

目次

创校元老学术经验撷英

- 张灿理临证方药运用经验 于 鹰 李玉清(111)

理论与方法研究

- 从中医心理之教育治疗学探讨思维病机 李世通(115)
- 从五神理论辨治帕金森病非运动症状 马彤彤 滕 晶(119)
- 论“呼多吸少”与慢性气道疾病的相关性及中医辨治 何乃峰 甄维帅 陈宪海(123)
- 基于代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证本质的可行性探讨 庄 丽 李运伦 张 磊(127)
- 论月经病从心辨治的思路及其理论依据 王 浩 段佩雯 伏 杰 王松坡(131)
- 张锡纯临床应用山茱萸经验撷菁 汪得利 陈俊良 赵云燕(135)
- 论心悸从下焦脏腑辨治 武子健 付智天 董晓阁 金 娟(139)

临床研究报道

- 溃疡性结肠炎焦虑抑郁及其与主要症状、肠镜表现相关性研究
..... 陈得良 王俊珊 戴彦成 张亚利 陈幽兰 唐志鹏(143)
- 补阳还五汤加减防治股骨粗隆间骨折术后早期下肢 DVT 形成 李 震 陈贞月 李景银(147)
- 腰椎退变影响拔伸按压手法生物力学作用的有限元研究
..... 尚 永 张人文 莫灼锚 舒新农 陈金凤 周志刚 黄世清 唐树杰(151)
- 针刺推拿治疗肝阳上亢型头风临床研究 方 正(155)
- 216 例痛风患者舌象分析 黄继勇 张 艳 吴 丽 李霄鹏 陈 凯(159)
- 赵进喜应用升陷汤治疗大气下陷证经验 刘轶凡 黄晓强 傅 强 赵进喜(163)
- 朱辟疆辨治糖尿病肾病经验 费 佳 马 源(167)

文献研究

- 中医儿科胎毒理论源流考 罗光芝 张成博 韩成恩 李 莉(171)

实验研究

- 连翘、麦冬对肺纤维化大鼠 TIMP-1 表达的影响
..... 张心月 李 慧 尹亚慧 张 丹 兰丹丹 王 维 贾新华(175)
- 紫正地黄汤对颈深间隙感染大鼠炎性小体 NLRP3 的影响 金芬芬 宋若会 屠彦红(181)

中药研究

- 基于标准汤剂参比的二冬汤颗粒提取工艺研究 张国青 盛华刚 邵长森 韩真真 林桂涛(188)
- 修剪时间对“华金 6 号”金银花新品种药材产量与质量的影响
..... 马 云 王尧尧 王 蕾 戚莹雪 张 芳 张永清(193)

综 述

- 中医药调控脓毒症 HO-1 表达的研究现状与思考 孙海燕 张飞虎 孔 立(199)
- 身痛逐瘀汤在骨伤科的临床应用与实验研究进展 仲 超 马 勇(203)
- 姜黄化学成分及药理作用研究进展 孙林林 乔 利 田振华 赵 盼 蒋海强 杨雯晴 李运伦(207)

JOURNAL OF SHANDONG UNIVERSITY OF TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Mar. 2019

Vol.43, No.2

MAIN CONTENTS

ZHANG Canjia's Clinical Experience of Medication and Prescription	YU Ying, LI Yuqing(111)
Discussion On Thinking Pathogenesis from Educational Therapeutics in Psychology of Traditional Chinese Medicine	LI Shitong(115)
Differentiation and Treatment of Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease from Five Mind Theory	MA Tongtong, TENG Jing(119)
On Correlation between "More Exhalation and Less Inhalation" and Chronic Airway Diseases & Differentiation and Treatment in Chinese Medicine	HE Naifeng, ZHEN Weishuai, CHEN Xianhai(123)
Feasibility Study on Essence of Senile Essential Hypertension with Kidney-qi Deficiency Syndrome Based on Metabolomics	ZHUANG Li, LI Yunlun, ZHANG Lei(127)
Thinking of Differentiating and Treating Menstrual Diseases from Heart and Its Theoretical Foundation	WANG Hao, DUAN Peiwen, FU Jie, WANG Songpo(131)
ZHANG Xichun's Experience in Clinical Application of Shanzhuyu(Corni Fructus)	WANG Deili, CHEN Junliang, ZHAO Yunyan(135)
Anxiety and Depression in Patients with Ulcerative Colitis and the Correlation between it and Cardinal Symptoms, Endoscopic Mucosal Manifestations	CHEN Deliang, WANG Junshan, DAI Yancheng, ZHANG Yali, CHEN Youlan, TANG Zhipeng(143)
Prevention and Treatment of Early DVT Formation of Lower Extremity after Operation for Intertrochanteric Fracture with Modified Buyang Huanwu Decoction	LI Zhen, CHEN Zhenyue, LI Jingyin(147)
Clinical Observation on Acupuncture and Tuina in Treating Head Wind of Ascendant Hyperactivity of Liver Yang Type	FANG Zheng(155)
ZHAO Jinxi's Experience in Treating Collapse of Great Qi Syndrome with Shengxian Decoction	LIU Yifan, HUANG Xiaoqiang, FU Qiang, ZHAO Jinxi(163)
Study on Theoretical Origin of Fetal Toxin in Traditional Chinese Medicine	LUO Guangzhi, ZHANG Chengbo, HAN Cheng'en, LI Li(171)
Effects of Lianqiao(Forsythia Fructus) and Maidong(Ophiopogon Radix) on Expression of TIMP-1 in Rats with Pulmonary Fibrosis	ZHANG Xinyue, LI Hui, YIN Yahui, ZHANG Dan, LAN Dandan, WANG Wei, JIA Xinhua(175)
Effects of Zizheng Dihuang Decoction on NLRP3 in Inflammatory Corpuscles of Rats with Deep Cervical Interstitial Infection	JIN Fenfen, SONG Ruohui, TU Yanhong(181)
Study on Extraction Process of Erdongtang Granules Based on Standard Decoction Reference	ZHANG Guoqing, SHENG Huagang, SHAO Changsen, HAN Zhenzhen, LIN Guitao(188)

·创校元老学术经验撷英·

张灿理临证方药运用经验

于 鹰,李玉清

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 国医大师张灿理教授,从医 70 余载,始终坚持多科应诊、博采众长的医风,重视理论与实践结合、继承与发展并重,临证经验丰富,在方药运用方面造诣颇深,主要体现在以下四个方面:一是临证思路精妙,辨证精准,遣药组方注重通权达变,勇于突破创新,并主张辨证宜多面化,有是证用是药;二是制方严谨,谨遵君臣佐使的组方原则,配伍合理,尤其强调药性平衡,临证处方善用对药,相辅相成,或相反相成;三是善用古方,师而不泥,化裁灵活,无论单方化裁,多方合用,还是群队组合,重在章法有度,使对古方的认识及应用得到进一步的扩展和深化;四是临证选用土单方、经验方,用药简便廉验,注重方药的经济实用。

[关键词] 张灿理;方药运用;名医经验

[中图分类号] R259.872

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0111-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.001

ZHANG Canjia's Clinical Experience of Medication and Prescription

YU Ying, LI Yuqing

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

Abstract Professor ZHANG Canjia, the master of Chinese medicine, practiced medicine for more than 70 years. He adhered to the medical style of multi-disciplinary practice and learned from others. He attached great importance to the combination of theory and practice, inheritance and development, and had rich experience in clinical practice. He was deeply involved in the medication and prescription, mainly reflected in the following four aspects. First, his clinical thinking is exquisite and the syndrome differentiation is accurate. His medication and prescription are flexible and innovative. Prof. ZHANG advocated diverse syndrome differentiation, certain syndrome indicating certain medication. Second, he prescribed formulas strictly, in accordance with the prescribing principle of sovereign, minister, assistant and guide, and the compatibility was reasonable. He especially emphasized the balance of medicinal property. Herbal pairs were often used in clinical practice, complementing or opposing each other. Third, ancient formulas were applied flexibly, by modifying one formula or combining several formulas into groups. He paid attention to the principles as well as extended and deepened the knowledge and application of ancient formulas. Fourth, Prof. ZHANG used the folk and experienced formulas in his clinical practice, simple and economical medication with good effects.

Keywords ZHANG Canjia; application of medication and prescription; famous physician's experience

[收稿日期] 2019-01-02

[基金项目] 山东中医药大学《齐鲁名家谈方论药》在线课程建设项目

[作者简介] 于鹰(1977-),女,山东济南人,博士研究生,副教授,研究方向:方剂组方理论与应用。

[通信作者] 李玉清,博士研究生导师,教授, E-mail: liyq3131@163.com。

张灿理教授(1928~2017)生于医学世家,20岁开始独立应诊,悬壶乡里。历经70余载杏林生涯的

积淀,终成一位集临床、理论、文献研究于一体的中医大家,2009年被评为“国医大师”。张老师治学严谨,思想独到,重视理论与实践结合、继承与发展并重,始终坚持多科应诊、博采众长的医风,在临证中形成了颇具特点的诊疗思想与特色,特别是在方药运用方面造诣颇深,论述如下。

1 辨证精准,注重通权达变

张老师自幼秉承家学,博览群书,中医药学理论功底深厚,临证应诊时思路精妙,特别是对病情复杂者,常能抓住关键证候,精准辨证,并强调方药运用上不应拘泥于前人,要勇于突破常规,创新发展。

张老师曾诊治一位风湿热患者,持续高热,关节疼痛,活动困难,全身瘫软,舌红,苔黄腻布满全舌如豆渣状,脉沉而有力。之前经多人医治,疗效不佳,遂邀张老师诊治。张老师认为此证为湿遏热伏,治当通阳化湿,方选《金匱要略》桂枝芍药知母汤,用桂枝三钱,白芍三钱,麻黄一钱,白术五钱,知母四钱,防风三钱,制附子一钱,生甘草二钱,生姜三片,水煎温服。然方中附子,本为大辛大热之品,而患者高热不退,因此有医者提出质疑,认为附子不可使用。但张老师坚持选用附子,指出患者高热不退,正是因为湿气阻遏、真阳不布、邪热炽盛所致,因此退热的关键在于化湿,而化湿则依赖于人体真阳的布达。附子善补命门之火,可助真阳布达,则湿化热退。正如陈修园所云:“太阳一出,则燭火无光。”张老师之所以用附子,关键在于抓住患者舌苔黄腻厚浊这一关键症状,精准辨证,并因证变通,重在助阳化湿,其中所示之规矩权变,耐人寻味。

对于病情复杂的患者,因要多方兼顾,难免用药多而繁杂,主次不分明,重点不突出,因此多主张采用两方间服的治法,即同时给患者开两首处方,交替服用。如张老师曾接诊一患者,始身发痲肿,后变成多发性痲肿,肋部、股部皆已破溃,因家境贫寒,未能及时治疗,后病情十分危急,遂邀张老师为之诊治。经查患者虚羸神疲,骨瘦如柴,食欲不振,各处溃疡,排出清稀脓液,如败浆之状,舌淡少苔,脉微弱无力。张老师认为此为阴疽,又因身体极度虚弱,气血大衰,难以托毒外出,治当大补气血,温补阳气,托毒外出。遂选用《外科全生集》阳和汤温阳散寒,促其病证由阴转阳,又用《医宗金鉴》托里消毒散托毒外出,补养气血。二方交替服用,调理近月余,患者转危为安。

张老师曾说过“学术可以分派,但医者不可守

派”。中医学术流派纷呈,辨证体系种类繁多,每一派均有自己的长处与特点。因此,临证时不能固守一家,宜博采众长,兼收并蓄,扬长避短,主张辨证宜多面化^[1],遣药处方亦根据病情,既用经方,也用时方。以治疗风寒感冒为例,表实无汗者,用仲景麻黄汤,常加荆芥、桔梗、薄荷等;若头身疼痛,无汗或微汗者,选张洁古九味羌活汤,酌加麻黄、桂枝等。可见,张老师辨证用药,不拘泥于一派,有是证用是药。

2 制方严谨,强调药性平衡

2.1 制方谨遵君臣佐使

《素问·至真要大论》云:“主病之谓君,佐君之谓臣,应臣之谓使”,揭示了方中药物的主次从属地位。君臣佐使,既是制方的法度,也是临证处方的重要原则。张老师认为,“君”即为方中之主药,是针对病变的主要方面的药物;“臣”是辅助君药以加强治疗作用的药物;“佐”有两种含义,一是辅佐君药,帮助解决其他问题的药物,一是制约君药毒性及烈性的药物;“使”指具有引经或调和作用的药物^[2]。临证遣药组方,依据病证,合理选用君臣佐使,如此制方,方可用药适宜,配伍严谨,主次分明,恰合病情,才能收到理想的治疗效果。

2.2 配伍注重药性平衡

临证遣药组方,合理的配伍是至关重要的一个环节。正如清代徐大椿《医学源流论·方药离合论》所言:“圣人为之制方,以调剂之,或用以专攻,或用以兼治,或以相辅者,或以相反者,或以相用者,或以相制者,故方之既成,能使药各全其性,亦能使药各失其性,操纵之法,有大权焉,以方之妙也。”“药有个性之专长”,如辛开苦降、寒热补泻等,惟有恰当配伍、合理组方,才能发挥“合群之妙用”,祛邪治病,恢复机体阴平阳秘的健康状态。因此,张老师提出处方用药须注重药性的平衡,或补泻兼施,或寒热并用,或散敛同调,或升降相合。如张老师在治疗脾胃虚弱引起的消化不良性腹泻时,常选用参苓白术散,并酌加鸡内金。参苓白术散补气健脾、祛湿止泻,加鸡内金一药,既有消导之力,又有收涩之功,使补中有消,补消兼施^[3]。

2.3 临证处方善用对药

对药,又称药对,是处方配伍中成对出现的药物,二者或相辅相成,或相反相成,也是配伍的基础。张老师临证处方时就善用对药。

首先,张老师常选用功效相似的药物组合成药

对,发挥协同作用,以增强疗效,相辅相成。如治疗肺热咳嗽常用《医宗金鉴》清肺汤,方中知母、贝母及天冬、麦冬这两个药对,二母清泻肺热、润肺止咳,二冬甘寒清润,滋肺阴、润肺燥、清肺热,以增强主方清热润肺止咳之功。除此之外,张老师治疗肺燥喘咳常用的清燥救肺汤中,亦常配伍这两个药对,可助清肺润燥养阴之效。

其次,是将功效不同的药物相互配合,也能取得良效。如治疗月经不调、经前乳房胀痛等,张老师常用香附与丹参这一药对,香附重在理气,丹参重在理血,二药相配,相得益彰,气血调和则病证消除。

再者,张老师还常将药性或作用相反的药物组成药对,相互制约,相互为用,是谓相反相成。如治胃中有热或素有湿热而致呕吐者,张老师常仿薛生白用苏叶与黄连,苏叶辛开,黄连苦下,二药辛开苦降,使中焦运转,升降复常。再如治疗外感咳嗽,张老师喜用前胡与桔梗、薄荷与桑叶、杏仁与川贝,此三对药皆为一升一降,三组合用,既能复肺气之宣降,又可助表邪之蠲散。

3 古方化裁,重在章法有度

张老师临证善用古方。如治风寒感冒,邪犯太、少二阳经者,常用《伤寒论》柴胡桂枝汤以外散风寒、调和营卫,又可调和太、少二经。治脾虚泄泻,无论大人、小儿,张老师都善用《太平惠民和剂局方》参苓白术散以补气健脾、祛湿止泻。又如治肝脾不调、肝火妄动之月经不调,常选《内科摘要》丹栀逍遥散,以疏肝清热、养血健脾。再如治疗阳证痈疡,未溃者善用《医宗说约》四妙汤、《医宗金鉴》五味消毒饮或《女科万金方》仙方活命饮,以清热解毒、消肿散结;破溃后则常用《外科正宗》托里消毒散,以补养气血、托毒外出、去腐生肌。张老师虽善用古方,但师而不泥,临证灵活化裁,章法有度,从而进一步扩展和深化对古方的认识及运用。

3.1 单方化裁

所谓单方化裁,就是以一首方剂为基础方进行加减化裁,张老师常选用此法。

如《太平惠民和剂局方》之参苓白术散,由四君子汤加味而成,补脾气、健脾运、燥脾湿,不寒不热,药性平和,张老师称其为调补脾胃的王道之剂,是治疗脾虚泄泻的代表方剂。脾虚无力运化,积滞易留肠胃,因此张老师常在方中配伍鸡内金。此药亦为平和之品,尤善健脾消食,又具收敛之用以止泻。若

见滑泄,常加炒乌梅、煨肉蔻、煨草果、诃子以增涩肠止泻之力;如若更甚,则加罂粟壳以固涩滑脱。

再如张老师治疗月经不调、痛经、闭经等妇科疾病,凡因瘀血所致,属实证者,常选用《金匱要略》桂枝茯苓丸,皆能奏效。寒凝血瘀者以肉桂易桂枝,复加炮姜、小茴香以暖宫散寒;热结血瘀者酌加牡丹皮、栀子以清泻里热;气滞血瘀者加香附以畅行气机;若瘀血重者宜加桃仁、红花、丹参以增活血祛瘀之效。

由此可见,张老师对单方的化裁,加减药味较少,有时只需稍加点化,就能使古方与今病更相适应。

3.2 多方合用

当患者病情较为复杂,使用单方不能完全奏效时,张老师主张多方合用,根据病情或两方同用,或三方相合,抑或更多首方剂配合在一起使用,以全面兼顾。此种化裁方法在张老师的医案中亦为常见。如治风寒感冒初起,有入里化热之象,张老师常用柴葛解肌汤与银翘散二方合用,汗出热退,奏效较快。

又如张老师曾诊治一位患者,素有咳病,时轻时重,此次发作,咳嗽痰多,时有恶臭味,兼见胸闷乏力,口淡无味,大便微干,舌红苔黄而干,脉弦数。张老师认为患者久患咳疾,时有发作,肺气素有所伤,而本次复发,痰热内郁,终致清气不升、浊气不降。治当清肺热、滋肺阴、化痰浊、宣肺气,遂选《小儿药证直诀》泻白散、《医宗金鉴》清肺汤、《温病条辨》增液汤三方,可谓清上、启中、润下三法兼备。

3.3 群队组合

当病证更为复杂时,张老师主张将众多药物配伍在一起,藉群队之力发挥综合治疗的作用。方用药物虽多,但配伍周全,所谓“有制之师”,多而不乱。曾有一位中年女性患者,因脊髓囊肿导致两腿胀痛,难以行走,身体羸瘦,面色萎黄,舌淡红少苔,脉沉细。张老师认为此乃肾气虚损、气血不畅、湿痰阻滞、筋脉不舒所致,证属本虚标实,治当补肾壮骨以治本,活血行气、祛湿化痰、通络散结以治标。方选杜仲、续断补肾强筋健骨;川牛膝、丹参、桃仁、桂枝活血祛瘀通脉,合辛香理气之香附以调畅气血运行;薏苡仁、白芥子、半夏、浙贝母除湿化痰散结;威灵仙、鸡血藤舒筋活络止痛;并酌加生地黄、当归、白芍益阴养血补虚。综观全方,选群队之药,组成复方,借群队之力,标本兼顾,综合治疗。

然临证处方多方合用与群队组合有时难以截然

分开。张老师曾诊治一位患者,头晕1年,时发时止,发作时头晕目眩,不能睁眼,睁眼则呕吐,平素恶心、耳鸣,小便频数、色黄,大便正常,舌淡红无苔,舌面有多条裂纹,脉沉弦,关脉滑。“诸风掉眩,皆属于肝”。此案初看是因肝火旺盛所致,然究其本,病机甚是复杂。一是从病证虚实属性来看,虽有肝火旺盛,但辨其舌象,实由阴血亏虚所致虚火内生。治病求本,必当养阴增液为主,正合“壮水之主,以制阳光”之法。二是从发病脏腑来看,眩晕病主在肝,然乙癸同源,肝肾相生,故此证实则源于肝肾阴虚。又肝气横逆,克伐脾胃,脾失运化,津聚为痰,痰火上扰清窍而致眩晕,故在养阴基础上须兼顾补益肝肾、调理脾胃之法。因此,张老师选用《温病条辨》增液汤与《仙授理伤续断秘方》四物汤,二方相合,共奏滋养肝肾之功;又配伍《医学启源》生脉散以滋养心肺气阴,酌加白术、茯苓、甘草,健脾助运以御肝木克土;另用半夏降逆化痰、菊花清泻肝火。由此可见,张老师所处方剂是由三方配伍而成,主攻得当,多方兼顾,且药多而不杂,群队杂合而制方严谨,亦显群队组合之义。

4 用药简便,注重经济实用

张老师自幼跟随祖父和父亲学医,早年在家乡从事医疗工作。考虑当地缺医少药或大多数家境贫寒,张老师主张临证用药应简便廉效,有些药物更是就地取材,注重方药的经济实用。根据病证,他常选用一些简便有效的土单方或经验方进行治疗。

如地对浆水的应用,最具代表性。地浆水是掘地3尺左右,取出深层的黄土放入盆中,加水搅混,待澄清后取出的水。早在《金匱要略》中就有地对浆水应用的记载:“蜀椒闭口者有毒,误食也,戟人咽喉气病欲绝,或吐下白沫,身体痹冷,急治之方……或饮地浆”。《本草纲目》亦称其能“解中毒烦闷,解一切鱼肉果菜药物诸菌毒,及虫蜈入腹,中喝卒死者”。可见地浆水有解毒之功。张老师在乡里行医时,每到夏秋季节,有些人因饮食不洁或食用过期变质食物导致吐泻不止,他常选用地浆水治疗,此法简便有效,且不费财力。若患者病情较重,则用地浆水煎藿香、陈皮以祛暑化湿,理气和中。

又如张老师曾用黄土豆渣方治疗疔疮^[4]。患者所患疔疮,红肿痒痛,破流脓水,甚则腐烂,皮肉灰暗,病程较长,缠绵难愈。张老师认为是因湿热下注、瘀血凝滞经络所致,遂用黄土豆渣方治疗。取地面深层的黄土适量,于锅中烘干,为细末。豆腐渣即豆

浆过滤后剩下的新鲜豆渣。用时将二物混合成软膏状,先以适量金银花藤煎水清洗疮面,再外敷黄土豆渣膏,以油纸护好,最后用布包好,干则换。豆渣能清热解毒,黄土可消肿疗疮,二者合用,具有清热燥湿、解毒疗疮之效。患者外敷数天后,疾病痊愈。

除此之外,张老师临证还善用一些经验方。如治疗风寒感冒、发热恶寒无汗者,方用葱白连须、生姜、苏叶以解表散寒;风热感冒发热恶风或微恶寒、无汗或微汗者,方用金银花、桑叶、薄荷、葛根、苏叶以疏散风热;若暑热夹湿型感冒发热微恶风、有汗或汗出不彻、头晕头痛、恶心呕吐、大便稀溏者,方用鲜荷叶、藿香、白扁豆花、薄荷、苏叶、陈皮以祛暑解表、清热化湿。这些经验方用药简便,张老师称其为治感冒廉简方,适用于农村或经济欠发达地区。

又如治疗脓疱疮,张老师常选用自拟方三黄苦参膏^[5],用黄连、黄柏、大黄、苦参各等份,共为细末,用适量凡士林调成软膏,外敷患处。方中药物皆为苦寒之品,清热解毒、燥湿止痒,对于湿热毒邪熏蒸皮肤引起的脓疱疮最为适宜。再如治疗肾气不固、精气外泄之遗精梦遗或滑精不止者,张老师拟遗精方予以治疗,是方药仅2味,由茯苓、五倍子相合而成。茯苓开泄,又能入心安神;五倍子收敛,还可入肾涩精。一开一敛,适应肾脏开阖之性,且入心肾,具有交通心肾之功。肾虚不固,一般多用熟地黄、鹿茸等补肾之品,但张老师并未选用此类药物。对此,张老师认为,肾主水,肾虚气化失常,水液失调,壅滞为患,而茯苓利水渗湿,可助肾主水之功,实则为补肾的体现,并强调“此方效果妙在茯苓”^[2]。

综上所述,张老师临证无论是对土单方的运用,还是选用经验方,都可谓“简、便、廉、验”,尤其注重方药的经济实用。

[参考文献]

- [1] 李玉清. 张灿理临证经验举要[J]. 山东中医杂志, 2012, 31(7):521-522.
- [2] 张灿理. 国医大师张灿理[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:4.
- [3] 张灿理. 张灿理医论医案纂要[M]. 北京:科学出版社, 2009:259.
- [4] 李玉清. 张氏保元堂家传效验方举例[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(7):502-503.
- [5] 李玉清. 张灿理应用三黄膏、三黄苦参膏治疗皮肤病经验[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(3):198-199.

·理论与方法研究·

从中医心理之教育治疗学探讨思维病机

李世通

(中国中医科学院广安门医院南区睡眠医学中心,北京 102600)

[摘要] 在中医心理之教育治疗学临床研究过程中不断锤炼形成思维病机。从思维方式与思维压力病机的分类切入,探讨其主要相互关系,并从评估与防治层面阐述研究意义,为中医心理病机理论、临床心理和教育实践提供新思路。

[关键词] 中医心理学;教育治疗学;思维方式;思维病机;思维压力;临床心理;教育实践

[中图分类号] R229

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0115-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.002

Discussion On Thinking Pathogenesis from Educational Therapeutics in Psychology of Traditional Chinese Medicine

LI Shitong

(Sleep Medical Center, Guang'anmen South Area Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 102600, China)

Abstract In the course of clinical study of educational therapeutics in psychology of traditional Chinese medicine(TCM),the thinking pathogenesis was constantly established. Based on the pathogenesis of the classification of thinking method and thinking pressure,this study discussed the main relationship between them,and elaborated the research significance from the perspective of evaluation and prevention,and provided new ideas for the theory of thinking pathogenesis of TCM,clinical psychology and the practice of education.

Keywords psychology of traditional Chinese medicine;educational therapeutics;thinking method;thinking pathogenesis;thinking pressure;clinical psychology;educational practice

自1980年王米渠等^[1]提出中医心理学概念以来,已有近40年曲折发展历程。如今,中医心理已成为中医领域研究“神志”(精神心理)的集中代表,并逐渐形成多流派。其中,新兴流派教育治疗学^[2-3],则更加注重个体在不同阶段受到多种异常教育(尤其是家庭教育),继而产生对其思维想象、语言行为等

的不良影响。

病机,是反映疾病全过程的关键因素和基本规律^[4]。在中医临床各科诊疗过程中,捕捉病机是辨证的关键^[5]。周学平等^[6]从病因、病位、病势层面构建病机辨证新体系,仝小林^[7]从膜、髓、霾等角度提出新病机十九条等。中医心理病机,经历传统病机与发展病机两大阶段,得到长足发展。传统病机,基本上归属中医内科病机范畴^[8],以《素问》“病机十九条”为代表,可涉及“情志太过或不及等内伤致病、气机升降浮沉紊乱、痰聚和血瘀等阻滞经脉组织、神志言行异常、五脏六腑功能失调”等^[9],主要在辨证用

[收稿日期] 2018-06-17

[作者简介] 李世通(1980-),男,四川南充人,中医心理临床博士,研究方向:中医心理、教育治疗学(EPT),中国家庭常见异常教育方式评估与干预,E-mail:Edutcm@163.com。

药时使用。发展病机,是在传承中医传统病机基础上(含传统病机),主要基于中医心理之教育治疗学临床实践,不断开拓创新、逐渐发展而成。可包括“邪正盛衰、异常思维、心理消化过程异常、阴阳形神关系异常”等^[10],主要在对精神心理疾病患者的诊疗和预防过程中使用。其中,以邪正盛衰变化为病机之总纲、以异常思维方式为病机之根本。

《灵枢·本神》“因志而存变谓之思,因思而远慕谓之虑”中的“思”,包含思维和想象等认知过程。思维主要反映对客观事物与现象的本质及其联系的认识;想象主要反映在思维的基础上,对记忆表象和感知信息的加工改造,包括梦想、理想、幻想、妄想、梦等。本研究的思维亦基本涉及想象。在心理发展过程中,思维与想象对人格的影响,犹如脾胃对体质的影响一样重要,均为个体发展的“后天之本”。故此,研究思维病机,已成为教育治疗学核心任务之一。兹将从思维病机的分类切入,阐述基本关系和研究意义。

1 思维病机

思维病机,即思维之邪^[11],可反映思考简单重复、固执阻塞、极端偏见、消极对比等,最终阻碍其健康发展的思维。主要包括思维方式病机与思维压力病机。

1.1 思维方式病机

1.1.1 阻滞唯我思维^[12] 主要反映过度关注自己感觉需求、情绪喜好等,不能意识到外界的差异和变化、或忽视和排斥他人影响,从而导致自我意识成长受阻的思维方式。可表现为按照喜好办事、自大自负、孤僻自闭、自私自利、退缩逃避等。临床上常见于偏执、强迫、依恋、反社会等人格倾向者,以及疑病症、躯体形式障碍、人格解体、精神分裂症等。值得一提的是,人在婴幼儿、儿童期的思考以唯我思维为主,此属于人格形成过程中的正常阶段。

1.1.2 阴阳两极思维^[13] 主要反映个体习惯从“对错、好坏、真假、黑白、美丑”等阴阳属性判断事物和现象,并加工到各自极端对立状态的思维方式。阴阳两极思维具体又分太阴思维、太阳思维、有无思维3类。①太阴思维,主要通过把积极缩小变微弱、把消极不断夸大泛化等方面表现。比如,认为自己一无是处,害怕万一出事、一生病就完了等。②太阳思维,主要通过对自我追求思考清晰、操控思绪、言行速度、形象完美、规范有序、环境洁净、最优最安全、情感永恒、自己帮助一切人等;对外界追求他人要听从

自己、他人要帮助自己、他人别欺骗自己等方面表现。例如,什么事都必须搞明白、不允许自己联想、不允许有人说自己不好、凡事追求第一等。③有无思维,是在前两者基础上,加工出的无中生有、有中变无的习惯化思维倾向。比如,感觉有神秘芯片在控制和汲取人的精气、认为自己没有心脏等。临床上常见于强迫、偏执等人格倾向,妄想状态、强迫状态、人格解体、精神分裂症等。此外,如果在幼儿、儿童、少年期表现出两极思维,大多属于人格形成过程中的普遍现象。

1.1.3 阻滞对比思维^[14] 主要反映个体习惯在认识和分析事物或现象时,选择与区分诸多参照对象,从横向、纵向进行异同对比,并关注或追求过程和结果中消极方向或消极状态,从而导致自我意识与自我界限合理构建滞后的思维方式。具体又可分为:①纵向阻滞对比思维,即个体在自身先后异同对照过程中,多关注消极因素的倾向。比如,受不了自己不如以前、想回到童年快乐时光等。②横向阻滞对比思维,即个体在当下与外界的异同对照过程中关注消极因素的倾向。比如,习惯与他人攀比、受不了别人比自己好等。此外,还容易延伸出凡事要强求公平、追求与众不同的个体、或委屈自己而追求大众化的相似。临床上可见强迫、自恋、胆怯等人格倾向,以及激越状态、焦虑、抑郁、疑病症等。值得一提的是,人在儿童、青少年期会不同程度表现出阻滞对比思维,多属于人格发展过程中的普遍现象。

以上三大异常思维方式中,阻滞唯我思维主要决定心理与心身疾病的病程长度,让人自我封闭、走不出去;阴阳两极思维主要决定心理与心身疾病的痛苦程度,让人自我折磨、死去活来;阻滞对比思维主要决定心理与心身疾病的诱因跨度,让人迷失自我、走不回来。其中,在临床与教育实践中是以决定痛苦程度的阴阳两极思维为核心和主导。

1.2 思维压力病机

思维压力,是指思维内容对思维方式所产生的压力。思维压力病机,是指个体思维加工的具体内容与其思维方式不相匹配,从而导致思维压力过高、过低等异常思维状态。

1.2.1 思维高压 是指个体用幼稚思维方式去分析加工重要内容,继而导致思维压力过高而表现出焦虑、烦躁、愤怒、绝望等状态,本型在临床较为常见。例如,用两极思维去面对高考,当一遇到难题时就焦

躁不安、甚至绝望。用阻滞对比思维面对成绩时,容易受他人成绩变化影响而痛苦。

1.2.2 思维低压 是指个体用较成熟思维方式去分析加工无关紧要的内容,继而导致思维压力过低而表现出空虚无聊、懒散颓废等状态,本型在临床相对少见。比如,用阴阳太极思维去分析周末在家穿什么袜子的影响,或用发展对比思维去分析左右手形状等。

换言之,思维方式好比是模型、渠道或路径,思维内容则是思考者具体指向的对象,可包括事情、产品或物体等。思维方式与思维内容的关系,犹如道路与车辆的关系。如果思维方式幼稚时,则相应思维内容不易想通,导致诸多思维内容阻塞而思维压力增加(道路狭窄时交通高压而容易车辆堵塞),反之亦然。由此不难发现,思维压力病机是建立在思维方式基础之上,是前三类异常思维方式结合重要或次要等具体思考对象的整合,尤其是思维高压,能为临床诊疗提供有益参考。

2 相互关系

2.1 阴阳两极思维与阻滞唯我思维

2.1.1 阴阳两极思维能加强阻滞唯我思维 幼儿多以唯我思维为主导,常相信自己感知系统直接获得相应体验是“惟一合适的”,这必然增加孩子异常成长风险,因此需要家庭和学校合理教育。之后如果有儿童接受到多种异常教育,就可能趋向阻滞唯我思维发展。随着年龄增长,儿童因强调自我言行受到阻碍或伤害,就逐渐意识到自己认知与能力的局限,于是开始接受外界教育引导,关注和追求“对的、真的、好的”(阳),排斥“错的、假的、坏的”(阴)等,可能发展成为以两极思维主导,随后容易在幼儿园、小学获得良好成绩,并产生自己绝对优秀的观念,此过程即在加强阻滞唯我思维的不良影响。在临床上,强迫状态多伴有和加强偏执状态,强迫的犹豫不决本身也是一种偏执表现。

2.1.2 阻滞唯我思维能维护阴阳两极思维 一般情况下,个体发展到初中阶段以后,如果还长期使用两极思维主导,则较难应对学习工作生活,会带来诸多痛苦和阻力,更会鞭策其不断改变达到新的成长平衡。但是,当阻滞唯我思维长期参与时,就容易维护两极思维的相应表现而固化痛苦,想要改变就会非常困难。在临床上,偏执状态会令其强迫状态更加持久,使其不易被外界信息影响和改变。

2.1.3 两者相兼容易使症状既严重又漫长 以上两种思维方式相兼,是重型精神心理疾病和疑难杂症形成发展的思维基础,会使病痛既严重又漫长。基于阴阳两极思维可分两类:①太阴思维相兼阻滞唯我思维,临床上可见躯体形式障碍、人格解体、被害妄想、幻觉、精神分裂症、焦虑和抑郁状态,甚至自杀等。②太阳思维相兼阻滞唯我思维,临床上可见钟情妄想、躁狂症、激越状态等。

2.2 阴阳两极思维与阻滞对比思维

2.2.1 阴阳两极思维判别阴阳属性需要对比思维参与 当患者使用两极思维针对敏感事物或现象,不断分析判断“对错、好坏”等阴阳属性变化时,对比思维就会有较高参与频率。值得注意的是,两极思维可在阴阳属性内又不断对比细分成“阴中之阴、阴中之阳、阳中之阴、阳中之阳”。当前后阴阳属性对比相反时(阴中之阳、阳中之阴),则容易忽视前者而专注后者(弃前存后)。例如,当昨天自认为对的想法(阳)发展到今天的更加对时,就容易认为昨天对的想法是错的。事实上,这两天对的想法都归属于阳。但两极思维者认为,昨天是对的想法当中的错(阳中之阴),前后属性相反,则抛弃对的前提(弃前),只保存后面的错(存后),此过程即有阻滞对比思维参与。

2.2.2 阻滞对比思维需要阴阳两极思维参与定性定量 使用对比思维在对比事物和现象之后,常常需要判别结果中的阴阳属性和程度。而阻滞对比思维的形成和强化,则需要阴阳两极思维的参与判别。比如,当同学比自己优秀,用阻滞对比思维分析时就带入两极思维,则容易推出自己很差劲、自卑,并羡慕嫉妒对方等消极认知。反之,由太极思维参与则容易得出自己不局限于课本和老师教学,创新能力强,并锻炼逆商等积极认知。

2.2.3 两者相兼容易使患者既攻击自己、又攻击他人 此两种思维方式互为必要但不充分条件。两极思维多强调追求主客观世界的极端状态,阻滞对比思维更关注客观世界比较中的消极状态。以阴阳两极思维为主轴,具体分析有:①太阴思维与阻滞对比思维结合,可表现出自卑、焦虑、抑郁、迷茫、自虐、自杀、想回到未生病的过去等。②太阳思维与阻滞对比思维相兼,可表现出自恋或自卑、过度自尊、逆商低、想回到过去或回避过去、激越状态、攻击他人等。

2.3 阻滞唯我思维与阻滞对比思维

2.3.1 阻滞唯我思维与阻滞对比思维相互强化 阻

滞唯我思维使患者心理状态保持原状,影响其成长改变。阻滞对比思维多因从小受到家庭和学校等攀比教育的引导失当,到中学阶段则逐渐形成。阻滞唯我思维会固化阻滞对比思维,阻滞对比思维又叠加和强化阻滞唯我思维所带来的相应痛苦(对比后更自卑、自闭)。临床上常见病症有想回到没生病前而带来焦郁状态(纵向对比为主)、躯体形式障碍、人格解体、自恋型人格障碍(横向对比为主)、激越状态、过度自尊、攻击他人、幻觉等。

2.3.2 两者相兼的背后本身隐含阴阳两极思维 阻滞唯我思维多倾向于太阳思维的范畴,认为自己的感知体验最好、最重要等。阻滞对比思维多倾向于太阴思维的范畴,认为自己的存在状态最差、最卑微等。由此推测,阻滞唯我思维与阻滞对比思维相兼,实际上还隐含着阴阳两极思维,从而使症状变得错综复杂,共同导致临床上诸多精神心理疑难杂症。比如,人格解体患者自认为手足分离(阻滞唯我思维)、每天认真观察手足状态(两极思维)、前后对照探究(阻滞对比思维)等;又如精神分裂症患者自认为有人跟踪想谋害自己(阻滞唯我思维)、仔细观察周围车辆人流变化并反复推理(两极思维)、拍摄对照研究(阻滞对比思维)等。

3 研究意义

以上思维病机,一般容易影响其想象、需求、情绪、态度、行为等层面,再导致相关心理和躯体症状群(有时亦可直接导致)。具体可涉及肝气郁结(抑郁)、肝火上炎(烦躁)、心胆气虚(焦虑)、气滞血瘀(躯体障碍)、肝脾不和(脾胃疾病)、心肾不交(睡眠障碍)、脏腑失和(内分泌紊乱)等。因此,研究思维病机对评估、预防和治疗均有现实意义。

3.1 评估意义

评估思维特征即可深入了解其潜意识状态。此处的评估主要分为临床评估与教育评估等两类。①临床评估相对专业多轴,主要包括患者基本信息、心理与躯体症状、发病与诊疗过程、家庭教育病因、思维与想象等病机、就医态度与难度、心理状态等。其中,评估患者思维特征可以提前把握治疗方向、推测治疗难易程度和康复进程,是评估的核心目标。②教育评估相对通俗简约,主要包括儿童少年的情绪与情感、品德与言行、思维与想象等。其中,评估思维特征能直接深刻反映其态度和人格发展倾向,继而推测日后生活和工作状态。此外,评估思维特征,能

直接体现中医心理学病机理论研究的深度^[15]。

3.2 防治意义

3.2.1 临床治疗意义 患者通过中医心理诊疗,一般会经历“从刚就诊时的潜意识幼稚,到有意识幼稚和有意识成长,再到潜意识成长和有意识成熟,最后达到潜意识成熟”等过程。而以上三类思维病机属于潜意识层面,必然会不断引发诸多心理与躯体证候。对此,教育治疗学提出相应三类较为合理的思维作为治疗改变的目标和榜样。①针对阻滞唯我思维,提出向发展唯我思维转变。即个体不囿于关注自己内心世界和存在状态,而是主动从外界差异与变化中汲取构建合理自我意识的营养,以促进其茁壮成长的思维倾向。②针对阴阳两极思维,提出向阴阳太极思维转变。即个体在认识和加工过程中纳入动态立体空间区分阴阳属性,使其在对立统一的基础上阴中求阳、阳中求阴、能动转化、辩证发展等的思维倾向。③针对阻滞对比思维,提出向发展对比思维转变。即个体在认识加工一切时,选择和区分多种因素从横向纵向进行异同对比,并关注和追求过程与结果中相对积极方向和状态等的思维倾向。

3.2.2 教育预防意义 “圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱”(《素问·四气调神大论篇》)。教育预防即是实现中医心理“治未病”的基本途径。我国如今重视精神心理建设,通过“加大心理健康问题基础性研究,做好心理健康知识和心理疾病科普工作”达到“培育自尊自信、理性平和、积极向上的社会心态”的目的。中医心理对此义不容辞地担当主力军,针对具有思维病机雏形的人群,在还未表现出症状前就亟待教育引导,有助于及时改善思维发展方向、完善其人格。进而言之,培养发展唯我思维容易展现“自尊自信”的心态,防治自虐自卑和自大自负等心态。培养阴阳太极思维容易展现“理性平和”的心态,防治感性浮躁和刻板抑郁等心态。培养发展对比思维容易展现“积极向上”的心态,防治消极迷茫和攀比虚荣等心态。

4 结语

综上所述所涉及到的思维病机,是笔者在中医心理临床实践中长期研究锤炼、逐渐形成。本研究从实践到理论,可能会存在一些局限,但在中医心理临床和教育实践过程中已帮助许多患者或学生及其家庭不断展现其强大生命力和本土 (下转第158页)

从五神理论辨治帕金森病非运动症状

马彤彤,滕晶

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 帕金森病(PD)是一种常见的中老年神经系统变性疾病,中医临床诊疗多局限于脏腑辨治、八纲辨治,忽视了疾病形神并病的本质特征和该病精神心理层面的焦虑、抑郁、睡眠障碍、认知功能下降等非运动症状。五神是人类精神思维活动的本源所在,表征人类内在的本能,具有潜在性。五神理论从神、魂、魄、意、志五种基本要素的紊乱状态阐释疾病发生的根源,是中医认识躯体行为和精神心理活动的理论基础。基于五神理论辨治PD的非运动症状,要在充分理解五神理论内涵的基础上,从五神要素入手,结合其病因病机,阐明五神紊乱的致病机制,从病机层面评定疾病并确定治疗靶点,指导临床辨证用药,开辟从“五神”研究PD非运动症状的临床诊疗新方向。

[关键词] 帕金森病;非运动症状;五神理论;形神并病;致病机制;辨证论治

[中图分类号] R259.425

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0119-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.003

Differentiation and Treatment of Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease from Five Mind Theory

MA Tongtong, TENG Jing

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

Abstract Parkinson's disease is a common senile neurodegenerative disease. TCM clinical diagnosis and treatment of Parkinson's disease is confined to visceral syndrome differentiation and eight-principle syndrome differentiation, neglecting the essential features of complicating disease of body and mind, psychological anxiety, depression, sleep disorders, cognitive decline of non-motor symptoms in Parkinson's disease. The five minds are the source of human mental activities, representing the inherent and potential instinct of human beings. It is the theoretical basis for the understanding of physical behaviors and mental activities of TCM, which explains the root of disease from the disorder state of the five basic elements of spirit, ethereal soul, corporeal soul, idea and will. Based on five mind theory, non-motor symptoms of Parkinson's disease are differentiated and treated. Five mind theory and the pathogenesis of five mind disorders as the basis, the therapeutic targets should be determined from the pathogenesis levels to guide the clinical syndrome differentiation and medication and build up the new direction to study non-motor symptoms of PD from five minds.

Keywords Parkinson's disease; non-motor symptoms; five mind theory; complicating disease of body and mind; pathogenesis; syndrome differentiation and treatment

[收稿日期] 2018-05-21

[基金项目] 山东省科技发展计划(编号:2014GSF119010)

[作者简介] 马彤彤(1993-),女,山东滨州人,2017 年硕士研究生,研究方向:中医药治疗神经系统疑难病。

[通信作者] 滕晶,教授,主任医师,博士研究生导师, E-mail: tengjing1972@163.com。

帕金森病(PD)是一种常见的中老年神经系统变性疾病,当属中医学颤证范畴,病位在肝肾,基本病机为肝肾阴虚、气血不足,以头部摇动、手足颤抖、

难以自控为主要临床表现,甚者肢节拘急,失去生活自理能力^[1]。其发病率随着年龄增长而升高,严重威胁老年人的健康和生活质量,给家庭和社会造成巨大负担。

五神理论从神、魂、魄、意、志五种基本要素的紊乱状态阐释疾病发生的根源,是中医认识躯体行为和精神心理活动的理论基础。中医学认为,人体的气血流行于全身各处,机体的一切生理活动、病理变化都与五脏的气血盛衰有关,包括精神、意志、思维与情绪变化,故五神以气血为基础。PD患者年老久病体虚,五脏功能紊乱,气血失和,五神平秘的状态被打破,继而出现焦虑、抑郁、睡眠障碍、认知功能下降为主要临床表现的**非运动症状**。从五神理论探讨PD非运动症状的治疗,以神、魂、魄、意、志五种基本要素为基础辨证论治,是治疗该病的关键。

1 五神理论体系概述

五神学说,是在充分认识人类思维、认知、情感的五神构成要素的基础上,将个体躯体活动与精神心理有机结合起来,形神合一,通过五神紊乱的病理表现,探寻疾病辨治全新思路的学说^[2]。“神”要素是五神藏精神情志活动的主宰,精神活动产生和藏附的中心,是表现于外的各种躯体行为活动和精神心理状态的总指代^[3];“魂”要素是人与生俱来的一种本能,潜意识和注意力,以及后天逐渐习得的思维、推理和判断^[4];“魄”要素是人体本身固有的本能动作和感觉功能,即无意识活动;“意”要素是在心之神明主持下,产生于人脑的有主向的客观想法,是思维活动的初步阶段;“志”要素是人的记忆和思维能够集中并保存下来成为决心的内容,中医认为记忆、动机、决心都属于志的范畴。五神要素分别从不同的层面体现人的躯体行为和精神心理等功能活动的差异,可以较为全面地反映机体对外界事物感知、调控、决断的能力,表征个体精神心理与行为活动的内在关系,是人类本能反应和原始思辨过程的指导中枢^[5]。

五神学说在指导治疗精神行为异常疾病时具有重要作用,它具有从整体、动态和个性化角度全面掌握人体精神意识思维活动规律,充分反映机体认知心理及精神行为**的整体性、客观性和时序性特点。通过五神理论体系,对临床相关精神行为性疾病进行重新审视,挖掘疾病形成背后的心理精神层面的问题,指导临床辨证治疗,从根本上阻断疾病的发生、发展,这在PD的临床诊疗中具有明显优势。

2 PD的非运动症状

PD的非运动症状包括感觉障碍、睡眠障碍、精神、认知功能障碍、自主神经功能障碍等临床表现。在临床诊疗中发现,早期PD患者,即使接受美多芭正规治疗,生活质量较同龄健康老年人仍显著下降;在影响生活质量的诸多因素中,非运动症状的影响则更为普遍,其临床表现贯穿整个病程,可随着疾病的进展而加重,最终可成为近期影响患者生活质量、远期直接导致患者死亡的重要因素。但是非运动症状的临床识别率较低,临床上PD常用的治疗药物对这些症状的控制效果均不佳,且非运动症状与运动症状可相互影响,若非运动症状未得到及时有效的治疗,则可加重患者的运动症状。近期,国内一项对PD患者生活质量的调查显示:PD患者的非运动症状中记忆力下降(71.8%)、便秘(68.2%)、注意力下降(62.4%)最多,性欲减低或增强、性生活困难、情绪低落抑郁、尿急、丧失兴趣均超过50%^[6]。由此可见,该病非运动症状对临床的治疗效果和患者的生活质量带来严重影响。所以临床应更加重视非运动症状的诊疗,只有两者兼治,才能提高临床疗效。

3 五神与PD非运动症状的关系

PD以头部或肢体摇动震颤为主要表现,临床对该病的诊疗多拘泥于运动症状,忽视了该病形神并病的本质特点,忽略了PD精神心理层面问题所导致的焦虑、抑郁、睡眠障碍、认知功能下降等非运动症状。五神学说的本质是在充分认识机体精神心理及躯体行为活动的基础上,以“形神合一”思想为指导,对疾病进行辨证论治。人体是“形神合一”的统一体,是生命活动(形)和精神活动(神)统一的整体,形为神所依,神为形所主,形健则神旺,形病则神衰,而神又主宰形体活动影响气血运行,气血不和,百病丛生。《灵枢》云:“五脏者,所以藏精血气魂魄者也。”脏腑是气血津液的化生之地,也是五神的所舍之处。在人体的生命过程中,五脏分别担负着精神、思维、情志、意识、认知、行为等职能^[7],脏腑气血调和,津精充盛,神气得养,则人体正常的精神心理、行为活动可维系;相反,若脏腑功能不健全,精气生化乏源,神气失养;或脏腑不运,纵生痰火,瘀血内阻,气滞不行,干于清空,骚扰神明,从而相应的精神、心理、行为疾病则产生。由此可见,五神紊乱、阴阳失衡可以影响五脏功能,扰乱气血津液运行,产生病理产物^[8],引起PD的非运动症状。

心理紊乱状态是PD非运动症状发生的关键因

素。PD患者久病情志不遂,心理紊乱,气机升降出入的协调平衡功能失常,导致气、血、津液的运动与代谢失衡,脏腑、经络之间功能紊乱不相协调,五神平秘的状态被打破,进而导致患者躯体化障碍加重,反过来又进一步影响了患者心理,加重思想负担,从而导致肝气遏郁,肝木失其条达之性则伤魂,魂机惑乱则出现焦虑、抑郁、心烦易怒。情志失调首先伤及心神,表现为神用不及和神机惑乱,患者久郁气结,郁而化火,心火亢盛,热扰心神,神乱不寐;久病气血亏虚,心神失养,神用不及而入睡困难。PD患者的过度思虑可损伤意志,表现为意志不足,意不足则出现心烦意乱、善忘、记忆力减退、四肢运动不灵活等症状,志不足则出现精神恍惚、近事记忆力下降、闷闷不乐等症状;伤魄则肺气不畅,升清降浊的功能失调,魄门启闭失衡,可见排便困难等症状。五神紊乱影响五脏气血、津液运行,心理紊乱导致气机紊乱,从而产生多种病理变化,如化痰、化火,最终导致PD非运动症状的发生。

4 从五神辨治PD非运动症状

4.1 魂与PD合并抑郁

“肝藏血,血舍魂”,肝和魂在生理上相互依赖,病理上相互影响,魂为随神气而往来的精神活动,而五脏精气化生的精神活动均藏于肝,故《灵枢·本神》说:“肝,悲哀动中则伤魂,魂伤则狂忘不精,不精则不正。”魂对情志的调节作用,主要是通过肝血濡养肝脏,由肝主疏泄的功能实现的。患者患病后肢体摇动震颤、甚则肢节拘急,生活自理受限,社交活动减少,自卑心理加上过重的思想负担,从而促发情绪低落,郁郁寡欢,因病致郁^[9]。患者长期肝郁不解,情怀不畅,忧思太过,思则气结,脏腑气机失于调畅,肝主疏泄功能失调,魂机惑乱,出现精神恍惚、心神不宁、多疑易惊等症状^[10]。本病以肝肾气血亏虚为本,肝气郁滞为标,治疗当标本兼治,以补益肝肾、理气解郁安魂为原则,方选柴胡疏肝散合六味地黄丸加减。肝郁甚者加郁金、青皮;兼有瘀血而见胸胁刺痛、舌质紫暗有瘀斑者,可加丹参、延胡索、红花;肝郁化火兼见烦躁易怒、胸胁苦满者加牡丹皮、栀子、黄芩;气郁痰凝者加半夏、茯苓化痰散结。

4.2 神与PD合并睡眠障碍

心主神明,人之寤寐,由心神控制,神安则寐,神不安则不寐。PD合并睡眠障碍多表现为入睡困难,早醒易醒,睡眠中断,每晚觉醒次数大于2次,严重者每晚觉醒5次以上,醒后难以复睡。《素问·五脏

别论篇》曰:“五脏者,藏精气而不泻也。”精气满则养神,神有所养,神守于所舍之脏而安卧。若五脏精气亏损,神失所养;或有邪犯五脏,扰动心神,则神不守舍而有失眠诸证^[11]。PD患者多年迈气血津液亏虚,心气虚,心神的驾驭及协调功能失常,人体的意识思维活动紊乱^[12];心血虚,气血不能上奉于心,心神失养,神用不及,证见不寐多梦、心悸健忘者,可选用人参、熟地黄、阿胶、夜交藤、酸枣仁、远志、茯苓等补益气血、养心安神。久病肝郁化火,上扰心神,证见急躁易怒而不寐者,可选用黄芩、栀子、桃仁、红花、龙骨、牡蛎、赭石等清肝泻火、镇心安神。本病以肝肾亏虚为本,肾水亏虚,不能上济于心,心火亢盛,不能下交于肾,心肾不交,证见心烦心悸、头晕健忘而不寐者,可选用熟地黄、杜仲、黄连、龟甲、女贞子、肉桂等滋阴降火、交通心肾。

4.3 意志与PD合并痴呆

“脾统血,血舍意”“肾藏精,精舍志”,人的记忆力或意志,与脾肾关系密切。志意为无形之神,寄藏于有形的脾肾之中,形神本为一体,脾肾的病理变化必然影响意志的功能改变^[13]。《灵枢·本藏》曰:“志意和则精神专直,魂魄不散,悔怒不起,五脏不受邪矣”,说明意志调和则精力充沛,魂魄调和不散乱,更好的适应自然界的变化,使情绪稳定,五脏才不会受到外邪的侵袭。PD合并痴呆多表现为记忆力下降,认知及逻辑思维能力的减退。脑为髓海,元神之府,神机之用,患者年高体衰,脏腑功能减退,肝肾亏虚不能生髓,髓海空虚,神机失用;此外患者久思积虑,耗伤心脾,心阴血不足,脾虚气血生化乏源,四肢脑窍失荣,神明失用;脾失健运,水液运化障碍,水聚成痰,瘀阻脑络,意志不足,发为上述诸症。治疗以补益脾肾、强志定意为主要原则,方选河车大造丸或智意汤加减。长期肝郁不解,气郁痰凝,蒙蔽清窍而见表情呆钝、智力减退者,可加用石菖蒲、胆南星、郁金;气机郁滞,血行不畅,脑络瘀阻,神机失用而见痴呆者,可加用桃仁、红花、川芎、丹参活血化瘀。

4.4 魄与PD合并便秘

“魄”指精神活动中司感觉和支配动作的功能,魄表征人体先天既有的一些低级、原始的本能反应,如二便的排出。“大肠所以能传导者,以其为肺之腹,肺气下达,故能传导”。肺主宣发,大肠得以濡润,肺主肃降,大肠气传导的功能正常。此外,魄门的启闭也要依靠肺气的宣降功能,若肺气充足,宣降协调,则大肠气化有力,魄门方可正常启闭,糟粕才能

肃除体外^[14]。患者年迈体弱气血亏虚,气虚肠道无力传送糟粕,血虚肠道失于濡养,大肠传导失常,则排便困难,可选用黄芪、白术、当归、生地黄、火麻仁等补益气血、润肠通便;久病肝肾阴虚,肠道失濡,症见大便干结,如羊矢状者,可选用玄参、麦冬、生地黄、石斛、沙参等滋阴通便;患者情绪低落,抑郁不解,肝失疏泄,气机失调,或因日常生活能力受限,活动减少,从而导致气机郁滞,肺失宣降,大肠蠕动缓慢,而致大便秘结^[15],可选用木香、厚朴、莱菔子、枳实等理气导滞。

5 验案举例

女,62岁,2017年12月26日初诊。不自主性震颤发作1年余,加重4个月。1年前无明显诱因出现右上肢不自主性震颤,后进行性加重,延及头部及左上肢,呈间歇性发作,难以自控,影响握持写字等精细动作,在当地医院诊断为PD,给予美多芭片常规服用,效一般,病情仍进行性发展。发病以来情绪低落,烦躁易怒,思虑过度,善太息,对周围事物缺乏兴趣并伴有记忆力减退,认知功能下降,入睡困难,眠浅易醒,醒后难复睡。刻诊:不自主性震颤,双上肢及头部尤甚,反应迟钝,烦躁焦虑,纳可,眠浅易醒,多梦,醒后难以复睡,夜尿频多,大便干结,舌质暗红、苔黄腻,脉弦滑。辨证为:颤证(阴虚风动,气滞痰阻,神魂亢盛)。治法:滋阴熄风,理气化痰,安定神魂。处方:瓜蒌20g,薤白20g,半夏9g,姜黄15g,香附20g,牡丹皮15g,黄芩12g,天麻20g,钩藤30g,防风20g,降香9g,枳壳15g,川牛膝20g,浙贝母15g,甘草6g,14剂,水煎服,日1剂。二诊:服药效显,烦躁焦虑、思虑过度症状缓解,失眠改善,震颤症状稍作改善,仍见头部及双上肢震颤,纳可,二便调。上方加天竺黄9g,络石藤20g,青风藤15g,川芎15g,7剂,水煎服,日1剂,巩固疗效。

按:患者患病后思虑过度,过度关注自己的病情,内心敏感,心理指向性过强,负担较重,导致气机郁滞,经络不通,进而导致肢体震颤加重;思则气结,伤及脾胃,气血生化乏源,心神失养,气乱于心,痰积于脘,痰气郁而化热,演化出痰停气滞,继则神魂惑乱,出现眠浅易醒等睡眠障碍的表现,魂不舍肝或肝魂失养则引起肝气郁结,表现为烦躁焦虑、情绪低落。故本方用瓜蒌薤白半夏汤为基础方以解除思虑,兼以散痰气郁结,因患者气郁日久,阴虚内热,故用牡丹皮、姜黄、川牛膝、黄芩滋阴清热活血,天麻、钩藤、防风熄风镇颤,香附、降香、枳壳、浙贝母理气解

郁化痰。纵观全方,形神俱疗,标本兼治,共奏滋阴熄风、理气化痰、安神定魂之功效。复诊时患者仍见头部及双上肢震颤,故加用络石藤、青风藤、天竺黄、川芎熄风活血通络以巩固疗效。

6 结语

综上所述,五神辨治体系以中医“形神一体”理论为指导,追溯到人体本源层面对PD患者的躯体行为活动和精神心理状态进行深入挖掘,结合五神要素与五脏之间的内在联系,进一步从心神不安、魂机惑乱、意志卑弱、魄用不及等层面去诠释PD非运动症状的发病机制,指导临床辨证用药,改善患者生活质量,提高临床疗效,开辟从五神研究PD非运动症状的临床诊疗方向。

[参考文献]

- [1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:489-490.
- [2] 王娜,滕晶. 郁证的中医五神辨治新解[J]. 四川中医, 2017,35(6):43-45.
- [3] 滕晶. 中医五神之“神”要素概述及文献论疏[J]. 中华中医药学刊, 2012,30(9):1943-1944.
- [4] 滕晶. 中医五神之魂魄要素探论[J]. 中国中医急诊, 2011,20(12):1924-1927.
- [5] 滕晶. 中医五神辨治学:中医五神理论体系的重构与实践[M]. 北京:人民军医出版社, 2015:35-36.
- [6] 沈吉康,叶民,刘卫国,等. 帕金森病非运动症状的临床研究[J]. 临床神经病学杂志, 2010,23(4):251-253.
- [7] 陈宝君,包祖晓,李黎,等. 五脏藏神理论及其对神志病诊治的意义[J]. 中华中医药学刊, 2011,29(8):1777-1778.
- [8] 陈君臻,滕晶. 中医“五神”理论视角下的脑卒中辨治析要[J]. 中国中医急诊, 2017,26(4):636-638.
- [9] 李社芳,马云枝. 马云枝治疗帕金森病非运动症状临证思路[J]. 辽宁中医药杂志, 2016,43(12):2506-2508.
- [10] 夏毅,丁莹,王海东,等. 电针治疗帕金森病并发抑郁症临床研究[J]. 山东中医药大学学报, 2013,37(1):29-31.
- [11] 张星平,刘在新,黄刚. 根据失眠症状表现不同归属五脏辨识探析[J]. 中华中医药杂志, 2009,24(5):554-557.
- [12] 杨芳,张扬. 从五脏虚损认识帕金森病非运动症状的病因病机[J]. 云南中医中药杂志, 2012,33(9):6-8.
- [13] 王明珠,滕晶. 血管性痴呆中医“五神”辨证新思路浅析[J]. 辽宁中医杂志, 2016,43(2):270-271.
- [14] 朱冬雨,陆征宇,陆玲丹,等. 基于中医理论的帕金森病从肺论治[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2017,13(3):109-113.
- [15] 常学辉,黎民. 浅议帕金森便秘[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016,14(19):120-122.

论“呼多吸少”与慢性气道疾病的相关性及中医辨治

何乃峰¹,甄维帅²,陈宪海³

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东省济南市天桥区和济诊所,山东 济南 250031;
3.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] “呼多吸少”是临床常见现象,最常见于以慢性阻塞性肺疾病为代表的慢性气道疾病。以文献与理论论述为基础,结合临床解读“呼多吸少”,认为“呼多吸少”从现代医学角度可以解释为由于气道炎症及远端气道破坏、重塑,气道及肺泡弹性回缩力减退造成的呼气时相延长;在中医方面,“呼多吸少”则与肺失宣肃、肺脾气虚、肺肾亏虚密切相关,不能单纯理解为“肾不纳气”,治疗方面提出“辛开苦降、补脾益肺、补肺纳肾”为相应病证的治疗原则。

[关键词] 呼多吸少;呼气时相延长;慢阻肺;慢性气道疾病;培土生金;辛开苦降

[中图分类号] R256.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0123-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.004

On Correlation between “More Exhalation and Less Inhalation” and Chronic Airway Diseases & Differentiation and Treatment in Chinese Medicine

HE Naifeng¹, ZHEN Weishuai², CHEN Xianhai³

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2.Heji Clinic, Tianqiao District of Jinan, Jinan 250031, China; 3.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract “More exhalation and less inhalation” is a common clinical phenomenon which is common in the chronic airway diseases represented by chronic obstructive pulmonary disease. This paper from the literature theory and clinical aspects of the understanding of “more exhalation and less inhalation” believed that “more exhalation and less inhalation” in modern medicine can be explained by air duct inflammation and distal airway damage, remodeling, prolonged expiratory phase caused by decreased airway and alveolar elastic recoil. In traditional Chinese medicine, “more exhalation and less inhalation” is considered to be related to lung qi failing in ascending and purification, spleen and lung qi deficiency and deficiency of lung and kidney, which can not be simply understood as “kidney failing in qi reception”. In terms of treatment, pungent dispersing and bitter descending, invigorating spleen and replenishing lung, tonifying lung and improving kidney qi reception are the therapeutic principles for the related syndromes.

[收稿日期] 2018-08-29

[基金项目] 泰山学者建设工程项目(编号:201712096)

[作者简介] 何乃峰(1974-),男,山东日照人,2016 年攻读博士研究生,研究方向:肺系疾病的临床防治。

[通信作者] 陈宪海,教授,博士研究生导师, E-mail: chenxianhai18@163.com。

Keywords more exhalation and less inhalation; prolonged expiratory phase; chronic obstructive pulmonary disease; chronic airway diseases; banking up earth to generate metal; pungent dispersing and bitter descending

“呼多吸少”广泛见于《中医基础理论》《中医诊断学》《中医内科学》等书籍中,古今部分医家将其理解为“呼出气体多、吸入气体少”“呼气流量多于吸气流量”,或被理解为“呼气时间长于吸气时间”^[1];更多医家从“肺主呼气”解释,将“呼多吸少”与肾不纳气联系在一起^[2],将其作为肾不纳气的临床表现之一,在临床教学中也采用该说法。分析其原因,与中医理论“肺主气司呼吸”“肾主纳气”的学术主张有关。通过文献整理学习和临床梳理,笔者认为上述理解具有合理之处,但较为局限。现将笔者对“呼多吸少”的认识论述如下。

1 “呼多吸少”源流

“呼多吸少”一词最早见于清代医家姚止庵对《素问·阴阳应象大论篇》中“视喘息”一句的注解^[3],注云:“乃喘息亦音声也,何以言视?盖气喘则身必动,轻者呼多吸少而已,重者瞪目掀鼻,竦胁抬肩,故不但听其呼吸之声,而必视其呼吸之状,盖望闻之要道也。”说明作者对于慢性呼吸道疾病的观察已经非常细致:早期呼吸衰竭只是呼多吸少,只是呼吸时相的不同,随着疾病进展,患者出现呼吸肌疲劳,从而调动辅助呼吸肌辅助呼吸,如胸锁乳突肌、斜方肌等,表现为“竦胁抬肩”,整个过程描述的非常准确到位。提示在临床观察“喘息”证时,不仅观察患者呼吸的声音,还要重视其呼吸状态,即气喘轻者呼多吸少,重者瞪目掀鼻、竦胁抬肩。说明古人观察呼吸状态,没有呼吸之“量”的概念,但这种对呼吸状态的观察,会得出“呼出的气量多,吸入的气量少”的模糊概念。实际上,在临床实践中是难以用观察法测量气体出入量的,观察法只能得出“呼气时相长于吸气时相”的结论。清代名医林佩琴在《类证治裁》中提到了“呼长吸短”:^[4]“虚喘者,呼长吸短,肾不纳气,孤阳无根,治宜摄固。”当代扶阳派代表唐步祺将其理解为“出多入少”,其在《咳嗽的辨证论治》一文中指出:“面色苍白或微黄,足冷,少腹痞满,好眠,急行则喘咳,小便不利,出气多,吸气少,以吸入长气一口为快,劳动时喘咳加剧……此乃肾阳虚不纳气作喘。”^[5]说明大部分医家将呼多吸少与肾不纳气联系在一起。“呼多吸少”一词也出现在中医教材中,《中医基础理论》将呼多吸少作为肾不纳气的主要症状之一:“若肾精亏虚,肾气衰减,摄纳无力,则吸入之清气不能下纳于肾,则会出现呼吸表浅,或呼多吸少、动则气喘等病

理表现,称为肾不纳气证”;《中医诊断学》在问诊章中说:“上气是以呼吸气急、呼多吸少为特点,为肺气不利,气逆于喉间所致,有虚证和实证之分,实证以痰饮阻肺或外邪袭肺多见,虚证以阴虚火旺多见”;在肾与膀胱辨证章中说:“肾不纳气的临床表现有久病咳喘,呼多吸少,气不得续,动则喘息益甚,自汗神疲”。《中医内科学》对喘证肾气虚证的临床表现描述是:“喘促日久,气息短促,呼多吸少,动则喘甚,气不得续,舌淡苔薄……脉微细或沉弱。”可见“呼多吸少”“呼长吸短”“出多入少”作为肾不纳气证的表现,已经得到比较广泛的认可。

2 “呼多吸少”的病理生理学机制

临床发现,“呼多吸少”最常见于慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)呼吸衰竭由轻到重临床演变过程。慢阻肺是一种以持续呼吸道症状和气流受限为特征性疾病^[6],因空气污染、病原体等有害物质刺激气道上皮细胞、巨噬细胞分泌多种炎性介质,肺毛细血管中的中性粒细胞受到炎性介质的激发而游移到肺组织中,进一步释放炎性介质和蛋白酶,将细胞外基质中的胶原蛋白裂解,造成肺组织损伤。由于气道免疫球蛋白A缺乏、气道细菌移位、气道炎症及远端气道上皮损伤,成纤维细胞和平滑肌细胞被诱导产生局部组织纤维化,加之肺泡弹性回缩力减退,导致残气量增加,患者呼气阻力增高,呼气困难、窘迫;由于炎症浸润、分泌物增加、气道狭窄,当患者快速呼吸时,上游气道与下游气道之间的等压点会向周围气道外移,从而导致气道陷闭,不利于气体排出,为更大程度地呼出气体,患者往往会通过缩唇呼吸、深慢呼吸延长呼气时间、降低呼气流速,以防止气道陷闭^[7],在临床上则表现为“呼多吸少”。

3 “呼多吸少”的中医病机解读

如上所述,“呼多吸少”是慢阻肺患者为减少残气量、防止气体陷闭,通过深慢呼吸延长呼气时间、降低呼气流速而进行的一种呼吸调节。但慢阻肺的病理生理改变不仅局限在肺部,还包括其他全身症状,如体质指数下降。在慢阻肺诊疗指南和临床实践中,体质指数是慢阻肺病情评估的重要指标之一,体质指数降低是慢阻肺预后不良的重要危险因素,其主要原因为骨骼肌质量逐渐减轻^[8],表现为肌肉力量和耐力下降,下肢比上肢明显;中医理论认为,这种现象与“脾”的功能失调关系密切。中医

认为肺与脾在生理上密切相关,在病理上相互影响,“脾主肌肉”,《素问·太阴阳明论篇》说:“脾病……筋骨肌肉皆无气以生,故不用焉。”即指肌肉的营养靠脾运化水谷精微之滋养,脾气健运则肌肉丰盈而有活力,脾失健运则肌肉痿缩不用。慢阻肺患者由于营养物质摄入减少,分解代谢增强,能量需求增加等原因,常发生因营养不良导致的呼吸肌肌力和耐力降低,呼吸肌容易发生疲劳而加重通气功能障碍^[9]。其次是消化系统功能障碍。慢阻肺常伴有消化吸收不良、食欲减退、腹胀等症状,中医称之为纳呆、痞满,证属脾失健运,即指脾对饮食物的消化、吸收、转运等作用减弱导致的一系列症状。“脾为后天之本”“脾胃为气血生化之源”,《素问·经脉别论篇》说“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”,说明饮食物中精微物质全赖于脾的运化才能布达于全身,脾胃运化功能正常,后天之本得固,气血生化充足,才能使全身各脏器功能正常,反之则诸病迭出。再次是慢阻肺患者因慢性炎症反应导致的气道重塑、气道胶原含量增加造成的气道狭窄,以及黏液高分泌和纤毛功能失调导致的气道管腔黏液栓塞,痰阻气道,引发咳痰、憋闷,是脾肺功能失调的表现。“脾为生痰之源,肺为贮痰之器”。脾主运化水液,将饮食物中的水谷精微传输到肺和肾,通过肺的宣发肃降、肾的气化敷布五脏六腑、四肢百骸,并将多余的水分化为汗液、尿液排出体外。若脾失健运,则水湿内停,产生水湿痰饮等病理产物,所以《素问·至真要大论篇》有“诸湿肿满,皆属于脾”之说;肺主宣发与肃降,宣发可将津液布散于肌肤皮毛,肃降可使水道通调,如雾露之溉。若肺失宣降,上焦水津不能通降与布散,便停聚于肺,而化为痰饮。若脾肺同病则聚液成痰,痰浊阻肺,影响气机,而呈“呼多吸少”之症。

4 “呼多吸少”的中医辨证施治

临床上“呼多吸少”常见于慢阻肺等慢性气道疾病,其主要病机除肺肾亏虚、肾不纳气外,与肺失宣肃、肺脾气虚密切相关。在治疗上,有“培土生金”的治法,又称为补养肺脾大法,对于治疗肺系疾病具有重要的指导意义。慢阻肺“呼多吸少”是脾失健运、肺失宣肃的体现,治法应以补脾益肺为主、辛开苦降为辅。通过补脾益肺,脾气旺则运化正常,生痰无源、肺无痰贮;通过辛开使气外出、苦降使气入,为慢

阻肺急性加重期的治疗原则。此外,历代医家亦非常重视培土生金治法,如陈士铎《石室秘录》所云:“治肺之法……当转治以脾,脾气有养,则土自生金。”^[10]培土生金的代表方剂是四君子汤、补中益气汤等。洪广祥^[11]提出“见肺之病,当先实脾”的理论,应用培土生金法治疗肺系疾病取得了显著疗效。邵雨萌等^[12]认为,肺阳离不开后天之本脾阳的培育,故采用培土生金的方法温阳补肺治疗慢阻肺。苑惠清^[13]认为,应用健脾补肺法能改善肺功能,提高稳定期慢阻肺患者呼吸肌肌肉的肌力和耐力。宣发与肃降是肺气升降出入运动的具体表现,若肺气升降失常则出现憋闷、咳喘等症,贾祥文等^[14]认为:“辛开与苦降是两种治疗方法的复合体,辛开为动力,苦降为导向,用辛味药开启郁闭的同时,借助苦味药的导向给邪以出路。”现代医学在运用无创呼吸机治疗慢阻肺急性加重时着重通过延长呼吸时间、缩短吸呼比和呼气压力,减少残气量从而减轻吸气困难,可谓是对“辛开”与“苦降”关系的最好解读。

导师陈宪海治疗慢阻肺急性加重期多采用补脾益肺,辅以辛开苦降法。善用四君子汤加辛夷、藿香、细辛、桂枝等辛味药与杏仁、陈皮、半夏、厚朴等苦味药配合^[15];在健脾益肺的基础上常用四君子汤加小青龙汤、半夏厚朴汤、桂枝加厚朴杏子汤、小陷胸汤等,自拟通窍定喘方加减(辛夷、藿香、太子参、炒白术、茯苓、炙麻黄、炒杏仁、薏苡仁、生甘草、射干、苏叶、白果、厚朴、前胡等)、化饮平喘方加减(麻黄、桂枝、干姜、细辛、五味子、清半夏、白芍、前胡、杏仁、桔梗、白术、陈皮、防风等),健脾益肺、辛苦相合,外散风寒邪气,内涤痰饮壅塞,使脾气得健、肺气外得宣而内得降,肺气升降得以恢复正常。肺主一身之气,其升降出入运动离不开肺气的推动,但肾为“先天之本”、为“气之根”。在慢阻肺后期,因失治误治,导致肺肾气虚、摄纳无权出现呼多吸少、气不得续、动则喘息益甚时,应以补益肺肾法治疗。该法在临床上应用非常广泛,刘静^[16]临床运用补益肺肾法治疗慢阻肺稳定期疗效满意。陈聪等^[17]从“肺肾相关理论”探讨慢阻肺合并骨质疏松症治疗,通过肺肾同调防治干预慢阻肺患者骨质疏松症。卢丽君等^[18]用温补肺肾法改善慢阻肺稳定期患者肺功能并提高机体免疫功能。李娴等^[19]应用补肺益肾方治疗慢阻肺稳定期在改善临床症状和肺功能、阻断病情恶化方面具

有独特疗效。张之文^[20]独创了“开上、运中、奠下”的方法治疗慢阻肺稳定期患者,认为咳喘发病的根源在于“上焦之肺气不开、中焦之脾气不运、下焦之肾气不奠”,治法上提出了“在上肺气应开、在中脾气应运、在下肾气应奠”为要点的治疗原则,取得了满意疗效。

5 验案举例

男,64岁,因“反复咳嗽、咳痰10余年,加重伴气急3d”入院。既往有慢阻肺病史10余年。3d前因劳累出现咳嗽痰多,痰色白或呈泡沫,喉间痰鸣活动后加重,伴有心悸气短、胸部满闷如塞、呼多吸少、烦躁、怕风易汗、腕腹痞胀、纳差眠差,大便少、质稀黏腻,舌淡胖,苔白腻,脉弦滑。实验室检查:血常规示白细胞和中性粒细胞高;胸片示支气管炎、肺气肿、肺纤维化病灶。诊断:肺胀,痰浊阻肺证。治法:化痰降气、健脾益肺,方选四君子汤合桂枝加厚朴杏子汤加减:太子参15g,炒白术15g,茯苓15g,杏仁15g,半夏9g,厚朴15g,当归15g,桂枝12g,焦神曲、焦山楂、焦麦芽各12g,桔梗15g,陈皮15g,甘草6g。水煎服。5剂后咯出大量痰液,胸闷明显减轻,仍纳差便秘,遂改方去杏仁、厚朴、桂枝,加山药15g、白扁豆15g、干姜9g,服药14剂后诸症缓解,改为口服补中益气丸2周后停药,未再出现咳嗽、咳痰、胸闷等症。

6 结语

“呼多吸少”是阻塞性通气功能障碍的临床特点。由于气道上皮损伤,加之肺泡弹性回缩力减退,导致残气量增加,患者呼气阻力增高,呼气困难、窘迫,为更大程度地呼出气体,患者通过缩唇呼吸、深慢呼吸延长呼气时间、降低呼气流速,因而在临床上表现为“呼多吸少”。中医认为,“呼多吸少”不仅属于“肾不纳气”,更是脾肺气虚、肺失宣肃的体现,治疗上除补肺益肾外,补脾益肺、辛开苦降法也为慢阻肺急性加重期的基本治疗法则。

[参考文献]

- [1] 郭丕春. 对“呼多吸少”的理解[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(6):402-412.
- [2] 李文. 肾不纳气证规范研究[D]. 南京:南京中医药大学,2011.
- [3] 清·姚止庵. 素问经注节解[M]. 北京:人民卫生出版社,

1963:34.

- [4] 清·林佩琴. 类证治裁[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:108.
- [5] 唐步祺. 咳嗽的辨证论治[M]. 成都:巴蜀书社,2005:243.
- [6] 申永春,文富强. 2017慢性阻塞性肺疾病全球倡议更新解读[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(2):132-135.
- [7] POLOSUKHIN V V, RICHMOND B W, DU R H, et al. Secretory IgA deficiency in individual small airways is associated with persistent inflammation and remodeling[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(8):1010-1021.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)(一)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2014, 6(2):484-491.
- [9] 郑则广,陈荣昌,钟南山. 慢性阻塞性肺疾病的体重减轻和骨骼肌萎缩[J]. 国际呼吸杂志, 2006, 26(3):175-176, 181.
- [10] 朱慧英. 从脾论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 中医文献杂志, 2016, 34(1):68-72.
- [11] 洪广祥. 论呼吸肌疲劳、营养障碍与慢性阻塞性肺疾病[J]. 中医药通报, 2006, 5(2):4-6.
- [12] 邵雨萌,张成博,景菲. 从肺阳虚论治慢性阻塞性肺疾病[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(4):304-306.
- [13] 苑惠清. 培土生金法治疗慢性阻塞性肺部疾病稳定期的临床研究[J]. 北京中医, 2006, 25(9):520-522.
- [14] 贾祥文,陈苗苗,刘淑敏,等. 辛开苦降治法浅议[J]. 山东中医杂志, 2014, 33(9):777-778.
- [15] 刘立亭,陈宪海,甄维帅,等. “辛开苦降法”肺系病应用浅析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(5):68-69.
- [16] 刘静. 补益肺肾法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期肺气虚型的临床观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2017.
- [17] 陈聪,张伟. 从“肺肾相关”探讨慢性阻塞性肺疾病合并骨质疏松症[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(5):417-418, 437.
- [18] 卢丽君,杜晓红,黄炎芳. 温补肺肾法对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者肺功能及免疫功能的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(11):38-41.
- [19] 李娟,郭伟,李玲. 补肺纳肾方对慢性阻塞性肺疾病稳定期的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2013, 27(8):991-992.
- [20] 郑秀丽. 张之文教授运用“开上运中奠下法”治疗COPD经验[J]. 四川中医, 2007, 25(12):5-6.

基于代谢组学技术研究老年原发性高血压 肾气亏虚证本质的可行性探讨

庄丽¹, 李运伦², 张磊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] 代谢组学作为后基因组时代的新兴“组学”, 是一项对生物系统内所有代谢产物进行定性、定量分析的系统性研究技术。它所研究的代谢物是机体受到刺激干扰后整体功能状态的“生化表型”, 因此代谢组学具备系统、动态、整体、分析的特点, 与中医学整体观、系统观以及辨证论治思想相契合。老年高血压是原发性高血压的临床亚型之一, 具有特征性的发病机制和证候特点, 肾气亏虚是其病理机制中的重要环节, 代谢组学技术为其证候本质的探索开拓了一条新思路。分析代谢组学技术与中医证候本质研究的契合点, 就代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证本质的可行性进行探讨。

[关键词] 代谢组学; 老年原发性高血压; 肾气亏虚证; 证候本质

[中图分类号] R544.1⁺; R319

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0127-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.005

Feasibility Study on Essence of Senile Essential Hypertension with Kidney-qi Deficiency Syndrome Based on Metabolomics

ZHUANG Li¹, LI Yunlun², ZHANG Lei²

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

Abstract As an emerging “omics” in the post-genomic era, metabolomics is a systematic research technology for qualitative and quantitative analysis of all metabolites in a biological matrix. The metabolites studied by the organism are the “biochemical phenotype” of the whole functional state after the body is disturbed by stimulation, so metabolomics has the characteristics of system, dynamics, entirety and analysis, which accord with the holistic view, the system view and the treatment according to syndrome differentiation theory of traditional Chinese medicine. Elderly hypertension is one of the clinical subtypes of hypertension, which has characteristic pathogenesis and syndrome characteristics, the kidney qi deficiency is a significant part of

its pathology mechanisms, and metabolomics technology has opened up a new way to explore the essence of this syndrome. In this paper, the conjunction between metabolomics and the essence of TCM syndromes were analyzed, the feasibility of the research on the essence of elderly hypertension with kidney qi deficiency syndrome based on

[收稿日期] 2018-04-11

[基金项目] 山东省自然科学基金(编号:ZR2017BM091); 中国博士后科学基金(编号:2017M612342); 山东省泰山学者建设工程专项项目

[作者简介] 庄丽(1995-), 女, 山东临沂人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗心血管系统疾病的临床及基础研究。

[通信作者] 张磊, 主治医师, 医学博士, E-mail: zhanglei198222@126.com。

metabonomics technology was also discussed.

Keywords metabonomics; elderly hypertension; kidney qi deficiency syndrome; essence of syndrome

原发性高血压(EH)是心血管系统的常见病,老年人是其重要发病人群,已成为威胁老年人健康的高危因素。中医学认为,肾气亏虚是老年原发性高血压的重要发病机制,临床上据此进行辨证论治效果良好,但该证型患者体内的代谢过程仍未阐明。随着基因组学、蛋白质组学等研究技术的兴起,中医证候本质的研究取得较大进展。目前,代谢组学技术已被广泛地应用于生物、医学研究等领域,在疾病诊断、中医证候的解读方面潜力巨大。本文分析代谢组学技术与中医证候本质研究的契合点,就代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证本质的可行性进行探讨。

1 代谢组学技术及其在临床研究中的应用

代谢组学的概念最早于1999年由伦敦大学Nicholson小组提出,与较为成熟的基因组学、转录组学、蛋白质组学共同成为系统生物学的重要研究手段。在整合组群指标的基础上,代谢组学进一步借助高通量、高灵敏度的现代技术与多变量统计学方法,能够对某一生物体或细胞在内源、外源刺激下全部低分子量代谢产物的变动进行量化分析。生物体本身就是一个由多因素调节的、变化的复杂体系,代谢组学通过对细胞、体液等进行全面分析,将机体的表现型与分子水平的变化相互关联,具有整体性、系统性、动态性的特征。代谢组学与其他组学相比具有独特优势:首先,代谢物既为基因调节、蛋白质表达的下游产物,又是生理病理反映的终端结果,能够放大基因转录翻译与蛋白质表达的微小变化,易于检测和识别,能够全面、直观地展示生物体已发生的代谢变化与机体状态^[1];其次,代谢组学是一项多参数应答的、动态的新型组学技术,是多个刺激因素作用于机体的综合体现,具有显著的综合信息优势;再者,代谢组学反映的是基因、蛋白质异常表达的结果,展现了体内代谢物随时间变化的规律与途径,也是对某一生理病理过程中存在的一连串生物事件的反映,能够帮助人们理解疾病的致病机制与发展过程,在疾病诊断、疗效评价新标志物与个体化治疗等方面均有无可比拟的优势。

近年来,代谢组学的临床研究取得了很大的进展。作为可直接检测、分析内源性代谢物的有效手段,代谢组学综合运用生命科学、化学统计学等相关知识,在药物毒理、疾病诊断与致病机制的研究等方面得到广泛应用。例如,Sun等^[2]通过超高压液相色谱/质谱联用(UPLC/MS)及氢核磁共振(¹H-NMR)技术研究对乙酰氨基酚的肝脏毒性,结果表明SD大鼠尿液中乙酰氨基酚代谢物(N-乙酰-L-半胱氨酸对乙酰氨基酚)的含量与其内源性代谢产物水平显著相关,说明代谢组学方法可以用于预测与研究药物毒性。Yang等^[3]利用氢核磁共振(¹H-NMR)技术研究轻、重度肝癌(HCC)与正常肝脏组织在代谢层面的差异,发现轻、重度肝癌肿瘤组织中的乳酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、亮氨酸等的水平升高,但甘油三酯、葡萄糖和糖原的水平下降,轻度肝癌与重度肝癌的代谢物水平也存在差异,这一研究对肝癌的早期诊断具有指导意义。Zhang等^[4]利用超高效液相-电喷雾电离/四级杆-飞行时间质谱(UPLC-ESI/Q-TOF-M)技术对糖尿病患者进行尿液代谢组学研究,与健康人的尿液代谢谱进行对比得出其特征性代谢途径,包括牛磺酸代谢、蛋氨酸代谢、半胱氨酸代谢、缬氨酸代谢等,提示糖尿病的发病、演变与这些代谢途径有关。除此之外,代谢组学也广泛运用于心血管疾病、癌症、代谢性疾病的研究。代谢组学是研究医学问题的有力工具,它的应用为疾病的诊断与防治开拓了新的思路。

2 代谢组学是解读中医证候内在本质的理想工具

“证候”是中医整体观的集中体现,是辨证论治的起点和核心。证是对疾病发生与演变过程中某一时期的病因、病位、病性以及病势等病理本质作出的概括,是机体对遗传因素与环境刺激作出的综合反映。对中医证候的科学解读是当前中医药研究的核心问题。进入21世纪,Wang等^[5]率先将系统生物学中代谢组学的理念与方法与中医证候本质、方剂疗效的研究有机结合起来,并创造性地提出了“中医方证代谢组学”这一研究方法,指出“证”的本质就是机体失衡导致代谢产物及其通路发生改变,与其相应

的特征性表型通过血浆、尿液中的低分子代谢产物表达图谱的波动客观地展现出来。在人体生命活动中,代谢物作为机体生化网络对扰动作出应答的终端信息,被视为生物体整体功能状态的“生化表型”,能够即时、动态、客观地展现中医证候以及各阶段机体整体功能的应答及调节,并能对中医方药的合理性、中医学理论的物质基础、辨证诊断的科学性等作出阐释。除此之外,代谢组学作为系统生物学研究的重要手段,多采用无创伤、动态、分析、接近生理状态的技术方法,强调把人作为一个整体来研究,与中医的整体观、系统观和辨证论治思想相契合。因此,代谢组学是解读中医证候内在本质,探索证效关联代谢机制的理想工具。

针对中医证候本质的代谢组学研究,国内外已有多篇学术报道。蒋海强等^[6-7]运用气相色谱/质谱联用(GC/MS)与氢核磁共振(¹H-NMR)技术对9例高血压肝阳上亢证患者的血浆与尿液进行代谢组学分析,发现肝阳上亢证患者的脂肪酸代谢、氨基酸代谢与葡萄糖代谢等7条代谢通路明显异于健康志愿者。程鹏等^[8]运用GC/MS技术研究了冠心病痰浊证、气虚证的分型与代谢产物之间的关系,发现这两种证型在46种小分子代谢物的含量方面存在明显差异,其中对证型鉴别贡献最大的丝氨酸,其次是缬氨酸、2-羟基丙酸。朱明丹等^[9]通过高效液相色谱-四极杆-时间飞行串联质谱(HPLC-Q-TOF MS)技术对心肌梗死恢复期气虚血瘀证与健康人的血清进行分析,筛选出10种差异生物标记物,发现疾病组较正常对照组存在磷脂代谢、脂肪酸代谢、能量代谢紊乱。董飞侠等^[10]从尿液代谢组学的角度对Ⅲ期慢性肾病肾阳虚证患者进行相关研究,结果显示丙氨酸、胺基丙二酸二乙酯、脯氨酸等代谢成分能够很好地将Ⅲ期慢性肾病肾阳虚证与非肾阳虚进行区分,这些代谢物主要涉及到能量代谢、精氨酸与脯氨酸代谢、组氨酸代谢等。由上可知,代谢组学技术的不断发展为中医证候本质的探索开拓了一条新思路,也有利于对中医辨证分型进行客观化研究。

3 老年高血压肾气亏虚证的理论探讨

老年高血压是高血压病的基本临床亚型,根据其临床表现与特征可将其归属于中医学眩晕、头痛等范畴。《内经》早已指出,老年人正处于“天癸竭,

精少,肾脏衰”的生理阶段,机体衰老、肾气自亏是老年人患病的重要基础。中医学从肾气亏虚论治高血压病的渊源久远。如《素问·海论篇》中就有“肾为先天之本,主藏精生髓……髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒”的记载,《素问·至真要大论篇》中则说“太阴司天,湿淫所胜……时眩……病本于肾”,《素问·至真要大论篇》提出“上气不足,脑为之不满,头为之苦倾,目为之眩”。均提示肾气亏虚,脑髓失养,发为眩晕。后世医家朱震亨在《丹溪心法》中指出:“肾病不能纳气归元,使诸气逆奔于上,此气虚眩晕也。”张景岳也在《景岳全书·眩运》中认为:“无虚不能作眩。”因此肾气亏虚作为老年原发性高血压的重要病理基础早有古训。

肾为先天之本,藏先天之精,肾精化生肾气。肾气为人之本元,是人体的原动力。肾气含阴阳,是肾阴肾阳平衡协调的总体。肾阳具有温煦、推动之功,肾阴有凉润、宁静之能,肾阴与肾阳资助、协调一身脏腑之阴阳,维持机体正常的生命活动。因此,老年高血压病的肾气亏虚表现为肾阳、肾阴相对等量的亏损,即肾阴与肾阳低水平的相对平衡^[11]。而在病理演变过程中,人体受到内外因素影响,除肾气亏虚的症状之外也可出现一些偏阳、偏阴的临床表现,这些皆为肾阴肾阳低水平平衡基础上的病理转化,与“阴损及阳、阳损及阴”所致的肾阴阳两虚含义不同。肾气亏虚,则髓海空虚,百脉诸窍失于濡润滋养,脏腑失于温煦,可表现为眩晕、头痛。因此肾气亏虚是老年原发性高血压病理演变的重要环节。

诸多医家以肾气亏虚论治高血压病并取得了较大进展。如胡敬宝等^[12]指出,肾在高血压病的病理变化中具有突出作用。阮小芬等^[13]对438例老年高血压病患者进行了现状调查,结果显示在证型分布上肾气亏虚证占39%,远高于肝阳上亢、痰湿壅盛等证候,提示老年原发性高血压患者的主要发病机制是肾气亏虚。目前已有很多临床研究表明,以补益肾气法治疗老年原发性高血压疗效显著。例如,有研究发现具有温补肾阳、化气利水功效的肾气丸能调节肾上腺糖皮质激素水平,改善肾功能,增加尿量,具有良好的降压作用^[14]。董巧稚等^[15]以补肾降压方(生黄芪、生地黄、山药、牡丹皮、茯苓、泽泻、天麻、钩藤、丹参、川芎、葛根、补骨脂)治疗30例老年原发性高

血压肾气亏虚证患者,降压总有效率为96.7%,中医证候总有效率为93.3%,发现补肾降压方治疗肾气亏虚型高血压具有明显优势,在有效降压的同时改善患者临床症状,提高生活质量。刘华^[16]发现,补肾益气活血汤(淫羊藿、黄芪、枸杞子、黄柏、枸杞子、赤芍、川芎、当归、地龙、山楂、桃仁、红花)治疗高血压病肾虚证患者效果显著,治疗组显效率为96.0%,疗效明显高于西药组。

4 基于代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证本质具有可行性

综上所述,基于代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证本质具有良好的可行性。首先,代谢组学能够展现一个生物体受到扰动后所有代谢产物随时间变化的轨迹,有着整体、动态、分析、综合的特点,与中医证候理论不谋而合,是解读老年原发性高血压肾气亏虚证证候本质的理想工具。第二,目前代谢组学技术在心系疾病中的应用较为广泛,高血压肝阳上亢证、阴虚阳亢证、肾阳亏虚证等证型的代谢组学研究均有开展,有较为成熟的经验与方法可供借鉴。第三,原发性高血压是全球范围内的重大公共卫生问题,迄今仍是心血管疾病死亡的重要原因之一。老年原发性高血压的发病率居高不下,且肾气亏虚是老年原发性高血压的重要发病基础,对老年原发性高血压肾气亏虚证代谢组学本质的研究有利于高血压的临床诊断、治疗与预防,具有较高的研究价值。第四,针对老年原发性高血压肾气亏虚证患者血浆、尿液的代谢组学研究鲜有报道,老年原发性高血压肾气亏虚证在代谢组学层面的生物学本质尚未探明。基于代谢组学技术研究老年原发性高血压肾气亏虚证能够系统地反映机体的代谢变化,能为阐明老年原发性高血压肾气亏虚证的生物学本质提供科学依据,为指导临床治疗与新药研发提供新思路、新靶点。

【参考文献】

- [1] 周宁,颜贤忠. 代谢性疾病的代谢组学研究进展[J]. 国际药学研究杂志,2015,42(5):561-573.
- [2] SUN J,SCHNACKENBERG L K,BEGER R D. Studies of acetaminophen and metabolites in urine and their correlations with toxicity using metabolomics[J]. *Drug Metab Lett*,2009,3(7):130-136.
- [3] YANG Y,LI C,NIE X,et al. Metabonomic studies of human hepatocellular carcinoma using high-resolution magic-angle spinning ¹H NMR spectroscopy in conjunction with multivariate data analysis[J]. *Journal of Proteome Research*,2007,6(7):2605-2614.
- [4] ZHANG A H,SUN H,YAN G L,et al. Metabolomics study of type 2 diabetes using ultra-performance LC-ESI/quadrupole-TOF high-definition MS coupled with pattern recognition methods[J]. *Journal of Proteome Research*,2014,70(1):117-128.
- [5] WANG X J,SUN H,ZHANG A H,et al. Potential role of metabolomics approaches in the area of traditional Chinese medicine:as pillars of the bridge between Chinese and Western medicine[J]. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*,2011,55(5):859-868.
- [6] 蒋海强,马斌,聂磊,等. 高血压病肝阳上亢证患者尿液样品的核磁共振代谢组学研究[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(5):662-669.
- [7] 蒋海强,聂磊,李运伦. 气质联用技术监测高血压肝阳上亢患者与健康志愿者血清脂肪酸成分的差异[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(6):1052-1054.
- [8] 程鹏,陈泽奇,王东生,等. 冠心病痰浊证与气虚证的代谢组学研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(2):193-197.
- [9] 朱明丹,杜武勋,姜民,等. 心肌梗死恢复期气虚血瘀证的代谢组学研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(6):1527-1530.
- [10] 董飞侠,黄迪,何立群,等. Ⅲ期慢性肾病肾阳虚证患者尿液代谢组学特征的研究[J]. 中华中医药杂志,2008,23(12):1109-1113.
- [11] 郭伟星. 补益肾气法治疗老年人高血压的研究[J]. 山东中医学院学报,1994,18(5):304-310.
- [12] 胡敬宝,王洪燕,黄秀玲. 补肾活血治疗老年人高血压病的临床研究[J]. 吉林中医药,2001,21(2):8-9.
- [13] 阮小芬,唐晓婷. 老年高血压病中医证候与相关危险因素及心脑血管事件相关性研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(3):1025-1028.
- [14] 王阶,熊兴江,刘巍. 补肾法治疗高血压病[J]. 中国中药杂志,2013,38(9):1277-1279.
- [15] 董巧稚,逯金金,李岩,等. 补肾降压方对肾气亏虚型高血压病的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(9):1034-1036.
- [16] 刘华. 补肾益气活血汤对高血压病相关指标的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2003,13(1):7-9.

论月经病从心辨治的思路及其理论依据

王浩,段佩雯,伏杰,王松坡

(上海交通大学附属第一人民医院中医科,上海 200080)

[摘要] 历代医家论治月经病,大多以肝、脾、肾辨证为主,治法上常从补肾、扶脾、疏肝着手。通过查阅古今文献,阐述心对月经生理、病理的影响,包括其经络联系,心气、心血、心神对月经的生理作用及病理影响,并列举相关文献,为月经病从心论治提供理论依据,探讨从心辨治月经病的思路及可行性,拓宽临床辨证思路。

[关键词] 月经病;心;生理作用;病理影响;辨证施治

[中图分类号] R271.11

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0131-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.006

Thinking of Differentiating and Treating Menstrual Diseases from Heart and Its Theoretical Foundation

WANG Hao, DUAN Peiwen, FU Jie, WANG Songpo

(Department of Traditional Chinese Medicine, the General Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200080, China)

Abstract The ancient physicians differentiated and treated menstrual diseases, mostly based on the liver, spleen and kidney. The treatment often focused on tonifying the kidney, strengthening the spleen and soothing the liver. Through reviewing the ancient and modern literatures, this paper expounded the influence of heart on menstrual physiology and pathology, including its meridian connection, the effects of the heart qi, heart blood and mind on the physiology and pathology, and listed the relevant literatures to provide a theoretical basis for menstrual disease from the heart and to explore the ideas and feasibility of treating menstrual diseases from the heart and broaden the ideas for syndrome differentiation.

Keywords menstrual diseases; heart; physiological function; pathological effect; treatment based on syndrome differentiation

月经病是以月经的量、色、质、期发生异常,或伴随月经周期,或于经断前后出现明显症状为特征性疾病,是妇科临床的常见病、多发病^[1]。第九版《中医妇科学》阐述月经产生机制时指出,若五脏安和,气血调畅,冲任通盛,则血海按时满盈,经事如期^[2]。可

见脏腑在月经的产生机制上有重要作用。历代医家论治月经病,大多以肝、脾、肾辨证为主,治法上常从补肾、扶脾、疏肝着手。《灵枢·邪客》载:“心者,五脏六腑之大主也。”故在月经病的辨证施治中不能忽视心的重要作用。笔者结合古代文献,就心与月经的生理、病理联系及从心辨治月经病作粗浅论述。

1 心与月经生理联系

1.1 经络联系

《素问·评热病论篇》曰:“月事不来者,胞脉闭也,胞脉者属心,而络于胞中。”“胞脉”一词,《中医大辞典》释义为分布在胞宫上的脉络。《资生集·经闭》

[收稿日期] 2018-06-07

[基金项目] “海派中医”张氏内科流派诊疗中心建设[编号:ZY-(2018-2020)-CCCX-1002]

[作者简介] 王浩(1992-),男,江苏盐城人,2016 年硕士研究生,研究方向:中西医结合临床。

[通信作者] 王松坡,博士, E-mail: 13386259791@163.com。

说:“胞脉者,胞中之脉也,冲任皆起于胞中,故曰胞脉。”《黄帝内经太素》云:“胞者,任冲之脉,起于胞中,为经络海,故曰胞脉也。膀胱之胞与女子子门之间,起此冲脉,上至咽喉,先过心肺。”《太平圣惠方》云:“夫心主于血,合于小肠,小肠者,通于胞门子脏,故手少阴、太阳之经以为表里,其经血上为乳汁,下为月水。”又心神君主为君火,肝肾内寄相火,君火动则相火亦动,从而影响阴阳气血的协调,且心与肾相交在调节月经周期方面有着极为重要的意义。由此可见,冲任等奇经八脉,皆属心君所主,冲、任二脉加强了心与胞宫的密切联系。心与胞宫在经络上既有联属关系,又有主宰作用,血脉充盈则胞宫气血畅旺而经潮有时。

1.2 功能联系

心气、心血、心神均在女性月经的生理过程中发挥重要作用。心血作为月经的来源,心气推动血液输注胞宫,心神调节月经周期活动,三者共同促进月事以时下。

1.2.1 心气与月经 《黄帝内经素问直解·五脏生成》谓:“心为君主,奉心化赤,故诸血者皆属于心。”水谷精微及津液依赖心气的作用,才能化生为血。女性在生理上有月经、带下、胎孕、产育、哺乳等特殊功能,均以血为用^[3]。《黄帝内经素问直解·评热病论》注:“中焦取汁,奉心化赤,血归胞中。”因此,心气对女性生殖生理包括月经、带下、胎产、哺乳等均有重要影响。《素问·评热病论篇》曰:“……今气上迫肺,心气不得下通,故月事不来也。”《济阴纲目·经闭门》评述:“经不通……或心情伤心,心气停结,故血闭而不行。”可见,心气不通则无力推动血液输注于胞宫,导致闭经。此外,根据五行理论,心气虚则无力克制肺金,肺金克制肝木太过,影响肝血,血枯经闭。心气除气化生血外,还能温通血脉,下通胞宫,血海按时满盈,月经来潮如期。由此,心气充沛对于月经生理发挥重要影响。

1.2.2 心血与月经 心主血脉是心的生理功能之一,包括心生血和心行血两方面。心生血使得血液源源不断,这依赖于水谷精微贯注心脉,即奉心化赤。心行血使得血液到达全身各处,包括胞宫,故而月事以时下。妇人以血为基本,苟能谨于调护,则血气宜行,其神自清,月水如期。中医学认为,人的意识思维和功能活动皆由心所主。《灵素节注类编·阴阳脏腑总论》说:“凡此十二脏腑,如职官之各有所司,不得相失者,独赖心神清静,则气化调和,盖清静

则心明有主,君主明则下安矣。”体现心为五脏六腑之大主,心神清明,五脏安和。然血者,神气也。血乃中焦脾胃所纳水谷生成之精微物质,上输于心变化为赤色的血,是人体精神活动的物质基础。正如《校注妇人良方·引产宝方序论》中云:“气血者,人之神也。”血液与人体神志活动关系密不可分。《景岳全书》说:“血虚则无以养心,心虚则神不守舍。”可见心神赖心血所养,间接说明了心神通过心血对月经产生重要影响。如上所述,心血充足则能化气养神,使心神灵敏而不惑,五脏六腑各司其职,气血化生有源,血海蓄溢如期,经候如常。

2 心与月经病理联系

心气不通可致闭经,心血不足与月经过少、月经后期、闭经、痛经等关系密切,心神失养则会导致经行情志异常、崩漏、闭经等。因此,在月经病的辨治过程中心的作用不可忽视。

2.1 心气与月经病

《内照经》曰:“女子不月,血滞病也。原其本,则得之心气不通。故不治其血,而治其心可也。”《妇人大全良方》说:“盖忧愁思虑而伤心,心伤则血逆竭,血逆竭则神色先散而月水先闭也。”《圣济总录》云:“治室女思虑太过,心气不足,气结不得宣利,月水不应时,或久不通,或血隔成劳,渐有寒热,肌肉不生,不思谷味,凡此病不可服破血有性之药,宜通心气,行荣卫,滑经络,人参汤方。”《素问病机气宜保命集》说:“女子不月,先泄心火,血自下也。”以上古籍文献详述了心气不通与闭经的关联。素体虚弱,心气不足,经血泄后,气血更虚,向上脑髓失于充养,故头晕目眩,向下冲任不足,月经量少,色淡质稀,常伴神疲肢倦,治疗上应以通心气、调心经为主。

2.2 心血与月经病

《古今名医汇粹》曰:“经闭者何?夫经水,阴血也,属冲任二脉主,上为乳汁,下为月水……有因劳伤心而血少者……劳伤心血而不行者,静而补之。审而治之,庶无误也。”《医宗金鉴·妇科心法要诀》云:“妇人从人,凡事不得专主,忧思,忿怒,郁气所伤,故经病因于七情者居多。”可见内伤七情是导致月经病的主要因素之一。《素问·灵兰秘典论篇》云:“情志之伤,虽五脏各有所属,然求其所由,则无不从心而发。”由此可知,心与情志密切相关。化源不足,或是由于经、孕、产、乳失血、耗血过多,心血不足,心神失养;心血逆乱、心神昏冒均可致月经病。如《陈素庵妇科补解》说:“经正行发狂谵语,忽不知人,与产后发狂

相似。缘此妇素系气血两虚……心神昏闷。”《女科秘要·经来狂言如见鬼神》也有类似记载:“经来或家事怒气触阻,逆血攻心,不知人事,狂言谬语。”《医学正传》说:“妇人百病,皆是心生……经闭不通之症,先因心事不足,心血亏耗,故乏血以归肝,而出纳之用已竭。”均体现心血异常,血虚,冲任血少,血海不能按时满盈,导致月经后期、月经过少、闭经等;胞脉失养,则会导致痛经。综上所述,心气不通可致闭经;心血不足与月经过少、月经后期、闭经、痛经等关系密切;心神失养则会导致经行情志异常、崩漏、闭经等。因此,在月经病的辨治过程中心的作用不可忽视。

3 从心论治月经病

月经病的治疗原则重在治本调经,临床上把握心与月经生理病理的关系,可以明确治则,有的放矢。

3.1 月经过少

月经过少是指月经周期正常,月经量明显减少,或行经时间不足2d,亦或是点滴即净者,连续两个周期及以上。一般认为月经量少于20 mL^[4]。月经过少的病因除与阴血不足、血海空虚之外,还与其长期处于精神紧张、焦虑状态有关,致使心气不足或心火上炎、心肾不交。冯华^[5]认为治当补肾滋阴固其本、濡养心血培其源,故常在基础治疗上辅以益心气、养心阴之药物,如养心汤、天王补心丹等。临床研究发现,月经过少与失眠存在因果关系,月经过少病程越长,失眠病程越长,且二者常常并见,提示医者在补血调经的过程中辅养血安神的药物,丹参最为常用^[6]。

3.2 痛经

痛经是临床常见月经病,表现为经行前后或经行期出现下腹部疼痛、坠、腰酸乏力,或伴其他症状^[7]。《景岳全书》说:“经行腹痛,证有虚实。实者,或因寒滞,或因血滞,或因气滞,或因热滞;虚者,有因血虚,有因气虚。”凡经来腹痛,在经后痛,则为气血虚弱;经前痛,则为气血凝滞。杨芳等^[8]运用“痛经从宫治心”理论,基于“通则不痛,荣则不痛”的原则辨证施治,加入宁心安神之品,结果治疗组(服用宁心缓痛汤)有效率95.2%,高于服用少腹逐瘀颗粒对照组(83.3%), $P<0.05$ 。李秀芳^[9]运用暖宫宁心汤治疗原发性痛经寒凝血瘀证患者40例,总有效率为90%。暖宫宁心汤是在艾附暖宫丸的基础上增加宁心镇静的药物,以消除患者的紧张、焦虑情绪。

3.3 闭经

闭经是指年龄超过14周岁的女性月经尚未初

潮,亦或曾有正常月经史而后因故中断长达6个月以上。前者为原发性闭经,后者是继发性闭经^[10]。病因不外乎虚实两个方面,若心阳衰败,不能化生血液,血海空虚,经源枯竭而致闭经,此为虚证;气滞、寒凝、痰湿等致闭经者为实证。心气不足或者心气不通常与气滞相关。许慧红^[11]治疗闭经方用导赤散,引心经之火亢由小便而解,引导心气下通而开胞脉。王仕鑫^[12]认为经前志乱是以经前之际血注胞宫,心神分驰,志无所主,不知所从,邪气乘虚而入,应宁心安神。李晨等^[13]认为,心阴耗损,阴亏血少,加之心气不足,不足以下通胞宫,则月经量少进而闭经,以炙甘草汤治疗,使心气充足,下通冲任胞宫,则经血通畅,经量正常,收治32例患者,总有效率96.8%。炙甘草汤中阿胶、麦冬、麻仁等滋养心阴,生姜助桂枝温通心脉,心之气血阴阳并补。

3.4 崩漏

唐容川《血证论》说:“崩漏者,非经期而下血之谓也。少者名曰漏下,多则名为血崩。行经而去血过多,如水之流不能止者,亦是血崩,又称崩中。”王莉莉等^[14]认为,崩漏常是气血同病,冲任不固,多脏受累,其本源与心、肾相关,病理因素责之为热、瘀、虚。为物所感则心动,心动则相火亦动,心肾不交,水火不济,亦可发为崩漏。国医大师路志正治疗一19岁患者,崩漏6年余,多方寻医问诊无果。症见经血淋漓不断、心烦、心悸、失眠、善太息。观前服方药多为健脾固摄、调补肝肾、凉血止血之类。然路老师认为,其病程缠绵良久,郁火刑金,肺失宣降,气机壅滞,生湿化热,扰乱心神,应治以清心散火、宣利气机,郁火得清,气机通畅,心神安定,离经逆乱之血才可归经^[15]。刘甘露^[16]认为,崩漏由劳心所致者为多,心神所伤,故血无所主,心火不宁,肝肾相火从之,经血逆乱而致崩漏,治宜滋养心血、安冲止崩。临床发现崩漏加重多为气温较高之时,侧面证实与心主火之联系。鲍粉红等^[17]认为,崩漏不仅给患者带来生理上的伤害,对心理上的影响亦不容忽视,青春期、育龄期、更年期的患者往往因特定时所承担的责任而造成的心理压力往往会加重病情。临床上除了心理疏导外,应予宁心安神之药,如合欢皮、远志、茯苓等。

3.5 经行情志异常

经行情志异常是指行经前后,或正值经期,出现情志改变,或烦躁易怒、悲伤啼哭,亦或抑郁不乐、喃喃自语,或彻夜不眠,甚或狂躁不安,而经后如常

人^[18]。心血不足导致经行情志异常,常伴精神恍惚、心神不宁、无故悲伤、心悸失眠、月经量少。《金匱要略方论》使用甘麦大枣汤合养心汤加减,方中小麦、柏子仁、酸枣仁、五味子、远志、茯苓养心安神,肉桂温养血脉、通心气。诸药合用,共奏补血养心、安神定志之功效。《竹林女科》记载用茯神丸治疗经来怒气触阻,逆血攻心,不知人事,狂言谵语,如见鬼神,方用茯苓、远志,取其宁心安神之效。《妇科一百七症发明》云:“经来狂言如见鬼神,心必先热而后狂。”月经周期的不同阶段与心的联系各有侧重,陈晓晖等^[19]认为,应在调摄心神的基础上结合具体情况审证论治。丁树栋等^[20]运用党参、黄芪、茯苓、夜交藤等健脾养心安神之类治疗经前期紧张综合征,取得良好成效。董红晓^[21]认为,经行之时心阳之气不能上冲于脑,故而癫狂,运用自拟“医肝坎离汤”治疗,合方具有宁心开窍、清热涤痰之效。

4 结语

月经病作为妇科常见病,其病变形式多样,证候虚实寒热错杂,必须在充分辨明病因病机基础上,才能取得满意效果。根据《素问·上古天真论篇》“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下”的记载,“肾气-天癸-冲任-胞宫”月经的产生机制得到广泛认可。因此与月经产生机制有关的因素便是治疗月经病的首要考虑点。其中肾、肝、脾、胃与冲任在经络上功能上关系最为密切,故滋肾补肾、疏肝养肝、健脾和胃也成为治疗月经病的主要治则。

笔者认为,整体观念是中医学理论体系的基本特点,月经的病理变化应与全身脏腑、气血、阴阳之盛衰有关,五脏六腑均对月经的生理、病理产生影响。脏腑功能正常及周身气血调和,方可经候如常。《灵枢·邪客》说:“心者,五脏六腑之大主也。”《仁斋直指方论》说:“血藏于肝,流注于脏,而主其血者在心,上为乳汁,下为月水。”心主血,其充在血脉,女子以阴血为至,胞脉属心而络于胞中,心主血脉的功能如何,将直接或间接影响到妇女月经的生理和病理变化。只有心神畅达,心阳之气下降,心血下交于胞中,则月经才能按期来潮。在治疗月经病时,不要忽略从心辨治,在常规辨治无明显疗效的情况下,常可收获奇效。从心辨治月经病既突破传统治疗月经病的思路,又在整体观念指导下确定新的治疗原则。

本文以经络、心气、心血与月经生理、病理的关系为出发点,探讨从心辨证治疗月经病的理论依据,

在辨证施治原则基础上,整体与局部互参,有助于从更加全面的角度看待月经病,以期为临床治疗月经病提供新思路。

[参考文献]

- [1] 岳瑶函,谭丽,陈华,等. 调理冲任,脏腑为先法治疗月经病的理论与实践[J]. 海南医学,2011,22(14):128-131.
- [2] 马宝璋,齐聪. 中医妇科学[M]. 9版. 北京:中国中医药出版社,2012:20.
- [3] 饶玲铭,王小云. 王小云教授治疗妇科疾病经验总结[J]. 中医药导报,2017,23(10):10-13.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:164-167.
- [5] 冯华. 月经过少从心肾论治体会[J]. 实用中医药杂志,2015,31(6):578-579.
- [6] 黄君. 从“心”而论月经过少伴失眠的初步探讨[D]. 成都:成都中医药大学,2012.
- [7] 申松希,张玲,沈小雨,等. 原发性痛经研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2013,37(4):349-352.
- [8] 杨芳,闫宏宇. 宁心缓痛汤治疗原发性痛经42例观察[J]. 实用中医药杂志,2009,25(12):792.
- [9] 李秀芳. 暖宫宁心汤对原发性痛经寒凝血瘀证的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [10] 彭爱新,刘金星,刘川. 浅谈闭经从心论治[J]. 山东中医药大学学报,2004,28(5):342-343.
- [11] 许慧红. 闭经从心论治验案[J]. 中医杂志,2007,48(6):62-63.
- [12] 王仕鑫. 经前综合征治验四则[J]. 上海中医药杂志,1994,7(19):27-28.
- [13] 李晨,夏阳. 炙甘草汤治疗月经过少32例[J]. 河南中医,2014,34(5):807-808.
- [14] 王莉莉,夏天,许扬. 从气血论崩漏病因证治[J]. 山东中医杂志,2016,35(4):291-293.
- [15] 路志正. 从心肺着手辨治崩漏[J]. 河南中医,1988,8(2):22.
- [16] 刘甘露. 月经病症治心三法[J]. 辽宁中医杂志,1986,16(9):27.
- [17] 鲍粉红,孙园园. 夏桂成治疗崩漏经验浅析[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(4):123-124.
- [18] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:313-319.
- [19] 陈晓晖,孔祥亮,何新慧. 调摄心神法在月经病中的运用[J]. 中医杂志,2013,54(5):430-432.
- [20] 丁树栋,管恩兰. 分型辨治经行情志异常合并失眠[J]. 世界睡眠医学杂志,2015,2(3):188-189.
- [21] 董红晓,董焱. 中药治疗经行情志异常40例临床观察[J]. 实用中西医结合临床,2016,16(4):65-66.

张锡纯临床应用山茱萸经验撷菁

汪得利¹, 陈俊良¹, 赵云燕²

(1. 广州中医药大学附属广州市中医医院, 广东 广州 510130; 2. 广州市中医医院, 广东 广州 510130)

[摘要] 张锡纯临床应用山茱萸具有独到经验, 认为山茱萸乃治元气虚脱之要药, 并常以脉症结合为据择候选用山茱萸。对于山茱萸的用量, 认为外脱为最, 故用量独大, 可为二两到四两, 而以上脱者用量最少, 取六钱治之。张氏还根据临床病情创制许多山茱萸新方, 重视山茱萸配伍, 拓展给药方法。摘录了山茱萸配伍验案。

[关键词] 张锡纯; 山茱萸; 元气虚脱; 配伍方法; 临床运用

[中图分类号] R249.2; R282.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0135-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.007

ZHANG Xichun's Experience in Clinical Application of Shanzhuyu(Corni Fructus)

WANG Deili¹, CHEN Junliang¹, ZHAO Yunyan²

(1. Affiliated Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China; 2. Guangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510130, China)

Abstract ZHANG Xichun had unique experience in clinical application of Shanzhuyu(Corni Fructus), and he believed that Shanzhuyu is an important herb for the treatment of primary qi collapse, and often combining pulse and syndrome as the evidence for herbal selection. For the amount of Shanzhuyu, it is considered that the dosage of external exhaustion is the most, so the dosage is the largest, from two Liang to four Liang, and the dosage of upper exhaustion is the least, taking six Qian to cure it. ZHANG Xichun also created a number of new Chinese formulas including Shanzhuyu, paid attention to the compatibility of Shanzhuyu, and expanded the administration method as well as recorded experienced medical cases of the compatibility of Shanzhuyu.

Keywords ZHANG Xichun; Shanzhuyu(Corni Fructus); primary qi collapse; compatibility method; clinical application

山茱萸,《神农本草经》载:“一名蜀枣。味酸,平,无毒。治心下邪气,寒热,温中,逐寒湿痹,去三虫”,

“久服轻身”。中医常言其功效为补益肝肾,收敛固涩。然笔者以为,临床上对山茱萸运用最独到者,当属张锡纯。本文总结张锡纯对山茱萸功效的理解及临床使用经验。

1 山茱萸乃治元气虚脱之要药

山茱萸味酸性温,能收敛元气。张锡纯言其:“得木气最厚,收涩之中兼具条畅之性”,而元气之脱,皆

[收稿日期] 2018-06-07

[作者简介] 汪得利(1991-),男,湖南岳阳人,2015 年硕士研究生,研究方向:中医药治疗内科疾病。

[通信作者] 赵云燕,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: z-y-y116@163.com。

脱在肝,盖“人之始生也,氤氲化醇,胚胎初结,中间一点动气,似有脂膜绕护,乃先天资始之气,即气海中之元气也”,而厥阴风木肝,应天气于春,为人阳气始生之处,且“胚胎初结,中间一点动气”者是为坎中之真阳,故张氏有“肝行肾气”之说^[1],是以肝寄肾中相火。若元气虚脱,为保其所得,唯有收敛,所以张锡纯以为“一切补助气分之药,皆不能有益于元气”,唯山茱萸、龙骨、牡蛎之收敛可也。

2 张锡纯运用山茱萸之精要

2.1 重视脉症

张锡纯临床应用山茱萸,十之有八者言及脉象,而以脉虚弱者为著;而症者,多有喘促,或目睛上窜,或多汗、甚则大汗淋漓,或见二便失禁、精液滑脱。盖脉之所以虚弱无力者,虽脉动在于心,然实赖肾气上升与心气相济,所以脉之虚弱无力,实则肾气之不足、元气之脱也;元气以生督任二脉,其气冲开督脉,上升而复通于任脉,下降以生全身,“迨至官骸脏腑皆备,肺能呼吸”,是接后天之根,之所以有喘促,乃元气不济后天之肺气;至于目睛上窜,乃显露之征兆,当属于肝;而汗者,阳加于阴,元气外脱,卫气不固,是以大汗淋漓;而二便失禁、精液滑脱,是以肾主二阴故也。如升陷汤中,其脉象沉迟微弱,关前尤甚,气短不足以息,故加山茱萸以收敛气分之耗散;急救回阳汤中,治霍乱吐泻已极,精神昏昏,气息奄奄,至危之候,以山茱萸敛肝气之脱;滋阴固下汤中,言汗多者,加山茱萸六钱;既济汤中,阳欲上脱,或喘逆,或自汗,或目睛上窜,阴欲下脱,或失精,或小便不禁,或大便滑泻,是以加山茱萸敛其元气;来复汤中,症见虚汗淋漓、目睛上窜、或喘逆、或怔忡、或气虚不足以息,其脉者,左脉微细模糊,按之即无、脉浮力微,按之即无、脉浮弱无根,左右皆然,亦因此重用山茱萸二两为君;镇摄汤中也有山茱萸肉,患者胸膈满闷、其脉大而弦,按之似有力,非真有力;参赭镇气汤之于喘逆迫促、脉浮而微数,按之即无;薯蓣纳气汤之于阴虚不纳气作喘逆;固冲汤之于脉微弱而迟、脉右寸关微见,如水上浮麻,不分至数,左部脉皆不见等,比比皆然。同时,在白虎汤运用中,也有加山茱萸一两者,以收敛肝脏之疏泄,而使元气即可不脱。

2.2 用量灵活

张锡纯治元气之脱,可分上、下、外诸证,而山茱

萸之用量,亦有不同^[2]。上脱者,方用参赭镇气汤治疗,以阴阳两虚,喘逆迫促,有将脱之势,方中用山茱萸六钱;下脱者,方用急救回阳汤治疗,以霍乱吐泻已极,精神昏昏,气息奄奄,至危之候,方中用山茱萸八钱;上下皆脱者,方用既济汤治疗,以大病后阴阳不相维系,阳欲上脱,或喘逆,或自汗,或目睛上窜,或心中摇摇如悬旌;阴欲下脱,或失精,或小便不禁,或大便滑泻,方中用山茱萸一两;外脱者,方用来复汤治疗,以寒热外感诸证,大病瘥后不能自复,寒热往来,虚汗淋漓;或但热不寒,汗出而热解,须臾又热又汗,目睛上窜,势危欲脱;或喘逆,复解或怔忡,或气虚不足以息,方中用山茱萸至二两。至于大汗怔忡、脉浮弱无根者,甚则可用山茱萸四两。综上,治疗元气之脱,以外脱大汗淋漓而脉弱者山茱萸用量最大,大约为60~120g;而以上下皆脱者次之,用量约30g;以下脱者再次之,用量约24g左右;以上脱者最次,约18g左右。

2.3 创制新方

2.3.1 来复汤 方用山茱萸(去净核,二两)、生龙骨(捣细,一两)、生牡蛎(捣细,一两)、生杭芍(六钱)、野台参(四钱)、甘草(二钱,蜜炙)。主治寒温外感诸证,大病瘥后不能自复,寒热往来,虚汗淋漓;或但热不寒,汗出而热解,须臾又热又汗,目睛上窜,势危欲脱;或喘逆,或怔忡,或气虚不足以息。

2.3.2 参赭镇气汤 方用野台参(四钱)、生赭石(六钱,轧细)、生芡实(五钱)、生山药(五钱)、山茱萸(六钱,去净核)、生龙骨(六钱,捣细)、生牡蛎(六钱,捣细)、生杭芍(四钱)、苏子(二钱,炒捣)。主治阴阳两虚,喘逆迫促,有将脱之势;亦治肾虚不摄,冲气上干,致胃气不降作满闷。

2.3.3 薯蓣纳气汤 方用生山药(一两)、大熟地(五钱)、山茱萸(五钱,去净核)、柿霜饼(四钱,冲服)、杭芍(四钱)、牛蒡子(二钱,炒捣)、苏子(二钱,炒捣)、甘草(二钱,蜜炙)、生龙骨(五钱,捣细)。主治阴虚不纳气作喘逆。

2.3.4 曲直汤 方用山茱萸(一两,去净核)、知母(六钱)、生乳香(三钱)、生没药(三钱)、当归(三钱)、丹参(三钱)。主治肝虚腿疼,左部脉微弱者。

2.3.5 补脑振痿汤 方用生黄芪(二两)、当归(八钱)、龙眼肉(八钱)、山茱萸(五钱)、胡桃肉(五钱)、

蜜虫(三枚大者)、地龙(三钱去净土)、生乳香(三钱)、生没药(三钱)、鹿角胶(六钱)、制马钱子末(三分)。主治肢体痿废偏枯,脉象极微细无力,服药久不愈者。

2.3.6 补络补管汤 方用生龙骨(一两,捣细)、生牡蛎(一两,捣细)、山茱萸(一两,去净核)、三七(二钱,研细药汁送服)。主治咳血吐血,久不愈者。

2.3.7 既济汤 方用大熟地(一两)、山茱萸(去净核,一两)、生山药(六钱)、生龙骨(捣细,六钱)、生牡蛎(捣细,六钱)、茯苓(三钱)、生杭芍(三钱)、乌附子(一钱)。主治大病后阴阳不相维系,阳欲上脱,或喘逆,或自汗,或目睛上窜,或心中摇摇如悬旌;阴欲下脱,或失精,或小便不禁,或大便滑泻。一切阴阳两虚、上热下凉之证。

2.3.8 镇摄汤 方用野台参(五钱)、生赭石(轧细,五钱)、生芡实(五钱)、生山药(五钱)、山茱萸(去净核,五钱)、清半夏(二钱)、茯苓(二钱)。主治胸膈满闷,其脉大而弦,按之似有力,非真有力,此脾胃真气外泄、冲脉逆气上干之证,慎勿作实证治之。若用开通之药,凶危立见。服此汤数剂后脉见柔和,即病有转机,多服自愈。

2.3.9 清降汤 方用生山药(一两)、清半夏(三钱)、山茱萸(五钱)、生赭石(六钱,轧细)、牛蒡子(二钱,炒捣)、生杭芍(四钱)、甘草(钱半)。主治因吐衄不止,致阴分亏损,不能潜阳而作热,不能纳气而作喘。甚或冲气因虚上干,为呃逆、为眩晕。心血因虚甚不能内荣,为怔忡、为惊悸不寐。或咳逆、或自汗诸虚证蜂起之候。

2.3.10 定心汤 方用龙眼肉(一两)、酸枣仁(五钱,炒捣)、山茱萸(五钱,去净核)、柏子仁(四钱,炒捣)、生龙骨(四钱,捣细)、生牡蛎(四钱,捣细)、生乳香(一钱)、生没药(一钱)。主治心虚怔忡。

2.3.11 急救回阳汤 方用潞党参(八钱)、生山药(一两)、生杭芍(五钱)、山茱萸(八钱,去净核)、炙甘草(三钱)、代赭石(四钱,研细)、朱砂(五分,研细)。主治霍乱吐泻已极,精神昏昏,气息奄奄,至危之候。

2.3.12 滋脾饮 方用生黄芪(五钱)、生地黄(一两)、生怀山药(一两)、山茱萸(五钱)、生猪胰子(三钱,切碎)。主治消渴。

2.3.13 益瞳丸 方用山茱萸(二两,去净核)、野台

参(六钱)、柏子仁(一两,炒)、玄参(一两)、菟丝子(一两,炒)、羊肝(一具,切片焙干)。主治目瞳散大昏耗,或觉视物乏力。

2.4 重视配伍

2.4.1 山茱萸配伍人参 张氏认为脱证病机,独责之于肝。肝主疏泄,人之元气甚虚者,恒因肝之疏泄过甚而上脱。重用山茱萸以敛肝使之不复疏泄,则元气欲上脱者,即可不脱。”《医学衷中参西录》认为:“参、术、芪诸药皆补助后天气化之品,故救元气之将脱,但服补气药不足恃”、“萸肉之性,不独补肝也,凡人身之阴阳气血将散者,皆能敛之。故救脱之药,当以萸肉为第一。”当然,张氏亦认为:“山萸肉补益气分之功远不如参。”张氏在拟救脱方剂时,常常将山茱萸与人参配伍,山茱萸可敛肝固脱,力挽狂澜,人参则可增强山茱萸补气之功。

2.4.2 山茱萸配伍山药 但凡霍乱吐泻已极至危重之候,肝木助邪侮土,肝气已脱,二药联用,山药补脾滋阴,山茱萸敛肝气之脱,佐以党参共奏急救回阳之功。或吐衄不止,致阴分亏损,山药、山茱萸配伍,在止血同时可挽回亏损之阴分。山药、山茱萸配伍地黄,其滋阴生水之力尤强。三药合用,补脾固肾,可治疗消渴,如滋脾饮;亦可加强纳气之功,以治喘息;凡下脱者不可用人参、赭石,三药合用峻补真阴,俾阴足自能潜阳,如既济汤。一妇人产后十余日,周身汗出不止,且四肢发搐,张氏认为此乃“汗出过多而内风动”,投山茱萸配伍山药以熄风敛汗。

2.4.3 山茱萸配伍龙骨、牡蛎 三者配伍一方面可加强收敛之功,以救脱、止血、敛汗、收敛心气。但凡救脱,因人参性补兼升以治上脱,转有气高不返之虞,宜与赭石同用,始能纳气归根。而证兼下脱者,不宜用赭石、人参,如既济汤、来复汤。方中重用熟地黄、山药、附子以峻补阴阳,山茱萸、龙骨、牡蛎三者合用则可俾其阴阳固结,不但元阳不复上脱,真阴亦永不下脱。三药合用,性虽收涩,又兼具开通之力,故能补肺络与胃中血管,止血而不留瘀血,如补络补管汤。另一方面可助补益之功,如参赭镇气汤、薯蓣纳气汤中三药合用补肝以助肾纳气。定心汤中龙骨入肝以安魂、牡蛎入肺以定魄,二者辅弼心神,与山茱萸合用可助收敛心气。

2.4.4 山茱萸配伍血药 肝藏血,山茱萸入肝经,得

木气最厚,酸敛中具条畅之性,与血药合用,止血不留瘀血,活血以助开痹。山茱萸之性,善治内部血管或肺络破裂之咳血、止血。如补络补管汤,方中山茱萸可加强血药收敛止血之功,而止血之中又不留瘀血,主治咳血吐血。山茱萸亦可通利九窍,流通血脉,如主治肝虚痹症之曲直汤。肝虚痹症者,因肝主疏泄,中藏相火,肝虚不能疏泄,相火即不能逍遥流行于周身,以致郁于经络之间,与气血凝滞,而作热作痛,故在行气活血之方中加山茱萸补肝疏肝以助开痹。

2.4.5 山茱萸与枸杞子配伍 枸杞子为强肾之要药,然素有梦遗之病者不宜单服、久服,以其善兴阳也,惟与山茱萸同服,则无斯弊。张氏拟干颓汤以治肢体痿废,或偏枯,脉象极微细无力者,方中山茱萸与枸杞子配伍,山茱萸性善补肝,枸杞子性善补肾,肝肾充足,元气必然壮旺,元气者胸中大气之根也。且肝肾充足则自脊上达之督脉必然流通,督脉者又脑髓之根也,且二药又善助君药当归生血。张氏认为血虚者,其肝肾必虚。在治疗室女月闭血枯为血虚时拟资生通脉汤,方中山茱萸配伍枸杞子,以补其肝肾,精血互化。张氏治疗一冲气上冲兼奔豚患者,在服药后期病愈强半,加山茱萸、枸杞子以补益肝肾,认为肝肾壮旺自能扫除病患。

3 验案摘录

张锡纯《医学衷中参西录》记录山茱萸的临证医案甚多,有取山茱萸之收敛元气之功者,有取其滋养肝虚、调畅气机之功者,有收敛止汗止血者,有熄风止痉者,笔者在此摘录一二有代表性之验案。

3.1 验案一

邻村李志,年二十余,素伤烟色,偶感风寒,医者用表散药数剂治愈。间日,忽遍身冷汗,心怔忡异常,自言气息将断,急求为调治。诊其脉浮弱无根,左右皆然。愚曰:此证虽危易治,得山茱萸数两,可保无虞。急取净萸肉四两,人参五钱。先用萸肉二两煎数沸,急服之,心定汗止,气亦接续,又将人参切作小块,用所余萸肉煎浓汤送下,病若失。(《医学衷中参西录·山萸肉解》)

按:本方唯以山茱萸、人参二药治之,何也?盖冷汗、怔忡、气息将断而脉浮弱无根,此元气外脱之象,故用大剂量之山茱萸收敛元气,振作精神,固涩滑

脱;而人参一味,为补气补血之药,能于须臾之间挽回人命。同时,本案中,患者素喜烟色而伤正气,发病前因外感风寒,虽以解表散寒药物治愈,然发汗之药,皆须引动脾胃之气以助之,盖脾胃之气为发汗之源,今患者素伤正气,又因风寒而服解表之药,则本进一步为之亏虚,今发为元气外脱,故当即补以人参以补益正气而挽回人命。

3.2 验案二

安东友人刘仲友,年五十许。其左臂觉发热,且有酸软之意。医者屡次投以凉剂,发热如故,转觉脾胃消化力减少。后愚诊之,右脉和平如常,左脉微弱,较差于右脉一倍。询其心中不觉凉热,知其肝木之气虚弱,不能条畅敷荣,其中所寄之相火,郁于左臂之经络而作热也。遂治以曲直汤,加生黄芪八钱,佐萸肉以壮旺肝气,赤芍药三钱,佐当归、丹参诸药以流通经络,服两剂,左脉即见起,又服十剂痊愈。(《医学衷中参西录·曲直汤》)

按:脉左部微弱,凡痛之处皆热,脾胃消化力弱,乃气血不足;该部位痛热乃因肝主疏泄,中藏相火,肝虚不能疏泄,相火即不能逍遥流行于周身,以致郁于经络之间,与气血凝滞而做痛做热,所以痛之处热亦剧也。故本方以山茱萸补肝,赤芍清泄相火,知母泻热,佐以当归、乳香、没药、丹参流通血气之药,加黄芪者,盖黄芪补益脾胃之余,温升亦能补肝气。

3.3 验案三

马氏少妇,咳血三年,百药不效,即有愈时,旋复如故。后愚诊视,其夜间多汗,遂用萸肉、生龙骨、生牡蛎各一两,俾煎服,拟先止其汗,果一剂汗止,又服一剂咳血亦愈。(《医学衷中参西录·补络补管汤》)

按:本方未用传统意义上的止血药,而以山茱萸配伍生龙牡,仅二剂即血止而愈。诚如张氏所云:“龙骨、牡蛎、萸肉性皆收涩,又兼具开通之力,故能补肺络与胃中血管,以成止血之功,而又不至有遽止之患,致留瘀血为恙也。”

[参考文献]

- [1] 张文凤,苏鑫,赵书锋,等. 张锡纯应用山萸肉经验[J]. 陕西中医,2009,30(12):1654.
- [2] 张文凤,栗栗,苏鑫. 张锡纯巧用山萸肉治脱证[N]. 中国中医药报,2010-02-08(4).

论心悸从下焦脏腑辨治

武子健¹, 付智天¹, 董晓阁¹, 金娟^{1,2}

(1.黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 相火作为位居上焦的心与下焦的脏腑两者之间联系的媒介,其虚实妄动可以引起君火的异常,通过扰乱心神,发为心悸,故心悸的治疗可以从相火妄动论治;而相火的虚实又与下焦脏腑功能密切相关,故可通过调理下焦脏腑来治疗上焦心悸,旨在为心悸的中医治疗提出新的诊疗思路。

[关键词] 心悸;相火;三焦;脏腑辨证

[中图分类号] R256.21;R241.8

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0139-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.008

Differentiation and Treatment of Palpitation from Viscera of Lower Energizer

WU Zijian¹, FU Zhitian¹, DONG Xiaoge¹, JIN Juan^{1,2}

(1.Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2.the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

Abstract Ministerial fire as the medium of connection between the heart of upper energizer and the viscera of lower energizer, which can cause the abnormality of the sovereign fire by disturbing the mind to cause palpitation, so the treatment of palpitation can be based on ministerial fire theory. In addition, the deficiency and excess of ministerial fire is closely related to the function of the viscera of lower energizer, so ministerial fire can be treated by regulating the viscera function of lower energizer. Thus this paper elaborate the treatment method by regulating the viscera function of lower energizer to treat palpitation of upper energizer, so as to put forward a new idea for diagnosis and treatment of palpitation in traditional Chinese medicine.

Keywords palpitation; ministerial fire; triple energizer; visceral syndrome differentiation

心悸是指患者自觉心中急剧跳动,惊慌不安,不能自主,兼见脉律参伍不调的一种病证^[1],严重者可发展为怔忡,终日惕惕然而不安。现代医学之心律失常、甲亢、心衰、神经官能症等疾病都有可能发生心悸的症状,故心悸既可能由功能性疾病引起,也可能由器质性疾病引起。通常心悸的中医论治皆以心为中心,辨证可分为虚实二端,虚者以心之气血阴阳不足为本,实者以痰瘀邪毒为标^[2]。人体作为一个整体,脏腑气血、皮肉筋骨脉关系复杂而密切,故从整体观上看,上病未必不能下取,心悸未必不能从下焦

脏腑论治,而下焦脏腑的功能又与相火的虚实关系密切,故了解君火、相火以及下焦脏腑三者之间的关系,对于理解心悸从下焦脏腑论治尤为重要。

1 君火与相火

《素问·灵兰秘典论篇》说:“心者,君主之官也,神明出焉。”心火为“君火”,主宰人身一切生命活动,而相火位于下焦,属龙雷之火,可总领人身气机升降,温煦一身阳气^[3]。张景岳说:“君火之变化于无穷,总赖此相火之栽根于有地。”其意为相火可辅佐君火行使功能,故相火与君火在功能上相互联系。《格致余论·相火论》云:“天主生物,故恒于动。人有此生,亦恒于动。其所以恒于动,皆相火之为也。”故相火动而有序,属生理之火,若动而无序,则为妄动,属病理之火,妄动即不正常的变化,既可有余,亦可不足^[4]。朱丹溪谓:“人之疾病亦生于动,其动之极

[收稿日期] 2018-06-25

[作者简介] 武子健(1993-),男,内蒙古呼和浩特人,2016 年硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗心血管疾病。

[通信作者] 金娟,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师, E-mail: Jinjuan_723@163.com。

也,病而死矣。”说明相火妄动可致杂病丛生。《素问·阴阳应象大论篇》说:“壮火之气衰,少火之气壮,壮火食气,气食少火,壮火散气,少火生气。”阐明了人体元气之盈亏与相火的温煦作用密不可分,若相火亢盛则可消耗元气,若相火平和则可滋养元气,而相火之虚实妄动又可由下焦脏腑功能异常所引起,其在肝胆则表现为胆火扰心与肝血不足,其在肾则表现为命门火衰与肾虚火旺,肾与膀胱相表里,其在膀胱则表现为膀胱湿热。《尚书·洪范》说:“火曰炎上。”故下焦脏腑火热之邪可循经上炎使君火异常,扰乱心神,而发为心悸,故治疗此种心悸,应从调理相火入手,而调理相火需明确下焦脏腑与相火的关系。

2 相火释义

“相火”一词源自于《素问·天元纪大论篇》,所谓“君火以明,相火以位”。意思为君火不主岁气,以相火代为宣行火令,故相火早期主要运用于解释五运六气^[5]。历代医家逐渐将相火引入对于人体的认识,并重视其作用,故对于相火的认识也见仁见智。钱乙认为“肝有相火”,故相火属肝;刘河间认为“肾有两枚,左为肾,右为命门”,并提出了“命门相火”的理论,即相火属肾;张洁古却认为相火并不属于任何脏腑,而是人体的元气,其所谓“三焦为相火之用,分布命门元气,主升降出入,游行天地之间,总领五藏六府、营卫经络,内外上下左右之气,号中清之府,上主纳,中主化,下主出”;李东垣认为相火与元气是一对矛盾的存在,其所谓“相火,下焦包络之火,元气之贼也,火与元气不两立,一胜则一负,脾胃气虚则下流肝肾,阴火得以乘其土位”,即脾胃气虚,下焦肝肾所寄相火妄动,可上冲耗伤元气;朱丹溪则认为“主闭藏者肾也,司疏泄者肝也,二脏皆有相火,而其系上属于心”,即相火位于肝肾,且与心具有联系,并强调相火对于人体的重要性,其曰“人非此火不能生”。以上医家论述说明相火与肝肾密切相关,而肝肾处于下焦,故相火与下焦脏腑存在密切联系。

3 下焦与相火相关

《说文解字》说:“焦,火所烧也。”《素问经注节解·金匱真言论》曰:“凡气因火变则为焦。”说明三焦的本质属火。王叔和亦说:“三焦和命门互为表里。”三焦在经络上属少阳,《素问·天元纪大论篇》说:“少阳之上,相火主之。”可见三焦与相火同气相求,应该具有密切联系^[6]。万物得阳以生,得火以化,如喻嘉言所说:“三焦取火能腐物之义,火之性自下而上,三焦者始于原气,由于中脘,散于膻中,皆相火之自下而上也。”下焦所寄相火为人体气血精微生化之动机。陈士铎说:“肝得命门而谋虑,胆得命门而决断,肾得

命门而作强,膀胱得命门而收藏,无不借命门之火以温阳之也。”可见下焦之肝、胆、肾、膀胱的功能皆靠所寄相火之温煦作用,即“相火以位”。反之,若下焦脏腑功能失常,亦可引起相火虚实妄动,从而影响上焦君火的启明,严重者可引起心神异常,发为心悸。故通过调理肝、胆、肾、膀胱之虚实,使下焦相火以归其位,进而让上焦君火以明,则心神自宁,取上病下取之意,这对于拓宽心悸诊疗思路具有重要意义^[7]。

4 三焦辨证、相火升降与心悸辨治

三焦辨证为吴鞠通治疗温病所创,其本意并不是机械地将病位分为上、中、下三部,而是为了将仲景之六经辨证及叶天士之卫气营血辨证两种不同的辨证思维结合起来,令人体的脏腑经络与气血津液相互沟通联系,形成纵横交错、全方面、立体的辨证体系,故三焦辨证对于内科疾病的诊疗也具有重要意义^[8]。根据三焦辨证的纲领,上焦脏腑属心肺,中焦脏腑属脾胃,下焦脏腑属肝肾,病至下焦多为里虚证,故心悸从下焦脏腑论治,体现了通过调补下焦肝肾来使上焦宁心定悸的作用,至于其机制,与相火之升降关系密切。相火之升降是凭借脏腑经络来达到一气周流的运动形式,具体表现为相火借肾中所藏元阳,温养肝木,肝木得相火滋养,助相火升发上行,循足厥阴肝经交手厥阴心包经于胸中。《灵枢·邪客》说:“诸邪之在于心者,皆在于心之包络。包络者,心主之脉也。”心包代心主受邪,故相火与君火借心包相联系,后相火循手厥阴心包经与手少阳三焦经交于无名指末端,手经气清,清者上行,足经气浊,浊者下行,相火循手足少阳经上下升降,若胆经无热,则下行归于肾中命门,秘于肾中完成交替^[9]。由此可见,相火的周流运行与肝、胆、肾及其所在经络关系密切,若以上脏腑功能异常,皆可引起相火运行异常,令其妄动,上扰君火,而发为心悸。综上所述,心悸可从调和阴阳、交通宁心,养血柔肝、畅达宁心,养阴复脉、熄风宁心,清热养阴、降火宁心四方面论治。

4.1 调和阴阳,交通宁心

肾为人体阴阳之根,元气之所存,先天真气之所系,其水者,肾之精魄,先天之真阴,火者,命门之火,先天之真阳。心火居于上焦,肾水位于下焦,心肾借经脉连属,使水火上下交通既济,水火交融,两者和之则可助阳化气,上下交泰。若病至少阴,则心肾机能受损,阴阳失衡,其命门火衰者,相火不足,则表现为阳虚寒证;肾水亏者,相火虚亢,则表现为阴虚热证。故肾之阴阳不足者,或命门火衰,或肾虚火旺,皆可引起肾之相火妄动,相火不归其位,则可上扰心神,发为心悸。

肾主水,司二便,肾阳虚,命门火衰证可发为心悸,其病机为相火不足,气化功能异常,阳虚不能化水,水邪内停,上凌于心,心阳失于温煦,扰动心神,则致心悸不安;饮阻气机,津液失于输布,则致胸脘痞满,渴不欲饮;阳虚不能蒸腾气化,水液通调不利,水湿内停,泛溢肌肤,则致小便短少、肢体浮肿;饮邪内停,阳气不布,则致形寒肢冷。故命门火衰,饮停心下者,如《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》所言:“病痰饮者,当以温药和之。”《素问·至真要大论篇》曰:“诸热之而寒者取之阳。”应益火之源、以消阴翳,治以温肾助阳,化痰蠲饮。方守麻黄附子细辛汤^[10]合苓桂术甘汤加减,方中附子扶阳温肾,细辛温通经脉,麻黄宣通肺气,以散水邪,桂枝温阳,化气行水,白术健脾运湿,甘草和中益气,茯苓淡渗利水,通畅三焦。若尿少肿剧者,可加泽泻、车前子、猪苓以利水渗湿;咳喘痰鸣者,可加紫苏子、紫菀、半夏以降气化痰。

肾阴虚,肾虚火旺证,亦可发为心悸,其病机如《素问玄机原病式》所言:“水衰火旺而扰火之动也,故谓心胸躁动,谓之怔忡。”肾阴虚,肾水不能上济于心,使心火上炎,扰动心神,则致心悸不安;阴虚内热,则致五心烦热;虚火迫津外泄,则致盗汗;肾精不足,则致腰膝酸软、耳鸣如蝉,故治以滋阴益肾、养心安神,方守黄连阿胶汤^[11]合朱砂安神丸加减,方中黄连、黄芩泻心火以除烦,阿胶滋肾养水,鸡子黄、当归补养心血,白芍合甘草以酸甘化阴,白芍伍黄连、黄芩酸苦泻热,生地黄滋阴清热,朱砂甘寒质重,寒能祛热,重可镇怯,以重镇安神。若汗出多者,可加牡蛎、浮小麦以固涩敛汗;潮热甚者,可加秦艽、银柴胡、白薇以清退虚热;相火盛者,可加牡丹皮、龙胆草以清热泻火。

4.2 养血柔肝,畅达宁心

肝气通于春气,故肝为身阳变动、气机生化升降之始。朱丹溪《格致余论·相火论》说:“火内阴而外阳,主乎动者也。故凡动皆属于火。生于虚无,守位禀命,因其动而可见,故谓之相。”可见“动气”为相火功能的具体形式,而这种“动气”虽五脏六腑皆有,但为肝肾所司,在肝则表现为总领气机升降运动。肝与胆相表里,肝之相火为胆火,故肝有相火则血脉不凝,运行通畅,足以升降气机,尽疏泄之功。若肝之相火妄动则可表现为肝阳不展,郁而化火,致胆火扰心,或肝血亏虚,胆气不足,致心虚胆怯,两者皆可引发心悸。《薛氏医案》言:“肝气通则心气和,肝气滞则心气乏,此心病先求肝,求其源也。”《素问·至真要大论》说:“诸病惊骇,皆属于火。”《脉因证治·惊悸》说:“因血虚,肝主血,无血养则不盛,故易惊。”故

从肝论治心悸应以肝之气机不利、胆火扰心及肝血虚、胆虚易怯、血不养心两方面为中心^[12]。

肝之气机不利可致气、血、津液运行失常而致心悸,其病机为肝气郁结,一则影响相火升发,二则气郁日久化火,令胆经生热,胆火扰心,则致心神不安,可见情志急躁、焦虑;气病日久,久病及血,血行郁滞,心脉瘀阻,心神失于荣养,则致心悸、失眠;肝郁脾虚,聚湿生痰,或气滞津停,痰气交阻于胸膈之上,皆可扰及心神,故治以疏肝解郁、化痰安神。方守柴胡疏肝散合黄连温胆汤^[13]加减,方中柴胡达肝气而疏郁结,香附、川芎行气活血,芍药、甘草养血柔肝,半夏祛痰化浊、降逆和胃,陈皮理气燥湿和胃,茯苓健脾利湿和胃,竹茹清膈上之虚热,枳实除三焦之痰壅,全方可致气行、热清、痰消则胆火自安。若胆经热甚者,可加黑山栀、郁金、黄芩、龙胆草以清泻肝胆火热;气滞络阻者,可加红花、延胡索以活血通络;挟痰甚者,可加桔梗、紫苏梗以理气化痰。

肝主血海,肝不藏血,则肝血虚,胆虚易怯,久之母病及子,可致血脉空虚,不能奉养心神,心神失养而发为心悸,如《石室秘录》所言:“心惊非心病也,乃肝血虚不能养心也。”血虚发热,虚火可令心阴灼伤,加重心悸;胆虚则易惊而气乱,恶闻声响,故治以养血柔肝、镇惊安神。方守酸枣仁汤^[14]合安神定志丸加减,方中酸枣仁养血柔肝,川芎调血疏肝,两者相配,散中有收,补中有行;知母滋阴清热除烦,人参、茯苓健脾益气生血,远志、石菖蒲开窍宁心,龙齿镇惊安神,甘草和中缓急,调和诸药。若血虚甚者,可加当归、白芍、枸杞子、何首乌以补养肝血;兼有肾阴虚者,可加生地黄、山茱萸、枸杞子、女贞子、墨旱莲以滋水涵木、荣养肝体^[15];兼有气滞者,可加玫瑰花、香橼、佛手以理气和络。

4.3 养阴复脉,熄风宁心

温病热邪深入,病至下焦,耗竭肝肾阴精,可发为心悸。对于此种心悸,吴鞠通以加减复脉汤复脉宁心,其所谓:“热邪深入,或在少阴,或在厥阴,均宜复脉。”提出了肝肾养阴复脉法的治疗总纲^[16],其病机为肝肾同属下焦,同司相火,肝肾阴虚,阴液亏损,致相火妄动,虚火灼烧心阴,心失所养而发为心悸。故用加减复脉汤取乙癸同源、滋水涵木之意,即滋肾之剂可以养肝,养肝之剂可以滋肾,吴氏谓之“盖少阴藏精,厥阴必待少阴精足而后能生,二经均可主以复脉者,乙癸同源也”。加减复脉汤,源出《伤寒论》复脉汤,本方去原方中益气温阳之桂枝、人参、生姜、大枣,加养血敛阴之白芍而成,变阴阳气血并补之剂为滋阴养血之方,方中干地黄滋阴益肾,白芍养阴柔

肝,阿胶补血养肝,炙甘草补益心气,麦冬滋养心阴,麻子仁滋阴润燥。诸药相配,滋阴养血、补益肝肾、复脉宁心。同时肝肾阴虚日久,相火吸灼肝肾真阴,致阴虚风动、虚阳上亢,亦可伴发心悸,其病机如吴氏所言“心中动者,火以木为体,肝风鸱张,立刻有吸尽西江之势,肾水本虚,不能济肝而后发痉,既痉而水难猝补,心之本体欲失,故愴愴然大动也”,即肝肾阴精不足,令木不生火,水不济火,使心失濡养,君火衰微,而发为心悸。对于此种心悸应以滋阴潜阳、熄风宁心为治疗总纲,可用大定风珠治疗。大定风珠为三甲复脉汤合生脉散化裁而成,三甲复脉汤为加减复脉汤加牡蛎、鳖甲、龟板而成,取“介以潜阳”之意,加强滋阴潜阳、平肝熄风之功,鸡子黄为血肉有情之品,大补肝肾之阴,吴氏谓“鸡子黄一味,从足太阴,下安足三阴,上济手三阴,使上下交合,阴得安其位,斯阳可立根基”,使人身阴阳二气上下相交,配合麦冬、五味子敛阴生津,全方共奏滋阴潜阳、熄风宁心复脉之功。

4.4 清热养阴,降火宁心

《素问·气厥论篇》说:“膀胱移热于小肠,鬲肠不便,上为口糜。”说明膀胱有热可以令小肠实热^[17],从而热邪可循经上扰心神,引发心悸。故膀胱湿热引发心悸,其病机有二:一为膀胱热邪移热于小肠,循经上炎于心,热扰心神,发为心悸;二为膀胱湿热可引起肾中虚火亢盛,令心肾不交,上冲扰乱心神,耗伤心阴,心失濡养,发为心悸^[18]。《素问·五脏别论篇》说:“夫胃、大肠、小肠、三焦、膀胱,此五者,天气之所生也,其气象天,故泻而不藏,此受五脏浊气,名曰传化之腑,此不能久留,输泻者也。”下焦之膀胱传化物而不藏,实而不能满,故治疗膀胱湿热所致心悸应以清热利湿为主,兼养阴益肾。

膀胱湿热证,湿热郁蒸膀胱,气化不利,则致尿频、尿急,小便灼热,排尿涩痛;湿热煎熬,津液被灼,则致尿少而色黄;湿热伤及血络,迫血妄行,则致尿血;若膀胱火热上炎,可兼见肾虚火旺证,证见潮热盗汗、五心烦热、虚烦少寐、腰膝酸痛,故治以清利湿热、养阴益肾^[19]。方守八正散合冬地三黄汤^[20]加减,方中木通、车前子、灯心草、梔子降火利水,篇蓄、瞿麦清热利湿通淋,滑石利窍散结,黄芩、黄连、黄柏清泻湿热,玄参、麦冬、生地黄滋阴益肾,全方甘苦合化,滋阴利小便,泻肾中伏火。若久病兼有气虚者,可加太子参、黄精既益气健脾养阴,又防苦寒清热药伐伤胃气。

5 小结

本文从君火、相火以及下焦脏腑三者之间关系

入手,重点突出三焦辨证、脏腑辨证及上病下治的诊疗思路,为心悸的诊疗开拓新思路。当然心悸从下焦脏腑论治也有其局限,一是对于心悸症状重者,还是应当急则治其标,从心论治;二是若心悸患者无明显下焦脏腑症状者,可能存在辨证不明之弊。可见心悸从下焦脏腑论治还需在临床总结经验以验证之。

[参考文献]

- [1] 王永炎,严世芸. 实用中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2009:215.
- [2] 陈晴晴,王振兴,陈晓虎. 心悸心律失常的中医药治疗[J]. 吉林中医药,2016,36(7):674-678.
- [3] 张怀亮,刘群霞. 浅议命门之火、君火、相火及其关系[J]. 中华中医药杂志,2015,30(4):1131-1133.
- [4] 汪海东,冯强,楼旭丹,等. 中医学“火”的现代理解概说[J]. 中医杂志,2016,57(23):2052-2056.
- [5] 李伟,姚海强,王琦. “君火以明,相火以位”本义考释[J]. 中医杂志,2017,58(14):1250-1252.
- [6] 田合禄. 《黄帝内经》三焦说探源[J]. 浙江中医药大学学报,2018,42(1):1-7.
- [7] 刘启华,潘宇政. “相火以位”与五脏相关[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1):73-76.
- [8] 李刘坤. 吴鞠通温病三焦辨证的特点和意义[J]. 浙江中医杂志,1999,34(10):3-5.
- [9] 王灿. 相火始终[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):257-259.
- [10] 黄琳,韩露. 从阳虚论治老年人心律失常[J]. 中国医药信息杂志,2014,21(7):111-113.
- [11] 张德超,张荣春. 黄连阿胶汤新用[J]. 北京中医,2005,24(6):363-364.
- [12] 赵龙梅,吕德. 肝心同治法治疗心悸体会[J]. 山东中医杂志,2013,32(11):806-807.
- [13] 李树茂,何璇,裴东. 栗锦迁主任运用黄连温胆汤验案3则[J]. 天津中医药,2015,32(1):7-9.
- [14] 张秋华,张琪. 张琪教授从肝论治心悸经验[J]. 吉林中医药,2012,32(12):1206-1208.
- [15] 杨世兴. 临床运用滋水涵木法的体会[J]. 陕西新医药,1979,8(8):13-15.
- [16] 陈锦芳. 加减复脉汤的临床应用[J]. 江苏中医药,2008,40(3):12-13.
- [17] 马维祺. “心火下移小肠”说质疑[J]. 成都中医药大学学报,1995,18(3):11-12.
- [18] 刘声,杨国旺,王笑民. “心与小肠相表里”浅释[J]. 中医学报,2015,30(3):376-377.
- [19] 段怡汝,龚学忠. 龚学忠治疗复发性尿路感染经验[J]. 山东中医药大学学报,2017,41(1):57-59.
- [20] 林敏,鲁玉辉. 《温病条辨》甘苦合化法运用探析[J]. 安徽中医药大学学报,2016,35(3):9-11.

·临床研究报道·

溃疡性结肠炎焦虑抑郁及其与主要症状、 肠镜表现相关性研究

陈得良^{1,3}, 王俊珊², 戴彦成^{1,3}, 张亚利³, 陈幽兰³, 唐志鹏^{1,3}

(1.上海中医药大学附属龙华医院消化内科, 上海 200032;

2.同济大学附属第十人民医院消化内科, 上海 200072; 3.上海中医药大学脾胃病研究所, 上海 200032)

[摘要] 目的:观察溃疡性结肠炎(UC)患者焦虑、抑郁及其与主要症状、肠镜表现的相关性,为临床心理干预治疗 UC 提供依据。方法:将符合纳入标准的 75 例 UC 患者作为溃疡性结肠炎组(UC 组),同时选取健康人群作为正常组。UC 组观察焦虑自评症状量表(SAS)、抑郁自评症状量表(SDS)、主要症状、Baron 肠镜评分、炎症性肠病生存质量问卷(IBDQ),同时观察正常组 SAS、SDS。结果:UC 组焦虑、抑郁评分高于正常组($P<0.05$),焦虑发生率为 20%,抑郁发生率为 43%。UC 组焦虑、抑郁评分与主要症状评分、IBDQ 评分具有相关性($P<0.05$),与 Baron 肠镜评分无相关性($P>0.05$)。结论:UC 患者焦虑、抑郁发生率明显高于正常人,严重影响患者生活质量。UC 患者焦虑、抑郁与主要症状关系密切,而与肠镜表现无明显相关性。在 UC 临床治疗中,要高度关注患者的焦虑、抑郁情况,尤其对临床症状表现较重的 UC 患者应及时进行心理评估,尽早进行心理干预,从而改善患者生活质量。

[关键词] 溃疡性结肠炎;焦虑;抑郁;主要症状;Baron 肠镜评分;心理干预

[中图分类号] R574.62;R749.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0143-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.009

Anxiety and Depression in Patients with Ulcerative Colitis and Its Correlation to Cardinal Symptoms and Endoscopic Mucosal Manifestations

CHEN Deliang^{1,3}, WANG Junshan², DAI Yancheng^{1,3}, ZHANG Yali³, CHEN Youlan³, TANG Zhipeng^{1,3}

(1.Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China; 2.Department of Gastroenterology, The Tenth People's Hospital of Tongji University, Shanghai 200072, China; 3.Institute of Digestive Diseases, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

Abstract Objective: To observe anxiety and depression in patients with ulcerative colitis(UC) and its correlation to the cardinal symptoms and endoscopic mucosal manifestations, and provide the basis for clinical treatment of UC by psychological intervention. **Methods:** A total of 75 patients with UC in accordance with the inclusive criteria were selected as UC group, and the healthy people were selected as the control group.

The self-rating anxiety scale (SAS), self-rating depression scale(SDS), cardinal symptoms, Baron endoscopic score and inflammatory bowel disease quality of life questionnaire (IBDQ) were observed in UC group, and the SAS and SDS were observed in the

[收稿日期] 2018-03-19

[作者简介] 陈得良(1977-),男,河北河间人,副主任医师,研究方向:消化系统疾病的诊治。

[通信作者] 唐志鹏,主任医师, E-mail: zhipengtang@sohu.com。

control group. **Results:** The SAS and SDS in UC group were higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the incidence of anxiety and depression were 20%, 43% respectively. The SAS and SDS were correlated to the cardinal symptoms and IBDQ in UC group ($P < 0.05$). However, the SAS and SDS were not correlated to Baron endoscopic score ($P > 0.05$). **Conclusions:** The incidence rate of anxiety and depression in patients with UC is significantly higher than healthy people, and seriously affect the quality of life. The anxiety and depression are closely associated with the main symptoms of UC, but have no significant correlation with endoscopic mucosal manifestations. In the treatment of UC, the patients who have severe clinical symptoms should receive a timely psychological assessment, and have a psychological intervention as soon as possible, so as to improve the quality of life.

Keywords ulcerative colitis; anxiety; depression; cardinal symptoms; Baron endoscopic score; psychological intervention

溃疡性结肠炎(UC)是一种多因素导致的慢性非特异性炎症性疾病,主要涉及直肠和结肠,临床主要表现为腹痛、腹泻、黏液脓血便等^[1]。根据该病临床表现,可归属于中医学痢疾、肠癖、泄泻、便血、滞下、大瘕泄等范畴。近年来,UC的发病率有逐渐升高的趋势,有研究报告显示我国UC患病率约为11.6/10000^[2-4]。随着生物-心理-社会医学模式的发展,精神心理因素在疾病发生发展中的作用越来越受到关注。UC病程漫长,症状反复发作,迁延难愈,易使患者形成不良的心理问题。近年来研究发现,UC患者常伴有焦虑、抑郁等多种心理健康问题^[5]。UC主要症状和肠镜表现是临床诊疗过程中非常关键的两个方面。因此本研究主要观察UC患者焦虑、抑郁情况,评估焦虑、抑郁与患者主要症状、肠镜评分、生活质量的相关性,为从心理干预治疗UC提供依据,进而为临床治疗UC提供一定的指导作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2017年1月~2017年9月在上海中医药大学附属龙华医院门诊及住院的UC患者作为溃疡性结肠炎组(UC组)。所有患者均符合2012年中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组制定的《我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见》中UC的诊断标准^[6],年龄18~70岁。排除标准:有严重并发症者,如巨结肠、肠麻痹、肠穿孔、肠梗阻等;有结肠恶性肿瘤患者;合并其他自身免疫性疾病;有严重的心、脑、血管、肝、肾、血液系统等合并症;在研究人员解释与帮助下不能理解问卷者。选取龙华医院职

工、进修医生、学生、体检人员等健康人为正常组。本研究所有内容均符合我院伦理委员会的要求。UC组75例,男40例,女35例;年龄18~69岁,平均 (35.68 ± 13.27) 岁。正常组75例,男39例,女36例;年龄19~67岁,平均 (36.55 ± 13.07) 岁。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 制定研究病例观察表 内容包括:①基本情况:包括姓名、性别、年龄、职业、婚姻状况、发病年龄、诊治经过、主要症状、既往史、过敏史、家族史等。主要症状参照《症状体征分级量化标准表》^[7],包括腹泻、脓血便、腹痛、腹胀、身热、肛门灼热、里急后重、纳呆、乏力等9个项目,根据症状表现轻重程度和权重进行计分。②焦虑、抑郁状态的评定量表:采用焦虑自评症状表(SAS)和抑郁自评症状表(SDS)评价患者焦虑、抑郁状态和程度。SAS包括20项主观反映焦虑的症状。对正向评分项目,依次评分为:1、2、3、4分;对负向评分项目,依次评分为:4、3、2、1分。20项所得分数的和为总分。总分乘以1.25后得出的整数部分即为标准分。根据国内常模,SAS标准分50分,50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,大于69分为重度焦虑^[8]。SDS包括20项主观反映抑郁的症状。20项评分、总分及标准分计算与SAS相同。根据国内常模,SDS标准分53分,53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,大于72分为重度抑郁^[9]。③内镜下肠黏膜病变,参照Baron评分标准^[10],将结肠镜下黏膜病变评分分为0~3分。④生

存质量量表:本研究中生存质量量表采用炎症性肠病生存质量问卷(IBDQ)。IBDQ 由加拿大 Guyatt Gordon^[11]等制定,包括肠道症状、情感能力、全身症状、社交能力 4 个维度,共 32 个问题。IBDQ 总分范围在 32~224 分之间,评分越高,表示患者生活质量越好。

1.2.2 资料收集 选取符合纳入标准的患者作为研究对象,研究者首先对患者说明本研究的目的与意义,并承诺对患者所提供的相关资料进行保密。经患者同意并签署知情同意后,给患者发放并填写本研究的病例观察表。病例观察表填写完成后立即收回。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,先对数据进行正态性检验和方差齐性检验。对符合正态分布且方差齐的数据,组间比较采用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 法检验。对不服从正态分布或方差不齐的数据,采用非参数检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组焦虑、抑郁状态比较

UC 组 75 例中焦虑患者 15 例,发生率为 20%,抑郁患者 32 例,发生率为 43%;正常组 75 例中焦虑 2 例,发生率为 3%,抑郁 3 例,发生率为 4%。两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组焦虑、抑郁评分比较,见表 1。

表 1 两组 SAS、SDS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SAS 评分	SDS 评分
UC 组	75	41.63 ± 8.81 [△]	48.70 ± 12.31 [△]
正常组	75	36.48 ± 5.65	42.25 ± 6.95

注:与正常组比较,[△] $P<0.05$

2.2 UC 组焦虑、抑郁评分与主要症状评分的相关性

UC 组焦虑、抑郁评分与主要症状评分的相关性,Pearson 相关系数 $r>0$, $P<0.05$,SAS、SDS 评分与 UC 主要症状评分呈正相关。见表 2。

表 2 UC 组焦虑、抑郁评分与主要症状相关性

项目	主要症状	
	Pearson 相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>
SAS	0.249	0.031
SDS	0.358	0.002

2.3 UC 组焦虑、抑郁评分与 Baron 肠镜评分的相关性

UC 组焦虑、抑郁评分与 Baron 肠镜评分的相关性,Pearson 相关系数 $r>0$, $P>0.05$,SAS、SDS 评分与 Baron 肠镜评分无相关性。见表 3。

表 3 UC 组焦虑、抑郁评分与 Baron 肠镜评分相关性

项目	Baron 肠镜评分	
	Pearson 相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>
SAS	0.191	0.171
SDS	0.218	0.096

2.4 UC 组焦虑、抑郁评分与 IBDQ 评分的相关性

UC 组焦虑、抑郁评分与 IBDQ 评分的相关性,Pearson 相关系数 $r<0$, $P<0.05$,SAS、SDS 评分与 IBDQ 评分呈负相关,焦虑、抑郁评分越高,IBDQ 评分越低。见表 4。

表 4 UC 组焦虑、抑郁评分与 IBDQ 评分相关性

项目	IBDQ	
	Pearson 相关系数 <i>r</i>	<i>P</i>
SAS	-0.665	0.000
SDS	-0.703	0.000

3 讨论

中医学认为,UC 的发生多与外感六淫、饮食不洁、情志内伤、劳倦过度、素体脾虚等有关。情志所伤为其重要影响因素之一。情志致病,为历代医家所重视,早在《黄帝内经》就提出“百病生于气”的观点。情志失调,精神不安,忧思懣怒,气结伤脾,脾失健运,痰湿内生,肝气失于疏泄,肝气郁滞,横逆犯脾,脾虚受制,运化反常,湿热内生,湿热与瘀血互结,终致本病。

近年来研究发现,UC 患者会伴有不同程度的心理健康问题,以焦虑、抑郁较为常见^[5]。本研究采用 SAS 和 SDS 评估 UC 患者焦虑、抑郁情况。结果显示,UC 组焦虑、抑郁评分明显高于对照组($P<0.05$),焦虑和抑郁的发生率分别为 20%和 43%。UC 会导致患者出现不同程度的焦虑和抑郁,产生明显的心理问题。另有研究表明,UC 的复发与心理障碍的严重程度密切相关,焦虑、抑郁状态是 UC 疾病复发的高危因素^[12]。因此,在 UC 的临床诊治过程中,患者的焦虑、抑郁是不容忽视的问题。

UC发病原因及机制目前尚未完全阐明,治疗效果欠佳,病情常反复发作、迁延难愈,严重影响患者的生活质量,世界卫生组织将其确定为现代难治性疾病^[13]。本研究通过观察UC患者焦虑、抑郁状态与生活质量的关联性,发现UC患者焦虑、抑郁状态与IBDQ呈负相关($P<0.05$)。UC患者焦虑、抑郁程度越严重,IBDQ越差。焦虑、抑郁与UC患者IBDQ密切相关,关注UC患者的焦虑、抑郁状态,对UC的治疗和预后具有重要意义。

随着对UC认识的逐渐深入,UC治疗由传统的治疗目标即控制发作、维持缓解、减少并发症发展到黏膜愈合、完全缓解、深度缓解^[2,14]。我国炎症性肠病诊断和治疗共识意见指出^[6],完全缓解是指完全无症状伴肠镜下见黏膜愈合。临床症状和肠镜表现是UC诊疗中非常关键的两个方面。为明确UC患者焦虑、抑郁与临床症状、肠镜下黏膜表现的关系,本研究进一步观察了UC患者焦虑、抑郁与主要症状、Baron肠镜评分的相关性。结果显示,UC患者焦虑、抑郁状态与主要症状具有相关性($P<0.05$),而与Baron肠镜评分无相关性($P>0.05$)。表明UC患者焦虑、抑郁与肠镜下黏膜病变程度关系不明显,而与主要症状关系密切。UC患者临床症状越重,焦虑、抑郁程度也越严重。

综上所述,UC患者焦虑、抑郁发生率明显高于正常人群,严重影响IBDQ。在临床治疗过程中针对UC患者焦虑、抑郁进行心理干预具有重要意义^[15-16]。UC患者焦虑、抑郁状态与主要临床症状密切相关,而与肠镜下黏膜表现无明显相关性。对临床症状严重的UC患者尤其要关注其精神心理状况,及时进行心理评估,尽早进行干预,从而提高生活质量,提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] 陈治水,危北海,张万岱,等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,13(2):133-134.
- [2] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 现代消化及介入诊疗,2008,13(2):139-145.
- [3] ZHAO J,NG S C,LEI Y,et al. First prospective population-based inflammatory bowel disease incidence study in mainland of China:the emergence of "western" disease[J]. Inflamm Bowel Dis,2013,19(9):1839-1845.
- [4] LINENA Y,QIAN C,JIANFENG C. Review of inflammatory bowel disease in China[J]. The Scientific World Journal,2013:1-6.
- [5] SCHOULTZ M. The role of psychological factors in inflammatory bowel disease[J]. Br J Community Nurs,2012,17(8):370-374.
- [6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见[J]. 中华消化杂志,2018,38(5):292-311.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:132-134.
- [8] 吴文源. 焦虑自评量表[J]. 上海精神医学,1990,2(增刊):44-47.
- [9] 王春芳. 抑郁自评量表对1340例正常人评定分析[J]. 中国精神疾病杂志,1996,12(5):267.
- [10] 欧阳钦,苗新普. 炎症性肠病评估指标的临床应用[J]. 中华消化杂志,2009,29(3):209-212.
- [11] GUYATT G,MITCHELL A,IRVINE E J,et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology,1989,96(3):804-810.
- [12] HAUSER W,SCHMIDT C,STALLMACH A. Depression and mucosal proinflammatory cytokines are associated in patients with ulcerative colitis and pouchitis-A pilot study[J]. J Crohns Colitis,2011,5(4):350-353.
- [13] 江学良,崔慧斐. 溃疡性结肠炎治疗的新思路[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(4):319-322.
- [14] D'HAENS G L,SANDBORN W J,FEAGAN B G,et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology,2017,132(2):763-786.
- [15] ALARHAYEM A,ACHEBE E,LOGUE A J. Psychosocial support of the inflammatory bowel disease patient[J]. Surgical Clinics of North America,2015,95(6):1281.
- [16] 张发钦,林燕. 舒肝解郁胶囊联合美沙拉秦治疗伴焦虑抑郁状态溃疡性结肠炎效果观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(4):372-374.

补阳还五汤加减防治股骨粗隆间骨折术后 早期下肢 DVT 形成

李 震¹, 陈贞月¹, 李景银²

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

[摘要] 目的: 观察补阳还五汤加减方对股骨粗隆间骨折术后早期下肢深静脉血栓(DVT)形成的防治效果及作用机制。方法: 104 例患者随机分为对照组和治疗组各 52 例。两组均采用低分子量肝素钙注射液预防 DVT, 术前 1 h 预防性用药 1 次, 术后每天腹壁下注射 4100 U, 连续用药 14 d。治疗组在此基础上于术后第 1 天开始加服补阳还五汤加减方, 水煎服, 日 1 剂, 早晚分服, 连续 14 d。两组分别观察 DVT 发生率, 观察记录患肢肿胀程度、股静脉血流速度和术后引流量, 检测血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)及各项凝血指标水平。结果: 治疗组 DVT 总发生率 5.77%, 低于对照组的 19.23% ($P < 0.01$); 术后第 7、14 天, 治疗组髌上和髌下肿胀程度均轻于对照组 ($P < 0.01$); 术后第 14 天治疗组血清 CRP、TNF- α 、IL-1 和 IL-6 水平均低于对照组 ($P < 0.01$); 两组术后第 14 天血清 D-二聚体(D-dimer)均下降, 治疗组低于对照组 ($P < 0.01$)。结论: 股骨粗隆间骨折术后使用补阳还五汤加减方可明显改善患者症状和体征, 降低血清 CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6 和 D-dimer 水平, 减轻炎症反应, 预防 DVT 发生。

[关键词] 补阳还五汤; 股骨粗隆间骨折; 下肢深静脉血栓; 炎症因子; 防治效果; 作用机制

[中图分类号] R683.42; R289.59 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-659X(2019)02-0147-04
DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.010

Prevention and Treatment of Early DVT Formation of Lower Extremity after Intertrochanteric Fracture with Modified Buyang Huanwu Decoction

LI Zhen¹, CHEN Zhenyue¹, LI Jingyin²

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

Abstract Objective: To observe the preventive and therapeutic effects of modified Buyang Huanwu Decoction on the formation of deep venous thrombosis(DVT) of the lower extremity after intertrochanteric fracture of the femur in order to explore the mechanism of the decoction. **Methods:** A total of 104 patients were randomly divided into the normal control group and the treatment group, with 52 patients in each group. The two groups were treated with conventional low molecular weight heparin calcium injection to prevent DVT, 1 hour before the operation and 4100 U abdominal wall injection per day after surgery for 14 days. The treatment group received modified Buyang Huanwu Decoction from the first day after surgery, twice a day, morning and night, lasted for 14 days. The incidence of DVT was calculated in the two groups. The

swelling degree of the affected limbs, femoral venous blood flow velocity and postoperative drainage volume were observed and measured. The levels of serum C-reactive protein(CRP), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and coagulation indexes of the serum were mea-

[收稿日期] 2018-04-26

[基金项目] 山东省高等学校科技计划项目(编号: J14LK07); 山东省高校中医药协同创新项目(编号: XTCX2014A01-02)

[作者简介] 李震(1993-), 男, 山东临沂人, 2017 年硕士研究生, 研究方向: 运动损伤骨科学。

[通信作者] 李景银, 教授, 硕士研究生导师, E-mail: ljingyin@126.com。

sured. **Results:** The incidence rate of DVT of the treatment group was 5.77%, lower than that in the control group 19.23% ($P < 0.01$). The suprapatellar and infrapatellar swelling degree of the treatment group on the 7th, 14th days after operation were lighter than that in the control group ($P < 0.01$). Serum CRP, IL-1, TNF- α and IL-6 of the treatment group were lower than those in the control group on the 14th day after surgery ($P < 0.01$). D-dimer decreased more in the treatment group than that in the control group on the 14th day after surgery ($P < 0.01$). **Conclusions:** Modified Buyang Huanwu Decoction can significantly improve the symptoms and signs of patients, decrease the levels of CRP, TNF- α , IL-1, IL-6 and D-dimer, reduce the inflammatory reaction and prevent the occurrence of DVT after the operation of femoral intertrochanteric fracture.

Keywords Buyang Huanwu decoction; intertrochanteric fracture of femur; deep venous thrombosis of the lower extremities; inflammatory factor; preventive and therapeutic effects; mechanism

下肢深静脉血栓形成(DVT)是深层静脉管腔的炎症同时伴血栓形成,导致静脉回流障碍的一种常见的周围血管疾病,形成的血栓一旦脱落,可随血液循环并阻塞肺动脉,引起肺栓塞,严重者可能导致猝死,Colwell报道骨科下肢大手术(包括髌膝关节置换术、髌部周围骨折)术后DVT发生率达40%~60%^[1]。任何引起静脉管壁损伤、静脉血流停滞及血液高凝状态的原因都是DVT的危险因素,多系手术后、产后或长期卧床等原因造成,其中股骨粗隆间骨折术后患者多伴有制动、术中应用止血带、高血压等危险因素,是出现DVT的高危人群。近年来,中医药对该病的治疗已取得了很大的进展,徐国华等^[2-7]分别研究不同中药方剂预防DVT形成的临床疗效,并肯定其作用。笔者在石树培等^[3-5]学者研究基础上,评估补阳还五汤预防DVT的临床疗效,并探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本组104例股骨粗隆间骨折患者,2015年6月~2017年12月期间于山东中医药大学附属医院行手术治疗,随机分为两组,对照组、治疗组各52例。104例患者,男女比例(46:58),年龄(72.6 ± 8.32)岁,均为急性损伤,受伤至手术时间(3.8 ± 1.6)d;患侧左右比例(55:49);Evans-Jensen分型:I型37例,II型43例,III型14例。所有病例术前、术后临床资料收集由同一组医师进行,手术方式均采用PFN。随访时间均超过6个月。术前经下肢静脉彩超确诊静脉通畅,无血栓形成。两组患者的性别、年龄、损伤部位、分型等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 诊断标准

股骨粗隆间骨折的诊断和分型根据X线片,参照《实用骨科学》进行;DVT诊断标准参照《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》:①诱发因素明确,患肢突发肿胀,疼痛;②局部压痛明显,患肢足踝部或腹股沟韧带以下肿胀明显,浅静脉扩张,在股三间区可

扪及股静脉充满血栓所形成的条索状物;③Homans征、Neuhof征呈阳性;④血浆D-二聚体(D-dimer)测定,彩色多普勒超声检查可作为诊断依据。排除标准:开放性或陈旧性骨折,合并神经或血管损伤,骨质疏松症,损伤重要器官,资料无法顺利统计,已知患有影响观察指标的病例排除在外。

1.3 治疗方法

术后两组按照骨科标准对患者进行DVT预防措施:加强DVT知识的宣传教育,提高患者预防意识;术后患肢抬高于心脏水平,约离床20~30cm,下肢远端高于近端,尽量避免膝下垫枕,过度屈曲,影响静脉回流。鼓励患者早期下床活动,术后24h开始做下肢抬高训练。不能下床者,应鼓励督促患者在床上主动屈伸下肢,做踝关节的跖屈、背伸及内外翻转运动,足踝做环转运动。不能活动者,由护士或家属被动向心性按摩下肢。开始下床活动时,加强预防措施,需穿弹力袜或弹力绷带。低分子量肝素钙注射液(河北常山生化药业,批号20150566),术前1h预防性用药1次,术后常规每天腹壁下注射4100U,连续用药14d。治疗组在上述常规预防措施基础上,于术后第1天开始加服补阳还五汤加减方:黄芪90g,赤芍12g,川芎6g,当归尾12g,地龙12g,桃仁12g,红花12g,丹参30g,川牛膝15g,三七粉2g(早晚冲服),水蛭粉2g(冲服),茯苓12g,泽泻12g,水煎服,日1剂,早晚分服,连续14d。

1.4 观察指标

1.4.1 DVT形成情况 密切观察术后患者有无发生DVT的先兆体征和症状,并于术后7d、14d记录统计DVT发生率。

1.4.2 肿胀程度 测量两组患者术前1d,术后1d、7d、14d肢体周径,用软尺分别测量患肢腋下10cm、髌上10cm肢体周径,并记录数据。

1.4.3 术后股静脉血流速度 于术前1d、术后7d行静脉彩色多普勒超声检查,了解下肢静脉瓣膜功能、

通畅情况及股静脉血流速度。记录术后伤口引流量。

1.4.4 凝血功能和血清D-dimer检测 分别于术前1 d、术后14 d检测血浆D-dimer、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)。

1.4.5 血清炎症因子检测 免疫比浊散射法和酶联免疫吸附法分别检测术前1 d、术后14 d患者血清C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒由南京建成试剂公司提供,所有受检者取早晨空腹静脉血5 mL,3000 r/min离心5 min后,分装血清,-20℃保存,以备检测。

1.5 统计学分析

采用SPSS 19.0软件进行统计学分析。计量资料

以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,非参数分类变量的比较,采用独立样本 t 检验,等级资料采用Ridit分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组术后7 d、14 d DVT发生率比较

治疗组术后7 d 1例、14 d 2例,DVT总发生率为5.77%;对照组7 d 4例、14 d 6例,DVT总发生率为19.23%。组间比较, $P<0.01$ 。

2.2 两组术前1 d及术后1 d、7 d、14 d下肢肿胀程度比较

术前1 d、术后1 d两组肿胀程度比较无统计学意义($P>0.05$);术后7 d、14 d,两组肿胀程度治疗组显著轻于对照组($P<0.01$)。见表1。

表1 两组下肢肿胀程度比较($\bar{x} \pm s$, cm)

组别	例数	膝下				膝上			
		术前1 d	术后1 d	术后7 d	术后14 d	术前1 d	术后1 d	术后7 d	术后14 d
对照组	52	32.14 $\pm$ 3.28	35.27 $\pm$ 2.37	36.54 $\pm$ 3.17	34.61 $\pm$ 1.89	44.35 $\pm$ 3.89	47.09 $\pm$ 2.40	46.76 $\pm$ 3.11	44.75 $\pm$ 2.76
治疗组	52	32.45 $\pm$ 2.61	36.15 $\pm$ 1.24	35.05 $\pm$ 3.31*	32.37 $\pm$ 1.67*	44.87 $\pm$ 2.97	46.91 $\pm$ 2.21	44.33 $\pm$ 2.67*	42.32 $\pm$ 1.28*

注:与对照组比较,* $P<0.01$

2.3 两组术前1 d及术后7 d、14 d股静脉血流速度和术后引流量比较

术前股静脉血流速度比较两组无统计学意义($P>0.05$);治疗组术后7 d、14 d,股静脉血流速度明

显优于对照组($P<0.01$);与同组术前比较,术后患者股静脉血流速度显著性减缓($P<0.01$)。治疗组术后伤口引流量明显低于对照组($P<0.01$)。见表2。

表2 两组股静脉血流速度和术后引流量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前1 d(cm/s)	术后7 d(cm/s)	术后14 d(cm/s)	术后引流量(mL)
对照组	52	24.54 $\pm$ 2.16	21.32 $\pm$ 1.34 $\Delta\Delta$	18.36 $\pm$ 2.18 $\Delta\Delta$	150.34 $\pm$ 8.34
治疗组	52	25.36 $\pm$ 1.96	24.15 $\pm$ 1.93 $\Delta\Delta\#$	22.34 $\pm$ 2.10 $\Delta\Delta\#$	83.45 $\pm$ 6.49 $\#$

注:与同组术前比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与对照组比较, $\# P<0.05$, $\# \# P<0.01$

2.4 两组术前1 d、术后14 d血清凝血指标D-dimer、PT、APTT、FIB比较

两组术前1 d各项凝血指标比较无统计学意义($P>0.05$);术后14 d两组D-dimer较术前显著降低

($P<0.05$),且治疗组明显低于对照组($P<0.01$);两组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶(APTT)、纤维蛋白原(FIB)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

表3 两组血清D-dimer、PT、APTT、FIB含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		dimer(mg/L)	PT(s)	APTT(s)	FIB(g/L)
对照组	52	术前1 d	1.21 $\pm$ 0.57	12.13 $\pm$ 0.43	28.35 $\pm$ 3.13	4.56 $\pm$ 0.63
		术后14 d	0.83 $\pm$ 0.43 Δ	11.91 $\pm$ 0.76	30.29 $\pm$ 5.68	4.70 $\pm$ 0.89
治疗组	52	术前1 d	1.19 $\pm$ 0.63	11.83 $\pm$ 0.37	29.11 $\pm$ 4.12	4.27 $\pm$ 0.79
		术后14 d	0.65 $\pm$ 0.38 $\Delta\#$	12.57 $\pm$ 0.91	30.92 $\pm$ 5.41	4.52 $\pm$ 0.65

注:与本组术前1 d比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与对照组术后14 d比较, $\# P<0.05$, $\# \# P<0.01$

2.5 两组术前1 d、术后14 d血清CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6水平比较

同组术后14 d与术前相比,血清CRP、TNF- α 、IL-1和IL-6水平均降低,两组均无统计学意义;术后

14 d治疗组与对照组比较,各项检测指标均降低($P<0.01$),说明中药干预在减轻炎症反应方面有显著效果。见表4。

表4 两组血清CRP、TNF- α 、IL-1、IL-6含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		CRP(mg/L)	TNF- α (μ g/L)	IL-1(μ g/L)	IL-6(μ g/L)
对照组	52	术前1 d	8.87 $\pm$ 4.88	1.87 $\pm$ 0.88	0.54 $\pm$ 0.61	147.1 $\pm$ 18.7
		术后14 d	4.32 $\pm$ 2.56 [▲]	1.69 $\pm$ 0.15 [▲]	0.38 $\pm$ 0.73 [▲]	133.6 $\pm$ 24.5 [▲]
治疗组	52	术前1 d	7.84 $\pm$ 3.45	1.82 $\pm$ 0.41	0.62 $\pm$ 0.33	139.4 $\pm$ 19.4
		术后14 d	2.14 $\pm$ 2.34 ^{▲###}	1.54 $\pm$ 0.76 ^{▲###}	0.29 $\pm$ 0.19 ^{▲###}	121.2 $\pm$ 15.3 ^{▲###}

注:与本组术后1 d比较,▲ $P < 0.01$;与对照组术后14 d比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$

3 讨论

DVT属中医学脉痹、股肿范畴。《景岳全书》载:“瘀血流注……气凝血聚为患也”,而且提出了“血有蓄而结者,宜破之逐之”的治则。瘀热互结,阻于脉道,气血凝滞,瘀化为水为该病的病机,化瘀通络为基本治则。常规手术取栓或溶栓药物应用于临床存在费用高、应用范围局限、风险高等局限,中医药预防DVT具有不良反应相对小、应用范围广、可多方向达到药用靶点的优势。如徐国华等^[2]应用益气活血通脉汤、张宁等^[8]应用行气活血利水方预防DVT形成,均取得良好疗效。

补阳还五汤系王清任《医林改错》经典方,由补气活血类药物黄芪、川芎、桃仁、红花等组成,属逐瘀活血类方剂,从气血功能入手,活血理气以使气通血活,此方虽常作为治疗中风名方,但近年来基于该方的立法、遣方、用药及辨证论治原则,形成补气活血通脉、化瘀利水治疗DVT的学术思想,且疗效显著。股骨粗隆间骨折术后,耗气伤血,肢体制动,血脉凝涩,脉道闭阻,血凝而不流,血不利而为水,发为脉痹,理应从瘀论治,以通为准,活血通脉利水。补阳还五汤加减方,以黄芪为君药,大补其气,气足血自通;川芎入血分,活血行气,引诸药下行直达病所;桃仁、红花加强活血通脉之功,使血通气畅,三七粉、水蛭粉祛瘀效强,佐以茯苓、泽泻利水之品。诸药合用,活血通脉,化瘀利水,符合DVT中医辨证治则要求。

本研究结果显示,术后14 d内(DVT发生的急性期),治疗组DVT总发生率显著低于对照组,同时针对DVT形成时阳性指标,包括术后不同时间段与对照组在患肢肿胀程度、股静脉血流速度、术后引流量及D-dimer方面的比较,治疗组肿胀轻、血流快、引流量少、D-dimer低,提示中药方干预可降低患者术后DVT的概率,明显改善患者症状和体征。

血浆D-dimer反映纤维蛋白的溶解功能,通常作为评价血液高凝状态的一个指标,中药方干预后可改善血液纤溶状态,从而降低DVT形成的危险性。CRP是炎症介质刺激所产生的炎症因子,能较快反映炎症的变化,在急性炎症反应阶段其含量可迅速升高。TNF- α 、IL-1、IL-6都属于参与炎症的活性细胞

因子,TNF- α 可直接损伤内皮细胞,加强凝血酶活性,抑制纤溶;IL-1可通过抑制血栓调节素的产生,诱导黏附因子产生;IL-6能提高血小板对凝血酶的应答。这一系列炎症细胞因子可通过上述不同作用途径激活凝血系统,促进血栓形成^[9]。近年研究发现,上述促炎症细胞因子参与DVT发生、发展及机化消退的整个病理过程,与DVT的关系密切^[9-10]。本研究结果表明,补阳还五汤加减方可通过抑制促炎症因子的产生,阻止炎症反应,促进血栓溶解,恢复血流通畅,从而达到预防DVT的目的。其具体作用机制有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] J R C C. Rationale for thromboprophylaxis in lower joint arthroplasty[J]. American Journal of Orthopedics, 2007, 36(9 Suppl):11.
- [2] 徐国华,陈品英,田伟明,等. 益气活血通脉汤对骨科大手术后下肢深静脉血栓的防治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4):188-191.
- [3] 张宏军,张延召,范克杰,等. 身痛逐瘀汤加减围手术期预防老年粗隆间骨折术后下肢深静脉血栓形成临床观察[J]. 中医临床杂志, 2016, 28(3):399-401.
- [4] 石树培,林翔,姚东文,等. 补阳还五汤加味治疗股骨粗隆间骨折术后下肢深静脉血栓形成40例[J]. 康复学报, 2013, 23(5):52-54.
- [5] 邓雄伟,徐南云,胡和军,等. 补阳还五汤预防高龄股骨粗隆间骨折术后下肢深静脉血栓形成36例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2015, 13(17):45-47.
- [6] 包杭生,李逸群,沈楚龙. 补阳还五汤联合低分子肝素预防股骨转子间骨折术后深静脉血栓形成的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1):1-6.
- [7] 邓海峰,田立杰,郑继会,等. 当归补血汤联合系统康复治疗老年股骨粗隆间骨折PFNA术后疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志, 2015, 30(6):89-90.
- [8] 张宁,董桂贤,索娜,等. 行气活血利水方预防老年股骨粗隆间骨折术后DVT形成50例临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2013, 21(1):40-42.
- [9] 刘明. 炎症因子与深静脉血栓形成[C]//现代技术在中医治疗周围血管疾病中的应用学术研讨会. 2016.
- [10] 张玥. 炎症细胞因子对深静脉血栓形成的影响及中药干预机制的研究[D]. 济南:山东中医药大学, 2007.

腰椎退变影响拔伸按压手法生物力学作用的有限元研究

尚永¹, 张人文², 莫灼锚², 舒新农², 陈金凤², 周志刚³, 黄世清⁴, 唐树杰²

(1. 青州市中医院, 山东 青州 262500; 2. 暨南大学中医学院, 广东 广州 510632;
3. 暨南大学附属第一医院, 广东 广州 510632; 4. 暨南大学机械工程学院, 广东 广州 510632)

[摘要] 目的: 研究腰椎退变对拔伸按压手法治疗腰椎间盘突出症的生物力学影响。方法: 应用L₃₋₅运动节段轻度退变与中度退变模型进行研究。假定腰椎间盘突出发生于L₄椎间盘左侧, 为模拟拔伸按压手法, L₃椎体上终板固定, L₅椎体下终板施以500 N拉力; 在L₄₋₅运动节段左侧椎板分别施以50 N与80 N按压力, 比较两模型在不同按压力作用下L₄椎间盘左后方位移与L₄₋₅运动节段左侧小关节接触力。结果: 手法按压力分别为50 N与80 N时, 与轻度退变模型相比, 中度退变模型L₄椎间盘左后方位移分别下降18.1%与34.5%, 小关节接触力分别下降17.6%与43.4%; 当按压力由50 N增至80 N, 轻度退变与中度退变模型L₄椎间盘左后方位移分别增加146.3%与96.8%, 小关节接触力分别增加195.9%与103.3%。结论: 腰椎退变影响拔伸按压手法生物力学效应, 但并不增加腰椎小关节接触力。

[关键词] 拔伸按压手法; 腰椎间盘突出症; 腰椎退变; 生物力学效应; 有限元分析

[中图分类号] R244.15; R318.01; R681.5⁺³ **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1007-659X(2019)02-0151-04
DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.011

Finite Element Study on Lumbar Degeneration Influencing Biomechanical Action of Pulling and Pressing Manipulation

SHANG Yong¹, ZHANG Renwen², MO Zhuomao², SHU Xinnong², CHEN Jinfeng², ZHOU Zhigang³, HUANG Shiqing⁴, TANG Shujie²

(1. Qingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Qingzhou 262500, China; 2. School of Chinese Medicine of Jinan University, Guangzhou 510632, China; 3. The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, China; 4. School of Mechanics and Construction of Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Objective: To investigate the lumbar degeneration influencing the biomechanical action of pulling and pressing manipulation in treating the protrusion of lumbar intervertebral disc. **Methods:** The mild L₃₋₅ motor segment degeneration and moderate degeneration model were studied. It was assumed that the protrusion of lumbar intervertebral disc occurred on the left side of the L₄ intervertebral disc. To simulate lumbar pulling-pressing manipulation, the superior endplate surface of L₃ was fixed in all directions, a 500 N tensile force was imposed on L₅ inferior endplate, and a 50 N and 80 N pressing force was imposed on the left vertebral laminae of L₄₋₅ segment, respectively. The left and posterior displacement of L₄

[收稿日期] 2018-03-19

[基金项目] 广东省自然科学基金课题(编号:2014A030313392);
广东省中医药局建设中医药强省科研课题(编号:20161066)

[作者简介] 尚永(1976-),男,山东青州人,主治医师,研究方向:
腰椎退变性疾病基础与临床研究。

[通信作者] 唐树杰,副教授,硕士研究生导师, E-mail: tsj697@163.com。

intervertebral disc and the contact force of facet joint in L_{4-5} segment were investigated. **Results:** When pressing was 50 N and 80 N respectively, compared with the mild degeneration model, the left posterior displacement of the L_4 disc in the moderate degeneration decreased by 18.1% and 34.5% respectively, and the contact force of the facet joint decreased by 17.6% and 43.4% respectively. When pressing pressure increased from 50 N to 80 N, the left posterior displacement of the L_4 intervertebral disc of the mild and moderate degeneration increased by 146.3% and 96.8% respectively, and the contact strength of the small joints increased by 195.9% and 103.3% respectively. **Conclusion:** Lumbar degeneration affects the biomechanical action of the pulling and pressing manipulation, but does not increase the contact force of the lumbar facet joint.

Keywords pulling and pressing manipulation; protrusion of lumbar intervertebral disc; lumbar degeneration; biomechanical action; finite element study

腰椎间盘突出症(PLID)是常见的脊柱退变性疾病,它严重影响患者生活质量、增加社会医疗保障体系负担^[1-2]。腰椎间盘突出症大多可经保守治疗而愈。推拿是腰椎间盘突出症的重要保守治疗方法,其疗效已为许多临床研究证实^[3-5]。拔伸按压手法是腰椎间盘突出症常用治疗手法,已有学者对其力学作用特点进行研究,发现该手法能降低髓核内压,增加椎间高度与椎间孔容积,使突出椎间盘与神经根之间产生位移,证实其治疗腰椎间盘突出症的力学机制^[6-8]。腰椎间盘突出症源于腰椎退变,在前期有限元研究中,我们发现腰椎退变可影响坐位腰椎定点旋转手法的力学作用效果^[9]。与坐位腰椎定点旋转手法不同,使用拔伸按压手法治疗时患者保持俯卧位,因此我们推测腰椎退变对拔伸按压手法的力学影响可能不同。但是,目前尚无研究对此问题进行深入探讨。为此,我们应用 L_{3-5} 运动节段轻度退变模型与中度退变模型模拟拔伸按压手法,分析腰椎退变对该手法干预的影响。

1 材料与方法

1.1 模型建立

本研究中,我们应用前期研究所建 L_{3-5} 运动节段轻度与中度退变模型模拟拔伸按压手法。退变模型经正常模型调整几何形状与材料属性而成,正常模型的有效性已于前期研究验证^[10-11]。腰椎间盘突出症通常发生于退变椎间盘,但严重退变椎间盘很少发生突出并需手法治疗,因此目前研究只应用轻度退变模型与中度退变模型进行手法模拟与分析。

正常模型由椎体、椎间盘、终板、小关节、韧带与关节囊组成,见图1。

椎体和椎间盘网格划分使用8节点 solid186 单

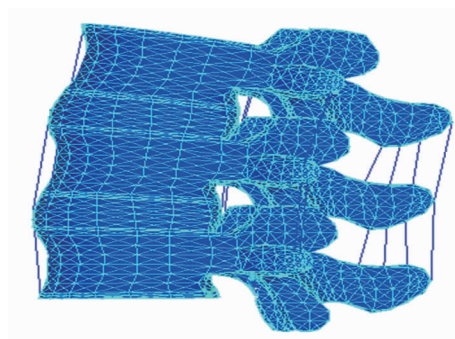


图1 正常 L_{3-5} 运动节段有限元模型

元,共计 155 304 个单元。腰椎韧带使用 2 节点 link180 单元模拟,只承受拉力不承受压力。小关节间隙设为 0.5 mm,小关节接触设为无摩擦面面接触。髓核位于椎间盘中心偏后位置,占椎间盘总体积 43%。髓核和纤维环基质模拟为各向同性、不可压缩的超弹性材料,纤维环基质以交叉胶原纤维增强。椎间盘基质的力学性能采用 Mooney-Rivlin 两项式描述。本研究椎间盘退变假定发生于 L_4 节段,将正常模型 L_4 椎间高度分别减少 20%与 40%,终板曲度进行相应调整,得到轻度与中度退变模型。模型各部分材料属性参考我们前期研究^[10-12]。见表1、表2。

1.2 边界与载荷条件

本研究中,腰椎间盘突出假定发生于 L_4 椎间盘左后方,因而拔伸按压手法模拟在左侧进行。固定 L_3 上终板,对 L_5 下终板施加 500 N 拉力,模拟拔伸手法;同时在 L_{4-5} 运动节段左侧椎板施加压力模拟按压手法,按压力分别设为 50 N 和 80 N,进行两种工况模拟。加载时间定义为 1 s^[9],分 50 子步加载。计算轻度退变与中度退变模型 L_4 椎间盘左后方的位移与 L_{4-5} 运动节段左侧小关节接触力。模型加载计

表 1 L₃₋₅ 运动节段有限元模型材料属性

	弹性模量 (MPa)	泊松比	单元数量	横截面积 (mm ²)
皮质骨	12000	0.3		
松质骨	100	0.2		
纤维环	92	0.45		
终板	500	0.25		
后部结构	3500	0.30		
关节软骨	3500	0.25		
关节囊	7.7	0.39	24	102.5
前纵韧带	11.9	0.39	20	75.9
后纵韧带	12.5	0.39	10	51.8
黄韧带	2.4	0.39	6	78.7
棘间韧带	3.4	0.39	6	36.3
棘上韧带	3.4	0.39	2	75.7
横突间韧带	3.4	0.39	10	2

表 2 椎间盘模型材料属性

	轻度退变模型	中度退变模型
髓核	E=1.07 MPa	E=1.25 MPa
	C1=0.14	C1=0.17
	C2=0.035	C2=0.041
	E=1.35MPa	E=1.35MPa
纤维环基质	C1=0.18	C1=0.18
	C2=0.045	C2=0.045

算与后处理应用 Ansys 18.0 软件。

2 结果

2.1 轻度退变模型和中度退变模型 L₄ 椎间盘后部位移分布情况

见图 2。

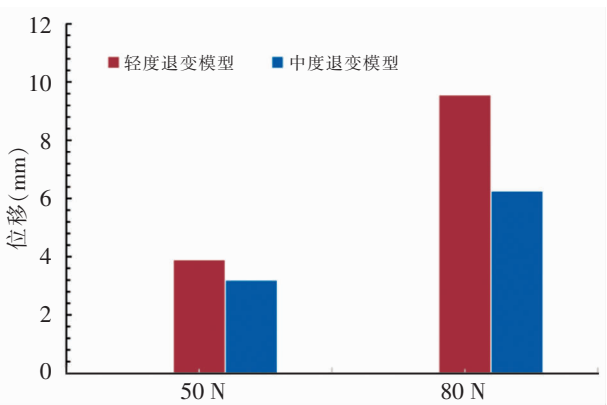


图 2 轻中度退变模型 L₄ 椎间盘后部位移分布情况

进行拔伸按压手法时,L₄ 椎间盘左后方产生向

前位移。两种退变模型的位移具有相似分布特征,但中度退变模型位移小于轻度退变模型。当按压手法作用力分别为 50 N 和 80 N 时,与轻度退变模型相比,中度退变模型位移分别下降 18.1%和 34.5%。当按压手法作用力从 50 N 增加到 80 N 时,轻度退变模型和中度退变模型的 L₄ 椎间盘左后方位移分别增加 146.3%和 96.8%。

2.2 轻度退变模型和中度退变模型 L₄₋₅ 运动节段左侧小关节接触力

见图 3。

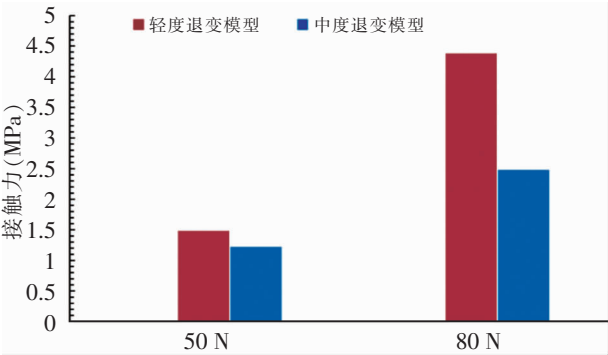


图 3 轻中度退变模型 L₄₋₅ 运动节段左侧小关节接触力

中度退变模型小关节接触力小于轻度退变模型。与位移分布类似,当手法按压力从 50 N 增加到 80 N 时,轻度退变模型和中度退变模型小关节接触力分别增加 195.9%和 103.3%。当按压作用力分别为 50 N 和 80 N 时,中度退变模型的小关节接触力比轻度退变模型分别下降 17.6%和 43.4%。

3 讨论

本研究我们评价了腰椎退变对拔伸按压手法治疗腰椎间盘突出症力学的影响。张晓刚等^[8]最早分析拔伸按压手法作用下腰椎退变节段的应力分布,但其研究没有提供腰椎退变模型的详细信息,也未明确腰椎退变对该手法的确切力学影响。再之,拔伸按压手法操作时,腰椎处后伸状态,可能导致小关节接触力增加而发生骨折等意外,有必要明确该手法操作对小关节安全性的影响。因此,应用退变有限元模型模拟拔伸按压手法,分析腰椎退变对手法操作的力学影响,不可忽视腰椎退变对小关节接触力的影响。

多数学者将拔伸按压手法的作用机制归结为手法操作时椎间盘与神经根之间的位移^[13],因此,我们对轻度与中度退变模型 L₄ 椎间盘左后方的位移进

行对比。研究发现,在拔伸按压手法作用下, L_4 椎间盘左后方的位移随腰椎退变程度增加而减少。当手法按压作用力分别为50 N和80 N时,轻度到中度退变模型位移分别减少18.1%与34.5%,表明腰椎退变对拔伸按压手法的生物力学作用产生不利影响。腰椎退变过程中,脊柱结构几何形状与材料特性均会发生改变,因而影响腰椎应力传导和位移分布^[11-12]。同时,我们发现当手法按压作用力从50 N增加到80 N时,轻度退变模型和中度退变模型 L_4 椎间盘左后方位移分别增加146.3%和96.8%,可见手法按压力增加将导致椎间盘后外侧位移增加。因此,对较严重腰椎退变患者行拔伸按压手法治疗时,应适当增加按压力度才能获得与轻度退变相似的生物力学效应。

此外,我们发现按压手法作用力增加会导致小关节接触力增加。当按压力从50 N增加到80 N时,轻度和中度腰椎退变模型的小关节接触力分别增加了195.9%和103.3%。但是,这些接触力远低于导致小关节软骨骨折的作用力临界值^[14],表明腰椎拔伸按压手法对于小关节是安全的。同时,我们发现当按压作用力为50 N和80 N时,中度退变模型与轻度退变模型相比,小关节接触力分别降低了17.6%和43.4%,说明小关节接触力随腰椎退变程度增加而减小,腰椎退变不会增加小关节受损的风险。

简言之,目前研究表明腰椎退变可影响拔伸按压手法治疗腰椎间盘突出症的生物力学效应,但腰椎退变并不增加小关节接触力。然而,本研究存在其局限性,我们使用退变腰椎有限元模型模拟拔伸按压手法,并未考虑腰椎周围肌肉的生物力学效应,但实际上腰椎周围肌肉组织对腰椎生物力学效应具有重要影响^[15];本研究分析按压力分别为50 N与80 N两种工况下手法对退变模型的力学作用特点,但是不同拔伸力作用下的影响并未进行分析;根据循证医学原理,现有结论有待大规模临床对照试验予以证实,为此今后这一领域尚需进行更多研究。

[参考文献]

- [1] XU F, YIN Y, LIU C, et al. Correlations of O3 therapeutic targets and imaging localization in lumbar intervertebral disc protrusion[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(6): 9283-9290.
- [2] HUANG W, HAN Z, LIU J, et al. Risk factors for recurrent lumbar disc herniation: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2378.
- [3] 张英杰, 唐树杰. 独活寄生汤加减联合手法治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. *中医正骨*, 2013, 25(12): 35-38.
- [4] 尚永, 薛荣涛, 唐树杰. 金匱肾气丸配合推拿治疗腰椎间盘突出症疗效分析[J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(3): 262-264.
- [5] 王华咏. 推拿结合针灸治疗腰椎间盘突出症98例[J]. *湖北中医杂志*, 2017, 39(1): 50-51.
- [6] 李成山, 张晓刚. 模拟拔伸按压手法对腰部结构生物力学变化的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2013, 21(3): 15-17.
- [7] 杨学锋, 张晓刚, 李具宝, 等. 模拟拔伸按压手法腰椎运动节段三维有限元模型分析[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2013, 21(7): 4-6.
- [8] 张晓刚, 秦大平, 宋敏, 等. 拔伸按压手法对退变腰椎节段应力分布影响的有限元分析[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(10): 3108-3114.
- [9] CHEN J F, SHU X N, TANG S J, et al. Influence of lumbar disc degeneration on the efficacy of lumbar fixed-point rotation manipulation in sitting position: a finite element study[J]. *Journal of Acupuncture and Tuina Science*, 2016, 14(4): 295-299.
- [10] TANG S. Does TLIF aggravate adjacent segmental degeneration more adversely than ALIF? a finite element study[J]. *Turk Neurosurg* 2012, 22(3): 324-328.
- [11] TANG S, REBHOLZ B J. Does anterior lumbar interbody fusion promote adjacent degeneration in degenerative disc disease? A finite element study[J]. *J Orthop Sci*, 2011, 16(2): 221-228.
- [12] TANG S, REBHOLZ B J. Does lumbar microdiscectomy affect adjacent segmental disc degeneration? a finite element study[J]. *J Surg Res*, 2013, 182(1): 62-67.
- [13] 张晓刚, 董建华, 杨学峰, 等. 三维有限元腰椎节段模型上模拟拔伸按压手法的生物力学分析[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(22): 4000-4004.
- [14] 王国林, 李义凯, 张美超, 等. 坐位腰椎旋转手法时腰椎单元内在应力和位移的实时监测[J]. *中国骨伤*, 2007, 20(3): 173-175.
- [15] 吕立江, 冯喆, 廖胜辉, 等. 杠杆定位手法对腰椎间盘突出影响的有限元分析[J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(5): 971-973.

针刺推拿治疗肝阳上亢型头风临床研究

方 正

(北京市健宫医院针灸康复科,北京 100054)

[摘要] 目的:观察针刺配合推拿治疗肝阳上亢型头风的疗效。方法:115例符合肝阳上亢型头风诊断的患者采用随机对照方法进行观察。治疗组58例给予针刺百会、风池、率谷、合谷、太冲、行间、肝俞、阿是穴,配合推拿手法治疗;对照组57例口服盐酸氟桂利嗪胶囊治疗。两组疗程均为4周,主要观察指标包括头痛程度、频率和持续时间,以及其他伴随症状和体征。结果:治疗组总有效率为91.4%,对照组为71.9%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),治疗后治疗组头痛程度、频率和持续时间的改善明显优于对照组,其他伴随症状和体征如头部压痛、急躁易怒、失眠多梦、口苦咽干的改善明显优于对照组($P<0.05$)。结论:针刺配合推拿治疗肝阳上亢型头风能有效改善患者头痛程度、频率和持续时间,以及伴随症状和体征。

[关键词] 头风;肝阳上亢;针刺;推拿;疗效观察

[中图分类号] R244.15;R255.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0155-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.012

Clinical Observation on Acupuncture and Tuina in Treating Head Wind of Ascendant Hyperactivity of Liver Yang Type

FANG Zheng

(Acupuncture and Rehabilitation Department of Beijing Jiangong Hospital, Beijing 100054, China)

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of acupuncture and Tuina in treating head wind of ascendant hyperactivity of liver yang type. **Methods:** A total of 115 patients who were diagnosed with head wind of ascendant hyperactivity of liver yang type were randomly divided into the treatment group (58 patients) and the control group (57 patients). Patients in the treatment group were treated by acupuncture the points of Baihui (DU16), Fengchi (GB20), Shuaigu (GB8), Hegu (LI4), Taichong (LR3), Xingjian (LR2), Ganshu (BL18) and Ashi point, combining with Tuina. Patients in the control group were treated with flunarizine dihydrochloride capsules. Both groups were treated for 4 weeks, the observation indexes included: the extent of headache, frequency and duration. **Results:** The efficiency rate of the treatment group was 91.4%, while that of the control group was 71.9%, the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the improvement of main outcome measures (severity, frequency and duration of headache) and accompanied symptoms and signs (such as head tenderness, irritability, insomnia and dreaminess, dry throat with bitter taste) in the treatment group were better than those in the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Acupuncture and Tuina therapy can effectively improve

the severity, frequency and duration of head wind of ascendant hyperactivity of liver yang type, as well as accompanied symptoms and signs.

Keywords head wind; ascendant hyperactivity of

[收稿日期] 2018-04-11

[作者简介] 方正(1981-),男,北京人,主治医师,研究方向:针灸推拿临床。

liver yang; acupuncture; Tuina; efficacy observation

头风属于偏头痛和紧张型头痛一类的疾病,以慢性阵发性头痛为主要表现^[1]。该病与社会工作和生活节奏加快有关,近年来发病率呈逐年上升的趋势,辨证属肝阳上亢证型的患者亦有所增加。中医治疗本病有独特优势,临床疗效好而且不良反应少^[2]。笔者采用针刺配合推拿治疗肝阳上亢型头风疗效满意,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2016年11月至2018年2月因头痛就诊,中医辨证为肝阳上亢型头风患者118例,采用随机对照方法,将患者分为治疗组和对照组。治疗组59例,男20例,女39例,年龄26~66岁,病程9个月~12年,其中脱落1例,脱落原因为中断治疗,实际例数58例。对照组59例,男19例,女40例,年龄28~65岁,病程6个月~9年,其中脱落2例,脱落原因为研究期间退出治疗,实际例数57例。两组疗程均为4周。两组患者的年龄、性别、病程、头痛程度、头痛频率、头痛持续时间等一般情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断与纳入、排除标准

1.2.1 诊断标准 根据《中医内科病证诊断疗效标准》^[3]关于头风的诊断依据、疗效评定、证候分类等相关标准拟定。①头痛部位在头侧、巅顶或全头,性质为跳痛或者胀痛等,头痛持续时间由几分钟至数天不等,严重者甚至持续数周;②头痛呈隐袭起病,以慢性阵发性头痛为主要表现,且呈逐渐加重或反复发作;③经颅多普勒、头颅CT等检查排除器质性疾病;④符合肝阳上亢证临床表现,如眩晕、头部胀满、情绪急躁、失眠健忘、面红目赤、口苦脉弦或弦细等。

1.2.2 纳入标准 符合上述诊断标准,自愿加入本研究并签署知情同意书;年满18周岁,小于70周岁。

1.2.3 排除标准 ①应用止痛药、镇静剂或者酗酒者;②合并严重循环、消化、免疫、造血系统疾病者;③精神病、痴呆患者;④妊娠及哺乳期妇女;⑤继发性头痛,如外伤等。

1.2.4 剔除标准 ①患者依从性差,治疗期间不遵医嘱;②治疗过程中服用与本研究无关的其他药物,或者未按要求服用规定药物者。

1.2.5 脱落标准 ①治疗过程中因其他疾病不宜继

续治疗者;②各种原因提前退出治疗者;③观察期间中断治疗者;④观察资料记录不全,对研究结果造成影响者。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 针刺治疗:取风池、合谷、百会、率谷、太冲、行间、肝俞、阿是穴。伴血瘀证加血海、大椎;伴痰浊上扰证加丰隆、足三里;伴气血亏虚证加足三里、气海、关元;伴肝肾阴虚证加三阴交、太溪。用捻转泻法5 min行针1次,25 min后起针。推拿治疗:用大鱼际揉法于前额揉5 min。抹眼眶各10次,用拇指以印堂、神庭、头维、太阳为序揉10次,按揉睛明、印堂、攒竹、鱼腰、太阳、合谷。拿头部,按揉百会、风池、风府,拿太阳经,在头颞部用扫散法左右各30次。拿颈项部太阳经、拿肩颈10次,擦背部膀胱经。开天门,分阴阳,魔焰狂,揉太阳,运耳轮,拿五经,搓手抹面。每周治疗4次,治疗4周。

1.3.2 对照组 口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森,国药准字H10930003),每次5 mg,每日1次,疗程4周。

1.4 观察指标

1.4.1 头痛程度 头痛程度计分采用直观模拟标尺法(VAS)^[4], ≤ 2 cm(轻度疼痛,能忍受,不影响工作生活)为1分; >2 cm而 ≤ 4 cm(中度疼痛,能忍受,不影响工作生活)计2分; >4 cm而 ≤ 6 cm(头痛尚能忍受,但对睡眠、工作生活有一定程度影响)计3分; >6 cm而 ≤ 8 cm(头痛难忍,服用止痛药有缓解,严重影响睡眠、工作、生活)计4分; >8 cm而 ≤ 10 cm(头痛难忍受,服用止痛药无缓解,重度影响睡眠,不能工作学习)计5分。

1.4.2 头痛频率 头痛频率为近1周头痛发作次数,治疗前后各记录1次。

1.4.3 头痛持续时间 指1周内持续时间最长的一次头痛,持续时间以小时为单位记录,不满1 h者,计为1 h,1周内无头痛者计为0。治疗前后各评价1次。

1.4.4 其他伴随症状和体征 根据肝阳上亢型头风临床特点,参考《中药新药临床研究指导原则》^[5],将主要临床伴随症状和体征如头部压痛、急躁易怒、失眠多梦、口苦咽干4项指标从轻到重计分,治疗前后各评价1次。0分,无压痛、急躁易怒、失眠多梦、口

苦咽干;1分,重压下头痛,偶有急躁易怒、失眠多梦,轻度口苦咽干;2分,轻压即痛,头痛可忍,较易急躁发怒,但能自我控制,经常失眠多梦,口苦咽干明显,饮水后有缓解;3分,轻压即痛,疼痛难忍,易急躁暴怒,难以自我控制,大部分甚至全部时间失眠多梦,口苦咽干严重,饮水不解。

2 统计学方法

使用SPSS 22.0统计学软件,计数资料采用卡方检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组治疗前后指标比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

3 治疗效果

3.1 疗效评价标准

治愈:头痛及伴随症状消失。好转:头痛缓解,其中头痛程度减轻,头痛频率减少,发作时间缩短,伴随症状和体征均减轻。未愈:头痛程度无明显变化,头痛频率减少不明显,发作时间无缩短,各伴随症状和体征无明显变化。

3.2 临床疗效比较

见表1。

3.3 主要观察指标比较

3.3.1 两组治疗前后头痛程度比较 见表2。

3.3.2 两组治疗前后头痛频率比较 见表3。

3.3.3 两组治疗前后头痛持续时间比较 见表4。

3.3.4 两组治疗前后伴随症状改善情况比较 见表5。

表1 两组临床疗效比较

	例数	治愈(例)	好转(例)	未愈(例)	总有效率(%)
治疗组	58	33	20	5	91.4 [▲]
对照组	57	16	25	16	71.9

注:与对照组比较,▲ $P<0.05$

表2 两组治疗前后头痛程度比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	58	3.10 ± 0.77	0.84 ± 1.07 ^{▲△}
对照组	57	3.05 ± 0.72	1.56 ± 1.21 [△]

注:与本组治疗前比较[△] $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

表3 两组治疗前后头痛频率比较($\bar{x} \pm s$) 次/周

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	58	8.78 ± 3.78	2.02 ± 2.74 ^{▲△}
对照组	57	8.39 ± 3.34	4.26 ± 3.64 [△]

注:与本组治疗前比较,△ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

表4 两组治疗前后头痛持续时间比较($\bar{x} \pm s$) h

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	58	8.78 ± 3.78	1.09 ± 0.52 ^{▲△}
对照组	57	8.39 ± 3.34	2.35 ± 2.03 [△]

注:与本组治疗前比较,△ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

表5 两组治疗前后伴随症状改善情况比较($\bar{x} \pm s$)

伴随症状	治疗组(n=58)		对照组(n=57)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
头部压痛	2.21 ± 0.83	0.62 ± 0.79 ^{▲△}	2.09 ± 0.76	1.07 ± 0.82 [△]
急躁易怒	2.17 ± 0.86	0.55 ± 0.71 ^{▲△}	2.14 ± 0.74	1.04 ± 0.76 [△]
失眠多梦	2.07 ± 0.86	0.59 ± 0.75 ^{▲△}	2.18 ± 0.73	1.09 ± 0.83 [△]
口苦咽干	2.16 ± 0.89	0.50 ± 0.66 ^{▲△}	2.09 ± 0.74	1.07 ± 0.80 [△]

注:与本组治疗前比较,△ $P<0.05$;与对照组治疗后比较,▲ $P<0.05$

4 讨论

随着生活水平的提高,人们承受的社会、生活压力越来越重,情志刺激和精神因素成为现代人致病的主要因素,头风亦在此列。中医学认为以上因素会造成肝气郁滞或者肝阳上亢而引发头风。现代医学认为恶劣精神刺激或者脑力活动过量会引起此类头痛发作或者加剧^[6]。有研究显示,头痛的80%左右属于中医学头风范畴^[6]。临床常选用血管收缩剂、钙

通道阻滞剂、5-羟色胺受体拮抗剂、止痛剂、镇静剂、抗焦虑及抑郁等药物^[7],取得一定的临床疗效。盐酸氟桂利嗪属于钙通道阻滞剂,有效抑制血管收缩,可透过血-脑脊液屏障,保护脑组织,纠正脑缺血缺氧,进而缓解该病临床表现^[8]。

中医学认为头风与肝密切相关。《素问·至真要大论篇》云:“诸风掉眩,皆属于肝。”《素问·脏气法时论篇》:“肝病者……气逆则头痛。”可见,肝失条

达,肝阳上亢,阳热风动,上蒙清窍,会引发头风。从经络循行角度来看,足厥阴肝经属肝络胆,上行于头,连接目系出于额,交督脉于巅顶。足少阳胆经上行头之两侧,肝胆二经主要循行于巅顶和头部两侧。据临床观察,头风发作的部位以头部两侧和额角为主^[9],与肝关系密切,肝阳上亢型头风在临床上比较常见,应采用平肝潜阳、息风止痛之法治疗。

笔者对于肝阳上亢型头风的治疗,针刺取穴以肝胆经穴位为主,取百会、风池、率谷以祛风止痛;太冲、行间平肝潜阳;四关平肝阳、调气血、通经络。推拿治疗的部位也以肝胆经络为主,疏通头项部经络,通调气血,平肝潜阳,取阿是穴直达病所。诸法配合,切中病机,相辅相成。

本研究的治疗组总有效率91.4%,对照组总有效率71.9%,两组比较,差异有统计学意义。两组治疗后各项主要观察指标及伴随症状和体征均较治疗前明显改善;组间比较,治疗组各主要观察指标以及伴随症状和体征的改善明显优于对照组。

综上所述,针刺推拿治疗肝阳上亢型头风具有确切的临床疗效,能有效缓解头痛程度、头痛频率、头痛持续时间,改善头部压痛、急躁易怒、失眠多梦、

口苦咽干等症状和体征,在头痛的治疗上具有独特的优势,患者的依从性强,无不良反应,易于接受。

[参考文献]

- [1] 张继伟,张安玲.从肝论述头风发病的危险因素[J].吉林中医药,2007,27(9):3-5.
- [2] 曾永青,李立新.芍药甘草汤加减联合氟桂利嗪治疗神经性头痛的临床疗效观察[J].世界中医药,2015,23(1):60-62.
- [3] 国家中医药管理局.中医内科病证诊断疗效标准[J].辽宁中医药大学学报,2016,18(10):165.
- [4] 北京中医学院东直门医院脑病研究室.头风诊断与疗效评价标准(草案)[J].山东中医学院学报,1993,16(5):69.
- [5] 卫生部.中药(新药)临床研究指导原则(第1辑)[S].1993:46-50.
- [6] 杜平,程富奇.针刺加中药疗法治疗血管神经性头痛[J].临床医学,2011,31(9):118.
- [7] 吴红丽,刘杰.头痛宁汤治疗血管神经性头痛64例[J].中医杂志,2010,51(2):175-176.
- [8] 曾永青,李立新.芍药甘草汤加减联合氟桂利嗪治疗神经性头痛的临床疗效观察[J].世界中医药,2015,23(1):60-62.
- [9] 杨洪军,严华,王永炎,等.头风病病机研究[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(12):6-8.

(上接第118页)

特色优势。坚信本研究在不久的将来,会更加充分地从精神心理层面展开“治病救人”,践行医者“为患者服务”的宗旨。

[参考文献]

- [1] 王米渠,陈贵亭,付兴国,等.中医心理学说初探[J].成都中医学院学报,1980,3(3):12-16.
- [2] 李世通,汪卫东,王米渠.探索中医心理之《教育治疗学》思想[J].国际中医中药杂志,2013,35(10):866-867.
- [3] 李世通.探索中医心理之“教育治疗学”流派[J].山东中医药大学学报,2018,42(3):217-220.
- [4] 孟庆云.病机的概念及意义[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(1):1.
- [5] 陈潮祖.中医病机治法学[M].成都:四川科技出版社,2010:1-13.
- [6] 周学平,叶放,郭立中,等.中医病机辨证新体系的构建[J].南京中医药大学学报,2016,32(4):301-304.
- [7] 逢冰,赵林华,刘文科,等.仝小林“新病机十九条”阐释概要[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(2):159-163.

- [8] 刘晓艳,王乙,吕明.中医病机理论的研究现状[J].时珍国医国药,2016,27(2):437-438.
- [9] 杜文东.中医心理学[M].北京:中国医药科技出版社,2005:86-89.
- [10] 李世通,杜金全,汪卫东,等.中医心理病机之心理消化过程异常探讨[J].国际中医中药杂志,2016,38(9):769-771.
- [11] 李世通,杜金全,王米渠,等.中医心理病机之邪的分型探讨[J].时珍国医国药,2016,27(4):925-926.
- [12] 李世通,杜金全,王米渠,等.中医心理病机之阻滞唯我思维探讨[J].国际中医中药杂志,2016,38(7):582-584.
- [13] 李世通,杨磊,李孟鑫,等.探讨中医心理病机之阴阳两极思维[J].辽宁中医药大学学报,2017,19(10):187-189.
- [14] 李世通,李孟鑫,李业荣,等.中医心理教育治疗学之阻滞对比思维病机探讨[J].山东中医药大学学报,2018,42(2):119-121.
- [15] 李世通,汪卫东,王米渠.探讨中医心理学核心竞争优势[J].时珍国医国药,2017,28(1):178-180.

216 例痛风患者舌象分析

黄继勇¹, 张 艳², 吴 丽³, 李霄鹏¹, 陈 凯¹

(1. 浙江中医药大学附属第二医院风湿免疫科, 浙江 杭州 310005; 2. 浙江中医药大学附属第三医院 ICU, 浙江 杭州 310005; 3. 浙江中医药大学附属第一医院临床评价中心, 浙江 杭州 310005)

[摘要] 目的: 观察痛风患者的舌象特点。方法: 对 2016 年 12 月至 2017 年 8 月于浙江中医药大学附属第二医院门诊就诊的 216 例痛风患者, 按照痛风舌象评价表进行评价。根据其出现的频率及评分的高低, 确定痛风患者舌象的总体特点, 分析其规律。结果: 216 例患者中 208 例为男性, 女性 8 例, 男女比例 26:1; 年龄 16~88 岁, 平均 (51.48 ± 16.73) 岁, 其中 16~30 岁 25 例, 31~50 岁 78 例, 51~70 岁 93 例, 71~88 岁 20 例; 病程 3 d~40 年, 病程 1 年内(包括 1 年)的 31 例, 1~10 年 149 例, 11~20 年 30 例, 20 年以上 6 例。缓解期患者 61 例, 急性期患者 155 例。痛风患者舌象的总体特点为: 舌体胖大伴有齿痕及裂纹, 其中胖舌 88.89%, 裂纹舌 75.93%, 齿痕舌 87.04%; 舌苔润滑 81.48%, 稍厚或偏厚 80.09%, 苔黄腻(以黄为主)94.91%, 以轻中度的腻苔为主占 93.98%; 舌色相对偏红, 以红和暗为主, 占比为 64.35%。结论: 舌胖大伴齿痕及裂纹、质润滑、苔黄腻稍厚是痛风患者舌象的主要特点。

[关键词] 痛风; 舌象; 总体特点; 变化规律; 中医证型

[中图分类号] R241.25; R589.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0159-05

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.013

Analysis of Tongue Image in 216 Patients with Gout

HUANG Jiyong¹, ZHANG Yan², WU Li³, LI Xiaopeng¹, CHEN Kai¹

(1. Department of Immunology and Rheumatology, the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 2. Intensive Care Unit, the Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China; 3. Clinical Evaluation Center, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310005, China)

Abstract Objective: To observe the features of tongue image in patients with gout. **Methods:** According to the evaluation scale of the tongue image, we evaluated total 216 patients with gout who were enrolled in the Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University from Dec. 2016 to Aug. 2017. According to the frequency of occurrence and the grade of score, we determined the overall characteristics of tongue images in patients with gout and analyzed their pattern rules. **Results:** There were total 216 patients: 208

cases of male, 8 cases of female; the male to female ratio was 26:1; age ranged between 16 to 88 years old, and the average age was 51.48 ± 16.73 , there were 25 cases of 16~30 years old, 78 cases of 31~50 years old, 93 cases of 51~70 years old, and 20 cases of 71~88 years old. The course of disease ranged from 3 days to 40 years, and there

[收稿日期] 2018-04-22

[基金项目] 浙江省中医药科技计划(编号: 2012ZA061); 浙江省中医药科技计划(编号: 2014ZA057); 浙江省自然科学基金(编号: LY15 H270005)

[作者简介] 黄继勇, 男, 博士, 副教授, 副主任中医师, 研究方向: 中医药治疗风湿免疫疾病研究。

[通信作者] 张艳, 硕士研究生, 主治医师, E-mail: jingzhangyan@163.com。

are 31 cases within 1 years(including 1 years),149 cases in 1~10 years,30 cases in 11~20 years,and 6 cases over 20 years. There were 61 cases in catabasis,155 cases in acute stage. The overall characteristics of tongue image in patients with gout:the tongue is enlarged and has teeth marks and cracks. Among them, the enlarged tongue accounted for 88.89%,cracked tongue accounted for 75.93%,and teeth marked tongue accounted for 87.04%. And 81.48% of the tongue coating is lubricated,and 80.09% of the coating is slightly thicker or thicker. Yellowish greasy tongue accounted for 94.91%,light to moderate greasy fur accounted for 93.98%. The tongue color is relatively red,which mainly red and dark,accounted for 64.35% of total. **Conclusion:**The main features of tongue image in patients with gout are enlarged tongue with teeth marks and cracked lubricant slightly thicker yellow greasy fur.

Keywords gout;tongue image;general features;variation rule;syndrome of Chinese medicine

舌诊是中医四诊的重要组成部分,其较脉诊更具客观性。舌象的变化能较客观准确地反映病情,是辨证的重要依据。笔者致力于中医治疗痛风的研究,在对痛风中医证型分布规律的研究过程中发现,中医对痛风的分型缺乏统一标准,不利于中医对痛风的深入研究,为此我们进行了很多探索,特别是在客观标准方面。基于舌诊在中医辨证中的重要性,我们首先选择了对痛风舌诊的研究,通过分析痛风患者舌象特点,研究痛风患者舌象的变化规律,为进一步研究痛风的中医证型分布规律奠定基础。

1 研究对象

2016年12月至2017年8月就诊于浙江中医药大学附属第二医院门诊的痛风患者216例,符合1997年美国风湿病学会(ACR)痛风诊断标准。216例患者中,男208例,女8例,男女比例26:1;年龄16~88岁,平均 (51.48 ± 16.73) 岁,其中16~30岁25例,31~50岁78例,51~70岁93例,71~88岁20例;病程3 d~40年,病程1年以内的31例,1~10年149例,11~20年30例,20年以上6例;缓解期患者61例,急性期患者155例。

2 研究方法

所有患者均按照痛风舌象评价表进行评价,统计例数及百分率,运用SPSS与Excel进行描述性分析和统计性分析。

2.1 舌象评判及赋值标准

自然光下,舌自然伸出。查舌象之前不能饮热水、有色饮料等。如有异物,先清洁。舌体胖瘦主要看舌体及厚度,胖为舌体虚浮胖大。胖大舌与齿痕舌往往相伴出现,所以胖大舌可以结合形态及齿痕程度进行分级。舌体适中,评分0分;稍胖,齿痕不

明显,评分1分;舌体明显可以看出胖大,评分2分;舌体胖大明显,评分3分。舌体较正常小薄为瘦舌,轻度瘦小评1分,中度瘦小评2分,明显瘦小评3分。

齿痕舌是指舌体边缘有压迫痕迹。无齿痕评0分;轻度齿痕:齿痕刚刚看出,评1分;中度齿痕:齿痕明显可辨,但深度不超过0.5 cm,每边不超过3个,评2分;重度齿痕:单一齿痕深度超过0.5 cm,或齿痕虽未超过0.5 cm,但是齿痕数目较多明显超出中度的数量,评3分。

裂纹舌是指舌面见多少不等、深浅不一、形状各异的裂纹。无裂纹评0分;细小浅裂纹,评1分;裂纹多,较明显或裂纹少但比较深,评2分;裂纹多,明显且深,评3分。

湿润度是舌面津液的情况。干湿适中,没有明显的干燥,看不到多余的津液,评0分;舌湿润,津液充足,较正常津液多但津液没有聚成明显的小水滴或水泡,评1分;舌滑:舌面上有明显的小水泡或水滴,固定不流动,评2分;伸舌欲滴:水滴水泡可以流动,评3分。

苔色即舌苔的颜色。正常的舌苔一般为薄白苔,评0分;在白苔基础上出现黄色舌苔即为黄白苔,包括苔白罩黄或黄白相间,其色泽介于黄白之间,评1分;黄苔以黄为主,苔明显黄色,评2分;褐苔是黄苔的更进一步,颜色更深,褐色为主,评3分;黑苔是苔色出现黑色,评4分。

舌色的判别。正常舌为淡红舌,评0分;淡舌是根据红色白色轻重判定。淡舌指舌色较正常人的淡红色浅淡,评1分;淡白是指可以明显看出白色偏多,红色偏少,评2分;白舌是指红色较淡白舌更少,评3分。红舌为红色偏多,评1分;明显红色,较鲜艳

为鲜红舌,评 2 分;舌红色深为绛舌,评 3 分。暗舌较淡红舌偏淡暗,评 1 分;偏于暗红,评 2 分;泛现青紫为紫舌,评 3 分;青紫舌以青为主,评 4 分。

舌苔厚度。透过舌苔能隐隐见到舌质的为薄苔,评 0 分;不能见到舌质为稍厚苔,评 1 分;不能见到舌质,又不是很厚重即为厚苔,评 2 分;苔厚重明显,评 3 分。

苔腻即苔质颗粒细腻致密,均匀成片,紧贴舌面,中厚边薄,揩之不去,刮之不易脱落。根据其厚薄分为轻度为薄腻,评 1 分;中度为稍厚腻,评 2 分;重度为明显厚腻,评 3 分。

2.2 统计分析

2.2.1 描述性分析 运用 Excel 以频数与频率统计不同舌象特征的分布。痛风患者舌象的总体特点为,舌体胖大伴有齿痕及裂纹,其中胖舌占 88.89%,裂纹舌 75.93%,齿痕舌 87.04%。苔润滑(81.48%),稍厚或偏厚(80.09%),苔黄腻(色泽以黄为主 94.91%,以轻中度的腻苔为主占 93.98%)。舌色相对偏红,以红和暗为主,共占比为 64.35%。见表 1,图 1~4。

表 1 痛风患者不同舌象特征分布表(例数)

舌象		评分				
		0	1	2	3	4
舌体	胖	19	124	63	5	0
	瘦		5	0	0	0
	齿痕	28	114	62	12	0
	裂纹	52	98	53	13	0
舌苔	苔厚	37	127	46	6	0
	苔色	11	98	96	11	0
	苔腻	8	107	96	5	0
舌津	湿润	25	105	68	3	0
	干燥	15	0	0	0	0
舌色	淡		15	16	0	0
	红	46	49	13	2	0
	暗		20	31	21	3

2.2.2 统计性分析 运用 SPSS 进行 Logistic 回归分析。痛风患者不同舌象各变量及赋值见表 2。

从表 2 可以看出,自变量 X 均为有序变量,为便于进行逐步回归分析,对有序变量采用它们的秩作为得分,然后按连续变量处理,SPSS 给出结果见表 3。

最终进入模型的因素只有舌色(X_8), $P(\text{sig.})$ 值 <0.05 ,系数(b)=0.322。

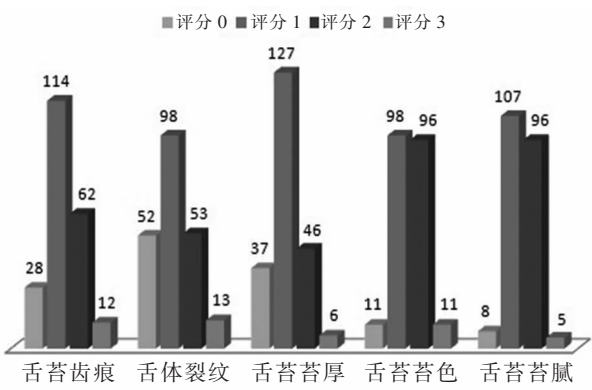


图 1 痛风患者不同舌象特征分布

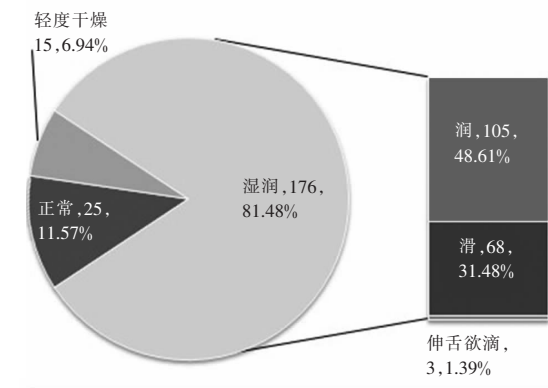


图 2 痛风患者舌津分布情况

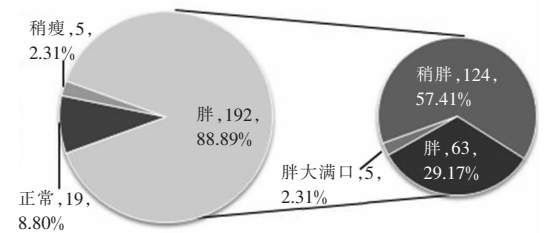


图 3 痛风患者舌体分布情况

3 结果

本研究中痛风患者裂纹舌的比例高达 75.93%。李丹溪等^[1]观察的 843 例健康体检者中裂纹舌只占 11.51%,说明裂纹舌是痛风的一个特点。裂纹舌病位涉及脾胃心,主要为热盛伤阴,血虚不润,脾虚湿浸^[2]。血虚不润,舌色淡白有裂纹,本研究痛风患者中淡及淡白舌占 14.35%,所以痛风患者裂纹舌形成不以血虚不润为主。热盛伤阴,多为红绛舌有裂纹,热盛舌偏于红色,痛风患者中红舌及绛舌占比为 29.63%,其中红绛舌只有 2 例,况且舌面少津的只占 6.94%,所以痛风的裂纹舌并非热邪伤阴导致舌苔干裂,热盛伤阴也非痛风裂纹舌的主要病机。脾虚湿浸,

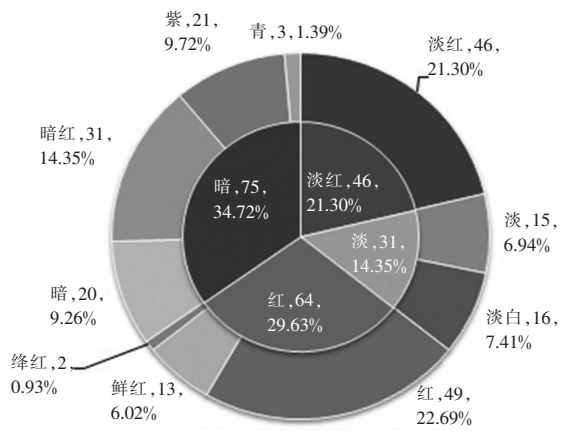


图 4 痛风患者舌色分布情况

表 2 痛风患者不同舌象各变量及赋值

因素	变量名	赋值说明
痛风病情	Y	缓解期=0, 急性期=1
舌体	X ₁	正常=0, 胖=1, 瘦=2
舌体齿痕	X ₂	无=0, 轻=1, 中=2, 重=4
舌体裂纹	X ₃	无=0, 轻=1, 中=2, 重=3
舌苔苔厚	X ₄	薄=0, 稍厚=1, 厚=2, 厚重=3
舌苔苔色	X ₅	白=0, 黄白=1, 黄=2, 褐=3, 黑=4
舌苔苔腻	X ₆	正常=0, 轻=1, 中=2, 重=3
舌津	X ₇	正常=0, 湿润=1, 干燥=2
舌色	X ₈	淡红=0, 淡=1, 红=2, 暗=3

表 3 逐步回归分析结果

方程中的变量	B	S.E	Wals	df	Sig.	Exp(B)
舌色	0.322	0.133	5.882	1	0.015	1.380
常量	0.389	0.263	2.190	1	0.139	1.475

其舌为胖大舌,痛风中胖大舌占比为 88.89%,齿痕舌常与胖大舌相伴出现,本文齿痕舌比例为 87.04%。湿邪在舌苔上主要表现为苔腻,腻苔示浊邪内蕴,阳气被遏,本文显示腻苔占 96.30%,以轻中度为主。因此本研究认为,痛风裂纹舌的主要病机为脾虚湿浸。脾虚湿浸除裂纹舌、胖大舌、齿痕舌外,还表现在舌苔的湿润度上。从本研究看,痛风患者舌象以润滑为主,占 81.48%。滑苔为水湿之邪内聚的表现,主寒、主湿。所以就整体而言脾气虚为主,单纯的脾虚湿浸,舌淡白为主,本文数据显示淡白舌比例并不高,暗舌、红舌分别占了一定的比例。暗舌提示瘀血,红舌提示有热,所以痛风病机除了脾虚湿浸外有瘀热表现。

热邪在舌苔上多表现为黄苔,本研究黄苔的比例高达 89.81%。但是具体看苔黄白较多,黄白苔占 45.37%,黄苔占 44.44%。所以痛风患者以轻中度热邪为主。轻中度热邪考虑由湿郁化热引起,是从脾虚湿浸的基本病机演化而来。因为热邪不重,所以不足以伤阴津导致舌红舌裂。本研究发现,痛风患者舌苔以黄腻苔为主,有研究认为黄腻苔是湿热证病理变化的重要体现,与舌上皮细胞的凋亡及细菌的滋生关系密切,与疾病的种类并无确切关系^[3]。这是中医异病同治的基础,但也给痛风精确选方用药带来了一定的难度。虽然从舌苔上看黄腻苔并非痛风患者所特有,但黄腻苔提示痛风的湿热病机却是大家比较认同的。

就整体而言,脾虚湿浸是基础,脾气虚导致湿邪。此时患者可表现为高尿酸血症。湿性重浊凝滞,阻于局部,郁而化热,就会出现红肿热痛的表现。所以热突出表现在局部,全身表现不明显。说明痛风患者脾气虚与热邪系因果关系。

瘀血是痛风病因病机中经常提到的因素,许多文献认为痛风主要病机以浊瘀、瘀热为主,其对瘀血的评价主要着眼于局部,认为局部紫暗是瘀血的表现。笔者认为,瘀血是局部湿阻热壅所致,是痛风病程中的病理产物,不是痛风的根本病机^[4-5]。从舌象上看,瘀血主要表现为暗、紫、青舌,本研究这三种舌总占比为 34.72%,瘀血比例并不高,这也印证了我们先前的结论。

舌苔厚薄说明邪气积滞的程度,可以测定正邪盛衰、病情的深浅轻重。厚苔主痰饮、湿邪、积滞。痛风舌苔稍厚占 80.09%,尽管有些病程很长,由此说明,痛风患者邪气积滞程度并非深重,通过积极治疗很多症状可以较快缓解。

4 结语

综上所述,痛风病机以脾虚湿浸为根本,热为湿郁所生,瘀血乃湿阻热壅的结果,热邪可以炼湿成痰,痰瘀同湿热一起,形成了急性痛风的主要证型。现代研究认为,在痛风痰瘀互结证与湿热瘀阻证型中炎症与免疫反应较为明显^[6],尿酸增高,导致尿酸盐沉积诱发免疫炎症反应引起急性痛风发作,与我们提出的湿郁化热的中医理论是一致的^[4-5]。这种时间上的演变规律,是以量变为主的,中医辨证论治就是在遵循量的变化。

(下转第 166 页)

赵进喜应用升降汤治疗大气下陷证经验

刘轶凡, 黄晓强, 傅 强, 赵进喜

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 张锡纯于《医学衷中参西录》首创用升降汤治疗大气下陷证。赵进喜教授临床应用升降汤, 认为胸闷、气短、呼吸困难、脉弱关前尤甚为使用本方的明确指征, 同时强调除“大气下陷”外, 肝郁、痰饮、血瘀、气逆等均可导致胸闷、气短等症, 需结合张锡纯《医学衷中参西录》所论详参, 不可忽视辨证的过程, 注重类证、类方的鉴别。总结赵老师对大气的内涵、大气下陷证临床表现及鉴别, 以及应用升降汤的经验, 并列举有效医案。

[关键词] 赵进喜; 升降汤; 大气下陷; 临床表现; 应用指征; 应用鉴别; 临床经验

[中图分类号] R289.51

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0163-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.014

ZHAO Jinxi's Experience in Treating Collapse of Great Qi Syndrome with Shengxian Decoction

LIU Yifan, HUANG Xiaoqiang, FU Qiang, ZHAO Jinxi

(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract ZHANG Xichun was the first to use Shengxian Decoction to treat the collapse of great qi in *Yixue Zhongzhong Canxi Lu*. Professor ZHAO Jinxi makes good use of this prescription and believes that its clinical application indications include: chest tightness, shortness of breath, difficulty in breathing, weak pulse in especially above guan region. At the same time, it is emphasized that in addition to “collapse of great qi”, liver depression, phlegm and fluid retention, blood stasis, qi counterflow, etc. can lead to chest tightness and shortness of breath. It is necessary to refer to the details of ZHANG Xichun's *Yixue Zhongzhong Canxi Lu* and can not ignore syndrome differentiation, focusing on the identification of syndrome and prescription. This paper summarized Prof. ZHAO's connotation of great qi, the clinical manifestations and identification of collapse of great qi syndrome, and the application experience of Shengxian Decoction as well as listed the effective medical cases.

Keywords ZHAO Jinxi; Shengxian Decoction; collapse of great qi; clinical manifestation; application indication; application differentiation; clinical experience

“大气下陷”为近代名医张锡纯在研究《内经》的

基础上, 结合《医门法律》内容所提出, 其在《医学衷中参西录》中对“大气下陷”的病因、临床表现等做了详细阐释, 并提出以升降汤作为治疗大气下陷证主方。赵进喜教授为北京市东直门医院主任医师、博士研究生导师, 长期从事中医临床、教学、科研工作, 强调辨体质、守病机、辨方证、选效药, 灵活运用经方、时方治疗内科杂病。赵老师临床擅用升降汤治

[收稿日期] 2018-11-26

[作者简介] 刘轶凡(1993-), 男, 2017 年级硕士研究生, 研究方向: 中医药治疗内分泌及肾病研究。

[通信作者] 赵进喜(1965-), 男, 河北省肥乡县人, 医学博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药治疗内分泌疾病, 电话: 010-84013122, E-mail: zhaojinxi@126.com。

疗大气下陷证,广泛应用于心血管、呼吸、内分泌、肾脏等多系统疾病包括急重症的治疗,疗效显著。本文总结赵老师的临床经验,对升陷汤的理论认识和临床应用进行整理归纳。

1 “大气”的理论内涵

“大气”首载于《内经》。《素问·热论篇》说:“少腹微下,大气皆去,病曰已矣。”此处“大气”指外感邪气。《素问·五运行大论篇》说:“岐伯曰:地为人之下,太虚之中者也。帝曰:凭乎?岐伯曰:大气举之也。”此处“大气”指维持人与大地在太虚之中位置稳定之气。《灵枢·五味论》说:“谷始入于胃……营卫之道。其大气之转而不行者,积于胸中,命曰气海,出于肺,循喉咽,故呼则出……”,此处“大气”指胸中之气,为张锡纯“大气下陷”的理论根据。可见“大气”一词在《内经》中多次出现,但其内涵有别。

张锡纯在《医学衷中参西录》中认为:“《内经》之所谓宗气,亦即胸中之大气。”《灵枢·邪客》总结宗气的生理功能为:“宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉,而行呼吸焉。”张锡纯认为:“人之一身,自飞门以至魄门,一气主之……诚以其能撑持全身,为诸气之纲领……故郑重之曰大气。”^[1]赵老师认为:大气在生理上首先与心肺二脏关系密切,心主血脉神志、肺司呼吸朝百脉,肺脏的呼吸功能、心脏的行血功能都需靠大气维系,其次大气的升举支撑功能与体内脏器位置的稳定相关。

2 “大气下陷”证的临床表现

临床运用升陷汤治疗大气下陷证,首先应明确其临床表现。大气的病理状态即为“大气下陷”,大气一陷,血脉不能运行,呼吸不能相续,则一身的气血将难以布散,五脏六腑、肢节百骸将失去充养。在头则清阳不升、脑髓失养可出现神昏健忘、头晕目眩、神疲困倦;津不上乘可出现咽干作渴;在胸腹,宗气不足,出入废绝,可出现气短喘息、呼吸困难、胸中满闷、心悸怔忡;脾肾阳气不升,可出现肢体痿废、二便失禁、癃闭身肿、女子崩漏、内脏下垂、脱肛等。而大气初陷时表现为阳气郁而不畅,即陷后阳气蓄而欲宣,可见寒热汗出。其典型脉象为脉弱关前尤甚或叁伍不调,为心主血脉异常,脉体不充、心律失常所致。张锡纯对大气下陷证的临床症状评价为“种种病状实难悉数,其案亦不胜录”,大气一陷,当升者陷,当荣者枯,其症虽多,莫不有关于此。

3 升陷汤的临床应用

3.1 升陷汤组成与方解

《医学衷中参西录》升陷汤组成为:黄芪六钱、知母三钱、柴胡一钱五分、桔梗一钱五分、升麻一钱。方中黄芪既善补气,又善升气,而以知母凉润制黄芪之热,一升一降,有覆雨翻云之妙,不用知母则疗效降低。柴胡能引大气之陷者自左上升,升麻能引大气之陷者自右上升,桔梗载诸药之力上达胸中,三味药共同升举大气。该方加减方法:气虚严重者加人参数钱,培补元气,又可加山茱萸数钱,起固守元气之用。下陷严重,出现腹部坠痛等中下焦症状或脏器下垂者,可倍用升麻增强升举力量。赵老师应用升陷汤,黄芪用量18~120g,知母9~12g,柴胡6~9g,桔梗5~9g,升麻3~6g,常加葛根、丹参、当归、川芎等加强通利血脉作用,肾虚明显者常加杜仲、桑寄生、熟地黄、山茱萸等补益肾气,临床效果显著。

3.2 升陷汤临床应用指征

赵老师认为,胸闷、气短、呼吸困难、脉弱关前尤甚为使用本方的明确指征。因大气与心肺关系最为密切,此为大气下陷最典型的临床表现。《素问·平人氣象论篇》说:“胃之大络,名曰虚里,贯膈络肺,出于左乳下,其动应衣,脉宗气也。盛喘数绝者……绝不至曰死;乳之下,其动应衣,宗气泄也。”可见宗气具有鼓舞心脏搏动、调节心率和心律的功能^[2],与现代医学的心脏功能关系密切,心功能下降、心律异常均为应用指征。结合现代临床,升陷汤主治循环、呼吸系统疾病,涉及心衰、心绞痛、心律失常、慢性阻塞性肺疾病、慢性支气管炎、肺间质病变、呼吸衰竭、休克等急慢性疾病^[3],内分泌系统、消化系统、泌尿系统、神经系统、风湿免疫系统^[4-7]等各系统疾病表现大气下陷者,亦可应用升陷汤。

3.3 升陷汤应用鉴别

赵老师强调,除大气下陷外,肝郁、痰饮、血瘀、气逆等均可导致胸闷、气短等症,需结合张锡纯《医学衷中参西录》所论详参,不可忽视辨证的过程,注重类证、类方的鉴别。

3.3.1 与中气下陷鉴别 鉴别此二证,需鉴别李东垣补中益气汤与升陷汤之应用异同。两方组方、功效相近,所治病症,如身热恶寒、心烦懒言、喘、渴、阳虚自汗等又多有重叠,其原因一是脾胃之气下流、阴火上冲时可出现上述症状^[8];二是“大气”在《内经》之中具有多重含义,后世诸家又鲜言及大气,限制了

李东垣对“大气”的理解。赵老师认为,中气下陷实含大气下陷,又同时包含脾胃下流、阴火上冲的病机,侧重中焦脾胃,虚中有实,用补中益气汤甘温升阳除热;张锡纯提出的大气下陷证,为宗气虚陷,呼吸枢机已危,一身之气难维,实为中气下陷证的重症,侧重于上焦心肺,纯为虚证,用升陷汤升阳举陷。证见气高而喘、身热而烦、脉洪大而头痛等阴火上冲症状^[9]或腹胀、泄泻、纳呆等脾胃气虚症状明显时,当用补中益气汤;若胸闷、气短、呼吸困难明显,而无脾虚、阴火表现者,当用升陷汤。临床应用升陷汤时,可与补中益气汤合方加减,灵活应用,加白术、陈皮等健脾助运。

3.3.2 与寒饮结胸鉴别 二证皆可见胸闷、气短、脉象微细迟弱,但寒饮结胸者多伴有畏寒、心中觉冷,常自觉有物重压堵塞感,寒象明显;大气下陷证则胸闷气短以自觉呼吸困难、难以顺接为特征,无明显寒象。故以胸闷特点为主要鉴别点,若为寒饮结胸可选用理饮汤、苓桂术甘汤、三物小白散等以温化痰饮。

3.3.3 与肝郁气滞鉴别 二证皆可见胸闷、气短,但肝气郁滞多见善太息,叹气后胸闷多可暂时缓解,无大气下陷证呼吸困难的表现,且常伴见口苦、咽干、脉弦等少阳证典型表现及痞满、反酸、嗝气等肝胃不和表现,可应用小柴胡汤、柴胡疏肝散等治疗。

3.3.4 与胸膈血瘀鉴别 二证皆可见胸闷、气短、心悸等症,但胸膈血瘀证特点为胸闷不任重物或胸闷任重物方可缓解,此外常伴见头痛、胸痛、急躁易怒、失眠多梦、夜间身热、舌质紫暗、脉涩等血瘀表现^[10],多夜间加重,非呼吸困难所致,治疗以血府逐瘀汤为代表方剂。

4 临床验案举例

患者男,66岁,2004年9月8日初诊。胸闷气短1年,1年前患心肌梗死、冠心病、2型糖尿病。刻下:胸闷气短,动辄加剧,偶有胸痛,疲乏少力,饮食、睡眠可,二便调。面黧黑,舌紫暗有瘀斑,苔腻,脉细弦。辨证:宗气虚陷,气滞血瘀。治法:益气升陷、理气活血。处方:生黄芪18g,知母12g,柴胡9g,桔梗5g,生薏苡仁25g,葛根25g,丹参15g,当归12g,川芎12g,鬼箭羽15g,桃仁12g,红花12g,赤芍、白芍各25g,枳壳9g,益母草12g,生甘草6g,水煎服,日1剂。西药继服。2004年12月15日复诊:胸闷气短明显改善,胸痛少有发作,舌暗脉细,加用益气养阴之品,至2005年1月13日,胸闷、胸痛已无发作,血糖

稳定^[11]。

按:冠心病心绞痛属于中医“胸痹”范畴,一般多从痰浊、血瘀的角度治疗,瓜蒌薤白白酒汤、血府逐瘀汤等是常用方剂,实际上临床属大气下陷者也尤为多见,胸闷、呼吸困难明显时,当以升陷汤为基础守方治疗,宗气旺则血脉亦通,同时配合血府逐瘀汤活血化瘀,可进一步提高疗效。

患者女,56岁,2001年2月21日初诊。胸闷气短心悸半年,糖尿病5年,糖尿病性心脏病,伴心功能不全、心房纤颤。刻下:心悸胸闷、气短不足以息,咽干,咳嗽有痰,乏力,纳差,双下肢浮肿,小便不利;口唇紫绀,舌暗苔腻,脉沉细无力,叁伍不调。辨证:宗气虚陷,血瘀水停,兼有痰浊。治法:益气升陷,兼活血、利水、化痰。处方:生黄芪18g,知母12g,升麻5g,柴胡5g,瓜蒌12g,清半夏9g,丹参15g,枳壳10g,白术12g,桂枝6g,茯苓15g,猪苓15g,石韦25g,水煎服,日1剂。配合呋塞米利尿。2001年2月28日复诊:自觉已无心悸、气短、胸闷、咳嗽,咽干、纳差好转,仍脉律不齐,减猪苓、石韦等利水之品,合生脉散、香苏散继续治疗,至2001年3月28日食欲、体力、精力转佳,生活可以自理^[12]。

按:糖尿病性心脏病、心功能不全、心律失常以胸闷、呼吸困难为主症,大气下陷为基本病机,以升陷汤为基础方加减治疗,心功能不全水肿者多配五苓散化气行水,亦可配伍葶苈子、桑白皮等泻肺行水;伴呼吸系统症状时可配合二陈汤、小陷胸汤清热化痰;如伴快速房颤常配合五参汤、生脉散益气养阴复脉。

患者女,74岁,2011年1月29日初诊。胸闷气短3个月,既往肾脏病史,肺纤维化,腋下淋巴结肿大。刻下:胸闷气短,动则尤甚,咳嗽,咳痰色白,纳差,舌暗红苔腻,脉细弦。辨证:大气下陷,痰郁阻肺。治法:益气升陷,化痰活血。处方:生黄芪30g,知母12g,升麻6g,柴胡6g,黄芩9g,连翘12g,当归12g,陈皮9g,清半夏12g,桃仁12g,炒酸枣仁12g,牛蒡子12g,灵芝15g,浙贝母9g,太子参15g,生薏苡仁30g,麦冬12g,山茱萸15g,五味子9g,丹参25g,生龙骨30g,生牡蛎30g,水煎服,日1剂。2011年5月25日复诊:服药月余症状明显减轻,服药2个月,症状基本消失,自行停药。近期气短、咳嗽复作,宗原方服药月余后症状控制。但患者未能坚持服药,1年后因外感诱发呼吸衰竭不治^[12]。

按:肺纤维化、肺间质性病变、慢性阻塞性肺疾病等是以气短、呼吸困难为主要表现的疾病,属于中医“肺痿”范畴,为疑难痼疾,难以速效,大气下陷病机贯穿疾病始终,治宜益气升陷、化痰活血,多以升陷汤为基础方配伍生脉散、二陈汤、消瘰丸、桃红四物汤等加减,可有效缓解症状,坚持服药可带病延年。

5 结语

本文总结赵进喜老师临床应用升陷汤的经验,认为升陷汤可广泛用于各系统属大气下陷之疾病的治疗。应用升陷汤首先应理解大气下陷证理论内涵,抓住胸闷、气短、呼吸困难、脉弱几个主要症状,鉴别其他证候。应用本方时不需拘泥于原方,临床实际常伴有血瘀、气滞、痰湿、阴虚、阳虚等证候,可根据具体证候的不同,配合相应的治法。使用升陷汤治疗心肺疾病时,因大气下陷常贯穿疾病发生发展始终,不可见效停药,应守方加减坚持治疗;治疗其他系统疾病时,可以视疾病的具体情况,待呼吸困难等相关症状缓解后,以原发疾病的基本病机为主继续治疗。在继承前人经验的基础上拓展升陷汤的临床应用,更好地将升陷汤运用于现代临床,提高临床疗效。

[参考文献]

- [1] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 石家庄:河北人民出版社, 1974:10.
- [2] 陈宝明,赵进喜,杨晓红. 升陷汤治疗冠心病临床举隅[J]. 中级医刊, 1992(4):55-56.
- [3] 江与良. 大气下陷证临床治疗体会[J]. 中国中医急症, 2011,20(10):1707-1708.
- [4] 毛永才. 升陷汤治疗脾气虚胃下垂44例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2017,31(1):12-13.
- [5] 马桂磊. 于秀辰教授应用升陷汤治疗甲亢经验[J]. 中医临床研究, 2017,9(21):8-9.
- [6] 林然,董振华. 董振华运用升陷汤治疗肺系疾病经验举隅[J]. 世界中西医结合杂志, 2011,6(4):279-281.
- [7] 高玉红,郑一. 加味升陷汤治疗分水岭脑梗塞临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2012,30(11):2589-2590.
- [8] 傅强,赵进喜,王慧如,等. 浅论气陷理论及临床意义[J]. 中医杂志, 2017,58(15):1270-1273.
- [9] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:32.
- [10] 王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005:23-26.
- [11] 赵进喜. 国家青年名中医·赵进喜[M]. 郑州:中原农民出版社, 2015:27.
- [12] 赵进喜. 赵进喜临证心悟[M]. 北京:中国中医药出版社, 2016:173,232.

(上接第162页)

以往的研究常把痛风分为急性期和缓解期辨证,急性期主要证型为湿热下注^[7],久痹或缓解期才注重脾虚。本研究初步分析认为,缓解期与急性期患者在舌象变化方面差别不明显,其基本病机没有改变。急性期只是在此基础上出现湿郁化热,是标与本的关系。区分急性期与缓解期实际上是区分标本缓急。所以笔者认为,痛风诊断一旦确立,其治疗应该以辨病治疗为主,辨证加减为辅。清热利湿只分主次,不分先后。急性期清热为主,利湿为辅;缓解期利湿为主,清热为辅。这个观点也可以解释痛风治疗中降尿酸药的使用时机问题,急性痛风发作应该以抗炎止痛为主,降尿酸为辅;亦可权衡标本,降尿酸与抗炎止痛标本同治。

舌胖大伴齿痕及裂纹、质润滑、苔黄腻稍厚是痛风患者舌象的主要特点,由此推测痛风发病经历了脾虚湿浸、湿郁化热、痰瘀互结的过程,其病机核心为湿热。

[参考文献]

- [1] 李丹溪,梁嵘,陈东宁,等. 体质指数与舌象特征的相关性研究[J]. 国际中医中药杂志, 2016,38(1):20-24.
- [2] 王春扬,纪璇,柯伟祺,等. 基于数据挖掘病理性裂纹舌的临床意义[J]. 中医研究, 2016,29(2):10-12.
- [3] 吴凡,董昌武,周雪梅,等. 呼吸及消化系统疾病黄腻苔微生态学与舌苔脱落细胞凋亡指数的比较[J]. 长春中医药大学学报, 2014,30(5):874-905.
- [4] 黄继勇,张艳. 范永升运用“清热利湿方”治疗急性痛风经验[J]. 中华中医药杂志, 2016,31(1):135-137.
- [5] 张艳,黄继勇. “清热利湿方”治疗急性痛风的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2016,14(6):1030-1033.
- [6] 党万太,周京国,谢文光,等. 不同中医证型痛风患者的临床指标对比分析及其意义[J]. 中国中西医结合杂志, 2013,33(10):1323-1327.
- [7] 吴霜霜,戚益铭,沈敏鹤,等. 痛风性关节炎中医证候规律及临床证治用药研究[J]. 长春中医药大学学报, 2015,31(2):307-310.

朱辟疆辨治糖尿病肾病经验

费佳,马源

(镇江市中医院,南京中医药大学镇江附属医院 朱辟疆名老中医传承工作室,江苏 镇江 212000)

指导:朱辟疆

[摘要] 介绍朱辟疆教授辨证论治糖尿病肾病的经验。朱老师依据糖尿病肾病的临床特征将其归类于中医学消渴下消、消渴病肾病、溺毒范畴,认为糖尿病肾病的病因病机为脾肾不足、脉络瘀阻、阴阳失调、气机升降失司,临床多从消渴肾病辨证施治。临床治疗时注重疾病分期及分阶段治疗,通过辨病与辨证相结合,取得较好临床疗效。

[关键词] 朱辟疆;糖尿病肾病;临床特征;病因病机;补脾益肾;分期辨治;名医经验

[中图分类号] R259.872

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0167-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.015

ZHU Pijiang's Experience in Differential Treatment of Diabetic Nephropathy

FEI Jia, MA Yuan Mentor: ZHU Pijiang

(Zhenjiang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhenjiang Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, ZHU Pijiang's Workshop for Traditional Chinese Medicine, Zhenjiang 212000, China)

Abstract In this paper, ZHU Pijiang's differential treatment experience in diabetic nephropathy were introduced. According to the clinical characteristics of diabetic nephropathy, Prof. ZHU classified it into lower consumptive thirst, consumptive thirst nephropathy and toxic urine. Prof. ZHU considered that the etiology and pathogenesis of diabetic nephropathy were the spleen and kidney deficiency, blood stasis and obstructed in vessels, yin-yang disharmony and Qi failure of ascending and descending. In clinical practice, the consumptive thirst nephropathy was differentiated and treated. During the staging treatment, it needs to combine the disease differentiation with syndrome differentiation to improve its clinical efficacy.

Keywords ZHU Pijiang; diabetic nephropathy; clinical features; etiology and pathogenesis; reinforcing the spleen and kidney; staging, differentiating and treatment; famous doctors' experience

糖尿病肾病(DN)是由慢性高血糖导致的肾小球硬化综合征,是最为常见的糖尿病微血管病变之

一,早期以微量蛋白尿为特点,随着糖尿病肾病的不断进展,持续发展为大量蛋白尿,最终引发肾功能衰竭而需要肾脏替代维持^[1]。有研究表明,糖尿病肾病是发达国家血液透析患者的首要病因,在我国也超过慢性肾炎成为高居血液透析第一位的病因^[2]。有研究显示,无论1型或2型糖尿病,超过30%患者均

[收稿日期] 2018-04-11

[作者简介] 费佳(1988-),女,江苏镇江人,医学硕士,住院医师,研究方向:中西医结合治疗肾脏病。

伴随肾脏功能损伤,且高达5%的2型糖尿病患者在确诊糖尿病时已出现肾脏损害征象,病程时间超过10年者20%的患者最终发展为糖尿病肾病^[3]。糖尿病肾病晚期患者的死亡率、致残率很高,医疗费用负担高昂,给患者及其家庭带来沉重负担。

朱辟疆教授是国内知名的中西医结合肾脏病学家,从医近50年,学贯中西、治学严谨,在糖尿病肾病的诊治方面有独到的见解,对中西医结合治疗肾脏病积累了丰富的临床经验,治疗糖尿病肾病疗效卓著。现将朱老师治疗糖尿病肾病的经验总结如下。

1 糖尿病肾病的病机为脾肾不足、脉络瘀阻

1.1 阴虚为本,伴有标实

由于糖尿病的发病机制、临床表现与中医学的消渴具有相通之处,临床上,中医学对于糖尿病多从消渴论治。朱老师认为,糖尿病肾病多由消渴病久治不愈逐渐发展而来,由发病初期的阴虚燥热灼伤津液,久而损伤脾肾两脏,导致气阴亏虚,阴损及阳,最终导致阴阳俱损。肾主藏精,为封藏之本,肾气亏虚则精关失于固摄,人体精微物质下泄形成蛋白尿;另一方面,肾为水脏,肾亏则蒸腾气化功能失司,导致津液内停,湿邪聚集为痰,阻遏气机运化,引起人体气机逆乱。在糖尿病肾病发展的各个阶段,多合并有痰湿、瘀血、热毒、湿浊等实邪。

1.2 瘀血阻络贯穿病变始终

糖尿病发病涉及多脏腑,病变较为广泛,常对机体气血运行有不同程度的影响,糖尿病病久入络,气阴亏耗日益显著,气虚则瘀血更重,这是瘀阻肾络形成的基础。糖尿病肾病各阶段均有不同程度的血脉瘀阻征象,该病的各系统并发症也与瘀血有关。

1.3 与脾肾虚衰密切相关

《黄帝内经素问》说:“肾者,主蛰,为封藏之本,精之处也。”《灵枢》说:“脾脆则善病消瘴。”《景岳全书》亦言:“五脏之阴气,非此不能滋;五脏之阳气,非此不能发。”清代陈士铎《辨证录》中说:“夫消渴之症,皆脾坏而肾败。脾坏则土不胜水,肾败则水难敌火。二者相合而病成。倘脾又不坏,肾又不败,亦无消渴之症矣。”上述主要从先天禀赋方面论述了脾肾不足与糖尿病的相关性。隋代巢元方在《诸病源候论》中说:“水病无不由脾肾虚所为,脾肾虚则水妄行,

盈溢皮肤而全身肿满。”亦从脾肾虚衰角度阐明水肿的发病机制。喻嘉言曰:“中脘之气旺,则水谷之精气上升而灌注百脉,水谷之浊气下达于大小肠,从便溺而消。”脾为后天之本,主运化升清,为机体气机升降之枢纽,脾的功能正常,则机体布散水谷精微至全身,另一方面脾之运化功能依赖肾气的鼓舞,肾之封藏亦依赖脾气运化精微以滋养。《圣济总录》有言:“消渴者……久不治,则经络壅涩。”可见消渴日久失治,病及脾肾,久病入络,则为该病基本病机。

1.4 糖尿病日久阴损及阳,阴阳俱虚

消渴虽以阴虚为本,但病情日久,阴伤气耗,阴损及阳,引发阴阳两虚之肾病。消渴肾病患者临床多见肢体水肿,并逐渐进展成为顽固性水肿,这与机体阳气亏虚、气化功能失常有关。《临证指南》云:“阴亏阳亢,津枯血竭,致使血液循环受阻,而成血癖,阴虚日久,无阴则阳无以化,故阴损及阳而为阳虚,阳气不足无力鼓动血行水运,湿浊内滞,血行迟缓,疲于脉络。”患者由于疾病后期阴液耗损,虚阳外越会出现烦躁、眩晕、恶心、呼吸深长等症状,甚至出现昏迷、脉微欲绝等阴阳俱损之征象。

朱老师综合历代医家论述以及临床诊治经验,根据当地饮食结构特点,提出消渴肾病的主要病因为脾肾不足、瘀血内阻,病机的关键在于脾肾不足、脉络瘀阻、阴阳失调、气机升降失司,清浊逆乱为患。

2 糖尿病肾病治疗原则为补益脾肾、活血祛瘀

依据糖尿病肾病的病机特点,朱老师提出补益脾肾、活血祛瘀的治疗原则。肾为先天之本,脾胃为后天之本,脾肾共同主宰水液运化,通过补益脾肾的治疗方法,能够起到滋肾生精、活血利水之效。益气能够生血,亦能够促进血行,血脉通畅则瘀血得除,新血得生。清代王清任说:“气通而不滞,血活而不疲,气通血活,何患疾病不除。”朱老师临床常选用黄芪、当归、川芎等益气活血、祛瘀通络药物。《神农本草经》认为黄芪能够“逐五脏间恶血”“通调血脉、流行经络”,能够起到益气通脉之效。现代研究发现,黄芪主要成分为黄芪皂苷和黄芪多糖,该类物质能够有效抑制肾系膜细胞增殖^[4]。黄芪多糖能够有效增加红细胞免疫水平,降低尿蛋白^[5]。川芎味辛性温,具有活血行气、祛风止痛之功,为血中之气药,川芎与黄芪同用,起到益气活血通络的效果,加之黄芪

益气生津,治疗消渴病肾病具有较强针对性。《医学启源》说:“当归,气温味甘,能和血补血,尾破血,身和血。”朱老师针对消渴肾病伴有血瘀症状者,常用当归、桃仁、红花等品,起到补血活血之效。研究表明,当归挥发油中分离到的当归内酯具有清除氧自由基、抗氧化效果,能够有效保护缺血再灌注损伤^[6]。

3 糖尿病肾病的分期辨治

早期糖尿病患者依据 Mogensen 分期多为 I 到 III 期之间,此阶段患者缺乏特异性临床表现,仅能通过实验室检查发现尿白蛋白排泄率上升,这与中医学的“下消”相吻合,可视为消渴肾病早期。由于现代生活条件和习惯的改变,迟睡、缺乏运动、饮食不节等不良习惯有所增加,加之饮酒、房事不节,常导致中阳不足,脾气虚弱,浊阴难以敛降,水谷精微输布失司,患者临床常见口干渴、多饮、尿多、肥胖、小便浑浊、大便稀溏等。朱老师认为该时期患者病机多以脾肾亏虚为本,痰浊水饮瘀血等病理产物蓄积为标,治疗当注重补益脾肾。黄芪味甘而性温,能够补气益血、温通三焦,配合灵芝补益肾精,顾护先天,助养后天,此时黄芪用量应当超过 30 g,并依据患者舌苔脉象、疾病深浅、体质情况等酌情增减,方能取得满意疗效。

中晚期糖尿病肾病患者临床症状显著,水肿加重,同时伴有高血压、贫血及肾功能下降,严重者伴随代谢性酸中毒、尿毒症神经病变、尿毒症脑病、心肌病变等,依据患者病情程度可表现为中医学虚劳、关格等。由于日久失治,损伤肾络,进而导致中焦之气运化失司,此时期患者以肾气亏虚为本,治疗应当注重补益肾气,辅以补益脾气,方能取得良效。药物可选用灵芝、黄芪、淫羊藿等,以补肾益精,部分患者肌酐显著升高,应当及时进行透析治疗。

4 糖尿病肾病兼证的治疗

4.1 兼有湿热、寒湿之邪

依据患者湿热、寒湿的不同,选择配伍适宜的祛湿药物。湿热为著多出现口干苦、舌苔黄腻、脉滑数,若湿热偏于上焦,加藿香、佩兰轻灵化湿之品;若湿热停聚中焦,加苍术、白蔻仁、半夏、厚朴以祛湿理气;若湿热蕴结下焦,加茯苓、泽泻、车前子、猪苓利水渗湿。寒湿为著常伴有脘腹痞闷、肢体困倦、大便溏薄、舌淡苔薄腻、脉沉迟,可选用苍术、厚朴、蚕砂、

独活、木瓜等,其中苍术为健脾化湿之主药,同时具有调节血糖的效果,依据患者体质、病情酌情增减剂量。朱老师认为湿为阴邪,易阻遏气机,黏滞难消,临床当配合芳香燥湿药物,方能取得良效。

4.2 水湿内停

糖尿病肾病患者多存在水湿停聚之征象,需配伍利水药物。朱老师常用茯苓、车前子、冬瓜皮、泽兰、荠菜花、冬葵子等,其中车前子利水渗湿而不伤正,茯苓健脾益胃化湿,赤小豆通利水道,诸药合用利水渗湿之效更为显著;泽泻利水祛瘀,祛除肾络秽浊邪气,若临床见患者面色黧黑,多为肾络瘀血内阻,朱老师多用泽泻 30 g 以上,配合牛膝、桃仁、红花、丹参等活血祛瘀之品。玉米须治疗消渴肾病引起的肢体水肿,针对性较强,伴有血糖偏高的人群尤为适宜。肉桂温补元阳,鼓舞气血,化气运水,增强利水消肿的效果;适当配伍桂枝通经活络、温阳利气,对寒凝血瘀导致的肢体水肿尤为适宜。

4.3 大便秘结

朱老师常依据糖尿病肾病患者舌苔情况进行辨证分析,热势较重者选用生大黄,热势较轻应用制大黄,伴有寒象者选用肉苁蓉、锁阳温补肾阳、润肠通便。部分消渴肾病终末期患者,由于口服药物较多,常引起间断便秘症状,此时期应当以滋阴生津、益气活血为主,药物常选用生地黄、麦冬、天冬、玉竹、当归、桃仁、红花等。部分患者应用当归、桃仁、红花等活血润肠之品,效果不显,可以酌情选用火麻仁、郁李仁以加强润肠通便之效。消渴肾病患者以本虚为主,临床应慎用峻下逐水之品,避免损耗正气。

4.4 小便泡沫

糖尿病肾病患者常见夜尿增多、泡沫尿等症状,另可见大便溏薄、完谷难化,小便清长、尿中浑浊等征象。多与脾肾不足、精气亏耗相关,治疗多选用收敛固涩、封藏摄精之药物,如金樱子、山茱萸、炒芡实、覆盆子、益智仁,治以涩肠止泻、缩尿止遗;另可配伍五味子、乌梅涩肠止泻、生津止渴,有利于阴液的恢复。值得注意的是,选用药物时应当注意中药中植物蛋白的含量,尽可能选用动物类固涩之品。

5 验案举例

女,42岁,2016年12月以多饮多食多尿9年,反复双下肢浮肿6个月余就诊。2007年发现糖尿

病,曾服用二甲双胍等药物治疗,自诉血糖控制不佳,2012年开始用胰岛素治疗,目前血糖控制尚可。2013年8月无明显诱因下发现双下肢水肿,至某医院就诊,查尿常规示尿蛋白+,门诊予雷公藤多苷片等药物治疗,服药后病情缓解。2015年7月再次出现双下肢水肿,住院期间予以肾穿刺病理检查,病理结果:糖尿病肾病。此后患者水肿症状反复发作,期间多次门诊复查尿蛋白3+,血肌酐121~156 $\mu\text{mol/L}$,血浆白蛋白25.3~33.8 g/L,血红蛋白111~123 g/L,后一直予护肾降脂,控制血压、血糖及降蛋白等治疗。2016年11月患者再次出现双下肢水肿,查尿蛋白3+。刻诊:双下肢浮肿,腰酸痠软,畏寒肢冷,时有气喘,活动后加重,面色萎黄,胃纳一般,睡眠差,大便干燥难解,夜尿增多,每晚3~5次,舌淡,苔黄腻,脉沉细。查血生化:总蛋白47.2 g/L,白蛋白25.5 g/L,白球比1.18,尿素15.24 mmol/L,肌酐233.4 $\mu\text{mol/L}$,尿酸495.2 $\mu\text{mol/L}$,二氧化碳结合力20.1 mmol/L,光抑素C 2.45 mg/L,葡萄糖6.45 mmol/L,总胆固醇10.75 mmol/L,三酰甘油4.94 mmol/L;24 h尿蛋白总量4.546 g。既往高血压病史3年余,血压最高160/110 mmHg (1 mm Hg=0.133 kPa),现服缬沙坦氨氯地平片80 mg、富马酸比索洛尔5 mg 每天1次控制血压。辨证为糖尿病肾病气阴不足、湿瘀内阻证。治法:益气养阴,益肾和络,化湿泄浊。处方:生黄芪30 g,熟地黄15 g,炒山药15 g,牡丹皮10 g,山茱萸12 g,猪苓15 g,茯苓15 g,川芎10 g,炒党参15 g,鸡血藤15 g,炒当归15 g,生甘草6 g,砂仁10 g(后下),白蔻仁10 g,积雪草30 g,桃仁10 g,红花10 g,三棱10 g,制大黄15 g,车前子30 g(包煎),陈皮10 g。水煎服,日1剂。

2017年6月27日二诊:双下肢水肿较前明显好转,稍觉乏力,活动后偶有心慌不适,胃纳尚可,舌淡紫,苔黄腻,脉细弱。复查24 h尿蛋白2.455 g/L,血总蛋白52.9 g/L,白蛋白32.7 g/L,肌酐176.1 $\mu\text{mol/L}$,尿素氮11.29 mmol/L,尿酸502.0 $\mu\text{mol/L}$,三酰甘油3.73 mmol/L。处方:熟地黄15 g,炒山药15 g,牡丹皮10 g,山茱萸12 g,猪苓15 g,茯苓15 g,川芎10 g,炒党参15 g,炒当归15 g,生甘草6 g,砂仁10 g(后下),白蔻仁10 g,积雪草30 g,桃仁10 g,红花10 g,三棱10 g,制大黄15 g,车前子30 g(包煎),陈皮

10 g。

2017年9月4日四诊:水肿较前明显改善,无不适主诉,胃纳可,睡眠可,舌苔脉象无特殊变化,仍以前方治疗。

2018年1月18日五诊:患者一般情况好,无特殊不适,复查肌酐97.3 $\mu\text{mol/L}$,24 h尿蛋白定量2.7 g。原中药继服。

按:本患者消渴日久,阴虚燥热演变为气阴亏虚,湿热、浊毒、瘀血等病理产物内阻。朱老师认为,在消渴肾病早期即应进行中医药治疗,同时配合降血糖、控制血压及血脂、调整饮食结构等措施。本病临床以气阴两虚、瘀血内阻最为常见,朱老师常选用益气养阴治其本,活血祛瘀、清利湿热、祛湿泄浊治其标,常选用益气养阴药物山茱萸、熟地黄、黄芪、女贞子、麦冬、天冬、知母、黄精、制何首乌、桑椹子、墨旱莲、炒山药等,活血多选用丹参、桃仁、川芎、当归、红花、赤芍之属。现代医学认为该类药物有助于降低血压,同时能够降低肾小球毛细血管压力,降低尿蛋白排出,改善肾功能,延缓肾小球滤过率的降低。现代研究显示,黄芪具有明显的降血糖、降低尿蛋白效果。利水渗湿多选用车前子、茯苓、猪苓、泽泻之品,轻药重投,适当应用能够防止机体阴液的耗伤。通过益气养阴、活血祛瘀、泄浊祛湿治疗,使患者病情稳定,肾功能指标维持在正常范围,明显改善患者生活质量。

[参考文献]

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:490-491.
- [2] 北京市血液净化质量控制和改进中心专家组.北京市血液净化质量控制和改进中心年度报告点评[J]. 中国血液净化,2012,11(4):175-178.
- [3] 萧建中. 糖尿病的流行情况和诊断标准[J]. 中华医学杂志(英文版),2008,121(1):9.
- [4] 房信胜,穆象山. 黄芪皂甙和黄芪多糖对大鼠肾脏系膜细胞增殖的影响[J]. 时珍国医国药,2008,19(6):1448-1449.
- [5] 李世刚,陈燕,张永琦. 黄芪多糖在大鼠阳离子化牛血清蛋白肾炎中的影响[J]. 中药材,2010,33(12):1913-1916.
- [6] 龙锐,杜俊蓉,陈淑杰. 当归内酯清除自由基及抗氧化活性的研究[J]. 华西药理学杂志,2010,25(4):420-422.

·文献研究·

中医儿科胎毒理论源流考

罗光芝¹, 张成博², 韩成恩³, 李莉³

(1. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355; 2. 济宁医学院, 山东 济宁 272100;
3. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

[摘要] 胎毒理论是中医儿科学对某些疾病病因的独特认识。运用传统文献整理方法对中医儿科胎毒理论源流进行梳理, 认为其在宋之前开始萌芽, 此时尚处于胎病理论阶段, 认识到小儿尤其是新生儿诸多疾病的病因是在胎儿时期获得的, 与患儿母亲胎孕时期养护及饮食不当相关, 防治上注重清热解毒; 宋金元时期明确提出胎毒为诸多儿科疾病的病因, 并出现了胎毒医案的记载; 明清时期渐趋成熟, 认为胎儿形成前或胎儿期, 由于父母嗜食辛辣甘肥, 或五志过极化火, 或房事过度, 或孕母感受寒热之邪, 形成胎毒内蕴, 导致小儿出生后罹患鹅口疮、重舌、木舌等口腔疾病, 虫疳、流丹、湿疹、痈疔等皮肤疾病, 胎黄、胎惊等新生儿疾病以及麻、痘等传染性疾病, 防治方法上注重辨证祛胎毒。

[关键词] 中医儿科; 胎毒学说; 理论源流; 文献梳理

[中图分类号] R272.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0171-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.016

Study on Theoretical Origin of Fetal Toxin in Traditional Chinese Medicine

LUO Guangzhi¹, ZHANG Chengbo², HAN Cheng'en³, LI Li³

(1. Institute of Traditional Chinese Medicine Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Jining Medical University, Jining 272100, China; 3. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract The theory of fetal toxin is a unique understanding of the etiology of some diseases in pediatrics of traditional Chinese medicine. This paper uses the traditional literatures to sort out the theoretical origin of fetal toxin in pediatrics of traditional Chinese medicine. It is considered that it began to sprout before Song Dynasty and was still in the theoretical stage of fetal disease at that time. It was believed that the causes of many diseases in children, especially newborns, were acquired during the fetal period, which was related to the improper nursing and diet of the mother during the pregnancy period, focusing on clearing heat and detoxifying in the prevention and treatment. During the Song, Jin and Yuan Dynasties, it was

pointed out that fetal poison was the etiology of many pediatric diseases, and the medical records of fetal poison appeared. During the Ming and Qing Dynasties, the theory gradually matured. It was believed that before or during the fetal period, due to the parents' excessive consumption of spicy and

[收稿日期] 2018-05-24

[基金项目] 国家重大新药创制科技重大专项(民口部分)(编号: 2014ZX09509001)

[作者简介] 罗光芝(1990-), 女, 山东泰安人, 2016 年級博士研究生, 研究方向: 中医临床文献及中国医学史研究。

[通信作者] 张成博, 教授, 博士研究生导师, E-mail: doctorzcb@sina.com。

sweet fat, or excessive emotional changes, or excessive sexual activities, or pathogenic cold or heat invading the mother, it resulted in the fetal toxin which led to mycotic stomatitis, double tongue, wooden tongue and other oral diseases, insect furuncle, erysipelas, eczema, carbuncle and other skin diseases, fetal jaundice, fetal convulsion and other neonatal diseases, as well as measles, chickenpox and other infectious diseases after the birth of the child. Prevention and treatment should focus on syndrome differentiation and removing fetus toxin.

Keywords pediatrics of traditional Chinese medicine; theory of fetal toxin; theoretical origin; literature review

胎毒理论是中医儿科学对某些疾病病因独特的认识,吴鞠通总结小儿疾病“外不过六淫,内不过饮食胎毒而已”^[1],由此可见其重要性。然而目前胎毒理论在儿科病因学中并不受重视,本文运用传统文献整理方法,对胎毒理论的源流进行梳理,重现其起源及发展概况,以期挖掘胎毒的现代临床应用价值提供理论依据。

1 宋代以前:胎毒理论开始萌芽

宋代以前虽无胎毒概念,但此期出现的胎病却是胎毒理论的渊源,如初生儿拭口以及甘草法、朱蜜法、牛黄法是当时医家防治胎毒的重要方法。《素问·奇病论篇》言:“人生而有病癰疾者,病名曰何?安所得之?岐伯曰:病名为胎病,此得之在母腹中时,其母有所大惊,气上而不下,精气并居,故令子发为癰疾也”^[2],指出小儿出生即患病为胎病,病因与母亲怀孕期间情志失调相关。现存最早的儿科专著《颅囱经》认为新生儿两眼赤,是孕母食炙搏热面所致^[3]。《诸病源候论·小儿杂病诸候》首论小儿养护法和诸多儿科常见病并阐述其病因、病机,扩大了胎病的范围:小儿初生患胎疽因孕母脏气热,小儿鹅口为在胎时受谷气盛,噤候是由于在胎时热入儿脏,儿躯张蹙气而啼为孕母受风冷,胎寒候因孕母将养取冷过度等^[4]。在此时期,人们已经认识到小儿尤其是新生儿诸多疾病的病因是在胎儿时期获得的,称之为“胎病”,与患儿母亲胎孕时期情志失调或养护及饮食不当相关,为后世“胎毒”理论的提出奠定了基础。

预防上,强调新生儿拭口。《诸病源候论·小儿杂病诸候》论述了其因“无令恶血得入儿口,则儿腹内调和,无有疾病;若料拭不及时,则恶血秽露儿咽入腹,令心腹否满短气,儿不能饮乳,谓之难乳”“世云小儿初生之时,洗浴儿不净,使秽露浸渍眼眦,后遇风邪,发即目赤烂生疮,喜难瘥。瘥后还发成疹,世人谓之胎赤”。认为初生儿口中所含恶血

秽露可以引起小儿“难乳”“目赤生疮”。《小品方·治少小百病诸汤方》曰:“儿新生出腹,先以指断口中恶血”^[5],由此后世诸医家均重视婴儿初生拭口。《备急千金要方·少小婴孺方》亦强调拭口的重要性:“小儿初生,先以绵裹指,拭儿口中及舌上青泥恶血……若不急拭,啼声一发,即入腹成百病矣”^[6],指出初生儿咽下恶血为百病之源。后世部分医家认为初生儿咽下恶血为胎毒之因及拭口祛胎毒之法均源于此。除新生儿拭口,《小品方·治少小百病诸汤方》详述甘草法涌吐恶血、朱蜜法“镇精神魂魄”、牛黄法“益肝胆,除热,定惊,辟恶气”,开创清热解毒祛胎毒之法。

2 宋金元时期:胎毒理论逐渐发展

两宋金元时期儿科名医辈出,对中医儿科学的发展产生重大影响。该时期,诸位名家对胎毒致病甚为重视,胎毒概念正式提出,其所涉及病证更多,其中对麻痘的认识对后世影响重大,并有了相关的医案记载。

两宋时期的医学著作中出现“胎毒”一词,现代学者认为该词最早见于《小儿卫生总微论方》(刊于1156年)^[7-8],然而笔者在文献梳理过程中发现《幼幼新书》(刊于1150年)已有“胎毒”一词。刘昉《幼幼新书》集北宋前儿科医学之大成,记载了众多有重要价值的儿科学文献资料。《幼幼新书·初生有重腮重龈第九》载:“张涣:婴儿初生六七日,胎毒上攻,血气不敛。重腮、重龈、喉舌上有物、如芦簪盛水状者名垂痈。有气胀起者,急以绵缠长针,留刃处如粟米许以刺之,令儿气泻,出青黄血水。用盐汤洗拭,急用如圣散”^[9];《初生有鹅口第十二》载:“张涣:婴儿初生七日内胎毒者,其舌上有白屑如米连舌上,下有膜如石榴子大,令儿语不发如鹅口状,名曰鹅口。保命散方。”^[9]张涣为北宋医生,辑有《小儿医方妙选》,惜已亡佚^[10],幸在《幼幼新书》中保存下来。由引文可知张涣认为胎毒是引起重腮、重龈、鹅口的原因,

并详细论述其治疗。《小儿卫生总微论方·胎中病论》除认为鹅口、垂壅、重舌“因胎毒上攻”外,还指出梗舌“乃胎毒所攻而成”,气闭为“胎毒之气郁闭所致”,褥疮“因胎毒攻发”等^[11],丰富了胎毒相关病证。且于篇首提到“儿自生下,至一腊前后有病者,多是未生之前,在母胎妊之时,母食毒物,胎有所感,至生下之后,毒气发而为病”^[11],认为“胎毒”致病因素的形成与“母食毒物”相关。可见胎毒为诸多新生儿疾病如重舌、重舌、鹅口、梗舌口腔疾病及褥疮等外科疾病的病因,其形成与孕母饮食相关。

在宋代以前将斑、痘、疹等出疹性疾病归为一类综合论述,认识较浮浅;宋金元时期由于麻疹广泛流行,医家对该类疾病有了详细的认识,认为该类疾病与胎毒相关。宋代尚未将麻疹严格区分,也未确立病名,仍统称斑疹、疮疹;元代有了麻疹的病名。钱乙《小儿药证直诀》专列“疮疹候”,认为“小儿在胎十月,食五脏血秽,生下则其毒当出”^[12]形成疮疹;陈文中宗于此在《小儿痘疹方论·论痘疹受病之由》言:“夫小儿在胎之时,乃母五脏之液所养成形也。其母不知禁戒,纵情浓味,好啖辛酸,或食毒物,其气传于胞胎之中,此毒发为疮疹,名曰三秽液毒”^[13]。虽未提及“胎毒”,但所言疮疹之源即为胎毒,为后代医家从胎毒认识疮疹奠定了基础。随着对疮疹疾病认识的深入,医家发现它的发生尚与感受时疫邪气相关。至元代曾世荣已将麻疹与痘区分开,《活幼心书·疮疹二十六》先总论疮疹发生的原因“为‘婴孩生时,啼声一出,则咽下口中秽浊,蓄之在胃,因气运变迁,主客胜复,邪气郁发,与元受秽浊激搏,而形于肌肉皮肤之外’”^[14],后分论痘疮与麻疹“痘疮之萌,始因脏受邪毒,感时气而郁发”“世言麻子者,亦疹毒也……有胎受秽液,热毒蕴蓄肺胃,因感时气而发”^[14]。内蕴胎毒,外感天行时气为麻疹、天花的主要病因,此即为“胎毒外感说”,为后世医家从胎毒论治出疹类疾病奠定了基础。

医案浓缩、涵盖了前贤的精湛医术及临证经验,学习和研究医案,既可丰富和深化理论知识,提高临床诊疗水平,又可开阔视野,启迪思路。朱震亨《格致余论·慈幼论》记载了两则治疗胎毒的医案^[15]:“东阳张进士次子二岁,满头有疮,一日疮忽自平,遂患痰喘”,朱丹溪结合其母孕时喜食辛辣热物,认为患儿“精神昏倦,病受得深,决无外感,非胎毒而何”;朱

丹溪的次女,“形瘦性急,体本有热,怀孕三月,适当夏暑,口渴思水,时发小热”,朱丹溪处以方药,然其女因懒于煎药,未能坚持服药,其后该子二岁时疮痕遍身,丹溪认为此为胎毒。通过这两则医案,我们可以更好地认识到胎毒为疮疹的病因,而该病的发生与孕母的饮食及体质密切相关。孕妇嗜食辛辣或体质阴虚阳盛,遗热毒于胎儿,小儿出生后发病,即“儿之在胎,与母同体,得热则俱热,得寒则俱寒,病则俱病,安则俱安”。故防治小儿胎毒应注意孕母的饮食起居,避免过食偏味,感受寒热之邪遗留于胎儿。

3 明清时期:胎毒理论渐趋成熟

明清时期中医儿科已经达到相当高的水平。该时期医家更加重视胎毒在儿科病因学中的重要性,部分医学著作中单列胎毒一节,胎毒所涉及病证得到总结完善,而胎毒源于初生儿咽下恶血之说被否定;祛胎毒之法也开始注重辨证,不再仅局限于清热解毒,丰富了胎毒的防治方法。

万全对胎病、胎弱、胎毒进行了区分,指出小儿自出生至一岁生病均为胎疾,其中禀受于父母的分为胎弱、胎毒两种。他总结胎毒相关病证包括“虫疥流丹,浸淫湿疮,痈疔结核,重舌木舌,鹅口口疮,与夫胎热、胎寒、胎黄、胎惊之类”^[16]。薛铠、薛己父子的《保婴撮要》卷十一、十二记载了小儿常见皮肤病,根据病因单列“胎毒发丹”“胎毒疮疡”“胎毒瘰癧”“胎毒疮疥”等篇章,分述每种病的病因病机、辨证用药^[17]。该时期医家对麻、痘的研究极为突出,对于麻、痘的根源继承了前人观点,认为其与胎毒密切相关,如《医宗金鉴·痘疹心法要诀》曰:“古人谓痘禀胎毒,此定论也”“麻为正疹亦胎毒,毒伏六腑感而出”^[18]。可见明代诸医家对胎毒所致病证及其治疗的认识已经很详备。

胎毒源于初生儿咽下恶血之说在明清时期受到质疑否定,如万全《幼科发挥》曰:“口内之血,乃母临产,恶露渍于口中,未必是母腹中所衔之血也。既云咽下腹中,则入于大肠,界从大便出矣”,认为孕母五志过极、饮食不节、过食酒肉、房事过度导致“五欲之火,隐于母血之中……男女交媾,精气凝结,毒亦附焉,此胎毒之原也”^[16]。张景岳虽然强调初生儿拭口,但也否定此为胎毒之源,他认为“婴儿通体无非血气所结,而此亦血气之余……即使咽之,亦必从便而出”^[19]。现代新生儿保健仍强调拭口,但其原因为防

止初生儿口中污秽浊物呛入气管,引发吸入性肺炎等,故此不应为胎毒之源。此时胎毒理论已渐趋完善,认为胎儿形成前或胎儿期,由于父母嗜食辛辣甘肥,或五志过极化火,或房事过度,或孕母感受寒热之邪,则“毒”附胎元,形成胎毒。至小儿出生后可表现为多种疾病,包括鹅口疮、重舌、木舌等口腔疾病,虫疳、流丹、湿疹、痈疔等皮肤疾病,胎黄、胎惊等新生儿疾病以及麻、痘等传染性疾病。

关于胎毒的防治,明代之前祛胎毒之法多延续清热解毒法,然不适用于胎禀怯弱之儿及寒冬出生的孩子,明清时期医家始辨证祛胎毒。《婴童百问·初诞第一问》言:“临产落草时,浓煎淡豉汁服极好”^[20],利用淡豆豉宣发之性,宣透胎毒,较好地解决了体弱小儿下胎毒及寒冬下胎毒的问题,深受后世医家赞赏。《幼科发挥》记载育婴延龄解毒丸“能解胎毒,初生小儿宜服”^[16],据其处方“儿断脐带连胞(不拘长短,剪取,新瓦上焙干,每一钱加生甘草末二钱、黄连末一钱、朱砂飞半钱)”^[16]可知该方攻补兼施、寒温并用,既可解胎毒,又可扶正气,适用于先天禀赋不足兼有胎热者。《幼幼集成》载有集成沆瀣丹,陈复正言其“治小儿一切胎毒”^[21],观其药物组成黄芩、黄柏、大黄清三焦之热,槟榔、枳壳行气利痰,川芎、薄荷引头面之热下趋,连翘解毒除烦,赤芍调荣活血,牵牛、滑石引热从小便出。该方不再是简单的单方单药,有了药物配伍,清热解毒的同时注重解决“热毒郁结”之兼夹证。

4 结语

综上所述,胎毒理论是中医儿科学对某些疾病病因独特的认识,它经历了宋之前的萌芽时期,此时尚处于胎病理论初级阶段,认识到小儿尤其是新生儿诸多疾病的病因是在胎儿时期获得的,与患儿母亲胎孕时期养护及饮食不当相关,防治上注重清热解毒;宋金元时期胎毒理论逐渐发展,明确提出胎毒为诸多儿科疾病如重舌、重龈、鹅口、梗舌等口腔疾病,褥疮等外科疾病及麻痘的病因,并出现了胎毒医案的记载;明清时期胎毒理论渐趋成熟,认为胎孕初期或胎儿期,由于父母嗜食辛辣甘肥,或五志过极化火,或房事过度,或孕母感受寒热之邪,形成胎毒内蕴,导致小儿出生后罹患鹅口疮、重舌、木舌等口腔疾病,虫疳、流丹、湿疹、痈疔等皮肤疾病,胎黄、胎惊等新生儿疾病以及麻、痘等传染性疾病,防治方法上更加注重辨证祛胎毒。现代由于医学水平的提高,

疫苗的接种,作为儿科四大证的“麻、痘”已经很少见,胎毒这一致病因素亦随之不受重视。然而胎毒病证如新生儿黄疸、鹅口疮、婴儿湿疹等疾病仍很常见,是否可以应用胎毒理论防患于未然值得进一步研究。

[参考文献]

- [1] 清·吴塘. 温病条辨[M]. 宋咏梅, 臧守虎, 张永臣, 点校. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 277.
- [2] 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 179.
- [3] 周仲瑛, 于文明. 中医古籍珍本集成儿科卷 幼科释谜、颅凶经[M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2014: 363.
- [4] 隋·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: 213-220.
- [5] 南北朝·陈延之. 小品方[M]. 高文铸辑校注释. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 150.
- [6] 唐·孙思邈. 备急千金要方[M]. 魏启亮, 郭瑞华, 点校. 北京: 中医古籍出版社, 1999: 126.
- [7] 刘翠玲. 胎毒学说的历史渊源与现实意义[J]. 中国医药学报, 1999, 14(1): 58-62.
- [8] 李颖. 中医胎毒思想研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- [9] 南宋·刘昉. 幼幼新书[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 72-75.
- [10] 赵法新. 中医文献学辞典[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2000: 247.
- [11] 宋·著者不详. 小儿卫生总微论方[M]. 上海: 上海卫生出版社, 1958: 7-8.
- [12] 宋·钱乙. 小儿药证直诀[M]. 杨金萍, 于建芳, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 12.
- [13] 宋·陈文中. 陈氏小儿痘疹方论[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2003: 1.
- [14] 元·曾世荣. 活幼心书[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 16.
- [15] 元·朱震亨. 格致余论[M]. 刘更生, 点校. 天津: 天津科学技术出版社, 2000: 10-11.
- [16] 明·万全. 幼科发挥[M]. 黄姓, 王晓田, 点校. 上海: 第二军医大学出版社, 2005: 102.
- [17] 明·薛铠, 薛己. 保婴撮要[M]. 邸若虹, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2014: 147-160.
- [18] 清·吴谦. 医宗金鉴[M]. 闫志安, 何源, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 577-681.
- [19] 明·张介宾. 景岳全书[M]. 夏之秋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 479.
- [20] 明·鲁伯嗣. 婴童百问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1961: 1.
- [21] 清·陈复正. 幼幼集成[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1962: 50.

·实验研究·

连翘、麦冬对肺纤维化大鼠 TIMP-1 表达的影响

张心月^{1,2}, 李 慧², 尹亚慧², 张 丹², 兰丹丹², 王 维², 贾新华¹

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

[摘要] 目的: 观察连翘、麦冬对博来霉素致肺纤维化大鼠肺组织中基质金属蛋白酶 9(MMP-9) 和基质金属蛋白酶组织抑制剂 1(TIMP-1) 表达的影响, 并初步探讨其抗肺纤维化的作用机制。方法: 选取 120 只 Wistar 大鼠, 随机分为正常对照组、肺纤维化模型组、连翘组、麦冬组和吡非尼酮组。模型组和给药组大鼠的气管内注射博来霉素(5 mg/kg) 诱导肺纤维化, 正常对照组气管内注射等量生理盐水。造模后第 4 天, 连翘组按生药量 1.28 g(kg·d)、麦冬组按生药量 1.02 g(kg·d)、吡非尼酮按 0.18 g(kg·d) 剂量灌胃给药, 正常对照组、模型组每日等量灌胃生理盐水, 给药体积 1 mL/0.1 kg。各组分别在给药后第 7 天、第 14 天、第 28 天随机处死 8 只大鼠, HE 染色观察肺组织的病理变化, 酶联免疫法检测大鼠 I 型胶原蛋白水平, 免疫组化 SP 法观察肺组织中 MMP-9 和 TIMP-1 表达的变化。结果: 与正常对照组比较, 模型组大鼠的肺 MMP-9 和 TIMP-1 蛋白的表达增加; 与模型组比较, 连翘组、麦冬组 MMP-9 蛋白表达减少, 连翘组肺组织 TIMP-1 蛋白表达明显减少, 麦冬组第 28 天肺组织 TIMP-1 蛋白表达明显减少, 但均未恢复正常。结论: 连翘、麦冬可抑制肺纤维化大鼠肺组织 MMP-9 和 TIMP-1 的合成及分泌, 调节两者的比值, 这可能是其抑制肺纤维化形成的机制之一。

[关键词] 肺纤维化; 大鼠; 连翘; 麦冬; 基质金属蛋白酶; 基质金属蛋白酶组织抑制剂

[中图分类号] R285.5; R561.13

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0175-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.017

Effects of Lianqiao(*Forsythia Fructus*) and Maidong(*Ophiopogon Radix*) on Expression of TIMP-1 in Rats with Pulmonary Fibrosis

ZHANG Xinyue^{1,2}, LI Hui², YIN Yahui², ZHANG Dan², LAN Dandan², WANG Wei², JIA Xinhua¹

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

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Objective: To observe the effects of Lianqiao(*Forsythia Fructus*) and Maidong(*Ophiopogon Radix*) on the expression of matrix metalloproteinase-9(MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1(TIMP-1) in lung tissue of rats with pulmonary fibrosis induced by bleomycin and to explore its mechanism of treating pulmonary fibrosis. **Methods:** A total of 120 Wistar rats were randomly divided into normal control group, pulmonary fibrosis model group, Lianqiao group and Maidong group and pirfenidone group. Pulmonary fibrosis was induced by intratracheal injection of bleomycin(5 mg/kg) in the model group and the administration group, and the normal control group was intra-

tracheally injected with the same amount of normal saline. On the 4th day after model establishment, the Lianqiao group was administered with a dosage

[收稿日期] 2018-05-08

[基金项目] 山东省自然科学基金(编号:ZR2015CL047)

[作者简介] 张心月(1980-), 女, 山东济南人, 博士研究生, 副教授, 研究方向: 中医肺系疾病的基础和临床研究。

of 1.28 g(kg·d), the Maidong group with a dosage 1.02 g(kg·d), and pirfenidone was administered at a dosage of 0.18 g(kg·d). After administration, the normal control group and the model group were intragastrically administered with normal saline daily, and the administration volume was 1 mL/0.1 kg. Eight rats were randomly sacrificed on the 7th, 14th and 28th day after administration. The pathological changes of lung tissue were observed by HE staining, and the type I collagen level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Immunohistochemistry SP method was used to observe the changes of MMP-9 and TIMP-1 expression in lung tissue. **Results:** Compared with the normal control group, the expression of MMP-9 and TIMP-1 protein in the lung of the model group increased. Compared with the model group, the expression of MMP-9 protein in the Lianqiao group and Maidong group decreased, the expression of TIMP-1 protein in the Lianqiao group was significantly decreased, and the expression of TIMP-1 protein in lung tissue was significantly decreased on the 28th day of the Maidong group, but none of them returned to normal. **Conclusion:** Lianqiao and Maidong can inhibit the synthesis and secretion of MMP-9 and TIMP-1 in lung tissue of rats with pulmonary fibrosis, and regulate the ratio of the two, which may be one of the mechanisms to inhibit the formation of pulmonary fibrosis.

Keywords pulmonary fibrosis; rat; Lianqiao (*Forsythia Fructus*); Maidong (*Ophiopogon Radix*); matrix metalloproteinases; matrix metalloproteinase inhibitor

肺间质纤维化(IPF)是一组以肺间质损伤为主要病变的弥漫性异质性肺疾病,其病因大多不明,病理学特征为肺内炎性细胞浸润、成纤维细胞过度增殖和细胞外基质异常沉积,而特发性肺纤维化是其中一种特殊及常见类型。IPF组织学类型表现为寻常型间质性肺炎,即病变呈斑片状分布,存在明显纤维化和结构破坏,并可见成纤维细胞灶。其病因病机有待进一步研究,治疗指南中尚没有强推荐使用药物^[13],有条件推荐使用的吡非尼酮、尼达尼布等药物或价格昂贵,或不良反应较多。近年来,中医药在治疗肺间质性纤维化方面取得了一定临床疗效^[1],且通过实验研究不断在寻求其治疗肺纤维的机制。

现有实验研究中药物诱导的肺纤维化模型的病理学改变多与IPF相符,已有研究发现其发病与细胞外基质的合成和降解失衡具有相关性。与细胞外基质代谢平衡密切相关的有两大酶系统,一为基质金属蛋白酶(MMPs),与之相对应的则是基质金属蛋白酶组织抑制剂(TIMPs)。简要说来,MMPs对基质起降解作用,TIMPs作为特异性抑制剂对其起抑制作用。基于中医学对肺纤维化的认识及现有临床研究,本实验以博来霉素(BLM)诱导的IPF大鼠为模型,以连翘、麦冬为干预药物,对肺组织中MMP-9、TIMP-1表达变化进行动态检测,探讨其可能的作用

机制,为临床上有效干预药物的开发提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

SPF级雄性Wistar大鼠120只,体质量(200±20)g,购自山东大学实验动物中心,合格证号:SCXK(鲁)20130009,12h交替昼夜循环,温度24~26℃、恒湿(50%)环境常规饲养。中药配方颗粒:连翘(每袋相当于饮片10g),北京康仁堂药业有限公司,批号15022291;麦冬(每袋相当于饮片10g),江阴天江药业有限公司,批号1601112;吡非尼酮胶囊,北京康蒂尼药业有限公司,批号160101;博来霉素,合肥博美生物科技有限责任公司,批号LB3051。一抗MMP-9、TIMP-1为Abcam公司产品;免疫组化二抗试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司;BX51T-PHD-J11显微镜,日本奥林巴斯;CMOS,日本奥林巴斯;多功能真彩色细胞图像分析管理系统,美国Media Cybernetics公司Image-Pro Plus。

1.2 分组与造模

Wistar大鼠适应性喂养7d后,采用随机数字表法分为对照组、模型组、连翘组、麦冬组、吡非尼酮组,并进行随机编号。采用张伟等^[2]的方法建立大鼠肺间质纤维化模型:大鼠以10%水合氯醛按3.5 mL/kg腹腔注射麻醉后,对照组气管内一次性灌注生理盐水

0.2~0.3 mL,其余各组大鼠同等条件下经气管内一次性灌注 0.2~0.3 mL(5 mg/kg)含博来霉素的生理盐水,注入后立即使大鼠直立,旋转并轻微摇晃大鼠,使液体在肺内均匀分布。造模完成后常规饲养 3 d。

1.3 给药

造模结束后连翘组按生药量 1.28 g(kg·d)、麦冬组按生药量 1.02 g(kg·d)、吡非尼酮组按 0.18 g(kg·d)剂量灌胃给药;对照组、模型组每日等量生理盐水灌胃给药,给药体积 1 mL/0.1 kg。各组分别在给药后第 7 天、第 14 天、第 28 天随机处死 8 只大鼠(大鼠的药物用量根据公式 $n=N/70 \times m \times 6$ 计算, N 为人服用药物总量,人体质量按 70 kg 计算)。

1.4 观察指标及样本检测

1.4.1 病理学观察及酶联免疫法检测大鼠血清 I 型胶原蛋白(Co1-I)水平 取大鼠左肺组织进行 HE 染色。具体步骤如下:将各组大鼠以 10%水合氯醛 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉后,打开胸腔,剪取新鲜左肺组织。10%中性甲醛充分固定 48 h,常规 HE 染色后,光镜下观察组织病理学变化。抽取大鼠腹主动脉血,检测大鼠血清 Co1-I 水平,依照试剂盒说明书操作。

1.4.2 MMP-9、TIMP-1 免疫组织化学检测 采取肺组织冰冻切片标本,采用 SP 法行免疫组化检测。取肺组织切片脱蜡、至水。3%甲醇双氧水,室温孵育 10 min 阻断;PBS 冲洗 3 次,每次 5 min;抗原修复;PBS 冲洗 5 min,共 3 次;滴加生物素标识羊抗兔 IgG,室温下 20 min,不洗;滴加适当比例的 MMP-9 抗体、TIMP-1 抗体,4℃过夜,PBS 洗 5 min,共 3 次;滴加生物素化二抗 IgG,37℃ 20 min;PBS 洗 5 min,共 3 次;滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液,37℃ 20 min;PBS 洗 5 min,共 3 次;DAB 显色水洗,经过复染、脱水、透明、封片后,置于显微镜下观察。免疫组化染色结果用病理图像分析仪分析,每张切片于高倍视野($\times 400$)下随机选取四周及中央 5 个区域观察分析,若有阳性结果,以积分光密度(IOD)表示。

1.5 统计学分析

应用 SPSS 17.0 软件进行数据分析,检测所得数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较均采用方差分析,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 实验结果

2.1 大鼠肺组织病理改变

光镜下观察,对照组肺泡结构清晰,间隔未见明显增厚,肺泡上皮细胞未见或少见炎症细胞浸润,肺泡腔内未见明显渗出。模型组 7 d 肺泡结构松散,肺泡间隔增厚,肺组织可见大量炎性细胞浸润;14 d 肺泡结构破坏,肺间质及肺泡腔可见炎性细胞浸润,纤维组织增生;28 d 肺泡结构进一步破坏,尚可观察到炎性细胞浸润,纤维组织增生明显,且肺泡间隔较之 14 d 明显增厚。连翘组、麦冬组、吡非尼酮组各组大鼠肺肺炎及肺纤维化表现较同期模型组减轻。见图 1。

2.2 各组大鼠血清 Co1-I 水平比较

对照组与模型组比较,模型组 I 型胶原蛋白水平明显升高;与给药组比较,连翘组能显著降低 Co1-I 水平($P<0.01$)。麦冬组和吡非尼酮组能降低 Co1-I 水平($P<0.05$),具有统计学意义。见表 1。

2.3 各组肺组织 MMP-9 免疫组织化学染色结果比较

模型组与对照组比较,模型组大鼠肺组织中 MMP-9 表达染色 IOD 值升高($P<0.01$),差异具有统计学意义;连翘组、麦冬组与模型组比较能明显降低 MMP-9 表达($P<0.01$);吡非尼酮组与模型组比较明显降低 MMP-9 表达($P<0.01$),差异具有统计学意义。见表 2。

2.4 各组肺组织 TIMP-1 免疫组织化学染色结果比较

模型组大鼠肺组织中 TIMP-1 表达染色 IOD 值较对照组明显升高($P<0.01$),差异具有统计学意义;连翘组与模型组比较,TIMP-1 明显降低($P<0.01$),差异具有统计学意义;麦冬组与模型组比较,在第 7 天、第 14 天 TIMP-1 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),在第 28 天 TIMP-1 表达水平明显降低($P<0.01$),差异具有统计学意义;吡非尼酮组与模型组比较,TIMP-1 表达明显降低($P<0.01$),差异具有统计学意义。见表 3。

3 讨论

连翘、麦冬均为治疗间质性肺病的常用药物,二者均有清热之功用,前者清热解毒,后者清热养阴^[3]。间质性肺病由其临床表现及病因病机分析,宜分期辨治,早期归于肺痹、晚期归于肺痿^[4]。肺纤维化早

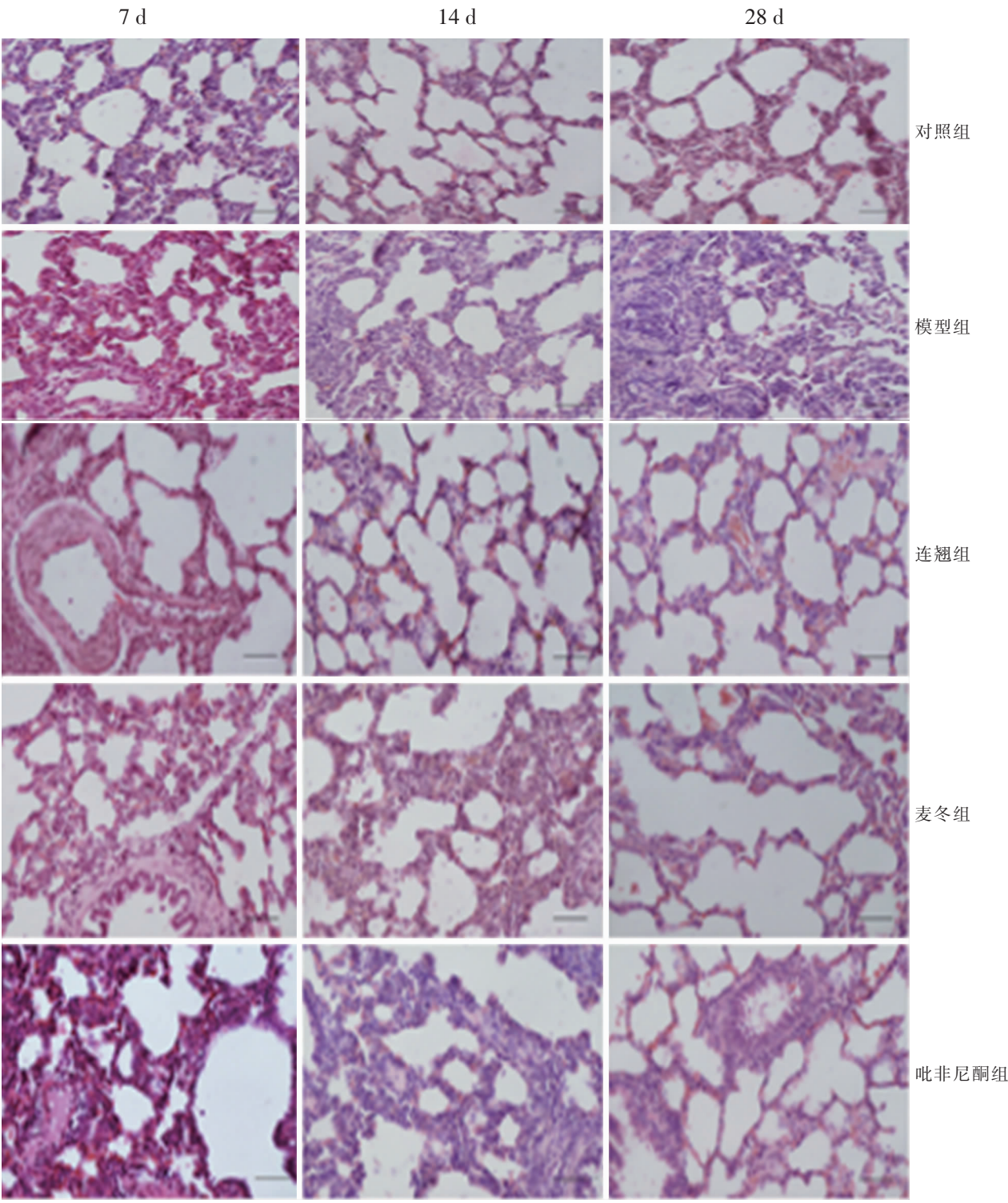


图 1 各组大鼠 7 d、14 d、28 d 肺组织 HE 染色

期从肺痹而论,病理上以特异性的炎症反应为主。《素问·痹论篇》:“肺痹者,烦满喘而呕”,为邪气外袭、肺气痹阻或皮痹经久不愈,内舍于肺,而致痰瘀

胶结,肺络痹阻。外邪之中,热毒为肺纤维化发病的始动因素,痰瘀皆为病理产物。肺为娇脏,受外邪侵袭,郁而化热,致炼液为痰,气滞成瘀;而肺气郁闭不

表 1 各组大鼠不同时间段 Co1- I 表达水平比较($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

组别	第 7 天	第 14 天	第 28 天
对照组	18.7762 $\pm$ 3.4091	16.9325 $\pm$ 3.3334	17.135 $\pm$ 0.35644
模型组	38.185 $\pm$ 3.0648*	37.2687 $\pm$ 2.8091*	39.7937 $\pm$ 2.3487*
连翘组	27.9837 $\pm$ 2.6171 ^{##}	23.7437 $\pm$ 1.8518 ^{##}	24.0712 $\pm$ 1.9681 ^{##}
麦冬组	36.4187 $\pm$ 2.5464 [#]	31.7762 $\pm$ 2.4262 [#]	31.9237 $\pm$ 2.211 [#]
吡非尼酮组	33.875 $\pm$ 2.8169 [#]	28.2525 $\pm$ 2.0294 [#]	28.07 $\pm$ 1.7757 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

表 2 各组大鼠不同时间段肺组织 MMP-9 表达水平比较($\bar{x} \pm s, \text{IOD/area}$)

组别	第 7 天	第 14 天	第 28 天
对照组	0.037 $\pm$ 0.0039	0.037 $\pm$ 0.0045	0.028 $\pm$ 0.0041
模型组	0.084 $\pm$ 0.0017*	0.10 $\pm$ 0.0095*	0.094 $\pm$ 0.0089*
连翘组	0.0518 $\pm$ 0.0059 [#]	0.057 $\pm$ 0.0051 [#]	0.049 $\pm$ 0.0042 [#]
麦冬组	0.025 $\pm$ 0.0056 [#]	0.072 $\pm$ 0.0059 [#]	0.059 $\pm$ 0.0045 [#]
吡非尼酮组	0.03 $\pm$ 0.0056 [#]	0.049 $\pm$ 0.0052 [#]	0.067 $\pm$ 0.0063 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.01$

表 3 各组大鼠不同时间段肺组织 TIMP-1 表达水平比较($\bar{x} \pm s, \text{IOD/area}$)

组别	第 7 天	第 14 天	第 28 天
对照组	0.036 $\pm$ 0.0072	0.037 $\pm$ 0.0038	0.044 $\pm$ 0.0032
模型组	0.158 $\pm$ 0.0048*	0.122 $\pm$ 0.0042*	0.129 $\pm$ 0.0057*
连翘组	0.143 $\pm$ 0.0095 [#]	0.101 $\pm$ 0.0091 [#]	0.105 $\pm$ 0.0095 [#]
麦冬组	0.160 $\pm$ 0.0034	0.123 $\pm$ 0.0055	0.094 $\pm$ 0.0068 [#]
吡非尼酮组	0.084 $\pm$ 0.0105 [#]	0.060 $\pm$ 0.0057 [#]	0.059 $\pm$ 0.0077 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,与模型组比较,[#] $P < 0.01$

宣,邪热难从外解,郁久势必使热势更甚。后期热盛伤阴,肺肾两伤,为本虚标实之证,治以清热解毒,可谓正本清源^[5],阻断肺纤维化起病的源头及痰瘀形成,另外可以防止阴亏津伤。肺纤维化中晚期从肺痿而论,以肺形态萎缩和功能减退为特征,《金匱要略·肺痿肺癰咳嗽上气病脉证治》:“热在上焦者,因咳为肺痿。肺痿之病,从何得之……重亡津液,故得之。”肺气虚寒者^[6],病邪长期留滞,耗伤肺气,气不化津,肺失于濡养,日久也可化热化火而伤津;或者温热之邪耗津伤阴,致肺燥津枯,故阴亏津伤贯穿于疾病发展的始终,治疗上应重视养阴生津。现代临床以清热解毒为主要功效的痰热清注射液在辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤及肺纤维化中有较好疗效,且可能与调控 MMP-9 水平有关^[7]。养阴润肺法的代表方剂沙参麦冬汤可干预氧自由基的损伤,改善细胞外基质(ECM)代谢,从而对肺间质纤维化的

治疗起作用^[8]。

TIMP-1 本质上是一种分泌性蛋白质^[9],作为 MMP-9 特异性抑制剂,可与其形成酶原复合物,抑制 MMP-9 对基质的降解作用。MMP-9 的产生与炎性细胞密切相关,故正常情况下肺组织中仅有少量 MMP-9 表达。特发性间质性肺炎病程中以 ECM 过度沉积为特征,而 ECM 主要作用体现在细胞增殖、分化、代谢以及组织修复等方面。TIMP-1、MMP-9 在肺纤维化过程中主要对 ECM 的降解与重塑起作用。MMP-9 是降解 IV 型胶原蛋白的主要酶^[10],而 IV 胶原蛋白是基底膜的主要组成部分,MMP-9 表达和活性增加,可降解损伤基底膜、损伤上皮细胞及毛细血管内皮细胞。另外,纤维细胞由损伤处进入肺泡,生成胶原,纤维化出现。TIMP-1 除了阻止 MMPs 酶原活化,对于已经形成的 MMPs,可以 1:1 形式形成 MMPs-TIMPs 复合体,从而抑制 MMPs 活性。间质性

肺炎病程中,早期肺泡炎阶段,以 MMPs 分泌为特征,随纤维化进展,成纤维细胞渐增,炎症细胞则减少,MMPs 水平逐渐下降,TIMPs 渐增,最终 MMPs/TIMPs 比例失衡,ECM 代谢失常,胶原沉积增加,肺间质纤维化形成。若 MMPs/TIMPs 比值升高,肺组织以炎症反应为主,反之,则以修复反应为主。研究表明,肺纤维化后期 MMPs/TIMPs 比值明显降低,TIMP-1 的水平异常升高,反映了其在抑制细胞外基质降解中所起的作用,从而提示其在肺纤维化形成过程中作用更为显著^[11]。

本研究以博来霉素诱导的 IPF 大鼠为模型进行实验,从病理结果看,模型组第 7 天肺组织病理以炎症反应为主,第 14 天出现纤维组织增生,开始出现纤维化,第 28 天肺纤维化表现最为显著,与文献报道的肺纤维化早期肺部以肺泡炎改变为主,后期以肺间质纤维化为主相一致^[12]。且用药后各组较模型组纤维化减轻。Co1- I 水平检测方面间质性肺病模型组水平最高,与肺纤维化病理变化过程中胶原蛋白增多相符^[13],各组给药后其水平均有下降,以连翘组效果为最好。本实验发现,模型组大鼠肺组织 MMP-9、TIMP-1 水平均高于对照组,表明 MMP-9、TIMP-1 都在肺纤维进程中起一定作用,MMP-9 增高在肺纤维化早期肺泡炎期即有升高,第 14 天达到高峰,后期第 28 天又有下降,TIMP-1 在肺纤维化逐渐形成中水平渐升高,提示肺纤维化后期 MMP-9 水平降低可能由 TIMP-1 活性增强对其抑制造成。对给药组 MMP-9、TIMP-1 检测,提示其抗肺纤维化作用机制可能与干预 MMP-9、TIMP-1 表达异常,改善 MMP-9/TIMP-1 失衡,调节 ECM 过度沉积有关。连翘组、麦冬组 MMP-9 水平较模型组降低,提示连翘、麦冬对肺组织分泌的 MMP-9 有一定抑制作用。TIMP 水平检测上,连翘组 TIMP-1 水平较模型组显著降低,麦冬组 TIMP-1 水平降低仅在第 28 天与模型组比较有意义,提示麦冬在肺纤维化显著阶段起作用。提示可能由于降低了 TIMP-1,使 MMP-9/TIMP-1 比

值趋于平衡,从而抑制了 MMP-9 活性表达,促进了 ECM 降解,但其具体在肺间质纤维化治疗中的机制需进一步研究。

[参考文献]

- [1] 张弦,王强. 中医治疗特发性肺纤维化[J]. 吉林中医药, 2014,34(12):1218-1221.
- [2] 张伟,鲁香凤,张晓梅,等. 气管插管快速灌注博来霉素复制大鼠肺间质纤维化模型[J]. 中西医结合学报,2008, 6(1):60-67.
- [3] 张振龙,蒋春梅. 治疗肺纤维化中药复方用药规律文献分析[J]. 社区医学杂志,2015,13(15):34-36.
- [4] 黄云鉴,龚婕宁. 论肺痹肺痿与肺纤维化的证治规律[J]. 时珍国医国药,2016,27(6):1439-1441.
- [5] 李柏颖. 清热解毒澄其源——宋康教授治疗特发性肺纤维化经验介绍[J]. 浙江中西医结合杂志,2008,18(6): 359-360.
- [6] 付义,余晓玲,魏丹霞,等. 特发性肺间质纤维化中医治疗探赜[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(7):108-110.
- [7] 徐元元,戈伟,徐忠诚. 痰热清注射液辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤及肺纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(12):1287-1289,1316.
- [8] 韩颖萍,黄霞,刘惠霞,等. 沙参麦冬汤对肺间质纤维化大鼠氧自由基损伤及细胞外基质代谢的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(9):2169-2171.
- [8] 刘晓艳,陈强. 基质金属蛋白酶及其抑制剂在特发性肺纤维化中的作用[J]. 南昌大学学报(医学版),2015,55(1): 88-91,100.
- [10] 高娟,王添印,韩茹,等. MMP-9、TIMP-1 在肺纤维化中作用的研究进展[J]. 山东医药,2017,57(26):104-106.
- [11] 唐学义,王思勤,郑素歌,等. IPF 患者基质金属蛋白酶及其抑制剂检测的临床意义[J]. 医药论坛杂志,2010, 31(11):59-61.
- [12] 金晓光,代华平,庞宝森,等. 博来霉素致大鼠肺纤维化模型肺组织的动态病理变化及其发生机制[J]. 中国病理生理杂志,2009,25(4):708-714.
- [13] 范碧君,蒋捍东. 2015 版特发性肺纤维化治疗指南解读[J]. 世界临床药物,2016,37(7):453-456.

紫正地黄汤对颈深间隙感染大鼠炎性小体 NLRP3 的影响

金芬芬^{1,3}, 宋若会², 屠彦红²

(1.浙江省江山市人民医院,浙江 江山 324100; 2.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031;
3.安徽中医药大学研究生院,安徽 合肥 230038)

[摘要] 目的:观察紫正地黄汤对颈深间隙感染大鼠炎性小体 NLRP3 的影响,探析紫正地黄汤治疗感染性疾病的作用机制。方法:取 15 月龄 SD 雄性大鼠 60 只,按随机数字表法分为空白组、模型组、对照组、紫正地黄汤低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组 10 只。除空白组外,各组均参照毛氏方法制作颈深间隙感染模型,建模成功后连续用药 5 d。观察大鼠一般情况及颈部感染灶的改变,分别用 ELISA 测定大鼠血清中 IL-1 β 和 IL-18 水平,Western blot 检测大鼠病灶局部组织的 NLRP3 及 caspase-1 蛋白的表达量,并观察病灶局部组织病理学变化。结果:造模后大鼠出现发热、精神不振、呼吸困难、局部红肿化脓,病灶局部组织 NLRP3、caspase-1 的表达及血清 IL-1 β 和 IL-18 水平较空白组明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗 5 d 后,对照组和紫正地黄汤高、中、低剂量组大鼠的全身症状及局部红肿化脓等表现均明显改善,与模型组比较有统计学意义,并且各治疗组 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 水平均明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。紫正地黄汤中剂量组大鼠 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 水平与对照组比较无统计学意义($P>0.05$),而紫正地黄汤高剂量组对 NLRP3 及其下游炎性因子的调控明显优于对照组($P<0.05$),紫正地黄汤低剂量组对 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的下调作用弱于对照组($P<0.05$);紫正地黄汤高、中、低剂量组大鼠 NLRP3、caspase-1、IL-1 β 和 IL-18 的表达呈递增趋势($P<0.05$)。结论:紫正地黄汤对颈深间隙感染大鼠具有较好的治疗作用,其机制可能与其调控 NLR 通路实现抗炎作用有一定相关性。

[关键词] 紫正地黄汤;颈深间隙感染;NLRP3;抗炎作用;实验研究

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0181-07

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.018

Effects of Zizheng Dihuang Decoction on NLRP3 in Inflammatory Corpuscles of Rats with Deep Cervical Interstitial Infection

JIN Fenfen^{1,3}, SONG Ruohui², TU Yanhong²

(1.Jiangshan People's Hospital of Zhejiang, Jiangshan 324100, China; 2.the First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China; 3.Graduate School of Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

[收稿日期] 2018-04-17

[基金项目] 安徽新安医学郑氏喉科流派传承工作室建设项目(编号:2012[228]);安徽省教育厅高校自然科学基金重点项目(编号:kj2017A283)

[作者简介] 金芬芬(1991-),女,安徽宣城人,2015 级硕士研究生,研究方向:中医药治疗耳鼻喉科疾病。

[通信作者] 宋若会,主任医师,硕士研究生导师, E-mail: song_0515@126.com。

Abstract Objective: To observe the effects of Zizheng Dihuang Decoction on inflammatory corpuscle NLRP3 in rats with deep cervical interstitial

infection and to explore the mechanism of the decoction in treating infectious diseases. **Methods:** According to random number table, a total of 60 SD male rats aged 15 months were divided into the blank group, model group, control group and the low, middle and high dosage groups of Zizheng Dihuang Decoction, with 10 rats in each group. Except for the blank group, rat models with deep cervical interstitial infection were established with reference to the MAO's method. After the model was established successfully, each group was continuously administered for 5 days. The changes of the lesions on the neck of rats were observed. Serum IL-1 β and IL-18 levels were determined by ELISA, local tissue NLRP3 of the lesion in rats examined by Western blot and casepase-1 protein expression were detected, and the histopathological changes of the lesion were observed. **Results:** The model rats exhibited fever, lack of energy, difficulty in breathing, localized swelling and suppuration, the expression of NLRP3 and casepase-1 in the local tissue of the lesions and the levels of IL-1 β and IL-18 in the serum were significantly higher than those in the blank group. There was statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the model groups, after 5 days of treatment, the symptoms of the control group and the low, middle and high dosage groups of Zizheng Dihuang Decoction showed significant improvements in systemic symptoms and localized swelling and pus, and the levels of NLRP3, casepase-1, IL-1 β and IL-18 were significantly lower than those in the model group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Compared with the control group, the levels of NLRP3, casepase-1, IL-1 β and IL-18 in the middle dosage group had no statistically significant ($P > 0.05$), while the high dosage group had significantly better regulation of NLRP3 and its downstream inflammatory factors. The down-regulation of NLRP3, casepase-1, IL-1 β , and IL-18 was weaker in the low dosage group than that in the control group ($P < 0.05$). The expressions of NLRP3, casepase-1, IL-1 β and IL-18 in the high, middle, and low dosage groups increased gradually ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zizheng Decoction has a good therapeutic effect on the rat model of deep cervical interstitial infection, the mechanism may be related to anti-inflammatory effect by regulating NLR pathway.

Keywords Zizheng Dihuang Decoction; deep cervical interstitial infection; NLRP3; anti-inflammatory action; experimental study

感染威胁人类的生存,青霉素等抗生素的发现与使用,为感染性疾病的治疗带来福音。然不到100年的时间,抗菌治疗带来菌群失调以及大量耐药菌甚至超级耐药菌的不断出现,使人类再次面临细菌感染的威胁^[1-2]。重新审视抗生素,寻找新的感染治疗方法,是迫在眉睫的问题。急性感染性疾病相当于中医学的外感热病,在中医长期临床实践中,形成了独特的诊治理论和方法,因而从中医药中寻找感染的治疗方法是切实可行的。新安郑氏喉科以“辛凉养阴”为治疗大法,创制紫正地黄散(汤)治疗咽喉头颈部外感热病(喉风),经临床观察及前期研究^[3-5]表明有肯定的治疗作用。为进一步阐明郑氏喉科辛凉养阴法抗感染的作用机制,建立颈深间隙感染动物模型,通过检测紫正地黄汤对NLR通路中主要炎症因子的影响,探析紫正地黄汤对感染性疾病的作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

选取15月龄雄性清洁级SD大鼠60只,体重(230 $\pm$ 20)g,购自安徽医科大学实验动物中心,生产许可证:SCXK(皖)2017-001。大鼠饲养室温度控制在(23 $\pm$ 2.0) $^{\circ}$ C,相对湿度40%~60%,自由摄食全价大颗粒饲料、饮水,适应性饲养1周。

1.2 药物与试剂

紫正地黄汤(紫荆皮、生地黄、防风、薄荷、桔梗、牡丹皮、赤芍、茜草各10g,细辛、甘草各3g)购自安徽中医药大学第一附属医院中药房,由制剂室代煎成水煎剂,高、中、低剂量组分别含生药1.72g/mL、0.86g/mL、0.43g/mL。头孢地尼胶囊(批号:H20133031)。108cfu/mL的金黄色葡萄球菌,由安徽中医药大学第一附属医院生物实验室馈赠;NLRP3抗体购自北京Bioss公司,批号为AF09306333P;casepase-1

抗体购自美国 Bioworld 公司,批号为 CJ44121; β -Actin 抗体购自北京中杉金桥公司,批号为 17AV0303;IL-1 β 及 IL-18 ELISA 试剂盒购自上海源叶生物技术有限公司,批号为 E201700501A。

1.3 主要仪器

电子体温计,欧姆龙公司;包埋机 TB-718,德国;切片机:Leica 2135,德国莱卡;Nikon 80i 显微镜,日本;纯水仪 HEAL FORCE NW 10UF,香港;移液器,美国 Thermo Finnpi-pette;EPS 300 型电泳仪,Tanon;VE-180 型电泳槽,Tanon;VE-186 型转膜仪,Tanon;酶标仪,雷杜;漩涡混合器,其林贝尔仪器公司;电热恒温箱,上海三发;离心机,安徽嘉文。

2 方法

2.1 分组与造模

将 60 只大鼠按体重质量从轻到重编号,依随机数字表法分为空白组、模型组、对照组、紫正地黄汤低剂量组、中剂量组、高剂量组,每组 10 只。参照毛氏方法^[6]制作颈深间隙感染模型:模型组、对照组及紫正地黄汤高、中、低剂量组大鼠用 3.5%的水合氯醛,以 1 mL/100 g 体重^[7]腹腔注射给药麻醉大鼠。颈侧切口,切开皮肤、皮下组织和颈浅筋膜,暴露肌肉和颈深筋膜,用金黄色葡萄球菌液 9×10^8 cfu/mL 以上,慢慢滴入肌肉与筋膜间,且用无菌棉签涂擦,促使菌液进入伤口。每日上下午各接种细菌 1 次,连续接种 2 d,第 1 次用量 0.9 mL,以后每次 0.2 mL。接种结束后分层缝合切口,放回鼠笼,密切观察。造模后约第 5 天,大鼠出现发热、精神不振、呼吸困难、局部红肿化脓等症,提示造模成功。

2.2 动物给药

造模成功后第 2 天开始灌胃给药。用药剂量(中剂量)按 60 kg 成人临床用量的 6 倍计算,按此标准紫正地黄汤高、中、低剂量组分别给予 17.20 g/(kg·d)、8.60 g/(kg·d)、4.30 g/(kg·d)灌胃给药;对照组予头孢地尼胶囊 0.03 g/(kg·d)灌胃给药;空白组、模型组给予等容积生理盐水灌胃。各组大鼠每天灌胃 1 次,连续 5 d。

2.3 标本采集

各组均在灌胃 5 d 后采集标本。水合氯醛麻醉后,取大鼠腹主动脉血 8~10 mL,室温静置,离心,制备血清 1 mL,保存备用;处死大鼠,取颈深间隙感染组织迅速放置于 10%甲醛固定,24 h 后作冠状面取材,石蜡包埋,以备切片用。

2.4 观察指标

2.4.1 一般情况如体温^[3]、精神状态、呼吸、局部病灶变化情况。

2.4.2 ELISA 测定大鼠血清中白介素 1- β (IL-1 β)和白介素 18(IL-18)水平 按照 IL-1 β 和 IL-18 ELISA 试剂盒说明书步骤,将样本加入不同浓度的标准品,封孔,孵育,洗板,显色,利用酶标仪检测吸光度值,制作标准曲线,计算 IL-1 β 和 IL-18 浓度。

2.4.3 Western blot 检测 Nod 样受体蛋白 3(NLRP3)及半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(casepase-1)蛋白的表达 剪去样本组织,加入裂解液裂解,离心,加入 SDS-PAGE 胶加样孔内,转膜,封闭,孵育,处理 PVDF 膜,胶片条带使用 Kodak 凝胶成像系统进行灰度分析,最后得出每组样本 NLRP3 及 casepase-1 蛋白相对表达水平。

2.4.4 病理 取大鼠颈部感染灶局部组织,切片,脱蜡,苏木精染色 15 min,自来水冲洗 15~20 min。伊红染色 2 min 左右,95%乙醇分色 1 min,镜下控制。不同浓度的乙醇脱水,封片,显微镜下观察。

2.5 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。连续型变量采用 $\bar{x} \pm s$ 进行统计学描述。多组均数总体比较采用单因素方差分析,均数多重比较采用 LSD-*t* 检验。检验标准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 大鼠一般情况

大鼠造模后出现体温逐渐升高、精神萎靡、局部红肿化脓等症。治疗 5 d 后,模型组局部肿胀仍较明显,且有大量脓液溢出,对照组及中药组较模型组上述诸症均有不同程度的减轻,其中对照组与紫正地黄汤中剂量组局部红肿减轻,有少量脓性分泌物,体温变化趋势相似;紫正地黄汤低剂量组局部脓液虽有减少,但局部炎症吸收和体温下降最缓慢;紫正地黄汤高剂量组局部已干燥、结痂,体温降低最明显。见图 1、2。

3.2 病理结果

空白组大鼠颈深间隙周围组织质地柔软,结构完整,弹性良好。模型组大鼠颈深间隙组织与周围粘连明显,呈炎性浸润水肿。对照组及紫正地黄汤高、中、低剂量组与模型组比较炎性浸润明显减少,其中中剂量组浸润与对照组类似,低剂量组炎性浸润在各治疗组中最明显,高剂量组浸润最少。见图 3。

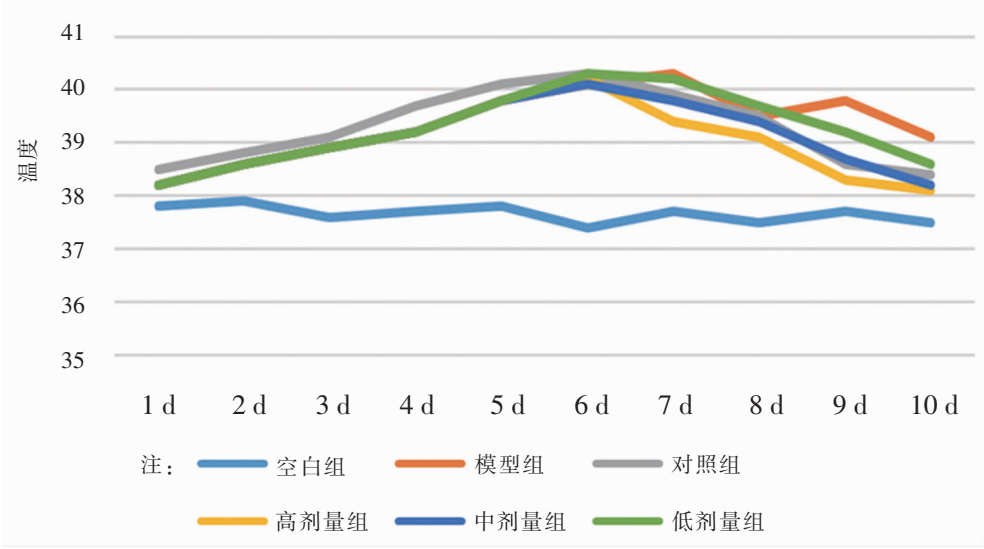


图 1 各组每日平均发热曲线

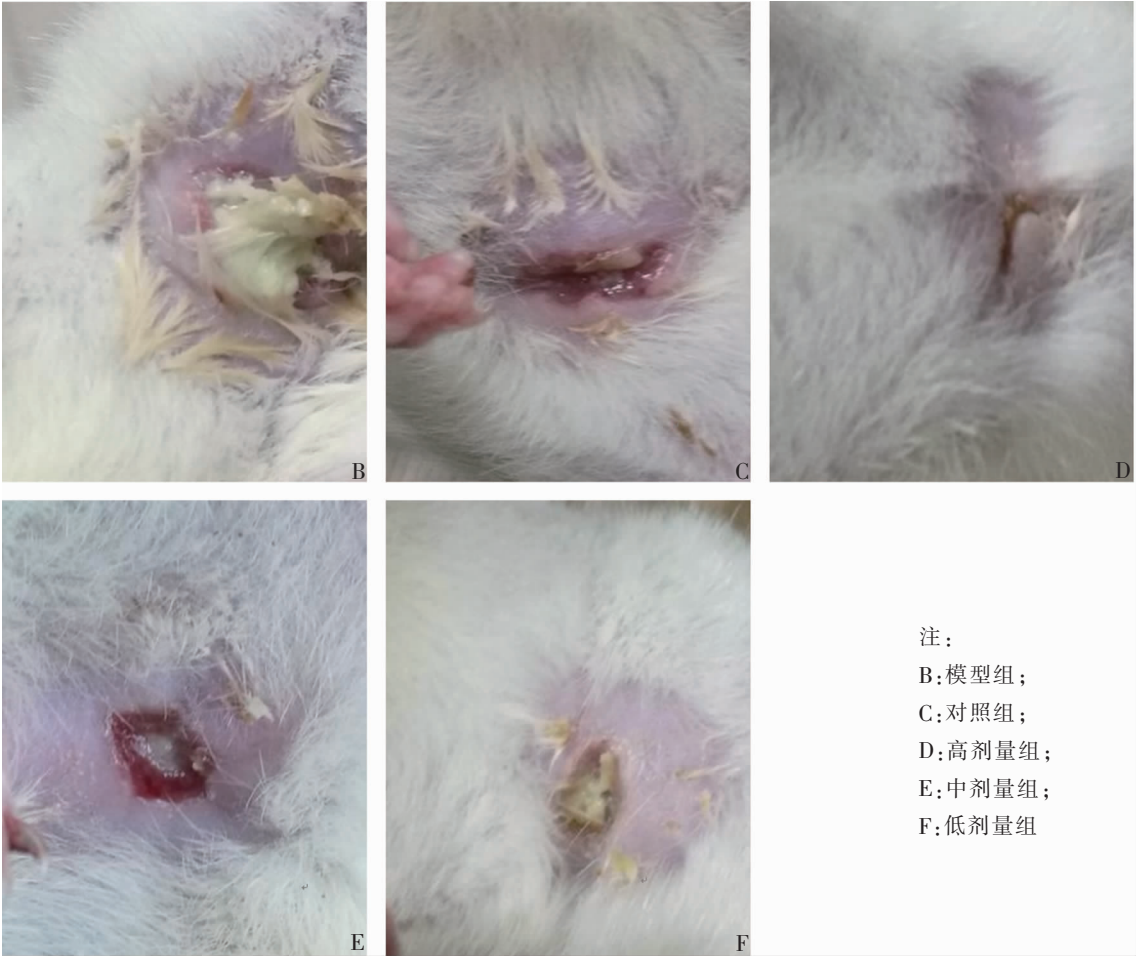
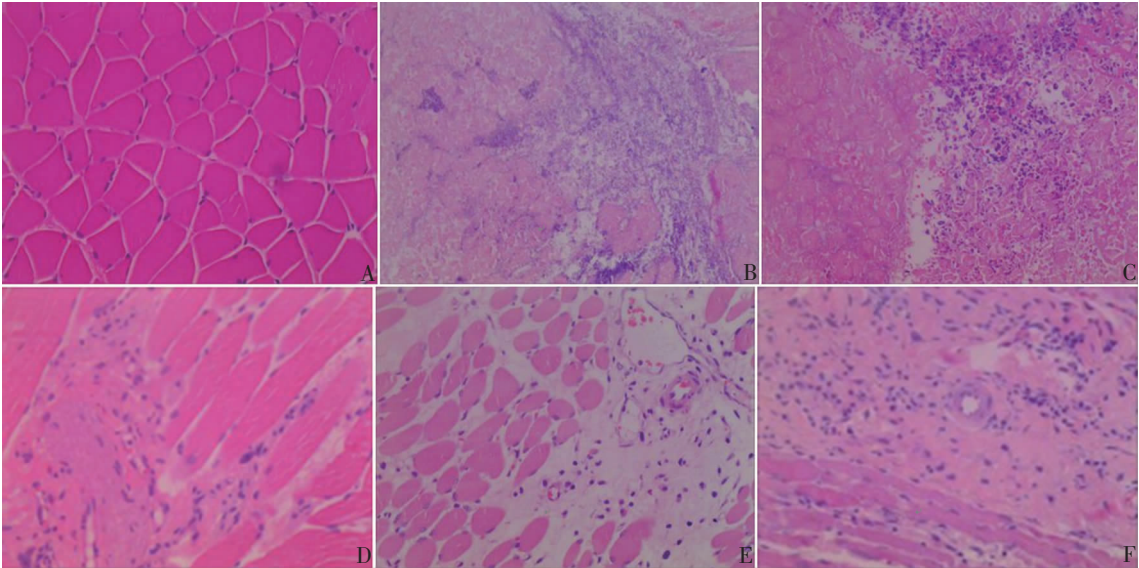


图 2 各组动物经治疗后病灶局部炎症情况



注:A:空白组;B:模型组;C:对照组;D:高剂量组;E:中剂量组;F:低剂量组
图 3 各组大鼠颈深间隙组织形态学变化(HE 染色,100×)

3.3 各组大鼠血清中 IL-1β 和 IL-18 含量比较

与空白组比较,模型组血清 IL-1β 和 IL-18 水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,对照组和紫正地黄汤高、中、低剂量组血清 IL-1β 和 IL-18 水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与对照组比较,紫正地黄汤低剂量组血清

IL-1β 和 IL-18 表达较高($P<0.01$),紫正地黄汤中剂量组血清 IL-1β 和 IL-18 水平变化不明显($P>0.05$),而紫正地黄汤高剂量组血清 IL-1β 和 IL-18 水平显著低于对照组($P<0.01$)。紫正地黄汤高、中、低剂量组大鼠 IL-1β 和 IL-18 的表达呈递增趋势($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 IL-1β 和 IL-18 含量比较($\bar{x}\pm s$,pg/mL)

组别	n	IL-1β	IL-18
空白组	10	60.87 ± 10.02	360.98 ± 3.97
模型组	10	191.77 ± 8.84*	521.12 ± 7.30*
对照组	10	90.50 ± 8.13#	408.94 ± 4.96#
高剂量组	10	71.85 ± 8.50#△◇	377.87 ± 6.39#△◇
中剂量组	10	88.37 ± 9.25#	409.12 ± 5.89#
低剂量组	10	136.01 ± 9.56#	449.24 ± 5.43#

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与对照组比较,△◇ $P<0.05$

3.4 各组病灶组织 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白的相对表达比较

与空白组比较,模型组 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白水平明显升高,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明造模成功。与模型组比较,对照组和紫正地黄汤高、中、低剂量组 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白水平明显下降,差异均有统计学意义($P<0.01$)。与对照组比较,紫正地黄汤低剂量组 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白表达量较高($P<0.01$),而紫正地黄汤中剂量组 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白水平变化不明

显($P>0.05$),紫正地黄汤高剂量组血清中 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白水平显著低于对照组($P<0.01$)。紫正地黄汤高、中、低剂量组大鼠 NLRP3 和 caspase-1 蛋白的表达呈递增趋势($P<0.05$)。见表 2 及图 4、图 5。

4 讨论

紫正地黄汤(散)是新安郑氏喉科用于治疗喉风的经验方。清·郑梅涧《重楼玉钥》认为,风邪致病,多犯咽喉:“大抵风之为患,好攻上而致疾者,三十六症内关咽喉为第一”;并且认为,风邪和热毒是咽喉

表2 各组病灶组织 NLRP3 蛋白和 caspase-1 蛋白的相对表达情况比较 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	n	NLRP3	caspase-1
空白组	10	0.45 ± 0.03	0.64 ± 0.03
模型组	10	0.77 ± 0.03*	0.94 ± 0.02*
对照组	10	0.54 ± 0.02 [#]	0.75 ± 0.03 [#]
高剂量组	10	0.46 ± 0.02 ^{#△◇}	0.66 ± 0.02 ^{#△◇}
中剂量组	10	0.56 ± 0.04 [#]	0.75 ± 0.02 [#]
低剂量组	10	0.65 ± 0.03 [#]	0.85 ± 0.03 [#]

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,^{△◇} $P < 0.05$

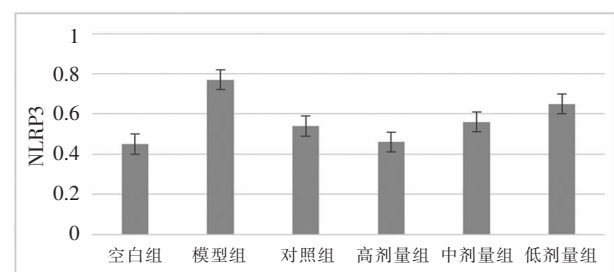


图4 各组 NLRP3 蛋白的表达

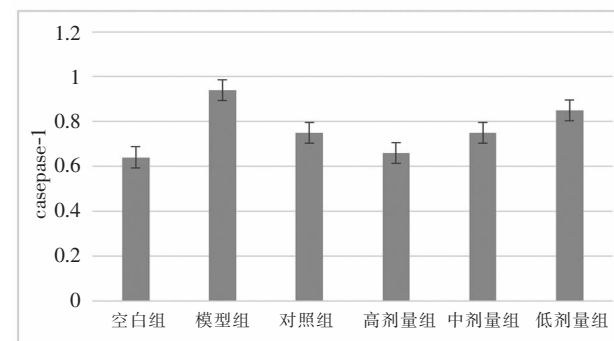
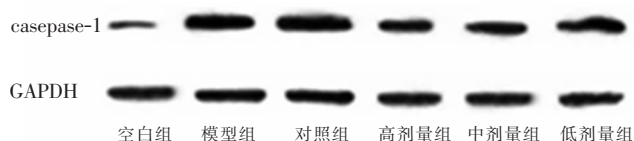


图5 各组 caspase-1 蛋白的表达

外感热病的主要原因:“一有风邪热毒蕴积于内,传在经络,结于三焦,气凝血滞,不得舒畅,故令咽喉诸症种种而发。”正因如此,郑氏用“风”命名咽喉外感热病,如“单蛾风、双蛾风、穿颌风、斗底风、掩颈风”等。郑氏进一步指出“喉风诸症,皆由肺胃脏腑深受风邪,郁热风火相传,致气血闭涩,凝滞不能流行,而风痰得以上攻,结成种种热毒”,揭示风、热、瘀、痰是

喉风的病理特点。根据喉风的病理特点及传变规律,提出“用药取病归上,拦定风热,使其攻上不下”,“以紫正散地黄散合服,勿离其药”,“乃气血并治,能理气散血,逐风痰,不使邪热壅塞”。紫正地黄散(汤)是紫正散与地黄散的合方。紫正散:紫荆皮二钱、荆芥穗八分、北防风八分、北细辛(去节)四分。地黄散(一名内消散):小生地黄二钱、京赤芍八分、苏薄荷六分、牡丹皮八分、牙桔梗八分、生甘草六分、净茜草(又名地苏木)一钱、上引加灯心二十节、红内消一钱。此方以辛凉养阴立法,辛凉以散风邪,养阴以清郁热,既有清气分的薄荷,又有清血分的生地、赤芍、牡丹皮、茜草,达到气血并治,透邪外出,配合紫正散疏散之力,使邪从上出,体现“用药取病归上,拦定风热,使其攻上不下”的治疗原则。

本实验以颈深间隙感染大鼠模型为研究对象。颈深间隙感染相当于《重楼玉钥》中的掩颈风,《重楼玉钥·掩颈风》:“颈项上浮肿生痛,或左右,或一边,或浮肿……服紫地汤。”根据《重楼玉钥》及《重楼玉钥续编》相关描述,紫正地黄汤对于本病有较好疗效。本病主要致病菌为金黄色葡萄球菌、乙型溶血型链球菌、变形杆菌等^[8]。其常见并发症有脓毒血症、颈深部脓肿、纵膈炎,如病情不能及时控制,可迅速恶化,出现上呼吸道阻塞、血管破裂等急危重症,临床病死率达40%~50%^[9]。目前对于本病的治疗主要为抗生素等对症治疗,但抗生素滥用及耐药现象普遍,且大量使用抗生素易引起菌群失调,细菌移位,出现肠源性感染等。有文献指出,感染性疾病的发生发展与机体内 NLRP3 的表达密切相关^[10]。NLRP3 炎症小体是固有免疫中非常关键的组成部分,正常人体 NLRP3 处于抑制失活状态,表达量极低,而当病原微生物侵袭人体后,NLRP3 会迅速活化,随后水解 caspase-1,并进一步激活 IL-1 β 和 IL-18 等下游炎症因子,使炎症因子聚集于感染部位,引发

一系列炎症反应。

本研究表明,模型组大鼠 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 水平较空白组显著升高,且通过头孢地尼胶囊和紫正地黄汤高、中、低剂量的干预,均有所降低,说明 NLR 炎性通路和颈深间隙感染的病情呈正相关,通过干预治疗可下调 NLRP3 炎性小体及其下游促炎因子的表达。进一步分析结果,与对照组比较,紫正地黄汤低剂量组 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 表达水平较高($P<0.01$),而紫正地黄汤中剂量组 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 水平变化不明显($P>0.05$),紫正地黄汤高剂量组血清中 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 显著低于对照组($P<0.01$)。表明中剂量的紫正地黄汤与头孢地尼对大鼠 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 的调控作用相当,而紫正地黄汤高剂量组大鼠对 NLRP3、casepase-1、IL-1 β 、IL-18 的下调作用明显优于对照组。这与局部体征及病理改变相符合。综合比较,紫正地黄汤高剂量组对本病的疗效及对炎症因子的调控最有优势。

现代药理研究表明,本方中生地黄、牡丹皮等滋阴清热类的中药,可明显抑制 NLRP3、casepase-1 和 IL-1 β 的表达;紫荆皮^[12]对金黄色葡萄菌具有一定的抑制作用,并能降低毛细血管通透性,减少炎症渗出^[11];防风的有效成分升麻素苷有一定的退热作用^[13],并且防风多糖能明显提高自然杀伤细胞和脾淋巴细胞的杀伤活性,从而增加机体对病原微生物的防御能力^[14];丹皮酚亦能明显抑制 NLR 通路上主要因子的表达^[15];赤芍有良好的抗炎作用,并且实验表明高剂量的赤芍能抑制机体 NLRP3 和 IL-1 β 的释放^[16];薄荷酮能有效减少肺炎小鼠肺组织中 NLRP3 mRNA、IL-1 β 和 IL-18 的水平^[17];桔梗亦有明显的抗炎镇痛作用^[18];甘草提取物甘草查耳酮 A 能通过抑制一氧化氮的产生,发挥抗炎作用^[19]。

总之,紫正地黄汤能明显改善颈深间隙感染大鼠一般情况,减轻炎症反应,其作用机制与对 NLR 炎性通路的调控有关,这为中医药抗感染提供了一定依据,并为寻求抗感染方法提供新的研究思路。但本研究尚有一定局限,如是否存在负反馈,或者其他调控作用机制,有待进一步研究。

[参考文献]

- [1] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2014 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2015,15(5):401-412.
- [2] 蒋晓飞,罗新辉,郭春钰. 临床使用广谱抗生素致二重感染分析(附 2 例报告)[J]. 赣南医学院学报,2013,33(6):903-904.
- [3] 朱玲,郑日新,吴飞虎,等. 郑氏紫正地黄汤治疗糖尿病并发急性咽炎 98 例临床研究[J]. 中医药临床杂志,2012,24(9):848-849.
- [4] 郑日新,李宁. 紫正地黄汤治疗急性扁桃体炎临床分析[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2006,14(5):304-305.
- [5] 宋若会. 郑日新教授运用辛凉养阴法治疗咽喉外感热病的经验总结及实验研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2016.
- [6] 毛小泉,谢文扬. 颌面部感染伤口实验动物模型的建立[J]. 海南医学院学报,2007,13(1):19-21.
- [7] 李少春,马丽娜,李峰杰,等. 不同浓度水合氯醛对大鼠的麻醉作用比较[J]. 中国药业,2014,23(19):22-23.
- [8] 黎景佳,叶进,庄士民,等. 颈深部筋膜间隙感染诊治体会[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2015,22(3):138-141.
- [9] 朱红霞,尹理华,王宇群. 口底多间隙重症感染患者的综合治疗及护理[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(12):912-913.
- [10] 杨其彬,周京国,青玉凤,等. 痛风性关节炎患者外周血单个核细胞 NLRP3 炎性体 mRNA 表达的研究[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(10):686-689.
- [11] 梁康礼. 细胞凋亡在 SLE 炎症反应中作用及滋阴清热药影响研究[D]. 广州:广州医科大学,2017:311-332.
- [12] 周胜建,祝庆明. 紫荆皮的本草学考辨[J]. 时珍国医国药,2005,16(3):265.
- [13] 姜华,胡立立,王紫玮,等. 静脉给药防风色原酮单体药理活性对比研究[J]. 时珍国医国药,2016,27(7):1575-1577.
- [14] 杨淳,田维毅. 防风多糖对巨噬细胞分泌细胞因子的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2011,33(4):31-33.
- [15] PING M, XIAO W, MO L, et al. Paeonol attenuates advanced oxidation protein product-induced oxidative stress injury in THP-1 macrophages[J]. Pharmacology, 2014, 93(5):286-295.
- [16] 王忠良. 赤芍与白芍的药理作用比较[J]. 中国继续医学教育,2016,8(3):199-200.
- [17] 王凤,温桃群,徐锋,等. 薄荷酮对内毒素致炎症模型小鼠的保护作用研究[J]. 中国药理学通报,2017,33(2):227-233.
- [18] 李国强. 分析桔梗皂苷活性成分及其生物活性[J]. 中西医结合心血管病杂志,2015,3(27):192-193.
- [19] 赵虹,蒋江涛,郑秋生. 甘草查耳酮 A 药理作用的研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(22):3814-3818.

· 中药研究 ·

基于标准汤剂参比的二冬汤颗粒提取工艺研究

张国青, 盛华刚, 邵长森, 韩真真, 林桂涛

(山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 目的: 确定二冬汤颗粒的最佳提取工艺。方法: 以二冬汤标准汤剂为参比, 以黄芩苷、甘草酸、总皂苷、总多糖、浸膏率、乙醇可溶物、正丁醇可溶物为指标, 采用正交试验考察加水量、浸泡时间、煎煮时间对提取效果的影响, 确定二冬汤的最佳提取工艺。结果: 最佳提取工艺为药材饮片加水煎煮 2 次, 第一次加 10 倍量水, 煎煮 2 h, 第二次加 8 倍量水, 煎煮 1 h。提取液中各成分与标准汤液中相应成分的比值分别为: 黄芩苷 1.54、甘草酸 1.42、总皂苷 1.51、总多糖 1.45、浸膏率 1.53、乙醇可溶物 1.61、正丁醇可溶物 1.52, 比值相近, 平均 1.51, 变异系数 3.18%。结论: 该提取工艺稳定可行, 适于工业化生产。

[关键词] 二冬汤颗粒; 黄芩苷; 甘草酸; 总多糖; 总皂苷; 提取工艺

[中图分类号] R289.5

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0188-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.019

Study on Extraction Process of Erdongtang Granules Based on Standard Decoction Reference

ZHANG Guoqing, SHENG Huagang, SHAO Changsen, HAN Zhenzhen, LIN Guitao

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

Abstract Objective: To determine the optimal extraction process of Erdongtang Granules. **Methods:** Taking Erdong standard decoction as reference, using baicalin, glycyrrhizic acid, total saponin, total polysaccharide, extract rate, ethanol soluble matter and n-butanol soluble matter as indicators, orthogonal test was used to investigate the effects of adding water, soaking time and boiling time on the extraction and the best extraction process of Erdong Decoction were determined. **Results:** The best extraction process was to boil the medicinal herbs with water for 2 times, add 10 times the amount of water for the first time, boiling for 2 hours, add 8 times the amount of water for the second time, and boiling for 1 hour. The ratio of each component in the extract to the corresponding components in the standard decoction was: baicalin 1.54, glycyrrhizic acid 1.42, total saponin 1.51, total polysaccharide 1.45, extract rate 1.53, ethanol soluble matter 1.61, n-butanol soluble matter 1.52, the ratio is similar, with an average of 1.51 and a coefficient of variation of 3.18%. **Conclusion:** The extraction process is stable and feasible, suitable for industrial production.

Keywords Erdongtang Granules; baicalin; glycyrrhizic acid; total polysaccharide; total saponins; extraction process

[收稿日期] 2018-01-10

[基金项目] 山东省重点研发计划重大关键技术及重点产业关键技术(2016CYJS08A01-10)

[作者简介] 张国青(1993-), 男, 山东济南人, 2016 年级硕士研究生, 研究方向: 中药新制剂新技术研究。

[通信作者] 林桂涛, 男, 教授, E-mail: linguitaoli@163.com。

二冬汤出自于清·程国彭的《医学心悟》卷三, 具有滋阴生津、益气清热的功能, 用于治疗消渴证。原

书记载:“渴而多饮为上消,消谷善饥为中消,口渴小便如膏者为下消。三消之证,皆燥热结聚也。大法:治上消者,宜润其肺,兼清其胃,二冬汤主之。”原书记载二冬汤的处方及制法为:天冬6g、麦冬9g、天花粉3g、黄芩3g、知母3g、甘草1.5g、人参1.5g、荷叶3g,水煎服。

二冬汤目前在临床上仍然广泛应用,治疗糖尿病具有较好的疗效^[1]。二冬汤处方所用药味均为法定标准收载,无毒性药材,符合按照“来源于古代经典名方的中药复方制剂”开展中药新药研究的要求。以二冬汤标准汤剂为参比,对二冬汤颗粒的提取工艺进行研究,为经典名方的开发提供参考。

1 材料

Agilent1100 高效液相色谱仪;色谱柱:Kromasil C₁₈(5 μm,4.6 mm×200 mm);十万分之一电子天平(梅特勒公司);超声波处理器(上海必能信仪器有限公司);岛津 UV-265 型紫外可见分光光度计(日本岛津公司)。

黄芩苷(批号 120955-201008)、甘草酸铵(批号 723-200109)、人参皂苷 R_{b1}(批号 110704-200318)、无水葡萄糖对照品(批号 110833-200904)均购于中国食品药品检定研究院,均为供含量测定用;天冬、麦冬、天花粉、黄芩、知母、甘草、人参、荷叶等饮片均购于山东省中医院,经本校周凤琴教授鉴定均为2015年版《中国药典》一部收载品种[甘草为豆科植物甘草(*Glycyrrhiza uralensis* Fisch)、天花粉为葫芦科植物栝楼 *Trichosanthes kirilowii* Maxim 干燥根制成的饮片];甲醇、乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 二冬汤标准汤剂的制备

传统的煎药方法多是煎煮2次,加水量一般为浸过药材面3~5cm,浸泡20~60min后煎煮,第1次煎煮30~40min,第2次煎煮20~30min。经过多次试验,确定二冬汤标准汤剂的制法为:按处方称取各药味,第1次加8倍量水,浸泡时间30min,煎煮40min;第2次加6倍量水,煎煮30min,合并煎煮液,得标准汤剂近300mL,加水稀释并定容至600mL,作为供试品溶液。

2.2 标准汤剂中指标成分的测定

2.2.1 黄芩苷的测定^[2] 色谱条件:以十八烷基键

合硅胶为填充剂;以甲醇-2%冰醋酸(45:55)为流动相;检测波长为280nm。理论塔板数按黄芩苷峰计算应不低于2500。对照品溶液的制备:精密称取黄芩苷对照品加甲醇溶解,制成每1mL含120μg的对照品溶液。供试品溶液的制备^[3]:精密量取标准汤液10mL,置蒸发皿中蒸干,残渣转移到具塞锥形瓶中,精密加入70%乙醇50mL,称质量,超声处理30min,称质量,70%乙醇补充减失的质量,摇匀,滤过,精密吸取续滤液2mL置于10mL量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀,作为供试品溶液。

精密吸取黄芩苷对照品溶液1.0,2.0,5.0,10.0,15.0,20.0μL于25mL容量瓶,稀释至刻度,以色谱峰面积对对照品浓度进行线性回归。结果黄芩苷对照品在(4.8~95.8)μg·mL⁻¹范围内呈良好的线性关系,回归方程: $Y=8.67 \times 10^5-548.19$, $r=0.9996$ 。

2.2.2 甘草酸的测定^[4] 色谱条件:以十八烷基键合硅胶为填充剂;以甲醇-0.2mol/L醋酸铵溶液-冰醋酸(67:33:1)为流动相;检测波长为250nm。理论塔板数按甘草酸峰计算应不低于2000。对照品溶液的制备:精密称取甘草酸单铵盐对照品,加流动相溶解,制成每1mL含160μg的对照品溶液。供试品溶液的制备:精密量取标准汤液30mL,置蒸发皿中蒸干,加流动相20mL使溶解,定量转移至25mL量瓶中,超声处理30min,放冷,加流动相至刻度,摇匀,滤过,续滤液作为供试品溶液。

精密吸取甘草酸对照品溶液2.0,4.0,6.0,8.0,10.0mL分别置25mL量瓶中,稀释至刻度,以色谱峰面积A对对照品浓度C进行线性回归。结果表明甘草酸对照品在(25.6~125)μg·mL⁻¹有良好线性关系。回归方程: $Y=4.235 \times 10^6 X+7.542 \times 10^4$, $r=0.9996$ 。

2.2.3 总皂苷的测定^[5] 标准曲线的绘制:精密称取人参皂苷 R_{b1}对照品2.0mg,置1mL量瓶中,加甲醇溶解并稀释至刻度,摇匀。分别精密量取上述对照品溶液10,20,40,60,100μL,置5mL量瓶中,热风挥去溶剂,加5%香草醛冰醋酸溶液0.2mL、高氯酸0.8mL,于60℃水浴加热15min,取出,立即用冷水冷却,加冰醋酸至刻度,摇匀,放置30min后于550nm处测定吸收度。另精密吸取蒸馏水至刻度,同法操作,作为空白组。回归方程为: $Y=0.0063 X+0.0024$, $r=0.9995$ 。结果人参皂苷 R_{b1}对照品在(4~40)μg·mL⁻¹范围内有良好的线性关系。

总皂苷的测定:精密量取标准汤液 15 mL,用乙醚提取至乙醚层无色,水层用同体积水饱和正丁醇提取 6 次,合并正丁醇提取液,蒸干,残渣加水 10 mL 溶解,通过 D-101 大孔树脂柱($\phi 1.5\text{ cm}\times 10\text{ cm}$),先用水 100 mL 洗脱,再用 20%乙醇 100 mL 洗脱,弃去水和 20%乙醇洗脱液,继用 70%乙醇 100 mL 洗脱,收集 70%乙醇洗脱液,蒸干,残渣用甲醇溶解并定量转移至 10 mL 量瓶中,加甲醇至刻度,摇匀。精密量取 150 μL ,按标准曲线项下操作测定,计算含量。结果见表 1。

2.2.4 总多糖的测定 标准曲线绘制^[6]:精密称取 105 $^{\circ}\text{C}$ 干燥至恒重的无水葡萄糖对照品 3.5 mg,置 10 mL 量瓶中,加水溶解并稀释至刻度,摇匀,精密吸取 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6 mL,分别置于 10 mL 具塞刻度试管中,各加水至 2.0 mL,摇匀,在冰水浴中缓缓滴加 0.2%蒽酮-硫酸溶液至刻度,混匀,放冷后置沸水浴中加热 10 min,取出,立即置冰水浴中冷却 10 min,取出,以相应试剂按同样处理方法为空白,在 585 nm 波长处测定吸光度,以吸光度为纵坐标,浓

度为横坐标,绘制标准曲线,结果在 3.5~21 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 范围内,葡萄糖浓度与吸光度之间线性关系良好,回归方程为: $Y=0.0451X+0.027$, $r=0.9997$ 。

总多糖的测定^[7]:精密吸取标准汤液 10 mL,加乙醇调至乙醇浓度为 80%,静置 12 h,3500 r/min 离心 30 min,倾去上清液,残渣加 80%乙醇 25 mL,超声处理 10 min,相同条件离心,倾去上清液,沉淀加水使溶解定量转移至 50 mL 量瓶中,加水至刻度,摇匀。精密吸取 0.3 mL 置 10 mL 具塞刻度试管中,同标准曲线绘制方法进行测定,结果见表 1。

2.2.5 浸膏率的测定 精密吸取标准汤液 10 mL,分别置已干燥至恒重的蒸发皿,蒸干,于 105 $^{\circ}\text{C}$ 烘 3 h,取出,置于玻璃干燥器中冷却后称质量,计算浸膏率,结果见表 1。

2.2.6 乙醇(70%)可溶物测定 精密吸取标准汤液 15 mL,置 50 mL 量瓶中,加无水乙醇至刻度,静置 24 h,滤过,精密吸取续滤液 20 mL,置已干燥至恒重的蒸发皿,蒸干,于 105 $^{\circ}\text{C}$ 烘 3 h,取出,置于玻璃干燥器中冷却后称质量,结果见表 1。

表 1 标准汤剂中成分的测定结果

试验号	黄芩苷 ($\mu\text{g/mL}$)	甘草酸 ($\mu\text{g/mL}$)	总皂苷 (mg/mL)	总多糖 (mg/mL)	浸膏率 (%)	乙醇可溶物 (%)	正丁醇可溶物 (%)
1	85.49	13.96	0.128	0.623	10.08	6.31	2.44
2	86.10	10.85	0.121	0.625	9.89	6.20	2.41
3	84.77	12.32	0.123	0.636	9.99	6.02	2.42
平均	85.45	12.38	0.124	0.628	9.99	6.18	2.42

2.2.7 正丁醇可溶物的测定 精密吸取标准汤液 15 mL,用水饱和正丁醇提取 4 次,每次 20 mL,合并正丁醇液,置已干燥至恒重的蒸发皿,蒸干,于 105 $^{\circ}\text{C}$ 烘 3 h,取出,置于玻璃干燥器中冷却后称质量,结果见表 1。

2.3 提取工艺优化^[8]

饮片的粒度、加水量、浸泡时间、煎煮次数和煎煮时间等为影响提取效果的主要因素。煎煮提取时,药材饮片粉碎后煎煮易糊化,不利于滤过,且本制剂中所用饮片体积均较小,因此采用饮片形式提取。多数情况下,煎煮 2 次即可较好的提取。因此,提取次数采用通常的 2 次煎煮。所以本实验重点考察浸泡时间、加水量和提取时间对提取结果的影响。考察的因素及水平见表 2。

2.3.1 提取液的制备 称取天冬 6 g、麦冬 9 g、天花

表 2 煎煮条件考察 $L_9(3^4)$ 正交因素水平设计表

水平	因素		
	A 加水量(BV)	B 浸泡时间(min)	C 煎煮时间(h)
1	14	0	2
2	18	30	3
3	22	60	4

注:加水量为总加水量,二次提取溶剂的分配为 14(8:6),18(10:8),22(12:10);煎煮时间为总时间,2 次煎煮时间的分配为 2 h(1:1),3 h(2:1),4 h(2:2)。

粉 3 g、黄芩 3 g、知母 3 g、甘草 1.5 g、人参 1.5 g、荷叶 3 g,按 $L_9(3^4)$ 正交表的布表组合加水,浸泡,煎煮 2 次,合并煎煮液,滤过,滤液加水定容至 600 mL,混匀,作为供试品溶液。

2.3.2 提取液中活性成分的测定及结果 提取液中各指标成分的测定方法同 2.2 项下,结果见表 3、表 4。

由试验结果可知:加水量对提取结果的影响较

表 3 煎煮提取条件 $L_9(3^4)$ 正交考察表

试验号		A	B	C	黄芩苷 ($\mu\text{g/mL}$)	甘草酸 ($\mu\text{g/mL}$)	总皂苷 (mg/mL)	总多糖 (mg/mL)	浸膏率 (%)	乙醇可溶物 (%)	正丁醇 可溶物(%)
1		1	1	1	73.39	13.96	0.163	0.690	28.43	17.81	5.88
2		1	2	2	76.20	14.21	0.174	0.858	30.55	18.73	6.36
3		1	3	3	81.90	14.76	0.180	0.861	31.44	18.91	7.59
4		2	1	2	132.66	17.93	0.179	0.934	30.14	18.84	7.77
5		2	2	3	130.21	17.91	0.189	1.102	31.45	19.67	8.53
6		2	3	1	101.34	14.81	0.166	0.795	29.30	18.00	6.03
7		3	1	3	137.16	17.07	0.183	1.077	31.52	19.21	7.87
8		3	2	1	104.06	16.89	0.170	0.711	29.22	18.31	6.55
9		3	3	2	135.36	17.99	0.188	1.118	31.89	20.02	7.89
黄芩苷	K_1	231.49	343.21	278.79							
	K_2	364.21	310.47	344.22							
	K_3	376.58	318.60	349.27							
	R	145.09	32.74	70.48							
甘草酸	K_1	42.93	48.96	45.66							
	K_2	50.65	49.01	50.13							
	K_3	51.95	47.56	49.74							
	R	9.02	1.45	4.47							
总皂苷	K_1	0.517	0.525	0.499							
	K_2	0.534	0.533	0.541							
	K_3	0.541	0.534	0.552							
	R	0.024	0.009	0.053							
总多糖	K_1	2.409	2.701	2.196							
	K_2	2.831	2.671	2.910							
	K_3	2.906	2.774	3.040							
	R	0.497	0.103	0.844							
浸膏率	K_1	90.42	90.09	86.95							
	K_2	90.89	91.22	92.58							
	K_3	92.63	92.63	94.41							
	R	2.21	2.54	7.46							
乙醇可溶物	K_1	55.45	55.86	54.12							
	K_2	56.51	56.71	57.59							
	K_3	57.54	56.93	57.79							
	R	2.09	0.85	3.67							
正丁醇可溶物	K_1	19.83	21.52	18.46							
	K_2	22.33	21.44	22.02							
	K_3	22.31	21.51	23.99							
	R	2.50	0.08	5.53							

大,为影响黄芩苷、甘草酸提取的主要因素,其中对黄芩苷提取的影响最大($P<0.05$)。对各指标均显示随着加水量的增加提取量增加。但是各指标均表现出 $K_2-K_1>K_3-K_2$,且 K_2 与 K_3 之间相差较小,因此加水量可以选用水平 2。浸泡时间对提取的影响较

小,无论以何种成分为指标,不同的浸泡时间之间的结果相近,因此,提取时可以不浸泡。煎煮时间对提取的结果影响较大,其中对浸膏的提取量影响较显著($P<0.05$),各指标均显示随着提取时间的延长提取量增加。但各指标均显示 $K_2-K_1>K_3-K_2$,且 K_2 与

表 4 方差分析表总表

指标成分	加水量	浸泡时间	煎煮时间
黄芩苷	P<0.05		P<0.05
甘草酸			
总皂苷			
总多糖			
浸膏率			
乙醇可溶物			
正丁醇可溶物			

K3 之间相差较小,因此煎煮时间可以选用水平 2,即

煎煮 3 h。综合各种指标确定提取工艺为 A₂B₁C₂,即药材加水煎煮 2 次,第 1 次加 10 倍量,煎煮 2 h,第 2 次加 8 倍量,煎煮 1 h。

2.3.3 验证试验^[9] 由试验结果可知,随着加水量增加,各指标成分有增加的趋势。另外,提取次数亦为影响提取效果的主要因素,实验结果是 2 次提取的结果。因此,在验证试验时,除了验证确定的提取方法的提取效果外,又试验了在不改变其他条件下,加水量增加至 26 倍(14:12)和提取 3 次(第 3 次提取条件同第 2 次)对提取结果的影响。结果见表 5。

表 5 验证试验结果($\bar{x} \pm s, n=3$)

试验号	黄芩苷 ($\mu\text{g/mL}$)	甘草酸 ($\mu\text{g/mL}$)	总皂苷 (mg/mL)	总多糖 (mg/mL)	浸膏率 (%)	醇可溶物 (%)	正丁醇可溶物 (%)
确定的条件	131.35 $\pm$ 1.93	17.55 $\pm$ 1.07	0.187 $\pm$ 0.05	0.908 $\pm$ 0.60	15.29 $\pm$ 1.25	9.95 $\pm$ 1.16	3.68 $\pm$ 0.14
增加加水量	131.47 $\pm$ 1.15	17.51 $\pm$ 0.27	0.194 $\pm$ 0.07	0.914 $\pm$ 0.29	15.23 $\pm$ 0.46	9.97 $\pm$ 0.81	3.66 $\pm$ 0.28
增加提取次数	133.62 $\pm$ 2.25	18.09 $\pm$ 0.92	0.196 $\pm$ 0.08	0.953 $\pm$ 0.21	15.99 $\pm$ 0.55	10.51 $\pm$ 0.46	3.73 $\pm$ 0.09

由试验结果可知:①按确定的条件提取,能够较好地提取各活性成分,而且 3 次实验结果较接近,说明工艺稳定。②增加加水量和提取次数对进一步提高提取效果的作用不大,从大生产的角度已没有意义,因此提取条件仍然按照确定的方法提取。

2.4 与标准汤剂的比较

将按确定的提取条件提取的结果换算成与标准汤剂相同的药材浓度(单位体积提取液中相当的原

药材量相同),结果确定的提取方法提取的提取液中,各成分的量显著比标准汤剂中高。提取条件提取液各成分与标准汤液中相应成分的比值分别为:黄芩苷 1.54、甘草酸 1.42、总皂苷 1.51、总多糖 1.45、浸膏率 1.53、乙醇可溶物 1.61、正丁醇可溶物 1.52,比值相近,平均为 1.51,变异系数为 3.18%。说明按确定提取方法提取的提取液与标准汤剂各成分组成的比例相近。结果见表 6。

表 6 与标准汤剂比较(换算成标准汤剂的浓度)

药液	黄芩苷 ($\mu\text{g/mL}$ 提取液)	甘草酸 ($\mu\text{g/mL}$ 提取液)	总皂苷 (mg/mL 提取液)	总多糖 (mg/mL 提取液)	浸膏率 (%)	乙醇可溶物 (%)	正丁醇可溶物 (%)
标准汤液	85.45	12.38	0.124	0.628	9.99	6.18	2.42
确定条件	131.35	17.55	0.187	0.908	15.29	9.95	3.68
确定条件/标准汤	1.54	1.42	1.51	1.45	1.53	1.61	1.52

3 讨论

建立在标准汤剂为参比基础上的中医经典方剂开发是体现中医药特色的关键。在体现中医药动物模型不完善的情况下,采用以多种成分为指标的综合比较方式则应是重要的手段之一。

二冬汤中,天冬、麦冬、知母、人参主要活性成分为皂苷和多糖类;甘草有效成分为以甘草酸为代表的皂苷、黄酮和多糖类;黄芩为黄芩苷等黄酮类成分;天花粉活性成分为多糖类,全方药材的主要活性成分集中在皂苷、多糖。因此测定活性成分时应测定总皂苷、总多糖的提取效果。另外,乙醇对常见中

药中小分子的活性成分有较好的溶解性,正丁醇对黄酮、皂苷及生物碱类成分有较好的溶解性。因此,除了测定总皂苷、总多糖外,还测定乙醇可溶物的量、正丁醇可溶物的量和提取浸膏量,以及黄芩中黄芩苷、甘草中甘草酸的提取量。多种指标涵盖了二冬汤中所有药味的活性成分,能够较好评价提取的效果以及制剂的有效性和安全性。

中医方剂成分复杂,是多种成分共同作用的结果,每一种(类)成分发挥不同的作用。因此对中医方剂采用不同的提取方法时,只有在不同成分之间的组成比例相同或相近的情况下,(下转第 202 页)

修剪时间对“华金6号”金银花新品种药材 产量与质量的影响

马云,王尧尧,王蕾,戚莹雪,张芳,张永清

(山东中医药大学,山东 济南 250355)

[摘要] 目的:研究不同修剪时间对“华金6号”金银花新品种药材产量与质量的影响,为确定其适宜修剪时间提供参考。方法:对“华金6号”进行冬剪、春剪与不剪处理,测定新生发芽数、着花枝条数、徒长枝条数、蚜虫侵害枝条数,第一茬花期单株花蕾数,HPLC法测定13种成分含量。结果:虽冬剪与春剪发芽数、着花枝条数均低于不剪处理,但蚜虫侵害枝条数较低,且单枝花蕾数多、花蕾干质量高,春剪尤为突出;三种处理条件下,13种活性成分含量差异不显著。结论:春剪、冬剪、不剪金银花质量差异不显著,产量、蚜虫侵害枝条数显著差异,综合比较,春剪处理最佳。

[关键词] 金银花;华金6号新品种;修剪时间;新生芽数;着花枝条数;徒长枝条数;产量;质量

[中图分类号] R282.71

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0193-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.020

Effects of Pruning Time on Yield and Quality of New Variety “Huajin 6” of Jinyinhua (*Lonicera Japonicae* Flos)

MA Yun, WANG Yaoyao, WANG Lei, QI Yingxue, ZHANG Fang, ZHANG Yongqing
(Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Objective: To study the effects of different pruning time on the yields and quality of new variety “Huajin 6” of Jinyinhua (*Lonicera Japonicae* Flos) and provide reference for determining the suitable pruning time. **Methods:** Winter shearing, spring shearing and non-shearing treatment were carried out on “Huajin 6”, and the number of new germination, the number of flowering branches, the number of long branches, the number of aphids invading the branches, the number of flower buds in the first flowering stage were measured and the HPLC method was used to determine the 13 ingredients. **Results:** Although the number of winter shearing and spring shearing and the number of flowering branches were lower than those of non-shearing, the number of aphids invading branches decreased, and the number of single-flowered buds increased, the quality of flower buds was high, especially the spring shearing. In addition, there was no statistically significant in the 13 active ingredient contents of the three pruning time. **Conclusions:** The quality differences of Jinyinhua of spring shearing, winter shearing, non-shearing are not significant. The yields and aphid damage to the number of branches of spring shearing, winter shearing, non-shearing were significantly different, among which spring shearing

[收稿日期] 2018-04-16

[基金项目] 国家中药标准化项目课题(编号:ZYBZH-Y-SD-32);
山东省重点研发计划课题(产业关键技术)(编号:2016CYJS08A01);
山东省重点研发计划课题(编号:2016GSF202001)。

[作者简介] 马云(1993-),女,山东平邑人,2016年级硕士研究生,研究方向:中药资源与质量控制。

[通信作者] 张永清,男,教授,博士生导师,E-mail:zyq622003@126.com。

was the best by comprehensive comparison.

Keywords Jinyinhua(*Lonicera Japonicae* Flos); new variety “Huajin 6”; pruning time; the number of new germination; the number of flowering branches; the number of long branches; yield; quality

金银花药材为忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb. 的干燥花蕾或初开的花^[1]。金银花甘寒清热而不伤胃, 芳香透达又可祛邪, 自古以来就是清热解毒的良药, 临床上用于治疗呼吸道感染、肺炎、肝炎、流感、高血压、高血脂等多种疾病^[2-4], 年需求量在 2000 万千克以上, 主要依靠人工栽培满足需要。山东是金银花的主要道地产区, 种植面积约有 50 万亩。“华金 6 号”是本课题组近年选育出的金银花新品种, 农艺性状优良^[5], 但“良种配良法”研究尚在逐步深化。前期我们已对其栽培技术要点、光合生理特性、适宜采收期^[6-8]等进行了研究。生产实践证明, 修剪是提高金银花药材产量与质量的有效措施, 但修剪要根据植株生长年限和生长期、品种生长习性、枝条生长状况等进行才能取得预期效果^[9-12]。“华金 6 号”金银花枝条生长壮旺、徒长性强, 如何实现修剪合理需要进行相应研究。本文探讨了修剪时间对“华金 6 号”金银花药材产量与质量的影响, 以期为实现“良种配良法”提供理论依据。

1 材料

试验植株: 系忍冬科植物忍冬 *Lonicera japonica* Thunb, 为山东中医药大学药用植物园种植的“华金 6 号”金银花新品种 3 年生植株。

仪器: Waters 高效液相色谱仪(包括 e2695 四元泵、2998 二极管阵列检测器、自动进样器); 电子分析天平(METTLER TOLEDO LE204E 型、01193-YP6 01N 型); 密封型手提式粉碎机(GLF-04 型); 电热鼓风干燥箱(BAG-9246A 型); 数控超声波清洗器(KQ-500DE 型)。

试剂: 新绿原酸(P27A6F2713, 纯度 $\geq 98\%$), 绿原酸(Y24J7K16726, 纯度 $\geq 98\%$), 隐绿原酸(Z30A6 B2, 纯度 $\geq 98\%$), 咖啡酸(Y17D6C7672, 纯度 $\geq 98\%$), 异绿原酸 A(P28O7F23862, 纯度 $\geq 98\%$), 异绿原酸 B(P25J6F1793, 纯度 $\geq 98\%$), 异绿原酸 C(P25J6F17 94, 纯度 $\geq 98\%$), 马钱苷酸(Z25D7B27559, 纯度 $\geq 98\%$), 马钱苷(R23D7F27552, 纯度 $\geq 98\%$), 断氧化马钱子苷(P24M7F11826, 纯度 $\geq 98\%$), 芦丁(Y2256 53719, 纯度 $\geq 98\%$), 金丝桃苷(Y05J8X39277, 纯度 $\geq 98\%$), 木犀草苷(Y19A8H34394, 纯度 $\geq 98\%$),

由上海源叶生物科技有限公司提供; 乙腈、甲醇、异丙醇、甲酸(色谱纯, 天津市科密欧化学试剂有限公司), 甲醇(分析纯, 天津富宇精细化工有限公司)。

2 方法

2.1 植株修剪处理

2016 年 12 月初在大田中事先标定生长状况比较一致的植株 90 个, 随机分为 3 组, 每组 30 株, 分别设定为冬剪组、春剪组和对照组。冬剪组于 2016 年 12 月 12 日修剪, 春剪组于 2017 年 2 月 20 日修剪, 对照组不修剪。修剪时采用中度修剪, 即剪去老枝的 1/2 左右。

2.2 植株生长量测定

2017 年 3 月 20 日测定并记录植株新枝芽数目; 2017 年 5 月 30 日测定各处理组每株的着花枝条数、枝条花蕾数、徒长枝条数、蚜虫侵害枝条数。

2.3 金银花药材产量测定

2017 年 5 月 30 日将每个植株上的所有花蕾采下、晒干, 分别称质量, 记录单枝花蕾数、百花干质量、单株产量。

2.4 活性成分含量测定

2.4.1 测定条件 采用高效液相色谱法^[13], 色谱柱: Agilent ZORBAX XDB-C₁₈(4.6 mm $\times$ 250 mm, 5 μ m); 流动相 A: 0.1% 甲酸水, 流动相 B: 乙腈; 柱温: 30 $^{\circ}$ C; 进样量: 20 μ L; 检测波长: 240 nm、325 nm、350 nm; 流动相洗脱梯度见表 1。理论塔板数按绿原酸计算不得低于 5000。

表 1 HPLC 梯度洗脱表

<i>t</i> (min)	流动相 A(%)	流动相 B(%)
0	92	8
20	85	15
30	85	15
40	75	25
60	0	100
61	92	8
70	92	8

2.4.2 对照品溶液的制备 精密称取新绿原酸 9.79 mg、隐绿原酸 10.75 mg、咖啡酸 11.09 mg、异绿原酸 B 9.29 mg、断氧化马钱子苷 4.32 mg, 分别置于

1 mL容量瓶中,用50%甲醇溶解并定容至刻度;精密称取绿原酸 10.51 mg、异绿原酸 A 13.00 mg、异绿原酸 C 5.89 mg、马钱苷酸 5.78 mg、马钱苷 4.33 mg、芦丁 2.25 mg、金丝桃苷 6.19 mg,分别置于 5 mL 容量瓶中,用 50%甲醇溶解并定容至刻度;精密称取木犀草苷 5.79 mg,置于 10 mL 容量瓶中,用 50%甲醇溶解并定容至刻度。将上述标准品储备液分别稀释成每 1 mL 含新绿原酸 4.4 μg 、绿原酸 273.3 μg 、隐绿原酸 29.2 μg 、咖啡酸 0.13 μg 、异绿原酸 A 25.3 μg 、异绿原酸 B 78.0 μg 、异绿原酸 C 11.2 μg 、马钱苷酸 15.3 μg 、马钱苷 15.6 μg 、断氧化马钱子苷 24.2 μg 、芦丁 1.5 μg 、金丝桃苷 0.56 μg 、木犀草苷 8.1 μg 的对照品溶液即得。

2.4.3 供试品溶液的制备 取金银花样品粉末 0.5 g,精密称定,置于 50 mL 具塞锥形瓶中,精密加入 50% 甲醇溶液 50 mL,密塞,称质量,超声处理(100 W, 100 Hz)60 min,放冷至室温,再称质量,用 50% 甲醇溶液补足减失质量,摇匀,吸取上清液,过 0.22 μm 有机滤头,弃去初滤液,续滤液作为供试品溶液。

2.4.4 方法学验证

2.4.4.1 精密度试验 精密称取样品粉末,按照 2.4.3 制备供试品溶液,连续进样 6 次,新绿原酸、绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C、马钱苷酸、马钱苷、断氧化马钱子苷、芦丁、金丝桃苷、木犀草苷峰面积 RSD(%) 分别为 0.03%、0.30%、0.70%、0.08%、1.99%、1.39%、0.40%、1.30%、0.13%、1.40%、1.06%、0.48%、1.60%,均小于 2.0%,精密度合格。

2.4.4.2 重复性试验 精密称取同一样品粉末 6 次,分别按 2.4.3 制备供试品溶液,进样,各组分峰面积 RSD(%) 分别为 0.22%、1.68%、0.63%、0.73%、1.76%、0.21%、1.14%、1.15%、1.48%、1.87%、0.90%、1.26%、0.59%,均小于 2.0%,重复率合格。

2.4.4.3 加样回收率试验 精密称取同一样品粉末 6 次,分别准确加入含有等量各组分对照品的对照品储备液,按 2.4.3 进行制备,进样,结果见表 2。各组分平均回收率 RSD(%) 均小于 2.0%,加样回收率合格。

2.4.4.4 线性试验 分别取上述对照品溶液不同体积,进样,以进样量(μg)为横坐标(X),峰面积(A)为纵坐标(Y),计算回归方程($Y=aX+b$),绘制标准曲线,13 种活性成分线性回归方程结果见表 3。

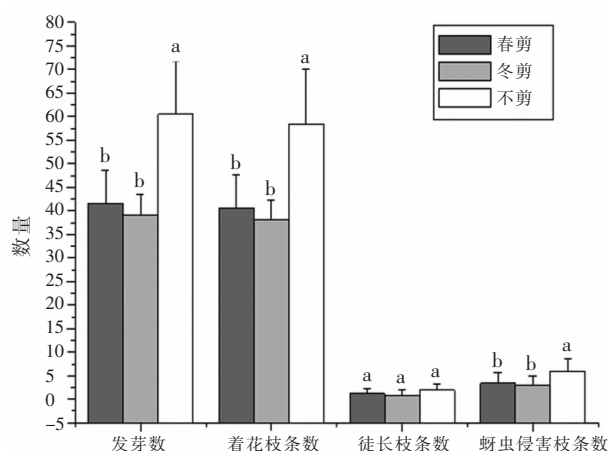
2.5 数据处理

使用 EXCEL、SPSS 17.0、Origin 6.0 对实验结果进行分析处理。

3 结果与分析

3.1 修剪时间对植株生长量的影响

结果见图 1。



(字母 a、b 表示两组数据存在显著性差异, $P < 0.01$)

图 1 不同修剪时间对植株生长量的影响

3 种修剪时间处理下,发芽数存在显著性差异,冬剪与春剪的发芽数分别比不剪减少了 31.24% 和 35.21%,而且冬剪、春剪与不剪的着花枝条数存在显著差异,冬剪与春剪的着花枝条数比不剪减少了 30.48% 和 34.59%;但是二者的徒长枝条数比不剪减少了 36.84% 和 52.63%,而且蚜虫侵害枝条数冬剪与春剪分别比不剪减少了 43.33% 和 48.33%,说明植株修剪有助于提高金银花的抗病虫侵害能力。

3.2 修剪时间对金银花药材产量的影响

结果见图 2。

图 2 显示,冬剪、春剪与不剪的单枝花蕾数存在显著差异,分别比不剪高出 53.79% 和 72.41%,春剪较冬剪的差异更大;另一方面,“华金 6 号”金银花冬剪、春剪处理后,花蕾干质量与不剪之间存在显著差异,较不剪花蕾干质量分别增加 3.5% 和 7.91%,春剪处理增加的干质量比例多出 4.4%。3 个修剪时间的单株产量之间冬剪和春剪比不剪分别高出 8.90%、20.39%。试验数据说明,修剪可提高金银花产量,春剪提高幅度优于冬剪,产量提高更多。

3.3 修剪时间对活性成分含量的影响

3.3.1 对酚酸类成分的影响 经测定,修剪时间对“华金 6 号”金银花花蕾酚酸类成分的影响见图 3。

金银花中酚酸类成分主要有新绿原酸、绿原酸、

表 2 加样回收率试验结果 (n=3)

成分名称	样品含量(μg)	加入量(μg)	测得量(μg)	回收率(%)	平均回收率(%)	RSD(%)
新绿原酸	0.63	0.64	1.28	101.56	99.48	1.81
	0.64	0.64	1.27	98.44		
	0.64	0.64	1.27	98.44		
绿原酸	14.28	14.28	28.55	99.93	99.91	0.04
	14.28	14.28	28.54	99.86		
	14.27	14.28	28.54	99.93		
隐绿原酸	4.46	4.45	8.89	99.55	98.58	1.71
	4.44	4.45	8.87	99.55		
	4.45	4.45	8.75	96.63		
咖啡酸	0.021	0.021	0.041	95.24	95.24	0
	0.023	0.021	0.043	95.24		
	0.021	0.021	0.041	95.24		
异绿原酸 B	1.77	1.77	3.53	99.44	99.25	0.33
	1.76	1.77	3.51	98.87		
	1.77	1.77	3.53	99.44		
异绿原酸 A	5.01	5.01	10.01	99.8	99.67	0.23
	5.03	5.01	10.01	99.4		
	5.01	5.01	10.01	99.8		
异绿原酸 C	0.84	0.84	1.66	97.62	98.02	0.7
	0.83	0.84	1.65	97.62		
	0.84	0.84	1.67	98.81		
马钱苷酸	4.42	4.42	8.82	99.55	99.55	0.23
	4.42	4.42	8.81	99.32		
	4.42	4.42	8.83	99.77		
马钱苷	0.68	0.68	1.35	98.53	99.51	1.71
	0.68	0.68	1.35	98.53		
	0.68	0.68	1.37	101.47		
断氧化马钱苷	2.82	2.8	5.6	99.29	98.81	0.42
	2.79	2.8	5.55	98.57		
	2.8	2.8	5.56	98.57		
芦丁	0.05	0.05	0.1	100	100	0
	0.05	0.05	0.1	100		
	0.05	0.05	0.1	100		
金丝桃苷	0.016	0.016	0.032	100	100	0
	0.015	0.016	0.031	100		
	0.016	0.016	0.032	100		
木犀草苷	0.45	0.44	0.89	100	101.51	1.29
	0.43	0.44	0.88	102.27		
	0.44	0.44	0.89	102.27		

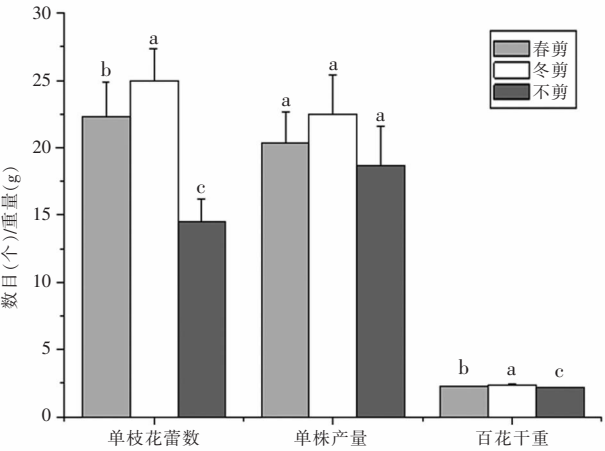
隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C。结果显示,春剪时绿原酸含量最高,达到 3.06%,但新绿原酸、隐绿原酸、咖啡酸、异绿原酸 A、异绿原酸 B、异绿原酸 C 均低于其他两个修剪时间,所以 3

个修剪时间总酚酸类含量无显著性差异。

3.3.2 对环烯醚萜类成分的影响 经测定,修剪时间对“华金 6 号”金银花花蕾环烯醚萜类成分的影响见图 4。

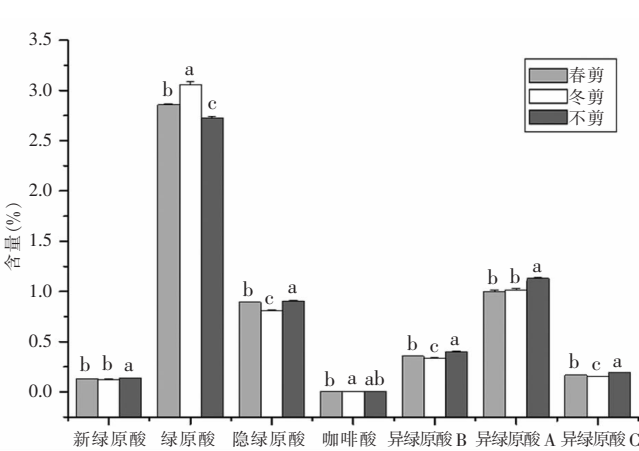
表 3 金银花各活性成分线性回归方程

所含成分	回归方程	R2	线性范围(μg)
新绿原酸	$Y=1626850X+159470$	0.9994	0.2423–0.3083
绿原酸	$Y=3049110X-595065.4$	0.9993	4.0989–7.3780
隐绿原酸	$Y=302934.71X-36115.52$	0.9995	1.4620–1.9006
咖啡酸	$Y=6832130X-291.8$	0.9991	0.0067–0.0093
异绿原酸 B	$Y=331610.18X+434.51$	0.9996	0.6317–1.0108
异绿原酸 A	$Y=3688510X-49077.29$	0.9998	1.7940–2.7300
异绿原酸 C	$Y=3341010X-19197.13$	0.9999	0.2798–0.4476
马钱苷酸	$Y=1232350X-74462.02$	1.0000	1.0520–2.2542
马钱苷	$Y=1754620X-4184.59$	0.9990	0.0779–0.3585
断氧化马钱苷	$Y=1742460X+850.5$	0.9999	0.7258–1.3306
芦丁	$Y=2027710X-13975.6$	0.9994	0.0153–0.0459
金丝桃苷	$Y=1020880X+7291.47$	0.9997	0.0056–0.0167
木犀草苷	$Y=2770940X-29990.07$	0.9991	0.1621–0.2432



(字母 a、b 表示两组数据存在显著性差异, $P<0.01$)

图 2 不同修剪时间对金银花药材产量的影响



(不同字母表示两组数据存在显著性差异, $P<0.01$)

图 3 修剪时间对金银花花蕾酚酸类成分的影响

3.3.3 对黄酮类成分的影响 经测定,修剪时间对“华金 6 号”金银花花蕾黄酮类成分的影响见图 5。

金银花中黄酮类成分主要有芦丁、金丝桃苷、木犀草苷,由图表数据分析发现不同修剪时间黄酮类成分含量不存在显著性差异,冬剪、春剪、未剪木犀草苷含量分别为 0.090%、0.089%、0.091%,均高于《中国药典》要求。

金银花中环烯醚萜类成分主要有马钱苷酸、马钱苷、断氧化马钱子苷。结果显示,春剪时马钱苷酸含量高于冬剪和不剪,分别高出了 19.1%、29.3%;马钱苷差异较小;冬剪和不剪的断氧化马钱苷含量比春剪高 36.3%、58.5%。总环烯醚萜类含量春剪比冬剪高 3.2%,比不剪高 5.5%;总环烯醚萜含量差异不显著。

4 讨论与小结

本研究通过田间小区试验,观察了修剪对“华金 6 号”金银花生长及产量的影响。通过分析,由于不剪处理的新芽萌发点多,所以新生长周期内其新生芽数最多,但是新芽数多的结果是徒长枝条数多于冬剪和春剪,另一方面,冬剪和春剪的单枝花蕾数远大于不剪处理,根据植物生长的“源库理论”^[14],所有金银花植株“源”(营养物质)的量是相同且有限的,但是“库”(新生芽、枝条、花蕾等)的数量是不同的,其中不剪处理植株的“库”最多,有限的“源”分配到“库”,每个“库”得到的平均营养物质低于另外两种处理,营养物质不足以支持产生更多的花蕾,所以不剪处理形成的着花枝条最少,徒长枝条最多,产量最低。通过修剪可以做到营养物质再分配,减少徒长

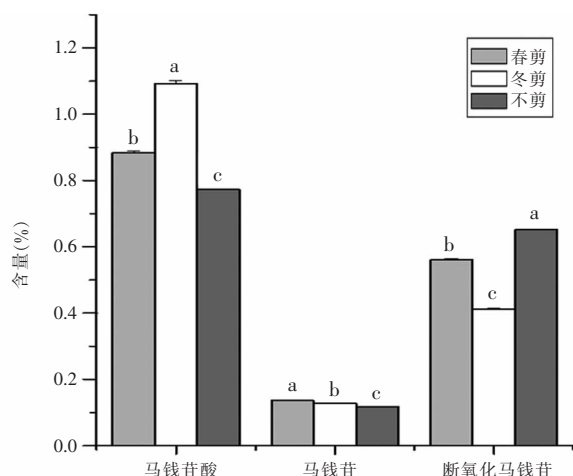


图4 修剪时间对金银花花蕾环烯醚萜类成分的影响

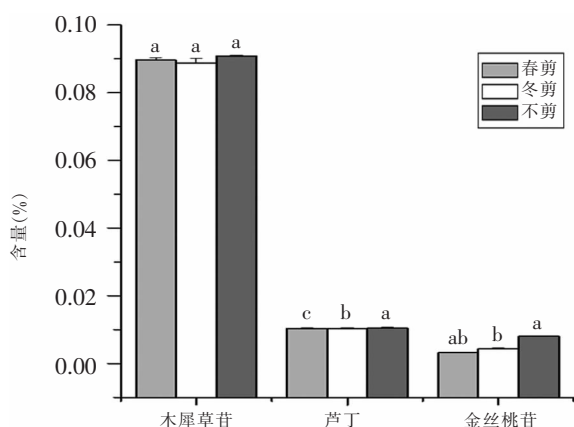


图5 修剪时间对金银花花蕾黄酮类成分的影响

枝条的生成,提高枝条着花率,单株产量也会相应的提高;而且春剪处理提高的幅度大于冬剪处理。

上述试验中,3组金银花植株在冬剪、春剪以及不剪处理下,春剪和冬剪抗蚜虫侵染能力比不剪强。冬剪组和春剪组的金银花植株在附有虫卵的处理清除,春季温度回升后,未修剪过的金银花植株上的虫卵孵化,再进行治理的难度增加,从生态学的角度来讲,防虫胜于治虫;此外,上一个生长周期留下的病弱枝、枯老枝被修剪处理,未修剪新生枝条分配得到更多营养物质,而且金银花植株经过疏枝修剪,形成了不利于害虫成长的通风透光环境。

金银花植株在相同的种植条件下,植物的次生代谢遵循相同的规律,所产生的活性成分没有显著差异,所以采收自3种修剪时间处理下金银花植株的药材品质相似,酚酸类、环烯醚萜类、黄酮类的13种成分含量接近。

修剪是金银花规范化种植的重要组成部分,对

金银花药材的产量、质量均存在较大影响,若不进行合理的整形修剪,不仅无法保持原有产量,还可能因为病虫枝、枯老枝、徒长枝的存在而降低产品质量。综合考虑不同修剪时间对“华金6号”金银花新品种药材的产量、质量等指标的影响,认为“华金6号”金银花新品种适宜的修剪时间为春剪。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015:221.
- [2] 赵媛媛,杨倩茹,郝江波,等. 金银花与忍冬藤及叶药理作用差异的研究进展[J]. 中国中药杂志,2016,41(13):2422-2427.
- [3] CHUN-WHAN CHOI, HYUN AHUNG, SAM SIK KANG, et al. Antioxidant constituents and a new triterpenoid glycoside from flos lonicerae[J]. Arch Pharm Res, 2007, 30(1):1-7.
- [4] PARK Y C, JIN M, KIM S H. Effects of inhalable microparticle of flower of Lonicera japonica in a mouse model of COPD[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2014, 151(1):123-130.
- [5] 王玲娜,陈燕文,赵振华,等. “华金6号”金银花新品种药材适宜采收期研究[J]. 四川农业大学学报,2016,34(1):97-101.
- [6] 王玲娜,张永清. 金银花新品种华金6号的特征特性及栽培技术要点[J]. 安徽农业科学,2016,44(16):101-102.
- [7] 王玲娜,苏征,林莺,等. 金银花新品种“华金6号”的光合生理特性研究[J]. 四川农业大学学报,2016,34(4):426-430.
- [8] 王玲娜,陈燕文,赵振华,等. “华金6号”金银花新品种药材适宜采收期研究[J]. 四川农业大学学报,2016,34(1):97-101.
- [9] 刘晓鹏,勒栋梁,孙小芳. 金银花苗期缺株及植株生长差异的影响因素研究[J]. 中药材,2014,37(12):2140-2144.
- [10] 杨进,李晓玲,陈可夫. “中银一号”金银花修剪技术研究[J]. 中药材,2006,29(11):1131-1133.
- [11] 刘晓鹏,勒栋梁,马利. 夏季修剪和冬季修剪对金银花产量和生长的影响研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(3):731-733.
- [12] 张燕,解凤岭,郭兰萍,等. 不同冬剪方式对金银花生长、产量和质量影响的研究[J]. 中国中药杂志,2012,37(22):3371-3374.
- [13] 周洁,邹琳,刘伟,等. 金银花商品规格等级标准研究[J]. 中药材,2015,38(4):701-705.
- [14] 牛苗苗,范华敏,李娟,等. 剪叶对地黄生长及其生理特性的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(2):107-111.

·综述·

中医药调控脓毒症 HO-1 表达的研究现状与思考

孙海燕, 张飞虎, 孔立

(山东中医药大学附属医院重症医学科, 山东 济南 250014)

[摘要] 血红素加氧酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)作为抗氧化应激的抗氧化酶,与其代谢产物一起参与抗炎症介质释放及拮抗多种急慢性应激损伤,针对脓毒症的研究中,已经逐渐认识到拮抗氧化应激反应及炎症介质释放为治疗脓毒症的关键环节,而 HO-1 在脓毒症进程中呈高表达,是调节脓毒症炎症介质释放的关键因素之一,具有抗炎、抗氧化应激及脏器保护作用。中医药在治疗脓毒症中显示出了巨大优势,但具体作用机制研究甚少,是否与激活 HO-1 表达有关尚待进一步研究。采用文献综述法,阐述中医药调控脓毒症 HO-1 表达的内在机制,为脓毒症的防治提供新的思路和方法。

[关键词] 脓毒症;血红素加氧酶-1;氧化应激;中医药研究;文献综述

[中图分类号] R278;R631

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0199-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.021

脓毒症是急危重症领域严重威胁生命的疾病,是全世界面临的重要医疗问题。近年来,中医药治疗脓毒症显示出巨大优势,单味中药提取物、汤剂、中成药、针灸等治疗脓毒症的研究取得重大进展。随着研究的深入,发现血红素加氧酶-1(Heme oxygenase-1, HO-1)及其降解血红素的代谢产物在脓毒症的发生发展过程中发挥抗炎、抗氧化应激及调控细胞凋亡等生物学作用,诱导 HO-1 高表达可减少脓毒症炎症反应及远隔器官损伤,可阻断脓毒症及多脏器功能障碍综合征(MODS)进程。中医药调控脓毒症 HO-1 表达的研究正逐渐展开,现将研究概况综述如下。

1 HO-1 的生物学作用和调控

血红素加氧酶存在于细胞微粒体中,现已发现有 3 种同工酶:HO-1, HO-2, HO-3。其中 HO-1 为诱导型酶,是已知最易受诱导的应激反应蛋白酶,其分子量为 32 kDa,由 288 个氨基酸组成,基因表达位于

人类常染色体 22q12。同时,HO-1 也是一种起始酶和限速酶,主要作用于血红素的分解代谢,所分解代谢的产物 CO、Fe²⁺、胆红素,均具有抗炎及抗氧化的作用^[1-2],可能机制为:①HO-1 通过对血红素的降解,避免游离血红素对细胞的损伤;②HO-1 增加其他抗氧化酶,如超氧化物歧化酶(EC-SOD)表达量和过氧化氢酶的表达,减少超氧阴离子的水平,抑制氧化应激;③HO-1 在氧化过程中,消耗氧分子,间接减少氧自由基产生的速度和水平;④HO-1 可将游离铁从细胞内转移到细胞外,此外合成的铁蛋白可吸收游离铁,使游离铁的水平降低,从而阻止其有害的氧化反应;⑤胆绿素为胆红素的前体物,胆绿素与胆红素是机体内源性的强氧化剂,可抑制细胞脂质过氧化,清除氧自由基,直接发挥抗氧化应激的效应^[3];⑥气体信号分子 CO 具有强大的抗炎作用,通过 p38/MAPK/Nrf2 信号途径抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-β(IL-β)等促炎因子的产生,促进 IL-10 等抗炎因子的生成^[4-5]。综上,HO-1 及其分解血红素的产物共同组成机体内源性防御系统。

在应激状态下,全身各个脏器和组织均可表达 HO-1,血细胞代谢活跃的器官如脾、肝脏、骨髓中 HO-1 分布最多^[6]。此外肺、肾、脑、睾丸等组织中也存在 HO 及其同工酶^[7]。以上组织器官在缺血、缺氧

[收稿日期] 2018-11-15

[基金项目] 山东省自然科学基金课题(编号:ZR2015HL058);国家自然科学基金课题(编号:81503543)

[作者简介] 孙海燕(1988-),女,山东青州人,硕士,主治医师,研究方向:中医药治疗急危重症研究。

[通信作者] 张飞虎,硕士,主治医师, E-mail: zfh_1341@163.com。

状态下,HO-1表达会显著增加。因HO-1细胞稳定性差,在受到药物、环境、化学及物理性刺激后,其细胞活性及蛋白水平会显著升高^[8],而处于转录水平的HO-1是促进其自身表达的主要因素。此外,在遭遇氧化应激、炎症因子、内毒素等侵袭时,HO-1基因表达增加,可防御体内因各种因素诱发的细胞因子介导的凋亡的发生^[9]。HO-1是机体组织细胞的保护酶,是一种内源性保护蛋白质。大量研究表明HO-1表达降低,细胞更易受各种外界有害刺激的破坏。

2 中医药对脓毒症HO-1表达的影响

以往对HO-1的研究主要在心血管、肿瘤等方面,表现为降低组织氧化损伤、改善微循环、削弱炎症反应、抑制细胞凋亡、抗细胞增殖等方面,并且在动脉粥样硬化、脑缺血、器官移植排斥反应中具有细胞保护作用^[10-11],目前对HO-1的研究扩展到急危重症领域,主要研究HO-1与脓毒症的关系。HO-1与脓毒症血症的发生发展有很紧密的联系,脓毒症释放的各种炎症介质,如核转录因子(NF- κ B)、IL-1、TNF- α 、转录因子Nrf2、NO等均可诱导HO-1的表达,HO-1表达量是反映脓毒症氧化应激及炎症反应的重要指标,诱导产生的HO-1发挥脓毒症组织细胞的保护作用。

中医学认为,脓毒症的基本病机是正虚毒损、络脉瘀滞^[12],火热毒邪及全身气机逆乱伴随脓毒症发病始终^[13]。中医药治疗脓毒症具有全局性、统筹性的特点,众多学者通过临床及动物实验研究发现,HO-1是中医药治疗脓毒症的新的作用靶点。

2.1 单味中药提取物

近来诸多学者广泛开展单味中药提取物对脓毒症HO-1影响的研究,并探讨其发生机制,发现单味中药提取物能够提高脓毒症各受累脏器的HO-1水平,减轻炎症反应,阻断MODS进程,提高脓毒症的治愈率。青蒿素的衍生物青蒿琥酯通过上调HO-1表达,减轻脓毒症时炎症反应,使肝脏酶学损伤减轻,肝细胞变性坏死损伤程度减轻^[14]。黄芪甲苷(AS-IV)是从黄芪中分离提纯的一种三萜类皂苷,有实验研究表明^[15],AS-IV可通过调控脓毒症性肝损伤大鼠Nrf2的表达,提高其下游HO-1的表达,降低炎症反应及保护肝功能。胃肠道是脓毒症诱发多器官功能障碍时最易受损的靶器官,研究发现黄芩苷可激活

Nrf2-ARE通路,增加SOD、HO-1表达,从而减轻大鼠肠缺血再灌注损伤,发挥对胃肠道的保护作用^[16]。红藤具有清热解毒、活血止痛的功效,常用于治疗炎症性疾病,陈兆榕等^[17]应用红藤水提取物对脂多糖(LPS)活化的人单核巨噬细胞Nrf2/HO-1的影响发现,HO-1是Nrf2信号通路调控的靶基因,红藤水提取物干预后,核转录因子Nrf2核转位增加,HO-1表达增加,提示红藤水提取物通过诱导核转录因子Nrf2核转位,促进其下游HO-1的表达,从而发挥抑制氧化应激、保护组织细胞的作用。王彪等^[18]应用黄芩提取物野黄芩素(SCT)对脂多糖(LPS)诱导的急性肺损伤(ALI)大鼠进行干预研究发现,SCT能促进PI3K磷酸化并诱导核转录因子Nrf2核转位,肺组织中HO-1的表达增加,证明Nrf2激活可以诱导HO-1的表达,SCT通过激活PI3K/Nrf2信号通路调控HO-1的表达,从而改善ALI,保护肺组织。

2.2 中药组方及中成药制剂

脓毒症的基本病机涉及到毒、瘀、虚,故清热解毒、活血逐瘀、补虚扶正是脓毒症的基本治法^[19]。临床治疗脓毒症的中药方剂主要有凉膈散、桃仁承气汤、四逆汤、参附汤等^[20]。众多专家学者对临床治疗脓毒症的经验效方进行深入研究发现,中药组方能抑制炎症反应,改善脏器功能,但对中药组方如何发挥作用以及与HO-1的相关性研究尚无报道。孔立等^[21]发现,半夏泻心汤能改善脓毒症大鼠胃肠功能障碍,提高肠内营养利用率,改善预后,同时对SD大鼠进行脓毒症造模后,应用灌胃器管饲半夏泻心汤,血清中HO-1水平明显升高。肠缺血再灌注损伤是脓毒症并发MODS的中心环节。吴洋等^[22]观察参附注射液对肠缺血再灌注大鼠肾损伤的影响,研究发现与对照组相比,参附注射液干预组HO-1表达增加,诱生型一氧化氮合酶(iNOS)表达降低,血清肌酐、尿素氮明显降低,证明参附注射液能诱导肠缺血再灌注大鼠肾组织中HO-1的表达,降低iNOS,减轻肾损伤。大量实验研究发现,醒脑静注射液(麝香、郁金、冰片、栀子)具有抑制脓毒症动物模型TNF- α 、IL-1 β 等促炎因子释放,抑制NF- κ B表达,增加eNOS表达,减少内皮损伤等作用^[23],但对HO-1的影响尚缺乏研究。血必净注射液由血府逐瘀汤化裁而来,临床常用于脓毒症患者的静脉输液治疗,大量临床

研究证实,血必净具有抑制炎症因子表达、保护组织细胞功能、维护免疫状态等作用,具体作用机制以及与 HO-1 的作用关系尚不清晰^[24]。

综上所述表明,HO-1 是中医药治疗脓毒症新的作用靶点。单味中药提取物、中药复方、中成药制剂等可以直接或间接调控 HO-1 的表达,发挥对脓毒症的治疗作用。但目前研究依然存在以下问题:首先,诱导 HO-1 表达存在众多信号通路,PI3K&p38MAPK/Nrf-2 信号通路是诱导 HO-1 表达的主要信号通路^[25-29],不同中医治疗方法可能通过不同的信号通路诱导 HO-1 的产生,目前的实验设计对上游信号通路的研究不够全面透彻;其次,中药复方作用机制复杂,对脓毒症的治疗作用可能是多途径、多靶点的,并且脓毒症不同阶段证型分类与 HO-1 表达的相关性也很少论及;再次,目前中医药调控脓毒症 HO-1 表达的实验研究数量仍然有限,特别是对中药复方的研究较少,仍不能完全阐明中医药调控 HO-1 表达以及对脓毒症治疗作用的具体机制,未来仍需大量的实验研究去证实。

3 结语与展望

脓毒症目前已成为全世界 ICU 病房的首要死亡原因^[30],中医整体观、衡动观、辨证观与 Sepsis 3.0 中强调宿主因素及个体差异相契合。中医药治疗脓毒症显示出了巨大优势。同时,中医药治疗脓毒症已经单纯从临床观察、证治分类等走向细胞分子生物学及基因组学的研究上来。中医药能正向调节脓毒症 HO-1 表达,从而发挥抗炎、保护组织细胞、改善微循环等作用。但脓毒症是一个复杂性疾病,涉及多个脏器,HO-1 的生物学规律、降解产物发挥作用的具体浓度、诱发 HO-1 表达的分子生物学机制等尚不完全清楚。这需要更多专家学者投入到中医药影响脓毒症 HO-1 表达的研究中来,为早期截断脓毒症进程,为中医药治疗脓毒症的具体机制提供思路。

【参考文献】

- [1] 刘婷婷,刘戈力,赵菁,等. 肥胖 SD 幼鼠脂肪组织血红素加氧酶-1 表达与炎症状态和抗炎机制的探讨[J]. 天津医药,2015,43(4):367-369.
- [2] ZHU X,FAN W G,LI D P,et al. Heme oxygenase-1 system and gastrointestinal inflammation:a short review[J]. World J Gastroenterol,2011,17(38):4283-4288.
- [3] RYTERS W,XIS C,HARTEFIEIDC L. Mitogen activated protein kinase(mapk) pathway regulates heme oxygenase-1 gene expression by hypoxia in vascular cells[J]. Antioxid Redox Signal,2002,4(4):587-592.
- [4] LEE T S,CHAU L Y. Heme oxygenase-1 mediates the antiinflammatory effect of interleukin-10 in mice[J]. Nat Med,2002,8(3):240-246.
- [5] KIM S R,HA Y M,KIM Y M,et al. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals[J]. Biochem Pharmacol,2015,95(4):279-289.
- [6] 汤珊珊,张志芬,刘文华,等. HO-1 抗衰老作用研究进展[J]. 浙江医学,2016,28(1):70-72.
- [7] 朱凯媛,蔡辉. 血红素加氧酶-1 与心血管疾病研究进展[J]. 中国医师杂志,2015,17(12):1917-1920.
- [8] 刘海霞,王春明,刘冬发. 醒脑静注射液对大鼠创伤失血性休克合并内毒素血症模型的保护作用[J]. 中国社区医师(医学专业),2008,9(24):5.
- [9] 季方兵,刘少华. 内毒素性急性肺损伤大鼠肺 HO-1 的表达及其意义[J]. 实用临床医药杂志,2005,9(9):67-70.
- [10] 朱子文. HO-1 抗氧化损伤的研究进展[J]. 医学综述,2010,16(15):2266-2270.
- [11] 李红霞,刘伯锋,姚珍薇,等. HO-1 在孕鼠肝内胆汁淤积症胎盘中的表达及意义[J]. 天津医药,2007,35(7):515-517.
- [12] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医,2007,26(4):198-200.
- [13] 孔立,郭琪钰,赵浩. 脓毒症胃肠功能障碍中医证候分布规律探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志,2013,20(3):134-137.
- [14] 曹天辉,费东生,潘尚哈,等. 青蒿琥酯上调 HO-1 对老龄脓毒症小鼠急性肝损伤的作用[J]. 中国老年学杂志,2014,34(12):6980-6981.
- [15] 赖敏. 黄芪甲苷对 SD 大鼠脓毒症肝损伤模型 Nrf2/HO 表达的影响[D]. 衡阳:南华大学,2015:1-52.
- [16] 程凤春,李丽,刘希杰,等. 黄芩苷减轻大鼠肠缺血再灌注损伤及对 Nrf2、HO-1 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(11):1510-1517.
- [17] 陈兆榕,程晓平,褚剑锋,等. 红藤水提物活化 Nrf2 细胞信号通路促进抗氧化基因 HO-1 表达的研究[J]. 康复学报,2017,27(4):27-31.
- [18] 王彪,袁娜,张永虎,等. 野黄芩素通过 PI3K/Nrf2/HO-1 途径减轻 LPS 诱导的大鼠急性肺损伤[J]. 中南医学科学杂志,2016,44(4):409-413.
- [19] 赵国祯,郭玉红,李博,等. 中医药防治脓毒症的研究进

- 展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(8): 1423-1427.
- [20] 袁晓雯, 姜楠, 陈冰, 等. 中医方剂治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(2): 292-295.
- [21] 张飞虎, 孙雨菡, 孔立, 等. 半夏泻心汤加减治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7): 1367-1369.
- [22] 吴洋, 夏中元. 参附注射液对肠缺血再灌注大鼠肾组织HO-1与iNOS表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1024-1026.
- [23] 韩斌. 醒脑静对OGD损伤后血管内皮细胞生存活性的影响及炎症反应抑制机制的体外研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [24] 陈建南, 何平, 孙定卫. 血必净注射液对重症肺炎患者的影响研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(9): 3081-3082.
- [25] HA Y M, HAM S A, KIM Y M, et al. β 1-adrenergic receptor-mediated HO-1 induction, via PI3K and p38 MAPK, by isoproterenol in RAW 264.7 cells leads to inhibition of HMGB1 release in LPS-activated RAW 264.7 cells and increases in survival rate of CLP-induced septic mice[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(7): 769-777.
- [26] KIM H S, PARK E J, PARK S W, et al. A tetrahydroisoquinoline alkaloid THI-28 reduces LPS-induced HMGB1 and diminishes organ injury in septic mice through p38 and PI3K/Nrf2/HO-1 signals[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 17(3): 684-692.
- [27] KIM S R, HA Y M, KIM Y M, et al. Ascorbic acid reduces HMGB1 secretion in lipopolysaccharide-activated RAW 264.7 cells and improves survival rate in septic mice by activation of Nrf2/HO-1 signals[J]. Biochem Pharmacol, 2015, 95(4): 279-289.
- [28] PARK E J, PARK S W, KIM H J, et al. Dehydrocostuslactone inhibits LPS-induced inflammation by p38MAPK-dependent induction of heme oxygenase-1 in vitro and improves survival of mice in CLP-induced sepsis in vivo[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 22(2): 332-340.
- [29] WANG F, MENG Y, ZHANG Y, et al. Ketamine reduces lipopolysaccharide-induced high-mobility group box-1 through heme oxygenase-1 and nuclear factor erythroid 2-related factor 2/p38 mitogen-activated protein kinase[J]. J Sug Res, 2015, 194(2): 599-613.
- [30] 刘超, 毛智, 周飞虎, 等. 老年脓毒症的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(6): 563-566.

(上接第192页)

其作用性质才能相同或相近。因此, 采用多种指标比较时不仅要观察提取量, 还要比较不同成分之间的组成比例。本实验确定的提取方法不仅各种指标的提取量高于标准汤剂, 而且各类成分之间的组成比例与标准汤剂相近, 能够较好地反映传统中医经典方剂二冬汤的作用性质。

3.4 标准汤剂的制备建立在传统汤剂制备经验的基础上, 由于历史技术的原因, 传统汤剂制备的科学性与合理性没有经过验证, 多存在煎煮时间短、加水量相对随意的弊端。新药的开发是建立在大工业生产的基础上, 在充分尊重传统的基础上, 其制备工艺必须满足科学化、标准化要求。因此, 确定的提取工艺的提取效果以指标成分进行比较时可能大部分高于标准汤剂。因此, 如何科学的处理制剂的服用量值得深入探讨。

[参考文献]

- [1] 邹晓慧, 张菊香, 刘书珍, 等. 二冬汤合逐风通痹汤配合西药治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 中华中医

药学刊, 2012, 30(6): 1430-1432.

- [2] 李翔, 刘皈阳. 高效液相色谱法测定芩玄颗粒中黄芩苷含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(3): 110-112.
- [3] 唐慧慧, 蔡清宇, 张丽娟. HPLC测定小儿清肺化痰颗粒中黄芩苷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 112-114.
- [4] 孟蕾, 曹杰, 张海鸣, 等. HPLC法测定铁笛丸中甘草酸的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 35-36.
- [5] 盛华刚, 林桂涛, 徐桂红. 金蓝胶囊提取工艺的研究[J]. 山东中医药大学学报, 2006, 30(2): 148-151.
- [6] 朱立俏, 盛华刚. 正交试验优选藤梨根总多糖的水提取工艺[J]. 广州化工, 2013, 41(1): 82-83.
- [7] 边洪荣, 姜桂芹, 张庆波, 等. 黄芪桂枝五物汤不同剂量配比多糖含量测定[J]. 中药材, 2007, 30(6): 729-731.
- [8] 林启焰, 谢凡, 程雪梅, 等. 正交试验优化滋肾养阴颗粒剂提取工艺[J]. 中成药, 2017, 39(1): 213-215.
- [9] 盛华刚, 朱立俏, 林桂涛. 壳聚糖澄清剂对枳实薤白桂枝汤颗粒提取液的纯化工艺研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 15-17.

身痛逐瘀汤在骨伤科的临床应用与实验研究进展

仲 超¹, 马 勇²

(1.扬州大学临床中医学院,江苏 扬州 225000; 2.江苏省中医院,江苏 南京 210029)

[摘要] 身痛逐瘀汤出自《医林改错》,具有活血祛瘀、祛风除湿、通痹止痛之功效,主治瘀血阻滞经络所致肩臂痛、腰腿痛或周身疼痛、经久不愈者。该方近年来被广泛应用于治疗腰椎间盘突出症、膝关节骨性关节炎、风湿寒性关节痛、骨折及术后并发症、急性腰扭伤以及其他多种骨伤科疾病,并取得了良好的临床疗效。综述近5年来有关身痛逐瘀汤的文献报道,对其临床应用及实验研究进展进行整理和分析,以期为其在治疗骨伤科疾病方面提供借鉴。

[关键词] 身痛逐瘀汤;骨伤科;临床应用;实验研究;综述

[中图分类号] R289.59;R274.9

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0203-04

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.022

身痛逐瘀汤出自清·王清任《医林改错》,由秦艽、川芎、桃仁、红花、羌活、没药、当归、五灵脂、香附、牛膝、地龙、甘草等12味药物组成,该方有活血祛瘀、祛风除湿、通痹止痛之功,主治瘀血阻滞经络所致肩臂痛、腰腿痛或周身疼痛、经久不愈者。近年来的研究表明,该方对治疗多种骨伤科疾病均有很好的疗效,且应用越来越广泛,本文就近5年来身痛逐瘀汤在骨伤科的临床应用和实验研究进展作一综述。

1 在骨伤科的临床应用

1.1 治疗腰椎间盘突出症

腰椎间盘突出症是指由各种原因造成纤维环破裂,导致髓核突出,压迫或刺激马尾神经、神经根或硬膜囊产生的以腰痛及下肢放射痛为主要表现的病症。腰椎间盘突出症是骨伤科的常见病和多发病,是引起腰腿痛的最常见原因,属于中医痹证、腰腿痛等范畴,乃本虚标实之证,可因感受风寒湿邪,以致经络痹阻,气滞血瘀,不通则痛,治疗以除痹止痛为主。刘学俭等^[1]用身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症患者80例,治疗2~7周后评定疗效,结果治愈12例,好转61例,无效7例,总有效率91.25%。王秀超

等^[2]将113例瘀血阻滞夹风湿型腰椎间盘突出症的患者随机分为对照组56例,采用消炎止痛、卧床休息等常规治疗;治疗组57例,采用常规治疗基础上加身痛逐瘀汤配合按摩药浴治疗,连续治疗2周,比较两组治疗前后中医症状积分、生活质量评分变化情况,结果显示,两组患者均较治疗前改善,且治疗组中医症状积分降低更明显,生活质量评分明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。石雷等^[3]选取64例血瘀气滞型腰椎间盘突出症患者作为研究对象,将患者随机分为对照组(采用磁振热治疗)和治疗组(对照组治疗基础上加用身痛逐瘀汤治疗),两组各32例,比较两组治疗后总有效率及治疗前后日本骨科协会评估治疗(JOA)评分,结果显示,治疗2周后,治疗组总有效率(96.88%)明显高于对照组(81.25%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。李厚坤等^[4]用身痛逐瘀汤治疗血瘀型腰椎间盘突出症患者30例,也取得显著疗效,总有效率90.00%。邱铸滇等^[5]用身痛逐瘀汤治疗血瘀气滞型腰椎间盘突出症患者41例,结果发现,其临床疗效明显优于西医常规保守治疗。可见,身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症具有很大的优势,且在临床上应用广泛。

1.2 膝关节骨性关节炎

膝关节骨性关节炎是膝关节的常见疾病,以膝关节软骨退行性变和继发性骨质增生为特征,多呈慢

[收稿日期] 2018-04-22

[作者简介] 仲超(1992-),男,江苏连云港人,硕士,住院医师,研究方向为中西医结合治疗骨伤科疾病。

性、进展性,主要表现为膝关节的疼痛及压痛、关节僵硬肿大及活动障碍。本病属中医学膝痹范畴,其主要病因是肝肾亏虚、风寒湿邪痹阻筋脉,故在治疗中以祛风除湿为主,可用身痛逐瘀汤。陈子前等^[6]将70例膝关节骨性关节炎患者随机分为观察组(采用身痛逐瘀汤加减、推拿联合双氯灭痛片治疗)和对照组(采用双氯灭痛片联合推拿治疗),每组35例,治疗周期4周。结果发现,观察组优良率(82.86%)明显优于对照组(60.00%),且观察组症状改善更加明显,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。黄深荣^[7]用身痛逐瘀汤加减联合施沛特治疗35例膝关节骨性关节炎,疗程为4周,总有效率为97.14%,明显优于单纯关节腔内注射施沛特治疗(77.14%)。黄少波等^[8]选取100例膝关节骨性关节炎患者作为研究对象,随机分为对照组(给予医用臭氧关节腔注射治疗)和实验组(在对照组治疗基础上加服身痛逐瘀汤),每组50例,疗程3周,结果显示实验组总有效率(98.0%)显著高于对照组(86.0%),差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,邹震等^[9]采用身痛逐瘀汤联合透明质酸钠治疗膝关节骨性关节炎,疗效优于单用西药治疗。钟文龙等^[10]采用身痛逐瘀汤治疗58例膝关节骨性关节炎患者,总有效率为94.8%。由此说明,身痛逐瘀汤能够有效缓解膝关节骨性关节炎患者的临床症状,改善关节功能,对膝关节骨性关节炎的治疗有一定的应用价值。

1.3 风湿性关节炎

风湿性关节炎是指机体暴露于寒冷和潮湿环境下发生的关节病变,主要表现为受累关节疼痛、肿胀,活动受限,严重影响患者的生活质量。该病属于中医痹证范畴,素体虚弱是其内因,风寒湿邪外侵是其外因,属本虚标实之证,临床上多采用针灸治疗,但见效缓慢,且患者病情容易反复。宋维海等^[11]将160例风湿性关节炎患者随机分为对照组(给予针灸治疗)和观察组(针灸治疗联合身痛逐瘀汤),每组80例,连续治疗2个月后,比较两组总有效率及治疗前后视觉模拟(VAS)评分,结果发现,两组患者疼痛症状均有所改善,观察组总有效率(95.00%)高于对照组(82.50%),观察组VAS评分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。汤希雄^[12]将156例风湿性关节炎的患者随机分为对照组(78例,采用中医针灸治疗)和研究组(78例,对照组治疗基础上加服身痛逐

瘀汤),结果研究组总有效率(93.59%)明显优于对照组(78.21%),差异有统计学意义($P<0.05$)。黄彦新^[13]采用身痛逐瘀汤联合电针治疗风湿性关节痛患者39例,治疗3个疗程后,临床控制率64.10%,显效率15.38%,总有效率92.31%。此外,张学武^[14]用身痛逐瘀汤联合针灸治疗风湿性关节痛患者41例,总有效率为92.67%。莫江峰^[15]用身痛逐瘀汤联合针灸治疗风湿性关节痛患者51例,总有效率为94.1%。临床研究表明,针灸联合身痛逐瘀汤治疗风湿性关节痛疗效肯定,可更有效缓解患者的疼痛。

1.4 骨折及术后并发症

骨折是骨伤科常见疾病,指在遭受外力作用下骨的完整性和连续性中断。手术治疗是临床治疗骨折的常用方法,术后并发症以深静脉血栓形成、肢体肿胀较为多见,其主要病机是血瘀,治疗以活血化瘀为主,可选用身痛逐瘀汤。孙国荣等^[16]将60例胸腰椎单纯楔形压缩性骨折患者随机分为对照组(采用功能锻炼治疗)和治疗组(对照组治疗基础上加服身痛逐瘀汤),每组30例,疗程30d,结果治疗组总有效率(96.67%)高于对照组(83.33%),差异有统计学意义($P<0.05$)。李满峰等^[17]将500例下肢骨折手术患者随机分为对照组(围手术期给予常规西医治疗)和治疗组(术后加服身痛逐瘀汤),两组各250例,对两组治疗前后血液流变学、凝血指标及深静脉血栓形成发生率进行比较,结果治疗组下肢深静脉血栓形成发生率明显低于对照组($P<0.05$),且血液流变学指标降低更明显。张利克^[18]将60例行手术的胫腓骨骨折患者随机分为对照组(30例,采用七叶皂苷钠针静脉滴注)和治疗组(30例,采用身痛逐瘀汤加减),术后连续治疗7~10d,比较两组患者术后患肢周径、肿胀消退、疼痛恢复情况,结果发现治疗组总有效率(96.7%)明显高于对照组(73.3%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。此外,张宏军等^[19]采用身痛逐瘀汤预防老年股骨粗隆间骨折围手术期下肢深静脉血栓形成也取得较好疗效。曾荣等^[20]观察身痛逐瘀汤联合低分子肝素钙预防股骨骨折术后深静脉血栓48例,结果身痛逐瘀汤联合低分子肝素钙对于预防深静脉血栓疗效显著。综上说明,身痛逐瘀汤可以有效预防下肢深静脉血栓形成,改善局部血液循环,减轻骨折术后肢体肿胀。

1.5 急性腰扭伤

急性腰扭伤系指腰部肌肉、筋膜、韧带及关节突关节的急性损伤,多由突然遭受间接外力所致,多发生于青壮年和体力劳动者,临床表现为伤后腰部疼痛剧烈,腰部僵直,活动受限。跌闪腰筋,气滞血瘀,不通则痛,治疗以行气活血为大法,身痛逐瘀汤实为对症。柴杨等^[21]将146例气滞血瘀型急性腰扭伤患者随机分为对照组(采用双氯芬酸钠治疗)和观察组(口服身痛逐瘀汤配合针灸治疗),每组73例,疗程2周,结果观察组总有效率(95.89%)高于对照组(84.93%),差异有统计学意义($P<0.05$),且观察组各项指标均优于对照组。张靖宜等^[22]选取60例气滞血瘀型急性腰扭伤患者作为研究对象,将其随机分为治疗组(身痛逐瘀汤联合针灸治疗)和对照组(身痛逐瘀汤口服),每组30例,结果治疗组总有效率(96.67%)优于对照组(80.00%),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明身痛逐瘀汤配合针灸治疗可以提高临床疗效。此外,孙文森^[23]采用身痛逐瘀汤结合梅花针叩刺治疗急性腰扭伤患者40例,治疗7d,痊愈16例,有效11例,好转10例,总有效率94.87%,疗效优于单用梅花针叩刺治疗。白巨平^[24]用加味身痛逐瘀汤治疗急性腰扭伤患者120例,总有效率98.3%。由此可见,身痛逐瘀汤治疗急性腰扭伤疗效可靠,配合中医针灸治疗效果更优。

从近5年的文献报道来看,身痛逐瘀汤配合其他疗法还可用于治疗颈椎病、原发性骨质疏松症、膝关节滑膜炎、强直性脊柱炎、腰椎增生性脊椎炎等^[25-29],均取得了满意疗效。

2 关于身痛逐瘀汤作用机制的研究

2.1 抗炎、镇痛作用

王志福等^[30]通过观察身痛逐瘀汤对CCL₄诱导神经痛大鼠模型病理性疼痛的实验研究发现,身痛逐瘀汤可提高大鼠热痛阈值和机械痛阈值,抑制CCL₄大鼠的痛敏反应,并显著改善神经损伤诱发的运动功能,认为可能与抑制表达上调的脊髓OX-42免疫阳性物质及磷酸化p38蛋白有关,从而发挥抗炎镇痛作用。董昌盛等^[31]通过观察身痛逐瘀汤对Walker-256乳腺癌细胞骨癌痛大鼠模型的影响,发现身痛逐瘀汤可显著延长骨癌痛大鼠机械痛觉缩足阈值、热痛觉缩足潜伏期并有效控制自发痛,且对胫骨骨密度无影响,安全性较好。此外,陈靖等^[32]研究发现,身痛逐瘀

汤能够行气活血、化瘀止痛,具有很好的镇痛效果。

2.2 降低骨骼肌微损伤

王瑛等^[33]在身痛逐瘀汤对延迟性肌肉酸痛(DOMS)大鼠模型血清CK-MM、IL-6影响的研究中发现,身痛逐瘀汤能够抑制DOMS大鼠模型血清CK-MM、IL-6升高,从而有效减轻炎性反应,改善肌细胞损伤程度。冯宇等^[34]采用DOMS大鼠模型研究身痛逐瘀汤对骨骼肌微损伤炎症因子的影响,发现身痛逐瘀汤能显著降低DOMS大鼠模型CK、LDH值,有效抑制炎症因子的释放,从而有效保护骨骼肌的微损伤。

2.3 延缓腰椎间盘突出性变

常有军等^[35]通过观察身痛逐瘀汤对大鼠变性腰椎间盘突出内TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、MMP-3的影响发现,身痛逐瘀汤能够降低大鼠变性腰椎间盘突出内TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、MMP-3的生成,从而有效延缓腰椎间盘突出性的进程,其疗效要优于非甾体类药物,且较非甾体类药物不良反应更低。陈莎等^[36]探讨身痛逐瘀汤对腰椎退行性变模型大鼠纤维环细胞p38MAPK信号通路的影响,发现身痛逐瘀汤可延缓椎间盘退行性变的进程,其机制可能是通过降低TNF- α 、IL、NO等炎症因子的表达,抑制p38MAPK信号通路的激活,从而阻断其对MMPs合成、椎间盘细胞凋亡的调控。

3 小结与展望

近5年有关身痛逐瘀汤在骨伤科疾病中的应用研究表明,身痛逐瘀汤在现代临床上有着越来越广泛的应用前景,对腰椎间盘突出症、膝关节骨性关节炎、风湿性关节痛、骨折及术后并发症、急性腰扭伤以及其他多种骨伤科疾病具有较好的临床疗效,这些疾病的共性为痹证,风寒湿及瘀血为其主要致病因素,治疗当以祛风除湿、活血祛瘀为大法。但从近年来的文献报道中发现,有些临床报道疗效评价标准缺乏一致性,有些未设立对照组,缺乏严谨性;有些临床研究病例样本较少,缺乏大样本的循证证据。这些问题都将对研究结果的科学性产生影响,有待进一步改善。此外,从现有研究来看,有关身痛逐瘀汤的实验研究主要探讨了其抗炎镇痛、降低骨骼肌微损伤、延缓腰椎间盘突出退变等多方面的作用,但对复方及单味药的药效作用机制未进行系统比较,缺乏该方在不同配伍、不同制剂条件下的药代动力学研究,有关其基础研究仍较少,具体作用机制有待进一步

步深入研究。

[参考文献]

- [1] 刘学俭,刘立平,吴启梅,等.身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].湖北中医杂志,2017,39(2):38-39.
- [2] 王秀超,闫磊,刘鹏.身痛逐瘀汤为主治疗腰椎间盘突出症临床观察[J].陕西中医,2017,38(8):1030-1031.
- [3] 石雷,柳根哲.身痛逐瘀汤联合磁振热治疗腰椎间盘突出症(血瘀气滞型)的临床观察[J].世界中医药,2016,11(9):1728-1731.
- [4] 李厚坤,李孟,李汉,等.身痛逐瘀汤加减治疗腰椎间盘突出症30例[J].河南中医,2016,36(6):1107-1108.
- [5] 邱锺滇,郑锐坚.身痛逐瘀汤治疗血瘀气滞型腰椎间盘突出症的疗效分析[J].内蒙古中医药,2017,29(9):12-13.
- [6] 陈子前,马太平,刁虹.身痛逐瘀汤加减联合推拿治疗骨性关节炎的疗效及对IL-1和TNF的影响[J].四川中医,2016,34(8):152-154.
- [7] 黄深荣.身痛逐瘀汤加减配合施沛特治疗膝关节骨关节炎疗效观察[J].新中医,2013,45(11):47-48.
- [8] 黄少波,王行利.身痛逐瘀汤联合医用臭氧治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J].中国药物滥用防治杂志,2017,23(3):152-153.
- [9] 邹震,张旭桥,郭绍勇.身痛逐瘀汤治疗膝关节骨性关节炎疗效观察[J].现代医药卫生,2015,31(5):738-739.
- [10] 钟文龙,吴昊,李阳阳,等.身痛逐瘀汤与盐酸氨基葡萄糖治疗膝骨关节炎疗效比较[J].亚太传统医药,2017,13(16):156-158.
- [11] 宋维海,代晶.身痛逐瘀汤与针灸联合治疗风湿关节痛临床观察[J].四川中医,2016,34(11):164-165.
- [12] 汤希雄.针灸联合身痛逐瘀汤治疗风湿关节痛的效果观察[J].内蒙古中医药,2017,29(6):125.
- [13] 黄彦新.电针联合身痛逐瘀汤治疗风湿关节痛39例[J].中国民族民间医药,2017,26(15):118-119.
- [14] 张学武.身痛逐瘀汤配合针灸治疗风湿关节痛的临床疗效观察[J].内蒙古中医药,2014,26(23):57.
- [15] 莫江峰.身痛逐瘀汤配合针灸治疗风湿关节痛的临床分析[J].中外医疗,2017,20(19):173-175.
- [16] 孙国荣,谢义松,肖四旺.身痛逐瘀汤治疗胸腰椎单纯楔形压缩性骨折30例总结[J].湖南中医杂志,2014,30(10):67-68.
- [17] 李满峰,施定娥.身痛逐瘀汤预防下肢骨折围手术期深静脉血栓形成疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2016,25(23):2564-2566.
- [18] 张利克.身痛逐瘀汤加减治疗胫腓骨骨折术后肢体肿胀30例临床观察[J].国医论坛,2016,31(1):26-27.
- [19] 张宏军,张延召,范克杰,等.身痛逐瘀汤加减围手术期预防老年粗隆间骨折术后下肢深静脉血栓形成临床观察[J].中医药临床杂志,2016,28(3):399-401.
- [20] 曾荣,张曦.低分子肝素钙联合身痛逐瘀汤预防股骨骨折后深静脉血栓的临床疗效[J].中国临床医生杂志,2015,43(12):69-72.
- [21] 柴杨,温胜利.身痛逐瘀汤加味配合针灸治疗气滞血瘀型急性腰扭伤[J].吉林中医药,2017,37(8):829-831.
- [22] 张靖宜,王秀华.加味身痛逐瘀汤配合针灸治疗气滞血瘀型急性腰扭伤60例观察[J].实用中医药杂志,2015,31(12):1102-1103.
- [23] 孙文森.身痛逐瘀汤结合梅花针叩刺治疗急性腰扭伤临床观察[J].四川中医,2016,34(5):163-164.
- [24] 白巨平,左大鹏,高宏杰.加味身痛逐瘀汤治疗急性腰扭伤120例[J].中医药导报,2012,18(9):118.
- [25] 翁劲松.身痛逐瘀汤加减联合针灸对椎动脉型颈椎病临床疗效研究[J].北方药学,2016,13(3):63.
- [26] 袁菱梅,李艳明,陈丽妹,等.电针结合加味身痛逐瘀汤治疗原发性骨质疏松症40例[J].针灸临床杂志,2015,31(8):12-14.
- [27] 王云松,陈丹,郎翔.温针灸加身痛逐瘀汤治疗膝关节滑膜炎疗效观察[J].上海针灸杂志,2013,32(2):128-129.
- [28] 王勋,张哲源.身痛逐瘀汤加减配合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J].中医临床研究,2017,9(24):21-22.
- [29] 佟德民,孙凤杰.身痛逐瘀汤治疗中重度腰椎增生性脊椎炎的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2017,12(4):461-464.
- [30] 王志福,俞向梅,龚德贵,等.身痛逐瘀汤对大鼠神经病理性疼痛及脊髓p38MAPK蛋白表达的影响[J].江西中医药大学学报,2015,27(2):87-90.
- [31] 董昌盛,焦丽静,王菊勇,等.身痛逐瘀汤对骨痛大鼠痛觉行为学的影响[J].世界中西医结合杂志,2016,11(1):24-28.
- [32] 陈靖,吴成举.身痛逐瘀汤镇痛作用实验研究[J].实用中医药杂志,2013,29(6):422.
- [33] 王瑛,李绍旦,张印,等.身痛逐瘀汤对一次性力竭运动DOMS大鼠模型血清CK-MM、IL-6的影响[J].成都中医药大学学报,2016,39(4):18-22.
- [34] 冯宇,杨明会,窦永起,等.身痛逐瘀汤对DOMS模型大鼠骨骼肌微损伤和炎症因子的影响[J].环球中医药,2017,10(4):416-418.
- [35] 常有军,邱恒,马天洪.身痛逐瘀汤对大鼠变性腰椎间盘突出内TNF- α 、IL-1 α 、IL-6、MMP-3的影响[J].西部医学,2017,29(8):1046-1050.
- [36] 陈莎,王诗忠,邓德万.身痛逐瘀汤对腰椎退变模型大鼠纤维环细胞p38MAPK信号通路的影响[J].康复学报,2015,25(4):22-26.

姜黄化学成分及药理作用研究进展

孙林林¹, 乔利¹, 田振华¹, 赵盼², 蒋海强¹, 杨雯晴¹, 李运伦³

(1. 山东中医药大学实验中心, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355;
3. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

[摘要] 姜黄是姜科姜黄属植物之一, 广泛种植于热带和亚热带地区, 药用价值高。目前研究发现姜黄中主要含有酚酸类和萜类等化学成分。药理研究表明, 姜黄具有抗肿瘤、抗氧化、降血糖、抗炎抗菌抗病毒等作用。通过检索文献, 对近年来国内外关于姜黄化学成分和药理作用相关文献进行分类归纳总结, 旨在为姜黄的深入研究和广泛应用提供参考。

[关键词] 姜黄; 化学成分; 药理作用; 研究进展

[中图分类号] R284.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-659X(2019)02-0207-06

DOI: 10.16294/j.cnki.1007-659x.2019.02.023

姜黄为姜科姜黄属植物姜黄(*Curcuma longa* L.)的干燥根茎, 原产于印度, 现广泛种植于包括我国在内的热带和亚热带地区, 是多年生草本植物, 药食同源。来自于成熟根茎中的芳香黄色粉末, 常用作食品添加剂^[1]。《唐本草》中列为中品, 记载其“味辛, 苦, 温, 归脾、肝经。有破血行气、通经止痛之功。主治胸胁刺痛, 闭经, 癥瘕, 风湿肩臂疼痛, 跌仆肿痛”^[2]。

姜黄中的主要化学成分为酚类和萜类, 此外, 还含有少量的生物碱和甾醇类^[3]等, 近年来针对姜黄的化学成分及药理作用的系统性报道较少, 因此, 本文对近年来对姜黄的化学成分、药理作用研究概况进行综述, 旨在为姜黄的深入研究和进一步开发提供参考。

1 化学成分

姜黄是姜黄属植物中化学成分研究最多的一个品种^[4]。迄今为止, 已从该物种中鉴定出至少 235 种化合物, 主要是姜黄素类化合物和挥发油。

1.1 酚类化合物

1.1.1 二苯基庚烷和二苯基酮类 姜黄素类化合物即属于二苯基庚烷, 该类化合物含有苯环-C7-苯环的骨架结构, 是姜黄中的主要活性化合物, 也可用作

食品色素。通常, 酚类化合物含量占姜黄的 3%~15%。目前, 有多种姜黄素类化合物从姜黄中分离提取得到, 包括姜黄素(curcumin I)、去甲氧基姜黄素(demethoxycurcumin)、双去甲姜黄素(bisdemethoxycurcumin)、四氢姜黄素(tetrahydrocurcumin)、环姜黄素(cyclocurcumin)等。LI Shiyu 等^[5]报道了 19 种二苯基庚烷类化合物, 3 种二苯基酮类化合物。对姜黄素类化合物的活性研究集中在含量较高的姜黄素、去甲姜黄素及双去甲姜黄素上, 含量比较少的姜黄素类化合物的生物活性仍难以探究。

1.1.2 苯基丙烯和其他酚类化合物 目前, 在姜黄中还鉴定出了香草酸、香兰素和 6 种单体苯基丙烯^[5]。

1.2 萜类化合物

萜类成分大多为姜黄中的挥发性成分, 具有芳香气味。迄今为止, 从姜黄植物的叶、花、根和根茎分离或检测出上百种烯萜化合物, 包括单萜、倍半萜、双萜和三萜。

1.2.1 单萜 单萜类主要存在于姜黄植物中的叶子或花中, 主要是 p- 伞花汀(p-cymene), β - 水芹烯(β -phellandrene), 萜品油烯(terpinolene), 三甲基苯甲醇(p-cymen-8-ol), 桉树脑(cineole), 月桂烯(myrcene)等。据文献报道, 目前在姜黄的多种组织中鉴定出了 68 种单萜类化合物^[6-13]。

1.2.2 倍半萜 干姜黄根茎挥发油含量为 1.5%~5%, 主要为倍半萜烯类化合物, 是芳香气味的主要来源。主要成分有芳姜黄酮(Ar-turmerone)、 α - 姜黄酮(α -turmerone)和 β - 姜黄酮(β -turmerone), 占挥发

[收稿日期] 2018-05-09

[基金项目] 泰山学者工程专项经费资助; 2016 年山东省博士基金项目(编号: ZR2016HB50)

[作者简介] 孙林林(1989-), 女, 山东聊城人, 助理实验师, 研究方向: 药物新技术与新剂型。

[通信作者] 李运伦, 教授, 博士研究生导师, E-mail: liyunlun@163.com。

油总含量的40%左右。截至目前,鉴定得到的倍半萜类化合物高达100多种,化学类型主要为没药烷型(bisabolane),吉马烷型(germacrane),愈创木烷型(guaiane),檀香烷型(santalane),石竹烷型(caryophyllane),榄香烷型(elemanane),菖蒲烷型(acorane),马兜铃烯型(aristolene),柏木烷型(cedrane),雪松烯型(himachalene)等^[5],其中没药烷型含量最为丰富。

1.2.3 二萜和三萜 Manzanacm 等^[14-15]在姜黄中已经鉴定得到了4种双萜和3种三萜类化合物。

1.3 黄酮类

近年来的研究表明,姜黄中还含有黄酮及其糖苷类化合物。目前,分离鉴定得到的黄酮类化合物包括二氢黄酮醇、黄酮、黄酮醇,其糖苷配基包括黄酮素、芹菜素、槲皮素、山奈酚、杨梅素等^[16-18]。

1.4 其他类

此外,根据报道姜黄中还含有甾族化合物、长链脂肪酸、生物碱和多糖等物质^[19-23]。

2 药理作用

目前,姜黄作为一种天然药物,其药理活性已经超越了传统中医理论中“破血行气,通经止痛”的范畴,成为天然药物研究的一个新热点。现代药理学研究表明姜黄中的多种化学成分具有极强的生物活性。

2.1 抗肿瘤

临床前期的细胞与动物实验研究表明,姜黄提取物及姜黄素在胰腺癌、胃癌、结肠直肠癌、前列腺癌、肝癌、皮肤癌、乳腺癌、口腔癌及白血病等的不同阶段都显示出抑制作用。严梅娣等^[24]研究表明,姜黄素能下调细胞周期蛋白-B1(Cyclin B1)、凋亡抑制基因(Bcl-xl)的表达,显著抑制人甲状腺癌SW579细胞在体外的增殖。吴清清等^[25]通过实验证明姜黄素能阻断转录因子(NF- κ B)信号通路,协同穿心莲内酯发挥人鼻咽癌细胞CNE-2体外抗癌作用。杨芳等^[26]研究表明,姜黄素能抑制结肠癌细胞SW480的增殖并促进其凋亡,有时间和剂量依赖性,这种抗癌效应可能与干扰skp2-p27kip通路有关。诱导凋亡在姜黄素抗癌作用中起重要作用,其诱导细胞凋亡并抑制细胞周期进程,两者均有助于预防大鼠主动脉平滑肌细胞中的癌细胞生长^[27]。同时,姜黄素作为拓扑异构酶II毒物,在人癌细胞系TK-10、MCF-7和UACC-62中通过DNA损伤诱导凋亡性细胞死亡^[28]。最近的研究表明,姜黄素可通过调节microRNA(miR

是具有19~25个核苷酸的内源性RNA)影响癌症的发生和进展。其中miR-2是许多癌症(包括乳腺癌、胃癌、结肠癌、肺癌、胰腺癌和卵巢癌)中最经常上调的miR之一,它可以增加细胞增殖和减少凋亡,因此增加癌症发病率,目前已经发现姜黄素能够降低miR-21水平,这也是姜黄素具有抗癌作用的关键机制^[29]。

2.2 抗菌

姜黄提取物对革兰阳性菌(金黄色葡萄球菌、肠球菌、枯草芽孢杆菌)以及革兰阴性菌(大肠杆菌和铜绿假单胞菌)具有广谱的抗菌活性^[30]。姜黄素可结合到肠炎沙门氏菌鞭毛上,促使其破裂,从而降低了肠炎沙门氏菌的活力。Huang等^[31]研究发现,姜黄素能上调巨噬细胞中PKC、几丁质合成酶-1和几丁质合成酶-3的转录,促进炎症细胞因子的分泌;Bai等^[32]研究表明,姜黄素通过诱导半胱氨酸-天冬氨酸蛋白酶3依赖的细胞凋亡和通过抑制NF- κ B激活来自噬菌体防止人巨噬细胞中的结核分枝杆菌感染;姜黄素通过上调RecA蛋白的表达诱导大肠杆菌凋亡,在最低抑菌浓度下,用姜黄素处理的大肠杆菌表现出不同的凋亡标记,如ROS积聚、膜去极化和Ca²⁺内流^[33];姜黄素作为对黄曲霉的光动力学抗菌化疗的光敏剂表现出抗菌作用^[34]。

2.3 抗炎

姜黄及其活性成分的抗炎作用主要是通过降低炎症细胞因子的表达和分泌,介导多种炎症信号通路,调节炎症相关的细胞功能(如巨噬细胞)等来实现的。胡晨霞等^[35]通过建立胶原诱导性大鼠关节炎模型,用姜黄水煎液进行治疗,发现姜黄能减少滑膜组织充血和炎症细胞浸润从而减轻大鼠的滑膜炎反应。

在实验性自身免疫性神经炎(EAN)大鼠模型中,姜黄素的应用可抑制炎症细胞的积累,抑制干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素(IL)-1 β 和IL-17的表达,同时降低淋巴结和脾脏中IFN- γ +CD4+Th1细胞,改变辅助性T细胞分化^[36]。研究表明,姜黄素通过直接下调IFN γ 产生来抑制K14-VEGF转基因小鼠中TPA诱导的Th1炎症^[37]。姜黄素还可调节核因子 κ B配体(RANKL)的受体激活物(诱导破骨细胞分化、激活和功能),并减少炎症骨质流失^[38]。

2.4 抗氧化

姜黄中的姜黄素等化合物主要通过抑制氧化应

激介导的 ROS 或脂质过氧化而表现出抗氧化作用。

Ammon 等^[39]研究表明,姜黄素具有强大的氧自由基清除剂作用,其抗氧化活性与维生素 C 和 E 相当,并可以保护脂质或血红蛋白免受氧化。姜黄素可通过抑制 PKC δ /NADPH 氧化酶/ROS 信号通路在 PMA 诱导的 THP-1 分化过程中抑制基质侵入^[40]。Yang 等^[41]研究显示,姜黄素可以通过上调氧化应激防御酶 HO-1 降低活性氧(ROS)水平,并保护人视网膜色素上皮细胞 ARPE-19 免受氧化应激;可通过激活 SIRT1 信号通路(包括上调 Bcl-2 和下调 Bax),减少缺血再灌注引起的线粒体氧化损伤;还能保持线粒体氧化还原电位,显著提高线粒体 SOD 活性,减少线粒体过氧化氢和丙二醛的形成,导致细胞对氧化损伤的抵抗力增强。

Shakeri 等^[42]研究表明,姜黄提取物与姜黄素具有较强的抗氧化及抗炎活性,可明显降低哮喘模型大鼠体内的白细胞和淋巴细胞总数及 NO₂、NO₃、MDA 水平,同时提高超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和巯基含量水平,其效果与地塞米松效果相当,提示姜黄及其主要成分姜黄素对哮喘症状中的炎症和氧化应激具有预防性治疗的潜力。

2.5 保肝作用

姜黄提取物及姜黄素能够通过抗炎、抗氧化、抑制纤维化等来保护肝脏。Lee 等^[43]通过 CCL₄ 诱导的大鼠肝损伤模型实验证明,姜黄醇提取物和姜黄素抑制急性和慢性应激中的肝脏 ROS,恢复改变的 ER 折叠状态,调节 ER 应激和由此产生的肝脏血脂异常,从而促进了 CCL₄ 诱导的肝损伤的恢复。Uchio 等^[44]研究发现,姜黄水提物可维持肝脏抗氧化活性,抑制脂质过氧化,并于小鼠急性乙醇给药后抑制炎症细胞因子的产生,从而有效预防急性乙醇诱导的小鼠肝损伤。Tranchida 等^[45]的研究表明,姜黄提取物可以作用于胆碱代谢以增加脂肪从肝脏输出从而预防脂肪肝。Cao 等^[46]研究发现姜黄素可通过上调抗氧化活性和抑制 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α 和 IL-12 的表达降低 CCL₄ 诱导的鲤鱼肝脏损伤。

2.6 抗糖尿病

姜黄及其活性成分通过改善胰岛素的表达、增强胰岛素敏感性、抑制葡萄糖的摄入以及抗炎和抗氧化作用等阻止 2 型糖尿病的发生。

Lekshmi 等^[47]对姜黄提取物的 α - 葡萄糖苷酶和 α - 淀粉酶的抑制活性进行筛选,实验结果显示姜黄

乙酸乙酯提取物中 α - 葡萄糖苷酶和 α - 淀粉酶抑制率最高(IC₅₀ 分别为 12.6、498.3 μ g/mL),且乙酸乙酯和甲醇提取物的葡萄糖抑制能力显著高于标准葡萄糖苷酶抑制药阿卡波糖($P<0.05$)。本研究揭示的姜黄根茎的高抗糖尿病、抗氧化和抗高血压能力突出了其作为糖尿病和相关病症预防和治疗剂来源的潜力。

Weisberg 等^[48]的研究发现,姜黄素作为蛋白酶体活性的直接抑制剂,在与肥胖相关的胰岛素抵抗小鼠模型中可预防 β 细胞衰竭,由此增加胰岛素产生,其还可通过激活 INS-1 细胞中的 PI3K/Akt/GLUT2 途径增加胰岛素的表达和分泌。在 Naijil 等^[49]的研究中,链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠经姜黄素预处理后,胰岛素基因表达和胰岛素分泌的改善是通过降低多种胰腺中的 α 2- 肾上腺素能受体表达和 β - 肾上腺素能受体表达来实现的。

2.7 降血脂

杨耀光^[50]研究发现,姜黄乙醇提取物能使实验性高脂血症小鼠血脂降低,大黄与姜黄乙醇提取物按 1:1 比例伍用降脂效果优于单味药提取物。姜黄素能够降低血浆和肝脏中 TG 和 TC 的含量;通过蛋白激酶(AMPK)活化和过氧化物酶体增殖激活受体(PPAR α)表达的升高来调节肝脏脂质代谢,减轻高脂饮食(HFD)诱导的肝脂肪变性,抑制脂肪肝的发展^[51];可刺激外泌体释放以去除胆固醇并减轻抗精神病药物引起的细胞内脂质积聚^[52]。姜黄挥发油可通过调节 PPAR α 、肝 X 受体 α (LXR α)以及参与脂质代谢和运输的相关基因,表现出抗高脂血症作用,并降低脂质诱导的氧化应激、血小板活化和血管功能障碍;还可以减弱动脉损伤引起的加速的动脉粥样硬化、炎症和巨噬细胞泡沫细胞形成^[53]。

2.8 神经保护

研究发现姜黄素对蛋白激酶 PINK1 缺陷型的线粒体功能障碍和细胞凋亡具有保护作用,这可能有助于帕金森病的治疗^[54]。在小鼠小脑颗粒神经元的原代培养中,姜黄素可诱导 Nrf2 易位进入细胞核,并增加了谷胱甘肽还原酶、谷胱甘肽 S- 转移酶和 SOD 的活性,这对氯化血红素诱导的神经元死亡起重要保护作用^[55]。姜黄素通过抑制慢性轻度应激大鼠的前额叶皮层和海马中的细胞因子基因表达以及减少 NF- κ B 的活化,并在外侧杏仁核内调节突触相关蛋白,从而发挥抗抑郁样作用^[56]。

2.9 其他作用

姜黄消瘿搽剂具有清热祛湿、活血消瘿的功效,临床上多用来治疗皮炎^[57]。姜黄提取物可通过抗氧化作用发挥心脏保护作用^[58]。姜黄还能抑制应激、乙醇、吡啶美辛、利血平、幽门结扎引起的溃疡形成,抑制肠道痉挛,增加碳酸氢盐、胃泌素、胰泌素和胰酶的分泌,起到胃肠道保护作用^[59]。Bayrak等^[60]的研究中,姜黄素能抑制肾脏氧化应激而预防大鼠肾脏缺血再灌注时导致的急性肾损伤,从而降低肾衰竭的发生概率,同时还能预防由于内毒素血症而引起的急性肾小管上皮坏死,保护肾组织。此外,殷华峰等^[61]报道在给高尿酸小鼠模型注射姜黄醇提取物后,小鼠的血清尿酸明显下降、尿液中尿酸排出量明显增加,肝脏黄嘌呤氧化酶活性得到有效抑制,提示姜黄还能用来治疗痛风。

3 结语

姜黄作为天然药物具有广泛的药理作用,临床上具有广阔的应用价值及开发前景。作为主要成分之一的挥发油类化合物目前多用于疮疡药物、抗真菌药物、保健品、美容护肤用品等,但本身不溶于水,在体内易被代谢,血药浓度较低,不易保存,需要重新剂型的开发,增强其药理作用及方便给药途径,为拓展国内外市场提供技术支撑。

姜黄素类化合物,作为姜黄的主要活性成分,是具有多种治疗特性的比较有前途的天然化合物,这是因为其作用的生物靶标与多种疾病相关。但姜黄素在临床上的应用受其溶解度差、吸收和生物利用度低、代谢率高等限制。因此,一方面对姜黄素及其衍生物结构进行改造,另一方面开发药物新剂型,如胶束、纳米粒、脂质体和金属配合物以增加药物在不同实验模型中的功效。其次还可以联合应用一些天然增强剂如胡椒碱、槲皮素等改变姜黄素的药动学以提高生物利用度^[62]。

此外,有必要对姜黄的化学成分作进一步的研究,以寻找具有更好活性的新的潜在的化合物。并且,随着药物研究已深入至细胞和分子水平,可以结合当前转录组学或者网络药理学手段探索不同成分的多种生物活性并进行实验验证,实现该药物的重定位,扩展药物的临床应用价值。

[参考文献]

[1] OYEMITAN I A, ELUSIYAN C A, ONIFADE A O, et al. Neuropharmacological profile and chemical analysis of fresh rhizome essential oil of *Curcuma longa* (turmeric) cu-

ltivated in Southwest Nigeria[J]. *Toxicology Reports*, 2017, 4(1):391.

[2] 付兴会, 林连美. 中药姜黄主要有效成分药理学研究进展[J]. *湖北中医药大学学报*, 2015, 17(4):109-110.

[3] 任二芳, 牛德宝, 谢朝敏, 等. 姜黄开发与应用进展[J]. *轻工科技*, 2014, 30(10):10-11.

[4] RAVINDRAN P N, NIRMAL BABU K, SIVARAMAN K. Turmeric: the genus *Curcuma*[J]. *Taylor & Francis*, 2007, 45(4):397-398.

[5] LI SHIYOU, YUAN WEI, DENG GUANGRUI, et al. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.)[J]. *Phytochemistry*, 2011, 5(1):28-54.

[6] LEELA N K, TAVA A, SHAFI P M, et al. Chemical composition of essential oils of turmeric (*Curcuma longa* L.)[J]. *Indian Institute of Spices Research Repository*, 2002, 52(2):137-141.

[7] CHOWDHURY J U, NANDI N C, BHUIYAN M N I, et al. Essential oil constituents of the rhizomes of two types of *Curcuma longa* of bangladesh[J]. *Bangladesh Journal of Scientific & Industrial Research*, 2008, 43(2):259-266.

[8] GOPALAN B, GOTO M, AKIO KODAMA A, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of turmeric (*Curcuma longa*) [J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2000, 48(6):2189-2192.

[9] USMAN, LA, HAMID AA, GEORGE OC, et al. Chemical composition of rhizome essential oil of *Curcuma longa* L. growing in North Central Nigeria World J[J]. *Chem*, 2009, 4(2):178-181.

[10] MA X, GANG D R. Metabolic profiling of turmeric (*Curcuma longa* L.) plants derived from in vitro micropropagation and conventional greenhouse cultivation[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2006, 54(25):9573-9583.

[11] ZENG Y C, LIANG J M, GE-XIA Q U, et al. Chemical constituents of *Curcuma longa* I: bisabolane sesquiterpenes[J]. *Chinese Journal of Medicinal Chemistry*, 2007, 17(4):238-242.

[12] ANGEL L C, NELIO T M, MARILENA E A, et al. Supercritical CO₂ extraction of curcumins and essential oil from the rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* L.) [J]. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2000, 39(12):4729-4733.

[13] LI W, XIAO F Y S. Three novel terpenoids from the rhizomes of *Curcuma longa* [J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2009, 11(6):569-575.

[14] MANZAN A C C M, TONIOLO F S, BREDOW E, et al.

- Extraction of essential oil and pigments from *Curcuma longa* [L] by steam distillation and extraction with volatile solvents[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2003, 51(23):6802-6807.
- [15] AQEELAAZFAL, GHALIBORIQT, KHAN M A, et al. Chemistry and biochemistry of terpenoids from curcuma and related species[J]. *Journal of Biologically Active Products from Nature*, 2013, 3(1):1-55.
- [16] MANAL H S, MANAL S A. A new acylated luteolin glycoside from *Curcuma longa* L. and free radical scavenging potential of its extracts[J]. *Journal of Medicinal Plant Research*, 2014, 8(1):1-5.
- [17] JIANG C L, TSAI S F, LEE S S. Flavonoids from *Curcuma longa* leaves and their NMR assignments[J]. *Natural Product Communications*, 2015, 10(1):63-66.
- [18] SAHU R, SAXENA J. Isolation of flavonoid derivative from *Curcuma longa* [J]. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 2014, 3(7):740-745.
- [19] MA J H, WANG Y, LIU Y, et al. Four new sesquiterpenes from the rhizomes of curcuma phaeocaulis and their iNOS inhibitory activities[J]. *Journal of Asian Natural Products Research*, 2015, 17(5):532-540.
- [20] CUI Y H, WANG H F, JIAN L I, et al. Isolation and identification of chemical constituents from rhizomes of *Curcuma longa* L[J]. *Journal of Shenyang Pharmaceutical University*, 2016, 33(3):198-201.
- [21] LI J, WANG H F, CHEN G, et al. Structure determination of two new bisabolane-type sesquiterpenes from the rhizomes of *Curcuma longa* by NMR spectroscopy[J]. *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2015, 53(7):536-538.
- [22] JIN HONG X U, YANG H P, ZHOU X D, et al. Autophagy accompanied with bisdemethoxycurcumin-induced apoptosis in non-small cell lung cancer cells[J]. *Biomedical and Environmental Sciences*, 2015, 28(2):105-115.
- [23] ZHANG J X, XIAO Y C, LIU M, et al. Study on the sesquiterpene constituents of *Curcuma longa* [J]. *West China Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2014, 29(3):260-262.
- [24] 严梅娣, 岑雪英. 姜黄素对甲状腺瘤细胞 SW579 增殖和凋亡的影响[J]. *中华全科医学*, 2015, 13(3):396-398.
- [25] 吴清清, 陈永恒, 廖芬芳, 等. 姜黄素和穿心莲内酯对鼻咽癌细胞 CNE-2 的作用及机制[J]. *广东医学*, 2015, 36(15):2327-2330.
- [26] 杨芳, 刘少琼, 禹正杨, 等. 姜黄素调控结肠癌 SW480 细胞 skp2-p27kip 通路的研究[J]. *中医药导报*, 2014, 20(16):35-39.
- [27] MARTINCORDERO C, LOPEZLAZARO M, GALVEZ M, et al. Curcumin as a DNA topoisomerase II poison[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2003, 18(6):505-509.
- [28] SHPITZ B, GILADI N, SAGIV E, et al. Celecoxib and curcumin additively inhibit the growth of colorectal cancer in a rat model[J]. *Digestion*, 2006, 74(3-4):140-144.
- [29] 杜胜娟, 赵伟, 夏飞, 等. 姜黄素的临床应用及其相关作用机制[J]. *中国现代医药杂志*, 2017, 19(9):93-97.
- [30] TYAGI P, SINGH M, KUMARI H, et al. Bactericidal activity of curcumin I is associated with damaging of bacterial membrane[J]. *Plos One*, 2015, 10(3):e121313.
- [31] HUANG L, JING Z, SONG T, et al. Antifungal curcumin promotes chitin accumulation associated with decreased virulence of *Sporothrix schenckii* [J]. *International Immunopharmacology*, 2016, 34:263-270.
- [32] BAI X, OBERLEYDEEGAN R E, BAI A, et al. Curcumin enhances human macrophage control of *Mycobacterium tuberculosis* infection[J]. *Respirology*, 2016, 21(5):951.
- [33] DE R, KUNDU P, SWARNAKAR S, et al. Antimicrobial activity of curcumin against helicobacter pylori isolates from india and during infections in Mice[J]. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 2009, 53(4):1592.
- [34] TEMBA B A, FLETCHER M T, FOX G P, et al. Inactivation of aspergillus flavus spores by curcumin-mediated photosensitization[J]. *Food Control*, 2016, 59(16):708-713.
- [35] 胡晨霞, 刘戈, 何嘉琪, 等. 姜黄属常用中药对实验性 RA 大鼠滑膜炎的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2011, 29(1):95-97.
- [36] HAN F, LUO B, SHI R, et al. Curcumin ameliorates rat experimental autoimmune neuritis[J]. *Journal of Neuroscience Research*, 2014, 92(6):743-750.
- [37] SUN J, ZHAO Y, JIN H, et al. Curcumin relieves TPA-induced Th1 inflammation in K14-VEGF transgenic mice[J]. *International Immunopharmacology*, 2015, 25(2):235.
- [38] MAU L P, CHENG W C, CHEN J K, et al. Curcumin ameliorates alveolar bone destruction of experimental periodontitis by modulating osteoclast differentiation, activation and function[J]. *Journal of Functional Foods*, 2016(22):243-256.
- [39] AMMON H P T, WAHL M A. Pharmacology of *Curcuma longa* [J]. *Planta Medica*, 1991, 57(1):1.
- [40] HUANG S L, CHEN P Y, WU M J, et al. Curcuminoids

- modulate the PKC δ /NADPH oxidase/reactive oxygen species signaling pathway and suppress matrix invasion during monocyte-macrophage differentiation[J]. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*, 2015, 63(40):8838.
- [41] YANG Y, WEIXUN D, YAN L, et al. SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury[J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 65(4):667.
- [42] SHAKERI F, SOUKHTANLOO M, BOSKABADY M H. The effect of hydro-ethanolic extract of *Curcuma longa* rhizome and curcumin on total and differential WBC and serum oxidant, antioxidant biomarkers in rat model of asthma[J]. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 2017, 20(2):155.
- [43] LEE H Y, KIM S W, LEE G H, et al. Curcumin and *Curcuma longa* L. extract ameliorate lipid accumulation through the regulation of the endoplasmic reticulum redox and ER stress[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):6513.
- [44] UCHIO R, HIGASHI Y, KOHAMA Y, et al. A hot water extract of turmeric(*Curcuma longa*) suppresses acute ethanol-induced liver injury in mice by inhibiting hepatic oxidative stress and inflammatory cytokine production[J]. *Journal of Nutritional Science*, 2017, 6(3):1-9.
- [45] TRANCHIDA F, RAKOTONIAINA Z, SHINTU L, et al. Hepatic metabolic effects of *Curcuma longa* extract supplement in high-fructose and saturated fat fed rats[J]. *Scientific Reports*, 2017, 7(1):1-13.
- [46] CAO L, DING W, DU J, et al. Effects of curcumin on antioxidative activities and cytokine production in Jian carp(*Cyprinus carpio* var. Jian) with CCL₄-induced liver damage[J]. *Fish & Shellfish Immunology*, 2015, 43(1):150-157.
- [47] LEKSHMI P C, ARIMBOOR R, NISHA V M, et al. In vitro antidiabetic and inhibitory potential of turmeric(*Curcuma longa*) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme[J]. *Journal of Food Science & Technology*, 2014, 51(12):3910-3917.
- [48] WEI SBERG, LEIBEL R, TORTORIELLO DV. Proteasome inhibitors, including curcumin, improve pancreatic β -cell function and insulin sensitivity in diabetic mice[J]. *Nutr Diabetes*, 2016, 6(4):e205.
- [49] NAIJIL G, ANJU T R, JAYANARAYANAN S, et al. Curcumin pretreatment mediates antidiabetogenesis via functional regulation of adrenergic receptor subtypes in the pancreas of multiple low-dose streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Nutrition Research*, 2015, 35(9):823.
- [50] 杨耀光. 大黄与姜黄配伍对实验性高脂血症小鼠降血脂作用研究[J]. *河北医药*, 2014, 36(10):1456-1458.
- [51] UM M Y, HWANG K H, AHN J, et al. Curcumin attenuates diet-induced hepatic steatosis by activating AMP-activated protein kinase[J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2013, 113(3):152-157.
- [52] CANFRANDUQUE A, PASTOR O, REINA M, et al. Curcumin mitigates the intracellular lipid deposit induced by antipsychotics in vitro[J]. *Plos One*, 2015, 10(10):e141829.
- [53] SINGH V, RANA M, JAIN M, et al. Curcuma oil attenuates accelerated atherosclerosis and macrophage foam-cell formation by modulating genes involved in plaque stability, lipid homeostasis and inflammation[J]. *British Journal of Nutrition*, 2015, 113(1):100.
- [54] MERWE C V D, DYK H C V, ENGELBRECHT L, et al. Curcumin rescues a PINK1 knock down SH-SY5Y cellular model of parkinson's disease from mitochondrial dysfunction and cell death[J]. *Molecular Neurobiology*, 2016, 54(4):2752-2762.
- [55] GONZA L S, GUZMA N N S, MEDINA-CAMPOS O N, et al. Curcumin pretreatment induces Nrf2 and an antioxidant response and prevents hemin-induced toxicity in primary cultures of cerebellar granule neurons of rats[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013(12):801418.
- [56] ZHANG L, LUO J, ZHANG M, et al. Effects of curcumin on chronic, unpredictable, mild, stress-induced depressive-like behaviour and structural plasticity in the lateral amygdala of rats[J]. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 2014, 17(5):793.
- [57] 袁伟, 贾常莎. 姜黄消痤搽剂联合红蓝光治疗寻常痤疮疗效观察[J]. *中国皮肤性病学杂志*, 2012, 26(3):217-218.
- [58] KHAJEHDEHI P. Turmeric: remerging of a neglected Asian traditional remedy[J]. *J Nephropathol*, 2012, 1(1):17-22.
- [59] KWON Y, MAGNUSON B A. Age-related differential responses to curcumin-induced apoptosis during the initiation of colon cancer in rats[J]. *Food and Chemical Toxicology*, 2009, 47(2):377-385.
- [60] BAYRAK O, UZ E, BAYRAK R, et al. Curcumin protects against ischemia/reperfusion injury in rat kidneys[J]. *World Journal of Urology*, 2008, 26(3):285-291.
- [61] 殷华峰, 戴平, 陈旅翼, 等. 姜黄降尿酸作用的实验研究[J]. *药学与临床研究*, 2011, 19(2):134-135.
- [62] SIVIERO A, GALLO E, MAGGINI V, et al. Curcumin, a golden spice with a low bioavailability[J]. *Journal of Herbal Medicine*, 2015, 5(2):57-70.