痛论》将腹痛的病因责之于寒邪，指出："寒气客于厥阴之脉……寒气客于脉中，则血泣脉急，故胁肋与少腹相引痛矣。厥气客于阴股……腹痛引阴股。寒气客于小肠，小肠不得成聚，故后泄腹痛矣。"同样，热邪也是引起腹痛的重要因素，如："热气留于小肠，肠中痛，瘅热焦渴则坚干不得出，故痛而闭不通矣。"热邪留滞小肠，肠中痛，津伤而便不通。另外，在《灵枢·五邪》有云："邪在脾胃……阳气不足，阴气有余，则寒中肠鸣腹痛。"脾阳亏虚，虚寒中生，也渐致脘腹疼痛。《灵枢·厥病》指出，"心腹痛，懊悗发作肿聚，往来上下行，痛有休止，腹热，喜渴涎出者，是蛟蛕也"，也认识到腹痛与蛔虫积聚有关，均对后世腹痛的辨治影响深远。

1.1.3　寓经络辨证于辨病

经络是《内经》理论体系的核心内容之一，《内经》重视经络辨证，《素问·刺疟》《素问·刺腰痛》《素问·厥论》均有论述，上述分别是在辨疟疾、腰痛、厥证疾病的基础上，依据疾病的不同证候特点，辨病邪、病位所在经脉而进行的经络辨证，先辨病，后辨证，寓经络辨证于辨病之中。

如《素问·刺疟》云："足太阳之疟，令人腰痛头重……足少阳之疟，令人身体解㑊……足阳明之疟，令人先寒，洒淅洒淅……足太阴之疟，令人不乐，好太息，不嗜食……足少阴之疟，令人呕吐甚，多寒热，热多寒少……足厥阴之疟，令人腰痛少腹满。"根据疟疾不同的临床特点，辨为足太阳之疟、足少阳之疟、足阳明之疟、足太阴之疟、足少阴之疟与足厥阴之疟，并针刺相对应的腧穴进行治疗，以六经经脉作为分证依据。

再如《素问·刺腰痛》云："足太阳脉令人腰痛，引项脊尻背如重状……少阳令人腰痛，如以针刺其皮中……阳明令人腰痛，不可以顾……足少阴令人腰痛，痛引脊内廉……厥阴之脉令人腰痛，腰中如张弓弩弦。"以腰痛部位所在的不同经脉为分证依据，其辨证属于经络辨证的范畴，根据经脉循行部位及所主脏腑的不同，在论治方面提倡辨证分经取治，提出了"刺其郄中""刺少阳成骨之端""刺阳明于骭前三痏"等治疗方法。

《素问·厥论》详述了手足六经之厥证，曰："巨阳之厥，则肿首头重，足不能行，发为眴仆。阳明之厥，则癫疾欲走呼……少阳之厥，则暴聋颊肿而热……太阴之厥，则腹满膜胀……少阴之厥，则口干溺赤，腹满心痛。厥阴之厥，则少腹肿痛。"六经之厥其症状均为经气厥逆的表现，涉及该经及其脏腑的多种病证。如太阳经气厥逆，临床多见头肿而痛、足不能行、眩晕仆倒、咳喘气急、呕血等，厥阴经气厥逆，临床多见少腹肿痛、阴囊收缩、足胫内热、小便不利等。

1.1.4　寓六经辨证于辨病

六经辨证区别于经络辨证是因其存在六经之传变，如《素问·热论》曰："伤寒一日，巨阳受之，故头项痛，腰脊强。二日，阳明受之……十二日，厥阴病衰，囊纵，少腹微下，大气皆去，病日已矣。"此处以六经传变的形式对外感热病证候、传变、治疗、预后的论述，为后世《伤寒论》确立的六经辨证理论奠定了坚实的理论基础。

1.2　病证结合基础上的论治思想

纵观《内经》之病证，在辨病与辨证的基础上也寓有丰富的论治思想。《内经》虽未对疾病的辨证给出系统的论治方法，但已提出了相应的治则、治法与方药。在咳的论治方面，提出了"治脏者治其俞，治腑者治其合，浮肿者治其经"的针刺原则。针刺治疗痹病，一是"循脉之分，各随其过"，针刺病变部位之经穴；二是依据"五藏有俞，六府有合"，五脏痹取其俞穴，六腑痹取其合穴。论治痿证，则以"治痿独取阳明"，"各补其荥而通其俞，调其虚实，和其逆顺"和"各以其时受月"为基本治则。在胀病的治疗中，首先提出胀病初期应"无问虚实，工在疾泻"，后提出根据疾病的虚实采取"补虚泻实"的治疗原则。论治"五脏阳以竭"之水肿病时，提出了"去宛陈莝，微动四极，温衣，缪刺其处……开鬼门，洁净府"五种治法。在论述热病时，提出热病治疗的两个原则：一是"治之各通其藏脉"，疏通病变所在脏腑的经脉；二是提出"其未满三日者，可汗而已；其满三日者，可泄而已"的治疗方法，根据热病发展的不同阶段，病邪在三阳之表，使用浅刺泄热以使热退，病在三阴之里，可使用深刺泄热以使热平。

《内经》开启了病证结合论治思想的萌芽，为后世病机、证候、治则治法理论的发展奠定了坚实的基础，也为循证病机-证治体系的构建提供了重要的理论依据。

2　病机-证治体系概述

2.1　病机-证治体系以病证结合为立论基础

病机-证候-治法-方药体系即病机-证治体系，病机、证候、治法、方药是病机-证治体系的四个基本要素，四者相互联系，相互为用。病机与证候都是对疾病本质的认识，具有客观上的一致性，病机决定证候、证候体现病机，因证立法、随法选方体现辨证论治的全过程[8]。疾病病机-证治体系是基于病证结合思想建立的理论体系，其以疾病为基础，以病证结合为立论基础，与病证结合思想一脉相通。

2.2　病机-证治体系以病机为核心要素

病机之名，首见于《素问·至真要大论》"审察病机，无失气宜……谨守病机，各司其属"，《神农本草经·序录》言"凡欲治病，先察其源，候其病机"[9]，《备急千金要方·序例·诊候第四》中也曾记载"夫欲理病，先察其

源，候其病机”[10]。《诸病源候论》更是以病机为核心诊疗疾病的典范。病机是连接诊断与治疗的桥梁，是立法处方的依据，在辨证论治的过程中，病机起到了承前启后的作用。病机不同，则治疗迥异，以病机为核心要素是病机-证治体系的重要内容。

2.3 病机-证治体系以临床疗效为评价标准

病机-证治体系是一种理论体系，以指导临床为价值导向，以临床疗效为评价标准。临床疗效是评价中医药最直观的指标，中医学不仅是经验医学，更是一门科学，科学讲究最佳的临床证据，可靠的临床疗效始终是中医药生存与发展的基石。因此，病机-证治体系在指导临床活动的同时必须接受临床实践的检验与评价，以提高临床疗效为核心。

2.4 “基于疗效，评价病机”是构建疾病病机-证治体系的关键

病机-证治体系是中医核心的理论体系，中医理论来源于临床并指导临床，临床是检验理论和评价理论的标准，是理论创新的源泉，如何从临床诊疗中提炼精髓、升华理论，继而更好地指导临床是中医发展的关键。因此，以病机为核心要素的病机-证治体系对临床的指导作用是构建病机-证治体系的关键，也是客观评价病机临床指导价值的首要标准[11]。

3 循证病机-证治体系的构建模式

中医临床疗效评价是在中医理论指导下验证中医诊疗的有效性和安全性[12]。自古以来，中医药的临床疗效评价多以临床个案和经验总结为主，以糖尿病足为例，糖尿病足属于中医学脱疽的范畴，本虚标实是其基本病机，但虚实的认识则见仁见智。程益春认为瘀血阻络贯穿疾病始终[13]；秦海洸等[14]总结唐汉钧经验认为脾虚为本，湿热为标；史奎钧认为糖尿病足是在脾胃虚弱、气阴两虚的基础上，瘀血、痰湿、热毒积聚，或阳虚湿毒陷于下之变证[15]。邓铁涛认为脏腑功能虚损为本，气滞、血瘀、痰阻、热毒为标，形成虚实相兼、寒热错综复杂的病机变化[16]。奚九一则提出“因邪致瘀，祛邪为先，辨病分期”的学术观点[17]。赵永昌认为气阴两虚、阴损及阳导致瘀血阻络[18]。袁占盈则认为气虚为本，血瘀为标[19]。由于不同的研究者存在学术流派、临床经验等方面的差异，辨证常出现主观化，据此建立的传统研究模式在一定程度上促进了中医的传承与发展，但是也存在着主观性强、客观性弱的缺点。因此，创新原有模式，构建基于现代临床证据的病机-证治体系势在必行。

3.1 系统评价是循证病机-证治体系构建的有效方法

循证病机-证治体系是在传统病机-证治体系的基础上，引入循证医学的概念，将循证医学应用于中医学，以评估中医临床疗效的理论体系。循证医学即遵循科学证据的医学，其强调最佳临床证据，其证据来自于大样本的前瞻性随机对照试验进行的系统评价[20-21]。近年来，中医药临床试验在中医药临床疗效评价方面的优势愈来愈明显，现代临床试验也为循证病机-证治体系提供了可靠的临床证据，但单个临床试验的论证强度仍然有限，因此，循证医学的系统评价方法成为评估中医临床疗效的有效手段。

系统评价是一种临床试验综合评价研究方法，其用于中医研究多基于中医药的随机对照临床试验，针对某一疾病的某种治法或方药，系统、全面地收集临床研究结果，进行定性或定量合成，以此来评估中医临床疗效[22]。但系统评价对病机及证候的研究较少，没有将病机、证候、治法、方药进行有机结合，无法突出病机对疾病诊疗的指导作用。因此，循证病机-证治体系构建的目的就是应用循证医学的方法，来客观评价病机对临床的指导作用。

3.2 “基于疗效、以方测证、验证病机”是循证病机-证治体系的基本构建模式

基于临床疗效，从现代临床试验中通过系统评价的方式筛选优势治法方药，以方测证，验证病机，是构建疾病循证病机-证治体系的研究思路。基于以上思路，导师首创基于现代临床试验的循证病机-证治体系构建新模式[23]：病证结合-系统评价-获得疗效-以方测证-评价病机-构建体系。运用系统评价方法将疾病循证病机-证治体系的构建方法简述如下。确立某种疾病，以糖尿病足为例，首先，全面系统收集所有关于中医药治疗糖尿病足的临床试验，运用EndNote或NoteExpress软件建立文献题录信息数据库，设置文献纳入及排除标准，筛选符合入组标准的文献，对试验文献进行分类与分组，建立疾病循证病机-证治体系研究数据库。其次，采用Cochrane系统偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评估；运用RevMan软件或Stata软件对试验文献的结局指标进行Meta分析，检验方药的有效性和安全性；敏感性分析用于检测Meta分析结果的稳健性；有效性、安全性、稳健性三者兼备作为循证病机-证治体系构建

的最佳临床证据。最后,分析临床证据,筛选优势方药及其治法,以方测证,确立证候,明确病机,构建疾病的循证病机-证治体系。

4　循证病机-证治体系的构建应用与展望

依据以上构建模式及方法,目前已经完成2型糖尿病[24]、缺血性中风急性期[25]、稳定型心绞痛[26]、糖尿病性脑血管病[27]、糖尿病肾病早期[28]的循证病机-证治体系构建,体系的构建促进了病机理论的发展,也为现代中医药诊疗提供了坚实的理论基础。体系构建的终极目标是为提出以临床证据为基础的中医证据体系增砖添瓦,众所周知,中医临床诊疗方案的制定与完善是专科专病建设的核心工作,中医临床诊疗方案的制定也应当建立在临床证据的基础上[29],因此,采用客观评估体系充实和完善中医临床诊疗方案是下一步工作的重点。首先,伴随新的高质量大样本随机对照研究的不断涌现,应不断纳入新的临床证据以充实和完善该体系;其次,在研究重大疾病的基础上逐步扩大并细化研究病种,不断完善该体系;最后,将依据循证建立的治疗方案与常规治疗方案比较,评估循证病机-证治体系的临床应用效果,实现中医临床诊疗方案的标准化、规范化,为中医理论的创新发展贡献力量。

[参考文献]

[1] 李可建. 循证病机-证治体系工作假说构建[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(6):1138-1139.

[2] 李文英. 中医诸辨证方法纵横论[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2007.

[3] 许颖智,张军平. 病证结合在中医辨证论治中的地位[J]. 中华中医药学刊,2008,26(11):2362-2364.

[4] 朱文锋.《内经》在辨证学上的贡献[J]. 吉林中医药,1986,8(4):1-3.

[5] 童舜华,童瑶,段逸山.《黄帝内经》病证结合论治思想的萌芽[J]. 辽宁中医学院学报,2003,5(1):14.

[6] 烟建华,翟双庆,郭霞珍,等.《内经》疾病命名方法学研究[J]. 北京中医药大学学报,1995,18(5):18-21,72.

[7] 朱鹏举.《黄帝内经》疾病总览及辨疑[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2012.

[8] 李可建. 病机-证治体系的构建模式探讨[J]. 山东中医药大学学报,2010,34(5):381-382.

[9] 马继兴. 神农本草经辑注[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:21.

[10] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 高文柱,沈澍农,校注. 北京:华夏出版社,2008:24.

[11] 李可建. 基于系统评价的循证病机-证治体系构建模式研究[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(3):423-424.

[12] 刘建平. 循证医学与中医疗效评价[J]. 中医杂志,2007,48(1):26-28.

[13] 张洪,崔德芝. 程益春以活血化瘀法治疗糖尿病足的经验[J]. 山东中医杂志,1999,18(6):34-35.

[14] 秦海洸,唐汉钧,张宝华,等. 唐汉钧教授中西结合治疗糖尿病足溃疡经验[J]. 陕西中医,2003,24(9):823-824.

[15] 韦巧玲. 史奎钧治疗糖尿病足经验[J]. 浙江中医杂志,2005,40(3):15-16.

[16] 贾晓林,蔡文就,刘晨峰,等. 邓铁涛教授论治糖尿病足经验[J]. 广州中医药大学学报,2005,22(3):228-230.

[17] 王娟,张如峰,李进龙. 奚九一教授诊治糖尿病足经验[J]. 陕西中医,2007,28(3):320-321.

[18] 修丽梅,刘继前,仝小林,等. 赵永昌脱疽方治疗糖尿病足临证经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(12):1182-1183.

[19] 刘建平. 袁占盈辨治糖尿病足经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(3):236,253.

[20] 刘鸣. 循证医学:临床医学的新趋势[J]. 四川医学,2000,21(11):996-998.

[21] 商洪才,张伯礼,李幼平. 中医药临床疗效评价实践中的思路与方法[J]. 中国中西医结合杂志,2008,28(3):266-268.

[22] 王家良,王吉耀,王觉生,等. 临床流行病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:302.

[23] 李可建. 中医理论研究应用系统评价方法的思路分析[J]. 时珍国医国药,2014,25(5):1179-1180.

[24] 李可建,马丽虹. 基于系统评价的2型糖尿病病机-证治体系构建研究[J]. 山东中医药大学学报,2010,34(6):473,487.

[25] 李可建. 中风循证病机-证治体系构建[J]. 山东中医药大学学报,2015,39(1):3-4,11.

[26] 鹿暖. 稳定型心绞痛循证病机-证治体系构建研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.

[27] 刘敏. 糖尿病性脑血管病的循证病机-证治体系构建[D]. 济南:山东中医药大学,2017.

[28] 陈学君. 基于临床证据的中医药治疗糖尿病肾病早期循证病机-证治体系构建研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.

[29] 衷敬柏. 建立适合中医临床诊疗证据评价方法的建议[J]. 中华中医药杂志,2016,31(4):1146-1148.

黄元御疫病诊疗思想解析

亓兴亮[1],王振国[2]

(1.山东中医药大学第二附属医院,山东 济南 250001;
2.山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355)

[摘要] 探讨黄元御对疫病、痘病、疹病的认识,总结黄元御关于疫病的诊疗思想。梳理寒疫、温疫、痘病、疹病的病因病机、传变预后、临床证治,以寒疫为例,详细列举了其证候、主治、用方、药物。黄元御疫病诊疗思想的特点主要为遵仲景而行六经辨证、依临床而简疫病分类、重中气而统病机演变、明营卫而善透发治疗。

[关键词] 黄元御;疫病;六经辨证;扶阳培土;中气;发卫气;透营郁
[中图分类号] R254 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0172-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.008

HUANG Yuanyu's Thoughts on Diagnosis and Treatment of Epidemic Diseases

QI Xingliang[1], WANG Zhenguo[2]

(1.the Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China; 2.Institute for Literature and Culture of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract We explored HUANG Yuanyu's understanding of epidemic diseases, smallpox, exanthema and comprehensively summarized HUANG Yuanyu's thoughts on the diagnosis and treatment of epidemic diseases. We analyzed the etiology, pathogenesis, transmission, prognosis, and clinical treatment of cold epidemic, warm epidemic, smallpox and exanthema. Taking cold epidemic as an example, we provided a detailed list of its syndromes, indications, prescriptions, and medicines. The results showed that the characteristics of HUANG Yuanyu's thoughts on the diagnosis and treatment of epidemic diseases included four aspects: syndrome differentiation based on six meridians following ZHANG Zhongjing, simplifying the classification of epidemic diseases according to clinical practice, emphasizing on middle qi and unifying pathogenesis, expelling pathogenic qi based on the theory of nutrient-defense.

Keywords HUANG Yuanyu; epidemic diseases; syndrome differentiation based on six meridians; supplementing yang and banking up earth; middle qi; dispersing defense qi; expelling stagnation of nutrient aspect

黄元御是清代名医,他遵经崇古,主张扶阳培土,提倡中气学说,认为当时有关疫病的著作不能有

[收稿日期] 2023-11-23
[基金项目] 科技基础资源调查专项(编号:2022FY102001);岐黄学者支持项目(编号:2022-QHXZ-01)
[作者简介] 亓兴亮(1976—),男,山东莱芜人,主任医师,医学博士,主要从事黄元御医学思想研究、皮肤病的中西医结合临床诊疗研究。电话:13969091640;邮箱:qixingliang@126.com。
[通信作者] 王振国(1963—),男,山东寿光人,教授,医学博士,主要从事中医学术流派研究、中医古籍整理与经典理论诠释研究。电话:13505312372;邮箱:zhenguow@126.com。

效指导临床，有些尚有错误，于是撰写《四圣悬枢》以阐述其疫病学术思想和诊疗经验。《四圣悬枢》内容分为温病、疫病、痘病、疹病，其中疫病又分为温疫、寒疫。黄元御认为，温病是与伤寒相对的外感疾病，因有内伏的积热，故与伤寒的诊治不同，不属于疫病。本文总结他对疫病的认识及学术思想，以期为当今疫病防治提供理论思考。

1　对疫病的整体认识

1.1　病因

疫病为感受疫疠之气所致。天地有六气，为风、火、暑、湿、燥、寒；岁有五运，为木、火、土、金、水。天之六气随着五运而变迁更迭，地之六气是恒定不变的。随着五运的环周不休，天之六气和地之六气就会有客主加临的变化，从而引起太过、不及的情况，形成生克胜复、亢害承制之变。当运气异常、岁气不正的时候，疫疠之气就容易出现。疫病有传染性，病因的主导是外邪，病情的传变则与机体的正气相关。疫疠之气以寒温为多，故疫病也分寒温，寒疫为感秋冬之寒邪，温疫为感春夏之风邪。

1.2　病机与传变

因风邪与寒邪不同，故感邪后的病机迥异。风为阳邪，感则伤阳而伤卫气，遏制郁闭营血，故出现发热，此时卫气虽伤，但病变主要在营血，可传为腑病。寒为阴邪，感则伤阴而伤营血，使卫气被裹束，故出现恶寒，此时营血虽然受伤，但病变其实在卫气，可传病入脏。

疫病的发生虽然主责以外邪，但病情的传变与患者自身阴阳的盛衰密切相关，其顺逆往往取决于正气的强弱。

1.3　治疗要点

对疫病的治疗，最重要的是分清疾病的表里。在表者，则发表解郁；在里者，则根据腑热或脏寒等不同，或清或温，或补或泄。病在营卫，法宜解表以发越内郁。疾病入里，有入腑与入脏的不同。温疫最易传腑，尤其要注意清泻腑热。寒疫最易传脏，法当温阳散寒以发卫气。

2　对寒疫的认识

2.1　病因病机

寒疫是感受寒邪所致。外因是天气不正，秋冬出现寒性疠气；内因是肺气肃降不利，水不敛藏，阳气上郁，腠理不闭。所以寒疫发生的内因，多责之于肺。寒疫轻症一般六日可愈，六日经尽，邪退正复，汗出而愈，这是共性规律。如果腑阳素盛，疾病就容易由少阳内传胃腑，此时阳长阴消，预后良好；如果脏阴素旺，疾病就容易由少阳内传脾脏，此时阴胜阳败，则预后不良。与一般伤寒不同的是，疫疠之气颇难祛除，正常传经之外的入脏入腑的变化，也往往与岁气的偏盛有关，并不尽由人气。临床阳虚尤其胃阳虚而生里寒，卫郁不达，为寒疫的常见死因。

2.2　辨证论治

寒疫的治疗，最为重要的是顾护阳气。阳气盛，卫气就能顺利外发，从而汗出而愈；汗出也全赖阳气的鼓动。故黄元御指出："故寒疫之病，阳盛而内热者吉，阴盛而外寒者凶。"[1]1270

寒疫治法的要点为：①如果患者里气平和，以解表为主，不能轻易使用下法，以免使卫阳内陷；②如果里阳素盛，同时表寒不解，会出现里热内郁而发的情况，此时需要兼清里热，同时外解表寒；③如果里阳素虚，卫气不能外发，此时使用解表之法，也很难汗解，必须使用温补以护阳气，切不可泻下寒攻。

寒疫六经辨治见表1。初感时，以解表为治法，仿麻黄汤而制紫苏汤；若有水饮，仿小青龙汤而制苏桂姜辛汤；若内热而燥渴，则加用或主用白虎汤，酌加护阴益气之品；若有腑热或腑积，以承气诸方加减；少阳证则以小柴胡汤为主方，或施以大柴胡汤、柴胡桂枝干姜汤、黄芩汤等；三阴证则以自制黄芽汤（人参、甘草、茯苓、干姜）为基础方，随症加减，总以顾护阳气为要。

3　对温疫的认识

温疫是春夏感受风邪所致，是内外因相互作用的结果，外因即疫疠之气，为春夏的不正之风；内因是阳郁窍闭。主因仍然是外邪，感邪之后的轻症，同样也在六经相传，但其传变与温病和伤寒的传变有很大区别。温疫之病，病在血分，与肝、脾最相关。在此，黄元御引入了脾阴的概念，脾阴学说起源于《黄帝内经》，成熟于明代[2-3]，现代学者认为脾阴是藏在脾中之阴津，由水谷精微化生而成，是有形之营血[4]。黄元御在书中指出肝主藏血，脾为生血之本，若脾阴充足，营血充盈，则病易愈，脾阴不足，则易化燥而生热，致营郁不能外达，预后不良。故黄元御指出："温疫之死，死于脾阴之弱，火土燥热，而营郁不能达也。"[1]1263

表1 寒疫六经辨证主症、用方及药物

	主症	用方	药物
太阳经证	头痛、恶寒	紫苏汤	紫苏叶、桂枝、杏仁、甘草
	血升、鼻衄	紫苏石膏地黄汤	紫苏叶、桂枝、杏仁、甘草、石膏、生地黄、麦冬、牡丹皮、生姜、大枣
	眩晕、呕咳	苏桂姜辛汤	紫苏叶、桂枝、甘草、清半夏、白芍、细辛、干姜、五味子
	烦躁、发渴	白虎加元麦汤	石膏、知母、甘草、粳米、玄参、麦冬
阳明经证	呕吐、泄利	人参白虎加元麦汤	石膏、知母、甘草、粳米、人参、玄参、麦冬
		紫苏葛根半夏汤	紫苏叶、葛根、桂枝、白芍、清半夏、生姜、甘草
		紫苏葛根升麻汤	紫苏叶、葛根、桂枝、白芍、甘草、升麻
	干燥、发渴	白虎加元麦汤	石膏、知母、甘草、粳米、玄参、麦冬，气虚者加人参
阳明腑证	潮热、汗出、谵语、腹满、便秘	调胃承气加麦冬元参汤	大黄、芒硝、甘草、麦冬、玄参、蜂蜜
		小承气加麦冬元参汤	大黄、厚朴、枳实、麦冬、玄参、蜂蜜
		大承气加麦冬元参汤	大黄、芒硝、枳实、厚朴、麦冬、玄参、蜂蜜
少阳经证	口苦、咽干、目眩、耳聋、胸痛、胁痞、寒热往来	小柴胡汤	柴胡、黄芩、清半夏、人参、甘草、生姜、大枣
	呕吐、泄利	黄芩汤	黄芩、白芍、甘草、大枣
		黄芩半夏生姜汤	黄芩、白芍、甘草、大枣、清半夏、生姜
		大柴胡汤	柴胡、黄芩、清半夏、大枣、白芍、枳实、大黄、生姜
		柴胡桂枝干姜汤	柴胡、黄芩、干姜、桂枝、甘草、牡蛎、瓜蒌
		柴胡桂姜半夏汤	柴胡、黄芩、干姜、桂枝、甘草、牡蛎、瓜蒌、清半夏、生姜
太阴经证	痛、满、吐、利	苓桂参甘厚朴汤	人参、甘草、茯苓、干姜、桂枝、厚朴
		苓桂参甘椒附汤	人参、甘草、茯苓、桂枝、花椒、附子、白芍、粳米
		参甘姜苓半夏汤	人参、甘草、茯苓、干姜、清半夏、生姜
		茯苓四逆加赤石脂汤	人参、甘草、茯苓、干姜、附子、赤石脂
少阴经证	厥逆、吐、泄	茯苓四逆加半夏汤	人参、甘草、茯苓、干姜、附子、清半夏
厥阴经证	厥逆、发热、消渴、吐、泄	茯苓参甘姜附归脂汤	人参、甘草、茯苓、干姜、桂枝、附子、当归、赤石脂
		参甘归芍麦冬栝蒌汤	人参、甘草、当归、白芍、麦冬、天花粉

温疫的治法重点在于凉营透热。初起时配合疏风解表，入腑则加用凉血泻热之品，除少阳证使用和解治法之外，透热于外的思路贯穿全程。同时，自始至终不忘养阴护阴治法的使用。

温疫初起，治以清营透郁，若内热明显，则配合清泻郁热。表证未解时应绝其烦热入腑之源，若表证已解，即当清燥而生津。腑热已成或有腑积，则需泻热护阴；少阳枢机不利时，则和解为宜。若热郁于里，脾阴不足时，则透热与养阴同用。温疫之病，内热最为常见，表现为烦渴、喜饮冷，以致出现水积胃腑、停滞不消的证候。凡是腑阳不旺之人患温疫，大多会出现蓄水证，此时经热明显，很少出现脏寒，治疗时应该表里双解。黄元御治疗温疫所用方剂多化裁于桂枝汤、麻杏甘石汤、白虎汤、葛根汤、承气汤、大柴胡汤、小柴胡汤、猪苓汤等。

4 对痘病的认识

小儿痘病自古以来都是危重病，传染性强，病死率高，最初被认为由胎毒所致[5]，至宋代时，“痘”称天花，并与“疹”区别开来[6]。至明末清初，痘病的主要病因被确定为疫疠之气[7]。黄元御认为小儿痘病即是大人寒疫，其病因、病机、传经、预后均与之相似。因卫气被郁而发于汗孔，出现形同豆粒的水疱，是以名痘。卫郁以透发为顺，所以痘发为良，痘消则恶，阳盛热发是佳兆。治疗时脏寒宜温补，补则卫发而痘长；腑热不可寒泻，泻恐卫陷而痘消。黄元御对小儿痘病极为重视，所设方药最多，论述颇详。扶阳是治疗的常法，极少应用攻下之法，即使是腑实重证，在使用承气诸方时也加用生地黄、蜂蜜以缓之，并明确指出：“设其胃燥便结，确有下证，用苁蓉滋润肠胃，以滑大便，不可辄用寒泻也……余谓痘家纵有

承气证,必不可服承气汤。存此承气三法,以备非常之变,非为寻常痘证设也。”[1]1290

5　对疹病的认识

在清代以前,疹病的具体所指及分类并不统一,《景岳全书》言:“痘之外有疹,疹之外又有麻疹。麻疹者,亦疹之类,即斑疹也”[8]。黄元御认为疹病是属于有传染性的一类发疹性疾病,病因是疫疠之气中的风邪,伤在大人属于温疫,伤在小儿就发为疹病,病机是卫伤营郁。营血内遏,郁而为热,发于汗孔,红点圆平,其名曰疹。如果营郁得到散越,疹点就会周密,则热退而病,故疹病的转归取决于营热是否能正常外透。如果邪气轻微,腠表疏松,那么皮疹的外发就早;如果邪气较重,腠表致密,那么皮疹外发的时间就晚。如果卫气敛闭,营热不能外透,就会出现郁闷烦躁、昏狂迷乱等各种变证。如果脏阴素虚,则营热内蒸,终不外发,五脏受其燔烁,预后就不良。疹病的治法与温疫相同,初起以清营透郁为主,热盛则泻热护阴。黄元御对疹病的观察非常仔细,从皮疹出现的时间早晚,到疹色的红白紫黑变化,从发疹时的症状伴随,到分批发疹的原因解释,均做了详尽的论述,临床实用性很强。所设的方剂简便易用,药物用量小,效力专,非常适合小儿应用。

6　诊疗思想的特点

6.1　遵仲景而行六经辨证

《四圣悬枢》体现了黄元御一贯的遵经思想。全书立论明确,理必《内经》,法必仲景,药必《本经》,遵古崇圣特色十分鲜明[9]。书中的温病和四种疫病的辨证施治,均采用六经为纲,以遵仲景《伤寒论》学术思想。仲景之书是黄元御学习岐黄之术的首本医书,他钻研三年之久,期间纵观伤寒注家的著作达数十种,后终得领悟,此后遍览诸多医书,推陈出新,逐渐形成了自己独特的理论体系。按照成书的时间,《四圣悬枢》为其第三部医书,前两部是关于仲景医书的注书《伤寒悬解》和《金匮悬解》。他遵崇仲景的学术思想,在著作中仿其文风,在临床上采用其辨证方法,书中所有方药均化裁于仲景经方,并且与《伤寒论》六经证候所用方药相契合。

黄元御在使用六经辨证方法时,根据临床实际情况,进行了灵活而巧妙的变通。比如治疗寒疫太阳经证头痛、恶寒,方用紫苏汤;治疗小儿痘病太阳经证头痛、腰痛、发热、恶寒、嗽喘、噫喷,也使用了紫苏汤。紫苏汤为麻黄汤改麻黄为紫苏叶而成,紫苏叶的解表散寒作用比麻黄为弱,于是增量桂枝以增强药效;寒疫容易出现嗽噫,甚或喘促,故增杏仁用量以加强宣肺平喘之功。治疗小儿痘病的紫苏汤中减小了桂枝、杏仁、甘草的用量,既突出了紫苏叶的散寒解表作用,又顾及了小儿的体质特点,考虑非常全面。治疗温疫太阳经证发热、头痛,黄元御使用浮萍汤;治疗小儿疹病太阳经证发热、头痛,方用青萍汤,两方组成相同,为桂枝汤以浮萍替换桂枝,加用牡丹皮。以辛寒之浮萍,替换辛温之桂枝,是因为温疫轻症需用透营清热之法,加用牡丹皮更增透营血之郁的作用。

黄元御对经方中的君药进行替换,鲜有医家能有如此用法。其替换所用药物紧扣病因病机,与原方完美契合,体现了深厚的医学功底和高超的临床诊疗能力。

6.2　依临床而简疫病分类

黄元御将疫疠之气与寒邪、风邪相结合而分为两类,这极大简化了疫病的分类。中医对疫病病因的认识常见的有五运六气异常、正虚、非时之气、乖候之气、邪毒等[10],不同的病因往往形成不同的疾病分类,乃至疾病名称、辨证施治也出现差异,临床很难做到有效统一,更无法形成公认的标准和共识。黄元御依据病因和临床表现,总结出寒疫、温疫的分类方法,简便实用,他利用六经辨证方法将不同的症状纳入疾病的不同阶段,将各类疫病进行清晰归类,条分缕析,层次分明,对临床的指导性强,易于掌握。

6.3　重中气而统病机演变

黄元御学术思想的核心是中气学说[11-12],《四圣心源》一书对此进行了系统阐述。《四圣悬枢》与《四圣心源》两书的写作与成书差不多在同一时期,前者虽然没有明确提出这一说法,但他重视中气的思想体现于其中。这种思想使黄元御能够把复杂的病机简单化,很多难以归类的症状或证候,通过中气思想进行了统一。黄元御认为中气的运转最主要的表现是气机的左升和右降,在脾气的升清作用下,肾水通过肝木的左升而逐渐化为心火;在胃气的降浊作用下,心火通过肺金的右降而逐渐生成肾水,如此往复,形成了机体的内在循环。对痘病厥阴经证的论述,他认为凡厥阴诸症,均与风木有关。中气的左旋,使阴化为阳,水化为火,倘中气虚弱,升运不及,

则会出现土湿水寒，木郁风动。郁冲于上，则心痛咽痛、呕吐、消渴；郁陷于下，则腰痛腹痛、泄利脓血；气冲胸膈则心为之痛，气冲喉咙则咽为之痛；木郁容易蠹化而生虫，故吐蛔虫；木气内陷于土和水，郁结而易冲，冲于前则病腹痛，冲于后则苦腰痛。

6.4 明营卫而善透发治疗

黄元御认为，卫属阳，风为阳邪，故风易袭卫气，卫气性敛，风邪性散，风愈欲散，则卫愈欲敛，营血因此而内郁，故出现发热症状，此时邪在卫，但伤在营血；营属阴，寒为阴邪，故寒易中营血，血性散，寒性收，营血愈欲散，寒邪愈欲收，卫气因此而裹束，故出现恶寒，此时邪在营，但伤在卫气。

黄元御的营卫理论实际上是中气思想的一种体现。他认为营卫即血气，血源于脾而化于己土，气生于胃而化于戊土，血伤则己土病，气伤则戊土病。营卫的功能正常与否，是疾病传变与预后的主要依据。正是基于对营卫的深入理解，黄元御制定了疫病的治疗法则：寒疫要发卫气，温疫当透营郁。在此透发的原则之下，根据具体的临床症状与病机，灵活加用各种不同的治法。总之，透发的治疗思想贯穿于疫病治疗的始终。

7 结束语

黄元御的疫病思想简洁实用，易于掌握。他洞察了疫病的病因，简化了病机，对每种疾病均条分缕析，辨证施治，源清理明，方药俱备。黄元御对疫病的分类简单而实用，其对寒疫、温疫的界定，除根据患者自身的体质特点和临床表现之外，最简单的依据就是季节。现代医学认为同一种疫病在不同季节中的表现和演变会出现差异[13]，黄元御的疫病思想与此吻合，他的辨治思路对及时调整和灵活变通现代的中医疫病诊疗方案具有重要的参考意义。2023年1月，我国发布《新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）》，明确指出本病属于疫病范畴，因感受“疫戾”之气所致[14]19。我们可以借鉴黄元御的疫病理论，从中医病因、病机、症状表现、证候诊断等方面对疫情进行总结，这对当下及以后的疫病防治有重要的积极意义。

黄元御把小儿痘病与疹病归入寒疫与温疫的范畴，使临证时有法可循，有方可依，为小儿痘疹疾病提供了极具价值的诊治思路。《四圣悬枢》所论述的痘病相当于现代医学中的天花，虽然天花已被基本消灭，但目前，周边多国及我国相继有猴痘疫情发生，随着全球疫情的进一步蔓延，猴痘输入我国的风险很大[15]。黄元御对痘病发生发展规律的认识以及辨证施治的思路，仍然值得我们借鉴。

《四圣悬枢》书中所论疹病相当于现代的风疹、麻疹、幼儿急疹等皮肤病，还包括一些流行性传染病，如新型冠状病毒感染在儿童患者机体上也会表现为皮疹[14]5,10,23，其中医临床防治都可以参考黄元御的疫病诊疗思想。

[参考文献]

[1] 黄元御. 黄元御医学全书：四圣悬枢[M]. 北京：中医古籍出版社，2016.

[2] 王纶. 明医杂著[M]. 北京：人民卫生出版社，1995：28.

[3] 缪希雍. 神农本草经疏[M]. 郑金生，校注. 北京：中国古籍出版社，2002：2.

[4] 谭达全，周祖贻，邓冰湘，等. 脾阴理论初探[J]. 新中医，2005，37(5)：8-9.

[5] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 郭君双，整理. 北京：人民卫生出版社，2006：11.

[6] 陈文中. 陈氏小儿痘疹方论[M]. 宋咏梅，林绍志，点校. 上海：上海科学技术出版社，2003：1.

[7] 张璐. 张氏医通[M]. 王兴华，张民庆，刘华东，等整理. 北京：人民卫生出版社，2006：608.

[8] 张介宾. 景岳全书[M]. 上海：上海科学技术出版社，1959：739.

[9] 任旭. 黄元御与《四圣悬枢》[J]. 中医文献杂志，2010，28(3)：49-51.

[10] 姜德友. 疫病源流考[J]. 辽宁中医药大学学报，2021，23(2)：1-4.

[11] 张谨墉. 黄元御学术思想浅探[J]. 山东中医学院学报，1985，9(3)：55-58.

[12] 赵含森，段学忠. 黄元御重视中气思想初探[J]. 山东中医药大学学报，1998，22(4)：303-304.

[13] 范逸品，张华敏，王燕平，等. 新型冠状病毒肺炎中医疾病属性归类简析[J]. 中医杂志，2020，61(11)：921-927.

[14] 国家卫生健康委办公厅，国家中医药局综合司. 关于印发新型冠状病毒感染诊疗方案（试行第十版）的通知：国卫办医急函〔2023〕4号[EB/OL]. (2023-01-05)[2023-02-06]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml.

[15] 王亚丽，黎丹，任瑞琦，等. 我国猴痘疫情输入和本地传播风险评估[J]. 疾病监测，2023，38(8)：905-908.

《神农本草经》与经方应用之黄芩篇

张可颐,王坤宁,尤旭颖,袁红霞

(天津中医药大学,天津 301617)

[摘要]《神农本草经》记载黄芩:"味苦平,主诸热黄疸,肠澼泄痢,逐水,下血闭,恶疮,疽蚀,火疡。"以《神农本草经》中黄芩主治作用为线索,分析经方中黄芩的应用。黄芩主治诸热黄疸时,多配伍柴胡、半夏等,以小柴胡汤类方为代表方;治疗肠澼泄痢时,常配伍黄连、芍药等,如葛根黄芩黄连汤、黄芩汤、泻心汤类方等;下血闭时,多配伍芍药、桃仁及虫类药等,如大黄䗪虫丸、鳖甲煎丸;治疗恶疮、疽蚀、火疡时,多与王不留行、花椒、芍药、桑白皮等配伍,代表方为王不留行散。张仲景临证又拓展了黄芩主治作用,将黄芩与不同药物配伍发挥不同作用,如黄芩配伍半夏、黄连、干姜等治疗心下痞;配伍阿胶、黄连等治疗心中烦;配伍白术、附子等治疗出血;配伍当归、白术等治疗内热扰胎。

[关键词]《神农本草经》;经方;黄芩;诸热黄疸;肠澼泄痢;中焦痞满;心中烦;出血

[中图分类号] R281.2;R282.71 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0177-07

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.009

Application of Huangqin(Scutellaria Baicalensis) in *Shennong's Classic of Materia Medica* and Classic Formulas

ZHANG Keyi,WANG Kunning,YOU Xuying,YUAN Hongxia

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 301617,China)

Abstract It was stated in *Shennong's Classic of Materia Medica* that:"Huangqin(Scutellaria Baicalensis), bitter in taste and neutral in property,is mainly used to treat various heat syndromes,jaundice and bloody stool,to expel water,to relieve amenorrhea,and to cure severe sore,ulcer and scald." Based on the indications of Huangqin recorded in *Shennong's Classic of Materia Medica*,the application of Huangqin in classic formulas was analyzed. For treating various heat syndromes and jaundice,Huangqin is mainly combined with Chaihu(Bupleuri Radix) and Banxia(Pinelliae Rhizoma),etc.,represented by Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤). For treating bloody stool,it is mainly combined with Huanglian(Coptidis Rhizoma) and Shaoyao(Paeoniae Radix Alba),etc.,represented by Gegen Huangqin Huanglian Decoction(葛根黄芩黄连汤),Huangqin Decoction(黄芩汤) and Xiexin Decoction(泻心汤),etc. For treating

[收稿日期] 2023-10-25

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

[作者简介] 张可颐(1998—),女,天津人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医药治疗脾胃病。电话:15776672583;邮箱:324344376@qq.com。

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

amenorrhea, it is mainly combined with Shaoyao, Taoren (Persicae Semen) and medicinal insects, etc., represented by Dahuang Zhechong Pill (大黄䗪虫丸) and Biejiajian Pill (鳖甲煎丸). For treating severe sore, ulcer and scald, it is mainly combined with Wangbuliuxing (Vaccariae Semen), Huajiao (Zanthoxyli Pericarpium), Shaoyao, Sangbaipi (Mori Cortex), etc., represented by Wangbuliuxing Powder (王不留行散). In addition, ZHANG Zhongjing had also expanded indications of Huangqin. The combination of Huangqin and different medicinals can play different roles, such as combination with Banxia, Huanglian and Ganjiang (Zingiberis Rhizoma) etc. for treating gastric stuffiness, combination with Ejiao (Asini Corii Colla), Huanglian etc. for treating vexation, combination with Baizhu (Atractylodis Macrocephalae Rhizoma) and Fuzi (Aconti Lateralis Radix Praeparaia) etc. for treating bleeding, combination with Danggui (Angelicae Sinensis Radix) and Baizhu for treating threatened abortion caused by internal heat.

Keywords *Shennong's Classic of Materia Medica*; classic formulas; Huangqin (Scutellaria baicalensis); various heat syndromes and jaundice; bloody stool; stuffiness and fullness of middle energizer; vexation; bleeding

《神农本草经》(以下简称《本经》)是我国现存最早的药物学专著,该书构建了中药分类、中药应用等体系框架[1]。《伤寒杂病论》中所用药物功效、配伍规律等多遵循《本经》,但张仲景在具体运用上又根据临床经验多有创新和发挥。《伤寒论》中共113方,其中纳黄芩者17方,《金匮要略》共205方,纳黄芩者15方,去除重复方剂,共25方[2]。黄芩为张仲景较常用的药物,其加减用量因病而异,并在一些方剂中以特定的比例配伍疗效最佳。本文以《本经》中黄芩的主治功效为线索,分析其在经方中的配伍应用,以更好地学习经方的组方思路。

1 《本经》中的黄芩

《本经》记载黄芩属中品,其"味苦平,主诸热黄疸,肠澼泄痢,逐水,下血闭,恶疮,疽蚀,火疡。"清热燥湿可认为是对其功效的高度提炼[3]。黄芩气薄而味厚,"气薄则发泄,味厚则泄"。其色黄,形中空,"恰有合于金与土之德"[4]243,故可泄肺中气分之热,泄肠胃中水谷之湿热。"调其气使其平也……寒热温凉,衰之以属,随其攸利,谨道如法,万举万全,气血正平,长有天命。"[5]寒热温凉之品,随其所宜,调畅气机,调气亦可调血,气血畅达,则邪祛正安。黄芩清热使气得调,血自因气调而行。而《本经》中所载功效皆可由此衍生出来,张仲景也在《伤寒杂病论》中对其功效的理解和应用进行了继承发展。

2 《伤寒杂病论》中的黄芩方剂配伍

张仲景以固护脾胃为重,常用甘草、生姜、大枣、人参等以防败胃,此思想在黄芩相关方剂的配伍中也有体现,黄芩与甘草配伍频次最多,为16次,与生姜、大枣、人参配伍频次分别为9次、10次、10次。其他药味配伍频次较高的为半夏、芍药、黄连、柴胡,分别为12次、11次、8次、7次,均为黄芩常用的药对或角药,黄芩与半夏相配消痞散结,与芍药相配敛阴止利,与黄连配伍清热燥湿、与柴胡配伍可疏解少阳之热。张仲景以《本经》为基础,将黄芩与他药配伍,增强了黄芩功效或拓展了其应用范围。本文以论述黄芩为主,发现半夏、芍药与其配伍频次较高,半夏在《伤寒杂病论》中多被标记为"汤洗",在唐以后,半夏的炮制方式逐渐多样化,李陆杰等[6]研究发现半夏有姜半夏、法半夏、清半夏等不同炮制方式。同理芍药,在《伤寒杂病论》里并无白赤之分。根据"尊古而不泥古"的原则,笔者在论述《伤寒杂病论》和《本经》中时称半夏、芍药,在病案中则使用《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)名称,根据患者不同情况予以标注,以符合现代病历书写规范。

3 张仲景对《本经》中黄芩功效的继承

张仲景将黄芩与诸药配伍,体现了《本经》中黄芩所记载的主治作用。见表1。

3.1 诸热黄疸

黄芩治疗诸热常与柴胡、半夏等配伍,主要方剂为柴胡类方剂(小柴胡汤、大柴胡汤、柴胡桂枝汤、柴胡加芒硝汤、柴胡加桂枝干姜汤)及奔豚汤等。黄芩为苦寒清泻之品,故多用于实热之发热。黄芩与柴胡、半夏等配伍可清泻少阳实热。黄芩苦寒可主诸热黄疸,泻火益气利肺;柴胡辛散,善疏利少阳枢机,

表1 张仲景对《神农本草经》中黄芩主治作用的继承应用

《神农本草经》黄芩主治原文	《伤寒杂病论》主要配伍	《伤寒杂病论》方剂
诸热黄疸	柴胡、半夏、李根皮等	小柴胡汤、大柴胡汤、柴胡桂枝汤、柴胡加芒硝汤、柴胡加桂枝干姜汤、奔豚汤
肠澼泄痢	黄连、芍药、干姜、葛根等	葛根黄芩黄连汤、黄芩汤、黄芩加半夏生姜汤、麻黄升麻汤、干姜黄芩黄连人参汤、泻心汤类方
逐水、下血闭	泽漆、芍药、桃仁、蠐虫等	泽漆汤、大黄䗪虫丸、鳖甲煎丸
恶疮、疽蚀、火疡	黄连、王不留行、花椒、芍药等	王不留行散

以理气开郁为主,亦可使邪外透,两者相配伍,气畅热清,少阳得通,邪热得透。柴胡合黄芩多佐以半夏,以半夏味辛势散,黄芩味苦势降,辛开苦降以助调畅气机[7]。奔豚汤中黄芩与李根皮、半夏等配伍治疗少阳肝热,肝郁气滞而热盛,邪热随冲气上逆而致奔豚等症。黄芩助李根皮疏清肝热,与半夏调畅气机,助降逆气,以达疏肝清热、降逆止痛之功。张仲景所治发黄证内未用黄芩,结合"《千金》治黄方,凡有黄芩者,多云一身面目悉黄"[4]346,而《伤寒杂病论》中为身体尽黄者、额上黑者、面青目黑者,"可知疸证非一身面目悉黄者不可用矣"[4]246。

病案:男,59岁,2021年10月19日初诊。主诉:发热伴头痛2日余。患者因出差而感染新型冠状病毒(以下简称新冠),第1天轻微不适,继而出现发热症状,体温最高39 ℃,伴头痛,无咽痛,无咳嗽偶有痰,无畏寒,无汗,纳一般,食欲减,饱腹则胃脘胀满,无反酸,因头痛不解而眠浅,乏力,大便2日1次,质干难解,舌红,苔薄黄腻,有裂纹,脉浮滑数。处方:大柴胡汤加味。组成为:柴胡30 g、黄芩10 g、白芍10 g、生甘草6 g、枳实6 g、清半夏10 g、酒大黄5 g、羌活10 g、白芷6 g、生姜4片、大枣5枚,3剂,水煎服,日1剂。7日后回访,患者诉服药3剂后发热头痛等症已无。

按语:患者感染新冠,出现较典型发热症状,伴头痛、食欲不佳、餐后胃胀、便秘等少阳、阳明证,故予大柴胡汤疏解少阳之邪,通阳明之滞,黄芩清气分热,配以柴胡、清半夏以疏气开郁、使邪外透,配以酒大黄、枳实、白芍通腑导滞、润肠通便。又因患者同时伴有头痛,故予羌活、白芷疏风止痛。诸药合用共奏疏风除热、理气导滞之效。

3.2 肠澼泄痢

肠澼出自《素问·通评虚实论》,一指似涕似脓的黏液自肠排出;二可指便血,"夫肠澼者,大便下血也",综合讲即大便有脓液或血液[8]。泄痢包含的病证较多,可包括泄泻、痢疾、霍乱等有大便次数增多,及便质溏稀甚而完谷不化症状的疾病。泄痢可分为实证和虚证,病机主要为寒湿、湿热、脾虚、肾虚等;而肠澼以实证居多,病机多为湿热、疫毒等邪气结于肠道,湿热蕴蒸,气滞血瘀,血溢脉外,化为脓血,大肠传导失司。

治疗泄痢时,黄芩常与黄连、芍药等药配伍,主要方剂为葛根黄芩黄连汤、黄芩汤、黄芩加半夏生姜汤、麻黄升麻汤、干姜黄芩黄连人参汤及泻心汤类方等。黄芩、黄连均可清热燥湿,黄连善清心胃中焦之热,黄芩善清肺、胆之热,肺与大肠相表里,故亦可顾及下焦肠腑,黄芩、黄连同用,能增强对中焦及肠腑的清热燥湿之力,使肠腑热邪清解[9]。若佐以辛温之干姜,温阳健脾,则可治疗上热下寒而导致的寒热格拒,下焦寒凉而致的虚寒泄泻;亦可与苦降之黄芩、黄连形成辛开苦降之势,促气机升降有常而止利。若佐以味甘辛凉之葛根,辛散解表,其性升可升清阳以止泄痢,并与黄芩、黄连两味苦降之药形成升降之势,使气机畅达,内清外散,表里双解[10]。黄芩与芍药配伍是治疗热痢的经典药对,芍药味苦酸微寒,可敛阴养血、柔肝止痛,既可助黄芩加强清肠腑血热、清泻肝火之功,亦可防止黄芩苦寒燥化伤阴。常佐以炙甘草,既可补益脾胃,防止黄芩清利伤中,又可与芍药酸甘化阴,并加强缓急止痛之功。

病案:男,33岁,2020年9月12日初诊。主诉:腹泻伴发热4日余。刻诊:患者因饮食不洁,引起腹泻,日行四五次,质稀,味重,小便黄。同时觉身体乏力,恶寒发热,体温37.5 ℃,伴有干呕,食欲减退,口干渴,咽喉轻微肿痛。舌质暗,舌体胖,边齿痕,苔黄腻,脉滑数。处方:葛根芩连汤加味,组成为:葛根

40 g、黄芩12 g、黄连12 g、炙甘草6 g、柴胡24 g，7剂，水煎服，日1剂。复诊：2020年9月19日，患者诉服2剂药后发热和腹泻即止，纳差缓，偶有畏寒乏力，大便日1次，小便色黄。守方继服1周而愈。

按语：患者腹泻伴恶寒发热为表证未解，小便黄、舌苔黄腻表明邪热已入里，为表里同病，当表里同治，归于《伤寒论》的“协热利”，即太阳表邪内陷所致的肠热下利之证，葛根芩连汤以解表清里、升清止利。方中黄芩、黄连苦寒，可清热燥湿、厚肠止泻；葛根辛凉，解表退热，升阳止利，汪昂称之“为治泻主药”；炙甘草调和药性，诸药共达“逆流挽舟”之功。《伤寒论》第379条：“呕而发热者，小柴胡汤主之。”因患者恶心、发热，故加一味柴胡，配合黄芩以疏透邪热。诸药合用，共行清解表里、升清止泄之功。

3.3 逐水、下血闭

逐水多用于水肿或水饮内停等证，经方中使用黄芩逐水主要用于水饮内停，黄芩苦寒清利肺热，助肺恢复肃降之职，张仲景在泽漆汤中用黄芩与泽漆、半夏等药配伍，以治疗水饮内停而脉沉之咳喘[11]。此方主治脾土不足不能制水，肺气逆不能降气通调水道，虚证用人参、白前、甘草补脾益肺，实证用泽漆逐水消饮，黄芩清利水饮郁久所化之热，亦可燥湿，佐以桂枝、半夏等温化痰饮，诸药合用，逐水利肺，涤痰止咳。

“血水同源”，水饮内停可引起咳喘，血行不畅内停则可表现为血闭。血闭即闭经，多为血亏、肾虚、气滞、血瘀、寒湿凝滞等所致。黄芩常与芍药、桃仁、蛴虫等配伍，用于治疗血瘀型血闭，主要方剂为鳖甲煎丸、大黄䗪虫丸。黄芩与芍药配伍清血分热结，“芍药能开血分之结，不能清迫血之热”[12]189，气滞血瘀日久易停滞生热，故需黄芩清上焦之热，“肺得降阴于心，血分之源浚矣，源既浚则流自清”[12]190，芍药柔肝敛阴，助肝条达而畅血行，助黄芩达清热活血之功。血闭日久热邪渐生，煎熬血液及津液，成痰成湿，痰湿瘀热夹杂，久生癥瘕，黄芩对此稍显力度不足，故常佐以桃仁、蛴虫等药，加强破血通络之功。虫类药多咸寒，咸可软坚散结，寒可清热，且虫性走窜，明显增强了全方破血逐瘀之力。

病案：女，29岁，2022年12月15日初诊。主诉：月经不调多年，经期未至6个月。末次月经2022年6月20日，经期7～10日，量可色红，夹有大血块，经前乳胀，痛经剧烈，白带可。食欲一般，多梦偶难入睡，大便1～2日1次，质黏腻，小便调。面色偏黄，手足易冷，腰酸痛，思虑较多，易郁结。近日体检查B超：子宫肌瘤，双侧卵巢囊肿。舌红，苔白腻，唇暗，脉沉细滑。处方：大黄䗪虫丸加味，组成为：大黄9 g、黄芩10 g、蛴虫5 g、炙甘草10 g、桃仁10 g、杏仁10 g、白芍15 g、生地黄10 g、干漆5 g、虻虫5 g、水蛭10 g，蛴螬5 g、柴胡15 g、清半夏10 g、党参10 g、生姜4片、大枣5枚，7剂，水煎服，日1剂。

按语：患者属肝气不舒、血瘀内停、痰热交结之癥瘕，患者素因工作易郁结，肝气不舒，气滞则生瘀化热，表现为唇暗舌红，月经夹杂大血块，剧烈痛经；肝气乘脾，脾胃气虚而生痰生湿[13]，表现为食欲一般、大便黏腻不爽，苔白腻。湿热蒸蕴血脉，炼血成瘀，经脉不利而成血闭，瘀热痰湿交结日久而成癥瘕。故选用大黄䗪虫丸活血破瘀、通经消痞。黄芩配白芍、桃仁等可清血分热结，加虫类药逐瘀破有形实邪，大黄“推陈致新”，杏仁下气助气行血行，佐以生地黄助黄芩清热凉血，亦可养阴生津，祛邪不伤正。加小柴胡汤疏利少阳，加强行气解郁之功。诸药合用，共达活血破瘀、通经解郁之效。

3.4 恶疮、疽蚀、火疡

疮疡有急性和慢性之分，急性多为实证，多由火毒或热毒引起，可出现疼痛、局部皮肤灼热、皮温升高等症状；慢性则多为阴证，多为因虚致病，可出现局部漫肿无痛、皮温正常、疮口难以收敛等症状。张仲景对于此类疾病仅在王不留行散中提到：“病金疮，王不留行散主之。”方中黄芩与王不留行、花椒、芍药、桑白皮等药合用，以治金疮疮口处气血瘀滞，难以收敛，王不留行散既可止血，又可温行血脉、祛瘀敛疮[14]。“诸痛痒疮皆属于心”，黄芩清上焦之热，肺热除而阴自然下降于心，“心气既和，斯恶疮、疽、蚀、火疡悉消”[4]243。配伍花椒、干姜、王不留行等温经通脉，促气行瘀祛，可助敛疮；佐以芍药养血止痛，厚朴行气燥湿，桑白皮助黄芩泄肺热，甘草缓急止痛、调和诸药。诸药合用，寒热相济，共奏活血敛疮之效，故后世《普济方》认为本方可主“一切疮肿”。

4 张仲景对黄芩主治作用的拓展应用

张仲景应用黄芩谨守《本经》之法，又将其与不同药物配伍治疗不同疾病，拓展了黄芩的临床应用。见表2。

表2 张仲景对黄芩主治作用的拓展应用

主治作用	主要配伍	方剂
心下痞	半夏、黄连、干姜等	半夏泻心汤、甘草泻心汤、生姜泻心汤、附子泻心汤、大黄黄连泻心汤
心中烦	龙骨、牡蛎、黄连、阿胶、鸡子黄	柴胡加龙骨牡蛎汤、黄连阿胶汤
出血	附子、白术	黄土汤
内热扰胎	当归、白术	当归散

4.1 心下痞

心下即胃脘,心下痞指胃脘满闷不舒,似胀非胀之症。心下痞在《伤寒论》中的病因为邪未解而误用下法,损伤中阳,使邪气内陷,寒热错杂,结为痞证。脾胃为升降之司,故中阳伤可伴见呕逆、下利等兼症[15]。现多因为饮食伤中或脾胃素虚所致。黄芩常与半夏、黄连、人参等配伍,主要方剂为半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤、大黄黄连泻心汤、附子泻心汤等。黄芩与半夏配伍主治中焦痞结,黄芩苦寒主降,半夏辛温主升,两者相配辛开苦降,使气机恢复运转,痞结自消。且两药寒热并用,既可针对寒热错杂的病机,又可互相牵制,使得药性平和,不寒不燥。常佐以黄连、干姜,黄连加强黄芩清中焦湿热功效,干姜温中助阳,扶正气助诸药逐阴邪,且两药亦为寒热相济、辛开苦降,助气机斡旋。黄芩与黄连、大黄配伍主治热郁气滞之痞证,大黄大苦大寒,直泻胃中之热,黄芩、黄连清泻上、中二焦之火,可使中焦壅滞热邪一清而散,热散气通而痞消。

半夏泻心汤加减可用于不同病机的痞证,减干姜、加生姜用量,可加强宣散水气之力,治疗水饮内停、脾胃不足兼见腹中雷鸣下利之痞证;加重炙甘草用量,可加强调中补虚,治疗脾胃阳虚兼见完谷不化、雷鸣下利之痞证。大黄黄连泻心汤加味附子,可扶阳固表,以治疗阳虚不固兼见汗出恶寒之痞证。

病案:女,55岁,2019年5月23日初诊。主诉:胃脘痞满6年余,加重2周。患诉自幼脾胃较为虚弱,多食多饮则易不适,2周前无明显诱因出现胃脘痞满加重。刻症:餐后胃脘胀满,饮水则胀,活动后缓,喜热饮,嗳气频,嗳气后稍舒,纳一般,不敢多食,寐尚可,大便日一二次,偶不成形,质黏,晨尿色黄,自觉小腹凉,扪之温度如常,自小腿起至双足凉甚。舌红,苔薄黄,脉弦滑。处方:生姜泻心汤加味,组成为:清半夏10 g、黄芩10 g、黄连3 g、党参10 g、干姜6 g、炙甘草10 g、炒白术30 g、枳实6 g、生姜4片、大枣5枚,7剂,水煎服,日1剂。2周后复诊诉服上方后诸症大缓,无其他不适,予原方加减续服14剂后诸症皆安。

按语:患者胃阳不足,无法温化水饮而致水饮内停中脘,故胃脘痞满、饮水胀甚,阳虚故喜热饮,活动后阳气鼓动,促水饮温化,故可缓解;脾虚湿蕴则大便不成形、质黏,在脉则表现为脉滑;同时患者自觉小腹凉、喜热饮,但舌红苔薄黄、小便黄,存在明显的寒热错杂。故选用生姜泻心汤,化饮消痞、平调寒热,黄芩、黄连清郁热,配以清半夏辛开苦降,恢复中焦气机斡旋,合枳术汤强胃气、化脾湿。诸药合用共奏温中化饮、行气消痞之功。

4.2 心中烦

心中烦多与心肾失济相关,正常情况下心火随肺气下降以温肾水,肾水随肝气上升以滋心火,维持机体阴阳平衡,当邪热、血瘀、痰热等干扰心经,则心火亢盛;或肾阴不足,无力上滋心火,都可导致心火偏盛,热扰心神[16]。张仲景治疗心中烦时常将黄芩与龙骨、牡蛎、鸡子黄、阿胶、黄连等配伍,主要治疗少阳郁热扰心、阴虚火旺之心烦。代表方剂为柴胡加龙骨牡蛎汤、黄连阿胶汤等。黄芩清肺热,而"肺之热除,则阴下降入心,心气既和"[4]243,治疗少阳郁热之心烦时,配伍柴胡、半夏等疏肝解郁,并佐以龙骨、牡蛎镇惊安神,桂枝温通心脉;治疗阴虚火旺之心烦时配伍阿胶、生地黄以滋肾水而凉心血,鸡子黄更是善补阴虚、交通心肾以除烦。

病案:女,83岁,2023年1月30日初诊。主诉:感染新冠康复后,出现乏力心烦10余天。患者1月16日发热,服退热药后出现乏力、心烦、下肢无力、动则大汗出等症状,故来诊。刻诊:乏力,动则大汗出,心悸,眠差寐易醒多梦,易心烦焦虑,食欲差,纳少,二便调,以往体质尚可,口干,舌红,边瘀斑,小裂纹,苔中少,薄白,脉弦。处方:柴胡加龙骨牡蛎汤加味,组成为:柴胡15 g、黄芩10 g、党参10 g、清半夏10 g、茯苓20 g、桂枝15 g、酒大黄3 g、炙甘草10 g、淡竹叶10 g、石膏30 g、麦冬30 g、龙骨(先煎)20 g、牡蛎(先

煎)30 g、生姜4片、大枣5枚,7剂,水煎服,日1剂。回访患者诉7剂尽后诸症皆安。

按语:患者感染新冠服退热药虽热退但过汗,津液大出,气随津脱;退热药药性寒凉,过用寒凉伤及中焦脾胃,脾胃为气血生化之源,中焦受损,亦使中气不足,故周身乏力,下肢尤甚,气不摄津而动则大汗出。津血同源,津液大伤故血亦亏虚,血虚而心失所养,导致心火独盛,热扰心神而致心烦;心血虚可致心悸,阴血虚表现在舌可出现小裂纹。少阳余热未清,则食欲差,患者易焦虑,故选柴胡加龙骨牡蛎汤,黄芩、柴胡清解少阳余热,清半夏疏利气机;茯苓、桂枝宁心安神,并有龙骨、牡蛎重镇安神,既可除烦亦可安眠;党参、生姜、大枣、炙甘草固护中焦、补气健脾。合用竹叶石膏汤滋阴泻火。全方合用,清热除烦,益气生津。

4.3 出血

出血可有多种形式,或因虚或因实邪致血络受损,血液妄行。便血病机多为胃中实热、肠道湿热及脾胃虚弱等,或湿热迫血妄行,或脾土不足,无力统血,使血液妄行脉外,随大便排出。张仲景主要使用黄芩与白术、附子等配伍治疗脾胃虚弱之便血,主要方剂为黄土汤。黄芩味苦寒,味苦可坚阴,血随便出而阴血亏虚,阴虚则虚火妄动,黄芩气寒可清妄动之火,即唐容川所说“泻火即是止血”。配伍以白术、附子健脾温阳,扶助正气,使脾恢复统血之权[17],二药药性温燥,与黄芩苦寒相制,以防过温过寒,佐以生地黄、阿胶滋阴清热,芍药养血柔肝,炙甘草补益中气、调和诸药。诸药合用,温阳止血,健脾滋阴。

病案:女,82岁,2020年10月13日初诊。主诉:便血5日余。患者2年前发现贫血,但未发现出血情况,近5日因食生冷海鲜后出现便血伴腹痛,色黑,量较多。刻诊:患者平素周身畏寒,腹部尤甚,喜温按,现大便日三四次,色黑不成形,便前腹痛,得温或便后痛减,小便可。舌淡白,苔白布满舌,脉细弱。处方:黄土汤加味,组成:熟地黄20 g、炒白术15 g、炙甘草10 g、附子(先煎)10 g、黄芩炭10 g、白芍炭15 g、阿胶(烊化)6 g、灶心土(包煎)30 g、炮姜炭10 g、党参10 g。7剂,水煎服,日1剂。复诊:2020年10月20日,患者诉药后便血几无,无腹痛,畏寒得减,故续用温阳健脾摄血之法,予原方加味治之。

按语:患者脾胃阳气素虚,脾阳虚则中焦水谷不化,气血生化无源,故贫血。脾主统血,脾气虚则血液妄行于脉外,随大便而出。血可载气,气随血脱,故出现乏力,卫气无力温煦周身,则周身恶寒。故予黄土汤健脾温阳,复脾统血之权,黄芩泻火坚阴,与白芍炭增强止血功效;附子、灶心土、炒白术温补脾阳以止血;熟地黄、阿胶滋补阴液以固本;加党参、炮姜炭取理中丸之意,以增温补脾阳之效,且以炮姜炭代替干姜,固守中焦的同时,入血分以止血。诸药合用共奏温阳健脾、温中止血之功。

4.4 内热扰胎

黄芩自古为安胎要药,《丹溪心法·产前》云:“产前安胎,白术、黄芩为妙药也。条芩,安胎圣药也。”[18]妇人孕期最需注意护养肝脾,因胎儿于母腹中,胎气赖于母体气血濡养。脾为后天之本、气血生化之源,肝藏血,按需调节血量,故脾健运则气血充,肝血足则胎得养。若肝不藏血,则血液贮藏无所、调节无度,无以养胎;脾失健运、饮食内停而湿热内生,影响胞宫,热扰胎动。对此,张仲景常用黄芩配伍白术等药治疗,主要方剂为当归散。黄芩清中焦湿热,亦可清心火以防血热妄动,白术补中益气、燥湿利水,两药相合,中气得补、湿热得清;佐以当归、芍药柔肝养血[19],川芎活血使诸药补而不滞。诸药合用,使邪去而胎自安、血足而胎得养。故张仲景认为妇女孕期此证常见,曰“宜常服当归散主之”方能“胎无疾苦”。

5 结束语

张仲景应用黄芩,不仅延用了《本经》中关于黄芩的论述,并根据临床用黄芩治疗上焦、中焦邪热,常与温药同用寒热相济,或与辛散药配伍辛开苦降,在与诸药的搭配中可清、可消、可下、可利。从《本经》出发,探讨经方中黄芩的配伍使用,不仅有利于提高对黄芩临床应用的认识,也有助于进一步理解张仲景遣方用药的思想,不断学习并根据临床不断发挥,亦是对经典传承的延续。

[参考文献]

[1] 周祯祥,张廷模,闵志强,等. 论《神农本草经》对中药学的贡献[J]. 中药与临床,2020,11(3):43-49.

[2] 王付. 《伤寒杂病论》方剂数探源[J]. 中医药通报,2007(2):26-27.

(下转第200页)

《备急千金要方》关于特殊人群的经方化裁探析

杨兴亮[1],杨东方[1],吴依航[1],周宁轶[1],贾彩霞[2]

(1.北京中医药大学国学院,北京 100029; 2.北京中医药大学中医学院,北京 100029)

[摘要]《备急千金要方》保存了很多经方内容,这些经方一部分以原文形式抄录,另一部分则是孙思邈根据临床实际加减化裁而成。总结孙思邈对妇人、小儿、老人三类特殊人群经方化裁的规律,发现孙思邈根据妇人经带胎产、小儿脏腑柔弱、老人体质衰弱的生理现象和小儿病理容易转化、老人发病重笃的病理特点,调整治疗方法,具体的做法可以分为未孕妇人用药注重气血、妊娠妇人用药遵循禁忌、小儿用药平和无毒、老人用药平衡补泻。

[关键词]《备急千金要方》;经方化裁;妇科;儿科;老年病;重气血药;用药平和;平衡补泻药
[中图分类号] R289.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0183-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.010

Analysis of Modified Classic Formulas for Special Population in *Essential Recipes for Emergent Use Worth A Thousand Gold*

YANG Xingliang[1], YANG Dongfang[1], WU Yihang[1], ZHOU Ningyi[1], JIA Caixia[2]

(1.College of Chinese Classics, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2.College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract *Essential Recipes for Emergent Use Worth A Thousand Gold* contains many classic formulas, some of which were transcribed in the original form, and more were added and subtracted by SUN Simiao according to the clinical practice. By summarizing the regularities of SUN Simiao in modifying classic formulas for women, children and the elderly, it was found that SUN Simiao adjusted the treatment methods according to the physiological phenomenon of women with childbirth, pediatric deficient zang-fu organs, the elderly's weak constitution, and the pathological characteristics of variable pediatric pathology and the elderly's severe disease. The specific practices can be divided into: medication focusing on qi and blood for non-pregnant women, medication following the taboos for pregnant women, mild and non-toxic medication for children, and medication with balanced tonifying and reducing for the elderly.

Keywords *Essential Recipes for Emergent Use Worth A Thousand Gold*; modifying classic formulas; gynecology; pediatrics; gerontology; medication focusing

[收稿日期] 2023-09-25
[基金项目] 教育部人文社会科学一般研究项目(编号:18YJC770039);北京中医药大学科研创新团队项目(编号:2019-JYBTD017)
[作者简介] 杨兴亮(1993—),男,山东淄博人,医学博士,主要从事经方应用研究。电话:15311085850;邮箱:yangxingliang258@sina.com。
[通信作者] 杨东方(1978—),男,河南商丘人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中医医史文献研究。电话:13661383719;邮箱:ydf01@163.com。

on qi and blood;mild and non-toxic medication;medication with balanced tonifying and reducing

《备急千金要方》(以下简称《千金方》)的选方用药受张仲景学说影响颇深,书中所引张仲景医论和方剂俯拾皆是,这一点已经被学者关注[1],但更多的是对经方进行灵活化裁,使之更适用于临床遇到的不同人群和不同病证。本文对《千金方》中有关特殊人群的经方化裁方式和规律论述如下。

1 特殊人群的范围

所谓特殊人群目前学术界多指的是妇人、小儿和老人[2]。古代人们很早就认识到妇人、小儿和老人在生理结构和病理变化中与一般常人有所不同,并有专著。在《汉书·艺文志》中有《妇人婴儿方》论妇科儿科疾患[3]。孙思邈极为重视妇孺疾患,《千金方》中有妇人少小专论。《千金方》中虽然对老年病没有形成专论,但是从散见的论述中也可以看出孙思邈对老人的生理病理特点了然于胸,将老年人的常见症状描述为"心力渐退,忘前失后,兴居怠堕,计授皆不称心,视听不稳,多退少进,日月不等。万事零落,心无聊赖,健忘瞋怒,情性变异,食饮无味,寝处不安"[4]。寥寥数语就将老年人五脏俱虚、气血不足的体质特点描绘完备。在实际的经方使用中,孙思邈根据特殊人群的生理和病理特点灵活加减药物,以应对复杂多变的临床病证。

2 妇人

古代医家早已认识到妇人经带胎产疾患与男子、平人不同,需要不同治法,汉代专设"女医"一职,马王堆出土的《胎产书》是现存最早的妇科专著,张仲景对妇科疾病的认识集中在《金匮要略》妇人三篇中。孙思邈继承张仲景重视妇科疾患的思想并加以发扬,认为"妇人之别有方者,以其胎妊生产崩伤之异故也。是以妇人之病,比之男子十倍难疗……所以妇人别立方也"[5]16,并将妇科内容提高至全书最前面,表明孙思邈对妇科的重视。

妇人患病,很多治疗原则和方法与男子、平人是一致的,但是由于妇人生理差异,也具有不同之处,《济阴纲目》中指出"妇女杂病率与男子同,唯经、血、胎、产诸证自为一类"[6],妇科专论或专著分为两类来论述,一类是未怀孕的妇人,一类是已经怀孕的妇人。

2.1 未怀孕妇人

未怀孕妇人的求医目的主要分为两类,一类是月经、白带等女性疾患,另一类是求子。针对这两类疾病,孙思邈在《千金方》中化裁了诸多张仲景经方,这些化裁多半是依据妇人特殊体质和就诊目的进行的。譬如,《千金要方·卷二·妇人方上》中朴消荡胞汤原书记载治疗"妇人立身已来全不产,及断绪久不产三十年者"[5]17,即现在认为的原发性或继发性女性不孕症。本方是在《金匮要略》和《伤寒论》中记载的抵当汤[7]85和桃核承气汤[8]48基础上加减化裁而成,见表1。

"求子之道,莫如调经",《千金方》所载朴消荡胞汤包含抵当汤所有的组成药物。抵当汤在《金匮要略》中主治"妇人经水不利下",故而朴消荡胞汤也具有上述两个经方活血、化瘀、通经的作用。但朴消荡胞汤与其他两个经方纯下瘀血功效比较,最大不同是增加了人参、当归、炮附子等大补气血阳气之品。

朴消荡胞汤主治疾病为瘀血阻滞导致的不孕

表1 朴消荡胞汤、抵当汤和桃核承气汤的组成与主治比较

方剂	组成	主治
朴消荡胞汤	桃仁、大黄、水蛭、虻虫、桂枝、生甘草、芒硝、牡丹皮、当归、细辛、厚朴、桔梗、人参、赤芍、茯苓、牛膝、陈皮、炮附子	治妇人立身已来全不产,及断绪久不产三十年者
抵当汤	桃仁、大黄、水蛭、虻虫	妇人经水不利下,抵当汤主之
桃核承气汤	桃仁、大黄、桂枝、生甘草、芒硝	太阳病不解,热结膀胱,其人如狂,血自下,下者愈。其外不解者,尚未可攻,当先解其外;外解已,但少腹急结者,乃可攻之,宜桃核承气汤

症,要解决的核心问题有两个,一个是活血化瘀,另一个则是促进受孕。朴消荡胞汤中所含的抵当汤主治“妇人经水不利下”,因此朴消荡胞汤也可以荡涤胞门,考虑到主治疾患为陈年顽疾,再加赤芍、牛膝增加下行破血逐瘀的力量。另外患病日久,瘀而化热,方中所含桃核承气汤加牡丹皮,可以治疗瘀热蓄于下焦。张仲景推崇治病当先安未受邪之地,有论曰“见肝之病知肝传脾”,分析本证瘀血日久,气弱不行,恐痰湿为患,壅滞子脏,方中厚朴、橘皮、桔梗、细辛理气化痰兼有理气行血之意,至此朴消荡胞汤活血化瘀调经之功可称完善。

但是治疗瘀血阻滞导致的不孕症仅仅去瘀血是不够的,还要促进怀孕。《千金方》中认为“凡人无子,当为夫妻俱有五劳七伤,虚羸百病所致”[5]16,方中人参可以“主补五脏”[9]91,当归则治疗“妇人漏下绝子……补五脏”[9]115,另外“妇人所以无子者,冲任不足,肾气虚寒也”[10]。因此使用附子补益肾阳。三药合用气血阳气充盛,儿孙可求。

除上述原因之外,增加补益类药物也与妇人的生理特点有关。本方主治人群为“断绪久不产三十年”,依《黄帝内经》记载十四岁可以孕育生命,本方主治人群年龄应该在五十岁上下,《黄帝内经》所说七七之年。张仲景认为“妇人之病,因虚、积冷、结气,为诸经水断绝,至有历年,血寒积结,胞门寒伤,经络凝坚”[7]84。在治疗年过七七的妇人时张仲景并非单纯活血通经,往往以温通治法为主,如治疗妇人少腹寒、久不受胎的温经汤中就有当归、人参、吴茱萸等温补气血阳气之品,程林[11]认为“今妇人年五十,当天癸竭之时,又非下药所宜,故以温药治之,以血得温即行也”。《千金方》借鉴温经汤的思路,在方中加入人参、当归、附子等取其温通之意。

2.2　妊娠妇人

针对妊娠妇人在处方用药过程中要时时考虑腹中胎儿情况。这就要求医家在选方用药过程中遵循妊娠用药禁忌,禁用毒性较强、药性猛烈的药物;慎用通经祛瘀、行气破滞以及辛热燥烈之品。孙思邈对妊娠妇人处方用药也十分谨慎,很多方剂都是在充分考虑妊娠禁忌之后,在张仲景经方基础之上灵活加减应用,如葱白汤[5]23,就是在旋覆花汤[7]85、旋覆代赭汤[8]62和小柴胡汤[8]81基础之上加减而成,见表2。

从药物组成推测葱白汤的主治疾病为中气虚寒导致痰气逆满证。中气寒冷,故而腹痛;肝木横克中土,故而摇动;中气寒不能温煦肾阳,故而惊恐。葱白汤中所包含的旋覆花汤主治妇人虚寒导致的半产漏下,旋覆花下气散结,葱白温通阳气,两药合用气机通畅,阳气来复。旋覆代赭汤则舒畅胸中气机,小柴胡汤治疗烦热苦满。因为总的病机是中气虚寒,所以加黄芪补气。又考虑到妊娠妇人,方中加当归和阿胶补血养血。方证相符,因而可以取得良好效果。

3　小儿

虽《伤寒论》和《金匮要略》中无小儿专论,但有小儿方记载,“风引汤”治“少小惊痫瘛疭,日数十发”[7]18。正是因为张仲景书中对儿科方剂记载较少,因而《千金方·少小婴孺》中保存的张仲景原方并不多,仅有几例,如治疗少小中风,证见脉浮、发热、自汗出、项强、鼻鸣、干呕[5]80,治用桂枝汤原方。多数方剂是在经方基础之上结合小儿生理病理特点化裁后应用的。

表2　葱白汤、旋覆花汤、旋覆代赭汤和小柴胡汤的组成与主治比较

方剂	组成	主治
葱白汤	葱白、旋覆花、法半夏、麦冬、黄芩、人参、生甘草、当归、黄芪、阿胶、生姜	妊娠七月,忽惊恐摇动,腹痛,卒有所下,手足厥冷,脉若伤寒,烦热腹满,短气,常苦颈项及腰背强
旋覆花汤	葱、旋覆花、茜草	寸口脉弦而大,弦则为减,大则为芤,减则为寒,芤则为虚,寒虚相搏,此名曰革,妇人则半产漏下
旋覆代赭汤	旋覆花、人参、生姜、赭石、法半夏、生甘草、大枣	伤寒发汗,若吐若下,解后心下痞鞕,噫气不除者,旋覆代赭汤主之
小柴胡汤	柴胡、黄芩、法半夏、人参、炙甘草、生姜、大枣	本太阳病不解,转入少阳者,胁下鞕满,干呕不能食,往来寒热,尚未吐下,脉沉紧者,与小柴胡汤

3.1 针对小儿生理特点用药

小儿机体尚未发育完全，因此与成人比较其生理病理呈现诸多不同特点。《灵枢经·逆顺肥瘦》认为“婴儿者，其肉脆血少气弱”[12]，小儿脏腑柔弱的观点隋唐时期也有继承，《诸病源候论》持同样观点“小儿脏腑之气软弱”[13]。由于小儿脏腑柔弱，因而对于燥烈药物要慎重选用。这一点孙思邈深有体悟，如《千金方》中以射干汤[5]88治小儿咳逆，喘息如水鸡声。射干汤来源于《金匮要略》中射干麻黄汤[7]26，两方组成比较见表3。

水鸡声形容喉中痰鸣声连连不绝。射干麻黄汤主治疾病为寒饮郁肺、肺气不降反逆导致咳嗽、喘息、喉中痰鸣。《千金方》之射干汤主治疾病与射干麻黄汤无异。为何同样主治咳嗽气逆，声如水鸡，两方组成却有不同。对比两方，孙思邈在射干麻黄汤的基础上去细辛、款冬花、五味子，加入桂枝、生甘草和蜂蜜。这是孙思邈考虑到小儿脏腑柔弱，不胜燥烈和有毒药物。细辛辛温燥烈，古人认为细辛“芳香最烈”[14]，成人用药尚需谨慎，细辛“止可少用，而不可多用，亦止可共用，而不能独用。多用则气耗而病增，独用则气尽而命丧”[15]。小儿脏腑娇弱，更是不耐细辛之大辛大燥，故去之。法半夏有小毒，麻黄发汗力量较强，生甘草、蜂蜜的加入可以减少法半夏毒性和减缓麻黄发汗之力，使得作用更加平缓。其用意即为固护患儿之脏腑柔弱的特性。

细辛、五味子还有一点就是气味稍重，汤液口感不佳，患儿难以服用，因而不用。增加生甘草、蜂蜜在一定程度上也可以起到改善口味的作用，易被患儿接纳。

3.2 针对小儿病理特点用药

因为小儿发育尚未完全，所以患病时多呈现易虚易实、易寒易热的病机变化。孙思邈在主治疾患中对方药也进行了相应的调整。以桂枝汤为例，《千金方》中桂枝汤[5]89与《伤寒论》中桂枝汤[8]26属于同名异方，主治疾病不同，所用方药也有区别，见表4。

正所谓“正气存内，邪不可干”，同样的邪气中于平人可能不会导致疾病，中于表虚之人则会表现为太阳中风证，中于脏腑发育尚未完全的小儿可能会更加严重，出现吐乳、呕逆、暴嗽等一系列严重的肺气上逆症状。桂枝汤原为治疗太阳中风证，症状表现为发热、自汗、恶风、鼻鸣、干呕。但《千金方》所治疗的疾病则甚于桂枝证，因此在桂枝汤中加紫菀、麦冬以增强止咳嗽、定肺气的作用。桂枝汤配伍总体较为和缓，故去白芍、生姜、大枣酸甘和缓之药。

纵观两个桂枝汤，主因皆是风邪侵袭肌表，由于体质差异，在成人表现为中风轻症，但在发育尚未完全的小儿则表现为严重肺气上逆，孙思邈辨证精准，于经方中加减化裁，取得良好效果。

4 老人

老年病分为两种，一种是与青年人的共患疾病，但是老年人患病率明显更高或症状更加严重；第二类是老年人特有的疾病。第二类疾病在正确认识发病机制的基础上对证用药则可以收到预期效果。但是第一类疾病即便明辨病机处方用药，也因老年人机体衰退，恢复能力较弱，治疗效果常不尽人意或治疗周期明显延长，因此临证更需要针对老年人病机

表3 射干汤和射干麻黄汤的组成与主治比较

方剂	组成	主治
射干汤	射干、麻黄、紫菀、生姜、法半夏、大枣、桂枝、生甘草、蜂蜜	小儿咳逆，喘息如水鸡声
射干麻黄汤	射干、麻黄、紫菀、生姜、法半夏、大枣、细辛、款冬花、五味子	咳而上气，喉中水鸡声

表4 《千金方》桂枝汤和《伤寒论》桂枝汤的组成与主治比较

方剂	组成	主治
《千金方》桂枝汤	桂枝、炙甘草、紫菀、麦冬	少小十日已上至五十日，卒得謦咳，吐乳，呕逆，暴嗽，昼夜不得息
《伤寒论》桂枝汤	桂枝、炙甘草、白芍、生姜、大枣	太阳中风，阳浮而阴弱。阳浮者，热自发，阴弱者，汗自出。啬啬恶寒，淅淅恶风，翕翕发热，鼻鸣干呕者，桂枝汤主之

特点用药,以期达到良好效果。在《千金方》中有很多方剂就是在治疗平人患者的经方基础上加以化裁,使之更适用于老年人的生理特点和有关疾病。

老人生理上表现为机体衰老,孙思邈结合经方创制了很多针对老年患者的处方。以《千金方》中主治脏气不调、大便难的大五柔丸[5]275为例。本方是在《金匮要略》麻子仁丸[7]42基础上加减化裁,具体变化见表5。

表5　大五柔丸和麻子仁丸的组成与主治比较

方剂	组成	主治
大五柔丸	白芍、枳实、大黄、苦杏仁、肉苁蓉、葶苈子、炙甘草、黄芩、牛膝、桃仁	脏气不调,大便难,通营卫,利九窍,消谷益气力方
麻子仁丸	白芍、枳实、大黄、苦杏仁、麻子仁、厚朴	趺阳脉浮而涩,浮则胃气强,涩则小便数,浮涩相搏,大便则坚,其脾为约,麻子仁丸主之

依《黄帝内经》观点,男女衰老皆是肾气不足,孙思邈同样认为"四十已上,则不可服泻药,须服补药。五十已上,四时勿阙补药"[5]13。因此在治疗老年便秘疾病时,需要平衡补泻之间的关系。大五柔丸相较于麻子仁丸最大的改变在于增加了肉苁蓉、牛膝两种药物,二者都是补养肾气的药物,"肾司二便",大便难责之于肾,肾气得到充养,大便自然顺畅。方中更兼有苦杏仁、桃仁调气理血,两药同用气血同调、润肠通便。因此,大五柔丸相较于麻子仁丸更适用于老年肾阳不足大便秘结。

5　结束语

孙思邈对张仲景经方疗效的评价颇高,认为"至于仲景,特有神功"。他在实践中大量使用经方,但百病丛生,非一人一书所能论述完备,因此孙思邈在经方基础上结合自己临证经验,化裁了诸多经方,拓展了经方的适用人群与适用证,取得了显著成就。后人评价:"可以扶翊长沙,绳尺百世者,盖莫若孙思邈《千金方》者焉。"[5]1

孙思邈以经方为内核,根据特殊人群特点灵活化裁经方,使之更适用于不同患者不同疾病,这对我们今后学习应用经方同样具有重要意义。

[参考文献]

[1] 刘毅,董利利.《备急千金要方》对张仲景学术思想的传承探究[J]. 天津中医药大学学报,2014,33(4):196-198.

[2] 唐富山,张毕奎. 临床药学概论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2021:25.

[3] 班固. 汉书·艺文志[M]. 颜师古,注. 上海:商务印书馆,1955:70.

[4] 孙思邈. 千金翼方[M]. 影印本. 北京:人民卫生出版社,1955:148.

[5] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:人民卫生出版社,1955.

[6] 武之望. 济阴纲目[M]. 李明廉,整理. 北京:人民卫生出版社,2006:15.

[7] 张仲景. 金匮要略[M]. 何任,何若苹,整理. 北京:人民卫生出版社,2005.

[8] 张仲景. 伤寒论[M]. 钱超尘,郝万山,整理. 北京:人民卫生出版社,2005.

[9] 苏敬. 新修本草[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科学技术出版社,2004.

[10] 赵佶. 圣济总录:校点本[M]. 郑金生,校点. 北京:人民卫生出版社,2013:1734.

[11] 程林. 金匮要略直解[M]. 谢世平,李志毅,校注. 北京:中国中医药出版社,2015:157.

[12] 灵枢经[M]. 田代华,刘更生,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:84.

[13] 巢元方. 诸病源候论[M]. 影印本. 北京:人民卫生出版社,1955:240.

[14] 张山雷. 本草正义[M]. 程东旗,点校. 福州:福建科学技术出版社,2006:206.

[15] 陈士铎. 本草新编[M]. 柳长华,徐春波,校注. 北京:中国中医药出版社,1996:149.

基于体质可调论治糖尿病大血管病变

辛颖倩[1],刘 娜[1],周 吉[1],王子晨[1],张雅琦[1],阴永辉[2]

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

[摘要] 糖尿病大血管病变为糖尿病后期的严重并发症,具有较高的致残致死率,早期干预可达既病防变目的,对于改善患者生活质量、节约医疗资源意义深远。中医体质学说认为人的体质不仅禀赋于先天,亦可通过外在手段干预而改变。糖尿病大血管病变的好发体质类型主要集中在阴虚质、气虚质、痰湿质与血瘀质。以中医治未病思想为指导,从体质可调出发,列举验案2则,为糖尿病大血管病变的高危体质类型制定出中医药、饮食、运动等具体体质调节方案,及早纠正体质偏颇,以期为临床防治糖尿病大血管病变提供参考。

[关键词] 糖尿病大血管病变;体质可调;阴虚质;气虚质;痰湿质;血瘀质;饮食运动方案
[中图分类号] R259.872 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0188-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.011

Treatment of Diabetic Macroangiopathy Based on Adjustable Constitution

XIN Yingqian[1],LIU Na[1],ZHOU Ji[1],WANG Zichen[1],ZHANG Yaqi[1],YIN Yonghui[2]

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

Abstract Diabetic macroangiopathy is a serious complication in the later stage of diabetes,with a high disability and mortality rate. Early intervention to prevent the progression of the disease is of great significance for improving the quality of life of patients and saving medical resources. The constitution theory of traditional Chinese medicine(TCM) believes that the constitution of human beings is not only endowed by innate basis,but also can be changed by external intervention. The constitution types of diabetic macroangiopathy are mainly concentrated in yin deficiency constitution,qi deficiency constitution,phlegm-dampness constitution and blood stasis constitution. Guided by the idea of preventing disease in TCM,from the perspective of adjustable constitution,two medical cases were listed to formulate specific adjustment schemes of TCM,diet and exercise for high-risk constitution types of diabetic macroangiopathy,so as to correct the constitution bias as early as possible,in order to provide reference for the clinical prevention and treatment of diabetic macroangiopathy.

Keywords diabetic macroangiopathy;adjustable constitution;yin deficiency constitution;qi deficiency constitution;phlegm dampness constitution;blood stasis constitution;diet and exercise scheme

糖尿病(DM)是胰岛素分泌缺陷或作用受损而引起的代谢紊乱性疾病,以高血糖为标志。国际糖

[收稿日期] 2023-11-19
[基金项目] 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2021MH088)
[作者简介] 辛颖倩(1997—),女,山东烟台人,2020年级硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌及代谢性疾病。电话:17864190505;邮箱:863268416@qq.com。
[通信作者] 阴永辉(1975—),女,山东肥城人,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事内分泌与代谢性疾病研究。电话:13066004500;邮箱:yyhszyy@163.com。

尿病联盟(IDF)发布的数据显示,2021年全球20至79岁人群糖尿病患病率约为10.5%,到2045年患病率预计上升至12.2%[1]。DM大血管病变是糖尿病常见的并发症之一,其以动脉粥样硬化为基础,累及主动脉、冠状动脉和肢体外周动脉等主要血管,使得心肌梗死、脑血管疾病以及外周血管疾病等事件的发生风险增加,愈加成为糖尿病患者致死致残的主要因素[2-3],故早预防、早发现、早干预是DM大血管病变防治工作的重中之重。DM大血管病变的发病机制具有复杂性与不明确性,西医多从控糖、调脂、降压等方面进行干预,疗效欠理想且不良反应较多。DM大血管病变属中医消渴之变证,无确切中医病名,根据其临床表现及发病部位可归属于脉痹、胸痹、中风等范畴。本文以体质可调论为切入点,从中医治未病的角度出发,探讨DM大血管病变的防治。

1 中医体质学说溯源

体质是在先天遗传和后天获得基础上所形成的,是个体在形态结构、功能活动方面所固有的、相对稳定的特性[4]2,其同时具有个体差异性。我国体质学说最早可追溯至秦汉时期,《灵枢·论痛》中有"筋骨之强弱,肌肉之坚脆,皮肤之厚薄,理之疏密,各不同……肠胃之厚薄坚脆亦不等"的记载,《灵枢·通天》指出"凡五人者,其态不同,其筋骨气血各不等",认为个体的生理特性各有不相同。虽未明确提出体质这一概念,但从中可窥见体质之雏形。《景岳全书·杂证谟》中最早提出了体质这一名词:"矧体质贵贱尤有不同,凡藜藿壮夫,及新暴之病,自宜消伐。"[5]前人对体质的相关论述,为后世中医体质学说的研究奠定了基础。20世纪70年代,王琦[6-7]提出7种中医体质类型,随后经过不断地发展研究,正式将中医体质类型划分为9种,即平和质、阳虚质、气虚质、阴虚质、湿热质、痰湿质、气郁质、瘀血质、特禀质,并制定了分类标准。至此中医体质的研究有了较为完善的规范依据,随之愈来愈多学者将体质学说应用于临床。

2 体质可调论

体质可调论是中医体质学除体质可分论与体病相关论外的理论之一。人的体质不仅禀赋于先天,与后天影响也密切相关,先天决定了体质相对稳定,但在人类生命过程中,会持续受到外界的影响,外在因素的干预又决定了体质动态可变,使得具有可调性。体质可调的涵义是指人们可以采取特殊的干预方式来调整个体的体质偏颇,达到未病先防、既病防变的目的[4]49。在表观遗传学中,遗传基因表达主要的调节途径为DNA甲基化与染色质组蛋白的乙酰基化,通过干预调控体质性状的mRNA转录过程和翻译后的修饰过程,可使体质趋向健康改变,体质可调不仅单纯表现在个体基因表达的改变,还体现在可以通过调节亲代体质进而影响子代的先天禀赋,达到增强子代体质、减少疾病发生的目的,调体质以预防体质相关疾病发生并调节心理适应力[7]。

崔永佳等[8]使用化毒三阴方治疗气虚质的三阴乳腺癌患者,发现可调控磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B/核转录因子-κB(PI3K/Akt/NF-κB)信号通路的基因表达,使得编码PI3K基因与B细胞淋巴瘤-xL的表达上调,NF-κB1和Akt1的表达下调,进一步改善体质,扶正抗癌,降低该病复发转移的风险。石磊[9]运用益气复元膏方干预气虚质人群,与气虚质空白组比较发现11种差异蛋白下调,并且该膏方可减轻气虚症状,实现体质调理。丁磊[10]选取阴虚体质的原发性高血压患者施以耳穴贴压,发现可下调血管紧张素转化酶的蛋白表达含量,上调血管紧张素的蛋白含量,对阴虚体质具有明显改善作用。现代医家从分子层面证实了体质可调的科学性,说明中医药及中医适宜技术在改善偏颇体质方面疗效确切。随着学术界对体质研究的不断深入,体质可调论被广泛应用于多种疾病的防治。张惠敏等[11]认为重点关注慢性病高危体质,通过辨体质,及早调理,对于慢性病的防控、提高国民健康水平意义重大。徐贺等[12]从体质可调出发,探讨冠心病的防治,针对冠心病患者常见的体质类型提出中药方剂、饮食起居、情志运动等调养方案。刘影等[13]使用横断面研究发现,平和质与偏颇体质人群比较不易感染宫颈人乳头瘤病毒(HPV),阳虚质、气虚质和气郁质人群较其他偏颇体质更易感染HPV,对易感体质提前干预,及时调整偏颇体质,或许能避免进展为宫颈严重病变。绝大多数疾病在尚未发生或恶化之前,有针对性地进行体质调理,皆可获益。

3 DM大血管病变的病机及主要体质类型

《灵枢·五变》云:"五脏皆柔弱者,善病消瘅。"素体脏腑柔弱,体质不佳为消渴的重要病因。《临证指南医案》记载:"三消一证,虽有上、中、下之分,其实

不越阴亏阳亢，津涸热淫而已，”[14]30指出了阴虚为消渴的重要病机。《太平圣惠方》中认为消渴“皆五脏精液枯竭，经络血涩……遂成斯疾也”[15]，精液耗竭，脉中血行滞涩，形成此病。《诸病源候论》中言消渴“其久病变，或发痈疽，或成水疾”[16]，可见消渴日久，可形成瘀血、痰浊等病理产物。随着医学技术的发展，现代医家对DM大血管病变的认知也愈发全面与深刻。符宇等[17]认为DM大血管病变可从脉积学说立论，气虚为根本，气血津液的代谢出现失常，致痰浊、瘀血滞留脉管，可发为本病。朱建伟等[18]提出DM大血管病变的病机关键为正虚络空，以致邪气伏络，痰凝瘀结，最终脉管受损。方朝晖[19]认为DM血管病变与DM气阴两虚的本质相关，进而造成血瘀，且相互影响，致血管病变加重。学术界对于DM大血管病变的病机虽有不同见解，但始终围绕着气虚、阴虚、痰浊、瘀血进行论述，普遍认为该病为虚实夹杂，气阴亏虚是病变之本，日久形成痰、瘀两大病理产物，留附于脉道，最终造成血管病变。

DM大血管病变多处于DM后期阶段，常常累及多个大血管，其体质类型具有复杂性。黄强等[20]调查630例2型DM，结果显示其体质类型以气虚质、阴虚质、痰湿质和血瘀质为主，脑卒中高危患者则更容易兼夹血瘀质、痰湿质。李小红[21]研究发现240例DM下肢血管病变患者中阴虚质占比最高。闫爱华[22]对2型DM合并颈动脉粥样硬化患者进行体质类型调查，显示单一偏颇体质类型中痰湿质和阴虚质居于前两位。朱子勤[23]发现DM冠心病体质分布以阴虚质、痰湿质、气虚质为多见。笔者亦在临床诊疗中发现，DM大血管病变患者常见体质集中在血瘀质、痰湿质、阴虚质、气虚质，且多为兼夹体质。

4 从体质可调防治DM大血管病变

《景岳全书·烈集》中有言：“当识因人因证之辨。盖人者，本也；证者，标也。证随人见，成败所由。故当以人为先，因证次之。若形气本实，则始终皆可治标；若形质原虚，则开手便当顾本。”[24]DM大血管病变的防治不应局限于证，而应针对该病常见体质类型进行重点防控，将辨体、辨病、辨证有机结合[25]，运用中医药、饮食等干预措施，调理偏颇体质，遏制病情进展，是治未病思想指导下防控DM大血管病变的重要举措。阴永辉针对DM大血管病变患者以调体质为出发点，运用中医药手段并结合相应体质的饮食运动生活指导，临床收效良好，举医案两则如下。

4.1 痰湿质案

高某，女，73岁，于2021年3月就诊。主诉：双下肢麻木5月余，加重1周。既往2型DM病史22年余，高脂血症病史18年余，5个月前无明显诱因出现双下肢麻木，患者未予重视，近1周双下肢麻木加重，伴有刺痛，遂来就诊，行双下肢动静脉彩超示：双下肢动脉粥样硬化并斑块形成，双足背动脉狭窄。刻下症：双下肢麻木、刺痛，行走时加重，休息后可缓解，形体肥胖，腹部较松软，喜食油腻，平素口黏多痰，汗多质黏，头晕，倦怠乏力，腹部胀满，偶见恶心，手足不温，眠可，小便调，大便稀溏，舌暗苔白腻，脉沉涩。中医诊断：消渴合并脉痹；证型：痰湿瘀阻证。治疗原则：燥湿化痰、散瘀通络。西医诊断：2型DM合并下肢血管病变。体质分类：痰湿体质。方药：平胃散合桃红四物汤加减，苍术12 g，厚朴12 g，陈皮15 g，当归15 g，川芎12 g，赤芍15 g，生地黄15 g，桃仁9 g，红花9 g，茯苓15 g，泽泻12 g，炒白术15 g，桂枝6 g，炙甘草6 g，14剂，水煎服，日1剂。复诊：头晕、腹胀减轻，双下肢麻木症状改善，仍乏力、多痰，上方加党参18 g、草豆蔻6 g、鸡血藤12 g、全蝎9 g，继服21剂，再次就诊患者诸症好转，体质量较前下降。后随症加减治疗3个月后患者口黏多痰、汗多、乏力及双下肢麻木、刺痛皆明显改善。

饮食运动生活指导：《临证指南医案》中认为“盖痰本饮食湿浊所化”[14]272，而肥甘厚腻易致痰湿，故痰湿质之人不宜吃煎炸烧烤、过甜油腻之品，尽量选择清淡的烹饪方式，饮食有节，避免损伤脾胃。可多食健脾祛湿化痰类食物，比如玉米、冬瓜、薏苡仁、赤小豆、白萝卜等，少吃糕点、石榴、大枣、饴糖等食物[26]。痰湿质人群平素应加强体育锻炼，可从快走、慢跑、爬山、乒乓球、太极拳等小强度的有氧运动开始，循序渐进，从而调畅气机，以运化痰湿。

按：该患者形体肥胖，平素喜肥甘厚腻，饮食不节，碍脾伤胃，导致水液运化失常，凝聚而成痰，为典型的痰湿质，口黏、头晕、乏力、腹胀等皆为痰邪作祟之表现。痰浊湿邪阻滞气机，血行不畅，凝而成瘀，故见肢体麻木、刺痛，正如《素问·痹论》所言“痹在于脉则血凝而不流”。针对该患者之痰湿质选用平胃散加炒白术、茯苓等可健脾燥湿，桃红四物汤有活血

祛瘀之效，脾得健运，痰湿自化，配以活血，诸症自消，从根本纠正体质偏颇。

4.2 气虚质案

宋某，女，71岁，于2021年7月来诊。主诉：头晕5月余。既往2型DM病史18年，脑梗死病史3年。颅脑CT结果示：腔隙性脑梗死。刻下症：头晕，健忘，平素易感冒，肌肉松软，神疲乏力，时有汗出，少气懒言，双目干涩，无视物模糊，右侧肢体活动不利，手足时有麻木，无间歇性跛行，纳少，眠差，小便调，大便溏，舌淡暗苔薄白，脉沉细。中医诊断：消渴合并中风；证属气虚血瘀证。治疗原则：益气活血通络。西医诊断：2型DM合并脑血管病变。体质分类：气虚体质。方药：四君子汤合补阳还五汤加减，党参15 g，白术15 g，茯苓12 g，黄芪30 g，当归15 g，赤芍15 g，地龙9 g，川芎12 g，红花9 g，桃仁9 g，炒酸枣仁30 g，炙甘草6 g，14剂，水煎服，日1剂。复诊：患者头晕明显减轻，汗出改善，仍乏力，上方改黄芪为45 g，继服14剂。后就诊患者诸症改善，效不更方，经4个月中药及气虚质相关饮食运动调养，患者自述症状几近消失。

饮食运动生活指导。《厚生训纂·饮食》中记载“食不过饱，饱则伤气”[27]，此外《灵枢·五味》中又云：“故谷不入，半日则气衰，一日则气少矣。”提示我们气虚质要注意饮食适度，有节制，不可过饱过饥，逆之则伤气。在食物的选择方面倾向性温平和之品，多食粳米、山药、大豆、牛肉、羊肉、榛子、鸡蛋、藕等，少食寒凉和酸性的食物，苦寒易伤脾胃之气，酸属肝，肝盛克脾，影响脾气。日常生活中气虚质要注意劳逸结合，过劳耗气，久卧伤气，故应适当劳作，适度运动，可选择导引功法调气，如练习八段锦、五禽戏等以益气延年[28]。

按：患者老年女性，久病体弱，正气亏虚，清阳不升，头目失养，发为头晕。《灵枢·口问》中有言：“上气不足，脑为之不满……头为之苦倾，目为之眩。”气虚卫外不固，易患感冒，结合肌肉松软、乏力汗出、少气等一派气虚质之象，辨明该患者主要体质类型为气虚质。脾为气血生化之源，故选用四君子汤甘温益脾以补气。气虚无力推动血行易致脉络瘀阻，筋肉失养，故见肢体活动不利、麻木，舌暗亦为血瘀之征象，故再加补阳还五汤，既助四君子汤补气之功，亦可活血通络。诸药合用，标本兼治，方见疗效。

5 结束语

DM大血管病变严重威胁着人们的身心健康，发病之初积极针对患者体质采取临床干预措施，或可扭转DM大血管病变的最终结局。中医体质学说经历众多医家发展、完善，现已与临床紧密结合，从体质角度论治DM大血管病变现已成为学术界的热点，以体质可调为切入点，将疾病与体质相结合，制定科学的调体方案，不仅是中医治未病思想的体现，亦为DM大血管病变的防治开辟了新思路。

[参考文献]

[1] SUN H,SAEEDI P,KARURANGA S,et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045[J]. Diabetes Res Clin Pract,2022,183:109119.

[2] 赵大可，胡大勇. 糖尿病大血管病变多组学研究进展[J]. 医学综述，2021，27(1)：146-152.

[3] GIRALDO-GRUESO M,ECHEVERRI D. From endothelial dysfunction to arterial stiffness in diabetes mellitus[J]. Curr Diabetes Rev,2020,16(3):230-237.

[4] 王琦. 中医体质学[M]. 北京：人民卫生出版社，2009.

[5] 张介宾. 景岳全书[M]. 李继明，整理. 北京：人民卫生出版社，2017：463.

[6] 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北京中医药大学学报，2005，28(4)：1-8.

[7] 王琦. 论中医体质研究的3个关键问题(下)[J]. 中医杂志，2006，47(5)：329-332.

[8] 崔永佳，卓至丽，卢雯平. 基于miRNA差异性探讨化毒三阴方对气虚质三阴乳腺癌PI3K/Akt/NF-κB通路的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(22)：194-200.

[9] 石磊. 益气复元膏方对气虚质人群的临床干预研究及蛋白质组学的特征观察[D]. 上海：上海中医药大学，2019.

[10] 丁磊. 耳穴贴压对原发性高血压阴虚体质调体降压作用的机制研究[D]. 杭州：浙江中医药大学，2019.

[11] 张惠敏，李英帅，王济，等. 基于“体病相关-体质可调”理论的慢病防控方法学探讨[J]. 中华中医药杂志，2015，30(6)：2070-2072.

[12] 徐贺，顾宁. 从中医体质可调论探讨冠心病防治[J]. 长春中医药大学学报，2020，36(5)：851-853.

[13] 刘影，田新，沈影，等. 基于体质可调论分析官颈人乳头瘤(HPV)病毒感染与中医体质的相关性[J]. 中医药信息，2020，37(1)：72-76.

（下转第266页）

◆论著◆实验研究

基于AMPK通路探讨茶多酚改善糖尿病大鼠糖脂代谢机制

黄苏萍,林 欢,曾淑华,杨柳媛,许陆达

(福建中医药大学,福建 福州 350122)

[摘要] 目的:探讨茶多酚从AMP活化蛋白激酶(AMPK)通路途径调控糖尿病大鼠糖脂代谢的机制。方法:经糖耐量试验筛选6周龄SD大鼠45只,按随机数字表法分为正常组10只和造模组35只,造模组糖尿病造模成功后剩余30只,根据体质量分层法和血糖水平分为模型组、二甲双胍组和茶多酚组,每组各10只。各组均于每日下午灌胃,正常组与模型组给予无菌生理盐水,二甲双胍组给予二甲双胍水溶液,茶多酚组给予茶多酚。干预120 d后,检测各组大鼠的空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);酶联免疫吸附试验法检测肝脏乙酰辅酶A羧化酶(ACC)和激素敏感性脂肪酶(HSL);实时荧光定量法检测肝脏ACC mRNA、转录因子胆固醇调节元件结合蛋白1(SREBP-1)mRNA、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶(HMGCR)mRNA;免疫印迹法检测肝脏AMPKα1、磷酸化AMP活化蛋白激酶α1(P-AMPKα1)、SREBP1、HMGCR、肉毒碱棕榈酰转移酶1(CPT1)、葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)和磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶(PEPCK)。结果:与正常组比较,模型组大鼠的一般情况较差,FBG、TG、TC、LDL-C、ACC升高($P<0.05$),SREBP1、HMGCR蛋白及mRNA表达升高($P<0.05$),CPTI、PEPCK蛋白表达升高($P<0.05$),HDL-C、HSL降低($P<0.05$),AMPKα1、P-AMPKα1、GLUT4蛋白表达降低($P<0.05$)。与模型组比较,茶多酚组大鼠的一般情况改善,TG、LDL-C、ACC降低($P<0.05$),SREBP1、HMGCR蛋白及mRNA表达降低($P<0.05$),PEPCK蛋白表达降低($P<0.05$),HDL-C、HSL升高($P<0.05$),AMPKα1、P-AMPKα1、GLUT4、CPT1蛋白表达升高($P<0.05$)。与二甲双胍组比较,茶多酚组TC升高($P<0.05$),FBG、TG、LDL-C、HDL-C、HSL、ACC、ACC mRNA、HMGCR mRNA、SREBP1 mRNA、AMPKα1、P-AMPKα1、SREBP1、HMGCR、CPT1、GLUT4、PEPCK相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:茶多酚可能通过调节AMPK通路,影响HSL、HMGCR、SREBP1、CPTI、GLUT4和PEPCK,从而改善糖尿病大鼠糖脂代谢。

[关键词] 糖尿病;茶多酚;二甲双胍;AMP活化蛋白激酶通路;糖脂代谢;大鼠
[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0192-09
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.012

Mechanism of Tea Polyphenols in Improving Glucose and Lipid Metabolism in Diabetic Rats Based on AMPK Pathway

HUANG Suping,LIN Huan,ZENG Shuhua,YANG Liuyuan,XU Luda

(Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350122,China)

Abstract **Objective:** To explore how tea polyphenols regulate glucose and lipid metabolism in diabetic

[收稿日期] 2023-12-18
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:8207151208);福建省医学创新课题(编号:2018-CX-41)。
[作者简介] 黄苏萍(1963—),女,江苏南通人,教授,医学博士,主要从事内分泌疾病基础与临床研究。电话:13358207669;邮箱:1953267896@qq.com。

rats through the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway. **Methods**: Total 45 six-week-old SD rats were screened by the glucose tolerance test and divided into the normal group of 10 rats and the model group of 35 rats according to the random number table method. After successfully establishing the diabetic model, the remaining 30 rats were stratified by body weight and blood glucose levels into the model group, the metformin group, and the tea polyphenol group, with 10 rats in each group. Each group was gavaged every afternoon: the normal and model groups received sterile saline, the metformin group received metformin solution, and the tea polyphenol group received tea polyphenols. After 120 days of intervention, fasting blood glucose (FBG), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were measured in each group. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detect liver acetyl-CoA carboxylase (ACC) and hormone-sensitive lipase (HSL). Real-time fluorescence quantification was used to detect liver ACC mRNA, transcription factor sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) mRNA, 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase (HMGCR) mRNA. Western blotting was used to detect liver AMPKα1, P-AMPKα1, SREBP1, HMGCR, carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1), glucose transporter 4 (GLUT4), and phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK). **Results**: Compared with the normal group, the general condition of rats in the model group was poor, FBG, TG, TC, LDL-C, ACC were increased ($P<0.05$), SREBP1, HMGCR protein, and mRNA expression were increased ($P<0.05$), CPTI, PEPCK protein expression were increased ($P<0.05$), HDL-C, HSL were decreased ($P<0.05$), AMPKα1, P-AMPKα1, GLUT4 protein expression were decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the general condition of rats in the tea polyphenol group improved, TG, LDL-C, ACC were decreased ($P<0.05$), SREBP1, HMGCR protein and mRNA expression were decreased ($P<0.05$), PEPCK protein expression was decreased ($P<0.05$), HDL-C, HSL were increased ($P<0.05$), AMPKα1, P-AMPKα1, GLUT4, CPT1 protein expression were increased ($P<0.05$). Compared with the metformin group, the tea polyphenol group showed an increase in TC ($P<0.05$), with no statistical significance in the relative expression of FBG, TG, LDL-C, HDL-C, HSL, ACC, ACC mRNA, HMGCR mRNA, SREBP1 mRNA, AMPKα1, P-AMPKα1, SREBP1, HMGCR, CPT1, GLUT4, PEPCK ($P>0.05$). **Conclusion**: Tea polyphenols may improve glucose and lipid metabolism in diabetic rats by regulating the AMPK pathway, affecting HSL, HMGCR, SREBP1, CPTI, GLUT4, and PEPCK.

Keywords　diabetes; tea polyphenols; metformin; AMP-activated protein kinase pathway; glucose and lipid metabolism; rat

糖尿病是以长期高血糖为主要特征的代谢综合征，是由遗传、环境、饮食等各种因素长期相互作用所引起的胰岛素分泌不足或作用缺陷，以血液中葡萄糖水平异常升高为生化特征及多饮、多食、多尿、消瘦、乏力为临床表现的代谢紊乱综合群。中国是全球糖尿病第一大国，其患病率、病死率和疾病负担逐年增加。2020年《中国居民营养与慢性病状况报告》指出，我国糖尿病患病率11.9%，糖尿病前期检出率35.2%，其中50岁以上成年人糖尿病患病率更高[1]，糖尿病的防治工作将成为我们亟待解决的一个重大问题。AMP活化蛋白激酶（AMPK）是生物能量代谢调节的关键蛋白激酶。研究发现AMPK通路在糖尿病的防治中具有重要意义，AMPK激活后可调节糖脂代谢的多个靶点和通路，抑制肝糖原异生，降低脂质合成，促进脂肪酸氧化，促进脂肪水解[2-6]。

茶多酚是茶叶中多酚类化合物的统称，包含儿茶素类、花青素、黄酮类化合物等多种成分[7]，它能从多方面调节糖脂代谢，如促进葡萄糖利用、降低糖的消化吸收、改善胰岛素抵抗、抗炎抗氧化等[8-10]。本研究旨在探讨茶多酚通过AMPK通路调节糖尿病大鼠糖脂代谢的作用机制。

1　实验材料

1.1　实验动物

SPF级雄性SD大鼠50只，体质量（280±15）g，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[许可证号：SCXK（沪）2012-0002]，以每笼5只分配笼位，在

福建中医药大学科技创新与转化中心实验动物楼饲养，生产许可证号：SYXK（闽）2009-0001，伦理审批号：2019034。饲料使用两种，分别为普通饲料和高脂饲料，普通饲料由科技创新与转化中心实验动物中心提供，高脂饲料由福州上街厚积实验动物工作室（批号H20190809）提供，均经过专业合格的高温灭菌及紫外辐照处理且保证充足。

1.2 实验试剂

链脲佐菌素（STZ，美国Sigma化学公司，批号S8050）；盐酸二甲双胍片（DNBG，中美上海施贵宝制药有限公司，批号H20023370）；茶多酚（上海源叶生物公司，批号S18152）；胆固醇（TC）试剂盒、甘油三酯（TG）试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）试剂盒（南京建成生物公司，批号分别为A110-1-1、A111-1-1、A112-1、A113-1）；肝脏乙酰辅酶A羧化酶（ACC）、激素敏感性脂肪酶（HSL）、酶联免疫吸附试验（ELISA）试剂盒（上海酶联生物科技有限公司，批号分别为MM-20352R2、Q711-02）；反转录试剂盒（南京诺唯赞生物科技股份有限公司，批号Q311-02）；AMPKα1、转录因子胆固醇调节元件结合蛋白1（SREBP-1）、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶（HMGCR）、磷酸烯醇丙酮酸羧化激酶（PEPCK）抗体（美国Abcam公司，批号分别为2537S、12208-1-AP、ab174830、sc-365615）；P-AMPKα1（美国Cell Signaling Technology公司，批号4967）；肉毒碱棕榈酰转移酶1（CPT1）、葡萄糖转运蛋白4（GLUT4）、β-肌动蛋白（β-actin）、鼠二抗抗体（武汉三鹰生物技术有限公司，批号分别为66039-1、66846-1、66009-1、SA00001-1）。

1.3 实验仪器

台式高速冷冻离心机（美国赛默飞世尔科技公司），酶标仪（美国博腾公司），凝胶成像系统（美国BIO-RAD公司），荧光定量PCR仪（美国BIO-RAD公司），逆转录仪（美国Applied Biosystems公司），强生稳豪血糖仪[强生（中国）医疗器材有限公司]。

2 实验方法

2.1 建立糖尿病模型

6周龄SD雄性大鼠50只，进行糖耐量试验，排除自发性糖尿病大鼠[11]，剩余45只，按随机数字表法分为两组：正常组10只和造模组35只。正常组使用普通饲料喂养，造模组使用高糖高脂饲料喂养30 d后，腹腔注射STZ造模，第1次注射和第2次注射间隔48 h，在避光条件下进行，造模前禁食不禁水12 h，每次注射量为25 mg/kg。造模后检测血糖，间隔24 h测量2次，两次血糖值均≥11.1 mmol/L为造模成功，剔除未成模的SD雄性大鼠5只，剩余30只。

2.2 分组干预

造模组的大鼠按血糖、体质量分层法分为10层，每层3只，按随机数字表法将每层分至模型组、二甲双胍组、茶多酚组，每组10只。分组完成后，继续给予高糖高脂饲料，并进行120 d的药物干预，每天下午灌胃给药，正常组和模型组给予无菌生理盐水，二甲双胍组给予二甲双胍水溶液，茶多酚组给予茶多酚水溶液，灌胃体积统一设定为10.25 mL/kg，二甲双胍组的用药量为：人常规每日用量/60 kg×6.25×大鼠体质量（kg）。根据预实验结果，茶多酚组的每日茶多酚用量为400 mg/kg×大鼠体质量（kg）。各组大鼠在药物干预过程中，正常组因操作不当死亡1只，剩余9只；模型组因病情进展死亡3只，剩余7只，二甲双胍组无死亡；茶多酚组因操作不当死亡1只，剩余9只。

2.3 一般情况监测

观察大鼠运动、毛发色泽及粪便状态，每14 d检测其血糖、体质量、饮水和饮食的前后变化情况。

2.4 指标检测

2.4.1 空腹血糖（FBG）

药物干预后，大鼠禁食8 h后测定大鼠空腹血糖，采用葡萄糖氧化酶法，先用乙醇棉球消毒大鼠尾部，再用取血针轻轻刺破尾部血管，取大鼠尾静脉血，随后采用强生稳豪血糖仪及血糖试纸进行血糖测量。

2.4.2 血脂

药物干预完成后，配置20%乌拉坦水溶液作为麻醉剂。大鼠禁食12 h后，5 mL/kg的麻醉剂量进行腹腔注射，腹主动脉取血，置于5 mL促凝管中，静置后3000 r/min离心取上清液检测，离心半径15 cm。使用酶标仪，采用相应的测试盒检测TG、TC、LDL-C和HDL-C的含量，酶标仪波长510 nm检测。

2.4.3 肝脏脂肪酶

ELISA法检测肝脏ACC和HSL，应用双抗体夹心法检测肝脏ACC和HSL，肝脏研磨后取上清液进行测定，在酶标包被板上加入相应样品，37 ℃培养箱，温育30 min后，洗涤5次，拍干，加入酶标试剂后，37 ℃培养箱，温育30 min，洗涤5次，拍干，加入显色

剂后，37 ℃培养箱避光显色10 min。加入终止液，酶标仪波长510 nm检测，分析结果。

2.4.4 肝脏基因表达

实时荧光定量核酸扩增检测系统（QPCR）检测肝脏ACC、SREBP1、HMCGR，使用TRIZOL提取肝组织总RNA，根据样本浓度计算1 μg RNA对应的体积，反转录试剂盒反转录成cDNA，扩增条件：95℃×5 min预变性；95℃×10 s，60℃×34 s，40个循环。观察扩增和溶解曲线，采用$2^{-\triangle\triangle CT}$相对定量法分析数据。

2.4.5 肝脏蛋白表达

免疫印迹法（Western blotting）检测肝脏GLUT4、PEPCK、SREBP1、HMGCR、CPT1、AMPKα1、P-AMPKα1，提取肝组织总蛋白，总蛋白比色法（BCA）进行蛋白定量后稀释到相同浓度，经过电泳、转膜将蛋白转移到聚偏二氟乙烯（PVDF）膜上，5%脱脂牛奶封闭，室温孵育2 h，等渗缓冲盐溶液（TBST）清洗后进行相应抗体4 ℃过夜孵育，TBST缓冲液清洗后进行二抗室温孵育1.5 h，TBST缓冲液清洗后滴加电化学发光（ECL）显影液显影，凝胶成像系统进行检测分析。

2.5 统计学方法

实验数据采用SPSS 25.0软件进行统计学分析，所有数据类型均属于计量资料，故用$\bar{x}\pm s$表示。进行正态性检验后采用单因素方差分析比较各组间均值，随后进行方差同质性检验，方差齐则采用LSD法两两比较，方差不齐则采用GamesHowell法两两比较；数据不满足正态分布的，采用非参数秩和检验进行分析比较。取α=0.05为检验水准。

3 结果

3.1 大鼠一般情况观察

与正常组比较，模型组的毛色较暗，较杂，精神萎靡，运动不灵活，饮水饮食量较大，粪便量和尿量较正常组明显偏多；茶多酚组情况优于模型组但次于正常组，毛色较光亮，精神较佳，饮食饮水量干预后降低，粪便量与尿量减少；二甲双胍组大鼠一般情况优于茶多酚组，次于正常组。

3.2 干预后各组大鼠血糖、血脂比较

见表1。

表1　干预120 d后各组大鼠血糖血脂水平比较（$\bar{x}\pm s$）　mmol/L

组别	只数	FBG	TC	LDL-C	HDL-C	TG
正常组	9	5.68±0.72	1.49±0.36	0.54±0.18	1.32±0.17	0.43±0.15
模型组	7	25.90±2.34$^{\#}$	3.41±0.94$^{\#}$	1.76±0.39$^{\#}$	0.56±0.11$^{\#}$	0.91±0.22$^{\#}$
二甲双胍组	10	20.44±2.08$^{\#*}$	1.88±0.35*	0.72±0.16*	1.12±0.23$^{\#*}$	0.63±0.22*
茶多酚组	9	23.37±2.22$^{\#}$	2.48±0.50$^{\#*\blacktriangle}$	0.97±0.20$^{\#*}$	0.98±0.19$^{\#*}$	0.60±0.23*

注：FBG为空腹血糖，TC为胆固醇，LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇，HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇，TG为甘油三酯。与正常组比较，$^{\#}P<0.05$；与模型组比较，$^{*}P<0.05$；与二甲双胍组比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$。

与正常组比较，模型组、二甲双胍组和茶多酚组FBG升高（$P<0.05$）；与模型组比较，二甲双胍组FBG降低（$P<0.05$），茶多酚组FBG降低但差异无统计学意义。

与正常组比较，模型组和茶多酚组TC、LDL-C升高（$P<0.05$），模型组、二甲双胍组和茶多酚组HDL-C降低（$P<0.05$）；与模型组比较，二甲双胍组和茶多酚组TC、LDL-C降低（$P<0.05$），HDL-C升高（$P<0.05$）；茶多酚组与二甲双胍组比较，茶多酚组TC升高（$P<0.05$），LDL-C、HDL-C差异无统计学意义（$P>0.05$）。

模型组TG较正常组升高（$P<0.05$）；二甲双胍组和茶多酚组TG较模型组降低（$P<0.05$）；二甲双胍组和茶多酚组比较，TG差异无统计学意义（$P>0.05$）。

3.3 干预后各组大鼠肝脏HSL、ACC比较

与正常组比较，模型组、二甲双胍组和茶多酚组HSL降低（$P<0.05$），模型组ACC升高（$P<0.05$）；与模型组比较，二甲双胍组、茶多酚组HSL升高（$P<0.05$），ACC降低（$P<0.05$）；茶多酚组与二甲双胍组比较，HSL、ACC差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表2。

3.4 干预后各组大鼠肝脏ACC mRNA、HMGCR mRNA、SREBP1 mRNA相对表达量比较

与正常组比较，模型组的ACC mRNA、HMGCR mRNA和SREBP1 mRNA相对表达量升高（$P<0.05$），茶多酚组的SREBP1 mRNA相对表达量升高（$P<0.05$）；与模型组比较，二甲双胍组和茶多酚组ACC

表2 干预120 d后各组大鼠肝脏ACC、HSL比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	HSL/(μmol/L)	ACC/(pmol/L)
正常组	9	3.07±0.39	571.87±108.57
模型组	7	2.19±0.16#	802.52±83.96#
二甲双胍组	10	2.60±0.27#*	632.44±160.60*
茶多酚组	9	2.61±0.30#*	645.33±142.54*

注:HSL为激素敏感性脂肪酶,ACC为乙酰辅酶A羧化酶。
与正常组比较,#$P<0.05$;与模型组比较,*$P<0.05$。

mRNA和SREBP1 mRNA相对表达量降低($P<0.05$),二甲双胍组HMGCR mRNA相对表达量降低($P<0.05$);二甲双胍组和茶多酚组比较,ACC mRNA和SREBP1 mRNA相对表达量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。3个生物学重复,可以达到消除组内差异、增强结果可靠性的效果,满足"可重复性"要求,同时可以节约人力物力,故基因与蛋白检测选择3只大鼠。

表3 干预120 d后各组大鼠肝脏ACC、HMGCR和SREBP1 mRNA相对表达量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	ACC mRNA	HMGCR mRNA	SREBP1 mRNA
正常组	3	1.00±0.00	1.00±0.00	1.00±0.00
模型组	3	3.37±1.15#	2.16±0.67#	3.39±0.12#
二甲双胍组	3	1.30±0.08*	1.28±0.02*	1.50±0.41*
茶多酚组	3	2.02±0.55*	1.71±0.44	1.75±0.48#*

注:ACC mRNA为乙酰辅酶A羧化酶信使核糖核酸,HMGCR mRNA为3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶信使核糖核酸,SREBP1 mRNA为胆固醇调节元件结合蛋白1信使核糖核酸。
与正常组比较,#$P<0.05$;与模型组比较,*$P<0.05$。

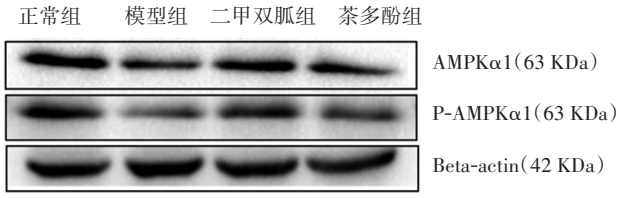
3.5 干预后各组大鼠肝脏AMPKα1、P-AMPKα1蛋白表达比较

与正常组比较,模型组、二甲双胍组和茶多酚组AMPKα1、P-AMPKα1降低($P<0.05$);与模型组比较,二甲双胍组和茶多酚组AMPKα1、P-AMPKα1升高($P<0.05$);茶多酚组与二甲双胍组比较,AMPKα1、P-AMPKα1差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4、图1。

表4 干预120 d后各组大鼠AMPKα1和P-AMPKα1蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	只数	AMPKα1	P-AMPKα1
正常组	3	0.45±0.03	0.60±0.09
模型组	3	0.20±0.07#	0.19±0.09#
二甲双胍组	3	0.33±0.02#*	0.43±0.05#*
茶多酚组	3	0.29±0.02#*	0.34±0.07#*

注:AMPKα1为腺苷酸活化蛋白激酶,P-AMPKα1为磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶。
与正常组比较,#$P<0.05$;与模型组比较,*$P<0.05$。



注:AMPKα1为AMP活化蛋白激酶,P-AMPKα1为磷酸化AMP活化蛋白激酶,Beta-actin为β-肌动蛋白。

图1 干预120 d后各组大鼠肝脏组织AMPKα1和P-AMPKα1蛋白表达

3.6 干预后各组大鼠肝脏SREBP1、HMGCR、CPT1蛋白表达比较

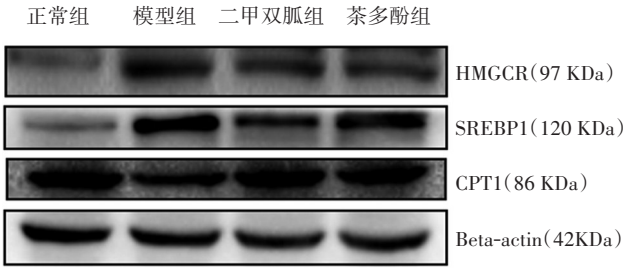
与正常组比较,模型组的CPT1降低($P<0.05$),SREBP1、HMGCR升高($P<0.05$),茶多酚组SREBP1、HMGCR升高($P<0.05$),二甲双胍组和茶多酚组CPT1降低($P<0.05$);与模型组比较,二甲双胍组和茶多酚组SREBP1、HMGCR降低($P<0.05$),二甲双胍组CPT1升高($P<0.05$);茶多酚组和二甲双胍组

比较，SREBP1、HMGCR差异无统计学意义（$P>0.05$）。　见表5、图2。

表5　干预120 d后各组大鼠SREBP1、HMGCR和CPT1蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	SREBP1	HMGCR	CPT1
正常组	3	0.15±0.03	0.24±0.10	0.74±0.15
模型组	3	0.86±0.19#	0.68±0.10#	0.32±0.05#
二甲双胍组	3	0.33±0.03*	0.40±0.13*	0.50±0.02#*
茶多酚组	3	0.47±0.04#*	0.49±0.09#*	0.37±0.05#

注：SREBP1为胆固醇调节元件结合蛋白1，HMGCR为羟基甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶，CPT1为肉毒碱棕榈酰转移酶1。与正常组比较，#$P<0.05$；与模型组比较，*$P<0.05$。



注：HMGCR为3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A还原酶，SREBP1为胆固醇调节元件结合蛋白1，CPT1为肉毒碱棕榈酰转移酶1，Beta-actin为β-肌动蛋白。

图2　干预120 d后各组大鼠肝脏组织SREBP1、HMGCR和CPT1蛋白表达

3.7　干预后各组大鼠肝脏GLUT4、PEPCK蛋白表达比较

与正常组比较，模型组GLUT4降低（$P<0.05$），PEPCK升高（$P<0.05$）；与模型组比较，二甲双胍组和茶多酚组GLUT4升高（$P<0.05$），PEPCK降低（$P<0.05$）；茶多酚组和二甲双胍组比较，GLUT4、PEPCK差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表6、图3。

4　讨论

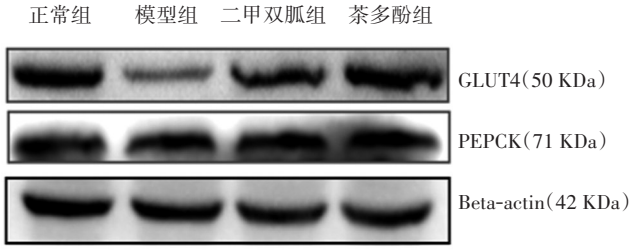
4.1　茶多酚与糖脂代谢

茶为山茶科山茶属植物茶，茶叶很早就作为药用。《本草纲目》记载：茶苦而寒，最能降火。茶多酚

表6　干预120 d后各组大鼠肝脏GLUT4、PEPCK蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	GLUT4	PEPCK
正常组	3	1.54±0.20	0.65±0.21
模型组	3	0.46±0.24#	1.38±0.04#
二甲双胍组	3	1.17±0.20*	0.92±0.18*
茶多酚组	3	1.06±0.30*	0.76±0.23*

注：GLUT4为葡萄糖转运蛋白4，PEPCK为磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶。
与正常组比较，#$P<0.05$；与模型组比较，*$P<0.05$。



注：GLUT4为葡萄糖转运蛋白4，PEPCK为磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶，Beta-actin为β-肌动蛋白。

图3　干预120 d后各组大鼠肝脏组织GLUT4、PEPCK蛋白表达比较

是茶叶中天然的抗氧化剂，在降血脂、降血糖、降血压、保护血管等方面具有明确效果[12-13]。茶多酚可以通过促进葡萄糖利用、糖原合成及降低糖的消化吸收、糖异生和脂质生成等途径改善糖脂代谢[14-15]。另外茶多酚可以降低糖尿病小鼠体质量，减轻多食、多饮、多尿症状[16]；降低FBG、TC、TG、LDL-C，提高HDL-C[17]；抑制消化酶、α-淀粉酶、葡萄糖苷酶、胰脂肪酶以及葡萄糖转运蛋白从而降低糖和脂类的外源性吸收；抑制糖异生关键酶PEPCK、葡萄糖-6-磷酸酶（G-6-Pase）、ACC、HMGCR、FAS和SCD1等酶，降低糖和脂类的内源性生成[18]。本研究显示，与单纯高脂饲料喂养大鼠比较，茶多酚干预后的大鼠，

FBG、TC、TG和LDL-C均显著降低（$P<0.05$），HDL-C显著升高（$P<0.05$），TG、LDL-C、HDL-C改善程度与二甲双胍组比较无统计学意义，证实茶多酚干预可改善糖尿病大鼠的血糖、血脂水平，且降脂疗效与二甲双胍无明显差异。

4.2 AMPK与糖脂代谢

AMPK是生物能量调节器[18]，AMPK作为异三聚体复合物，由α亚基、β亚基和γ亚基等比组成，在人体内有多种亚型。α亚基是催化亚基，其N末端具有发挥催化作用的关键部位，苏氨酸172磷酸化对于AMPK活性的调节尤为重要[19]。AMPK可由多种方式激活，如上游激酶（肝激酶B1、转化生长因子激酶1）、激素和细胞因子（如瘦素和脂联素）；AMPK激活后，关闭消耗ATP的途径，如合成胆固醇、脂肪酸；打开生产ATP途径，如脂肪酸氧化[20]。AMPK下游包含调节糖脂代谢通路的多个靶点和通路，如：诱导GLUT4向细胞膜转运及促进GLUT4蛋白表达[3-4]；减少PEPCK的表达进而抑制肝糖原异生[5]；此外，通过抑制ACC和HMGCR，AMPK可以降低脂质合成；同时，抑制SREBP-1和碳水化合物反应元件结合蛋白（ChREBP）的水平，AMPK还能抑制脂质合成基因的表达；另外，通过抑制ACC活性降低丙二酰辅酶A（malonyl-CoA）浓度，减轻对CPT1活性的抑制，AMPK可以促进脂肪酸氧化[6]。最后，AMPK还可以增强HSL活性，从而促进脂肪水解[7]。AMPK在糖尿病治疗方面具有显著意义。研究证实，中药复方颗粒可通过上调糖尿病小鼠肝细胞内AMPKα mRNA的表达，调节肝脏脂质代谢[21]。

4.3 茶多酚通过AMPK通路调节糖脂代谢

研究证实，茶多酚能通过调控AMPK通路改善糖脂代谢，一方面AMPK通路激活后，降低PEPCK和G-6-Pase水平，提高糖原合成酶水平，改善糖代谢；另一方面，茶多酚通过激活AMPK，以降低ACC、FAS、HMGCR等脂质合成酶活性，以减少脂质合成[15]；上调CPT1等脂质氧化酶活性以促进脂肪酸氧化[19]，并调节SREBP1以降低脂质生成基因的表达[17]。Huang等[22]发现口服茶多酚可显著降低肉鸡肝脏脂质含量和腹部脂肪量，特别是高剂量茶多酚能下调肝脏中FASN、ACC、SCD1和SREBP-1的mRNA表达，上调CPT1A和过氧化物酶酰基辅酶A氧化酶1 mRNA表达；降低ACC和FASN的活性、提高CPT1的酶活性以及增加AMPK磷酸化。Xia等[23]发现茶多酚可提高AMPKα1 mRNA相对表达量。本研究也得出相似研究结论，摄入茶多酚的糖尿病大鼠，AMPKα1蛋白和P-AMPKα1蛋白显著升高（$P<0.05$），GLUT4、CPT1蛋白表达增加（$P<0.05$），PEPCK、HMGCR、SREBP-1蛋白表达降低（$P<0.05$），证实茶多酚可从转录和翻译水平提高AMPK分子的表达水平，并提高其磷酸化水平，降低PEPCK，提高GLUT4，抑制糖异生；降低HMGCR、SREBP-1，提高CPT1，减少脂质生成，促进脂质代谢，改善糖脂代谢紊乱水平。

抑制脂质合成也是茶多酚改善糖脂代谢紊乱的重要途径之一。Wu等[24]使用基因表达谱阵列，对正常组、茶多酚组、茶多糖组及混合组的大鼠筛选差异表达的基因，在肝脏中检测到11个差异表达的基因，其中有2个基因被显著上调，9个基因被显著下调；在脂肪组织中检测到13个差异表达基因，其中6个基因被显著上调，7个基因被显著下调。这些基因与脂肪酸合成、类固醇激素合成、不饱和脂肪酸合成、脂肪酸延伸、甘油脂代谢和甘油磷脂代谢相关。

脂质的生成与肝脏密切相关，TG、脂肪酸和胆固醇的主要生成场所都在肝脏，ACC是脂肪酸合成的限速酶，将乙酰CoA转化为丙二酸单酰CoA；HMGCR是胆固醇合成的限速酶，在滑面内质网将HMG-CoA转化为甲羟戊酸，甲羟戊酸再转化为胆固醇。ACC的活化受AMPK调节，AMPK激活后能增加ACC的磷酸化，而导致ACC的失活，降低ACC的活性，减少脂肪酸的合成，同时AMPK的激活能使HMGCR的ser871位磷酸化失活，胆同醇合成减少，从而改善肝脏脂肪变性[25-26]。本研究发现茶多酚能够降低ACC活性，下调HMGCR蛋白表达，HE染色发现糖尿病大鼠肝脏存在大量脂肪空泡，茶多酚干预后大鼠肝脏脂肪空泡减少，茶多酚能够减少脂质沉积，改善肝脏脂肪变性情况[19]。

脂质水解是将TG水解成脂肪酸的分解代谢途径。HSL和ATGL具有水解TG第1个酯键的能力，在脂质水解中起着重要作用，且HSL还可水解第2个酯键，显示出比ATGL更强的脂解作用[27]。Chen等[28]研究表明茶多酚可促进HSL表达，减少脂质累积，本研究采用ELISA法检测糖尿病大鼠肝脏HSL水平，也显示茶多酚可提高HSL的活性，促进脂肪水解，减少脂质蓄积。

此外，促进脂肪酸β氧化也是茶多酚调控脂质代谢的途径之一。研究表明低剂量表没食子儿茶素没食子酸酯（EGCE）摄入可提高成年男人脂肪氧化[29]。Murase等[30]研究茶多酚在10周内对BALB/c小鼠耐力、能量代谢和脂肪氧化的影响，结果表明，0.2%～0.5%茶多酚可延长小鼠游泳至精疲力尽的时间8%～24%，伴随着较低的呼吸商和较高的脂肪氧化率，且呈剂量依赖性，检测血浆中游离脂肪酸浓度，发现其升高，表明在服用茶多酚的小鼠中，脂肪是能量的主要来源。脂肪酸β氧化是脂肪酸活化成酰酯CoA，以L-肉碱为载体进行β氧化，CPT1为反应过程的关键酶，CPT1活性增强促进脂肪酸氧化。本课题采用Western blotting检测肝脏CPT1蛋白表达量，QPCR法检测肝脏CPT1 mRNA表达量。实验结果显示茶多酚对CPT1的蛋白及mRNA相对表达量上调，但无统计学意义。此实验结果提示，茶多酚对CPT1活性的调控可能不是通过提高CPT1的蛋白表达，而是通过降低ACC活性以减少丙二酸单酰CoA含量间接促成的。

二甲双胍是治疗糖尿病的一线药物，已证实其可通过调节AMPK通路改善糖尿病[31]，茶多酚调节AMPK通路的机制与二甲双胍相类似。本次研究证实茶多酚可通过调节AMPK通路改善糖尿病大鼠血糖水平，改善糖异生；另外茶多酚可下调ACC、HMGCR，抑制脂质合成；增加HSL活性，促进脂肪水解，改善脂质代谢。

本研究验证了茶多酚对糖尿病大鼠糖脂代谢的调节作用，从血糖血脂水平→糖脂调节酶水平→通路蛋白水平→通路基因转录水平，较为完整、连贯地阐述了茶多酚调节糖脂代谢的部分作用机制。福建省是产茶大省，茶叶品种繁多，有乌龙茶、红茶、白茶等，人们的日常生活与茶息息相关。团队下一步拟研究观测福建不同品种茶叶对血糖、血脂影响的差异，以期为糖尿病患者改善血糖血脂提供实验依据。

[参考文献]

[1] 潘锋. 全方位管理模式有效提升糖尿病防控能力：访首都医科大学附属北京潞河医院内分泌科主任赵冬教授[J]. 中国医药导报，2023，20(20)：1-3.

[2] HARDIE，D G. AMPK：a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism[J]. Int J Obes(Lond)，2008，32(Suppl 4)：7-12.

[3] 沈文清，何标，丁树哲. AMPK：运动调控骨骼肌糖脂代谢的重要激酶[J]. 生命科学，2022，34(6)：631-643.

[4] 于晓辰. 恩格列净通过激活AMPK通路改善db/db小鼠肝脏糖代谢的研究[D]. 天津：天津医科大学，2020.

[5] MINOKOSHI Y，KIM Y B，PERONI O D，et al. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase[J]. Nature，2002，415(6869)：339-343.

[6] GARCIA D，SHAW R J. AMPK：mechanisms of cellular energy sensing and restoration of metabolic balance[J]. Mol Cell，2017，66(6)：789-800.

[7] 薛思明，张丽娇. 茶多酚生物活性机制的研究进展[J]. 特种经济动植物，2022，25(7)：76-79.

[8] KHAN N，MUKHTAR H. Tea polyphenols in promotion of human health[J]. Nutrients，2018，11(1)：E39.

[9] 杨柳媛，许陆达，林裕华，等. 茶多酚对糖代谢调节作用的机理探讨[J]. 中国茶叶，2019，41(10)：21-25.

[10] 林裕华，陈进川，黄博威，等. 茶多酚在糖尿病糖脂代谢中的作用机制[J]. 福建中医药，2017，48(5)：37-38.

[11] 刘永进. 基于APN/AMPK/PPAR-γ通路探讨丹瓜方干预糖尿病大鼠糖脂代谢的作用机制[D]. 福州：福建中医药大学，2018.

[12] 颜亭祥，张文高. 茶多酚防治心脑血管病的研究进展[J]. 山东中医药大学学报，2000，24(4)：314-316.

[13] 柳俊辉，周小雷，翁铭钻，等. 广西甜茶多酚对四氧嘧啶致糖尿病小鼠的降血糖作用[J]. 中药药理与临床，2014，30(6)：51-54.

[14] 王晓芹，邓小燕，于晓斌，等. 茶多酚通过降脂、抗炎、抗氧化以及调控TGF-β/Smad信号通路缓解2型糖尿病[J]. 中药药理与临床，2018，34(3)：46-50.

[15] YANG C S，ZHANG J，ZHANG L，et al. Mechanisms of body weight reduction and metabolic syndrome alleviation by tea [J]. Mol Nutr Food Res，2016，60(1)：160-174.

[16] HUANG J B，FENG S M，LIU A N，et al. Green tea polyphenol EGCG alleviates metabolic abnormality and fatty liver by decreasing bile acid and lipid absorption in mice [J]. Mol Nutr Food Res，2018，62(4)：10.

[17] MIHAYLOVA M M，SHAW R J. The AMPK signalling pathway coordinates cell growth，autophagy and metabolism[J]. Nat Cell Biol，2011，13(9)：1016-1023.

[18] HARDIE D G，ROSS F A，HAWLEY S A. AMPK：a nutrient and energy sensor that maintains energy homeostasis[J]. Nat Rev Mol Cell Biol，2012，13：251-262.

[19] LONG Y C，ZIERATH J R. AMP-activated protein kinase signaling in metabolic regulation[J]. J Clin In-

vest,2006,116(7):1776-1783.
[20] 张宸崧,王子涵,陈燕雯,等. 单磷酸腺苷激活的蛋白激酶(AMPK):能量、葡萄糖感受器和代谢性疾病治疗靶标[J]. 厦门大学学报(自然科学版),2022,61(3):325-345.
[21] 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.
[22] HUANG J B,ZHOU Y B,WAN B,et al. Green tea polyphenols alter lipid metabolism in the livers of broiler chickens through increased phosphorylation of AMP-activated protein kinase[J]. PLoS One,2017,12(10):e0187061.
[23] XIA H M,WANG J,XIE X J,et al. Green tea polyphenols attenuate hepatic steatosis,and reduce insulin resistance and inflammation in high-fat diet-induced rats[J]. Int J Mol Med,2019,44(4):1523-1530.
[24] WU T,XU J L,CHEN Y J,et al. Oolong tea polysaccharide and polyphenols prevent obesity development in Sprague-Dawley rats[J]. Food Nutr Res,2018,19:62.
[25] 徐军,王国恩,章时杰,等. 1,3,7,9-四甲基尿酸激活SirT3/AMPK/ACC信号通路减少高脂饮食小鼠肝脏脂肪化[J]. 中国药理学通报,2014,30(6):791-795.
[26] 吴雅倩,陈亚蓝,冯伟,等. 普洱茶对大鼠肥胖的干预和保肝护肝作用[J]. 食品工业科技,2019,40(1):281-285.
[27] BEZAIRE V,MAIRAL A,RIBET C,et al. Contribution of adipose triglyceride lipase and hormone-sensitive lipase to lipolysis in hMADS adipocytes[J]. J Biol Chem,2009,284(27):18282-18291.
[28] CHEN N,BEZZINA R,HINCH E,et al. Green tea,black tea,and epigallocatechin modify body composition,improve glucose tolerance,and differentially alter metabolic gene expression in rats fed a high-fat diet[J]. Nutr Res,2009,29(11):784-793.
[29] THIELECKE F,RAHN G,BÖHNKE J,et al. Epigallocatechin-3-gallate and postprandial fat oxidation in overweight/obese male volunteers:a pilot study[J]. Eur J Clin Nutr,2010,64(7):704-713.
[30] MURASE T,HARAMIZU S,SHIMOTOYODOME A,et al. Green tea extract improves endurance capacity and increases muscle lipid oxidation in mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2005,288(3):R708-R715.
[31] PERNICOVA I,KORBONITS M. Metformin:mode of action and clinical implications for diabetes and cancer[J]. Nat Rev Endocrinol,2014,10(3):143-156.

(上接第182页)

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 中国医药科技出版社,2020:314-315.
[4] 邹澍. 本经疏证[M]. 武国忠,点校. 北京:中国中医药出版社,2015.
[5] 佚名. 黄帝内经素问[M]. 广州:广东科技出版社,2022:199-212.
[6] 李陆杰,陈仁寿,施铮,等. 经典名方中半夏炮制品的使用刍议[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(7):1-7.
[7] 苗苗,袁红霞.《神农本草经》与经方应用之半夏篇[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(6):673-678.
[8] 胡婕,郭修田,周大成,等. 黄芩汤加减结合美沙拉嗪对溃疡性结肠炎(活动期)肠黏膜组织炎症因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2021,39(1):123-126.
[9] 翟惠奇,钟楠,黎同明,等. 基于汉唐方剂考据黄芩、黄连、黄柏之药用[J]. 新中医,2022,54(24):15-20.
[10] 李中玉,温艳东,王阳,等. 经方中黄芩"角药"的配伍与应用[J]. 中华中医药学刊,2022,40(5):127-129.
[11] 苑艺蕾,汪娜,韩贞爱,等. 黄芩"逐水"功效的文献学考证[J]. 中医药信息,2014,31(6):41-43.
[12] 王士雄. 温热经纬[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
[13] 张月林,袁红霞. 袁红霞教授从少阳辨治慢性萎缩性胃炎经验[J]. 天津中医药,2021,38(12):1573-1576.
[14] 王学斌,王兴臣. 经方中蜀椒应用内涵考辨[J]. 中华中医药杂志,2017,32(12):5288-5290.
[15] 许云姣,赵孟兵,吴文笛,等.《伤寒论》方证对应治疗痞证[J]. 山西中医,2022,38(11):48-50.
[16] 赵慧,全毅,袁红霞.《伤寒论》烦证浅析[J]. 河南中医,2020,40(2):167-170.
[17] 王坤宁,袁红霞.《神农本草经》与经方应用之术篇[J]. 山东中医药大学学报,2022,46(3):283-288.
[18] 于玲玉,王振国. 重析"黄芩白术乃安胎圣药"[J]. 中华中医药杂志,2023,38(9):4052-4055.
[19] 尤旭颖,袁红霞.《神农本草经》与经方应用之当归篇[J]. 山东中医药大学学报,2023,47(1):1-6.

复方秦柏洗剂及土槐丹四物汤对银屑病模型小鼠炎症因子的影响

刘新佳,张晓卓,张皎皎,莘　策,贾　颖

(山西中医药大学,山西 晋中 030619)

[摘要] 目的:观察复方秦柏洗剂及土槐丹四物汤对小鼠耳肿胀炎症及鼠尾鳞片表皮颗粒层的影响,为银屑病的治疗提供依据。方法:选取雄性KM小鼠48只,按照随机数字表法分为空白组、模型组、卡泊三醇软膏组、复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组、复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组,每组各8只。空白组、模型组予生理盐水涂搽加灌胃,各给药组分别给予各自药物涂搽加灌胃,连续7 d,末次给药1 h后除空白组外在其余各组小鼠右耳耳郭正反两面均匀涂抹20 μL二甲苯以建立耳肿胀炎症模型。观察耳肿胀程度;酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血清中白细胞介素-17(IL-17)、白细胞介素-23(IL-23)含量;苏木精-伊红(HE)染色观察耳部皮肤皮损病理学改变;免疫组化测定耳组织中γ干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-6(IL-6)的表达情况。选取雌性KM小鼠40只,按照随机数字表法分为空白组、卡泊三醇软膏组、复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组、复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组,每组各8只,直接利用鼠尾鳞片表皮模型,空白组予生理盐水涂搽加灌胃,各给药组分别给予各自药物涂搽加灌胃,连续14 d。测定鼠尾鳞片表皮颗粒层细胞数量;ELISA法测定血清中IFN-γ、IL-6的含量;HE染色观察鼠尾鳞片表皮颗粒层细胞形成情况;免疫组化测定尾部皮肤组织中IL-17、IL-23的表达情况。结果:与模型组比较,各治疗组雄鼠的耳肿胀程度均减轻($P<0.01$),雌鼠尾鳞片表皮颗粒层细胞均增多($P<0.01$);复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组雄鼠血清中IL-17、IL-23和雌鼠血清中IFN-γ、IL-6的含量显著下降($P<0.01$);雄鼠耳组织中IFN-γ、IL-6和雌鼠尾部皮肤组织中IL-17、IL-23的表达也显著下降($P<0.01$)。与卡泊三醇软膏组比较,复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组上述指标差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:复方秦柏洗剂联合土槐丹四物汤可通过降低炎症因子IL-17、IL-23、IFN-γ、IL-6的表达抑制炎症和促进表皮正常分化,从而起到治疗银屑病的作用。

[关键词] 银屑病;复方秦柏洗剂;土槐丹四物汤;耳肿胀;鼠尾鳞片表皮颗粒层;细胞数;炎症因子;小鼠
[中图分类号] R285.5　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2024)02-0201-09
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.013

Effect of Compound Qinbai Lotion(复方秦柏洗剂) and Tuhuaidan Siwu Decoction(土槐丹四物汤) on Inflammatory Factors in Psoriasis Model Mice

LIU Xinjia, ZHANG Xiaozhuo, ZHANG Jiaojiao, XIN Ce, JIA Ying

(Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China)

Abstract **Objective**: To observe the effect of Compound Qinbai Lotion (复方秦柏洗剂) and

[收稿日期] 2023-09-30
[基金项目] 山西省中医药管理局科研课题(编号:2022ZYYC279);山西中医药大学科技创新能力培育计划项目(编号:2020PY-LP-04);山西省1331工程(技术)研究中心开放课题(编号:2022-MNBP-01)
[作者简介] 刘新佳(1995—),女,山西吕梁人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医药防治皮肤疾病的研究。电话:15513090097;邮箱:269220939@qq.com。
[通信作者] 贾颖(1971—),女,山西太原人,医学硕士,主任医师,硕士研究生导师,主要从事中医药防治皮肤疾病及乳腺疾病的研究。电话:0351-3179874;邮箱:648694354@qq.com。

Tuhuaidan Siwu Decoction(土槐丹四物汤) on ear swelling inflammation and the granular layer of tail scale epidermis in mice, to provide the basis for the treatment of psoriasis. **Methods**: Total 48 male KM mice were selected and divided into the blank group, the model group, the calcipotriol ointment group, Compound Qinbai Lotion group, Tuhuaidan Siwu Decoction group, Compound Qinbai Lotion + Tuhuaidan Siwu Decoction group according to the random number table method, with 8 mice in each group. The blank and model groups were treated with saline topically and by gavaged, while the medication groups were treated with their respective drugs topically and by gavaged for 7 consecutive days. One hour after the last administration, 20 μL xylene was applied evenly on both sides of the right ear of mice in other groups except the blank group to establish the ear swelling and inflammation model. The degree of ear swelling was then observed. Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was used to determine the content of interleukin-17(IL-17) and interleukin-23(IL-23) in the serum. Hematoxylin-Eosin(HE) staining was used to observe the pathological changes in ear skin lesions. Immunohistochemistry was used to measure the expressions of interferon-γ(IFN-γ) and interleukin-6(IL-6) in ear tissue. A total of 40 female KM mice were selected and divided into the blank group, calcipotriol ointment group, Compound Qinbai Lotion group, Tuhuaidan Siwu Decoction group, and Compound Qinbai Lotion + Tuhuaidan Siwu Decoction group according to the random number table method, with 8 mice in each group, using the tail scale epidermis model directly. The blank group was treated with saline topically and by gavaged, while the medication groups were treated with their respective drugs topically and by gavaged for 14 consecutive days. The number of the granular layer of tail scale epidermis in mice was measured. ELISA was used to determine the content of IFN-γ and IL-6 in the serum. HE staining was used to observe the formation of the granular layer of tail scaleepid ermis in mice. Immunohistochemistry was used to measure the expressions of IL-17 and IL-23 in tail skin tissue. **Results**: Compared with the model group, the degree of ear swelling in the male mice of each treatment group reduced($P<0.01$), and the cell number of granular layer of tail scale epidermis in female mice increased ($P<0.01$). The serum content of IL-17, IL-23 in the male mice and IFN-γ, IL-6 in the female mice of the Compound Qinbai Lotion + Tuhuaidan Siwu Decoction group significantly decreased ($P<0.01$). The expressions of IFN-γ and IL-6 in the ear tissue of male mice and IL-17, IL-23 in the tail skin tissue of female mice also significantly decreased ($P<0.01$). Compared with the calcipotriol ointment group, there was no statistical significance in the above indicators in the Compound Qinbai Lotion + Tuhuaidan Siwu Decoction group ($P>0.05$). **Conclusions**: Compound Qinbai Lotion combined with Tuhuaidan Siwu Decoction can inhibit inflammation and promote normal epidermal differentiation by reducing the expressions of inflammatory factors IL-17, IL-23, IFN-γ and IL-6, thereby playing a role in the treatment of psoriasis.

Keywords psoriasis; Compound Qinbai Lotion; Tuhuaidan Siwu Decoction; ear swelling; granular layer of tail scale epidermis in mouse; cell number; inflammatory factors; mouse

银屑病是一种免疫介导的慢性炎症性复发性皮肤病，其主要特征是边界清楚的红斑性皮损上覆盖有银白色鳞屑，并伴有全身表现[1]。全世界约有1.25亿人患有此病[2]，该病通常会引起银屑病关节炎、代谢综合征、心血管疾病、糖尿病等其他并发症[3]。银屑病作为一种全身性疾病，对患者的心理健康和生活质量产生了明显影响[4]。西医一般采用糖皮质激素类、免疫抑制类和维甲酸类药物治疗银屑病，尽管疗效不错，但不良反应明显，停药后易复发[5]。中医药治疗银屑病近年来受到广泛关注，内外兼治可以使疗效最大化。课题组前期临床研究发现，复方秦柏洗剂外洗联合土槐丹四物汤内服治疗寻常型银屑病疗效较好，本研究通过动物实验，观察复方秦柏洗剂联合土槐丹四物汤治疗银屑病的作用机制。

1　实验材料

1.1　实验药品

复方秦柏洗剂的制备:秦皮60 g,侧柏叶、桑叶、当归各30 g,白芍15g ,利用单因素试验及正交试验确定最佳提取工艺后,提取、过滤,后加入0.2%苯甲酸钠,调节药液pH至最佳,然后灭菌分装保存,质量浓度为1 g/mL。土槐丹四物汤组成:土茯苓、槐花、生地黄、薏苡仁、丹参、白花蛇舌草各30 g,牡丹皮、当归、赤芍各15 g,熟地黄12 g,蝉蜕、生甘草各10 g。以上均为山西中医药大学附属医院药剂科提供的同一批次中药材。小鼠的给药剂量按照《药理实验方法学》[6]人和动物间体表面积折算的等效剂量比值进行换算,得出小鼠每日给药剂量为33.41 g/kg,再结合小鼠灌胃容积,浓缩成质量浓度为1.67 g/mL的浓缩液备用。卡泊三醇软膏(每支15 g,国药准字HJ20160070,上海励奥医药咨询有限公司);二甲苯溶液(每瓶500 mL,天津市科密欧化学试剂有限公司);生理盐水(每瓶100 mL,国药准字H51021156,四川科伦药业股份有限公司);4%多聚甲醛固定液(每瓶500 mL,武汉赛维尔生物科技有限公司);磷酸盐缓冲液(每瓶500 mL,广州济恒医药科技有限公司);柠檬酸钠缓冲液(每瓶500 mL,江苏连云港伊势久生物科技有限责任公司);小鼠白细胞介素(IL)-17酶联免疫吸附试验(ELISA)测定试剂盒、IL-23 ELISA测定试剂盒、IL-6 ELISA测定试剂盒、γ干扰素(IFN-γ)ELISA测定试剂盒(批号分别为20211215、20211210、20211208、20211115,上海瓦兰生物科技有限公司)。

1.2　实验仪器

Finnpipette移液器(上海木辰生物科技有限公司);RT-6100酶标仪(济南存昌生物技术有限公司);TG16W离心机(长沙湘智离心机仪器有限公司);AE1204电子天平(上海良平仪器仪表有限公司);CX41正置显微镜(日本奥林巴斯公司);徕卡石蜡切片机(上海聚慕医疗器械有限公司);Nikon Eclipse Ci-L正置白光拍照显微镜(重庆莱奥仪器有限公司);HT-111B型恒温摇床(上海赫田科学仪器有限公司);电热恒温培养箱(武汉一恒苏净科学仪器有限公司)。

1.3　实验动物

SPF级KM小鼠88只,雄鼠48只、雌鼠40只,6～8周龄,体质量20～25 g,购自斯贝福(北京)生物技术有限公司,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0010。

1.4　实验环境

动物房调整空调温度(25±3)℃、湿度40%±10%。聚碳酸酯PC塑料笼盒,玉米芯垫料(2 d更换1次),定时投喂鼠饲料和水,先适应性喂养7 d再进行实验。实验方案获得山西中医药大学医学伦理委员会批准(批准编号:2021DW259)。

2　实验方法

2.1　对二甲苯致小鼠耳肿胀炎症模型的影响实验

在中药新药的研究中,一般选择在小鼠耳部涂抹二甲苯溶液诱发急性肿胀,从而模拟机体急性炎症的病理状态,并以此评估新药的抗炎效果。有研究证实,二甲苯的最佳涂抹用量和保留时间分别为20 μL、30 min,从而可以成功建立小鼠耳肿胀的急性炎症模型[7]。

本实验取雄性小鼠48只,按照随机数字表法分为6组,分别为空白组、模型组、卡泊三醇软膏组、复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组、复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组,每组8只。各组正常进食、饮水。各组小鼠右耳耳郭正反两面均匀涂搽各自药物,左耳作对照;同时给予各自药物灌胃,给药体积为10 mL/kg。空白组、模型组予生理盐水涂搽加灌胃;卡泊三醇软膏组予卡泊三醇软膏涂搽加生理盐水灌胃;复方秦柏洗剂组予复方秦柏洗剂涂搽加生理盐水灌胃;土槐丹四物汤组予生理盐水涂搽加土槐丹四物汤灌胃;复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组予复方秦柏洗剂涂搽加土槐丹四物汤灌胃。每天给药2次,连续7 d。末次给药1 h后除空白组外,在其余各组小鼠右耳耳郭正反两面均匀涂抹20 μL二甲苯建立耳肿胀模型,观察各组小鼠右耳的红肿情况。

30 min后脱颈椎处死全部小鼠,处死前摘眼球取血,将血清常温静置1～2 h,3000 r/min离心10 min,离心半径7.5 cm,然后使用移液枪把上清液移出放到EP管中,放于-80 ℃冰箱中保存。沿着小鼠双耳基线剪下左右耳,用直径6 mm打孔器取得左右两边耳郭相同部位的耳片,称取体质量后放入4%多聚甲醛固定液中固定。

2.2　对鼠尾鳞片表皮模型的影响实验

正常情况下,小鼠尾部鳞片表皮细胞生长比较快,细胞不能完全角化而留有细胞核,并且表皮角质层的颗粒层细胞脱失,其角化不全形式与人类银屑

病类似，因此不需要特殊处理就可以直接模拟人类银屑病表皮分化障碍、角化不全的病理特点[8-9]。

本实验取雌性KM小鼠40只，按照随机数字表法分为5组，分别为空白组、卡泊三醇软膏组、复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组、复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组，每组8只。各组正常进食、饮水，均用棉签分别蘸取各自药物涂搽鼠尾；同时给予各自药物灌胃，给药体积为10 mL/kg。空白组予生理盐水涂搽加灌胃；卡泊三醇软膏组予卡泊三醇软膏涂搽加生理盐水灌胃；复方秦柏洗剂组予复方秦柏洗剂涂搽加生理盐水灌胃；土槐丹四物汤组予生理盐水涂搽加土槐丹四物汤灌胃；复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组予复方秦柏洗剂涂搽加土槐丹四物汤灌胃。每天给药2次，连续14 d。

末次给药2 h后将全部小鼠摘眼球取血，血清常温静置1～2 h，3000 r/min离心10 min，离心半径7.5 cm，然后将上清液移出放入EP管中，并存放于-80 ℃冰箱中。在取血完毕后颈椎脱臼处死小鼠，在距鼠尾根部约2 cm处取鼠尾背部皮肤一条，长约2 cm，固定于4%多聚甲醛固定液中。

2.3 指标观察

2.3.1 雄鼠耳肿胀程度

计算并记录雄鼠耳肿胀度和肿胀率。耳肿胀度=右耳切片质量-左耳切片质量；耳肿胀率(%)=(右耳切片质量-左耳切片质量)/左耳切片质量×100%。

2.3.2 血清炎症因子水平

参照ELISA试剂盒说明书检测雄鼠血清中IL-17、IL-23和雌鼠血清中IFN-γ、IL-6水平。

2.3.3 皮损病理学改变

将固定的雄鼠耳部皮肤组织和雌鼠尾部皮肤组织石蜡包埋、切片、苏木精-伊红(HE)染色，通过Eclipse Ci-L拍照显微镜选取组织目的区域进行200倍成像，观察皮损的病理学改变。

2.3.4 雌鼠尾部鳞片表皮颗粒层细胞数量

使用Image-Pro Plus 6.0分析软件，测量雌鼠尾部皮肤每张图片中表皮长度以及对应的颗粒层细胞数量，单位长度内的颗粒层细胞数量=颗粒层细胞数量/表皮长度，单位为个/毫米。

2.3.5 皮肤组织中炎症因子表达

将雄鼠耳部皮肤组织和雌鼠尾部皮肤组织切片脱蜡水化，经抗原热修复、抗体孵育、二氨基联苯胺(DAB)染色，苏木精复染，乙醇、二甲苯脱水透明，中性树胶封片后镜检，以棕黄色颗粒为阳性表达。观察雄鼠耳组织中IFN-γ、IL-6和雌鼠尾部皮肤组织中IL-17、IL-23的表达情况，将各组小鼠的免疫组化图像经Image-Pro Plus 6.0软件分析得出平均光密度值。

2.4 统计学方法

统计学处理采用SPSS 25.0软件，计量资料采用$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。取α=0.05为检验水准。

3 实验结果

3.1 各组雄鼠耳肿胀程度比较

雄鼠右耳耳郭正反两面均匀涂抹二甲苯后红肿，皮肤增厚，毛细血管扩张明显，说明造模成功。实验结果表明，与模型组比较，各治疗组对二甲苯所致耳肿胀度均有明显抑制作用($P<0.01$)。复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组与卡泊三醇软膏组的耳肿胀度比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组与卡泊三醇软膏组的耳肿胀度比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3.2 各组雄鼠血清IL-17、IL-23和雌鼠血清IFN-γ、IL-6水平比较

与空白组比较，雄鼠模型组血清IL-17、IL-23水平明显升高($P<0.01$)；与模型组比较，各给药组血清IL-17、IL-23水平均显著降低($P<0.01$)；与卡泊三

表1 各组雄鼠耳肿胀程度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	肿胀度/mg	肿胀率/%
空白组	8	-	-
模型组	8	6.30±0.47	75.94±9.49
卡泊三醇软膏组	8	4.71±0.31##	50.12±6.87##
复方秦柏洗剂组	8	5.20±0.35##*	59.69±5.24##*
土槐丹四物汤组	8	5.18±0.30##*	57.95±6.96##*
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	4.60±0.39##	47.79±7.90##

注：与模型组比较，##$P<0.01$；与卡泊三醇软膏组比较，*$P<0.05$。

醇软膏组比较,复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组血清IL-17、IL-23水平差异有统计学意义($P<0.05$),复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2　各组雄鼠炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)　pg/mL

组别	只数	白细胞介素-17	白细胞介素-23
空白组	8	28.65±2.59	27.52±2.22
模型组	8	48.67±2.80$^{\triangle\triangle}$	60.33±2.20$^{\triangle\triangle}$
卡泊三醇软膏组	8	33.66±2.81$^{\#\#}$	38.33±2.55$^{\#\#}$
复方秦柏洗剂组	8	37.10±3.28$^{\#\#*}$	41.66±3.79$^{\#\#*}$
土槐丹四物汤组	8	36.73±2.65$^{\#\#*}$	42.16±3.43$^{\#\#*}$
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	33.32±3.39$^{\#\#}$	37.03±3.08$^{\#\#}$

注:与空白组比较,$^{\triangle\triangle}P<0.01$;与模型组比较,$^{\#\#}P<0.01$;与卡泊三醇软膏组比较,$^{*}P<0.05$。

与空白组比较,雌鼠各治疗组血清IFN-γ、IL-6水平均不同程度地降低($P<0.01$);与卡泊三醇软膏组比较,复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组的血清IFN-γ、IL-6水平差异有统计学意义($P<0.05$),复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组的血清IFN-γ、IL-6水平差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3　各组雌鼠炎症因子水平的比较($\bar{x}\pm s$)　pg/mL

组别	只数	γ干扰素	白细胞介素-6
空白组	8	351.50±11.91	56.08±1.79
卡泊三醇软膏组	8	325.02±13.64$^{\#\#}$	47.76±1.80$^{\#\#}$
复方秦柏洗剂组	8	336.21±10.53$^{\#\#*}$	50.28±2.19$^{\#\#*}$
土槐丹四物汤组	8	335.99±9.10$^{\#\#*}$	49.84±1.72$^{\#\#*}$
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	324.27±5.61$^{\#\#}$	47.21±2.28$^{\#\#}$

注:与空白组比较,$^{\#\#}P<0.01$;与卡泊三醇软膏组比较,$^{*}P<0.05$。

3.3　各组雄鼠耳组织皮损病理学变化比较

空白组小鼠耳郭正反两面覆盖的皮肤表皮层和真皮层结构完好,未见异常,耳郭软骨细胞排列平整,未见增生,组织中未见明显的炎症细胞浸润。模型组耳部皮肤增厚明显,表皮层和真皮层坏死,结缔组织增生修复,可见大量的中性粒细胞和单核细胞浸润,软骨层增厚、弯曲,软骨细胞增生。卡泊三醇软膏组组织表皮层稍微增厚,棘细胞层变多,表面轻微角质化,皮下轻度水肿,结构疏松,伴有少量的中性粒细胞和淋巴细胞浸润。复方秦柏洗剂组组织局部表皮较厚,鳞状上皮增生,真皮层中胶原纤维增多,皮下组织可见少量的中性粒细胞聚集。土槐丹四物汤组可见组织表皮增厚,皮下轻度水肿,结构疏松,真皮层少许胶原纤维溶解,同时伴有散在的中性粒细胞和淋巴细胞浸润。复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组可见组织表皮增厚不明显,表面轻微角质化,真皮层可见整齐排列的胶原纤维,炎症改变不明显。结果表明各治疗组均可改善雄鼠耳组织的肿胀情况,以复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤效果最佳。见图1。

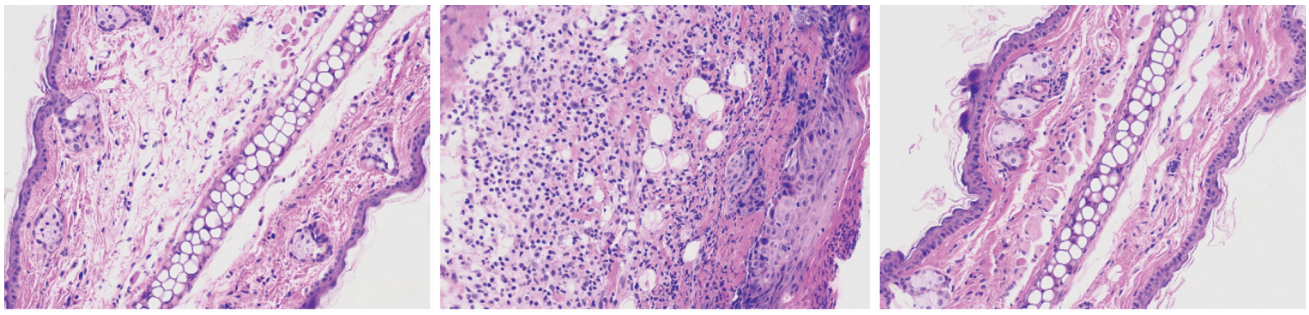
3.4　各组雌鼠尾部鳞片表皮颗粒层细胞形成比较

空白组表皮只有少量的颗粒层细胞,各治疗组颗粒层细胞均有不同程度的增加,各治疗组与空白组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。与卡泊三醇软膏组比较,复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组的尾部鳞片表皮颗粒层细胞差异具有统计学意义($P<0.05$);与复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组的尾部鳞片表皮颗粒层细胞差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4、图2。

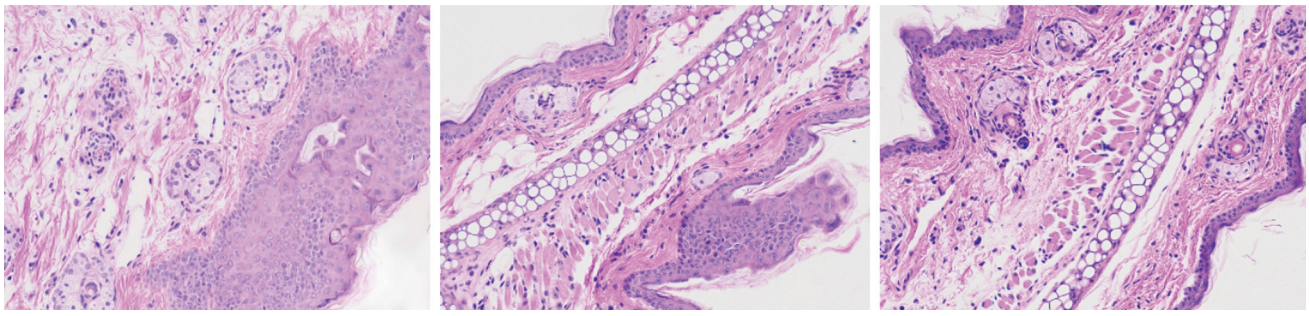
3.5　各组雄鼠耳组织中IFN-γ、IL-6和雌鼠尾部皮肤组织中IL-17、IL-23表达比较

与模型组比较,各治疗组IFN-γ、IL-6在雄鼠耳部皮肤组织中的表达显著降低($P<0.01$);与卡泊三醇软膏组比较,复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组中IFN-γ、IL-6的表达差异有统计学意义($P<0.05$);而复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组的IFN-γ、IL-6表达差异无统计学意义($P>0.05$)。见表5、图3。

与空白组比较,各治疗组雌鼠尾部皮肤组织中的IL-17、IL-23表达显著降低($P<0.01$);与卡泊三醇软膏组比较,复方秦柏洗剂组、土槐丹四物汤组皮肤



空白组　模型组　卡泊三醇软膏组



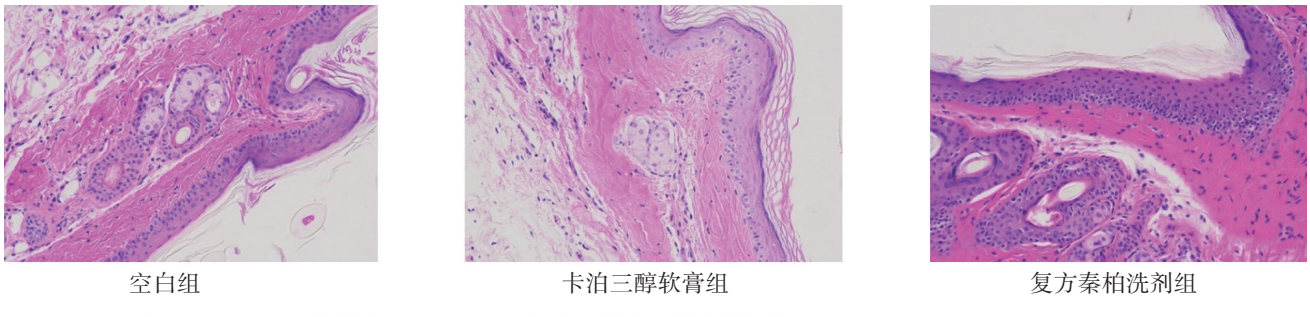
复方秦柏洗剂组　土槐丹四物汤组　复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组

图1　各组雄鼠耳组织苏木精-伊红染色病理学观察结果（×200）

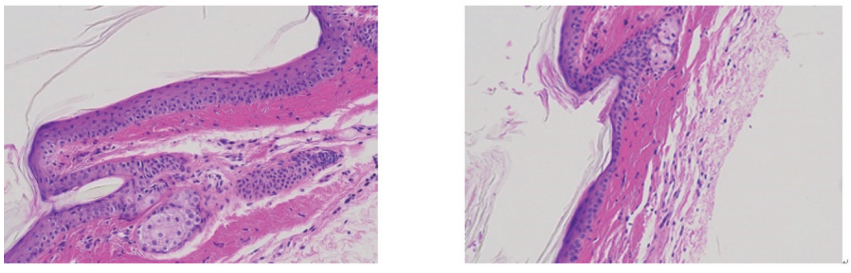
表4　各组雌鼠尾部鳞片表皮颗粒层单位长度内的细胞数量比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	颗粒层细胞数量/（个/毫米）
空白组	8	19.68±1.84
卡泊三醇软膏组	8	28.67±1.96$^{\#\#}$
复方秦柏洗剂组	8	25.72±2.77$^{\#\#*}$
土槐丹四物汤组	8	25.69±2.40$^{\#\#*}$
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	28.69±2.36$^{\#\#}$

注：与空白组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与卡泊三醇软膏组比较，$^{*}P<0.05$。



空白组　卡泊三醇软膏组　复方秦柏洗剂组



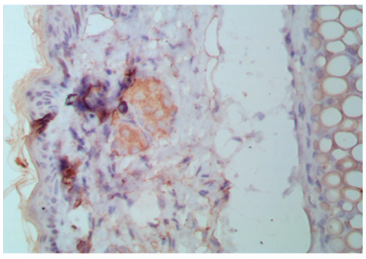
土槐丹四物汤组　复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组

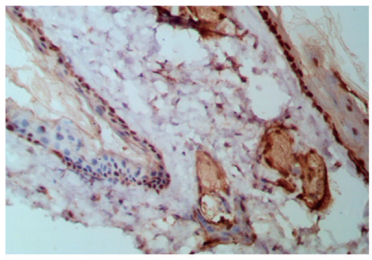
图2　各组雌鼠尾部鳞片表皮颗粒层细胞形成苏木精-伊红染色病理学观察结果（×200）

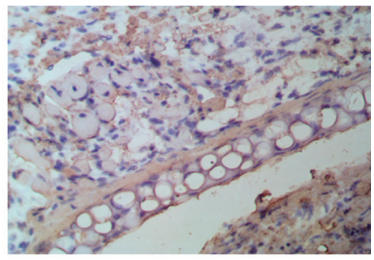
表5　各组雄鼠耳部皮肤组织中γ干扰素、白细胞介素-6平均光密度值比较（$\bar{x}\pm s$）

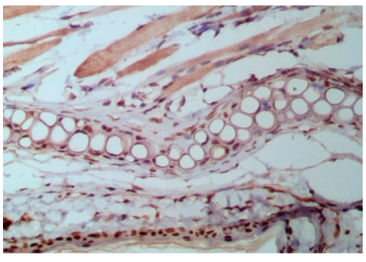
组别	只数	γ干扰素平均光密度值	白细胞介素-6平均光密度值
空白组	8	$0.263\pm0.013^{\#\#}$	$0.247\pm0.015^{\#\#}$
模型组	8	0.351 ± 0.013	0.380 ± 0.022
卡泊三醇软膏组	8	$0.284\pm0.011^{\#\#}$	$0.291\pm0.013^{\#\#}$
复方秦柏洗剂组	8	$0.300\pm0.015^{\#\#*}$	$0.312\pm0.010^{\#\#*}$
土槐丹四物汤组	8	$0.300\pm0.012^{\#\#*}$	$0.311\pm0.013^{\#\#*}$
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	$0.282\pm0.012^{\#\#}$	$0.286\pm0.020^{\#\#}$

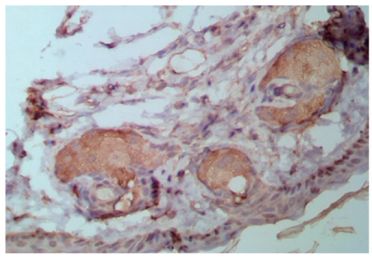
注：与模型组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与卡泊三醇软膏组比较，$^{*}P<0.05$。


空白组


模型组


卡泊三醇软膏组


复方秦柏洗剂组


土槐丹四物汤组

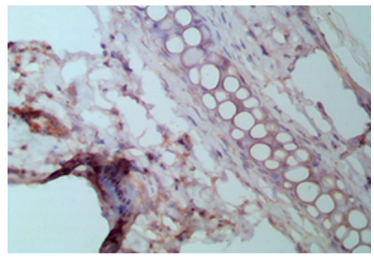

复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组

图3　各组雄鼠耳部皮肤免疫组织化学图像（×200）

组织中IL-17、IL-23的表达差异有统计学意义（$P<0.05$），而复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组皮肤组织IL-17、IL-23的表达差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表6、图4。

4　讨论

银屑病在中医学中称为干癣、白疕等，首见于隋代《诸病源候论》，书中指出："干癣但有匡郭，皮枯索痒，搔之白屑出是也，皆是风湿邪气，客于腠理，复值寒湿与血气相搏所生。若其风毒气多，湿气少，则风沉入深，故无汁，为干癣也。"[10]古代医家认为银屑病的发病原因为感受风、寒、湿、热、虫等邪气，导致气血阻滞，皮肤失养而发病；或为风湿毒气袭表，血分热燥，血燥不能荣养或素体血虚，外感风燥之邪，合而致病。近现代医家多从血分认识银屑病，有血热、血燥、血瘀、血虚之分。赵炳南[11]认为银屑病的发病主因为血热，血热是机体发病的内在因素，多种因素可引起血热的发生，譬如情志所伤或饮食不节，皆可郁而化热；内有血热，复外感风邪或燥热之邪犯于腠

表6　各组雌鼠尾部皮肤组织中IL-17、IL-23平均光密度值比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	只数	白细胞介素-17平均光密度值	白细胞介素-23平均光密度值
空白组	8	0.357 ± 0.018	0.290 ± 0.014
卡泊三醇软膏组	8	$0.288\pm0.019^{\#\#}$	$0.244\pm0.013^{\#\#}$
复方秦柏洗剂组	8	$0.314\pm0.021^{\#\#*}$	$0.262\pm0.012^{\#\#*}$
土槐丹四物汤组	8	$0.314\pm0.019^{\#\#*}$	$0.261\pm0.012^{\#\#*}$
复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤组	8	$0.280\pm0.026^{\#\#}$	$0.238\pm0.016^{\#\#}$

注：与空白组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与卡泊三醇软膏组比较，$^{*}P<0.05$。

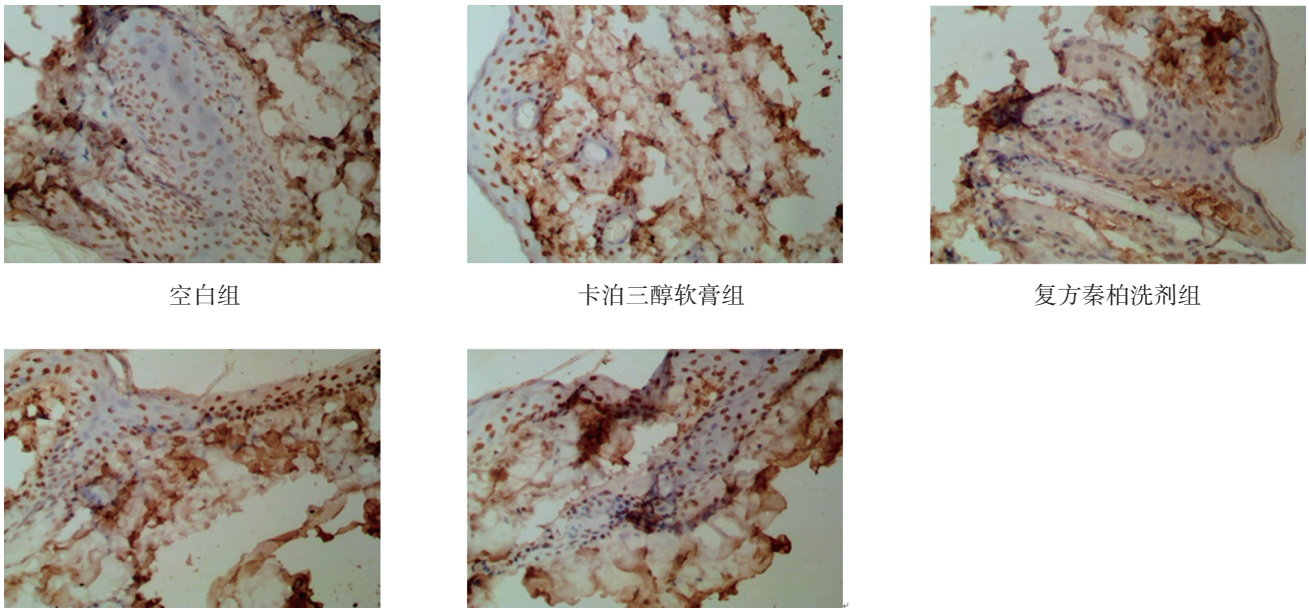


图4 各组雌鼠尾部皮肤免疫组织化学图像（×200）

理，则发为本病。贾颖等[12]总结赵尚华经验，认为本病病机多为风燥热蕴，蓄而不散，并提出了“血热风燥，日久蕴毒”的发病机制。秦万章[13]指出血燥与银屑病关系密切，所谓“血燥风犯，白屑为患”，风盛、血热所致血燥是银屑病发病转归的一个重要环节。丁履伸等[14]则认为血瘀是导致银屑病发病的主因，外来风热之邪侵袭肌肤，邪客腠理，气血运行失调，气滞血瘀，皮肤失去濡养，致肌肤甲错，产生皮疹、鳞屑。顾伯华[15]认为本病病因为营血亏虚、生风生燥、肌肤失养所致。综上可知，血热证是从血论治中最为常见的证型，而且寻常型银屑病进行期也以血热证为主[16]，热毒之邪容易引起人体正常免疫功能的紊乱，导致炎症细胞浸润、微血管扩张与通透性增强等炎症反应，从而产生银屑病的一系列临床症状。

复方秦柏洗剂是贾颖从血热立论、在古方“秦皮、楮桃叶外洗剂”的基础上加减化裁而成，该洗剂由秦皮、侧柏叶、当归、白芍、桑叶组成。方中君药秦皮性味苦寒，能清热燥湿解毒，内服外用均可；臣药桑叶性寒味甘、苦，能疏散风热、清肺润燥、平肝明目、凉血止血；侧柏叶味苦、涩，性寒，可以凉血止血；佐使药当归味甘、辛，具有补血活血的功效；白芍性微寒味苦、酸，以养血敛阴、柔肝止痛为主要功效；全方共奏清热凉血、疏风燥湿、养血活血之效，临床上用于银屑病患者的外洗治疗。土槐丹四物汤是赵尚华教授治疗银屑病的经验方[12]，笔者在临床治疗过程中应用该方取得较好的疗效。方中土茯苓解毒除湿，槐花清热凉血；配伍牡丹皮、赤芍、丹参清热凉血，当归补血活血；热邪易耗气伤津，故生地黄、熟地黄共用，一寒一温，清热凉血，滋阴生津；佐以薏苡仁、白花蛇舌草、甘草清热解毒利湿；酌加蝉蜕疏风清热止痒。全方以热贯穿，配伍得当，具有清热凉血、解毒利湿的功效。课题组前期在临床观察中发现，复方秦柏洗剂外洗联合土槐丹四物汤内服治疗寻常型银屑病疗效较好，但目前针对该方治疗银屑病的作用机制尚未完全阐明[17]。

本实验采用二甲苯致小鼠耳肿胀模型和鼠尾鳞片表皮模型来评价药物的疗效，药物如果能改善耳组织肿胀情况和促进鼠尾鳞片表皮颗粒层细胞形成，则说明其可以抗炎[18]，改善表皮角化不全，促进表皮正常分化[19]，起到治疗银屑病的作用。实验结果表明，复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤可以改善耳组织肿胀情况和诱导鼠尾鳞片表皮颗粒层细胞形成，因而可以认为复方秦柏洗剂联合土槐丹四物汤有良好的抗炎和促进表皮正常分化的作用。卡泊三醇软膏作为维生素D衍生物，能够诱导角质形成细胞的分化，是目前治疗银屑病常用的外用药物，故作为本实验的对照药。复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤治疗效果和卡泊三醇软膏相差不大，说明复方秦柏洗剂联用

土槐丹四物汤可以起到较好的治疗银屑病作用。

银屑病是一类以角质形成细胞过度增殖、炎症细胞浸润以及新生毛细血管形成为主要组织病理变化的慢性炎症性皮肤病[20],其中IL-17、IL-23、IFN-γ、IL-6等促炎细胞因子与银屑病的产生及发展有很大的关联。Th17细胞是一类新型$CD4^+$T细胞亚群,主要参加机体的免疫应答,避免自身免疫疾病的产生[21]。其分泌的IL-17、IL-23被认为是导致银屑病发生的关键免疫介质[22]。IL-6可以促进T细胞活化、B细胞成熟和角质形成细胞增殖,是参与机体调节的重要细胞因子,可介导炎症免疫反应的发生,在炎症反应中起着关键的调控作用[23]。有研究证实IFN-γ可导致角质形成细胞异常增殖,同时刺激树突状细胞和T细胞产生趋化因子,引起中性粒细胞向表皮迁移,形成表皮微脓肿,加剧银屑病炎症反应[24]。实验结果表明,复方秦柏洗剂+土槐丹四物汤可以降低IL-17、IL-23、IFN-γ、IL-6在血清中的含量和在皮肤组织中的表达,说明复方秦柏洗剂联合土槐丹四物汤可能是通过调控相关炎症因子的表达来起到抑制炎症细胞浸润和促进表皮正常分化的作用,从而达到治疗银屑病的目的。本次研究虽然为银屑病的治疗靶点提供了新的研究方向,但涉及到的细胞炎症因子较少,存在一定的局限性,仍需要进一步深入研究。

[参考文献]

[1] MEDOVIC M V, JAKOVLJEVIC V L, ZIVKOVIC V I, et al. Psoriasis between autoimmunity and oxidative stress: changes induced by different therapeutic approaches [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2249834.

[2] ARMSTRONG A W, READ C. Pathophysiology, clinical presentation, and treatment of psoriasis: a review [J]. JAMA, 2020, 323(19): 1945-1960.

[3] GRÄN F, KERSTAN A, SERFLING E, et al. Current developments in the immunology of psoriasis [J]. Yale J Biol Med, 2020, 93(1): 97-110.

[4] RENDON A, SCHÄKEL K. Psoriasis pathogenesis and treatment[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(6): 1475.

[5] 王凯,曾嘉琦,王笑然,等. 银屑病的临床治疗进展[J]. 医学综述,2017,23(23):4659-4664,4670.

[6] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:1184.

[7] 谷捷,李鑫,余黄合,等. 二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(5):32-35.

[8] 孙建方,高天文. 皮肤组织病理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:20-35.

[9] 魏伟,吴希美,李元建. 药理实验方法学[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社,2010:1315-1318.

[10] 南京中医学院. 诸病源候论校释:下册[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:962-964.

[11] 赵炳南. 赵炳南临床经验集[M]. 北京:人民卫生出版社,1975:226-227.

[12] 贾颖,赵晓转,赵尚华. 土槐丹四物汤加味治疗寻常型银屑病的经验[J]. 山西中医学院学报,2012,13(6):42-43.

[13] 秦万章. 血燥证理论在皮肤科中的应用[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2014,13(1):1-6.

[14] 丁履伸,赵绚德. 银屑病的中医治疗[J]. 山东中医学院学报,1980(4):47-49.

[15] 顾伯华. 中医外科临床手册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1980:364.

[16] 谢知音,白彦萍,杨顶权. 银屑病中医体质与辨证分型的相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2009,24(6):823-825.

[17] 肖玉霜,贾颖. 秦柏洗剂配合中药内服治疗寻常型银屑病疗效观察[J]. 山西中医,2020,36(1):15-16,19.

[18] 王秋红,肖洪彬,杨炳友,等. 洋金花治疗银屑病有效部位的药理作用研究(Ⅰ):抗炎、抗瘙痒及抗过敏作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2008,4(2):49-51.

[19] 黄畋,林熙然. 利用实验动物模型研究中草药内用治疗银屑病的作用[J]. 中西医结合杂志,1984(7):428-429,389.

[20] MIAO X, XIANG Y W, MAO W W, et al. TRIM27 promotes IL-6-induced proliferation and inflammation factor production by activating STAT3 signaling in HaCaT cells[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2020, 318(2): C272-C281.

[21] 孟繁鹏,闫学文,刘栋,等. 中医药治疗银屑病相关免疫机制研究进展[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2020,19(1):101-103.

[22] GRIFFITHS C E M, ARMSTRONG A W, GUDJONSSON J E, et al. Psoriasis [J]. Lancet, 2021, 397(10281): 1301-1315.

[23] 王丽华,张蕾,刘志勇,等. 凉血解毒汤对血热型银屑病患者血清TNF-α IL-6的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(12):2583-2585.

[24] 顾汉江,曾维惠,夏育民. 干扰素参与银屑病发病机制的研究进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2019,33(11):1315-1318.

利用模式动物斑马鱼构建中药抗缺氧活性快速评价模型

马智慧[1,2],刘慧茹[2],丛媛青[2],韩欣颖[2],王松松[2],曾克武[2],韩利文[2],李正国[1,3]

[1.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355;
2.山东第一医科大学(山东省医学科学院)药学院(药物研究所),山东 济南 250117;
3.山东省济宁市食品药品检验检测研究院,山东 济宁 272027]

[摘要] 目的:利用模式动物斑马鱼构建适用于中药抗缺氧活性成分研究的快速评价模型。方法:实验选用AB品系斑马鱼,以红景天胶囊为阳性药,以亚硫酸钠为低氧剂,以斑马鱼缺氧后的神经运动行为作为评价指标,考察受精后发育至3 d、4 d、5 d的斑马鱼幼鱼给药预处理开始时间和24 h、48 h、72 h药物预保护时间,建立斑马鱼幼鱼缺氧模型;基于优化的预处理时间及预保护时间,分别检测各组斑马鱼缺氧后的平均心率、脑组织细胞凋亡数量,进一步验证缺氧模型。结果:实验选用发育至5 d的斑马鱼,给药预保护时间48 h,以斑马鱼缺氧后不同阶段的神经运动行为为评价指标,建立缺氧模型。进一步模型评价发现,红景天胶囊预保护组明显增强了缺氧斑马鱼的平均心率,同时降低了由缺氧导致的脑组织细胞凋亡数量($P<0.01$)。结论:亚硫酸钠造模后通过斑马鱼不同阶段的神经运动行为可快速评价中药样品的抗缺氧活性模型,为中药药效成分的筛选发现提供关键模型。

[关键词] 斑马鱼;亚硫酸钠;红景天胶囊;神经运动行为;抗缺氧活性成分;运动速度与距离;脑细胞凋亡

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0210-07

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.014

Construction of Rapid Evaluation Model for Anti-Hypoxia Activity of Chinese Medicine Using Model Animal Zebrafish

MA Zhihui[1,2], LIU Huiru[2], CONG Yuanqing[2], HAN Xinying[2], WANG Songsong[2], ZENG Kewu[2], HAN Liwen[2], LI Zhengguo[1,3]

(1.College of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences & Institute of Materia Medica, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250117, China; 3. Jining Food and Drug Inspection and Testing Research Institute, Jining 272027, China)

[收稿日期] 2023-04-25

[基金项目] 鲁渝科技协作计划项目(编号:2020LYXZ012,2020LYXZ034);山东第一医科大学学术提升计划项目(编号:2019LJ003)

[作者简介] 马智慧(1997—),女,山东德州人,2020年级硕士研究生,研究方向:药物筛选及中药质量控制研究。电话:17854111663;邮箱:17854111663@163.com。

[通信作者] 李正国(1967—),男,山东济宁人,研究员,硕士研究生导师,主要从事药品检验和质量标准研究。电话:13563772285;邮箱:lzgwh123@sina.com。

Abstract **Objective**: To construct a rapid evaluation model for the study of anti-hypoxia active components in Chinese medicine using model animal zebrafish. **Methods**: The AB strain zebrafish were used in the experiment, with Hongjingtian Capsule (红景天胶囊) as the positive drug and sodium bisulfite as the hypoxia agent. Based on the neurobehavioral evaluation indicators after hypoxia in zebrafish, the starting time for drug pretreatment and the 24 h, 48 h, and 72 h drug pre-protection time were investigated in zebrafish larvae after fertilization which developed to 3 d, 4 d, 5 d to establish a zebrafish larval hypoxia model. Based on the optimized pretreatment time and pre-protection time, the average heart rate after hypoxia and the number of brain tissue cell apoptosis in each group of zebrafish were detected to validate the hypoxia model. **Results**: Zebrafish developed until 5 d were selected for the experiments, with the drug pre-protection time of 48 h, and the hypoxia model was established using neurobehavioral evaluation indicators at different stages after hypoxia in zebrafish. Further model evaluation found that the Hongjingtian Capsule pre-protection group significantly enhanced the average heart rate in zebrafish caused by hypoxia and simultaneously reduced the number of brain tissue cell apoptosis caused by hypoxia ($P<0.01$). **Conclusions**: The neurobehavioral evaluation of zebrafish at different stages after sodium bisulfite modelling can rapidly evaluate the anti-hypoxia activity model of Chinese medicine samples, providing a key model for the screening and discovery of pharmacodynamic components of Chinese medicine.

Keywords zebrafish; sodium bisulfite; Hongjingtian Capsule; neurobehavioral movement; anti-hypoxia active components; movement speed and distance; brain cell apoptosis

缺氧是指因外界环境改变使得机体中可以获得的氧不能满足机体本身的需求,发生代谢异常,并由此导致的一系列组织功能和形态结构发生病变的过程[1]。缺氧加剧组织细胞中产生的氧化应激反应,对机体造成不可逆转的损伤[2]。从中药中发现抗缺氧活性成分已经成为防治缺氧相关疾病的重要策略。已有报道发现红景天[3]、蛹虫草[4]、丹参酮ⅡA[5]等均具有较好的抗缺氧作用。但由于中药复杂,从中发现抗缺氧的潜在活性成分严重依赖活性评价模型。目前已有的抗缺氧模型动物主要有线虫[6]和小鼠[7],主要造模方法有亚硝酸钠中毒实验[8]、常压耐缺氧实验(钠石灰除氧)[9]、氮气鼓泡实验[10]、急性脑缺血性缺氧实验[11],这些实验方法对于大规模药物筛选具有一定程度的局限性且成本较高。所以,探索建立微量、快速、适宜中药活性成分研究的动物评价实验模型,成为当前重点关注的问题。

研究显示,已利用模式动物斑马鱼对许多种人类疾病展开研究,如抗新生血管形成、脂质代谢、癫痫、炎症、缺氧和退行性神经疾病等[12-13],并应用于相关的药物筛选评价研究中,斑马鱼缺氧模型的建立主要通过充氮气的物理方法[14]和以亚硫酸钠为缺氧诱导剂的化学方法[10]。已有的亚硫酸钠诱导的化学缺氧方法,以缺氧后整个阶段的总运动距离为评价指标,并不能准确反映斑马鱼缺氧后不同阶段神经运动行为的表现。因此,本研究选用模式动物斑马鱼,以红景天胶囊为阳性药,建立重复性好、操作简便、以缺氧后不同阶段的神经行为为评价指标的亚硫酸钠缺氧模型,以期为抗缺氧中药筛选提供模型基础。

1 实验材料

1.1 实验动物

实验所用斑马鱼为AB品系,由山东第一医科大学药学与制药科学学院斑马鱼中心提供,于斑马鱼养殖专用系统饲养,设置养鱼水pH值6.8~7.5,温度为26~28 ℃,早晚各饲喂1次丰年虫,每天给14 h光照(8:30~22:30)、10 h(22:30~8:30)黑暗。实验所用AB品系斑马鱼幼鱼均由健康的雌雄成年斑马鱼以2:2比例自然交配而得[15]。

1.2 药品与试剂

红景天胶囊(四川省佳汇泰生物科技开发有限

公司，批号220103，每100 g含红景天苷1 g）；亚硫酸钠（国药集团化学试剂有限公司，批号20200708，质量分数≥99%）；二甲基亚砜（DMSO，编号276855，Sigma-Aldrich有限公司）；12孔细胞培养板、24孔细胞培养板（编号3513、3524，Sigma-Aldrich有限公司）。

1.3 仪器

斑马鱼养殖系统（五层单排，上海海圣生物实验设备有限公司）；索尼摄像机（型号DSC-RX100M7，索尼公司）；溶氧仪（型号AR8210，希玛仪表）；幼鱼行为记录分析软件Matlab 2019b（美国MathWorks公司）。

2 实验方法

2.1 主要药液及配制

精密称定亚硫酸钠，溶于纯水中，配置成质量浓度为0.15 g/mL的母液；精密称定红景天胶囊粉末，溶于DMSO中，配置成质量浓度为10 mg/mL的母液，超声使其溶解并混合均匀，于4 ℃保存备用，使用前稀释至所需浓度，以确保给药预保护孔板中的DMSO的限量控制在0.5%以下。

2.2 红景天胶囊给药预保护耐受实验

分别选用受精后发育至3 d（3 dpf）、受精后发育至4 d（4 dpf）、受精后发育至5 d（5 dpf）的AB品系斑马鱼，在12孔板中给药，每孔10条，每组平行3孔；设置红景天胶囊给药组，使得养鱼水中红景天胶囊终质量浓度分别为10 μg/mL、20 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL和150 μg/mL。为了观察溶剂对斑马鱼的生长发育是否有影响，设空白对照组：体积分数为0.5%DMSO养鱼水。加盖置于培养箱中，设置光照培养箱的温度为27 ℃，光照/黑暗时间为14 h/10 h，每24 h更换1次红景天胶囊药液，分别记录给药后12 h、24 h、36 h、48 h的存活情况[16]。

2.3 缺氧斑马鱼的神经运动行为观察

根据参考文献的造模方法并给与优化调整[10,17]，通过向水中加入亚硫酸钠的方法降低水中溶解氧的含量，模拟缺氧环境。使用溶氧仪测定，当水中溶解氧的含量降到0.6 mg/L时，将给药预保护48 h后的斑马鱼放入5 mL透明缺氧瓶中，通过透明的缺氧密封瓶，可观察到斑马鱼缺氧后主要经历以下4个阶段[18]：①游动活跃且无规律，游动姿势正常且大多数斑马鱼在上层水面活动（0＜t≤5 min）；②部分斑马鱼出现身体与水面不平行的现象，有些斑马鱼甚至会无意识垂直下沉，多出现在缺氧瓶的中部至上层（5＜t≤12 min）；③大多数斑马鱼只能在水底游动，时而急速游动，时而静止，部分出现身体弯曲（12＜t≤15 min）；④死亡状态，捞出后显微镜下观察无心跳（t＞15 min）。根据对斑马鱼缺氧后的神经行为观察，模型建立选取第一阶段和第三阶段运动后的速度和距离变化，来评价药物的效果。

2.4 加药处理时间的优化

根据斑马鱼的胚胎发育情况，分别选用3 dpf、4 dpf、5 dpf进行实验考察，斑马鱼放入6孔板中，每孔30条，根据2.2项下结果设置各组药液浓度，给予红景天胶囊预保护48 h，每24 h换液1次。

预保护结束后，移至亚硫酸钠溶液孔板中制造缺氧环境，取斑马鱼于24孔板中，每组12条，每孔放置1条，加入1.5 mL质量浓度为3 mg/mL的亚硫酸钠造模液，记录其缺氧后15 min的自发运动，使用Matlab 2019b及Margo软件对其运动行为进行量化，统计各实验组斑马鱼第一阶段（0～5 min）和第三阶段的（12～15 min）的速度与距离。

2.5 中药样品预保护时间的考察

选定2.4项下优选出的时间，将斑马鱼放入6孔板中，每孔12条，分别给予红景天胶囊预保护24 h、48 h、72 h，质量浓度设置为10 μg/mL、50 μg/mL、100 μg/mL和150 μg/mL，每24 h换液1次，其他条件不变，分别记录其缺氧后的运动行为（同2.4项）。

2.6 心率测定

实验选用5 dpf斑马鱼放入6孔板中，每孔10条，给予红景天胶囊预保护48 h，红景天胶囊组质量浓度设置为50 μg/mL，24 h换液1次。预保护结束后，将常氧组、缺氧未给药组、红景天胶囊组置于24孔板中，每孔1条，缺氧3 min后将斑马鱼用1 mg/mL三卡因麻醉，立即在普通体式显微镜下观察形态、活力，并记录15 s心率。

2.7 脑组织细胞凋亡情况

重复2.6项下步骤，缺氧后每组随机选择6条斑马鱼，取脑组织，石蜡包埋、切片、脱蜡、复水，按TUNEL试剂盒说明书进行检测，采集图像。凋亡细胞核为绿色，正常细胞核为蓝色[19]。

2.8　统计学分析

采用Graphpad Prism 8.0软件统计处理与数据分析，各组实验数据均以$\bar{x}\pm s$表示，组间数据采用单因素方差分析，取α=0.05为检验水准。

3　实验结果

3.1　各组斑马鱼存活率比较

各给药预保护组斑马鱼48 h存活率见表1。由表1可知，3 dpf、4 dpf斑马鱼给药组预保护12 h时全部存活，48 h给药结束后，100 μg/mL和150 μg/mL两给药组出现死亡，而空白对照组和5 dpf斑马鱼给药预保护48 h全部存活且体式镜下观察发育良好无畸形。给药后48 h内，3 dpf、4 dpf各组当给药预保护质量浓度高于50 μg/mL时，斑马鱼出现死亡现象，且随着给药质量浓度的增大，存活率降低；5 dpf斑马鱼给药10～150 μg/mL范围内未出现死亡。因此，我们针对3 dpf和4 dpf斑马鱼在50 μg/mL范围内给药预保护，5 dpf斑马鱼在10～150 μg/mL范围内给药预保护。确定红景天胶囊对3 dpf、4 dpf、5 dpf斑马鱼安全给药剂量后，通过记录缺氧后不同阶段的神经行为表现，确定斑马鱼加药预保护时间。

3.2　斑马鱼给药时间的确定

在缺氧的第一阶段，缺氧未给药组斑马鱼面对缺氧环境刺激时，出现游动更为活跃的现象，与常氧组比较差异有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$），缺氧可导致斑马鱼游动速度加快且运动距离增加。在缺氧的第三阶段，缺氧未给药组较常氧组更多地在水底活动，时而静止，时而游动，平均运动速度减慢，游动距离也随之下降，与常氧组比较差异有统计学意义（$P<0.05$或$P<0.01$）。

在预保护时间一定时，比较各给药组斑马鱼和缺氧未给药组斑马鱼缺氧后在各个阶段速度和距离的变化，发现3 dpf各组不能在第三阶段同时通过运动速度和距离来评价红景天胶囊的药效，4 dpf高浓度组不能在第一阶段通过运动速度和距离评价红景天胶囊的药效，4 dpf低浓度组不能在第三阶段通过平均运动速度和距离评价红景天胶囊的药效，发现选择5 dpf斑马鱼时，各给药组均能通过这两个指标反映红景天胶囊的抗缺氧作用。见表2。

3.3　预保护时间的确定

当给红景天胶囊预保护24 h时，通过比较第一阶段的速度和运动距离，缺氧未给药组与常氧组比较差异有统计学意义（$P<0.05$），四个给药组游动速度均有降低的趋势，但是仅有两个高剂量组（100 μg/mL、150 μg/mL）与缺氧未给药组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。当给予红景天胶囊预保护48 h和72 h时，发现除预保护48 h的10 μg/mL红景天胶囊组外，其余各给药组各阶段的运动速度和距离与缺氧未给药组比较皆有统计学意义（$P<0.01$）。考虑到时间成本，实验选择给药预保护时间相对较少的48 h作为缺氧模型的给药预保护时间。见表3。

3.4　药物处理后各组斑马鱼平均心率比较

红景天胶囊明显增强了缺氧斑马鱼的平均心率，验证其抗缺氧药效，同时验证了由缺氧后各个阶段的速度和距离为指标的药效评价方法。见表4。

3.5　各组脑组织细胞凋亡情况比较

荧光TUNEL染色中蓝色颗粒状表示细胞核，绿色颗粒状表示已凋亡细胞。MERGE是DAPI和TUNEL二者叠加后的结果，两种颜色重合后的绿色荧光为凋亡细胞，假阳性细胞仅用绿色荧光表示，未凋亡细胞用蓝色荧光表示[20]。缺氧未给药组有较多的凋亡细胞分布在脑组织中，常氧组几乎未见凋亡细胞，红景天胶囊给药组凋亡细胞相对减少。同时使用Image J

表1　各组斑马鱼存活率比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	剂量	只数	12 h存活率/%			24 h存活率/%			36 h存活率/%			48 h存活率/%		
			3 dpf	4 dpf	5 dpf	3 dpf	4 dpf	5 dpf	3 dpf	4 dpf	5 dpf	3 dpf	4 dpf	5 dpf
空白对照组	–	30	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
红景天胶囊组	10 μg/mL	30	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
	20 μg/mL	30	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
	50 μg/mL	30	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0
	100 μg/mL	30	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	100±0	85.0±10.8	91.7±6.2	100±0	66.7±2.4	78.3±2.3	100±0
	150 μg/mL	30	100±0	100±0	100±0	87.7±2.1	86.0±4.3	100±0	75.7±4.2	85.7±4.2	100±0	58.3±6.2	68.3±6.2	100±0

表2 3 dpf、4 dpf、5 dpf各组斑马鱼在第一、三阶段的运动速度和距离比较($\bar{x}\pm s$)

时段	组别	只数	第一阶段		第三阶段	
			速度/(mm/s)	距离/mm	速度/(mm/s)	距离/mm
3 dpf	常氧组	12	1.805±0.2009	541.4±60.26	1.734±0.5817	312.2±104.70
	缺氧未给药组	12	2.666±0.2936$^{\#\#}$	799.9±88.08$^{\#\#}$	1.184±0.3711$^{\#}$	213.1±66.79$^{\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.686±0.3513**	505.9±105.40**	1.511±0.4252	290.5±71.01
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.839±0.3889**	551.7±116.70**	1.805±0.4920	304.9±77.90**
4 dpf	常氧组	12	1.221±0.5103	366.4±153.10	1.915±0.7874	344.7±141.70
	缺氧未给药组	12	1.833±0.6971$^{\#}$	549.9±209.10$^{\#}$	1.122±0.4327$^{\#}$	202.0±68.55$^{\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.186±0.2895*	355.9±86.86*	1.770±0.2895	334.9±148.60
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.422±0.5392	426.7±161.80	1.730±0.7524**	360.6±137.70*
5 dpf	常氧组	12	1.721±0.2974	516.4±89.21	1.424±0.3019	256.3±54.34
	缺氧未给药组	12	2.670±0.2839$^{\#\#}$	798.69±80.17$^{\#\#}$	0.871±0.3527$^{\#\#}$	148.2±74.08$^{\#\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.645±0.3945**	493.4±118.40**	1.292±0.2424**	232.5±43.63**
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.464±0.3585**	431.7±113.10**	1.519±0.2662**	278.3±44.59**
	100 μg/mL红景天胶囊组	12	1.550±0.4110**	479.3±111.90**	1.393±0.3802**	254.4±70.36**
	150 μg/mL红景天胶囊组	12	1.836±0.3651**	537.1±113.60**	1.300±0.4883**	232.3±71.54**

注：与常氧组比较，$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与缺氧未给药组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

表3 5 dpf各组不同预保护时间下第一、三阶段的运动速度与距离比较($\bar{x}\pm s$)

时段	组别	只数	第一阶段		第三阶段	
			速度/(mm/s)	距离/mm	速度/(mm/s)	距离/mm
24 h	常氧组	12	0.824±0.4004	247.0±120.10	1.434±0.3017	255.5±54.50
	缺氧未给药组	12	1.424±0.3019$^{\#\#}$	427.1±90.57$^{\#\#}$	0.833±0.3711$^{\#\#}$	148.2±72.08$^{\#\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.289±0.4850	386.8±145.40	1.211±0.4252**	232.1±87.30**
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.428±0.4126	428.5±123.70	1.122±0.4962**	257.1±74.27**
	100 μg/mL红景天胶囊组	12	0.986±0.2009*	345.7±118.40**	1.098±0.4026	197.6±72.66
	150 μg/mL红景天胶囊组	12	0.848±0.1662*	254.4±49.85**	0.945±0.4034	170.2±72.61
48 h	常氧组	12	1.346±0.2569	388.1±81.40	1.429±0.3149	258.7±52.43
	缺氧未给药组	12	1.693±0.3569$^{\#\#}$	516.2±92.57$^{\#\#}$	0.827±0.3527$^{\#\#}$	147.8±74.08$^{\#\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.436±0.4052	430.9±73.41	1.373±0.3473**	248.7±61.87**
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.184±0.2539**	370.1±73.16**	1.436±0.4052**	258.5±72.93**
	100 μg/mL红景天胶囊组	12	1.124±0.3770**	394.4±92.31**	1.535±0.3907**	276.4±72.84**
	150 μg/mL红景天胶囊组	12	1.185±0.4003**	355.5±120.10**	1.671±0.2783**	257.4±62.90**
72 h	常氧组	12	1.046±0.3280	313.8±98.39	1.434±0.3211	254.3±56.45
	缺氧未给药组	12	1.950±0.5257$^{\#\#}$	608.8±136.50$^{\#\#}$	0.874±0.4027$^{\#\#}$	146.2±72.01$^{\#\#}$
	10 μg/mL红景天胶囊组	12	1.452±0.3745**	443.5±62.85**	1.297±0.4850**	249.5±61.09**
	50 μg/mL红景天胶囊组	12	1.410±0.4170**	459.1±105.00**	1.436±0.4050**	259.9±69.78**
	100 μg/mL红景天胶囊组	12	1.289±0.3640**	347.0±150.70**	1.553±0.4047**	274.8±70.36**
	150 μg/mL红景天胶囊组	12	1.239±0.3088**	371.6±92.64**	1.063±0.3104**	232.3±44.13**

注：与常氧组比较，$^{\#\#}P<0.01$，$^{\#}P<0.05$；与缺氧未给药组比较，$^{**}P<0.01$，$^{*}P<0.05$。

表4 各组斑马鱼平均心率比较($\bar{x}\pm s$)

观察指标	只数	常氧组	缺氧未给药组	50 μg/mL红景天胶囊组
心率/(次/分)	10	109.60±17.20	83.60±16.59$^{\#\#}$	106.80±10.16**

注：与常氧组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与缺氧未给药组比较，$^{**}P<0.01$。

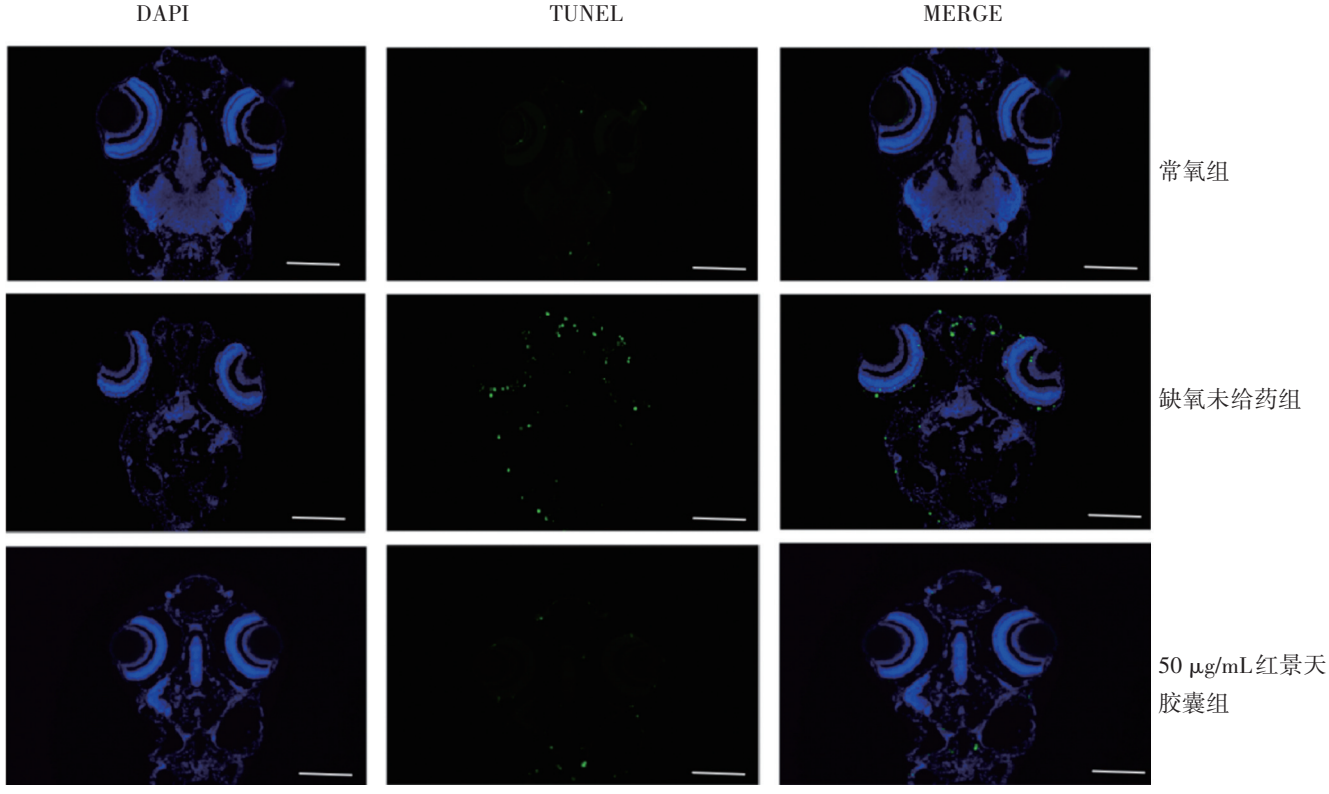
图像分析软件对脑部的凋亡阳性细胞进行计数，与常氧组凋亡细胞数目（10.17±4.88）比较，缺氧未给药组（56.17±32.28）可见较多凋亡细胞分布在脑中，差异有统计学意义（$P<0.01$），红景天胶囊组凋亡细胞数目（16.00±6.63），较缺氧未给药组明显减少（$P<0.01$），红景天胶囊对缺氧引起的脑损伤可发挥保护作用。见图1。

4　讨论

斑马鱼作为一种近年来新型的模式动物，体型较小，易于饲养管理，实验成本相对较低，便于观察，繁殖周期短，单次有较大的产卵数量[21]。斑马鱼以上特性决定了它既可作为一个整体分析中药活性成分或者中药复方制剂的生物活性和毒性；还可以单独对其器官、细胞进行研究。众多实验表明，斑马鱼近年来在药学、中药学等专业领域中扮演着越来越重要的角色[22-23]。与现存的斑马鱼缺氧模型比较，我们建立的实验模型首次采用缺氧后不同阶段斑马鱼的神经运动行为作为指标，用于抗缺氧药物的活性评价。

红景天胶囊被证实有增加机体的糖原储备、加速代谢物堆积的清除及增强抗氧化活性等作用[24]，可以间接发挥抗缺氧作用，所以研究以红景天胶囊为阳性药评价所建立的模型，确定其安全给药质量浓度为150 μg/mL以下。使用亚硫酸钠制造缺氧环境，溶氧仪测定水中溶解氧的浓度，对3 dpf、4 dpf、5 dpf开始给药预保护斑马鱼的神经运动行为进行统计，发现当发育至第5天开始预保护给药时，斑马鱼在缺氧条件下的第一、三阶段的神经行为有统计学意义。通过对斑马鱼的发育时间查阅，发现5 dpf的斑马鱼鱼鳔逐渐发育成熟，可以四处游动，给药预保护再缺氧处理可以发现，与未给药预保护的模型组在缺氧初期与平台期有较明显的运动速度、距离差异[25]。对给药预保护的时间进行考察时，发现在给药预保护48 h时红景天胶囊可以发挥最佳药效。本研究通过优化给药时间及预保护时间，建立了针对斑马鱼的确实可靠的缺氧模型。

综上所述，以亚硫酸钠为低氧剂、以斑马鱼缺氧后不同阶段的神经行为为评价指标，可以建立斑马鱼缺氧模型。使用该方法能够为后续缺氧相关疾病的研究提供更宽广的选择，为后续抗缺氧中药的筛



注：比例尺为300 μm。

图1　各组斑马鱼脑组织凋亡细胞TUNEL染色

选提供重要的理论参考，并期望该模型有良好的应用前景。

[参考文献]

[1] JHA N K.,JHA S K,SHARMA R.,et al. Hypoxia-induced signaling activation in neurodegenerative diseases: targets for new therapeutic strategies[J]. J Alzheimers Dis,2018,62(1):15-38.

[2] MACLNTYRE N R. Tissue hypoxia:implications for the respiratory clinician[J]. Respir Care, 2014, 59(10): 1590-1596.

[3] WANG X,TANG Y,XIE N,et al. Salidroside,a phenyl ethanol glycoside from rhodiola crenulata, orchestrates hypoxic mitochondrial dynamics homeostasis by stimulating Sirt1/p53/Drp1 signaling[J]. J Ethnopharmacol,2022, 293:115278.

[4] DONG Y,HU S,LIU C,et al. Purification of polysaccharides from cordyceps militaris and their anti-hypoxic effect[J]. Mol Med Rep,2015,11(2):1312-1317.

[5] CHEN L,WEI L,YU Q,et al. Tanshinone IIA alleviates hypoxia/reoxygenation induced cardiomyocyte injury via lncRNA AK003290/miR-124-5p signaling[J]. BMC Mol Cell Biol,2020,21(1):20.

[6] 贺娉,康娜,娄萍萍,等. 秀丽隐杆线虫对不同氧浓度的应答及其调控机制研究进展[J]. 生理学报,2020,72(3):407-417.

[7] 蔡亚伟,王海燕,孟辰,等. 牡蛎肉提取物对小鼠抗疲劳和耐缺氧能力的影响[J]. 山东中医药大学学报,2019,43(5):503-507.

[8] 焦菊红,孙川,戈惠,等. 复方茶色素耐缺氧作用的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(11):2916-2917.

[9] 韦金双,韦金红,陈芳,等. 花生壳中白藜芦醇的抗氧化及耐缺氧的影响[J]. 时珍国医国药,2019,30(7):1554-1556.

[10] MARINO K M,SILVA E R,WINDELBORN J A. A comparison between chemical and gas hypoxia as models of global ischemia in zebrafish(Danio rerio)[J]. Animal Model Exp Med,2020,3(3):256-263.

[11] CHEN C J,WANG W Y,WANG X L,et al. Anti-hypoxic activity of the ethanol extract from portulaca oleracea in mice[J]. J Ethnopharmacol,2009,124(2):246-250.

[12] 韩利文,袁延强,何秋霞,等. 斑马鱼模型在中药活性筛选中的适用性研究[J]. 中草药,2011,42(10):2037-2041.

[13] 李思茹,张文婷,赵崇军,等. 斑马鱼模型抗血管新生活性筛选的研究概述[J]. 山东中医药大学学报,2017,41(3):285-289.

[14] DAS T,SOREN K,YERASIi M,et al. Molecular basis of sex difference in neuroprotection induced by hypoxia preconditioning in zebrafish[J]. Mol Neurobiol,2020,57(12):5177-5192.

[15] 裴文强,单毅,张友刚,等. 基于斑马鱼模型与中医药整合药理学平台研究天麻的抗癫痫作用及潜在机制[J]. 中草药,2021,52(7):2003-2010.

[16] 吕婧,高燕,李晨,等. 基于斑马鱼模式生物的西洋参皂苷类成分增强免疫作用研究[J]. 中草药,2020,51(14):3728-3733.

[17] 张成岗,蒋斌,任长虹,等. 利用亚硫酸钠建立低氧和缺氧模型的方法以及一种低氧和缺氧模型:CN102188444A[P]. 2011-09-21.

[18] 赵丹. 急、慢性缺氧对斑马鱼幼鱼神经系统损伤机制的初步研究[D]. 广州:南方医科大学,2014.

[19] 郭红,徐臣年,张勇,等. 姜黄素激活哺乳动物西罗莫司靶蛋白信号抑制自噬减轻小鼠心肌梗死损伤的作用[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(22):3097-3101.

[20] HUANG J,LIU W,DOYCHEVA D M,et al. Ghrelin attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis via GHSR-1alpha/AMPK/Sirt1/PGC-1alpha/UCP2 pathway in a rat model of neonatal HIE[J]. Free Radic Biol Med,2019,141:322-337.

[21] KATOCH S,PATIAL V. Zebrafish:an emerging model system to study liver diseases and related drug discovery[J]. J Appl Toxicol,2021,41(1):33-51.

[22] 祁美娟,石美智,韩永龙. 斑马鱼在药学领域的应用研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(7):903-906.

[23] CASSAR S,ADATTO I,FREEMAN J L,et al. Use of zebrafish in drug discovery toxicology[J]. Chem Res Toxicol,2020,33(1):95-118.

[24] 王艺博,王峰,肖智勇,等. 大株红景天胶囊提高小鼠耐常压缺氧能力和抗疲劳作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2021,35(6):420-426.

[25] ROSA J G S,LIMA C,LOPES-FERREIRA M. Zebrafish larvae behavior models as a tool for drug screenings and pre-clinical trials: a review[J]. Int J Mol Sci,2022,23(12):6647.

◆论著◆中药研究

枳椇子不同溶剂提取物对黄嘌呤氧化酶的作用及动力学研究

张德成[1],王 虹[2],邵文卓[1],张震宇[1],刘国香[1],林桂涛[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;2.青岛阿尔泰基因工程有限公司,山东 青岛 266400)

[摘要] 目的:探讨不同溶剂提取枳椇子对黄嘌呤氧化酶(XOD)的影响及其动力学模型,为研究高尿酸血症提供实验依据。方法:用水、50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇提取枳椇子,测定各提取液中黄酮类成分的含量,采用紫外分光光度法分析不同溶剂提取液对XOD的作用及动力学模型。结果:枳椇子不同溶剂提取液对XOD均有抑制作用,其中50%乙醇提取液和70%乙醇提取液的抑制作用较强,其提取液中黄酮类成分含量也较高,抑制效果呈剂量依赖性;95%乙醇提取物黄酮总量较低,但也显示出较好的抑制作用。动力学分析显示,不同溶剂提取液对XOD的亲和力值α均大于1,70%乙醇提取液对XOD的亲和力值为134.40,更易与XOD结合,各提取液均表现为混合型抑制。结论:枳椇子提取液具有抑制XOD的作用,效果以50%乙醇提取液和70%乙醇提取液为著,95%乙醇提取物对XOD的抑制效果与提取液中的其他成分相关。枳椇子提取液的抑制作用类型属于混合型抑制,即竞争性-非竞争性抑制,且竞争性抑制占主导地位。

[关键词] 枳椇子;水;乙醇;黄嘌呤氧化酶;黄酮类成分;尿酸;混合型抑制

[中图分类号] R285.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0217-10

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.015

Effect and Kinetics of Different Solvent Extracts of Zhijuzi(Hovenia Dulcis) on Xanthine Oxidase

ZHANG Decheng[1],WANG Hong[2],SHAO Wenzhuo[1],ZHANG Zhenyu[1],LIU Guoxiang[1],LIN Guitao[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Qingdao Altai Genetic Engineering Co.,Ltd.,Qingdao 266400,China)

Abstract **Objective**: To investigate the effect and kinetic model of Zhijuzi(Hovenia Dulcis) extracted by different solvents on xanthine oxidase(XOD), and to provide experimental evidence for the study of hyperuricemia. **Methods**: Zhijuzi was extracted with water, 50% ethanol, 70% ethanol, and 95% ethanol respectively. The content of flavonoid constituents in each extract was measured, and the effect and kinetic model of the different solvent extracts on XOD were analyzed by ultraviolet spectrophotometry.

[收稿日期] 2023-09-29

[基金项目] 山东省重点研发计划(重大关键技术及重点产业关键技术)项目(编号:2016CYJS08A01-10)

[作者简介] 张德成(1997—),男,山东临沂人,2021年级硕士研究生,研究方向:中药新制剂、新技术的研究。电话:18953613541;邮箱:zdc18953613541@163.com。

[通信作者] 林桂涛(1963—),男,山东烟台人,教授,硕士研究生导师,主要从事中药新制剂、新技术的研究。电话:17860506235;邮箱:17860506235@163.com。

Results: The extracts of Zhijuzi with different solvents all had inhibitory effects on XOD, among which the inhibitory effect of 50% and 70% ethanol extracts were relatively strong, and the contents of flavonoids in the extracts were also higher, and the inhibitory effect was dose-dependent. Although the total amount of flavonoids in 95% ethanol extract was lower, it also showed good inhibitory effect. By kinetic analysis, the affinity value α of different solvent extracts for XOD was greater than 1, and the affinity value of 70% ethanol extract for XOD was 134.40, which was more easier to bind to XOD. All extracts showed mixed inhibition. **Conclusions:** Zhijuzi extract could inhibit XOD, and the 50% and 70% ethanol extracts were more effective. The 95% ethanol extract was associated with other components in the extract. The type of inhibition of Zhijuzi extract was mixed inhibition, that was, competitive-noncompetitive inhibition, and the competitive inhibition was dominant.

Keywords Zhijuzi(Hovenia Dulcis); water; ethanol; xanthine oxidase; flavonoid constituent; uric acid; mixed-type inhibition

现代生活中，高尿酸血症已成为威胁国民身心健康的重要因素之一，它除了能引起痛风及肾脏疾病外[1]，还能引发冠状动脉粥样硬化和糖尿病[2]。枳椇子具有止渴除烦、利二便、解酒毒之功效[3]。药理研究表明，枳椇子有抗氧化、抗肿瘤、保肝、抑制组胺释放等多方面的作用[4]。戴立珍[5]研究枳椇子提取液在体外具有明显抑制黄嘌呤氧化酶(XOD)的作用，在筛选的众多中药中以枳椇子提取液的抑制作用最强。许洪波等[6]发现枳椇总黄酮具有显著抗XOD活性，由此可推测枳椇子具有降尿酸的作用。

枳椇子为药食两用中药，以其为原料开发降尿酸产品有较好的市场前景。近几年发现，枳椇子对XOD活性具有较好的抑制作用，能减少尿酸生成。枳椇子含有皂苷、生物碱、黄酮、蒽醌等成分[7]。目前研究较多的主要为杨梅素、二氢杨梅素、槲皮素及二氢槲皮素等黄酮类成分，主要集中在对其成分分离、含量测定以及解酒护肝等方面，也有研究发现黄酮类化合物具有降尿酸的作用[8]。本实验测定枳椇子不同溶剂提取物对XOD活性的影响，结合成分测定，探讨枳椇子降尿酸的作用机制，为枳椇子降尿酸产品的开发奠定基础。

1 仪器与材料

1.1 仪器

RV8型旋转蒸发仪(德国IKA公司)，MS1105DU电子分析天平(瑞士METTLER TOLEDO公司)，UV-6100型紫外分光光度计(上海美谱达仪器有限公司)，Agilent 1260型高效液相色谱仪(美国Agilent公司)。

1.2 试剂与药材

XOD(9.2 U/mg，上海源叶生物科技有限公司)，黄嘌呤(≥99.5%，上海阿拉丁生化科技股份有限公司)，别嘌醇(≥99%，上海麦克林生化科技有限公司)，二氢杨梅素(≥98%，上海源叶生物科技有限公司)，二氢槲皮素(≥98%，上海源叶生物科技有限公司)，杨梅素(≥98%，上海源叶生物科技有限公司)，槲皮素(≥98%，上海源叶生物科技有限公司)，磷酸氢二钠、磷酸二氢钠、氢氧化钠及其他试剂均为分析纯(国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 药材

枳椇子购于山东中医药大学附属医院(批号20200301)，经山东中医药大学徐凌川教授鉴定为鼠李科枳椇属植物枳椇 *Hovenia dulcis* Thunb. 的成熟种子。

2 实验方法

2.1 枳椇子不同溶剂提取液的制备及成分测定

2.1.1 枳椇子不同溶剂提取液的制备

枳椇子150 g，称取4份，分别加入不同溶剂(水、50%乙醇、70%乙醇、95%乙醇)加热回流提取2次，第1次加10倍量溶剂，提取2.0 h；第2次加8倍量溶剂，提取1.5 h，滤过，滤液合并，减压浓缩至无乙醇味，加水定容至250 mL(含生药量0.6 g/mL药液)。

2.1.2 枳椇子不同溶剂提取液中二氢杨梅素、二氢槲皮素、杨梅素、槲皮素的含量测定

色谱条件如下。色谱柱：Kromasil 100-5-C_{18}(5 μm，

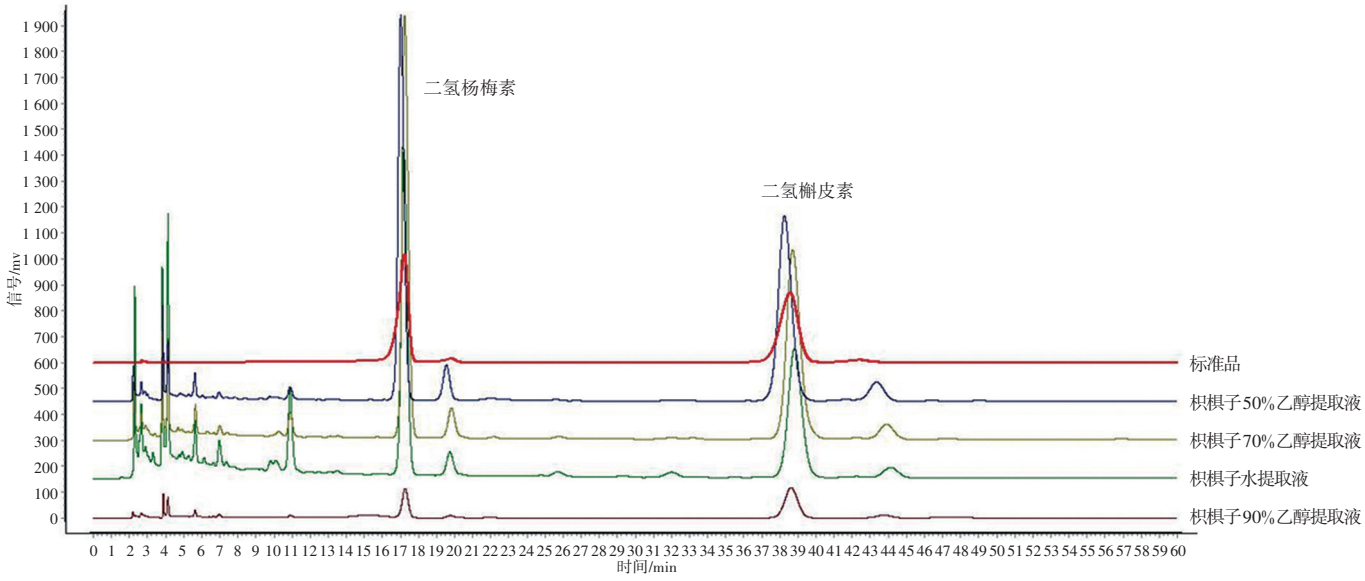
4.6 mm×250 mm);测定二氢杨梅素、二氢槲皮素为乙腈-0.4%磷酸水(15∶85),流速1 mL/min,柱温30 ℃,检测波长290 nm,进样量20 μL;测定杨梅素、槲皮素为乙腈-0.4%磷酸水(25∶75),流速1 mL/min,柱温30 ℃,检测波长350 nm,进样量20 μL。含量测定图谱见图1、图2,结果见表1。

2.1.3　方法学考察

二氢杨梅素、二氢槲皮素在10～800 μg/mL范围内有良好的线性关系,杨梅素、槲皮素在10～400 μg/mL范围内有良好的线性关系。见表2。测定方法精密度、稳定性、重复性及加样回收率均满足含量测定要求。见表3、表4。

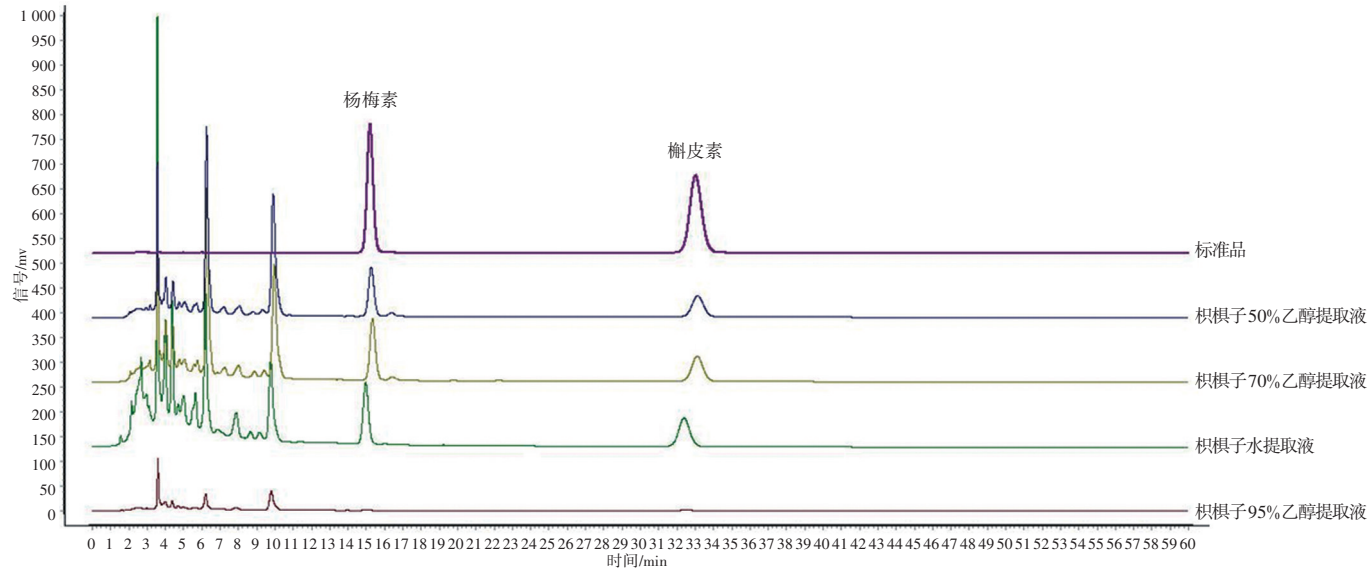
2.2　枳椇子不同溶剂提取液对XOD的作用测定

黄嘌呤在XOD的作用下,生成尿酸。通过测定尿酸的生成量可以评价XOD的活力或受抑制情况。一般采用测定酶促反应初速度的方法测定酶的活



注:图片为不同溶剂提取液成分含量测定的重叠图谱,故横纵坐标的起始点不处于坐标轴原点。

图1　枳椇子不同溶剂提取液中二氢杨梅素、二氢槲皮素含量



注:图片为不同溶剂提取液成分含量测定的重叠图谱,故横纵坐标的起始点不处于坐标轴原点。

图2　枳椇子不同溶剂提取液中杨梅素、槲皮素含量

表1 枳椇子不同溶剂提取液中黄酮类成分含量测定结果 mg/mL

组别	二氢杨梅素	二氢槲皮素	杨梅素	槲皮素	总量
枳椇子水提取液	0.63	0.43	0.05	0.07	1.18
枳椇子50%乙醇提取液	0.74	0.60	0.05	0.06	1.45
枳椇子70%乙醇提取液	0.92	0.77	0.13	0.07	1.89
枳椇子95%乙醇提取液	0.66	0.10	—	—	0.76

注:“—”表示未测出。

表2 枳椇子不同指标成分线性关系表

成分	回归方程	相关系数R^2	线性范围/(μg/mL)
二氢杨梅素	Y=48 544X−477.4	0.9991	10～800
二氢槲皮素	Y=64 156X−395.9	0.9993	10～800
杨梅素	Y=55 051X−130.1	0.9999	10～400
槲皮素	Y=60 499X−104.2	1.0000	10～400

表3 枳椇子不同指标成分精密度、稳定性、重复性试验结果(n=6) %

成分	精密度相对标准偏差	稳定性相对标准偏差	重复性相对标准偏差
二氢杨梅素	1.67	2.47	1.33
二氢槲皮素	2.36	2.42	1.58
杨梅素	1.50	1.96	0.93
槲皮素	1.14	1.55	0.93

表4 枳椇子不同指标成分回收率测定结果(n=6) %

成分	平均回收率	变异系数
二氢杨梅素	101.98	2.41
二氢槲皮素	97.78	2.22
杨梅素	95.85	1.20
槲皮素	98.36	1.97

力,此时干扰因素较少,速度保持恒定,可用底物减少或产物增加的量来表示。因为产物浓度从无到有,变化较大,所以本研究采用紫外分光光度法,通过测定产物尿酸的生成量来测定XOD的活性。

2.2.1 溶液的配制

2.2.1.1 磷酸盐缓冲液(PB)的配制

精密称取32.20 g的$NaH_2PO_4\cdot12H_2O$,加纯水溶解并定容至1000 mL;另取71.63 g的$Na_2HPO_4\cdot12H_2O$,加纯水溶解并定容至1000 mL。分别吸取$NaH_2PO_4\cdot12H_2O$溶液160 mL和$Na_2HPO_4\cdot12H_2O$溶液840 mL,充分混匀得到pH=7.5的PB。

2.2.1.2 黄嘌呤溶液的配制

称取适量黄嘌呤标准品,加少量0.2 mol/L氢氧化钠溶液溶解,加PB配制成0.1643 mmol/L、0.3287 mmol/L、0.4931 mmol/L、0.6574 mmol/L、0.8218 mmol/L、0.9861 mmol/L的黄嘌呤溶液。

2.2.1.3 XOD溶液的配制

称取适量XOD,加PB配制成0.05 U/mL的XOD溶液。

2.2.1.4 阳性对照药溶液的配制

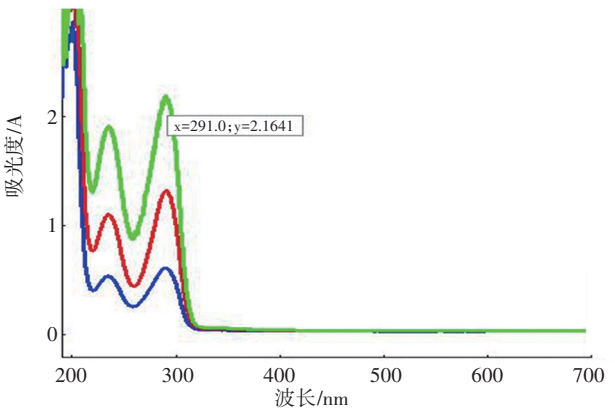
精密称取别嘌醇0.06 g,加0.2 mol/L氢氧化钠溶液2.5 mL溶解后,加水定容至10 mL,即得。

2.2.2 特征吸收峰的测定

取3份1.5 mL PB置于试管中,分别加入0.4931 mmol/L、0.6574 mmol/L、0.8218 mmol/L的黄嘌呤溶液2 mL,混匀,25 ℃水浴20 min,分别加入25 ℃预温的0.05 U/mL XOD溶液0.5 mL,充分混匀,紫外分光光度计全波长扫描。结果显示加入不同浓度的黄嘌呤溶液,尿酸生成量不同,尿酸最大吸收波长为291 nm。见图3。

2.2.3 XOD活力测定

本课题组通过前期研究,参照文献[9]及实验探究对本次研究加以改进。分别取1.5 mL PB置于试管中,分别加入0.1643 mmol/L、0.3287 mmol/L、



注：紫外分光光度计的波长范围为190～600 nm，故横坐标以190 nm为坐标原点。图中x表示最大吸收波长，y表示吸光度。

图3　尿酸生成波长扫描

0.4931 mmol/L、0.6574 mmol/L、0.8218 mmol/L、0.9861 mmol/L的黄嘌呤溶液2 mL，25 ℃水浴20 min，加入25 ℃预温的0.05 U/mL酶溶液0.5 mL，充分混匀。从XOD加入时开始计时，每10 s测定在特征吸收峰下吸光度变化，测定5 min，以反应时间为横坐标，每10 s内吸光度增加值为纵坐标作图，直线斜率表示反应速率V(dA/min)，斜率越大，说明酶活力越强，dA为吸光度的增加值。再以1/V对1/S作图，S为底物浓度，即反应速率和底物浓度的双倒数图，测定酶促反应米氏方程[10]，得米氏方程为1/V=81 954/S+486.7。采用GraphPad Prism 8计算米氏常数为0.1614 mmol/L，即酶促反应速度为最大酶促反应速度值一半时的底物浓度。

2.2.4　不同溶剂枳椇子提取液及别嘌醇对XOD的抑制作用

参照其他实验[11]并进行优化，共设置5个实验组，提取液组（加提取液加XOD），阳性药组（加别嘌醇），阴性组（加提取液不加XOD），无提取液组（不加提取液加XOD）以及空白组（不加提取液和XOD）。各组对XOD抑制作用反应体系见表5。

吸取一定量不同溶剂提取的枳椇子药液，配制成含枳椇子质量浓度分别为1～16 mg/mL的系列溶液；另吸取别嘌醇溶液并配置成0.01～1.60 mg/mL不同质量浓度的溶液。

取PB置于试管中，加入0.6574 mmol/L黄嘌呤溶液，混匀，于25 ℃水浴加热20 min，按表5的反应体系，加入25 ℃预温的提取液或阳性药溶液和0.05 U/mL的XOD溶液，反应5 min，测定尿酸的量。

加入枳椇子不同溶剂提取物的吸光度为A；无提取液加入的吸光度为B，阳性药组的吸光度为C。测定时，提取液组或阳性组以阴性组调零，无提取液组以空白组调零。

枳椇子不同溶剂提取物对尿酸生成的相对抑制率(%)=(1−A/B)×100%；

别嘌醇对尿酸生成的相对抑制率(%)=(1−C/B)×100%。

实验结果见表6、表7。以抑制率对药液浓度作图，并计算半数抑制浓度(IC_{50})。IC_{50}用来衡量药物灵敏度，一般数值越小，药物的抑制效果就越好。结果如图4和表8。

结果表明，枳椇子的不同溶剂提取液对尿酸的生成均具有抑制作用，且具有浓度依赖性，随着浓度的升高，对尿酸生成抑制率呈现上升的趋势，见图4。50%乙醇提取液和70%乙醇提取液抑制率更高，抑制作用较强且相差不大，95%乙醇提取液抑制率与前二者相比较低。别嘌醇抑制尿酸生成的效果较枳

表5　枳椇子不同溶剂提取液及别嘌醇对黄嘌呤氧化酶抑制作用反应体系　mL

组别	磷酸盐缓冲液	黄嘌呤	提取液或阳性药	黄嘌呤氧化酶
提取液组	0.5	2	1	0.5
阳性药组	0.5	2	1	0.5
阴性组	1.0	2	1	0
无提取液组	1.5	2	0	0.5
空白组	2.0	2	0	0

注：提取液组（加提取液加黄嘌呤氧化酶），阳性药组（加别嘌醇），阴性组（加提取液不加黄嘌呤氧化酶），无提取液组（不加提取液加黄嘌呤氧化酶），空白组（不加提取液和黄嘌呤氧化酶）。

表6 不同质量浓度枳椇子不同溶剂提取液的尿酸生成抑制率比较 %

提取液质量浓度/(mg/mL)	尿酸生成抑制率			
	枳椇子水提取液	枳椇子50%乙醇提取液	枳椇子70%乙醇提取液	枳椇子95%乙醇提取液
1	16.07	34.41	29.84	26.59
2	31.53	47.03	43.46	30.27
4	45.50	56.94	54.45	35.15
6	50.90	71.53	71.20	48.82
8	67.10	77.66	78.48	49.51
10	77.69	79.28	80.95	58.58
12	77.69	82.49	84.24	69.70
14	78.12	82.20	86.06	70.30
16	79.79	85.16	87.88	74.80

表7 不同质量浓度别嘌醇的尿酸生成抑制率比较

别嘌醇质量浓度/(mg/mL)	尿酸生成抑制率/%
0.01	35.32
0.02	49.68
0.04	64.29
0.06	74.00
0.08	79.43
0.20	91.89
0.40	96.21
0.60	97.51
0.80	79.43
1.00	98.32
1.10	99.04
1.20	98.80
1.40	98.80
1.50	98.68

棋子的各提取液效果更好，在较小浓度下抑制率就能达到90%以上。各提取液及别嘌醇的IC_{50}见表8。

2.3 *枳椇子不同溶剂提取液对XOD抑制类型及动力学研究*

根据抑制剂与酶的作用方式及抑制作用是否可逆，可以分为可逆性抑制和不可逆性抑制，其中根据可逆性抑制剂与底物的关系，可逆性抑制作用分为竞争性抑制、非竞争性抑制和反竞争性抑制。以XOD浓度为横坐标，反应速率为纵坐标，通过得到的相关曲线即可判断抑制为何种类型。可逆性抑制是酶与抑制剂形成复合物从而抑制酶与底物反应，其模型为过原点的直线[12]。竞争性抑制是抑制剂和底物竞争酶的结合部位，在模型中表现为直线相交于

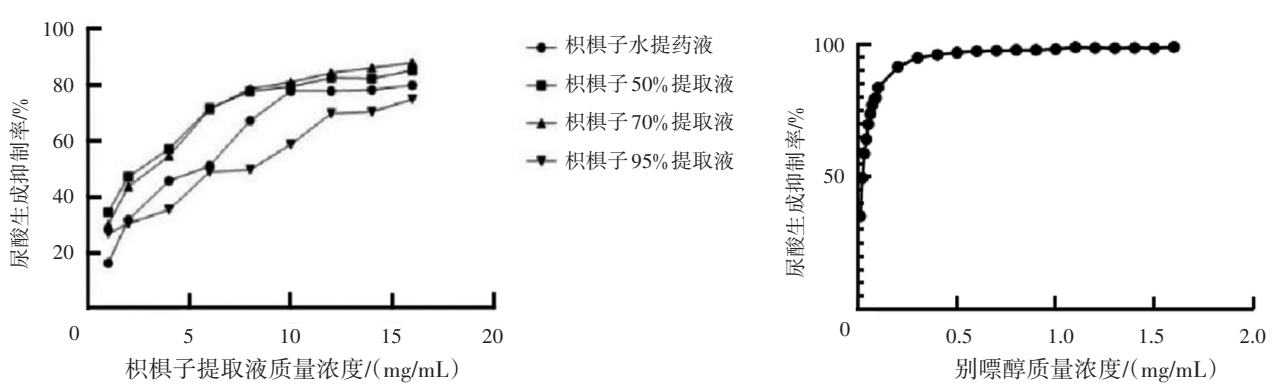


图4 不同质量浓度枳椇子不同溶剂提取液及别嘌醇的尿酸生成抑制率

表8 枳椇子不同溶剂提取液和别嘌醇的半数抑制浓度

指标	枳椇子水提取液	枳椇子50%乙醇提取液	枳椇子70%乙醇提取液	枳椇子95%乙醇提取液	别嘌醇
半数抑制浓度/(mg/mL)	4.60	2.28	2.60	7.70	0.03

纵坐标;非竞争性抑制是底物和抑制剂分别独立地与酶的不同部位结合,其模型中直线相交于横坐标负轴;反竞争性抑制是酶先与底物结合,再与抑制剂结合,其模型是一组平行直线[13-14]。混合型抑制包括有竞争性-非竞争性抑制和非竞争性-反竞争性抑制。

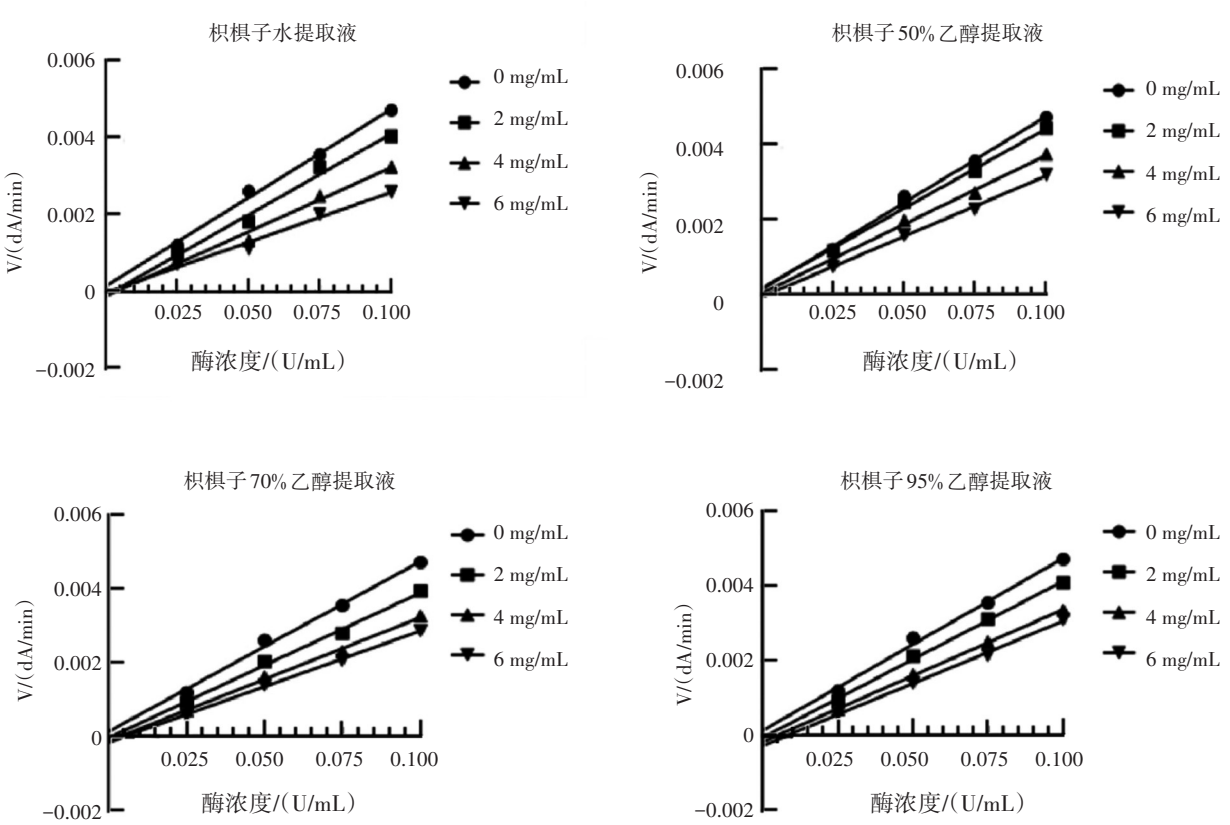
2.3.1　不同XOD浓度下枳椇子不同溶剂提取液的抑制类型研究

固定黄嘌呤溶液浓度为0.6574 mmol/L,配制XOD质量浓度为0.025 U/mL、0.050 U/mL、0.075 U/mL、0.100 U/mL,枳椇子不同溶剂提取液质量浓度为0 mg/mL、2 mg/mL、4 mg/mL、6 mg/mL,测定不同浓度的药液在不同酶浓度下的反应速率。以反应速率对XOD浓度作图,可知枳椇子不同溶剂提取液对XOD的抑制类型。结果见图5。由图可知,反应速率对XOD浓度的直线基本过原点,且反应速率随药液质量浓度的增加而降低,说明枳椇子4种溶剂提取液对XOD的抑制类型为可逆性抑制。

2.3.2　不同黄嘌呤浓度下枳椇子不同浓度提取液的抑制类型研究

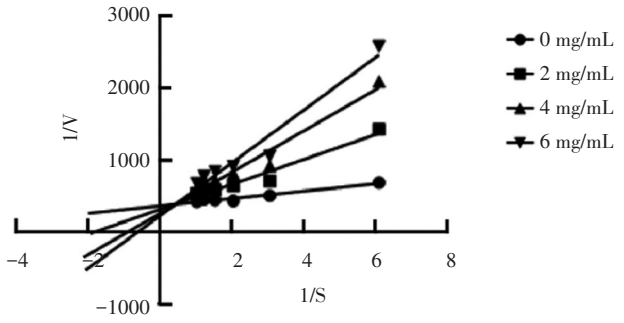
固定XOD质量浓度为0.05 U/mL,枳椇子不同溶剂提取液质量浓度为0 mg/mL、2 mg/mL、4 mg/mL、6 mg/mL,测定0.1643 mmol/L、0.3287 mmol/L、0.4931 mmol/L、0.6574 mmol/L、0.8218 mmol/L、0.9861 mmol/L时黄嘌呤溶液对XOD的抑制作用。

采用米氏方程双倒数作图法,如图6(A、B、C、D)显示,各组直线交点并非完全交于纵坐标,交点主要分布在第一或第二象限。采用Graphpad Prism 8进行变换分析,如图6(a、b、c、d),结果发现更符合混合模型。在分析过程中,该模型比其他模型多一项参数α,并且该参数能表明抑制作用的机制。α决定机制,其值决定了抑制剂的结合改变酶对底物的亲和力程度,其值始终大于零[15]。α=1时,抑制剂对酶和酶-底物复合物具有同等亲和力,属于非竞

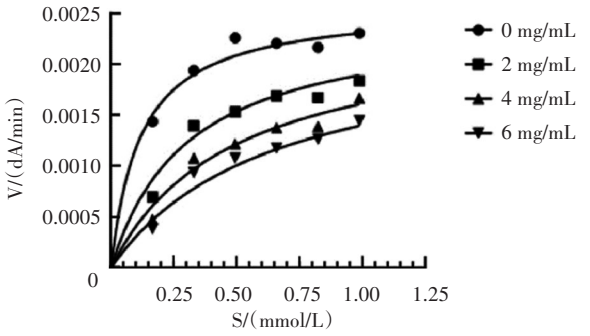


注:V为反应速率。

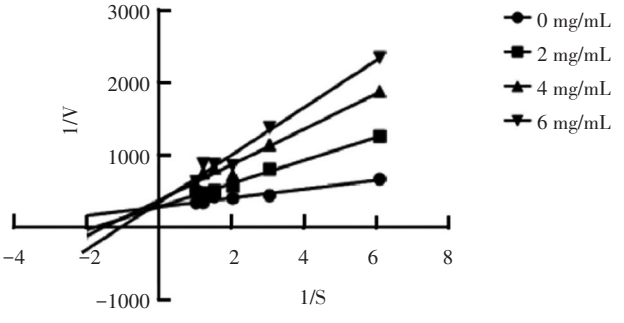
图5　枳椇子不同溶剂提取液对黄嘌呤氧化酶的抑制类型



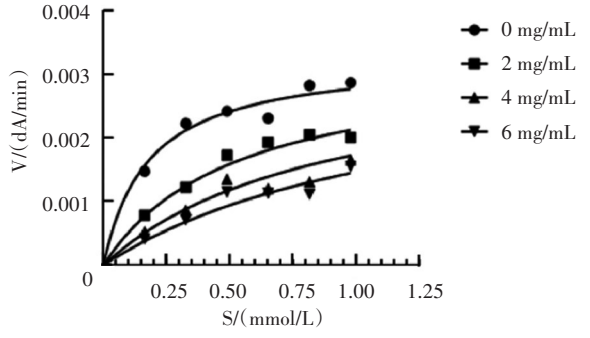
A 枳椇子水提取液抑制双倒数图



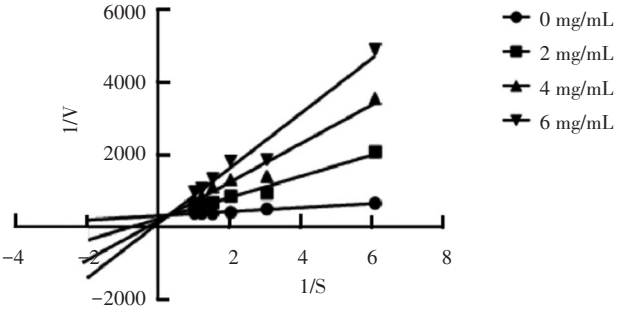
a 枳椇子水提取液抑制类型变换分析图



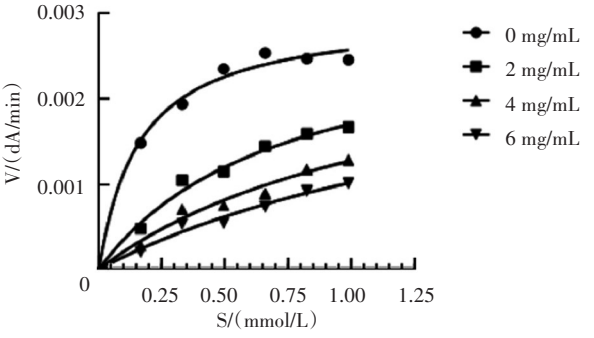
B 枳椇子50%提取液抑制双倒数图



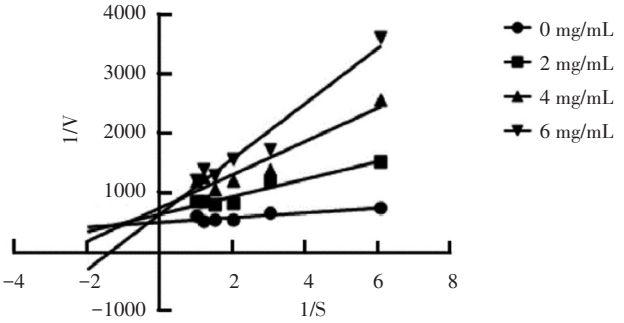
b 枳椇子50%提取液抑制类型变换分析图



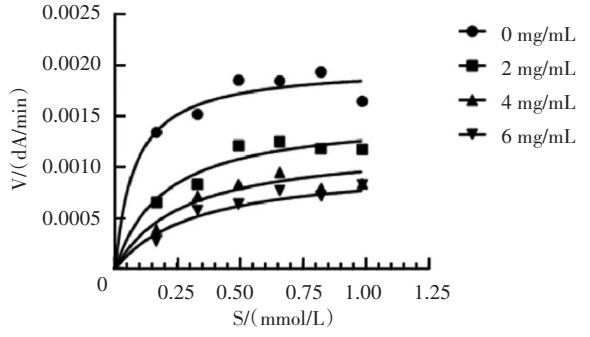
C 枳椇子70%提取液抑制双倒数图



c 枳椇子70%提取液抑制类型变换分析图



D 枳椇子95%提取液抑制双倒数图



d 枳椇子95%提取液抑制类型变换分析图

注:V为反应速率,S为底物浓度。

图6 枳椇子不同溶剂提取液抑制类型判定

争性抑制;α>1时,抑制剂优先与游离酶结合;α非常大时,抑制剂完全与游离酶结合,且混合模型方法更符合竞争性抑制。枳椇子不同溶剂提取液的α值见表9。

由图6可知,枳椇子不同溶剂提取液对XOD的抑制类型并不单一,属于混合型抑制中的竞争性-非竞争性抑制,根据实验测得结果,不同溶剂提取液的α值均大于1,说明竞争性抑制占主导地位。

2.4　别嘌醇对XOD的抑制类型及动力学研究

2.4.1　不同浓度别嘌醇在不同XOD浓度下抑制类型

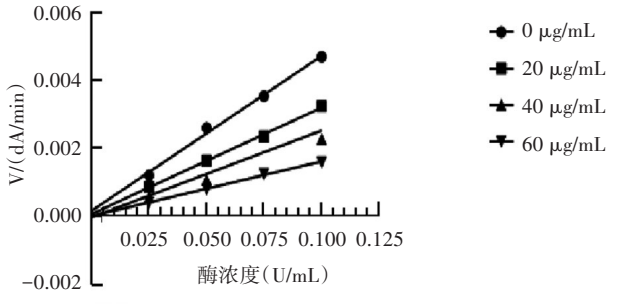
固定黄嘌呤溶液浓度为0.6574 mmol/L,配制XOD质量浓度为0.025 U/mL、0.050 U/mL、0.075 U/mL、0.100 U/mL,别嘌醇溶液质量浓度为0 μg/mL、20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL,测定别嘌醇在不同酶浓度下的反应速率,以酶浓度为横坐标,反应速率为纵坐标,作图并判断别嘌醇对XOD的抑制类型。别嘌醇在不同酶浓度下的抑制结果如图7,直线均通过原点,说明别嘌醇对XOD抑制类型为可逆性抑制。

2.4.2　不同浓度别嘌醇在不同底物浓度下的抑制类型

固定XOD质量浓度为0.05 U/mL,别嘌醇质量浓度为0 μg/mL、20 μg/mL、40 μg/mL、60 μg/mL,测定黄嘌呤溶液浓度为0.1643 mmol/L、0.3287 mmol/L、0.4931 mmol/L、0.6574 mmol/L、0.8218 mmol/L、0.9861 mmol/L时对XOD的抑制作用。别嘌醇在不同黄嘌呤浓度下的抑制动力学的双倒数图见图8(A),经Graphpad Prism 8变换后的分析见图8(B),测得α无限大,说明别嘌醇完全与游离酶结合,为竞争性抑制。

表9　枳椇子不同溶剂提取液参数α

参数	枳椇子水提取液	枳椇子50%提取液	枳椇子70%提取液	枳椇子95%提取液
α	42.88	10.37	134.40	7.31



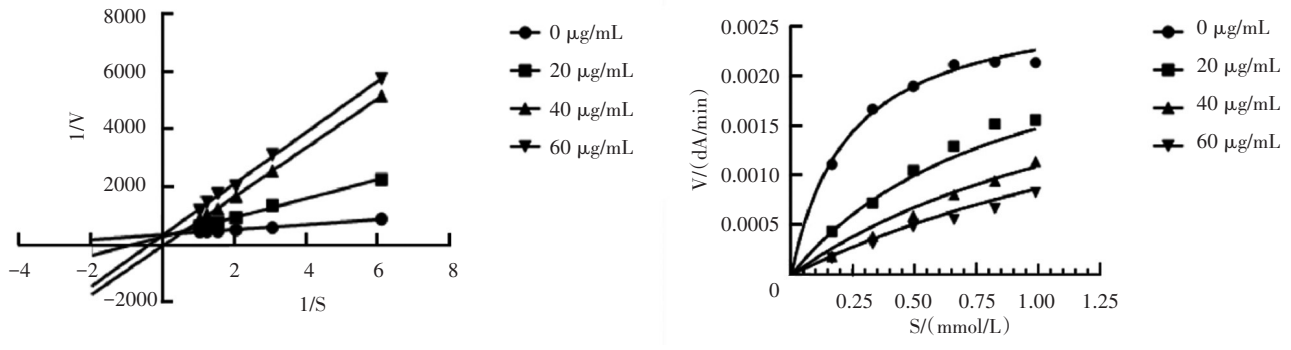
注:V为反应速率。

图7　别嘌醇对黄嘌呤氧化酶的抑制类型

3　讨论

XOD能够催化次黄嘌呤和黄嘌呤转变成尿酸[16]。抑制XOD的活性可减少尿酸的形成,是治疗高尿酸血症和痛风的主要靶点之一。目前市场上治疗高尿酸血症的药物主要有别嘌醇、非布司他和托匹司他。但这些药物的不良反应使患者治疗的依从性降低。因此,发现安全性高的降尿酸产品尤为重要。

近几年发现,枳椇子能较好地抑制XOD活性,



注:V为反应速率,S为底物浓度。

图8　别嘌醇在不同酶浓度下的抑制类型

减少尿酸生成。本研究表明，枳椇子50%乙醇提取物和70%乙醇提取物中黄酮成分含量较高，具有较强抑制XOD的作用。从枳椇子提取液中不同黄酮成分的含量与对XOD抑制率的关系看，95%乙醇提取物虽然黄酮总量较低，但是二氢杨梅素的含量较多，所以也具有较好的抑制率，二氢杨梅素的含量对XOD的抑制作用的影响还需进一步研究，不能排除在95%乙醇提取液中可能还有另外性质的成分具有抑制XOD的作用。

枳椇子提取液对XOD的抑制属于可逆性抑制，抑制类型为竞争性抑制与非竞争性抑制的混合型抑制，枳椇子提取液优先与游离酶结合，竞争性抑制占主导地位。提取液浓度与抑制率的相关性（线性关系）和混合抑制的α值，说明不同溶剂提取液的抑制机制有区别，这可能与发挥抑制作用的成分不同有关。

本研究采用紫外动力学测定软件中的可连续测定的方法，未选择终止酶促反应，是由于以下原因：①加热灭酶同时会促进反应进行，增加尿酸的生成；②加强酸强碱或有机溶剂灭酶会造成酶失活的不确定性，结果变异较大，不准确；③加酶抑制剂不符合本研究的目的[17]。

[参考文献]

[1] 刘丹丹，崔雯霞，胡云，等. 高尿酸血症对慢性肾脏病影响的研究进展[J]. 中国临床研究，2020，33(1)：120-123.

[2] 丁丹. 高尿酸血症对早期糖尿病肾病患者肾功能影响的研究[J]. 中外医疗，2021，40(8)：91-93.

[3] 尹秋霞，陈英剑，孙晓明，等. 葛根、枳椇子对大鼠血中乙醇浓度变化的影响[J]. 山东中医药大学学报，2003，27(4)：310-311.

[4] 陈绍红. 枳椇子解酒的文献整理和药效学研究[D]. 北京：北京中医药大学，2004.

[5] 戴立珍. 中草药中黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选及制剂研究[D]. 武汉：武汉工程大学，2010.

[6] 许洪波，李铂，唐志书，等. 拐枣中总黄酮提取工艺优化及其抗黄嘌呤氧化酶活性研究[J]. 天然产物研究与开发，2019，31(4)：595-600，716.

[7] 徐方方. 枳椇子的化学成分研究[D]. 广州：暨南大学，2011.

[8] 员茜. 黄酮类化合物降尿酸机制的研究进展[J]. 广东化工，2018，45(5)：132-133.

[9] 袁红宇，孟玲，欧宁，等. 苍术、买麻藤抗高尿酸活性部位筛选[J]. 现代中药研究与实践，2011，25(1)：34-36，33.

[10] 陶翠. 沙棘叶白雀木醇的制备及体外降糖活性研究[D]. 北京：北京林业大学，2019.

[11] 王亚楠，张志军，李会珍. 紫苏叶提取物对黄嘌呤氧化酶的抑制作用[J]. 中成药，2020，42(2)：462-465.

[12] 罗磊，董金龙，朱文学，等. 金银花过氧化物酶抑制动力学研究[J]. 食品与机械，2017，33(7)：111-116.

[13] 申启荣. 中药黄嘌呤氧化酶抑制剂的筛选及抑制动力学研究[D]. 南昌：南昌大学，2016.

[14] 陈雨涉，王莹莹，杜若童，等. 槲皮素、芦丁、没食子酸抑制黄嘌呤氧化酶的活性及动力学特性[J]. 现代食品科技，2020，36(12)：118-124.

[15] COPELAND R A. Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists[J]. Methods Biochem Anal, 2005, 46: 1-265.

[16] YI B, SUN J, LIU Y, et al. Virtual screening and multi-targets investigation of novel diazine derivatives as potential xanthine oxidase inhibitors based on QSAR, molecular docking, ADMET properties, dynamics simulation and network pharmacology[J]. Med Chem, 2023, 19(7): 704-716.

[17] 张晶，陈全成，田义新，等. 枳椇子中的萜类成分[J]. 中国天然药物，2007，5(4)：315-316.

山东省黄河三角洲水生耐盐药用植物资源调查与分析

王 超,刘 谦,张 赫,刘红燕,张永清

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 对山东省黄河三角洲地区水生耐盐药用植物的种类、生活型及对应药材入药部位、药性、功效进行统计调查分析。共调查到野生水生耐盐药用植物299种。根据恩格勒分类系统,这些植物隶属于76科204属;生活型以草本型为主,共222种。以299种药用植物为基源的药材共338种,其中全草入药药材144种,占药材种类数的42.60%;平性药材最多,共85种;苦味药、甘味药和辛味药数量较其他药味具有明显优势;以功效分类,清热药、利水渗湿类、活血化瘀类、化痰止咳类、止血药和补虚药占优势。针对水生耐盐药用植物特点,结合该区域自然状况,提出了合理开发和综合利用的建议。

[关键词] 山东省黄河三角洲;水生耐盐药用植物;药用资源;植物种类;生活类型;入药部位;药性;功效
[中图分类号] R282.5 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0227-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.016

Investigation and Analysis of Resources of Aquatic Salt Tolerant Medicinal Plants in Yellow River Delta of Shandong Province

WANG Chao,LIU Qian,ZHANG He,LIU Hongyan,ZHANG Yongqing

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

Abstract A statistical investigation and analysis were conducted on the species,life forms,and the medicinal parts,properties and efficacies of the corresponding medicinal materials of the aquatic salt tolerant medicinal plants in the Yellow River Delta of Shandong Province. A total of 299 species of wild aquatic salt tolerant medicinal plants were investigated. According to the Engler classification system,these plants belonged to 76 families and 204 genera. The life forms were mainly herbage,accounting for 222 species. There were 338 species of medicinal materials based on the 299 species of medicinal plants,including 144 species of whole herbs,accounting for 42.60% of the total number of medicinal materials;85 species of medicinal materials with neutral property were the most. The number of bitter,sweet and acrid herbs was obviously higher than that of herbs with other flavors. In terms of efficacy,the herbs of heat-clearing,urination-promoting and dampness-draining,blood-activating and stasis-resolving,phlegm-resolving and cough-relieving,hemostatic and deficiency-tonifying were dominant. Therefore,recommendations for rational development and comprehensive utilization were put

[收稿日期] 2023-11-29
[基金项目] 国家中医药管理局课题项目(编号:201407002)
[作者简介] 王超(1998—),男,山东济宁人,2021年级硕士研究生,研究方向:中药学。电话:15253786962,邮箱:wangc7081@163.com。
[通信作者] 刘红燕(1980—),女,山东肥城人,药学博士,教授,博士研究生导师,主要从事中药资源及质量控制研究。电话:13573186380;邮箱:lhyan0@163.com。

forward based on the characteristics of aquatic salt tolerant medicinal plants and the natural conditions of this region.

Keywords Yellow River Delta of Shandong Province; aquatic salt tolerant medical plant; medicinal resource; plant specie; life type; medicinal part; medicinal property; efficacy

黄河三角洲是指黄河入海口携带泥沙在渤海凹陷处沉积形成的冲积平原，以垦利宁海为顶点，北起套尔河口，南至支脉沟口，是中国最年轻的陆地。董玉峰等[1]依据《黄河三角洲高效生态经济区发展规划》，该区域范围包括山东省东营市，滨州市，潍坊市的寒亭区、寿光市、昌邑市，德州市的乐陵市、庆云县，淄博市的高青县和烟台市的莱州市。该区域地处温带中纬度季风区域的边缘，属温带季风气候，四季分明，光照充足，年均气温12.0～12.7 ℃，无霜期约200 d，年均降水量572～640 mm；土壤类型主要为盐渍化土壤，其含盐量一般在0.5%，高者可达1%～2%。黄河三角洲还拥有世界上最年轻的河口湿地和大面积相对原生状态的滨海湿地；其中，陆地生态系统（湿草甸、灌丛、疏林、芦苇、盐碱化湿地）占天然湿地的48.12%。独特的地理生态环境造就了特殊的植被类型，水生、盐生植物资源极为丰富，且具有较大的药用、生态和经济开发价值。

山东中医药大学牵头省内8所院校对黄河三角洲区域内的水生、耐盐药用植物资源进行了系统调查。本文从开发利用的角度出发，对所调查到的药用植物资源的物种种类、生活型组成及对应药材的入药部位、药性及功效分类等方面进行了初步总结，旨在为该区域水生、耐盐药用植物资源的科学保护、开发利用提供科学依据。

1 研究方法

1.1 野外普查

普查范围涉及19个县（市、区）的各乡镇，主要为：东营市，滨州市，潍坊市的寒亭区、寿光市、昌邑市，德州市的乐陵市、庆云县，淄博市的高青县，烟台市的莱州市等。依照全国第四次中药资源普查（试点）技术规范要求，结合实地样线踏查，共调查了689个样地、3 445个样方套，调查范围占县（市）域超过调查区域面积的80%。

1.2 内业整理

野外调查结束后，通过核对 *Flora of China*[2]、《中国植物志》[3]、《山东植物志》[4-5]、《山东植物精要》[6]等文献，对采集到的植物标本进行分类学鉴定；在此基础上，通过查阅《中国盐生植物》[7]、《中国盐生植物资源》[8]、《中国水生植物》[9]等参考书籍，结合物种分布的实际情况，制定出黄河三角洲水生耐盐植物资源名录。依据《中华人民共和国药典》[10]、《中国中药资源精要》[11]、《中药大辞典》[12]、《全国中草药汇编》[13]、《黄河三角洲自然湿地高等植物图志》[14]等文献，结合山东中医药大学图书馆读秀平台，共筛选出黄河三角洲299种有药用价值的水生耐盐植物。对以299种药用植物为基源的药材进一步梳理，共整理到338种药材，在此基础上对其药性、归经及功效等信息进行整理和统计分析。

2 结果与分析

2.1 物种种类统计与分析

黄河三角洲水生耐盐药用植物共299种，隶属于76科204属，双子叶植物61科166属244种，单子叶植物12科35属49种，裸子植物2科2属4种，蕨类植物1科1属2种。为了直观地展示各科物种数量在黄河三角洲分布的情况，按照各科在该地所存在的物种数量对76个科进行了人为的分类，分别为20种以上、11～20种、2～9种以及1种四个类别，见表1。在本地含20个物种以上的科有菊科Asteraceae和豆科Leguminosae；禾本科Poaceae、蓼科Polygonaceae、蔷薇科Rosaceae和莎草科Cyperaceae内物种数量在11～20个；藜科Chenopodioideae、十字花科Cruciferae等38个科内物种数量在2～9个；柏科Cupressaceae、灯心草科Juncaceae等32个科在该地仅有一个物种分布。其中，双子叶植物中菊科有23属，41种，占总物种数的13.71%；单子叶植物优势科禾本科有15属，17种，占总物种数的5.69%。由此可见，黄河三角洲药用植物科属构成复杂，表明该地区水生耐盐药用植物种类较为丰富。

2.2 生活型组成统计与分析

野生药用植物的生活类型具有多样性，依据《中

表1　山东省黄河三角洲水生耐盐药用植物资源科属种统计表

类型	科名（属数：种数）			
20种以上的科	菊科（23:41）	豆科（22:29）		
11～20种的科	禾本科（15:17）	蓼科（2:15）	蔷薇科（9:15）	莎草科（6:12）
2～9种的科	藜科（8:10）	十字花科（8:10）	唇形科（6:8）	旋花科（4:8）
	苋科（3:7）	木犀科（5:6）	茄科（3:6）	锦葵科（3:6）
	大戟科（4:4）	萝藦科（3:4）	桑科（4:4）	香蒲科（1:4）
	鸢尾科（2:4）	紫草科（4:4）	百合科（3:3）	车前科（1:3）
	蒺藜科（2:3）	千屈菜科（3:3）	松科（1:3）	杨柳科（1:3）
	白花丹科（1:2）	报春花科（2:2）	柽柳科（1:2）	浮萍科（2:2）
	堇菜科（1:2）	楝科（2:2）	马鞭草科（2:2）	马齿苋科（1:2）
	木贼科（1:2）	葡萄科（2:2）	茜草科（2:2）	忍冬科（2:2）
	伞形科（2:2）	石竹科（2:2）	鼠李科（1:2）	玄参科（2:2）
	眼子菜科（1:2）	紫葳科（2:2）		
1种的科	柏科（1:1）	灯心草科（1:1）	冬青科（1:1）	杜仲科（1:1）
	胡桃科（1:1）	胡颓子科（1:1）	夹竹桃科（1:1）	景天科（1:1）
	桔梗科（1:1）	苦木科（1:1）	柳叶菜科（1:1）	落葵科（1:1）
	马兜铃科（1:1）	牻牛儿苗科（1:1）	毛茛科（1:1）	漆树科（1:1）
	山茱萸科（1:1）	商陆科（1:1）	石榴科（1:1）	柿科（1:1）
	水鳖科（1:1）	睡莲科（1:1）	无患子科（1:1）	小二仙草科（1:1）
	悬铃木科（1:1）	亚麻科（1:1）	银杏科（1:1）	榆科（1:1）
	雨久花科（1:1）	芸香科（1:1）	泽泻科（1:1）	酢浆草科（1:1）

国湿地植被》[15]、《中国植物志》[3]的植物生活型系统，将黄河三角洲299种水生耐盐药用植物生活型划分为乔木、灌木、藤本、多年生草本和一年生草本5个类型，见表2。

由表2可知，该区域水生耐盐药用植物的生活型以草本为主，共222种。其中多年生草本植物数量最多，共141种，占总物种数的47.16%，如罗布麻 *Apocynum venetum* L.、刺果甘草 *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim.、白茅 *Imperata cylindrica* Beauv. var. major（Nees） C. E. Hubb.、莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn.、二色补血草 *Limonium bicolor*（Bag.） Kuntze等。一年生草本植物81种，占总物种数的27.09%，如地肤 *Kochia scoparia*（L.） Schrad、盐地碱蓬 *Suaeda salsa*（L.） Pall.、野大豆 *Glycine soja Siebold* & Zucc.、中亚滨藜 *Atriplex centralasiatica* Iljin、盐角草 Salicornia europaea L.等；其次是乔木、灌木和藤本。乔木共有37种，占总物种数的12.37%，如构树 *Broussonetia papyrifera*（L.） L'Hér. ex Vent.、白蜡树 *Fraxinus chinensis* Roxb.、刺槐 *Robinia pseudoacacia* L.、皂荚 *Gleditsia sinensis* Lam.、合欢 *Albizia julibrissin* Durazz.等，这些品种虽然有一定耐盐能力，但在高盐碱环境下不能正常存活；灌木有32种，占总物种数的10.70%，如柽柳 *Tamarix chinensis* Lour.、单叶蔓荆 *Vitex rotundifolia* L. *var. simplicifolia* Cham.、紫穗槐 *Amorpha fruticosa* L.、小果白刺 *Nitraria sibirica* Pall.、枸杞 *Lycium chinense* Mill.等，灌木大多以单一群落的形式存在；藤本种类较少，仅有8种，如鸡矢藤 *Paederia scandens*（Lour.） Merr.、忍冬 *Lonicera japonica* Thunb.、野葛 *Pueraria lobata*（Willd.） Ohwi、凌霄 *Campsis grandiflora*（Thunb.）

表2　山东省黄河三角洲水生耐盐药用植物生活型谱

数目与比例	多年生草本	一年生草本	乔木	灌木	藤本
物种数目	141	81	37	32	8
所占比例（%）	47.16	27.09	12.37	10.70	2.68

Schum.等。

2.3 入药部位统计与分析

中药的复杂性不仅体现在来源上，也体现在药用部位上。通常来说，以植物不同部位入药的药材的药性、药效多相近或相同[16]，但也有部分药材虽然来源于同一种药用植物，却有着不同的临床用途、功能及性味[17]。前者如以车前*Plantago asiatica* L.或平车前*Plantago depressa* Willd.为基源植物的车前草和车前子，性味功效相似，均属于利尿通淋药。后者如来源于侧柏*Platycladus orientalis*(L.) Franco的侧柏叶和柏子仁，两者虽然来源于同一种药用植物，但侧柏叶味苦、涩，微寒，属于凉血止血药，而柏子仁味甘性平，属于养心安神药。由此可见，入药部位与药材的临床疗效密切相关。根据入药部位不同，将338种药材分为8大类，分别为根及根茎类、茎木类、皮类、叶类、花类、果实和种子类、全草类、树脂类，见表3。

由表3可知，全草类药材种类均最多，分别为144种，占药材种类和味数总数量的42.60%，如墨旱莲、马齿苋、甜地丁、蒲公英、乳苣等；果实种子类药材60种，占药材种类和味数总数量的17.75%，如水红花子、楮实子、马兜铃、苘麻子、蛇床子等；根及根茎类药材48种，占药材种类和味数总数量的14.20%，如扁杆荆三棱、香附、商陆、板蓝根、紫菀等；花类药材27种，占药材种类和味数总数量的7.99%，如松花粉、合欢花、凌霄花、蜀葵花等；叶类药材25种，占药材种类和味数总数量的7.40%，如侧柏叶、艾叶、罗布麻叶、桑叶、大青叶等；茎木类药材19种，占药材种类和味数总数量的5.62%，如西河柳、忍冬藤、桑枝、皂角刺等；皮类药材14种，占药材种类和味数总数量的4.14%，如秦皮、香加皮、地骨皮、苦楝皮、木槿皮、榆白皮等；树脂类1种，为鹅绒藤的乳汁，占药材种类总数量的0.30%。由此可见，黄河三角洲水生耐碱药用植物以全草类、果实和种子类、根及根茎类中药为主。

2.4 药性分类统计与分析

四气又称四性，即寒、热、温、凉四种药性，反映的是中药在影响人体阴阳盛衰、寒热变化方面的作用倾向，主要用以说明药材的作用性质。除此之外，还有平性。依据四气程度不同，又可进一步细化出大寒、微寒、微温、微凉、大热等药性[18]。338种药材除了未查到药性的13种药材外，其他药材根据其药性的不同划分为8类。

其中，平性药材最多，为85种，来源于甘草*Glycyrrhiza uralensis* Fisch.(甘草)、莲*Nelumbo nucifera* Gaertn.(莲子、莲叶、莲须)、宁夏枸杞*Lycium barbarum* L.(枸杞子)、柽柳*Tamarix chinensis* Lour.(西河柳)、问荆*Equisetum arvense* L.(问荆)等；寒性药材83种，来源于白茅*Imperata cylindrica*(L.) Beauv.(白茅根)、地肤*Bassia scoparia*(L.) A.J.Scott(地肤子)、浮萍*Lemna minor* L.(浮萍)、芦苇*Phragmites australis*(Cav.) Trin. ex Steud.(芦根)、马齿苋*Portulaca oleracea* L.(马齿苋)等；凉性药材65种，来源于薄荷*Mentha canadensis* L.(薄荷)、蓟*Cirsium japonicum* Fisch. ex DC.(大蓟)、罗布麻*Apocynum venetum* L.(罗布麻叶)等；温性药材52种，来源于艾*Artemisia argyi* H.Lév.&Vaniot(艾叶)、杠柳*Periploca sepium* Bunge(香加皮)、玫瑰*Rosa rugosa* Thunb.(玫瑰花)、旋覆花*Inula japonica* Thunb.(旋覆花)；微寒性药材24种，来源于萹蓄*Polygonum aviculare* L.(萹蓄)、节节草*Equisetum ramosissimum* Desf.(节节草)、连翘*Forsythia suspensa*(Thunb.) Vahl(连翘)、益母草*Leonurus japonicus* Houtt.(益母草、茺蔚子)、茵陈蒿*Artemisia capillaris* Thunb.(茵陈)等；微温性药材13种，来源于防风*Saposhnikovia divaricata*(Turcz.) Schischk.(防风)、蒺藜*Tribulus terrestris* L.(蒺藜)等；热性性药材2种，来源于药用植物花椒*Zanthoxylum bungeanum* Maxim.和扬子毛茛*Ranunculus sieboldii* Miq.；大寒药性药材只有1味，为来源于播娘蒿*Descurainia sophia*(L.) Webb ex Prantl和独行菜*Lep-*

表3 山东省黄河三角洲水生耐盐药材入药部位统计结果

种类与比例	根及根茎类	茎木类	皮类	叶类	花类	果实和种子类	全草类	树脂类
药材种类	48	19	14	25	27	60	144	1
占总种类比例(%)	14.20	5.62	4.14	7.40	7.99	17.75	42.60	0.30

idium apetalum Willd.的葶苈子。药性未查到记录有13种。

2.5 药味分类统计与分析

药味指辛、甘、酸、苦、咸、淡、涩等中药之味。依据五味程度不同,又细分出微酸、微甘、微苦、微辛、微咸等药味。根据药味的不同,将来源于黄河三角洲的338种药材进行统计分类,如果一种药材有多种药味则分别记录和统计,药味总数量为512,结果见表4。由此可见,苦味药、甘味药和辛味药数量相较于其他药味具有明显优势。

2.6 药用功效分类统计与分析

参照《中药学》[19]、《中药别名大辞典》[20]、中医世家、山东中医药大学图书馆读秀平台等,将来源于299种药用植物的338种药材按照功效分类法共分为19类,如果一种药材有多种功效则分别记录和统计,结果见表5。

黄河三角洲水生耐盐药用植物对应药材中清热类、利水渗湿类、活血化瘀类、化痰止咳类、止血药和补虚药占优势。

表4 山东省黄河三角洲水生耐盐药材的药味分类

药味	药材种类数	药味	药材种类数
苦	156	未查出	13
甘	138	咸	7
辛	83	微咸	5
涩	27	微甘	4
微苦	26	微涩	3
酸	23	微辛	3
淡	22	微酸	2

3 开发利用建议

黄河三角洲是我国三大盐渍化地区之一,耐盐药用植物蕴藏量大、药用疗效独特,具有非常广阔的开发利用前景。经整理,共有水生耐盐药用植物299种,隶属于76科204属,生活类型以草本型为主,共有222种,以299种药用植物为基源的药材共338种,其中全草类部位入药的药材144种,占药材种类总数量的42.60%;平性药材最多,共85种;苦味药、甘味药和辛味药相较于其他药味具有明显优势;以功效分类,清热类、利水渗湿类、活血化瘀类、化痰止咳类、止血药和补虚药占优势。然而由于耐盐植物的药用价值未被充分认识,加之生长环境特殊,采收困难等原因,使得该区域内资源的开发利用有限[21]。所以,应进一步加大黄河三角洲水生耐盐药用资源的研究、开发和利用力度,争取早日把该区域的野生中药材变为治病救人的财富。

除了药用外,盐生药用植物在食用、饲料、油料、纤维、鞣料应用方面也有重要开发价值[22]。如灰绿藜*Chenopodium glaucum* L.的嫩叶含有丰富的蛋白质(7.0%)和维生素C(0.6%),是广受欢迎的野菜;獐毛、滨藜、地肤和猪毛菜属(Salsola)植物茎叶中含有丰富的粗蛋白和氨基酸,可被加工成优质的饲料;罗布麻的纤维耐腐蚀性强,可作海底电缆的包皮,而芦苇中纤维含量能高达50%,可用于造纸、编织、盖房材料和牧草等;柽柳树皮含高达19%的鞣质,可作为生产鞣料的原料;沙枣因有带白色鳞片的叶片与芳香漂亮的花,很适合做盐碱地区的行道树;补血草属植物的植株和花都很漂亮,且花枯萎后也不凋落,是

表5 山东省黄河三角洲水生耐盐药材的药用功效分类统计

药用功效	药材种数	药材所占比例(%)	药用功效	药材种数	药材所占比例(%)
清热药	100	29.58	泻下药	7	2.07
利水渗湿药	54	15.98	安神药	5	1.48
活血化瘀药	32	9.47	收涩药	5	1.48
化痰止咳平喘药	23	6.80	温里药	4	1.18
止血药	22	6.51	平肝息风药	4	1.18
补虚药	21	6.21	理气药	3	0.89
祛风湿药	18	5.33	拔毒生肌药	3	0.89
解表药	16	4.73	驱虫药	2	0.59
消食药	10	2.96	化湿药	1	0.30
解毒杀虫药	8	2.37			

一种理想的干花材料[8]。

因为盐生药用植物的多用途性，故对其药用部位开发的同时也要兼顾非药用部位的综合利用。在以往的药用植物资源开发方面，往往采用单一目的开发方式，结果造成大量“无用的废弃物”，这些“余料”的丢弃不仅造成了极大的资源浪费，也对环境带来了污染。如香蒲属(Typha)多种植物的干燥花粉可药用，通常的做法是采收花粉后将剩余部分丢弃，然而这些“废弃物”中含有大量纤维，不仅可用于制备强化板材，还可用于编织手包、提蓝、坐垫等工艺品的原料[23]。再如枸杞*Lycium chinense* Mill.的果实和根皮均可入药，非药用的种子含有丰富油脂，可用来制造润滑油或食用油，而它的嫩叶因含有丰富的微量元素加上口感很好，可作蔬菜食用。当然，在开发的同时也要根据资源蕴藏量、药用植物的生长年限等因素有计划地加以保护，注重轮采轮挖，给盐生植物休养生息的机会。此外，野生盐生药用植物往往分布零散，如果实现野生变家种，既能满足日益增大的市场需求量，又可有效确保药材的质量。尤其是一些数量少的珍稀药用植物，人工栽培与快繁技术的推广显得尤为必要。

黄河三角洲生态问题，尤其是土地盐渍化问题日益突出，严重制约了该区域内农业的发展。野生盐生植物有抗盐能力，且不与良田争地，对于保护该区域脆弱的生态环境具有重要作用。如盐地碱蓬*Suaeda salsa*(L.) Pall.可从土壤中吸收大量可溶性盐分并积累在肉质化茎叶组织及绿色组织液泡中，再如柽柳*Tamarix chinensis* Lour.可从盐碱土中吸取盐分并将其通过植物体表面的盐腺细胞分泌到体外，进而改良土地盐碱化程度[24]。因此，在采收药用植物的时候，要注意保护水土保持区域的植物资源，充分发挥其在抗盐固沙等方面的作用。

[参考文献]

[1] 董玉峰，王月海，韩友吉，等. 黄河三角洲地区耐盐植物引种现状分析及评价[J]. 西北林学院学报，2017:32(4):117-119，163.

[2] WU C Y，PETER RAVEN. Flora of China [M]. Beijing:Science Press，2013.

[3] 中国植物志编辑委员会. 中国植物志[M]. 北京:科学出版社，1999.

[4] 陈汉斌. 山东植物志(上册)[M]. 青岛:青岛出版社，1990.

[5] 陈汉斌，郑亦津，李法曾，等. 山东植物志(下册)[M]. 青岛:青岛出版社，1997.

[6] 李法曾. 山东植物精要[M]. 北京:科学出版社，2004.

[7] 赵可夫，李法曾，张福锁. 中国盐生植物[M]. 北京:科学出版社，2013.

[8] 赵可夫，冯立田. 中国盐生植物资源[M]. 北京:科学出版社，2001.

[9] 陈耀东，马欣堂，杜玉芬，等. 中国水生植物[M].郑州:河南科学技术出版社，2012.

[10] 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.

[11] 张洪魁.中国中药资源志要[M]. 北京:科学出版社，1994.

[12] 赵国平，戴慎，陈仁寿. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社，2006.

[13]《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社，2014.

[14] 韩广轩，吕卷章，张孝帅，等. 黄河三角洲自然湿地高等植物图志[M]. 济南:山东科学技术出版社，2020.

[15] 朗惠卿. 中国湿地植被[M]. 北京:科学出版社，1999.

[16] 官伯昌. 浅谈药用部位不同常用中药的功效异同[J]. 广东药学，2003，13(4):66-67.

[17] 张柳燕. 浅谈药用部位不同的常用中药的功效异同[J]. 深圳中西医结合杂志，2015，25(5):185-186.

[18] 刘代媛. 阜平县药用植物资源调查与分析[D]. 保定:河北农业大学，2015.

[19] 任艳玲，姜开运. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社，2018.

[20] 刘道清. 中药别名大辞典[M]. 2版. 郑州:中原农民出版社，2013.

[21] 赵容，邢艳萍，康廷国，等. 辽宁省西丰县水生、耐盐药用植物品种调查[J]. 辽宁中医药大学学报，2017，19(7):67-72.

[22] 王玉江，段代祥. 黄河三角洲地区盐生植物资源的开发与利用[J]. 安徽农业科学，2008，36(11):4606-4607.

[23] 陈佩东，严辉，陶伟伟，等. 我国香蒲属水生药用植物资源及其资源化利用研究[J]. 中国现代中药，2015，17(7):656-662.

[24] 王玉珍，刘永信. 山东省东营市耐盐植物资源及开发利用[J]. 安徽农业科学，2009，37(20):9543-9546.

东营市戈武益母草与市售益母草质量比对与分析

孙俊英,李 媛,巴小翠,冯 莉

(东营市食品药品检验研究院,东营市耐盐药用植物质量评价重点实验室,山东 东营 257091)

[摘要] 目的:多方面评价、比较东营地产的戈武益母草与市售益母草的质量。方法:针对3个产地的戈武益母草与15批市售益母草,从植株形态、果实特性评价其外观质量,采用高效液相色谱法(HPLC)测定其盐酸水苏碱与盐酸益母草碱的含量,采用自动定氮仪法测定其氮元素的含量,采用电感耦合等离子质谱法(ICP-MS)测定其磷元素的含量。结果:市售益母草直径0.2~0.5 cm,盐酸水苏碱含量0.43%~1.80%,盐酸益母草碱0.062%~0.278%;戈武益母草直径0.8~1.5 cm,盐酸水苏碱含量为0.82%~2.45%,盐酸益母草碱0.203%~0.374%;戈武益母草中氮、磷、钾含量高于市售益母草,生理元素含量从高到低依次为钾、钙、镁、钠。市售益母草与戈武益母草的果实千粒重基本一致。结论:与市售益母草比较,戈武益母草植株高大、粗壮,果实体积大、发芽率高;戈武益母草中盐酸水苏碱与盐酸益母草碱的含量高于市售益母草;戈武益母草中氮、磷营养元素与生理元素的含量较高,具有显著优势,适合推广种植。

[关键词] 戈武益母草;市售益母草;形态;质量分析;盐酸水苏碱;盐酸益母草碱;氮元素;磷元素;东营市

[中图分类号] R282.703 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0233-07

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.017

Quality Comparison and Analysis of Gewu Yimucao(Leonuri Herba) in Dongying and Commercially Available Yimucao

SUN Junying,LI Yuan,BA Xiaocui,FENG Li

(Dongying Institute for Food and Drug Control, Dongying Key Laboratory of Quality Assessment of Salt-tolerant Medicinal Plants,Dongying 257091,China)

Abstract **Objective:**To evaluate and compare the quality between Gewu Yimucao(Leonuri Herba) in Dongying and commercially available Yimucao from multiple aspects. **Methods:** The quality of Gewu Yimucao from 3 producing areas and 15 batches of commercially available Yimucao were evaluated by measuring its plant morphology and fruit characteristics. The contents of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride were determined by high performance liquid chromatography(HPLC). The content of nitrogen was determined by automatic nitrogen determination method. Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to determine the content of phosphorus. **Results:** The diameter of commercially available Yimucao was 0.2~0.5 cm,and the content of stachydrine hydrochloride was 0.43%~1.80%, the content of leonurine hydrochloride was 0.062%~0.278%,

[收稿日期] 2023-08-25

[基金项目] 东营市科技计划课题项目(编号:20220819)

[作者简介] 孙俊英(1985—),女,山东无棣人,医学硕士,副主任中药师,主要从事中药质量控制与资源研究。电话:13181851280;邮箱:junyingtcm@163.com。

while the diameter of Gewu Yimucao was 0.8～1.5 cm, and the content of stachydrine hydrochloride was 0.82%~2.45%,the content of leonurine hydrochloride was 0.203%～0.374%. The contents of nitrogen,phosphorus and potassium in Gewu Yimucao were higher than those in commercially available Yimucao. The contents of physiological elements from high to low were potassium, calcium, magnesium and sodium. Their 1000-grain weight are basically the same. **Conclusions**: Compared with commercially available Yimucao, Gewu Yimucao is taller and stronger, with larger aspect ratio of fruit and higher germination rate. The contents of stachydrine hydrochloride and leonurine hydrochloride in Gewu Yimucao are far higher than those in commercially available Yimucao. The nutrient contents of nitrogen, phosphorus and physiological elements are rich. Gewu Yimucao is well worth promoting and planting.

Keywords Gewu Yimucao (Leonuri Herba); commercially available Yimucao; morphology; quality analysis; stachydrine hydrochloride; leonurine hydrochloride; nitrogen; phosphorus; Dongying

益母草为唇形科植物益母草*Leonuri herba* Houttuyn.的新鲜或干燥地上部分。首载于《神农本草经》,一年生或二年生草本,具有活血调经、利尿消肿、清热解毒的功效,用于治疗月经不调、痛经经闭、恶露不尽、水肿尿少、疮疡肿毒[1]。益母草颗粒、益母草胶囊、益母草注射液等,疗效确切、临床需求大[2-6],益母草为血家之圣药,还被开发用于保健食品、化妆品、卫生巾等,具有较高的食用、保健等多种价值[7-10]。分布在东营市黄河故道戈武村一带的益母草,因其产量高、疗效佳,被冠名为“戈武益母草”,也一直流传着“要吃益母草,围着戈武找”的佳话。目前针对戈武益母草仅有植株高大粗壮、果实千粒重大、花大等宏观描述[11],缺少明确的分析数据,为全面评价戈武益母草的质量,本实验室对戈武益母草与市售益母草从形态、有效成分、生理元素、营养元素等多方面进行了分析,评价其整体质量。

1 材料

市售干益母草饮片来自2022年山东省饮片专项评价抽检样品,共计15批,产地来自河北等7个省。东营3个地区采集的样品经东营市食品药品检验研究院魏春芬主任中药师鉴定,为唇形科植物益母草*Leonuri herba* Houttuyn.。见表1。

表1 市售益母草与东营市戈武益母草饮片基本情况

来源	产地	编号	批号	规格
市售益母草	河北	1	2202001	统货
	河北	2	C177211201	统货
	河北	3	211201	统货
	安徽	4	210801	统货
	安徽	5	2202280012	统货
	安徽	6	211101	统货
	山东	7	20210915	统货
	山东	8	211011	统货
	山东	9	210827370	统货
	河南	10	C0522110001	统货
	河南	11	210701	统货
	河南	12	210071	统货
	湖北	13	A220413	统货
	湖南	14	21091115	统货
	四川	15	052220301	统货
戈武益母草	森林小木屋(野生)	16	20220722	-
	坤元农场(种植)	17	20220720	-
	河口义和镇(种植)	18	20220724	-

益母草果实共计5批,其中3批为自采的3产地戈武益母草果实,2批分别购于益生堂与本草堂药店。见表2。

2　仪器与主要试剂

2.1　仪器

1200型高效液相色谱仪-蒸发光散射检测器(美国Agilent公司),MARS6240/50型微波消解仪(美国CEM公司),S2型原子吸收分光光度计(美国Thermos Fisher公司),K1160型全自动凯氏定氮仪(山东海能仪器股份有限公司),7900型电感耦合等离子体质谱(美国Agilent公司)。

2.2　试剂

硝酸(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号20120823),甲醇(北京汇海科仪科技有限公司,批号220305),乙腈(成都市科隆化学品有限公司,批号2023070701),氢氧化钠(国药集团化学试剂有限公司,批号20220514),硫酸钾(国药集团化学试剂有限公司,批号20220310),硫酸铜(国药集团化学试剂有限公司,批号20180302),高纯水,钠钾镁钙4种金属混标(1000 mg/L,坛墨质检科技股份有限公司,批号B22100104),硫酸铵(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号20190403),磷标准溶液(1000 μg/mL,国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号2290305),锗标准溶液(10.0 μg/mL,国家有色金属及电子材料分析测试中心,批号20D3605)。

3　方法与结果

3.1　益母草形态及果实特性检测

3.1.1　方法

对戈武益母草植株的高度与直径进行测量,对市售益母草饮片的直径进行测量,对果实进行长宽测量、净度检查、千粒重检查、发芽率检测,比较戈武益母草与市售益母草的形态及果实特性。

3.1.2　结果

市售益母草为灰绿色至黄绿色,直径0.2～0.5 cm;新鲜晒制的戈武益母草为深绿色,直径约0.8～1.5 cm,其果实相比市售茺蔚子体积大,发芽率高。市售益母草与戈武益母草千粒重差异无统计学意义。见表3。

表2　市售益母草及东营市戈武益母草果实的基本情况

序号	采集产/收集地	批号	规格
戈武益母草G1	森林小木屋(野生)	20221101	-
戈武益母草G2	坤元农场(种植)	20221103	-
戈武益母草G3	河口义和镇(种植)	20221104	-
市售益母草G4	益生堂	200201	统货
市售益母草G5	本草堂	21080101	选货

表3　市售益母草及东营市戈武益母草植株形态测量及果实特性检测比较

来源	产地或采集地	植株		果实($\bar{x}\pm s$)				
		高/cm	直径/cm	长/mm	宽/mm	净度/%	千粒重/g	发芽率/%
戈武益母草	森林小木屋(野生)	180～230	0.8～1.5	2.08±0.003	1.43±0.004	83.63±2.98	0.8294±0.0154	65.67±3.06
	坤元农场(种植)	180～225	0.8～1.0	2.03±0.005	1.31±0.006	92.71±0.50	0.8583±0.0081	78.33±1.15
	河口义和镇(种植)	180～210	0.8～1.0	2.05±0.003	1.37±0.005	91.22±0.13	0.8496±0.0156	73.36±1.57
市售益母草	市售益母草饮片	-	0.2～0.5	-	-	-	-	-
	益生堂购果实	-	-	1.85±0.004	1.23±0.003	97.95±0.08	0.8472±0.0352	17.33±2.52
	本草堂购果实	-	-	1.90±0.005	1.26±0.001	99.25±0.12	0.8407±0.0167	3.33±0.58

3.2　有效成分含量测定

3.2.1　方法

按照2020年版《中华人民共和国药典》所载“益母草”饮片项下“含量测定”进行测定,益母草含盐酸水苏碱($C_7H_{13}NO_2\cdot HC1$)应不得少于0.40%,含盐酸益母草碱($C_{14}H_{21}O_5N_3\cdot HCl$)应不得少于0.040%[1]。

3.2.2　结果

市售益母草有效成分含量测定,1批低于标准限度,其余盐酸水苏碱含量为0.43%～1.80%,盐酸益母草碱含量为0.062%～0.278%;所有戈武益母草样品中盐酸水苏碱与盐酸益母草碱的含量均符合标准规定,其盐酸水苏碱含量0.82%～2.45%,盐酸益母草碱含量0.203%～0.374%,并且种植品中的含量高于野生样品。

3.3 钠、钾、镁、钙的测定

3.3.1 方法

3.3.1.1 样品的制备

取试验样品于60 ℃干燥2 h，粉碎成粗粉，取约0.5 g，精密称定，置耐压耐高温微波消解罐中，加硝酸7 mL，密闭并进行程序消解。消解完全后，消解液冷却至60 ℃以下，取出消解罐，放冷，将消解液转入50 mL量瓶中，用少量水洗涤消解罐3次，洗液合并，用水稀释至刻度，摇匀。样品空白同上处理[12-13]。

取消解原液，作为样品钠元素测定溶液备用；分别取消解原液用水稀释10倍、1 000倍、2 500倍作为钙元素、镁元素与钾元素的测定溶液，备用。

3.3.1.2 标准曲线的标定

用水将1000 mg/L钠钾镁钙4种金属混合标准溶液稀释，得0.001 mg/L、0.010 mg/L、0.100 mg/L、1.000 mg/L、10.000 mg/L的钠标准系列溶液，得0.1 μg/L、100.0 μg/L、200.0 μg/L、500.0 μg/L、1000.0 μg/L的钾标准系列溶液，得0.1 μg/L、0.5 μg/L、1.0 μg/L、10.0 μg/L、100.0 μg/L、200.0 μg/L的镁标准系列溶液，得1 mg/L、2 mg/L、5 mg/L、10 mg/L、20 mg/L的钙标准系列溶液；以水作为标准空白；使用原子吸收分光光度计分别在波长766.5 nm、589.3 nm、285.2 nm、239.9 nm处测定吸光度，以吸光度与其相应的浓度为纵横坐标，线性回归方程分别为 $A_{钠}=0.1183C_{钠}+0.083$，$R^2=0.998$；$A_{钾}=0.0002C_{钾}+0.1179$，$R^2=0.9927$；$A_{镁}=0.0043C_{镁}+0.3185$，$R^2=0.9936$；$A_{钙}=0.0425C_{钙}+0.1501$，$R^2=0.9919$。

3.3.2 方法学考察

3.3.2.1 精密度

取同一样品（编号17），按照3.3.1.1制备，连续测定5次，记录各元素的吸光度，计算相对标准偏差。见表4。

3.3.2.2 加样回收率

分别精密称定同一样品（编号17）6份，已测知含量（钾：43.20 mg/g；钠：0.62 mg/g；镁：2.29 mg/g；钙：8.66 mg/g），分别加入质量浓度为1000 μg/mL的对照品溶液（钾：10 mL；钠：150 μL；镁：0.5 mL；钙：2 mL），计算测定结果的相对标准偏差。见表5。

3.3.3 样品测定结果

市售益母草中钾元素占绝对优势，其次为钙元素、镁元素，钠元素含量最低，各元素含量依次为0.12～72.15 mg/g、5.02～12.21 mg/g、0.01～1.43 mg/g、0.01～0.92 mg/g；戈武益母草中，钾含量高于绝大多数市售益母草中的含量，钙基本持平，镁、钠含量均较低，且种植品相对于野生品的钾、钠、镁元素富集情况更显著。见表6。

3.4 氮、磷元素的测定

3.4.1 氮测定方法

3.4.1.1 氮标准系列溶液

分别精密量取硫酸铵（0.05 mol/L）标准贮备液1 mL、5 mL、10 mL、20 mL、50 mL的系列浓度标准溶液。

3.4.1.2 供试品的制备

取供试品粉末约0.5 g，精密称定2份，依次加入适量硫酸钾、硫酸铜和硫酸，将消化管放入消化仪中，150 ℃保持5 min，升至350 ℃，保持5 min，再升至400 ℃保持80 min，消解至溶液成澄明的绿色，再继续消化10 min，取出，冷却[14-15]。

3.4.1.3 氮含量的测定

将配制好的碱液、吸收液和滴定液分别置自动蒸馏仪相应的瓶中，按定氮仪法开始自动蒸馏和滴定，测定氮的含量。

3.4.2 磷测定方法

3.4.2.1 磷标准系列溶液

分别精密量取1 μg/mL标准贮备液0.5 mL、1.0 mL、2.0 mL、4.0 mL、6.0 mL于100 mL量瓶中，用10%硝酸溶液稀释至刻度，摇匀，稀释为1 mL含磷50 ng、100 ng、200 ng、400 ng、600 ng的系列浓度标准溶液，以溶剂做标准空白，处理同上。

3.4.2.2 内标溶液的制备

精密量取锗标准溶液2.5 mL，于50 mL量瓶中，

表4 东营市戈武坤元农场益母草（编号17）钠钾镁钙精密度测定

元素	测定次数					相对标准偏差/%
	1	2	3	4	5	
钾	0.2417	0.2393	0.2393	0.2366	0.2403	0.78
钠	0.2664	0.2648	0.2568	0.2599	0.2571	1.68
钙	0.3358	0.3309	0.3327	0.3304	0.3402	1.22
镁	0.3151	0.3066	0.3015	0.3105	0.3088	1.62

表5 东营市戈武坤元农场益母草(编号17)钠钾镁钙加样回收率试验结果

元素	编号	取样量/g	样品中含量/mg	对照品加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	相对标准偏差%
钾	1	0.2506	10.8259	10	20.8565	100.31	99.72	1.72
	2	0.2548	11.0074	10	20.8952	98.88		
	3	0.2516	10.8691	10	20.5863	97.17		
	4	0.2522	10.8950	10	20.9553	100.60		
	5	0.2548	11.0074	10	20.9223	99.15		
	6	0.2577	11.1326	10	21.3525	102.20		
钠	1	0.2511	0.1557	0.15	0.3025	97.88	100.46	2.85
	2	0.2558	0.1586	0.15	0.3088	100.17		
	3	0.2517	0.1561	0.15	0.3085	101.63		
	4	0.2535	0.1572	0.15	0.3019	96.49		
	5	0.2514	0.1559	0.15	0.3098	102.62		
	6	0.2520	0.1562	0.15	0.3122	103.97		
镁	1	0.2525	0.5782	0.5	1.0662	97.60	99.83	2.18
	2	0.2596	0.5945	0.5	1.0808	97.26		
	3	0.2532	0.5798	0.5	1.0905	102.13		
	4	0.2528	0.5789	0.5	1.0759	99.40		
	5	0.2527	0.5787	0.5	1.0798	100.22		
	6	0.2579	0.5906	0.5	1.1025	102.38		
钙	1	0.2523	2.1849	2	4.1022	95.86	99.45	2.55
	2	0.2590	2.2429	2	4.2056	98.13		
	3	0.2526	2.1875	2	4.1508	98.16		
	4	0.2528	2.1892	2	4.2158	101.33		
	5	0.2538	2.1979	2	4.2058	100.39		
	6	0.2533	2.1936	2	4.2505	102.85		

用水稀释至刻度,摇匀,制成0.5 μg/mL的内标溶液。

3.4.2.3 供试品溶液

精密量取3.3.1.1项下消解原液0.25 mL置50 mL量瓶中,用水稀释至刻度,摇匀。试剂空白溶液同法制备。

3.4.2.4 磷含量的测定

采用在线内标实时校正法,采用电感耦合等离子体质谱法依次测定各浓度标准品溶液(浓度依次递增),以测量值(3次读数的平均值)为纵坐标,浓度为横坐标,绘制标准曲线。测定供试品溶液,取3次读数的平均值。从标准曲线上计算得相应的浓度。同条件进行空白试验,扣除空白干扰。

3.4.3 方法学考察

3.4.3.1 线性

依次测定各浓度的标准系列溶液(浓度依次递增),氮元素以加入的氮(mg)为纵坐标,磷元素以比率为纵坐标,分别以标准系列溶液的浓度为横坐标,绘制标准曲线。得回归方程,氮:Y=0.71 364X−0.1196,相关系数R=0.9999;磷:Y=1.646×10^{-4}X+0.007 238,相关系数R=0.9941。

3.4.3.2 重复性

取同一样品(编号6)0.5 g,按上述供试品的制备项下方法进行测定,计算每份的含量。试验结果表明测定方法的重复性良好。见表7。

3.4.3.3 加样回收率

取已测同一批样品(编号6,氮含量为12.64 mg/g,磷含量为2.298 mg/g)适量,各取6份,分别加入2 mL的氮标准溶液(1.4 mg/mL)、磷标准溶液(1000 μg/mL)1.5 mL。分别按照氮、磷供试品的制备项下方法测定,计算回收率。见表8。试验结果表明测定方法的回收率良好。

3.5 小结

戈武益母草中氮、磷营养元素丰富,氮含量在15.71~32.75 mg/g,磷含量在3.05~4.92 mg/g,在植物

表6 市售益母草与东营市戈武益母草含量测定比较

品种	编号	产地	盐酸水苏碱/%	盐酸益母草碱/%	钾/(mg/g)	钠/(mg/g)	镁/(mg/g)	钙/(mg/g)	氮/(mg/g)	磷/(mg/g)
市售益母草	1	河北	1.06	0.109	5.51	0.01	0.06	12.21	18.39	1.17
	2	河北	0.73	0.126	72.15	0.06	1.03	9.73	19.02	1.96
	3	河北	0.43	0.062	0.25	0.29	0.01	5.67	9.64	0.80
	4	安徽	0.65	0.130	0.25	0.02	0.09	7.38	19.03	1.40
	5	安徽	0.64	0.112	0.12	0.10	0.30	5.95	12.39	1.92
	6	安徽	0.65	0.128	70.05	0.77	1.13	8.79	12.64	2.30
	7	山东	0.74	0.126	3.13	0.01	0.15	5.81	13.68	1.21
	8	山东	0.79	0.137	23.45	0.07	0.41	7.29	13.98	1.80
	9	山东	1.38	0.143	8.03	0.01	1.43	11.86	14.81	1.80
	10	河南	1.06	0.102	0.37	0.72	0.38	5.11	15.59	1.56
	11	河南	1.42	0.181	11.69	0.03	0.41	8.08	12.35	0.57
	12	河南	1.80	0.278	4.29	0.08	0.66	6.16	19.06	2.72
	13	湖北	0.46	0.083	3.45	0.18	0.50	7.28	19.84	1.42
	14	湖南	1.25	0.145	15.35	0.12	0.39	5.18	11.00	0.74
	15	四川	0.20	0.027	0.36	0.92	0.11	5.02	19.66	1.21
戈武益母草	16	森林小木屋(野生)	0.82	0.203	26.66	0.01	0.86	7.68	15.71	3.05
	17	坤元农场(种植)	2.45	0.342	43.20	0.62	2.29	8.66	32.75	4.92
	18	河口义和镇(种植)	1.26	0.374	57.89	0.52	0.53	5.57	19.63	3.30

表7 市售益母草(编号6)氮、磷元素重复性试验结果

元素	编号	取样量/g	测得含量/(mg/g)	平均含量/(mg/g)	相对标准偏差/%
氮	1	0.5072	12.672	12.64	1.02
	2	0.5141	12.602		
	3	0.5172	12.700		
	4	0.5144	12.708		
	5	0.5192	12.398		
	6	0.5190	12.756		
磷	1	0.5143	2.261	2.298	1.45
	2	0.5331	2.302		
	3	0.5378	2.338		
	4	0.5407	2.258		
	5	0.5125	2.296		
	6	0.5216	2.330		

体内,氮、磷可以促使植物更好地进行光合作用,促使枝叶繁茂、茎秆强壮,这可能是戈武益母草植株高大粗壮的原因。

4 结束语

本研究首次从植株形态、果实特性、生理元素(钠、钾、镁、钙)、营养元素(氮、磷)、有效活性成分等多方面综合评价益母草的质量,结果发现戈武益母草具有很大的优势。①植株高大粗壮,产值高:戈武益母草高180～230 cm,而2020年版《中华人民共和国药典》收载的益母草高60～80 cm;戈武益母草直径0.8～1.5 cm,而一般的益母草直径为0.2～0.5 cm。②发芽率高:本研究显示戈武益母草果实及种子的发芽率较高,可能与其为当季采收的新品,或固有的优势有关。③有效成分含量高:与2020年版《中华人民共和国药典》中益母草标准相比,戈武益母草中盐酸水苏碱含量高出标准限度1～5倍,盐酸益母草

表8 市售益母草(编号6)氮、磷加样回收率试验结果

元素	编号	取样量/g	已测知含量/mg	对照品加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	相对标准偏差/%
氮	1	0.2572	3.248	2.8	5.968	97.14	98.24	1.25
	2	0.2634	3.327	2.8	6.059	97.57		
	3	0.2587	3.267	2.8	6.053	99.50		
	4	0.2513	3.174	2.8	5.897	97.25		
	5	0.255	3.221	2.8	6.022	100.04		
	6	0.2542	3.210	2.8	5.953	97.96		
磷	1	0.2437	1.199	1.5	2.656	97.13	96.81	1.66
	2	0.2518	1.239	1.5	2.656	94.47		
	3	0.2546	1.253	1.5	2.686	95.53		
	4	0.2676	1.317	1.5	2.800	98.87		
	5	0.2551	1.256	1.5	2.726	98.00		
	6	0.2563	1.262	1.5	2.715	96.87		

碱含量高出标准限度4～8倍,种植品高于野生品中的含量,可能与科学施肥、管理有关。④果实体积大:研究数据显示,与市售荠蔚子比较,戈武益母草的果实长、宽值更大,体积大,但其千粒重约为0.8 g,与市售荠蔚子并无明显差异,与有关戈武益母草千粒重达3.0 g的报道文献不符[11]。建议制定标准时,充分调研,扩大量化范围,将益母草优质资源纳入医疗范围。

戈武益母草因含有丰富的氮、磷等营养成分,具有较高的营养价值,被加工成食品、保健品,研究发现益母草中氮元素主要用于盐酸水苏碱与盐酸益母草碱两种有效成分的合成。按公式:转化率=(盐酸水苏碱含量+盐酸益母草碱含量)/氮元素含量×100%进行计算发现,除1批不合格市售益母草转化率低(16.3%)外,其他合格样品转化率为38.8%～96.2%,平均值为68.1%,而戈武益母草的转化率为65.0%～85.0%,可作为高营养价值的食用材料与产品提取原料,以满足人们对健康绿色原生态产品的需求。

本研究发现,东营市戈武益母草,形态产值俱佳、果实体积大、发芽率高、有效成分含量高、氮磷钾丰富,适合大面积推广种植,本单位已成功编制《盐碱地益母草栽培规程》,规范指导东营市戈武益母草的种植,以期创造更大的医疗价值与经济价值。

[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,2020:302.

[2] 钟月平. 益母草及其制剂在妇科的临床应用[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(10):69-70,81.

[3] 林巧,熊亮,刘昭华,等. 益母草制剂的开发与应用[J]. 世界中医药,2020,15(9):1247-1252.

[4] 郭玲,赵国华,王秀芳. 益母草针剂用于剖宫产术止血的效果分析[J]. 浙江创伤外科,2015,20(2):343-344.

[5] 陈江华,陈小燕,黄满辉,等. 复方益母草胶囊治疗月经不调的效果观察[J]. 北方药学,2019,16(9):45-46.

[6] 王新雅,孙文松,张艳红,等. 益母草及其产品研究进展[J]. 辽宁农业科学,2022(2):48-53.

[7] 李艳,苗明三. 益母草药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(5):102-106.

[8] 周亚茹. 中医美容方剂数据挖掘及益母草的化妆品开发研究[D]. 成都:电子科技大学,2022.

[9] 张怡,孙望丽,马国刚,等. 玫瑰益母草红枣糯米糍的工艺条件优化[J]. 食品研究与开发,2020,41(10):135-140,177.

[10] 刘永录,李艳玲,郭振环,等. 益母草微粉饲料原料的鉴别与测定[J]. 贵州农业科学,2019,47(9):53-56.

[11] 王玉珍. 盐碱地戈武益母草栽培管理[J]. 特种经济动植物,2013,16(4):42-43.

[12] 李菊,常伟,巩雪峰,等. 山药叶片黄化与生理指标、矿质元素含量的相关性研究[J]. 中国农学通报,2023,39(25):27-32.

[13] 王维恩. 不同产地冬虫夏草中微量元素分析[J]. 光谱学与光谱分析,2023,43(10):3247-3251.

[14] 李煦,田鑫奥,倪睿杰,等. 碱蓬植物盐提取工艺优化及其矿物质元素测定[J]. 食品安全质量检测学报,2022,13(22):7339-7347.

[15] 文昊,任晓琴,杨静慧,等. 高、低产冬枣园叶片营养元素年动态变化探究[J]. 天津农学院学报,2023,30(4):12-16.

◆文献研究◆

萱草名称的文献考证

管雅雯,臧守虎

(山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355)

[摘要] 结合古代本草典籍,对百合科萱草属植物萱草的同物异名、同名异物及误称进行文献考证,并分析这些名称产生的原因。整理总结发现,萱草这些名称形成的原因大多与其功效、形态特征、文化内涵或误写有关。对萱草名称进行考证研究,有助于把握萱草在不同历史时期的价值,同时为医学史的研究提供更丰富的内容。为保证现代临床用药安全,应按照一药一名的原则,严格规范中药名称。

[关键词] 萱草;同物异名;同名异物;误称;功效;形态特征;文化内涵;临床用药安全

[中图分类号] R282.71 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)2-0240-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.018

Textual Research on Name of Xuancao(Hemerocallis Fulva)

GUAN Yawen,ZANG Shouhu

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

Abstract Based on the ancient classics of Chinese materia medica,the synonyms,homonyms and misnomers of Xuancao(Hemerocallis Fulva) were studied, and the reasons for the formation of these names were analyzed. After sorting out and summarizing,the reasons for the formation of these names of Xuancao were mostly related to their efficacy,morphological characteristics,cultural connotation or miswritten. The research on the name development of Xuancao was helpful to grasp the value of Xuancao in different historical periods,and provided more abundant content for the study of medical history. In order to ensure the safety of modern clinical medication, the name of Chinese medicine should be strictly standard according to the principle of one medicine with one name.

Keywords Xuancao(Hemerocallis Fulva); synonym; homonym; misnomer; efficacy; morphological character; cultural connotation; clinical medication safety

萱草*Hemerocallis fulva*(L.) L.为百合科萱草属多年生草本,根近肉质,中下部有纺锤状膨大;叶一般较宽;花早上开晚上谢,无香味,桔红色至桔黄色,内花被裂片下部一般有∧形采斑,花果期为5~7月;原产于我国秦岭以南地区,全国各地常见栽培品[1]57-59。萱草是我国的传统中药,其栽培已有几千

[收稿日期] 2023-10-25

[基金项目] 山东省高等学校人文社会科学研究项目(编号:J16YD10)

[作者简介] 管雅雯(1993—),女,山东诸城人,2020年级硕士研究生,研究方向:中医医史文献。电话:17685949525;邮箱:2496610066@qq.com。

[通信作者] 臧守虎(1964—),男,山东招远人,教授,主要从事中医文化、中医哲学及中医文献研究。电话:13793138161;邮箱:shouhuzang@126.com。

年的历史。纵观古代本草典籍,未见萱草有毒的记载,直到清代才有萱草不可多食的论述。现代本草著作均认为萱草毒性大,且主要集中在根部,中毒后先出现视神经中枢脑组织严重损伤,表现为头痛、下肢无力、麻木,继而影响心脏传导系统,心跳骤停而死亡[2]。萱草名称自古至今极为混乱,诸本草典籍所载名称亦有很大差异,现对萱草名称进行梳理总结,以确保临床用药安全。

1 同物异名

古籍文献中萱草异名众多,这些异名不仅反映了古人对萱草的特征、功效、文化等的认知程度,也反映了古人对萱草由浅入深、由单一到全面的了解过程。

1.1 萱草

萱草之名最早记载于先秦时期的《诗经·卫风·伯兮》中,其诗云:“焉得谖草?言树之背。愿言思伯,使我心痗!”[3]“谖草”即萱草,《说文解字·言部》段注云:“卫风,终不可谖兮。传曰:谖,忘也,此谖盖萱之假借。”[4]96直至唐代《本草拾遗》才正式将萱草根作为药物收入本草[5]。此后历代本草文献中,萱草、萱草根、萱草花通常作为正名出现。

1.2 忘忧、疗愁

明代李时珍[6]450-451认为萱草“忘忧”之名来源于汉代《说文解字》。《说文解字·艸部》云:“藼,令人忘忧之艸也。”[4]25“藼”为“萱”之异体字,萱为忘忧之草由此而来。清代《植物名实图考》进一步解释云:“《尔雅翼》以焉得谖草,谓安得善忘之草,世岂有此物哉?萱、谖同音,遂以命名。但《说文》藼,令人忘忧草,引《诗》作藼,又作蘐,则忘忧之名,其来已古。”[7]365-366元代《三元参赞延寿书》云:“萱草,一名忘忧。嫩时取以为蔬,食之动风,令人昏昏然,终日如醉,因得其名。”[8]《太平御览》引南朝梁《述异记》云:“萱草,一名紫萱,又名忘忧草,吴中书生谓之疗愁。”[9]“疗愁”与“忘忧”含义相同,在“忘忧”之名盛行之时,“疗愁”鲜少被古今本草学家提及。

萱草“忘忧”之义还有另一种解释,“萱”“宣”同音,宣乃布、散、通、遍之义,宣之即忘之。明代《本草乘雅半偈》云:“忧出于肺,情之所钟,志之所悲,神之所伤也。是以忧悲,则魄藏之金郁。经云:金郁则泄之,所以忘其忧也。而萱谐宣,宣,布也,散也,通也,遍也。风回宣而所以宣阴阳也。宣之即所以泄之,泄之即所以畅之,畅之即所以忘之。忘之则既顺乃宣,而忧可释矣。”[10]

1.3 宜男

“宜男”通常指萱草花。“宜男”之名最早出现于魏晋时期的《宜男花颂》[11],指出:“草号宜男,既煜且贞。”直到五代十国才正式出现于本草中,《海药本草》云:“宜男草者,即萱草是。”[12]在古人的认知中,“宜男”之名的含义有两种:一是宜男有助于孕妇生男,如《本草纲目》引《风土记》云:“怀妊妇人佩其花,则生男。故名宜男。”[6]450-451二是宜男可转女为男,如南宋《仁斋直指方论》认为“若胎成三月之内,男女未分之时,亦有转女为男之术”[13],其法之一为佩戴萱花;又如明代《雷公炮制药性解》云:“花名宜男,最利胸膈,妊妇佩之,转女为男。”[14]

从“宜男”之名流行于魏晋时期的历史背景来看,东汉末年黄巾军起义,群雄割据,饥荒及疫病、蝗灾肆虐,使中原地区人口数量大幅下降。正是在这样的历史时期,古人对生存能力极强的萱草赋予了独特的意义,反映了古人对国家安定、子孙繁盛的强烈愿望。本草“一经被人们视为神圣之物,虚妄地加以夸大,崇拜信仰,便具有了超常的灵验”[15],“这也是古代‘万物有灵’、生殖崇拜观念的遗意”[15]。在古代医学体系尚不完善、医学理论认知尚不明朗的封建社会,萱草的“宜男”之名体现了古人的生殖崇拜及重男轻女的社会风气。

1.4 丹棘

“丹棘”一名出自西晋《古今注》:“欲忘人之忧,则赠之以丹棘;丹棘一名忘其忧草,使人忘其忧也。”[16]《说文解字·丹部》云:“丹,巴越之赤石也。”[4]218丹,本义指朱砂,后引申为朱红色。《说文解字·束部》云:“棘,小棗丛生者。”[4]321棘,本义为丛生的小枣树,丹棘之“棘”取其丛生之义。萱草的形态特征在《本草纲目》中描述为:“萱宜下湿地,冬月丛生”且“其花有红黄紫三色”[6]450-451。故“丹棘”之义应为红色丛生的萱草花,其名与形态有关,且《本草纲目》有“董子云:‘欲忘人之忧则赠之丹棘,一名忘忧故也’”[6]450-451。正如前文所言,早在汉代,萱草

就已有“忘忧”之名，故“丹棘”也为萱草异名。

1.5 妓女

“妓女”之名最早出现于魏晋时期《吴普本草》中：“萱草，一名妓女。”[17]明代李时珍在《本草纲目》中将“妓女”之名列入萱草的释名，并对萱草的“鹿葱”“宜男”“忘忧”之名均作出了合理解释，却对“妓女”之名的缘由只字未提。涂海强[18]认为：“妓女喻指萱草时，取象其能使人忘忧疗愁的功效。”在传统道德标准中，“妓女”的社会地位通常较低，人们往往对这类女性有所歧视，而萱草是一种“多植幽皋曲隰，或寄华林玄圃”[19]及“处处田野有之”[20]319的植物，其生存状态与妓女相似，笔者推测此为萱草又名“妓女”的原因。

1.6 鹿剑、川草花、萱萼

李时珍[6]450-451认为萱草的“鹿剑”之名出自明代《土宿本草》。除此之外，后世本草鲜有“鹿剑”之名，而“鹿剑”与“鹿葱”相似，“鹿”为鹿喜食萱草之义，“剑”与萱草的形态有关，据《本草纲目》对萱草叶“如蒲、蒜辈而柔弱，新旧相代，四时青翠”[6]450-451的描述，萱草叶形态细长如剑，由此可解释“鹿剑”之名的由来。

“川草花”之名仅见于明代《救荒本草》中，其云：“萱草花，俗名川草花，本草一名鹿葱，谓生山野，花名宜男。”[21]王钊等[22]推测，“川草花”之名是因为“萱”和“川”发音相近而产生的。笔者认为，俗名即事物通俗之名，多带有地方性特点，别于正式名称，“川草花”应因川渝地区常见而故名之。

“萱萼”作为萱草的异名并不常见，仅在清代《随息居饮食谱》可见，其云：“萱萼，干而为菹，名黄花菜，一名金针菜。甘平。利膈，清热，养心，解忧释忿，醒酒，除黄。荤素宜之，与病无忌。”[23]“萼”字由“艸”“罗”组成，“罗”本字为“罢”，《说文解字·叩部》云：“罢，哗讼也。引伸为徒击鼓曰罗。”[4]63“罗”为争论、击鼓而歌之义，均与开口发声有关，与“艸”相连，即为花朵盛开。因此，“萱萼”即为萱草花盛开，与其形态有关。

通过梳理以上记载萱草名称的文献可知，萱草自古至今所流传下来的异名众多，这些异名的来源可分为以下几类：一是与其功效有关，“萱草”“忘忧”“疗愁”均取其忘记忧愁之功；二是与其文化内涵有关，“宜男”体现了此名盛行时期的历史背景与古人对子孙繁盛的强烈意愿，“川草花”则体现了独特的地域文化特征；三是与其状态、形态有关，“妓女”之名因其与古代妓女的生存状态相似，而“丹棘”“鹿剑”“萱萼”则描述了其花色、叶型等形态特征。可见，随着历史的发展和对萱草认知程度的不断加深，其异名也不断发展变化，这些异名体现了古代本草学家、医家对萱草从单一到全面的认知过程。见表1。

2 同名异物

2.1 鹿葱

“鹿葱”为萱草的异名。据唐代《备急千金要方》记载：“以鹿常食解毒之草，是故能制毒散诸药故也。”[24]《本草纲目》云：“其苗烹食，气味如葱，而鹿食九种解毒之草，萱乃其一，故又名鹿葱。”[6]450-451鹿常食九草之一即为鹿葱，“鹿葱”因鹿喜食而烹食气味如葱故名。《植物名实图考》云：“萱与鹿葱一类，晏文献云，鹿葱花中有鹿斑，又与萱小同大异。则是以层多有点者为鹿葱，单瓣者为萱。”[7]365-366此处所载鹿葱即为《中国植物志》[1]57-59中的重瓣萱草。

“鹿葱”还是藜芦的异名。藜芦 *Veratrum nigrum* L.为百合科藜芦属多年生草本，叶椭圆形、宽卵状椭圆形或卵状披针形，圆锥花序密生黑紫色花[1]21。宋代《本草图经》已明确认为，以“鹿葱”为名的藜芦与以“鹿葱”为名的萱草是功效主治全然不同的两种药物，其于“藜芦”项下云：“今用者名葱白藜芦，根须甚少，只是三二十茎，生高山者为佳，均州土俗亦呼为鹿葱……今萱草亦谓之鹿葱，其类全别，主疗亦不同耳。”[20]255《本草纲目》亦云：“根际似葱，俗名葱管藜芦是矣。北人谓之憨葱，均人谓之鹿葱。”[6]499-500因有南方均州之人将藜芦称为“鹿葱”，而“鹿葱”又为萱草异名，故常错将二者混为一谈。

《植物名实图考》云：“至谓鹿葱叶枯而后花，花五六朵并开于顶，得毋以石蒜之花为鹿葱耶？”[7]365-366此处所载的鹿葱 *Lycoris squamigera* Maxim.为石蒜科石蒜属草本植物，鳞茎卵形，叶带状，顶端钝圆，伞形花序，花淡紫红色，花期8月；常生于山沟、溪边的阴湿处[25]24。王钊等[22]认为，鹿葱花型、花期、生长

表1 历代本草收载的萱草的正名、异名

年代	著作	正名	异名
魏晋	《吴普本草》[17]	萱草	妓女
五代十国	《海药本草》[12]	萱草	宜男草
宋	《嘉祐本草》[26]	萱草根	鹿葱、宜男
宋	《本草图经》[20]319	萱草	鹿葱
元	《饮食须知》[27]	黄花菜	萱花
明	《救荒本草》[21]	萱草花	川草花、鹿葱、宜男
明	《本草纲目》[6]450-451	萱草	忘忧、疗愁、丹棘、鹿葱、鹿剑、妓女、宜男、黄花菜
清	《医林纂要探源》[28]	萱	金针菜、黄花菜、宜男
清	《随息居饮食谱》[23]	萱萼	黄花菜、金针菜
清	《天宝本草新编》[29]	鹿葱根	金针花、黄花、宜男、忘忧草、川草花、萱草花、芦葱、地人参、绿葱茶、十姊妹、土金针花、提心吊胆、黄花菜、金萱
1963,1977	《中华人民共和国药典》[30-31]	萱草根	—
1999	《中华本草》[32]	萱草根、萱草嫩苗	漏芦果、漏芦根果、黄花菜根、天鹅孵蛋、绿葱兜、水大蒜、皮蒜、地冬、玉葱花根、竹叶麦冬、多儿母、红孩儿、爬地龙、绿葱根、镇心丹、昆明漏芦、谖草、宜男、鹿葱、妓女、忘忧草、丹棘、鹿剑、漏芦、芦葱、疗愁、黄花菜、黄花草
2014	《全国中草药汇编》[33]	萱草根	谖草、黄花菜根、黄花草、鹿葱

注:“ — ”表示该本草中无此项论述。

环境都与萱草相似而被古人混淆,直到明代才有学者指出两者应为不同植物。

2.2 黄花菜、金针菜

“黄花菜”“金针菜”通常为萱草花的俗称。元代《饮食须知》中“红花菜”项下附“黄花菜”云:“黄花菜,味甘性凉,一名萱花。”[27]可见,元代时已有将萱花称为“黄花菜”的记载。《本草纲目》言萱草“今东人采其花跗干而货之,名为黄花菜”[6]450-451,为“黄花菜”即萱草花之力证。清代《本草求原》云:“鹿葱花即萱草……一名忘忧草,金针菜即其花也。”[34]“金针菜”为萱草之异名在清代医家的思维中根深蒂固,其“金针菜”之名在萱草的名方中也有所体现。清代费伯雄[35]治疗“忧愁太过,忽忽不乐,洒淅寒热,痰气不清”的萱草忘忧汤,以“萱草忘忧”为名,方云:“桂枝(五分) 白芍(一钱五分) 甘草(五分) 郁金(二钱) 合欢花(二钱) 广皮(一钱) 半夏(一钱) 贝母(二钱) 茯神(二钱) 柏仁(二钱) 金针菜(一两),煎汤代水。”可见方中萱草之重。因其花色金黄,形如金针,故名“黄花菜”“金针菜”。

古代本草典籍中,黄花菜也常为众多开黄花植物的名称。《本草纲目》中“白花菜”项下有“一种黄花者,名黄花菜,形状相同,但花黄也”[6]694-695;“黄瓜菜”释名也为“黄花菜”,因“其花黄,其气如瓜,故名”[6]705;清代《植物名实图考》中的“绵丝菜”也有一名为“黄花菜”[7]141-142。可见,“黄花菜”虽为萱草之异名,但也有许多因开黄花而名为黄花菜的药物。

“金针菜”最初作为正名收录于明代《滇南本草》中,“治妇人虚烧血干,久服大生气血”[36]480-482,与同时期萱草的功效有较大差异。清代《本草分经》分别将萱草和黄花菜作为两种不同的药物记载,认为萱草“去湿热,通小便,利胸膈,明目”,而黄花菜“通结气,利肠胃”[37]。可见,明清时期就已有学者认为金针菜、黄花菜与萱草并非同种植物。现代植物学将萱草和黄花菜列为同科同属的不同种植物,黄花菜又名金针菜、柠檬萱草,根近肉质,中下部常有纺锤状膨大,花被淡黄色,有时在花蕾顶端带黑紫色,花被管长3~5 cm[1]54。现代本草学家通常认为百合科萱草属植物萱草和黄花菜的根均可作为中药萱草根的来源[32]。

综上,萱草入药历史悠久,本草典籍所载萱草的异名众多,又因产区广泛而造成语言不同、使用习惯差异等,使同名异物现象普遍存在。同名异物,即一

个术语对应多个概念的情况，是歧义产生的根源。萱草的同名异物主要有：一是鹿葱，既是萱草的异名，又是藜芦的异名，现通常指石蒜科石蒜属的植物鹿葱；二是黄花菜、金针菜，既是萱草常用的俗名，又是多种开黄花植物的异名，现通常指与萱草同科同属的植物黄花菜。这些名称虽相同，却代表不同的药物，这些药物与萱草的功效不尽相同甚至完全不同，因此在临床使用过程中应注意区分。

3 误称

3.1 合欢

合欢 *Albizia julibrissin* Durazz.为豆科合欢属落叶乔木，树冠开展；小枝有棱角，嫩枝、花序和叶轴被绒毛或短柔毛；头状花序于枝顶排成圆锥花序，花粉红色[38]。合欢首见于《神农本草经》中，其云：“味甘平。主安五脏，利心志，令人献乐无忧。久服轻身明目得所欲。生山谷。”[39]80不难看出，此功效与《本草图经》中对萱草“主安五脏，利心志，令人好欢乐无忧，轻身明目”的记载极为相似[20]319。因此，古代常将合欢与萱草连用，如西晋张华[40]在《博物志》中就有引《神农本草经》“中药养性，合欢蠲忿，萱草忘忧”的记载；又如晋代《古今注》云：“欲忘人之忧，则赠之以丹棘；丹棘一名忘其忧草，使人忘其忧也。欲蠲人之忿，则赠之青堂；青堂一名合欢，合欢则忘忿。”[16]《本草经集注》中记载合欢入药，而萱草不入药，且在“合欢”项下注明：“诗人又有萱草，皆云即是今鹿葱，不入药用。”[41]

因合欢与萱草通常连用，故极易相混。南宋《通志略》记载为“萱草曰合欢草”[42]，李时珍[6]450-451将其错误指出：“郑樵《通志》乃言萱草一名合欢者，误矣。合欢见木部。”南宋朱熹[43]在批注《诗经》时认为萱草即合欢，这种将萱草误称为合欢的说法在历代本草及经疏中已得到纠正，如清代《蛾术编》云：“不知合欢是高大之树，非萱草比。《集传》误合而一之。”[44]

3.2 漏芦

漏芦 *Stemmacantha uniflora*（L.）Dittrich.是菊科漏芦属多年生草本，根状茎粗厚；茎直立，不分枝，簇生或单生，灰白色，被棉毛，被褐色残存的叶柄；基生叶及下部茎叶全形椭圆形，长椭圆形，倒披针形；头状花序单生茎顶，花序梗粗壮，裸露或有少数钻形小叶；全部小花两性，管状，花冠紫红色[45]。漏芦最早记载于《神农本草经》中：“味苦咸寒。主皮肤热，恶创，疽痔，湿痹，下乳汁。久服轻身益气，耳目聪明，不老延年。一名野兰。生山谷。”[39]28与《本草图经》所载的萱草均有“轻身明目”的功效。

明代《滇南本草》云：“漏芦，一名芦葱，又名萱草，又名宜男花。”[36]483-486《滇南本草》是记录云南本土的地方性本草典籍，认为漏芦与萱草为同种药物，但其他本草典籍均认为漏芦与萱草为两种不同药物。曾育麟[46]认为，兰芷庵先生已知滇产漏芦之实，而仍用漏芦名之者，恐属习从之误。笔者认为，将二者混为一谈，原因大致有二，一是“漏芦”可能被云南当地人称为“芦葱”，而“芦葱”与萱草异名“鹿葱”音同，故以漏芦名之；二是与两者有部分相同的功效有关。

中药的误称误用现象较多，因古代植物学体系尚不完善，医家对药物与植物联系尚不密切，加之民间方言影响以及本草典籍在传抄过程中出现纰漏等。古代萱草的误称主要有两种：一是合欢，因两者功效相似，古籍中又常同时出现，故在传抄过程中易出现句读错误；二是漏芦，在《滇南本草》中因与萱草有部分相似功效，且由于地域方言的差异而在口耳相传过程中有误。受《滇南本草》的影响，《中药大辞典》[47]及《中华本草》[32]102-106中仍将“漏芦果”“漏芦根果”作为“萱草根”的异名，此名不应再继续沿用。1949年以后还有药肆将萱草根当作剧毒中药藜芦出售的现象[48]。这些与萱草混淆的中药，药效迥异，对用药造成极大的安全隐患，在临床应用中应注意区分。

综上，为确保临床用药安全，需对中药名称进行严格规范，按照“一药一名”的原则，正确使用正名。经考证，萱草一药应以“萱草”为植物中文名，根据不同的用药部位，将“萱草根”“萱草嫩苗”“萱草花”作为药材正名。

[参考文献]

[1] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志：第十四卷[M]. 北京：科学出版社，1980.

[2] 赵英，赵娟，田文平. 超大剂量服用萱草根致双目失明死

亡案[J]. 山东中医杂志,2000,19(9):564.
[3] 程俊英. 诗经译注[M]. 上海:上海古籍出版社,2014:85.
[4] 许慎. 说文解字[M]. 段玉裁,注. 杭州:浙江古籍出版社,1998.
[5] 陈藏器. 本草拾遗[M]. 尚志钧,辑释.合肥:安徽科学技术出版社,2002:116.
[6] 李时珍. 本草纲目[M]. 张守康,点校.北京:中国中医药出版社,1998.
[7] 吴淇浚. 植物名实图考[M]. 上海:商务印书馆,1957.
[8] 李鹏飞. 三元参赞延寿书[M]. 上海:上海古籍出版社,1990:43.
[9] 李昉. 太平御览[M]. 上海:上海商务印书馆,1935:3.
[10] 卢之颐. 本草乘雅半偈[M]. 冷方南,王齐南,校点. 北京:人民卫生出版社,1986:557-558.
[11] 曹植. 曹子建集[M]. 北京:中国书店,2018:121.
[12] 李珣. 海药本草辑校本[M]. 尚志钧,辑校. 北京:人民卫生出版社,1997:36.
[13] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 盛维忠,校注. 福州:福建科学技术出版社,1989:680.
[14] 李中梓. 雷公炮制药性解[M]. 钱允治,订正.金芷君,校注. 北京:中国中医药出版社,1998:104.
[15] 周蒙. 茅苡·萱草·芍药:《诗经》采药之民俗例说[J]. 中国韵文学刊,1995,9(1):30-35.
[16] 崔豹. 古今注[M]. 马缟,集. 苏鹗,纂. 北京:商务印书馆,1956:26.
[17] 吴普. 吴普本草[M]. 北京:人民卫生出版社,1987:59-60.
[18] 涂海强.《本草纲目》草部类药名复音词汇隐喻命名始源域研究[J]. 山东理工大学学报:社会科学版,2014,30(4):69-76.
[19] 欧阳询. 艺文类聚[M]. 上海:上海古籍出版社,1965:1396.
[20] 苏颂. 本草图经[M]. 尚志钧,辑校. 合肥:安徽科学技术出版社,1994.
[21] 朱橚. 救荒本草[M]. 王锦秀,汤彦承,译注. 上海:上海古籍出版社,2015:24.
[22] 王钊,储丽红,于翠,等. 中国萱草文化探究[C]//中国观赏园艺研究进展. 北京:中国林业出版社,2012:573-576.
[23] 王士雄. 随息居饮食谱[M]. 聂伯纯,点校. 北京:人民卫生出版社,1987:30.
[24] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 焦振廉,校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:459.
[25] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第十六卷[M]. 北京:科学出版社,1985.
[26] 掌禹锡. 嘉祐本草[M]. 尚志钧,辑复. 北京:中医古籍出版社,2009:272.
[27] 贾铭. 饮食须知[M]. 程绍恩,点校. 北京:人民卫生出版社,1988:24.
[28] 汪绂. 医林纂要探源[M]. 江凌圳,校注. 北京:中国中医药出版社,2015:88.
[29] 龚锡麟. 天宝本草新编[M]. 谢宗万,邬家林,新编. 北京:中医古籍出版社,2001:258-260.
[30] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:人民卫生出版社,1964:263-264.
[31] 中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:人民卫生出版社,1978:572-573.
[32] 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,1999:102-106.
[33] 王国强. 全国中草药汇编[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:1003-1004.
[34] 赵其光. 本草求原[M]. 朱蕴菡,王旭东,校注. 北京:中国中医药出版社,2016:334.
[35] 费伯雄. 医醇賸义[M]. 上海:上海科学技术出版社,1959:36-37.
[36] 兰茂. 滇南本草[M]. 昆明:云南人民出版社,1975.
[37] 姚澜. 本草分经[M]. 陈熠,编选. 上海:上海科学技术出版社,1989:164-166.
[38] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第三十九卷[M]. 北京:科学出版社,1988:65.
[39] 神农本草经[M]. 吴普,述.孙星衍,孙冯翼,辑. 太原:山西科学技术出版社,1991.
[40] 张华. 博物志[M]. 北京:中华书局,1985:56.
[41] 陶弘景. 本草经集注[M]. 尚志钧,尚元胜,辑校. 北京:人民卫生出版社,1994:304-305.
[42] 郑樵. 通志略[M]. 影印本. 上海:上海古籍出版社,1990:793.
[43] 朱熹. 诗经集传[M]. 影印本. 上海:上海古籍出版社,1987:28.
[44] 王鸣盛. 蛾术编[M]. 上海:商务印书馆,1958:957.
[45] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志:第七十八卷[M]. 北京:科学出版社,1987:184.
[46] 曾育麟.《滇南本草》漏芦误辨[J]. 上海中医药杂志,1962(9):35-36.
[47] 南京中医药大学. 中药大辞典(下)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2014:2802-2803.
[48] 张铁军. 萱草根的原植物考证[J]. 中国中药杂志,1993(9):515-517.

◆综　　述◆

黄酮类中药单体干预Nrf2/HO-1通路治疗糖尿病微血管并发症研究进展

刘映君[1],阴永辉[2],王文宽[1],张金涛[1],孔　畅[1]

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

[摘要] 糖尿病微血管并发症是糖尿病最主要的慢性并发症。研究表明,核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路是治疗糖尿病微血管并发症的重要靶点。黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、二氢异黄酮、查耳酮、黄烷醇、花青素等黄酮类中药单体可以通过调控Nrf2/HO-1信号通路发挥缓解氧化应激、减少炎症反应、抑制细胞凋亡、减轻纤维化、改善血流动力学等作用,从而达到治疗糖尿病视网膜病变、糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变等多种糖尿病微血管并发症的目的。参考文献66篇。

[关键词] 糖尿病微血管并发症;核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶-1信号通路;黄酮类中药单体;氧化应激;炎症反应;细胞凋亡;纤维化;血流动力学

[中图分类号] R259.872　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2024)02-0246-08

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.019

Research Progress of Flavonoid Monomer in Treating Diabetic Microangiopathy by Regulating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway

LIU Yingjun[1], YIN Yonghui[2], WANG Wenkuan[1], ZHANG Jintao[1], KONG Chang[1]

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

Abstract Diabetic microangiopathy is the most important chronic complication of diabetes mellitus (DM). Studies have shown that nuclear factor-erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 (Nrf2/HO-1) signaling pathway is an important target for the treatment of diabetic microangiopathy. Flavonoids, flavonols, dihydroflavonoids, isoflavones, dihydroisoflavones, chalcones, flavanols, anthocyanins and other flavonoid monomers of Chinese materia medica can alleviate oxidative stress, reduce inflammatory response, inhibit apoptosis, alleviate fibrosis and improve hemodynamics, etc. by regulating Nrf2/HO-1 signaling pathway, so as to achieve the purpose of treating diabetic retinopathy, diabetic cardiomyopathy, diabetic nephropathy, diabetic peripheral neuropathy and other diabetic microvascular complications. There are 66 references in total.

Keywords diabetic microangiopathy; nuclear factor-

[收稿日期] 2023-11-15

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82104727);山东省自然科学基金项目(编号:ZR2021MH088)

[作者简介] 刘映君(1997—),女,山东寿光人,2021年级硕士研究生,研究方向:中医药防治内分泌代谢性疾病。电话:15194180613;邮箱:lyj19971997@126.com。

[通信作者] 阴永辉(1975—),女,山东肥城人,医学博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,主要从事中医药防治内分泌代谢性疾病的研究。电话:13066004500;邮箱:yyhszyy@163.com。

erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 signaling pathway;flavonoid monomer of Chinese materia medica; oxidative stress; inflammatory response; apoptosis; fibrosis; hemodynamics

糖尿病是一种以血糖升高为特点的慢性代谢性疾病。根据国际糖尿病联合会(IDF)最新调查数据显示，2019年全球约有4.63亿糖尿病人群，到2045年，糖尿病人群预计达到7亿[1]。中国糖尿病患病人数及患病上升率位居全球首位，严重威胁居民健康生活和社会经济发展[2]。糖尿病基础上发展而来的糖尿病微血管并发症是糖尿病最主要的并发症，主要包括糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病心肌病(DCM)、糖尿病肾病(DN)、糖尿病周围神经病变(DPN)、糖尿病足(DF)。糖尿病微血管并发症以糖尿病微血管慢性病变为主要临床表现，主要特征为微循环障碍、内皮损伤、血黏增高、血管瘤形成、微血管异常生长和渗出，引发神经感觉异常及眼、心脏、肾、神经、足等组织器官功能障碍，发病率高，治疗难度大，是糖尿病致死致残最重要的原因[3]。

糖尿病微血管并发症发病机制复杂，涉及代谢、遗传、血流动力学、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡、纤维化等因素[4]。目前临床上多常规应用西药控制血糖、血压等以延缓病情，存在控制效果不佳、不良反应明显、治疗成本高等问题，因此，寻找更为有效的治疗靶点及天然药物替代疗法是解决糖尿病微血管并发症的治疗关键[5]。核转录因子红系2相关因子2/血红素加氧酶-1(Nrf2/HO-1)信号通路是调节氧化应激、炎症、细胞凋亡的重要途径[6]，是治疗糖尿病微血管并发症的希望靶点。中医药在治疗糖尿病微血管并发症方面具有多成分、多途径、多靶点的优势，近年来大量中药单体治疗糖尿病微血管并发症的实验研究不断开展，天然药物黄酮类中药单体及其制剂广泛用于治疗各种慢性病，具有显著的药理活性且取得了良好的治疗效果。

本文对近年黄酮类中药单体通过Nrf2/HO-1通路防治糖尿病微血管并发症的研究进展进行总结归纳，以期为中医药治疗糖尿病微血管并发症提供更多有效理论依据和方法。

1　Nrf2/HO-1通路是参与糖尿病微血管并发症的关键通路

Nrf2是调节氧化应激的关键因子，HO-1具有抗氧化作用，Nrf2调控其下游HO-1表达，Nrf2/HO-1信号通路是调节氧化应激、炎症、细胞凋亡的重要途径。Nrf2是碱性亮氨酸拉链蛋白Cap-n-Collar转录因子家族的成员，包含7个高度保守的结构域，HO-1则是血红素加氧酶家族的一员，两者均是调节细胞氧化应激反应的关键因素。在正常生理状态下，Nrf2与Kelch环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)结合并稳定存在于细胞质中，氧化应激及其他病理条件刺激Nrf2从复合物中解离并转运到细胞核，与相关基因启动子抗氧化反应元件(ARE)形成新的二聚体(Nrf2-Maf)，Nrf2介导的转录过程启动调节下游基因表达，激活一系列抗氧化酶和Ⅱ相抗氧化酶，如HO-1、醌氧化还原酶1(NQO1)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)，去除活性氧自由基(ROS)、丙二醛(MDA)等，形成抗氧化应激、抗炎、抗细胞凋亡等保护机制[7-8]。

Nrf2/HO-1是抗氧化应激主要作用通路，同时与炎症反应和细胞凋亡密切相关[9]。研究发现DN患者肾组织处于氧化应激状态，高糖刺激产生过量ROS，诱导Nrf2表达增加，氧化应激状态下Nrf2/HO-1通路激活，起到保护肾组织的作用[10-11]。同时氧化应激初期Nrf2表达增加，上调HO-1表达维持细胞稳态，防止细胞凋亡，不过随着疾病发展，持续增加的ROS抑制Nrf2、HO-1、谷胱甘肽(GSH)等表达，进一步加剧氧化应激、炎症反应和细胞凋亡[12-14]。急性高糖环境上调Nrf2的表达，但持续性高糖环境则会降低其表达，Nrf2表达下降会加剧DPN进展，靶向激活Nrf2/HO-1通路是治疗DPN的潜在机制[15-16]。另外，Nrf2及其下游基因HO-1对于改善心肌缺血-再灌注损伤，缓解DCM中高糖诱导的氧化损伤中起关键作用[17-18]，HE等[19]发现敲除Nrf2的小鼠心肌细胞更易凋亡，Nrf2及其下游HO-1是调节氧化应激、防御DCM的关键调节因子。这些研究表明，持续性高糖状态会通过各种通路抑制Nrf2表达，加剧氧化应激、炎症反应及细胞凋亡，微循环障碍加剧，血管内皮持续损伤变形，眼、心脏、肾、神经、足等组织器官进一步损伤，糖尿病微血管并发症持续进展，而调节Nrf2/

HO-1通路是缓解氧化应激、炎症反应及细胞凋亡的关键通路，是治疗糖尿病微血管并发症的关键靶点。

2 黄酮类化合物干预Nrf2/HO-1通路改善糖尿病微血管并发症

中草药中广泛存在着天然单体成分如黄酮类、生物碱类、皂苷类、环烯醚萜类等，其中黄酮类化合物是来源于自然界的天然有机化合物，根据中央三碳链结构的氧化程度、β-环连接位等特点进行分类，主要分为黄酮、黄酮醇、二氢黄酮、异黄酮、二氢黄酮醇、查耳酮、黄烷醇、花青素等，是中草药中的有效成分，在糖尿病及其并发症的治疗中显示出诸多药理活性作用[20-22]。

2.1 黄酮类

木犀草素是一种具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤等多重药理活性的天然黄酮类化合物，存在于在中草药金银花、野菊花、夏枯草、荆芥、紫苏叶中[23]。木犀草素增加心肌组织中Nrf2及其下游抗氧化基因HO-1、SOD、GSH-Px和过氧化氢酶（CAT）表达，调节Keap1的S-亚硝基化，减轻糖尿病大鼠心脏缺血再灌注损伤及氧化应激损伤，改善左心室血流动力学，减少糖尿病心肌损伤[24]。此外，实验证明木犀草素对DPN也具有潜在治疗价值，其以剂量依赖性方式显著改善糖尿病大鼠神经功能异常，增加糖尿病大鼠背根神经节（DRG）中的Nrf2、HO-1表达，减少ROS及MDA生成，表明木犀草素可能通过Nrf2/HO-1通路消除ROS引起的氧化应激损伤以改善神经感觉异常[25]。上述研究表明，木犀草素靶向Nrf2/HO-1通路治疗DCM、DPN的作用机制同为缓解氧化应激，临床可针对抗炎、抗氧化应激作用机制，进行木犀草素治疗糖尿病微血管并发症的新药研发。

淫羊藿苷是从淫羊藿中提取的类黄酮类化合物，具有保护神经元、抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用[26]。Wang等[27]通过DN体内体外实验证明淫羊藿苷增加高糖（HG）处理的人肾小球系膜细胞中HO-1、NQO1等抗氧化酶的表达活性，同时淫羊藿苷作为G蛋白欧联雌激素受体（GPER）激活剂，促进Nrf2/Keap1复合物的解离，激活Nrf2通路，减少了ROS产生和细胞外基质（ECM）沉积。淫羊藿苷还可以通过激活Nrf2/HO-1通路促进sestrin2蛋白（Sesn2）依赖的线粒体自噬降解Keap1，抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3（NLRP3）炎性小体的表达[28]。这些实验研究表明，淫羊藿苷阻碍纤连蛋白产生，减轻肾小球肥大，抑制肾小球系膜基质增生，有效缓解肾微血管损伤，其改善DN的潜在机制与Nrf2/HO-1通路密切相关。

灯盏花乙素是一种提取自黄芩、半枝莲等中的天然类黄酮，具有抗糖尿病、抗癌、神经保护、心脑血管保护等多重药理作用[29]。Mei等[30]研究证明灯盏花乙素能够抑制核转录因子-κB（NF-κB）活化和肿瘤坏死因子-α（TNF-α）表达，激活Nrf2通路，减少氧化应激和炎症反应，减轻视网膜屏障损伤以缓解DR。Xu等[31]通过小鼠实验发现灯盏花乙素下调NLRP3、NF-κB表达，上调活化磷酸蛋白激酶B（p-AKT）、Nrf-2、HO-1表达，缓解心肌组织的炎症反应和氧化应激水平，改善心肌纤维化，是DCM的潜在治疗剂。灯盏花素片展现出改善微循环的有效作用，临床上已用于心脑血管疾病治疗并有希望成为糖尿病微血管并发症的新型保护剂。

芹菜素是存在于车前子、络石藤等中草药中的类黄酮，毒性小[32]。Zhang等[33]在针对治疗DN的细胞实验中发现芹菜素能够下调人肾小管上皮细胞内MDA，上调SOD和CAT，同时增加Nrf2和HO-1的mRNA表达，研究结果显示芹菜素可能通过激活Nrf2通路抑制氧化应激及炎症反应，保护肾小管上皮细胞免受HG诱导的损伤。芹菜素对糖尿病治疗作用原理主要为抗氧化，且在蔬菜芹菜中大量存在芹菜素体现了中医“药食同源”学说。

黄芩苷是提取自黄芩干燥根中的黄酮类化合物，具有抗炎、抗氧化等作用，对于糖尿病及其并发症具有防治作用[34]。Li等[35]实验发现黄芩苷能够增加Nrf2、HO-1、SOD、GSH和NQO1的表达，下调MDA及氧化型谷胱甘肽（GSSG），恢复腺苷酸活化蛋白激酶（AMPK）磷酸化水平，减轻氧化应激，有效改善糖尿病小鼠心脏脂质代谢、缓解心肌肥大及心肌纤维化，实验结果明确表明黄芩苷是Nrf2的有效诱导剂，具有治疗DCM的潜在价值。

2.2 黄酮醇类

槲皮素是黄酮醇类化合物，具有抗糖尿病、抗氧化、抗病毒、抗炎等多重作用，广泛存在于刺五加、桔梗、虎杖、银杏叶等中药中[36]。Shi等[37]将大鼠DRG神经元暴露于HG中制作成糖尿病神经病变体外模

型，研究发现高糖通过增加细胞内ROS水平并激活NF-κB信号通路加快DRG神经元凋亡，槲皮素可以清除DRG神经元中ROS，抑制NF-κB通路及炎症因子白细胞介素-6（IL-6）、TNF-α的表达，增加Nrf-2和HO-1的表达，防治高糖诱导的神经元凋亡，减轻炎症反应和氧化损伤，是治疗DPN的潜在药物。Shi等[38]进一步研究证明，槲皮素、肉桂醛、水蛭素三者组合可减少ROS、激活Nrf2/HO-1通路、抑制NF-κB通路，减轻DRG神经元凋亡，效果优于单个单体干预的效果。

芦丁是一类具有抗炎、抗氧化、抗糖尿病、保肝、护肾等多种作用的黄酮类化合物，能够减少ROS及炎症因子的产生，能有效治疗糖尿病及其并发症[39]。Tian等[40]实验显示芦丁显著增加DPN大鼠坐骨神经Na^+、K^+-ATP酶活性，降低DPN大鼠背DRG中半胱天冬酶-3表达，增加了DRG中Nrf2及HO-1表达，有效减轻氧化应激和神经炎症，改善糖尿病大鼠运动和感觉神经传导速度。Mittal等[41]进一步研究发现芦丁联合尼美舒利能够激活Nrf2/HO-1通路，下调ROS及MDA，上调SOD、CAT、GSH，有效降低DPN大鼠炎症反应及氧化损伤，对HG诱导的神经病变具有改善作用。Zaghloul等[42]将芦丁与硒纳米颗粒同时治疗DN大鼠，能够上调Nrf-2/HO-1表达，下调非受体型酪氨酸蛋白激酶2/信号转导及转录激活因子3（JAK2/STAT3）表达，对DN具有潜在治疗作用。同时，中药单体与西药组合、植物类与矿物类天然化合物组合证实了多学科、多领域联合治疗能够取得理想的效果。

山柰酚是一种黄酮醇型类黄酮，存在于马齿苋、槐花、银杏叶等中药中，具有抗炎、抗癌、保护心脏等作用[43]。Alshehri等[44]研究发现山柰酚增加Nrf2和HO-1表达，上调SOD和GSH，下调ROS、MDA、TNF-α、IL-6表达，抑制c-Jun氨基末端激酶（JNK）磷酸化和NF-κB-p65激活，改善DN大鼠空腹血糖和胰岛素水平，缓解氧化应激和炎症反应，实验表明山柰酚能够通过Nrf-2/HO-1轴发挥抗氧化应激作用防治链脲佐菌素（STZ）诱导的DN。Chen等[45]通过实验研究发现，山柰酚显著抑制HG诱导的ROS、TNF-α表达增加及NF-κB通路激活，同时激活Nrf-2/HO-1通路，减弱小鼠心脏组织中巨噬细胞浸润，抑制氧化应激和炎症反应，减轻心肌纤维化及细胞凋亡，是DCM的潜在治疗剂。山柰酚作用靶点丰富并通过改善胰岛素水平降低血糖，有希望成为新一代胰岛素增敏剂。

高良姜素提取自高良姜根，是一种具有抗癌、抗病毒、抗糖尿病等多种生物活性的黄酮类化合物[46]。Zhang等[47]通过实验证明高良姜素通过抑制细胞外信号调节激酶1/2（ERK1/2）、NF-κB、迁移相关基因早期生长反应基因1（Egr1）信号通路、减轻胶质细胞活化、抑制TNF-α炎症因子产生而减少炎症反应，同时高良姜素还通过激活Nrf2通路减轻氧化应激损伤，缓解血液视网膜屏障破裂，含高良姜素饮食及高良姜素药物制剂对治疗DR具有一定疗效。

2.3　二氢黄酮类

圣草酚是一种天然黄烷酮，具有抗糖尿病、抗炎、抗氧化、神经保护、心脏保护、肝脏保护等多重药理作用[48]。实验研究发现，圣草酚增加大鼠视网膜神经节细胞中SOD、GSH-Px表达，促进Nrf2的核易位，增加HO-1表达，减少ROS产生，圣草酚增加视网膜神经节细胞活力，保护细胞免受HG诱导的氧化应激、炎症反应及细胞凋亡，这些药理作用可能通过调节Nrf2/HO-1通路实现，从而减轻DR[49]。

2.4　异黄酮类

金雀异黄素是一种存在于葛根、山豆根等豆科植物和齿状植物中的天然异黄酮化合物，具有抗肿瘤、抗氧化等作用，金雀异黄素抗癌作用显著，近年来，对其治疗糖尿病方面的研究增多[50]。贾强等[51]实验研究发现金雀异黄素减轻了糖尿病大鼠心肌超微结构损伤，增加了心肌组织中MDA、GSH-Px、SOD、CAT、Nrf2、HO-1的表达，下调MDA，提示金雀异黄素减轻DCM氧化损伤可能与调节Nrf2/HO-1通路相关。通过进一步研究发现，金雀异黄素能够抑制氧化应激反应、改善糖尿病大鼠肾小球形态、缓解肾纤维化，这些糖尿病肾脏保护作用与激活Nrf2/HO-1通路、抑制转化生长因子β1/Smad同源物3（TGF-β1/Smad3）通路、减低胶原蛋白Ⅳ表达有关[52]。金雀异黄素对糖尿病心肌与肾脏的研究证实，对具有共同发病基础和病理变化的不同糖尿病微血管并发症进行相同药物治疗的横向对比研究，可更全面地认识疾病机制与药物疗效。

2.5 二氢异黄酮类

高丽槐素是从苦参根中提取的二氢异黄酮类化合物，具有抗肿瘤、抗菌等生物活性[53]。Guo等[54]通过实验发现高丽槐素上调Nrf2和HO-1表达，调节Nrf2/Keap1/抗氧化反应原件（ARE）通路，抑制Toll样受体4（TLR4）/髓样分化因子88（MYD88）/NF-κB炎症通路激活，剂量依赖性地减少糖尿病大鼠炎症反应、细胞凋亡及氧化应激，减轻糖尿病大鼠模型肾小球、肾小管损伤及间质纤维化，是DN的潜在治疗剂。这一研究显示了高丽槐素的多靶点优势，具有治疗糖尿病的应用前景。

鱼藤素是来源于荜橙茄根中的黄酮类化合物，具有抗炎、抗癌、神经保护的作用[55]。Chen等[56]通过研究表明鱼藤素能够上调Nrf2及HO-1表达，抑制ROS和MDA，增强钠钾ATP酶活性，抑制DRG神经元中半胱天冬酶-3的水平，减轻神经炎症和氧化应激水平，恢复DPN大鼠部分神经元的传导速度，改善DPN大鼠感觉异常，实验证明鱼藤素通过激活Nrf-2通路对DPN产生治疗作用。但是荜橙茄会导致阴虚火旺，多数糖尿病患者需忌服，鱼藤素是否能够应用于糖尿病微血管并发症的治疗值得商榷。

2.6 查耳酮类

异甘草素是存在于甘草根茎中的查尔酮类化合物，具有抗炎、抗肿瘤等多重作用，其治疗糖尿病的作用也有报道[57]。Gu等[58]发现异甘草素抑制JNK、ERK的磷酸化，并通过激活Nrf2/HO-1及抑制MAPK信号通路缓解氧化应激和炎症反应，有效抑制HG诱导的心肌肥大、心肌纤维化及细胞凋亡，是防治DCM的潜在有效药物。Huang等[59]研究证明异甘草素通过上调沉默信息调节因子2相关酶1（SIRT1）从而激活Nrf-2/HO-1通路，抑制MAPK信号通路，减少ROS过度产生，缓解氧化应激及炎症反应，改善高糖诱导的肾纤维化和细胞凋亡。异甘草素是常用的食品添加剂，基于“药食同源”学说，利用新兴制药技术与组学技术开发治疗糖尿病微血管并发症的异甘草素类药品具有前景。

2.7 黄烷醇类

表儿茶素没食子酸酯是来源于绿茶的一种类黄酮，具有抗炎、抗氧化、保护神经等作用[60]。Sun等[61]研究发现表儿茶素没食子酸酯能够通过激活Nrf2通路，上调Nrf2及其下游HO-1、NQO1，缓解Nrf2/HO-1通路介导的氧化应激及炎症反应，减轻糖尿病小鼠肾脏纤维化及蛋白尿，而这些改善DN的作用在Nrf2敲除的小鼠上表现不明显。Romeo等[62]发现儿茶素没食子酸酯能够激活高糖诱导的大鼠神经元细胞中Nrf2的表达，上调HO-1，从而减轻氧化应激、防止葡萄糖氧化酶（GOX）细胞凋亡，对糖尿病神经病变具有潜在治疗价值。

2.8 花色素类

花青素是一种广泛存在于天然植物中的水溶性的类黄酮类化合物，Song等[63]研究发现蓝莓中的花青素能够增加GSH表达及GSH-Px活性，降低MDA及ROS表达，逆转高糖环境下上调的血管内皮生长因子（VEGF）及白细胞介素-1β（IL-1β），增加Nrf-2和HO-1表达，实验表明花青素可能通过调节Nrf2/HO-1通路保护糖尿病视网膜细胞免受炎症及氧化应激的损伤，减少细胞凋亡，改善糖尿病鼠视网膜血流动力。近年来许多文献报道了多种天然植物中的花青素提取物对糖尿病微血管并发症的治疗作用，其机制与抗氧化应激、抗细胞凋亡密切相关，对糖尿病微血管并发症具有广阔的治疗前景。

3 结束语

Nrf2/HO-1的激活可以调节葡萄糖稳态和氧化还原稳态，减轻炎症反应、细胞凋亡及氧化应激，改善组织纤维化和血流动力学，是糖尿病微血管病变的重要靶点。本课题组一直从事对Nrf2/HO-1通路与糖尿病微血管并发症相关性的研究，在动物实验中验证了Nrf2/HO-1通路的激活可以改善Cys-C、β_2-MG、MDA、T-AOC等炎性因子水平，有效缓解糖尿病小鼠肾损伤[64]；在临床研究中验证了Nrf2的激活可以缓解氧化应激，改善DN患者病情，并用不同配比的芪归药对干预DN患者，取得了理想的临床疗效[65-66]。中医药针对发病机制复杂的糖尿病及其并发症具有治疗优势。近年来中药单体作为中医药学科的研究热门，具有种类多、安全性高、药理作用广泛等优势。

糖尿病微血管并发症涉及眼、心脏、肾、神经、足多个组织器官，以氧化应激、炎症反应、细胞凋亡为主要病理变化的微血管病变是其发病基础，目前许多文献报道了黄酮类单体干预糖尿病微血管病变的有效性，但这些研究往往只针对一种并发症，以Nrf2/HO-1通路为中心，对具有共同发病机制和病理变化的糖尿病微血管并发症进行横向对比探索是寻求创

新疗法的可突破之处。Nrf2/HO-1是治疗糖尿病微血管并发症重要信号通路,以Nrf2/HO-1为中心进行包括其上下游许多细胞因子及生长因子的多靶点的中药单体干预研究值得探索。另外,许多单体成分存在疗效好却利用度底、储量少等问题,应针对多种黄酮类单体联合其他类单体制剂、单体制剂联合中药复方、中药单体制剂联合西药制剂等多药成分组合进行相关研究。同时充分结合网络药理学、代谢组学、蛋白组学、免疫组学、基因组学等新兴科研技术,从动物实验过渡到临床试验,将中医理论基础与现代科研技术相结合,不断探索与发挥中西医结合治疗糖尿病微血管并发症的独特优势。

[参考文献]

[1] SAEEDI P,PETERSOHN I,SALPEA P,et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045:results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas,9th edition[J]. Diabetes Res Clin Pract,2019,157:107843.

[2] MA R C W. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia,2018,61(6):1249-1260.

[3] SORRENTINO F S,MATTEINI S,BONIFAZZI C,et al. Diabetic retinopathy and endothelin system:microangiopathy versus endothelial dysfunction[J]. Eye,2018,32(7):1157-1163.

[4] MADONNA R,BALISTRERI C R,GENG Y J,et al. Diabetic microangiopathy:pathogenetic insights and novel therapeutic approaches[J]. Vascul Pharmacol,2017,90:1-7.

[5] GINWALA R,BHAVSAR R,CHIGBU D I,et al. Potential role of flavonoids in treating chronic inflammatory diseases with a special focus on the anti-inflammatory activity of apigenin[J]. Antioxidants,2019,8(2):35.

[6] LOBODA A,DAMULEWICZ M,PYZA E,et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development,oxidative stress response and diseases:an evolutionarily conserved mechanism[J]. Cell Mol Life Sci,2016,73(17):3221-3247.

[7] TONELLI C,CHIO I IC,TUVESON D A. Transcriptional regulation by Nrf2[J]. Antioxid Redox Signal,2018,29(17):1727-1745.

[8] HE F,RU X,WEN T. NRF2,a transcription factor for stress response and beyond[J]. Int J Mol Sci,2020,21(13):E4777.

[9] LI W G,KHOR T O,XU C J,et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFκB-inflammatory response and elicits apoptosis[J]. Biochem Pharmacol,2008,76(11):1485-1489.

[10] JIANG T,HUANG Z P,LIN Y F,et al. The protective role of Nrf2 in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Diabetes,2010,59(4):850-860.

[11] DANDONA P,THUSU K,COOK S,et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus[J]. Lancet,1996,347(8999):444-445.

[12] ZHONG Q,MISHRA M,KOWLURU R A. Transcription factor Nrf2-mediated antioxidant defense system in the development of diabetic retinopathy[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci,2013,54(6):3941-3948.

[13] KOWLURU R A,MISHRA M. Epigenetic regulation of redox signaling in diabetic retinopathy:role of Nrf2[J]. Free Radic Biol Med,2017,103:155-164.

[14] GAO L,MANN G E. Vascular NAD(P)H oxidase activation in diabetes:a double-edged sword in redox signalling[J]. Cardiovasc Res,2009,82(1):9-20.

[15] GANESH YERRA V,NEGI G,SHARMA S S,et al. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF-κB pathways in diabetic neuropathy[J]. Redox Biol,2013,1(1):394-397.

[16] KUMAR A,MITTAL R. Nrf2:a potential therapeutic target for diabetic neuropathy[J]. Inflammopharmacology,2017,25(4):393-402.

[17] GE Z D,LIAN Q,MAO X W,et al. Current status and challenges of NRF2 as a potential therapeutic target for diabetic cardiomyopathy[J]. Int Heart J,2019,60(3):512-520.

[18] LI B,LIU S J,MIAO L N,et al. Prevention of diabetic complications by activation of Nrf2:diabetic cardiomyopathy and nephropathy[J]. Exp Diabetes Res,2012,(2012):216512.

[19] HE X Q,KAN H,CAI L,et al. Nrf2 is critical in defense against high glucose-induced oxidative damage in cardiomyocytes[J]. J Mol Cell Cardiol,2009,46(1):47-58.

[20] ULLAH A,MUNIR S,BADSHAH S L,et al. Important flavonoids and their role as a therapeutic agent[J]. Molecules,2020,25(22):E5243.

[21] DOMASZEWSKA-SZOSTEK A,PUZIANOWSKA-KUŹNICKA M,KURYŁOWICZ A. Flavonoids in skin senescence prevention and treatment[J]. Int J Mol Sci,2021,22(13):6814.

[22] PELUSO I,MIGLIO C,MORABITO G,et al. Flavonoids and immune function in human:a systematic review[J]. Crit Rev Food Sci Nutr,2015,55(3):383-395.

[23] ASHRAFIZADEH M,AHMADI Z,FARKHONDEH T,et al. Autophagy regulation using luteolin:new insight into its anti-tumor activity[J]. Cancer Cell Int,2020,20(1):537.

[24] XIAO C,XIA M L,WANG J,et al. Luteolin attenuates cardiac ischemia/reperfusion injury in diabetic rats by modulating Nrf2 antioxidative function[J]. Oxid Med Cell Longev,2019:2719252.

[25] LI M,LI Q,ZHAO Q S,et al. Luteolin improves the impaired nerve functions in diabetic neuropathy:behavioral and biochemical evidences[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8(9):10112-10120.

[26] 王义翠,彭慧霞,夏子岚,等. 淫羊藿苷药理作用及应用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2023,41(6):182-186.

[27] WANG K,ZHENG X L,PAN Z Z,et al. Icariin prevents extracellular matrix accumulation and ameliorates experimental diabetic kidney disease by inhibiting oxidative stress via GPER mediated p62-dependent Keap1 degradation and Nrf2 activation[J]. Front Cell Dev Biol,2020,8:559.

[28] DING X S,ZHAO H Z,QIAO C. Icariin protects podocytes from NLRP3 activation by Sesn2-induced mitophagy through the Keap1-Nrf2/HO-1 axis in diabetic nephropathy[J]. Phytomedicine,2022,99:154005.

[29] 葛文秀,罗云,谢学恒,等. 灯盏花乙素药理作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(22):193-200.

[30] MEI X Y,ZHANG T Y,OUYANG H,et al. Scutellarin alleviates blood-retina-barrier oxidative stress injury initiated by activated microglia cells during the development of diabetic retinopathy[J]. Biochem Pharmacol,2019,159:82-95.

[31] XU L J,CHEN R C,ZHANG X,et al. Scutellarin protects against diabetic cardiomyopathy via inhibiting oxidative stress and inflammatory response in mice[J]. Ann Palliat Med,2021,10(3):2481-2493.

[32] SALEHI B,VENDITTI A,SHARIFI-RAD M,et al. The therapeutic potential of apigenin[J]. Int J Mol Sci,2019,20(6):1305.

[33] ZHANG J C,ZHAO X M,ZHU H L,et al. Apigenin protects against renal tubular epithelial cell injury and oxidative stress by high glucose via regulation of NF-E2-related factor 2(Nrf2) pathway[J]. Med Sci Monit,2019,25:5280-5288.

[34] WANG Y R,LIU Z,LIU G Y,et al. Research progress of active ingredients of scutellaria baicalensis in the treatment of type 2 diabetes and its complications[J]. Biomed Pharmacother,2022,148:112690.

[35] LI R,LIU Y,SHAN Y G,et al. Bailcalin protects against diabetic cardiomyopathy through Keap1/Nrf2/AMPK-mediated antioxidative and lipid-lowering effects[J]. Oxid Med Cell Longev,2019:3206542.

[36] ANSARI P,CHOUDHURY S T,SEIDEL V,et al. Therapeutic potential of quercetin in the management of type-2 diabetes mellitus[J]. Life(Basel),2022,12(8):1146.

[37] SHI Y,LIANG X C,ZHANG H,et al. Quercetin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury in vitro through Nrf-2/HO-1 activation and NF-κB inhibition[J]. Acta Pharmacol Sin,2013,34(9):1140-1148.

[38] SHI Y,LIANG X C,ZHANG H,et al. Combination of quercetin, cinnamaldehyde and hirudin protects rat dorsal root ganglion neurons against high glucose-induced injury through Nrf-2/HO-1 activation and NF-κB inhibition[J]. Chin J Integr Med,2017,23(9):663-671.

[39] GHORBANI A. Mechanisms of antidiabetic effects of flavonoid rutin[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 96:305-312.

[40] TIAN R F,YANG W Q,XUE Q,et al. Rutin ameliorates diabetic neuropathy by lowering plasma glucose and decreasing oxidative stress via Nrf2 signaling pathway in rats[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 771:84-92.

[41] MITTAL R,KUMAR A,SINGH D P,et al. Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy:targeting Nrf2/HO-1/NF-kB and COX signalling pathway[J]. Inflammopharmacology,2018,26(3):755-768.

[42] ZAGHLOUL R A,ABDELGHANY A M,SAMRA Y A. Rutin and selenium nanoparticles protected against STZ-induced diabetic nephropathy in rats through downregulating Jak-2/Stat3 pathway and upregulating Nrf-2/HO-1 pathway[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 933:175289.

[43] REN J,LU Y F,QIAN Y H,et al. Recent progress regarding kaempferol for the treatment of various diseases[J]. Exp Ther Med,2019,18(4):2759-2776.

[44] ALSHEHRI A S. Kaempferol attenuates diabetic nephropathy in streptozotocin-induced diabetic rats by a hypoglycaemic effect and concomitant activation of the Nrf-2/Ho-1/antioxidants axis[J]. Arch Physiol Biochem, 2023,129(4):984-997.

[45] CHEN X,QIAN J,WANG L,et al. Kaempferol attenuates hyperglycemia-induced cardiac injuries by inhibiting inflammatory responses and oxidative stress[J]. Endocrine, 2018,60(1):83-94.

[46] FANG D, XIONG Z, XU J, et al. Chemopreventive mechanisms of galangin against hepatocellular carcinoma: A review[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2054-2061.

[47] ZHANG T Y, MEI X Y, OUYANG H, et al. Natural flavonoid galangin alleviates microglia-trigged blood-retinal barrier dysfunction during the development of diabetic retinopathy[J]. J Nutr Biochem,2019,65:1-14.

[48] ISLAM A, ISLAM M S, RAHMAN M K, et al. The pharmacological and biological roles of eriodictyol[J]. Arch Pharm Res,2020,43(6):582-592.

[49] LV P L,YU J N,XU X Y et al. Eriodictyol inhibits high glucose-induced oxidative stress and inflammation in retinal ganglial cells[J]. J Cell Biochem,2019,120(4):5644-5651.

[50] JAIN R,BOLCH C,AL-NAKKASH L,et al. Systematic review of the impact of genistein on diabetes-related outcomes[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2022,323(3):R279-R288.

[51] 贾强,王元元,刘小粉,等. 金雀异黄酮对糖尿病大鼠心肌Nrf2/HO-1通路的影响[J]. 中南大学学报(医学版), 2019,44(8):850-856.

[52] JIA Q,YANG R,LIU X F,et al. Genistein attenuates renal fibrosis in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Mol Med Rep,2019,19(1):423-431.

[53] PARK J S,SEONG Z K,KIM M S,et al. Production of flavonoids in callus cultures of Sophora flavescens Aiton[J]. Plants(Basel),2020,9(6):688.

[54] GUO J H,LI J Y,WEI H,et al. Maackiain protects the kidneys of type 2 diabetic rats via modulating the Nrf2/HO-1 and TLR4/NF-κB/caspase-3 pathways[J]. Drug Des Devel Ther,2021,15:4339-4358.

[55] LIN Z Y,YUN Q Z,WU L,et al. Pharmacological basis and new insights of deguelin concerning its anticancer effects[J]. Pharmacol Res,2021,174:105935.

[56] CHEN J,LIU W J,YI H,et al. The natural rotenoid deguelin ameliorates diabetic neuropathy by decreasing oxidative stress and plasma glucose levels in rats via the Nrf2 signalling pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018,48(3):1164-1176.

[57] GAUR R,YADAV K S,VERMA R K,et al. In vivo anti-diabetic activity of derivatives of isoliquiritigenin and liquiritigenin[J]. Phytomedicine, 2014, 21(4): 415-422.

[58] GU X M,SHI Y J,CHEN X J,et al. Isoliquiritigenin attenuates diabetic cardiomyopathy via inhibition of hyperglycemia-induced inflammatory response and oxidative stress[J]. Phytomedicine,2020,78:153319.

[59] HUANG X, SHI Y, CHEN H, et al. Isoliquiritigenin prevents hyperglycemia-induced renal injuries by inhibiting inflammation and oxidative stress via SIRT1-dependent mechanism[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(12):1040.

[60] PERVIN M, UNNO K, OHISHI T, et al. Beneficial effects of green tea catechins on neurodegenerative diseases[J]. Molecules,2018,23(6):1297.

[61] SUN W X,LIU X X,ZHANG H F,et al. Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy via disabling KEAP1[J]. Free Radic Biol Med,2017, 108:840-857.

[62] ROMEO L, INTRIERI M, D'AGATA V, et al. The major green tea polyphenol,(−)-epigallocatechin-3-gallate, induces heme oxygenase in rat neurons and acts as an effective neuroprotective agent against oxidative stress[J]. J Am Coll Nutr,2009,28(Suppl):492S-499S.

[63] SONG Y,HUANG L L,YU J F. Effects of blueberry anthocyanins on retinal oxidative stress and inflammation in diabetes through Nrf2/HO-1 signaling[J]. J Neuroimmunol,2016,301:1-6.

[64] 孔畅,陈东峰,阴永辉,等. 基于Nrf2/HO-1通路探讨黄芪-当归药对改善糖尿病小鼠肾脏氧化损伤的机制[J]. 中华中医药杂志,2022,37(6):3165-3170.

[65] 张效丽,周吉,阴永辉. 芪归药对治疗糖尿病肾病疗效及对Nrf2通路的影响[J]. 山东中医杂志,2020,39(9): 944-949.

[66] 周吉,王子晨,辛颖倩,等. 芪归药对干预气虚血瘀型T2DM大血管病变患者血清MDA、GSH-Px水平的临床研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(12):2879-2882.

近10年温针灸治疗脑卒中后痉挛作用机制研究

张文霞[1],颜纯淳[2],张 阔[3],王义善[1],王从安[2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东第一医科大学附属颈肩腰腿痛医院,山东 济南 250062;
3.山东第一医科大学,山东 济南 250118)

[摘要] 脑卒中后痉挛是造成脑卒中后患者运动功能恢复障碍的主要原因,温针灸治疗该病疗效显著,但作用机制尚不清晰。概述近10年温针灸治疗脑卒中后痉挛的作用机制,从中医扶助正气、温化痰瘀、平衡阴阳、调畅气机的角度,及西医改善血液流变学指标、促进神经通路重建、调节神经化学物质、抑制脊髓后角兴奋性方面展开论述,以期为临床温针灸治疗脑卒中后痉挛提供借鉴及参考。参考文献47篇。

[关键词] 脑卒中;痉挛;温针灸;扶助正气;温化痰瘀;调畅气机;血液流变学指标;神经通路
[中图分类号] R255.2;R245 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0254-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.020

Mechanism of Warming Needle Moxibustion in Treating Post-Stroke Spasm in Recent 10 Years

ZHANG Wenxia[1], YAN Chunchun[2], ZHANG Kuo[3], WANG Yishan[1], WANG Cong'an[2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Hospital of Neck, Shoulder, Waist and Leg Pain Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250062, China; 3.Shandong First Medical University, Jinan 250118, China)

Abstract Post-stroke spasm is the main cause of motor function recovery disorder of patients after stroke. Warming needle moxibustion has significant clinical efficacy, but the mechanism is still unclear. This paper summarized and analyzed the mechanism of warming needle moxibustion in treating post-stroke spasm in the recent 10 years from the perspectives of reinforcing healthy qi, warming and resolving phlegm and blood stasis, balancing yin and yang, and regulating qi movement in traditional Chinese medicine, as well as improving hemorheological indicators, promoting the reconstruction of neural pathways, regulating neurochemicals, and suppressing the excitability of the spinal dorsal horn in western medicine, in order to provide reference for clinical warming needle moxibustion in treating post-stroke spasm. There are 47 references.

Keywords stroke; spasm; warming needle moxibus-

[收稿日期] 2023-09-12
[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(编号:82004495);山东省自然科学基金青年基金项目(编号:ZR2020QH318);中国博士后科学基金项目(编号:2021M691985)
[作者简介] 张文霞(1999—),女,山东临沂人,2022年级硕士研究生,研究方向:中西医结合康复。电话:17860503964;邮箱:zhangwenxia2022@163.com。
[通信作者] 王从安(1985—),男,山东单县人,副主任医师,医学博士,主要从事中西医结合康复的基础与临床研究。电话:18615619976;邮箱:wangcongan2005@163.com。

tion;reinforcing healthy qi;warming and resolving phlegm and blood stasis;regulating qi movement;hemorheological indicator;neural pathway

脑卒中是全世界范围内仅次于癌症的第二死亡原因,具有高发病率、高致残率、高病死率三大主要特点[1]。痉挛是脑卒中后的常见症状,主要表现为肌肉和关节挛缩、疼痛,姿势和运动模式异常,限制偏瘫肢体恢复,严重影响患者的日常工作与生活[2]。现有的常规痉挛康复方法包括药物治疗、作业疗法、热疗、电刺激等,但存在药物不良反应、仪器操作困难且费用昂贵、长期疗效不满意等局限[3]。临床研究发现,中药、针灸和推拿是脑卒中后痉挛康复的重要手段,其中温针灸是一种针刺、艾灸相结合的治疗方法,多项研究表明温针灸治疗痉挛疗效好[4-5],现将温针灸治疗脑卒中后痉挛的作用机制研究综述如下。

1 中医作用机制

1.1 扶助正气

《素问·刺法论》中记载:“正气存内,邪不可干。”可见,正气亏虚是疾病发生的根本原因。脑卒中属中医学中风范畴,《东垣十书·溯洄集》曰“中风者,非外来之风,乃本气自病”,认为“正气亏虚”发为中风。中风发病有本虚标实的特点,其主要病理因素有风、火(热)、痰、瘀、虚五端,此五端在一定条件下造成气血逆乱,引起血瘀脑脉或血溢脉外而发病[6]。《景岳全书·非风》记载:“筋急者……筋缓者,当责其无气。”指出痉证、筋病的病机为筋脉失养和气血亏虚。正气不足,则无助于气血化生和推动,造成气血化生乏源、运行迟缓,使筋脉失于濡养甚至脉络瘀阻,最终筋脉弛纵,发为痉挛。

崔俊涛等[7]观察温针灸配合康复训练治疗脑卒中后痉挛性偏瘫的疗效,予对照组单纯康复治疗,观察组行温针灸配合康复治疗,取穴尺泽、内关、血海、梁丘、太冲、环跳等,毫针直刺得气后平补平泻,将艾条置针尾点燃,皮肤铺阻燃物防止烫伤,每穴30 min。结果观察组疗效和肢体功能均优于对照组,认为温针灸不仅具备普通针刺的作用,而且在灸火温热刺激的作用下,可以扶正活络行气以通气血,能缓解患者肢体疼痛,促进功能恢复。魏玉香等[8]认为在常规取穴基础上加用温针灸,可培补正气,缓解症状,提高脑卒中后痉挛临床疗效。林道冠等[9]认为脑卒中后手指屈曲拘挛属本虚标实之证,以气血不足为本,治宜益气养血为先,以培正气。所谓“针所不为,灸之所宜”,艾叶性苦温,具有温经的功效,温针灸可借助艾灸的温补之力补正扶阳。《素问·生气通天论》记载:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰。”阳气充盛可使气血充足、运行通畅,则筋脉得养、调柔,痉挛自除。此外,正气足则机体抵御外邪的能力强,使外邪不易侵犯。温针灸借助艾火温热之力以培补阳气,扶助人体正气,为气血运行提供动力,濡养受损筋脉,以达到缓解痉挛的目的。

1.2 温化痰瘀

《黄帝内经》对“瘀”,有“血凝泣”、“脉不通”等认识。一般认为引起瘀血的原因有气滞、血热、阳虚、痰浊、气虚、外伤等,临床实践表明,情志、饮食、劳逸失调及风、寒、暑、湿、燥、火等外邪因素均可引起瘀血[10]。《血证论·咳嗽》云:“须知痰水之壅,由于瘀血使然……痰滞则血瘀,血瘀则痰滞。”这说明疾病日久,痰瘀可互相转化、兼杂,这也是脑卒中的病因病机之一[11]。痰瘀互结,经络瘀阻,则气血运行不利,肌肉筋脉失于濡养,导致感觉、运动障碍,发为痉挛。

郑立君等[12]对脑卒中痉挛性偏瘫行温针灸治疗,取内关、曲池、合谷、尺泽、手三里、梁丘、血海、阳陵泉等,治疗30 min,结果临床疗效显著,认为该病以痰郁闭络型较常见,治宜化痰通络。芮康乐[13]认为,经脉病以血瘀痰结、脉络阻痹为病机,温针灸将针体热力传至穴位发挥了温经通脉、通利气血的作用,有助于散化痰瘀、疏缓筋脉,以缓解痉挛。张震[14]认为本病主要病因病机为脑络阻滞,痰瘀交结,清窍闭塞,致脏腑功能失常,筋失濡养。气得温易行,血得温易散。《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治第十二》言:“病痰饮者当以温药和之。”温针灸治疗选用阳经阳穴并结合艾灸温热之力促使痰散,疏通经络,理顺痹阻筋脉,缓解痉挛症状。叶天士《临证

指南医案·胁痛》中记载："大凡经主气，络主血，久病血瘀。"痰瘀互结乃疾病日久发展而来，温针灸不仅能促进经气运行，还可温化痰瘀，使人体久伏阻滞之邪得以散解，恢复肌肉组织营养供应，缓解痉挛状态。

1.3 平衡阴阳

《素问·生气通天论》中记载："阴平阳秘，精神乃治；阴阳离决，精气乃绝。"可见，阴阳调和平衡是人体正常生命活动的关键。《难经·二十九难》记载："阴跷为病，阳缓而阴急；阳跷为病，阴缓而阳急。"阴阳跷脉失于调衡是导致脑卒中后痉挛状态的重要原因，机体阴阳失于平衡，则会造成肢体阴阳两侧或拘急或弛缓的不平衡，最终可能会造成肢体的痉挛状态[15]。

毕钰桢等[16]对脑卒中痉挛性下肢瘫痪患者予研究组温针灸结合神经生理疗法（Bobath技术），选取患侧风市、血海、三阴交、太冲等穴，常规针刺后再提插捻转、平补平泻，得气后将点燃清艾条置主穴针柄上，穴周放厚纸片防艾灰脱落灼伤，每穴3壮，30 min，日1次，治疗2周。分析认为，中风后痉挛性偏瘫多与阴阳跷脉的脉气失调有关，加用温针灸治疗能更好地激发经气、平衡阴阳。辛彩霞等[17]认为，温针灸能平衡阴阳，通调气血，增强患侧肌张力，从而缓解痉挛状态。伍笑敏[18]亦认为本病病因病机为气血阴阳失调，温针灸治疗可调气血、协阴阳，以利肢体康复。《童子问易·易宗》记载："乾坤一元，阴阳相倚。"肢体的阴阳之气失于调摄、平衡，则肌肉处于一种紊乱状态，造成痉挛。温针灸不仅结合了针刺的穴位效应，还包含了艾灸的药力、温热效应、光辐射效应等[19]，能促进阴阳跷脉的脉气通应，通过调整阴阳平衡以缓解脑卒中后的痉挛症状。

1.4 调畅气机

气机升降失常、气机逆乱是脑卒中发病的关键。与人体气机异常相关的脏腑主要有脾和肝，脾是气机升降中枢，肝主疏泄，通调一身气机[20]。气机逆乱、失于调摄则可能导致阳亢化风，逆乱之气上冲于脑，导致脑络失守，发为卒中。气机失于调摄则不利于气血运行以滋养肌肉，造成筋脉弛纵的状态。

刘国强等[21]采用痉挛肌排刺配合温针灸治疗脑卒中后上肢肌张力增高，在上肢痉挛肌的肌腹行排刺，予提插捻转泻法约1 min；在曲池、外关、手三里等穴行温针灸治疗。结果痉挛肌排刺配合温针灸的临床疗效优于传统针刺。分析认为，排刺可以强化针感刺激量，与温针灸配合，具有行气活血、通接经气、舒筋活络的作用效果。温庆芬等[22]认为温针灸联合穴位按摩能舒活筋络、促行血气。《素问·六微旨大论》言："出入废则神机化灭，升降息则气立孤危。"气机升降出入正常是人体正常生命活动的重要保障。气得温易行，以温针灸温通之力刺激经气，可以促气机通畅，调整逆乱气机，使肌肉得以滋养，痉挛状态也得到缓解。

2 西医作用机制

2.1 改善血液流变学指标

血液的流动性、黏稠度是影响血液循环，尤其是影响微循环和组织器官血供的主要因素，艾灸可以明显改善全血浓度、还原黏度、红细胞沉降速度等，有效地改变血液高黏稠的聚集状态，从而改善血液循环，缓解痉挛症状[23]。大脑易受血流干扰。对早期中风，针灸可促进血管内皮生长因子的表达，恢复缺血半暗带的血氧或营养供给，减少自由基的产生；急性缺血期，血管扩张介质（如NO）是减少梗死灶有关的继发性损伤的关键，针灸可调节血管活性物质，激活NO合成酶Ⅲ，抑制细胞凋亡，并抑制血管紧张素系统和血小板的黏附[24]。

温针灸作用于穴周的神经、血管，能够调节血浆渗透压，促进血液循环，改善受损组织氧供应，促进局部组织代谢，降低周围神经兴奋性，有利于患者功能恢复[25]。严杰等[26]观察温针灸治疗脑卒中后肌张力增高的临床疗效，予观察组在康复治疗基础上行温针灸治疗，选肩髃、曲池、外关、后溪、合谷、阳陵泉等穴，针刺得气后平补平泻，取艾绒团置针尾点燃，皮肤铺阻燃物以免掉灰烫伤，以患者耐受为宜，每次30 min，日1次，每周治疗5次，持续治疗2个月。温针灸通过针刺效应协同艾灸作用改善血液循环，使神经细胞增殖，加速新陈代谢，促进神经功能恢复，降低肌肉痉挛发生，抑制痉挛，改善患肢运动功能障碍。温庆芬等[22]分析认为温针灸联合穴位按摩能改善局部血液循环，促进受损神经功能恢复。

2.2 促进神经通路重建

脑卒中后痉挛康复的主要机制是受损神经组织的代偿,损伤的神经细胞重新生长轴索、树突,促进补偿、恢复、重组完整的神经细胞,加快新的神经细胞通路建设[24]。睫状神经营养因子(CNTF)和脑源性神经营养因子(BDNF)作为突触生长的标志物,在分子这一层面上表明了中枢性损伤后突触再生的可能性[27]。

温针灸能促进脑缺血再灌注损伤的中枢神经系统细胞增殖,对损伤的神经组织有代偿作用,以营养神经,缓解痉挛症状。卢洁等[28]观察发现肌肉运动点温针灸协同康复组疗效结局指标均优于常规针刺协同康复组。温针灸可通过针体向肌肉运动点传递热量,提高神经细胞血液供应,促进轴突再生,改善神经功能,抑制肢体痉挛。何清平等[29]认为温针灸的灸热之力可透达肌肉深层,降低肌张力,改善肌痉挛,而艾灸的红外光谱有较好穿透性,可直达病所,改善神经功能。武光丽等[30]认为温针灸配合康复治疗可促进新陈代谢及神经细胞轴突再生,以改善肌肉萎缩状况,重建正常反射弧。

2.3 调节神经化学物质

脊髓损伤后,半胱氨酸增加,人体电压门控钠通道Nav1.6表达上调,大量Na^+进入神经元细胞内,提高运动神经元兴奋性,使肌肉处于一种过度兴奋状态[31]。神经营养因子-3可以通过抑制上运动神经元的外周神经调控,使钾氯共转运蛋白(KCC2)表达下调,提升神经元内Cl^-浓度,诱使神经元外的正离子进入细胞内,使运动神经元突触后抑制水平下降[32-33]。此外,5-羟色胺2C(5-HT2C)受体mRNA转录后的编辑过程异常也会抑制运动神经元突触后表达,提高其受体亚型表达,使Ca^{2+}内流,神经兴奋性提高,肌肉痉挛[34]。而脊髓损伤发生后γ-氨基丁酸和甘氨酸减少,谷氨酸增多,抑制性神经递质减少,兴奋性神经递质增多,突触后膜静止电位的恢复被抑制,运动神经元处于持续兴奋状态,造成肢体痉挛、神经肌肉运动障碍[35]。代谢型谷氨酸受体1的降低可以缓解缺血性脑卒中后肢体痉挛[36]。另外,郭二坤等[37]研究发现,姜黄素有扩张痉挛脑血管的功用,分析抗炎因子可能是通过降低炎症反应以扩张痉挛血管,从而发挥消除脑血管痉挛的作用。

温针灸可调节神经递质、抗氧化剂、炎症相关因子、神经营养因子等人体神经化学物质,激活特定运动功能区,从而达到缓解脑卒中后痉挛状态的目的[38]。张芳之等[39]将脑卒中后痉挛患者分为治疗Ⅰ组、治疗Ⅱ组和对照组。三组均予以基础治疗,治疗Ⅰ组予温针灸结合神经生理疗法(Bobath技术),治疗Ⅱ组予督灸结合Bobath技术治疗,对照组予Bobath技术,连续治疗4周。结果治疗Ⅰ组临床疗效高于治疗Ⅱ组及对照组。分析认为,温针灸可以通过调节神经化学物质,缓解脑卒中后的痉挛状态。张喜伟[40]认为温针灸可以通过调节神经递质,以抑制周围神经兴奋性,抑制痉挛,增强患者身体功能,提高日常生活能力。

2.4 抑制脊髓后角兴奋性

痉挛是一种速度依赖性的紧张性拉伸反射亢进,可以引起α运动神经元过度兴奋,痉挛侧动作迟发反应(F波)的振幅经肌电图检测发现明显大于健侧,其兴奋信号经脊髓前角被放大。中枢性损伤如激活后抑制作用减弱时,可降低α运动神经元兴奋性,从而抑制痉挛状态[41]。肌张力是由前庭、抑制性背侧网状和兴奋性内侧网状脊髓束共同维持作用的。背侧网状脊髓束受皮质控制,对于皮质、内囊病损患者,若背侧网状、皮质脊髓束受损,则内侧网状脊髓束被激活,从而引起偏瘫肢体的痉挛状态[42]。在多种中枢神经系统损害疾病及上运动神经元病变患者中,霍夫曼反射(H反射)表现异常,推测其机制可能与脊髓灰质内神经元间隙的连接开放以及细胞同步化活动的增强有关。因而,通过H反射与复合肌肉动作电位(M波)最大波幅之比和H反射的潜伏期,可以评估脊髓前角运动神经元的兴奋性[43]。

梁银利[44]设置治疗组(接受温针灸治疗)和对照组(接受电针治疗),选取尺泽、曲池、手三里、内关、合谷、血海、太冲等穴,针刺得气后,平补平泻捻转2 min。治疗组针柄上穿置一段2 cm长的艾卷,点燃行灸,每日治疗1次,总疗程2个月。结果温针灸治疗组疗效优于电针治疗组。分析认为,通过抑制脊髓后角兴奋性,可以启动牵张反射,降低痉挛侧亢进的肌张力,达到抑制痉挛的效果。

3 结束语

综上，温针灸治疗脑卒中后痉挛有如下规律：多取阳明经穴[45]，治疗时间多在30 min，强度均以患者耐受为度；评价指标最多选用的是Fugl-meyer运动功能评估量表（FMAS）；中医多侧重探讨畅通经脉、疏通气血、濡养肌肉，从而缓解痉挛状态；西医多侧重探讨改善血液循环而缓解痉挛。中西医作用机制具有一定程度的相似性。

根据本文的归纳整理，其中医作用机制可总结为扶助正气、温化痰瘀、平衡阴阳和调畅气机，其西医作用机制可总结为改善血液流变学指标、促进神经通路重建、调节神经化学物质和抑制脊髓后角兴奋性。此外，本领域的研究尚存在一些不足：首先，目前尚缺乏温针灸抗炎免疫机制对脑卒中后痉挛作用的研究；其次，现有温针灸对脑卒中后痉挛作用机制的研究中，神经化学物质调节作用的探讨还有待进一步丰富和完善；再次，温针灸穴位选择、艾绒多少、穴位刺激量大小均缺乏统一的规范标准，各研究采取的评价指标也有所不同[46]；最后，目前关于温针灸治疗脑卒中后痉挛缺乏随机对照、大样本、多中心的临床研究，对较高级别、高质量的循证医学研究也缺乏临床依据[47]。因此，温针灸治疗脑卒中后痉挛已得到临床和基础研究的初步肯定，但其作用机制有待深入研究与探讨。

[参考文献]

[1] 丁潇，邹忆怀. 拘挛方热敷联合康复训练治疗脑卒中上肢痉挛疗效观察[J]. 山东中医杂志，2021，40(6)：594-599.

[2] LIU J，PAN H J，BAO Y，et al. The value of real-time shear wave elastography before and after rehabilitation of upper limb spasm in stroke patients[J]. Biomed Res Int，2020，2020：6472456.

[3] YANG L，TAN J Y，MA H L，et al. Warm-needle moxibustion for spasticity after stroke：a systematic review of randomized controlled trials[J]. Int J Nurs Stud，2018，82：129-138.

[4] 陈材，杨松柏，梅志刚，等. 针灸相关疗法对脑卒中后肢体痉挛性瘫痪的疗效网状Meta分析[J]. 时珍国医国药，2020，31(11)：2806-2810.

[5] 李婧雯，梅紧紧，王艺莹，等. 不同针刺方法治疗脑卒中后患者肢体痉挛总有效率的贝叶斯网状Meta分析[J]. 护理学报，2022，29(3)：1-6.

[6] 张伯礼，吴勉华. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2017：128.

[7] 崔俊涛，张红结. 温针灸配合康复训练治疗脑卒中后痉挛性偏瘫的疗效观察[J]. 中国疗养医学，2020，29(5)：522-523.

[8] 魏玉香，杨葛亮. 常见脑病的中医治疗与康复[M]. 3版. 北京：中国中医药出版社，2017：62.

[9] 林道冠，孙恒聪，王学文，等. 关刺温针法治疗脑卒中后手指屈曲拘挛临床研究[J]. 四川中医，2021，39(2)：194-196.

[10] 沈鹏英，程绍民，熊英琼. 浅析急性脑梗死的中医病因病机[J]. 江西中医药，2017，48(5)：7-9.

[11] 杨程，张婕，李花，等. 中医药治疗脑梗死的临床研究进展[J]. 时珍国医国药，2018，29(8)：1963-1965.

[12] 郑立君，逯璇，牛延峰. 温针灸联合温阳化痰通络汤对脑卒中后痉挛性偏瘫患者日常生活能力及运动功能的影响[J]. 中国疗养医学，2021，30(1)：44-45.

[13] 芮康乐. 温针灸治疗脑卒中痉挛性偏瘫疗效观察及对运动功能的影响[J]. 新中医，2020，52(7)：123-125.

[14] 张震. 电针、温针联合康复治疗对急性脑卒中恢复期患者肌肉痉挛、神经功能及日常生活能力的影响[J].反射疗法与康复医学，2022，3(4)：1-3，7.

[15] 张婷，陈克军，李家蓉，等. 温针灸治疗脑卒中后肌张力增高的临床疗效分析[J]. 中国医学创新，2019，16(31)：80-83.

[16] 毕钰桢，郭红. 温针灸对脑卒中痉挛性下肢瘫痪患者MAS、FMA、BBS和MBI指标的影响[J]. 现代诊断与治疗，2020，31(16)：2547-2548.

[17] 辛彩霞，王芙蓉. 温针灸配合康复训练治疗脑卒中后痉挛性偏瘫的效果分析[J]. 医学食疗与健康，2021，19(11)：60-61.

[18] 伍笑敏. 脑卒中痉挛性偏瘫采用温针灸治疗的疗效及可行性分析[J]. 医学食疗与健康，2021，19(6)：29-30.

[19] 洪宗国. 蕲艾与艾灸研究[M]. 武汉：湖北科学技术出版社，2018：5-6.

[20] 周小琼，练景灏，林东桥，等. 浅析温中法在中风恢复期中的运用[J]. 中医临床研究，2021，13(13)：54-56.

[21] 刘国强，王晓霞，伦奕. 痉挛肌排刺配合温针灸治疗脑卒中后上肢肌张力增高49例[J]. 陕西中医，2011，32(5)：601-603.

[22] 温庆芬,黄艳青,戚华均. 温针灸联合穴位按摩治疗缺血性脑卒中后肌痉挛临床观察[J]. 心电图杂志(电子版),2020,9(1):156-157.

[23] 王富春. 灸法医鉴[M]. 北京:科学技术文献出版社,2009:767.

[24] GUO X, CHENG B. Clinical effects of acupuncture for stroke patients recovery[J]. J Healthc Eng, 2022, 2022:9962421.

[25] 敖金波,李旭英,彭力,等. 温针灸治疗脑卒中痉挛性偏瘫80例疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(7):10-11.

[26] 严杰,吴清明,付磊,等. 温针灸治疗脑卒中后肌张力增高的临床疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(12):1739-1742.

[27] ELBASIOUNY S M, MOROZ D, BAKR M M, et al. Management of spasticity after spinal cord injury:current techniques and future directions[J]. Neurorehabil Neural Repair,2010,24(1):23-33.

[28] 卢洁,陈丽君,党宝齐,等. 肌肉运动点温针灸配合康复治疗降低脑卒中患者下肢肌张力的临床研究[J]. 中医药导报,2020,26(4):72-75.

[29] 何清平,季束玲,蒋宗庆,等. 超声引导神经入肌点温针灸治疗对脑卒中患者步态与平衡功能影响的临床研究[J]. 中国康复医学杂志,2020,35(9):1114-1116.

[30] 武光丽,杨军,孙向峰. 温针灸结合常规康复对痉挛型双瘫儿童下肢功能的影响[J]. 山东中医杂志,2021,40(6):610-613.

[31] BROCARD C, PLANTIER V, BOULENGUEZ P, et al. Cleavage of Na(+) channels by calpain increases persistent Na(+) current and promotes spasticity after spinal cord injury[J]. Nat Med,2016,22(4):404-411.

[32] DURICKI D A,HUTSON T H,KATHE C,et al. Delayed intramuscular human neurotrophin-3 improves recovery in adult and elderly rats after stroke[J]. Brain,2016,139(1):259-275.

[33] GACKIÈRE F,VINAY L.Contribution of the potassium-chloride cotransporter KCC2 to the strength of inhibition in the neonatal rodent spinal cord in vitro[J]. J Neurosci,2015,35(13):5307-5316.

[34] MURRAY K C,NAKAE A,STEPHENS M J,et al. Recovery of motoneuron and locomotor function after spinal cord injury depends on constitutive activity in 5-HT2C receptors[J]. Nat Med,2010,16(6):694-700.

[35] WANG L,LI S,LIU Y,et al. Motor neuron degeneration following glycine-mediated excitotoxicity induces spastic paralysis after spinal cord ischemia/reperfusion injury in rabbit[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(7):3411-3421.

[36] CAO D, ZHANG X L, LIU M J, et al. Efficacy and safety of manual acupuncture for the treatment of upper limb motor dysfunction after stroke:protocol for a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2021,16(11):e0258921.

[37] 郭二坤,梁朝辉,米中波,等. 姜黄素对大鼠蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛的作用机制研究[J]. 河北中医,2017,39(10):1545-1549,1554.

[38] 冯媛. 电针抗脑卒中偏瘫肢体痉挛代谢型谷氨酸受体1($mGluR_1$)受体机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2006.

[39] 张芳之,杨春草,杜革术. 温针灸、督灸治疗缺血性脑卒中后肢体痉挛的临床对比[J]. 中国医药科学,2021,11(15):39-43.

[40] 张喜伟. 运动点温针灸治疗缺血性脑卒中后痉挛型偏瘫的临床研究[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(14):52-53.

[41] 蔡厚德. 生物心理学:认知神经科学的视角[M]. 上海:上海教育出版社,2010:295-296.

[42] SEGAL M. Muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome: pathophysiology[J]. Phys Med Rehabil Clin N Am,2018,29(3):427-436.

[43] 李红玲,徐凌娇,岳崴,等. H反射在脑卒中后上肢偏瘫患者中的特征表现及分析[J]. 中国康复医学杂志,2012,27(1):44-48.

[44] 梁银利. 温针灸治疗脑卒中痉挛性偏瘫的疗效[J]. 内蒙古中医药,2016,35(6):63-64.

[45] 满慧静,孙明君,杨静,等. 温针灸联合绳带捆绑技术对脑卒中后痉挛型偏瘫病人运动耐力及痉挛程度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(1):141-145.

[46] 王琪. 针刺治疗中风后痉挛性瘫痪的研究进展[J]. 山东中医杂志,2014,33(7):618-620.

[47] 陈虹宇,邵妍,王鹏琴. 针刺治疗脑卒中后痉挛性偏瘫临床研究[J]. 中医药临床杂志,2022,34(7):1362-1367.

中医药辨治免疫性不育研究概述

徐新宇[1],叶有骏[2],崔 云[3]

(1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;
2.浙江中医药大学第三临床医学院,浙江 杭州 310053;
3.浙江中医药大学附属宁波中医院,浙江 宁波 315010)

[摘要] 免疫性不育以肾虚为本、湿瘀为标,基本病机在于禀赋不足、戕害肾精、饮食不节等导致肾肝脾虚,感染、环境污染及接触化学毒物导致湿、瘀、热、毒等邪气蕴结精室,日久损伤机体免疫屏障,导致精子被机体免疫系统识别而形成抗精子抗体,引起精子活动率下降,造成不育。总结近20年本病论治概况,认为诸医家辨证运用中药、中西结合、针刺、穴位埋线等手段,整体上重视补肾治本、兼顾肝脾,活血祛湿治标、兼顾热浊,发挥了抗炎、调节免疫、提高精子活动率的作用,凸显了中医优势。参考文献52篇。

[关键词] 免疫性不育;抗精子抗体;肝肾亏虚;湿热瘀结;补益肝肾;活血祛湿
[中图分类号] R271.14 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2024)02-0260-07
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2024.02.021

Overview of Traditional Chinese Medicine in Treatment of Immune Infertility

XU Xinyu[1],YE Youjun[2],CUI Yun[3]

(1.Yueyang Integrated Hospital of Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,Shanghai 200437,China;2.Third Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University,Hangzhou 310053,China;3.Ningbo Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University,Ningbo 315010,China)

Abstract Kidney deficiency is the root cause of immune infertility,while dampness and blood stasis are the manifestation. Its basic pathogenesis are insufficient endowment,kidney essence impairment,and improper diet,leading to deficiency of kidney,liver and spleen. The pathogenesis factors including dampness,blood stasis,heat and toxin and so on caused by infections,environmental pollution and contacting toxic chemicals,which accumulated in semen chamber. Over time,the immune barrier is damaged,leading to the formation of anti-sperm antibodies by the immune system and reduction in sperm motility and infertility. This paper summarized the treatment of this disease in the past 20 years. It is believed that by using traditional Chinese medicine,combination of traditional Chinese and western medicine,acupuncture,acupoint catgut embedding and other means,physicians focus on replenishing kidney to treat the root cause,taking into account liver and spleen,

[收稿日期] 2023-09-25
[基金项目] 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);浙江省自然科学基金项目(编号:LY21H270015);宁波市医疗卫生品牌学科资助项目(编号:PPXK2018-07)

[作者简介] 徐新宇(1997—),男,安徽宿州人,2023年级博士研究生,研究方向:泌尿男性生殖系统疾病。电话:15256056898;邮箱:2377402208@qq.com。
[通信作者] 崔云(1961—),男,浙江宁波人,医学硕士,主任中医师,博士研究生导师,主要从事中医药治疗泌尿、男科疾病疾病的临床与实验研究。电话:13506726620;邮箱:nbszyy@sina.com。

activating blood and removing dampness to treat the manifestation, taking into account heat turbidity, playing the role of anti-inflammation, regulating immunity and improving sperm motility rate, highlighting the advantages of traditional Chinese medicine. There are 52 references.

Keywords immune infertility; anti-sperm antibody; deficiency of liver and kidney; accumulation of dampness-heat and blood stasis; replenishing liver and kidney; activating blood and removing dampness

免疫性不育是指育龄夫妇未避孕同居1年以上，女方检查正常，男方性功能及射精功能正常，存在以精子作为抗原，激发自身免疫系统产生抗体而引起的不育症，其特征性依据是在精浆或血液中检测出抗精子抗体(AsAb)[1]。中医无免疫性不育病名，通常将其归属于无子、不育等范畴，中医药具有抗炎、调节免疫、改善精子存活微环境的显著优势，在本病的治疗上发挥了显著效果。兹将近年来中医药治疗本病的研究进展综述如下。

1 病因病机

现代医家在免疫性不育病因病机的认识上见解不一。徐福松认为本病与体虚、损伤、感染以及环境污染等因素密切相关，病机特点在于正虚邪恋、本虚标实，本虚以肾虚或脾肾亏虚为主，导致不同程度的免疫功能紊乱，标实以湿热、瘀血蕴结为主，诸实邪阻滞精道，导致气血不和，日久精血瘀滞，与湿热互结而发病[2]。秦国政认为免疫性不育的病因包括禀赋不足、命门火衰、肾阴亏虚、肝气郁结、湿热下注等，基本病机为脾肾两虚夹湿热瘀阻，主张本病脾肾亏虚为本、湿热瘀阻为标[3]。崔云认为本病病因复杂，可继发于多种生殖道损伤、感染及基础疾病，但其发病不离湿、瘀，尤以肝肾亏虚为病机根本，以气血失和、湿瘀互结为病机核心，治疗上重视补肾益气、利湿化瘀[4]。孙自学认为本病病机特点在于虚实夹杂，虚者主责脾肾，实者主责湿热血瘀，起居失常、房事不节导致肾精虚损而免疫调节机制低下，饮食不节，损伤脾胃，酿生痰湿，蕴积化热，滞血成瘀，不仅导致免疫低下，更有实邪阻滞精窍，虚实共致免疫性不育[5]。总之，免疫性不育病机特点在于本虚标实，其仍未脱离肾虚本质，又同脾虚、肝虚、肝郁密切相关，在虚的基础上合并湿、热、瘀等实邪，阻滞精道，影响精子的活动，导致本病的发生。

2 辨证分型

立足本病病因病机，不同医家结合自身经验辨证论治。徐福松将本病分为肝肾阴虚湿热型、肺脾气虚易感型，分别创制经验方治疗，重视纠正紊乱的免疫功能，促进免疫复合物代谢[2]。孙自学认为本病可分为肝肾亏虚证、脾肾两虚证、热毒瘀结证、湿热下注证[5]。鲍严钟认为本病与肾精不足、阴虚火旺、湿热内蕴、瘀血阻滞精道密切相关，既有虚、瘀、湿、热的区分，又有相互的夹杂，主张将本病分为肾阳不足型、肾精不足型、阴虚火旺型以及瘀阻精道型，以扶正祛邪为治则，辨证用药[6]。林天东认为本病由肺脾气虚、肾精亏虚、气滞血瘀、湿热壅阻所致，最常见肾阴虚湿热、精道瘀阻的复合证型，重视滋阴清热解毒、化瘀通络法的使用[7]。庄田畋认为本病属本虚标实，本虚责之肝肾、兼顾肺脾，标实属痰湿、郁、瘀，临床以复合证型最为多见，尤以肝肾亏虚、湿热瘀结型为著，治疗上重视补益肝肾、清热利湿活血[8]。

3 治疗方法

从上述现代医家对本病病因病机、辨证分型的总结中可以看出，肾虚为本、肝脾兼顾及湿热为标、兼有热浊是对免疫性不育病机的共同认识。本文筛选、总结近20年来运用中医药治疗免疫性不育的临床文章，并将其归纳为单纯运用中药辨证治疗、中西医结合治疗、针药结合治疗、电针治疗、穴位埋线治疗五大类进行论述。

3.1 中药辨证治疗

3.1.1 补益肝脾肾中药

免疫性不育以肾虚为本，兼有肝脾不足，因此补虚多三脏同补，且脾肾互资、肝肾同源，兼顾肝脾能更好发挥补肾效果。张黎阳[9]将70例免疫性不育患者分对照组35例以强的松口服，治疗组35例予以消抗汤，2个月后观察组AsAb转阴率82.82%，对照组57.14%，两组疗效差异具有统计学意义($P<0.05$)。消抗汤以仙茅、五加皮、肉桂温肾壮阳，生地黄、龟板、枸杞子、墨旱莲滋补肝肾之阴，兼制温燥，配以甘草调和诸药，可显著提高患者AsAb转阴率以及精子活动率，并减少不良反应发生率。唐乾利等[10]将65例脾肾两虚型免疫性不育患者分对照组30例予麒麟

丸口服，治疗组35例予续断种子方，3个月后，治疗组AsAb转阴率88.6%，对照组60.0%，a级、a+b级精子活率以及顶体酶活性得到显著提升，两组疗效差异具有统计学意义（$P<0.05$）。续断种子方用党参、菟丝子、续断、枸杞子、白术、山药、茯苓、薏苡仁等，三脏同补，尤重脾肾以生精固精。翟新宇等[11]将54例本病患者分为对照组和治疗组各27例，对照组予以泼尼松治疗，治疗组予以补肾生精汤，治疗3个月后，治疗组总有效率74.1%，对照组51.9%，两组疗效差异具有统计学意义（$P<0.05$）。补肾生精汤以六味地黄汤加楮实子、菟丝子、淫羊藿组成，三补三泻，重视补肾，加三药共补肾阴肾阳，又兼除湿热瘀，显著提高了精液密度、液化时间以及精子前向运动率。现代研究发现，肾虚证及脾虚证患者均存在免疫功能的受损和免疫器官超微结构的破坏，借助补肾、益肝、健脾方法，能够重建机体免疫稳态，提高免疫功能[12-14]。免疫性不育的病理机制在于血睾屏障的损伤，通过补益肾肝脾，机体正气得以提升，免疫器官功能得到恢复，因此能够促进机体免疫屏障修复，促使AsAb转阴。

3.1.2 补益肝肾活血祛湿中药

免疫性不育的论治以补虚为本，亦当活血祛湿、兼顾其实。补益肝肾活血祛湿法在补肾之中兼重补肝，活血祛湿中兼有清热、解毒，虚实兼顾。孙小勇等[15]将免疫性不育患者60例分对照组30例予泼尼松口服，观察组30例予加味六味地黄汤治疗，3个月后两组总有效率分别为60%、93%。所用方剂以六味地黄汤补肝肾为基础，加威灵仙祛风除湿通络，丹参活血化瘀，乌梅、珍珠母滋阴清热生津，仙鹤草补虚解毒，虚实兼顾，较泼尼松更为有效地提升了精子活动率及AsAb转阴率。刘怀民等[16]将60例本病患者分为对照组和治疗组各30例，分别予以强的松、补肾化瘀解毒利湿中药治疗，3个月后，两组AsAb转阴率分别为56.67%、33.33%。补肾化瘀解毒利湿中药用生地黄、熟地黄、菟丝子、女贞子、蒲公英、当归、虎杖、地龙、川牛膝等，共使肾气盛、瘀毒消、湿热清，较强的松更加提升了精子活动率。另外，骆汉军[17]运用自拟益精汤（菟丝子、枸杞子、肉苁蓉、车前子、白花蛇舌草、蕲蘑等）、郑武等[18]运用清抗育子汤（淫羊藿、枸杞子、女贞子、丹参、桃仁、益母草、蒲公英、虎杖等）等治疗本病，均较强的松更能促进AsAb转阴。现代研究认为，湿、瘀均与T细胞平衡以及免疫功能改变有关，采用化湿方药能够提高机体免疫功能，活血化瘀法能够调整促炎及抗炎细胞因子水平、修复生殖道免疫屏障，发挥抗炎免疫调节作用[19-22]。实验室检测发现，AsAb阳性的精液标本中精子因与AsAb结合而处于凝集状态，这是影响其活动能力的主要原因。而精子凝集状态与湿性黏滞及血瘀状态具有相似性，这也成为从湿瘀论治免疫性不育的重要依据之一。借助补益肝肾能够修复损伤的免疫屏障，活血祛湿则能清除沉积的免疫复合物，标本兼顾，治疗本病收获显著效果。

3.1.3 补肾健脾活血祛湿中药

此法较补益肝肾、活血利湿法更加凸显脾胃的重要性。脾胃作为后天之本，能运化饮食精微及水液，健脾则补肾更著，且健脾能促进水液运行，有助湿祛。郜都等[23]将68例免疫性不育患者分为对照组和治疗组各34例，对照组予泼尼松，治疗组予调抗种子汤，治疗6个月后，两组总有效率分别为61.76%、91.18%。调抗种子汤用黄芪、党参、山药、女贞子、生地黄、薏苡仁、徐长卿、当归等，补肾之中更不乏党参、山药、薏苡仁等健脾之品，共奏健脾补肾、清热利湿化瘀之效。江立军等[24]将84例本病患者分为对照组41例和治疗组43例，对照组予以强的松口服，治疗组予以八珍消抗汤，方用党参、白术、茯苓、熟地黄、生地黄、川芎、益母草、忍冬藤、徐长卿等，脾肾兼顾，更有当归、川芎活血祛瘀，徐长卿祛风通络，益母草、忍冬藤清热活血，治疗9个月后治疗组AsAb转阴率76.7%，对照组53.7%，且精子活动率及密度较对照组提升更明显。曾继保等[25]将88例本病患者分为治疗组58例、对照组30例，分别予以中成药制剂消抗丸、倍他米松口服，45 d为1个疗程，治疗2个疗程，治疗组总有效率82.8%，对照组56.7%，两组疗效差异具有统计学意义（$P<0.05$）。消抗丸用黄芪、党参、菟丝子、女贞子、丹参、黄芩、乌梅等，共奏补肾健脾、活血祛湿解毒之功，显著提高了AsAb转阴率。

3.1.4 补肾疏肝活血祛湿中药

肝郁对免疫性不育发病具有重要影响，一是肝肾间气血的贯通有赖肝气的畅达，肝气郁滞则肾精不充；二是本病带来的精神负担较重，患者容易出现焦虑，因此补肾活血祛湿法中加入疏肝法，重视疏肝调气，更加符合临床实际。张华俊等[26]将60例本病

患者分为两组各30例,对照组予以泼尼松,观察组予以清肾散瘀方,方中用柴胡、枳壳、赤芍、酒萸肉、五味子、败酱草、制大黄、槟榔等疏肝补肾、活血祛湿,治疗4周后,两组AsAb转阴率分别为56.7%、83.3%,且观察组精液质量较对照组改善明显。邵丹丹等[27]将60例本病患者分为对照组和治疗组各30例,对照组予以泼尼松,治疗组予以清精汤治疗,3个月后,治疗组总有效率93.3%,对照组56.7%。清精汤中包含柴胡、川芎、淫羊藿、知母、黄柏、半枝莲等药物,其中柴胡、川芎重在疏肝,知母、黄柏滋阴清热,淫羊藿补肾,半枝莲活血祛湿解毒,诸药共奏补肾疏肝、活血祛湿、清热解毒之效,有效改善精子发生微环境,消除精子凝集,提高妊娠率。庄田畋等[28]运用自拟清化消抗汤(柴胡、夏枯草、墨旱莲、女贞子、益母草、丹参、泽泻等)、程可佳等[29]运用橘核丸(橘核、川楝子、肉桂、桃仁、木通等)治疗本病,重视补肾疏肝、活血祛湿,显著提高AsAb转阴率、精子活动率。现代研究认为,肝郁对神经、内分泌及免疫系统皆有一定影响,肝作为重要的免疫器官,肝郁证患者存在免疫功能的失调,而运用疏肝方药能够降低患者细胞毒性T细胞($CD8^+T$)水平,提升成熟T淋巴细胞($CD3^+T$)、辅助性T细胞($CD4^+T$)水平,增强细胞免疫功能[30-31]。肝郁不仅是免疫性不育的诱因,亦可由不育带来的焦虑、抑郁情绪所引发,二者互相影响,因此疏肝也对生理和心理起到双重调节。

3.1.5 活血利湿泄浊中药

AsAb属免疫复合物,符合中医学湿瘀互结的病机变化,湿瘀可进一步衍变,合并热、痰、毒邪等,这些均属机体污浊之物,因此采用化瘀利湿泄浊的方式能够清除免疫性不育的标实因素。娄江涛等[32]采用脱敏煎治疗50例免疫性不育患者,2个月后比较治疗前后的指标变化,结果患者治疗后AsAb转阴率76%,且精子活动率、浓度以及前向运动精子数量均有提升,T淋巴细胞功能得到改善,表现为$CD3^+T$细胞、$CD8^+T$细胞下降,$CD4^+T$细胞上升,以及细胞因子IFN-γ表达下调和IL-4表达上调等。脱敏煎用百合、炒黄芩、丹参、女贞子、牡丹皮、防风、徐长卿,以清热利湿、祛风脱敏为要,兼有女贞子滋肾,通过改善细胞及体液免疫功能达到消除AsAb的目的。徐泽杰等[33]运用前列解毒胶囊(水蛭、益母草、红花、蒲公英、地龙、白芍等),邓泽军[34]运用蛇蜕长卿方(白花蛇舌草、徐长卿、黄芪、王不留行、萆薢、知母、巴戟天、车前草等),方咏等[35]运用过敏煎(荆芥、防风、银柴胡、五味子、乌梅、黄芪、黄芩等),均能有效促进AsAb转阴。

3.2 中西医结合治疗

对比中西医药物的特点,前者具有特定的作用靶点而起效较快,后者因整体调节、治病求本而疗效稳定。在免疫性不育的研究中,对照组多以泼尼松口服,虽不如中药的有效率及AsAb转阴率高,但亦疗效显著。泼尼松属于肾上腺皮质激素类药物,能抑制淋巴细胞DNA合成和有丝分裂,破坏淋巴细胞,使外周淋巴细胞数量减少,抑制T和B细胞,减少抗体生成。杜贵明[36]将66例本病患者分为西医治疗组、中西医结合治疗组各33例,前者予泼尼松,后者在此基础上加用自拟补肾健脾、清热利湿中药(丹参、虎杖、白术、当归、茯苓、怀山药、黄连、薏苡仁等)补肾健脾活血祛湿治疗,治疗1个月,总有效率分别为87.8%、93.9%,两组均获较高有效率,且中西医结合治疗效果更佳,联合治疗更具优势。谢辉奕等[37]将120例本病患者分为两组各60例,对照组予以泼尼松口服,研究组在此基础上加用中成药知柏地黄丸,3个月后,研究组总有效率95.0%,对照组80.0%,二者合用使精子质量和精液中微量元素得到有效改善。另有张伟强[38]运用精免康(菟丝子、枸杞子、川牛膝、丹参、车前子、生地黄、红花等)联合强的松,王炎[39]运用滋阴补肾、清热利湿中药(黄芪、蒲公英、丹参、车前子、枸杞子、黄精等)联合泼尼松治疗本病,均获良效。

3.3 针刺辨证治疗

3.3.1 单纯针刺

针刺兼具补益和疏通的作用,尤以补益肝肾为主,重视活血通络,对于免疫性不育患者肾肝脾虚、湿热瘀结的病因病机具有针对性。伦新等[40]采用针刺后滞针的方式治疗免疫性不育患者79例,选穴遵循补益肝肾、活血通络、清热利湿的原则,用肾俞、肝俞、膈俞、心俞、太溪、太冲、神门、血海,诸穴施以平补平泻法,得气后单向捻转针体,以针下沉紧、难于再捻转为度,造成人为滞针,留针30 min,出针前反向捻转使滞针松解取出,每日治疗1次,连续治疗4个月后,总有效率91.1%,痊愈率由高到低分别为肝肾亏虚型、湿热内蕴型和杂合型。伦新等[41]另采用

针刺（肾俞、肝俞、膈俞、三焦俞、心俞、太溪、太冲、阳池、神门、血海）治疗本病患者50例，并以口服强的松的50例患者作为对照，治疗2个月后针刺组总有效率92%，对照组84%，且针刺能良性调节AsAb以及T细胞亚群的变化，这可能是其发挥免疫调节作用的重要机制[42]。针刺的选穴治在调理肝肾及活血，如肾俞配太溪、肝俞配太冲以补益肝肾、扶正培元，提高机体免疫力。心主血脉，心俞配神门使心气充而气血行，血海配膈俞能活血化瘀，消除局部血液瘀滞状态，阳池配三焦俞可清热祛毒，湿热瘀血得清，则机体代谢增强，免疫复合物得以清除。

3.3.2 电针治疗

电针疗法仍以针刺辨证治疗为基础。郑卫国[43]认为电针具有免疫抑制作用，其将318例免疫性不育患者分为治疗组和对照组各159例，对照组予以强的松口服，治疗组采用俞募配穴法，以三阴交透太溪、血海透足三里、肝俞透肾俞、阳陵泉透太冲，施以平补平泻法，得气后加用中等强度连续波，每次治疗45 min，每日1次，诸穴共奏滋补肝肾、活血通络之功。治疗3个月后，治疗组总有效率98.0%，对照组76.7%。伦新[44]将40例本病患者分为针刺组和西药组各20例，西药组口服强的松，针刺组采用滋补肝肾、活血通络法，选择肝俞、肾俞、太冲、太溪、心俞、膈俞、神门、阳池、三焦俞、血海，适度补泻得气后加用每分钟14～26次、强度适中的疏密波，每次针刺30 min，日1次，连续治疗4个月后，针刺组对患者症状、一氧化氮及微量元素含量的调节较西药组更优。

3.4 针药结合治疗

叶清霖[45]将90例本病患者分为归肾丸结合针刺组、归肾丸组、强的松组各30例，归肾丸以熟地黄、菟丝子、女贞子、酒萸肉、山药、淫羊藿、桑寄生为基本组成，可据证化裁，重在补益肾肝脾。针刺穴位选择关元、气海以及双侧太溪、三阴交、足三里，以平补平泻手法，每次治疗30 min，10 min行针1次，每周治疗2次。三组患者均连续治疗3个月，结果总有效率分别为93.33%、90.00%及66.67%。关元、气海、足三里能补虚强壮，三阴交补益肝脾肾，太溪补肾，诸穴合用，补益肝脾肾为主，与归肾丸功效相似，针药结合有效提升了患者的精浆免疫抑制物、酸性磷酸酶测定值以及外周血T淋巴细胞亚群值。符冰等[46]采用针刺（肾俞、肝俞、太溪、太冲为主穴，膈俞、心俞、血海、神门为配穴，重在补益肝肾、滋阴活血）联合六味地黄丸口服、罗绮薇等[47]采用针刺（穴位选择双侧次髎、关元俞）联合归肾丸治疗本病，均验证了针药合用的优势。

3.5 穴位埋线治疗

穴位埋线是集多种方法、多种效应于一体的复合性治疗手段，以针灸学理论为依据，又弥补了传统针刺时间短、就诊次数多的不足，可借助针具和药线对穴位产生刺激，达到疏通经络、平衡气血阴阳、调整脏腑的功效。吴湘等[48]将100例免疫性不育患者分为埋线组和西药组，西药组予强的松口服，埋线组遵循俞募配穴法，选择肾俞及京门、肝俞及期门、脾俞及章门三组穴，每次选择一组，交替使用，埋线完成后胶布贴敷24 h，每周治疗1次，连续治疗2个月后，埋线组总有效率92%，西药组60%。肾俞、肝俞、脾俞重视补益肾肝脾以固本，京门补肾健脾兼能通淋，期门疏肝理气兼能活血，章门健脾理气兼能清热利湿，补中兼行，与免疫性不育病机相符，故而有效。白冬[49]将96例本病患者分为两组各48例，埋线组选择关元、肾俞、足三里、三阴交、命门穴，埋线48 h后取下，中药组予脱敏生育冲剂（赤芍、青皮、泽泻、苍术、当归、泽兰、忍冬藤、车前子）治疗，3个月后总有效率分别为95.8%、58.3%。诸穴以补益为主、三脏同调。谢元平等[50]认为俞募配穴埋线法可以有效调节患者β-内啡肽的分泌，改善免疫紊乱状态，降低血清AsAb水平，提高精子质量。诸多研究均证实了穴位埋线的高效性。

4 结束语

相关统计表明，约10%的不育患者存在AsAb阳性，血睾屏障的损害是其最为重要的发病机制[51]。正常情况下，精母细胞、精子细胞、精子与机体的免疫系统被血睾屏障和生殖系统黏膜上皮隔离，不会发生自身免疫反应。当损伤、感染、炎症等破坏血睾屏障，导致精子被自身免疫系统识别，则在血液或精液中产生AsAb。AsAb能够与精子抗原结合，降低精子活力、存活率以及宫颈黏液穿透力而引发不育。现代医学借助激素冲击疗法及辅助生殖技术治疗本病，但伴有激素药物的不良反应[52]。中医药治疗免疫性不育具有显著优势，立足肾虚为本、湿瘀为标的病机特点，采用单纯中药、单纯针刺以及针药结合、中西医结合、电针等手段，在免疫性不育的治疗上获

得显著效果。在文献研究中也发现一些显著问题:①目前文献集中阐述中医手段治疗免疫性不育的有效率,但缺乏对疗效机制的系统性研究;②本病以肾虚为本、湿瘀为标,已有研究证实肝脾肾的异常以及湿瘀实邪均与机体免疫反应相关,但并未完全阐明中医各证候与免疫性不育的生物学联系;③多数临床试验样本量小,研究方法不规范,诊疗标准不统一,尽管收获了较高的有效率或AsAb转阴率,但结果说服力不强;④分析近20年的文献,实验研究类文章数量在近5年处于下降趋势,多数集中在药物治疗,对于针刺、艾灸、穴位埋线的研究相对较少,表明研究的广度及深度不够。未来可规范研究方法、统一诊疗标准、拓展治疗手段,开展随机、大样本、双盲、对照试验以增强结果说服力,同时借助于代谢组学、蛋白质组学技术等揭示本病各证型的生物学基础以及中药干预的疗效机制,充分发挥中医药治疗本病的优势。

[参考文献]

[1] 时俊,何华,许超,等. 抗精子抗体阳性不育不孕证治规律的文献研究[J]. 中国男科学杂志,2018,32(3):56-58.

[2] 黄健. 徐福松教授治疗男性免疫性不育的学术思想初探[J]. 湖北中医杂志,2009,31(10):28-29.

[3] 孙小勇,秦国政,袁卓珺,等. 秦国政教授治疗男性免疫性不育症经验总结[J]. 广西中医药,2012,35(4):42-44.

[4] 郜都,崔云. 崔云治疗男性免疫性不育经验[J]. 山东中医杂志,2013,32(5):360-361.

[5] 张芳,孙自学,李鹏超. 孙自学论治男性免疫性不育症经验[J]. 中医药临床杂志,2020,32(11):2095-2097.

[6] 范曾,庄婷婵. 鲍严钟治疗男性免疫性不育临证撷要[J]. 江苏中医药,2017,49(9):16-17.

[7] 黄显勋. 运用林天东教授经验方"消抗丸"治疗免疫性男性不育42例[J]. 中医研究,2005,18(1):47-48.

[8] 庄国宾,张振宇,庄田畋. 庄田畋教授治疗男性免疫性不育经验总结[J]. 贵阳中医学院学报,2009,31(3):74-76.

[9] 张黎阳. 消抗汤治疗男性免疫性不育症的临床疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(29):9-10.

[10] 唐乾利,代波,王权胜,等. 续断种子方治疗免疫性男性不育的疗效观察[J]. 中医药学报,2012,40(5):68-70.

[11] 翟新宇,赵建华,葛旻垚,等. 补肾生精方治疗男性免疫性不育症的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2017,51(1):115-116,123.

[12] 余莹,程健,胡玲. 多发性骨髓瘤骨髓微环境"肾虚"本质的探讨与思考[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):267-273.

[13] 王轩宇,阙华发."脾虚证"的现代研究进展[J]. 江西中医药,2022,53(2):69-72.

[14] 仇奕文,朱莹杰. 健脾法改善结直肠癌患者免疫功能的研究进展[J]. 中医药导报,2022,28(5):120-124.

[15] 孙小勇,吴斌,汪胜军,等. 滋肾解毒通络法治疗男性免疫性不育症的临床研究[J]. 当代医学,2020,26(31):55-57.

[16] 刘怀民,张红梅,张策平. 补肾化瘀、解毒利湿法治疗男性免疫性不育症的临床观察[J]. 新疆中医药,2016,34(2):18-19.

[17] 骆汉军. 自拟益精汤加味中西医结合治疗男性免疫性不育症的疗效和体会[J]. 医学理论与实践,2016,29(20):3512-3513.

[18] 郑武,崔云,冯奕. 清抗育子汤治疗男性免疫性不育症临床观察[J]. 山东中医杂志,2009,28(7):462-463.

[19] 于斌,邓力,张丽,等. 湿邪致病现代机理研究进展[J]. 广州中医药大学学报,2015,32(1):174-177.

[20] 陈磊,高志妹,高艳. 运脾化湿方对轮状病毒性肠炎湿热证患儿的免疫调节作用[J]. 国际免疫学杂志,2018,41(1):41-45.

[21] 石晶晶,邱志凌,胡元会,等. 血瘀证与淋巴细胞关系研究进展[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5304-5307.

[22] 王靖怡,李军,陈恒文,等. 冠心病血瘀证免疫炎症机制研究撷要[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(11):3803-3809.

[23] 郜都,崔云. 调抗种子汤治疗男性免疫性不育症34例[J]. 中国中医药科技,2014,21(2):189.

[24] 江立军,李波. 八珍消抗汤治疗男性免疫性不育症的临床观察[J]. 四川中医,2006,24(7):50-51.

[25] 曾继保,冯海英,许爱凤. 消抗丸治疗男性免疫性不育58例[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(6):133.

[26] 张华俊,李月兵,郝建国,等. 清肾散瘀方治疗男性免疫性不育症30例[J]. 中国中医药科技,2019,26(2):262-263.

[27] 邵丹丹,周伟强. 中药清精汤治疗男性免疫性不育的效果观察[J]. 医学理论与实践,2014,27(18):2449-2450.

[28] 庄田畋,万晓春. "清化消抗汤"治疗男性免疫性不育60例临床观察[J]. 江苏中医药,2006,38(8):28-29.

[29] 程可佳,陈桂冰,黎杰运,等. 橘核丸治疗男性免疫性不育症132例疗效观察[J]. 新中医,2007,39(7):39-40,8.

[30] 杨宗纯,谢鸣. 基于肝郁证研究对中医证候现代内涵探查的思考[J]. 中华中医药杂志,2017,32(7):2853-2858.

[31] 刘峰,李明,陈凯锋,等. 疏肝健脾方联合恩替卡韦治疗肝郁脾虚证乙肝肝硬化患者的临床效果[J]. 中国当代

医药,2021,28(31):173-176,180.
[32] 娄江涛,郜都,吴骏,等. 脱敏煎治疗男性免疫性不育疗效分析及对外周血T细胞亚型的影响[J]. 中国现代医生,2017,55(3):15-17,21.
[33] 徐泽杰,郑文华,李锡主. 前列解毒胶囊治疗男性免疫性不育症80例临床观察[J]. 中医药导报,2014,20(1):40-42.
[34] 邓泽军. 蛇藓长卿方治疗男性免疫性不育28例疗效观察[J]. 新中医,2013,45(6):57-58.
[35] 方咏,郎世平,殷新,等. 过敏煎加减治疗男性免疫性不育32例[J]. 实用医技杂志,2008,15(32):4657-4658.
[36] 杜贵明. 中西医结合治疗男性免疫性不育症33例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(14):28-29.
[37] 谢辉奕,郭一彪,陈小莉. 知柏地黄丸联合泼尼松治疗男性免疫性不育的效果分析[J]. 实用中西医结合临床,2020,20(15):65-66.
[38] 张伟强. “精免康”与强的松治疗男性免疫性不育症的临床研究[J]. 北方药学,2015,12(6):74-75.
[39] 王炎. 滋阴补肾、清热利湿的中药在男性免疫性不育症中的效果[J]. 中外医疗,2015,34(13):174-175.
[40] 伦新,李滋平,荣莉. 滞针法治疗免疫性不育症79例的临床观察[J]. 上海针灸杂志,2003,22(8):3-4.
[41] 伦新,荣莉. 针刺对男性免疫性不育症患者抗精子抗体的影响[J]. 中国男科学杂志,2004,18(1):45-47.
[42] 伦新. 针刺治疗对男性免疫性不育症T淋巴细胞亚群分类的影响[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(4):90-92.
[43] 郑卫国. 电针对男性免疫性不育症的免疫抑制作用研究[J]. 甘肃中医学院学报,2004,21(4):41-42.
[44] 伦新. 电针治疗对男性免疫性不育症一氧化氮及微量元素的影响[J]. 中国针灸,2004,24(12):42-44.
[45] 叶清霖. 归肾丸结合针刺治疗男性不育的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
[46] 符冰,伦新,官育卓. 针药结合治疗男性免疫性不育症50例疗效观察[J]. 新中医,2004,36(8):48-49.
[47] 罗绮薇,唐纯志,杨君军,等. 针刺结合归肾丸治疗男性免疫性不育症疗效观察[J]. 湖南中医学院学报,2005,25(3):50-52.
[48] 吴湘,刘磊,伦新,等. 埋线疗法治疗男性免疫性不育症的临床研究[J]. 中国医药导报,2009,6(22):123-124,127.
[49] 白冬. 穴位埋线疗法治疗男性免疫性不育48例[J]. 世界中医药,2009,4(2):91.
[50] 谢元平,吴湘,伦新,等. 俞募配穴埋线法对男性免疫性不育症的临床疗效及对β-内啡肽的影响[J]. 中国医药导报,2011,8(11):87-88,90.
[51] 李嘉诚,方跃坤,方腾铎,等. 免疫性不育与中医体质的相关性研究[J]. 浙江中西医结合杂志,2021,31(5):439-442.
[52] 吴茂林,闫和平,赵映光,等. 男性免疫性不育症中医药论治思路探析[J]. 中医临床研究,2021,13(19):67-68.

(上接第191页)

[14] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京:中国中医药出版社,2008.
[15] 王怀隐. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:1624.
[16] 巢元方. 诸病源候论[M]. 太原:山西科学技术出版社,2015:37.
[17] 符宇,邵明义,燕树勋,等. 基于“脉积学说”论糖尿病大血管病变[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(4):463-465.
[18] 朱建伟,周秀娟,冷玉琳,等. 基于“痰瘀伏络”理论的糖尿病大血管病变发病机制探讨[J]. 时珍国医国药,2019,30(6):1437-1439.
[19] 方朝晖. 糖尿病血管病变中医药防治的科研思路与方法[J]. 中医药临床杂志,2022,34(1):1-6.
[20] 黄强,王文锐,谈健飞,等. 2型糖尿病不同脑卒中风险患者中医体质学观察[J]. 浙江医学教育,2017,16(5):46-48.
[21] 李小红. 糖尿病下肢血管病变肥胖患者中医体质及其与炎性指标的相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
[22] 闫爱华. 2型糖尿病合并颈动脉粥样硬化患者中医体质与危险因素分析[D]. 郑州:河南中医药大学,2019.
[23] 朱子勤. 糖尿病冠心病中医证候分布及其代谢组学研究[D]. 广州:广东药科大学,2019.
[24] 张介宾. 景岳全书[M]. 李继明,整理. 北京:人民卫生出版社,2017:192.
[25] 王振宇,姚海强,王琦. 辨体-辨病-辨证诊疗模式的临床运用[J]. 中医杂志,2016,57(22):1921-1924.
[26] 钟少晖. 膳食调理对痰湿、阴虚人群体质改变的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(55):150,152.
[27] 周臣. 厚生训纂[M]. 张孙彪,校注. 北京:中国中医药出版社,2016:19.
[28] 李琴. 气虚体质的养生方法整理研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2021.