

山东中医药大学学报

SHANDONG ZHONGYIYAO DAXUE XUEBAO

2025年7月

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

第49卷第4期

目次

齐鲁丁氏脑科中风防治研究

中风发病之慢病共病病因病机探讨..... 李佳静 丁元庆(405)

系统辨证脉学研究

基于“脉-态”分析越鞠丸加减治疗心理紊乱状态..... 李梦凡 衣云昊 滕晶(411)

论著

◆理论与方法研究

基于“脏腑别通”理论辨治勃起功能障碍..... 方敦林 胡万春 刘通 张畅畅 彭鹏鹏 周梅芝 张俊杰 刘星(417)
从肺络及“畅络调神”理论辨治慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁

..... 寇育乐 宁博 谭曦舒 贺宏伟 史捷 陈方园 赵明君(424)

基于血脉理论探讨下肢动脉硬化闭塞症辨治..... 许永楷 温雅 刘政(431)

基于“中和”理论探析抑郁症..... 张晶 房振兴 胡安鑫 努尔买买提·木依丁(436)

《脾胃论》“自汗”证“始为热中”“终传寒中”探讨..... 仇玉平(441)

从《温疫论》“营卫-膜原-胃家”系统探析疫病辨治..... 林元媛 孟之舟 涂钰莹 郑蓉蓉 钟明升 刘果(446)

基于“经-穴-脏”探讨握固改善失眠的思路..... 余雪 王新志 孙永康 曹梦启 刘向哲 杨海燕(451)

从“虚气留滞”论治过敏性疾病..... 武文军 秦娜娜 胡锦涛 石岩 崔建春(456)

基于数据挖掘探讨银翘散现代临床应用规律..... 余新波 刘城鑫 蓝婉宁 江勇 詹少锋(461)

◆实验研究

基于网络药理学、分子对接和动物实验相结合策略探究芫花治疗非酒精性脂肪性肝病的分子机制

..... 赵灿 曲迪 赵静玉 张悦 焦宇 李光 张宁(469)

人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞线粒体能量代谢的影响..... 高薇涵 孙煜 邓金兰 李洁(481)

◆中药研究

藏药五脉绿绒蒿不同组织部位4种成分与化学元素质量分数比较及相关性分析

..... 刘红燕 郑晓华 张美 徐智玮 徐立军 格桑文灯 米玛潘多(493)

香附多糖的提取纯化及免疫活性研究..... 邓碧琦 郑真 陈雪梅 朱立俏 盛华刚(503)

基于UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS的芪蛭益肾胶囊化学成分及入血成分分析

..... 刘欣 张永清 商桂春 张传香 王迪 聂伟 付义成 崔志明 刘玉红(513)

文献研究

文物视域下扁鹊文化探析..... 邹宇轩 王欣仪 赵玉 熊益亮(521)

《说文解字注》涉医文献整理研究..... 刘芳 张树剑(528)

综述

健脾法治疗慢传输型便秘肠屏障损伤研究概述..... 唐钰雯 苏漫 易飞扬 刘萌 朱阳阳 唐学贵(533)

中药多酚类成分通过NF-κB信号通路干预肺炎机制研究进展

..... 嵇钰骞 姚燕子 孙梦莹 王晴阳 刘瑞娟(539)

信息

山东中医药大学科研团队介绍..... (封二)

[期刊基本参数]CN37-1279/R*1977*b*A4*144*zh*P*¥12.00*800*20*2025-07

本期责任编辑、外文编辑 胡春雨

**JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE**

Jul. 2025

Vol.49, No.4

CONTENTS

- Exploration of Etiology and Pathogenesis of Chronic Disease Multimorbidity in Stroke..... LI Jiajing, DING Yuanqing(405)
- Analysis of Modified Yueju Pills(越鞠丸) in Treatment of Psychological Disorders Based on “Pulse-State”
..... LI Mengfan, YI Yunhao, TENG Jing(411)
- Syndrome Differentiation and Treatment of Erectile Dysfunction Based on Theory of “Zang-Fu Organs Extraordinary
Connection”..... FANG Dunlin, HU Wanchun, LIU Tong,
ZHANG Changchang, PENG Pengpeng, ZHOU Meizhi, ZHANG Junjie, LIU Xing(417)
- Syndrome Differentiation and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Anxiety and
Depression from Theories of Lung Meridians and “Smoothing Collaterals and Regulating Spirit”
..... KOU Yule, NING Bo, TAN Xishu, HE Hongwei, SHI Jie, CHEN Fangyuan, ZHAO Mingjun(424)
- Syndrome Differentiation and Treatment of Lower Extremity Arterial Occlusive Disease Based on Theory of Blood Vessel
..... XU Yongkai, WEN Ya, LIU Zheng(431)
- Analysis of Depression Based on Theory of “Harmony”..... ZHANG Jing, FANG Zhenxing, HU Anxin, Nurmamat Muydin(436)
- Exploration on “Spontaneous Sweating” Syndrome in *Treatise on Spleen and Stomach*: “Initially Heat in the Middle” and
“Ultimately Cold in the Middle”..... QIU Yuping(441)
- Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Epidemic Diseases from System of “Nutrient Qi and Defensive
Qi-Membrane Source-Stomach” in *Treatise on Warm-Epidemic Diseases*
..... LIN Yuanyuan, MENG Zhizhou, TU Yuying, ZHENG Rongrong, ZHONG Mingsheng, LIU Guo(446)
- Ideas on Wogu in Improvement of Insomnia Based on “Meridians-Acupoints-Zang Organs”
..... YU Xue, WANG Xinzhi, SUN Yongkang, CAO Mengqi, LIU Xiangzhe, YANG Haiyan(451)
- Treatment of Allergic Diseases from “Stagnation of Deficient Qi”
..... WU Wenjun, QIN Nana, HU Jinhao, SHI Yan, CUI Jianchun(456)
- Exploration of Modern Clinical Application Regularities of Yinqiao Powder(银翘散) Based on Data Mining
..... YU Xinbo, LIU Chengxin, LAN Wanning, JIANG Yong, ZHAN Shaofeng(461)
- Exploration of Molecular Mechanism of Yuanhua(Genkwa Flos) in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based
on Combined Strategy of Network Pharmacology, Molecular Docking and Animal Experiments
..... ZHAO Can, QU Di, ZHAO Jingyu, ZHANG Yue, JIAO Yu, LI Guang, ZHANG Ning(469)
- Effects of Renshen(Ginseng Radix et Rhizoma)-Sanqi(Notoginseng Radix et Rhizoma) on Mitochondrial Energy
Metabolism in Hypoxia/Reoxygenation-Induced HL-1 Cardiomyocytes..... GAO Weihuan, SUN Yu, DENG Jinlan, LI Jie(481)
- Comparison and Correlation Analysis of Mass Fractions of Four Pigment Components and Chemical Elements in Different
Tissues of Tibetan Medicine *Meconopsis Quintuplinervia* Regel.
..... LIU Hongyan, ZHENG Xiaohua, ZHANG Mei, XU Zhiwei, XU Lijun, Gesangwendeng, Mimapanduo(493)
- Study on Extraction, Purification and Immunological Activity of Polysaccharides from Xiangfu(Cyperus Rhizoma)
..... DENG Biqi, ZHENG Zhen, CHEN Xuemei, ZHU Liqiao, SHENG Huagang(503)
- Analysis of Chemical Components and Blood-Entering Components of Qizhi Yishen Capsule(芪蛭益肾胶囊) Based on
UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS..... LIU Xin, ZHANG Yongqing, SHANG Guichun,
ZHANG Chuanxiang, WANG Di, NIE Wei, FU Yicheng, CUI Zhiming, LIU Yuhong(513)
- Analysis of Bian Que Culture from Perspective of Cultural Relics
..... ZOU Yuxuan, WANG Xinyi, ZHAO Yu, XIONG Yiliang(521)
- Study on Compilation of Medical-Related Literature in *Annotations on Origin of Chinese Characters*
..... LIU Fang, ZHANG Shujian(528)
- Overview of Research on Spleen-Invigorating Method in Treatment of Intestinal Barrier Injury in Slow Transit Constipation
..... TANG Yuwen, SU Man, YI Feiyang, LIU Meng, ZHU Yangyang, TANG Xuegui(533)
- Research Progress on Mechanism of Polyphenols of Chinese Medicinals in Intervening Pneumonia Through NF-κB
Signaling Pathway..... JI Yuqian, YAO Yan, YU Yang, SUN Mengxuan, WANG Qingyang, LIU Ruijuan(539)

◆ 齐鲁丁氏脑科中风防治研究 ◆

中风发病之慢病共病病因病机探讨

李佳静¹, 丁元庆²

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

[摘要] 慢病共病是引发中风的重要因素之一, 探讨其发病机制对防治中风具有指导价值。提出营卫失常是慢病共病的核心病机, 涉及饮食失节、劳逸失调、情志异常、年高体虚等致病因素, 导致脏腑气化失司、气血失调, 进而痰浊瘀血内生, 累及血脉。多脏同病与六经受损是慢病共病发展关键, 最终引发泛血管疾病, 尤以心脑血管损伤为甚, 其中髓毁神伤则会导致中风等严重结局。治疗强调慢病共病的复杂性及早期干预的重要性, 提出立足全生命周期, 以整体观为主导, 以调和营卫、通络护脉为基本原则, 从而为全生命周期防治中风提供理论依据。

[关键词] 慢病共病; 营卫失常; 中风发病; 中风预防; 通调营卫; 调气护脉

[中图分类号] R255.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0405-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.001

Exploration of Etiology and Pathogenesis of Chronic Disease Multimorbidity in Stroke

LI Jiajing¹, DING Yuanqing²

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

Abstract Chronic disease multimorbidity is one of the important factors leading to stroke. Exploring its pathogenesis has guiding value for the prevention and treatment of stroke. This article proposes that disharmony between nutrient qi and defensive qi serves as the core pathogenesis of chronic disease multimorbidity, involving pathogenic factors such as improper diet, overstrain and lack of physical exercise, abnormal emotions, and physical weakness due to old age, etc. These factors lead to the dysfunction of visceral qi transformation and the imbalance of qi and blood, resulting in endogenous phlegm-turbidity and blood stasis,

which affect the blood vessels. The coexistence of multiple visceral diseases and the impairment of the six meridians are the key to the development of chronic comorbidities, which eventually lead to pan-vascular diseases, especially severe damage to the heart and brain. Among them, the damage of the marrow and spirit may induce severe outcomes such as stroke. The treatment strategy emphasizes the complexity of chronic disease multimorbidity

[收稿日期] 2025-04-17

[基金项目] 丁元庆全国名老中医药专家传承工作室建设项目(批文号: 国中医药人教函[2022]75号); 齐鲁医派中医药特色技术推广项目(批文号: 鲁卫函[2021]45号); 2022年度齐鲁医派中医学学术流派传承项目(批文号: 鲁卫函[2022]45号)

[作者简介] 李佳静, 主治医师, 主要从事中医经典理论与临床研究。

[通信作者] 丁元庆, 教授, 主要从事中医经典传承与临床研究。邮箱: dingtcm@126.com。

and early intervention, advocating a holistic life-cycle approach, guided by the holistic view, the principles of harmonizing nutrient qi and defensive qi, dredging collaterals, and protecting vessels, so as to provide a theoretical basis for the prevention and treatment of stroke throughout the life cycle.

Keywords chronic disease multimorbidity; disharmony between nutrient qi and defensive qi; stroke pathogenesis; stroke prevention; harmonizing nutrient qi and defensive qi; regulating qi and protecting vessels

慢性非传染性疾病(NCDs)又称慢性疾病(以下简称慢病),是非特指的一类病因复杂、起病隐匿、迁延不愈、进展缓慢的疾病总称^[1],涵盖心血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等主要病种,其共病状态指个体同时罹患2种及以上慢病。全球约有1.7亿人存在慢病共病,我国老年群体患病率超50.0%,其中40.7%伴发抑郁症状^[2]。随着人口老龄化加剧,慢病共病呈现年轻化、复杂化趋势,将形成严峻的健康与经济双重负担^[3]。中风作为全球第二大死亡原因和致残首因,其致死率与致残率分别高达19.5%和70.0%,且我国中风发病率以8.7%的年增速持续攀升,已成为重大公共卫生问题。研究表明,近90.0%的脑血管病患者存在共病问题,慢病共病作为中风的重要危险因素,其病理叠加效应显著加剧脑血管事件发生,且共病越多预后越差^[4]。因此,加强对慢病共病的中医认识,进一步强化病机理论研究,深入探究其与中风发病相关机制,对防治中风具有重要意义。

1 常见病因

不良生活方式是慢病共病发生的主要危险因素,主要涉及饮食、运动、睡眠、情绪、精神、压力等方面。

1.1 饮食失节

饮食化生营卫,营卫营养周身。肥甘厚味、食量增多,营养过剩,导致体质量增加、引发肥胖。研究认为,饮食过多,营卫生化旺盛,膏脂凝滞结聚,壅塞气机,以致卫气失常,产生膏人、脂人、肉人等超重肥胖体型^[5]。肥胖者多因饮食不节,食积浊滞,伤营损卫,渐致痰湿热瘀诸邪内生,构成中风发病基础。

饮食过少,化源不足,营卫衰少,血脉不充,气化失司,脏腑百骸皆失所养,是发生机体衰弱、肌肉衰减的重要基础。卫外力弱,虚处留邪,易生痰浊、水饮、瘀血,郁久可蕴热,正虚邪结积渐加重,终则损伤血脉引发中风。研究表明,不吃早餐可导致众多心

脑血管危险因素,如肥胖、高血压、代谢综合征等^[6]。

饮食生冷,中阳不振,寒饮内停,气化不利,血脉凝滞,营卫生化之机被遏;饮食辛热,耗灼营阴,以致营恋卫盛,阳亢化风上扰;饮食过咸,骨气劳伤,血脉受损,气化失常,终可发为中风。

饮食失节以致气郁、食积、痰湿、痰热内生,久则损阴伤阳,正虚邪结,成为慢病共病以及中风发生的基本病理因素。

1.2 劳动减少

劳作与运动是必须的生命活动。劳则气耗,气源自营卫,饮食化生营卫,劳作消耗营卫。若劳作不足,气不得耗,蕴积而化生膏脂,内热壅滞,气机不畅,卫气失常,日久导致超重、肥胖,进而发为消渴、中风^[7-8]。

1.3 寤寐异常

寤寐是生命活动的两种不同状态,营卫消长出入是寤寐发生的内在机制。昼寤夜寐,阴阳消长,以营卫为运用。营卫循行是昼夜阴阳消长、寤寐之基础。研究表明,睡眠失常,可致肥胖^[9-10]。不良生活方式干扰营卫运行,影响睡眠,致阴阳失衡,营卫出入消长失调,卫气失常,脏腑气化不利,纳化失运,精气浊结,引发肥胖。且营卫失和,神机受损,脉受其害,终损血压^[11]。而肥胖、血压损害皆为慢病共病发病的重要危险因素。

1.4 情志失调

情志产生于脏腑,以气化为用。气化根在脏腑,用在营卫。《素问·阴阳应象大论》曰:“人有五脏化五气,以生喜怒悲忧恐。”情志失调,气机失常,既可致营卫失和,又可影响饮食,或暴饮暴食,食量增多,发为肥胖;若情志所伤,亦可影响睡眠,睡眠障碍,损害营卫运行;五志失和,神机受损,心失所主,脉受其累,以致血压不稳;肝气不舒,气机郁滞,郁生百病。

1.5 年老体虚

随着增龄,慢病逐渐增多,故老年人是受慢病共病危害的主要人群^[12-13]。增龄脏腑功能减退,气化

失常,营卫生化失和。《存存斋医话稿》曰:“营卫之气,出入脏腑,流布经络,本生于谷,复消磨其谷。营卫非谷不能充,谷非营卫不能化。”水谷赖卫气蒸化腐熟,推动布散,增龄体衰,体质量增长,肌肉衰减,根在营卫羸弱,卫气不行,脏腑失濡,生化失常,筋骨肌肉血脉失养;同时,脾肾亏虚,痰湿水液内生,正虚邪结,浊郁为害,成为慢病共病发生的重要病理基础。

1.6 性别因素

慢病发病存在一定的性别差异^[14],多项研究表明,女性人群慢病共病的患病率高于男性^[15-16]。男性受不良生活方式影响居多,诸如吸烟、饮酒、饮食不节等,致营阴亏虚,卫气失常,火热灼脉,痰浊瘀血内生,形成肥胖、脉积,久而影响血糖、血压^[17],终可发为中风。女性除经带胎产等因素影响外,常因劳作相对较少,卫气消耗减,积久成脂,导致肥胖,进而引发消渴;或易受情志刺激,所欲不遂,损伤气机,累及营卫,营虚卫伐,出现月经失调,或致体胖、多囊等;绝经后肝肾渐虚,阴血不足,阴虚血瘀,阴虚风动渐次而生,中风遂至。

1.7 药物损伤

慢病用药日久,部分药物或可影响脏腑气化。药物有补偏救弊之用,若用之不当,势必损害脏腑气机,妨碍气化,引发慢病。如长期激素治疗,导致体质量增加,进而肥胖;使用抗精神病药物等,或可致脏腑气机损伤,气化失常,营卫失和,久则导致肥胖。宿病在身,加之久胖入络,膏脂聚集,日久积热化火,致络脉气滞、络脉细急、络脉损伤、络息成积,脏腑气化失常,损精耗髓,神机失用,以致慢病发病^[18]。

慢病发病及其共病往往是一个漫长过程,或由多种病因并存以致营卫失常,脏腑气化失司,气机失调,正虚邪结,损脏腑,伤血脉,从而引发中风。

2 病机认识

2.1 脏腑损伤,气机失调,气结郁生

脏腑受损,气机失调,气化失常是慢病共病的基本病机。气机失调,郁结而变生痰、火(热)、食、湿、瘀血诸郁。《丹溪心法》:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。”气机郁结,诸郁遂生,诸郁伤脏腑、损百脉,危机内伏。

2.2 营卫失和,诸病互损,病涉六经

营卫失和,脏腑制化失常,是慢病共病发生的内

在机制。营卫通达周身,脏腑互为生克制化,脏腑失和,营卫受损,卫外不固,邪气干犯,或邪自内起,诸病因生。慢病互为影响,由一脏气机失常、气化失司,而逐渐累及多脏。故《金匱要略》曰“见肝之病,知肝传脾”,六经产生营卫气血,藏精泻浊。营卫气血皆在六经范畴,其气化活动由元神调控。人体经络属脏腑,六经血脉贯通,营卫气血运行其间,生化攸关,营卫失和,必六经受病^[19]。

2.3 正虚邪结,因虚致实,邪结通脉

久病、年老、劳损等皆能损伤正气,正虚不化,邪气因生,气郁、痰、湿、瘀、浊等诸邪内结,邪正交争,正虚邪结是慢病共病过程的基本矛盾。气虚则血瘀、痰结、阴火遂生;阴虚则内热、痰阻、血瘀并存,进而发展为高血糖、高血脂、高尿酸等,甚至火旺阳亢,内风动越。气虚火灼,腠理不固,血脉损伤,痰浊瘀血沉遁血脉,形成脉积^[17],若诸多经脉同时受损,可发生泛血管疾病^[20-21]。

故多脏同病,损及血脉,病见周身,皆属于六经范畴。六经受邪,多脏同病,损及营卫,邪气内生,正虚邪结,损伤血脉。邪结六经,形成多发的血脉损伤,便是形成“泛血管疾病”的发病机制。

慢病发病,病位多只起于一脏,及其日久,由一脏病变渐及于他脏,进而引发多脏同病。不同的脏腑病变,所致的慢病有别。病变脏腑增多,病机日趋复杂,病位便会由一病而渐生多病。如从超重到肥胖,同时发生高脂血症,进而可以发生糖尿病,也可能引发高血压,或先后发生高血压、糖尿病;诸病日久,损伤血脉,引发胸痹、中风等;或损及肾脏,引发水肿,甚至发生癃闭、关格。体胖形丰,壅滞气道,妨碍呼吸,发生睡眠呼吸暂停低通气综合征等。病由一脏渐及诸脏,终则遍涉六经血脉营卫。

2.4 血脉病变,损心及脑,引发胸痹、中风诸病

血脉病变是慢病共病的共同转归,是影响慢病共病预后的核心要素。脉行气血,散络周身。脏腑损伤,营卫失常,气血失和,血脉受损,随处为病,且因人而异。诸如损心、损脑、损肾、损肢节、损胃肠、损肺、损目、损耳等。

血脉病变,易损心脑。六经之血脉皆上行于脑,其主在心。心脉受损,心律失常,血脉因之失于和利,瘀血侵犯脑脉,脑脉病变,发生中风。六经血脉损伤,脑脉痹阻或血溢脑脉之外,是发生脑血管病的

基本病机。

2.5 脉病不复,脑髓受损,中风难愈

脉损及脑,发生中风(脑血管病)。脑髓损伤是导致中风诸症的根本所在。慢病共病、血脉病变、脑髓损伤、神机受累是患者中风后病机的不同变化。病涉整体与局部两方面,整体病变要在脏腑同病、营卫失常、血脉损伤,即六经合病;局部病变主要是血脉病变与脑髓损伤。局部病损本身即难以治愈,加之整体病变持续存在,脏腑同病,血脉损伤或可继续加重,则中风难以治愈,或可复发。

3 立足全生命周期重视慢病共病

慢病共病之关键在诸病叠加,互为影响。慢病病种较多,诸如体质量超常(超重、肥胖)、高血压、高脂血症、糖尿病、动脉粥样硬化、肾脏病、精神障碍等。而其共病则病情更为多端,病机更趋复杂,病位所涉广泛,一经形成,即互为影响,较难治疗。慢病共病病程漫长,病机积渐而成,损害日益增长,病情反复,且常涉及生命周期的大部分时间。因而,立足全生命周期认识慢病共病及其危害,十分必要。

4 整体观念指导认识慢病共病

立足整体观念是防控慢病共病的主导思想。脏腑相关,经脉贯通,营卫生会,六经联络,损益与共。慢病初起,病在一脏一腑,病位浅,病机相对简单,故防治尚易。然脏腑相关,营卫气血贯通其间,日久则因气机失常、气化失司而互为影响,病位扩展,病机日趋复杂。

4.1 脾胃损伤,升降失常,营卫不充,湿停痰生

脾胃居中焦,主持气机升降,纳化水谷而运化水湿。饮食伤及脾胃,运化失职,升降失常,营卫不充,六经失养;水湿不化,痰湿因生。如《丹溪心法》所云:“东南之人,多是湿土生痰,痰生热,热生风也。”脾胃升清降浊,升降失司,清浊相混,浊邪留滞,壅气损脉。脾胃病变,累及他脏,土虚木旺,肝气逆乘;土虚湿盛,伤肾损阳;脾虚血亏,心肺宗气不充等。脾胃为后天之本,饮食是生存之需。故食饮所伤是防治当代慢病共病之首要问题。

4.2 肝气不舒,六郁因生,化热化火,阳亢风动

肝主疏泄而调畅气机。肝受情志之扰,气机郁结,变生气、火、痰、湿、食、血诸郁。诸郁内结,妨碍气机,损伤血脉;肝火内盛,火旺生风;肝火伤阴,阴虚阳亢,是中风发病常见之病机损害。《中风斟论》

曰:“五脏之性肝为暴,肝木横逆风自生。”“五志之极皆化火,火焰升腾则风亦动。”肝气郁结,六郁内生;肝火内灼,损血伤脉,引发内风动越。肝火犯胃、肝火扰心、肝火伤阴等,是慢病共病过程中常见病机变化。

4.3 心主失常,血脉瘀滞,阻络伤脑,殃及周身

心主血脉失常在慢病发病中占居首位,是慢病共病致中风的常见病机环节。心为人体之大主,主血脉而能使气血上达髓海,旁达四肢,内贯脏腑。心主失常,其主血、主脉功能受损,可致心脉痹阻、心气不宣、心神不宁等。心脉不畅,心血瘀阻,损及脑髓是引发中风的重要病因。已知,心源性卒中是由心脏源性栓子引发的脑血管阻塞事件,约占所有卒中的20.0%^[22]。此类卒中的栓子通常来源于心脏,可能由心房颤动引发的左心房血栓、心脏瓣膜疾病、心内膜炎,或心脏手术后形成。心源性卒中具有突发性高、病情严重的特点,常涉及大脑多个区域,表现为广泛或多发性脑梗死^[23-24]。

此外,研究表明,不良生活方式会增加心脏代谢多重疾病(包括中风)发病率及死亡风险^[25]。“心为五脏六腑之大主”,心主失常,血脉失和,痹经阻络,营卫失宣,脏腑失荣,百骸失养,病见诸端。心火不充,火不温煦,肾水失和,心肾代谢综合征以心肾火水未济为基本病机。

4.4 肺气不宣,气机壅滞,卫气失常,诸邪损脉

肺主一身之气,关乎全身气化,呼吸清气上承于脑以滋养元神之府。肺病呼吸不利,清气不入,浊气不出,宗气难成,卫气失和,血脉受损,危害周身,元神首当其冲。体胖气壅、肾虚髓病,皆可影响睡眠呼吸。鼾眠、睡眠呼吸暂停,可致气道阻塞,呼吸欠畅,影响清气生成与上达,必然引起或加重中风之脑髓损伤。若已患肺疾,肺气胀满,气机壅滞,清浊出入受阻,气滞血瘀,脉痹损脑。研究显示,慢性阻塞性肺疾病(以下简称慢阻肺)与脑小血管疾病之间具有相关性,尤其是在气流受限严重的患者中更为显著。这种关联可能通过促进脑内炎症、增加血栓形成风险和加速脑内动脉粥样硬化等途径实现。慢阻肺患者的脑卒中风险与其肺功能严重度成正比,特别是在急性加重期间,脑卒中的风险显著升高^[26-27]。

4.5 肾亏精虚,诸脏不充,湿郁浊滞,髓空神伤

肾精源自先天,受养于后天水谷精气。增龄肾

虚,久病伤肾。肾虚精亏,气化失常,水火升降失常,水不制火,火旺灼脉、灼津、灼液、灼血,阴不制阳,肝阳化风,成为内伤中风之重要病机。肾为血脉之始,脑髓之根。中风脉损及脑,故肾虚髓空,血脉失和之中风,其治尤难。已知,肾功能不全的患者更易发生脑卒中,且在卒中后预后往往更差。其主因是肾功能不全致全身性炎症和内皮功能障碍,这些因素均增加了动脉粥样硬化和心血管事件的风险^[28]。此外,肾功能不全与高血压、糖尿病等多种卒中危险因素密切相关^[29]。“卫出下焦”,肾元为本。肾虚精亏浊结不去,终则伤脑、伤心,而危及生命。

4.6 脏病叠加,重损气机,干扰营卫,损脉伤神

慢病多由一脏起病,进而多脏同病,乃致一体多病,其病位、病机、病性复杂兼夹,危害多端。如肥胖、消渴日久,气机瘀滞,心脉痹阻,以致胸痹心痛,耗损心气,累及心阳,阳气亏虚,蒸化失常,鼓动无力,导致水停血瘀,影响脑髓神机;慢性肾病,气化失司,精气亏虚,血脉受损,累及脑髓;心气亏虚,气化失职,鼓动无力,血脉不畅,血行受阻,脑髓失养;此皆可发为中风。故多脏同病,气机失常,累及营卫,重伤血脉,害及脑髓,损及神机。脏腑脑髓同病、形神俱损,干预颇难。

4.7 多脏同病,气血失调,血瘀痰结,六经俱损

慢病共病,日久则多脏同病,妨碍气机,影响气血运行,以致痰瘀内结,沉遁血脉,形成脉积^[17]。由于病变脏腑不同,病理机制有别,所伤经脉各异,病程短长不一,故可形成人迎脉积、心脉脉积、肾脉脉积、肢体脉积,或沉积于脏腑脉络之中,致成脏腑脉络微癥瘕,如肾络微癥瘕、心络微癥瘕、脑髓微癥瘕等。以其脏腑病变所伤有先后,病情有轻重,邪结有浅深,正虚有微甚之异。慢病共病终责六经俱损、气血同病、血脉病变并存。因此其病位广泛,但因个体差异,病因不一,故六经血脉各有易损之处,最先受损,是以慢病共病有中风、胸痹心痛等差异,而临证常见胸痹引发中风、中风引发胸痹形成心脑共病等多种发病类型。

5 营卫失常与血脉损伤是慢病共病引发为中风的 关键病机

营卫失常是慢病诸多病理因素中的共同病机环节,营卫失常与肥胖、糖尿病、高脂血症、动脉粥样硬化、高血压、心脑血管病、癌症、慢阻肺、鼾眠等慢病

的发生发展密切相关^[5]。营卫失常,卫外不固,气化失司,脏腑功能失和,升降乖戾,邪气内生,正邪交争,正虚邪结,络脉损伤,营卫气血不能畅行,并不断朝向邪盛正衰、血脉闭塞进展,各种慢病次第发生,渐至共病为患,终则发为中风等病证,严重危害患者健康与生命。中风发病以气机失调、营卫失和、血脉病变为核心病机。营卫乃气血之源,主司濡养脏腑、护卫正气,营卫失常可致气郁、痰浊、瘀血等“六郁”内生,形成“郁损六经血脉”之中风病理基础^[30]。从病机演变看,不良生活方式所致营卫失调贯穿中风全流程^[31]:病前阶段,不良生活方式导致营卫失衡,六郁渐生;病中阶段,气机逆乱引发血脉痹阻或络破血溢;病后阶段,正虚邪结致脉损难复,脑髓神机失用。故营卫失常与血脉损伤是慢病共病引发中风的关键病机。

6 调和营卫,通络护脉为中风预防之原则

通调营卫是《黄帝内经》防病延年之重要指导原则。调和营卫旨在恢复气血运行之序,通过饮食调摄、起居顺应四时、适度运动等健康生活方式^[32],恢复营卫消长节律,通调营卫以固护正气,延缓慢病进程,阻断“营卫-六郁-脉损”之病机链^[33]。调气为通络之本,通络护脉则以“舒脉”为要^[31],针对血脉病变如脉胀、脉积、脉痹等,通过调畅气机、消散积滞(如动脉粥样硬化斑块)、养血充脉等法^[34],维持血脉“舒缓畅达、不缩不滞”之态^[31]。

结合全生命周期预防中风发病的理念,在慢病阶段以“调气护脉”为核心,通过中西医结合干预,控制高血糖、高血压、高血脂等危险因素,修复早期血脉损伤,从而降低中风发病风险^[31]。调和营卫以治未病,通络护脉以固根本,二者协同可作为贯穿全生命周期的以干预慢病共病、预防中风的根本原则。

[参考文献]

- [1] JIA P,STEIN A,JAMES P,et al. Earth observation:investigating noncommunicable diseases from space [J]. *Annu Rev Public Health*,2019,40:85-104.
- [2] 魏莹,王宁,魏颖,等.我国中老年慢性病患者抑郁现状及其影响因素分析:基于CHARLS数据实证分析[J]. *中国全科医学*,2025,28(11):1303-1308.
- [3] PALLADINO R,PENNINO F,FINBARR M,et al. Multimorbidity and health outcomes in older adults in ten European health systems,2006-15 [J]. *Health Aff (Millwood)*,2019,38(4):613-623.

- [4] 董欢欢,吕东蔚.老年缺血性脑卒中慢病管理指南[J].中西医结合研究,2022,14(6):382-392.
- [5] 丁元庆.营卫失常与慢性疾病病机相关性探讨[J].山东中医杂志,2019,38(2):111-113,134.
- [6] XIE H Q, CHEN Y Y, TANG J J, et al. The association of energy or macronutrient intake in three meals with depression in adults with cardiovascular disease: the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2018 [J]. BMC Psychiatry, 2025, 25(1):88.
- [7] 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.
- [8] 丁元庆,王瑾,刘庆,等.肥人多中风病因及致病机制探讨[J].山东中医药大学学报,2021,45(1):1-6.
- [9] ORTEGA M A, FRAILE-MARTÍNEZ O, NAYA I, et al. Type 2 diabetes mellitus associated with obesity (diabesity). the central role of gut microbiota and its translational applications[J]. Nutrients, 2020, 12(9):2749.
- [10] MORSELLI L, LEPROULT R, BALBO M, et al. Role of sleep duration in the regulation of glucose metabolism and appetite[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2010, 24(5):687-702.
- [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] 孙丹丹,黄蓉,索靖东,等.中国老年人慢性病共病对其健康状况的影响[J].武汉大学学报(医学版),2022,43(2):302-306.
- [13] 王梅杰,周翔,李亚杰,等.2010—2019年中国中老年人慢性病共病患病率的Meta分析[J].中国全科医学,2021,24(16):2085-2091.
- [14] 耿叶,介万,张思佳,等.慢性病共病流行现状及防治的研究进展[J].中国慢性病预防与控制,2023,31(1):71-75.
- [15] NGUYEN H, MANOLOVA G, DASKALOPOULOU C, et al. Prevalence of multimorbidity in community settings: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. J Comorb, 2019, 9:2235042X19870934.
- [16] AGUR K, MCLEAN G, HUNT K, et al. How does sex influence multimorbidity? secondary analysis of a large nationally representative dataset[J]. Int J Environ Res Public Health, 2016, 13(4):391.
- [17] 丁元庆.营卫失常与动脉粥样硬化相关性探讨[J].山东中医药大学学报,2017,41(5):395-398.
- [18] 胡春雨,高振梅,王瑾,等.从“久胖入络”探析慢性疾病发生的病因病机[J].中医杂志,2021,62(6):547-549.
- [19] 丁元庆.六经辨证论治脑病基础解析[J].山东中医杂志,2022,41(7):701-705,714.
- [20] 杨靖,王克强,霍勇,等.泛血管疾病综合防治科学声明[J].中国循环杂志,2019,34(11):1041-1046.
- [21] 毕齐.多学科融合综合管理泛血管疾病[J].中国脑血管病杂志,2022,19(3):145-147.
- [22] 黄光.心源性卒中的病因和风险[J].中国卒中杂志,2019,14(5):410-413.
- [23] 张咪咪,李妮妮.心源性脑卒中危险因素分析及预防对策探讨[J].贵州医药,2020,44(11):1754-1755.
- [24] 卢蕾,张宏博,田亚楠,等.心源性脑卒中病情发展评估及影响因素[J].实用医学杂志,2019,35(7):1096-1100.
- [25] HAN Y T, HU Y Z, YU C Q, et al. Lifestyle, cardio-metabolic disease, and multimorbidity in a prospective Chinese study [J]. Eur Heart J, 2021, 42(34):3374-3384.
- [26] 刘俊.慢性阻塞性肺疾病合并缺血性脑卒中相关因素的研究[D].长沙:湖南中医药大学,2023.
- [27] 李倩,胡良安.慢性阻塞性肺疾病与脑血管疾病相关性研究进展[J].临床肺科杂志,2017,22(3):569-572.
- [28] 地里木拉提·阿不都拉,杨莉,热娜古丽·努尔,等.脑卒中与慢性肾功能不全的关系研究[J].中国全科医学,2012,15(29):3351-3353.
- [29] 饶艳,姚梅琪,江大为,等.脑卒中后发生急性肾损伤风险预测模型的构建及验证[J].中国全科医学,2022,25(23):2885-2891.
- [30] 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.
- [31] 丁元庆.调气舒脉指导建立全生命周期、中风全流程防治护康体系构想[J].山东中医药大学学报,2025,49(1):1-5,16.
- [32] 唐赛雪,丁元庆,高振梅,等.调气护脉指导中风预防的理论与实践[J].山东中医药大学学报,2025,49(2):164-168,174.
- [33] 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.
- [34] 赵哲,丁玉洁,陈哲,等.“丁氏脑科”颈动脉粥样硬化创新性研究概述[J].山东中医杂志,2023,42(4):405-411.

◆系统辨证脉学研究◆

基于“脉-态”分析越鞠丸加减治疗心理紊乱状态

李梦凡¹, 衣云昊¹, 滕晶²

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

[摘要] 心理紊乱状态是一种形神同病的多维状态。系统辨证脉学是结合中医学与现代科学理论形成的心理脉象研究成果, 在心理状态诊治方面具有独特优势。以系统辨证脉学技术为工具, 明确郁闷不舒、烦躁焦虑、思虑过度、惊悸不安、精神萎靡五种心理紊乱状态的脉象指征, 将谐振波、脉搏波与五种心理紊乱状态“神变”及“形变”的辨识相结合, 通过举证脉象要素的变化指导越鞠丸灵活加减用药, 并附病案1则, 使越鞠丸在心理紊乱状态的治疗层面发挥更大临床价值。

[关键词] 系统辨证脉学; 越鞠丸; 心理紊乱状态; 形神同调; 中医心理状态; 脉学; 辨治

[中图分类号] R277.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0411-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.002

Analysis of Modified Yueju Pills(越鞠丸) in Treatment of Psychological Disorders Based on “Pulse-State”

LI Mengfan¹, YI Yunhao¹, TENG Jing²

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

Abstract Psychological disorders are conceptualised as multidimensional states, characterized by disease of both bodily and spiritual dimensions. Systematic sphygmology for syndrome differentiation, the research result of psychological pulse formed by combining traditional Chinese medicine and modern scientific theories, offers a distinct advantage in the diagnosis and treatment of psychological states. The present study employs the technique of systematic sphygmology for syndrome differentiation to identify pulse pattern indicators corresponding to five psychological disorder states: depression and discomfort, irritability and anxiety, overthinking, palpitations and restlessness, and mental lethargy. It combines the recognition of resonance waves,

pulse waves, and the “spiritual transformations” and “physical deformations” of these five psychological disorder states. By evidencing changes in pulse elements, the flexible modification of Yueju Pills(越鞠丸) is guided. A clinical case is also presented to enhance the clinical value of Yueju Pills in the treatment of psychological disorders.

Keywords systematic sphygmology for syndrome differentiation; Yueju Pills(越鞠丸); psychological

[收稿日期] 2025-02-17

[基金项目] 国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(批文号: 国中医药人教函[2022]1号); 山东省中医药科技项目(编号: Z-2022087T); 齐鲁医派中医学学术流派传承项目(批文号: 鲁卫函[2022]93号)

[作者简介] 李梦凡, 2024级硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗神经系统疑难病的研究、中医脉学研究。

[通信作者] 滕晶, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 主要从事中医脑病与脉诊的临床研究。邮箱: tengjing1972@163.com。

disorders; simultaneous treatment of body and spirit; psychological state of traditional Chinese medicine; pulse science; syndrome differentiation and treatment

随着现代社会节奏的加快,竞争压力骤增,心身疾病的发生日益增多,异常心理状态可导致躯体疾病的发生发展。现代医学认为,异常心理状态影响人体激素水平,进而导致组织器官功能异常或形质异常,可通过神经、内分泌网络治疗,虽有一定疗效,但不良反应明显且躯体疾病易复发^[1-2]。《灵枢·本藏》指出:“志意和则精神专直,魂魄不散,悔怒不起,五脏不受邪。”《黄帝内经》中已认识到情志活动对躯体的影响,提出“形神合一”理念,但尚未形成完善的心理情志疾病辨治诊疗体系,针对心理情志疾病客观化、精准化的诊断实践模式仍待探索^[3-4]。滕晶教授长期致力于“系统辨证脉学”和“中医心理紊乱状态”理论研究,在临床诊疗过程中发现,通过脉诊辨析五种相关心理紊乱状态的“形变”及“神变”,可有效指导采用越鞠丸加减辨治心理紊乱状态,论述如下^[5-6]。

1 系统辨证脉学与心理紊乱状态

1.1 系统辨证脉学

系统辨证脉学是齐向华教授运用现代科学理论与方法,融合认知心理学、现代信息学等多学科知识,结合临证经验,形成的一种全新脉学体系^[7]。系统性和辨证性是系统辨证脉学的两大突出特点^{[8]23}。系统辨证脉学以系统科学相关原理为基础,系统性的特点使它更重视疾病发生、发展的整个过程及人体状态的整体性^[9]。系统辨证脉学的辨证性特点主要表现在辨证过程及辨证体系的逻辑性与缜密性上。系统辨证脉学以传统的28种脉象扩展、分类后形成的25对脉象要素为基础,将各个脉象要素关联整合,通过多维度辨证,进行心理状态、体质、个性、脏腑气血状态等诊断,并在此基础上,依据中医学、心理学等相关理论将所得各维度诊断的关联关系、因果关系深入探讨、联结,构建出具有时间、空间高度概括性的脉象系统^{[8]26}。这种以脉象信息为客观标准、以脉象要素为诊断核心、以获取疗效为主要目的的诊断分析过程,能够更加精准地指导临床治疗。系统辨证脉学体系的创建对于丰富完善传统“脉-证-方”的中医辨治体系具有重要价值,也使中医脉诊传承有“法”可依。

1.2 心理紊乱状态

心理状态是在一定时间区间内情绪、意识、思维等心理信息和心理活动的综合体现。当机体感受到超出情绪调控范围的外界刺激时,则会产生异常的心理信息或心理活动起伏,这种情况维持日久,就会形成异常心理状态。以气血津液脏腑为代表的“形”和以情绪心理活动为代表的“神”是机体的基本组成要素,形为神之器,神为形之主。情志过极形成异常心理状态,此为神失其位,进而影响形质,导致脏腑功能紊乱,痰浊、瘀血等病理产物形成,最终神宅扰动,形神不安。肿瘤、肠易激综合征、慢性疲劳综合征等诸多疾病的形成均存在异常心理状态之因,病程中也往往伴有异常心理状态^[10-12]。这种以异常心理状态为主导的形神同病状态即为心理紊乱状态。

近年来,系统辨证脉学团队在中医脏腑辨治理论的基础上,结合情志疾病的诊疗经验与现代心理学知识,构建了以郁闷不舒状态、烦躁焦虑状态、思虑过度状态、惊悸不安状态和精神萎靡状态为代表的“中医心理紊乱状态”辨治体系^[13],为异常心理状态及伴有此种状态的躯体疾病的诊治奠定坚实基础。

1.3 系统辨证脉学识别心理紊乱状态的优势

现代心理学界主要通过访谈与观察来诊断心理紊乱状态,但缺乏全面反映人体心理信息的客观指标,对患者心理状态动态变化的评估亦有不足,对心理状态与躯体疾病的联系仍待探索。

《素问·经脉别论》云:“人之居处动静勇怯,脉亦为之变乎?岐伯对曰:凡人之惊恐恙劳动静,皆为变也。”早在《黄帝内经》中,已出现对心理状态与脉象关系的思考。寿小云等^[14]研究指出,《素问·宣明五气论》中指出五种主要的精神活动“神、魂、意、魄、志”分属于五脏,五脏均可产生情志、思维、意识活动,但以心神为主导,提出“五脏神”理论;《灵枢·本神》进一步提出“心主脉,脉舍神”的观点,心为更好地统领全身、协调思维,将神寄舍于脉中,使心理信息活动从脉外达。其次,《素问·天元纪大论》云:“人有五脏化五气,以生喜、怒、思、忧、恐。”《医学入门》亦云:“喜则伤心脉必虚,思伤脾脉结中居。”心理信

息及活动依赖五脏功能而产生,心理信息、心理活动异常亦可对脏腑功能产生影响,二者常相因为变,俱可于脉中体察。

为进一步将心理脉象客观化,从生命全周期对患者心理状态及脏腑功能动态变化进行探索,系统辨证脉学团队进行深入研究,最终形成了以25对脉象要素为基础的体质诊断体系、个性诊断体系及心理状态诊断体系。尤将脉之“动静”“来去”等脉搏波要素与心理紊乱状态的辨治结合,依据脉搏搏动产生的谐振波的频率、波形和脉搏波振幅的不同来辨析五种心理紊乱状态。如:可通过一个“脉搏波”的上升支和下降支的陡度及“脉搏波”波峰的高低判断一段时间内患者心理张力的大小;可通过脉搏搏动时于皮下浅层产生的“谐振波”速率快慢,判断患者近期的心理处于亢奋或低落状态。再结合其他脉象要素,客观把控疾病症状,对患者的脏腑功能状态、体质状态等进行诊断,回溯疾病“从神到形”产生异常的全过程,对全面把控治疗方向具有指导意义。

2 心理紊乱状态的基本病机与衍化

2.1 情志失常,形神失和

心理状态在中医属于七情(喜、怒、忧、思、悲、惊、恐)的范畴,任一种情志活动过极均可影响神机,使气血失和,脏腑功能紊乱。五神赖气血津液等精微濡养;五脏为五神之宅舍,形神相合才可维持机体正常心理信息活动与生理功能。若情志过极,先致异常心理状态,此为神失其位;后致脏腑功能、气血运行紊乱,此为形质受损,最终导致形神失和,形成心理紊乱状态^[15]。

2.2 气机失调,六郁乃生

气机失调、周行不畅为心理紊乱状态产生的基本病机。《素问·六微旨大论》云:“出入废,则神机化灭;升降息,则气立孤微。”人体的正常生命活动依赖于气升降聚散的运动变化。但人体的各种心理信息和心理活动都会影响体内之气运动的趋向性,心理紊乱状态由异常心理信息、活动在一段时间内多次叠加形成,对气机的影响更加深刻。故心理紊乱状态常因情志怫郁而起,直接导致心理状态异常,进而使气机失调,气血失和,津液停聚生湿,湿郁化热,热灼成痰,痰滞血不行,长久以往,气滞、湿郁、火热、痰浊、血郁、食积六者胶着,相因为病。这也是心理紊

乱状态常以“形神同病”状态出现的重要原因。

3 越鞠丸加减治疗心理紊乱状态的依据

神的存在依托于形体,形质充盛、神安于形是人体的正常状态。故当和气血以养形,调情志以安神,这是心理紊乱状态的首要治则^[16]。《证治汇补》云:“郁病虽多,皆因气不周流。”郁证的发病与气机失调密切相关。越鞠丸为古今“治郁”名方,《丹溪心法》言:“越鞠丸,解诸郁。又名芎术丸。苍术、香附、抚芎、神曲、梔子各等分,上为末,水丸如绿豆大。”^[5]其组方兼顾通达六郁,但以行气解郁为主,古代医家常用其治疗情志失调证,现代研究亦发现其治疗身心疾病效果显著^[17-18]。

越鞠丸中香附为“阴中快药”,通达气分,解气郁;川芎为“血中气药”,可上引清阳,下行血海,开郁宽胸,通达三焦,助其活血化瘀之力,故川芎主除血郁^[19]。苍术为“太阴脾经之药”,升阳散郁,行气燥湿运脾,复水谷疏布,解痰、湿之郁。芎术同用,能开提中焦气机之郁闭,可总解诸郁,再以香附、川芎通调三焦,使中焦之气复运,一身之气亦平。又以方中神曲消食化积,除食郁;梔子苦寒降泻,清心、肺之热,解三焦火郁。且方中川芎安惊定悸,梔子清心安神,香附解情思之抑郁……诸药并行,可使六郁同调,气复血和,通达脏腑,形质得健,神复其用,形神同调。

五种心理紊乱状态之因以气郁为主,但多在气郁的基础上产生不同病理变化,形成恶性循环,推动疾病进展。如烦躁焦虑状态的患者常易在气郁基础上化热,但思虑过度状态的患者易在气郁基础上产生痰郁、湿郁。

张仲景云“观其脉证,知犯何逆,随证治之”,故越鞠丸的加减使用,当脉证合参,何郁病甚,当以何药为主,酌量加减。

4 越鞠丸加减治疗心理紊乱状态“脉-态”分析

4.1 郁闷不舒状态

郁闷不舒状态是指患者较长一段时间内自觉情绪压抑不畅,无法顺畅表达自我情感的一种异常心理状态,常伴有肩背紧痛、胸胁胀闷、暖气则舒等躯体感觉^[20]。

此类患者情志怫郁,常因心理压力不得宣泄,气不得升,血行不利。故整体脉象常表现为“沉、强、涩”,脉之“动”感常于双关示:谐振波速率快而杂乱,呈半圆状,有涩感,但多不刺手,且多伴有脉搏波的

高不及。

针对郁闷不舒状态以气滞血瘀为主,火、痰等实邪突出的特点,以越鞠丸为底方进行加减,行气活血以调形,疏散开郁以治神。

《雷公炮制药性解》云:“香附,味甘、辛,主发散疏通。”《长沙药解》云川芎可散滞气而破瘀血。方中香附、川芎同用,气血同调,理燮三焦气机。故治疗时当重用此二药。若脉示“热、疾”,表气郁化火,则加重栀子用量;若脉示“稠、缓、脉管壁界限不清”,表内生痰湿,则加重神曲、苍术用量,或加瓜蒌、橘红以化痰。若郁闷日久双手脉“沉、强、涩、刚、敛”伴两胁胀痛,则加重川芎用量,少佐柴胡之类,散结滞而后助生发。

此郁闷不舒状态患者常情绪低落、兴致缺缺。《本草经解》云:“川芎……气味俱升。”《长沙药解》云川芎:“可达肝木之抑郁……散滞气而破瘀血。”故王美乐^[21]指出川芎可以其升发之性,复神之所兴。

4.2 烦躁焦虑状态

烦躁焦虑状态是指患者自觉烦闷不舒、情绪不安、急躁易怒的异常心理状态,严重者可出现举止躁动不宁的行为表现^[20]。

此类患者常因情绪郁结于心,生热化火,故脉象要素常见“粗、强、疾、数、热”,因患者心理状态烦闷不舒、气机不畅,脉之“动”感常示:谐振波速率加快,呈尖刺状,使手下有电流穿过的“刺手感”。

针对烦躁焦虑状态以气郁化火为主,痰、瘀等实邪突出的特点,以越鞠丸为底方进行加减,开郁泻火以调形,清心泻热以安神。

香附禀深秋金气,味甘微寒,《本草经集注》言其可除胸中热。《雷公炮制药性解》云:“栀子可开郁泻火,疗心中懊恼颠倒而不眠。”方中香附、栀子同用,开郁行气,泻火除烦,治疗时当重用此二药。郁深可稍佐川芎,热灼则加重栀子用量。若脉示“稠、热”,表痰热内生则减川芎、苍术用量,加竹茹、浙贝母化痰;若脉示“涩、疾”,表火灼生瘀,加用丹参、牡丹皮等凉血活血。若烦躁焦虑日久双手脉“散、疾、上粗下细”,伴举止躁动不宁,则当加龙骨、牡蛎、磁石敛志定神^[22]。

此烦躁焦虑状态患者常情绪不宁,心烦躁扰。《本草经集注》云:“栀子味苦,寒……治目热赤痛,胸中心大肠小肠大热,心中烦闷,胃中热气。”可以栀子寒水之气,气味俱降之性,清泄心中烦热,达安神

之效。

4.3 思虑过度状态

思虑过度状态是指一段时间内对某物或某事过度关注、忧虑、苦思冥想导致的异常心理状态,严重者出现行动迟缓、纳呆腹胀等行为表现^[20]。

此类患者内心艰难苦涩,气滞痰结,故脉象要素常见“短、涩、敛”,脉之“动”感常于左手示:谐振波呈半圆形,波高短,量多而杂乱,常不刺手,且多伴前后脉搏波高深不一。又因其关注面狭窄,对关注点之外的事物常全无兴趣,故脉象亦常表现“内曲、细、直”的特征^[23]。

针对思虑过度状态以气滞痰结为本,湿、食等实邪突出的特点,以越鞠丸为底方进行加减,行气化痰以调形,解思定虑以宁神。

治疗此状态时当重用香附、苍术,以行气散郁,健脾消痰。《本草纲目》云香附:“散郁快气……利三焦,解六郁,消饮食积聚,痰饮痞满。”《玉楸药解》云:“苍术,味甘,微辛……燥土利水,泻饮消痰。”若脉示“稠、滑、右关部凸、柔”表气结生湿,加重苍术用量,或加厚朴、胆南星等燥湿;若右关脉“凸、刚、强、稠”表食积于内则加重神曲用量,或加鸡内金、陈皮等化滞。若思虑过度状态日久,双手脉“敛、细、直、薄”伴行动呆板则加用生姜、五加皮等消减意志。

此思虑过度状态患者常志意持定,苦思冥想。《本草再新》云香附可“开九窍,舒经络,降气舒气……理一切气血……解情思之郁结”,可以香附疏散之性,顺气通经,解思定虑^[24]。

4.4 惊悸不安状态

惊悸不安状态是指一段时间内无明确原因或事物出现的心中悸动、惊惕不安等自我感觉的异常状态,严重者精神慌乱不能自主^[20]。

此类患者终日惶恐,心理紧张度高,气机内敛,故脉象常表现为“敛、刚、直、紧”^[25],脉之“动”感常于双手关尺部示:脉搏波高峰期动滑如豆,多伴脉搏波上升支陡度小于下降支。且“动”感出现部位越靠近尺脉,代表患者受到惊吓的时间越久远,越倾向于慢性发病的惊悸不安状态。急性惊悸发作患者常因气机上逆出现“动、数、疾、驶、寸粗尺细、寸强尺弱”,慢性惊恐状态患者常因恐惧日久致气机内敛,甚则气下,出现“下、敛、深太过、寸尺均弱”,临床以慢性惊恐状态患者常见^[26]。

针对慢性发病的惊悸不安状态,根据气敛与气

下为本、痰浊等实邪作祟、扰动神宅的特点,以越鞠丸为底方进行加减,逆势(病势)调气,定惊安神。

《本草汇言》中载:“川芎,上行头目,下调经水,中开郁结,血中气药……味辛性阳,气善走窜而无阴凝粘滞之态,虽入血分,又能去一切风,调一切气。”治疗此状态当重用川芎,以其发散趋表之势,恢复气机流通。若脉示“稠、涩、浊”表痰浊内生,可稍加苍术用量,或加石菖蒲、远志醒神豁痰。若惊悸日久,双手脉象出现“细、枯、短”,伴精神慌乱者,可加熟地黄、龟甲及龙齿敛阳根、潜心神。

此惊悸不安状态患者常心中惊悸,摇摆不定。《神农本草经》言川芎“定惊气,辟邪恶”,是安惊定悸之良药。

4.5 精神萎靡状态

精神萎靡状态是指长时间内情绪低落、精神疲惫的一种异常心理状态,常伴有反应迟钝、白昼头昏、肢体倦怠等表现^[20]。

此类患者形气不足,脾胃虚弱,精神恍惚,脉象要素常见“敛、涩、细、短”,多在脉搏波起跳段出现缓怠感。《四圣心源》言:“阳生于下,脾以纯阴而含阳气,有阳则升,清阳上升,是以温暖而善消磨。”脾胃虚则气血生化乏源,阴阳枢转失司,阳气升发无力,郁积于下,上焦失于阳气温化,心脑之神失养,神用不及,故常精神不足,怠惰嗜卧,脉搏波示:缓、来怠去怠,高深均不及;阳郁过甚,又多化火生热,热扰心神,神用烦乱,故常夜不能寐、心烦意乱、喘喘不安,脉搏波示:疾、来驶去驶,高不及,至脉搏波最高点停留时间短。

针对精神萎靡状态以中虚阳郁为主,火、湿、瘀等实邪作祟的特点,以越鞠丸为底方进行加减,调中解郁,振奋精神。

《本草纲目》云:“香附之气平而不寒……味辛能散,微苦能降,微甘能和。”《推师求意》中云苍术:“阳明药也,气味雄壮辛烈,强胃健脾,开发水谷气,其功最大。”《本草经解》云:“神曲气温散肝,肝气疏散,则宿者销而积者化也。肝气既舒畅,则脾土自健。阳者胃脘之阳辛温益阳。所以又暖胃也。”香附、苍术、神曲为太阴、阳明药,升降协同,既可开泄宣化中焦之气,恢复阴阳枢机,使阳气得升,心神得荣,又可改善脾胃功能,促进气血化生,且三药均具发散之性,可解阳郁。又因神曲性味甘温,可顾护脾胃虚弱,故治疗此状态时三药中当以神曲为主,香附次之,苍术

量最少。若脉示“左寸浮、疾、细、弱;关、尺沉、敛、刚”,则为阳郁化火,可稍加川芎开郁发散,少佐焦栀子清热,防伤胃之嫌;若脉示“右关缓、弱、稀、边界不清”,则为脾虚生湿,可稍加苍术用量,或加佩兰、砂仁等化湿醒脾;若脉示“涩、缓”则为血虚成瘀,可稍加川芎用量,或加川牛膝、鸡血藤等补血活血。若精神不振,疲倦乏力日久,双手脉象出现“散、代、细、短、进少退多、寸细尺粗”,伴头晕者,则当加人参、黄芪、白芍等补益气血,佐川芎、柴胡、升麻等振奋升提。

此精神萎靡状态患者常神疲肢乏,不欲饮食,《本草经解》云:“术性温益阳,则脾健而食消也。煎饵久服,则胃气充足所以轻身延年不饥也。”可以苍术健脾益阳之功、辛散之性,健中散郁,温养精神,调和形气,使神充体健。

5 病案举隅

患者,女,42岁,烦躁、胸闷伴眠差多梦3个月。初诊:2024年6月25日。患者自3个月前因家庭变故及工作压力大出现烦躁、胸闷,伴入睡困难、多梦、眠浅易醒,易于凌晨2~3点醒,醒后难再入睡。刻下症:烦躁,焦虑,四肢乏力,肩背拘紧,胸胁胀闷,急躁易怒,暖气则舒;纳差,食后腹胀;眠差,入睡困难,夜卧不宁;大便干,小便可;舌边尖红,苔白腻;脉沉、强、敛、热、涩,左寸细、数,左关进多退少、郁动(谐振波速率加快,呈尖刺状)、热,右关凸、滑。西医诊断:失眠症;中医诊断:不寐(郁闷不舒,气机郁滞)。治法:行气活血,开郁安神。以越鞠丸合柴胡疏肝散加减治疗:香附12g,焦栀子12g,川芎12g,苍术9g,神曲15g,郁金15g,柴胡9g,枳壳12g,当归15g,黄芩12g,合欢皮30g,丹参12g,茯神30g。水煎服,7剂,日1剂,早晚温服。

2024年7月2日二诊,患者烦躁、焦虑减轻,胸闷缓解,食欲有所恢复,但食后仍稍有腹胀,易早醒;舌边尖红减轻,苔白腻稍退;脉象方面,“沉、强、涩”均有所改善,左寸“细、数”、左关“郁动”减轻,右关“凸、滑”仍存在。故在原方基础上加入鸡内金15g以增强消食导滞之力,另加夜交藤30g、远志12g以助安神定志。水煎服,服法如前,续服7剂。

2024年7月9日三诊,患者烦躁、焦虑情绪已明显改善,胸胁胀闷未再出现,食后腹胀消失,纳眠可,二便调;舌红已退,苔薄白;脉象“沉、强、涩、敛”均大幅改善,左关“郁动”消失,右关“凸、滑”亦平复,左寸

“细、数”转为平和。鉴于病情已大为好转,效不改方,继续以原二诊方调理7剂,以巩固疗效。

按:患者因家庭及工作致其情绪压抑,不得倾诉、发泄,肝气失于舒达,故脉“沉、强、敛”;又因气郁导致血行不畅,瘀血留滞,故脉“涩”;烦躁焦虑的负面情绪累积日久故左关“郁动”。此为气郁日久,已及血分,故以香附、川芎、柴胡、枳壳升降同调,疏达肝气,通调三焦气机;以当归养血化瘀,丹参凉血活血;以合欢皮、郁金开郁。“左关进多退少、郁动、热”提示患者气郁已化热,“左寸细、数”则表示肝火已扰乱心神,故出现烦躁、焦虑等症状,以黄芩清泻肝火,以栀子清心除烦。“右关凸、滑”代表患者中焦积滞,湿浊内生,以川芎、苍术开通中焦气滞的同时加神曲消食化积,以茯神、远志健脾祛痰、安神宁心。诸药相伍,共开郁泻火、清心安神之效。

6 结束语

“形神同调”的整体观念是中医学精准辨治心理紊乱状态的基础。本文借助系统辨证脉学技术,深入剖析五种心理紊乱状态的脉象特点,从调形和安神两方面针对不同心理紊乱状态及其产生的病理变化提出越鞠丸加减治疗策略,为心理紊乱状态的精准辨治提供了新的思路和方法,对截断心理紊乱状态“从神到形”的病变过程具有重要临床意义。

【参考文献】

- [1] 张凯,宋耀鸿.慢性心力衰竭伴发抑郁症的中西医治疗进展[J].中医临床研究,2021,13(19):138-142.
- [2] 钱煜雯,罗立波,廉源沛,等.冠心病合并抑郁症发病机制及其中西治疗研究进展[J].中国现代医药杂志,2024,26(8):80-87.
- [3] 林海慧,魏红.中医论治情志病研究[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(10):155-157.
- [4] 丁晓,齐向华.论“情志伏邪”致病的疾病过程及临床诊疗[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1356-1359.
- [5] 高豪男,衣云昊,滕晶.基于系统辨证脉学辨治心理紊乱状态下抑郁症[J].现代中医临床,2025,32(2):14-18.
- [6] 田好雨,滕晶.滕晶教授基于“中医心理紊乱状态”凭脉辨治产后抑郁症的经验[J].中医药导报,2021,27(6):152-156.
- [7] 齐向华.系统辨证脉学临证优势浅析[J].中医杂志,2017,58(11):984-986.
- [8] 滕晶,齐向华.初涉脉诊四部曲:系统辨证脉学入门图解[M].北京:中国中医药出版社,2021.
- [9] 杨妮,齐向华.系统中医学视域下基于脉象系统认识疾病过程[J].中医杂志,2023,64(1):6-11.
- [10] VIDELOCK E J, SHIH W, ADEYEMO M, et al. The effect of sex and irritable bowel syndrome on HPA axis response and peripheral glucocorticoid receptor expression [J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 69: 67-76.
- [11] HU Z C, LI M X, YAO L, et al. The level and prevalence of depression and anxiety among patients with different subtypes of irritable bowel syndrome: a network meta-analysis [J]. BMC Gastroenterol, 2021, 21(1):23.
- [12] LI C C, ZHANG J F, PAN P C, et al. Humanistic health management and cancer: associations of psychology, nutrition, and exercise with cancer progression and pathogenesis [J]. Adv Sci, 2024, 11(22):2400665.
- [13] 刘丽丽,齐向华.五种心理紊乱状态的辨证[J].山东中医药大学学报,2015,39(4):320-321.
- [14] 寿小云,刘天君.中医心理脉象初探[J].北京中医药大学学报,1994,17(5):8-11,71.
- [15] 宋志才,滕晶,丁晓,等.惊悸不安状态的疾病过程及辨治层次[J].中华中医药杂志,2023,38(4):1611-1614.
- [16] 周苗苗,刘冉冉,刘鑫,等.《内经》形神一体观辨抑郁症[J].辽宁中医杂志,2019,46(2):286-288.
- [17] 王天浩,付强,段佳迎,等.越鞠丸的现代临床应用及作用机制研究进展[J].中医学报,2025,40(4):820-825.
- [18] 赵甜羽,孙艳秋,燕燕,等.从“形气神理论”探讨越鞠丸治疗双心疾病[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(5):85-88.
- [19] 蔡金阳,岳天祥,张月林,等.经典名方越鞠丸的历史沿革与处方考证[J].中草药,2023,54(19):6511-6519.
- [20] 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.
- [21] 王美乐.基于数据挖掘的李光英教授治疗抑郁症的用药规律研究[D].长春:长春中医药大学,2023.
- [22] 宋琨,滕晶.烦躁焦虑状态失眠症用药规律探析[J].四川中医,2014,32(6):49-51.
- [23] 刘文瑜,丁晓,齐向华.系统辨证脉学指导下的思虑过度状态失眠症辨治思路探析[J].浙江中医杂志,2021,56(1):65-66.
- [24] 季宁平,卢君蓉,王世宇,等.香附的本草考证[J].中药与临床,2015,6(3):56-61.
- [25] 杨妮,齐向华,滕晶.齐向华辨治惊悸不安状态下震颤经验[J].辽宁中医杂志,2023,50(4):28-31.
- [26] 王洪忠.失眠症惊悸不安状态理论与临床用药规律研究[D].济南:山东中医药大学,2010.

◆论著◆理论与方法研究

基于“脏腑别通”理论辨治勃起功能障碍

方敦林¹, 胡万春¹, 刘通², 张畅畅³, 彭鹏鹏⁴, 周梅芝⁵, 张俊杰², 刘星²

(1. 广州中医药大学第五临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广东省第二中医院, 广东 广州 510095;
3. 广州中医药大学第四临床医学院, 广东 深圳 518033; 4. 广州中医药大学梅州医院, 广东 梅州 514000;
5. 淮北市爱国卫生运动管理中心, 安徽 淮北 235000)

[摘要] 基于“脏腑别通”理论探讨勃起功能障碍(ED)辨治方法, 认为宗筋的启用与心肝肾关系密切, 主张气机失调、宗筋失养为ED发生的核心病机, 治疗应同调心与胆、肝与大肠、肾与三焦。心气失和, 胆气升发不及, 治以君相互助、养心调神以升胆气, 方用柴胡桂枝干姜汤合养心汤化裁, 联合针丘墟、阳陵泉、地五会、神门、灵道、少海、百会等穴; 肝失疏泄, 大肠传导失司, 治以金木交合、通腑润肠以畅肝气, 方用麻子仁丸合柴胡疏肝散化裁, 联合针合谷、偏历、曲池、支沟、天枢、太冲、蠡沟、曲泉等穴; 肾精亏虚, 三焦气化不利, 治以补中寓通、温肾益精以利三焦, 方用金匱肾气丸合四物汤兼菟丝子、淫羊藿、锁阳化裁, 联合针肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗等穴。

[关键词] 勃起功能障碍; 脏腑别通; 气机失调; 宗筋失养; 脏腑同调; 针药并用

[中图分类号] R256.59

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0417-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.003

Syndrome Differentiation and Treatment of Erectile Dysfunction Based on Theory of “Zang-Fu Organs Extraordinary Connection”

FANG Dunlin¹, HU Wanchun¹, LIU Tong², ZHANG Changchang³, PENG Pengpeng⁴, ZHOU Meizhi⁵, ZHANG Junjie², LIU Xing²

(1. The Fifth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. The Second Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guangzhou 510095, China; 3. The Fourth Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518033, China; 4. Meizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Meizhou 514000, China; 5. Huaibei City Patriotic Health Campaign Management Center, Huaibei 235000, China)

[收稿日期] 2024-12-12

[基金项目] 国家自然科学基金委员会面上项目(编号:82174482); 广东省第二中医院科研创新基金项目(编号:SEZY2023B04); 广东省基础与应用基础研究基金项目(编号:2022A1515220157)

[作者简介] 方敦林, 2024 年读硕士研究生, 研究方向: 痛症的中医药治疗。

[通信作者] 刘星, 主任医师, 硕士研究生导师, 主要从事针刀治疗痛症研究。邮箱: 13902939311@163.com。

Abstract This paper discusses syndrome differentiation and treatment of erectile dysfunction (ED) based on the theory of “zang-fu organs extraordinary connection”. It holds that the function of penis and testes is closely related to heart, liver and kidney, and advocates that imbalance of qi movement

and malnutrition of penis and testes are the core pathogenesis of ED. Regulating heart and gallbladder, liver and large intestine, kidneys and triple energizer should be used in the treatment. In cases of disharmony of heart qi and insufficient ascending of gallbladder qi, the treatment principle is to have monarch and minister assist each other, nourish heart and regulate spirit to promote the ascending of gallbladder qi. A modified formula combining Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction(柴胡桂枝干姜汤) and Yangxin Decoction(养心汤) is used. Acupuncture is applied at acupoints such as Qiuxu(GB40), Yanglingquan(GB34), Diwuhui(GB42), Shenmen(HT7), Lingdao(HT4), Shaohai(HT3), Baihui(DU20) and other points. If liver fails to course and dredge, and large intestine fails in conduction, the treatment principle is to promote the interaction between metal and wood, relax bowels and moisten intestines to smooth liver qi. A modified formula combining Maziren Pills(麻子仁丸) and Chaihu Shugan Powder(柴胡疏肝散) is used. Acupuncture is applied at acupoints such as Hegu(LI4), Pianli(LI6), Quchi(LI11), Zhigou(SJ6), Tianshu(ST25), Taichong(LR3), Ligou(LR5), Ququan(LR8) and other points. When there is deficiency of kidney essence and disturbance of qi transformation of triple energizer, the treatment principle is to tonify middle-energizer while promoting circulation, warm kidney and replenish essence to benefit triple energizer. A modified formula combining Jingui Shenqi Pills(金匱肾气丸) and Siwu Decoction(四物汤) is used, with the addition of Tusizi(Cuscutae Semen), Yinyanghuo(Epimedii Folium), and Suoyang(Cynomorii Herba). Acupuncture is applied at acupoints such as Shenshu(BL23), Mingmen(DU4), Gaohuang(BL43), Baliao(BL33), Taixi(KI3), Zhongzhu(SJ3), Waiguan(SJ5), Huizong(SJ7) and other points.

Keywords erectile dysfunction; zang-fu organs extraordinary connection; imbalance of qi movement; malnutrition of penis and testes; simultaneous regulation of zang-fu organs; combined use of acupuncture and herbal medicine

勃起功能障碍(ED)是指男性无法在性生活中或其他适当的情境中使阴茎勃起或勃起不能维持有效的状态,病程持续3个月以上,从而导致性功能缺陷的一种疾病^[1]。相关研究发现,美国40~70岁人群ED患病率为52.0%,欧洲40~79岁人群ED患病率为30.0%,亚洲50~80岁人群ED患病率为63.0%,中国ED患病率为43.4%^[2-3]。神经损伤、内皮功能障碍、平滑肌细胞凋亡和阴茎海绵体纤维化为ED的病理性基础^[4];临床治疗ED常采用口服磷酸二酯酶-5(PDE5)抑制剂联合疗法,还可经行PDE5抑制剂联合表面麻醉药物、手术治疗等方式,但治疗效果并不理想,多数患者存在头痛、面部潮红、视觉异常等不良反应^[5]。因此,探索更为有效的治疗ED的方法和药物是当前亟待解决的问题。中医学运用内服联合外治、针药并用的方法治疗ED,疗效确切;并将ED纳入阳痿的范畴,马王堆医书《养生方》中称之为“不起”;《黄帝内经》言其为阳痿、阴器不用、筋痿。中医学从整体性、系统性、关联性等方面进行思辨,认为六淫七情、体质禀赋等因素使得宗筋血液不得充养而致ED。历代医家对ED论治角度各异,有

从肾虚立论者,“肾开窍于阴,若劳伤于肾,肾虚不能荣于阴器,故萎弱也”^{[6]24};有从肝立论者,“又有矢志之人……亦致阴痿不起”^[7];亦有人从阳明、从湿、从郁火立论,“湿热为患,宗筋必弛纵而不坚举”^[8]。本文基于“脏腑别通”理论,从心与胆、肝与大肠、肾与三焦论治,探讨ED的核心病机与治法治则。

1 “脏腑别通”理论依据

明代医家李梴在《医学入门》言“心与胆相通,肝与大肠相通……肾与三焦相通,肾与命门相通”,认为脏腑存在别通联系^[9]。董氏奇穴传人杨维杰基于此,认为“别通”实为气化之相通,即在“开”“阖”“枢”上属性相同的两经脏腑,因同气相求而气化相通,推衍并总结出“脏腑别通”学说^[10]。万物之始皆气化,气为人身之根本,气之聚散离合等运动,是人体生命活动的开始,被称之为“气机”;而生命活动中气机运转的过程,被称之为“气化”。气机合于阴阳而动用运枢,三阴三阳的变化是气化的重要形式之一。三阴三阳之气内合于脏腑,形成表里呼应、上下相协的脏腑系统,而以“开阖枢”为内在规律的气化运动,又依赖于脏腑之功能协调。五脏六腑因其不同的阴阳

属性及“开阖枢”功能,在气化过程中,与功能相关的脏腑产生了别通联系。太阳、太阴为“开”,为气机运转之始动;阳明、厥阴为“阖”,为气机交汇之敛藏;少阳、少阴为“枢”,为气机盛衰之转折。“开阖枢”是一个动态的气化过程,贯穿“脏腑别通”理论的始终^[11]。

2 气机失调、宗筋失养为ED核心病机

精血同源,精能生血,血能化精,两者相互资生、相互转化。气为血之帅,气行则血行,气能摄血,防逸出脉外。《景岳全书·阳痿》云“宗筋为精血之孔道,而精血实宗筋之化源”^[12],认为宗筋内密布气血运行流通的孔窍通道,宗筋依赖精血营养充盈。若气机不调,三阴三阳之气无法进行正常的“开阖枢”运动,则气滞而病生,精血不能充盈孔道,宗筋就无法勃起。基于“脏腑别通”认为本病当责之于心、肝、肾:心为大主,君安脏自调;肝为气枢,气顺血亦行;肾为本根,气化精血生;同时也累及胆、大肠、三焦之腑,以气机失调、宗筋失养为核心病机。具体表现在心气失和,胆气升发不及;肝失疏泄,大肠传导失司;肾精亏虚,三焦气化不利。

2.1 心与胆别通,是故心气失和、胆气升发不及

据五行相生论,心与胆为之子母,胆为甲木,心为丁火,甲木生丁火,胆气生则心气亦充足;“胆主甲子,为五运六气之首。胆气升,则十一脏腑之气皆升”^[13],胆气升发,气机畅达,则心气平和,血行通畅。依脏腑之能,心藏神,为君主之官、五脏六腑之大主;胆主决断,关情志,“凡十一脏皆取决于胆”^[14]。心胆别通,二者共主神志、调气机,统摄形体官窍、四肢百骸。在宗筋勃起过程中,心神首感外界性刺激,通过心气传递信息,在胆气推动下,气血行于宗筋。此外,“胆附于肝,主少阳春升之气生”,正以胆中生气,为万物化源也;“中焦受气取汁,奉心化赤而为血”,心血赖心气之化生。胆主生气,心主生血,气能生血,“肝藏之气上升,则与少阳胆木交合,而心血以生”^[15]。心胆别通,胆之精汁在木气升发的作用下,化气循经上入心中以助心生血。心与胆生理相关,病理相传,常出现胆病扰心或心病及胆的心胆合病情况。胆为将军之官,行决断之职,胆气不升则疏泄不及,上为宗气不利,心气失和,心神无主则易生惊惕、恐惧,情欲不生,心气更无力相传,宗筋不举。胆木气升,助心生血,气虚则化生不及,宗筋失于濡养,遇事不举或举而不坚;人之悲喜忧愁,惊恐胆怯,犹

疑不决,情志怫郁等,必伤于心胆;心气伤,则失调控濡养之功;胆气伤,则失升举枢机之力;经脉气血阻滞不通,阴器萎顿不振,作强无力,必致ED。故ED当关注心与胆之功能,以心气失和、胆气升发不及者为基本病机。

2.2 肝与大肠别通,是故肝气失疏、大肠传导失司

肝为阴中之少阳,主疏泄而行周身之气机,主藏血而养官窍之筋脉;肝气调达,经络畅通,气血和谐,筋脉得以濡养,为阴茎的勃起提供了必要的生理基础。阳明大肠传导之官,主津司气降,以津液为体,以气为用,故体阴而用阳。阳明、厥阴二者同主为“阖”,“阖”则经气内入主里,共同调节宗筋的启用。《素问·阴阳应象大论》言“左右者,阴阳之道路也”,《素问·刺禁论》载“肝生于左,肺藏于右”,认为肝气从左而生,肺气从右而降,二者气机升降之动势构成龙虎回环^[16]。而肺与大肠相表里,大肠的传导之功依赖于肺气的肃降之能,二者在气机传动上相互影响,并且在经脉循行上,肝经支脉入肺,大肠本经络肺,两者通过走行于肺部的支络也间接关联,故言肝与大肠在生理功能上别通联系:肝疏肠降,共司气机的布散流通,以助气血濡养脏腑经脉、形体官窍。二者在病理上相互相影响,“怒则气上,思则气结,忧愁思虑,诸气怫郁,则气壅大肠,而大便乃结”^[17],说明大肠传导易受情志因素影响,与肝主疏泄的功能密切相关。若大肠传导失司、通降失常,则肝主疏泄受制,肝之浊气难以降泄,忧愁、焦虑、紧张等不良情绪接踵而至;肝之浊阴不降,还可导致太息、目黄、胁肋疼痛、筋挛等一系列表现。厥阴肝木,主阴气涵藏,为气机升降之所;阳明肠腑,主传导通降,为浊邪化出之地;二者疏泄传导失衡,气机逆乱,血液运行不畅,宗筋不养,导致宗筋的功能异常,发为ED。故ED当关注肝与大肠之功能,以肝失疏泄、大肠传导失司为基本病机。

2.3 肾与三焦别通,是故肾精亏虚、三焦气化不利

肾为先天之本,主藏精化气;三焦决渎之官,司液行气布;肾藏精,精化气,气游三焦,二者协同共担元气升降出入、精液化藏输布、机体阴阳平衡之责^[18]。“肾藏精,精者,血之所成也”^{[6]23},精血同源,在肾与三焦气化之下相互化生。《难经》云:“脐下肾间动气者……三焦者,原气之别使也,主通行三气,经历五脏六腑。”肾受五脏六腑之精而藏之,为原气之

源;三焦布散元气于全身,是气化之场所,气机升降出入之通道;同时命门乃两肾之间的动气,命门之火,借三焦之道,主温煦气化之功;故三焦通畅,精气充盈,肾气封藏,则宗筋发育成熟;三焦畅达,命门火旺,温煦有度,则宗筋举而不萎^[19]。病理上,三焦功能失常,则水液停聚,壅滞脉道,不得宣通。人体之津液的敷布、排泄以三焦为通道,赖于肾气推动、蒸化;命门火衰,气化乏力,津液停聚三焦为痰饮水湿,气血津液运行不畅,宗筋失养而见痿软无力。吴谦在《医宗金鉴》言:“阳事先痿者,命门火衰也。”^[20]ED久治不愈,或禀赋不足,或恣情纵欲,房事过度,或少年手淫,或早婚多育,或久病及肾,造成肾精亏虚,肾气耗损,命门火衰,宗筋失于温养则痿软不兴。同时血在脉中运行依赖气的推动,若肾气亏损,三焦气化失司,精血运行无力,宗筋失于濡养,自然无法发挥生理作用。故ED当关注肾与三焦之功能,以肾精虚衰、三焦气化不利为基本病机。

3 从“脏腑别通”论治ED

对于ED的论治,现代医家多从木郁达之、补肾疏肝、温补肾气、提振肾阳为治法^[21]。其中王柏枝认为ED因分期而治,是故急发当以调肝,缓发当以养肾^[22]。冯兆张推崇“命门”学说,尤其重视阴阳水火在疾病发生发展中的作用,认为阴阳失调、郁火阻滞等均可导致本病发生^[23]。各医家的论述虽不尽相同,但不外乎以疏肝调气、温肾壮阳为大法。基于“脏腑别通”理论,本文认为本病心气失和,胆气升发不及者,治以君相互助、升提胆气以养心神;肝失疏泄,大肠传导失司者,治以金木交合、通腑润肠以畅肝气;肾精亏虚,三焦气化不利者,治以补中寓通、温肾益精以利三焦。

3.1 君相互助,升提胆气以养心神

“足少阳之正,绕髀,入毛际……属胆,散之上肝,贯心”。心胆别通,胆气不升则心气亦虚微,心无所养神不能自主,血行乏力筋失以灌注,阳事难兴。临床常见行房事之时阴茎缩而不起,平素性欲寡淡,可见遗精,兼心悸、气短、胆怯易惊、失眠、情志异常,舌淡苔白,脉弦细无力。治以养心调神、升提胆气为主,配合滋养化源之法,针药结合,方用柴胡桂枝干姜汤合养心汤化裁,联合针丘墟、阳陵泉、地五会、神门、灵道、少海、百会等穴。如叶天士在治疗阳痿时

指出:“此乃焦劳思虑郁伤,当从少阳,以涤畅气血。”方中柴胡入少阳胆经,具有升提胆气之效;干姜、桂枝温煦少阳相火,胆气盛则心气充;黄芩降胆火,柴胡升清阳,两药相伍为用,一升一降,可疏调肝胆之气机,调和阴阳。黄芪“补丈夫虚损,五劳羸瘦”^[24]¹¹⁴,《神农本草经》载人参“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸”,当归“入手少阴,以其心主血也”^[25],三者相配以补心之气血不足;茯神治心虚气短,养心安神,以治神志不宁;酸枣仁能安五脏、养心血,远志“定心气,止惊悸,益精”^[24]²⁴,柏子仁主惊悸,安五脏,益气,五味子补五脏气,四药相伍,具有养心安神、温补心气之效;川芎血中气药也,且使诸药补而不滞;煎加生姜、大枣更增加调和气血之功;甘草调和诸药,与人参、黄芪配伍,以增强益气之功,用为佐使。诸药配伍,共奏升发胆气、养心调神、益气行血、畅通经脉、灌养宗筋之功,使痿弱自强。丘墟者,胆之原也,主胆虚则气少,气少则胆虚,刺丘墟可激发胆气的生成和升发;阳陵泉为胆经合穴,经气深聚之所,反应灵敏,刺之则胆气升发;地五会为足少阳脉气上下会通之处,胆气升发之机枢;神门为心之原穴,是心气经过和留止的部位,有理气调血的作用;灵道,心灵所行之道路也,功在宁心安神;少海手少阴之合,脉气汇聚之处,具有益心调神之效;百会乃诸阳之会,可升阳以提胆气,同时可调畅情志、宁神益脑。针药合用,君相各安其位,胆升心调为用,宗筋痿弱自强。

3.2 金木交合,通腑润肠以畅肝气

“肝病宜疏通大肠,大肠病宜平肝经为主”^[9]。庚金行传送之职,乙木司疏泄之权,若大肠燥金之腑,闭涩不开,道路梗阻,浊邪不降,逆而上犯,则金木失合,肝失条达之性,气机郁结不通,血液运行受阻不畅,宗筋失于肝气濡养进而引发ED^[26]。在临床诊疗中,症见勃起不坚或难以勃起,可伴早泄、情志抑郁或情绪易于激动,或阴茎或少腹部隐痛,或有阴囊潮湿,脘腹胀闷,口臭口苦,舌红苔黄腻,脉沉弦或滑数。治以金木交合、通腑润肠以畅肝气为主,针药并用,方用麻子仁丸合柴胡疏肝散化裁,联合针合谷、偏历、曲池、支沟、天枢、太冲、蠡沟、曲泉等穴。方中麻子仁“非血药而有化血之液,不益气而有行气之用”^[27],功善清胃肠燥热、润肠通便;苦杏仁“润大

肠,气闭便难”^[28],能通调肠腑;白芍养肝阴和里缓急;大黄可荡涤肠胃,推陈致新,枳实“除腹胀,消宿食”^[29],厚朴“气味厚而主降”^[30],诸药合用,燥热去,腑气通,阴液复,而大便自调。柴胡疏肝木,川芎化凝血,香附调气机,三药合用,疏肝理气活血,枳壳破滞气以行肝气,陈皮利中气以通腑气,白芍、甘草柔肝和中,以免疏泄、温燥过度,共同发挥疏肝解郁、行气止痛的功效,全方寒温并用,攻补兼施,共奏郁解气疏、浊降肠通之效,气血循行通畅,宗筋充盈有度,则勃起正常。合谷为大肠经之原穴、偏历为大肠经之络穴,原络相配,通腑行气;曲池为大肠经之合穴,“合主逆气而泄”且合主腑病,以助大肠传导;支沟穴是三焦经上的经穴,五行属火,刺激支沟穴,可宣通三焦气机,宣泄三焦火气,使腑气通畅,津液下行;天枢穴属足阳明胃经,为大肠之募穴,有调理脾胃、通降腑气之功;太冲为足厥阴肝经原穴,针刺能使气机通达,调节经络和脏腑功能;蠡沟为肝经络穴,可以治疗阴器诸病,原络相配,使气机条达,气血通行,阴器得养;曲泉为足厥阴肝经合穴,《备急千金要方》曰:“曲泉……主癰闭阴痿。”针药并行,肠降肝疏有序,气机流注有止,宗筋启用有法。

3.3 补中寓通,温肾益精以利三焦

肾藏精,精化气,借道三焦濡养五脏六腑、宗筋百脉;三焦者,原气之别使,水液之道路,以通为用输布气血精津于宗筋。因此,“肾病宜通行三焦,三焦病宜补肾为主”^[9]。临床症见性欲淡漠,阴茎短缩,软而不举或举之无力,兼见滑精、腰酸耳鸣、神疲乏力、肢冷畏寒,或小便不舒,舌质淡,苔薄或少,脉沉或尺弱。治以补中寓通、温肾益精以利三焦为主,针药共调,方用金匱肾气丸合四物汤兼菟丝子、淫羊藿、锁阳化裁,联合针肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗等穴。熟地黄滋肾补血、益髓填精,可填补稳固精血;桂枝、附子可温阳化气;山萸肉、山药可补肝肾、涩精气;茯苓、泽泻、牡丹皮可降相火而制虚阳浮动,且具有通调水道、通利三焦的功效,可起到补中有泻、补而不滞的作用;因精血同源,补血亦是养精,故合以四物补血活血,气血同调;川芎“上行头目,下调经水,中开郁结,血中气药”^[31],能畅通三焦气机;菟丝子“养肌强阴,坚筋骨,主茎中寒”^[24]⁴⁸,为补肾填精之要药,具有补而不燥、滋而不

膩的特性;淫羊藿补肾温阳,强筋壮骨,与熟地黄相伍,两者一阴一阳,一静一动,相互协调,则肾中精气化生有源。锁阳兴阳起痿之力较强,《本草纲目》认为其“功力百倍于肉苁蓉也”。肾俞“主虚劳羸瘦,耳聾肾虚”^[32],为肾脏之气转输之处,具有补肾培元、益精助阳之功;命门两肾俞之间,为元气之根本,生命之门户,调节命门之火,益肾壮阳;膏肓“无所不治,主羸瘦虚损”^[33],益精填髓以资先天;八髎穴布于骶尾部,邻近前阴,“髎”孔隙也,气液之窍道,通利三焦;太溪,足少阴之原,气血所注之处,刺之能滋肾阴、壮肾阳、补肾气、益肾精;中渚,三焦之输穴,脉气输注留连,可调三焦之气机;会宗手少阳之郄穴,经气深聚之部位,能沟通三阳经气。针药共调,三焦通,肾气充,温补寓于通利,宗筋阳道以兴。

4 验案举隅

患者,男,30岁,2022年3月5日初诊。主诉:勃起不坚伴性欲低下6月余。患者述6个月来出现房事不举,或举之即萎、举而不坚,伴有早泄。现已婚4年,至今未育,为求得一子,寻诊于各医院,期间间断服用枸橼酸西地那非片、苁蓉益肾颗粒等,疗效不佳。刻诊,阳事不举,举而不坚,旋即疲软,早泄,性欲淡漠,不思房事,伴失眠多梦,神疲乏力,头晕耳鸣,肢冷畏寒,腰及双下肢酸软乏力,食欲一般,小便清长,大便偏稀,舌淡苔薄,脉沉缓尺尤弱。既往手淫史20年。查体:外生殖器未见异常。辅助检查:阴囊、前列腺彩超未见异常,性激素六项:睾酮(T)202 ng/dL,精液常规检查:精液量0.9 mL,精子浓度 10×10^6 /mL,精子总数 28×10^6 个,向前运动力25.1%,总活力[前向运动的精子(PR)+非前向运动的精子(NP)]32.3%(广东省第二中医院2022年2月24日)。西医诊断为ED;中医诊断为阳痿,辨为肾精亏虚,三焦气化不利。治宜补中寓通、温肾益精以利三焦,方选金匱肾气丸合四物汤兼菟丝子、淫羊藿、锁阳加减化裁,组方如下:熟地黄20 g,怀山药10 g,山萸肉10 g,桂枝8 g,制附子8 g(先煎),泽泻5 g,茯苓5 g,牡丹皮5 g,当归20 g,白芍15 g,川芎15 g,菟丝子10 g,淫羊藿15 g,锁阳15 g。水煎服,7剂,日1剂,早晚分服。针刺处方:肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗,每日1次,7次;嘱患者清淡饮食,调畅情志,治疗期间禁行房事,积极进行八段锦

等锻炼。

2022年3月13日二诊:患者诉勃起改善不显著,偶有神疲乏力、失眠多梦,但头晕耳鸣、腰膝酸软、肢冷畏寒症状改善,大便质软,日2次或3次,量少,舌淡苔薄白,舌边有齿痕,脉沉缓尺尤弱。予前方基础上白芍减至10g,淫羊藿、锁阳各增至20g,加炒酸枣仁8g、柏子仁10g。14剂,医嘱、煎服法同前。针刺处方:命门、八髎、太溪、中渚、外关、会宗、肾俞(温针灸)、腰阳关(温针灸)、盲俞(温针灸),温针灸2~3壮,每日1次,治疗10次。

2022年3月30日三诊:患者诉有阴茎勃起冲动,性欲较前提高,但硬度一般,近1周晨勃及夜勃4次,新增口干喜饮一症,失眠多梦症状好转,大便质硬,其余症状皆有好转,舌红苔薄白,舌边齿痕减轻,脉沉缓有力尺稍弱。予二诊方去柏子仁,加乌梅10g。14剂,医嘱、煎服法同前。针刺处方:命门、八髎、太溪、中渚、外关、会宗、肾俞(温针灸),腰阳关(温针灸)、盲俞(温针灸),温针灸1~2壮,每日1次,治疗10次。

2022年4月11日四诊:患者诉勃起可,性欲显著提升,性事延长至10~15min,硬度达患者满意,口干症状好转,精神振奋,惟偶有腰酸,舌质淡红,苔薄白,舌边齿痕明显减轻,脉沉细有力。前方去泽泻、茯苓,加续断10g、巴戟天10g,减锁阳至10g,14剂,医嘱、煎服法同前。针刺处方:肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗,每日1次,治疗10次。

2022年4月29日五诊:患者现性欲正常,勃起硬度坚硬,基本能获得满意性生活,每天有晨勃及夜勃,纳眠可,二便调,舌红苔薄白,舌边仅见轻微齿痕,脉沉有力。复查精液常规:精液量3.2mL,精子浓度 $47.8 \times 10^6/\text{mL}$,精子总数 98.7×10^6 个,向前运动力58%,总活力(PR+NP)53.7%。予针药如前法巩固1周,后予上方作丸剂服用1个月,并嘱咐患者规律作息,清淡饮食,改变不良生活习惯。

2022年6月,于停药后每隔1个月电话随访1次,连续3个月均回复可获得满意性生活。2023年9月,患者回电述已育1子。

按:本案患者为青年男性,长期有手淫史,且工作熬夜加班,久之耗损肾之根本。阳化气、阴成形,肾阳亏虚则气化无力,三焦气化乏源亦不通行,肾之

原气无法借三焦以布周身,可见阳事不举,或举而不坚,旋即疲软。《素问·生气通天论》指出:“阳气者,精则养神,柔则养筋。”肾气亏虚,精与筋失于濡养则性欲淡漠、精神疲倦。肾与三焦别通,肾藏精,精化气,气游三焦。命门乃两肾之间的动气,命门之火借三焦布散于各脏腑之间,化为相火,寄于内而温周身。命门火衰故见肢冷畏寒,舌淡口不渴,小便清长,大便稀溏,脉动无力。肾藏精,化为髓,育元阴元阳,肾精亏损,阴阳失衡,脏腑孔窍、宗筋百脉失养,则可见失眠多梦、头晕耳鸣、腰膝酸软。处以金匱肾气丸合四物汤兼菟丝子、淫羊藿、锁阳加减化裁,配以肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗等穴,补中寓通,温肾益精以利三焦。二诊时,患者勃起症状未觉改善,故考虑病伤及本根,肾精不能速生,肾气无法速充;但头晕耳鸣、腰膝酸软、肢冷畏寒得以缓解,说明针药对症,但力缓尚不能效显,大便质软故白芍减量以防阴盛碍阳气输布;淫羊藿、锁阳各加量,以增加温肾助阳之功;加炒酸枣仁、柏子仁宁心安神。取穴增腰阳关,并予肾俞、腰阳关、盲俞施以温针灸,取火柔而温,温经回阳之意。三诊则见勃起有所改善,但诉有口渴,加乌梅生津止渴,减温针灸之壮数;四诊勃起功能明显改善,舌边齿痕减轻,故去利湿之泽泻、茯苓;偶腰酸,加续断、巴戟天补肾阳,强筋骨。五诊未有明显不适,针药如前法巩固1周,后予上方作丸剂服之1个月,巩固疗效。治疗重视以气血功能为用,温补之中寓有通利,随症灵活加减,共奏温肾益精、通利三焦之功,达举阳之目的。

5 结束语

“脏腑别通”理论与ED的病因病机不谋而合,脏腑气机失调,精血不荣宗筋,故势遂不举。中医治痿,辨证施治,脏腑别通,心与胆同论,肝与大肠同治,肾与三焦同调。分而言之,起阳举痿法有三,其一心气失和,胆气升发不及者,故治以君相互助,升提胆气以养心神,方用柴胡桂枝干姜汤合养心汤化裁,联合针丘墟、阳陵泉、地五会、神门、灵道、少海、百会等穴;其二肝失疏泄,大肠传导失司者,故治以金木交合,通腑润肠以畅肝气,方用麻子仁丸合柴胡疏肝散化裁,联合针合谷、偏历、曲池、支沟、天枢、太冲、蠡沟、曲泉等穴;其三肾精虚衰,三焦气化不利者,故治以补中寓通,温肾益精以利三焦,方用金匱

肾气丸合四物汤兼菟丝子、淫羊藿、锁阳化裁,联合针肾俞、命门、膏肓、八髎、太溪、中渚、外关、会宗等穴。针药并行,气机流通有序,精气蓄藏有度,宗筋启用有法,达起痿之目的。本文阐述“脏腑别通”与ED的关系,可为临床合理遣方用药、发挥中医特色论治ED提供新思路。

[参考文献]

- [1] 李亚青,王灿,苗明三. 基于中西医临床病症特点的勃起功能障碍动物模型分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2024,26(10):2607-2614.
- [2] 陈卫宏,杨玲,陈悦,等. 中国男性勃起功能障碍患病率的Meta分析[J]. 中国性科学,2024,33(7):12-18.
- [3] XIONG Y, ZHANG F X, ZHANG Y C, et al. Insights into modifiable risk factors of erectile dysfunction, a wide-angled Mendelian Randomization study[J]. J Adv Res, 2024, 58: 149-161.
- [4] WU C J, XIONG Y, FU F D, et al. The role of autophagy in erectile dysfunction [J]. World J Mens Health, 2025, 43(1): 28-40.
- [5] 中国性学会中医性学会专家共识编写组. 勃起功能障碍和早泄共病中西医结合诊治中国专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 147-153.
- [6] 巢元方. 诸病源候论[M]. 黄作阵, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997.
- [7] 沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 李晓林, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 454.
- [8] 郭诚勋. 证治针经[M]. 江一平, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 145.
- [9] 李梃. 医学入门[M]. 金嫣莉, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 72.
- [10] 王桂玲, 胡俊霞, 薛立文, 等. 基于“脏腑别通”浅谈国医大师贺普仁针灸治疗咳嗽经验[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5746-5749.
- [11] 杨楚琪, 崔言坤, 吴舍章, 等. 从开阖枢论提壶揭盖法之调畅气机[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(5): 2436-2439.
- [12] 张介宾. 景岳全书[M]. 夏之秋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 383.
- [13] 张志聪. 黄帝内经素问集注[M]. 吴少祯, 主编. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 34.
- [14] 金晶, 吴灏昕. 内经中“凡十一脏取决于胆”与临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(8): 57-58.
- [15] 张乃修. 张聿青医案[M]. 国华, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 145.
- [16] 佟歌, 战东明, 岳广欣, 等. 基于肝肺关系理论探讨肺癌和抑郁共病的病机治法[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(10): 1676-1679.
- [17] 秦昌遇. 症因脉治[M]. 张慧芳, 杨建宇, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 2000: 315.
- [18] 赵月纯, 罗逸祺, 张宁馨, 等. 基于“三焦者, 原气之别使”探讨肾-三焦理论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(3): 354-356.
- [19] 王秀, 姜蕾, 于兴娟, 等. 从“命门之火-三焦-相火-肾阳”辨治多囊卵巢综合征[J]. 环球中医药, 2024, 17(7): 1363-1367.
- [20] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 石学文, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 279.
- [21] 张超, 高兆旺, 史卓卓, 等. 基于“木郁达之”探析勃起功能障碍辨治思路[J]. 中国中医基础医学杂志, 2024, 30(2): 332-335.
- [22] 王长江, 李春华, 邹新蓉, 等. 王柏枝“肝肾同治”思想在阴茎勃起功能障碍诊治中的应用[J]. 中国性科学, 2024, 33(6): 127-130.
- [23] 闫译, 刘磊, 钱文君, 等. 浙派中医冯兆张诊治阳痿病学术思想探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2024, 48(6): 713-717.
- [24] 陶弘景. 名医别录[M]. 尚志钧, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986.
- [25] 王好古. 汤液本草[M]. 崔扫塵, 尤荣, 点校. 北京: 人民卫生出版社, 1987: 63.
- [26] 陈亚光, 邸莎, 王处渊. 基于“木郁达之”理论探析排便障碍型便秘的诊治思路[J]. 吉林中医药, 2024, 44(10): 1138-1141.
- [27] 杨时泰. 本草述钩元: 37卷[M]. 上海: 上海科技卫生出版社, 1958: 365.
- [28] 李时珍. 本草纲目[M]. 朱斐, 译注. 南昌: 二十一世纪出版社; 全国百佳出版社, 2017: 189.
- [29] 李中梓. 雷公炮制药性解[M]. 张家玮, 赵文慧, 校注. 北京: 人民军医出版社, 2013: 24.
- [30] 陈修园. 神农本草经读[M]. 肖钦朗, 校注. 福州: 福建科学技术出版社, 2007: 80.
- [31] 陈寅莹, 王阶. 王阶从“虚-痰-瘀-热-滞”论治冠状动脉狭窄经验[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(10): 29-33.
- [32] 杨继洲. 针灸大成[M]. 刘从明, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1998: 487.
- [33] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 鲁兆麟, 主校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 468.

从肺络及“畅络调神”理论辨治慢性阻塞性肺疾病 合并焦虑抑郁

寇育乐¹, 宁博¹, 谭曦舒¹, 贺宏伟¹, 史捷¹, 陈方园², 赵明君¹

(1. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000; 2. 陕西中医药大学第二附属医院, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 在肺络理论指导下结合“畅络调神”理论, 认为肺络郁滞/虚滞、魂魄失藏贯穿慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁发病始终, 以络气虚滞、肺魄不敛为发病之本; 肺络郁滞、肝魂不宁为发病之要; 气结痰瘀、络气不和为发病之因。治宜畅络强魄定魂法, 临床治以络虚通补、调肺强魄固根本, 流气畅络、调肝定魂安神, 调气化痰、活血通络除病因, 可取得较好疗效。

[关键词] 慢性阻塞性肺疾病; 焦虑抑郁; 肺络; 畅络调神; 肺络郁滞/虚滞; 魂魄失藏; 畅络强魄定魂法

[中图分类号] R259.63; R277.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-659X(2025)04-0424-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.004

Syndrome Differentiation and Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Complicated with Anxiety and Depression from Theories of Lung Meridians and “Smoothing Collaterals and Regulating Spirit”

KOU Yule¹, NING Bo¹, TAN Xishu¹, HE Hongwei¹, SHI Jie¹, CHEN Fangyuan², ZHAO Mingjun¹

(1. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, China)

Abstract Under the guidance of the theory of lung collaterals and combined with the theory of “smoothing collaterals and regulating spirit”, it is considered that stagnation/deficiency-stagnation of lung collaterals and failure to store ethereal and corporeal souls run through the whole process of chronic obstructive pulmonary

disease complicated with anxiety and depression. Deficiency and stagnation of collateral qi and failure of lung to astringe corporeal soul are the basis for pathogenesis; stagnation of lung collaterals and failure of liver to store ethereal soul are the key for pathogenesis; qi stagnation, phlegm, blood stasis, and disharmony of collateral qi are the pathogenic factors. The treatment should adopt the method of smoothing collaterals, strengthening corporeal soul and stabilizing ethereal soul. Clinically, tonifying

[收稿日期] 2024-07-23

[基金项目] 陕西省自然科学基金面上项目(编号:2021JM-473); 陕西省重点研发计划-重点产业创新链(群)项目(编号:2024SF-ZDCYL-03-21); 陕西省省级院士工作站建设项目(批文号:陕组通字[2019]49号-30); 陕西省第三届名中医传承工作室建设项目(编号:2019007); 咸阳市重点研发计划项目(编号:L2023-ZDYF-SF-047); 咸阳市重点研发计划项目(编号:2020k02-99)

[作者简介] 寇育乐, 主治医师, 主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的基础与临床研究。

[通信作者] 陈方园, 主治医师, 主要从事中西医结合防治呼吸系统疾病的基础与临床研究。邮箱:154326142@qq.com。

and dredging the deficient collaterals, regulating lungs and strengthening corporeal soul to consolidate the foundation, smoothing qi and collaterals, regulating liver and stabilizing ethereal soul to calm the body and spirit, regulating qi, resolving phlegm, activating blood circulation, dredging collaterals to eliminate the pathogenic factors can achieve good curative effects.

Keywords chronic obstructive pulmonary disease; anxiety and depression; lung collaterals; smoothing collaterals and regulating spirit; stagnation/deficiency-stagnation of lung collaterals; failure to store ethereal and corporeal souls; method of smoothing collaterals, strengthening corporeal soul and stabilizing ethereal soul

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以呼吸道炎症和气流受限为特征的慢性肺部疾病,可导致持续性呼吸困难伴见咳嗽、咳痰等临床表现^[1]。研究表明,COPD患者中合并焦虑症者达55%,合并抑郁症达45%^[2-3]。目前认为,吸烟、环境暴露、慢性疼痛等是COPD合并焦虑抑郁的危险因素^[4]。焦虑和抑郁与COPD患者急性加重频率(每年 ≥ 2 次)的风险增加有关;同时焦虑抑郁等负性情绪的严重程度与COPD的发生发展亦密切相关^[5]。焦虑抑郁和COPD并存会导致患者症状评分升高、生活质量下降和病情恶化等方面的不良后果^[6]。现代医学对COPD合并焦虑抑郁的发病机制认识尚不明晰,认为其主要与过度通气、二氧化碳超敏反应、免疫炎症反应、下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴亢进等相关^[7-9]。COPD合并焦虑抑郁西医治疗多以帕罗西汀、艾司西酞普兰、氟哌噻吨美利曲辛等抗焦虑抑郁类药物联合应用肺康复、认知行为疗法、激素疗法、对症支持治疗等为主,但患者因不良反应等问题服药依从性不高^[10-13]。

COPD合并焦虑抑郁归属中医学肺胀、郁证范畴,目前病因病机主要为肺气亏虚、气滞血瘀、痰浊阻肺等,以补肺益气、理气活血、祛痰降逆等为主要治法,多采用中医内外治疗法结合西药干预,临床可取得较好疗效^[14-17]。中医络病理论经历千百年的不断完善与发展,理论体系日趋成熟,肺络理论作为络病体系的重要分支也得到了深入研究。在吴以岭院士等学者对于肺络理论的系统挖掘背景下,团队前期总结出“畅络调神”论治身心疾病的学术观点,研究证实其具备显著的临床指导意义^[18-19]。根据肺脏有形之脉络、无形之气络的生理结构特点,探讨肺络理论指导下COPD合并焦虑抑郁之因机证治,充实完善“畅络调神”理论内涵,为络病理论指导身心疾病辨治提供新思路。

1 理论依据

1.1 肺络理论溯源

《灵枢·经脉》指出“经脉者,所以能决生死,处百病,调虚实,不可不通”,首提“络脉”之概念、结构及功能;《伤寒杂病论》提出的“经络受邪入脏腑”为脏腑之络的存在奠定了理论基础;清代叶天士“久痛入络”“久病入络”学说将慢病络病证治提到新高度。以吴以岭院士为代表的学者继承发扬络病理论,系统构建起络病理论体系^[20]。在其指导下的中药新药莲花清瘟方在新型冠状病毒肺炎疫情时期发挥了显著作用,肺络理论在此背景下逐渐发展与完善^[21]。

肺为五脏六腑之华盖,居于胸中,主气司呼吸。肺之络脉循行分布于肺脏表里内外,称之为肺络,涵盖肺经、肺部血管、肺部各级气管结构等,具体又分肺之气络与肺之脉络^[22]¹⁶⁸。人体之气络与神经-内分泌-免疫(NEI)网络系统密切相关,肺之气络“调百脉”而“司呼吸”,通过NEI网络系统发挥调控肺功能之作用,以朝百脉助心行血、交换全身清浊之气、舒缩气道/血管功能、呼吸系统免疫防御机制等功能为主^[23]。人体之脉络与全身血管系统密切相关,肺之脉络濡养肺体,使机体百脉朝会于肺,完成全身气血交换之功^[24]。贾振华^[25]提出肺络病当遵循“气络-气道-血络”之传变,肺络病首伤肺之气络,久伤肺之血络,同时受到肺之气道生理结构及功能的影响。吕晓东团队^[26]提出肺络构效理论,通过探索肺络驱动全身调控肺功能的现代机制,发现肺络构效与肺气血屏障密切相关,提出肺络之生理功能主要为气络吐纳、生化,肺络布津、宣发,肺络御邪、营卫流通,用以指导肺络病临床诊疗疗效显著。

1.2 肺络视域下“畅络调神”理论依据

“畅络调神”理论是在继承络病理论中创新发展而来的学术思想,其以气络学说之承制调平核心理

论为指导,结合五神藏、情志病等中医理论形成,“畅络”涵盖机体之气络、脉络通畅,“调神”涵盖机体五脏之神安宁^[27],可有效指导肺脏气络、脉络不畅(荣)及肺魄、肝魂不宁(安)之肺络病。《金匱要略·脏腑经络先后病脉证治》曰:“若五脏元真通畅,人即安和。”但凡络病,皆以通畅为治疗总纲,故有“络以通为用”之治疗总则^[28]。COPD合并焦虑抑郁病位多在肺肝二脏之络,《柳洲医话》曰:“肺主一身之表,肝主一身之里,五气之感,皆从肺入,七情之病必由肝起。”因络虚、络滞、络瘀等病理环节导致络之不通,这与络病之易滞易瘀的病机特点不谋而合,当“畅络”治之^{[22]169}。

《素问·宣明五气》曰:“五脏所藏,心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志。”五脏藏神与焦虑抑郁等情志病发病密切相关,当“调神”治之^[29-30]。COPD合并焦虑抑郁核心病位在肺,肺为相傅之官,治节出焉,主一身之气以强魄,肺通过治节功能对肺魄、肺络等包含NEI网络等在内的系统发挥综合调控之功;肺魄表现为抑制、被动的属性,强调肺主肃降的生理特性,即收敛、下行、规整躯体活动,与肝升发、主动的魂形成对立统一。金(肺)克木(肝),肺魄之“抑制”可制衡肝魂之“升动”,可对机体皮肤感官、肢体运动的精神神经活动发挥重要作用,故针对COPD合并焦虑抑郁当以调肺强魄^[31]。COPD合并焦虑抑郁病位亦在肝,肝为将军之官,谋虑出焉,主一身之气机以调魂。《血症论·脏腑病机论》曰:“肝属木,木气冲和调达,不致遏郁,则血脉得畅。”肝魂随神往来,源于阳气表现为主动、向外的属性,参与调节人之精神活动,对人的意识认知、躯体行为发挥重要作用,故针对COPD合并焦虑抑郁当以调肝定魂^[32]。

2 肺络郁滞/虚滞、魂魄失藏贯穿COPD合并焦虑抑郁发病始终

COPD合并焦虑抑郁的病理因素以虚、郁、痰、瘀、热、气等为主,病因病机多以肺脾肾亏虚、痰瘀热互结等为主^[33-34]。肺络是论治COPD合并焦虑抑郁的生理病理基础,肺之生理功能正常有助于络中气血精微的运行输布与供养,肺络与肺又借助气血精微相互滋养,共同发挥肺主气、司呼吸、主治节的生理功能。肺病则肺络为病,肺络出现络虚、络滞、络

瘀等病理表现,闭阻不通不畅是为肺病之源^[35]。本团队认为肺络郁滞/虚滞、魂魄失藏贯穿COPD合并焦虑抑郁发病始终,究其根本为其肺脏之气络、脉络不畅,肺魄、肝魂不宁,具体表现为络气虚滞、肺魄不敛为发病之本,肺络郁滞、肝魂不宁为发病之要,气结痰瘀、络气不和为发病之因。

2.1 络气虚滞、肺魄不敛为发病之本

清代叶天士云:“久病入络。”肺经主血,肺络主气,COPD病初结于肺经,久则气血耗伤,病邪入肺络,致肺络气虚或肺络阴虚,肺主气、司呼吸等功能受损,肺络虚而留滞,患者临床表现为咳而短气、声低气怯、神疲乏力、干咳少痰、全身低热、盗汗、舌淡少苔或苔白、脉虚弱无力或细数等。《素问·六节藏象论》云:“肺者,气之本,魄之处也。”肺魄当属人之心神意识,是肺络发挥主气、司呼吸、主治节生理功能之外在体现,与形体动作、感觉、情绪调节、免疫功能、肠道菌群等密切相关。当肺魄所主的气机肃降、感官调控及脏腑协调功能失调时,可通过干扰躯体感觉传导、神经-免疫交互作用及肠-脑轴等途径,影响情绪调节中枢的稳态,导致患者出现焦虑抑郁等负性情绪表现^[36]。COPD久病致肺络气阴两虚,肺之宣降失司,营卫失调,外邪扰及肺魄,肺魄又以主治节为功能路径,肺魄不敛,患者精神意志改变,表现为焦虑抑郁^[31]。

吕晓东团队^[37]提出COPD病机责之肺虚络瘀,认为COPD肺络虚损为核心,肺之气络亏虚、血络受损贯穿COPD病程始终。另有研究发现COPD患者遵循肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚、肺脾肾气虚、气阴两虚的证型演变规律,且在其演变过程中,患者焦虑抑郁情绪量表评分呈现增加趋势^[38]。尚有基于“损其肺者,益其气”、新安“固本培元”等理论认为,COPD稳定期以肺气虚为主要病机,累及脾肾,三脏俱虚进而导致卫气、宗气、元气亏虚失衡^[39-40]。贾竑晓团队^[41]指出,当关注肺魄在五神藏理论体系中的“收”“抑制”之特性,以强肺魄、平肾志,进而改善患者焦虑症状。综上,COPD合并焦虑抑郁当以络气虚滞、肺魄不敛为发病之本。

2.2 肺络郁滞、肝魂不宁为发病之要

COPD患者多因外感风寒、风热、燥邪等病理因

素伤及肺络,继而导致肺络气机宣降功能失调,郁滞不通,患者临床多表现为咳嗽,咳稀薄白或黄痰,鼻塞流清或黄涕,恶寒发热,无汗或汗出,舌苔白或薄黄,脉浮紧或浮数。《古今医统·医正门》云:“郁为七情不舒,遂成郁结,既郁之久,变病多端。”COPD患者脏腑气机失调,加之情志抑郁,肺络郁滞,易扰及肝魂,《王孟英医案》曰:“肝主身之气,七情之病必由肝起。”现代研究证实肝与气络-NEI网络系统密切相关,临床常见情绪波动、失眠多梦、头痛头晕等肝魂不宁之表现^[42-43]。

肺络郁滞多为六淫外邪侵袭皮表,进而导致肺气失宣,络气郁闭,《医学三字经》有“肺如钟,撞则鸣,风寒入,外撞鸣,癆损积,内撞鸣”的论述。肺络受到风寒热燥及痰湿热等病理因素影响,宣发肃降功能失常,可致络气郁滞^[44]。武蕾提出COPD与五脏失调密切相关,以肺气郁滞、失于宣降及情志不遂、肝气犯肺等病机为主,治疗应重视调理五脏使气机通畅^[45]。李光熙基于邪郁理论认为COPD发病源于邪郁,以邪实蕴郁兼脏腑虚损为发病核心,卫闭营郁、络气郁滞、痰郁血凝为发病基本^[46]。贾竑晓团队^[47]指出肝魂属阳主动主“生”,是机体情绪活动的始动因素;肝之疏泄功能是肝魂主“生”的延伸,是情绪向外疏表达的基础,因此肝魂与情绪多重对应,互为一体,肝魂功能失常则见情绪低落、抑郁障碍等临床表现。综上,COPD合并焦虑抑郁当以肺络郁滞、肝魂不宁为发病之要。

2.3 气结痰瘀、络气不和为发病之因

COPD病位在肺,延及脾肾,后期及于心、肝,络气虚滞,进而导致脾之运化失常,生湿聚痰;肺络郁滞,郁而化火,灼伤津液,伤及肾阴,炼液成痰。患者临床多表现为胸闷胸痛、咳嗽痰多、喘逆气急、唇舌紫暗、舌质暗红、苔腻、脉滑或弦涩。《临证指南医案》云:“郁则气滞,气滞久则必化热,热郁则津液耗而不流,升降之机失度,初伤气分,久延血分,延及郁劳沉痾。”COPD久病体虚,络虚不荣,无力行血,气结痰凝又加重脉道不利,血行不畅,导致气结痰瘀,痰、瘀、郁、虚等病理因素共同作用,导致气机不利,络脉不畅,临床以胸闷不舒、胸胁疼痛、苔薄质黯、脉弦等络气不和表现为主。

国医大师洪广祥认为治疗COPD当先活血,在“治肺须活血”理论指导下总结出COPD病机为气机不利,宿痰伏肺,阳虚阴盛导致血瘀内阻、内伏、不化于肺^[48]。亦有研究认为COPD核心病机为痰瘀互结,痰、瘀贯穿于COPD发病始终,致肺失于治节,助心行血之功失常,久则痰瘀互结于络脉脏腑中,致病情迁延难愈^[49]。张敬淇^[50]认为COPD合并焦虑抑郁状态主要病机为络脉不通、痰瘀互结,提出痰瘀为全身脏腑功能失调的病理产物及重要病因。高峰团队^[51]基于窠囊理论认为痰瘀是COPD发病的基本病理因素及重要病理产物,“痰挟瘀血,遂成窠囊”,气机失调又加剧了窠囊的形成,指出痰瘀胶着、气机失调是COPD发病之基础与关键。综上,COPD合并焦虑抑郁当以气结痰瘀、络气不和为发病之因。

3 “畅络强魄定魂法”为COPD合并焦虑抑郁核心治法

治疗COPD合并焦虑抑郁当以益气、活血、祛痰、解郁等为主,现今临床多采用补肺汤合越鞠丸、名老中医自拟验方等方法^[52-54]。“畅络调神”是在目前身心疾病多发,气络、脉络、五神等理论上总结的创新治法。针对COPD合并焦虑抑郁者,“畅络调神”是治疗肺络郁滞/虚滞、魂魄失藏的核心治法,其“畅络”可通气络、脉络病变,“调神”可调肺魄、肝魂病变。在“畅络调神”指导下,针对具体证型采用以下方法:络虚通补、调肺强魄以固根本,流气畅络、调肝定魂以安神,调气化痰、活血通络以除病因。

3.1 络虚通补、调肺强魄以固根本

《临证指南医案》曰“大凡络虚,通补最宜”,叶天士首提络虚则当以通补治之,此为“络虚通补”之由来。《医学真传》云“通之之法各有不同,调气以和血,调血以和气,通也……虚者助之使通,无非通之之法也”,指出通并非简单狭义之活血通络,补气调血以荣养络脉,使病络气血调达亦为通畅之法。COPD合并焦虑抑郁患者肺络气阴双虚,宣降营卫失常导致邪扰肺魄,络气虚滞,肺魄不敛,治当以络虚通补,调肺强魄,补气养阴,使根本得固,魄有所舍。

临床常处以黄芪、党参、当归益气养血,荣养络脉。黄芪为补气之长,《本草纲目》言其能“大补元气,升提正阳,固摄元神”,发挥益气畅络之功;《本草

纲目》亦指出“党参能补脾益气, 升阳通络, 调和表里”, 发挥升阳通络之功;《医宗金鉴》言当归“善补不足之虚, 善祛寒湿之邪, 通经络而行血脉, 养阴而和阳”, 发挥养血活血通络之功。麦冬、北沙参、龙眼肉养阴润肺, 调肺强魄。麦冬性味甘微寒, 滋阴润肺, 可“主五脏六腑, 通九窍, 除烦热”(《神农本草经》); 北沙参与麦冬相配, 滋养肺阴、生津润肺;《神农本草经》言龙眼肉“久服, 强魂聪明, 轻身, 不老, 通神明”, 指出其能强肺魄。亦可处以鹿角胶、紫河车等血肉有情之品通补络气, 调和阴阳。

3.2 流气畅络、调肝定魂以安形神

《临证指南医案》曰:“人身气机合乎天地自然, 肝从左而升, 肺从右而降, 升降得宜, 则气机舒展。” COPD 合并焦虑抑郁当与肝肺二脏密切相关, 肝肺主全身之气, 肝左肺右, 一升一降, 共调气机。患者情志抑郁, 肺络郁滞, 气机不畅发为 COPD, 治当以流气畅络, 络以辛为泄, 主以辛味药辛香流气, 解郁畅络, 调达肺络之郁。《理虚元鉴》指出“肺气一病, 百病蜂起”, 肺病扰及肝魂, 使得肝升者不升, 肺降者不降, 肝魂不宁发为焦虑抑郁。《刘子新论》指出“将全其形, 先在理神”, 故治当以调肝定魂, 使肝气顺畅, 肝魂归位, 形神一体。COPD 合并焦虑抑郁患者肺络郁滞, 肝魂不宁, 气机升降之功失常, 治当以流气畅络, 调肝定魂, 疏肝解郁, 使形神一体, 魂有所居。

临床常以柴胡、白芍气血同调, 流气畅络。柴胡善走气分, 疏肝解郁, 调 COPD 患者情志之变; 白芍善走血分, 养血通络, 通 COPD 患者络脉病变; 二药共调气血, 以达《丹溪心法》“气血冲和, 万病不生”, 畅 COPD 患者之肺络郁滞不通, 又有调气和血之功, 奏调肝定魂之效。桔梗、枳壳、苦杏仁疏调气机, 宽中止咳。桔梗配伍枳壳共调气机, 一升一降, 桔梗宣肺, 枳壳宽中, 合疏调气机、流气畅络之功;《本草纲目》曰“杏仁能柔肝理肺, 润肠通便, 止咳平喘, 息风定惊”, 同走肝肺二脏, 对 COPD 合并焦虑抑郁肺络郁滞、肝魂不宁之证尤宜。川楝子、延胡索取《太平圣惠方》中金铃子散疏肝止痛之意, 二药活血行气、通络止痛, 共走气血, 解 COPD 合并焦虑抑郁患者胸闷胸痛、情绪不宁等症。合欢皮、鸡血藤调肝定魂, 解郁安神。《神农本草经》指出合欢皮“主安五脏, 和心志, 令人欢乐无忧”, 走心肝二经, 解郁安神;《饮片新

参》指出鸡血藤“去瘀血, 生新血, 流利经脉”, 藤药善行络中, 流畅气络。二药共助肺络郁滞得畅, 肝魂气血得调。

3.3 调气化痰、活血通络以除病因

《素问·至真要大论》指出“诸气贖郁, 皆属于肺”, COPD 合并焦虑抑郁患者病位在肺, 其气郁与肺络密切相关,《丹溪心法》曰:“气郁则生湿, 湿郁则成热, 热郁则成痰”, 肺络郁滞、气机不畅结于胸中则化痰, 故有“治痰先治气”, 当以调气为主要治法。COPD 合并焦虑抑郁患者多本虚标实, 本虚以肺脾肾络虚为主、标实以痰瘀气互结为主, 治疗当以调气化痰以除病因。《景岳全书》言:“善治痰者, 治其生痰之源, 则不消痰而痰自消”, “善治痰者, 不治痰而治气, 气顺则一身之津液亦随气而顺矣”, 治痰先宜治脾, 调全身气机以助脾行化痰之功; 气结痰凝又加重脉道不利, 血行不畅, 正如《丹溪心法》曰:“痰挟瘀血碍气而病”, 络气不和, 痰瘀互结于胸, 治疗当以调气化痰, 活血通络, 使气顺痰消, 络气和畅。

临床处以甘松、鱼腥草、桂枝之辛味药, 络以辛为泄, 合调气化痰之效。《本草求真》指出“甘松, 虽有类山柰, 但山柰气多辛窜, 此则甘多于辛, 故书载能入脾开郁也”, 其能调理气机, 滋养肺肾;《滇南本草》言鱼腥草能“治肺痈咳嗽带脓血, 痰有腥臭, 大肠热毒, 疔痔疮”, 化痰之功尤甚; 桂枝味辛, 既能平冲降气, 又可温通络脉。桑白皮、浙贝母、黄芩等药清泄肺热、祛痰降气。《药性论》指出桑白皮能“治肺气喘满, 水气浮肿, 主伤绝, 利水道, 消水气, 虚劳客热, 头痛, 内补不足”, 可发挥调气平喘之功;《本草正》指出黄芩能“清上焦之火, 消痰利气, 定喘嗽”, 发挥泻火消痰之功。丹参、水蛭活血化瘀, 通络止痛。《滇南本草》言丹参能“补心, 生血, 养心, 定志, 安神宁心”, 发挥畅络化痰之效, 兼以调神之功;《医宗金鉴》指出“水蛭能入血分, 攻破瘀血, 消肿止痛”, 水蛭属虫类药, 其通络之功尤甚, 二药共合活血通络之效。

4 结束语

COPD 合并焦虑抑郁是目前肺病临床常见难治性疾病, 患者生存质量及临床预后较差。本研究着眼于肺络理论与“畅络调神”学术思想, 从肺络气虚、肺魄不敛的本虚基础, 到肺络郁滞、肝魂不宁的标实

表现,再到气结痰瘀、络气不和的病理产物,指出肺络郁滞/虚滞、魂魄失藏贯穿 COPD 合并焦虑抑郁病机始终。“畅络强魄定魂法”作为核心治法,通过络虚通补、调肺强魄以固护正气、安定肺魄,流气畅络、调肝定魂以疏通气机、解郁安神,调气化痰、活血通络以化解痰瘀、调和络气,体现了中医“治病求本”“形神共调”的整体观,且在临床实践中展现出多靶点干预的优势。此后将继续完善“畅络调神”论治肺结节合并焦虑、肺纤维化合并焦虑抑郁等其他身心疾病的理论、临床及实验研究,进而系统构建“畅络调神”论治身心疾病理论体系,更好地服务于中医临床。

[参考文献]

- [1] CALVERLEY P M A, WALKER P P. Contemporary concise review 2022: chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respirology*, 2023, 28(5): 428-436.
- [2] TSELEBIS A, PACHI A, ILIAS I, et al. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: a mental health perspective[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 297-328.
- [3] YOHANNES A M, MÜLLEROVÁ H, HANANIA N A, et al. Long-term course of depression trajectories in patients with COPD: a 3-year follow-up analysis of the evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate endpoints cohort[J]. *Chest*, 2016, 149(4): 916-926.
- [4] XU K, LI X. Risk factors for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 1417-1423.
- [5] RAHI M S, THILAGAR B, BALAJI S, et al. The impact of anxiety and depression in chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Adv Respir Med*, 2023, 91(2): 123-134.
- [6] DUA R, DAS A, KUMAR A, et al. Association of comorbid anxiety and depression with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Lung India*, 2018, 35(1): 31-36.
- [7] HURTADO-RUZZA R, ÁLVAREZ-CALDERÓN-IGLESIAS Ó, BECERRO-DE-BENGOA-VALLEJO R, et al. Self-reported depression and anxiety among COPD patients. A case-control study [J]. *Sao Paulo Med J*, 2022, 140(2): 207-212.
- [8] MIKAMI Y, GRUBB B R, ROGERS T D, et al. Chronic airway epithelial hypoxia exacerbates injury in mucobronchovascular disease through mucus hyperconcentration [J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(699): eabo7728.
- [9] YE H J, SYUE S H, LIN C L, et al. Effects of statins on anxiety and depression in patients with asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome [J]. *J Affect Disord*, 2019, 253: 277-284.
- [10] USMANI Z A, CARSON-CHAHHOUD K V, ESTERMAN A J, et al. A randomized placebo-controlled trial of paroxetine for the management of anxiety in chronic obstructive pulmonary disease (PAC Study) [J]. *J Multidiscip Healthc*, 2018, 11: 287-293.
- [11] BAILLARGEON J, SINGH G, KUO Y F, et al. Association of opioid and benzodiazepine use with adverse respiratory events in older adults with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2019, 16(10): 1245-1251.
- [12] ZHANG X M, YIN C C, TIAN W G, et al. Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis and systematic review [J]. *Clin Respir J*, 2020, 14(10): 891-900.
- [13] 尤再春, 王关嵩. 慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁判断及对策 [J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(10): 805-809.
- [14] 樊长征, 苗青, 樊芙蓉, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医临床实践指南(征求意见稿) [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(22): 5309-5322.
- [15] 世界中医药学会联合会内科专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中西医结合诊疗指南(2022版) [J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(10): 1117-1128.
- [16] 李建生. 国际中医临床实践指南: 慢性阻塞性肺疾病 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(7): 1084-1092.
- [17] 吴蕾, 许银姬, 林琳. 慢性阻塞性肺疾病中医肺康复临床应用指南 [J]. *中医杂志*, 2021, 62(22): 2018-2024.
- [18] 宁博, 谭曦舒, 贺宏伟, 等. 基于“畅络调神”思想辨治经皮冠状动脉介入治疗术后焦虑抑郁 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(9): 34-39.
- [19] 宁博, 冯兰栓, 何炜炜, 等. 基于畅络调神探讨双心疾病的中医辨治 [J]. *环球中医药*, 2024, 17(3): 482-485.
- [20] 李红蓉, 吴以岭. 络病研究的传承与创新 [J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(12): 1075-1085.
- [21] 贾振华. 络病理论指导新型冠状病毒肺炎证治探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(12): 18-22.
- [22] 吴以岭. 络病学 [M]. 北京: 中国科学技术出版社, 2004.
- [23] 吴以岭. 气络论 [M]. 北京: 科学技术文献出版社,

- 2018;258-261.
- [24] 吴以岭. 脉络论[M]. 北京:中国科学技术出版社, 2010:193-194.
- [25] 贾振华. 肺疫证治规律探讨与连花清瘟组方新解[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(17):203-210.
- [26] 梁元钰, 袁佳, 吕晓东, 等. 肺络构效与肺气血屏障论[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(5):2330-2334.
- [27] 宁博, 葛腾, 吴永青, 等. 基于“畅络调神”思想探析冠心病合并焦虑症因机证治[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(22):3167-3172.
- [28] 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.
- [29] 王宪正, 汪受传. 从《黄帝内经》五脏藏神理论到《黄帝内经太素》五神脏理论的演变分析[J]. 中医杂志, 2020, 61(7):569-572.
- [30] 莫慧, 王挺, 何苗, 等. 从“神”角度探讨《黄帝内经》中五情致形神失调的病机与表现[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(4):1845-1849.
- [31] 刘朴霖, 韩诚, 张俊龙. 基于肺魄理论解析“肺主治节”及其临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(11):5271-5274.
- [32] 钟霞, 康晨, 滕晶, 等. 中医“魂”概念的文献研究及其应用探讨[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(9):4457-4460.
- [33] 于雪峰, 李国信, 李丁蕾, 等. 肺胀中医治未病实践指南的制定[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(5):740-743.
- [34] 朱紧超. 慢性阻塞性肺疾病与焦虑抑郁的相关性分析及中医证型分布规律[D]. 济南:山东中医药大学, 2018.
- [35] 王铭钧, 庞立健, 吕晓东, 等. 基于肺络理论论治肺结节病[J]. 世界中医药, 2022, 17(10):1425-1429.
- [36] 郑诚文. 从“肺藏魄”理论探讨抑郁症治疗的应用[D]. 成都:成都中医药大学, 2022.
- [37] 刘焯, 吕晓东, 庞立健, 等. 络病理论指导下慢性阻塞性肺疾病中医辨治体系的构建[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(6):79-81.
- [38] 李官红, 付娟娟, 郑玉琼, 等. 慢性阻塞性肺疾病稳定期中医证型与合并症的关系探讨[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(5):567-574.
- [39] 王卉, 梁雪, 丁焕章, 等. 国医大师韩明向基于“损其肺者, 益其气”论治慢性阻塞性肺疾病稳定期经验[J]. 北京中医药, 2024, 43(4):359-361.
- [40] 杨勤军, 童佳兵, 王传博, 等. 新安“固本培元”理论发展及在慢性阻塞性肺疾病稳定期中应用的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2023, 43(6):736-742.
- [41] 张晓钢, 贾竑晓. 贾竑晓应用强肺魄理论治疗精神疾病临床经验[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(8):3118-3121.
- [42] 宁博, 罗成, 葛腾, 等. 基于脑源性神经营养因子探讨“畅络调神”论治双心疾病的理论内涵及病理机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(14):240-248.
- [43] 陈雨菲, 曲森, 张婧, 等. 基于络病学说从络气论治血管性痴呆[J]. 世界中医药, 2024, 19(9):1276-1278, 1285.
- [44] 贾振华, 魏聪, 李红蓉, 等. 肺络病变证治研究[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5):484-490.
- [45] 杨真卿, 王令敏, 侯硕, 等. 武蕾教授从五脏论治慢性阻塞性肺疾病的临床经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(3):278-281, 315.
- [46] 张金枝, 李光熙. 李光熙教授从邪郁论治慢性阻塞性肺疾病急性加重期[J]. 吉林中医药, 2023, 43(8):901-905.
- [47] 李自艳, 曹夔, 贾竑晓. 贾竑晓应用“调肝魂”治疗精神疾病的临床经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8):1150-1152.
- [48] 李可可, 肖航, 熊少斌, 等. 国医大师洪广祥“治肺须活血”治疗慢性阻塞性肺疾病经验[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(1):192-195.
- [49] 崔英海, 胡镜清, 李丁蕾, 等. 基于“痰瘀互结”理论论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药, 2021, 16(21):3111-3115, 3121.
- [50] 张敬淇. 脑络通合剂治疗痰瘀交阻型慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁状态的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2020.
- [51] 徐梦娇, 高峰. 基于窠囊理论探讨慢性阻塞性肺疾病的病机与治疗[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2):16-20.
- [52] 方盛, 张海峰, 颜平康. 俞募配穴中药贴敷治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病伴焦虑抑郁的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(5):159-163.
- [53] 许志坤. 参苓陷胸汤治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑状态的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2023.
- [54] 赵美. 补肺汤合越鞠丸加减治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期合并抑郁状态的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2022.

基于血脉理论探讨下肢动脉硬化闭塞症辨治

许永楷¹, 温雅¹, 刘政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] 下肢动脉硬化闭塞症(LEAOD)是具有代表性的周围血管疾病,是血脉病之一,其病因病机在于营卫失调,脏腑亏虚,加之外邪侵袭,血病及脉,血脉瘀阻,四末失养,其中营卫失调是LEAOD发病的起始环节。在疾病的初期应以调和营卫为法,中期血脉瘀阻,应以活血化瘀为主,后期肢体破溃坏死,症状各异,应分别治之。重视气血管卫在疾病发展过程中的作用,把握LEAOD作为血脉病发生发展转归的过程,注重辨别疾病的寒热虚实,对于本病的辨治有着重要的临床指导意义。

[关键词] 下肢动脉硬化闭塞症;血脉理论;营卫;血脉瘀阻;四末失养;调和营卫;活血化瘀

[中图分类号] R259.431

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0431-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.005

Syndrome Differentiation and Treatment of Lower Extremity Arterial Occlusive Disease Based on Theory of Blood Vessel

XU Yongkai¹, WEN Ya¹, LIU Zheng²

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

Abstract Lower extremity arterial occlusive disease(LEAOD) is a representative peripheral vascular disease and one of the blood vessel diseases. Its etiology and pathogenesis lie in disharmony between nutrient qi and defensive qi, deficiency of zang-fu organs, invasion of external pathogenic factors, blood diseases affecting vessels, blood stasis obstructing vessels, and malnutrition of four extremities. Among them, disharmony between nutrient and defensive qi is the initial link of the onset of LEAOD. In the early stage of the disease, the principle of harmonizing nutrient and defensive qi should be adopted. In the middle stage, there is blood stasis in vessels, so activating blood and resolving blood stasis should be the main treatment.

In the later stage, the limbs are ulcerated and necrotic with various symptoms, and different treatments should be applied respectively. Attention should be paid to the role of qi, blood, nutrient and defensive in the development process of the disease, grasping the occurrence, development and prognosis of LEAOD as a blood vessel disease, and

[收稿日期] 2024-07-18

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(编号:82004369);山东省中医药科技发展计划项目(编号:20190071);齐鲁医派中医药特色技术整理推广项目(批文号:鲁卫函[2022]93号)

[作者简介] 许永楷,2022年级博士研究生,副主任医师,研究方向:中医治疗周围血管疾病研究。

[通信作者] 刘政,主任医师,主要从事中西医结合治疗周围血管疾病研究。邮箱:lz2000jn@163.com。

focusing on differentiating the cold, heat, deficiency and excess of the disease have important clinical guiding significance for the diagnosis and treatment of the disease.

Keywords lower extremity arterial occlusive disease; theory of blood vessel; nutrient-defense; blood stasis obstructing vessels; malnutrition of four extremities; harmonizing nutrient and defensive qi; activating blood and resolving blood stasis

下肢动脉硬化闭塞症(LEAOD)是指下肢动脉由于动脉粥样硬化导致血管管腔变窄或堵塞,造成下肢血流供给不足而出现诸多的缺血表现,是目前周围血管病变中最普遍也最具有代表性的疾病^[1]。古籍中对该病的描述,散见于脉痹、脱疽等病证中。研究显示,LEAOD发病率日益升高,治疗风险大,致残率高^[2]。中医在LEAOD的诊疗方面积累了丰富的经验。周围血管病属血脉病的一部分,国医大师尚德俊认为,周围血管疾病是血瘀性疾病,以活血化瘀为法,陆续创用了一系列活血化瘀方剂应用于临床并取得了很好的治疗效果^{[3]65}。笔者从LEAOD疾病的特点出发,将血脉理论纳入LEAOD的诊疗中,根据LEAOD发展变化分三期辨治,论述如下。

1 血脉的内涵

1.1 血的含义

血是含有营养的红色液体物质,是维持人类生命活动的精微物质。饮食入胃,脾胃受纳运化水谷,吸收精微物质,注入脉内,变为鲜红的血液。如《灵枢·决气》曰:“中焦受气取汁,变化而赤,谓之血。”人体生理功能赖血液营养作用才能正常进行。《素问·五脏生成》曰:“肝受血而能视,足受血而能步,掌受血而能握,指受血而能摄。”血液有化神的功能,亦是人类精神活动的物质基础。血液充沛,则精力充沛,思想敏捷,身形矫健。正如《景岳全书》中所说:“凡为七窍之灵,为四肢之用,为筋骨之和柔,为肌肉之丰盛……无非血之用也。”“故血衰则形萎,血败则形坏……人凡血亏之处,皆必随所在而各见其偏废之病。”

1.2 脉的含义

脉为奇恒之腑,主藏精气而不泻,是气血津液运行的主要通道,如《灵枢·决气》曰:“壅遏营气,令无所避,是谓脉。”《素问·脉要精微论》曰:“夫脉者也,

血之府也。”血脉是一个网状体系,是各脏腑组织器官相互联系并进行物质交换的场所。脉道通畅,是血液津液正常循行的先决条件。

1.3 血与脉的关系

血脉相依并存,《灵枢·经脉》说:“脉道已通,血气乃行。”血液循脉道而行,到达身体各细胞、组织、脏器,维持身体生理功能。血能濡养脉管,并保障脉管生理功能的正常发挥。

1.4 心主血脉

血脉由心所主。《素问·六节藏象论》曰:“心主血脉,血足则面容光辉,脉络满盈,故曰其华在面,而充在血脉。”心主血脉的功能正常,则血充沛面容有光泽,脉络满盈。血液输布必须在心的正常推动下依脉循行。心、血、脉形成血脉系统,心气充沛、脉道畅通、血液充盈是血脉系统顺利运行的必要条件。

2 血脉病的定义及病因病机

血脉病是心脉病、脑脉病、肢脉病等多系统疾病的统称^[4]。血脉病的病因包括内因和外因两个方面,内因有年老体弱、饮食偏嗜、情志内伤等,外因包括外邪侵袭、房劳损伤等。内外因交互作用,可导致脏腑功能虚损,膏脂运化失常,痹阻血脉。若心脉痹阻则发为真心痛、胸痹;若痹阻脑脉则发为头痛、头晕、中风;若痹阻下肢,则发为脉痹、脱疽等疾病。无论是心系、脑系、肢系疾病,均首发于脉的损伤,即血管的损伤,初期表现为功能性的改变,后期向器质性病变演变。

总之,脉为奇恒之腑又为血府,有其独特的生理功能与病变表现,血脉贵在和利,若血脉失和,血病及脉,日久则形成各种血管疾病,如心血管病、脑血管病、外周血管病。

3 病因病机

LEAOD是周围血管疾病中最有代表性的疾病之一,归属于中医学血脉病范畴,其病因包括外邪侵

袭、饮食不节、烟酒熏蒸、年老体衰等^[5]。在疾病的进展过程中,上述原因可使脉管功能失常的程度逐渐加重,动脉硬化斑块逐渐增多,管壁增厚,管腔狭窄、闭塞,导致肢体破溃、坏死。初期血管功能异常,其基本病机在于脾肾亏虚,无以生化营卫,营卫俱虚,营卫失调;中期出现肢体营养障碍征、静息痛,其病机在于血脉瘀阻;后期出现肢体破溃、坏死,湿、热、毒、虚各有偏颇,病机各有不同。

4 分期辨治

笔者从中医整体观出发,以血脉统领周围血管疾病,将LEAOD分为“营卫失调”“血脉瘀阻”“瘀热虚毒互结”三个不同发展阶段,并予以相应治法。

4.1 初期营卫失调,以调和营卫为法

4.1.1 病机探要

营卫运行正常,可以维持脉道正常功能,保障血液正常输布至各组织脏器,保障人体的正常新陈代谢。《灵枢·营卫生会》曰“营行脉中,卫行脉外,营周不休”,揭示了营卫与血脉之间的关系。若营卫失调可致血液运行失常,无法将血液运送至全身,发于下肢则称之为脉痹、血痹。

营卫失调的原因是脏腑亏虚、营卫俱虚。营主血,卫主气,皆赖肾之温化、脾之生化,若脏腑亏虚,复感外邪,则营卫生化之机必受扰,致营卫虚弱,《素问·逆调论》曰:“营气虚则不仁,卫气虚则不用,营卫俱虚则不仁且不用。”故表现为肢体渐进式功能失用,下肢出现怕冷、发凉,麻木感,足部有灼热感或轻微胀痛感,随病情发展出现间歇性跛行,且跛行的距离逐渐缩短,肢体远端发凉、怕冷的程度渐加重,发凉、怕冷的区域逐步向近端扩散,皮肤颜色表现为略苍白或潮红色,肢体动脉搏动多有减弱。舌淡暗,脉细无力,或细涩。

4.1.2 治法方药

营卫失调治以调和营卫法,方选用黄芪桂枝五物汤或芪桂通脉汤。黄芪桂枝五物汤出自《金匮要略》,由黄芪、生姜、桂枝、白芍、大枣构成,功效温经益气、调和营卫,可有效治疗肢体麻木,其解决的关键问题就是卫阳不足。郑小雪^[7]在静滴血塞通注射液的基础上应用黄芪桂枝五物汤治疗LEAOD,认为黄芪桂枝五物汤能降低血脂、降低纤维蛋白原、提高

踝肱比,改善临床症状,疗效确切。芪桂通脉汤为笔者在黄芪桂枝五物汤基础上化裁而成,黄芪桂枝五物汤去生姜、大枣,加熟地黄、当归、怀牛膝等药物组成,具有益气活血、调和营卫、温通经脉之效,临床观察显示该方可降低患者血脂水平、提升患者踝肱比、改善患者下肢血液供应和临床症状^[5]。

4.2 中期血脉瘀阻,以活血化瘀为法

4.2.1 病机探要

血脉瘀阻、脉道不利、四末失养是LEAOD中期的病机。丁元庆等^[8]提出“脉积”理论,认为营卫失常是人迎脉积的发病基础,可促使脂浊沉积形成斑块。营卫功能失调导致斑块形成、管腔狭窄,管腔狭窄则血行滞涩,血瘀于脉中,则血脉瘀阻。正如《素问·举痛论》云:“卫气不行,营气不通,故气壅而不行,营卫不和,邪气因客。”此期在先前功能障碍期的基础上逐步发生了器质性病变。

4.2.1.1 血瘀证

年老体衰、脏腑亏虚,营卫失调,血瘀于脉中,经脉痹阻,阳气不能达于四末,故见四末失养,肢体发凉、怕冷,间歇性跛行,足趾紫绀,皮肤可见瘀点、瘀斑等。患者夜间因静息痛而出现抱膝而坐,彻夜难眠,舌有瘀点或瘀斑,脉弦涩^{[3]239}。

4.2.1.2 阴寒证

患者年老体衰,脏腑亏虚,营卫失调,复感寒邪,寒凝血瘀,阳气不能达于四末,可见肢体冰凉、皮肤苍白、营养障碍征(+),舌质淡,苔白,脉沉迟^{[3]242}。

4.2.2 治法方药

血瘀证治以益气活血化瘀法,方选丹参通脉汤(尚德俊经验方),主要药物为:丹参、赤芍、黄芪、桑寄生、当归、鸡血藤、郁金等。尚德俊教授采用益气活血法,攻补兼施,目的在于补气、祛瘀,使气血畅达,血脉调和。活血药与补气药配合可扩张外周血管,改善机体免疫力,促进血液循环,达到祛瘀不伤正气的目的。笔者团队采用此方治疗LEAOD患者103例,临床治愈33例,显效47例,有效22例^{[9]192}。

阴寒证以温经散寒活血为法,方选阳和汤加味(尚德俊经验方),主要药物为:熟地黄、炙甘草、鸡血藤、党参、当归、干姜、赤芍、怀牛膝、肉桂、白芥子、熟附子、鹿角霜等。尚德俊认为,血寒则凝,温通则行,

故阴寒证宜采用温通活血法。笔者团队采用此方治疗LEAOD患者44例,临床治愈29例,显效11例,有效4例^{[9]199}。

4.3 后期热瘀毒虚互结,以清热解毒、祛瘀补虚为法

4.3.1 病机探要

LEAOD后期,患者下肢动脉发生堵塞,侧支循环代偿严重不足,肢体严重缺血导致溃疡和坏疽,可表现为多种证候,病机复杂。

4.3.1.1 湿热下注证

血脉不通,水湿不利,热盛肉腐。寒凝血瘀,日久化热,血脉不通,水湿不利,湿热互结,下注肢体,可见皮肤红热,热胜肉腐则见肢体破溃坏死,舌苔白腻或黄腻,脉滑数或弦数等湿热之象^{[6]217}。

4.3.1.2 热毒炽盛证

血脉不通,热毒燔灼营血,神明被扰,血肉腐坏。寒凝血瘀,瘀久化热,热胜肉腐,可见肢体坏死成脓,热邪蕴结,气血两燔可见高热、神志模糊、谵语、口渴、便秘、溲赤、苔黄燥、脉象洪数等热毒炽盛之象^{[6]217}。

4.3.1.3 脾肾阳虚证

阳虚寒盛,气血运行无力,四末失养。患者年老体衰,脾肾阳虚,阳气不能达于四末故见肢体发凉;阳虚可见畏寒、神疲、食少纳呆等,多见于本病恢复阶段^{[6]217}。

4.3.1.4 瘀毒证

血脉瘀阻,血瘀日久,脏腑功能失调,化生瘀毒。动脉闭塞,引起肢体血运障碍,瘀久成毒,故见肢体的剧烈疼痛、肢端发绀、肌肤甲错、溃疡与坏疽、肉芽老化、疮周紫暗,舌紫暗、青紫,可伴有瘀点、瘀斑,脉弦数或弦细。

4.3.2 治法方药

4.3.2.1 湿热下注证

以清热利湿、活血化瘀为法,方选四妙勇安汤加味,主要药物为:当归、玄参、甘草、金银花。四妙勇安汤能有效调节气血,改善血液循环^[10],还可下调促炎因子的释放,减轻局部炎症反应,减少炎症介质对血管内皮的损害,降低动脉硬化进程^[11],该方能通过多种途径改善下肢动脉硬化闭塞症的临床症状^[12]。

4.3.2.2 热毒炽盛证

以清热解毒、活血化瘀为法,方选四妙活血汤,主要药物为:金银花、蒲公英、当归、丹参、怀牛膝等。金银花主要成分包括绿原酸、黄酮类化合物等。研究表明,金银花具有显著的抗炎、抗氧化及免疫调节作用。其抗炎机制主要通过抑制炎症因子如白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,减少炎症细胞的浸润,从而减轻组织损伤^[13]。此外,金银花中的活性成分如绿原酸和黄酮类化合物也被发现能够通过抑制核因子 κ B信号通路来发挥抗炎效果^[14-15]。蒲公英具有清热解毒等功效,主要成份包括倍半萜、酚类化合物等^[16],具有抑菌、抗氧化、抗炎的作用^[17]。当归的主要成分包括当归苷、挥发油等,具有抗炎、抗氧化和免疫调节等多种药理作用^[18]。研究发现当归多糖(ASP)能够显著降低关节炎大鼠体内的促炎细胞因子水平,如IL-6和TNF- α ,并通过抑制Janus激酶2/信号转导和转录激活子3信号通路发挥其抗炎作用^[19]。

4.3.2.3 脾肾阳虚证

以补肾健脾、活血化瘀为法,方选补肾活血汤,主要药物有:熟地黄、桑寄生、当归、鸡血藤、丹参等。王焯^[20]采用富血小板血浆(PRP)联合补肾活血方治疗下肢动脉硬化闭塞症溃疡(脾肾阳虚证)患者,认为补肾活血法联合PRP技术能改善纤维蛋白原及凝血酶原时间,降低创面评分,明显改善患者的临床症状,促进创面愈合。

4.3.2.4 瘀毒证

以解毒活血化瘀为法,方选板蓝根汤,其主要药物为:板蓝根、威灵仙、当归、金银花、连翘、葛根、生地黄、赤芍、怀牛膝等。陈柏楠教授常采用板蓝根汤治疗LEAOD瘀毒证并获得良好疗效^[21]。现代药理研究发现,解毒活血法具有抗炎、改善脂质代谢、抗氧化、调节免疫、改善微循环等作用^[22]。

4.3.3 截肢

LEAOD作为血脉病,与脑血管疾病、心血管疾病不同的地方在于下肢的血脉痹阻可导致肢体失养,出现肢体破溃、坏死,引发脓毒血症而危及生命。《灵枢·痈疽》曰:“发于足趾,名脱痈,其状赤黑死不治,不赤黑不死,不衰急斩之,不亦死矣。”如果患者

坏死感染加重,出现脓毒血症,或者患肢疼痛剧烈,可考虑行截肢术,以达到保全患者生命的目的。

5 结束语

LEAOD是具有代表性的周围血管疾病,其病因病机在于营卫失调,脏腑亏虚,加之外邪侵袭,血病及脉,血脉瘀阻,四末失养。营卫失调是LEAOD发病的起始环节,可导致各种代谢产物的堆积,进一步加重营卫失调。在疾病的初期应以调和营卫为法,中期血脉瘀阻,应以活血化瘀为主,后期肢体破溃坏死,症状各异,应分别治之。如危及生命,应予以截肢。重视营卫气血在疾病发展过程中的作用,注意辨别寒热虚实,对于本病的辨治具有重要指导意义。

[参考文献]

- [1] 郝清智,宋福晨,许永楷,等. 下肢血管疾病中西医诊疗学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2024:127.
- [2] ADOU C, MAGNE J, GAZERE N, et al. Global epidemiology of lower extremity artery disease in the 21st century (2000-21): a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2024, 11, 31(7):803-811.
- [3] 陈柏楠,秦红松,刘明. 国医大师尚德俊[M]. 北京:中国医药科技出版社,2016.
- [4] 杨关林,张哲,张会永,等. 血脉病探要[J]. *辽宁中医杂志*, 2007, 34(11):1528-1529.
- [5] 许永楷. 芪桂通脉汤治疗气虚血瘀型下肢动脉硬化闭塞症临床观察[J]. *光明中医*, 2025, 40(6):1160-1163.
- [6] 侯玉芬,刘明,周黎丽. 实用周围血管疾病学[M]. 北京:金城出版社,2005.
- [7] 郑小雪. 基于营卫理论应用黄芪桂枝五物汤治疗气虚血瘀型下肢ASO临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2023.
- [8] 丁元庆,温雅,赵丽丽,等. 人迎脉积病因病机与证治释要[J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(1):1-5.
- [9] 陈柏楠,许永楷,赵波. 闭塞性动脉硬化症临床诊疗实践[M]. 北京:中国医药科技出版社,2014.
- [10] 蔡祎晴,王晨璐,刘雪寒,等. 四妙勇安汤在消渴病脱疽中的应用探析[J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(2):618-621.
- [11] 李娜,曲晓波,蔺爽,等. 四妙勇安汤对大鼠血栓闭塞性脉管炎的抗炎作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2013, 39(2):264-267,428.
- [12] 李晓波,郝占峰,雷小明. 中西医结合治疗下肢动脉硬化闭塞症疗效观察[J]. *实用中医药杂志*, 2017, 33(5):520-521.
- [13] ZHAO Y, ZHANG J L, LU F, et al. The therapeutic potential of Honeysuckle in cardiovascular disease: an anti-inflammatory intervention strategy [J]. *Am J Transl Res*, 2024, 16(12):7262-7277.
- [14] 凌鑫萍,晏伟,杨芬,等. 绿原酸改善炎症性疾病的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(10):1611-1620.
- [15] NIE R H, ZHANG J H, JIA Q Y, et al. Structurally oriented carbon dots as ROS nanomodulators for dynamic chronic inflammation and infection elimination [J]. *ACS Nano*, 2024, 18(33):22055-22070.
- [16] FAN M, ZHANG X, SONG H, et al. Dandelion (*Taraxacum* genus): a review of chemical constituents and pharmacological effects [J]. *Molecules*, 2023, 28(13):5022.
- [17] 史易暖. 蒲公英黄酮对乳腺癌MCF-7细胞迁移和侵袭能力的影响及相关的机制研究[D]. 西宁:青海大学, 2021.
- [18] 马燕,张育贵,石露萍,等. 当归炮制品及其化学成分和药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(22):6003-6010.
- [19] TUO W J, WANG S W, SHI Y, et al. Angelica sinensis polysaccharide extends lifespan and ameliorates aging-related diseases via insulin and TOR signaling pathways, and antioxidant ability in *Drosophila* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 241:124639.
- [20] 王焯. PRP联合补肾活血方治疗下肢动脉硬化闭塞症溃疡(脾肾阳虚证)临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2022.
- [21] 许永楷,温雅. 周围血管疾病中医瘀毒病因论[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2020, 22(9):3318-3322.
- [22] 李媛,苏文全,樊钦华,等. 解毒活血法源流考[J]. *北京中医药*, 2024, 43(1):77-81.

基于“中和”理论探析抑郁症

张 晶,房振兴,胡安鑫,努尔买买提·木依丁

(甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730030)

[摘要] 中医学蕴含的“中和”理论是对人、自然、社会之间对立统一与动态平衡关系的阐释,认为“失中”为病,注重调阴阳、和五行以达“中”。基于“中和”理论,从圆道时中、空间中土、神志和中三个方面对抑郁症进行论述,认为阴阳的自和稳态性、脏腑的系统关联性与气机的恒动性被打破为致郁根本,土气主“化”、土气主“平”的功能失常为致郁的重要条件,情志“失和”累及脏腑是致郁的直接因素,脾胃功能的失调与上述病机密切相关。治疗上,以“执中”为法度,以和为期,注重调理脾胃功用贯彻始终,和气血以养神志,和脏腑以安神志,和时气以调神志,最终使机体阴阳“中和”而神志安和。

[关键词] “中和”理论;抑郁症;圆道时中;中土五行;和气血;和脏腑;和时气

[中图分类号] R277.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0436-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.006

Analysis of Depression Based on Theory of “Harmony”

ZHANG Jing, FANG Zhenxing, HU Anxin, Nurmamat Muydin

(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China)

Abstract The theory of “harmony” in traditional Chinese medicine explains the relationship of unity of opposites and dynamic balance among human beings, nature and society. It holds that “loss of balance” leads to diseases and emphasizes regulating yin and yang and harmonizing five elements to achieve the “balance”. Based on the theory of “harmony”, this paper discussed depression from three aspects: Huandao Shizhong, the central position of earth in space, and the harmony of mind and spirit. It is believed that the disruption of the self-harmony and stability of yin and yang, the systemic connection of zang-fu organs, and the constant movement of qi are the fundamental causes of depression. The dysfunction of earth qi governing “transformation” and “balance” is an important condition for causing depression. The “disharmony” of emotions affecting zang-fu organs is the direct factor causing depression. It is believed that the dysfunction of

spleen and stomach is closely related to the above pathogenesis. In terms of treatment, the principle of “grasping the balance” is followed, with harmony as the goal. It emphasizes regulating the function of spleen and stomach throughout the treatment, harmonizing qi and blood to nourish mind, harmo-

[收稿日期] 2024-07-25

[基金项目] 甘肃省自然科学基金项目(编号:301/30140406)

[作者简介] 张晶,副主任医师,主要从事中西医结合消化疾病及中医经典方论的研究。邮箱:17181871@qq.com。

nizing zang-fu organs to calm mind, and harmonizing the seasonal qi to regulate mind. Ultimately, this leads to the “harmony” of yin and yang in the body and a peaceful state of mind.

Keywords theory of “harmony”; depression; Huandao Shizhong; central earth of five elements; harmonizing qi and blood; harmonizing zang-fu organs; harmonizing seasonal qi

抑郁症是一种常见的情感障碍类精神疾病,以情志不遂为主导因素,以心境低落、主观能动性与意识认知的改变为主要表现,其症状随情感波动而改变,严重者会对生活丧失兴趣甚则自杀^[1]。现代医学从炎症反应学说、单胺类递质学说等方面对其病机进行了阐释,主要通过阻断5-羟色胺(5-HT)、5-HT₂受体和组胺H₁受体进行治疗,但患者有便秘、头晕、肥胖等不良反应^[2],治疗依从性较差。

中医学没有抑郁症之病名,依据其病证表现,相关论述散见于郁证、脏躁、梅核气等病中^[3]。《黄帝内经》(以下简称《内经》)有“五郁”等相关论述,后世医家更是将其论治继承和发展。现今诸多学者基于“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”的思想,将肝郁作为抑郁症的主要病机,治以疏肝解郁为基本方法。但从先贤们将抑郁症散于诸多病证分别论治可知,抑郁症病机复杂多变,对其论治更不可一概而论。通过梳理古今文献发现,医家立“中和”为本论治诸多疾病均有独到之处,而抑郁症的诸多经典案例亦多内蕴“中和”之道,故在此基于“中和”理论探析抑郁症辨治。

1 “中和”理论内涵

“中和”理论在中国的文化传承中源远流长,如道家“守中”思想、儒家“中庸”之道等。彭鑫等^[4]通过系统梳理《内经》中的“中气”理论指出,《内经》吸取了《道德经》、《周易》、河图、洛书等古代哲学经典的“土居中央,调控四方”的“重中”思想与“左升右降、左旋(顺时针)运动”的升降理念,认为脾胃属土,居中央以灌四旁,主化生气血,充养五脏六腑,并作为脏腑气机枢机,调和四时与四脏,为五脏之本、六腑之源,脾胃充盛是脏腑安和的前提与保障。张仲景继承先贤思想,其治疗手段、用药特点无不体现“中和”之道,和其不和,以达机体动态平衡的最佳状态;如治法上有和少阳、和营卫、和寒热等方法,而遣药上有补泄、升降、敛散等相反相成的配伍特点。后世医家更将“中和”理论传承与发扬,呈现出百花齐

放之态,如《景岳全书·和阵》强调“和方之制,和其不和者也”^[5],认为和法以“中和”为贵,应将补泻温凉等诸法合用,平调元气,使机体恢复至协调状态。

“中和”有“适中”“无为”之意,本质上是对物质对立统一与动态平衡状态的阐释^[6],其内所蕴阴阳之变转、五行之特性可与人体病瘥有机结合,重视调阴阳、和五行以达“中”,反映出古人天人合一的中医思想。“中和”之道以顺和天地、不偏不倚为目标,具体可表现在以下三个方面。一为人与自然之“中和”。《内经》所述理论中蕴含着天人相应、人依赖自然而生存的思想,如“天食人以五气,地食人以五味”,故人之保身长全应当主动适应自然的变化,以寻求人与自然“中和”的状态。《素问·四气调神大论》有人应四时而调理生活作息以求养生的具体论述,若人与自然不和,六淫诸邪皆可致病。二为人与社会之“中和”。《素问·上古天真论》有“古今之人”的对比,又言“嗜欲不能劳其目,淫邪不能惑其心”,说明人应注重社会因素的影响,当节身律己以求人与社会的“中和”之道,避免情志等因素致使《素问·疏五过论》所述脱营、失精等病的发生。三为机体内部的“中和”。《内经》以人体自身为一方小天地,其以脏腑为核心,与四肢百骸、经脉血肉等组成一个有机的整体。阴阳互用互损,五行相生相克,唯有五脏六腑各司其职、互相依存、相互制约方能使人体维持恒动稳定的“中和”状态,若有一方不及或受损,必定牵及他处,“中和”之态被打破,病则由生。中医立阴阳、五行为思想基础,而以“适中”作为机体阴平阳秘、五脏安和之关键所在,而医家认为形神和、气血和、脏腑和乃是人体正常的生理基础。故而,“适中”则可尽终天年,“失中”则诸病始生,而“执中”作为贯彻《内经》始终的养生之道、治疗之法,可调“失中”为“适中”,使得阴阳自调、气血通和。

2 基于“中和”理论认识抑郁症的发病

“中和”理论对于抑郁症发病的认识,可从时间、空间、情志三个方面进行阐释,此与《内经》中所提及

的“天地人三才”的医学模式相对应。

2.1 圆道虚废、时中不足为致郁的根本原因

“圆道”描述的是一种流畅往复、有序不紊的运动形式,为象的概括,于天时应四季更替,于机体应气机之升降回环;“时中”描述的是运动的刻度,为量的确定,对“圆道”状态质量进行把控^[7]。二者互相影响,不可分割,“圆道”与“时中”所蕴含的气机升降循环的系统关联性、恒动性与自和稳态性为生命得以维持的关键所在^[8]。此处之“中”为时间的范畴,“圆道”之运动变化以“时”为基准,正如《内经》所述脾不主时而分旺四时末之十八日,其连通四季,以使阴阳交替而万物不息。

若“圆道”虚废致使“时中”不足,一方面阴阳不得交感,二者相互制约之性难以发挥,致使阳火独亢而阴浊内生,日久必伤津耗气,神志滋养无源而受阴火煎灼,则发为抑郁症,此阴阳之自和稳态性被打破而成郁。杨丽旋等^[9]认为可以阴阳关系为基础,从维持线粒体质量控制体系的平衡来治疗抑郁症,正印证笔者所述。另一方面,气机行于经脉之间,“圆道”虚废致使脏腑之间的联系被切割,五脏失于充养,五志无主,神明不明,则情志失常而发为抑郁症,此为脏腑系统关联性被打破所致。

翟双庆等^[10]认为脾胃有“转枢”之功,其因有二:一者,脾胃居中,以脾升胃降之性促使金木左右不滞,水火上下交济,周身气机循环往复、如环无端;二者,中宫滋周身使得各脏腑得用而气机畅通。中焦脾胃既可调阴阳之自和稳态性,又可加固五脏六腑之系统关联性。故脾胃功能正常为“圆道时中”正常的基础,中焦气机立与不立直接关系抑郁症的产生与转归。而圆运动理论认为中气为整个圆运动的中心之气,乃维持“圆道”的原动力,其气充足而通畅,方可推动周身气机升降循环^[11]。故中气立则阴阳交感,脏腑互通,“圆道”恒动往复而不休,则情志调达、神志安和,郁必不生。

2.2 中土不用为致郁的重要条件

“中土五行”强调空间之“中”的重要性,其居中央、灌溉四旁、制控四方,为五行之重^[12]。中土的特殊性反映了人乃本土而生,主要表现在以下两个方面^[13]。一是土气主“化”,乃“生化”“转化”也。人之

血肉躯壳、脏腑百脉必求于土之滋养化生,此为“生化”;然土之化生,尚需顺应阴阳消长、四时变化,此为“转化”。二者相互协调,共同促进人体后天的发育与功能运作。二是土气主“平”,乃所谓居中央以制四方,维持五行体系之平衡。人体五脏所主之气各不相同,寒热温凉各有喜恶,土气“平”之为用,使得人体阴阳平衡,脏腑气血相互为用。中土“化”“平”之性乃是在“圆道时中”的基础上进一步发展而来,是“中和”理论具象化的体现。于脏腑系统关联性中求“生化”之用,于“圆道”恒动中求“转化”之性,于阴阳自和中求五行生克相依,最终使得“中和”理论体系更加完善。

郭蓉娟^[14]以“虚气流滞”理论论述抑郁症,认为其以虚气为本,以流滞为标,以气滞为先,以痰阻为渐,以血瘀为著。笔者认为“虚气流滞”之病机乃是土气不用所致,与土气“化”“平”之性相应,乃是人体中土病理与生理不同映射。“虚气”即正气的亏虚,“流滞”居于动态与静态之间,乃通而不塞、行而不畅的状态,即人体气血津液等具有动态流动性的物质运行不畅,甚则停滞难行。二者一标一本,始于中土亏虚,渐于“化”“平”不用,著于痰瘀困阻。一方面,中土不足则无力“生化”,营血乏源难以滋养脏腑神志,卫阳不足以温分肉、充皮肤,致使汗出过多导致心气虚而伤情,此为“虚气”之生郁。另一方面,中土虚弱,其所主“平”难以运作而致气机升降失司,致使浊阴之邪内停,“流滞”生更促阴火,最终脏腑神志互不沟通而为浊阴邪热所迫,乃生抑郁症。

2.3 情志失“中”为致郁的直接因素

情志乃五脏气化功能的体现,其以“圆道”之通利为用,又赖中土之滋养。正常的情绪有助于调理机体气机平衡,此为情志“适中”,若情志不和而致失“中”,易伤及脏腑,进一步导致“圆道”不用而中土虚废,最终脏腑交通不利则神失统摄、五志不和,阴血供给不足则神志失养,均可促使抑郁症形成。杜渐等^[15]以情志相胜之法干预抑郁症,指出情志失“中”是导致抑郁症的直接因素,受中宫脾胃的影响。余萍等^[16]通过分析《名医类案》中情志致病医案的脏腑调理和方剂使用数据,认为治疗情志类病当以调理脾脏、益气养血为基础。脾生营,营化血,血以蕴神,

脾胃作为后天之本,对五脏情志发挥至关重要的作用。《灵枢·决气》言:“食入气满……补益脑髓。”此处之气为营气,即营气有充养脑髓的重要作用,也间接表明了脑所主情志有赖于中宫脾胃之滋养。刘婷等^[17]基于脑肠轴理论,提出了脾可通过肠道对脑进行调节的观点。故脾藏意,在志为思,可用以养血安神、充脑生髓,使得情志适“中”,有利于抑郁症的转归。

3 基于“中和”理论治疗抑郁症

情志是机体以脏腑气血精津为物质基础,对外界环境刺激所产生的情绪反应,结合上述理论分析,抑郁症的病机核心便在于此类基础物质发生病理变化,情志“中和”之态被打破,于时间、空间中的恒动稳定性不得维系。故笔者认为抑郁症的治疗当以气血之和、脏腑之和为重,以求情志表达之物质基础充沛得用,神明统摄有权,终使情志恢复“中和”状态。中宫脾胃化万物而法天地,乃气血之源、气机之枢,故具体施治时应重视脾胃功能,以执中为法度,以和为期,注重中土以求气血通和,维持圆道功能正常以求脏腑调和,兼以顺时气以求天人相和,终使神志内守而安和。

3.1 和气血以养神志

论治之法当谨察阴阳之要,和其不和,以平为期。五脏所主神志均赖阴精营血滋养,若阴血乏源则五志无主、神明不明,可导致抑郁症,治疗当滋阴补阴血以充养神志为要。张景岳有“善补阳者,必于阴中求阳;善补阴者,必于阳中求阴”的认识,强调阴阳互根互生的重要性。阳动而散,阴静而凝,二者互用互损,一方不及必会损及另一方,故阴虚之证必有阳气之损,若但投以滋阴养血之品,恐其难以运化而更困阳气,终呈“愈补愈虚”之象,唯有气血互益,使机体达“中和”状态,方为补益佳法。基于此法,对于抑郁症的论治当立足脾胃化生之本,气血并举,滋阴血而为阳用,益阳气以助少火燃薪,又可通利防滞,终使机体维持在气血自给、阴阳自调的状态。若为中宫虚损为重或他脏阴血匮乏不重者,可但补脾胃以灌他脏,可予小建中汤。王萌^[18]通过研究发现,小建中汤可通过抑制某些炎症小体活化和炎症因子的形成和分泌,减轻海马神经细胞炎性损伤的方式治疗

抑郁症。方中以饴糖为君,重补中阳寓意化生不息,以桂枝汤酸甘化阴、辛甘化阳,通补并举而和阴阳,诸药合用,阴阳气血“中和”,情志得安,有利于抑郁症症状的改善。若有他脏匮乏为重者,当在以脾胃为本的基础上,加以直补患处阴血,如归脾汤。王任昌^[19]通过临床实践发现,归脾汤对抑郁症的治疗效果明显。方中气血并补,重在益气,以黄芪为君统四君子以温补阳气之本,鼓动少火;以木香调气机,唯恐有阴无阳,不能输化药力,加直补阴血、安神之品,以求心神得养而安,为此抑郁症方得解。两方不仅在治法上求气血阴阳之“中和”,亦在遣药方面遵循“补不宜呆滞,温不可劫阴”的“中和”之道。

3.2 和脏腑以安神志

《内经》认为五脏藏神志,其所舍之志各有不同,然五脏乃是统一、协调的系统,其生理状态不是定势的固化,而是于变化中寻求恒动之和、整体之和。此“中和”状态以脏腑自身体用之“中和”为基础,以气机之充和通利为纽带,为此则脏腑间协调稳定而物质与信息交互自若,内舍之神志调和,统摄情志有权。故抑郁症的治疗,当复圆道之用,和其不和之脏腑,以期神志安和。

3.2.1 体用相宜以求脏腑自和

陶弘景将脏腑生理功能或特性划分为体与用,认为求脏腑“自和”之本质乃是调平脏腑体用之失衡,其中“体”为脏腑本体,“用”包括脏腑之特性与生理功能,二者互相影响、相得益彰,由体而得用,由用而得体^[20]。抑郁症的产生则是由于饮食起居、情志、气候等因素致使脏腑之体不足,难以为脏腑之用提供物质基础,或脏腑之用异常,不得回馈于脏腑之体而反害之,致使内舍神志不安,甚则打破脏腑之间的“中和”,恐有相乘、相侮等失和之态,五志神明皆受其害而成郁。故和脏腑而治郁之法当求体用相宜,脏腑自和而神志得安。具体可据虚实分补、泻,兼顾和中,化气血而补虚,立枢机而泻实,以期脏腑自和。以情志失常为例,若平素情绪易激惹,暴躁易怒,致使肝升发过及,耗损其体之阴血,阴血亏不能为肝阳用,情志不得疏泄畅达则为气滞,甚者郁而化火、乘及中土,致使一身气机不利,可予逍遥散。方中柴胡为君疏肝解郁,辅以薄荷透达肝经;白芍、当归直补

肝血以助用阳;再以白术、茯苓、炙甘草并举以健脾固中,既可防木胜而乘,又可补肝血、立枢机而助肝疏郁。诸药合用,肝之体用相宜,肝脾和而情志调,病症得以缓解。若有火热炽盛扰及神志者,可加以牡丹皮、栀子之流以泻郁热。

3.2.2 通补并施以和脏腑

中阳振则气运之动力不朽,秽浊祛则气行之道路畅通,在此基础上方有周身气机循环往复,脏腑系统“中和”而情志调达。若中气亏虚致使气机枢转不利、痰湿水饮停滞,久则化火生热,浊热又可反困中气,最终中气“虚”与“滞”互相裹挟。至此,圆道虚废而脏腑不和,痰热为害,神志失濡养与调达,致抑郁症产生。此时当温补中阳为本,化浊通滞为先,通补并施以求脏腑和合而神志调畅。如痰湿为重,久郁生热,痰热互结致使气机困而为郁者,当清化痰热为先,兼以健脾和中,可予温胆汤。方中以二陈汤祛痰利气兼以健脾固本,竹茹和诸药温燥以清邪热而存胃阴。诸药合用,祛痰热而调气机,使胃胆之腑“中和”,决断出而一身气机调达,情志和而抑郁自解。再若中气不足,枢机不用而生痰阻气,痰气互结并重,累及肺脏则宣降失司、水道不调,脾肺为痰气所困,多思多忧,日久成郁,可予半夏厚朴汤。方中主以清半夏、厚朴祛痰湿、利气机,辅以茯苓、生姜健脾和中,紫苏子、生姜通宣肺郁。诸药合用,祛痰浊、复气机以和肺脾,肺宣降正常,中焦斡旋有权,气血津液生成、输布自若,则抑郁症自解。

3.3 和时气以调神志

《内经》提出“五脏应四时,各有收受”的观点,指五脏生理功能之强弱随四时之气而变化。疾病之发展演变与四时之气密切相关,如《素问·四气调神大论》云:“逆春气则少阳不生,肝气内变……逆冬气则少阴不藏,肾气独沉。”神志藏于五脏,情志疾病亦受时气变化之影响。北京医科大学精神卫生研究所为期两年的调查表明,抑郁症的病发有明显的季节差异^[21]。故治郁之道当在辨证论治的基础上,将四时阴阳消长变化与五脏特性有机结合,和时气而加增减应变。肝应春,其升发之性在春季会增强,若平素肝体偏弱,受春气影响易升发太过,阳亢于内,易躁易怒,神魂受损,可予白芍、生甘草、枳实等品以柔肝、

泻肝,化火生热者可加黄芩、黄连。心应夏,夏之高温易致心火炎上,火热灼血伤津,久可成瘀,神明为火所扰而失阴血滋养,见烦躁、不寐等症,可予淡竹叶、栀子、淡豆豉等品以清心安神,火热甚者可予黄芩、黄连。肺应秋,本为娇脏,易害于秋之风燥,致使宣降失司,百脉不朝而水道难调,本脏之神魄不得安,他脏神志亦受其累,可予麦冬、五味子润肺以复宣降,若肺肾皆损者,可加生地黄、熟地黄、百合。肾应冬,冬之严寒易伤及太阳之表而传少阴之里,若平素肾阳亏虚,寒邪凑之更折元阳、相火,致使肾精不得化生,脑失养而不荣,易发生情志障碍,可予附子、干姜、肉桂以温少阴阳气。脾不但主一时,各寄十八日于四时中,为阴阳平和变转之用,若失脾之承启,则恐有骤热骤寒之象,机体不得应其变化而自调,必为时气所害,神志在内不安,易生郁证。故四时之中皆当贯彻补脾之道,以期谋远而变之用,可予白术、党参、黄芪健中固本,若脾胃虚寒为重者,可予附子理中丸。

4 结束语

中医学认为,中宫所化营血滋脏腑以安神志,中焦所立枢机通气机以调情志,中土危则七情伤,郁病生也。抑郁症的产生以气血阴阳失和、脏腑不和为本,故以“中和”之道论治,通过培补中土以善其用,顺时而为,使得化生有源而气血和,中枢得立而脏腑和,最终致使神志安和、情志调畅,从根本上使机体处于“中和”的状态,则神安无病。

[参考文献]

- [1] 方泽南,杨玲玲,李艳,等. 古籍中抑郁症相关病证治疗用方的使用频数分析[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(4): 1734-1736.
- [2] 程博琳,方晓艳,苗明三. 抑郁症的分子机制及中医药治疗抑郁症特点[J]. 中医学报, 2014, 29(2): 212-214.
- [3] 鱼浚镛,田金洲. 抑郁症中医文献相关认识[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(3): 187-189.
- [4] 彭鑫,杜松,于崢,等. 《黄帝内经》“中气”理论的溯源与构建[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(5): 665-668, 672.
- [5] 张介宾. 景岳全书[M]. 夏之秋,校注. 北京:中国中医药出版社, 1994: 671.

(下转第445页)

《脾胃论》“自汗”证“始为热中”“终传寒中”探讨

仇玉平

(山东中医药大学第二附属医院, 山东 济南 250001)

[摘要] 探讨李东垣辨治“自汗”证经验。《脾胃论》“自汗”证可分“始为热中”(热中证)和“终传寒中”(寒中证)两个阶段,“自汗”证是涵盖了盗汗在内的自发出汗。“自汗”热中证以湿热为特征,“自汗”寒中证以寒湿为特征。“自汗”热中证,治疗以益卫固表为主,除湿通络、滋阴清热为辅,代表方剂为调卫汤;临床表现为盗汗的热中证,治疗以清热燥湿为主,滋阴和营、补中益卫为辅,代表方剂为当归六黄汤、正气汤。“自汗”寒中证亦分为两个阶段,初期为寒热交争、阴寒为胜,治疗以温补脾肾为主、辅以除湿清热,代表方剂为神圣复气汤;后期为元阳亏虚、中寒湿盛,治疗以大补元阳、燥湿散寒为主,代表方剂为沉香温胃丸。

[关键词] 《脾胃论》;自汗;热中证;寒中证;寒湿;湿热;阴火;除湿清热;温阳燥湿

[中图分类号] R255.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0441-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.007

Exploration on “Spontaneous Sweating” Syndrome in *Treatise on Spleen and Stomach*: “Initially Heat in the Middle” and “Ultimately Cold in the Middle”

QIU Yuping

(The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, China)

Abstract This paper explores LI Dongyuan's experience in differentiating and treating the “spontaneous sweating” syndrome. The “spontaneous sweating” syndrome in *Treatise on Spleen and Stomach* can be divided into two stages: “initially heat in the middle” (syndrome of heat in the middle) and “ultimately cold in the middle” (syndrome of cold in the middle). The “spontaneous sweating” syndrome includes spontaneous sweating covering night sweating. The syndrome of heat in the middle of “spontaneous sweating” is characterized by dampness-heat, while the syndrome of cold in the middle of “spontaneous sweating” is characterized by cold-dampness. For the syndrome of heat in the middle of spontaneous sweating, the treatment is mainly to replenish the defensive qi and consolidate the exterior, supplemented by removing dampness and dredging collaterals, nourishing yin and clearing heat. The representative formula is Tiaowei Decoction (调卫汤). For the syndrome of heat in the middle manifested as night sweating, the treatment is

mainly to clear heat and dry dampness, supplemented by nourishing yin and regulating nutrient qi, tonifying the middle-energizer and replenishing the defensive qi. The representative formulas are

[收稿日期] 2024-06-17

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(编号:2019GSF108024)

[作者简介] 仇玉平,医学博士,副主任医师,主要从事中医治疗心脏与心理疾病的临床研究。邮箱:qypyx2@163.com。

Danggui Liu Huang Decoction(当归六黄汤) and Zhengqi Decoction(正气汤). The syndrome of cold in the middle of spontaneous sweating is also divided into two stages. In the initial stage, there is a struggle between cold and heat with the predominance of yin-cold. The treatment is mainly to warm and tonify spleen and kidney, supplemented by removing dampness and clearing heat. The representative formula is Shengsheng Fuqi Decoction(神圣复气汤). In the later stage, there is deficiency of primordial yang and excessive cold-dampness in the middle-energizer. The treatment is mainly to tonify the primordial yang, dry dampness and expel cold. The representative formula is Chenxiang Wenwei Pills(沉香温胃丸).

Keywords *Treatise on Spleen and Stomach*; spontaneous sweating; syndrome of heat in the middle; syndrome of cold in the middle; cold-dampness; dampness-heat; yin-fire; removing dampness and clearing heat; warming yang and drying dampness

出汗是人的生理现象,正常出汗有调节体温、滋润肌肤的作用。但在病理情况下,人体阴阳失调、营卫不和、腠理不固,导致汗液外泄失常,便构成了汗证^[1]。汗证是指全身或局部非正常出汗的病证,既可单独出现,亦兼见于其他疾病中,临床上以自汗、盗汗最为常见。现代医学认为汗证既可见于自主神经功能紊乱、精神心理因素(如焦虑、抑郁)等功能性疾病,亦可见于多种器质性疾病。当今社会,不仅因压力增大、嗜食辛辣等因素,导致原发性汗证发病率增加,而且由于生活方式的改变,因此引发的慢性病并发的汗证亦逐年增加。汗证不仅影响患者生活质量,还会导致电解质紊乱与脱水,诱发或加重基础疾病^[2]。目前西医治疗汗证手段有限,一线药物如抗胆碱能药不良反应明显,患者耐受性差,故汗证多寻求中医治疗。

中医辨治汗证,多从“肺主皮毛”^[3]、“邪阻腠理”^[4]等方面展开,林艳华等^[5]研究《本草纲目》有关汗证认识提出,汗证可以从气虚、血虚、风热、湿热四类进行治疗。汗证病因多样,症候多变,目前辨证分型无统一标准,治疗亦无规范化方案,故如何治疗一直是个棘手的问题。李东垣重视汗证,在《脾胃论》中专列“阳明病湿胜自汗论”篇。张珊珊等^[6]从“内伤脾胃,百病由生”着手探讨了糖尿病泌汗异常的治疗。目前学术界鲜有对李东垣辨证论治汗证的体系做系统梳理者。《脾胃论·阳明病湿胜自汗论》认为自汗系湿邪为患,本质上属脾胃病,并指出自汗证的演变规律是:“虽见热中,蒸蒸为汗,终传大寒,知始为热中,表虚亡阳,不任外寒,终传寒中,多成痹寒

矣。”^{[7]64}“自汗”证“热中”“寒中”这两个阶段的证治规律是什么,目前业界阐释甚少。全国名老中医丁书文教授推崇李东垣学说^[8],笔者在其指导下就李东垣汗证“热中”“寒中”两个阶段的病机及治疗规律进行了探讨,望能有益于临床辨证施治。

1 对内伤“热中”“寒中”的阐释

李东垣在《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》中,引《素问·调经论》中“血并于阳,气并于阴,乃为灵中”的概念,提出“脾胃之证,始得则热中”^{[7]45}之说。内伤热中证的症状以“身热”为主要特点,病机为“既脾胃气衰……而心火独盛。心火者,阴火也,起于下焦,其系系于心……脾胃气虚,则下流于肾,阴火得以乘其土位”^{[7]44-45}。李东垣认为脾胃气虚,清阳不升,水谷不运,则聚而成湿,湿气下流,闭塞下焦,则相火浮越而出,形成阴火。阴火既成,沿三焦、包络上冲上犯,乘脾伤胃,形成恶性循环。“阴火”产生的内在基础是脾胃亏损、“阴火”是内伤虚损性质的病理之火^[9]。因此,内伤热中证即是建立在脾胃亏虚基础上的热邪内生证^[10]。在治疗方面,李东垣拟方补中益气汤^{[7]45},制定以补中益气、升阳举陷为主的治疗原则,后世称为“甘温除热”法。

随着疾病进展,热中证逐渐演变,“阴盛生内寒,厥气上逆,寒气积于胸中”,导致“其脉盛大以涩,故曰寒中”^{[7]46}。李东垣^{[7]46}阐释其病机演变:“先病热中证者,冲脉之火……传之督脉。督脉者……与足太阳膀胱寒气为附经。督脉其盛也……其势不可遏……太阳寒气细细如线,逆太阳,寒气上行,冲顶入额,下鼻尖,入手太阳于胸中。手太阳者,丙,热气

也;足膀胱者,壬,寒气也。壬能克丙,寒热逆于胸中,故脉盛大……其膀胱逆行,盛之极,子能令母实,手阳明大肠经,金,即其母也,故燥旺,其燥气挟子之势,故脉涩而大便不通。言脉盛大以涩者,手阳明大肠脉也。”也就是说,热中证之阴火由冲脉传之督脉,督脉与足太阳膀胱经并行,两者在病理上相互影响。足太阳膀胱经主寒气,寒气逆经上行传导,不仅克伐督脉之火,还与手太阳之火相交于胸中,寒热相逆而寒胜,其结果是脉盛大。手阳明大肠经为足太阳膀胱经之母,子令母实,故脉涩而大便不通。以上是李东垣所论述的脾胃内伤、终传寒中的过程,明确提出寒中证属于阳明病。遗憾的是,李东垣对寒中证的治法用药在其著作中却无系统阐述。

2 “自汗”证的特征

2.1 涵盖盗汗

我们通常称白昼汗出、动则尤甚为自汗;睡眠汗出、醒来即止为盗汗,但这不符合李东垣的观点。李东垣虽未系统阐释自汗、盗汗的定义,但将“治盗汗”的当归六黄汤、正气汤皆归于《兰室秘藏·自汗门》^{[7]129},可见,李东垣所说的“自汗”,涵盖了盗汗,实际上是自发性出汗的意思。《中医内科学》定义自汗、盗汗称:无论昏醒皆汗出为自汗,仅睡眠汗出为盗汗,故又名寝汗^[11]。吴昆^[12]认为“自汗属阳虚,盗汗属阴虚”,这与李东垣的理论不一致,李东垣认为自汗、盗汗具有相同的病理机制,即“阳明病湿胜”。与“自汗、盗汗”相对应的是“阴痿阴汗”,李东垣在《兰室秘藏》中对其病机、治法另有论述^{[7]120}。

顺应李东垣之意,本文将无论昏醒皆汗出称为自汗,是涵盖了盗汗在内的广义的自发性出汗,并非单纯白昼出汗。

2.2 “热中”阶段以湿热为特征

《脾胃论·阳明病湿胜自汗论》提出“自汗”始为热中阶段(即热中证),主要表现为“蒸蒸为汗”,此时,身热、出汗是其特征性表现。从李东垣内伤热中证与“湿胜自汗”病机可见,“自汗”证“始为热中”阶段,脾虚为疾病的根本,湿热炽盛为致病的关键,汗液外泄为疾病的外在表现。

2.3 “寒中”阶段以寒湿为特征

《脾胃论·阳明病湿胜自汗论》述“自汗”证“终传

寒中,多成痹寒”,此为寒中证阶段。此时,出汗症状已非临床重点,重点为痛、寒、麻木不通等,这也是其他内伤热中证最终的临床转归。王颖等^[13]提出“阴火”可分为气虚阴火、阴火挟湿和阴火寒化三种基本证型,其中气虚阴火属于“热中证”;阴火寒化属于“寒中证”,“终传寒中”即阴火从虚热向虚寒转变的过程。亦有论述称内伤疾病的初期,脾胃亏虚、化生阴火则为“热中证”;后期阴火耗伤元气、导致脾肾虚寒则成“寒中证”^[14]。郭彦麟等^[15]研究了王好古的学术思想,认为他延续了“易水学派”及李东垣的学术思想,在著作中阐述内伤热中证之后,有“外阳内阴”和“内外俱阴”(或“中寒湿盛”)的演变,此即为“寒中证”,进而完善了脾胃内伤理论。“外阳内阴”阶段,阳热之象减,而现脾胃中寒之象;“内外俱阴”阶段,表现为元阳中脱至全阴无阳之危候。总之,寒中证经历了由湿热到寒湿的病机演变,初始尚有湿热之象,但以寒湿为主,后期表现为寒湿内盛、全阴无阳。

3 “自汗”热中证的治疗

3.1 以自汗为临床表现的热中证

李东垣在《脾胃论·阳明病湿胜自汗论》中论述完自汗的性质、症状及病情演变后,即列出一方,名为调卫汤,李东垣明确指出其“治湿胜自汗”“补卫气虚弱”“疗表虚不任外寒”^{[7]64},是治疗以自汗为临床表现的热中证的代表方剂。根据调卫汤的主治及用药特点,推测该方病机为脾胃亏虚,湿浊内生,壅滞气机,化生阴火,湿热阻络,清阳不布,同时肺气失养,卫外不固,营卫失和,故而津液外泄而表现为“自汗”。方中重用补中益气之黄芪(一钱)及固表止汗之麻黄根(一钱),配伍补中之甘草(半钱)及滋阴敛汗之五味子(七枚),四味药共收补中益卫、固表止汗之效;方中以羌活(七分)散寒祛风胜湿、清半夏(半钱)燥湿健脾、猪苓(二分)利水渗湿,体现了自汗治疗中祛除湿邪的重要性;湿滞经络,久则成瘀,故以苏木、红花(皆一分)逐瘀通络、并助脾阳升清达表。“火与元气不两立”,肺卫气虚则肺经阴火旺,故以入肺经之黄芩(半钱)泻阴火之上扰;汗液外泄,其阴必虚,故以当归(半钱)养血与麦冬、生地黄(皆三分)共奏滋阴和营之效。该方治

疗重在补中益卫固表,辅以除湿通络、滋阴清热。方药调补兼施、散收并举、温清并用,总体来说属于“和”法。

3.2 以盗汗为临床表现的热中证

《兰室秘藏·自汗门》载当归六黄汤^{[7]129}及正气汤^{[7]130}皆“治盗汗”。当归六黄汤通常被认为是治疗阴虚火旺的方剂^[16]。根据当归六黄汤、正气汤的配伍特点,结合内伤热中证的病机规律,笔者认为盗汗的病理机制为脾虚湿盛,下焦郁闭,相火妄动,化生阴火,湿热充斥,迫津外泄。总之,以湿热炽盛为主。湿热伤津耗气,故盗汗的治疗原则是清热燥湿为主,辅以滋阴和营、补中益卫。当归六黄汤主治阴火充斥三焦,病势较重,故以等量之黄芩、黄连、黄柏泻三焦湿热,以等量之生地黄、熟地黄、当归养阴和营,以倍量之黄芪补中益卫固表。正气汤主治下焦阴火上冲,病势较轻,故以黄柏(一钱五分)清热燥湿、知母(一钱五分)滋阴和营、炙甘草(五分)健脾益元气而补卫气。

总之,在热中证阶段,自汗、盗汗的病机虽皆为湿热为患,但自汗病机以卫弱不固、湿热阻络为特征,盗汗病机以相火妄动、湿热充斥为特征,两者的治疗亦不同。

4 “自汗”寒中证的治疗

分析李东垣著作中症状为“寒”“痛”“痹”“自汗”“冷汗”等字样的方剂,并结合李东垣对于方剂主治的描述,“自汗”寒中证可分为寒热交争、阴寒为胜和元阳亏虚、中寒湿盛两个阶段,对应上述“外阳内阴”和“内外俱阴”两个阶段,治疗的代表方剂分别为《内外伤辨惑论·肾之脾胃虚方》所载神圣复气汤和沉香温胃丸。

4.1 寒热交争、阴寒为胜阶段的治疗

此为寒中证的初期阶段。《内外伤辨惑论·肾之脾胃虚方》曰“凡脾胃之证,调治差误……终传寒中,复遇时寒”,则表现“四肢厥逆,而心胃绞痛,冷汗出”,或伴腰背胸疼痛,“或恶风寒”,表现“上热如火,下寒如冰……行步欹侧……风痹麻木……食少、大便不调”等,其病机为“寒水来复火土之仇也”^{[7]17}。此时中焦虚寒、肾阳亏虚不甚,尚兼部分“热中”症状,故治疗以温补脾肾为主、辅以除湿清热。代表方

剂为神圣复气汤^{[7]17-18},方中重用干姜(一钱三分)伍小剂量附子(二分)温中散寒、温补肾阳;黄芪(一钱)、甘草(八分)、人参(五分)、橘皮(五分)健脾补中;草豆蔻仁(一钱)、清半夏(七分)、枳壳(五分)燥湿行气和胃;柴胡(一钱)、羌活(一钱)、藁本(八分)、升麻(七分)、防风(五分)、川芎(三分)、蔓荆子(三分)、细辛(二分)等风药祛风胜湿止痛;当归(六分)、白葵花(五朵)和血;郁李仁(五分)润肠下气;黄柏(三分)、黄连(三分)、生地黄(二分)清热养阴。本方以温补为主,在此阶段,阳气受伤尚轻,若能合理用药,则可战胜阴寒、复其阳气,故方药命名为神圣复气汤。

4.2 元阳亏虚、中寒湿盛阶段的治疗

寒中证进一步加重,则发展为元阳亏虚、中寒湿盛阶段。《内外伤辨惑论·肾之脾胃虚方》载沉香温胃丸证即是这一阶段的代表方,此方主治中焦及下焦阳虚所致形气沉困、自汗、脘腹冷痛、大便滑泄、手足厥逆^{[7]17}。方中以附子、巴戟天、干姜(以上各一两)、肉桂(七钱)温补脾肾、温壮元阳;沉香(五钱)入中、下焦温阳降逆、行气止痛;小茴香(一两)、吴茱萸(五钱)、高良姜(五钱)、木香(五钱)、丁香(三钱)温中散寒、燥湿和胃;人参、炙甘草、白术、茯苓(以上各五钱)健脾益气;当归、白芍(各五钱)养血和营。全方收大补元阳、燥湿散寒、和胃止痛之效。此阶段阳虚阴盛、病势较重,有元阳暴脱风险,故用大剂量温燥药大补阳气,力挽狂澜。

5 结束语

综上所述,《脾胃论·阳明病湿胜自汗论》提示汗乃湿邪为患,本质上属脾胃病,李东垣“自汗”证分“始为热中”和“终传寒中”两个病理阶段。李东垣所述“自汗”是涵盖了盗汗的广义“自汗”。“自汗”热中证以湿热为特征,“自汗”寒中证以寒湿为特征。热中证阶段,自汗的病机关键为卫虚失摄、湿热阻络,治疗以益卫固表为主,辅以除湿通络、滋阴清热;热中证盗汗的病机关键为相火妄动、湿热充斥,治疗以清热燥湿为主,辅以滋阴和营、补中益卫。寒中证分为寒热交争、阴寒为胜及元阳亏虚、中寒湿盛两个阶段,前者治疗以温补脾肾为主、辅以除湿清热;后者治疗以大补元阳、燥湿散寒为主。

[参考文献]

- [1] 黄巧艺,吴素素,张震,等. 李浩从阴阳失调、营卫不和论治汗证之经验[J]. 江苏中医药,2024,56(5):12-16.
- [2] HENNING M A S,IBLER K S,LOFT I, et al. The health-related quality of life in hyperhidrosis and comorbidities[J]. Qual Life Res,2022,31(8):2331-2340.
- [3] 张星,马月香. 基于“肺主皮毛”探析汗与肺的相关性[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(3):331-335.
- [4] 刘晓婷,孙海英,王海涛. 邪阻腠理在汗证发病中的作用[J]. 光明中医,2022,37(11):2028-2030.
- [5] 林艳华,吕鹏宇,相光鑫,等. 从《本草纲目·百病主治药》探讨李时珍汗证诊疗特色[J]. 山东中医药大学学报,2024,48(3):291-294.
- [6] 张珊珊,李开民,孙书彧,等. 从“内伤脾胃,百病由生”探析糖尿病泌汗异常[J]. 山东中医药大学学报,2024,48(5):536-540.
- [7] 李东垣. 李东垣医学全书[M]. 张年顺,吴少祯,张海陵,等主编. 北京:中国中医药出版社,2006.
- [8] 仇玉平,江镇,李晓,等. 丁书文从脾胃论治心系疾病的临证应用[J]. 山东中医杂志,2024,43(4):402-404,409.
- [9] 郭程程,焦华琛,李运伦. 李东垣阴火本质探究[J]. 中华中医药杂志,2021,36(7):3874-3876.
- [10] 王春菲,王垂杰. 谈《脾胃论》中内伤热中证的病机及治疗[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(11):131-132.
- [11] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1985:90.
- [12] 吴昆. 医方考[M]. 北京:人民卫生出版社,1990:285.
- [13] 王颖,李娟,矫健鹏,等. “阴火”发微[J]. 上海中医药大学学报,2023,37(3):74-77.
- [14] 杨宗涛,赵泽世,周斌. 基于“始病热中,未传寒中”理论的慢性胃炎病机演变规律及分阶段论治经验发微[J]. 中华中医药杂志,2023,38(10):4783-4786.
- [15] 郭彦麟,陈东梅,孙钰,等. 王好古“寒中证”治法探要[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(2):146-147,156.
- [16] 张永健,陈纪焯,杨金龙,等. 丁书文运用当归六黄汤从阴虚火旺论治心房颤动的经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(5):2750-2752.

(上接第440页)

- [6] 霍磊,魏玲,梁媛,等. 老子“守中”思想对《黄帝内经》养生观的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(7):879-880.
- [7] 李鸿泓,张其成. 《黄帝内经》“圆道时中”思想渊源探讨[J]. 环球中医药,2015,8(5):554-557.
- [8] 孟祥丽,张庆祥. 圆道观视域下的“肺主治节”探析[J]. 中华中医药杂志,2022,37(5):2651-2653.
- [9] 杨丽旋,郭蓉娟,韩振蕴,等. 基于中医阴阳理论探讨线粒体与抑郁症的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2022,20(18):3432-3435.
- [10] 翟双庆,王洪图. 论中焦气机与神志关系[J]. 北京中医药大学学报,1995,18(5):10-11.
- [11] 许蒙,王新志. 从圆运动理论治疗不寐[J]. 中医学报,2020,35(4):746-749.
- [12] 任海燕. “中土五行”理论及应用[J]. 山东中医药大学学报,2014,38(6):536-537.
- [13] 唐农. 从人的本土性看人体生命的完整表达和辨证论治的终极旨归:兼谈郑钦安中土理论思想的义蕴[J]. 广西中医药,2015,38(4):1-8.
- [14] 郭蓉娟. 论抑郁症“虚气流滞”病机[J]. 北京中医药大学学报,2023,46(1):5-11.
- [15] 杜渐,孔军辉,杨秋莉. 情志相胜干预抑郁症机理的理论探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(6):739-741.
- [16] 余萍,王彤. 基于脾“中央土以灌四傍”理论研究《名医类案》情志致病的治疗规律[J]. 世界中医药,2021,16(16):2450-2454.
- [17] 刘婷,龙凤娇,雷晓明,等. 从脾论治自主神经功能紊乱[J]. 中医药导报,2023,29(11):154-157.
- [18] 王萌. 基于线粒体自噬研究小建中汤抑制NLRP3炎症小体活化治疗抑郁症的机制[D]. 成都:成都中医药大学,2021.
- [19] 王任昌. 归脾汤治疗抑郁症43例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(5):146.
- [20] 柴毅,谭峰,樊巧玲. 《辅行诀脏腑用药法要》五脏之体用辨析[J]. 中华中医药杂志,2020,35(7):3409-3412.
- [21] 金光亮,郭霞珍,苏晶,等. 从抑郁症看情志活动的季节性[J]. 中医杂志,1997,38(7):440-442.

从《温疫论》“营卫-膜原-胃家”系统探析疫病辨治

林元媛¹,孟之舟²,涂钰莹²,郑蓉蓉²,钟明升²,刘 果²

(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700; 2.北京中医药大学,北京 100029)

[摘要] 吴又可《温疫论》提出疫邪传变以“营卫-膜原-胃家”系统为主体。生理情况下,营卫由脾胃生成,布散周身时经过膜原,发挥保卫机体、输布营养物质的功能。病理情况下,疫邪由口鼻侵入,初伏于膜原,随营卫传于表里,胃家是邪气传入的最终场所,也是病情转变之机。基于“营卫-膜原-胃家”系统,提出开达膜原、攻下通腑、透营达卫、调胃救阴四类治法,体现了促邪传变、给邪以出路、顾护脾胃的治疗原则,以此为疫病防治、预后、调养提供参考。

[关键词] 《温疫论》;疫病;“营卫-膜原-胃家”系统;开达膜原;攻下通腑;透营达卫;调胃救阴

[中图分类号] R254.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0446-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.008

Analysis of Syndrome Differentiation and Treatment of Epidemic Diseases from System of “Nutrient Qi and Defensive Qi-Membrane Source-Stomach” in *Treatise on Warm-Epidemic Diseases*

LIN Yuanyuan¹, MENG Zhizhou², TU Yuying², ZHENG Rongrong², ZHONG Mingsheng², LIU Guo²

(1. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract In *Treatise on Warm-Epidemic Diseases* by WU Youke, it is proposed that the transmission of epidemic pathogens is mainly based on the system of “nutrient qi and defensive qi-membrane source-stomach”. Under physiological conditions, the nutrient qi and defensive qi are generated by the spleen and stomach and spread throughout the body through the membrane source, performing the functions of protecting the body and distributing nutrients. Under pathological conditions, epidemic pathogens invade through the mouth and nose and initially lurk in the membrane source. They are transmitted to the interior and exterior along with the nutrient qi and defensive qi. The stomach is the final site for the invasion of pathogens and also the turning point of the disease. Based on the system of “nutrient qi and defensive qi-

membrane source-stomach”, four types of treatment methods are proposed, namely opening onto the membrane source, purging to relax the bowels, harmonizing the nutrient qi and defensive qi, and regulating stomach and nourishing yin. These methods reflect the treatment principles of promoting the transmission of pathogens, providing an outlet for

[收稿日期] 2024-07-14

[基金项目] 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(编号:ZYXCXTD-C-202006);第五批全国中医临床优秀人才研修项目(批文号:国中医药人教函(2022)239号);北京市第三批中药骨干人才培养项目(批文号:京中医人科字(2022)59号)

[作者简介] 林元媛,2023年硕士研究生,研究方向:温病名家学术思想整理与发掘。

[通信作者] 刘果,副教授,硕士研究生导师,博士后,主要从事温病名家学术思想整理与发掘。邮箱:liuguo980131@163.com。

pathogens, and protecting spleen and stomach, thus providing a reference for the prevention, treatment, and prognosis recovery of epidemic diseases.

Keywords *Treatise on Warm-Epidemic Diseases*; epidemic diseases; system of “nutrient qi and defensive qi-membrane source-stomach”; opening onto the membrane source; purging to relax the bowels; harmonizing the nutrient and defensive qi; regulating stomach and nourishing yin

明代医家吴又可所著《温疫论》，乃我国首部系统论述温疫证治的专著。书中提出“疠气学说”，明确指出“疫者感天地之疠气”^[1]，创新性地揭示疫邪的致病特性。吴又可认为，疫邪侵袭人体后，常潜伏于特殊病位——膜原，且传变路径复杂多变，与传统外感病传变规律不同。在其独特的疫邪传变理论体系中，营卫、膜原、胃家三者位置、功能上紧密连接、相互沟通，是机体气血流通的关键网络，亦为邪气传变的重要路径。本文认为“营卫-膜原-胃家”系统是吴又可论治疫病的基本结构，并基于该系统深入分析温疫的传变通路与治法，以期把握疫邪传变的动态规律，为疫病发展提供新认识。

1 生理状态下“营卫-膜原-胃家”系统共同维持气血运行

人体气血流行周身，营卫、膜原、胃家是三个相互沟通、彼此影响的系统。《素问·痹论》曰：“荣者水谷之精气也，和调于五脏，洒陈于六腑。”《灵枢·本藏》曰：“卫气者，所以温分肉，充皮肤，肥腠理，司开阖者也。”考营卫二气，皆由脾胃气化生成，一经生成，即循行周身，布散于经络脏腑间，能抵御外邪侵袭、温煦肌肤、调节腠理，维持呼吸、循环等功能^[2]。营卫布散于脏腑经络之间，行物质交换之职，司营养输布之能。营卫环行不休，是机体抵御外邪之屏障，亦是联络脏腑百骸之基础。

“膜原”首见于《黄帝内经》，有“膜原”与“募原”两种表达，后世医家多以二者互通释之^[3]。亦有学者考证认为“膜原”一词强调膜原作为筋膜的实质，而“募原”重在论述膜原结聚脏腑之气的功能^[4]。《素问·举痛论》载“寒气客于肠胃之间，膜原之下”，可将膜原定位为肠胃之外。《素问·疟论》载“邪气内薄于五藏，横连募原也，其道远，其气深”，可推知膜原与五脏毗邻，乃邪气易于潜伏之处。至吴又可于《温疫论》中论述膜原“内不在脏腑，外不在经络，舍于夹脊之内，去表不远，附近于胃，乃表里之分界”^[1]¹⁰，认为膜原在“经胃之间”，为半表半里，是气机出入之枢纽。《湿热病篇》补充“膜原者，外通肌肉，内近胃腑，

即三焦之门户，实一身之半表半里也”，认为膜原司三焦之气机开合，若邪气由口鼻、肌表进入易归于膜原，进一步由三焦传入胃中。同时，膜原更系营卫气血运行之途径，《素问·痹论》言卫气“循皮肤之中，分肉之间，熏于肓膜，散于胸腹”，膜原所构成的间隙“肓”即为卫气循行的通道^[5]。《素问·举痛论》言“寒气客于肠胃之间，膜原之下，血不得散，小络急引故痛”，膜原下藏的小络则为营血运行的通道，小络遇寒收引，气血运行受阻，络脉拘急则痛。综上所述，膜原位居半表半里之间，其位独特而关键，邻近肠胃，联络三焦，分布广泛，为气血运行之通道，又司三焦气机之开合。

“胃家”一词源于《伤寒论》，《伤寒论·辨阳明病脉证并治第八》曰：“阳明之为病，胃家实是也。”《灵枢·本输》曰：“大肠、小肠，皆属于胃。”胃家实际上是胃腑与大小肠的总称。营卫与胃家关系密切，正如《灵枢·五味》云：“谷始入于胃，其精微者，先出于胃之两焦，以溉五脏，别出两行，营卫之道。”“谷气津液已行，营卫大通，乃化糟粕，以次传下。”脾胃健运是营卫二气充足的基础，谷气津液通过中焦运化而化生营卫，营卫二气的畅通又反过来促进小肠化物及大肠变化，影响糟粕的排泄。此外，营卫的运行亦与胃家的结构状态息息相关。《灵枢·大惑论》有云：“上气不足，下气有余，肠胃实而心肺虚。虚则营卫留于下。”若胃肠充实，则下焦壅实，滞留营卫于下，使其难以上达心肺。

总体而言，营卫、膜原、胃家三者共同构成了一个复杂而精细的系统。从生理功能角度来看，胃家为化生之源，占据主导地位。通过脾胃运化而化生的营卫之气，为人体生命活动的物质基础，若胃家运化失常，则营卫化生无源，机体脏腑功能失调。膜原作为气血的输布通道与气机的调节枢纽，起着关键的中介作用。膜原与胃家毗邻，承接胃家所化生的营卫之气，为其提供运行通路，使营卫得以行于脏腑组织间隙。同时，膜原凭借其半表半里之特性，亦为抵御病邪的一道屏障。营卫之气则是整个系统功能

实现的具体体现,二者在机体内循环往复,可反馈胃家的运化功能及虚实状况。营卫、膜原、胃家相互依存、相互调节,共同维持人体气血运行的动态平衡。

2 病理状态下“营卫-膜原-胃家”系统构成疫邪传变的通路

《温疫论》中描述疫气的传播与致病机制为“伏于膜原……至其发也,邪毒渐张,内侵于腑,外淫于经,荣卫受伤,诸证渐显。”^{[1]168}营卫之气是抵御外邪的第一道防线,膜原则为疫邪由表入里的第一道门户。疫邪传变具有特殊性,初起自口鼻而入,迅速伏于膜原。疫邪因有强烈的传染性和流行性,故不论老少强弱,触之即病,感邪重者感而即发,感邪轻者逢本气亏虚则发,在此过程中,“营卫运行之机”不利是重要的发病环节。

营卫之气无往不在,《温疫论》言:“十二经络与夫奇经八脉,无非荣卫气血周布一身而营养百骸。”^{[1]245}营卫环周不休地运行,可载气血营养周身百骸,亦可载着疫气传遍全身,引起脏腑功能失调。邪气的传变快慢及病愈速度随营卫之盛衰变化,元气盛则经络营卫气机运转通达,邪气易传也易去,元气虚者邪不易去,邪不去则病不瘳,即“元气胜者毒易传化,元气薄者邪不易化”^{[1]123}。膜原半表半里的位置特性及营卫运行周转的广泛性,为疫邪的传变提供了诸多路径与方向。结合患者自身不同基础的表里虚实,吴又可提出疫邪有九种传变方式,而不外乎表里之间。在九种传变方式中,胃家是疫邪传入的最终场所,“伤寒时疫皆能传胃,至是同归于一”^{[1]64},契合《伤寒论》所言:“阳明居中,属土也,万物所归,无所复传。”叶天士于《温热论》亦曰:“三焦不从外解,必致里结。里结于何?在阳明胃与肠也。”膜原与中下焦的联系最为密切,伏于膜原的邪气容易侵袭胃肠,无形邪气至此可转为有形,从而有下行出路,故而吴又可在治疫方面强调下法,屡见其以承气辈治之,提示胃家是病情得以转变之机。

3 针对“营卫-膜原-胃家”系统的治疫四法

基于“营卫-膜原-胃家”系统,吴又可制定了成体系的疫病诊治方法,概括为以下四类。

3.1 开达膜原、除秽化浊

温疫之邪常先伏而后行,存在一定的潜伏期。疫邪初起伏于膜原,药力所不及,后毒势渐张,证见憎寒发热、头身疼痛、舌上白苔、脉数。此期宜用达原饮开达膜原,除秽化浊,方中槟榔、厚朴、草果辛香

燥烈,可直达膜原破戾气所结,以求邪气溃败,速离膜原。若感邪较重,邪气已蔓延于膜原之外,则结合邪气传变趋势以达原饮加减因势利导。如疫邪蔓延诸经,当随经加减以助升泄,见胁痛、耳聋、呕而口苦,以达原饮加柴胡促进邪从少阳经解;见腰背项痛,以达原饮加羌活促进邪从太阳经解;见目痛、眉棱骨痛、眼眶痛、鼻干不眠,以达原饮加葛根促进邪从阳明经解;见舌黄、心腹痞满,以达原饮加大黄促进邪从阳明腑解;见苔如积粉满布、舌根渐黄至中央、或伴有三阳经证者,以达原饮加柴胡、葛根、羌活、大黄从汗、下两法而解,此方又名三消饮,即消内、消外、消不内外也,是“治疫之全剂”,同治表里分传。

达原饮本为治疗湿热疫邪所设,但因方中有草果、槟榔、厚朴等温燥之品,可燥湿健脾,恢复气机的通畅,使营卫得以正常布散,有利于从根本上解除疫邪,应用可不拘于寒热。在新型冠状病毒感染流行期间,达原饮临床疗效明显,国家已发布的第三版至第十版新型冠状病毒感染的诊疗试行方案均推荐以达原饮加减治疗从普通型到重型的多阶段感染^[7-16]。对于新型冠状病毒感染无症状患者,应用达原饮可有效截断病势,降低其向重症转化的风险^[17]。吴又可亦应用达原饮治疗疫病愈后数日发热复起者。现代临床观察发现,达原饮为退热效方,治疗反复发热^[18]、持续发热^[19]及术后低热^[20],具有良好疗效。

3.2 攻下逐邪、通腑行滞

“夫疫者,胃家事也,盖疫邪传胃,十常八九,既传入胃,必从下解。”^{[1]215}凡疫邪在胃,均要考虑使用下法。吴又可强调温病“下不厌早”,下法不专为泻下腑实,祛邪为下法第一要义,吴又可指出:“邪为本,热为标,结粪又其标也。”^{[1]48}见疾病有传胃的趋势即可加大黄促邪而下,所谓“开门祛贼”,给邪气以出路。热邪郁结于里则升降之气不利,可见胀满、肢厥、脉厥等症,用下法祛邪能恢复人体气机通畅。疫邪结于肠道则见二便异常,表现为协热下利或大肠胶闭等下焦不通之象,进而引起中上二焦郁滞,出现痞满、烦渴、肢体浮肿等症,可用承气汤泻热通腑,使一窍通而诸窍通,里气通而表气通。

邪热郁久在胃则易产生蓄血、黄疸等变证,亦可用下法逐邪通塞。若邪热久羁于里,无处泄下则与血搏,血热溢于肠胃则便血。若移热下焦则小腹硬满,进一步蔓延于心则喜忘如狂,可用桃核承气汤下血逐瘀,如蓄血结甚,宜用抵当汤。若胃家移热膀胱

则小便不利,邪气无处疏泄,则经气郁结不通,发为黄疸,病位本在胃家,可以茵陈蒿汤泄热退黄,或以三承气汤加茵陈、栀子,使邪从二便出。脾胃为升降之枢,胃气又以通降为顺,疫邪传胃致胃气不能通降,进而影响人体表里、上下、营卫、脏腑之气的调畅,引发诸症。下法为通塞气所用,所谓“欲求南风,须开北牖”^{[1]44},一安一危皆在气通、气塞之间。在使用下法时,应注意以下两种情况不适用:一是疫邪尚未入胃,如时疫初起,热盛所致的潮热谵语,非疫邪传胃,下之惟伤胃气;二为正气本虚复感疫邪者,如年高血弱、新产亡血、劳倦之极者,宜先补之一二再泻邪气。下法在多种流行性疾病中应用广泛,如桃核承气汤治疗流行性出血热^[21]、茵陈蒿汤治疗病毒性肝炎^[22]、宣白承气汤治疗新型冠状病毒感染^[23]等,均验证了下法在疫病治疗中的功效。

3.3 透营达卫,随证而施

无论是透达膜原法破疠气所结,还是攻下通腑法断生积之源,均可解营卫与邪气抗争之困,使营卫流通,由郁达表,透邪外出。此时邪热已离膜原,无所依附,尚未出表,与营卫交并,留于气分者以自汗或战汗而解,留于血分者以发斑而解。如热邪散漫,盘踞气分致大渴、大汗、发热、脉洪大而数,可用白虎汤辛凉发散,透邪外出,白虎汤清气透热,使营卫二气运行畅达,汗出而愈。如里证下后热邪留恋,发热自汗多日而邪出不彻者,宜用《温疫论》柴胡汤从脾胃调达营卫,组方以陈皮、生姜、甘草、大枣健脾和胃、生营卫之源,柴胡、黄芩透热清泄,助卫气祛邪外出。若热邪犯于三阳经,随不同经表现出独特的三阳经证,应随经加减,如少阳经证加青蒿,阳明经证加葛根,太阳经证加羌活。如热邪波及营血,透发于肌肤致斑毒渐出者,可顺病势治疗,有下证者少与承气汤缓缓下之。如中气衰微不振,斑毒有内陷倾向,宜用托里举斑汤升阳举陷,养血和营。

营卫周流,无所不至,既能祛除内外邪气,又可传达生化之机^[24]。在疫病治疗的各个阶段,均需根据病情变化通达营卫,调整营卫的平衡。邪伏膜原阶段,邪气隐匿于此,致营卫郁滞,正邪交争。开达膜原法疏利膜原壅滞之气机,间接调和营卫,恢复其周流之常。疫邪传胃阶段,胃家不通则积热内生,耗伤营阴,阻碍卫气布散。攻下逐邪法可荡涤积滞,使营卫化生有源,且积热得泄,减轻对营卫的耗伤与壅遏,从源头上调节营卫平衡。在邪气由郁达表阶段,

邪热充斥气分,蒸腾营卫,致卫气亢奋而营阴耗伤。透营达卫法迫邪外出,使热邪随汗、发斑而解,从而使邪去正安,恢复营卫的正常循行与协调平衡。

3.4 调胃救阴、饮食将息

“夫疫乃热病也”^{[1]81},疫邪入里,卫阳奋起抗邪,若壅郁于内,不得宣通则积阳为火,伤津耗气,易致阴津不足,元气大伤,故疫邪解后宜用养阴之法促进恢复。若患者平素痰湿盛者,为防补阴药滋腻,吴又可因而提出“调理之剂,投之不当,莫如静养节饮食为第一”^{[1]82},主张通过身体的自我调节逐渐恢复稳态,不宜过用药剂扰动胃气。饮食调养旨在通过节制饮食渐渐恢复受损的脾胃运化功能。疫病预后强调进食的循序渐进,“宜先与粥饮,次糊饮,次糜粥,次软饭”^{[1]230},多与、早与、迟与皆不可。愈后饥久不思食者,可予人参3g煎汤少引胃气,不可恣意再用,以防余邪再起,邪火复炽。脾胃为气血津液生化之源,饮食调养不仅能使胃气恢复,亦能补养津液,治疗应用下法后所致大肠虚燥、宿结尚存者。

对于难以凭借饮食调养恢复者,《温疫论》载有六首养荣汤顾护阴液,皆以白芍、当归、知母、生地黄为养荣基础方。吴又可认为热伤津液,知母可滋阴;热伤营血,白芍可和血。其中参附养荣汤为阴阳双补之剂,治疗下后痞满,下后脾胃虚弱,失其健运则易生痞满,纯补阴则阳愈微,纯补阳则热愈炽,故以附子、干姜、人参温脾阳恢复脾健运功能,生地黄、当归、白芍养营血补充物质基础。人参养荣汤益气养阴,治疗下后大危之证,清燥养荣汤纯养阴血,此二方在养荣基础方上加用陈皮、甘草理气和中,以防虚不受补,人参养荣汤更加生脉散益气阴。柴胡养荣汤、承气养荣汤、瓜贝养荣汤皆治阴伤而兼有余邪者,其中柴胡养荣汤治疗下后表邪不解,以养荣基础方合柴胡达热出表、黄芩清泄里热,陈皮、甘草理气和中。承气养荣汤治疗下后里热仍在,组方为养荣基础方合小承气汤,以下法逐邪,清泄余热。瓜贝养荣汤治疗疫病解后痰涎涌盛,胸膈不清,以基础方去滋腻助痰之生地黄,加瓜蒌、川贝母润肺化痰;紫苏子、陈皮理气开郁。若内热极致口干饮冷,则予梨汁、藕汁、甘蔗浆、西瓜等鲜品濡养胃阴。吴又可首创温病养阴法,为后世叶天士“胃阴学说”的提出打下基础。

4 结束语

“营卫-膜原-胃家”系统为疫邪传变的特有途径,在此基础上提出的开达膜原法、攻下通腑法、通

达营卫法、调胃救阴法为治疗疫病的通用手段。不局限于达原饮、承气汤等特定方剂,其背后体现的是促邪传变、给邪以出路、顾护脾胃的治疗原则。

疫病传变迅速、病情复杂,把握疫邪传变的动态规律具有重要的临床价值。中医药抗疫三药三方之化湿败毒方以达原饮、宣白承气汤为底方,为治疗新型冠状病毒感染疫毒闭肺证的经验方,具有抗病毒、抗炎的双重作用^[25],体现了结合“营卫-膜原-胃家”系统诊治疫病的实际价值。《温疫论》提出的治疫思维,为现代临床治疗传染性疾病预防提供了新视角。

[参考文献]

- [1] 吴又可. 温疫论[M]. 唐文吉,唐文奇,译注. 北京:中华书局,2020.
- [2] 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.
- [3] 刘先利,刘寨华,刘思鸿,等. 邪伏膜原源流考[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(3):310-311,367.
- [4] 高嘉骏,王洪图. 《内经》“膜原”异文考辨[J]. 中医药通报,2005,4(3):21-23.
- [5] 杨晨曦,鲁明源. 三焦与膜原内涵及其关系辨析[J]. 中华中医药杂志,2022,37(10):5703-5707.
- [6] 邓彦,杨金亮,石嘉恒,等. 从邪伏膜原理论探讨新型冠状病毒肺炎的证治特点[J]. 北京中医药,2020,39(9):922-924.
- [7] 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(试行第三版)的通知[EB/OL]. (2020-01-22)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/f492c9153ea9437bb587ce2ffcbee1fa.shtml>.
- [8] 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)的通知[EB/OL]. (2020-01-27)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202001/4294563ed35b43209b31739bd0785e67.shtml>.
- [9] 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(试行第五版)的通知[EB/OL]. (2020-02-04)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/3b09b894ac9b4204a79db5b8912d4440.shtml>.
- [10] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知[EB/OL]. (2020-02-18)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.
- [11] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL]. (2020-03-03)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [12] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)的通知[EB/OL]. (2020-08-18)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202008/0a7bdf12bd4b46e5bd28ca7f9a7f5e5a.shtml>.
- [13] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第九版)的通知[EB/OL]. (2022-03-14)[2024-05-10]. https://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2022-03/15/content_5679257.htm.
- [14] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染诊疗方案(试行第十版)的通知[EB/OL]. (2023-01-05)[2024-05-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yljys/pqt/202301/32de5b2ff9bf4eaa88e75bdf7223a65a.shtml>.
- [15] 丁瑞丛,龙清华,王平,等. 运用达原饮治疗新型冠状病毒肺炎的体会[J]. 中医杂志,2020,61(17):1481-1484,1511.
- [16] 李东方,陈音,李艳,等. 达原饮加减治疗新型冠状病毒肺炎验案2则[J]. 江苏中医药,2020,52(6):59-61.
- [17] 崔光福,杜晶晶. 基于“邪伏膜原”理论探讨新型冠状病毒肺炎无症状感染者辨治要点[J]. 四川中医,2020,38(7):13-15.
- [18] 丁瑞丛,韩冰,周生花,等. 达原饮治疗小儿流感发热医案1则[J]. 新中医,2021,53(9):225-227.
- [19] 王逍,罗世杰. 达原饮治疗小儿持续发热初探[J]. 陕西中医学院学报,2011,34(5):76-77.
- [20] 李明晓. 达原饮加减治疗术后、感染治愈后功能性低热32例临床观察[J]. 中医临床研究,2020,12(36):92-94.
- [21] 魏秀秀,丁齐又,王新苗,等. 全小林桃核承气汤加减辨治流行性出血热经验[J]. 北京中医药,2020,39(7):695-697.
- [22] 郭雨菲,孙凤霞,李晓玲,等. 茵陈蒿汤在肝胆疾病中临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(3):57-60.
- [23] 张悦健. 中医药防治 COVID-19 的处方用药规律挖掘及生物信息学研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [24] 丁元庆. 对营卫实质的认识与思考[J]. 山东中医药大学学报,2017,41(2):99-101,114.
- [25] XU H Y, LI S F, LIU J Y, et al. Bioactive compounds from Huashi Baidu decoction possess both antiviral and anti-inflammatory effects against COVID-19[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2023, 120(18): e2301775120.

基于“经-穴-脏”探讨握固改善失眠的思路

余雪^{1,2}, 王新志¹, 孙永康¹, 曹梦启^{1,2}, 刘向哲¹, 杨海燕¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院脑病科, 河南 郑州 450003;
2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450046)

[摘要] 基于经-穴-脏理论, 结合失眠病机特点, 总结握固辨治失眠的思路。失眠病机多为阳盛阴衰、阴阳失交, 与心神密切相关。握固是养生修炼中常用的一种手式, 可作用于手少阴心经、手厥阴心包经、手太阴肺经, 以沟通脏腑、调和营卫; 刺激少府穴、劳宫穴以泄君火、济肾水; 作用于肝、肾、脾脏以静心安神、固护精气、运化气血。握固辨治失眠的思路, 即调节经-穴-脏以改善失眠, 使阴阳相合、神魂安定, 心得所养、心气归一, 五脏调和、寤寐自如。

[关键词] 失眠; 握固; 经络; 脏腑; 静心安神; 固护精气; 运化气血

[中图分类号] R256.23

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0451-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.009

Ideas on Wogu in Improvement of Insomnia Based on “Meridians-Acupoints-Zang Organs”

YU Xue^{1,2}, WANG Xinzhi¹, SUN Yongkang¹, CAO Mengqi^{1,2}, LIU Xiangzhe¹, YANG Haiyan¹

(1. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, China; 2. The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

Abstract Based on the theory of “meridians-acupoints-zang organs” and combined with the pathogenic characteristics of insomnia, this paper summarized the ideas on Wogu in syndrome differentiation and treatment of insomnia. The pathogenesis of insomnia is mostly yang excess and yin deficiency, and the disharmony between yin and yang, which is closely related to the mind. Wogu is a commonly used hand gesture in health preservation and cultivation. It can act on the Heart Meridian of Hand-Shaoyin, the

Pericardium Meridian of Hand-Jueyin, and the Lung Meridian of Hand-Taiyin to communicate the zang-fu organs and harmonize nutrient qi and defensive qi. Stimulating the Shaofu (HT8) and Laogong (PC8) acupoints can purge the monarch fire and nourish the kidney water. Acting on liver, kidney, and spleen can calm mind and soothe soul, protect essence and qi, and transport and transform qi and

[收稿日期] 2024-12-02

[基金项目] 国家中医药管理局中医药领军人才支持计划项目(批文号:国中医药人教发[2018]284号);河南省中医药学科领军人才项目(批文号:豫卫中医函[2021]8号);河南省中医药科学研究专项课题(编号:2023ZY2033);河南省中医药科学研究专项课题(编号:2024ZY2018)。

[作者简介] 余雪, 2022年硕士研究生, 研究方向: 中医内科学脑病。

[通信作者] 杨海燕, 主任中医师, 主要从事中医脑病疾病诊治研究。邮箱: Yanghaiyan100@sina.com。

blood. The ideas on Wogu in syndrome differentiation and treatment of insomnia is to regulate meridians-acupoints-zang organs to improve insomnia, so as to make yin and yang in harmony, mind and soul stable. Heart is nourished, and heart qi is unified. The five zang organs are in harmony, so the sleep and wakefulness will be normal.

Keywords insomnia; Wogu; meridians; zang-fu organs; calming mind and soothing soul; protecting essence and qi; transporting and transforming qi and blood

失眠是以频繁而持续的入睡困难或睡眠维持困难并导致睡眠满意度不足为特征的睡眠障碍,主要表现为入睡困难、睡眠维持困难、早醒、适宜时间不肯上床或没有看护难以入睡,同时伴有日间功能障碍^[1]。随着社会节奏的加速,生活压力日益增大,失眠患病率为30%,且呈逐年提升的趋势,其中急性失眠发病率为27%^[2]。失眠患者日间疲劳、嗜睡和精神恍惚等,严重影响身心健康、思维活动、记忆力、创新能力和社会活动功能,应引起广泛关注^[3]。中医学主要将失眠归于不寐的范畴,认为失眠多因各种病理因素所致心神不宁所引起,总属阳盛阴衰、阴阳失交^[4]。病涉脏腑、营卫、神、脑等方面^[5],治疗应重视精神调摄、讲究阴阳相合,补虚泄实。

握固是养生修炼中常用的一种手势,本文将从经络、穴位、脏腑理论探讨握固改善失眠的机制,以期为临床改善失眠状态提供新思路。

1 握固之源

握固,语出《道德经》第五十五章:“含德之厚,比于赤子。毒虫不螫,猛兽不据,攫鸟不搏。骨弱筋柔而握固。”^[6]《诸病源候论》曰“握固两手,如婴儿握,不令气出”^[7],认为握固可以增强自身正气,抵御外邪侵害。《云笈七签》卷三十二指出“握固与魂魄安门户也,此固精明目、留年还魄之法,若能终日握之,邪气百毒不得入”^[8],认为握固可固守人体精、气、神,使邪气无法入侵。晋朝葛洪《抱朴子》倡导“握固守一”^[9],将握固与练功相结合,谓握固可固摄魂魄,固守归一。《上药真诀·神炁养形说》记载“握固以象胎形,闭气以为胎息”^[10],道教以握固法为气功养生修炼之术,模仿婴儿握拳之状,使心居本位、守气祛邪。现握固多以养生功法为主,如八段锦中的攢拳怒目增气力动作、五禽戏中猿戏的猿摘动作等皆将握固融入其中。

2 握固之法

关于握固之法,论述多大同小异,《上药真诀·众妙篇》记载:“握固者何也?吾以左右拇指掐其三指之文,或以四指总握其拇,用左右手以拄腰腹之间者也。”^[11]即用双手大拇指分别掐在剩余手指的掌指横纹上,其余四指握住大拇指,然后把手按在腰腹之间的位置。《寿世青编·十二段动功》有云:“两手当屈,两大指抵示指根,余四指捻定大指,是为两手握固。”^[12]《尹真人寥阳殿问答编》注云:“以大拇指指甲掐住亥子纹间,以四指握之,须用中指中节平处压盖大指指甲之末,闻惊则加劲以握,惊自定,故其诀名握固。”^[13]握固是将大拇指屈于手心,以四指握大拇指,如婴儿或胎儿握拳之状。大拇指尖端位于哪个手指根部,如今多认为是第四指。目前常用的握固法多是将左右手大拇指扣在手心,大拇指指尖位于第四指的根部,屈曲剩余四指,将大拇指握牢。见图1。

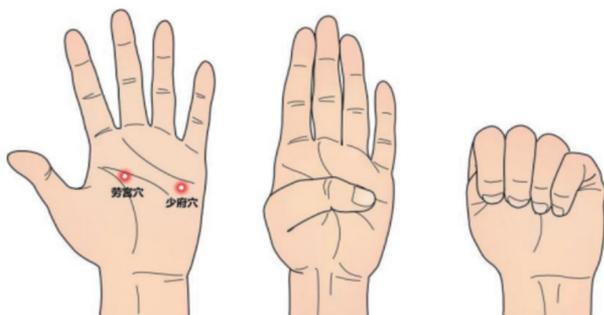


图1 握固手法示意图

3 握固可调“经-穴-脏”以疗不寐

3.1 握固与调经

《灵枢·经脉》曰:“经脉者,所以能决生死,处百病,调虚实,不可不通。”经络可联络脏腑、沟通内外、调和阴阳,经络通则周身气血运行充沛,能有效抵抗外邪。正所谓“经络所过,主治所及”,通过激发经

气,可扶正祛邪,使机体转归于协调平衡,达到治疗疾病的目的。

3.1.1 调心经神有所依

《灵枢·经脉》云:“心手少阴之脉……其直者,复从心系……抵掌后锐骨之端,入掌内后廉,循小指之内,出其端。”握固中大拇指指尖所在的部位,即无名指根部是手少阴心经所经过的部位,故此位置可治疗心系疾病和神志病证,如心悸、不寐等。心为君主之官,藏神,主神明,为五脏六腑之大主。神为生命功能活动的主宰,故有神安则寐、神不安则不寐的认识,在“心神”主导、五脏协同下,各种精神活动如意识、情感、思维等才能正常进行。脏腑功能调和,阴阳相合,五神安宁,心藏神的正常功能得以维持,则心神清明、灵敏不惑;若脏腑功能失调则首伤心神,心神失养,神不归心,进而五脏失和,引发失眠^[14]。因此,握固可通过作用于手少阴心经使经脉通畅,气血均和,神有所归,坦然安卧。

3.1.2 调心包经心脉充盛

《灵枢·经脉》曰:“心主手厥阴心包络之脉……其支者,循胸出肋……行两筋之间,入掌中,循中指,出其端。”握固时大拇指第一掌指关节所在的部位,即第2、3掌指之间近第3掌指关节处是手厥阴心包经所经过的部位。《灵枢·邪客》所谓:“心者……邪弗能容也,容之则伤心,心伤则神去,神去则死矣。故诸邪之在于心者,皆在于心之包络。”古代医家认为心包能保护心脏、代心受邪,各种因素引起的心神不安都由心包代先受之,故心包经所经过的部位也能治疗心胸、神志病,有安神助眠的功效。从心经及与之相关的经络论治失眠往往能达到有求必应的效果,因此,握固可通过作用于手厥阴心包经联络脏腑,使心脏血脉相通,阴阳可滋可制,寤寐自如。

3.1.3 调肺经营卫调和

《灵枢·经脉》曰:“肺手太阴之脉……入寸口,上鱼,循鱼际,出大指之端。”握固时,示指指尖所在的部位即大鱼际,是手太阴肺经所经过的部位。肺主气,主宣发肃降。《灵枢·营卫生会》:“谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫。”肺气正常宣发肃降,营卫之气正常运行,则五脏平和,当安卧;当外邪侵袭肺卫,卫气奋起抗邪,独行于

阳而不入于阴,营卫之气不能正常运行,气乱致使心神不安,致失眠。因此,握固时示指指尖可通过刺激手太阴肺经以调和营卫之气,卫气昼行于人体手足六阳经及阴分,夜行于五脏,与正常寤寐关系密切,营气在循行中两度入心、两度入肺,肺气宣发肃降,营气得以奉养周身,与心、肺息息相关,共同保证营卫之气的正常运行,且可整体调神,共司寤寐^[15-16]。

3.2 握固与调穴

3.2.1 心经荥穴之少府

少府穴,位于手掌横平第5掌指关节近端,第4、5掌骨之间。府,聚也,乃心经气血汇聚之处,其为手少阴心经的荥穴。此穴可通达心、肾,具有疏通经络、行气活血、清心安神的功效,是治疗心系疾病及神志病证的要穴。临床研究发现传统针刺穴组基础上,配合泻少府穴,治疗失眠效果优于传统针刺穴组^[17]。

3.2.2 心包经荥穴之劳宫

劳宫穴,在掌区,横平第3掌指关节近端,第2、3掌骨之间偏于第三掌骨。劳宫穴为手厥阴心包经之荥穴,心包经汇聚热能在此,同时带动脾土运化,将水湿气转化为气,此穴性清善降,有清心泻火、安神定志的作用。唐艳等^[18]研究顽固性失眠在主穴的基础上配伍劳宫穴施治,可清痰舒气,开七情之郁结,清胸膈之热,清心安神效果更佳。

3.2.3 调少府穴、劳宫穴以泻心火、济肾水而安卧

少府为心经荥穴,劳宫为心包经荥穴,《难经·六十八难》有“荥主身热”,故少府穴、劳宫穴二者多主心经热病,可清心热以安神定志。无论是实证还是虚证,都会有阳亢或虚火旺盛的表现,火为阳邪,性炎上,张介宾将心阳类比为“君火”,将肾中元阳类比为“相火”。由于心为君主之官,故其为君,其他脏腑为相,一般认为肝、胆、肾、三焦均寄相火,朱丹溪认为“肝肾之阴,悉具相火”,临证以“雷火”为肝之相火,“龙火”为肾之相火,又将肾之相火称为命门之火^[19]。李鹏超等^[20]总结张佩江经验认为,正常情况下君火下潜,动而中节,相火归位,静而守位,二者协调配合,具有温煦、推动作用,维系气血在体内的循行敷布。相火上奉君火,以助神明,可调节情志行为,五脏安宁。若相火妄动,则失其位,上扰心神,阴

不济阳,引发不寐。临床中常见到一些有热象的不寐患者,常用的安神剂疗效匮乏,从相火论治多有佳效。朱丹溪言“心动则相火亦动”。握固大拇指指尖所在部位处于少府穴所在范围,大拇指第一掌指关节处于劳宫穴所在范围,故认为握固可以通过对少府穴、劳宫穴产生刺激从而起到改善失眠的作用。握固通过刺激少府穴、劳宫穴,使火邪外泄,泻心火以避免心火独亢,上扰心神,心火下交以济肾水、安相火,从而君相二火相互协调,神志安宁,不寐改善。

3.3 握固与调脏

五脏主藏,有化生和贮藏精气的作用,藏而不泄,精气等精微物质充盈,则人体康健,且五脏藏神,其生理活动与精神情志和思维活动密切相关。有研究指出,肝失疏泄、胆虚痰浊内生,思虑伤脾、脾血亏少,肾阴不足、阴阳失交,均可造成神失所养以致不寐^[21]。失眠主要病位在心,与肺、肝、脾、肾、胆等多个脏腑功能失调联系密切。五脏养五神,神、魂、魄、意、志各藏于所属之脏,五脏调和,精气充沛,则情志活动正常,若各脏功能失调,可扰乱心神,导致不寐^[22]。

3.3.1 调肝脏安魂制魄

《素问·阴阳应象大论》曰:“神在天为风,在地为木,在体为筋,在脏为肝,在色为苍,在音为角,在声为呼,在变动为握。”中医理论认为肝主握,掌受血而能握,手掌为肝魂关窍之所,肝在五行属木,以疏泄、条达为顺,能调畅气机、疏泄情志;且肝藏血,二者相辅相成,调畅气血,保证疏泄功能。因此,握固握的是掌,可作用于肝脏,有助于安魂定神。肝主疏泄,调畅气机,情志与失眠关系尤为密切,情志不疏,肝火旺盛,肝失疏泄,气机不畅,肝郁气滞和气郁化火皆影响心神导致失眠。《灵枢》云“肝藏血,血舍魂”,魂乃神之变,由肝血化生濡养,主伴随心神活动的意识、思维和梦幻活动,藏血充足,魂随神往,不妄行游离,则神志、睡眠正常^[23]。翟成瑾等^[24]认为临床治疗失眠应从肝木入手,疏肝解郁,调畅情志。于小刚等^[25]认为从肝论治失眠共病的特点是基于肝主疏泄、肝主藏血、肝体阴而用阳等,当疏肝理气养血、调神安魂。故握固可作用于人体肝脏以拘魂门、制魄

户、静心安魂、改善失眠。

3.3.2 调肾脏固护精气

《景岳全书·不寐》云:“真阴精血不足,阴阳不交而神有安其室耳?”肾为先天之本,主藏精,其所藏先天之精,与生殖密切相关,是人体生命之本原,若先天肾精不足或后天年老体衰,均会导致阴阳失调。肾在下属阴,心在上属阳,心火与肾水相交,水火既济,阴阳协调;若肾阴不足,不能上济心阴,致使心火偏亢,可见心烦、不寐,肾阴具有宁静、濡养作用,肾阴不足水火不济,可致失眠。周滢等^[26]认为精血互生,肾精充养,心血得养,心肾相交,神安则寐。握固动作可防止精气外泄,有助于收摄精气。肾属性为水,主封藏,能封藏精气,是生长发育之本,精血相生,且肾内藏相火,握固固摄精气,濡养气血,长此以往调护可安神定魂。故握固可作用于人体肾脏以固护精气、使心气归一,改善失眠。

3.3.3 调脾脏运化气血

《素问·痿论》云“脾主身之肌肉”,四肢活动与肌肉强弱关系密切,需要脾气输送水谷精微,以维持正常生理活动。握固为上肢末,其活动正常需脾气营养支持,且握固可锻炼四肢,从而增强脾胃运化功能,有研究发现练习握固者精神好、骨折愈合快、腕部和手部功能恢复快、握力大^[27]。《素问·逆调论》云“胃不和则卧不安”,脾胃运化无力致使脾胃升降失调,气血生化无源,无法上奉于心,神无所依,心无所养;脾胃运化失常,痰浊内生,扰乱心神,失眠随之发生,如《类证治裁》云:“思虑伤脾,脾血亏虚,经年不寐”。汤皓等^[28]论证“胃不和”与“卧不安”之间存在正相关;叶发等^[29]认为治疗失眠应顾护脾胃,理气化痰。石彧^[30]认为失眠以心脾两虚型多见,治以健脾和胃安神。脾为气血生化之源,主运化,可将水谷化为精微,上输心肺,化为气血,使心有所养,故握固可作用于人体脾脏以助运化、调气血,从而改善失眠。

4 结束语

失眠由多种因素引起脏腑功能紊乱所致,病机为阳盛阴衰、阴阳失交,与心神密切相关,治疗时协调脏腑阴阳、养心安神极为重要,应重视精神调摄及

睡眠卫生。研究显示,失眠现多采用中药、针灸、推拿、穴位贴敷等多种行之有效的治疗方案^[31]。养生之握固能有效改善失眠,握固手势经过手少阴心经、手厥阴心包经、手太阴肺经,以沟通脏腑、调和营卫,可刺激少府穴、劳宫穴以泄君火、济肾水,作用于肝、肾,脾脏以安神定魂、固护精气、运化气血,从而使神魂安定、心气归一、心得所养、寤寐自如。

[参考文献]

- [1] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [2] PERLIS M L, VARGAS I, ELLIS J G, et al. The natural history of insomnia: the incidence of acute insomnia and subsequent progression to chronic insomnia or recovery in good sleeper subjects[J]. Sleep, 2020, 43(6): zsz299.
- [3] 中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(1): 8-25.
- [4] 张伯礼, 吴勉华. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 107-111.
- [5] 贾玉, 贾跃进, 郑晓琳. 中医对失眠认识的探讨及展望[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(1): 163-166.
- [6] 老子. 道德经[M]. 曹云鹏, 编译. 北京: 中国纺织出版社, 2015: 76.
- [7] 巢元方. 诸病源候论[M]. 舒畅, 尹波, 注释. 成都: 四川大学出版社, 2023: 274.
- [8] 张君房. 云笈七签[M]. 葛海彦, 校对. 北京: 中央编译出版社, 2017: 448.
- [9] 葛洪. 抱朴子[M]. 吴敏霞. 注释. 西安: 三秦出版社, 1998: 452.
- [10] 郑圆明. 上药真诀: 上[M]. 北京: 华夏出版社, 2017: 526.
- [11] 郑圆明. 上药真诀: 下[M]. 北京: 华夏出版社, 2017: 1303.
- [12] 尤乘. 寿世青编[M]. 杨柳竹, 宁越峰, 注释, 朱德礼, 校译. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2002: 109.
- [13] 马济人, 万尚父. 尹真人寥阳殿问答编[M]. 閔一得, 订正. 上海: 上海古籍出版社, 1990: 122.
- [14] 杜佳蓉, 邵天赐, 李楠, 等. 中医药对失眠病机的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(10): 13-17.
- [15] 杨磊, 岳广欣, 樊新荣. 基于卫气昼夜循行路线探讨“阳不入阴”不寐机制[J]. 中医杂志, 2022, 63(19): 1806-1811.
- [16] 高吉. 基于经络从心-肺-肾轴论治失眠探析[J]. 光明中医, 2022, 37(8): 1366-1369.
- [17] 焦冠一. “五行输”配穴联合指针治疗肝火扰心型不寐的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2019.
- [18] 唐艳, 殷丽莉. 武连仲教授治疗顽固性失眠之特穴特效[J]. 中国针灸, 2007, 27(12): 927-928.
- [19] 张登本. 解读中医“火”概念的发生及其内涵[J]. 河南中医学院学报, 2006, 21(3): 9-11.
- [20] 李鹏超, 吴明阳, 张佩江. 张佩江从相火论治不寐经验介绍[J]. 新中医, 2022, 54(24): 212-215.
- [21] 郭滢, 黄建波, 孟意琳, 等. 从“心主神明”论治不寐浅析[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(9): 701.
- [22] 张孝彬. 近10年针灸治疗失眠腧穴规律的研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2018.
- [23] 杨丽丽. 从脏腑论治失眠的临床研究概况[J]. 光明中医, 2022, 37(8): 1497-1499.
- [24] 翟成瑾, 裴清华, 许芳, 等. 400例原发性失眠患者的临床特点、生活质量及危险因素分析[J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(5): 527-532.
- [25] 于小刚, 辛二旦, 杨文媛, 等. 失眠伴高血压、更年期综合征、认知功能障碍等失眠共病从肝论治[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1693-1695.
- [26] 周滢, 舒承倩, 唐欣, 等. 围绝经期失眠从心肾论治[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(2): 276-277.
- [27] 何瑜昀, 何子静, 穆岩. 握固和握拳手势对于降低焦虑的作用: 基于眼动、电生理、行为学指标和自陈问卷等多维度的证据[C]//北京: 中国心理学会. 第二十一届全国心理学学术会议摘要集, 2018: 1211-1212.
- [28] 汤皓, 张茜, 张晓龙, 等. “胃不和”与“卧不安”的相关性调查研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(3): 346-348.
- [29] 叶发, 张一鸣, 张永华. 张永华教授论治失眠思路探析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(3): 728-729.
- [30] 石彧. 头皮针治疗恶性肿瘤患者化疗后心脾两虚型失眠临床观察[J]. 山东中医药大学学报, 2020, 44(2): 164-168.
- [31] 郭雅雯, 芮琛, 王丽, 等. 中医治疗失眠研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(5): 98-102.

从“虚气留滞”论治过敏性疾病

武文军¹, 秦娜娜¹, 胡锦涛¹, 石岩¹, 崔建春²

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 100847; 2. 辽宁省人民医院, 辽宁 沈阳 110000)

[摘要] 过敏性疾病的发病机制为“虚气留滞”。其中变应性鼻炎的病机可概括为虚气留滞, 气不行津, 津聚生浊, 浊阻鼻窍; 慢性荨麻疹的病机可概括为正虚邪胜, 邪侵于表, 虚气留滞, 营卫失和; 过敏性哮喘的病机可概括为肺脾气虚, 气不行津, 虚气留滞, 痰阻气道; 过敏性紫癜的病机可概括为虚气留滞, 气不摄血, 络损血瘀, 蓄积皮下。临证治疗应以“补虚通滞”为总则。针对变应性鼻炎, 应以补虚通滞、行气化浊通窍立法, 选用薯蓣丸、苓桂术甘汤等方; 针对慢性荨麻疹, 应以补虚通滞、实卫益气固表立法, 选用玉屏风散、当归饮子等方; 针对过敏性哮喘, 应以补虚通滞、理肺益气健脾立法, 选用玉屏风散、六君子汤等方; 针对过敏性紫癜, 应以补虚通滞、益气摄血行血立法, 可选用芪元颗粒、芪元冲剂等复方。

[关键词] 虚气留滞; 过敏性疾病; 补虚通滞; 行气化浊; 益气固表; 理肺健脾

[中图分类号] R259.931

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0456-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.010

Treatment of Allergic Diseases from “Stagnation of Deficient Qi”

WU Wenjun¹, QIN Nana¹, HU Jinhao¹, SHI Yan¹, CUI Jianchun²

(1. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 100847, China; 2. Liaoning Provincial People's Hospital, Shenyang 110000, China)

Abstract It is considered that the pathogenesis of allergic diseases is “stagnation of deficient qi”. Specifically, the pathogenesis of allergic rhinitis can be summarized as stagnation of deficient qi, failure of qi to transport body fluids, body fluids accumulating into turbidity, and turbidity obstructing nasal orifice. The pathogenesis of chronic urticaria can be generalized as deficiency of healthy qi and preponderance of pathogenic factors, invasion of pathogenic factors on the exterior, stagnation of deficient qi, and disharmony between the nutritive qi and defensive qi. The pathogenesis of allergic asthma can be summarized as deficiency of lung and spleen qi, failure of qi to transport body fluids, stagnation of deficient qi, and obstruction of the airway by phlegm. The pathogenesis of allergic purpura can be summarized as stagnation of deficient qi, failure of qi to control blood, damage to blood vessels and blood stasis, and accumulation under the skin. The general principle should be “tonifying deficiency and removing stagnation”. For allergic rhinitis, the principle of tonifying deficiency and removing stagnation, promoting qi movement

[收稿日期] 2024-07-25

[基金项目] 新疆生产建设兵团第十师北屯市科技局课题项目
(编号:2022-179-03)

[作者简介] 武文军, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 中医内科临床研究。

[通信作者] 崔建春, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事甲状腺乳腺外科的中西医结合研究。邮箱: cjc7162003@aliyun.com。

and resolving turbidity to unblock the orifices should be adopted, and formulas such as Shuyu Pills(薯蓣丸) and Linggui Zhugan Decoction(苓桂术甘汤), etc. can be selected. For chronic urticaria, the principle of tonifying deficiency and removing stagnation, strengthening defensive qi, replenishing qi and consolidating the exterior should be used, and formulas such as Yupingfeng Powder(玉屏风散) and Danggui Yinzi(当归饮子), etc. can be selected. For allergic asthma, the principle of tonifying deficiency and removing stagnation, regulating lung, replenishing qi and invigorating spleen should be adopted, and formulas such as Yupingfeng Powder and Liujunzi Decoction(六君子汤), etc. can be selected. For allergic purpura, the principle of tonifying deficiency and removing stagnation, replenishing qi to control blood and promote blood circulation should be adopted, and compound formulas such as Qiyuan Granules(芪元颗粒) and Qiyuan Electuary(芪元冲剂), etc. can be selected.

Keywords stagnation of deficient qi; allergic diseases; tonifying deficiency and removing stagnation; promoting qi movement and resolving turbidity; replenishing qi and consolidating the exterior; regulating lung and invigorating spleen

过敏性疾病为I型变态反应。当过敏原进入人体后,抗原呈递细胞将过敏原或其组分提呈给T淋巴细胞,激活的T淋巴细胞进而激活B淋巴细胞,分泌免疫球蛋白(Ig)E抗体,IgE抗体与肥大细胞(嗜碱粒细胞)表面的IgE高亲和力受体(FcεRI)结合,使肥大细胞致敏。当过敏原再次进入机体,与肥大细胞表面的IgE结合,受体交联,使肥大细胞脱颗粒释放组织胺等生物活性物质,启动过敏反应的病理过程,引起局部血管扩张、微血管组织液渗出,进入效应阶段,产生过敏性疾病的临床表现^[1]。常见的过敏原主要有吸入物、食物、接触物和感染因素^[2]。从现代医学角度而言,变态反应性的治疗多以口服抗过敏药物或局部应用糖皮质激素为主,但存在复发率高、不良反应多等问题^[3-4]。

当医学界面临“如何从根本上切断过敏反应发生”的难题时,已有多项相关的临床报道证实了中医药在多种过敏性疾病的治疗过程中充分发挥了缓解症状、改善体质、降低激素使用率等优势^[5-8]。《温热论》言:“在阳旺之躯,胃湿恒多;在阴盛之体,脾湿亦不少。”这充分说明了体质与邪气之间的密切关系。目前对过敏性疾病的研究不断深入,中医治疗该病辨证思路灵活、方法多样,但也出现了临床证型分类缺乏统一性的问题^[9]。王琦院士构建了中医过敏体质的理论体系,为过敏性疾病的研究和防治提供了新的切入点。王琦^[10]院士指出,过敏体质是在禀赋遗传基础上形成的一种特异体质,在外在因素的作用下,机体生理功能和自我调适力低下,反应性增

强,其敏感倾向表现为对不同过敏原的亲亲和反应性呈现出个体体质的差异性和家族聚集的倾向性,外感伏邪是发病的外在条件,而过敏体质是发病的内在因素。针对过敏性疾病的辨治,历代医家多将其归因于先天禀赋不足、后天失养、外邪侵袭,治疗时多以虚、风论治,其发病多因正气亏虚(虚气),导致外邪袭体,引起痰湿、气滞、瘀血留滞而发^[11]。经分析认为过敏性疾病发病和“虚气留滞”密切相关,“补虚通滞”是治疗过敏性疾病的基本治则。

1 “虚气留滞”内涵辨析

《灵枢·集注》曰:“邪之所在,皆为之不足,盖因正气不足,而生奇邪之证也。”该认识强调正气亏虚乃发病之本,即“虚气留滞”中以“虚”为先。“虚气留滞”首见于宋代杨士瀛《仁斋直指方》:“虚者,时胀时减,虚气留滞,按之则濡,法当以温药和之。”此后,多有医家在杨士瀛“因虚而滞”的病机特点基础之上对其他疾病进行论述,如明代张三锡描述“白虎历节”:^[12]“今人多内伤,气血亏损,湿痰阴火流滞经络。”《医宗必读·积聚》记载:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”“虚气”和“留滞”二者互为因果且相兼为患,气郁酿痰、蕴热、化火、生瘀,诸邪丛生,在这一过程中,“虚气留滞”作为一种病机理论已初步形成^[12]。直到现代,王永炎院士结合自身临床经验,引用“虚气留滞”一词提出总结性病机理论,指由于元气虚损而引起的气血津液等物质停积经络脉道、郁滞机体的病理过程^[13]。虚气留滞日久,正气失司,致敏外邪侵袭机体,正邪交争,是引起过敏性疾病产生的

关键因素。

2 虚气留滞为过敏性疾病的发病基础

2.1 变应性鼻炎:虚气留滞,气不行津,津聚生浊,浊阻鼻窍

变应性鼻炎指易感人群因接触过敏原而引起的经IgE介导而产生的鼻黏膜慢性非感染性炎症病变^[14],属于中医学鼻鼽、鼽嚏等范畴。《素问·玉机真藏论》云:“脾为孤藏……其不及则令人九窍不通,名曰重强。”提到脾之不及是“九窍不通”的发病基础^[15]。李东垣承《黄帝内经》之旨,提出“脾胃内伤,百病由生”之说,并于《脾胃论·脾胃虚则九窍不通论》正式提出“脾胃虚则九窍不通”的理论。现代医学认为,脾是神经系统引发的免疫调节的一个重要靶标,又是免疫细胞与病原体和抗原相遇以触发先天性和适应性免疫反应的关键器官,发挥机体免疫的作用^[16]。这和中医理论认为的脾气健旺则发挥脾为之卫、祛邪于外作用的想法较为类似。若脾气亏虚则脾运化无力,升降失司,脾虚无以运化水湿,脾不散精,无以上输于肺,肺脏失养,无以通调水道,津液失于正常布散,聚而生浊,虚气留滞,浊邪不化,停滞于肺。肺开窍于鼻,肺为浊阻,鼻窍不通,涕滞鼻窍,猝然逢外来致敏之邪侵袭,则肺卫失职,肺气失宣,气涕运行布散紊乱,发为鼻炎。

2.2 慢性荨麻疹:正虚邪胜,邪侵于表,虚气留滞,营卫失和

慢性荨麻疹的核心病机为:卫气不充,邪客三焦,虚气留滞,正邪交争,膜络挛急,津气不利,血行受阻。若卫气不足,肌表失固,风气夹杂诸邪侵袭于表,郁于腠理,则致肌表郁闭,使邪气进则受正气祛除,退则无外出之门户,壅塞于三焦膜性管道。慢性荨麻疹发病常因风邪兼夹他邪侵袭以致杂合为病,外邪侵袭三焦,致使膜络不通,久则生瘀酿热,风邪同血热互结,羁留肌表腠理,遂致瘙痒加重。卫气同邪气交争,三焦受累之际,会阻碍卫气、营血、津液的布散循行,出现气滞、血瘀、湿阻等病理改变,甚则引起膜络挛急。六淫同卫气交争于三焦膜性管道,则致痰湿、瘀血停聚。过敏原侵袭肌肤,与三焦留滞之湿、热、瘀等邪气共同致病,发于肌表^[17]。

2.3 过敏性哮喘:肺脾气虚,气不行津,虚气留滞,痰阻气道

有学者认为,哮喘在缓解期多表现为以气虚、阳

虚为主的虚实夹杂之态,“气虚-痰饮-血瘀”三者互为因果,以致痰瘀胶固,耗伤气阴^[18]。支气管哮喘发病的关键因素可归纳为:肺脾气虚,虚气留滞,气不行津,津聚生痰,痰伏肺络;过敏性哮喘的发病机制可概括为:肺气虚弱,卫外失司,风邪犯肺,虚气留滞,肺失宣降,郁闭而发。有研究发现,过敏性哮喘患者的体质分布以特禀质为主,风哮证为最常见的证型^[19]。特禀质与其他偏颇体质兼夹致使过敏性哮喘反复发作,兼夹体质中气虚质、阳虚质多见。气虚质、阳虚质者总体特征为元气不足,脏腑功能减退。肺虚则宣肃失司,输布水液功能减弱,液聚成痰;脾虚则运化失职,痰饮内停,上贮于肺;肾虚则摄纳失常,阳虚水泛而痰饮内生,上干于肺。肺、脾、肾三脏功能失常,水液代谢异常,痰浊内伏于肺而成哮喘之宿根,形成了本病内在的病理基础。内伏之痰,每遇外邪引动,内外相合,痰随气升,阻于气道,肺失宣降而发病。再者,气虚质、阳虚质患者机体御外能力不足,卫外不固,较常人更易感受外邪,致使病情反复而迁延不愈。正如《灵枢·百病始生》曰:“此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形。”因此,阳虚质、气虚质等兼夹体质与过敏性哮喘反复发作、迁延不愈密切相关。

2.4 过敏性紫癜:虚气留滞,气不摄血,络损血瘀,蓄积皮下

过敏性紫癜和过敏体质相关,过敏性紫癜患者大多有明确的过敏原,外来过敏原首次刺激机会导致致敏状态,再次入侵则引发过敏反应^[20]。过敏性紫癜的发病实因患者体虚,气不摄血,行血无力,血行不畅,外邪侵袭,气机逆乱,络损血溢,气血留滞皮下。过敏性紫癜急性期多因致敏外邪侵袭所致,以风邪兼夹热、湿为主要诱因,尤以风热多见。《脾胃论》云:“火与元气不两立,一胜则一负。”《血证论》云:“凡物有根者,逢时必发,失血何根?瘀血即其根也。故凡复发者,其中多伏瘀血。”阴火亢盛则伤元气。气为血之帅,气能摄血,元气亏虚则不能统摄血液,血不循常道,溢于脉外,留滞皮下,导致紫癜迁延不愈或反复发作。

3 补虚通滞为过敏性疾病的基本治则

3.1 变应性鼻炎:补虚通滞,行气化浊通窍

在现代社会中,人们受压力、情绪、饮食等因素影响,往往处于过度消耗的状态,劳倦日久则伤及脾

胃。中气一伤,运化失常,水湿痰浊中阻,则肝木失于条达,肺金失于宣肃,可见虚气留滞,浊邪阻窍,鼻窍不通。临证治宜补虚通滞、行气化浊通窍。张仲景在《金匮要略》中提到“虚劳诸不足,风气百疾,薯蕷丸主之”,薯蕷丸立足中焦,补养脾胃,调和阴阳,培土以生金,而又平木以息风,使风木不至侮金,肺金宣发肃降得宜,则鼻为肺窍可通矣。有研究发现,薯蕷丸膏方能有效改善脾胃虚弱型变应性鼻炎患者鼻塞、流涕、鼻痒、打喷嚏等鼻部症状,缓解相关中医证候,提高患者生活质量^[21]。此外《金匮要略》中还提到“夫短气有微饮,当从小便去之,苓桂术甘汤主之”,苓桂术甘汤具有温阳化饮、健脾利湿之功。变应性鼻炎可理解为阳气亏虚,虚气留滞,气不行津,饮停息道,继而导致短气有微饮。研究发现,苓桂术甘汤中、高剂量对缓解变应性鼻炎模型大鼠过敏症状、修复鼻腔黏膜组织结构以及调节黏蛋白5AC、黏蛋白5B的表达,与氯雷他定片比较,差异无统计学意义($P>0.05$),说明在变应性鼻炎的治疗中,苓桂术甘汤中、高剂量能够发挥出较好的治疗效果^[22]。

3.2 慢性荨麻疹:补虚通滞,实卫益气固表

《金匮要略》中提到:“寸口脉迟而缓,迟则为寒,缓则为虚,营缓则为亡血,卫缓则为中风。邪气中经,则身痒而瘾疹。”慢性荨麻疹其发病乃因正气亏虚,外邪侵袭肌表,虚气留滞,营卫失和所致。风邪常与寒、湿、热等六淫邪气甚至空气中致敏物质如孢子、花粉等外邪相互杂合为患侵袭人体。卫气虚不能固护肌表,使外风更易袭肤^[23]。外邪趁营卫气血虚弱之时入侵,导致虚气留滞,发为瘾疹。临证当补虚通滞,实卫益气固表。玉屏风散实卫气以祛风淫,当归饮子充营阴以息风动,两方对慢性荨麻疹均有较好的疗效^[24]。顾煜^[25]证实了玉屏风散能够在减少荨麻疹患者风团数、发作频率及持续时间的同时,显著升高患者血清补体C4和白细胞介素(IL)-6水平,且均优于对照药物盐酸西替利嗪片的疗效。有多项研究表明,当归饮子可以下调气血亏虚型慢性荨麻疹患者血清中的IL-4、IL-6、IL-17、IL-23、IL-33等炎症因子水平,从多角度防治慢性荨麻疹^[26-28]。

3.3 过敏性哮喘:补虚通滞,理肺益气健脾

过敏性哮喘常于花粉、尘螨等盛行或季节变换气温骤降等外在环境发生变化时发作。其病因病机为素体肺脾气虚,肺气虚则卫外能力下降,脾气虚则

气机升降失司,水湿不化酿生痰湿,肺虚无以通调水道,脾虚则痰饮内生,终致虚气无以化痰,伏痰留滞气道,又因外感、饮食、心理等各种因素,引动伏痰,痰阻气道,肺失宣降。哮喘患者发作时表现出喘息、气促、咳嗽等肺气上逆之象,其发病基础则是“虚气留滞,肺中郁热”^[29]。《素问·至真要大论》曰:“诸逆冲上,皆属于火。”过敏性哮喘患者肺虚脾弱,宣肺卫表之力不足,猝逢致敏外邪侵袭,导致肺失宣降,气郁化热,郁热壅遏于肺而发哮喘。若肺脾肾三脏气虚,气不行津,虚气留滞,水液失布,导致痰饮内伏,引起哮喘发作^[30]。临证治疗当补虚通滞、理肺益气健脾。其中缓解期当以补虚益气健脾为主,发作期则当以理肺通滞为主。《临证指南医案》曾提到“清无所归而不升,浊无所纳而不降”,中焦升降无权,则呼吸枢机开阖无常,故治疗当补虚通滞、理肺益气健脾。玉屏风散、六君子汤等对此具有较好疗效^[31]。有研究发现玉屏风散相关加味方能下调干扰素调节因子4(IRF4)、GATA结合蛋白3(GATA3)水平,抑制分裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路激活,调控过敏性哮喘中2型固有淋巴细胞(ILC2)的活化,降低卵清白蛋白诱导的过敏性哮喘小鼠的气道炎症反应^[32]。君玉颗粒以玉屏风散与香砂六君子汤加减而成,具有补肺固表、健运脾胃、祛风化痰之效,临床研究表明君玉颗粒能增强免疫系统功能、提高抗病能力、减少哮喘的发作^[33]。

3.4 过敏性紫癜:补虚通滞,益气摄血行血

研究证明过敏性紫癜的发病与过敏体质相关,临床上多数过敏性紫癜患者有明确的过敏原,当这些过敏原(外界刺激)首次刺激机体使机体呈现致敏状态并不发病,再次入侵则引发过敏反应^[20]。可见外感伏邪是过敏性紫癜发病的诱发条件,而特禀体质则为发病的内在因素。现代医家在总结前人认识的基础上,结合自身临床经验,形成以下认识:“风热毒邪与血分伏热相合,诱发伏邪,灼伤脉络”的伏邪理论^[34];“伏邪潜内,新感触发,络脉受损”的络病理论^[35];“邪气怫郁,玄府郁闭”的玄府理论^[36];以及“营卫不和,卫气亏虚,荣血偏盛”的营卫理论^[37]等,详细阐述了过敏性紫癜的病因病机。综其病机可概括为虚气留滞、伏邪损络、热迫血行是过敏性紫癜发病的内在机制,而致敏外邪则为诱发条件。故临证治疗当补虚通滞、益气摄血行血。芪元颗粒(黄芪、

玄参、当归、金银花、白茅根、甘草)及其有效提取成分(总多糖和蛋白质、总黄酮、总皂苷、总挥发油)均可以降低过敏性紫癜模型大鼠24 h尿蛋白定量,降低血清IL-2含量,减少肾小球系膜IgA、IgG、IgA+IgG沉积,改善肾血管内皮^[38]。芪元冲剂(芪元颗粒加茜草、夏枯草、防风)可提高过敏性紫癜模型鼠的网状内皮系统功能、增加血清循环免疫复合物的清除、减少其局部沉积的机会^[39]。

4 结束语

就过敏性疾病而言,“虚气”为过敏发生的基础,留滞之邪既是病理产物,亦为致病因素,并随着疾病发展而加重病情。“虚气”有元、宗、营、卫之气与肺脾之气的虚损,“留滞”为外邪、湿浊、痰饮、伏邪等有形之邪滞留,各种疾病“虚气”与“留滞”的表现及轻重不同。临证需在把握“补虚通滞”的治疗原则基础上,视具体情况施以行气化浊通窍、实卫益气固表、理肺益气健脾、益气摄血行血等不同治法,达到气血畅通、营卫和合,以致脱敏的最终目的。

【参考文献】

- [1] KATELARIS C H, LINNEBERG A, MAGNAN A, et al. Developments in the field of allergy in 2010 through the eyes of clinical and experimental allergy [J]. *Clin Exp Allergy*, 2011, 41(12): 1690-1710.
- [2] 林颖, 陈达灿. 变态反应性疾病发病相关因素的研究进展[J]. *中国中西医结合皮肤性病学杂志*, 2005, 4(1): 60-63.
- [3] 江雪琴, 冯军才. 400例婴幼儿湿疹治疗后复发情况和影响复发的相关危险因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(19): 4556-4559.
- [4] 赵文丽. 第二代抗组胺药在治疗过敏性疾病中的作用和效果[J]. *国外医学(药学分册)*, 2005, 32(4): 261-264.
- [5] 董思颖, 秦静波, 孟翔鹤, 等. 国医大师王琦教授治疗过敏体质相关疾病的经验总结[J]. *世界中医药*, 2021, 16(22): 3367-3371.
- [6] 高伟, 武维屏, 苏惠萍, 等. 固本调平汤辅助提高支气管哮喘吸入糖皮质激素降阶梯治疗成功率临床研究[J]. *国际中医中药杂志*, 2021, 43(10): 954-959.
- [7] 金明柱, 郑洪新. 中医药干预糖皮质激素副作用的研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2007, 9(2): 23-24.
- [8] 申荣旻, 张妍, 王济, 等. 王琦教授调体治疗过敏性疾病方法探微[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(1): 73-76.
- [9] 王柳蕴, 张敏. 过敏性疾病的中医证型研究进展[J]. *光明中医*, 2021, 36(22): 3919-3922.
- [10] 王琦, 骆庆峰. 过敏体质的概念、形成与调控原理[J]. *北京中医药大学学报*, 2004, 27(2): 6-8.
- [11] 邵冬梅, 王琦, 王济. 基于中医体质基本原理及脏腑理论浅谈过敏性疾病[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(2): 665-668.
- [12] 贾思涵, 连妍洁, 尚菊菊, 等. 从“虚气留滞”论治心房颤动[J]. *中医杂志*, 2024, 65(12): 1235-1239.
- [13] 高维, 郭蓉娟, 王永炎. 论七情致病“虚气留滞”病因病机新认识[J]. *环球中医药*, 2019, 12(10): 1490-1494.
- [14] 顾瑜蓉, 李华斌. 《中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年, 修订版)》解读[J]. *中国眼耳鼻喉科杂志*, 2022, 22(2): 209-211.
- [15] 杨欣, 蒋萃, 何佳忆, 等. 基于“脾胃虚则九窍不通”探讨从脾胃治疗变应性鼻炎[J]. *中医眼耳鼻喉杂志*, 2024, 14(1): 10-12, 39.
- [16] ZHANG B, ZHONG J J, GAO Z H. A brain-spleen axis regulates humoral immunity [J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(3): 427-429.
- [17] 宋玮, 张钟艺, 贾波, 等. 运用疏达三焦法内外合治慢性荨麻疹[J]. *中医杂志*, 2024, 65(4): 414-418.
- [18] 杨勤军, 童佳兵, 王传博, 等. 基于肺气虚证四级分度理论探讨“以证统病”的肺病管理模式[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(9): 5467-5470.
- [19] 张诗瑜, 崔红生, 高英洁, 等. 252例过敏性哮喘患者体质分布特征及临床资料分析[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(16): 110-116.
- [20] 郑燕飞, 李玲孺, 王济, 等. 从伏邪致病用调体药对治疗过敏性疾病[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(5): 1198-1201.
- [21] 王欲晓. 薯蓣丸膏方治疗脾胃虚弱型变应性鼻炎的临床疗效观察[D]. 济南: 山东中医药大学, 2024.
- [22] 杜启雪, 王肖肖, 王惠. 苓桂术甘汤对变应性鼻炎大鼠分泌性黏蛋白表达的影响[J/OL]. *辽宁中医杂志*, 2024: 1-7. (2024-05-14)[2024-06-24]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240513.1450.002.html>.
- [23] 谢正伦, 马铁明, 李记泉, 等. 基于“脾为之卫”理论探讨慢性荨麻疹因机证治[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2024, 26(3): 91-95.
- [24] 崔巍, 姜立娟, 李玉国, 等. 防风类方辨证治疗荨麻疹经验[J]. *环球中医药*, 2021, 14(7): 1249-1252.
- [25] 顾煜. 玉屏风颗粒对慢性荨麻疹患者IL-6、C4及临床疗效的影响[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(7): 183-185.

(下转第468页)

基于数据挖掘探讨银翘散现代临床应用规律

余新波¹, 刘城鑫¹, 蓝婉宁¹, 江勇², 詹少锋³

(1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 深圳市中西医结合医院, 广东 深圳 518000; 3. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

[摘要] 目的: 利用数据挖掘方法探讨银翘散的现代临床应用。方法: 通过检索中国知网(CNKI)中运用银翘散治疗有效的临床研究文献, 根据纳入排除标准, 收集符合的数据, 建立银翘散临床研究文献信息数据库, 对银翘散的剂量组成、病证应用、主治证型等方面进行分析, 通过R语言对银翘散加味药物进行频数统计分析、关联规则分析并进行可视化展示。结果: 共纳入260篇银翘散临床研究文献, 其中汤剂242篇, 颗粒剂18篇。确定了银翘散单次应用剂量及各药物的临床单日所用剂量; 银翘散治疗的疾病共88种, 尤以儿科、呼吸科疾病为主, 其中小儿手足口病最多, 次之是上呼吸道感染; 主治证型中含有风、热、络等因素, 与肺卫、肺、胃等病位相关, 以风热闭肺证为主; 主要配伍方剂种类为解表剂、清热剂、祛湿剂, 与银翘散配伍最多的分别是麻杏石甘汤、普济消毒饮、藿朴夏苓汤, 分别常用于治疗小儿肺炎、扁桃体炎、小儿手足口病; 配伍的中药按关联强弱依次为苦杏仁、黄芩、蝉蜕、石膏、桑叶, 得出配伍苦杏仁、蝉蜕更好改善小儿肺炎、上呼吸道感染等疾病所引起的呼吸道症状, 配伍黄芩、石膏、桑叶尤其对与感染有关的疾病效果好。结论: 银翘散能有效治疗儿科、呼吸科疾病, 病位在肺卫、肺、胃, 以风热闭肺证为主, 可配伍苦杏仁、黄芩、蝉蜕、石膏、桑叶等。

[关键词] 银翘散; 风热闭肺证; 儿科; 呼吸科; 苦杏仁; 蝉蜕; R语言; 数据挖掘

[中图分类号] R289.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0461-08

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.011

Exploration of Modern Clinical Application Regularities of Yinqiao Powder(银翘散) Based on Data Mining

YU Xinbo¹, LIU Chengxin¹, LAN Wanning¹, JIANG Yong², ZHAN Shaofeng³

(1. First Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China; 2. Shenzhen Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shenzhen 518000, China; 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, China)

[收稿日期] 2024-05-27

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号: 82274418); 广东省研究生教育创新计划项目(编号: 2022ANLK025); 广东省中医药科研项目(编号: 20231169); 深圳市“医疗卫生三名工程”项目(编号: SZZYSM202206013); 深圳市宝安区医疗卫生科研项目(编号: 2023JD107)

[作者简介] 余新波, 住院医师, 研究方向: 中医药防治呼吸系统疾病。

[通信作者] 詹少锋, 主任中医师, 主要从事中医药防治呼吸系统疾病研究。邮箱: zsfstone@126.com。

Abstract Objective: To explore the modern clinical application of Yinqiao Powder(银翘散) using data mining methods. **Methods:** By retrieving the clinical research literature on the effective treatment with Yinqiao powder in the China National Knowledge Infrastructure(CNKI), according to the inclusion and exclusion criteria, the eligible data were collected to establish a literature information database of clinical research on Yinqiao Powder. The dosage

composition, application of disease-syndrome, main syndromes treated by Yinqiao Powder were analyzed. Frequency statistical analysis, and association rule analysis of the additional drugs in Yinqiao Powder were carried out through R language and visualized. **Results:** A total of 260 clinical research literatures on Yinqiao Powder were included, among which 242 were about decoctions and 18 were about granules. The single dosage of Yinqiao Powder and the daily clinical dosage of each drug were determined. Yinqiao Powder was used to treat 88 kinds of diseases, especially those in pediatrics and respiratory department. Hand-foot-mouth disease in children was the most common, followed by upper respiratory tract infection. The main indicated syndromes contained factors such as wind, heat, collaterals, etc., and were related to the disease locations of lung-defense, lung, and stomach, with the syndrome of wind-heat obstructing lung as the main one. The main types of compatible formulas were formulas for relieving exterior syndrome, formulas for clearing heat, formulas for expelling dampness. The formulas most commonly combined with Yinqiao Powder were Moxing Shigan Decoction(麻杏石甘汤), Puji Xiaodu Drink(普济消毒饮), and Huopu Xiaoling Decoction(藿朴夏苓汤), which were commonly used to treat pediatric pneumonia, tonsillitis, and hand-foot-mouth disease in children respectively. The Chinese medicinals used in combination, in the order of the strength of association, were Kuxingren(Armeniacae Semen Amarum), Huangqin(Scutellariae Radix), Chantui(Cicadae Periostracum), Shigao(Gypsum), and Sangye(Mori Folium). It was found that the combination with Kuxingren and Chantui could better improve the respiratory symptoms caused by diseases such as pediatric pneumonia and upper respiratory tract infection, and the combination with Huangqin, Shigao, and Sangye was especially effective for diseases related to infection. **Conclusions:** Yinqiao Powder can effectively treat diseases in pediatrics and respiratory department. The disease locations are in the lung-defense, lung, and stomach, with the syndrome of wind-heat obstructing lung being the main one. It can be combined with Kuxingren, Huangqin, Chantui, Shigao, and Sangye, etc.

Keywords Yinqiao Powder(银翘散); syndrome of wind-heat obstructing lung; pediatrics; respiratory department; Kuxingren(Armeniacae Semen Amarum); Chantui(Cicadae Periostracum); R language; data mining

银翘散是由温病四大家之一的吴鞠通以《黄帝内经》理论为指导,参考喻嘉言“芳香逐秽”之说,以“东垣清心凉膈散”为底方加减化裁而成^[1]。全方由金银花、连翘、淡竹叶、荆芥穗、牛蒡子、薄荷、淡豆豉、甘草、桔梗、芦根等组成。《温病条辨·上焦篇》第四条曰:“太阴风温、温热、瘟疫……但热不恶寒而渴者,辛凉平剂银翘散主之。”^[2]银翘散临床应用广泛,功效为疏散风热、清热解毒,适用于温病初起、邪在肺卫的风热犯卫证,是辛凉解表法的温病名方,现已被广泛用于临床各科疾病^[3]。虽然银翘散有关临床研究日益增多,但其缺乏系统性统计分析研究,故基于数据挖掘方法探讨银翘散的现代临床应用。

1 资料与方法

1.1 文献来源及检索策略

检索中国知网(CNKI),检索式为:“主题词”=“银翘散”或“关键词”=“银翘散”;检索时间为2009

年1月1日至2023年12月31日。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①银翘散的临床研究文献予以纳入;②同一作者重复发表在不同期刊且内容基本一致者仅纳入发表最早的1篇。排除标准:①银翘散相关的理论探究类、综述类、实验研究类与科普类文献均应排除;②银翘散及其加减方作为对照组的文献应予以排除。

2 结果与分析

共纳入有效的临床应用研究文献260篇,其中汤剂242篇,颗粒剂18篇。

2.1 原方用药情况

银翘散单次应用剂量基本遵循《中华人民共和国药典》(以下简称《中国药典》)2020年版有关散剂的规定,即1次6g,以每日2~3次为主,单口口服剂量12~18g。该方的汤剂应用,同一药物用量区间

也存在较大差异,最小剂量、最大剂量及平均剂量分析见表1。通过对银翘散中各药物的临床单日所用剂量进行最高频率统计,结果为金银花15 g、连翘15 g、桔梗10 g、薄荷6 g、淡豆豉10 g、淡竹叶10 g、牛蒡子10 g、荆芥穗10 g、芦根15 g、甘草6 g。在临床使用中,可以将上述用量与《中国药典》2020年版剂量相互参考,在保证用药安全的前提下,合理辨证加减。

2.2 病证应用

银翘散涉及治疗88种疾病,主要为儿科系统、呼吸系统、五官系统和皮肤系统等,频数>10篇的主治疾病有小儿手足口病、上呼吸道感染、小儿肺炎、流行性感、小儿支气管肺炎和儿童急性扁桃体炎,不常见的亦有涉及治疗感染性疾病如恙虫病。见表2。

2.3 主治证型

260篇文献中有103篇标明主治证型,根据《中医临床诊疗术语证候部分》^[4],将数据整理后证型合计有71个,仅出现1次的证型纳入为其他证型,可归纳为16类,占比较多的为风热闭肺证、风热感冒证、风热伤络证、肺胃热盛证、邪伤肺卫证及风热犯卫证等。见表3。

2.4 配伍方剂

260篇文献中有158篇配伍其他方剂,将数据归纳总结后方剂分类可分为9种,主要配伍方剂种类为解表剂、清热剂、祛湿剂,与银翘散配伍最多的分别是麻杏石甘汤、普济消毒饮、藿朴夏苓汤。见表4。

2.5 配伍中药

与银翘散配伍次数排序前5的五种中药依次为:苦杏仁、黄芩、蝉蜕、石膏和桑叶;出现频数最低的中

药有白及、白蒺藜、白芥子等,仅出现1次。银翘散配伍中药使用频率排序前10位见表5。

2.6 配伍关联规则

银翘散配伍药物关联规则分析设置支持度大于0.07,置信度大于0.60,生成选取支持度前20的关联规则集,见表6。运用R包对关联规则进行可视化,绘制聚类图、网状图与分组矩图并予以展示。聚类图、网状图反映药物提升度、置信度之间的关系;分组矩图用折线的粗细表示规则支持度的大小,灰度深浅表示提升度的高低。见图1~图3。

3 讨论

3.1 银翘散主治疾病分析

银翘散主治疾病较多,涉及范围广,主要涉及儿科、呼吸科疾病,其中小儿手足口病最多,次之是上呼吸道感染。手足口病是五岁以下幼儿常见的一种病毒性疾病,以发热、手水泡状皮疹以及口腔水泡破裂引起的口腔溃疡为临床主要表现^[5],疾病具有按卫气营血变化的传变规律^[6]。温邪上受,首先犯肺,手足口病早期多为邪犯肺卫证,以实证为主^[7],病机总属于感受时邪疫毒侵袭肺卫,卫阳被遏,肺气失宣则发热;因邪毒内积,郁而熏蒸肌表,则见手脚疱疹,口腔及咽部溃疡,治当疏风清热,清热解毒透疹,使邪有所出,热毒得泄。银翘散辛凉解表,清热解毒,与手足口病早期的病机相契合。手足口病主要由肠道病毒引起,当前以对症处理为主,目前尚无特效抗病毒药物^[6]。现代药理学研究表明,银翘散方中多味药物均具有抗病毒作用^[8],对手足口病造成的免疫系统紊乱和炎症级联反应具有调控作用^[9]。上呼吸道感染多由病毒感染所致,表现为发热恶寒、咳嗽

表1 银翘散现代临床应用剂量分析

药材	最小剂量/g	最大剂量/g	平均剂量/g
金银花	3	50	13.12
连翘	3	50	12.42
桔梗	3	20	8.82
薄荷	2	30	8.66
淡豆豉	2	15	8.87
淡竹叶	2	20	8.19
牛蒡子	2	20	8.86
荆芥穗	2	15	8.99
芦根	5	30	14.71
甘草	2	25	6.20

表2 银翘散的病证应用

病证分类	病证应用	合计/篇
儿科	小儿手足口病34篇、小儿肺炎15篇、小儿支气管肺炎11篇、儿童急性扁桃体炎11篇、急性上呼吸道感染5篇、儿童流行性感5篇、小儿化脓性脑膜炎5篇、小儿疱疹性咽峡炎4篇、小儿抽动症4篇、小儿支原体肺炎3篇、儿童过敏性紫癜3篇、儿童急性分泌性中耳炎3篇、小儿湿疹3篇、小儿咳嗽3篇、小儿水痘4篇、小儿病毒性心肌炎3篇、儿童上气道咳嗽综合征2篇、川崎病2篇、小儿感冒2篇、小儿过敏性紫癜2篇、儿童抽动障碍1篇、儿童发热性上呼吸道感染性疾病1篇、儿童急性咽炎1篇、儿童疱疹性口腔炎1篇、儿童皮炎类皮肤病1篇、复发性热性惊厥1篇、急性感染性喉炎1篇、疱疹性咽峡炎1篇、小儿急惊风1篇、小儿急性支气管炎1篇、小儿口疮1篇、小儿乳蛾1篇、小儿肾病综合征1篇、小儿外感高热1篇、小儿幼儿急疹1篇	139
呼吸科	上呼吸道感染21篇、流行性感13篇、重症肺炎5篇、社区获得性肺炎4篇、感冒3篇、慢性阻塞性肺疾病2篇、慢性支气管炎急性发作2篇、急性咽炎1篇、甲型H1N1流感病毒性肺炎1篇、老年肺部感染1篇、新型冠状病毒肺炎普通型1篇、外感发热1篇、登革热1篇、病毒感染相关性哮喘1篇、急性支气管炎1篇、低热1篇、急性扁桃腺炎1篇、医院获得性肺炎1篇、奥密克戎普通型肺炎1篇	62
五官科	咽炎7篇、病毒性角膜炎5篇、流行性出血性结膜炎3篇、病毒性结膜炎2篇、急性分泌性中耳炎1篇、急性扁桃体炎1篇、咽源性咳嗽1篇、鼻窦炎1篇	21
皮肤科	玫瑰糠疹3篇、寻常型银屑病2篇、麻疹2篇、疱疹性口腔炎1篇、痤疮1篇、过敏性皮炎1篇、激素依赖性皮炎1篇、单纯疱疹1篇、过敏性紫癜1篇	13
内分泌科	亚急性甲状腺炎5篇	5
心血管内科	病毒性心肌炎2篇、感染性心内膜炎2篇、	4
妇科	妊娠合并急性上呼吸道感染2篇、妊娠外感发热1篇	3
神经科	化脓性脑膜炎2篇、亨特综合征1篇	3
泌尿科	过敏性紫癜性肾炎2篇、脓毒症急性肾损伤1篇	3
肿瘤科	鼻咽癌1篇、吉非替尼治疗后出现皮疹1篇、鼻咽癌放疗后口腔黏膜损伤1篇	3
血液科	过敏性紫癜2篇	2
消化科	急性重症胰腺炎1篇	1
感染科	恙虫病1篇	1

表3 银翘散的主治证型

中医证型	合计/个	中医证型	合计/个
风热闭肺证	17	痰热郁肺证	2
风热感冒证	6	湿热证	2
风热伤络证	4	热毒侵心证	2
肺胃热盛证	4	肺热炽盛证	2
邪伤肺卫证	4	风热外侵证	2
风热犯卫证	4	卫气同病证	2
肺脾湿热证	3	肺经风热证	2
风热袭肺证	2	其他证型	14

咳嗽、咽喉肿痛,是临床常见的呼吸系统疾病^[10],归属中医学风温范畴,发病初期为邪热犯卫证^[11],可用辛凉解表的银翘散治疗。中药治疗上呼吸道感染的作用机制主要包括抵抗病毒感染、调节信号通路及增强免疫功能^[10],银翘散内多味药物能抗病毒^[8]。

桔梗皂苷D通过核因子 κ B信号转导通路抑制多种细胞因子分泌,抑制氧化应激反应,从而减轻肺水肿而保护肺组织^[12]。银翘散可增加流感病毒感染模型小鼠支气管肺泡灌洗液中分泌型免疫球蛋白的水平,提高小鼠唾液分泌型免疫球蛋白含量,从而增强

表4 银翘散的配伍方剂

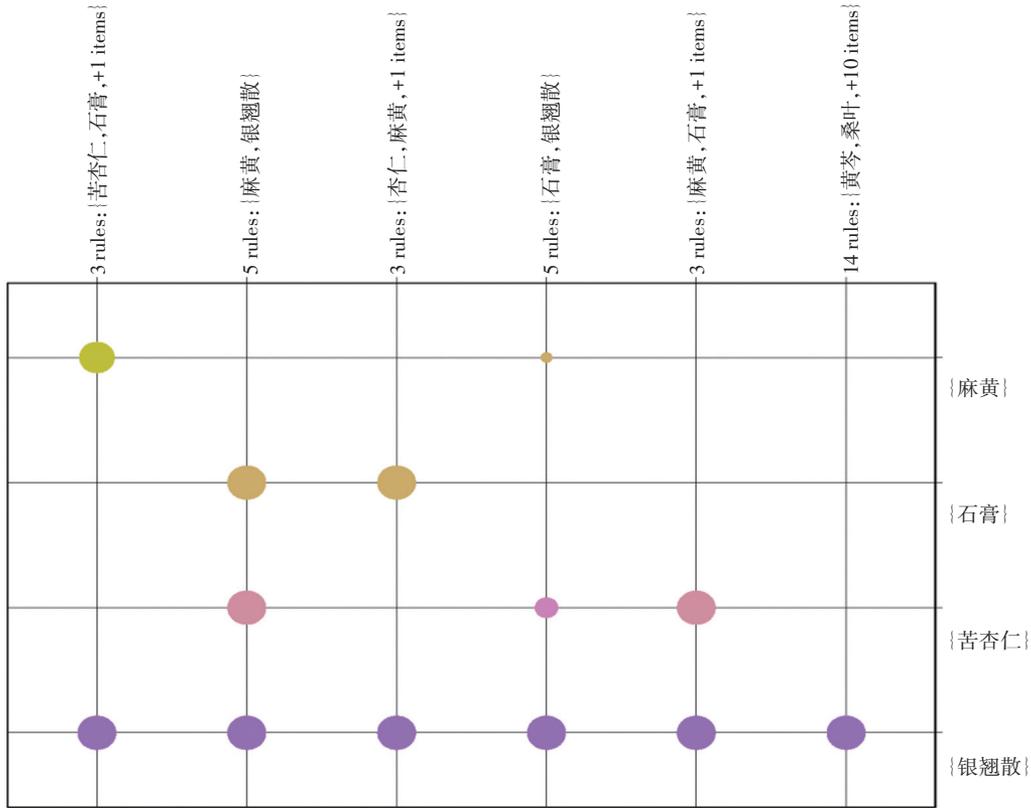
配伍方剂分类	配伍方剂名称	合计/篇
解表剂	麻杏石甘汤33篇、桑菊饮22篇、苏黄止咳汤5篇、桑杏汤2篇、柴葛解肌汤4篇、牛蒡解肌汤1篇	67
清热剂	普济消毒饮20篇、五味消毒饮7篇、犀角地黄汤4篇、竹叶石膏汤4篇、清解透表汤3篇、四妙勇安汤2篇、泻白散2篇、泻心汤2篇、白虎汤2篇、导赤散1篇、化斑汤1篇、神解散1篇、	49
祛湿剂	藿朴夏苓汤11篇、三仁汤3篇、五苓散1篇、甘露消毒丹1篇、六一散1篇	17
祛痰剂	止嗽散3篇、清金化痰汤2篇、清咽下痰汤1篇	6
和解剂	小柴胡汤5篇、半夏泻心汤1篇	6
补益剂	四物汤2篇、天王补心丹2篇、生脉饮1篇	5
表里双解剂	防风通圣散2篇、升降散2篇	4
治风剂	羚角钩藤汤1篇、全蝎散1篇、消风散1篇	3
理气剂	柴胡疏肝散1篇	1

表5 银翘散配伍中药频次

中药	合计/次	中药	合计/次
苦杏仁	68	板蓝根	35
黄芩	52	麻黄	33
蝉蜕	44	菊花	26
石膏	44	僵蚕	24
桑叶	39	藿香	20

表6 银翘散配伍中药关联规则分析

序号	关联组合	支持度	置信度	提升度
1	苦杏仁→银翘散	0.261	1.000	1.000
2	黄芩→银翘散	0.200	1.000	1.000
3	蝉蜕→银翘散	0.169	1.000	1.000
4	石膏→银翘散	0.169	1.000	1.000
5	桑叶→银翘散	0.150	1.000	1.000
6	板蓝根→银翘散	0.135	1.000	1.000
7	石膏→苦杏仁	0.135	0.795	3.041
8	石膏,苦杏仁→银翘散	0.135	1.000	1.000
9	石膏,银翘散→苦杏仁	0.135	0.795	3.041
10	麻黄→石膏	0.127	1.000	5.909
11	石膏→麻黄	0.127	0.750	5.909
12	麻黄→苦杏仁	0.127	1.000	3.823
13	麻黄→银翘散	0.127	1.000	1.000
14	麻黄,石膏→苦杏仁	0.127	1.000	3.823
15	麻黄,苦杏仁→石膏	0.127	1.000	5.909
16	石膏,苦杏仁→麻黄	0.127	0.943	7.428
17	麻黄,石膏→银翘散	0.127	1.000	1.000
18	麻黄,银翘散→石膏	0.127	1.000	5.909
19	石膏,银翘散→麻黄	0.127	0.750	5.909
20	麻黄,苦杏仁→银翘散	0.127	1.000	1.000



注:rules是关联规则分析中生成的规则对象,items是指在关联规则分析中涉及的项集。

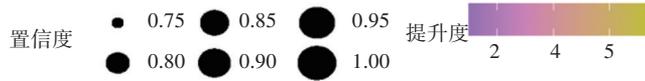


图1 银翘散配伍中药聚类图

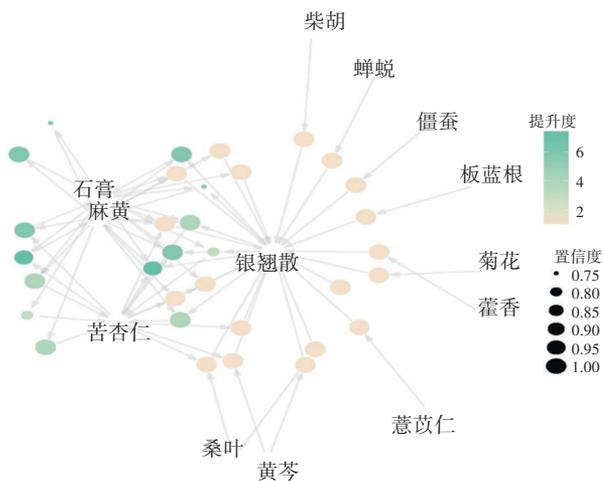


图2 银翘散配伍中药网状图

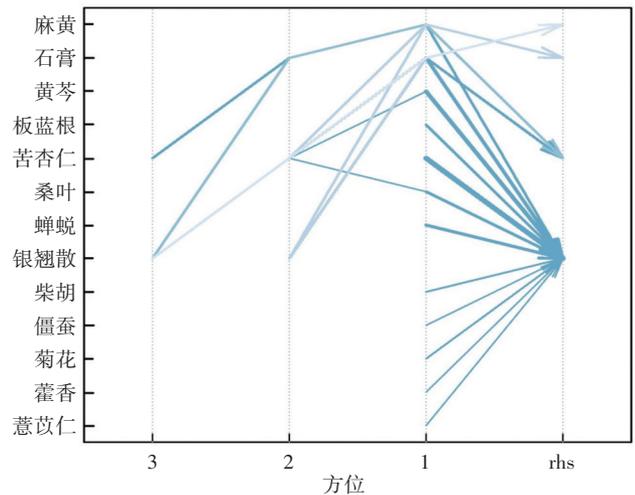


图3 银翘散配伍中药平行坐标图

上呼吸道黏膜免疫功能^[13]。

3.2 银翘散主治证型分析

中医证型中,风热闭肺、风热感冒、风热伤络、肺胃热盛、邪伤肺卫、风热犯卫出现次数排在前列,提

示银翘散的主治证型多含有风、热、络等因素,且多与肺卫、肺、胃等病位相关,以实证为主。风热闭肺证因风热犯肺、肺气郁闭所致,临床以咳喘、气高息涌、鼻翼煽动、胸膈满闷或痛、喉间痰鸣、甚或张口抬

肩、舌质红、苔黄、脉浮数或滑等为特征的证候。银翘散是吴鞠通根据《黄帝内经》所论述“风淫于内,治以辛凉,佐以苦甘;热淫于内治以咸寒,佐以甘苦”的这一原则所组成^[14],方中以金银花、连翘为君疏散风热、清热解毒;薄荷、牛蒡子加强君药疏散风热之力,且能解毒利咽;荆芥穗、淡豆豉解表散邪,辛温而不烈,温而不燥,去性存用,增强解表辛散之效;淡竹叶、芦根清上焦热又生津,桔梗宣肺祛痰利咽,甘草调和诸药。全方药性大多属清轻,煮法要求“香气大出,即取服,勿过煎”,完美诠释了吴鞠通治上焦如羽、非轻莫举的用药原则^[15],药达病所,直击风热,风热得除,肺气得宣,诸症得解。

3.3 银翘散配伍特点分析

银翘散常与解表剂、清热剂、祛湿剂相配伍,亦有与祛痰剂、和解剂、补益剂、表里双解剂、治风剂及理气剂配伍使用。银翘散是我们临床常用的辛凉解表剂,与之联用的解表剂功效相似,结合使用可以起到协同作用,增强疏散风热宣肺的疗效,其中麻杏石甘汤与银翘散联合使用最多,关联规则分析中提升度最高的组合是石膏、苦杏仁→麻黄,提示三者关联呈正相关,聚类图、网状图与分组矩图亦很好体现石膏、苦杏仁、麻黄提升度、支持度、置信度都高,提示银翘散与麻杏石甘汤配伍关联程度高。唐菱涓等^[16]临床观察发现银翘散联合麻杏石甘汤治疗风热闭肺证小儿肺炎喘嗽能够有效改善患儿的发热、气喘、咳嗽、肺部湿啰音情况,患儿肺功能的一秒用力呼气容积、最大呼气峰流速均较治疗前改善。清热剂中银翘散常与普济消毒饮合用,能增强清热泻火的作用,加快风热邪气的祛除。肖玮等^[17]研究发现普济消毒饮加味治疗急性化脓性扁桃体炎能更好加快退热时间、脓点消失时间及改善咽痛症状。银翘散配伍祛湿剂中尤以藿朴夏苓汤为主,主治小儿手足口病,亦有联用治疗甲型H1N1流感病毒性肺炎的临床研究。目前治疗手足口病的中药复方配伍,主要从热邪、风邪及湿邪这3个因素考虑^[18],银翘散主在清热、疏风,配合藿朴夏苓汤可芳香化湿,加快疱疹消退、减少住院时间、改善临床症状^[19]。

与银翘散配伍的中药按频数高低依次为苦杏仁、黄芩、蝉蜕、石膏、桑叶,从关联规则分析中苦杏仁→银翘散、黄芩→银翘散、蝉蜕→银翘散、石膏→银翘散、桑叶→银翘散的支持度由高到低,置信度、

提升度均为1,提示上述5味药与银翘散间的关联亦由强到弱。苦杏仁归肺、大肠经,能降气止咳平喘、润肠通便,临床上常用于治疗咳嗽气喘、胸满痰多等,临床上常用于治疗呼吸系统疾病^[20];蝉蜕归肺、肝经,具有宣散风热、利咽透疹、退翳明目、祛风解痉之功效,对解痉、舒张支气管、减少痰液分泌、疏通气道均具有良好的作用^[21];银翘散与上述两药配伍能更好改善小儿肺炎、上呼吸道感染等疾病所引起的呼吸道症状。黄芩、石膏、桑叶均为清热药,黄芩入肺胃,长于泻火解毒、清热燥湿;石膏入肺胃,善清肺热、胃火;桑叶入肺肝,具有疏散风热、清肺润燥、清肝明目之功效;均能加强银翘散的清热力度。现代药理研究表明,黄芩能抗病原微生物、调节免疫功能^[22],石膏能抗感染、镇痛、解热^[23],桑叶具有抗菌、抗病毒、抗炎、调节免疫作用^[24],银翘散与之联用能多机制治疗多系统相关疾病,尤其是与感染有关的疾病,如小儿肺炎、扁桃体炎、上呼吸道感染等。

4 结束语

通过对银翘散临床研究相关文献的整理,归纳总结其剂量组成、病证应用、主治证型,借助R语言对银翘散加味药物进行频数统计分析、关联规则分析并进行可视化展示,最终得出银翘散在治疗儿科、呼吸科疾病方面效果良好,其核心病位聚焦于肺卫、肺、胃,且多以风热闭肺证为主,可配伍苦杏仁、黄芩、蝉蜕、石膏、桑叶等中药,为临床规范化应用银翘散提供了科学指导与参考依据。

参考文献

- [1] 陈毅恒,许二平,谢忠礼,等. 银翘散方源考证及制方理论分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(9):1488-1491.
- [2] 吴塘. 温病条辨[M]. 张思超,评注. 北京:人民卫生出版社,2022:43.
- [3] 刘锐,王小巍,张红艳,等. 银翘散的现代临床应用[J]. 中国药理学杂志(网络版),2019,17(6):266-270.
- [4] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准/GB/T16751.2—1997/中医临床诊疗术语证候部分[S]. 北京:中国标准出版社,1997.
- [5] ZHU P Y,JI W Q,LI D,et al. Current status of hand-foot-and-mouth disease[J]. J Biomed Sci,2023,30(1):15.
- [6] 国家卫生健康委员会发布. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 中国病毒病杂志,2018,8(5):347-352.

- [7] 师玥,吴力群,王静,等. 中西医防治儿童手足口病的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2022,38(7):183-188.
- [8] 范红江,王克林. 银翘散的抗病毒作用研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(7):1378-1380.
- [9] 李幼梅,艾军,邹孟龙,等. 国内近十年银翘散应用研究知识图谱分析[J]. 西部中医药,2024,37(1):65-69.
- [10] 郭媛媛,王飘,李江,等. 中药对上呼吸道感染的治疗作用及机制研究进展[J]. 中国医药导刊,2023,25(5):466-470.
- [11] 徐海青,贾妮. 论银翘散现代临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(2):164-167.
- [12] 裴彩霞,王振兴,汪晓敏,等. 桔梗皂苷D经NF- κ B通路抑制炎症及氧化应激反应减轻脂多糖诱导的大鼠急性肺损伤[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(4):672-679.
- [13] 康乐,苗晋鑫,苗明三,等. 中药调节黏膜免疫系统用于防治COVID-19的思路探索[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(19):92-98.
- [14] 赵平安,张洁,雷鸣. 银翘散治疗过敏性皮肤病验案举隅[J]. 实用中医药杂志,2024,40(1):172-173.
- [15] 翟云云,张思超. 从银翘散探析吴鞠通治病思想[J]. 中医药导报,2017,23(5):4-6.
- [16] 唐菱涓,李彦,丁创. 麻杏石甘汤联合银翘散治疗风热闭肺证小儿肺炎喘嗽临床效果评价[J]. 中华中医药学刊,2020,38(12):256-258.
- [17] 肖玮,胡兴录. 普济消毒饮加味治疗急性化脓性扁桃体炎临床疗效观察[J]. 中国中医急症,2013,22(4):642-643.
- [18] 林庆锋,陶红,滕凤兰,等. 治疗小儿手足口病遣药组方关联规则探讨[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(1):325-328.
- [19] 周兴燕. 银翘散加藿朴夏苓汤治疗小儿手足口病的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志,2016,9(6):74-75.
- [20] 武晏屹,苗明三. 基于临床应用的杏仁配伍规律分析[J]. 中医学报,2020,35(7):1505-1508.
- [21] 张焱,杨继,王强. 论蝉蜕、地龙、僵蚕在慢性气道疾病中的应用[J]. 湖南中医杂志,2019,35(8):155-157.
- [22] CUI X, SHEN Y M, JIANG S, et al. Comparative analysis of the main active components and hypoglycemic effects after the compatibility of *Scutellariae Radix* and *Coptidis Rhizoma*[J]. J Sep Sci,2019,42(8):1520-1527.
- [23] 周桂媛. 麻黄杏仁甘草石膏片的药理分析[J]. 世界最新医学信息文摘,2015,15(79):181-182.
- [24] 陈淑莹,侯小涛,黄显婷,等. 桑叶化学成分、药理作用及应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(4):207-220.

(上接第460页)

- [26] 杜跃健,肖慧霞. 当归饮子治疗气血亏虚型慢性荨麻疹的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2020,39(8):18-19.
- [27] 郭敏,彭丽,郭静. 当归饮子对慢性荨麻疹小鼠外周血清IL-17、IL-23水平的抑制作用[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4121-4123.
- [28] 张晓桐,魏芹,蔡琛,等. 当归饮子抑制IL-33介导的肥大细胞脱颗粒缓解荨麻疹样病变小鼠过敏反应的效应机制[J]. 中华中医药学刊,2021,39(11):144-148.
- [29] 李玲孺,张惠敏,倪诚,等. 关于支气管哮喘诊疗思路的探讨[J]. 中医药通报,2012,11(3):8-15.
- [30] 郜贺,杨宇峰,金文杰,等. 哮喘病因、病机理论框架研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(6):1330-1333.
- [31] 吕明圣,崔红生,王济,等. 中医药防治过敏性鼻炎-哮喘综合征思路与方法[J]. 中华中医药杂志,2021,36(11):6577-6580.
- [32] 薛玲娜. 加味玉屏风散对ILC2介导过敏性哮喘气道炎症的免疫调控机制研究[D]. 上海:上海中医药大学,2021.
- [33] 林吉原. 补肺健脾、祛风化痰法治疗小儿哮喘缓解期脾肺气虚风痰内蕴证的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2013.
- [34] 任献青,张凯,张博,等. 基于伏邪理论探讨小儿过敏性紫癜的发病特点[J]. 中医杂志,2019,60(8):660-663.
- [35] 袁振华,任献青,丁樱,等. 基于络病学说探讨小儿过敏性紫癜辨治规律[J]. 中医杂志,2021,62(1):75-78.
- [36] 谭慧月,文华,曾传,等. 基于“玄府学说”探讨小儿过敏性紫癜发病机制及治疗[J]. 中医儿科杂志,2019,15(6):11-13.
- [37] 朱华贺,薛征. 基于营卫理论探讨小儿过敏性紫癜的病机和证治[J]. 河南中医,2019,39(1):14-18.
- [38] 李灵. 芪元颗粒及有效部位对HSP模型大鼠治疗作用的实验研究[D]. 太原:山西中医药大学,2017.
- [39] 刘建宏,弓彦飞,门九章,等. 芪元冲剂对过敏性紫癜小鼠网状内皮功能及免疫复合物的影响[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(9):1873-1874.

◆ 论著 ◆ 实验研究

基于网络药理学、分子对接和动物实验相结合策略 探究芫花治疗非酒精性脂肪性肝病的分子机制

赵 灿¹, 曲 迪¹, 赵静玉¹, 张 悦¹, 焦 宇¹, 李 光², 张 宁¹

(1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 中国医学科学院药用植物研究所云南分所, 云南 景洪 666100)

[摘要] 目的: 基于网络药理学、分子对接和动物实验相结合策略探究芫花治疗非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 的分子机制。方法: 采用网络药理学查找筛选芫花活性成分及其作用靶点、NAFLD 的疾病靶点, 并预测芫花治疗 NAFLD 的潜在作用靶点以及相关通路; 结合分子对接技术对核心靶点和活性成分进行分子对接验证。40 只小鼠随机分空白组、模型组、二甲双胍组和芫花组, 每组 10 只。除空白组正常饮食外, 其他 3 组接受高脂高胆固醇高果糖 (GAN) 饮食复制 NAFLD 模型。GAN 喂养 4 周后, 各组在饮食不变情况下每天灌胃给药, 二甲双胍组灌胃二甲双胍, 芫花组灌胃芫花药液, 空白组和模型组给予等体积蒸馏水, 持续 19 周。然后检测血清天冬氨酸转氨酶 (AST)、丙氨酸转氨酶 (ALT) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 的表达水平, 苏木精-伊红 (HE) 染色和油红 O 染色观察小鼠肝组织病变和脂质的堆积情况, 酶联免疫吸附分析 (ELISA) 法检测小鼠肝脏甘油三酯 (TG)、白细胞介素-1 β (IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的表达水平, 蛋白质印迹法对芫花治疗 NAFLD 的潜在作用机制进行验证。结果: 网络药理学分析得到 8 种芫花治疗 NAFLD 的药效成分及 27 个潜在作用靶点, 其中芫花治疗 NAFLD 主要作用于磷脂酰肌醇 4, 5-二磷酸 3-激酶催化亚基 α (PIK3CA) 和 Akt 激酶 1 (Akt1) 等关键靶点以及磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/Akt 激酶 (Akt) 和脂质代谢等主要信号通路。分子对接结果显示 8 种活性化合物与 PIK3CA、Akt1 均有良好的结合能力。体内动物实验结果显示, 与空白组比较, 模型组体质量增长迅速, 肝脏质量和肝脏指数均明显增加 ($P < 0.05$), 肝脏出现明显病变和脂肪堆积, 血清 AST、ALT、LDL-C 表达水平上升 ($P < 0.05$), 肝脏组织 TG 和炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达水平显著升高 ($P < 0.01$), 磷酸化 PI3K 和 Akt 表达明显增加 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 二甲双胍干预后小鼠体质量明显减轻 ($P < 0.01$), 逆转了肝脏病变和脂肪堆积, 血清 ALT 表达水平降低 ($P < 0.05$), 肝脏组织 TG、炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 磷酸化 PI3K 和 Akt 表达明显减少 ($P < 0.01$); 芫花组体质量、肝脏质量和肝脏指数明显下降 ($P < 0.05$), 肝脏病变和脂肪堆积改善, 血清 AST、ALT、LDL-C 表达水平下降 ($P < 0.05$), 肝脏组织 TG 和炎症因子 IL-1 β 和 TNF- α 的表达水平显著降低 ($P < 0.01$), 磷酸化 PI3K 和 Akt 表达明显减少 ($P < 0.01$)。结论: 芫花可以抑制 PI3K/Akt 信号通路, 减轻 NAFLD 模型小鼠肝脏脂质沉积和炎症反应, 进而改善 NAFLD。

[关键词] 芫花; 网络药理学; 分子对接; 非酒精性脂肪性肝病; 信号通路; 血脂; 免疫因子; 小鼠

[中图分类号] R282.710.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0469-12

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.012

[收稿日期] 2024-10-28

[基金项目] 国家自然科学基金联合基金项目重点支持项目 (编号: U23A20521); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (编号: 2021-I2M-1-031); 云南省杨得坡专家工作站 (编号: 202205AF150071); 云南省基础研究面上项目 (编号: 202201AT070286)

[作者简介] 赵灿, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 中药药效物质基础及体内代谢研究。

[通信作者] 张宁, 研究员, 博士研究生导师, 主要从事中药药效物质基础及体内代谢研究。邮箱: zhangning0454@163.com。

Exploration of Molecular Mechanism of Yuanhua (Genkwa Flos) in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Based on Combined Strategy of Network Pharmacology, Molecular Docking and Animal

Experiments

ZHAO Can¹, QU Di¹, ZHAO Jingyu¹, ZHANG Yue¹, JIAO Yu¹, LI Guang², ZHANG Ning¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Yunnan Branch, Institute of Medicinal Plants Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Jinghong 666100, China)

Abstract Objective: To explore the molecular mechanism of Yuanhua (Genkwa Flos) in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) based on a combined strategy of network pharmacology, molecular docking and animal experiments. **Methods:** Network pharmacology was used to search and screen the active components and targets of Yuanhua and the disease targets of NAFLD, and to predict the potential action targets and related pathways of Yuanhua in the treatment of NAFLD. The core targets and active ingredients were verified by molecular docking technology. Forty mice were randomly divided into four groups: the control group, the model group, the metformin group, and the Yuanhua group, with 10 mice in each group. Except for the control group, which was fed a normal diet, the other three groups were given a high-fat, high-cholesterol, and high-fructose (GAN) diet to induce the NAFLD model. After 4 weeks of GAN feeding, while maintaining the same diet, each group received daily intragastric administration: the metformin group was given metformin, the Yuanhua group was given Yuanhua herbal solution, and the control and model groups were given an equal volume of distilled water. This continued for 19 weeks. Subsequently, and the expression levels of serum aspartate transaminase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected. The liver tissue lesions and lipid accumulation in mice were observed by hematoxylin-eosin (HE) and oil red O staining. The expression levels of triglyceride (TG) interleukin-1 β (IL-1 β) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in mouse liver were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method, and the potential mechanism of the treatment of NAFLD was verified by Western blotting. **Results:** Network pharmacological analysis identified 8 active components and 27 potential targets of Yuanhua in the treatment of NAFLD. Among them, Yuanhua mainly acts on key targets such as phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit α (PIK3CA) and Akt kinase 1 (Akt1), as well as major signaling pathways such as phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K)/Akt kinase (Akt) and lipid metabolism pathways in the treatment of NAFLD. Molecular docking results showed that the 8 active ingredients had good binding ability with PIK3CA and Akt1. In vivo animal experiments showed that compared with the control group, the body mass of the model group increased rapidly, the liver mass and liver index increased significantly ($P < 0.05$), obvious liver lesions and fat accumulation occurred, the expression levels of serum AST, ALT, LDL-C increased ($P < 0.05$), and the expression levels of TG and the inflammatory factors IL-1 β and TNF- α in the liver increased significantly ($P < 0.01$). The expression levels of phosphorylated PI3K and Akt were improved significantly ($P < 0.01$). Compared with the model group, the body mass of the mice after metformin intervention decreased significantly ($P < 0.01$), the liver lesions and fat accumulation were reversed, the expression levels of serum ALT decreased ($P < 0.05$), the expression levels of TG and the inflammatory factors IL-1 β and TNF- α in the liver reduced significantly ($P < 0.01$). The expression levels of phosphorylated PI3K and Akt were decreased significantly ($P < 0.01$). In the Yuanhua group, the body mass, liver mass and liver index decreased significantly ($P < 0.05$), liver lesions and fat accumulation were improved, the expression levels of serum AST, ALT, LDL-C decreased ($P < 0.05$), the

expression levels of TG in liver tissue and the inflammatory factors IL-1 β and TNF- α decreased significantly ($P < 0.01$). The expression of phosphorylated PI3K and Akt decreased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion:** Yuanhua can inhibit the PI3K/Akt signaling pathway, reduce liver lipid deposition and inflammation reaction in NAFLD model mice, and thus improve NAFLD.

Keywords Yuanhua (Genkwa Flos); network pharmacology; molecular docking; non-alcoholic fatty liver disease; signaling pathway; blood lipid; immune factor; mouse

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种进行性肝脏疾病,包括单纯性脂肪变性[$>5\%$ 的肝细胞中甘油三酯(TG)浸润]、脂肪浸润、炎症和肝细胞气球变性,在没有过量饮酒的情况下可进展为肝纤维化并最终导致肝硬化^[1]。NAFLD已经成为一种流行性肝病,影响了全球近1/4的人口^[2]。NAFLD发病隐匿,容易被忽视。此外NAFLD发病机制复杂,双重打击理论已经无法解释NAFLD发病机制,多重打击理论逐渐被人们所接受。目前临床上尚无治疗NAFLD的特效药。因此,从传统中草药中寻找治疗NAFLD的药物,具有一定的意义。

中药防治NAFLD有多途径、多靶点和安全性高等优势^[3]。芫花中含有多种化学成分,主要有黄酮类、香豆素类、木脂素类、挥发油、二萜原酸酯类及其他化合物。近些年研究发现,芫花在治疗慢性气管炎、肝炎及肿瘤等方面均有较好的疗效^[4]。研究表明,芫花含多种有效成分,其中山柰酚和槲皮素可改善玉米赤霉烯酮(ZEA)所致小鼠肝脏损伤引起的氧化和炎症反应^[5];木犀草素除有降脂作用外,其强大的抗氧化作用可减少肝损伤,修复受损的肝组织,缓解高脂饮食诱导的NAFLD^[6]。因此,本研究采用网络药理学、分子对接和动物实验的方法,分析芫花的物质基础,系统挖掘芫花治疗NAFLD的潜在分子机制,为芫花的临床应用提供研究基础。

1 材料与方法

1.1 实验动物及饲料

40只SPF级7~8周龄雄性C57BL/6小鼠,体重(20 \pm 2)g,购于北京斯贝福生物科技有限公司,许可证编号:SCXK(京)2019-008,饲养于中国医学科学院药用植物研究所云南分所实验动物中心,使用许可证号为SYXK(滇)2019-002。动物实验经过中国医学科学院药用植物研究所云南分所实验动物伦理委员会审批(审批号2023008)。高脂高胆固醇高果糖(GAN)饲料(批号D09100301)由深圳睿迪生物科技有限公司提供。

1.2 主要仪器

24项定量检测试剂盒(批号9231404),成都斯马特科技股份有限公司;血生化检测仪(型号SMT-120VP),成都斯马特科技股份有限公司;苏木精-伊红(HE)自动染色机(型号A78410106),赛默飞世尔科技公司;显微镜(型号BX53),奥林巴斯株式会社;多功能酶标仪(型号370-1541),美谷分子仪器(上海)有限公司。

1.3 主要药品及试剂

芫花购自北京同仁堂药店(哈尔滨店),经黑龙江中医药大学陈孝忠副教授鉴定,符合2020年版《中华人民共和国药典》标准;二甲双胍(批号ACG0153),中美上海施贵宝制药有限公司;HE染色试剂盒(批号G1120),北京索莱宝科技有限公司;改良油红O染色试剂盒(批号G1261),北京索莱宝科技有限公司;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒(批号ADS-W-D012),江苏艾迪生生物科技有限公司;TG试剂盒(批号ADS-W-ZF013),江苏艾迪生生物科技有限公司;白细胞介素-1 β (IL-1 β)试剂盒(批号MB-2776A),江苏酶标生物科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(批号MB-2868A),江苏酶标生物科技有限公司;磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抗体(批号60225-1-Ig),武汉三鹰生物技术有限公司;磷酸化磷脂酰肌醇3-激酶(p-PI3K)抗体(批号4228S),赛信通(上海)生物科技有限公司;Akt激酶(Akt)抗体(批号60203-2-Ig),武汉三鹰生物技术有限公司;磷酸化Akt(p-Akt)抗体(批号80455-1-RR),武汉三鹰生物技术有限公司。

1.4 芫花活性化合物筛选及靶点库的建立

在中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <http://tcmsp.com/tcmsp.php>)以芫花为关键词进行检索,获得药物化合物的2D结构与结构数据文件。在成分筛选数据库(Swiss ADME, <http://www.swissadme.ch/>)软件中以药物化合物结构数据文件为索引获得药物化合物的相关信息,以口服生物利用度 \geq

30%、胃肠吸收评分为“高”、且类药性(Druglikeness)中5项评分任意3项为“是”为条件,对化合物进行筛选。在成分靶点预测数据库(Swiss Target Prediction, <http://www.swisstargetprediction.ch/>)获得化合物的潜在作用靶点。通过蛋白质信息数据库(Uniprot, <http://www.uniprot.org/>)对基因名进行校正。

1.5 NAFLD数据库建立

通过在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM, <https://www.omim.org>)及基因卡片数据库(GeneCards, <https://www.genecards.org>),以代谢功能障碍相关脂肪性肝病“Non-alcoholic fatty liver disease”为检索词条进行搜索,以相关性>30为条件对GeneCards数据库搜索。再通过UniProt数据库对两个数据库结果进行靶点信息确认,汇总所有结果,删除重复值,获得NAFLD相关靶点。

1.6 芫花治疗NAFLD潜在靶点的筛选

通过微生物在线网站(<https://www.bioinformatics.com.cn/>)绘制芫花和NAFLD靶点基因的韦恩图,二者的交集靶点即为芫花治疗NAFLD的潜在靶点。

1.7 芫花治疗NAFLD潜在靶点的富集分析

利用Metascape(<https://metascape.org/>)对1.6项下的潜在靶点进行分析,获得芫花治疗NAFLD靶点的基因本体功能富集分析(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析结果,以此了解芫花治疗NAFLD的生物学过程、细胞组分、分子功能和相关信号通路。

1.8 “药物-活性化合物-靶点-通路-疾病”网络构建

将芫花活性化合物、靶点和KEGG通路导入Cytoscape3.7.1构建可视化网络,并利用网络分析工具进行分析,筛选出核心靶点。

1.9 分子对接

选择1.8项下可视化网络分析得到的芫花治疗NAFLD的活性化合物及前2个核心靶点进行分子对接。利用Autodock Tools 1.5.7对蛋白质和活性成分进行分子对接计算,计算对接结合能并评估对接结果。利用Pymol 2.1.0软件对结果进行可视化处理。

1.10 芫花药液的制备

称取50 g芫花加入500 mL的水,预先浸泡1 h后再煎煮1 h,提取2次,合并滤液,两次滤液浓缩至5 mL,放入60 °C烘箱烘至恒重得到芫花浸膏,并调整质量浓度为含生药量0.12 g/mL,冷藏,备用。

1.11 实验分组及给药治疗

7~8周龄40只SPF级雄性C57BL/6J小鼠适应性喂养1周,随机分为空白组、模型组、二甲双胍组和芫花组,每组各10只。除空白组正常饮食外,其他3组接受GAN饮食喂养,4周后保持饮食不变开始每天灌胃给药,二甲双胍组灌胃二甲双胍0.221 g/kg,芫花组灌胃芫花1.200 g/kg,空白组和模型组给予等体积蒸馏水,持续19周。每天密切观察各组小鼠的精神状况。每7 d称1次体质量并记录。给药结束前一天禁食,翌日通过眼眶取血收集1.5 mL血液。

1.12 肝脏病理观察

采集血液后每组取3只小鼠剪开胸腔,使其暴露心脏,在左心室上剪口后用注射器进行灌注,同时打开右心耳使灌注液流出至肺变为白色后结束灌注。其中,心脏经生理盐水灌洗后,用4%多聚甲醛进行灌注固定,摘取一份肝脏组织,迅速置于4%多聚甲醛溶液固定。24 h后进行常规石蜡包埋和切片。采用HE染色法观察各组小鼠肝小叶结构和表征肝细胞形态的病理变化。随后,将各组剩余小鼠摘取肝脏,使用天平称小鼠肝脏质量并计算肝脏指数。另外,每组再取3只在取血后摘取肝脏,放入液氮中速冻,随后利用OTC包埋剂包埋并通过冰冻切片机制片,采用油红O染色法观察肝组织脂肪变化。

1.13 血清生化指标和肝脏组织TG和炎症因子测定

眼球血液静置2 h,以3 000 r/min离心15 min,离心半径60 mm,收集上层血清(220 μ L)每组各取6只小鼠100 μ L血清,采用生化试剂盘对小鼠血清中天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)含量进行测定。另,每组取6只小鼠100 μ L血清,按照LDL-C试剂盒说明书操作测定小鼠血液中的LDL-C。按照TG试剂盒说明书操作称取每组3只小鼠一定量的肝脏组织,测定小鼠肝脏中的TG。酶联免疫吸附分析(ELISA)法称取每组3只小鼠一定量肝脏组织,测定肝脏中炎症因子指标(IL-1 β 、TNF- α)。

1.14 蛋白质印迹法(Western blotting)检测PI3K和Akt磷酸化水平

称取各组肝脏组织30 mg,加入裂解液提取总蛋白,通过二喹啉甲酸法(BCA)测定蛋白质浓度。取等量蛋白样品进行十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶电泳,电泳完成后采用湿转法进行转膜,转膜完成后5%脱脂奶粉封闭2 h,加入一抗(PI3K抗体1:5 000稀释,p-PI3K 1:1 000稀释,Akt

激酶1(Akt1)抗体:5 000 稀释,p-Akt 1:5 000 稀释) 孵育过夜,三羟甲基氨基甲烷缓冲液(TBST)洗涤, 加入二抗孵育2 h, TBST洗涤后,加增强型化学发光 (ECL)液显影,凝胶成像装置拍照,采用Image J分 析蛋白条带。

1.15 统计学分析

本研究的数据分析使用Graphpad prism 5.0及 SPSS 25.0软件完成,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方 差分析(One-Way ANOVA)和LSD检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 实验结果

2.1 芫花药效成分获取

利用TCMSP数据库检索到芫花主要含有8种活 性化合物:柚皮素、山柰酚、羟基芫花素、芫花素、龙 胆素、7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy- coumarin、木犀草素、槲皮素。这8种活性化合物胃 肠吸收指数均为“高”,且类药性中5项评判指标均显 示为“是”,提示这8种活性化合物可能是芫花的主要

药效成分。

2.2 NAFLD相关靶点筛选及交集靶点获取

利用GenCard数据库和OMIM数据库共同检 索筛选,获得NAFLD疾病靶点417个。使用微生信网 站对173个芫花药物靶点与417个NAFLD基因靶点 绘制韦恩图,获得27个芫花治疗NAFLD的潜在靶点。

2.3 芫花治疗NAFLD潜在靶点的富集分析

将芫花和NAFLD交集靶点导入Metascape在线 网站进行GO及KEGG通路富集分析。GO功能富集 分析得到545个生物学过程(BP),主要与能量代谢、 脂质代谢以及PI3K/Akt等过程相关;33个细胞组分 (CC),主要涉及溶酶体、囊腔、嗜苯胺蓝颗粒、膜筏和 膜微域;60个分子过程(MF),主要包括核受体活性、 配体激活的转录因子活性和转录共调节因子结合。 见图1。得到 $P<0.01$ 的KEGG通路共94个,主要与 癌症相关通路、化学致癌物的受体激活、脂质分解、 PI3K/Akt、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及AMP 依赖的蛋白激酶(AMPK)、肿瘤坏死因子(TNF)等信

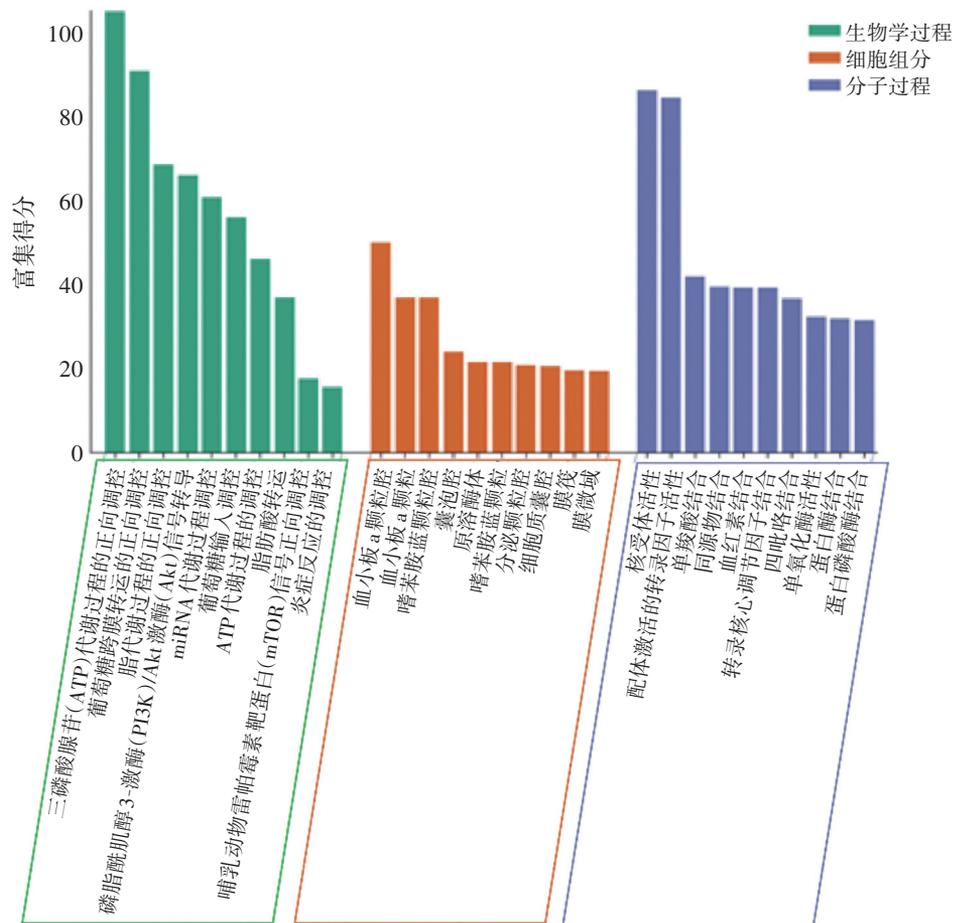


图1 芫花治疗非酒精性脂肪性肝病潜在靶点的基因本体功能富集分析

号通路相关。见图2。

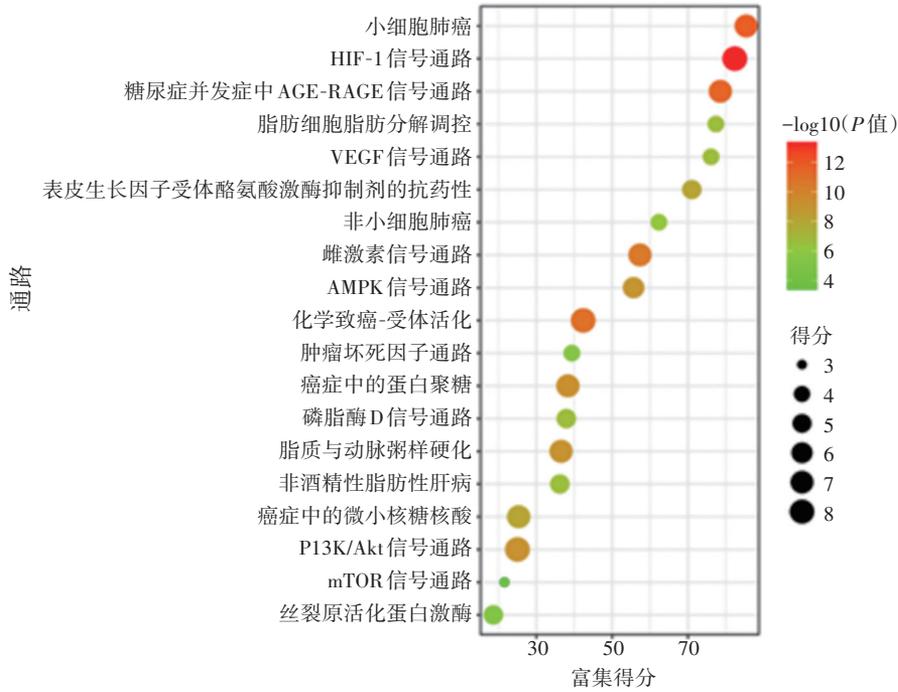
2.4 芫花治疗NAFLD的“药物-活性化合物-靶点-通路-疾病”网络构建

利用Cytoscape 3.7.1软件构建“药物-活性化合物-靶点-通路-疾病”可视化网络,得到54个节点(活性化合物8个,疾病通路20个,靶点25个,疾病和药

物各1个),214条边。见图3。利用Network Analyzer插件功能对网络进行拓扑分析,结果显示PI3K/Akt信号通路排在前五。见表1。研究表明,PI3K/Akt信号通路有潜能治疗NAFLD^[7]。

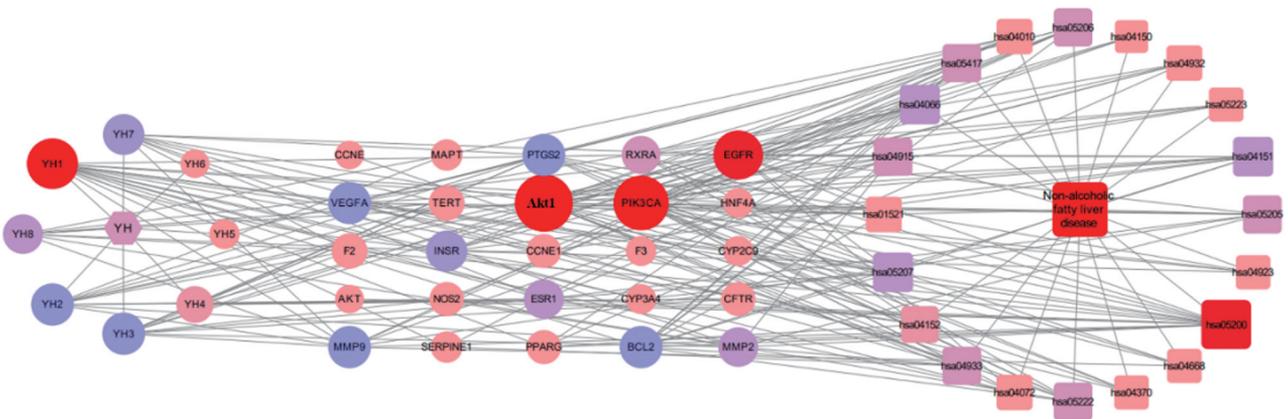
2.5 分子对接

将芫花8种活性化合物分别与PIK3CA和Akt1



注:图纵坐标表示富集到的通路名称,横坐标表示该通路的富集分数。不同颜色代表靶点富集到通路的显著性,数值越大代表P值越小;圆圈大小代表富集基因个数,个数越多圆圈越大。HIF-1为缺氧诱导因子1,AGE-RAGE为高级糖基化终末产物-受体,VEGF为血管内皮生长因子,AMPK为AMP依赖的蛋白激酶,PI3K/Akt为磷脂酰肌醇3激酶/Akt激酶,mTOR为哺乳动物雷帕霉素靶蛋白。

图2 芫花治疗非酒精性脂肪性肝病潜在靶点的通路富集分析



注:YH1为柚皮素,YH2为山柰酚,YH3羟基芫花素,YH4为芫花素,YH5为龙胆素,YH6为7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy-coumarin,YH7为木犀草素,YH8为槲皮素。

图3 芫花治疗非酒精性脂肪性肝病的“药物-活性化合物-靶点-通路-疾病”网络

表1 网络中排名前10的京都基因与基因组百科全书通路

信号通路名称	度值	基因名称
非酒精性脂肪性肝病	16	Akt1, BCL2, CCNE1, EGFR, ESR1, F2, MMP2, MMP9, NOS2, PIK3CA, PPARG, PTGS2, RXRA, TERT, VEGFA
PI3K/Akt	9	Akt1, BCL2, CCNE1, EGFR, INSR, PIK3CA, RXRA, VEGFA
HIF-1	9	Akt1, BCL2, EGFR, INSR, NOS2, SERPINE1, PIK3CA, VEGFA
化学致癌-受体活化	9	Akt1, BCL2, CYP3A4, EGFR, ESR1, PIK3CA, RXRA, VEGFA
小细胞肺癌	8	Akt1, BCL2, CCNE1, NOS2, PIK3CA, PTGS2, RXRA
癌症中的蛋白聚糖	8	Akt1, EGFR, ESR1, MMP2, MMP9, PIK3CA, VEGFA
癌症的微小核糖核苷酸	8	BCL2, CCNE1, EGFR, MMP9, PIK3CA, PTGS2, VEGFA
脂质与动脉粥样硬化	8	Akt1, BCL2, CYP2C9, MMP9, PIK3CA, PPARG, RXRA
雌激素	8	Akt1, BCL2, EGFR, ESR1, MMP2, MMP9, PIK3CA

注:PI3K/Akt为磷脂酰肌醇3-激酶/Akt激酶,HIF-1为缺氧诱导因子-1,Akt1为Akt激酶1,BCL2为B淋巴细胞瘤-2基因,CCNE1为细胞周期蛋白E1,EGFR为表皮生长因子,ESR1为雌激素受体1,F2为凝血因子II,MMP2为基质金属蛋白酶2,MMP9为基质金属蛋白酶9,NOS2为一氧化氮合酶2,PIK3CA为磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ,PPARG为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ,PTGS2为前列腺素内过氧化物合酶2,RXRA为类视黄醇X受体,TERT为端粒酶逆转录酶,VEGFA为血管内皮生长因子A,INSR为胰岛素受体,SERPINE1为Serpine家族E成员1,CYP3A4为细胞色素P450 3A4酶,CYP2C9为细胞色素P450家族2亚家族C成员9。

进行分子对接验证。见表2和图4。结合能越低则代表受体与配体的亲和力越好,通常认为结合能小于-4.25 kJ/mol提示配体与受体有一定的结合活性,小于-5.0 kJ/mol有较好的结合活性,小于-7.0 kJ/mol有强烈的结合活性。结果表明,7种活性化合物与2个核心靶点的结合活性均小于-5.0 kJ/mol,1种活性化合物与PIK3CA结合活性小于-4.25 kJ/mol。

2.6 芫花对NAFLD模型小鼠体质量的影响

小鼠摄入高脂饮食后,模型组小鼠体质量增长迅速,且明显高于空白组($P < 0.01$),给予二甲双胍和芫花干预后,二甲双胍组及芫花组小鼠体质量增长速度明显减缓,且显著低于模型组($P < 0.01$)。见图5。

2.7 芫花对NAFLD模型小鼠肝脏的影响

空白组肝脏颜色呈深红色,体积正常。模型组肝脏红色变浅,部分区域颜色发白、反光,肝脏表面有滑腻感。二甲双胍及芫花干预后,肝脏颜色恢复深红色,油腻感消失。见图6。与空白组比较,模型组肝脏质量及肝脏指数显著上升($P < 0.05$);与模型组比较,二甲双胍组肝脏质量及肝脏指数有下降趋势,但无统计学意义;芫花组肝脏质量和肝脏指数显著下降,有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

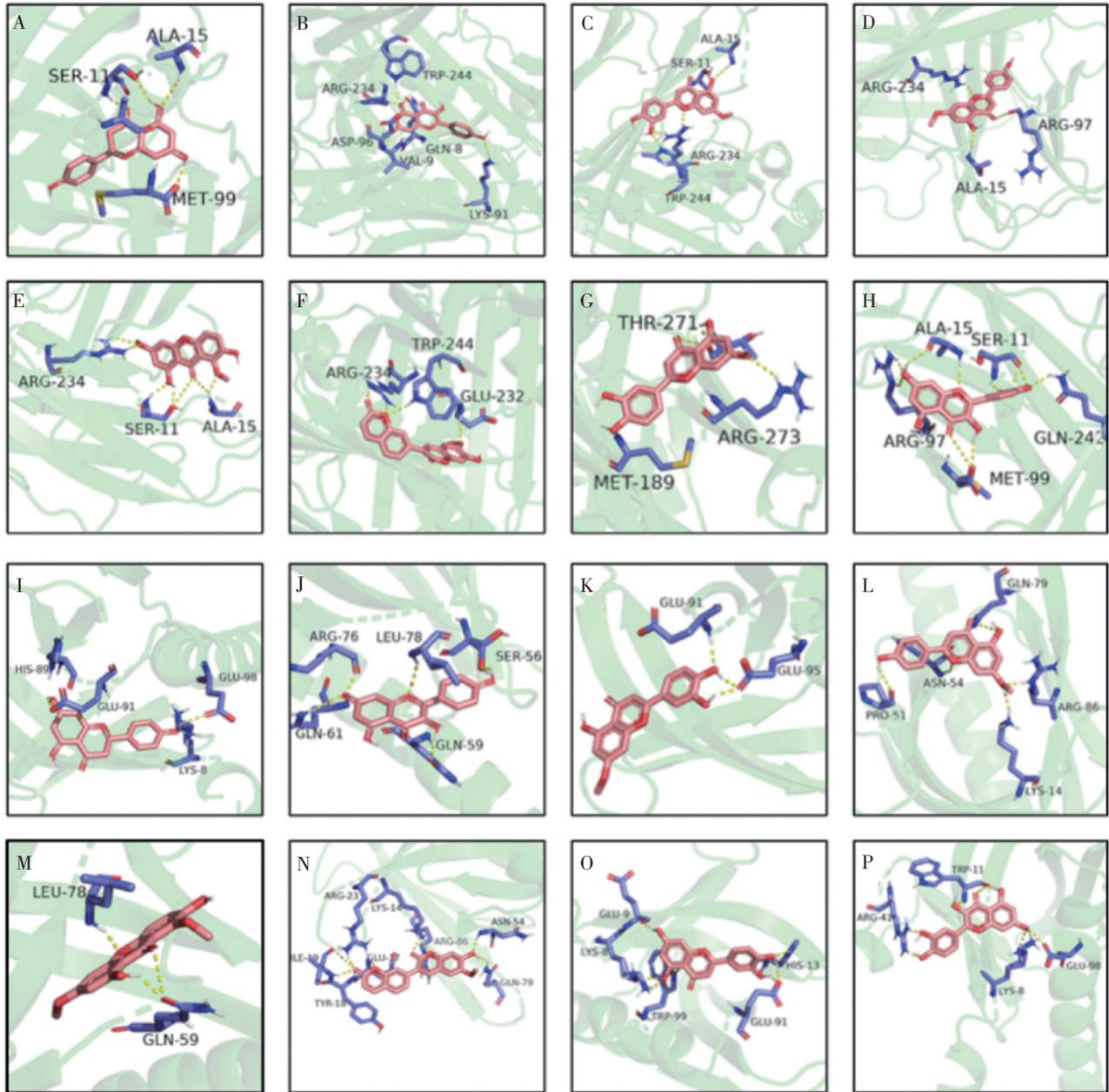
2.8 芫花对NAFLD模型小鼠肝脏病变及脂质堆积的影响

空白组肝细胞轮廓清晰可见,细胞分布均匀且整齐,细胞核颜色清晰,没有明显的白色脂肪空泡和

表2 芫花治疗非酒精性脂肪性肝病关键活性成分与核心靶点对接结果

活性化合物	结合能/(kJ/mol)	
	PIK3CA	Akt1
柚皮素	-6.96	-6.22
山柰酚	-6.09	-6.92
羟基芫花素	-7.87	-5.99
芫花素	-6.89	-6.36
龙胆素	-7.87	-5.83
7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy-coumarin;	-7.55	-7.85
木犀草素	-4.76	-7.02
槲皮素	-6.75	-6.04

注:PIK3CA为磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ,Akt1为Akt激酶1。

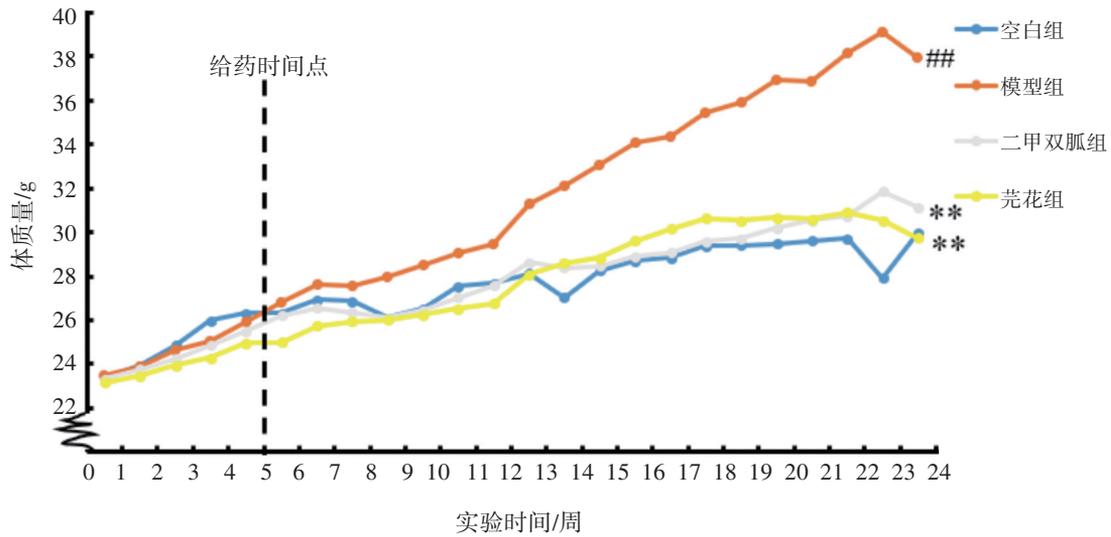


注:A为柚皮素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;B为山柰酚与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;C为羟基芫花素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;D为芫花素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;E为龙胆素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;F为7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy-coumarin与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;G为木犀草素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;H为槲皮素与磷脂酰肌醇4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α ;I为柚皮素与Akt激酶1;J为山柰酚与Akt激酶1;K为羟基芫花素与Akt激酶1;L为芫花素与Akt激酶1;M为龙胆素与Akt激酶1;N为7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy-coumarin与Akt激酶1;O为木犀草素与Akt激酶1;P为槲皮素与Akt激酶1。

图4 芫花主要活性化合物与非酒精性脂肪性肝病核心靶点的分子对接结果

炎症细胞聚集。模型组小鼠肝细胞内充满大量的空泡,并且肝脏细胞体积明显变大,可见少数肝细胞气球样变和明显炎症细胞聚集。二甲双胍和芫花

干预后,小鼠肝细胞白色空泡数量明显变少,并且肝细胞体积减小,偶见小泡性脂肪空泡,未见炎症反应,见图7A。油红O染色结果显示,空白组小鼠肝脏



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

图5 各组小鼠体质量变化趋势



注:a为空白组,b为模型组,c为二甲双胍组,d为芫花组。

图6 各组小鼠肝脏外观

表3 各组小鼠肝脏质量及肝脏指数比较($\bar{x} \pm s$)

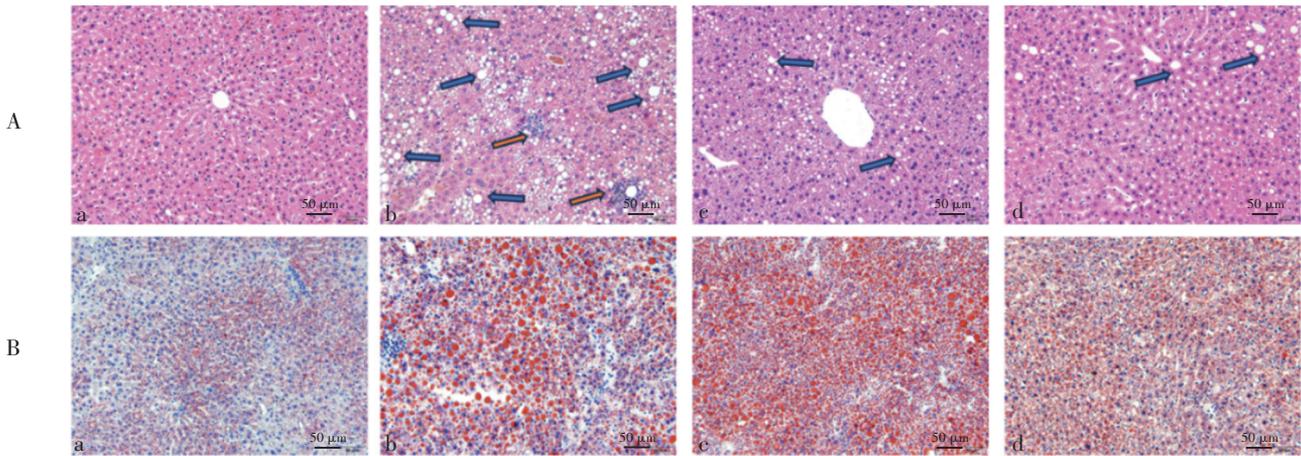
组别	只数	肝脏质量/g	肝脏指数
空白组	7	0.94 ± 0.07	3.14 ± 0.18
模型组	7	1.75 ± 0.43 [#]	4.54 ± 0.73 ^{##}
二甲双胍组	7	1.42 ± 0.40	3.97 ± 0.81
芫花组	7	0.95 ± 0.07 [*]	3.40 ± 0.54 ^{**}

注:与空白组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

细胞中红色脂滴数量少,体积小,明显可见细胞核。模型组小鼠红色脂滴数量显著提升,脂滴体积变大,油红颜色鲜艳亮丽,偶见细胞核,说明肝脏细胞脂质沉积增多。二甲双胍和芫花干预后,能够降低红色脂滴数量和体积,见图7B。

2.9 芫花对NAFLD模型小鼠血清AST、ALT和LDL-C表达水平的影响

与空白组比较,模型组血清AST、ALT和LDL-C



注:A为肝脏苏木精-伊红(HE)染色;B为肝脏油红O染色。

a为空白组,b为模型组,c为二甲双胍组,d为芫花组。蓝色箭头表示脂肪性空泡,橙色箭头表示炎症细胞聚集。

图7 小鼠肝脏HE染色和油红O染色

表4 各组小鼠血清AST、ALT和LDL-C比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	LDL-C/(mmol/L)
空白组	6	107.80 ± 27.79	42.80 ± 6.21	2.40 ± 2.21
模型组	6	240.90 ± 106.77 [#]	150.90 ± 73.93 ^{##}	7.49 ± 2.91 ^{##}
二甲双胍组	6	142.70 ± 22.55	56.50 ± 15.16 [*]	5.35 ± 2.85
芫花组	6	110.20 ± 11.11 [*]	42.70 ± 10.49 ^{**}	4.29 ± 3.43 [*]

注:AST为天冬氨酸转氨酶,ALT为丙氨酸转氨酶,LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇。
与空白组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$ 。

显著上升($P < 0.05$)。与模型组比较,二甲双胍组血清ALT明显降低($P < 0.05$);芫花组血清AST、ALT和LDL-C显著下降($P < 0.05$)。见表4。

2.10 芫花对NAFLD模型小鼠肝脏组织TG和炎症因子水平的影响

与空白组比较,模型组小鼠肝脏组织TG、炎症因子IL-1 β 和TNF- α 显著增加($P < 0.05$)。与模型组比较,二甲双胍组、芫花组TG、IL-1 β 和TNF- α 显著减少($P < 0.01$)。见表5。

2.11 芫花对肝脏PI3K/Akt磷酸化水平的影响

网络药理学结果表明PIK3CA、Akt1可能是芫花

治疗NAFLD的潜在靶点,因此提取各组小鼠的肝组织检测PI3K和Akt总蛋白以及其磷酸化水平。结果发现,模型组PI3K/Akt磷酸化水平显著高于空白组($P < 0.01$),经过二甲双胍和芫花治疗后,能显著下调PI3K/Akt磷酸化的水平($P < 0.01$)。见表6和图8。

3 讨论

NAFLD归属中医学肝癖范畴,一些中医学专家认为气机失调贯穿NAFLD的发生、发展全过程,是其主要病机。气机失调所致痰瘀在疾病发展过程中起决定性作用,痰、湿、浊、瘀、热多种病理因素相互作

表5 各组小鼠肝脏组织TG、IL-1 β 和TNF- α 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	TG/(\mu g/g)	IL-1 β /(pg/mL)	TNF- α /(pg/mL)
空白组	3	4664.94 ± 421.77	69.21 ± 9.33	435.24 ± 16.79
模型组	3	6136.76 ± 1013.53 ^{##}	109.67 ± 3.39 ^{##}	571.54 ± 47.40 [#]
二甲双胍组	3	4850.37 ± 925.46 ^{**}	70.75 ± 6.28 ^{**}	421.96 ± 57.70 ^{**}
芫花组	3	4146.13 ± 580.82 ^{**}	79.67 ± 7.12 ^{**}	385.29 ± 67.95 ^{**}

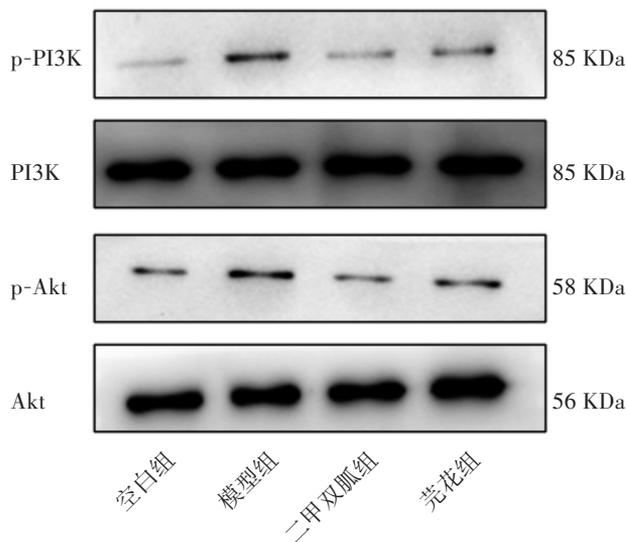
注:TG为甘油三酯,IL-1 β 为白细胞介素-1 β ,TNF- α 为肿瘤坏死因子- α 。
与空白组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$ 。

表6 各组小鼠肝脏PI3K和Akt磷酸化水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	p-PI3K/PI3K	p-Akt/Akt
空白组	3	0.27 ± 0.03	0.40 ± 0.06
模型组	3	0.90 ± 0.02 ^{##}	0.90 ± 0.08 ^{##}
二甲双胍组	3	0.37 ± 0.07 ^{**}	0.36 ± 0.06 ^{**}
芫花组	3	0.52 ± 0.10 ^{**▲}	0.46 ± 0.10 ^{**}

注:p-PI3K为磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶,PI3K为磷脂酰肌醇-3-激酶,p-Akt为磷酸化Akt激酶,Akt为Akt激酶。

与空白组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$;与二甲双胍组比较,[▲] $P < 0.05$ 。



注:p-PI3K为磷酸化磷脂酰肌醇-3-激酶,PI3K为磷脂酰肌醇-3-激酶,p-Akt为磷酸化Akt激酶,Akt为Akt激酶。

图8 小鼠肝脏PI3K和Akt磷酸化水平

用,肝脏损伤,进而累及脾、肾等脏器,造成恶性循环^[8-9]。因此,痰湿内蕴为肝癖的病机关键。同时李志国等^[10]分析59篇NAFLD证型研究文献,发现痰瘀互结证为频次出现最高的证型,治疗时应首先治疗痰瘀互结。

芫花为瑞香科植物芫花 *Daphne genkwa* Sieb.et Zucc. 的干燥花蕾,归肺、脾、胃经,具有泻下逐水、化痰散瘀泄浊之效,基于NAFLD的病证特征与芫花的功效主治,本研究观察芫花对NAFLD的治疗作用。网络药理学分析得到芫花6种黄酮类成分:柚皮素、山柰酚、羟基芫花素、芫花素、木犀草素、槲皮素;1种氧杂蒽酮类成分:龙胆素;1种香豆素类成分:7-hydroxy-3-(2-ketochromen-7-yl)-6-methoxy-coumarin。研究发现,黄酮类化合物可以通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路的磷酸化激活自噬,从而减少肝细胞中的

脂质沉积和炎症,以改善NAFLD^[11];槲皮素可通过调节转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/Smads和PI3K/Akt通路之间的串扰,减弱肝星状细胞活化和减少自噬,预防肝纤维化^[12];山柰酚可以调控PI3K/Akt信号通路,影响肝细胞炎症反应,调节肝细胞凋亡^[13]。

网络药理学进一步分析得到27个芫花治疗NAFLD的潜在作用靶点,对这些靶点进行GO功能注释和KEGG通路富集分析,发现芫花治疗NAFLD涉及能量代谢、脂质代谢以及PI3K/Akt、mTOR等分子学过程,并与PI3K/Akt、mTOR及AMPK、TNF等信号通路密切相关。通过对芫花治疗NAFLD的“药物-活性化合物-靶点-通路-疾病”网络进行分析,得出PIK3CA、Akt1可能是芫花治疗NAFLD的核心靶点。

动物实验结果显示,芫花降低了NAFLD模型小鼠体质量及肝脏质量,能改善肝脏病变、脂质过度沉积和炎症反应,初步表明芫花有一定的减脂保肝的功效。但因为芫花有一定的毒性限制了其临床应用,查阅文献得知芫花毒性与炮制方法密切相关,其中醋制能减少芫花的苦寒之气,增强其入脾肾经之功^[14],提示后续实验可以对炮制芫花进行深入研究。实验选用二甲双胍作为阳性药,二甲双胍是临床指南中治疗2型糖尿病的一线药物,成本低、疗效好、患者耐受性好,近些年来研究表明二甲双胍可以改善肝脏脂肪变性和炎症^[15-16]。本实验也初步证实芫花与二甲双胍都能改善NAFLD。

分子对接结果显示芫花8种活性化合物均与PIK3CA、Akt1有很好的结合能力。PIK3CA基因是PI3K的编码基因,Akt1是编码Akt激酶基因家族的创始成员,Akt/mTOR是PI3K的主要下游通路。PI3K/Akt信号通路参与细胞生长、增殖、细胞凋亡和自噬^[17]。研究发现,柚皮素预处理降低了PI3K和Akt总蛋白和磷酸化蛋白水平^[18];槲皮素、木犀草素和柚皮素等主要活性化合物可以通过调节PI3K/Akt信号通路和B淋巴细胞瘤-2基因(BCL-2)家族来抑制肿瘤生长^[19];在高脂饮食诱导的NAFLD动物模型中,抑制PI3K/Akt信号通路可以减少肝细胞损伤和脂质紊乱^[20]。通过Western blotting检测小鼠肝组织PI3K/Akt磷酸化水平,结果显示,芫花能够降低肝组织PI3K/Akt的磷酸化水平,抑制PI3K/Akt信号通路,从而激活自噬。自噬是一种程序性细胞死亡机制,可以清除死亡的细胞并回收细胞物质^[21]。自噬可以降低细胞中炎症细胞因子和过多的脂质沉积,

从而调节炎症介质和脂质平衡。与本实验油红O染色和试剂盒检测炎症水平一致,芫花干预改善了脂质沉积和炎症反应。

综上所述,本研究初步验证了芫花通过抑制PI3K/Akt信号通路激活自噬,进而减少肝细胞脂质沉积和炎症水平来改善NAFLD。该实验可为芫花治疗NAFLD的进一步实验及临床研究提供参考,但相关研究结果仍有待进一步的生物学验证。

[参考文献]

- [1] GUO X Y, YIN X Z, LIU Z J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) pathogenesis and natural products for prevention and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(24): 15489.
- [2] PETRESCU M, VLAICU S I, CIUMĂRNEAN L, et al. Chronic inflammation—a link between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and dysfunctional adipose tissue [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(5): 641.
- [3] 钱坤, 刘亚云, 张艳, 等. 中药抗非酒精性脂肪肝病分子机制的研究进展[J]. *中草药*, 2020, 51(19): 5083-5092.
- [4] 米宏英, 张萍, 高慧媛, 等. 炮制工艺对芫花化学成分、药理毒理及药材质量影响的研究进展[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(10): 865-874.
- [5] 朱云迪, 杨青, 王新芳, 等. 3种中药成分对玉米赤霉烯酮致小鼠肝脏损伤的缓解作用[J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(1): 434-442.
- [6] 刘霞. 木犀草素对非酒精性脂肪肝病的干预及其结肠靶向纳米粒的制备研究[D]. 青岛: 青岛科技大学, 2022.
- [7] YANG Y Q, JIA X T, QU M Y, et al. Exploring the potential of treating chronic liver disease targeting the PI3K/Akt pathway and polarization mechanism of macrophages [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17116.
- [8] 陈作海, 周晓玲. 中医药治疗非酒精性脂肪性肝病的研究进展[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2023, 21(22): 197-199.
- [9] 杜朋丽, 赵丹阳, 谷诺诺, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医病证结合动物模型研究概况[J]. *山东中医药大学学报*, 2018, 42(3): 280-282.
- [10] 李志国, 姜韩雪, 焦云涛, 等. 非酒精性脂肪性肝病中医证型分布的文献分析[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(10): 4713-4715.
- [11] SUN C B, ZHANG J, HOU J, et al. Induction of autophagy *via* the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by Pueraria flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157: 114005.
- [12] WU L W, ZHANG Q H, MO W H, et al. Quercetin prevents hepatic fibrosis by inhibiting hepatic stellate cell activation and reducing autophagy *via* the TGF- β 1/Smads and PI3K/Akt pathways [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9289.
- [13] ZHOU K X, ZHANG D, BAO H W, et al. Network pharmacology and molecular docking study on the effect of Kaempferol in treatment of metabolic associated fatty liver disease [J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 42(5): 788-794.
- [14] GENG L L, SUN H Y, YUAN Y, et al. Discrimination of raw and vinegar-processed Genkwa Flos using metabolomics coupled with multivariate data analysis: a discrimination study with metabolomics coupled with PCA [J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 286-294.
- [15] SONG Y M, LEE Y H, KIM J W, et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction *via* an AMP-activated protein kinase-independent pathway [J]. *Autophagy*, 2015, 11(1): 46-59.
- [16] 黄苏萍, 林欢, 曾淑华, 等. 基于AMPK通路探讨茶多酚改善糖尿病大鼠糖脂代谢机制[J]. *山东中医药大学学报*, 2024, 48(2): 192-200.
- [17] ZHOU J, JIANG Y Y, CHEN H, et al. Tanshinone I attenuates the malignant biological properties of ovarian cancer by inducing apoptosis and autophagy *via* the inactivation of PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(2): e12739.
- [18] ZHAO M H, LI C, SHEN F J, et al. Naringenin ameliorates LPS-induced acute lung injury through its anti-oxidative and anti-inflammatory activity and by inhibition of the PI3K/Akt pathway [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(3): 2228-2234.
- [19] MA C, GU Y W, LIU C, et al. Anti-cervical cancer effects of Compound Yangshe granule through the PI3K/Akt pathway based on network pharmacology [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 301: 115820.
- [20] CHENG C, LIU X H, HE J, et al. Apolipoprotein A4 restricts diet-induced hepatic steatosis *via* SREBF1-mediated lipogenesis and enhances IRS-PI3K-Akt signaling [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2022, 66(18): e2101034.
- [21] SHEN M, LI Y J, WANG Y Q, et al. N6-methyladenosine modification regulates ferroptosis through autophagy signaling pathway in hepatic stellate cells [J]. *Redox Biol*, 2021, 47: 102151.

人参-三七对缺氧/复氧 HL-1 心肌细胞线粒体能量代谢的影响

高薇涵, 孙煜, 邓金兰, 李洁

(山东中医药大学, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的:探讨人参-三七对缺氧/复氧 HL-1 心肌细胞线粒体功能的影响。方法:根据大鼠等效剂量,每日取 2.50 g 人参粉与 1.25 g 三七粉用 44 mL 温开水冲调后给 22 只大鼠各灌胃 2 mL,为给药组;再给 10 只大鼠灌胃 2 mL 生理盐水,为正常组。根据课题组前期提取大鼠含药血清经验以及预实验结果,两组皆灌胃持续 7 d,断粮 1 d 但不断水后将大鼠麻醉取血,离心收集血清。给药组大鼠收集的血清为人参-三七高剂量含药血清,正常组大鼠收集的血清为正常血清。人参-三七高剂量含药血清与筛选出用于后续实验的最佳浓度比例正常血清分别按照 2:3、1:3 的比例稀释得到人参-三七中剂量含药血清与人参-三七低剂量含药血清。然后,将 HL-1 心肌细胞设为正常组、模型组以及人参-三七低剂量组、中剂量组、高剂量组。其中,正常组细胞不予特殊方法干预;模型组细胞先缺氧 6 h,再复氧 2 h,以此建立缺氧/复氧模型;低、中、高剂量组细胞先加入相应的低、中、高含药血清预培养细胞 12 h,再缺氧 6 h,复氧 2 h 进行造模。以上 5 组细胞采用流式细胞分析仪检测 HL-1 心肌细胞凋亡率;比色法检测超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)以及血清心肌梗死标志物乳酸脱氢酶(LDH);免疫荧光技术检测线粒体膜电位与线粒体膜通透性转换孔(MPTP)的开放程度;蛋白质印迹法(Western blotting)检测线粒体复合物相关蛋白表达。结果:与正常组比较,模型组细胞活性与 SOD 活性降低,MDA 活性、LDH 释放率与细胞凋亡率升高,线粒体膜电位水平降低,MPTP 的开放程度升高。泛醌氧化还原酶核心亚基 A9(NDUFA9)、泛醌氧化还原酶核心亚基 S3(NDUFS3)、琥珀酸脱氢酶复合铁硫亚基 B(SDHB)、腺嘌呤核苷三磷酸合成酶 δ 亚基(ATP5D)、泛醌细胞色素 C 还原酶核心蛋白 2(UQCRC2)等蛋白表达水平均降低,S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物(S100A8/A9)表达水平升高(均 $P < 0.01$)。与模型组比较,经人参-三七预处理后,细胞活性与 SOD 活性明显升高,MDA 活性、LDH 释放率与细胞凋亡率显著降低,线粒体膜电位水平升高,MPTP 的开放程度降低,NDUFS3、NDUFA9、SDHB、ATP5D 与 UQCRC2 等蛋白表达水平升高,S100A8/A9 蛋白表达水平下降(均 $P < 0.01$)。结论:人参-三七可维持线粒体稳态,改善缺氧/复氧后 HL-1 心肌细胞损伤,其机制可能与 S100A8/A9 介导的线粒体功能相关。

[关键词] 人参;三七;缺氧/复氧损伤;线粒体;能量代谢;HL-1 心肌细胞

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0481-12

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.013

Effects of Renshen (Ginseng Radix et Rhizoma) -Sanqi (Notoginseng Radix et Rhizoma) on Mitochondrial Energy Metabolism in Hypoxia/Reoxygenation-Induced HL-1 Cardiomyocytes

[收稿日期] 2024-08-17

[基金项目] 中国博士后基金特别资助项目(编号:2022T150393);国家中医药管理局科技司共建科技项目(编号:GZY-KJS-2023-036)

[作者简介] 高薇涵,2022 年硕士研究生,研究方向:中西医结合心系疾病研究。

[通信作者] 李洁,副教授,主要从事中西医结合心系疾病研究。邮箱:1824025682@qq.com。

GAO Weihuan, SUN Yu, DENG Jinlan, LI Jie

(Shandong University of Traditional Chinese Medi-

cine, Jinan 250355, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Renshen (Ginseng Radix et Rhizoma) and Sanqi (Notoginseng Radix et Rhizoma) on mitochondrial function in hypoxia/reoxygenation-induced HL-1 cardiomyocyte. **Methods:** According to the equivalent dose for rats, 2.50 g of Renshen powder and 1.25 g of Sanqi powder were mixed with 44 mL of warm boiled water daily. Then, 2 mL of the mixture was intragastrically administered to each of the 22 rats in the drug-administration group. Another 10 rats were intragastrically administered with 2 mL of normal saline as the normal group. Based on the previous experience of extracting drug-containing serum from rats in our research group and the results of preliminary experiments, intragastric administration was continued for 7 days in both groups. After fasting for 1 day (with free access to water), the rats were anesthetized and blood was collected. Serum was obtained by centrifugation. The serum collected from the drug-administration group was the high-dose drug-containing serum of Renshen and Sanqi, and the serum collected from the normal group was the normal serum. The high-dose drug-containing serum of Renshen and Sanqi and the normal serum with the optimal concentration ratio selected for subsequent experiments were diluted at the ratios of 2:3 and 1:3 respectively to obtain the medium-dose drug-containing serum of Renshen and Sanqi and the low-dose drug-containing serum of Renshen and Sanqi. Then, HL-1 cardiomyocytes were divided into a normal group, a model group, and low-dose, medium-dose, and high-dose groups of Renshen and Sanqi. In the normal group, cells were not given special intervention. In the model group, cells were exposed to hypoxia for 6 h and then reoxygenated for 2 h to establish the hypoxia/reoxygenation model. In the low-dose, medium-dose and high-dose groups, cells were pre-cultured with the corresponding low-dose, medium-dose and high-dose drug-containing sera for 12 h, and then exposed to hypoxia for 6 h and reoxygenation for 2 h to establish the model. The apoptosis rate of HL-1 cardiomyocytes in the above 5 groups was detected by flow cytometry. Colorimetry was used to measure the activities of superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), and the release rate of lactate dehydrogenase (LDH), a serum marker of myocardial infarction. Immunofluorescence technology was used to detect the opening degree of mitochondrial membrane potential and mitochondrial membrane permeability transition pore (MPTP). The expression of mitochondrial complex-associated proteins was detected by Western blotting ($P < 0.01$). **Results:** Compared with the normal group, cell activity and SOD activity in the model group decreased, while the activity of MDA, the release rate of LDH, and the apoptosis rate of cells increased ($P < 0.01$). The level of mitochondrial membrane potential decreased, and the opening degree of MPTP increased ($P < 0.01$). The expression levels of proteins such as ubiquinone oxidoreductase core subunit A9 (NDUFA9), ubiquinone oxidoreductase core subunit S3 (NDUFS3), succinate dehydrogenase complex iron-sulfur subunit B (SDHB), Adenine nucleoside triphosphate synthase δ subunit (ATP5D), ubiquinone cytochrome C reductase core protein 2 (UQCRC2) decreased ($P < 0.01$). The expression level of S100 calcium-binding protein A8/A9 complex (S100A8/A9) increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, after pretreatment with Renshen and Sanqi, cell activity and SOD activity increased significantly, while the activity of MDA, the release rate of LDH, and the apoptosis rate of cells decreased significantly ($P < 0.01$). The level of mitochondrial membrane potential increased, and the opening degree of MPTP decreased ($P < 0.01$). The expression levels of NDUFS3, NDUFA9, SDHB, ATP5D, and UQCRC2 increased, and the expression level of S100A8/A9 decreased ($P < 0.01$). **Conclusion:** Renshen and Sanqi can maintain mitochondrial homeostasis and improve the hypoxia/reoxygenation-induced HL-1 cardiomyocyte injury. The mechanism may be related to the mitochondrial function mediated by S100A8/A9.

Keywords Renshen (Ginseng Radix et Rhizoma); Sanqi (Notoginseng Radix et Rhizoma); hypoxia/reoxygenation-induced injury; mitochondria; energy metabolism; HL-1 cardiomyocytes

心血管疾病是危害人民健康的重要疾病之一,研究显示,缺血性心脏病是引发心血管疾病的常见疾病及致死原因之一^[1-2]。目前,缺血性心脏病常施以经皮冠脉介入术(PCI)和溶栓方法^[3]。尽管上述治疗方法能够让冠状动脉的血流得以恢复,但心肌组织在再灌注后的损伤会更加严重,甚至导致心肌细胞的死亡,形成心肌缺血/再灌注损伤(MIRI)^[4]。大量研究表明,MIRI会导致心肌线粒体功能受损和能量代谢紊乱^[5-7],因此改善线粒体能量代谢成为治疗MIRI的重要方式。

MIRI可归属于中医学胸痹、真心痛等范畴^[8]。中医药具有安全性高、不良反应少、依赖性低、多途径和多靶点等特点,在MIRI治疗方面发挥着重要作用。人参-三七是施今墨先生治疗胸痹心痛的经典药对,人参具有大补元气、生津养血功效,在心血管疾病的防治中发挥重要作用^[9-10];三七具有消肿止痛、活血化瘀的作用,它在心血管疾病尤其是缺血性疾病中应用广泛^[11-12]。现代研究证明,人参-三七被广泛应用于心血管疾病的防治中^[13-15]。有研究发现,人参、三七以及它们的有效成分可以通过对抗氧化应激反应,调节炎症细胞因子以及抑制心肌细胞的凋亡而改善MIRI^[16-18]。人参、三七组方可以促进血管生成,进而治疗缺血性心肌病^[19]。人参皂苷和三七皂苷还可以维持线粒体的稳态,恢复线粒体功能和线粒体呼吸链复合物的活性,调节线粒体能量代谢,进而保护心肌细胞免受MIRI^[20-24],然而其具体机制尚不清楚。因此,本实验以缺氧/复氧HL-1心肌细胞损伤为模型,从调节线粒体功能的角度,探讨人参-三七保护心肌细胞的机制,为临床防治MIRI提供科学依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 细胞与动物

HL-1心肌细胞购于大连博格林生物科技有限公司(货号PWE-MU040);北京维通利华实验动物有限公司提供的8周龄32只无特殊病原体(SPF)级雄性SD大鼠,动物生产许可证号SCXK(京)2021-0006,使用许可证号SYXK(鲁)2022-0009。动物实验通过山东中医药大学动物福利伦理审查委员会批

准(审批号:SDUTCM20220302032)。

1.1.2 药物与试剂

人参、三七购于山东中医药大学第一附属医院药剂科。乳鼠心肌细胞培养基(MEM)、磷酸缓冲盐溶液(PBS)溶液、双抗、胎牛血清(FBS)、放射免疫沉淀试验(RIPA)裂解液(强)、平衡盐溶液(D-Hanks)溶液、细胞增殖和细胞毒性(CCK-8)试剂盒、苯甲基磺酰氟(PMSF)蛋白酶抑制剂、异硫氰酸荧光素/7-氨基放线菌素D(Annexin V-FITC/7-AAD)细胞凋亡检测试剂盒(货号分别为MA0217、MA0015、MA0110、PWL001、MA0151、MA0039、MA0218、MA0001、MA0428)均购自大连美仑生物技术有限公司;4%多聚甲醛固定液(广州瑞华生物科技有限公司,货号BL539A);胰酶(美国赛默飞世尔科技公司,货号2537580);丙酮(西陇科学股份有限公司,货号CJ025763);电镜固定液(武汉赛维尔生物科技有限公司,货号G1102);柠檬酸铅、醋酸双氧铀(北京中镜科仪技术有限公司,货号分别为GA10701、GZ02625);环氧树脂(Epon-812)包埋剂(美国斯比凯克公司,货号SPI-02660);线粒体膜电位检测试剂盒、曲拉通Triton X-100(北京索莱宝科技有限公司,货号分别为M8650、T8200);乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒、丙二醛(MDA)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)、线粒体膜通透性转换孔(MPTP)检测试剂盒(货号分别为C0016、S0131S、S0101S、C2009S)均购自碧云天生物技术(上海)有限公司;二喹啉甲酸法(BCA)蛋白浓度测定试剂盒,十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺(SDS-PAGE)凝胶快速制备试剂盒、通用型抗体稀释液、速溶型蛋白上样缓冲液(货号分别为ZJ102、PG213、PS119L、LT101S)购于上海雅酶生物医药科技有限公司;4',6-二脒基-2-苯基吡啶(DAPI)染色液(山东思科捷生物技术有限公司,货号EE0011-B);泛醌氧化还原酶核心亚基S3(NDUFS3)兔单克隆抗体、琥珀酸脱氢酶复合铁硫亚基B(SDHB)兔单克隆抗体、腺嘌呤核苷三磷酸合成酶 δ 亚基(ATP5D)兔单克隆抗体、泛醌细胞色素C还原酶核心蛋白2(UQCRC2)兔单克隆抗体(货号分别为15066-1-AP、10620-1-AP、14893-1-AP、14742-1-AP)购于武汉三鹰生物技术有限公司;泛醌氧化还原酶

核心亚基 A9(NDUFA9)、S100 钙结合蛋白 A8/A9 复合物兔重组抗体[英国艾博抗(上海)贸易有限公司,货号分别为 ab14713、ab288715];山羊抗小鼠免疫球蛋白 G(IgG)、山羊抗兔 IgG(批号分别为 ZB-2305、ZB-2301)由北京中杉金桥生物技术有限公司提供。

1.1.3 仪器

细胞培养箱、全波长酶标仪(型号分别为 160i、Multiskan Sky,美国赛默飞世尔科技公司);倒置显微镜(型号为 Axio-Vert-A1,德国蔡司公司);100 目滤网(型号为 YA0945,北京索莱宝科技有限公司);多功能粉碎机(型号为 800A,广东东莞市房太电器有限公司);超声波细胞粉碎机(型号为 UP-250,宁波新芝生物科技有限公司);透射电子显微镜(型号为 HT7800,日本日立公司);超薄切片机、组织脱水机(型号为 UC7rt、EM TP,德国徕卡仪器有限公司);电热恒温水浴锅(型号为 ZWB-24,北京市永光明医疗仪器有限公司);5452R 型离心机、5810R 型离心机(德国艾本德股份公司);小型垂直电泳转印系统(型号为 1658033,美国伯乐公司)。

1.2 方法

1.2.1 含药血清的提取

根据《施今墨对药》中治疗缺血性疾病的药物剂量以及课题组前期预实验结果,选择人参 18 g、三七 9 g 作为临床用药剂量。《施今墨对药》记载以上药物研末分为 10 包,早、晚各服 1 包,白开水送服^[25]。将人参与三七洗净、晾干,切成小块放入多功能粉碎机中研成细末,用 0.22 μm 滤网过筛,即可得人参与三七粉。根据大鼠等效剂量,每日取 2.50 g 人参粉与 1.25 g 三七粉用 44 mL 温开水冲调后灌胃于 22 只大鼠,平均每只大鼠灌胃 2 mL,此部分大鼠为人参-三七高剂量组大鼠;剩余 10 只大鼠每只灌胃 2 mL 生理盐水,为正常组大鼠。根据实验室前期大鼠提取含药血清经验以及预实验结果,两组大鼠灌胃持续 7 d,断粮 1 d 但不断水。最后,将大鼠麻醉取血,离心收集血清。给药组大鼠收集血清为人参-三七高剂量含药血清,正常组大鼠收集血清为正常血清。水浴锅升温至 56 $^{\circ}\text{C}$ 后将含药血清灭活处理 30 min,再进行过滤且放置在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱以保存备用。

1.2.2 细胞培养

将购买的 HL-1 心肌细胞解冻,用 MEM 培养基(10%FBS,1% 双抗)于培养箱中培养(37 $^{\circ}\text{C}$,5% CO_2)并传代。传代至第 4 代时,取对数生长期的细胞进行

后续实验。

1.2.3 体外缺氧/复氧模型的建立

细胞置于缺氧箱孵箱(含 95% N_2 和 5% CO_2),并将培养基更换为 D-Hanks 溶液来建立缺氧/复氧模型。根据 HL-1 心肌细胞缺氧/复氧的相关研究^[26-29],综合考虑选取缺氧时间为 12 h、6 h,以 1 h、2 h 作为复氧时间并用 CCK-8 进行检测,选取 50% 左右细胞活性的时间作为缺氧/复氧模型时间。

1.2.4 含药血清浓度确定及 HL-1 心肌细胞分组给药

选择对数生长期发育状况良好的细胞进行后续实验,将 HL-1 细胞于 96 孔板每孔中接种 5×10^3 个细胞,分为空白对照组、胎牛血清组及 5%、10%、20%、30%、40% 正常血清组,建立缺氧/复氧模型后用 CCK-8 检测细胞活性,筛选出合适浓度以进行后续实验。

HL-1 心肌细胞分组及干预措施如下。

正常组:不经特殊药物干预。模型组:缺氧 6 h,复氧 2 h,建立缺氧/复氧模型。人参-三七低剂量组:建立缺氧/复氧模型+低剂量含药血清干预。人参-三七中剂量组:建立缺氧/复氧模型+中剂量含药血清干预。人参-三七高剂量组:建立缺氧/复氧模型+高剂量含药血清干预。人参-三七高剂量含药血清与上述实验筛选出用于后续实验的最佳浓度比例正常血清按照 2:3 的比例稀释得到人参-三七中剂量含药血清,人参-三七高剂量含药血清与上述实验筛选出用于后续实验的最佳浓度比例正常血清按照 1:3 的比例稀释得到人参-三七低剂量含药血清。人参-三七低、中、高剂量组为先加入相应的含药血清预培养细胞 12 h,再进行造模并用于后续实验的检测。

1.2.5 CCK-8 法检测细胞活性

将培养基和细胞悬浮液各 100 μL 混合物接种到 96 孔板中培养 24 h。将细胞按照 1.2.4 进行处理后加入 10% 的 CCK-8 溶剂,然后在 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h,用酶标仪检测各孔吸光度(OD 值)。

1.2.6 人参-三七对 HL-1 心肌细胞缺氧/复氧后超微结构的影响

细胞处理后离心,用电镜固定液于常温下避光固定 2 h;丙酮逐级脱水后,用 Epon-812 纯包埋剂包埋,将混合物置于 60 $^{\circ}\text{C}$ 的烘箱中 48 h,待其聚合成块用超薄切片机作 60~90 nm 超薄切片。最后加入适量染色剂染色,在透射电子显微镜上采集图像。

1.2.7 流式细胞仪检测人参-三七对HL-1心肌细胞凋亡率的影响

将细胞按照1.2.4处理后消化细胞,用预冷的PBS洗涤收集;用Binding buffer重悬使最终浓度为每毫升含 1×10^6 个细胞,每组细胞吸取100 μ L并加入5 μ L的Annexin V-FITC和7-AAD混匀,用锡纸包裹在室温下孵育15 min后过滤,流式管收集进行检测。

1.2.8 人参-三七对HL-1心肌细胞LDH释放率的影响

将细胞设置为空白对照组、细胞对照组、样品最大酶活性对照组、模型组、药物处理样品组,收集各组培养基并进行离心,然后按照说明书在96孔板中加入适当上清液与检测工作液孵育并测定LDH释放率。

1.2.9 人参-三七对HL-1心肌细胞氧化应激指标MDA活性的影响

按照1.2.4对细胞进行处理后收集细胞,并用超声波细胞破碎仪对细胞进行破碎,加入MDA检测工作液,加热冷却至室温后离心,对上清液进行MDA活性检测。

1.2.10 人参-三七对HL-1心肌细胞氧化应激指标SOD活性的影响

各组细胞按1.2.4分别处理后,裂解离心取上清液,按要求加SOD检测缓冲液于待测样品与空白对照各组分中,再加入2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺基苯)-2H-四唑单钠盐(WST-8)/酶工作液与反应启动工作液,37 $^{\circ}$ C孵育30 min后测定OD值。

1.2.11 免疫荧光技术检测心肌细胞线粒体膜电位和MPTP开放程度

按各组要求分别处理细胞,漂洗后加入适量培养液与5,5',6,6'-四氯-1,1',3,3'-四乙基苯并咪唑碳碘化物(JC-1)染色液并进行孵育;洗涤后加入适量培养液,随即在荧光显微镜下进行观察。同样处理细胞后,加入适量体积的钙黄绿素乙酰氧基甲酯(Calcein AM)染色液与荧光淬灭工作液,混匀后在37 $^{\circ}$ C细胞培养箱里避光孵育30 min;更换为培养液继续在培养箱中避光孵育30 min;洗涤后加入检测缓冲液,使用荧光显微镜进行拍照。

1.2.12 蛋白质印迹法(Western blotting)检测心肌细胞线粒体动力学相关蛋白的表达水平

按1.2.4处理细胞后,在每组细胞中加入裂解液后收集并离心,使用BCA蛋白浓度测定试剂盒测定上清液中的蛋白浓度,并在上清液中加入适量

蛋白上样缓冲液100 $^{\circ}$ C变性5 min以配制样品。按照电泳、转膜、封闭顺序进行实验后分别加入稀释后的NDUFS3、NDUFA9、SDHB、ATP5D、UQCRC2、S100A8/S100A9(1:1 000)等抗体,在4 $^{\circ}$ C摇床下孵育过夜。洗涤后将膜与适当的辣根过氧化物酶缀合的二抗(1:10 000)在室温下孵育1 h,再进行适当洗涤。显色成像,使用Image J分析灰度值。

1.2.13 统计学分析

采用Graphpad Prism 6.0进行数据处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,单因素方差分析检验多组均值,组间两两比较使用Student-T-Test检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。每个实验均进行至少3次平行且独立的实验。

2 结果

2.1 缺氧/复氧模型的建立

与正常组比较,分别缺氧12 h及6 h,再分别复氧1 h及2 h后,对应的细胞存活率见表1。缺氧6 h、复氧2 h后细胞活性符合条件,因此作为后续实验的造模时间。

表1 不同缺氧/复氧时间对HL-1心肌细胞活性的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞活性/%
正常组	100.00 \pm 0.00
缺氧6 h、复氧1 h	46.33 \pm 0.84**
缺氧12 h、复氧1 h	26.19 \pm 3.78**
缺氧6 h、复氧2 h	52.15 \pm 0.67**
缺氧12 h、复氧2 h	34.23 \pm 3.94**

注:与正常组比较,** $P < 0.01$ 。

2.2 含药血清体积浓度的筛选

与胎牛血清组比较,5%、10%、20%、30%、40%正常血清组细胞存活率均降低,10%正常血清组存活率最高且最接近胎牛血清组存活率。见表2。10%正常血清浓度下细胞存活率最佳,因此选取此浓度为后续研究的干预浓度。

2.3 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞活性的影响

与正常组比较,模型组细胞活性显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,人参-三七含药血清低、中、高剂量组细胞活性明显升高($P < 0.01$),且随药物浓度升高而升高。见图1。

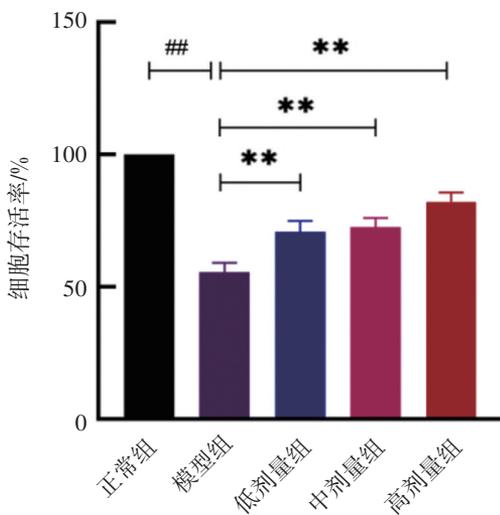
2.4 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞中LDH释放量的影响

与正常组比较,模型组心肌细胞上清液中LDH释放率明显增加($P < 0.01$);人参-三七低、中、高剂量组与模型组比较,LDH释放率均得到控制且显著减

表2 不同含药血清的浓度对HL-1心肌细胞存活率的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞存活率/%
胎牛血清组	100.00 ± 0.00
5%正常血清组	94.57 ± 4.75
10%正常血清组	96.02 ± 2.15
20%正常血清组	83.57 ± 3.95*
30%正常血清组	72.72 ± 9.08**
40%正常血清组	65.68 ± 8.53**

注:与胎牛血清组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。



注:与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图1 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞活性的影响

少($P < 0.01$)。见图2。

2.5 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞中氧化应激指标的影响

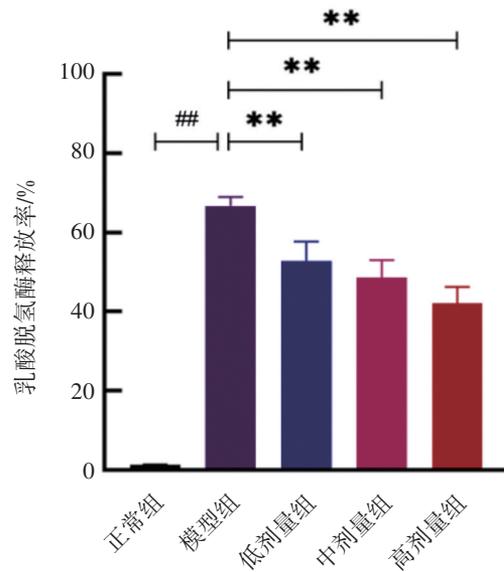
与正常组比较,模型组MDA活性显著增加($P < 0.01$),SOD活性明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,人参-三七低、中、高剂量组心肌细胞的MDA活性显著降低($P < 0.01$),人参-三七高剂量组SOD活性有所升高($P < 0.05$)。见图3。

2.6 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞凋亡的影响

与正常组比较,模型组平均凋亡率23%,凋亡率明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,人参-三七低、中、高剂量组心肌细胞的凋亡率明显降低($P < 0.01$)。见图4。

2.7 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞超微结构的影响

与正常组比较,模型组中细胞核呈椭圆形或不



注:与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

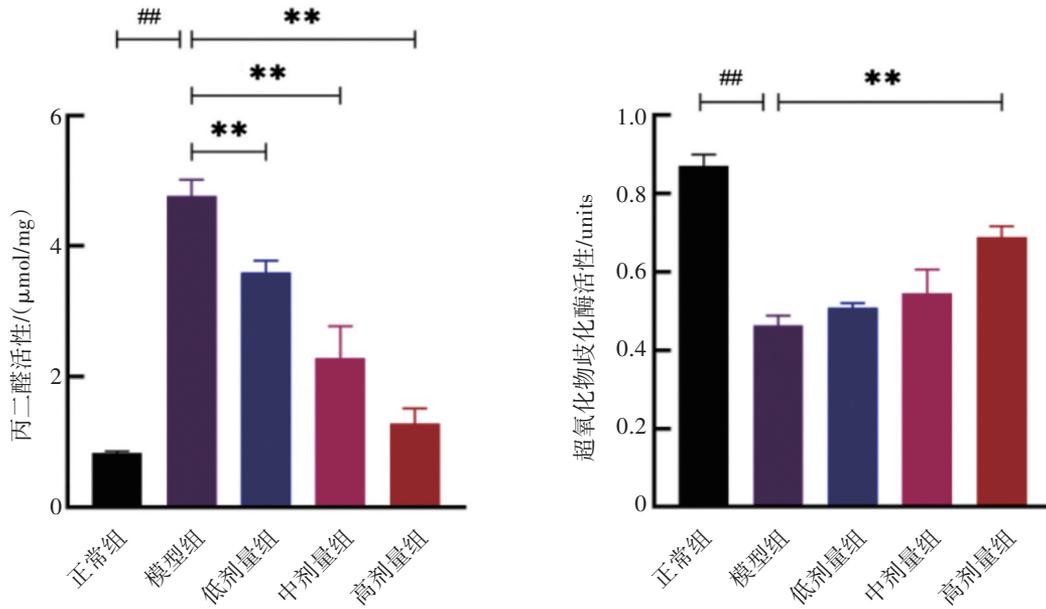
图2 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞中乳酸脱氢酶释放量水平的影响

规则形,胞浆内多数线粒体发生明显肿胀,线粒体嵴紊乱,部分粗面内质网扩张,高尔基体肿胀,还可见少量脂滴。与模型组比较,人参-三七低、中、高剂量组不同程度地改善了细胞核形态,促进了线粒体、高尔基体和粗面内质网恢复。见图5。

2.8 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞线粒体膜电位和MPTP开放程度的影响

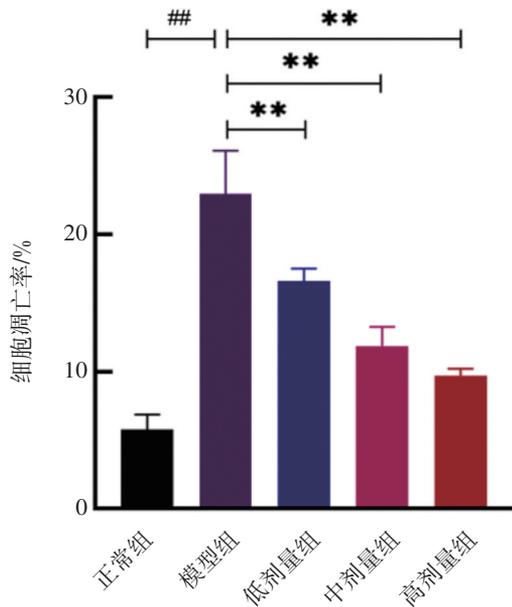
在线粒体膜电位较高时,JC-1聚集在线粒体的基质中,形成聚合物,可以产生红色荧光;在线粒体膜电位较低时,JC-1不能聚集在线粒体的基质中,此时JC-1为单体,可以产生绿色荧光。红绿荧光的比值代表着线粒体去极化的比例,可以作为细胞凋亡早期的检测指标。与正常组比较,模型组绿色荧光值增加,而红色荧光值明显减少,并且根据免疫荧光定量分析可知,模型组的红绿荧光比值显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,人参-三七低、中、高剂量组红色荧光值明显增加,绿色荧光值相应减弱,红绿荧光比值显著升高($P < 0.01$)。见图6。

Calcein AM可以染色于活细胞,生成强绿色荧光。MPTP开放后会在线粒体的绿色荧光减弱甚至淬灭。因此,绿色荧光增强,MPTP开放程度降低,绿色荧光减弱,MPTP开放程度升高。与正常组比较,模型组绿色荧光强度明显降低($P < 0.01$),提示MPTP的开放程度显著增加;与模型组比较,人参-三



注:与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图3 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞中超氧化物歧化酶与丙二醛活性的影响



注:与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图4 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞凋亡的影响

七低、中、高剂量组的绿色荧光强度均显著增强($P < 0.01$)。见图7。

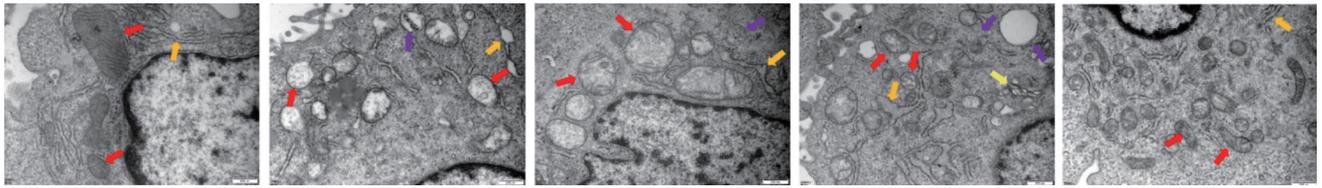
2.9 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞线粒体呼吸链酶复合物相关蛋白及S100A8/A9蛋白表达水平的影响

与正常组比较,模型组NDUFA9、NDUFS3、SDHB、

ATP5D、UQCRC2蛋白的表达水平均降低($P < 0.01$), S100A8/A9表达水平升高($P < 0.01$)。人参-三七干预后,高剂量组中NDUFA9、NDUFS3、SDHB、ATP5D、UQCRC2蛋白表达水平均明显增加($P < 0.01$), S100A8/A9复合蛋白表达水平明显降低($P < 0.01$);中剂量组NDUFS3、SDHB、ATP5D、UQCRC2等线粒体相关蛋白表达水平显著增加($P < 0.01$), S100A8/A9复合蛋白表达水平明显降低($P < 0.01$);低剂量组SDHB、ATP5D蛋白的表达水平明显增加($P < 0.01$)。见图8、图9。

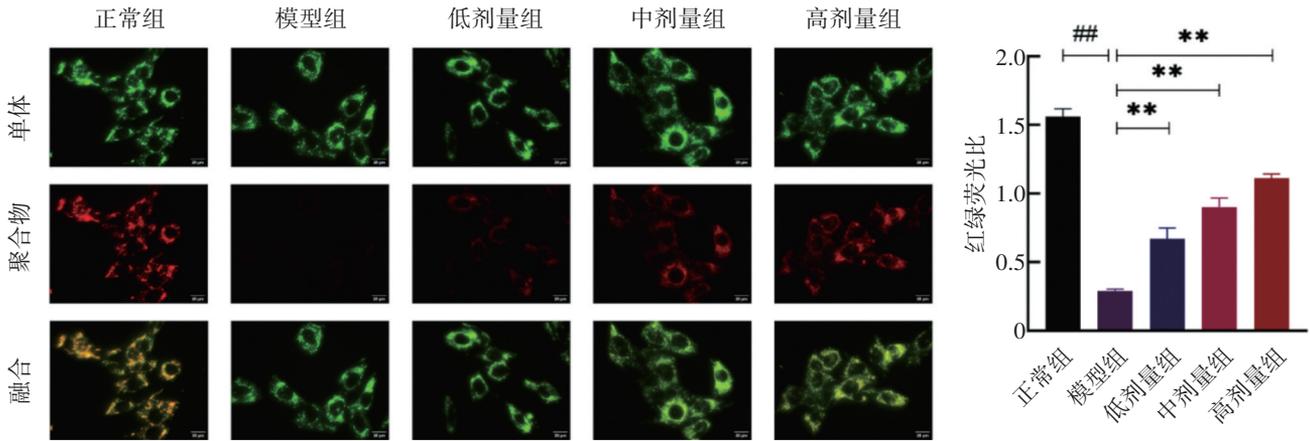
3 讨论

MIRI归属为中医学胸痹、真心痛等疾病范畴,基本病机为本虚标实,《玉机微义》首次提出胸痹、心痛存在虚证^[30]。《素问》《医林改错》指出瘀血亦可导致及加重此病。张文高^[31]与谢连娣等^[32]认为MIRI的整个过程以心气虚衰贯彻始终,心血瘀阻作为MIRI的首要标实证在此病中占据重要地位。人参-三七是治疗气虚血瘀证的常用药对,人参补气助血行,三七化瘀通血脉,两者结合能够发挥益气活血、化瘀通络、行气止痛之功。施今墨先生常用此药对治疗冠状动脉粥样硬化、心绞痛、心肌缺血、心肌梗死以及心力衰竭等疾病。此外,也有研究显示,以人参-三七为核心药物的愈心痛方治疗冠心病心绞痛取得较



注:红色箭头所指为线粒体,橙色箭头所指为粗面内质网,黄色箭头所指为高尔基体,紫色箭头所指为自噬溶酶体。

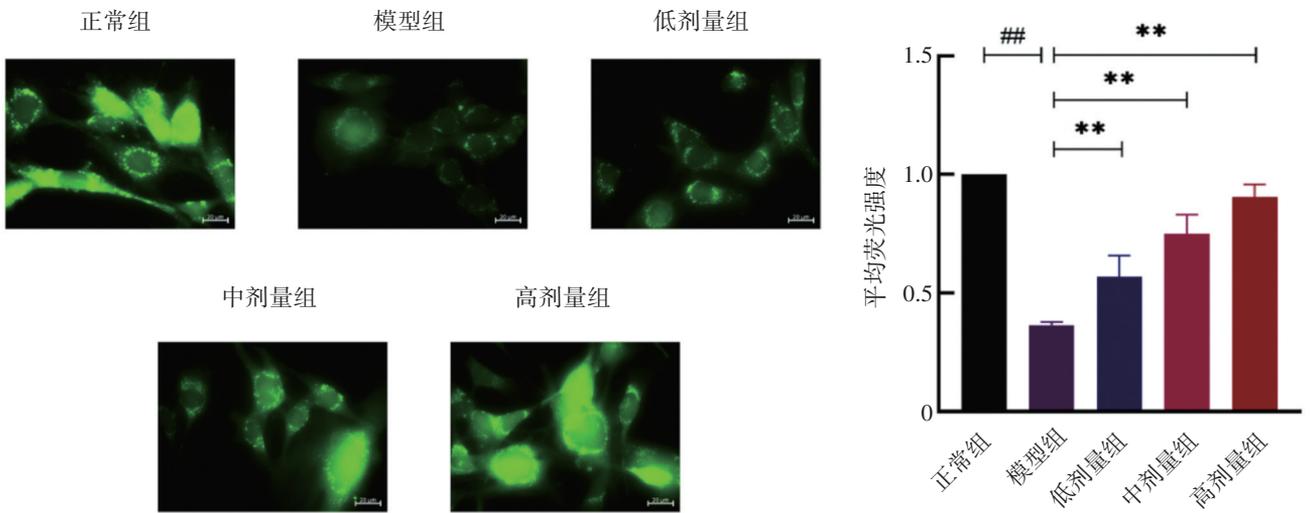
图5 人参-三七对缺氧/复氧 HL-1 心肌细胞结构影响的透射电镜图(×25 000)



注:左图为各组细胞线粒体膜电位的代表性图片(×400,标尺示20 μm),右柱状图为红绿荧光比。

与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图6 人参-三七对缺氧/复氧 HL-1 心肌细胞线粒体膜电位的影响



注:左图为各组细胞线粒体膜孔道开放情况的代表性图片(×400,标尺示20 μm),右柱状图为平均荧光强度。

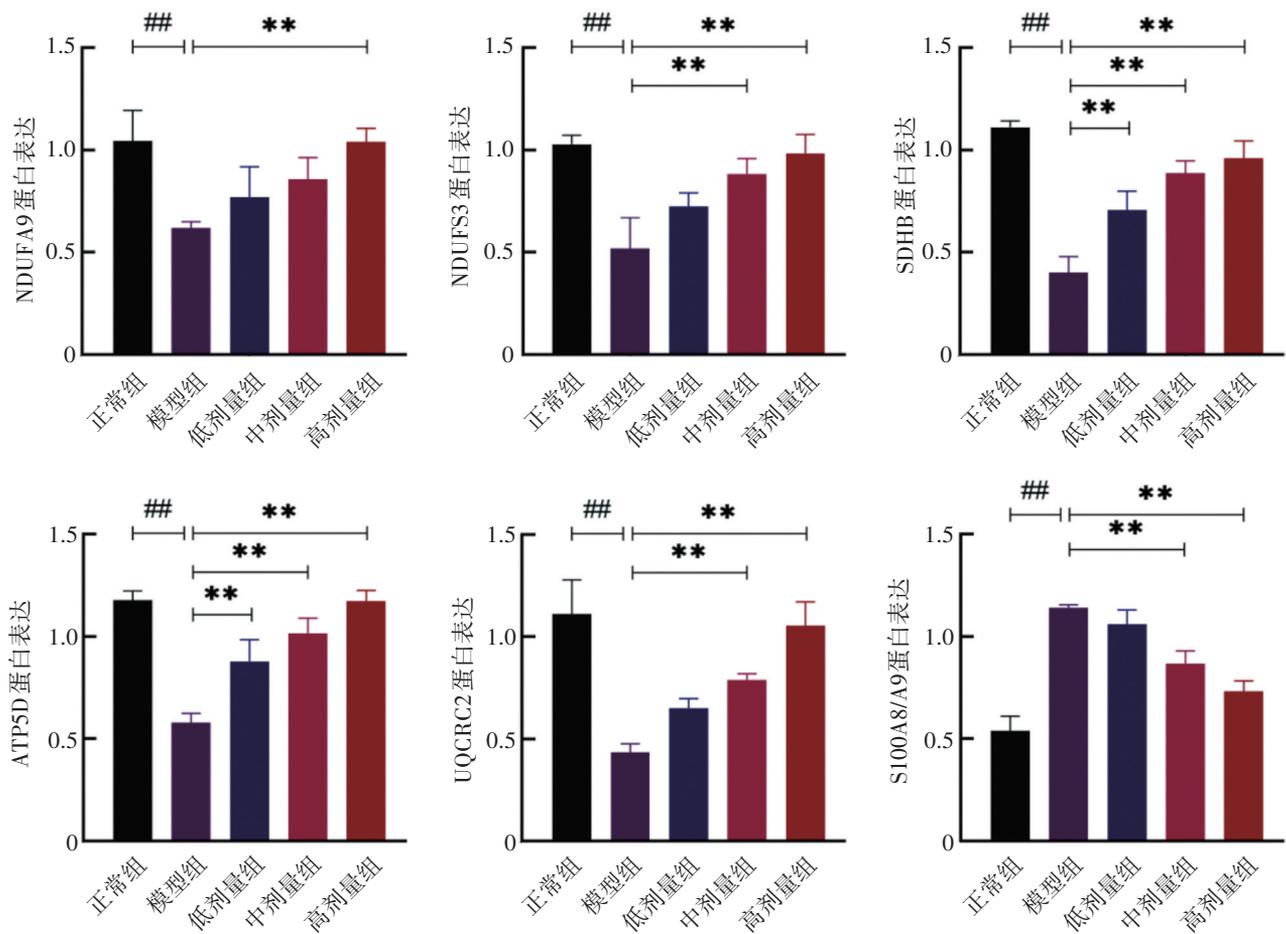
与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图7 人参-三七对缺氧/复氧 HL-1 心肌细胞线粒体膜孔道开放情况的影响

好疗效^[33]。MIRI以气虚血瘀为病机关键,人参-三七以益气活血化瘀之法减轻MIRI。

心肌能量代谢障碍是MIRI的始动环节,心肌受损进一步造成活性氧(ROS)的生成增加^[34]。有研究

发现,心肌细胞在缺氧条件下,MDA的含量升高,而SOD的活性下降,并且加速ROS的释放,进而出现氧化应激的状态^[35]。所以,临床上常用MDA与SOD评估心肌损伤程度。亦有研究表明,MIRI后大鼠心肌



注:NDUF A9为泛醌氧化还原酶核心亚基A9,NDUF S3为泛醌氧化还原酶核心亚基S3,SDHB为琥珀酸脱氢酶复合铁硫亚基B,ATP5D为腺嘌呤核苷三磷酸合成酶 δ 亚基,UQCRC2为泛醌细胞色素C还原酶核心蛋白2,S100A8/A9为S100钙结合蛋白A8/A9复合物。

与正常组比较,## $P < 0.01$;与模型组比较,** $P < 0.01$ 。

图8 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞线粒体呼吸链酶复合物相关蛋白及S100A8/A9蛋白表达影响的分析

细胞中的LDH释放量明显升高,心肌损伤程度加重。因此,LDH在临床上也是评判MIRI病变程度的重要指标之一^[36]。研究显示,缺氧/复氧会造成线粒体功能障碍,破坏线粒体电子传输链,进而增加ROS的产生。ROS增多可诱导线粒体结构的异常分裂,线粒体膜电位的下降以及MPTP的持续开放^[37-38]。结果显示,HL-1心肌细胞在缺氧/复氧条件下,细胞活性降低,LDH释放率明显增加,提示心肌细胞受到严重损伤,MDA释放含量显著增加并伴随SOD活性的下降,表明缺氧/复氧可以激活细胞的氧化应激反应,而氧化应激又可以诱导细胞的凋亡,因此研究发现心肌细胞的凋亡率显著增加。同时,模型组的线粒体结构破裂,线粒体膜电位显著降低,MPTP的开放程度明显增加。与模型组比较,人参-三七低、中、高

剂量组细胞活性增高,MDA与LDH释放量降低,细胞凋亡率减少,人参-三七高剂量组SOD活性显著提高。再者,人参-三七低、中、高剂量组均能有效抑制线粒体结构的破坏,阻止线粒体膜电位的降低和MPTP的持续开放。

线粒体代谢在发生缺血时会受到严重干扰,细胞呼吸从有氧转换为无氧。在线粒体呼吸链酶复合物I中,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADH)氧化为烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD),质子穿过线粒体内膜的运输被搁置,导致整个呼吸链的电子流停滞^[39-40]。电子供体NADH和琥珀酸盐,以及三羧酸循环的其他前体积聚,导致三磷酸腺苷(ATP)的产生暂停^[41-44]。此外,在缺血的初始阶段,线粒体氧化磷酸化受阻也会导致ATP生成减少,细胞能量将被迅速



注:NDUFA9为泛醌氧化还原酶核心亚基A9, β -Actin为 β -肌动蛋白,NDUFS3为泛醌氧化还原酶核心亚基S3,SDHB为琥珀酸脱氢酶复合铁硫亚基B,ATP5D为腺嘌呤核苷三磷酸合成酶 δ 亚基,UQCRC2为泛醌细胞色素C还原酶核心蛋白2,S100A8/A9为S100钙结合蛋白A8/A9复合物,GAPDH为甘油醛-3-磷酸脱氢酶。

图9 人参-三七对缺氧/复氧HL-1心肌细胞线粒体呼吸链酶复合物相关蛋白及S100A8/A9蛋白表达情况的影响

消耗。再灌注时,线粒体呼吸链酶复合物I释放ROS,ROS会造成心磷脂损伤,这将导致电子传输链的电子泄露增加,以致损伤更加严重,最终导致线粒体呼吸链酶复合物I、III的活性受损,引发呼吸链功能障碍,影响线粒体能量代谢。其中,SDHB与能量之间亦有着密切的关系^[45-49]。因此,选择线粒体呼吸链酶复合物I亚基NDUFS3与NDUFA9,线粒体呼吸链酶复合物II亚基SDHB,线粒体呼吸链酶复合物III亚基UQCRC2,以及ATP合成的重要组成部分ATP5D作为检测与线粒体能量代谢相关的部分蛋白。结果发现,与正常组比较,模型组线粒体呼吸链酶复合物相关蛋白的表达水平均显著减少;与模型组比较,人参-三七低、中、高剂量组线粒体呼吸链酶复合物相关蛋白的表达水平明显提高。

钙结合蛋白S100A8和S100A9主要来源于中性粒细胞和巨噬细胞等免疫细胞,它们常以更具稳定性的异源二聚体S100A8/A9的形式存在^[50]。S100A8/A9在心血管系统中也发挥着重要作用,它参与了动脉粥样硬化性心脏病、心力衰竭及高血压等

多种心血管相关疾病的过程^[51-52]。而S100A8/A9也可能是加重心肌缺血/再灌注线粒体能量代谢障碍的因素。有研究发现,PCI后S100A8/A9的表达水平升高,并且在PCI后1d达到峰值,增加了氧化应激与炎症反应的发生以及心肌细胞的死亡,表明S100A8/A9是MIRI损伤中的早期关键因子,能够抑制线粒体功能,影响线粒体能量代谢^[53]。正常情况下HL-1心肌细胞也可以低水平表达S100A8和S100A9^[54],缺氧/复氧能够增加S100A8/A9的表达水平^[55-56]。本研究发现,人参-三七可以降低缺氧/复氧条件下S100A8/A9复合蛋白的表达水平,提示人参-三七缓解线粒体损伤可能是通过S100A8/A9实现的。

综上所述,人参-三七能提高心肌能量代谢水平,改善心肌线粒体呼吸功能,保护线粒体复合物的活性,进而减轻心肌细胞凋亡和心肌缺血再灌注损伤,其机制可能与S100A8/A9介导的线粒体功能相关。但人参-三七如何调控S100A8/A9改善线粒体能量代谢的具体作用机制尚不清楚,有待进一步的研究与探索。

[参考文献]

- [1] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2022概要[J]. 中国循环杂志, 2023, 38(6): 583-612.
- [2] BRADLEY C, BERRY C. Definition and epidemiology of coronary microvascular disease [J]. *J Nucl Cardiol*, 2022, 29(4): 1763-1775.
- [3] LI C Y, YANG P, JIANG Y L, et al. Ginsenoside Rb1 attenuates cardiomyocyte apoptosis induced by myocardial ischemia reperfusion injury through mTOR signal pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125: 109913.
- [4] HAUSENLOY D J, BOTKER H E, ENGSTROM T, et al. Targeting reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: trials and tribulations [J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(13): 935-941.
- [5] 陈景瑞, 魏静, 施洋, 等. 心肌缺血再灌注与线粒体功能障碍研究进展 [J]. 中国临床药理学杂志, 2015, 31(18): 1886-1888.
- [6] KULEK A R, ANZELL A, WIDER J M, et al. Mitochondrial quality control: role in cardiac models of lethal ischemia-reperfusion injury [J]. *Cells*, 2020, 9(1): 214.
- [7] 童英, 段小花, 杨丽萍, 等. 线粒体功能障碍在心肌缺血再灌注损伤发病中的作用及靶向治疗研究进展 [J]. 山东医药, 2020, 60(21): 103-107.
- [8] 李力, 王振兴, 王飞. 毒邪所致心系疾病的病机初探 [J]. 天津中医药, 2017, 34(10): 683-685.
- [9] 郑玉群, 曹瑾. 人参心血管药理研究进展 [J]. 现代应用药学, 1989, 6(4): 43-46.
- [10] 涂学君. 人参的心血管作用药理学研究进展 [J]. 北方药学, 2016, 13(5): 117-118.
- [11] LIU J J, WANG Y T, QIU L, et al. Saponins of Panax notoginseng: chemistry, cellular targets and therapeutic opportunities in cardiovascular diseases [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2014, 23(4): 523-539.
- [12] 姜宝娟. 三七用于心血管疾病患者治疗中的临床效果 [J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2018, 6(13): 163-166.
- [13] 段兴林, 王剑钊, 段富津. 国医大师段富津治疗胸痹心痛气虚血瘀证用药规律挖掘 [J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(10): 1161-1164.
- [14] 蔡诗川. 岳氏人参三七琥珀散治疗胸痹心痛60例 [J]. 浙江中医杂志, 2004, 49(11): 15.
- [15] 侯信铮, 范吉林, 齐璐瑶, 等. 基于网络药理学探讨人参三七药对抗动脉粥样硬化的作用机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(4): 540-545.
- [16] 霍记平, 黄凯, 李新刚, 等. 人参皂苷对心血管疾病的药理作用和药代动力学特征 [J]. 药品评价, 2014, 11(18): 11-15.
- [17] CHEN J J, HUANG Q X, LI J, et al. Panax ginseng against myocardial ischemia/reperfusion injury: a review of preclinical evidence and potential mechanisms [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 300: 115715.
- [18] 宁冰冰, 陈瑜, 张腾. 三七及其主要皂苷组分在心血管疾病中的作用研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(10): 126-129.
- [19] 杜雪君, 雷燕. 人参三七组方对大鼠缺血心肌 Ras 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 214-218.
- [20] WANG F, ROH Y S. Mitochondrial connection to ginsenosides [J]. *Arch Pharm Res*, 2020, 43(10): 1031-1045.
- [21] 杨子平, 包怡敏. 三七总皂苷对线粒体调控作用的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 870-874.
- [22] 黄清霞, 高嵩, 赵大庆, 等. 人参调控线粒体稳态抗心肌缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(8): 4584-4588.
- [23] 王丽红, 韩勇, 王超海, 等. 三七总皂苷预处理通过激活 HIF-1 α /BNIP3 线粒体自噬信号通路减少心肌细胞 H/R 损伤的机制研究 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(35): 15-19.
- [24] 王飘. 三七皂苷 R1 通过维持线粒体稳态机制减轻 H9c2 细胞缺氧/复氧损伤 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [25] 吕景山. 施今墨对药 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2015: 124-126.
- [26] AMBROSE L J, ABD-JAMIL A H, GOMES R S, et al. Investigating mitochondrial metabolism in contracting HL-1 cardiomyocytes following hypoxia and pharmacological HIF activation identifies HIF-dependent and independent mechanisms of regulation [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2014, 19(6): 574-585.
- [27] VELOTTA J B, KIMURA N, CHANG S H, et al. α B-crystallin improves murine cardiac function and attenuates apoptosis in human endothelial cells exposed to ischemia-reperfusion [J]. *Ann Thorac Surg*, 2011, 91(6): 1907-1913.
- [28] MINATO H, HISATOME I, KURATA Y, et al. Pretreatment with cilnidipine attenuates hypoxia/reoxygenation injury in HL-1 cardiomyocytes through enhanced NO production and action potential shortening [J]. *Hypertens Res*, 2020, 43(5): 380-388.
- [29] WANG S Y, SANG J W, DING W, et al. The cytoprotection of small intestinal submucosa-derived gel in

- HL-1 cells during hypoxia/reoxygenation-induced injury [J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2019, 13 (8) : 1346-1361.
- [30] 李海啸, 闫磊. 《玉机微义》胸痹虚证探析[J]. *陕西中医*, 2021, 42(10):1439-1441.
- [31] 张文高. 体外循环心内直视手术心肌缺血再灌注损伤中医探讨与临床实践[J]. *山东中医药大学学报*, 2006, 30(1):3-5.
- [32] 谢连娣, 刘洋, 周琨, 等. 心肌缺血再灌注损伤的中医病机浅识[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(9):3139-3141.
- [33] LEI Y, CHEN K J. Effect of yuxintong(愈心痛) capsule on serum creatine phosphokinase activity and plasma endothelin concentration [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 1996(1):60-63.
- [34] 李淑英, 李慧, 倪娟. 氢气对心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(15):2618-2621.
- [35] 王盼盼, 杨赞, 刘冬兰, 等. 槲皮素对心肌缺血后线粒体能量代谢功能的影响[J]. *中国药房*, 2024, 35(4):401-406.
- [36] 曹蛟, 刘建和, 张杼惠, 等. 柴胡三参胶囊调控 HIF-1 α /BNIP3/NIX 介导的线粒体自噬通路减轻心肌缺血再灌注损伤作用的研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(3):993-1001.
- [37] 贺嘉琪, 王海萍. 心肌细胞氧化应激作用及抗氧化方法研究进展[J]. *四川医学*, 2024, 45(2):203-206.
- [38] 奚望. 线粒体功能障碍介导内质网应激在心肌缺血再灌注损伤中对心肌细胞的功能影响及机制研究[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2019.
- [39] GALKIN A, ABRAMOV A Y, FRAKICH N, et al. Lack of oxygen deactivates mitochondrial complex I: implications for ischemic injury? [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (52):36055-36061.
- [40] ANSARI F, YOVAL-SÁNCHEZ B, NIATSETSKAYA Z, et al. Quantification of NADH:ubiquinone oxidoreductase (complex I) content in biological samples [J]. *J Biol Chem*, 2021, 297(4):101204.
- [41] SCHLEGEL A, MULLER X, MUELLER M, et al. Hypothermic oxygenated perfusion protects from mitochondrial injury before liver transplantation [J]. *EBioMedicine*, 2020, 60:103014.
- [42] STEGEMANN J, MINOR T. Energy charge restoration, mitochondrial protection and reversal of preservation induced liver injury by hypothermic oxygenation prior to reperfusion [J]. *Cryobiology*, 2009, 58(3):331-336.
- [43] WESTERKAMP A C, KARIMIAN N, MATTON A P M, et al. Oxygenated hypothermic machine perfusion after static cold storage improves hepatobiliary function of extended criteria donor livers [J]. *Transplantation*, 2016, 100(4):825-835.
- [44] STEPANOVA A, SHURUBOR Y, VALSECCHI F, et al. Differential susceptibility of mitochondrial complex II to inhibition by oxaloacetate in brain and heart [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(9):1561-1568.
- [45] DUFOUR S, ROUSSE N, CANIONI P, et al. Top-down control analysis of temperature effect on oxidative phosphorylation [J]. *Biochem J*, 1996, 314(Pt 3):743-751.
- [46] SCHLEGEL A, MULLER X, DUTKOWSKI P. Hypothermic liver perfusion [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2017, 22(6):563-570.
- [47] PARADIES G, PETROSILLO G, PISTOLESE M, et al. Decrease in mitochondrial complex I activity in ischemic/reperfused rat heart: involvement of reactive oxygen species and cardiolipin [J]. *Circ Res*, 2004, 94(1):53-59.
- [48] PANCONESI R, WIDMER J, CARVALHO M F, et al. Mitochondria and ischemia reperfusion injury [J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2022, 27(5):434-445.
- [49] 柴瑞兰. 超低温保存对猪精子 DLD 和 SDHB 蛋白功能的影响[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2022.
- [50] WANG S, SONG R, WANG Z, et al. S100A8/A9 in inflammation [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1298.
- [51] MA L P, HAUGEN E, IKEMOTO M, et al. S100A8/A9 complex as a new biomarker in prediction of mortality in elderly patients with severe heart failure [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 155(1):26-32.
- [52] CROCE K. S100A8/A9 complex: more than just a biomarker of cardiovascular risk? [J]. *Circ J*, 2010, 74(4):626-627.
- [53] LI Y L, CHEN B Y, YANG X Y, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2019, 140(9):751-764.
- [54] BOYD J H, KAN B, ROBERTS H, et al. S100A8 and S100A9 mediate endotoxin-induced cardiomyocyte dysfunction via the receptor for advanced glycation end products [J]. *Circ Res*, 2008, 102(10):1239-1246.
- [55] 单会艳, 俞艳华, 赵瑞彪. miR-206-3p 靶向调控 S100A9 对缺氧/复氧诱导的心肌细胞损伤的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(23):4066-4071, 4076.
- [56] 郑学鸥. S100A8/A9 在小鼠急性心肌梗死和缺血再灌注模型中的表达及功能研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2012.

◆ 论著 ◆ 中药研究

藏药五脉绿绒蒿不同组织部位4种成分与 化学元素质量分数比较及相关性分析

刘红燕¹, 郑晓华¹, 张 美², 徐智玮³, 徐立军⁴, 格桑文灯⁵, 米玛潘多⁴

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 四川省中医药科学院, 四川 成都 610041;
3. 青海省中医院, 青海 西宁 810099; 4. 西藏藏医药大学, 西藏 拉萨 850000;
5. 上海交通大学, 上海 200240)

[摘要] 目的: 探究五脉绿绒蒿植株中多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素与化学元素在不同组织部位的分布, 并研究上述4种成分与化学元素的关系。方法: 以藏药五脉绿绒蒿盛花期的根、茎、叶、花瓣为材料, 采用比色法和电感耦合等离子体质谱法测定4种成分、化学元素质量分数, 讨论其分布特征, 通过岭回归与曲线回归构建4种成分与化学元素之间的线性回归方程。结果: 多酚和类黄酮在花瓣中质量分数最高, Fe、Zn、Mn、Ca、Mg、Cu、B的质量分数在花瓣中占绝对优势, 重金属元素Se、Sr、Cd、Sb、Cr、Ba和Pb在各组织部位中均未被检出; 多酚与类黄酮质量分数均与Cu、Fe、Zn、Mn、Ca、Mg、B质量分数显著正相关, 类胡萝卜素与B的质量分数显著正相关, 叶绿素与Ca的质量分数显著负相关, 推测化学元素可能参与了4种成分合成; 多酚与类黄酮岭回归拟合方程为: $Y_{\text{多酚}} = -14.523 + 1.042X_{\text{Cu}} + 0.002X_{\text{Fe}} + 0.003X_{\text{Zn}} + 0.007X_{\text{Mn}} + 0.002X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.295X_{\text{B}}$, $Y_{\text{类黄酮}} = -10.833 + 0.001X_{\text{Fe}} + 0.375X_{\text{B}} - 0.001X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.004X_{\text{Mn}} + 0.001X_{\text{Zn}} + 1.29X_{\text{Cu}}$; 类胡萝卜素与叶绿素曲线回归方程为: $Y_{\text{类胡萝卜素}} = -0.538 + 0.128X_{\text{B}} - 0.004X_{\text{B}}^2$, $Y_{\text{叶绿素}} = 11.834 - 0.01X_{\text{Ca}}$ 。结论: 本研究通过系统表征了多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素与化学元素在藏药五脉绿绒蒿根、茎、叶、花瓣中的空间分布, 结合多元统计分析构建了4种成分积累与化学元素质量分数的线性回归方程, 将为五脉绿绒蒿资源开发利用研究提供数据支撑, 同时也为药用植物活性成分合成研究提供一种新的思路和方法。

[关键词] 五脉绿绒蒿; 多酚; 类黄酮; 类胡萝卜素; 叶绿素; 化学元素; 质量分数; 线性回归

[中图分类号] R282.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0493-10

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.014

Comparison and Correlation Analysis of Mass Fractions of Four Components and Chemical Elements in Different Tissues of Tibetan Medicine *Meconopsis Quintuplinervia* Regel.

LIU Hongyan¹, ZHENG Xiaohua¹, ZHANG Mei², XU Zhiwei³, XU Lijun⁴, Gesangwendeng⁵, Mimapanduo⁴

[收稿日期] 2024-10-29

[基金项目] 西藏藏医药大学科研创新团队项目(编号:KYTD2303); 西藏藏医药大学委托合作项目(编号:JKCY2023074); 西藏藏医药大学2024年度博士点建设项目藏药生药学研究(编号:BSDJS-XKJS-24-05)

[作者简介] 刘红燕, 药学博士, 教授, 主要从事中药资源与质量控制研究。

[通信作者] 米玛潘多, 教授, 主要从事藏药、中药植物资源研究。邮箱: pentokmy@163.com。

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Sichuan Academy of Traditional Chinese Medicine, Chengdou 610041, China; 3. Qinghai Hospital of Traditional Chinese

Medicine, Xining 810099, China; 4. University of Tibetan Medicine, Lhasa 850000, China; 5. Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China)

Abstract Objective: To explore the distribution of polyphenols, flavonoids, carotenoids, chlorophyll, and chemical elements in different tissues of *Meconopsis quintuplinervia* Regel., and to study the relationship between the above four components and chemical elements. **Methods:** The roots, stems, leaves and petals of *Meconopsis quintuplinervia* Regel. at the full - bloom stage were used as materials. The mass fractions of four components and chemical elements were determined by colorimetry and inductively coupled plasma mass spectrometry. Their distribution characteristics were discussed, and the linear regression equations between the four components and chemical elements were constructed by ridge regression and curve regression. **Results:** The mass fractions of polyphenols, and flavonoids were the highest in petals. The mass fractions of Fe, Zn, Mn, Ca, Mg, Cu, and B were absolutely dominant in petals. Heavy metal elements such as Se, Sr, Cd, Sb, Cr, Ba, and Pb were not detected in all tissue parts. The mass fractions of polyphenols, and flavonoids were significantly positively correlated with the mass fractions of Cu, Fe, Zn, Mn, Ca, Mg, and B. The mass fraction of carotenoids was significantly positively correlated with that of B, and the mass fraction of chlorophyll was significantly negatively correlated with that of Ca. It is speculated that chemical elements may be involved in the synthesis of the four pigment components. The ridge regression fitting equations for polyphenols and flavonoids were: $Y_{\text{polyphenols}} = -14.523 + 1.042X_{\text{Cu}} + 0.002X_{\text{Fe}} + 0.003X_{\text{Zn}} + 0.007X_{\text{Mn}} + 0.002X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.295X_{\text{B}}$, $Y_{\text{flavonoids}} = -10.833 + 0.001X_{\text{Fe}} + 0.375X_{\text{B}} - 0.001X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.004X_{\text{Mn}} + 0.001X_{\text{Zn}} + 1.29X_{\text{Cu}}$. The curve regression equations for carotenoids and chlorophyll were: $Y_{\text{carotenoids}} = -0.538 + 0.128X_{\text{B}} - 0.004X_{\text{B}}^2$, $Y_{\text{chlorophyll}} = 11.834 - 0.01X_{\text{Ca}}$. **Conclusions:** In this study, the spatial distribution of polyphenols, flavonoids, carotenoids, chlorophyll components and chemical elements in the roots, stems, leaves and petals of the Tibetan medicine *Meconopsis quintuplinervia* Regel. was systematically characterized, and the linear regression equations between the accumulation of the four pigments and the mass fractions of chemical elements were constructed by multivariate statistical analysis, which will provide data support for the research on the development and resource utilization of *Meconopsis quintuplinervia* Regel., and also provide a new idea and method for the research on the synthesis of active components in medicinal plants.

Keywords *Meconopsis quintuplinervia* Regel.; polyphenols; flavonoids; carotenoids; chlorophyll; chemical element; mass fraction comparison; linear regression

绿绒蒿是罂粟科、绿绒蒿属植物的统称,又名喜马拉雅罂粟、蓝罂粟,是罂粟科一年或多年生草本植物,因全株披绒毛或刚毛而得名^[1-2]。该属是青藏高原上典型的世居植物,极端寒冷和恶劣的生长环境造就了其独特的功效,自古以来就是我国藏医所用“欧贝”“吾巴拉”的主要植物来源^[1-3]。目前,作为藏药使用的绿绒蒿属植物有近20种^[1],五脉绿绒蒿(*Meconopsis quintuplinervia* Regel.)是其中的代表性品种,也是《藏药志》中“吾巴拉”的正品植物来源,以干燥全草入药,具有清热解毒、利尿止痛等功效^[4],

目前已被应用于30多个藏药处方中,可治疗肝炎、肺炎、胆囊炎、胃溃疡等疾病^[5-7]。现代药理研究显示,五脉绿绒蒿具有明显降酶保肝、抗肝纤维化、抗炎、抗氧化等活性,其发挥药效的主要物质基础是黄酮及多酚类成分^[8-10]。目前,围绕五脉绿绒蒿黄酮、多酚类化合物的研究主要集中在成分鉴定与提取工艺富集方面,关于其在植物体内空间分布方面的研究尚未见报道。

化学元素在药材中质量分数虽低,但却是其药效物质基础的重要组成部分,一方面通过参与血红

蛋白、细胞色素和酶的生物合成发挥药理作用^[11],另一方面作为环境胁迫因子通过激活植物体内防御系统直接或间接参与次生代谢产物的合成与积累^[12-13]。对猪苓^[14]、白及^[15]、全缘叶绿绒蒿^[16]、小红蒜^[17]等的研究显示,中药药效成分与化学元素质量分数或比值密切相关,且药效是化学成分与化学元素相互作用的结果。如对百香果^[18]不同组织抗氧化活性及矿质元素差异分析结果显示,Mg、P能促进百香果活性物质多酚、总黄酮的积累,且对清除1,1-二苯基-2-三硝基苯肼自由基(DPPH·)有一定协同作用。然而迄今为止,关于五脉绿绒蒿植株体内黄酮、多酚等活性成分积累与化学元素质量分数之间的研究尚未见报道。

本研究以藏药五脉绿绒蒿盛花期植物为研究对象,采用比色法与电感耦合等离子体质谱法测定其根、茎、叶、花瓣中多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素4种成分和14种化学元素的质量分数,分析其在植物体内的空间分布特征;并对其相关性进行分析,在

此基础上通过岭回归和曲线回归模型建立4种成分与化学元素质量分数间的线性回归方程,探讨化学元素质量分数与活性成分合成积累的关系,为进一步深化藏药五脉绿绒蒿色素类成分合成认知及其不同药用部位资源开发利用提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验材料

实验用植株材料于2022年6月采集于四川省阿坝州马尔康市梭磨乡鹧鸪山(东经102°39'11",北纬31°55'14",海拔3491.6 m),经四川省中医药科学院张美研究员鉴定为罂粟科植物五脉绿绒蒿(*Meconopsis quintuplinervia* Regel.)。采集同一生境下长势一致且盛花期的植株,阴干备用。见图1。

多元素标准溶液(Mg、Mn、Fe、Cu、Zn、B、Se、Sr、Cd、Sb、Cr、Ba)100 μg/mL、单元素标准溶液(Ca、Pb)1000 μg/mL,均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心,硝酸为优级纯。

芦丁标准品(批号A05GB144263)由上海源叶生



注:A为野外植株形态,B为花形态,C为腊叶标本。

图1 五脉绿绒蒿植物与标本图

物科技有限公司提供,没食子酸标准品(批号C17D10C105977)由上海源叶生物科技有限公司提供。 NaNO_2 、 AlNO_3 、 NaOH 、Folin-酚试剂等均为分析纯,购自北京华科盛精细化工产品贸易有限公司。

1.2 仪器

7800型电感耦合等离子体质谱仪(安捷伦科技有限公司);MARS 6 CLASSIC微波消解仪(美国培安公司);Milli-Q纯水系统(美国密理博公司);UV-6100型分光光度计(上海美谱达仪器有限公司)。

1.3 多酚质量分数测定

采用福林酚比色法,以没食子酸为对照品测定样品中多酚质量分数(mg/g)。参照文献^[19]方法,稍微修改,对照品溶液、样品溶液质量浓度分别为0.824 5 mg/mL和2.000 0 mg/mL,平行测定5次。

1.4 类黄酮质量分数测定

采用 NaNO_2 - AlNO_3 比色法,以芦丁为对照品测定样品中总黄酮质量分数(mg/g)。参照文献^[20]方法,稍微修改,对照品和样品溶液质量浓度为25.0 mg/mL和20.0 mg/mL,平行测定5次。

1.5 类胡萝卜素、叶绿素质量分数测定

采用比色法测定样品溶液中类胡萝卜素、叶绿素浓度分数。参照文献^[16]方法,以95%乙醇溶液为空白对照,分别测定95%乙醇提取溶液在665 nm、649 nm、470 nm处的吸光度值。通过公式 $C_a=13.95 \times A_{665}-6.88 \times A_{649}$ 、 $C_b=24.96 \times A_{649}-7.32 \times A_{665}$ 、 $C_{(C_x \cdot e)}=(1\ 000 \times A_{470}-2.05 \times C_a-114.8 \times C_b)/245$ 计算三种色素的浓度分数,其中 C_a 、 C_b 、 $C_{(C_x \cdot e)}$ 分别代表叶绿素a、b及类胡萝卜素的浓度分数, A_{665} 、 A_{649} 、 A_{470} 分别代表样品溶液在665、649、470 nm波长处的吸光度值,最后根据稀释倍数计算总质量分数(mg/g),分别平行测定5次。

1.6 化学元素质量分数测定

供试品溶液的制备:称取固体样品0.200 g于微波消解内罐中,精确至0.001 g,加入5 mL硝酸,加盖放置1 h,旋紧罐盖,微波消解程序为:5 min内,25~120 °C,保持5 min;5 min内,120~150 °C,保持10 min;5 min内,150~190 °C,消解20 min。冷却后取出,缓慢打开罐盖排气,用少量水冲洗内盖,将消解罐置于控温电热板上,100 °C加热30 min,加水定容至50 mL,

混匀备用,同时做空白试验。

电感耦合等离子体质谱工作条件:射频功率1 500 W,等离子体气流量15 L/min,辅助气体积流量0.40 L/min,载气体积流量0.80 L/min,采样深度10 mm,雾化室温度2 °C,泵转速0.3转/秒,重复次数3次。

线性关系考察:以标准质量浓度为横坐标(X),峰值信号值与内标中参考峰值响应值的比值为纵坐标(Y),绘制标准曲线。

精密度考察:取混合标准溶液,连续进样6次测定,计算各元素浓度的变异系数(RSD)。结果表明,RSD为1.48%~4.77%,表明仪器精密度良好。

稳定性考察:取根部位的同一供试品溶液于0 h、4 h、8 h、12 h、16 h、20 h、24 h进样,计算供试品中各待测元素的质量分数及其RSD。结果表明,样品中未检出Se、Cd、Sb、Cr、Ba、Pb,其他元素质量分数的RSD为1.23%~4.95%,表明供试品溶液在24 h内稳定性良好。

重复性考察:取根部位的同一供试品样品6份,按供试品溶液制备方法制备样品,计算供试品中待测元素的质量分数及RSD。结果表明,样品中未检出Se、Cd、Sb、Cr、Ba、Pb,其他元素质量分数的RSD值均小于4.74%,表明方法重复性良好。

加样回收率考察:取已知质量分数的根部样品各6份,精密称定,加入一定量的各元素标准溶液,按供试品溶液制备方法制备样品,按分析测试条件进行分析测试,计算加样回收率及RSD。结果表明,样品中未检出Se、Sr、Cd、Sb、Cr、Ba、Pb,其他7种待测元素平均回收率为91.87%~108.55%,RSD为1.27%~4.22%,表明此方法的回收率良好。

样品质量分数:分别取各批次样品3份,按供试品溶液制备方法制备样品,按电感耦合等离子体质谱工作条件测定各待测元素质量分数。

1.7 数据处理

采用IBM SPSS Statistics 27统计软件对多酚、类黄酮及化学元素质量分数数据进行处理,以 $\bar{x} \pm s$ 形式表示,样品组间差异采用方差分析;变量相关性分析采用Person双尾检验,回归分析采用逐步或输入回归策略,岭回归和曲线回归采用SPSSAU软

件分析。

2 结果与分析

2.1 多酚、类黄酮、类胡萝卜素与叶绿素质量分数测定结果

盛花期五脉绿绒蒿根、茎、叶和花瓣中含有多酚、类黄酮、类胡萝卜素及叶绿素。其质量分数大小顺序:多酚为花瓣>叶>茎>根;类黄酮为花瓣>叶>根>茎;类胡萝卜素为叶>花瓣>茎>根;叶绿素为叶>茎>花瓣>根。统计分析结果显示,根、茎、叶、花瓣中4种成分质量分数差异有统计学意义($P<0.05$):花瓣中多酚与类黄酮质量分数最高,其质量分数均显著高于其他组织部位,根中多酚质量分数最低,茎中类黄酮质量分数最低;叶中类胡萝卜素与叶绿素质量分数最高,其质量分数均显著高于其他组织部位。见表1。

2.2 化学元素质量分数测定结果

14种化学元素的线性回归系数均不低于0.999,

表明各元素线性关系良好。见表2。

2.3 化学元素质量分数测定结果

7种化学元素在各组织部位中质量分数大小顺序:Ca为花瓣>根>茎>叶;Mg、Fe、B为花瓣>叶>茎>根;Mn、Cu为花瓣>叶>根>茎;Zn为花瓣>茎>根>叶。统计分析结果显示,7种化学元素质量分数在各组织部位间的差异具有统计学意义($P<0.05$),但均以花瓣中质量分数最高。14种化学元素中Se、Sr、Cd、Sb、Cr、Ba和Pb均未被检出。见表3。

2.4 根、茎、叶、花瓣中4种成分与化学元素质量分数相关性分析

五脉绿绒蒿中多酚、类黄酮的质量分数与Cu、Fe、Zn、Mn、Ca、Mg和B质量分数均呈显著正相关($P<0.05$ 或 $P<0.01$),相关系数均大于0.700;类胡萝卜素质量分数与B质量分数呈显著正相关($P<0.05$),相关系数为0.672;叶绿素质量分数与Ca质量分数呈显著负相关($P<0.05$),相关系数为-0.627。

表1 五脉绿绒蒿组织部位中多酚、类黄酮、类胡萝卜素与叶绿素质量分数比较($\bar{x}\pm s$)

样品部位	多酚/(mg/g)	类黄酮/(mg/g)	类胡萝卜素/(mg/g)	叶绿素/(mg/g)
根	1.523 ± 0.022 ^{#∅}	3.533 ± 0.067 ^{#∅}	0.006 ± 0.000 ^{#∅}	0.022 ± 0.000 ^{#∅}
茎	2.480 ± 0.014 ^{△∅}	2.576 ± 0.023 ^{△∅}	0.032 ± 0.000 ^{△∅}	0.424 ± 0.010 ^{△#∅}
叶	15.983 ± 0.032 ^{△#∅}	11.376 ± 0.018 ^{△#∅}	0.517 ± 0.001 ^{△#∅}	5.230 ± 0.015 ^{△#∅}
花瓣	38.546 ± 0.689 ^{△**}	29.971 ± 0.598 ^{△**}	0.322 ± 0.002 ^{△**}	0.388 ± 0.004 ^{△**}

注:采用Duncan's multiple range test方法分析样品间各指标差异,与根部位中质量分数比较,[△] $P<0.05$;与茎部位中质量分数比较,[#] $P<0.05$;与叶部位中质量分数比较,^{*} $P<0.05$;与花瓣部位中质量分数比较,[∅] $P<0.05$ 。

表2 五脉绿绒蒿中14种化学元素线性关系

化学元素	线性方程	线性范围/($\mu\text{g/mL}$)	相关系数	检出限/($\mu\text{g/mL}$)
B	$Y=0.118X+0.001$	0~19.812	0.999	11.210
Mg	$Y=2.600X+0.008$	0~19.816	0.999	1.275
Ca	$Y=0.094X$	0~19.504	1.000	16.480
Mn	$Y=16.004X+0.002$	0~21.292	1.000	0.178
Fe	$Y=11.349X+0.013$	0~19.700	0.999	0.639
Cu	$Y=23.386X+0.003$	0~19.836	0.999	0.186
Zn	$Y=5.952X+0.005$	0~19.860	0.999	1.621
Se	$Y=0.775X$	0~19.940	0.999	0.006
Sr	$Y=62.094X+0.004$	0~21.548	1.000	0.141
Cd	$Y=0.635X$	0~19.556	1.000	0.000
Sb	$Y=2.559X$	0~19.680	0.999	0.244
Cr	$Y=11.098X+0.001$	0~19.708	0.999	0.045
Ba	$Y=0.881X$	0~19.636	0.999	0.263
Pb	$Y=2.839X$	0~20.084	0.999	0.133

见表4。

2.5 根、茎、叶、花瓣中化学元素间多重共线性诊断

多元线性回归模型中,自变量之间常存在线性相关现象,即多重共线性。多重共线性检验可采用相关分析查看两两变量之间的相关系数,或通过计算方差膨胀因子(VIF)进行诊断。本文将通过相关系数法和VIF计算法分别对7种化学元素之间的共线性进行诊断。

相关性分析结果显示:7种化学元素相关系数均较大且接近1(除B与Ca相关系数为0.676外,其余均在0.7以上且显著相关),说明7种化学元素间相关性较强,可以初步认为其存在多重共线性问题。见表5。

考虑到2个因变量(多酚与类黄酮)与7个自变量(Cu、Fe、Zn、Mn、Ca、Mg和B)均为连续数值变量,

本研究采用线性回归分析考察7个自变量之间的多重共线性,即将与多酚、类黄酮显著相关的各自变量通过“步进”回归策略纳入模型;将与类胡萝卜素、叶绿素显著相关B、Ca通过“输入”回归策略纳入模型。

分析结果显示:多酚与化学元素质量分数共拟合出3个方程,方程1中Mn元素的VIF虽小于10,但拟合变量太少,方程2、3中变量膨胀因子均高于10,认为变量间存在多重共线性问题;类黄酮与化学元素仅拟合出带一个Mg元素变量的方程,其他被排除变量(Ca除外)的VIF均高于10,由此判断多酚与类黄酮拟合方程的自变量间存在较强共线性,不能采用常规线性回归或最小二乘回归分析,本研究借助SPSSAU软件进行岭回归分析。类胡萝卜素与B、叶绿素与Ca回归模型VIF小于10,但调整回归系数值较低,分别为0.397、0.332,认为方程拟合度较差,所

表3 五脉绿绒蒿组织部位中化学元素质量分数测定结果($\bar{x} \pm s$)

样品	化学元素质量分数/($\mu\text{g/g}$)			
	根	茎	叶	花瓣
Mg	865.904 ± 9.749 ^{#*∅}	954.505 ± 44.831 ^{△*∅}	1 876.844 ± 26.375 ^{△#∅}	4 251.500 ± 21.996 ^{△#*}
Ca	1 877.246 ± 54.812 ^{#*∅}	1 553.286 ± 10.903 ^{△*∅}	786.812 ± 10.854 ^{△#∅}	3 687.465 ± 61.288 ^{△#*}
Mn	125.809 ± 5.877 ^{#*∅}	98.785 ± 11.645 ^{△*∅}	154.798 ± 12.878 ^{△#∅}	891.576 ± 5.667 ^{△#*}
Fe	318.203 ± 21.962 ^{#*∅}	337.249 ± 27.591 ^{△*∅}	376.883 ± 13.951 ^{△#∅}	2765.501 ± 54.937 ^{△#*}
Cu	8.892 ± 1.617 ^{#*∅}	8.321 ± 2.914 ^{△*∅}	9.057 ± 1.962 ^{△#∅}	12.779 ± 2.007 ^{△#*}
Zn	122.816 ± 19.318 ^{#*∅}	143.821 ± 5.555 ^{△*∅}	89.693 ± 12.732 ^{△#∅}	2126.503 ± 5.907 ^{△#*}
B	4.659 ± 0.252 ^{#*∅}	5.552 ± 2.134 ^{△*∅}	13.759 ± 1.474 ^{△#∅}	24.843 ± 4.737 ^{△#*}
Se	-	-	-	-
Sr	-	-	-	-
Cd	-	-	-	-
Sb	-	-	-	-
Cr	-	-	-	-
Ba	-	-	-	-
Pb	-	-	-	-

注:采用Duncan's multiple range test方法分析,与根中质量分数比较,[△] $P < 0.05$;茎中质量分数比较,[#] $P < 0.05$;与叶中质量分数比较,^{*} $P < 0.05$;与花瓣中质量分数比较,[∅] $P < 0.05$ 。

表4 五脉绿绒蒿中4种成分与化学元素质量分数之间的相关系数

成分名称	Cu	Fe	Zn	Mn	Ca	Mg	B
多酚	0.986 ^{**}	0.996 [*]	0.992 [*]	0.997 [*]	0.883 ^{**}	0.983 ^{**}	0.941 ^{**}
类黄酮	0.988 ^{**}	0.952 ^{**}	0.940 ^{**}	0.963 ^{**}	0.768 ^{**}	0.998 ^{**}	0.990 ^{**}
类胡萝卜素	0.451	0.300	0.262	0.329	-0.086	0.547	0.672 [*]
叶绿素	-0.120	-0.284	-0.322	-0.255	-0.627 [*]	-0.014	0.144

注:^{**}在0.01水平(双侧)上显著相关,^{*}在0.05水平(双侧)上显著相关。

以也不采用线性回归,本研究采用非线性回归进行分析。见表6。

2.6 4种成分与化学元素质量分数岭回归分析

岭回归的原理较为复杂,简单来说就是在拟合模型中引入一个有偏常数(通常称为岭参数 k 值),并以此为代价减少拟合模型的方差,使新拟合模型在测试数据中的表现更好。采用SPSSAU软件方差扩大因子法,计算出多酚、类黄酮与化学元素岭回归模型的 k 值分别为0.099和0.127。岭回归结果见图2

与表7。

由表7可知,多酚、类黄酮与化学元素岭回归方差分析 P 值均为0.001,表明模型均有统计学意义;两个回归方程的调整回归系数分别为0.995、0.987,表明模型分别能解释因变量99.5%、98.7%的变化,拟合度良好;拟合方程分别为 $Y_{\text{多酚}} = -14.523 + 1.042X_{\text{Cu}} + 0.002X_{\text{Fe}} + 0.003X_{\text{Zn}} + 0.007X_{\text{Mn}} + 0.002X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.295X_{\text{B}}$, $Y_{\text{类黄酮}} = -10.833 + 0.001X_{\text{Fe}} + 0.375X_{\text{B}} - 0.001X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.004X_{\text{Mn}} + 0.001X_{\text{Zn}} + 1.29X_{\text{Cu}}$ 。类胡萝卜素与

表5 五脉绿绒蒿化学元素相关性分析

金属元素	Cu	Fe	Zn	Mn	Ca	Mg	B
Cu	1						
Fe	0.977**	1					
Zn	0.969**	0.999**	1				
Mn	0.986**	0.999**	0.997**	1			
Ca	0.849**	0.921**	0.934**	0.911**	1		
Mg	0.985**	0.963**	0.951**	0.970**	0.783**	1	
B	0.955**	0.908**	0.891**	0.919**	0.676*	0.987**	1

注:* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

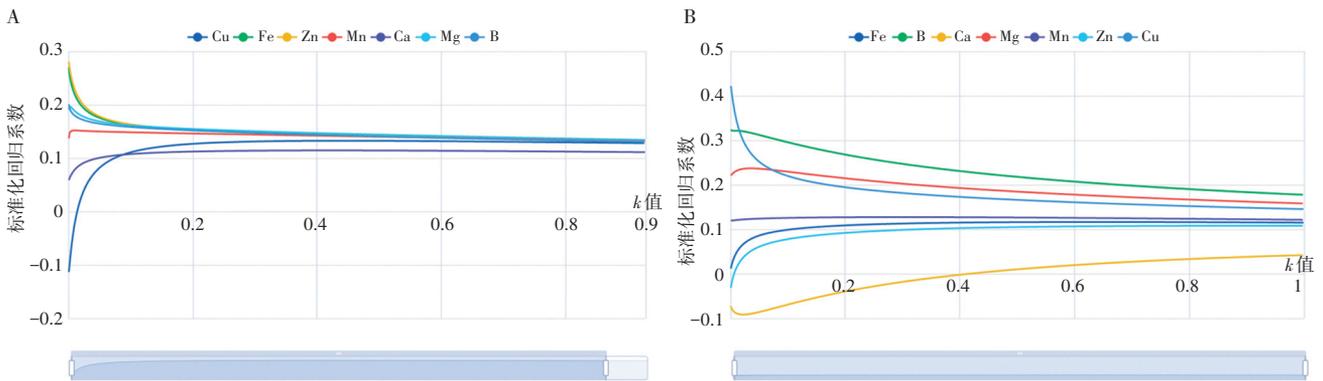
表6 五脉绿绒蒿中4种成分与化学元素线性回归结果

因变量	模型	常量与变量	非标准化回归系数	标准差	标准化系数	t 值	P 值	容差	方差膨胀因子	回归系数	调整回归系数	F 值	
多酚	1	常量	-2.512	0.499		-5.028	0.001			0.994	0.994	1 797.585 ($P < 0.001$)	
		Mn	0.046	0.001	0.997	42.398	0.001	1.000	1.000				
	2	常量	-4.606	0.513		-8.974	0.001			0.998	0.998	2 932.640 ($P < 0.001$)	
		Mn	0.034	0.002	0.746	13.935	0.001	0.059	16.821				
	3	Mg	常量	0.003	0.001	0.259	4.847	0.001	0.059	16.821	1.000	1.000	819 117.129 ($P < 0.001$)
			常量	-4.654	0.025		-185.359	0.001					
Mn			-0.013	0.001	-0.279	-16.508	0.001	0.001	704.18				
类黄酮	1	常量	0.004	0	0.355	116.551	0.001	0.044	22.855	0.996	0.995	2 373.582 ($P < 0.001$)	
		Mg	0.014	0	0.933	61.294	0.001	0.002	569.479				
	排除的变量	Cu	常量	-3.755	0.383		-9.809	0.001	1.000		1.000	1.000	40.042
			Mg	0.008	0.000	0.998	48.719	0.001	1.000	1.000			
			Fe				1.305	0.224	0.029	34.272			
			Fe				-1.583	0.148	0.074	13.603			
1	Zn				-1.646	0.134	0.095	10.485	0.451	0.397			
					-1.05	0.321	0.059	16.821					
1	Ca				-1.072	0.312	0.387	2.585	1.000	0.393	0.332		
					1.449	0.181	0.025	40.042					
类胡萝卜素	1	常量	0.002	0.090		0.022	0.983						
叶绿素	1	B	0.018	0.006	0.672	2.869	0.017	1.000	1.000				
		常量	4.018	1.117		3.597	0.005						
		Ca	-0.001	0.000	-0.627	-2.544	0.029	1.000	1.000				

B、叶绿素与Ca元素质量分数采用曲线拟合,拟合方程方差分析的P值均为0.001,表明模型有统计学意义;两个回归方程的调整回归系数分别为0.992、0.980,表明模型分别能解释因变量99.2%、98.0%的变化,拟合度良好,拟合方程分别为 $Y_{\text{类胡萝卜素}} = -0.538 + 0.128X_B - 0.004X_B^2$, $Y_{\text{叶绿素}} = 11.834 - 0.01X_{Ca}$ 。

3 讨论

作为青藏高原上典型的高海拔植物,长期处在极端恶劣生态环境下的绿绒蒿属植物在自然选择和自身遗传变异作用下,会进化出特殊形态结构或形成特有生理生态机制以抵御恶劣气候条件对自身生长造成的不利影响^[21],如积累更多色素或产生更多次生代谢产物抵御紫外线辐射等^[22]。类胡萝卜素和



注:A为多酚与化学元素质量分数岭回归岭迹图,B为类黄酮与化学元素质量分数岭回归岭迹图

图2 五脉绿绒蒿多酚、类黄酮与化学元素岭迹图

表7 五脉绿绒蒿中多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素与化学元素岭回归模型结果

因变量	参数	非标准化回归系数	标准差	标准化系数	t值	P值	回归系数	调整回归系数	P值
多酚	常数	-14.523	1.449	-	-10.024	0.001	0.998	0.995	0.001
	Cu	1.042	0.152	0.118	6.868	0.002			
	Fe	0.002	0.000	0.159	20.160	0.001			
	Zn	0.003	0.000	0.159	16.663	0.001			
	Mn	0.007	0.000	0.148	38.073	0.001			
	Ca	0.002	0.000	0.109	5.566	0.005			
	Mg	0.002	0.000	0.159	16.293	0.001			
	B	0.295	0.030	0.156	10.009	0.001			
类黄酮	常数	-10.833	1.546	-	-7.008	0.002	0.995	0.987	0.001
	Fe	0.001	0.000	0.103	8.419				
	B	0.375	0.031	0.288	11.921				
	Ca	-0.001	0.000	-0.061	-2.003				
	Mg	0.002	0.000	0.225	14.938				
	Mn	0.004	0.000	0.126	21.029				
	Zn	0.001	0.000	0.083	5.609				
	Cu	1.290	0.162	0.211	7.965				
类胡萝卜素	常数	-0.538	0.022	-	-24.002	0.001	0.993	0.992	0.001
	B	0.128	0.004	4.868	31.110	0.128			
	B ²	-0.004	0.000	-4.260	-27.226	-0.004			
叶绿素	常数	11.834	0.472	-	25.084	0.001	0.984	0.980	0.001
	Ca	-0.010	0.000	-4.939	-20.453	0.029			

叶绿素是植物体内重要光合色素,其质量分数高低直接影响高山植物对强辐射的适应能力^[21,23];多酚和类黄酮是高山植物响应环境应激时产生的次生代谢产物,不仅对植物有保护作用,还具有抗癌、抗炎、提高机体免疫等生理功能^[23-25]。对全缘绿绒蒿^[16]、忍冬^[26]、刺葡萄^[27]等植物的研究显示,色素类成分在植物体内的积累和分布表现出器官特异性。本实验结果显示,五脉绿绒蒿根、茎、叶和花瓣中均含有多酚、类黄酮、类胡萝卜素及叶绿素,各组织部位中成分质量分数差异具有统计学意义。其中,类黄酮在花瓣中质量分数最高,在茎中质量分数最低;多酚在花瓣中质量分数最高,在根中质量分数最低;表明五脉绿绒蒿花瓣比其他部位在类黄酮和多酚资源获取方面具有更高潜在价值。关于五脉绿绒蒿的药用部位,《藏药志》^[4]中记载以全草入药,而《青海省藏药炮制规范》^[28]中则记载以花入药,该研究结果为五脉绿绒蒿药用部位开发研究提供了理论依据。

化学元素是药用植物活性成分的重要物质基础,如Mg、Fe、Zn、Mn等常作为有效成分的中心原子参与机体生理功能^[29],而Se、Sr、Cd等重金属元素的过量摄入或累积则会造成肝肾损伤或心血管类疾病^[30]。本研究结果发现,五脉绿绒蒿各组织部位中有益化学元素质量分数差异具有统计学意义,花瓣中质量分数占绝对优势;重金属元素Se、Sr、Cd、Sb、Cr、Ba和Pb在各组织部位中均未被检出,可见其作为药材使用具有一定安全性。

近年来,对桔梗^[12]、黄芪^[30]、三七^[31]、全缘绿绒蒿^[16]等药用植物的研究显示,化学元素通过介导植物体内关键酶基因从而调控参与药效成分的合成与积累,对药材品质形成有重要影响。本研究对五脉绿绒蒿各组织部位多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素与7种化学元素进行相关性分析得知,多酚与类黄酮均与Cu、Fe、Zn、Mn、Ca、Mg、B质量分数显著正相关,类胡萝卜素与B质量分数显著正相关,叶绿素与Ca质量分数显著负相关,由此可以认为7种化学元素与4种成分的合成积累关系密切,在此基础上拟以4种成分质量分数为因变量、化学元素质量分数为自变量进行回归分析。

回归分析需考虑多重共线性问题,即自变量之

间存在高度相关性,导致回归模型的系数估计不稳定和假设检验不可靠。本研究通过化学元素两两相关分析及线性回归共线性诊断发现,7种化学元素间存在高相关性,多酚与类黄酮回归模型存在多重共线性,故采用岭回归模型进行分析。岭回归于1962年首次被提出,是一种专用于共线性数据(一般VIF大于10)分析的有偏估计回归方法,对病态数据的修复和拟合具有较好效果。本实验多酚和类黄酮岭回归拟合方程分别为: $Y_{\text{多酚}} = -14.523 + 1.042X_{\text{Cu}} + 0.002X_{\text{Fe}} + 0.003X_{\text{Zn}} + 0.007X_{\text{Mn}} + 0.002X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.295X_{\text{B}}$, $Y_{\text{类黄酮}} = -10.833 + 0.001X_{\text{Fe}} + 0.375X_{\text{B}} - 0.001X_{\text{Ca}} + 0.002X_{\text{Mg}} + 0.004X_{\text{Mn}} + 0.001X_{\text{Zn}} + 1.29X_{\text{Cu}}$;类胡萝卜素与叶绿素曲线回归方程分别为: $Y_{\text{类胡萝卜素}} = -0.538 + 0.128X_{\text{B}} - 0.004X_{\text{B}}^2$, $Y_{\text{叶绿素}} = 11.834 - 0.01X_{\text{Ca}}$ 。

本研究系统表征了多酚、类黄酮、类胡萝卜素、叶绿素成分与化学元素在藏药五脉绿绒蒿多组织部位中的空间分布,结合多元统计分析构建了活性成分积累与化学元素质量分数的线性回归方程,可为五脉绿绒蒿药效作用关系及资源开发利用研究提供数据支撑,同时也将为药用植物活性成分病态数据回归分析研究提供一种新的思路和方法。

参考文献

- [1] 龚宇,周蕙祯,陈胡兰. 近十年绿绒蒿属药用植物的研究进展[J]. 中药材,2020,43(3):758-763.
- [2] 蔡宝坤,王英伟,唐中华. 基于数字标本探究绿绒蒿属植物花期的变化[J]. 广西植物,2022,42(3):373-383.
- [3] GUO Q, BAI R F, ZHAO B S, et al. An ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological review of the genus *Meconopsis* [J]. *Am J Chin Med*, 2016, 44(3):439-462.
- [4] 杨永昌. 藏药志[M]. 西宁:青海人民出版社,1991:55-60.
- [5] 中华人民共和国药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准·藏药[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:98.
- [6] 冯志舟. 绿绒蒿及其药用价值[J]. 云南林业,2004,25(5):24.
- [7] 于瑞雪,张玉佩,吴楠,等. 藏药五脉绿绒蒿总生物碱的抗炎作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2021,32(4):461-466.
- [8] 孔苑琳,张剑光,苏宏娜,等. UPLC-Q-Exactive-MS/MS

- 结合网络药理学分析五脉绿绒蒿的化学成分及其抗肝纤维化作用机制[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(22): 6097-6116.
- [9] 刘广义, 郇晶, 彭晓霞, 等. 大孔树脂富集纯化藏药五脉绿绒蒿总黄酮的工艺研究[J]. 中兽医医药杂志, 2019, 38(5): 13-18.
- [10] HE J S, HUANG B, BAN X Q, et al. In vitro and in vivo antioxidant activity of the ethanolic extract from *Meconopsis quintuplinervia*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 141(1): 104-110.
- [11] 马永青, 陈佩强, 耿楹, 等. 山药、大枣和三七中11种微量元素含量及健康风险[J]. 沈阳药科大学学报, 2023, 40(2): 151-157.
- [12] 孙雨默, 程林, 韩梅, 等. 不同产地桔梗皂苷生物合成与土壤元素关系的研究[J]. 中草药, 2022, 53(15): 4844-4852.
- [13] DONG J Z, WANG Y, WANG S H, et al. Selenium increases chlorogenic acid, chlorophyll and carotenoids of *Lycium chinense* leaves [J]. *J Sci Food Agric*, 2013, 93(2): 310-315.
- [14] 任丽丽, 赵志红, 杨洋, 等. 不同产地猪苓中药效组分与无机元素含量相关性研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(9): 49-53.
- [15] 张家春, 戚燕强, 韩见宇, 等. 不同龄白及块茎无机元素与药效成分分布特征及相关性研究[J]. 中药材, 2019, 42(2): 285-288.
- [16] 王富敏, 罗军, 陈晓涓, 等. 全缘叶绿绒蒿不同部位类黄酮及金属元素含量的分析[J/OL]. 分子植物育种, 2023: 1-20. (2023-05-09)[2024-07-21]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/detail.aspx?filename=FZZW20230508003&dbname=CJFD&dbcode=CJFQ>.
- [17] 李学玲, 李剑美, 赵芳, 等. 小红蒜的矿质元素和总黄酮测定及其抗氧化活性分析[J]. 新中医, 2020, 52(23): 7-11.
- [18] 冉露霞, 朱博, 王俊杰, 等. 百香果不同组织抗氧化活性及矿质元素差异分析[J]. 江西农业大学学报, 2023, 45(6): 1385-1396.
- [19] 王玫瑰, 叶旭雯, 叶方, 等. 武当山区民间药材毛连菜不同生长部位总酚酸含量比较研究[J]. 湖北医药学院学报, 2023, 42(4): 355-357, 372.
- [20] 张生杰, 董欣昱, 庞文娟. 宣肺止咳剂中总黄酮、总酚含量测定及其抗氧化活性研究[J]. 中成药, 2024, 46(4): 1289-1292.
- [21] 冯兴, 王杰, 张彦申, 等. 不同海拔梯皮对独一味和拉萨蒲公英黄酮含量的影响[J]. 西藏科技, 2019(11): 9-11.
- [22] 王海菊, 陈晓涓, 雍清青, 等. 三种绿绒蒿花瓣结构和色素成分对呈色的影响[J]. 核农学报, 2024, 38(6): 1057-1064.
- [23] 蔡金桓, 薛立. 高山植物的光合生理特性研究进展[J]. 生态学杂志, 2018, 37(1): 245-254.
- [24] 刘佳, 李勇, 木其尔, 等. 非靶向代谢组学研究3种树脂代谢轮廓差异[J]. 食品科学, 2023, 44(10): 273-280.
- [25] 廉美娜, 朱玉环, 徐长林, 等. 祁连山东段高寒草甸植物总酚和黄酮含量及抗氧化活性研究[J]. 西北植物学报, 2012, 32(12): 2492-2497.
- [26] 陈锐, 王韵, 查建蓬, 等. 忍冬植株不同部位中金属元素及总黄酮含量的比较研究[J]. 微量元素与健康研究, 2012, 29(3): 20-23.
- [27] 李琳. 刺葡萄‘湘珍珠’果实原花色苷和花色苷积累时空变化特征研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2022.
- [28] 青海省食品药品监督管理局. 青海省藏药炮制规范[M]. 西宁: 青海民族出版社, 2010: 112.
- [29] 王志昱, 刘泽静, 王颖, 等. 5种作物中9种有益元素含量的测定及比较[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(17): 147-151.
- [30] 武浩楠, 田雨, 卢园, 等. 不同年生蒙古黄芪中黄芪甲苷和金属元素的关系分析[J/OL]. 沈阳药科大学学报, 2023: 1-10. (2023-07-05)[2024-07-21]. <https://link.cnki.net/doi/10.14066/j.cnki.cn21-1349/r.2023.0127>.
- [31] 杨月, 陈艳姣, 张爱琛, 等. 土壤无机元素含量与三七药材品质的关系[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 47-53.

香附多糖的提取纯化及免疫活性研究

邓碧琦, 郑真, 陈雪梅, 朱立俏, 盛华刚

(山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的: 提取纯化香附粗多糖, 制备纯化香附多糖(PPX), 测定PPX单糖组成和相对分子量并研究其免疫调节作用。方法: 采用单因素试验和响应面试验优化香附粗多糖的提取工艺, 采用醇沉法制备香附粗多糖, 进一步通过除蛋白、透析和Sephadex G-50凝胶柱层析制备PPX。采用高效液相色谱法(HPLC)探究PPX的单糖组成, 采用高效凝胶渗透色谱法(HPGPC)测定PPX的相对分子质量。采用噻唑蓝(MTT)法、中性红实验、一氧化氮(NO)试剂盒和酶联免疫吸附分析(ELISA)检测小鼠巨噬细胞RAW264.7的增殖、吞噬及其释放NO、分泌白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的能力, 评价PPX的免疫活性。结果: 香附粗多糖最佳提取工艺为料液比1 g: 25 mL, 100 °C提取90 min, 提取3次, 香附粗多糖的质量分数为(17.57 ± 0.29)%。PPX主要由甘露糖(Man)、鼠李糖(Rha)、D-葡萄糖醛酸(D-GlcA)、D-半乳糖醛酸(D-GalA)、D-葡萄糖(D-Glc)、D-半乳糖(D-Gal)、D-木糖(D-Xyl)、L-阿拉伯糖(L-Ara)组成, 各单糖的质量分数分别为Man 3.38%、Rha 4.62%、D-GlcA 1.88%、D-GalA 7.54%、D-Glc 54.24%、D-Gal 10.29%、D-Xyl 8.06%、L-Ara 9.99%; 相对分子量为8 912.5 Da。体外免疫活性实验表明, 在质量浓度12.5~200.0 μ g/mL范围内, PPX能够促进巨噬细胞RAW264.7的增殖、吞噬及其释放NO、分泌TNF- α 和IL-6。结论: 香附粗多糖的提取工艺可靠, PPX具有较好的免疫调节作用, 本研究可为香附多糖的开发和应用提供基础。

[关键词] 香附多糖; 提取纯化; 单糖组成; 相对分子量; 免疫活性; 巨噬细胞RAW264.7

[中图分类号] R282.707

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0503-10

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.015

Study on Extraction, Purification and Immunological Activity of Polysaccharides from Xiangfu(Cyperi Rhizoma)

DENG Biqi, ZHENG Zhen, CHEN Xuemei, ZHU Liqiao, SHENG Huagang

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

Abstract Objective: To extract and purify crude polysaccharides of Xiangfu(Cyperi Rhizoma), process and purify polysaccharides from Xiangfu(PPX), determine the monosaccharide composition and relative molecular mass of PPX, and to study its immunomodulative effect. **Methods:** The extraction technology of crude polysaccharides from Xiangfu was optimized by single factor test and response surface experiment. The crude polysaccharides from Xiangfu were prepared by alcohol precipitation method, and PPX was further processed by protein removal, dialysis and Sephadex G-50 Gel column chromatography.

[收稿日期] 2024-09-24

[基金项目] 山东省自然科学基金面上项目(编号:ZR2022MH173)

[作者简介] 邓碧琦, 2022年硕士研究生, 研究方向: 中药新制剂与新技术。

[通信作者] 盛华刚, 医学博士, 副教授, 主要从事中药新制剂与新技术研究。邮箱: shenghuagang@163.com。

The monosaccharide composition of PPX was investigated by high performance liquid chromatography(HPLC), and the relative molecular mass of PPX was determined by high performance gel permeation chromatography (HPGPC). The proliferation, phagocytosis of mouse macrophage RAW264.7 cells and its ability to release nitric oxide(NO), to secrete interleukin-6(IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were detected by thiazolyl blue(MTT) assay, neutral red assay, NO detection kit and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to evaluate the immune activity of PPX. **Results:** The optimum extraction technology of crude polysaccharides from Xiangfu was refluxing three times with water at 100 °C and a solid-liquid ratio of 1 g: 25 mL, 90 minutes each time, and the mass fraction of crude polysaccharides from Xiangfu was (17.57 ± 0.29)%. PPX was mainly composed of annose(Man), rhamnose(Rha), D-glucuronic acid(D-GlcA), D-galacturonic acid(D-GalA), D-glucose(D-Glc), D-galactose(D-Gal), D-xylose(D-Xyl), and L-arabinose(L-Ara). The mass fraction of each monosaccharide were Man 3.38%, Rha 4.62%, D-GlcA 1.88%, D-GalA 7.54%, D-Glc 54.24%, D-Gal 10.29%, D-Xyl 8.06%, L-Ara 9.99%. The relative molecular mass was 8 912.5 Da. In vitro immune activity experiments showed that PPX could promote the proliferation, phagocytosis of macrophage RAW264.7 cells and NO release, secretion of TNF- α and IL-6 within the mass concentration range of 12.5~200.0 μ g/mL. **Conclusions:** The extraction technology of crude polysaccharides from Xiangfu is reliable, and PPX has good immunomodulatory effect. This study can provide a basis for the development and application of polysaccharides from Xiangfu.

Keywords polysaccharides from Xiangfu(*Cyperus Rhizoma*); extraction and purification; monosaccharide composition; relative molecular mass; immune activity; macrophage RAW264.7 cells

香附为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎,具有疏肝解郁、理气宽中、调经止痛之功效^[1],主要含有萜类、生物碱、黄酮、蒽醌类、甾醇类、糖类等化学成分^[2-3]。多糖是一类大分子的聚合物,结构复杂、分子量大^[4],具有免疫调节^[5]、抗肿瘤^[6]、抗衰老^[7]、抗抑郁^[8]、降血糖^[9]等作用。当前对香附的研究主要集中在挥发油的提取及药理活性方面^[10],对于多糖的研究目前局限于香附多糖的质量分数与产地的相关性^[11],以及香附多糖的保肝和抑制肝纤维化活性作用^[12]等方面。

中药多糖是天然的免疫调节剂^[13],能够增大巨噬细胞的体积,显著增强巨噬细胞的增殖和吞噬功能,促进巨噬细胞释放一氧化氮(NO)及分泌肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6和IL-1 β 等炎症因子^[14]。在现代药理学研究中,巨噬细胞RAW264.7能够被多糖激活,常作为探究免疫调节活性的模型。

本研究采用单因素试验和响应面试验优化香附粗多糖的提取工艺,通过醇沉法制备香附粗多糖,进一步经过除蛋白、透析和Sephadex G-50凝胶柱层析制备纯化香附多糖(PPX),用高效液相色谱法(HPLC)、高效凝胶渗透色谱法(HPGPC)对PPX的单

糖组成和相对分子质量进行了测定。以混合单糖(通过PPX的各单糖组成比例配制)为对照品,通过苯酚-硫酸法测定PPX的质量分数。以小鼠巨噬细胞RAW264.7为模型,研究PPX对细胞免疫活性的影响,为香附多糖的开发和应用提供基础。

1 材料

1.1 试剂和材料

香附饮片(批号2303280071),购自亳州市沪淮药业有限公司,经山东中医药大学张芳教授鉴定为莎草科植物莎草 *Cyperus rotundus* L. 的干燥根茎。SephadexG-50凝胶、再生纤维素透析袋(3 500 Da)、D-葡萄糖(D-Glc,批号Y19F11J1087781)、D-半乳糖(D-Gal,批号Z22J9H64187)、鼠李糖(Rha,批号O12A10K95105)、甘露糖(Man,批号C11M10H82342)、D-半乳糖醛酸(D-GalA,批号K07J1B133073)、L-阿拉伯糖(L-Ara,批号J24M10R89091)、D-葡萄糖醛酸(D-GlcA,批号J27GB155998)、D-木糖(D-Xyl,批号J17HB174204)均购自上海源叶生物科技有限公司;葡聚糖5000(批号BCCCK2280)、葡聚糖12000(批号BCCC1294)、葡聚糖25000(批号BCCC0377)、葡聚糖50000(批号BCCB5075)、葡聚糖410000(批号BCCC2882)均购自美国西格玛奥德里奇公司;噻唑

蓝(MTT,批号C15429598)购自上海麦克林生化科技有限公司;中性红(批号44240318002)、脂多糖(LPS,批号3231030010)购自北京索莱宝科技有限公司;NO检测试剂盒购自上海碧云天技术股份有限公司;IL-6检测试剂盒和TNF- α 检测试剂盒均购自上海源桔生物科技中心;其他试剂为分析纯。

1.2 细胞株

小鼠巨噬细胞 RAW264.7(货号 CL-0190)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。

1.3 仪器

X-5型紫外可见分光光度计,上海元析仪器有限公司;SCIENTZ-10N/A型冷冻干燥机,宁波新芝生物科技股份有限公司;Agilent1260型高效液相色谱仪和Agilent1200型高效液相色谱仪,美国安捷伦科技有限公司;HF-90型二氧化碳培养箱,上海力申科学仪器有限公司;Cytation5型全波长酶标仪,美国伯腾仪器有限公司。

2 方法与结果

2.1 香附粗多糖的提取工艺研究

2.1.1 香附粗多糖的提取

取香附饮片粉末(过四号筛,250 μm)20.00 g,加入95%乙醇浸泡脱脂12 h后用水洗至无醇味,烘干,加入15倍量水,100 $^{\circ}\text{C}$ 回流提取2 h,提取2次。合并滤液,加水定容于1 000 mL量瓶中,作为样品溶液,4 $^{\circ}\text{C}$ 保存备用。

2.1.2 多糖线性关系考察

参考相关文献^[15],以葡萄糖(0.02 mg/mL、0.04 mg/mL、0.06 mg/mL、0.08 mg/mL、0.10 mg/mL)为对照品,采用苯酚-硫酸法于490 nm处测定吸光度值,以葡萄糖质量浓度为横坐标(X),吸光度为纵坐标(Y)绘制标准曲线,得回归方程为 $Y=10.201X-0.0117$, $R^2=0.9993$ 。结果表明,葡萄糖质量浓度在0.02~0.10 mg/mL范围内线性关系良好。见图1。以相同方法测定香附粗多糖的吸光度值,计算香附粗多糖的质量分数。

2.1.3 单因素试验

采用“2.1.1”项下方法提取香附粗多糖,以多糖的质量分数为指标,对各提取因素进行研究,确定响应面因素和水平。

2.1.3.1 提取温度对香附多糖质量分数的影响

固定提取时间120 min,料液比1 g:15 mL,提取次数2次,考察提取温度(60 $^{\circ}\text{C}$ 、70 $^{\circ}\text{C}$ 、80 $^{\circ}\text{C}$ 、90 $^{\circ}\text{C}$ 、100 $^{\circ}\text{C}$)对香附多糖质量分数的影响。见图2-A。

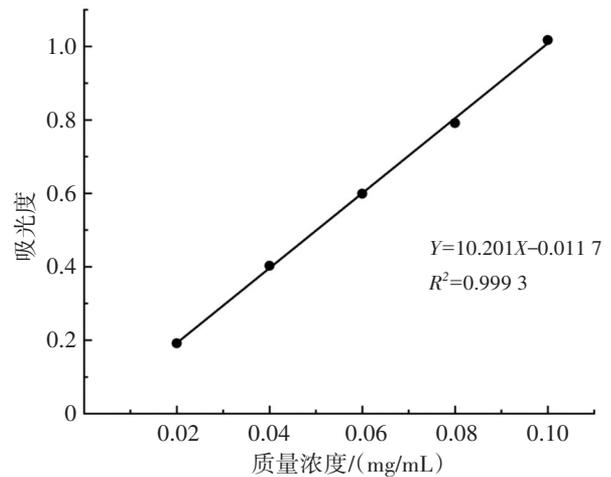


图1 葡萄糖对照品标准曲线

由图2-A可知,随着提取温度的增加,香附粗多糖的质量分数也随之增加,当提取温度为100 $^{\circ}\text{C}$ 时,香附粗多糖的质量分数最高,为12.56%。因此选择100 $^{\circ}\text{C}$ 为最佳提取温度。

2.1.3.2 料液比对香附多糖质量分数的影响

根据“2.1.3.1”项下选择最优提取温度,固定提取时间120 min,提取次数2次,考察料液比(1 g:5 mL、1 g:10 mL、1 g:15 mL、1 g:20 mL、1 g:25 mL)对香附多糖质量分数的影响。见图2-B。

由图2-B可知,在料液比1 g:5 mL~1 g:20 mL范围内,香附粗多糖的质量分数呈上升趋势,达到最高点时,香附粗多糖的质量分数为16.64%。在料液比为1 g:25 mL时多糖的质量分数反而下降,其原因可能是溶剂量太大,导致分子从内部扩散出来的距离增大^[16]。根据研究结果选择1 g:15 g/mL、1 g:20 mL、1 g:25 mL三个水平进行后续提取工艺的优化。

2.1.3.3 提取时间对香附多糖质量分数的影响

根据“2.1.3.1”和“2.1.3.2”项下选择最优的提取温度和料液比,固定提取次数2次,考察提取时间(60 min、90 min、120 min、150 min、180 min)对香附多糖质量分数的影响。见图2-C。

由图2-C可知,随着提取时间的增加,香附粗多糖的质量分数也随之增加。在提取时间为120 min、150 min、180 min时,其多糖含量并无明显差异,考虑提高效率、减少成本,因此选择90 min、120 min、150 min三个水平进行后续提取工艺的优化。

2.1.3.4 提取次数对香附多糖质量分数的影响

根据“2.1.3.1”、“2.1.3.2”和“2.1.3.3”项下选择最

优的提取温度、料液比和提取时间,考察提取次数(1次、2次、3次、4次)对香附多糖质量分数的影响。见图2-D。

由图2-D可知,随着提取次数的增加,其多糖的质量分数也随之增加。在提取次数为2次、3次、4次时,其多糖的质量分数并无明显差异,考虑提高效率、减少成本,因此选择1次、2次、3次三个水平进行后续提取工艺的优化。

2.1.4 响应面试验

根据单因素试验结果,选取料液比、提取时间、提取次数三个因素,以香附多糖的质量分数为指标,应用Box-Behnken进行响应面试验,其因素和水平的设计见表1。

运用Design-Expert 8.0.6软件设计的响应面试验结果见表2,响应面试验结果方差分析见表3。响应

面试验结果得到香附多糖对料液比(A),提取时间(B)、提取次数(C)的回归方程为: $Y=13.17+1.45A-0.30B+3.42C-0.13AB-0.065AC-0.19BC+0.38A^2-0.19B^2-1.06C^2$ 。表3结果显示,回归模型中 $P<0.01$,说明本试验所采取的二次多项式模型极显著,失拟项 P 值 $0.3125>0.05$,不显著,决定系数 $R^2=0.9959$,说明模型的拟合度好,试验方法可靠,能够预测和分析多糖的质量分数大小。料液比、提取时间、提取次数对香附粗多糖的质量分数有显著影响。交互项均不显著,二次项 A^2 、 C^2 显著,说明各因素之间不存在相互影响。根据回归模型,可推测最佳提取工艺为:料液比为1 g:25 mL,提取时间为90.01 min,提取次数为3次,此时多糖的质量分数为17.73%。考虑实际操作,将提取工艺调整为料液比为1 g:25 mL,提取时间为90 min,提取次数为3次。

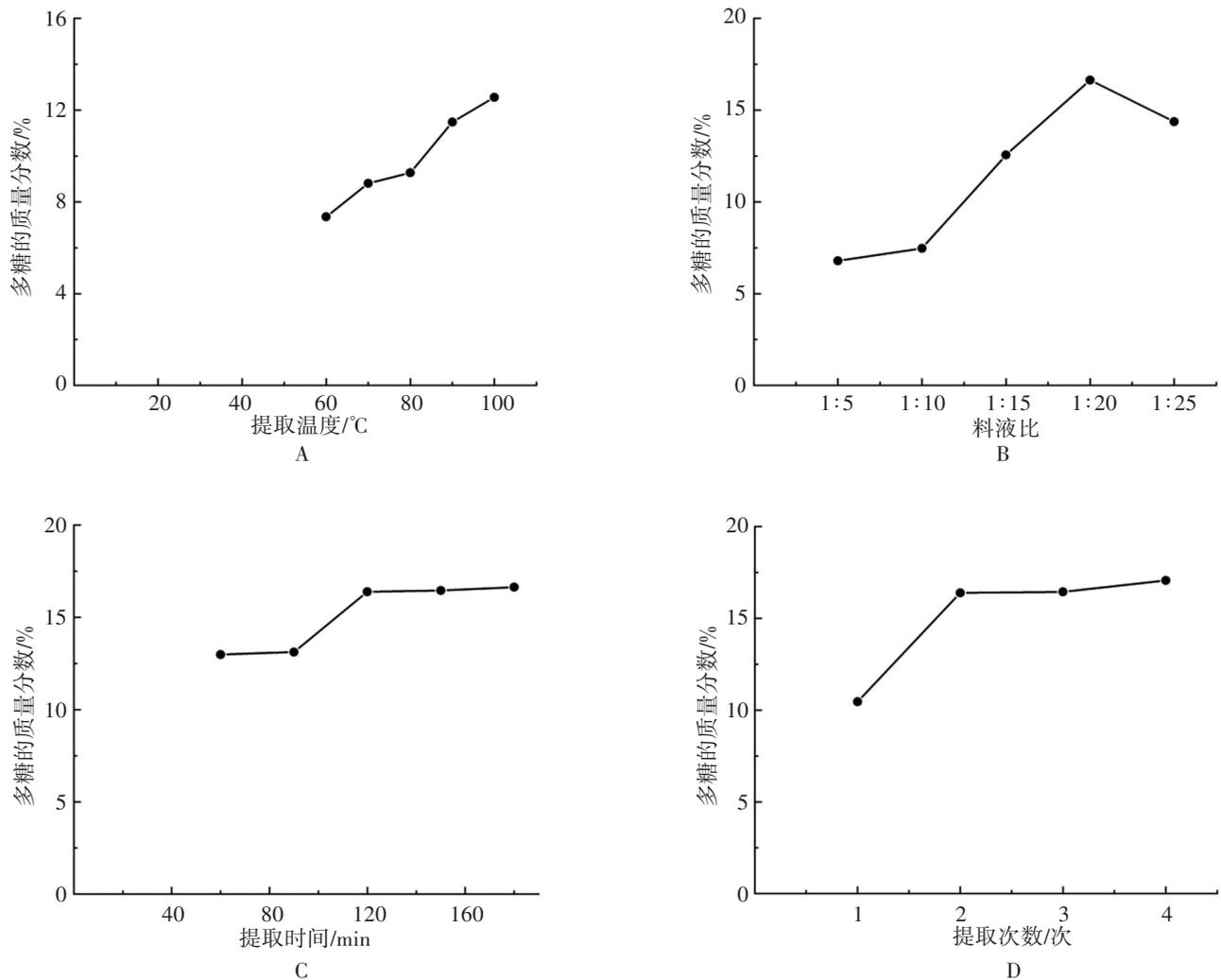


图2 提取温度(A)、料液比(B)、提取时间(C)、提取次数(D)对香附多糖质量分数的影响

表1 响应面试验因素和水平表

因素	水平		
	-1	0	1
料液比(A)	1:15	1:20	1:25
提取时间(B)/min	90	120	150
提取次数(C)/次	1	2	3

表2 响应面试验的结果

组别	料液比(A)	提取时间(B) /min	提取次数(C) /次	多糖的质量 分数(Y)/%
1	1:20	120	2	12.98
2	1:15	120	3	14.44
3	1:20	120	2	12.92
4	1:25	90	2	15.36
5	1:20	90	3	15.95
6	1:20	120	2	13.20
7	1:20	90	1	8.41
8	1:20	150	3	15.08
9	1:25	150	2	14.39
10	1:15	120	1	7.79
11	1:15	90	2	12.07
12	1:20	120	2	13.50
13	1:20	120	2	13.27
14	1:15	150	2	11.64
15	1:25	120	1	10.68
16	1:25	120	3	17.07
17	1:20	150	1	8.29

2.1.5 验证试验

按优选的提取条件提取3份饮片,测定香附粗多糖的平均质量分数为 $(17.57 \pm 0.29)\%$,与理论值相近,说明该提取条件可靠。

2.2 香附粗多糖的纯化

2.2.1 香附粗多糖的产率

根据“2.1”项下确定的最佳提取工艺,取香附饮片粉末加入25倍量水,100℃回流提取90 min,提取3次。合并滤液,浓缩至每毫升浓缩液含相当于原药材1 g,加入95%乙醇至醇沉浓度为80%,4℃冷藏过夜,4 000 r/min离心15 min,离心半径为70 mm,收集沉淀,经无水乙醇、丙酮、乙醚依次洗涤,烘干,得香附粗多糖。从提取工艺到制备香附粗多糖分别进行3次平行试验,按公式(1)计算产率,结果产率为 $(6.76 \pm 0.68)\%$ 。

$$\text{产率}(\%) = \frac{\text{香附粗多糖质量}(\text{g})}{\text{原药材质量}(\text{g})} \times 100\% \quad (1)$$

2.2.2 反复冻融法脱蛋白^[17]

将“2.2.1”项下得到的香附粗多糖加入水进行溶解,于-20℃冰箱中冷冻完全后,取出室温解冻,4 000 r/min离心10 min,离心半径为70 mm,弃下层沉淀。重复上述步骤6次,直至离心后无沉淀出现。

2.2.3 透析

将脱蛋白后的香附多糖溶液置于截留分子量为3 500 Da的透析袋中,透析48 h,期间多次更换水。收集截留液,浓缩,冷冻干燥。

表3 响应面试验结果方差分析

方差来源	平方和	自由度	均方	F值	P值
模型	116.63	9	12.96	188.53	<0.000 1
料液比(A)	16.70	1	16.70	243.02	<0.000 1
提取时间(B)	0.71	1	0.71	10.39	0.014 6
提取次数(C)	93.64	1	93.64	1 362.33	<0.000 1
AB	0.07	1	0.07	1.06	0.337 3
AC	0.02	1	0.02	0.25	0.635 2
BC	0.14	1	0.14	2.05	0.195 7
A ²	0.60	1	0.60	8.69	0.021 4
B ²	0.15	1	0.15	2.11	0.189 3
C ²	4.69	1	4.69	68.28	<0.000 1
残差	0.48	7	0.07	-	-
失拟项	0.26	3	0.09	1.61	0.321 5
纯误差	0.22	4	0.06	-	-
总误差	117.11	16	-	-	-

2.2.4 Sephadex G-50凝胶柱纯化香附多糖

将质量浓度为10 mg/mL的香附多糖溶液采用Sephadex G-50(1.6 cm × 90 cm)凝胶层析柱进行纯化,用水洗脱(流速:0.3 mL/min),每30 min收集一管。采用“2.1.2”项下苯酚-硫酸法测定吸光度值,以管数为横坐标(X)、吸光度为纵坐标(Y)绘制洗脱曲线。由图3可知,香附多糖集中在5~15管洗脱液中,因此收集5~15管洗脱液,浓缩,冷冻干燥后得PPX。

2.2.5 验证试验

制备的3批香附粗多糖分别按确定的纯化工艺制得3批PPX。精密称定PPX适量,以葡萄糖为对照品,采用苯酚-硫酸法测定吸光度值,代入“2.1.2”项下标准曲线计算PPX的质量分数,结果3批PPX的质量分数以葡萄糖计为(60.24 ± 0.12)%。

2.3 PPX的单糖组成分析

采用1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮(PMP)柱前衍生HPLC法并稍加修改^[18]测定PPX的单糖组成。

2.3.1 色谱条件

Agilent1260系列高效液相色谱仪,配有二极管阵列检测器;Kromasil 100-5-C18色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm);流动相为乙腈-KH₂PO₄缓冲溶液(pH 6.8, 17:83),等度洗脱;体积流量为1 mL/min;检测波长为250 nm;柱温30 °C;进样量10 μL。

2.3.2 PPX的水解

精密称定PPX 10 mg于干燥洁净的具塞试管中,加入2 mol/L三氟乙酸溶液2 mL,混匀溶解,充氮气使试管中为无氧环境,110 °C加热水解4 h。取出放凉,水解液旋蒸蒸干,加入1 mL甲醇溶解,旋蒸蒸

干,重复3~5次,直至无酸味。加入水溶解,转移至10 mL量瓶中,加水定容至刻度,备用。

2.3.3 单糖的衍生化

分别精密称定Man、Rha、D-GlcA、D-GalA、D-Glc、D-Gal、D-Xyl、L-Ara 5.0 mg于5 mL量瓶中加水定容至刻度,作为各单糖对照品溶液,备用;精密称定Man、Rha、D-GlcA、D-GalA、D-Glc、D-Gal、D-Xyl、L-Ara各1.25 mg加水定容于10 mL量瓶中,作为混合单糖对照品溶液,备用。

移取水解后的样品、各单糖对照品和混合单糖对照品500 μL,加入0.3 mol/L氢氧化钠溶液500 μL和0.5 mol/L PMP甲醇溶液500 μL,混匀,70 °C水浴加热100 min,反应结束后冷却10 min,加入500 μL 0.3 mol/L盐酸,混匀。加入1 mL三氯甲烷萃取,涡旋1 min,5 000 r/min离心5 min,离心半径为70 mm,弃下层有机相,重复操作3次。微孔滤膜(0.22 μm)滤过,进行HPLC分析。见图4和图5。

由图4知,在分析时间内,8种单糖对照品的PMP衍生物能够很好地分开,信号强,峰形窄,分离度好。PMP峰出现时间较早,不影响其他信号峰的检出。见图5。PPX由Man、Rha、D-GlcA、D-GalA、D-Glc、D-Gal、D-Xyl、L-Ara 8种单糖组成。这8种单糖的质量分数分别为Man 3.38%、Rha 4.62%、D-GlcA 1.88%、D-GalA 7.54%、D-Glc 54.24%、D-Gal 10.29%、D-Xyl 8.06%、L-Ara 9.99%,其中D-Glc的质量分数最高,其次是D-Gal。

2.4 PPX的质量分数测定

2.4.1 线性关系考察

基于PPX的单糖组成配制混合单糖对照品,精密称定Man、Rha、D-GlcA、D-GalA、D-Glc、D-Gal、D-Xyl、L-Ara适量,加水制成0.1 mg/mL各单糖对照品溶液。按照“2.3”项下确定的PPX单糖组成比例配制成0.1 mg/mL混合对照品溶液。分别取1、2、3、4、5 mL混合对照品溶液置于5 mL量瓶中,加水定容至刻度,备用。采用苯酚-硫酸法测定吸光度值,以混合对照品质量浓度为横坐标(X)、吸光度为纵坐标(Y)绘制标准曲线,得回归方程为 $Y=9.6025X-0.0001$, $R^2=0.9996$ 。结果表明,混合对照品质量浓度在0.02~0.10 mg/mL范围内线性关系良好。见图6。

2.4.2 PPX的质量分数测定

精密称定PPX适量,共3份,用水配置成0.04 mg/mL的溶液,以混合单糖为对照品,采用苯酚-硫酸法测

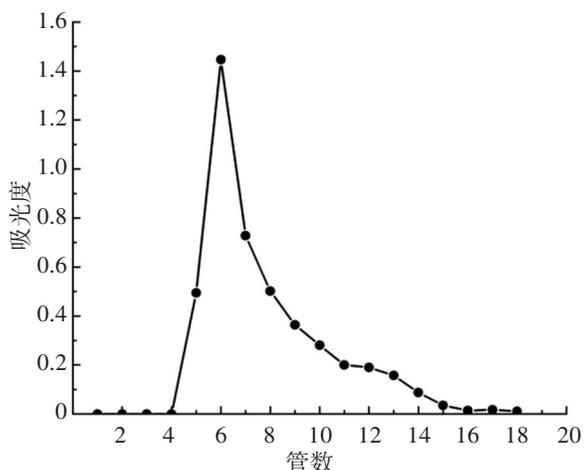
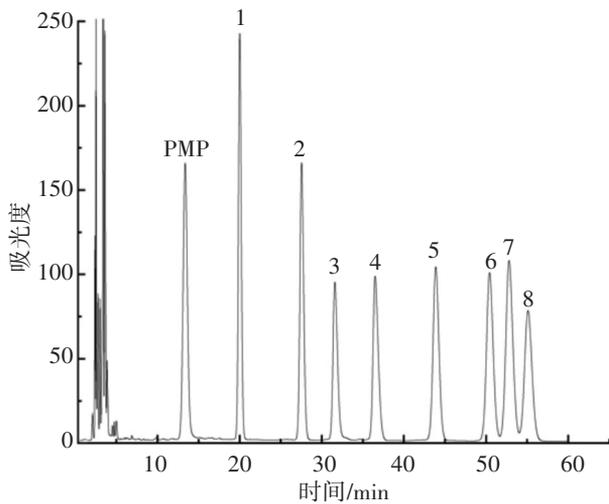
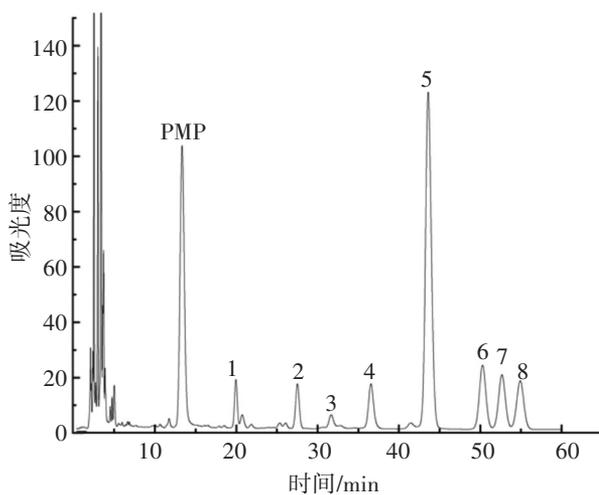


图3 香附多糖在Sephadex G-50凝胶柱上的洗脱曲线



注:PMP为1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮,1为甘露糖,2为鼠李糖,3为D-葡萄糖醛酸,4为D-半乳糖醛酸,5为D-葡萄糖,6为D-半乳糖,7为D-木糖,8为L-阿拉伯糖。

图4 混合标准单糖衍生化高效液相色谱图



注:PMP为1-苯基-3-甲基-5-吡唑啉酮,1为甘露糖,2为鼠李糖,3为D-葡萄糖醛酸,4为D-半乳糖醛酸,5为D-葡萄糖,6为D-半乳糖,7为D-木糖,8为L-阿拉伯糖。

图5 纯化香附多糖的单糖组成高效液相色谱图

定吸光度值,并代入混合对照品标准曲线,计算得出PPX的质量分数为 $(66.93 \pm 0.13)\%$ 。

2.4.3 方法学考察

2.4.3.1 精密度试验

移取质量浓度为 0.1 mg/mL 的混合对照品溶液 1 mL ,采用苯酚-硫酸法平行测定6次。经计算,相对标准偏差(RSD)为 0.09% ,表明试验所用仪器精密度良好。

2.4.3.2 重复性试验

精密称定6份PPX,按照“2.4.2”项下制备供试品溶液,移取 1 mL 供试品溶液采用苯酚-硫酸法测定。经计算, RSD 为 1.07% ,表明此方法重复性好。

2.4.3.3 稳定性试验

移取PPX供试品溶液 1 mL ,采用苯酚-硫酸法于 1 h 内每隔 10 min 测定1次。经计算, RSD 为 1.45% ,表明供试品溶液在 1 h 内稳定。

2.4.3.4 加样回收试验

移取6份已知多糖含量的PPX溶液(0.028 mg/mL) 0.5 mL ,分别加入 0.5 mL (0.028 mg/mL)混合单糖对照品溶液,采用苯酚-硫酸法测定吸光度值。经计算,平均回收率为 98.57% , RSD 为 1.84% ,表明该方法准确、可靠,可以用来测定PPX的质量分数。

2.5 PPX的相对分子量测定^[19]

2.5.1 色谱条件

Agilent1200系列高效液相色谱仪,配有示差折光检测器;PL aquagel-OH MIXED-M色谱柱($300 \text{ mm} \times 7.5 \text{ mm}, 8 \mu\text{m}$);流动相为 $0.05 \text{ mol/L Na}_2\text{SO}_4$ 溶液,等度洗脱;体积流量 1.0 mL/min ;柱温 $35 \text{ }^\circ\text{C}$;进样量 $30 \mu\text{L}$ 。

2.5.2 标准曲线的绘制

精密称定葡聚糖系列对照品($5 \text{ 000}, 12 \text{ 000}, 25 \text{ 000}, 50 \text{ 000}, 410 \text{ 000 Da}$)各 1 mg ,置于 1 mL 量瓶中,用 $0.05 \text{ mol/L Na}_2\text{SO}_4$ 溶液定容至刻度,摇匀,微孔滤膜($0.22 \mu\text{m}$)滤过,按照“2.5.1”项下色谱条件进行分析。以葡聚糖对照品分子量的对数为纵坐标(Y),保留时间为横坐标(X)绘制标准曲线。得回归方程为 $Y = -0.8802X + 11.0700$, $R^2 = 0.9976$,表明在保留时

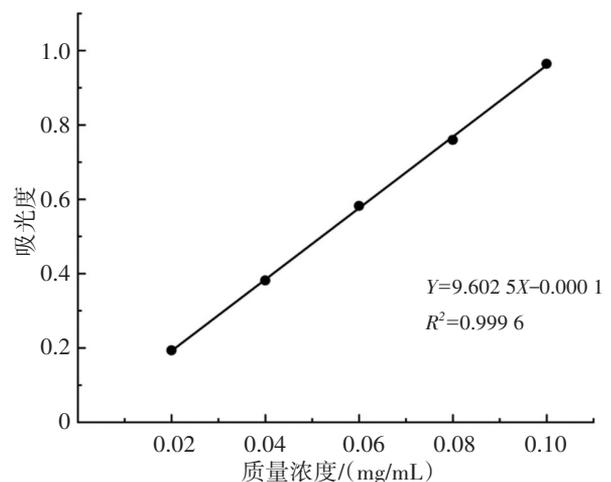


图6 混合对照品标准曲线

间6.217~8.351 min范围内线性关系良好。见图7。

2.5.3 PPX的相对分子量测定

精密称定PPX 2.0 mg,置于2 mL量瓶中,用0.05 mol/L Na_2SO_4 溶液定容至刻度,摇匀,微孔滤膜(0.22 μm)滤过,按照“2.5.1”项下色谱条件进行分析。记录保留时间,代入标准曲线计算PPX的相对分子量。由图8可知,PPX的保留时间为8.094 min,经过葡聚糖对照品标准曲线计算,得出PPX的相对分子量为8 912.5 Da。

2.6 PPX的体外免疫活性测定

2.6.1 细胞培养

RAW264.7细胞培育在含有10%胎牛血清、1%青霉素-链霉素的DMEM完全培养基中,于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 细胞培养箱中孵育培养,细胞密度达到80%时进行传代培养。

2.6.2 PPX对RAW264.7细胞增殖的影响

选取对数生长期的RAW264.7细胞,细胞计数后

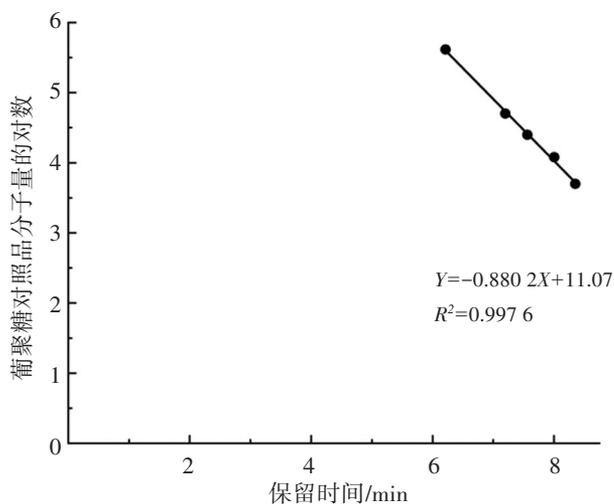


图7 葡聚糖对照品标准曲线

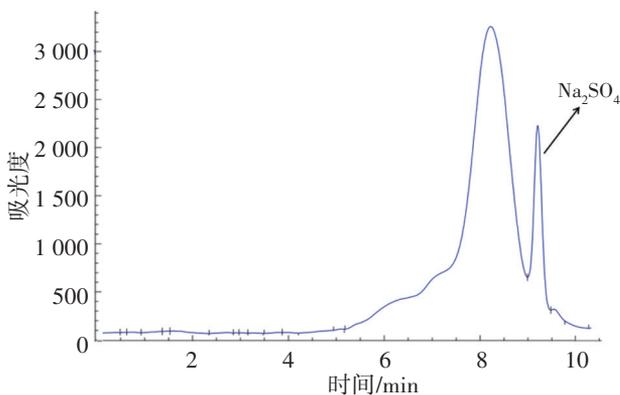


图8 纯化香附多糖的分子量分布色谱图

用完全培养基配制成每毫升含 1×10^5 细胞的细胞悬液,每孔100 μL 接种于96孔板中,培养24 h。给药组加入100 μL 不同质量浓度的PPX溶液(12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、400.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、800.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$),空白对照组加入100 μL 完全培养基,阳性对照组加入100 μL 的1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS溶液,每组6个复孔,继续培养24 h。培育完成后每孔加入100 μL 的1 mg/mL MTT,避光培养4 h后,加入100 μL 二甲基亚砷(DMSO)继续培养15 min,酶标仪490 nm处检测各组的吸光度值,并根据公式(2)计算细胞的增殖率。见图9-A。

$$\text{细胞增殖率}(\%) = \frac{A_{\text{给药}}}{A_{\text{空白对照}}} \times 100\% \quad (2)$$

由图9-A可知,与对照组比较,PPX的质量浓度在12.5~800.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内,能够促进RAW264.7细胞的增殖,增殖率呈现先增加后降低的趋势,给药浓度在200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,增殖率达到最大值。PPX的质量浓度在12.5~200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内对细胞没有毒性,且能够促进细胞的增殖作用,故选用12.5~200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 作为后续研究考察浓度。

2.6.3 PPX对RAW264.7细胞吞噬能力的影响

选取对数生长期的RAW264.7细胞,细胞计数后用完全培养基配制成每毫升含 3×10^5 细胞的细胞悬液,每孔100 μL 接种于96孔板中,培养24 h。给药组加入100 μL 不同质量浓度的PPX溶液(12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、25.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、50.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、100.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$),空白对照组加入100 μL 完全培养基,阳性对照组加入100 μL 的1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ LPS溶液,每组6个复孔,继续培养24 h。每孔加入0.1% 100 μL 中性红溶液,培养2 h后,加入100 μL 细胞裂解液培育12 h,酶标仪540 nm处检测各组的吸光度值,并根据公式(3)计算细胞的吞噬率。见图9-B。

$$\text{细胞吞噬率}(\%) = \frac{A_{\text{给药}}}{A_{\text{空白对照}}} \times 100\% \quad (3)$$

由图9-B可知,与对照组比较,PPX的质量浓度在12.5~200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 范围内,能够显著促进RAW264.7细胞的吞噬($P < 0.01$),给药浓度在200.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时,吞噬率达到最大值。

2.6.4 PPX对AW264.7细胞NO、TNF- α 、IL-6分泌量的影响

细胞铺板按照“2.6.3”项下进行,给药组加入100 μL 不同质量浓度的PPX溶液(12.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、

25.0 $\mu\text{g/mL}$ 、50.0 $\mu\text{g/mL}$ 、100.0 $\mu\text{g/mL}$ 、200.0 $\mu\text{g/mL}$), 空白对照组加入 100 μL 完全培养基, 阳性对照组加入 100 μL 的 1 $\mu\text{g/mL}$ LPS 溶液, 每组 3 个复孔, 培养 24 h 后, 收集上清液, 按照 NO 检测试剂盒说明书检测 NO 的释放量, 采用酶联免疫吸附分析(ELISA)检测 TNF- α 和 IL-6 的分泌量。结果与对照组比较, PPX 的质量浓度在 12.5~200.0 $\mu\text{g/mL}$ 范围内, 能够促进 RAW264.7 细胞释放 NO、分泌 TNF- α 和 IL-6, 说明 PPX 具有一定的免疫调节活性(图 9-C~E)。

3 讨论

本文通过响应面试验确定了香附粗多糖的最佳提取工艺, 再经过一系列的纯化制备了 PPX。以葡萄糖为对照品, 采用苯酚-硫酸法测定多糖的质量分数是目前多糖质量分数测定最常用的方法。硫酸能够将多糖水解成单糖, 但是不同单糖与苯酚-硫酸反应过后产生的吸光度不同, 测得的结果存在误差, 因此仅以葡萄糖为对照品不能准确测定由多种不同单糖组成的多糖质量分数^[20]。研究发现, 利用多糖的单糖组成比例配制的混合单糖作为对照品,

能够准确地测定多糖的质量分数, 如芦笋多糖^[21]、漏芦多糖^[22]、苦瓜多糖^[23]等。本文研究表明 PPX 是由 Man、Rha、D-GlcA、D-GalA、D-Glc、D-Gal、D-Xyl 和 L-Ara 组成的杂多糖, 以单一葡萄糖为对照品测得 PPX 的质量分数为 $(60.24 \pm 0.12)\%$, 而以 PPX 中单糖比例配制的混合单糖为对照品测得 PPX 的质量分数为 $(66.93 \pm 0.13)\%$, 该方法测定的多糖质量分数要高于以单一葡萄糖为对照品测得的多糖质量分数, 这与亮菌多糖^[24]、决明子多糖^[25]、枸杞多糖^[26]和无花果多糖^[27]的测定结果一致。方法学考察结果表明以混合单糖为对照品采用苯酚-硫酸法测定 PPX 的质量分数, 该方法精密度高、重复性好、稳定性好、回收率高, 能够准确地测定出 PPX 的质量分数。

多糖的免疫调节活性与多糖的单糖组成、相对分子量的大小以及糖苷键的类型等有关^[28]。文献报道, 主要由阿拉伯糖、木糖、半乳糖组成的多糖中糖醛酸含量较高, 对巨噬细胞具有强烈的刺激作用^[29]。本文中 PPX 的单糖组成中也含有这些能够刺激巨噬细胞活化的单糖。此外, Bi 等^[30]发现低分子

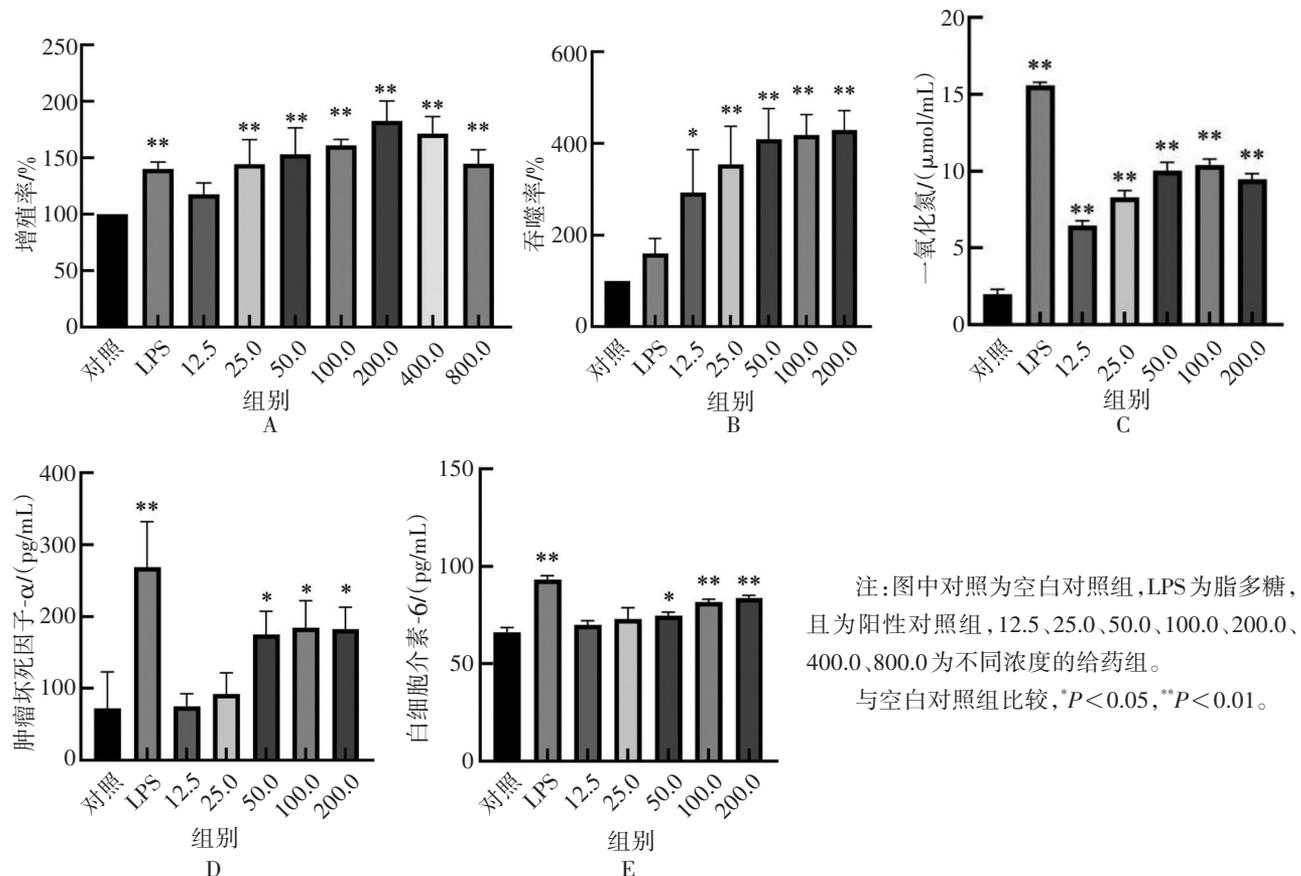


图9 纯化香附多糖对 RAW264.7 细胞的增殖能力(A)、吞噬能力(B)及其释放一氧化氮(C)、分泌肿瘤坏死因子- α (D)和白细胞介素-6(E)的影响

量($M_w < 10$ kDa)的多糖可以很容易穿过RAW264.7细胞膜的屏障,表现出较好的免疫刺激性。本文PPX的相对分子量为8 912.5 Da,其免疫调节活性可能与PPX的单糖组成和相对分子量有关。

[参考文献]

- [1] 蒙雪雁,丘琴,甄汉深,等. 香附质量标志物的预测分析[J]. 中华中医药学刊,2023,41(7):192-197.
- [2] 王凤霞,钱琪,李葆林,等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. 中草药,2022,53(16):5225-5234.
- [3] 徐秀梅,刘文建. 香附药理作用及临床应用的进展[J]. 广东化工,2023,50(9):122-123,69.
- [4] 侯悦,靳灿,文畅,等. 中药多糖作用机制与靶向性的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2024,26(5):1142-1161.
- [5] 潘美霖. 黄芪多糖和白术多糖的免疫调节作用及对hp-prrs免疫增强的研究[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学,2022.
- [6] 石淑源. 北柴胡多糖制备、结构表征及抗肿瘤活性的研究[D]. 天津:天津科技大学,2022.
- [7] 张飞,王佳贺. 前言:中药多糖抗衰老的研究[J]. 实用老年医学,2024,38(3):217-218.
- [8] 王雨露,蔡朔,李彬. 中药寡糖与多糖的抗抑郁作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2023,29(24):210-217.
- [9] 陈锋,张帆,郝二伟,等. 中药多糖防治糖尿病及其并发症的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(12):256-266.
- [10] 许娜,梁媛媛,李文兵,等. 香附挥发油研究进展[J]. 中成药,2022,44(6):1882-1888.
- [11] 李英霞,韦朋. 山东不同产地香附中多糖含量比较研究[J]. 内蒙古中医药,2013,32(28):93,128.
- [12] 尚双艳,高翔. 香附多糖对牛血清白蛋白诱导的肝纤维化大鼠血清MMP-2、TIMP-2和TGF- β 1水平的影响[J]. 实用肝脏病杂志,2018,21(1):42-45.
- [13] 赖梦亭,肖平,方悦悦,等. 中药多糖免疫调节作用机制研究进展[J]. 中草药,2023,54(10):3337-3348.
- [14] 黄沛沛,高静东. 中药多糖通过影响巨噬细胞发挥免疫调节及抗肿瘤作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(6):153-158.
- [15] 梁万年,李海池,钟超,等. 黄芪多糖高压破碎提取工艺优化及体外抗氧化活性研究[J]. 中国药业,2022,31(11):28-32.
- [16] 张玉梅,邢慧珍,刘会平,等. 槐花多糖的提取、纯化和抗氧化活性分析[J]. 食品工业科技,2023,44(24):207-215.
- [17] 李珊. 绞股蓝多糖提取工艺优化、结构及其活性研究[D]. 天津:天津科技大学,2021.
- [18] TAN M H, ZHAO Q S, ZHAO B. Physicochemical properties, structural characterization and biological activities of polysaccharides from quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.) seeds[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 193:1635-1644.
- [19] 周涛. 当归多糖分离分析、结构鉴定及生物活性的研究[D]. 武汉:华中科技大学,2019.
- [20] 张胜,李湘洲,吴志平,等. 植物多糖分离纯化与含量测定方法研究进展[J]. 林产化学与工业,2009,29(S1):238-242.
- [21] 季宇彬,邹翔,汲晨锋,等. 芦笋多糖提取、单糖组分分析及含量测定[C]//中国药学会全国多糖类药物研究与应用研讨会论文集. 北京:中国药学会生化与生物技术药物专业委员会,2008:124-127.
- [22] 李发胜,徐恒瑰,燕小梅,等. 漏芦多糖的提取、单糖组分分析及含量测定[J]. 中国中药杂志,2008,54(11):1284-1286.
- [23] 何新益,刘仲华. 苦瓜多糖的改良苯酚-硫酸法测定和提取工艺[J]. 食品与机械,2007,23(4):72-75.
- [24] 蔡晶晶,王雅洁,王蕾,等. 亮菌多糖的单糖组成分析及含量测定方法[J]. 长春师范大学学报,2018,37(10):73-77.
- [25] 邓施璐,龙远春,张兵,等. 决明子多糖含量测定方法[J]. 南昌大学学报(理科版),2019,43(3):241-245.
- [26] 刘源才,孙细珍,许银,等. 枸杞多糖组成及含量测定方法的改进[J]. 食品科学,2013,34(12):292-295.
- [27] 郁玮,杨小明,刘伟民,等. 苯酚-硫酸法测定无花果中多糖含量的研究[J]. 食品科技,2009,34(10):256-258,262.
- [28] LI M Z, WEN J J, HUANG X J, et al. Interaction between polysaccharides and toll-like receptor 4: primary structural role, immune balance perspective, and 3D interaction model hypothesis[J]. Food Chem, 2022, 374:131586.
- [29] SUN S, LI K J, XIAO L, et al. Characterization of polysaccharide from *Helicteres angustifolia* L. and its immunomodulatory activities on macrophages RAW264.7[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109:262-270.
- [30] BI D C, YU B M, HAN Q G, et al. Immune activation of RAW264.7 macrophages by low molecular weight fucoidan extracted from New Zealand *Undaria pinnatifida* [J]. J Agric Food Chem, 2018, 66(41):10721-10728.

基于UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS的 芪蛭益肾胶囊化学成分及入血成分分析

刘欣¹,张永清¹,商桂春²,张传香¹,王迪¹,聂伟²,付义成²,崔志明²,刘玉红¹

(1.山东中医药大学,山东 济南 250335; 2.山东凤凰制药股份有限公司,山东 东营 257400)

[摘要] 目的:研究芪蛭益肾胶囊的化学成分及大鼠灌胃给药后的入血原型与代谢成分。方法:应用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱串联质谱(UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS)技术,根据保留时间、相对分子质量及二级碎片离子,结合对照品、参考文献及自建质谱数据库对芪蛭益肾胶囊的化学成分及入血成分进行鉴定。结果:从芪蛭益肾胶囊中共鉴定出165个化学成分,主要为环烯醚萜类、黄酮类、含氮类等成分,在大鼠灌胃芪蛭益肾胶囊的血清中共鉴定出23个入血原型成分和31个入血代谢成分,血清中发现的原型成分包括环烯醚萜类、黄酮类、萜醌类、生物碱类等成分,代谢途径主要有氧化、还原、羟基化、甲基化和葡萄糖醛酸化等。结论:阐明了芪蛭益肾胶囊的化学成分及口服入血成分,为芪蛭益肾胶囊的药效物质基础及其作用机制研究和下一步质量标准的制定提供了参考。

[关键词] 芪蛭益肾胶囊;化学成分;入血成分;超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱串联质谱

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-659X(2025)04-0513-08

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.016

Analysis of Chemical Components and Blood-Entering Components of Qizhi Yishen Capsule(芪蛭益肾胶囊) Based on UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS

LIU Xin¹, ZHANG Yongqing¹, SHANG Guichun², ZHANG Chuanxiang¹, WANG Di¹, NIE Wei², FU Yicheng², CUI Zhiming², LIU Yuhong¹

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Shandong Phoenix Pharmaceutical Co. LTD, Dongying 257400, China)

Abstract Objective: To study the chemical components of Qizhi Yishen Capsule(芪蛭益肾胶囊) and the prototype and metabolic components entering the blood after intragastric administration to rats. **Methods:** The chemical components and blood-entering components of Qizhi Yishen Capsule were identified by using ultra-performance liquid chromatography- quadrupole-electrostatic field Orbitrap tandem mass spectrometry (UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS) technology based on retention time, relative molecular mass and secondary

fragment ions, combined with reference substances, references and the self-built mass spectrometry database. **Results:** A total of 165 chemical components were identified from Qizhi Yishen Capsule, mainly including cycloenethers terpenoids, flavonoids, nitrogen-containing components, etc. In the serum of rats

[收稿日期] 2024-11-12

[基金项目] 山东省重点研发计划项目(编号:2022CXGC010511);泰山产业领军人才项目(编号:tscy20200410)

[作者简介] 刘欣,2022年级硕士研究生,研究方向:天然药物活性成分发现与作用机制研究。

[通信作者] 刘玉红,药学博士,教授,主要从事天然药物活性成分发现与作用机制研究。邮箱:yhliu@sduitem.edu.cn。

administered Qizhi Yishen Capsule, a total of 23 prototype components and 31 metabolic components entering the blood were identified. The prototype components found in serum were mainly iridoids, flavonoids, anthraquinones, alkaloids, and other compounds. The main metabolic pathways included oxidation, reduction, hydroxylation, methylation, and glucuronidation, etc. **Conclusion:** The chemical components and oral and blood-entry components of Qizhi Yishen Capsule have been clarified, providing a reference for the study of the pharmacological material basis and mechanism of action of Qizhi Yishen Capsule and the formulation of quality standards in the next step.

Keywords Qizhi Yishen Capsule(芪蛭益肾胶囊); chemical components; components entering the blood; ultra-performance liquid chromatography-quadrupole-electrostatic field Orbitrap tandem mass spectrometry

芪蛭益肾胶囊是2021年获批的国家1.1类创新中药,也是国内首个遵循国家临床指导原则而获批上市用于治疗早期糖尿病肾病的中药新药,填补了中药治疗早期糖尿病肾病领域的空白。芪蛭益肾胶囊由黄芪、水蛭、女贞子、熟大黄、土鳖虫、青风藤、车前子等药物组成,具有益气养阴、化瘀通络之功效,临床研究表明其可用于早期糖尿病肾病气阴两虚证的治疗^[1-2]。芪蛭益肾胶囊临床应用广泛,但由于中药复方的成分较为复杂,其体外化学成分及入血后的成分尚不明确,药物被吸收入血的成分在其药效的发挥上起着至关重要的作用^[3],因此为深入探讨芪蛭益肾胶囊抗糖尿病肾病的药效物质基础,本研究利用超高效液相色谱-四极杆-静电场轨道阱串联质谱(UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS)技术并结合动物实验,分析芪蛭益肾胶囊中可能存在的化学成分及大鼠灌胃给药后的入血原型与代谢成分,以期为芪蛭益肾胶囊的药效物质基础、作用机制研究和质量标准的制定提供参考。

1 仪器与材料

1.1 主要实验仪器

Thermo Fisher QE Orbitrap型高分辨质谱仪配备、Thermo Fisher Ultimate 3000型超高效液相色谱系统、ACQUITY UPLC®HSS T3(2.1 mm×100.0 mm, 1.8 μm),美国沃特世公司;ST8R高速冷冻离心机、MTN-2800W氮吹浓缩装置,天津奥特赛恩斯仪器有限公司;Xcalibur 3.0工作站,美国赛默飞科技有限公司。

1.2 材料

芪蛭益肾胶囊(批号3022043,山东凤凰制药有限公司);黄芪甲苷、芒柄花素、红景天苷、京尼平苷酸、梓醇、大黄素、大黄酸、桃叶珊瑚苷、青藤碱(批号分别为N13HB201030、H06S9Z69494、J25HB186356、J16HB188675、L04J12Y136474、T17011F127680、D31

HB205274、O11GB1613262、J08IB216885),以上对照品购自上海源叶公司,纯度均≥98%。色谱纯级甲醇、乙腈(批号分别为240417、240207)购自康科德有限公司;甲酸(批号A2425193)购自阿拉丁有限公司。

1.3 动物

10只雄性无特定病原体(SPF)级SD大鼠,体质量为300~320 g,购自北京维通利华有限公司,饲养于山东中医药大学实验动物中心,动物生产许可证编号SCXK(京)2021-0006,动物使用许可证编号SYXK(京)2022-0052,动物实验伦理审查编号SDUTCM20230517002。

2 方法

2.1 芪蛭益肾胶囊体外化学成分表征

2.1.1 供试品溶液处理

取芪蛭益肾胶囊内容物2.0 g,置50 mL具塞锥形瓶中,精密加入50%甲醇25 mL,超声提取15 min,超声结束后离心(3 500 r/min, 20 min,离心半径7.3 cm),取上清液过0.45 μm滤膜,即得。

2.1.2 对照品溶液处理

取上述对照品适量,精密称定,置于10 mL量瓶中,加甲醇定容至刻度,摇匀,取上清液过0.45 μm滤膜,即得。

2.2 芪蛭益肾胶囊入血成分分析

2.2.1 动物给药与血浆样品采集

10只雄性SD大鼠,随机分成空白组和给药组,每组5只。给药前禁食12 h,自由饮水。给药组灌胃给予3.6 g/kg芪蛭益肾胶囊(6倍量临床等效剂量),空白组给予等体积的生理盐水。早晚各1次,连续5 d,末次给药后,所有大鼠用乙醚麻醉,分别于15 min、30 min、45 min、1.0 h、1.5 h、2.0 h、3.0 h、5.0 h、8.0 h后从大鼠眼眶取血0.5 mL,离心(3 500 r/min, 10 min,离心半径7.3 cm),取上清液,-80 °C储存备用。

2.2.2 血清样品处理

大鼠空白血清及给药血清每个时间点取100 μL 血清置于EP管中,加入3倍量甲醇,涡旋3 min以沉淀蛋白,离心(1 2000 r/min, 10 min, 离心半径6.94 cm),上清液4 $^{\circ}\text{C}$ 下氮气吹干,残渣以200 μL 50%甲醇涡旋1 min复溶,取上清液,过0.22 μm 滤膜待测,空白血清进行同样操作。

2.3 检测条件及数据分析方法

2.3.1 色谱条件

色谱柱: ACQUITY UPLC[®]HSS T3 色谱柱(2.1 mm \times 100.0 mm, 1.8 μm);流动相:0.05%甲酸水溶液(A)-乙腈(B),梯度洗脱(0~15 min, 0%~10% B; 15~35 min, 10%~25% B; 35~45 min, 25%~95% B; 45~48 min, 95%~0% B);柱温30 $^{\circ}\text{C}$;流速0.3 mL/min;进样量5 μL 。

2.3.2 质谱条件

电喷雾电离离子源,正、负离子模式;毛细管电压3 500 V;鞘气:35.0的标准化单位值;辅助氮气:10.0 L/min;毛细管温度350 $^{\circ}\text{C}$;碎裂电压60 V;碰撞能:20 eV、40/60 eV;质量扫描范围:80~1 200 Da。

2.3.3 数据分析方法

通过检索中国知网(CNKI)、Pubmed、中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)、Pubchem等在线数据库,获取芪蛭益肾胶囊各味药材所含的化学成分信息,建立包含化合物名称、分子式、一级和二级碎片离子信息的质谱数据库,以快速鉴定芪蛭益肾胶囊化学成分。通过Xcalibur软件计算可能的分子组成,分析化合物的保留时间及一级、二级质谱信息,结合对照品、自建数据库、已报道的文献和质谱裂解规律、质谱数据库(Massbank)、Pubchem在线数据库,进行体外化学成分及入血成分鉴定。

3 结果与分析

3.1 体外化学成分表征

在上述色谱与质谱条件下,对芪蛭益肾胶囊进行全成分分析,所得的正、负离子流图见图1。结合“2.3.3”项的数据分析方法共推测出165个化合物,包括25个环烯醚萜类成分、27个黄酮类成分、39个含氮类成分、17个苯乙醇苷类成分、11个蒽醌类成分、9个三萜类成分、8个紫罗兰酮类成分、9个有机酸类成分、6个鞣质类成分、4个糖类成分、10个其他类成分。其中有34个成分来自黄芪、44个成分来自生地黄的成分来自女贞子、7个成分来自水蛭、17个成分来自炒僵蚕、9个成分来自土鳖虫、26个成分来自熟大黄、23个成分来自青风藤、20个成分来自车前子。其中36种化合物为多味药共有成分,表明芪蛭益肾胶囊在体外化学成分组成上,既有共性成分,又相互补充,体现了复方化学成分及其药效物质基础的复杂性。

3.2 主要化合物裂解规律

3.2.1 环烯醚萜类

环烯醚萜类化合物主要来源于生地黄的成分来自女贞子,其母核为环烯醚萜醇,C-1位羟基易与糖结合形成苷类,且苷元部分易在C-7、C-8处开环形成裂环环烯醚萜。其裂解规律主要为糖苷键断裂,得到丢失一分子或几分子糖的碎片离子,还可以观察到 H_2O 、 CO_2 、 CH_3OH 等中性分子丢失^[4]。以京尼平苷酸为例,其准分子离子峰为质荷比(m/z)373.113 5 $[\text{M}-\text{H}]^-$,二级碎片主要有准分子离子脱去一分子葡萄糖得到离子 m/z 211.060 1 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glu}]^-$,再脱去一分子水得到离子 m/z 193.049 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glu}-\text{H}_2\text{O}]^-$ 、连续脱羧得到离子 m/z 167.069 9 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glu}-\text{CO}_2]^-$ 和 m/z 123.043 4 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glu}-2\text{CO}_2]^-$,以及脱水、脱羧后得到离子 m/z 149.059 2 $[\text{M}-\text{H}-\text{Glu}-\text{CO}_2-\text{H}_2\text{O}]^-$,该化合物

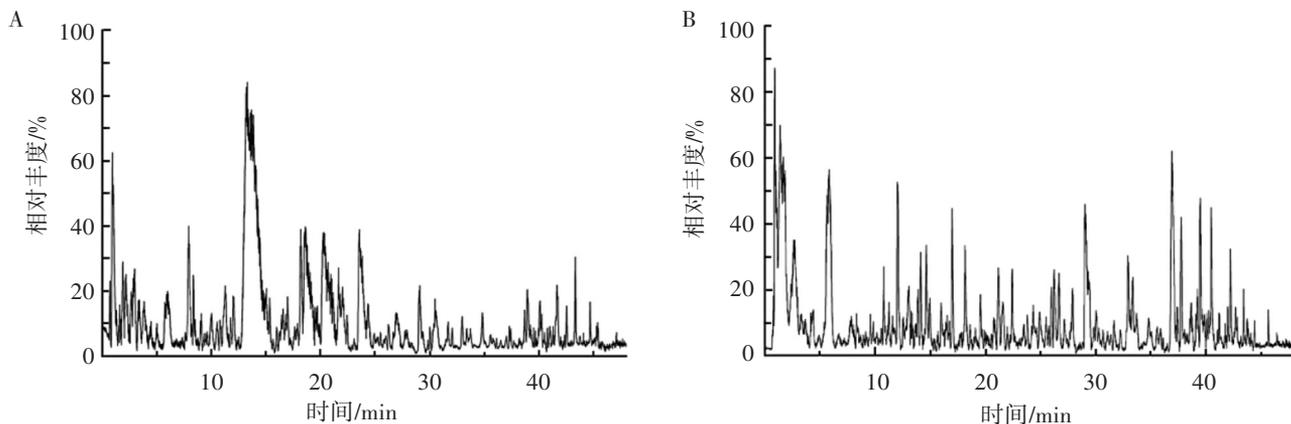


图1 芪蛭益肾胶囊正(A)负(B)离子模式下的总离子流图

的保留时间、质谱行为与对照品及文献报道^[5]一致,故鉴定为京尼平苷酸。见图2。

3.2.2 黄酮类

黄酮类化合物基本母核为2-苯基色原酮,大多具有C₆-C₃-C₆的基本骨架,此类化合物大多以游离的形式与糖结合成苷类形式存在;其裂解规律主要为C环发生逆狄尔斯-阿德尔反应(RDA)裂解、糖苷键断裂、脱去中性碎片、脱水等碎片离子^[6]。以毛蕊异黄酮葡萄糖苷为例,其准分子离子峰为m/z 447.128 3 [M+H]⁺,二级碎片离子主要有准分子离子脱去一分子葡萄糖后得到离子m/z 285.075 6 [M+H-Glu]⁺,该离子连续丢失一分子的CH₃、OH、CO后得到离子m/z 270.052 0 [M+H-Glu-CH₃]⁺、m/z 253.050 1 [M+H-Glu-CH₃-OH]⁺、225.055 9 [M+H-Glu-CH₃-OH-CO]⁺。此外,RDA裂解产生碎片离子m/z 137.023 4,该化合物的保留时间、质谱行为与文献报道^[7]一致,故鉴定为毛蕊异黄酮葡萄糖苷。见图3。

3.2.3 含氮化合物

本研究从芪蛭益肾胶囊中鉴定出的含氮化合物主要属于生物碱类、氨基酸类、核苷类、嘌呤类等,此类化合物的裂解规律通常遵循以N原子为中心,沿侧链朝苯环方向逐步丢失取代基,进一步脱去氨基,有时也可见苯环开裂。以生物碱类化合物介绍该类型化合物的裂解规律,芪蛭益肾胶囊中所含的生物碱类化合物主要来源于青风藤,青风藤中的生物碱主要为异喹啉类生物碱,包括吗啡烷类、原小檗碱类、

阿朴啡类以及苄基异喹啉类等^[8],推测该类成分可能会脱去OH、H₂O、CH₃、CH₃NH₂等中性碎片离子或发生重排^[9]。以青藤碱为例,其准分子离子峰为m/z 330.169 8 [M+H]⁺,二级碎片离子可能的裂解规律有①准分子离子脱去-C₂H₅N及OCH₄得到离子m/z 255.101 6 [M+H-C₂H₅N-OCH₄]⁺,该离子继续脱去一分子的OCH₄得到离子m/z 223.075 1 [M+H-C₂H₅N-2OCH₄]⁺。②准分子离子脱去C₃H₇N及OCH₄后得到离子m/z 241.085 9 [M+H-C₃H₇N-OCH₄]⁺,该离子继续脱去一分子的CO、OCH₄得到离子m/z 213.091 4 [M+H-C₃H₇N-OCH₄-CO]⁺、m/z 181.065 1 [M+H-C₃H₇N-2OCH₄-CO]⁺;或者m/z 241.085 9 [M+H-C₃H₇N-OCH₄]⁺失去两个氢原子得到离子m/z 239.070 5 [M+H-C₃H₇N-OCH₄-2H]⁺,该离子继续脱去一分子OCH₄得到离子m/z 207.0437 [M+H-C₃H₇N-2OCH₄-2H]⁺。③准分子离子脱去一分子的OCH₄及CO得到离子m/z 270.149 0 [M+H-OCH₄-CO]⁺,该化合物的碎片离子与文献报道^[8]和对照品一致,故鉴定为青藤碱。见图4。

3.2.4 苯乙醇苷类

苯乙醇苷类化合物是一类酚苷类化合物,其结构主要由咖啡酸、苯乙醇苷元及糖这三部分组成,裂解规律主要为酯苷键断裂和糖苷键断裂^[10]。以红景天苷为例,其准分子离子峰为m/z 299.112 8 [M-H]⁻,二级碎片离子主要有丢失葡萄糖残基后的离子m/z 137.059 2 [M-H-Glu]⁻,该离子继续丢失一分子水得到离子m/z 119.033 3 [M-H-Glu-H₂O]⁻,该化合物的

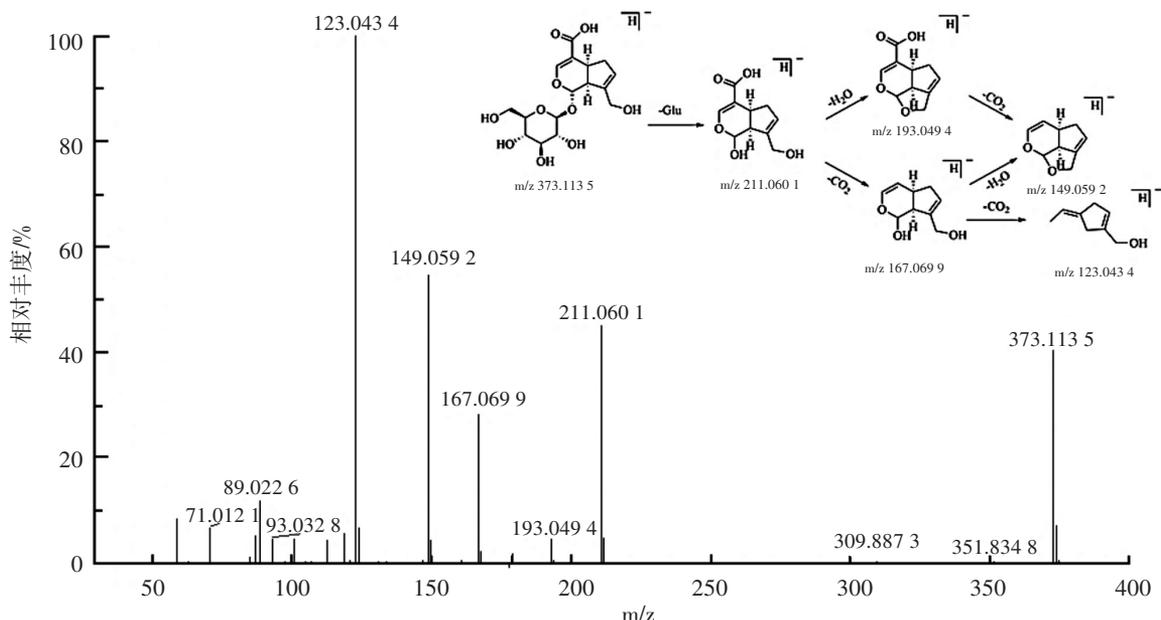


图2 京尼平苷酸的二级质谱图及裂解规律

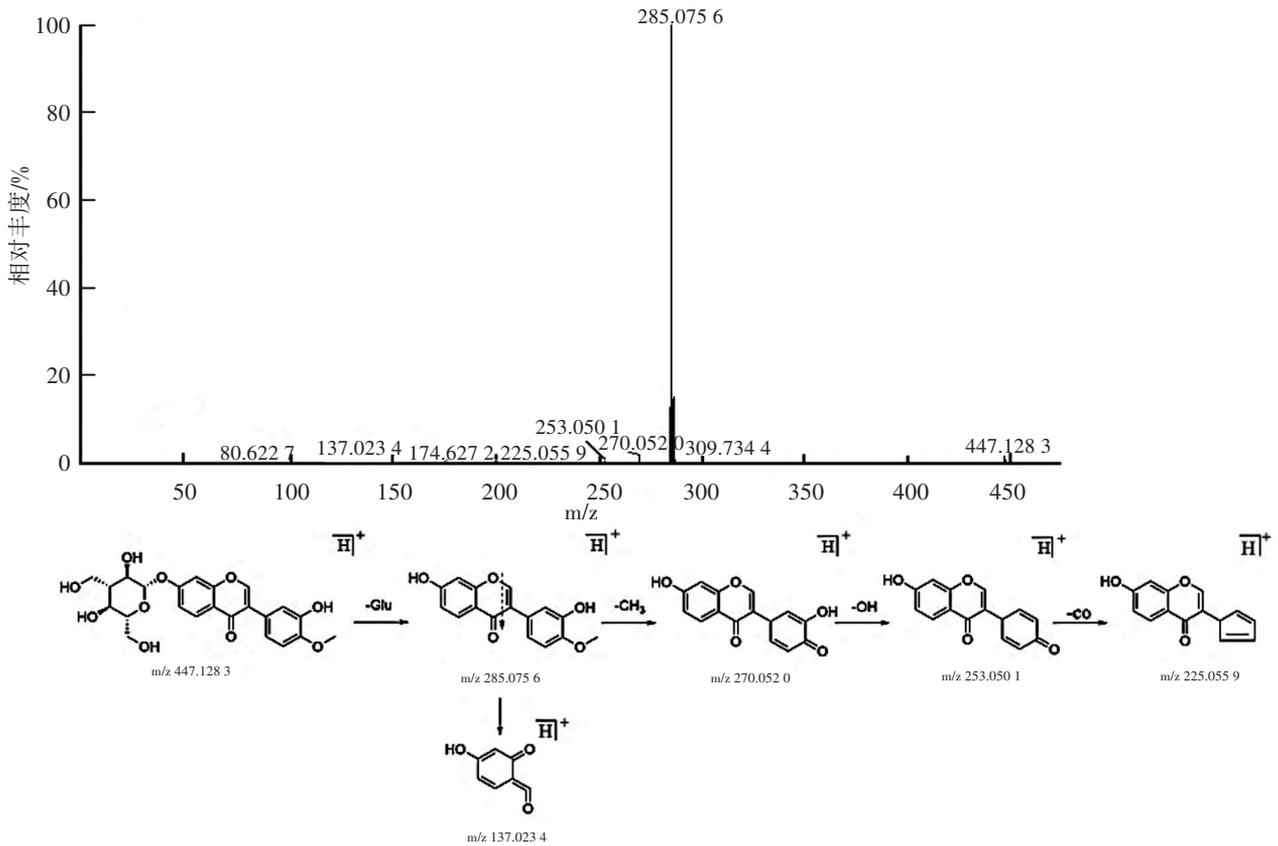


图3 毛蕊异黄酮葡萄糖苷的二级质谱图及裂解规律

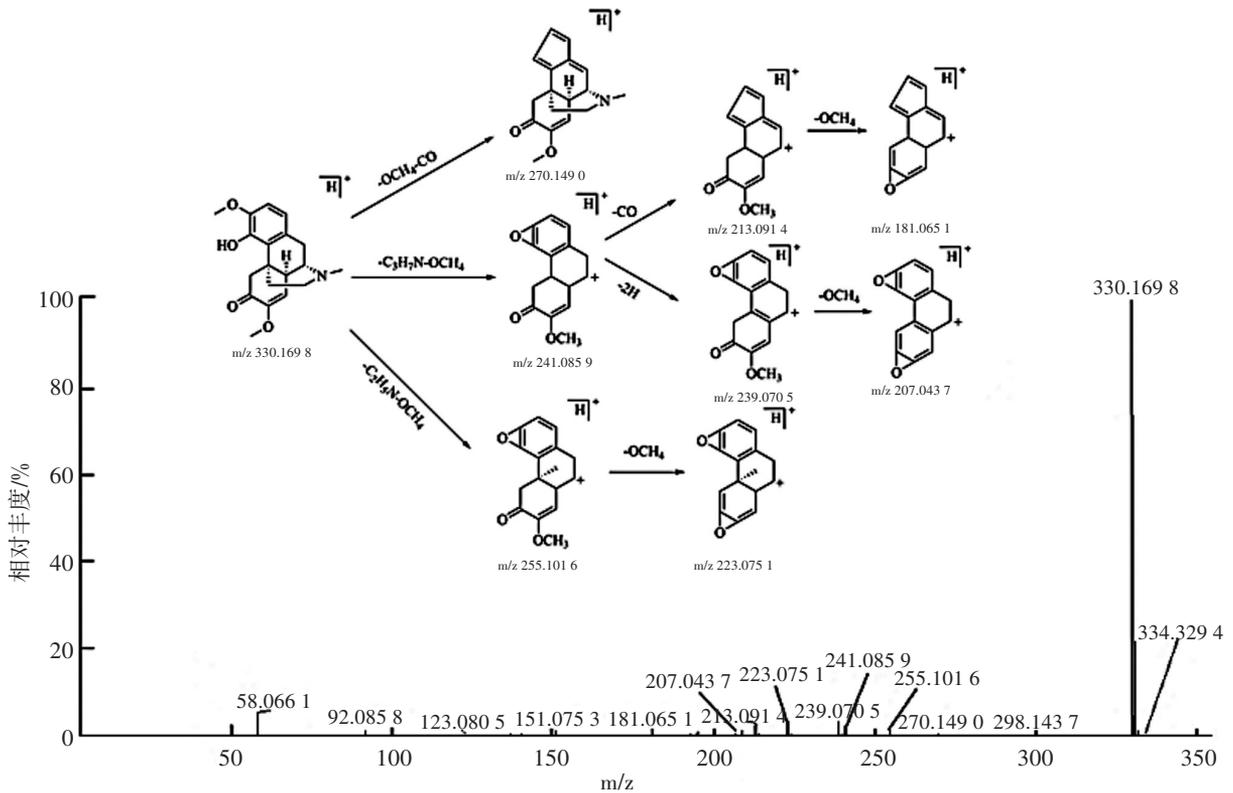


图4 青藤碱的二级质谱图及裂解规律

保留时间、质谱行为与文献报道^[11]及对照品一致,故鉴定为红景天苷。见图5。

3.3 入血原型及代谢成分鉴定

通过对比芪蛭益肾胶囊供试品溶液和含药血清及空白血清样品中化合物的保留时间、一级和二级

碎片离子,将同时存在于芪蛭益肾胶囊供试品溶液和含药血清样品中的成分鉴定为入血原型成分,存在于含药血清而不存在于空白血清样品的非原型成分鉴定为代谢产物。正负总离子流图见图6。结合对照品、文献报道、质谱裂解规律和可能的代谢途径,最

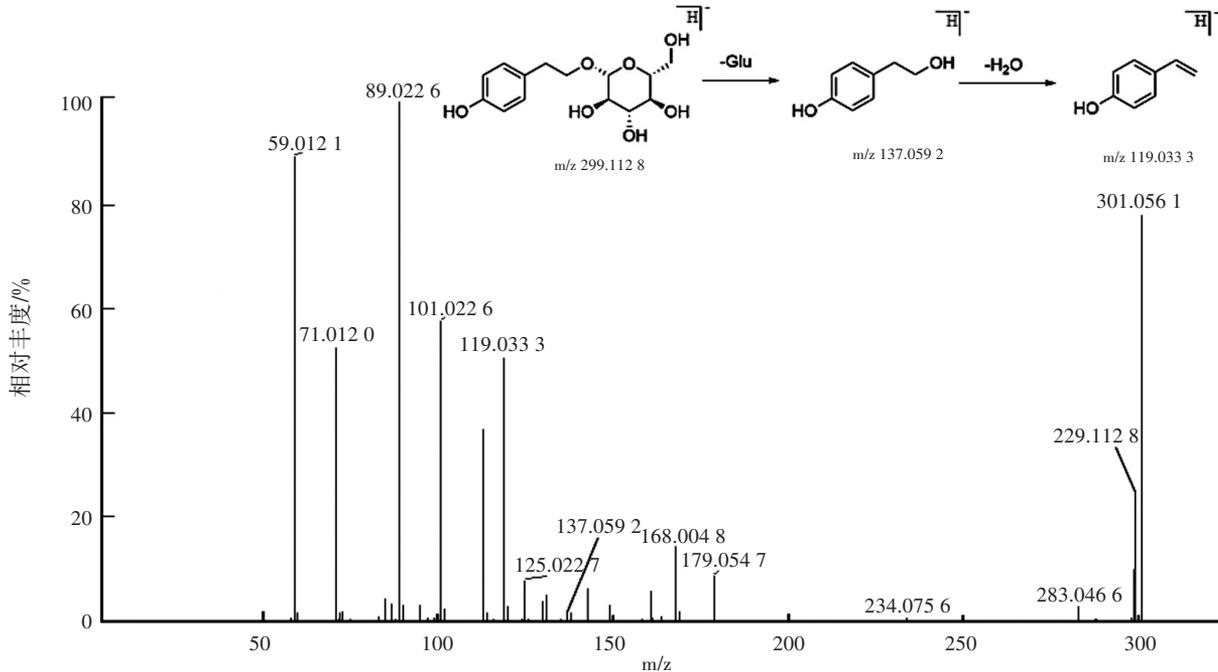
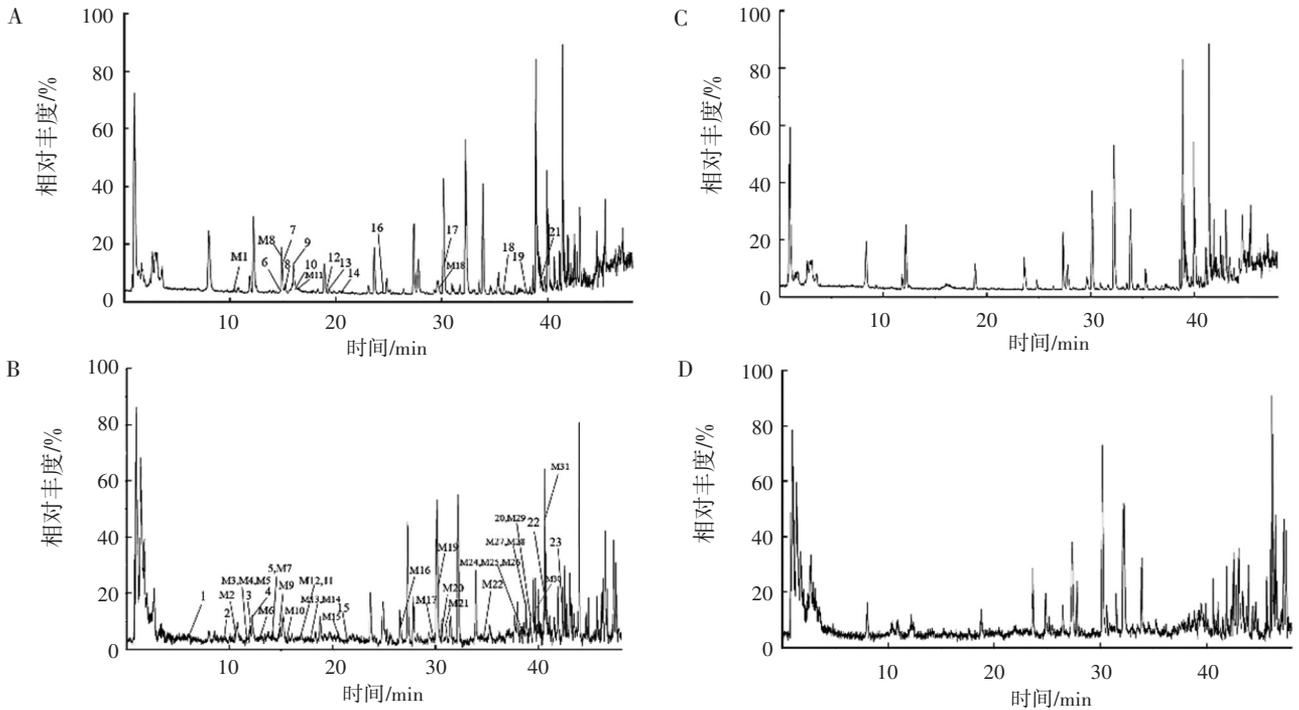


图5 红景天苷的二级质谱图及裂解规律



注:A、B为含药血清在正、负离子模式下的总离子流图;C、D为空白血清在正、负离子模式下的总离子流图

图6 正负离子模式下血清样品的总离子流图

终鉴定出23个入血原型成分及31个代谢产物,芪蛭益肾胶囊的入血原型成分主要为环烯醚萜类、黄酮类、蒽醌类、生物碱类等化合物,见表1,来源于复方中黄芪、生地黄、熟地黄、青风藤、车前子等多味药材,其代

谢途径主要包括氧化、还原、羟基化等I相代谢反应及甲基化、葡萄糖醛酸化、硫酸化等II相代谢反应。

4 讨论

中药复方的成分复杂,不利于其药效物质基础

表1 芪蛭益肾胶囊入血原型成分

序号	化合物	保留时间/min	误差/($\times 10^6$)	分子式	模式	实测值/(m/z)	碎片离子/(m/z)
1	梓醇*	6.22	2.4	C ₁₅ H ₂₂ O ₁₀	+COOH	407.119 4	361.114 3、199.060 2、181.049 6、169.049 0、137.022 9、127.038 7
2	桃叶珊瑚苷*	9.63	2.1	C ₁₆ H ₂₃ O ₁₁	+COOH	391.124 3	345.120 2、183.065 1、165.054 7
3	北升麻宁	12.10	0.2	C ₁₄ H ₂₀ O ₈	-H	315.108 6	153.054 1、123.043 4
4	京尼平苷酸*	12.30	1.2	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₀	-H	373.113 5	211.060 1、167.069 9、149.059 2、123.043 4
5	红景天苷*	14.16	3.6	C ₁₄ H ₂₀ O ₇	-H	299.113 8	179.054 1、137.022 8、119.033 3、113.022 5、101.022 6、89.022 6、71.012 1、59.012 1
6	青藤定	14.71	0.1	C ₁₈ H ₂₂ NO ₆ Cl	+H	384.120 2	367.092 8、352.093 6、341.078 0
7	N-甲基青藤碱	14.92	-1.1	C ₂₀ H ₂₅ NO ₄	+H	344.185 8	255.100 5、239.070 6、213.091 0、181.064 6
8	二氢青藤碱	15.06	-1.7	C ₁₉ H ₂₅ NO ₄	+H	332.185 1	269.116 6、243.101 3、223.075 0、215.106 7、213.090 8、193.068 7、181.064 4
9	青藤碱*	15.80	-1.9	C ₁₉ H ₂₃ NO ₄	+H	330.169 3	255.101 9、241.085 9、239.070 4、223.075 1、181.064 6、207.043 0
10	尖防己碱	15.92	0.1	C ₁₉ H ₂₄ NO ₆ Cl	+H	398.134 8	341.078 2、323.067 3、277.106 4
11	四乙酰开联番木鳖苷	16.95	-4.4	C ₁₆ H ₂₂ O ₁₁	-H	389.106 1	345.119 9、209.045 5、183.065 7、165.054 4、121.064 2
12	乌药碱	19.14	-2.6	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	+H	286.143 0	269.116 5、237.090 2、175.075 5、107.049 3
13	(+)-千金藤碱	19.41	-2.0	C ₁₈ H ₁₉ NO ₃	+H	298.143 2	269.116 9、254.093 0、238.098 6、193.105 5、161.083 3、160.075 7
14	樟叶木防己碱	20.69	-1.5	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄ ⁺	+H	342.170 0	297.112 1、265.085 9、250.046 5、237.091 2
15	地黄苦苷元	21.25	-1.7	C ₁₀ H ₁₆ O ₃	-H	183.101 3	139.074 8、137.095 6、123.080 0
16	四氢帕马丁	24.49	-1.1	C ₂₁ H ₂₅ NO ₄	+H	356.185 2	311.127 3、296.102 5、279.101 1、248.082 0
17	白藜芦醇*	31.25	-1.4	C ₁₄ H ₁₂ O ₃	+H	229.085 7	183.079 0、135.044 0、107.049 4
18	黄芪紫檀烷	36.05	-3.5	C ₁₇ H ₁₆ O ₅	+H	301.107 0	241.085 4、191.070 3、167.070 2
19	大豆苷元	37.94	-1.6	C ₁₅ H ₁₀ O ₄	+H	255.065 1	227.070 3、209.058 4、199.074 9、181.064 3、137.023 3
20	黄芪甲苷*	39.31	1.2	C ₄₁ H ₆₈ O ₁₄	+COOH	829.459 4	783.452 2、620.763 7、161.044 7
21	芒柄花素*	39.82	-1.5	C ₁₆ H ₁₂ O ₄	+H	269.080 5	254.057 0、137.023 4
22	大黄酸*	40.47	2.4	C ₁₅ H ₈ O ₆	-H	283.024 4	257.045 3、239.034 1、211.038 9、183.043 7
23	大黄素*	42.20	0.7	C ₁₅ H ₁₀ O ₅	-H	269.045 2	241.049 7、225.045 9

注:m/z为质荷比,*与对照品比对确认的成分。

的研究,本实验表明,应用UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS技术并结合自建数据库及文献报道可以全面快速地鉴定芪蛭益肾胶囊中的化学成分,并以此为基础,结合体内实验,分析了芪蛭益肾胶囊的入血成分。由于药物吸收入血的成分是中药或复方吸收入体内的活性成分,因此进一步研究其入血成分对芪蛭益肾胶囊的药效物质基础的阐明具有重要的作用。在大鼠灌胃给药后的入血成分中,共鉴定出54个成分,其中23个为原型成分,31个为代谢成分。这些成分包括梓醇、京尼平苷酸、黄芪甲苷、红景天苷、大黄酸等原型成分,以及青藤碱、桃叶珊瑚苷、大黄酸、大黄素、芒柄花素等代谢物,代谢成分以Ⅱ相代谢为主,涉及氧化、还原、羟基化、甲基化、葡萄糖醛酸化等代谢途径。这些入血成分可能是芪蛭益肾胶囊在体内发挥治疗糖尿病肾病作用的关键药效成分,且已有相关文献报道的芪蛭益肾胶囊入血成分中有较多成分具有治疗糖尿病肾病的作用,例如大黄酸及黄芪甲苷可以通过缓解肾小管上皮-间充质转化的途径改善糖尿病肾病^[12-13];梓醇能稳定足细胞骨架结构,改善受损足细胞自噬从而减轻糖尿病肾病足细胞损伤^[14];红景天苷通过激活糖尿病肾病大鼠的蛋白激酶B-糖原合成酶激酶3 β 信号通路对肾细胞发挥保护作用^[15]。此外,所鉴定出的入血成分分别来自芪蛭益肾胶囊中的多味药材,体现了复方中药配伍协同作用的特点。

综上所述,本研究应用UPLC-Q-Exactive-Orbitrap MS/MS技术鉴定出芪蛭益肾胶囊中165种化学成分、23种入血原型成分及31种入血代谢成分,上述结果可为芪蛭益肾胶囊药效物质的确定及其作用机制的研究奠定数据基础,并为下一步芪蛭益肾胶囊质量标准的制定提供参考。

[参考文献]

- [1] 国家药监局批准3个中药创新药玄七健骨片、芪蛭益肾胶囊和坤心宁颗粒上市[J]. 中国医药导刊, 2021, 23(11):876-876.
- [2] 姜晨,杨洪涛,宋立群,等. 芪蛭益肾胶囊治疗早期糖尿病肾病的多中心前瞻性临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2024, 25(7):591-595.
- [3] 黄财顺,向诚,李宝才,等. 基于中药血清药物化学的活性成分筛选的现状和问题[J]. 中草药, 2014, 45(20):3009-3014.
- [4] 史静超,张淑蓉,柴智,等. 基于UPLC-QE-Orbitrap-MS技术的芪蛭降糖胶囊化学成分分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16):116-123.
- [5] 孙钰婧,霍志鹏,王玉,等. 结肠炎奇效颗粒中化学成分的UPLC-Q-TOF/MS~E分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(9):157-167.
- [6] WANG S S, XU H Y, MA Y, et al. Characterization and rapid identification of chemical constituents of Nao XinTong capsules by UHPLC-linear ion trap/Orbitrap mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2015, 111:104-118.
- [7] 张薇,李楚源,王德勤,等. 心脉安的UHPLC-Q-Exactive-Orbitrap-MS定性分析和UHPLC-QTRAP-MS/MS含量测定[J]. 中草药, 2023, 54(6):1743-1756.
- [8] 尹茂静. 青风藤化学成分及生物活性研究[D]. 天津:天津中医药大学, 2021.
- [9] XIA X, MAY B H, ZHANG A L, et al. Chinese herbal medicines for rheumatoid arthritis: text-mining the classical literature for potentially effective natural products [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2020, 2020:7531967.
- [10] 肖观林,钟惠娴,黄华靖,等. UPLC-Q-TOF-MS/MS鉴定小儿清咽颗粒化学成分[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(12):1627-1636.
- [11] ZHANG D, SUN L, MAO B, et al. Analysis of chemical variations between raw and wine-processed Ligustri Lucidi Fructus by ultra-high-performance liquid chromatography-Q-Exactive Orbitrap/MS combined with multivariate statistical analysis approach [J]. Biomed Chromatogr, 2021, 35(4):e5025.
- [12] HU Y H, TANG W N, LIU W J, et al. Astragaloside IV alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease[J]. Drug Des Devel Ther, 2022, 16:1605-1620.
- [13] XIONG D, HU W, HAN X F, et al. Rhein inhibited ferroptosis and EMT to attenuate diabetic nephropathy by regulating the Rac1/NOX1/ β -catenin axis[J]. Front Biosci(Landmark Ed), 2023, 28(5):100.
- [14] CHEN Y, LIU Q P, SHAN Z F, et al. Catalpol ameliorates podocyte injury by stabilizing cytoskeleton and enhancing autophagy in diabetic nephropathy [J]. Front Pharmacol, 2019, 10:1477.
- [15] PEI D L, TIAN S R, BAO Y Q, et al. Protective effect of salidroside on streptozotocin-induced diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation in rats via the Akt/GSK-3 β signalling pathway [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1):1732-1738.

◆ 文献研究 ◆

文物视域下扁鹊文化探析

邹宇轩,王欣仪,赵玉,熊益亮

(北京中医药大学国学院,北京 100029)

[摘要] 从文物角度探析扁鹊文化,探讨扁鹊的起源、扁鹊医派的特点、扁鹊信仰及其神化过程。研究认为,扁鹊可能为东夷氏族百鸟官之一,其原型可以追溯至某种神话物种,扁鹊与羽人之间存在一定关联;从汉画像、出土医书及经脉人像的视角看,扁鹊学派行医主要体现在脉法和针法,后世医家尊扁鹊而将针具雕饰为鹊鸟类图案,以传承扁鹊精神和赋予美好寓意;战国秦汉时期就有各种关于扁鹊的神话传说在民间流传,扁鹊在历史发展中逐渐被神化,其形象逐步演变为“神应王”的圣人象征,寄托着民众对健康生活的期盼与祈求。

[关键词] 扁鹊;文物;汉画像;脉法;针法;扁鹊神化

[中图分类号] R2-05

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0521-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.017

Analysis of Bian Que Culture from Perspective of Cultural Relics

ZOU Yuxuan, WANG Xinyi, ZHAO Yu, XIONG Yiliang

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract This article intends to analyze Bian Que culture from the perspective of cultural relics, and explore the origin of Bian Que, the characteristics of Bian Que's medical school, Bian Que's beliefs and its deification process. The study believes that Bian Que may be one of the bird officials of the Dongyi clan, and his prototype may be traced back to a certain mythical species. There is a certain connection between Bian Que and feathered people. From the perspective of Han Dynasty murals, unearthed medical books and meridian portraits, the medical practice of Bian Que's school is mainly reflected in pulse diagnosis and acupuncture. Later generations of doctors respected Bian Que and carved needles into magpie bird patterns to inherit Bian Que's spirit and give it beautiful meanings. Various myths and legends about Bian Que were circulated among the people during the Warring States, Qin and Han Dynasties. Bian Que was gradually deified in the historical development and his image gradually evolved into a symbol of the saint "Shen Ying Wang", which embodied the people's expectations and prayers for a healthy life.

Keywords Bian Que; cultural relics; Han Dynasty murals; pulse diagnosis; acupuncture technique; deification of Bian Que

[收稿日期] 2024-09-16

[基金项目] 国家社会科学基金冷门“绝学”和国别史等研究专项(编号:19VJX164);中央高校基本科研业务费专项(编号:2024-JYB-PY-22);2025年度北京中医药大学研究生自主科研课题(编号:ZJKT2025041)

[作者简介] 邹宇轩,2023年度硕士研究生,研究方向:中医文化、出土文献研究。

[通信作者] 熊益亮,副教授,主要从事中医文化、出土文献研究。邮箱:xiongyiliang103@163.com。

扁鹊姓秦,名越人,是春秋战国时期的名医,其事迹在《史记·扁鹊仓公列传》中有详细记载,书中描述扁鹊生于“渤海郡郑”,自幼聪慧,后因遇仙人长桑

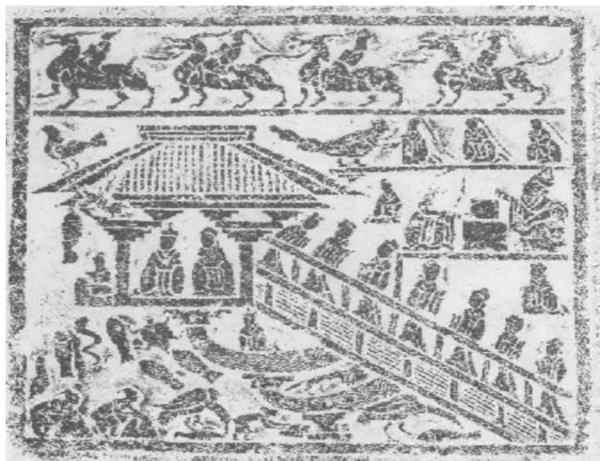
君而得医书秘方,医术大增,能透视人体五脏症结,被誉为神医,号为“扁鹊”。通过查阅《中华医药卫生文物图典》《中国医学通史:文物图谱卷》《山东汉画像石选集》及故宫博物院、国家中医药数字博物馆、河北博物馆、山东博物馆、山西博物馆,发现扁鹊文物有针砭类、汉画像类、人物塑像类及大型古迹类。笔者认为扁鹊文物是指扁鹊医派或扁鹊信仰历史发展进程中遗留下来的,由人类创造或者与人类活动有关的一切有价值的物质遗存总称。对于其中的汉画像类,虽然有学者认为将鸟身人面认作扁鹊缺少确凿证据^{[1]45},但因其具备手持针砭把脉的元素,在鸟身人首汉画像中鲜明带有脉诊或针砭内容,可以反映扁鹊医派特色,因此可以认为是扁鹊文物。文章拟从文物视域下探讨扁鹊文化,将这些文物根据内容分为三类:扁鹊来源(传说)、扁鹊针砭、扁鹊信仰。

1 扁鹊来源

扁鹊一词出处,向来是一个未解的难题。《史记·扁鹊仓公列传》记载:“扁鹊言医,为方者宗,守数精明;后世修序,弗能易也。”^[2]汉朝医术属方技,故言方者宗,其实是医宗的意思,时人并不以黄帝学派为首,而遵奉扁鹊医派,可见扁鹊医派在当时乃至更早时代的影响力。目前,学界多认为扁鹊来源与东夷氏族鸟崇拜关联密切^{[3]12},也有部分学者将扁鹊与东方句芒^[4]、印度雅利安语相联系^[5]……从民俗学、语言学、文字考据学、神话学对其予以分析,故使扁鹊来源至今扑朔迷离。笔者认为扁鹊与东夷氏族鸟崇拜有关,扁鹊可能是华夏人始祖少昊分封百官时所任命的百鸟官之一,并逐渐经历神化过程,成为神医代名;扁鹊的原型或可追溯至某神话物种,其具备治疗、升仙等奇异元素;扁鹊与羽人存有一定关联,羽人可能掌握着某种医药技术,而扁鹊继承并发展了这类知识。

1.1 扁鹊或为百鸟官之一

《左传·昭公十七年》有记载少昊以鸟纪官的传统,提及少昊任命百官时以凤鸟、玄鸟等为名,每种鸟类分别掌管人间的某项事务,如凤鸟氏知天时,掌管天文历法,祝鸠氏性孝,故为司徒,主教民。鹞鸟氏虽未列出,但确有可能也为百鸟官之一,并与祛疫疗疾相关联。据汉画像文物显示,扁鹊居图右方,左手把脉,右手施针,其上有鹞鸟飞翔,患者排队跪坐等待求医。由此观之,鹞鸟氏在我国古代的确有可



资料来源:山东省博物馆,山东省文物考古研究所. 山东汉画像石选集[M]. 济南:齐鲁书社,1982:75.

图1 山东微山县两城画像石之一

能是医官的象征。见图1。

尽管史料中未明确列出鹞鸟氏族的职务,但根据这一记载,可以合理推测扁鹊或许是百鸟官中的一位医官。随着历史的发展,由于扁鹊医术卓越,逐渐被民众神化,至汉代更是形成了“扁鹊言医,为方者宗”的局面,扁鹊之称也随医术传承而传播广泛。

曹志亮^[6]对《诗经》鸟意象研究指出:“古代少昊的遗址主要在鲁,也即是今天的山东曲阜境内,整个山东的大部分都是古代的东夷部族的活动区域。山东在新石器时代最具代表性的文化就是大汶口文化和龙山文化。”这两处遗址发掘出的考古实物都与鸟有关,如红陶实足鬻、灰陶鸟形鬻等,见图2、图3。鬻的功用与鬲相同,是烹煮食品的器具,但因它具有尖嘴(即“流”)和把手(即“鋳”),所以它无须借助于勺而可以直接将煮好的食品倒入食具且不致溅溢。图2中鸟喙形长流高高上仰,颈两侧有耳和圆饼,象征禽鸟的双耳与双眼;图3则将长流微微弯曲制成鸟头的形状,更将把手制成鸟尾的样子。这些鸟型器具皆说明,上古时期鲁地尊鸟且将鸟赋予美好寓意。

1.2 扁鹊的原型或可追溯至某种神话物种

至《山海经》以来,古代记载了众多现代未经发现的物种,其中部分物种可能属于古人的神话想象,也有部分可能是古时确有存在的物种。据《中国神农架》一书记载,神农架地区存在大型独角兽,疑似古代所描述的麒麟^[7]。此类物种可能由于自然环境的变化逐渐消失。如微山县两城画像石,画中树上左右盘桓两只鸟型生物,左边鸟首鸟身,尾羽长且稀



资料来源:李经纬,梁峻,刘学春.中华医药卫生文物图典:陶瓷卷[M].西安:西安交通大学出版社,2017:68.

图2 红陶实足鬯(新石器时代 龙山文化)



资料来源:李经纬,梁峻,刘学春.中华医药卫生文物图典:陶瓷卷[M].西安:西安交通大学出版社,2017:60.

图3 灰陶鸟形鬯(新石器时代 大汶口文化)

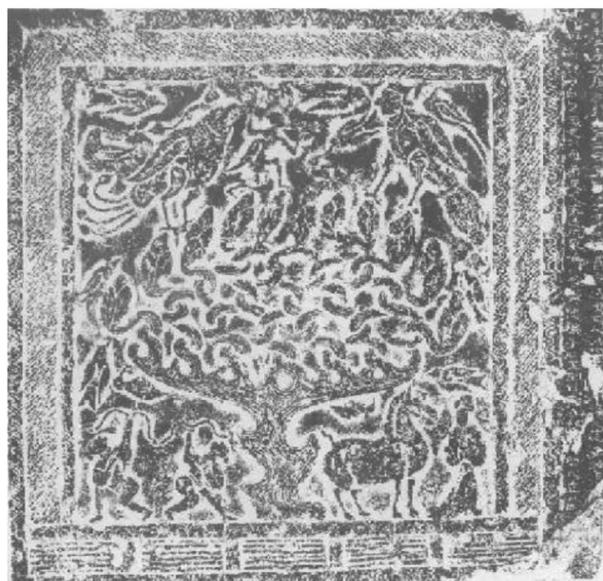
疏,右边人首鸟身,尾羽浓密形如束,其四周有小鸟翩飞。见图4。这两只鸟形生物一定程度上可认为是古代神话中的句芒类仙兽,寄托了古人的升仙盼望,希冀脱离枯燥的尘世而进入仙境,实现长生。句芒为《山海经》出现的神鸟,出于东方,鸟身人面,在《礼记》描述为春日之神,播撒生机。《墨子·明鬼下》记载句芒降庙而使郑穆公延寿^[8]。商朝建国时期,视玄鸟为吉兆,《诗经·商颂》有言:“天命玄鸟,降而生商。”^[9]商人自奉为玄鸟后裔,玄鸟象征着国运兴盛。在同时期的埃及,也存在类似鸟人与神祇的结合形象,但其表现形式为鸟头人身,如知识之神托特,其形象多以鹰鹫为原型,在该神话体系中,鹰鹫往往具有起死回生、与冥界沟通的能力。这一文化

现象体现了上古文明之间的偶然相似性,也可能暗含着更深层次的文化交流与关联。

1.3 扁鹊与羽人的关联

从另一角度来看,扁鹊的起源可能与羽人传说有关。先秦至两汉时期关于羽人的记载见于《山海经》《吕氏春秋》《周礼》等典籍中,羽人是《山海经》中羽民之国的居民,鸟羽生于体,有喙而栖居海边;不着衣物,袒露身体且长生不死。齐景公和燕昭王皆有遇见羽人的经历。羽人本身具有医药和升仙的特质,扁鹊与羽人的关联性主要体现在两则典籍中的换心手术记载,分别见于《列子·汤问》和《太平御览》。据《列子·汤问》所述,鲁公扈和赵齐婴二人患病,扁鹊认为鲁公扈志强而气弱,赵齐婴志弱而气强,若要彻底治愈需进行换心手术,随后剖开胸膛,取出心脏互换,投以神药,二人痊愈如初^[10]。同样,《太平广记》也有类似的记载,羽人在睡梦中为燕昭王换心疗疾^[11]。

在传世的汉代画像石中,西王母作为核心信仰盘坐中央,其周围环绕的羽人等成仙意象中,鹊鸟形象尤为醒目。见图5。这种图像配置为理解扁鹊身份提供了重要线索:当身负起死回生能力的医者形象,与象征长生不死的羽人有所共性(换心手术),扁鹊形象超越现实医官层面而具有了更为深远的信仰维度。从这两则记载可以看出,先秦至两汉时期的



资料来源:山东省博物馆,山东省文物考古研究所.山东汉画像石选集[M].济南:齐鲁书社,1982:70.

图4 山东微山县两城画像石

医学技术可能远比我们想象的要先进,心脏不仅是人体器官,还可能与人的性情和欲念密切相关。羽人或许代表着某种神秘的医学知识传承,而扁鹊可能继承并发展了这种知识。

2 扁鹊学派行医特点

2012年7月至2013年8月,成都天回镇西汉墓出土扁鹊医派失传典籍及最早完整人体经穴俑^[12]。近年来学者研究《天回医简》,认为扁鹊医派是燕齐地区善用针石治疗经脉病证的地方性医学流派^[13],笔者认为从汉画像和出土文物的视角来看,扁鹊学派行医主要体现在针法和脉法两方面。

2.1 针法

《史记·扁鹊仓公列传》记载,扁鹊途径虢国见太子阴阳脉逆乱,而使弟子磨砺针石取百会穴下针,使虢国太子死而复生,《韩非子》《鹞冠子》等战国典籍也都记载有扁鹊对针石的见解;济北王乳母身患热厥,淳于意刺其足心各三所而病愈。这些记载皆说明扁鹊及扁鹊学派传人善用针法而达到治愈疾病的目的。据传,扁鹊看到老妪使用铁针缝衣服而找到灵感,开始使用银针^[14]。相比于石针,金属针具不仅光滑坚润且更结实耐用。

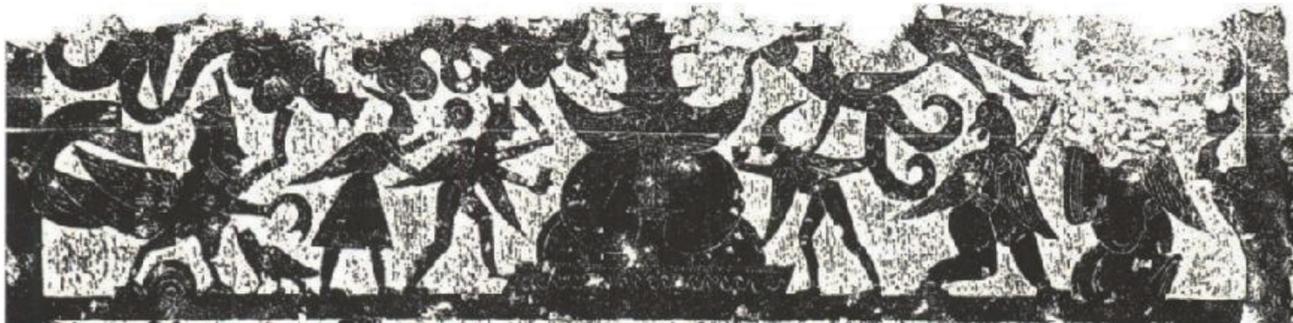
近年来多地均出土了有关扁鹊饰物的针具,这些针具以青铜或银铸造,设计精巧,体现了当时高超的制造工艺。扁鹊纹针的存在不仅佐证了扁鹊医派擅长针刺的记载,也展示了针砭在古代医学中的重要地位。后世医家将医用器具制作成鹊鸟形状,一是因为鹊鸟象征着吉兆,具有使患者快速病愈的寓意,二是希望借此继承扁鹊的精神,济世疗疾。

在鄂尔多斯草原出土的“扁鹊神针”,主体直径3 mm,长度13 cm,针体上部铸有一只形象逼真的扁形喜鹊,针体下部较为粗壮,头部略显粗钝,尾部则

铸造了精细的扁鹊形象。见图6。扁鹊神针的制作工艺极其精湛,是迄今为止发现最早、品相最完好的扁鹊针。从这枚针具可以看出,扁鹊医派与针法密切相关,战国时期已有相关的针法理论及针具的铸造工艺。针体上部铸造的喜鹊图腾可能代表了东夷氏族的图腾崇拜,同时反映了当时医者对于医疗器具美学与功能性的双重追求。

相比于青铜扁鹊针,唐代出土的扁鹊纹银质针体现了针具从青铜到白银的铸造演变,反映了后世医家在针具制作技艺上的不断改进和提升。这枚银针直径3 mm,长度13 cm,上端铸有竖立的扁鹊图腾。见图7。由此可推测,从先秦至唐代,扁鹊医派对针具的形式和工艺不断进行创新和优化,体现了其在医学领域中的广泛影响力和对医疗器具制作标准的不断提高。此外,这一演变过程不仅是材质和工艺的进步,更反映了古代医学界对针具功能性的重新认识和适应。材质从青铜转变为白银,或许意在提高针具的使用寿命、减少患者的不适感,适应新的医学理论与技术发展需求。这种变化进一步表明,扁鹊医派及其后继者在不同历史阶段的医学实践中,始终在尝试通过改进医疗器具提高治疗效果和患者体验。

将扁鹊汉画像与出土文献《天回医简·刺数》进行互证研究,发现针刺部位分布规律存在一定关联性。见图8。画像显示医官右手切脉,左手对患者头面做针刺状。《天回医简·刺数》篇共列举病名“涕出”“欬上气”等42项,其中半数以头面、项、手臂为针刺部位。这不仅可以反映扁鹊医派善刺上焦的特色,也能以汉画像为材料,考察先秦两汉人民常患疾病。汉画像中扁鹊人物针刺主要集中在头面及手部,相比之下腹部、腿部等中下焦区域则显得较少,或许



资料来源:俞伟超主编;中国画像石全集编辑委员会编;蒋英炬卷主编. 中国画像石全集 第1卷 山东汉画像石[M]. 济南:山东美术出版社;郑州:河南美术出版社,2000:65.

图5 宋山小石祠东壁画像



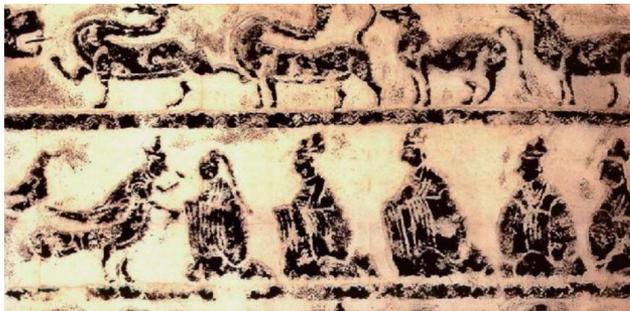
图6 战国青铜扁鹊神针



资料来源:李经纬,梁峻,刘学春.中华医药卫生文物图典:金属卷[M].西安:西安交通大学出版社,2017:218.

图7 唐代出土扁鹊纹银质针

先秦两汉时期人民善于养生,患小病而刺上焦。此外,《天回医简·刺数》所言诊断时必“扞(切)视病所”,即切脉知病所在,再审察而针之,在画像石上也犹然体现。出土的扁鹊针具、《天回医简》以及扁鹊汉画像等考古发现,不仅丰富了对扁鹊医学技艺的认识,也为研究中国古代医学史提供了重要的实物证据,展示了扁鹊文化在中医发展中的重要地位



资料来源:和中浚,吴鸿洲.中华医学文物图集[M].成都:四川人民出版社,2001:49.

图8 扁鹊针刺行医图

和深远影响。

2.2 脉法

从传世文献中不难发现,扁鹊学派善于诊脉,且擅长从脉象中明了疾病产生的原因,《盐铁论》曰:“扁鹊抚息脉而知疾所由生,阳气盛,则损之而调阴,寒气盛,则损之而调阳,是以气脉调和,而邪气无所留矣。”^[15]这一记载可以和《天回医简·逆顺五色脉臧验精神》所探讨的诊损至脉论二重印证:“人一息脉二勤(动),曰平。人一息脉四勤(动),四〔=〕澶(四澶)者夺血。”广濂川雄认为,“抚息脉”,把“息”和“脉”并列,指的应该是诊损至脉论,汉代人心目中,扁鹊用这套脉诊治病,故诊损至脉论当为扁鹊学派的核心理论^[16]。《天回医简》共拆分为七篇,其中《脉书·上经》《脉书·下经》《逆顺五色脉臧验精神》均在探讨五色脉诊、经脉病候及气脉循行的特点。因此,可以认为脉法是扁鹊医理的重要篇章,也与扁鹊文化息息相关。

2012年成都市金牛区天回镇3号墓出土的西汉经穴髹漆人像,是迄今为止我国发现的最早、最完整的经穴人体模型^[17]。其上不仅有经脉走向,还有人体穴位标识,相应“心”“肺”“肾”等人体器官题字,题写在身体对应部位,名为“西汉经穴漆人像”。见图9。针灸木人上的点错综排列,分为两类:规则圆形凹陷点,以及与白线同时锥刻的不规则点,共计百余个,代表脉俞。这些特征反映了扁鹊医学中对经脉循行及脉俞命名和定位的独特认识。可见,早在西汉时期,中医经脉理论已经成熟,经穴人像应是传授医道的教学用具^[144]。这一西汉经穴漆人像不仅是我国现存最早、最完整的经穴人体模型,而且充分体现了早期医学对经脉、穴位和内脏器官定位的高度重视和详细研究。针灸木人上错综排列的百余个点,体现了古代医学对人体经脉循行、脉俞命名和定位的精细划分和系统认识,反映出扁鹊学派医学体系在发展过程中对人体解剖学和病理学的重要贡献。

3 扁鹊到神应王信仰的神化

扁鹊神话信仰由来已久,最早可追溯到战国时期。河北内丘县鹊王庙是较为久远的扁鹊神化历史遗迹,据《重修内丘县志·卷四·神应鹊王庙记》记载,扁鹊行至赵国治愈简子之后被封地万亩,时而在于蓬山居住,去世后仍为当地百姓诊治疾病,数有灵异之事,故百姓建鹊王庙以纪之。这则记载有神话的成



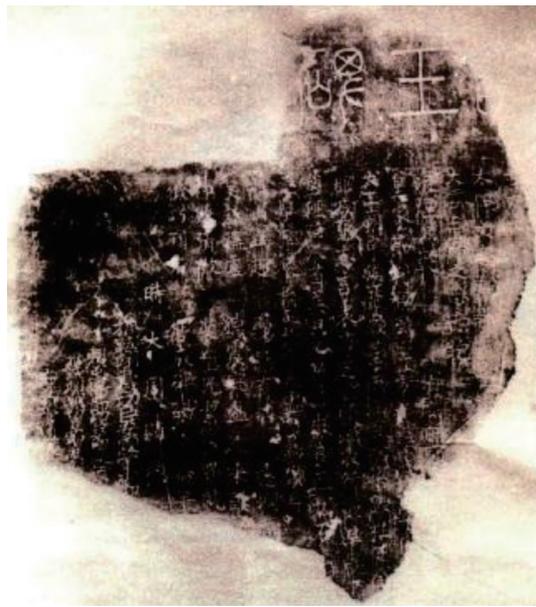
资料来源:奚静. 汉画祛疫与医疗图像新证[D]. 上海: 华东师范大学, 2021: 44.

图9 老官山髹漆经脉木人

分,从原文“汉唐以来像而祀之者旧矣”可知,该地的扁鹊庙在汉唐时就已经存在,各种关于扁鹊的神话传说早已在民间流传。

鹊王庙遗存有众多古碑,据传从前石碑林立,然而每逢兵灾,庙宇被焚,石碑倾倒,如今仅存自五代至清代的数十块石碑。其中,现存最早的碑刻为后周显德年间所立,位于今河北省内丘县神头村。此碑的拓片已模糊不清,据考证碑文大意为:鹊王之庙颇历岁华,雨漏风吹急征良匠,神殿清澈装塑光洁……从中可以看出,扁鹊庙在后周之前已有悠久历史,历经风雨侵蚀,时人对鹊王庙的修复极为重视,特请良匠刊石立碑,彰显了扁鹊神化形象的深远影响。这块石碑是现存较早的扁鹊祀碑之一,拓片现藏于中国医史博物馆。见图10。

扁鹊被神化的原因主要有二:一方面,官府希望通过塑造神话形象发挥教化民众的作用;另一方面,百姓通过崇拜神灵,祈求其护佑平安健康。宋仁宗封扁鹊为“神应侯”“神应公”,其时许希编《神应针经要诀》,此后元代王好古作《祭神应王文》,王国瑞撰《扁鹊神应针灸玉龙经》^[18]。扁鹊信仰在历史上经历了多次变迁,其地位从主祀逐渐降为明清时期的从祀^[19]。虽然被降为从祀,扁鹊信仰在民间依然十分繁盛,从高士奇《扈从西巡日录》可见其盛况:“遥望莫州城遗址,城东北有药王庄,为扁鹊故里。城外药



资料来源:傅维康,李经纬,林昭庚. 中国医学通史:文物图谱卷[M]. 北京:人民卫生出版社, 2000: 29.

图10 鹊王庙碑拓片

王庙,专祀扁鹊,香火最盛。每年四月,河淮以北,秦晋以东,各方商贾辇运珍异菽粟之属,入城为市,妙妓杂乐,无不毕陈,云贺药王生日,幕帘遍野,声乐震天,每日搭盖蓬厂,尺寸地非数千金不能得,贸易游览,阅两句方散。”^[20]足见扁鹊信仰在民间盛况。

溯神应王之源流,《道藏》记载或为一源,见于《元始天尊说药王救八十一难经》:“昔有秦神,时为国医,源洞晓医,深明脉理,称为神应王。扁鹊为神最灵,积功无量,敕封灵应药王真君,玄默通乎天地,妙用动乎鬼神,普济群生,名传天下,有救八十一难真经,当传世人流诵看诵,可免患难。”其文列举八十一病证,称常诵其验速应。据《洞灵小志》记载,清代有李氏尚书,尝得扁鹊治疾而愈,事奇而确,时其人忽痲生于腹,危甚,遇一道士蓝袍微须,丰采甚伟,负剑而入,拱手为礼,即坐床头,以掌摩腹,一著手觉凉气如缕,深入脏腑,神识顿清,道人徐拔佩剑,剖治刺腹,痲溃脓盈,顿思饮食。后谒医祠,见扁鹊像,蓝袍负剑,白面微须,宛如所见^[21]。此则记载虽有一定的神话色彩,但可印证扁鹊之“神应”在民间的深厚影响。

清乾隆年间玉轴堂刊印的《珍珠囊药性赋》版画,由宋大任仁海煦楼所藏。见图11。画中扁鹊身着长袍,衣袖宽大,似在作揖礼,神情谦恭,目光凝视远方,《列子》记载他曾“毒药迷人,剖胸探心”,这

是关于麻醉剂的最早记载。扁鹊被刻画成类似儒家孔孟圣人形象,一方面可以印证其神化过程,有官府教化人民百姓的可能因素;另一方面也反映了人们心目中对扁鹊形象的高度敬仰和认同,把他视作与儒家圣人孔孟并列的道德楷模与医术典范。画中扁鹊身穿长袍、作揖的姿态,表现了其在医道上的卓越成就及高尚品德,表明了他在中国古代文化中作为“医神”的崇高地位。该画像现藏于广州中医药大学博物馆。



资料来源:李经纬,梁峻,刘学春. 中华医药卫生文物图典:纸质卷[M]. 西安:西安交通大学出版社,2017:230.

图11 神应王扁鹊像

4 结束语

扁鹊是中国医学史上有据可考的、最为重要的医家之一,他被广泛认为是中医学的奠基者。本文以扁鹊相关文物为切入点,从扁鹊的起源、行医特色及其神化信仰三方面进行系统梳理和深入探讨,试图重现历史演变过程中前人的思想轨迹以及扁鹊文化的发展脉络。通过出土文献、出土文物与传世文献的相互印证,可以看出,扁鹊作为古代备受推崇的医家,被尊奉为“医祖”。其神化过程不仅体现了医家地位的提升,也承载了民众对美好健康生活的强烈向往与祈愿。扁鹊行医的特色主要体现在针法和脉法两方面,特别是在“五色脉诊”和“诊损至脉论”方面的核心内容,展示了他在诊疗实践中的独特贡献与卓越智慧。关于扁鹊起源的问题,本文提出了

一些推测,但其结论尚待进一步验证。

[参考文献]

- [1] 奚静. 汉画祛疫与医疗图像新证[D]. 上海:华东师范大学,2021.
- [2] 司马迁. 史记:评注本[M]. 3版. 长沙:岳麓书社,2012:1790.
- [3] 欧阳珊婷. 扁鹊医学之研究[D]. 北京:中国中医科学院,2013.
- [4] 杨金萍. 汉画像石中鸟图腾·神仙羽化思想与中医药[J]. 中国典籍与文化,2007,24(2):82-89.
- [5] 叶晓锋,陈永霖. 从丝绸之路语言接触的角度看先秦部分医学词语的来源:以“扁鹊”、“痹”、“达”等词语为例[J]. 民族语文,2018,47(1):78-85.
- [6] 曹志亮. 《诗经》鸟意象研究[D]. 济南:山东师范大学,2012:37.
- [7] 刘民壮. 中国神农架[M]. 上海:文汇出版社,1993:472.
- [8] 墨子[M]. 苏凤捷,程梅花,注说. 开封:河南大学出版社,2008:217.
- [9] 诗经:彩色插图本[M]. 柳萍,解注. 北京:民主与建设出版社,2020:248.
- [10] 李耳. 老子·列子[M]. 胡亚军,译注. 南昌:二十一世纪出版社,2017:217-218.
- [11] 李昉. 太平广记[M]. 哈尔滨:哈尔滨出版社,1995:2413-2414.
- [12] 王军,陈平,杨永鹏,等. 成都天回镇老官山汉墓发掘简报[J]. 南方民族考古,2016(1):215-218.
- [13] 熊益亮,王启航. 地不爱宝片羽重现:《天回医简》评述[J]. 中医药历史与文化,2023,2(1):368-381.
- [14] 张文波. 中原文化探微 汤阴扁鹊庙[M]. 广州:世界图书出版广东有限公司,2013:112.
- [15] 鲁建辉. 先秦两汉良医集传[M]. 武汉:湖北人民出版社,2017:63.
- [16] 复旦大学出土文献与古文字研究中心. 出土文献与传世典籍的诠释[M]. 上海:中西书局,2019:156-173.
- [17] 张逸雯,翁晓芳,顾漫. 四川成都天回镇(老官山)汉墓出土医简和髹漆经脉木人研究综述[J]. 中华中医药杂志,2020,35(1):287-291.
- [18] 安徽中医学院,上海中医学院. 针灸学辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社,1987:478.
- [19] 胡梦飞. 国家、地方与民间信仰:以河北内丘扁鹊庙为中心的考察[J]. 宗教信仰与民族文化,2023,17(1):265-280.
- [20] 崔正森. 五台山游记选注[M]. 太原:山西人民出版社,1989:38.
- [21] 郭则沄. 洞灵小志·续志·补志[M]. 栾保群,点校. 北京:东方出版社,2010:263.

《说文解字注》涉医文献整理研究

刘芳¹, 张树剑²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 中国中医科学院, 北京 100007)

[摘要] 段玉裁是清代著名的小学家,在《说文解字注》中征引了许多医学文献。经系统整理,这些医学文献可分为两类:医书引文和经史引文。目前钱超尘对段注涉医文献的整理仅有《灵枢》和《素问》引文,缺少对经史引文的整理,对“医经”、《素问》“注”以及《释骨》引文也未有细致的区分。对涉医文献整理与分析,一方面可以弥补钱超尘研究之不足;另一方面可探寻段玉裁对医学的熟识程度,其研究保留了医学术语的原始形态与含义。此外,段玉裁征引医学文献也在一定程度上推动了考据方式在医学的渗透。

[关键词] 《说文解字注》;段玉裁;医书引文;经史引文;考据学;钱超尘

[中图分类号] R2-05

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0528-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.018

Study on Compilation of Medical-Related Literature in *Annotations on Origin of Chinese Characters*

LIU Fang¹, ZHANG Shujian²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100007, China)

Abstract DUAN Yucai was a famous philologist in the Qing Dynasty. He cited many medical literatures in *Annotations on Origin of Chinese Characters*. After systematic compilation, these medical literatures can be divided into two categories: citations from medical books and citations from classics and historical records. At present, QIAN Chaochen's compilation of medical-related literature in DUAN's annotations only includes citations from *Spiritual Pivot* and *Basic Conversations*, lacking the compilation of citations from classics and historical records, and there is no detailed distinction among citations from "medical classics", "annotations" in *Basic Conversations* and the quotations from *Shi Gu*. The compilation and analysis of medical-related literature, on the one hand, can make up for the deficiencies in QIAN Chaochen's study, and on the other hand, explore DUAN Yucai's familiarity with medicine. The original forms and meanings of medical terms are retained. In addition, DUAN Yucai's citation of medical literature has also promoted the penetration of textual research methods into medicine to a certain extent.

Keywords *Annotations on Origin of Chinese Characters*; DUAN Yucai; citations from medical

[收稿日期] 2024-06-03

[基金项目] 国家中医药管理局资助项目(编号:KJS-ZHYZ-2020-003)

[作者简介] 刘芳,2021 年级硕士研究生,研究方向:中医古典文献研究。

[通信作者] 张树剑,教授,主要从事针灸思想史、针灸理论研。邮箱:njrb@163.com。

books;citations from classics and historical records;textology;QIAN Chaochen

清代学者对《说文解字》研究兴盛。段玉裁、桂馥、王筠、朱骏声并称为“说文四大家”，其中段玉裁的《说文解字注》最为详尽，广受推崇。段玉裁在《说文解字注》中征引了许多医学文献。钱超尘在《内经语言研究》一书中整理了段注中的《灵枢》和《素问》引文，探讨了段玉裁“以经考字，以字考经”的治学方法，对《黄帝内经》（以下简称《内经》）训诂研究有极大的启发作用^{[1]124}。段注中还有一些经史引文，也涉及了医学。因此，梳理段注中的医学文献，一方面可以弥补钱超尘研究之不足，另一方面也能了解段玉裁对医学知识的理解与运用情况，以及对后世医学研究的贡献与意义。

1 版本说明与医学文献统计

本文《说文解字注》^[2]采用的是2013年中华书局出版发行的影印本。该影印本是日本人据经韵楼本翻刻的，前三篇为小畑行简批校本，后面残缺部分补以苏州保息局刻本。该书所列深色大字为《说文解字》原文，下列浅色小字为段注。

本文共整理了78条医学引文，并将其分为两类。一类是医书引文，主要是《灵枢》《素问》《释骨》引文；另一类是经史引文，主要是《周礼》《礼记》《左传》《史记·扁鹊仓公列传》《礼说》《九谷考》引文。需注明的是，段玉裁也征引了许多本草文献，此78条不包含本草引文。

2 医书引文内容整理与分析

段注中涉及的医书有的明确标注为《灵枢》《素问》《释骨》引文，有的为“医经XX”引文，有的为《素问》“注”引文。笔者首先对钱超尘整理的《灵枢》和《素问》引文予以补充与说明，其次考察“医经XX”的引文以及《素问》“注”引文。最后将段注引文与原文对比，分析产生的异文。

2.1 《灵枢》引文

清代经学复兴后，编书、校书蔚然成风，政府广收群书，组织编纂了《四库全书》。本文用作对比的《灵枢》^[3]原文采用影印文渊阁《四库全书》本，以1986年台湾商务印书馆发行的影印本为准，以其为清代政府整理版本，更贴近段玉裁生活的年代。经笔者整理，段注引《灵枢》有10处。

2.1.1 钱超尘未收的《灵枢》引文

王育林^[4]研究指出，钱超尘整理《灵枢》引文有9条，有一条未收录。需注明的是“瘁”字下检索到《灵枢》，钱超尘将其收录在《素问》引文中。

《说文解字》：“颜，眉之间也。”段注：“医经之所谓阙。医经頔曰颜曰庭是也。”^{[2]1420}

按语：段玉裁未标明此“医经”出处，钱超尘也未整理。经考察，此“医经”出自《灵枢·五色》“阙者，眉间也”“庭者，颜也”^{[3]386}。

2.1.2 《灵枢》引文与原文对比

笔者经对比，发现有以下异文。

《说文解字》：“皤，草萼之白也。从白巴声。”段注：“《灵枢经》曰，纷纷皤皤，终而复始。普巴切。”^{[2]367}

按语：《灵枢》原文为“纷纷皤皤，终而复始”^{[3]419}。《黄帝内经太素》言：“平按，皤皤原钞作盼盼。查盼，方文切，日光也。盼，普巴切，谓杂乱纷纭也，与注无有穷期之义近。《灵枢》《针灸甲乙经》均作盼盼，注均云普巴切。拟作盼盼。”^{[5]185}段玉裁言“纷纷皤皤，盖言多也”与“皤”之本义略有差异。段玉裁引此条文，并存在此异文，盖音释“普巴切”相同。

《说文解字》：“噫，饱出息也。”段注：“《灵枢经》曰，五藏气，心主噫。”^{[2]56}

《说文解字》：“噦，悟解气也。”段注：“《灵枢经》说，六腑气，胃为气逆噦。”^{[2]59}

按语：《灵枢》原文为“五藏气，心主噫”“六腑气，胃为气逆噦”^{[3]423}。《灵枢》原文与段注引文对比，异文为“藏”与“臧”、“腑”与“腑”、“噦”与“噦”。

现今《灵枢》古籍版本中人体部位大多带有“肉”或“月”旁。许慎释“藏”为“匿也”，释“腑”为“文书藏也”，均表示隐于内。许慎释“臧”为“善也”，段玉裁注以“凡物善者，必隐于内也，以从艸之藏，为藏匿字，始于汉末。改易经典，不可从也”^{[2]119}。段玉裁写作“藏腑”，而未写作“臧腑”或“臧腑”，大概是为了还原人体脏腑隐藏于内之本义。至于“噦”未见于《说文解字》，则是后起之字，段玉裁以其与“噦”气逆义同而引用之。

2.2 《素问》引文

用作对比的《素问》^[6]采用影印文渊阁《四库全书》本,以1986台湾商务印书馆发行的影印本为准。经笔者整理,段注引《素问》有47处。

2.2.1 钱超尘未收的《素问》引文

钱超尘整理《素问》引文有45条^{[1]41-46},有两条未收录。

《说文解字》:“痹,湿病也。”段注:“《素问》痹论、痿论各为篇。岐伯曰,风寒湿三气杂至,合而为痹也。”^{[2]354}

按语:此引文出自《素问·痹论》“风寒湿三气杂至,合而为痹也”^{[6]138}。

《说文解字》:“頰,玉枕也。”段注:“医经本作玉枕。”^{[2]421}

按语:经考察,此“医经”见于《素问》王冰注。

钱超尘整理的《素问》引文中,有1条《素问》注未标注清楚。

《说文解字》:“矚,目动也。”段注:“注,动掣也。”^{[2]133}

按语:后世学者对《素问》作注颇多。段注《素问》引文中也常常有“注”,多为王冰注。钱超尘也只将此“注”归纳在《素问》引文中,并未标明此“注”的出处。经考察,此“注”出自张志聪《黄帝内经素问集注》“注,矚,动掣也”^{[7]486}。

2.2.2 《素问》引文与原文对比

钱超尘已经指出了“地”字下段注引文中《阴阳大论》应为《五运行大论》,亦指出“膜”字下段注引文“王冰注”与实际不符,对“泣”字下《素问》以为涩的解释也十分详尽。除此之外,还有以下异文。

《说文解字》:“脬,旁光也。”段注:“《素问》曰,旁光者,州都之官,津液藏焉。”^{[2]170}

《说文解字》:“育,心下鬲上也。”段注:“《素问》曰,育之原在膻下。”^{[2]170}

按语:《素问·灵兰秘典论》原文为“膀胱者,州都之官,津液藏焉”^{[6]36},《素问·腹中论》原文为“育之原在膻下”^{[6]128}。《素问》原文与引文对比,出现异文为“旁”与“膀”,“膻”与“膻”。此异文仍是关于字形的演变。“旁光”增加意符“月”为“膀胱”,成为专门指代人体部位的术语。“膻”更换了构件“肉”为“月”,是“膻”之繁体字。通过对汉字及其发展演变的研究可以在一定程度上窥见中医文化及其发展信息^[8],正如张效霞^[9]曾在《脏腑真原》中指出:“脏腑二字最初

写作臧府,隶变后写作藏府。大约魏晋南北朝以后,又加上‘肉’旁,作为医学专用字而使用。写作‘脏腑’则是简化字兴起之后的事情。”此处段玉裁不写“膀胱”而写作“旁光”,应与上文“藏府”与“脏腑”意图一致,保留了医学专用术语的原始形态。

2.3 《释骨》引文

《释骨》由清代考据学家沈彤所作,是以考据学方式来描述人体骨骼经脉的专著,其刻成不久便流传至日本。本文采用日本早稻田大学馆藏的清同治年间(1862—1874年)刻本《释骨》和《张氏医通笔记》合订本的影印本^[10],是山崎宗运于宽政戊年(1798年)在永寿院藏书中抄之,后付梓刊印,是目前较早的传世版本。经整理,钱超尘未收《释骨》引文有4条。

《说文解字》:“髌,髌,髌也。”段注:“《释骨》云,盖膝之骨曰髌。”^{[2]167}

《说文解字》:“吕,脊骨也,象形。”段注:“沈氏彤《释骨》,项大椎之下二十一椎通曰脊骨、曰脊椎、曰脊骨,或以上七节曰背骨,第八节以下乃曰脊骨。”^{[2]346}

《说文解字》:“頰,玉枕也。”段注:“医经本作玉枕……沈氏彤详考《内经》《甲乙经》,作《释骨》曰,頰之后横起者,曰头横骨,曰枕骨,其两旁尤起者,曰玉枕骨。玉枕骨即偃卧箸枕之处,单頰。”^{[2]421}

《说文解字》:“骶,尻骨也。”段注:“医经曰尻骨,曰脊骶,曰尾骶,曰尾屈,曰榘骨,曰穷骨。”^{[2]167}

按语:段注中有5条明确指出《释骨》引文,经比对,也实出自《释骨》。但有一条“医经”引文,实非钱超尘所云“段玉裁引‘医经’云云,通指《内经》”^{[1]127}。经笔者查阅,此“医经”整句见于《释骨》“末节曰尻骨,曰骶骨,曰脊骶,曰尾骶,亦曰骶,曰尾屈,曰榘骨,曰穷骨”^{[10]3}。段玉裁与沈彤均非医家,同是乾嘉时期的经学家、考据学家,他们或多或少地研习过中医古籍,并以“以经考字,以字考经”的方式,为研读人体经穴部位提供了精确的参考。

3 经史引文内容整理与分析

段注中涉及医学的经史著作有6种:《周礼》《礼记》《左传》《史记·扁鹊仓公列传》《礼说》《九谷考》,其存有早期医学的痕迹,对此进行研究有一定的学术意义。

3.1 《周礼》引文

《周礼》是中国第一部系统整理西周国家机构以

及职能分工的书籍,不仅涉及政治制度、经济、文化、教育,还涉及早期医学,其中就记载有脉诊、疾病、药石、医师等内容。东汉郑玄最早为《周礼》作注,奠定了研究《周礼》的基础。魏晋南北朝时,学者以“义疏”形式解释经注,仍以郑玄注为主流。直到唐代贾公彦,宗六朝义疏成果,撰写《周礼疏》,对郑玄注进行系统疏解。段注引《周礼》有7处,其中亦包括郑玄注和贾公彦疏,如下。

《说文解字》:“寸,十分也,人手却一寸动脉,谓之寸口。”段注:“《周礼》注云,脉之大候,要在阳明寸口。”^{[2]122}

《说文解字》:“瘖,酸痛,头痛也。”段注:“《周礼》疾医,春时有瘖首疾。注云瘖,酸削也。首疾,头痛也。疏曰春时阳气将盛,惟金诊木,故有瘖首之疾。”^{[2]352}

《说文解字》:“疖,头疡也。”段注:“《周礼》医师,凡邦之有疾病疖疡者造焉,则使医分而治之。注云,庇头疡,亦谓秃也。”^{[2]352}

《说文解字》:“欬,逆气也。”段注:“《周礼》疾医,冬时有嗽上气疾。注曰,嗽欬也,上气逆喘也。”^{[2]417}

《说文解字》:“腫,痈也。”段注:“《疡医》注曰,腫瘍痈而上生创者。”^{[2]174}

《说文解字》:“礪,毒石也。”段注:“《周礼》注曰,今医方有五毒之药,作之,合黄堊,置石胆、丹沙、雄黄、礪石、慈石其中,烧之三日三夜,其烟上箸以鸡羽扫取之,以注创恶肉破骨则尽出。”^{[2]454}

《说文解字》:“醫,治病工也。”段注:“《周礼》有医师、食医、疾医、疡医、兽医。”^{[2]757}

3.2 《左传》引文

《左传》是战国时期左丘明所作,是对《春秋》经文的补充叙述,记载了周王朝以及各诸侯的重大事件,其中包含许多王公贵族所患疾病的故事。段注引《左传》有1处,记载了周王朝以及各诸侯的重大事件,其中包含许多王公贵族所患疾病的故事。段注引《左传》有1处。

《说文解字》:“蛊,腹中虫也。”段注:“《春秋传》者,昭元年左氏传文,医和视晋侯疾曰,是为近女室,疾如蛊,非鬼非食,惑以丧志。天有六气,淫生六疾。阴淫寒疾,阳淫热疾,风淫末疾,雨淫腹疾,晦淫惑疾,明淫心疾。女,阳物而晦时,淫则生内热,惑蛊之疾。”^{[2]683}

按语:“医和视晋侯疾”出自《左传·昭公元年》,《春秋》未有“医和视晋侯疾”的细节,此“《春秋传》”

为“《左传》”。

3.3 《史记·扁鹊仓公列传》引文

《史记·扁鹊仓公列传》是学界公认较早且较为完整的医案,涉及病因学、诊断学、治疗学等,并有完整的传承体系^[11]。《史记》作为中国历史上第一部纪传体通史,自问世以来,就有不少学者对其注疏与校勘,如裴骃、张守节等。段注引《史记·扁鹊仓公列传》有6处,其中还包括裴骃《史记集解》和张守节《史记正义》。

《说文解字》:“迴,迭也。”段注:“《仓公传》曰,臣意诊其脉曰,迴风。”^{[2]74}

《说文解字》:“诊,视也。”段注:“《仓公传》,诊脉,视脉也。”^{[2]101}

《说文解字》:“痃,女病也。”段注:“《仓公传》曰,潘满如小腹痛,臣意诊其脉曰,遗积痃也。女子薄吾病甚,臣意诊其脉曰,蛲痃也。”^{[2]354}

《说文解字》:“蛲,腹中短虫也。”段注:“《仓公列传》,诊其病为蛲痃。”^{[2]670}

《说文解字》:“胾,足大指毛肉也。”段注:“《仓公传正义》作皮,足母指上多生毛谓之毛肉。”^{[2]172}

《说文解字》:“孩,奇孩,非常也。”段注:“《史记·扁鹊仓公列传》,臣意即避席再拜谒,受其脉书上下经、五色诊、奇咳。《集解》曰,奇,音羈,咳,音孩。按据张守节《正义》,则《史记》奇咳本亦作奇孩。肉部训孩为足指皮毛,然则孩正字,孩其假借字耳。”^{[2]372}

3.4 《礼说》与《九谷考》引文

段注引《礼说》《九谷考》各1处。

《说文解字》:“福,祝福也。”段注:“惠氏士奇曰,《素问》黄帝曰,古之治病,可祝由而已。祝由即祝福也。”^{[2]6}

《说文解字》:“麦,芒谷也,秋种厚蕪故谓之麦。”段注:“程氏瑶田曰,《素问》云,升明之际,其类火,其藏心,其谷麦。”^{[2]234}

按语:钱超尘将“惠氏士奇曰”和“程氏瑶田曰”两条归列《素问》引文。经笔者查证,“惠氏士奇曰”出自惠士奇的《礼说》,“程氏瑶田曰”出自程瑶田的《九谷考》,故本文将其放在经史引文中。惠士奇《礼说》:“黄帝问于岐伯曰,古之治病,可祝由而已。祝由即祝福也。”^[12]程瑶田《九谷考》:“《素问》云,升明之际,其类火,其藏心,其谷麦。”^{[13]50}

3.5 段注经史引文分析

段玉裁在解释脉诊、疾病等医学相关术语时,除

引用《灵枢》《素问》外,还引用了一些经史古籍。可以窥见:其一,段玉裁首先是经学家和考据学家,对经史有更深入的学习,对医学的最初认识(如疾病、天地观等)也当来源于经史中的记载;其二,根据上文对医书引文的整理,发现段玉裁只引用了与中医直接相关的古籍《灵枢》与《素问》,其后期对中医的理解大概也停留在考据层面,并没有实际的临床操作及深入的专业学习。

此外,段玉裁除引“六艺经传”外,还引用了同时期朴学家的著作,如《释骨》《礼说》《九谷考》等,这与其学术背景是分不开的。段玉裁师从戴震,而戴震“受学于江永,又尝执经问业于惠栋”^[14],均是皖派朴学家。程瑶田是徽派朴学代表人物,与戴震同师于江永,并与段玉裁多有书信来往。段玉裁引《释骨》《礼说》《九谷考》等也侧面反映了当时考据之风在医学上甚为流行,已初现早期考据医学的雏形。

4 结束语

本文梳理了段注中的医学文献,补充了钱超尘未收录的《灵枢》《素问》引文以及未受关注的经史医学引文,指出了“医经”不仅包含《灵枢》《素问》,还包含《释骨》,《素问》“注”也不单有王冰注,还有张志聪注。同时亦分析了段玉裁引《灵枢》《素问》与原文的差异,发现段玉裁对医学也有一定的考究与取舍,在人体部位术语上保留了其原始形态与含义。

段玉裁征引医学文献注解了《说文解字》中与医学相关的字,如与疾病相关的噫、嚏、痿、痹、痺等,与诊断相关的诊、寸等,与身体部位相关的髀、髁、髌、髌等,与治疗相关的砭、灼等。不论是《灵枢》《素问》这些经典医学古籍,还是《周礼》《礼记》《左传》《史记》等这些经史典籍中记载的医学内容,都是研究西周以及秦汉时期医学的重要资料。段玉裁引用这些经典古籍注解《说文解字》中与医学相关的字义,使其注解更加细致,不仅体现了其经学功底,亦足见其对医学的熟识程度。

段玉裁征引医学文献对后世医学的发展也有一定的启发与推动作用。乾嘉时期汉学兴盛,像段玉裁、朱骏声等小学家,他们对医学的理解与运用大多隐藏在小学著作中。有学者统计,朱骏声所作《说文通训定声》共引《素问》数百条之多,对《素问》一书字义的研究有较大贡献^[15]。本文亦提到,沈彤详考《内

经》《甲乙经》著有《释骨》以训释人体骨骼,程瑶田与惠栋二人分别在其著作《九谷考》和《礼说》中引用了《素问》条文。随着朴学思潮向医学领域的渗透,考据文字、校注医书成为清代经学家和医家共同的学术取向^[16]。小学家的加入对《内经》研究的新转向起了推动作用,小学考据方式逐渐向医学渗透,提供了整理医学典籍的利器,并一直影响着现今的文献考据工作。

[参考文献]

- [1] 钱超尘. 内经语言研究[M]. 北京:人民卫生出版社, 1990.
- [2] 段玉裁. 说文解字注[M]. 影印本. 北京:中华书局, 2013.
- [3] 佚名. 灵枢经[M]. 影印文渊阁《四库全书》本:子部. 台北:商务印书馆, 1986.
- [4] 王育林. 试论清儒《黄帝内经》音韵训诂研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2005:46.
- [5] 杨上善. 黄帝内经太素[M]. 北京:中医古籍出版社, 2016.
- [6] 佚名. 黄帝内经素问[M]. 影印文渊阁《四库全书》本:子部. 台北:商务印书馆, 1986.
- [7] 张志聪. 黄帝内经素问集注[M]. 北京:中华中医药出版社, 2015.
- [8] 张涛,张丰聪,刘川,等. 汉字中蕴含的中医文化发微:以“医”“药”“针”为例[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(1):94-99.
- [9] 张效霞. 脏腑真原[M]. 北京:华夏出版社, 2010:14.
- [10] 沈彤. 释骨[M]. 影印本. 日本:早稻田大学馆藏清同治年间(1862—1874年)刻本.
- [11] 孙慧明,李成华. 扁鹊、仓公医学贡献研究[J]. 山东中医药大学学报, 2014, 38(5):464-466.
- [12] 惠士奇. 礼说·卷八·春官三[M]. 影印文渊阁《四库全书》本:经部. 台北:商务印书馆, 1986:550.
- [13] 程瑶田. 通艺录之一三·九谷考[M]. 曹宝麟,点校. 黄山:黄山书社, 2008.
- [14] 牛淑平. 皖派朴学家《素问》校诂研究[D]. 合肥:安徽大学, 2004.
- [15] 玄振玉. 清代《黄帝内经》研究主要文献的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2001.
- [16] 张树剑. 复古与开新:清代医学的朴学化及其精神变革[J]. 中国社会科学院研究生院学报, 2021, 41(4): 109-118.

◆ 综 述 ◆

健脾法治疗慢传输型便秘肠屏障损伤研究概述

唐钰雯, 苏漫, 易飞扬, 刘萌, 朱阳阳, 唐学贵

(川北医学院附属医院, 四川南充 637000)

[摘要] 慢传输型便秘(STC)肠屏障损伤与脾虚相关,脾气虚,则气之推动、调控、固摄、防御等功能下降,与肠屏障的肠道微生物、肠上皮分泌、肠上皮细胞间紧密连接及免疫炎症等有相通之处。通过总结相关文献,发现健脾法能作用于STC肠道微生物、黏液屏障、机械屏障、免疫屏障以改善症状,其中黄芪、党参、甘草等单味药及枳术丸、运脾通便方等中药复方能助脾复运,改善肠屏障,有效治疗STC,为健脾法应用于STC提供了参考依据。参考文献40篇。

[关键词] 慢传输型便秘;肠屏障;健脾法;枳术丸;黄芪;党参

[中图分类号] R256.35 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-659X(2025)04-0533-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.019

Overview of Research on Spleen-Invigorating Method in Treatment of Intestinal Barrier Injury in Slow Transit Constipation

TANG Yuwen, SU Man, YI Feiyang, LIU Meng, ZHU Yangyang, TANG Xuegui

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China)

Abstract Intestinal barrier injury in slow transit constipation (STC) is related to spleen deficiency. If spleen qi is deficient, the functions of promoting, regulating, consolidating and defending decline, which is related to intestinal microorganisms, intestinal epithelial secretion, tight connection between intestinal epithelial cells and immune inflammation of intestinal barrier. Through the summary of relevant literature, it is found that spleen-invigorating method can act on the intestinal microorganisms, mucus barrier, mechanical barrier and immune barrier of STC to improve symptoms. Among them, single herbs such as Huangqi (Astragali Radix), Dangshen (Codonopsis Radix), Gancao (Glycyrrhizae Radix et Rhizoma) and Chinese compound formulas such as Zhizhu Pill (枳术丸) and Yunpi Tongbian Formula (运脾通便方) can help spleen resume transportation, improve intestinal barrier and effectively treat STC, providing a reference basis for the application of spleen-invigorating method in the treatment of STC. Total 40 references are cited.

Keywords slow transit constipation; intestinal barrier; spleen-invigorating method; Zhizhu Pill (枳术丸); Huangqi (Astragali Radix); Dangshen (Codonopsis Radix)

[收稿日期] 2025-02-05

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81573990);四川省中医药管理局中医药科研专项课题-重点项目(编号:2024zd009)

[作者简介] 唐钰雯, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 临床技能训练与研究(肛肠方向)。

[通信作者] 唐学贵, 教授, 博士研究生导师, 主要从事肛肠疾病的中西医结合防治研究。邮箱: txg668nc@sohu.com。

慢传输型便秘(STC)通常为结肠传输功能障碍,无明显器质性变化,具有顽固性、难治性的特点^[1]。临床主要表现为排便困难,排便冲动减少或消失,排

便次数减少,时间延长,可能伴有腹痛、腹胀、恶心、呕吐等症状。目前,西医治疗STC以促胃肠动力剂、泻剂等口服药为主要治疗方法,还有粪菌移植、灌肠、骶神经刺激、外科手术等手段^[2]。长期口服西药可能出现不良反应,患者治疗依从性下降。近年来,越来越多研究发现STC患者肠屏障受损,具体体现于微生态失衡、上皮分泌功能受损、水通道蛋白表达异常、上皮间紧密连接破坏、肠道免疫及炎症失调等方面,故保护肠屏障结构及功能能促进STC的改善。

便秘之病位在大肠,与脾胃关系密切。《素问·玉机真藏论》有言“脾不及则九窍不通”,《脾胃论》中亦强调“脾胃虚则九窍不通”,此处所言九窍即包括了“魄门”。可见,脾虚会出现大便不通的情况。此外,STC病程缠绵,刺激性泻剂易耗气血,则便秘更甚,以补药之体,作泻药之用,可健脾、固本以恢复肠道功能^[3],这为健脾法治疗便秘提供了理论支撑。故笔者以STC肠屏障与脾虚联系为切入点,探讨健脾法对STC的治疗作用机制。

1 肠屏障概述

肠屏障是消化系统内参与物质代谢、免疫应激及稳定肠道内环境的重要组成部分,其结构特殊,总体可分为三层,主要包括以肠道微生物、抗菌肽(AMPs)和分泌性免疫球蛋白A(sIgA)分子等组成的外层黏液层,特化上皮细胞为主的中央层及固有和适应性免疫细胞居住的内层固有层^[4]。依据组成的差异,各层次发挥着不同的屏障作用。外层黏液层主要发挥微生物屏障及黏液屏障的功能,是外部分子到达肠腔遇到的第一道防线^[5],屏障外层结构中具有丰富的微生物及衍生物,微生物可以通过分泌抗菌成分抑制病原菌^[6-7],其中短链脂肪酸、胆汁酸能调节肠上皮细胞的增殖、分化,抑制病原体,减轻肠道炎症,调节机体免疫,还能够促进紧密连接蛋白,维护肠上皮屏障^[8-10]。中央层主要包括调节营养吸收的肠上皮细胞、释放特异黏蛋白的杯状细胞、释放肠道激素的肠内分泌细胞,以及调节微生物种群和保护邻近干细胞的潘氏细胞,细胞之间通过紧密连接、缝隙连接、黏附连接及桥粒连接等方式构成了肠物理屏障,其中细胞间紧密连接由上皮细胞外侧膜上的蛋白质组装而成,它们对大分子、离子及水形成选择性的屏障,当炎症等刺激使细胞间紧密连接受到破坏时,肠道通透性改变,肠道内环境则发生

变化。内层固有层包含许多先天和适应性免疫细胞,当这些细胞受到有害刺激后,诱导先天或适应性免疫,通过释放炎症介质(如前列腺素、组胺和细胞因子等),起到防御作用^[11-12]。

2 脾虚与STC肠屏障损伤的联系

2.1 微生物屏障

肠道微生物与中医脾胃的生理功能和病理表现高度相似^[13]。人类肠道内寄生着大量微生物,从结构来讲,它们极微小,肉眼不可观,从功能来讲,它们与宿主之间相互作用,发挥着推动和调控机体各项生理功能的作用,这与中医学对气的认识相似。中医认为气是人体内活力很强、运行不息的极精微物质,具有推动和调控作用,能激发、兴奋、促进人体各脏腑经络的生理功能,亦能减缓、抑制各脏腑经络功能^[14]。对肠道蠕动及上皮分泌和免疫调节有促进、兴奋作用的菌群或菌群代谢物,代表了气之推动作用,而部分菌群或菌群代谢物对上述生理过程发挥减缓、抑制作用,代表了气之调控作用。正常生理下,气的推动与调控作用是和谐统一的,正如肠道菌群间相互制约,共同维护肠道蠕动及上皮分泌功能的正常。脾胃为后天之本、气血生化之源,人体之气的充盛赖于脾胃化生的水谷之气,正如肠道菌群依赖于脾胃所运化之精微的滋养,若脾不足,运化失职,水谷不得转化精微,微生物失去滋养,肠道菌群平衡被打破,其对肠道功能的推动作用减弱,则会导致肠道动力不足,大便排出困难。

研究表明,嗜酸乳杆菌和双歧杆菌,可以促进肠道运输,属于推动作用,而大肠杆菌等条件病原菌的定植可能损害结肠肌肉细胞的收缩,抑制肠道运输,属于调控作用^[15]。肠道菌群代谢产物丁酸、乙酸可增强结肠活力,促进肠道蠕动^[16],符合推动特性,而甲烷会缩短肠道运输时间,抑制肠道运动^[17],符合调控特性。亦有研究表明,STC患者肠道乳酸杆菌属、双歧杆菌属等有益菌的相对丰度下降,而肠杆菌科、丹毒杆菌属等条件致病菌的丰度增加,影响肠道蠕动^[18]。定量宏基因组学发现STC组患者与健康组比较,微生物甲烷代谢途径显著富集,而微生物衍生物短链脂肪酸合成及降解、丁酸代谢与健康对照组比较,差异具有统计学意义^[19]。可见,STC肠道菌群的失调,有益菌下调,条件致病菌上调,影响了短链脂肪酸(SCFAs)代谢,抑制了肠道蠕动,正如气之推

动功能下降,肠道气化失调。故治疗STC,关键在于健脾益气,通过健脾增强气之来源,增加对菌群的滋养,恢复肠道菌群平衡,促进菌群对机体的正常调控作用。

2.2 黏液屏障

大小肠在体内津液代谢方面发挥重要作用,其清稀者为“津”,发挥滋润作用,质稠者为“液”,起濡养、保护作用。《类经·藏象类》认为:“津液本为同类……盖津者,液之清者也;液者,津之浊者也。”《脾胃论》云:“大肠主津,小肠主液。”津液充足则大便调和,津亏肠燥则大便秘结,大便通畅得益于肠道津液的充足,而便秘与津液不足密切相关。肠道津液可简称为肠液,在气的固摄作用下,肠液得以正常分泌及排泄,气的固摄作用保障了肠液不会无故的流失^[14]。津液的充足依赖于脾的功能,脾主运化将水谷精微化为气血津液,脾气健运,气血津液充盛,气之固摄作用正常,肠内津液充足,肠道濡润,大便顺利通过肠道。若脾气虚弱,脾失健运,气血津液来源不足,固摄作用减退,肠道津液流失,肠失濡润,必然影响大便的排出,导致便秘。

在现代医学中,黏液层主要由黏蛋白组成,是肠屏障非免疫的组成部分,结肠黏膜蛋白2(MUC2)是肠上皮杯状细胞分泌的关键黏液蛋白,能屏蔽外源性病原体,改善sIgA、抗菌肽与肠上皮的结合以保护肠上皮^[20],杯状细胞的分泌及MUC2的功能属于“液”的范畴。肠上皮细胞内的水通道蛋白(AQPs)与结肠水分的吸收和分泌有关,属于“津”的范畴,实验发现STC小鼠结肠中MUC2蛋白表达受到抑制^[21],AQPs的改变与STC发病相关^[22-23]。如上,STC上皮分泌功能、黏蛋白及水通道蛋白表达异常,体现了肠道“津液”失常。黏液屏障正常功能的发挥依赖于脾气健运,若脾虚不运,气血津液乏源,气之固摄作用下降,黏液分泌下调,肠内水分不足,则产生便秘。故调节肠道水液代谢是改善STC黏液屏障的首要任务,而健脾气、助运化、调津液是改善肠道津液失调的有效路径。

2.3 机械屏障

脾主卫包含了脾脏通过主运化、主升清等生理功能对机体产生的保卫、抗邪作用^[24]。《灵枢·师传》云“脾者,主为卫……以知吉凶”,此中之“卫”,有护卫、保卫之意,充分体现了脾气的防御作用。“脾为之

卫”与肠机械屏障功能相似,均具有抵御外邪的作用。脾气健运,气血充足,大小肠功能正常,饮食物得以正常转化为精微,肠上皮细胞得滋养,发育及分泌功能完整,上皮间连接、固护能力正常,同时糟粕得以正常排出,病原菌难以停留。若脾气不足,气血虚弱,肠道功能异常,饮食物难以转化为精微,肠上皮细胞失去滋养,上皮间连接、固护能力减退,肠机械屏障受损,再者,肠道传导作用下降,糟粕停留,则致便秘。

西医认为,机械屏障在抑制病原菌深入中发挥关键作用,屏障功能障碍可能导致肠道持续炎症。肠上皮细胞间的紧密连接是屏障的核心组成部分,主要由一组蛋白质[Claudin蛋白, 闭锁小带蛋白-1(ZO-1), 闭合蛋白(Occludin)等]构建而成^[25]。研究发现STC小鼠结肠中 Claudin-4、Occludin、ZO-1的mRNA表达下调,白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达升高^[26]; Gao等^[21]实验发现STC小鼠结肠 Occludin和 Claudin-1及mRNA水平的下调,且小鼠结肠组织大量炎症细胞浸润,腺体、隐窝结构遭到破坏,以上所见,STC面临着肠道机械屏障的受损以及肠道炎症。脾气虚弱,运化及升清失常,气血不足,大肠传导失司,邪气(有害菌)及糟粕久留肠内,肠内平衡破坏,卫外不固,卫气御邪作用下降,上皮间紧密连接改变,肠屏障受损,邪气深入,则可能出现炎症指标的升高及屏障下组织破坏。故健脾固卫,调节肠上皮功能及连接,是加强STC机械屏障的关键。

2.4 免疫屏障

正常情况下,人体正气充足,免疫功能正常,可抵御邪气;若正气不足,机体免疫力下降,邪气强盛,则易受邪生病。脾气健运,属于正气的范畴,脾之御邪、护卫作用与正气御邪作用相通。脾之功能正常,则正气强盛,一则肠道功能正常,能顺利排便,一则抵御病邪,使肠上皮屏障免受邪气侵扰。若脾之功能失常,则正气不足,肠道功能亦出现问题,大便排出困难,正气御邪能力减弱,肠上皮免疫力下降,则肠腔内病邪不去,进一步损伤机体。

肠道是人体最大的免疫器官,当肠道内环境稳定时,在源自于调节性T细胞的白细胞介素(IL)-10的限制下,T细胞介导的炎症处于不活跃的状态^[27],这是人体正气自我调节的一种表现。文献报道,免疫功能异常与STC的发生相关,Chen等^[28]发现STC

鼠肠上皮细胞明显参与炎症反应,其结肠组织中幼稚 CD4⁺T 细胞的比例升高,它们被过度分化为 Treg 细胞,最终导致免疫抑制增强,可见 STC 免疫的异常体现了正气自我调节能力的下降。当上皮屏障受损,细菌深入,细菌抗原一方面通过诱导 T 细胞亚群分化,激活肠道的免疫应答^[29],开启对细菌的攻击;另一方面,炎症信号通路也被激活,开启炎症因子转录,产生局部或全身的炎症反应。Xu 等^[30]研究发现,STC 鼠结肠组织巨噬细胞活化, M1 巨噬细胞相关炎症因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和 IL-6 的表达水平显著升高,其标志物诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 CD68 也显著上调。Lin 等^[31]发现 STC 鼠结肠组织中一氧化氮合酶 (iNOS) 和环氧合酶 2 (COX2) 的蛋白水平以及 IL-1 β 和 IL-6 的 mRNA 水平升高,结肠炎症显著增加,结肠组织中炎症信号通路被激活,分泌炎症因子,导致肠屏障功能受损和代谢紊乱。综上,STC 免疫激活是机体正气充足、抵御邪气的表现,当脾气健运,正气充足,肠道传导功能正常,机体免疫正常,外邪无法在体内停留或深入。发生 STC 时,脾虚气弱可致正气不足,大肠传导失司,机体免疫功能紊乱,糟粕及邪气留存,激发正邪交争,出现炎症反应。故治疗 STC,需注重健脾胃、扶正气、祛邪气,提高肠道免疫,抑制病原菌毒性作用,降低肠道炎症,通过实现正邪间总体平衡,恢复机体正常生理状态。

3 健脾法调节 STC 肠屏障

3.1 健脾以改善微生态失衡

运脾通便方(白术 70 g、枳壳 30 g、南沙参 15 g、北沙参 15 g、党参 15 g、苦杏仁 10 g、桔梗 10 g、紫苏叶 10 g、乌梅 10 g、陈皮 5 g、甘草 3 g) 主治气虚便秘,具有运脾通便之功效,Xu 等^[32]发现此方能逆转洛哌丁胺诱导的 STC 大鼠肠道生物群落结构失衡,促进有益菌的恢复以及乙酸、丁酸的生成,减少结肠炎性细胞浸润,控制肠道炎症,保护肠黏膜,此外还能影响肠神经递质表达,上调兴奋性神经递质 5-羟色胺 (5-HT)、P 物质 (SP) 水平,下调抑制性神经递质血管活性肠肽 (VIP)、一氧化氮 (NO) 水平,增强结肠收缩,加速结肠运输。枳术丸由白术、枳实两味中药组成,以 2:1 比例配伍,共奏健脾益气、行气导滞之功,被广泛应用于 STC 的治疗。据报道,枳术丸能明显改善番泻叶灌胃联合控制饮水饮食复制的脾虚证 STC 小鼠肠道推进率,促进肠道蠕动,推测这可能与

枳术丸改善了便秘症状相关的甲烷菌群、降低了肠道甲烷气体的产生相关^[33]。可见,中药复方能健脾益气,通过恢复菌群间结构平衡,实现菌群对肠道功能推动与调控作用的协调,促进肠道蠕动,改善便秘。

3.2 健脾以调节黏液屏障

黄芪具有益气健脾、通阳利水的功效^[34],常用于脾气虚型 STC 的治疗。相关研究发现,黄芪甲苷 IV 可部分纠正洛哌丁胺诱导的 STC 大鼠肠道水运输和黏液分泌途径的显著改变^[28],通过其补气健脾之效,加强对肠道水液之运化,调节肠道津液分泌及代谢,实现对上皮黏液屏障的积极作用。闻永等^[35]将枳术丸进行改良,用于治疗洛哌丁胺诱导的 STC 小鼠,结果发现改良枳术方中、高剂量组能有效改善小鼠一般情况,增加粪便含水率、肠道推进率及 24 h 粪便量,推测其机制为上调 STC 小鼠结肠 MUC2 水平,增加肠道黏液,提升肠道润滑度,下调水通道蛋白 3 (AQP3) 与水通道蛋白 9 (AQP9) 水平,减少肠道水分重吸收,从而调控结肠的“津液”平衡,达到治疗便秘的目的。该方影响了 MUC、AQP3、AQP9 的表达,同时调节了“津”与“液”,改善了 STC 肠道津液失调的状况。

3.3 健脾以增强机械屏障

白术是经典健脾类中药,具有益气健脾、燥湿利水等功效,现广泛应用于脾虚类疾病。尹康等^[36]研究表明生白术能够改善洛哌丁胺诱导的 STC 小鼠排便频率、粪便含水率、肠道推进率等,改善便秘,且经生白术干预后小鼠结肠组织黏膜层得到保护,杯状细胞的数量增多,推测其机制可能与提升乙酸、丙酸、丁酸等 SCFAs 含量,提高结肠中 ZO-1、Occludin 和 Claudin-1 的 mRNA 及蛋白表达水平有关。Wen 等^[37]研究发现枳术汤能显著改善地芬诺酯复制的 STC 小鼠肠道转运率和粪便含水量,增加肠黏膜和肌肉组织的厚度,增加结肠中杯状细胞的数量,降低脂多糖和甘露糖等细菌抗原分泌水平,以剂量依赖性方式上调结肠中 ZO-1、Claudin-1、Occludin 和 MUC2 的表达,加强了肠道机械屏障,减轻肠道炎症,改善便秘。可见,生白术和枳术汤均能健脾、固卫,一方面,健脾益气,恢复肠道功能,促进肠道蠕动,提升肠道转运率,增加粪便排出,减少细菌抗原在肠腔的停留;另一方面,健脾固卫,使气血充足,滋养上皮,增

加杯状细胞数量,调节紧密连接蛋白的表达,抑制病原菌的深入。

3.4 健脾以调节免疫屏障

相关研究报道,白术内酯 I、III对巨噬细胞产生的炎症介质具有显著的抑制作用,还可以降低诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平,能有效改善STC^[38]。甘草具有补脾益气、清热解毒等作用,甘草多糖是其主要化学成分之一,可与巨噬细胞表面的Toll样受体4(TLR4)结合,活化髓样分化因子88,激活Toll样受体4/核因子- κ B(NF- κ B)信号通路,调控下游靶基因的转录,从而减轻炎症反应^[39]。党参,归肺、脾经,性平,味甘,具补脾肺气、生津补血之效,临床主要用于脾肺气虚证^[34]。Liu等^[40]发现,党参醇提物及活性成分能促进巨噬细胞(经脂多糖处理)增殖,抑制巨噬细胞分泌IL-1、TNF- α 和 γ 干扰素(IFN- γ),此外,还能促进T细胞(经5-氟尿嘧啶处理)的增殖,抑制T细胞分泌IL-6、TNF- α 和IFN- γ ,调节免疫,减轻炎症。上述中药皆具有补气健脾之功效,常用于治疗脾虚型STC,究其机制,可能是通过健脾,扶助正气,促进免疫细胞增殖,纠正细菌诱导的免疫失衡,调控炎症信号通路,降低炎症细胞因子水平,减轻肠道炎症。

4 结束语

肠屏障结构复杂、功能繁多,在STC发病机制研究中面临诸多挑战。中医健脾治法在脾虚型STC临床应用广泛且疗效显著,但目前研究多聚焦于临床疗效观察,对其作用机制探索不够深入,尤其是健脾中药基于肠屏障的STC治疗机制研究更为匮乏。尽管已发现屏障损伤与脾虚存在联系,但仍需更多高质量研究,从屏障结构修复、功能调控等层面揭示健脾法的科学内涵。未来研究需突破临床与基础研究的技术瓶颈,规范研究方法与评价标准,将肠屏障机制研究与中医健脾治法深度结合,有望为STC防治开辟新路径,提供更科学有效的理论与实践依据。

[参考文献]

- [1] SAILER M. Chronische obstipation[J]. Der Chir, 2022, 93(1):103-112.
- [2] VLISMAS L J, WU W, HO V. Idiopathic slow transit constipation: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. Medicina(Kaunas), 2024, 60(1):108.
- [3] 安敬文,张相安,周艳阳,等. 张东岳治疗慢传输型便秘用药规律探析[J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(4): 446-453.
- [4] VANCAMELBEKE M, VERMEIRE S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 11(9):821-834.
- [5] CAI R, CHENG C, CHEN J W, et al. Interactions of commensal and pathogenic microorganisms with the mucus layer in the colon [J]. Gut Microbes, 2020, 11(4): 680-690.
- [6] 王君珂,姚树坤. 慢性便秘的肠黏膜屏障功能研究进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(20):4070-4075.
- [7] YANG H, DUAN Z. The local defender and functional mediator: gut microbiome [J]. Digestion, 2018, 97(2): 137-145.
- [8] 韩晓霞,冷玉芳,吕兴娇,等. 丁酸盐在肠道疾病中作用和机制的研究进展 [J]. 胃肠病学, 2022, 27(3):187-190.
- [9] 沈倩,张军. 丁酸盐在炎症性肠病中的作用研究进展 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2022, 31(5):568-572.
- [10] 于爽,顾志敏,樊亚东,等. 胆汁酸免疫调节作用及其与肠道、肝脏炎症性疾病相关性的研究进展 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(16):2031-2036.
- [11] HAROUN E, KUMAR P A, SABA L, et al. Intestinal barrier functions in hematologic and oncologic diseases [J]. J Transl Med, 2023, 21(1):233.
- [12] SUZUKI T. Regulation of the intestinal barrier by nutrients: the role of tight junctions [J]. Anim Sci J, 2020, 91(1):e13357.
- [13] 高小童,杨丽静,张鑫杰,等. 从脾胃探讨肠道菌群与帕金森病便秘相关性的研究进展 [J]. 山东中医药大学学报, 2023, 47(1):100-105.
- [14] 孙广仁,郑洪新. 中医基础理论 [M]. 3版. 北京:中国中医药出版社, 2012:246-247.
- [15] HUSEBYE E, HELLSTRÖM P M, SUNDLER F, et al. Influence of microbial species on small intestinal myoelectric activity and transit in germ-free rats [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2001, 280(3): G368-G380.
- [16] TRIANTAFYLLOU K, CHANG C, PIMENTEL M. Methanogens, methane and gastrointestinal motility [J]. J Neurogastroenterol Motil, 2014, 20(1):31-40.
- [17] MARTIN-GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE HM, et al. SCFA: mechanisms and functional importance in the gut [J]. Proc Nutr Soc, 2021, 80(1): 37-49.
- [18] 刘启鸿,方文怡,胡露楠,等. 基于16SrRNA高通量测序技术分析福州地区慢传输型便秘患者肠道菌群的变

- 化[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 323-326.
- [19] TIAN H L, YE C, YANG B, et al. Gut metagenome as a potential diagnostic and predictive biomarker in slow transit constipation [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 8: 777961.
- [20] LIU Y, YU X J, ZHAO J X, et al. The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 164: 884-891.
- [21] GAO X Y, HU Y F, TAO Y F, et al. Cymbopogon citratus (DC.) Stapf aqueous extract ameliorates loperamide-induced constipation in mice by promoting gastrointestinal motility and regulating the gut microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 1017804.
- [22] IKARASHI N, KON R, SUGIYAMA K. Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1172.
- [23] 马雪巍, 刘传佳, 唐学贵. 增液汤对慢传输型便秘大鼠结肠AQP9的影响及血清中5-HT的表达变化[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(4): 125-129, 269.
- [24] 张安琪, 吴玉琦, 姚海强, 等. 基于肠道屏障探讨“脾主为卫”在溃疡性结肠炎发病与治疗中的作用机制[J]. 世界中医药, 2024, 19(10): 1455-1459.
- [25] SEMIN I, NINNEMANN J, BONDAREVA M, et al. Interplay between microbiota, toll-like receptors and cytokines for the maintenance of epithelial barrier integrity [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 644333.
- [26] WANG X Z, GUO R, YU Z L, et al. *Torreya grandis* kernel oil alleviates loperamide-induced slow transit constipation via up-regulating the colonic expressions of occludin/cludin-1/ZO-1 and 5-HT3R/5-HT4R in BALB/c mice [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(4): e2300615.
- [27] STURM R, XANTHOPOULOS L, HEFTRIG D, et al. Regulatory T cells modulate CD4 proliferation after severe trauma via IL-10 [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1052.
- [28] CHEN H X, WAN X Y, HE Q L, et al. Single-cell RNA sequencing reveals cellular dynamics and therapeutic effects of astragaloside IV in slow transit constipation [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(4): 871-887.
- [29] YIN X Y, CHEN S T, EISENBARTH S C. Dendritic cell regulation of T helper cells [J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 759-790.
- [30] XU S U, ZHAI J H, XU K E, et al. M1 macrophages-derived exosomes miR-34c-5p regulates interstitial cells of Cajal through targeting SCF [J]. *J Biosci*, 2021, 46: 90.
- [31] LIN L N, JIANG Y Y, LIN P F, et al. Classical famous prescription of Jichuan decoction improved loperamide-induced slow transit constipation in rats through the cAMP/PKA/AQPs signaling pathway and maintained inflammatory/intestinal flora homeostasis [J]. *Heliyon*, 2023, 10(1): e21870.
- [32] XU W J, XU S S, FENG R B, et al. Yunpi Tongbian Fang alleviates slow transit constipation induced by loperamide by regulating intestinal microbiota and short-chain fatty acids in rats [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2023, 69(10): 23-29.
- [33] 张宇娟, 夏旭婷, 刘富林, 等. 枳术丸对脾虚证慢传输型便秘小鼠肠道运动及产甲烷菌菌群多样性的影响[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(1): 41-44.
- [34] 高学敏. 中药学 [M]. 2版. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 423-432.
- [35] 闻永, 占煜, 魏先鹏, 等. 基于津液理论探讨改良枳术方对便秘大鼠AQP3/AQP9、MUC2的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(8): 3195-3203.
- [36] 尹康, 陈科力, 刘焱文, 等. 白术对慢传输型便秘小鼠短链脂肪酸和肠道屏障的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(6): 66-74.
- [37] WEN Y, ZHAN Y, TANG S Y, et al. Zhizhu decoction alleviates intestinal barrier damage via regulating SIRT1/FoxO1 signaling pathway in slow transit constipation model mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(9): 809-817.
- [38] HE Q L, HAN CP, HUANG L, et al. Astragaloside IV alleviates mouse slow transit constipation by modulating gut microbiota profile and promoting butyric acid generation [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16): 9349-9361.
- [39] 丛媛媛, 依明·尕哈甫, 陈春丽, 等. 胀果甘草多糖 GiP-B1 通过 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路激活巨噬细胞 RAW264.7 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(12): 2073-2081.
- [40] LIU J S, WANG Y M, LI B, et al. The effective approach for the quality control of *Codonopsis radix* based on quality markers of immune activity [J]. *J Sep Sci*, 2022, 45(7): 1317-1325.

中药多酚类成分通过NF- κ B信号通路 干预肺炎机制研究进展

嵇钰骞¹, 姚燕², 于洋³, 孙梦萱¹, 王晴阳¹, 刘瑞娟²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 潍坊市中医院, 山东 潍坊 262600;
3. 澳门科技大学, 澳门 999078)

[摘要] 肺炎的发病机制与炎症信号通路密切相关, 其中核转录因子- κ B(NF- κ B)信号通路在炎症发生发展过程中起重要作用, 此通路被抑制后, 体内的炎症反应能够得到显著的缓解。临床治疗肺炎常用中药如鱼腥草、淡竹叶、当归、丹参等均含有多酚类成分, 因而具有广泛的抗炎特性, 能够抑制NF- κ B信号通路、调节炎症因子表达、改善机体免疫, 对于肺部炎症具有治疗意义。对多酚类成分抗炎的具体机制进行综述, 可为防治肺部炎症的临床研究和新药物开发提供参考。参考文献42篇。

[关键词] 多酚类成分; 肺炎; 核转录因子- κ B通路; 免疫细胞; 炎症因子; 信号传递; 机体免疫

[中图分类号] R282.710.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2025)04-0539-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2025.04.020

Research Progress on Mechanism of Polyphenols of Chinese Medicinals in Intervening Pneumonia Through NF- κ B Signaling Pathway

JI Yuqian¹, YAO Yan², YU Yang³, SUN Mengxuan¹, WANG Qingyang¹, LIU Ruijuan²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 262600, China; 3. Macau University of Science and Technology, Macao 999078, China)

Abstract The pathogenesis of pneumonia is closely related to inflammatory signaling pathways, among which the nuclear transcription factor- κ B(NF- κ B) signaling pathway plays an important role in the occurrence and development of inflammation. After this pathway is inhibited, the inflammatory response in the body can be significantly alleviated. Research has found that commonly used Chinese medicinals in the

clinical treatment of pneumonia, such as Yuxingcao (Houttuyniae Herba), Danzhuye (Lophatheri Herba), Danggui (Angelicae Sinensis Radix), Danshen (Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma), etc., all contain polyphenolic compounds. These compounds have broad anti-inflammatory properties, which can inhibit the NF- κ B signaling pathway, regulate the

[收稿日期] 2025-01-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:82174222); 潍坊市科学技术发展计划项目(编号:2022ZJ1056)

[作者简介] 嵇钰骞, 2024 级硕士研究生, 研究方向: 中医肿瘤学。

[通信作者] 刘瑞娟, 副主任医师, 主要从事肿瘤疾病诊治研究。邮箱: 15964583192@163.com。

expression of inflammatory factors, and improve the body's immunity. They are of therapeutic significance for pulmonary inflammation. This review summarizes the specific anti-inflammatory mechanisms of polyphenol components, which can provide a reference for clinical research on the prevention and treatment of pulmonary inflammation and the development of new drugs. There are 42 references in total.

Keywords polyphenols; pneumonia; nuclear transcription factor- κ B pathway; immune cell; inflammatory factor; signal transduction; body immunity

肺炎是一种急性呼吸道感染性疾病,常见的致病因素为细菌或病毒,典型临床症状为咳嗽、咳痰、发热和胸痛等,如果治疗不当,则可能导致低血压、脓毒血症、急性呼吸衰竭甚至多器官衰竭等严重并发症^[1]。2019年全球疾病负担研究的统计数据显示,世界范围约有4.89亿人受到该疾病的影响,肺炎导致的新生儿死亡约占全球儿童病死率的10%^[2]。肺炎作为影响公共卫生安全和公众健康的一大问题,已经引起全球的广泛关注^[3]。

全国中医急症热病北方协作组将感受风热病毒、四时皆有而以冬春两季多发的急性外感热病,命名为“风温肺热病”^[4]。肺炎通常归属于中医学咳嗽、发热、喘证等外感热病的范畴。清代医家陈平伯在《外感温病篇》中记载:“风温为病,春月与冬季居多,或恶风,或不恶风,必身热、咳嗽、烦渴,此风温证之提纲也。”此处描述的症状与现代医学中感染性肺炎较为相似。对于肺炎的病因,中医医家普遍将外感六淫邪气作为直接致病因素;肺炎常因风温犯肺而发,虚证多属肺、脾、肾亏虚,实证多兼夹伏痰、湿浊、瘀血等病理产物^[5],常使用泻白散、麻杏甘石汤等方剂治疗。肺炎用药指南中推荐采用抗感染药物和对症支持治疗,如患者病情较重,必要时还需联合机械通气或体外膜肺氧合技术治疗。基于肺炎的致病因素,普遍认为尽早明确病原体、给予针对性治疗是最有效的临床治疗手段,但由于检测的复杂度和灵敏度等条件限制,该措施在实际诊疗中存在一定实施难度^[6];且抗生素治疗亦带来了一定不良反应和细菌耐药问题。

中药具有多成分、多靶点的独特优势,可以干预炎症通路、发挥相关作用,而核转录因子- κ B(NF- κ B)作为炎症发生的上游信号通路,在多种急慢性疾病的发作中扮演重要角色。通过分析现有研究发现,

在临床常用于治疗肺炎的中药单体及复方中,发挥抗炎作用的大部分为黄酮、酚酸等多酚类化合物,且各类中药多酚类成分能够作用于NF- κ B信号通路的不同环节,抑制信号传递、减少炎症介质、提升机体免疫,通过多途径减轻炎症反应。现将近年来中药多酚类成分通过NF- κ B信号通路干预肺炎机制的研究进展概述如下。

1 NF- κ B信号通路

1.1 组成及激活

NF- κ B是一种可以与免疫蛋白特异结合的核转录因子,能够调节炎症因子表达。该通路由p65、RelB、c-Rel、p50和p52五种蛋白组成,这些蛋白均与N端DNA结合区域(RHD)有关,该结构域包含核定位序列(NLS),允许蛋白进入细胞核,结合特定的DNA位点(κ B位点),调控靶基因的转录^[7]。在静息状态下,NF- κ B与其抑制性亚基I κ B结合形成二聚体p50/p65-I κ B,被保留在细胞质中^[8]。该二聚体被多种应激、炎症因子激活后调控基因转录和多种分子的表达,促进体内炎症的发生发展。

NF- κ B的激活分为经典途径和非经典途径。在经典途径中,I κ B抑制因子激酶(IKK)和NF- κ B必需调节因子(NEMO)将I κ B磷酸化,激活信号通路^[9],其中发挥作用的炎症刺激信号分子以肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、细菌的细胞壁成分脂多糖(LPS)和白细胞介素(IL)-1 β 为主。细胞受到外界刺激后,I κ B激酶被激活,I κ B蛋白磷酸化、泛素化和降解。随后二聚体释放,游离的NF- κ B转移到核内,与特定的序列结合促进转录。非经典途径则是在各种类型受体的基础上发生的,包括淋巴毒素 β 受体(LT β R)、NF- κ B受体激活因子(RANK)等。这些受体促进NF- κ B诱导激酶(NIK)磷酸化,并激活IKK α ,二者协同进一步磷酸化p100蛋白,经水解后释放p52蛋白,导致p52/

RelB二聚体入核,激活特定靶基因的转录。

1.2 NF- κ B信号通路与炎症

现代研究表明,肺部炎症的发生与NF- κ B、JAK/STAT、磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B(PI3K/Akt)、NOD样受体家族含pyrin结构域蛋白3(NLRP3)等信号通路有密切联系^[10]。其中,NF- κ B信号通路在肺组织损伤、炎症反应发展中发挥了关键性作用。

NF- κ B信号通路参与众多炎症因子的调控,推动急性慢性炎症性疾病的发病。在炎症性疾病发展过程中,NF- κ B通路被巨噬细胞等多种因子持续或过度激活,而后p65磷酸化,放大信号传递,促进产生TNF- α 、IL-1、环氧化酶-2(COX-2)等炎症因子及各种趋化因子。TNF- α 能够激活免疫细胞,同时将增加血管内皮通透性^[11],推动炎症反应;过表达的TNF- α 在加重肺组织损伤的基础上,还能够协同其他内外界刺激,活化炎症细胞和肺部组织细胞的NF- κ B信号通路。IL-1、IL-6具有广泛致炎特性,一般通过释放蛋白酶推动肺组织的破坏。COX-2的表达上调引发前列腺素的合成释放,导致局部血管的扩张和通透性增加,促进炎症发生。同时,临床研究证实,体内TNF- α 、IL-6水平与多项肺功能指标负相关,该结果表明这些炎症因子明显影响了患者的肺功能^[12-13]。

2 中药多酚类成分

2.1 多酚类成分的分类与作用

多酚类成分是一种分子量在600 Da以上、包含多个酚羟基结构的化合物,极易从日常饮食中获得,在许多肺经中药如紫苏子、百部、升麻、鱼腥草中均有存在。多酚类产物常有芳香环和多个酚类羟基结构,根据化学结构,可将其分为苯丙烷类、黄酮类、酚酸类、水解单宁、缩合单宁等。不同来源的多酚类生物活性不完全相同,但总体上,中药多酚类成分都具有抗氧化、抗炎和抗肿瘤的作用,具备较高的临床应用价值。

在多酚化合物中,邻位酚基能够被氧化而捕获自由基、消耗氧气,在清除自由基的同时,能够激活相应的抗氧化活性酶系、诱导氧化的过渡金属离子螯合等,发挥抗氧化的作用,减少氧化反应产生的损伤。通过增加抗炎因子、抑制促炎因子、调节相关信

号通路,多酚类物质能够起到抗炎作用,预防炎症性疾病;又由于其能够影响细胞周期、调节信号通路、抑制肿瘤细胞免疫逃逸,多酚类也被认为是一种潜在的抗癌药物^[14]。

2.2 中药多酚类成分的抗氧化价值

实验数据表明,清热泻火中药如栀子、芦根、天花粉、淡竹叶、夏枯草等均具有清除自由基、抗氧化的作用,且作用力与多酚浓度呈相关性^[15]。赵静涵等^[16]总结发现,木瓜、决明子、金银花等清热中药可调控多条通路,抑制活性氧、降低促炎因子水平,缓解炎症和氧化应激反应,减少炎性损害,发挥保肝作用。除以上通路外,白藜芦醇还能够对抗线粒体损伤、调节微环境,对于氧化、炎症的疗效优于维生素C、维生素E^[17]。怀山药多酚能够清除羟基自由基、提高肝脏抗氧化酶活性,有效减少炎症性肝损伤^[18]。中药多酚类成分通过多种机制抵抗氧化反应,在抗衰老、抵御器官慢性损伤中具有可观的临床价值。

3 中药多酚通过NF- κ B信号通路干预肺炎的机制

3.1 NF- κ B信号通路与肺炎发病

3.1.1 增加炎症因子释放

炎症反应出现后,机体内会产生大量炎性分子对组织器官造成伤害。炎症介质过度激活是肺炎及相关并发症的主要病因之一,而NF- κ B信号通路的激活是炎症反应的一部分,NF- κ B作为炎症的关键调控因子,在机体免疫中发挥重要作用。受到刺激后,NF- κ B二聚体被释放后进入细胞核,单独或与其他转录因子结合,经转录、翻译后驱动与炎症反应、免疫反应、细胞分化和凋亡等过程相关靶基因的转录,诱导TNF- α 、IL-1、IL-2、IL-6及干扰素- γ (IFN- γ)等促炎基因的表达,引起肺部组织损伤;同时,TNF- α 、IL-1水平的升高可促进NF- κ B的激活,进一步增强炎症信号^[19]。

3.1.2 影响免疫细胞功能

巨噬细胞是人体中重要的免疫细胞,在不同的组织微环境和细胞因子刺激下,巨噬细胞可以表现为不同的亚型,M1型巨噬细胞会促进炎症、加重伤害,M2型巨噬细胞则能够修复组织损伤。目前研究已证实,NF- κ B是调节巨噬细胞极化的关键信号通路之一^[20]。病原微生物入侵机体时,巨噬细胞能够

消灭病原体,调节抗感染免疫应答,而当局部感染严重、控制效果不佳时,巨噬细胞会发生细胞凋亡,产生杀菌活性氧簇(ROS),在ROS和其他刺激因素作用下NF- κ B信号通路被激活,不仅促进了中性粒细胞的趋化、黏附和活化,而且帮助巨噬细胞极化到M1表型,发挥其促炎作用。M1型巨噬细胞释放出的多种炎症因子或趋炎因子又能形成正向反馈,增加炎症发生部位不同类型细胞中NF- κ B通路的活性^[21]。

3.2 中药多酚类成分通过NF- κ B信号通路干预肺炎

3.2.1 直接抑制NF- κ B通路的激活

现有研究已经证实,中药多酚类在抗炎过程中有着重要地位,许多多酚化合物能够通过影响NF- κ B通路中关键分子的活性抑制炎症的发生发展。NF- κ B通路的激活依赖于IKK,郭耀丽^[22]经过实验证明,中药黄荆子中木脂素活性成分木脂素生物碱(VN5)能够明显抑制磷酸化IKK和细胞外调节蛋白激酶(ERK)的蛋白表达,抑制关键分子IKK α 的降解,显著降低NF- κ B信号通路的转录活性。张福明等^[23]研究发现,鱼腥草中金丝桃苷能够抑制NF- κ B活化和降解,降低后续分子的表达,发挥抗炎免疫作用。

除影响关键分子活性外,中药多酚类成分还可以通过阻断信号转导抑制NF- κ B通路的激活。通过网络药理学分析和实验验证,已证实多酚类化合物发挥抗炎作用时,大部分通过抑制NF- κ B信号通路上游通路,阻断NF- κ B通路的激活,达到对抗炎症的目的^[24]。陈刘赠^[25]借助分子对接技术,发现香豆素衍生物可与转化生长因子激酶1(TAK1)结合,阻止第184位、第187位的苏氨酸磷酸化,最终影响NF- κ B通路激活,减少IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的产生。淡竹叶功能清热泻火、除烦利水,其中富含茶多酚,王婧^[26]发现该成分对Toll样受体2(TLR-2)、Toll样受体4(TLR-4)信号通路以及血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达有不同程度的抑制作用,而NF- κ B是其下游的共同转录因子,因此对该信号通路阻断作用更为明显。

3.2.2 调节炎症因子产生和表达

NF- κ B通路激活后,能够促进TNF- α 、IL、COX-2

等炎症因子的产生和释放,加快炎症的发展进程。当归-川芎药对能够干预肺部炎症疾病,减缓肺功能衰退速度,冀宇兰^[27]通过分析复方当归注射液发现,该药对中绿原酸、隐绿原酸、新绿原酸、咖啡酸和阿魏酸5种酚酸类成分发挥抗炎活性,能够有效降低促炎介质及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、COX-2、IL-6、TNF- α 的mRNA表达。王丽娟等^[28]使用肺纤维大鼠进行实验,改变给药时的当归-川芎配比,发现大鼠肺泡灌洗液中TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NF- κ B水平在各种给药比均有明显降低;此外,肝损伤的大鼠进食咖啡酸后,体内TNF- α 和COX-2蛋白水平均呈显著下降趋势^[29]。总结发现,中药多酚类成分作用于NF- κ B通路,能够通过减少促炎因子,减轻炎症细胞浸润,发挥抗炎作用。

白细胞介素家族中IL-1、IL-6等具备促炎作用,而IL-5、IL-10是抗炎细胞因子,能够减轻或者缓解炎症反应。中药多酚类成分通过增加抗炎因子的表达,也能够发挥抗炎作用,目前对于该机制的临床研究主要集中于丹参多酚制剂方面:林琳等^[30]研究发现,在慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的支气管灌洗液中,IL-10因子一般呈现低表达,但使用丹参多酚酸注射液后,治疗组IL-10表达显著升高,且幅度明显超过对照组。何地芹等^[31]观察脑梗死患者的血清生物标志物水平,发现采用丹参多酚酸注射液治疗后IL-10表达水平明显上升,说明丹参多酚酸注射液可有效减轻炎症反应,缓解炎症造成的组织损害。牟春燕等^[32]在既往动物实验的基础上发现,当归中的黄酮类多酚能够刺激抗炎因子,提高抗氧化能力,促进消灭自由基,缓解炎症损伤。

3.2.3 增强免疫调节功能

多酚化合物不仅能够增加巨噬细胞内线粒体的数量、增强其吞噬能力、促进非特异性免疫,还可减少巨噬细胞生成炎症因子TNF- α 和IL-6,增加抑炎因子IL-10的产生^[33]。此外,与M1型巨噬细胞相反,M2型巨噬细胞具有调控组织修复和重塑、促进Th2型免疫反应的功能,研究表明中药多酚类成分可以增强M2型标志性因子如精氨酸酶-1(Arg-1)、抵抗素样分子 α (RELM α)表达,抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS),促进机体免疫功能^[34]。在免疫过程中

CD4⁺起辅助推动作用,CD8⁺发挥抑制作用。李星等^[35]使用小鼠模型研究复方百部止咳糖浆的作用机制,发现用药后小鼠腹主动脉血CD8⁺T细胞比例下降、CD4⁺T细胞比例上升,说明复方百部止咳糖浆可抑制免疫的过度激活,缓解炎症反应,其中黄芩苷、橙皮苷等黄酮类多酚发挥了重要作用。

免疫球蛋白是机体免疫屏障的关键组成部分,其水平直观反映了机体的免疫能力,人血清中的免疫球蛋白主要有IgG、IgA、IgM和IgD。闫国培等^[36]经实验证明,将免疫抑制小鼠灌胃核桃仁种皮多酚,能够提高小鼠血清中的IgG、IgM、IgA水平,并激发特异性抗体的产生,进而增强小鼠的免疫功能。机体免疫功能水平还受到肠道微生物的显著影响,而多酚类能够增加肠道菌群种类、调节肠道菌群分布、减轻免疫抑制导致的肠道损伤,增强机体免疫功能^[37]。血清IFN- γ 因子通过调节T细胞分化、调控炎症因子水平而促进机体免疫平衡。王玉婷等^[38]发现,将扶正解毒化痰方用于肺炎大鼠,可上调IFN- γ 水平,帮助恢复免疫炎症损伤。苏醒等^[39]通过对照试验,发现丹参多酚酸盐联合肺康复能够显著提升慢性阻塞性肺病患者体内IL-4、IFN- γ 水平,调节机体免疫反应,加强细胞免疫能力。在肺部疾病中,丹参多酚酸盐还能有效缓解临床症状,改善凝血功能,提高血氧含量,降低CO₂潴留,有效保护患者肺功能^[40]。

4 结束语

NF- κ B通路激活后,通过促进炎症因子释放、影响免疫细胞功能而加重了炎症反应。现有研究已证实,鱼腥草、淡竹叶、当归、丹参等中药含有的多酚类成分能够作用于NF- κ B通路,调节炎症因子,改善机体免疫,减轻组织损伤,对于肺炎治疗具有临床意义。但由于稳定性欠佳,中药多酚类成分在体内被吸收后,各组织含量变化约为3~3 000 ng/g^[41],且许多种类在应用中具有明显的剂量依赖性,因此其临床应用还需克服生物利用度低的缺陷。同时,天然多酚与口腔中的唾液蛋白结合,会产生独特的涩味,增加了临床推广的难度。针对这些问题,目前已提出纳米乳液包埋技术^[42],未来该技术有望应用于食品及医药领域,如果能研发具有靶向递送、靶向吸收功能的中药多酚纳米乳液,将明显改善多酚类成分

的生物利用率,进一步提升其应用价值。

[参考文献]

- [1] 国家心血管病中心,中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2023概要[J]. 中国循环杂志,2024,39(7):625-660.
- [2] NISSEN M D. Congenital and neonatal pneumonia[J]. Paediatr Respir Rev,2007,8(3):195-203.
- [3] TORRES A, CILLONIZ C, NIEDERMAN M S, et al. Pneumonia[J]. Nat Rev Dis Primers,2021,7(1):25.
- [4] 全国热病北方协作组,中华全国中医内科学会,卫生部中医急症中风病协作组. 风温肺热病、中风病诊疗标准[J]. 山东中医学院学报,1986,10(4):70-72.
- [5] 李雅莉,郝丹丹,徐红日,等. 急诊社区获得性肺炎病原学及中医证候研究[J]. 中国中医急症,2025,34(1):51-54,76.
- [6] 席雯,高占成. 成人病毒性肺炎诊治现状[J]. 华西医学,2018,33(1):88-92.
- [7] GUAN C C, ZHOU X T, LI H Y, et al. NF- κ B inhibitors gifted by nature:the anticancer promise of polyphenol compounds [J]. Biomed Pharmacother, 2022, 156: 113951.
- [8] MA X H, YAO H R, YANG Y H, et al. miR-195 suppresses abdominal aortic aneurysm through the TNF- α /NF- κ B and VEGF/PI3K/Akt pathway [J]. Int J Mol Med,2018,41(4):2350-2358.
- [9] CHEN S X, MAINI R, BAI X G, et al. Incorporation of phosphorylated tyrosine into proteins: in vitro translation and study of phosphorylated I κ B- α and its interaction with NF- κ B[J]. J Am Chem Soc,2017,139(40):14098-14108.
- [10] 罗成,叶远航,盛国光,等. 肺炎相关信号通路及中医药治疗的研究进展[J]. 世界中医药,2023,18(12):1778-1783,1788.
- [11] JIANG W W, WANG Q H, LIAO Y J, et al. Effects of dexmedetomidine on TNF- α and interleukin-2 in serum of rats with severe craniocerebral injury[J]. BMC Anesthesiol,2017,17(1):130.
- [12] 罗清,刘萌,廖俊城. NF- κ B信号通路影响慢性阻塞性肺疾病进展的研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(6):124-126.
- [13] 蔡群,卢立国,朱述阳. 慢性阻塞性肺病患者血清锁链素、肿瘤坏死因子- α 、白介素-6水平及其与肺功能的关系[J]. 中国临床医生杂志,2016,44(10):44-46.

- [14] 吕京京,李璐,张娜. 植物性食物中结合多酚的释放及功能活性的研究进展[J]. 食品工业科技,2025,46(4):404-413.
- [15] 王文英,张海容. 清热泻火药多糖多酚含量测定及其抗氧化性研究[J]. 广州化工,2016,44(19):78-79,104.
- [16] 赵静涵,朱正望,王琳琳,等. 药食同源保肝中药的抗炎抗氧化作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2025,31(7):293-301.
- [17] 阮晓依,毛楠. 白藜芦醇在慢性肾脏病中的抗氧化作用研究进展[J]. 中国医药,2024,19(2):316-320.
- [18] 李静文. 怀山药多糖和多酚的提取及其抗氧化和调节肠道菌群作用研究[D]. 天津:天津科技大学,2023.
- [19] 石勤业,郭剑,徐建红. 核转录因子 κ B及其抑制因子研究[J]. 医学信息,2020,33(22):45-47,54.
- [20] ZHANG Q, MAO Z J, SUN J. NF- κ B inhibitor, BAY11-7082, suppresses M2 tumor-associated macrophage induced EMT potential via miR-30a/NF- κ B/Snail signaling in bladder cancer cells[J]. Gene,2019,710:91-97.
- [21] 周峰,刘子杰,段勇. 炎症在肿瘤发生过程中所起作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(9):84-85,88.
- [22] 郭耀丽. 中药黄荆子木脂素活性成分VN5和VN2抗类风湿性关节炎的作用及机制研究[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
- [23] 张福明,石焱,韩园园,等. 鱼腥草治疗病毒性肺炎作用机制的“成分-靶点-通路”多层次互作网络研究[J]. 药物评价研究,2022,45(11):2188-2199.
- [24] 张宇欣. 基于LPS诱导的RAW264.7细胞炎症模型研究低毒性多酚类化合物抗炎作用及其分子机制[D]. 哈尔滨:哈尔滨商业大学,2023.
- [25] 陈刘赠. 新型芳基吡啶啉-香豆素:设计、合成及活性评价[D]. 合肥:安徽医科大学,2018:38-45.
- [26] 王婧. 茶多酚抗肺癌效应及抗肺癌血管生成相关信号通路研究[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [27] 冀宇兰. 复方当归注射液成分分析及抗炎作用与机制研究[D]. 太原:山西中医药大学,2020.
- [28] 王丽娟,董小鹏,杜毅. 当归、川芎联合应用对肺纤维化模型大鼠TGF- β 1/Smad信号通路的影响[J]. 中成药,2021,43(6):1451-1456.
- [29] YUN N R, KANG J W, LEE S M. Protective effects of chlorogenic acid against ischemia/reperfusion injury in rat liver: molecular evidence of its antioxidant and anti-inflammatory properties[J]. J Nutr Biochem,2012,23(10):1249-1255.
- [30] 林琳,丁礼仁,王杰,等. 丹参多酚酸盐注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的炎症调节作用及临床疗效分析[J]. 上海中医药杂志,2014,48(11):36-38.
- [31] 何地芹,方明昊,俞明明,等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者血清GFAP、PGP9.5、IL-5、IL-6、IL-8、IL-10表达水平和预后的影响[J]. 中风与神经疾病杂志,2022,39(10):905-908.
- [32] 牟春燕,殷越,沈子芯. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医杂志,2024,43(5):544-551.
- [33] 杨帆. 多酚化合物LM49的抗炎免疫调节作用及机制研究[D]. 太原:山西医科大学,2020.
- [34] 刘敏. 表没食子儿茶素没食子酸酯对白介素-4诱导的小鼠M2型巨噬细胞标志性因子表达的影响[D]. 新乡:河南师范大学,2016.
- [35] 李星,刘琪,张潇予,等. 复方百部止咳糖浆对百日咳小鼠免疫功能、TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. 中成药,2023,45(10):3228-3233.
- [36] 闫国培,刘会平,孙娜新,等. 核桃仁种皮多酚对免疫抑制小鼠的调节作用[J]. 现代食品科技,2017,33(8):24-29.
- [37] 卢烽,廖小军,胡小松,等. 多酚对肠道微生物影响的研究进展及对多酚指示菌的探讨[J]. 食品工业科技,2018,39(16):330-335.
- [38] 王玉婷,王成祥,赵世同,等. 扶正解毒化痰方对MDRPA感染肺炎大鼠血清炎症细胞因子水平的影响[J]. 山东中医药大学学报,2021,45(3):380-383.
- [39] 苏醒,陈高瑛,齐红松,等. 丹参多酚酸盐辅助肺康复治疗AECOPD的疗效及对Th1/Th2免疫应答平衡的影响[J]. 哈尔滨医药,2023,43(3):1-3.
- [40] 袁科,张晓燕,周波,等. 丹参多酚酸盐注射液对AECOPD患者肺功能、凝血及血气分析指标的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2023,25(2):34-37.
- [41] SHIVASHANKARA K S, ACHARYA S N. Bioavailability of dietary polyphenols and the cardiovascular diseases[J]. Open Nutraceuticals J,2010,3(1):227-241.
- [42] 王思宇,蔡轶男,王宇加,等. 纳米乳液改善多酚性能及在食品中的应用进展[J]. 现代食品科技,2023,39(9):353-363.