ISSN 1007-659 X
CN 37-1279/R

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

山东中医药大学 主办

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

6
VOL.45 NO.6
Total NO.253
2021
2021年11月 第45卷 卷终 总第253期
ISSN 1007-659X

宝剑锋从磨砺出　梅花香自苦寒来

——活血化瘀与血管重构优秀创新团队

活血化瘀研究是我校科研重点方向，2018 年初泰山学者特聘专家李运伦教授牵头正式组建了“活血化瘀与血管重构”科研团队，团队引进日本和歌山医科大学、北京协和医学院、东南大学、中国中医科学院等多所国内外知名高校博士，构建了包含病理学、生物医学工程、生药学、中医内科学等多个学科交叉融合的创新团队。在中医“血瘀、络阻”病机理论的指导下，开展活血化瘀与心血管疾病的研究，内容涵盖心血管疾病的诊断、治疗及预防的全过程，从而构建中医药防治心血管疾病的转化医学体系。2020 年获批山东省发改委“山东省心血管病中医精准治疗工程实验室”和济南市科技局“活血化瘀与血管重构”创新团队。

1　团队首席专家及成员

1.1　首席专家

李运伦(图 1)，医学博士，二级教授，主任医师，博士研究生导师，博士后合作导师。

享受国务院政府特殊津贴专家、国家卫生健康突出贡献中青年专家、教育部新世纪优秀人才、国家优秀中医临床人才、山东省“泰山学者”特聘专家、山东省有突出贡献的中青年专家、山东省名中医药专家、山东省优秀研究生指导教师、山东省青年科技奖获奖者、山东省高等教育重点学科首席专家、山东省卫生系统中青年重点科技人才(高层次 1020 人才工程)。

图 1　首席专家李云伦参加学术活动

1.2　团队成员

团队成员被认定为山东中医药大学“青年人才”5 人，40 周岁以下教授 1 人、副教授 2 人，博士研究生导师 3 人、硕士研究生导师 9 人。团队重视成员的继续学习和深造，团队成员李超为我校与瑞士苏黎世大学首位联合培养博士，李媛前往澳门大学进行访问学习 1 年。团队成员蒋海强和杨雯晴作为召集人组成学校青年创新团队 2 个，在团队的建设和延续上具有较高的成效。

2　团队创新科研建设成果

团队建设三年来科研成效显著，团队成员主持省部级以上课题 21 项，其中国家自然科学基金 10 项，山东省自然科学基金 6 项，中国博士后科学基金特别资助 2 项、面上项目 3 项。团队成员以第一作者或通信作者在 Nature 子刊《Communications Biology》以及中科院一区 TOP 期刊《Acta Pharmacologica Sinica》《Food Chemistry》《Food & Function》等杂志发表 SCI 论文 40 余篇，累计影响因子 167，中文核心期刊论文 60 余篇。团队成员获中国中西医结合学会科学技术奖三等奖 1 项，山东省高等学校优秀科研成果一等奖 1 项、二等奖 1 项(图 2)。授权国内发明专利 2 项、澳大利亚革新专利 1 项，受理发明专利 3 项，获批软件著作权 19 项。

图 2　首席专家李运伦部分荣誉和团队取得的部分科研奖励

2.1　形成高血压病病证结合诊断及疗效评价的关键技术

首次融合基于病证结合的微观生物标志物和宏观证候表征，创建了高血压病病证结合宏微观多维诊断

体系，实现了中医证候诊断的客观化和标准化。积极将科研成果转化应用，开发了手机安卓端、苹果端和电脑端 windows 版本的高血压二维诊断辅助系统，同时推出推荐用药指南，将中医证候诊断与治疗推广到普通大众（见图 3）。建立了疗效评价体系，制定了中华中医药学会《1 级高血压中医专家共识》，见图 4。此外，目前仍有 3 项专家共识正在研制中。

2.2 构建高血压阳气亢逆病机理论

团队构建了高血压阳气亢逆病机理论，并基于阳气亢逆理论研发了藤菔降压片和钩藤玄参颗粒等系列医疗机构内制剂，优化了高血压病中西医结合治疗方案，完成了医疗机构制剂藤菔降压片治疗 1、2 级高血压的大样本多中心 RCT 研究，获取了中医药治疗高血压的高等级循证医学证据，是中医药在高血压病临床治疗上的重大突破。

2.3 构建了平肝潜阳方剂、药味、组分、单体层次的物质基础精准表征体系

针对中药物质基础不清这一“卡脖子”问题，构建了高血压肝阳上亢证病证结合动物判别模型，并依托液质表征-单体获取-组分制备-配伍优化-成药性分析的流程，开展了钩藤、莱菔子体外化学的液质表征和分离纯化研究，建立了降血压活性组分和成分的规模化制备工艺和质控标准，构建了方剂、药味、组分、单体层次的物质基础精准表征体系。获中国中西医结合学会科学技术奖三等奖 1 项，国家发明专利授权 2 项、新化合物 8 种，发表论文 11 篇，其中 SCI 论文 2 篇。获奖及专利见图 5。

2.4 建立了高血压和冠心病 ApoM 的快速检测试剂盒研发体系

团队与瑞士苏黎世大学临床药理与毒理中心建立长久合作关系（图 6），研发冠心病 ApoM 和高血压快速检测创新技术。冠心病生物标志物预警检测和高血压血清标志物快速检测是心血管临床检测的重点及难点，团队联合国外高校，利用局域表面等离激元共振技术和金薄膜的热自组装技术，通过结合免疫测定和离子检测，以期实现冠心病 ApoM 和高血压快速检测。该检测技术后续将结合临床样本进行参数调正，开展相关临床研究。

2.5 构建了多种血管钙化的临床预测模型

围绕慢性肾病血管钙化和冠状动脉血管钙化的病理机制开展研究，首先建立慢性肾病血管钙化和冠状动脉钙化的临床预测模型，并通过基础研究揭示了不同因素血管钙化和不同部位血管钙化的发生发展机制，以及炎性激活在血管钙化病理机制中的作用，深入探究活血化瘀中药干预血管钙化的效应机制和作用靶点。

图 3　团队研发的手机端和电脑端的“高血压二维诊断辅助系统”软件界面

中华中医药学会

中华中医药学会专家共识

发布公告

China Association of Chinese Medicine
Announcement for Experts Consensus

2021 年 第 005 号

No.005 2021

中华中医药学会批准《1 级高血压中医专家共识》（GS/CACM 292-2021）发布，现予公告。

The GS/CACM experts consensus（GS/CACM 292-2021） for Expert Consensus of TCM on Grade-1Hypertension was approved by the China Association of Chinese Medicine, and now it is effective.

China Association of Chinese Medicine

2021 年 9 月 7 日

图 4　团队制定的中华中医药学会《1 级高血压中医专家共识》批文

中国中西医结合学会科学技术奖

证书

项目名称：高血压病肝阳上亢证证候实质及藤菔降压方的干预机制研究

获奖等级：三等

获奖者：李远伦，齐冬梅，蒋海强，焦华琛，姜枫，杨洁，杨雪松，丁书文，杨传华，张世君

获奖单位：山东中医药大学附属医院

证书号：20191501B

发明专利证书

发明名称：一种高血压病肝阳上亢证大鼠模型判别方法及其应用

发明人：李远伦；杨雯晴；齐冬梅；蒋海强

专利号：ZL 2017 1 0830206.9

专利申请日：2017 年 07 月 03 日

专利权人：山东中医药大学

地址：250000 山东省济南市经十路 53 号

授权公告日：2021 年 03 月 23 日　　授权公告号：CN 107247884 B

国家知识产权局依照中华人民共和国专利法进行审查，决定授予专利权，颁发发明专利证书并在专利登记簿上予以登记。专利权自授权公告之日起生效。专利权期限为二十年，自申请日起算。

专利证书记载专利权登记时的法律状况。专利权的转移、质押、无效、终止、恢复和专利权人的姓名或名称、国籍、地址发生变更等法律状况在专利登记簿上。

局长
申长雨

图 5　团队荣获中华中医药学会科技进步奖三等奖及相关专利

图 6　团队首席专家与成员访问苏黎世大学临床药理与毒理中心，并于中心主任讨论合作细节

（山东中医药大学活血化瘀与血管重构优秀创新团队供稿）

《山东中医药大学学报》《山东中医杂志》两刊编委会名单

顾　　问　陈可冀　石学敏　黄璐琦
陈浩元　陈维养　王昌恩

主任委员　武继彪

副主任委员　庄　严　于淑芳　高树中　王振国　李可建

常务委员(按姓氏笔画排序)

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

委员(按姓氏笔画排序)

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

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

2021 年 11 月 JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE 第 45 卷第 6 期

目 次

齐鲁丁氏脑科中风系列研究

中风六经辨证论治体系构建 …… 丁元庆(719)

论 著

◆理论与方法研究

从“久病入络”理论辨治子宫腺肌病探微 …… 王 新 王雁飞 刁翰林 刘 双 张绪丹 宁 婕 张毅然 师 伟(729)

基于“气络”“血络”理论探析肺小血管炎病机与治则 …… 毕张扬 黄丽娜 张 伟(733)

烦躁焦虑状态中风辨治探讨 …… 刘晓彤 丁 晓 齐向华 滕 晶(738)

经方中黄连配伍应用规律研究 …… 任 玄 曲 夷(742)

《金匮要略》浮脉探析 …… 汪 森 吕翠霞(748)

从伏邪学说辨治宫腔粘连思路 …… 苏 娜 齐英华 张建伟(752)

慢性胃炎中医诊疗共识变化分析 …… 祖国秀 黄海量(757)

从《温疫论》探析新型冠状病毒肺炎治疗 …… 宋美君 张 恒 张葆青(762)

从“肺肾相生”探究老年人新型冠状病毒肺炎防治及预后 …… 王俊蕾 张成博 罗光芝 李京坤 徐常珂 王 宁 马 婷(766)

阳气与新型冠状病毒肺炎相关性探析 …… 孙佳文 罗光伟 马作峰(771)

◆数据挖掘研究

运用层次分析法与德尔菲法进行扩张型心肌病中医病因及危险因素初步调查 …… 梁志恒 李运伦 张 磊 魏秀娟(776)

中医药治疗慢性心力衰竭疗效评价指标文献分析 …… 姚久秀 戴国华 赵 雪(782)

韩雪治疗急性期大叶性肺炎用药规律研究 …… 潘丹萍 李前前(788)

中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症用药规律分析 …… 陈天鹏 陈 琪 丰 杰 刘 康 史晓林(793)

◆实验研究

雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响及马里苷在大鼠体内肠吸收特性研究 …… 徐爱萍 薛文静 陈新梅 赵 元 程 伟(799)

基于谱效关系探讨莱菔子促进肠运动活性成分 …… 代孟孟 张 茜 能纪娟 朱立俏 盛华刚(806)

◆中药研究

中华抱茎蓼中(+)-Afzelechin 和(−)-Afzelechin 的分离鉴定及抗凝活性测定 …… 蔡 佳 赵 凡 严 晟 李 漓 贺卫和 周小江 许光明(816)

石首鱼药材及其易混品的红外光谱鉴别 …… 张童童 王百龙 李高燕 周凤琴 郭庆梅 王长云 孙稚颖(821)

山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物分布及开发利用 …… 郭瑞齐 管仁伟 蒋 丽 路俊仙 王 萌 林慧彬(826)

文献研究

《黄帝内经》“方”之义表征的中医药发展 …… 臧守虎 徐胤聪(831)

综 述

益气活血法治疗糖尿病周围神经病变临床应用概述 …… 陈 强 田娟娟 周欣欣 梁志敏 石玉士 刘建春 郭文娟 尉杰忠 马存根 张红珍(837)

高血压病与子宫肌瘤相关性中西医研究进展 …… 张凌霄 李运伦 张 磊 张延宇 于 杰(842)

中医从“双心”理论治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴焦虑、抑郁研究概况 …… 徐茂青 玄 进 徐 唱 吴逸南(849)

2021 年山东中医药大学学报总目次 …… (855)

信 息

山东中医药大学科研创新团体介绍 …… (封二)

2021 年第 45 卷 卷终

[期刊基本参数]CN37-1279/R*1977*b*A4*142*zh*P*¥12.00*1000*24*2021-11

本期责任编辑 吴素芹 外文编辑 胡春雨

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF

TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Nov. 2021 Vol.45,No.6

MAIN CONTENTS

Construction of Six-meridian Syndrome Differentiation and Treatment System for Stroke ····· DING Yuanqing(719)

Syndrome Differentiation and Treatment of Adenomyosis from Theory of "Prolonged Illness Invading the Collaterals" ····· WANG Xin,WANG Yanfei,DIAO Hanlin, LIU Shuang,ZHANG Xudan,NING Jie,ZHANG Yiran,SHI Wei(729)

Analysis on Pathogenesis and Treatment Principle of Small Pulmonary Vasculitis Based on Theory of "Qi Collaterals" and "Blood Collaterals" ····· BI Zhangyang,HUANG Lina,ZHANG Wei(733)

Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Apoplexy from Psychological State of Irritability and Anxiety ····· LIU Xiaotong,DING Xiao,QI Xianghua,TENG Jing(738)

Study on Regularity of Compatibility and Application of Huanglian(Coptidis Rhizoma) in Classical Formula ····· REN Xuan,QU Yi(742)

Analysis of Floating Pulse in *Synopsis of Golden Chamber* ····· WANG Miao,LYU Cuixia(748)

Ideas of Syndrome Differentiation and Treatment of Intrauterine Adhesion from Theory of Latent Pathogen ····· SU Na,QI Yinghua,ZHANG Jianwei(752)

Analysis of Prevention,Treatment and Prognosis of Elderly Patients with Corona Virus Disease 2019 from "Mutual Promotion Between Lung and Kidney" ····· WANG Junlei,ZHANG Chengbo, LUO Guangzhi,LI Jingkun,XU Changke,WANG Ning,MA Ting(766)

Analysis of Correlation Between Yang Qi and Corona Virus Disease 2019 ····· SUN Jiawen,LUO Guangwei,MA Zuofeng(771)

Preliminary Investigation on Etiology and Risk Factors of Dilated Cardiomyopathy in Traditional Chinese Medicine by Using Analytic Hierarchy Process and Delphi Method ····· LIANG Zhiheng,LI Yunlun,ZHANG Lei,WEI Xiujuan(776)

Literature Analysis of Efficacy Evaluation Indexes of Traditional Chinese Medicine in Treating Chronic Heart Failure ····· YAO Jiuxiu,DAI Guohua,ZHAO Xue(782)

Study on Effect of Water Extract of Xueju(Coreopsis Tinctoria) on Intestinal Morphology and Structure of Mice and Intestinal Absorption Characteristics of Marein in Rats ····· XU Aiping,XUE Wenjing,CHEN Xinmei,ZHAO Yuan,CHENG Wei(799)

Isolation,Identification and Anticoagulant Activity Identification of (+)-Afzelechin and (−)-Afzelechin in Zhonghua Baojingliao(Polygonum Amplexicaule) ····· CAI Jia,ZHAO Fan,YAN Sheng,LI Li,HE Weihe,ZHOU Xiaojiang,XU Guangming(816)

Identification of Shishouyu(Larimichthys) and Its Adulterant by Infrared Spectroscopy ····· ZHANG Tongtong,WANG Bailong,LI Gaoyan, ZHOU Fengqin,GUO Qingmei,WANG Changyun,SUN Zhiying(821)

◆齐鲁丁氏脑科中风系列研究◆

中风六经辨证论治体系构建

丁元庆

（山东中医药大学附属医院，山东 济南 250014）

［摘要］以六经统营卫而钤百病与“郁损六经血脉”原理为指导构建中风六经辨证体系。六经通脑而能救脑是中风六经辨证根本所在。六经病变是中风发病基础，鼓舞六经气化、通调营卫、畅达血脉是中风证治之本。依据中风发病机制，强调临证应着眼于局部以治中风，从整体以调六经，建立以营卫失常为纲、六经病证为目的中风六经辨证体系。急性中风，籍六经通脉救脑，救脑护髓以六经为基础，调气通脉着手于通调营卫；病情稳定，则六经与脑同治。中风证治立足整体，通过调六经气机、气化、通调营卫，以修复局部之血脉、脑髓、神机损伤。借鉴古今医家中风诊疗经验，根据六经病损邪实正虚之异，邪实注重风火痰瘀湿热诸邪损脉伤脑，正虚辨其营卫、气血、阴阳亏虚，构建以太阳、少阳、阳明、太阴、少阴、厥阴病变为基础的中风六经证治体系。该体系较之当今通用之中风辨证体系虽然复杂，但可以更广泛地概括中风发病本质，涵概中风基础病变证治。同时，强调临证诊治中风当多措并举，将中风防治融为一体。

［关键词］中风；外风；内风；脑血管病；六经通脑，脑统六经；辨证论治；六经救脑；六经辨证

［中图分类号］R255.2　　［文献标志码］A　　［文章编号］1007-659X(2021)06-0719-10

DOI：10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.001

Construction of Six-meridian Syndrome Differentiation and Treatment System for Stroke

DING Yuanqing

(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract The six-meridian syndrome differentiation system for stroke is constructed based on the principles of six-meridian governing nutrient and defensive aspects and various diseases and “stagnation damaging blood vessels of six-meridian”. Six meridians connect with brain and can be used to treat brain disease is the root for six-meridian syndrome differentiation and treatment of stroke. Pathological changes of six-meridian are the basis of stroke, so promoting qi transformation of six-meridian, harmonizing nutrient and defensive aspects and smoothing blood vessels are the bases for syndrome differentiation and treatment of stroke. Based on the pathogenesis of stroke, it is emphasized that the clinical treatment should be focused on the local area to treat

［收稿日期］2021-08-31

［基金项目］全国中医学术流派传承工作室第二轮建设项目（批文号：国中医药人教函〔2019〕62 号）；2018 年山东省名老中医药专家传承工作室建设项目（批文号：鲁卫中发展字〔2018〕1 号）；齐鲁医派中医学术流派建设项目齐鲁丁氏脑科六经心法中医药特色技术（批文号：鲁卫函〔2020〕132 号）；2020 年度山东省中医药科技项目（批文号：鲁卫函〔2021〕46 号）；2021 年度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］丁元庆（1957-），男，山东日照人，教授，主要从事脑病六经辨证研究、中医经典传承与临床应用研究。邮箱：dingtcm@126.com。

stroke,and the six-meridian should be adjusted from the overall perspective to establish the six-meridian syndrome differentiation system of stroke with nutrient and defensive disorder as the class and six-meridian disease as the order. For acute stroke,the six meridians are used to rescue the brain and care the marrow, regulating qi and activating vessels are applied to harmonize nutrient and defensive aspects. If the condition is stable,the six meridians and the brain are treated at the same time. The treatment of stroke is based on the whole,through regulating qi movement and qi transformation of six meridians,and regulating nutrient and defensive aspects to repair local damage of blood vessel,brain,marrow and vital activity. Drawing lessons from the experience of ancient and modern doctors in the diagnosis and treatment of stroke,according to the excess or deficiency of pathogenic factors and healthy qi of the six-meridian disease damage,we should focus on the pathogenic wind,fire,phlegm,blood stasis,dampness and heat damaging the vessels and the brain in case of excess of pathogenic factors. In case of deficiency of healthy qi,we should differentiate the deficiency of nutrient and defensive aspects,qi and blood,yin and yang to construct the six-meridian syndrome differentiation and treatment system for stroke based on the pathological changes of Taiyang,Shaoyang, Yangming,Taiyin,Shaoyin,and Jueyin. Although this system is more complicated than the current general stroke syndrome differentiation system,it can more broadly summarize the nature of stroke and cover the basic pathological syndromes and treatment of stroke. At the same time,it is emphasized that multiple measures should be taken in clinical diagnosis and treatment of stroke,and the prevention and treatment of stroke should be integrated.

Keywords　stroke;external wind;internal wind;cerebrovascular disease;six-meridian relating to brain;brain governing six-meridian;syndrome differentiation and treatment;six-meridian rescuing brain;six-meridian syndrome differentiation

六经病变损伤血脉,血脉病损累及脑髓是中风的主要病机。当代临床所见中风多由脑血管病所致。本研究团队曾提出中风“病因多端,病位不一,病性复杂,用脏腑、经脉难以概括,唯有六经方能将其概括无余。是为郁损六经血脉”“六郁诸邪、气血阴阳亏虚、六经病损交互牵扯,由各单一病因致成的线性病机,最终形成网络关联”[1-2]。脑髓病变又会影响六经脏腑气机与营卫气血生化输布,因而中风发病后病机涉及六经与脑髓神机。鉴于中风多元性特征与病机链复杂性特点[2],此时,用任一脏腑、经脉皆难以概括。根据六经荣脑、病则损脑的生理病理机制,建立脏腑气化、营卫、血脉、脑髓一体的中风六经辨证体系[3],可以较为全面地概括中风病机与证候,进而指导临证。

1　六经辨治中风必要性与合理性

1.1　六经病变是中风发病基础

1.1.1　六经病损为中风病本　六经失常,中风发病。中风病因多元,不同病因易感部位与易损脏腑有别,但皆可损伤营卫、累及脏腑经脉,导致六经病变,最终引发中风。

中风病在六经,损在脑髓神机。中风发病后,六经、营卫、血脉、脑髓、神机俱损,是为诸病叠加,形成复杂的中风病机链[2]。其病机多方关联,病情轻重急缓有别,皆以六经病损为基础。

1.1.2　中风损脉及脑与六经病变互为影响　中风损脑,脑髓病变影响六经气化,损害脏腑营卫气血、四肢百骸。中风病机多元,脉损及脑只是中风病机链终末环节[2]。脑统六经,脑髓病变可致脏腑经脉损害、营卫气血功能失调。

1.2　六经辨证中风之必然性

1.2.1　六经气化血脉通畅是中风证治之本　六经通脑荣脑是中风六经辨证基础。脑不产生营卫气血,但其功能活动必需营卫气血。营卫气血化于脏腑并通过经脉上注于脑,脏腑经脉、营卫气血无非六经之属。故六经气机、气化、营卫和调与血脉畅通是中风六经辨证之根底。

1.2.2　中风证治，必求六经　中风发病根在六经。无论外风内风、正虚邪实皆责六经失常。六经病变渐生六郁，六郁损脉，终则及脑，发为中风，中风又致六经气机失常，故六经辨治中风合理可行。

1.2.3　中风防治，关注六经　中风危险因素存在于全生命周期。常见危险因素高血压、糖尿病、高脂血症、肥胖、动脉粥样硬化、代谢综合征等相互作用共同致病。在中风发病后原发病与中风共存，还能影响中风预后。已知代谢综合征各组分均为脑梗死独立危险因素。研究发现，高血压、高血脂、高血糖、肺部感染为影响急性脑梗死伴代谢综合征预后的危险因素[4]。显然面对多病叠加的复杂临床问题，只关注中风证治是不够的。

1.2.4　六经辨证中风常见危险因素多有获益　六经辨证是应对复杂临床问题的首选方法。研究显示，六经辨证可以治疗高血压、糖尿病、颈动脉粥样硬化等中风基础疾病。如，六经辨证不仅协助降压，同时还缓解血压升高伴随的症状[5]。以“阴阳六经辨证”使用经方治疗的诊疗方法为基础，结合生活方式调摄等中医综合疗法，可以改善 2 型糖尿病患者临床症状、胰岛 β 细胞功能及胰岛素抵抗，避免或减少降糖药物的使用，从而提高患者的生活质量[6]。另有学者报道其“研究结果对糖尿病六经辨证治疗具有一定参考价值。”[7]还有研究指出，六经辨证是诊治高血压合并颈动脉粥样硬化的一种可行辨证方法[8]。基于上述，可知中风发病后采用六经辨证十分合理。提出以六经辨证为基础，结合古今中风证治经验，构建中风六经辨证体系[3]。

1.2.5　诸病叠加，惟求六经　中风多是因病致病，诸病叠加是其常态。病在六经，损在脑髓神机。此外，中风病因、病位多元，病变不限于一脏一腑，中风发病后六经气机失常、气化失司、营卫失调、气血逆乱，皆能累及脑髓神机。唯有六经气化和调，经脉畅通，营卫气血上荣脑髓，方利于中风防治。

2　中风六经识别与治则

2.1　六经通脑是中风六经辨证基础

中风由多种疾病损及六经气化、损伤血脉、累及脑髓引发。六经血脉贯通脑髓，六经所属脏腑经脉受损，是中风发病最终病机[2]。故从六经可以阐述中风病机，认识中风病损所在；通过调畅六经气机，协调六经气化，疏通六经血脉，畅达营卫气血可修复脑髓病损。

2.2　识中风，辨六经，察营卫

2.2.1　三分三辨识中风　通过三分三辨识别急性中风[3]。急性中风首先要分病类、急缓与病期；其次要辨外风、内风；第三辨中经络、中脏腑。

2.2.2　辨别六经寻病本　六经病变存在于中风发病之先，中风后发生诸多变化[2]。依据六经脏腑经脉营卫气血失常见证察六经病变所在。在辨识六经病位、病性的基础上，进一步辨六经证候。有学者明确提出中风六经辨证标准是“在中风病主症的基础上，出现六经相应提纲证”[9]。

2.2.3　审察营卫知虚实　营卫贯通六经。营卫失常与中风发病密切相关[10]。六经阴阳气有多少，以阴阳对待而言，则营阴卫阳。三阳以阳气盛用事，三阴以营阴充盈为根基，故察营卫可以别阴阳而知其虚实。

2.2.4　中风察局部，六经重整体　中风六经辨证根本在于看病看人结合。中风首先要明确诊断，对症治疗；与此同时，开展对患者的整体评估与救护。

诊断治疗中风是看病，六经辨证则主张从整体救治中风之人。人有男女老幼，体有肥瘦盛衰，基础疾病多端，其脏腑、血脉、营卫气血（包括血压、血糖、血脂等相关指标）盛衰各有不同。已知血压、血脂、血糖、血管与营卫相关[11-13]，通调营卫有助于调控血压、血脂、血糖，保护血脉。中风病机病位病性复杂多变，唯有将六经脏腑经脉、营卫气血结合一体，方能准确辨识。

2.3　六经救脑及其举措

2.3.1　急性中风，籍六经通脉救脑[3]　中风发病后亟需通脉救脑。窗口期内所采用的血管内治疗技术皆以六经血脉为基础，以贯通营卫气血为手段，以荣脑为目的，是从六经救脑。

调气通脉，救脑护髓以六经为基础。气机逆乱是急性中风关键病机，调气通脉是证治要诀[3]。调气通脉首重阳明厥阴。急性中风，责在风火者居多，或肝阳化风，直冲犯脑。《医学三字经·中风》曰：“其人脏腑素有郁热，则风乘火势，火借风威，而风为热风

矣。”急性中风病责风火，邪实为急，邪实在肝胃，治从足阳明与足厥阴[14]。

调气通脉着手于通调营卫。营卫能化生气血，营卫气血共同滋荣温煦脏腑百骸。营卫根于六经气化，循经脉上达髓海。故急性中风以扶正祛邪，疏通血脉、贯通营卫以救脑为首务。

2.3.2 病情稳定，六经与脑同治　急性中风病情稳定后需要通过调六经、化营卫、祛邪通脉以荣脑护脑。临床所见中风影响因素颇多，诸如感染，血管（动脉粥样硬化、狭窄或破裂等）、血压、血糖、血脂异常，水电解质紊乱、二便异常等，皆依赖六经气化活动始能修复。此时辨证论治应着眼于通脉救脑，着手于调理六经气机气化、通调营卫。

2.3.3 六经辨证中风需多措并举　中风六经辨证核心是脑与六经同治。中西医治疗中风目标一致、方法多样。六经辨治中风可针对六经营卫病损性质而多措并举，如中药汤剂、成药、针刺、灸法、推拿、康复等。各种治疗技术通过祛邪扶正、调畅六经气机、鼓舞气化而影响营卫气血、肌肉、使道，恢复与保持血脉畅通、滋荣脑髓。饮食调养与护理也是通过六经气化产生营卫气血而发挥作用。

3　构建中风六经辨证体系

六经营卫与脑相关是构建中风六经辨证体系的基础。六经统营卫而钤百病。六经一体，气化相关，血脉相连，营卫相通，病则互为影响。中风六经辨证体系立足整体，通过调六经气机、鼓舞气化、调和营卫，以修复血脉、脑髓、神机等病损。

3.1　太阳证治

太阳行营卫于肌表，足太阳之脉上额交巅络脑，还出别下项。营卫能固护肌表、温分肉而润肌肤、充脉化血，卫气传达神机[15]。外风多由营卫受邪致病。劳伤营卫，固护失职，外邪侵袭，邪气循太阳经脉犯脑；又起居失常，扰乱营卫，腠理疏松，血脉受损，邪结遁脉[1]。郁阻六经，营卫失常，最终损伤血脉，引发中风[10]。其治重在扶正达邪，调卫和营。《医醇賸义》曰：“为医者当此之时，又当顺时令，调阴阳、和营卫、审病宜，全在活法。”

3.1.1 风邪侵袭，营卫失调　症状：初期可见恶寒、发热、乏力、头痛，卒然半身不遂，偏身麻木，肌肤无汗，大小便正常，舌质红，苔薄白或薄黄，脉浮弦。

治法：疏风散邪，调卫和营。

方药：《古今录验》续命汤。由麻黄、桂枝、当归、人参、石膏、干姜、甘草、川芎、杏仁组成，治中风痱，身体不能自收，口不能言，冒昧不知痛处，或拘急，不得转侧。《素问病机气宜保命集》曰：“凡中风，不审六经之加减，虽治多不能祛其邪也。”临证可辨寒热湿毒随证加减。风寒外束，营卫受扰，发热、吐泻、渐致肢体无力、喁僻不遂，苔白腻，脉浮，葛根加半夏汤；若黄腻，用葛根芩连汤加减。

3.1.2 营血不足，邪滞络痹　症状：肌肤麻木，肢体力弱，或作或止，睡眠不实，心悸不宁，时或汗出，饮食减少，体倦乏力，舌质淡红，舌苔薄白，脉细无力。

治法：益营养血，扶正达邪。

方药：大秦艽汤加减。《素问病机气宜保命集》曰：“外无六经形证，内无便溺阻隔，知血弱不能养筋……宜养血而筋自荣，大秦艽汤主之。”

3.1.3 卫虚络痹，肌肤失养　症状：喁僻不遂，肢体瘫软，肌肤不仁，大便不爽，或排便无力。舌质淡，苔薄白，脉细弱。素体不足，体弱乏力，易于外感。

治法：益气助卫，建中和营。

方药：黄芪桂枝五物汤加味。《时病论》用黄芪五物汤“治风痱身无痛，半身不遂，手足无力，不能动履者。久久服之，自见其功。”《临证指南医案》记载：俞氏“卫虚络痹”治以“固卫阳为主。”临证加人参、炙甘草、炒白术、淫羊藿、红景天、当归、仙鹤草、天麻、菊花、丹参等。

3.2　少阳证治

少阳经脉循颈部两侧至头面，与足阳明经脉互为协调，以行营卫气血、疏调气机。病则经脉气机互为干扰，共同致病。手足少阳失和，气化失常，郁滞化热化火，气滞痰结，兼夹痰浊瘀血，又扰脏腑、损营卫。少阳郁火内生，循经上扰，内灼足阳明人迎脉，日久导致人迎脉积，成为中风发病基础。

3.2.1 少阳气郁，痰湿壅滞　症状：半身不遂，肌肤不仁，素多情怀不畅，胸胁胀闷，咽喉不利，或睡眠打鼾，体胖腹满，大便不畅，舌质红，苔白腻，脉弦数。

治法：疏郁宣滞，化痰利气。

方药：四逆散[9]合二陈汤加减。常用柴胡、陈皮、

枳实、白芍、半夏、炙甘草、远志、石菖蒲。过食肥厚，加炒莱菔子、生山楂、槟榔；颈动脉斑块加射干、制鳖甲等。

3.2.2 少阳郁热，扰络损脉　症状：平素郁怒，心烦不宁，口干口苦，头痛眩晕，偏侧肢体麻木无力、时作时止，舌质红，苔薄黄，脉弦数。

治法：清热开郁，调气宁络。

方药：大柴胡汤加减。柴胡、白芍、大黄、枳实、甘草、连翘、栀子、淡竹叶、黄芩、薄荷，加生地黄、玄参、钩藤、菊花、牡丹皮、赤芍等。

3.3 阳明证治

阳明受纳水谷而化营卫生气血，营卫气血循人迎脉上注于脑，其气以降为顺。病则阳气易盛，水谷易滞。阳盛则热，水滞成湿，谷滞生痰。湿热痰浊壅滞则腑气不通，最易化热化火，是为实则阳明、热责阳明。三阳中风邪实为急，阳明气血旺盛，易盛易实，火热内盛，气逆上攻，燔灼脑髓，《重订通俗伤寒论》曰："阳明热盛，最多蒸脑一症。"故中风邪实先求阳明。

3.3.1 痰热壅滞，腑气不通　症状：半身不遂，言语謇涩，面赤垢腻，脘腹胀满，口气秽恶，大便数日不通，或排便不畅，痰多或喉间痰鸣，口渴心烦，口气臭秽。舌质红，苔黄燥或黄腻，脉弦滑。

治法：降气通腑，泻热化痰。

方药：大黄瓜蒌汤[16]。常用酒大黄、瓜蒌、枳实、土鳖虫、竹茹、陈皮、半夏。加厚朴、黄连、夏枯草等。中风腑实，初有三化汤（大黄、枳实、厚朴、羌活）。主治：中风入脏，邪气内实，热势极盛，二便不通；及阳明发狂谵语；中风内有便溺之阻隔者；中风九窍俱闭，唇缓舌强；大肠燥闭，不见虚症者。再有《温病条辨》承气合小陷胸汤方（苦辛寒法）：温病三焦俱急，大热大渴，舌燥。脉不浮而燥甚，舌色金黄，痰涎壅甚，不可单行承气者，承气合小陷胸汤主之。终则形成星蒌承气汤[17]。至此，中风的痰热腑实证治日臻完善，已为学界公认。

3.3.2 心胃火扰，痰蒙清窍　症状：卒倒昏不知人，喁僻不遂，渐致神昏，面赤气粗，牙关紧急，喉间痰鸣，口气秽浊，饮食少进，大便不爽，舌质红或绛，苔黄腻，脉弦滑。

治法：泻火豁痰，开窍醒神。

方药：泻心汤合小陷胸汤加味，送下安宫牛黄丸。常用大黄、黄连、黄芩、夏枯草、生石膏、寒水石、栀子、瓜蒌、半夏泻火降逆，安宫牛黄丸清热豁痰、开窍醒神。本证常需鼻饲。神识昏乱，加人工牛黄粉、郁金、鲜竹沥，清热降火，豁痰开窍，或合安宫牛黄丸鼻饲。便秘腹胀，加枳实、瓜蒌、酒大黄、芒硝。舌质红绛，少苔少津，加玄参、麦冬、玉竹、知母；发热，加生石膏、知母、淡竹叶。面赤、脉洪大滑，加大黄、生石膏、寒水石、生龙骨等。

3.3.3 湿热蕴结，阻络蔽窍　症状：半身不遂，偏身麻木，口舌歪斜，言语不利，或神识欠清。口干或黏，饮食减少，大便黏滞不爽，小便色黄，舌质红，苔黄腻，脉弦数。

治法：清利湿热，通络利窍。

方药：葛根芩连汤加味，神识不清合菖蒲郁金汤加减。《重订通俗伤寒论》何秀山曰："湿遏热郁，中气实，则阳明证多。"葛根、黄芩、黄连、炙甘草、瓜蒌、竹茹、半夏、天麻、僵蚕、夏枯草、地龙、人工牛黄粉、郁金、珍珠粉、石菖蒲、枳实、竹茹。饮食或静脉补充体液，津液充盈，血脉和利。血糖高，黄连、黄芩可以适当重用；热重，加金银花、连翘清热通络；大便不爽，加薤白、滑石粉、蚕沙利气泄浊。

3.3.4 胃热内盛，伤阴损脑　症状：喁僻不遂，烦躁不宁，面赤身热，口干舌燥，大便秘结，心烦少寐，舌质红绛，舌苔黄燥乏津，脉数细滑。或气温过高，饮水摄食不足，营卫乏源，水津不充，乏力神倦，呆滞无神，偏身肢体乏力或瘫痪。

治法：清热养阴，滋燥荣脑。

方药：增液承气汤加减。热盛伤阴，用生地黄、玄参、麦冬、大黄、芒硝、炙甘草养阴泻热通腑，加竹茹、瓜蒌、天麻、半夏，甘寒缓急，化痰平肝。痰热闭窍、伤阴，加鲜竹沥（兑服）天竺黄、石菖蒲、化痰开窍。真阴损伤，舌质红绛，少苔少津，用新加黄龙汤加减。

3.3.5 阳明瘀热，阻络损脑　症状：喁僻不遂，肌肤不仁，言语不利，健忘呆滞，大便或干或硬，小便黄赤，舌质红或见瘀斑，舌苔黄，脉弦或弦滑。

治法：清热活血，化瘀通络。

方药：桃核承气汤加减。酒大黄、桃仁、土鳖虫、丹参、赤芍，加怀牛膝、瞿麦、郁金、石菖蒲。配服大黄䗪虫胶囊。肢体瘫痪拘挛，加地龙、瓜蒌、天麻、僵蚕。舌苔黄腻，合小陷胸汤，加石菖蒲、枳实、陈皮、泽泻、远志。

3.3.6　其他证候　胃热气逆。症见喁僻不遂，饮食减少，腹满腹胀，呃逆频仍，声高气急，难以控制。大便不畅，小便短赤，舌质红，苔黄燥，脉浮滑大。治宜清胃泻热，下气降逆。方用调胃承气汤送下熊胆粉。胃热壅滞，胃气冲逆，酒大黄、芒硝（烊化）、炙甘草、怀牛膝、竹茹、旋覆花，通腑泻热，和胃降逆。熊胆粉苦寒泻火清热，降逆平呃。《对山医话》记载："呃逆，诸治无效，与熊胆效；左金丸料亦效。"临证举凡火热亢盛，胃气冲逆，呃逆不止，可以用本方。

中虚气馁。中风日久，饮食少进，呕吐不止，出汗过多，损伤胃气，中焦气虚不化不运，舌质淡，苔薄白或腻，脉细无力。治宜补虚益气，和胃助运。方用厚朴生姜半夏甘草人参汤加白术、茯苓、旋覆花、天麻、菊花等。

气阴亏虚。症见饥不欲食，舌质红，舌苔少，脉弦细，治宜益气养阴，和胃调气。方用麦门冬汤加味，加竹茹、瓜蒌、玉竹、百合、丹皮、夏枯草、旋覆花、陈皮等。

中风邪实，先责阳明。《重订通俗伤寒论》曰："伤寒证治，全藉阳明。"何秀山注曰："伤寒虽分六经，而阳明为要。三阳则又以阳明为尤要。以胃主生阳故也。"中风邪实常见气郁风火痰湿血瘀。阳明受脏腑浊气，易于留邪。中风邪实或发于阳明，或累及阳明。邪结阳明，壅滞气机，妨碍升降，扰乱营卫，损脉伤脑。六经以阳明为化源，故从六经治中风，邪实首重阳明。阳明证治，重在调气机，和营卫，泄浊气，通血脉，护神机。同时中风康复亦全赖化源充盛，方能助正达邪。

3.4　太阴证治

太阴在脏为脾肺。脾司运化主肌肉，肺主呼吸朝百脉。五气五味籍太阴化营卫生气血、生成宗气。中风气虚责在太阴，气虚不化，痰瘀内阻。饮食劳倦内伤于脾，则致痰湿、湿浊、食郁内结，内困阳亢；肺主一身之气，内伤邪气犯肺，一身之气皆受其害。脾肺受损，气机不畅，营卫气血不充、水湿痰浊内停，阻滞血脉，皆能损脑。

3.4.1　太阴失化，痰湿阻络　症状：半身不遂，言语不利，平素体胖困重，或下肢肿胀，困倦昏蒙，睡眠打鼾，饮食减少，脘闷腹胀，大便不实，舌质黯淡，苔白腻，脉沉缓滑。

治法：运脾燥湿，化痰通络。

方药：《医学心悟》半夏白术天麻汤合外台茯苓饮。清半夏、陈皮、炒白术、天麻、茯苓、炙甘草、生姜、枳壳。言语不利，加石菖蒲、远志、郁金；肢体沉重或肿胀，加苍术、炒薏苡仁、防风、桂枝、防己；腹胀明显，加厚朴、苍术；气虚乏力，加黄芪、人参；胸痹闷窒，合瓜蒌薤白半夏汤。体胖腹满，血压升高而难降，大便不爽，合防己黄芪汤。《临证指南医案》程案"脉濡无热。厥后右肢偏痿，口喁舌歪，声音不出，此阴风湿晦中于脾络。"治法宗古人星附六君子汤益气。

3.4.2　脾弱不运，气虚痰阻　症状：喁僻不遂，困倦头眩，多汗乏力，食少痰多，肢体沉重或肿胀，便溏或排便无力，舌质淡胖，苔白腻，脉虚缓。

治法：健脾益气，化痰通络。

方药：《脾胃论》半夏白术天麻汤。体胖肢重，血压升高而难降，合防己黄芪汤。人参、白术、黄芪、炙甘草、茯苓益气健脾，半夏、陈皮、神曲、干姜和中降逆、化痰利气，茯苓、泽泻利水降浊，天麻调气豁痰，平肝通络。言语不利，加石菖蒲、郁金、全蝎、茯苓；肢体沉重，加苍术、黄芪、防己、炒白术、淫羊藿、仙鹤草。《临证指南医案》某"阳明虚，内风动，右肢麻痹，痰多眩晕。"治用天麻、钩藤、半夏、茯苓、广陈皮。

3.4.3　脾肺气虚，瘀阻脑脉　症状：喁僻不遂，肢体瘫软无力，肌肤不仁，言语謇涩，面色不华，气短乏力，口角流涎，饮食减少，食后难化，大便不实或排便费力，小便频数。舌质淡，苔薄白腻，脉细弱。

治法：益气补虚，活血通络。

方药：补阳还五汤合桂枝茯苓丸。血虚重用当归，加熟地黄、酸枣仁；气虚加人参、炒白术、炙甘草、仙鹤草，大补气血，健脾生血；便难，加火麻仁，郁李仁、炒杏仁、枳实、利气润肠。《临证指南医案》唐（六六）"老年力衰……气虚，"治"以固卫益气。"若体倦

无力，痰多困惫，两太阴合病，气虚不固，气化失常，治宜补益脾肺，化痰利窍，用菖麻六君子汤。

3.4.4 脾虚血少，筋脉失养　症状：喁僻不遂，言语謇涩或气短难言，吞咽呛咳，食少不化，精神不振，面色无华，多忘少寐，大便无力，舌体胖舌质淡红，苔薄白，脉虚或数。

治法：益气生血，助卫通络。

方药：炙甘草汤加减。炙甘草、人参、大枣、桂枝、阿胶补益元气、益卫建中；麦冬、生地黄、阿胶益阴养血。加淫羊藿、巴戟天温润助阳，鼓舞气化；加石菖蒲、远志、半夏、陈皮化痰开窍；加益智仁、补骨脂、桑螵蛸，补肾固摄。口角流涎，加益智仁、沙苑子；小便频数，加沙苑子、补骨脂；便秘，加生白术、肉苁蓉、锁阳、柏子仁、郁李仁。

3.4.5 气阴不充，营虚卫弱　症状：喁僻不遂，精神疲惫，形体消瘦，多汗乏力，饮食减少，大便难下，小便或有不利，舌质红或淡嫩，舌苔少或无苔，脉细无力。

治法：益气养阴，通络荣脑。

方药：生脉饮合四妙勇安汤。人参、麦冬、黄芪、五味子益气养阴，玄参、麦冬养阴增液，金银花配黄芪益气通络。加僵蚕、天麻、石斛、酸枣仁、龟甲，益阴息风，通络柔筋。语言不利，加郁金、茯苓、全蝎、僵蚕；肢体麻木，加丝瓜络、土鳖虫，并重用桑叶；肾虚不固，尿频量多，加枸杞子、沙苑子、桑螵蛸、熟地黄。

3.5 少阴证治

心主血脉藏神明，肾司闭藏生髓充脑，二者皆关乎脑髓神机。心肾病损是中风发病基础。《素问玄机原病式》提出中风发病常责“肾水亏虚，心火暴甚。”《临证指南医案》提出：“热则真气泄越，虚则内风再旋。”把握心肾精气盈亏、血脉调畅与否，其治在心肾，如调水火，济精神，生精护脑，是从少阴防治中风之核心。

3.5.1 心脉瘀阻，营卫失和　症状：素患心悸胸闷，卒然喁僻不遂，言语謇涩，肌肤不仁，舌质暗红，苔白腻，脉细或疏数不一、三五不调。

治法：养心通脉，调和营卫。

方药：桂枝茯苓丸加味。桂枝、白芍、赤芍、桃仁、牡丹皮、茯苓活血通络，化痰养心，和营调卫。加郁金、石菖蒲、远志化痰开窍；心气不足，气短乏力，加人参、黄芪、玉竹益气补虚，益心通脉。心悸不宁，加紫石英、炙甘草；睡眠不实，加酸枣仁、柏子仁；水肿，小便不利，重用桂枝、茯苓，加茯苓皮、王不留行、葶苈子，通阳活血，利水通脉；便秘，加当归、郁李仁，养血通脉润肠。心气亏虚，用炙甘草汤。

3.5.2 心火炽盛，伤营扰神　症状：平素急躁易怒，心焦少寐，卒然半身不遂，肌肤麻木，语言不利，面赤烦躁，入夜难寐，躁扰不宁，大便不畅，小便黄赤，舌质红绛，舌苔黄或黄燥，脉滑数；或少苔少津，脉弦细数。本证属于中风热入心营证[18]。

治法：清心凉营，养阴宁神。

方药：心火炽盛，用泻心汤合栀子柏皮汤加减；营阴受损，火热内扰，用清营汤加减。黄连、大黄、黄芩、黄柏、栀子、金银花清热降火。火盛伤阴，少苔少津，加生地黄、玄参、麦冬、丹参、牡丹皮，养阴凉营清热。心肝火旺，急躁易怒，卧不安宁，口干口苦，加夏枯草、怀牛膝、珍珠母、石决明、牡丹皮清火平肝降逆；加瓜蒌、郁金化痰开窍；加竹叶、天竺黄、竹茹化痰清热；决明子、瓜蒌清热润肠通便。

3.5.3 心肾阴虚，火灼脑髓　症状：素体阴亏，形体消瘦，心烦不宁，喁僻不遂，言语謇涩，少寐多梦，大便干结，尿少灼热，舌质红瘦，舌体裂纹，少苔或无苔，脉细弦数。

治法：滋阴降火，宁络安神。

方药：二阴煎加味。用熟地黄、麦冬、生地黄、百合、玉竹滋阴补肾；知母、黄柏、怀牛膝、龟甲、天麻，清热降火，滋阴息风；加瓜蒌、紫草、酸枣仁、柏子仁，凉血养血、润肠通便；心烦少寐，加竹叶、丹参；乏力，加人参、五味子；久病卧床，反复咳嗽咳痰，加瓜蒌、橘红、川贝母；便秘较重，加玄参、决明子、牛蒡子、桃仁。《临证指南医案》曰：“心火亢上，皆为营液内耗。”“心悸少寐，已见营气衰微，仿金匮酸枣仁汤方，仍兼和阳，益心气以通肝络。”

3.5.4 心气亏虚，血瘀络痹　症状：平素心悸气短，多卧少动。卒然喁僻不遂，言语謇涩，肌肤麻木，舌质淡暗，苔薄白，脉细虚数、或结或代。

治法：补益心气，和营通络。

方药：保元汤合桂枝茯苓丸加减。心气不足，血

脉失主，营卫气血运行失常、瘀滞内生，循脉犯脑。治用保元汤益气补虚，养心通脉，桂枝茯苓丸活血化瘀、理气通络。加土鳖虫、桃仁、三七粉化瘀通络；心悸气喘、小便不利，加茯苓、桂枝、炙甘草通阳化饮；言语謇涩，加石菖蒲、郁金、僵蚕化痰利窍；大便不畅，加当归、瓜蒌、桃仁养血润肠，宽胸通便。

3.5.5　精虚髓空，神机失用　症状：中风久延，或高年反复发病，肢体失用，思绪错乱，精神不振，健忘呆滞，言语含糊，口角流涎，伸舌困难，二便失调，舌质淡红，苔白滑，脉沉细。

治法：补肾添精，生髓怡神。

方药：地黄饮子加减。熟地黄、山茱萸、山药、石斛、麦冬、巴戟天、淫羊藿补肾添精生髓、通阳活血怡神，石菖蒲、远志、茯苓、薄荷豁痰利气、养心活血；肾阳不足，温化失职，肢冷脉细，流涎，舌质淡，加桂枝、干姜、益智仁，温肾助阳；小便失禁，加补骨脂、桑螵蛸、沙苑子等。

3.5.6　心肾阳虚，神机衰惫　症状：久病中风，喁僻不遂，舌强言謇，或健忘神呆，面白困倦，神疲懒动，肢体肿胀，皮暗不温，口角流涎，小便滴沥不爽或失禁，舌质淡胖，苔白，脉沉细。

治法：温润补肾，助阳利窍。

方药：金匮肾气丸加减。熟地黄、山茱萸、山药补肾添精，炮附子、桂枝温阳化气，阴中求阳；茯苓、泽泻、牡丹皮利水泄浊、化瘀导滞。加仙茅、巴戟天，温阳助阳；加石菖蒲、远志、郁金，化痰开窍；衰惫乏力，精神困顿，加人参、黄芪、炙甘草大补元气；神识不清，脉微欲绝，是肾元亏损，阴尽阳衰，可用六味回阳饮加龙骨、牡蛎、山茱萸。

3.6　厥阴证治

厥阴在脏为肝与心包。心包代君行令，肝脉交巅络脑。厥阴病损之中风以肝气、肝火、肝风、肝阳为常见病理因素，日久则阴虚阳亢，风火内盛，火热灼津灼血灼脉，痰热瘀血结滞，脑脉痹阻，或血溢脑脉之外[19]。治在调气机、降冲逆、平亢阳、调血脉。

3.6.1　厥阴风火，损络伤脑　症状：每因郁怒相激，卒然喁僻不遂，或突发神昏不语，面红目赤，气粗声高，口干口苦，夜不能寐，言多语乱，舌质红，苔薄黄燥，脉弦大有力。

治法：清肝泻火，降气宁络。

方药：《医醇賸义》羚羊角汤合白头翁汤。加赭石、怀牛膝、泽泻，降气行血，引气血下行。火盛灼损脑脉，络破血溢，加生地黄、赤芍药，紫草、酒大黄，清肝凉血；火盛伤阴，口干舌燥，加生地黄、玄参、麦冬；头痛、眩晕，加石决明、珍珠母、夏枯草、僵蚕、蝉蜕；大便秘结，加酒大黄、瓜蒌、决明子、紫草，泻热通便。

3.6.2　风痰上扰，阻络闭窍　症状：卒然喁僻不遂，言语謇涩，或昏不知人，喉间痰鸣如鼾，口干不渴，大便不畅，小便如常，舌体胖、舌质暗红，苔厚腻或白或黄，脉弦滑。

治法：化痰开窍，平肝通络。

方药：涤痰汤合化痰通络饮[17]。肝风偏盛，加天麻、钩藤、僵蚕、旋覆花平肝通络化痰；瘀血阻滞，舌质暗或见瘀斑，加桃仁、桂枝、香附，活血通络；舌苔黄腻，脉滑数，加瓜蒌、竹茹、黄连、夏枯草，清热化痰；便秘，选加酒大黄、瓜蒌、牛蒡子，通便泻热。

3.6.3　肝经湿热，损络化风　症状：喁僻不遂，言语謇涩，肌肤不仁，口苦口黏，腹满胁胀，大便质黏挂盆，小便黄赤，舌质红，苔黄腻，脉弦数。

治法：清利湿热，调气通络。

方药：茵陈蒿汤合栀子柏皮汤加减。茵陈蒿、栀子、大黄、黄柏清肝胆湿热，大黄泻热逐瘀；加旋覆花、茜草、赤芍、怀牛膝、牡丹皮，凉血活血、化瘀通络。加茯苓、滑石、黄芩、夏枯草，清肝泻热、利湿化浊；选加竹茹、半夏、陈皮、地龙、僵蚕、天麻、菊花，调气平肝通络；大便黏滞，加枳实、决明子、滑石、薤白，行气导滞通便。

3.6.4　肝阳化风，损络伤脑　症状：平素头痛头晕，急躁易怒。卒然喁僻不遂，或昏不知人，面赤气粗，喉间痰鸣，急躁不宁，大便不畅，小便黄赤，舌质红，苔黄或燥，脉浮大滑数。

治法：平肝潜阳，降气宁络。

方药：天麻钩藤饮加味。加郁金、天竺黄、羚羊角、夏枯草平肝息风开窍醒神。便秘，加决明子、瓜蒌、酒大黄，泻热通便；面赤气粗，加酒大黄、怀牛膝、生石膏，清热降逆；语言不利，加全蝎、郁金、薄荷，通络开窍；阳盛阴伤，加玄参、生地黄、白芍，养阴柔肝；神昏不知人，加用安宫牛黄丸。

3.6.5　阴虚阳亢，风阳犯脑　症状：素多眩晕，腰膝酸软，卒然喝僻不遂，头痛难忍，或见呕吐，面赤如醉，大便困难，小便短少，舌质红绛，苔少乏津，脉弦浮大。

治法：滋阴潜阳，重镇息风。

方药：镇肝熄风汤。龟甲、龙骨、牡蛎、玄参、白芍、天冬潜阳滋阴、镇制肝木；怀牛膝、赭石降气又能引气血下行；茵陈、生麦芽、川楝子疏肝利气。加天麻、夏枯草，平肝息风；加牡丹皮、郁金，开郁活血利窍。

3.6.6　阴亏血瘀，阻络扰神　症状：半身不遂，肢体麻木，言语謇涩，头晕头痛，急躁易怒，入夜躁扰，卧不能寐，大便干结，口渴多饮，舌质红或绛，苔少或无，脉弦细数。

治法：滋阴息风，活血通络。

方药：二四六汤加减[14]。由二至丸、四物汤、六味地黄丸合方而成（女贞子、旱莲草、熟地黄、山茱萸、山药、当归、白芍、牡丹皮、怀牛膝、丹参、天麻、桑枝）。加天麻、钩藤、僵蚕、桑寄生、菊花、珍珠母、石决明，平肝柔肝，通络息风；便秘，加玄参、决明子、生地黄，滋阴润肠。肾水亏虚，水不涵木，治宜滋阴养血，活血通脉。

足厥阴肝藏血而主疏泄，心包敷布心火。阴中有阳，阴尽阳生，是其生理特点。阴虚失制，阳旺化风，风扰络痹，阴血亏虚、肝风内动是厥阴中风常见病机。何秀山《重订通俗伤寒论》曰："风木与相火，两相煽灼，伤阴最速。"中风难愈而易复发。因此，对风火湿热内盛及肝阴不足之人，最当小心。其湿热痰火内盛，多与足阳明相关，是邪实责之肝胃。其阴血亏虚，火旺动风，则与少阴心肾相关，可仿《温病条辨》连梅汤以清热养阴、凉营宁心；心热烦躁神迷甚者，先与紫雪丹。病久常致肝肾阴虚、水不涵木，加减复脉汤、大小定风珠皆可随证选用。

3.7　中风合病证治举例

六经血脉相连，营卫贯通，气化一体，互有表里。中风证治总体规律是三阳多实多热，三阴多虚多火，或因实致虚，或虚中夹实，错综复杂。中风后可见合病。有研究发现，少阳病、阳明病及其合病是中风病急性期常见类型，中风病急性期以少阳病或阳明病为主要表现[9]，若年高病久，肝肾精气匮乏，虚火化风，真阳失于涵纳，则如《临证指南医案》所云："补肝肾以摄纳肾气为要。"

3.7.1　少阳阳明合病　症状：喝僻不遂，心烦不安，腹满胁胀，大便不畅，头晕头痛，或呕吐，舌质红，苔黄燥或黄腻，脉弦数。治宜清利阳明，疏利气机。方用大柴胡汤[20]合小陷胸汤。

3.7.2　阳明少阴合病　症状：半身不遂，肢体拘挛，舌卷不语，形体消瘦，食少便难，健忘少寐，舌质红，舌体瘦，苔少，脉沉细。治宜滋阴生津，和营通络。方用增液承气汤或新加黄龙汤加减。

3.7.3　厥阴少阴合病　中风久病，真阴耗损，精血不充，喝僻不遂，言语謇塞，神倦无彩，神识呆滞，健忘失智，形体消瘦，二便不利。舌质红绛多见裂纹，舌苔少或无苔，脉细无力。遵《温病条辨》"热邪深入，或在少阴，或在厥阴，均宜复脉。"治宜滋添真阴，益气充脉。随证选用加减复脉汤、定风珠类方。《临证指南医案》曰："龚（五七）厥症。脉虚数，病在左躯，肾虚液少，肝风内动，为病偏枯，非外来之邪。"由"肾阴虚肝风动。"肝肾阴精亏虚，喝僻不遂，肢体挛急，舌质红绛无苔，脉细数。治宜滋阴补肾，生精怡神。方用大小定风珠化裁。

3.7.4　少阴心肾合病　《临证指南医案》有"下虚上实，君相火亢，水涸液亏。"心肾亏虚，气阴不足，精气匮乏，治用炙甘草汤加减；心肾阴虚，虚风内动，用加减复脉汤类方。

3.7.5　厥阴少阳合病　何秀山《重订通俗伤寒论》曰："少阳与厥阴为表里，若相火之邪，不从外达，势必内窜包络肝经，发现热深厥深，火旺风动之危候。"肝阴不足，肝胆气机不舒，相火内扰，舌质红，舌苔少，脉细弦，治用乌梅丸加减。

3.7.6　阳明厥阴合病　六经病变皆致中风。中风病位虽有六经之分，但阳明、厥阴为首务。叶天士在《临证指南医案》中从厥阴阳明论治最多。邪实、气虚多从阳明太阴识证；肝火、肝阳、肝风为病，责在厥阴。如，胡案"阳明脉络已空，厥阴阳气易逆……无非阳化内风。"某（妪）"厥阴肝木内风壮火，乘袭胃火。"清泻阳明厥阴、降气平肝泻火、清热豁痰开窍、益阴和中柔肝是阳明厥阴合病常用治法。

中风是由六经损害导致的脑部病变综合征。整体病损病程漫长，其脑部病变因血脉损伤者居多，每卒然起病。整体病变有脏腑经脉阴阳气血营卫津液之别，合之则不出六经范畴。中风病机复杂，临床证候难以枚举，但是依据病在六经、损在血脉、伤在脑髓的发病机制，临证以六经病变为主体，将六经与营卫血脉、脑髓病变综合论治，由此便构成六经辨证体系。“六经协调营卫气血上行以充脑生髓，修复病损，是病机可逆，中风可愈的关键所在[2]。”这一辨证体系，强调急症当重局部，缓则从整体以救中风。

4　结语

4.1　六经病变是中风发病之本

六经病变有邪实正虚之异，风火痰瘀湿热诸邪损脉伤脑，气血阴阳亏虚为基本病机，故可在此基础上构建中风六经辨证体系。

4.2　六经辨治中风，分为调六经与治中风两途

调六经是着眼于整体。常用调气机、助气化、理气血、和营卫、扶正达邪，既能治疗基础疾病，又可调治中风。

治中风则着眼于血脉营卫与脑髓病变。常用调气机、通血脉、和营卫，以救脑髓而挽神机。

4.3　辨证论治同一证候，治法相同，措施多端

中风是多种疾病日久所致卒然暴病。其病机、病性、病位、证候复杂，治疗技术多样，临证每多措并举。意在寻求最佳疗效，并兼顾治未病。

4.4　中风六经辨治体系尚待细化

中风急性期后，防治并重，以防为主。中风防治，六经为基础。中风多诸病叠加，暴病中风可以掩盖其他疾病。从六经辨识中风病机病性，逐步将各种慢病病机与证治经验融于救治中风实践，构建中风六经辨证体系，其理论架构与证治内容有待实践中逐步修正完善。

[参考文献]

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

[2] 丁元庆. 中风多元性与中风病机链相关问题探讨[J]. 山东中医药大学学报，2021，45(4)：423-428.

[3] 丁元庆，陈哲，李佳静，等. 建立中风病证结合诊疗防治康复体系考量[J]. 山东中医药大学学报，2021，45(5)：571-575.

[4] 石强. 脑梗死合并代谢综合征的临床特征及预后分析[J]. 实用临床医药杂志，2015，19(15)：14-17.

[5] 王强，杨静. 高血压病的经方辨证论治[J/OL]. 辽宁中医杂志，2021：1-9[2021-07-22]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20210716.1706.010.html.

[6] 刘树林，朱章志，李赛美，等. 中医优势病种广东共识——消渴病(2 型糖尿病)[J]. 中国中医药现代远程教育，2018，16(20)：51-54.

[7] 汤丽婷，吴浩祥. 2 型糖尿病中医六经辨证与临床生化指标的关系[J]. 湖南中医药大学学报，2019，39(3)：362-366.

[8] 岳博文. 基于六经辨证研究原发性高血压合并颈动脉粥样硬化病证候特点及中医治疗研究[D]. 南京：南京中医药大学，2020.

[9] 张文砚，冯学功. 中风病急性期经方方证辨证规律研究[J]. 中华中医药杂志，2017，32(8)：3494-3497.

[10] 丁元庆. 营卫失常与中风相关问题的探讨[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(6)：491-495.

[11] 丁元庆. 营卫与血压及高血压发病的相关性探讨[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(4)：299-303.

[12] 丁元庆. 从卫气探索血糖与糖尿病病机[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(3)：195-198.

[13] 丁元庆. 营卫失常与动脉粥样硬化斑块发病相关性探讨[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(5)：395-398.

[14] 丁元庆. 邪实治肝胃与正虚补脾肾是中风病的基本证治规律[J]. 中国中医基础医学杂志，2001，7(8)：4-5.

[15] 丁元庆.《内经》营卫理论回顾[J]. 山东中医药大学学报，2017，41(1)：3-7.

[16] 丁元庆. 卢尚岭中风学术思想与临证经验薪传[J]. 山东中医杂志，2020，39(1)：2-5，14.

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

[18] 丁元庆. 杂病营分证证治探讨[J]. 中国中医急症，2002，11(2)：118-119.

[19] 丁元庆，李雪君，于成，等. 中风肝阳化风病机缕析[J]. 山东中医药大学学报，2021，45(3)：291-295.

[20] 施经伟，刘敏. 基于大柴胡汤治疗急性中风病疗效并探究六经辨证的意义[J]. 中华中医药学刊，2020，38(5)：155-157.

◆论著◆理论与方法研究

从“久病入络”理论辨治子宫腺肌病探微

王 新[1],王雁飞[1],刁翰林[1],刘 双[1],张绪丹[1],宁 婕[1],张毅然[1],师 伟[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] 基于对“久病入络”理论的认识,从其邪入阴络、痛、瘀、病程久等特点出发,结合子宫的生理功能与位置、子宫腺肌病的病机与症状,深入分析“久病入络”理论与子宫腺肌病发生、发展的关联。并基于桂枝茯苓丸探讨“久病入络”治疗之法与“癥瘕”即子宫腺肌病治疗上的相同之处,对现有子宫腺肌病患者的治疗大法进行补充与发挥,认为子宫腺肌病的病位在胞络,胞络亏虚、络气不利、瘀热阻络是其主要病机,通络化瘀、凉血清热与酸甘补虚、温肾暖肝并举是治疗关键。

[关键词] 子宫腺肌病;久病入络;胞络亏虚;络气不利;瘀热阻络;通络化瘀;凉血清热;酸甘补虚;温肾暖肝;桂枝茯苓丸;调经通络化癥汤

[中图分类号] R271.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0729-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.002

Syndrome Differentiation and Treatment of Adenomyosis from Theory of “Prolonged Illness Invading the Collaterals”

WAN Xin[1],WANG Yanfei[1],DIAO Hanlin[1],LIU Shuang[1],ZHANG Xudan[1],NING Jie[1],ZHANG Yiran[1],SHI Wei[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 Based on the understanding of the theory of “prolonged illness invading the collaterals”,this paper analyzes the relationship between the theory of “prolonged illness invading the collaterals” and the occurrence and development of adenomyosis by combining the physiological function and position of uterus and the pathogenesis and symptoms of adenomyosis. Based on Guizhi Fuling Pills(桂枝茯苓丸),this paper explores the similarities between the treatment of “prolonged illness invading the collaterals” and the treatment of “abdominal mass”,that is,the treatment of adenomyosis,which supplements and develops the existing treatment methods for patients with adenomyosis. The pathogenesis of adenomyosis lies in the uterus collaterals. Deficiency of uterus collaterals,disturbance of collateral qi,and stasis and heat blocking the collaterals are the main pathogenesis. Dredging collaterals and resolving stasis,cooling blood and clearing heat,sour and

[收稿日期] 2020-08-08

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号:81674014、81873330);山东省重大科技创新工程项目(编号:2018CXGC1309);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-070);山东省重点研发计划项目(编号:2017G006017);山东省泰山学者工程(编号:tsqn201909185)

[作者简介] 王新(1996-),女,山东烟台人,2020年级硕士研究生,研究方向:中医妇科学。

[通信作者] 师伟(1978-),男,陕西西安人,副主任医师,医学博士,主要从事中医药防治妇科痛证血证工作。邮箱:sw19781214@163.com。

sweet tonifying deficiency, warming kidney and liver are the key treatment principles.

Keywords adenomyosis; prolonged illness invading the collaterals; deficiency of uterus collaterals; disturbance of collateral qi; stasis and heat blocking the collaterals; dredging collaterals and resolving stasis; cooling blood and clearing heat; sour and sweet tonifying deficiency; warming kidney and liver; Guizhi Fuling Pills; Tiaojing Tongluo Huazheng Decoction

子宫腺肌病(adenomyosis, AM)是一种常见的妇科疑难疾病。其是指子宫内膜腺体和间质存在于子宫肌层中,伴随周围肌层细胞的代偿性增生和肥大[1]。中医古籍并无此病名,结合其所伴随的痛经、月经失调、不孕等症状及子宫增大、质硬等体征,近代学者多将其归属为中医学癥瘕范畴。《金匮要略·妇人杂病脉证并治第二十二》有言:“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。”旨在强调妇人之病若迁延日久,寒冷久积,则会导致胞宫受伤,气血凝滞,经络不通之瘀证。这与临床上子宫腺肌病病程长、缠绵难愈的特点相似。清代叶天士提出“久病入络”的络病发生学,其言:“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络……多年气衰,延至废弃沉疴。”可见,妇人之病与络病均强调病程的长度,其发病多与经年累月,外邪留着相关,最终的病理表现也多为“瘀证”“痰证”或“痰瘀夹杂”之证。因此,本文从“久病入络”理论阐释子宫腺肌病的病因病机与治疗。

1　“久病入络”理论概念及发展

“络脉”一词首见于《黄帝内经》,可分为“大络”“浮络”“孙络”。《黄帝内经》阐释了邪气在经脉脏腑中的传变规律[2]。提出“夫邪之客于形也,必先舍于皮毛,留而不去,入舍于孙脉,留而不去,入舍于络脉,留而不去,入舍于经脉,内连五脏,散于肠胃,阴阳俱感,五脏乃伤”的邪气传变规律。肯定了“络脉”在疾病发病中所起的作用。《金匮要略》首先指出调畅经络在疾病治疗中的重要性,并提出了化痰通络、辛散宣通通络、搜剔通络、理气活血通络等治法[3]。

清代,络脉学说逐渐趋于完善,并对“络病”这一概念进行了阐释。叶天士于《临证指南医案》中提出:“病初于经,久痛入络,经则主气,络主血”“经数年宿病、必病于络”“初为气结在经,久则血伤入络”“久病已血络”“痛久入血络”“久痛在络、营中之气,结聚成瘕。”等论点,并首创“久病入络”理论,且有“久痛入络”“久瘀入络”等理论外延,阐释了“络病”这一概念。一则,“久病入络”与“络病”之络脉并不能理解为浮于体表之络脉。唐容川论言:“阴络者,谓躯壳之内,脏腑油膜之脉络……阳络者,谓躯壳之外,肌肉皮肤脉络之血。”据此,中医络病学说提出“三维立体网络系统”,认为络脉在体内的网络层次与空间分布呈现外(体表阳络)- 中(肌肉经脉)- 内(脏腑阴络)分布规律[4]。由此可知,疾病初期,邪气在表浅的阳络经脉,即体表肌肉,随着病程的发展,病久入深,延及阴络,即脏腑。叶天士亦曰:“阴络即脏腑隶下之络。”故“久病及络”为“久病入阴络”相对贴切,“久病入络”之络为深入脏腑的阴络。二则,“久病”之内涵也并非仅为时间之久。杨铭等[5]认为从“初病在经,久病入络,以经主气,络主血。”可以看出“久病”非单纯指时间长,而是与“初病”相对而言,反映了邪气逐渐深入体内的传变过程。贾双双等[3]认为“久病”尚包含“正气亏虚”的含义,所谓“久病必虚”,邪气在体内滞留过久,必然耗伤正气。此外,叶天士总结“久病入络”之“络病”症状,认为其多以疼痛为主,而以针刺痛和胀痛为众,病程久,舌质暗红,伴以瘀斑点及舌苔薄黄、脉涩等。提出治疗大法当为辛温通络法,辛润通络法、分辛香通络法、虫类通络法等。

2　子宫腺肌病辨属“久病入络”之依据

2.1　子宫位置和生理功能

子宫,又称胞宫、女子胞,属于奇恒之腑,生理上亦藏亦泻,藏泻定时。经前“任脉通,太冲脉盛”,血液汇聚于胞宫内,胞宫经络气血充盈,而到了经期,随着经水下行,脉络则相对空虚。《素问·评热病沦》曰:“邪之所凑,其气必虚”,故经期时,子宫处于相对易受外邪侵扰的状态。《伤寒论》143 条亦言:“妇人中风,发热恶寒,经水适来,得之七八日,热除而脉迟身凉,胸胁下满,如结胸状,谵语者,此为热入血室也,当刺期门,随其实而取之。”此言血室即胞宫,表热趁经水下行、血室空虚之际而内陷,从而形成热入血室证。故认为邪气可趁胞宫脉络相对空虚时侵入,从而导致胞宫气血运行失常。

而位置上，子宫与外界相连，故子宫络脉之层次可划分为与外界相连的阳络与内连胞宫之腑的阴络，即“胞络”。经期时，邪气趁虚侵袭子宫，胞宫之表的络脉受邪，若邪气盘踞难去，病久则会逐渐深入子宫之阴络“胞络”，气血运行瘀滞而瘀，久则积聚成形，发为癥瘕。如吴以岭所述：“脏腑之阴络络体细窄，气血流缓，邪气病久入深，盘踞不去，病情深痼难愈：初病在气，脏腑气机失调，气化失司，或本脏腑气机壅塞不通，功能失调，久则气病及血，气滞血瘀络阻，久病不愈，甚则积聚成形。”[4]而临床上，子宫腺肌病亦有病程长、难治难愈的特点。此外，《医宗金鉴·妇科心法要诀》言：“妇人产生行经时，脏气虚，或被风冷相干，或饮食生冷，以致内与血相搏，遂成血癥”。可见，“癥”病多源于经期受寒，血液停滞成瘀，故侵袭胞宫之邪气多为寒邪。《医学汇海》亦言：“血瘕者，妇人经行及产后或伤风冷，或伤饮食，以致内瘀血搏凝滞不散，久则成血块作痛也。”“产后伤风冷”致内瘀血停，可发为“癥瘕”。这亦与上子宫腺肌病患者为何多有剖宫产史与流产史相呼应。因此，由于胞宫与外界相通，若于行经时，寒邪趁之侵扰，可致经气凝滞，血流滞缓，久则血瘀入络，发为癥瘕。此为子宫腺肌病辨属“久病入络”依据之一。

2.2 病因病机

前文从子宫生理功能与部位辨析，论述了经水下行之时因受外感寒邪侵袭，气血瘀阻，久则病入络为子宫腺肌病相关发病病机之一。而《景岳全书·妇人规》中论：“瘀血留滞作癥，唯妇人有之。其症则或由经期，或由产后，凡内伤生冷，或外受风寒，或恚怒伤肝，气逆而血留，或忧思伤脾，气虚而血滞，或积劳积弱，气弱而不行，总由血动之时，余血未净，而一有所逆，则留滞日积而渐以成癥矣。”指出了肝脾二脏在癥瘕中发病的重要性。即胞络可因脏腑功能失调而使胞络血流滞缓，久则血瘀入络。忧思伤脾，可导致气虚，胞络运行气血无力，日久血瘀入络，即前文所述久病尚包含“正气亏虚”的含义；情志抑郁，肝气郁结，气滞血不行，久则血瘀入络。除肝脾外，肾之阴阳亏虚，亦可致使胞络瘀阻。肾阴虚可导致胞络枯燥，气血运行不畅，血停成瘀。寒邪损伤肾阳，血遇寒则凝，遇温则行，失于肾阳之温煦，又遭伏寒之凝聚，引发阳虚血瘀、寒凝血瘀[6]。但无论是气虚、气滞、阴虚、阳虚导致的胞络血瘀，均非一蹴而就，其本质当为脏腑经气的阴阳气血变化不断影响胞络，络气不利或气血空虚而使胞络失于濡润滋养，血停成瘀，日久则血瘀趁虚入络，结为癥瘕，即子宫腺肌病。此为子宫腺肌病辨属“久病入络”依据之二。

2.3 症状特点

叶天士认为“络病”之症多以疼痛为主，而以针刺痛和胀痛为众，病程久，舌质暗红，伴以瘀斑点及舌苔薄黄、脉涩等。罗文佳等[7]提出久病入络患者存在明显的血瘀证及微循环障碍，其致病特点可概括为“久、瘀、痛”。此为两方面含义，一为病程长，缠绵难愈；二为症状表现是瘀血和疼痛。这符合子宫腺肌病患者月经量多、有血块，伴继发性、加重性的痛经及缠绵易反复发作的临床症状特点。此为子宫腺肌病辨属“久病入络”依据之三。

3 桂枝茯苓丸组方治疗思路

桂枝茯苓丸为治疗癥瘕的主方。《金匮要略》言：“妇人素有癥病，经断未及三月，而得漏下不止，胎动在脐上者，为癥痼害。妊娠六月胎动者，前三月经水利时，胎也。下血者，后断三月衄也。所以血不止者，其癥不去故也，当下其癥，桂枝茯苓丸主之。”临床用其治疗子宫腺肌病疗效颇佳。如，郭英等[8]研究发现，子宫腺肌病患者服用桂枝茯苓丸 3 个月后，患者痛经较前明显好转。杨芳英[9]认为桂枝茯苓丸可通过调节血清中超敏 C- 反应蛋白(hs-CRP)和血管内皮生长因子(VEGF)的表达以抗炎镇痛治疗子宫腺肌症。桂枝茯苓丸虽为活血利水之方，但其组方主以通络之品，与久病入络的治疗大法可遥相呼应。下为详细论述。

3.1 辛温辛香通络——桂枝、牡丹皮、芍药

桂枝、牡丹皮，辛香之品。非辛香无以入络，辛香行散之品可入于络中搜积去病，又可引诸药到络中。桂枝气味辛温，辛香上行，性擅走窜，而长于温润疏通。故桂枝之辛温、辛香、走窜之气恰好可入络入血，以驱散络中血滞、败瘀痹滞。《长沙药解》亦谓之“入肝家而行血分，走经络而达营郁”，言桂枝入肝、通于木气，有条畅气机、促进气血运行之用，故可通经络之郁结而解络中深重之痹涩。

牡丹皮，《本经》谓之“味苦辛寒”，亦是辛香通络之药。其“除癥坚，瘀血留舍肠胃”，可见其亦有活血行散之力。牡丹皮色赤，走血分，气香而能消散，其辛香行散之力虽不及桂枝，但本身入血分，善于走血行血，可助桂枝之辛散入血，而兼消血滞。且牡丹花荣于春天，故亦得春生木气，善畅善疏。

芍药,《神农本草经》谓之“味苦平”,虽非辛润之品,但芍药可清热凉血,常用于热入营血、温毒发斑,可见其对于血络之久病有清凉濡润作用,可随辛香之桂枝、牡丹皮及辛润之桃仁入络,而濡润流通久病深重之瘕燥。又《本经》记芍药“除血痹,破坚积寒热,疝瘕”,可见芍药亦有入血分、破坚积之用。络主血,芍药除血痹,故芍药可入络行血而除痹。芍药与牡丹皮,一香一润,分别助桂枝之辛散与桃仁之辛润,以除血中积痹、滑利络中瘀滞。

故桂枝、牡丹皮、芍药体现了子宫腺肌病治疗之“辛温辛香通络”之法。

3.2　辛润通络——桃仁、芍药

桃仁,辛润之品。络以辛为治,选辛润之品,意在以辛散之气通血络郁滞的同时,滑利血络,增助流散之力。其中,桃仁,《长沙药解》谓之“味甘、苦、辛,入足厥阴肝经。通经而行瘀涩,破血而化癥瘕。”可见其辛、苦之性善通经破血,又桃核承气汤等方中用桃仁活血通便,桃仁之滑润流利之性可见一斑。又,桃仁善润燥,血络中生瘀日久而致干血者,桃仁可润而化之。桃仁善破癥瘕,久病入络,败血瘀留而作瘕积,桃仁辛润,可行散流通而化之。

故桃仁体现了子宫腺肌病治疗之“辛润通络”之法。

3.3　予邪气出路——茯苓

茯苓,非辛香入络之品,非辛润滑利之味,性味甘平,主行气利水。桂枝茯苓丸为活血利水之方,久病入络,前四味桂枝、桃仁、芍药、牡丹皮者,入络而除瘀滞后,邪当有路可出,茯苓性下行,可引瘀血下行。且《神农本草经》记茯苓可“除血痹”,故茯苓亦可助上述诸药,破血除痹,以化入络之久病。此外,《金匮要略》言:“血不利则为水”,故甘淡利水在瘀血证治中不可忽视。

以上可知,治疗癥瘕的主方桂枝茯苓丸立法上与“久病入络”之法相似。因此,此为子宫腺肌病可辨属“久病入络”又一依据,其组方立法可借鉴桂枝茯苓丸治疗思路。

4　立足经典,化裁古方

子宫腺肌病发病内因肝脾肾亏虚脉络失养,外受流产、剖宫等因素损伤胞络,而使得胞络空虚,络气运行不利,胞宫之血运之不畅,停聚成瘀,病久则入络,结为癥瘕。故其临床治疗子宫腺肌病以瘀、虚、毒立论,胞络亏虚、络气不利、瘀热阻络为主要病机,以“通因通用”之法。桂枝茯苓丸虽可治疗子宫腺肌病,但由于张仲景用药的局限性,缺少治疗妇科疾病的一些特色药物。

故临床上我们自拟调经通络化癥汤:方用桂枝、茯苓、牡丹皮、桃仁、赤芍、白芍、当归、炒白术、泽泻、川芎、蒲黄、五灵脂、炙甘草、土鳖虫、红花、炒小茴香、乌药、木香、血竭、重楼,生姜、大枣、蜂蜜、黄酒。此方化裁于桂枝茯苓丸。于通络化癥之意上,重点加入重楼、血竭二药。

4.1　药用特色

重楼,《神农本草经》载:“味苦,微寒。主惊痫,摇头弄舌,热气在腹中,癫疾,痈疮,阴蚀,下三虫,去蛇毒。”可见,重楼性味苦寒,主治毒热壅聚之症,故其可针对子宫腺肌病之瘀血化热聚毒有很好的治疗效果。方中桂枝与重楼相伍,一热一寒,桂枝配重楼,辛温通络之余而不致助陈久之瘀血化热;重楼配桂枝,苦寒凉血化瘀解毒之余而不至于寒凉碍血,取其用而去其性,此与麻杏石甘汤中麻黄、石膏配伍之意相似。血竭,黄元御《玉楸药解》曰:“味咸,气平,入足厥阴肝经。破瘀行血,止痛续伤。血竭破瘀血,癥瘕积块、跌扑停瘀皆良。亦止鼻衄便血,并治恶疮疥癣。”可见,血竭为治瘀血之良药。其味咸善入血络,与虫类药味有相似之处,但却无虫类药的霸道之气,入络除瘀却不致损伤胞络之正气。因此,以桂枝为君药,重楼、血竭为臣药,以针对瘀、毒、虚入络搜邪、温络化瘀、凉血解毒。

此外,本方尚有以下之立意。一者鉴于患者“久痛”“久瘀”之证,增加了辛润辛温辛香通络之品,如当归、川芎、红花、炒小茴香,加强通络祛瘀之力;二者加入虫类药土鳖虫,针对络病日深以搜剔络邪;三者加以补气行气之药,炒白术、乌药、木香以使胞络之气畅通;四者取暖肝煎之方义,以温肾暖肝,因足厥阴肝经、足少阴肾经均络于胞络,故温养二者,可助胞络之气行血化瘀,所谓阴主静,阴静之血无阳气之推动,必定聚于脉络之中[10];五者取小建中汤之方义,酸甘化阴,针对“久病络虚”“水浅瘀始成”,血瘀需补阴,此即叶天士所说“散血”之意;六者用泽泻,增强活血利水之功,引瘀血下行,予邪以出路。

4.2　治疗总原则

治疗子宫腺肌病,以“久病入络”理论为指导,用药以通络药为主,主以通因通用之意,但一兼顾瘀血日久化毒化热,辅以苦寒咸之品,　(下转第 747 页)

基于“气络”“血络”理论探析肺小血管炎病机与治则

毕张扬[1],黄丽娜[1],张　伟[2]

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

[摘要] 以“久病入络”为基础,结合“气络”“血络”的络病学说,进一步根据缪希雍“降气以降火”、李东垣“升阳举陷”理论整体构建肺小血管炎辨证论治的理法方药体系。肺小血管炎患者以肺肾血络受损的器质性改变为基本病理变化,卫气虚弱,肺气上逆,脾气不升,元气虚陷,肺脾肾气络功能失调则是推动肺小血管炎临床症状产生的重要原因。外邪侵袭,气络失调,由气入血,血随气行,血络受损——气络失调,血络不通为肺小血管炎基本病机。临床应重视调理肺脾肾气血,润肺阴养肺气,健脾气益脾阳,滋肾阴温肾阳,清通和补肺肾血络,共达“升阳降气,清络和血”之功。

[关键词] 肺小血管炎;气络失调;血络不通;降气以降火;升阳举陷;升阳降气;清络和血
[中图分类号] R256.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0733-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.003

Analysis on Pathogenesis and Treatment Principle of Small Pulmonary Vasculitis Based on Theory of “Qi Collaterals” and “Blood Collaterals”

BI Zhangyang[1],HUANG Lina[1],ZHANG Wei[2]

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

Abstract Based on the theory of “prolonged illness invading the collaterals”,combined with “qi collaterals” and “blood collaterals” of collateral theory,referring to LIAO Xiyong’s theory of “lowering qi to reduce fire”,LI Dongyuan’s theory of “elevating yang and raising the drooping”,this paper has constructed the principle-method-recipe-medicinal system for syndrome differentiation and treatment of small pulmonary vasculitis. In patients with small pulmonary vasculitis, the basic pathological changes are the organic changes of lung and kidney blood collateral damage. Defensive-qi deficiency,lung qi ascending counterflow, failure of spleen qi to ascend,deficiency and collapse of primordial qi,dysfunction of qi collaterals of lung,spleen and kidney are important driving forces for the clinical symptoms of small pulmonary

[收稿日期] 2020-07-13
[基金项目] 泰山学者建设工程专项经费资助项目(编号:ts201712096);山东省张伟名老中医药专家传承工作室建设项目(批文号:鲁卫中发展字〔2018〕1 号)

[作者简介] 毕张扬(1996-),女,山东威海人,2020 年级硕士研究生,研究方向:呼吸系统疾病的中西医结合临床诊疗及基础理论研究。
[通信作者] 张伟(1963-),男,山东潍坊人,主任医师,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诊疗及基础理论研究。电话:18363021768,邮箱:huxizhijia@126.com。

vasculitis. External pathogens invade the body,causing dysfunction of qi collaterals,entering blood from qi, blood following qi movement,damaging blood collaterals. Dysfunction of qi collaterals and disturbance of blood collaterals are the basic pathogenesis of small pulmonary vasculitis. Clinically,we should attach importance to regulating qi and blood in the lung,spleen and kidney,moistening lung yin and nourishing lung qi,invigorating spleen qi and spleen yang,nourishing kidney yin and warming kidney yang,clearing,dredging,harmonizing and tonifying blood collaterals in lung and kidney to achieve the effects of "elevating yang and lowering qi, clearing collaterals and harmonizing blood".

Keywords small pulmonary vasculitis;dysfunction of qi collaterals;disturbance of blood collaterals;lowering qi to reduce fire;elevating yang and raising the drooping;elevating yang and lowering qi;clearing collaterals and harmonizing blood

肺小血管炎是指原发于肺或主要累及肺的系统性坏死性血管炎,其中以抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)相关性小血管炎最为常见[1],肺小血管炎多与系统性血管炎的其他症状并存,是系统性血管炎同时或先后累及其他多个器官或系统的一部分,其中最常同时累及的器官为肾。目前对于肺小血管炎的中医理论论述较少,多以"久病入络"理论为基础,从活血化瘀通络论治,为肺小血管炎的中医论治奠定了基础。本文以"久病入络"为基础,进一步结合"气络""血络"的络病学说及缪希雍"降气以降火"、李东垣"升阳举陷"理论与肺小血管炎证治的联系,探讨肺小血管炎病机与治则。

1 "气络""血络"理论概述

1.1 气络学说

《黄帝内经》中虽无"气络"一词,但首次提出"络气不足,经气有余者,脉口热而尺寒也。"已能端倪气络运行的物质基础。"气络"首见于张介宾《类经》,《类经·四卷·藏象类》曰:"血脉在中,气络在外,所当实其阴经而泄其阳络。"[2]然纵观全书,别处再无深入细论。气络学说真正意义上的形成在于近现代中医学院士们的总结与发挥。仝小林院士认为气络的物质基础包括微动脉、微静脉、肺泡、毛细血管等微小结构[3];王永炎院士[4]对《素问·营卫生会》"营在脉中,卫在脉外"深入探究,认为卫气即为气络;吴以岭院士[5]结合中医经典医书古籍对气络学说高度总结概括:"络为经的分支,经气入络为络气,络气承载着运行于经中之元气、宗气、卫气;经络之络运行经气即称为气络,脏腑功能离不开络脉功能的发挥,气络作为承载经气的网络系统,不仅能深入五脏,对本脏腑功能活动起调节作用,还能维持脏腑之间的平衡。"因此,气络功能正常,则卫气固护,宗气、元气盛沛;络气行运,脏腑充养,脏腑之气升降有常,则脏腑功能正常;气络功能失调,则卫气虚弱,宗气、元气不足;影响至肺脾肾,则肺气上逆,脾气不升,肾气下陷,肺脾肾三脏功能失用。

1.2 血络理论

络脉支横交错,将纵行于经脉中的气血渗灌到全身[6],其不仅包括经络之络(气络),还包括脉络之络(血络),经络行气,脉络行血。而从张仲景年代至清代逐渐发展并方见雏形的络病理论,多是基于脉络行血的"血络"物质基础,因此络病理论的发展很大程度上可看作是血络理论的发展过程。《素问·调经论》曰:"病在脉,调之血;病在血,调之络"。早在《黄帝内经》时期就已论述脉络的病理变化并提出脉络的治法,奠定了络病理论基础;张仲景[7]在《伤寒杂病论》中对脉络病进行证治探讨,用大黄䗪虫丸、鳖甲煎丸等活血化瘀通络,首开虫药搜剔通络的先河;叶天士[8]在《临证指南医案》中强调"初为气结在经,久则血伤入络",在"久病入络"理论下,言"络以辛为泄""藉虫蚁血中搜逐,以攻通邪结""大凡络虚、通补最宜",创立辛泄、虫逐、通补的治法体系,使络病理法方药体系初现雏形。因此,活血化瘀通络为血络不通之基本治法。血络功能正常,则津血在脉络内正常行运,濡养脏腑;而血络不通失用,则病邪

易入难出、津血易积成形、血络易滞易瘀[9],若血络中瘀血阻滞,邪热内生,则热伤血络,血逸脉外,血随气行。

2 “降气”“升阳”理论概述

2.1 缪希雍“降气以降火”理论

“降气”出自缪希雍“降气以降火”理论。缪希雍在继承朱丹溪“阳常有余,阴常不足”“气有余便是火”[10]的理论基础上,阐述了“降气以降火”的新认识[11]。《先醒斋医学广笔记》载:“阳常有余,阴常不足。天地且然,况于人乎!故自小至老,所生疾病,靡不由于真阴不足者,其恒也。”“火空则发,降气则火自下矣,火下是阳交于阴也,此法所宜降者也。”“降气以降火”所治之病因病机,主要是真阴不足,阴不制阳,阳气上逆,气有余则为火。阳气上逆化火后,则会出现一系列上热症状:“故上焦热而咳嗽生痰,迫血上行而吐衄,为烦躁,为头痛,为不得眠,为胸前骨痛,为口干舌苦,此其候也。”表现出血随气逆的特征性表现,如咳嗽、咳痰等呼吸道非特异性症状,烦躁、口干舌苦等阴虚内热之常见证候。治疗之法,当降阳气,“气有余即是火,气降即火降,火降则气不上升,血随气行,无溢出上窍之虞矣。”当益阴精,“精血生则肾阴复,是水上升也。此既济之象,为坎离交也。坎离交,即是小周天,至此阴阳二气复得其平矣,病何自而生哉?”

2.2 李东垣“升阳举陷”理论

“升阳”来源于李东垣的“升阳举陷”理论。李东垣[12]认为:“脾胃为滋养元气之本”“真气又名元气,乃先身之精气,非胃气不能滋之”。元气以先天肾气为主,并依赖于脾胃的滋养,脾胃之气充足,则元气化生,先天之气得以补充。李东垣在《内外伤辨惑论》中进一步阐述脾胃为一身之气生化本源:“夫元气、谷气、荣气、清气、卫气、生发诸阳上升之气,此六者皆饮食入胃,谷气上行,胃气之异名,其实一也。”人之气络运行有卫气、元气,卫气、元气依赖于水谷之气的化生,脾胃之气充沛,则卫气得养,肌表得固,邪不内入;脾胃之气盛沛,则元气恒充,固摄有力,气不下陷。“火与元气不两立,一胜则一负。”脾胃阳气不得生升,谷气下溜,当升不得升,则伏留于血脉而化火[13],阴火内燔,损伤肾络,血溢脉外,元气耗损,血随气陷。因此,脾胃阳气生升为治疗之本。正如《脾胃论》云:“内伤脾胃,乃伤其气;外感风寒,乃伤其形。伤其外为有余,有余者泻之;伤其内为不足,不足者补之。内伤不足之病,苟误认作外感有余之病而反泻之,则虚其虚也。”

3 “气络失调,血络不通”是肺小血管炎基本病机

3.1 邪入气逆,肺络不通

肺小血管炎主要累及微小静脉、毛细血管和微小动脉[1]等属中医学络脉范畴者,无形之气病于气络,有形之邪积于血络。根据其肺部临床特征,又属中医学咳嗽、喘证、肺痿、肺痹等范畴。肺小血管炎发病起于环境因素如硅尘、细菌或病毒感染、药物,内有遗传易感性的作用机制,患者素体虚弱,卫气不足,易受邪袭,外遇风、寒、湿、火、毒诸邪,肺气壅塞不利,失于肃降而上逆,气络失调,为咳,为喘,为口吐痰涎,发为咳嗽、喘证,临床上肺小血管炎多有不同程度咳嗽、胸痛及呼吸困难[14];邪由气入血,血络为津液营血运行之所,邪气蒸炼,津血化为痰瘀。正如李梴《医学入门·杂病提纲》言:“痰乃津血所成”,而活血亦可由动转静炼而凝滞。《金匮要略·水气病脉证并治》言:“血不利则为水”;《血证论·阴阳水火气血论》云:“瘀血既久,亦能化为痰水”。痰瘀之间也可互相转化。因此津凝为痰,血滞为瘀,痰瘀互化,相互搏结,阻滞血络,严重者血络壅塞不通,影响络中新血的环流输布,痰瘀蒸炼阴津,虚热内生,痰瘀郁而化热,虚实热邪混处络道,损伤血络,新血溢于脉外,随肺气逆上,发为咯血。现代病理学上,肺部毛细血管管壁增厚,伴有炎性浸润,毛细血管扩张充血,新血外溢,红细胞渗入肺泡腔,形成肺泡出血,随咳嗽而咯出,咯血是肺小血管炎最突出的首发表现[15]。伴随着肺部毛细血管及局部微循环的改变和疾病后期发热、乏力、消瘦、贫血等非特异性临床表现,病情迁延反复发作,成为肺痿、肺痹,形成慢性、进行性加重、不可逆的弥漫性间质性肺疾病。因此肺络为病,治法在于降气益气以调气络,清养通补以和血络,肺主气的功能恢复,内无病邪壅滞,气血调和,则疾病好转。

3.2 邪侵气陷,肾络瘀滞

肺小血管炎发病往往伴随肾脏受损,整体观念

是中医治病的根本，因此需同时治疗肾脉的损伤。肺小血管炎肾脏表现在中医学上归属于水肿、尿血、关格等范畴。肾藏精，化为肾阴和肾阳，肾络为肾之络脉，是肾中最细小、广泛的组成部分，生理情况下肾中精气以肾络为载体，肾阴藏津血，属血络，濡养各脏腑；肾阳藏肾气，属气络，调节肾及机体的水精环布与代谢。肾络保持充盈、通畅，气血得以正常渗灌，肾阴、肾阳得以藏精泻浊，封泄有度[16]。邪入气络，扰动肾阳，肾脏气络功能失调，肾气开、阖失常，《素问·六元正纪大论》云："湿盛则水闭浮肿"。体内水液代谢失衡，津停水聚，出现肢节水肿、长期不消，舌淡胖，脉沉迟等水肿表现；邪入气络，扰乱脾阳，脾胃阳气不得生升，谷气下溜，伏留于肾脉而化火。邪由气入血，蒸炼肾阴，蒸津成痰，炼血成瘀，痰瘀互结，血络凝痰、败瘀混处络道，郁而化热，伴随阴火内伏，灼伤肾络，血溢络外，元气耗损，阴失固摄，邪气鼓动开泄，津、精下陷，发为血尿与蛋白尿；病邪易入难出，胶痼难愈而损害脏器结构，出现急性肾炎综合征，严重时患者出现急性肾衰竭，部分患者快速进展至终末期肾脏病[17]，《灵枢·脉度》云："阴气太盛，则阳气不能荣也，故曰关，阳气太盛，则阴气弗能荣也，故曰格，阴阳俱盛，不得相荣，故曰关格，关格者，不得尽期而死也。"此时阴阳失衡，不能互根互用，出现"关格"的严重病理状态。因此肾络为病，以清通为要，肾脏藏泄互用的生理特点，决定了清通肾络时不宜损泄太过，损泄太过则精微物质不藏反渗，同时用药生升脾胃阳气，以消除阴火，滋养元气，固摄阴精。

4　"升阳降气，清络和血"是肺小血管炎基本治法

4.1　升阳降气止血

对于小血管炎症状的治疗，上取缪希雍独创之降剂。"实则指不宜用寒凉之剂，因虑其反伤胃气，胃气伤则脾不统血，血愈不能归经矣。"（《先醒斋医学广笔记》，下同）不同于普通清热解毒、凉血泄火的寒凉药清之，治疗的方法，当降气以降火，并佐以养阴清火之药[9]。宜以"韭菜、番降香、真苏子下气"，通过降阳气以引火下行；"山茱萸、枸杞子、牛膝补肾"，补阴精则引水上行；以适量"枇杷叶、麦门冬、薄荷、橘红、贝母清肺""青蒿、鳖甲、银柴胡、牡丹皮、地骨皮补阴清热"，整体治疗小血管炎阴虚内热所导致的咳嗽、咯血、呼吸困难等症状。何任结合缪希雍降气以降火理论，认为咳血乃血随气逆，治咳血宜顺气，临床配伍降逆药治疗[18]。对于下焦阴火内伏病机，李东垣创立甘温除热法和升阳散火法，代表方剂为补中益气汤和升阳散火汤。脾气充足，卫气功能充沛，邪不易袭肺肾；脾阳生升，则阴火潜敛，元气旺盛，生机活跃。常用黄芪、柴胡、升麻、人参、白术、甘草等药，升提阳气，补充元气，使精不下渗、血不下行，治疗阴火内燔导致的肾脉血络受损，起到"精随气上""血随气上"的作用。系统性血管炎肾损害治疗临床选择糖皮质激素和不同免疫抑制剂的联用，糖皮质激素生理作用属于中医"少火生气"的范畴，属辛甘燥热、温阳之品，归肾、脾、肺经，具有补火助阳、健脾益肾之功[19]，但长时间应用外源性的糖皮质激素，由于其药性剧烈，"少火"之意有被"壮火"之势所替代的倾向，通过滋补脾胃之气，亦可补益先天少火之气，起到糖皮质激素的作用，减少直接应用外源性糖皮质激素带来的"壮火食气"的不足，在疾病缓解期起到治本的作用。

4.2　清通和补血络

《素问·痹论》云："病久入深，营卫之行涩。经络时疏，故不通。"故治疗之法，应"以通为用"。临床治疗肺小血管炎采用辛味通络法、虫类通络法、藤类通络法、补虚通络法，以活血化瘀药贯穿疾病始终。"络以辛为泄""攻坚垒，佐以辛香，是络病大旨"。辛味通络，取其性善行散，行气通络，可细分为辛温通络、辛润通络及辛香通络[20]。桂枝、细辛、肉桂等辛温之品以温经散寒、祛瘀通络；当归尾、桃仁等辛润之品既可辛通络脉，又可防止辛燥伤阴；檀香、小茴香、沉香等辛香之品芳香走窜、宣通脉络。叶天士有言："久则邪正混处其间，草木不能见效，当以虫奴疏逐"。虫类通络，取其性善走窜，剔邪搜络，临床中常选用蜈蚣、水蛭、地龙等走窜攻逐，通达经络。《本草便读》云："凡藤蔓之属，皆可通经入络。"藤类通络，取其形如络脉，善通经络。善用鸡血藤、大血藤、雷公藤等化瘀行滞，通络散结，临证根据不同藤类各自的擅长功效对证择药[21]。血管闭塞是血管炎的突出表现，故活血化瘀应贯穿治疗的始终，用桃仁、红花、丹参等活血化瘀，减轻全身的炎症反应。鉴于该病中

医病机特点为“本虚邪实”,气阴两虚,内外合邪,气血不通,故在治疗上应把握好“通”与“补”的辩证关系,通补活络,协调阴阳。络脉枯涸者,选用麦冬、沙参、熟地黄、阿胶等滋阴养血;肾阳虚惫者,选用鹿茸、桂枝、肉桂、干姜等温补阳气,以复少火;在肺滋养阴精避免津血因阳气太亢而上溢,在肾滋养阳气避免精微物质受伐太过而下陷。配伍适量当归、白芍等养血活血、和络泄浊,通过养血和络以使血络得畅。

5　结语

肺小血管炎总以气络失调、血络不通为基本病机,本虚标实为疾病特点,针对病因病机和临床症状,对于肺脾肾气血之失调,治法在于升阳降气以止血,清通和补治血络,蕴含润肺阴养肺气、健脾气益脾阳、滋肾阴温肾阳之理,补养肺脾肾气络,通补肺肾血络,建立“清络和血,升阳降气”的基本治法,以完善肺小血管炎的中医论治理论体系,为该病的中医辨治拓展新思路。

[参考文献]

[1] 蔡后荣. 实用间质性肺疾病[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:336-338.

[2] 李志庸. 张景岳医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:70.

[3] 王新苗,代丹,吴浩然,等. 浅谈气络学说[J]. 中医杂志,2019,60(14):1258-1260.

[4] 王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(3):1-3.

[5] 吴以岭,魏聪,赵珊珊. 气与气络学说探讨[J]. 中医杂志,2017,58(21):1801-1807.

[6] 张剑,刘创,赵仲雪,等. 基于络病理论的冠心病“气络失调,邪伏血络”病因病机探微[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(11):2239-2240.

[7] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京:中国医药出版社,2003:73.

[8] 叶天士. 临证指南医案[M]. 上海:上海科学技术出版社,1958:600.

[9] 吴以岭. 络病病机特点与病机变化[J]. 疑难病杂志,2004,3(5):282-284.

[10] 温瑞书. 朱丹溪医方精要[M]. 石家庄:河北科学技术出版社,2004:1-3.

[11] 缪希雍. 先醒斋医学广笔记[M]. 北京:中国医学科技出版社,2011:73-75.

[12] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:4.

[13] 刘桂荣. 中医各家学说[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:108.

[14] 王敏,王捷. 肺小血管炎的诊断治疗进展[J]. 临床误诊误治,2014,27(5):105-107.

[15] JAYNE D R,JONES S J,SEVERN A,et al. Severe pulmonary hemorrhage and systemic vasculitis in association with circulating anti-neutrophil cytoplasm antibodies of IgM class only[J]. Clin Nephrol,1989,32(3):101-106.

[16] 鲁莹,傅文宁. 系统性小血管炎肾损害的中医病因病机与中西医结合治疗[J]. 中华肾病研究电子杂志,2019,8(4):155-158.

[17] 郝媚,于俊生. 慢性肾衰竭钙磷代谢紊乱病机构建与治则探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2017,23(11):1541-1545.

[18] 何若苹,金国樱. 何任教授治疗咳血临床经验举隅[J]. 浙江中医学院学报,1993,17(4):31-32.

[19] 刘芬芬,羊维,黄琳,等. 中医学对糖皮质激素主治功效的药性认识[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1268-1270.

[20] 田丽,张伟. 从“络以通为用”论治肺间质纤维化[J]. 中医杂志,2018,59(19):1644-1646.

[21] 张兰坤,过伟峰,肖婧,等. 从叶天士“络以通为用”学说谈通络药物的临床应用[J]. 中医杂志,2014,55(9):804-808.

烦躁焦虑状态中风辨治探讨

刘晓彤[1],丁 晓[1],齐向华[2],滕 晶[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东省中医院,山东 济南 250014)

[摘要] 以中风为基点,从中医烦躁焦虑状态的内涵入手,结合两者的内在关联,诠释烦躁焦虑状态中风的发病机制为脉络痹阻、神明失用,并分为风火上扰、风痰扰窍、瘀血阻滞三个病机层次,临床证候兼具中风及烦躁焦虑状态双重特征性表现,脉象特征以整体的动、上、高及局部的动、涩、疾、热、浮为基础,并可衍化为稠、凸、浊等表现,治疗以清火除烦、解思定虑为基本原则,形神并治以解除病机、截断演化,从心理治疗层面初步构建烦躁焦虑状态介导下的中风辨治体系。

[关键词] 中风;烦躁焦虑状态;病因病机;脉象;清火除烦;解思定虑;调节气机;柔筋通络

[中图分类号] R255.2 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0738-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.004

Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Apoplexy from Psychological State of Irritability and Anxiety

LIU Xiaotong[1],DING Xiao[1],QI Xianghua[2],TENG Jing[1]

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

Abstract Based on the apoplexy,this paper starts with the connotation of the psychological state of irritability and anxiety of Chinese medicine,combines the internal relationship between them,explains the pathogenesis of apoplexy from the psychological state of irritability and anxiety as vascular obstruction and mental disturbance,differentiates into three levels of pathogenesis including:wind fire attacking upward,wind phlegm disturbing brain and blood stasis obstruction. The clinical symptoms have dual characteristic manifestations of apoplexy and the psychological state of irritability and anxiety. The pulse characteristics are based on overall stirred,upward,high and local stirred,unsmooth,swift,heat,and floating,and can be evolved into thick,convex,turbid and other manifestations. The treatment is based on the basic principles of clearing fire and relieving irritability,resolving thinking and anxiety,and treating both body and mind to relieve pathogenesis and cut off evolution. From the psychological level of treatment,a system of syndrome differentiation and treatment of apoplexy mediated by the psychological state of irritability and anxiety is initially constructed.

[收稿日期] 2020-06-16

[基金项目] 山东省自然科学基金项目(编号:ZR2019MH032);山东省中西医结合专病防治项目(批文号:鲁财社指〔2019〕74 号文)

[作者简介] 刘晓彤(1995-),女,山东济南人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中医药治疗神经系统疾病的研究。电话:15866649187,邮箱:lxtszy@163.com。

[通信作者] 齐向华(1963-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事中医药治疗神经系统疾病的研究及中医脉学研究。电话:13793188077,邮箱:qixianghua2005@163.com。

Keywords apoplexy;psychological state of irritability and anxiety;etiology and pathogenesis;pulse condition;clearing fire and relieving irritability;resolving thinking and anxiety;regulating qi movement;softening tendons and dredging collaterals

中风又名卒中,因起病急骤,变化迅速,如矢石之中的,若疾风之疾速[1],故取象比类称之中风,历代医家将中风的基本病机归结为阴阳失调、气血逆乱,直冲犯脑,主要表现为猝然昏仆、不省人事,伴口眼㖞斜、半身不遂、言语不利[2]。西医学中的急性脑血管疾病与之相近,包括缺血性中风和出血性中风。中风属于中医四大难症之一,具有发病率高、病死率高、致残率高、预后差、易复发的特点,严重威胁人们的生命安全,现已成为被广泛关注的社会公共卫生问题[3]。

中医学以整体观念为指导,讲求“形神一体”,清晰地认识到在疾病发生发展过程中形神互为因果,形之异常可以伤神,神之异常亦可伤形[4],故异常心理状态可引发多样化的躯体症状及病理表现。齐向华[5]在探究失眠等身心疾病的辨证论治时,梳理中医情志相关概念,剖析现代认知心理学内涵,创新性提出中医心理紊乱状态理论,并将其应用于心理因素介导的躯体化疾病的临床诊治中,构建了五种心理紊乱状态辨治体系。本文围绕烦躁焦虑状态介导的中风展开论述,归纳总结临床特征及脉象表现,循因溯源,辨证施治,以病机作为诊治的扳机点,从机体生理及心理状态两个层面进行全方位调节,双管齐下,形神并治,以期为治疗烦躁焦虑状态中风的诊疗提供参考。

1　烦躁焦虑状态内涵

根据中医文献记载,笔者发现古代医籍往往将烦躁焦虑作为一种证候进行论述。随着医学理论不断完善,开始探索形成烦躁焦虑状态的内在机制,逐步意识到此状态在整个疾病过程中的枢纽作用,因此,着眼于疾病的动态发展,明确烦躁焦虑状态的内在机制是精准把控疾病诊治过程的先决条件。

1.1　烦躁焦虑状态的概念

烦躁焦虑状态是一种紊乱异常的心理状态,是指患者在外界刺激作用下,内心负面情绪蓄积,心情烦躁不畅,情绪不稳,内心纷乱,对还未发生之事莫名惧怕、担忧,举止躁动不安、手足无措等焦急、不安的证候[6]10-13。临床表现包括情绪及躯体行为两方面,情绪表现主要为心烦郁闷,忧思难安而焦躁易怒,甚至产生易激惹、孤僻、厌世等情感反应;在负性情绪作用下,患者可表现出肢体躁扰、坐卧不安,甚至打人毁物等剧烈行为。

1.2　烦躁焦虑状态病理过程

烦躁和焦虑作为人体面对外界刺激时产生的正常情绪表现,是一种防御反应,可以在高压下对机体起到保护作用,从而维持机体各项功能的正常运转;但此情绪纠结于心,持续不解,过度的保护反应带来的变化就会超出生理耐受范围,进而使人体功能出现障碍,反而阻碍机体组织活动的有序进行,由烦躁焦虑情绪下的生理状态转变为烦躁焦虑心理紊乱的病理状态,因个体体质及对疾病易趋性的不同,外化为各种躯体化症状。

烦躁焦虑状态既是各种病因导致的病理表现,又可作为病因引发疾病,具有因和果的双重属性,若不加以干预,因果相互作用,循环往复,形成“烦躁焦虑状态→疾病→紊乱状态加重→加重病情或诱生他病”的恶性循环,久而久之,气机紊乱,阴阳失调,气血失和,机体稳态严重失衡,代谢与功能矛盾更加突出,对患者身心造成更深的损害,疾病纠缠难愈。

2　烦躁焦虑状态中风病因病机

中风的发病以患者的体质、个性为禀赋基础,风邪、情志内伤等不良刺激为诱导,心理紊乱状态为疾病前提,脏腑功能失调为病机条件,经络紊乱、血脉不畅为病机演化,表现为昏仆、㖞僻不遂等特征[1]。烦躁焦虑状态中风的病因与外感、情志损伤等因素有关,而情志异常是发病的最明显诱因[5]。

机体正常心理活动的产生以脏腑化生的精气血津液为物质基础,并依靠五脏所蕴之神来调控运筹[7]。经络作为机体通路负责运行气血津液并灌输布散人体各处来濡养全身,心理、脏腑、经络三者紧密相联,正常状态下,三者协同作用发挥功能来维持人体气血和顺、脉络畅通,当人体处于心理紊乱状态时,三者协调统一的秩序被破坏,进而影响精气血津液

的生成、代谢与输布[8]。故烦躁焦虑日久，气机郁结，血脉不畅，病机继续演化发展，犯于经络最终导致脉络痹阻、神明失用发为中风[6]51-52。

2.1 肝阳暴亢，风火上扰

情志过极，生热动风，引起气机逆乱、血液激涌犯脑而致中风，正如《素问玄机原病式》曰："卒中者，由五志过极皆为热甚故也。"焦躁盛极则肝阳暴涨，心火怒盛，风火煽动，血随气逆，直冲上脑而致昏仆发病。《医学衷中参西录》亦云："内中风之证……因怒生热……遂致肝中所寄之相火，猛然暴发，挟气血而上冲脑部，以致昏厥。"[9]

2.2 痰热腑实，风痰扰窍

烦躁焦虑，肝旺伐土，日久损伤脾胃，致使运化失司，进而内生痰浊，痰浊郁久化火，痰热相互结合，壅塞于脉络，蒙蔽脑窍导致中风，如《丹溪心法》言："湿土生痰，痰生热，热生风也"；或心境不舒，气郁于内，日久郁而化火，热盛动风，火炼津液为痰，风痰上犯清窍致病。临床上，两种病理途径可同时并见，致使痰热掺杂并随气血涌动，上壅脑窍，神明失主，发为中风。

2.3 忧思气郁，瘀血阻滞

《灵素节注类编》言："愁忧则气郁结，久则经脉闭塞而不流行也。"长期忧思烦怒纠结不解，肝失调达且疏泄失常，又因郁久伤气使气行乏力，无力推血前行，则血脉周流不畅，血结为瘀，瘀血滞留经脉，气血运行艰涩不畅，经络失于濡养，继而出现口眼歪斜、半身不遂等中风症状。

3 烦躁焦虑状态中风证候特征

烦躁焦虑导致的中风除了中风的特征性临床表现外，还伴随情绪稳定性差，极易激动，敏感多疑，易生烦恼，对自身或某事物过度关注，对挫折接受能力降低，心理压力大，伴随不同程度的易激惹症状，甚至会产生敌对、挑衅表现[6]51-52。发病前多有急躁恼怒等情志刺激为诱因，此类患者口眼歪斜、言语不利等症状程度易受情绪变化的影响，因烦躁焦虑程度已超过机体心理阈值，身体会过度反应处于应激状态，在应激激素的作用下，心率和血压升高，故会产生心悸、胸闷气短症状，其程度亦与情绪波动呈正相关。

烦躁焦虑状态中风患者长期焦虑，持久处于紧张状态，机体组织张力加大并持续绷紧，使得筋脉肌肉拘急挛缩，甚至会有经络阻滞点汇聚成的皮下或皮外结节，按之疼痛，这都是气血阻滞不通的结果。相关研究表明，焦虑情绪会激活交感神经系统通过下丘脑释放某些神经递质[10]。结合临床，笔者发现此类患者因机体持续处于兴奋状态，使得机体组织敏感易激，会出现各种不同类型的官能症，如心脏官能症、神经官能症、肠易激综合征等，稍加刺激便会出现心中隐痛、失眠多梦、头部昏沉、胁肋胀痛、腹痛泄泻等相应系统的症状，在此状态下，进一步诱发神经、内分泌、免疫功能的紊乱以及丘脑下部功能的改变，由功能性障碍逐步演变为脏器实质性损伤。由此可见，烦躁焦虑状态中风患者的各种病理变化与此时心理紊乱状态紧密相关，故临床多加辨别，找出致病之因、患病之源，是烦躁焦虑状态中风施治与预后调护关键所在。

4 烦躁焦虑状态中风脉象表现

烦躁焦虑状态中风患者不仅有躯体症状，还有深居于内的心理表现，虽不易探查，但可通过其脉象特点辨识。齐向华[11]在融合古今脉学研究成果的基础上，遵循系统论的基本特性和规律，创设了系统辨证脉学体系。笔者将以系统辨证脉学体系为理论指导，总结归纳烦躁焦虑状态中风患者的脉象特征，从而精准把握疾病靶点。

4.1 整体脉象

动：指下有明显的波动感，整体有烦躁波，是高频率、紊乱的震动波，按之有麻涩棘手感，给人以内心烦乱的感受，日久双手寸口亦出现振手力度之大的烦躁波[12]。数：患者激动亢奋，烦躁不安，气血激荡，故脉搏波传导速度增加，脉势发散[6]28-29。上：气冲不降，气血亢奋，故脉搏搏动整体往远心端移动，甚至跳动可达鱼际[13]。高：整体脉浮于脉管之上，轻取易得，沉敛不深[6]28-29。短：气机郁结，脉络闭阻，血行不畅，故脉动时脉搏波沿壁传导距离和血液的运行距离缩短，脉搏波达到峰点后下降还未结束便已开始新的搏动[5]。

4.2 局部脉象

动：表现为左关脉有躁动波，密密麻麻，交替不断，程度重者甚至给医者刺手的感觉[12]。涩：烦躁不舒，气机停滞，血留为瘀，日久夹痰、湿邪壅滞经络，阻塞脉络，故则左关脉脉势涩滞。疾、热、浮：患者内

心急躁,心火亢盛,火性炎上,局部新陈代谢增加,左寸部按之有热辐射感,甚则久按灼手,脉位温度增加,故左寸疾、热,此时冲气上逆,阳气上浮于外,心神扰动,沉潜不利,故左寸部在疾、热基础上还会有浮的脉象表现[6]28-29。

4.3 脉象衍化

稠:气郁化火灼液伤津,导致血管内容物密度增加,使质地浓稠滑。滑:烦躁恼怒,气机上逆,裹挟痰、热上窜,则在相应部位呈现滑的脉象,若肝旺克脾,则右尺脉滑[13]。凸:气滞血结,凝痰夹浊积聚于局部则产生结节、痞块,则脏腑经络相对应脉诊部位显现凸起样表现,如痰瘀互结阻于脑络则出现寸部的凸象[13]。浊:气机郁滞,失于条畅,阻于经络,脉道不利,血停为瘀,血藏神功能受损,脉显浊态[14]。

5 烦躁焦虑状态中风临床论治

5.1 清火除烦,解思定虑

心为五脏六腑之大主,总统魂魄,内主藏神。肝为风木之脏,性喜调达,其气刚烈。故烦躁焦虑,情志盛极,引动心火,血脉怒张,肝气横逆,上犯脑窍,心神受损,致使阴阳失调,气血逆乱,经络阻滞,最终通过各种病理途径发病,进而又会增加患者的心理压力,使烦躁焦虑状态不断加重,往复循环,迁延病情,对患者的恢复产生极为不利的影响。因此,烦躁焦虑既是发病的初始因素,亦是维持疾病进展的病理因素[15],在诊治烦躁焦虑状态中风时,当以清火除烦、解思定虑为基本原则,一方面要去除病因,清肝泻热,平心降火,临床选用清肝热、平心火之药,如龙胆草、羚羊角、黄连、钩藤等;另一方面要安神定志,解除烦躁焦虑状态,加入静心敛志之药,如远志、茯神之类。因患者神亢气燥,单纯用药难在短时间显效,可配合心理疗法进行疏导,二者协同施用,共奏安镇魂魄之效。

5.2 调节气机,平衡阴阳

本证病势迅猛,脏腑气机紊乱,阴阳协调平衡状态被破坏,若不及时介导治疗,纠正紊乱状态,会随疾病迁延,进一步加深对机体损害的程度,故解决气机的运行障碍、恢复机体阴阳平衡是提高本证治疗效果的关键所在,临床以调畅气机为基础,根据患者气机异常的不同形式,结合临证,具体给予行气、理气、降气的治疗,使得气机得通,阴阳调和,使烦躁焦虑状态中风患者的病情向愈发展。

5.3 柔筋通络,改善躯体症状

患者因气血阻滞不畅,经络痹阻不通表现为口眼歪斜、半身不遂、言语不利,而终日紧张烦闷又会加重气血经络郁滞程度,造成筋脉拘急挛缩。为改善患者症状,临床以经络学说为指导采用各种疏通筋脉的疗法进行治疗,通过手法直接作用于脉络阻滞处,刺激闭塞点,消除壅滞,改善局部神经的抑制状态[16],从而协调经络脏腑气血之间的关系,改善不适症状,舒畅身心,提高烦躁焦虑状态中风患者的生活质量。

5.4 兼顾变候,阻截病机发展

烦躁焦虑状态持续存在引发中风的同时还可继续作为致病因素导致其他疾病的发生,本病未愈,继生他症,无疑会加重患者的痛苦。医者当着眼于疾病的发展轴,立足于疾病的全过程,对患者进行全面诊治,兼顾变症,根据机体差异,明确病机变化,从而截断病机的发展,在治已病的同时,兼顾重视治未病,以期达到最优的临床疗效。

6 结语

个性决定了心理状态的倾向性,心理状态的紊乱则往往导致人体对某些疾病的易感性[12]。烦躁焦虑状态作为中医心理紊乱状态的一种类型,与中风的发生、进展有着较大的相关性[6]51-52。本文以中医心理紊乱状态为理论依据,以中风为切入点,从烦躁焦虑状态诠释疾病的原发病机,明确始动病因,总结归纳疾病临床特征,以系统辨证脉学为指导辨析脉象表现,以此为前提,对机体生理及心理状态两个维度进行施治,解除病机、阻断演化,稳控病情,为本病的诊疗提供新的视角。

[参考文献]

[1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2008:304-306.

[2] 王建伟,张允岭,贺立娟,等. 从气-血-脑神关系谈中风病病机演变[J]. 新中医,2018,50(7):225-227.

[3] 高长玉,吴成翰,赵建国,等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.

[4] 常兴,张恬,孟庆岩,等. 基于“形神一体观”的中医对疾病的治疗观探析[J]. 时珍国医国药,2018,29(5):1155-1157.

(下转第 756 页)

经方中黄连配伍应用规律研究

任　玄,曲　夷

(山东中医药大学,山东　济南　250355)

[摘要] 考据 15 首含黄连经方,23 条相关《伤寒杂病论》原文,总结主治证候、配伍规律,并对相关问题进行分析讨论,提出:①经方中黄连主要入汤剂,亦可制丸、散,可内服,亦可外用;②黄连用量较大时其功效以清热泻火为主,用量较小时常配伍干姜、人参,以辛开苦降散结消痞;③黄连治利并不局限于热利,与干姜、附子、半夏等辛温药配伍,可辛开苦降调畅气机,与人参、阿胶配伍,可苦寒坚阴,用于寒热虚实夹杂的下利;④黄连与黄芩、白头翁等清热药物配伍可清热坚阴,与阿胶配伍更适合于出血兼具虚损的病证;⑤结合黄连功用,分析组成相近的小柴胡汤、半夏泻心汤、黄连汤,可探知其主治证候病位、病性、病势的特点。

[关键词] 黄连;经方;《伤寒杂病论》;清热泻火;散结消痞;清热坚阴

[中图分类号] R222　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0742-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.005

Study on Regurality of Compatibility and Application of Huanglian(Coptidis Rhizoma) in Classical Formula

REN Xuan,QU Yi

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

Abstract Based on total 15 classical formulas containing Huanglian(Coptidis Rhizoma) and 23 related items of original article in *Treatises on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases*,this paper summarizes the main indicating syndromes and compatibility regularity,analyzes and discusses the related questions. ① Huanglian in classical formulas is mainly used in decoction,and can also be made into pills and powder,it can be used internally or externally. ②When the dosage of Huanglian is large,its main effect is to clear heat and reduce fire. When the dosage is small,it is often compatible with Ganjiang(Zingiberis Rhizoma) and Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma),which have the effects of pungent dispersing and bitter descending, dissipating and dispersing mass. ③Huanglian is not limited to the treatment of diarrhea caused by heat. It can be used in combination with herbs pungent in flavor and warm in property such as Ganjiang,Fuzi (Aconti Lateralis Radix Praeparaia),Banxia(Pinelliae Rhizoma Praeparatum) and other medicinal herbs with the effects of pungent dispersing and bitter descending,regulating qi movement. It can be compatible with Renshen and Ejiao(Asini Corii Colla), consolidating kidney yin with bitter cold,and be

[收稿日期] 2020-06-04

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

[作者简介] 任玄(1989-),男,山西太原人,2018 年级硕士研究生,研究方向:《伤寒论》诊疗方法研究。电话:13038034628,邮箱:493873003@qq.com。

[通信作者] 曲夷(1973-),女,山东青岛人,医学博士,教授,主要从事《伤寒论》诊疗方法研究,电话:15153152806,邮箱:quyiqd@sina.com。

used in the treatment of diarrhea caused by intermingled cold,heat,deficiency and excess. ④Huanglian combined with Huangqin(Scutellariae Radix),Baitouweng(Pulsatillae Radix) and other medicinal herbs for clearing heat can clear heat and consolidate kidney yin,and it is more suitable for the disease of bleeding with deficiency damage in combination with Ejiao. ⑤Combining with the effects of Huanglian,we can find out the characteristics of the indications,the disease location,the disease nature and disease tendency by analyzing Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤),Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) and Huanglian Decoction(黄连汤) with similar components.

Keywords Huanglian(Coptidis Rhizoma);classical formula;*Treatises on Cold Pathogenic and Miscellaneous Diseases*;clearing heat and reducing fire;dissipating and dispersing mass;clearing heat and consolidating kidney yin

黄连在《神农本草经》中被列为上品,该书记载其“味苦寒,治热气,目痛眦伤泣出,明目,肠澼腹痛下利,妇人阴中肿痛,久服令人不忘。”[1]黄连在《中药学》[2]中属清热燥湿类药,可治疗湿热内蕴引起的痞满、黄疸、呕吐、痢疾、出血、消渴等症,与黄芩、黄柏统称“三黄”。

经方,常专指《伤寒杂病论》中记载的方剂[3]。黄连在经方中共出现 19 次,其中《伤寒论》12 次,《金匮要略》7 次,除两书中重复出现的甘草泻心汤、半夏泻心汤、白头翁汤、乌梅丸 4 首方外,合计 15 方,其中黄连粉以“分”为计量单位[4],其余 14 首经方均以“两”作为计量单位。后世对黄连在各经方中的用量比例、主治证候、配伍规律等方面的研究也提出众多见解,本文从《伤寒杂病论》原文入手,探讨黄连配伍应用规律,以拓展该药物的理论与临床研究思路。

1　主治证候

《伤寒杂病论》中含黄连的 15 首方共涉及 23 段条文,各自主治证候特点不同,见表 1。

表 1　含黄连经方主治证候情况

方名	原文论述
半夏泻心汤	“但满而不痛,此为痞”“呕而肠鸣,心下痞”
甘草泻心汤	“下利日数十行,谷不化,腹中雷鸣,心下痞硬而满,干呕心烦不得安”“状如伤寒,默默欲眠,目不得闭,卧起不安……不欲饮食,恶闻食臭,其面目乍赤、乍黑、乍白,蚀于上部则声喝”
生姜泻心汤	“胃中不和,心下痞硬,干噫食臭,胁下有水气,腹中雷鸣下利”
大黄黄连泻心汤	“心下痞,按之濡,其脉关上浮”
泻心汤	“心气不足,吐血、衄血”“妇人吐涎沫,医反下之,心下即痞……涎沫止,乃治痞”
附子泻心汤	“心下痞,而复恶寒汗出者”
小陷胸汤	“小结胸病,正在心下,按之则痛,脉浮滑”“寒实结胸,无热证”
葛根黄芩黄连汤	“利遂不止,脉促者……喘而汗出”
干姜黄芩黄连人参汤	“寒格更逆吐下,若食入口即吐”
黄连汤	“伤寒胸中有热,胃中有邪气,腹中痛,欲呕吐”
黄连阿胶汤	“心中烦,不得卧”
白头翁汤	“热利下重”“下利欲饮水”
白头翁加甘草阿胶汤	“产后下利虚极”
乌梅丸	“蛔厥者……吐蛔……静而复时烦……得食而呕……久利”
黄连粉	“浸淫疮”

从表 1 可知,含黄连经方的主治证候主要是“痞”“呕吐”“下利”“痛”,病位多涉及“心下”“胸中”“胁下”“胃”“腹”“肠”,以下分述之。

1.1　*痞*

主治痞证的 6 首泻心汤都配伍有黄连。其中,大黄黄连泻心汤证特点为“心下痞,按之濡”,附子泻

心汤证特点为 “心下痞而复恶寒汗出”,《金匮要略》泻心汤证为“心下即痞”。半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤主治证候为“心下痞硬”,并有“呕”“干呕心烦不得安”“干噫食臭”等胃气上逆之症,“肠鸣”“腹中雷鸣”“下利”等脾不升清、寒湿下注之症,总以呕、痞、利三症并见为其特征。关于其病位、病机特点,原文描述有“胁下有水气”“胃中虚,客气上逆”,提示胃气呆滞,湿浊壅聚为其发病基础。甘草泻心汤证见“下利日数十行,谷不化”,提示病势急重,须与“结热”所致痞、利相鉴别,不可治以下法,以防虚虚之戒。

此外,小陷胸汤主治“小结胸病,正在心下,按之则痛”,邪结心下,亦当有痞满,并按之有痛感,与大结胸证相比病位较局限,局部硬痛的表现亦轻。

1.2　呕、吐、下利

呕吐、下利除见于 6 首泻心汤主治的痞证之外,还见于:黄连汤的主治证候以“腹中痛,欲呕吐”为特点,“胸中有热,胃中有邪气”为其病位、病机,提示胃中寒凝导致气机不能正常升降,壅滞于胸形成热,胃中邪气与胸中之热相互联系,互为因果,如柯韵伯[5]所说:“胃中寒邪阻隔,胸中之热不得降,故上炎作呕;胃脘之阳不外散,故腹中痛也。”

干姜黄芩黄连人参汤主治证候特点为“本自寒下”,提示机体素有脾阳亏虚之证。受“伤寒”外感后,又经医家误治,进而造成病势更加急重的“寒格”证,并同时伴有呕吐、下利。剧烈的吐下不仅对人体阳气造成影响,还伤及到津液,气津两损而致邪热内犯。

乌梅丸主治“蛔厥”,其证候特点为“脏寒”引发蛔虫内动,以致“得食而呕”,同时兼有手足厥逆。该方还可用于“久利”,长期下利的患者往往导致气血两虚,并伴有局部的邪热郁滞。

1.3　吐血、衄血等出血证

《金匮要略》泻心汤主治“吐血衄血”“心气不足”(《千金方》作为“心气不定”)提示热迫血行,气血亏耗;白头翁汤主治“热利下重”,热利本有下利脓血,可因热盛津伤导致口渴“欲饮水”;若见于产后,当治以白头翁加甘草阿胶汤,妇人产后气血已亏,更易造成邪热内侵,而下利又令气血更加损伤,原文以“虚极”提示气血亏损已到非常严重的程度。

总之,含黄连经方主治病证多具有痞满、呕吐、下利胃肠功能失常的表现。关于其病性有提示“胸中有热”“热利”者,也有提示“胃中有寒”“寒下”“寒格”“脏寒”者。有“伤寒”之后感而即发,病势急重者,也有“产后下利虚极”“久利”病程日久有明显虚象者。可见,临证不可囿于黄连苦寒之性,局限其临床应用。

2　配伍应用

经方中与黄连相伍的药物有 22 味,其配伍频次统计情况见表 2。

表 2　含黄连经方中药物配伍频次情况

频次	药物
8	黄芩
7	甘草
6	干姜、人参
5	半夏
4	大枣
3	大黄、黄柏
2	附子、桂枝、阿胶、白头翁、秦皮
1	葛根、栝蒌实、生姜、芍药、鸡子黄、乌梅、细辛、当归、川椒

由表 1、表 2 可看出,与黄连配伍频次较高的药依次为:黄芩、甘草、干姜、人参、半夏。甘草在经方当中出现频次最高,多用以甘缓畅中、调和诸药,在此不作详论。以下就黄连及其典型药对的配伍规律进行重点分析。

2.1　与黄芩、黄柏的配伍应用

黄连、黄芩配伍出现频次最多,为 8 次,现将两药所在经方进行归类,见表 3。

由表 3 可知,黄连、黄芩药量均为“一两”时,所治症状主要为“心下痞”;药量比达 1:3 时,除痞外,兼有“满”“硬”“呕”“利”等症;两药用量均用至“三两”时,治疗重点在下利;黄连阿胶汤中黄连用量为经方汤剂中最大,为“四两”,与黄芩之比为 2:1,主要治疗“心中烦,不得卧”,具有泻火安神的作用。此外,《神农本草经》记载黄芩有“下血闭”的功效,结合黄连“清热气”,两药协同可清血分之热,故《金匮要略》泻心汤中合用黄芩、黄连治疗“吐血衄血”。

黄连与黄柏合用的经方共 3 首,分别为白头翁汤、白头翁加甘草阿胶汤、乌梅丸,3 方都可治疗下利,其中白头翁加甘草阿胶汤治疗“产后下利”,提示邪热影响到血分,《神农本草经》中黄柏可治疗“肠痔”“女子漏下”等症,说明该药也有清血分热的作用。

表 3　经方中黄连与黄芩配伍应用情况

方名	用量(汉制两)※		主要症状
	黄连	黄芩	
泻心汤	1	1	心下痞
附子泻心汤	1	1	心下痞
半夏泻心汤	1	3	心下痞、但满而不痛、呕而肠鸣
生姜泻心汤	1	3	心中痞硬、干噫食臭、腹中雷鸣下利
甘草泻心汤	1	3	心下痞硬而满、干呕、下利
葛根芩连汤	3	3	下利不止
干姜黄芩黄连人参汤	3	3	食入口即吐、下利
黄连阿胶汤	4	2	心中烦

注:※药量统一以汉制“两”计量。

2.2　与干姜、半夏、人参配伍

干姜、半夏、人参与黄连配伍频次较高,见表 4,以便分析其配伍应用情况。

由表 4 可知,黄连与干姜、半夏合用的经方共 4 首,分别为半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤及黄连汤。原文 149 条提示,“柴胡证”误下之后出现“但满而不痛”的证候,须治以半夏泻心汤,此方由小柴胡汤去柴胡、生姜加黄连、干姜而成,外散走表之力减弱而调畅中焦之力增强。生姜泻心汤证的病机关键在于“心下有水气”,加入生姜“四两”以温散水饮。甘草泻心汤证出现下利频繁、病势急重时,加大甘草量以甘缓调中。3 组证候原文中皆未提示明显的寒热之征,总以胃气呆滞、气机壅滞的表现为主。3 首泻心方药物组成大致相同,示例了临证辛开苦降、泻心消痞的活用方法。正如姜建国[7]所说:“黄连、干姜配伍具有中医组方中‘舍性取用’的用药特点……两药合用以调畅气机为主。”需要注意的是,黄连汤中黄连用量为 3 两时,其主治证候的病位病性为“胸中有热,胃中有邪气”,提示药量比例不同,方剂效用亦会随之变化。药理研究也表明,经方整体功效的发挥会受到剂量大小及药物比例的影响[8]。

黄连配伍半夏,而未配伍干姜的经方为小陷胸汤,两药皆有祛湿的功效,一寒一温,同样符合“舍性取用”的特点,寒热相抵而化湿之力增强,成为后世常用配伍药对,不专为痰热所设,寒证热证均可使用,李金莲等[9]将黄连半夏同用的方剂进行了收集整理,发现两药合用时具有和胃止呕、散结除痞、清热化痰、解毒消肿等功效。

黄连与人参配伍的经方共 6 首。两药用量之比在半夏泻心汤中为 1:3,在干姜黄芩黄连人参汤中为 1:1,在黄连汤为 3:2,在乌梅丸为 8:3。汤剂中以黄连汤的人参用量最少。笔者认为,黄连汤证内邪较重,人参如不减量,有闭门留寇之嫌,若全部去除,则又不利于机体抗邪。另外,方中桂枝辛甘化阳、温中散寒,可祛除残留之表邪,与黄连配伍,共奏表里双解之功。

总之,黄连与温补药物配伍可有调畅气机、祛湿除满、扶正祛邪等功效。

表 4　经方中黄连与干姜、半夏、人参配伍应用情况

方名	用量(汉制两)※				主要症状
	黄连	干姜	半夏	人参	
半夏泻心汤	1	3	4	3	心下痞、呕而肠鸣
生姜泻心汤	1	1	4	3	心中痞硬
甘草泻心汤	1	3	4	3	心下痞、下利数十日行谷不化
黄连汤	3	3	4	2	腹中痛、欲呕吐
小陷胸汤	1	–	4	–	正在心下、按之则痛
干姜黄芩黄连人参汤	3	3	–	3	食入口即吐
乌梅丸	16	10	–	6	吐蛔、久利

注:※药量统一以汉制“两”计量,半夏半升约合汉制“四两”[6],在宋本《伤寒论》中甘草泻心汤不含人参,参考《金匮要略》,人参用量应为“三两”。

2.3 与阿胶、芍药、当归等血分药配伍

黄连配伍阿胶见于白头翁加甘草阿胶汤、黄连阿胶汤两方。白头翁加甘草阿胶汤用于“产后下利虚极”，为产后血虚，邪热入于血分所致的下利，两药合用可清热祛邪、补血止血。黄连阿胶汤主治“心中烦，不得卧”，原文虽未明确提示血分有热，但结合主症分析，心主神志与血脉，血热清，神志方得安，方中黄连清心，阿胶养阴，再配以芍药，调营活血，三药合用可清血热、安心神。而黄连阿胶汤同样也有治疗出血的案例，关绍良[10]就曾用黄连阿胶汤治疗肺结核诱发的咯血，还有医家运用该方治疗上消化道出血[11]、崩漏[12]、血精[13]等病。

黄连与当归配伍见于乌梅丸。乌梅丸方中配伍干姜、蜀椒、附子、桂枝、细辛等温热药以治“脏寒”，加入当归、乌梅、人参以补阴血，制为蜜丸，长时间服用意在温脏补虚以安蛔[14]。全方温清补涩兼备，也适合久利的治疗。

3　讨论

通过对含黄连经方主治证候、用量配伍的考证分析，发现其具备一定的规律性和特殊性，现分述如下。

3.1 制备方法与量效关系

关于黄连的制备方法，在《伤寒杂病论》原文中未有说明。15 首含黄连经方中有 13 首为汤剂，多采用与其他药物同煎的方法，煎煮时长 30～135 min 不等[15]。《伤寒论》大黄黄连泻心汤、附子泻心汤中，黄连需与黄芩、大黄一起“以麻沸汤渍之”。另有乌梅丸为蜜丸，黄连粉为散剂。黄连粉方在宋本《金匮要略》中未注明组成，参照《桂林古本伤寒杂病论》[4]为“黄连十分，甘草十分”，可内服、外敷治疗浸淫疮。可见，黄连在经方中以入汤剂为主，也可以入丸、散剂，可以内服，亦可外用。

在需煎煮的 11 首含黄连经方中，黄连最大用量为“四两”，见于黄连阿胶汤，用量为“三两”的经方有葛根芩连汤、干姜黄芩黄连人参汤、黄连汤、白头翁汤及白头翁加甘草阿胶汤 5 首方，上述 6 首方主治病证中多有“心中烦不得卧”“喘而汗出”“胸中有热”“热利下重”“欲饮水者，以有热故也”等热象。用量为“一两”的小陷胸汤、半夏泻心汤、生姜泻心汤、甘草泻心汤、泻心汤，主治证候未见有明显的热象，多见“正在心下，按之则痛”“心下痞”“心气不足”等中焦气机不畅之症。可见，以黄连用大量可清热泻火，用小量可散结消痞。

3.2 黄连治利，不囿于“寒以治热”

下利，为黄连主治病证之一。现今《中药学》[2]多强调其性寒凉，具有“清热泻火，燥湿止利”的作用。

含黄连经方共有 8 首可治疗下利。其中葛根芩连汤、白头翁汤及白头翁加甘草阿胶汤 3 方主治热利，方中多以黄芩、黄柏、秦皮等苦寒燥湿药为主，与黄连合用，共奏清热止利之功。

另外 5 首经方则非为热利。干姜黄连黄芩人参汤治疗“本自寒下，医复吐下之”形成的“寒格”。半夏泻心汤、甘草泻心汤、生姜泻心汤，用于呕、痞、利俱见的痞证，多兼具有心下痞、呕吐、肠鸣下利等症，呈现虚实夹杂、寒热兼具的特点，其中，以甘草泻心汤主治的“下利日数十行谷不化”虚象尤为显著。此外，乌梅丸主治的“久利”，白头翁加甘草阿胶汤用于“产后下利虚极”亦提示有明显的虚象。

可见，黄连可配伍应用于寒热虚实不同病机特点的下利。黄连治利并不局限于清热，其药用特点还体现在两方面：一者与干姜、附子、半夏等辛温药物配伍，辛开苦降调畅气机；二者与人参、阿胶配伍，苦寒坚阴。

3.3 黄连在出血证中的应用

泻心汤、白头翁加甘草阿胶汤可用于血分有热、营血亏虚的出血证。泻心汤治疗血热出血导致的“心气不足”，方以苦寒清热之药为主，黄连、黄芩相须为用，可凉血止血，防止热邪对营血的持续损耗。白头翁加甘草阿胶汤治疗产后血虚引起的邪热内侵，其气血亏损程度较重，证属本虚标实。方中黄连、黄柏苦寒坚阴，配伍阿胶、甘草补血和营，可收标本兼治之效。

此外，黄连阿胶汤主治少阴热化证“心中烦不得卧”，方中黄连清血热、降心火，阿胶滋阴补血，芍药活血养血。临床亦可化裁应用于各类出血证。

由此可见，黄连与黄芩、白头翁等清热药物配伍可清热坚阴，与阿胶配伍更适合于出血兼具虚损的病证。

3.4 从黄连功用对比分析小柴胡汤、半夏泻心汤、黄连汤的应用

《神农本草经》谓黄连主治“肠澼腹痛下利”，邪陷中下二焦，有明显痞满、腹痛、下利者，适合以黄连配伍组方治疗。

小柴胡汤、半夏泻心汤、黄连汤 3 方药物组成相

近,都用到了半夏、人参、甘草、大枣。小柴胡汤,更以柴胡配黄芩、生姜以辛散滞气,提示邪入少阳仍有达表之机;半夏泻心汤,更用黄连、黄芩,配伍干姜,整方寒热药物比例大致相当,舍性取用,辛开苦降,适用于中焦胃脘痞硬为主的病证;黄连汤,更用黄连配伍干姜、桂枝,重在温阳散寒、温通滞气。适用于胃中寒邪阻滞,有明显呕吐、腹痛的病证。

综上所述,黄连不仅能够治疗呕吐、痞满、下利等中焦胃肠疾病,还可治疗出血证。取大剂量可用于胸中郁热、胃热、肠热、肝经热毒;取小剂量配伍桂枝、干姜等温热药,重在辛开苦降调畅气机。除治疗实证、热证外,含黄连的经方亦可治疗寒证及虚证,为后世拓展黄连的运用范围提供了思路。

[参考文献]

[1] 马继兴. 神农本草经辑注[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:179.
[2] 高学敏. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:89.
[3] 张薛光,张玲玲. 经方各家学说概论[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(8):633.
[4] 张仲景. 桂林古本伤寒杂病论[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:172.
[5] 柯琴. 伤寒来苏集[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:141.
[6] 李宇航.《伤寒论》方药剂量与配伍比例研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:64-65.
[7] 姜建国. 伤寒一得[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:427.
[8] 安佳乐,陈雷.《伤寒杂病论》中黄连的量效关系探讨[J]. 河南中医,2013,33(12):2050-2051.
[9] 李金莲,丁舸. 试述黄连-半夏对药配伍作用[J]. 江西中医药,2019,50(2):17-18.
[10] 关绍良. 黄连阿胶汤新用[J]. 新中医,1996,45(7):53-54.
[11] 杨鸿仁. 黄连阿胶汤加味治疗上消化道出血 50 例疗效观察[J]. 甘肃中医,1990,6(1):13-14.
[12] 黄梦娜,杨正望,卢娟. 杨正望运用经方辨证治疗崩漏验案 1 则[J]. 湖南中医杂志,2019,35(12):67-68.
[13] 胡华容. 黄连阿胶汤治疗血精 1 例体会[J]. 实用中医药杂志,2013,29(3):212.
[14] 严玮.《伤寒论》中丸剂刍议[J]. 河北中医,2018,40(5):781-784.
[15] 傅延龄,陈非,李东一,等.《伤寒论》方的煮药时间[J]. 北京中医药大学学报,1998,2(6):8-11.

(上接第 732 页)

凉血化瘀、清热解毒,二兼顾胞络之本虚、络气不利,温肾暖肝,助经络之气运行;酸甘化阴,濡润脉络,助血畅行。始终围绕胞络空虚、络气不利、瘀热阻络之病机核心立法选药。除汤剂之外,多配合中成药(大黄䗪虫丸、散结镇痛胶囊)联合治疗,强调治疗时间与周期在子宫腺肌病中的重要性,达到"久病缓治"的目的。

综上所述,久病入络理论可以很好地阐述子宫腺肌病病理演变过程。认为本病病位在胞络,胞络亏虚、络气不利、瘀热阻络是其主要病机,通络化瘀、凉血清热与酸甘补虚、温肾暖肝并举是治疗关键。

[参考文献]

[1] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:377.
[2] 冉维正,陈志刚. 从"久病入络"看络脉层次分类的必要性[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(7):883-884,981.
[3] 贾双双,张伟. 从"久病入络"论慢性阻塞性肺疾病合并肺间质纤维化演变[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(9):95-97.
[4] 吴以岭. 络病学[M]. 北京:中国科学技术出版社,2004:10-72.
[5] 杨铭,马义斌. "久病入络"实质探讨[J]. 中医研究,2015,28(1):8-10.
[6] 马遇春,孟庆刚,李佩玲,等. 基于"伏邪"、"络病"理论探讨子宫内膜异位症中医病机通路构建[J]. 湖北中医药大学学报,2017,19(6):58-60.
[7] 罗文佳,王丽平,武静,等. 从"久病入络"与血液流变学及相关细胞因子的关联探究妇可靖胶囊治疗慢性盆腔炎大鼠的作用机制[J]. 中药药理与临床,2019,35(3):122-126.
[8] 郭英,廖英. 桂枝茯苓丸加味治疗子宫腺肌病的近期临床观察[J]. 中国中医药科技,2010,17(4):348-349.
[9] 杨芳英. 桂枝茯苓丸对子宫腺肌症痛经患者血清中hs-CRP和 VEGF 的影响[J]. 山东中医杂志,2011,30(11):784-785.
[10] 崔冰慧,郑旭锐. 叶天士"久病入络"学术思想及络治法探析[J]. 中医学报,2020,35(1):59-62.

《金匮要略》浮脉探析

汪　淼,吕翠霞

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要]《金匮要略》前 22 篇共 48 条涉及浮脉的条文。经梳理发现:其一,此脉分部广泛,除位于寸口整部及单部外,也出现在趺阳、少阴等脉口,另外,对于文中“脉浮”字眼需反复推敲,未必皆指寸口;其二,浮脉通常和其他脉复合出现,以致指下形象多样化,而注重对兼脉信息的兼容是把握正邪之间、整体和局部之间等复杂联系及变化的关键要素,同时,张仲景以象思维表述无胃气、无神气、无根基之真脏脉形象,此类脉相对于一般复合病脉为变中之凶;其三,以表里为纲领分别从外邪袭表、里邪留表、里邪上迫、里热壅盛、里虚以及表里传变六方面阐释浮脉所主病机的多元性;其四,认为浮脉在确立治则上颇有启发意义,从“表里同治,顾护正气”“明确病位,因势利导”“明辨虚实,攻其所得”“调补阴阳,建中为本”四方面进行探讨。

[关键词]《金匮要略》;浮脉;表里同治;明确病位;明辨虚实;调补阴阳
[中图分类号] R222.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0748-04
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.006

Analysis of Floating Pulse in *Synopsis of Golden Chamber*

WANG Miao,LYU Cuixia

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

Abstract There are 48 items of original article about floating pulse in the first 22 chapters of *Synopsis of Golden Chamber*. ①Floating pulse is widely distributed,in addition to the whole part and single part of Cunkou,it also appears in pulses of Fuyang,Shaoyin,etc. In addition,“floating pulse” in the text needs to be repeatedly deliberated,not necessarily referring to Cunkou. ②Floating pulses usually appear in combination with other pulse conditions,so that the image of the finger is diversified. Paying attention to the compatibility of the pulse information is the key element to grasp the complex connections and changes between healthy qi and pathogenic factors,the whole and the part. At the same time,ZHANG Zhongjing expresses the image of visceral exhaustion pulse without stomach qi,no spirit qi,and no foundation with the imagery thinking. Compared with the general complex disease pulses,this type of pulse is the culprit in the pathological changes. ③Taking the exterior and interior as the guideline,this paper explains the pathogenesis diversity of floating pulse from six aspects:external pathogen attacking the exterior,internal pathogen lingering exterior,internal pathogen distressing upward,internal heat congestion,internal deficiency,and external and internal transmission and change. ④ Through summarizing and analyzing the relevant article concerning floating pulse,it is believed that the floating pulse is quite enlightening in the establishment of the treatment principle. This article discusses the four aspects of “simultaneous treatment of the exterior and interior,protecting healthy qi”,“determining the location of the disease and taking advantage of the situation”,

[收稿日期] 2020-05-15
[基金项目] 山东省名老中医药专家传承工作室建设项目(编号:2018-5)。
[作者简介] 汪淼(1993-),女,河南信阳人,医学硕士,主要从事仲景杂病证治规律研究。邮箱:1434955937@qq.com。
[通信作者] 吕翠霞(1963-),女,山东济南人,教授,博士研究生导师,主要从事仲景杂病证治规律研究、体质与病证关系及证治规律研究、经方调治老年病研究等。邮箱:lvcuixia@126.com。

"clearly differentiating deficiency and excess, eliminating the excess", "regulating and replenishing yin and yang, and fortifying the middle energizer as the root".

Keywords *Synopsis of Golden Chamber*; floating pulse; simultaneous treatment of the exterior and interior; determining the location of the disease; clearly differentiating deficiency and excess; replenishing yin and yang

张仲景精研经旨,洞达脉要精微,在《金匮要略》(简称《金匮》)前 22 篇每一篇名均以"病脉证"并列,又 398 条原文中含浮脉者有 48 条,脉象对于临证的多方位作用可见一斑。书中浮脉显现的部位不囿于寸口,关于其指感除了"举之有余,按之不足"以外更有百般差别,病机上也并无现中医诊断教材浮脉主表证的定论,另外,张仲景擅于根据脉象确定治则治法。"取法乎上",本文通过浮脉研究,以期对张仲景脉法研习举一反三,为临证拓宽思路和方法。

1　分部广泛,谨察脉口

张仲景在《伤寒论》序中论及"按寸不及尺,握手不及足;人迎趺阳,三部不参,"创立了"人迎气口趺阳"三部诊脉法,同时注重考察少阴、少阳等脉以准确把握病机。《金匮》中包括附方在内共有 48 条包含浮脉的条文,其中明确分部于寸口有 8 条,涉及络脉、肠道等多个病位层次;另外,有 27 条经文并未指出脉象的具体分部而仅言"脉浮",并非专指其在寸口,应当结合脉证考虑位于趺阳、少阴等其他脉口的可能性;张仲景未明言浮脉在寸口的具体分部者,可由症状、用方推测,也就是说未必指整个寸口脉均浮,比如第 7 篇"咳而脉浮者,厚朴麻黄汤主之",此证浮脉应在寸口,且病位偏于上而近于表,笔者认为理解成寸关脉浮比较切合临床;寸口单部脉的指导作用不容忽视,如第 15 篇"尺脉浮为伤肾,趺阳脉紧为伤脾"作为对谷疸和女劳疸的鉴别诊断。

足背趺阳脉候脾胃之气的盛衰,张仲景先后 5 次通过此脉浮合其他兼脉来揭示历节病、消渴病、脾约证、水气病以及胃反病等的病机。书中少阴脉即肾经的太溪穴只出现 1 次,说明内外合邪而致历节病。因而可知,浮脉分部具有广泛性,临证时多个脉口合参有利于准确判断病机,从而避免遗珠之憾。

2　具象殊同,知常达变

《金匮》有 31 处浮脉和其他各因素脉相兼出现,虽然主脉在表,但指下仍存在不同脉位层次以及脉次、脉形、脉势等方面的差异,而这种差异性正是辨证论治的重要依据。比如,第 10 篇附方里讨论宿食的大承气汤证脉象为"寸口脉浮而大,按之及涩,尺中亦微而涩,"除了轻手即得的浮脉外,还需重视指下应指满溢的大脉以及往来艰难的涩脉,程门雪先生[1]在《金匮篇解》中据脉象对于此条脉证机制剖析独到,认为"寸口上部也,食塞于中,气壅于上,故脉见浮大;尺中主下,涩者滞也,食滞于下,脉涩于内(沉按);微者沉滞也,食塞于中,脉绝于下;结热阻截荣气,不得达于四肢,故脉见微涩,正所谓阳证似阴,大实似虚也。"可见,若仅着眼于脉浮反而不易辨证,恰恰综合其兼脉更能准确把握病机。因此,注重多层面按循、各分部尤其尺脉所反映的细微信息,谨察脉"独",是判断病机、转归进而组方施治的要义。

另外,脉象是否有胃气、有神气、有根基是平脉及一般病脉与真脏脉的评定标准,换言之,即使是病脉,脉来也应冲和有序,尺脉也须见应指搏动。真脏脉的出现大多数情况下表明元真已亏,胃气衰败,病情危笃,正如《素问·玉机真脏论》所说:"邪气胜者,精气衰也。故病甚者,胃气不能与之俱至于手太阴,故真脏之气独见。独见者,病胜脏也,故曰死。"[2]对于真脏脉的具象感受建立在明确平脉、一般病脉形象的基础上,张仲景唯独在第 11 篇以诊脉举按并重的方式和取类比象思维阐明了五脏死脉征象,以突出真脏脉的特殊性,例如,"脾死脏,浮之大坚,按之如覆杯漯漯,状如摇者死,"其中对于"覆杯漯漯"之义医家众说纷纭,此处句读亦见仁见智,从训诂角度看,"覆杯"为饮尽义,可知杯中残留之水断续、点滴而下,"漯漯"形容水之滴漏且无力貌[3],全句描摹脾死脉举之则浮大而锐坚,重按则脉弱而无伦,脉律散乱之象。

明代张景岳[4]在《脉神》中谈到:"脉有常变……必先识其人之常脉,而后可以察其人之变脉。于常脉之中,可识其人之器局寿夭;于变脉之中,可识其人之疾病吉凶。"病脉中复合脉的主脉容易把握,而其他细微的兼脉易被漏诊,后者可谓变中之变,而无胃气、神气、根基的真脏脉更意味变中极凶。因此,知常达变实为诊家大要。

3　反映病机,预示传变

脉诊是中医辨证的灵魂,《灵枢·经脉》云:"经脉者,所以能决死生、处百病、调虚实"[5]。下文以表里为纲领并结合具体条文来探讨浮脉病位内外、病势浅深、病性以及病位传变等问题。

3.1　外邪袭表

外邪侵袭，体内正气趋表抗邪，故脉浮。风为百病之长，无论其合湿邪，合热邪，或者合寒邪，表里是虚是实，症状表现固然千差万别，但首先必然致使全身卫气分布紊乱，集中向外奋起与邪相争，所以《金匮》第 1 篇便提到“风令脉浮”。张仲景所论风湿、风水、中风、历节、肺胀及黄疸等疾病均受风邪影响，因而皆有脉浮的表现。

3.2　里邪留表

里邪潴留于表，卫气归之，亦导致脉浮。比如《金匮》第 14 篇中皮水病，“其脉亦浮，外证胕肿，按之没指，不恶风，其腹如鼓，不渴，当发其汗”。明代赵以德等[6]认为，肺主气、司呼吸与天气相应以行营卫，外合皮毛，皮毛病甚则肺气郁闭，营卫停滞于皮肤则影响津液运行，聚而成水，停滞于腹部，不恶风说明皮毛腠理尚致密，不渴则提示体内津液输布基本正常，治当发其汗，散皮毛之邪，外气通而内郁解；第 15 篇桂枝加黄芪汤证为湿热阻滞肌表，亦属此例。

3.3　里邪上迫

脉浮主表，亦主在上，反映邪盛于上的病机，这里需注意病证虚实问题。第 7 篇越婢加半夏汤证及厚朴麻黄汤证主证皆为咳嗽，前者脉浮大，大主邪实，亦主病进，为饮热迫肺所致，病势迅急；后者属寒饮挟热上迫于肺，其脉亦浮；除上述实证以外，虚实夹杂也会造成脉浮的情况，《金匮》第 16 篇里“尺脉浮，目睛晕黄，衄未止；晕黄去，目睛慧了，知衄今止”。尺脉浮为伤肾，水不涵木，肝肾阴虚，所以肝热上扰，导致目睛晕黄、鼻衄，脉浮；第 7 篇记载：“上气面浮肿，肩息，其脉浮大，不治；又加利尤甚。”此条属于虚证范畴，气喘严重会出现呼吸时抬肩的症状，体现出气机有升无降的状态，如果加之下利便会导致阴竭于下，阳脱于上，就大有阴阳离决之势，脉象必然浮大而无力，并且沉取无根。

3.4　里热壅盛

体内热邪壅盛，鼓动气血向外运行可见脉浮。在《金匮》第 13 篇以脉象阐释了消渴病机，“趺阳脉浮而数”。趺阳候脾胃之气，浮为胃热盛，进而损伤阴津，症见消谷善饥，小便频数，大便坚硬；《金匮》第 11 篇的麻子仁丸证和第 13 篇的猪苓汤证亦属此类。另外，需特别注意关于肺痈的滑脉，清代医家黄元御[7]认为：“滑者，将浮而未浮，气之方生而未长也。”也就是说，滑脉是即将发展到浮脉的一种特殊预备状态，肺痈脉滑而数为实热壅肺之征，尚处在病情发展的初起阶段。

3.5　浮主里虚

阴阳学说提出，阴阳互根互用，具有相互依存、互为根本的关系。阴虚则阳无以附，所以浮越于外，表现为浮脉。通过总结分析《金匮》全文，笔者认为浮主里虚有病位层次浅深之分，如中风病邪在于络的络脉空虚之脉浮，虚劳亡血失精、便血和外伤亡血即在血脉层次之脉浮，再深一层到脏腑，如胃反之“趺阳脉浮而涩”，脉浮为胃虚导致气不降的表现，女劳疸之“尺脉浮为伤肾”。

《金匮》第 11 篇的五脏死脉是里虚的特殊征象，张仲景借葱叶、索、蛇、麻豆、覆杯及转丸等具体的自然生活物象作譬喻来说明阴绝于内的病机，脉浮更提示阳气外脱，启玄子说：“无阳阴无以生，无阴则阳无以化”[8]。因此整体脉象呈现无胃、无神、无根的状态。比如文中描述肾死脉，“浮之坚，按之乱如转丸，益下入尺中者死，”肾脉本沉，今反而脉位变浮，此为阳离阴位，关于“乱如转丸”，清代尤在泾认为是变石之体而为躁动，真阳即将搏激而出，“益下入尺中”，言：“按之至尺泽而脉犹大动。尺下脉宜伏，今反动，真气不固而将外越，反其封蛰之常，故为死脉”[9]。

3.6　表里传变

杂病在其发展过程中的不同时间和不同层次上，脏腑经络及精气血津液等会发生各种病理改变，浮脉以脉位浅深而言，在一定程度能够反映病邪的表里出入变化，认识这一点有益于医者把握病势发展趋向，实现已病防传，判断预后。《金匮》第 10 篇中厚朴七物汤证属于表里同病范畴，此证为先外感十日以后继而出现腹满症状，并且里证要重于表证，其脉象仍浮数，印证了表病入里这一传变过程；《金匮》第 11 篇“心中寒者，其人苦病心如啖蒜状，剧者心痛彻背，背痛彻心，譬如蛊注。其脉浮者，自吐乃愈”。寒凝心脉，轻者如同辛辣滋味刺激而自觉心下不适，重者心痛彻背，背痛彻心，脉浮表明人体正气的抗病和驱邪能力较强，病邪有向上向外发越的趋势，即里邪出表，其病机发展为顺。

4　脉证合参，确立治则

4.1　表里同治，顾护正气

对于内外合邪，缓急相当者，应采取表里同治法，同时重视人体各层次正气强弱。《金匮》第 7 篇治疗肺胀的小青龙加石膏汤、第 13 篇治疗小便不利的五苓散都属于表里同治范畴，且体内正气尚足；若虚实夹杂，应注意补益正气，增强人体抗邪能力，防止表病入里，如第 2 篇防己黄芪汤和桂枝加附子汤同为治疗风湿的经方，前者兼治表虚，方中用黄芪固表止汗，

炙甘草、姜枣补益脾胃,后者兼治阳虚,用附子补火助阳,散寒止痛;第 5 篇中的防己地黄汤治疗内虚外风,在内五脏阴血亏虚,在外风邪伤阳,方用防己、桂枝、防风以攘外,酒浸其一宿更助药力,生地黄凉血补阴,熟蒸之以补益五脏、益精填髓,甘草和药补中。

4.2 明确病位,因势利导

首先,浮脉主表,邪在表则发之,这里讨论的“表”非外邪侵袭之“表”。譬如《金匮》第 15 篇的黄疸病,无论是寒湿、湿热,抑或湿瘀,主要是湿邪为患,其正治法应通过利小便而祛湿,如果脉浮,表明病邪滞留在肌表,此时强利小便无益,当因势利导,方以桂枝汤解肌发表,黄芪从内托之,则邪自去。需注意皮水不在此例,虽然病在表,脉亦浮,但病机为水邪阻遏阳气运行,此时以防己茯苓汤温阳化气为要,使邪从小便出。

其次,浮亦主上。《素问·阴阳应象大论》曰:“其高者,因而越之”[2]。治疗时用吐法乃顺势而为,《金匮》第 15 篇中酒疸症见心中懊憹而热痛,泛泛欲吐,虽然仲景未出方,结合脉证,因其势而越之,当舍栀子豉汤莫属[1];第 4 篇治疗痉疾之邪痰在上而致脉浮大者,亦用吐法。张仲景在治疗杂病运用此法并不多见,非病势急迫而不为,究其缘由,张子和在《儒门事亲》谈到:“夫吐者,人之所畏。且顺而下之,尚犹不乐,况逆而上之,不悦者多矣。”[10]所以张仲景在辨治病情相对缓和的病证时,多采取温、清、消等法,例如第 7 篇治疗肺胀的越婢加半夏汤,以越婢汤为基础方,再加半夏以奏宣肺泄热、化痰降逆之功,治疗咳嗽上气的厚朴麻黄汤运用厚朴、麻黄、杏仁宣肺利气降逆,半夏、干姜、细辛配伍温化寒饮、降逆平喘,五味子收敛肺气,石膏清热除烦,小麦养正安中。

4.3 明辨虚实,攻其所得

这里所讨论的虚实非极虚、极实两端,而是虚实夹杂病证,旨在分析浮脉在指导杂病治疗中的意义所在。张仲景在《金匮》第 1 篇说:“夫诸病在脏欲攻之,当随其所得而攻之。如渴者,与猪苓汤。”无形病邪在体内痼结不解,往往是与体内有形实邪诸如痰、水、瘀血、宿食等结合所致[11],治疗时宜“攻所得”,即祛除有形的病理因素,则无形之邪无以依附而病自愈。譬如第 13 篇的猪苓汤证为水热互结伤阴而成,脉浮为热象,属于实中夹虚证,方中主要通过猪苓、茯苓、泽泻等药利水从而达到清热目的,阿胶养阴,《神农本草经》记载滑石:“主身热、利小便、益精气”。有增强其他药效之功,总之,水利热除而脉和;又第 15 篇的黑疸病由酒疸误下或其他黄疸失治而迁延不愈所致,因病久正气受损,所以脉弱,又湿热夹瘀,瘀热内蕴因而脉浮,张仲景并未设方,然《太平圣惠方·第五十五卷》记载“治黑疸,身体及大便正黑”的赤小豆散方[12]:赤小豆(三十粒),赤茯苓(一分),瓜蒂(一钱半),雄黄(一钱细研),甘草(半两炙微赤,锉),女萎(一两),由方药配伍可知,湿瘀祛而热自解。

4.4 调补阴阳,建中为本

《金匮》第 6 篇虚劳病有 3 处涉及浮脉的脉证条文,以及第 16 篇 1 处下血、第 18 篇 1 处金疮脉证等条文虽未直接载有经方,但从已有方剂来看,张仲景针对人体阴阳失调时以“调和”与“补益”相结合为特点,同时重视后天之本。以虚劳为例,“失精家”之阴亏阳浮证用桂枝加龙骨牡蛎汤平调阴阳,重镇摄纳,“阴平阳秘,精神乃治”[2];脾之阴阳两虚证用小建中汤调中、补中、缓中、温中,从而有建立中气的功效[13],在此基础上若偏于气虚,配伍黄芪温中补虚,正如《灵枢·终始》所说:“阴阳俱不足,补阳则阴竭,泻阴则阳脱,如是者可将以甘药”[5]。再如治疗肾阴阳两虚的八味肾气丸、气血阴阳诸不足兼外感邪气的薯蓣丸等均属此例。

[参考文献]

[1] 程门雪. 金匮篇解[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:71,128.

[2] 郭霭春. 黄帝内经素问校注[M]. 北京:人民卫生出版社,1992:283,104,52.

[3] 袁开惠,陈慧娟,孙文钟.《金匮》之“覆杯潎潎”议[J]. 中医药文化,2013,8(3):55-56.

[4] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:101.

[5] 灵枢经[M]. 田代华,刘更生,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:31,26.

[6] 赵以德,周扬俊. 金匮玉函经二注[M]. 北京:人民卫生出版社,1990:215-216.

[7] 黄元御. 黄元御医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1996:524.

[8] 王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 林亿,补注. 孙国中,方向红,点校. 北京:学苑出版社,2004:18.

[9] 尤在泾. 金匮要略心典[M]. 上海:上海人民出版社,1975:76.

[10] 张子和. 儒门事亲[M]. 邓铁涛,赖畴,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:52.

[11] 杨梅,吕翠霞.《金匮要略》复合病机的治则治法探析[J]. 中华中医药杂志,2018,33(12):5328-5330.

[12] 王怀隐,陈昭遇. 太平圣惠方[M]. 北京:人民卫生出版社,1958:1693.

[13] 王雪华. 王雪华金匮要略讲课实录[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:135.

从伏邪学说辨治宫腔粘连思路

苏 娜[1],齐英华[2],张建伟[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] 通过梳理伏邪学说的源流及发展,发现宫腔粘连的病因病机及发病特点与“伏邪致病”具有高度相似性。涉及的伏邪主要包括先天伏邪及伏瘀、伏痰、伏毒;病位在胞宫胞脉,主要责之脾肾等;正气亏虚为邪伏的前提条件,先天精毒及瘀痰毒等内伏邪气久滞不去为疾病缠绵难愈的主要原因。在此基础上,拟定扶正祛邪的治疗原则,具体以补肾健脾、扶助正气为主,然后结合内伏邪气的不同分别佐以祛瘀化痰解毒等治法。依托伏邪学说辨治宫腔粘连,其可行性及有效性仍需今后临床实践不断加以验证。

[关键词] 宫腔粘连;伏邪学说;先天伏邪;伏瘀;伏痰;伏毒;正气亏虚;补肾健脾;扶助正气;祛瘀化痰解毒

[中图分类号] R271.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0752-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.007

Ideas of Syndrome Differentiation and Treatment of Intrauterine Adhesion from Theory of Latent Pathogen

SU Na[1],QI Yinghua[2],ZHANG Jianwei[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 Through the analysis of the origin and development of the theory of latent pathogen,it is found that the intrauterine adhesion has high similarities with “disease caused by latent pathogen” in etiology, pathogenesis and clinical characteristics. The involved latent pathogens mainly include innate latent pathogen,latent stasis,latent phlegm and latent toxin. The disease is located in uterus and veins,mainly related to the spleen and kidney. Deficiency of healthy qi is the prerequisite for latent pathogen,and innate sperm toxin,blood stasis,phlegm,toxin and other latent pathogens are the main causes of lingering diseases. On the basis of this theory,the treatment principle of reinforcing healthy qi and eliminating pathogen is put forward. Concrete treatment methods should be based on tonifying kidney and invigorating spleen,supplementing healthy qi. Combined with the differences in the internal latent pathogen,they should be treated by resolving stasis and phlegm

[收稿日期] 2020-11-02

[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0131);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-072)

[作者简介] 苏娜(1995-),女,山东济南人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中医药在生殖医学的应用,月经病的中医药研究。

[通信作者] 张建伟(1970-),女,山东济南人,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医药在生殖医学的应用及月经病的中医药研究。邮箱:zhangjianwei1970@sina.com。

and removing toxin. Relying on latent pathogen as the theoretical hypothesis to treat intrauterine adhesions can innovate syndrome differentiation and treatment ideas,but its feasibility and effectiveness still need to be continuously verified in future clinical practice.

Keywords intrauterine adhesion;theory of latent pathogen;innate latent pathogen,;latent stasis;latent phlegm;latent toxin;deficiency of healthy qi;tonifying kidney and invigorating spleen;supplementing healthy qi;resolving stasis and phlegm and removing toxin

宫腔粘连(intrauterine adhesion,IUA)是临床常见病,近年来发病率逐步上升,而且粘连分解术后再次粘连率较高,对于如何降低术后粘连复发率是目前的研究热点及重点。IUA 又称 Asherman 综合征,是由于子宫内膜损伤导致的宫腔部分或全部闭塞[1]。近年来随着宫腔操作的不断普及,IUA 的发病率也逐步上升。目前西医治疗多以手术为主,但术后再次粘连的概率仍较大。中医文献中并无对宫腔粘连的专门记载,后世根据临床表现多将其归于月经量少、闭经、不孕症等范畴。笔者发现本病伏而不觉、发时始显的病理特性及病情反复、迁延难愈的特点与伏邪致病特点具有较强一致性,故提出从“伏邪”角度论治 IUA,深入挖掘二者关系,以期为临床防治 IUA 提供新的诊疗思路。

1　伏邪学说的溯源及发展

何谓伏邪?“伏”,匿也,藏也;“邪”,不正之气也。《中医大辞典》释:“藏于体内不立即发病的病邪即为伏邪。”[2]伏邪学说最早可追溯至《黄帝内经》,《素问·贼风》记载:“黄帝曰:夫子言贼风邪气之伤人也,令人病焉……岐伯曰:此皆尝有所伤于湿气……此亦有故邪留而未发”。可以将此处的故邪(即湿邪)看作早期的伏邪,后世医家在此基础之上不断加以引申发挥。伏邪理论于明清时期已渐趋成熟。清·刘吉人在《伏邪新书》中记载:“感六淫而不即病,过后方发者总谓之曰伏邪……有已发治愈,而未能尽除病根,遗邪内伏后又复发亦谓之伏邪。”[3]此时的伏邪已不局限于外感六淫之狭义伏邪,七情、饮食或房劳所伤引起的痰瘀等病理产物皆可成为伏邪致病,正如同时期的王燕昌所言:“伏匿诸病,六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之。”简而言之,伏邪致病或因外邪引触,或因内生邪气久伏,正不胜邪而发病。

2　伏邪与 IUA

2.1　先天伏邪与 IUA

《幼科发挥》有言:“男女交媾,精气凝结,毒亦附焉。”肾为先天之本,先天之精禀于父母。然男女交媾两精氤氲之时,自身的致病毒邪亦可暗随精气传于子代,伏藏于肾,在后天致病因素的诱导或自身正气不足的情况下引动而发病。任何引起内膜损伤的操作均有可能导致 IUA,但在临床上一部分从未有过宫腔操作的患者却被证实为 IUA,说明遗传因素可能是 IUA 的原因之一[4],这与伏邪致病的“遗传易感性”相一致,从中医学角度则有理由怀疑先天伏邪致病的可能性。

2.2　伏瘀与 IUA

积血伏于体内即为伏瘀。一方面,宫腔操作直接损伤子宫内膜,或损伤胞宫胞脉,血不循经溢出脉外而成瘀血;或伤及肾中精气,气虚无力运行血液而致血瘀。另一方面,《灵枢·贼风》有谓:“若有所堕坠,恶血在内而不去。”多数 IUA 均与流产后刮宫相关,残留的绒毛成分等可妨碍子宫内膜的正常增殖修复[5]。若清宫不彻底,滞留宫内的胚胎组织即可视作瘀血。瘀血作为病理产物又可成为致病因素影响胞宫局部气血,经血运行受阻不得下则为月经量少、闭经,胎孕受阻不得着床则为不孕。

2.3　伏痰与 IUA

西医学认为,IUA 的发生与黏附分子有关。宫腔操作术后宫腔创面不断渗出转化生长因子 β_1(TGF-β_1)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、血小板源性生长因子 BB(PDGF-BB)等,刺激成纤维细胞分泌,细胞外基质逐渐沉积,促使粘连发生[6]。痰质稠性黏,致病广泛,易阻气机,这与细胞黏附分子黏附及增大血液黏稠性等特点相类似[7]。近年来众多研究从不同角度证实黏附分子与痰邪致病存在相关性。吴建奇

等[8]通过建立肺虚痰阻证动物模型，从黏附分子、细胞因子等小蛋白因子角度论证“痰性黏滞”的致病机制；许湘等[9]从黏附分子的特点、表达等方面与痰邪致病的相关性进行探讨，推测黏附分子可能是痰邪致病的微观指标之一；王剑等[10]从黏附分子代谢失常角度探讨痰症机制，认为正常水平表达的黏附分子属于中医学津液范畴，而病理性表达升高的黏附分子则属于痰浊；侯建峰等[11]从痰论治 IUA，粘连组织中的 TGF-β_1 表达明显下降。对于其他粘连性疾病，临床尝试从痰入手亦取得一定疗效[12]。

“百病皆由痰作祟”。在宫腔镜下可见 IUA 患者的宫腔内呈现膜样、网状或致密的粘连带，取类比象，与痰邪的“黏滞”特点相符合[13]。临床上常将白腻苔作为辨证痰湿的主要诊断依据，而侯建峰等[13]对 39 例 IUA 患者进行观察，发现 56.41%的患者表现为白腻苔。IUA 初期多无明显症状及证候表现，这无疑给临床辨证治疗带来难度，但不管从微观层面、内在粘连征象抑或舌苔表现而言，早期无证可辨时从痰论治不失为一新的治疗思路。痰邪的来源途径主要有三：首先，宫腔操作致胞宫损伤，津液外渗，聚而成痰；其次，胞宫居于人体下部，通过阴窍于外界相通，“伤于湿者，下先受之”，宫腔操作后，胞宫胞脉虚损，若冒雨涉水或久居阴冷潮湿之地，湿邪趁虚直中阴道，侵袭胞宫，久伏凝而成痰。痰性黏滞，极易阻滞气机，气为血之帅，气不运血，血行滞涩成瘀；瘀血内伏，津液运行受阻又可致痰，此为其三。痰瘀相互影响，黏滞缠绵，难以速除，胶着盘踞于胞宫造成宫腔局部粘连，表现为月经量少、闭经或不孕。

2.4　伏毒与 IUA

周仲瑛[14]认为伏毒的病因不外内外两端，既可由外而感，亦可从内而生，或两者相因为病。姜良铎等[15]以人体为界，主张凡源于身体以外的不利于机体健康的物质均可归于外来之毒，如现代医学中的病原体微生物等。宫腔感染是 IUA 的主要致病因素之一[16]。在宫腔操作中，胞室大开，细菌、病毒等病原体极易侵袭宫腔，引起一系列炎性反应，进而损害子宫内膜基底层，使组织重建形成瘢痕，导致 IUA 发生。以子宫内膜结核所致宫腔粘连为例：人型结核分枝杆菌侵入宫腔，其潜伏期很长，临床症状初期不显，当发现此病时造成的宫腔损害多已不可挽回。此与伏毒“隐伏”“暗耗”“暴戾”等特点高度吻合[14]。内生“伏毒”常始于微，渐成于著，正如《金匮要略心典》所言：“毒，邪气蕴结不解之谓。”上文提到，痰瘀可相互转化、相互影响，二者胶结滞留于胞中不得解，日久难免蕴而化毒。毒邪内伏，正气难以驱邪外出，又加之外毒引触，两相交合，病情则愈加复杂。

3　正气不足是发病的先决条件

由上而知，禀于父母的先天精毒，触冒外界的湿淫或疫疠毒邪，金刃损伤而致的痰瘀病理产物等皆可成为伏邪潜藏胞宫。但正如张锡纯所言：“盖伏气……恒视脏腑虚弱之处以为趋向，所谓‘邪之所凑，其气必虚’也。”正气不足为伏邪发病的先决条件。人体感邪，若正气充足，可压制邪气暂不发病，然邪气久伏体内暗耗人体正气，待正不胜邪之际则骤然发病。其中 IUA 的发病尤以肾虚为要。IUA 的临床表现散见于月经量少、闭经及不孕症等。《素问·上古天真论》曰：“女子七岁，肾气盛，齿更发长；二七天癸至，任脉通，太冲脉盛，月事以时下，故有子。”肾藏精，精化血，只有肾气充足化生精血，精血下聚冲任胞宫，血脉充盈月经才得以按时来潮，亦方能有子。Schenker 等[5]的研究表明，66.7%的 IUA 与流产后清宫相关。随着愈加开放的性观念，人工流产率近年来也一直居高不下。《妇科玉尺》记载：“半产者，则比之采斫新栗，碎其肤壳，损其皮肤，然后取得其实。”人工流产犹如将未成熟的新栗强行取出，必然会损伤胞宫，伤及肾中精气，此时全身气血虚弱，极易引触胞宫潜伏之邪。肾中精气受损，精不化血，血海不足不能按时满溢胞宫；冲任气血亏虚，不能摄精成孕，痰瘀毒邪暗耗肾精之时亦阻滞冲任胞宫，表现为月经量少、闭经甚或不孕。若产后调摄失宜，伏邪未净或再次招致邪气而复病，这也是 IUA 病情缠绵反复，术后粘连复发率居高不下的重要原因。

4　IUA 发病特点

4.1　病邪潜伏，起病隐匿，逾期而发

IUA 发病之初多无自觉症状，如轻度 IUA，因粘连带菲薄、内膜厚度未改变，故初期经量亦多无明显变化。吴琼蔚等[17]对 767 例因体外受精 - 胚胎移植失败行宫腔镜检查发现 IUA 的患者进行分析，其中 40.8%月经量无明显变化，这与伏邪“隐匿”的特点极为相似。早期人体正气尚充，足以抗邪，邪气虽潜伏

体内但难以伤正致病,故无明显临床症状表现,待体内邪气不断蓄积,足以与正气抗衡时,则发而致病。

4.2 *病情缠绵,久治不愈,渐进加剧*

目前临床多采用手术治疗 IUA,但术后再次粘连率高,往往需要重复手术。罗婧[18]研究发现 IUA 术后复发率为 3.1%～23.5%,重度粘连 60%。当体内正气尚足可以压制邪气时,可暂无明显症状;当人体脾肾亏虚,正气不足,遗留体内的痰瘀毒等邪气占据上风时,则复而发病。这与伏邪"缠绵、积聚"的特点相吻合,伏邪潜藏体内,故疾病多缠绵难愈,甚则逐步加重,表现出明显的经量减少或闭经。

5　基于伏邪学说治疗 IUA

IUA 的病因病机总属虚实两端。金刃伤及胞宫以致肾虚,或先天伏邪涌动,或内生痰瘀久伏化毒,暗耗正气,或摄生不慎,外感淫邪,引触伏邪,正邪平衡被打破而发病。基于此,拟定扶正祛邪的治疗总则。

5.1 *扶正为本——补肾精,健脾气*

"至虚之处,乃客邪之所",正虚是 IUA 致病的关键,也是伏邪内生的主要病机基础,治疗当以扶助正气为本。IUA 病位在胞宫胞脉,经量减少是最常见的临床表现。《景岳全书·妇人规》有言:"调经之要,贵在补脾胃以资血之源,养肾气以安血之室,知斯二者,则尽善矣。"经水出诸肾,肾藏精,精化血,肾精盛,天癸至,月经潮。宫腔操作过程中,金刃损伤肾中精气,精不化血,血海空虚,经血乏源则无以蓄溢胞宫,故补益肾中精气,化生精血是改善 IUA 症状的关键。脾胃为后天之本,运化水谷精微,以布散滋养全身。人体之精除禀于先天以外,也离不开后天的充养。气血为月经化生的物质基础,若想修复损伤的子宫内膜绝离不开水谷精微的滋养,只有脾气健运,气血生化有源,月经才能以时下。临床可以选用黄芪、党参、白术等以健运脾气,菟丝子、桑寄生、续断等以补肾填精,山药、黄精等脾肾双补之品更可作为首选。

5.2 *辨邪施治——化痰祛瘀解毒*

《塘医话》有云:"凡属有病,必有留邪,须放出路,方不成痼疾。"邪气深伏为 IUA 缠绵不愈的主要原因,故祛邪外出,给宿邪以出路应为治疗的重点,视藏伏体内邪气的不同,可总结为活血化瘀、化痰通络、清热解毒三大治法。但需注意的是因先天伏邪源于父母,着重点在于预防而不是祛邪,所以临床考虑如何顾护正气,扼杀先天伏邪涌动致病的可能性更为关键。

对于 IUA,医家多以肾虚血瘀论治。气虚、痰滞、瘀血皆可致瘀,可知"瘀血"贯穿伏邪致病过程的始终。所以治疗 IUA,活血化瘀显得尤为重要。可选用当归、川芎、桃仁、红花、赤芍、鸡血藤等祛瘀血,生新血。现代药理研究也表明,活血化瘀类中药可以通过改善微循环及宫腔内组织缺血状态,有效促进子宫内膜的修复[19]。

《景岳全书》曰:"痰非病本,乃病之标,必有所以致之者。""五脏之病,虽俱能生痰,然无不由乎脾肾。"脾主运化水液,若宫腔操作术后护理不当,或嗜食肥甘厚腻,致脾胃虚弱,无以运化水湿,则聚而生痰。肾为水脏,主司一身气化,宫腔手术损伤肾中精气,气化失司,水液失于布散留而成饮。故治疗内伏痰饮,需从补益脾肾下手,以杜生痰之源。但宿痰久伏,容易阻遏全身气机,所以在化痰之余宜佐理气之品,使气顺痰消。有研究认为精神压力属于 IUA 的危险因素[20],况女子多郁,所以酌情选用合欢花、玫瑰花等行气解郁之品尤宜。

宫腔本为清虚之所,藏泄有时[21],感染的各类病原微生物及人流不全残留的胚胎组织等"邪气"滞留于胞宫,或酿而为毒,或郁而化热,终致 IUA。因此治疗的关键在于清热解毒,消除炎症及残存的各种邪气,临床可选用金银花、连翘、夏枯草等以透邪外出。"邪之所凑,其气必虚",若一味运用化痰祛瘀或清热解毒之品,恐有伤正之舆,况 IUA 正气本虚,故顾护正气的原则应贯穿治疗始终,真正做到祛邪而不伤正。比如粘连分解术后或经期产后注意生活调摄,积极参加体育锻炼,增强机体免疫力的同时可以纾解压力或紧张情绪,正所谓"正气存内,邪不可干"。

6　结语

近年来 IUA 发病率渐升,对于粘连分解术后居高不下的复发率也缺乏有效的对症措施。笔者注意到伏邪与 IUA 在病因病机及发病特点等方面高度暗合,故依托伏邪学说为理论假说对 IUA 展开探讨,认为正气亏虚为 IUA 发病的基础,藏伏胞宫的先天精毒及痰瘀毒等邪气为主要致病因素,并拟定

扶正祛邪的治则，在具体的临床诊疗中，则应立足中医整体观念，补肾健脾、扶助正气的同时不忘辨邪施治——活血化瘀、化痰通络、清热解毒。基于伏邪学说阐释 IUA 的发病机制及特点可以拓宽临床诊疗思路，但仍需要今后更多的临床实践来验证其可行性及有效性。

[参考文献]

[1] CONFORTI A，ALVIGGI C，MOLLO A，et al. The management of Asherman syndrome：a review of literature[J]. Reprod Biol Endocrinol，2013，11(1)：118.

[2] 李经纬. 中医大辞典[M]. 北京：人民卫生出版社，1995：526.

[3] 刘吉人. 伏邪新书[M]//李顺保. 温病学全书. 北京：学苑出版社，1997：1989.

[4] YU D，WONG Y M，CHEONG，et al. Asherman syndrome——one century later[J]. Fertil Steril，2008，89(4)：759-779.

[5] SCHENKER J G，MARGALIOTH E J. Intrauterine adhesions：an updated appraisal[J]. Fertil Steril，1982，37(5)：593-610.

[6] 林国，王攀，叶天华. TGF-β、b FGF、PDGF-BB 在宫腔镜粘连分离术后创面渗出液中的浓度改变研究分析[J]. 浙江创伤外科，2018，23(2)：216-218.

[7] 黄成宝，廖凌虹，张斐. 黏附分子与痰邪相关性的研究进展[J]. 时珍国医国药，2017，28(8)：1977-1979.

[8] 吴建奇，李小兵. “痰性粘滞”理论的实验研究[J]. 中医学报，2013，28(5)：688-689.

[9] 许湘，王平，汤琪，等. 黏附分子与痰邪致病相关性的探讨[J]. 辽宁中医杂志，2013，40(1)：57-59.

[10] 王剑，严灿，邓中炎，等. 从粘附分子代谢失常探讨痰证机理[J]. 中国中西医结合杂志，2000，20(4)：296-297.

[11] 侯建峰，张潇涵，吴怡平，等. 从 TGF-β_1/Smad 信号通路角度探讨宫腔粘连中医痰凝血瘀肾虚的发病机制[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(11)：1710-1713.

[12] 付东亮，韩廷雨. 术后粘连性肠梗阻从痰湿论治[J]. 新中医，1997，29(1)：57.

[13] 侯建峰，林芳，卢丽波. 宫腔粘连中医痰凝血瘀肾虚证型临床研究[J]. 新中医，2019，51(6)：26-28.

[14] 周仲瑛. “伏毒”新识[J].世界中医药，2007，2(2)：73-75.

[15] 姜良铎，张文生. 从毒论治初探[J]. 北京中医药大学学报，1998，21(5)：2-3.

[16] 鄢雯影. 宫腔粘连相关研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版)，2019，6(3)：17-21.

[17] 吴琼蔚，谢晖亮，马成斌，等. 宫腔粘连 767 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志，2014，30(5)：354-357.

[18] 罗婧. 基于络脉理论以调肾通络法防治 TCRA 后再粘连的临床研究[D]. 昆明：云南中医药大学，2019.

[19] 吴丹. 补肾活血汤对宫腔粘连术后肾虚血瘀患者凝血功能及炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2017，23(9)，174-178.

[20] 魏竞男. 宫腔粘连中医证候特征与影响因素的临床研究[D]. 广州：广州中医药大学，2018.

[21] 刘文娥，游卉，张婉妮，等. 尤昭玲治疗宫腔粘连经验[J]. 中医杂志，2015，56(5)：369-371.

(上接第 741 页)

[5] 齐向华. 失眠症中医心理紊乱状态辨证论治体系的构建[J]. 中华中医药学刊，2009，27(9)：1805-1807.

[6] 齐向华，滕晶. 烦躁焦虑状态辨治析要[M]. 北京：人民军医出版社，2014.

[7] 陈君臻，滕晶. 中医“五神”理论视角下的脑卒中辨治析要[J]. 中国中医急症，2017，26(4)：636-638.

[8] 许越. 中医体质学说在中风病一级预防中的理论研究[D]. 广州：广州中医药大学，2008.

[9] 黄荣福.《医学衷中参西录》治疗中风的方药研究[D]. 南京：南京中医药大学，2014.

[10] 司维. 从心论治广泛性焦虑的临床研究[D]. 中国中医科学院，2014.

[11] 齐向华. 系统辨证脉学培训教程[M]. 北京：人民军医出版社，2013：108.

[12] 齐向华，滕晶. 惊悸不安状态辨治析要[M]. 北京：人民军医出版社，2013：28-29，39

[13] 齐向华. 辨证脉学：从“指下难明”到“脉证相应”[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：342-343，345.

[14] 齐向华，滕晶. 精神萎靡状态辨治析要[M]. 北京：人民军医出版社，2014：16，40-41.

[15] 陈君臻，滕晶，谢君，等. 心理紊乱状态系统辨证脉学特征浅析[J]. 湖南中医药大学学报，2017，37(8)：842-844.

[16] 陈君臻，滕晶. 中医“五神”理论指导下的经络疏通疗法[J]. 湖南中医药大学学报，2017，37(7)：796-798.

慢性胃炎中医诊疗共识变化分析

祖国秀,黄海量

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

指导　韩　涛

[摘要] 近 30 年来国内慢性胃炎相关专家诊疗方案正在不断完善,每一次诊疗方案的发布都是医学的进步。从辨证分型、中医治疗及疗效评定三个方面阐述慢性胃炎中医诊疗共识的发展与完善。在辨证分型方面,脾胃湿热证、胃阴不足证及胃络瘀血/瘀阻证贯穿每个诊疗共识;各版共识中医治疗与证型相对应,其中肝胃不和证和肝胃气滞证所需方剂一致,胃阴不足证和胃络瘀阻证主方相似,但脾胃湿热证用方完全不同。在疗效评定方面,其手段逐渐增多,疗效评定标准也逐渐明确。系统性对比、分析和研究已发布共识演变的原因及规律,发现并提出问题,以期为共识意见更科学、更规范、更实用提供参考。

[关键词] 慢性胃炎;证型命名;辨证分型;脾胃湿热证;胃阴不足证;胃络瘀阻证;疗效标准;共识意见
[中图分类号] R256.3　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0757-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.008

Analysis of Changes in Consensus of Diagnosis and Treatment of Chronic Gastritis in Traditional Chinese Medicine

ZU Guoxiu,HUANG Hailiang　　Mentor:HAN Tao

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

Abstract Chronic gastritis related expert diagnosis and treatment plans for the past 30 years in China are constantly improving. Every release of the diagnosis and treatment plan is the latest advancement in medicine. The paper expounds the development of traditional Chinese medicine(TCM) in chronic gastritis from three aspects:syndrome differentiation,TCM treatment and curative effect evaluation. In terms of syndrome differentiation,it was found that syndrome of dampness-heat in spleen and stomach,insufficiency syndrome of stomach yin and syndrome of blood stasis in stomach collateral syndrome of stagnant blood stasis run through each diagnosis and treatment consensus. TCM treatment corresponds to the syndrome type. The prescriptions for liver-stomach disharmony syndrome and liver-stomach qi stagnation syndrome are the same. The main prescription for syndrome of stomach yin deficiency and syndrome of stasis in stomach collateral are similar,but the man prescription for syndrome of dampness-heat in spleen and stomach are completely different. In terms of efficacy evaluation, its methods are gradually increasing,and the criteria for efficacy evaluation are gradually clarified. This paper systematically compares,analyzes and studies the reasons and regularity of the evolution of the

[收稿日期] 2020-11-05
[基金项目] 山东省重点研发计划项目(编号:2016CYJS08A01-6)
[作者简介] 祖国秀(1994-),山东潍坊人,2018 年级硕士研究生,研究方向:方剂临床应用与疗效客观化研究、复方作用机制与药效物质基础研究。邮箱:13553165270@163.com。

published consensus, discovers and raises questions, and serves as a reference for the revision of the new consensus, so that the consensus opinions are more scientific, standardized and practical.

Keywords chronic gastritis; naming of syndrome types; syndrome differentiation; syndrome of dampness-heat in spleen and stomach; syndrome of insufficiency syndrome of stomach yin; syndrome of blood stasis in stomach collateral; criterion of therapeutical effect; consensus

慢性胃炎是由多种因素引起的黏膜炎症性疾病，临床表现以上腹部疼痛、胃脘部胀满、反酸嘈杂为主，可参照中医学胃脘痛、痞满、反酸治疗。目前已有四个慢性胃炎的相关共识意见相继发表，分别是 1989 年中国中西医结合研究会消化系统疾病专业委员会制定的《慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准》[1]、在 2004 年中国中西医结合学会第十三次全国消化系统疾病学术研讨会论文汇编发表的《慢性胃炎的中西医结合诊疗方案》[2]，2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会在天津达成的《慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见》[3]、2017 年中华中医药学会脾胃病分会公布的《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见》[4]，以下简称 1989 年共识、2004 年共识、2011 年共识、2017 年共识。本文主要对四个共识意见中的诊疗意见进行对比，从慢性胃炎的中医分型、中医治疗及疗效判定标准出发，阐释各版慢性胃炎中医诊疗专家共识的发展进步及不足。

1　中医证型

1.1　中医证型命名

慢性胃炎中医诊断的辨证分型在发展演变过程中不断划分、修正或增添临床常见证型，见表 1。在肝胃不和相关证型中，1989 年共识与 2004 年共识中以肝胃不和命名，而在 2011 年和 2017 年共识中根据临床症状及胃镜变化将其分为肝胃气滞证与肝胃郁热证，2017 年共识将脾胃虚弱证根据气虚轻重程度不同而分脾胃气虚证与脾胃虚寒证。以 1989 年共识作为慢性胃炎辨证分型的基础，在此基础上 2004 年共识中增添脾虚气滞证，但 2011 年共识并未继续沿用。2004 年共识中将胃络瘀阻证取代胃络瘀血证而存在，2011 年共识明确将脾胃虚弱证修正为脾胃虚寒证，沿用至今，脾胃湿热证、胃阴不足证证型命名没有任何变化。

2017 年共识是在已公布的慢性胃炎共识意见基础上的更新与改进，在中医证型命名方面重新将脾胃虚弱中的脾胃气虚证列入其中，与脾胃虚寒证在病症分型、诊断标准及辨证治疗中都有差异，一方面是对临床证型的补充，另一方面也为脾胃虚弱证型的辨证提供依据。在 2017 年共识中除了上述的单一证型分类，还提出临床常见复合证候，如肝郁脾虚证、脾虚气滞证、寒热错杂证、气阴两虚证、气滞血瘀证等，同时指出随着病情发展病机会发生转化，相应的证型还会呈动态变化，符合慢性胃炎多因素参与的复杂疾病病理过程。

表 1　慢性胃炎中医诊疗共识证型分类

共识公布时间	肝胃不和证	肝胃气滞证	肝胃郁热证	脾胃虚弱证	脾胃虚寒证	脾胃气虚证	脾胃湿热证	胃阴不足证	胃络瘀血证	胃络瘀阻证	脾虚气滞证
1989 年	√			√			√	√	√		
2004 年	√			√			√	√		√	√
2011 年		√	√		√		√	√		√	
2017 年		√	√		√	√	√	√		√	

注：2017 年共识增添复合证候有肝郁脾虚证、脾虚气滞证、寒热错杂证、气阴两虚证、气滞血瘀证。

1.2　证型诊断标准

截至目前，四次的慢性胃炎诊疗共识意见中对各个证型的主症、次症、舌苔脉象及证型确定标准方面的认识都存在差异，对主症、次症的表现界定也不尽相同，以下主要从证型诊断要点及证型确定标准方面对辨证分型的诊断标准进行阐释。

1.2.1　证型诊断要点　中医证型的变化，不仅体现在命名方面，在主症次症、舌苔脉象及胃镜检查方面的性质及偏重上也存有差异。关于主症次症：2011 年之前的共识意见中主症条数繁多，主次不清，而 2011 年共识以后只将脾胃症状作为主症，其他一般临床表现作为次症诊断。关于舌苔脉象：在 2004 年

和2011 年共识中将舌苔脉象变化纳入主次症中作为协同诊断要点,1989 年共识和 2017 年共识中的舌苔脉象不与主症次症并列,而作为单独的诊断要点出现。关于胃镜:1989 年及 2004 年共识中将胃镜下的黏膜表现作为次症诊断,在 2011 年共识中将胃镜象作为证型确定的重要标准之一,2017 年共识将辨证分型分为以症状体征为主的临床辨证及以胃镜为主的微观辨证,这一变化的产生一方面源于科技和医疗技术的发展,消化内窥镜的广泛应用,另一方面,对临床表现及微观变化单独应用与评价具有数据准确、易执行等特点,一定程度上可提高慢性胃炎的诊出率。各共识慢性胃炎胃阴不足及胃络瘀血证型表现表述基本一致,但肝胃不和证、脾胃虚弱证和脾胃湿热证的表现变化较大,将重点探讨。

根据临床症状及胃镜、舌脉表现可知,1989 年和 2004 年共识中的肝胃不和证型更偏向于肝胃气滞证,以胃脘胀满疼痛、舌淡红苔薄白、脉弦为主要症状;2011 年共识和 2017 年共识中肝胃气滞证更强调疾病发生受情绪变化的影响,以胃脘及胁肋部胀满疼痛为主症。而肝胃郁热证则以胃部灼热疼痛为主症,伴心烦易怒、胁肋胀闷等气滞和口干口苦、嘈杂反酸等郁而化热的表现。

1989 年共识与 2004 年共识中的脾胃虚弱证既包含食后胀闷、疲乏无力等脾胃气虚的表现又有胃脘隐痛、喜温喜按等脾胃虚寒的表现,在 2011 年共识以后的共识中脾胃虚寒证以寒性收引凝滞导致的胃部疼痛为主症,同时在 2017 年共识脾胃虚寒证型中注重发病诱因强调在劳累或受凉后易发。2017 年共识中脾胃气虚证,只有胃部胀满、倦怠、疲乏等气虚症状,而无明显的冷痛表现,与脾胃虚寒证明显区分。胃镜表现略有不同,在 2004 年共识中胃黏膜现红斑或粗糙不平,此后脾胃虚寒证的胃镜下黏膜以白为主,且黏液稀薄变多,胃蠕动变缓。对于舌苔脉象的描述基本吻合,不再详细说明。

四个共识脾胃湿热证中湿邪和热邪偏重不同,故对主症次症的确定有一定的偏差,在 1989 年共识与 2004 年共识中脾胃湿热证以胃部灼热、口苦口臭、舌红苔黄等热邪致病特点为主,2011 年共识脾胃湿热证中湿热并重,既有热邪所致的胃部灼热、口臭等表现又有恶心呕吐、大便黏滞等湿邪致病特点。2017 年共识中以湿邪致病为主,除脾胃痞满疼痛症状外,还将湿邪重浊所致的身体困重、大便溏泄等表现作为主要诊断标准。对于症状中湿邪和热邪的偏重不同而又有苔黄厚、黄腻的差别。

2017 年共识在辨证标准方面,把胃部疾病特点作为主症,其余伴随症状作为次症,将舌脉表现单独分类,在症状标准之外还设有微观辨证,根据胃镜下的黏膜表现进行辨证,这样辨证一方面是对证候的把握更加准确,另一方面,对临床表现不明显或者疗效不佳时,微观辨证就显得尤其重要。

1.2.2　证型确定标准　1989 年共识与 2004 年共识中对慢性胃炎辨证分型不同,证型确定标准也不一样,主要体现在以下两个方面:首先是诊断标准数量的变化。以脾胃虚弱证为例,1989 年共识的确定标准为在舌脉吻合的前提下符合 3 项主症或 2 项主症加 1 项次症,而 2004 年共识中为主症 3 项加次症 1 项或主症 2 项加次症 2 项;胃阴不足的证型诊断分别为 1989 年共识主症 2 项加舌脉 1 项或主症 1 项加次症 2 项和 2004 年共识主症 2 项加次症 1 项或主症 1 项加次症 2 项;2004 年共识中脾胃湿热型确定为 2 项主症加 1 项次症;1989 年共识其余证型与 2004 年共识胃络瘀阻证的确定标准均为主症符合 2 项或主症符合 1 项加次症符合 1 项。2017 年共识中中医辨证分型是由 2 项主症结合 2 项次症综合诊断。其次是证型确定的顺序变化。2004 年共识中肝胃不和、脾虚气滞证均为主症 2 项联合次症 1 项或主症第 1 项联合 2 项次症,强调主症的重要性。2011 年共识和 2017 年共识中将所有的诊断标准统一化,主症和舌脉必备的前提下结合 2 项次症标准,这样更利于临床诊治。

证型的确定标准逐渐严格化,有利于提高病证的诊断率。诊断标准的统一化不但有利于临床诊治而且对证型辨识也更加精细。

2　中医治疗

2.1　辨证论治

1989 年共识中只进行了证型分类,并未有具体方剂,是 2004 年共识、2011 年共识及 2017 年共识进行辨证论治的总结,见表 2。在 2004 年共识中肝胃不和证根据其症状体征变化及胃镜变化更倾向于肝胃气滞证,在选方用药方面也采用理气和胃、疏肝行气为原则的柴胡疏肝散加减治疗,2017 年共识中脾胃气虚和虚寒证型的选方用药验证了在辨证分型中对脾胃虚弱证的细分,同时黄芪建中汤与温中祛寒、补气健脾的理中汤合用,共奏温中健脾之效。选

方变化最大的当属脾胃湿热证，在这 3 次的共识中，三仁汤、连朴饮、黄连温胆汤均为治疗湿热证的方剂，但 2004 年共识中热邪偏重，2011 年共识中湿热并重，2017 年共识中湿邪偏重，湿和热的程度不同，故遣方用药也不相同，胃阴不足证和胃络瘀阻证的辨证治疗基本没有变化，而在 2011 年共识、2017 年共识中新增的肝胃郁热方剂选用一致，均为化肝煎合左金丸，故不详细赘述。

表 2　慢性胃炎中医诊疗共识辨证治疗方剂

	2004 年共识	2011 年共识	2017 年共识
肝胃不和证	柴胡疏肝散		
肝胃气滞证		柴胡疏肝散	柴胡疏肝散
脾胃虚弱证	香砂六君子汤合黄芪建中汤		
脾胃虚寒证		黄芪建中汤	黄芪建中汤合理中汤
脾胃湿热证	三仁汤合连朴饮	连朴饮	黄连温胆汤
胃阴不足证	一贯煎合芍药甘草汤	一贯煎合芍药甘草汤	一贯煎
胃络瘀阻证	失笑散合丹参饮	失笑散合丹参饮	失笑散合丹参饮
肝胃郁热证		化肝煎合左金丸	化肝煎合左金丸
脾虚气滞证	四君子汤合四逆散		
脾胃气虚证			香砂六君子汤

注：2017 年共识中未提及复合证型的辨证治疗方剂。

2.2　中成药治疗

2004 年共识中的中成药主要是针对慢性萎缩性胃炎的治疗，2011 年共识的中成药不仅有明确的适应证及证型分类，还对药物的使用说明进行规范化处理，2017 年共识中明确了各类中成药的功效主治、疾病证型及临床表现。

2.3　针灸治疗

3 次共识中均有针灸疗法的穴位，选取不甚相同。均以脾胃经为主，辨证配穴的选取原则也存在差异，在 2004 年针灸治疗中对配穴无任何赘述，但提出向穴位注射有利于保护胃黏膜的黄芪、当归注射液，可以起到双向调节机体免疫的作用。2011 年共识将针灸治疗分为体针和耳针，体针治疗取中脘、足三里、公孙等主穴，根据证型的不同可选取配穴，实证用泻法，虚证用补法，对于实寒、虚寒患者结合灸法治疗；耳针的治疗可选毫针轻度刺激胃、神门、交感等穴或用耳穴压豆。2017 年共识的针灸治疗在以往共识基础上提出温针结合艾灸治疗脾胃虚寒证慢性胃炎，虚实夹杂证候应针灸并用。

2.4　其他疗法

除了中医的辨证分型治疗、中成药和针灸治疗外，2004 年共识中指出胃癌前病变指征可采用手术疗法，2011 年共识除基本中医中药治疗外，还倡导中医与西医结合应用的综合治疗，在 2017 共识中，主张以病为出发点，提出辨病论治方法。

慢性胃炎发生过程中易产生抑郁、焦虑等不良情绪，且不良情绪的持续存在是导致胃炎迁延不愈甚者恶变的诱因之一[5]，严重影响人们生活质量。在中成药应用方面，将每个中成药的功用、主治疾病、证型及临床表现方面都做出明确解释，为临床用药规范提供依据。针灸治疗也讲究辨证治疗，在主穴的基础上根据伴随症状不同而配取相应的穴位。专病专方在慢性胃炎中尤其是针对幽门螺杆菌阳性相关胃炎和伴黏膜充血、糜烂时应用广泛，临床应用多半是单一证型用方的合方。在 2017 共识中，中医治疗方法还提出辨病论治和心理干预。随着现代生活节奏的加快，精神刺激成为慢性胃炎形成的重要因素，在治疗中不但要注重药物治疗，而且合理的心理疏导对患者的症状减轻、生活质量的提高有一定帮助。有研究采用健康教育、积极引导、情绪管理等方面对患者进行有效疏导，减轻心理负担[6]。还可通过自身的调节能力以及心理防御能力来掌控情绪，包括有氧运动以及情绪转移两方面，可有效改善患者心理状态，提高疾病治愈率[7]。

3　疗效评定标准

疗效评定的手段逐渐增多，对疗效评定标准也逐渐明确。在 1989 年共识中慢性胃炎疗效评定中主要是症状、内镜下胃黏膜表现、病理组织学作为评价标准，可分为治愈、显效、有效、无效、恶化五个等级；2004 年共识是对 1989 年共识的更新，指出临床治

愈、显效、有效、无效是治疗效果的综合体现;2011 年共识的发展之处在于将胃镜和病理组织学的疗效评价单独罗列,作为独立的评定标准,此外更加注重中医证候的疗效,设置等级评分,用具体的疗效指数范围作为评价效果的优劣;2017 年共识中评价标准除了证候疗效、症状、胃镜表现、病理组织表现外,将生活质量、情绪调控也纳入疗效观察范围,指出要注意远期疗效观察、胃黏膜定标活检等情况。对多因素指标联合对疗效判定看似清楚明了实则具有统计数据难、标准不统一、操作难等问题,2017 年共识中指出,在临床评价中,根据具体的研究目的,采用可行性强的单个指标用等级评分的方法对疗效进行评定和解释。

在 2017 年共识意见公布之前,疗效判定标准仅停留在证候、胃镜、病理组织学方面,而在 2017 年共识中除了常见的疗效标准外,更加注重生活质量和情绪因素的评定,慢性胃炎具有发病率高、易复发、迁延难愈等特点,极大影响人们的生活质量,治疗后可从消化不良、反流、排便、社会、心理及一般情况 6 个层次对患者的疗效进行测评。有研究显示抑郁、焦虑情绪与慢性胃炎病情的轻重程度呈正相关[8],给予慢性胃炎患者情志护理的总有效率为 93.5%[9],且护理后焦虑及抑郁情绪评分降低。良好的心理干预及情志护理可提高胃炎患者的治疗总有效率,改善生活质量。在疗效评定中应结合慢性胃炎易复发的特点而关注长期疗效。根据胃癌前病变状态特点,必要时采用胃黏膜定标活检,提高疾病诊断水平,及时治疗。在疾病疗效测评中不使用复合指标,应根据研究目的不同,选用符合标准的评定标准,这一措施可从不同角度对疾病的治疗现状进行把握。

4　结语

慢性胃炎是常见的消化系统疾病,由多种病因引起的各种慢性胃黏膜炎性病变,但多数慢性胃炎患者无特异性临床表现,可根据病情轻重程度不同而分为浅表性胃炎(非萎缩性胃炎)、萎缩性胃炎及特殊性胃炎,其发病率在各种胃病中占首位,病程较长,易复发,严重影响患者的生活、工作。

慢性胃炎的病位在胃,与肝脾关系密切,其基本病因病机是以外邪、情志因素、饮食失调引起的中焦气机阻滞、脾胃湿热、瘀血内阻的“不通则痛”和以正气亏虚导致的脾胃虚弱、胃阴不足的“不荣则痛”。随着疾病的发展,病机之间也会发生转化,在 2017 年共识中提出“病机转化”即为此意,在浅表性胃炎阶段以肝胃不和为主,萎缩性胃炎阶段即为气滞血瘀为主。因此,根据病机变化将慢性胃炎分型分为单一证型和复合证型。辨证诊断中除临床辨证外还提出微观辨证方法,以提高疾病诊断率。在证型确定中制定了统一、规范临床标准。在治疗上将辨病治疗和心理疏导列入中医治疗范畴,表明临床治疗方式手段不断完善。疗效评定标准中更注重生活质量和焦虑、抑郁情绪的评分。慢性胃炎共识意见从中医证型、治法方药、疗效评价方面不断规范,为临床应用及科研工作提供了依据。

在共识完善发展过程中,除了适应疾病发展而做出改变外,还存在一些问题。首先需增加针对临床常见的复合证型的诊断标准、中医治疗等详细阐述,为临床诊治和科研工作提供指导;其次,在证型确定标准方面,因其症状隐匿而不易诊断,症状诊断与微观辨证哪个是胃炎的首要诊断手段,值得思考;再次,舌苔脉象是否在主次症状中出现,还是单独罗列,在诊断中所占比重是如何的;最后辨病治疗中对幽门螺杆菌阳性的胃炎患者和其他伴随证中的辨证分型及其治法方药的具体应用应详细阐述。以上观点仅作为个人意见,不妥之处还望指正。

[参考文献]

[1] 周建中,陈泽民,危北海. 慢性胃炎中西医结合诊断、辨证和疗效标准(试行方案)[J]. 中西医结合杂志,1990,10(5):318-319.

[2] 张万岱,陈治水,危北海. 慢性胃炎的中西医结合诊治方案[J]. 世界华人消化杂志,2004,12(11):183-186.

[3] 张万岱,李军祥,陈治水,等. 慢性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2011 年天津)[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(6):738-743.

[4] 张声生,唐旭东,黄穗平,等. 慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.

[5] 孙金凤,刘洪峰,冯佳丽,等. 老年慢性胃炎伴焦虑和抑郁症患者的心理护理[J]. 系统医学,2016,1(11):138-140,144.

[6] 陆晓燕. 心理护理干预对慢性胃炎患者心理状态影响的探讨[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,3(39):7784-7786.

[7] 冒柠檬. 心理护理干预对慢性胃炎患者心理状态影响[J]. 实用临床护理学电子杂志,2019,4(43):108-109.

[8] 廖梦绮. 慢性胃炎患者胃痛与不良情绪的相关性研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.

[9] 杨敏. 情志护理和饮食调护应用于慢性胃炎患者护理中的效果评价[J]. 当代护士(上旬刊),2019,26(6):70-71.

从《温疫论》探析新型冠状病毒肺炎治疗

宋美君[1],张 恒[2],张葆青[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 250011)

[摘要] 基于《温疫论》一书对疫病的论述,认为疫气是新型冠状病毒肺炎的病因,疫气与“寒”密切相关,有明显的地域差异;病位为膜原,强调疏利透达治疗的重要性;早期治疗应重视下法,做到“逐邪勿拘结粪”;根据运气学说和本病特点,用药应避免大量使用寒凉、破气药物;愈后有劳复、食复、自复三种情况,强调患者病后饮食应循序渐进。《温疫论》作为疫病专著,对此次新型冠状病毒肺炎及其他疫病的诊治,有重要指导意义。

[关键词]《温疫论》;新型冠状病毒肺炎;疫气;疏利透达;逐邪勿拘结粪;瘟疫

[中图分类号] R256.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0762-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.009

Enlightenment of *Treatise on Warm-Heat Pestilence* on Treatment of Corona Virus Disease 2019

SONG Meijun[1],ZHANG Heng[2],ZHANG Baoqing[2]

(1.Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine,Weifang 261041,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250011,China)

Abstract Based on the discussion of epidemic diseases in *Treatise on Warm-Heat Pestilence*,infected qi is the cause of Corona Virus Disease 2019(COVID-19). Infected qi is closely related to “cold”,and there are obvious regional differences. The latent pathogen is located in Moyuan,so dredging and expelling is important. The method of purgation should be emphasized in the early treatment,so as to “purging the pathogen regardless of constipation”. According to the theory of circuit and qi and the characteristics of this disease,overdose of cold and cool medicine and breaking stagnated qi medicine should be avoided. The prognosis includes three conditions:relapse from overstrain,relapse from food accumulation,and spontaneous relapse. It is emphasized that the diet should be gradually recovered after illness. As a monograph on epidemic diseases,*Treatise on Warm-Heat Pestilence* is of great significance to the diagnosis and treatment of COVID 2019 and other epidemic diseases.

Keywords *Treatise on Warm-Heat Pestilence*;Corona Virus Disease 2019;infected qi;dredging and expelling;purging the pathogen regardless of constipation;epidemic infectious disease

[收稿日期] 2020-06-25

[基金项目] 山东省中医药循证能力建设项目(编号:2019XZZX-EK004)

[作者简介] 宋美君(1994-),女,山东威海人,住院医师,主要从事中西医结合治疗小儿呼吸系统及神经系统疾病研究。电话:13065049454,邮箱:senamedrine@163.com。

[通信作者] 张葆青(1965-),女,山东烟台人,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事小儿呼吸系统及精神行为疾病的中医诊疗工作。邮箱:baoqing09009@126.com。

随着现代医学的发展和卫生水平的提高，传染病的病死率明显降低。然而，某些新发传染病，如2019 年末爆发的新型冠状病毒肺炎（COVID-19）呈现全球蔓延态势。中医药在防治 COVID-19 中发挥了重要作用。在漫长的历史长河中，与世界其他国家一样，中华民族也经历了无数次大规模的疫毒侵袭，许多贡献卓越的医家留下了值得借鉴的著作，《温疫论》正是其中之一。其作者吴有性，字又可，生活在明末清初，时逢瘟疫横行，《吴江志》曾记瘟疫发生后“阖门相枕藉，死无遗类”，甚至出现“一巷百余家，无一家仅免，一门数十口，无一仅存者”的惨象，与张仲景《伤寒杂病论》所记颇为相似，亦是《温疫论》一书的成书背景。从 COVID-19 的病因、病位、辨治方面，《温疫论》给我们一定启示。

1　COVID-19 的病因——感受疫气

《温疫论·原病》提出：“病疫之由，皆以非其时有其气”“伤寒与中暑，感天地之常气，疫者感天地之疫气”，并在《杂气论》篇中开创性地提出了“杂气”学说，明确认为疫病并非六气致病，而是杂气中较重的一种疫气所致。早在《大易》即言：“或系之牛，行人之得，邑人之灾”，阐述了疫气强烈的传染性，COVID-19 强烈的致病性，与此十分相符。张仲景在《伤寒杂病论》中言其宗族百余人几年之内有三分之二因病而亡，其中七成是因伤寒，其病因可能也是一种偏于寒邪的疫疠之气；且《伤寒指掌》言：“大疫岁时，或挟寒，或挟暑，所谓兼六淫也”。由此可见，COVID-19 的病因为感受疫气。

如同每种病毒都有各自的致病特点一样，每种“疫”也有其六气偏向，这与目前中医界学者对 COVID-19 的病因之争十分相符。当前的认识主要有寒湿、偏于湿燥、含湿但总体无明显寒热偏向、不含湿的六淫属性等几种[1]，其中，“疫气”攻击肺部是共性，又因时、因地、因人不同，故表现出明显的六气偏性。如湖北地区以“寒湿”为主，东北及华北地区“热重于湿”多见，上海地区以“热、毒”为多，江西地区则以“湿、毒”多见[2]，这也可以从各地出台的不同的诊疗方案得到印证。结合本次 COVID-19 的爆发时间，诸医家认为其与“寒邪”密切相关。如仝小林等[3]认为发病由寒湿裹挟疫气袭人，以寒湿伤阳为主线；王永炎等从气候分析认为主要是疫毒夹杂寒邪或湿寒侵袭人体所致[4]；《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第六版）》增加了清肺排毒汤一方，其组成中麻杏石甘汤、射干麻黄汤、小柴胡汤、五苓散及橘枳姜汤均来自于《伤寒杂病论》。从前期对 4 个试点 214 例确诊患者应用清肺排毒汤疗效来看，总有效率 90%[5]，也印证了 COVID-19 与“寒邪”的密切关系。因此，在了解共性的基础上针对个性加减用药是重点，也是今后对类似疫病流行时防治的着眼点。同时也应高度重视，在 COVID-19 全球蔓延得不到有效控制的情况下，虽然国内疫情已有缓解，今年冬季仍应加强管控，防止其挟寒复现。

2　COVID-19 的病位——邪伏膜原

《温疫论》言：“邪自口鼻而入，则其所客，内不在脏腑……是谓半表半里，即《针经》所谓横连膜原是也。”与伤寒由表入里、分经传变不同，《温疫论》认为疫邪伏于膜原，发病之初，发热、舌苔白厚，患者症状大体相同，宜达原饮疏之；用药后，邪气一离膜原，其传变途径则各有所异，有但表而不里、但里而不表、表而再表、里而再里等九种传变形式，提出了温疫的“九传”学说。特别在《行邪伏邪之别》一篇中指出：“疫邪方张之际，势不可遏，但使邪毒速离膜原便是，治法全在后段工夫”。强调了证邪同治的重要性。

关于膜原一词，首先见于《素问·疟论》“其间日发者，由邪气内薄于五脏，横连募原也”的论述，后世医家对膜原的位置和实质进行了阐述。如《增订通俗伤寒论》中曰“膜者，横膈之膜，原者，空隙之处”，认为膜原位于横膈膜和其间的空隙处；王冰在《素问·举痛论》中写到“膜，谓鬲间之膜，原，谓鬲肓之原”，认为膜原在膈肌和胸腔处[6]；后世温病学家如薛生白、叶天士等则多继承吴又可对膜原位置的思想；现代多数医家认为膜原位于解剖位置的纵隔膜和横膈膜之间。魏华民等[7]通过此次 COVID-19 临床表现，认为膜原的位置与肺内的焦膜大体相符；宋乃光[8]则指出，无论外感还是内伤，凡疫病出现寒热交替或湿热阻滞，痰湿泛溢，气机阻隔的情况，都可从膜原证候考虑，不必过多的争论膜原的位置。虽然膜原的位置认识仍未能统一，但结合本次疫情，可以明确的一点是，疫邪内伏、伺时而发这一理念是与 COVID-19 患者潜伏期相符合，患者经历了 7～14 d 的潜伏期后出现症状，此时以发热或无热、干咳、

少痰、咽部不适为主，舌苔逐渐出现厚腻之象，这与《温疫论》中描述的疫邪始离膜原的表现是一致的，此时贵在给邪以出路，重视达原饮的应用。全国各地各版诊疗方案中大都也认同早期宣肺透邪的重要性，并在临床应用中取得了一定成效[9]。因此，膜原学说重在提示疫病传变规律与六经传变的不同，提示疫病早期疏利透达的重要性。

3 《温疫论》对 COVID-19 的辨治启示

3.1 逐邪勿拘结粪

金元时期，刘完素提出“温病不厌早”的主张，张从正《儒门事亲·汗吐下三法该尽治病全》中也有：“夫病之一物，非人身素有之也……邪气加诸身，速攻之可也”，吴又可在《温疫论·注意逐邪勿拘结粪》一篇中指出：“温疫可下者，约三十余证，不必悉具，但见舌黄，心腹痞满，便于达原饮加大黄下之”。强调“承气本为逐邪而设，非专为结粪而设也。”并明确提出了“客邪早逐”的主张，在《疫痢兼证》篇中进一步指出：“疫邪传胃，十常八九，即传入胃，必从下解”。体现疫邪传变过程中与胃腑的密切关系，这与 COVID-19 患者的临床病机演变十分契合。朱振刚等[10]对已报道的有明确症状描述的 1923 例确诊患者进行分析，发现 12%～19%的患者出现明显的消化道症状，成为继呼吸道症状后的第二大类证。戴天章在《广瘟疫论·下法》中有“伤寒上焦有邪不可下，必待结在中下二焦方可下；时疫上焦有邪亦可下，若必待结至中下二焦始下，则有下之不通而死者”的论述，与伤寒外感“下不厌迟”“热结于里，燥屎内结”时方用三承气不同，疫病在“舌黄，心腹痞满”之表现一出现即用下法，意在逐邪，是对“下不厌早”的继承，也是对《金匮要略》中“见肝之病，知肝传脾”这种未病先防思想到既病防变思想的进一步发展。Wolfel 等[11]通过对 9 名 COVID-19 患者进行病毒 RNA 检测发现，患者咽拭子病毒核酸水平在症状出现 1 周内即可达到高峰，而当患者症状减轻甚至消失后，粪便中仍可检出病毒核酸；而李宝林等[12]通过对 15 例确诊患者进行痰、粪便标本对比也发现，随着病情进展，部分患者下呼吸道标本病毒核酸检测转阴后，粪便标本检测仍为阳性。鉴于此，我们可以得到两点提示，一是在患者的治愈标准中，粪便检测应得到进一步重视，二是病毒活跃的复制期过后，存留在体内的病毒排出途径就显得尤为重要，而联系到中医学中经典的“汗、吐、下”三法，下法无疑成为较好的选择，疫邪不净，病势即有反复的可能。吴欢等[13]对危重型 COVID-19 患者进行灌肠或鼻饲中药通腑泻下时发现，该法除可祛积粪外，还能够降低炎症因子水平，改善凝血功能。因此，虽然在目前各版诊疗方案中，下法的应用并不多，如《新型冠状病毒诊疗方案(试行第七版)》中，只有在重型疫毒闭肺证和内闭外脱证中才明确提到了下法的应用，但在 COVID-19 的整个病程中，下法的应用应得到足够重视，早用下法，使邪由大肠传送而下，若疫邪偏重，等到燥屎已结方下，尤其对年老体虚的患者而言，津液已伤，正气耗散，对机体的损害更重。但提倡早用，并非滥用，结合本次 COVID-19 症状复杂多变的特点，临床应在谨守病机的基础上，根据个人的症状，加减用药，如患者发热无腹泻时可轻下、缓下，发热腹胀明显时峻下，发热腹泻时不下，年老体虚下证具备者则可攻补兼施等。

3.2 疫病早期勿妄投破气、寒凉药

《温疫论》中将内壅之气分为主客两类，认为本气是根于七情郁怒，肝气上升等自身壅滞之气，用木香、枳壳之类药，效果显著；而温疫一病，是因疫伏膜原，传于胸胃，升降不利而出现胀满等表现，总属客邪累及本气所致，如果专用破气药，徒破正气，而毒邪无处可泄，则达不到治疗效果。此时可使用承气类方，借其中大黄润降之功，一窍得通，诸窍方通。同时又提出温疫病不能妄投大剂量黄芩、黄连、栀子、黄柏类的寒凉药，其因有二：一是疫邪初期伏于膜原，胃本无病，误用寒凉药物，徒伤胃气；且结合运气学说，2020 庚子年岁初客气太阳寒水加临厥阴风木，升发的木气被抑制，阳本难布，再用大量寒凉药更是对人体的损伤，二之气客气厥阴风木加临主气少阴君火，虽然火热之气运渐增，但庚子岁主运偏燥的金运太过，此类苦寒燥湿药物的大量应用更易伤阴[14-15]；二是疫邪传胃之后，舌干苔刺，心腹痞满，是应下之证，《素问·热论》曰：“未入于腑者，可汗而已……已入于腑者，可下而已”。如果专用黄连解毒汤、黄连泻心汤等苦寒直折的方药，达不到汗、吐、下逐邪的功效，只能清热而不能祛除疫邪，是治标不治本。但同时应注意，勿妄投不等于勿投，洪炳杰等[16]通过对全

国 28 份中医诊疗方案进行分析得出,清热药物的使用占比为 14.3%,其中黄芩的使用频次居于第二位,且《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中湿热蕴肺、气营两燔证型的治疗中也可见黄芩、黄连的使用,因此,此类药物在应用时应紧紧抓住“应用时机”和“用量”两个关键点。结合 COVID-19 患者临床表现,早期表证明显,发热、乏力、肢体疼痛等表现为主,疫邪伏于膜原还未分传表里时,当以透邪解表为要务,重视麻杏石甘汤、达原饮的加减运用;而当疫邪一离膜原入里,患者三焦热象重、气促心烦明显,尤其是当 COVID-19 患者出现湿热偏向时,在化湿解毒、清热通下的基础上,此类药物仍可对症应用,但逐邪为本,且热邪本易伤阴,应严格把握苦寒燥湿类药的用量,防止其用量过大耗伤正气,加重阴伤。

3.3 病复及病后调养

当前国内大部分确诊患者已治愈出院,因此对于病复及病后调养应引起重视。关于病复,吴又可在《黄帝内经》的基础上阐述了劳复、自复、食复三种情况。劳复主要因“真气方长,劳而复折”所致,轻证患者静养即可,重者则需行补益,劳损真气,与邪气未去不同,总属虚证,提示患者在病初愈后应注意将息调养,避免过劳。对于无故自复的情况,是因膜原之邪未净而发,此时仍可按照“九传”之法论治,对于表象明显如以发热为主的患者,可用汗法与下法结合治疗;对于里证明显的,心腹胀满,大便或燥结、或下利,可用承气一类下之;对于没有明显的表里偏向而发热不退的,可用三消饮调理。此次 COVID-19 部分出院患者在无外出史的情况下出现病毒核酸检测“复阳”,肺炎症状复现的情况,分析可能正是疫邪未净所致。吴又可在书中也强调,疫病反复是病邪属性使然,随复随治即可。而对于食复的患者,是因疫邪本易传胃,胃气已伤,加之饮食不当,脾胃升降失常,食积中焦,出现吞酸、嗳气、心腹烦闷而热的表现,轻症患者减少进食等待胃气恢复即可,症状较重的患者,尚须用消导药物以复胃气。对于病后饮食,《温疫论·调理法》一章中指出应从粥糊逐渐过渡到软饭食物,做到“思谷即予”,并强调了清淡饮食对病后调理的重要性,现代亦有研究显示,高脂饮食可引起肠道免疫环境和细胞免疫激活的显著变化,造成一个促炎的环境以供病毒持续感染[17],也从实验的角度证实了该观点。薛鸿浩等[18]通过对 66 例 COVID-19 恢复期患者进行分析发现,81.8%的恢复期患者属于气阴两虚证型且病程较长,乏力、口干渴、纳差等表现较为明显。田发念等[19]通过对 115 例 COVID-19 出院患者中医证候进行分析发现,食欲异常的患者占 32.2%,口干咽燥患者占 26.1%,肺脾气虚以及气阴两虚的患者占比接近半数,加之胃腑本喜润恶燥,又承载着腐熟水谷的功能,因此,疫病恢复期,除了恢复肺气外,对脾胃之气的顾护应得到重视。

4 结语

《温疫论》是中国医学发展史上的重要里程碑,既是对温病学的继承,又是对温病学的发展,不仅创立了杂气学说以及疏利透达膜原的治法,还创造性地提出了温疫“九传”的传变规律,为临床治疗疫病提供了思路。其“逐邪勿拘结粪”与勿妄投破气、寒凉药论及其对病后调理的观点值得我们在各种类型疫病治疗中借鉴。尤其是书中对下法的重视值得临证学习。下法是为祛邪而非逐粪,并非只适用于温疫,在寒疫、湿疫等具有其他偏性的疫病之中也可应用。“疫”是疫病的共性,如同 COVID-19 表现一样,肺部病变正是其共性,而又因地域不同、个人体质不同表现出差别,因此诸医家无论在目前还是今后疫病的治疗中,仍应遵循三因制宜的原则,发挥中医辨证论治、以人为本的优势,使中医药在疫病的防治中发挥更大的作用。

[参考文献]

[1] 张云飞,赵鹏飞,沈体雁. 新型冠状病毒肺炎中医病理研究[J]. 中医学报,2020,35(4):694-698.

[2] 冯芮琪,路童,战丽彬. “三因制宜”理论辨治新型冠状病毒肺炎探析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):15-19.

[3] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎的中医药防治策略[J]. 中医杂志,2020,61(6):465-470,553.

[4] 范逸品,王燕平,张华敏,等. 试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志,2020,61(5):369-374.

[5] 何清湖,刘应科,孙相如,等. 中医药向新型冠状病毒肺炎亮剑——国家中医药管理局发布“清肺排毒汤”的意义与作用[J/OL]. 中医杂志,2020:1-4[2020-03-12]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200224.1038.008.html.

[6] 陈鸿森,赵钟文. 从三焦膜原论治痹证探讨[J]. 风湿病与关节炎,2020,9(1):46-47,66.

(下转第 787 页)

从“肺肾相生”探究老年人新型冠状病毒肺炎防治及预后

王俊蕾[1],张成博[2,3],罗光芝[1],李京坤[4],徐常珂[1],王　宁[1],马　婷[1,2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东省中医经典名方协同创新中心,山东 济南 250355;
3.济宁医学院,山东 济宁 272067; 4.山东大学,山东 济南 250100)

[摘要] 老年人新型冠状病毒肺炎病因包括内因、外因及不内外因。病机为感受疫毒,伏燥于内,六淫相兼,侵袭人体而为病。从“肺肾相生”角度分析老年新型冠状病毒肺炎患者肺与肾之间的生理及病理关系,总结老年人新型冠状病毒肺炎的治则治法:从内因条畅情志、外因人为干预、不内外因避免人为接触三方面进行疾病的防控,从“未病先防,既病防变,瘥后防复”理论强调老年人新型冠状病毒肺炎的防治及预后。养护肾阴、调养真气、内守精神、保护正气是老年人预防疫病的关键,强调顾护阴津的重要性。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;病因病机;肺肾相生;老年人;内因;外因;不内外因
[中图分类号] R256.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0766-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.010

Analysis of Prevention,Treatment and Prognosis of Elderly Patients with Corona Virus Disease 2019 from “Mutual Promotion Between Lung and Kidney”

WANG Junlei[1],ZHANG Chengbo[2,3],LUO Guangzhi[1,2,4],LI Jingkun[5],XU Changke[1],WANG Ning[1],MA Ting[1,2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shandong Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Classic Formula,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;3.Jining Medical College,Jining 272067,China;4.Shandong University,Jinan 250100,China)

Abstract The causes of Corona Virus Disease 2019(COVID-2019) in the elderly include internal causes, external causes,and no internal and external causes. The pathogenesis is external contraction of epidemic toxin,latent dryness inside the body,concurrent six exogenous pathogens invading the human body to cause the disease. This paper analyzes the physiological and pathological relationship between lung and kidney of elderly patients with COVID-19 from the perspective of “mutual promotion between lung and kidney”,and summarizes the treatment principles and methods of elderly patients with COVID-19. Prevention and control of diseases are carried out in the following three aspects:soothing the mood for internal causes, human intervention for external causes,avoiding human contact for no internal and external causes. The theory of “prevention before disease onset,

[收稿日期] 2020-07-21
[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0039)
[作者简介] 王俊蕾(1993-),女,山东青岛人,医学硕士,主要从事中医临床文献与中国医学史研究。电话:17685512636,邮箱:wjl13553165386@163.com。
[通信作者] 马婷(1977-),山东邹平人,医学博士,教授,主要从事经方文献及临床应用研究。电话:1394129969,邮箱:mastermt77@sina.com。

controlling development of existing disease,and preventing relapse after recovery” emphasizes the prevention and prognosis of COVID-19 in the elderly. Elderly people should conserve kidney yin,cultivate genuine qi, keep essence and spirit in interior,and protect healthy qi. This is the key for preventing epidemic diseases and the importance of protecting yin and body fluids should be clarified.

Keywords Corona Virus Disease 2019;etiology and pathogenesis;mutual promotion between lung and kidney; the elderly;internal cause;external cause;no internal and external cause

由新型冠状病毒引起的严重急性呼吸综合征,即新型冠状病毒肺炎(新冠肺炎)已成为一个异常严重的全球性公共卫生问题[1]。据临床报道,新冠肺炎 80%重症死亡病例为 60 岁以上老年人,75%以上有一种或多种基础疾病[2]。老年人素有肾阴不足的特点,《素问·阴阳应象大论》记载:“年四十,而阴气自半也。”肾阴为一身阴液之本,《景岳全书》记载:“阴水不足,阴火上升,肺受火邪”。若肾阴充足,循经得以滋养肺金,肺阴得以输布周身,则邪气不易干扰肺气。若肾阴不足,肺肾相生,子病及母,肾水循经上行,则无法滋润肺气而保证肺气清宁。故在老年人新冠肺炎防治及预后中都应注意保留津液,存肾阴,顾护先天之本。因此,治疗老年人新冠肺炎应结合“肺肾相生”理论,在顾护阴津的基础上未病先防、既病防变、瘥后防复。

1　老年人新冠肺炎病因病机

1.1　病因

新冠肺炎的病因包括内因、外因及不内外因三方面。内因为新冠肺炎患者正气不足。“春夏养阳,秋冬养阴”是人体维护自身正气的重要途径。肾阴为阴液之本,老年人平素正气偏弱,肾阴不足,较常人更易感染病毒。《灵枢·岁露论》记载:“三虚者,其死暴疾也。”指出天时三虚,即岁气不及、月亮亏缺和四时气候失和导致“暴毙”,指出疫病与人体“岁气不及”有关。故老年人养护肾阴、调养真气、内守精神、保护正气,是预防疫病的关键。外因包含三点:①人体外感病毒。《温病条辨》“温邪最易伤阴”,阴液不足的老年人较常人更易感受邪气,伤及津液。“异气”属温邪,易化燥伤阴。疫毒与伏燥相搏结,致使人体正气受损,伤阴耗津[3-4]。而肾为水之下源,人体津液的正常运行依赖肾阴滋养。②“六淫”邪气侵犯人体。六淫杂陈,错综复杂,临床患者多种症状表现,证实湿、热、寒等多种邪气并存,伏燥偏盛[5]。“疫毒必藉时气而入侵,得伏气而鸱张”,故“伏燥”是病机之本,火、湿、寒等是病机之标。湿、寒邪气本可郁久化热,再加之热邪燥扰,燥邪干涩,易耗津伤液。老年人肾阴不足,阴液无法充分上行润肺,加之燥邪内伏,损耗津液,较常人更易感染六淫邪气。③五运六气失常致人体阴阳升降失调。《瘟疫发源》记载:“五运六气,刚柔失守,阴阳升降不前,不迁正,不退位,各有年岁。大人感之,而成疫疠”。指出五运六气引发自然界阴阳异常所致疫病的发生。从五运中,2019 年乙亥岁终之运的主运是少羽水运不及,客运是太徵火运太过。从六气中,己亥岁所主气是太阳寒水,客气少阳相火为异常气候,从运气中可见 2019 年末为寒热交替,温差变化大,六淫易伤正气,老年人在寒热交替的自然环境中易引发多变的病情[6]。不内外因是指饮食劳逸、跌扑损伤。饮食失洁、劳逸失衡及重大损伤均可伤津耗气,熬夜、饮食偏嗜等可加剧肾阴亏耗。顾护肾阴以保持老年人阴阳平衡,是防止“异气”感染的重要方面。综上所述,老年人肾阴亏虚,阴阳失衡,较常人更易感染新冠肺炎。临床应从内因条畅情志、外因人为干预、不内外因避免人为接触三方面进行疾病的防控。

1.2　病机

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》报道新冠肺炎主要以发热、干咳、乏力等为主要表现。《类证治裁》记载:“无痰干咳者,阴虚为主,主治在肾。”夏季高温助生热邪,伏秋久旱易生燥热之邪,再加夏天降水较少,故秋冬初期燥热之邪盛行。火克金,燥伤津,肺金受损为表,肾阴亏虚为里,秋冬为燥气当令,故得病者居多。十二月下旬寒湿盛行,燥邪与热邪伏于内,寒湿之邪浸淫于外。燥热之邪见于冬季人体阳气收藏,气归于肾时,人体之气因燥

热搏结不能敛纳，循经上扰而生咳嗽；应时伏燥下行归于肾时，损及肾阴。热盛伤津耗气，故临床常见发热、干咳、乏力、咽痛。燥热之邪属阳，寒湿之性属阴，阳伏于内，阴盛于外，阴阳失调，伤及肾阴。戴天章《重订广温热论》指出："非特风温、暑温、伏暑、温毒之伏火证火易就燥，即冷温、湿温之兼寒兼湿而寒郁之久，必从火化，湿郁之极，必兼燥化也。"虽寒湿之邪浸淫上焦致使肺脏的宣发肃降异常出现鼻塞、流涕，伤及中焦致使脾主运化功能异常出现腹泻。但"湿郁之极，必兼燥化也"，燥邪伤及肾阴，致发热、干咳、乏力等。"邪不能独伤人"，故"异气"为本源，六淫邪气在"异气"的基础上侵袭人体，阴阳失调，诱使新冠肺炎发生。

2　肺肾相生理论

肺肾在五行中为"相生"的关系，生理上互相依赖，病理上相互影响。肺主气，司呼吸，主治节，有宣发肃降、通调水道之职。肾为气之根，藏阴精，主纳气，有升清降浊贮存精气之功。肺肾经脉连贯，肺以降为顺，肾以纳为和，共同维持呼吸运动。温病理论中有"邪伏少阴"一论，《素问·疟论》云："得之冬，中于风寒，气藏于骨髓之中，至春则阳气大发，邪气不能自出，因遇大暑，脑髓烁，肌肉消，腠理发泄，或有所用力，邪气与汗皆出，此病藏于肾，其气先从内出之于外也。"肾为一身阴阳之根本，肺为肾之母，肾阴充足，肾阳蒸腾气化，助肾阴上润肺阴，以防肺叶焦枯。肾之阳气充足，可温肺化气，推动肺中津液输布，以防宣肃失职。肺肾母子相生，在呼吸运动、水液代谢、阴阳互资等方面相互依赖、相互协调。新冠肺炎老年患者先天本肾阴不足，若大病久病则会加剧肾阴耗损，肾阳无法蒸腾，阴液不能正常上承于肺，导致肺阴亏虚，易引发干咳、乏力；肺的宣发肃降功能失常，人体津液无法正常输布，引发肾的病理状态。《素问·金匮真言论》记载："精者，身之本也。藏于精者，春不病温"。精属阴，气属阳，肾精化生肾阴，肾阴包含肾精。藏肾精、滋肾阴、补肾气有利于新冠肺炎老年患者的恢复。

3　老年人新冠肺炎肺肾相生病理特点

老年人年老体弱，五脏津液不足，若感染"异气"，"温邪上受，首先犯肺"，首先影响肺的功能。肺卫气虚，卫外之气不足，肌表不固，易受外邪侵袭，宣发肃降失常，水液停聚出现轻微低热、乏力、鼻塞、流涕的症状。《时病论》卷四曰："金能生水，水能润金之妙"。肺阴不足，易生火邪，火灼津液，肺津易亏，水谷精微无法正常输布于肾，失于下滋，导致肾阴亏虚。肾阴不足，阴火易盛，盛则灼津，津液不足无法上润肺金，使肺阴亏虚。肺肾阴二者亏虚，无法滋养咽喉，咽燥则痒，出现干咳、少痰。肺为水之上源，肾为水之下源，肾阴在肾阳的蒸腾气化作用下滋润肺阴，保证肺的通调水道功能正常。而肾主水功能的发挥，依靠肺的宣发肃降。肺肾疾病可表现为母病及子、子病及母和子母不足三方面，若一脏功能失衡，则会直接影响另一脏的功能。"肺肾相生"在五行制化理论中表现为虚补母、实泻子的治法。肺属金，肾属水，肺肾母子互生，滋补肾阴以补充肺阴，恰好体现"补子救母"关系。《素问·水热穴论》言："其本在肾，其末在肺，皆积水也。"若肾阴得充，则既可润肺金，又可养耗损之肺阴而滋下。若肺阴充足，既可宣肃以保津液正常输布，以防津伤火盛，又可滋阴液之本，保证肾阴充足。故治疗老年新冠肺炎肺阴不足患者，应取"肺肾互生"之意，当滋肾以养阴，肾阴足则上润肺阴，肺阴宣肃以养一身之阴。肺金清肃失职，肾精不藏，摄纳无力，呼吸异常，则为喘促、动喘。新冠肺炎后期肺肾俱衰，损及心阳，心神被扰，心阳鼓动无力，血行异常，则见神昏谵语、吐血衄血等。严重者殃及五脏，五脏内竭，正气散殆，邪盛正衰，出现内闭外脱，阴阳离决之候。

4　老年人新冠肺炎治则治法

国家卫生健康委员会发布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)》中指出新冠肺炎老年患者多预后不良。且一旦感染新冠肺炎易引发多系统功能衰竭，出现多种并发症、后遗症[7]。各地诊治多着眼于患者临床表现、证型与既往经验，以中医诊疗方案标准证型为辨证施治的要点，但忽略老年患者治疗的复杂性及特殊性[8]。

4.1　未病先防

《黄帝内经》强调治未病思想，首先老年人新冠肺炎的病因病机复杂，故应充分了解其病因。顺应天时，食饮有节，起居有常，情志舒畅，注意因人因地因

时制宜,结合五运六气采取正确预防措施。其次应注意顾护肾阴以养肺阴,《温热逢源》记载:“寒邪之内伏者,必因肾气之虚而入,故其伏也,每在少阴。”邪气的入侵与冬季肾精的守位封藏密不可分。老年人平素肾阴不足,正气亏虚,较青壮年人更易患病,故日常应遵循“阴气自半”原则顾护肾阴,可予中医传统预防疗法,服用预防方[9],且针对老年人肾阴不足的特点,宜在基础预防方中加入平补肺脾肾类药物,如黄精、山药等。黄精性味甘平,归肺、脾、肾经,养阴益肺,滋肾力强,有补土生金、补后天以养先天之效。孙伟常用药对黄精和山萸肉治疗肺肾阴亏虚证,尤其对干咳、少痰的肺肾阴虚证有效[10]。研究发现黄精可保护肾功能,提高机体免疫力,促进蛋白质合成,抑制纤维化因子[11-12]。山药归肺、脾、肾经,既可补脾养肺又能补水生金。《本草纲目》记载山药可“益肾气,化痰涎”,再如《寿世保元》曰:“肾虚移热于肺,咳嗽者……用山药以利水邪,水邪归之,咳嗽自宁矣。”均记载山药补肾以助肺金的确切功效。临床可灵活选用补益类中药、穴位按压及贴敷、刮痧、取穴针刺、艾灸等顾护正气。

4.2　既病防变

临床将新冠肺炎分为五型:轻型、普通型、重型、危重型、恢复期。治疗老年患者时应注意“先安未受邪之地”,采取对症措施以防各证型恶化传变。《素问·至真要大论》云:“谨守病机,各司其属”。针对新冠肺炎不同证型,辨病辨证相结合,明确证型的基本病机,勿犯虚虚实实之戒。《瘟疫论》言:“温病最善伤阴,用药又复伤阴。”温病易损阴津,治疗用药过程中应时刻注意顾护阴津,老年患者应特别注意。《重订广温热论》指出:“上蒸则发于太阴肺经,下烁则发于少阴肾经。”肺为娇脏,温病化燥的过程中易伤肺,其次伤肾。老年患者生理上阴津不足,正气亏虚,较青壮年人更具有易感性。

顾植山[13]认为新冠肺炎发病乃燥伏于内,燥、湿、火、寒、风等六淫夹杂所致。轻型邪在表,湿邪郁肺,加之伏燥于内,治以辛凉解表,轻清透邪润燥。故治疗之初要在散寒化湿宣肺的基础上随时顾护阴津:在里治以健脾化湿润燥,在外治以宣肺理气。注意防止湿郁化热、化火,可加薄荷、紫苏叶、连翘、苦杏仁等宣肺燥,加少量黄精、山药等平补之品生津养阴化内燥。同时祛湿宣肺用药不可过燥,润燥不得助湿。对于普通型,为在表之邪入里,以致湿热壅盛,疫毒闭肺,治疗着重应用清热解毒、化痰祛湿之品。此阶段温病化火,火热已化燥,一身阴液受损,故在清肺解毒化痰的基础上加芦根、玉竹、麦冬等化肺燥,加石斛、女贞子补益肾阴。对于邪盛正衰的危重型,要谨慎使用滋补药物,及时观察患者病情。危重型疫毒炽盛,正气衰微,应以扶正为主,祛邪为辅,治疗应扶正回阳固脱,既要祛痰排浊,又要滋补阴液。关于补法,注意找到补益而不滋腻的平衡点,既要防止危重期阴液耗竭,又要防止补益太过。临床可根据病情小剂量给与麦冬、五味子、山萸肉等,逐渐加量找到平衡点。对于恢复期的患者,乃为脾肺肾三脏气阴亏虚,在人参、黄芪、麦冬、茯苓、竹茹、白芍基础上加龟甲等。新冠肺炎恢复期,应补肺阴、理脾气、巩固肾气,但老年人脏腑精气不足,应缓和温补,轻清化浊,不可求进,补益太过。

4.3　瘥后防复

老年人本身五脏精气衰微,而临床治疗周期长,故应加强气血津液的化生,增强脾胃功能。肺气虚损,肺阴不足,进一步损及肾精的生成。临床报道发现新冠肺炎涉及多脏器功能改变。部分新冠肺炎患者治疗过程中出现有不同程度的急性肾损伤[14-15]、睾丸炎[16]及肾功能不全[17]等,有研究证明新冠肺炎患者可能导致睾丸组织受损[18],影响精原细胞发育与精子形成[19]。新冠肺炎并发症严重影响肾的藏精、主水功能,也证实了肺肾功能相互影响。

老年患者出院后,复发者较多,应采取相应措施。①预后应注意饮食清淡,不食辛温燥烈之物,药补食补共同进行。伏燥于内,若发热汗出必加重患者津伤化燥的相关症状,而热邪不伤肺津必耗肾液,故新冠肺炎患者饮食不宜过燥。当用甘润滋养肺肾之品,如山药、荸荠、黄芪等药食同养或“雪梨浆”“五汁浆”等熬汁饮用[20],可无温燥之弊。②保持情志条畅。《素问·举痛论》记载:“喜乃阳和之气,故志意和达,荣卫疏通,其气舒徐而和缓矣……志意和则精神专直,魂魄不散,悔怒不起,五藏不受邪也。”情志条畅,心情愉悦,人体五脏不易感受邪气,气血充盛,一

身阴液不受损，则病后复发概率小。研究表明，精神因素对人体免疫功有重要影响[21]，若人体长期处于紧张状态，免疫系统的功能会受到削弱[22]。③适当运动，激发正气。适当运动可调节人体阴阳，促进经络气血通畅。《新安医学医说》记载："人欲劳于形，百病不能成。"故老年人应适量运动，从饮食、运动、情志方面加强脏腑功能，从而达到益气生津、润肺补虚、补肾强体的目的。

5　结语

综上所述，老年人新冠肺炎的病因病机、防治及预后与患者的津液水平密切相关。"存一分津液，便有一分生机"，治疗过程中津液的存与留决定新冠肺炎的治疗效果及预后水平。本文从"肺肾相生"探讨新冠肺炎病机转归，强调新冠肺炎老年患者防治及预后过程中肾阴的重要性；并结合"肺肾相生"理论，从"未病先防、既病防变、瘥后防复"三方面探讨老年人新冠肺炎防治，为临床治疗，尤其是老年人新冠肺炎重症患者的治疗提供一定思路。

[参考文献]

[1] Eurosurveillance Editorial Team. Note from the editors: World Health Organization declares novel coronavirus (2019-nCoV) sixth public health emergency of international concern[J]. Euro Surveill,2020,25(5):200131e.

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 全力做好新型冠状病毒肺炎疫情防控工作[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-03-17]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/xwbd/202002/35990d56cfcb43f4a70d7f9703b113c0.shtml.

[3] 范逸品，王燕平，张华敏，等. 试析从寒疫论治新型冠状病毒肺炎[J]. 中医杂志，2020，61(5)：369-374.

[4] 范伏元，樊新荣，王莘智，等. 从"湿毒夹燥"谈湖南新型冠状病毒肺炎的中医特点及防治[J]. 中医杂志，2020，61(7)：553-556.

[5] 金锐. 从五运六气角度探讨新型冠状病毒肺炎的发病、诊断及治疗[J]. 医学争鸣，2020，11(1)：11-14，17.

[6] 苏颖. 新型冠状病毒肺炎与五运六气异常气候及其趋势的分析[J]. 长春中医药大学学报，2020，36(2)：205-208.

[7] 李怡，王宝. 老年多系统病症中医综合论治的思考[J]. 中华中医药杂志，2013，28(9)：2551-2554.

[8] 郑文科，张俊华，杨丰文，等. 中医药防治新型冠状病毒感染的肺炎各地诊疗方案综合分析[J]. 中医杂志，2020，61(4)：277-280.

[9] 刘惠梅，高峰. 新型冠状病毒肺炎疫情期间慢性阻塞性肺疾病稳定期患者的中医预防[J]. 中医临床研究，2020，12(33)：38-39，111.

[10] 廉倩赟，孙伟. 孙伟护肾养阴法治疗慢性肾脏病[J]. 山东中医药大学学报，2020，44(1)：41-45.

[11] 傅圣斌，钱建鸿，陈乐意，等. 黄精多糖的提取及其对小鼠免疫活性的影响[J]. 中国食品学报，2013，13(1)：68-72.

[12] 付婷婷，王国贤，陈婷婷，等. 黄精多糖对糖尿病肾病大鼠肾脏的保护作用[J]. 中药药理与临床，2015，31(4)：123-126.

[13] 顾植山. 五运六气看当前新型冠状病毒肺炎疫情[J]. 世界中医药，2020，15(2)：144-149.

[14] WANG D，HU B，HU C，et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan，China[J]. JAMA，2020，11(323)：9.

[15] GUAN W J，NI Z Y，HU Y，et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China[J]. N Engl J Med，2020，382(8)：1708-1720.

[16] XU J，QI L，CHI X，et al. Orchitis：a complication of severe acute respiratory syndrome(SARS)[J]. Biol Reprod，2006，74(2)：410-416.

[17] 张嘉皓，李娟，苏连久，等. 新型冠状病毒肺炎相关性急性肾损伤的临床特点及危险因素分析[J]. 中华危重病急救医学，2020，32(4)：407-411.

[18] FAN C，LI K，DING Y，et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection[J/OL]. Front.Med，2020(7)：1045[2020-03-17]. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1.

[19] WANG Z P，XU X J. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of ACE2 receptor，a target for SARS-CoV-2 infection，in spermatogonia，leydig and sertoli cells[J/OL]. Cells，2020，9(4)：920.

[20] 吴瑭. 温病条辨[M]. 福州：福建科学技术出版社，2010：31.

[21] 宋菲，张丽，张合霞，等. 积极心理疏导对晚期宫颈癌化疗患者的负面情绪、生活质量及免疫状态的影响[J]. 中国健康心理学杂志，2018，26(3)：369-373.

[22] 尹文刚，林文娟. 心理应激与相关心理疾病的发生和治疗[J]. 中国临床康复，2002，6(17)：2514-2515.

阳气与新型冠状病毒肺炎相关性探析

孙佳文[1],罗光伟[2],马作峰[3]

(1.湖北省中西医结合医院,湖北 武汉 430015; 2.武汉市中西医结合医院,湖北 武汉 430030;
3.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065)

[摘要] 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是一种烈性呼吸道传染病,病因多以湿邪为主,或寒化,或热化,寒湿之邪易伤阳气,湿热之邪易阻阳气,而阳气盛衰对 COVID-19 发病起主导作用。从阳气角度分析中医药诊疗方案,探讨阳气在 COVID-19 治疗中的重要性,并依据湿邪与阳气之间的联系,提出温通阳气的治则。阳气盛则抗邪强,阳气足则寒湿散,阳气通则湿邪除。温通阳气的思想在治疗 COVID-19 的中医诊疗方案中也得到了很好的应用,方药多选用温化寒湿药和清热祛湿药,均体现了温通阳气的理念,轻型祛湿通阳,重型温阳固脱,恢复期温补卫阳。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;阳气;湿邪;温通阳气;祛湿通阳;温阳固脱;温补卫阳
[中图分类号] R256.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0771-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.011

Analysis of Correlation Between Yang Qi and Corona Virus Disease 2019

SUN Jiawen[1],LUO Guangwei[2],MA Zuofeng[3]

(1.Hubei Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Wuhan 430015,China;2.Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,Wuhan 430030,China;3.Hubei University of Traditional Chinese Medicine,Wuhan 430065,China)

Abstract Corona Virus Disease 2019(COVID-19) is a severe respiratory infectious disease. The main cause of the disease is dampness,which can translate into cold-dampness or dampness-heat. The pathogenic cold-dampness can easily damage yang qi,and the pathogenic dampness-heat can easily block yang qi. The exuberance or decline of yang qi plays a leading role in the onset of COVID-19. This paper analyzes the diagnosis and treatment therapy of traditional Chinese medicine(TCM) from the perspective of yang qi, explores the importance of yang qi in the treatment of COVID-19,and proposes the treatment principle of warming and activating yang qi based on the relationship between dampness and yang qi. Exuberant yang qi resists pathogen powerfully. Sufficient yang qi dissipates cold and dampness. Activating yang qi is to eliminate pathogenic dampness. The idea of warming and activating yang qi has also been well

[收稿日期] 2020-09-25
[基金项目] 第四批全国中医(临床、基础)优秀人才研修项目(批文号:国中医药人教发〔2017〕24 号);国家中医药管理局新型冠状病毒感染肺炎中医药应急专项课题(编号:2020ZYLCYJ08-4)
[作者简介] 孙佳文(1994-),男,江苏丹阳人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗呼吸系统疾病。电话:13554648986;邮箱:1297828997@qq.com。
[通信作者] 马作峰(1967-),男,湖北武汉人,教授,博士研究生导师,主要从事藏象理论及其应用研究。电话:18986168751;邮箱:845032365@qq.com。

applied in the TCM diagnosis and treatment therapy for the treatment of COVID-19 nationwide. Medicinals for warming cold-dampness and medicinals for clearing heat and removing dampness are selected in the prescriptions,both embody the concept of warming and activating yang qi. Removing dampness and activating yang qi should be used in minor cases,warming yang and relieving collapse should be applied in major cases,warming and replenishing defensive yang should be used in convalescence.

Keywords Corona Virus Disease 2019;yang qi;pathogenic dampness;removing dampness and activating yang qi;warming and activating yang qi;warming yang and relieving collapse;warming and replenishing defensive yang

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒感染引起的急性呼吸道传染疾病。主要经呼吸道及密切接触传播,传染性极强。2020 年2 月 11 日 WHO 将这一病毒导致的疾病正式命名为 COVID-19。COVID-19 以发热、乏力、干咳为主要临床表现,少数患者伴有鼻塞、流涕、腹泻。目前尚无直接的抗病毒药物。COVID-19 可纳入中医学疫病范畴,病机主要以湿邪为主,或从寒化,或从热化[1]。湿邪与阳气之间有着密不可分的关系,阳气既可增强免疫力,又可散寒除湿。本文将具体阐释阳气与 COVID-19 相关性,探析 COVID-19 中医诊疗中蕴含的温通阳气治则,为 COVID-19 中医防治探索新思路。

1 中医对疫病的认识

中医古代文献对疫病记载详细,有其完整的防治诊疗体系。“疫”指瘟疫,《说文解字》载:“疫,民皆疾也。”《温疫论》言:“温疫之为病,非风、非寒、非暑、非湿,乃天地间别有一种异气所感”。

《素问·刺法论》云:“五疫之至,皆相染易,无问大小,病状相似”;《温病条辨》记载:“温疫者,厉气流行,多兼秽浊,家家如是”;《温疫论·原病》记载:“此气之来,无老少强弱,触之者即病”。上述条文均表明疫病为烈性传染病,发病急骤,人皆易染。COVID-19 人与人密切接触传播,强大的传染性如出一辙。《灵枢·百病始生》谓:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人……此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形”。可看出卫阳不足是邪气致病的决定性因素。《素问·水热穴论》载:“冬者水始治,肾方闭,阳气衰少,阴气坚盛”。本次 COVID-19 爆发于 2019 年寒冬年末,人体此时阳气最弱,疫疠之邪乘机侵袭机体而发病。王肯堂曰:“时疫者,乃天行暴厉之气流行。法当辟散疫气,扶正气为主”。在唐宋时期扶正为治疫首要之法,补气药、温里药在疫病治疗中最常见,且常用和法纠正气血阴阳之偏失[2]。《本草纲目》云:“艾叶生温熟热,纯阳也,灸之则透诸经而治百种病邪,起沉疴之人为康泰,其功亦大矣。”《千金要方·灸例》言:“凡入吴地区游宦,身体上常须三两处灸之……则瘴疫温疟毒气不能着人也。”表明艾灸在防治疫病上具有重要价值。临床上借助艾灸温阳散寒、通经活络、升阳固脱的作用,已应用于 COVID-19 的防治[3]。《肘后备急方》载:“断瘟疫病令不相染,密以艾灸病人床四角,各一壮,佳也。”《华中科技大学同济医学院附属同济医院关于新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案》[4]也借用古代艾叶熏蒸消毒法来进行空气消毒,加快粒子沉降,在一定程度上减少气溶胶传播[5]。《晋书》云:“朝臣有时疾,染易三人以上者,身虽无疾,百日不得入宫”。《魏书》亦记载北魏时期就已有设立医馆隔离、及时治疗患者的预防传染措施。现代传染病防治以切断传播途径为主要措施。

由此可见,COVID-19 可归属于疫病范畴,中医药几千年的防疫体系为此次 COVID-19 治疗积累了丰富的经验。

2 COVID-19 病因以湿邪为主

在抗击 COVID-19 的战役中,医者逆行坚守,科学研究也在前行溯源。中医专家目前认为 COVID-19 的病机特点主要有“湿、热、寒、燥、毒、瘀、闭、虚”等。其中大部分专家都认为“湿邪”是核心要素。

2.1 发病以湿邪为主

2019 年冬季气候本应寒冷,出现气候异常温暖的情况,也正是这种非其时而有的不时之气造成了此次 COVID-19 的流行[6]。同时五运六气方面分析,2019 年为己亥年,己亥之岁是土运不及之年,可出

现土郁而发的现象,即湿气盛行,湿郁脾土[7],故湿邪成为本次 COVID-19 的核心因素;其次庚子年的运气为寒,本次疫情发病的时机正处于己亥年与庚子年交替,故也可认为是寒湿夹杂为患。

2.2 致病特点符合湿邪的特点

李筱等[8]通过分析研究 COVID-19 的中医证候特征,发现主要症状为发热、纳差、乏力、咳嗽、腹泻、肌肉酸痛、头晕,舌质主要为淡红舌、红舌,舌苔以腻苔、白苔为主。沉脉、滑脉、数脉为主要脉象。根据证候及舌脉象可明显看出湿浊之象,或为寒湿,或为湿热。湿性黏滞,故病程迁延,COVID-19 起病隐匿,潜伏期较长,疗程较长;湿易困脾,脾主身之肌肉,脾胃受损,则四肢肌肉不得禀水谷精微之养,故出现乏力、肌肉酸痛;肺主通调水道,水湿停于肺则咳嗽;湿为阴邪,易伤阳气,脾阳受损,清阳不升则头晕,水湿下注则腹泻。由此可看出 COVID-19 的临床表现与湿邪的致病特点密切相关。

2.3 多位专家主张及多地诊疗方案都从湿治

仝小林等[9]结合武汉疫情和患者救治情况,提出 COVID-19 患者是感受寒湿疫毒而发病,治疗上多以散寒除湿为主;国医大师周仲瑛认为此病基本病机为湿困表里,肺胃同病,“湿毒浊气”是发病的关键要素[10];王玉光等[11]认为 COVID-19 是感受“湿毒之邪”致病,“湿毒”是 COVID-19 的病机核心。王怡菲等[12]对 24 个省市自治区诊疗方案进行分析发现有 8 个诊疗方案认为初期病机为湿邪郁肺,6 个为寒湿袭肺,3 个为湿热犯肺。虽表述略有不同,但核心病因均为湿邪。

因此结合发病的时间节点及气候变化、患者的症状体征及众医家对疫病的认识可推断 COVID-19 的核心要素是湿邪,既可兼寒,也可化热,形成“寒湿疫”或“湿热疫”。

3　寒湿之邪、湿热之邪对阳气的影响

3.1 寒湿之邪易伤阳气

叶天士《温热论》云:“且吾吴湿邪害人最广……须要顾其阳气,湿胜则阳微也。”湿邪亢盛,湿为阴邪,阴邪袭人易伤阳气,阳气受损,则可出现阳微。正所谓“阴胜则阳病”(《素问·阴阳应象大论》)。如若患者平素脾虚,脾虚易生内湿,复外感湿邪,内外相合,湿邪更加泛滥,“湿胜”则“阳”更微,从而出现湿胜-阳微-湿胜循环往复的恶性局面[13]。另外寒为阴邪,易伤阳气,与“阴盛则寒”有异曲同工之妙。《温病条辨》卷二云:“寒湿者,湿与寒水之气相搏也,盖湿水同类……易于相合,最损人之阳气”。若湿邪兼夹寒邪,形成寒湿之邪,则阳气损害更大,阳气更加不足。

3.2 湿热之邪易阻阳气

湿为有形之邪,热为无形之邪,无形之热多以有形之湿为依附,热处湿中,如油入面,难解难分,湿热相合,阳气被遏,气机运行不畅,可致水湿停聚,造成“阳微”之假象,此时“湿胜”为主,阳气未伤但被郁遏。王孟英云:“热得湿则郁遏而不宣,故愈炽;湿得热则蒸腾而上熏,故愈横”,如此湿不去则阳不通,阳不通则湿愈不去。故湿郁为矛盾的主要方面,据“渗湿于热下,不与热相搏,势必孤矣”的思想,治其湿即为抓其要,正如《素问·至真要大论》所云:“必伏其所主,而先其所因”。待湿邪一去,则阳便可自复,热可自清。叶天士也认为对于水湿停聚所致阳气不通的疾病,旨在祛湿邪以通达阳气,故提出“通阳不在温,而在利小便”的治疗理念。

4　阳气与 COVID-19 的关系

温通阳气在 COVID-19 的防治中起到了重要作用。一则可提升人体正气,增强免疫力;二则可温阳散寒,改善阳虚体质易生寒湿的环境,达到阴平阳秘的状态;三则调畅三焦气机,使湿随气散,营造不利于病毒生存的体内环境。

4.1 阳气盛则抗邪强

中医学认为体质与人体正气密切相关。阳气盛衰决定着人体对 COVID-19 的易感性及预后、转归情况[14]。《素问·生气通天论》言:“苍天之气……顺之则阳气固,虽有贼邪,弗能害也”“正气存内,邪不可干”。以上条文表明阳气充盛则外邪不犯,阳气可以抵抗病邪,增强机体免疫力。本次疫病的疫气致病力强,故增强人体正气对于普通人群、COVID-19 恢复期患者,可以发挥“未病先防”“愈后防复”的重要作用。对于疑似患者以及轻中症患者,邪正相争强者胜,扶正能更好地祛邪外出,加快机体恢复,缩短病程。对于重症患者阴阳离绝、阳气暴脱之际,则需要重补阳气,此时患者多一分阳气,便多一分生机。

4.2 阳气足则寒湿散

《医原》卷上曰:“阳虚体质最易化湿……固外感

百病所莫能外者也”;《医原·内伤大要论》云:“阳虚必生内寒,内寒必生内湿”;《医学心悟》谓:“阴脏者阳必虚,阳虚者多寒”。由此可见,阳虚体质者易生寒湿。而本次疫毒来势凶猛,致病力强,阳虚体质的人更易感本次病毒,从而形成寒湿之疫。疫毒本伤正气,加之素体阳虚,使得阳虚与邪气内聚二者互为因果。本次 COVID-19 患者病理学检测结果显示,肺泡腔纤维蛋白渗出、支气管腔黏液渗出,这些都是寒湿之邪的病理产物[15]。因此,最大限度地温煦阳气,则寒湿之邪尽可散去。

4.3　阳气通则湿邪除

津液为人体水液的总称,其输布需要依赖气的推动,而气要布散全身,也必须依赖津液的流通。两者的作用是相互的,如果气运行失常,可致津液停聚;津液停积,又可影响气的运行。《类经·藏象类》谓:“上焦不治则水泛高原,中焦不治则水留中脘,下焦不治则水乱二便”。可见水湿之邪与三焦气化功能有密切的关系。三焦功能失司,可影响气化而生湿。《难经》曰:“三焦者,水谷之道路,气之所终始也。”表明三焦为阳气和水液运行的通道、气机升降的道路。故阳气宣畅通达,则三焦气机升降有序,气能行水,湿邪自可除,本病核心之邪得除,则病自愈。

5　中医诊疗方案蕴含温通阳气之意

5.1　中药使用情况

曹新福等[16]分析全国各地防治 COVID-19 中医药方案用药规律,发现使用频率较高的有藿香、厚朴、草果等温化寒湿药;金银花、连翘等清热解毒药;按《中药学》分类使用频率最高的为化湿类药物,且所用中药性味以温、苦、甘、辛为主。苦能燥,苦温并用,散寒化湿祛浊;辛能散,苦能泻,辛开苦降,气机宣通;甘能补能缓,甘温并用而温补正气。

5.2　方剂运用概要

国家卫生健康委员会最新发布的诊疗方案第七版中就涉及祛湿通阳、温阳固脱的治疗方法[17]。

首先,轻型、普通型及重型患者均可推荐服用的清肺排毒汤在全国多省市 COVID-19 救治中,取得了显著疗效[18]。张荣珍等[19]也认为其体现了温通阳气的思想,并从肺、脾、肝、肾等不同脏腑不同组方浅析清肺排毒汤中蕴含的补养卫气、温通卫阳之效。

其次轻型寒湿郁肺证推荐使用的药物中麻黄“轻以去实,辛以散寒,温以行阳”,麻黄、石膏相伍,以散发郁阳[20];藿香、佩兰芳香化湿;苍术、厚朴、槟榔苦温燥湿;草果散寒除湿;白术、茯苓健脾祛湿;羌活祛风胜湿。一方而祛湿大法尽显,寒湿之邪,尽可散去,阳气自可通达。对于湿热蕴肺证,主要以达原饮加减治疗。达原饮用于治疗 COVID-19 已成为专家们的共识,诊疗方案试行第三版至第七版中均有推荐[17,21-24]。方中槟榔、厚朴、草果开达膜原,辟秽化浊,吴又可指出:“三味协力直达巢穴,使邪气溃败,速离膜原……以后四味,不过调和之品”。知母滋阴清热,芍药养血,防诸辛燥伤阴,黄芩清热燥湿,甘草调和诸药。诸药合用,可使湿浊得化,热毒得清,阳气得通,邪气溃散[25]。

对于危重型胸闷喘促较甚,四肢逆冷,脉沉微欲绝或浮大无根,一派阳气衰败之象,此时邪盛正衰,阳气溃散而危。推荐的中药:人参益气固脱,大补元阳;黑顺片即附子,大辛大热之品,温补肾阳,以壮阳气之根,回阳救逆;阳气者,根于肾,萌于肝,山茱萸温补肝肾。诸药合用,温阳固脱,阳气得复[26]。

恢复期患者,此时邪去正衰,但对于输液治疗后,液体相当于甘寒、苦寒药,可戕伐阳气,正所谓“寒凉伤阳、苦寒败胃”,因此推荐使用香砂六君子汤加减,方中党参、白术、黄芪等大量甘温之品健脾益气,肺为脾之子,通过培土从而达到生金之功。全方可奏补益周身卫气及脏腑阳气之效。

由此可见,温通阳气的思想在 COVID-19 的中医诊疗方案中也得到了很好的应用。轻型祛湿通阳,重症型温阳固脱,恢复期温补卫阳。

6　结语

综上所述,温通阳气是防治 COVID-19 的重要法则。阳气的盛衰决定着 COVID-19 转归及预后,阳气充足则可扶助正气,增强抵抗力;阳气通达,则无论寒湿还是湿热尽可散去。诊疗方案中的方药也多选用温化寒湿药和清热祛湿药,均体现了温通阳气的理念,从而更好地发挥中医治未病的指导思想,达到阴平阳秘、精神乃治的境界。现代医学的呼吸、循环支持是重要的治疗手段,因为中医药在疫病防治工作中的重要地位,张伯礼院士、仝小林院士等提出“中医要全程介入 COVID-19 治疗”的观点。在国家层面上部署的中医药战略,也进一步证实了中

医在 COVID-19 防治工作中的重要地位。中医药的参与有助于缓解症状、提高机体免疫力、降低病死率且改善预后,故中医药应该更早介入 COVID-19 的治疗,为人类健康作出贡献。

[参考文献]

[1] 杨道文,李得民,晁恩祥,等. 关于新型冠状病毒肺炎的中医病因病机思考[J]. 中医杂志,2020,61(7):557-560.

[2] 徐琪玥,高丽,丁文捷,等. 唐宋时期疫病治疗遣药组方规律的数据挖掘研究[J]. 上海中医药杂志,2020,54(4):15-22.

[3] 中国针灸学会. 关于印发《新型冠状病毒肺炎针灸干预的指导意见(第一版)》的通知[EB/OL]. (2020-02-09)[2020-02-09]. http://www.caam.cn/article/2183.

[4] 陈广,刘艳娟. 华中科技大学同济医学院附属同济医院关于新型冠状病毒感染的肺炎中医诊疗方案及预防方案[J]. 中西医结合研究,2020,12(1):20-21,24.

[5] 张佳乐,杨莉,鲜天才,等. 艾灸防控新型冠状病毒肺炎的思路探讨[J]. 医学争鸣,2020,11(2):10-14.

[6] 冯芮琪,路童,战丽彬. “三因制宜”理论辨治新型冠状病毒肺炎探析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):15-19.

[7] 张维骏,刘润兰,张波. 新型冠状病毒肺炎之五运六气解析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(3):10-12.

[8] 李筱,冯敖梓,马文,等. 新型冠状病毒肺炎中医证候学的系统评价和 Meta 分析[J]. 世界中医药,2020,15(3):305-309,314.

[9] 仝小林,李修洋,赵林华,等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中医药防治策略[J]. 中医杂志,2020,61(6):465-470,553.

[10] 叶放,吴勉华,程海波,等. 国医大师周仲瑛教授《新型冠状病毒肺炎中医辨治方案》解读[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(2):141-144.

[11] 王玉光,齐文升,马家驹,等. 新型冠状病毒肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J]. 中医杂志,2020,61(4):281-285.

[12] 王怡菲,邱模炎,裴颖,等. 基于 24 个省市自治区诊疗方案的新型冠状病毒肺炎中医病因病机与证素特点探讨[J]. 天津中医药,2020,37(5):496-502.

[13] 唐日林,冯晓旭,张光荣. “湿胜则阳微”理论探析与临床应用[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(2):241-242.

[14] 杨芙蓉,孔明望. 从《内经》重阳思想初探抑郁症[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(1):65-68.

[15] 蒋荣猛. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)解读[J]. 北京医学,2020,42(4):334-336.

[16] 曹新福,刘子豪,李享,等. 全国各地区防治新型冠状病毒肺炎中医药方案用药规律分析[J]. 北京中医药,2020,39(5):418-422.

[17] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2020-03-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.

[18] 何清湖,刘应科,孙相如,等. 中医药向新型冠状病毒肺炎亮剑——国家中医药管理局发布“清肺排毒汤”的意义与作用[J/OL]. 中医杂志:1-4[2020-03-29]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200224.1038.008.html.

[19] 张荣珍,杨元元,胡军平. 从疫病护阳的重要性解读清肺排毒汤方义[J]. 中医药临床杂志,2020,32(5):825-828.

[20] 尤在泾. 伤寒贯珠集[M]. 北京:中国中医出版社,2008:10.

[21] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第三版)的通知[EB/OL].(2020-01-22)[2020-03-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/23/content_5471832.htm.

[22] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第四版)[EB/OL].(2020-01-28)[2020-03-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-01/28/content_5472673.htm.

[23] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-04)[2020-03-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/05/content_5474791.htm.

[24] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18)[2020-03-22]. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-02/19/content_5480948.htm.

[25] 阮小风,冯雨薇,赵康,等. 从湿温论治重型新型冠状病毒肺炎老年患者 1 例[J]. 上海中医药杂志,2020,54(4):36-39.

[26] 文明,余卉姣. 扶阳祛邪论治重型新型冠状病毒肺炎[J]. 实用中医内科杂志,2020,34(11):1-3.

◆论著◆数据挖掘研究

运用层次分析法与德尔菲法进行扩张型心肌病中医病因及危险因素初步调查

梁志恒[1],李运伦[2],张　磊[2],魏秀娟[3]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014;
3.聊城市东昌府区中医院,山东 聊城 252000)

[摘要] 目的:运用层次分析法和德尔菲法对扩张型心肌病(DCM)的中医病因及危险因素进行问卷调查,初步建立量化的 DCM 中医病因系统层次分析模型,确定各因素的相对权重总排序。方法:在前期文献研究及模型初步构建的基础上,根据专家运用 Satty 法对判断矩阵做出的评分,通过一系列的定量运算得出各病因最大特征根 λmax 及各因素对应的特征向量 W,通过归一化处理最终得出权重总排序。结果:各因素的相对权重排序准则层为自然因素>家族史>其他因素>生活因素>继发因素,因素层为邪毒>先天禀赋>六淫>体弱>劳逸失度>饮食>七情>(瘀毒=他病传变)>胎产>瘀血>痰浊>药邪>(水饮=性别)>肥胖。结论:外感邪毒或六淫、禀赋不足、体弱、劳逸失度、瘀毒等因素与 DCM 的发病有较强相关性,此对临床有针对性进行 DCM 的"辨证求因"及"审因论治"有一定的参考意义,但部分专家意见尚与综合结果存有较大差异,有待于新一轮的问卷调查以获得更准确的结果。

[关键词] 层次分析法;德尔菲法;扩张型心肌病;中医病因;危险因素;辨证求因;审因论治
[中图分类号] R2-03;R256.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0776-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.012

Preliminary Investigation on Etiology and Risk Factors of Dilated Cardiomyopathy in Traditional Chinese Medicine by Using Analytic Hierarchy Process and Delphi Method

LIANG Zhiheng[1],LI Yunlun[2],ZHANG Lei[2],WEI Xiujuan[3]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China;3.Liaocheng Dongchangfu District Hospital of Traditional Chinese Medicine,Liaocheng 252000,China)

Abstract **Objective**:Use the analytic hierarchy process(AHP) and Delphi method to conduct a questionnaire survey on the causes and risk factors of dilated cardiomyopathy(DCM) in Chinese medicine,

[收稿日期] 2020-07-07
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81974561);山东省自然科学基金博士基金项目(编号:ZR2017BH091、ZR2019BH033);中国博士后科学基金项目(编号:2017M612342);山东省保健科技协会科学技术课题(编号:SDBJKT20170080);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-048、2017-055);齐鲁卫生与健康杰出青年人才项目资助、中西医结合心血管泰山学者工程专项经费资助。
[作者简介] 梁志恒(1994-),女,山东德州人,医学硕士,主要从事中医药治疗心血管系统疾病的临床及基础研究。电话:15063361507。
[通信作者] 李运伦,男,主任医师,博士研究生导师,电话:13869102760,电子信箱:li.yunlun@163.com。

and establish an AHP model of TCM etiology of DCM,determine the relative weight of each factor. **Methods**: On the basis of the preliminary literature research and model construction,according to the expert's evaluation of the judgement matrix using the Satty method,the largest characteristic root λmax of each etiology and the corresponding characteristic vector W of each factor are obtained through a series of quantitative calculations. Through the normalization process,the total ranking of the weights is finally obtained. **Results**:The relative weight of each factor is sorted as the criterion level:natural factors>family history>other factors>life factors>secondary factors. The factor level:pathogenic toxin>innate endowment>six exogenous pathogens>weakness>overstrain>diet>seven emotions>(stasis toxin=other disease transmission)>fetal birth>blood stasis>phlegm turbidity>medicinal pathogen>(retained fluid=gender)>obesity. **Conclusions**:Exogenous pathogenic toxin or six exogenous pathogens,insufficient endowment,weakness,over strain,and static toxin have a strong correlation with the onset of DCM. The clinically targeted "syndrome differentiation to determine disease cause" and "examining causes and treatment" have certain reference significance,but some expert opinions are still quite different from the comprehensive results,and a new round of questionnaire survey is needed to obtain more accurate results.

Keywords analytic hierarchy process;Delphi method;dilated cardiomyopathy;etiology of traditional Chinese medicine;risk factors;syndrome differentiation to determine disease cause;examining causes and treatment

层次分析法(analytical hierarchy process,AHP)是美国运筹学家托马斯·萨迪 20 世纪 70 年代提出的一种层次权重分析方法,可将半定性半定量问题转化为定量计算以指导决策[1]。首先将复杂的问题系统层次化,形成分析模型,然后逐层构建两两比较判断矩阵并进行 Satty 评分,最后通过一系列定量计算得出各因素的相对重要性或相对权重排序值,为决策提供依据。德尔菲(Delphi)法是一种匿名反馈咨询问卷法,采用匿名的方式广泛征询专家意见,统计分析问卷数据,反馈结果并再次征询意见,经多轮反馈修正后专家意见逐步趋于一致,得出专家共识。

AHP 被广泛地应用于中医学领域。如毕颖斐等[2]运用 AHP 与 Delphi 法相结合的方法得出了吸烟、肥甘厚味等致病因素与冠心病发病有较强相关性的结论。李东涛等[3]通过在专家研讨、临床验证的基础上,运用 AHP 确立了原发性肝癌常见症状体征量化规范,建立了原发性肝癌基本证候轻重程度的量化评价模型。谢蓉等[4]利用 AHP 得出了冠心病痰瘀互结证各辨证依据的权重排序值,得出了首要辨证要素和次要辨证要素。王列等[5]运用 AHP 与 Delphi 法相结合的方法,定量得出了包括中医证候、西医疾病、生存质量、终点事件四个维度在内的痰瘀互结型冠心病稳定型心绞痛疗效评价体系,为临床应用提供参考。

病因是联系"证"和"治"的纽带[6]。量化病因体系有利于临床医生结合四诊资料"辨证求因"及根据病因的致病机制进行"审因论治"。长期以来,中医病因学研究偏重于定性评价,缺少标准量化的病因评价体系,将 AHP 应用于复杂的中医病因研究中,通过其分解、比较、判断、再综合的思维模式可使复杂的问题系统层次化,得出量化的中医病因层次分析模型。目前,扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM)的发病率呈逐年上升趋势,起病隐匿,预后差,是心力衰竭和心源性猝死的重要原因之一。其西医病因尚不明确,缺乏针对性治疗,中医疗法对其预后及临床症状的改善疗效确切,研究 DCM 的中医病因有利于临床明确病因,有的放矢地防治该病,也可用宏观启发微观,促进 DCM 西医病因学的发展。本文将在前期大量文献工作的基础上,运用 AHP 和 Delphi 法相结合的方式遴选 14 位心血管方向的专家对 DCM 的致病因素开展第一轮咨询问卷调查,收集权威专家对各致病因素导致 DCM 发病贡献程度的判断意见,根据 Saaty 权重法进行权重系数的计算,得

出 DCM 各致病因素的权重，并测出病因致病性的优先次序。以期指导临床选择中医干预方式，提高防治疗效。

1　研究方法

1.1　成立调查小组

调查小组主要负责确定研究目的、进行文献研究，编写专家问卷，组织专家填写、汇总问卷数据、进行统计分析等工作。成员由 1 名教授、2 名副主任医师及数名研究生组成。

1.2　形成分析模型

分析模型一般分为 3 层，目标层为本次分析要达到的目的，即评价 DCM 各致病因素的相对重要性，中间层即为准则层，代表与实现目标或导致结果产生相关的准则或策略等，即 DCM 病因判断的一级指标（自然因素、家族史、生活因素、继发因素、其他因素），确定其重要性排序，为指导临床决策、明确 DCM 病因诊断提供依据。最底层称为因素层，是为解决目标问题而采用的具体措施、方案等，将 DCM 病因的一级指标又分为若干个因素层（二级指标）。通过前期大量的文献的检索分析工作、专家论证及临床病例回顾性研究等工作，初步构建 DCM 中医病因 AHP 模型（图 1）。

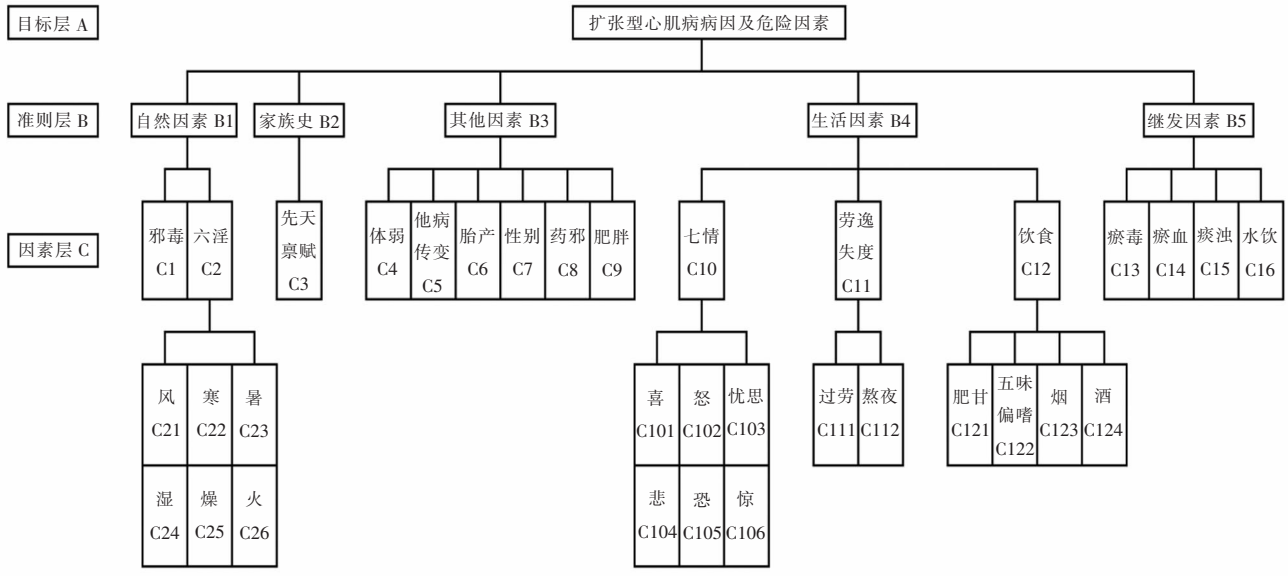


图 1　扩张型心肌病中医病因层次分析模型

1.3　构建判断矩阵

判断矩阵是专家问卷的主体部分。矩阵的构建原理是将从属于同一上层因素的相关联因素进行两两比较，对其相对重要性进行评分。矩阵的构建由准则层直至因素层。在图 1 模型基础上，准则层 B 相对于目标层 A 的判断矩阵构建，见表 1。其中数值 B_{mn}（m 为行数，n 为列数），表示因素 m 相对于因素 n 的重要性比值，其他层次间判断矩阵的构建方法以此类推。

表 1　扩张型心肌病病因准则层 B 相对于目标层 A 的判断矩阵

准则层	自然因素	生活因素	继发因素	家族史	其他因素
自然因素	B_{11}	B_{12}	B_{13}	B_{14}	B_{15}
生活因素	B_{21}	B_{22}	B_{23}	B_{24}	B_{25}
继发因素	B_{31}	B_{32}	B_{33}	B_{34}	B_{35}
家族史	B_{41}	B_{42}	B_{43}	B_{44}	B_{45}
其他因素	B_{51}	B_{52}	B_{53}	B_{54}	B_{55}

1.4　专家问卷的制作

在专家问卷中,首先介绍本次进行 DCM 中医病因及危险因素调查的研究背景与目的,并概述 AHP 和 Delphi 法的相关知识及层次分析模型内容;其中判断矩阵是问卷的主要内容,各位专家根据临床经验及学术认识,对矩阵中的关联因素两两进行比较,并采用 Satty 法对其相对重要性进行赋值,见表 2。假设某专家认为自然因素比生活因素明显重要,则 $B_{12}=5$;反之,此专家认为生活因素比自然因素明显不重要,$B_{21}=1/5$,即 B_{mn} 与 B_{nm} 互为倒数。

表 2　扩张型心肌病病因 Satty 评分法

分值	相对重要程度	含义
1	同等重要	两个因素具有同样的重要性
3	略微重要	一个因素比另一个因素稍微重要
5	比较重要	一个因素比另一个因素明显重要
7	确实重要	一个因素比另一个因素强烈重要
9	绝对重要	一个因素比另一个因素极端重要
2,4,6,8	两相邻程度的中间值	需要折中时用

1.5　遴选专家

考虑到专家依从性及权威性,本研究选取具有丰富临床经验及较高学术造诣的专家 14 名,包括山东省中医院心病科专家 13 名、济南市中心医院中医科专家 1 名;男性专家 8 名,女性专家 6 名;知名专家 2 名,主任医师 9 名,副主任医师 3 名。发放问卷全部收回,均为有效问卷,专家积极系数为 100%,部分专家对模型内容提出了修改意见,表明专家参与的积极性很高。

1.6　专家权威系数

专家权威系数 =(判断依据 + 熟悉程度 + 学术水平)/3,一般认为权威系数 0.7 为可以接受的专家问卷,本次问卷的专家权威系数为(0.9 ± 0.03),综合可信度较高。

1.7　统计分析数据

统计分析数据即根据 DCM 中医病因模型的各个定性评价指标的判断矩阵赋权,量化各评价指标的权重。AHP 资料用 yaahp 及 Excel 进行统计分析,计算出最大特征根 λ_{max} 及各因素对应的特征向量 W,从而确定各因素的相对权重排序。计量资料运用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用个数和百分数表示。

2　专家问卷调查结果

对问卷数据进行汇总与分析,计算出第一轮问卷后各位专家所得到的各因素的相对权重值,进而求得其平均权重及标准差。结果显示,各因素的权重排序如下。准则层:自然因素 > 家族史 > 其他因素 > 生活因素 > 继发因素,因素层:邪毒 > 先天禀赋 > 六淫 > 体弱 > 劳逸失度 > 饮食 > 七情 > (瘀毒 = 他病传变) > 胎产 > 瘀血 > 痰浊 > 药邪 > (水饮 = 性别) > 肥胖(见表 3、表 4)。另外有专家在问卷开放性意见中指出模型中存在先天禀赋不足和体弱之间内涵界定不清的情况,二者均有正气不足的表现,定义存在交叉重叠部分。参考专家意见,对模型内容进行修订,先天禀赋不足定义为有遗传改变,体弱专指由后天失养所致正气不足者。

表 3　扩张型心肌病病因准则层各种因素相对权重

准则层	平均权重	标准差
自然因素	0.402	0.095
家族史	0.236	0.089
其他因素	0.144	0.069
生活因素	0.132	0.062
继发因素	0.087	0.052

3　讨论

AHP 在建立分析模型及两两比较判断矩阵的构建中有较强的主观性,与 Delphi 法结合运用可以集思广益,综合各位专家的经验与学识,很大程度上克服了单纯应用 AHP 主观性太强和权威性不足的缺陷,增加了调查结果的可信度。本轮专家调查,初步得出了量化的 DCM 中医病因 AHP 模型,有利于指导临床有的放矢地进行该病的“辨证求因”及“审因论治”。调查分析结果显示在一级指标中强调自然因素和家族史的重要性,其他次要因素为:其他因

表 4　扩张型心肌病病因因素层各种致病因素相对权重

因素层	因素	平均权重	标准差
自然因素	邪毒	0.247	0.076
	六淫	0.155	0.036
家族史	先天禀赋	0.236	0.089
其他因素	体弱	0.059	0.030
	他病传变	0.034	0.045
	胎产	0.026	0.034
	药邪	0.014	0.020
	性别	0.013	0.008
	肥胖	0.011	0.015
生活因素	劳逸失度	0.050	0.030
	饮食	0.047	0.027
	七情	0.035	0.019
继发因素	瘀毒	0.034	0.021
	瘀血	0.021	0.013
	痰浊	0.017	0.013
	水饮	0.013	0.011

素＞生活因素＞继发因素，应注意预防外邪侵袭，对DCM 患者近亲属尽早进行心脏彩超排查，以免延误病情，同时应改善体质、戒烟酒，避免过劳和情绪波动过大。在二级指标中，自然因素重要性排序为邪毒＞六淫，其他因素中排序为体弱多病＞他病传变＞胎产＞药邪＞性别＞肥胖，生活因素排序为劳逸失度＞饮食＞七情，继发因素排序为瘀毒＞瘀血＞痰浊＞水饮。量化模型提示临床应认识到邪毒侵心、先天禀赋、外感六淫、素体虚弱及瘀毒是 DCM 的重要病因，在临床进行该病的审因论治中起到重要作用。

邪毒侵心多见于 DCM 的初期阶段。研究证实原发性 DCM 和病毒性心肌炎是同一病理过程的不同发展阶段[7]，病毒反复持续感染诱发自身免疫反应，造成心肌细胞损伤，心肌纤维化、心室重构，最终心腔扩大。病毒感染的机制类似于中医的邪毒内侵，“温邪上受，首先犯肺，逆传心包”，正气不足，邪毒侵心，内扰心神，耗伤心气，血脉运行乏力，阴液不能正常输布，则痰瘀渐成，临床上可无明显症状，或心悸、乏力、气短、胸闷、胸痛，或因邪毒留恋见烦热、肌肉酸痛、口苦尿赤、腹胀等症，治以扶正祛邪、化痰祛瘀。选用忍冬藤、连翘、金银花、白花蛇舌草、板蓝根、蒲公英、穿心莲等清泄邪毒。范金茹认为本病初期应该以清泄毒邪、祛痰化瘀为主，佐以扶助正气，自拟益气解毒方，选用忍冬藤、连翘、金银花、蒲公英、虎杖清热解毒，黄芪、人参益气扶正[8]。刘永家认为 DCM 初期多因余邪留恋，气阴两虚证，方选生脉散加减，余邪未尽者，加川金银花、连翘、淡竹叶[9]。

狭义的先天禀赋可理解为具有该病临床易感性的遗传基因，现代医学证实基因突变是 DCM 发病的重要病因，编码心肌结构蛋白(α- 原肌球蛋白、结蛋白 β- 肌球蛋白重链、肌钙蛋白 T)的基因突变导致心肌细胞收缩力量的传递异常和心肌收缩力减弱而发病[10]。国内研究显示家族性 DCM 约占全部 DCM 病例的 8.8%[11]。先天禀赋不足可直接致病，也可在环境因素的影响下发展为获得性 DCM。先天禀赋不足常对应肾精亏损，张琪教授运用填精化气、益阴通阳之法，方选左右归丸与生脉散加减治疗 DCM 稳定期的肾精亏损、阴阳两虚型疗效颇佳[12]。

外感六淫邪气是 DCM 的重要诱发因素。“心本纯阳，寒邪来犯，阴阳相战”则出现心烦、胸中满闷，气短，卧不安之症，伴见恶寒畏风，鼻流清涕，头项强痛等外感表症。DCM 属于慢性进展、急性发作的疾病，临床需注意既病防变，扶正御邪，DCM 患者常因上呼吸道感染等原因反复发生心衰入院，产生病情的恶性循环，最终导致患者的死亡。所以减少诱发因素的发生是控制 DCM 进展的重要方法之一。晚清时期孟河医派名家费伯雄采用发其神明、荡涤邪气之法，创立离照汤治疗寒邪犯心而烦满短气卧不安者，张晓星教授治疗 DCM 外感邪气营卫不和者，选用荆芥、防风、桑叶、薄荷等药性平和的发汗解表之品每多获效[13]。

素体虚弱则正气不足易感受外邪，折伤心气、心阳，血运无力，心脉痹阻，气虚日久及阳，累及肺脾肾。素体虚弱，正气不足既可是 DCM 的起因又贯穿 DCM 发病的始终，但在疾病不同时期的表现又有气虚或阳虚的不同及不同脏腑亏虚的侧重。初期以心肺气虚为主，症见心悸、气短、头晕、乏力，或有胸闷、胸痛，方选玉屏风散、生脉饮、保元汤、升陷汤等加减补益心肺之气；中期“母病传子”，以心脾阳虚表现为主，症见怔忡、胸闷、烦躁，饮食倦怠、面色萎黄，乏力便溏，舌淡苔白，脉沉缓，方选实脾饮、四君子汤、苓

桂术甘汤等补益心脾;后期正气不足主要以脾肾阳虚型或心肾气阴两虚型多见,前者以喘息不得卧、水肿为主选用济生肾气丸加减,后者兼有心悸、喘促的症状方选麦味地黄丸加减[14]。相关研究表明,具有补益作用的党参、黄芪和葛根等具有降低 DCM 血浆炎性因子表达和改善心功能的作用[15]。中医学的正气抗邪机制类似于现代医学的免疫系统,研究证实 DCM 的发生与免疫系统紊乱有关,抗 ANT 抗体通过干扰 ATP 的转运,紊乱心肌细胞能量供给,损害心肌功能,同时能引起心肌细胞钙离子超负荷导致心肌细胞的毒性损伤[16]。体弱则正气不足,无力祛邪外出,正虚邪恋,采用益气温阳、活血利水之效的芪苈强心胶囊也可有效防治 DCM 早期异常免疫应答引起的心肌损害[17]。

模型内容也提示在临证时除要考虑痰、瘀、饮三种常见病理产物外,还应考虑到瘀毒致病的作用,素体虚弱,邪毒内侵,损及心气、心阳,血运不畅,毒与血结,化生瘀毒或由瘀血久踞脉道,日久化热,热聚化毒,变生瘀毒。治疗上可选用白花蛇舌草、大青叶、葛根、虎杖等清热解毒药与牡丹皮、丹参、全蝎、地龙等活血化瘀药配合清化瘀毒。董会文等[18]认为 DCM 的病机为心气虚,浊毒瘀阻心脉,自拟菖蒲芪丹汤以荣心络、化浊毒、祛瘀血,临床疗效显著。

本轮问卷虽已得出初步结论,但同时也应该看到,部分专家意见与综合结果间存在明显差异,导致个别因素权重值的标准差略大,这可能与专家的学术思想及临床认识不同有关,依据 Delphi 法多次对结果进行反馈修正,最后使专家意见达到逐步趋向一致的要求,拟将结果反馈给专家,进行新一轮的专家问卷咨询,以期减少误差与分歧,尽量达成共识,使系统评价结果更为全面、客观、可信。

[参考文献]

[1] 林齐宁. 决策分析[M]. 北京:北京邮电大学出版社,2003:102-103.

[2] 毕颖斐,毛静远. 基于层次分析法与 Delphi 法的冠心病中医病因及危险因素调查[J]. 中医杂志,2013,54(10):825-828.

[3] 李东涛,凌昌全,朱德增,等. 原发性肝癌中医常见基本证候轻重程度量化评价研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(7):602-605.

[4] 谢蓉,连新福,周旋,等. 基于层次分析法对冠心病痰瘀互结证辨证依据重要性评估探讨[J]. 天津中药,2019,36(1):23-26.

[5] 王列,张哲,马帅,等. 德尔菲法和层次分析法在冠心病稳定型心绞痛(痰瘀互结证)疗效评价指标体系构建中的应用[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(6):1077-1079.

[6] 林飞. 中医病因学思想探讨[J]. 湖北中医药大学学报,2012,14(6):48-49.

[7] WALLUKAT G,MORWINSKI M,KOWAL K,et al. Autoantibodies against the beta-adrenergic receptor in human myocarditis and dilated cardiomyopathy:β-adrenergic agonism without desenitization[J]. Eur Heart J,1991,12(Suppl):178-181.

[8] 伍瑶,范金茹,代璐. 范金茹论扩张型心肌病中医病名、病因病机及证治[J]. 中医药通报,2019,18(6):19-21.

[9] 陈刚,张淇华,廖健,等. 刘永家教授治疗扩张型心肌病三法[J]. 现代临床医学,2014,40(1):35-36,39.

[10] 王虎,惠汝太. 基因突变与扩张型心肌病[J]. 中华心血管病杂志,2006,34(3):193-195.

[11] 徐军,马文珠,王敬良,等. 家族性扩张型心肌病调查及其遗传特点分析[J]. 中华心血管病杂志,1994,22(4):263-264.

[12] 周玲凤,张琪. 张琪教授治疗心胀病经验[J]. 中医研究,2013,26(11):45-47.

[13] 柳强,薛雪,张晓星. 张晓星论治扩张型心肌病经验[J]. 中医杂志,2019,60(3):199-201.

[14] 谭元生,邓圣明. 扩张型心肌病治疗思路探讨[J]. 中医杂志,2003,43(10):784-785.

[15] 中华医学会心血管病学分会,中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(5):421-434.

[16] LIU K,LIAO Y H,WANG Z H,et al. Effects of autoantibodies against beta(1)-adrenoceptor in hepatitis virus myocarditis on action potential and L-type Ca^{2+} currents[J]. World J Gastroenterol,2004,10(8):1171-1175.

[17] 廖玉华,程翔,袁璟. 心血管病免疫学治疗路在何方?[J]. 临床心血管病杂志,2018,34(1):1-4.

[18] 董会文,耿读海,于杰,等. 菖蒲芪丹汤治疗扩张型心肌病疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(5):608-609.

中医药治疗慢性心力衰竭疗效评价指标文献分析

姚久秀[1],戴国华[2],赵　雪[1]

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

[摘要] 目的:检索中医药治疗慢性心力衰竭(CHF)的临床文献,了解疗效评价指标的应用现状,分析其局限性,以期为临床疗效指标的选择提供借鉴。方法:计算机检索中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)3 个数据库 2010～2019 年收录的中医药治疗 CHF 的随机对照文献,对符合纳入标准的文献,提取其基本信息及疗效评价指标的应用情况,填写中医药治疗 CHF 疗效评价指标文献调查表,对各项指标及指标组合应用的频数及频率进行统计分析。结果:共纳入 217 篇文献,涉及疗效评价指标 51 项,按应用频次由高到低依次为实验室相关指标、症状体征指标、安全性指标、生存质量指标、终点指标,应用频次前 3 位的指标是分别是左室射血分数(LVEF)、美国纽约心脏病学会(NYHA)心功能分级和 B 型利钠肽(BNP),最常用的评价指标组合是"症状体征指标 + 实验室相关指标 + 安全性指标",而终点指标和生存质量指标应用率较低。结论:①CHF 对终点指标和生存质量指标的关注有待加强。②CHF 中医临床疗效评价指标多样,但各研究间指标选择缺乏一致性,有待进一步规范以便于研究结果的横向合并。

[关键词] 中医药;慢性心力衰竭;左室射血分数;美国纽约心脏病学会心功能分级;B 型利钠肽;疗效评价指标;文献分析

[中图分类号] R256.2　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0782-06

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.013

Literature Analysis of Efficacy Evaluation Indexes of Traditional Chinese Medicine in Treating Chronic Heart Failure

YAO Jiuxiu[1],DAI Guohua[2],ZHAO Xue[1]

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

Abstracts **Objective**:To search the clinical literature on the treatment of chronic heart failure(CHF) with traditional Chinese medicine(TCM),to understand the application status of efficacy evaluation indexes,and to analyze their limitations,so as to provide reference for the selection of clinical efficacy indexes. **Methods**:The randomized controlled literature of TCM treatment of CHF included in three databases of Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biomedical Literature Database (CBM) and Weipu Journal Resource Integration Service Platform

[收稿日期] 2020-07-13

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81774047)

[作者简介] 姚久秀(1994-),女,山东日照人,2021 年级博士研究生,研究方向:心血管疾病的临床及循证医学研究。

[通信作者] 戴国华(1966-),男,山东济宁人,医学博士,教授,博士研究生导师,主要从事心血管疾病的临床、基础及循证医学研究。邮箱:daigh2004@163.com。

(VIP) from 2010 to 2019 was searched. For the literature that meets the inclusion criteria,the basic information and the application of the efficacy evaluation indexes were extracted to fill the Literature Survey form of Efficacy Evaluation Index of Traditional Chinese Medicine in Treating CHF and statistically analyze the frequency of the combined application of various indexes. **Results**:Total 217 documents were included, involving 51 efficacy evaluation indexes,which were related to laboratory index,symptom and sign index, safety index,life quality index,and endpoint index in the descending order of application frequency. The top three indexes of application frequency were left ventricular ejection fraction(LVEF),heart function classification of New York Hear Association(NYHA) and B-type natriuretic peptide(BNP). The most commonly used combination of evaluation index was "symptom and sign index + laboratory related index + safety index", while the endpoint index and life quality index had a low application rate. **Conclusions**:①According CHF, the attention to the endpoint index and life quality index needs to be strengthened. ②TCM clinical efficacy evaluation indexes of CHF are diverse,but there is a lack of consistency in the selection of index among the studies,which needs to be further standardized to facilitate the horizontal integration of the study results.

Keywords traditional Chinese medicine;chronic heart failure;left ventricular ejection fraction;heart function classification of New York Heart Association;B-type natriuretic peptide;efficacy evaluation index;literature analysis

临床疗效是中医学立足之本,科学合理的对中医临床疗效进行评价是中医走向世界的关键。临床随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)长期以来都是评价干预措施疗效和安全性的"金标准"[1],各类指标作为临床诊疗的重要辅助手段,是疗效评价不可或缺的组成部分。慢性心力衰竭(chronic heart failure,CHF)是指在原有慢性心脏病基础上逐渐出现心衰的症状和体征[2],其发病率与死亡率较高。流行病学资料表明,我国现有 CHF 患者 450 万,每年新发 CHF 患者约 50 万例[3]。近年来西医对 CHF 的研究取得显著成效,形成了以血管紧张素转换酶抑制剂为基础的治疗射血分数降低 CHF 的"金三角"[4],但其预后仍较差,5 年生存率不足 50%[5]。中医药在缓解症状、提高生活质量、改善预后等方面体现出一定的优势[6]。而 CHF 疗效评价指标的选择尚存在一定争议,本文通过对近 10 年中医药治疗CHF 的随机对照文献中疗效评价指标进行收集整理,以了解实验室相关指标、症状体征指标、生存质量指标、终点指标、安全性指标等各类指标的应用现状,为临床疗效指标的选择提供借鉴。

1　资料与方法

1.1　资料来源

计算机检索中医药治疗 CHF 的随机对照研究。以"慢性心力衰竭""心功能不全""心衰""临床疗效""疗效观察""随机"等为检索词,在中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊资源整合服务平台(VIP)进行检索,检索时限为 2010 年 1 月 1 日至 2019 年 12 月 31 日。

1.2　纳入标准

符合 CHF 诊断标准[7];试验组采用中医药或中西医结合治疗;对照组采用单纯西医治疗;疗效评价指标至少包含实验室相关指标、症状体征指标、生存质量指标、终点指标、安全性指标中的任一项;试验设计为 RCT。

1.3　排除标准

基础研究、动物实验等非临床研究;队列研究、病例对照研究等观察性研究;系统评价、综述等文献二次研究;重复发表的文献选取资料最完整者。

1.4　文献质量评价

采用改良 Jadad 量表对纳入文献进行质量评价,由两名研究者分别评价并核对,有争议者协商解决,剔除质量低下文献。

1.5　制作文献调查表

应用 Excel 软件建立《中医药治疗 CHF 疗效评价指标文献调查表》,收集条目包括文献作者、标题、发表年度、病例数、观察时间、随机序列产生方法、盲

法、脱落及退出、疗效评价指标等。

1.6 信息录入

使用 EndNote 软件对文献进行管理，阅读文献标题及摘要，必要时通读全文，录入调查表所需条目信息。

1.7 统计分析

根据调查表收集内容，对各项指标及指标组合应用的频数及频率进行统计分析。

2 结果

2.1 文献概况

计算机共检索到文献 1523 篇，逐一阅读篇名及摘要，根据纳入、排除标准去除不相关文献 682 篇，重复文献 346 篇，通读全文剔除低质量文献 278 篇，共纳入文献 217 篇。纳入文献中共有患者 21 600 例，单项研究最大病例数为 512 例，试验时间 5 d 至 6 个月，仅有 6 项研究提及随访，随访时间 1～8 个月。共收集到疗效评价指标 51 项，应用频数前 3 位的的疗效评价指标分别为：左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF）、美国纽约心脏病学会（NYHA）心功能分级、B 型利钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）。

2.2 疗效评价指标概况

本次文献调查共纳入文献 217 篇，收集各类疗效评价指标 51 项，其中包括实验室相关指标 32 项、症状体征指标 4 项、终点指标 3 项、生存质量指标 3 项、安全性指标 9 项。各类指标应用情况见表 1。

表 1　217 篇中医药治疗慢性心力衰竭文献中各类指标应用情况

疗效指标	应用频次/篇	应用频率/%
实验室相关指标	207	95.39
症状体征指标	191	88.02
终点指标	23	10.61
生存质量指标	59	27.19
安全性指标	119	54.84

2.2.1 实验室相关指标应用情况　此次调查共有 207 篇文献应用实验室相关指标作为结局指标，包括心脏彩超指标 9 项、心电图 1 项、胸部 X 线 1 项、多种生物标志物 21 项，其中生物标志物主要有 BNP、肌钙蛋白和反映心肌纤维化、炎症、氧化应激的生物标志物等[7]。见表 2。

表 2　207 篇中医药治疗慢性心力衰竭文献中实验室相关指标应用情况

实验室相关指标	指标名称	应用频次/篇	应用频率/%
心脏彩超	LVEF	162	78.26
	LVEDD	63	30.43
	LVESD	38	18.36
	SV	31	14.98
	E/A	22	10.63
	CO	21	10.14
	FS	10	9.66
	CI	6	2.90
	E/e’	4	1.93
物理检查	心电图	17	8.21
影像检查	胸部 X 线	4	1.93
生物标志物	B 型利钠肽	133	64.25
	肌钙蛋白 I	8	3.86
	肿瘤坏死因子-α	8	3.86
	血浆内皮素	7	3.38
	超敏 C 反应蛋白	7	3.38
	可溶性机制溶素-2	6	2.90
	白细胞介素-6	6	2.90
	血管紧张素Ⅱ	5	2.42
	醛固酮	5	2.42
	低密度脂蛋白	4	1.93
	糖化血红蛋白	3	1.45
	肌酸激酶同工酶	3	1.45
	血清脂联素	3	1.45
	肌酸激酶	2	0.97
	乳酸脱氢酶	2	0.97
	C 反应蛋白	2	0.97
	α-羟丁酸脱氢酶	2	0.97
	血液黏度	2	0.97
	半乳糖凝聚-3	2	0.97
	血清尿酸	2	0.97
	血管内皮生长因子	1	0.50

注：LVEF 为左室射血分数，LVEDD 为左室舒张末期内径，LVESD 为左室收缩末期内经，SV 为每搏输出量，E/A 为二尖瓣舒张早期血流峰值速度/二尖瓣舒张晚期血流峰值速度，CO 为心输出量，FS 为左心室短轴缩短指数，CI 为心脏指数，E/e’为二尖瓣舒张早期血流峰值速度/二尖瓣舒张早期运动速度。

2.2.2 症状体征指标应用情况　文献调查共收集症状体征指标 4 项，共有 191 篇文章应用，分为中医证候积分和西医心衰症状指标。见表 3。

2.2.3 终点指标应用情况　此次纳入文献中使用终

表 3　191 篇中医药治疗慢性心力衰竭文献中症状体征指标应用情况

症状体征指标	应用频次/篇	应用频率/%
美国纽约心脏病学会心功能分级	142	74.35
中医证候积分	120	62.83
6 min 步行试验	72	37.70
Lee 氏心力衰竭计分	37	19.37

点指标的仅有 23 篇,使用率为 10.61%,涉及的终点指标有 3 项,其中应用死亡率 12 篇、CHF 再入院 18 篇、心绞痛恶化 2 篇。

2.2.4　生存质量指标应用情况　纳入文献中使用生存质量指标的有 59 篇,使用率 27.19%,包括应用普适性生活质量量表(quality of life,QOL)13 篇、36 条简明健康问卷(the MOS36-item short-form health survey,SF-36)8 篇和特异性量表明尼苏达心力衰竭生活质量量表(Minnesota living with heart failure questionnaire,MLHFQ)38 篇,涉及生理功能、躯体状况、精神心理状态、社会功能等各方面生活质量的评价。

2.2.5　安全性指标应用　纳入的文献中有 119 篇进行安全性评价,共涉及安全性指标 9 项,最常用的安全性指标为不良反应。见表 4。

表 4　119 篇中医药治疗慢性心力衰竭文献中安全性指标应用情况

安全指标	应用频次/篇	应用频率/%
不良反应	94	79.00
血常规	33	27.73
尿常规	32	26.89
大便常规	31	26.05
肝功能	34	28.57
肾功能	31	26.05
心率	13	10.92
血压	12	10.08
电解质	11	9.24

2.3　指标组合应用情况

调查的 217 篇文献中 10 篇应用单一疗效评价指标,91 篇应用 2 种评价指标组合,93 篇应用 3 种指标组合,28 篇应用 4 种指标组合评价,5 篇应用 5 项指标组合,其中最常用指标组合为“实验室相关指标 + 症状体征指标 + 安全性指标”。见表 5。

表 5　217 篇中医药治疗慢性心力衰竭文献中指标组合应用情况

指标数量	指标组合情况	应用频次/篇
1 种指标	实验室相关指标	10
2 种指标	症状体征指标 + 实验室相关指标	55
	症状体征/实验室相关指标 + 安全性指标	19
	症状体征指标 + 生存质量/终点指标	7
3 种指标	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 安全性指标	64
	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 生存质量指标	21
	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 终点指标	8
4 种指标	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 生存质量指标 + 安全性指标	21
	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 终点指标 + 安全性指标	6
	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 终点指标 + 生存质量指标	1
5 种指标	症状体征指标 + 实验室相关指标 + 终点指标 + 生存质量指标 + 安全性指标	5

3　讨论

综上所述,此次纳入调查的 217 篇文献中疗效评价指标共 51 项,按应用频次由高到低依次为实验室相关指标、症状体征指标、安全性指标、生存质量指标、终点指标。其中 207 篇文献采用 2 种及以上指标评价临床疗效,但终点指标和生存质量指标的应用率较低,可能与纳入研究的试验周期普遍较短有关。

实验室相关指标是目前 CHF 疗效评价中最常用指标,国际上普遍把 BNP 作为评价 CHF 的最佳实验室指标[8]。本次文献调查的 32 项指标主要包括理化检查及影像学相关检查,其测量简便、结果相对客观、可重复强,是西医疗效评价的重要组成部分。但中医干预有多组分、多靶点、多通路等特点,作用机制复杂[9],其疗效无法由单一的实验室指标体现,因此不能完全依靠实验室指标评价中医临床疗效。选择实验室指标作为中医疗效评价结局指标时,既要考虑该指标对疾病诊断的特异性,又要考虑其对

中医干预的敏感性。该指标不仅要与真正临床结局高度相关,并能预测临床结局,同时还能够完全解释治疗措施对临床结局带来的净效益[10],满足上述两点的指标可以作为终点事件的替代指标来评价临床疗效。

症状体征指标和生存质量指标是与患者密切相关的,也是患者最关心的指标[10]。症状体征指标包括西医症状体征的变化和中医证候的改善情况,通过计分或步行距离评价临床疗效。生存质量量表可全面反映 CHF 患者的整体状态,也能体现中医干预的整体性。但目前应用的生存质量量表大都直接引用西方国家的量表,缺少中医特色的中医干预评价量表,不能贴切反映国内患者生存质量。王贤良等[11]提出在 MLHFQ 基础上增加“心慌”“咽干口燥”“咳嗽”等 8 条中医特色项目,以提高其在我国 CHF 患者的适用性。上述两类指标测量过程中主观性较大,常受研究者询问技巧,患者年龄、性格及受教育程度等因素影响,导致结果缺乏客观性。强化对研究者培训,固定研究人员,加强沟通交流或可降低指标采集过程的主观性。亦有研究者提出证候客观化以量化中医证候,陈浩等[12]对冠心病不同证型患者的尿液和血清进行代谢组学检测,发现不同证型存在潜在的特异性标志物,对冠心病各证型的诊断、治疗提供思路,也为 CHF 的证候客观化提供了借鉴。

终点事件是指对患者影响最大、最想避免的临床事件[13],1996 年世界卫生组织提出终点指标是临床试验的关键环节之一,其地位与随机、盲法、对照等原则相当[14]。CHF 的终点事件主要有心源性死亡、心力衰竭再入院、猝死等[15-16],而本次文献收集的终点事件使用率仅为 10.61%,涉及终点指标较少,表明目前临床研究中对终点指标的关注不足,美国替代医学办公室报告指出,“疗效必须以人们认可的终点指标加以证实”[17],因此以终点事件为主要结局指标的临床研究才是评价中医药干预疗效的最有力措施。

安全性指标用以评价中药制剂的临床应用的安全性,通过监测不良反应、血常规、肝功能、肾功能等指标,以观察中医药治疗期间不良事件的发生情况。安全性评价在药物临床试验中和有效性评价同等重要[18],RCT 的安全性指标采集是系统评价中进行安全性评价的基础。

本次文献调查发现,中医药治疗 CHF 的疗效评价指标多组合应用,但涉及指标数量过多,且选择缺乏规范性,不同研究结局指标选择差异大,纳入文献中半数以上指标应用率低,表明目前 CHF 缺乏研究者普遍认可的疗效评价指标体系。随着循证医学的发展,证据质量受到研究人员及临床医生的高度重视,系统评价和 Meta 分析成为获得高质量临床证据的重要手段。证据的获取是从个体到群体的过程,应用则是医生将群体证据结合自己判断运用到个体的过程。现阶段疗效评价指标应用不统一、不规范,进行系统评价时无法横向合并,从个体到群体的过程难以实现,将直接影响系统评价的证据水平和等级。邢冬梅等[19]提出的中医临床研究的核心结局指标集(core outcome set of effectiveness trials of traditional Chinese medicine,COS-TCM)概念可引入 CHF 结局指标选择中,以明确 CHF 中医临床研究中必须报告的、结局指标最小集合。COS-TCM 的建立可提高临床研究结局指标报告的一致性,有助于增加证据的可靠性。COS 的构建主要通过德尔菲法和共识会议[20],为降低疗效指标选择过程的主观性,可结合现代数学方法(如 Logistic 回归分析、聚类分析、主成分分析法、因子分析法等)[21],建立 COS-TCM,以提高中医临床疗效评价的研究质量。

[参考文献]

[1] 胡智超,葛利达,柳涛,等. 真实世界研究中如何关注中西药相互作用的安全性评价[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(11):1158-1162.

[2] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 心力衰竭合理用药指南(第 2 版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(7):1-78.

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

[4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

[5] YANCY C W,JESSUP M,BOZKURT B,et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure:executive summary:a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation,2013,128(16):1810-1852.

[6] 朱敏,李思宁. 中医药治疗慢性心力衰竭的研究进展[J].

中成药,2018,40(8):1804-1807.
[7] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组,中国医师协会心力衰竭专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018[J]. 中华心血管病杂志,2018,46(10):760-789.
[8] 张国顺,白义萍,王小兰,等. 葶苈子抗心衰有效组分筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(4):118-125.
[9] 姜云耀,孙明谦,马博,等. 组学技术在现代中药药理研究中的应用与思考[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2018,20(8):1287-1295.
[10] 郭新峰,赖世隆,梁伟雄. 中医药临床疗效评价中结局指标的选择与应用[J]. 广州中医药大学学报,2002,19(4):251-255.
[11] 王贤良,刘洪伟,毛静远,等. 基于中国文化改良明尼苏达心力衰竭生存质量量表的条目筛选[J]. 中医杂志,2016,57(1):22-24,31.
[12] 陈浩,邓悦. 冠心病心绞痛代谢组学的证候客观化研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2017,19(5):797-803.
[13] 徐小国,蒋萌. 替代指标在临床试验中的应用与局限性[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(10):1194-1197.
[14] World Health Organization. Consultation meeting on traditional and modern medicine:harmonizing the two approaches[R]. Beijing:WHO,1996:16.
[15] 王宝囡,夏兴凤. 血清 NT-pro-BNP 与 cTnI 预测慢性心力衰竭病人心脏终点事件的价值[J]. 全科医学临床与教育,2015,13(3):259-261.
[16] LICHSTEIN E,SHARMA A. Changing endpoints for heart failure studies[J]. J Am Coll Cardiol,2018,71(23):2653-2655.
[17] LEVIN J S,GLASS T A,KUSHI L H,et al. Quantitative methods in research on complementary and alternative medicine. A methodological manifesto. NIH Office of Alternative Medicine[J]. Med Care,1997,35(11):1079-1094.
[18] 刘玉秀,姚晨,陈峰,等. 随机对照临床试验的安全性评价[J]. 中华男科学,2004,10(1):74-79.
[19] 邢冬梅,张俊华,张伯礼. 中医临床研究核心结局指标集形成路径[J]. 中华中医药杂志,2014,29(5):1352-1355.
[20] 邱瑞瑾,孙杨,胡嘉元,等. 临床研究中选择结局指标测量工具的方法[J]. 中国循证医学杂志,2018,18(2):238-243.
[21] 毕冬雪,戴国华,高武霖,等. 现代数学方法与中医临床疗效评价终点指标选择思路[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(5):697-701.

(上接第 765 页)

[7] 魏华民,李杨帆,俞静,等. 从中医学角度浅析新型冠状病毒肺炎愈后遗症防控[J]. 世界中医药,2020,15(2):166-171.
[8] 宋乃光. 膜原证与达原饮类方探讨[J]. 北京中医药大学学报,1998,21(6):12-15.
[9] 贺煜竣,邢博文,杨凌毓,等. 从膜原理论探讨达原饮对新型冠状病毒肺炎早期的治疗[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(3):692-696.
[10] 朱振刚,张玉萱,刘超武,等. 试论下法在新型冠状病毒肺炎中的应用[J]. 天津中医药,2020,37(4):365-367.
[11] WOLFEL R,CORMAN V M,GUGGEMOS W,et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019[J]. Nature,2020,581(7809):465-469.
[12] 李宝林,李芹,吴刚,等. 15 例 COVID-19 患者治疗后痰、粪便标本新型冠状病毒核酸检测结果比较[J]. 中国感染控制杂志,2020,19(3):239-244.
[13] 吴欢,夏露,孙永顺,等. 下法在新型冠状病毒肺炎中的运用[J]. 上海中医药杂志,2020,54(6):12-15.
[14] 苏颖. 新型冠状病毒肺炎与五运六气异常气候及其趋势的分析[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(2):205-208.
[15] 张维骏,刘润兰,张波. 新型冠状病毒肺炎之五运六气解析[J]. 中华中医药学刊,2020,38(3):10-12.
[16] 洪炳杰,陈晓彤. 新型冠状病毒肺炎各地中医药诊疗方案的中医证素分布与遣方用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(3):109-112.
[17] HE T Y,XU C L,KRAMPE N,et al. High-fat diet exacerbates SIV pathogenesis and accelerates disease progression[J]. J Clin Invest,2019,129(12):5474-5488.
[18] 薛鸿浩,张惠勇,鹿振辉,等. 66 例普通型新型冠状病毒肺炎恢复期患者中医临床特征分析[J]. 上海中医药杂志,2020,54(5):46-49.
[19] 田发念,柯佳,陈俊,等. 新型冠状病毒肺炎患者恢复期中医症状调查与分析[J]. 医药导报,2020,39(5):637-639.

韩雪治疗急性期大叶性肺炎用药规律研究

潘丹萍,李前前

(郑州大学附属儿童医院,河南 郑州 450053)

指导 韩 雪

[摘要] 目的:分析韩雪治疗急性期大叶性肺炎的用药规律。方法:收集 2019 年 3 月至 2020 年 2 月韩雪在郑州大学附属儿童医院中医科病房诊治的急性期大叶性肺炎患儿的中药处方,应用频数分析、因子分析、聚类分析等方法进行挖掘整理,分析组方用药规律。结果:共收集处方 301 首,涉及 68 味中药,其中使用频次>20 次的药物有 33 味,以解表药、清热药、化痰止咳平喘药为主,核心处方药物为:蜜麻黄、炒苦杏仁、石膏、甘草、芦根、桃仁、薏苡仁、法半夏、桔梗、瓜蒌、黄连、浙贝母、鱼腥草,常用配伍药物有 9 组。结论:韩雪治疗急性期大叶性肺炎以清热涤痰、化湿开结、活血排脓为基本治则,临证把握病机,随证加减。

[关键词] 大叶性肺炎;急性期;韩雪;频数分析;因子分析;聚类分析;清热涤痰;化湿开结;活血排脓;用药规律

[中图分类号] R256.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0788-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.014

Study on Medication Regularity of HAN Xue in Treatment of Lobar Pneumonia in Acute Stage

PAN Danping,LI Qianqian Mentor:HAN Xue

(Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University,Zhengzhou 450053,China)

Abstract **Objective**:To analyze the medication regularity of HAN Xue in the treatment of lobar pneumonia in the acute stage. **Methods**:The prescriptions of traditional Chinese medicine(TCM) for children with acute lobar pneumonia diagnosed and treated by HAN Xue in the TCM ward of Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University from March 2019 to February 2020 were collected,mined and sorted out by frequency analysis,factor analysis,cluster analysis and other methods to analyze the regularity of prescription and medication. **Results**:Total 301 prescriptions were collected involving 68 Chinese medicinal herbs. Among them,33 herbs were used more than 20 times, mainly including medicinals for relieving exterior syndrome,medicinals for clearing heat and medicinals for resolving phlegm and relieving cough and asthma. The core prescriptions include:Mimahuang(Ephedrae Herba Praeparata Cum Melle),Chaokuxingren(Armeniacae Semen Amarum),Shigao (Gypsum),Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma),Lugen (Phragmitis

[收稿日期] 2020-07-07

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项课题(编号:2019ZY3012);2020 年度河南省中医药科学研究专项课题(编号:20-21ZY2094);韩雪名中医学术经验研究工作室建设项目(批文号:zsmzy201810)

[作者简介] 潘丹萍(1992-),女,河南郑州人,医学硕士,主要从事小儿呼吸系统疾病的中医药治疗。

[通信作者] 韩雪(1968-),女,河南周口人,教授,主任医师,硕士研究生导师,主要从事小儿呼吸系统疾病的中医药治疗,邮箱:hanxuezyk@126.com。

Rhizoma), Taoren(Persicae Semen), Yiyiren(Coicis Semen), Fabanxia(Pinelliae Rhizoma Praeparatum), Jiegeng (Platycodon Radix), Gualou (Trichosanthis Fructus), Huanglian (Coptidis Rhizoma), Zhebeimu (Fritillariae Thunbergii Bulbus) and Yuxingcao(Houttuyniae Herba). There were 9 groups of commonly used combinations of medicinal pairs. **Conclusions**: HAN Xue's treatment of lobar pneumonia in the acute stage is based on clearing heat and removing phlegm, resolving dampness and dissipating mass, activating blood and expelling pus, adding and subtracting medicinals according syndromes by grasping the pathogenesis.

Keywords lobar pneumonia; acute stage; HAN Xue; frequency analysis; factor analysis; cluster analysis; clearing heat and removing phlegm; resolving dampness and dissipating mass; activating blood and expelling pus; medication regularity

大叶性肺炎是由细菌、支原体、病毒、真菌等混合或单一感染引起的急性肺组织炎症，影像学表现为肺段或肺叶性均匀一致的大片状密度增高阴影[1-2]。本病发病率逐年增加，随着时代的变迁及广谱抗生素的大量应用，临床表现、病原谱等发生了极大的变化，耐药菌逐渐增多，给西医治疗带来一定的困难[3-5]。韩雪为河南中医药大学硕士研究生导师，郑州市首届名中医，郑州大学附属儿童医院中医科主任，第五批全国名老中医学术经验继承人，从事中医临床工作近 30 年，擅长应用经方治疗小儿呼吸系统疾病，对治疗大叶性肺炎经验丰富、见解独到。本研究应用频数分析、因子分析、聚类分析等方法[6-7]，对所收集的韩雪治疗儿童急性期大叶性肺炎的中药处方进行挖掘整理，分析其组方、加减配伍规律，总结用药经验。

1　资料与方法

1.1　资料来源

收集 2019 年 3 月 1 日至 2020 年 2 月 29 日，于郑州大学附属儿童医院中医科经韩雪诊治的急性期大叶性肺炎住院患者的病历资料。

1.2　纳入标准

①急性期大叶性肺炎诊断明确；②年龄≥3 个月，且≤14 岁；③发病后病程≤1 个月；④病历资料完整。

1.3　排除标准

①未口服中药或口服中药依从性差者；②治疗期间病情加重，合并并发症、呼吸衰竭或其他严重心、肾功能不全者。

1.4　数据标准化

参考《中药大辞典》《中药学》[8-9]，将中药名称进行标准化处理，如“杏仁”统一为“炒苦杏仁”，“浙贝”“川贝”统一为“浙贝母”“川贝母”，“蝉衣”统一为“蝉蜕”，“花粉”统一为“天花粉”，“薏米”统一为“薏苡仁”等。

1.5　处方的录入与核对

使用 Excel 2016 建立数据库，由 2 位录入员分别录入数据，并进行 2 次录入校验；由专人采用定期或不定期、全部或部分随机抽查的办法检查录入系统中药信息，录入人员及时予以补充或纠正。

1.6　统计学处理

本研究在数据标准化录入完毕后，建立 Excel 2016 数据库，使用 Excel 软件对处方中药进行频数分析，使用 SPSS 20.0 软件对处方中药进行因子分析降维，再对公因子进行聚类分析。

2　研究结果

2.1　药物频次分析

本研究共录入治疗急性期大叶性肺炎处方 301 首，使用药物共 68 味，其中使用频次＞20 次的中药有 33 味，将 33 味药物的出现频次按照从高到低依次排序，见表 1。

2.2　中药分类分析

将频次＞20 次的 33 味中药参照《中药学》按功效分类[9]，使用频次较多的为解表药、清热药、化痰止咳平喘药等，各个类别及频次见表 2。

2.3　基于因子分析、聚类分析的组方规律

2.3.1　因子分析　为更全面的分析组方规律，经反复探索，将出现频次≥5 次的药物进行因子分析，经 KMO 和 bartleet 的检验，KMO 值为 0.643，$P<0.001$，提示因子分析结果可靠。根据载荷系数大于 0.4 的原则，共提取出 13 个公因子，累及贡献率为 72.54%，各公因子药物组成及载荷系数见表 3。

本研究通过因子分析得出 13 个公因子，经分析后，除 F13 外，其余均符合实际用药经验，其中，公因子 F1、F2、F4、F5、F7、F8、F9、F10、F11 为临证常用配

表 1　韩雪治疗急性期大叶性肺炎处方药物频次分析　　次/百分比

药物	频次	药物	频次	药物	频次
芦根	298(99.0)	柴胡	120(39.9)	陈皮	37(12.3)
炒苦杏仁	297(98.7)	浙贝母	116(38.5)	牡丹皮	36(12.0)
蜜麻黄	295(98.0)	桑白皮	103(34.2)	茯苓	36(12.0)
薏苡仁	290(96.3)	黄连	100(33.2)	紫苏子	33(11.0)
桃仁	287(95.3)	鱼腥草	88(29.2)	款冬花	32(10.6)
甘草	269(89.4)	生姜	61(20.3)	五味子	32(10.6)
法半夏	259(86.0)	桂枝	52(17.3)	细辛	29(9.6)
石膏	259(86.0)	白芍	50(16.6)	厚朴	28(9.3)
桔梗	212(70.4)	紫菀	49(16.3)	炒枳实	26(8.6)
瓜蒌	166(55.1)	大黄	48(15.9)	僵蚕	22(7.3)
黄芩	138(45.8)	葶苈子	45(15.0)	蝉蜕	20(6.6)

表 2　韩雪治疗急性期大叶性肺炎处方药物分类分析

功效分类	药物(频次)
解表药	蜜麻黄(295)、柴胡(120)、生姜(61)、桂枝(52)、细辛(29)、蝉蜕(20)
清热药	芦根(298)、石膏(259)、黄芩(138)、黄连(100)、鱼腥草(88)、牡丹皮(36)
泻下药	大黄(48)
化湿药	厚朴(28)
利水渗湿药	薏苡仁(290)、茯苓(36)
理气药	陈皮(37)、炒枳实(26)
活血化瘀药	桃仁(287)
化痰止咳平喘药	炒苦杏仁(297)、法半夏(259)、桔梗(212)、瓜蒌(166)、浙贝母(116)、桑白皮(103)、紫菀(49)、葶苈子(45)、紫苏子(33)、款冬花(32)
平肝息风药	僵蚕(22)
补虚药	甘草(269)、白芍(50)
收涩药	五味子(32)

表 3　韩雪治疗急性期大叶性肺炎处方各公因子的药物组成及载荷系数

公因子	药物(载荷系数)
F1	射干(0.909)、款冬花(0.796)、紫菀(0.633)、大枣(0.571)、生姜(0.502)
F2	柴胡(0.768)、黄芩(0.716)
F3	浙贝母(0.641)、鱼腥草(0.598)、黄连(0.556)、瓜蒌(0.491)
F4	通草(0.882)、滑石(0.823)、淡竹叶(0.758)、厚朴(0.748)
F5	干姜(0.917)、细辛(0.725)、五味子(0.689)
F6	薏苡仁(0.872)、桃仁(0.866)、芦根(0.723)
F7	蝉蜕(0.939)、僵蚕(0.937)
F8	陈皮(0.894)、茯苓(0.874)
F9	川贝母(0.852)、麦冬(0.774)
F10	附子(0.843)、败酱草(0.828)
F11	大黄(0.815)、牡丹皮(0.782)
F12	蜜麻黄(0.771)、炒苦杏仁(0.582)、石膏(0.468)
F13	地龙(0.655)、葶苈子(0.516)、紫苏子(0.432)

伍药对,具体为:F1:射干、款冬花、紫菀、大枣、生姜,F2:柴胡、黄芩,F4:通草、滑石、淡竹叶、厚朴,F5:干姜、细辛、五味子,F7:蝉蜕、僵蚕,F8:陈皮、茯苓,F9:川贝母、麦冬,F10:附子、败酱草,F11:大黄、牡丹皮。

2.3.2　聚类分析　对因子分析结果中出现频率>30%的公因子进行聚类分析。其中,甘草、法半夏、桔梗三味中药由于载荷系数小于 0.4,未提取出公因子,但组方中出现频率>60%,再次聚类分析。结合树状图、临床经验,共 15 味中药聚为三类,分别为:“蜜麻黄、炒苦杏仁、芦根、桃仁、薏苡仁、甘草、石膏、法半夏、桔梗”“瓜蒌、黄连、浙贝母、鱼腥草”“柴胡、黄芩”,见图 1。

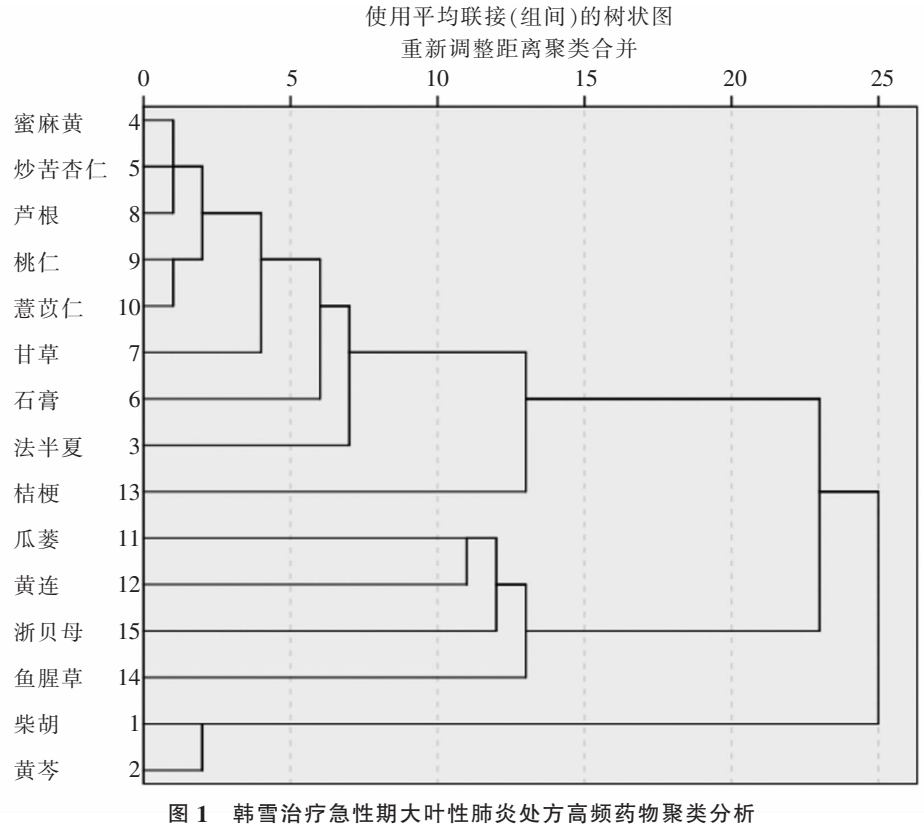


图 1　韩雪治疗急性期大叶性肺炎处方高频药物聚类分析

结合因子分析结果和临证经验,提取出核心处方:蜜麻黄、炒苦杏仁、石膏、甘草、芦根、桃仁、薏苡仁、法半夏、桔梗、瓜蒌、黄连、浙贝母、鱼腥草。

3　讨论

大叶性肺炎多起病急骤,以发热、咳嗽、胸痛、咯脓痰、呼吸气促等为特征,严重者并发肺脓疡、肺坏死等。《金匮要略·肺萎肺痈咳嗽上气病脉证治第七》记载:“风伤皮毛,热伤血脉,风舍于肺,其人则咳……热之所过,血为之凝滞,蓄结痈脓”。又言:“若口中辟辟燥,咳即胸中隐隐痛,脉反滑数,此为肺痈,咳唾脓血”[10]。韩雪认为,本病归属于中医学肺痈范畴,病理演变可分为初期、成痈期、溃脓期、恢复期四期,急性期肺炎多处于初期、成痈期,如治不得法,则血败肉腐而溃脓,影响预后。通过频数分析将 33 味常用中药归类,发现以解表药、清热药、化痰止咳平喘药使用较频繁,另可见化湿利水、理气活血、泻下、补虚、收涩等各类药物,临证把握病机、加减灵活。

本研究采用频数分析、因子分析、聚类分析的方法,准确提取出核心处方,首先将频次≥5 次的药物进行因子分析,再对高频药物、公因子聚类,结合临证经验[11-12],提取出核心处方(蜜麻黄、炒苦杏仁、石膏、甘草、芦根、桃仁、薏苡仁、法半夏、桔梗、瓜蒌、黄连、浙贝母、鱼腥草),本方由麻杏石甘汤、小陷胸汤、千金苇茎汤、桔梗汤加浙贝母、鱼腥草而成。《四圣心源·杂病解上》指出:“肺痈者,湿热之郁蒸也……湿旺肺郁,风闭皮毛,正气收敛,营郁为热,热邪内闭,蒸其痰涎,而化痈脓故也。”[13]如素体湿热,肺脾不足,邪热犯肺,致肺气郁闭,失于治节,炼津成痰,脾失健运,痰湿内生,蕴而化热,肺脾俱病,热邪内伤津血,郁蒸痰涎,痰瘀互结,酿毒成痈[14],湿、热、瘀邪胶

着为患，治疗当以清热涤痰、化湿开结、活血排脓为法。方中麻杏石甘汤为张仲景治疗邪热壅肺的代表方，其中石膏之量倍于麻黄，可借助麻黄宣发之力宣散肺热，增强清热泻肺的作用，如热势明显，临证常增加石膏的用量至 5:1，以清泄肺热。小陷胸汤中黄连苦降，清泻热结，半夏辛温，化痰开结，瓜蒌甘寒滑润，既能助黄连、法半夏清热化痰开结，又能润下通便，全方辛开苦降、具有清热涤痰开结的功效。千金苇茎汤出自《备急千金要方》，为治疗肺痈的主方，不论脓之将成或已成，皆可用之[15]，方中苇茎多用芦根，芦根甘寒，善清肺热，利小便，薏苡仁甘淡微寒，上清肺热而排脓，下利肠胃而渗湿，桃仁活血逐瘀，可助消痈。桔梗汤出自《金匮要略》记载："咳而胸满，振寒脉数，咽干不渴，时出浊唾腥臭，久久吐脓如米粥者，为肺痈，桔梗汤主之"[10]。由桔梗、甘草两味药组成，为治疗肺痈的经典方，方中桔梗宣肺行瘀而排脓，被称为开提肺气之要药，祛痰排脓之圣药[16]。核心处方中再加入鱼腥草助清肺解毒消痈之力，浙贝母增清热化痰散结之功，纵观全方，共奏清热涤痰、化湿开结、活血排脓之效。

通过因子分析共提取出 13 个公因子，得出 9 组临床常用配伍药对，其中 F1：射干、款冬花、紫菀、大枣、生姜：温肺散寒，化饮涤痰，用于水寒射肺，肺寒气逆，症见咳喘、痰多，取射干麻黄汤之意；F2：柴胡、黄芩：柴胡疏散少阳半表之邪，黄芩清泄少阳半里之热，为和解少阳的基本结构，取小柴胡汤之意；F4：通草、滑石、淡竹叶、厚朴：宣畅气机，清利湿热，舌苔厚腻、湿热为患者用之，取三仁汤之意；F5：干姜、细辛、五味子：温肺化饮，敛肺止咳，用于外感风寒，痰饮阻肺，症见咳喘、痰涎清稀色白，取小青龙汤之意；F7：蝉蜕、僵蚕：为虫类药，归肺、肝经，疏风解痉，化痰止咳，用于咳嗽剧烈，夜间阵发性痉挛性咳嗽；F8：陈皮、茯苓：理气健脾，渗湿化痰，用于病程后期，余邪未尽，肺脾气虚者；F9：川贝母、麦冬：养阴润肺，止咳化痰，用于病程后期，肺热日久，耗伤肺阴；F10：附子、败酱草：与薏苡仁合方，取薏苡附子败酱散之意，方中附子辛热，扶助阳气，败酱草苦寒，清热消痈，破瘀排脓，合薏苡仁清热利湿除湿热之标，健脾利湿除生湿之源，起到排脓消痈、温阳散结的作用，用于久病邪气盛实而正气虚衰者；F11：大黄、牡丹皮：荡热逐瘀，取大黄牡丹汤之意。

综上所述，急性期大叶性肺炎多以湿、热、瘀邪胶着为患，治则以清热涤痰、化湿开结、活血排脓为大法，核心处方由麻杏石甘汤、小陷胸汤、千金苇茎汤、桔梗汤加减而成，病程后期可见气虚、阴虚、阳虚等证，临证需把握病机，寒、热、温、凉并用，祛邪扶正，灵活加减。

[参考文献]

[1] 张雪静，吴福玲，何潇，等. 儿童大叶性肺炎 1040 例临床分析[J]. 中国医药指南，2018，16(28)：87-88.

[2] 江载芳，申昆玲，沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2015：2262-2263.

[3] 许玉玲，王若琳，李东晓，等. 457 例河南儿童大叶性肺炎病原学及流行病学特征分析[J]. 中国实用医刊，2019，46(20)：14-16.

[4] SAMONINI A，GROSSE C，ASCHERO A，et al. Congenital pneumonia owing to mycoplasma pneumoniae[J]. J Pediatr，2018(203)：460-460.

[5] 李娜，穆亚平，陈静，等. 淋巴细胞亚群绝对计数对儿童难治性肺炎支原体肺炎的早期预测作用[J]. 中国当代儿科杂志，2019，21(6)：511-516.

[6] 黄科，贺梅红. 基于数据挖掘中药治疗学龄前儿童呼吸系统疾病用药规律分析[J]. 山东中医药大学学报，2019，43(4)：354-358，392.

[7] 冯双双，李运伦，齐冬梅，等. 原发性高血压患者中医证候分布特征及其与年龄相关性研究[J]. 山东中医药大学学报，2018，42(6)：11-14，31.

[8] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海：上海科学技术出版社，2006.

[9] 高学敏. 中药学[M]. 北京：人民卫生出版社，2012：51-524.

[10] 张仲景，王叔和，林亿，等. 金匮要略方论[M]. 北京：中国中医药出版社，2009：35-38.

[11] 赵丽娜，韩雪，葛国岚，等. 韩雪教授麻杏石甘汤合千金苇茎汤治疗小儿肺炎喘嗽的经验[J]. 中国中医药现代远程教育，2016，14(21)：65-67.

[12] 赵丽娜，韩雪，葛国岚，等. 韩雪教授浅谈小儿肺炎喘嗽治疗法则体会[J]. 中医临床研究，2017，9(28)：32-34.

[13] 黄元御. 四圣心源[M]. 北京：中国中医药出版社，2009：106.

[14] 孙丹，李新民，韩耀巍，等. 从湿热论治小儿肺炎喘嗽[J]. 中医杂志，2017，58(22)：80-82.

[15] 边佳萍. 麻杏石甘汤合千金苇茎汤化裁方治疗痰热型咳嗽临床观察[J]. 实用中医药杂志，2016，32(7)：645-646.

[16] 祝恒健，黄凯锋，王维亮，等. 经方中桔梗的应用规律[J]. 中华中医药杂志，2019，34(9)：4391-4393.

中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症用药规律分析

陈天鹏[1],陈　琪[1],丰　杰[1],刘　康[2],史晓林[2]

(1.浙江中医药大学第二临床医学院,浙江 杭州 310053; 2.浙江省新华医院,浙江 杭州 310005)

[摘要] 目的:分析近年来在中文期刊发表的中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症(GIOP)的相关文献,总结其用药规律。方法:通过万方数据知识服务平台、中国知网、维普期刊资源整合服务平台检索治疗GIOP的中药复方,使用古今医案云V1.5.7,SPSS 23.0软件统计及分析GIOP所涉及的中药用药频率,通过聚类分析、关联分析探讨中药复方治疗GIOP的用药规律。结果:通过检索,筛选出中药复方27首,中药78味,用药频次191,平均每剂中药7味。其中得出高频中药10味(频率>10%),从高到低依次为茯苓、山药、熟地黄、当归、山茱萸、淫羊藿、白术、甘草、泽泻、黄芪。以强筋骨、健脾渗湿、补肾阳、滋肾阴、补益肝肾、活血化瘀药最常用,四气以温、平、微温为主,五味以甘辛苦多见,归经多为肾脾肝。聚类统计后本研究得到8类药组,关联度统计后得到2类药组。结论:通过统计分析,治疗GIOP的中药复方以强筋骨、补肝肾、健脾渗湿、活血化瘀为用药规律,从而为临床组方、用药提供数据支撑。

[关键词] 糖皮质激素;骨质疏松症;中药复方;聚类分析;关联分析;用药规律
[中图分类号] R274.9　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0793-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.015

Analysis on Medication Regularity of Traditional Chinese Compound Formula in Treatment of Glucocorticoid Induced Osteoporosis

CHEN Tianpeng[1],CHEN Qi[1],FENG Jie[1],LIU Kang[2],SHI Xiaolin[2]

(1.Second Clinical Medical College of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine,Hangzhou 310053,China;2.Xinhua Hospital of Zhejiang Province,Hangzhou 310005,China)

Abstract **Objective**:To analyze the articles using traditional Chinese compound formula for the treatment of glucocorticoid induced osteoporosis(GIOP) published recently in Chinese journals,and to summarize its medication regularity. **Methods**:Traditional Chinese compound formulas for GIOP were searched on Wanfang Data Knowledge Service Platform,China National Knowledge Internet and Weipu Journal Resource Integration Service Platform. Ancient and Modern Medical Records Cloud V1.5.7 and SPSS 23.0 Software were used to count and analyze the medication frequency of Chinese medicines involved in GIOP. Cluster analysis and correlation analysis were used to explore the medication regularity of traditional Chinese compound formula in the treatment of GIOP. **Results**:Through search and screening,total 27 traditional Chinese compound formulas were selected,involving 78 Chinese

[收稿日期] 2021-01-07
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81873129)
[作者简介] 陈天鹏(1996-),男,江西峡江人,2020年级硕士研究生,研究方向:中医药防治骨质疏松研究。电话:15279137993,邮箱:1578379054@qq.com。
[通信作者] 史晓林(1963-),男,主任医师,教授,博士研究生导师,临床骨科医学博士后,主要从事中医药防治骨质疏松研究。邮箱:xlshi-2002@163.com。

herbal medicines,and the frequency of medication was 191,with an average of 7 Chinese herbal medicines. Among them,there were 10 high-frequency Chinese medicines(frequency＞10%),from high to low including: Fuling (Poria),Shanyao (Dioscoreae Rhizoma),Shudihuang (Rehmannia Radix Praeparata),Danggui (Angelicae Sinensis Radix),Shanzhuyu(Corni Fructus),Yinyanghuo(Epimedii Folium),Baizhu(Atractylodes),Gancao(Glycyrrhizae Radix et Rhizoma),Zexie(Alismatis Rhizoma) and Huangqi(Astragali Radix). The most commonly used Chinese medicines were to strengthen the muscles and bones,invigorate spleen and drain dampness,tonify kidney yang,nourish kidney yin,tonify and replenish liver and kidney,and activate blood and resolve stasis. The four qi were mainly warm,neutral,and slight warm. In terms of five flavors,sweet,pungent and bitter were mainly used. Meridians of kidney,spleen and liver were the main channel tropism. After clustering statistics, 8 medicinal groups were obtained in this study,and 2 medicinal groups were obtained after correlation statistics. **Conclusions**:This study summarized its medication regularity,which are strengthen the muscles and bones, replenishing liver and kidney,invigorating spleen and draining dampness,and activating blood and resolving stasis,through statistical analysis of traditional Chinese compound formula in the treatment of GIOP,so as to provide reference for clinical prescriptions and supply data support for clinical medication selection.

Keywords glucocorticoid;osteoporosis;traditional Chinese compound formula;cluster analysis;correlation analysis;medication regularity

糖皮质激素(GC)在免疫抑制,消除炎症上有良好的功效,因此,在临床上使用较多[1]。但由此造成的问题也日益凸显,糖皮质激素性骨质疏松症(GIOP)已经成为了排在老年性骨质疏松症以及绝经后骨质疏松症的第三大骨质疏松症[2]。近年来,大量中医药防治 GIOP 的研究表明,中医药在 GIOP 的防治上确有成效[3]。GIOP 和脆性骨折是使用 GC 后常见的两种并发症[4]。然而,目前,美国食品和药物管理局(FDA)批准用于治疗(GIOP)只有 4 种药物:唑来膦酸、阿仑膦酸、特立帕肽、利塞膦酸盐[5]。但是,由于 4 种药物存在的不良反应和个体差异性,在临床上使用往往有一定局限性。而中医药在其辨证论治、整体治疗、兼顾他病、不良反应小等方面,较西药有一定优势。但是,使用中药复方治疗 GIOP 同样有一定的局限性,由于中医辨证论治的特点,往往是一证一方,一人一方,而且处方也随诊治医生的经验不同而不同,缺乏对 GIOP 这一疾病整体用药的认识,没有数据支撑其处方规律而仅凭经验来开具处方。本研究旨在通过对 GIOP 中药复方的数据分析统计总结治疗 GIOP 用药规律,为临床组方原则提供数据支撑,为临床精准组方用药提供参考。

1 资料和方法

1.1 数据来源

通过中国知网、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台进入高级检索,以糖皮质激素性骨质疏松或激素性骨质疏松 + 自由词(中医药或者中药复方或者中成药)为主题词。

1.2 纳入标准

①有提及明确治疗 GIOP 的中药方剂、中成药;②随机对照试验(RCT)证明能明显改善 GIOP 患者症状的中药处方。

1.3 排除标准

①排除单味药;②排除复方提取物,排除重复的方剂。

1.4 数据规范及标准化

丹皮录入为牡丹皮。明确地黄是生地黄还是熟地黄,芍药是白芍还是赤芍。把山萸肉和山茱萸归为同一类,川断归为续断。

1.5 数据录入和提取

将符合标准的中药复方录入 Microsoft Excel 2010 软件中,横坐标设置为中药名称,纵坐标为方剂名,若复方包括这个中药便输入“1”,若没有此中药便输录“0”,双人输录,一人核对,以保证数据录入的准确性。

1.6 数据分析

把输录的 Excel 表传到古今医案云进行分析,采用云平台中数据挖掘模块分析中药使用的频率,中药的属性,如四气、五味、归经。使用 SPSS 23.0 聚

类分析统计以及关联分析统计。

2　结果

2.1　纳入中药复方情况

经过筛选,有 27 首中药复方符合纳入标准,方中出现中药 68 味,使用总频次 192。中药频次统计软件筛选出排名前 10 位的中药(频率＞10%),从高到低依次是茯苓、山药、当归、菟丝子、白术、熟地黄、山茱萸、淫羊藿、黄芪、泽泻。见表 1。

表 1　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症使用频次居前 10 位的药物

序号	中药	频次	序号	中药	频次
1	茯苓	9	6	淫羊藿	7
2	山药	9	7	白术	7
3	熟地黄	8	8	甘草	6
4	当归	8	9	泽泻	5
5	山茱萸	7	10	黄芪	5

2.2　功效分析

通过对治疗 GIOP 的中药复方所涉及的中药功效按照频次从高到低排列,排在前 10 位的功效为强筋骨、健脾渗湿、补肾阳、补肝、补脾养胃、补益肝肾、滋肾阴、活血化瘀、祛风湿、润肠通便。其中占比超过 5%的功效为强筋骨、健脾渗湿、补肾阳、补肝、补脾养胃、补益肝肾、滋肾阴、活血化瘀、祛风湿。见表 2。

表 2　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症频次居前 10 位的药物功效

序号	功效	频次	序号	功效	频次
1	强筋骨	23	6	补益肝肾	11
2	健脾渗湿	14	7	滋肾阴	10
3	补肾阳	14	8	活血化瘀	10
4	补肝	14	9	祛风湿	10
5	补脾养胃	13	10	润肠通便	9

2.2　四气五味及归经分析

通过对治疗 GIOP 中药复方所涉及中药四气五味归经,频数从高到低排列,百分比统计分析得到以下结论:中药所涉及四气为温、平、微温、微寒、寒、大热、凉、热。其中以温性药和平性药为主(占比＞20%)。见表 3。中药所涉及的五味主要以甘、辛、苦,为主(占比＞27%),见表 4。肾经、肝经、脾经列药物归经前三位(占比＞39.27%)。见表 5。

表 3　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症涉及药物的四气频次

序号	四气	频次	序号	四气	频次
1	温	56	5	寒	18
2	平	40	6	大热	4
3	微温	36	7	凉	2
4	微寒	20	8	热	2

表 4　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症涉及药物的五味频次

序号	五味	序号	五味	频次
1	甘	5	酸	14
2	辛	6	咸	11
3	苦	7	涩	10
4	淡	8	微苦	7

表 5　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症涉及药物的归经频次

序号	归经	频次	序号	归经	频次
1	肾	101	6	胃	28
2	肝	75	7	膀胱	11
3	脾	75	8	大肠	3
4	心	55	9	胆	3
5	肺	52	10	小肠	2

2.3　聚类分析

将用药频次排在前 30 位的中药进行聚类分析,使用绝对值距离和最短距离法进行分类,最后 30 味中药被分为 8 类。见图 1。

2.4　关联度分析

运用 SPSS 23.0 进行中药之间关联度分析,设置信度为 90%,支持度为 10%。筛选出提升度＞5.0,得到 21 个药组,21 个药组可分为两类。一类为白术,甘草 - 人参,来源于四君子汤;另一类 20 个药组都来源于六味地黄汤。见图 2。

4　讨论

4.1　GIOP 的现代认识及中医药治疗现状

GIOP 发病的内在机制还未完全研究清楚。目前研究发现,滥用 GC 是造成 GIOP 的主要原因,当 GC 使用的时间越长,剂量越大,GIOP 发生的可能就越大[6]。GC 还能使间充质干细胞转化成脂肪而非骨细胞[7]。在 GC 使用早期,GIOP 患者的骨代谢呈低转换,而在后期呈现出高转换[8]。关于 GIOP 信号通路研究

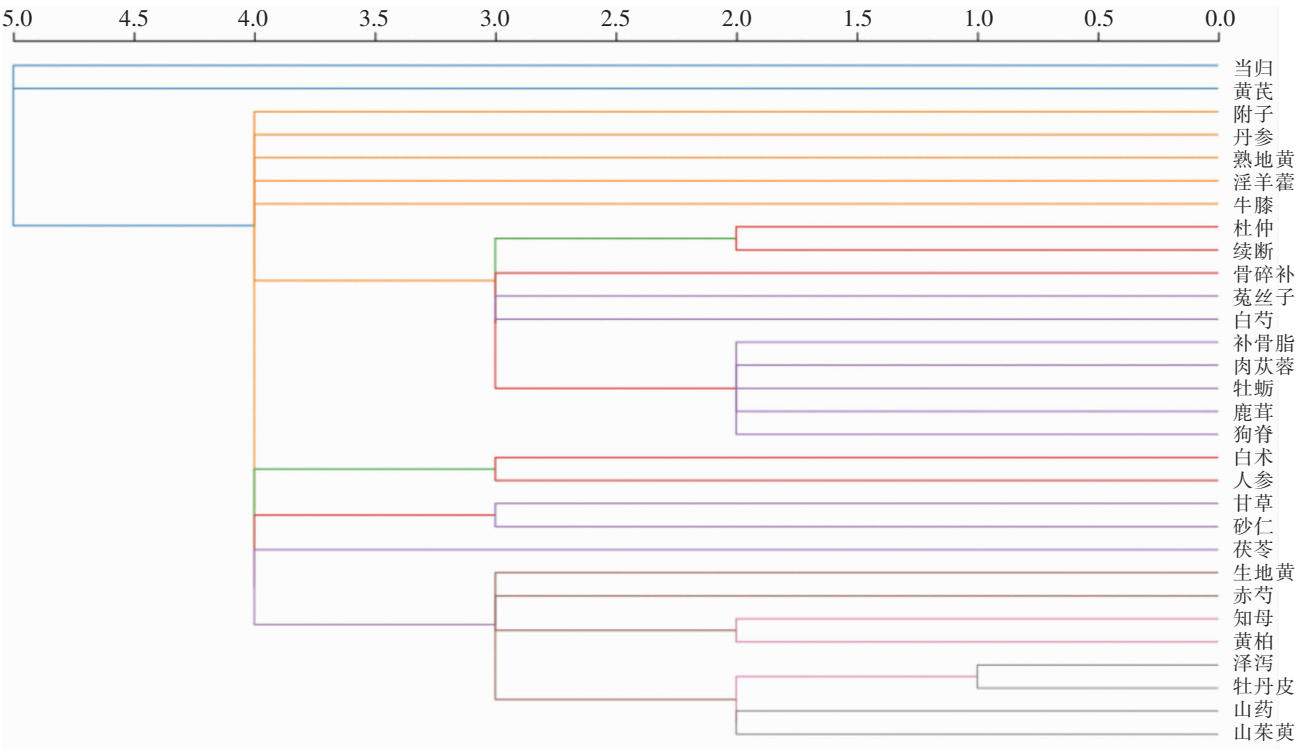


图 1　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症频次在前 30 位中药的聚类分析

排序	关联规则	支持度 / %	置信度 / %	提升度
1	人参-白术、甘草	11.111111	100.00	6.75
2	泽泻-牡丹皮	14.814814	100.00	5.4
3	泽泻-茯苓、山茱萸	18.518518	100.00	5.4
4	泽泻-茯苓、牡丹皮	14.814814	100.00	5.4
5	泽泻-牡丹皮、山药	14.814814	100.00	5.4
6	泽泻-牡丹皮、山茱萸	14.814814	100.00	5.4
7	泽泻-茯苓、山药、山茱萸	18.518518	100.00	5.4
8	泽泻-茯苓、牡丹皮、山药	14.814814	100.00	5.4
9	泽泻-茯苓、牡丹皮、山茱萸	14.814814	100.00	5.4
10	泽泻-牡丹皮、山药、山茱萸	14.814814	100.00	5.4
11	泽泻-茯苓、牡丹皮、山药、山茱萸	14.814814	80.00	5.4
12	牡丹皮-泽泻	14.814814	80.00	5.4
13	牡丹皮-茯苓、山茱萸	14.814814	80.00	5.4
14	牡丹皮-茯苓、泽泻	14.814814	80.00	5.4
15	牡丹皮-山药、泽泻	14.814814	80.00	5.4
16	牡丹皮-山茱萸、泽泻	14.814814	80.00	5.4
17	牡丹皮-茯苓、山药、山茱萸	14.814814	80.00	5.4
18	牡丹皮-茯苓、山药、泽泻	14.814814	80.00	5.4
19	牡丹皮-茯苓、山茱萸、泽泻	14.814814	80.00	5.4
20	牡丹皮-山药、山茱萸、泽泻	14.814814	80.00	5.4
21	牡丹皮-茯苓、山药、山茱萸、泽泻	14.814814	80.00	5.4

图 2　中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症关联度分析

发现，GC 干扰了 Wnt/β- 连环蛋白信号通路从而影响骨形成，GC 激活核因子 κB 受体活化因子-κB 受体活化因子配体 - 骨保护蛋白（RANK-RANKLE-OPG）信号通路，使破骨细胞存活时间更长而促进骨吸收[9]。总而言之，GIOP 的发生是多因素的结果，其发病机制还没有完全揭示清楚，值得进一步的研究和探索。

《黄帝内经》中有骨枯、骨萎的记载，与 GIOP 症状最为相近。《素问·痿论》曰："肾气热，则腰脊不举，骨枯而髓减，发为骨痿。"GIOP 的发生可能与肾相关[10]。现代研究也表明，在长时间使用 GC 后，患者的肾上腺皮质逐渐发生萎缩从而使其功能紊乱[11]。《脾胃论》曰："脾虚则肌肉削，肉削则骨枯"。脾为后天之本，脾胃运化正常，肾精才得以充养骨髓。脾主四肢，主运化，脾运化失常，营养物质就不能充养四肢肌肉骨骼，从而四肢痿废不用，继而活动量减少以及跌倒风险增加，OP 及骨折的风险更高[12]。研究发现，GC 影响胃肠吸收功能，导致维生素 D 和钙的不足，从而导致骨质疏松症[13]。疼痛是 GIOP 患者的一个常见的症状。笔者推测，GIOP 患者发生的疼痛可能与血瘀相关。血液是骨细胞的营养来源，血液瘀滞则骨细胞缺乏营养而凋亡。任志强等[14]的研究证实了这一推测，血瘀相关指标与骨密度、骨生化显著相关。

肾主骨而生髓，肾虚则骨痿髓减。张志达等[15]在研究左归丸对 GIOP 大鼠影响时发现，左归丸组比模型组，骨密度有显著上升。王剑等[16]研究发现，使用补肾益髓中药的小鼠，其肾组织 Msx2 mRNA 水平和骨密度明显上升。朱辉等[17]研究发现，补肾复方通过瞬时受体势（TRPV5）基因来控制骨吸收的活跃程度以增加骨密度。张国哲等[18]在补肾复方中药对 GIOP 的研究中发现：长期喂食 GC 的大鼠与空白组大鼠的高密度脂蛋白有明显降低，而使用补肾中药复方可以抵抗高密度脂蛋白下降。

肾气虚则骨髓失养，发为骨痿。李旭云等[19]针对骨质疏松肾虚血瘀的基本病机提出了益气温经治法，并创立专方强骨饮。在一项研究中发现，使用强骨饮的患者相比于使用仙灵骨葆胶囊的患者骨密度更高，强骨饮具体的作用机制还有待研究。

任玉娇等[20]认为，GC 在中医上属于温热之品，长时间使用 GC 首先会引起患者热 - 气虚 - 阴虚的病理过程。鞠洋等[21]研究发现，滋阴清热法能显著增加 GIOP 大鼠骨密度。

赵蓉等[22]在使用桃红四物干预 GIOP 石斑鱼模型的研究中发现，在桃红四物汤的干预下，GC 对石斑鱼的骨损害程度更低。基于此项研究推测，活血化瘀法对 GIOP 血瘀型患者有效。

4.2　本研究的临床意义

本研究发现在纳入研究的 27 首方中，其中以补肾方最多，其次为肝肾双补方剂，再其次是健脾方和活血化瘀方剂。此研究共纳入中药 78 味，用药频次名前 10 位的中药（频率＞10%），分别是茯苓、山药、当归、菟丝子、白术、熟地黄、山茱萸、淫羊藿、黄芪、泽泻。其中，以强筋骨药、补肝肾药、活血化瘀药、健脾渗湿药为主，主要药性为甘、辛、苦，四气主要为温平、微温，归经主要归肾经、肝经、脾经。

对阐述发病机制来说，从方剂类别、用药频率、以及主要药物归经，都说明治疗 GIOP 主要采用补肾、滋肝、健脾渗湿、活血化瘀等类药物。以方测证，我们可以推测 GIOP 患者主要以虚为主，其中虚又以肾虚、肝虚、脾虚为主，以瘀、湿为标，是一种本虚标实为特征的疾病。其中，通过使用药物归经来看，GIOP 病位主要涉及肾、肝、脾。

根据此项研究的用药分布，笔者据此推测出 GIOP 主要证型。GIOP 治疗主要以强筋骨、健脾渗湿、补肾阳、补肝、补养脾胃、补益肝肾、滋肾阴、活血化瘀为主要治法，因此，我们推测 GIOP 的证型分布以肾阳虚证、肾阴虚证、肝肾两虚证、脾虚湿盛证、血瘀证为主。赖丽钧[23]通过对 GIOP 患者进行证型评估发现，GIOP 分为 5 个证型，与笔者研究的结论大致相符。不同之处在于，本研究发现了 GIOP 脾虚湿盛证型，但其准确性还需要进一步证实。通过分析，对 GIOP 治疗药物选择有一定指导意义。结合 GIOP 病机，针对虚证用药，补肾选择淫羊藿、熟地黄、山茱萸、菟丝子等；健脾可选白术、山药、茯苓等。对于血瘀实证的患者，宜选用当归、桃仁、丹参等药物；对于痰湿实证，应选用茯苓、白术、泽泻。

聚类分析显示，治疗 GIOP 药物整体体现出强筋健骨、温肾壮阳、滋补肝肾、健脾渗湿、活血化瘀的治法规律。关联度分析得出的 21 个药组可以分为两类，一类是白术、人参 - 甘草，此药组源自于四君子汤，主要功效为健脾益气，说明四君子汤在治疗 GIOP 时，可作为基础方加减；而另 20 个药组都源自于六味地黄丸。在前期的研究中，已证实六味地黄汤对老年性骨质疏松症、绝经后女性骨质疏松症确有成效[24-25]。基于本研究，可以推测六味地黄丸在 GIOP 治疗中有效。

4.3 本研究的优势与不足

优势：本研究为 GIOP 临床组方规律提供了数据支持，而且从用药规律的总结验证了 GIOP 发病病位涉及肾肝脾，病机以虚为本，以血瘀和痰湿为标。其中，痰湿致病仍缺乏研究和论述，其准确性还需要更多研究加以证实。此外，推测六味地黄汤可能对 GIOP 患者有疗效。

不足：本研究纳入的方剂和中药较少，纳入文献质量参差不齐，而且所纳入中药有的缺乏剂量。在所纳入方剂中，各方剂在治疗 GIOP 疗效有差别，而本研究同等视之。因此，本研究结论只能为临床提供一个参考，还需要临床试验进一步证实。

[参考文献]

[1] 莫小凤，杨勇. 住院患者糖皮质激素药物使用情况及合理性分析[J]. 中国药物评价，2020，37(4)：306-309.

[2] 梁伟乔，钟诚，李宇明. 骨质疏松症的中医病因病机认识与治疗进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2020，26(1)：135-139.

[3] MOURI H，JO T，MATSUI H，et al. Impact of glucocorticoid supplementation on reducing perioperative complications in patients on long-term glucocorticoid medication：a propensity score analysis using a nationwide inpatient database[J]. Am J Surg，2020，220(3)：648-653.

[4] 林华，陈吉. 2017 年《英国骨质疏松症预防和治疗临床指南》解读(三)[J]. 中华健康管理学杂志，2018，12(4)：292-296.

[5] YANBEIY Z A，HANSEN K E. Denosumab in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis：a systematic review and meta-analysis[J]. Drug Des Devel Ther，2019，13：2843-2852.

[6] VENUTURUPALLI S R，SACKS W. Review of new guidelines for the management of glucocorticoid induced osteoporosis[J]. Curr Osteoporos Rep，2013，11(4)：357-64.

[7] RUBIN M R，BILEZIKIAN J P. Clinical review 151：the role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis：a re-examination of the evidence[J]. J Clin Endocrinol Metab，2002，87(9)：4033-4041.

[8] ADAMI G，SAAG K G. Glucocorticoid–induced osteoporosis update[J]. Curr Opin Rheumatol，2019，31(4)：388-393.

[9] 吕祥，程彬彬，杜娟，等. 糖皮质激素性骨质疏松症发病机制及其中药治疗研究概况[J]. 世界中医药，2011，6(2)：180-182.

[10] 宋光明，张莉. 基于治未病理论探讨从肝脾肾防治糖皮质激素性骨质疏松症[J]. 内蒙古中医药，2018，37(1)：107-108.

[11] 涂海涛，罗月中. 中医药防治肾病综合征大剂量激素性骨质疏松研究概况[J]. 中医杂志，2013，54(4)：349-351.

[12] 赵继荣，马同，邓强，等. 基于“脾主肌肉”理论探讨脾-肌肉-骨骼-骨质疏松性骨折间相关性[J]. 中国骨质疏松杂志，2019，25(1)：127-131.

[13] RAMANDEEP KAUR，MAKULA AJITHA. Formulation of transdermal nanoemulsion gel drug delivery system of lovastatin and its in vivo characterization in glucocorticoid induced osteoporosis rat model[J]. Drug Deliv Sci Technol，2019，52(3)：329-351.

[14] 任之强，阎晓霞，晋大祥，等. 原发性骨质疏松症血瘀与骨代谢关系研究[J]. 中华中医药杂志，2015，30(5)：1838-1840.

[15] 张志达，任辉，沈耿杨，等. 左归丸调控 DKK1 靶点防治糖皮质激素性骨质疏松[J]. 中国组织工程研究，2018，22(16)：2520-2525.

[16] 王剑，郑洪新，刘研，等. 补肾益髓中药复方对糖皮质激素性骨质疏松症大鼠肾组织 Osterix mRNA 及蛋白表达的影响[J]. 光明中医，2012，27(4)：673-677.

[17] 朱辉，郑洪新，杨芳，等. 补肾、健脾、活血中药对地塞米松诱导骨质疏松大鼠骨组织 TRPV5 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(6)：166-169.

[18] 张国哲，郑洪新，朱辉，等. 补肾中药对糖皮质激素性骨质疏松大鼠脂类代谢异常的调节作用[J]. 辽宁中医药大学学报，2011，13(6)：53-56.

[19] 李旭云，孙峰，李静伟，等. 益气温经方强骨饮治疗原发性骨质疏松症的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志，2014，20(8)：1003-1006.

[20] 任玉娇，张伟. 从补肾益气论防治糖皮质激素的不良反应[J]. 中医杂志，2016，57(15)：1345-1347.

[21] 鞠洋，曲宁宁，任艳玲. 滋阴清热法防治大鼠糖皮质激素性骨质疏松的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(3)：183-186，224.

[22] 赵蓉，蒋俊，肖世长，等. 桃红四物汤逆转斑马鱼模型糖皮质激素性骨质疏松的研究[J]. 药学学报，2019，54(2)：313-320.

[23] 赖丽钧. 糖皮质激素性骨质疏松症的中医证型分布特点[J]. 中医临床研究，2020，12(12)：123-124，126

[24] 汪荣贵. 六味地黄汤加味治疗老年骨质疏松的疗效评估[J]. 临床医药文献电子杂志，2020，7(32)：129.

[25] 孙美华. 六味地黄汤加减治疗绝经后骨质疏松症的临床观察[J]. 中外医学研究，2015，13(28)：50-55.

◆论著◆实验研究

雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响及马里苷在大鼠体内肠吸收特性研究

徐爱萍[1],薛文静[2],陈新梅[1],赵　元[3],程　伟[1]

(1.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355; 2.青岛市食品药品检验研究院,山东 青岛 266071;
3.山东中医药大学实验中心,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:探究雪菊水提物对肠组织形态的影响及雪菊水提物中马里苷在肠道的吸收机制。方法:将40只昆明小鼠按每组10只随机分为空白组及雪菊水提物低、中、高剂量组(0.25 g/kg、0.50 g/kg、1.00 g/kg),分别予生理盐水及相应剂量雪菊水提物连续灌胃30 d,通过观察回肠组织病理学变化,探究雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响。采用大鼠外翻肠囊模型,利用高相液相色谱法(HPLC)测定高、中、低质量浓度(25.0 mg/mL、12.5 mg/mL、6.25 mg/mL)雪菊水提物给药后大鼠不同肠段(十二指肠、空肠、回肠、结肠)、不同时间点(20 min、40 min、60 min、80 min、100 min、120 min)的肠吸收液中马里苷的含量,并计算累积吸收量(Q)和吸收速率常数(Ka)。结果:与空白组小鼠比较,雪菊水提物低、中剂量组小鼠小肠绒毛增高、变粗,高剂量组出现肠腺、杯状细胞数量增多现象。在不同药物质量浓度下,马里苷在大鼠各肠段均呈线性吸收,决定系数R^2大于0.96,符合零级吸收速率;随着药物质量浓度的增加,Ka也随之增加;大鼠各肠段吸收速率常数有所差异,在回肠Ka值最大,结肠次之,空肠最小。结论:雪菊水提物对小鼠肠道无毒性;马里苷在大鼠在各肠段中均有吸收,吸收部位主要在回肠、结肠,其吸收机制可能为被动扩散。

[关键词] 雪菊水提物;肠道形态结构;马里苷;外翻肠囊法;肠吸收;吸收速率常数;昆明小鼠;大鼠
[中图分类号] R285.5　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0799-08
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.016

Study on Effect of Water Extract of Xueju(Coreopsis Tinctoria) on Intestinal Morphology and Structure of Mice and Intestinal Absorption Characteristics of Marein in Rats

XU Aiping[1],XUE Wenjing[2],CHEN Xinmei[1],ZHAO Yuan[3],CHENG Wei[1]

(1.College of Pharmacy,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Qingdao Research Institute for Food and Drug Control,Qingdao 266071,China;3.Experimental Research Center,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract **Objective**:To explore the effect of water extract from Xueju(Coreopsis Tinctoria) on intestinal tissue morphology and the intestinal absorptive mechanism of marein in water extract of Xueju.

[收稿日期] 2020-11-19
[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0022)
[作者简介] 徐爱萍(1996-),女,山东临沂人,2018年级硕士研究生,研究方向:中药新制剂与制药新技术。电话:17862969658,邮箱:xuaiping9658@163.com。
[通信作者] 陈新梅(1973-),女,甘肃兰州人,理学博士,硕士研究生导师,副教授,主要从事中药新制剂与制药新技术研究。邮箱:chenxinmei@sdutcm.edu.cn。

Methods: Total 40 Kunming mice were randomly divided into the blank group, and low, medium and high dose groups (0.25 g/kg, 0.50 g/kg, 1.00 g/kg) of water extract of Xueju. The mice in each group were given physiological saline and corresponding water extract of Xueju by gavage for continuous 30 days. By observing the histopathological changes of ileum, the effect of water extract from Xueju on intestinal morphology and structure were investigated. And the model of eversion intestinal sac in rats was used. Marein levels in the intestinal absorption liquid collected in different intestinal segments (duodenum, jejunum, ileum, colon) of rats and different time (20 min, 40 min, 60 min, 80 min, 100 min, 120 min) were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) after administration of water extract of Xueju. with high, medium and low mass concentrations (25.0, 12.5, 6.25 mg/mL) and the cumulative absorption (Q) and absorption rate constant (Ka) were calculated. **Results**: Compared with the mice of blank group, the villi of small intestine of mice in the low and medium dose groups increased and became thicker, while the number of intestinal glands and goblet cells increased in the high dose group. Under different drug concentrations, marein was absorbed linearly in each intestinal segment of rats, with the determination coefficient R^2 greater than 0.96, which was in line with the zero order absorption rate. With the increase of drug concentration, Ka also increased; the absorption rate constant of each intestinal segment of rats was different, with the largest Ka value in the ileum, the second in the colon, and the smallest in the jejunum. **Conclusions**: Water extract of Xueju is non-toxic to the intestines of mice. Marein can be absorbed in all intestinal segments of rats, mainly in ileum and colon, and its absorption mechanism may be passive diffusion.

Keywords water extract of Xueju (Coreopsis Tinctoria); intestinal morphology and structure; marein; eversion intestinal sac method; intestinal absorption; absorption rate constant; Kunming mouse; rat

雪菊学名两色金鸡菊，系菊科金鸡菊属两色金鸡菊（*Coreopsis tinctoria* Nutt.）的干燥头状花序。《中国药用植物》中记载："其味甘，性平。清热解毒，化湿。"《全国中草药汇编》中也记载："其清热化痰、补血通经、去瘀生新。适用于目赤肿痛、湿热痢疾、痈肿疮毒。"雪菊为维医常用药材，民间也将雪菊作为茶饮，研究表明，雪菊黄酮具有降血糖[1]、降血脂[2]、抗衰老[3-4]、抗神经炎[5]、抑制肿瘤细胞[6]等作用，具有广阔的开发利用价值。

本课题组前期研究发现，雪菊水提物无肝、肾毒性[7]。为更进一步评估雪菊水提物的安全性，本研究继续考察雪菊水提物对肠组织形态的影响。此外，中药及天然药物成分复杂，口服给药后，入血成分可能为药物的药效物质基础，研究药物的肠吸收机制和吸收部位对其剂型设计具有重要意义。目前对于雪菊的研究主要集中在化学成分及药理作用方面，尤其集中于抗氧化、降血糖作用的研究，但对于活性成分在化学成分复杂的提取物中的肠吸收机制的研究较少。已有研究报道，马里苷是雪菊总黄酮的主要成分之一，具有降血糖[1]、抗氧化[8]、抗凝血[9]、抗脑衰老[10]、延缓糖尿病肾病肾脏损伤[11]、抑制粪肠球菌生长[12]等药理作用，常作为雪菊质量评价的指标成分。马里苷为查尔酮苷类成分，能以原型的方式入血[13]，提示马里苷可能以药物原型透过肠黏膜，经肠吸收入血，故本研究将检测指标锁定为马里苷，研究其在雪菊水提物多成分的环境下的肠吸收特征。在确定雪菊水提物经口服给药无毒性作用的基础上，采用外翻肠囊法探究雪菊水提物中马里苷在不同肠段、不同浓度时的肠吸收情况，为马里苷的药物剂型设计提供研究依据。

1 材料

1.1 动物

SPF 级昆明小鼠 40 只，雌雄各半，体质量 20～25 g。由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供，动物许可证 SCXK（鲁）20140007。

SD 大鼠 15 只，雌雄兼有，体质量 180～220 g。由济南朋悦实验动物繁育有限公司提供，动物许可证 SCXK（鲁）20190003。

所有涉及动物的实验程序均经山东中医药大学实验动物福利与伦理委员会批准（批准号 SDUTCM

2018093001)。

1.2 药品与试剂

雪菊(新疆华草医药科技有限公司,批号 20171026);马里苷对照品(成都昂赛思生物科技有限公司,批号 161019,纯度≥98.5%);乙腈(山东禹王实业有限公司化工分公司,批号 2017031302,色谱纯);甲醇(Tedia 公司,批号 18055010,色谱纯);磷酸(天津市科密欧化学试剂有限公司,批号 20150509,色谱纯)。Krebs-Ringer's 营养液(K-R 试液,每升水含 NaCl 7.80 g,KCl 0.35 g,$NaHCO_3$ 1.37 g,NaH_2PO_4 0.32 g,$MgCl_2$ 0.02 g,$CaCl_2$ 0.37 g,葡萄糖 1.40 g)。

1.3 仪器

AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司);LEICA EG1150H 石蜡包埋机(德国 Leica 公司);LEICA RM2235 切片机(德国 Leica 公司);LEICA ST5020 多功能染色机(德国 Leica 公司);OLYMPUS BX51 显微镜(日本 Olympus 公司);LC-10 高效液相色谱仪(SPD-20A 紫外检测器,日本岛津);80-2 型离心沉淀机(江苏新康医疗机械有限公司);DZKW-C 型仪表恒温不锈钢水浴锅(上海树立仪器仪表有限公司);FA1004 电子分析天平(上海舜宇恒平科学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响

2.1.1 雪菊水提物供试液的制备　精密称取雪菊适量,以料液比 1:78 在 98 ℃下浸渍 13 min,滤过,滤液常压浓缩至生药 51 mg/mL[14]。

2.1.2 动物分组　SPF 级昆明小鼠 40 只。实验室适应性饲养 1 周后,结合前期研究基础[7],随机分为空白组、雪菊水提物低剂量组(按生药量计 0.25 g/kg,相当于人用剂量的 0.5 倍)、中剂量组(按生药量计0.50 g/kg,相当于人用剂量的 1.0 倍[15])、高剂量组(按生药量计 1.00 g/kg,相当于人用剂量的 2.0 倍),每组 10 只。空白组灌胃生理盐水,其余各组给与对应的雪菊水提物灌胃。小鼠每天给药 2 次,每次 0.1 mL/10 g。连续灌胃 30 d。实验期间自由饮食和水。

2.1.3 肠道形态结构的观察　小鼠脱颈处死后迅速解剖,取回肠末端 1 cm,用预冷的生理盐水冲洗肠内容物,置于中性甲醛溶液中固定,常规石蜡包埋、切片,进行 HE 染色,光学显微镜下观察肠组织学变化。

2.2 大鼠肠外翻吸收试验

2.2.1 雪菊水提物供试液的制备　精密称取雪菊适量,以料液比 1:70 在 80 ℃下浸渍 10 min,提取 2 次,滤过,滤液浓缩至浸膏。临用前用 K-R 试液稀释雪菊水提物,依次制成含生药 25.00 mg/mL、12.50 mg/mL、6.25 mg/mL 的供试液(含马里苷质量浓度分别为 1.222 mg/mL、0.611 mg/mL、0.305 mg/mL)。

2.2.2 对照品溶液的制备　精密称取马里苷对照品 1.09 mg,甲醇配制成 0.218 mg/mL 的马里苷对照品储备液。

2.2.3 肠内液中马里苷含量测定方法的色谱条件　色谱柱:伊利特 C_{18} 柱(250 mm×4.6 mm,5 μm);乙腈(A)-0.1%磷酸溶液(B)梯度洗脱(0～3 min,15%～20%A,3～11 min,20%～40%A,11～13 min,40%～80%A,13～15 min,80%A)。流速 1.0 mL/min,柱温 35 ℃,进样量 20 μL,检测波长:378 nm。

2.2.4 大鼠外翻肠囊模型的建立[16]　健康 SD 大鼠 15 只,实验室适应性饲养 5 d 后随机分为雪菊水提物低、中、高(6.25 mg/mL、12.50 mg/mL、25.00 mg/mL 的供试液)剂量组,实验开始前 24 h 禁食,自由饮水。用 10%水合氯醛将大鼠麻醉后,打开腹腔,迅速取出十二指肠、空肠、回肠、结肠各 10 cm,置 K-R 试液冲洗,去除肠膜。将肠管一段结扎于玻璃管,将肠管翻转,将另一端结扎。向肠内注入 2.0 mL 空白 K-R 试液作为受药体系。然后将其放入 37 ℃的 K-R 试液中,平衡 5 min。将肠囊置于含不同质量浓度雪菊水提物的营养液中,分别在 20 min、40 min、60 min、80 min、100 min、120 min 从肠囊内取样 300 μL,同时补充等体积 K-R 试液。实验完成后,将各肠段取出,测量被考察肠段的长度和内径,记录吸收面积(A)。

2.2.5 样品溶液的处理[17]　在各时间点取受药体系溶液各 300 μL,加入甲醇 300 μL,涡旋混匀,4000 r/min 离心 20 min,离心半径为 6.0 cm,取上清液,0.22 μm 微孔滤膜滤过,取20 μL 进样分析。

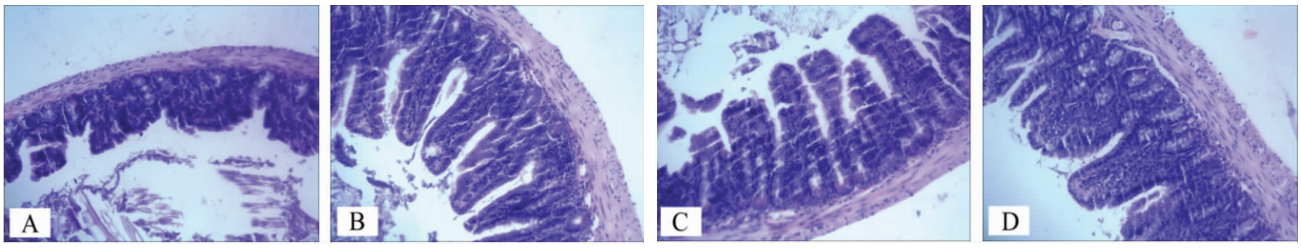
2.2.6 统计学处理　研究数据用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间比较采用单因素方差分析,取 α=0.05 为检验水准。

3 结果

3.1 HE 染色结果

空白组回肠肠黏膜结构清晰完整,绒毛排列整

齐、紧密，肠腺均匀分布。雪菊水提物低剂量组回肠结构清晰完整，绒毛高度较空白组增高。中剂量组回肠结构完整，绒毛高度、宽度均较空白组都有所增大，杯状细胞数量较空白组增多。高剂量组回肠黏膜结构完整，绒毛宽度较空白组明显增大，肠腺数量增多，排列整齐，其间有大量的杯状细胞。各组小鼠回肠结构正常，均无炎症细胞浸润，未见水肿、出血等异常病理学变化。各组小鼠肠组织切片情况见图 1。

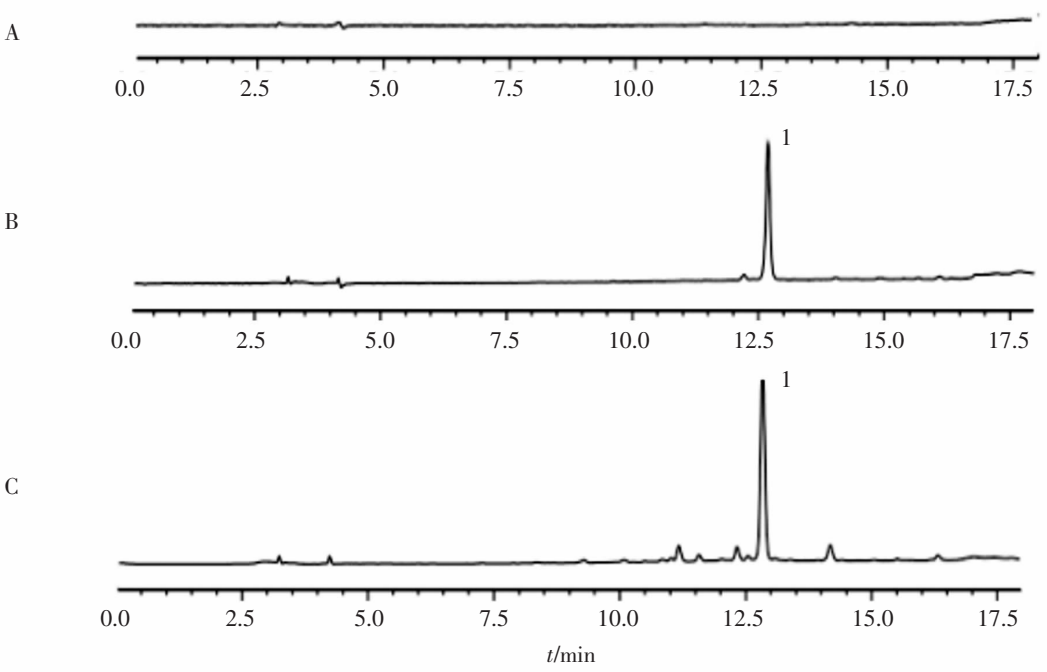


注：A.空白组；B.雪菊水提取物低剂量组；C.雪菊水提取物中剂量组；D.雪菊水提取物高剂量组。

图 1　各组小鼠回肠组织切片图（HE，×200）

3.2　方法学验证

3.2.1　专属性试验　分别取空白肠内液、马里苷对照品和肠内样品溶液按照“2.2.3”项下色谱条件进行测定，结果空白肠内液对马里苷的测定无干扰，马里苷峰形好，与其相邻色谱峰的分离度在 1.5 以上。色谱图见图 2。



注：A.空白肠内液；B.马里苷标准品；C.肠吸收液样品；1.马里苷。

图 2　离体大鼠外翻肠囊法中马里苷的 HPLC 色谱图

3.2.2　线性关系考察　将对照品储备液加 K-R 试液逐级稀释至 0.0229 μg/mL、0.0763 μg/mL、3.8160 μg/mL、21.8000 μg/mL、38.1600 μg/mL、95.4000 μg/mL，按“2.2.3”项下色谱条件进行测定，记录峰面积。以峰面积为纵坐标，对照品的浓度为横坐标，绘制标准曲线，计算回归方程，得 Y=68 956X−18 683（R^2=0.9994），结果表明，马里苷在 0.0229～95.4000 μg/mL，线性关系良好。

3.2.3　精密度试验　将 5.50 μg/mL、11.00 μg/mL、22.00 μg/mL 的马里苷对照品溶液，0.22 μm 微孔滤

膜滤过,分别按“2.2.3”项下色谱条件连续测定 3 次,重复考察 3 d,结果日内精密度 RSD 分别为 1.25%、0.90%、1.46%;日间精密度分别为 1.35%、0.60%、1.03%。表明仪器精密度良好。

3.2.4　稳定性试验　精密吸取同一肠外翻供试品溶液,分别于 0 h、2 h、4 h、6 h、8 h、24 h 后进样,按上述色谱条件,测定峰面积。计算得峰面积 RSD 为 1.01%,结果表明雪菊水提液肠外翻供试品溶液在 24 h 内稳定。

3.2.5　方法回收率试验[16]　精密吸取“2.2.2”项下对照品溶液,用 K-R 试液分别配制成 5.50 μg/mL、11.00 μg/mL、22.00 μg/mL 3 个质量浓度的溶液,0.22 μm 微孔滤膜滤过,分别按“2.2.3”项下色谱条件测定,经回归方程求得浓度,计算各回收率。5.50 μg/mL、11.00 μg/mL、22.00 μg/mL 马里苷的回收率分别为 103.07%、100.68%、99.73%,平均回收率为 101.16%,RSD 为 1.61%,符合方法学要求。

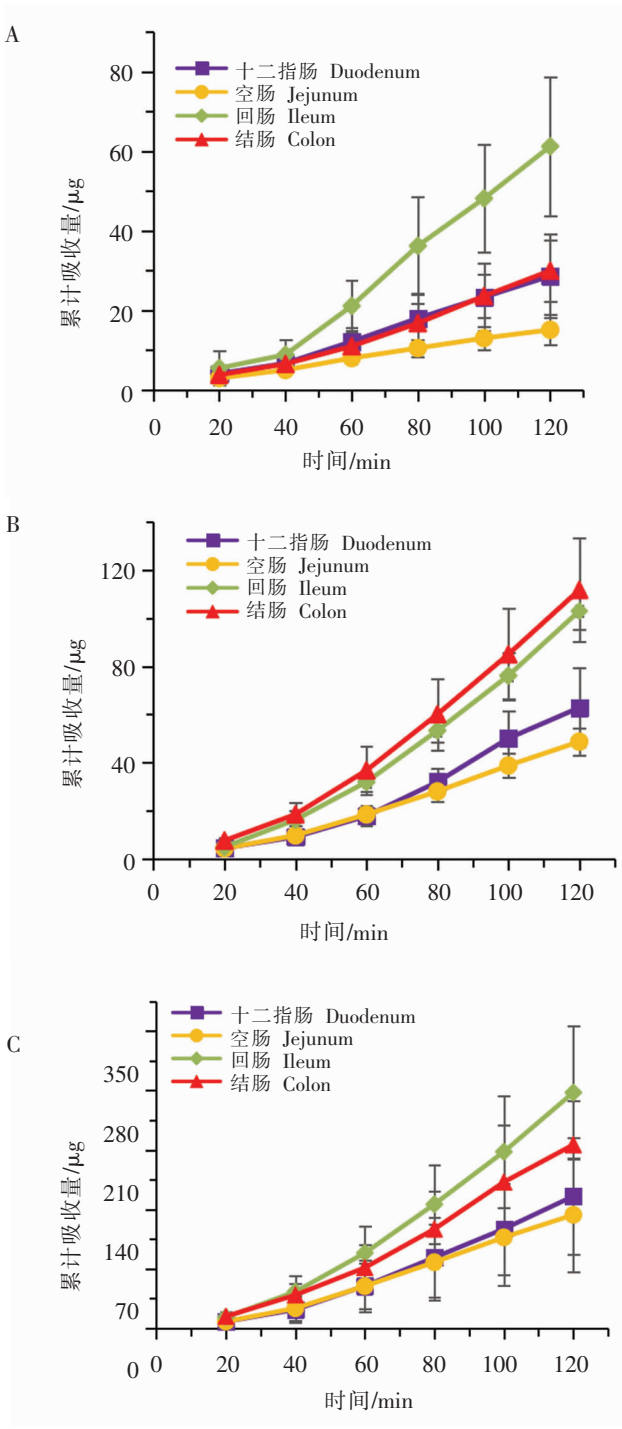
3.3　不同浓度雪菊水提物中马里苷在大鼠肠段不同部位的吸收特征及累积吸收量(Q)

计算公式[18]:

$$Q=C_n\times 2+\sum_{i=1}^{n-1}C_i\times 0.3$$

注:Q(μg)为累积吸收量,C_n 为第 n 个取样点测得的药物浓度,C_i 为第 i 个取样点测得的药物浓度。

根据在高、中、低不同给药浓度下不同时间点(t)马里苷在不同肠段的累计吸收量(Q),绘制累积吸收量-时间曲线,并以 Q 对 t 进行方程拟合,结果见图 3、表 1。由图 3 可知,马里苷在不同浓度均可吸收进入肠囊。在低浓度和高浓度时,马里苷在回肠较其他肠段的 Q 最大;在中浓度时,马里苷在结肠部位 Q 最大,但与回肠相差不大。此外,在低、中、高不同浓度下,马里苷均在空肠部位 Q 最小。说明给药浓度对马里苷在不同肠段的吸收选择性影响较小,马里苷的主要吸收部位在回肠,在十二指肠、空肠部位吸收较小。马里苷在高、中、低质量浓度下累积吸收量-时间曲线均为上升趋势,说明马里苷在 120 min 时吸收未达到饱和状态。由表 1 可知,马里苷在不同浓度不同肠段内均为线性吸收,决定系数 R^2 均达到 0.96 以上,符合零级吸收速率。



注:A.雪菊水提物低剂量组;B.雪菊水提物中剂量组;C.雪菊水提物高剂量组。

图 3　雪菊水提物中马里苷的经时吸收曲线

3.4　不同浓度雪菊水提物中马里苷在大鼠各肠段肠吸收速率常数(Ka)

对不同质量浓度的雪菊水提物供试液中马里苷在不同肠段的 Ka 进行统计学分析,结果见表 2。

表 1　不同质量浓度雪菊水提物在大鼠各肠段的拟合方程

肠段	质量浓度/(mg/mL)	线性回归方程	R^2
十二指肠	6.25	Y=0.2553X−2.4524	0.9912
	12.50	Y=0.6126X−13.5280	0.9662
	25.00	Y=1.5104X−33.2340	0.9829
空肠	6.25	Y=0.1246X+0.3060	0.9975
	12.50	Y=0.4551X−7.1956	0.9907
	25.00	Y=1.2958X−24.1780	0.9932
回肠	6.25	Y=0.5891X−11.1020	0.9803
	12.50	Y=0.9872X−21.5290	0.9804
	25.00	Y=2.6793X−58.2370	0.9834
结肠	6.25	Y=0.2688X−3.6117	0.9808
	12.50	Y=1.0617X−21.0770	0.9824
	25.00	Y=2.0796X−40.7220	0.9838

Ka 的计算公式[19]：

$$Ka=\frac{L}{A}$$

注：Ka 为肠吸收速率(μg/min·cm²)，L 为药物累积吸收量对时间作相关回归分析得出的斜率，A 为离体肠管面积。

由表 2 可知，随着药液浓度的增加，马里苷在各肠段的 Ka 值也随之增大，表明各肠段对马里苷的吸收具有浓度依赖性。研究中发现，低浓度时马里苷在回肠的 Ka 值显著高于其他肠段(P<0.01)；中浓度时，马里苷在结肠的 Ka 值显著高于十二指肠、空肠(P<0.01)，但与回肠无显著性差异。高浓度时，马里苷在回肠与结肠部分的吸收差异无统计学意义。不同药液浓度，空肠 Ka 值均小于其他肠段，但与十二指肠差异无统计学意义。

表 2　不同质量浓度雪菊水提物中马里苷在大鼠不同肠段的吸收速率常数 *Ka* 值($\bar{x}\pm s$，n=5)　μg/(min·cm²)

质量浓度/(mg/mL)	十二指肠	空肠	回肠	结肠
6.25	0.016 23 ± 0.008 67^{**b}	0.009 10 ± 0.005 16^{**bD}	0.036 14 ± 0.008 99^{**c}	0.019 16 ± 0.003 63$^{\#**}$
12.50	0.039 31 ± 0.010 51^{**bd}	0.027 83 ± 0.004 90^{**bd}	0.066 90 ± 0.005 89**	0.068 01 ± 0.012 50**
25.00	0.092 98 ± 0.027 45	0.077 81 ± 0.032 82^{BD}	0.158 20 ± 0.071 16	0.150 45 ± 0.053 06

注：同一质量浓度提取液，与回肠比较 ^{B}P<0.05，^{b}P<0.01；与结肠比较，^{D}P<0.05，^{d}P<0.01。同一肠段，与 12.5 mg/mL 提取液比较，$^{\#}P$<0.05；与 25.0 mg/mL 提取液比较，$^{**}P$<0.01。

3.5　雪菊水提物中马里苷在大鼠各肠段的吸收程度[20-21]

以取样终点肠吸收液中马里苷的质量浓度与肠囊外马里苷的初始质量浓度的比值粗略判断马里苷的吸收程度。结果见表 3，各肠段取样终点的质量浓度比值均在 10%之内。此外，回肠的吸收程度最好，结肠次之，空肠吸收最差。

表 3　雪菊水提物中马里苷在大鼠各肠段取样终点时样品质量浓度与初始质量浓度比值($\bar{x}\pm s$，n=5)　%

质量浓度/(mg/mL)	十二指肠	空肠	回肠	结肠
6.25	3.367 ± 1.305^{b}	1.675 ± 0.487^{bD}	7.514 ± 2.076^{d}	3.633 ± 0.925^{b}
12.50	3.886 ± 1.215^{bd}	2.953 ± 0.343^{bd}	6.500 ± 0.592	6.959 ± 1.267
25.00	4.884 ± 2.063^{b}	4.069 ± 1.977^{bD}	8.729 ± 2.339	6.672 ± 1.290

注：同一质量浓度提取液，与回肠比较，^{b}P<0.01；与结肠比较 ^{D}P<0.05，^{d}P<0.01。

4　讨论

4.1　雪菊水提物对肠道无毒性

在雪菊水提物的作用下，各组小鼠肠组织结构清晰，均没有出现明显的病变，整体处于健康状态，表明雪菊水提物对肠道无毒性。并且在雪菊水提物作用后，小肠绒毛增高、变粗，高剂量组出现肠腺、杯状细胞数量增多现象。绒毛增长可以扩大绒毛面积，可增加肠道对营养物质的吸收。杯状细胞可通过分泌大量的黏液，维持肠道表面黏膜层的功能，加固肠道屏障。因此，可以推测雪菊水提物可促进肠道绒毛高度、宽度的增长及促进杯状细胞的增殖，增强小肠消化吸收功能及肠道黏液屏障的防御功能。前期课题组研究已证明，雪菊水提物无肝、肾毒性，在确定雪菊水提物经口服给药对肠道无毒性的基础上，开展雪菊水提物中活性成分马里苷的肠吸收特性研究。

4.2　药物吸收模型的选择

中药临床主要使用形式是口服给药。目前，评价药物在胃肠道吸收情况的方法主要有离体法和在体法。离体法包括外翻肠囊法、细胞培养法等，在体法

包括在体循环法和单向灌流法。外翻肠囊法具有易于检测,尤其是对难溶性药物,且实验周期短,可同时检测同一动物体内不同部位的肠吸收,结果重现性通常优于在体法。考虑到受肠黏膜组织活性的限制,本研究取样时间点控制在 2 h 内,降低肠黏膜通透性增加引起的误差。

4.3 肠吸收实验给药剂量的选择依据

大鼠平均体质量为 200 g,按照 1 mL/100 g 的给药剂量,每只大鼠灌胃 2 mL,大鼠肠管体积约 40 mL,灌胃 2 mL 的药液存在于 40 mL 的肠液中,即被稀释 20 倍[22]。肠道药物给药浓度参考《全国中草药汇编》成人每日用量 15～30 g,体表面积换算成大鼠用药量为 1.35～2.7 g/(kg/d),则在大鼠肠道药物浓度为 6.75～13.5 mg/mL;并结合雪菊水提物相关文献报道,雪菊水提物大鼠给药剂量 2 g/kg[1,23],则灌胃给药浓度为 200 mg/mL,肠道药物浓度为 10 mg/mL。在确保各剂量组均得到完整的经时吸收曲线的前提下,本研究将中剂量组给药浓度设定为 12.50 mg/mL,低、高剂量组分别为 6.25 mg/mL、25.00 mg/mL,基本可以代表药物在正常使用剂量范围内的吸收情况,测得药物浓度也均在线性范围内。

4.4 雪菊水提物中马里苷的肠吸收特征

研究结果表明,马里苷在十二指肠、空肠、回肠、结肠均有吸收。在不同浓度、不同肠段条件下,马里苷呈线性吸收,其决定系数 R^2 大于 0.96,符合零级吸收速率。此外,在各肠段马里苷的 Ka 值均随药物浓度的增大而增大,提示马里苷的吸收可能为被动扩散。综合考虑马里苷在各肠段的 Q 值、Ka 值和取样终点时样品质量浓度与初始质量浓度比值,发现马里苷在中、高浓度时,马里苷在回肠和结肠的吸收优于十二指肠、空肠;空肠的 Q 值、Ka 值及吸收程度在不同浓度时均小于其他肠段,表明马里苷的肠吸收部位主要在于回肠,其次结肠,空肠最小。

5 结语

本研究结合了前期研究基础,通过观察肠组织切片,探究雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响,研究发现雪菊水提物对肠道无毒性,有增强小肠消化吸收功能及肠道黏液屏障防御功能的可能性,为后续研究雪菊水提物中活性成分的肠吸收特性奠定基础。此外,本实验采用外翻肠囊模型,建立了 HPLC 法测定肠外翻样品中马里苷的含量方法,实验证明外翻肠囊法可用于评价雪菊水提物中马里苷的肠吸收特性。研究发现在雪菊水提物多成分的环境下,马里苷在肠道的转运方式可能为被动扩散,在各个肠段均有吸收,但在回肠、结肠较其他肠段更易吸收。

[参考文献]

[1] JIANG B P,LE L,ZHAI W,et al. Protective effects of marein on high glucose-induced glucose metabolic disorder in HepG2 cells[J]. Phytomedicine,2016,23(9):891-900.

[2] LIANG Y Y,NIU H,MA L M,et al. Eriodictyol 7-O-β-D glucopyranoside from Coreopsis tinctoria Nutt. ameliorates lipid disorders via protecting mitochondrial function and suppressing lipogenesis[J]. Mol Med Rep,2017,16(12):1298-1306.

[3] 田勇,周督,邹双忆,等. 昆仑雪菊水溶性黄酮提取物对 D-半乳糖致衰老小鼠学习记忆障碍的改善作用[J]. 食品科学,2019,40(1):162-168.

[4] TIAN Y,WEN Z,LEI L,et al. Coreopsis tinctoria flowers extract ameliorates D-galactose induced aging in mice via regulation of Sirt1-Nrf2 signaling pathway[J]. J Funct Foods,2019(60):103464.

[5] LI N,MENG D,PAN Y,et al. Anti-neuroinflammatory and NQO1 inducing activity of natural phytochemicals from Coreopsis tinctoria[J]. J Funct Foods,2015(17):837-846.

[6] 乔巍,荆新鑫,李明,等. 基于网络药理学的昆仑雪菊总黄酮对食管癌细胞的抗瘤作用[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(9):1216-1222.

[7] 杨丽莹,陈新梅,杜月,等. 雪菊水提物对小鼠肝及肾功能的影响[J]. 华西药学杂志,2018,33(4):373-375.

[8] PENG A,LIN L Z,ZHAO M M,et al. Classification of edible chrysanthemums based on phenolic profiles and mechanisms underlying the protective effects of characteristic phenolics on oxidatively damaged erythrocyte[J]. Food Res Int,2019,123:64-74.

[9] 阿力腾布鲁克,李琳琳,王丽凤,等. 两色金鸡菊提取物及其单体化合物体外抗凝血作用的研究[J]. 新疆医科大学学报,2019,42(3):368-371,377.

[10] HE X Q,TIAN Y,LEI L,et al. Protective effects of Coreopsis tinctoria buds extract against cognitive impairment and brain aging induced by d-galactose[J]. J Funct Foods,2020(73):104689.

(下转第 854 页)

基于谱效关系探讨莱菔子促进肠运动活性成分

代孟孟[1],张　茜[2],能纪娟[1],朱立俏[1],盛华刚[1]

(1.山东中医药大学药学院,山东 济南 250355;
2.临沂高新区管委会民政卫生工作办公室,山东 临沂 276017)

[摘要] 目的:基于谱效关系研究莱菔子促进肠运动的潜在活性成分。方法:采用高效液相色谱法(HPLC)建立 8 种炒莱菔子及生莱菔子的特征图谱,进行大鼠离体回肠运动研究,测定莱菔子不同炮制品及生品对大鼠给药前后回肠收缩的振幅、张力和频率的影响,运用偏最小二乘回归(PLSR)分析和皮尔逊(Pearson)相关性分析构建莱菔子 HPLC 特征图谱与其促进肠运动之间的谱效关系。并对试验所得结果进行验证研究。结果:在标定的 10 个莱菔子特征峰中,PLSR 分析结果表明峰 3、峰 6、峰 8、峰 9、峰 10 与振幅呈正相关,峰 3、峰 6、峰 7、峰 8、峰 10 与张力和频率呈正相关,并且峰 3(萝卜苷)对大鼠离体回肠收缩的振幅、张力及频率的影响最大。Pearson 相关性分析结果表明,峰 3(萝卜苷)的综合评价最高,与振幅、张力、频率的相关性最强,所以推测萝卜苷是莱菔子促进肠运动的活性成分。验证研究结果证明,萝卜苷可明显促进大鼠离体回肠运动。结论:莱菔子中含有消食除胀的特征效应物质,其中萝卜苷为莱菔子促进肠运动的主要活性成分。

[关键词] 莱菔子;高效液相色谱法;特征图谱;谱效关系;萝卜苷;肠运动;大鼠
[中图分类号] R285.5　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0806-10
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.017

Study on Active Components of Laifuzi(Raphani Semen) in Promoting Intestinal Motility Based on Spectrum-effect Relationship

DAI Mengmeng[1],ZHANG Xi[2],NAI Jijuan[1],ZHU Liqiao[1],SHENG Huagang[1]

(1.College of Pharmacy,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Office of Civil Health,Administrative Committee of Linyi High-tech Zone,Linyi 276017,China)

Abstract **Objective**:To investigate the potential active components of Laifuzi(Raphani Semen) in promoting intestinal motility based on spectrum-effect relationship. **Methods**:The characteristic fingerprints of 8 kinds of fried Laifuzi and raw Laifuzi were established by high performance liquid chromatography(HPLC). Rat ileal motility *in vitro* assay was carried out to observe the effects of fried and raw Laifuzi on the amplitude,tension,frequency of ileal contraction. Partial least squares regression(PLSR) and Pearson correlation analysis were applied to establish spectrum-effect relationship between HPLC characteristic fingerprints and the effect of promoting intestinal

[收稿日期] 2020-11-30
[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81503252)
[作者简介] 代孟孟(1996-),女,山东青岛人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中药新剂型与新制剂研究。电话:17862968199,邮箱:m17862968199@163.com。
[通信作者] 盛华刚(1979-),男,山东荣成人,医学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事中药新剂型与新制剂研究。电话:0531-89628590,邮箱:shenghuagang@sina.com。

motility of Laifuzi. The results of the assay were verified by validation test. Results:Among the 10 characteristic peaks calibrated,peaks 3,6,8,9,10 were positively correlated with the amplitude,peaks 3,6,7,8,10 were positively correlated with the tension and frequency in the results of PLSR. Furthermore,peak 3(glucoraphenin) contributed the most to the amplitude,tension and frequency of the isolated rat ileum contractions. The comprehensive evaluation of peak 3(glucoraphenin) was the highest,and peak 3 had the strongest correlation with amplitude,tension and frequency in the results of Pearson correlation analysis. Therefore,it was speculated that the substance represented glucoraphanin was the main active component in promoting intestinal motility. The validation test of rat ileal motility *in vitro* verified that the glucoraphenin promoted the motility of ileum significantly. **Conclusion**:Laifuzi contains the substances for digestion and glucoraphenin is the main active component of Laifuzi in promoting intestinal motility.

Keywords　Laifuzi(Raphani Semen);high performance liquid chromatography;characteristic fingerprints;spectrum-effect relationship;glucoraphenin;intestinal motility;rat

莱菔子为十字花科植物萝卜 *Raphanus sativus* L.的干燥成熟种子,具有消食除胀、降气化痰之功效,用于治疗饮食停滞,脘腹胀痛,大便秘结,积滞泻痢,痰壅喘咳等[1]。莱菔子是中药炮制中“生熟异治、生升熟降”的典型中药,临床中主要以炒品入药,莱菔子炒制性转沉降,具有消食除胀的作用,是临床中常用的消食药。现代研究表明,莱菔子中主要含有硫苷类及含硫衍生物[2-3]、生物碱类[4-6]、黄酮类[7]、脂肪酸及挥发油类[8-9]、多糖[10]等成分,硫苷类成分为其炮制前后的特征性成分[11],其中萝卜苷是硫苷类成分中含量最高的单体成分,炒莱菔子水提液中萝卜苷含量较生品提高 8 倍以上,但如果炮制过度可使萝卜苷损失殆尽[12]。然而莱菔子作为传统的消食药,其消食除胀的药效物质基础尚不明确,致使其炮制工艺和质量控制缺乏专属性,临床用药缺乏理论依据。

中药谱效关系研究是先通过合适的化学分析手段最大程度表征中药的化学信息,建立化学成分群的特征峰的指纹图谱,同时进行体内外药效研究,收集药效评价指标,采用合适的数据处理方法将“谱”与“效”进行相关性分析,用于中药及复方物质基础的研究[13]。目前建立谱效关系的数据处理方法主要有多元回归分析[14-16]、偏最小二乘回归(PLSR)分析[17-18]、皮尔逊(Pearson)相关性分析[19-21]和灰色关联度分析等[22-24]。其中 PLSR 分析具有计算量小、预测精度高、无需剔除样本点、易于定性解释等优点[25-26],变量投影重要性(variable importance in projection,VIP)分析[27]是基于 PLSR 的变量选择方法,VIP 的数值可以反应自变量对因变量的解释能力。Pearson 相关性分析具有使用普遍、用于描述两个变量间联系的密切程度的特点[28],因此本研究采用 PLSR 分析和 Pearson 相关性分析手段,建立莱菔子高效液相色谱法(HPLC)特征图谱与药效活性之间的谱效关系,以期发现莱菔子促进肠运动的潜在活性成分。

1　材料

Agilent1260 液相色谱仪,包括四元泵、柱温箱、自动进样器、DAD 检测器(美国 Agilent 公司),MP160 多道生理记录仪(美国 BIOPAC 公司),HW200s 恒温平滑肌实验系统(成都泰盟软件有限公司),CY340.460 电热炒药机(山东临清药物机械厂),KQ-250E 超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司),CP225D 十万分之一电子分析天平(德国 Sartorius 公司),DZHW 调温电热套(北京市永光明医疗仪器厂),多功能粉碎机(永康市铂欧五金制品有限公司),FA2004 电子分析天平(上海精学科学仪器有限公司)。

萝卜苷对照品(批号 0453522-24,纯度≥98%,Cayman Chemical Company);实验室自制萝卜苷(纯度 90.1%);NaCl,$NaHCO_3$,$CaCl_2$,无水葡萄糖(分析纯,国药集团化学试剂有限公司);KCl,$MgSO_4$,NaH_2PO_4(分析纯,天津市科密欧化学试剂有限公司);乙腈、甲醇(色谱纯,山东禹王实业有限公司);水为娃哈哈纯净水。

动物选用 SPF 级 SD 大鼠,雄性,体质量(180±10)g,购于济南朋悦实验动物繁育有限公司,合格证号 SCXK(鲁)20180007。

生莱菔子饮片(购于山东百味堂中药饮片有限公司,批号 100147-201902),经山东中医药大学药学院李峰教授鉴定为十字花科植物萝卜 *Raphanus sativus*. L.的干燥成熟种子。按照《中国药典》2015 年版一部“清炒法”和相关文献[29]炮制成炒莱菔子饮片。

2　方法与结果

2.1　莱菔子特征图谱的建立

2.1.1　炒莱菔子饮片的制备　前期炒莱菔子炮制工艺研究[29]表明炮制温度 200～250 ℃,时间 1.5 min,转速 40 r/min 时,硫苷含量达到最高,所以围绕该炮制温度、时间及转速设置其他组别对生莱菔子进行炮制。取生莱菔子饮片,称取 300 g,共 9 份。8 份分别置于炒药机中,设置炒药机转速为 40 r/min,按照表 1 中的炮制条件制备炒莱菔子饮片,不同莱菔子样品见图 1,性状描述见表 1。

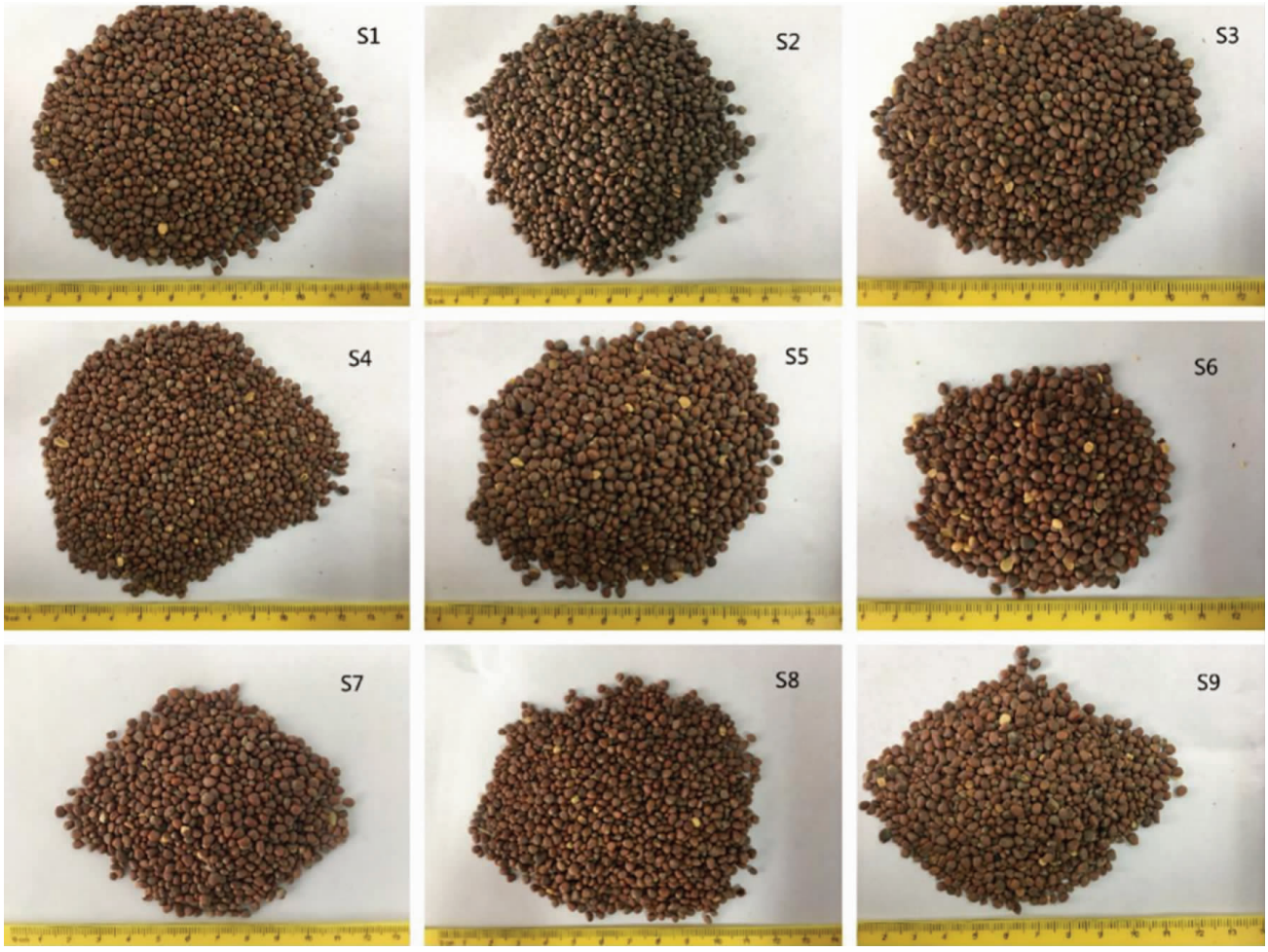


图 1　8 种莱菔子炮制品(S1～S8)及生品(S9)外观

2.1.2　莱菔子提取液的制备　分别称取 S1～S9 莱菔子饮片各 150 g,粉碎成粗粉,加 10 倍量水煎煮,提取 2 次,每次 0.5 h,滤过,合并滤液,浓缩至质量浓度为 1 g·mL^{-1} 的莱菔子提取液,备用。

2.1.3　色谱条件　采用 Inertsil ODS-3 色谱柱(4.6 mm×250 mm,5 μm),流动相为乙腈(A)-0.1%磷酸水(B),流速 1.0 mL·min^{-1},柱温 30 ℃,进样量 20 μL,梯度洗脱:0～15 min,5%～10% A;15～17 min,10%～12.5% A;17～27 min,12.5%～14% A;27～55 min,14%～25% A;55～60 min,25%～100% A。检测波长为 225 nm[30]。

2.1.4　供试品溶液的配制　分别精密量取 2.2 项下 9 种莱菔子提取液 1 mL,置于 10 mL 量瓶中,加水稀释并定容至刻度,过 0.22 μm 微孔滤膜,即得特征图

表 1　莱菔子炮制条件及生品(S9)、不同炮制品(S1～S8)的性状

样品编号	炮制温度/℃	炮制时间/min	性状
S1	260	2	表面深灰棕色,鼓起,易碾碎,内部黄棕色
S2	250	5	表面深灰棕色,鼓起,易碾碎,内部黄棕色
S3	250	3	表面灰棕色,鼓起,易碾碎,内部浅黄棕色
S4	250	2	表面红棕色,鼓起,易碾碎,内部黄色
S5	200	5	表面红棕色,鼓起,易碾碎,内部黄色
S6	200	3	表面红棕色,鼓起,易碾碎,内部黄色
S7	180	5	表面红棕色,鼓起,不易碾碎
S8	180	2	表面红棕色,微鼓起,不易碾碎
S9(生品)	–	–	表面黄棕色,质硬难碾碎

谱所需的供试品溶液。

2.1.5　对照品溶液的配制　取萝卜苷对照品 12.70 mg,置于 25.00 mL 量瓶,用 50%的甲醇溶解并定容至刻度,配制成质量浓度为 0.508 mg·mL^{-1} 的萝卜苷对照品溶液,备用[11]。

2.1.6　HPLC 分析　按 2.1.3 项下色谱条件进样检测,记录色谱图,分别将 9 种莱菔子提取液的 HPLC 数据导入中药色谱指纹图谱相似度评价系统软件(2012 版),得到 9 种莱菔子样品的特征图谱,标定 10 个特征峰,HPLC 色谱图见图 2,特征峰峰面积结果见表 2;萝卜苷对照品 HPLC 色谱图见图 3。通过与对照品比对,鉴定 3 号峰为萝卜苷。

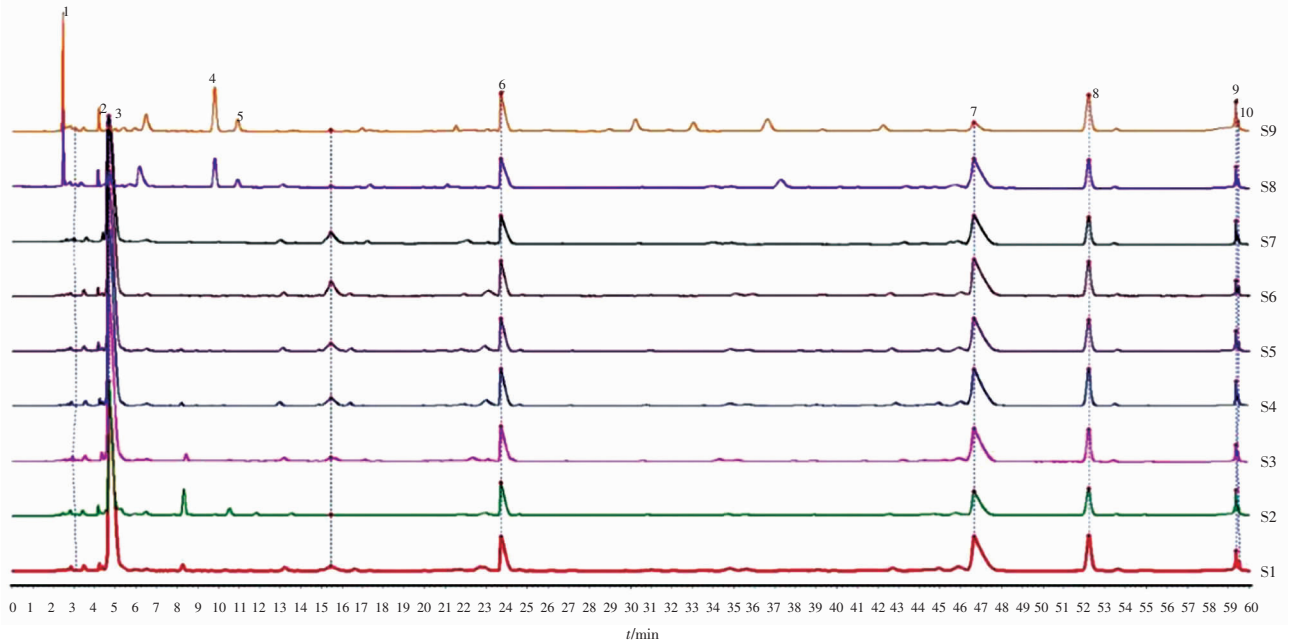


图 2　8 种莱菔子炮制品(S1～S8)与生品(S9)的特征图谱

2.2　莱菔子水提液对大鼠离体回肠的作用

2.2.1　Kreb's 营养液配制　称取 NaCl 7.8 g,KCl 0.35 g,$MgSO_4$ 0.15 g,NaH_2PO_4 0.21 g,$NaHCO_3$ 1.37 g,$CaCl_2$ 11.1 g,葡萄糖 1.8 g,加蒸馏水至 1 L,现配现用[31]。

2.2.2　大鼠离体回肠运动研究　大鼠禁食不禁水 24 h,腹腔注射 10%水合氯醛(每 100 g 大鼠腹腔注射 0.3 mL)麻醉后,剖开腹部,剪取回肠肠管,每段长约 1 cm,小心分离肠外周结缔组织,将回肠肠管置预冷的 Kreb's 液中清洗。将回肠置于盛有 20 mL Kreb's 液的恒温 37 ℃浴槽中,持续通入 5% CO_2 和 95% O_2 的混合气体,每秒 1～2 个气泡,每隔 15 min 换 1 次 Kreb's 液,前负荷 1 g,平衡 1 h,待肠管收缩

表 2　莱菔子特征峰峰面积

编号	峰 1	峰 2	峰 3	峰 4	峰 5	峰 6	峰 7	峰 8	峰 9	峰 10
S1	0	53.37	35 637.20	0	0	6063.15	12 866.64	5729.45	1094.78	419.21
S2	0	43.08	20 556.99	0	0	5507.72	7367.77	4515.55	1822.31	501.16
S3	0	261.49	35 125.63	0	0	6522.44	12 435.20	5409.95	979.52	513.13
S4	0	11.68	39 820.35	0	0	6512.34	14 358.24	6037.74	1166.24	581.97
S5	0	26.61	36 461.89	0	0	5767.54	12 557.21	5174.02	1121.01	424.93
S6	0	26.67	38 119.91	0	0	6233.35	14 646.84	5705.74	831.92	477.36
S7	23.193	186.69	21 544.85	111.16	0	5524.87	11 722.13	4691.95	1114.57	503.65
S8	3485.700	165.52	1659.23	3263.73	1102.46	5725.47	11 028.67	4740.07	1207.89	465.06
S9	5066.400	235.84	602.05	5105.84	1557.30	6613.98	2225.48	5954.83	3737.18	848.99

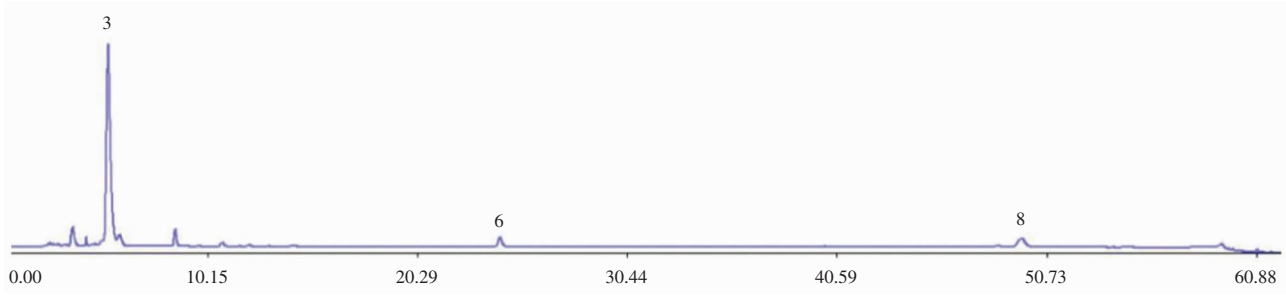


图 3　萝卜苷对照品高效液相色谱图

稳定后进行试验[31]。缓慢向盛有 Kreb's 液的恒温 37 ℃浴槽中加入 9 种不同炮制工艺的莱菔子水提液 1 mL，记录给药前后回肠收缩的振幅、张力和频率。记录完成后，用 37 ℃ Kreb's 液冲洗回肠 3 次，待大鼠回肠恢复正常收缩频率后，开展下一个炮制工艺的莱菔子水提液灌注，以此类推。

2.2.3　不同炮制工艺的莱菔子水提液对大鼠离体回肠运动的影响　采用 SPSS 21.0 统计学软件对不同莱菔子样品给药前后数据结果进行独立样本 t 检验，图中以 ns 表示组内无统计学意义，以 $P<0.05$（图中以 * 表示）表示组内具有统计学意义，以 $P<0.01$（图中以 ** 表示）表示组内差异极具有统计学意义；用 Graphpad Prism 8.0.1 软件将数据处理成柱状图的形式，见图 4、图 5。

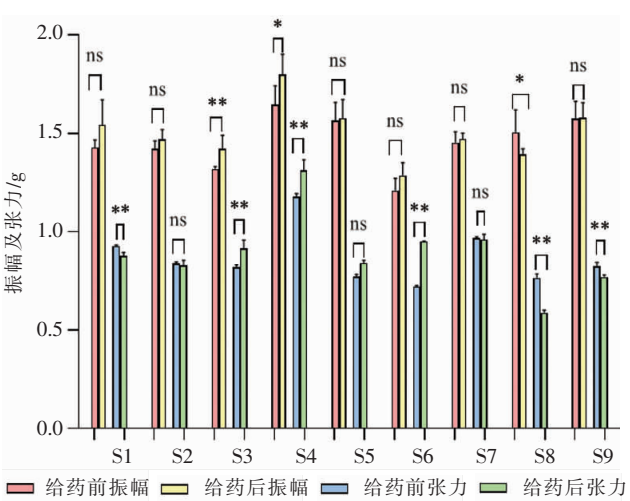


图 4　9 种莱菔子样品给药前后大鼠离体回肠运动振幅、张力比较

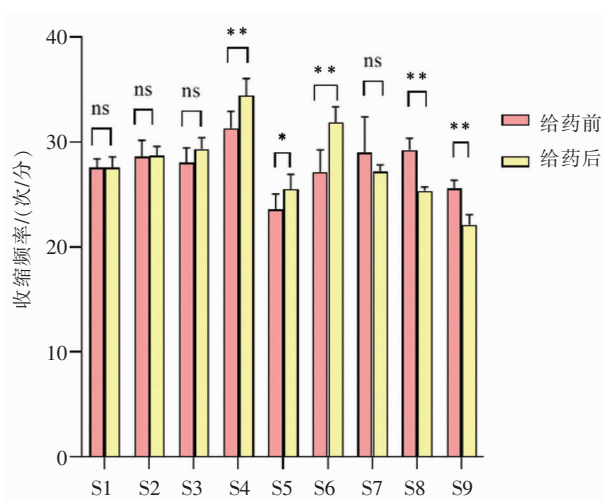


图 5　9 种莱菔子样品给药前后大鼠离体回肠收缩频率比较

2.3　谱效关系建立与分析

2.3.1　PLSR 分析　首先对表 2 中 10 个特征峰的峰面积进行标准化处理,见表 3,利用 SIMCA-P 13.0 软件进行 PLSR 分析,以标准化处理后的莱菔子 10 个峰的峰面积作为自变量(X),以 Δmean(即各个不同组别给药后与给药前振幅、张力、频率的差值)作为因变量(Y_1、Y_2、Y_3),进行相关性分析,相关性结果见图 6、图 7、图 8,得到回归方程分别为:Y_1=−0.2973X_1−0.0219X_2+0.2543X_3−0.2773X_4−0.3050X_5+0.2582X_6−0.1442X_7+0.2441X_8+0.1669X_9+0.2264X_{10},其中 3,6,8,9,10 号色谱峰回归系数为正,即与振幅差呈正相关,其余各峰则呈负相关。Y_2=−0.1336X_1−0.0856X_2+0.2345X_3−0.1254X_4−0.1370X_5+0.2395X_6+0.0935X_7+0.2217X_8−0.0167X_9+0.1104X_{10},其中 3,6,7,8,10 号色谱峰回归系数为正,即与张力差呈正相关,其余各峰则呈负相关。Y_3=−0.1349X_1−0.1780X_2+0.2355X_3−0.1319X_4−0.1365X_5+0.1914X_6+0.1135X_7+0.2057X_8−0.0473X_9+0.0272X_{10},其中 3,6,7,8,10 号色谱峰回归系数为正,即与频率差呈正相关,其余各峰则呈负相关。

表 3　莱菔子特征峰标准化峰面积

编号	峰 1	峰 2	峰 3	峰 4	峰 5	峰 6	峰 7	峰 8	峰 9	峰 10
S1	0	0.2041	0.8949	0	0	0.9167	0.8785	0.9489	0.2929	0.4938
S2	0	0.1647	0.5162	0	0	0.8327	0.5030	0.7479	0.4876	0.5903
S3	0	1	0.8821	0	0	0.9862	0.8490	0.8960	0.2621	0.6044
S4	0	0.0447	1	0	0	0.9846	0.9803	1	0.3121	0.6855
S5	0	0.1018	0.9157	0	0	0.8720	0.8573	0.8569	0.3000	0.5005
S6	0	0.1020	0.9573	0	0	0.9425	1	0.9450	0.2226	0.5623
S7	0.0046	0.7139	0.5411	0.0218	0	0.8353	0.8003	0.7771	0.2982	0.5932
S8	0.6880	0.6330	0.0417	0.6392	0.7079	0.8657	0.7530	0.7851	0.3232	0.5478
S9	1	0.9019	0.0151	1	1	1	0.1519	0.9863	1	1

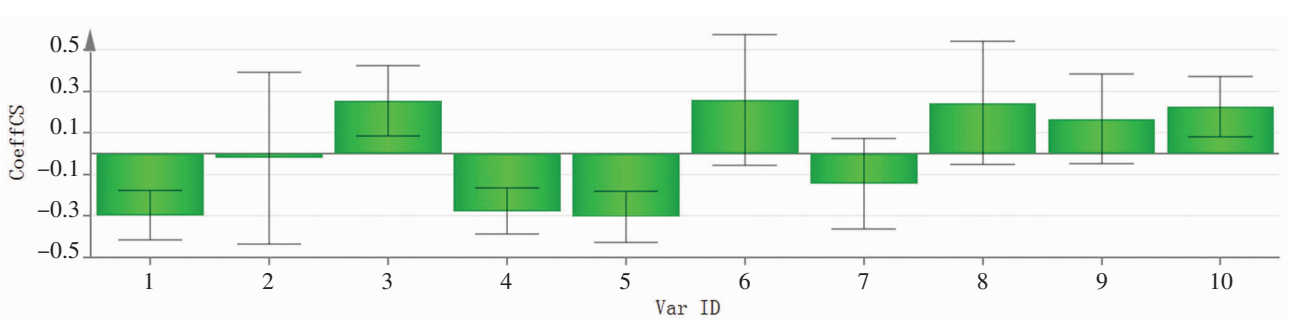


图 6　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动振幅的回归系数图

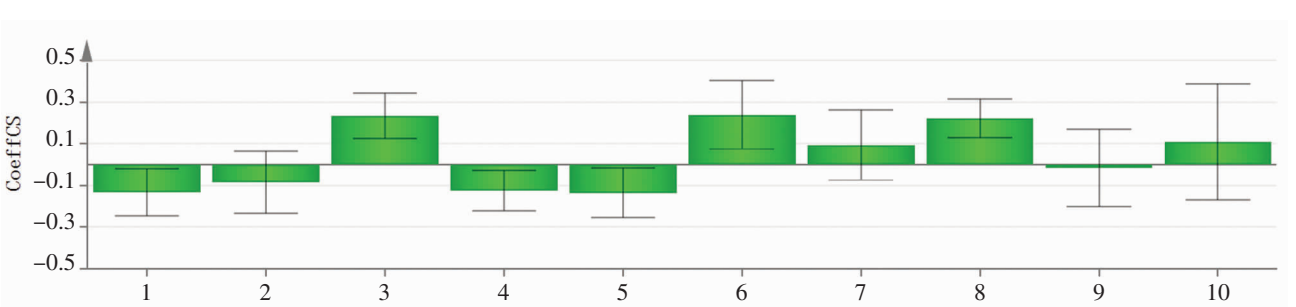


图 7　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动张力的回归系数图

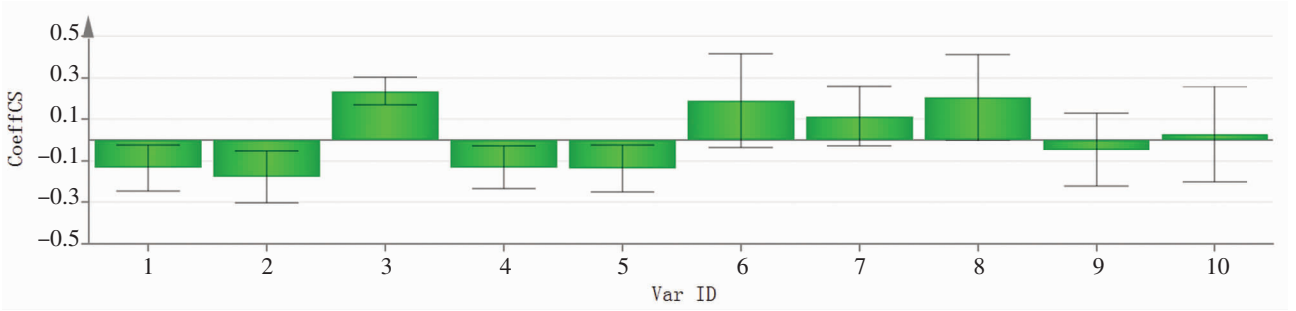


图 8　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动频率的回归系数图

2.3.2　VIP 分析　VIP 分析是基于 PLSR 的变量选择方法，VIP 值越大，自变量对因变量的解释能力越强。利用 SIMCA-P 13.0 软件作出 9 种莱菔子样品特征图谱特征峰的标准化峰面积与振幅、张力、频率差的 VIP 图，见图 9、图 10、图 11。由 VIP 图可知峰 3 对大鼠回肠收缩的振幅、张力及频率的影响最大，且呈正相关。

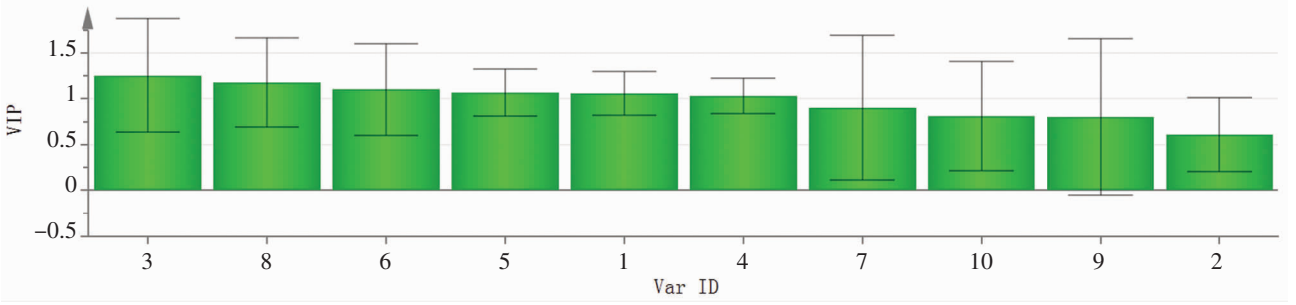


图 9　莱菔子特征峰与振幅变量投影重要性分析(VIP 图)

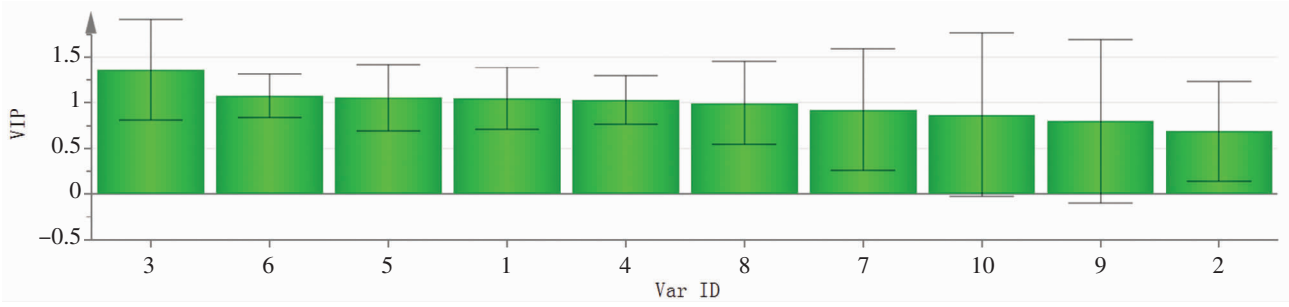


图 10　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动张力变量投影重要性分析(VIP 图)

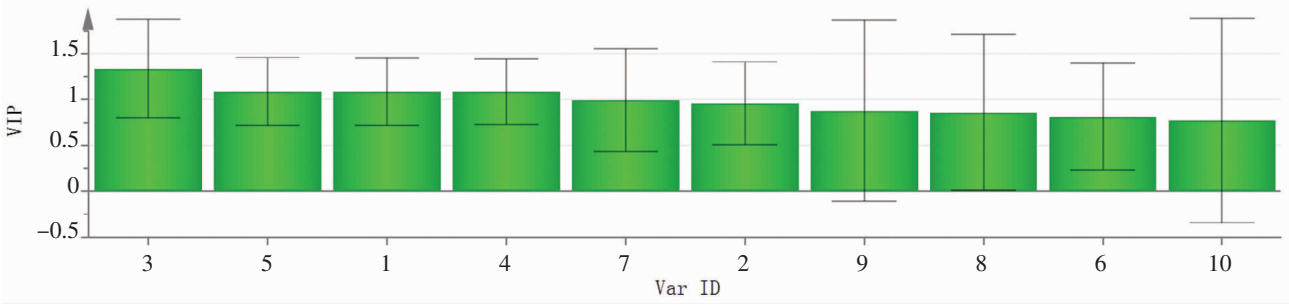


图 11　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动频率变量投影重要性分析(VIP 图)

2.3.3　Pearson 相关性分析　应用 SPSS 21.0 统计学软件,对 10 个特征峰峰面积与各个不同组别给药后和给药前离体回肠收缩的振幅、张力、频率的差值进行 Pearson 相关性分析,Pearson 相关系数|r|表示变量之间线性关系的密切程度,|r|值越接近 1,则相关性越强。结果,10 个特征峰中 3 峰、9 峰与振幅呈正相关;3 峰、6 峰、7 峰、8 峰与张力、频率呈正相关,其中峰 3 与张力呈显著正相关(r=0.783,P=0.013),与频率呈极显著正相关(r=0.902,P=0.001)。Pearson 相关性分析结果表明峰 3 的综合评价最高,与振幅、张力、频率的相关性最强。莱菔子特征峰与振幅、张力、频率的 Pearson 相关系数图见图 12、图 13、图 14。

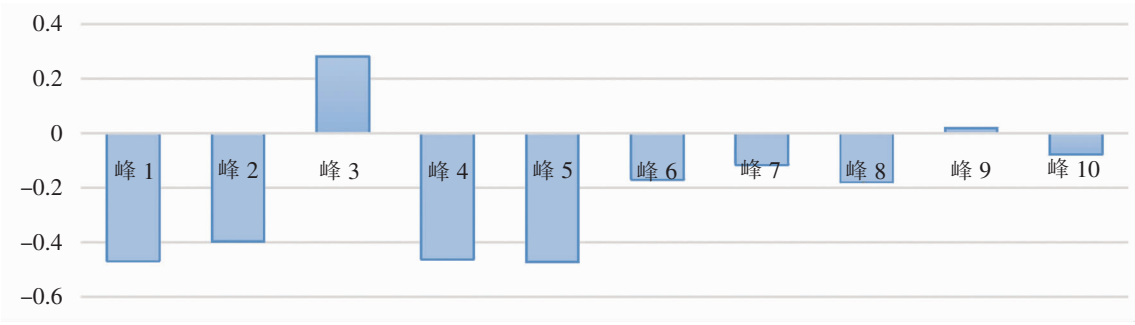


图 12　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动振幅的皮尔逊(Pearson)相关系数图

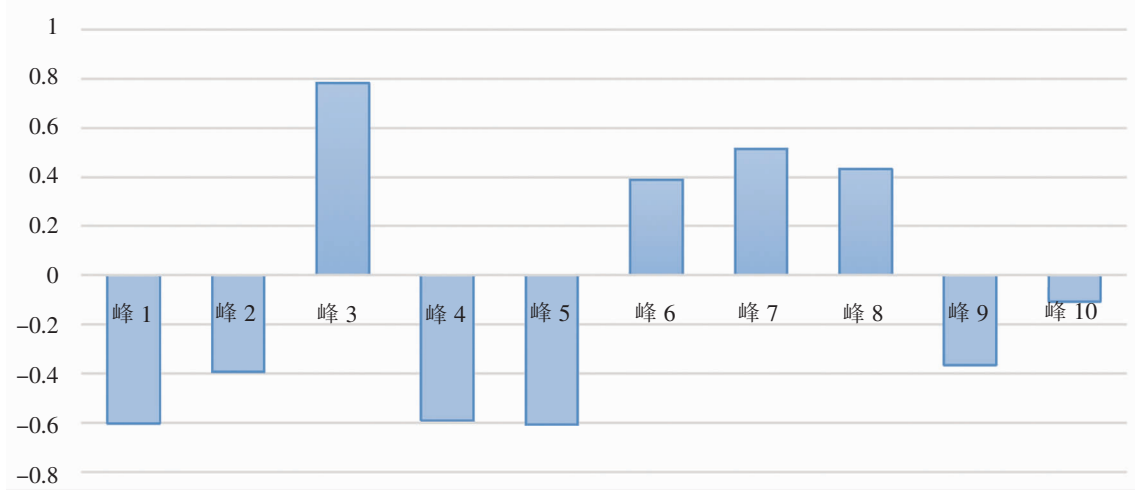


图 13　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动张力的皮尔逊(Pearson)相关系数图

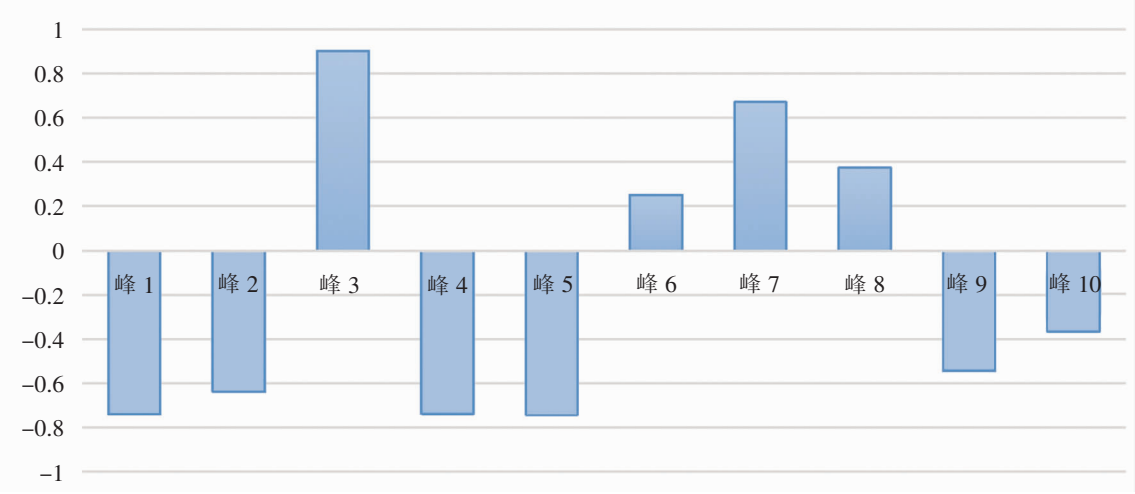


图 14　莱菔子特征峰与大鼠离体回肠运动频率的皮尔逊(Pearson)相关系数图

2.4　药效验证试验

建立谱效关系后，推测峰 3 即萝卜苷是莱菔子促进肠运动的主要活性成分。根据不同莱菔子水提液对大鼠离体回肠运动的影响的试验结果，以促离体回肠作用最佳的样品 S4 中的萝卜苷含量作为验证试验的中浓度进行折算。根据外标法求得 S4 中萝卜苷含量为 5%，故取实验室自制的萝卜苷适量，配制浓度为 0.025 g·mL^{-1}、0.050 g·mL^{-1}、0.100 g·mL^{-1} 的萝卜苷样品液。分别取 1 mL 不同浓度的萝卜苷样品液进行大鼠离体回肠运动验证试验，方法同 2.2.2。

加入萝卜苷样品液后，低浓度组振幅、张力、频率均显著增加；中、高浓度组极显著增加，结果见图 15、图 16。

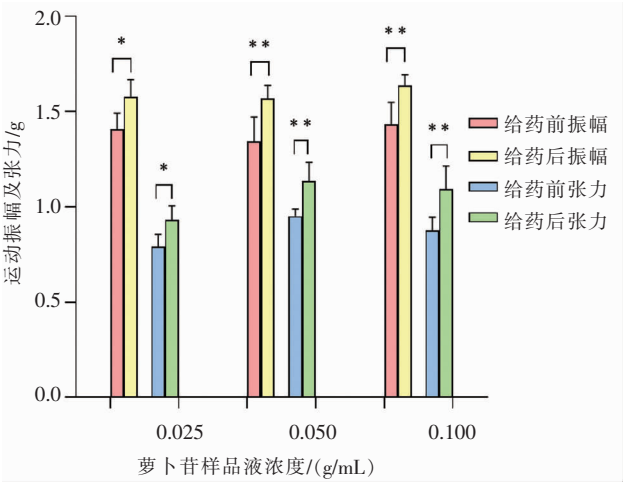


图 15　不同浓度萝卜苷样品液给药前后大鼠离体回肠运动振幅、张力比较

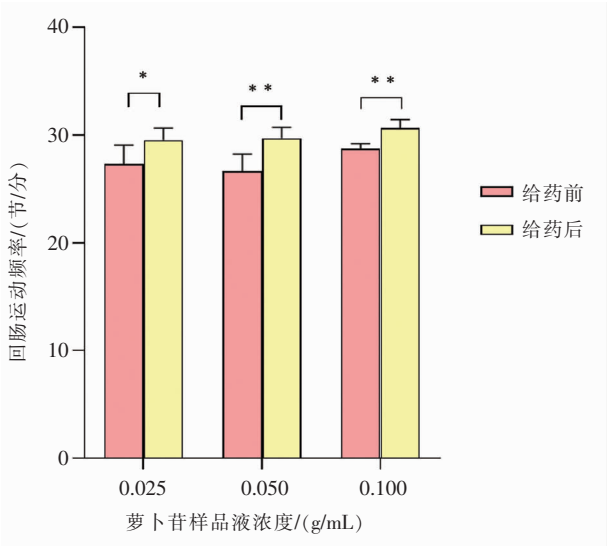


图 16　不同浓度萝卜苷样品液给药前后大鼠离体回肠运动频率比较

3　讨论

中药通过炮制可增效减毒或改变药性，以保证临床用药的安全有效。生莱菔子入煎剂其所含的硫苷类成分会发生酶解反应，炮制可起到“杀酶保苷”的作用，能破坏其所含的黑芥子酶的活性，防止硫苷类成分的酶解。恰当炮制是防止萝卜苷在煎煮过程中分解及莱菔子药性变化的重要方法之一[32]。260 ℃炒制时间过长，莱菔子内部颜色由黄棕色变为深棕色，有糊味，不符合炒莱菔子性状要求，故 S1 样品在 260 ℃下炮制 2 min。

从大鼠离体回肠研究结果来看，不同炮制条件的莱菔子水提液对大鼠离体回肠的振幅、张力、频率影响不同，大体表现为莱菔子经炮制后会促进大鼠离体回肠运动的振幅、张力、频率，由图 4、图 5 可以看出加入 S4(250 ℃，2 min)样品液后，振幅、张力及频率均有显著或极显著增加，而对于炮制温度更高或炮制时间更长的莱菔子，促进肠运动较弱或呈现振幅、张力、频率减小的趋势，推测炮制程度对萝卜苷影响较大，炮制太过，会导致萝卜苷含量降低。结合特征图谱来看，PLSR 结果中莱菔子峰 3、峰 6、峰 8、峰 9、峰 10 代表的物质使大鼠离体回肠的振幅增加，峰 3、峰 6、峰 7、峰 8、峰 10 代表的物质使回肠的张力和频率增加。其中，峰 3(萝卜苷)对大鼠离体回肠收缩的振幅、张力、频率影响最大；Pearson 相关性分析结果中峰 3(萝卜苷)的综合评价最高，与振幅、张力、频率的相关性最强，所以推测萝卜苷是莱菔子促进肠运动的主要活性成分。随后进行的药效验证研究即用萝卜苷样品液进行大鼠离体回肠研究，加入萝卜苷样品液后，低浓度组振幅、张力及频率显著增加，中、高浓度组极显著增加，从而验证了莱菔子中的萝卜苷成分具有促进肠运动的作用。

本研究成功建立了莱菔子 HPLC 特征图谱与其促进肠运动之间的谱效关系，可以清晰地看出特征图谱中代表的化学成分与莱菔子药效的相关性，从而推测药效物质基础。莱菔子含有多种化学成分，其促进肠运动的作用并非仅由个别成分决定，而是多种成分的综合体现，本研究仅针对谱效关系中作用最强的萝卜苷进行了验证，其他成分的作用尚有待于进一步探究。

[参考文献]

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2015：272.

[2] 李书云,刘梅,吕文海. 炒莱菔子提取物中萝卜苷测定[J]. 中成药,2013,35(10):2229-2232.
[3] 吕文海,任涛,苏永汶,等. 炮制抑制莱菔子中萝卜苷酶解转化的初步研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(8):980-983.
[4] 刘丽芳,王宇新,张新勇,等. 莱菔子中芥子碱的含量测定[J]. 中成药,2002,24(1):54-56.
[5] 朱立俏,盛华刚,周洪雷. 莱菔子水提液中芥子碱硫氰酸盐在大鼠小肠的吸收特性研究[J]. 中药新药与临床药理,2014,25(4):459-462.
[6] 蒋海强,丁臻,周洪雷. 高效液相色谱测定莱菔子总碱中芥子碱硫氰酸盐含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(17):78-80.
[7] TAKAYA Y,KONDO Y,FURUKAWA T. Antioxidant constituents of radish sprout(Kaiware-daikon),Raphanus sativus L[J]. J Agric Food Chem,2003,51(27):8061-8066.
[8] 孙忠迪,王群,李书云,等. 炮制对莱菔子中脂肪油的含量影响及 GC-MS 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):67-69.
[9] 夏青松,卢金清,黎强. HS-SPME-GC-MS 联用分析炒制前后莱菔子中挥发性成分变化[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):57-61.
[10] 敖茂宏,宋智琴. 中药材莱菔子炮制前后多糖含量的比较研究[J]. 广东农业科学,2010,37(8):174-175.
[11] 朱立俏,张元元,于绍华,等. 莱菔子炮制前后 HPLC 指纹图谱及主要成分含量变化研究[J]. 中药新药与临床药理,2018,29(5):614-621.
[12] 朱立俏,于绍华,周洪雷. 炒莱菔子中萝卜苷提取工艺的优化[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(9):1912-1914.
[13] 张小艺,刘久石,高石曼,等. 中药谱效关系的研究方法及应用进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(20):4405-4411.
[14] 宋伟,唐生安,曹冰雁,等. 酸枣仁黄酮部位不同配伍的解郁安神作用及谱-效相关性分析[J]. 中草药,2018,49(5):1123-1131.
[15] LYU S H,DONG S Y,XU D,et al. Spectrum-effect relationships between fingerprints of caulophyllum robustum maxim and inhabited pro-inflammation cytokine effects[J]. Molecules,2017,22(11):11826-11844.
[16] 高婧,徐宝欣,赵胜男,等. 山楂叶提取物 HPLC 指纹图谱归属分析及谱效关系初探[J]. 中药材,2017,40(12):2879-2883.
[17] FAN Q,YANG R J,YANG F X,et al. Spectrum-effect relationship between HPLC fingerprints and antioxidant activity of Angelica sinensis[J]. Biomed Chromatogr,2020,34(2):4707-4730.
[18] 马宁宁,范姗姗,李欣,等. 川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(18):140-146.
[19] 覃艺,曾海蓉,王琳,等. 经方桂枝芍药知母汤物质基准的 HPLC 指纹图谱及清除 DPPH 谱效关系的研究[J]. 中国中药杂志,2019,44(14):3042-3048.
[20] LI W L,SUN X M,LIU B M,et al. Screening and identification of hepatotoxic component in Evodia rutaecarpa based on spectrum-effect relationship and UPLC-Q-TOFMS[J]. Biomed Chromatogr,2016,30(12):1975-1983.
[21] ZHANG X,YU Y,CEN Y,et al. Bivariate correlation analysis of the chemometric profiles of Chinese wild salvia miltiorrhiza based on UPLC-Qqq-MS and antioxidant activities[J]. Molecules,2018,23(3):538-550.
[22] 申鸽,景大山,杨飞,等. 珍珠透骨草 HPLC 指纹图谱及抗炎活性的谱效关系[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(12):174-180.
[23] CHEN X Y,GOU S H,SHI Z Q,et al. Spectrum-effect relationship between HPLC fingerprints and bioactive components of on increasing the peak bone mass of rat[J]. J Pharm Anal,2019,9(4):266-273.
[24] 蒋福升,李美芽,盛振华,等. 白及提取物对炎症因子抑制活性的谱效关系分析[J]. 中药材,2018,41(11):2655-2661.
[25] 王园园,陈景武. 偏最小二乘回归分析在医学中的正确应用[J]. 中国卫生统计,2010,27(2):208-209.
[26] 吕邵娃,董书羽,郭玉岩,等. 数据分析技术在中药谱效关系中的应用进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):226-230.
[27] 姜红,史亚军,赵生玉,等. 基于偏最小二乘法对三果汤抗氧化作用谱-效关系的分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(3):8-12.
[28] SCHOBER P,BOER C,SCHWARTE L A. Correlation coefficients:appropriate use and interpretation[J]. Anesth Analg,2018,126(5):1763-1768.
[29] 任涛,吕文海. 以硫代葡萄糖苷相对含量优选莱菔子炮制工艺研究[J]. 中成药,2010,32(7):1159-1162.
[30] 朱立俏,盛华刚,周洪雷. 莱菔子提取液中萝卜苷的大鼠肠吸收特性考察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(16):124-126.
[31] 林艳艳,马洪新,卢燕,等. 连翘对豚鼠离体回肠运动的影响[J]. 中国中药杂志,2012,37(10):1483-1486.
[32] 任涛,吕文海,张欣,等. 莱菔子炮制前后成分群变化的初步研究[J]. 中成药,2009,31(11):1715-1718.

◆论著◆中药研究

中华抱茎蓼中(+)-Afzelechin 和(−)-Afzelechin 的分离鉴定及抗凝活性测定

蔡 佳[1],赵 凡[2],严 晟[1],李 漓[1],贺卫和[1],周小江[1],许光明[1]

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208; 2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙 410006)

[摘要] 目的:分离中华抱茎蓼抗凝活性部位单体,研究单体化合物抗凝血作用及对血小板聚集的影响。方法:通过正相硅胶柱、正相滴柱、高效液相色谱法等对中华抱茎蓼乙酸乙酯部位浸膏分离,首次从该药中得到—(−)-Afzelechin(1)即(-)- 阿夫儿茶精,(+)-Afzelechin(2)即(+)- 阿夫儿茶精、urticol(3)即 2,3- 顺式 -2- 羟基 - 甲基 -3[双(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基)甲基]丁内酯。以二磷酸腺苷(ADP)诱导血小板聚集,采用比浊法测定血小板聚集率,基于凝固法原理测定凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。结果:化合物 1、化合物 2 能显著延长兔血浆 APTT、TT,能显著抑制由 ADP 诱导的兔血小板聚集。结论:(−)-Afzelechin(1)、(+)-Afzelechin(2)具有一定抗凝活性、抑制血小板聚集作用,抗凝活性主要影响内源性凝血系统,对外源性凝血系统影响较弱。

[关键词] 中华抱茎蓼;(−)- 阿夫儿茶精;(+)- 阿夫儿茶精;血小板聚集;抗凝活性

[中图分类号] R284.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0816-05

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.018

Isolation,Identification and Anticoagulant Activity Identification of (+)-Afzelechin and (−)-Afzelechin in Zhonghua Baojingliao(Polygonum Amplexicaule)

CAI Jia[1],ZHAO Fan[2],YAN Sheng[1],LI Li[1],HE Weihe[1],ZHOU Xiaojiang[1],XU Guangming[1]

(1.Hunan University of Traditional Chinese Medicine,Changsha 414208,China;2.Affiliated Hospital,Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine,Changsha 410006,China)

Abstract **Objective**:To isolate the anticoagulant active monomers of Zhonghua Baojingliao (Polygonum Amplexicaule),and to study the anticoagulant effect of monomer compounds and its effect on platelet aggregation. **Methods**:The ethyl acetate extracts of Zhonghua Baojingliao were separated by normal-phase silica gel column,normal-phase drip column,and high performance liquid chromatography. (−)-Afzelechin(1),(+)-Afzelechin(2) and urticol(3)——2,3-cis-2-hydroxymethyl-3 [bisl (4-hydroxy-3-methoxyphenyl) methl] butanolactone were first obtained from this medicine. Platelet aggregation was induced by adenosine

[收稿日期] 2020-09-10

[基金项目] 湖南省自然科学基金项目(编号:2018JJ2300);湖南中医药大学一层次一流学科中药学资助项目(批文号:湘教通〔2011〕76 号);湖南省研究生科研创新项目(编号:CX20190572)

[作者简介] 蔡佳(1997-),女,湖南岳阳人,理学硕士,初级药师,主要从事中药有效成分研究与品质评价工作。电话:17891009205,邮箱:1178897919@qq.com。

[通信作者] 许光明,男,理学博士,副教授,硕士研究生导师,主要从事中药有效成分研究与品质评价工作。电话:13786138416,邮箱:1052262329@qq.com。

diphosphate(ADP),and platelet aggregation rate was measured by turbidimetry. Prothrombin time(PT),thrombin time(TT),activated partial thromboplastin time(APTT) were determined based on the principle of coagulation method. **Results**:Compound 1 and compound2 significantly prolonged rabbit plasma APTT,TT,and significantly inhibited rabbit platelet aggregation induced by ADP. **Conclusions**:(−)-Afzelechin(1) and (+)-Afzelechin (2) have certain anticoagulant activity and inhibit platelet aggregation. The anticoagulant activity mainly affects the endogenous coagulation system,but has little effect on the exogenous coagulation system.

Keywords Zhonghua Baojingliao(Polygonum Amplexicaule);(−)-Afzelechin;(+)-Afzelechin;platelet aggregation;anticoagulant activity

中华抱茎蓼,拉丁名 *Polygonum amplexicaule* D. Don var. *sinense* Forb.et Hemsl,蓼科蓼属植物,别名血三七、鸡血七等,主要分布于陕西、湖南、湖北等地,民间使用广泛,具有活血化瘀、消炎抗菌、收敛止血等功效,且疗效显著,可用于治疗骨折、出血、跌打损伤等[1]。向梅先、赵凡等[2-4]对其进行了化学成分研究,在该植物中发现了黄酮类、酚酸类、挥发油、香豆素类等成分,这些成分具有抗氧化[5]、镇痛[6]、抗菌[7]等药理作用。本研究在此基础上,从中华抱茎蓼乙酸乙酯部位首次分离得到 3 种化合物:(−)-Afzelechin(1)即(−)- 阿夫儿茶精、(+)-Afzelechin(2)即(+)- 阿夫儿茶精[8]、urticol(3)即 2,3- 顺式 -2- 羟基 - 甲基 -3[双(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基)甲基]丁内酯[9]。化合物 1、化合物 2 是黄酮醇类化合物,属同分异构体。在此基础上,以阿司匹林作为阳性对照,采用体外活性实验研究化合物 1、化合物 2 对凝血与血小板聚集的影响,探索分离中华抱茎蓼抗凝活性部位单体,研究单体化合物抗凝血作用及对血小板聚集的影响与机制。

1　材料

1.1　动物

普通级健康新西兰兔 15 只,雌雄各半,体质量 2.0～2.5 kg,动物合格证号 SCXK(湘)2016-0002,由湖南景莱克景达实验动物有限公司提供。

1.2　药材与试剂

中华抱茎蓼药材采自安徽亳州,经湖南中医药大学药学院周小江教授鉴定为正品。活化部分凝血活酶时间(APTT)试剂盒、凝血酶原时间(PT)试剂盒、凝血酶时间(TT)试剂盒(上海太阳生物技术有限公司),生理盐水(武汉福星生物药业有限公司),阿司匹林肠溶片(沈阳奥吉娜药业有限公司,批号 181001)。

1.3　仪器

旋蒸仪(上海亚荣生化仪器厂),Agilent 1200 高效液相仪(美国 Agilent 公司),TD6-WS 医用离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司),MTN 系列半自动凝血仪(曼特诺医疗器械有限公司),LBY-NJ 血小板聚集仪(北京普利生仪器有限公司)。

2　研究方法

2.1　化合物的提取与制备

取中华抱茎蓼干燥药材 50 kg 粉碎,70%乙醇回流提取 2 次(第 1 次 2 h,8 倍量溶剂;第 2 次 1.5 h,6 倍量溶剂),合并提取液,减压浓缩至无醇味后,乙酸乙酯萃取 12 次得乙酸乙酯部位。浸膏经大孔树脂柱,甲醇 - 水(3:7、5:5、7:3、10:0)梯度洗脱,得到 4 个组分(A～D)。组分 A 经正相硅胶柱,二氯甲烷:丙酮(3:1)等度洗脱,得 Fr.1-14,合并 Fr.3-14,再过正相滴柱进行分离,二氯甲烷:丙酮(3:1)等度洗脱,点样合并 25～59 号瓶样品,之后经过制备液相进行制备分离,根据出峰时间收集、浓缩各洗脱液至干。采用流动相甲醇 - 水(15～85)比例等度洗脱,275 nm 检测波长,得到单体化合物(1)57.3 mg、单体化合物(2)5.0 mg。组分 C、D 合并后经正相硅胶柱(石油醚 - 乙酸乙酯系统梯度洗脱)、葡聚糖凝胶柱、半制备高效液相进行分离和纯化,得到单体化合物(3)3.5 mg。

2.2　样品溶液配置

取化合物 1 和化合物 2 适量,精密称定,用少量二甲基亚枫(DMSO)溶解,并用生理盐水稀释成质量浓度为 0.005 mg/mL、0.010 mg/mL、0.020 mg/mL、0.04 mg/mL 的溶液,其中 DMSO 终体积分数不超过 2.5%,并采用同样方法配置质量浓度为 1.44 mg/mL 阳性对照——阿司匹林溶液[10]。

2.3 对二磷酸腺苷(ADP)诱导的兔血小板聚集的影响

健康新西兰兔戊巴比妥钠按 30 mg/kg 麻醉,颈总动脉插管采全血,加入 3.8%枸橼酸钠抗凝(9:1)混匀,700 r/min 离心 10 min,离心半径为 13.5 cm,取上清制备富血小板血浆(PRP),余下血液以 3000 r/min 离心 10 min,得贫血小板血浆(PPP)。设阴性对照生理盐水组 PRP 200 μL+ 生理盐水 10 μL,给药组:PRP 200 μL+ 药物 1 μL。37 ℃预热 3 min 后,搅拌下加入 ADP 10 μL(终浓度 5 μmol/L)为诱导剂,记录 5 min 聚集曲线,观察最大聚集率(PAG[M])(%)[11]。

2.4 体外凝血研究

取 PPP 与配置好的样品溶液,按试剂盒说明,制备含不同浓度试样的混合血浆,用半自动血凝仪分别测定 APTT、PT、TT。

2.5 统计学方法

所有数据均采用 SPSS 22 统计软件进行分析。计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。取 α=0.05 为检验水准。

3 结果

3.1 化合物结构鉴定

化合物 1:白色固体,分子式 $C_{15}H_{14}O_5$,ESI-MS m/s:274.3([M]+)。^{1}H-NMR(600MHZ,MeOD)δ7.31(2H,d,*J*=7.31Hz,H-2′,-6′),6.78(2H,d,*J*=7.61Hz,H-3′,-5′),5.94 (1H,d,*J*=1.96Hz,H-6),5.91(1H,d,*J*=1.96Hz,H-6),4.58(1H,d,*J*=8.0Hz,H-2),4.18(1H,d,H-3),2.87(1H,dd,*J*=16.8,4.1Hz,H-4b),2.74(2H,dd,*J*=16.7,2.36Hz,H-4a)。^{13}C-NMR(600MHZ,MeOD)δC:29.41(C-4),67.50(C-3),79.97(C-2),95.93(C-6),96.44(C-8),100.07(C-10),115.71(C-3′,-5′),129.19(C-2′,-6′),131.67(C-1′),157.46(C-9),157.74(C-5),157.98(C-7),158.08(C-4′),鉴定该化合物波谱数据与文献报道的(−)-Afzelechin 基本一致[8]。

化合物 2:棕黄色固体,分子式 $C_{15}H_{14}O_5$,ESI-MS m/s:274.26([M]+)。^{1}H-NMR(600MHZ,MeOD)δH:7.22 (2H,dt,*J*=8.52,2.75Hz,H-2′,-6′),6.78(2H,dt,*J*=8.6,2.6Hz,H-3′,-5′),5.95(1H,d,*J*=2.3Hz,H-6),5.86(1H,d,*J*=2.3Hz,H-6),4.60(1H,d,*J*=8.0Hz,H-2),3.31(1H,m,H-3),2.89(1H,dd,*J*=16.0,5.6Hz,H-4eq),2.52(2H,dd,*J*=16.0,8.4Hz,H-4ax)。^{13}C-NMR(600MHZ,MeOD)δC:28.87(C-4),68.84(C-3),82.83(C-2),95.53(C-6),96.41(C-8),100.94(C-10),116.13(C-3′,-5′),129.63(C-2′,-6′),131.39(C-1′),156.89(C-9),157.52(C-5),157.73(C-7),158.43(C-4′),鉴定该化合物波谱数据与文献报道的(+)-Afzelechin 基本一致[8]。

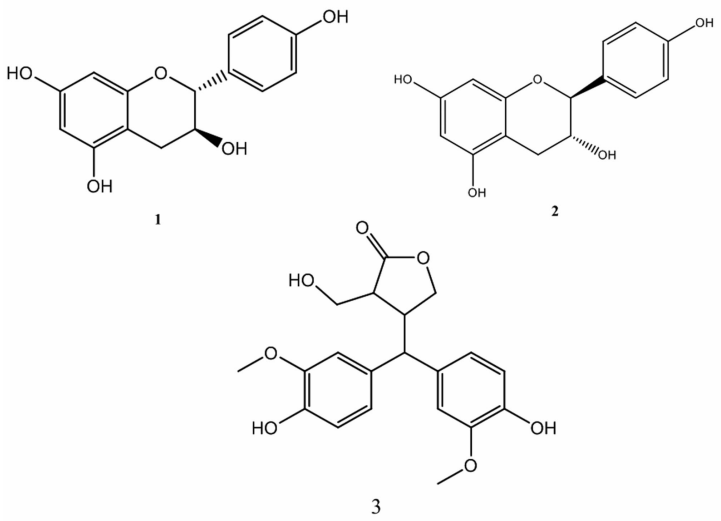
化合物 3:白色无定形粉末,分子式为 $C_{20}H_{22}O_7$,^{1}H-NMR(600MHz,Methanol-d4)δH:6.96(1H,d,*J*=2.0Hz,H-2′′),6.86(1H,d,*J*=2.0Hz,H-2′),6.91(1H,dd,*J*=8.1,2.0Hz,H-6′),6.77(2H,dd,*J*=8.1,2.0Hz,H-5′′,H-6′′),6.70(1H,d,*J*=8.1Hz,H-5′),3.84(1H,s,H-7′′),3.82(3H,s,H-7′),4.18(1H,d,*J*=12.1Hz,H-4α),3.94(1H,t,*J*=8.2Hz,H-4β),4.09(1H,dd,*J*=11.8,8.3Hz,H-5),3.79(1H,m,H-3),3.71(2H,m,H-6),2.61(1H,m,H-2)^{13}C-NMR(150MHz,Methanol-d4)δ_H:180.7(C-1),147.9(C-3′′),147.7(C-3′),144.9(C-4′,C-4′′),134.9(C-1′,C-1′′),119.6(C-6′),119.1(C-6′′),115.0(C-5′′),114.9(C-5′),111.0(C-2′),110.7(C-2′′),73.1(C-4),59.3(C-6),55.1(C-7′′),55.0(C-7′),48.9(C-5),45.1(C-2),41.6(C-3)。鉴定该化合物波谱数据与文献报道的 urticol,即 2,3- 顺式 -2- 羟基 - 甲基 -3[双(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基)甲基]丁内酯基本一致[9]。见图 1。

3.2 对 ADP 诱导的兔血小板聚集的影响

通过测定,与生理盐水组对比,0.005 mg/mL、0.01 mg/mL、0.04 mg/mL 剂量给药组下,(−)-Afzelechin 明显抑制 ADP 诱导的血小板聚集,具有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01),0.005 mg/mL、0.01 mg/mL、0.02 mg/mL 三个剂量给药组下,(+)-Afzelechin 显著抑制 ADP 诱导的血小板聚集作用,具有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01),见表 1。

3.3 体外凝血研究结果

与生理盐水组比较,(−)-Afzelechin、(+)-Afzelechin 对 TT 和 APTT 影响较大,0.005 mg/mL、0.02 mg/mL 两个剂量给药组下,均具有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。对 PT 影响较小,研究剂量下与生理盐水组比较无统计学意义(P>0.05)。除此之外,(+)-Afzelechin 在 0.01 mg/mL、0.04 mg/mL 两剂量给药组下,显著延长 APTT(P<0.01),同时 0.04 mg/mL 剂量下,(+)-Afzelechin 亦可显著延长 TT(P<0.01),无明显浓度依赖性,见表 2。



注：1.(−)-Afzelechin 为(−)- 阿夫儿茶精；2.(+)-Afzelechin 为(+)- 阿夫儿茶精；3.urticol 为 2,3- 顺式 -2- 羟基 - 甲基 -3[双(4- 羟基 -3- 甲氧基苯基)甲基]丁内酯。

图 1　中华抱茎蓼乙酸乙酯部位分离化合物(−)-Afzelechin、(+)-Afzelechin、urticol 的结构式

表 1　各组二磷酸腺苷(ADP)诱导的兔血小板聚集情况比较($\bar{x}\pm s$,n=4)

组别	质量浓度/(mg/mL)	最大聚集率/%	聚集抑制率/%
生理盐水组	−	14.90 ± 2.90	−
阿司匹林组	1.440	3.55 ± 0.07^{aa}	76.17
(−)-Afzelechin 组	0.005	4.60 ± 2.26^{a}	69.12
	0.010	4.97 ± 2.28^{a}	66.64
	0.020	10.77 ± 5.24	27.72
	0.040	8.47 ± 0.76^{aab}	43.15
(+)-Afzelechin 组	0.005	6.17 ± 2.06^{a}	58.59
	0.010	5.95 ± 2.69^{aa}	60.07
	0.020	8.93 ± 1.10^{ab}	40.07
	0.040	9.73 ± 4.22	34.70

注：(−)-Afzelechin 为(−)- 阿夫儿茶精；(+)-Afzelechin 为(+)- 阿夫儿茶精。与生理盐水组比较，$^{a}P<0.05$，$^{aa}P<0.01$；与阿司匹林组比较，$^{b}P<0.05$。

表 2　各组凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)比较($\bar{x}\pm s$,n=4)　　s

组别	质量浓度/(mg/mL)	TT	PT	APTT
生理盐水组	−	8.69 ± 2.33	10.98 ± 1.73	6.65 ± 3.18
阿司匹林组	1.440	19.73 ± 1.96**	23.8 ± 2.40	15.68 ± 1.05**
(−)-Afzelechin 组	0.005	10.5 ± 0.31*	10.2 ± 1.17	13.03 ± 2.41*
	0.010	14.10 ± 3.75	12.0 ± 1.76	10.75 ± 2.88
	0.020	11.00 ± 1.51*	14.03 ± 4.84	15.08 ± 1.59**
	0.040	9.30 ± 2.63	10.43 ± 1.05	13.63 ± 4.95
(+)-Afzelechin 组	0.005	10.95 ± 1.26*	9.73 ± 0.93	11.43 ± 2.14*
	0.010	9.10 ± 2.74	10.75 ± 2.90	12.73 ± 1.17**
	0.020	11.25 ± 0.50**	11.05 ± 0.97	10.35 ± 0.85**
	0.040	12.55 ± 0.87**	11.80 ± 1.24	11.90 ± 1.06**

注：(−)-Afzelechin 为(−)- 阿夫儿茶精；(+)-Afzelechin 为(+)- 阿夫儿茶精。与生理盐水组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$。

4　讨论

中华抱茎蓼具有镇痛、抗炎、抗血栓、抗氧化等活性作用，其主要的活性物质为蒽醌、绿原酸等化合物。曾碧映等[12]、白敏[13]曾报道中华抱茎蓼水煎剂的抗血栓、抗凝、抑制动脉粥样硬化形成作用，并提出可能影响其作用的活性机制。凝血过程是人体重要的生理过程，是一系列酶促反应，主要包括内源性凝血系统、外源性凝血系统及其共同途经[14]。抗血液凝固系统主要包括细胞抗凝和体液抗凝作用，其中细胞抗凝主要通过单核-巨噬系统、肝细胞及血管内皮细胞来完成。而体液抗凝作用主要与抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)、蛋白 C 系统、组织因子途经抑制物(TFPI)、肝素有关。PT 是反映血浆中凝血因子Ⅰ(纤维蛋白原)、Ⅱ(凝血酶原)等活性的指标，主要用于检测机体的外源性凝血系统。APTT 与 TT 分别反映内源性凝血系统和凝血酶活性[15]，临床检测异常可见于维生素 K 缺乏症、严重肝病、高凝状态、血栓性疾病、深静脉血栓等，故抗凝治疗可有效帮助某些术后患者或罹患血栓性疾病患者维持血液循环正常，并防止所形成的血栓继续延伸、扩大，保证机体其他部位的正常血液供应。本研究以中华抱茎蓼的活血化瘀功效为研究依据，前期抗凝活性初筛显示组分 A 具有显著抗凝活性，故从中分离出化合物(−)-Afzelechin(1)和(+)-Afzelechin(2)并对其进行抗凝活性研究测试。另外从另一组分中分离出化合物 urticol(3)。

本实验研究了(−)-Afzelechin(1)和(+)-Afzelechin(2)对凝血作用及 ADP 诱导的兔血小板聚集的影响。结果表明，化合物 1 在 0.005 mg/mL、0.01 mg/mL、0.04 mg/mL 剂量下，化合物 2 在 0.005 mg/mL、0.01 mg/mL、0.02 mg/mL 剂量下，可显著抑制ADP 诱导的血小板聚集。化合物 1、化合物 2 具有较强的抗凝活性，主要影响内源性凝血系统，对外源性凝血系统影响较弱。0.005 mg/mL、0.02mg/mL 两个剂量下，TT 和 APTT 均显著延长，另外，(+)-Afzelechin 在 0.01 mg/mL、0.04 mg/mL 剂量下显著延长 APTT，同时 0.04 mg/mL 剂量下，(+)-Afzelechin 可显著延长 TT，抗凝作用无明显浓度依赖性。因此，中华抱茎蓼抗血栓作用可能与抑制血小板聚集、抗凝作用有关，这为其防治血栓性疾病提供了依据，其活性作用靶点、分子水平机制还需进一步研究。

[参考文献]

[1] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编(下册)[M]. 北京：人民卫生出版社，1978：323.

[2] 向梅先，胡亚京，闫云君. 血三七乙酸乙酯部位化学成分研究[J]. 中药材，2012，35(10)：1610-1614.

[3] 向梅先. 中华抱茎蓼乙酸乙酯部位化学成分研究[C]//中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所. 第十届全国药用植物及植物药学术研讨会论文摘要集. 昆明：中国植物学会药用植物及植物药专业委员会、中国科学院昆明植物研究所，2011：182.

[4] 赵凡，王哲明，赵碧清，等. 中华抱茎蓼正丁醇部位化学成分的研究[J]. 中成药，2018，40(3)：626-629.

[5] 王海楼，任恒春，邹忠梅. 血三七抗氧化活性成分研究[J]. 中国药学杂志，2011，46(11)：819-822.

[6] 车环宇. 血三七总黄酮的提取纯化及抗炎镇痛作用的研究[D]. 锦州：辽宁医学院，2015.

[7] 田憬若，谭秀山，吴婷婷，等. 岩白菜素的生物活性的研究进展[J]. 食品研究与开发，2014，35(5)：128-132.

[8] SAIJYO J，SUZUKI Y，OKUNO Y，et al. ALPHA-glucosidase inhibitor from bergenia ligulata[J]. Oleo Sci，2008，57(8)：431-435.

[9] WANG W，YAN X G，DUAN L X，et al. Two new secolignans from the roots of urtica mairei levl[J]. 2008，19(10)：1212-1214.

[10] 范文蕾，罗丹. 金雀异黄酮的抗血小板聚集作用及机制[J]. 中国生化药物杂志，2012，33(3)：267-269.

[11] 杨铁虹，贾敏，梅其炳，等. 当归多糖对凝血和血小板聚集的影响[J]. 中药材，2002，25(5)：344-345.

[12] 曾碧映，李新才，李学军，等. 血三七水煎剂抗血栓作用及其机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(14)：256-259.

[13] 白敏. 血三七水煎液抑制大鼠动脉粥样硬化及其机制研究[J]. 现代药物与临床，2014，29(9)：980-983.

[14] 邓常青，柯庆，贺石林. 赤芍抗凝血作用的实验研究[J]. 中药药理与临床，1991，1(1)：20-23.

[15] 杨建宇，何波，杨扬，等. 天麻醒脑胶囊的溶栓作用及对凝血系统的影响[J]. 中国中药杂志，2009，34(6)：756-760.

石首鱼药材及其易混品的红外光谱鉴别

张童童[1],王百龙[2],李高燕[3],周凤琴[1],郭庆梅[1],王长云[4],孙稚颖[1]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东新时代药业有限公司,山东 临沂 273400;
3.潍坊市第二人民医院,山东 潍坊 261041; 4.中国海洋大学,山东 青岛 266100)

[摘要] 目的:石首鱼药材与其易混品棘头梅童鱼性状类似,不易区分,分析不同种类石首鱼药材及易混品的指纹图谱,为来自不同基原种类的石首鱼药材及易混品的鉴定提供依据。方法:采用红外光谱三级鉴定法对不同种类的石首鱼药材进行研究,提取红外谱图特征,观察比较不同基原石首鱼药材与棘头梅童鱼的区别。结果:所研究样品的一维谱图差异较小、相似度较高,二阶导数谱图每种样品都含有其特定峰,二维相关红外光谱中自动峰的峰数、峰位和峰强均有明显的区别。结论:红外光谱三级鉴定法可直观的鉴别石首鱼药材及其易混品,为准确、有效考察石首鱼药材提供了重要手段。

[关键词] 石首鱼药材;棘头梅童鱼;红外光谱;三级鉴定法;二维相关红外光谱;指纹图谱
[中图分类号] R284.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0821-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.019

Identification of Shishouyu(Larimichthys) and Its Adulterant by Infrared Spectroscopy

ZHANG Tongtong[1],WANG Bailong[2],LI Gaoyan[3],ZHOU Fengqin[1],GUO Qingmei[1],WANG Changyun[4],SUN Zhiying[1]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.Shandong New Times Pharmaceutical Co.,Ltd,Linyi 273400,China;3.Weifang City the Second People's Hospital,Weifang 261041,China;4.Ocean University of China,Qingdao 266100,China)

Abstract **Objective**:The medicinal materials of Shishouyu(Larimichthys) are similar to its adulterant,Jitou Meitongyu(Collichthys Lucidus),which is difficult to distinguish. The fingerprints of different species of Shishouyu and their adulterants were analyzed to provide a basis for the identification of different species of Shishouyu and its adulterant. **Methods**:Three-level identification method of infrared spectrum was used to study different kinds of Shishouyu to observe and compare the differences between different primitive materials of Shishouyu and Jitou Meitongyu. **Results**:The one-dimensional infrared spectrums of the samples have little difference and high similarity,the second-order derivative spectrum of each sample has its specific peak. The peak number,peak position and peak strength of

[收稿日期] 2020-08-19
[基金项目] 国家高技术研究发展 863 计划项目(编号:2013AA093001)
[作者简介] 张童童(1997-),女,山东德州人,2019 年级硕士研究生,研究方向:中药资源与鉴定。
[通信作者] 孙稚颖(1971-),女,山东滕州人,理学博士,教授,硕士研究生导师,主要从事中药资源与鉴定教学与研究。邮箱:szyww@126.com。

automatic peak in two-dimensional correlation spectrum are obviously different. **Conclusions**: Infrared spectrum three-level identification method can directly identify the medicinal materials of Shishouyu and their adulterants, which provides an important method for the accurate and effective investigation of Shishouyu.

Keywords Shishouyu (Larimichthys); Jitou Meitongyu (Collichthys Lucidus); infrared spectrum; three-level identification method; two-dimensional correlation infrared spectrum; fingerprints

石首鱼药材为石首鱼科鲈形目动物大黄鱼 *Larimichthys crocea* (Richardson)或小黄鱼 *L. polyactis* (Bleeker)的肉。石首鱼药材在渔汛期进行采收,摘除内脏,鱼肉鲜用或者晒干后用。石首鱼主要分布于我国渤海、黄海和东海海域[1],含有丰富的蛋白质、微量元素和维生素,药食同源,具有十分重要的营养价值。《中华海洋本草》记载石首鱼具有开胃益气、健身美容、明目、止痢之效。主治产后乳汁不足、体虚泻痢、失眠心悸、小便不通等症。民间多以石首鱼脑中的耳石入药,用火将耳石烧成灰或磨成粉后以水冲服,可用于治疗肾结石、鼻渊头痛。现代研究表明,石首鱼具有抗癌、抗氧化、提高机体免疫力的作用。

由于鱼类品种多样、营养丰富,故以次充好、假冒代替的现象十分严重[2]。鱼类的鉴别方法主要包括性状鉴别和分子生物学方法,性状鉴别是根据耳石、鳔以及外部形态鉴别,是鱼类生物学研究中的重要部分。闻海波等[3]对淡水石首鱼外部形态与内部解剖学特征做了详细的研究,为鱼类的鉴别和分类提供了依据,但是形态学特征易受环境因素的影响,鱼类的性状容易发生改变。分子生物学方法是利用 DNA 或 RNA 序列对物种进行鉴别,不受鱼类外观形态的影响,徐春燕等[4]利用线粒体中的细胞色素 C 氧化酶亚基Ⅰ(COⅠ)基因对石首鱼科鱼类进行了有效鉴别,但是分子生物学方法所需试剂昂贵、试验周期长并要求检测者具有较高的技术水平[5-7]。

本研究采用的红外光谱具有特征性强、应用范围广、不使用有毒试剂且不破坏样品、操作简单快速等优点[8-10],已经在部分海洋药物如海参[11]、龙虾[12]的质量控制中得到应用。目前国内外学者对于石首鱼的研究主要集中在石首鱼的药理作用[13]和分子鉴定[4,14]方面,对于石首鱼的红外谱图研究还未见报道。本研究采用了红外光谱的三级鉴定法对石首鱼药材进行系统鉴别研究,以实现不同种类石首鱼药材的快速鉴定。

1　样品、仪器与试剂

1.1　样品

本研究所用材料购于山东青岛,经中国海洋大学马琳教授和山东中医药大学周凤琴教授鉴定为大黄鱼、小黄鱼以及棘头梅童鱼,鉴定结果见表 1。调查中发现棘头梅童鱼与石首鱼的外观性状极为相似、难以区分,因此,将棘头梅童鱼与石首鱼药材共同研究。

表 1　石首鱼药材与棘头梅童鱼样品来源

编号	采集地点	鉴定结果
5-QD-15-2	青岛	小黄鱼 *Larimihthys polyactis* (Bleeker)
5-QD-15-3	青岛	大黄鱼 *L. crocea* (Richardson)
5-QD-15-4	青岛	棘头梅童鱼 *Collichthys lucidus* (Richardson)

分别取上述样品背脊肉,置于烘箱内 50 ℃干燥,研磨粉碎后,过 200 目筛,得到原药材粉末。

1.2　仪器

傅里叶变换红外光谱仪(Spectrum One 型,Perkin-Elmer 公司),DTGS 检测器,分辨率设置为 4 cm^{-1},测量范围设置为 4000～400 cm^{-1},扫描信号累加 16 次,OPD 速度为 0.2 cm^{-1}/s,扫描时实时扣除 CO_2 和水的干扰。

1.3　试剂

蒸馏水,无水乙醇,溴化钾碎状晶体(分析纯)。

2　方法

参照相关文献[15]和标准,获得各个样品的一

维红外光谱图、二阶导数光谱图和二维相关光谱图。

3　结果与分析

3.1　石首鱼药材与其易混品的红外谱图分析

比较两种石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末在 4000～400 cm^{-1} 波段指纹区的红外谱图,见图 1。

如图 1 所示,石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末的一维红外谱图峰形、峰数和峰强比较类似,表 2 为所研究试验样品的吸收峰归属。

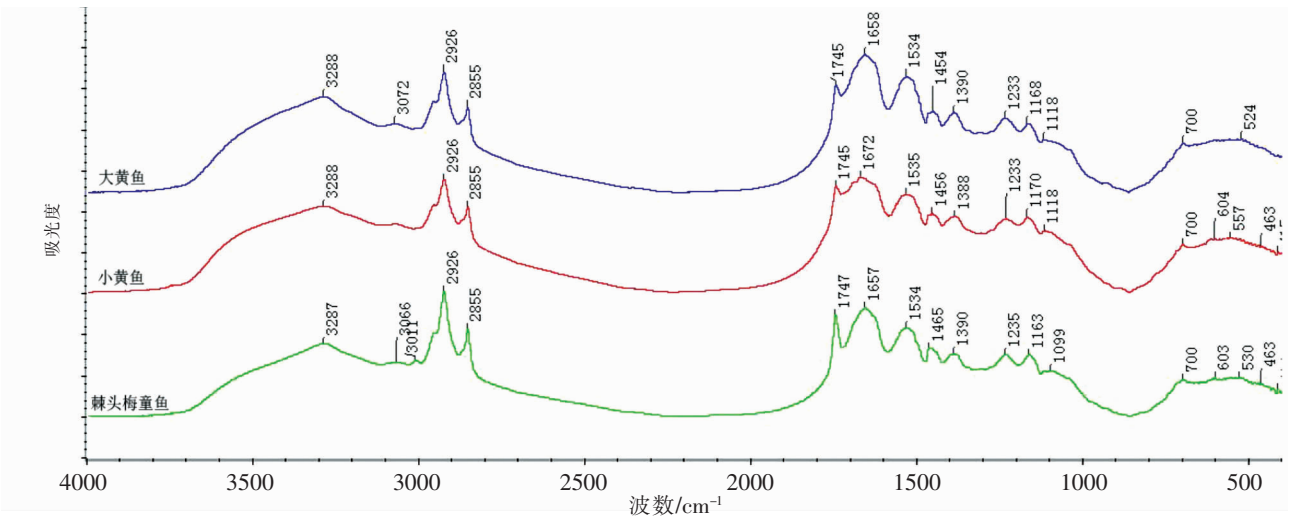


图 1　石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末的一维红外光谱图

表 2　石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末红外吸收峰归属

波数/cm^{-1}	主要基团	振动方式	主要方式
3287～3288	O-H、N-H、=CH	伸缩	蛋白质、甾体、不饱和脂肪酸
2926～2927	亚甲基 C-H	反对称伸缩	酯类、蛋白质
2855～2856	亚甲基 C-H	对称伸缩	酯类、蛋白质
1657～1672	O-H C=O C=C	弯曲 伸缩 伸缩	蛋白质(酰胺Ⅰ带) 不饱和脂肪酸
1534～1535	N-H C-N	面内弯曲 伸缩	蛋白质(酰胺Ⅱ带)
1388～1390	O-H	变形	不饱和脂肪酸
1233～1235	C-O	伸缩	甾体

在石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末的一维谱图中,3287 cm^{-1} 附近处吸收峰系由 N-H 伸缩振动引起,在 1658 cm^{-1} 附近处以及小黄鱼在 1672 cm^{-1} 处以及在 1534 cm^{-1} 附近的吸收峰分别为酰胺Ⅰ带和酰胺Ⅱ带,这些均与石首鱼药材和棘头梅童鱼含有丰富的蛋白质有关。光谱图中 2926 cm^{-1} 和 2855 cm^{-1} 附近出现中等强度的吸收峰,为亚甲基伸缩振动引起的,对应石首鱼药材与棘头梅童鱼中的脂类化合物。

石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末的一维谱图中具有 11 个共有吸收峰,分别在 3288 cm^{-1}、2926 cm^{-1}、2855 cm^{-1}、1745 cm^{-1}、1535 cm^{-1}、1456 cm^{-1}、1390 cm^{-1}、1233 cm^{-1}、1168 cm^{-1}、1115 cm^{-1}、700 cm^{-1} 附近,且峰形和峰强相近说明所含化学成分类似。

除上述共有吸收峰之外,大黄鱼还在 3072 cm^{-1}、1658 cm^{-1}、524 cm^{-1} 处附近出现 3 个吸收峰,小黄鱼则在 1672 cm^{-1}、604 cm^{-1}、557 cm^{-1}、463 cm^{-1} 处附近出现 4 个吸收峰。而棘头梅童鱼则在 3066 cm^{-1}、3011 cm^{-1}、1657 cm^{-1}(与大黄鱼相似)、603 cm^{-1}(与小黄鱼相似)、530 cm^{-1}、463 cm^{-1}(与小黄鱼相似)处附近出现 6 个吸收峰。以上吸收峰的峰强度大部分较小,不利于区分鉴别石首鱼药材。因此,对研究样品进行二阶

导数以及二维相关光谱的分析。

3.2　石首鱼药材与棘头梅童鱼二阶导数谱图分析

石首鱼药材的成分较为复杂，各化学官能团的吸收叠加在一起，二阶导数谱图能够消除背景和基线的影响，有效提高分辨率，扩大谱图间的差异。选取 1800～1700 cm^{-1} 波段范围，对石首鱼药材与棘头梅童鱼的二阶导数谱图进行分析，见图 2。

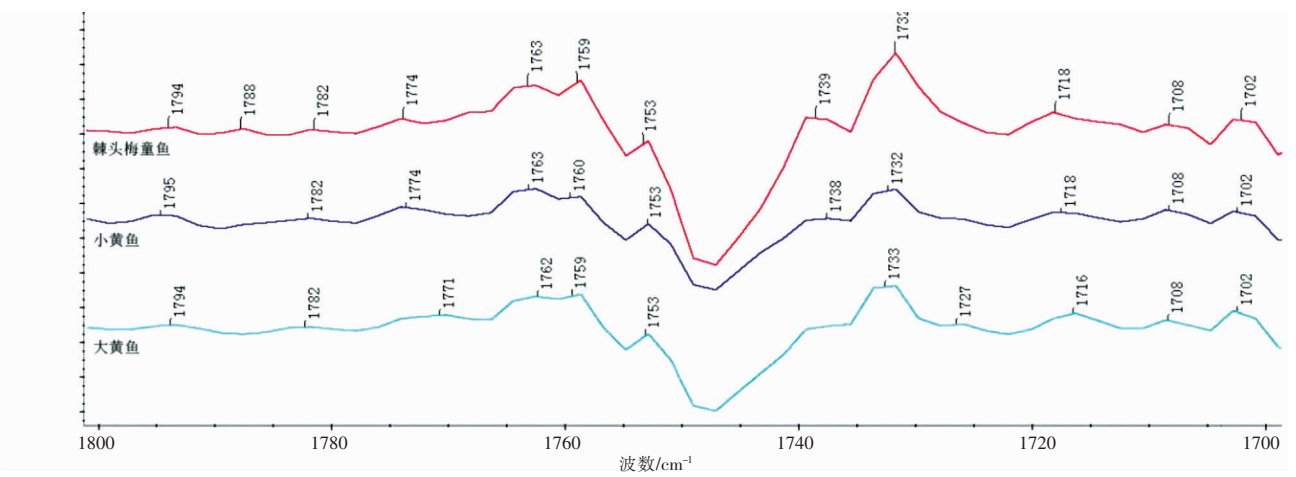
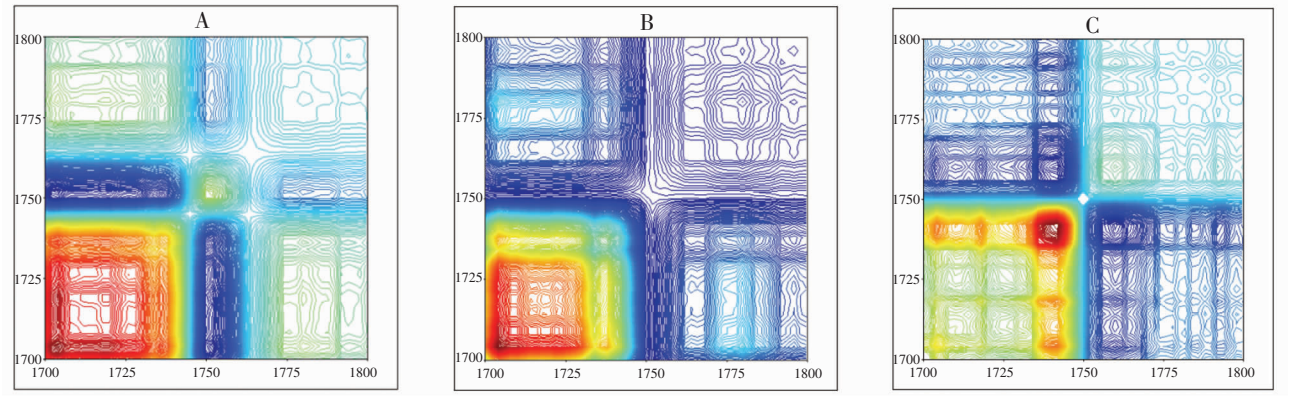


图 2　石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末的二阶导数谱图（1800～1700 cm^{-1}）

如图 2 所示，石首鱼药材与棘头梅童鱼在 1759 cm^{-1}、1732 cm^{-1} 处具有明显的吸收峰，在选取的波段有 9 个共同的吸收峰。除此之外，每一种样品都含有其特定峰，大黄鱼在 1727 cm^{-1} 处出现 1 个较小吸收峰，在 1738 cm^{-1} 处无吸收峰，而小黄鱼与棘头梅童鱼在 1727 cm^{-1} 处无吸收峰，在 1738 cm^{-1} 处具有较小吸收峰。由此，可区分出大黄鱼。棘头梅童鱼在 1788 cm^{-1} 处出现 1 个弱吸收峰，而小黄鱼在此处无吸收峰出现，可将其区分开来。

3.3　石首鱼药材与棘头梅童鱼二维相关光谱分析

二维相关光谱具有分辨率高，鉴定结果准确可靠，能够捕捉到普通红外光谱无法检测的分子结构的动态变化信息等优点[16]。石首鱼药材富含蛋白质、不饱和脂肪酸类化合物，主要含有 C=O、C=C、N-H、C-N 等基团，所以选取 1800～1700 cm^{-1} 波段的范围来分析样品成分对热微扰的响应性。石首鱼药材与棘头梅童鱼粉末在 1800～1700 cm^{-1} 波段范围内的二维相关谱图，见图 3。



注：A.大黄鱼　B.小黄鱼　C.棘头梅童鱼。

图 3　石首鱼药材粉末的二维相关谱图（1800～1700 cm^{-1}）

如图 3 所示,三种药材粉末二维相关谱图的峰数、峰强和峰位具有明显的差别。在 1800～1700 cm^{-1} 范围内大黄鱼药材粉末共有 6 个明显的自动峰,分别在 1703 cm^{-1}、1719 cm^{-1}、1728 cm^{-1}、1737 cm^{-1}、1751 cm^{-1}、1780 cm^{-1} 处出峰,最强自动峰出现在 1703 cm^{-1} 处,1780 cm^{-1} 处的自动峰强度最小。小黄鱼药材自动峰的峰数为 4,分别在 1703 cm^{-1}、1719 cm^{-1}、1737 cm^{-1}、1780 cm^{-1} 处出峰,最强自动峰出现在 1703 cm^{-1} 处,自动峰峰强最弱是在 1780 cm^{-1} 处。棘头梅童鱼自动峰的峰数为 5,分别在 1703 cm^{-1}、1719 cm^{-1}、1741 cm^{-1}、1759 cm^{-1}、1791 cm^{-1} 处出峰,自动峰峰强最大处是在 1741 cm^{-1} 处,最弱自动峰出现在 1791 cm^{-1} 处,因此可以将大黄鱼、小黄鱼和棘头梅童鱼区分开来。

4　讨论

本研究采用红外光谱分析的方法对石首鱼不同来源的药材粉末进行了对比研究,采用的 3 种方法分辨率依次提高,可以挖掘光谱中的潜在信息,发现不同来源的石首鱼药材粉末的一维谱图差异较小,相似度较高,依据一维谱图不易进行样品区分。通过对其一维谱图上的峰位置进行归类可知,其含有大量的蛋白质、脂质化合物等成分。在 1800～1700 cm^{-1} 波段内的二阶导数谱图中,将样品之间的差异放大化,不同来源的石首鱼药材粉末容易进行区分,且不同种类的石首鱼药材其峰的位置、强度有差异。而通过在 1800～1700 cm^{-1} 波段内的二维相关谱图进行分析,发现不同来源的石首鱼药材的差异最为明显,可以根据自动峰出现的数量、位置以及自动峰的强度对石首鱼药材以及易混品进行快速有效的鉴别。因此通过本研究表明,红外光谱分析可对石首鱼药材进行有效的鉴别。该方法快速、简便、准确,为石首鱼药材的鉴别提供了新的资料。

[参考文献]

[1] 蒋芝华,丁棒棒,王熠,等. 石首鱼科海洋鱼类 DNA 条形码的构建[J]. 核农学报,2018,32(4):673-680.

[2] 王梦怡,赵庆珠,刘博,等. 运用 DNA 条形码技术分析市售鱼类及制品的物种真实性[J]. 食品工业科技,2016,37(10):49-56,61.

[3] 闻海波,马学艳,徐跑,等. 淡水石首鱼幼鱼外部形态与内部解剖学特征[J]. 中国水产科学,2018,25(6):1161-1171.

[4] 徐春燕,刘勇,马超,等. 基于 CO Ⅰ基因的 DNA 条形码技术在石首鱼科鱼类系统分类中的应用[J]. 渔业研究,2019,41(5):359-365.

[5] 廖锐,区又君,匀效伟,等. 黄唇鱼、大黄鱼、丁氏鱚和棘头梅童鱼的形态差异和判别分析[J]. 大连水产学院学报,2009,24(4):305-310.

[6] 陈泉梅. 中国石首鱼科鱼类分子系统学研究[D]. 广州:暨南大学,2007.

[7] 顾得月,任西杰,迟长凤,等. 大黄鱼 HPLC 指纹图谱的建立及其在产地溯源和物种鉴别中的应用[J]. 水产学报,2016,40(2):164-177.

[8] 孙素琴. 红外光谱"指纹"快速识别中药[J]. 科学中国人,2003,11(7):41-43.

[9] 芦锰,樊克峰,白雁,等. 红外光谱技术在中药整体质量评价中的应用[J]. 河南中医,2004,24(11):78-79.

[10] 徐荣,孙素琴,刘友刚,等. 红外光谱法用于肉苁蓉属中药鉴别研究[J]. 光谱学与光谱分析,2010,30(4):897-900.

[11] 田晓萌,孙丹丹,季冬青,等. 不同品种的海参红外光谱的三级鉴定[J]. 中华中医药学刊,2018,36(7):1598-1600,1796-1798.

[12] 陈新璐,狄志彪,李高燕,等. 红外三级鉴定法快速鉴别龙虾的 4 个品种[J]. 海洋科学,2017,41(7):31-36.

[13] LU X,ZHONG R,SUN H,et al. Inhibition effect of triglyceride accumulation by large yellow croaker roe DHA-PC in HepG2 cells[J]. MDPI,2019,17(9):485.

[14] 孙利元,杨天燕,孟玮,等. 8 种石首鱼类线粒体基因组特征及分子系统进化分析[J]. 海洋科学,2017,41(3):48-54.

[15] 陈君,孙素琴,徐荣,等. 应用红外光谱法鉴别肉苁蓉及其混淆品草苁蓉和锁阳[J]. 光谱学与光谱分析,2009,29(6):1502-1507.

[16] 申婷婷,付常璐,牟宗刚,等. 二维红外相关光谱法的分析[J]. 济南大学学报(自然科学版),2007,21(2):124-129.

山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物分布及开发利用

郭瑞齐[1],管仁伟[1],蒋　丽[2],路俊仙[1],王　萌[1],林慧彬[1]

(1.山东省中医药研究院,山东 济南 250014; 2.山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:根据第四次全国中药资源普查要求,对山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物资源进行调查,摸清滨城区植物资源现状,为滨州市滨城区中药资源的开发及可持续利用提供参考。方法:采取样线和样方相结合的方法,对滨城区盐碱地药用植物种类、分布情况开展调查。结果:滨城区药用植物资源丰富,共计172 种,隶属于 55 科 136 属。其中优势科为菊科、禾本科、豆科。药用植物生活型以一年生草本植物、清热药为主,根据滨城区土壤、药材分布特点等因素将滨城区药用植物资源划分为三个分布区。结论:滨城区药用植物资源丰富,盐碱特色明显,但药用植物受人为因素等影响比较严重,资源利用率低,应在保护的前提下推动资源合理开发利用。

[关键词] 山东省;滨州市;滨城区;资源调查;药用植物;开发利用
[中图分类号] R281.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0826-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.020

Distribution,Development and Utilization of Medicinal Plants in Saline-alkali Land of Bincheng District,Binzhou City,Shandong Province

GUO Ruiqi[1],GUAN Renwei[1],JIANG Li[2],LU Junxian[1],WANG Meng[1],LIN Huibin[1]

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

Abstract **Objective**:To investigate the medicinal plant resources in the saline-alkali land of Bincheng District,Binzhou City,Shandong Province and find out the status of the plant resources in Bincheng District,and to provide basic data for the development and sustainable utilization of local Chinese medicine resources,according to the requirements of the fourth national survey of Chinese medicine resources. **Methods**:The species and distribution of medicinal plants in the saline-alkali land of Bincheng District were investigated by using the method of line spline and square spline. **Results**:The medicine plant resources in Bincheng District were rich in variety. The results of this survey were total 172 species,55 families and 136 genera. The dominant families of medicinal plants were compositae,gramineae and legumes. The life forms of medicinal plants were mainly annual herbs and heat-clearing herbs. According to the factors of soil and distribution characteristics of medicinal materials in Bincheng District,the resources of medicinal plants in Bincheng District are divided

[收稿日期] 2020-07-21
[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2017YFC1701500、2017YFC1702701);泰山学者工程项目(编号:ts201511107);中央本级重大增减支项目(编号:2060302);山东省中医药科技发展计划项目(编号:2019-0988、2019-0987);国家中医药管理局"道地药材生态种植及质量保障项目"(编号:2021-10);济南市农业应用技术创新计划项目(编号:CX202112)

[作者简介] 郭瑞齐(1989-),女,山东菏泽人,医学硕士,研究实习员,主要从事中药质量与资源研究。邮箱:guoruiqi14@163.com。
[通信作者] 林慧彬(1962-),女,福建厦门人,医学博士,研究员,主要从事中药质量与资源研究。邮箱:linhuibin68@163.com。

into three distribution areas. **Conclusions**：Bincheng District is rich in resources of medicinal plants and has obvious saline-alkali characteristics. However，medicinal plants are seriously threatened by man-made and low resource utilization. Therefore，the rational development and utilization of resources should be promoted under the premise of protection.

Keywords　Shandong Province；Binzhou City；Bincheng District；resource survey；medicinal plants；development and utilization

中药资源是中医药事业赖以生存和发展的物质保障，随着人们健康观念的变化，对中医药需求急剧增加，而中医药的传承与发展也离不开中药资源[1]。建国以来共开展了三次大规模的中药资源普查。近年来，中医药产业得到迅速发展，各地资源过度开发利用，生态及植物多样性遭到极其严重的破坏，我国中药资源分布、种类、蕴藏量等发生了巨大的变化。

山东省滨州市滨城区作为山东省第四次中药资源普查的第三批普查地区之一，于 2018 年 10 月至 2019 年 12 月开展区域内资源普查工作，在样地和实地走访调查等阶段性成果的基础上，本文对滨城区盐碱地药用植物资源进行总结与分析，以期为滨城区药用植物开发利用提供参考，为当地政府制定保护和开发利用药用植物的相关政策提供参考，也为当地中药产业的发展提供理论依据。

1　材料与方法

1.1　自然概况

山东省滨州市滨城区位于山东省东北部，地处黄河下游，系鲁北黄泛冲积平原，介于北纬 37°12′—37°41′、东经 117°47′—118°10′之间，东西最大跨径 34 km，南北最大跨径 45 km，总面积为 697.49 km^2。其中陆地 584.48 km^2，占 83.80%；水域 113.01 km^2，占 16.20%。滨城区属东亚暖温带大陆性季风气候区，气候温和、四季分明。全区气温适中，光照充足，热量丰富，无霜期较长。黄河冲积物是滨城区唯一成土母质的基础物质，又由于全区均是退海之地，含盐量较多，造成土地盐渍化。滨城区独特的地理位置和土壤条件为药用植物的生长提供了适宜生态环境。

1.2　研究方法

此次野外调查分别在春季、夏季、秋季三个季节采取不同的路线，按照样地分布区域特性进行全面调查和标本采集，在查阅参考《山东植物精要》《山东植物志》《山东药用植物志》等工具书资料的基础上，整理并建立滨城区盐碱地带药用植物资源普查名录，对植物药用功效、分布区类型、生态环境等进行分析，制定滨城区药用植物的开发利用评价体系[2]。

2　结果与分析

2.1　滨州市滨城区盐碱地药用植物物种组成

通过滨州市滨城区工作的开展，完成了杜店、彭李、北镇、滨北、杨柳雪、秦皇台 6 个乡镇的中药资源野外调查，完成 37 个样地（其中系统设定 41 个，根据实地踏查废弃 4 个），涉及草丛和林地 2 种代表区域，此次普查共完成样方套 185 个，采集植物标本 860 余份。经过调查，滨城区药用植物 172 种，涉及 55 科 136 属，其中裸子植物 3 科 3 属 3 种，被子植物 52 科 133 属 169 种。其中分布广、数量大、药用价值高的有罗布麻、蒲黄、芦苇、柽柳、二色补血草、碱蓬、香附等。

采集的植物标本，经考证与鉴定，有明确功效的药用植物有 172 种。从所采集药用植物按科统计数量来看（表 1），滨城区药用植物单科、单种的有 31 科 31 种，占所采集比例的 18.02%；含 2～4 种药用植物的科有 16 科 42 种，占采集比例的 24.42%；含 5～10 种药用植物的科有 6 科 45 种，占采集比例的 26.16%；含 11～15 种药用植物的科有 1 科 14 种，占采集比例的 8.14%；含 16～20 种的药用植物的科有 1 科 16 种，占采集比例的 9.30%；含 21 种以上药用植物的科有 1 科 24 种，占采集比例的 13.95%[3]。滨城区药用植物的优势科主要集中在菊科（24 种）、禾本科（16 种）、豆科（14 种），这 3 个科共含有植物 54 种，占采集科数的 5.37%；含单种药用植物科的占比最大，为 55.36%。

2.2　滨州市滨城区盐碱地药用植物生活型组成

滨城区植被类型主要以草丛、河滩、阔叶林为主，普查数据显示药用植物以草本植物为主。滨城区药用植物依据其生活型主要有：一年生草本植物、多年生草本植物、半灌木和小灌木、灌木、藤本植物、乔木 6 类（表 2）。其中一年生草本药用植物最多，有 102 种，占总数的 59.30%，其次是多年生草本植物 33 种，占总数的 19.19%，之后是乔木，有 25 种，占总

表 1　山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物各科含种数统计

科内含种数	科数/科	占比/%	累计种数/种	占比/%	举例(各科含各种数)
1 种	31	55.36	31	18.02	香蒲科(1)、落葵科(1)、白花丹科(1)、睡莲科(1)、夹竹桃科(1)、鸢尾科(1)
2～4 种	16	28.57	42	24.42	大戟科(2)、百合科(2)、伞形科(3)、旋花科(3)、蓼科(4)
5～10 种	6	10.71	45	26.16	锦葵科(5)、莎草科(6)、唇形科(7)、茄科(8)、葫芦科(9)、蔷薇科(10)
11～15 种	1	1.79	14	8.14	豆科(14)
16～20 种	1	1.79	16	9.30	禾本科(16)
>21 种	1	1.79	24	13.95	菊科(24)

表 2　山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物生活型统计

生活型	种数/种	占比/%	举例
一年生草本植物	102	59.30	萹蓄(*Polygonum aviculare* L.)、碱蓬[*Suaeda glauca* (Bunge) Bunge in Bull.]、萝藦(*Metaplexis japonica* (Thunb.) Makino)
多年生草本植物	33	19.19	茜草(*Rubia cordifolia* L.)、地黄[*Rehmannia glutinosa* (Gaert.) Libosch. ex Fisch. et Mey.]、香附(*Cyperusrotundus* L.)
小灌木和半灌木	2	1.16	罗布麻(*Apocynum venetum* L.)、二色补血草(*Limonium bicolor* (Bunge) Kuntze)
灌木	7	4.07	酸枣[*Ziziphus jujuba* Mill. *var. spinosa*(Bunge) Hu ex H.F.Chou.]、柽柳(*Tamarix chinensis* Lour.)
藤本植物	3	1.74	凌霄[*Campsis grandiflora* (Thunb.) Schum.]、葡萄(*Vitis vinifera* L.)、乌蔹莓(*Cayratia japonica* (Thunb.) Gagnep.)
乔木	25	14.53	银杏(*Ginkgo biloba* L.)、侧柏[*Platycladus orientalis* (L.) Franco]、合欢(*Albizia julibrissin* Durazz.)

数的 14.53%。由此可以看出滨城区药用资源类型以草本为主,乔木、灌木次之。药用植物的生活类型,在一定程度上反映了滨城区的土壤、气候等自然条件,同时可用于药用植物群落区划。滨城区植被类型分布与气候情况相符[4]。

2.3　滨州市滨城区盐碱地药用植物空间分布分析

在调查到的药用植物中,发现分布较广、蕴藏量超过 1 吨的大宗药材,出现的物种涵盖滨城区 6 个乡镇,其中滨北、杜店出现物种较多,彭李、北镇物种分布次之,而秦皇台周边乡镇出现物种少,种类单一。滨城区横跨黄河两岸,各乡镇野生重点物种分布不均衡,南北数量有差异。黄河以北的乡镇盐碱植物分布较多如二色补血草[*Limonium bicolor* (Bunge) Kuntze]、碱蓬[*Suaedaglauca* (Bunge) Bunge]、罗布麻(*Apocynum venetum* L.)、柽柳(*Tamarix chinensis* Lour.)等,黄河以南的乡镇分布较多重点物种如鬼针草(*Bidens pilosa* L.)、莎草(*Cyperus rotundus* L.)、野菊(*Chrysanthemum indicum* Linnaeus)、旋覆花(*Inula japonica* Thunb.)、败酱(*Patrinia scabiosifolia* Link)等。

药用植物资源分布受自然环境、土壤、降雨量等方面的影响,在地域上具有明显的分布差异。根据滨城区土壤、药材分布特点等因素可将滨城区药用植物资源分布划分为三个分布区。①秦皇台乡等东北至西北一带的乡镇划为一片盐碱地带类型,该区土壤盐渍化、地势平坦,野生药材以盐碱植被为主,代表药材有罗布麻、二色补血草、碱蓬等。②滨北等乡镇西南一带乡镇划分为黄河淤积地带,该区土壤肥沃,野生药材品种多,分布集中,产量大。代表药材有柽柳、旋覆花、车前草、商陆、香附等。③旧镇等大部分区域东南一带,地势平坦,沟壑纵横,野生代表药材有鬼针草、地黄、芦根、蒲黄等[5]。

2.4　滨州市滨城区盐碱地药用植物功效分析

滨城区 46 种野生重点药用植物中多以全草为主,比如车前、益母草、墨旱莲、罗布麻等,按其药用功效可分为清热药、解表药、利水渗湿药、补益药等 10 类(见表 3)。滨城区药用植物的药用功效多样,以清热药居多、利水渗湿药次之。清热生津药芦根,

表 3　山东省滨州市滨城区盐碱地药材功效分类统计

分类	物种数	所占比/%	举例
清热药	14	30.43	败酱、黄花蒿、荠菜、芦根、朝天委陵菜、野西瓜苗、铁苋菜、地锦、蓬子菜、地梢瓜、鬼针草、金盏银盘、钻叶紫菀、荠菜
补益药	4	8.70	枸杞子、地黄、墨旱莲、二色补血草
利水渗湿药	6	13.04	苘麻子、水蓼、萹蓄、茵陈、猪毛蒿、鹅绒藤
解表药	3	6.52	薄荷、柽柳、苍耳子
化痰止咳平喘药	2	4.35	车前、旋覆花
平肝息风药	2	4.35	罗布麻、蒺藜
活血祛瘀药	3	6.52	地笋、银杏叶、萝藦
安神药	3	6.52	莲子心、合欢花、酸枣仁
调经药	3	6.52	香附、益母草、矮蒿
止血药	6	13.04	酸模、茜草、大蓟、蒲黄、小蓬草、野艾

益气补血药二色补血草、平肝息风药罗布麻等,因其分布广泛,又因其生长于河滩湿地采收困难等因素,此次调查发现滨城区野生资源丰富尚未开发利用。该区域多数药用植物药用价值开发与应用潜力有着广阔的发展前景[6-8]。

3　讨论

3.1　滨州市滨城区盐碱植物开发利用价值分析

滨城区盐碱地带存在着许多具有生态价值和药用价值的野生药用植物资源,但随着滨城区生态环境和农业种植结构的变化,真正应用于实践的药用植物很少,结合当地生态特点和野生植物优势,可从生态修复、药用价值、园林绿化等方面进行开发利用。

3.1.1　生态价值　植被缺乏、土地沙化是滨城区土壤改良、水土保持综合治理的主要问题。野外调查发现,滨城野生植物在水土保持等综合治理模式中发挥着重要作用。如柽柳、罗布麻等野生植物根系发达、抗逆性强、适应性广,具有良好的水土保持功能。滨城区水资源丰富,沟壑纵横,可广泛用于黄泛区的水土保持。有关研究表明,狗牙根、香附、酸模叶蓼等有效适应水淹环境,并在水淹后迅速恢复生长,因此上述植物可作为河道绿化植物,在一定程度上解决水土保持、扬尘等生态问题。

在改善土壤盐渍化生态功能上,野生盐碱植物成为盐碱地区改善土壤盐渍化的较优选择,不仅节省人力与财力,还有较好的生态效果。结合生物方法和生态方法对土壤盐渍化进行改善治理,具有低投资、低能耗、处理过程与自然系统相融等优势[9]。在滨城区野外调查中发现,有许多不同程度耐受盐碱、贫瘠的的野生药用植物可灵活应用于土壤修复。调查中发现滨城区耐盐植物共有 9 科 20 种,其中柽柳、罗布麻、二色补血草等分布频率较高,属于重度盐渍化土壤植物[9]。中度盐渍化土壤植物有苦苣菜、艾、香蒲、苦荬菜、向日葵、披碱草、凤毛菊等。轻度盐碱土壤植物有紫花苜蓿等[9]。滨城区城市建设中忽视了野生植被应用。针对滨城区盐碱土壤修复可选择引种上述植被,作为盐碱类植被特色生态示范区域。

3.1.2　药用价值　由于滨城区盐碱地带的土壤盐渍化且较贫瘠,植物分布多为草本,对所采集的标本进行整理分析发现,其野生植物多具有药用价值,其中很多植物都是常用药材。如芦根具有清热泻火、生津止渴、除烦、止呕、利尿的功效;蒲黄具有止血、化瘀、通淋的功效;罗布麻具有平肝安神、清热利水的功效,其对气候环境和土壤的适应能力极强,现已开发出罗布麻茶,对高血压具有良好的治疗效果。

3.1.3　园林绿化　野生植物具有病虫害少、抗逆性强、见效快的特点。随着城市绿化建设的不断发展,园林绿化植物逐渐浮现出种类单调、成本高、缺乏乡土特色的缺点。近几年野生观赏植物资源逐渐受到关注,广泛应用于园林景观中。如调查发现滨城区河流堤坝种植罗布麻、柽柳等可以极大的较低成本,创造出自然式园林景观;狗牙根植株因其低矮、耐贫瘠、恢复能力较强的特点,可作为园林绿化、公园绿地等,综合运用到河堤的草坪建植以提高城市植物覆盖率。

3.2　滨州市滨城区盐碱植物开发利用建议

滨城区虽然有丰富的盐碱药用植物资源,但其药材储备有限。加上当地土壤盐渍化严重、农民侵

占河道开垦河沟等原因，植被覆盖率偏低，水土流失严重，需及时对土壤利用率和植被分布进行保护；同时滨城区大部分地区园林绿化中对乡土植物利用率低，需要开发本地特色野生植物资源，突出乡土特色。该区域在中药药材利用和开发深度的滞后性，在一定程度上制约和阻碍该区域盐碱植物的保护和研究工作。因此，应采取科学合理的模式来保护盐碱地带植物[10]。

3.2.1 加强盐碱地药用植物资源保护 ①结合保护生态环境和生物多样性的原则，进行就地保护。滨城地区盐碱植物种质资源丰富，数量多、分布广、适应性强，其生态效益应用前景极为广阔。同时，由于滨城区横跨黄河两岸，造成植被种类南北分布有较大差异，形成了较丰富的特殊生态环境。但大部分滨城盐碱植被生态效益未得到开发，建议可从特定的植物用于改良土壤、水土保持等方面进行研究，并广泛推广应用至盐碱地的生态修复工作中。如黄河以北二色补血草、罗布麻等特色盐碱植物，黄河以南香附、地黄等药用植物，可根据不同药用植物生活环境建立与原生境条件相近的保护区，为大规模开发利用提供原料药材。②加快当地中药材基地建设，增加农民收入。滨城区特色野生药用植物资源丰富，遵循生态效益与经济效益相结合的原则，推广滨城区传统中药材的人工栽培和中药材基地建设，可对罗布麻、旋覆花、二色补血草等进行规范化、标准化种植，这些盐碱植物具有较强的耐盐能力，在应用于当地盐碱地改良的同时还可以创造出商业价值，为当地中药材加工生产企业提供丰富的原材料。③优化产业结构、鼓励龙头企业入驻，以多形式、多层次的模式开辟销售渠道，规范种植、管理和销售等生产经营行为；树立品牌意识，突显本地优势药材，确保滨城区中药材产业的健康发展。

3.2.2 积极开展野生盐碱地药用植物资源育种工作 药用植物栽培是扩大和再生资源的最有效手段，充分利用生物技术进行引种、训化、组织培养等，孕育新品种。滨城区药用植物有许多具有重要药用价值，可对经济价值高的野生盐碱植物进行栽培技术研究，并建立相应的种植基地，为盐碱地区经济发展提供技术支撑。

3.2.3 提高野生盐碱地药用植物资源的综合开发水平 首先，应重视滨州市滨城区药用植物的深度加工，把资源优势转化成商品优势，开发具有区域特色、附加值高的产品，提高资源利用率，达到“一物多用”的目的[4]。如罗布麻，其叶不仅具有较好的药用价值，能平肝安神、清热利水，可制成罗布麻茶提高产品附加值，且茎秆也是很好的纺织原料。其次，利用现代科技手段，如现代化学、药理学，筛选对疑难病、常见病等有确切药效的中药材，为地区经济发展服务，如决明子是滨城区地产药材之一，既能清热明目，又可润肠通便，用于目赤涩痛、羞明多泪等症[8]。在本地进行了多年的人工种植，具有成熟的经验，已成为发展经济的产业之一。

总之，本次资源调查对滨州市滨城区盐碱地带药用植物进行了全面、系统的研究，掌握了资源的分布情况，今后，应大力发展盐碱药用植物的人工培育，更好地保护滨城区野生盐碱药用植物资源，从而达到可持续利用的目的。

[参考文献]

[1] 韦婉羚，彭玉德，郭伦发，等. 河池金城江区野生重点药用植物资源调查与评价[J/OL]. 中药材，2019，42(10)：2261-2267.

[2] 黄璐琦，陆建伟，郭兰萍，等. 第四次全国中药资源普查方案设计与实施[J]. 中国中药杂志，2013，38(5)：625-628.

[3] 张启立，任路明，韩鼎，等. 甘肃省哈思山自然保护区药用植物调查与保护[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(24)：131-135.

[4] 王业社，陈立军，杨贤均，等. 湖南崀山丹霞地貌区野生药用藤本植物资源及开发利用研究[J]. 草业学报，2014，23(3)：85-96.

[5] 张小波，邱智东，王慧，等. 吉林省中药资源种类空间分布差异研究[J]. 中国中药杂志，2017，42(22)：4336-4340.

[6] 孟雪，赵鑫，蒙麦侠，等. 陕西省宜川县药用植物资源调查[J]. 中药材，2019，42(6)：1242-1248.

[7] 周璇，孙海峰，牟喜君，等. 黑龙江省富锦市药用植物资源调查[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(6)：1-5.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(第一部)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2020.

[9] 贾鲜艳，吴宏宇，李霞，等. 河套灌区盐碱地植物种类组成研究[J]. 内蒙古农业大学学报(自然科学版)，2006，27(4)：78-82.

[10] 黄亚玲，鲁志港，何涛，等. 渭河野生植物资源调查及其开发利用分析[J]. 中国农学通报，2020，36(13)：94-102.

◆文献研究◆

《黄帝内经》“方”之义表征的中医药发展

臧守虎[1],徐胤聪[2]

(1.山东中医药大学中医文献与文化研究院,山东 济南 250355;
2.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355)

[摘要]《黄帝内经》之“方”有 10 个义项。在考察《黄帝内经》“方”之义的基础上,从“方”之义的角度探讨中医药发展的不同阶段。“方”之“方士”“方术”之义表征了中医药起源的阶段,“方”之“方法”“准则”之义表征了中医药治则的确立,“方”之“方位”“正……”之义表征了中医药的临床应用与未来的发展。把握住“方”之“方位”“正……”之义所揭示的中医药奠基于时间这一重要特点,才能对当下正在发生的、情境性的、动态性的疾病进行准确诊治,使中医药永葆面向开放性、非现成性未来的活力。

[关键词]《黄帝内经》;方;方士;方术;方法;方位;中医药;起源;准则
[中图分类号] R221　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0831-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.021

Development of Traditional Chinese Medicine Showed by Meaning of “Fang” in *Inner Canon of Huangdi*

ZANG Shouhu[1],XU Yincong[2]

(1.Institute of Literature and Culture of Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China;2.College of Traditional Chinese Medicine,Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250355,China)

Abstract There are total 10 meanings of “Fang” in *Inner Canon of Huangdi*. On the basis of investigating the meaning of “Fang” in *Inner Canon of Huangdi*,this paper discusses the different stages of the development of traditional Chinese medicine(TCM) from the perspective of “Fang”. The meaning of “the necromancer” and “the magic” of “Fang” indicates the stage of the origin of TCM,“method” and “criterion” of “Fang” indicates the establishment of treatment principle in TCM,“direction” and “when……” of “Fang” indicates the clinical application and future development of TCM. Only by grasping the important feature of time, which is revealed by the meaning of “direction” and “when……” of “Fang”,can we accurately diagnose and treat the current,situational and dynamic diseases,so that TCM will always maintain its vitality towards an open and non ready-made future.

Keywords *Inner Canon of Huangdi*;Fang;necromancer;the magic of Fang;method;direction;traditional Chinese medicine;origin;criterion

[收稿日期] 2021-02-10
[基金项目] 山东省高等学校人文社科项目(编号:J16YD10);山东中医药大学中医现象学研究青年科研探索团队课题项目(编号:202054)
[作者简介] 臧守虎(1964-),男,山东招远人,教授,主要从事中医文化、中医哲学、中医文献研究。邮箱:shouhuzang@126.com。

作为语言、思想表达符号的文字,其意义的延

伸、发展、变化也反映思想的延伸、发展、变化，这在属表意体系文字的汉字中更为突出，正如葛兆光说："各种纷纭复杂的现象世界在思想史上的分类，在古代中国不仅常常可以通过联想、借助隐喻，然后由表示同类意义的意符系连起一批汉字，也常常可以由一个汉字的内涵延伸贯穿起一连串的意义。"[1]《黄帝内经》(《内经》)之"方"有"方形""方位""方士""方术""木板""药方""量词""方法""准则""正……"10个相关的义项，本文尝试阐述和探讨"方士""方术""方法""准则""方位""正……"之义在一定程度上所分别表征的中医药的起源、中医药治则的确立、中医药临床应用与未来发展。

1　"方"的"方士""方术"之义与中医药的起源

《内经》之"方"有"方士""方术"之义。"方士"之义凡四见，即《素问·五藏别论》云："余闻方士，或以脑髓为脏，或以肠胃为脏，或以为府。"[2]18《素问·至真要大论》曰："经言盛者泻之，虚则补之，余锡以方士，而方士用之尚未能十全……论言治寒以热，治热以寒，而方士不能废绳墨而更其道也。"[2]153-155"方术"之义仅见于《灵枢·禁服》记载："雷公……乃斋宿三日而请曰：敢问今日正阳，细子愿以受盟。黄帝乃与俱入斋室割臂歃血。黄帝亲祝曰：今日正阳，歃血传方，有敢背此言者，反受其殃。"[3]75

许慎《说文·方部》释"方"曰："方，并船也。象两舟省、总头形。"[4]1166 由于许慎未见到过甲骨文、金文，其对"方"的解释依据篆文字形，因而所释未必符合"方"字造字本义。在甲骨文、金文中，"方"作" "之形，与"方"之篆文字形不完全相同，于是学者们开始重新解读"方"字，但众说纷纭。其中，詹鄞鑫认为："很可能'方'字之写作，正是由 字变成的。"[5]而""一直以来普遍被解读为"巫"字。""由二"工"交叉而成，《说文·工部》释"工"云："象人有规矩也。与巫同意。"[4]646 杨树达亦云："以字形考之，工象曲尺之形，盖工即曲尺也。"[6]又，《说文·巫部》释"巫"云："祝也……与工同意。"[4]648 徐锴《系传》云："与工同有规矩也。"[4]648 张光直[7]亦云："矩可用来画方，也可用来画圆，用这工具的人，便是知天知地的人。巫便是知天知地又是能通天通地的专家，所以用矩的专家正是巫师。"如此，以为"巫"大致不差。篆文中"巫"字与之构字部件相同，皆由"工""人"构成，不同的是"巫"字中有二"人"而中只一"人"，但这应该不影响整体上的构形之义。基于上述，笔者认同詹鄞鑫"很可能'方'字之写作，正是由字变成的"的观点。

古代巫者的职责范围广泛，去疾治病也是其职责之一，最早的医者也是由巫者充任、兼任的，故医巫同源、医源于巫，文字学、文献学、考古发现都证明了这一点[8]。尽管《周礼》中已经将医、巫分列于不同的职司体系，医、巫已经开始分化和相对独立，但医真正从巫中独立出来经过了一个漫长的历史过程。或者说，在相当长的历史时期内存在着一个医、巫杂糅的局面。如《史记·扁鹊仓公列传》云："信巫不信医，六不治也。"[9]2794《伤寒论·序》云："卒然遭邪风之气，婴非常之疾……降志屈节，钦望巫祝。"[10]13 后世诸多医学典籍尤其是方书中或多或少地存留着巫术的内容，直到明代医学教育和医疗机构中仍设祝由科等，都表明了这一点。在这个过程中，巫、巫术仍然继续以不同的形式存在着，其中活跃于战国至秦汉时期的方士实际上就是巫的一种变体，而方士所掌握的某种天文、星相、望气、占卜、神仙、医药方面的知识或技能也就是方术，对此顾颉刚[11]云："鼓吹神仙说的叫做方士，想是因为他们懂得神奇的方术，或者收藏着许多药方，所以有了这个称号。"方术既然是方士之术，而方士又是巫的变体，因而作为方士之术的方术也就是巫术的变异和发展，对此李申[12]云："可以说方术的产生是各个民族都有、各个时代都有的现象，并且随着时代的变迁……不断改变自己的形态。因此，后世的方术并不等于原始的巫术……但是，后世的方术和巫术又确是同一类社会现象，它们也具有同样的目的和手段。因而，后世的方术也就是巫术。"这些方士后来多与东汉以来兴起的道教中人合流，而方士之术——方术也多为道教中人所承袭，上引《灵枢·禁服》所述传方方式屡见于《内经》，其中所反映出的庄重神秘色彩与巫术、道术的传授方式相类，因之所传之"方"应该就是"方术"。

《内经》中虽然尚有"方士""方术"之遗存，但较之于 1973 年长沙马王堆出土的帛书医籍，尤其是其中《五十二病方》浓重的巫术、方术色彩来说，巫术、方术色彩已经基本褪尽，所呈现出来的医学内容已经相当理性化，由此可以判断《内经》的成书时间应明显晚于马王堆帛书医籍。马王堆墓主的下葬时间被断为汉文帝十二年(公元前 168 年)，因此《内经》最终的成书时间不会早于公元前 168 年，"方"之"方士""方术"之义大体上表征了这之前中医药所处

的起源阶段。

2　“方”的“方法”“准则”之义与中医药治则的确立

《内经》之“方”有“方法”之义。“方法”之中包括对人体气血、疾病发生等的认识方法,如《灵枢·百病始生》云:“三部之气各不同,或起于阴,或起于阳,请言其方”[3]96。也包括各种具体的治病方法,如《灵枢·病传》云:“黄帝曰:余受九针于夫子,而私览于诸方,或有导引行气,乔摩、灸、熨、刺、焫、饮药之一者,可独守耶,将尽行之乎?岐伯曰:诸方者,众人之方也,非一人之所尽行也。”[3]67 还包括“为治疗某种疾病而组合起来的若干种药物的名称、剂量和用法”[13]。如《素问·五常政大论》云:“病有久新,方有大小,有毒无毒,固宜常制矣。”[2]124《灵枢·邪客》云:“其汤方以流水千里以外者八升,扬之万遍,取其清五升煮之,炊以苇薪火,沸置秫米一升,治半夏五合”[3]101 等。

如上所述,《内经》成书年代应该不早于公元前 168 年,但具体时间至今未有定论;在性质上又属于一部驳杂之书,也即非一人一时所著之书。《内经》中称引其成书之前的古代佚书三十余种,又常见“余闻……”“余闻先师……”“余闻方士……”等语,表明其在内容上渊源有自,是在汇集前人已有的相关医论、医书基础上编纂而成,其中当然也应包括“为方者宗”的扁鹊医论、医书内容。《史记·扁鹊仓公列传》载:“长桑君……乃悉取其禁方书尽与扁鹊……扁鹊仰天叹曰:‘越人之为方也……闻病之阳, 论得其阴;闻病之阴,论得其阳’……扁鹊乃使弟子子阳厉针砥石,以取外三阳五会……乃使子豹为五分之熨,以八减之齐和煮之,以更熨两胁下……更适阴阳,但服汤二旬而复故……秦太医令李醯自知伎不如扁鹊也,使人刺杀之。至今天下言脉者,由扁鹊也……庆年七十余,意得见事之。谓意曰:‘尽去而方书,非是也。庆有古先道遗传黄帝、扁鹊之脉书……欲尽以我禁方书悉教公。’……臣意即避席再拜谒,受其脉书上下经、五色诊、奇咳术、揆度、阴阳、外变、药论、石神、接阴阳禁书”[9]2785–2796。由此我们至少可以得出两点,其一,长桑君、扁鹊、公乘阳庆、淳于意之间有医学学术上的传授承接关系,也正因此《史记·太史公自序》云:“扁鹊言医,为方者宗。守数精明,后世循序,弗能易也,而仓公可谓近之矣。”[9]3316 其二,扁鹊之“方”既包括“禁方”之“方”,也包括“闻病之阳,论得其阴;闻病之阴,论得其阳”的诊断之“方”,还包括“针”“石”“熨”“汤”等治病之“方”在内,如此“扁鹊言医,为方者宗”之“方”只能是方伎、方技内涵意义上的“方”,正如刘鹏[14]云:“《史记·扁鹊仓公列传》的记载佐证了扁鹊为‘方者宗’,便是方技之宗。”

“方伎”“方技”是中医药学的古代之称,东汉班固《汉书·艺文志》以医经、经方、房中、神仙“序方技为四种”[15]1780 表明了这一点,同时也可见古代“方伎”“方技”所包括的范围和内容远胜于今天的中医药学。虽然《汉书·艺文志》以医经、经方、房中、神仙“序方技为四种”,但其尊崇医经、经方二者为“经”,而谓房中、神仙二者“及迷者弗顾,以生疾而陨性命”[15]1779“然而或者专以为务,则诞欺怪迂之文弥以益多,非圣王之所以教也”[15]1780,已经反映出明显的褒医经、经方而贬房中、神仙的倾向。也正因此,房中、神仙两种后来逐渐地被从“方伎”“方技”体系中剥离出去,而形成了今天以医经、医方传承为主要内容的中医药学体系。《汉书·艺文志》中,医经类列有《内经》十八卷《外经》三十七卷、《扁鹊内经》九卷《外经》十二卷,经方类列有《泰始黄帝扁鹊俞拊方》二十三卷、《汤液经法》三十二卷。根据《汉书·艺文志》“以人类书”的通例,扁鹊的医论、医方依例应该分别编入冠以“扁鹊”之名的《扁鹊内经》《外经》与《泰始黄帝扁鹊俞拊方》中。但由于除《黄帝内经》《汤液经法》之外,《汉书·艺文志》所载其他文献皆已亡佚,因此实际情况如何难以确考。甚至,关于其中所载《黄帝内经》是否就是今本《黄帝内经》,学界也一直存有争议,有学者断言今天所见的《内经》并非《汉书·艺文志》医经部分所著录者,应该称之为“今本《黄帝内经》”[16]。然而,即使就“今本《黄帝内经》”而言,其中也引用了《上经》《下经》《奇恒》(即《奇咳》)《五色》《脉变》(即《外变》)《阴阳》等七种见载于《史记·扁鹊仓公列传》的黄帝、扁鹊所传之书。《素问·病能论》中还保存了一部分对此类古医书解题的内容:“《上经》者,言气之通天也;《下经》者,言病之变化也;《金匮》者,决死生也;《揆度》者,切度之也;《奇恒》者,言奇病也。”[2]74 表明“今本《黄帝内经》”中承袭了扁鹊医论的内容。2013 年成都老官山汉墓出土的扁鹊学派医学文献进一步证明了这一点,如柳长华等[17]指出:“《汉书·艺文志》‘医经’小序云‘医经者,原人血脉经落骨髓阴阳表里,以起百病之本,死生之分。而用度针石汤火所施,调百药齐和之所宜’。对照天回所出五种医书《上经》《五色》‘原人血脉经落骨髓阴阳表里’,《下经》‘起百病之本,死生之分’,《郄数》等篇

‘用度针石汤火所施’,《和齐汤法》‘调百药齐和之所宜’,其旨意尽合无遗,字字皆能落实。由此可证,天回医简当与刘向、李柱国校书时所见医经类同。”“《脉书·上下经》在传承过程中,因适应时代要求,内容不断扩充,章节逐渐分出,而至独立成篇,故见于《素问》所征引者有二三十种之多。天回医简《上经》‘五色脉诊’的内容,为《素问》中《五脏生成篇》《脉要精微论》《平人气象论》《玉机真脏论》等篇所引述和阐发;《下经》论‘凡风者百病之长也’及诸风病变的内容,到《素问》中则演绎成《风论》一篇”[17]等。关于《汉书·艺文志》所载《汤液经法》,古今学者多认为即是东汉张仲景《伤寒论》所据底本,如晋代皇甫谧[18]云:“汉张仲景论广伊尹《汤液》为十数卷,用之多验。”今人钱超尘[19]云:“《伤寒论》所据底本为《汉书·艺文志》所载之《汤液经法》32 卷。”如皇甫谧所云,既然《伤寒论》是“论广”《汤液经法》之作,则不当如汪昂[20]154 云:“方之祖始于仲景。”而当如张灿玾等[21]云:“《汤液经法》一书应系有名医方之祖,为医方之源;张仲景医方,有诸多继承前人者,为流也。”虽然如同《内经》一样,《汤液经法》亦未冠以“扁鹊”之名,但对成都老官山汉墓出土的扁鹊学派医学文献研究表明,其中的内容也与扁鹊有着密切的关系,如柳长华、罗琼等[17,22]指出,天回医简中的《治六十病和齐汤法》的内容“基本涵盖了《汉书·艺文志》‘经方十一家的范围’……《汤液经法》一部,从名称上看不与其余十家等,或是《和齐汤法》之承传,应是专论经方制剂的文献”,“《和齐汤法》方中保存了扁鹊仓公治病之法”。

正如上引《灵枢·病传》岐伯语云:“诸方者,众人之方也,非一人之所尽行也。”尽管我们今天的中医药学所传承的以《内经》《汤液经法》为代表的医经、医方内容未必尽出于扁鹊,扁鹊之外当还有其他众多医家的贡献,但作为“方者宗”的扁鹊无疑是其中的代表性人物。又如《素问·针解》篇云:“余闻九针上应天地四时阴阳,愿闻其方,令可传于后世以为常也。”[2]83《灵枢·师传》云:“余闻先师,有所心藏,弗著于方,余愿闻而藏之,则而行之”[3]55。《灵枢·玉版》云:“脓已成,十死一生,故圣人弗使已成,而明为良方,著之竹帛,使能者踵而传之后世无有终时者,为其不予遭也。”[3]88 前人关于识病、治病的方法方药在临床中被证明行之有效后则“著之竹帛”“著于方”,而“后世以为常”“则而行之”成为至今中医药学遵循、效法的“常方”“准则”。如上述所见,这种“常方”“准则”最迟在《内经》《汤液经法》中已经确立。

3　“方”的“方位”“正……”之义与中医药临床应用与未来的发展

《内经》之“方”更常见的是“方位”“正……”之义。“方位”之义如《素问·金匮真言论》云:“东方青色……南方赤色。”[2]6-7《素问·六元正纪大论》云:“命其位而方月可知也。”[2]142《灵枢·刺节真邪》云:“正气者,正风也,从一方来,非实风,又非虚风也。”[3]111“正……”之义如《素问·病能论》云:“所谓揆者,方切求之也,言切求其脉理也。”[2]75《素问·水热穴论》云:“冬者水始治,肾方闭,阳气衰少,阴气坚盛”[2]92。《灵枢·寒热病》云:“方病之时,其脉盛,盛则泻之,虚则补之”[3]45 等。

“方”的“方位”之义表示的是空间,“正……”之义表示的是时间,二者之义相合正是中国古人“宇宙”概念的内涵,《淮南子·齐俗训》云:“往古来今谓之宙,四方上下谓之宇。”[23]太阳、地球之间的运动关系,不仅构造了时间上的春、夏、秋、冬,还构造了空间方位上的东、南、西、北。但在时间、空间二者之间,前者更具源始性、优先性、奠基性,如海德格尔说:“天空的诸场域是通过太阳的上升与下降而源本地得到揭示的……太阳在天空的各个不同的场位,特别是日出、日午、日落这些突出的场位,乃是一些不断地现成可见的、特定的场域。作为寰宇之物,这些场域使一种定向成为了可能,由此而来,出自与天空相联系的东、南、西、北,所有的属于寰宇的场域重又得到了规定。”[24]317 职此之故,“空间即‘是’时间,亦即,时间是空间的‘真理’。”[25]484 被海德格尔称为“此在”“亲在”“缘在”的人也是一种时间性的存在,“此在由之而能够原本地成为它的整体的那种存在,就是时间”[24]447。

作为中医理论经典的《内经》,通过比类取象的思维方式,在人体与自然、社会以及人体自身之间建立起广泛的联系,如《素问·金匮真言论》云:“东方青色,入通于肝,开窍于目,藏精于肝。其病发惊骇,其味酸,其类草木,其畜鸡,其谷麦,其应四时,上为岁星,是以春气在头也。其音角,其数八,是以知病之在筋也。其臭臊。”[2]6 在此基础上类推、阐明人体构成、生理功能、病理变化,如《灵枢·岁露论》云:“人与天地相参也,与日月相应也。故月满则海水西盛,人血气积,肌肉充,皮肤致,毛发坚,腠理郁,烟垢著。当

是之时,虽遇贼风,其入浅不深。至其月郭空,则海水东盛,人气血虚,其卫气去,形独居,肌肉减,皮肤纵,腠理开,毛发残,膲理薄,烟垢落。当是之时,遇贼风则其入深,其病人也卒暴。”[3]120 并指导对疾病的诊断、治疗、预后情况等,如《素问·异法方宜论》云:“故东方之域,天地之所始生也。鱼盐之地,海滨傍水,其民食鱼而嗜咸,皆安其处,美其食。鱼者使人热中,盐者胜血,故其民皆黑色疏理。其病皆为痈疡,其治宜砭石。”[2]19《素问·三部九候论》云:“必审问其所始病与今之所方病,而后各切循其脉,视其经络浮沉,以上下逆从循之。”[2]36《灵枢·顺气一日分为四时》云:“春生,夏长,秋收,冬藏,是气之常也,人亦应之,以一日分为四时,朝则为春,日中为夏,日入为秋,夜半为冬。朝则人气始生,病气衰,故旦慧;日中人气长,长则胜邪,故安;夕则人气始衰,邪气始生,故加;夜半人气入脏,邪气独居于身,故甚也。”[3]69 可见,在中医理论体系的建立,对人体生理功能、病理变化的阐述,对疾病的诊断、治疗、预后等一系列过程之中,人所处的时间、方位始终都是重要的依据。因此,中医药学是世界最古老的、最经典的、成系统的时间医学,了解时间在中医理论建构中的重要地位和作用,才可能真正理解中医学所阐述的人体生理、病理理论,从而对疾病进行及时、准确、有针对性的诊断、治疗。

《论语·子罕》载:“子在川上曰:‘逝者如斯夫!不舍昼夜。’”[26]古希腊哲学家赫位克利特[27]亦云:“人不能两次踏入同一条河流。”时间的流逝伴随着变化、运动,呈现为过去、现在、未来三种相互联结的连续性、统一性状态,“现在”既沉淀为“过去”,“过去”又开启着“未来”,因而“变易和持久同样源始地属于时间的本质”[25]234,建构、定位于其中的人及宇宙万物因此也时刻处于不断地变化、运动之中。《内经》《汤液经法》等经典确立的中医药“常方”“准则”,其宗旨在于指导医者发现符合病者真实情况的病证——也即“真理”,然后有针对性地加以施治。然而,正如海德尔格[25]405-406 指出:“只有从生存的时间性上澄清了存在的意义及存在与真理之间的‘联系’,才能充分地从生存论上阐明科学。”“唯当此在存在,才‘有’真理。唯当此在存在,存在者才是被揭示被展开的。唯当此在存在,牛顿定律、矛盾律、无论什么真理才在。此在根本不在之前,任何真理都不曾在,此在根本不在之后,任何真理都将不在,因为那时真理就不能作为开展状况和揭示活动或被揭示状况来往。”[25]260《内经》《汤液经法》等经典确立的“常方”“准则”在其确立之际可能是与实际情况相符的,是经过临床实践检验行之有效的,是作为“真理”而存在的。但是,一方面如尼采[28]所说:“(真理)在长期运用之后,会以凝固的、僵化的、教条的形式对人产生影响。”一方面如《庄子·大宗师》云:“夫知有所待而后当,其所待者特未定也。”[29]在经过二千多年以后的今天,天时、地理、人事各方面的因素皆已发生巨大变化,各种致病因素也在不断发展变化之中,因而甚至同一名称的疾病在本质内涵上也未必尽同,这就决定了医者在临床过程中不可一成不变地墨守照搬古人之方以应对当下正在发生的、情境性的、动态性的疾病,正如朱震亨[20]44 云:“操古方以治今之病,其势不能以尽合。”“今乃集前人已效之方,应今人无限之病,何异刻舟求剑、按图索骥,冀其偶然中,难矣!”[30]因此,在“现在”进行时的情景中,医者对于疾病的诊治应在《内经》《汤液经法》等经典确立的“常方”“准则”指导的基础上,置身和聚焦“现在”时间中的病者及与之密切相关的具体生活境域,时刻保持与时间的一致性、同步性,在多方抓取天时、地理、人事各方面信息的同时,对病证进行当下的、直观的判断,然后灵活运用、随时加减古代之方以辨证施治,正如《素问·八正神明论》云:“泻必用方,方者以气方盛也,以月方满也,以日方温也,以身方定也,以息方吸而内针,乃复候其方吸而转针,乃复候其方呼而徐引针,故曰泻必用方,其气而行焉。”[2]44 又如汪昂[20]155《医方集解·序》云:“察脉辨证而方立焉……运用之妙,在于一心,何以方为……吾愿读吾书者,取是方而圆用之,斯真为得方之解也已。”今人刘力红[31]说:“中医治病的真实境界其实就是利用药物的不同属性来模拟不同的方,不同的时间、空间……治疗疾病就是方的转换,就是时空的转换,将人从不健康的疾病时空状态转换到健康的时空状态。”陈昊[32]说:“方书的流动不一定以整书的形式,其中的药方会在流动中呈现出不断的重组。更值得注意的是,所谓‘验方’的形成是一个不断身体实践的过程,也使得个体使用的‘身体经验’被纳入到药方文本之中。”唯其如此,方能达到《素问·天元纪大论》所云“神用无方谓之圣”[2]102 的境界,方可如

胡塞尔[33]所说："每个'过去'都可以再造的方式变化为一个再造的'现在'，这个现在本身又具有一个过去。"把握住"方"的"方位""正……"之义揭示的中医时间性这一重要特点，既以"过去"之"方"为指导，又不断突破"过去"之"方"的局限，不断为"过去"之"方"注入当下的、新鲜的经验，从而将"过去"之"方"再造为"现在"之"方"，才能对当下正在发生的、情境性的、动态性的疾病进行准确诊治。

如上所述，《内经》"方"的"方士""方术""方法""准则""方位""正……"之义，分别在一定程度上表征了中医药起源、中医药治则确立、中医药临床应用与未来发展三个不同的阶段，尤其是"方"之"方位""正……"之义揭示了以《内经》为代表的中医理论奠基于时间的重要特点。把握住这一重要特点，才能在继承中医药的同时不断创新发展中医药，使中医药永远保持面向开放性、非现成性未来的活力。基于上述，套用《周易》中常见的"豫之时义大矣哉"[34]64"遁之时义大矣哉"[34]118之类语式，我们同样可以说："《内经》'方'之时义大矣哉！""中医药'方'之时义大矣哉！"

[参考文献]

[1] 葛兆光. 中国思想史(第一卷)[M]. 上海：复旦大学出版社，2001：45.

[2] 黄帝内经素问[M]. 傅景华，陈心智，点校. 北京：中医古籍出版社，1997.

[3] 黄帝内经灵枢[M]. 李生绍，陈心智，点校. 北京：中医古籍出版社，1997.

[4] 汤可敬. 说文解字今释[M]. 长沙：岳麓书社，1997.

[5] 詹鄞鑫. 汉字说略[M]. 沈阳：辽宁教育出版社，1991：178.

[6] 汉语大字典编辑委员会. 汉语大字典(缩印本)[M]. 成都：四川辞书出版社、湖北辞书出版社，1993：173.

[7] 张光直. 青铜挥麈[M]. 上海：上海文艺出版社，2000：311.

[8] 王振国. 中国古代医学教育与考试制度研究[M]. 济南：齐鲁书社，2006：17-18.

[9] 司马迁. 史记[M]. 北京：中华书局，1959.

[10] 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.

[11] 顾颉刚. 秦汉的方士与儒生[M]. 上海：上海世纪出版集团，2005：10.

[12] 李申. 道教本论[M]. 上海：上海文化出版社，2001：104.

[13] 中国社会科学院语言研究所词典编辑室. 现代汉语词典[M]. 北京：商务印书馆，2005：1585.

[14] 刘鹏. "扁鹊言医，为方者宗"——方技学视域下的诠释[J]. 中医杂志，2019，60(19)：1702.

[15] 班固. 汉书[M]. 颜师古，注. 北京：中华书局，1962.

[16] 廖育群. 今本《黄帝内经》研究[J]. 自然科学史研究，1988，7(4)：367-368.

[17] 柳长华，顾漫，周琦，等. 四川成都天回汉墓医简的命名与学术源流考[J]. 文物，2017，(12)：58-69.

[18] 皇甫谧. 针灸甲乙经[M]. 黄龙祥，整理. 北京：人民卫生出版社，1962：17.

[19] 钱超尘. 《伤寒论》版本表解[J]. 中医文献杂志，2011，29(5)：1-4.

[20] 段逸山. 医古文[M]. 上海：上海科学技术出版社，1984.

[21] 张灿玾，张增敏. 张仲景医方与《汤液经法》考[J]. 上海中医药杂志，2002，36(7)：8-10.

[22] 罗琼，顾漫，柳长华. 天回医简《治六十病和齐汤方》释名考证[J]. 中国中药杂志，2018，43(19)：3979-3983.

[23] 陈广忠. 淮南子译注[M]. 长春：吉林文史出版社，1990：514.

[24] 马丁·海德格尔. 时间概念史导论[M]. 欧东明，译. 北京：商务印书馆，2009.

[25] 马丁·海德格尔. 存在与时间[M]. 陈嘉映，王庆节，译. 熊伟，校. 陈嘉映，修订. 北京：生活·读书·新知三联书店，2014.

[26] 金良年. 论语译注[M]. 上海：上海古籍出版社，2004：98.

[27] 谭鑫田. 西方哲学教程[M]. 济南：山东大学出版社，1996：41.

[28] NIETZSCHE F. "On truth and lying in a non-moral sense", in the birth of tragedy and other writings, trans. by R. Spiers[M]. Cambridge: Cambridge University Press, 1999：146.

[29] 陈鼓应. 庄子今注今译[M]. 北京：商务印书馆，2016：199.

[30] 朱震亨. 局方发挥[M]. 北京：人民卫生出版社，1956：1.

[31] 刘力红. 思考中医[M]. 桂林：广西师范大学出版社，2002：154.

[32] 陈昊. 身分叙事与知识表述之间的医者之意：6-8 世纪中国的书籍秩序、为医之体与医学身分的浮现[M]. 上海：上海古籍出版社，2019：296.

[33] 埃德蒙德·胡塞尔. 内时间意识现象学[M]. 倪梁康，译. 北京：商务印书馆，2017：274.

[34] 周振甫. 周易译注[M]. 北京：中华书局，1991.

◆综　　述◆

益气活血法治疗糖尿病周围神经病变临床应用概述

陈　强[1],田娟娟[1],周欣欣[1],梁志敏[1],石玉士[1],刘建春[1],郭文娟[1],尉杰忠[2],马存根[1,2],张红珍[1]

(1.山西中医药大学第四临床学院/山西中医药大学神经生物学研究中心/国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室,山西 晋中 030619; 2.山西大同大学脑科学研究所,山西 大同 037009)

[摘要] 通过检索近年来运用益气活血法治疗糖尿病周围神经病变(DPN)的相关文献,探析气血的概念及功能,认为 DPN 总体归属本虚标实,故气血失调是 DPN 的发病根源,气虚、血瘀作为糖尿病周围神经病变基本病机贯穿始终。益气活血法能有效提高神经传导速度、改善临床症状。临床以益气活血法为治疗本病的基本思路,配合滋阴、温阳、祛湿、化痰等治法,灵活运用中药、针灸推拿、中药足浴、穴位贴敷、中西药联用等手段,可达到缓解 DPN 临床症状、延缓 DPN 病程发展的目的。参考文献 33 篇。

[关键词] 益气活血法;消渴;糖尿病周围神经病变;气虚;血瘀;本虚标实
[中图分类号] R255.4　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0837-05
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.022

Overview of Clinical Application of Replenishing Qi and Activating Blood to Treat Diabetic Peripheral Neuropathy

CHEN Qiang[1],TIAN Juanjuan[1],ZHOU Xinxin[1],LIANG Zhimin[1],SHI Yushi[1],LIU Jianchun[1],GUO Wenjuan[1],WEI Jiezhong[2],MA Cungen[1,2],ZHANG Hongzhen[1]

(1.The Fourth Clinical College of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine,Neurobiology Research Center of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine,Key Laboratory of Replenishing Qi and Activating Blood for Multiple Sclerosis of National Administration of Traditional Chinese Medicine,Jinzhong 030619,China;2.Brain Science Institute of Shanxi Datong University,Datong 037009,China)

Abstract By retrieving the relevant literature on the treatment of diabetic peripheral neuropathy(DPN) with the method of replenishing qi and activating blood in recent years,we explored the concept and function of qi and blood,and believed that DPN generally belongs to root deficiency and branch excess,so disorder of qi and blood is the root cause of DPN. Qi deficiency and blood stasis are the basic pathogenesis throughout DPN. The method of replenishing qi and activating blood can effectively increase nerve conduction velocity and improve clinical symptoms. Clinically, the method of replenishing qi and activating blood is the basic idea in treating DPN,combining with the treatment of nourishing yin,warming yang,removing dampness,and resolving phlegm and other treatments,

[收稿日期] 2020-08-08
[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:81373532)。
[作者简介] 陈强(1993-),男,江苏宿迁人,医学硕士,主要从事中西医结合防治内分泌系统疾病研究。电话:18595655167, 邮箱:601922601@qq.com。
[通信作者] 张红珍(1968-),女,山西原平人,医学硕士,教授,硕士研究生导师,主要从事中西医结合防治内科疾病研究,电话:13935110070,邮箱:zhangjieer@sina.com。

and flexibly using Chinese medicine,acupuncture and massage,Chinese medicine foot bath,acupoint application, integration of Chinese and western medicine,etc.,which can achieve the purpose of alleviating the clinical symptoms of DPN and delaying the development of the course of DPN. There are total 33 references.

Keywords method of replenishing qi and activating blood;diabetes;diabetic peripheral neuropathy;qi deficiency;blood stasis;traditional Chinese medicine;root deficiency and branch excess

气血理论是中医理论的基本部分之一。中医学认为气血构成人体,并且维护机体正常运转、为人体的生命活动提供动力。气血健旺,方能保证脏腑经络功能发达和畅、机体的健康;气血失调、脏腑功能逆乱,是疾病发生的重要原因。糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN)是糖尿病日久不愈而致的慢性并发症之一,调查显示糖尿病及糖耐量受损患者皆可发病,并有较高的发病率和致残率[1]。DPN 常见类型为远端对称性多发性神经病变,临床有局部皮肤针刺蚁走感、四肢发凉麻木等表现,属中医学痹病、痿证等范畴,总体归属本虚标实,气虚、血瘀是疾病的根本所在。以益气活血法为根本大法治疗气虚血瘀型 DPN 乃是从治本出发、标本兼治,灵活选用益气活血类方剂配合多样化治疗手段,临床上取得了良好效果。

1　气血及其功能

“气”是中国古典哲学中一个重要概念,“气”是世界万物的根源,它的运动是事物变化的最基本动力,无论是自然演化还是人体活动都与气密切相关。如《论衡·道虚》曰:“水凝而为冰,气积而为人”,提出气是构成人体的最基本物质;《庄子·知北游》指出:“人之生,气之聚也”,认为气的聚散主宰人之生死。中医学受古典哲学思维影响深远,将“气”作为一个重要的基本概念,并经过后世不断完善,形成了独特的理论体系:如中医四大经典之一《黄帝内经·素问·宝命全形论》云:“天地合气,命之曰人”“人以天地之气生,四时之法成”等,强调气是构成人体的基本要素;《素问·五常政大论》记载:“气始而生化,气散而有形,气布而蕃育,气终而象变,其致一也”,认为人体生命活动依赖气的推动。

《素问·调经论》曰:“人之所有者,血与气耳。”指出人体的生命构成全赖气与血。什么是“血”?《灵枢·决气》曰:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血。”血源自水谷之精气,“上注肺脉,化而为血”。中焦受纳水谷,经脾胃转输精微注入脉道,循环往复,从而营养滋润全身。《难经》“血主濡之”便是对“血”功能的总结,有血的濡润方能“安神魂、润颜色”,“血衰则形萎,血败则形坏”更是强调了血的重要作用[2]。

气血是人体脏腑活动的基础。人体经历生、长、壮、老、已的过程,也是气血由强到弱、由盛致衰的过程,如《寿世保元·血气论》曰:“人生之初,具此阴阳,则亦具其血气。所以得全性命者,气与血也。血气者,乃人身之根本乎!”《素问·调经论》同样有“血气不和,百病乃变化而生”的说法[3]。气与血,一阴一阳,互相依存、关系密切,即“气为血帅,血为气母”,气能生血,血以养气。气为生理活动提供动力,血能充养脏腑、滋润肢骸,气血在人体中相互配合又相互继承,共同维护人体正常运转。中医认为疾病的发生,无外乎与正邪二气有关,邪气侵袭是致病的外部因素,正气盛衰是发病的内在基础,而正气之根本即在于气血。当气血维持动态平衡时,机体生理功能就能正常运作;若这种平衡遭到破坏,气血失调,终会导致疾病的发生。气血充盈调畅,脏腑功能方能旺盛,形体方能得到充分濡养,在外有精神饱满、神志清晰、面色红润、肌肉丰满、毛发光泽、肢体活动灵敏等表现;若气血失调,就会影响人体正常生理功能,成为局部甚至全身疾病发生的病理基础,如《素问》云:“血有余则怒,不足则恐”;朱丹溪认为“气有余便是火”;张景岳则认为:“气不足便是寒”。气血瘀滞可有疼痛,气血逆乱可有呕血、咯血,气不摄血可有便血、崩漏,严重者甚至气随血脱。因此,维持气血的平衡与充盈是保证机体健康的关键,探究气血关系对治疗疾病有重要的指导意义。

2　气虚血瘀与 DPN

DPN 是消渴常见的慢性并发症之一。除消渴本身存在的“三多一少”症状之外,还会有四肢发凉、麻木、针刺样疼痛等感觉异常,以四肢末梢为著;晚期运动神经受累,会出现肌张力下降,甚至坏疽[4]。DPN 在中医经典中尚无明确与之对应的病名,根据其症状特点可归属脉痹、血痹、痿证等范畴[5]。《灵枢·五

变》曰:“五脏皆柔弱者,善病消瘅”,指出消渴发病原因为五脏功能的不足,尤以肺、脾、肾三脏为著,而五脏的强弱与气血密切相关[6]。《素问·六节藏象论》曰:“肺者,气之本”。肺主气,司呼吸,参与人体气的生成。一方面通过吸入自然界清气和呼出体内浊气完成气体交换。另一方面肺吸入清气与脾胃化生水谷精微结合形成宗气,走息道以行呼吸,贯心脉以行气血,下丹田以资先天元气。气血的运行、肢体的温度与脉搏的强度等均受宗气影响。肺功能正常、宗气充盛,是机体正常运作的重要条件。《诸病源候论·脾胃诸病候》记载:“脾胃二气相为表里……二气平调,则谷化而能食”,脾胃乃气血生化之源,脾胃互相配合,共同维持人体食物的消化功能,所化生的精气是人体之气的重要来源。《类证治裁》曰:“肺为气之主,肾为气之根”。肾在气方面的功能主要体现为纳气、维持呼吸深度。肾主藏精,既有源自父母的先天之精又有脏腑所化生的后天之精,精能化气,同为人体之气的一大重要来源。若因久病失治、饮食不节、情志失调、劳欲过度等原因损伤脏腑气血,影响脏腑功能正常运行,则会导致人体之气的异常。消渴病机主要是阴津亏损、燥热偏胜。燥热伤及脏腑,肺虚不能通调水道,脾虚水谷精微化生受阻,肾虚失于固涩精气,影响人体之气的正常运行。消渴日久,阴精耗损,气血受伤,气血虚则阴阳虚,全身脏腑及肢骸均失所养,则可见肌肉瘦削、肢体萎软,气虚血行不畅,加之痰浊瘀阻,血脉不通,则可见肢体麻木、发凉、疼痛。

根据《糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)》[7],将 DPN 辨证分型为气虚血瘀证、阴虚血瘀证、痰瘀阻络证、肝肾亏虚证、阳虚寒凝证和湿热阻络证。王志强等[8]回顾性研究了 200 例 DPN 病例后发现,本病病机多以气虚血瘀为开端,向阴虚血瘀、痰瘀阻络、肝肾亏虚的方向进展,血瘀贯穿疾病发生发展的全过程,气虚是迁延不愈的症结。庞国明等[9]认为本病一般按气虚或阴虚夹瘀 - 气阴两虚夹瘀 - 阴阳两虚夹瘀发展,气虚是症结所在,血瘀为本病的病机关键。张晓晓[10]研究认为 DPN 总属本虚标实,本虚是气阴亏虚,标实为瘀血阻滞,血瘀既作为病理产物,同时也是发病因素;宋义清等[11]观点与此相似,认为 DPN 是本虚标实、虚实夹杂之证,虚是肝肾气血阴精亏损,实为瘀血痰浊痹阻脉络。

总之,气血源自五脏化生,又是支持脏器正常运转的物质基础;气血影响五脏功能,五脏衰弱又影响气血的化生,故气血失调是 DPN 的发病根源,从气血论治 DPN 是一条重要治法治则。

3　以益气活血法治疗 DPN

DPN 出现的根本原因在于血糖水平异常,糖尿病或糖耐量受损患者在长期高血糖环境下微血管及神经细胞受损,是 DPN 发生的主要机制[12]。黄水霞等[13]的研究认为益气活血类中药如丹参、黄芪能抑制微血管增生、改善微循环、降低血糖指标;吴泽林[14]发现益气活血通络汤有利于改善血糖水平,并减少胱抑素(CysC)含量,减少糖尿病并发症;刘晓瑞等[15]基于“脾胰同源”理论所拟的参芪复方亦立足于益气活血之法,观察到此方能减少血糖波动,微观上能减轻血管损伤、延缓胰岛细胞凋亡。

DPN 与气血密切相关,气虚与血瘀是疾病的源头所在,又是使病情进一步发展的重要因素。辨证为气虚血瘀型的患者当以益气活血法为纲要,气血同治,贯穿疾病治疗和改善预后的全过程。在此基础上结合滋阴、祛湿、化痰、温阳等治法整体论治。

3.1　中药内服法

中药汤剂内服能够根据患者具体病情灵活调整剂量,作用较强、便于吸收、疗效确切。Sun 等[16]从分子层面观察发现,益气活血类方药有调节机体内分泌平衡、增强抗感染能力、增加局部血流量等特点。段力[17]总结了 DPN 的中医诊治规律,发现对于气虚血瘀证 DPN 常选用黄芪、当归、鸡血藤、川芎、桂枝、红花、白芍、赤芍、桃仁、地龙等具有益气、活血、通络功效的中药。谢应兢[18]应用具有益气养阴化瘀功效的中药组方(人参、黄芪、苍术、麦冬、郁金、当归等)治疗 DPN,观察组总有效率高于对照组。黄芪桂枝五物汤以益气活血之黄芪为君,合养血活血、化瘀通络之白芍、鸡血藤等药物,有益气活血、养阴通络之效。刘明慧[19]观察了 90 例应用黄芪桂枝五物汤治疗 DPN 的病例,认为本方在改善临床症状上有明显效果。补阳还五汤出自王清任所著《医林改错》,以重用黄芪为特点,旨在“气行则血行”,有补气活血、祛瘀通络之功效,魏青等[20]将之应用于治疗 DPN,并与益气养阴基础方生脉散同用,使补气之效更加突出,取得了较好临床疗效。袁沙沙等[21]采用自拟益气活血方治疗 DPN 取得明显效果,方以太子参为君药,与麦冬、五味子合为生脉散,重在益气,并加当归、桃仁、红花、三七等活血通络药物,以得益气养

阴、活血化瘀之效，结果提示此法在改善临床症状、提高生活质量上有明显效果，但对神经的修复作用还需长期观察。独活寄生汤原为治疗痹病日久不愈致肝肾亏虚、气血不足而设，意在益气养血、活络止痛。崔杰等[22]认为 DPN 乃消渴日久，气血阴阳亏虚，血行不畅，终致瘀阻络脉，与独活寄生汤所主病机相合，亦符合益气活血思路，因此，将独活寄生汤应用于治疗 DPN，在观察了 187 例患者后认为此方同样有确切疗效。顾红岩等[23]认为 DPN 还与瘀毒、痰毒等相关，在益气活血的基础上配合解毒养阴等药物，兼顾整体与局部，标本同治，取得了明显疗效。

由此可见，临床在诊治气虚血瘀型 DPN 时，使用黄芪、当归等补益气血、行气活血，或者应用以益气活血法为立方思路的中药组，据此基础上根据阴阳、寒热、虚实偏重的不同再配伍相应的药味，能在改善 DPN 症状、延缓病程进展方面发挥积极作用。

3.2　中医外治法

外治法也是中医治疗体系的一类独具特色的疗法，包括艾灸、针灸、推拿按摩、外敷、中药熏蒸、中药注射等[24]。张顺宵等[25]研究表明，以益气活血通络为取穴思路的针刺疗法在改善 DPN 患者临床症状上有肯定疗效。匡洪英[26]认为 DPN 以气虚血瘀为根本病机，利用腹针疗法，以中脘、下脘、气海、关元为主穴引气归元，辅以滑肉门、外陵行气运血。选取了 60 例符合标准的患者，随机分为对照组和治疗组，对照组予木丹颗粒，治疗组在此基础上利用腹针治疗，取得了更好的效果。李丽华等[27]利用中频脉冲治疗仪刺激足三里、三阴交、太溪，以取得补益气血、滋阴固本的功效，亦符合益气活血的治疗思路。治疗后观察组神经传导速度较对照组明显改善。武淑梅等[28]利用中药足浴法治疗 DPN，以益气活血、温经通络为治则，选用黄芪、当归、红花、川芎等中药，并通过浴水的温热作用增加活血的效果，中药足浴法在提高神经传导速度方面可取得明显疗效。

中医外治法主要通过应用器具对机体施加作用，以达到行气活血、通经活络的治疗目的。许多临床研究结果也提示了中医外治法治疗 DPN 成果显著、疗效确切，具有不可忽视的作用。随着现代技术在中医领域的应用，除传统的针刺、推拿、药浴等方式外，还发展出脉冲治疗仪、定向透药等技术，使治疗手段更加丰富，进一步凸显中医外治法不可替代的价值。

3.3　中西医结合治法

中医传统疗法与现代医学疗法有其各自的优势，将中医传统疗法与现代医学相结合，各取所长，是今后医学发展的一大趋势。目前临床上运用中西医结合治疗 DPN 也取得了明显成绩。硫辛酸属丙酮酸脱氢酶系辅助因子，有清除自由基、螯合金属离子、抗氧化应激等作用，对于改善 DPN 临床症状有明显疗效[29]。林称心等[30]将益气活血之补阳还五汤与硫辛酸联用治疗 114 例气虚血瘀型 DPN 患者，结果表明本治法能明显改善神经传导速度等指标，提示了中西医结合治疗的有效性。甲钴胺是一种蛋氨酸合成酶辅酶，属于维生素 B_{12} 甲基化活性制剂，能激活损伤神经再生修复，促进周围神经损伤后功能恢复[31]。谢闵[32]应用甲钴胺联合益气活血通脉方（当归、桃仁、鸡血藤、伸筋草、川牛膝、红花、生黄芪、丹参等）治疗 DPN，取得了显著疗效。

现代医学治疗 DPN 的成熟手段主要在控制血糖、调节神经细胞代谢、营养神经、改善微循环等方面[33]。但限制于对 DPN 发病机制的认识不够深入全面，目前的治疗方法特异性不足，且起效较慢，单纯应用西医手段难以取得满意疗效。因此，采用以西医治疗为基础，联合中医益气活血为指导思想的治法，有提高临床疗效、缩短治疗周期的优势，已成为临床治疗 DPN 的新思路。

4　结语

综上所述，气血是构成人体的物质基础，为人的生命活动提供动力，气血失调是疾病发生的根源。DPN 作为糖尿病慢性并发症之一，中医学认为该病以气虚、血瘀为主要病机基础。因此，以益气活血法为治疗本病的基本思路，配合滋阴、温阳、祛湿、化痰等治法，灵活运用中药、针灸推拿、中药足浴、穴位贴敷、中西药联用等手段，可达到缓解 DPN 临床症状、延缓 DPN 病程发展的目的，对疾病的预后有很大帮助，具有良好的发展前景。

同时值得注意的是，DPN 作为糖尿病的慢性并发症，其患者也有心脑血管事件和肾脏损害等风险存在，长期服用中药汤剂是否会引起上述疾病仍然有待探究，还需临床资料的进一步佐证。其他不足之处如大样本数据缺乏，中药汤剂的使用难以科学定量等，也还待临床逐渐规范化。相信随着中医学理论的不断丰富和发展、现代医学研究的进一步深入，运用益气活血法治疗 DPN 的手段会越来越丰富，疗效

也会越来越显著。

[参考文献]

[1] 中国医师协会神经内科医师分会疼痛和感觉障碍专委会. 糖尿病性周围神经病理性疼痛诊疗专家共识[J]. 中国疼痛医学杂志,2018,24(8):561-567.

[2] 李建彦. 经络气血相关的文献研究[D]. 长春:长春中医药大学,2012.

[3] 姜姗. 经典针灸理论之气研究[D]. 北京:中国中医科学院,2017.

[4] 杨洪志. 当归四逆汤加味对血虚寒凝型老年糖尿病周围神经病变患者血液流变学、神经传导速度的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(16):53-55.

[5] 江树舒,吴敏. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变 30 例临床观察[J]. 江苏中医药,2017,49(8):31-32.

[6] 王冉然,郑若韵,贺娟.《黄帝内经》消瘅思辨[J]. 中华中医药杂志,2019,34(11):5351-5354.

[7] 方朝晖,吴以岭,赵进东. 糖尿病周围神经病变中医临床诊疗指南(2016 年版)[J]. 中医杂志,2017,58(7):625-630.

[8] 王志强,庞国明,闫镛,等. 糖尿病周围神经病变的中医证型分布规律研究[J]. 中医学报,2011,26(4):487-489.

[9] 庞国明,闫镛,王志强,等. "消渴病痹症诊疗方案验证方案"临床验证 480 例疗效分析[J]. 中华中医药杂志,2011,26(12):3019-3022.

[10] 张晓晓. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变气郁血瘀型临床观察[J]. 实用中医药杂志,2019,35(8):966-967.

[11] 宋义清,齐军. 中西医结合治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 实用中医药杂志,2019,35(9):1098.

[12] 于晓濛,贺维峰,王宁. 糖化血红蛋白变异指数与糖尿病周围神经病变的相关性分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2019,33(12):1194-1197.

[13] 黄水霞,骆玉玲,凌海英,等. 益气活血疗法对于 2 型糖尿病患者血糖的影响[J]. 中外医学研究,2019,17(20):38-39.

[14] 吴泽林. 益气活血通络汤对糖尿病患者血糖水平及血清胱抑素 C 的影响[J]. 中医临床研究,2019,11(21):48-49.

[15] 刘晓瑞,刘桓,张翕宇,等. 基于"脾胰同源"应用养阴益气活血法减少血糖波动干预糖尿病大血管病变的研究[J]. 中华中医药学刊,2020,38(1):160-164,280.

[16] SUN J,ZHANG L,HE Y,et al. To unveil the molecular mechanisms of qi and blood through systems biology-based investigation into si-jun-zi-tang and si-wu-tang formulae[J]. Sci Rep,2016,6(1):34328-34328.

[17] 段力. 2 型糖尿病周围神经病变中医证治规律及诊疗信息挖掘研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.

[18] 谢应兢. 糖尿病周围神经病变中医从气阴两虚及血瘀论治[J]. 糖尿病新世界,2017,20(22):177-178.

[19] 刘明慧. 黄芪桂枝五物汤联合西药治疗 2 型糖尿病周围神经病变(气虚血瘀)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2019,33(3):10-12.

[20] 魏青,林丽珠. 中西医结合治疗气阴虚血瘀型糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 山西中医,2018,34(4):20-22.

[21] 袁沙沙,徐颖博. 益气活血法治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 糖尿病新世界,2019,22(2):185-186.

[22] 崔杰,牛素贞,谈力欣. 独活寄生汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 河北医药,2019,41(2):203-206.

[23] 顾红岩,冯兴中. 中医综合疗法治疗气阴两虚血瘀型糖尿病周围神经病变的临床疗效[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(6):839-843.

[24] 李永峰. 中医外治法消除运动性疲劳的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(10):214-217.

[25] 张顺宵,张晟,王华,等. 中西医结合治疗气虚血瘀证糖尿病周围神经病变的疗效和安全性评价[J]. 药学服务与研究,2019,19(4):267-270.

[26] 匡洪英. 腹针治疗糖尿病周围神经病变(气虚血瘀证)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2019.

[27] 李丽华,唐红. 中频脉冲治疗仪联合中药足浴治疗糖尿病周围神经病变疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(23):2514-2516,2539.

[28] 武淑梅,刘兰英,武济华,等. 中药浴足治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 中华中医药杂志,2011,26(10):2466-2468.

[29] HAN Y,WANG M,SHEN J,et al. Differential efficacy of methylcobalamin and alpha-lipoic acid treatment on symptoms of diabetic peripheral neuropathy[J]. Minerva Endocrinol,2018,43(1):11-18.

[30] 林称心,李光智. 补阳还五汤联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变效果观察[J]. 山东医药,2019,59(2):72-74.

[31] 牟健,陈艳,周芳,等. α-硫辛酸与甲钴胺联合治疗糖尿病周围神经病变的疗效及对氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(5):1141-1143.

[32] 谢闵. 常规西药联合益气活血通脉方治疗糖尿病周围神经病变临床效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2017,38(7):773-775.

[33] 黄蓉,黄洁桦,邓小敏,等. 糖尿病周围神经病变的中西医治疗进展[J]. 内蒙古医学杂志,2019,51(4):415-418.

高血压病与子宫肌瘤相关性中西医研究进展

张凌霄[1],李运伦[1],张　磊[1],张延宇[1],于　杰[2]

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

[摘要] 近年来流行病学研究表明,高血压病与子宫肌瘤之间互相影响,在高血压人群中,子宫肌瘤的发病风险与血压升高呈正相关;有子宫肌瘤病史的妇女患高血压病的概率更高,提示高血压病和子宫肌瘤可能存在共同的发病机制。结合近年来相关临床研究,提出二者可能的共同发病机制包括尿路梗阻学说、动脉粥样硬化学说、共同调节因子学说、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)学说。并从中医学角度提出肝、肾为二病的共同病位,肾虚血瘀、肝郁气滞为其发病的共同病因病机,治法当以补肾活血、疏肝理气为要。参考文献 55 篇。

[关键词] 高血压病;子宫肌瘤;动脉粥样硬化学说;尿路梗阻学说;共同调节因子学说;肾虚血瘀;肝郁气滞

[中图分类号] R259.441;R271.1　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1007-659X(2021)06-0842-07

DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.023

Research Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Correlation Between Essential Hypertension and Uterine Fibroids

ZHANG Lingxiao[1],LI Yunlun[1],ZHANG Lei[1],ZHANG Yanyu[1],YU Jie[2]

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

Abstract In recent years,epidemiological studies have shown that essential hypertension and uterine fibroids affect each other. In hypertensive people,the risk of uterine fibroids is positively correlated with increased blood pressure. Women with a history of uterine fibroids are more likely to develop essential hypertension, suggesting that essential hypertension and uterine fibroids may have the common pathogenesis. Combining with relevant clinical studies in recent years,it is proposed that the possible common pathogenesis of the two diseases include urinary obstruction theory,atherosclerosis theory,co-regulatory factor theory,renin-angiotensin-aldosterone system(RAAS) theory. From the perspective of traditional Chinese medicine,it is proposed that liver and kidney are the common disease locations,and kidney deficiency and blood stasis, liver depression and qi stagnation are the common etiology and pathogenesis of the diseases. The treatment should be based on tonifying kidney and

[收稿日期] 2021-04-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81774242)

[作者简介] 张凌霄(1996-),女,山东济宁人,2019 年级硕士研究生,研究方向:中医药治疗心系疾病的研究。邮箱:zhanglx199603@163.com;电话:17862969167。

[通信作者] 于杰(1980-),女,山东威海人,副教授,医学硕士,硕士研究生导师,主要从事中医药治疗心血管疾病的研究。邮箱:yujie1980learn@126.com。

activating blood, soothing liver and regulating qi. There are 55 references in total.

Keywords essential hypertension; uterine fibroids; atherosclerosis theory; urinary obstruction theory; co-regulatory factor theory; kidney deficiency and blood stasis; liver depression and qi stagnation

高血压病是一种发病原因及发病机制至今尚未被完全阐明的最常见的心血管疾病,在我国发病率呈逐年增高的趋势,目前我国高血压病人群的主要危险因素是年龄、肥胖及高盐、低钾饮食[1]。子宫肌瘤是育龄期妇女最常见的妇科肿瘤,有报道显示子宫肌瘤的发病率与年龄相关,年龄在 40～50 岁的妇女子宫肌瘤发病率为 68.6%[2]。高血压病及子宫肌瘤都有发病隐匿的特点,二者发病早期多无明显症状,因此,其真实发病率均高于临床报道的发病率。子宫肌瘤虽大多为良性肿瘤,但仍严重影响患者的生活质量,患者往往伴有白带增多、不孕、阴道流血等症状[3],若肌瘤生长控制不当,甚至需要切除子宫,严重影响了妇女的身心健康。同高血压病一样,子宫肌瘤的发病机制尚不十分明确,但越来越多的国内外学者认为高血压病、年龄、肥胖、黑色人种、维生素 D 缺乏、精神紧张及家族史均为子宫肌瘤发病的危险因素[4-5]。近年研究表明,高血压病和子宫肌瘤可能互相参与了对方的发生发展,二者的相关性越来越受重视。

1　高血压病与子宫肌瘤关系的流行病学证据

1.1　高血压病对子宫肌瘤的影响

高血压病被认为是子宫肌瘤的危险因素[2]。在 20 世纪 30 年代,有研究表明,部分人群同时患有高血压病和子宫肌瘤[6-9]。Boynton-Jarrett 等[10]进行了一项大型前瞻性队列研究,从 1989 年开始对美国 14 个州的 104 233 名绝经前护士进行了 10 年的随访追踪,参与者既往无子宫肌瘤病史,追踪结果显示高血压病妇女患子宫肌瘤的可能性比血压正常的妇女高 24%,且随着年龄、体质量指数和生殖史的调整,舒张压每升高 10 mm Hg(1 mm Hg≈1.333 kPa),未服用降压药者与服用降压药者子宫肌瘤的发病风险分别上升 8%和 10%,提示子宫肌瘤发病风险与血压升高呈正相关,且二者之间可能存在剂量-反应关系。Faerstein 等[11]发现高血压病患者患子宫肌瘤的可能性是非高血压病患者的 1.7 倍,自高血压病诊断以来,这种风险随着时间的增加而增加,且在需要服用药物控制血压的妇女中,调整后的患病风险是无高血压病病史参与者的 2.1 倍,这可能表明在临床上严重高血压病患者患子宫肌瘤的风险更高。Luoto 等[12]及 Templeman 等[13]的研究结果也支持高血压病可增加子宫肌瘤患病风险这一观点。至 21 世纪初,亚洲学者对二者的关系进行了调查研究。Takeda 等[14]研究发现经多因素调整后,与血压正常的妇女相比,有高血压病病史的妇女患子宫肌瘤的风险增加了近 5 倍。翟瑞芳[15]采用病例对照的方法进行一项回顾性的调查,结果显示高血压病病史越长,发生子宫肌瘤的风险越高,需服用降压药者患子宫肌瘤的风险更高,高血压病确诊 5 年及以上的妇女最有可能患子宫肌瘤,即高血压病的严重程度与患子宫肌瘤的风险呈正比,这与 Boynton-Jarrett 等[10]及 Faerstein 等[11]的研究结果相一致,都体现了剂量-反应关系。然而有研究结果并不支持高血压病与子宫肌瘤之间存在联系,原因可能是受试者的年龄相对较小[16]。综上,大多研究支持高血压病与子宫肌瘤之间存在密切相关性,高血压病或许是子宫肌瘤发病的危险因素之一。

1.2　子宫肌瘤对高血压病的影响

高血压病的发病率与子宫肌瘤的发病率、手术切除率均有一定的相关性。Haan 等[17]进行了一项横断面研究,共纳入 728 名妇女,其中子宫肌瘤者 104 例,非子宫肌瘤者 624 例,结果发现患有子宫肌瘤的女性患高血压病、糖尿病和高胆固醇血症的概率均更高,为排除疾病共同影响因素对研究结果的干扰,研究者调整了纳入人群的年龄、体质量指数、非洲血统等混杂因素,发现只有高血压病的优势比有意义,这证明子宫肌瘤与心血管疾病(尤其是高血压病)密切相关。然而该研究为横断面研究,不能确定高血压病和子宫肌瘤发生的先后顺序。Laughlin-Tommaso 等[18]纳入了 972 名女性,根据基线时盆腔超声结果将其分为子宫肌瘤组 509 例及非子宫肌瘤组 463 例,进行 16 年的随访后发现,子宫肌瘤组高血压病患病率明显高于非子宫肌瘤组,且这一差异在每次

随访时都有所增加，在基线时，患有子宫肌瘤的妇女高血压病发病率高出 8%，到 10 年随访时增加到 12%的差异，该研究结果显示子宫肌瘤增加高血压病的发病率。在一项针对美国黑人妇女进行的前瞻性研究中，Radin 等[19]发现，只有经子宫切除术确认的子宫肌瘤与高血压病的发病呈正相关，而经超声检查证实的子宫肌瘤与高血压病无明显相关性，二者的高血压病发病率分别为 27.2%和 19.7%。这一发现提示子宫肌瘤与高血压病之间也可能存在“剂量-反应”关系。Haan 等[20]在荷兰阿姆斯特丹学术医学中心的妇产科进行了研究，对 1342 例女性进行了登记，发现与因其他原因行妇科手术的对照组相比，接受子宫肌瘤切除术的女性患心血管疾病的风险更高，尤其是高血压病的患病率明显高于对照组（分别为 41.9%、27.5%），且经年龄、体质量指数和非洲血统等因素调整后，这一差异仍然存在。虽然该研究的直接对象是子宫肌瘤切除术与高血压病的关系，但是间接反映了子宫肌瘤和高血压病的关系。

2　高血压病与子宫肌瘤相互作用的可能机制

2.1　尿路梗阻学说

既往研究认为子宫肌瘤合并高血压病可能与肌瘤对尿路及盆腔的压迫有关。刘奉等[21]对 1999 年至 2014 年确诊的 36 例患子宫肌瘤和高血压病的患者进行了切除子宫肌瘤前后血压的比较，发现约 81%的患者血压降低，并提出子宫肌瘤患者常合并血压升高的可能机制：因肌瘤而增大的子宫压迫动脉致肾脏缺血，血管紧张素Ⅱ反射性增加，使全身小动脉收缩而升高血压，此外，还可促进肾上腺皮质分泌醛固酮，醛固酮作用于肾小管，起保钠、保水、排钾作用，引起血量增多，最终使血压进一步升高，切除子宫肌瘤后盆腔压迫解除，故患者血压随即恢复正常甚至偏低。但此观点受到了质疑，Faerstein 等[11]的研究提供的证据支持高血压病先于子宫肌瘤的观点，若高血压病与子宫肌瘤的反向因果关系确实存在，则新发的高血压病应与子宫肌瘤的关系更为密切，但此研究显示高血压病病史达 5 年及以上的妇女更易患子宫肌瘤，且在 35 岁以下诊断高血压病的妇女中这种关联更强。Boynton-Jarrett 等[10]的研究结果也表明，高血压病发生在子宫肌瘤确诊之前。如果高血压病是因肌瘤压迫产生的，则肌瘤的重量与患者血压应呈正比关系，然而 Wallace 等[22]研究发现，患者子宫肌瘤的数目、大小均与其术前血压无显著相关性。以上研究证明尿路梗阻学说或有待探讨。

2.2　动脉粥样硬化学说

近年来有研究表明，动脉粥样硬化斑块的形成与平滑肌细胞增殖有着密不可分的关系[23-24]。Moss 等[25]首先将动脉粥样硬化斑块与子宫肌瘤类比，发现在体外培养条件下，两种细胞表现出相似的行为特性。Haust 等[26]发现子痫前期子宫肌层细胞有积累脂质、并逐步发生纤维化和钙化的趋势，这与动脉粥样硬化斑块形成的方式相似，斑块形成的一个关键事件是平滑肌细胞的增殖，而平滑肌细胞的增殖是由高血压病等动脉粥样硬化危险因素引起的。Faerstein 等[11]直接提出高血压病是一种“促动脉粥样硬化”状态，它以类似动脉平滑肌粥样硬化变化的方式增加子宫平滑肌增生及纤维化的风险，即类似于动脉粥样硬化，血压升高可能导致平滑肌细胞损伤，从而增加子宫肌瘤发病或生长的风险。Boynton-Jarrett 等[10]及 Faerstein 等[11]的研究都证实了高血压病患者诊断纤维瘤的可能性高于血压正常者，这些研究结果支持动脉粥样硬化是子宫肌瘤发生发展中的一个重要组成部分的观点。Manta 等[27]认为动脉高压引起的血流动力学应激反应可引起血管内皮损伤，分别增加动脉粥样硬化斑块形成及平滑肌细胞迁移的可能。有关子宫肌瘤的结构和子宫血管功能异常的发现提示了它们共同的因果关系[28]。这些发现在动脉血压水平上和子宫肌瘤之间形成了时间上的直接联系，也将高血压病的促动脉粥样硬化影响与生殖健康联系起来。

2.3　共同调节因子学说

子宫肌瘤的发生发展与细胞外基质及纤维结缔组织的积聚密切相关[29]，平滑肌细胞不会迅速增殖，子宫肌瘤的生长主要是继发于无序的胶原蛋白和蛋白聚糖所产生的过量、稳定、异常的细胞外基质[30]。转化生长因子 β（TGFβ）是子宫内膜组织中最重要的细胞因子之一，被认为在细胞外基质的形成中发挥重要作用。TGFβ 释放到细胞外基质以 3 种异构体的形式存在：$TGF\beta_1$、$TGF\beta_2$ 及 $TGF\beta_3$[31]。一些研究发现，$TGF\beta_1$ 在纤维细胞的增殖中发挥作用，可导致子宫肌瘤的发生[32-33]。日本的一项研究对基线时的 149 例血

压正常者(未使用降压药情况下血压 <140/90 mm Hg)进行了 14 年的随访,发现调整混杂因素后,血浆 $TGF\beta_1$ 水平与高血压病的发生呈正相关,提示血浆 $TGF\beta_1$ 水平可能预示着血压正常人群中高血压病的发展[34]。Boynton-Jarrett 等[10]认为动脉血压升高导致血流动力学变化,继而组织及内皮功能损伤引起 $TGF\beta_1$ 表达上调,从而诱导细胞外基质积聚和纤维化,促进子宫肌瘤的发生发展。但此观点受到质疑,有报道称,与子宫肌瘤组织相比,$TGF\beta_1$ 在正常子宫内膜组织中的表达更为明显、强度更高[31]。学者研究发现较正常的子宫内膜组织,$TGF\beta_3$ 的表达水平在子宫肌瘤组织中较高[35-36]。Arici 等[35]指出,与 $TGF\text{-}\beta_1$ 相比,$TGF\text{-}\beta_3$ 对细胞外基质具有更强的增殖作用。以上研究表明,TGFβ 参与高血压病及子宫肌瘤的共同发病,但目前并不确定哪种异构体发挥优势作用。

2.4　肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)学说

RAAS 为肾脏产生的在血压调节和心血管重塑中扮演重要角色的激素系统[37]。研究发现,血管紧张素Ⅱ不仅具有促心肌肥大及血管平滑肌增殖的作用[38],还能诱导子宫平滑肌细胞增殖[39]。Fischer 等[40]进行了一项嵌套病例对照研究,纳入了 353 917 例 18～65 岁患高血压病的妇女,分为子宫肌瘤组 13 108 例与非子宫肌瘤组 340 808 例,研究结果显示,与非使用者相比,使用血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)的妇女患子宫肌瘤的概率降低了 31.8%。Sabbadin 等[41]认为醛固酮可能是高血压病和子宫肌瘤的共同致病因素,既往研究证实了醛固酮参与子宫肌瘤的发生发展、明显促进子宫肌瘤细胞增殖的观点,并发现应用盐皮质激素受体拮抗剂可以抑制醛固酮及血管紧张素Ⅱ诱导的子宫肌瘤细胞增殖[42]。以上研究结果或能解释 RAAS 为高血压病和子宫肌瘤发病的共同病理生理学机制之一。

3　高血压病和子宫肌瘤中医研究

3.1　二者共同的病因病机

中医学认为高血压病和子宫肌瘤的发病与肾密切相关。子宫肌瘤属于中医学癥瘕等范畴,女子胞宫悬于小腹,与肾关系密切。肾、髓、血三者密切相关,张景岳云:“凡人之气血,盛则流畅,少则壅滞,故气血不虚不滞,虚则无有不滞也”,故肾虚可导致血瘀。王瑞婷等[43]对 150 例 25～45 岁患子宫肌瘤的育龄期女性进行中医证候分析,发现肾虚血瘀为其主要证型,患者不仅有下腹部包块等症状,还伴有头晕耳鸣、腰膝酸软等肾虚症状,认为该病病机以肾虚为本,血瘀为标。张景岳指出“无虚不作眩”,认为“眩晕一证,虚者居其八九,而兼火兼痰者,不过十中一二”。姚淮芳认为肾虚血瘀是导致高血压发病的重要病机,治疗时应在补肾的基础上佐以活血药物[44]。《医宗金鉴》记载“瘀血停滞,神迷眩晕,非用破血行血之剂,不能攻逐荡平也”,提示血瘀是导致眩晕的主要原因。综上,二者发病均与肾相关,若肾气不足,则血液运行不畅,滞于冲任胞宫而成癥瘕,瘀血阻络,清窍失养而致眩晕,且肾主水,气虚难以运化水液,水湿潴留,亦会导致血压升高。

根据临床表现,高血压病应归属中医学眩晕等范畴,《素问·至真要大论》提到“诸风掉眩,皆属于肝”,《素问·六元正纪大论》记载眩晕是由“木郁”引起,提出“木郁之发……甚则耳鸣眩转”,均是从肝论述。朱羽硕等[45]认为肝郁气滞是高血压病早期最常见的主要病机,肝气郁结,疏泄失司,气机逆乱,上扰清窍,引起头痛、头胀、头晕、项僵、胸胁胀痛、胸部闷满不舒等症状。子宫肌瘤病位在盆腔,肝经循行于此,遂与肝相关,女子以肝为先天,肝在女性生理功能中起着重要作用,育龄期女性因工作繁忙、生活压力较大,常情志不调,恚怒伤肝,肝体失用,则肝气郁结,气机不畅,逆而血留,易生癥瘕之变。张洁[46]对 550 例症状性子宫肌瘤患者进行证候分析,结果显示 50 岁之前各年龄段证型均以气滞血瘀证为主,认为肝郁气滞为育龄期女性子宫肌瘤发病的主要病机,患者年过半百,肾气自半,除考虑瘀血实邪外,肾虚作为该病的病理基础,不容忽视。李冬华等[47]对子宫肌瘤进行了流行病学的研究,结果显示肾虚、肝郁的证型在该病患者中占有一定比例。可见肝郁气滞可能为育龄期女性合并高血压病和子宫肌瘤的重要病机。

3.2　基于补肾活血、疏肝理气治法对二者疗效的研究

肝、肾为高血压病和子宫肌瘤的共同发病病位,肾虚血瘀及肝郁气滞为二者主要病因病机,现有文献研究显示,从补肾活血、疏肝理气论治高血压病和子宫肌瘤收效良好。白璐等[48]使用益母逐瘀生新方对

54 例肾虚血瘀型子宫肌瘤患者进行 3 个月经周期的辅助治疗后，观察到治疗组症状评分、瘤体大小及血清学指标较对照组差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。张志伟等[49]认为补肾活血方药通过减少子宫肌瘤细胞内雌、孕激素受体数量达到抑制肌瘤生长的目的。王雪琳等[50]发现补肾活血法对改善肾虚血瘀型高血压患者的血压变异性水平有较好的临床疗效。疏肝理气方药可提高更年期高血压病患者的临床疗效[51]，翟优[52]予 51 例子宫肌瘤患者自拟疏肝散结汤，结果显示相较于对照组，治疗组在降低中医证候积分、缩小瘤体体积等方面均具有显著优势（$P<0.05$）。对于患高血压病或子宫肌瘤的老年人群，辨证多为肾虚血瘀；对于中青年患病人群，证型以肝郁气滞常见。临床可对辨证为肾虚血瘀并患高血压病和子宫肌瘤的老年群体予补肾活血方药，对辨证为肝郁气滞的青年群体予疏肝理气方药，观察二者的病情发展。

3.3　基于抗动脉粥样硬化治法对二者疗效的探讨

作为高血压病和子宫肌瘤的共同可能发病机制之一，动脉粥样硬化在二者的发病中扮演重要角色。目前尚无从抗动脉粥样硬化论治子宫肌瘤的文献，现有的研究已肯定补肾方药可改善高血压病患者的动脉弹性。于杰等[53]以益肾降压方（槲寄生、淫羊藿、怀牛膝、泽泻、炒酸枣仁、黄芪、女贞子）治疗 20 例肾气亏虚型高血压病患者，发现治疗后大动脉弹性的影像学指标、内膜中层厚度、动脉血流速度参数、僵硬度参数、顺应性系数等与治疗前比较差异均有统计学意义（$P<0.05$），提示补肾方药对肾气亏虚型高血压病患者的大动脉弹性有明显的改善功能。于杰等[54]发现以补肾益气法干预自发性高血压大鼠后，大鼠动脉硬化程度明显减轻。接下来可以对高血压病合并子宫肌瘤患者予中药抗动脉粥样硬化治疗，观察二者的病情发展。

4　结语

综上所述，高血压病和子宫肌瘤二者之间相互影响，现代医学对二者共同的发病机制尚不十分明确，其因果关系也有待进一步的研究。今后可以通过前瞻性研究探讨高血压病对子宫肌瘤的影响：一是加强高血压病的早期诊断并控制其发展，观察子宫肌瘤的患病率是否降低；二是对于已患有高血压病和子宫肌瘤的妇女，予降压药物治疗，观察彩超下子宫肌瘤是否缩小，并回顾性收集既往患高血压病及子宫肌瘤但未行血压控制患者的子宫肌瘤信息做统计学分析比较。在二者相互作用的可能机制中，动脉硬化学说和 RAAS 学说与高血压病密切相关，还可以对合并子宫肌瘤和高血压病的患者进行大规模前瞻性队列研究，在切除子宫肌瘤后血压是否得到控制，并观察其动脉硬化程度是否减轻，高血压三项（卧立位）水平是否降低。治疗方面，西医治疗子宫肌瘤主要通过手术切除，但研究表明行子宫切除术的女性患高血压病的风险更高[17,55]，因此，在子宫肌瘤的治疗中，传统的手术切除疗法应慎重考虑；虽然西医以药物治疗可缓解临床症状，但具有增加不良反应、易复发等缺点，整体疗效欠佳。据我们所知，目前尚无针对高血压病合并子宫肌瘤人群进行中医证候分型、病因病机探讨及中医药治疗效果的研究，故仍需中医研究者积极展开临床试验，为高血压病合并子宫肌瘤患者提出安全有效的中西医结合治疗方案。

[参考文献]

[1] 中国高血压防治指南（2018 年修订版）[J]. 中国心血管杂志，2019，24（1）：24-56.

[2] STEWART E A，COOKSON C L，GANDOLFO R A，et al. Epidemiology of uterine fibroids：a systematic review[J]. BJOG，2017，124（10）：1501-1512.

[3] AL-HENDY A，MYERS E R，STEWART E. Uterine fibroids：burden and unmet medical need[J]. Semin Reprod Med，2017，35（6）：473-480.

[4] 姜莉萍，王艳君. 子宫肌瘤发病影响因素的病例对照研究[J]. 预防医学，2019，31（10）：1061-1064.

[5] CIEBIERA M，WLODARCZYK M，SLABUSZEWSKA-JóiWIAK A，et al. Influence of vitamin D and transforming growth factor β3 serum concentrations，obesity，and family history on the risk for uterine fibroids[J]. Fertil Steril，2016，106（7）：1787-1792.

[6] EVERETT H S，SCOTT R B. The possible etiologic role of gynecologic lesions in the production of hypertension[J]. Am J Obstet Gynecol，1942，44（6）：1010-1025.

[7] LOVELL H G，MIALL W E，STEWART D B. Arterial

blood pressure in Jamaican women with and without uterine fibroids[J]. West Indian Med,1966,15(1):45-51.

[8] CLINCH J,SWEETNAM P. Fibroids and hypertension[J]. J Obstet Gynaecol Br Commonw,1968,75(10):1052-1053.

[9] SUMMERS W E,WATSON R L,WOOLDRIDGE W H,et al. Hypertension,obesity,and fibromyomata uteri,as a syndrome[J]. Arch Intern Med,1971,128(5):750-754.

[10] BOYNTON-JARRETT R,RICH-EDWARDS J,MALSPEIS S,et al. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata[J]. Am J Epidemiol,2005,161(7):628-638.

[11] FAERSTEIN E,SZKLO M,ROSENSHEIN N B. Risk factors for uterine leiomyoma:a practice–based case-control study. Ⅱ. atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation[J]. Am J Epidemiol,2001,153(1):11-19.

[12] LUOTO R,RUTANEN E M,AUVINEN A. Fibroids and hypertension. A cross-sectional study of women undergoing hysterectomy[J]. J Reprod Med,2001,46(4):359-364.

[13] TEMPLEMAN C,MARSHALL S F,CLARKE C A,et al. Risk factors for surgically removed fibroids in a large cohort of teachers[J]. Fertil Steril,2009,92(4):1436-1446.

[14] TAKEDA T,SAKATA M,ISOBE A,et al. Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas:a case-control study[J]. Gynecol Obstet Invest,2008,66(1):14-17.

[15] 翟瑞芳. 高血压与子宫肌瘤相关性的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(12):1476-1477.

[16] UIMARI O,AUVINEN J,JOKELAINEN J,et al. Uterine fibroids and cardiovascular risk[J]. Hum Reprod,2016,31(12):2689-2703.

[17] HAAN Y C,DIEMER F S,VAN DER WOUDE L,et al. The risk of hypertension and cardiovascular disease in women with uterine fibroids[J]. J Clin Hypertens(Greenwich),2018,20(4):718-726.

[18] LAUGHLIN-TOMMASO S K,FUCHS E L,WELLONS M F,et al. Uterine fibroids and the risk of cardiovascular disease in the coronary artery risk development in young adult women's study[J]. J Womens Health(Larchmt),2019,28(1):46-52.

[19] RADIN R G,ROSENBERG L,PALMER J R,et al. Hypertension and risk of uterine leiomyomata in US black women[J]. Hum Reprod,2012,27(5):1504-1509.

[20] HAAN Y C,OUDMAN I,DE LANGE M E,et al. Hypertension risk in Dutch women with symptomatic uterine fibroids[J]. Am J Hypertens,2015,28(4):487-492.

[21] 刘奉,任春华. 子宫肌瘤合并高血压 36 例临床分析[J]. 实用全科医学,2003,1(3):207-209.

[22] WALLACE K,CHATMAN K,PORTER J,et al. Enodthelin 1 is elevated in plasma and explants from patients having uterine leiomyomas[J]. Reprod Sci,2014,21(9):1196-1205.

[23] SHANKMAN L S,GOMEZ D,CHEREPANOVA O A,et al. KLF4-dependent phenotypic modulation of smooth muscle cells has a key role in atherosclerotic plaque pathogenesis[J]. Nat Med,2015,21(6):628-637.

[24] GABUNIA K,HERMAN A B,RAY M,et al. Induction of MiR133a expression by IL-19 targets LDLRAP1 and reduces oxLDL uptake in VSMC[J]. J Mol Cell Cardiol,2017,4(105):38-48.

[25] MOSS N S,BENDITT E P. Human atherosclerotic plaque cells and leiomyoma cells. Comparison of in vitro growth characteristics[J]. Am J Pathol,1975,78(2):175-190.

[26] HAUST M D,LAS HERAS J,HARDING P G. Fat-containing uterine smooth muscle cells in "toxemia": possible relevance to atherosclerosis?[J]. Science,1977,195(4284):1353-1354.

[27] MANTA L,SUCIU N,TOADER O,et al. The etiopathogenesis of uterine fibromatosis[J]. J Med Life,2016,9(1):39-45.

[28] CRAWFORD B S,DAVIS J,HARRIGILL K. Uterine artery atherosclerotic disease:histologic features and clinical correlation[J]. Obstet Gynecol,1997,90(2):210-215.

[29] SOZEN I,ARICI A. Interactions of cytokines,growth factors,and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata[J]. Fertil Steril,2002,78(1):1-12.

[30] LEWIS T D,MALIK M,BRITTEN J,et al. A comprehensive review of the pharmacologic management of uterine leiomyoma[J]. Biomed Res Int,2018(2018):2414609.

[31] FARAJI A,SHAMSADINIMOGHADAM R,JAHROMI M A,et al. TGF-β_1 role in uterine leiomyoma and endometrial polyp:an insight to drug-based treatment instead of surgical techniques[J]. Obstet Gynecol Sci,2021,64(1):107-113.

[32] BORAHAY M A,AL-HENDY A,KILIC G S,et al. Signaling pathways in leiomyoma:understanding pathobiology and implications for therapy[J]. Mol Med,2015,21(1):242-256.

[33] CHEONG M L,LAI T H,WU W B. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor β-induced collagen expression in human endometrial stromal cells[J]. PLoS One,2019,14(1):e0210765.

[34] NAKAO E,ADACHI H,ENOMOTO M,et al. Elevated plasma transforming growth factor β_1 levels predict the development of hypertension in normotensives:the 14-year follow-up study[J]. Am J Hypertens,2017,30(8):808-814.

[35] ARICI A,SOZEN I. Transforming growth factor-beta3 is expressed at high levels in leiomyoma where it stimulates fibronectin expression and cell proliferation[J]. Fertil Steril,2000,73(5):1006-1011.

[36] HALDER S,AL-HENDY A. Hypovitaminosis D and high serum transforming growth factor beta-3:important biomarkers for uterine fibroids risk[J]. Fertil Steril,2016,106(7):1648-1649.

[37] 温改艳,袁洪,舒婧娴,等. 抗高血压药物的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(24):2629-2632.

[38] SILVER M A,RAGHUVIR R,FEDIRKO B,et al. Systemic hypertension among women with uterine leiomyomata:potential final common pathways of target end-organ remodeling[J]. J Clin Hypertens(Greenwich),2005,7(11):664-668.

[39] ISOBE A,TAKEDA T,SAKATA M,et al. Dual repressive effect of angiotensin Ⅱ-type 1 receptor blocker telmisartan on angiotensin Ⅱ-induced and estradiol-induced uterine leiomyoma cell proliferation[J]. Hum Reprod,2008,23(2):440-446.

[40] FISCHER N M,NIEUWENHUIS T O,SINGH B,et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce uterine fibroid incidence in hypertensive women[J]. J Clin Endocrinol Metab,2021,106(2):e650-e659.

[41] SABBADIN C,ANDRISANI A,AMBROSINI G,et al. Aldosterone in gynecology and its involvement on the risk of hypertension in pregnancy[J]. Front Endocrinol(Lausanne),2019(10):575.

[42] ISOBE A,TAKEDA T,WAKABAYASHI A,et al. Aldosterone stimulates the proliferation of uterine leiomyoma cells[J]. Gynecol Endocrinol,2010,26(5):372-377.

[43] 王瑞婷,须义贞,梁阿娟,等. 子宫肌瘤发病的相关因素和中医证型研究[J]. 吉林中医药,2017,37(6):571-574.

[44] 夏娟娟,姚淮芳. 姚淮芳从肾虚血瘀论治老年高血压经验总结[J]. 中医药临床杂志,2020,32(2):228-231.

[45] 朱羽硕,李运伦. 高血压病肝气郁结证证治规律探讨[J]. 山西中医,2016,32(4):1-3.

[46] 张洁. 505 例症状性子宫肌瘤患者的中医证候分布及病因分析[J]. 光明中医,2013,28(11):2236-2238.

[47] 李冬华,何裕民. 子宫肌瘤患者症、证特点的研究[J]. 中国医药学报,2004,(9):534-537,16.

[48] 白璐,杨红. 益母逐瘀生新方辅助米非司酮治疗子宫肌瘤肾虚血瘀证疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(35):3911-3915,31.

[49] 张志伟,刘晓鹏. 益肾化瘀法治疗肾虚血瘀型子宫肌瘤疗效分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(6):181-183.

[50] 王雪琳,孙雅琴,汪家坤,等. 补肾活血方治疗老年肾虚血瘀型原发性高血压患者的疗效及其对血压变异率和生活质量的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(8):1134-1137.

[51] 刘新桥,王玲. 逍遥散化裁治疗更年期高血压的临床疗效及药理作用研究[J]. 中国全科医学,2019,22(19):2384-2387.

[52] 翟优. 疏肝散结汤治疗子宫肌瘤气滞血瘀证临床研究[J]. 中医学报,2017,32(12):2516-2518.

[53] 于杰,张磊. 补肾方药对老年高血压病大动脉弹性功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂,2015,13(4):440-441.

[54] 于杰,张磊,赵书颖. 补益肾气法干预不同周龄自发性高血压大鼠大动脉管壁结构的组织形态学研究[J]. 中华中医药学刊,2019,37(5):1208-1211,308-310.

[55] LAUGHLIN-TOMMASO S K,KHAN Z,WEAVER A L,et al. Cardiovascular and metabolic morbidity after hysterectomy with ovarian conservation:a cohort study[J]. Menopause,2018,25(5):483-492.

中医从“双心”理论治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴焦虑、抑郁研究概况

徐茂青[1],玄 进[2],徐 唱[1],吴逸南[2]

(1.山东中医药大学,山东 济南 250014; 2.山东中医药大学第二附属医院,山东 济南 250002)

[摘要] “双心”理论即心理心脏病学,认为心脏和心理关系密切。结合近 10 年中医治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)伴焦虑、抑郁的临床研究,从中药治疗、针灸治疗、耳穴压豆治疗、推拿治疗、穴位贴敷治疗、导引术治疗、五行音乐疗法和其他中医疗法八方面进行论述。并提出建议今后制定相应中医指南,进一步明确冠心病合并抑郁症证型划分,建立和完善治疗与评价体系;将国医大师、名医经验效方在临床进行较大规模的研究,增加入组人数,进行系统性分析;对中医医师进行规范化培训,增加精神心理学方面的相关知识,提高医师的技能水准,准确诊断“双心疾病”,全方位启用“双心门诊”,实现心脏科和心理科两个不同学科融汇交流。参考文献 32 篇。

[关键词] 双心理论;双心疾病;冠状动脉粥样硬化性心脏病;焦虑;抑郁;中医;心理心脏病学
[中图分类号] R256.1 [文献标志码] A [文章编号] 1007-659X(2021)06-0849-06
DOI:10.16294/j.cnki.1007-659x.2021.06.024

Research Overview on Treatment of Coronary Atherosclerotic Heart Disease with Anxiety and Depression from “Double Heart” Theory in Traditional Chinese Medicine

XU Maoqing[1],XUAN Jin[2],XU Chang[1],WU Yinan[2]

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250014,China;2.The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Jinan 250002,China)

Abstract “Double heart” theory is psychological cardiology,the heart is closely related to the psychology. Combined with the clinical research on the treatment of coronary atherosclerotic heart disease(coronary heart disease) with anxiety and depression in traditional Chinese medicine(TCM) in the past 10 years,this paper focuses on the eight aspects of treatment including:Chinese herbal therapy,acupuncture and moxibustion, auricular pressing bean therapy,massage therapy,acupoint application therapy,Daoyin therapy,music therapy of five elements and other traditional Chinese medical methods. It is recommended that the corresponding TCM guidelines should be formulated in the future to further clarify the classification of syndromes of coronary heart disease complicated with depression,establish and improve the treatment and evaluation system. It is possible to conduct large-scale clinical research on the experience and efficacious formulas of TCM masters and famous doctors,increasing the inclusion group population to carry on systematic analysis.

[收稿日期] 2020-07-07
[基金项目] 山东省中医药科技发展计划项目(编号:2017-099)
[作者简介] 徐茂青(1997-),女,山东青岛人,2018 年级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病的研究。电话:15805320078,邮箱:741764044@qq.com。
[通信作者] 吴逸南(1968-),男,山东济南人,主任医师,硕士研究生导师。电话:15053189082,邮箱:wuyn_6@163.com。

Standardized training should be carried out for TCM physicians to increase the knowledge related to mental psychology,improve the physicians' skill levels to accurately diagnose "double heart disease". "Double heart clinic" should be put into service to realize the integration and exchange of two different disciplines of cardiology and psychology. There are total 32 references.

Keywords double heart theory;double heart disease;coronary atherosclerotic heart disease;anxiety;depression;traditional Chinese medicine;psychological cardiology

"双心"理论即心理心脏病学,由胡大一教授在1995 年提出,认为心脏和心理关系密切,二者常互相影响,在治疗心血管疾病的同时应关注患者的心理状态,做到双心同调[1]。其实双心理论的渊源可追溯到《黄帝内经》,《灵枢·邪客》中就提及"心者,五脏六腑之大主,精神之所舍也。"表明心能维持全身的正常运作,是人体精神活动的基础,《黄帝内经》较早认识到心系疾病需要配合精神情志治疗,阐明"恬淡虚无,真气从之"的治疗原则。如今越来越多的中医学者认为心系疾病与心理因素有关,开展了诸多临床实践,取得了不俗的疗效。然而由于中医本身具有的主观性,导致现代中医学者以临床试验为主,较少关注系统性分析,缺乏明确的循证医学证据。本文整理了近十年发表的关于中医治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)伴焦虑、抑郁的文献,汇总各家经验之谈,探讨基于"双心"理论治疗冠心病现状,取其精华,为今后医者治疗冠心病伴焦虑、抑郁提供一定参考,综述如下。

1 病因病机

1.1 中医古籍记载

中医学认为心主神明、心主血脉是心的两大生理特性,神明、血脉功能异常往往会互相影响,因此心血管疾病患者往往会伴发心理问题。《素问·灵兰秘典论》云:"心者,君主之官,神明出焉",心犹如一国之君,能够汇聚全是脏腑精气,心气血充足是精神意识活动的前提。同时《灵枢·口问》也指出:"心者,五脏六腑之主也,忧愁则心动,心动则五脏六腑皆摇"。悲伤、焦虑等负面情绪会扰乱心神,七情和合则脏气调和,反之若七情过激过久则会耗伤脏腑精气,进而形神俱损,加重病情。《丹溪心法·六郁》中提及:"气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁"。情志抑郁打破了机体冲合、平衡的一种稳定状态,实为百病之源头,可见古人对情志致病的重视程度。《王氏内存》曰:"治一切心病,药所不及者,亦宜设法以心治心"。强调疗心病不应只用药物,若心病不除,即便药到也不能病除,解铃系铃,心病疗心才是正解,符合现代医学中关于焦虑、抑郁加重冠心病患者病情的理论。

1.2 中医理论研究

冠心病属中医学胸痹、真心痛范畴,焦虑、抑郁症属郁证、百合病、梅核气、脏躁范畴,二者常相伴而生,既因病致郁,又因郁致病。冠心病、抑郁症虽属不同疾病,但气滞、血瘀、痰阻是二者共同病机。陈韬等[2]认同心的功能失调是双心疾病形成的前提,但更重视肝对于情志变化的影响,他认为能够畅调气机、运行气血,故七情之病多因肝生,肝失条达实为"双心"病之本,将冠心病伴焦虑、抑郁的病机概括为肝气郁滞、血行失畅。王超等[3]则在"双心"理论的基础上,将冠心病和情志异常视为不可分割的整体,灵活运用心主血脉、心主神志的观点,强调祛瘀与调神并用,活血与养心兼顾。杨璇妹等[4]认为痰邪在双心疾病发生发展中起到枢纽作用,瘀久酿痰,痰阻气闭,气不通则成瘀,如此往复,治疗上亦应从痰论治。

2 中医治疗现状

2.1 中药治疗

2.1.1 中药汤剂治疗 中医治疗冠心病伴焦虑、抑郁有着得天独厚的优势,中药汤剂具有配伍灵活,随证加减的优点,可根据病情辨证施治,吸收快,能迅速发挥药效,不良反应小。近代医家结合多年临床经验,化裁经方或自拟验方,颇有成效。

2.1.1.1 妙用经方 李凤娥等[5]根据冠心病伴抑郁证患者临床表现的不同将其分为 6 种证型,分别为心气虚损证、痰湿内阻证、肝气郁滞证、痰瘀内阻证、肝郁脾虚证、肝肾阴虚证,针对证型采用不同的方药。心气虚损证采用补心气方补益心气、活血通脉、养心安神;痰湿内阻证选用十四味温胆汤益气养阴、祛湿化痰;肝气郁滞证运用小陷胸汤合柴胡龙骨牡

蛎汤清热化痰、宽胸散结、疏肝解郁;痰瘀内阻证用温胆汤祛痰化浊、利胆解郁;肝郁脾虚证治以养血柔肝、健脾和胃,代表方为逍遥散加减;肝肾阴虚证以滋阴养血、清热疏肝为治则,选用滋水清肝饮。李成芳[6]选用柴胡龙骨牡蛎汤方加减(柴胡 12 g,龙骨、牡蛎各 15 g,生姜 9 g,黄芩 12 g,桂枝 6 g,党参 20 g,茯苓 15 g,大黄 6 g,半夏 6 g,大枣 6 枚)治疗冠心病合并抑郁症的患者,以养阴通经活络、补气活血温阳、补益胸中之气为准则,根据兼证适时调整,有效缓解了患者抑郁症状。颜思阳[7]则认为气虚无力鼓动心血,血行不畅则瘀,肾水不能制约心火,气阴两虚,心火亢盛是本病的关键病机。治疗上补气养阴清火,在莲子清心饮的基础上去车前子加用赤芍、丹参,整方共奏补气益阴、交通心肾、清心安神,兼有化瘀之功。与对照组西药相比,疗效确切。张兰凤等[8]通过研究冠心病合并抑郁症的证候要素发现,气虚、血瘀、肾虚、肝郁、阴虚、痰浊为主要要素,在此基础上以益气养阴、活血养心补肾、疏肝养肝化痰为法则, 选用加味生丹蒌薤四逆方进行随机对照研究,既能缓解临床症状,又可降低与炎症有关的超敏 C- 反应蛋白(hsCRP)、白细胞介素 -6(IL-6)水平。

2.1.1.2　自拟验方　丁怀莹等[9]认为气滞、痰浊、血瘀互结是冠心病合并抑郁症发生的关键,以行气、祛痰、行血立法,自拟开郁祛痰活血汤:珍珠母、丹参各 30 g,柴胡、瓜蒌各 20 g,合欢花、延胡索、石菖蒲各 15 g,薤白 12 g,香附、川芎各 10 g,法半夏 9 g,炒白芍、甘松、炙甘草各 6 g,水蛭 3 g,方中珍珠母、合欢花、柴胡、香附行气解郁,瓜蒌、薤白、石菖蒲、法半夏祛痰开窍,丹参、川芎、延胡索、水蛭活血止痛,炒白芍、甘松畅调肝气,能显著减少心绞痛的发作次数,改善临床症状。孙敬辉[10]认为冠心病合并抑郁症的病机以气滞血瘀为主,兼见气虚、痰湿、化火,运用心悦解郁汤治疗,方药组成为巴戟天 30 g,香附、川芎、郁金各 15 g,炒栀子、炒苍术、合欢花、乌药各 10 g。此方以越鞠丸为基础,重用疏理气机、活血化瘀之品。兼有气虚者,加用黄芪 30～50 g;痰湿甚者,加用半夏 10 g、茯苓 15 g;化火者,加黄连 10 g、竹茹 10 g、瓜蒌 15 g。对 35 例患者进行临床研究,该方可明显减轻心绞痛和抑郁症的症状,提高患者的生活质量。王颖等[11]运用补心气汤治疗心气不足型冠心病合并抑郁症,方药组成为党参 15 g,茯苓 15 g,白术 15 g,甘草 18 g,黄芪 12 g,当归 20 g,桂枝 10 g,全方意在从心脾、营卫论证,取其益心气、健脾胃、调和营卫、活血通络的功效。孔栋良[12]认为冠心病患者心情抑郁进一步阻碍了心气的运行,加重了冠心病的严重程度,因此选用郁金、菟丝子、延胡索、柴胡、木香、佛手、山茱萸、牡蛎、龙骨、枸杞子、珍珠母等具有养血安神、行气解郁的中药,组成自拟舒肝解郁汤,旨在从根本上缓解患者临床焦虑、抑郁等症状。高雅等[13]治疗情志不遂而合并有胸痛、胸闷等躯体症状的患者,自拟养心安神汤(酸枣仁、丹参、合欢皮、夜交藤、煅磁石、煅紫石英、茯苓、百合各 30 g,柏子仁、柴胡、蝉蜕、五味子、石菖蒲、郁金、龙眼肉、远志各 10 g),注重解郁安神、宽胸散结,此方重用各类安神药,适用于心失所养之心悸、失眠多梦证,随证辨寒热虚实再行加减。张诗吟等[14]认为冠心病伴抑郁的病位在心、肝,心脉痹阻、肝气不疏是主要病机,且患者因病思虑太过,易伤及脾阳,脾阳虚则痰湿内生,故气滞、痰湿、瘀血是本病的病理因素,治疗当疏肝理气安神、祛痰活血通络,自拟理气安神通络方(白芍 15 g,柴胡、瓜蒌、薤白、酸枣仁、百合各 12 g,川芎、合欢花、丹参、远志各 10 g,水蛭、地龙、甘草各 6 g),服用后患者汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分以及心绞痛评分均较治疗前降低,疗效显著。

2.1.2　中成药治疗　中成药是在中医理论的指导下,将药物经过科学的炮制加工而成,较汤剂携带、服用方便,便于长期储存。王丹等[15]在冠心病常规药物治疗基础上加用百乐眠胶囊,从整体论治,强调“双心”的重要性,指出心肝血虚、阴虚内热是主要病机,立足调补心肝气血,滋阴清热,治疗总有效率高于对照组。杨倩等[16]通过对心可舒片临床文献 Meta 分析发现,心可舒片联合常规西医治疗胸痹郁证合病疗效显著高于单用西医常规治疗,既能有效缓解胸闷症状,又可改善抑郁情绪,可作为冠心病伴有抑郁症患者的治疗方案。王晓棣[17]认为心肝同病、痰火内滞是本病的关键病机,故以清心涤痰、疏肝泄火、宁心安神为治疗法则,故在半夏厚朴汤合磁珠丸的基础上化裁应用,自制平心忘忧胶囊,由半夏、厚朴、紫苏叶、生姜、茯苓、磁石、青礞石、枳实、黄柏、肉桂、石菖蒲、神曲组成,对 63 例患者进行随机对照研究后结果显示,除缓解冠心病、抑郁症临床症状外,

对全身其他症状也有明显的改善。

2.2 *针灸治疗*

针灸是中医学重要组成部分，是中医理论体系中重要的治疗方法。针灸起源甚早，早在《黄帝内经》中就涉及了大量的针灸理论与方法，后辈更是传承不绝，沿用至今，充分发挥了针灸的独特作用。许丞莹[18]基于“形神一体”观和李瑞教授的临床经验，临床以手厥阴心包经为主，辅以任脉、督脉、脾经、胃经的腧穴，选用大椎快针，配合内关、神门、百会、鸠尾、气海、天枢、三阴交留针 0.5 h，从而达到补益气血、温通经脉的目的。临证根据患者具体情况加减，胸痛甚者加郄门宁心安神，抑郁重者加膻中、合谷、太冲畅调气机，舌下脉络血瘀甚者加膈俞、心俞、厥阴俞、血海化瘀通络。张松亮[19]针对行经皮冠状动脉介入治疗(PCI)术后出现焦虑、抑郁的急性冠状动脉综合征(ACS)患者，选用针刺四关、百会、印堂三个穴位治疗，可明显降低低密度脂蛋白(LDL)、hs-CRP 等水平，减少 ACS 有关的危险因素，较心理干预组 HAMD 评分下降更明显，可有效缓解焦虑、抑郁症状。白如鑫等[20]认为气虚血瘀是冠心病患者出现焦虑症状的主要病机，气血通达则焦虑自除，创制的益气复脉针法，以养血安神、益气宁心为治则，选用心俞、肾俞、膈俞、人中、膻中、内关、郄门、足三里、三阴交 9 个腧穴，可有效调节冠心病焦虑、抑郁患者的精神状态。

2.3 *耳穴压豆治疗*

耳穴压豆是中医外治的一种常用方法，通过对相应穴位的揉、捏、按，具有疏通气血、运行经络的功效，从而达到防病治病的目的。韩向莉等[21]基于《灵枢·口问》中“耳者，宗脉之所聚也”理论，并结合耳穴分布现代医学研究的延髓腹外侧区(VLM)是心血管循环系统主要调控中枢的观点，提出选用耳穴压豆的方法，以神门、交感、心、脾、肾、皮质下为主穴来治疗冠心病伴焦虑、抑郁状态的患者，可显著提高患者的依从性，疗效理想。

2.4 *推拿治疗*

推拿具有疏通经络、活血散瘀的功效，是人类与疾病抗争长期实践中的经验总结。张依群[22]在刘开运教授的五经推拿法启发下，对五经推拿法进行改良，在对脾、肝、心、肺、肾经五个腧穴推拿的同时配合整脊法与揉颈法，将改良五经推拿法应用于冠心病伴抑郁患者的临床治疗，以纠正患者五脏阴阳不和之症。治疗后患者情绪稳定，有积极的正反馈作用。

2.5 *穴位贴敷治疗*

穴位贴敷是将传统中医经络理论与药物外治法结合的产物，扩大了药物的主治范围，临床运用广泛，有较好的临床效果。朱天翔[23]将传统针灸和药物治疗相结合，选用益气活血、通络止痛的人参、水蛭、麝香、冰片制成参香丸，选取双侧心俞、厥阴俞、膻中、巨阙作为贴敷穴位，通过对患者 4 周的临床观察，结果显示穴位贴敷能有效改善气虚血瘀型冠心病患者的临床症状、焦虑状态及睡眠障碍。王瑾[24]将当归、丹参、川芎、红花、黄芪、酸枣仁、柏子仁、远志、冰片、薄荷等具有活血化瘀、行气止痛、宁心安神的药物制成膏剂，贴敷于内关、神门、厥阴俞、膻中穴位，血瘀甚者加期门、太冲，痰湿重者加丰隆、阴陵泉，气血虚者加心俞、脾俞、足三里，阴虚重者加太溪、三阴交、肝肾俞，阳虚者加关元、肾俞、腰阳关。配合穴位刺激使药效持续作用于机体，发挥自身的调节功能，临床疗效较好。

2.6 *导引术治疗*

导引术是我国历史悠久的一项运动，具有养形、安寿的作用。《黄帝内经》中就有记载“痿、厥、寒、热”和“息积”可用导引术进行自我调节，现代临床扩大了其适用范围，在临床治病中发挥了重要作用。王瑾[25]根据随机对照研究发现 30～50 岁的冠心病患者通过练习八段锦功法可有效减少负面情绪，提出冠心病合并抑郁症青年患者在西医对症治疗同时，适时辅以八段锦练习，可显著提高患者生活质量。寇兰俊等[26]受传统医学中导引术的“天人合一、形神一体”观念影响，根据中医静心安神、畅调脏腑的理论，自创适合冠心病伴焦虑抑郁患者的寇氏养心导引操，通过揉摩肌肤、拍打穴位，配合四肢的放松伸展运动，具有养心安神、平衡阴阳、畅调气机的功效，达到养心护肾、五脏和合的目的。

2.7 *五行音乐疗法*

《黄帝内经》将五音、五脏与七情理论相结合，对患病的原因进行阐述，提出了“五音疗疾”的观点，为后世五行音乐疗法奠定了基础。李静竹[27]依据患者

临床症状并结合中医五行生克原则，选用角、徵、宫、商、羽为主音辨证配乐，具有安神、解郁的作用，从天人相应的方面适时调节患者的七情、脏腑，使患者达到七情和合、五脏平和、机体阴平阳秘的状态。

2.8 *其他中医疗法*

除了上述治疗方法外，也可以通过其他方法治疗冠心病伴抑郁、焦虑的患者，如沐足。是采用中药温水沐足，在温度的作用下中药充分发挥渗透作用，使药物能够有效被皮肤吸收，具有安神、解郁、宁心之功。陈林榕等[28]认为痰瘀互结是冠心病患者伴抑郁的病机关键，在二陈汤合丹参饮的基础上进行化裁，将丹参 20 g、茯苓 15 g、陈皮 10 g、法半夏 10 g、檀香 6 g、砂仁 6 g、甘草 6 g 煮沸取汁，待温度冷却至 40 ℃时嘱患者行中药沐足治疗，疗效理想。临床实践表明，中药沐足不仅能有效改善患者的胸闷不适症状，还能减轻焦虑状态。

3　结语

目前，心血管病病死率位于我国疾病病死率的第一位，远高于其他疾病，严重损害患者的身心健康。现我国冠心病的患病人数约为 1100 万，患病率处于逐年上升的趋势，心理社会因素已成为冠心病的一项主要危险因素[29-30]。因此，重视冠心病患者的心理状况有着深刻的临床意义。现代医学治疗冠心病伴焦虑、抑郁患者方法较单一，一般在冠心病常规治疗基础上加用抗焦虑抑郁药（黛力新、左洛复等）[31-32]。近年来，中医学者在冠心病伴焦虑、抑郁研究方面取得较大进展，进行了诸多临床研究和探索，中医治疗不良反应更小，安全性高，在改善症状的同时能改善抑郁情绪，能显著提高患者的生活质量，临床疗效好。但中医本身具有的主观性决定了目前尚未有统一的标准来划定冠心病伴焦虑、抑郁的证候分型，且临证选方时经验方和自拟方较多，每项研究包含的病例数量较少，缺少强有力的循证医学证据，尚无完整的治疗评价体系，难以进行大规模临床推广。对此，笔者提出四点建议：首先，希望以后能制定出相应中医指南，进一步明确冠心病伴合并抑郁症证型划分，建立和完善治疗与评价体系；其次，可以将国医大师、名医经验效方在临床进行较大规模的研究，增加入组人数，进行系统性分析；再次，对中医医师进行规范化培训，增加精神心理学方面的相关知识，提高医师的技能水准，准确诊断“双心疾病”，全方位启用“双心门诊”，实现心脏科和心理科两个不同学科融汇交流；最后，合理的运用非药物手段辅助治疗冠心病伴抑郁症患者，全面提高患者的生活质量，“正气存内，邪不可干”，从根本上减少冠心病和抑郁症的发生。笔者相信，随着中医学者的不断探索，中医在治疗冠心病伴焦虑、抑郁方面会创造更多辉煌的成绩。

[参考文献]

[1] 胡大一. 心血管疾病和精神心理障碍的综合管理——“双心医学”模式的探索[J]. 中国临床医生，2006，34(5)：2-3.

[2] 陈韬，姚祖培. 姚祖培教授辨治“双心”疾病经验[J]. 中医药通报，2014，13(1)：35-36.

[3] 王超，王昀，赵海滨. 从中医“双心学说”探析冠心病合并焦虑的论治思路[J]. 环球中医药，2016，9(12)：1476-1478.

[4] 杨璇妹，陈晓虎，史海波. 运用“双心同治”理论治疗冠心病[J]. 中国中医急症，2018，27(1)：97-100.

[5] 李凤娥，王颖，戴玉，等. 刘玉洁教授治疗冠心病介入术后伴抑郁症经验[J]. 中国中医急症，2016，25(1)：72-75.

[6] 李成芳. 中西医结合治疗冠心病心绞痛合并焦虑抑郁症40 例临床观察[J]. 中国民族民间医药，2018，27(12)：118-120.

[7] 颜思阳. 清心莲子饮加减治疗冠心病心绞痛合并抑郁症（气阴两虚证）的临床观察[D]. 武汉：湖南中医药大学，2018.

[8] 张兰凤，王阶，汪振杰. 加味生丹蒌薤四逆方对冠心病抑郁症的临床干预研究[J]. 中国中药杂志，2012，37(20)：3150-3154.

[9] 丁怀莹，王保和. 开郁祛痰活血汤治疗冠心病心绞痛合并抑郁症[J]. 吉林中医药，2019，39(9)：1169-1172.

[10] 孙敬辉. 心悦解郁汤治疗冠心病合并抑郁症的理论及临床疗效研究[D]. 北京：中国中医科学院，2018.

[11] 王颖，王君，郭志，等. 补心气汤治疗冠心病合并抑郁症疗效观察[J]. 河北中医，2017，39(2)：185-189.

[12] 孔栋良. 浅析自拟舒肝解郁汤在冠心病伴抑郁症治疗中的应用[J]. 世界最新医学信息文摘，2016，16(84)：192.

[13] 高雅，沈莉，刘萍，等. 养心安神汤治疗冠心病合并抑郁症的疗效观察[J]. 天津中医药，2014，31(11)：652-655.

[14] 张诗吟，瘳海红. 理气安神通络方治疗冠心病伴焦虑、抑郁患者 36 例[J]. 中国中医药科技，2019，26(5)：798-799.

[15] 王丹，薛长虎. 百乐眠胶囊治疗女性冠心病合并抑郁症

的疗效[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(26):129-130.
[16] 杨倩,孙蓉. 心可舒片治疗冠心病合并抑郁症的“双心”疾病的 Meta 分析[J]. 中草药,2016,47(24):4488-4493.
[17] 王晓棣. 平心忘忧胶囊治疗冠心病合并抑郁症的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2015.
[18] 许丞莹. 基于“形神一体”观的针灸治疗冠心病合并情志病理论研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
[19] 张松亮. 针灸对急性冠状动脉综合征经皮冠状动脉介入后抑郁症患者的影响[D]. 青岛:青岛大学,2015.
[20] 白如鑫,蒋戈利,聂道芳,等. 益气复脉针法在冠心病冠状动脉支架植入术后焦虑、抑郁患者的应用[J]. 解放军医药杂志,2017,29(2):17-19,23.
[21] 韩向莉,娄志杰,邵岩. 耳穴压豆联合痰瘀双解方治疗冠心病(心绞痛)合并抑郁症的临床观察[J]. 天津中医药,2018,35(1):15-19.
[22] 张依群. 五经推拿法配合情志干预对冠心病伴抑郁患者生活质量的影响[J]. 四川中医,2016,34(2):190-193.
[23] 朱天翔. 中药特色制剂“参香丸”穴位贴敷对冠心病稳定型心绞痛及相关焦虑状态的干预研究[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
[24] 王瑾. 穴位贴敷治疗冠心病合并抑郁状态 40 例[J]. 陕西中医,2014,35(5):596-597.
[25] 王瑾. 站式八段锦对中青年冠心病焦虑患者的影响研究[J]. 现代医药卫生,2019,35(17):2687-2689.
[26] 寇兰俊,潘国忠,刘畅,等. 双和散加减联合养心导引操对冠心病合并焦虑、抑郁患者生活质量的影响[J]. 中医杂志,2019,60(1):36-41.
[27] 李静竹. 五行音乐疗法对治疗冠心病患者焦虑及抑郁效果的影响[J]. 当代护士(中旬刊),2015(11):34-35.
[28] 陈林榕,潘红翼,李创鹏,等. 中药沐足对冠心病伴抑郁或(和)焦虑患者的临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(5):700-702.
[29] 胡盛寿,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2018》概要[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-219.
[30] 国家卫生计生委合理用药专家委员会,中国药师协会. 冠心病合理用药指南(第 2 版)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(6):1-130.
[31] 孙喜文,张灿,林秋伟,等. 氟哌噻吨美利曲辛改善经皮冠状动脉介入术后病人的焦虑抑郁及预后[J]. 安徽医药,2017,21(1):147-150.
[32] 范庆华. 急性冠脉综合征 PCI 术后伴抑郁患者左洛复干预的研究[D]. 青岛:青岛大学,2014.

(上接第 805 页)

[11] YAO L,LI J,LI L,et al. Coreopsis tinctoria Nutt ameliorates high glucose-induced renal fibrosis and inflammation via the TGF-β_1/SMADS/AMPK/NF-κB pathways[J]. BMC Complement Altern Med,2019,19(1):14.
[12] CHEUNG V W,XUE B,HERNANDEZ-VALLADARES M,et al. Identification of polyketide inhibitors targeting 3-dehydroquinate dehydratase in the shikimate pathway of enterococcus faecalis[J]. PloS One,2014,9(7):e103598.
[13] 陈瑶,李新霞,李琳琳,等. 两色金鸡菊血清药物化学研究[J]. 新疆医科大学学报,2017,40(4):420-424,432.
[14] 王家妮,明建,田勇,等. 昆仑雪菊茶总黄酮提取及抗氧化活性研究[J]. 食品与机械,2018,34(9):162-166.
[15] 尹蔚萍,夏杰,祁燕,等. 疏肝泻火方对雌性性早熟大鼠血清 IGF-1、GH、BGP 水平的影响[J]. 山东中医药大学学报,2018,42(5):449-451.
[16] 陈新梅,赵元,郭辉. 外翻肠囊法研究氧化苦参碱磷脂复合物的肠吸收特性[J]. 中国现代应用药学,2019,36(8):946-950.
[17] 刘洋,赵洋,于猛,等. 柴胡疏肝散水提取物的肠吸收特性研究[J]. 药物评价研究,2017,40(8):1059-1066.
[18] 孙慧园,王昌权,夏涛,等. 离体外翻肠囊法研究白及提取物中 6 种成分的肠吸收特性[J]. 天然产物研究与开发,2019,31(8):1452-1460.
[19] 王文祥,苏锦松,于猛,等. 外翻肠囊法研究藏族药翼首草肠吸收成分及其吸收特征[J]. 中国中药杂志,2019,44(15):3170-3177.
[20] 师朵芝,李德利,方明月,等. 外翻肠囊法研究金莲花总黄酮的吸收特征[J]. 药物评价研究,2018,41(1):83-87.
[21] 畅静,田莉,张慧慧,等. 离体外翻肠囊法研究安石榴苷的大鼠肠吸收特性[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(24):122-126.
[22] 吴军,翁春梅,刘晓东,等. 外翻肠囊法研究灵仙新苷肠吸收动力学[J]. 中国新药杂志,2014,23(5):601-605.
[23] 李永平,赵学慧,杜文琪,等. 昆仑雪菊水提液对高血压模型大鼠血脂和血压的影响[J]. 西部中医药,2017,30(6):15-17.

山东中医药大学学报 2021 年第 45 卷总目次

·齐鲁丁氏脑科中风系列研究·

肥人多中风病因及致病机制探讨 …… 丁元庆　王　瑾　刘　庆　温　雅　张安玲(1):1
“郁损六经血脉”的中风病机探讨 …… 丁元庆　张安玲(2):149
中风肝阳化风病机缕析 …… 丁元庆　李雪君　于　成　张安玲(3):291
中风多元性与中风病机链相关问题探讨 …… 丁元庆(4):423
建立中风病证结合诊疗防治康复体系考量 …… 丁元庆　陈　哲　李佳静　高振梅(5):571
中风六经辨证论治体系构建 …… 丁元庆(6):719

·论　　著·

◆理论与方法研究

中医系统论基本原理阐释 …… 祝世讷(1):7
高血压病肝阳上亢证宏微观信息融合诊断量表的探索研究及信度、效度测评 …… 李　坤　张传文　朱羽硕　蒋海强(1):22
基于医疗大数据的五运六气禀赋与糖尿病相关性研究 …… 王　莉　吴　波　郭良清　陈晓燕(1):29
从“开阖枢”理论谈三阴三阳经脉的命名规律 …… 李洪海　马月香(1):39
《黄帝内经》胆腑理论发生学研究 …… 许　睿　鲁明源(1):44
基于“木郁达之”论治老年痴呆 …… 赵凰宏　侯俊林　李　宁　詹向红(1):49
真武汤辨治阳虚水泛型儿童抽动障碍探讨 …… 徐向青(1):54
基于《黄帝内经》营卫理论探讨不安腿综合征 …… 李梦珠　鲁明源(1):58
雷火神针产生、发展及适应证探讨 …… 王　星　罗家麒　王和生　刘兰英(1):63
基于脑-肠轴探析肠易激综合征发病机制 …… 周晓凤　王晓妍　曹志群(1):68
以感冒为例论《伤寒论》的传经 …… 孙源梓　车一鸣　李珩玉　张沁园(1):72
从“有故无殒,亦无殒也”论攻补法在肿瘤疾病中的应用 …… 谭兆峰　张传龙　宋永蕾　齐元富(1):77
“项七针”理论基础探析 …… 颜纯淳　毛逸斐　王浩然　贾红玲　卢　岩　张永臣(2):154
《黄帝内经》生命哲学与儒道佛思想的共性分析 …… 王　璇　马玉侠　韩兴军　张其成(2):159
从《黄帝内经》气化理论探析伤寒六经实质与传经 …… 黄德彬　张沁园(2):164
基于体质因素探讨中医药防治亚急性甲状腺炎 …… 周　吉　阴永辉(2):169
张仲景论治项强探析 …… 李传成　邱朝阳　霍　青(2):173
从栀子豉汤探析“火郁发之” …… 张严亓　展照双(2):178
基于“以方测证”论《伤寒论》《金匮要略》辨证论治思维 …… 陈　晖　吕朝晖　廖　柳　侯秋科(2):183
从“目体阴而用阳”探讨目病辨治用药特点 …… 柯玲玲　徐新荣(2):187
《景岳全书》积聚证治探析 …… 沈　琦　朱津丽　贾英杰(2):191
从三焦论治多囊卵巢综合征理论探析 …… 张庆蔚　赵旭涛(2):195
基于黄芪体质探讨糖尿病的防治 …… 阴永辉　周　吉　时吉来　钱秋海　宋振华(3):296
从“肾为胃之关”探讨少阴病三急下证 …… 禚昌红　张道伟　司国民(3):300
结合消渴理论现代发展探讨张景岳消渴诊疗特色 …… 李怡梅　李世倩　黄延芹　崔云竹(3):305
基于健脾法探讨胃癌的病因病机及辨治 …… 鲁晓娜　黄雯洁　舒　鹏(3):309
从“冬伤于寒”与“冬不藏精”再论春温之病因病机 …… 许　光　王加锋　黄德彬　孙源　李少波　王　彬　展照双(3):313
基于顺势思维探讨《黄帝内经》中痈疽的治疗 …… 赵连政　王小平(3):317

王孟英与张仲景论治霍乱比较探析 …… 孟凡滕　宋素花(3):322
经方中生姜的运用规律探析 …… 李　娜　曲　夷(3):326
基于“肺主皮毛”探析汗与肺的相关性 …… 张　星　马月香(3):331
《伤寒论》麻黄升麻汤证脉象发微 …… 马　振　赵凰宏　李发枝　徐江雁(3):336
“精血同源”现代生物学本质理论探析 …… 陈　伟　曹敏玲　管连城　柴艺汇　高　洁　陈云志(4):429
麻黄升麻汤辨治间质性肺疾病探析 …… 毕张扬　张　伟(4):434
“正常高值血压”证候分型及相关脉象特征分析 …… 于　悦　李　冬　马　柯　宋晓宾(4):438
“肝者,罢极之本”新解 …… 张　娟　王小平(4):444
肿瘤脾虚湿浊病机探讨及康莱特注射液作用特点 …… 张潇潇　刘　浩　朱广辉　高瑞珂　李　杰(4):449
基于疾病传变谈新型冠状病毒肺炎与抗疫三方 …… 王　新　冯诗瑶　王诗源(4):454
辛味药药性理论及归经应用 …… 孙坤坤　王加锋(4):458
从脏腑气机升降探讨胸闷变异性哮喘 …… 栗　卿　马加路　陈宪海(5):576
基于“久病入络”探析难治性哮喘的病机演变 …… 张希涛　贾新华(5):581
从瘀论治支气管扩张稳定期 …… 吴梦菁　黄东晖(5):585
基于天文、四季理论新释四方四神汤 …… 项莎特　石天俊　叶含笑(5):590
《素问·刺法论》刺法新解之“调气三法” …… 黄　睿　陈明珠　周文俊　陈兴华　姜传捷　张嘉璧(5):594
从“奇之不去则偶之”探讨经方组方思路 …… 刘庚鑫　张沁园(5):599
从髓论治中风五法 …… 王　静　刘　伟　李　鑫(5):604
从湿论治肾病综合征水肿理论探析 …… 杨　晨　王佳佳　毛心勇　柳诗意　苏晓兰(5):608
人迎气口脉法理论探析及临床应用 …… 周　雪　滕　晶　康　晨　李秋辰(5):611
论治髓当阴阳双补 …… 郭大千　刘　伟　张国丽　刘敬军(5):616
从“久病入络”理论辨治子宫腺肌病探微
…… 王　新　王雁飞　刁翰林　刘　双　张绪丹　宁　婕　张毅然　师　伟(6):729
基于“气络”“血络”理论探析肺小血管炎病机与治则 …… 毕张扬　黄丽娜　张　伟(6):733
烦躁焦虑状态中风辨治探讨 …… 刘晓彤　丁　晓　齐向华　滕　晶(6):738
经方中黄连配伍应用规律研究 …… 任　玄　曲　夷(6):742
《金匮要略》浮脉探析 …… 汪　森　吕翠霞(6):748
从伏邪学说辨治宫腔粘连思路 …… 苏　娜　齐英华　张建伟(6):752
慢性胃炎中医诊疗共识变化分析 …… 祖国秀　黄海量(6):757
从《温疫论》探析新型冠状病毒肺炎治疗 …… 宋美君　张　恒　张葆青(6):762
从“肺肾相生”探究老年人新型冠状病毒肺炎防治及预后
…… 王俊蕾　张成博　罗光芝　李京坤　徐常珂　王　宁　马　婷(6):766
阳气与新型冠状病毒肺炎相关性探析 …… 孙佳文　罗光伟　马作峰(6):771

◆数据挖掘研究

基于网络药理学研究三棱-莪术药对治疗肝细胞癌的作用机制
…… 张泽鑫　李冰冰　覃献锋　李　菁　钟　崇　林丽珠(1):81
辛开苦降法治疗肠易激综合征 Meta 分析 …… 李一桐　王月娇　宋　瑶　尤　佳　汪红兵(1):90
《伤寒杂病论》黄芩配伍应用规律探析 …… 卢成远　徐　捷　张沁园(1):99
穴位埋线治疗哮喘选穴规律分析 …… 刘城鑫　卢以茜　余润佳　吴　鹏　施妙璇　詹少锋　刘小虹(1):105
基于网络药理学的黄芪桂枝五物汤治疗胃溃疡功效研究与初步验证
…… 陈　婷　王　伟　刘维菊　曹志群　王云鹏　姜　璐　薛　晔　胡冬青　李玲玲(2):199
基于网络药理学的苏叶黄连汤治疗慢性肾衰竭机制研究 …… 王泽鹏　张法荣(2):209
二仙汤治疗卵巢早衰作用网络与机制研究 …… 高　歌　刘金星(2):217
消炎膏外用干预血栓性浅静脉炎作用机制网络药理学研究 …… 王玉涛　庞　雪　李安举(2):227
中西医结合治疗亚急性甲状腺炎网状 Meta 分析 …… 骆　孟　曾　海　赵　玲(2):235
基于网络药理学探讨防己黄芪汤治疗慢性心力衰竭的潜在机制 …… 范吉林　朱婷婷　张世亮(3):340

基于数据挖掘探析针灸治疗经行头痛的选穴规律 …… 于　艺　姜润成　马春丽　迟倩慧　张　蕾　刘　颖(3):347
活血消异方治疗子宫内膜异位症网络药理学研究 …… 刘　哲　赵瑞华(3):354
金元四大家治疗消渴用药规律探析 …… 武子健　王　丽　张仁国(3):362
中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎文献分析
…… 李亚萍　崔　文　刘金星　张加英　刘银银　周可栋　顾云铃　李晓萌(3):368
芪莲舒痞方治疗慢性萎缩性胃炎的网络药理学研究
…… 陈　婷　王　伟　王永森　张　新　王晓妍　赵玉洁　周晓凤　卢美琪　曹志群(4):462
白花蛇舌草-半枝莲药对治疗非小细胞肺癌的网络药理学研究 …… 逄雪梦　郑　心(4):474
基于数据挖掘探讨内服中药治疗成人重症肺炎组方规律 …… 李金桐　刘雪寒　张亚楠　晏　军(4):481
中医药治疗阳虚水泛证慢性心力衰竭用药规律分析 …… 赵　雪　戴国华　姚久秀　蔡贞浩　张嘉禛(4):487
《临证指南医案》湿热证医案辨治特色分析 …… 沙　颖　呼兴华　许建秦　丁　辉(4):494
《温病条辨》护阳方药研究 …… 孙美灵　翟　珂　张义敏　张思超(4):499
经方中栝楼实和栝楼根应用规律探析 …… 李　涛　曲　夷(4):505
《医学衷中参西录》中当归应用特色探析 …… 谢奕霖　翁家俊(4):511
李兰治疗不寐用药规律分析 …… 廖前花(4):518
中药复方治疗结缔组织病相关间质性肺病的用药规律 …… 冯　波　陆定其　胡文秀　王新昌(5):619
基于 CiteSpace 的银翘散相关研究分析 …… 韩文兵　雷　敏　李玉峰　王双玲(5):626
中药复方治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁的用药规律 …… 戴冠冕　俞正秋　冯　思　程　岭　蔡宛如(5):633
基于《中华医典》探讨清代医家治疗哮喘的用药规律 …… 陈梦琦　劳慧敏　张桂菊　单士喆(5):640
基于国医大师周仲瑛临证医案的交泰丸集内关联解析 …… 夏　娟　赵智强(5):646
运用层次分析法与德尔菲法进行扩张型心肌病中医病因及危险因素初步调查
…… 梁志恒　李运伦　张　磊　魏秀娟(6):776
中医药治疗慢性心力衰竭疗效评价指标文献分析 …… 姚久秀　戴国华　赵　雪(6):782
韩雪治疗急性期大叶性肺炎用药规律研究 …… 潘丹萍　李前前(6):788
中药复方治疗糖皮质激素性骨质疏松症用药规律分析 …… 陈天鹏　陈　琪　丰　杰　刘　康　史晓林(6):793
◆实验研究
沉香片剂小鼠口鼻吸入给药抗焦虑和催眠功效实验研究
…… 侯金良　张媛媛　张　浩　耿希文　李自发　齐冬梅　邓华亮　魏　盛(1):113
人参二醇型皂苷抑制肝癌细胞转移体内外实验研究 …… 郑文秀　何梦娇　王　娜　顾正位　韩春超(2):243
黄芪丹参及其有效成分配伍对动脉粥样硬化模型 ApoE$^{-/-}$小鼠肝脏代谢影响的组学研究
…… 孔祥琳　李运伦　阚东方　吕　琴　裴　可　宋宁宁　武继彪(3):372
扶正解毒化瘀方对 MDRPA 感染肺炎大鼠血清炎症细胞因子水平的影响
…… 王玉婷　王成祥　赵世同　徐红日　程　森　姚兴伟(3):380
雄蜂蛹醇提物对小鼠抗运动性疲劳影响的实验研究 …… 禹继洋　盛华刚(3):384
基于网络药理学和代谢组学探讨滋阴安神方治疗失眠作用机制
…… 陈　聪　谷文超　徐　林　李　哲　林艳华　王　欣　冯　玉　宋咏梅(4):524
电针对带状疱疹后神经痛大鼠星形胶质细胞及 NO/iNOS 转导通路的影响
…… 姜开洋　董莉丽　王艳荣　杨　旭(4):533
姜黄素调控 mTOR 信号通路对淋巴瘤细胞 DOHH-2 增殖和凋亡的作用研究
…… 宋君君　李小雨　秦福丽　石丽芳　郭志强　雷宁静(5):653
电针耳穴对断奶前母本隔离模型小鼠催产素受体表达及情绪的影响
…… 亢恺雯　乔海法　刘　奇　王　渊　李永丰　王　强　袁　伟(5):659
肾阴虚至肾阳虚状态变化的实验研究 …… 郑清阁　赵竟业　杨菁华　张晓晨　容　蓉　杨　勇(5):666
雪菊水提物对小鼠肠道形态结构的影响及马里苷在大鼠体内肠吸收特性研究
…… 徐爱萍　薛文静　陈新梅　赵　元　程　伟(6):799
基于谱效关系探讨莱菔子促进肠运动活性成分 …… 代孟孟　张　茜　能纪娟　朱立俏　盛华刚(6):806

◆中药研究
HPLC 法比较 4 种醋香附中黄酮类成分含量研究 …… 宋　晓　袁　芮　许晶晶　张　超　张学兰　孙秀梅(1):120
番泻叶和大青叶药材的荧光鉴别 …… 王鑫瑞　冯　帅　李　峰(1):125
UPLC 同时测定不同粒径银翘散中 8 种成分含量 …… 徐　林　宋　健　冯　玉　张会敏(2):249
酸味中药的味、成分及功用关联性研究 …… 周祥禄　王加锋　陈乐乐　陈曙光　李先强(2):256
舒活搽剂活性成分 GC-MS 分析及药效物质基础初探 …… 张　宁　郭承军　王爱华　田雨晴　包华音(2):264
皂荚植株开花特性观察及分析 …… 王　蕾　刘震营　周　颖　刘　谦　张永清(3):388
DNA 条形码技术用于中药制剂中鸡内金鉴定的应用研究
…… 熊乐文　房凯丽　刘　帅　赵宏伟　王彦予　张龙霏(3):393
基于一测多评法同时测定乌发丸中 7 种成分的含量 …… 徐　静　任坤瑾　何胜利(3):400
基于多成分溶出和生物效价关联的川芎抗氧化药效物质研究 …… 张欣欣　管西芹　王　婕　贺吉香　毛近隆(4):540
中药材黄曲霉毒素污染与防控 …… 刘震营　张永清(4):547
山楂与野山楂的化学成分对比研究 …… 王文越　吕　琴　李珩玉　李万深　滕佳林(5):672
雄黄防治瘟疫探析 …… 李俊圻　朱　姝　刘红燕　王　媛　吕颖玉　王　盈(5):680
基于网络药理学探讨补中益气汤对新型冠状病毒肺炎恢复期的作用机制 …… 尹燕燕　岳昭娣　丁　懿　于少泓(5):685
基于网络药理学探讨自拟桑蚕颗粒治疗 2 型糖尿病的作用机制 …… 刘梦阳　刘征堂(5):695
中华抱茎蓼中(+)-Afzelechin 和(−)-Afzelechin 的分离鉴定及抗凝活性测定
…… 蔡　佳　赵　凡　严　晟　李　漓　贺卫和　周小江　许光明(6):816
石首鱼药材及其易混品的红外光谱鉴别 …… 张童童　王百龙　李高燕　周凤琴　郭庆梅　王长云　孙稚颖(6):821
山东省滨州市滨城区盐碱地药用植物分布及开发利用 …… 郭瑞齐　管仁伟　蒋　丽　路俊仙　王　萌　林慧彬(6):826
·文献研究·
老官山医简《诸病》病名考释四则 …… 罗宝珍(1):133
疫病背景下的古代山东医家 …… 张　蕾(1):138
视域交融下的《老子》《黄帝内经》互诠——以《老子》第 59 章为主线 …… 臧守虎　李　爽　管雅雯　吴素芹(2):271
《食医心鉴》影响探析 …… 孟　玺　季　强　杨金萍(3):409
《黄帝内经》“方”之义表征的中医药发展 …… 臧守虎　徐胤聪(6):831
·综　　述·
溃疡性结肠炎病因病机及治疗进展 …… 刘　峰　刘　林　王垂杰(1):143
雾霾对呼吸系统影响与白及治疗呼吸系统疾病研究进展 …… 李伟平　丁志山(2):276
宣白承气汤治疗肺系疾病研究进展 …… 包春秀　姜永红(2):280
痞满辨治研究概况 …… 刘雪娇　鲁明源(2):285
NLRP3 炎症小体与哮喘的关系及中医药调控作用概述 …… 付艳缇　昝杰彧　解　玉(3):413
经典名方调治慢病虚劳及膏方应用概述 …… 郑　涵　杜颖初　侯冠群　鲁明源(3):418
针灸调理胃肠治疗癫狂理论概述 …… 欧林宏　张万里　乔英杰　李华东(4):554
中医药干预 TLR4/MyD88/NF-κB 通路治疗溃疡性结肠炎研究综述
…… 王包晟　吴本升　蒋　峰　刘慧泽　段正兰　周　青　施国平　张　丹　陈玉根(4):559
桂枝龙骨牡蛎汤临床研究进展 …… 张　玲　王修琪　李　璐(4):566
针灸效应机制中外泌体的研究进展 …… 匡泓俊　黄文豪　李星慧　方　闯　包成通　牛子青　钟　峰(5):707
黄芪化学成分治疗帕金森病的实验研究进展 …… 王开达　王兴臣(5):712
益气活血法治疗糖尿病周围神经病变临床应用概述
…… 陈　强　田娟娟　周欣欣　梁志敏　石玉士　刘建春　郭文娟　尉杰忠　马存根　张红珍(6):837
高血压病与子宫肌瘤相关性中西医研究进展 …… 张凌霄　李运伦　张　磊　张延宇　于　杰(6):842
中医从“双心”理论治疗冠状动脉粥样硬化性心脏病伴焦虑、抑郁研究概况 …… 徐茂青　玄　进　徐　唱　吴逸南(6):849

山东中医药大学学报 2021 年第 45 卷卷终

山东中医药大学学报

中国知网全文收录期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》收录期刊
《中文科技期刊数据库》收录期刊
《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊
“万方数据——数字化期刊群”收录期刊
《中国期刊全文数据库》收录期刊
《中国期刊网》收录期刊
《中国生物学文献数据库》收录期刊
《中国生物医学文摘光盘数据库》收录期刊
《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
《国家科技学术期刊开放平台》收录期刊
《中国科技资料目录·医药卫生》收录期刊
《中国科技资料目录·中草药》收录期刊
《中国医学文摘·中医》收录期刊
《中国药学文摘》收录期刊
《全国报刊索引》(自然技术版)收录期刊
《中国报刊订阅指南信息库》收录期刊

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

山东中医药大学校园文化长廊（李广华/摄影）

山东中医药大学学报

（公开发行）

1977年2月创刊 双月刊

2021年11月第45卷第6期（总第253期）

主　　管　山东省教育厅

主　　办　山东中医药大学

编辑出版　《山东中医药大学学报》编辑部

（济南市长清区大学路4655号山东中医药大学）

邮政编码 250355

电话(0531)89628059,89628058

主　　编　武继彪

副 主 编　高树中　王振国

执行主编　李晓丽

执行副主编　马　莉

印　　刷　济南浪宇印刷有限公司

发　　行　国内　济南市邮局

国外　中国国际图书贸易集团有限公司

（北京399信箱）

订　　阅　全国各地邮局

网　　址　sdyx.chinajournal.net.cn

投稿地址　http://sdyx.chinajournal.net.cn

中国标准连续出版物号 ISSN 1007-659X / CN 37-1279/R

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Started in Feb.1977, Bimonthly

Nov. 2021 Vol.45 No.6(Total No.253)

Responsible Institution　Shandong Provincial Education Department

Sponsor　Shandong University of Traditional Chinese Medicine

Edited and Published by　Editorial Office, Journal of Shandong University of Traditional Chinese Medicine (No.4655 Daxue Road, Changqing District, Jinan, China, Shandong University of Traditional Chinese Medicine)

Post-code 250355

Tel (0531) 89628059

Chief Editor　WU Jibiao

Associate Editor　GAO Shuzhong, WANG Zhenguo

Executive Editor　LI Xiaoli

Associate Executive Editor　MA Li

Printed by　Jinan Langyu Printing Co.,Ltd.

Distributed by　Domestic: Jinan Post Office

Abroad: China International Book Trading Corporation (P.O.Box 399, Beijing, P.R.China)

Subscription　Post Offices all over P.R.China

鲁广发登字3700005019号　2021年11月20日出版　国内代号24-023　国外代号BM518　国内定价12.00元