·研究报告·

茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对异丙肾上腺素致急性心肌缺血大鼠的保护作用研究*

陈新宇[1△] 姜 玲[2] 张世鹰[2] 蔡虎志[1] 文 凯[2] 文 江[2]
(1. 湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙 410007；2. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208)

中图分类号：R285.5 文献标志码：A 文章编号：1004-745X(2016)05-0753-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.001

【摘要】目的 研究经方茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对大鼠急性心肌缺血的抗氧化保护作用。**方法** 将成年健康清洁级雄性 SD 大鼠 50 只按随机数字表法随机分为正常对照组、模型组、中药低剂量组、中药高剂量组及西药(予单硝酸异山梨酯片)组，各组分别采取相应处理并采用异丙肾上腺素造模后，观察茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对急性心肌缺血大鼠心电图、血清中肌酸激酶同工酶（CK-MB）、乳酸脱氢酶（LDH）、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX）的含量影响。**结果** 茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤高、低剂量组均可改善急性心肌缺血大鼠心电图 J 点及 T 波下移变化($P<0.05$)，高低剂量组差异无统计学意义($P>0.05$)；中药高、低剂量组可不同程度降低 LDH、CK-MB、MDA 的含量，提高 SOD 和 GSH-PX 的活性($P<0.05$)，且中药高、低剂量组差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对异丙肾上腺素诱导大鼠心肌缺血模型具有明显的保护作用，高剂量组明显优于低剂量组。
【关键词】 心肌缺血 茯苓杏仁甘草汤 橘枳姜汤 抗氧化 异丙肾上腺素

The Antioxidant Protection Research on Combined *Fuling Xingren Gancao Tang* and *Juzhijiang Tang* on Rats with Isoprenaline Leading Acute Myocardial Ischemia

CHEN Xinyu, JIANG Ling, ZHANG Shiying, et al. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Hunan, Changsha 410007, *China.*

【Abstract】Objective: To explore the antioxidant protection of combined *Fuling Xingren Gancao Tang* and *Juzhijiang Tang* on acute myocardial ischemia rats. **Methods**: 50 health clean male adult SD rats were randomly divided into five groups by random number table: the normal control group, acute myocardial ischemia model group, low dose Chinese traditional medicine group, high dose Chinese traditional medicine group and isoprenaline (Xinkang) group. Each group was respectively taken corresponding processing and using isoprenaline(ISO) model. The influence of combined *Fuling Xingren Gancao Tang* and *Juzhijiang Tang* on acute myocardial ischemia rats was explored, focused on electrocardiogram(ECG), serum creatine kinase isoenzyme(CK-MB), lactate dehydrogenase(LDH), malondialdehyde(MDA), superoxide dismutase(SOD) and glutathione peroxidase(GSH-PX). **Results**: J and T wave changes of the electrocardiogram of the rats with acute myocardial ischemia was improved in high dose group and low dose group ($P<0.05$) with no statistically significant difference between the two ($P>0.05$); the content of LDH, CK - MB and MDA in high dose group and low dose group reduced in different level, and the activity of SOD and GSH-PX increased ($P<0.05$), and between high dose group and low dose group, the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion**: Combined *Fuling Xingren Gancao Tang* and *Juzhijiang Tang* has obvious antioxidant protection on ISO induced myocardial ischemia rat model.
【Key words】 Myocardial ischemia; *Fuling Xingren Gancao Tang*; *Juzhijiang Tang*; Antioxidant; Isoprenaline

心肌缺血是指心脏的血液灌注量减少，心脏供氧不足，从而不能支持心脏正常工作的一种病理状态[1]。近年来，随着人民生活水平的提高，我国心肌缺血的患病率逐年上升，其中以中老年人最为多发，严重危害了人类健康[2-3]。茯苓杏仁甘草汤和橘枳姜汤均始载于东汉张仲景《金匮要略》[4]，具有宣肺化饮、散寒行水的功效，是中医治疗“胸痹，胸中气塞、短气”的常用方，临床常被用来治疗心绞痛及心肌梗死等“胸痹”之证[5-6]。本

*基金项目：国家自然科学基金资助项目(81173213/H2708)；湖南省科技厅科技计划项目(2011FJ3042)；湖南省中医药管理局重点项目(201106)；湖南省研究生科研创新项目(CX2011B341)
△通信作者(电子邮箱：chenxinyuchen@163.com)

研究利用大鼠急性心肌缺血模型，考察了其心电图和血清多项指标变化，系统、全面地研究了茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对于急性心肌缺血的保护作用，并初步探讨了其抗氧化机制。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂 酶标仪[芬兰(Labsystems Multiskan MS,352)]，洗板机[芬兰(Thermo Labsystems)AC8]，离心机(国产 TG16W)，培养箱(国产 GNP-9080)。乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒(批号 20141222)、肌酸磷酸激酶同工酶（CK-MB）试剂盒（批号 20141222）、丙二醛(MDA）试剂盒（批号 20141221）、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(批号 20141223)，谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX）试剂盒(批号 20141223)，以上试剂盒均购自武汉贝茵莱生物科技有限公司。生理盐水：湖南科伦制药有限公司，批号 H43020289，规格 500 mL/瓶。水合氯醛：天津市科密欧化学试剂有限公司，批号 Q/12HB 4220-2014，临用时用生理盐水配制成 10%水合氯醛溶液。

1.2 药物 单硝酸异山梨酯分散片(欣康)：鲁南贝特制药有限公司生产，批号 08131029，规格 20 mg/片。盐酸异丙肾上腺素注射液：上海禾丰制药有限公司生产，批号 140902，规格 2 mL:1 mg/瓶。茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤：茯苓 15 g，杏仁 10 g，甘草 10 g，大枣 6 枚，橘皮 15 g，枳实 10 g，干姜 10 g(购自湖南中医药大学第一附属医院药剂科)，按照《金匮要略》所载方法制备成中药汤剂，并以临床等效浓度作为低剂量(生药含量为 0.067 g/mL)，其浓缩两倍剂量为高剂量(生药含量为 0.134 g/mL)。

1.3 动物 健康成年 SPF 级雄性 SD 大鼠 50 只，体质量 180~220 g，由长沙市天勤生物技术有限公司提供。动物在屏障系统环境下，用专用的饲料(购自湖南中医药大学实验动物中心)和灭菌水分笼饲养，每笼 5 只。保持动物房清洁，通风和适宜温度，每天定时清洁鼠笼，饲养 1 周使大鼠适应实验环境。

1.4 分组与给药 雄性 SD 大鼠 50 只，按随机数字表法分成正常对照组、模型组、中药低剂量组、中药高剂量组及西药组，每组 10 只。各组按 10 mL/kg 灌胃相应药物，每天 1 次，连续 7 d，各组中药煎剂溶液高、低剂量及西药灌胃剂量均按 60 kg 人与 200 g 鼠体表面积换算后确定，正常对照组和模型组则给予相同体积的生理盐水。

1.5 模型制备 第 5、6、7 日灌胃给药后 15 min，除正常对照组给予生理盐水外，其余各组均予以异丙肾上腺素(每次 2 mg/kg)腹腔注射造成大鼠急性心肌缺血模型。

1.6 标本采集与检测 于末次腹腔注射异丙肾上腺素后 24 h，将大鼠麻醉固定，采集心电图信息，每只大鼠腹主动脉采血 3 mL，用以检测血清心肌酶。观察心电图 J 点(QRS 波群与 T 波交点)及 T 波的下降值。所有大鼠采血完毕后，以 3000 r/min 离心 10 min，分离血清，-20 ℃保存，待测。用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 LDH、CK-MB、MDA、SOD 和 GSH-PX 的含量，操作步骤严格按试剂盒说明进行。

1.7 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件对数据进行统计分析，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对心肌缺血大鼠心电图的影响 见表 1。结果示，腹腔注射异丙肾上腺素 24 h 后，与正常对照组比较，模型组心电图 J 点、T 波均明显下降($P<0.01$)，表明造模成功。与模型组比较，西药组及中药高、低剂量组 J 点及 T 波下降幅度均明显减小，差异均具有统计学意义($P<0.05$)，表明西药组及中药高、低剂量组均具能显著减轻大鼠心肌缺血程度。而中药高、低剂量组间心电图 J 点、T 波下降值差异无统计学意义($P>0.05$)。结果表明，茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤能够在心肌缺血的状态下，能显著减轻大鼠心肌缺血程度，与西药异丙肾上腺素作用无差别，且中药高、低剂量作用相同。

表 1 各组心肌缺血模型大鼠 J 点、T 波下降值(mV，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	J 点下降值	T 波下降值
正常对照组	10	0.02±0.01**	0.01±0.01**
模型组	10	0.13±0.06	0.06±0.04
西药组	10	0.08±0.02*	0.04±0.03*
中药低剂量组	10	0.06±0.01*	0.03±0.02*
中药高剂量组	10	0.06±0.01*	0.03±0.01*

与模型组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$。下同。

2.2 茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对心肌缺血大鼠心肌酶学的影响 见表 2。结果示与正常对照组比较，模型组 LDH、CK-MB 活性明显增高($P<0.01$)，说明大剂量异丙肾上腺素致大鼠心肌细胞急性缺血损伤造模成功。与模型组比较，西药组、中药高剂量、中药低剂量组的 LDH、CK-MB 活性均明显降低($P<0.01$)。中药高剂量组的 LDH、CK-MB 活性显著优于西药组($P<0.01$)，中药低剂量组 LDH、CK-MB 含量明显低于西药组($P<0.05$)。中药高低剂量之间比较，中药高剂量组 LDH、CK-MB 含量均明显低于中药低剂量组($P<0.01$)。结果表明，中药复方茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤高剂量组能够在心肌缺血的状态下，显著降低大鼠心肌酶活性，其作用优于西药，中药低剂量降低心肌酶作用较高剂量不明显。

2.3 茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对心肌缺血大鼠氧

表 2 各组心肌缺血模型大鼠心肌酶 LDH、CK-MB 水平比较 ($ng/mL, \bar{x}\pm s$)

组 别	n	LDH	CK-MB
正常对照组	10	24.47±0.72**	8.29±0.25**
模型组	10	44.72±0.71	15.49±0.27
西药组	10	36.30±0.85**△	11.78±0.19**△
中药低剂量组	10	33.65±0.84**	11.54±0.21**
中药高剂量组	10	31.42±0.64**△△#	10.57±0.21**△△#

与西药组比较，△P<0.05，△△P< 0.01；与中药低剂量组比较，#P<0.01。下同。

化防御系统的影响 见表 3。结果示，与正常对照组比较，模型组中大鼠血清 MDA 含量显著升高，SOD、GSH-PX 的活性明显下降(P<0.01)，说明大剂量异丙肾上腺素可加速大鼠心肌氧化，造模成功。与模型组比较，西药组、中药高剂量组、中药低剂量组 MDA 含量显著降低，SOD 和 GSH-PX 含量显著升高 (P<0.01)。与西药组比较，中药高剂量组 MDA、SOD 含量降低(P<0.01)，GSH-PX 活性明显增高(P<0.01)；中药低剂量组 MDA 含量显著高于西药组，而 SOD 和GSH-PX 低于西药组 (P<0.01)。且中药高剂量组抗氧化指标 MDA、SOD、GSH-PX 均明显优于中药低剂量组 (P<0.01)。结果表明，中药高剂量组能够在心肌缺血的状态下，具有显著抗氧化保护作用，其作用优于西药异丙肾上腺素组和中药低剂量组。

表 3 各组心肌缺血模型大鼠 MDA、SOD 和 GSH-PX 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	MDA(nmol/L)	SOD(ng/mL)	GSH-PX(pg/mL)
正常对照组	10	2.39±0.06**	311.98±7.22**	675.18±12.90**
模型组	10	4.51±0.08	176.59±5.14	373.00±7.66
西药组	10	3.31±0.07**	245.04±5.96**	452.53±10.01**
中药低剂量组	10	3.80±0.07**△△	209.82±2.84**△△	441.32±7.36**△
中药高剂量组	10	3.11±0.34**△△#	244.45±5.40**△#	515.03±12.62**△△#

3 讨 论

近年来，冠心病发病率逐渐增高，是世界上死亡率最高的疾病之一。心肌缺血是发生冠心病的直接原因。目前研究多表明，心肌缺血损伤的发生与心肌组织氧化应激过程明显相关[7-8]。MDA 是由自由基与细胞膜上多不饱和脂肪酸相互反应而产生的一种代谢产物，可以反映体内脂质过氧化状态 [9-10]；SOD 的主要功能是清除体内自由基，其含量与体内清除氧自由基的能力呈正相关。大量研究表明，注射异丙肾上腺素可模拟急性心肌缺血的改变，其心电图、心肌酶学及组织病理学变化皆类似于类急性心肌梗死的病变特征[11-12]。大剂量异丙肾上腺素可过度加快大鼠心肌收缩，从而导致心肌损伤和坏死，心电图表现为 ST 段的改变(T 波下降和 J 点下移)；生物化学指标主要表现为心肌酶(CK-MB、LDH) 增高，而氧化防御系统 (包括 SOD、GSH-PX 等)活性减弱，氧自由基及其终产物 MDA 大量蓄积[13-14]。

心肌缺血属中医“胸痹“范畴，多数医家[15]认为本病病机为本虚标实，虚实相互夹杂，本虚多为心气亏虚，标实以气滞、血瘀、水停较为多见。茯苓杏仁甘草汤和橘枳姜汤均出自于张仲景《金匮要略》[4-6]“胸痹，胸中气塞，短气，茯苓杏仁甘草汤方主之；橘枳姜汤亦主之。茯苓杏仁甘草汤方：茯苓三两，杏仁五十个，甘草一两。上三味，以水一斗，煮取五升，温服一升，日三服。不差，更服；橘枳姜汤方：橘皮一斤，枳实三两，生姜半斤。上三味，以水五升，煮取二升，分温再服。其临床常被用来治疗胸痹，效果显著”。《医宗金鉴》认为此时“水盛于气者，主以茯苓杏仁甘草汤；气盛于水者，主以橘皮枳实生姜汤。盖前方着重利水，后方着重行气”[6]。两方合用珠联璧合，针对其关键病机，使气顺水行，共奏行气利水之功。

本实验表明，中药经方茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤能够明显降低急性心肌缺血大鼠心电图 J 点及 T 波下降幅度，显著降低血浆中心肌酶 LDH、CK-MB 活性，这提示复方茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤可抑制急性缺血大鼠心肌细胞的坏死，从而维持大鼠心肌组织的正常功能。综上所述，在实验性大鼠心肌缺血抗氧化保护方面，茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤的疗效与目前广泛应用于临床的单硝酸异山梨酯没有明显差异性，说明茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤具有很大的开发利用价值。本研究以《中药新药研究指南》为依据，全面、系统地研究了茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤对大鼠急性心肌缺血的作用效果。结果显示，茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤能够降低急性心肌缺血大鼠心肌组织内 MDA 活性，并提高其 SOD、GSH-PX 活性，说明茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤能够提高大鼠心肌组织抗氧化能力。其对大鼠急性心肌缺血的保护作用产生的机制，也在于它能在一定程度上抑制缺血心肌产生过度氧化应激反应。同时，以上结果也表明，高剂量的茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤明显优于低剂量。但是关于茯苓杏仁甘草汤合橘枳姜汤抗心肌缺血的具体成分及详细量效关系尚待进一步研究。

参 考 文 献

[1] 蒋炜，樊鹏程，马慧萍，等. 抗心肌缺血药物的研究进展[J]. 医学综述，2015，21(6)：1064-1066.

[2] 张楠楠，赵珉，韩大庆，等. 中药治疗心肌缺血机制的研究进展[J]. 中国老年学杂志，2012，32(9)：1987-1989.

[3] Chen CJ, Wang WX. Anti-hypoxic activity of the ethanol ex-

(下转第 851 页)

·研究报告·

四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠实验研究*

蔺晓源[1,2] 邓 娜[3] 李 霞[3] 刘富林[3△]
(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南省中药粉体与创新药物省部共建国家重点实验室培育基地,湖南 长沙 410208;3.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0756-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.002

【摘要】目的 观察四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠的影响。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、得舒特组和四神丸组各 10 只;除正常组外,其余各组均采用灌服大黄水煎液和肌内注射氢化可的松复制脾肾阳虚泄泻大鼠模型,灌胃 14 d 后观察各组大鼠的一般状态、腹泻指数和脏器指数。**结果** 模型组大鼠的体质量减轻,腹泻指数增加,胸腺、脾、肾、睾丸各脏器指数均出现不同程度的降低或升高,与正常组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);而四神丸组大鼠的体质量增加、腹泻指数降低,各脏器指数也明显改善,与模型组比较有统计学差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$);但四神丸组上述指标与得舒特组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 四神丸能有效缓解脾肾阳虚泄泻模型大鼠症状,具有良好的止泻作用。

【关键词】 四神丸 泄泻 脾肾阳虚 大鼠

Experimental Study of *Sishenwan* on Model Rats with Diarrhea of Asdthenic Splenonephro-yang *LIN Xiaoyuan, DENG Na, LI Xia, et al. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha* 410007, *China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effect of *Sishenwan* on model rats with diarrhea of asdthenic splenonephro-yang. **Methods**: 40 SD rats were randomly divided into the normal group, the model group, Dicetel group and *Sishenwan* group with 10 rats in each. Except the normal group, the other groups were treated with intragastric administration of rhubarb decoction and intramuscular injection of hydrocortisone to replicate model rats with diarrhea of asdthenic splenonephro-yang. The general state, diarrhea index and organ index of rats were observed 14d after intragastric administration. **Results**: In the model group, the weight dropped; diarrhea index increased; indexes of thymus, spleen, kidney and testis organ reduced or increased to different degree. Compared with the normal group, the differences were statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). In *Sishenwan* group, the weight gained; diarrhea index decreased; Viscera indexes were also significantly improved. Compared with the model group, there were significant differences ($P<0.05$ or $P<0.01$). However, compared with Dicetel group, the above indexes of *Sishenwan* group had no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion**: *Sishenwan* can effectively alleviate the symptoms of model rats with diarrhea of asdthenic splenonephro-yang, and has a good anti diarrhea effect.

【Key words】 *Sishenwan*; Diarrhea; Asdthenic splenonephro-yang; Rats

腹泻型肠易激综合征(IBS-D)是临床常见的功能性胃肠病,其发病率和复发率高,治愈难度大,严重危害了人们的身心健康。四神丸是治疗脾肾阳虚型泄泻的经典方剂,临床用于治疗 IBS-D 等多种肠道疾病疗效显著[1-2],其治病机理研究已逐渐成为当前的研究热点,但目前使用病证结合的动物模型研究仍然少见。为了深入开展四神丸的作用机制研究,笔者先期观察了四神丸对脾肾阳虚泄泻模型大鼠的影响。现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 *动物* SPF 级 SD 大鼠 40 只,雄性,体质量 180~220 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,动物许可证号:SCXK(相)2011-0003。

1.2 *药物* 四神丸(北京同仁堂天然药物有限公司,国药准字 Z13020656,规格:27 g/瓶),研碎后过筛,用蒸馏水配制成 0.183 g/mL 的混悬液放入 4 ℃冰箱备用。得舒特(匹维溴铵片,法国苏威制药公司,批准

*基金项目:国家自然科学基金项目(81403380);湖南省教育厅科研优秀青年项目(15B178)
△通信作者(电子邮箱:lfl1038@163.com)

文号20120519,规格:50mg/片),研碎后过筛,配制成1.523 mg/mL 的药液备用。

1.3 试剂与仪器 氢化可的松注射液(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字 H12020887,规格 20 mL:100 mg);AUW120D 精密电子天平(日本岛津);Pureloab Classic UVF 超纯水仪(法国 ELGA Labwater)。

1.4 造模与分组 将 40 只大鼠适应性喂养 3 d 后,根据随机数字表法选取 10 只为正常组,其余大鼠参考文献[3]造模:第 1 阶段灌服大黄水煎液 50 g/(kg·d),14 d,第 2 阶段肌内注射氢化可的松 25 mg/(kg·d),11 d。后将造模大鼠又随机分为模型组、得舒特组和四神丸组,每组 10 只。

1.5 给药方法 造模结束后开始灌胃给药。四神丸组大鼠每日按 1.83 g/kg 剂量灌胃(按 60 kg 成人每日 18 g 剂量换算),模型组给予等容量蒸馏水,得舒特组按 15.23 mg/kg 剂量给予得舒特水溶液(按 60 kg 成人每日 150 mg 剂量换算),正常组常规喂养。给药 14 d。

1.6 标本采集与检测 1)一般状态:自造模后每日观察各组大鼠的精神、活动、毛发、饮食量、二便等一般情况,并记录各组大鼠给药前后的体质量。2)腹泻指数:给药前后观察各组大鼠的腹泻情况并计算腹泻指数。腹泻指数=稀便率×平均稀便级。稀便率指每只大鼠所排稀便数与总便数之比;稀便级是以稀便污染滤纸形成污迹面积的大小分 4 级,标准如下:污迹直径<1 cm 为 1 级,1~2 cm 为 2 级,2~3 cm 为 3 级,>3 cm 为 4 级,平均稀便级=稀便级数总和/稀便次数。3)脏器指数:给药结束后处死大鼠,迅速摘取脾、胸腺、肾、睾丸称质量,计算脏器指数。脏器指数=脏器质量/体质量×100%。

1.7 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠一般状态变化 见表 1。正常组大鼠活动自如、毛发光泽、饮食、肛温和大便均正常,体质量也保持一定的增长。模型组大鼠从造模第 2 周起出现反应迟钝、活动也明显减少、毛发逐渐枯萎,大便稀软;第 3 周起饮食减少、爪甲色淡、尾巴变凉、肛温下降、大便清稀、肛周污秽;模型组大鼠上述部分症状虽然在灌胃开始后有轻微好转,但大便清稀一直存在;另外模型组 1 只大鼠因极度消瘦死亡。四神丸组和得舒特组大鼠经灌胃给药 1 周后,上述症状均有不同程度的缓解,主要表现在活动和饮食增多,粪便次数减少且成形;四神丸组 1 只大鼠因灌胃不当死亡。给药结束后,模型组体质量增长值明显低于正常组,差异有统计学意义($P<0.01$);四神丸组和得舒特组的体质量增长值均高于模型组($P<0.01$)。

表 1 各组大鼠体质量比较(g,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	给药前	给药后	增长值
正常组	10	326.29±27.06	398.28±34.04	70.37±9.86
模型组	9	231.34±21.77	256.07±23.15	26.31±4.62**
得舒特组	10	227.05±24.96	307.43±25.36	78.04±12.05△△
四神丸组	9	229.52±19.43	335.30±28.39	103.18±15.29△△

与正常组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与模型组比较,△$P<0.05$,△△$P<0.01$。下同。

2.2 各组大鼠腹泻指数比较 见表 2。给药前四神丸组、得舒特组与模型组的腹泻指数比较差异不显著($P>0.05$)。给药后四神丸组和得舒特组的腹泻指数均明显低于模型组($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠腹泻指数比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	给药前	给药后
正常组	10	0	0
模型组	9	1.33±0.16	1.30±0.15
得舒特组	10	1.32±0.13	1.05±0.11△
四神丸组	9	1.34±0.15	0.97±0.12△

2.3 各组大鼠脏器指数比较 见表 3。模型组大鼠的胸腺脏器指数降低,脾、肾、睾丸的脏器指数升高,与正常组比较差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。四神丸组的胸腺脏器指数较模型组升高($P<0.05$),其脾、肾、睾丸的脏器指数较模型组降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),与得舒特组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 各组大鼠脏器指数比较(%,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	胸腺	脾	肾	睾丸
正常组	10	0.156±0.025	0.217±0.031	0.316±0.042	0.533±0.076
模型组	9	0.123±0.019**	0.235±0.033*	0.428±0.050**	0.652±0.091**
得舒特组	10	0.146±0.021△	0.223±0.028	0.357±0.046△△	0.628±0.105△
四神丸组	9	0.145±0.020△	0.220±0.032△	0.349±0.049△△	0.617±0.083△△

3 讨 论

IBS-D 属于中医“泄泻”范畴。目前西医对症治疗 IBS-D 缺乏特效药物及方法,且有明显副作用;而中医药通过辨证论治疗效可靠,且副作用小,在本病的防治中发挥了显著优势[4]。泄泻病位在肠,脾失健运是其关键,同时与肾脏密切相关。如《灵枢·邪气脏腑病形》曰“肾脉小甚为洞泄”。在此认识的基础上,后世明确提出了脾肾阳虚的五更泄泻,基于“脾肾相关”理论,治当益火补土。赵献可在《医贯》中也指出“命门之火旺,火能生土,而脾亦强”。《内科摘要》所载四神丸由《普济本事方》的二神丸与五味子散组合而成,为治疗肾泄的名

方。方中重用补骨脂为君，温肾助阳，壮火益土，暖脾止泻；臣以肉豆蔻温中涩肠；佐以吴茱萸助阳止泻，五味子收敛固涩。本方配伍精，药味少，药力专，应用广，自问世以来，经历代临床实践证实其疗效卓越。文献报道，四神丸临床用于治疗 IBS-D 效果显著[1-2]。

目前四神丸治疗泄泻的药理机制研究主要集中在脾虚泄泻和脾肾阳虚泄泻两大方面。研究发现，四神丸给药组大鼠血浆胃动素、胃泌素含量均较模型组升高，并能抑制正常和脾虚小鼠的炭末推进率[5]。此外，四神丸还可升高脾虚泄泻大鼠十二指肠黏膜分泌型 IgA 分泌量和 IL-2 含量，共同恢复细胞免疫和体液免疫功能而起作用[6]。笔者前期研究采用灌服大黄水煎液和肌内注射氢化可的松已成功复制脾肾阳虚泄泻大鼠模型，目前的氢化可的松模型是较为经典的肾阳虚证动物模型，研究表明，使用 25 mg/kg 剂量的氢化可的松腹腔注射可成功复制肾阳虚小鼠模型[7]；而使用大黄水煎液灌服也可成功制备脾阳虚小鼠腹泻模型[8]。因此，本研究动物模型的复制是基于“病证结合”研究中医经典方剂的关键，这不仅直接影响到药物疗效的研判，也是对中医理论或治法研究的有益阐释。研究发现，四神丸汤剂对脾肾阳虚泄泻模型大鼠的作用可能与调节细胞因子 TNF-α、IL-2、IL-4 和外周血 T 细胞亚群水平有关[9-10]。

本研究中模型大鼠肾、睾丸脏器指数的降低说明其性腺轴水平降低，而现代研究认为，下丘脑-垂体-靶腺轴（肾上腺轴、性腺轴）的功能障碍和低下是肾阳虚的病理基础，这说明模型大鼠符合肾阳虚证的表现。模型大鼠出现的爪甲色淡、行动迟缓、尾巴变凉、大便稀溏、体质量减轻则是脾阳虚的表现。现代研究表明，脾肾均与免疫功能有关，脾肾阳虚可导致机体免疫功能低下，模型大鼠血清细胞因子和外周血 T 细胞亚群的变化[2-3]，以及胸腺和脾脏器指数的降低，说明其脾肾功能下降。而且模型大鼠出现毛发枯萎、肛温下降等症状和体征，均符合脾肾阳虚的辨证要点。经灌胃给药后，四神丸组大鼠的体质量增加（$P<0.01$），胸腺、脾、肾、睾丸各脏器指数均明显改善（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），再结合大鼠一般状态的显著改变，表明四神丸能有效缓解脾肾阳虚泄泻模型大鼠症状。同时，四神丸组的腹泻指数较模型组降低（$P<0.05$），与得舒特组比较无统计学差异（$P>0.05$），表明四神丸有良好的止泻作用。此外，研究表明，IBS 诸多发病因素皆与脑-肠互动理论密切相关[11-12]，脑肠轴在 IBS-D 的发病中被证实占据重要地位，上述发病因素均可整合到脑-肠互动框架中进行阐述，使得脑肠肽在 IBS-D 发病环节中起关键作用[13-15]。但四神丸治疗 IBS-D 与脑肠轴调节机制的具体关系，仍有待下一步的研究。

参 考 文 献

[1] 刘弼，陈萍，肖鹏，等. 四神丸加味治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(3)：503-505.

[2] 杨枫，张文革. 四神丸（汤）加味治疗腹泻型肠易激综合征 54 例[J]. 新疆中医药，2009，27(4)：19-21.

[3] 陈贤坤，王立峰，赵慧，等. 强肌健力方对脾肾两虚大鼠细胞因子水平的影响[J]. 放射免疫学杂志，2010，23(3)：282-284.

[4] 苏冬梅，张声生，刘建平，等. 中医药治疗腹泻型肠易激综合征的系统评价研究[J]. 中华中医药杂志，2009，24(4)：532-535.

[5] 李冀，杜雅薇，邹大威，等. 五味子散与四神丸对脾虚泄泻作用的配伍比较研究[J]. 陕西中医，2007，28(7)：915-917.

[6] 杜雅薇，李冀，王玉来，等. 五味子散与四神丸对脾虚泄泻大鼠分泌型 IgA 白介素-2 含量影响的配伍比较研究[J]. 中华中医药学刊，2009，27(10)：2189-2191.

[7] 王艳，迪丽达尔·马合木提，韩艳春，等. 维吾尔药核桃分心木不同提取物对肾阳虚模型小鼠的实验研究[J]. 新疆医科大学学报，2012，35(2)：153-157.

[8] 牛洪辉，杨亚蕾，苗明三，等. 胃肠宁片镇痛作用和对肠蠕动的影响[J]. 时珍国医国药，2009，20(10)：2499-2500.

[9] 蔡莹，蔺晓源，李玉洁. 超微四神丸对泄泻模型大鼠血清细胞因子的影响[J]. 中医药学报，2013，41(1)：80-81.

[10] 蔡莹，蔺晓源，邓娜. 超微四神丸对泄泻模型大鼠 T 细胞亚群的影响[J]. 长春中医药大学学报，2014，30(1)：12-14.

[11] 朱莉，孙建华. 肠易激综合征脑-肠轴机制的研究进展[J]. 中国中医急症，2014，23(4)：679-681.

[12] 郑洁，党彤. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 胃肠病学，2015，20(9)：571-573.

[13] 李宁宁，方秀才. 脑-肠轴在肠易激综合征发病中的作用[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2013，22(2)：163-166.

[14] 唐洪梅，房财富，廖小红，等. 神经肽 Y 和 5-羟色胺在腹泻型肠易激综合征模型大鼠中表达的研究[J]. 中国药理学通报，2012，28(7)：916-920.

[15] 吴皓萌，徐志伟，敖海清，等. 腹泻型肠易激综合征中医证候与血清脑肠肽水平变化的相关性研究[J]. 中华中医药杂志，2014，29(5)：1429-1433.

（收稿日期 2016-01-14）

·研究报告·

积雪草对高糖诱导的大鼠 NRK-52E 细胞 CTGF 和 FN 表达的影响*

康 宁[1] 李 强[1,2] 桑 锋[1,2] 张 翥[1△]
(1.河南中医学院第一附属医院,河南 郑州 450000;2.河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室,河南 郑州 450000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0759-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.003

【摘要】**目的** 观察积雪草含药血清对高糖刺激下大鼠近端肾小管上皮细胞株 NRK52E 表达结缔组织生长因子(CTGF)及纤维连接蛋白(FN)的影响,进一步探讨积雪草抑制肾小管间质纤维化,防治糖尿病肾病的作用机制。**方法** 体外培养 NRK52E 细胞分为正常对照组、模型组、积雪草高剂量组、积雪草中剂量组、积雪草低剂量组及贝那普利组 6 组进行处理,采用 Western Blot 及 Real time PCR 方法检测各组 CTGF、FN 蛋白及 mRNA 表达。**结果** 与对照组比较,模型组 CTGF、FN 蛋白及 mRNA 表达明显升高($P<0.05$);与模型组比较,积雪草不同剂量组及贝那普利组 CTGF、FN 蛋白及 mRNA 表达均明显下调($P<0.05$),且随着积雪草剂量的增大,这种下调趋势逐渐明显。**结论** 积雪草可能通过调控 CTGF、FN 蛋白及 mRNA 表达,抑制肾小管间质纤维化,进而防治糖尿病肾病。

【关键词】 积雪草 糖尿病肾病 结缔组织生长因子 纤维连接蛋白

Effect of Centella Asiatica on Expression of Connective Tissue Growth Factor and Fibronectin in NRK52E Cells Stimulated by High Glucose *KANG Ning, LI Qiang, SANG Feng, et al. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou* 450000, *China.*

【**Abstract**】**Objective**: To investigate the effect of centella asiatica on expression of CTGF and FN in NRK52E cells stimulated by high glucose, and further explore the mechanism of centella asiatica on inhibiting renal tubular interstitial fibrosis and treatment of diabetic nephropathy. **Methods**: NRK52E cells were cultured and divided into five groups: the normal control group, high glucose group, groups of different dose of centella asiatica and captopril group. Western blot was used to detect the expression of CTGF and FN protein, and Real time PCR was used to detect the expression of CTGF and FN mRNA. **Results**: Compared with the normal control group, the expression of CTGF and FN protein and mRNA of model group were up-regulated obviously ($P<0.05$); The expression of CTGF and FN protein and mRNA of model group down-regulated markedly when treated with different dose of centella asiatica and captopril, and the downtrend was gradually obvious with the increase of centella asiatica dose. **Conclusion**: Centella asiatica can inhibit renal tubular interstitial fibrosis through regulating expression of CTGF and FN in mRNA and protein levels.

【**Key words**】 Centella asiatica; High Glucose; CTGF; FN

在发达国家，糖尿病肾病已成为慢性肾脏病的主要原因，我国糖尿病肾病发病率虽居于原发性肾小球肾炎之后，但近年也呈现出明显增高的趋势。肾小管间质纤维化是包括糖尿病在内的几乎所有慢性肾脏病走向终末期肾衰竭的必经之路和共有病理基础[1]。前期研究表明，中药积雪草在临床应用和实验研究方面都显示出较好的抑制肾间质纤维化作用[2-4],但其作用机制尚不完全明确，尤其是高糖环境下积雪草能否抑制肾间质纤维化的形成，其机制如何，目前还知之甚少。本研究体外培养大鼠肾小管上皮细胞 NRK52E,并加以高糖刺激,观察积雪草对高糖环境下 NRK52E 结缔组织生长因子(CTGF)和纤维连接蛋白(FN)表达的影响，进一步揭示积雪草防治糖尿病肾病肾间质纤维化的作用机制。

1 材料与方法

1.1 *动物* 健康雄性 SD 大鼠 20 只，周龄 6~8 周,体质量(200±20) g,由河南省动物实验中心提供,动物许可证号:SCXK(豫)2010-0002。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81173409)
△通信作者(电子邮箱:zhangzhu1127@163.com)

1.2 试剂与药物　大鼠近端肾小管上皮细胞株NRK52E，由河南中医学院第一附属医院中心实验室保存。鼠抗CTGF、FN 单克隆抗体、牛抗鼠（美国 Santa Cruz 公司）；RNA 提取试剂盒(北京天根)，反转录试剂盒(美国Thermo)，荧光定量 PCR 试剂盒(南京 Vazyme)；高糖培养基、低糖培养基(美国 Gibco)等。积雪草颗粒、贝那普利均由河南中医学院第一附属医院药房提供。

1.3 含药血清制备　将积雪草颗粒和贝那普利片用三蒸水溶解后，按 2 mL/100 (g·d)(每毫升含药量相当于积雪草生药 0.25 g)分别灌胃 SD 大鼠，每日 2 次，连续 3 d，最后 1 d 两次给药间隔时间为 2 h，并于末次给药后 1~2 h 处死，腹主动脉取血，分离血清，并将含药血清置于 56 ℃水浴锅中 30 min 灭活补体，0.22 μm 抽滤除菌，−70 ℃冰箱保存备用。空白组大鼠灌胃三蒸水，余后血清提取步骤相同。

1.4 细胞造模、分组与给药　NRK52E 细胞培养于含10%的 DMEM(葡萄糖 25 mmol/L)培养基中，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养 48 h，中间换液 1 次，待细胞生长至对数生长期时，胰酶消化，按 5×10^5 浓度接种至 24 孔板，待细胞生长至 80%融合后，无血清培养基同步化 12 h，随机分为 6 组。1)正常对照组：DMEM(含葡萄糖 5.6 mmol/L)+10%空白血清。2) 模型组：DMEM(含葡萄糖 25 mmol/L)+10%空白血清。3)积雪草低剂量组：DMEM(含葡萄糖 25 mmol/L)+2.5%积雪草血清。4)积雪草中剂量组：DMEM(含葡萄糖 25 mmol/L)+5%积雪草血清。5)积雪草高剂量组：DMEM(含葡萄糖 25 mmol/L)+10%积雪草血清。6)贝那普利组：DMEM(含葡萄糖 25 mmol/L)+10%贝那普利血清。各组用空白血清补充至培养液血清总浓度为 10%。培养 48 h 后，收集细胞，进行后续试验。

1.5 Western-blot 技术检测各组细胞 CTGF、FN 的蛋白表达　药物干预 48 h 后，收集各组细胞，PBS 洗 2 次，提取细胞总蛋白。用考马斯亮蓝 G250 结合法测定蛋白质浓度。经 12% SDS-PAGE 电泳后转膜。脱脂奶粉封闭，一抗 4 ℃孵育过夜，二抗室温孵育 1 h，ECL 孵育 3~5 min，用数字化 Western blot 扫膜仪(C-Digit，美国 LI-COR)扫描采集膜上的蛋白条带，利用软件分析计算各条带的灰度值，以目的蛋白(CTGF、FN)灰度值除以内参蛋白(β-actin)灰度值得到目的蛋白的相对表达量。

1.6 Real time PCR 技术检测细胞 CTGF、FN mRNA的表达　药物干预 48 h 后，收集各组细胞，PBS 洗 2 次，试剂盒提取细胞总 RNA，琼脂糖电泳检查 RNA 的完整性，核酸蛋白测定仪测定 RNA 浓度和纯度。参照逆转录试剂盒操作说明配制反应体系，进行 RNA 的逆转录反应。GAPDH、CTGF、FN 引物由南京金斯瑞生物科技有限公司设计并合成。GAPDH 序列：上游ACAGCAACAGGGTGGTGGAC，下游 TTTGAGGGTGC AGCGAACTT，产物 252 bp。CTGF 序列：上游TAGC TGCCTACC-GACTGGAA，下游 CTTAGAACAGGCGCTC CACT，产物 98 bp。FN 序列：上游 TCTTCTTACAGGC GTCCCC，下游 CTAGTGGCCACGAAGTTGGTT，产物 72 bp。参照 SYBR○R Green Master Mix(AceQ qPCR)试剂说明书配制反应体系，进行 Real time PCR 反应。不同指标用不同的引物，并根据引物的 Tm 值调整退火温度。根据 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法分析实验结果。

1.7 统计学处理　应用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用 t 检验；计数资料用百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学差异。

2 结　果

2.1 各组细胞 CTGF 和 FN 蛋白表达变化　见表 1，图 1。利用 Western blot 技术、β-actin 作为内参，计算各组细胞中 CTGF 和 FN 蛋白的相对表达量。结果显示，与正常对照组比较，模型组 CTGF 和 FN 蛋白表达明显升高($P<0.05$)；与模型组比较，积雪草不同剂量组及贝那普利组 CTGF 和 FN 蛋白表达均明显下调($P<0.05$)；用药组之间比较，贝那普利组与积雪草高剂量组 CTGF 明显低于积雪草中、低剂量组，积雪草高、中、低剂量组 FN 均明显低于贝那普利组($P<0.05$)。

表 1　各组细胞 CTGF 和 FN 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	β-actin 灰度值	CTGF		FN	
		灰度值	相对表达量	灰度值	相对表达量
正常对照组	2424.6	532.96	0.22	1493.3	0.62
模型组	2345.1	3294.4	1.40△	4041.5	1.72△
积雪草高剂量组	1966.4	1601.5	0.81▲	1781.3	0.91▲
积雪草中剂量组	2447.1	1779.5	0.73▲	2541.9	1.03▲
积雪草低剂量组	2391.0	2018.2	0.84▲	2521.1	1.05▲
贝那普利组	2139.7	1837.6	0.83▲	1118.3	0.52▲

与对照组比较，△$P<0.05$；与模型组比较，▲$P<0.05$。

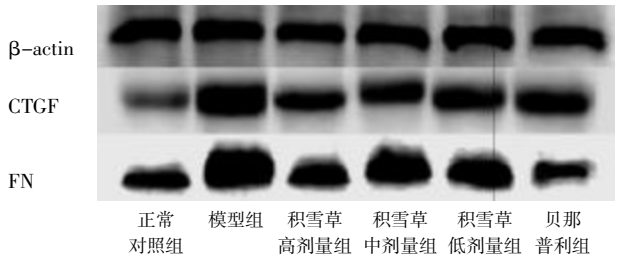


图 1　各组细胞 CTGF 和 FN 蛋白免疫印迹条带图

2.2 各组 CTGF 和 FN mRNA 表达的比较　见表 2。采用比较 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法分析 CTGF 和 FN mRNA 的相对表达量。以 GAPDH 作为内参基因计算各组△Ct 值（即 Ct 目的基因-Ct 内参基因），组间比较得到△△Ct 值(即两组△Ct 值相减)，通过 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 值分析组间比较目

的基因的变化：$2^{-\triangle\triangle Ct} \geq 2$，组间比较目的基因表达明显增高；$2^{-\triangle\triangle Ct} \leq 0.5$，组间比较目的基因表达明显降低。结果显示，与对照组比较，模型组 CTGF 和 FN mRNA 表达显著升高；与模型组比较，积雪草不同剂量组及贝那普利组 CTGF 和 FN mRNA 表达显著降低；用药组组间比较有差异但不显著。

表 2 各组细胞 CTGF 和 FN mRNA 表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	GAPD (Ct 值)	CTGF			FN		
		Ct 值	△Ct 值	$2^{-\triangle\triangle Ct}$	Ct 值	△Ct 值	$2^{-\triangle\triangle Ct}$
正常对照组	14.71	19.78	5.07		22.94	8.23	
模型组	15.97	19.07	3.1	3.92△	22.12	6.15	4.2△
积雪草高剂量组	14.05	19.2	5.15	0.24▲	22.48	8.43	0.21▲
积雪草中剂量组	13.89	18.36	4.47	0.39▲	21.42	7.53	0.38▲
积雪草低剂量组	13.85	18.87	5.02	0.26▲	21.81	7.96	0.29▲
贝那普利组	14.19	19.43	5.24	0.23▲	22.84	8.65	0.18▲

与对照组比较，△显著升高；与模型组比较，▲显著降低。

3 讨 论

肾小管间质纤维化是糖尿病肾病进展为慢性肾衰的病理基础，是决定糖尿病肾病预后的重要因素，其主要特征是细胞外基质（ECM）过度分泌和大量沉积[5]。ECM 是组成间质和上皮-血管中基质的不溶性结构成分，包括胶原纤维、非胶原性糖蛋白、蛋白多糖、弹性蛋白和氨基聚糖等，多种成分在 IF 发生过程中都发挥着重要作用[6-8]。FN 是 ECM 非胶原糖蛋白的主要成分，它能与 ECM 其他成分或者细胞表面受体结合，使细胞外基质形成网络，并有助于细胞在 ECM 上附着。研究发现，FN 合成增多在肾脏纤维早期即可出现明显变化，是 ECM 早期表达增高的重要指标。TGF-β_1 被认为是肾间质纤维化形成过程中最关键的调节因子，通过与下游信号通路的结合，促进纤维化形成。CTGF 是 TGF-β_1 重要的下游因子，它不仅具有直接促纤维化作用，如促进间充质来源细胞（如成纤维细胞）增殖和 ECM 合成增加，还能作为 TGF-β_1 的下游蛋白而特异地介导 TGF-β_1 的促肾纤维化效应，TGF-β_1 的促纤维化作用可能主要通过 Smads 途径诱导 CTGF 表达来完成。研究证明，CTGF 持续表达被认为是纤维化病变缓慢进展的重要因素[9-10]。

积雪草又名胡薄荷、地钱草等，其味苦，性辛、寒，无毒，归肝脾肾经，具有清热利湿、解毒消肿、活血疗疮的功效。目前临床上主要用于治疗及预防烧伤、外伤、手术等所致瘢痕增生，以及传染性肝炎、流行性脑脊髓膜炎、慢性肾炎等的治疗。研究表明，积雪草在抑制肾间质等组织纤维化的过程发挥了重要的作用。积雪草苷可通过抑制成纤维细胞生长增殖，改变其功能，影响胶原纤维形成的数量和速度，进而控制纤维化的形成。复方积雪草含药血清可显著抑制 IL-1β 诱导的原代小鼠肾小管上皮细胞成纤维细胞骨架蛋白 Vimentin 和肌成纤维细胞标志骨架蛋白 α-SMA 的表达[11]。我们的前期研究也显示[2-4]，积雪草可抑制单侧输尿管结扎大鼠肾组织及 TGF-β_1 诱导的体外培养肾小管上皮细胞中 CTGF 和 α-SMA 的表达，且呈明显的剂量依赖关系，其可对抗 TGF-β_1 诱导的 BMP-7 降低，减轻肾小管间质的损伤，发挥抗 RIF 作用。我们另一项研究糖尿病肾病大鼠肾损伤的实验也表明，积雪草能通过提高 SOD 和 GSH-Px 水平，清除氧化应激产物，起到保护糖尿病肾病大鼠肾损伤的作用[12]。

高糖作为糖尿病最重要的理化因素，本身可以诱导肾间质成纤维细胞增殖和肾小管上皮细胞间质转化（EMT），并且导致 ECM 的合成和分泌增多，但其具体机制并不明确[13-14]。本研究在高糖环境下体外培养大鼠近端肾小管上皮细胞株，与正常对照组相比，高糖环境能明显增加 NRK52E 细胞 CTGF、FN 蛋白和 mRNA 表达水平，这与相关体内实验研究结果相一致[15]。结合以往研究，我们可以推测，TGF-β_1 通过调节下游因子 CTGF 的表达，进而影响 FN、胶原蛋白等表达，最终促进肾间质纤维化的形成。因此，阻断 TGF-β_1-CTGF-FN 通路，抑制其活性，可能是一种更特异、更有效地防治肾间质纤维化的手段。本研究用积雪草及贝那普利含药血清干预高糖环境下的 NRK52E，观察 NRK52E CTGF、FN 蛋白和 mRNA 表达水平的变化，结果表明，药物干预后 NRK52E 细胞 CTGF、FN 蛋白和 mRNA 表达水平都明显下降，这提示积雪草能干预高糖环境下的肾小管间质纤维化，且这种作用与下调 CTGF、FN 的表达相关。通过本研究，对积雪草抑制肾小管间质纤维化的机制有了更深入的认识，积雪草可能通过阻断 TGF-β_1-CTGF-FN 通路，抑制间质纤维化，进而防治糖尿病肾病。然而要阐明 TGF-β_1-CTGF-FN 通路的作用还需要进一步的研究。

参 考 文 献

[1] 李羿，赵洪雯，申兵冰，等. microRNA 与肾间质纤维化的研究进展[J]. 现代生物医学进展，2014，14(24)：4794-4797.

[2] 张翥，赵丽，王斌，等. 积雪草颗粒对单侧输尿管结扎大鼠肾组织结缔组织生长因子表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2008，9(2)：118-120.

[3] 张翥，王锁刚，王斌，等. 积雪草颗粒对单侧输尿管梗阻大鼠肾组织 α-平滑肌动蛋白表达的影响[J]. 中医研究，2009，22(7)：15-18.

[4] 王亮亮，刘培娜，马继伟，等. 积雪草颗粒对 TGF-β1 诱导的肾小管上皮细胞 BMP-7 表达的影响[J]. 山东医药，2009，49(46)：13-15.

[5] Miana M，de-Las Heras N，Rodriguez C，et al. EIIect of eplerenone on hypertension -associated renal damage in rats：potential

（下转第 811 页）

·研究报告·

固本防哮饮对信号转导及转录激活因子 1 及哮喘易感基因 ORMDL3 的影响*

董盈妹[1,2] 王爱华[1,2] 陆 远[1,2] 凌 昊[3] 刘亚南[1,2] 赵 霞[1,2△]
(1.南京中医药大学中医儿科学研究所,江苏 南京 210023;2.江苏省儿童呼吸疾病(中医药)重点实验室,江苏 南京 210023;3.江苏省宜兴市中医医院,江苏 宜兴 214200)

中图分类号:R256.12 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0762-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.004

【摘要】**目的** 观察固本防哮饮对信号转导和转录因子 1(STAT1)及哮喘易感基因血清类黏蛋白 1 样蛋白 3(ORMDL3)的调控作用,分析其防治哮喘机制。**方法** 利用白介素-4 诱导人支气管上皮细胞建立哮喘细胞模型,固本防哮饮含药血清对其进行干预,采用实时荧光定量-PCR(Real Time PCR)、免疫印迹法(Western blotting,WB)、免疫荧光法(IF)分别从基因、蛋白水平检测细胞中 ORMDL3 和 STAT1 的表达及亚细胞定位。**结果** 与正常组比较,模型组 ORMDL3、STAT1 mRNA 含量升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),固本防哮饮可降低模型组细胞 ORMDL3、STAT1 mRNA 水平,差异无统计学意义($P>0.05$);与正常组比较,模型组 ORMDL3、STAT1 蛋白表达显著增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),与模型组相比,固本防哮饮组 ORMDL3 及 STAT1 蛋白表达均显著($P<0.05$)。**结论** 固本防哮饮对 STAT1 及 ORMDL3 的表达有一定的调控作用,可能为固本防哮饮防治哮喘的内在机制。

【关键词】 固本防哮饮 哮喘 易感基因 血清类黏蛋白 1 样蛋白 3 信号转导和转录因子 1

Influence of *Guben Fangxiao Decoction* on Expressions of STAT1 and Asthma Susceptibility Gene ORMDL3 in Vitro

DONG Yingmei, WANG Aihua, LU Yuan, et al. Institute of Pediatrics of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210023, *China.*

【**Abstract**】**Objective**: To investigate the effect of *Guben Fangxiao Decoction* on STAT1 and asthma susceptibility gene ORMDL3, and analyze its mechanism. **Methods**: 16HBE cells were cultured in the presence of the Th2 cytokines IL-4 for 24 hours, and then treated with *Guben Fangxiao Decoction*. Expressions of ORMDL3 and STAT1 were assessed by quantitative real-time PCR, Western Bloting and Immunofluorescence. **Results**: The expressions of ORMDL3 and STAT1 mRNA were increased after IL-4 stimulation, compared with normal 16HBE, but the differences had no statistical significance ($P>0.05$). Compared with the model group, *Guben Fangxiao Decoction* could decrease the expressions of ORMDL3 and STAT1 mRNA; the differences had no statistical significance ($P>0.05$). Compared with the normal group, expressions of ORMDL3 and STAT1 protein of the model group were obviously increased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the model group, *Guben Fangxiao Decoction* significantly decrease cell constitution of ORMDL3 and STAT1 protein ($P<0.05$). **Conclusion**: The prevention of *Guben Fangxiao Decoction* against asthma may be associated with regulation of STAT1 and ORMDL3.

【**Key words**】 *Guben Fangxiao Decoction*; Asthma; Susceptibility gene; ORMDL3; STAT1

支气管哮喘是由遗传因素和环境因素共同作用的异质性呼吸系统疾病。据估算全球大约有 3 亿哮喘患者,且每年约有 346000 人死于哮喘[1],第 3 次流行病学调查结果显示,我国主要城区儿童哮喘总患病率约为 3.02%,2 年现患率达 2.32%,累积患病率、现患病率均呈上升趋势[2],因此探索支气管的有效防治有重要意义。2007 年,Moffatt MF 等[3]通过对 994 例哮喘患儿,1243 例非哮喘儿童 DNA 中 317000 个 SNPs 进行分析发现,血清类黏蛋白 1 样蛋白 3(ORMDL3)与儿童哮喘密切相关,ORMDL3 可被 Th2 型细胞因子[白介素(IL)-4 或 IL-13]激活并主要在气道上皮细胞上表达[4]。信号转导和转录因子 1(STAT1)是哮喘的免疫调节中至关重要的调控因子。本研究应用 IL-4 刺激 16HBE 细胞模拟哮喘时细胞状态,旨在通过体外实验从基因、蛋白水平研究固本防哮饮对STAT1 及哮喘易

*基金项目:国家自然科学基金项目(81173299;81473723)
△通信作者(电子邮箱:zhaoxiahy@126.com)

感基因 ORMDL3 的调控作用。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂 人支气管上皮细胞(16HBE),购自上海博古生物科技有限公司，采用第 4~10 代对数分裂期细胞。IL-4(美国 R&D,批号:AG301307);兔抗 ORMDL3 多克隆抗体、羊抗兔 IgG HRP 二抗 (美国 abcam 公司);羊抗 ORMDL3 多克隆抗体、鼠抗 β-actin 多克隆抗体、兔抗 STAT1 多克隆抗体、羊抗鼠 IgG HRP 二抗(美国 Santa Cruz 公司);驴抗羊 IgG(美国 invitrogen 公司);引物(具体序列见表 1,上海生工生物工程公司)

表 1 Real time-PCR 引物序列

基因	上游引物(5′→3′)	下游引物(5′→3′)
STAT1	TTCCTTACAAAACCTCGTCCAC	CTGTCCTTCTTCCTGACTCCAC
ORMDL3	TCACCAACCTCATTCACAACAT	GACCCCATAATCCATATGCTC
β-actin	GCGGGAAATCGTGCGTGACATT	GATGGAGTTGAAGGTAGTTTCGTG

1.2 仪器 蛋白印迹-多功能成像系统、半干式转膜仪、Western Blot 电泳仪(美国 Bio-Rad 公司);多功能酶标仪(Infinite M200PRO,瑞士 TECAN 公司);蛋白核酸分析仪、PCR 逆转录仪(德国 eppendorf 公司);荧光定量 PCR 仪(型号:Quantstudio 7Flex,美国 Life technologies 公司);激光共聚焦显微镜系统 TCS SP5(德国 Leica 公司)。

1.3 含药血清制备 按 9 g/kg 固本防哮饮生药量、孟鲁司特钠 1.0 mg/kg 及等体积 0.9%氯化钠注射液对家兔进行灌胃,每日 2 次,连续给药 3 d。末次给药 1 h 后对家兔进行耳尖静脉麻醉后颈动脉采血，无菌离心取血清,过滤后-20 ℃保存备用[5]。

1.4 细胞培养及造模 16HBE 细胞培养于含 10%胎牛血清的 RPMI 1640 的 T75 培养瓶，置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中。待生长状态良好的细胞接近铺满单层时以 0.2%的胰酶消化传代,稀释细胞浓度至 5×10^5/mL 传入 6 孔板中 (免疫荧光时提前在 6 孔板中加入洁净盖玻片),待细胞长至 60%(免疫荧光长至 50%),换用含 0.2%BSA 的 RPMI1640 无血清同步化 8 h。实验分组:正常对照组;模型组(0.1 g/L IL-4 刺激 24 h)[6];固本防哮饮组、孟鲁司特钠组造模后分别予 10%固本防哮饮、孟鲁司特钠含药血清干预 24 h。

1.5 免疫荧光检测 PBS 漂洗 3 次后，予预冷的 4%多聚甲醛(PFA)固定 30 min,0.1%Triton 处理 10 min,200 μL/孔含 1%BSA 封闭 1 h,1% BSA 稀释的目的蛋白一抗(1:200)4 ℃冰箱过夜,PBS 漂洗后加入含荧光标记的二抗(1:1000)于避光湿盒中孵育 1 h,PBS 漂洗 3 次,DAPI 染色 3 min，漂洗后予荧光显微镜观察并拍照。

1.6 Western blotting 法检测 RIPA:PMSF=100:1 配制裂解液,200 μL/孔。4 ℃ 13000 r/min 30 min 离心取上清,BCA 法蛋白定量,30μg/孔进行凝胶电泳 (80 V 30 min;110 V 1 h),ORMDL3 (5%积层胶,12%分离胶),STAT1(5%积层胶,8%分离胶),将 SDS-PAGE 凝胶蛋白转移至 PVDF 膜上,以 5%脱脂奶粉室温封闭 2 h、一抗(ORMDL3/STAT1 1:500 稀释、β-actin 1:1000 稀释)4 ℃孵育过夜、二抗(1:5000 稀释)室温孵育 2 h,过程中均以 1×TBST 漂洗 3 次，每次 10 min。加 ECL 化学发光法显影，蛋白印迹-多功能成像系统、Image Lab 软件拍照并扫描各条带的灰度值，结果分析以 ORMDL3 或 STAT1 与内参 β-actin 灰度值比值表示。

1.7 Real-time PCR 法检测 1 mL Trizol/孔提取各组细胞总 RNA，按 TAKARA 逆转录试剂盒说明将总 RNA 逆转录为 cDNA,按 20 μL 体系(SYBR 10 μL,上游引物 0.8 μL，下游引物 0.8 μL,ROX Ⅱ 0.4 μL,DEPC 6μL) 加入 96 孔板内,2 步法进行 Real-time PCR 检测,反应条件为,第 1 步:95 ℃ 30 s,第 2 步:95 ℃ 5 s,60 ℃ 30~34 s;重复 40 个循环。Real-time PCR 结果以内参基因 β-actin 进行校准,以 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。

1.8 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD 法,当方差不齐时,采用 T 检验进行配对比较检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 固本防哮饮对哮喘易感基因 ORMDL3 的影响

2.1.1 免疫荧光结果 见图 1,表 2。ORMDL3 蛋白主要表达于细胞质中,与正常组比较,模型组细胞 ORMDL3 调控的蛋白荧光强度显著升高($P<0.01$),与模型组比较,固本防哮饮及孟鲁司特钠含药血清干预后,细胞内 ORMDL3 蛋白荧光强度显著减弱 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

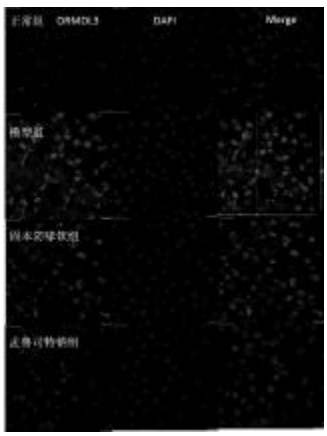


图 1 免疫荧光检测各组细胞 ORMDL3 表达水平

2.1.2 Western blotting 检测结果 见图 2,表 3。结果

表 2 各组细胞 ORMDL3 蛋白荧光值比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	ORMDL3 荧光值
正常组	3	4.3500±1.04130**
模型组	3	30.6600±2.01487
固本防哮饮组	3	16.5033±3.88402**
孟鲁司特钠组	3	11.1133±3.05197**

与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01。下同。

显示，与正常组比较，模型组细胞中 ORMDL3 蛋白的表达显著增加(P<0.05)；与模型组比较，固本防哮饮、孟鲁司特钠含药血清干预后 ORMDL3 蛋白表达量减少(P<0.05 或者 P<0.01)，提示固本防哮饮能够下调模型组细胞 ORMDL3 蛋白的高表达状态。

图 2 各组细胞 ORMDL3 蛋白表达

表 3 各组细胞 ORMDL3 蛋白灰度比值比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	ORMDL3/β-actin 比值
正常组	3	1.0110±0.22407*
模型组	3	1.5277±0.22547
固本防哮饮组	3	1.0001±0.09545*
孟鲁司特钠组	3	0.9253±0.21231**

2.1.3 Real-time PCR 检测结果 见表 4。模型组细胞 ORMDL3 mRNA 较正常组升高，但差异无统计学意义(P>0.05)，固本防哮饮、孟鲁司特钠组细胞 ORMDL3 mRNA 水平较模型组降低，无显著意义(P>0.05)，提示固本防哮饮可能对 ORMDL3 mRNA 高表达状态有调控作用。

表 4 各组细胞 ORMDL3 mRNA 转录水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	$2^{-\triangle\triangle CT}$
正常组	3	1.2153±0.23247
模型组	3	1.2493±0.25064
固本防哮饮组	3	1.0617±0.23953
孟鲁司特钠组	3	0.8607±0.06401

2.2 固本防哮饮对 STAT1 的影响

2.2.1 免疫荧光结果 见图 3，表 5。图片显示，STAT1 蛋白可在细胞质及细胞核内表达，IL-4 刺激后 STAT1 胞核内表达增加，与正常组比较，模型组细胞内STAT1 蛋白荧光表达显著升高(P<0.05)，与模型组比较，固本防哮饮组及孟鲁司特钠组细胞内 STAT1 蛋白荧光水平降低，差异有统计学意义(P<0.05)，提示固本防哮饮能够下调模型组细胞 ORMDL3 蛋白的高表达状态。

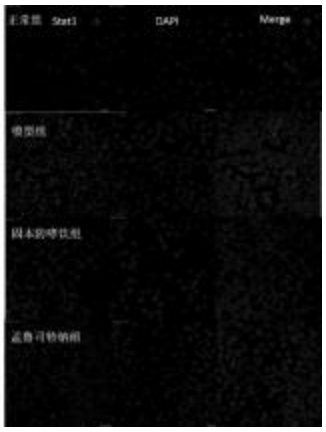


图 3 免疫荧光检测各组细胞 STAT1 表达水平

表 5 各组细胞 STAT1 荧光值比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	ORMDL3 荧光值
正常组	3	4.7200±1.63789
模型组	3	23.8567±3.08455△
固本防哮饮组	3	14.3233±0.97577*
孟鲁司特钠组	3	17.7100±1.29626*

2.2.2 Western blotting 检测结果 见图 4，表 6。与正常组比较，模型组细胞 STAT1 蛋白水平显著升高(P<0.01)，与模型组比较，固本防哮饮组、孟鲁司特钠组较模型组 STAT1 蛋白表达水平明显降低(P<0.05)，提示固本防哮饮可下调 16HBE 细胞STAT1 蛋白的高表达状态。

图 4 各组细胞 STAT1 蛋白表达

表 6 各组细胞 STAT1 蛋白灰度比值比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	ORMDL3/β-actin 比值
正常组	3	1.2898±0.14065**
模型组	3	1.9300±0.14591
固本防哮饮组	3	1.3943±0.31701*
孟鲁司特钠组	3	1.4715±0.13450*

2.2.3 Real-time PCR 检测结果 见表 7。模型组细胞 STAT1 mRNA 较正常组升高，但无显著差异(P>0.05)，固本防哮饮、孟鲁司特钠组能够降低模型组细胞STAT1

mRNA 水平，但无显著差异($P>0.05$)，提示固本防哮饮可能对 STAT1 mRNA 高表达状态有调控作用。

表 7 各组细胞 STAT1 mRNA 转录水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	$2^{-\Delta\Delta CT}$
正常组	3	1.4960±0.60880
模型组	3	1.7583±0.80276
固本防哮饮组	3	1.5670±0.75196
孟鲁司特钠组	3	1.0037±0.11433

3 讨 论

《王旭高医案》云“痰恋不化，气机阻滞，一触风寒，喘即举发”。中医理论认为，肺为储痰之器，脾为生痰之源，小儿脏腑娇嫩、正气未充或因先天禀赋不足，胶痼之痰伏于肺中，外邪引动，哮喘随之发作。固本防哮饮为国家名老中医江育仁先生的经验方，具补肺固表，健脾化痰的功效。通过调理哮喘缓解期患儿脏腑功能，消除内伏“风痰夙根”，可达治病求本的功效。一项随机对照临床试验[7]表明固本防哮饮联合穴位敷贴可显著减少患儿哮喘发作次数，较普米克都保吸入更能显著减轻哮喘发作的严重程度。

ORMDL3 基因位于 17q21 位点，国内一项大规模 Meta 分析[8]显示 ORMDL3 基因 rs72l6389 多态性是中国人成人和儿童哮喘发病的危险因素。其他研究表明 ORMDL 3 与 EB 病毒及人鼻病毒(HRV)等呼吸道感染有关[3,9]。其可能机制为以下 2 个方面。1)通过抑制内质网钙泵(SERCA)，ORMDL3 加重内质网未折叠蛋白反应，修饰 T 细胞活化的关键步骤，为哮喘发生的内源性诱因[3]。如有文献[10]表明，以 ER 诱导物引起 UPR 在 ORMDL3 基因敲除细胞及正常细胞中表达并没有显著差异。2)ORMDL3 蛋白与丝氨酸棕榈转移酶(SPT)形成稳定复合物抑制鞘类脂质代谢，病理情况下，ORMDL 3 蛋白磷酸化减少复合物的形成，下调 ORMDL 3 对鞘类脂质合成的抑制作用。然而 Kiefer K 等实验证明 ORMDLs 确实可抑制 SPT 的活化，但单个 ORMDLs 的表达增加并没有减少细胞内神经酰胺的含量，这与 ORMDL3 SNPs 与合成途径完全抑制所致的细胞鞘脂类含量有关的观点相冲突[11]。因此鞘脂类代谢可能参与 ORMDL3 诱发哮喘机制，但是二者关系较为复杂，需进一步探索。STAT1 是连接多种细胞膜受体与选择性效应器之间信号转导的主要蛋白质，细胞因子 IL-4、IFN-γ 等可通过 JAK/STAT 途径激活 STAT1 而诱导目的基因表达。Tetsuya Homma 等利用病毒产物 dsRNA 及炎症因子协同刺激气道上皮细胞研究表明 TNF-α、IFN-γ 及 dsRNA 在哮喘中的作用均可能依赖 STAT1 而产生[12]。此外，O′Connell D 等研究显示，IFN-γ 可通过 JAK/STAT 信号通路降低呼吸道上皮细胞对糖皮质激素的敏感性，同时 siRNA-STAT1 转染可恢复细胞内类固醇的应答反应，提示通过抑制 STAT1 作用可提高吸入性糖皮质激素对严重型哮喘的治疗效果[13]。由此可见 STAT1 及易感基因 ORMDL3 均与哮喘关系密切，但目前尚无二者相关的国内外文献依据。

前期体内实验研究表明固本防哮饮可显著改善哮喘小鼠气道炎症，下调哮喘模型小鼠肺组织 STAT1 及 ORMDL3 的表达[14-15]。本体外实验结果显示，固本防哮饮组 STAT1 及 ORMDL3 mRNA 及蛋白表达均较模型组降低，尽管 mRNA 差异无显著统计学意义，其可能原因与在基因的转录、翻译及翻译后修饰过程中存在多种调控机制以及实验误差有关。由此推断固本防哮饮对 STAT1 及 ORMDL3 的表达有一定的调控作用，可能为固本防哮饮防治哮喘的内在机制，但 STAT1 与 ORMDL3 的表达是否相关仍需要进行通路阻滞等实验进一步验证。本课题组接下来将通过构建 ORMDL3 质粒，通过质粒转染的方法进一步探索固本防哮饮对易感基因的调控机制，为中药复方防治哮喘的临床应用及推广提供科学依据。

参 考 文 献

[1] Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention[EB/OL]. Revised, 2014. (Assessed May 2014, at www.ginasthma.org.)

[2] 全国儿科哮喘协作组，中国疾病预防控制中心环境与健康相关产品安全所. 第三次中国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志，2013，51(10)：729-735.

[3] Moatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma[J]. Nature, 2007, 448(7152): 470-473.

[4] Marina M, Arvin BT, Jae YC, et al. ORMDL3 is an inducible lung epithelial gene regulating metalloproteases, chemokines, OAS, and ATF6[J]. PNAS, 2012, 109(41): 16648-16653.

[5] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 人民卫生出版社，2006：33.

[6] 凌昊，赵霞. 白介素-4 诱导人支气管上皮细胞 ORMDL3 基因表达的时效性[C]//世界中医药学会联合会儿科专业委员会.世界中联第六届中医儿科国际学术交流大会论文集. 海口：世界中联第六届中医儿科国际学术交流大会，2014：301-305.

[7] 袁雪晶，孙轶秋，王素梅，等. 固本防哮饮联合穴位敷贴治疗儿童哮喘缓解期 100 例临床研究[J]. 中华中医药，2010，25(12)：2306-2309.

[8] 刘丽红，郭文才，周江，等. ORMDL3 基因 rs7216389 多态性与中国人哮喘易感性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志，2015，15(2)：170-175.

[9] Şalişkan M, Bochkov YA, Kreiner-Møller E, et al. Rhinovirus wheezing illness and genetic risk of childhood-onset asthma[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368(15):

(下转第 845 页)

·研究报告·

丹参酮ⅡA 对病毒性心肌炎小鼠血清炎性因子水平的影响*

王德坤　魏汉维　彭　戬
(湖北省武汉市东湖医院,湖北 武汉 430074)

中图分类号:R285.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0766-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.005

【摘要】目的 观察丹参酮ⅡA 对病毒性心肌炎小鼠血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)水平的影响。**方法** 80 只雄性 BALB/c 小鼠随机分为空白对照组(对照组)20 例、病毒性心肌炎模型组(模型组)30 例、丹参酮ⅡA 治疗组(治疗组)30 例。模型组、治疗组腹腔接种柯萨奇病毒 B3(CVB3)建立病毒性心肌炎模型,对照组腹腔注射不含病毒的 Eagle's 液。治疗组于病毒接种 0.5 h 后腹腔注射丹参酮ⅡA 注射液,连续 14 d。观察记录小鼠一般情况、记录死亡数,计算小鼠生存率;取血测定小鼠血清 IL-6、TNF-α 水平;取心脏,计算心脏指数,HE 染色,计算病理评分。**结果** 与对照组小鼠比较,模型组小鼠血清 IL-6 和 TNF-α 水平、心脏指数、心脏病理评分均升高($P<0.05$);与模型组比较,治疗组小鼠心脏指数、TNF-α、IL-6 水平、心脏病理评分均降低($P<0.05$)。**结论** 丹参酮ⅡA 可通过降低 TNF-α、IL-6 发挥减轻心肌损伤、治疗病毒性心肌炎作用。

【关键词】 病毒性心肌炎　丹参酮ⅡA　肿瘤坏死因子-α　白介素-6

Effect of Sodium Tanshinone ⅡA Sulfonate on TNF-α and IL-6 in Mice with Coxsackie B3 Viral Myocarditis

WANG Dekun, WEI Hanwei, PENG Jian. Cardiovascular Internal Medicine Department of Donghu Hospital, Hubei, Wuhan 430074, *China.*

【Abstract】Objective: To study the effect of sodium tanshinone ⅡA sulfonate on tumor necrosis factor-α(TNF-α) and interleukine-6 (IL-6) in mice with coxsackie B3 viral myocarditis. **Methods**: Eighty male BALB/c mice were randomly divided into three groups: the control group ($n=20$), viral myocarditis model group ($n=30$) and sodium tanshinone ⅡA sulfonate-treated group ($n=30$). The first two groups were intraperitoneally inoculated with CVB3 to induce myocarditis, the control group with virus-free Eagle′s medium instead. Sodium tanshinone ⅡA sulfonate -treated group was given andrographis injection through intraperitoneal injection 0.5 hours after injecting virus every day for 14 days. The control group and myocarditis group used normal saline instead. The general state of the mice was observed; deaths were recorded and the survival rate of mice was calculated; the content of TNF-α and IL-6 was tested. Hearts were taken; the cardiac index was calculated; HE staining was adopted; the pathological integral was calculated. **Results**: Compared with the control group, cardiac index, TNF-α and IL-6 level and the pathological integral in the model group increased ($P<0.05$); compared with the model group, cardiac index, TNF-α and IL-6 level and the pathological integral in sodium tanshinone ⅡA sulfonate -treated group were decreased ($P<0.05$). **Conclusion**: Sodium tanshinone ⅡA sulfonate can decrease TNF-α and IL-6 serum level of mice and has obvious effects on prevention and treatment.

【Key words】 Viral Myocarditis; Sodium tanshinone ⅡA sulfonate; TNF-α; IL-6

病毒性心肌炎(VMC)是心血管常见的疾病之一,肠道病毒尤其是柯萨奇 B3 病毒(CVB3)是引起 VMC 的最常见原因[1]。严重者可导致血流动力学异常,伴发心功能不全、休克等严重并发症[2],甚至导致死亡,如何有效治疗 VMC 已经成为当前研究的重要内容。丹参酮ⅡA 磺酸钠(STS)是从天然植物丹参中提取的水溶性物质,有研究表明,STS 有消炎抗菌、抗病毒、调节免疫、抗肿瘤及抗氧化的作用[3]。已有研究表明丹参对病毒性心肌炎也有治疗作用[4],但该药的作用机制目前还不清楚。本实验通过观察 STS 对病毒性心肌炎小鼠血清炎性因子水平的影响,探讨其治疗病毒性心肌炎的具体机制。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30500657);湖北省自然科学基金项目(211CDB196)

1 材料与方法

1.1 *动物* 动物健康雄性 BALB/c 小鼠购自苏州大学实验动物中心[合格证号 SCXK(苏)2008-0005],4 周龄,体质量 13~16 g,共 80 只。

1.2 *试药与仪器* CVB3 Nancy 株购自武汉大学典藏中心病毒原液有效价为 10^2 TCID 50/0.1 mL。STS(上海第一生化药业有限公司,国药准字 Z20026249)。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)试剂盒,白细胞介素-6(IL-6)试剂盒由上海科敏生物科技公司提供。

1.3 *造模与给药* 将小鼠随机分为 3 组:空白对照组(对照组)20 例、病毒性心肌炎模型组(模型组)30 例和丹参酮ⅡA 磺酸钠治疗组(治疗组)30 例。对照组给予不含病毒的 Eagle's 液 0.1 mL 腹腔注射。模型组和治疗组给予同体积的 CVB3 浓度为 10^2 TCID 50/0.1 mL 的病毒液腹腔注射。于病毒接种 0.5 h 后治疗组腹腔注射 STS 0.1 mL/只,每日 1 次,连续 14 d。对照组及模型组注射同体积的 0.9%氯化钠溶液。

1.4 *标本采集与检测* 1)小鼠一般情况:每天观察小鼠生命体征、饮食及活动情况等,记录存活率。2)心脏指数:接种病毒 2 周处死小鼠开胸取出心脏,用滤纸吸干心脏表面血液后称质量,计算心脏指数(心质量/体质量)。3)血清炎症因子水平测定:小鼠接种病毒 2 周,摘眼球取血,离心 10 min(4 ℃,3000 r/min),取上清,严格按照 ELISA 试剂盒说明书检测血清 TNF-α 及 IL-6 水平。4)心肌组织病理学观察:小鼠心肌组织依次给予 10%甲醛固定、乙醇脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色,置光学显微镜下观察心肌组织病理变化。病理积分计算,无病变计 0 分,病变面积<25%计 1 分,病变面积 25%~50%计 2 分,病变面积 50%~75%计 3 分,病变面积>75%计 4 分。

1.5 *统计学处理* 应用 SPSS16.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

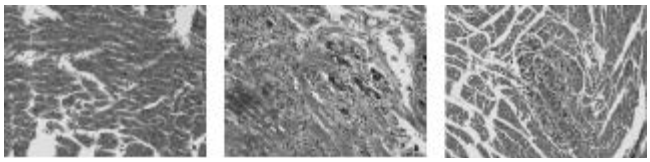
2.1 *各组小鼠一般情况* 对照组小鼠活动、饮食等一般状况良好,皮毛光滑,14 d 未死亡,存活率 100%。模型组小鼠 2 d 出现活动减少,饮食下降,皮毛无光泽,蜷缩等症状,4 d 开始出现死亡,7~10 d 达到死亡高峰,14 d 共死亡 9 只,存活率为 70.00%。治疗组小鼠临床症状比模型组小鼠轻,5 d 开始出现死亡,14 d 共死亡 4 只,存活率为 86.67%。各组存活率差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 *各组心脏指数及心肌病理光镜观察结果* 见表 1 和图 1。与对照组比较,模型组和治疗组小鼠心脏指数均明显上升($P<0.05$);治疗组心脏指数明显低于模型组($P<0.05$)。光镜下见对照组心肌细胞的结构正常,心肌纤维排列整齐,横纹清晰,间质无充血水肿;模型组心外膜充血水肿,心肌细胞周围有炎症细胞浸润,主要为淋巴细胞以及单核细胞,邻近心肌细胞出现玻璃样或空泡,肌纤维排列紊乱、出现肿胀、断裂;治疗组小鼠心肌组织病理学改变较模型组明显减轻。

表 1 各组小鼠心脏指数及炎症病理积分比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	*n*	心脏指数	病理评分
对照组	20	4.11±0.07	0
模型组	30	4.86±0.15$^{\triangle}$	2.82±0.41$^{\triangle}$
治疗组	30	4.43±.011$^{*\triangle}$	1.24±.032$^{*\triangle}$

与模型组比较,$^{*}P<0.05$;与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。



对照组 模型组 治疗组

图 1 小鼠心肌组织病理切片(HE 染色,400 倍)

2.3 *各组小鼠血清炎性因子水平比较* 见表 2。与对照组比较,模型组和治疗组的血清 IL-6 及 TNF-α 水平均显著升高($P<0.05$);与模型组相比,治疗组血清 IL-6、TNF-α 水平降低($P<0.05$)。

表 2 各组小鼠血清 IL-6、TNF-α 水平比较(pg/mL,$\bar{x}\pm s$)

组 别	*n*	IL-6	TNF-α
对照组	20	10.46±2.48	82.72±12.46
模型组	30	29.51±4.23$^{\triangle}$	176.51±41.57$^{\triangle}$
治疗组	30	20.11±4.12$^{*\triangle}$	138.62±30.81$^{*\triangle}$

3 讨 论

VMC 最具特征性的病理特征是心肌细胞的坏死以及心肌炎性细胞浸润,现认为其主要的发病机制是病毒的直接损害和机体的炎症免疫损伤[5]。TNF-α 是机体炎性反应与免疫系统重要调节因子,已有研究表明 CVB3 所致心肌的心肌炎症病变程度与 TNF-α 的水平有密切的相关性,TNF-α 表达水平上升可导致心肌细胞的坏死和炎性细胞的浸润,使心肌组织的炎性反应加重,此外,持续高水平的 TNF-α 可改变肌膜蛋白,导致心肌细胞被破坏从而损伤心肌[6]。IL-6 是由单核巨噬细胞、T 淋巴细胞(Th2)产生的炎性细胞因子,可介导细胞毒性损伤[5]。有研究[5,7-8]发现 VMC 患者血清 IL-6 和 TNF-α 水平明显升高,提示炎症反应的过度增强,可导致心肌细胞的凋亡,同时 IL-6 和 TNF-α 二者具有协同作用,进一步加重心肌细胞的炎性损伤和坏死。

目前临床上对于 VMC 的治疗主要以抗炎、心肌

保护等对症治疗为主，疗效欠佳，有报道指出中药丹参在病毒性心肌炎的治疗有一定优势，可从多途径多靶点发挥抗炎、抗氧化、调节免疫等作用，从而改善心肌缺血[4]，但该药的作用机制目前还不清楚。《吴普本草》有记载丹参味辛、性凉，具有活血化瘀、理气止痛、凉血消痈及活血通经之效，被广泛用于临床心脑血管疾病的治疗[9]。丹参酮ⅡA 是丹参的有效成分，有消炎抗菌、抗病毒、调节免疫、抗肿瘤及抗氧化等作用，可减轻巨噬细胞产生的炎症因子 NO、TNF-α 和 IL-6 的表达，阻碍 NF-κB 与 DNA 相结合，抑制 NF-κB 下游基因的转录[10-13]。国内研究发现丹参酮ⅡA 对细胞具有显著的保护作用，能明显抑制病毒的繁殖，具有直接杀灭病毒的作用，随着其药物浓度的提高，病毒抑制率明显升高[14-15]。

本研究采用丹参的主要成分丹参酮ⅡA 对 VMC 模型小鼠进行干预，结果发现 VMC 小鼠的 TNF-α、IL-6 水平较对照组有显著性升高（$P<0.05$），给予丹参酮ⅡA 干预后其炎性因子 TNF-α 和 IL-6 水平较模型组明显降低（$P<0.05$），提示丹参酮ⅡA 可降低 VMC 小鼠的炎症反应。进一步观察小鼠的形态学变化，我们发现与对照组比较，模型组小鼠心脏指数明显上升、心肌出现明显病理学改变（$P<0.05$），丹参酮ⅡA 干预后小鼠心脏指数明显低于模型组（$P<0.05$），小鼠心肌组织病理改变较模型组减轻，其存活率（86.67%）较模型组（70.00%）有明显的提高（$P<0.05$）。研究结果表明，丹参酮ⅡA 能减轻 VMC 心肌损伤，提高小鼠生存率，对病毒性心肌炎有治疗作用，其机制可能与丹参酮ⅡA 可下调 TNF-α、IL-6 的表达有关。

参 考 文 献

[1] Zhao Lan Liu, Zhi Jun Liu, Jian Ping Liu, et al. Herbal medicines for viral myocarditis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2010, 7(7): CD003711.

[2] 陈瑞珍. 病毒性心肌炎的免疫学发病机制与治疗[C]. 大连: 2009.

[3] 苑芳胜. 丹参酮ⅡA 磺酸钠对冠心病外周血 T 淋巴细胞表面 Fas/FasL 表达的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(17): 2831-2833.

[4] 马光辉，潘媛.穿琥宁.丹参注射液辅佐治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察[J]. 宁夏医学杂志, 2004, 43(9): 589.

[5] Silvio Antoniak, Nigel Mackman. Coagulation, Protease activated receptors and viral myocarditis[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2014, 7(2): 203-211.

[6] Jun Gui, Yan Yue, Ruizhen Chen, et al. A20 (TNFAIP3) Alleviates CVB3 -induced myocarditis via inhibiting NF -κB signaling[J]. PLoS One, 2012, 7(9): e46515.

[7] Shelley D, Miyamoto RD, Brow N, et al. Cardiac-Cell-specific apoptotic and cytokine responses to reovirus infection: determinants of myocarditic phenotype [J]. J Card Fail, 2009, 15(6): 529-539.

[8] Nikolaos G. Frangogiannis. Matricellular proteins in cardiac adaptation and disease[J]. Physiol Rev, 2012, 92(2): 635-688.

[9] Fu J, Huang H, Liu J, et al. Tanshinone IIA protects cardiac myocytes against oxidative stress-triggered damage and apoptosis[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 568(1-3): 213-221.

[10] Shan H, Li X, Pan Z, et al. Tanshinone IIA protects against sudden cardiac death induced by lethal arrhythmias via repression of microRNA-1[J]. Br J Pharmacol, 2009, 158(5): 1227-1235.

[11] Ren ZH, Tong YH, Xu W, et al. Tanshinone II A attenuates inflammatory responses of rats with myocardial infarction by reducing MCP-1 expression[J]. Phytomedicine, 2010, 17(3-4): 212-218.

[12] Zhang Y, Zhang L, Chu W, et al. Tanshinone ⅡA inhibits miR -1 expression through p38 MAPK signal pathway in post-infarction rat cardiomyocytes[J]. Cell Physiol Biochem, 2010, 26(6): 991-998.

[13] 李琳，黄力. 丹参对自发性高血压大鼠炎症因子干预作用的实验研究[J]. 北京中医药, 2014, 33(2): 141-145.

[14] 李艳，周文平，栾斌. 急性病毒性心肌炎患儿血清肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-6 水平变化的意义[J]. 实用儿科临床杂志, 2007, 22(13): 984-985.

[15] 李昭，朱华. 细胞因子在病毒性心肌炎中的作用[J]. 内蒙古医学院学报, 2007, 29(4): 309-312.

（收稿日期 2016-01-07）

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号：78-98 联系邮箱：zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站（http://www.zgzyjz.com）注册后进入投审稿系统操作

·研究报告·

基于 TGF-β-MAPK 信号通路探讨狼疮定对 SLE 的治疗作用*

徐晨婷 李海昌 谢志军 温成平△
(浙江中医药大学,杭州 浙江 310053)

中图分类号:R593.24+1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0769-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.006

【摘要】目的 观察狼疮定对 MRL/lpr 狼疮模型鼠的转化生长因子 β(TGF-β)-MAPK 信号通路上的蛋白含量变化的影响。探讨狼疮定治疗 SLE 的内在机制,为治疗 SLE 提供理论依据。**方法** 制备 MRL/lpr 狼疮模型鼠,取小鼠脾脏组织,提取其淋巴细胞总蛋白,再对提取总蛋白行浓度测试,然后根据蛋白浓度上样,进行蛋白免疫印迹实验,蛋白表达情况,进行结果分析。**结果** Western blot 法对小鼠各组脾脏淋巴细胞 TGF-β_2 蛋白进行电泳实验结果示,正常组 TGF-β_2 表达极少,而模型组表达明显升高,而中药组表达明显下降。正常组小鼠脾脏淋巴细胞 JNK 表达含量很少,而中药组表达很高,但中药组表达比模型组明显下降。正常组 Erk 表达很高,狼疮小鼠模型组表达下降,中药组用药后,Erk 表达仍较少,与模型组区别度不明显。**结论** 以 TGF-β-MAPK 信号通路为基础,根据蛋白免疫印迹法实验发现,狼疮定影响 MRL/lpr 狼疮模型鼠脾脏淋巴细胞总蛋白的表达,可能是狼疮定治疗 SLE 的机制。

【关键词】 TGF-β-MAPK 信号通路 MRL/lpr Western blot

Discussion on the Therapeutic Effect of *Langchuangding Decoction* on SLE Based on TGF-beta-MAPK Signaling Pathway

XU Chenting, LI Haichang, XIE Zhijun, et al. College of Basic Medicine, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou 310053, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the effect of Langchuangding on the change of protein content in TGF-β-MAPK signaling pathway of a given MRL/lpr mouse with lupus, and investigate the inherent mechanism of treatment on SLE to provide a theoretical basis. **Methods**: MRL/LPR mice model with Lupus was fed and given medicine. Spleen tissues were taken and the lymphocyte of total protein was extracted, and then the extraction of total protein concentration was tested. According to the protein concentration of the sample, protein immunoblot experiments, protein expression were analyzed. **Results**: According to the protein immunoblot experiment, *Langchuangding Decoction* had a certain influence on protein expression of spleen lymphocytes in MRL/Lpr mice with lupus. **Conclusion**: On the basis of TGF-beta-MAPK signaling pathways, according to the protein immunoblot experiment, *Langchuangding Decoction* has a certain influence on protein expression of spleen lymphocytes in MRL/Lpr mice with lupus. Therefore, *Langchuangding Decoction* has an influence on MRL/Lpr mice with lupus, which suggests that *Langchuangding Decoction* has an effect on SLE.

【Key words】 TGF-β-MAPK signaling pathway; MRL/lpr; Western blot

系统性红斑狼疮(SLE)是累及全身多个系统的自身免疫疾病,主要表现为发热、皮疹、关节炎、肾炎、溶血性贫血、血小板减少及中枢神经系统损害等[1]。以年轻女性多见,临床表现为面部蝶形红斑,多脏器受累,疾病反复发作。它与其他自身免疫疾病一样,免疫系统攻击自身细胞和组织,对皮肤黏膜,关节,肾脏,心脏,脑,神经等都有不同程度的损害[2],对人类的危害极大。

SLE 目前无法治愈,西医没有较好的治疗方法,一般采用激素或免疫抑制剂治疗,但其副作用大,如长期服用激素会造成高血压、消化道溃疡出血、内分泌紊乱、骨质疏松,免疫抑制剂会导致骨髓抑制,肝功能损害[3-6],同时治疗效果也不突出。因此,研究人员开始研究中药汤剂对 SLE 的治疗影响。中医认为,SLE 与肝肾阴虚、外感热毒、内生毒邪及血瘀内阻的病机关系密切,范永升教授提出解毒祛瘀滋阴法是 SLE 的基本治

*基金项目:国家自然科学基金课题(81173249);2015 年度中医药行业科研专项(201507001-4)
△通信作者(电子邮箱:wengcp@163.com)

法[7],并提炼出基本方狼疮定。中医治疗 SLE,对患者副作用小，同时对西药副作用具有调理作用。本实验观察狼疮定对 MRL/lpr 狼疮鼠的转化生长因子 β(TGF-β)-MAPK 信号通路上的蛋白含量变化的影响,探讨狼疮定治疗 SLE 的内在机制,为治疗 SLE 提供理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 *动物* 实验动物由浙江中医药大学动物实验中心提供,SPF 级 8 周龄 C57BL/6J 雌性小鼠 10 只,体质量(21.8±2.1) g,SPF 级 8 周龄 MRL/lpr 雌性小鼠 20 只,体质量(30.5±2.1) g,生产许可证号:SCXK(沪)2012-002。

1.2 *药物* 青蒿 12 g,炙鳖甲 12 g,升麻 9 g,白花蛇舌草 15 g,积雪草 15 g,干地黄 15 g,赤芍 12 g,炒薏苡仁 15 g,佛手片 9 g,生甘草 6 g。由浙江中医药大学制成浓缩液,浓煎为 80 mL(质量浓度 1.5 g 生药/mL)。

1.3 *主要仪器* 电热恒温水浴锅（型号:DK-S12,上海森信实验仪器有限公司)；垂直板电泳装置（型号:R179,BIO-RAD American)，转膜装置（BIO-RAD American)，电泳仪（型号:042BR08121,BIO-RAD American);微量移液器(Eppendorf,Germany);台式高速冷冻离心机（型号:5407XKO26772,Eppendorf Germany);电热恒温鼓风干燥箱(型号:DGG-9123,上海森信实验仪器有限公司);BIO-RAD 凝胶图像分析系统(型号:720BR101492,BIO-RAD American)。

1.4 *主要试剂* 上样缓冲液(4×):2 mL Tris-HCl(0.5 M,pH 6.8),3.2 mL SDS,0.8 mL β-巯基乙醇,1.6 mL 甘油,0.4mL 溴酚蓝。10% SDS:称取 10 g SDS,加 ddH_2O 定容至 100 mL。电泳缓冲液(10×):30.25 g Tris+144.1 g 甘氨酸+2 g SDS 用 ddH_2O 定容至 1000 mL 4 ℃保存。转移缓冲液(1×):先配转移缓冲液(4×):12 g Tris+57.6 g 甘氨酸+4 g SDS,定容至 800 mL,使用时取 200 mL 转移缓冲液 (4×)+600 mL ddH_2O+200 mL 甲醇，定容至 1000 mL。TBS (10×):750 mL ddH_2O,12.12 g Tris,88 g NaCl，调 pH8.0，定容至 1000 mL。TBST(1×):50 mL TBS(10×)+0.5 mL Tween-20,ddH_2O 定容至 500 mL。封闭液:5 g 脱脂奶粉，溶于 100 mL 1×TBST 缓冲液,溶解后 4 ℃保存。

1.5 *动物分组及给药* 正常组 10 只 C57BL/6J 小鼠;模型组 10 只 MRL/lpr 小鼠；中药组 10 只 MRL/lpr 小鼠。适应性喂养 1 周后开始灌胃给药。正常组和模型组:灌胃生理盐水,每日 1 次;中药组:灌胃狼疮定浓缩液,灌胃量为每 10 g 体质量 1mL(给药剂量为 15 g 生药/kg,为临床剂量的 7.5 倍),每日 1 次;连续饲养用药 8 周后处死。

1.6 *观察指标* 1)脾脏淋巴细胞总蛋白。取 MRL/lpr 狼疮鼠脾脏,加入红细胞裂解液,用玻璃匀浆器充分研磨,将研磨液于离心管中,10000~14000 g 离心 5 min,取上清,上清即为淋巴细胞总蛋白。2)总蛋白浓度检测。(1)检测步骤:取 1.2 mL 蛋白标准配置液加入到一管蛋白标准中,充分溶解后配置成 25 mg/mL 的蛋白标准溶液;取适量 25 mg/mL 蛋白标准,稀释至终质量浓度为 0.5 mg/mL 蛋白标准,加入 980 μL 稀释液即可配置成 0.5 mg/mL 蛋白标准。根据样品数量，按体积比 50:1 取 BCA 试剂 A、BCA 试剂 B 配置适量 BCA 工作液,充分混合(BCA 工作液室温 24 h 内稳定)。将标准品按 0,1,2,4,8,12,16,20 μL 加到 96 孔板的标准品中,加标准品稀释液补足到 20 μL;加适当体积样品,一般为 1 μL,到 96 孔板的样品孔中,加标准品稀释液到 20 μL；各孔加入 200 μL BCA 工作液,37 ℃放置 20~30 min。(2)标准曲线的制作:见表 1。上述试剂加完后，准确吸取 20 μL 样品溶液于 96 孔板中，加入 BCA 试剂 200 μL,轻摇,于 37 ℃保温 30~60 min,冷却至室温后,以空白为对照,在多功能酶标仪上 590 nm 处比色,以牛血清白蛋白含量为横坐标,以吸光值为纵坐标,绘制标准曲线。标准曲线空白为对照,根据样品的吸光值从标准曲线上查出样品的蛋白质含量。3)蛋白免疫印迹法。(1)SDS-PAGE:检漏;按表 2、3 配胶;样品与样品处理液(2×)1:1 混匀,于 100 ℃沸水浴煮沸 3~5 min,使蛋白质变性,与 SDS-蛋白质复合物带上大量负电荷,消除样品电荷的影响;上样量为 15~20 μL,用微量进样器加样;样品在浓缩胶时为 60 V,到达分离胶后调至 80 V,当条带跑至分离胶底部 1 cm 处,停止电泳。(2)转膜准备:电泳结束前 30 min,将海绵、滤纸 12 张、NC 膜浸泡到转移缓冲液中;将凝胶置于转移缓冲液中漂洗,以洗去 SDS,使蛋白变性。(3)转膜(-)海绵+4 层滤纸+凝胶+NC 膜+4 层滤纸+海绵(+):凝胶与 NC 膜之间不留气泡,NC 膜一旦与凝胶接触覆盖,则不可移动,NC 膜靠正板;80 V,2 h,时间长短根据需转移的蛋白相对分子质量大小而定，相对分子质量大时间长,相对分子质量小时间短,在转移的过程中,将电泳槽置于冰水中。(4)封闭:5%脱脂奶粉室温封闭 2 h，使 NC 膜上多余的蛋白结合位点完全与之结合。(5)免疫检测:一抗孵育:加入一抗溶液,置于 4℃冰柜摇床上,温和振荡过夜;TBST 漂洗 5 min,重复 3 次;二抗反应:将二抗稀释 2000 倍后与膜室温下温和避光振

表 1 96 孔板试剂加样量

加样品	1	2	3	4	5	6	7	8
标准蛋白量(μL)	0	1	2	4	8	12	16	20
稀释液(μL)	20	19	18	16	12	4	2	0
BCA 试剂(μL)	200	200	200	200	200	200	200	200
蛋白浓度(mg/mL)	0	0.025	0.05	0.1	0.2	0.3	0.45	0.5

荡 2 h;TBST 漂洗 5 min,重复 3 次;用红外成像系统进行扫膜检测。

表 2 配胶方法

分离胶配制		浓缩胶配制	
15%分离胶	总体积 10 mL	4%浓缩胶	总体积 5 mL
Tris-HCl(1.5 M,pH8.8)	2.5 mL	Tris-HCl(0.5 M,pH6.8)	0.62 mL
AcryI(30%)贮液	5 mL	AcryI(30%)贮液	0.67 mL
ddH_2O	2.29 mL	ddH_2O	3.75 mL
10% SDS	100 μL	10% SDS	50 μL
Temed 原液	10 μL	Temed 原液	10 μL
10% APS	100 μL	10% APS	100 μL

2 结 果

2.1 狼疮定用药后对狼疮模型小鼠脾脏淋巴细胞 TGF-β_2 的表达情况 见图 1。Western blot 法对各组的淋巴细胞 TGF-β_2 蛋白进行电泳实验。结果示,正常组 TGF-β_2 表达极少,而模型组表达明显升高,而中药组表达明显下降。

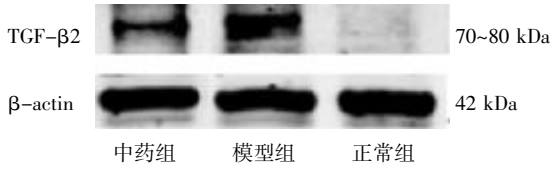


图 1 小鼠脾脏淋巴细胞总蛋白 TGF-β2 及其 β-actin 免疫印迹图

2.2 狼疮定用药后对狼疮模型小鼠脾脏淋巴细胞 JNK 的表达情况 见图 2。Western blot 方法对各组的淋巴细胞 JNK 蛋白进行电泳实验。结果示,正常组小鼠脾脏淋巴细胞 JNK 表达含量很少,而中药组表达很高,但中药组表达比模型组明显下降。

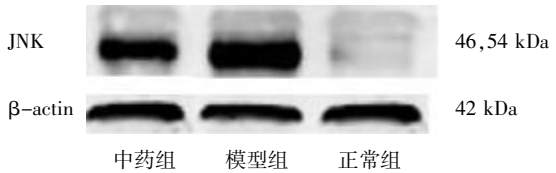


图 2 小鼠脾脏淋巴细胞总蛋白 JNK 及其 β-actin 免疫印迹图

2.3 狼疮定用药后对狼疮模型小鼠脾脏淋巴细胞 Erk的表达情况 见图 3。Western blot 方法对各组的淋巴细胞 Erk 蛋白进行电泳实验。结果示,正常组 Erk 表达很高,狼疮小鼠模型组表达下降,中药组用药后,Erk 表达仍较少,与模型组区别度不明显。

3 讨 论

SLE 是累及全身多个系统,以年轻女性多见,临床

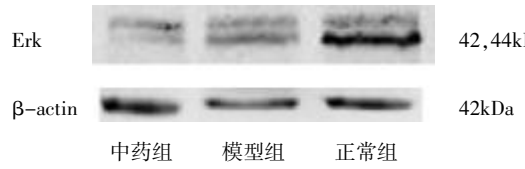


图 3 小鼠脾脏淋巴细胞总蛋白 Erk 及其 β-actin 免疫印迹图

表现为面部蝶形红斑,多脏器受累,疾病反复发作,对皮肤黏膜、关节、肾脏、心脏、脑、神经等都有不同程度损害,对人类危害极大。SLE 目前尚无法治愈,西医治疗一般采用激素或免疫抑制剂治疗,但其副作用大,同时治疗效果也不突出。因此,研究人员开始研究中药汤剂对 SLE 的治疗影响。中医认为,SLE 与肝肾阴虚、外感热毒、内生毒邪及血瘀内阻的病机关系密切,范永升教授提出解毒祛瘀滋阴法是 SLE 的基本治法[7],并提炼出基本方狼疮定。

TGF-β 是由 2 个结构相同或相似的亚单位借二硫键连接的双体。TGF-β 广泛存在于各种细胞中,具有调节细胞分化、生长的功能。TGF-β 能够激活 Smads 的信号转导通路,该通路的活化引起细胞生长抑制,诱导其凋亡[8]。同时 TGF-β 活化了多条丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路[9]。MAPKs 是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶。MAPKs 信号转导通路存在于大部分细胞内,将细胞外刺激信号传导到细胞及核内,并引发细胞生物学反应,如细胞增殖、分化、转化及凋亡等,在这个过程中,具有至关重要的作用。在哺乳动物中已经发现了 3 条并行的 MAPKs 信号通路:ERK 信号通路,JNK/SAPK 通路,p38/MAPK 通路[10]。在多种细胞型中,TGF-β 均可使 ERK、JNK 活化。研究证明,TGF-β 可通过 MAPK 通路介导细胞凋亡。综上所述,TGF-β 激活的 MAPK 级联转导途径在细胞凋亡中具有重要作用。SLE 患者的 TGF-β-MAPK 信号通路相当活跃,介导了大量自身细胞凋亡。凋亡细胞来不及被清除,会作为自身抗原,引起自身免疫应答,导致免疫系统攻击自身组织和器官,包括了肾脏损害,这也是 SLE 致死的主要原因。

狼疮定全方以青蒿透邪外出、炙鳖甲补阴益肾入络搜邪为君,干地黄清热凉血益阴,白花蛇舌草、升麻清热解毒消斑,赤芍、积雪草活血散血俱为臣,炒薏苡仁、佛手片健脾理气化湿为佐,生甘草解毒并调和诸药为佐使。诸药合用,共奏清热解毒,活血化瘀,益肾养阴之功,达到标本兼治的目的。其中,青蒿中青蒿素及双氢青蒿素具有明显的免疫抑制作用, 能抑制 BXSB 狼疮样小鼠血清 ds-DNA 抗体的生成,对 BXSM 小鼠 LN 有明显的改善作用[11-13]。实验研究表明狼疮定能够减少细胞凋亡,减轻自身免疫应答。

(下转第 803 页)

·研究报告·

清开灵注射液治疗急性中风的系统评价和 Meta 分析*

孙良明　程发峰　王雪茜　王庆国△
(北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R255.2　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0772-06
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.007

【摘要】目的 对清开灵注射液治疗急性中风临床疗效及安全性进行系统评价。**方法** 全面检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方数据知识服务平台、维普期刊资源整合服务平台(VIP)、Corchrane Library、PubMed。选取临床随机对照试验,对符合入选标准者,采用 Cochrane 风险评价表评价偏倚风险,提取资料,采用 RevMan5.3 进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 18 项临床研究,其中脑出血 11 项,脑缺血 7 项,总病例数 1722 例。分析结果显示,清开灵组治疗急性中风与对照组相较,有效率[RR:1.22,95%CI(1.16,1.29)$P<0.00001$];死亡率[RD:-0.08,95%CI(-0.17,0.01),$P=0.05$]。以痰热型中风为研究对象者,其有效率与非辨证研究有效率无显著差异。神经功能缺损评分减少程度 [MD:4.07,95%CI (2.02,6.12)]; 颅内血肿吸收程度[MD=4.62,95%CI(-3.02,12.26),$P=0.24$]。血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平降低情况[MD:6.86,95%CI(2.93,10.79),$P=0.0006$]。血清白介素-6(IL-6)减少情况:[MD:96.54,95%CI(-80.65,273.73),$P=0.29$]。全血黏度降低程度[MD:0.50,95%CI(0.18,0.81),$P=0.002$]。有 1 篇文献报道了不良事件,无严重不良反应,4 篇文献明确说明无不良反应,余文献未作说明。**结论** 治疗急性中风不论出血性或缺血性,痰热型或非痰热型,在常规治疗基础上加用清开灵都能提高有效率,并在促进血肿吸收、降低炎症因子 TNF-α、降低全血黏度方面有一定优势。但由于所纳入研究文献质量偏低,有待高质量、大样本、随机双盲临床试验提供证据,以进一步验证。

【关键词】 清开灵注射液　急性中风　脑出血　脑缺血　系统评价　Meta 分析

A Systematic Review and Meta-analysis of *Qingkailing Injection* on Acute Stroke　*SUN Liangming, CHENG Fafeng, WANG Xueqian, et al.　Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China.*

【Abstract】Objective: To systematically review the clinical effects and safety of *Qingkailing Injection* for the treatment of acute stroke. **Methods**: CBM, CNKI, and Wanfang Database, VIP, Corchrane Library, Pubmed and other databases were retrieved for randomized controlled trials. Risk of bias was assessed with Cochrane. Data is extracted and Meta-analyzed with RevMan5.3. **Results**: 18 RCTs (1722 patients) were included, including 11 studies of cerebral hemorrhage and 7 cerebral ischemia. With meta-analysis, the results of *Qingkailing Injection* group, compared with the control group, were as follows: the effective rate [RR:1.22, 95% CI (1.16, 1.29), $P<0.00001$], the mortality [RD: -0.08, 95% CI (-0.17, 0.01), $P=0.05$], the degree of reduction of neurological function score [MD:4.07, 95% CI (2.02, 6.12)], the degree of the hematoma absorption [MD =4.62, 95% CI (-3.02, 12.26), $P=0.24$], the decrease of TNF-αin serum: [MD: 6.86, 95% CI (2.93, 10.79), $P=0.0006$]; the reduction of IL-6: [MD: 96.54, 95% CI (-80.65, 273.73), $P=0.29$], and the whole blood viscosity: [MD: 0.50, 95% CI (0.18, 0.81), $P=0.002$]. There was one study reported adverse events, no serious adverse reactions. There were four documents clearly stating no adverse reactions. **Conclusion**: For the treatment of acute stroke, whether hemorrhage or ischemia, phlegm-heat type or non-syndrome differentiation, *Qingkailing Injection* combined with the west conventional therapy can improve efficiency and is safe compared with the control group, but yet high-quality RCTs are needed for further verification.

【Key words】 *Qingkailing Injection*; Acute stroke; Cerebral hemorrhage; Cerebral ischemia; System review; Meta-analysis

*基金项目:国家自然科学基金项目(539/02432)
△通信作者(电子邮箱:wangqg8558@sina.com)

急性中风自古以来都是人类面临的急症难病,具有高发病率、高致残率和高致死率。中医诊治该病积累了丰富的经验,其中清开灵注射液是治疗中风的常用中成药之一,但其临床疗效尚未得到国内外业界广泛认可。曾有学者对既往清开灵注射液治疗急性脑血管病临床研究进行系统评价[1-3],但未将脑出血、脑缺血区分开来,或仅就其中之一进行评价。随着时间推移,又有新的临床研究出现,是否对既往结果有新的影响以及清开灵注射液对脑出血性和缺血性中风疗效是否有差异尚无定论。因此,本研究对清开灵注射液的疗效和安全性重新评估,并进一步分析清开灵注射液对出血和缺血性中风疗效是否有差异,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献入选标准 纳入标准:1)研究类型,临床随机对照试验,对是否采用盲法无限制。2)研究对象,经 CT 或 MRI 或脑脊液检查确诊为脑缺血或脑出血患者,发病时间 21 d 以内者,除外同时存在脑缺血和脑出血者,年龄性别无限制。3)干预措施,对照组:西医内科常规治疗,包括对症支持、脱水降低颅内压、控制血压血糖、止血等,除外使用溶栓治疗、手术、针灸、中药汤剂或其他中药制剂。治疗组:在对照组基础上,仅加用清开灵注射液(静脉用药),对清开灵注射液生产厂家、制剂规格、使用剂量、频次、疗程无限制。4)主要结局指标,必须含有有效率。有效率=(基本痊愈人数+明显缓解人数+有效人数)/总患者数×100%;神经功能评分,为治疗前后评分之差;脑出血者计算血肿体积变化,为治疗前后体积之差;死亡率、中医证候改善状况及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)等指标变化;药物不良反应。排除标准:继发性脑出血,如外伤、脑血管畸形、肿瘤、传染病等引起的;脑出血和脑梗死并存情况;配合中药汤剂或其他中成药者;配合针灸、手术或其他特殊治疗措施者;无主要效应指标者。

1.2 信息来源与检索 通过计算机检索电子数据库。本研究搜索范围包括中文、英文数据库:中国生物医学文献数据库 (CBM)(1978 年至 2015 年),中国知网(CNKI)(1979 年至 2015 年),万方数据知识服务平台(1980 年至 2015 年),维普期刊资源整合服务平台(VIP)(1989 年至 2015 年),Corchrane Library,PubMed(1966 年至 2015 年)。以上各数据库检索日期至 2015 年 10 月 31 日。对于中文数据库使用以下检索词进行检索:清开灵注射液 and(中风 or 脑中风 or 卒中 or 脑卒中);清开灵注射液 and(脑血管病 or 脑血管意外);清开灵注射液 and(脑出血 or 出血性脑病);清开灵注射液 and(脑缺血 or 脑梗死 or 脑梗塞 or 缺血性脑病)。对于英文数据库采用以下检索式:Qingkailing AND (stroke or apoplexy or cerebral vascular accident);Qingkailing AND (cerebral ischemia or brain ischemia or ischemic attack);Qingkailing AND cerebral hemorrhage。

1.3 文献筛选与资料提取 研究选择,由 2 名审阅者在同一明确标准下各自独立筛选符合标准的文献,不一致之处,由 2 人共同讨论决定。数据提取,制定数据提取表格(以 Cochrane 用户和通讯评估组数据提取模版为基础),一人提取数据,然后由另一人检查核对,不同之处,商讨决定,如果有争论,请第三者裁决。对于不同文章有同一作者参与者,仔细查看原文及出版信息,以除外重复发表文章。

1.4 资料统计分析 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。二分类变量指标采用相对危险度(RR),连续变量采用标准化均数差(MD),均计算 95%可信区间。采用 χ^2 对各项研究进行异质性检验,若同质性较好(I^2<25%),则采用固定效应模型,反之,对出现异质性原因进行分析,若无临床和方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析。此外,对所纳入研究进行亚组及敏感性分析。

2 结 果

2.1 研究筛选 见图 1。各个数据库共检索得文献 353 篇,根据文献标题、摘要剔除非随机对照研究、非临床研究、含其他中药、含手术、含针灸或其他特殊疗法者 312 篇,初步得到文献 41 篇,进而仔细阅读全文,最终纳入符合入选条件文献 18 篇,其中脑出血者 11 篇,脑出血者 7 篇,均为国内发表的中文文献。

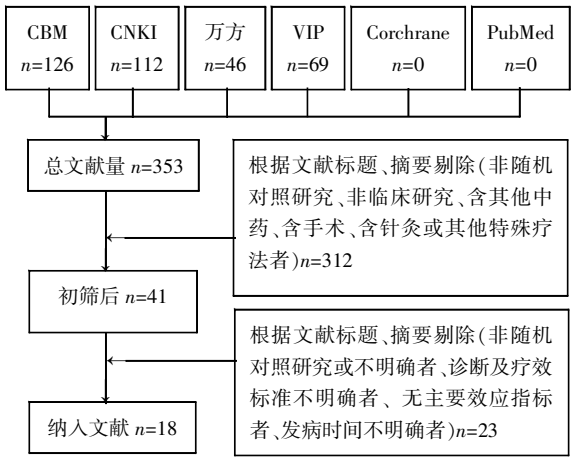


图 1 文献检索及筛选流程

2.2 纳入研究概况 见表 1,图 2 和图 3。全部研究均为中风急性期,发病时间多在 7 d 之内。其中 11 篇为脑出血病,9 篇为脑缺血病。患者总数 1722 例,治疗组 954 例,对照组 768 例,年龄多 30~80 岁,男:女:1060:662。分为脑出血、脑缺血两个亚组。治疗组均在对照组基础上加用清开灵。此外,还根据辨证不同,将上述文

献分为痰热(实)证组和非辨证组两个亚组。结局指标包括有效率、神经功能缺损程度评分、死亡率、血肿吸收程度、血流变、TNF-α、IL-6 等。根据 PRISMA 声明对单个研究存在偏倚进行评估。

表 1　纳入研究资料项目

纳入研究	男/女(n)	年龄(岁)	中风类型	病程	治疗组/对照组(n)	对照组治疗	治疗组治疗：常规+清开灵注射液 ivgtt	疗程(d)	结局指标
程一升 2006[4]	41/17	37~92	出血	1 d 内	30/28	常规	清开灵针 1.2 g+0.9% NS 250 mL,qd	14	①②③④
付　蓉 2006[5]	35/27	32~78	出血	急性	32/30	常规	清开灵针 1.2 g+0.9% NS/5% GS 250 mL,qd	14	①②④⑦
郭长娥 2008[6]	70/62	52~78	出血	2 h 至 6 d	66/66	常规	清开灵 60 mL+5% GS 250 mL,qd	28	①⑤
李存洲 2004[7]	136/64	39~76	出血	急性	100/100	常规	清开灵 40 mL+5% GS 250 mL,tid~qid	15	①②④
刘锁超 2000[8]	97/33	36~81	出血	急性	100/30	常规	清开灵 60~80 mL+5% GS 500 mL,qd~bid	28	①
孟秀婷 2013[9]	36/24	50~75	出血	24 h 内	30/30	常规	清开灵 30 mL+0.9% NS 250 mL,bid	14	①②③
彭小兰 2007[10]	92/68	41~75	出血	12 d 内	86/74	常规	清开灵 30 mL+5% GS 250 mL,qd	7	①④
裘吴 2004[11]	55/61	>40	出血	7 d 内	57/59	常规	清开灵 40 mL,qd	14	①④
王静 2011[12]	30/30	45~75	出血	急性	30/30	常规	清开灵 30~60 mL+5% GS 250 mL,qd	不详	①②⑤⑦
王秋芳 2011[13]	40/16	41~78	出血	2 h 至 1 d	28/28	常规	清开灵 50 mL+5% GS 500 mL,qd	20	①②③
张圣 2011[14]	34/26	42~72	出血	24 h 内	30/30	常规	清开灵 50 mL+5% GS 100 mL,qd	14	①②③
曾海 2003[15]	36/28	47~77	缺血	24 h 内	34/30	常规	清开灵 60 mL+0.9% NS 500 mL,qd	20	①②
梁盛华 2000[16]	47/33	50~72	缺血	72 h 内	40/40	常规	清开灵 30 mL+5% GS,qd	14	①
吕　军 1998[17]	54/14	38~84	缺血	3 d 内	38/30	常规	清开灵 40~60 mL+10% GS 500 mL,qd	28	①⑦
孙塑伦 1996[18]	144/79	平均 64	缺血	7 d 内	154/69	常规	清开灵 40~60 mL+5%/10% GS 500 mL,qd	28	①
谭峰 2003[19]	40/25	41~79	缺血	3 d 内	33/32	常规	清开灵 40 mL+0.9% NS 250 mL,qd	14	①④⑥
吴先旺 2007[20]	48/40	43~77	缺血	72 h 内	46/42	常规	清开灵针 1.2 g+0.9% NS 250 mL,qd	14	①⑥
于步润 1999[21]	25/15	44~68	缺血	3 d 内	20/20	常规	清开灵 50 mL+0.9% NS 250 mL,qd	14	①

注：1)治疗措施中“常规”指：西医常规治疗，包括对症支持治疗、脱水降颅内压、维持水电解质平衡、控制血压血糖、防治感染、应激性溃疡等。2)病程中“急性”表示文献未提供具体时间，根据其所采用的诊断标准（1986 年或 1996 年全国脑血管病学术会议制定的脑出血诊断标准或），当在 21 d 内。3)结局指标：①有效率；②神经功能缺损程度评分；③血肿体积；④死亡率；⑤中医证候积分；⑥TNF-α、IL-6；⑦血液流变学。4)NS：氯化钠注射液；GS：葡萄糖注射液；qd：每日 1 次；bid：每日 2 次。

2.3　临床治疗有效率　见图 4。有效率=(基本痊愈例数+显效例数+进步例数)/总患者例数×100%。按照相关标准比较治疗前后神经功能缺损程度评分变化。基本治愈：评分减少 90%~100%，病残程度 0 级；显著进步：评分减少 46%~89%，病残程度 1~3 级；进步：评分减少 18%~45%；无效：评分减少或增加 18%以内；恶化：评分增加 18%以上；死亡。其中谭峰[19]、孙塑伦[18]等研究中，疗效标准参照 1998 年《中风病中医诊断、疗效标准》计分法进行评定。裘吴[11]、吕军[17]等研究中采用 1986 年中华医学会全国第 2 次血管病学术会议通过的标准。纳入的 18 个研究，依据出血性、缺血性分为 2 个亚组，其有效率及亚组分析结果见图 4。分析结果显示，2 个亚组之间进行差异分析［Chi^2=0.09，P=0.77>0.5，I^2=0%<25%］，故两组之间可以进行合并。合并亚组研究后，总体异质性分析［Chi^2=10.87，df=17，P=0.86>0.5，I^2=0%<25%］，故采用固定效应模型。合并亚组后分析结果［RR：1.22，95% CI（1.16，1.29），P<0.00001］。总的有效率清开灵注射液组优于对照组，差异均有统计学意义。此外，亚组中脑出血组［RR：1.22，

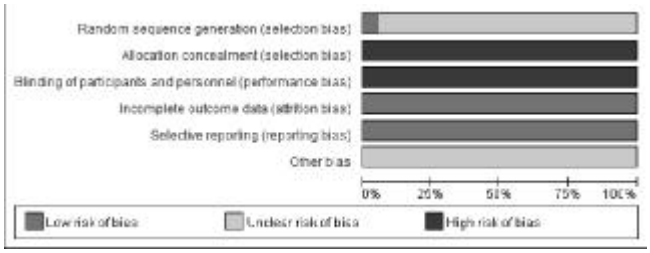


图 2　清开灵注射液治疗急性中风研究内部偏倚风险

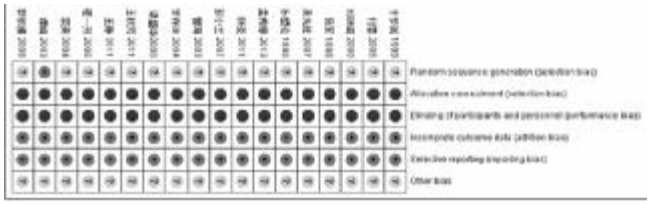


图 3　清开灵注射液治疗急性中风研究内部偏倚风险

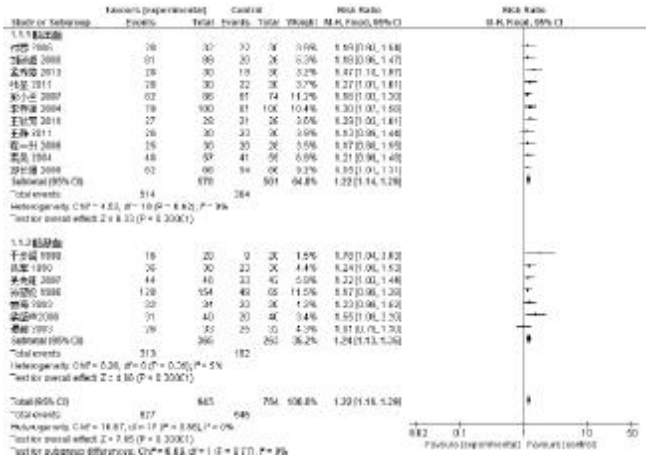


图 4　清开灵注射液治疗急性中风有效率分析

95%CI(1.14,1.29),$P<0.00001$],脑缺血组 RR:1.24,95%CI(1.13,1.35),$P<0.00001$],将亚组结果与合并后结果相比较差别很小，提示清开灵注射液治疗出血性和缺血性中风疗效相当。

2.4 *发表偏倚及敏感性分析* 见图 5。以清开灵注射液治疗中风(包括脑出血、脑缺血)有效率 RR(Risk Ratio)做漏斗图,以分析研究中潜在的发表偏倚,结果显示纳入研究分布大致对称,轻度偏倚。敏感性分析:对清开灵注与西医常规治疗有效率进行敏感性分析。首先，将固定效应模型改为随机效应模型，结果为[1.21,95%CI(1.15,1.32)]。然后,在固定效应模型下,分别剔除权重最小和最大的研究，结果分别为,[1.21,95%CI(1.11,1.33)];[1.27,95%CI(1.14,1.41)],而原结果为[1.23,95%CI(1.13,1.35)],有效率及各研究异质性均无明显变化,表明结果较为稳定,敏感性较低。

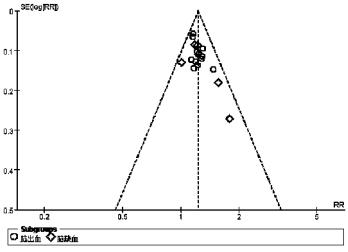


图 5 清开灵注射液治疗急性中风 Meta 分析漏斗图

2.5 *辨证疗效分析* 见图 6。所纳入 18 篇研究中,有 4 篇[7,10–11,18]明确提示研究对象中医辨证属于痰(实)热型其余 14 篇未对研究对象进行中医证型筛选,故依此分为两个亚组。首先进行异质性检验,痰(实)热组,[Chi^2=1.17,df=3,P=0.76>0.05,I^2=0%<25%]；非辨证组:[Chi^2=9.6,df=13,P=0.73 > 0.05,I^2=0%<25%]。两亚组之间差异性检验 [Chi^2=10.28,df=17,P=0.87>0.05,I^2=0%<25%],故具有良好同质性,采用固定效应

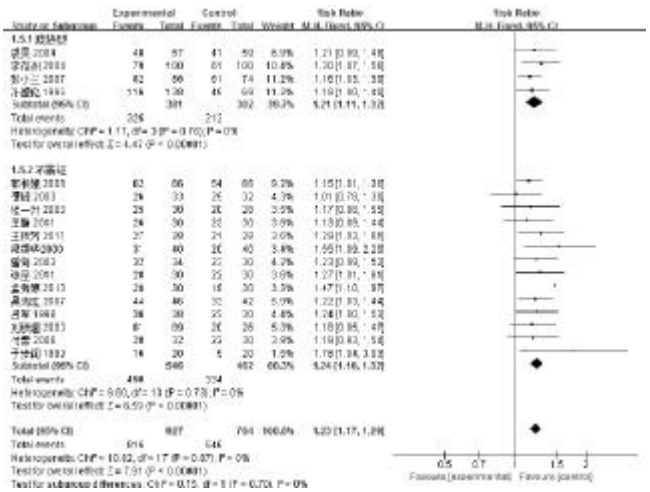


图 6 清开灵注射液治疗急性中风辨证与非辨证疗效比较

模型。2 亚组分析结果分别为:[Z=4.47,RR:1.21,95%CI(1.11,1.32),$P<0.00001$]和[Z=6.59,RR:1.24,95%CI(1.16,1.32),$P<0.00001$]。两组合并后结果:[Z=7.91,RR:1.23,95%CI(1.17,1.29),$P<0.00001$]。由此可知,在疾病有效率方面,辨证和非辨证组疗效差别不显著。

2.6 *神经功能缺损程度评分及死亡率分析* 见图 7 和图 8。1)18 篇研究中,共 4 篇[7,12,14–15]文献报道了具体神经功能缺损积分在治疗前后的变化，纳入患者总数 380(190/190)。评分变化=(治疗前评分–治疗后评分)。Meta 分析结果显示清开灵治疗组较对照组改善患者神经功能缺损有优势 [MD:4.07,95%CI(2.02,6.12)],异质性检验,Chi^2=1.09,df=3,P = 0.78>0.05,I^2=0%<25%。故采用固定效应模型,Z=3.89(P=0.0001)。由于纳入文献数量较少,存在发表偏倚的可能性较大。2)死亡率分析，有 5 个脑出血研究和 2 个脑缺血研究中报道了死亡率,共纳入患者 701 人(358/343)故分为 2 个亚组。亚组内各研究异质性检验,脑出血组与脑缺血组结果分别为 $P<0.00001$,I^2=86%;P=0.01,I^2=85%,故采用随机效应模型。前者分析结果 RR:–0.07,95%CI(–0.17,0.04),P=0.20；后者结果为 RR:–0.14,95%CI(–0.45,0.18),P=0.40。此结果提示,清开灵注射液组与对照组比较,虽然有减少死亡率趋势,但差异无统计学意义。

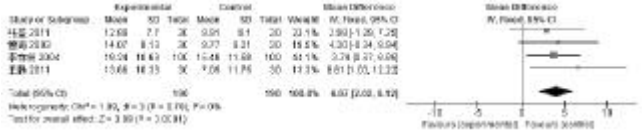


图 7 清开灵注射液治疗急性中风神经功能缺损评分减少程度

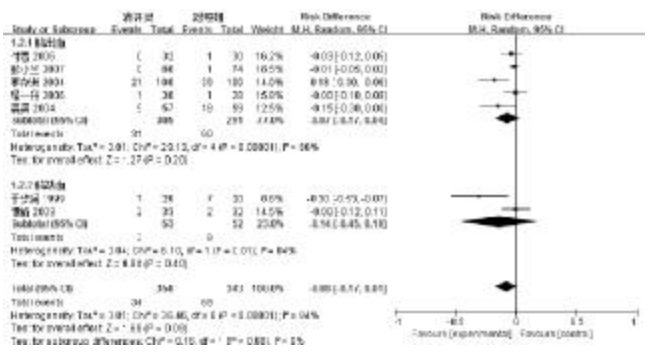


图 8 清开灵注射液治疗急性中风死亡率对比

2.7 *颅内血肿吸收程度分析* 见图 9。共 4 篇[4,8,13–14]研究报道了治疗前后颅内血肿体积大小，对于治疗组与对照组血肿减少体积量进行比较。异质性分析 $P<0.00001$,I^2=96%，故采用随机效应模型。结果为[MD=4.62,95%CI(–3.02,12.26),P=0.24]。提示清开灵在减少血肿体积方面虽稍优于对照组，但差异无统计学意义。

图 9　清开灵注射液治疗急性中风(脑出血)颅内血肿吸收程度对比

2.8　血清 TNF-α、IL-6 水平及全血黏度分析　1)血清 TNF-α、IL-6 水平：共 2 篇[19-20]研究均报道了血清 TNF-α、IL-6 治疗前后变化，纳入患者总数 153(79/74)。其中 TNF-α 降低程度，异质性检验结果示：P=0.06，I^2=71%，故采用随机效应模型。分析结果[MD：6.86，95%CI(2.93，10.79)，P=0.0006]。提示清开灵注射液能够降低中风患者血清 TNF-α。对于 IL-6 降低程度，异质性检验结果示：P<0.0001，I^2=100%，故采用随机效应模型。分析结果[MD：96.54，95%CI(-80.65，273.73)，P=0.29]，清开灵注射液降低中风患者血清 IL-6 水平与对照组差异无统计学意义。2)全血黏度分析：共有 3 篇[5,12,17]研究报道了血液流变指标改变，选取全血黏度作为统计指标，进行异质性检验：P=0.30，I^2=16%<25%，故采用固定效应模型。结果示[MD：0.50，95%CI(0.18，0.81)，P=0.002]，提示清开灵注射液较对照组可有效改善血液流变学状态，降低全血黏度。

2.9　安全性评价　18 篇文献中，其中 1 篇[19]报道了不良反应，治疗期间治疗组、对照组分别出现肢体皮疹 2 例、3 例，治疗组出现头晕 1 例，对照组出现颜面潮红 1 例，口干 1 例。另外，4 篇报道未发现不良反应。

3　讨　论

脑出血急性期，血肿形成并扩大后，周围脑组织产生了机械性压迫损伤和缺血性改变，周边神经元和神经胶质细胞遭到破坏，随即产生了一系列的病理改变，如脑组织周围血肿区域的钙离子浓度、兴奋性氨基酸含量、血脑屏障通透性等的改变、炎症因子如白介素、TNF-α 的表达增加等[22]。脑缺血/再灌注后会引发一系列损伤级联反应，包括兴奋性氨基酸毒性作用、自由基损伤、免疫炎症反应等，最终导致缺血灶内神经元的坏死或凋亡[23-24]。其中神经细胞缺血缺氧、自由基损伤、免疫炎症反应、兴奋性氨基酸毒性作用等是脑出血和脑缺血的共有病理机制[22-25]。清开灵组较单纯西医常规治疗，能明显提高有效率，包括脑出血、脑缺血患者，虽然病情不同，但都取得了相似的疗效。清开灵注射液可以针对上述不同病理机制，如减少炎症因子、对抗自由基、减轻细胞毒性、改善神经细胞缺血缺氧状态，进而促进组织修复[25-27]。所以，清开灵注射液能提高有效率，改善神经功能，减少炎症因子。但对于死亡率，从分析结果看，清开灵组与对照组差异无统计学意义。这一点，或许可以解释为，死亡患者多病情偏重，脑内损伤严重，清开灵注射液也很难逆转。

中医学对中风病的认识，虽然不分脑出血或缺血，但历来较重视辨证分型，中医学认为中风发病涉及“痰、热、虚、瘀、血、风”6 个方面，所以治疗原则针对虚实正邪情况，辨证施治。如肝肾不足，阳亢风动，则予补益肝肾，平肝息风；若痰热内闭，则化痰清热开窍。根据治疗原则，清开灵注射可以清热解毒，化痰通络，醒神开窍，主要针对中风痰热型，或兼有瘀闭。而让我们疑惑的是，对于辨证的 4 篇研究与非辨证的 14 篇研究，分析结果提示清开灵组有效率较对照组优势差别不大。有以下几种可能情况：对于增加有效率，清开灵注射液对痰热型和非辨证型差不多，而清开灵注射液在改善证候方面可能具有良好效果。4 篇辨证为痰热型的研究中，孙塑伦等[18]在其临床研究中，结果得到痰热证组 138 例，显效率 55.8%，有效率 84.1%，非痰热证组 16 例，显效率 43.8%，有效率 75.0%，但因病例数较少，难以做统计分析。余下 3 篇中也仅 2 篇[6-7]提供了中医证候积分变化，故较难判断。清开灵注射液对痰热型中风疗效更好。正如上面提到的孙塑伦等人的研究，中风患者急性期以痰热实证最为多见，非痰热型的比例很小(16/154)。其他学者研究中也发现，急性中风患者痰实热证更为多见[7,10,25,28]。这样就可以解释辨证使用清开灵治疗中风急性期疗效并不比不辨证使用突出的原因。中医重视辨证论治，但同样也强调辨病论治，同样的疾病常常具有一致的病理基础，类似的病机，或如青蒿治疗疟疾，清开灵所针对的“痰、热、瘀、毒”等病机，在中风急性期患者中，即使没有黄腻的舌苔、滑数的脉象，或许也是存在的。当然，这些推论仍然需要严谨的临床试验进一步检验证实。

本研究不足之处：所纳入研究质量较低，仅 1 篇[19]文献报道了产生随机序列的方法，全部文献对于分配隐藏、盲法均未作报道说明；病情随访欠缺，急性中风神经功能恢复往往时间较长，清开灵注射液对其远期疗效难以考证；大部分研究未报道死亡率及不良事件。多数文献未明确描述病情程度，尤其脑出血部位、出血量等，难以对患者病情程度进行分级，只能分析总体有效率，有效率与病情程度的关系无从得知。故证据等级更高的临床研究，需要严谨的设计、较大的样本量、全面的考察以及共同遵守的诊疗及评价标准。

本研究结果提示，在西医常规治疗基础上加用清开灵注射液治疗急性中风，可以提高有效率，改善神经功能，改善血黏度、降低炎症因子 TNF-α，具有较好安全性。

参　考　文　献

[1]　Cheng F，Wang X，Lu Y，et al. Chinese medicine injection

(下转第 857 页)

·研究报告·

中药治疗寒性哮喘的 Meta 分析*

刘璐佳[1] 曲婉莹[1] 谭杰军[1] 施国善[1] 景伟超[2] 张 鑫[1] 王有鹏[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二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R256.12 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0777-06
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.008

【摘要】目的 评价中药治疗寒性哮喘的疗效和安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 等数据库,1995 年 1 月 1 日至 2015 年 10 月 31 日中药治疗寒性哮喘的随机对照研究文献。由 2 位研究者独立筛选文献、提取资料和评价纳入研究的偏倚风险后,采用 RevMan5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 27 篇文献,包含 2475 例患者。此次 Meta 分析结果显示,观察组中药治疗寒性哮喘的总有效率高于西药对照组,且中药在改善患者肺功能(FEV1、FEV1%、PEF%、FVC、PEFR)指标,及治疗主症(喘息、胸闷、咳痰、哮鸣音)症状方面均优于西药治疗,在改善 PEF 方面治疗组与对照组作用相当。本研究纳入的文献中大部分研究未对服用中药后的不良反应进行报告,因此,临床口服中药治疗寒性哮喘的安全性目前尚不能做出肯定结论。**结论** 基于当前临床证据显示,中药在治疗寒性哮喘上有较好的临床效果,但由于现有试验的方法学质量普遍较低,要得到更加可靠的结论,今后仍需要大样本、多中心以及合理运用盲法的高质量临床研究,以提供具有更高可靠性、准确性的评价结果。

【关键词】 中药 寒性哮喘 Meta 分析

A Meta-analysis: Traditional Chinese Medicine on Cold Type Asthma *LIU Lujia, QU Wanying, TAN Jiejun, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin* 150040, *China.*

【Abstract】Objective: To evaluate effectiveness and safety of Chinese medicine treatment for cold type asthma. **Methods**: PubMed, CBM, CNKI, VIP and WanFang Data and other databases were retrieved for randomized controlled study literatures of Chinese medicine treatment for cold type asthma, dated from 1st January 1995 to 31st October 2015 with search engine. Two reviewers independently screened literature, extracted data and assessed the risk of bias of included studies. Then, meta-analysis was performed with RevMan 5. 3 software. **Results**: A total of 27 documents were included, with 2,475 cases. Meta-analysis of this showed that the observation group using Chinese medicine for cold type asthma treatment was more efficient than the control group using western medicine; Chinese medicine also improved the lung function indicators (FEV1, FEV1%, PEF%, FVC, PEFR), and Chinese medicine treating the main symptoms (breath heaviky, chest tightness, sputum, wheezing) was better than western medicine, while both the treatment group and the control group had fair Results in improvement of PEF. Most of the included literatures did not study on the adverse effects of taking Chinese medicine. Therefore, there was no conclusion on the clinical safety of Chinese medicine treatment for cold type asthma. **Conclusion**: Based on current clinical evidences, Chinese medicine treatment for cold type asthma achieves better clinical results, but low quality exists due to trial methods. Thus, high-quality clinical studies with large sample, multi-center and the rational use of blinding are required in the future, in order to provide evaluation results with high reliability and accuracy.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Cold type asthma; Meta-analysis

支气管哮喘为呼吸系统常见病、难治病之一,是由多种细胞及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病,严重影响患者的身体健康和生活质量,且其发病率呈上升趋势[1]。临床多表现为气道反应性增高,并伴有不同程度的可逆性气流阻塞,患者因此可出现气急、气喘、胸闷、咳嗽等症状,发作时伴有哮鸣音。目前全世界约有超过 3 亿的支气管哮喘患者,而我国是发病率及死亡率较高的国家之一,相关研究表明我国每年新发支气管哮喘患者可达 2%,其中以儿童及老年人群较为高发[2-3]。根据临床表现哮喘可分为发作期(急性发作期和非急性发作期)及缓解期。急性发作期的程度不

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81473724)
△通信作者(电子邮箱:wangyp8899@163.com)

同，严重者会在几分钟之内对生命产生威胁，所以有效的治疗哮喘急性发作非常重要[4]。临床过程中发现，哮喘多受寒冷因素诱发，因此，对寒性哮喘进行针对性探讨尤为必要。西医治疗能够显著控制病情，但是患者容易复发，且长期运用西药的副作用相对较多，对患者的生活产生极大的影响，而近年来，通过研究发现，中医药治疗支气管哮喘与西医比较有独特优势。因此，本研究采用 Meta 分析的方法，对近年来中药治疗支气管哮喘急性发作期中医辨证属寒性哮喘的临床疗效和安全性进行综合评价，以期为诊疗路径的制定提供循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 文献入选标准 1)研究类型：临床随机对照试验(RCT)，无论是否采用盲法。2)研究对象：支气管哮喘急性发作期患者，其诊断符合中华医学会呼吸病学分会发布的《支气管哮喘防治指南》、中华医学会儿科学学会呼吸学组发布的《儿童支气管哮喘诊断与防治指南》，中医辨证为寒性哮喘，性别、年龄不限。3)干预措施：(1)治疗组为单纯中药治疗，对照组为单纯西药治疗；(2)治疗组为中西医结合治疗，对照组为单纯西药治疗。中药为汤剂、汤剂浓缩制剂、中药免煎颗粒、中成药，给药方式为口服，西药的治疗方案不限。4)结局指标：(1)临床有效(包括临床治愈、显效、有效)和无效等级资料的人数；(2)肺功能(FEV1、FEV1%、PEF、PEF%、FVC、PEFR)检查指标；(3)中医主要症状单项积分，依据《中药新药临床研究指导原则》[5]标准制定；(4)不良反应；(5)随访记录。5)排除标准：(1)重复发表的文献；(2)未提供病例及对照来源；(3)含针灸、敷贴等中医外治法治疗者；(4) 观察组中药干预措施为非口服给药者；(5) 观察组与对照组的西医治疗存在差异的文献；(6)对照组中使用中药治疗的文献；(7)无法提取数据的文献。

1.2 文献检索策略 计算机检索 PubMed、CBM、CNKI、VIP 和 WanFang Data 等数据库，搜集中药治疗支气管哮喘的相关 RCT，检索时限为 1995 年 1 月 1 日至 2015 年 10 月 31 日。此外，追溯纳入研究的参考文献及相关综述，以补充获取相关文献。中文检索词包括哮喘发作期、中药、中草药、中医、中医药、中西医结合等；英文检索词包括 bronchial asthma、acute attack、Chinese medicine、Chinese herbal drugs、Traditional Chinese medicine、combine trdaitional Chinese and western medicine 等。

1.3 文献筛选与数据提取 由两名研究者独立阅读文献题目和摘要，排除明显不符合纳入标准的文献后，对可能符合纳入标准的文献，通过阅读全文以判断是否符合纳入标准，意见不一致时通过双方讨论协商或请第三方决定是否纳入。文献数据的提取内容包括：题目、作者、发表年份、随机方法、各组样本量、盲法的应用、干预措施、结局指标等。纳入研究的偏倚风险评价，由 2 名评价员采用 Cochrane 系统评价员手册针对 RCT 的偏倚风险评估工具[6]评价纳入研究的偏倚风险。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 国际协作组织提供的 RevMan5.3 统计软件进行数据处理。采用 χ^2 检验对各研究结果间的异质性进行检验（检验水准为 $\alpha=0.1$），并结合 I^2 定量判断异质性的大小。如 $P \geq 0.1$ 且 $I^2 \leq 50\%$，提示各研究结果间无统计学异质性，采用固定效应模型进行 Meta 分析；如 $P<0.1$ 和(或)$I^2>50\%$，提示各研究结果间有统计学异质性，采用随机效应模型进行 Meta 分析。Meta 分析的检验水准为 $\alpha=0.05$。计数资料采用比值比(OR)及其 95%的可信区间(CI)表示，计量资料采用加权均数差(WMD)及其 95%的可信区间(CI)表示。

2 结 果

2.1 文献检索结果 见图 1。初检共获得相关文献 938 篇，经过逐层筛选，最终纳入 27 篇文献[7-33]。

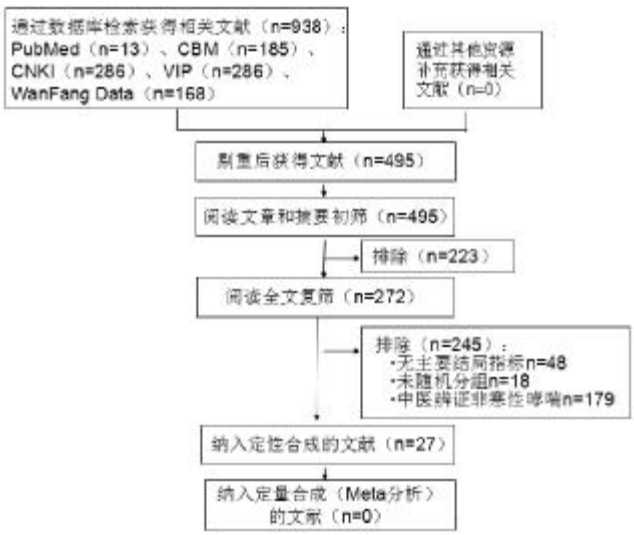


图 1 文献筛选流程及结果

2.2 纳入文献的基本特征和偏倚风险评价 见表 1 和表 2。T 为治疗组，C 为对照组，C1 为常规 β_2 受体激动剂、氨茶碱、糖皮质激素及抗生素治疗。C2 为常规西医治疗：解痉平喘、吸氧、纠正酸碱平衡、抗感染以及纠正电解质紊乱等。C3 为常规治疗：轻度，按需吸入喘乐宁，或口服缓释氨茶碱，每日定时吸入小剂量必可酮。中度：规则吸入喘乐宁，口服缓释氨茶碱，每日定时吸入较大剂量必可酮。重度：规则吸入喘乐宁，或持续雾化吸入喘乐宁溶液，吸入或静脉滴注糖皮质激素，口服或静脉滴注氨茶碱。C4 为沙丁胺醇气雾剂；C5 为万托林气雾剂+辅舒酮气雾剂；C6 为常规治疗：支气管扩张剂、吸氧、祛痰、吸入用糖皮质激素等，注意纠正水、电

解质紊乱和酸碱平衡,对合并感染者,根据情况应用抗生素。C7 为二级(轻度持续)哮喘治疗方案:吸入普米克气雾剂(布地奈德气雾剂)。三级(中度持续)哮喘治疗方案:吸入舒利迭(沙美特罗替卡松粉雾剂)。C8 为按 GINA 方案给予吸氧、糖皮质激素、β_2 受体激动剂、茶碱、抗胆碱药。C9 为氨茶碱、酮替酚。C10 为予以抗炎、平喘药物:速效 β_2 受体激动剂、糖皮质激素、氨茶碱、白三烯受体拮抗剂等综合治疗。C11 为采用吸氧,抗感染,布地奈德、沙丁胺醇雾化,维持水/电解质及酸碱平衡。C12 为普米克喷雾吸入+口服氨茶碱。C13 为常规治疗:舒利迭吸入治疗,按病情程度给予相应规格,按需使用沙丁胺醇气雾剂。C14 为口服茶碱缓释片。C15 为氟替卡松气雾剂+口服美普清片。C16 为给予抗炎、吸入 β_2 受体激动剂、对症支持疗法。C17 为沙美特罗气雾剂和沙丁胺醇气雾剂。C18 为常规治疗:吸氧、支气管解痉剂、β_2 受体激动剂、糖皮质激素、抗生素等。C19 为普米克令舒联合博利康尼雾化吸入。C20 为布地奈德雾化液,压缩雾化吸入,口服多索茶碱片。C21 为沙美特罗替卡松粉吸入剂。C22 为氧疗、化痰、解痉、控制呼吸道感染等。

表 1 纳入文献的基本特征

纳入研究	例数(T/C)	干预措施(T/C)	疗程	结局指标
万莉华 2014[7]	22/22	对照+加味小青龙汤/C1	7 d	①
刘天华 2015[8]	35/35	对照+平喘汤/C2	14 d	①
刘小凡 2001[9]	32/23	对照+哮宁口服液/C3	7 d	①
刘小燕 2013[10]	50/50	对照+麻杏二陈三子汤/C4	5~7 d	①
刘昌鹏 2005[11]	102/48	对照+加服射干麻黄汤/C5	3 d	①④⑤
叶登文 2012[12]	26/26	对照+小青龙汤加减/C6	14 d	①②
叶 超 2008[13]	20/20	口服小青龙汤/C7	7 d	①②③④
吴伟霞 2009[14]	31/31	对照+小儿咳喘宁口服液/C8	7 d	①②
吴银根 2000[15]	175/85	咳喘落/C9	4 周	①②④
唐荣伟 2015[16]	64/64	对照+自拟清肺消痰解痉汤/C4	12 周	①②
孙艳淑 2012[17]	156/80	哮喘散/C10	7 d	①
安建峰 2014[18]	80/80	对照+射干麻黄汤加减/C11	5~7 d	①
封春杰 2011[19]	30/30	中药合剂+氨茶碱/C12	14d	①
尚云飞 2012[20]	25/25	小青龙颗粒+常规治疗/C13	14 d	①②③④
尹玉妹 2006[21]	68/67	对照+真武汤/C14	15 d	①②
方向明 2003[22]	30/30	平喘合剂/C12	4 周	①
朱文武 2015[23]	40/39	对照+小青龙汤/C15	14 d	①
李文龙 2014[24]	30/30	对照+小青龙汤/C16	10 d	①
李 鹏 2015[25]	25/25	加味小青龙汤/C17	14 d	①②
林 宏 2003[26]	23/20	对照+小青龙汤加减/C18	14 d	①②
欧阳培元 2014[27]	33/34	对照+小青龙汤和三子养亲汤/C19	3 d	①
王凯军 2005[28]	46/46	对照+中药汤剂/C18	14 d	①②
王培东 2015[29]	34/34	布地奈德雾化液;压缩雾化吸入,口服清肺定喘颗粒/C20	14 d	①②④
罗文坤 2011[30]	30/30	对照+小青龙汤/C6	10 d	①②③④
蒋龙翔 2015[31]	60/60	对照+黄芪生脉饮/C4	4 周	①③④
陈必勤 2015[32]	45/45	对照+射干麻黄汤化裁/C21	8 周	①
隋艾凤 2014[33]	42/42	对照+小青龙汤/C22	14 d	①②

注:①总有效率;②肺功能;③中医主要症状单项积分;④不良反应;⑤随访记录

表 2 纳入研究的偏倚风险评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结果数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
万莉华 2014[7]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
刘天华 2015[8]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
刘小凡 2001[9]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
刘小燕 2013[10]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
刘昌鹏 2005[11]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
叶登文 2012[12]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
叶 超 2008[13]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
吴伟霞 2009[14]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
吴银根 2000[15]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
唐荣伟 2015[16]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
孙艳淑 2012[17]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
安建峰 2014[18]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
封春杰 2011[19]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
尚云飞 2012[20]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
尹玉妹 2006[21]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
方向明 2003[22]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
朱文武 2015[23]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
李文龙 2014[24]	不清楚	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
李 鹏 2015[25]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
林 宏 2003[26]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
欧阳培元 2014[27]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
王凯军 2005[28]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
王培东 2015[29]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
罗文坤 2011[30]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
蒋龙翔 2015[31]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
陈必勤 2015[32]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚
隋艾凤 2014[33]	随机数字表	不清楚	无	完整	不清楚	不清楚

2.3 临床总有效率分析 见图 2。纳入的 27 篇文献均表明治疗组与对照组的疗效有显著差异。本次研究采用计数资料二分法,对文献中的治愈、显效、有效均化为有效,并计算有效率和无效率。对 27 篇文献进行异质性检验,采用 Q 统计量检验法,结果 χ^2=13.75,P=0.98(P>0.1),I^2=0%,表明研究间效应量具有同质性,故采用固定效应模型进行统计分析。合并后 OR 值为 2.44,其 95%CI 为[1.90,3.12],经 Z 检验,Z=7.03,P<0.00001,表明两组比较在统计学上存在显著差异,治

疗组的总体有效率高于对照组。

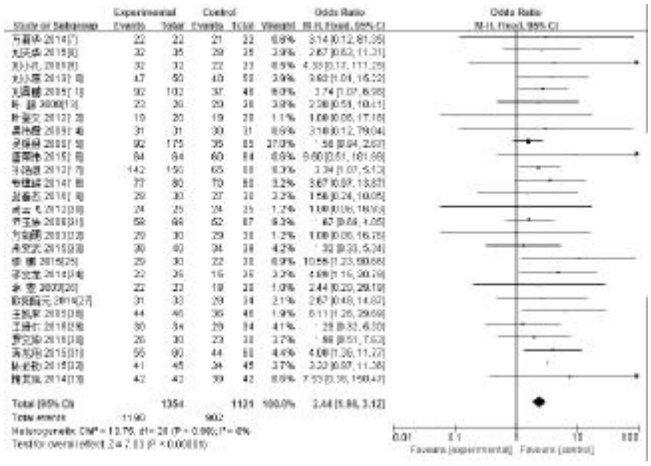


图 2　两组总有效率的 Meta 分析森林图

2.4　肺功能指标分析　见图 3~图 8。共纳入 8 项研究[13-14,16,20-21,25-26,28]报告治疗后 FEV1 的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=45.95，P<0.00001，I^2=85%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=0.25，其 95%CI 为[0.09,0.41]，经 Z 检验，Z=3.11，P=0.002，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善 FEV1 方面优于对照组(图 3)。共纳入 7 项研究[14-15,21,26,28-29,33]报告治疗后 FEV1%的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=15.86，P=0.01，I^2=62%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=3.33，其 95%CI 为[2.31,4.35]，经 Z 检验，Z=6.40，P<0.00001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善 FEV1%方面优于对照组(图 4)。共纳入 2 项研究[14,16]报告治疗后 PEF 的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=17.85，P<0.0001，I^2=94%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=−2.34，其 95%CI 为[−57.80,53.12]，经 Z 检验，Z=0.08，P=0.93，表明两组在统计学上无显著差异，治疗组与对照组作用相当(图 5)。共纳入 3 项研究[12,30,33]报告治疗后 PEF%的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=175.46，P<0.00001，I^2=99%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=4.94，其 95%CI 为[0.45,9.43]，经 Z 检验，Z=2.16，P=0.03，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善 PEF%方面优于对照组(图 6)。共纳入 4 项研究[14,21,26,28]报告治疗后 FVC 的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=5.52，P=0.14（P>0.1），I^2=46%，表明研究间效应量具有同质性，故采用固定效应模型进行统计分析。合并效应量 WMD=0.38，其 95%CI 为[0.28,0.48]，经 Z 检验，Z=7.41，P<0.00001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善 FVC 方面优于对照组(图 7)。共纳入 3 项研究[21,26,28]报告治疗后 PEFR 的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=15.15，P=0.0005，I^2=87%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=35.66，其 95%CI 为[3.80,67.53]，经 Z 检验，Z=2.19，P=0.03，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善 PEFR 方面优于对照组(图 8)。

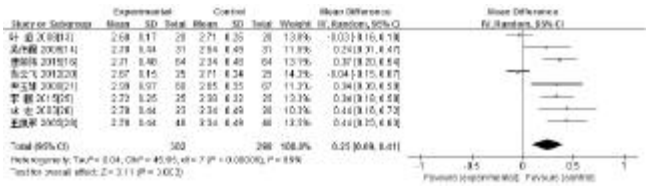


图 3　FEV1 的 Meta 分析森林图

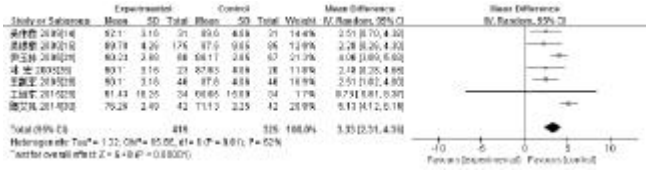


图 4　FEV1%的 Meta 分析森林图

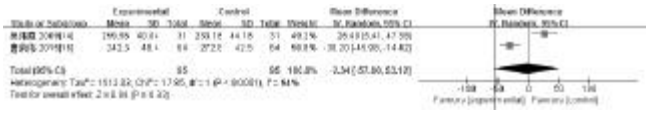


图 5　PEF 的 Meta 分析森林图

图 6　PEF%的 Meta 分析森林图

图 7　FVC 的 Meta 分析森林图

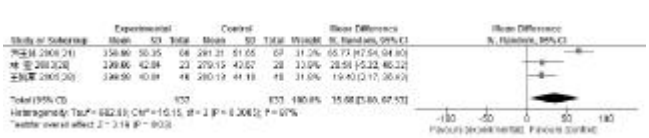


图 8　PEFR 的 Meta 分析森林图

2.5　中医主要症状单项积分分析　见图 9~图 12。共纳入 4 项研究[13,20,30-31]报告治疗后喘息症状的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=149.50，P<0.00001，I^2=98%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=−1.07，其 95%CI 为[−1.56,−0.57]，经 Z 检验，Z=4.21，P<0.0001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善喘息方

面优于对照组(图 9)。共纳入 3 项研究[13,20,30]报告治疗后胸闷症状的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=0.01，P=1.00(P>0.1)，I^2=0%，表明研究间效应量具有同质性，故采用固定效应模型进行统计分析。合并效应量 WMD=−0.74，其 95%CI 为[−0.96，−0.52]，经 Z 检验，Z=6.72，P<0.00001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善胸闷方面优于对照组(图 10)。共纳入 4 项研究[13,20,30-31]报告治疗后咳痰症状的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=7.51，P=0.06，I^2=60%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=−1.20，其 95%CI 为[−1.44，−0.97]，经 Z 检验，Z=9.91，P<0.00001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善咳痰方面优于对照组(图 11)。共纳入 4 项研究[13,20,30-31]报告治疗后哮鸣音症状的比较情况，异质性检验结果显示 χ^2=19.20，P=0.0002，I^2=84%，表明研究间效应量具有异质性，采用随机效应模型进行合并分析。合并效应量 WMD=−0.89，其 95%CI 为[−1.11，−0.67]，经 Z 检验，Z=7.98，P<0.00001，表明两组在统计学上具有显著差异，治疗组在改善哮鸣音方面优于对照组(图 12)。

2.6 安全性评价及随访情况 纳入的 27 篇文献中有 6 篇文献[11,13,15,20,29-30]对不良反应进行描述，其中 1 篇文献[11]报告了观察组出现厌食 3 例；对照组出现厌食 6 例，多汗、睡眠差 2 例；2 篇文献[15,29]表明，未观察到明显不良反应；3 篇文献[13,20,30]报告了两组均未见血、大小便常规及心电图、肝肾功能检查结果明显异常。其余 22 篇文献未说明是否有不良反应。此外，有 1 篇文献[11]对随访进行描述：门诊随访 2 个月，期间治疗组复发 13 例，对照组复发 8 例。由于本研究纳入的文献中大部分研究未对服用中药后的不良反应进行报告，因此，临床口服中药治疗寒性哮喘的安全性目前尚不能做出肯定结论。

图 9 喘息症状的 Meta 分析森林图

图 10 胸闷症状的 Meta 分析森林图

图 11 咳痰症状的 Meta 分析森林图

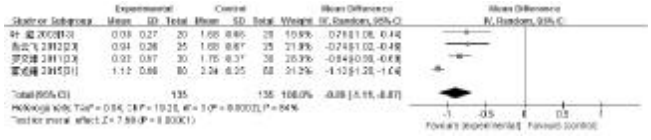


图 12 哮鸣音症状的 Meta 分析森林图

3 讨 论

支气管哮喘属于中医学的哮病范畴。若病因于寒，则表现为外束风寒、内停痰饮的寒哮。有文献提及，对 536 例哮喘初诊患者调查，发现寒型约占 86%[14]。此外，历代中医文献也较多地记载了“寒”与哮病发生的密切关系。如明·张景岳指出“喘有宿根，遇寒即发，或遇劳即发，亦名哮喘”；清·叶桂指出“宿哮沉痼，起病由于寒入肺腧，内人肺系，宿邪阻气阻痰”。目前为止，中医药在治疗本病方面有着丰富的经验，辨证施治，随症加减，能更全面、灵活地照顾到个体差异及各病变阶段的特殊性，故中医药治疗本病，有着不可替代的优势。

由本次 Meta 分析可见，中药治疗本病在总有效率、改善肺功能(FEV1、FEV1%、PEF%、FVC、PEFR)指标、改善主要症状(喘息、胸闷、咳痰、哮鸣音)方面均优于对照组，在改善 PEF 方面治疗组与对照组作用相当。这表明中药治疗寒性哮喘是有效的，值得进一步探索。

本研究纳入文献虽有 16 篇文献[11,13,15,18,20-21,23,25-33]提到了采用随机数字表分组，但其余文献均宣称采用随机的方法，并未做具体描述；所有文献均未提分配隐藏及盲法的应用情况；所有文献均未提及退出及失访情况。此外，研究文献的指标不一，缺乏统一性，存在较大偏倚。

本研究纳入的文献中大部分研究未对服用中药后的不良反应进行报告，且没有检测不良反应的标准，纳入文献缺乏长期随访的记录，对中药治疗的安全性评价缺少完整的证据，因此，临床口服中药治疗寒性哮喘的安全性目前尚不能做出肯定结论，仍需进一步研究。

综上所述，基于当前临床证据显示，中药在治疗寒性哮喘上有较好疗效，但由于现有试验方法学质量普遍较低，要得到更加可靠的结论，我们对未来此方面研究提出以下建议：提高研究方法学质量。需要更加严格的报告随机分配序列的产生方法和随机方案的隐藏，尽可能合理运用盲法，并需详细报告失访例数及原因，安排临床随访。开展大样本、多中心的中药临床试验。建立标准化的不良反应监测系统来进一步明确中药治疗本病的安全性。

参 考 文 献

[1] 李平，杜风坤. 补肾化痰丸治疗支气管哮喘发作期临床研

(下转第 815 页)

·研究报告·

急性酒精中毒的中医辨证分型探讨*

黄　昊[1]　张荣珍[2]
(1.安徽中医药大学,安徽 合肥 230000;2.安徽省芜湖市中医医院,安徽 芜湖 241000)

中图分类号:R595.6　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0782-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.009

【摘要】本文在文献研究的基础上,总结古代和近现代医家的经验,将急性酒精中毒分为酒毒脾胃症、酒毒伤肝证、酒毒扰心证、酒毒壅肺证及酒毒厥脱证5型,并提出制订急性酒精中毒中医诊疗指南的迫切性。
【关键词】急性酒精中毒　病因病机　辨证分型

Discussion on TCM Syndrome Differentiation of Acute Alcohol Intoxication *HUANG Hao, ZHANG Rongzhen. Anhui University of traditional Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230000, China.*

【Abstract】This paper summarized the experience of ancient and modern physicians, divides acute alcohol intoxication into 5 types: spleen and stomach syndrome of alcohol poison, liver syndrome of alcohol poison, disturbed heart syndrome of alcohol poison, lung syndrome of alcohol poison, and TCM Prostration syndrome of alcohol poison and points out the urgency of setting up the guidelines of TCM diagnosis and treatment on acute alcohol intoxication.
【Key words】Acute alcohol intoxication; Etiology and pathogenesis; Syndrome differentiation

急性酒精中毒是指一次摄入过量的酒精或酒类饮料超过了肝脏的氧化代谢能力而发生在体内蓄积后出现神经精神(兴奋或抑制)症状,严重者可发生呼吸循环衰竭,最终导致死亡[1]。现代医学以对症支持治疗为主,且治疗后仍存在消化系统和神经系统的不适症状,而中医学从整体观念出发,通过辨病与辨证相结合,治疗效果更佳[2]。因本病病机复杂,目前国内缺乏一套全面的辨证分型方案为临床提供指导。笔者通过文献研究和临床经验总结、分析并提出一套辨证分型方案供同道参考。现报告如下。

1　病因病机

酒作为日常生活饮品,少量饮用在消遣助兴的同时,具有活血行气、壮神御寒的功效,并具有药用,对酒的药用阐化较为细致的著作《本草纲目》指出:“老酒,和化养气,暖胃辟寒;米酒,解马肉、桐油毒,热饮之甚良;烧酒,燥湿痰,开郁结,止水泄,消冷积寒气。可治疟疾,霍乱,噎嗝,杀虫辟瘴,心腹冷痛,阴毒欲死,利小便,坚大便;洗赤目肿痛”。而过量饮用则会损伤五脏六腑致病,对此《养生要集》也有具体描述“若升量转久,饮之失度,体气使弱,精神侵昏”,明确指出随着饮酒量的增加,嗜酒无度则会对身体造成不良影响。中医对酒性的记载由来已久,早在《素问》就有“酒气盛而彪悍”之说。到唐代,《新修本草》对酒的性味进行了进一步说明,“酒,味苦、甘、辛、大热,有毒”。酒作为毒热之邪的观点历代医家有着比较一致的认识[3],但元代以后的医家则认为“酒性湿热”,此论由元代王好古提出“按酒之为物,气热而质湿,饮之而昏醉易狂者热也,宜以汗去之;既醒则热去而湿留,止宜利小便而已,二者酌而用之,葛花解醒汤备矣”。综上,酒,有毒,湿热之邪。自口而入后,如《诸病源候论·蛊毒等病诸侯》记载“酒者,水谷之精也,其气悍而有大毒。入于胃则胃胀气逆,上逆于胸,内熏于肝胆,故令肝浮胆横,而狂悖变怒,失于常性”,渐及五脏,由局部到全身,形成复杂多变,初、中、末期各有特点的病机演变,笔者查阅大量文献,总结如下。

1.1　*初期(酒毒初伤,始在脾胃)*　我国第一部酒病专著《万氏家传点点经》记载有“酒毒染病始脾胃”。《景岳全书·饮食》云“凡饮酒致伤者,以酒湿伤脾,致生痰逆呕吐,胸膈痞满,饮食减少”,描述了酒病初期的病机特点以脾胃损伤为主。此期为伤酒初期,酒毒湿热之邪,自口而入,蕴结中焦,伤及脾胃,脾胃运化失职,气机升降失职,则呕酸腐酒食,脘腹痞满,肢体困重,证候以气滞和湿阻为主,脾胃为后天之本,气血生化之源,酒毒损伤脾胃,久则导致其他脏腑病变。

1.2　*中期(脾胃传变,累及他脏)*　病程中期,脾胃俱

*基金项目:国家中医药管理局中医标准化项目子项目(SATCM-2015-BZ083)

伤,酒毒蕴结中焦,则脾土壅滞,土壅木郁,肝失条达,则头目胀痛,烦躁易怒,甚则骂人毁物,五脏联系紧密,久则传及他脏,酒毒及心,则心悸怔忡,心与小肠相表里,心火损耗,传及小肠,则下腹胀痛,小便不利,脾失健运,湿聚成痰,上渍于肺,肺失宣肃则气喘息粗,多痰多唾,肺与大肠相表里,酒毒伤肺,注结大肠,可见大便不通,可见此期病位主要由脾胃传及他脏,邪实而正虚不著。

1.3 后期(毒热互结,上蒙清窍) 病程后期,酒毒浸淫,郁于体内,不得消散,毒热互结,耗气伤津,上蒙清窍而发脱证,此期本虚标实同见,五脏六腑俱损[4-5]。

2 文献总结

笔者通过阅读文献,将目前国内关于急性酒精中毒的中医辨证分型总结如下。

2.1 中脏型和中腑型 曹青山等以脏腑学说为基础,根据心神是否受影响,分为中脏型和中腑型,中腑型根据酒后时间长短分为胃气上逆证和蓄水证,中脏型根据酒后神志状态再分为热扰神明证、热扰心包证及脱证。此分型采取脏腑辨证,清楚明了,但脏腑辨证作为病位辨证的方法之一,其重点在于辨别疾病所在的脏腑部位,本分型仍未抓住酒毒不同病程阶段对不同脏腑损伤的特点,有“脏腑辨证”之名,而无“脏腑辨证”之实[6]。

2.2 毒热证型 柏喜桂等[7]结合“酒乃毒热之邪”的特性,将其分为毒热内郁、内扰神明,毒热炽盛,热极生风和毒热互结、元神耗散 3 型,认为“烧酒是纯阳之物”“酒性湿中发热,近于相火”,无节制饮用则毒热内郁,扰乱神明,此为本病的始动原因且贯穿始终,此期相当于西医的兴奋期;酒为毒热之邪,郁而不解,则毒热炽盛,耗伤津血,肝筋失养,肝风内动,则出现西医共济失调期的表现;毒热炽盛,造成“毒随邪入,热乃毒生”,致毒热互结,耗气伤津,元神耗散,此期相当于西医的昏睡期。此分型抓住酒毒为毒热之邪的性质,根据酒毒在体内郁积的病程变化进行辨证分型,突出不同病程的致病特点,与西医急性酒精中毒分为兴奋期、共济失调期及昏迷期 3 期相对应,思路清晰,但对于酒毒对不同脏腑的损害未涉及,重点只是围绕在神志方面。

2.3 痰火扰心证型、毒闭心包证型和气阴亏虚证型 肖劲夫等[8]通过中医治疗急性酒精中毒的临床观察将其分为痰火扰心证、毒闭心包证和气阴亏虚证。此分型得到武晓青[9]、郑万利[10]等认同。作者认为,酒形似水,其性为火,过饮又易伤脾胃,脾胃伤则运化不利,痰湿因而内生,酒毒为患,因火挟痰,火与痰并,上扰心神故见烦躁不安,语无伦次,甚则痰火闭塞心窍,以致神昏,同时酒毒蕴极化火,火热灼阴,阴损及阳,气阴两伤而现酒厥。但酒毒入里,渐及五脏,病位不同,特点不同,本分型根据酒精中毒的轻、中、重对应分为 3 型,抓住了酒毒侵犯机体的病机变化,但不同阶段疾病的病位不同仍未具体体现。

除此之外,还有众多医家也提出了自己对于急性酒精中毒的中医辨证分型方法[11],如陈娜等将其分为痰热上蒙证和肝胆湿热证,李正树等[12]在总结历代医家对急性酒精中毒的病因病机阐述的基础上,将其分为湿热内蕴、痰火扰心证,心阴不足、心肾不交证,肝风内动、痰蒙清窍证和肝肾不足、髓海失养证 4 个证型。由此可见,每位医家对于急性酒精中毒的中医辨证分型都有自己独到的见解,各有利弊。

3 辨证依据及辨证分型

综上所述,急性酒精中毒病机较为复杂,按目前的辨证分型方法,很难全面概括不同病程阶段的致病特点。明朝·万全在《万氏家传养生四要》中论述酒毒伤及五脏时指出“入于肺则为喘,为咳。入于心则为心痛,为怔忪,为噫。入于肝则胁痛,为小腹满痛,为呕苦汁,为目昧不明。入于脾为胀,为肿,为吞酸,为健忘。入于肾为溺涩,齿白浊,为腰痛,为背恶寒。入于胃为呕吐,为泄痢,为胃脘当心而痛”。另外清·李用粹《证治汇补》云“酒循经络,留着为患,入肺则多嚏多痰,入心则多笑多言,入肝则善怒有力,入脾则思睡,入肾则思淫,及其久也,伤肺则变咳嗽消渴,伤心则变怔忡不寐,伤脾则变痞满疸胀,伤肝则变胁痛吐血,伤肾则变腰软阳痿,此五脏之受病也”。上述医家都全面概括了酒毒对不同病程阶段对不同脏腑的损伤的特点。笔者据此将急性酒精中毒分为酒毒脾胃症、酒毒伤肝证、酒毒扰心证、酒毒壅肺证及酒毒厥脱证 5 型,结合《中医临床诊疗术语国家标准(证候部分)》和《中药新药临床研究指导原则》两部国家标准,辨证分型如下。

3.1 酒毒脾胃证 症见恶心呕吐,胃脘灼痛,渴喜冷饮,甚则呕血,嗳气反酸,口气臭秽,思睡,肢体困重,便溏不爽,小便短黄,舌红,苔白或黄,脉数。

3.2 酒毒伤肝证 症见头目胀痛,急躁易怒,目赤眩晕,口苦口干,耳鸣耳聋,胁肋灼痛,甚则吐血,大便秘结,小便短黄,舌红,苔黄,脉弦数。

3.3 酒毒扰心证 症见多笑多言,心悸怔忡,胸闷心烦,神昏谵语,躁扰不寐,身热口渴,面赤气粗,便秘尿黄,舌红,苔黄腻,脉滑数。

3.4 酒毒壅肺证 症见多痰多唾,气喘息粗,咳嗽,痰黄稠,喉间痰鸣,胸膈满闷,身热口渴,大便秘结,小便短赤,舌淡,苔白滑,脉弱。

3.5 酒毒厥脱证 症见神识不清,面色苍白,四肢厥冷,目合口开,手撒尿遗,或大小便失禁,呼吸微弱,口唇青紫,舌紫暗,苔白腻,脉微欲绝。

(下转第 794 页)

·研究报告·

产后腹痛古今名医经典案例用药特色对比分析*

朱建光[1] 王亚丽[2△] 李文林[2] 陈涤平[2]
(1.河南中医学院,河南 郑州 450008;2.南京中医药大学,江苏 南京 200023)

中图分类号:R249 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0784-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.010

【摘要】**目的** 探求产后腹痛古今病案中的病机与用药特色,为中医治疗产后腹痛提供临床指导。**方法** 收集唐宋以来 270 份古今病案,分古代与近现代两个时段对病机分布与方药构成进行分析。**结果** 古代产后腹痛以瘀血内阻证(60.74%)与气血两虚证(26.67%)为主;近现代证型相对分散,在瘀血内阻证(32.59%)、气血两虚证(29.63%)之外,尚有寒凝血脉证(20.00%)、肝郁气滞证(14.81%)等。方药构成上,古代以小复方为主,现代则以大复方为多。用药特色上,古今病案与瘀血内阻证相关的方药都以生化汤合失笑散为主,气血两虚与寒凝血脉证均以四物汤为主,但各证型在加减用药上显示出较大的差异,尤其对肝郁气滞证的治疗,古代以理气健脾药为主,近现代则以活血行气止痛为主药。**结论** 古今名医病案对产后腹痛都从虚、瘀、寒、滞等角度予以治疗,但鉴于时代差异,古今证型分布及遣方用药同中有异,提示产后腹痛的临床治疗应结合证型特点辨证选药。

【关键词】 产后腹痛 名医病案 方药 对比分析

Study on Syndrome Differentiation and Treatment Rules of Abdominal Pain after Abortion Based on Data Analysis of Ancient and Modern Medical Records

ZHU Jianguang, WANG Yali, LI Wenlin, et al.
Henan College of Traditional Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450008, *China.*

【**Abstract**】**Objective**: To analysis the difference between the clinical cases of ancient and modern famous Chinese physicians in the treatment of abdominal pain after abortion in order to guide clinical practices. **Methods**: 270 cases of this kind of treatment were collected from Tang Dynasty up to now; mechanism and drug disciplines in both ancient times and modern times were systemized with statistics and computer technology. **Results**: Promoting blood circulation and removing stasis was the most syndrome element; the second was regulating Qi and blood in ancient times. Besides, Qi stagnation and cold coagulation were commonly seen in modern times. In prescriptions, Shenghua decoction and Shixiao decoction for dispersing blood stasis, Siwutang for regulating Qi, blood, and cold was used most in both ancient and modern times. As for Qi stagnation, replenishing Qi-invigorating spleen was different from regulating Qi-flowing for relieving pain in ancient and modern times. **Conclusion**: Deficiency, stasis, coagulation and stagnation were the same syndrome elements in ancient and modern times, but the prescription used in clinical treatment is changing with time.

【**Key words**】 Abdominal pain after abortion; Clinical cases study; Prescription and medicine; Ancient and modern contrast

生产之后出现腹痛是正常的生理现象，但若腹痛持续超过 1 周，影响到产妇的产后恢复以及乳汁的正常分泌,应给予及时有效的治疗。现代医学认为,产后腹痛的病因与分娩过程中精神紧张,分娩后缺乏运动、受凉等因素有关[1],治疗多以安慰或解痉镇痛为主,考虑到哺乳因素,大部分化学药物并不为产妇接受。中医在产后腹痛的诊疗方面积累了大量的经验,除针灸、推拿、艾灸、点穴等方法之外,历代临床也积累了大量方药。张仲景的《金匮要略》开创了妇人病辨证论治的先河,在《妇人产后病脉证治》中详尽记载了 6 个产后腹痛的证型,分别为:血虚里寒、气血郁滞、瘀血内阻、瘀血内阻兼阳明里实、血凝中虚、水血俱结[2]。虽然《金匮要略》中只有 6 个证型,但是已涵盖了产后腹痛的寒热虚实，故在后世的关于产后腹痛的论治中也大都依照此证型进行的辨证论治[3]。然由于时间跨度大,方药分散，关于产后腹痛的临床应用规律一直缺乏系统的整理与分析。基于此，本文对唐代以来医籍中产后腹痛相关的病案与近现代名医治疗产后腹痛的经典病案进

*基金项目:国家中医药管理局与南京中医药大学省局共建项目(SJGJ030)
△通信作者(电子邮箱:1054848724@qq.com)

行了系统地对比分析，在进行产后腹痛中药的统计分析中，将产后腹痛证型分为瘀血内阻证、气血两虚证，寒凝血脉证、肝郁气滞证，以期为现代临床应用提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 古代名医数据主要采自唐·昝殷的《经效产宝》、宋·齐仲甫的《妇科百问》、宋·陈自明的《妇人大全良方》、明·万全的《万氏妇人科》、明·武之望的《济阴纲目》、明·傅山的《傅青主女科》以及清·何松庵、浦天球的《女科正宗》等 20 本专著；近代名医以上海科技出版社的《中国中医病案数据库》中佘蔚南、庞泮池、曹颖甫、周小农、汪逢春、张仲华、马培之、蔡小荪、朱南孙、王旭高等 18 位名老中医医案为主，现代名医则以中国知网(CNKI)、万方等数据库建库至今所收录中明确指明为全国不同批次中医药专家学术经验继承工作指导老师诊治产后腹痛的病案信息为主。每则病案中含有患者主要症状、病因病机、中医诊断与方剂信息。

1.2 选择标准 1)纳入标准。明确记载为产后腹痛的病例，并且具有明确的方剂及具体药物记载的案例；没有记载在产后腹痛章节中，但是明确为产后腹痛疾病并且具有明确的方剂及药物的病例。古籍文献主要根据《中医妇科学》中对相关症状的描述。《中国中医病案数据库》中的相关数据则选择明确诊断为产后腹痛的病例。中国知网和万方数据库中记载的相关文献选择明确为产后腹痛的文献。初诊及复诊方剂出入较大的单独计次，否则只取初诊方剂。2)排除标准；缺少患者症状或诊断名称，或方剂的方药组成无法获取的病案。

1.3 信息规范 主要针对中药名称不统一的原因，从别名、错别字、省略词这 3 个角度对中药名称进行规范，从《中华人民共和国药典》[4]《中药大辞典》[5]《中华本草》[6]《中药学》[7]中选用中药名称作为规范后的中药正名，如生地正名为生地黄。对于一种药材用不同的炮制方法，结合临床，若其药效明显不同，如大黄及大黄炭，生地黄及熟地黄，当作不同药物使用。反之，则视为同一中药。对于各医案中约定俗成的方剂，如失笑散，若是在汤剂中，则还原为所含中药，如失笑散正名为蒲黄、五灵脂。若医案中所含中药产地不同，视为同一味药，如川牛膝、怀牛膝正名为牛膝。

1.4 方法 选用频次统计为主的对比分析方法。

2 结 果

2.1 药味频次统计 共收录病案 270 例，其中，近现代与古代病案各 135 例。药味的频次统计结果表明：近现代共涉及药物 284 味，总使用频次 2780 次，其中使用频率大于等于 10 次的中药共有 35 味；古代医案共有药物 141 味，总使用频率为 754 次，其中使用频率大于等于 10 次的中药共有 18 味(见表 1)。对比发现，两者对比药味相差 1 倍，频率相差 3 倍之多。古今相同的中药共 14 味，分别是：当归、川芎、芍药、甘草、生姜、桃仁、蒲黄、延胡索、熟地黄、五灵脂、赤芍、肉桂、陈皮、茯苓。

2.2 证型分布的统计分析 结果表明，瘀血内阻病机在近现代病案中共有 44 例，占全部病案的 32.59%，古代病案中有 82 例，占 60.74%；寒凝血脉证病案近现代有 27 例，占 20.00%，古代有 8 方，占 5.93%；肝郁气滞证病案近现代有 20 例，占 14.81%，古代有 7 例，占 5.19%。气血两虚证的病案近现代 40 例，占 29.63%，古代有 36 例，占 26.67%；此外，古代尚有营卫失调、热结大肠等证型，近现代还有典型的食积证型。

2.3 古今证型的用药差异 结合上述证型分布，笔者又进一步对古今各证型的用药差异进行了分析。1)瘀血内阻证型中，近现代 44 例处方共使用药物 168 味，频次高于(含)5 次的药物有 31 个，古代病案共使用药物 94 味，频次高于(含)5 次的有 22 个(见表 2)。古今相同的药味共 14 味，分别是：当归、川芎、延胡索、桃仁、香附、五灵脂、蒲黄、甘草、红花、没药、琥珀、肉桂、生地黄、赤芍。2)寒凝血脉证型中，近现代共使用药物 112 味，频次高于(含)5 次的药物有 15 味，古代使用药物 36 味，频次高于(含)5 次的仅有 2 味，即与近现代相同的当归与甘草(见表 3)。3)气血两虚证型的对比显示，近现代共使用药物 129 味，古代共使用药物 71 味，其中用药频次大于等于 5 次的药物近现代有 20 味，古代有 15 味，古今相同药物有当归、川芎、熟地黄、黄芪、生姜、甘草、桃仁等 7 味(见表 4)。4)对肝郁气滞证型的方药的分析结果表明，近现代医案共使用药物 87 味，其中频次大于 5 的有 14 味，古代仅有 1 味(见表 5)。

3 结 论

中医学源远流长，历代名医的临床经验、学术思想是在长期的理论积累与临证实践基础上总结形成的专业领域内集体智慧的结晶，代表着中医药学术的最高水平，是中医药学创新发展的源泉[8]。

古今病案处方用药与病机证型分布的异同点，显示出古今名医在产后腹痛的诊治与用药方面既有传承的一致性，也反应出由于时代变迁造成的差异性。其中典型的对比是，从方药构成的数量来看，古代以小复方为多，药味多 7~15 味为主。《备急千金要方》中卷三以产后病方药为重点，其中各种产后心腹痛方药有 21 首，最少的用 1 味桂心，最多的用药也不过 12 味，大多在 5~10 味，证型辨证明确，组方精炼，结构清晰是古代组方的主要特点[9]。而现代则以 10~30 味药物组成的大复方为多，在经方基础上加减的药物范围较广，有

表1 古今总药物对比表(≥10次)

近现代用药	频次	古代用药	频次
当 归	100	当 归	91
川 芎	50	川 芎	42
延胡索	43	芍 药	37
五灵脂	38	甘 草	36
香 附	36	桂 心	35
桃 仁	35	干 姜	27
白 芍	32	生 姜	21
丹 参	29	桃 仁	21
甘 草	26	蒲 黄	18
赤 芍	25	延胡索	16
陈 皮	22	熟地黄	15
川楝炭	22	五灵脂	14
乌 药	22	赤 芍	13
益母草	22	肉 桂	12
红 花	20	陈 皮	11
牛 膝	20	茯 苓	11
炙甘草	20	干地黄	10
牡丹皮	19	吴茱萸	10
没 药	19		
炮 姜	19		
茯 苓	17		
桂 枝	16		
熟地黄	16		
蒲 黄	15		
生 姜	15		
泽 兰	15		
肉 桂	13		
白 术	12		
党 参	12		
乳 香	12		
芍 药	11		
郁 金	11		
木 香	10		
砂 仁	10		
小茴香	10		

表2 瘀血内阻证型用药对比表(≥5次)

近现代用药	频次	古代用药	频次
当 归	40	当 归	51
川 芎	23	桂 心	21
延胡索	19	川 芎	23
桃 仁	16	芍 药	18
香 附	16	蒲 黄	17
赤 芍	14	延胡索	15
五灵脂	13	桃 仁	14
丹 参	12	五灵脂	13
川楝子	10	甘 草	12
甘 草	9	干 姜	12
蒲 黄	9	生 姜	12
红 花	8	赤 芍	11
没 药	8	肉 桂	9
乳 香	8	牡丹皮	7
益母草	8	红 花	7
陈 皮	7	酒	7
泽 兰	7	没 药	7
白 芍	6	生地黄	7
茯 苓	6	熟地黄	7
琥 珀	6	琥 珀	6
乌 药	6	大 黄	5
茯 神	5	香 附	5
木 香	5		
牛 膝	5		
炮 姜	5		
肉 桂	5		
生地黄	5		
小茴香	5		
郁 金	5		
枳 壳	5		
炙甘草	5		

的甚至已经冲淡了经方的药物构成。其出现这种现象的原因:社会条件和医疗诊断技术的不同,中药品种和质量的优劣以及中药的加工炮制技术的好坏均会影响中医方剂处方的大小和具体的临床疗效[10]。

在病机分布上,虽然古今都有瘀血内阻、气血两虚、寒凝血脉、肝郁气滞等证型分布,但在收集的古代病案中瘀血内阻证占绝大多数, 其次为气血两虚,与古人“新产虽极虚,以祛瘀为第一义”“产后宜大补气血为主、余症宜从未”的学术观点一致[11],而在近现代的中医药治疗的整理之中发现,瘀血内阻证、气血亏虚也是现代产后腹痛常出现的证型,除此之外在现今的临床中寒凝血脉、肝郁气滞等多种证型较之古代更加常见,也就是说现代的产后腹痛之中实证的证型更加常见,所以在产后腹痛的辨证施治中不可只用“产后宜大补气血为主”的理论以偏概全[12]。从证型的变化中也可反映出随着时代发展和生活水平的改善,妇人产后腹痛的病因趋于复杂多变,近现代名医则并不拘泥于古方古药,反而善于把握病机之关键以审证求因、寻因治源。

在不同病机的方药结构上,对于瘀血内阻证,古今

表 3 寒凝血脉证型用药对比表(≥5 次)

近现代用药	频次	古代用药	频次
当 归	21	当归	7
川 芎	15	甘草	5
桃 仁	11		
五灵脂	10		
白 芍	8		
炮 姜	8		
延胡索	8		
赤 芍	7		
桂 枝	6		
红 花	6		
陈 皮	5		
甘 草	5		
乌 药	5		
香 附	5		
益母草	5		

表 4 气血两虚证型用药对比表(≥5 次)

近现代用药	频次	古代用药	频次
当 归	29	当 归	29
白 芍	13	甘 草	17
川 芎	12	川 芎	15
丹 参	8	干 姜	11
熟地黄	8	桂 心	10
益母草	8	熟地黄	8
炙甘草	8	生 姜	7
党 参	7	黄 芪	7
甘 草	7	吴茱萸	6
陈 皮	6	白 术	6
茯 苓	6	人 参	6
桂 枝	6	桃 仁	5
生 姜	6	干地黄	5
桃 仁	6		
黄 芪	5		
炮 姜	5		
炮姜炭	5		
山 药	5		
泽 兰	5		
延胡索	5		

均以活血化瘀、温经止痛的生化汤合散结止痛、活血化瘀的失笑散加减应用。在此基础上,古今都常加红花、没药、琥珀、延胡索、香附以活血化瘀,加生地黄来清热凉血,加肉桂以散寒止痛。不同之处在于,近现代用药在活血化瘀基础上,常偏重于理气行气之品,如陈皮、

表 5 肝郁气滞证型用药对比表(≥5 次)

近现代用药	频次	古代用药	频次
五灵脂	11	陈皮	5
延胡索	11		
当 归	10		
香 附	10		
川楝子	9		
没 药	9		
乌 药	9		
牛 膝	8		
丹 参	7		
牡丹皮	7		
龙涎香	7		
白 芍	5		
白 薇	5		
郁 金	5		

郁金、小茴香、元胡等以促进气行血畅,从而使腹痛自止。如史怀春在应用活血化瘀法治疗产后腹痛时,在生化汤加失笑散的基础方剂上加用元胡以行气活血止痛[13]。古代则偏重于温中散寒止痛之品,如干姜、肉桂、酒等,这些温中药物多辛温,具有走窜之性,偏走脏腑而温经止痛。

在寒凝血脉证的用药中,古今均以四物汤为主进行加减应用。四物汤首载于唐·蔺道人的《仙授理伤续断秘方》,至宋代《太平惠民和剂局方》始将四物汤衍化成治疗妇科疾患的专方,以补血活血调经。此后历代医家对四物汤在治疗妇科疾病的运用又多有阐述和发挥,其应用越来越广。方中四物相配伍,阴阳调和,温经养血,活血祛瘀,产后诸痛用之最宜,作为治疗产后腹痛的基础方[14]。在现代的加减应用中偏用活血调经、温里驱寒之药,如香附、益母草、炮姜、五灵脂等。寒性凝滞,温里方使寒凝化解,血行方能祛除瘀血,故活血和温里两者不可少。古代偏重于助肾阳以行瘀的补骨脂、干姜等。张介宾之《大宝论》,赵养葵之《医贯》,皆对阳气有精辟之论述,然一身之阳气实根舍于肾,以肾为水火之宅,肾中阴阳化合,方能构成为有益于机体之少火。因此所谓温阳,首先在温补肾阳。在生理情况下阳气是生命的动力,在病理情况下又为抗邪之活力[15]。古人对于阳气的重视程度可想而知,故在治疗产后腹痛中应用温养肾阳之品以温里驱寒,助阳化气,使得气血得养则寒凝去、血脉行则腹痛自愈。

在气血两虚证的治疗上,古今都以四物汤加黄芪为主另加发散风寒之品,但近现代发散风寒选药运用的是温通经脉,助阳化气的桂枝,古代则是散寒止痛的

(下转第 841 页)

·研究报告·

通降和胃方对胃食管反流性咳嗽豚鼠呼吸道组织学形态的影响*

刘春芳[1] 曹会杰[2] 程艳梅[1] 王宏伟[1] 张秀莲[1] 朱生樑[1△]
(1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;2.上海中医药大学附属普陀区中心医院,上海 200002)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0788-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.011

【摘要】目的 观察通降和胃方对胃食管反流性咳嗽豚鼠模型呼吸道组织学形态的影响。**方法** 健康雄性豚鼠 40 只,随机分为中药组、西药组、模型组和正常组。除正常组外,其余各组采用食管下端酸灌注法制作胃食管反流性咳嗽模型,并分别予相应药物混悬液及等量生理盐水处理,光镜下观察气管、肺病理组织学改变,透射电子显微镜下观察肺组织超微结构。**结果** 模型组气管、肺组织炎症积分较正常组明显升高($P<0.05$),中药组、西药组与模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);中药组气管、肺组织炎症积分低于西药组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 通降和胃方能够有效抑制反流,降低气道神经源性炎症的发生,改善呼吸道炎症反应,达到治疗胃食管反流性咳嗽的目的。

【关键词】 胃食管反流性咳嗽 食管气道神经源性炎症 疏肝和胃方 从胃治咳

Effect of *Tongjiang Hewei Decoction* on Histopathological Characteristics of the Airway in Guinea Pigs with Gastroesophageal Reflux Induced Cough

LIU Chunfang, CAO Huijie, CHENG Yanmei, et al. Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the effect of *Tongjiang Hewei Decoction* on histopathological characteristics of the airway in guinea pigs with gastroesophageal reflux induced cough. **Methods**: Forty healthy male guinea pigs were randomly divided into 4 groups: *Tongjiang Hewei* group, the control group, the model group and the normal group. GERC models were induced repeatedly by hydrochloric acid instillation with the corresponding intervention measures to each group, except the normal group. After two weeks, all animals were executed and the histological changes of the trachea and lung tissue were observed. Evans Blue-invasive method was used to determine pulmonary capillary permeability in guinea pigs. Ultrastructural changes of lung tissues were observed under transmission electron microscope. **Results**: The inflammation of the trachea and lung tissue in the model group was much more obviously than that of the normal group ($P<0.05$). There was a significant difference in improving the guinea pig trachea and lung tissue pathologic scores in *Tongjiang Hewei* group and the control group, compared with the model group. Comparing *Tongjiang Hewei Decoction* with omeprazole, there was a significant difference in improving the two scores ($P<0.05$). **Conclusions**: *Tongjiang Hewei Decoction* can effectively inhibit acid reflux, reduce airway neurogenic inflammation, thereby reduce the inflammatory exudate and cure cough.

【Key words】 Gastroeso phageal reflux induced cough; Airway neurogenic inflammation; *Tongjiang Hewei Decoction*; Cure cough from stomach

胃食管反流性咳嗽(GERC)是以慢性咳嗽为主要临床表现的胃食管反流病，属于胃食反流病的一种特殊类型,目前临床上认为慢性咳嗽、慢性喉炎及哮喘与胃食管反流病显著相关[1],慢性咳嗽反复发作,往往造成患者生活质量的显著下降。通降和胃方是上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院胃食管反流病专科负责人朱生樑教授依据《内经》"此皆聚于胃,关于肺"的论述,基于对本病病因病机的认识,以"从胃治咳"的思路出发创制而成,临床应用多年,效果显著[2]。本文观察了通降和胃方对 GERC 豚鼠模型呼吸道组织学形

*基金项目:国家中医药管理局"十二五"重点专科项目(09JIX1L206B118);上海市科委科技支撑项目(13401902800)
△通信作者(电子邮箱:lcf2_hb@163.com)

态的影响,以探讨其治疗 GERC 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物 普通级雄性豚鼠共 40 只,2~3 月龄,体质量(300±50) g,由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院实验动物中心提供,上海市斯莱实验动物有限责任公司生产[动物合格证号 SCXK (沪)2012-0002]。给予室内温度(20±2) ℃,湿度(50±10) %,标准饲料饲养。

1.2 实验药物 通降和胃方:旋覆梗 12 g,代赭石 15 g,柴胡 9 g,枳壳 12 g,焦山栀 9 g,川楝子 9 g,黄连 3 g,吴茱萸 3 g,太子参 12 g,生姜 4.5 g,甘草 6 g。以上药物均采用中药颗粒剂(由本院药剂科提供),使用前配成溶液。奥美拉唑胶囊 20 mg(常州四药制药厂,生产批号 20140602),使用前配成溶液。

1.3 试剂与仪器 胃蛋白酶(批号 P7000)购自 Sigma 公司;戊巴比妥钠(批号 18569802)、浓盐酸(批号 80070590)购自国药集团化学试剂有限公司;0.5%伊红、苏木素、二甲苯、梯度酒精由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院病理室提供;2%戊二醛、磷酸缓冲液、锇酸固定液等由上海中医药大学科技实验中心提供。组织脱水机(日本樱花精机株式会社 VIP-E300F)、樱花包埋机(日本樱花精机株式会社 4715)、切片机(德国 MEDIS 公司 13/30RR 型)、切片漂烘温控仪(安徽电子科学研究所 QP-B)、OLYMPUS 显微镜(BX51)、电子扫描镜(荷兰PHILIPS TECHAI-12)

1.4 分组及造模 将 40 只豚鼠采用随机数字表法随机分为正常组、模型组、中药组和西药组,每组 10 只。除正常组外,其余 3 组均参照文献[3]报道,采用盐酸灌注法制备 GERC 动物模型。

1.5 给药方法 根据豚鼠和人体间等效剂量换算的折算倍数是 5.5 倍[4],中药组给予颗粒剂生药量为 0.866 g/100 g,西药组给予奥美拉唑 0.367 mg/100 g,每日灌胃两次,每次 1 mL/100 g 体质量,连续灌胃 14 d。正常组不给药,模型组灌胃等量生理盐水。

1.6 标本采集与检测

1.6.1 气管、肺组织光镜病理切片的制备 2 周后,腹腔过量注射 2%戊巴比妥钠处死豚鼠,取出气管近喉部 0.5 cm 组织、肺组织 1 cm×1 cm,置 10%甲醛溶液中固定,脱水,石蜡包埋,切片,苏木精-伊红染色,树脂封片。光镜下观察气管、肺组织的形态学表现。气管炎症病理积分参照何权瀛等[5]制定的小气道八项病理指标判分标准,依据血管和气管周围嗜酸性细胞、上皮损伤、水肿严重程度进行肺组织炎症积分评定[6]。

1.6.2 肺组织电镜病理切片的制备 在低温下迅速取下肺组织 0.5 cm×0.5 cm,保持低温环境下 2%戊二醛固定液固定 2 h 以上,0.1 mol/L 磷酸缓冲液充分洗涤;1%锇酸后固定 2 h,磷酸缓冲液清洗 0.5 h;梯度酒精脱水;环氧树脂渗透包埋;超薄切片制作(80 nm);透射电子显微镜下观察肺组织微血管内皮细胞形态、基底膜形态、毛细血管壁电子密度等。

1.7 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件统计。符合正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示。符合正态分布采用方差分析进行比较。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般情况 造模后 7 d 观察,除正常组外,余 3 组实验动物均有不同程度的饮食减少,体质量减轻。造模第 11 天后观察,除正常组外,余 3 组实验动物均有不同程度的喷嚏、呛咳表现,少数动物有呼吸急促、喘息,甚则腹肌收缩、难于行走,甚至死亡。最终因麻醉意外死亡 2 只,因肺部严重感染死亡 2 只。剩余 36 只实验豚鼠,各组体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 各组豚鼠气管组织病理改变 见图 1,表 1。HE 染色显示正常组豚鼠气管组织结构基本正常;模型组气管组织可见纤毛柱状上皮明显增生,黏膜及黏膜下层充血、肿胀,炎性细胞浸润;中药组及西药组气管组织可见不同程度的上皮增生,炎性细胞浸润较模型组减少。与正常组比较,模型组气管炎症积分明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);中药组、西药组与模型组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);中药组气管炎症积分低于西药组,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

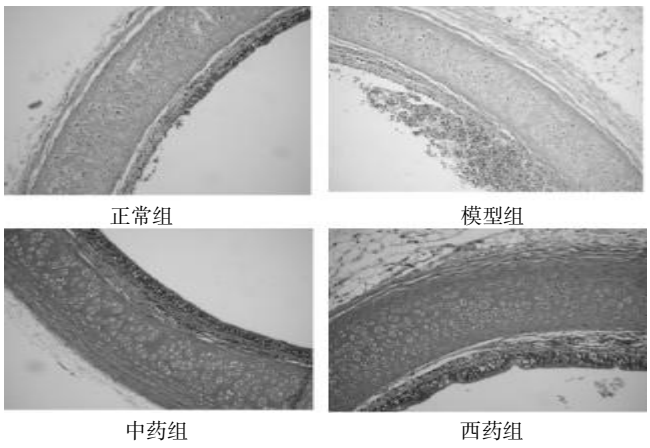


图 1 各组豚鼠气管组织病理学改变(HE 染色,200 倍)

表 1 各组豚鼠气管、肺组织病理积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	气管炎症积分	肺组织炎症积分
正常组	10	3.90±2.02*	5.00±0.52*
模型组	8	6.50±0.36	13.38±1.41
中药组	9	3.44±1.81*△	7.77±2.86*△
西药组	9	4.96±0.71*	11.63±2.13

与模型组比较,*$P<0.05$;与西药组比较,△$P<0.05$。

2.3　各组豚鼠肺组织病理改变　见图 2，表 1。HE 染色显示正常组豚鼠肺组织结构无明显损伤，肺泡结构完整，有少量炎性细胞浸润。模型组肺组织肺泡结构破坏严重，见广泛的弥漫性的充血水肿，肺泡萎缩、间隔增宽，肺实变，肺内见大量中性粒细胞浸润。中药组及西药组肺泡结构见不同程度的破坏，肺间质水肿及炎性细胞浸润，但较模型组轻微。模型组肺组织炎症积分明显高于正常组（$P<0.05$），西药组与模型组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），中药组与模型组比较差异有统计学意义（$P<0.05$），中药组肺组织炎症积分明显低于西药组（$P<0.05$）。

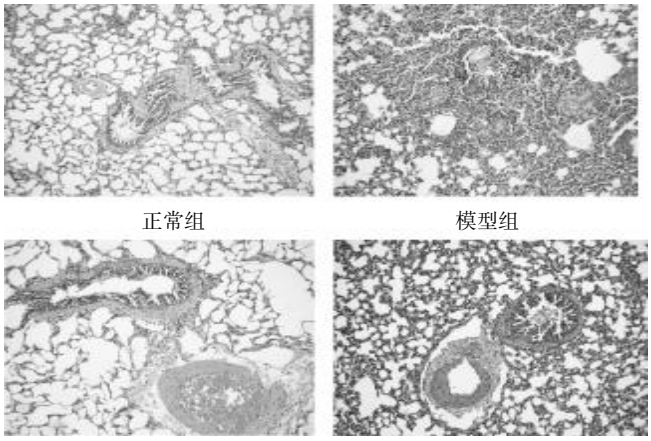


图 2　各组豚鼠肺组织病理学改变（HE 染色，200 倍）

2.4　各组豚鼠肺组织电镜下观察　见图 3。正常组豚鼠微血管内皮细胞及基底膜形态结构基本正常：层次清晰分明，内皮细胞无水肿充血，基底膜连续完整，未见明显损坏。模型组内皮细胞损伤广泛，可见毛细血管内皮充血、肿胀或增厚，细胞内吞饮小体增多；基底膜缺损、疏松、不规则；毛细血管–肺泡膜受损，内皮细胞及基膜之间水肿，个别标本肺泡腔内可见淋巴细胞。

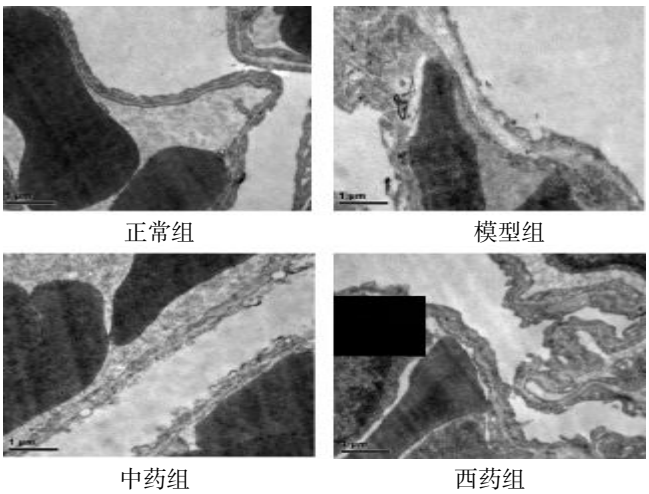


图 3　各组豚鼠肺组织超微结构变化（TEM，11500 倍）

西药组可见微血管内皮细胞肿胀、充血，毛细血管壁电子密度降低；基底膜欠清晰、不完整，甚则可见基底膜纤维化；内皮细胞内吞饮小体增多；毛细血管–肺泡膜受损，内皮细胞及基膜之间水肿。中药组微血管内皮细胞略肿胀，但基底膜连续完整，层次尚清晰，毛细血管–肺泡膜未见明显受损，毛细血管壁电子密度未见明显降低，

3　讨　论

GERC 当属中医学“内伤咳嗽”范畴，中医学为咳嗽的论述奠定了深厚的理论基础，如《内经》云“五脏六腑皆令人咳，非独肺也”“此皆聚于胃，关于肺”等均为肺胃相关理论提供了坚实的依据。肺与胃位置相近，经络相连，肺属金，胃属土，二者可谓为子母之脏腑，生理上相互依赖，相辅相成。任何致病因素引起胃失和降都可影响肺之肃降，导致肺气上逆而发为咳。由胃而咳，势必先影响中焦之气机，而中焦气机又与肝密切相关，因此 GERC 主要涉及肺、胃、肝。GERC 病理基础在于气机升降失调，基本病机为肝失疏泄，胃失和降，肺失肃降。鉴于以上认识，朱生樑教授以“从胃治咳”为治疗思路，以疏肝泄热，和胃降逆为具体治则，并结合多年临证用药经验，总结出了治疗 GERC 验方——通降和胃方。方中诸药合用，降胃为主，辅以疏肝健脾。胃气得降，自不能上犯华盖而壅塞肺络；肝热得清，便不得上灼肺金而肺失清肃。胃气通降，肺气清肃，胃和而咳止。前期研究显示该方可明显提高食管下括约肌环形肌张力[7]，减少胃内容物反流，同时还可调节胃电节律，促进胃排空[8-9]，从而发挥其多层次、多靶点的治疗作用。

食管–气道神经源性炎症是 GERC 发病的主要机制之一[10]。气管与食管共同起源于胚胎时期的前肠，两者具有共同的神经通路，都由迷走神经支配。调节咳嗽的重要通路是分布于气道和肺内的迷走感觉神经，但调节咳嗽反射的另一组重要的迷走传入通路是分布于食管的感觉神经[11]。食管内感觉神经受刺激可以直接导致咳嗽或经由中枢神经导致咳嗽兴奋性升高[12]。当反流入食管的胃内容物（胃酸、胃蛋白酶等）刺激食管下段黏膜酸敏感辣椒素受体，沿迷走传入神经传至延髓迷走孤束核和迷走运动背核，引起中枢神经递质释放，沿迷走传出神经传出至气道，引起气道感觉神经肽 SP、NKA、NKB 和 CGRP 等表达和释放增加，在气道内发挥其生物活性，导致支气管收缩，气道血管通透性增高，血浆渗出增加，从而产生气道神经源性炎症，引发 GERC[13-14]。

食管下段酸灌注法是目前国内外公认的制备 GERC 动物模型的方法[15]，该模型证明了食管–气道神经源性炎症的存在。本次实验通过复制 GERC 动物模

（下转第 848 页）

·研究报告·

电针配合威灵仙关节腔内注射对大鼠膝骨关节炎 MMPs 及 HA 的影响*

孙建琴 陈红英 姚忠红 穆敬平△ 郭俐宏
(湖北省十堰市太和医院,湖北医药学院附属医院,湖北 十堰 442000)

中图分类号:R245.9+7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0791-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.012

【摘要】目的 探讨电针配合威灵仙膝关节腔内注射对大鼠膝骨关节炎基质金属蛋白酶(MMPs)及关节液透明质酸(HA)影响的作用机制。**方法** 将 40 只大鼠随机分为对照组、电针组、关节腔注射组、电针+关节腔注射组,采用膝关节腔内注射弗氏剂的方法建立膝骨关节炎动物模型;电针组取三阴交、足三里、行间、血海、太冲、阳陵泉及主穴以下旁开 0.5 cm 为配穴电针刺激 20 min,关节腔注射组于关节腔内注射威灵仙注射液;电针+关节腔注射组治疗方法为电针+关节腔注射;观察膝关节肿胀率及消肿时间,采用酶免疫吸附试验测定血清 MMPs(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13)阳性表达水平,关节腔积液中白介素(IL-1β)、HA 含量。**结果** 与电针组及关节腔注射组比较,电针+关节腔注射组膝关节肿胀率、消肿时间、MMP-1、MMP-9 表达水平明显降低,HA 明显提高($P<0.05$)。**结论** 电针配合威灵仙膝关节腔内注射治疗大鼠膝骨关节炎的作用机制可能与抑制 MMPs 过度表达并增加 HA 分泌而促进局部炎症吸收,延缓关节软骨退行性变相关。

【关键词】 膝骨关节炎 电针 关节腔注射 威灵仙 基质金属蛋白酶 透明质酸

Experimental Study on Effects of Electroacupuncture Combined with Weilingxian Intra-articular Injection on MMPs and HA in Rats with Knee Osteoarthritis *SUN Jianqin, CHEN Hongying, YAO Zhonghong, et al. Taihe Hospital of Shiyan, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei, Shiyan* 442000, *China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effect and mechanism of electro acupuncture combined with Weilingxian intra-articular injection on MMPs and HA in rats with knee osteoarthritis. **Methods:** 40 rats were randomly divided into the control group, electroacupuncture group, Weilingxian group, electroacupuncture plus acupoint injection group. Osteoarthritis animal model was established with the method of intra articular injection of the knee joint. Electroacupuncture group took electroacupuncture below 0.5 cm of Zusanli, Sanyinjiao and Xingjian, Xuehai, Taichong, Yang Ling Quan and the main points for 20 minutes. Weilingxian group took intra-articular injection of Weilingxian. Electroacupuncture plus acupoint injection group received both treatment above. The knee swelling rate and joint swelling time were observed, and the following data was determined by enzyme-linked immunosorbent assay: positive expression level of serum MMPs (MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9, MMP-13), IL-1β in articular effusion and the content of HA. **Results:** Knee joint swelling rate, swelling time of MMP-1, MMP-9 expression levels in electroacupuncture plus point injection group were significantly lower than those of Weilingxian group, and HA was obviously improved ($P<0.05$). **Conclusion:** The mechanism of electroacupuncture combined with knee intra-articular injection of Weilingxian on knee osteoarthritis in rats should be related to the inhibition of overexpression of MMPs and the increase the secretion of HA, so as to promote inflammation absorption and delay cartilage degenerative change.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Acupuncture; Acupoint injection; Weilingxian; Matrix metalloproteinases; Hyaluronic acid

膝骨关节炎(KOA)属中医学“筋痹”“骨痹”范畴。中医学认为膝骨关节炎发病与血瘀气滞、关节局部湿浊痹阻有关。外伤、关节滑膜劳损、感染等炎性及疼痛刺激使膝骨关节面滑膜毛细血管扩张、通透性增大而导致关节腔内组织液大量渗出而成关节积液[1]。以往治疗时多局限于“舒筋通络、除痹利湿、行气止痛、活血化瘀”[2]。本实验研究采取电针配合威灵仙膝关节腔内注射的方法治疗大鼠膝骨关节炎,研究该方案对造成膝骨关节炎疼痛的病理基础,即 MMP 阳性表达及 HA

*基金项目:湖北省科技厅项目(2013cfc037)
△通信作者(电子邮箱:2051494669@qq.com)

分泌与炎性疼痛的相互关系，分析治疗膝骨关节炎的镇痛消炎作用机制，为临床提供理论基础。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 SPF 级无特定病原体动物 SD 大鼠 40 只，体质量(200.0±20.0) g，雌雄各半，由湖北医药学院实验动物中心提供，实验动物生产许可证：SCXK(鄂)2014-0008，实验动物设施使用许可证：SYXK(鄂)2014-0031。采用随机数字表编号，随机分为对照组、电针组、关节腔注射组及电针+关节腔注射组，每组 10 只。

1.2 试药与仪器 复方威灵仙注射液(太和医院药剂科制剂中心提供)，药方：威灵仙 1000 g，独活 500 g，柴胡 500 g，白芷 500 g，川芎 500 g，氯化钠 8 g，亚硫酸氢钠 1 g。弗氏完全佐剂(上海实生细胞生物技术有限公司)；MMPs 测试盒（上海森雄科技实业有限公司)；SDZ-Ⅱ型电子针疗仪(上海坤弘，型号：SDZ-Ⅱ)。

1.3 模型制备 碘伏消毒大鼠膝关节及以下部位，采用改良 Huhh 造模法制备膝骨关节炎动物模型[3]。造模时于第 1、3、7 日分别将弗氏完全佐剂 0.1 mL 注入大鼠右膝关节腔，根据临床超疲劳易导致膝骨关节炎发病的特点，强迫动物每日活动 30~40 min，于 2 周后出现以下症状即可确定大鼠膝关节炎模型成功：1) 关节出现红、肿、热、痛症状，有右膝软组织肿胀或关节腔积液现象；2)右膝关节活动受限、周围僵硬；3)发病部位在膝等关节；4) 关节积液检查白细胞介素-1β 降低、HA 明显升高现相；5) 关节病理切片显示关节软骨面粗糙、滑膜增生、粘连、肥厚；6)出现以上任意 3 条均可判定为膝骨关节炎。

1.4 治疗方法 1) 电针组：将大鼠固定于大鼠固定器，右膝遁经取穴，三阴交、足三里、行间、血海、太冲、阳陵泉为主穴。针法：由内向外斜刺 2~3 分。主穴以下旁开 0.5 cm 为配穴，行导气手法用一次性无菌针灸针齐刺入骨膜，以三阴交、足三里、行间、血海、太冲、阳陵泉为正极，配穴为负极，得气后接 SDZ-II 型电子针疗仪，连续波，频率 10 Hz，留针电针刺激 20 min。2)关节腔注射组：于右膝关节腔内注射威灵仙注射液，每日 1 次，每次 0.1~0.2 mL。3)电针+关节腔注射组：先同电针组相同治疗完成后，于右膝关节腔内注射威灵仙注射液。4)对照组：大鼠每日仅消毒处理作为对照。以上 4 组动物治疗 2 周为 1 个疗程。

1.5 标本采集及检测 参考文献[4]，大鼠眼眶静脉取血，采用免疫酶连吸附试验（ELISA）测定 MMPs(MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13）血清中的表达水平；抽取膝关节腔关节积液备用，测定关节积液中 IL-1β、HA 含量。按文献[5]方法：先取 100 mL 量筒注入蒸馏水，液面与量筒最高处平齐，用 50 mL 注射器吸取量筒内蒸馏水约 30 mL。于每只大鼠右前肢膝关节缝矢状面用记号笔做一标记，然后把大鼠左足缓慢伸入量筒内，使标记与量筒最高处平齐。再用已吸入 30 mL 水的注射器向量筒内缓慢注入蒸馏水并使液面再次与最高处及大鼠膝关节标记处一致，读取注射器内剩余液体体积，再用 30 mL 注射器内剩余液体体积即为大鼠的右前肢膝关节容积，重复 3 次取平均值。右前肢膝关节肿胀百分率(%)=(造模后容积-造模前容积)/造模前容积×100%。

1.6 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理。实验数据以($\bar{x}\pm s$)表示，多组比较采用单因素方差分析，组间差异采用 Dunnett 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组动物足肿胀度及消肿时间 见表 1。治疗后电针组、关节腔注射组足肿胀度及消肿时间均低于本组治疗前及对照组($P<0.05$)，但两组治疗后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。电针+关节腔注射组足肿胀度及消肿时间明显低于电针组及关节腔注射组（$P<0.05$)。

表 1 各组大鼠足肿胀度及消肿时间比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	足肿胀度(%)		消肿时间(d)
		治疗前	治疗后	
对照组	10	45.92±3.90	34.21±3.32	13.79±4.78
电针组	10	47.41±4.33	28.34±3.17$^{\triangle\blacktriangle}$	10.33±2.32$^{\triangle\blacktriangle}$
关节腔注射组	10	48.29±3.88	16.39±2.47$^{\triangle\blacktriangle\#}$	8.54±2.21$^{\triangle\blacktriangle\#}$
电针+关节腔注射组	10	46.27±4.03	10.30±1.36$^{\#*}$	6.34±1.49$^{\#*}$

与本组治疗前比较，$^{\triangle}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$；与电针组比较，$^{\#}P<0.05$；与关节腔注射组比较，$^{*}P<0.05$。下同。

2.2 各组动物治疗前后 IL-1β 及 HA 表达水平比较 见表 2。电针组 HA 有一定的升高，IL-1β 有降低趋势，但与本组治疗前及对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)，关节腔注射组 IL-1β 明显降低，HA 明显升高($P<0.05$)；与电针组及关节腔注射组比较，电针+关节

表 2 各组治疗前后大鼠 HA、IL-1β 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	HA(μg/L)	IL-1β(pg/mL)
对照组	治疗前	1.72±0.35	41.28±5.30
(n=10)	治疗后	1.93±0.27	42.50±5.22
电针组	治疗前	1.68±0.25	39.89±4.53
(n=10)	治疗后	1.89±0.24	37.31±3.49
关节腔注射组	治疗前	1.70±0.34	41.45±5.20
(n=10)	治疗后	0.72±0.09$^{\triangle\blacktriangle\#}$	20.34±2.40$^{\triangle\blacktriangle\#}$
电针+关节腔注射组	治疗前	1.68±0.37	40.73±5.24
(n=10)	治疗后	0.49±0.06$^{\#*}$	13.34±1.47$^{\#*}$

腔注射组 IL-1β 明显降低，HA 明显升高（$P<0.05$）。

2.3 各组动物治疗前后 MMPs 表达水平比较 见表 3。对照组大鼠血清 MMPs 各指标治疗后仍保持在较高水平，与对照组及治疗前比较，电针组及关节腔注射组 MMP-1、MMP-9 表达水平均降低（$P<0.05$）。电针+关节腔注射组 MMP-2、MMP-3、MMP-13 均有一定程度降低，但与对照组差异无统计学意义（$P>0.05$）。MMP-1、MMP-9 表达水平则显著降低，与电针组及关节腔注射组比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 各组治疗前后大鼠 MMPs 表达水平比较（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	MMP-1	MMP-2	MMP-3	MMP-9	MMP-10	MMP-13
对照组	治疗前	93.28±8.76	80.21±7.17	62.72±5.45	79.17±7.62	65.67±5.34	81.31±7.81
（n=10）	治疗后	89.34±8.07	76.25±6.19	59.35±5.24	76.02±6.81	61.52±5.39	78.27±7.24
电针组	治疗前	94.78±8.87	81.21±7.84	63.79±5.52	77.10±6.67	63.65±5.37	82.20±8.02
（n=10）	治疗后	76.±6.82△▲	78.9±7.32	60.7±5.39	53.7±5.02△▲	59.2±4.29	79.2±7.29
关节腔注射组	治疗前	92.70±8.21	79.21±6.84	61.79±5.57	76.10±7.62	65.01±5.37	80.73±7.71
（n=10）	治疗后	70.80±6.81△▲	75.22±6.31	58.30±4.92	44.87±3.68△▲	61.74±5.12	77.27±6.21
电针+关节腔注射组	治疗前	91.52±8.72	80.27±7.21	63.27±5.27	77.20±7.42	63.54±5.98	82.79±7.28
（n=10）	治疗后	52.81±4.82#▲	76.20±6.97	59.60±4.29	35.30±2.74#▲	59.79±5.34	78.27±7.02

3 讨 论

威灵仙注射液由毛茛科植物威灵仙干燥根及根茎，经加工提取的灭菌溶液，内含常春藤皂苷元及齐墩果酸等成分，具有消炎抑菌、清热解毒、强心利尿之功效[6]。《本草纲目》记载威灵仙“味微辛咸、通经络、消痰涎、祛风湿、散癖积，药性辛散温通，通行十二经脉，既能祛风湿，又能通经止痹痛”[7]。膝骨关节炎常出现关节积液，其病理改变为关节腔及滑膜炎性浸润，造成关节面软骨被破坏、变性并继发滑液炎症，是关节软骨细胞的分解与合成代谢紊乱造成的慢性、退行性关节疾病[8]。临床上多发于 35 岁以上的中年人，临床以膝关节疼痛、变形和活动受限为主要特点，目前治疗办法多以抗炎消肿为主，但疗效并不理想[9]。中医学认为，当膝关节因外伤或其他原因受损伤后，局部关节血瘀气滞，湿浊之气痹阻于膝，针灸治疗当以舒筋通络、行气止痛，中药内服外敷治疗当以活血化瘀、利湿除痹而达到临床治愈的目的[10]。

研究表明，软骨细胞外 MMPs 的病理性降解可导致膝骨关节炎发生[11]，MMPs 有 20 多种，但在膝骨关节炎病理改变则以 MMP-1、MMP-2、MMP-3、MMP-9、MMP-13 表达异常增高为主，其中 MMP-1、MMP-9 是胞外基质降解的主要蛋白水解系统[12]，MMP-1、MMP-9 与膝骨关节炎发生密切相关[13]，同时，正常的骨关节滑液中仅含有微量的 IL-1β，当膝骨关节炎发生时 IL-1β 则会异常增高。HA 可减少膝关节炎关节内 PGE_2 等炎性介质的合成及扩散，减少滑膜的通透性及关节内渗液[14]。故本实验研究以 MMPs、IL-1β、HA 等主要指标评价电针配合威灵仙注射液治疗大鼠膝骨关节炎的影响。

本实验中选用三阴交、足三里、行间、血海、太冲、阳陵泉等诸穴，是因为阳陵泉可强筋祛湿，主治膝痹；足三里具有养血益气之功效，主治下肢痿痹；而血海穴主活血，与阳陵泉及足三里配伍具有舒筋活络、利通关节之奇效[15]。实验数据显示，电针+关节腔注射组大鼠 MMP-1、MMP-9 表达水平、IL-1β 及左足趾关节肿胀率明显降低，消肿时间明显低于电针组、关节腔注射组。这可能与电针刺激可激发经气，促进局部血液循环及局部病变组织新陈代谢，降低痛阈、减轻关节滑膜表面神经末梢对炎性因子 IL-1β 刺激的反应敏感度有关，故其关节肿胀率明显降低，消肿时间缩短。电针+关节腔注射组 HA 较单用电针刺激及威灵仙关节腔注射组增高明显，IL-1β 进一步降低，这可能是威灵仙吸收后明显抑制 MMP-1MMP-9 产生，促使滑膜内衬 B 型滑膜细胞和单核吞噬细胞大量分泌 HA，达到润滑关节、延缓软骨退变及保护关节软骨的作用。MMP-1、MMP-9 产生降低可减轻 MMPs 对关节组织细胞外基质降解，减轻 IL-1β 对关节表面软骨细胞的破坏作用。

综上所述，电针刺激配合威灵仙注射液膝关节腔内注射对大鼠膝骨关节炎有明确的治疗作用，促进局部组织血液循环及新陈代谢，明显降低 MMP-1、MMP-9 对关节组织细胞外基质降解及 IL-1β 对膝关节的破坏，延缓关节软骨退行性变，提高大鼠对炎症因子 IL-1β 等刺激的痛阈，增加 HA 对膝关节润滑及保护作用。

参 考 文 献

[1] 唐瑭，陈德森，李莉，等. 通痹外敷膏联合关节腔冲洗治疗膝骨性关节炎合并积液的临床研究[J]. 国际中医中药杂志，2014，3(11)：213-216.

[2] 张拴平，郝阳泉. 关节内灌注冲洗并中药熏洗治疗膝骨性关节炎 50 例[J]. 陕西中医学院学报，2010，33(5)：68.

[3] 刘献祥，李西海，周江涛，等. 改良 Huhh 造模法复制膝骨性关节炎的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志，2005，25(12)：1104-1106.

[4] 王国金，卫小春，张志强，等. 血清和关节液中基质金属蛋白酶-3 及其抑制因子-1 的检测及临床意义[J]. 中华风湿病学杂志，2006，10(5)：311-315.

[5] 姚俊岩，安靓，王岩，等. 骨关节炎患者血清中基质金属蛋白酶-2、-9 的明胶酶谱 [J]. 分析生物技术通讯，2003，14(3)：188-189.

[6] 周效思，周凯，谭安雄，等. 威灵仙对大鼠膝膝骨关节炎结构和功能的影响[J]. 时珍国医国药，2011，22(10)：2454-2457.

[7] 李增华. 威灵仙考证探析[J]. 中医中药，2007，45(20)：62-63.

[8] 李特,李运曼,刘丽芳,等. 威灵仙总皂苷抗类风湿性关节炎的作用机制[J]. 中国医科大学学报,2009,40(2):157-160.
[9] 钟琴,刘正奇,安阳,等. 苗药痛风停汤对急性痛风性关节炎模型日本大耳白大鼠血清 IL-8 的影响[J]. 风湿病与关节炎,2014,21(1):16-18.
[10] 陈才兴,孙成长.中药内外兼治合透明质酸钠治疗膝关节骨性关节炎[J]. 浙江中西医结合杂志,2006,16(7):427-428.
[11] Kanynam M,Kuboki T,Kojima S,et al. Matrix metalloproteinaseks and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial luids of patients with temporo-mandibular joint osteoarthritis[J]. J Orefacial Pain,2000,14(12):20-23.
[12] 麻圣达,卢雄,罗利飞,等. 玻璃酸钠对膝骨性关节炎患者关节液中基质金属蛋白酶-3、9 水平的影响及疗效观察[J]. 中国现代医生,2014,52(1): 42-44.
[13] Mizui T,Ishimaru JI,Miyamoto K,et al. Matrix mettdloproteinase-2 in synovial lavage fluid of patients with disorders of the tempommandibular joint[J]. Br J Oral Maxi Hohc Surg,2001,39(37):310-311.
[14] 李敏,丁武华,李莉,等. 电针后外敷威灵仙浸膏治疗日本大耳白兔实验性膝骨关节炎的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(13):1394-1396.
[15] 周效思, 周凯. 威灵仙水提取液的镇痛抗炎作用研究[J]. 中国医药导报,2009,6(11):39-40.

(收稿日期 2016-01-09)

(上接第 783 页)

脏腑辨证是根据脏腑的生理功能,病理表现,对疾病证候进行归纳,借以推究病机,判断病变的部位、性质、正邪盛衰情况的一种辨证方法,是临床各科的诊断基础,是辨证体系中的重要组成部分[13]。笔者以脏腑辨证为基础, 抓住急性酒精中毒不同病程阶段的不同病机, 辨证分型较全面概括了不同病程阶段的脏腑损伤特点,对于临床医生辨证论治提供了清晰的思路。

4 结 语

急性酒精中毒属于中医学“酒毒、酒病、酒厥”等范畴。历代医家对急性酒精中毒的辨证分型均有各自不同的见解, 但目前的辨证分型很难全面概括临床上复杂多变的证型,笔者受《万氏家传养生四要》和《证治汇补》启发,从脏腑辨证出发,查阅大量文献,结合临床经验,将急性酒精中毒中医辨证分为酒毒脾胃症、酒毒伤肝证、酒毒扰心证、酒毒壅肺证及酒毒厥脱证五型。为急性酒精中毒的中医辨证分型提供了一种思路, 另外目前针对急性酒精中毒的中医辨证分型, 仍然众说纷纭,辨证分型缺乏统一的标准,则疗效的标准化及规范化也难以实现,因此,对于急性酒精中毒的中医诊疗指南的研究迫在眉睫,通过确立统一的、规范的、量化的及客观的中医诊疗指南为临床中医治疗急性酒精中毒提供依据。

参 考 文 献

[1] 急性酒精中毒诊治共识专家组. 急性酒精中毒诊治共识[J]. 中华急诊医学杂志,2014,23(2):135-138.
[2] 叶阳,黄燕东. 中西医结合治疗急性酒精中毒 45 例临床观察[J]. 包头医学院学报,2012,28(4):79-80.
[3] 吴杨. 古今中医论治酒伤[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(2):139-142.
[4] 杨柱. 酒伤病因病机探讨——“酒伤”专题之二[J]. 江苏中医药,2002,23(6):32-33.
[5] 陈宝松.《万氏家传点点经》酒病论治特色浅析[J]. 广西中医药,1998,21(1):38-40.
[6] 曹青山,杜丽荣. 急性酒精中毒的中医病机和辨治[J].新中医,2009,41(6):115-116.
[7] 柏喜桂,周保林,章忠林,等. 急性酒清中毒证治探讨[J]. 中国中医急症,2006,15(3):276.
[8] 肖劲夫,杜少辉,王锋. 中医治疗急性酒精中毒的临床观察[J]. 中国中医急症,1996,5(4):169-170.
[9] 武晓青,汪秀华,张锐. 急性酒精中毒的中西医诊治体会[J]. 中国中医急症,2004,13(9):625-626.
[10] 郑万利, 苏海生. 黄连温胆汤灌胃联合纳洛酮治疗急性重度酒精中毒 30 例[J]. 内蒙古中医药,2010,29(21):78-79.
[11] 陈娜,陈东,张蕾. 中西医结合治疗急性重度酒精中毒 40 例临床观察[J]. 河北中医,2014,36(7):1036-1038.
[12] 李正树,彭华,任丽,等. 中医药治疗酒精中毒性精神病 34 例临床观察[J]. 中国医药学报,1995,10(5):35-36.
[13] 李灿东,吴承玉. 普通高等教育“十二五”国家规划教材·全国高等中医药院校规划教材:中医诊断学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社,2012:170-171.

(收稿日期 2015-12-09)

·研究报告·

黄芪甲苷对 Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞和人软骨细胞共培养体系 MMP-7、CTX-Ⅱ、COMP 的调控作用*

王德刚[1] 许传勇[2] 姜玉祥[1] 阚卫兵[1△] 肖志锋[1]
姚 丽[1] 刘 婉[1] 谢殿洪[1] 汤 豪[1] 张玉婷[1]
(1.上海中医药大学附属普陀医院,上海 200062;2.山东省威海市威海卫人民医院,山东 威海 264200)

中图分类号:R289.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0795-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.013

【摘要】目的 观察黄芪甲苷对 Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞和人软骨细胞共培养体系基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、Ⅱ型胶原羧基端肽(CTX-Ⅱ)、软骨寡聚基质蛋白(COMP)的调控作用,初步阐释黄芪甲苷治疗骨关节炎的分子作用机制。**方法** 通过 β-catenin 慢病毒载体转染正常人滑膜细胞,激活其 Wnt/β-catenin 信号通路。Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞与正常人软骨细胞置于 Transwell 小室中共培养。倒置显微镜观察 Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞对人软骨细胞形态学变化的影响。黄芪甲苷混悬液干预共培养体系,采用 Western bolt 方法检测黄芪甲苷对滑膜细胞 β-catenin 蛋白表达的影响;采用 ELISA 方法检测黄芪甲苷对滑膜细胞、软骨细胞培养上清液 MMP-7、CTX-Ⅱ、COMP 表达的影响。**结果** β-catenin 慢病毒载体转染正常人滑膜细胞后成功激活 Wnt 信号通路并与软骨细胞共培养。随培养时间的延长,软骨细胞生长逐渐受到抑制,软骨细胞胞体边缘与板壁接触处发白,折光度增加,细胞贴壁强度降低。黄芪甲苷干预后,Western blot 检测发现滑膜细胞中 β-catenin 蛋白的表达明显下调 ($P<0.01$);ELISA 法检测发现滑膜与软骨细胞上清液中 MMP-7、CTX-Ⅱ、COMP 表达与正常对照相比明显升高($P<0.01$)。**结论** 滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路的激活可以使软骨细胞生长受到抑制。黄芪甲苷可以降低滑膜细胞 β-catenin 表达,且与干预时间长短相关。黄芪甲苷可以抑制滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路,下调 MMP-7、CTX-Ⅱ、COMP 的表达。黄芪甲苷可能通过抑制 OA 滑膜 Wnt/β-catenin 信号通路,改善滑膜炎症、调控滑膜-软骨共同体系微环境、达到抑制软骨降解,促进软骨细胞功能恢复而治疗骨关节炎。

【关键词】 黄芪甲苷 Wnt 信号通路 细胞共培养 MMP-7 CTX-Ⅱ COMP

Effect of Astragaloside Ⅳ on MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP of Co-culture System of Chondrocytes and Human Synovial Cells Mediated by Wnt/β-catenin Signal Pathway *WANG Degang, XU Chuanyong, JIANG Yuxiang, et al. Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 200062, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the effect of Astragaloside Ⅳ on MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP of co-culture system of chondrocytes and human synovial cells mediated by Wnt/β-catenin signal pathway, and to clarify the molecular mechanism of Astragaloside IV in the treatment of OA. **Methods**: β-catenin over expressing lentivirus vector was constructed to transfect synovial cells of normal people. Synovial cells and chondrocytes were cultured in transwell chamber to simulate the joint system environment between synovium and cartilage. The influence of Wnt/β-catenin signal pathway in human synovial cells on human chondrocytes morphological changes was observed with inverted microscope. Astragaloside IV intervened co-cuture system. Western bolt Method was used to test the influence of Astragaloside IV on β-catenin protein expression of synovial cells. ELISA Method was used to test the influence of Astragaloside IV on MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP in the culture supernatant. **Results**: After transfected by lentivirus vector, fluorescent microscopy showed that most of the synovial cells arose fluorescence. Western bolt test showed that the expression of β-catenin in the cytoplasm and nucleus of synovial cells increased

*基金项目:上海中医药大学预算内科研项目(2014YSN64);上海市教委创新课题(14YZ058)
△通信作者(电子邮箱:kanwb@126.com)

significantly after transfected ($P<0.01$). ELISA results showed that Astragaloside Ⅳ significantly regulated the level of MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP down in co-culture cells supernatant ($P<0.01$). **Conclusion**: The growth of chondrocytes can be affected by synovial cells which is mediated by Wnt/β-catenin signal pathway. β-catenin over expressing lentivirus can activate Wnt/β-catenin signaling pathway. The level of MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP in co-cuture system increase significantly after Wnt/β-catenin signal pathway has been activatied. Astragaloside Ⅳ can inhibit Wnt/β-catenin signaling pathway, regulate the expression level of MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP down, relieve harm of abnormal synovial cells contributing to chondrocytes and the degradation of cartilage matrix, and promote the restoration of OA.

【Key words】 Astragaloside Ⅳ; Wnt signal pathway; Co-culture, MMP-7, CTX-Ⅱ, COMP

膝关节骨性关节炎(KOA)为老年人常见、多发且比较难治的一种慢性进行性骨关节病，其特征是关节软骨进行性降解，出现关节周边骨赘形成、软骨下骨板增厚、关节滑膜的病变。KOA 不仅会引起膝关节疼痛，甚至可引起关节畸形，严重影响患者的生活质量。课题组前期研究发现，Wnt/β-catenin 信号通路在 OA 动物模型滑膜组织和滑膜细胞中是激活的，其下游基因基质金属蛋白酶-7(MMP7)的表达是升高的，补肾活血方对其具有调控作用[1-4]，对补肾活血方中中药单体筛选发现，黄芪甲苷对滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路具有显著调控作用。2015 年 1 至 6 月，本研究观察了黄芪甲苷对 Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞和人软骨细胞共培养体系相关因子的调控作用，现报告如下。

1 材料与方法

1.1 细胞与分组 1)实验细胞：(1)正常人滑膜细胞(HS)及人软骨细胞(HC-a)购于北京裕恒丰科技有限公司，厂家：美国 ScienCell 公司。规格：>5×10^5 个细胞/mL，产品编号：(HS)-NO.4700，(HC-a)-NO.4650。(2)β-catenin 慢病毒，β-catenin 过表达慢病毒浓缩液由上海鸿立生物技术有限公司重组、测序、包装、收获、浓缩、纯化后供给，病毒滴度为 1×10^8 TU/mL。2)细胞培养：(1)β-catenin 慢病毒转染人滑膜细胞。常规培养滑膜细胞至细胞生长密度达 70%时，弃去旧的培养液，按预实验所得 10 moi(multiplicity of infection)加入稀释的病毒液，24 h 后弃去病毒液，加入完全培养基继续培养 48~72 h，荧光显微镜观察转染率，Western blot 检测滑膜细胞中 β-catenin 的表达水平，为下一步实验做好准备。(2)Wnt/β-catenin 信号通路活化的人滑膜细胞与人软骨细胞共培养。人滑膜细胞与软骨细胞分别接种于多聚赖氨酸处理的培养瓶，加入完全培养基，置于 37 ℃、5% CO_2、饱和湿度的细胞培养箱中常规培养；人滑膜细胞与软骨细胞 Transwell 小室共培养时，按常规细胞共培养技术方法将人滑膜细胞与软骨细胞分别接种于 Transwell 小室的上室和下室，再于细胞培养箱中常规培养。(3) 黄芪甲苷混悬液干预共培养体系。黄芪甲苷混悬液制备：根据人和动物间体表面积折算的等效剂量比值计算称取药粉，溶解于生理盐水内，制成药液质量浓度为 0.009 g/mL 的混悬液备用。往滑膜细胞所在的上室内分别加入浓度 5%、10%、15%的黄芪甲苷混悬液，分别为低、中、高剂量组[5]，孵育 12 h(黄芪甲苷孵育 12 h 组)、24 h(黄芪甲苷孵育 24 h 组)、48 h(黄芪甲苷孵育 48 h 组)。黄芪甲苷处理滑膜细胞的同时，将软骨细胞传代至另外一个新的 6 孔板内培养。待滑膜细胞用黄芪甲苷处理的时间点到了以后，将滑膜细胞所在的上室里的培液弃尽，把上室转移至已经接种有软骨细胞的 6 孔板内进行共培养，6 h 后分别收集上室有和下室的培液进行 ELISA 检测。

1.2 仪器与试剂 荧光倒置显微镜 (日本 OLMYPUS 公司)；细胞 CO_2 培养箱(英国 RSBiotech 公司)；SC2-4A1ESCO 生物安全柜(新加坡 ESCO 公司)；微量移液器(德国 Eppendorf 公司)；电泳仪(BIO-RAD POWER/PAC 200)；低温离心机 (Centrifuge5810R)(德国 Eppendorf 公司)；BP-Ⅱ天平(上海光正公司)；恒温鼓风干燥箱(上海精宏公司)；-80 ℃低温冰箱(海尔公司)；摇床(TS-8)(上海精密仪器制造公司)；酶标仪(Multisken MK3 Thermo)；超纯水系统(德国 Sartorious Stedim Biotech 公司)；磁力搅拌器(上海司乐仪器有限公司，95-I)；电热恒温水浴箱(上海精宏实验设备有限公司，UK-S22)。黄芪甲苷标准品，编号：110781，规格 20 mg，由上海东方药品科技实业有限公司生产和质量控制。滑膜细胞、软骨细胞培养基 (美国 Scien Cell 公司)；胎牛血清(美国 Gibco 公司)；二甲基亚砜(上海凌峰化学试剂公司)；胞浆蛋白及核蛋白提取试剂盒、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(增强型)、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液、SDS-PAGE 凝胶配制试剂盒、SDS-PAGE 电泳液、Western 转膜液 (碧云天生物技术公司)；蛋白电泳分子量标准(Pierce)；β-catenin 抗体(CST)；山羊抗鼠 HRP 二抗 (Abcam)；HRP-ECL 发光检测试剂盒(Pierce)；MMP-7 ELISA 试剂盒、COMP ELISA 试剂盒、CTX-Ⅱ ELISA 试剂盒、(Cloud-clone)。

1.3 观察指标 1)Western blot 检测慢病毒转染后人滑膜细胞胞核和胞浆蛋白 β-catenin 的表达。共培养系统分为 5 组观察，正常滑膜细胞为正常对照组，Wnt

信号通路激活的滑膜细胞为通路激活组，12 h 低、中、高剂量黄芪甲苷组，24 h 低、中、高剂量黄芪甲苷组，48 h 低、中、高剂量黄芪甲苷组。正常对照组和通路激活组给予 0.9%氯化钠溶液干预，12、24、48 h 的低、中、高剂量黄芪甲苷组分别给予 5%、10%、15% 3 种浓度的黄芪甲苷混悬液干预 12、24、48 h[5]，干预完成后提取各组滑膜细胞胞核蛋白，Western blot 检测滑膜细胞 β-catenin 蛋白的表达情况。(1)胞浆蛋白与胞核蛋白的抽提：取出细胞，弃去培养液，预冷的 PBS 轻轻洗涤 2~3 遍，小心刮下细胞，收集细胞悬液，离心，吸弃上清，向每 20 μL 细胞沉淀加入 200 μL 预冷的细胞裂解液，剧烈振荡 15 s，冰上裂解 10~15 min，低温高速离心后所获上清即为胞浆蛋白。向离心沉淀物（含胞核蛋白）加入胞核洗涤液 500 μL，洗涤 1~2 次；加入胞核裂解液 150 μL 震荡混匀，冰上裂解 10 min，低温高速离心获得上清即为胞核蛋白。(2)蛋白定量：根据碧云天 BCA 蛋白定量试剂盒（增强型）说明对获得的蛋白样品进行蛋白定量。(3) 电泳：根据碧云天 SDS-PAGE 电泳的试剂盒说明进行配胶，上样，电泳，以溴酚蓝刚出胶底部时结束电泳。(4)转膜：使用碧云天蛋白转膜液 45 V 半干转膜 1.5 h。(5)封闭：膜放置于 5%的脱脂奶粉或 5%BSA 封闭液的平皿中，室温下摇床封闭 1~2 h。(6)一抗孵育：5%BSA 封闭液稀释一抗至适当浓度（β-catenin 1:500，Tublin 1:2000），采用膜倒贴法进行抗体的孵育，摇床上室温孵育 1~2 h 或 4 ℃过夜。(7)洗膜：用 TBST 摇床上洗涤 3~4 次，每次 10 min。(8)二抗孵育：加入适量 HRP 标记的二抗，摇床上室温孵育 0.5~1 h，洗膜同前，每次 10 min。(9)显影：暗室内，根据 ECL 化学发光试剂盒（Pierce）操作方法进行膜的化学发光检测，观察到荧光后进行 X 光片压片、显影、定影。2)ELISA 法检测共培养人滑膜细胞与软骨细胞上清液 MMP-7、Ⅱ型胶原羧基端肽（CTX-Ⅱ）、软骨寡聚基质蛋白（COMP）的表达。正常对照组、通路激活组给予生理盐水，黄芪甲苷组给予 10%黄芪甲苷混悬液，干预通路激活的人滑膜细胞 48 h 后与正常人软骨细胞共培养 2 h，分别收集共培养的人滑膜细胞与软骨细胞培养上清液。(1)标准品的制备：将标准品倍比稀释成 10、5、2.5、1.25、0.625、0.312、0.156 ng/mL 7 个浓度。(2)加样：酶标板上分别设定所需的待测样品蛋白孔，7 个标准蛋白孔及 1~2 个空白对照孔，各孔加入 100 μL 对应液体，每个样品设 3 个复孔，37 ℃温育 2 h，吸弃残液。(3)每孔加入检测溶液 A 工作液（一抗）100 μL，盖好覆膜，37 ℃温育 1 h，每孔加入 300 μL 洗涤液洗涤，重复 4~5 次。(4)每孔加入 100 μL 的 B 检测（二抗）工作液，覆膜封好，37 ℃温箱内温育 30 min，洗板同前。(5)显色：每个板孔内加显色底物 90 μL，避光条件下 37 ℃孵育显色，孵育时间一般为 15~30 min，标准品观察到梯度颜色时加入终止液，于酶标仪 450 nm 波长检测各孔的吸光度（OD 值）。(6)检测计算：建立坐标系，纵坐标为标准品的浓度，横坐标为 OD 值。绘出标准曲线，根据样品 OD 值计算样品蛋白含量。

1.4 统计学处理 应用 PASW Statistics 20.0 软件包对实验所得数据进行整理和统计分析。结果以（$\bar{x}\pm s$）的形式表示，组间差别采用重复测量资料的方差分析，满足球对称时，无需校正，不满足球对称时采用 ε 校正系数校正后的结果，干预因素间无交互作用时分析其主效应，有交互作用时分析其单独效应。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 Wnt/β-catenin 信号通路激活的人滑膜细胞对软骨细胞形态学影响 见图 1。Wnt/β-catenin 信号通路激活的人滑膜细胞与正常人软骨细胞共培养后，光镜下观察软骨细胞形态改变不明显，但是随培养时间的延长，软骨细胞生长逐渐受到抑制，软骨细胞胞体边缘与板壁接触处发白，折光度增加，细胞贴壁强度降低，可能与细胞基质降解有关。

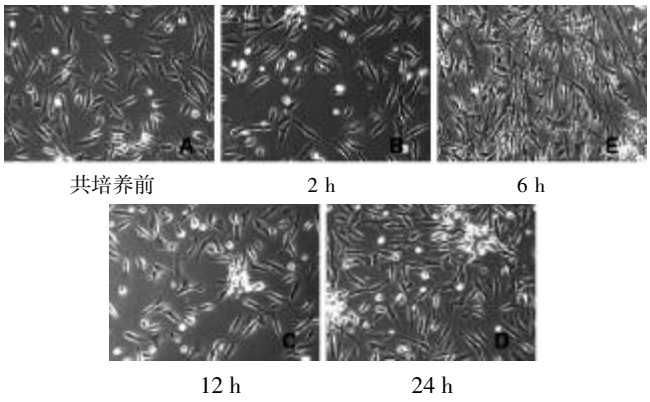


图 1 Wnt 信号通路激活的人滑膜细胞对软骨细胞形态的影响（200 倍）

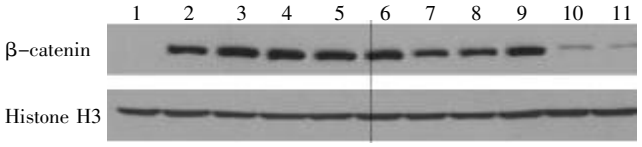
2.2 各浓度黄芪甲苷混悬液不同时间干预后对 Wnt/β-catenin 信号通路激活的人滑膜细胞胞核和胞浆蛋白 β-catenin 的影响 见表 1 和图 2。正常人滑膜细胞胞核中未能明显观察到 β-catenin 蛋白表达，而通路激活组滑膜细胞胞核内 β-catenin 蛋白表达与正常人滑膜细胞相比显著增强（$P<0.01$）。黄芪甲苷干预后滑膜细胞 β-catenin 表达与通路激活组比较均显著降低，且 β-catenin 表达的降低程度与干预时间有一定关系，在 48 h 时表达最低，而中、高剂量间 β-catenin 表达无明显差异（$P>0.05$）。

2.3 黄芪甲苷对共培养人滑膜细胞与软骨细胞上清液中 MMP-7、COMP、CTX-Ⅱ表达的影响 见表 2~表 4。通路激活组滑膜细胞、软骨细胞培养上清液中 MMP-7、COMP、CTX-Ⅱ蛋白浓度与正常对照组比较

表 1　黄芪甲苷对共培养滑膜细胞核内 β-catenin 表达的影响（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	β-catenin 灰度值	倍数
正常对照组	3	206.57±14.62	0.11±0.0076
通路激活组	3	1917.46±80.28$^{\triangle\triangle}$	1.00±0.0419
12 h 低剂量组	3	2125.65±138.74	1.11±0.0724
12 h 中剂量组	3	1815.06±101.03	0.95±0.0527
12 h 高剂量组	3	1696.72±59.74	0.88±0.0312
24 h 低剂量组	3	1791.19±177.52	0.93±0.0926
24 h 中剂量组	3	1409.09±47.33**	0.73±0.0247
24 h 高剂量组	3	1335.11±77.97**	0.70±0.0407
48 h 低剂量组	3	2072.03±252.51*	1.08±0.1316
48 h 中剂量组	3	821.83±75.16$^{*\blacktriangle\blacktriangle}$	0.43±0.0392
48 h 高剂量组	3	893.77±61.35$^{*\blacktriangle\blacktriangle}$	0.46±0.0320

与正常对照组比较，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与通路激活组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与 48 h 低剂量组比较，$^{\blacktriangle\blacktriangle}P<0.01$。下同。



1.正常对照组；2.为通路激活组；3.12 h 低剂量组；4.12 h 中剂量组；5.12 h 高剂量组；6.24 h 低剂量组；7.24 h 中剂量组；8.24 h 高剂量组；9.48 h 低剂量组；10.48 h 中剂量组；11.48 h 高剂量组

图 2　黄芪甲苷对共培养人滑膜细胞核内 β-catenin 蛋白的表达的影响

均明显上调（$P<0.01$）；与通路激活组相比均明显下调（$P<0.01$）。

表 2　共培养体系中滑膜细胞与软骨细胞培养上清液中 MMP-7 的表达（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	滑膜细胞上清液	软骨细胞上清液
正常对照组	3	0.2582±0.0146	0.1326±0.0224
通路激活组	3	0.4582±0.0410$^{\triangle\triangle}$	0.3360±0.0163$^{\triangle\triangle}$
黄芪甲苷组	3	0.2920±0.0431**	0.1626±0.0239**

表 3　共培养体系中滑膜细胞与软骨细胞培养上清液中 COMP 的水平（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	滑膜细胞上清液	软骨细胞上清液
正常对照组	3	36.7553±2.0480	25.0720±3.0126
通路激活组	3	71.8471±5.7680$^{\triangle}$	58.6446±0.9168$^{\triangle}$
黄芪甲苷组	3	42.6342±2.7346**	33.5444±2.3082**

表 4　共培养体系中滑膜细胞与软骨细胞培养上清液中 CTX-Ⅱ的水平（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	滑膜细胞上清液	软骨细胞上清液
正常对照组	3	2472.49±125.09	1342.20±131.33
通路激活组	3	4544.73±352.31$^{\triangle}$	4053.71±69.996$^{\triangle}$
黄芪甲苷组	3	2060.05±200.56**	1865.38±42.565**

3　讨　论

KOA 是一种退化性关节疾病，滑膜炎症在 KOA 的发展机制中，是必不可少的重要因素之一，而且滑膜炎严重程度与 KOA 进展之间存在相关性[6]。Wnt/β-catenin 信号通路激活与骨关节滑膜炎形成密切相关[7]。国外研究显示通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路可以诱导成骨细胞分化[8]，国内研究证明通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路可以干扰 OA 软骨细胞代谢[9]，起到保护软骨细胞作用[10-12]。滑膜炎症时可分泌 MMPs、ADAMTS、IL-1、NO、TNF 等酶和炎症因子直接造成软骨损伤[13]，无论是骨关节炎的早期还是晚期均存在明显的滑膜炎症，且与骨关节疼痛密切相关而反映关节退化程度[14]。软骨基质的降解严重影响关节的功能，关节组织和滑液中高水平的 MMPs 是造成软骨基质降解的重要因素[15]，而通过对 MMPs 的特异性强效抑制将会成为治疗骨关节炎的重要靶点[16]。COMP 和 CTX-Ⅱ是软骨基质分解的产物，一些研究发现骨关节炎患者滑液中 CTX-Ⅱ水平在软骨退变的早期阶段显著升高[17]，而即使在放射影像学正常的早期 KOA 中，血清 COMP 水平升高且与膝关节疼痛等临床症状相关[18]，这可能是骨关节炎的滑膜炎造成的[19]。

本研究发现，10%的中剂量黄芪甲苷干预 48 h 对人滑膜细胞作用最为显著，与既往研究实验结果一致[5]。结果表明黄芪甲苷能较好的降低通路激活的人滑膜细胞核内 β-catenin 蛋白的表达水平，且作用与药物浓度与干预时间有关，其能在一定程度上抑制 Wnt/β-catenin 信号通路的激活，这可能是它抑制滑膜炎症，调控关节微环境，抑制软骨破坏而治疗骨关节炎的机制。黄芪甲苷能够明显降低滑膜细胞胞核中 β-catenin 水平且降低共培养体系异常滑膜细胞-软骨细胞体系的 MMP-7、COMP、CTX-Ⅱ含量，这可能是黄芪甲苷通过抑制滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路，减轻滑膜炎症，改善滑膜-软骨微环境，抑制软骨降解的分子机制。

综上所述，本实验利用细胞共培养方法研究滑膜在骨关节炎发病中的作用，发现 Wnt/β-catenin 信号通路激活的滑膜细胞能直接造成软骨基质的分解代谢，并可能引起软骨细胞代谢的异常，黄芪甲苷能够较好的抑制滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路，降低滑膜-软骨微环境中 MMP-7、COMP、CTX-Ⅱ等表达，这可能是黄芪甲苷抑制滑膜炎症、阻止软骨基质降解，促进软骨细胞功能恢复而治疗膝骨关节炎的重要机制之一。但滑膜炎促进骨关节炎发生、发展更多的内在机制尚需深入研究。

（下转第 807 页）

·研究报告·

黄芪甲苷对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激的影响*

杨 龙△ 韩 冬
(河北省沧州市中心医院,河北 沧州 061001)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0799-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.014

【摘要】目的 观察黄芪甲苷对局灶性脑缺血再灌注大鼠氧化应激损伤的影响并探讨其可能的作用机制。**方法** 采用线栓法制备局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型,随机分为模型组、黄芪甲苷小(10 mg/kg)、中(20 mg/kg)、大剂量组(40 mg/kg)和银杏叶提取物组(200 mg/kg),各 20 只,另取 20 只同龄大鼠作为假手术组;各治疗组于再灌注 30 min 前腹腔注射给药。再灌注 24 h 后,行神经功能评分,测定脑组织含水量和脑梗死体积;检测脑组织中抗氧化酶[过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)]活性和丙二醛(MDA)含量,测定血清中肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)含量,苏木精-尹红(HE)染色法观察脑组织形态学变化;末端标记(TUNEL)法观察神经细胞凋亡状况并计算凋亡指数(AI),Western blotting 法测定 NF-κB 蛋白表达。**结果** 与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组大鼠神经功能评分显著降低,含水量和脑梗死体积显著降低;脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性显著升高且 MDA 含量显著降低,血清中 CK、LDH 含量显著降低;黄芪甲苷各治疗组大鼠脑组织病变和神经细胞凋亡状况明显好转,均以大剂量组效果最为显著,黄芪甲苷中、大剂量组 AI 显著降低,脑组织中 NF-κB 蛋白表达显著下调,差异均具有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 黄芪甲苷具有抑制局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激损伤的作用,作用机制可能与黄芪甲苷能够有效改善抗氧化酶活性、下调 NF-κB 蛋白表达、抑制神经细胞凋亡有关。

【关键词】 黄芪甲苷 缺血再灌注 氧化应激

The Effects of Astragalosides on Oxidative Stress in Rats with Focal Cerebral Ischemia-reperfusion Injury *YANG Long, HAN Dong. Cangzhou Central Hospital, Hebei, Cangzhou* 061001, *China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effects of Astragalosides on oxidative stress in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury. **Methods**: One hundred rat models with focal cerebral ischemic reperfusion made by suture method were randomly divided into five groups: the model control group, Astragalosides (10, 20, 40 mg/kg) treated groups and Ginkgo biloba extract (200 mg/kg) treated group, and another 20 same-aged rats were selected as the sham group. 30 min before operation, the drugs were given by intraperitoneal injection. Twenty-four hours after reperfusion, the neurological deficits, ratio of infarct volume, water content of the brain were evaluated; the activity of SOD, GSH-Px, CAT and the content of MDA in brain tissue were determined; the content of CK, LDH in serum were determined; the histopathological changes and neurocyte apoptosis were observed, and the AI were determined; the expression of NF-κB protein was detected by Western blot and Semi-quantitative analysized. **Results**: Compared with the model control group, the neurological scores of Astragalosides (20, 40 mg/kg) treated groups were significantly decreased, and the ratio of infarct volume and brain water content were significantly decreased; the activity of SOD, GSH-Px, CAT in brain tissue were significantly increased and the content of MDA were significantly decreased, and the content of CK, LDH in serum were significantly decreased; the histopathological changes and neurocyte apoptosis of Astragalosides treated groups were significantly improved, and the AI of Astragalosides (20, 40 mg/kg) treated groups were significantly decreased; the expression of NF-κB protein was significantly down-regulated; all of the difference above were significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion**: Astragalosides has inhibitive effects on the oxidative stress in rats with focal cerebral ischemia- reperfusion injury, which is perhaps related to its pharmacological effects of enhancing the activity of antioxidant enzymes, regulating

*基金项目:河北省卫生厅重点科技研究计划项目(20130359)
△通信作者(电子邮箱:zhangshiqin2015@163.com)

the expression of NF-κB protein and depressing neurocyte apoptosis.
【Key words】 Astragalosides; Ischemic-reperfusion; Oxidative stress

缺血再灌注并发症是影响急性脑梗患者溶栓或介入手术治疗愈后的重要因素，其病理机制非常复杂，其中再灌注后随着氧的大量涌入而引发的广泛氧化应激损伤被认为是缺血再灌注损伤最重要的病理生理基础之一[1]，这也为我们研发能够缓解缺血再灌注损伤的新型药物提供了新的思路。黄芪甲苷为黄芪的主要有效成分之一，具有抗炎、降血脂等多种药理学活性[2-3]。近年来，李铁成等[4]和马小亮等[5]通过动物实验研究发现，黄芪甲苷能够通过改善抗氧化酶活性、提高氧自由基清除能力而表现出对肝组织缺血再灌注损伤大鼠和心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用，但黄芪甲苷对脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激损伤是否具有抑制作用尚未见文献报道。本研究将采用线栓法制备脑缺血再灌注损伤大鼠模型，研究黄芪甲苷对大鼠脑缺血再灌注损伤后氧化应激的影响并探讨其可能的作用机制。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 *药物与试剂* 黄芪甲苷(成都锦泰和医药化学技术有限公司，批号：150308，纯度≥98%)；肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司；过氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、丙二醛(MDA)试剂盒，HE、TUNEL 试剂盒购于北京博奥森生物工程有限公司；核因子 κB(NF-κB)单克隆抗体购自碧云天生物技术有限公司。

1.2 *动物* 清洁级雄性 SD 大鼠(7 周龄，260~300 g)，购自河北省实验动物中心，许可证号：SCXK(冀)2013-1-003。动物合格证号：1505009。

1.3 *主要仪器* BS380 型生化分析仪(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)；UV-1800 型紫外分光光度计 (日本岛津公司)；RMI255 石蜡切片机 (德国 Leica 公司)；RT-PCR 仪 (武汉新未来仪器技术有限公司)；DYY-11 型多用电泳仪、JY-SCZ2 电泳槽(北京六一仪器厂)；光学显微镜(日本 Olympus 公司)。

1.4 *造模与分组* 参照 Longa EZ 等报道的方法制备局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型：腹腔注射水合氯醛实施麻醉后仰位固定，维持肛温(38.0±0.5) ℃，沿颈正中切口、暴露颈总动脉(CCA)及颈外动脉(ECA)、颈内动脉(ICA)[6]。夹闭 CCA 和 ICA 并结扎 ECA，在 E-CA 残端开一小口，插入浸过肝素的拴线至大脑前动脉止，同时松开夹闭 CCA 和 ICA 的动脉夹。拴线插入后在 ECA 插口近端用线结扎，逐层缝合；2 h 后，将拴线轻轻拔出，恢复血流再灌注。取 100 只模型大鼠随机分为模型组、黄芪甲苷小剂量组(10 mg/kg)、黄芪甲苷中剂量组(20 mg/kg)、黄芪甲苷大剂量组(40 mg/kg)和银杏叶提取物(200 mg/kg)组，每组 20 只。另取 20 只同龄大鼠作为假手术组，假手术组行手术通路，除不插入栓线外，其余操作同手术组。各治疗组均于再灌注前 30 min 通过腹腔注射给药，假手术组和模型组均给予等体积 0.9%氯化钠注射液。

1.5 *观察方法* 1)神经功能评分。参照 Bederson 等报道的方法进行盲法评分：置地上，向缺血对侧转圈，计 1 分；提鼠尾，对侧前肢出现腕屈曲、肘屈曲、肩内旋，分别计 1、2、3 分；对侧推动时阻力下降，根据下降程度计 1~3 分；置金属网上，根据对侧肌张力下降程度计 1~3 分[7]。2)脑组织含水量的测定。腹腔注射乌拉坦实施麻醉后断头取脑并剥取脑组织，去除嗅球、小脑和低位脑干后称质量，为湿质量(W)；置于 110 ℃恒温干燥箱中烘烤 48 h 后称质量，为干质量(D)，计算脑组织含水量：脑含水量(%)=[(W-D)/W]×100%。3)脑梗死体积的测定。沿冠状做 5 个切片，置于 2% TTC 染色液中，于 37 ℃环境中恒温避光孵育 30 min，红色区域为正常脑组织、苍白色为梗死区，然后通过图像分析软件 Imagepro Plus 6.0 分析梗死体积百分比。4) 脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 MDA 含量的检测。剪碎后加入适量冷裂解液行研磨匀浆，3000 r/min 离心 10min 后取上清液，然后通过紫外-可见分光光度计平行测定各组大鼠脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 MDA 含量。5)血清中 CK、LDH 含量的检测。断头取脑前，开腹经腹主动脉取血，1500 r/min 离心 10 min 后取血清，然后通过全自动生化检测仪测定血清中 CK、LDH 含量。6)脑组织形态学改变的观察。大脑组织置于 4%多聚甲醛溶液中进行组织固定，经石蜡包埋、切片(厚度为 5 μm)和展片处理后，行常规 HE 染色，然后通过光学显微镜观察脑组织形态学变化并照相保存。7)细胞凋亡状况的观察及凋亡指数(AI)的计算。取脑组织石蜡切片，经常规脱蜡水化处理后，按照试剂盒操作步骤行 TUNEL 染色(细胞核黄褐色为阳性着色)，然后通过光学显微镜观察神经细胞凋亡状况。AI 的计算：每张染色切片随机选取 6 个视野，分别计数视野内细胞总数和凋亡细胞数，各组分别取平均值，然后计算各组大鼠凋亡指数：AI=(凋亡细胞数/细胞总数)×100%。8)细胞中 NF-κB 蛋白表达的检测。制备脑组织匀浆液，经 12000 r/min 低温(4 ℃)离心 10 min 后取上清液，经 BCA 法蛋白定量后，行变性、上样、电泳、转膜、春红溶液染色、室温下 5%脱脂奶粉封闭 2 h、一抗(NF-κB，β-actin)4 ℃过夜、洗膜、二抗室温孵育 1 h 后经 ECL 显色，实验结果应用 Quantity One 软件进行分析。

1.6 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件分析。实验数据均以($\bar{x}\pm s$)表示;组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有极显著性。

2 结 果

2.1 各组大鼠神经功能评分、脑组织含水量和脑梗死体积比较 见表 1。与假手术组比较,模型组大鼠神经功能评分较显著升高($P<0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组、银杏叶提取物组大鼠神经功能评分显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与假手术组比较,模型组大鼠脑组织含水量和脑梗死体积均显著升高 ($P<0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷大、中剂量组、银杏叶提取物组大鼠脑组织含水量和脑梗死体积均显著降低 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。

表 1 各组大鼠神经症状评分、脑组织含水量及脑组织梗死体积比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	神经功能评分(分)	脑梗死体积(%)	脑含水量(%)
假手术组	20	0.0±0.0	0.0±0.0	77.8±1.4
模型组	20	8.5±0.9**	28.4±2.3**	85.8±1.9**
黄芪甲苷小剂量组	20	7.8±1.2	25.1±2.9	84.3±2.2
黄芪甲苷中剂量组	20	6.3±0.6△△	21.7±2.6△	79.9±1.7△△
黄芪甲苷大剂量组	20	4.8±0.5△△	17.4±2.0△△	78.1±1.8△△
银杏叶提取物组	20	6.5±0.7△△	22.4±2.8△	81.3±1.8△

与假手术组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与模型组比较,△$P<0.05$,△△$P<0.01$。下同。

2.2 各组大鼠脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 MDA 含量比较 见表 2。与假手术组比较,模型组大鼠脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性显著降低,MDA 含量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组、银杏叶提取物组大鼠 SOD、GSH-Px、CAT 活性显著升高,MDA 含量显著降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 2 各组大鼠脑组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 MDA 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	SOD(U/mg)	GSH-Px(U/mg)	CAT(U/mg)	MDA(nmol/mg)
假手术组	20	16.2±3.7	17.5±3.8	4.9±1.3	4.6±1.2
模型组	20	7.9±2.2**	9.4±2.1**	2.5±0.6**	9.3±1.7**
黄芪甲苷小剂量组	20	8.6±2.9	10.1±2.3	2.8±0.9	8.1±2.3
黄芪甲苷中剂量组	20	10.3±2.7△	11.3±2.8△	3.6±1.2△	6.5±1.8△△
黄芪甲苷大剂量组	20	12.5±3.4△△	13.6±3.5△△	4.3±1.5△△	5.2±1.6△△
银杏叶提取物组	20	9.7±2.5△	11.7±2.6△	3.0±0.8	6.1±1.4△△

2.3 各组大鼠血清中 CK、LDH 含量比较 见表 3。与假手术组比较,模型组大鼠血清中 CK、LDH 含量显著升高($P<0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组、银杏叶提取物组CK、LDH 含量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 3 各组大鼠血清中 CK、LDH 含量比较(U/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	CK	LDH
假手术组	20	161.5±13.7	178.4±15.1
模型组	20	346.8±24.1**	360.5±27.3**
黄芪甲苷小剂量组	20	310.4±26.9	341.9±32.7
黄芪甲苷中剂量组	20	257.0±23.5△△	268.1±28.4△
黄芪甲苷大剂量组	20	221.8±19.3△△	227.5±23.0△△
银杏叶提取物组	20	273.2±21.9△	263.8±25.1△

2.4 各组大鼠脑组织结构形态学变化 见图 1。经 HE 染色后通过光学显微镜观察发现, 假手术组大鼠脑组织结构未见异常; 模型组大鼠脑组织呈现明显的病理性形态学变化,神经细胞水肿变性、呈空泡状,胞浆疏松、胞质染色不均,胞核深染,神经元数量明显减少等;而与模型组比较,黄芪甲苷各治疗组大鼠缺血区域脑组织病变出现不同程度的改善, 其中以黄芪甲苷大剂量组效果最为显著。

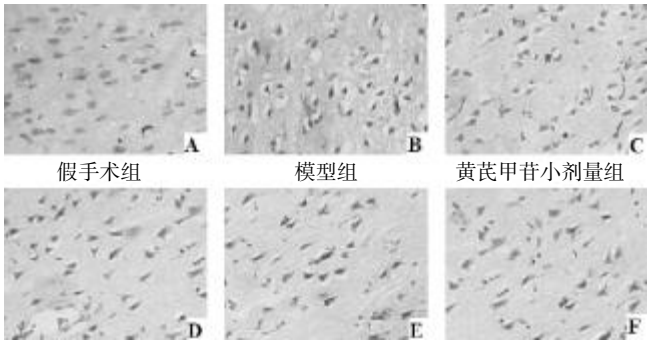


图 1 各组大鼠脑组织结构形态学(HE 染色,200 倍)

2.5 各组大鼠神经细胞凋亡状况及 AI 经 TUNEL 染色后通过显微镜观察发现, 模型组大鼠神经细胞凋亡数量较假手术组显著增多, 经黄芪甲苷治疗后局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经细胞凋亡状况明显较轻,其中以黄芪甲苷大剂量组效果最为显著,见图 2。计算AI 发现: 模型组大鼠神经细胞 AI 较假手术组显著升高($P<0.01$);而与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组、银杏叶提取物组大鼠神经细胞 AI 显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),见表 4。

2.6 各组大鼠脑组织 NF-κB 蛋白表达状况 见图 3,表 4。与假手术组比较, 模型组大鼠脑组织中 NF-κB 蛋白表达量显著上调($P<0.01$);与模型组比较,黄芪甲苷中、大剂量组、银杏叶提取物组大鼠脑组织 NF-κB 蛋白表达量均显著下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

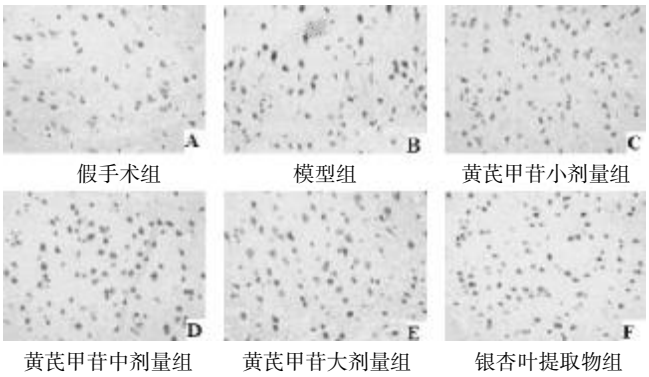
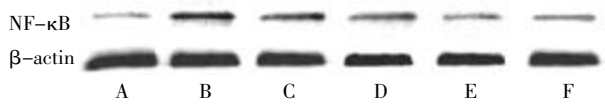


图 2　各组大鼠神经细胞凋亡状况(TUNEL 染色,200 倍)

表 4　各组大鼠神经元 AI、脑组织 NF-κB 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	AI(%)	NF-κB/β-actin
假手术组	20	3.4±1.2	0.13±0.05
模型组	20	41.5±6.3**	0.42±0.13**
黄芪甲苷小剂量组	20	36.2±5.7	0.37±0.12
黄芪甲苷中剂量组	20	28.0±5.1△	0.34±0.08△
黄芪甲苷大剂量组	20	19.3±4.2△△	0.21±0.07△△
银杏叶提取物组	20	30.8±4.7△	0.28±0.11△



A 假手术组;B 模型组;C 黄芪甲苷小剂量组;D 黄芪甲苷中剂量组;E 黄芪甲苷大剂量组;F 银杏叶提取物组

图 3　各组细胞 NF-κB 蛋白表达

3　讨　论

正常生理状态下,体内生成的氧自由基(ROS)能够在 SOD 的催化作用下还原生成 H_2O_2,并在 GSH-Px 或 CAT 催化作用下进一步还原生成对人无害的 H_2O 和 O_2[8-9],从而维持体内氧自由基的动态平衡,因此 SOD、GSH-Px、CAT 共同构成了机体的抗氧化防御系统,它们的活性能够直接反映机体抗氧化能力;而血清中脂质过氧化终产物 MDA 的含量也能够间接反映细胞损伤程度。神经细胞膜受氧自由基攻击而发生脂质过氧化损伤后,细胞内 CK 和 LDH 将迅速释放入血,致使血清中二者含量陡然增高,能够敏感而准确地反映神经细胞受氧自由基损伤程度。

细胞凋亡是一种继发行为,氧化应激损伤是其非常重要的诱发因素之一[10],NF-κB 为多效能核转录因子,被称为连接氧化应激损伤和细胞凋亡的“桥梁”[11]。Zhang Q 等研究发现,受 ROS 攻击而活化的 NF-κB 能够促进巨噬细胞活化和浸润,诱导促凋亡信号释放而导致细胞凋亡[12];并且被活化的 NF-κB 进入细胞核后能够与 DNA 的相应位点结合,参与调控下游相关靶基因的转录表达[13],证实 NF-κB 激活与氧化应激诱导的心肌细胞凋亡密切相关。

本实验通过线栓法制备局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠模型进行研究发现,与模型组比较,经黄芪甲苷(20、40 mg/kg)治疗能够显著改善局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠神经功能症状、显著降低脑梗死体积和脑组织含水量、明显改善脑组织病变;进一步研究发现,与模型组比较,黄芪甲苷(20、40 mg/kg)治疗治疗组脑组织中抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)活性显著升高、MDA 含量显著降低、血清中 CK 和 LDH 含量显著降低,脑组织中 NF-κB 蛋白表达,神经细胞凋亡状况显著改善;提示黄芪甲苷具有降低局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激损伤的作用,其作用机制可能与黄芪甲苷能够有效改善抗氧化酶活性、提高机体清除自由基能力以及下调 NF-κB 蛋白表达、抑制神经细胞凋亡有关。

参　考　文　献

[1] Zhang HF, Li TB, Liu B, et al. Inhibition of myosin light chain kinase reduces NADPH oxidase-mediated oxidative injury in rat brain followxing cerebral ischemia/reperfusion[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2015, 388(9): 953-963.

[2] Yang J, Li J, Lu J, et al. Synergistic protective effect of astragaloside Ⅳ-tetramethylpyrazine against cerebral ischemic-reperfusion injury induced by transient focal ischemia[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(1): 64-72.

[3] 曲丽君, 曲晓峰. 大豆异黄酮对大鼠血脂和抗氧化作用的研究[J]. 中国医药导报, 2013, 15(12): 2090-2091.

[4] 李铁成, 马宝丰, 李德生, 等. 黄芪甲苷对大鼠肝缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 天津中医药, 2014, 31(10): 621-623.

[5] 马小亮, 王桂敏. 黄芪甲苷灌胃预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(17): 4795-4796.

[6] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in the rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[7] Bederson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.

[8] Lartigue A, Burlat B, Coutard B, et al. The megavirus chilensis Cu, Zn-superoxide dismutase: the first viral structure of a typical CCS-independent hyperstable dimeric enzyme[J]. J Virol, 2014, 2588(14): 254-261.

[9] Syed SN, Rizvi W, Kumar AA, et al. In vitro antioxidant and in vivo hepatoprotective activity of leave extract of raphanus sativus in rats using CCL4 model[J]. Afr J Tradit Complement Altern Med, 2014, 11(3): 102-106.

[10] 陈良金, 石孟琼, 贺海波, 等. 珠子参总皂苷对 H2O2 诱导新生大鼠心肌细胞凋亡的抑制作用[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(8): 860-867.

[11] 杨帆, 王永青, 彭余江, 等. NF-κB 在颅脑损伤后继发氧化应激及细胞凋亡之间的关系研究[J]. 浙江创伤外科, 2014,

19(6):899-902.
[12] Zhang Q, Huang WD, Lv XY, et al. Ghrelin protects H9c2 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis through NF-κB and mitochondria-mediated signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 654(2):142-149.
[13] Li Q, Xu LS. Mechanism of destruction of islet cells by exogenous nitric oxide[J]. Med J Natl Def Force Northwest China, 2002, 23(5):361-363.

(收入日期 2015-12-28)

(上接第 771 页)

免疫检测中,一抗作用是特异结合底物,二抗作用是可以和一抗结合,并带有可以被检测出的标记,作用是检测一抗。当一抗结合到底物上,就可以通过二抗检测出来。Western blot 结果图中杂带很多可能是一抗的浓度太高对杂带有影响,也可能是封闭不好,有非特异结合。另外上样量也对实验结果有一定的影响,所以笔者比较了 50 μg 和 100 μg 上样量,用一抗 actin 孵育,结果显示,100 μg 上样量结果更清晰明亮,所以笔者选择了 100 μg 的上样量,避免对实验结果影响。

本研究正常组为正常小鼠,模型组为狼疮患病小鼠,中药组为狼疮定用药患病小鼠。若中药组结果趋于正常组,与模型组有一定的区别,说明狼疮定影响此通路,具有治疗作用;反之,则说明狼疮定对该通路无明显影响,无明显治疗作用。TGF-β_2 和 JNK 的电泳图显示中药组条带比较浅,明显区别于模型组,趋向于正常组,说明狼疮定影响 TGF-β-MAPK 信号通路中的蛋白 TGF-β_2 和 JNK 的分泌,使其含量趋于正常值。本实验用 Western blot 法来研究狼疮定对在 TGF-β-MAPK 信号通路上的各个蛋白,主要为 TGF-β_2、JNK、Erk 表达情况的影响,实验结果显示狼疮定对某些关键蛋白有显著影响,如:TGF-β_2 和 JNK。在哺乳动物中,TGF-β 激活的 MAPK 级联转导途径有 3 条,其中包括了 JNK/SAPK 通路和 ERK 信号通路。综上所述,狼疮定影响 JNK/SAPK 信号通路上蛋白表达,即狼疮定通过影响 TGF-β_2 表达,减少细胞大量凋亡。另外,通过减少 JNK 表达,影响 JNK/SAPK 信号通路的传导来控制炎症因子的产生,也正因为如此,SLE 患者病情得到控制。因此,狼疮定是通过影响 TGF-β-MAPK 信号通路,对 SLE 有一定的治疗作用。本实验用狼疮定对 MRL/lpr 狼疮小鼠进行药物干预[14-15],检测 TGF-β-MAPK 信号通路蛋白的表达情况,探讨狼疮定对 SLE 小鼠的内在治疗机制,从而为狼疮定治疗 SLE 提供了理论依据。

参 考 文 献

[1] 黄琳,鲍玺,温成平. 系统性红斑狼疮使用激素不同阶段的中医证型调查研究[J]. 山西中医学院学报, 2015, 16(4):57-60.
[2] 明昕,王美玉. 系统性红斑狼疮的护理体会[J]. 中国病案, 2011, 12(3):70-72.
[3] 杨清儒, 杨璐舟. 糖皮质激素的副作用及并发症对策[J]. 中国现代医生, 2008, 46(3):31-32.
[4] 水冰洁,温成平,范永升,等. 解毒祛瘀滋阴方对系统性红斑狼疮小鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(7):2464-2469.
[5] 马茂森. 糖皮质激素的副作用及并发症治疗[J]. 中国城乡企业卫生, 2011, 3(143):34-36.
[6] 李鑫,杨蕊,臧强,等. 糖皮质激素的药理作用机制研究进展[J]. 国际药学研究杂志, 2009, 36(1):27-30.
[7] 温成平,唐晓颇,范永升,等. 解毒祛瘀滋阴法配合激素治疗系统性红斑狼疮及其对下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(7):494-497.
[8] 王旭东. TGF-β 及其受体与肿瘤的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2005, 32(17):1016-1020.
[9] 张波,耿彬,谭小义,等. MAPK 信号通路与骨质疏松关系的研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2014, 22(23):2161-2164.
[10] 汪甜,杨丽,张荣华. 柚皮柑在促大鼠骨髓间充质干细胞骨向分化过程中对 MAPK 信号通路的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2012, 28(5):769-776.
[11] Li WD, Dong YJ, Tu YY, et al. Dihydroarteannu in ameliorates lupus symptom of BXSB mice by inhibiting production of TNF-alpha and blocking the signaling pathway NF-kappa B translocation[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(8):1243-1250.
[12] 甘静,谢志军,邵铁娟,等. 青蒿-鳖甲药对配伍对 MRL/lpr 狼疮小鼠 IL-6、IFN-γ 分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响[J]. 江西中医药大学学报, 2015, 28(4):69-71.
[13] 董妍君,李卫东,屠呦呦,等. 双氢青蒿素对 BXSB 狼疮小鼠自身抗体产生、TNFα 分泌及狼疮性肾炎病理改变的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(9):676-679.
[14] 徐莉,季巾君,谢志军,等. 解毒祛瘀滋肾方对 MRL/lpr 狼疮小鼠肾组织 GRα 的调控作用研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(11):1527-1530.
[15] 王新昌,谢志军,孙静,等. 中药狼疮定方对 MRL/lpr 小鼠外周血淋巴细胞凋亡和 Bcl-2/Bax 基因表达的影响[J]. 浙江医学, 2008, 30(11):1187-1190.

(收稿日期 2015-12-11)

·研究报告·

丹参多酚酸盐保护家兔心肌缺血再灌注损伤的机制研究*

章春艳　曹　政　凡孝琴　李棕香　戢艳琼△
(湖北省十堰市太和医院,湖北医药学院附属医院,湖北 十堰 442000)

中图分类号:R285.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0804-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.015

【摘要】目的 观察丹参多酚酸盐对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护机制。**方法** 家兔 24 只,按随机数字表法分为对照组、模型组、丹参多酚 A、B 组,采用丝线结扎家兔左冠状动脉前降支 30 min 后复灌 30 min,并反复 3 次缺血再灌注的方法造模,对照组不造模。造模后丹参多酚 A、B 两组经耳缘静脉注射丹参多酚酸盐[按 2 mg/(kg·d)、4 mg/(kg·d)],模型组注射等量 0.9%氯化钠注射液。注射 1 周后检测家兔心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性;家兔静脉血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清肌钙蛋白Ⅰ(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌丙二醛(MDA)。**结果** 丹参多酚 A、B 组Ⅰ~Ⅳ及 T-SOD、CK-MB 等酶的活性明显提高,hs-CRP、cTnI、LDH、MDA 明显降低,与模型组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。丹参多酚 A、B 组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹参多酚酸盐能够相对提高缺血心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ及 T-SOD 活性,减少氧自由基造成的脂质过化反应,改善缺血心肌能量代谢而实现对缺血再灌注损伤心肌的保护。

【关键词】 丹参多酚酸盐　缺血再灌注　心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ　酶

Study on the Mechanism of Salvia Miltiorrhiza in Protecting Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury in Rabbits

ZHANG Chunyan, CAO Zheng, FAN Xiaoqin, et al. The Affiliated Hospital of Hubei Medical College, Shiyan Taihe Hospital, Hubei, Shiyan 442000, *China.*

【Abstract】Objective: To study the protective effects of Salvia miltiorrhiza on myocardial ischemia reperfusion injury in rabbits. **Methods**: 24 rabbits was randomly assigned for the control group, the model group, Salvia miltiorrhiza polyphenols in group A and B. They took ligation of coronary artery of rabbits anterior descending coronary artery for 30 min and then reperfusion for 30 min, and ischemic\ reperfusion modeling methods were repeated for three times, the control group without modeling. After modeling, Salvia miltiorrhiza polyphenols A and B groups took Radix Salviae Miltiorrhizae polyphenol acid salt by ear vein injection[2 mg/(kg·d), 4 mg/(kg·d) for 1 week (W). The model group was injected with physiological saline. After a week, the following data was measured: rabbit myocardial mitochondrial respiratory chain enzyme complexes Ⅰ~Ⅳ activity and serum high sensitivity C reactive protein(hs-CRP), troponin Ⅰ(cTnⅠ), lactate dehydrogenase(LDH), total superoxide dismutase enzyme (SOD), MB isoenzyme of creatine kinase(CK-MB) and myocardial malondialdehyde(MDA). **Results**: Compared with the model group, the activities of Ⅰ~Ⅳ, T-SOD and CK-MB in two groups were significantly increased; hs-CRP, cTnI, LDH, MDA were significantly lower; the difference was statistically significant ($P<0.05$). In the comparison of A and B group, there was no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion**: Salvianolate can relatively increase ischemic myocardial mitochondrial respiratory chain enzyme complexes Ⅰ ~ Ⅳ and the activity of SOD, reduce the oxygen free radical induced lipid peroxidation reaction, and improve the energy metabolism of ischemic myocardium and realize of ischemia and reperfusion injury of myocardial protection.

【Key words】 Salvia miltiorrhiza; Ischemia reperfusion; Myocardial mitochondrial respiratory chain complex Ⅰ-Ⅳ; Enzyme

丹参始载于《神农本草经》，属唇形科植物丹参(*Salviamiltiorrhiza* Bge.),药用其干燥根茎,属活血化瘀药材,其味苦,性微寒,归心肝二经。丹参的成分复杂,富含丹参素、原儿茶醛、丹参多酚、丹酚酸 A、B 等,其中丹参素、丹参多酚等具有较强的扩张冠状动脉、防止

*基金项目:湖北省自然科学基金(2013CFB470)
△通信作者(电子邮箱:zhangzcyzcy@163.com)

心肌缺血、降低心肌耗氧量等作用[1]。本实验中使用的丹参多酚酸盐是丹参的提取单体制成的冻干粉针剂，丹参乙酸镁、紫草酸镁、紫草酸二钾和迷迭香酸钠等是其主要药理成分[2]。现代医学证实其中的丹参素及丹参多酚酸盐具有活血、化瘀、通脉、抗氧化、抗自由基、扩张心肌血管、增加缺血心肌组织血液流量，抑制缺血区组织细胞内钙超载而发挥组织保护作用[3-4]。本课题用家兔急性心肌缺血/再灌注损伤动物模型来观察丹参多酚酸盐对心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性及抗脂质过氧的影响，研究丹参多酚酸盐对家兔心肌缺血再灌注损伤的保护机制。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物及分组 家兔 40 只，兔龄 100 d 左右，体质量(1.8±0.2) kg，随机分为对照组、模型组、丹参多酚 A、B 组，每组 10 只。由中国医学科学院实验动物中心提供实验动物，合格证编号为 SCXK(京)2005-0013。

1.2 试药与仪器 注射用丹参多酚酸盐[上海绿谷制药有限公司，规格 100mg(含丹参乙酸镁 80mg)，批号 Z20050248)；戊巴比妥钠(北京化学试剂公司，批号 071222)；总超氧化物歧化酶(T-SOD)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙二醛(MDA)等测试盒(上海江莱生物科技有限公司，批号 KB13297)；BL-420F 生物机能实验系统(成都泰盟电子有限公司，型号 BL-420F)；MRI 磁共振小动物呼吸机(上海玉研科学仪器有限公司，型号 MRI-1)。

1.3 模型制备 参照文献[5]，用 3%戊巴比妥钠(10 mg/100 g)经腹腔注射麻醉家兔，麻醉后腹部向上固定于兔台，剪去胸腹部兔毛并碘伏消毒，接 MRI 磁共振小动物呼吸机维持呼吸。胸骨 5~7 肋间开胸暴露心脏并剪开心包，将心脏向左上侧挤压，用 8 号小圆针自肺动脉圆锥进针自左心房边缘处出针，结扎左冠状动脉前降支 30 min 后复灌 30 min，反复 3 次缺血再灌注造成急性心肌缺血再灌注损伤，接Ⅱ导联心电图导线，BL-420F 生物信号采集系统记录心电图。Ⅱ导联心电图以出现明显 ST 段抬高或倒置、T 波高耸、期前收缩等即模型成功标准。对照组仅麻醉但不手术作为空白对照。本实验全部动物均出现以上心电图改变，造模成功率 100%，且均存活。

1.4 给药方法 造模成功后丹参多酚 A、B 两组经耳缘静脉注射丹参多酚酸盐[按 2 mg/(kg·d)、4 mg/(kg·d)]，对照组及模型组注射等量 0.9%氯化钠注射液，均注射 1 周。

1.5 标本采集与检测 参照文献[6]，4 组家兔在治疗 1 周后经耳缘静脉取 1 mL 静脉血，酶联免疫吸附法检验血清高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清肌钙蛋白 I(cTnI)、乳酸脱氢酶(LDH)、T-SOD、CK-MB、MD。采用紫外分光光度仪检测家兔心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 软件对各组家兔Ⅰ~Ⅳ、T-SOD、hs-CRP、cTnI、LDH、CK-MB、MD 数据进行处理，数据以($\bar{x}\pm s$)表示，各组指标的比较采用单因素方差分析，组间差异采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组家兔 T-SOD、LDH、CK-MB、MDA 活性比较 见表 1。治疗 1 周后模型组血清 LDH、MDA 显著增高，T-SOD、CK-MB 水平显著降低，与对照组比较，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，说明模型组家兔心肌损伤严重，造模成功。在使用丹参多酚治疗 1 周后，丹参多酚 A、B 组 T-SOD、CK-MB 明显增高，LDH、MDA 明显降低，与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$)，但 T-SOD、LDH、CK-MB、MDA 仍未恢复到对照组水平，丹参多酚 A、B 组组间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组家兔 T-SOD、LDH、CK-MB、MDA 酶活性比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	T-SOD(U/mL)	LDH(nmol/mL)	CK-MB(U/L)	MDA(nmol/mg)
对照组	10	225.79±17.27	29.59±4.21	14.49±1.15	8.58±0.61
模型组	10	117.34±13.79△	102.35±9.27△	5.17±0.43△	90.90±8.47△
丹参多酚 A 组	10	179.87±11.71▲	60.49±4.87▲	9.41±3.11▲	31.37±3.97▲
丹参多酚 B 组	10	183.73±12.67▲	62.12±4.23▲	10.09±2.97▲	33.58±4.21▲

与对照组比较，△$P<0.05$；与模型组比较，▲$P<0.05$。下同。

2.2 各组家兔血清 hs-CRP、cTnI 比较 见表 2，模型组血清 hs-CRP、cTnI 释放明显高于对照组，与对照组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，说明缺血再灌注是造成血清 hs-CRP、cTnI 升高的主要原因。丹参多酚 A、B 两组治疗 1 周血清 hs-CRP、cTnI 释放明显减少，与模型组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，但仍未恢复到对照组水平，且丹参多酚 A、B 组组间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 各组家兔血清 hs-CRP、cTnI 比较(μg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	hs-CRP	cTnI
对照组	10	5.79±0.27	21.59±4.21
模型组	10	17.34±1.79△	92.35±9.27△
丹参多酚 A 组	10	10.87±1.71▲	37.49±2.87▲
丹参多酚 B 组	10	11.73±1.67▲	32.12±2.23▲

2.3 各组家兔心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性比较 见表 3。模型组家兔心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性较低，与对照组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。在经过丹参多酚酸盐治疗 1 周后，丹参多酚 A、B 两组复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ表达均有不同程

度提高，与模型组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。但复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ仍未恢复到对照组水平，丹参多酚 A、B 组组间比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 3 各组家兔心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	复合体Ⅰ	复合体Ⅱ	复合体Ⅲ	复合体Ⅳ
对照组	10	25.79±2.27	19.59±2.01	14.49±1.75	28.58±2.61
模型组	10	7.34±0.49△	5.35±0.27△	5.10±0.39△	7.90±0.49△
丹参多酚 A 组	10	19.87±1.71▲	14.49±1.87▲	9.49±0.91▲	11.37±1.07▲
丹参多酚 B 组	10	18.73±1.67▲	12.12±4.23▲	10.29±1.92▲	13.08±1.24▲

3 讨 论

心肌缺血再灌注损伤多发生在急性心肌梗死、冠脉搭桥术、冠脉溶栓术、心肌梗死再通术等治疗过程中[7]，其病理基础是冠状动脉病变导致血供急剧减少或中断，使缺血区心肌严重而持久地发生急性缺血，严重者造成患者死亡[8]。因此，如何减轻心肌缺血再灌注损伤是治疗此类疾病的关键，有大量实验及临床经验证实丹参多酚可以减轻心肌缺血再灌注损伤再灌注损伤。丹参多酚酸盐可提高线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性，抗氧化、抗自由基，并可抑制缺血区组织细胞内钙超载，预防和治疗血管再狭窄及抗心肌缺血等作用[9]。

本观察发现，与模型组比较，丹参多酚 A、B 两组Ⅰ~Ⅳ及 T-SOD、CK-MB 等酶的活性明显提高，hs-CRP、cTnI、LDH、MDA 明显降低。由于复合体Ⅰ~Ⅳ是细胞线粒体呼吸链的细胞器，这种电子传递结构是真核生物能量代谢的中心，它的活性能直接或间接反映细胞线粒体的呼吸功能。线粒体也是细胞产生氧自由基场所，当机体因缺血缺氧时，呼吸链处于高度还原状态，复合体Ⅰ~Ⅳ活性降低，细胞产生的氧自由基会导致线粒体受损造成线粒体呼吸功能障碍功能，进而造成缺血再灌注心肌细胞损害[10]。在本实验中，丹参多酚 A、B 两组心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ较模型组高，说明丹参多酚盐可以提高Ⅰ~Ⅳ活性，抑制细胞线粒体内产生氧自由基，恢复细胞线粒体呼吸链的代谢功能。现代医学证实，在正常生理代谢状态下，机体中氧自由基生成与清除均维持着动态平衡，当机体发生病理改变如心肌组织缺血再灌注时，自由基清除酶活性急剧下降而造成大量氧自由基生成，产生严重的脂质过氧化反应造成血管内皮细胞严重损伤，此时心肌酶谱明显异常，如血清 T-SOD、CK-MB 水平降低，MDA、LDH 异常增高。MDA、LDH 主要存在于心肌细胞的胞质中，当心肌细胞因缺血再灌注严重受损时会大量被释放入，这与本实验模型组中结果一致，说明在缺血再灌注是造成心肌损伤的主要因素。而丹参多酚 A、B 两组 T-SOD、CK-MB 等酶的活性明显提高，MD、LDH 等酶的释放明显降低，提示丹参多酚盐确有心肌保护作用，这与大多数学者研究结果一致[11]。其作用机制应与降低细胞内 H-ATP 酶水解活性、同时增加 H-ATP 酶合成活性，阻止黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的转变，以调节细胞内能量代谢，减少自由基的产生有关[12]。观察还发现，丹参多酚 A、B 两组治疗 1 周后 hs-CRP、cTnI 明显降低，这可能与丹参多酚酸盐的钙拮抗作用有关，丹参多酚盐可能通过促进恢复细胞内 Ca^{2+}-ATP 酶活性而达到减少细胞内钙超载的作用[13]。也有可能通过 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶来调节 Na^{+}-H 交换，抑制细胞 Na^{+}-Ca^{2+}钙交换，阻止组织间液 C^{2+}内流造成的心肌细胞内钙超载，改善心肌细胞的能量代谢[14]。丹参多酚酸盐还可活血、化瘀、通脉而改善缺血心肌微循环，增加冠脉灌注和心肌供氧，进而改善心肌缺血再灌注损伤而起到保护作用[15-16]。总之，家兔在造成心肌缺血再灌注损伤时，机体出现严重的脂质过氧化反应，缺血心肌细胞产生的氧自由基会导致线粒体受损，最终造成线粒体呼吸功能障碍。在经丹参多酚酸盐治疗后，丹参多酚酸盐能够相对增加缺血心肌线粒体呼吸链酶复合体Ⅰ~Ⅳ的活性，提高 T-SOD 活力，减少氧自由基造成的脂质过化反应，改善缺血心肌能量代谢而实现对损伤心肌的保护作用。

参 考 文 献

[1] 杨志霞，林谦，马利，等. 丹参对心血管疾病药理作用的文献研究[J]. 世界中西医结合杂志，2012，7(2)：93-96.

[2] 王羽馨. 丹参有效成分的分离与提取[J]. 吉林中医药，2008，28(3)：204-207.

[3] Kashima-Tanaka M，Tsujimoto Y，Kawamoto K，et al. Generation of freeradicals and /or active oxygen by lightorirradiation of hydrogen peroxide o rsodium hypoc hloritel[J]. J Endod，2003，29(2)：141-144.

[4] 闰奎坡，朱翠玲，孙彦琴，等. 丹参多酚酸盐注射液治疗不稳定型心绞痛的 Meta 分析[J]. 中国中医急症，2015，24(5)：771-773.

[5] 李军，万翔. 丹参多酚预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的心肌保护[J]. 临床心血管病杂志，2015，9(10)：1006-1010.

[6] 杨春娟，李忠诚. 丹参多酚酸预处理及后处理对家兔心肌线粒体呼吸链的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19(2)：98-100.

[7] Ozmen S，Yhn S，Dem SY，et al. Impct of grdul blood flow increse on ischemi-reperfusion injury in the rt cremster microcs cultionmodel[J]. J Plst Reconstr esthet Surg，2008，71(8)：939-948.

[8] 刘永国. 心肌缺血/再灌注损伤/再灌注损伤的机制研究进展[J]. 医学综述，2010，17(21)：3277-3279.

[9] 陈灏珠，钟南山，陆再英，等. 内科学[M]. 8 版. 北京：人民卫生出版社，2013：237-255.

[10] 史载祥,汪燕,杜金行,等. 丹参粉针联合西药治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症,2010,19(6):911-912.
[11] 杨春娟, 李忠诚. 丹参多酚酸对大鼠心肌线粒体呼吸链酶复合体活性的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2012,19(1):24-26.
[12] 陈元,朱登安,魏晓艳,等. 复方丹参注射液对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响[J]. 湖北科技学院学报:医学版,2015,2(5):377-379.
[13] 李春兰 陈哲林 陈冠成,等.丹参多酚酸盐对冠心病心绞痛经皮冠脉介入治疗围手术期心肌损伤的影响[J].中国中医急症, 2015,24(7):1235-1236.
[14] 贾凤玖,姚卫华,赵青山,等. 参麦注射液和丹参注射液联合应用对急性心肌梗死患者肌钙蛋白 T 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(11):1385-1387.
[15] 王全河. 急性心肌梗死患者血清中 hs-CRP、cTnI、Myo 及 CK-MB 的表达及其临床意义[J]. 中国医药导报,2012,9(25):111-112.
[16] Zeng C, He F, Xi C, et al. Identifiction of the ctive components in Shenmi injection tht differentilly ffect Cyp34-medited1′-hydroxyltion nd4-hydroxyltion of midzolm[J]. Drugmetbolism nd disposition: the biologicl fte of chemicls, 2013, 41 (4): 785-790.

(收稿日期 2016-01-10)

(上接第 798 页)

参 考 文 献

[1] 阚卫兵,袁琴,宋鹏飞,等. 补肾活血方对家兔膝骨关节炎模型滑膜组织 MMPs 的影响[J]. 时珍国医国药,2011,22(12):2949-2950.
[2] 袁琴,阚卫兵,宋朋飞,等. 补肾活血方对大鼠膝骨关节炎滑膜细胞 β-catenin、MMP-7 的影响[J]. 中国骨伤,2012,25(9):761.
[3] 宋朋飞,阚卫兵,赵婧,等. 正常人滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路激活后对 MMP-2、MMP-7 和 MMP-9 的调控作用[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(5):22-27.
[4] 宋朋飞,阚卫兵,赵婧,等. 补肾活血方对人滑膜细胞 Wnt/β-catenin 信号通路的调控作用[J].中华中医药杂志,2014,29(9):2806-2809.
[5] Wang L, Chi YF, Yuan ZT, et al. Astragaloside IV inhibits the up-regulation of Wnt/β-catenin signaling in rats with unilateral ureteral obstruction[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 33(5):1316-1328.
[6] Krasnokutsky S, Attur M, Palmer G, et al. Current concepts in the pathogenesis of osteoarthritis[J]. Osteoarthritis Cartilage, 2008, 16(Suppl 3):S1-S3.
[7] Barham W, Frump AL, Sherrill TP, et al.Targeting the Wnt pathway in synovial sarcoma models [J]. Cancer Discov, 2013, 3(11):1286-1301.
[8] Qiao LJ, Kang KL, Heo JS. Simvastatin promotes osteogenic differentiation of mouse embryonic stem cells via canonical Wnt/β-catenin signaling[J]. Mol Cells, 2011, 32(5):437-444.
[9] 郑权,徐宏光,张晓玲,等. Wnt/β-catenin 信号通路在终板软骨细胞体外自然退变模型中的表达[J]. 中华医学杂志,2014,94(31):2464-2467.
[10] 韦宋谱,丁道芳,王学宗,等. 河蚌提取物葡聚糖对软骨细胞 Wnt 通路的调控作用研究[J]. 中国骨伤,2014,27(6):461-465.
[11] 陈鑫,田健,高曙光,等. 骨关节炎软骨细胞 Wnt/β-catenin 信号通路调控对骨桥蛋白表达的影响[J]. 中国医师进修杂志,2014,37(5):1-4.
[12] 胡晓东, 马信文. 骨关节炎软骨细胞中骨桥蛋白表达调控研究[J]. 海南医学,2014,25(13):1877-1879.
[13] X. Wang, D. Hunter, J. Xu, et al. Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2015, 23(1):22-30.
[14] Sellam J, Berenbaum F. The role of synovitis in pathophysiology and clinical symptoms of osteoarthritis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2010, 6(11):625-635.
[15] Ryu JH, Lee A, Huh MS, et al. Measurement of MMP activity in synovial fluid in cases of osteoarthritis and acute inflammatory conditions of the knee joints using a fluorogenic peptide probe-immobilized diagnostic kit[J]. Theranostics, 2012, 2(2):198-206.
[16] Sukesh KK. Saranyah P, Rathi S, et al. Potent inhibitors precise to S1' loop of MMP-13, a crucial target for osteoarthritis[J]. Journal of Molecular Graphics and Modelling, 2013, 44:297-310.
[17] Ying Zhang, Tyler Pizzute, Ming Pei. A review of crosstalk between MAPK and wnt signals and its impact on cartilage regeneration[J]. Cell Tissue Res, 2014, 358(3):633-649.
[18] Zivanovic S, Rackov LP, Zivanovic A, et al. Cartilage oligomeric matrix protein -inflammation biomarker in knee osteoarthritis[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2011, 11(1):27-32.
[19] Frank W. Roemer, Ali Guermazi, David T. Felson, et al. Presence of MRI-detected joint effusion and synovitis increases the risk of cartilage loss in knees without osteoarthritis at 30-month follow-up: the MOST study: a longitudinal multicenter study of knee osteoarthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2011, 70(10):1804-1809.

(收稿日期 2015-12-29)

·研究报告·

麻黄细辛附子汤及其药物治疗阴证咽喉肿痛的适应证研究*

何嘉慧[1]　管桦桦[2]　胡碧霞[1]　张晓轩[2]　老膺荣[2△]　指导　杨志敏[2]
(1.广州中医药大学，广东　广州　510405；2.广东省中医院，广东　广州　510120)

中图分类号：R276.1　文献标志码：A　文章编号：1004-745X(2016)05-0808-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.016

【摘要】目的 探讨并总结麻黄细辛附子汤及其药物治疗咽喉肿痛的适应证。**方法** 收集整理麻黄细辛附子汤治疗咽喉肿痛的医案，提取相关信息，作规范化处理后录入 WPS2013 中建立数据库，采用数理统计及关联规则 Apriori 算法。**结果** 麻黄细辛附子汤的适应证，常具有感受风寒，对清热解毒或滋阴清热药物反应不佳的病史特征；头痛、恶风寒、手足寒是常见兼症；舌象色淡，苔白，质润；脉象沉或弱。附子的适应证，常具有感受风寒，对清热解毒或滋阴清热药物反应不佳的病史特征；恶风寒，手足寒，声音嘶哑，扁桃体肿大是常见兼症；舌象色淡，苔白，质润；脉象沉或紧。细辛的适应证，常具有感受风寒，对清热解毒药物反应不佳的病史特征；头痛是常见兼症；舌象色淡，苔白；脉象沉。麻黄的适应证，常具有感受风寒，对清热解毒药物反应不佳的病史特征；头痛是常见兼症；舌象色淡，苔白；脉象沉。**结论** 人的气血状态可主要通过病史特征，舌与脉象加以了解，凡不适宜性质寒凉药物，舌脉偏于虚损的患者常可考虑使用温热药物。

【关键词】 麻黄细辛附子汤　麻黄　细辛　附子　咽喉肿痛　适应证　体质

Exploration on the Indications of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* for Sore Throat with Yin Syndrome

HE Jiahui, GUAN Huahua, HU Bixia, et al.　Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510405, *China.*

【Abstract】Objective: To explore the indications of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* and its component medicines in treating Yin-syndrome sore throat. **Methods**: The relevant data from medical records of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* in treating Yin-syndrome sore throat was collected and normalized to set up database by WPS2013. Mathematical statistics and apriori algorithm was used to analyze the data. **Results**: According to statistics analysis, the indications of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* included history of infecting wind-cold, poor reactions to antipyretic and antidote medicines or medicines that nourished Yin and cleared away heat, headache, aversion to wind and cold, cold hands and feet, pale and moistened tongue with whitish fur and sunken or weak pulse. The indications of Monkshood consisted of history of infecting wind-cold, poor reactions to antipyretic and antidote medicines or medicines that nourished Yin and cleared away heat, aversion to wind and cold, cold hands and feet, vocal hoarseness, swollen tonsils, pale and moistened tongue with whitish fur and sunken or tight pulse. The indications of Asarum comprised history of infecting wind-cold, poor reactions to antipyretic and antidote medicines, headache, pale tongue with whitish fur and sunken pulse, so as the Ephedra's. **Conclusion**: The state of Qi and blood in human body can be perceived from medical history, picture of tongue and pulse condition. For those who have no response to cold and cool medication or have deficient manifestations in tongue and pulse physicians may consider warm-heat remedy.

【Key words】 *Mahuang Xixin Fuzi Decoction*; Ephedra; Asarum; Monkshood; Sore throat; Indication; Constitution

咽喉肿痛(以下简称咽痛)是急慢性咽喉炎、扁桃体炎等上呼吸道感染类疾病就诊时的常见症状。经方麻黄细辛附子汤是治疗阴证咽痛的常用方。当代，国内范中林[1]、顾树祥[2]、张存悌[3]与日本汉方医藤平健[4]等中外医家均有验案报道。惜案例散在，而后学难知其共性与业界关注不足，笔者收集并整理数十位医家运用温热药物治疗咽痛的医案 69 则，利用数据挖掘技术，对麻黄细辛附子汤及其药物的适应证加以分析和探讨。

*基金项目：广东省科技厅项目(2013B021800246)；广东省中医院扶阳流派传承工作室项目(2013KT1517)；广东省中医院颜德馨膏方工作室(中医二院[2014]89 号-6)；广州中医药大学第二临床医学院学生跟师中医学术流派学习活动(中医临二【2015】3 号)
△通信作者(电子邮箱：laoyingrong@qq.com)

1 资料与方法

1.1 资料来源 1) 公开出版的专著:《中医火神派医案全解》[1],《中医火神派医案新选》[2],《火神派温阳九法》[5],《关东火神张存悌医案医话选》[3],《扶阳名家医案评析》[6]。2)网络资源:选择中国知网(CNKI)、万方数据 (CBM)1979 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日。关键词 A:麻黄细辛附子汤、半夏散及汤、桂枝汤、苓甘五味姜辛汤、苓桂术甘汤、荆防败毒散、麻黄汤、四逆汤、通脉四逆汤、白通汤、理中汤、附子理中汤、干姜附子汤、潜阳封髓汤、桂附地黄汤、肾气丸、补中益气汤、小柴胡汤、藿香正气汤、桔梗汤;关键词 B:寒证、阴证、温阳、风寒、阳虚、诊治;关键词 C:喉痹、乳蛾、咽炎、喉炎、扁桃体炎、咽痛;近义词"咽喉疼痛""咽喉肿痛"等亦属于此。三者内部均以布尔逻辑词"or"相联系。检索时,关键词 A、关键词 B 同时以"and"与关键词 C 组成检索式"(A1 or A2 or …or An) and (B1 or B2 or…or Bn)and (C1 or C2 or…or Cn)"。

1.2 选择标准 1)纳入标准:(1)急性起病,诊断为急喉痹(急性咽喉炎),急乳蛾(急性扁桃体炎/化脓性扁桃体炎)或慢喉痹、慢乳蛾的急性发作;如果诊断不详,医案需体现出急性起病;(2)主诉为"咽痛",若主诉不详,需体现出因"咽痛"就诊;(3)首诊,经治疗后,症状得到改善;(4)证型,明确提到"阳虚"或相似的词,如"虚阳浮越""肾阳虚"等;提及"风寒"或相近的表述,如"寒痰凝结""寒凝血瘀"等;(5)治法,明确提到"温阳""辛温"等相似的词,如"温阳利咽""助阳解表、宣肺散寒"等;(6)主方,辛温解表或温里散寒或温补脾肾功效的方剂,如"麻黄细辛附子汤""四逆汤""肾气丸"等。2) 排除标准:具有以下任意 1 条。(1)不完整的病案,四诊、方药、药物剂量等信息缺失,如医案中仅记载"以附子理中汤治之",而没有具体的药物组成和药量;(2)疗效,主症咽痛未见明显改善或疗效无法判断;(3)重复,一稿多投或同一则案例被多本专著同时收录,视作 1 则案例收录。

1.3 数据处理

1.3.1 症状统一与规范 参考《中医临床常见症状术语规范》[7],处理以下几种情况。1)统一相同症状的不同描述,如将"吞咽不利""咽部异物感"等规范成"咽喉部梗塞";"神倦""神疲乏力"等规范成"精神萎靡"。2)合并病机相通,难以细分的症状,将"恶风""恶寒""畏寒""怕冷"等合为"恶风寒";3)拆分复合症状,如"渴不欲饮",视作"口渴"与"不欲饮"。

1.3.2 药物名称的统一与规范 参照《中药学》[8],将"黑顺片""制附子"等统一为"附子";将"生半夏""法半夏""清水半夏"称作"半夏"。

1.3.3 剂量单位的统一与规范 生姜、大枣常有"g"和"片"2 种计量单位,以"3 片生姜≈10 g""3 枚大枣≈15 g"为参考,对医案中以"片"和"枚"计量的药物予以换算。"葱白"的单位"段"则仍然予以保留。

1.4 数据库的构建与分析

1.4.1 数据库的构建 数据库主要内容见表 1。对所收集的 69 份咽痛医案中的信息,参照上文规范,进行结构化处理,将处理后的数据录入至"WPS2013 表格"保存。除外医案来源与医家信息外,数据库从左至右,包括人口学资料共 4 条;病史特征共 10 条;临床特点(症状 64 条,舌象 11 条,脉象 10 条)共 85 条;方药(治法 2 条,类方2 条,方剂 19 条,药对 24 条,药物有 80 条)共127 条。

表 1 数据库的主要内容

ID	人口学资料				病史特征				临床特点				治法与方药			
	姓名	男	女	年龄	风寒	劳累	抗生素无效	清热无效	咽痛	便溏	舌淡	脉弱	四逆汤	麻附细汤	附子	半夏
案 1	赵××	1		37	1	1	1	1	1	1	1	1	1		15	
案 2	钱××		1	65	1			1	1		1	1		1		15
案 3	孙××	1		23		1			1		1	1	1			10

注:"1"表示"是"或"存在",空白表示"否"或"不存在"。

1.4.2 数据录入与核对 除姓名、年龄、药物等外,所有条目下的信息均采用"1","0(以空白显示)"录入。数据由 2 人录入,审核需与原始病例一致。

1.4.3 数据分析 采用 PASW Statistics 18.0 统计软件包及 Clementine12.0。两组间构成比比较采用 fisher 确切概率检验。关联规则选用 Apriori 算法,参数设置为:最低支持度为 10%,最低置信度为 80%,最大前置项为 5。

2 结 果

2.1 病例收集 本研究收集辛温方药治疗咽喉肿痛病例 69 则。其中,年龄 18~68 岁,平均(37.00±11.59)岁;男性 40.6%,女性占 59.4%;病程上,新发病例占 65.2%;慢性急性发作病例占 34.8%。

2.2 基于 Apriori 算法的麻黄细辛附子汤及其药物的使用指征

2.2.1 麻黄细辛附子汤的使用指征 见表 2。24 则医案使用了麻黄细辛附子汤。算法提示,适合选用麻黄细辛附子汤治疗的咽痛,常具有感受风寒,对清热解毒或滋阴清热药物反应不佳的病史特征;头痛、恶风寒、手足寒是常见兼症;舌象色淡、苔白、质润;脉象沉或弱。

其中,头痛、脉沉对方剂使用的提示作用强。

表 2　麻黄细辛附子汤的使用指征

序号	症状	方剂	支持度(%)	置信度(%)
1	风寒,清热解毒无效或加重,舌色淡,脉沉	麻黄细辛附子汤	15.94	81.82
2	风寒,清热解毒无效或加重,舌色淡,舌苔白,脉沉		14.49	80.00
3	风寒,清热解毒无效或加重,手足寒,脉沉		11.59	87.50
4	风寒,清热解毒无效或加重,恶风寒,舌色淡,脉沉		10.14	85.71
5	养阴清热无效或加重,舌色淡,舌质润有津液,脉沉		10.14	85.71
6	头痛,脉沉		10.14	100.00
7	头痛,舌色淡,舌苔白,脉沉		10.14	100.00
8	咽充血,舌苔白,脉沉,病程≤3 个月		10.14	85.71
9	舌苔白,脉沉,脉弱,病程≤3 个月		10.14	85.71

2.2.2　附子的使用指征　见表 3。45 则医案使用了附子,最小量为 6 g,最大量 70 g[1]系四川已故医家曾辅民副教授治验,平均(18.40±14.64) g。算法提示,适合选用附子治疗的咽痛,常具有感受风寒,对清热解毒或滋阴清热药物反应不佳的病史特征;恶风寒,手足寒,声音嘶哑,扁桃体肿大是常见兼症;舌象色淡,苔白,质润;脉象沉或紧。其中,沉脉对药物使用的提示作用强。

表 3　附子的使用指征

序号	症状	药物	支持度(%)	置信度(%)
1	风寒,舌苔白,脉沉,病程≤3 个月	附子	14.49	100.00
2	风寒,恶风寒,舌苔白,脉沉		11.59	100.00
3	风寒,手足寒,舌苔白,脉沉		11.59	100.00
4	风寒,声音嘶哑,脉沉,病程≤3 个月		11.59	100.00
5	风寒,舌色淡,舌苔白,脉紧		11.59	100.00
6	风寒,脉沉,脉紧		11.59	100.00
7	养阴清热无效或加重,舌色淡,舌质润有津液		13.04	100.00
8	清热解毒无效或加重,扁桃体肿大,舌苔白		13.04	100.00
9	清热解毒无效或加重,养阴清热无效或加重,舌色淡,脉沉		13.04	100.00
10	舌色淡,脉沉,脉紧		11.59	100.00

2.2.3　细辛的使用指征　见表 4。29 则医案使用了细辛,最小量为 3 g,最大量 30[9]系当代薛海滨医师治验,平均(6.45±5.20) g。算法提示,适合以细辛治疗的咽痛,常具有感受风寒,对清热解毒药物反应不佳的病史特征;头痛是常见兼症;舌象色淡,苔白;脉象沉。其中,沉脉对于药物使用的提示作用强。

2.2.4　麻黄的使用指征　见表 5。24 则医案使用了麻黄,最小量为 3 g,最大量 30 g[7]系当代薛海滨医师治验,平均(9.08±4.93) g。算法提示,适合选用麻黄治疗

表 4　细辛的使用指征

序号	症状	药物	支持度(%)	置信度(%)
1	头痛,脉沉	细辛	10.14	100.00
2	头痛,舌苔白,脉沉		10.14	100.00
3	头痛,舌色淡,脉沉		10.14	100.00
4	头痛,舌色淡,舌苔白,脉沉		10.14	100.00
5	风寒,清热解毒无效或加重,舌色淡,脉沉		10.14	100.00

的咽痛,常具有感受风寒,对清热解毒药物反应不佳的病史特征;头痛是常见兼症;舌象色淡,苔白;脉象沉;其中,头痛、沉脉对于药物使用的提示作用强。

表 5　麻黄的使用指征

序号	症状	药物	支持度(%)	置信度(%)
1	头痛,脉沉	麻黄	10.14	100.00
2	头痛,舌苔白,脉沉		10.14	100.00
3	头痛,舌色淡,脉沉		10.14	100.00
4	头痛,舌色淡,舌苔白,脉沉		10.14	100.00

3　讨　论

综观表 2~表 5,麻黄细辛附子汤、麻黄、附子、细辛等方药的使用指征,除兼症各有不同外,在病史特征,舌与脉象等方面十分相近。麻黄、细辛系辛温解表药物,附子则是温里散寒药物,麻黄细辛附子汤在《伤寒论》中[10],按 2∶2∶1 组合,被认为具有解表温里的功效,常用于治疗“太少两感”证。为何四者在病史,舌与脉的表现上能较为相近?

病史特征方面,以感受风寒,对常规诊疗方案反应不佳为要点。风寒袭表,除引起恶寒发热,汗出有无,鼻塞流涕,咳嗽咯痰外,还可以引起咽痛。古籍对此已有论述,如《普济方·卷一百二十六》中言,“少阴之脉,循喉咙,寒气客之,必发咽痛”[11];又如《杂病源流犀烛·咽喉音声病源流》中言,“亦有伏气病,名肾伤寒,谓非时暴寒,伏毒于少阴,始衰不病,旬日乃发,脉微弱而咽痛,次必下利”[12]。这类咽痛以抗生素,清热泻火解毒和滋阴清热药物为主的方案常难以收到满意效果或疗效逐次下降,主要因为这类药物过于寒凉,伤及脾胃,进而损伤气血影响体质。药不对证,药不对人,自然疗效欠佳。对于常规方案的谨慎使用,古人早有涉及,如《济阴济阳纲目·咽喉喉痹》中言“徐徐频与,不可顿服,此为治之大法也。切不可骤用寒凉之药,非徒无益,且促其死耳。俗人未识此理,辄峻用芩、连、栀、柏之类而正治之。荫按:暴感风寒,则咽喉紧缩妨碍者……凡咽喉不可纯用凉药草药,取效目前,上热未除,中寒复起”[13]。

舌象,以色淡,苔白,质润有津液为要点。色淡,指白多红少,主虚主寒;质润有津液,指嫩而滑,主虚主寒主湿;白苔,主表又可主寒主湿[14]。《实用中医诊断

学》[14]中指出，舌质的变化反映脏腑气血情况，舌苔的消长反映邪正相争过程。可以这样理解，如果咽痛患者的舌质以色淡质润为表现，该患者脏腑气血不足，体质偏于虚损[14]。

脉象，以沉或紧为要点。沉脉主病属里证，若兼紧象为冷痛[14]。由于所集医案未详细记载，故无从知晓系沉而有力抑或无力。当代学者黄煌指出[15]，脉象可反映患者全身所处的状态，沉脉常与腹泻，过量发汗有关；可提示药物的使用，沉脉提示需考虑使用附子。《伤寒论》中多次提及病史特征与脉象是有关联的，如“下之后，复发汗……脉沉微，身无大热者，干姜附子汤主之”；又如“下之后，复发汗，必振寒，脉微细。所以然者，以内外俱虚故也”[10]等。反复使用常规方案咽痛患者的脉见沉象，主要可从机体处于虚弱状态加以考虑。

人的气血状态，常可以通过问诊所获取的病史特征，望诊所获取的舌象，切诊所获取的脉象加以了解。以对常规方案反应不佳，舌色淡，质润苔白，脉沉，兼症有头痛，恶风寒，手足寒，咽充血，扁桃体肿大等为表现的咽痛，应考虑使用麻黄细辛附子汤；而凡不适宜寒凉药物，舌脉偏于虚损的患者常提示可以使用温热药物。

（致谢：本次研究得益于广州中医药大学第二临床医学院“学生跟师流派活动”的大力支持。）

参 考 文 献

[1] 张存悌. 中医火神派医案全解(增订版)[M]. 北京：人民军医出版社，2014：182，243-244，266.

[2] 张存悌，徐放，黄靖淳. 中医火神派医案新选[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社，2010：188.

[3] 张存悌. 关东火神张存悌医案医话选[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社，2015：135-136.

[4] 张再良. 藤平健先生运用仲景方经验举隅[J]. 国医论坛，1991，(4)：47-48.

[5] 张存悌. 火神派温阳九法[M]. 北京：人民军医出版社，2011：15-16，163-165.

[6] 杨建宇，莫婷婷，王发渭. 扶阳名家医案评析[M]. 北京：学苑出版社，2010：194-196.

[7] 黎敬波，马力. 中医临床常见症状术语规范[M]. 北京：中国医药科技出版社，2005.

[8] 陈蔚文. 中药学[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社：2012.

[9] 薛海滨，张素萍，杨润青，等. 麻黄附子细辛汤治疗急性咽痛 2 则[J]. 河北中医，2014，(3)：376-393.

[10] 汉·张仲景. 伤寒论[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：88，40.

[11] 明·朱棣. 普济方[M]. 北京：人民卫生出版社，1959：900.

[12] 清·沈金鳌. 杂病源流犀烛[M]. 北京：中国中医药出版社，1994：384.

[13] 明·武之望. 济阴济阳纲目[M]. 北京：中国中医药出版社，1996：1213.

[14] 邓铁涛. 实用中医诊断学[M]. 北京：人民卫生出版社，2004：152-162，183-184.

[15] 黄煌. 经方的魅力[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，2015：87-88.

（收稿日期 2016-01-07）

（上接第 761 页）

role o1 peroxisome proliferator activated receptor gamma (PPAR-gamma)[J]. J Physiol Pharmacol，2011，62(1)：87-94.

[6] Takakuta K，Fujimori A，Chikanishi T，et al. Renoprotective properties of pirfenidone in subtotally nephrectomized rats[J]. Eur J Pharmacol，2010，629(3)：118-124.

[7] Ramachandra Rao SP，Zhu Y，Ravasi T，et al. Pirfenidone is renoprotective in diabetic kidney disease[J]. JASN，2009，20(8)：1765-1775.

[8] Cho ME，Kopp JB. Pirfenidone：an anti-fibrotic therapy for progressive kidney disease[J]. Expert Opin Investig Drugs，2010，19(2)：275-283.

[9] Wu CJ，Chou YC，Cheng YW，et al. Aristolochic acid down regulates monocytic matrix metalloproteinase-9 by inhibiting nuclear factor-kappaB activation[J]. Chem Biol Interact，2011，192(3)：209-219.

[10] 王波，戴小华. 干预 CTGF 在防治高血压早期肾损害肾脏纤维化中的价值[J]. 安徽医药，2011，15(5)：535-538.

[11] 王宏天，马继伟，张翥. 积雪草颗粒对糖尿病肾病大鼠肾损伤的影响[J]. 中医学报，29(8)：1125-1127.

[12] 杨汝春，鲁盈，朱晓玲，等. 复方积雪草含药血清对肾小管上皮细胞表型保护作用的研究[J]. 中国中医药科技，2008，15(5)：320-330.

[13] Lee，YJ，HJ Han. Troglitazone ameliorates high glucose-induced EMT and dysfunction of SGLTs through PI3K/Akt，GSK-3beta，Snail1，and beta-catenin in renal proximal tubule cells[J]. American journal of physiology，Renal physiology，2010，298(5)：1263-1275.

[14] Han DC，M Isono，BB. Hoffman，et al. High glucose stimulates proliferation and collagen type I synthesis in renal cortical fibroblasts：mediation by autocrine activation of TGF-beta[J]. JASN，1999，10(9)：1891-1899.

[15] 宋恩峰，刘蒙，贾汝汉，等. 黄芪对糖尿病肾病大鼠肾组织 CTGF 蛋白及其 mRNA 表达的影响[J]. 中西医结合研究，2009，1(3)：126-132.

（收稿日期 2016-03-22）

·研究报告·

小儿喘宝辅助控制儿童支气管哮喘外寒内热证临床研究*

黄　莉[1]　刘桂英[1]　李　明[2△]
(1.北京安贞医院,北京 100029;2.首都医科大学中医药学院,北京 100069)

中图分类号:R725.6　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2016)05-0812-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.017

【摘要】**目的** 研究小儿喘宝辅助控制儿童支气管哮喘外寒内热证的有效性和安全性。**方法** 将 66 例儿童支气管哮喘患儿,按随机对照单盲的研究方法分为实验组对照组,对照组予吸入布地奈德混悬液 1 mg,每日 1 次,口服孟鲁司特钠 5 mg,每日 1 次,实验组同时予小儿喘宝 6~12 g/d。两组疗程均为 12 周。观察哮喘控制及中医证候疗效。**结果** 实验组哮喘控制率 76.67%,高于对照组的 56.67%($P<0.05$);中医证候疗效实验组有效率 90.00%,与对照组 70.00%比较,差异有统计学意义($P<0.05$);中医证候积分实验组治疗后积分与本组治疗前比较,与对照组治疗后比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗结束随访 12 周,实验组哮喘复发率 14.29%,对照组复发率 50.00%。实验期间两组均未发现不良反应。**结论** 小儿喘宝辅助控制儿童支气管哮喘,临床疗效确切,复发率低,使用安全。

【关键词】 儿童支气管哮喘　小儿喘宝　中医辨证

Clinical Research of *Xiaoer Chuanbao* on Bronchial Asthma in Children　*HUANG Li, LIU Guiying, LIU Ming.　Anzhen Hospital of Beijing, Beijing* 100029, *China.*

【**Abstract**】**Objective**: To explore the clinical effect and safety of *Xiaoer Chuanbao* on bronchial asthma in children with the syndrome of external cold andinterior heat. **Methods**: 66 cases of bronchial asthma in children were randomly divided into the treatment group and the control group, using parallel control and single-blind clinical trial methods. The control group were treated with Budesonide 1mg per day and Montelukast 5mg per day. At the same time, the treatment group were treated with *Xiaoer Chuanbao* 6~12 g per day. The clinical effect was observed in 12 weeks for a course of treatment. **Results**: After treatment, the control rate of asthma in the treatment group(76.67%) was higher than that of the control group (56.67%), which had a significant difference($P<0.05$). TCM syndrome efficacy rate of the treatment group(90.00%) was higher than that of the control group(70.00%), which had a significant difference($P<0.05$). TCM syndrome score of the treatment group was significantly different from that of the control group($P<0.05$). And In the follow-up of 12 weeks after treatment, the recurrence rate of the treatment was 14.29%, the control group 50.00%. No adverse reactions were found in the two groups during the experiment. **Conclusion**: The clinical effect of *Xiaoer Chuanbao* in curing bronchial asthma in children is significant with a low recurrence rate and safety.

【**Key words**】 Bronchial asthma in children; *Xiaoer Chuanbao*; TCM differentiation

近年来随着对哮喘认识的不断深入，儿童哮喘的总体治疗状况较前有明显提高，但仍存在许多不尽人意之处。第 2 次亚太儿童哮喘现状研究结果显示,虽然就疾病严重度而言,我国儿童哮喘以间歇发作为主,但与亚太其他国家和地区相比，我国儿童哮喘的控制水平仍较低，绝大多数患儿家长认为患儿的哮喘并未得到良好控制[1]。现代医学对儿童支气管哮喘的主要治疗原则是抗炎,目前药物治疗仍是最有效方法,以糖皮质激素为主。中医学在治疗小儿哮喘方面多采取辨证分期治疗,临床取得了良好的效果。中医药辨治对小儿哮喘缓解症状、稳定病情、减少复发有一定优势,但存在病因病机认识不统一,临床疗效参差不齐等问题。国家级名老中医周耀庭教授在中西医儿科领域具有深厚的造诣，尤其对儿童支气管哮喘从理论到实践进行了较长时间的深入研究，积累了丰富的经验。小儿喘

*基金项目：北京市教育委员会 2014 年首都中医药研究专项(14ZY03);北京中医药“薪火传承 3+3 工程”周耀庭名老中医工作室项目;周耀庭全国名老中医药专家传承工作室建设项目
△通信作者(电子邮箱:13611386113@163.com)

宝是周耀庭教授治疗儿童支气管哮喘外寒内热证的经验方,临床疗效显著。为评价小儿喘宝辅助控制小儿支气管哮喘(外寒内热证)慢性持续期中度的有效性和安全性,笔者对该验方进行了临床研究。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准依据《儿童支气管哮喘诊断和防治指南(2008 版)》[2]制定。分期属慢性持续期,病情严重度分级属 3 级(中度持续)者。中医证候诊断参照《中医儿科常见病诊疗指南》(2012)[3]。外寒内热证:喘息,喉间哮鸣音,咳嗽,痰黄而稠,胸闷,时有喷嚏,鼻塞,流清涕,恶寒,舌质红,舌苔薄黄,脉滑数。

1.2 临床资料 病例来自北京安贞医院 2014 年 9 月至 2015 年 9 月中医科及儿科门诊慢性持续期中度哮喘患儿 66 例。年龄 5~14 岁,病程 3 个月以上。66 例患儿按随机数字表法以 1∶1 比例随机分为实验组和对照组。全部病例签署知情同意书。实验前有 1 周导入期。实验组 3 例未能坚持足疗程用药剔除, 对照组 2 例因故停药,1 例肺部感染高热均予剔除,研究结束两组患儿均为 30 例。实验组男性 22 例,女性 8 例;平均年龄(6.69±2.80)岁;平均病程(1.44±0.88)年。对照组男性 20 例,女性 10 例;平均年龄(7.13±3.30)岁;平均病程(1.67±0.54)年。两组在性别、年龄、病程和病情分级比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组依据《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2008 版)》[2]中 5 岁及以上儿童哮喘的长期治疗方案, 予布地奈德混悬液 (阿斯利康制药有限公司)1 mg 口服,每日 1 次;孟鲁司特钠(英国默沙东药厂)5 mg,每日 1 次。哮喘控制后,维持治疗 12 周。实验组在对照组用药基础上,予小儿喘宝口服。小儿喘宝委托北京康信苑中医诊所加工制剂,由炙麻黄、细辛、射干、五味子、浙贝母、旋覆花、枇杷叶等组成,制成水丸,12 岁以下患儿每次服 3 g,12 岁以上患儿每次服 6 g,每日 2 次。疗程 12 周。两组均随访至 24 周。

1.4 观察指标 1)临床控制率。治疗 12 周后,哮喘临床控制率,中医证候临床控制及证候积分变化。2)复发率。治疗结束后随访 12 周,哮喘的复发率。3)肺功能指标。测定最大呼气峰流速(PEF)及最大呼气峰流速变异率。选用 IMI 峰流速仪 (北京吉纳高新医疗器械公司)。确定 PEF 个人最佳值:PEFR(L/min)=男 5.29×身高(cm)−427.1;女 4.94×身高(cm)−399.8。4)安全性指标。血常规、尿常规、肝功能、肾功能,与治疗相关的不良反应/事件。

1.5 疗效标准 1)哮喘控制标准。依据《儿童支气管哮喘诊断和防治指南(2008 版)》[2]儿童哮喘控制水平分级。分控制、部分控制、未控制。 控制/总例数,作为控制率。2)中医证候评判标准。依据《小儿支气管哮喘中药新药临床实验设计与评价技术指南》[4]。分为临床控制、显效、有效、无效。临床控制+显效,作有效率统计。证候积分依据《中药新药治疗哮病的临床研究指导原则》[5]中症状体征分级量化表,对喘息、喉间哮鸣音,咳嗽、咯痰、胸膈满闷进行治疗前后症状积分比较。症状“无”记 0 分,症状“轻”记 1 分,症状“中”记 2 分,症状“重”记 3 分。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件处理。计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组哮喘控制水平比较 见表 1。实验组控制率 76.67%,明显高于对照组的 56.67%($P<0.05$)。

表 1 两组哮喘控制水平比较(n)

组 别	n	控制	部分控制	未控制	控制率(%)
实验组	30	23	7	0	76.67$^{\triangle}$
对照组	30	17	11	2	56.67

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组中医证候疗效比较 见表 2。实验组总有效率 90.00%,明显高于对照组的 70.00%($P<0.05$)。

表 2 两组中医证候疗效比较(n)

组 别	n	临床控制	显效	有效	无效	有效率(%)
实验组	30	14	13	3	0	27(90.00)$^{\triangle}$
对照组	30	8	13	8	1	21(70.00)

2.3 两组治疗前后主要症状积分比较 见表 3。实验前两组患儿喘息、喉间哮鸣音,咳嗽、咯痰、胸膈满闷症状积分差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗 12 周后,实验组各症状积分均明显降低 ($P<0.05$), 对照组仅喘息、喉间哮鸣积分降低($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后主要症状积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	喘息	喉间哮鸣	咳嗽	咯痰	胸膈满闷
实验组	治疗前	2.91±1.1	1.71±0.56	2.96±1.74	2.29±1.35	1.91±0.73
(n=30)	治疗后	0.29±0.70$^{*\triangle}$	0.20±0.64$^{*\triangle}$	0.96±0.74$^{*\triangle}$	0.92±1.35$^{*\triangle}$	0.69±1.82$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.78±1.02	1.74±0.45	2.80±1.66	2.29±1.81	1.84±0.85
(n=30)	治疗后	0.92±1.19*	1.49±0.90*	2.46±0.75	1.70±1.02	1.30±1.34

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.4 两组治疗前后肺功能指标比较 见表 4。治疗前两组肺功能 PEF 达标(≥PEF 个人最佳值 80%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后肺功能 PEF 达标实验组为 73.33%,对照组为 56.67%,两组肺功能 PEF 达标较本组治疗前差异显著($P<0.05$),实验组与对照组治疗后组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 4　两组治疗前后肺功能 PEF 达标比较 n(%)

组　别	n	治疗前	治疗后
实验组	30	10(30.00)	22(73.33)*△
对照组	30	11(36.67)	17(56.67)*

2.5　两组治疗后随访 12 周复发率比较　见表 5。治疗 12 周停药，12 周后随访，实验组复发率 14.29%，明显低于对照组的 50.00%($P<0.05$)。

表 5　两组治疗后随访 12 周复发率比较(n)

组　别	n	治疗 12 周临床控制	随访 12 周复发	复发率(%)
实验组	30	14	2	14.29△
对照组	30	8	4	50.00

2.6　安全性评价　本次实验未发生不良反应/事件。

3　讨　论

最近 20 年我国儿童哮喘患病率以每 10 年增加 50%以上的幅度上升，提示目前我国儿童哮喘正处于患病率快速上升的阶段[6]。最新完成的我国第 3 次城市儿童哮喘流行病学调查，数据显示我国城市儿童哮喘的患病率已达 3.02%[7]。因此，对儿童哮喘的防治研究，意义重大迫在眉睫。现代医学对儿童哮喘的主要治疗原则是抗炎，应用糖皮质激素、支气管扩张剂、抗过敏药、免疫调节剂等。由于单纯西药治疗疗程长、易反复，且许多家长担心患儿长期应用激素会影响其生长发育，造成许多患儿不能坚持足疗程治疗致哮喘反复发作。而哮喘的反复发作常引起肺功能下降，导致不可逆性气道狭窄，因此如何防止儿童支气管哮喘反复发作，截断病情进展，成为治疗该病急需解决的难题。

周耀庭教授认为，儿童支气管哮喘的夙根为伏痰旧饮，外感风寒为诱发因素[8]。伏痰旧饮潜而不发，哮喘病情处于缓解期，当起居不慎外感风寒，腠理束闭肺失宣肃，肺气郁而化热，引动伏痰旧饮上逆气道，发为外寒内热之哮喘[9]。因此，在小儿哮喘慢性持续期，治疗当辛散表寒，祛除闭肺之外因；化痰逐饮，消除潜伏之夙根；清热降逆，清降肺气之逆上。周耀庭教授还认为，外寒表证易解，内痰夙根难除，因此对哮喘的治疗，强调散寒化痰要彻底，症状缓解后仍应坚持服药 3 个月，邪祛正安，控制复发[10]。小儿喘宝为周耀庭教授治疗小儿支气管哮喘外寒内热证的有效验方，能显著改善儿童支气管哮喘患儿喘息、咳嗽、咯痰、胸憋等临床症状，稳定病情减少哮喘复发，在长期临床应用中受到广大患儿家长的高度称赞。方中麻黄、细辛解表散寒；法半夏、细辛、五味子、化痰逐饮，其中五味子尚有补肾宁心，益气生津，敛肺止咳平喘作用；瓜蒌、浙贝母、鱼腥草、炙枇杷叶、甘草清热化痰止咳；射干、桔梗祛痰利咽；黄芩、知母清肺热；旋覆花、代赭石降气平逆；全方共奏解表散寒，化痰止咳，清肺降逆的作用。方中麻黄、细辛、射干是周耀庭教授治疗儿童哮喘的必用角药[11]。麻黄水提物实验室研究结果表明，予麻黄水提物灌胃预处理哮喘豚鼠，气道上皮损伤、脱落及炎症细胞浸润明显减轻，提示麻黄灌胃具有抑制哮喘豚鼠气道炎症的作用[12]。细辛的药理研究显示，细辛挥发油中的 β-细辛醚能松弛组胺、乙酰胆碱所致豚鼠离体气管平滑肌的痉挛，且呈现量效关系，对整体哮喘模型，β-细辛醚能明显延长豚鼠哮喘发作的潜伏时间和发作后跌倒潜伏时间，减轻症状发作的严重程度[13]。邝军等通过观察哮喘患者常规治疗基础上加服射干煎剂每日 90 mL 连续 4 周，结果显示射干治疗组较常规治疗组病程明显缩短，临床症状缓解较快，主要肺功能指标 FEV1 和 PEF 明显改善，说明射干提取物对哮喘患者具有明显的治疗作用[14]。细辛和五味子也是周耀庭教授治疗儿童支气管哮喘的常用对药，经过合理配伍可用于各型儿童哮喘。吴建兵等对五味子-细辛药对抗哮喘的实验研究显示，该药对平喘活性部位可能为五味子挥发油和细辛挥发油，镇咳及祛痰活性部位可能为五味子挥发油、五味子水提液、五味子总酸、细辛挥发油[15]。

本研究结果显示，小儿喘宝辅助控制儿童支气管哮喘(外寒内热证)慢性持续期 3 级患儿，哮喘控制率 76.67%，中医证候疗效有效率 90.00%，较对照组比较差异有统计学意义；中医证候积分改善，与治疗前组内比较及治疗后组间比较，差异均有显著性意义；肺功能 PEF 达标 73.33%，与治疗前组内比较及治疗后组间比较，差异均有显著意义；治疗结束随访 12 周，实验组复发率 14.29%，对照组复发率 50.00%。研究证实小儿喘宝对儿童支气管哮喘(外寒内热证)慢性持续期确有较好的辅助治疗作用，且复发率低，安全有效，具有临床推广应用价值。

参　考　文　献

[1] Wong GW, Kwon N, Hong JG, et al. Pediatric asthma control in Asia: Phase 2 of the Asthma Insights and Reality in Asia-Pacific (AIRIAP2) survey [J]. Allergy, 2013, 68(4): 524-530.
[2] 中华医学会儿科学分会呼吸学组，中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南[J]. 中华儿科杂志，2008，46(10)：745-750.
[3] 中华中医药学会. 中医儿科常见病诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版，2012.
[4] 中华中医药学会儿科分会临床评价学组. 小儿支气管哮喘中药新药临床实验设计与评价技术指南[J]. 药物研究评价，2015，38(2)：120-127.
[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：5.
[6] 全国儿童哮喘防治协作组. 中国城区儿童哮喘患病率调查[J]. 中华儿科杂志，2003，41(2)：123-127.
[7] 全国儿科哮喘协作组，中国疾病预防控制中心环境与健康

相关产品安全所. 第 3 次全国城市儿童哮喘流行病学调查[J]. 中华儿科杂志,2013,51(10):729-735.
[8] 李明. 周耀庭治疗儿童支气管哮喘经验[J]. 北京中医药,2014,32(8):579.
[9] 李明. 周耀庭教授辨治小儿哮喘用药经验总结[J]. 世界中医药,2014,9(2):202-203.
[10] 李明,安俊英,赵海燕. 周耀庭治疗儿童支气管哮喘经验[J]. 北京中医药,2013,32(8):579-580.
[11] 李明. 跟师录[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:136.
[12] 熊瑛,熊彬,王宋平,等. 麻黄水提物对哮喘豚鼠气道炎症和气道上皮细胞 STAT1 信号传导影响[J]. 西部医学,2008,20(5):913-916.
[13] 梁学清,李丹丹. 细辛药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2011,29(4):318-320.
[14] 邝军,郭光云,张立波,等. 射干提取物对支气管哮喘患者肺功能的影响[J]. 中国医疗前沿,2009,4(21):2-3.
[15] 吴建兵,褚襄萍,张永煌,等. 五味子一细辛药对抗哮喘活性部位筛选[J]. 中华中医药学刊,2013,31(1):121-123.

(收稿日期 2015-11-10)

(上接第 781 页)

究[J]. 中国中医急症,2011,20(2):203-204.
[2] 乌日娜,杨敬平,徐喜媛,等. 肺功能及哮喘控制测试(ATC)在哮喘患者管理中的价值[J]. 临床肺科杂志,2012,17(7):1232-1233.
[3] 唐丽安,刘剑梅,凌芸,等. 哮喘控制测试结合峰流速在评估哮喘患者控制状况的研究[J]. 国际护理学杂志,2014,34(7):1621-1622,1902.
[4] 杜淑珍, 常晓悦. 支气管哮喘控制程度与抑郁相关性研究[J]. 中华哮喘杂志:电子版,2011,5(6):27-29.
[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:60-66.
[6] 钟文昭,吴一龙,谷力加. Review Manager (RevMan)——临床医生通向 Meta 分析的桥梁[J]. 循证医学,2013,3(4):234-246.
[7] 万莉华. 加味小青龙汤对支气管哮喘患者疗效及免疫调节临床研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(13):121-122.
[8] 刘天华. 支气管哮喘(冷哮)急性发作期应用平喘汤治疗的临床观察[J]. 中外医疗,2015,34(27)):152-153.
[9] 刘小凡,郭蓉晓,孟晓露,等. 哮宁口服液治疗小儿哮喘的临床与实验研究[J]. 上海中医药杂志,2001,(9):24-26.
[10] 刘小燕. 麻杏二陈三子汤佐治小儿哮喘发作期50 例[J]. 陕西中医,2013,34(10):1352-1353.
[11] 刘昌鹏, 刘小凡. 射干麻黄汤化裁治疗婴幼儿哮喘急性发作 102 例[J]. 四川中医,2005,23(7):90-91.
[12] 叶登文,刘笑云,钟飞鹏. 小青龙汤治疗支气管哮喘的临床观察[J]. 中国保健营养,2012,(10):339-340.
[13] 叶超,刘香玉,张志花,等. 小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作期临床研究[J]. 江西中医学院学报,2008,20(2):34-37.
[14] 吴伟霞,许尤佳,冯燕虹. 小儿咳喘宁口服液对寒哮证儿童肺功能影响的研究[J]. 新中医,2009,41(2):51-52.
[15] 吴银根,于素霞,张惠勇,等. 咳喘落治疗 175 例哮喘临床总结[J]. 上海中医药杂志,2000,34(9):19-21.
[16] 唐荣伟,李德科,唐玲,等. 清肺消痰解痉汤联合沙丁胺醇气雾剂治疗哮喘[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(15):160-163.
[17] 孙艳淑. 哮喘散治疗小儿哮喘发作期 156 例[J]. 光明中医,2012,27(8):1580-1581.
[18] 安建峰,张娟利,梁蓬勃,等. 射干麻黄汤加减治疗儿童寒性哮喘临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(1):121-122.
[19] 封春杰. 中西医结合治疗支气管哮喘 60 例[J]. 医学信息,2011,(7):3409-3410.
[20] 尚云飞, 朱立成. 小青龙颗粒治疗支气管哮喘急性发作的临床观察[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(8):799-800.
[21] 尹玉妹,杨显成,尹玉荣,等. 真武汤加味治疗支气管哮喘 68 例[J]. 中国民间疗法,2006,14(8):39-40.
[22] 方向明, 曹世宏. 平喘合剂对寒性哮喘患者白介素 2 及其受体影响的临床研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2003,9(4):56-57.
[23] 朱文武. 中西医结合治疗小儿寒性哮喘的疗效观察[J]. 中国医药导刊,2015,17(9):943-944.
[24] 李文龙. 小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作期 30 例[J]. 内蒙古医药,2014,33(28):25.
[25] 李鹏,柴茂山. 加味小青龙汤治疗冷哮发作期的临床疗效观察[J]. 山西大同大学学报:自然科学版,2015,31(5):62-64.
[26] 林宏. 小青龙汤加减治疗急性发作期寒性哮喘 23 例临床观察[J]. 新中医,2003,35(6):37-38.
[27] 欧阳培元. 小青龙汤合三子养亲汤治疗小儿哮喘发作期寒饮停肺证临床疗效观察[J]. 中医药信息,2014,31(4):147-149.
[28] 王凯军. 中西医结合治疗寒性哮喘急性发作期肺功能观察 46 例[J]. 中医研究,2005,18(2):24-25.
[29] 王培东. 吸入性糖皮质激素联合清肺定喘颗粒治疗哮喘(冷哮)的临床研究[J]. 中国中医急症,2015,24(9):1617-1619.
[30] 罗文坤,黄肖玲,胡柱佳. 小青龙汤治疗支气管哮喘急性发作期临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(3):16-18.
[31] 蒋龙翔. 中西医结合治疗支气管哮喘发作期 120 例临床观察[J]. 新中医,2015,47(7):50-52.
[32] 陈必勤, 储丽英. 中西医结合治疗哮喘急性发作期 45 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(2):41-42.
[33] 隋艾风,隋月娇,邓虎,等. 中西医结合治疗支气管哮喘患者临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(11):1209-1211.

(收稿日期 2016-01-15)

·思路与方法·

哮喘动物模型建立的思考与体会*

谭杰军[1] 王甜甜[1] 刘志伟[1] 曲婉莹[1] 景伟超[2] 施国善[1] 李志军[2△] 王有鹏[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二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R562.2+5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0816-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.018

【摘要】 实验动物模型的建立对于哮喘病因、病机及防治方面的研究至关重要。笔者基于对国内外诸多哮喘实验动物模型建立方法与相关知识的学习和思考,结合自身实践经验,提出几点心得和体会,以资与同道互相探讨学习。

【关键词】 支气管哮喘 动物模型 思考 体会

Thinking and Experience of Establishing Animal Models of Asthma *TAN Jiejun, WANG Tiantian, LIU Zhiwei, et al. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin* 150040, *China.*

【**Abstract**】 The establishment of experimental animal model for the etiology, mechanism and prevention of asthma is of crucial importance.The author puts forward several ideas and experience to discuss with fellows and learn from each other, based on the study and thinking of the methods of the establishment of experimental animal model of asthma home and abroad and the related knowledge.

【**Key words**】 Bronchial asthma; Animal models; Thinking; Experience

支气管哮喘(简称哮喘)作为严重危害人体健康的常见疾病,其预防、控制和治疗已成为全球性的健康难题。实验动物模型的建立对于哮喘病因、病机及防治方面的研究至关重要。遗憾的是,由于各研究者所在实验室条件高低参差不同, 文献中的模型建立方法在国内经常不能成功复制,或出现诸多问题,影响实验的正常进行和研究的顺利开展。基于对国内外诸多哮喘实验动物模型建立方法[1-7]与相关知识的学习和思考,笔者将结合自身实践经验,就实验动物及条件控制、致敏剂与致敏方法以及模型判定等几方面加以探讨阐述,提出几点心得和体会,以资与同道互相探讨学习,期望能对普通实验条件下哮喘动物实验研究的开展, 有所借鉴帮助。

1 建立哮喘动物模型的必要性

鉴于人体研究的局制以及伦理学的严格限制,哮喘的研究需要通过建立动物模型来进行, 这是研究成功的关键。研究者可以通过动物模型把人体中类似的复杂情形复制出来,通过严格控制条件,排除各种干扰因素,对疾病加以研究。此外,还可采用某些在人体研究中不宜使用的方法和手段。但考虑到动物的气道结构远不如人类复杂,加之哮喘病因病机错综万千,受多种因素影响,如遗传背景、过敏原、环境因素等,一种动物模型无法完全复制出人类哮喘的整个病理生理过程, 而只能重现哮喘生理病理变化的某些特定阶段。因此, 选择并建立合适的动物模型非常重要。毋庸置疑,尽管其存在一定的不足,但通过动物模型我们得到大量有效信息,对人类哮喘有了深刻透彻的认识。

2 实验动物的选择

建立哮喘动物模型, 是利用所选品系的物种更好地模仿哮喘的过程与特征。兔、猫、犬、羊及灵长类不能自发哮喘, 且一般需人工诱发, 都不是理想的选择对象。绵羊及灵长类虽可模拟人类对药物的反应, 但价格昂贵,可能发生微生物的亚临床感染,不予选择。目前制作哮喘模型多选用豚鼠、大鼠与小鼠。

2.1 豚鼠 豚鼠易被致敏, 且反应的靶器官为肺脏,接触致敏原后产生Ⅰ型变态反应, 程度较大鼠、小鼠强, 且雾化激发后能产生速发相与迟发相两种哮喘反应,因而应用广泛。但豚鼠个体差异大,致敏过程中个别不出现反应, 而其他个体却出现种群依赖性的夸大反应,如过敏性休克等。从免疫学方面讲,与人类变态反应主要由 IgE 介导不同, 豚鼠的主要由 IgG1 介导。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473724);哈尔滨市应用技术研究与开发项目(2014RFXJ098);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2015-08)
△通信作者(电子邮箱:wangyp8899@163.com)

此外,豚鼠繁殖率较低,缺乏基因型明确的种系,相关的免疫学与分子生物学试剂相对不足,尽管能发生很好的气道炎症,但要进一步深入研究遗传与免疫机制则比较困难[8]。由于上述原因,其应用受到一定限制。

2.2 大鼠 近年来,大鼠模型使用逐渐增多,国外多用 Brown-Norway 大鼠,易受国际医学杂志认可。其优点在于能够产生针对过敏原的特异性 IgE 抗体,而且更易诱发出哮喘症状以及气道变应性炎症与气道高反应。但目前,我国常用的 SD 大鼠、Wistar 大鼠等稳定性欠佳,很难被较高水准的国际医学杂志认可,不宜用于哮喘研究,在此其优缺点不再赘述。

2.3 小鼠 小鼠常用于呼吸道变态反应的研究。它们的免疫遗传学背景清楚,方便使用转基因技术,成本较低,并被允许进行大规模研究。随着实验技术和检测手段的发展,针对小鼠的特异性免疫学试剂的大量出现,以及基因技术的广泛应用,使小鼠模型便于进行变态反应机制的研究。常用的小鼠品系有 BALB/c、C57BL/6、CBA、C3H、A/J 等[9],以前两种最常用。

然而,现存的小鼠哮喘模型有许多局限性。首先,不出现类似人类哮喘的黏膜炎症和上皮层嗜酸性粒细胞浸润;其次,致敏和激发往往需要多次,否则不会出现人类哮喘典型的慢性气道炎症和上皮变化;最后,会出现过敏性肺泡炎或超敏性肺炎,掩盖了气道的炎症损害[10]。此外,小鼠体积小,体质量轻,气道短,这给操作及取材带来许多困难。

笔者认为,基于生物特性考虑,过敏性疾病的研究以豚鼠为佳,免疫及基因手段的应用首选小鼠。“雌雄不拘”一般不可取,同笼饲养更是不可行。哮喘模型的建立以及后续实验往往超过 4 周,期间若发生交配、孕娩、哺乳等事件,以及更为严重的因争夺雌鼠而发生的雄鼠打斗,都会严重影响研究结果的准确、稳定和可靠。如果分笼饲养并分属不同组,雌雄之间本有差异不具可比性。一般哮喘研究建议选用同一性别的动物。为避免雌激素及生理周期的影响,多选雄性;小鼠则选雌性,因其变应性气道炎症比雄性更为显著,嗜酸性粒细胞和淋巴细胞浸润更为明显,同时支气管肺泡灌洗液中炎症细胞数也较多。值得注意的是,考虑到实验过程中可能出现的误伤、死亡,动物个体差异性及个别采集样本的不合格等因素,论文“结果”描述时,应标明入组例数与实际检测例数,这可以增强研究论文的可信性。

3 模型建立

哮喘模型建立的要素诸多,篇幅有限,本文在此不一一提及,仅结合自身实践就一些主要问题加以探讨。

3.1 *严格筛选实验动物和改进饲养条件* 实验时应选择较易诱出变态反应的动物,为避免实验前接触环境中可能存在的鸡卵清蛋白(OVA),入组动物应从母代就接受特殊饲料喂养,并由动物中心专业专职人员负责,严格按照清洁级饲养标准进行,如无菌环境、恒温恒湿等,避免环境因素对实验的干扰。

3.2 *致敏剂及致敏方法* 致敏方法能够影响研究对象的过敏反应,合理的模型选择需要综合考虑致敏原与佐剂的类型、致敏原输入方式及剂量等。模型建立时应选用与人类哮喘相关联的抗原来进行致敏和激发,且输入方式也应同人类哮喘发生的生理病理机制相适合。

3.2.1 致敏剂及佐剂的选择 基于大量研究报道,致敏阶段推荐被动免疫中复合形式的 OVA 致敏及激发,以 OVA 为致敏原(一般致敏时用Ⅴ级、激发时用Ⅱ级),$Al(OH)_3$ 为免疫佐剂。

致敏剂一般由抗原和佐剂组合而成,佐剂能够增强免疫原性及免疫应答,防止脱敏情况发生。作为经典的致敏原,OVA 为异种蛋白,有很强的抗原性和免疫原性,易于获得,常与 $Al(OH)_3$ 联合使用。实验中我们发现氢氧化铝干粉难溶于水,与 OVA 不能很好混合,静置后明显分层,在进行腹腔或皮下注射时极易堵塞针头,严重影响致敏效果。佐剂与抗原的混合程度影响致敏原的免疫原性,故我们在 Se-Woong Oh 等方法的基础上,选用硫酸铝钾代替 $Al(OH)_3$ 干粉(Sigma 公司的凝胶剂也可以,但价格较昂贵[11]。董峰等在哮喘造模中发现 $Al(OH)_3$ 凝胶在增强 OVA 致敏反应的效果上优于干粉剂)[12]。硫酸铝钾易溶于水,常用作诱导 Th2 型免疫反应的佐剂,这符合哮喘的免疫反应特点。实验中我们用 NaOH 调节 pH 值,硫酸铝钾与 NaOH 反应生成 $Al(OH)_3$,形成混悬小球后与 OVA 混合充分,增强了致敏效果,且不堵塞针头。

3.2.2 致敏方法的改进 增加致敏部位有利于哮喘气道慢性变应性炎症模型及气道重塑模型的建立。Christina A .Herrick 等发现皮肤是重要的致敏器官,单纯腹腔注射不能很好地诱发 Th2 型变态反应,故实验中我们建议采用腹腔注射和皮下注射相结合的方法,多点致敏[13]。

在激发时影响模型成功的因素主要有:激发时间与激发频次、雾化器、激发时 OVA 的浓度。首先,慢性哮喘模型的建立方法与急性相比,主要区别在于激发时间更长。为了更好地模拟气道慢性炎症过程这一哮喘本质,我们延长了雾化激发时间,并采用连续激发 14 d,小鼠每次 30 min,豚鼠则从 30 s 开始逐渐适应性延长,以形成典型的慢性变应性炎症。当然,气道重塑模型则需要在此基础上至少延长 2 周。其次,压缩雾化激发的方式要优于传统的超声雾化激发[14]。压缩雾化方法产生的颗粒较小,平均中位直径 3.5 μm,能很好地进入小气道,从而诱导小气道炎症,而超声雾化

器产生的雾化颗粒大,大部分作用于口咽部,不能到达小气道,因而激发效果不好[15]。激发时的 OVA 浓度较多选用 1%。

4 模型的判定

目前对于哮喘模型建立是否成功，尚没有一个规范的统一判断标准。哮喘的动物模型多种多样,但均应具备气道变应性炎症和气道高反应性的两大基本特征。验证模型是否成功主要从以下 4 个方面入手:动物的总体外观及行为学表现;炎症细胞分类及计数;病理组织观察;气道反应性测定。

4.1 *总体外观及行为学表现* 通常结合动物模型的整体外观以及类似人类哮喘发作的典型表现，如烦躁不安或安静少动、点头呼吸、呼吸加深加快、前肢缩抬、弓背直立、二便失禁等,判断模型是否成功,并进一步评价药物作用。

4.2 *炎症细胞分类及计数* 既往多采用瑞氏-吉姆萨染色法,但实际操作中,由于支气管肺泡灌洗液标本较稀薄,受灌洗操作水平影响较大,普通推片及甩片机甩片效果均不理想，炎症细胞在玻片上薄厚疏密分布不均,涂片染色时易脱片,这直接影响镜下观察及计数。我们结合史菲等支气管肺泡灌洗术标准化操作，根据实际情况进行标本采集,采用液基沉降法涂片,HE 染色法染色计数,效果比较满意[16]。此外,Diff Quik 染色虽成本稍高,效果也比较理想。

4.3 *病理组织观察* 光镜下进行模型动物病理组织检查，观察其变化。并采用 HE 染色及其结果的 Ashcroft 评分观察支气管及肺组织炎性细胞浸润情况,方法不再赘述。

4.4 *气道反应性的测定* 我们采用无创性体外非侵入性检测法进行气道反应性的测定。其具有以下优点:1)小鼠非限制性;2)手段非侵入性;3)小鼠在清醒状态下自主呼吸;4)小鼠无感觉缺失;5)可用于长时间和重复检测。实验中应用整体容积描记箱(体描箱)记录小鼠呼吸曲线,并计算出 Penh 值,然后根据 Penh 值的变化,运用全身性体积描记法(WBP)无创性地测定小鼠气道反应性。Penh(enhanced pause)=[呼气峰压(PEP)/吸气峰压(PIP)]×[呼气时间(Te)-松弛时间(Tr)]/Tr,简之,即 Penh=(PEP/PIP)×Pause,Pause=(Te-Tr)/Tr,Tr 是呼气压力降为 36%时所经历的 Te。实验时按浓度梯度给予乙酰胆碱,计算 Penh 较基线增高的倍数来反映气道反应性的高低。相较而言,有创性检测方法可直接检测气道阻力和顺应性,但需要麻醉状态下气管插管,对气道反应性会产生影响,且不能用于长期反复检测,因此无法用于对哮喘肺功能变化的动态研究，不能用于观察药物干预作用的动态变化。

哮喘实验动物模型的制备方法及模型成功的评判标准,仍需在今后的研究中进一步规范,以促进哮喘研究的深入发展。

参 考 文 献

[1] 乔明,刘兰英,王和生. 支气管哮喘慢性气道炎症大鼠模型的建立与评价[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(6):1084-1087.

[2] 田代印,符州,张燕,等. 一种改良型小鼠哮喘模型方法的建立及评价[J]. 重庆医科大学学报,2005,30(4):601-603.

[3] 蔡黎,毕小利,王忆勤,等. 咳嗽变异性哮喘豚鼠模型的构建[J]. 山西医科大学学报,2007,38(12):1070-1073.

[4] 迟磊,符州,戴继宏,等. 过敏性哮喘大鼠模型的建立[J]. 重庆医学,2003,32(4):429-431.

[5] 吕国平,崔德健,郭英江,等. 介绍一种建立大鼠哮喘模型的实验方法[J]. 中华结核和呼吸杂志,1995,18(6):377-378.

[6] 何权瀛. 对我国哮喘动物实验研究的评价与思考[J]. 国外医学:呼吸系统分册,2005,25(9):718-719.

[7] 龙静雯,马卓,杨旭东,等. 不同品系大鼠哮喘模型的比较[J]. 西安交通大学学报:医学版,2009,30(5):550-553.

[8] 颜晓燕,童志远. 哮喘动物模型研究现状[J]. 成都医学院学报,2007,2(2):157-159.

[9] 马俊鹏,常军民,卢冬梅. 中药治疗哮喘的基础实验研究进展[J]. 西北药学杂志,2008,23(3):186-188.

[10] Temelcovski J, Hogan SP, Shepherd DP, et al. An improved murine model of asthma :selective airway inflammation ,epithelial lesions and increased methacholine responsiveness following chronic exposure to aerosolised allergen[J]. Thorax, 1998,53:849-856.

[11] Se WO, Chong IP, Dong KL, et al. Tryptase Inhibition Blo cks Airway Inflammation in a Mouse Asthma Model[J]. The Journal of Immunology, 2002, 168, 1992-2000.

[12] 董峰,唐红卫,吴小利,等. 氢氧化铝干粉与凝胶制作大鼠哮喘模型的效果比较[J]. 解放军医学院学报,2013,34(1):73-75.

[13] Christina AH, Lan X, Andrew NJM, et al. IL-13 is Necessary, Not simply sufficient, for epicutaneously induced Th2 responses to so luble protein antigen[J]. The Journal of Immunology, 2003, 170:2488-2495.

[14] 龚萍. 大鼠哮喘模型的改良与评价[D]. 长沙:中南大学,2009.

[15] 窦迎婷. 浅谈建立哮喘模型的体会[J]. 江西中医学院学报,2012,24(2):72-73.

[16] 史菲,邱晨. 大鼠支气管肺泡灌洗术标准化操作的探讨[J]. 中国现代医学杂志,2002,12(24):67-69.

(收稿日期 2016-01-27)

·薪火传承·

陈新宇教授“阳微阴弦即胸痹而痛”理论应用举隅*

王笑莹[1] 张世鹰[1] 舒 华[1] 蔡虎志[2] 陈青扬[1] 指导 陈新宇[1,2△]
(1. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208；2. 湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙 410007)

中图分类号：R249.8 文献标志码：A 文章编号：1004-745X(2016)05-0819-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.019

【摘要】胸痹证在内科疾病中较为常见，可见于现代内科学分类下的心血管疾病、呼吸系统疾病、胃病，甚至神经官能症等多系统疾病。陈新宇教授认为，《金匮要略》中“阳微阴弦即胸痹而痛”可以作为胸痹的诊疗大纲，遵从中医整体观，从阴阳角度将“胸痹”分为“阳微甚于阴弦”“阴弦甚于阳微”“阴阳不调”3类，在温通经脉的基础上，补泻调和，疗效满意。

【关键词】阳微阴弦 胸痹 温通 辨证 金匮要略

陈新宇教授为湖南省名中医，博士生导师，首批全国优秀临床人才。陈教授临证数十年，擅长心脑血管疾病等内科杂症。在分析病因病机时，陈教授常强调要从中医的整体观出发[1]，从阴阳角度考虑分析疾病性质。陈教授认为，治疗疾病的目的就是调和阴阳，用药物调整脏腑功能，达到“阴平阳秘”的状态。在处方用药方面，陈教授擅用经方，常以仲景方加减化裁，每每获效。下面以胸痹为例，对陈教授诊疗理论做一简要阐述，难免挂一漏万，望诸同道指正。

1 阳微阴弦释义

陈教授认为，阴阳之道贯穿整个诊疗过程，而治疗疾病，根本就是阴阳调和的过程[2]。因此，对于胸痹一证，首要把握病机，即金匮要略中所说“阳微阴弦即胸痹而痛”。陈教授认为，《伤寒》《金匮》皆与内经理论密切相关。因此，在理解运用“阳微阴弦”经文时，应从内经中关于阴阳的阐述着手。陈教授认为，在《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证之第九》中，开篇所提出的“夫脉当取太过不及，阳微阴弦，即胸痹而痛……阳虚知在上焦，所以胸痹心痛者，以其阴弦故也。平人无寒热，短气不足以息者，实也”。可分几个层次理解，其中第1个层次为脉象的描述，也是原文中字面含义；第2个层次是病理层次，即胸痹一证的病因病机[3]。

1.1 *脉象* 陈教授认为，“阳微阴弦”作为脉象的描述有两种理解方式。第1种可将关脉作为阴阳划分标准，寸为阳，尺为阴。寸脉属上焦，尺脉属下焦。第2种理解方式为诊脉时的脉位，即“阳”为浮取，“阴”为沉取。陈教授认为，不论从哪个角度理解，“阳”脉都当浮而有力，“阴”脉都当绵绵不绝。但是，胸痹之脉却“阳微阴弦”，“微”者阳气虚，“弦”者实邪盛，此脉象体现的为正气不足，阴邪积滞，胸中气机闭塞不通，故为胸痹。

1.2 *病理* 陈教授认为，虽然“阳微阴弦”在原文中描述的是脉象，但脉象恰恰体现了疾病的状态。陈教授认为，正常的人体状态应为“阴平阳秘”，并且，在脏腑气化过程中，应以阳气为主导[2]，“阳主阴从”。但“阳微阴弦”所提示的与正常状态相反。一般认为，“阳微阴弦”为脾肾阳气不足，水饮、痰涎、瘀血等凝聚[4]，阴邪阻闭阳气，阳气不能布于胸中则为胸痹。陈教授认为，除此之外，阳微阴弦的脉象还可能提示阴阳不调，以至于阴阳无法相守，而致上焦气机不畅，气滞[5]而为胸痹。

2 胸痹的分类与治疗

陈教授认为，中医“胸痹”重在描述症状，定位在上焦。在现代医学体系中，该症状可见于西医心脏循环系统及呼吸系统，甚至消化系统的多种疾病，如“心绞痛”“冠心病”[6]“心脏神经官能症”“心衰”“呼吸窘迫综合征”“慢性阻塞性肺炎”“肺气肿”，甚至“慢性胃炎”等。在临床上，胸痹一证变化多端，但究其本源，仍本于阴阳不调。陈教授认为，如内经所言“阳气者，若天与日”，阳气是否充足畅通，直接影响着身体状况。因此，在疾

*基金项目：国家自然科学基金资助项目(81173213/H2708)；湖南省科技厅科技计划项目(2011FJ3042)；湖南省中医药管理局重点项目(201106)；湖南省教育厅科学研究项目(15c1047)；湖南省研究生科研创新项目(CX2011B341)

△通信作者(电子邮箱：chenxinyuchen@163.com)

病治疗过程中，陈教授用温法作为调和阴阳的基本方法[2]。陈教授在临床诊疗中，将胸痹一证按照阴阳不调的程度与性质不同，分为 3 类，列举如下。

2.1 阳微甚于阴弦 此正气虚为主，患者多为中老年人，女性常多于男性。病发可见心前区隐痛缠绵，午后、劳后、久行或可加重[7]。常伴面少血色，心悸怔忡，可见畏寒肢冷，乏力倦怠，纳呆食少等症。虚证胸痹患者对应的临床诊断较复杂，可能包含循环系统的心衰或心功能变化，也可能包括其他系统疾病，例如甲状腺功能异常，甚至可能是消化系统溃疡或神经官能症。陈教授认为，虚证胸痹多为阳气不足，可能为心气虚、肺气虚、脾气虚、肾气虚等。其中，心气虚者，多见气短乏力，心悸怔忡，自汗畏寒等，脉象多为弱脉或结代脉，如果行临床心电检查，多可见早搏，可循《伤寒论·太阳篇》中言“伤寒，脉结代，心动悸，炙甘草汤主之”；肺气虚者，胸痹胸闷外可见气短咳嗽，《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证之第九》[8]中列举了治疗“气结在胸”的人参汤及主治“胸中气塞短气”的茯苓杏仁甘草汤；脾气虚者，除了心悸胸闷，亦可见乏力纳呆，二便不调，少寐多梦等脾气虚或心脾两虚[9]症状，可酌情选用补中益气丸或归脾丸；肾气虚者，多见于老年人，除心悸胸闷等症外，亦可见腰膝酸软、畏寒肢冷、小便清长、五更泻等肾虚症状，在温阳胸中阳气基础上，可用金匮肾气丸、四神丸等温阳固涩之品，补元阳暖脏腑。此类患者中，亦可见心衰重症，气喘短气，浮肿乏力，可酌情用五苓散、真武汤等剂温阳利水，攻补兼施。

2.2 阴弦甚于阳微 此邪气实为主，患者多为中年或青年，可见体壮或偏胖，平素多食肥甘厚味或性情易怒，发病时胸痛胸闷多甚于心悸怔忡，时有活动后好转。在中医学理论中，实证胸痹多由病理产物而生，最为常见的为痰、瘀或痰瘀互结。痰阻胸中，可见胸中闷痛，气短咳喘，时可见患者咯吐痰涎。《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证之第九》中提出瓜蒌薤白系列[5]，其中瓜蒌薤白温阳宽胸，调理上焦气机，随着症状严重程度不同，搭配亦不相同。如胸痹短气，胸背痛，加白酒温补肺气；如胸背彻痛不能卧，则加白酒半夏，在温阳基础上加强化痰理气之效；如“心中痞，留气结在胸，胸满，胁下逆抢心”，则用枳实薤白桂枝汤，取桂枝温阳下逆，厚朴枳实宽胸散结。瘀血所致胸痹，多为刺痛，时作时止，时有夜甚于昼，多在运动后好转。伤寒论中并未对瘀血胸痛有直接论述，但遵循“阳微阴弦”“伏其所主而先其所因”的诊疗原则，在临证时常以温阳为主，佐以活血，所谓“血得寒则凝，得温则行”，在常用的血府逐瘀汤、补阳还五汤之外，可用桂枝汤加减，通血脉，逐瘀阻。

2.3 阴阳不调 此类胸痹多见于中老年人，女性多于男性。老年人身体机能衰退，阴阳虚损，难以相衡，故常有心悸、胸闷、胸痛隐隐，甚至痛引肩背上肢，夜不能寐。或见于平素重思虑，少休息之人，思虑少寐耗伤阴血，阴不敛阳，阳不入阴，不能相调而见心悸胸痹。阴阳不调而胸痹的患者，或有平素体虚，但大部分并没有气喘、水肿等心功能减退的明显体征，在体格检查或临床化验中也往往没有阳性结果。此类患者多形体消瘦，情绪易波动，平素多思虑，胸痹发作常与紧张焦虑等负面情绪相关，可自行缓解，继而反复。此类患者多采用《伤寒论·辨太阳病脉并治中》中主治“胸满烦惊……谵语，一身尽重不可转侧”的柴胡加龙骨牡蛎汤[10]，在小柴胡汤的基础上加入茯苓、大黄、桂枝、龙骨、牡蛎，调和阴阳，镇惊安神。另有阴虚火旺之胸痹，症见胸闷心悸，五心烦热，舌红脉细数，也属于阴阳不能相合，可用补气养阴之法，多以生脉散加减。由于此类患者多年纪较大，也可辅以补肾养血，精血充足则脏腑得养，方可气机顺畅。此外，阴阳不能调和致胸痹的患者，大部分精神负担较重，思考问题容易极端化。在诊疗时要耐心温和，注意交流时的语气和措辞，尽量减少患者的精神负担，增加患者对自身疾病康复的信心。

3 病例举隅

3.1 案 1 患某，男性，60 岁。初诊：2014 年 4 月 16 日。主诉：阵发性胸闷、胸痛、心悸 2 年余。现病史：时有胸闷胸痛心悸，心悸气短。与情绪波动相关。含服救心丸后可缓解。每次持续时间约 10 min 至 3 h 不等。时有头晕头痛，双下肢麻木。纳寐可，便略干，尿黄。略有口苦口干，乏力。舌紫暗，苔淡黄，脉弦细。Bp 140/98 mmHg。既往病史：高脂血症，颈椎病，腰椎病。检查结果：心电图、平板实验及动态心电图均未见异常。诊断：胸痹。辨证：痰瘀互结。处方：黄芪 30g，桂枝 10 g，白芍 15 g，瓜蒌仁 10 g，法半夏 10 g，黄连 3 g，川芎 10 g，石菖蒲 10 g，丹参 15 g，薤白 10 g，郁金 10 g，煅牡蛎 30 g，延胡索 10 g，龙骨 25 g，茯苓 15 g，白术 15 g，干姜 10 g，甘草 10 g，大枣 6 枚。14 剂，水煎温服。患者服药后自觉症状好转，以此方长期调养。

按语：陈教授认为，该患者为前所谓“阴弦甚于阳微”。该患者胸中闷痛，舌紫暗，苔淡黄，可知胸中痰瘀互结。“阴”结胸中，气机不畅，故有头晕胸闷；“阳”微不能行，体内代谢失调，可见口干口苦，血脂升高等症。故以瓜蒌薤白汤合桂枝汤，涤痰通阳，佐以化痰活血清热之品，收效满意。

3.2 案 2 患某，男性，20 岁。初诊：2014 年 3 月 29 日。主诉：偶发心前区刺痛 10 年余。现病史：时有心前区刺痛，伴心悸。活动后易心悸。肢冷冬甚。纳可。多梦。舌红苔淡黄脉细涩。检查结果：心电图示显著窦性心律不齐；心脏彩超示三尖瓣返流，左室顺应性降低，

（下转第 838 页）

·薪火传承·

何庆勇副教授应用薏苡附子散治疗胸痹心痛的思想初探*

杨 韬[1,2] 钟小雪[1,2] 指导 何庆勇[1△]
(1.中国中医科学院广安门医院,北京 100053;2.北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0821-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.020

【摘要】何庆勇副教授在经方治疗胸痹心痛方面颇有心得体会,常用薏苡附子散来治疗胸痹心痛(寒湿阻痹证)。在学术观点上,何庆勇副教授特别强调"方证辨证""谨守原方原量""注重经方叠用"3个方面;在运用技巧上,何庆勇教授非常注重"缓急"二字的把握。临床上,何庆勇教授运用这些经验不仅治病所愈颇多,而且价廉效宏,深得患者认可。

【关键词】何庆勇 薏苡附子散 胸痹心痛 "缓急"的理解 方证辨证 剂量 经方叠用

薏苡附子散出自《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》,常用来治疗胸痹心痛(寒湿阻痹证)。胸痹是以胸部闷痛,甚则胸痛彻背,喘息不得平卧为主症的一种疾病。胸痹心痛是在胸痹基础上进一步发展成的一种严重病证[1],主要涉及西医的心脏神经官能症、冠心病心绞痛、急性心肌梗死等。中国中医科学院广安门医院的副主任医师何庆勇教授酷爱中医,矢志岐黄,尤善经方,在经方治疗多种疾病方面颇有建树,特别对于疑难杂症,屡起沉疴,颇有临床心得。笔者有幸跟随何庆勇教授学习,发现其运用薏苡附子散治疗胸痹心痛,常有价廉效宏之功而得到患者赞赏。现将其学术思想总结如下,以飨同道。

1 薏苡附子散介绍

医圣张仲景在《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中讲"胸痹缓急者,薏苡附子散主之"。何师认为临床上要使用薏苡附子散,重点就是把握"缓急"二字。关于"缓急"的解释有以下5种观点:1)当"时缓时急"讲。如清·程林在《金匮要略直解》所说"寒邪客于上焦则痛急,痛急则神归之,神归之则气聚,气聚则寒邪散,寒邪散则痛缓,此胸痹之所以有缓急者,亦心痛去来之意也",程林认为此处"缓急"乃时发时止,时缓时剧之意。2)当"四肢筋脉拘紧"讲。代表医家有清代的徐彬和尤怡等。徐彬曾在《金匮要略论注》中说"缓急是肢节之筋有缓有急,乃胸痹之邪,淫及于筋也",认为"缓急"是邪气及筋所致的筋脉拘紧;尤怡则在《金匮要略心典》中指出"阳气者,精则养神,柔则养筋,阳痹不用,则筋失养而或缓或急,所谓大筋软短,小筋弛长者是也",认为"缓急"是筋脉失养所致的筋脉拘紧。两者认识上虽有所不同,但都认为"缓急"是胸痹而兼有的手足拘紧。3)当"口目有急有缓,且偏痛一侧"讲。以清代邹润安为代表。邹润安在《本经疏证》中说"筋之系头项手足者,即为引纵……亦非引即纵,非纵即引,又未必乍纵乍引……然而五脏六腑之寒气……寒冲于左,逼热于右,则左急而右缓;寒冲于右,逼热于左,则左缓而右急"。邹氏认为"缓急"指的是口目有急处有缓处,且有左右疼痛缓急交错。4)当"急症"讲。代表医家如清代的周扬俊。周氏在《金匮玉函经二注》中指出"胸痹缓急者,痹之急证也"。他认为"缓急"是由胸阳不振,寒湿痹阻所致的急危重症。5)此外,当代医家刘渡舟认为"缓"字为缓解之意,是指治法,刘认为"缓急,指治法要缓解胸痹急剧疼痛"[2]。何庆勇教授认为第一种解释比较符合临床实际,即"缓急"二字是"时缓时急"之意。薏苡附子散主治的患者多为阳虚湿阻型胸痹心痛患者, 患者症见胸痹心痛,遇寒湿加重,面色晄白,畏寒肢冷,周身困倦乏力,食少眠差,舌淡苔白腻,脉缓。此类患者遇寒湿之邪,如阴雨天或雾霾天等,则胸闷、心痛发作;若无寒湿之邪来犯,则胸痹、胸痛不发作,病情平稳。

薏苡附子散以薏苡仁、附子二药成方。《神农本草经》中记载薏苡仁为上品,"味甘,微寒,主筋急拘挛不可屈伸,风湿痹,下气,久服轻身益气"。而附子为下品,"味辛,温,主风寒咳逆邪气,温中,金疮,破癥坚积聚,血瘕,寒湿踒躄,拘挛膝痛,不能行步"[3]。何庆勇教授认为薏苡附子散中薏苡仁除湿,附子温阳,二药配合,可除寒湿之痹。且薏苡仁甘而微寒,恐有助寒之弊,附

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81202803);
中央公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ0908023)
△通信作者(电子邮箱:heqingyongg@163.com)

子辛温可制薏苡仁之寒，二药合用，温凉相配，辛甘相化，共奏扶阳通痹之功。

2 运用薏苡附子散治疗胸痹心痛的学术思想

2.1 *方证辨证* 方证辨证是《伤寒论》的精髓。方，指经方，一般专指张仲景《伤寒杂病论》所载方剂；证，是指《伤寒杂病论》的证，是指证候，是用以反映疾病痛痒的客观“验证”[4]。“方证”就是经方的适应证，如桂枝汤证、柴胡汤证。方证辨证就是辨某方证以及人体发生病情时整体反映的证候。只要这两个证相对应，即可治疗，不必拘泥于西医是何种疾病[5]。经方立法严明，用药严谨，只要辨之得当，常常效如桴鼓。何庆勇教授深谙方证辨证之道，他认为方证辨证是用经方治疗疾病最直接有效的方法，它的核心就是还原仲景当年看病用药的现场，还原仲景当时的辨证思路，拂去众多繁琐而不实用的过程，直接切中疾病要害，达到药到病除的效果。在临床上，何师坚持方证辨证，所治众多。

至于薏苡附子散的方证，历代经方大家有自己的见解。清·高学山认为薏苡附子散的方证是：喘息咳唾，背痛短气，及不得卧，有时而发，有时而急[6]；当代经方大家冯世纶、张长恩则认为是：寒湿痹痛，时缓时急者[7]；日本汉方学家尾台榕堂认为薏苡附子散的方证是：胸痹，痛有休作缓急者或一身痹而恶寒，或身体浮肿疼痛者[8]。何庆勇教授以多年临床经验总结，认为薏苡附子散的方证是：胸痛、胸闷，遇寒遇湿（阴雨天）加重。

在临床上，何庆勇教授常常据证用方，即有是证，用是方。如对于胸痹的治疗，何师常以瓜蒌薤白白酒汤为基本方，用治胸痹见短气者；如若患者有胸痛彻背，不得平卧，常用瓜蒌薤白半夏汤；但若胸前疼痛为牵涉痛，则可以考虑用桂枝生姜枳实汤；而胸痹时轻时重，遇寒湿加重者则用薏苡附子散。可见，何庆勇教授在治疗疾病时，会根据不同的症状而对方子加以适当调整，且多为整个方子的调整，少有单味药的加减。胸痹者，多有阳气不能外达，而用瓜蒌薤白白酒汤，主要运用薤白和白酒通达阳气之功，以及瓜蒌宽胸之用。而如若有时轻时重，甚或遇寒遇湿加重者，在前证的基础上，又有了阳气受损，寒湿内盛之弊，此时运用薏苡附子散则更有效。即见到胸痹心痛患者，若兼有症状时轻时重，遇寒遇湿容易加重的情况，只要舌脉大致吻合，便可以直接使用薏苡附子散治疗，而不必再从脏腑、经络以及气血阴阳辨证分析一遍。而患者表现的这一系列症状可以称为“薏苡附子散证”。凡是符合薏苡附子散方证者，无论是心脏神经官能症、冠心病心绞痛还是急性心肌梗死均可用薏苡附子散治疗。何庆勇教授这样的辨证分析思路简捷有效，便于临床使用。

2.2 *注重药物剂量* “中医不传之秘在于量”。药物剂量会直接影响效果，甚至改变治疗方向。如桂枝汤主要用于太阳伤寒表虚证，其中桂枝是三两。如果桂枝量改成五两，就变成了桂枝加桂汤，主要应用于误用温针或者发汗太过而发的奔豚气。何师认为，应用经方治病的另一关键就是药物剂量，要尽量还原到原方原剂量，不能擅自更改药物剂量，更不能随意增减药味。经方立法之严明，用药之严谨，非一人一时之力可超越，如果拘泥于后人定下的药物计量标准，不敢有任何逾越，因而减少药物用量或更改药物用量比例，往往难以体会到仲景当年用药的真谛，造成经方无效的假象。《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》中对薏苡附子散用量的记载为：“薏苡仁十五两，大附子十枚（炮）。上二味，杵为散，服方寸匕，日三服”。据考证，汉代的一两相当于 13.8 g 左右[9]，附子一枚中等大小的约为 14.2 g[10]，所以，运用薏苡附子散时应注意：薏苡仁与附子的用量比例应控制在 5∶3 左右。临床上，何师的常规用量是：薏苡仁 15~50 g，附子 9~30 g。

另外，何师运用薏苡附子散的经验是，若是寒重甚者，症见恶寒怕冷，喜蜷缩，胸腹冷痛、关节疼痛屈伸不利，得温痛减，遇寒加剧，舌淡苔白，脉缓涩，则可以加大附子的剂量，一般附子用 15~45 g，薏苡仁用 10~30 g。但考虑附子有毒，何师在运用时，附子量常从 10 g 开始，如患者感觉良好，服药后无舌麻情况（以舌麻为度[11]），可以酌情逐渐加大附子剂量至起效。若是湿重甚者，症见头晕头胀，身体困重，纳食不香，大便黏滞，小便混浊，妇人见白带秽浊，舌苔腻，脉濡缓，则可加大薏苡仁的用量，一般薏苡仁用 20~60 g，附子用 10~15 g。此处需要说明的是，根据国家 2002 年 2 月下发的《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》，薏苡仁属于药食同源的植物，所以可放心大剂量使用。

2.3 *经方叠用* 经方叠用是方剂应用的特殊形式，是在中医辨证论治思想指导下将两首或两首以上经方相合为用。它可以增加临床疗效，扩大治疗范围，在疾病复杂多变的境况中，力求达到全面、准确、理想的治疗效果[12]。何师临床上擅长经方叠用，抓主症，叠用 2~3 个经方，叠用后疗效更加明确、见效更快。根据何师的经验，若症见心下悸，烦躁，肢厥，而小便不利，舌淡少苔，脉沉细者，则合用茯苓四逆汤以回阳救逆，安神定悸；若症见心中悸，烦躁，腹中急痛，体瘦，舌淡苔薄白，脉弦涩者，则合用小建中汤以温中补虚，缓急止痛；若症见小便不利，小腹硬满，渴不欲饮，舌苔白滑，脉浮数，则可合用五苓散温阳利水。若症见心烦，腹满腹痛，便溏，舌红苔薄白，脉数，则可合用栀子干姜汤以清上温下，清心散寒。

3 典型案例

患某，女性，49 岁，2015 年 10 月 23 日初诊。患者

（下转第 825 页）

·薪火传承·

钟坚主任医师论治冠心病特色探析*

许宝才 毛志远 陈 伟
(浙江省衢州市中医医院,浙江 衢州 324002)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0823-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.021

【摘要】钟坚主任医师认为冠心病病性为本虚标实,虚实夹杂。病机为心脉痹阻,病位在心,与肝、脾、肺、肾有密切关系。治疗过程中钟坚主任注重气血和调、痰瘀并治,谨守病机、调和五脏,病证结合、衷中参西,遣方施治、善用风药,防治结合、注意调摄。钟坚主任医师对冠心病的认识见解独到,治疗思路清晰,疗效显著,值得推广研究。

【关键词】冠心病 钟坚 经验 中医

冠状动脉粥样硬化性心脏病指冠状动脉粥样硬化使血管腔狭窄或阻塞,和(或)冠状动脉功能性改变(痉挛),导致心肌缺血缺氧而引起的心脏病,统称冠状动脉性心脏病,简称冠心病。钟坚主任医师是国家第4批老中医药专家学术经验继承工作指导教师,硕士生导师,从事临床40余年,学贯中西,临床经验丰富,尤其在中医药防治心血管疾病方面造诣较深。笔者有幸跟师学习,亲聆教诲,现将钟坚主任医师治疗冠心病经验介绍如下。

1 气血和调,痰瘀并治

冠心病属中医学“胸痹”“心痛”范畴,严重者可表现为真心痛、厥心痛。其病性多为本虚标实,虚实夹杂[1]。钟坚主任认为,气血失和为本病发病基础。临床所见气滞、血瘀、痰浊、寒凝以及阴阳气血亏虚,均由气血失和所致。《素问·调经论》云“血气不和,百病乃变化而生”。气血是脏腑功能活动的产物。脏腑功能紊乱,可引起全身气血运行失常,反之,气血失和,必然会造成脏腑功能紊乱,导致疾病发生。因此,气血失和是脏腑病变的基础。本病的治疗实际上是在解决局部血运基础上进而改善全身整体血运的问题。然而,解决“血运”的关键在于气,所谓“气行则血行,气止则血止,气温则血滑,气寒则血凝”(《普济方》)。因此,本病应以气血和调为治本之纲要。痰浊与血瘀交互为患是冠心病的一大特点。痰浊与血瘀既是病理产物,又都是重要致病因素,二者相互影响[2]。《血证论》云“须知痰水之壅,由瘀血使然”,由于瘀血阻滞,影响气机通利,气滞血瘀,可使津液凝聚而为痰;痰浊阻滞,影响气血运行,反过来进一步加重气滞血瘀。故有“痰瘀同源”之说[3]。痰瘀胶结,深入脏腑经络,终成痼疾。《内经》云“年四十而阴气自半也”,中年以上的人,平素过食肥甘厚腻之品,聚湿生痰,阻闭心脉,筋脉失养,久之脉道狭窄,运行艰涩而发本病[4]。因此,本病应以痰瘀并治为治标之纲要。

2 谨守病机,调和五脏

钟坚主任认为冠心病主要病机为心脉痹阻,病位在心,与肝、脾、肺、肾等脏器密切相关。冠心病除胸闷胸痛不适外,兼证颇多,如头晕、喘咳、恶心呕吐、腹胀、便秘、尿频等,这些与中老年人气血虚衰,阴阳亏损,加之病久累及他脏有关。心肝之间,母子相及,肝胆之络分布胸胁,与冠心病发病部位相应。心主血脉,心之阳气推动、调控血液运行;肝主藏血、疏泄,贮藏、调节血液运行。心与肝互相配合,共同维持血液正常运行,故有“肝藏血,心行之”之说。唐容川云“木气冲和调达,不致遏抑,则心脉得畅。诸因导致肝气郁结,气机不和,则血脉凝滞,心脉痹阻,心脏受其害,心痛即作”。情志失调,则致肝失疏泄,肝郁气滞,气机逆乱,血液运行不畅,心血瘀阻[5]。心主血脉,脾为气血生化之源。心血得脾胃转输的水谷精微化生而成,而脾胃的转输功能又依赖心血来滋养濡润。脾胃气健,化源充足,则心血充盈;心血足,则脾胃得以濡养,自然脾胃健运。若脾失健运,胃气失和,化源不足,摄血无权,可导致血虚而致心脉所养或血溢脉外[6]。心为君火,肾藏相火,阴阳之根,心主阳气、主血脉的功能均赖肾的资助。“心本乎肾”,心得肾中元阳滋溉始能气血充旺。若肾中元阴元阳衰微,可致心血不充,心脉失养及心阳不足[7]。胸位上焦,内藏心肺,为气血活动的源泉,肺主气而心主血,气血相贯,心肺相关。肺朝百脉,主治节,助心行血。肺气足,则心血才可充盛,脉道为之充养通利,气血方可在经脉中流行不止,循环往复。同时,只有心血正常运行,才能

*基金项目:浙江省名老中医专家传承工作室建设项目(GZS2012042);钟坚名老中医专家传承工作室

维持肺主呼吸功能正常。肺气不足则心之气血皆虚，气血不能濡养心脉且血运无力，血行迟缓而致血脉瘀阻[8]。对此，钟坚主任临证往往在辨证的基础上适当加用疏肝柔肝、调脾护胃、补肾温肾、补肺宣肺之品以调和五脏助心护心。

3 病证结合，衷中参西

辨证论治是中医诊疗的特色之一，诊治冠心病亦要准确辨证论治。证能高度概括机体在疾病发展过程中某一阶段的病因、病性、病位、病势、正邪关系等疾病变化本质，是诊治冠心病的核心内容之一。现代医学的发展为拓展和延伸传统中医“四诊”手段、将传统宏观辨证与现代微观辨证辨病有机结合提供了良好的技术支持[9]。所以，在治疗冠心病时，既要准确掌握本病的病理特征及发展趋势，又要结合中医证候特点，做到病证有机结合，全面综合分析，才能提高临床疗效。钟坚主任虽为全国名老中医，但并不局限于传统的理法方药，“病有千端，法有万变，圆机活法，存乎其人”，因而在临证时，主张衷中参西，中西医汇通，强调辨证与辨病结合，宏观与微观结合，进行个体化、整体化的辨治，将中医辨证论治与西医诊断、治疗方法有机结合起来。如针对冠脉介入术后患者耗伤气血、原有瘀血痰浊被手术清除的特点，钟坚主任主张早期以益气和血为主，中后期以活血化痰为主，如针对冠心病心绞痛急性发作时，治疗上以“速通”最为紧要，不论中药、西药，只以救急为先，待病情稳定后再缓图之。同时在治疗过程中注意结合中药现代药理多途径、多靶点的特点。在辨证论治基础上遣方用药所选用的中药如能既遵循中医四气五味理论(不能用西医理论指导应用中药)，又具有现代药理明确的治疗靶向性（现代药理研究作参考），疗效更佳。钟老将中药传统认识与现代药理结合，在冠心病治疗中积累了丰富经验，临证中可酌情选用下列药物：若合并心律失常者可选用苦参、枳实、枳壳、麻黄；合并高脂血症可选用当归、丹参、蒲黄、桑寄生、决明子、泽泻、山楂、黄连等[10]；兼有糖尿病者可选用玉竹、黄精、麦冬、山茱萸肉、黄芪、人参、苍术、黄柏、威灵仙、淡竹叶、荔枝核等；合并高血压者可选用天麻、钩藤、决明子、潼蒺藜、白蒺藜、泽泻、夏枯草、黄芩、黄连等。

4 遣方施治，善用风药

《诸病源候论》曰“心痛者，风冷邪气乘于心也”。《太平圣惠方》云“夫卒心痛者，由脏腑虚弱，风邪冷热之气，客于手少阴之络”。《诸病源候论》曰“心痛者，心之支别络脉，为风冷邪气乘于心也”。《杂病源流犀烛·心痛》认为“心痛引背多属风冷”。上述文献均提示冠心病的发生发展与风邪有密切的关系，历史渊源较久。另外，就发病时间而言，冠心病发病多在夜半肝气所主之时，肝为风木之脏，“肝旺则心亦旺”(《石室秘录·五脏生克》)。风药属木，善入肝经而助少阳升发之气，善行气升阳解郁，能疏通气机，助心调畅气血；就临证表现而言，冠心病发病常有发作无时、突发突止的特点，发病部位常放射至左肩、左臂内侧达无名指和小指，或至颈咽或下颌部，发病性质或压榨感、或紧绷感，与“风性善行而数变”的特点相似[11]。钟坚主任在临床上，常在治疗冠心病的方药中加入风药。所谓“治血先治风，风行血自通”，是由风药善于畅达阳气、通利血脉之特性所决定。风药气轻味薄，善走窜、宣通，不仅能开启玄府腠理、祛邪外出，而且长于宣通阳气，振奋心阳，疏通经络、开发郁结，能疏通各种瘀滞而使血脉通调，这正恰如吴鞠通所谓“善治血者，不治有形之血，而求之无形之气”。东垣谓之“风药行经”。值得指出的是，风药治疗冠心病，不是单一作用，往往是协同综合性作用的结果。风药与理气药配合，可起鼓旋作用；与理血药配合，起推动作用；与祛寒药配伍，起温散作用；与解郁药配伍，起疏达作用；与补益药配伍，起升运作用。

5 防治结合，注意调摄

“上医治未病，中医治欲病，下医治已病”。如何预防冠心病的发生和发展，日益受到医学界的重视。中医学历来注重整体，强调建立一个阴平阳秘的良好健康状态，防重于治。李挺《医学人门》有“人之气血，春升、夏浮、秋降、冬沉，应周天之定序，配四时之常度”，说明人与自然息息相关，冠心病发病与季节、气候的关系密切。冬季天气寒冷时会引起冠脉痉挛，造成冠脉血流减少，从而诱发冠心病。所以“顺应时气，谨首阴阳”，注意寒温适宜。《素问·上古天真》中提到的“恬淡虚无，真气从之，精神内守”。《薛氏医案》言“肝气通，心气和；肝气滞，心气乏”。若不注意调摄心理，情绪波动较大，可导致气机逆乱，气血阴阳失调，而使内脏功能受影响导致心肌缺血，从而诱发冠心病。只有保持心情平静愉快，移情易性，避免情绪波动，才能气机调达，减少冠心病的发作[12]。汉·华佗指出“动摇则谷气得消，血脉流通，病不得生”，说明身体活动与全身气血运行有一定的关系。过度运动，则增加心肌耗氧量，诱发冠脉痉挛。故注意保持适当运动锻炼，劳逸结合。唐代孙思邈曾说“安身之体必资于食，救疾之速必凭于药，不知食宜者，不足以存生也”。在饮食方面宜清淡低盐低脂，多吃水果及富含纤维素的食物，勿暴饮暴食，尤其注意戒烟限酒。

6 案例分析

患某，女性，67岁，退休职工。2008年9月3日初诊：患者反复胸闷心慌10余年，伴气促、咳嗽、尿少10余天。症见胸闷心慌，动则气促，不能平卧，偶有咳嗽，痰黏不易咯出，纳差乏力，大便难解，尿频尿少，双下肢

水肿,舌淡质胖大苔少,脉沉细无力。西医诊断:冠心病、心力衰竭。 中医诊断:胸痹。证属肺肾两虚,痰瘀互结,心脉痹阻。治拟补肺益肾、化痰行瘀、理气通络。处方:薤白 10 g,瓜蒌皮 10 g,姜半夏 10 g,炙甘草 6 g,黄芪 20 g,党参 20 g,炒白术 10 g,茯苓 15 g,陈皮 6 g,桔梗 10 g,紫苏子 10 g,杏仁 10 g,淫阳藿 15 g,益智仁 15 g,麦冬 10 g,五味子 6 g,地龙 12 g,三七粉 3 g(冲服)。共 7 剂。每日 1 剂,水煎服。同时加用西药螺内酯和速尿利尿消肿, 并告知患者清淡饮食, 注意休息,调节情绪。2008 年 9 月 10 日复诊:服药后大小便增多,纳可,胸闷减轻,舌淡红质胖大,苔稍黄燥,脉细。加强健脾化湿,原方去麦冬,加薏苡仁 30 g,续服 7 剂,自觉症状明显好转。

参 考 文 献

[1] 金华. 曹玉山治疗冠心病思路探析[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(3):92-93.

[2] 毛志远. 钟坚活血化瘀法治疗疑难病证举隅[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(3):307-308.

[3] 张京春. 陈可冀院士治疗冠心病心绞痛学术思想与经验[J]. 中西医结合心脑血管杂志,2005,3(7):634-636.

[4] 王体华. 钟坚从痰论治疑难病经验[J]. 浙江中医杂志,2009,44(6):410-411.

[5] 母相聪,程志清. 程志清用膏方治心血管病经验[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(3):90-91.

[6] 杨利. 邓铁涛教授治疗冠心病经验采菁[J]. 湖北民族学院学报,2005,22(3):35-37.

[7] 夏晓鹏,冯辉. 冯辉治疗冠心病的经验[J]. 湖北中医杂志,2005,27(7):21.

[8] 胡世云. 胡翘武教授辨治冠心病经验摭拾[J]. 中医药学刊,2001,18(1)11-14.

[9] 陈严文. 叶任高教授中西医结合临证经验[J]. 实用中西医结合杂志,1997,10(11):1061-1062.

[10] 毛志远 .钟坚“先其证治疗”经验[J]. 浙江中医杂志,2009,44(10):717-718.

[11] 李晓. 丁书文论治冠心病经验[J]. 山东中医杂志,2007,26(9):641-644.

[12] 余龙龙,钟坚. 钟坚治未病经验[J]. 山东中医杂志,2010,29(10):126-127.

(收稿日期 2015-09-09)

(上接第 822 页)

1 年前快走或活动后 30 min 出现左胸前区不适,以胸闷、牵涉痛为主,每次持续 1~2 s,服用复方丹参滴丸罔效,夏天或晴天症状较轻,冬天或阴雨天加重。近 1 周诸症加重, 快走 30 min 即感心前区疼痛伴全身乏力;甚为苦恼,遂前来求治。刻下症见:活动后胸闷,心前区疼痛伴全身乏力,遇冷或阴雨天加重,后背沉,大便 2~3 次/d,偏稀;夜尿 1 次;纳可,寐安;形体中等偏胖,舌暗红,苔薄黄,脉沉。心电图显示:窦性心律,广泛 T 波倒置,低平。西医诊断为:心脏神经官能症。中医诊断为:胸痹心痛。辨证为薏苡附子散证,方用薏苡附子散:炒薏苡仁 35 g,黑顺片 20 g(先煎 1 h)。3 剂,水煎服,每日 1 剂,分 2 次,早、晚温服。患者诉服 1 剂中药后胸闷、胸痛即减轻,快走 30 min 无明显不适。2 d 后诸症痊愈,自诉加速快走 1 h 也无胸闷胸痛,亦无疲劳感。

按语:本案中患者症见活动后胸闷,心前区疼痛,遇冷或阴雨天加重,后背沉,大便 2~3 次/d,偏稀。从病机角度,寒湿之邪客于胸中,加之患者心阳不振,则胸闷,甚则心前区疼痛,遇冷或阴雨天加重;湿邪阻滞周身气机,则出现困倦乏力,后背沉;寒湿困脾,脾阳不足,失于运化,则出现大便偏稀;证属胸阳不振,寒湿痹阻。从方证角度,患者症见活动后胸闷,心前区疼痛,遇冷或阴雨天加重,符合薏苡附子散的方证,故辨证为薏苡仁附子散证。单用薏苡附子散方, 谨守仲景原方用量,一剂即见效,2 d 即痊愈,方证辨证之妙,经方之奇,不得不令人拍案叫绝。

参 考 文 献

[1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:135.

[2] 刘渡舟. 金匮要略诠解[M]. 天津:天津科学技术出版社,1984:88.

[3] 清·孙星衍. 神农本草经[M]. 北京:人民卫生出版社,1982.

[4] 刘渡舟. 方证相对论[J]. 北京中医药大学学报,1996,1:3-5.

[5] 陈雁黎. 胡希恕伤寒方证辨证[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:14.

[6] 高学山. 高注金匮要略[M]. 上海:上海卫生出版社,1956:111.

[7] 冯世纶,张长恩. 解读张仲景医学——经方六经类方证[M]. 2 版. 北京:人民军医出版社,2011:252.

[8] 日·尾台榕堂著; 徐长卿点校. 类聚方广义[M]. 北京:学苑出版社,2009:147.

[9] 何庆勇. 伤寒论钤法[M]. 北京:人民军医出版社,2015:8-51.

[10] 韩美仙. 基于药物重量实测的经方本原剂量研究[D]. 北京:北京中医药大学,2011-05-11.

[11] 刘沛. 附子中毒与排病反应辨析[J]. 中国医药导报,2010,9:164.

[12] 何庆勇. 经方叠用[M]. 北京:人民军医出版社,2014:2-10.

(收稿日期 2015-12-04)

·薪火传承·

张福利教授舌诊远程诊疗经验*

韩裕璧 指导 张福利△
(黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0826-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.022

【摘要】舌诊是中医诊断疾病不可或缺的客观依据,尤其在远程诊疗中发挥了至关重要的作用。张福利教授据多年临床经验,在远程诊疗中以舌诊为核心,指导临床用药,取得了良好的疗效。本文列举张教授在远程诊疗中,据不同舌象变化,分析病机,确立治疗原则,遣方用药的典型病例,以兹同道共参。

【关键词】舌诊 远程诊疗 经验

舌诊是中医四诊之一望诊的重要组成部分，历来为中医诊断疾病不可或缺的客观依据。世人有“杂病重脉,温病重舌”的说法。吴坤安在《伤寒指掌》中指出“病之经络脏腑、营卫气血、表里阴阳、寒热虚实,毕形于舌。故辨证以舌为主,而以脉症兼参之,此要法也”。黑龙江中医药大学温病教研室主任、博士生导师张福利教授医术高超、医德高尚,临床治验者极多,患者多慕名而来，其中不乏远程诊疗者。张教授指出不论外感和内伤疾病,以舌诊辨证都有其独特的优势,尤其是在现代网络极其发达的社会,远程诊疗不再遥不可及,而舌诊在远程诊疗中也发挥了至关重要作用。现将张福利教授远程诊疗中应用舌诊的经验介绍于下，以兹同道共参。

1 舌诊的重要性

《临症验舌法》记载“核诸经络,考手足阳明,无脉不通于舌,则知经络脏腑之病,不独伤寒发热,有苔可验,即凡内外杂证,亦无一不呈其形,着其色于舌,是以验舌一法,临症者不可不讲也”。舌体是脏腑机能、气血运行状态的直观反映,舌象是生理、病理变化的综合外在表现,故舌诊是司外揣内的重要技巧之一[1]。张教授指出,中医诊疗需始终贯彻整体观念,抛开机体整体环境,而针对单一疾病和症状的治疗,既不全面,也不可能收获全效。故临证时应以机体为整体,将舌诊信息与机体综合信息及疾病整体变化结合,分析病因病机,指导临床。舌诊有准确、直接、客观的特点,对于问诊无发现,辨证无可参的疾病,唯舌诊可依。在临床所获诸多信息中,舌诊具有高度准确和提纲挈领的作用,无疑是诊断的核心,所以高度重视舌诊所得。

2 远程诊疗的意义

远程医疗是指运用计算机、通信、医疗技术与设备,通过数据、文字、语音和图像资料的远距离传送,实现专家与患者、专家与医务人员之间异地“面对面”的会诊[2]。从 1988 年我国首次现代意义上的远程医疗活动[3]开始,远程诊疗在我国逐步发展,特别现今科学技术发达,人们生活水平提高,对身体健康更加关注,对医疗水平也有了更高要求,远程诊疗逐渐展示其优势。利用远程医疗系统,可以不受空间距离的限制,条件好的医疗机构为异地的患者进行疾病诊断和健康护理服务,也可以为异地的医生提供疾病的诊断和治疗的咨询、手术指导等[4]。远程诊疗有助于整合各地医疗资源,提高医疗服务水平,方便广大基层百姓,使百姓少了旅途劳苦和奔波,又得到了高水平的诊治。中医远程诊断所需要的检查指标较西医的检查指标易于获得,也易于满足诊断的需要[5]。中医远程诊疗有着良好的应用前景,远程诊疗在一定程度上也弘扬和发展了中医。

3 舌诊在远程诊疗中的应用

舌诊在疾病诊疗，尤其是在远程诊疗缺少体格检查及资料不完备的情况下,对辨别病情轻重,指导诊断治疗,特别对急重症患者的及时治疗发挥了重要作用。远程诊疗中,患者由于病情重、病症急或其他原因无法亲自就诊,仅能通过电话或网络叙述病情及症状,提供西医检查结果,传递舌诊图进行诊治。张教授认为,患者症状描述带有一定主观性,可能有所遗漏或偏颇,而西医检查结果只可辅助诊断,并不是必不可少的,舌诊图则是诊疗中不可或缺的重要依据。尽管舌诊图受光线和拍摄水平的不同,可能对真实舌象有所影响,但是通过综合观察舌诊图,排除舌诊图失真部分,仍可得出真实可靠结论,指导诊断治疗。

*基金项目:黑龙江省自然科学基金项目(ZD201420)
△通信作者(电子邮箱:fuli7505@163.com)

远程诊疗患者多是在当地或多处诊治效果不佳者，病情多较复杂，需更加认真对待，正确诊断是取得疗效的第一步。舌诊直观、准确的特点使之成为现代远程诊疗的重要依据。通过对舌象的观察，可以判断患者感邪轻重，邪气属性，病变深浅，津液盈亏，病情顺逆，并直接指导临床用药[6]。张教授指出观察舌诊时，舌质与舌苔变化不可分割，舌苔反映卫气层次，舌质反映营血层次，临床中应苔质合参。观察舌苔应注重色泽、润燥、厚薄及分布。舌苔颜色可反映病邪性质，白苔主表、主湿，黄苔主里、主热，灰黑苔主里、示病情较重。舌苔薄厚可反映病邪浅深，透过舌苔隐约可见舌质为薄苔，示病情轻浅；否则即为厚苔，示病已入里、病情较重。舌苔润燥可反映津液盈亏，苔润示津液充足，苔燥示里热较重、津液已伤。正常人舌苔布于舌中，边尖及根部少苔，若苔满布全舌，为邪气充斥三焦。舌质反映疾病处于营血分不同层次、阴伤及瘀血程度。红舌为舌色深于正常的淡红色，是浅层阴伤的标志。舌质深红即绛舌，表明疾病已深入营血分。舌质紫绛为营血分热甚或肝肾阴竭。舌质青紫示气血运行不畅、血液瘀滞；局部出现青紫斑点示瘀血阻滞局部。舌质与舌苔变化一致，说明病机相同；若两者变化不一致，提示体内存在两种或两种以上的病理变化，病情一般比较复杂，临诊中要处理好标本缓急关系，不能轻易从舍[7]。如苔白厚而干，参合舌质较深为湿重于热之湿热征象；而苔黄水滑，舌质色淡则为寒湿征象。

张教授认为舌诊对辨别病情轻重，寒热虚实具有重要的指导意义。正常人体阴阳处于动态平衡，津液阴精充足则可制约阳气，若外邪侵袭人体，邪气盛或正气虚耗伤津液，均易致阴津不足，而阴津耗伤程度与病情轻重和预后关系密切。津伤轻证时苔厚而干燥，病情较轻，尚可饮水自救；肺胃阴伤轻证时舌质红少苔，沙参麦冬汤可治之；阴伤较重时舌体瘦小，舌红少苔，六味地黄丸可治之；阴伤重证可伤及人体之精，精伤则舌质暗绛，干枯萎软，舌上有坑陷，非血肉有情之品，不能填补阴精。精伤期多属疾病后期衰竭阶段，脏腑功能严重损伤，应高度重视。如患者苔黄厚不燥，即使伴随症状较重，但津液未伤，治疗得法，收效也快。若患者苔黄厚而干燥，则津液已伤，即使伴随症状不重，病情也较重，需高度重视，及时治疗。正所谓“留得一分津液，便有一分生机”，据舌诊查津液之盈亏，以便及时顾护患者阴津。病情复杂者，结合症状舌诊综合参验，方不被假象所迷惑。如胸闷脘痞，伴手脚冷凉，据舌苔白腻或黄腻，当知此时手脚冷凉为湿邪阻遏气机所致，不可见手脚冷凉即谓阳虚。

舌诊还可指导判断病情顺逆及预后。张教授认为判断患者病情变化不能单依症状或西医指标的改变，远程诊疗中，舌诊图可以保留下来作为很好的佐证，动态观察舌诊变化是十分可靠的依据，并可为进一步治疗确定方向。治疗后，患者的舌苔与舌质的相应变化则进一步验证了舌象与疾病的相关性[8]。据此可积累相关经验，将舌诊与诊断治疗更紧密的结合。病理性舌苔消退提示邪势减轻，无苔处生出新苔提示正气恢复，疾病向愈。如同是少苔，舌光红柔嫩示病情较轻，治疗后多舌红减轻，舌上生苔，预后良好；而舌紫绛萎软如猪肝示病情较重，预后多不良。故关注舌质、舌苔变化可解除患者不必要的担忧和心理负担，也可防止遗漏病症，避免忽视病情恶化。

4 病案举隅

4.1 案 1 患儿，男性，2 周岁，因手足口病入住某儿童医院。3 d 来体温持续在 39.1 ℃以上，经抗生素、退热剂及酒精擦浴等常规治疗，体温下降仍不明显。患儿刻下症状：发热、嗜睡、易惊、瘛疭，大便 3 d 未行。舌诊图示舌质红，舌苔异常黄白厚腻。辨证为湿热充炽、热重于湿，腑实窍闭、动风滞络。治以清热祛湿通下、息风通络止痉。处方：生石膏 50 g，金银花 20 g，生大黄 10 g，栀子 10 g，滑石 20 g，地龙 15 g，全蝎 5 g，羚羊角粉 0.6 g（冲服），钩藤 40 g，桂枝 10 g，藿香 10 g，紫草 20 g，生姜 7.5 g。2 剂为 4 d 量，水煎服，每日 4 次。当晚立即服药，第 2 日早上解下黏腻臭秽大便，上午（服用完 1/4 剂）体温降到正常，已无嗜睡、易惊现象，下午体温略高于 37 ℃（已服用完 3/8 剂），停服余药。一诊方减石膏，又服至体温恢复正常，即停服（又服用 3/8 剂）。

按：张福利教授认为现代人饮食趋于肥甘厚腻，活动量减少，居处环境更多污染和噪音，生活压力增大等都导致了湿热体质的增多，湿热成为多种疾病的核心病机。湿热证一年四季均可发生，外感湿热病因明确诊断较易，内伤湿热无明显诱因，有时症状亦不典型，往往易被忽视和误治。但湿热为病缠绵难愈，且湿热特点弥漫三焦，细心甄别亦不难发现。对于无胸闷、腹胀、脘痞、呕恶、便溏等湿热典型症状，只要舌诊观察到舌苔为白腻或黄腻，舌质非淡白，而是红舌或颜色更深，均应辨为湿热。若出现舌苔腻而满布全舌，即为三焦湿热，是湿热证舌象的典型特征。对湿热弥漫三焦者，治疗时选用三仁汤，以杏仁开上焦，白蔻仁畅中焦，薏苡仁导下焦，或以温胆汤分消走泄三焦湿热。临证尚需据症状及舌苔辨别湿热之轻重。若苔黄微腻者辨为热重湿轻，治以辛寒清气为主，如石膏、寒水石等，辅以滑石、薏苡仁等淡渗利湿之品。苔微黄腻者辨为湿热并重，治以辛温苦燥、苦寒降泄。苔白腻者辨为湿重热轻，治以化湿为主、兼以透热，注重三焦湿热同化。此外，据舌苔厚薄分布的不同，分别湿热在上、中、下焦何处为重，治疗亦各有侧重。本例患者之发热并非单纯热邪炽

盛，而是湿热弥漫，舌质红，舌苔异常黄白厚腻即是湿热证典型舌象，据此应用清热祛湿法，辅以息风止痉即获良效。

4.2 案 2 患某，女性，患干燥综合征，近 100 d 连续发热，每日下午体温 37~39.8 ℃，多处治疗不效，西医建议激素治疗，患者未同意，遂寻求中医治疗。舌诊图示舌质红绛，苔黄腻而满布全舌。辨证为气分三焦湿热，营分阴伤邪伏。治以温胆汤宣畅气机、清利湿热，治疗气分湿热，加黄芩清热，金银花透热外达，以青蒿鳖甲汤清营凉血，治疗阴分伏邪，以增液汤清营热、养营阴。患者服药 4 剂后，已无发热，轻微调整处方，继服 1 个月调理。停药两年后随访，患者未复发。

按：本例患者为湿热日久伤阴之气分湿热兼营分阴伤证。其典型舌象为舌质红绛或紫绛，舌苔白腻或黄腻，可伴有裂纹或剥脱。叶天士云“若白苔绛底者，湿遏热伏也，当先泄湿透热，防其就干也。勿忧之，再从里透于外，则变润矣。”张教授主张针对此种舌象，需苔质合参，舌苔黄腻示气分湿热未解，舌质红绛示邪入营分，其病变分布气营两层，不同于单纯湿热证，病变层次仅在气分，也不同于气营两燔，两层均是温热病邪，可以气营热两清，故其治疗更加复杂，应重注两层同治，侧重治疗外层气分。治以清气分湿热为主，辅以祛营分阴伤之品，湿热祛除不能继续化燥伤阴，阴伤随之解除。祛湿药宜选茯苓、薏苡仁等性质平和者，避免燥烈伤阴之品。滋阴药宜选生地黄、麦冬之类，避免熟地黄、山茱萸等滋腻之品恋湿留邪。此外可灵活配伍轻清宣气透热之品，如金银花、竹叶之类，以助轻宣湿中蕴热。

4.3 案 3 患某，女性，患慢性萎缩性胃炎 4 年。刻下症状：胃部隐痛，脘腹痞胀不适，食后及郁怒时加重，嗳气，口干渴，烘热汗出，失眠焦虑，腰酸痛。舌诊图示舌质红少苔，舌中有裂纹。辨证为胃肝肾阴伤，阴不制阳，气机逆上。治以沙参麦冬汤加减，益胃阴、制胃气，补肝阴、制肝气。处方：沙参 15 g，麦冬 20 g，玉竹 15 g，天花粉 20 g，白芍 30 g，生牡蛎 30 g，赭石 30 g，川牛膝 15 g，紫苏子 10 g，砂仁 10 g，桑叶 10 g，夜交藤 30 g，白扁豆 10 g，甘草 10 g。服药 20 剂后患者反馈：胃部隐痛、脘腹痞胀明显减轻，情绪平稳，睡眠良好。舌诊图示舌红减轻，裂纹亦变浅。微调处方继服 16 剂，诸不适症状消失，舌诊图示舌上微微生出薄白苔。停药 5 年，随访无明显不适。

按：脾胃为后天之本，蒸腾水谷熏于舌面而形成舌苔。舌苔有无是胃气强弱的表现，有苔则胃气尚存，无苔则胃气虚弱、阴液亏虚。张教授据临床观察得出慢性萎缩性胃炎患者多舌体瘦弱，舌质红，舌苔剥脱或少苔，有裂纹等胃阴虚之象。以胃镜的角度来说胃黏膜损伤程度重，多表现为黏膜色泽灰暗，血管透见，甚至增厚粗糙，呈颗粒或结节僵硬感[9]。此时患者脘腹胀满为阴虚不运，而非湿阻或气机不畅，故应以沙参麦冬汤滋养胃阴，而不可过用辛温化湿或辛香行气之品，以防加重阴伤。服药后舌诊图示舌红减轻，裂纹变浅，说明阴伤得到改善。二诊治疗后，舌诊示舌上薄白苔生出，说明胃气逐渐恢复。

5 结 语

国外曾有人称舌是人体内脏的一面镜子，通过这面镜子可以窥视到人体内脏的变化[10]。尽管现今科学技术发达，西医检查手段丰富，舌诊仍是中医诊疗中重要的部分。近年来已被国内外医学界所重视和研究，认为舌的润燥可作为全身血液代谢的客观指标，而舌色的变化与血液循环的改变及细菌毒素的侵入以及生理失调、组织细胞代谢障碍有着明显的关系[11]。随着互联网应用的不断深入，远程诊疗有望在未来医疗模式中展露头角。张教授指出临床所遇患者各种征象往往十分复杂甚至相互矛盾，这时我们要全面观察，综合分析，突出重点，抓住明显异常征象，进而得出对疾病本质的正确判断，而舌诊正是打开诊疗疾病关键的钥匙，因此深入学习舌诊，掌握其临床应用，就显得尤为重要。

参 考 文 献

[1] 余洁英，杨秋晔，陈凯佳. 岭南名医梁玉瑜舌诊学术经验[J]. 中华中医药学刊，2010，28(9)：1918-1919.
[2] 傅征，梁铭会. 数字医学概论[M]. 北京：人民卫生出版社，2009.
[3] 牟岚，金新政. 远程医疗发展现状综述[J]. 卫生软科学，2012，26(6)：506-509.
[4] 刘阳. 浅谈远程医疗的应用与发展[J]. 中华全科医学，2012，10(6)：968-969.
[5] 徐公明，马志庆，柳澄，等. 中医远程医学网中舌象分析系统的设计研究[J]. 河北医学，2011，17(5)：661-663.
[6] 张萌.《王氏医案》温病舌诊特色及临床运用[J]. 山东中医药大学学报，2014，38(3)：250-252.
[7] 王丽平，张其慧. 许彭龄教授脾胃病舌诊经验[J]. 中华中医药杂志，2012，27(7)：1845-1847.
[8] 唐棠，高培质. 高培质教授运用舌诊治疗病毒性角膜炎经验[J]. 中国中医眼科杂志，2012，22(2)：103-105.
[9] 韩雪，姜树民. 勤求古训，观舌善诊——姜树民脾胃病舌诊经验[J]. 辽宁中医杂志，2013，40(12)：2435-2436.
[10] 李佩文. 浅谈中医舌诊教学[J]. 医学理论与实践，2014，27(17)：2371-2372.
[11] 姚菊峰，尹燕，董怡，等. 脑卒中舌态的动态变化规律及辨证施护导向[J]. 当代护士：下旬刊，2014，4：108-109.

（收稿日期 2015-10-31）

·薪火传承·

梁君昭教授治疗病毒性心肌炎的经验

姜 浩 马丽君 杨 文 指导 梁君昭
(陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0829-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.023

【摘要】病毒性心肌炎是常见的心血管疾病之一,中医治疗病毒性心肌炎有着独特的治疗优势。梁师对病毒性心肌炎有着丰富的临床经验,通过跟师学习,将梁师对病毒性心肌炎的临床经验进行整理总结,归纳分析。其注重审因论治,病症结合,藏络同治,补心宁神,瘀浊并祛的总体治法,疗效显著。

【关键词】病毒性心肌炎 临床经验 审因论治 病症结合

病毒性心肌炎是指由病毒感染引起的心肌肌层的局限性或弥漫性的炎性病变,是常见的心肌炎疾病,多发于秋冬季,多发于 40 岁以下,男性多于女性,近年来发病率持续增长。梁君昭教授是西安市中医医院主任医师、硕士研究生导师,从医近 30 多年,擅长中西医结合诊治高血压病、冠心病、心律失常、心肌炎、心力衰竭等心血管疾病。笔者有幸侍诊左右,受益匪浅,现就其诊治病毒性心肌炎的特色经验总结如下。

1 审因论治,注重辨证

病毒性心肌炎发病前常有上呼吸道感染,表现为发热、咳嗽、头身肌肉酸痛等,当受累心肌时则出现心悸、胸闷、胸痛、头晕、乏力等,可表现为心律失常,以期前收缩多见,为房早或室早,轻者症状不明显;频发者常有心悸、胸闷;严重心律失常可导致阿斯综合征、心力衰竭、昏厥、抽搐。重症者可发生心源性休克,表现面色灰白、皮肤发花、四肢湿冷及末稍发绀。病毒性心肌炎与中医的心悸、胸痹和温病密切相关[1]。梁师在临床诊疗中强调审因论治,询问病史,详查病变过程,并结合现代医学检查,为中医辨证所用。梁师认为本病的外在表现以标实为主,但系病变根本在于正气不足,感受外邪,邪袭于心,发为心悸、胸痹等病。正如发病因素以邪毒、痰瘀、气阴两虚为主,“素体正气亏虚,感受外邪,邪之所凑,其气必虚”,气血阴阳失调,气滞痰凝血瘀,脏腑功能紊乱,诱发该病。病毒性心肌炎的中医发病机理可归纳为以下几点。1)风热邪毒侵袭肺卫,内舍于心,心脉痹阻,即所谓“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”,早期往往合并外感表现,如发热、乏力、心悸等症状,舌尖红,苔白或黄,脉见浮象。2)湿热邪毒蕴郁肠胃,上传于心,心脉痹阻,可以表现为伴有脾胃症状,如胃脘不适,呕恶嘈杂、甚则腹痛腹泻,继而出现心悸、乏力等症状,舌红,苔黄腻,脉滑数。3)外感毒邪,久治不愈,迁延日久,气阴亏损,病久入络,出现心悸、胸闷、乏力、气短、口干、头昏等症,舌边青紫,脉少苔,脉细数或结代。4)素体心气不足,正气不能防御邪气,日久心失所养,气血受阻,血脉不畅,心络痹阻,则可表现为心悸、怔忡、乏力、气短,面色不荣,口唇青紫,舌胖,苔腻或少苔,脉沉细或结代。5)痰瘀体质,或感受病毒热灼凝炼为痰,痰久必瘀,痰瘀必结,气血不畅,心络失养,不通则痛,继而引发心悸、胸痛、胸闷、气短,或有咯痰,唇色青紫,舌紫边有瘀点,脉结代或涩。6)阳虚体质,兼痰瘀、水湿,心阳不振,推动无力,心络受阻,则表现为心悸、怔忡,神疲乏力,畏寒肢冷、多汗头晕,口唇青紫,舌质淡胖或紫,脉沉无力或结代。总之,虚实夹杂,脏虚络滞,早期以邪实浊毒为主,中后期以虚为主,注重风、热、毒、痰、瘀、虚的演变,久病入络,络脉易滞易瘀,络瘀日久化浊生毒。虚包括气血阴阳、脏腑亏损,常有心肾不交、心肾两虚、心脾两虚、肝郁气滞等;实以气滞、痰瘀、浊毒为主。

2 病症结合,藏络同治

梁师认为辨证是基石,常以脏腑辨证合八纲辨证为主,注重久病入络的原理。治法则注重病症结合和藏络同治,把握主次之分,才能调动病机演变,气机变动。初步总结出藏络同治、补心宁神、瘀浊并祛的治疗思路,扶正通络、祛瘀化浊的整体治法。在治疗中突出补脏不忘养心络,祛瘀不忘化浊毒的治疗思路;祛瘀以活血为主兼通心络,化浊以祛痰为主兼以排毒[2]。证型虽多,往往相互夹杂,个人体质不同,病机证候各异,治法侧重各异,组方常为 12 味药,最多不超过 14 味药。用药清淡甘润,注重药物剂量和搭配,合理运用才能发挥明显的疗效。

急性期以热毒为主,故用清热解毒宣肺法治疗热毒侵心,袭表犯肺型。虽以热毒为主,但同时兼顾气阴亏损,根据伴有症状加减,常用大青叶、板蓝根、连翘、薄荷、柴胡等清热解毒、辛凉透表;西洋参、麦冬、柏子仁滋

阴降火、清心定惊；热盛加知母、黄芩、天花粉滋阴泻火；胸痛加红花、延胡索、川芎、苏木活血行气、通络止痛。

迁延期或恢复期，病机复杂，常有脏腑亏虚、痰瘀互结，治法以扶正通络、祛瘀化浊、补心宁神为主。用药常以党参、黄芪、炒白术、柏子仁补脾以扶心气，益气宁心；法半夏、薤白祛痰浊；鸡血藤、川芎、刘寄奴、苏木、延胡索等补血活血，行气通络，化瘀止痛。其次，心悸加炙甘草、酸枣仁益气养心、定惊复脉；肝郁气滞加柴胡、香橼疏肝理气；失眠加酸枣仁、茯神、合欢皮养心安神、解郁定惊、交通心肾；热毒加连翘排解心络浊毒、以利心气通心络；心阳虚加桂枝振心阳、通心络；气阴两虚加太子参、南沙参；阴虚血热加牡丹皮、荷叶、侧伯叶；肾阳虚加肉苁蓉、淫羊藿；肝肾阴虚加枸杞子、女贞子、墨旱莲；肝肾亏虚加酒茱萸肉、桑寄生、狗脊、怀牛膝；湿热加葛根、黄芩、黄连、苦参；其他症状亦随之加减。

此外，梁师在用药上注重巧妙搭配药物起到奇妙的效果，如牛膝与桑寄生可以起到补益肝肾、强筋壮骨、益心通脉；墨旱莲与女贞子，滋补肝肾之力加强，可以治疗阴虚血热之心烦失眠、手足心热、头晕目眩、腰膝酸软；桑寄生、狗脊与牛膝，祛风湿、补肝肾、强筋骨之力明显增强，活血助于祛风。其次脉象上，沉、涩脉多见心脉痹阻，治法以通为先，桂枝为温通脉络要药，并加活血通经络药，如红花、丹参、地龙、当归尾之类，丹参通经，红花、地龙、当归尾通络。而结、代脉之间又有区别，结脉应重行气活血，如苏木、川芎；代脉重在补益心气如党参、桂枝等[2]。

总之，病症结合，藏络同治，理法方药，用药易清淡甘润，防止滋腻助生湿热。

3 结合现代医学

梁师注重现代医学研究，多种病毒可引起病毒性心肌炎，但以柯萨奇病毒 B 组病毒为主。病毒性心肌炎轻者可以无症状呈亚临床状态或症状轻微，严重则可出现心脏扩大、心律失常、心功能不全等，而心律失常又是最常见的表现，各种心律失常几乎都可以出现。梁师根据西医症状、体征、理化检查有助于疾病诊断及了解病情程度，结合中医病因病机、证候进行辨证论治，在理法方药基础上结合现代中药理研究成果可以起到指导作用，抑制病毒复制，改善心肌功能。现代医学研究表明中药治疗病毒性心肌炎的疗效显著，许多中药提取物或中药有效成分抗柯萨奇病毒 B 组(CVB)的研究逐渐增多[3]。中药具有保护心肌、抑制病毒复制和免疫治疗等作用[4]，在急性发作及长期预后中具有独特的治疗优势。例如：黄芪皂苷甲保护病毒性心肌炎心肌损伤的作用机制可能与其抗凋亡、抗氧化、逆转心肌纤维化、抗病毒及抑制炎性因子有关[5]；三七总黄酮可以诱导干扰素水平上升，减少病变细胞心肌酶释放并抑制病毒的增殖[6]；广枣总黄酮在体外细胞培养物上具有抗 CVB3 病毒作用[7]；天花粉提取物可作用于病毒的吸附和穿入过程，具有明显抑制病毒致细胞病变作用[8]；黄芩提取物有直接灭活病毒的作用[9]；柴胡在减轻心肌病理损伤方面作用显著；黄芩在抑制病毒增殖作用方面作用显著[10]；苦参碱对CVB3 病毒感染的 Vero 细胞和心肌细胞具有一定保护作用[11]；肉桂酸可直接杀灭 CVB3，抑制 CVB3 在细胞内的复制，但对 CVB3 感染无预防作用[12]等。

4 防重于治，调理预后

梁师认为首先防寒保暖，预防感冒。感冒常为病毒性心肌炎的诱因，风为百病之长，善行而数变，秋冬季节注意固其卫表，防御风邪，用药时喜用防风、桂枝、肉苁蓉、狗脊等，达到温阳固表祛风除湿、预防邪气的作用。心肌炎病史合并咽炎者，要及时治疗，常用解毒利咽，滋阴清热类药物，如射干、板蓝根、大青叶、牛蒡子、连翘、桔梗、蜜百合、木蝴蝶、麦冬、葛根等，注重药物泡茶饮用。饮食上以清淡为主，多食新鲜蔬菜、水果，保证营养平衡，可以食用滋阴养心的米粥，又可顾及脾胃益于正气祛邪。禁忌辛辣刺激、寒凉油腻之品，有消化不良及脾胃湿浊者，少吃多餐，夜不易食，留于肠胃休息时间，湿浊者应更加禁忌油腻之类，注意祛湿化浊，调理脾胃气机，防止湿热形成而上袭于心。调情志，安睡眠，要保持心情愉快，避免有过多压力，保证有足够的睡眠与休息，达到肝气舒畅，心气通达，心神安定。勤锻炼，避免运动过度，长时间会增强体质，正气充沛，疾病痊愈。病毒性心肌炎一定要注重预后，定期复查，时常调理，否则易复发，长期不愈可转变为慢性心肌炎、心肌病。

5 验案举例

患某，女性，37 岁，6 年前因感冒后出现心悸、胸闷、气短等主要症状，遂就诊于某医院，确诊为“病毒性心肌炎、心律失常、频发室性早搏”，经治疗后好转。此后时常因劳累出现上述症状。2014 年 11 月，因劳累后再次出现心悸、胸闷、气短，略有胸痛，无肩背放射痛，无头晕头痛，无晕厥、黑矇，无恶心呕吐。自发病以来精神乏力，口干，情绪焦虑，虚热烦躁，失眠，月经不调，饮食可，二便正常，舌暗红，薄腻苔，脉细数或结代。心电图示：窦性心律伴频发室性早搏。动态心电图示：室性早搏 33873 次；多源，其中 1 源呈并行心律；单发，另有部分成二联律。心脏超声示：心律不齐，左房、左室略大；左室舒张、收缩功能正常；彩色血流显示各瓣膜未见病理性反流。心肌酶谱、肌钙蛋白大致正常。梁师认为本病属于心悸，证型以痰瘀痹阻、心神不宁为主，治法扶正通络、养心安神、祛瘀化浊。方药：党参 12 g，炒白术 12 g，合欢皮 15 g，炒酸枣仁 20 g，茯神 20 g，法半夏 9 g，川芎 10 g，刘寄奴 10 g，苏木 10 g，延胡索 12 g，

(下转第 833 页)

·薪火传承·

叶柏教授治疗反流性食管炎经验辑要

刘 宏[1] 指导 叶 柏[2]
(1.南京中医药大学,江苏 南京 210029;2.江苏省中医院,江苏 南京 210000)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0831-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.024

【摘要】叶柏教授从事脾胃病临床工作及研究数十年,在运用中医药治疗反流性食管炎的实践中,积累了丰富的临床经验,临床疗效显著。本文将探析叶柏教授治疗反流性食管炎的学术思想,笔者通过跟随叶柏教授门诊抄方,结合阅读大量相关文献资料,总结叶柏教授治疗反流性食管炎的治法及方药。叶柏教授认为脾胃虚弱、肝郁脾虚、痰气交阻、肝胃不和为本病常见证型,其中又以痰气交阻证尤为多见,治疗本病多以疏肝健脾、化痰降逆为重点,自拟临床验方,临床疗效显著。

【关键词】反流性食管炎 中医药 叶柏 经验

反流性食管炎十分常见,是指由胃和十二指肠内容物反流至食管所引起的食管黏膜的炎症、糜烂、溃疡及纤维化等病变。其临床表现为泛酸、烧心、胸痛、吞咽困难、吞咽痛等,部分患者可能出现咽部不适,如异物感、棉团感、堵塞感,声嘶,咽喉炎,咳嗽,哮喘等。依据临床表现,本病归属于中医"吐酸""胃院痛""噎膈""嘈杂""胃痞"等病证范畴。反流性食管炎在西方国家发病率极高,发病率约 9%[1],据北京、上海两地流行病学调查显示[2],反流性食管炎的发生率为 1.92%,国内患病率较西方国家低,然而近年来由于生活节奏大幅加快、饮食结构不断改变,该病在我国发病率逐渐上升,胃镜检出率 2.95%~4.1%[3-4],以轻中度的 A、B 级为主,常见于男性、年长患者,病变严重程度随患者年龄增加而增加[5],并且发现常饮酒者与重度反流性食管炎呈正相关,乙醇可通过刺激胃泌素分泌、增加酸分泌、增加食管下段括约肌一过性松弛、损害食管动力和胃排空等途径引发反流性食管炎[6]。

江苏省中医院脾胃病科主任医师叶柏教授,师从著名国医大师徐景藩,是徐老学术思想的主要继承者之一,深得其真传,以擅长治疗消化系统疾病闻名。笔者有幸侍诊叶师,受益良多。叶师精于李杲、叶桂之论,入仲景之堂奥,遣方用药,法度谨然。笔者现将叶柏教授治疗反流性食管炎经验介绍如下。

1 本病病因病机

综观历代文献古籍,医家多认为本病的发生与饮食不节、情志失调、脾胃虚弱、外邪犯胃等有关,正如《三因极一病证方论》[7]云"中脘有饮咽嘈,有宿食则酸,食后臆醋吞酸,皆宿食证,俗谓之咽酸是也";《景岳全书》[8]云"人之饮食在胃,惟速化为贵,若胃中阳气不衰而健运如常,何酸之有?使火力不到,则其化必迟,食化既迟,则停积不行而为酸为腐,此酸即败之渐也";《丹溪心法》[9]又云"气血冲和,万病不生,一有佛郁,诸病生焉,故人生诸病,皆生于郁";《症因脉治》[10]曰"呕吐酸水之因,恼怒忧郁伤肝胆之气,木能生火,乘胃克脾,则饮食不能消化,停积于胃,遂成酸水浸淫之患矣"。叶柏教授亦指出,饮食不节、情志失调为本病的主要病因。如因饮食不节、情志不畅导致胃失和降,不能腐熟水谷,谷浊之气则化为酸水上逆,侵犯食管,可发为本病,正如李东垣在《脾胃论》[11]中曰"故夫饮食失节,寒温不适,脾胃乃伤。此因喜、怒、忧、恐,损耗元气,资助心火。火与元气不两立,火胜则乘其土位,此所以病也",又云"内伤脾胃,百病由生"。

叶柏教授认为本病病程多较长,病情缠绵难愈,久病耗伤气阴,反又迁延病情。肝主疏泄,肝气郁结,日久郁而化火,横逆犯胃,出现肝胃不和或肝胃郁热的症状,临床可见泛酸、烧心、反胃、呕吐、便秘或腹泻、两胁胀满、眩晕等;气机壅塞、气停于中可致痰浊之邪停滞中焦;脾胃虚弱,升降失常,见胃肠内容物反流可导致食管黏膜损伤,出现渐进的病理变化:充血、水肿、糜烂、溃疡等[12];肝主疏泄的功能正常,则胆汁能正常地分泌和排泄,促进食物的消化,若肝气郁结,疏泄失常,可出现胆汁上逆或消化不良之象,临床见口苦、纳差、嗳气、恶心、腹胀、腹泻等,胆汁合并胃液的反流,进一步加重了食管黏膜病变,加重病情。故肝郁脾虚,痰气交阻为本病的基本病机。

2 病位在食管,与肝脾胃相关

叶柏教授认为本病病位在食管,其生理结构上有柔软、通畅的特性,乃胃气所主,胃主受纳、腐熟水谷,主降浊,以降为顺;肝主疏泄,调畅气机与情志,促进脾胃的运化;脾主运化、主升清,脾胃一升一降,为气机升

降枢纽，故本病病位在食管，与肝脾胃相关。

3 病性属本虚标实——脾虚不运为本，痰气交阻为标

脾为后天之本，主运化，脾胃受损，虚弱无力，运化失常，则饮食、水湿等郁滞中焦，阻滞气机，胃气不得降反而上逆，见泛酸、恶心、呕吐等证。正如张景岳在杂证漠篇中提出“吐酸、吞酸等症，总由停积不化而然。而停积不化，又总由脾胃不健而然”[8]。由此可见，脾虚不运为导致本病的根本病因。而情志不畅，肝气郁结，横逆犯胃或木郁土壅，均会加重脾胃气机的停滞，失去正常升降的平衡，痰湿之邪阻滞中焦，阻碍胃气的下降，则可见脘胁胀痛，恶心呕吐，吞酸嘈杂等症，正如《济生方》[13]云“阴阳平均，气顺痰下，噎膈之疾，无由作矣”，故痰气交阻为其标。

4 疏肝健脾、化痰降逆为治疗大法

本病在病情发展过程中可见气滞、阴虚、阳虚、饮停、痰阻等病证，可分别以疏肝理气、养阴和胃、温中散寒、温化寒饮、清热化痰等法来治疗。但叶柏教授认为本病的基本病机为肝郁脾虚，痰气交阻，故治法以疏肝健脾，化痰降逆为主，仿古方启膈散，自拟临床验方解郁降逆汤：醋柴胡 6 g，浙贝母 10 g，陈皮 6 g，法半夏 6 g，白术 10 g，白芍 15 g，茯苓 10 g，郁金 10 g，砂仁 3 g(后下)，荷叶 10 g，木蝴蝶 6 g，黄连 4.5 g，吴茱萸 1.5 g，乌贼骨 30 g(先煎)，煅瓦楞 30 g(先煎)，藏青果 10 g，石斛 15 g。醋柴胡苦、辛、微寒，归肝、胆经，性善调达肝气，疏肝解郁；浙贝母苦、寒，归肺、心经，性主降，长于清化热痰。本方以柴胡、浙贝母为君药，功专疏肝理气、化痰，牢牢抓住气郁、痰浊两个病理关键点。以陈皮、法半夏健脾化痰，散结除痞，降逆止呕，白术、茯苓、砂仁补中健脾，白芍、郁金、木蝴蝶疏肝柔肝、理气和胃，共为臣药；黄连、吴茱萸仿“左金丸”，具清肝泻火、降逆止呕之效，乌贼骨、煅瓦楞制酸和胃；佐以荷叶醒脾和胃，宣发脾胃之气，藏青果清热生津利咽，石斛防止全方温燥太过而伤阴。

患者就诊时往往以为痰气交阻为急，故以疏肝柴胡、化痰浙贝母为君药，配合芍药柔肝、半夏加强祛痰之力，切中病机，对症治疗。同时患者往往泛酸、烧心、咽部不适感症状较重，普遍存在食管黏膜损伤之象，故需大剂制酸和胃之品缓解症状、保护黏膜，正所谓“急则治标也”。温燥之品易伤阴，且柴胡温燥劫阴，叶柏教授指出本病迁延后期多伴阴伤症状，故需要时时顾护患者的阴液，理气谨防伤阴，适当加入滋阴之品，一方面制衡全方的温燥之性，另一方面有未病先防之意也。因本病患者以脾虚为本，故待患者痰阻气郁症状缓解后，再以温补脾胃为主调理治疗。

随症加减：如患者胸骨后堵塞感明显者，加瓜蒌皮、鹅管石、急性子宽胸利咽；胸骨后疼痛者，加制香附、失笑散活血化瘀，理气止痛；烧心明显者，加山栀、淡豆豉泻热除烦；嗳气明显者，加苏梗、制香附顺气止逆；津伤便秘者，加玄参、生地黄滋阴润肠。

5 结合现代医学

叶师认为现代医学迅猛发展，中医亦当与时俱进，除了做更多的临床思考和对古籍理论的探讨，还可以充分利用现代医学理论来指导疾病治疗，中西合璧，辨证与辨病相结合，疗效更显著。现代医学认为反流性食管炎是由多种因素所致的上消化道动力障碍性疾病，其发病机制主要是食管抗反流防御机制减弱和反流物对食管黏膜的攻击作用增强[14]。其与食管下段括约肌(LES)功能低下和食管运动障碍有关。现代医学[15]主要以抑酸、促动力等对症治疗为主，尚没有针对提高 LES 压力的药物，因此，现代中医药亦可以从抑制胃酸分泌、促进胃动力方面下手，叶师将制酸、健脾和胃贯穿中药治疗的全过程，在辨证的主体上加入诸如乌贼骨、煅瓦楞、白及、陈皮等中药可以缩短本病的病程及较快的减轻患者的不适感。

6 医案举隅

患某，男性，45 岁，2014 年 5 月初诊。咽中如堵、嗳气 1 月余。4 月下旬查胃镜示：反流性食管炎(B 级)；慢性浅表性胃炎。于当地医院口服抑酸剂症状未见明显改善，遂求诊于叶师。诊时见患者神情焦躁，咽中如堵，吞咽无阻，嗳气，烧心，偶有泛酸，时有胸部胀痛，口干，胃纳欠香，无腹痛腹泻，无发热恶寒，大便尚调，质干，舌红、苔薄黄，脉弦细。西医诊断：反流性食管炎(B级)，慢性浅表性胃炎。中医诊断：噎膈，证属：肝郁脾虚、痰气交阻。治法：疏肝健脾，化痰降逆。方药：解郁降逆汤。处方：醋柴胡 6 g，贝母 10 g，陈皮 6 g，法半夏 6 g，白术 10 g，黄连 4.5 g，吴茱萸 1.5 g，乌贼骨 30 g(先煎)，煅瓦楞 30 g(先煎)，鹅管石 20 g(先煎)，藏青果 10 g，石斛 15 g，急性子 6 g。14 剂。二诊：患者诉咽堵感、烧心较前明显减轻，但未消失，嗳气减少，偶有胸痛，反酸、口干已除，夜寐欠安，舌红苔薄白，脉细。药已见效，治再沿前方出入：原方中加苏梗 10 g，制香附 10 g，煅龙齿 15 g，夜交藤 15 g。14 剂。三诊：患者已无明显不适，纳食转香，夜寐安，舌淡红，苔薄白，脉细，治予原方减去鹅管石、急性子，继服 14 剂巩固治疗。2 个月后随诊，患者诉症状未复发，予复查胃镜示：慢性浅表性胃炎。

按：患者中年男性，平素情志不畅，喜食肥甘厚腻之品，日久气机郁滞，痰湿之邪阻滞中焦，日久郁而化火，气火横逆犯胃，症见咽中如堵、嗳气、泛酸；气结日久，津液不能上承，故口干；舌红苔薄黄为热象，脉弦细提示肝气郁结。故其治当以疏肝健脾，化痰降逆，以验方解郁降逆汤加减主之，此方中黄连、吴茱萸合用乃取法古方左金丸，清泻肝火，降逆止呕，左金丸重用苦寒

的黄连以泻心火,此即“实则泻其子”之意,少佐辛热之吴茱萸,既能疏肝解郁,又能降逆止呕,并制黄连之过于寒凉,二药合用,辛开苦降,一寒一热,相反相成,共奏清泻肝火,降逆止呕之功,又因患者就诊时咽堵感较甚,遂于验方中加入鹅管石、急性子,以达宽胸利咽之效;患者二诊时嗳气、胸痛仍作,故加入苏梗、制香附以增强行气止痛之功,夜寐欠安,故加入煅龙齿、夜交藤以安心神。三诊时患者已无明显不适,原方去鹅管石、急性子减轻药性,诸药合用,达到祛除病邪之效。

7 结 语

反流性食管炎在消化系统疾病中发病率较高,容易反复发作,且难以得到根治,使人们身心健康受到严重危害,降低了人们的生活质量,中医药对治疗本病疗效非常显著,具有很大的优势。叶柏教授指出饮食不节和情志失调是本病的主要病因,基本病机是肝郁脾虚,痰气交阻, 临床上患者在该病发展的过程中始终存在肝郁脾虚的病机,且均存在食管黏膜损伤之象,提出疏肝健脾制酸法应贯穿治疗始终,此外,患者应睡时抬高床头;睡前 3 h 不再进食;避免高脂饮食;戒除烟酒不良嗜好;尽量避免摄入降低 LES 压力的食物(如洋葱、大蒜、巧克力、咖啡、薄荷等)。

参 考 文 献

[1] Cameron AJ. Epidemioloy of columnal-lined esophagus and ade-nocacinoma gastro-enterol[J]. Chin North Am, 1997,26(3):487-494.

[2] 潘国宗,许国铭,郭慧平,等. 北京上海胃食管反流症状的流行病学调查[J]. 中华消化杂志,1999,19(4):223-226.

[3] 李兆申,徐晓蓉,许国铭,等. 反流性食管炎的临床特征分析[J]. 中华消化内镜杂志,2005,22(5):315-318.

[4] 胡兆元,周丽雅,林三仁,等. 十年 2088 例反流性食管炎临床分析[J]. 中华消化杂志,2005,25(12):717-719.

[5] 尹延伟, 孙倩倩. 303 例急诊科患者胃食管反流病危险因素分析[J]. 重庆医学,2012,41(18):1838-1840.

[6] Bujanda I. The effects of alcohol consumption upon the gastrointes-tinal tract[J]. Am J Gastroenterol,2000,95(12):3374-3382.

[7] 陈言. 三因极一病证方论[M]. 北京:人民卫生出版社,1957:54.

[8] 张景岳. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:66.

[9] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:57.

[10] 秦景明. 症因脉治[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:58.

[11] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:45.

[12] 薛东伟,张丽萍,刘宏图. 肠液反流与慢性胃炎关系的研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2008,29(14):1735.

[13] 严用和. 济生方[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:7.

[14] 郑国静,齐达春. 反流性食管炎的发病机制与治疗[J]. 中医药学刊,2004,22(2):266-268.

[15] 钟捷. 胃食管反流病[J]. 中华消化杂志,2003,23(7):425-426.

(收稿日期 2015-12-11)

(上接第 830 页)

益母草 12 g,柴胡 9 g,香橼 15 g,牡丹皮 12 g。7 剂,每日 1 剂,水煎分服。1 周后复诊,患者心悸、胸闷、气短,明显好转,胸痛消失,焦虑、失眠等缓解,略有怕冷。动态心电图示:室性早搏 3942 次,多源、单发,其中 1 源呈并行心律。上方去炒白术、苏木、炒酸枣仁,加淫羊藿 15 g,肉苁蓉 15 g,桂枝 6 g。7 剂后再次复诊,患者心前区不适消失,焦虑、失眠好转,精神良好。听诊心律齐。行心电图:窦性心律,心率 75 次/min,大致正常。随访 6 个月,病情稳定。

参 考 文 献

[1] 张军平,吕仕超,朱亚萍,等. 病毒性心肌炎中医证候学分析[A]//中华中医药学会心病分会.中华中医药学会心病分会全国第 12 次学术年会暨中华中医药学会心病分会换届选举工作会议论文精选[C]. 中华中医药学会心病分会,2010:6.

[2] 梁君昭. 藏象学说结合络病理论诊治心血管疾病的探析[J]. 陕西中医,2011,32(2):184-185.

[3] 张广文,白雪,杨思进. 中药抗病毒性心肌炎的实验研究现状[A]//中华中医药学会心病学分会. 第 9 次全国中医心病学术研讨会论文精选[C]. 中华中医药学会心病学分会,2007:5.

[4] 姚荣妹,韩淑英,吴范武,等. 中药治疗柯萨奇 B 病毒性心肌炎的研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(1):187-189.

[5] 石海莲,吴大正,胡之璧. 黄芪皂苷甲的研究进展[J]. 中国药学杂志,2008,43(8):565-567.

[6] 衣同辉. 三七总黄酮对病毒性心肌炎的治疗作用及其机制研究[D]. 长春:吉林大学,2006.

[7] 梁彬. 广枣总黄酮针对病毒性心肌炎的体外药效学研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医学院,2006.

[8] 丁媛媛,刘晶星,陈淑云. 天花粉热提取物抗柯萨奇 B 组病毒感染的研究[J]. 上海第二医科大学学报,2002,22(1):22-25.

[9] 谢彬,王雪峰,闫丽娟,等. 小柴胡汤君臣药及其配伍提取物对感染 CVB_(3m)心肌细胞的血清药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(10):129-131.

[10] 刘芳,王雪峰,南春红,等. 黄芩、柴胡及其配伍提取物对柯萨奇病毒 B3m 感染 Balb/c 小鼠心肌炎治疗作用[J]. 中华中医药杂志,2011,26(4):697-700.

[11] 刘晓玲,张勇,刘小雷. 苦参系列生物碱体外抗 CVB_3 病毒活性[J]. 沈阳药科大学学报,2006,23(11):724-730.

[12] 丁媛媛,赵钢涛,杨凡,等. 桂皮醛及其代谢产物肉桂酸体外抗柯萨奇病毒 B3 的作用机制研究[J]. 中国病原生物学杂志,2010,5(5):321-324.

(收稿日期 2015-12-10)

·文献分析·

血必净注射液治疗脓毒性休克的系统评价

李国政 肖 扬 朱家旺 马 翔 高万朋
(天津中医药大学第二附属医院,天津 300150)

中图分类号:R631+.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0834-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.025

【摘要】目的 系统评价血必净注射液治疗脓毒性休克的疗效及安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane 图书馆、维普(VIP)、中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)和万方等数据库(检索时限从 2003 年至 2015 年 9 月),纳入血必净注射液治疗脓毒性休克的随机对照试验。评价纳入研究的方法学质量和提取有效数据后,采用 RevMan 5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 个 RCT,803 例脓毒性休克患者。Meta 分析结果显示,血必净注射液组的总有效率高于对照组(OR=2.90,95%CI[1.89,4.47],$P<0.00001$),观察期死亡率低于对照组 (OR=0.33,95%CI [0.20,0.57];$P<0.0001$),APACHEⅡ评分改善程度大于对照组(MD=-4.01,95%CI[-4.88,-3.13];$P<0.00001$),WBC 改善程度大于对照组(MD=-4.31,95%CI[-6.73,-1.89];$P=0.0005$),PCT 改善程度大于对照组(MD=-1.42,95%CI[-1.90,-0.95];$P<0.00001$),CRP 改善程度大于对照组(MD=-2.82,95%CI[-3.74,-1.91];$P<0.00001$),各结局指标的差异均有统计学意义。**结论** 现有临床证据表明,在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够提高治疗脓毒性休克的临床疗效。但由于现有研究的样本量小、方法学质量低,上述结论还需要开展大样本、高质量的随机对照试验加以验证。

【关键词】 血必净注射液 脓毒性休克 随机对照试验 系统评价

脓毒性休克是指脓毒症合并器官功能障碍或灌注不足，以及当给予液体复苏后血压下降仍不能得到改善的临床危重病症[1-2]。脓毒性休克目前在美国的发病人数每年超过 23 万人,死亡人数超过 4 万[3],流行病学调查显示我国多器官功能障碍综合征(MODS)患者脓毒性休克的发生率为 39.7%,28 d 住院病死率为 60.4%[4]。西医治疗脓毒性休克主要方法为抗生素疗法以控制感染、病原学疗法消除病原、液体疗法改善血流动力学,另外还可能采用血管加压类、改善心肌收缩、皮质激素等药物进行治疗[5]。尽管这些治疗措施至关重要,但是脓毒性休克仍然具有较高的死亡率[1,6]。目前国内临床常采用中西医联合治疗脓毒性休克并有较好的临床疗效[7-9]。血必净注射液是我国中西医结合急救医学奠基人王今达教授以古方血府逐瘀汤为基础精炼出的静脉制剂，适用于因感染诱发的全身炎症反应综合征；也可配合治疗多器官功能失常综合征的脏器功能受损期[10]。药理研究发现,血必净注射液具有调控炎症反应、抗氧化应激、改善凝血功能、内皮细胞保护/改善微循环、调节免疫功能等作用[11-12]。

血必净注射液治疗脓毒性休克在临床应用广泛,相关临床研究近年也逐渐增多，但是现有的单个研究的样本量少,尚无有力的证据对其疗效做出可靠评价。因此，本研究对所有血必净注射液治疗脓毒性休克患者的随机对照试验进行系统评价，以期客观评价其治疗脓毒性休克的疗效和临床研究现状，为临床应用血必净注射液和今后开展相关研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入和排除标准 1)随机对照试验(RCT)。2)临床上诊断为脓毒性休克的患者。收缩压(SBP)<90 mmHg或平均动脉压(MAP)<70 mmHg 或 SBP 下降>40 mmHg[6]。年龄、性别、种族不限。3)干预措施。对照组给予单纯常规治疗,主要包括抗生素、早期液体复苏、使用升压药等；试验组在对照组常规治疗的基础上加用血必净注射液。4)结局指标。主要指标:脓毒性休克患者住院期间死亡人数(包括入院 28 d 死亡人数)、总有效率。次要指标：急性生理学和慢性健康状况评分系统Ⅱ评分(APACHEⅡ评分)、白细胞计数(WBC)、血清降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)。5)排除标准。诊断标准不明确的文献;重复发表的文献;无关注结局指标的文献;关键数据缺失且无法联系研究者的文献。

1.2 文献检索 以“xuebijing”“xue bi jing”“septic shock”等为检索词检索 The Cochrane Central Register of Controlled Trials,Pubmed 和 EMbase；以“血必净”“脓毒性休克”等为主题词或者关键词,以“随机”为自由词系统检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、维普(VIP)以及万方数据库,各个数据库检索时间范围均为从 2003 年到 2015 年 9 月。另外通过追踪纳入文献的参考文献进行补充检索。

1.3 文献筛查和数据提取 2 名研究者根据纳入、排除标准对检索到的文献进行独立筛选，并进行交叉核对，如遇分歧则与第 3 个研究者讨论解决。确定纳入文献后，用预先设计的数据提取表提取研究的基本特征和结局指标数据。数据由一名研究者提取，另一名研究者核对，不一致的地方协商解决。提取数据包括：文献名称、作者、发表年份、研究对象特征、干预措施、结局指标等。

1.4 文献质量评价 2 位研究者独立应用 Cochrane 随机对照试验偏倚风险评估工具，从随机序列的产生、分配隐藏、研究者与患者的盲法、结局评估者的盲法、不完整数据、选择性报告及其他偏倚等 7 个方面对纳入的研究进行方法学质量评价[13]。如遇分歧，同其他研究者协商解决。

1.5 统计学处理 采用 RevMan 5.3 软件，对获得的数据进行分析。计数资料采用比值比(OR)及其 95%CI 为疗效分析统计量，计量资料采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)及其 95%CI 表示。各纳入研究结果间的异质性检验用 χ^2 检验。当各研究间有统计学和临床同质性时($P>0.1$，$I^2<50\%$)，采用固定效应模型进行合并分析；如各研究间有统计学异质性 ($P\leqslant 0.1$，$I^2\geqslant 50\%$)，分析解释异质性来源，如果研究间存在统计学异质性而无临床异质性或差异无统计学意义时，采用随机效应模型进行分析，如果研究间异质性过大或存在明显临床异质性时，采用描述性分析。当某个结局指标纳入文献足够多时(≥10)，进行漏斗图分析，判断是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 文献筛选结果 初检出文献 267 篇，文献管理软件查重后剩余 105 篇文献，经过筛选，最终纳入文献 11 篇[14-24]，文献筛选流程及结果见图 1。

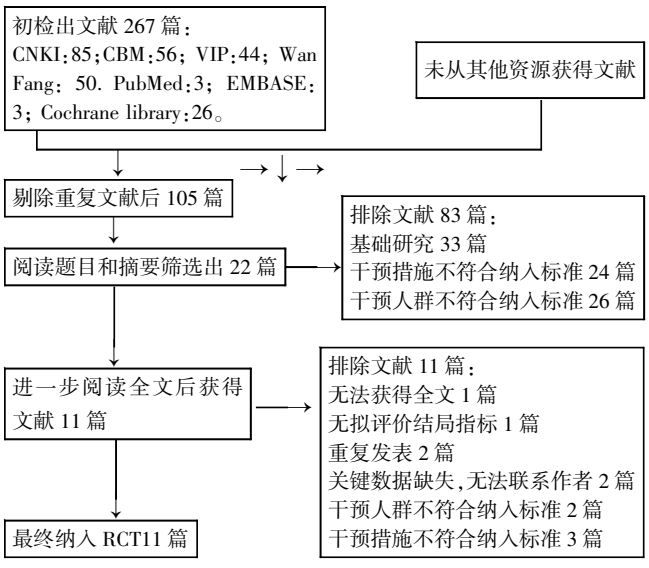


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的特征 纳入的研究均是在中国大陆开展的单中心研究，发表语言为中文。11 个研究共含 803 例脓毒性休克患者，试验组和对照组患者分别为 406 和 397 例。血必净注射液的剂量主要为 100 mL 静脉滴注，每日 2 次和 50 mL 静脉滴注，每日 2 次，疗程主要为 7 d。研究的基本特征和人群特征见表 1 和表 2。

表 1 纳入研究基本特征

纳入研究	病例数(T/C)	干预措施 T	干预措施 C	疗程(d)	结局指标
尧国华 2015[14]	126/126	50 mL,bid+RT	RT	7	总有效率、PCT、CRP
胡 松 2014[15]	28/24	100 mL,qd+RT	RT	7	总有效率、观察期死亡率、APACHEⅡ评分
范亚霞 2014[16]	30/30	50 mL,bid+RT	RT	7	总有效率、观察期死亡率、APACHEⅡ评分
张建军 2014[17]	30/30	50 mL,bid+RT	RT	7	总有效率、观察期死亡率、PCT、CRP
衡军锋 2013[18]	32/35	50 mL,qd+RT	RT	7	总有效率、APACHEⅡ评分
熊申明 2012[19]	24/24	100 mL,bid+RT	RT	7	观察期死亡率、APACHEⅡ评分、WBC
邵 洁 2012[20]	32/31	100 mL,bid+RT	RT	7	观察期死亡率
王荣辉 2012[21]	23/23	100 mL,qd+RT	RT	7	APACHEⅡ评分
金宝灿 2012[22]	21/20	100 mL,bid+RT	RT	7	观察期死亡率、WBC
郑 罡 2007[23]	36/30	100 mL,bid+RT	RT	10	总有效率
陈齐红 2007[24]	24/24	50 mL,bid+RT	RT	7	观察期死亡率、WBC

T：治疗组；C：对照组；bid：每日 2 次；RT：常规治疗。

表 2 纳入研究人群特征

纳入研究	人群特征
尧国华 2015[14]	试验组男女比例为 67:59，年龄 21~75 岁，平均(40.3±12.1)岁；泌尿感染 6 例，腹膜炎 33 例，肺部感染 43 例，化脓性胆管炎 27 例，其他感染 17 例。对照组男女比例为 65:61，年龄 23~76 岁，平均(42.9±11.7)岁；泌尿感染 7 例，腹膜炎 34 例，肺部感染 41 例，化脓性胆管炎 29 例，其他感染 15 例。
胡松 2014[15]	试验组男女比例为 16:12，平均年龄(58±16)岁；对照组男女比例为 14:10，平均年龄(52±12)岁。52 例患者包括车祸伤 28 例，烧伤 10 例，高处坠落伤 8 例，锐器伤 6 例。
范亚霞 2014[16]	试验组男女比例为 17:13，年龄(63.00±4.37)岁。对照组中男女比例为 16:14。60 例患者中原发病为重症肺炎 25 例，急性脑梗死12 例，消化道穿孔 10 例，重症胰腺炎 8 例，中枢神经系统感染 4例，腹腔感染 1 例。
张建军 2014[17]	男性 36 例，女性 24 例；年龄 31~72 岁，平均(56.5±7.8)岁；病程2~7 d，平均(4.2±1.0) d；感染部位：重症肺炎 20 例，胆道感染 12例，腹腔脓肿 14 例，肠道感染 9 例，泌尿系感染 3 例，其他 2 例。
衡军锋 2013[18]	试验组男女比例为 21:11，对照组男女比例为 20:15。原发病为严重肺部感染 25 例，消化道穿孔 13 例，重症胰腺炎 9 例，尿路感染 7 例，胆道感染 5 例，严重外伤及术后 8 例。
熊申明 2012[19]	治疗组男女比例为 15:9，年龄(55±16)岁。对照组男女比例为 14:10，年龄(56±14)岁。
邵洁 2012[20]	男女比例为 44:19，年龄均>60 岁，平均 72.71 岁。
王荣辉 2012[21]	试验组 23 例患者中，原发病为感染 8 例，创伤 12 例，中毒 3 例。对照组 23 例患者中，原发病为感染 7 例，创伤 14 例，中毒 2 例。
金宝灿 2012[22]	试验组患者年龄 24~78 岁，平均 52 岁；对照组患者年龄 28~75 岁，平均 54 岁。
郑罡 2007[23]	试验组男女比例为 26:10，年龄(45.5 ±24.5)岁，体质量(61.2±18.1) kg，感染部位包括：肺部感染 16 例，胆道感染 6 例，腹腔脓肿 7 例，细菌性痢疾 1 例，泌尿系感染 4 例，蜂窝组织炎 2 例。对照组男女比例 21:9，年龄(44.7±25.3)岁，体质量(60.2±19.3)kg，感染部位包括：肺部感染 13 例，胆道感染 4 例，腹腔脓肿 7例，细菌性痢疾 1 例，泌尿系感染 3 例，蜂窝组织炎 2 例
陈齐红 2007[24]	试验组男女比例 16:8，感染部位肺部 17 例，腹部 3 例，导管相关 2 例，其他 2 例。对照组男女比例 15:9，感染部位肺部 18 例，腹部 4 例，导管相关 1 例，其他 1 例。

2.3　纳入研究质量评价　11 个纳入研究中只有 1 个研究[17]具体描述了随机分组序列产生的方法，1 个研究[19]对随机分配方案进行了充分隐藏和实施了盲法。详细质量评价见图 2 及图 3。

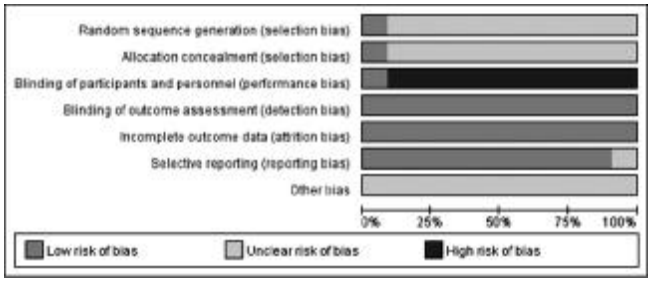


图 2　偏倚风险图

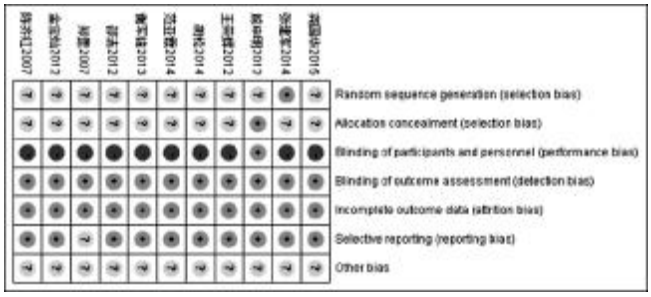


图 3　偏倚风险总结图

2.4　Meta 分析结果

2.4.1　总有效率　见图 4。共有 6 个[14-18,23]研究比较了血必净注射液治疗组与常规治疗组治疗脓毒性休克患者的总有效率。Meta 分析结果显示，血必净注射液组的总有效率高于对照组，差异具有统计学意义（OR=2.90，95%CI[1.89，4.47]，$P<0.00001$），表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够提高治疗脓毒性休克患者的总有效率。

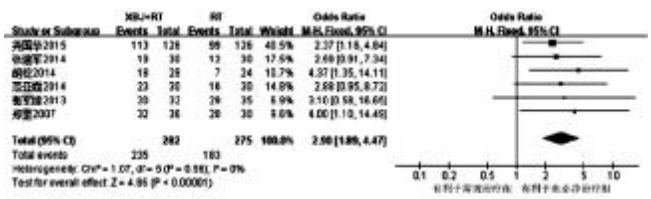


图 4　总有效率比较森林图

2.4.2　观察期死亡率　见图 5。共有 7 个[15-17,19,20,22,24]研究比较了血必净注射液治疗组与常规治疗组治疗脓毒性休克患者的观察期内的死亡率。Meta 分析结果显示，治疗组的死亡率低于对照组，差异有统计学意义（OR=0.33，95%CI[0.20，0.57]；$P<0.0001$），表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够降低脓毒性休克患者的死亡率。

2.4.3　急性生理与慢性健康（APACHEⅡ）评分　见图 6。共有 5 个[15-16,18-19,21]研究比较了血必净注射液治疗

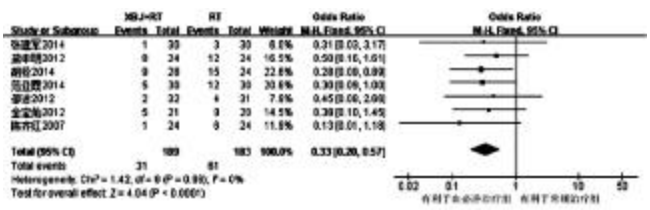


图 5　观察期死亡率比较森林图

组与常规治疗组治疗脓毒性休克患者的 APACHEⅡ评分改善情况。Meta 分析结果显示，治疗组的 APACHEⅡ评分改善程度大于对照组，差异有统计学意义（MD=−4.01，95%CI[−4.88，−3.13]；$P<0.00001$），表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够增加脓毒性休克患者的 APACHEⅡ评分改善程度。

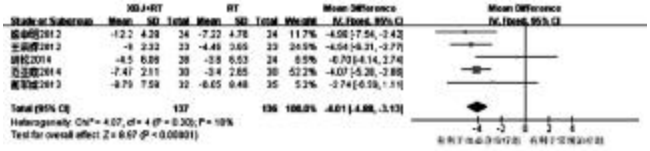


图 6　APACHEⅡ评分比较森林图

2.4.4　WBC　见图 7。共有 2 个[19,24]研究比较了血必净注射液治疗组与常规治疗组对脓毒性休克患者 WBC 的疗效。Meta 分析结果显示，治疗组的 WBC 改善程度大于对照组，差异有统计学意义（MD=−4.31，95%CI[−6.73，−1.89]；$P=0.0005$），表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够改善脓毒性休克患者的 WBC 情况。

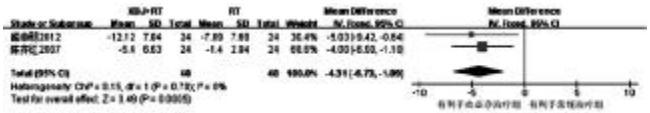


图 7　WBC 比较森林图

2.4.5　PCT　见图 8。共有 2 个[14,17]研究比较了血必净注射液治疗组与常规治疗组治疗脓毒性休克患者的 PCT 水平。Meta 分析结果显示，治疗组的 PCT 改善程度大于对照组，差异有统计学意义（MD=−1.42，95%CI[−1.90，−0.95]；$P<0.00001$），表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够增加脓毒性休克患者的 PCT 改善程度。

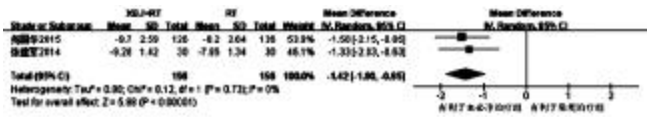


图 8　PCT 比较森林图

2.4.6　CRP　见图 9。共有 2 个[14,17]研究比较了血必净注射液治疗组与常规治疗组治疗脓毒性休克患者的

CRP 水平。Meta 分析结果显示,治疗组的 CRP 改善程度大于对照组,差异有统计学意义(MD=-2.82,95%CI[-3.74,-1.91];$P<0.00001$),表明在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够增加脓毒性休克患者CRP的改善程度。

图 9 CRP 比较森林图

2.4.7 不良事件的发生情况 只有 1 个试验[14]提及血必净注射液治疗期间无严重毒副作用,其余研究均未报告不良反应相关信息。因此,本系统评价未能进行血必净注射液不良反应发生率的比较。

3 讨 论

3.1 *本系统评价的新颖性及疗效分析* 在本系统评价之前,作者尚未发现血必净注射液治疗脓毒性休克疗效评价的相关系统评价。本研究纳入了 11 个随机对照试验,从 6 个结局指标方面评价了血必净注射液治疗脓毒性休克的临床疗效,各指标纳入研究间具有高度一致性。总有效率和观察期死亡率两个指标提示在常规治疗的基础上加用血必净注射液能够提高临床有效率和降低死亡率。血必净治疗组的 APACHEⅡ评分、WBC、PCT 及 CRP 等指标改善程度也优于对照组,这些指标对于脓毒性休克的预后具有重要意义[25-27]。综上,血必净注射液治疗脓毒性休克具有一定疗效。

3.2 *本系统评价的局限性* 本研究存在以下几个方面的局限性。1)纳入研究较少,特别是样本量小,尤其是 WBC、PCT、CRP 等指标的结果均有 2 个小样本试验得出。2)纳入研究普遍方法学质量较低,11 项研究中只有 1 项研究描述了随机序列的产生,只有 1 项研究采用了盲法和描述了随机序列的隐藏。是否进行分配隐藏和实施盲法等对 RCT 研究结果具有重要影响。3)由于各结局指标中纳入的研究数均少于 10,故本系统评价未做漏斗图评估发表偏倚的情况。综上,纳入研究的方法学质量、样本量等影响了系统评价中各结局指标证据质量的水平。

3.3 *本研究对未来研究的启示* 本系统评价中共纳入11 项研究,各结局指标的研究数目分别是总有效率(6 项)、观察期死亡率(7 项)、APACHEⅡ评分(5 项)、WBC(2 项)、PCT(2 项)、CRP(2 项),可见研究间选择结局指标的差异较大,导致研究间可比性降低,降低了临床研究的实用价值。在今后的临床研究中,建议引入临床核心指标集概念[28],较为全面地报道重要指标结局。另外,方法学质量也是函待提高的一个重要方面,随机对照试验的可靠性、科学性体现在方法学的各个方面,如果仅仅是进行了随机化,而不注重其余方面,那么随机对照试验的可靠性将严重受损。最后,建议今后研究结果的发表采用 CONSORT for TCM[29]进行规范报告,以便读者能够更全面地了解研究。

本系统评价纳入 11 个随机对照试验,共含 803 例脓毒性休克患者,结果在总有效率、观察期死亡率、APACHEⅡ评分、WBC、PCT 以及 CRP 等指标方面血必净注射液组均优于对照组。但由于研究样本量小、方法学质量低,影响了证据质量水平。在今后的研究中,应开展大规模、前瞻性、高质量的随机对照试验以评价血必净注射液治疗脓毒性休克的临床疗效和安全性,为临床用药提供可靠证据。

参 考 文 献

[1] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.

[2] 黄洁,毛恩强. 感染性休克诊断与鉴别诊断[J]. 中国实用外科杂志,2009,29(12):1046-1048.

[3] Christopher W, Seymour, Matthew R. Rosengart Septic Shock: Advances in Diagnosis and Treatment[J]. JAMA, 2015, 314(7): 708-717.

[4] 董磊, 张辉, 段美丽, 等. 脓毒性休克的临床流行病学调查——1087 例全国多中心临床研究[J]. 中国临床医学, 2010, 17(3): 436-438.

[5] 吴彩军,刘朝霞,刘禹赓,等. 2008 年拯救严重脓毒症与感染性休克治疗指南[J]. 继续医学教育,2008,22(1):52-60.

[6] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.

[7] 卢军. 中西医结合治疗急性重度感染性休克 48 例临床观察[J]. 中国中医急症,2013,22(2):303-304.

[8] 钟培星. 中西医结合治疗感染性休克 40 例临床研究[J]. 中医临床研究,2015,7(23):92-93.

[9] 谢荃,高培阳. 论感染性休克中西医结合治疗思路与方法[J]. 中国中医急症,2009,18(7):1109-1134.

[10] 张淑芬. 血必净注射液的临床应用概况[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(15):2418-2419.

[11] 郑远. 血必净注射液的药理研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2015,34(7):143-144.

[12] 马世堂. 血必净防治脓毒症作用机制的研究[D]. 北京:中国协和医科大学,2010.

[13] Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials[J]. BMJ, 2011, 343: d5928.

[14] 尧国华, 雷粤彬. 血必净注射液在治疗感染性休克的效果及对血清降钙素原(PCT)及 CRP 水平的影响[J]. 海峡药学,2015,27(4):84-86.

[15] 胡松,张文韬,陈俊,等. 血必净注射液治疗严重创伤所致感染性休克、凝血功能障碍的临床研究[J]. 长江大学学报:自科版,2014,11(21):6-9.
[16] 范亚霞,刘文涛,刘春景,等. 血必净治疗老年感染性休克的疗效观察[J]. 医学美学美容:中旬刊,2014,(11):124.
[17] 张建军. 血必净注射液治疗感染性休克疗效观察及对患者血清降钙素原、C 反应蛋白水平的影响[J]. 中国基层医药,2014,21(8):1172-1174.
[18] 衡军锋. 血乳酸结合 APACHEⅡ评分对血必净注射液治疗感染性休克 32 例临床疗效评估[J]. 中国中医急症,2013,22(6):1047-1048.
[19] 熊申明. 血必净注射液对脓毒性休克患者高迁移率族蛋白 B1 表达的影响[D]. 郑州:郑州大学,2012.
[20] 邵洁,李雯,史惠强. 血必净注射液辅助治疗老年脓毒性休克疗效观察[J]. 人民军医,2012,55(2):144-146.
[21] 王荣辉. 血必净辅助治疗脓毒性休克的临床疗效观察[J]. 白求恩军医学院学报,2012,10(3):206-207.
[22] 金宝灿,王天昌,广跃乾,等. 血必净注射液治疗脓毒性休克的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志,2012,9(5)27:82.
[23] 郑罡,代传扬,吴贤林. 血必净注射液治疗感染性休克 36 例疗效观察[J]. 贵州医药,2007,31(11):986-987.
[24] 陈齐红,郑瑞强,林华,等. 血必净注射液治疗脓毒性休克的前瞻性随机对照研究[J]. 中国中西医结合急救杂志,2007,14(6):364-366.
[25] 李永生. 血清降钙素原评估感染性休克病情程度及治疗效果的价值分析[J]. 医学理论与实践,2015,28(2):246-247.
[26] 朱婉凌,王敏,刘艳红. 乳酸、降钙素原、APACHEⅡ评分对脓毒性休克患者病情及预后的评估价值[J]. 河南医学研究,2015,24(4):32-34.
[27] 方卫刚. C 反应蛋白动态变化在感染性休克中的临床意义[J]. 内科急危重症杂志,2015,21(3):228-229.
[28] 邢冬梅,牟玮,张俊华,等. 有效性试验核心结局测量指标简介及启迪[J]. 中国新药与临床杂志,2014,33(4):252-256.
[29] Bian Z, Liu B, Moher D, et al. Consolidated standards of reporting trials (CONSORT) for traditional Chinese medicine: current situation and future development[J]. Front Med, 2011,5(2):171.

(收稿日期 2015-12-19)

(上接第 820 页)

心动过速。诊断:胸痹。辨证:心阳气虚。处方:黄芪 30 g,桂枝 10 g,白芍 15 g,川芎 10 g,当归 10 g,鹿角胶 10 g,煅牡蛎 20 g,龙骨 20 g,茯苓 15 g,白术 15 g,太子参 10 g,麦冬 15 g,五味子 10 g,干姜 10 g,甘草 10 g,大枣 10 g,延胡索 10 g。14 剂,水煎温服。患者服药后自觉症状好转, 心悸肢冷未作。以此方加减为膏方,长期服用,处方:黄芪 50 g,桂枝 50 g,白芍 50 g,丹参 60 g,川芎 30 g,鹿角胶 30 g,阿胶 30 g,茯苓 50 g,白术 50 g,红参 40 g,麦冬 60 g,五味子 50 g,防风 50 g,干姜 40 g,生地黄 60 g,煅牡蛎 50 g,龙骨 50 g,大枣 30 枚。2 剂,夏秋补益清膏 1 套,温阳振衰颗粒 1 盒,共为膏。

按语:陈教授认为,该患者为前所谓“阳微甚于阴弦”。畏寒肢冷,劳后心悸,此为气虚。虽病位在心,其本仍在肾。气虚则血行不畅,故胸中瘀血刺痛。阳气虚衰,不能与阴相守,故夜寐多梦。因此,方用桂枝汤合生脉散,温阳益气,龙骨牡蛎调和阴阳,佐以滋肾养血之品,补气和血,收效满意。后效不更方,以此方加减为膏方,长期服用,缓缓调养。

4 结 语

胸痹一证,病机不出“阳微阴弦”,其证无论虚实表里,寒热痰瘀,须首调气机,气机通达则痹自除。理气之法不外和阴阳,故遵内经所言“伏其所主”,虚实补泻,随机而变。在调和阴阳的过程中,行阳气,通经络应为首要之务,经络通,阳气行,方可补泻。如前病例,虽阴虚明显,仍佐加小量桂枝汤,取其温通之义,疗效显著。可知,“阳微阴弦”之证,应“以平为期”,无论温法、清法、和法、补法,根本目的都是气脉通调,自然“阴平阳秘,精神乃治”。

参 考 文 献

[1] 陈新宇,陈青扬.《金匮要略》治病贵通学术思想及临床意义[J]. 中华中医药学刊,2009,27(4):704-709.
[2] 陈新宇,陈青扬. 谨熟阴阳,以平为期[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(1):53-56.
[3] 熊抗美. “阳微阴弦”浅谈——结合冠心病 100 例临床分析[J]. 黑龙江中医药,1988,17(5):43-44.
[4] 金丽.《金匮要略》“阳微阴弦”义理发微[J]. 吉林中医药,2001,21(1):3.
[5] 田芸. 胸痹辨治中“阳微阴弦”含义初探[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(3):451-452.
[6] 盛小刚,潘光明,赖仁奎,等.《金匮要略》胸痹心痛篇在治疗冠心病中的应用体会[J]. 中医药导报,2010,16(8):15-17.
[7] 沈绍功,韩学杰. 胸痹的中医急诊辨治[J]. 中国中医急症,2009,18(10):1628-1629.
[8] 曹颖甫. 金匮发微[M]. 北京:学苑出版社,2008:21.
[9] 杨权生,潘俊辉,杨辉,等. 扶阳益气法治疗胸痹的探讨[J]. 中国中医急症,2005,14(7):657-659,600.
[10] 苏宝刚. 金匮要略讲义[M]. 北京:学苑出版社,1995.

(收稿日期 2015-12-18)

·文献分析·

中医防治化疗相关性腹泻的临床文献质量评价

丁 铌[1] 齐元富[2△]
(1. 山东中医药大学，山东 济南 250014；2. 山东中医院大学第一附属医院，山东 济南 250014)

中图分类号：R730.59 文献标志码：A 文章编号：1004-745X(2016)05-0839-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.026

【摘要】目的 通过对中医防治化疗相关性腹泻的临床文献进行质量评价，以了解我国在该领域的循证研究进展和研究证据的不足。**方法** 以化疗相关性腹泻、延迟性腹泻、迟发性腹泻为关键词，利用检索工具收集 2010 年至今公开发表的相关文献，制定严格的纳入和排除标准对文献进行筛选，参考 Corhrane 手册中改良后 Jadad 评分量表及 CONSORT 声明中部分条目对纳入的文献依次进行质量评价。**结果** 本次研究共纳入 24 篇文献，设计部分无诊断标准的 6 篇，无纳入标准的 12 篇，无排除标准的 15 篇，无疗效评价标准的 4 篇。实施部分，采用随机分组方法的 13 篇，其中未交待随机分组方法的 7 篇，采用非随机方法的 4 篇，未分组的 4 篇，未交待分组方法的 2 篇，有 1 篇文献按照基因进行分组。有 3 篇文献提及退出与失访，仅 1 篇提及双盲法。结果部分，所有文献均发表阳性结果，Jadad 评分≥4 分的文献为 4 篇。**结论** 目前我国中医防治化疗相关性腹泻的高质量临床文献较少，有待于进一步提高。

【关键词】 化疗相关性腹泻 延迟性腹泻 迟发性腹泻 循证医学 文献质量评价 系统评价

循证医学的理念自 1992 年问世以来，便受到了全世界众多学者的拥趸，是临床各学科发展的共同趋势，它为中医肿瘤学的发展带来了机遇，也带来了挑战。化疗相关性腹泻是肿瘤化疗期间常见的危重急症，从疾病的性质上分析，是标病甚急的具体表现，严重影响整个化疗进程[1]。近年来，业界开展了大量中医防治化疗相关性腹泻的临床研究，但经调查发现部分文献试验设计的漏洞和实施过程中存在的问题，会造成研究结果的不确定性[2]，而循证医学鼓励暴露已有研究证据的不足，以保证今后的试验设计能够有针对性地加以弥补[3]。鉴于此，本研究以“中医防治化疗相关性腹泻”为切入点，对相关文献进行质量评价，以了解中医防治该病的循证研究进展和研究证据的不足，以期为我国中医肿瘤学的循证发展带来一定的启迪，并能为日后临床研究的设计和论文的撰写提供些许借鉴。

1 资料与方法

1.1 *文献入选标准* 纳入标准：1)中医防治化疗相关性腹泻的临床研究类文献；2) 中西医结合防治化疗相关性腹泻的临床研究类文献。排除标准：1) 理论类文献；2)综述类文献；3)动物实验类文献；4)纯西医临床研究类文献；5)护理类文献；6)药学类文献；7)机制、机理类文献；8)检验相关类文献；9)一稿多投或内容雷同的文献，以 1 篇计。

1.2 *选取文献方法* 研究资料为 2010 年 1 月 1 日至今公开发表的中医防治化疗相关性腹泻的临床文献。对文献的收集主要采用计算机检索与人工检索相结合的方法。计算机检索主要采用中国知网，检索的范围包括期刊、学位论文、国内外会议、专利文献、报纸等；人工检索主要对教材、著作等进行检索。检索词为“化疗相关性腹泻”“延迟性腹泻”“迟发性腹泻”等。

1.3 *文献数据分析方法* 应用 Office 2003 软件，建立 Access 文件，通过“使用设计器创建表”构建文献数据库，包含设计、实施、结果 3 个部分，设计部分录入条目包括文献编号、样本量、样本量估计与否、中医治疗手段、诊断标准有无、纳入标准有无、排除标准有无、疗效评价标准有无；实施部分录入条目包括文献编号、随机方法、是否双盲、退出与失访、随访情况、干预措施，是否体现中医特色，有无基金支持；结果部分录入条目包括文献编号、基线情况、结果阳性阴性、不良反应记录与否、修改后 Jadad 评分，将文献信息逐一录入并双人核对。

2 结 果

2.1 *文献检索结果* 以“化疗相关性腹泻”为主题词，限定发表时间，共检索出 52 篇相关文献，按照纳入和排除标准，入选 16 篇文献；以“延迟性腹泻”为主题词，限定发表时间，共检索出 54 篇相关文献，按照纳入和排除标准，入选 4 篇文献；以“迟发性腹泻”为主题词，限定发表时间，共检索出 147 篇相关文献，按照纳入和

△通信作者(电子邮箱：qiyuanfu@163.com)

排除标准，入选 5 篇文献；对入选的 25 篇文献进行整合，剔除重复的文献，最终纳入 24 篇文献。

2.2　文献质量评价结果　见表 1。对 24 篇入选文献进行质量评价，评价内容包括设计部分：样本量、治疗手段、有无诊断标准、纳入标准、排除标准、疗效评价标准等。实施部分：随机方法、是否双盲法实验、是否随访、是否给出具体干预措施。结果部分：Jadad 评分等。

表 1　所纳入文献质量评价结果（n）

总例数	样本量			治疗手段				诊断标准		纳入标准		排除标准		疗效评价		随机实验		随访		干预措施		双盲实验		Jadad（分）	
	>100	30~100	<30	灸法	汤药	中成药	中药注射液	有	无	有	无	有	无	有	无	是	否	有	无	有	无	是	否	≥4	<4
24	2	21	1	5	17	1	1	18	6	12	12	9	15	20	4	13	11	6	18	12	12	1	23	4	20

3　讨　论

近年来，中医杂志发表的文献质量评价或系统评价的文章逐年增多，有的对某本杂志近年来发表的文献进行评价，有的对涉及某病种的文献进行评价，还有的对涉及某方的文献进行评价等，评价的种类繁多，采用的评价方法亦不尽相同，但中医肿瘤学的循证评价类文献较少，在一定程度上揭示了中医肿瘤学在该领域发展的相对滞后。

3.1　设计部分　1）样本量：在无偏倚因素干扰的情况下，各组样本量越大，所获得的结果越接近真实值[4]。但样本量并非越大越好，样本量过大，势必会增加实际工作中的困难，导致不必要的浪费，对研究结果可能造成一定的影响。样本量过少，容易得出假阴性或假阳性的结论。2）样本量估计：由于样本量过大和过小都存在着一定的弊端，如何正确估计样本量是临床试验研究的重要内容之一[5]，但本研究涉及的所有文献均未提及样本量估计的过程。由于科学和伦理等方面的要求，CONSORT[6]推荐试验开始前进行样本量估计，建议研究者结合试验设计和实际情况正确估计样本量，以充分利用有限的资源。3）标准的制定：正所谓“无规矩不成方圆”，诊断、纳入、排除标准的制定，有利于对符合试验要求的对象进行筛选，从而避免过多的干扰，维持试验对象主要特征的相对一致性，疗效标准是试验的主要观察指标，这些标准均与观察结果的准确与否密切相关，应尽量选择公认的、权威的标准。在此方面相对欠缺的如《止泻解毒汤预防伊立替康所致延迟性腹泻的临床研究》[7]一文，诊断、纳入、排除标准均未做详细介绍，观察指标亦寥寥数语，难免使研究结果的真实性大打折扣。

3.2　实施部分　1）随机方法：在临床研究中，随机化是控制混杂偏倚和选择偏倚的重要方法，是获得高质量研究结果的重要保障[8]。通过随机化过程，可避免研究者和受试者的主观倾向对研究结果的影响，保证组间的齐同和可比性。本研究涉及的随机对照类文献均未对随机方法进行详细描述，无法保证随机方法使用的正确性，使文献的科学价值降低。2）双盲法：本次研究主要考察了临床常用的双盲法的使用情况，遗憾的是，仅 1 篇文献提及双盲法。双盲法的使用能控制人为因素的干扰，在一定程度上保证科研结论的客观性和可信度，但一直饱受伦理学的责难，且与中医的个体化辨证论治相悖，这种脱离临床实际的做法，会影响试验的合理性和可重复性，且顾及患者的心理问题，尤其是恶性肿瘤患者，实施过程存在一定的难度。3）干预措施：除试验方案外的其他干预措施，会否导致试验结果的不确定性是学者容易忽视的问题。如《五苓散加减防治结（直）肠癌 FOLFIRI 方案化疗相关性腹泻的临床研究》[9]一文对试验方案、预防措施和追加药物的情况均有描述，但这些干预措施与试验的阳性结果有无关联，未做进一步探讨，导致试验结果的真实性有所降低。4）中医特色：完全照搬西医学的临床研究方法，罔顾中医学个体化诊疗的特色，颇有东施效颦之虞，这也是循证医学引入中医界的瓶颈所在，如何在规范化实施临床试验的前提下，充分体现中医特色是一个亟待解决的难题。5）基金支持：基金资助的成果往往代表着一个领域内的新动向、新趋势，且有较大的难度和较高的水准[10]，是评估论文质量的指标之一。

3.3　结果部分　1）基线情况：研究组间基线资料的可比性，对于保证研究结果的真实性具有重要意义。有一半的作者对受试资料的基线情况进行了统计学处理，确保了组间基线的一致性。有一半的作者对受试资料的基线情况进行了统计学处理，确保了组间基线的一致性。2）结果阳性与否：本次研究的所有文献均发表了阳性结果，是否存在发表性偏倚的问题，有待于进一步研究。Meta 分析常采用漏斗图对发表性偏倚进行观察，图形[11]对称性好，发表偏倚较小，图形显示两侧趋势不对称，则存在发表偏倚。3）不良反应：不良反应是研究能否继续进行和该疗法是否适合大范围推广的重要指标。但很多学者忽视了这一指标。4）修改后 Jadad 评分：Jadad 评分量表和修改后 Jadad 评分量表是很多质量评价或系统评价类文献常用的指标，操作简便，但主要对文献的随机方法、盲法和退出、失访进行评价，是否适用于复杂的中医辨证体系，还有待商榷。

综上所述，目前我国中医防治化疗相关性腹泻的

高质量临床文献较少,突出问题集中在:1)试验设计和实施过程不够严谨, 对结果的真实性和可信性造成很大的影响;2)完全照搬西方研究方法,罔顾中医特色;3)循证医学本身存在一定的局限性。在中医临床文献评价方面,应当结合中医学的特点,逐步建立适合中医学的评价体系,以促进中医学的现代化进程。

参 考 文 献

[1] 刘包欣子,邹玺,周锦勇,等. 急则治其标在肿瘤化疗中的思路探微[J]. 中国中医急症,2012,21(9):1403-1405.

[2] 刘建平. 传统医学证据体的构成及证据分级的建议[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(12):1061-1065.

[3] 屈会起,林珊,邱明才. 积极发展循证肿瘤学[J]. 中国肿瘤,2001,10(8):435-437.

[4] 张剑辉.《中医外科杂志》近五年部分文献质量评价[D]. 成都:四川大学,2006.

[5] 李婵娟,蒋志伟,王锐,等. 随机对照药物临床试验样本量估计[J]. 中国临床药理学与治疗学,2011,16(10):1132-1136.

[6] Altman DG,Schulz KF,Moher D,et al. The revised consort statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration[J]. Ann Intern Med,2001,134:663-694.

[7] 裴俊文,孙太振,杨峰,等. 止泻解毒汤预防伊立替康所致延迟性腹泻的临床研究[J]. 中医学报,2013,28(5):638-639.

[8] 李雪迎. 临床试验研究中的随机化方法[J]. 中国介入心脏病学杂志,2012,20(3):136.

[9] 黄丹云. 五苓散加减防治结(直)肠癌 FOLFIRI 方案化疗相关性腹泻的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[10] 李敬华,王家良,崔蒙. 中医临床文献质量评价研究现状及方法分析[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(6):95-98.

[11] 李敏, 张本忠. 中西医结合治疗痛风性关节炎的 Meta 分析[J]. 中国中医急症, 2014,23(7):1301-1303.

(收稿日期 2015-11-10)

(上接第 787 页)

生姜、吴茱萸。除此之外,近现代还较多地应用健脾药如茯苓,陈皮、山药等以补养气血,促进脾胃运化以输布水谷精微,并酌加活血化瘀止痛的丹参、延胡索、泽兰等达到气血和畅的目的; 而古代在四物汤的基础上多加用补虚药如人参, 白术等补养气血, 调补气血冲任。傅青主治疗妇科痛症中尤其重视气血冲任, 强调气血互生、顺气和血、调理冲任,充分的体现了此点[16]。

在肝郁气滞证型的治疗中, 从医案的多寡中可看出在肝郁气滞证型在近现代的发病率远远高于古代,一方面说明了现代人们更加重视产妇的心理健康,同时也反应出现代生活节奏和压力已经影响到人们身体和心理健康,根据现代临床报道,产后抑郁的发病率非常高,在国外报道中发病率为 3.5%~33%,国内为3.8%~16.7%[17]。然而近现代与古代的治疗思想完全不同,近现代以行气止痛药如香附、延胡索等加活血调经止痛药如五灵脂、没药、牛膝等的运用为主;古代则用陈皮、厚朴等理气药加茯苓、泽泻等健脾利水渗湿药。

综上,产后腹痛作为妇科临床常见的病证,自古以来,虽都有瘀、虚、寒、滞病机,但该病的证型与理法方药都显示出与历史发展相关的差异性, 而从病案入手分析古今名医处方用药中体现的思路差异, 可为现代临床更好地继承名医经验、有效治疗产后腹痛提供借鉴与参考。

参 考 文 献

[1] 谈勇. 中医妇科学[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2006:443-446.

[2] 谢菁,贾春华.《金匮要略》妇人产后腹痛的腹证探讨[J]. 中华中医药学刊,2011,29(6):1414-1415.

[3] 刘冬慈,付正英.《金匮要略》妇人产后腹痛证治[J]. 河南中医,2012, 32(2):133-134.

[4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012.

[5] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 上海:上海科学技术出版社,2014.

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

[7] 牛菲. 中药学[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.

[8] 武文,刘英锋. 古代名医成才经验的共性研究[J]. 中华中医药杂志,2014,29(7):2110-2113.

[9] 洪芳,杨勇.《千金方》产后心腹痛方用药配伍组方特点探析[J]. 中医药信息,2014,31(5):70-72.

[10] 蔡碧云,曾进德. 产后腹痛治验琐谈[J]. 福建中医药, 1986,(6):29-30.

[11] 刘逴懋,曹凡华,徐川根. 浅谈陈沂活血祛瘀法在产后的应用[J]. 江苏中医药,2004,25(9):52-55.

[12] 蔡碧云,曾进德. 产后腹痛治验琐谈[J]. 福建中医药,1986, 31(6):29-30.

[13] 史爱国,苏华荣. 史怀春治疗产后腹痛验案举隅[J]. 山西中医,1996,12(6):1-2.

[14] 曹晓娟. 穴位按摩联合加味四物汤治疗产后腹痛的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2014,33(18):57-58.

[15] 徐爱民, 周勇. 附子理中汤中重用附子治疗产后腹痛腹泻 1 例[J]. 黑河科技,2002,24(4):56.

[16] 王春艳,陈静.《傅青主女科》诊治妇科痛证学术特色探析[J]. 贵阳中医学院学报,2015,37(4):5-7.

[17] 张颖,王燕. 产后抑郁影响因素分析[J]. 中国妇幼保健, 2008,23(29):4170-4172.

(收稿日期 2015-12-21)

·实验报告·

排石冲剂对高龄肾结石大鼠 TGF-β1 、KIM-1 表达的影响*

罗俊华　魏金霞
(广州军区武汉总医院,湖北 武汉 430070)

中图分类号:R285.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0842-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.027

【摘要】目的 观察排石冲剂对高龄肾结石大鼠转化生长因子 β1(TGF-β1)、肾损伤分子(KIM-1)表达的影响。**方法** 将 40 只雄性高龄 Wistar 大鼠随机分为正常组、模型组、枸橼酸钾组和排石冲剂组,每组 10 只。采用 1%乙二醇自由饮水和 2%氯化铵灌胃建立大鼠草酸钙肾结石模型,同时各组给予相应药物,观察大鼠一般情况、体质量、24 h 尿量,显微镜下观察肾组织切片中草酸钙结晶沉积,并采用酶联免疫吸附法及免疫组化法检测外周血及肾组织中 TGF-β1、KIM-1 的水平。**结果** 4 周末大鼠 24 h 尿量比较,枸橼酸钾组和排石冲剂组均高于正常组和模型组($P<0.05$);枸橼酸钾组与排石冲剂组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。枸橼酸钾组和排石冲剂组草酸钙结晶评分均高于正常组,低于模型组($P<0.05$);排石冲剂组结晶评分低于枸橼酸钾组($P<0.05$)。枸橼酸钾组、排石冲剂组血清及肾组织 TGF-β1、KIM-1 水平明显低于模型组($P<0.05$)。与枸橼酸钾组比较,排石冲剂组血清及肾组织 TGF-β1、KIM-1 水平显著下降($P<0.05$)。**结论** 排石冲剂能有效减少高龄肾结石大鼠 TGF-β1、KIM-1 的产生,减轻肾脏氧化应激及炎症损伤,抑制结石形成。

【关键词】 排石冲剂　尿路结石　转化生长因子 β1　肾损伤分子

Effects of *Paishi Granule* on TGF-β1 and KIM-1 in Elderly Rats with Renal Calcium Oxalate Stone

LUO Junhua, WEI Jinxia. Wuhan General Hospital of PLA Guang-zhou Military Command, Hubei, Wuhan 430070, China.

【Abstract】Objective: To investigate the effects of *Paishi Granule* on TGF-β1 and KIM-1 in elderly rats with renal calcium oxalate stone. **Methods**: A total of 40 SPF level elderly male Wistar rats were separated into 4 groups by random number table methods, including the normal group, the model group, Potassium citrate-treated group and Paishi granule-treated group ($n=10$ for each). The rat model of renal calcium oxalate stone was induced by intragastrically administrated 2% ammonium chloride (AC), together with 1% ethylene glycol (EG) for free drink. At the same time, each group was treated with corresponding drugs. Individual weight and urine volume were recorded. The paraffin sections of kidney were prepared for observing the calcium oxalate deposit under the microscope. The levels of TGF-β_1 and KIM-1 in peripheral blood and renal tissues were detected by enzyme-linked immunosorbent assay and immunohistochemistry. **Results**: 24 h urine volumes in Potassium citrate-treated group and Paishi granule-treated group were significantly higher than those in normal group and model group ($P<0.05$), despite a non-significant difference between Potassium citrate-treated group and *Paishi Granule* group ($P>0.05$). The scores of calcium oxalate crystallization in the two treated groups were significantly higher than that in the normal group, conversely, lower than the model group ($P<0.05$). Furthermore, the score in Paishi granule-treated group was lower than that in Potassium citrate-treated group ($P<0.05$). The levels of TGF- beta 1 and KIM-1 in serum and renal tissue of Potassium citrate group and *Paishi Granule* group were significantly lower than those in the model group ($P<0.05$). Compared with those in potassium citrate group, The levels of TGF- beta 1 and KIM-1 of *Paishi Granule* group were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion**: Paishi granule can reduce the produce of TGF-β1 and KIM-1 in elderly rats with renal calcium oxalate stone, reduce renal oxidative stress and inflammatory damage, and inhibit the formation of stones.

【Key words】 *Paishi Granule*; Urinary calculi; TGF-β_1; KIM-1

尿路结石是临床常见病、多发病，全球患病率为 1%~20%,我国为 0.12%~6.02%。近二十多年来,微创外科技术在临床应用较广泛，但存在操作复杂、费用

*基金项目:武汉总医院青年基金项目(YZ201524)

高、治疗不彻底、对肾组织有损伤、结石复发率高等弊端。尤其是高龄结石患者,上述弊端更明显。中药排石冲剂在临床 30 余年的应用中,取得了显著疗效[1]。笔者前期研究表明,排石冲剂可以显著降低尿路结石患者血清 MDA、8-OHdG 水平,升高 SOD 水平[2],其机理可能与排石冲剂能有效减轻机体氧化应激损伤有关。为进一步探讨其作用机制,本实验以高龄草酸钙肾结石大鼠为模型,观察了排石冲剂对大鼠血清及肾组织转化生长因子 β1(TGF-β1)、肾损伤分子(KIM-1)表达的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠 40 只,周龄 18~20 周,体质量(200±20) g,购自湖北省实验动物研究中心,实验动物使用许可证号:SCXK(鄂)2011-0003。

1.2 药物与试剂 排石冲剂由湖北省中医院制剂中心提供,组成:金钱草 30 g,海金沙 15 g,鸡内金 15 g,王不留行 15 g,滑石 15 g,生牡蛎 10 g,冬葵子 15 g,白芍 15 g,甘草 5 g,石韦 20 g,川楝子 15 g 等。TGF-β1、KIM-1 酶联免疫吸附测定试剂盒及 TGF-β1、KIM-1 免疫组化试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司。

1.3 造模及给药 40 只 Wistar 大鼠在恒温自然昼夜光照的环境中,适应性饲养 1 周后,采用随机数字表法分为 4 组,每组 10 只。正常组:给予 0.9%氯化钠溶液灌胃,每日 2 mL;模型组:给予 1%乙二醇自由饮水和 2%氯化铵溶液灌胃(成石剂)[3-5],每日 2 mL;枸橼酸钾组:给予成石剂及 25%枸橼酸钾溶液灌胃,每日 2 mL;排石冲剂组:给予成石剂及排石冲剂配成 1.2 g/mL 的混悬液灌胃,每日 2 mL。各组大鼠均在相同条件下饲养,实验周期为 4 周(用 1%乙醇自由饮水和 2%氯化铵灌胃造肾结石模型的预实验,均造模成功。因本研究旨在观察排石冲剂对结石的预防作用,故造模和治疗同时进行)。

1.4 标本采集及检测 各组实验结束时,将大鼠置于代谢笼,收集 24 h 尿液并计量,加防腐剂(甲苯,用量 1.0~2.0 mL 甲苯/100 mL 尿液),4 ℃保存备用;将大鼠称质量后,10%水合氯醛按 0.4 mL/100 g 腹腔注射麻醉,经腹主动脉采集血液标本,静置离心后,留取淡黄色上清液(血清)备用;取左肾置 4%多聚甲醛溶液中固定,石蜡包埋,作常规切片(厚度为 2 μm)。

1.4.1 一般情况观察 大鼠的体毛、小便、体质量、饮食、精神及活动情况等。

1.4.2 血清 TGF-β1、KIM-1 检测 采用酶联免疫吸附法检测(均按试剂盒说明操作),肾组织 TGF-β1、KIM-1 采用免疫组化法测定(均按试剂盒说明操作)。

1.4.3 肾脏结晶沉淀检测 石蜡切片分别做 HE 染色和 Von Kossa 染色。每只大鼠选取 5 张切片,于每张切片肾皮质处随机选 5 个视野,观察草酸钙结晶,以每个视野的平均值来表示该片的结晶,按形态分级评分法进行评分[6]:0 分=无结晶;1 分=有散在的结晶亮点;2 分=广泛的不成堆或局限结晶;3 分=有成堆结晶散在不连接;4 分=结晶成堆且互相连接;5 分=广泛成堆结晶,连接成片。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 q 检验,结晶评分组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Nemenyi 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组一般情况 见表 1。正常组、模型组、枸橼酸钾组和排石冲剂组大鼠造模前 4 周毛色、小便、体质量、食欲、活动均未见明显变化;模型组第 3 周后大鼠出现毛色杂乱,食欲减退,饮水减少,尿量减少,精神倦怠,活动度减少。而枸橼酸钾组和排石冲剂组大鼠,尿量增加,精神状况良好,饮食活动基本正常。4 组大鼠体质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。4 组大鼠 24 h 尿量比较,差异有统计学意义($P<0.01$);枸橼酸钾组和排石冲剂组均高于正常组和模型组($P<0.05$);枸橼酸钾组与排石冲剂组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠体质量及 24 h 尿量比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	体质量(g)	24 h 尿量(mL)
正常组	10	201±18	15.3±0.6
模型组	10	180±20	14.5±4.9
枸橼酸钾组	10	192±16	20.4±6.3*△
排石冲剂组	10	195±16	23.1±5.8*△

与正常组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与模型组比较,△$P<0.05$。下同。

2.2 各组大鼠血清中 TGF-β1、KIM-1 水平的比较 见表 2。4 周末时,模型组、枸橼酸钾组、排石冲剂组大鼠血清 TGF-β1、KIM-1 水平均高于正常组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。枸橼酸钾组、排石冲剂组血清 TGF-β1、KIM-1 水平明显低于模型组($P<0.05$)。与枸橼酸钾组

表 2 各组大鼠血清 TGF-β1、KIM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	TGF-β1(μg/mL)	KIM-1(ng/mL)
正常组	10	1.52±0.36	4.32±1.41
模型组	10	4.52±0.61**	12.84±3.22**
枸橼酸钾组	10	2.88±0.34*△	8.63±2.11*△
排石冲剂组	10	1.95±0.21*△▲	5.86±1.64*△▲

与枸橼酸钾组比较,▲$P<0.05$。下同。

比较，排石冲剂组血清 TGF-β1、KIM-1 水平显著下降（$P<0.05$）。

2.3　排石冲剂对肾组织 TGF-β1、KIM-1 水平的影响　见表 3。免疫组化结果显示，正常组 TGF-β1 表达较少，模型组在肾小球系膜细胞、肾小管、肾间质中均有明显阳性表达（显示结果为棕色区域），枸橼酸钾组和排石冲剂组较模型组轻，见图 1。正常组 KIM-1 在肾小管中表达较少，而模型组肾小管有阳性表达（显示结果为棕色区域），枸橼酸钾组和排石冲剂组 KIM-1 表达较模型组明显减少，见图 2。与模型组比较，排石冲剂组及枸橼酸钾组 TGF-β1、KIM-1 表达累积光密度值下降（$P<0.05$），且排石冲剂组低于枸橼酸钾组（$P<0.05$）。

表 3　各组大鼠 TGF-β1 和 KIM-1 表达累积光密度定量比较（$\mu m^2, \bar{x}\pm s$）

组　别	n	TGF-β1	KIM-1
正常组	10	1498±110.5	28.8±6.4
模型组	10	2060±152.7**	67.4±8.2**
枸橼酸钾组	10	1780±98.6*△	38.6±5.1*△
排石冲剂组	10	1640±82.1*△▲	31.6±4.4*△▲

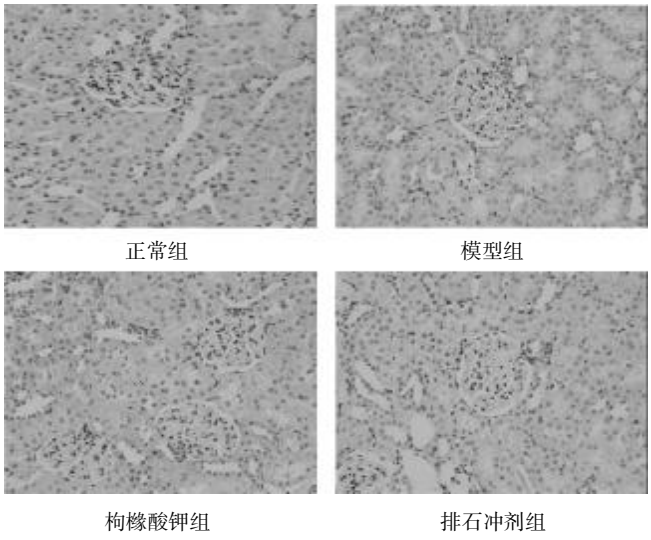


图 1　各组大鼠肾组织 TGF-β1 的表达（SP 法，200 倍）

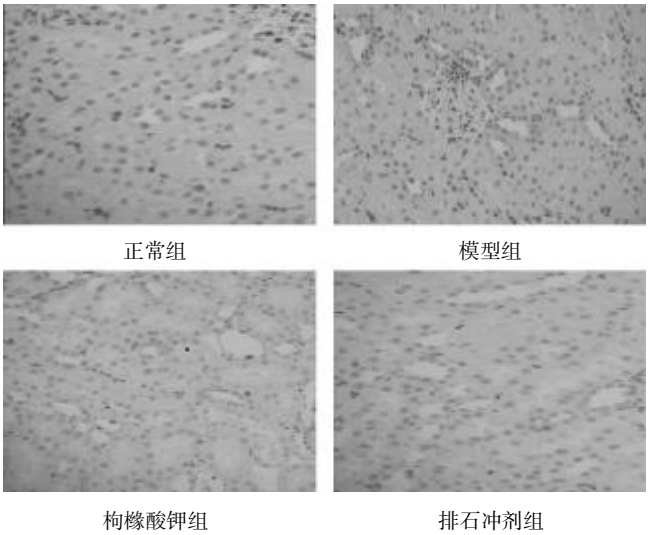


图 2　各组大鼠肾组织 KIM-1 的表达（SP 法，200 倍）

2.4　各组大鼠肾组织中结晶形成情况　见表 4。4 组间结晶评分比较，差异有统计学意义（$P<0.01$）；其中，枸橼酸钾组和排石冲剂组草酸钙结晶评分高于正常组，低于模型组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；排石冲剂组低于枸橼酸钾组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 4　各组大鼠肾组织草酸钙结晶评分比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	结晶评分
正常组	10	0.13±0.11
模型组	10	3.24±1.67*
枸橼酸钾组	10	1.52±1.04*△
排石冲剂组	10	0.42±0.26*△▲

3　讨　论

尿路结石属于中医“石淋”“砂淋”“腰痛”等范畴。以清热利湿活血法治疗尿路结石的新型纯中药制剂排石冲剂[7]，全方组成包括金钱草、海金沙、鸡内金、王不留行、滑石、生牡蛎、冬葵子、白芍、甘草、石韦、川楝子，已在临床应用 30 余年。前期临床研究表明：排石冲剂治疗尿路结石总有效率 86%，能有效提高结石排出率，缩短结石排出时间，改善临床症状及阳性体征，无毒副作用[1]。

尿路结石 80%为含钙结石，其中又以草酸钙为主要成分，占到 80%[8]。草酸不仅以草酸钙结晶的形式参与结石的形成，而且高浓度的草酸、草酸钙晶体会诱导肾上皮细胞氧化应激及炎症损伤，损伤的肾上皮细胞为结石晶体的黏附提供了条件，同时产生的细胞碎片促进草酸钙结晶的核化和聚集。因此肾上皮细胞氧化应激及炎症损伤是结石形成的关键环节[9-10]，也是结石容易复发的原因之一。我们前期研究表明排石冲剂能有效防治尿路结石，其机理可能与排石冲剂能有效减轻机体氧化应激损伤有关[2]。研究证实，草酸、草酸钙结晶对肾上皮细胞氧化应激及炎症损伤的机理主要包括：1）产生大量 TGF-β1，激活 NADPH 氧化酶，诱导大量活性氧簇（ROS），引起谷胱甘肽（GSH）氧化-还原失衡，导致肾上皮细胞自身凋亡、坏死[11-12]。2）激活 NF-κB 等，诱发肾脏上皮细胞产生一系列细胞因子，如 KIM-1 等，引发自身的炎症反应[13-14]。3）激活肾素、血管紧张素系统，加重氧化应激损伤及炎症反应等[15]。由此，本实验以高龄草酸钙肾结石大鼠为模型，观察排石冲剂对 TGF-β1、KIM-1 表达的影响，来进一步探讨排石冲剂治疗尿路结石的作用机理。

本实验肾组织病理切片显示模型组、枸橼酸钾组

和排石冲剂组大鼠肾脏内均有不同程度的草酸钙结晶，说明制作草酸钙结石大鼠模型是成功的。排石冲剂组草酸钙结晶数量明显低于模型组($P<0.05$)，草酸钙结晶在肾脏的沉积面积明显缩小，肾小管水肿明显改善，而且观察到排石冲剂组大鼠一般情况明显好于模型组，说明排石冲剂能有效防治尿路结石，并改善肾功能。本实验结果进一步显示模型组、枸橼酸钾组、排石冲剂组大鼠血清及肾组织 TGF-β1、KIM-1 水平均高于正常组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)，提示结石形成与肾氧化应激及炎症损伤密切相关，这与以往的研究报道一致。同时研究结果还表明排石冲剂组大鼠血清及肾组织TGF-β1、KIM-1 水平明显低于模型组($P<0.05$)，说明排石冲剂能减少机体 TGF-β1、KIM-1 的产生，从而维持 GSH 氧化-还原平衡，有效减轻肾脏氧化应激及炎症损伤，抑制结石形成。

综上所述，肾脏氧化应激及炎症损伤在肾结石发病过程中发挥重要作用，排石冲剂能有效减少高龄肾结石模型的 TGF-β1、KIM-1 的产生，减轻肾脏氧化应激及炎症损伤，为该方能更广泛应用于高龄尿路结石患者，提供必要的理论依据。

参 考 文 献

[1] 巴元明，邵朝弟，宋俐，等. 排石冲剂治疗尿路结石的临床研究[J]. 湖北中医杂志，2005，27(11)：25-26.

[2] 罗俊华，曹秋实，王林群. 排石冲剂对尿路结石 ESWL 术后患者氧化应激的影响[J]. 中国中医急症，2014，23(4)：704-705.

[3] 巴元明，曹秋实. 两种草酸钙结石大鼠模型的比较研究[J]. 上海交通大学学报：医学版，2014，34(11)：1595-1598.

[4] Taguchi K，Okada A，Yasui T，et al. Pioglitazone，a peroxisome proliferator activated receptor gamma agonist，decreases renal crystal deposition，oxidative stress and inflammation in hyperoxaluric rats[J]. J Urol，2012，188(3)：1002-1011.

[5] Khan SR，Glenton PA. Experimental induction of calcium oxalate nephrolithiasis in mice[J].J Urol，2010，184(3)：1189-1196.

[6] 邹志辉，崔维奇，谌辉鹏，等. 金钱草黄酮提取物对大鼠肾脏草酸钙结石形成的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(4)：195-198.

[7] 陈晓勤，葛友庆. 葛友庆治疗尿路结石验案 2 则[J]. 山东中医杂志，2015，33(4)：320-321.

[8] 郭麒麟，罗志刚. 泌尿系结石成分分析及防治意义[J]. 现代医药卫生，2015，31(1)：6-8.

[9] 代海涛，陈志强. 草酸、草酸钙晶体-上皮细胞相互作用与肾结石[J]. 国际泌尿系统杂志，2006，26(2)：254-257.

[10] 刘俊江，李守宾，李瑾宜，等. 丛生蛋白在肾远曲小管的表达及其与肾结石关系的初步研究[J]. 2016，21(1)：24-26.

[11] 陈凯凯，郭和清，穆大为，等. 模拟加速度对肾草酸钙结石模型大鼠氧化应激的影响[J]. 东南国防医药，2016，18(1)：10-12.

[12] Khan SR，Khan A，Byer KJ. Temporal changes in the expression of mRNA of NADPH oxidase subunits in renal epithelial cells exposed to oxalate or calcium oxalate crystals [J]. Nephrol Dial Transpl-ant，2011，26(6)：1778-1785.

[13] Zuo J，Khan A，Glenton PA，et al. Effect of NADPH oxidase inhibition on the expression of kidney injury molecule and calcium oxalate crystal deposition in hydroxy-L-proline-induced hyperoxaluria in the male Sprague-Dawley rats [J]. Nephrol Dial Transplant，2011，26(6)：1785-1796.

[14] Umekawa T，Tsuji H，Uemura H，et al. Superoxide from NADPH oxidase as second messenger for the expression of osteopontin and monocyte chemoattractant protein-1 in renal epithelial cells expose-d to calcium oxalate crystals[J]. BJU Int，2009，104(1)：115-120.

[15] 唐显军，钟艺华. 缬沙坦预处理后缺血再灌注损伤大鼠冠状动脉重构与 AT2R 表达[J]. 重庆医学，2013，42(25)：3008-3010.

(收稿日期 2016-01-11)

(上接第 765 页)

1398-1407.

[10] Hsu KJ，Turvey SE. Functional analysis of the impact of ORMDL3 expression on inflammation and activation of the unfolded protein response in human airway epithelial cells[J]. Allergy Asthma Clin Immunol，2013，9(1)：4.

[11] Kiefer K，Carreras-Sureda A，García-López R，et al. Coordinated regulation of the orosomucoid-like gene family expression controls de novo ceramide synthesis in mammalian cells[J]. Journal of Biological Chemistry，2015，290(5)：2822-2830.

[12] Homma T，Matsukura S，Hirose T，et al. Cooperative activation of CCL5 expression by TLR3 and tumor necrosis factor-α or interferon-γ through nuclear factor-κB or STAT-1 in airway epithelial cells[J]. International Archives of Allergy and Immunology，2010，152(1)：9-17.

[13] O′Connell D，Bouazza B，Kokalari B，et al. IFN-γ-induced JAK/STAT，but not NF-κB，signaling pathway is insensitive to glucocorticoid in airway epithelial cells [J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol，2015，309(4)：L348-359.

[14] 黄争光，赵霞，罗卉. 固本防哮饮对哮喘易感基因 ORMDL3 的调控作用[J]. 中华中医药杂志，2014，29(7)：2318-2321.

[15] 高莉娟，赵霞，黄争光，等. 固本防哮饮对哮喘缓解期小鼠肺组织 STAT1 的调控作用[J]. 中华中医药杂志，2015，30(2)：549-552.

(收稿日期 2015-12-29)

·实验报告·

星蒌承气汤对缺血性中风大鼠自由基代谢及脑水肿的影响

周喜燕 李 彬 吕以静 李 宁
(山东省青岛市海慈医疗集团,山东 青岛 266000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0846-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.028

【摘要】目的 探讨星蒌承气汤治疗缺血性中风的作用机制。**方法** SD 大鼠随机分为假手术组、模型组和治疗组，采用自体粪便灌胃加鼠脑立体定位注射法复制痰热腑实证缺血中风大鼠模型，分别测定各组大鼠血 SOD、MDA 的含量及脑组织含水量,并在不同时点评定神经功能缺损评分。**结果** 治疗组脑组织含水量明显低于模型组($P<0.01$)。治疗组与模型组相比较,SOD 水平升高,MDA 水平降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 星蒌承气汤可提高大鼠血 SOD 含量,降低 MDA 含量,减轻脑组织水肿,提示其有抗自由基损伤的作用。

【关键词】 星蒌承气汤 缺血性中风 痰热腑实 脑水肿 SOD MDA

缺血性中风病（脑梗死）是最常见的脑血管病急症,约占全部脑血管病的 70%,其病死率约 10%,致残率达 50%以上,在存活者中复发率达 40%以上,而复发次数越多其病死率和致残率越高[1]。临床研究提示,约有 40%~50%的患者在缺血中风急性期表现出痰热腑实证,痰热阻滞、腑气不通,成为此时病机的主要矛盾[2]。星蒌承气汤作为化痰通腑法的代表方剂目前被广泛应用于临床,且疗效显著,但其作用机制尚未完全阐明。本研究通过观察星蒌承气汤对缺血性中风痰热腑实证大鼠自由基代谢及脑水肿的影响，从动物实验角度探讨其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 药物与试剂 星蒌承气汤:全瓜蒌 15 g,胆南星 9 g,生大黄 6 g(后下),芒硝 6 g(冲服)。药材由青岛市海慈医疗集团中药制剂室提供,制得煎液备用,生药含量为 4.8 g/mL；检测试剂盒均购自南京建成生物医学工程研究所。

1.2 动物与分组 雄性健康 SD 大鼠，体质量 250~300 g，由青岛市实验动物中心提供，动物许可证号:20140007。将大鼠随机分为假手术组、模型组和治疗组,每组 8 只。

1.3 模型制备

1.3.1 痰热腑实证模型 大鼠适应性喂养 3 d 后,第4日,模型组、治疗组复制痰热腑实证模型[3]:用 10%自体粪便灌胃(1 mL/100 g),每日 1 次,连续 3 d。大鼠每日定量投放饲料(10 g/100 g 体质量),饮水不限,每日收集粪便 1 次,观察粪便性状、记录粪便粒数及粪便质量。假手术组以等量凉开水灌胃,每日 1 次,连续 3 d。

1.3.2 急性缺血性中风模型 实验第 7 日，模型组和治疗组参考文献[4]方法制备急性缺血中风大鼠模型。用 10%水合氯醛进行腹腔麻醉（用量 300 mg/kg),将大鼠俯卧位固定于脑立体定向仪上,麻醉后,在模型鼠颅顶沿正中线做一切口,长约 1.5 cm,暴露出颅骨,以前囟做为标志,向前 0.9 mm,向左旁开 5.2 mm,向下8.7 mm 植入 ET-1 导管；将 ET-1 (60 pmol/μL)以 0.6 μL/min 的速率注射到 MCA 附近,留针 5 min,后缓慢拔针,退针后缝合头皮;术口局部以酒精消毒。分别于缺血 2、24、72 h,参照Zea Longa 评定标准[5]进行神经功能评分。评分标准:0 分:无神经功能缺失症状,活动正常;1 分:不能完全伸展对侧前爪;2 分:爬行时出现向右转圈;3 分:行走时,身体向偏瘫侧倾倒;4 分:不能自发行走,意识丧失;5 分:死亡。剔除评分为 0 分和 4 分及以上者,随机补充保证每组 8 只。

1.4 给药方法 治疗组大鼠术后麻醉清醒后即予星蒌承气汤 7.0 g/(kg·d)灌胃(按大鼠与人体表面积等效剂量折算，相当于 70 kg 体质量成人临床剂量的 7 倍),连续 3 d。假手术组、模型组术后麻醉清醒后灌服等体积凉开水,连续 3 d。

1.5 标本采集及检测

1.5.1 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)检测 经大鼠眼眶采血,取 5 mL 至分离胶管中,4 ℃,3000 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用放射免疫分析法测定 SOD,硫代巴比妥酸(TBA)比定法测定 MDA,操作过程中严格按照试剂盒说明进行。

1.5.2 脑组织含水量测定 将各组采血后的大鼠断头取脑,除去嗅球、脑干及小脑,取右脑半球样本称质量,后放入 105 ℃的烤箱内烘烤,48 h 后再次称质量。脑含水量=[(湿质量-干质量)/湿质量]×100%。

1.6 统计学处理 数据以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,方差不齐时采用秩和检验 (Keuskal-Wallis 法等)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠神经功能缺失评分的比较 见表 1。结果示,经星蒌承气汤治疗后,治疗组大鼠神经功能缺损评分较治疗前及同时点模型组相比明显改善 ($P<0.01$),差异具有统计学意义。

表 1 各组大鼠不同时点神经功能缺失评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	2 h	24 h	72 h
假手术组	8	0	0	0
模型组	8	2.250±0.707	2.625±0.518	2.625±0.521
治疗组	8	2.125±0.641	2.375±0.926	1.375±0.517$^{*\triangle}$

与模型组同时点比较,$^{*}P<0.01$;与本组 2 h 时比较,$^{\triangle}P<0.01$。

2.2 各组大鼠血指标的比较 见表 2。模型组与假手术组相比,SOD 水平降低、MDA 水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);经星蒌承气汤治疗后,治疗组与模型组相比较,SOD 水平升高($P<0.01$),MDA 水平数值降低,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 各组大鼠血清 SOD、MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	SOD(U/L)	MDA(nmol/L)
假手术组	8	252.491±31.285	2.684±0.472
模型组	8	116.738±40.169$^{\triangle}$	5.364±0.419$^{\triangle}$
治疗组	8	173.298±56.108**	3.983±0.522**

与模型组比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与假手术组比较,$^{\triangle}P<0.05$,$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

2.3 各组大鼠脑组织含水量的比较 见表 3。治疗后,与模型组、假手术组比较,治疗组脑组织含水量明显下降,差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 各组大鼠脑组织含水量比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	含水量(%)
假手术组	8	18.44±2.04
模型组	8	21.23±1.58
治疗组	8	14.94±2.37$^{**\triangle\triangle}$

3 讨 论

实验研究发现,在缺血性中风的急性期,脑血流中断后再灌注虽然能恢复缺血组织的血供、挽救濒死的神经细胞,但同时也对神经细胞产生了一个快速的级联反应损伤,最终导致神经细胞凋亡或坏死,即缺血-再灌注损伤[6]。脑缺血再灌注损伤是由多种因素参与的、复杂生理病理过程,其中氧自由基的生成及其引起的脂质过氧化是其损伤的重要机制之一[7]。机体在正常情况下,可产生少量的自由基,但被体内的自由基清除系统很快清除,组织细胞不会被损伤;但当脑缺血再灌注时,体内自由基清除系统功能下降,大量氧自由基在脑内缺血再灌注区产生,广泛攻击缺血区的生物膜结构(富含不饱和脂肪酸双链),导致脂质过氧化,出现“瀑布状”连锁反应,引起生物膜结构和功能的破坏[8-9]。SOD 作为机体细胞内重要的抗氧化酶和自由基清除剂,可以通过减少脑组织损伤后自由基的过度生成并加速其清除,减轻氧自由基对生物膜结构及其功能的破坏,从而保护组织细胞;MDA 是脂质过氧化的最终产物,测定 MDA 可直接反应体内自由基水平,其高低又间接反映了机体受自由基攻击的严重程度[10-11]。当机体发生病变时体内 SOD 和 MDA 的含量也发生改变。

中医学认为中风后气机逆乱,痰热毒邪内蕴,阻于中焦形成痰热腑实证,是中风病急性期的主要证候之一,是影响病情程度和转归预后的重要因素。星蒌承气汤是王永炎教授在观察中风患者病情发展、结合临床实践总结出来的化痰通腑法的代表方剂[12]。文献研究表明,星蒌承气汤治疗急性脑梗死,可起到以下几方面的功效:一是通降阳明胃腑之气,折伐肝气,可平降肝阳;二是借阳明泄下之力以引血下行,以降气化痰祛瘀,促进患者神经功能的恢复[13-14];三是星蒌承气汤为苦寒清热攻下之剂,方中瓜蒌清热祛痰,理气散结;胆南星清热息风通络化痰,配瓜蒌祛中焦之浊邪;生大黄后下,通腑荡涤肠胃,峻下热结;芒硝软坚散结,配生大黄共达通降腑气;4 药相配,化痰热、通腑气,能改善中风病急性期诸症[15]。

本研究观察发现造模后模型组、治疗组模型血 SOD 含量较假手术组均下降,MDA 含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组 SOD 含量升高,MDA 含量下降,脑组织含水量降低,有统计学意义($P<0.05$),说明星蒌承气汤可显著提高急性缺血中风大鼠的 SOD 活性,使体内氧自由基减少,从而减少了氧自由基引起的脂质过氧化损伤;降低 MDA 含量,可减轻缺血所致的脑组织自由基损伤,给损伤组织的修复创造一个较好的环境。因此星蒌承气汤在临床治疗急性缺血性中风的过程中疗效显著,可能是通过减轻氧自由基损伤、消除脑水肿实现的。

参 考 文 献

[1] 贾建平. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:175-183.

[2] 邹忆怀. 王永炎教授应用化痰通腑法治疗急性期中风病的

经验探讨[J]. 北京中医药大学学报,1999,22(4):68-69.
[3] 万锦洲,马锦垦,刘卉,等. 一种简易的小鼠便秘模型[J]. 中国药理学通报,1994,10(1):71-72.
[4] 顾国军,黄振兴,陶凯忠,等. HBO-1 对内皮素-1 诱导的大鼠局灶性脑缺血模型的疗效观察[J]. 第二军医大学学报,2006,27(10):1134-1137.
[5] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rate [J]. Stroke, 1989, 20: 84-91.
[6] 梁庆. 脑梗死缺血/再灌注损伤机制的研究进展[J]. 医学理论与实践,2014,27(24):3263-3266.
[7] Konishi T. Brain oxidative stress as basic target of antioxidant traditional oriental medicines[J]. Neurochem Res, 2009, 34 (4):711.
[8] Shuto M, Higuchi K, Sugiyama C, et al. Endogenous and exogenous glucocorticoids prevent trimethyltin from causing neuronal degeneration of the mouse brain in vivo: involvement of oxidative stress pathways[J]. J Pharmacol Sci, 2009, 110 (4):424.
[9] 李凤,李小刚. 氧自由基在缺血性脑卒中的机制研究现状[J]. 西南军医,2013,15(2):182-184.
[10] Zheng W, Huang LZ, Zhao L, et al. Superoxide dismutase activity and malondialdehyde level in plasma and morphological evaluation of acute severe hemorrhagic shock in rats[J]. Am J Emerg Med, 2008, 26(1): 54.
[11] 赵杰,管守涛,孙设宗,等. 半枝莲多糖清除氧自由基及抗脂质过氧化作用[J]. 中成药,2012,34(7):1361-1364.
[12] 赵成梅. 加减星蒌承气汤治疗脑梗死急性期(痰热腑实证)临床观察[J]. 中国中医急症,2013,22(6):990-991.
[13] 叶景郁,韦素春,薛洪霞,等. 星蒌承气汤对慢性脑供血不足血管内皮功能的影响[J]. 河北中医,2012,34(2):191-192.
[14] 韩晓栋. 星蒌承气汤联合奥扎格雷钠治疗急性期脑梗死临床观察[J]. 中国中医急症,2013,22(3):495-496.
[15] 王永炎, 谢颖桢. 化痰通腑法治疗中风病痰热腑实证的源流及发展(二):化痰通腑法治疗后的不同证候演变及疾病转归与治疗[J]. 北京中医药大学学报:中医临床版,2013, 20(2):1-3.

(收稿日期 2015-12-02)

(上接第 790 页)

型,观察到在模拟胃酸、胃蛋白酶的作用下,反流液对豚鼠气道的损伤主要表现在纤毛柱状上皮的增生及炎性细胞的浸润, 肺组织的损伤主要表现在毛细血管-肺泡膜损伤,肺泡结构破坏及炎性细胞浸润。同时通降和胃方组肺组织间质水肿及炎性细胞浸润较模型组明显轻微,且毛细血管-肺泡膜未见明显受损。这提示通降和胃方能够减少反流物对食管下端的反复刺激,降低气道神经源性炎症的发生,从而发挥治疗 GERC 的作用。

参 考 文 献

[1] 胃食管反流病的蒙特利尔(Montrea1)和分类——基于循证医学的全球共识[J]. 中华消化杂志,2006,26(10):686-689.
[2] 朱生樑,马淑颖,李海燕. 通降和胃方治疗胃食管反流病合并夜间呛咳 38 例临床观察[J]. 上海中医药杂志,2007,41 (8):31-32.
[3] 刘春丽,赖方,陈如冲,等. 盐酸灌注豚鼠食管反流性疾病模型的建立[J]. 中国病理生理杂志,2006,22(3):620-621.
[4] 黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[M]. 中国临床药理学与治疗学, 2004,9(9):1069-1072.
[5] 何权瀛,穆魁津,李吉友,等. 小气道功能异常与病理变化之间关系的初步探讨[J]. 中华结核与呼吸系统疾病杂志, 1985,8(4):233-237.
[6] Underwood S, Foster M, Raebum D, et al. Time-course of antigen-induced airway inflammation in the guinea-pig and its relationship to airway hyperresponsiveness[J]. Eur Respir J, 1995, 8(12): 2104-2113.
[7] 朱生樑,马淑颖,王宏伟,等. 丁香降气方对混合反流性食管炎家兔下食管括约肌钙通道调控机制研究[J]. 中医杂志,2009,50:237-240.
[8] 孙永顺,尚莹莹,朱生樑. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠胃排空及 Cajal 间质细胞影响的实验研究[J]. 新中医, 2012,44(10):130-133.
[9] 程艳梅,刘春芳,曹会杰,等. 丁香降气方对反流性食管炎大鼠 IL-8 及其受体的影响[J]. 上海中医药杂志,2012,46 (8):77-80.
[10] Yang X, Jiang M. Advances in studies on mechanism of gastroesophageal reflux-in duced cough[J]. Zhonghua Er Ke Za Zhi, 2014, 52(2): 156-160.
[11] Canning BJ. Encoding of the cough reflex[J]. Pulm Pharmacol Therap, 2007, 20: 396-401.
[12] Canning BJ, Mazzone SB. Reflex mechanisms in gastroesophageal reflux disease and asthma[J]. Am J Med, 2003, 115: 45S-48S.
[13] Xu X, Yang Z, Chen Q, et al. Comparison of clinical characteristics of chronic coughdue to non-acid and acid gastroesophageal reflux[J].Clin RespirJ, 2015, 9(2): 196- 202.
[14] Cheng YM, Cao AL, Zheng JP, et al. Airway hyperresponsiveness induced by repeated esophageal infusion of HCl in guinea pigs[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2014, 51(5): 701-708.
[15] 姚卫民,赖方,刘春丽. 多次食管酸灌注对哮喘豚鼠气管神经肽含量的影响[J]. 广东医学,2009,30(8):1066-1068.

(收谢日期 2015-11-09)

·实验报告·

针刺联合星蒌承气汤对脑卒中大鼠血液流变学的影响

于海燕[1,3] 徐凤超[2] 朱 薇[3] 阮雯聪[3] 徐仁爱[3]
(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310051;2.吉林大学第一医院,吉林 长春 130000;3.浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310006)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0849-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.029

【摘要】目的 观察针刺联合星蒌承气汤对脑卒中大鼠血液流变学的影响。**方法** 选用清洁级健康成年 SD 大鼠 40 只,常规建立脑卒中模型,根据随机数字表法分为对照组与治疗组各 20 只,对照组给予针刺治疗,治疗组给予针刺联合星蒌承气汤治疗,均治疗观察 6 d。**结果** 所有大鼠造模后出现病灶对侧肢体不同程度功能障碍,表明造模成功。治疗后治疗组与对照组的神经功能缺损程度评分分别为(1.32±0.21)分和(2.11±0.34)分,都明显低于治疗前的(3.22±0.51)分和(3.29±0.44)分($P<0.05$);同时组间对比差异也有统计学意义($P<0.05$)。治疗后治疗组与对照组的肌张力评级明显好于治疗前($P<0.05$),同时治疗组的肌张力评级明显好于对照组($P<0.05$)。两组治疗后的全血黏度高切与全血黏度低切都明显低于治疗前($P<0.05$),同时治疗组的全血黏度高切与全血黏度低切明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 针刺联合星蒌承气汤治疗对脑卒中大鼠能促进神经功能与肌张力的改善,作用机制可能与改善血液流变性平衡失调有关。

【关键词】 脑卒中 针刺 星蒌承气汤 大鼠 血液流变学

脑卒中是一种突然起病的脑血液循环障碍性疾病,是指各种诱发因素引起脑内动脉狭窄、闭塞,而造成急性脑血液循环障碍而出现的临床症状和体征[1]。当前我国脑卒中的发病率、死亡率和致残率都相当高,是一类严重危害人类健康的疾病[2]。目前对于脑卒中的主要治疗措施为脱水降颅压、维持水/电解质平衡、控制感染、抗凝、控制血压等[3]。脑卒中的病因病机虽是复杂的,但其之间是互相关联的,治疗原则应以息风化痰、宣肺通腑为主。而中医药治疗脑卒中则以辨证施治为主,从整体入手,具有较好的效果[4-5]。现代研究也表明星蒌承气汤能降低机体应激状态,稳定血压,增加脑供氧,调整植物神经功能紊乱,改善微循环,减轻意识障碍。而针刺的应用能促进阴阳平衡、改善肢体痉挛症状[6-8]。本研究探讨通过动物模型分析,探讨了针刺联合星蒌承气汤治疗对脑卒中大鼠血液流变学的影响,以期为中医理论指导脑卒中的临床治疗提供可靠的科学理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 *实验动物* 选用清洁级健康成年 SD 大鼠 40 只,雌雄各半,体质量 250~300g(动物及饲料均由我院实验动物中心提供,性情温和,无脱毛、断尾现象,动物合格证号:20138903A)。

1.2 *药物与试剂* 星蒌承气汤:胆南星 20 g,瓜蒌 30 g,生大黄 9 g,芒硝 6 g,竹茹 12 g,石菖蒲 12 g,远志 15 g,丹参15 g,钩藤 20 g,甘草 6 g。将药物用蒸馏水配制成 0.2 g/mL 的水溶液,置冰箱 4℃备用。注射用青霉素钠盐(哈药集团制药总厂,批号 A120406214);胆固醇 (上海伯奥生物科技有限公司, 批号 051008);10%水合氯醛(陕西中医学院附属医院制剂中心制备,批号 20111028)。

1.3 *造模方法* 所有大鼠都常规建立脑卒中模型,术前大鼠禁食 12 h, 按 3 mL/kg 体质量予 10%水合氯醛进行腹腔注射麻醉后,固定四肢,消毒备皮。沿大鼠颈部正中切口,钝性分离二腹肌、胸锁乳突肌和肩胛舌骨肌之间的肌间隙,暴露并分离右侧颈总动脉(CCA)和迷走神经,再依次向上暴露颈外动脉(ECA)与颈内动脉(ICA),然后进行结扎,逐层缝合切口。造模后腹腔注射庆大霉素 2 万 U,术后按 0.1 mg/kg 剂量注射速尿剂,灯照保暖保持体温基本正常。经过观察,所有大鼠造模后出现病灶对侧肢体不同程度功能障碍, 病灶对侧上肢不能向前伸展,爬行时有追尾现象,无死亡大鼠出现,表明造模成功。

1.4 *干预方法* 把成模大鼠根据随机数字表法分为对照组与治疗组各 20 例。对照组给予常规针刺治疗,选用苏州医疗用品有限公司生产的直径为 0.26 mm、长 2 mm 的图钉型改制皮内针, 针刺治疗在造模成功

后第 3 日开始，取瘫痪侧穴位，取申脉，直刺 0.5 mm；取照海，直刺 1.5 mm。每日治疗 1 次，每次 30 min，连续治疗 6 d。治疗组在对照组治疗的基础上给予星蒌承气汤治疗，模型建立后第 3 日开始将星蒌承气汤 0.5 g/kg 体质量溶于 0.9%氯化钠注射液 2 mL 中灌胃，每日 1 次，连续治疗 6 d。

1.5　观察指标　1)神经功能缺损程度评分。所有大鼠在治疗前与治疗后采用 Zealonga 标准进行神经功能评分，4 分：不能自发行走，意识丧失。3 分：行走时左侧倾倒。2 分：行走时向左侧转圈。1 分：不能完全伸展手术对侧前爪或后爪。0 分：无神经损伤症状。2)一般状况。每天观察各组大鼠的活动度、精神状况，进食、饮水、大小便、毛色情况。3)肌张力评定。所有大鼠在治疗前后采用改良 Ashworth 评分标准观察肌张力情况，4 级：肢体屈伸受限，有重度共济失调。3 级：明显肌张力增高，被动活动困难，有中度共济失调。2 级：明显肌张力增高，但肢体尚易屈伸，有轻度共济失调。1 级：轻度肌张力增高，在屈伸过程中出现一过性停顿。0 级：无肌张力增高，大鼠活动自如。4)血液流变学指标检测。所有大鼠在治疗前后抽取静脉血 5 mL，采用全自动生化分析仪检测全血黏度高切与全血黏度低切状况。

1.6　统计学处理　应用 SPSS13.00 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，对比采用配对 t 检验或者独立样本 t 检验，而计数资料对比采用 χ^2 分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后神经功能缺损程度评分比较　经过评定，治疗后治疗组与对照组的神经功能缺损程度评分分别为(1.32±0.21)分和(2.11±0.34)分，都明显低于治疗前的(3.22±0.51)分和(3.29±0.44)分($P<0.05$)，同时组间对比差异也有统计学意义($P<0.05$)。

2.2　两组治疗前后肌张力评定情况比较　见表 1。经过观察，治疗后治疗组与对照组的肌张力评级明显好于治疗前($P<0.05$)，同时治疗后治疗组的肌张力评级明显好于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组治疗前后肌张力评定情况比较(n)

组　别	时　间	0 级	1 级	2 级	3 级	4 级
治疗组	治疗前	0	2	6	4	8
(n=20)	治疗后	14	4	1	1	0
对照组	治疗前	0	3	4	4	9
(n=20)	治疗后	7	3	4	4	2

2.3　两组治疗前后血液流变学指标比较　见表 2。经过检测，两组治疗后的全血黏度高切与全血黏度低切都明显低于治疗前($P<0.05$)，同时治疗后治疗组的全血黏度高切与全血黏度低切明显低于对照组($P<0.05$)。

表 2　两组治疗前后血液流变学指标比较(mPa/s，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	全血黏度高切	全血黏度低切
治疗组	治疗前	5.33±1.45	9.98±1.43
(n=20)	治疗后	4.12±1.42*△	8.22±1.56*△
对照组	治疗前	5.32±1.24	9.92±1.24
(n=20)	治疗后	4.98±1.33*	9.09±1.45*

与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$。

3　讨　论

在建立脑卒中大鼠模型中，本实验采用左侧大脑中动脉阻塞法制备永久性局灶性脑缺血模型，模拟了人类卒中的脑血管病变，偏瘫程度轻，手术损伤小，适合继续进行针对性干预[9-10]。本研究显示所有大鼠造模后出现病灶对侧肢体不同程度功能障碍，病灶对侧上肢不能向前伸展，爬行时有追尾现象，无死亡大鼠出现，表明造模成功。且缩短了模型制作的操作时间，模型制备稳定性高，一致性较好。

当前中医治疗脑卒中表现出了明显的优势，临床以活血化瘀、化痰通络及通腑法最为常用[11]。相关研究表明运用通腑法可以减少脑卒中后瘀毒、热毒、痰毒等病理产物的产生，从而达到减少并发症、促进神经功能缺损恢复的作用[12]。其中针刺治疗对于脑部有很好的保护作用，有助于神经功能的恢复。而星蒌承气汤具有降低颅内压和纠正脑水肿，从而达到开窍醒神的作用[13]。特别是胆南星能化痰通腑，大黄荡涤肠胃，通腑泄热，丹参活血化瘀通络[14]。本研究显表明，两者的联合使用使腑气通、痰浊化，促进神经功能的改善。

脑卒中后肌张力都有明显增加，现代研究表明脑卒中偏瘫肢体是否发生痉挛与原发病灶的部位有关，脑卒中所致痉挛瘫痪基底节区域内囊的病损最为密切相关。针刺治疗可以降低肌张力，促进偏瘫肢体运动功能的恢复；能使得脊髓休克的软瘫到张力恢复、神经元兴奋性亢进、进而出现肌张力增高的特征性变化[15]。现代医学研究表明通腑化痰泻热法治疗脑卒中能减少梗死面积，清除肠道有害物质进入血循环，改善脑肠肽对胃肠道的调节功能促进肠管运动，降低梗死程度[16]。本研究显示治疗后治疗组与对照组的肌张力评级明显好于治疗前，同时治疗后治疗组的肌张力评级明显好于对照组，表明两者的联合使用能促进肌张力的改善。

血液流变学是研究血液的流动性和黏滞性、血液中有形成分以及血管粘弹性的科学。本研究显示两组治疗后的全血黏度高切与全血黏度低切都明显低于治疗前，同时治疗后治疗组的全血黏度高切与全血黏度低切明显低于对照组，说明星蒌承气汤可明显改善血液流变学异常，促进血液循行。从机制上分析，胆南星能使血压、血脂降低，抗凝血，使末梢血液循环加快；大黄能在抑制血小板的聚集、脑血流量的增强、微循环的

改善方面具有很好的作用[17-18]。

总之，针刺联合星蒌承气汤治疗对脑卒中大鼠能促进神经功能与肌张力的改善，作用机制可能与改善血液流变性平衡失调有关。

参 考 文 献

[1] 刘玥，刘芳. 银丹心脑通软胶囊促进缺血性卒中大鼠神经功能恢复的相关机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2015,4(21):493-496.

[2] 李莹莹，张备，李策，等. 强制性运动对脑缺血再灌注大鼠前肢运动功能及情绪相关脑区葡萄糖代谢的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志，2015,37(7):481-486.

[3] Brown M, Hughes KR, Moossavi S, et al. Toll-like receptor expression in crypt epithelial cells, putative stem cells and intestinal myofibroblasts isolated from controls and patients with inflammatory bowel disease[J]. Clin Exp Immunol, 2014, 178(1):28-39.

[4] 丁利静，李菲，石京山，等. 淫羊藿苷对大脑中动脉阻塞诱导的缺血性脑卒中模型大鼠的保护作用[J]. 遵义医学院学报，2015,38(2):137-145.

[5] 白雪，罗钢，杨思进，等. 蛭龙活血通瘀胶囊结合中医辨证治疗缺血性中风急性期 30 例临床观察[J]. 中医杂志，2014, 55(9):768-771.

[6] Dittmeier M, Kraft P, Schuhmann MK, et al. Pretreatment with rivaroxaban attenuates stroke severity in rats by a dual antithrombotic and anti-inflammatory mechanism[J]. Thromb Haemost, 2015, 115(3):222-223.

[7] 项英杰. 星蒌承气汤治疗急性脑卒中便秘疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2013,22(15):1633-1634.

[8] 曹小军，宋玮熙. 化痰解郁、活血通络针刺法治疗缺血性脑卒中后抑郁的临床观察[J]. 中医临床研究，2015,21(8): 91-92.

[9] Cheng Y, Li Q, Zhang Y, et al. Effects of female sex hormones on expression of the Ang-(1-7)/Mas-R/nNOS pathways in rat brain[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2015, 93(11):993-998.

[10] 刘玉府，王利红，尚闯，等. 人脐带血衍生间质干细胞改善大鼠急性期缺血性脑卒中模型神经功能[J]. 中华实验外科杂志，2015,32(3):534-537.

[11] 刘睿颖，武蔚杰，谭睿，等. 藏成药如意珍宝丸对缺血性脑卒中大鼠亚急性期的干预作用[J]. 中国中药杂志，2015, 40(3):556-559.

[12] Lv W, Li WY, Xu XY, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells transplantation promotes the release of endogenous erythropoietin after ischemic stroke[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(8):1265-1270.

[13] 郎奕，邹忆怀. 星蒌承气汤加减治疗脑卒中急性期的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2014,11(7):1299-1305.

[14] 程一升，王苹莉，赵元琛. 加味星蒌承气汤保留灌肠治疗急性缺血性脑卒中闭证的临床研究[J]. 中国中医急症，2014, 23(3):444-445.

[15] Nik RamLi NN, Siran R. The neuroprotective effects of (S)-3,5-dihydroxyphenylglycine preconditioning in middle cerebral artery occluded rats: a perspective as a contrivance for stroke[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(8):1221-1222.

[16] 马铁明，韩洋，马贤德，等. 不同灸量对溃疡性结肠炎大鼠结肠上皮形态学及血清中炎性细胞因子、结肠组织中炎性细胞信号转导通路的影响[J]. 针刺研究，2014,39(1):20-26.

[17] Landy J, Al-Hassi HO, Ronde E, et al. Innate immune factors in the development and maintenance of pouchitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(11):1942-1949.

[18] 商俊芳，姜华，杨喜云，等. 子午流注纳甲法对急性缺血性脑卒中大鼠神经元特异性烯醇化酶、S100B 蛋白的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2015,6(15):54-57.

(收稿日期 2015-12-21)

(上接第 755 页)

tract from portulaca oleracea in mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 124(2):246-250.

[4] (汉)张仲景. 金匮要略[M]. 北京：中国医药科技出版社，2013:25-26.

[5] 武艳慧. 茯苓杏仁甘草汤治疗胸痹探析[J]. 河南中医，2011, 31(6):587-588.

[6] 姚国鑫，蒋钝儒. 橘枳生姜汤治疗胸痺的体会[J]. 中医杂志，1964,6:22.

[7] 黄秀兰，王伟. 心肌缺血性损伤与硫氧还蛋白系统[J]. 中央民族大学学报：自然科学版，2006,15(1):44-48.

[8] 王全伟，凡文博，王智昊，等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. 中国老年学杂志，2014,34(1):270-273.

[9] 陈本懋. 自由基和过氧化脂质与医学的关系[J]. 河南医科大学学报，1987,22(3):319-324.

[10] 左玉. 脂质过氧化及抗氧化剂抗氧化活性检测方法[J]. 粮食与油脂，2009,21(2):39-42.

[11] Lassaletta AD, Chu LM, Robich MP, et al. Overfed Ossabaw swine with early stage metabolic syndrome have normal coronary collateral development in response to chronic ischemia[J]. Basic Research in Cardiology, 2012, 107(2):1361-1363.

[12] Lu Y, Yue Z, Liu X, et al. Metabolomic profiles of myocardial ischemia under treatment with salvianolic acid B[J]. Chinese Medicine, 2012, 7(5):472-476.

[13] 郭新红，曹文疆，樊鑫梅，等. 田蓟苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2013,19(5): 168-172.

[14] 于永燕，于丁. 黄连素预处理对家兔心肌缺血再灌注损伤的抗氧化保护作用[J]. 湖南中医药大学学报，2011,34(10): 7-11.

[15] 冯勇，张蕴慧. 浅谈从肝脾论治冠心病心绞痛[J]. 云南中医中药杂志，2015,36(3):104-105.

(收稿日期 2015-09-28)

·医籍研析·

以方证相对论指导桂枝汤类方的运用

司振阳
(江苏省南京市中医院,江苏 南京 210001)

中图分类号:R289.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0852-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.030

【摘要】本文主要从桂枝汤类方方证的构建、方证间的病机关系以及辩证地看待方证中的3大证素等方面,阐述了以方证相对论指导桂枝汤类方运用的思路,以期为儿科临床医师提供有益的参考。

【关键词】桂枝汤类方 儿童 方证相对论

认识疾病在于证,治疗疾病则在于方[1]。方证相对则可收"犹百钧之弩也,如其中的,一举贯革"的靶点式疗效。桂枝汤类方是桂枝汤和以桂枝汤为基础衍生的系列方剂的集合。现以桂枝汤类方为例,对以方证相对论指导儿科类方的运用思路阐述如下。

1 类方基本方——桂枝汤的组成、主治及配伍特点

桂枝汤由桂枝、芍药、甘草、生姜、大枣组成。药仅5味,而含有辛甘化阳的桂枝甘草汤和酸甘化阴的芍药甘草汤两个基础方,主治营卫不和、阴阳失调。本方具有阳中有阴、刚中有柔、攻中有补、发中有收、动中有静的配伍特点。诸药合用,共奏调和营卫、气血、阴阳的功效。本方广泛地应用于外感疾病和内伤杂病。诚如《伤寒附翼·太阳方总论》所说"此为仲景群方之魁,乃滋阴和阳,调和营卫,解肌发汗之总方……粗工妄谓桂枝汤专治中风一证,印定后人耳目"。

2 桂枝汤类方的方证探析

症状、疾病、体质均为方证的要素,多种要素构成的方证,具有更高的临床指导价值。桂枝汤类方的方证可以从以下3个方面来把握。

2.1 主治 发热或自觉热感、腹痛、厌食、易汗、心悸、夜惊、鼻鸣、皮疹、舌色淡质柔润、脉弱或缓等。

2.2 临床应用 桂枝汤应用于治疗呼吸、消化和循环系统疾病,鼻病、皮肤病甚至精神系统疾病等。例如,急性上呼吸道感染、反复呼吸道感染,心肌炎、心律失常,厌食、功能性腹痛,荨麻疹、过敏性鼻炎,睡眠障碍、注意缺陷多动障碍、抽动障碍等。

2.3 适用人群的体质特点 体型多偏瘦,面色㿠白或萎黄,口唇淡或暗淡,皮肤较细,肌表湿润,舌质淡红或者偏暗淡,舌淡苔薄润,脉虚弱;平素多汗,纳谷不香,神疲少动,对寒凉和疼痛等敏感,容易伤风感冒(极少风热感冒),容易肚子痛,睡眠常欠佳,从而呈现出一派营卫不和、气血不调的机能特点。

3 儿科常用桂枝汤类方的组成、主治及方证要点

儿科常用的桂枝汤类方有:桂枝加厚朴杏子汤,桂枝去芍药汤,桂枝加龙骨牡蛎汤,黄芪桂枝五物汤,小建中汤,当归四逆汤,苓桂术甘汤等。桂枝加厚朴杏子汤的组成为桂枝汤加降气定喘的厚朴、杏仁,主治太阳中风、肺逆咳喘,方证要点为素有咳喘;桂枝去芍药汤的组成为桂枝汤减芍药,主治心胸阳虚不振,方证抓手为胸满、脉促;桂枝加龙骨牡蛎汤的组成为桂枝汤加平补阴阳、宁心安神、潜阳固涩的龙骨、牡蛎,主治心肾不交、阴阳两虚,方证要点为易惊悸、夜卧不安、脉大而无力;黄芪桂枝五物汤的组成为桂枝汤去甘草倍生姜加补气固表实卫的黄芪,主治营卫不和、血络痹阻,方证抓手为肌肤麻木不仁;小建中汤的组成为桂枝汤倍芍药重加补虚滋润、甘缓和中的饴糖,主治营卫不和、中焦虚寒、肝脾不调,方证要点为腹痛喜温喜按、心悸而面色无华;当归四逆汤的组成为桂枝汤去生姜,倍大枣加温经养血通脉的当归、细辛及通草,主治营卫不和、血虚寒厥,方证要点为手足厥寒、脉细欲绝;苓桂术甘汤的组成为桂枝汤去白芍、生姜、大枣而加健脾利湿化饮的茯苓、白术,主治中阳不足、饮停心下,方证要点为胸胁支满、目眩心悸、短气而咳。

4 桂枝汤类方方证之间的病机联系

桂枝汤类方中的共同主药桂枝决定了此类方寒证、虚证的共性,桂枝汤衍生的系列类方均是在此基础上的个性偏颇,从而适应临床千变万化的证候。个体差异,受邪轻重,部位不同,病程长短,治法得当与否等种种因素是形成系列类方证的内在基础。临证只有充分洞悉桂枝汤类方方证间有机的病机联系,方能更好地运用桂枝汤类方。桂枝汤类方证间的病机关系如下:兼证,兼有肺逆咳喘的桂枝加厚朴杏子汤方证;变证,转化为心胸阳虚的桂枝去芍药汤,心肾不交、阴阳两虚的桂枝加龙骨牡蛎汤,中阳虚寒的小建中汤,寒凝经脉的

当归四逆汤，气虚两虚的黄芪桂枝五物汤，中阳不足、饮停心下的苓桂术甘汤等方证。可见上述方证均是在桂枝汤的营卫、气血、阴阳失调方证基础上的有机转归，且以滞气、化寒、生饮为主要结局。

5 桂枝汤及其类方在儿科疾病中的应用举隅

徐世军等以精神痿靡、面红气喘、头身疼痛、寒热阵发、汗出不解、舌薄焦黄、脉浮弦而数为辨证要点，运用桂枝柴胡汤治疗高热惊厥；以发热不甚(体温 37.2 ℃)、腹痛腹泻、便溏如水、日行 5~6 次、痛即欲泻、泻后痛减、纳呆厌食、小便短赤、汗出不甚、舌淡红、苔薄腻为辨证要点，运用桂枝葛根汤治小儿急性腹泻，均取得了较好疗效[2]。刘威等运用当归四逆汤联合芬太尼治疗小儿开胸术后疼痛，结果提示当归四逆汤镇痛效果确切，不良反应少，并能减少芬太尼用量[3]。薄震东采用当归四逆汤加减治疗以面白、睑结膜稍淡、食欲可、喜食冷食、经常感冒舌苔薄白、脉滑为特征的癫痫患儿，病机辨为稚阳未长，阴寒内盛，筋脉拘急，心肾不交，而致癫痛发作，药用：当归、炒白芍、制附子各 10 g，桂枝 9 g，细辛 3 g，丁香、通草、炙甘草各 6 g，服药 24 剂发作停止[4]。陈华采用小建中汤治疗中焦虚寒、寒凝脾络的腹中急痛之证，以收温中补虚、调和气血、缓急止痛、补土御木之功[5]。张鸿宇以桂枝加厚朴杏仁汤治疗小儿感冒后咳嗽，并脾虚明显加太子参、六神曲，夜间咳甚者加五味子，痰少难咯出者加玄参、玉竹，咳重欲呕者加代赭石以随证加减，结果表明，桂枝加厚朴杏仁汤加减能有效改善患儿咳嗽的症状、减少中医证候评分，在咳嗽缓解率及缓解时间上都明显优于西药对照组(美敏伪麻溶液)[6]；郑启仲运用桂枝加厚朴杏子汤治疗小儿哮喘，该患儿证见喉中痰鸣，呼吸喘促，畏寒怕冷，时自汗出，大便稀，小便清，舌淡苔白，脉浮，体温 37.2 ℃，辨证为营卫失和、肺气上逆，治以调和营卫、降逆平喘，方选桂枝加厚朴杏子汤加减：桂枝 9 g，白芍 9 g，厚朴 6 g，杏仁 6 g，炙甘草 6 g，生姜 3 片，大枣 3 枚，2 剂，日 1 剂，嘱遵桂枝汤煎服法，2 剂即哮止喘平、脉静身凉[7]。通过上面的案例可以窥见桂枝汤及其类方治疗儿科疾病可谓大有用武之地，倘若方证合拍，定收桴鼓相应、拔刺雪污之效。

6 辩证地看待方证中的 3 大证素

笔者认为，虽然可以将方证相对作为规范应用桂枝汤类方的关键技术，但是应该辩证地看待方证中的 3 大证素。首先，辩证地看待主治症状。发热或自觉热感的症状可以应用该类方，无发热的症状也可应用；易汗出与无汗，遗尿与无尿等看似相反的主治症状也均如此。此种情况的处理，就应该如清代名医柯琴在《伤寒附翼》中的桂枝汤条后所言“但见一症便是，不必悉具”。即以某一个主治症状为抓手，掌握病机，不必纠结于方证中的某一个症状。其次，辩证地看待可治疗的疾病。桂枝汤类方既可治疗小儿多动症又可以治疗抽动症，虽然治疗两者的西医药物作用机理不同，一个用中枢兴奋药(如利他林)，一个用中枢抑制剂(如氟哌啶醇)，貌似水火不容，但均可以应用桂枝汤类方治疗而取效[8-9]。此种情况处理，则需以调体为主，结合病机，不要被方证中具体病种所迷惑，从而彰显中医特色与优势。再次，辩证地看待适用人群体质。各种体质类型均可表现出气虚、阴虚、阳虚、痰湿、湿热、血瘀、气郁等相应证候。只不过桂枝汤类方适用人群体质是适合长期服用桂枝汤的一种患者体质特点，着眼点在于用药安全性。所以，就王琦教授 9 种基本中医体质学说而言，桂枝汤及其类方在阳虚质的临床应用最广泛，在合理加减运用前提下，还可应用于气虚质、特禀质、痰湿质、气郁质、血瘀质等不同体质人群[10]。综上可知，通过症状、疾病、体质等 3 个主要方面的方证构建[11]，我们虽能在一定程度上规范桂枝汤类方的应用，但在具体运用方证相对论时，还需密切结合病机的思辨，这样不仅不失“医者，意也”的灵性思维，而且有利于临床疗效的提高。

参 考 文 献

[1] 刘渡舟. 方证相对论[J]. 北京中医药大学学报，1996，19(1)：3-5.

[2] 徐世军，代渊，田卫东. 桂枝汤类方在儿科急重证中的应用[J]. 光明中医，2001，16(6)：25-26.

[3] 刘威，朱南方，毛晓健，等. 当归四逆汤对小儿开胸术后血浆 IL-6 的影响及镇痛效果[J]. 广州医药，2009，40(5)：47-49.

[4] 薄震东. 当归四逆汤在儿科运用举隅[J]. 陕西中医，1992，13(12)：557.

[5] 陈华. 浅谈经方在小儿胃脘痛治疗中的应用[J]. 中国中西医结合儿科，2014，6(6)：512-514.

[6] 张鸿宇，黄茂. 桂枝加厚朴杏仁汤治疗小儿感冒后咳嗽[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(11)：273-274.

[7] 冯斌，翟文生，郑宏. 郑启仲教授运用桂枝汤及类方治疗儿科疾病经验[J]. 中国民族民间医药，2015，24(15)：28.

[8] 丁惠玲. 王霞芳运用桂枝龙牡汤治疗小儿疾病经验[J]. 上海中医药杂志，2009，43(10)：1-2.

[9] 吴岚莹，封玉林. 王霞芳运用桂枝汤及其类方治疗小儿疾病经验[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(5)：1034-1036.

[10] 马凯敏，叶仲秋，梁世杰，等. 桂枝汤及其类方在不同体质类型中的应用[J]. 新中医，2014，46(1)：222-224.

[11] 司振阳. 儿科临床治疗中的“类方”应用[J]. 中国中西医结合儿科学，2015，7(5)：517-519.

(收稿日期 2015-11-05)

·综　　述·

小儿哮喘中医复方研究的现状及与药物遗传学的相关性探讨*

张晓华　赵　霞△
(南京中医药大学,江苏 南京 210029)

中图分类号:R725.6　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0854-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.031

【摘要】随着全球气候环境的变化,支气管哮喘的发病率和病死率有增不减,是世界范围内的难题,严重威胁人类的健康。研究哮喘的发病机制和诊治策略也是一个被广泛关注和亟待解决的问题。辨证施治、配伍用药、方证相关等原则是中医用药的精髓,在完备的理论下化裁出治疗方药,经过几千年临床治疗的验证,其疗效是毋庸置疑的。然而,中药复方成分的复杂,给本身药效的评价及药理的阐释带来一定的困难,阻碍了中医药的发展和推广运用,药理遗传学是一门新兴的学科,与中医的理念相吻合,是揭示复方作用机理的比较理想的思维方式和方法。

【关键词】哮喘　中药复方　基因　药物遗传学

从古至今,中医学对哮喘有诸多记载,可见哮喘是一种古老的疾病,而且是常见多发病,小儿哮喘是人类哮喘的早发阶段,防治不当将会严重影响儿童的生长发育及身心健康,因此,把握住小儿哮喘防治关意义重大。小儿哮喘发作时应祛痰降气平喘,攻邪治标;未发作时图其本固,治当益肺健脾补肾,预防哮喘的复发,所谓正气存内,邪不可干。发作时分辨寒热虚实而随证施治;缓解期调整脏腑功能,去除生痰之因,标本兼治[1]。中医辨证治疗哮喘,其理清晰,其法得当,但中药治疗哮喘药效评价及药理作用存在的问题限制了中医药的推广运用。恰当精准的中药药效评价及药理研究需紧跟当代生命科学的发展步伐,继承并发扬中医药的特色优势,是中医药迈向世界的关键因素。

1　哮喘中医复方的药效评价及药理作用研究现状

基于对哮喘疾病的发病认识,围绕其发病机理对中药复方进行药效评价及药理的研究,是现代复方研究的主流思路。

1.1　抑制炎细胞浸润,降低炎性介质的作用　气道的慢性炎症被认为是哮喘的本质,因此,抑制炎细胞的浸润,降低炎性介质是中药干预的主要作用靶点。

哮喘风寒束肺,治当温肺散寒,化痰定喘,以温肺化饮的小青龙汤加减,现代药理学研究[2]提示小青龙汤具有抗炎止咳平喘作用,疗效确切。杨红等系统评价小青龙汤治疗哮喘的随机对照试验(RCT)文献,结果提示缓解哮喘患者气道炎症等是小青龙汤显效的药理学作用机制之一[3]。外感风热等病邪引起的热性哮喘,可选用辛凉宣泄平喘的麻杏石甘汤加减治疗,有研究显示麻杏石甘汤能使哮喘大鼠气道炎细胞包括嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和中性粒细胞的浸润减少,以及气道平滑肌的增生减低[4];IgE 在哮喘小鼠中的表达量通常高于正常小鼠,麻杏石甘汤能有效降低 IgE 在哮喘小鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中的表达量;分泌型免疫球蛋白 A(SIgA)是呼吸道的防御屏障,对入侵呼吸道的微生物有清除作用,增加呼吸道黏膜 SIgA 的水平,有助于增强呼吸道的黏膜功能,麻杏石甘汤能增加哮喘小鼠呼吸道低含量的 SIgA 水平;单核细胞趋化蛋白 3(MCP-3)是一种单核/巨噬细胞趋化因子,嗜酸性粒细胞趋化蛋白(Eotaxin)是嗜酸性粒细胞特异性趋化因子,募集炎症细胞到达气道,引起气道的慢性炎症,麻杏甘石汤可以降低它们在肺组织的浓度,起到抑制肺部慢性炎症的作用,由此推断麻杏石甘汤在缓解哮喘小鼠气道炎症方面具有良好疗效[5]。

1.2　对 TH1/TH2 细胞亚群的作用　TH1 型细胞在体内免疫过程中能释放对哮喘患儿具有保护作用的细胞因子,如白介素(IL)-2、干扰素-γ(IFN-γ)、肿瘤坏死因子-β(TNF-β)、IL-3 等;Th2 型细胞的作用则相反,该细胞分泌的细胞因子(如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13 等)通过影响 T 细胞的分化,进而参与到气道的慢性炎症形成及哮喘的发病。哮喘急性发作时,Th2 型免疫反应异常增强,Th1 型免疫反应则减弱。

在哮喘的分子生物学发病机制中,不同类型细胞

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473723)
△通信作者(电子邮箱:zhaoxiahy@126.com)

因子的变化,反映的是 Th1/Th2 的变化。罗丹东、郅琳等应用不同的哮喘模型，观察小青龙汤治疗哮喘的作用,测定 BALF 中炎性细胞总数及嗜酸性粒细胞数目,IL-4 和 IFN-γ 水平变化，结果显示小青龙汤组 BALF 中炎细胞的数目显著下降,IL-4 水平下降,IFN-γ 水平上升,增强了 Th1 型反应,削弱了 Th2 型反应[6-7]。射干麻黄汤治疗哮喘的作用机制之一是提高 IFN-γ/IL-4 比例,逆转失衡的 Th1/Th2 比值[8]。韩凤芹通过测定 BALF 中 IFN-γ、IL-13 的浓度变化，评价麻杏石甘汤治疗哮喘小鼠的疗效,实验结果显示,麻杏石甘汤组小鼠 BALF 中 IFN-γ 的浓度高于模型组[9];IL-13 作为 Th2 细胞的一个关键细胞因子，参与哮喘的气道炎症与气道重塑,可能成为哮喘治疗的靶标[10],而麻杏石甘汤组 BALF 中 IL-13 水平同样低于模型组，该研究结果提示麻杏石甘汤治疗哮喘的机制可能是通过调节 Th1/Th2 细胞亚群而发挥治疗作用。王慧珠等研究玉屏风介导哮喘的治疗,同样是通过作用于 IL-4,从而间接抑制了 Th2 型细胞免疫应答[11]。

1.3 从基因水平的研究 哮喘是由遗传因素和环境因素共同作用导致的一种复杂性疾病，基因对哮喘的作用越来越引起人们的关注。

陈清阁等研究在 OVA 刺激后的哮喘小鼠模型中,小青龙汤选择性上调磷酸酶基因，下调基质金属蛋白酶-9，推测其可能是小青龙汤治疗哮喘的机制之一,固本防哮饮是全国著名儿科专家江育仁教授经验方,临床运用多年,研究表明该复方临床应用安全、有效[12]。黄争光研究了固本防哮饮对哮喘易感基因 ORMDL3 的影响，发现固本防哮饮能下调 ORMDL3 的表达,推测其可能为固本防哮饮的药物作用机制之一[13]。

基于以上哮喘的研究现状,复方的药理研究主要是从哮喘的表型、免疫学发病机制、分子生物角度去阐释的,从基因水平的研究还只是少数,但是哮喘的遗传因素越来越受关注,并从遗传角度研究药理也初露端倪。

2 哮喘的遗传因素

近年来,运用全基因组关联研究技术,一些哮喘易感基因的发现，扩大了我们对哮喘普遍和独特的生物通路的理解,深化了对哮喘复杂的发病机理的认识。

2007 年,Moffatt 等利用哮喘全基因组关联研究,首次报道血清类黏蛋白 1 样蛋白(ORMDL3)与哮喘的易感性密切相关[14]。有研究显示 ORMDL3 诱导内质网应激状态下的未折叠蛋白反应,是哮喘炎症反应的内源性诱因[15]。2008 年,Ober 等用历史悠久的欧洲哈特族作为研究对象，测定了全基因组的 50000 个单核苷酸多态性的基因型,据此完成基因构图[16]。他们发现编码 YKL-40 的基因 CHI3L1 的一个启动子 SNP(-131CC)不仅与血清 YKL-40 的水平有关，而且与哮喘及肺功能具有相关性。李基明等检测儿童外周血 YKL-40 水平，总 IgE 水平和嗜酸性粒细胞比例结果显示哮喘患儿与健康儿童相比，血清 YKL-40 的水平显著升高,推断其可作为初步诊断儿童哮喘的分子标记物[17]。目前认为 IL-33 是一种双功能蛋白,一是发挥促炎细胞因子的作用，与 IL-1 相关受体蛋白 ST2 结合，诱导 TH2 相关的细胞因子 IL-4、IL-5、IL-13 产生；二是作为核因子,具有转录监管属性,在无刺激时,IL-33 居于细胞核内,当有感染或者损伤时,IL-33 释放到细胞质参与到 Toll 样受体信号通路、NF-κB 信号通路,在各种传染病和炎性疾病的损害时扮演重要的角色。IL-33 还可以耦合 IL-1RL1 对不同类型的炎细胞产生影响[18-24]。

但是,哮喘的某些易感基因无法重复,其原因可能与种族、地域或者环境因素相关，内因与外因相互影响，进而增强或者减弱哮喘症状的发生发展。新的哮喘易感基因的发现表明哮喘发病可能是由许多基因微效作用所引起,而不是少数几个基因的强作用结果[25]。这可能需要使用系统生物学的方法对基因相互作用的网络进行深入分析。

3 药物遗传学

在抗哮喘治疗的临床疗效中，高的个体差异和低的个体内变异表明遗传是决定药物反应的重要因素,为遗传药理学的研究提供理论基础，继而挖掘遗传因素对药效学和药动学的影响[26]。该学科融合了临床医学、药物治疗学、临床药理学、分子生物学和遗传学等多个学科的内容，更加科学的指导临床医生执行医疗决策。借助于药物遗传学研究，我们有可能找到适合于特定人群或个体的药物或药物的组合，准确预测疗效,预防不良反应,从而实现基因水平的个体化治疗[27]。西医治疗哮喘的药物中,β_2-肾上腺素受体(ADRB2)基因的突变使患者对 β_2 受体激动剂的治疗反应不同,白三烯 C4 合成酶(LTC4S)、5-脂氧合酶(Alox5)基因的多态性使白三烯调节剂对部分患者无明显疗效，糖皮质激素受体基因(NR3C1)多态性是临床患儿对糖皮质激素耐药的缘由[28]。从遗传角度研究药物的治疗反应越来越受到人们的重视。

4 中药复方遗传药理学的展望

西医遗传药理学关注机体遗传变异如何影响患者药物反应,进而指导个体化用药。而个体化医疗与中医的辨证论治不谋而合,中医治疗疾病强调因人、因地、因时制宜。与西药相比,中药复方用药是中医临床治病的特色与灵魂。中药复方组方技术即中药复方配伍规律是指导遣方用药的命脉。与西药相比,中药为具有自然界原生物体遗传信息的多成分有机整体,在初生、次

生代谢酶系，特别是 CYP450 家庭酶的作用下合成，进入人体内能被人体以 CYP450 家庭酶为主的酶系按“网通虹势”规律代谢，并与人体内的初生代谢酶系（受体）按作用定律产生“反治互补”的药理效应，体现多重遗传谱学性特点。以“网通虹势”多重遗传谱学为主线；以“数理特征化”为表达语言；以系统动物指标与数学建模，有效成分辨别技术为核心研究内容；以信息优化处理软件及数据库建设为辅助手段，以获取最优有效成分群组合形式为归缩，建立基于单味中药有效成分群基础上的中药复方组方技术研究平台。微观用生物遗传多态性规律研究方法研究中药多成分在人体的“网通虹势”代谢及多重遗传谱动效作用的特征规律－生物体间多重遗传谱效动力学规律，宏观用多元正态分布函数构建多味中药与人体疾病证候的多元正态效应函数模型，全面揭示中药复方的药理作用机制[29-30]。由于目前中药材分子生物学研究薄弱，要完整从微观角度阐明中药材的遗传多态性和道地性时机还不成熟，但可以利用人体遗传学、分子生物学、生物数学、药物动力学研究成果以及生物物理学原理，先从人体药物代谢与受体及基因多态性对中药多成分代谢与效应差异性研究入手。

中药复方药效的发挥是错综复杂的机制，客观地讲，应用现代的科学手段是能够揭示中药复方的作用机制的，关键是怎样才能全面准确地揭示[31]。研究复方发挥作用的基础是对一个疾病的发病有深度的认识，哮喘以及哮喘相关的性状充分说明哮喘是一个复杂的疾病，其发病与遗传和环境密切相关。如果哮喘易感基因是致病序列，接近疾病的起源，追溯疾病的源头，再寻找下游影响哮喘发病的因素，整合导致疾病的各种因素，有助于阐明对疾病发生、发展及严重性起重要作用的生物学通路。遗传药理学为哮喘的治疗指明方向，从而为哮喘的临床用药提供全面有效的指导思路。全基因组关联技术是挖掘易感基因的重要方法，加以合理运用，将会对哮喘的发病、遗传药理学有更多的帮助。有效建立药物遗传学与中药复方的相关性，利用现代科学技术手段，结合现代分子学发病机理，探讨中医药对支气管哮喘多环节、多因子介导的慢性变应性炎症的影响，系统研究中医药治疗哮喘疗效机制，中医的辨证论治与整体调理有其优势，依据科学研究结论进行医疗决策，提高中医药治疗哮喘的认可度。

参 考 文 献

[1] 赵霞. 小儿哮喘中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志，2008，4(3)：4-6.

[2] 张保国，刘庆芳. 小青龙汤现代研究与新用[J]. 中成药，2012，34(2)：340-344.

[3] 杨红，刘建平，李宇航，等. 小青龙汤治疗哮喘随机对照试验的系统评价[J]. 北京中医药大学学报：中医临床版，2008，15(1)：25-29.

[4] 虞琳. 麻杏石甘汤对哮喘大鼠气道上皮 STAT6 和黏蛋白表达的调控[J]. 医学研究杂志，2014，43(5)：40-44.

[5] 韩凤芹. 麻杏石甘汤对哮喘模型小鼠支气管黏膜和肺组织免疫的影响[J]. 时珍国医国药，2012，23(6)：1398-1399.

[6] 罗丹东. 小青龙汤对小鼠支气管哮喘模型气道炎症及细胞因子的影响[J]. 现代生物医学进展，2010，10(4)：655-657.

[7] 郅琳，胡久略. 小青龙汤对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液中炎性细胞及 IL-4，IFN-γ 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(21)：265-267.

[8] 赵红，王长海，魏亚强. 射干麻黄汤对哮喘大鼠气道炎症及外周血 Th1/Th2 平衡的影响[J]. 中国中医急症，2010，19(3)：466-468.

[9] 韩凤芹. 麻杏石甘汤对哮喘小鼠模型肺功能和 Th1/Th2 细胞因子失衡的影响[J]. 湖北中医杂志，2012，34(1)：64-66.

[10] Jennifer L. IL-13 in asthma and allergic disease: Asthma phenotypes and targeted therapies[J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 130(4): 829-842.

[11] 王慧珠. 玉屏风散抗 OVA 致小鼠过敏性哮喘的作用研究[J]. 中国中药杂志，2013，38(7)：1052-1055.

[12] 陈清阁. 小青龙汤对支气管哮喘小鼠磷酸酶基因和基质金属蛋白酶-9 的作用[J]. 上海医学，2011，34(9)：692-695.

[13] 黄争光. 固本防哮饮对哮喘易感基因 ORMDL3 的调控作用[J]. 中华中医药杂志，2014，29(7)：2318-2321.

[14] Miriam F, Moffatt. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma[J]. Nature, 2007, 448(26): 470-473.

[15] Gerard Cantero-Recasens. The asthma-associated ORMDL3 gene product regulates endoplasmic reticulum-mediated calcium signaling and cellular stress[J]. Human Molecular Genetics, 2010, 19(1): 111-121.

[16] Carole Ober, Zheng Tan, Ying Sun, et al. Effect of variation in CHI3L1 on serum YKL-40 level, risk of asthma, and lung function[J]. New England Journal of Medicine, 2008, 358(16): 1682-1691.

[17] 李基明. CHI3L1 基因单核苷酸多态性与儿童哮喘易感性的相关性研究[J]. 中国当代儿科杂志，2015，17(2)：144-148

[18] Virginie Carriere. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo[J]. PNAS, 2007, 104: 282-287.

[19] Rahim Farahani, Roya Sherkat. Cytokines (interleukin-9, IL-17, IL-22, IL-25 and IL-33) and asthma [J/OL]. Advanced Biomedical Research, 2014[2014-5-28] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4063088/.

[20] Foo Y Liew. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family[J]. Nature, 2010, 10: 103-110.

[21] Rahul Kakkar. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker[J]. Nature, 2008, 7: 827-840.

[22] Tjota MY, Hrusch CL. Signaling through FcRγ-associated receptors on dendritic cells drives IL-33-dependent Th2-type responses[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunolo-

gy, 2014, 134(3): 706–713.
[23] Jang TY, Kim YH. Interleukin–33 and mast cells bridge innate and adaptive immunity: from the allergologist's perspective[J]. International Neurourology Journal, 2015, 19 (3): 142–150.
[24] Molly D Smithgall. IL–33 amplifies both Th1– and Th2–type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK Cells[J]. International Immunology, 2008, 20: 1019–1030.
[25] 李飞. 支气管哮喘遗传学的研究进展与展望[J]. 中华哮喘杂志, 2010, 4(4): 282–287.
[26] Stacey M Miller, Victor E Ortega. Pharmacogenetics and the development of personalized approaches for combination therapy in asthma[J]. Current Allergy and Asthma Reports, 2013, 13(5): 443–452.
[27] 刘春涛. 药物遗传学与支气管哮喘治疗的未来[J]. 中国哮喘, 2008, 2(2): 89–91.
[28] 朱琳, 邓婕, 宋洪涛. 抗哮喘药的药物基因组学研究进展[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(10): 856–859.
[29] 贺福元. 中药有效成分群组方技术研究若干基础瓶颈问题及数理特征化思路的提出[J]. 中药材, 2009, 32(1): 1–7.
[30] 贺福元. 中药复方对人体作用本质:"网通虹势" 的多重遗传谱效动力学[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(2): 240–247.
[31] 王雁梅. 中药复方药理学研究思考[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(8): 2096–2097.

(收稿日期 2015–12–01)

(上接第 776 页)

qingkailing for treatment of acute ischemia stroke: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Evidence–Based Complementary and Alternative Medicine, 2012, 2012: 1–7.
[2] Wu J, Zhang X, Zhang B. Qingkailing injection for the treatment of acute stroke: a systematic review and meta–analysis[J]. J Tradit Chin Med, 2014, 34(2): 131–139.
[3] 张晓朦, 吴嘉瑞, 张冰. 清开灵注射液治疗急性缺血性中风的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 226–231.
[4] 程一升. 清开灵冶疗急性脑出血疗效观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2006, 16(8): 486–487.
[5] 付蓉, 王璐, 乐欢. 清开灵注射液治疗脑出血急性期 32 例临床观察[J]. 贵州医药, 2006, 30(12): 1115.
[6] 郭长娥, 徐惠敏. 清开灵在脑出血中的应用观察[J]. 中国民间疗法, 2008, 16(1): 35–36.
[7] 李存洲, 朱贵祥, 崔峰. 大剂量清开灵联合甘露醇治疗脑出血急性期 100 例观察[J]. 中医药临床杂志, 2004, 16(1): 49–50.
[8] 刘锁超, 何华. 清开灵注射液治疗急性出血性脑血管疾病 100 例[J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(7): 56.
[9] 孟秀婷, 张洪举. 清开灵治疗脑出血 60 例的疗效观察[J]. 求医问药: 下半月, 2013, 11(5): 136.
[10] 彭小兰. 清开灵注射液配合常规疗法治疗痰热内闭型脑出血 86 例临床观察[J]. 中医药导报, 2007, 13(7): 42–43.
[11] 裘吴. 清开灵注射液配合治疗 57 例高血压性脑出血昏迷的疗效研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(7): 50–51.
[12] 王静. 中西医结合治疗急性高血压性脑出血的临床研究[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2011.
[13] 王秋芳. 清开灵注射液促进脑出血后血肿吸收的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 25(28): 12.
[14] 张圣. 清开灵注射液对改善出血性脑卒中患者神经功能的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2011, 25(20): 17.
[15] 曾海, 冯平. 清开灵注射液治疗急性脑梗死 34 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(3): 237–238.
[16] 梁盛华. 清开灵治疗急性脑梗死 40 例疗效观察[J]. 广西医学, 2000, 22(1): 207–208.
[17] 吕军, 林维勤. 清开灵注射液治疗缺血性脑血管病的疗效观察[J]. 中西医结合实用临床急救, 1998, 5(8): 24–25.
[18] 孙塑伦, 范吉平. 清开灵注射液治疗缺血性中风病的临床研究[C]. 全国急症学术大会, 成都: 1996: 6–9.
[19] 谭峰, 顾卫, 黄涛, 等. 清开灵注射液对急性脑梗死患者血小板 CD62P 与细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(3): 195–197.
[20] 吴先旺, 陈斌, 黄家彬. 清开灵对急性脑梗死患者血清中 TNF–α 和 IL–6 影响[J]. 荆门职业技术学院学报, 2007, 22(9): 54–56.
[21] 于步润, 廖裔学. 应用中药清开灵治疗大面积脑梗死[J]. 中国康复, 1999, 14(2): 102–103.
[22] 郑笑男, 张铎, 李平. 脑出血急性期病理机制的研究进展[J]. 医学综述, 2015, 21(16): 2947–2950.
[23] 颜玲. 脑缺血–再灌注损伤的病理机制研究进展[J]. 湖北民族学院学报: 医学版, 2010, 27(4): 80–82.
[24] 王光胜, 耿德勤. 脑缺血/再灌注损伤机制研究进展[J]. 医学综述, 2011, 17(24): 3753–3756.
[25] 程发峰, 王庆国. 试析清热解毒活血法是缺血性中风病急性期的重要治法[J]. 北京中医药大学学报, 2011, 34(3): 156–158.
[26] 蒋玉凤, 黄启福, 邹丽琰, 等. 清开灵注射液治疗 SHR_(SP) 出血性中风病的研究[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 20(2): 35–38.
[27] 严华. "毒损脑络"病机及清开灵治疗中风病干预机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
[28] 周仲瑛, 周珉, 金妙文, 等. 凉血通瘀注射液治疗出血性中风急性期的临床研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2002, 9(5): 276–278.

(收稿日期 2016–01–26)

·综　　述·

急性狼疮性肺炎的治疗概述*

谭　婷[1]　指导 何　英[2]
(1.重庆医科大学,重庆 400016;2.重庆医科大学附属第一医院,重庆 400016)

中图分类号:R593.24+3　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0858-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.032

【摘要】系统性红斑狼疮是临床自身免疫性疾病,属于临床疑难杂症,目前临床治疗效果一般,笔者通过本文,总结了近年来中西医治疗本病方法与手段。

【关键词】急性狼疮性肺炎　临床治疗　中医药

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫性疾病,因肺血管较为丰富,故肺部是 SLE 常见的受累器官,据报道 1%~4%的 SLE 患者可出现急性狼疮性肺炎(ALP),其病死率高达 50%[1-2],属于狼疮危象之一。ALP 的发病机理尚不完全明确,电镜及直接免疫荧光下可见肺泡间隔有 Ig、C3 和 DNA 抗原以及免疫复合物沉积,激活补体后引起组织损伤,发生狼疮肺损害[2]。凡有 SLE 基础,出现渐进性呼吸困难、咳嗽、发热,低氧血症,影像学示肺部有大片浸润影(尤其是下肺野呈弥漫性肺泡浸润),抗生素治疗无效,而肾上腺皮质激素能缓解病情的时候需考虑 ALP[1,3-4]。中医根据其临床症状的不同,归属于“阴阳毒”“红蝴蝶斑”“咳嗽”“喘证”“肺痹”等病证范畴,现将近年来中西医结合治疗 ALP 的临床研究综述如下[5-7]。

1　ALP 的治疗原则

ALP 属于狼疮重症,治疗分为西医治疗(包括诱导缓解及巩固治疗)[8] 和中医药治疗。病情危重者需要 ICU 监护,必要时行机械通气及体外生命支持,防治感染,处理并发症[9-10]。

1.1　西医治疗　诱导缓解——冲击治疗,具体方案有:1)糖皮质激素(甲强龙)静脉冲击治疗(IV-MP):15~30 mg/(kg·次),每日 1 次,3 d[5];2)环磷酰胺静脉冲击治疗(IV-CTX):0.5~1.0 g/(m²·次),2~3 周 1 次,后 3 月 1 次,不超过 3 年,CTX 累积剂量<150 mg/kg[1,8];3)丙种球蛋白冲击治疗(IV-IG):500 mg~20 g/(kg·d),3~5 d 为 1 疗程[11]。林建等[3]、郑荣浩等[9]选择方案:1)治疗 ALP,3 例死亡,1 例(儿童)缓解。林建等[3]选择方案 1 和方案 2 治疗 1 例 ALP 获得缓解,但范敏娟[10]收治 1 例 ALP 合并 ARDS 患者,虽予以激素加环磷酰胺冲击治疗,并行机械通气,但仍因病情快速进展而抢救无效死亡。王端等[12]、郑荣浩等[9]、郭宏湘等[11]联合方案 1 和 3 治疗 ALP 共 6 例(含 5 例儿童)均获缓解。杨广[13]报道采用方案 1+2+3 治疗 30 例(含 1 例儿童,配合血浆置换、血液透析等综合治疗)ALP 患者,总有效率达 76.6%。笔者也在临床工作中发现早期使用糖皮质激素加免疫抑制剂者能快速控制病情,降低死亡率,同时加用丙种球蛋白治疗能降低感染风险。

1.2　巩固维持治疗　ALP 经冲击治疗后病情得到迅速控制,需继续维持治疗,避免病情复发及恶化[8]。常用药物及方法如下。1)糖皮质激素:是治疗 ALP 的主要用药,常用 1 mg/(kg·d),4~8 周后减量,每 1~2 周减 10%,持续量≤10 mg/d。需注意继发感染、骨质疏松、库欣综合征、消化道损伤、高血压等副作用[1,5,8]。2)环磷酰胺:是治疗 ALP 的常用药物,常用剂量 50~100 mg/qd,使用时注意监测白细胞计数、肝肾功能等[2,8]。3)霉酚酸酯:常用剂量为 20~30 mg/(kg·d),维持半年后以 0.25 g/d 减量,注意肝肾功能及感染[1,8]。4)环孢素:常用量为 3~5 mg/(kg·d),需检测血药浓度,注意肝、肾功能损害[8]。5)利妥昔单抗:它能清除外周血液中 CD20 阳性的 B 细胞,通过控制 SLE 本身达到治疗肺损伤的作用,常规予以每次 375 mg/m²,每周 1 次,连续 4~6 周,注意存在感染风险[14-16]。6)抗凝治疗:约有 30%~40% SLE 患者抗磷脂抗体(APA)阳性,其发生血栓的风险为 68%,可致孕妇流产,故常用小剂量低分子肝素或阿司匹林 50~100 mg/d,预防血栓形成[8,17]。7)血浆置换:血浆置换已被用于 SLE 肺出血,能清除特异性的自身抗体以及参与免疫反应的炎症介质,对于 ALP 的治疗尚无确切依据[18]。8)DNA 免疫吸附:有效地清除 SLE 患者外周血液中的 ANA、ds-DNA 抗体,吸附部分免疫球蛋白,可减少糖皮质激素的维持用量[19]。沈敏等[20]对 320 例 SLE 患者进行比较,有肺部受累的死亡率(7%)明显高于无肺部受累者(1.1%),因

*基金项目:重庆市卫生局中医药科技项目(2009-2-51)

此,需积极治疗 ALP。而激素和环磷酰胺为 ALP 维持治疗的基础用药,应用广泛,疗效确切,并可以根据病情配合选择其他免疫抑制剂。但 B 细胞清除剂(利妥昔单抗)、血浆置换及 DNA 免疫吸附治疗价格较昂贵,对医疗技术水平要求也相对较高,难以在基层医院广泛开展。

1.3 中医药治疗

1.3.1 辨证选方 1)热毒炽盛型:黄莺[5]、马红珍[6]、杨广[13]均指出该类型多见于狼疮急性期,治疗以清热解毒,宣肺理气为主,常选用犀角地黄汤、五味消毒饮加减,伴肺损害较重者,加用清肺之品天冬、麦冬、桑皮白、白花蛇舌草等。2)阴虚内热型:黄莺[5]、马红珍[6]认为狼疮急性活动期虚热甚者可选青蒿鳖甲汤加减以清热养阴,杨广[13]为阴虚甚者选用二至丸和大补阴丸加减;其中出现咳嗽、喘累,喉中痰鸣者,为间质性肺炎表现,徐俊良[21]配合葶苈大枣泻肺汤加减以宽胸化痰,泻肺平喘,均在临床上取得良好成效。郑虹[7]选用益气养阴汤联合激素治疗提高 SLE 患者的免疫球蛋白及补体含量,与对照组(只使用激素)相比差异有统计学意义($P<0.05$)。ALP 为急性起病,临床多以上述两种证型多见,且大多数患者使用激素及其他免疫抑制剂后加重其阴虚热盛之势,ALP 患者素体正虚,复感外邪,故治疗多选用清热解毒、益气养阴类药物。

1.3.2 中成药制剂 ALP 为免疫复合物沉积及血管炎性反应,与肺间质纤维化有共同的病理基础,ALP 迁延不愈进一步可进展为间质性肺炎[4]。史建强等[22]观察到丹参注射液在体外明显抑制 SLE 患者外周血中性粒细胞凋亡($P<0.05$),且在 400 mg/L 内呈剂量依赖性,能控制 SLE 活动。遆丹阳等[23]发现丹参川芎嗪能影响细胞外基质在肺组织的过度沉积,改善微循环,缓解肺纤维化,其治疗组有效率为 91.1%。王慧娟等[24]报道了黄芪治疗组较常规治疗组 SLE 患者的血白细胞、免疫球蛋白、补体比治疗前提升更显著($P<0.05$)。临床常用的疏血通注射液能改善肺泡及肺间质的血液循环,减少炎性渗出,延缓肺间质纤维化,其总有效率达 85.0%[25]。闫国良[26]报道 20 例肺纤维化患者加用生地注射液后明显提高其血氧饱和度。彭学标等[27]发现经雷公藤处理过的活动期 SLE 患者外周血单-核细胞 NF-κB 明显低于各 SLE 组,起到免疫抑制作用。梁小红[28]发现加用白芍总苷组患者外周血清 IL-8、TNF-α 和 INF-α 表达水平较常规治疗组下降更加明显,它能下调 SLE 患者血清炎症因子表达,对细胞免疫起双向调节作用。因此,应用丹参及丹参川芎嗪注射液,疏血通、生地黄、黄芪注射液等静脉用中成药制剂治疗 ALP,与常用的植物类免疫抑制剂(雷公藤、白芍总苷)配合使用,均能调节免疫、控制病情活动,延缓 ALP 发展到肺纤维化的进程。

1.3.3 中医外治法 宋丽燕[29]用中药穴位贴敷治疗间质性肺炎 30 例,总有效率 96.7%。李戎等[30]用刺血加艾灸治疗肺纤维化可明显提高患者肺功能,结果疗效优于单用西药治疗。周森等[31]采用离子导入、药浴使中药成分直接进入血液循环,疏经通络、行气活血治疗肺纤维化使患者获益。但缺乏循证医学依据说明对 ALP 治疗有效,仍需进一步扩大样本继续研究。

2 结 语

ALP 属于且危及生命的重症狼疮之一,现代医学主要依靠糖皮质激素、免疫抑制剂治疗。传统的免疫抑制剂疗效确切,费用相对较低,临床易于推广,但长期大剂量使用可继发多种严重并发症,而新型免疫调节治疗常用于传统治疗无效或者合并严重并发症者,是未来研究的方向之一,但其高昂的治疗费用影响其广泛使用。而配合中医药治疗 ALP 能从一定程度上增强免疫调节作用,减少免疫抑制剂副作用,保护脏器功能,改善 ALP 患者预后,但中医药治疗 ALP 仍缺乏大规模、大样本的双盲、对照和前瞻性研究。同时如何运用循证医学的方法评估中医的疗效也是一个有待解决的问题。

参 考 文 献

[1] 田雨. 系统性红斑狼疮呼吸系统危象的临床表现[J]. 2010 年全国中西医结合危重症、急救医学学术会议,2010:113-114.

[2] Memet B, Ginzler EM. Pulmonarymanifestations of systemic lupus erythematosus[J]. Sem in Respir Crit Care Med, 2007, 28(4):441-450.

[3] 林健,朱丽. 急性狼疮性肺炎临床特征分析[J]. 西部医学,2013,25(1):66-67.

[4] 修长波,薛少莉,孙赞江,等. 高分辨率 CT 对系统性红斑狼疮肺改变的诊断分析[J]. 中外健康文摘,2009,6(13):224.

[5] 薛玉洁,陈岚. 黄莺教授系统性红斑狼疮治疗经验[J]. 云南中医药杂志,2015,36(1):3-5.

[6] 于海峰,马红珍. 马红珍治疗系统性红斑狼疮经验[J]. 江西中医学院学报,2013,25(1):22-24.

[7] 郑虹. 益气养阴法联合糖皮质激素对系统性红斑狼疮患者免疫功能的影响[J]. 时珍国医国药,2014,25(4):894-896.

[8] 臧长海. 系统性红斑狼疮诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(5):342-346.

[9] 郑荣浩,朱光华. 儿童狼疮性肺炎 3 例[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(21):1693.

[10] 范敏娟. 狼疮性肺炎致急性呼吸窘迫综合征机械通气治疗一例[J]. 全国机械通气临床应用新进展学术研讨会,2011.

[11] 郭宏湘,彭韶,王怀立,等. 狼疮性肺炎 4 例[J]. 实用儿科临床杂志,2009,24(21):1040-1041.

[12] 王端,徐巧瑜,吴先林,等. 综合治疗急性狼疮性肺炎 1 例[J]. 重庆医学,2013,42(12):1437-1438.

(下转第 867 页)

·综　　述·

传统中医外治法治疗丹毒的临床研究近况*

陈奎铭　王小平△　蔡惠群　杨晓英
(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

中图分类号:R753.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0860-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.033

【摘要】本文从药物疗法、手术疗法及其他疗法 3 个方面归纳总结了近 10 年来传统中医外治法治疗丹毒的临床研究概况,发现使用油膏、箍围药、掺药、草药的外敷疗法,中药煎剂的溻渍法,火针烙法、砭镰法及其相结合的火针刺络放血、刺络拔罐等外治方法在临床上应用广泛。金黄膏、金黄散、金黄酊外敷、火针刺络放血、刺络拔罐在丹毒急性期疗效较好;黄连液外敷、三棱针刺络在丹毒恢复期疗法甚佳;对于严重丹毒,传统中医外治法也有一定疗效。传统中医外治丹毒的方法、方药及其剂型、疗效等值得进一步探讨和研究。

【关键词】丹毒　中医外治法　综述

中医对“丹毒”早有认识,《内经》中已有“丹胗”“丹熛”等病名。《诸病源候论》指出“丹毒,人身体忽然煴赤,如丹涂之状,故谓之丹。或发手足,或发腹上,如手掌大”。由于其发病部位及临床表现有异,中医文献中又有不同的名称。发于头面者称“抱头火丹”或大头瘟;发于胸腹者称“内发丹毒”;发于小腿足部者,《外科大成》名腿游风,《疡医大全》称流火。发生于新生儿或小儿的丹毒,称赤游丹或游火。依形状又有“鸡冠丹”“茱萸丹”等多种病名。自古以来,中医药治疗丹毒均取得了显著的疗效,尤其是中医外治法在丹毒治疗过程中有着举足轻重的地位,充分体现了中医“外治之理,即内治之理,外治之药,即内治之药,所异着法耳”(《理淪骈文》)的理论精髓。

丹毒急性感染期多属热毒炽盛证,故在治疗时急性期以“热”为主,治宜清热解毒,恢复肿胀期多属湿热蕴结证,故治疗时恢复期以“湿”为主,治以利湿消肿[1]。在丹毒急性期,选择具有清热解毒的中药赋予不同的剂型治疗,如金黄膏、金黄散、金黄酊,或者给予火针刺络、三棱针刺血、皮肤针扣刺拔罐等而泻火解毒;在丹毒恢复期,选择具有利湿消肿的药物赋予不同的剂型治疗,如黛柏膏、黄连液、中药洗剂,或者砭镰法释放淋巴液等促进回流、消除肿胀。严重的丹毒按照清热利湿、活血解毒的原则配合适宜的外治法进行治疗。本文就对近 10 年来丹毒的传统中医外治法概况做一综述。

1　药物疗法

药物疗法是根据疾病所在部位不同,以及病程发展变化需要,将药物制成不同剂型,然后施于患处,使药力直达病所,达到治疗目的的一种方法。丹毒一般发于体表,多发于下肢,非常适合使用该疗法,其常用的药物类型有油膏(金黄膏、黛柏膏)、箍围药(金黄散、四黄散)、草药(马齿苋、芦荟)、掺药(金黄酊、皮炎洗剂)等。

1.1　油膏　是将药物与油类煎熬或捣匀成膏的制剂,现称软膏。目前油膏的基质有猪脂、羊脂、松脂、麻油、黄蜡、白蜡以及凡士林等。治疗丹毒的油膏多由清热解毒、消肿止痛的中药药粉加入麻油或凡士林而成,因其具有柔软、润滑、无板硬黏着不适的感觉,故多用于丹毒肿疡期。金黄膏是治疗一切阳证之外科良药,是大多数临床医生治疗丹毒急性期的选择,对金黄膏过敏者可采用黛柏膏,也有清热消肿之功。蔡惠群治疗下肢丹毒,急性期予以金黄膏或黛柏膏外敷,恢复期予以利湿通络熏洗剂,较西医治疗具有疗效好、病程短的优点[1]。黄美兰等将具有清热解毒、利湿化痰的方药(大黄、黄柏、姜黄、白芷各 75 g,天南星、陈皮、苍术、厚朴、甘草各 30 g,天花粉 150 g)研成细粉过筛,徐徐加入加热成液体状的麻油中,调成 20%的膏状,冷却后即成黄金膏备用[2]。黄氏[2]治疗丹毒,治疗组予以自制黄金膏外敷,对照组予以 50%硫酸镁湿敷,结果中医外治丹毒有效率高于西医换药,平均治愈时间短于西医换药。临床上也发现治疗丹毒使用油膏必须严格限制时间,因油膏粘连,透气性差,给皮肤创造了一个湿热的环境而引起皮肤过敏,主要是金黄膏类。

1.2　箍围药　古称贴敷,是药粉和液体调制成的糊剂。箍围疗法是中医传统外治法之一,凡外疡不论初

*基金项目:上海科学技术委员会(13401903900);上海申康医院发展中心(SHDC12014242);上海市卫生局中医发展办公室(ZYSNXD-YL-YSZK010;ZXbZ2012-09)
△通信作者(电子邮箱:417271246@qq.com)

起、成脓及溃后，肿势散漫不聚而无集中之硬块者均可使用，在《刘涓子鬼遗方》及《外科正宗》中均有记载。笔者发现箍围疗法治疗丹毒的文献中，研究者选用箍围药最多的是金黄散，有以醋调者，取其散瘀解毒；有以油类调者，取其润泽肌肤。现代研究表明，金黄散对各种细菌均有不同程度的抑制作用，其中以溶血性链球菌最为敏感。胡峻等采用箍围法治疗丹毒，箍围药采用金黄散加米醋调成糊状而成，观察结果示，中医外治临床疗效及证候改善方面明显优于西医外治，临床治愈时间明显短于西医外治[3]。王亚瑜使用白醋调金黄散为糊状涂敷患处治疗丹毒，提高了丹毒的临床治疗效果[4]。胡小辉等治疗下肢急性丹毒，治疗组予以麻油调和的金黄散敷于患处皮肤，治愈率明显高于硫酸镁湿敷的对照组，平均治愈时间、随访半年复发情况均优于对照组[5]。笔者发现也有研究者使用水调和散剂制成箍围药，如王莉等治疗丹毒，将金黄散（由姜黄、大黄、黄柏、苍术、厚朴、陈皮、甘草、生天南星、白芷、天花粉等组成）研细末，加水调成糊状，涂以纱布，外敷于患肢及创面上，可以改善下肢丹毒患者下肢肢体肿胀，促进疮面愈合[6]。李晓丹等用水调散外敷治疗丹毒可有效缩短其治愈时间[7]。亦有研究者使用蜂蜜水调和散剂，因蜂蜜补中、润燥、止痛，且可抑制和杀灭细菌，如王江等将其院内制剂金黄散（大黄、黄柏、姜黄、白芷各 2500 g，胆南星、陈皮、苍术、厚朴、甘草各 1000 g，天花粉 5000 g，共研细末）用蜂蜜水调成稀糊状治疗丹毒。陈熳妮等使用四黄水蜜冷敷下肢丹毒（急性期）皮损，取得满意效果[8]。现代医家使用的箍围药以清热解毒、燥湿化痰的中药为主，如大黄、黄柏、陈皮、白芷、天南星等，采用白醋、麻油、水、蜂蜜等赋形剂而成，与油膏类似，以治疗丹毒急性期为主，疗效较西医换药更好[9]。

1.3 草药 在此主要指新鲜的植物药，又称生药。医家治疗急性期丹毒多选用马齿苋、蒲公英、荷叶、紫花地丁等具有清热解毒消肿之功的新鲜草药，而且药源丰富，使用方便，价格低廉，疗效也较好。郑娜等治疗丹毒，治疗组在对照组基础上，取新鲜马齿苋，洗净、捣碎呈糊状，涂抹外敷于患处，结果治疗组较对照组治愈率高，治疗时间也短[10]。刘永辉等治疗丹毒，治疗组在对照组基础上使用新鲜芦荟叶（库拉索芦荟）切片贴敷，该研究表明治疗组疗效明显优于对照组，且愈合时间及平均治疗时间明显短于对照组[11]。

1.4 掺药（含洗剂、酊剂、透皮剂） 古称散剂，现称粉剂，具有消肿散毒、清热解毒等功效，不论肿疡和溃疡等均可使用。而今掺药经过剂型的改革，被制成洗剂、酊剂、透皮剂等，更方便患者使用。魏俊伶等将下肢丹毒患者随机分为对照组和治疗组，治疗组在对照组的基础上用冰硝散外敷[12]。该研究证明冰硝散外敷治疗丹毒，其疗程明显缩短，且无毒副作用。马静将研好的如意金黄散制成金黄酊治疗下肢丹毒，收到了很好的治疗效果，马氏认为金黄散制成酊剂，在药物发挥作用的同时，酒精挥发能带走部分热量，给邪出路，减轻红肿热痛[13]。此外，金黄酊在应用过程中过敏反应率低、透皮性好，无膏剂透气性差、透皮性差、过敏反应率高等不足。杨成将金黄酊箍围与硫酸镁纱布湿敷对比研究治疗下肢丹毒，结果中医外治总有效率为明显高于西医外治，中医外治不良反应率明显低于西医外治[14]。王文娟等治疗下肢丹毒，观察组局部采用院内自制皮炎洗剂，对照组局部采用 50%硫酸镁湿敷。该研究显示皮炎洗剂湿敷治疗下肢丹毒效果明显优于硫酸镁[15]。高桂芳使用消炎透皮贴外敷治疗丹毒，提高了临床疗效。纵观治疗急性期丹毒的掺药，各医家使用的有金黄酊、自制皮炎洗剂、消炎透皮剂，以金黄酊使用范围最广，疗效较稳定；新型制剂的疗效有待进一步研究[16]。

2 手术疗法（火针烙法、砭镰法）

在近 10 年的文献中，对于切开引流法治疗丹毒的研究文献难以获得，主要是火针烙法和砭镰法。火针烙法是将特殊质料制成的针在火上烧红后，迅速刺入人体一定穴位和部位的一种特殊治疗方法。砭镰法是用三棱针或刀锋在疮疡患处的皮肤或黏膜上浅刺，放出少量血液，使内蕴热毒随血外泄的一种治疗方法。此两种方法只适用于下肢丹毒，常配合使用，相辅相成，加强消散疏通泄热排毒的效果，活血同时止血，扶正祛邪。

2.1 砭镰法（三棱针刺血） 据研究，采用三棱针在红肿病变明显区刺破皮肤毛细淋巴管和毛细血管，使之向外开放而将其内弥漫着炎症细胞为主的淋巴液与血液排出体外[17]，使正常组织区新鲜的或含有抗菌药物的淋巴液和血液流入感染区，促进局部新陈代谢，清除并消灭该部细菌，从而快速控制丹毒蔓延。庞江虎等治疗下肢丹毒，根据患处皮肤厚薄将三棱针快速直刺入 1~2 cm 后拔出，挤压针孔周围，使之出血后让其自然凝固，隔日 1 次，该研究表明刺血法可加强疗效，缩短疗程[18]。

2.2 火针刺络放血 火针刺络放血可以活血化瘀、疏经通络、消肿止痛，如《素问·血气形志》云“凡治病必先去其血，乃去其所苦”。李岩等火针刺络放血治疗下肢复发性丹毒 28 例，全部治愈，随访 1 年无复发[19]。刘光辉火针刺络放血治疗下肢慢性复发性丹毒 52 例，总有效率 100%。二人均认为火针刺络放血治疗下肢复发性丹毒是“强通法”与“温通法”的成功结合[20]。火针刺络放血与三棱针刺络放血治疗丹毒都能取得较好的临床疗效。张盼等研究发现，先用三棱针刺络放血后用粗火针散刺放血治疗下肢复发性丹毒，相比普通三棱针在阳性血络放血及病变部位点刺放血治疗下肢复发性丹毒疗效更佳[21]。反复发作的丹毒容易引起下肢慢性淋巴水肿，采用三棱针刺血、火针刺络放血的治疗方

法，释放出淋巴液及血液，促进丹毒患者淋巴回流、组织液交换，故能够更快恢复。

2.3 刺络拔罐 刺络拔罐法具通经活络、行气活血、消肿止痛、祛风散寒等作用[22]，对于急性期丹毒具有较好治疗效果。康千红等治疗丹毒，给予患处局部加大椎穴刺络拔罐，结果表明刺络拔罐能缩短丹毒治愈时间，提高其疗效，且方法简便[23]。高嫚凌等治疗下肢丹毒，治疗组在对照组的基础上用三棱针于丹毒红斑中心及四周点刺后拔罐，起罐令其出血，每日 1 次，研究结果示治疗组快速止痛消肿效果明显好于对照组，故此认为刺络拔罐能快速止痛、消肿，改善症状，对丹毒急性期疗效明显[24]。

3 针 法

笔者发现，近十年来研究者采用针法治疗丹毒，一是通过刺激手足太阳、阳明经的穴位，采用“泻”法清热泻火解毒，配合足太阴脾经的三阴交、阴陵泉、血海利水除湿治疗；二是使用皮肤针或梅花针散刺刺激局部，类似于砭镰法。《灵枢·小针解》曰“菀陈则除之，去血脉也”。《素问·针解》云“菀陈则除之者，去恶血也”。针刺穴位治疗丹毒旨在疏通经络，调和阴阳，扶正祛邪，通过对穴位的刺激激发经络功能，加强经络中气血运行，从而达到机体各组织器官功能的恢复[25]。针刺局部降低了局部淋巴系统的压力，可促进淋巴系统回流通畅和炎症吸收[26]。高扣宝等对丹毒患者双侧合谷、曲池、血海、委中、足三里、丰隆、三阴交、阴陵泉、太冲行针刺，病变部位散刺及患处皮肤针叩刺，每日 1 次，10 d 为 1 个疗程，共 3 个疗程，疗效较好[27]。张文培治疗下肢丹毒，取大椎、双侧曲池、合谷、阴陵泉、血海、三阴交、委中、内庭进行针刺，同时病变部位沿皮散刺，均用泻法，每日 1 次，具有很好的疗效[28]。对于丹毒反复发作形成慢性淋巴水肿、皮肤明显增厚角质化者，西医疗效不佳，中医针刺却有很好的疗效。冯桥治疗局部皮肤硬肿丹毒患者，针刺组在对照组基础上用壮医皮肤针治疗，该研究表明壮医皮肤针能提高局部皮肤硬肿丹毒患者的总有效率[29]。姚青勋等治疗下肢淋巴水肿并发急性丹毒患者，在患肢肿胀皮肤局部范围行梅花针反复轻叩针刺，每周 2 次，4 次为 1 个疗程，大部分病例能取得较好的效果[26]。

4 溻渍法

溻渍法是通过湿敷、淋洗、浸泡对患处的物理作用，以及不同药物对患处的药效作用而达到治疗目的的一种方法。纵观溻渍法治疗丹毒的研究中，主要是采用湿敷法，药物方面有使用中成药者，也有使用中药煎剂者，均保持了药液的新鲜度；方法上有冷溻，也有热溻者，溻敷范围均大于疮面，治疗丹毒恢复期具有很好的疗效。沈玉珍等将患者随机分为两组，两组患者在抗炎治疗的基础上，对照组采用 3%硼酸溶液湿敷患处，观察组采用 10%痰热清溶液湿敷患处，结果观察组治愈率、总有效率优于对照组，平均治愈时间短于治疗组[30]。刘燕治疗丹毒，用黄连液湿敷于患者肿胀部位，疗效显著[31]。张敏等治疗湿热下注型下肢丹毒，治疗组局部采用中药煎剂湿敷，研究发现该方法可提高有效率，缩短病程，安全可靠[32]。

5 严重丹毒传统中医外治经验

严重丹毒可于红肿处可见多处水疱及化脓性坏死组织，伴有严重的全身反应，进一步可导致脓毒血症、全身器官衰竭等。但严重丹毒在临床中比较少见，中医外治严重丹毒有一定的经验，疗效也较好。严豪杰采用清热利湿、活血解毒中药内服、西药内治联合中医外治治疗严重丹毒，于红肿处贴敷金黄膏，剪破大泡后地榆油纱条贴敷，患者脱离危险期[33]。笔者今年收治的丹毒患者中，2 例为严重丹毒，临床治疗过程中，继承海派中医外科思想，采用陆德铭老师的提脓祛腐、煨脓生肌的方法给予破溃处清创、坏死处小切口引流后黄连液外敷（原外掺九一丹，外敷红油膏），余处金黄膏贴敷，皮肤过敏者予以黛柏膏贴敷；待脓腐尽时予以生肌散，患者痊愈[34]。

6 小 结

传统中医外治丹毒的方法大致分为药物疗法、手术疗法以及其他疗法。具体而言，传统中医外治法治疗丹毒运用了药物疗法中的油膏、箍围药、草药及掺药，手术疗法中的火针烙法和砭镰法，其他疗法中的针法和溻渍法。另外传统的掺药经过剂型的改革制成洗剂、酊剂以及透皮贴等更方便于患者应用。目前临床上治疗丹毒以金黄膏、金黄散、及黄连液外敷、中药煎剂熏洗运用最广，配合火针刺络、三棱针刺血、皮肤针等治疗方法，疗效甚佳，不良反应少。

传统中医认为丹毒总由血热火毒为患，治当凉血清热、解毒化瘀为主。中医外治丹毒历史悠久、疗效独特、作用迅速、易学易用、容易推广、使用安全、毒副作用少，具有简、便、廉、验的特点，对于不肯服药之人、不能服药之症，尤其是危重病症，更能突显其特色。

传统中医外治丹毒的安全性：金黄膏、金黄散中含有天南星为有毒之品，现代研究天南星毒性成分是由其植物中所含有的草酸钙针晶[35]、草酸钙针晶表面糖蛋白[36]和微量的多糖组成[37]，对皮肤、黏膜、肌肉等局部组织有较强的刺激性和腐蚀性[38]，生姜可解其毒，经炮制后或外治取适量对人体是没有什么伤害的，但有皮肤破损或者溃疡的地方严禁使用。临床发现，金黄膏贴敷容易致皮肤过敏，与患者个别体质有一定关联，但经严格时间控制，或者在贴敷金黄膏之前外擦黄柏霜等可以预防过敏的发生。目前中医外治丹毒，未见

使用丹药者。火针刺络及三棱针刺血疗法严格控制了方向,避免损伤血管;皮肤针散刺控制了进针深度;拔罐控制了吸附时间,不良反应报道较少,安全系数较高。

传统中医外治丹毒的展望:第一,重在预防:丹毒容易反复发作,尤其是在夏季气候炎热潮湿的时容易复发,必须治疗与预防结合,重在预防。第二,规范诊疗:中医在丹毒诊疗的过程中,首先要把握好凉血清热、解毒化瘀的治疗原则,结合患者当时的情况、病变时期,辨证论治,处以适宜的治疗方案,注重局部与整体的结合,注意原发病的处理及并发症的预防;对于比较危重的丹毒患者,中医与西医相结合,内治与外治并济,灵活运用,提高疗效,减少不良反应,保证患者的生活质量。中药复方研究及单体研究时下已见成效,治疗丹毒的中药也可在这方面得到一定的发展,如今巴布剂、透皮剂的研究也较成熟,治疗丹毒的中药剂型待进一步的改进。随着中医外治法治疗丹毒的临床经验的逐渐丰富细致,现代研究更加深入完善,中医外治丹毒的临床路径及方案也将进一步规范和完善,使用的中药及剂型的安全性及可靠性提高,中医外治丹毒将更广泛推广和应用。

参 考 文 献

[1] 蔡惠群. 中西医结合治疗丹毒 102 例疗效观察[J]. 辽宁中医杂志,2010,37(3):496-497.

[2] 黄美兰,张青,黄黎明,等. 自制黄金膏外敷治疗丹毒 43 例疗效观察[J]. 中国医药导报,2013,10(2):97-98.

[3] 胡峻,周绍荣,薛慈民,等. 箍围疗法联合青霉素治疗下肢丹毒 38 例[J]. 上海中医药杂志,2012,46(2):53-55.

[4] 王亚瑜. 金黄散醋调外敷治疗下肢丹毒效果观察[J]. 中医药临床杂志,2013,25(2):151-152.

[5] 胡小辉,蒋晓萍. 金黄散外敷配合青霉素治疗下肢急性丹毒 40 例临床观察[J]. 中医药导报,2009,15(8):35-36.

[6] 王莉,张雅丽. 金黄散外敷联合海桐皮汤外洗治疗下肢丹毒 30 例[J]. 陕西中医,2013,34(10):1373-1374.

[7] 李晓丹,王景. 水调散外敷治疗丹毒 54 例临床分析[J]. 实用药物与临床,2011,14(2):171-173.

[8] 王江,王子明. 金黄散合冰枯散纱布外敷治疗下肢丹毒临床观察[J]. 中医药临床杂志,2010,22(5):447-448.

[9] 陈熳妮,沈玉珍,黄珍霞,等. 四黄水蜜冷敷治疗下肢丹毒急性期皮损的疗效观察与护理[J]. 中国中医急症,2015,24(4):678-680.

[10] 郑娜,王芸. 联合鲜马齿苋膏治疗丹毒的疗效观察[J]. 中国老年保健医学杂志,2015,13(2):89-90.

[11] 刘永辉,张厚炳. 新鲜芦荟在治疗急性丹毒中的疗效观察[J]. 中外医学研究,2011,9(32):137.

[12] 魏俊伶,高晓宁,段丽娜,等. 冰硝散治疗丹毒的疗效观察和护理[J]. 光明中医,2011,26(7):1458-1459.

[13] 马静. 金黄酊箍围消肿联合中药内服治疗下肢丹毒临床观察[J]. 中国中医急症,2012,21(8):1305-1306.

[14] 杨成. 金黄酊箍围与硫酸镁治疗下肢丹毒的对比研究[J]. 中外医学研究,2013,11(22):39-40.

[15] 王文娟,韩晓玲. 皮炎洗剂湿敷辅助治疗下肢丹毒的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(6):688-689.

[16] 高桂芳. 消炎透皮贴外敷治疗丹毒的临床观察[J]. 中国医学创新,2012,9(6):36-37.

[17] 刘辅仁. 实用皮肤科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1996:154.

[18] 庞江虎,靳四海,孙立哲. 刺血法联合中药外敷治疗下肢丹毒疗效分析[J]. 河南外科学杂志,2011,17(1):75-76.

[19] 李岩,周震,刘保红,等. 火针刺络放血治疗下肢复发性丹毒 28 例[J]. 中国针灸,2008,28(1):60.

[20] 刘光辉. 火针刺络放血治疗下肢慢性复发性丹毒 52 例[J]. 中国民间疗法,2009,17(10):75-76.

[21] 张盼,王遵来,黄朋涛. 火针刺络放血治疗下肢复发性丹毒临床疗效[J]. 吉林中医药,2015,35(2):206-207,211.

[22] 刘革新. 中医护理学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2008:168.

[23] 康红千,李萌. 刺络拔罐治疗丹毒 48 例疗效观察[J]. 中国中医急症,2005,14(1):51.

[24] 高嫚凌,孙艳,徐艳红. 刺络拔罐治疗急性期下肢丹毒临床观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2015,14(1):40.

[25] 克彩君,黄玮宏,杨玉青. 中医针灸刺络治疗丹毒护理体会[J]. 河北中医,2013,35(10):1567-1568.

[26] 姚青勋,向丽娜. 梅花针针刺治疗下肢淋巴水肿并发急性丹毒 30 例临床分析[J]. 内蒙古中医药,2014,33(10):45-46.

[27] 高扣宝,王威. 针刺结合皮肤针治疗下肢丹毒 32 例[J]. 广西中医药,2011,34(1):44-45.

[28] 张文培. 刺络拔罐、针刺结合金黄膏外敷治疗下肢丹毒 36 例[J]. 中国城乡企业卫生,2015,30(5):113-114.

[29] 冯桥. 壮医皮肤针治疗丹毒局部皮肤硬肿疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2009,28(2):88-89.

[30] 沈玉珍,陈熳妮. 痰热清湿敷治疗丹毒的疗效观察与护理[J]. 湖北民族学院学报:医学版,2014,31(3):83-84,86.

[31] 刘燕. 黄连液湿热敷治疗丹毒 30 例临床观察[J]. 长江大学学报:自然科学版,2011,8(6):167-168.

[32] 张敏,姜热热. 中药煎剂湿敷治疗湿热下注型下肢丹毒患者的效果观察[J]. 光明中医,2015,30(1):78-79.

[33] 严豪杰,王军. 中西医结合治疗重症丹毒 1 例[J]. 山西中医,2011,27(2):23.

[34] 陆德铭. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2004:160.

[35] 吴皓,钟凌云. 天南星科有毒中药刺激性作用比较研究[J]. 中国中药杂志,2008,33(4):380-384.

[36] 郁红礼,吴皓,朱法根. 天南星科 4 种有毒中药毒针晶糖类成分的单糖组成分析[J]. 南京中医药大学学报,2010,26(3):193-195.

[37] 葛秀允,吴皓. 天南星科有毒中药毒针晶的组成成分分析[J]. 药物分析杂志,2010,30(2):190-193.

[38] 钟凌云,吴皓. 天南星科植物中黏膜刺激性成分的研究现状与分析[J]. 中国中药杂志,2006,33(4):1561-1563.

(收稿日期 2015-11-03)

·综　述·

中医药干预扩张型心肌病合并心力衰竭心肌细胞凋亡调控通路研究进展*

陆晓濛[1]　陆　曙[2]
(1.南京中医药大学,江苏 南京 210000;2.南京中医药大学附属无锡市中医医院,江苏 无锡 214000)

中图分类号:R542.2　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2016)05-0864-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.034

【摘要】 细胞凋亡是导致心肌细胞损伤的方式之一，是扩张型心肌病心力衰竭心肌细胞丢失和心功能不全的重要机制。中医药能够干预心肌细胞凋亡的不同通路,抑制细胞凋亡。本文就扩张型心肌病心肌细胞凋亡的线粒体信号传导通路、死亡受体信号传导通路以及中医药对细胞凋亡的干预作用作一综述。

【关键词】 扩张型心肌病　心力衰竭　细胞凋亡　中医药　综述

扩张型心肌病[1-4](DCM)是一类病因未明的复合型心肌病,以左心室、右心室或双心腔扩大,引起心肌收缩功能减退等为特征。本病病情呈进行性加重,常导致不可逆的心力衰竭和严重心律失常，甚至心脏性猝死。大量研究表明[5-7],细胞凋亡是导致心肌细胞损伤的方式之一，是 DCM 心力衰竭心肌细胞丢失和心功能不全的重要机制。中医药能够干预心肌细胞凋亡的不同通路,抑制细胞凋亡,对维持机体内环境平衡、减轻心肌组织病理损伤、改善心室重塑具有重要意义。笔者就 DCM 心肌细胞凋亡机制及中医药干预研究进展作一综述。

1　线粒体信号传导通路及中医药的干预作用

细胞凋亡(apoptosis)是受基因控制的主动性非炎症性细胞死亡。目前认为经典细胞凋亡信号传导通路包括线粒体途径(又称内源性途径)和死亡受体信号途径(又称外源性途径)等多条信号通路。

1.1　线粒体信号传导通路（内源性途径）　线粒体是细胞能量代谢的中心,主要由基质、内膜、外膜和膜间隙组成。膜间隙含有多种促凋亡因子，如细胞色素 C(Cytc)、Caspases 酶原、腺苷酸激酶、凋亡诱导因子(AIF)、促凋亡线粒体蛋白(Smac/DIABLO)、核酸内切酶 G(EndoG)等。心肌细胞内的线粒体位于肌浆网钙释放位点附近[8],各种胞内或胞外刺激,如钙平衡失调、DNA 损伤、缺氧、细胞毒药物等均可破坏线粒体正常功能,导致氧自由基生成增多、细胞内钙超载、兴奋性氨基酸释放增多引起细胞凋亡[9-10]。

研究发现促凋亡信号引起线粒体跨膜电位($\Delta\Psi m$)丧失必然导致心肌细胞凋亡的发生[9,11-12]。在凋亡早期阶段,凋亡细胞发生形态学改变之前,位于线粒体膜上的线粒体通透性转换孔(MPTP)不可逆地持续开放,引起线粒体内膜两侧 H^+梯度消失，细胞跨膜电位崩解,呼吸链解偶联,线粒体基质渗透压升高,内膜肿胀,线粒体涨大,外膜涨破后使膜间隙的细胞色素 C、细胞凋亡诱导因子等致死性蛋白释放于胞浆内。细胞色素 C 与凋亡蛋白酶活化因子-1(Apaf-1)形成多聚复合体,Apaf-1 与 Caspase-9 原域通过两者共有的 caspase 募集结构域(CARD)发生蛋白-蛋白相互作用,募集胞质中的 Caspase-9 前体,Caspase-9 酶原之间相互靠近并自我剪切而活化，激活下游 Caspase-3 和 Caspase-7,从而启动 Caspase 级联反应,导致细胞凋亡[13]。

Bcl-2 家族蛋白是该途径的关键调节因素，能够调节MPTP 的启闭。MPTP 主要由外膜的电压依赖性阴离子通道(VDAC)、内膜的腺苷酸转位蛋白(ANT)和基质的亲环蛋白 D(CyPD)等组成[14]。Bax 为重要的促凋亡基因,可与 VDAC 或 ANT 结合,开启 MPTP;Bcl-2 则是定位于线粒体膜上功能与 Bax 相反的基因，有稳定 MPTP 的作用。当 Bax/Bax 同源二聚体大量解离,形成 Bax/Bcl-2 异源二聚体时,产生对抗诱导凋亡作用,使细胞趋于存活[15]。Di Napoli 等发现,DCM 患者心内膜下层 Bax 表达增多，收缩期室壁张力增高及心肌细胞凋亡指数增加均与 Bax/Bcl-2 比率增加有关[16]。阿霉素是一种有效的抗肿瘤药物，但其主要的严重副作用是累积性、剂量依赖性的心脏毒性反应,可进一步发展成不可逆性心肌损伤,最终导致心力衰竭。目前认为心肌细胞凋亡是阿霉素诱导心肌病变的一个主要因

*基金项目:无锡市医院管理中心医学科研面上项目(YGZXM14047)

素[8]。有学者观察了阿霉素对 DCM 模型 SD 大鼠心肌损伤各项指标的影响,发现凋亡相关基因 P53 通过上调细胞色素 C、ICE、Bax, 下调 Bcl-2 诱发大鼠心肌细胞凋亡,引起大鼠心功能明显下降,出现显著的心肌损伤[17]。在大鼠原代心肌细胞中,阿霉素孵育 24 h 后即可检测到 MTT 吸光度值明显降低,说明阿霉素可直接作用于心肌细胞,引起一系列心肌损害。

1.2 中医药对线粒体通路的影响 一些具有抑制心肌细胞凋亡作用的中药,都有良好的线粒体保护作用。中药黄芪具有健脾补中、升阳举陷、益卫固表、利尿、托毒生肌的作用,其主要成分是黄芪总黄酮、黄芪总皂苷和黄芪多糖。无论是临床研究还是体外实验,都已证实黄芪对心血管系统有明显的保护作用。胡鸣旭等发现黄芪甲苷组大鼠线粒体膜电位 MMP 较模型组增加,细胞凋亡率减低,端粒酶反转录酶表达阳性增加,说明黄芪甲苷能够维持受损心肌细胞 MMP 的稳定性,提高心肌细胞端粒活性,调节能量代谢,改善心肌供血,抑制心肌细胞凋亡促进增殖[18]。黄芪注射液具有正性肌力作用, 稳定缺血心肌细胞膜, 保护线粒体及溶酶体,从而保护心肌细胞,减轻心肌损伤的作用[19]。从川芎伞形科蒿本属植物的根茎中提取的活性成分川芎嗪具有活血行气、祛风止痛、抑制钙通道的作用,通过缩短钙通道开放时间, 抑制钙离子跨膜内流从而稳定了线粒体跨膜电位[20]。牛黄的重要活性成分牛黄酸[21]在心肌组织中含量最丰富,可平衡细胞压、调节细胞内钙浓度防止钙超载、关闭 PT 孔阻止致死性蛋白释放,干预凋亡通路,从而延缓心力衰竭和抗心律失常,具有良好的心肌保护作用。心肌细胞凋亡所致心肌细胞数目减少及剩余的心肌细胞收缩功能代偿不足, 是促发心力衰竭时左心室功能障碍不断恶化和心室重塑的重要因素, 因此阻止细胞凋亡能减轻心脏重构和心力衰竭的程度。贾清华等[22]采用腹主动脉缩窄法构建大鼠慢性心力衰竭模型,用免疫组化法检测发现,参芪强心口服液(主要成分党参、炙黄芪、柴胡、当归、川芎等)干预 1 月后,Bcl-2 表达明显增高,细胞凋亡率降低,证实了该方可能通过上述作用保护心肌细胞, 延缓或逆转心力衰竭进程。此外,人参皂苷 R_{b1}[23]和葛根素[24]以及具有 β 受体阻滞作用的淫羊藿总黄酮[25]均可抑制心肌细胞凋亡,改善心室重塑。

2 死亡受体信号传导通路及中医药的干预作用

2.1 死亡信号传导通路 (外源性途径) 诱导细胞凋亡的另一条重要途径是死亡信号传导通路。死亡受体属于肿瘤坏死因子受体(TNFR)超家族,胞浆区/胞内有一诱导细胞凋亡的关键区域,称为死亡域(DD)。死亡域由同源氨基酸残基构成具有蛋白水解功能, 以此招募下游的凋亡蛋白[26]。典型的死亡受体为 Fas 和肿瘤坏死因子受体(TNFR)。目前认为凋亡刺激基因 Fas 及其配体 Fasl 是调控凋亡信号途径的重要基因[27]。

死亡受体 Fas(CD95)属于Ⅰ型跨膜蛋白,在膜内的 C 端含有一段氨基酸序列与细胞凋亡信号传递有关的死亡域(DD)。Fas 的天然配体为具有同源三聚体结构的 Fasl,为Ⅱ型跨膜蛋白,但 Fasl 仅存在于活化的 T 细胞和 NK 细胞中[9]。Fas 与其配体 Fasl 构成的 Fas/Fasl 系统对维持细胞正常发育和细胞稳态至关重要[8]。

当表达 Fas 阳性的靶细胞与其配体 Fasl 衔接后,连接蛋白即 Fas 相关死亡域蛋白(FADD)直接与 Fas 的死亡域结合[11],同时 FADD 氨基端的死亡效应受体(DED) 与 Caspase-8 原域中的 DED 相作用, 通过蛋白-蛋白相互作用形成了由 Fas、FADD 和 Caspase-8 组成的死亡诱导信号复合体 (DISC)[10]。寡聚复合体中酶原相互接近,局部酶原浓度升高,使蛋白水解活性很弱的 Caspase-8 酶原自我剪切而活化, 自活化的 Caspase-8 释放到胞质中启动 Caspase 级联反应,激活下游的效应 Caspase (如 Caspase-3、Caspase-7)[26],引起核酸内切酶及需钙蛋白酶活化, 降解 DNA 修复酶,从而导致 Fas 表达阳性的靶细胞凋亡。TNFR 介导凋亡同样由不同的胞质蛋白与其配体 TNF 的死亡结构域结合, 通过 Caspase 级联反应将死亡信号传递给 TNFR 蛋白阳性细胞并激活该细胞的凋亡程序。

Fas/Fasl 系统作为凋亡信号传导途径, 参与了 DCM 心力衰竭的发生和发展。魏淑荣等应用免疫组化等技术对 DCM 猝死者心肌 Fas 蛋白进行定性定量检测, 发现 DCM 猝死组心肌 Fas 蛋白表达明显增多,阳性着色在心肌纵切面细胞膜及胞浆内呈棕黄色颗粒状或条状分布,横断面细胞膜见环形棕黄色颗粒带,而对照组未见明显变化, 说明心肌 Fas 蛋白的这种数量改变可能与 DCM 发生的因心律失常和心力衰竭所致猝死有关[27]。另有研究报道,DCM 患者心功能与血浆sFas 水平呈负相关,心功能越差者 sFas 增高越明显,心力衰竭进行性加重[28]。

2.2 中医药对死亡受体途径的影响 有研究发现,急性病毒性心肌炎向慢性扩张型心肌病转变的过程中,可能是由于病毒感染心肌细胞, 引起凋亡相关蛋白高度表达并与特定配体结合后启动细胞凋亡信号, 导致心肌细胞不断丢失,最终进展为 DCM[29]。周亚滨等学者用腹腔注射柯萨奇病毒 B3 的方式, 建立重复感染的早期病毒性 DCM 小鼠模型, 证实了机体在应对病毒感染时启动了细胞凋亡以清除入侵的病毒, 同时促发宿主细胞过度凋亡引起宿主病理损伤, 从而对心肌组织造成一定的损害[29-30]。观察益气养阴、活血化瘀方(由黄芪、红参、生地黄、麦冬、五味子、川芎、丹参、兰根、大青叶等药物组成)高剂量组的心肌超微结构,可

见心肌肌纤维走行基本规则,线粒体轻度增生,间质胶原纤维增生不明显,用 TUNEL 法检测到其Fas/Fasl 蛋白阳性表达也低于模型组,说明益气养阴、活血化瘀方能够减轻病毒性 DCM 小鼠的病理损伤, 抑制心肌细胞肥大, 抑制凋亡。川芎嗪不仅具有保护线粒体的功能,还可通过下调促凋亡基因 Fas 的表达,阻止细胞凋亡,且这种保护作用呈剂量依赖型[31]。董波等观察益气强心饮不同剂量干预慢性心衰阳虚水泛证大鼠细胞凋亡及 Fas/Fasl 基因蛋白表达的影响,该方由红参、制附子、黄芪、葶苈子、泽兰、五加皮、丹参等组成,共具益气温阳、活血利水之功,补虚不留邪,标本兼治,能明显下调慢性心衰大鼠心肌组织 Fas、Fasl 基因蛋白表达,调控慢性心衰大鼠的心肌细胞凋亡, 具有治疗及延缓心衰的发展等作用[32]。

3 中医药对多条凋亡通路联合作用的影响

研究发现,DCM 病程中心力衰竭常多次反复发生,有逐渐加重趋势,虽然凋亡信号能激活多种途径中的一种,但是某些情况下细胞凋亡途径常常相互交错、相互影响,被称为“死亡执行蛋白酶”的 Caspase-3 就是多种凋亡途径的共同下游效应部分。部分中医药不仅能够单独作用于某一条凋亡途径发挥抗凋亡作用,亦可对多条凋亡途径同时产生作用。黄芪甲苷既可保护线粒体,稳定线粒体膜电位[18]又能下调阿霉素心肌损伤大鼠心肌组织死亡结构域相关蛋白(Daxx)的表达[33]。袁锦可等[34-36]分别通过临床实验和动物及 H9C2 心肌细胞实验,发现在西药常规治疗基础上辅以益气温阳,活血通络,利水消肿的芪苈强心胶囊(由黄芪、人参、附子、丹参、葶苈子、泽泻、玉竹、桂枝、红花、香加皮、陈皮等组成),可使左室射血分数增加、心室容积下降、6 min 步行时间延长,血浆 NT-pro BNP 水平下降,明显改善心功能, 其机制可能为通过 Fas/Fasl 介导的死亡受体途径和 Bax/Bcl-2 介导的线粒体途径双路径共同抑制了心肌细胞凋亡。

4 结 语

综上所述,在 DCM 心力衰竭的发生发展中,可明确存在心肌细胞的凋亡。许多触发因素可经线粒体或死亡受体途径诱导心肌细胞凋亡发生, 成为扩张型心肌病的重要发病机制之一。中医药在这方面的研究方兴未艾,无论实验研究还是临床观察,均发现许多方药如黄芪及其注射液、川芎嗪、牛磺酸、参芪强心口服液、益气强心饮等可通过上调凋亡抑制基因蛋白表达、下调凋亡刺激基因蛋白表达等机制对心肌细胞起保护作用。但大部分抑制细胞凋亡的中药有效成分尚未分离、鉴定,仍不能详尽说明复方的复杂作用机制。因此,笔者认为今后尚需加强中药有效成分的提取和鉴定,并开展大样本临床实验研究, 进一步探索中医药干预本病的作用机制。对这一课题的深入研究可以更好地保护心肌,提高心功能,改善心室重构,减少 DCM 患者发病率和病死率,延缓病情进展,改善心力衰竭患者预后,对心血管疾病的防治产生深远意义。

参 考 文 献

[1] 张敏, 徐伟建. 黄芪生脉汤治疗扩张型心肌病心力衰竭的疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2010,32(8):39-40.

[2] 唐学弘,曹树军,张银,等. 扩张型心肌病心力衰竭 39 例临床分析[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(17):1889-1891.

[3] 刘金鑫. 扩张型心肌病心力衰竭的 60 例临床体会[J]. 中国现代药物应用,2013,7(3):26-27.

[4] 吴冠兴,邓裕朋,吴卓华. 扩张型心肌病合并心衰患者长期联用多重阻滞剂对心室重构及 QT 离散度的影响[J]. 河北医学,2014,8(20):1259-1262.

[5] 张赢予,张馨木,苏兆亮,等. 缬沙坦对扩张型心肌病心衰大鼠心肌细胞凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,11(30):1531-1533.

[6] 张晨晨,管琳,李建宁. 扩张型心肌病病因及治疗研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):491-493.

[7] 胡军. 扩张型心肌病的病因分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2013,16(4):686-688.

[8] 张懿玮,李元建. 阿霉素诱导心肌细胞凋亡机制[J]. 国际病理科学临床杂志,2011,2(31):129-134.

[9] 王海燕,王来栓. 细胞凋亡通路研究进展[J]. 国外医学:生理、病理科学与临床分册,2003,23(5):490-492.

[10] 敏云馨,马忠仁. 细胞程序性死亡通路的研究进展[J]. 生物技术通报,2009,25(11):20-23.

[11] 陈津,张如松. 细胞凋亡机制概述[J]. 中华中医药学刊,2011,29(4):886-889.

[12] 李海英,梁丽英,陶文. 黄芪注射液对阿霉素中毒性小鼠心肌细胞凋亡及细胞线粒体膜电位的影响[J]. 广西医学,2013,35(5):548-550.

[13] 袁长青, 丁振华. Caspase 的活化及其在细胞凋亡中的作用[J]. 生理科学进展,2002,33(3):220-224.

[14] 管炜云, 何明. 线粒体通透性转换孔与心肌细胞凋亡[J]. 实用临床医学,2009,10(12):132-133.

[15] 屈朝法, 马礼坤. Bcl-2 家族与心肌细胞凋亡的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志,2005,25(4):291-293.

[16] Di Napoli P,Taccardi AA,Grilli A,et al. Left ventricular wall stress as a direct correlate of cardiomyocyte apoptosis in patients with severe dilated cardiomyopathy[J]. Am Heart J,2003,146(6):1105-1111.

[17] 樊理华,韩新,卢向红,等. 阿霉素对大鼠原代心肌细胞凋亡的影响[J]. 中华全科医学,2013,11(8):1167-1168.

[18] 胡鸣旭, 刘莉. 黄芪甲苷对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(1):40-42.

[19] 罗汉民. 加用黄芪注射液治疗扩张型心肌病 36 例[J]. 广西中医药,2007,30(2):22-23.

[20] 周晔玲,方显明. 中医药抑制心肌细胞凋亡的作用机制[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2006,4(6):511-512.

[21] 曾哲,邱汉婴. 牛磺酸对心血管系统保护作用研究进展[J].

医学综述,2008,14(6):916-919.
[22] 王瑜,李晓佳,樊官伟,等. 中药有效组分抑制心肌细胞凋亡调控通路研究进展 [J]. 辽宁中医杂志,2011,38(12):2487-2489.
[23] 孔宏亮,李占全,袁龙,等. 人参皂苷 Rb1 对阿霉素致心力衰竭大鼠心脏的保护效应[J]. 山西医药杂志,2011,40(12):1184-1186.
[24] 史永堂,吕静,何磊. 葛根素对扩张型心肌病患者心功能和 QT 间期离散度的影响[J]. 心血管病防治知识:学术版,2011,10(6):22-23.
[25] 李富饶,刘志忠,宋耀鸿. 淫羊藿总黄酮对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的调控作用研究[J]. 中国中医急症,2012,21(3):392-393.
[26] 袁长青, 丁振华. Caspase 的活化及其在细胞凋亡中的作用[J]. 生理科学进展,2002,33(3):220-224.
[27] 魏淑荣,陈新山,陈煌峰,等. 扩张型心肌病心肌 Fas 蛋白表达[J]. 法医学杂志,2012,28(4):252-255.
[28] 陈玉婷, 伍华东. 比索洛尔对扩张型心肌病心功能和血浆 sFas 影响的研究[J]. 现代实用医学,2011,28(4):410-411.
[29] 周亚滨,张丽丽,高运吉,等. 益气养阴、活血化瘀方对实验性病毒性扩张型心肌病小鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(5):540-541.
[30] 高运吉,周亚滨,张占军,等. 益气养阴活血化淤方对实验性病毒性扩张型心肌病小鼠细胞凋亡因子 Fas/FasL 蛋白表达的影响[J]. 时珍国医国药,2009,20(2):318-320.
[31] 黎帆,余克花,莫冰南. 川芎嗪对 CVB3 感染小鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 南昌大学学报:医学版,2010,50(4):14-16.
[32] 董波,宋婷婷,董天宝,等. 益气强心饮对慢性心衰大鼠心肌细胞凋亡及 Fas FasL 基因蛋白表达影响的实验研究[J]. 中华中医药学刊,2010,28(10):2075-2077.
[33] 钟飞,周卫华,张洁,等. 黄芪甲苷对阿霉素心肌损伤的保护作用及 Daxx 表达的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(3):27-30.
[34] 袁锦可. 芪苈强心胶囊对扩张型心肌病心力衰竭患者心功能及血浆脑利钠肽水平的影响[J]. 中国现代医药杂志,2012,14(11):40-43.
[35] 徐涛,郭丽峰,陈立锋,等. 芪苈强心胶囊对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(4):366-369.
[36] 徐涛,郭丽峰,李方江,等. 芪苈强心胶囊对 H2O2 诱导的 H9C2 大鼠心肌细胞凋亡的影响[J]. 疑难病杂志,2010,9(5):325-327.

(收稿日期 2015-10-27)

(上接第 859 页)

[13] 杨广. 中西医结合治疗重症狼疮 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(17):46-47.
[14] Pinto LF, Candia L, Garcia P, et al. Effective treatment of refractory pulmonary hemorrhage with Monoclonal anti-CD20 antibody(rituximab)[J]. Respiration, 2009, 78(1): 106-109.
[15] Benham H, Garske L, Vecchio P, et al. Successful treatment of shrinking lung syndrome with rituximab in a patient with systemic lupus erythematosus[J]. J Clin Rheumatol, 2010, 16(2): 68-70.
[16] Nellessen CM, Poge U, Brensing KA, et al. Diffuse alveolar haemorrhage in a systemic lupus erythematosus patient successfully treated with rituximab: a case report[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 385-386.
[17] 郝胜,朱光华. 儿童系统性红斑狼疮性肺损伤治疗问题[J]. 中国实用儿科杂志,2012,27(10):738-740.
[18] Hennigan S, Channick RN, Silverman GJ. Rituximab treatment of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus: a case report[J]. Lupus, 2008, 17(8): 754-756.
[19] 赵淑珍. DNA 免疫吸附治疗狼疮性肺炎呼吸衰竭 1 例[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2010,(12):1097-1098.
[20] 沈敏,王玉,许文兵,等. 系统性红斑狼疮肺部受累的临床表现[J]. 中华医学杂志,2005,85(48):3392-3395.
[21] 徐俊良. 系统性红斑狼疮中医辨治旨要[J]. 江苏中医药,2007,39(6):56-57.
[22] 史建强, 吴志华. 丹参对红斑狼疮患者外周血中性粒细胞凋亡及 O_2^-和 NO 产生的调节作用[J]. 广东医学,2008,29(7):1222-1223.
[23] 遆丹阳,韩云丽,杨冠英,等. 丹参川芎嗪治疗特发性肺间质纤维化 86 例疗效分析[J]. 黑龙江医药,2010,25(1):102-103.
[24] 王慧娟,王晋平,陈茹. 黄芪注射液对系统性红斑狼疮外周血白细胞和免疫功能的影响[J]. 四川中医,2007,25(11):12.
[25] 杨艳玲. 疏血通注射液治疗肺间质纤维化 20 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2012,26(1):49-50.
[26] 闫国良,毕小利,史苗颜. 生地注射液对肺间质纤维化患者运动耐量影响的临床研究 [J]. 中国中医急症杂志,2010,19(3):374-375.
[27] 彭学标,王娜,曾抗. 雷公藤对系统性红斑狼疮外周血单一核细胞 NF-κB 活性的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2006,20(6):336-337.
[28] 梁小红. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者 IL-8、TNF-α 和 INF-α 表达的影响[J]. 中国现代药物应用,2008,2(24):64.
[29] 宋丽燕. 穴位贴敷治疗慢性间质性肺炎的疗效观察[J]. 中国实用医药,2010,5(28):236-237.
[30] 李戎,闫智勇,李文军,等. 针灸治疗特发性肺纤维化临床观察[J]. 针灸临床杂志,2004,20(2):11-12.
[31] 周淼,赵栋梁. 中药透皮疗法治疗肺间质纤维化的可行性[J]. 中医临床研究,2012,4(11):93-95.

(收稿日期 2015-11-26)

·临床观察·

养心氏片干预冠心病心衰的临床观察*

顾嘉霖 叶 康 王肖龙 周 华 薛金贵△
(上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0868-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.035

【摘要】目的 观察养心氏片对冠心病心衰患者的临床疗效。**方法** 将 120 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各 60 例,对照组给予西药标准治疗,治疗组在标准治疗基础上给予养心氏口服。两组治疗半年。观察患者心超指标左心室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD);血浆 BNP 水平和中医症状积分变化。**结果** 两组治疗后 LVEF、LVEDD 与治疗前比较均改善($P<0.01$),而 LVESD 与治疗前比较差别不大($P>0.05$)。治疗后两组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较差别不大($P>0.05$)。治疗前两组血浆 BNP 水平差别不大($P>0.05$)。治疗后两组血浆 BNP 水平与治疗前比较,明显降低($P<0.01$),且治疗组降低优于对照组($P<0.01$)。治疗前两组 NYHA 分级差别不大($P>0.05$)。治疗后两组 NYHA 分级与治疗前比较明显改善($P<0.01$),治疗后治疗组与对照组 NYHA 分级差别不大($P>0.05$)。治疗后两组胸闷、气短、神疲乏力、自汗和懒言等中医症状与治疗前比较,均明显改善($P<0.01$),且治疗组主要症状胸闷和气短以及次要症状懒言改善优于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率 86.67%优于对照组的 71.67%($P<0.05$)。**结论** 养心氏加载治疗冠心病心绞痛患者能够进一步降低患者的血浆 BNP 水平,改善中医症状和患者心功能状态。

【关键词】 冠心病 心衰 养心氏 中西医结合

Clinical Observation on *Yangxinshi Tablets* on Heart Failure of Coronary Heart Disease *GU Jialin, YE Kang, WANG Xiaolong, et al. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of *Yangxinshi Tablets* on heart failure in patients with coronary heart disease. **Methods:** 120 cases were randomly divided into the control group (60 cases) and the treatment group (60 cases). The control group received standard treatment of Western medicine, while the treatment group on the basis of standard therapy were given *Yangxinshi Tablets* orally. Duration of treatment was six months. Super indexes of left ventricular ejection fraction (LVEF), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), variation of plasma BNP levels and TCM symptom score were observed. **Results:** Compared with before treatment, LVEF and LVEDD of both groups improved after treatment ($P<0.01$), while there was little difference in the change of LVESD ($P>0.05$). After treatment, there was little difference in the comparision of LVEF, LVEDD and LVESD ($P>0.05$). Before treatment, there was little difference in plasma BNP levels ($P>0.05$). After treatment, plasma BNP levels of both groups dropped obviously, compared with before treatment ($P<0.01$), and the treatment group was suprior to the control group ($P<0.01$). Before treatment, there was little difference in NYHA functional classification between the two groups ($P>0.05$). After treatment, NYHA functional classification improved obviously, compared with before treatment ($P<0.01$). After treatment, there was little difference in NYHA functional classification between the two groups ($P>0.05$). Before treatment, there was little difference in TCM symptoms, such as chest tightness, shortness of breath, General lassitude, sweating and lazy statement. After treatment, chest tightness, shortness of breath, General lassitude, sweating and lazy statement and other symptoms were significantly improved ($P<0.01$). Compared with the control group, the main symptoms of the treatment group, such as chest tightness and shortness of breath and minor symptoms, for example lazyness were significantly improveed ($P<0.05$). The total effective rate in the treatment group was 86.67% and the control group was 71.67%, with significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** *Yangxinshi Tablets* on patients with heart failure of coronary heart disease can further reduce the patient's plasma BNP levels and

*基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)(SS2012AA022810);上海市科委课题(13401904400)
△通信作者(电子邮箱:xuejingui@sina.com)

improve symptoms and heart function.

【Key words】 Coronary heart disease; Heart failure; *Yangxinshi Tablets*; Combination of Chinese traditional and western medicine

冠状动脉硬化性心脏病(CAD)是引起死亡的主要原因。2014 年中国心血管疾病报告[1]指出,2013 年中国城市居民冠心病死亡率为 100.86/10 万, 农村居民冠心病死亡率为 98.68/10 万,与上一年(93.17/10 万、68.62/10 万)相比均有所上升。而心力衰竭(HF)为各种心脏疾病的严重和终末阶段,由于其患病率高、预后差和巨额的经济负担,已成为重大的公共健康问题。我国某项对 10714 例心衰住院患者的回顾性调查结果表明,心衰病因冠心病居首[2]。所以研究冠心病心衰患者的临床干预和预后具有重要的临床意义。国内外的指南均推荐冠心病和心衰的标准治疗, 但临床效果差强人意, 发病率和死亡率仍然居高不下。本研究选择中医辨证为气虚血瘀的冠心病心衰患者, 给予养心氏长期治疗,观察患者的临床获果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 1)纳入标准。符合西医冠心病心功能不全诊断标准;符合中医气虚血瘀证标准;自愿签署知情同意书。2)排除标准。严重冠状动脉狭窄、溶栓治疗后、冠状动脉成型术后、冠状动脉造影术中冠状动脉内气体栓塞等继发性原因致冠脉慢血流;急、慢性感染性疾病;已知免疫系统疾病;严重肝、肾功能不全者;超声心动图提示左心室肥厚者; 不能参与临床试验或不愿随访者;妊娠、哺乳和有妊娠计划者;精神异常或医生认为不宜参加临床研究者。

1.2 *临床资料* 选取 2012 年 6 月至 2015 年 6 月间上海中医药大学附属曙光医院心内科门诊和住院患者 120 例, 所有患者均符合冠心病心功能不全和中医气虚血瘀证诊断标准。所有患者随机分为对照组 60 例,男性 42 例,女性 18 例;年龄(62.50±15.30)岁;治疗组 60 例,其中男性 39 例,女性 21 例;年龄(61.80±11.80)岁。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 对照组采用拜阿司匹林 100 mg,每日1 次,氯吡格雷 75 mg,每日 1 次,阿托伐他汀钙片 20 mg,每日 1 次,速尿 20 mg,每日 1 次,安体舒通 20 mg,每日 1 次,培哚普利 4 mg,每日 1 次,酒石酸美托洛尔 12.5 mg,每日 2 次,单硝酸异山梨酯 50 mg,每日 1 次。根据病情调整用药剂量。治疗组在对照组治疗基础上加服养心氏 3 粒,每日 3 次,口服。服药期间忌高脂、高盐饮食以及其他预防药物或采用其他预防方法。两组疗程半年。

1.4 *观察指标* 1)超声心动图:采用美国 HP5500 型心脏彩色多普勒超声心动图机, 比较两组治疗前后 LVEF、左室舒张末内径(LVEDD)、左室收缩末内径(LVESD)。2)血清学指标:清晨空腹抽肘静脉血,采用高灵敏度免疫放射法(IRMA)检测血浆 B 型利钠肽(BNP)。3)安全性指标:生命体征;不良事件(如皮疹、瘙痒、头痛、寒战发热、恶心呕吐、过敏性哮喘、喉头水肿、过敏性休克甚至死亡等);血、尿常规;肝、肾功能;常规 12 导联心电图检查。

1.5 *疗效标准* 中医症状、证候积分评价参照《中药新药临床研究指导原则》2002 年试行版[3]制定。1)中医症状疗效判定标准。主症:胸闷、气短。无症状(0 分);发作时经休息即缓解,不影响日常生活为 2 分;发作时需药物治疗,缓解可正常活动为 4 分;发作频繁,影响日常生活(如穿衣、进食、散步、大便等可诱发症状发作)为 6 分。2)次症。神疲乏力,自汗,懒言。无症状为 0 分;症状偶尔发作为 1 分;症状间歇发作为 2 分;症状频繁或持续存在,并影响工作或生活为 3 分。3)中医证候疗效。显效:治疗后证候积分为 0 或减少≥70%。有效:治疗后证候积分减少≥30%。无效:治疗后证候积分减少<30%。加重:治疗后积分超过治疗前积分。计算公式采用尼莫地平法,疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

1.6 *统计学处理* 应用 SPSS19.0 统计软件分析。两组比较采用独立样本 t 检验, 多组比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组超声心动图疗效比较* 见表 1。两组治疗后 LVEF、LVEDD 与治疗前比较均改善 ($P<0.01$),而 LVESD 与治疗前比较差别不大($P>0.05$)。治疗后两组 LVEF、LVEDD、LVESD 比较差别不大($P>0.05$)。

表 1 两组超声心动图指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	LVESD(mm)	LVEDD(mm)	LVEF(%)
治疗组	治疗前	37.0±7.7	54.5±6.6	43.0±5.4
(n=60)	治疗后	36.1±7.9	51.8±6.0**	50.2±9.4**
对照组	治疗前	37.3±8.1	55.1±5.9	43.1±5.6
(n=60)	治疗后	37.6±6.4	52.0±6.3**	48.6±8.1**

与本组治疗前比较,**$P<0.01$。下同。

2.2 *两组血浆 BNP 水平比较* 见表 2。结果示,治疗前两组血浆 BNP 水平差别不大($P>0.05$)。治疗后两组血浆 BNP 水平与治疗前比较,明显降低($P<0.01$),且治疗组降低优于对照组($P<0.01$)。

2.3 *两组 NYHA 分级治疗前后比较* 见表 3。结果示,治疗前两组 NYHA 分级差别不大($P>0.05$)。治疗后两组 NYHA 分级与治疗前比较均明显改善 ($P<$

表 2　两组血浆 BNP 水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后
治疗组	60	535.80±241.30	173.50±139.10$^{**\triangle\triangle}$
对照组	60	474.20±211.70	273.40±232.40**

与对照组治疗后比较，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

0.01)，治疗后治疗组与对照组 NYHA 分级差别不大($P>0.05$)。

表 3　两组治疗前后NYHA 分级比较(n)

组　别	时　间	NYHA Ⅰ	NYHA Ⅱ	NYHA Ⅲ	NYHA Ⅳ
治疗组	治疗前	5	26	25	4
(n=60)	治疗后	23**	30	5**	2**
对照组	治疗前	4	30	22	4
(n=60)	治疗后	23**	28	7**	2**

2.4　两组中医症状疗效积分比较　见表 4。结果示，治疗前两组胸闷、气短、神疲乏力、自汗和懒言等中医症状差别不大($P>0.05$)。治疗后两组胸闷、气短、神疲乏力、自汗和懒言等中医症状与治疗前比较，均明显改善($P<0.01$)，且治疗组主要症状胸闷和气短以及次要症状懒言改善优于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组中医症状疗效积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	胸闷	气短	神疲乏力	自汗	懒言
治疗组	治疗前	4.14±1.50	4.13±1.51	1.52±0.83	1.52±0.91	1.58±0.89
(n=60)	治疗后	1.73±1.01$^{**\triangle}$	2.03±0.94$^{**\triangle}$	0.77±0.74**	0.62±0.74**	0.73±0.71$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	3.90±1.39	3.93±1.42	1.48±0.81	1.50±0.83	1.53±0.79
(n=60)	治疗后	2.60±2.98**	2.40±1.03**	0.95±0.83**	0.83±0.76**	1.02±0.79**

2.5　两组中医证候疗效比较　见表 5。结果示，治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。

表 5　两组中医证候疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	加重	总有效(%)
治疗组	60	10	42	8	0	52(86.67)$^{\triangle}$
对照组	60	6	37	16	1	43(71.67)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3　讨　论

中医学中无冠心病心绞痛之病名，但根据其相关症状等可归属中医学“胸痹”“心痛”“真心痛”等范畴。中医认为本病属本虚标实之证，本虚为心脏气血阴阳亏虚，标实为血瘀、痰浊阻塞脉道，不通则痛，心气虚是关键，血瘀痰浊必不可少。清·王清任曾说过“运血者，气也”，“血不自行，随气而行”，“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”，心气虚则无力推动血脉运行，气虚血瘀，最终致心脉痹阻而发病。中医传统文献中无“心衰”之名，根据其临床症状等，可归属于中医学“喘证”“水肿”“心悸”“怔忡”“痰饮”“心痹”等范畴。多数研究认为，本病属本虚标实、虚实夹杂之证，以心气虚衰为本，血脉瘀滞、水饮内停、痰浊不化为标[4]。心居上焦，属火性动，有推动血液运行之功。心气虚衰，不能推动血液运行，瘀血阻滞，日久则血化为水，即张仲景在《金匮要略》中所说：血不利则为水。

心力衰竭是指各种原因所引起的心肌损伤，心肌结构和功能发生改变，最终导致心室泵血功能降低而引起的一种复杂临床综合征，是各种心脏病的终末阶段。目前，流行病学调查发现冠心病是导致心力衰竭的第一位病因，心力衰竭以其高发病率、高致死率、高致残率和高临床花费为特点，是严重危害世界性卫生健康的难题，对其研究亦引起世界性重视。心衰发生发展的基本机制是心肌重构，表现为神经内分泌激活和心功能下降。多变量研究证实，LVEF 下降与 BNP 血浆浓度持续增高等有助于判断心衰预后和存活[5]。养心氏片由青岛国风药业股份有限公司生产，主要由黄芪、灵芝、党参、当归、芍药、丹参、山楂、延胡索、地黄、淫羊藿、炙甘草等组成，具有扶正固本、益气活血、行脉止痛之功。现代药理研究表明淫羊藿具有抗心肌缺血、降低血压作用，促进增殖血管平滑肌细胞凋亡，同时具有抗衰老作用，其有效成分淫羊藿总黄酮可抑制血栓形成，降低红细胞聚集及降低全血黏度[6]。山楂具有抑制血小板聚集，抗血栓形成和抗心肌梗死、心绞痛、强心、降压、调节脂质代谢、抗氧化等作用[3]。当归所含有机酸类具有抗氧化和清除自由基、抗血栓、明显抑制血小板聚集，降血脂和改善动脉粥样硬化作用，并有调节免疫、抗心肌缺血等作用[7]。方中灵芝可强心，抗心律失常与心肌缺血，改善心肌代谢，减轻动脉粥样硬化，降压，抑制血小板聚集与抗血栓形成、抗炎、增强机体应激能力、延缓衰老[8]。党参可增强免疫、抗应激，改善心肌能量代谢、提高患者左室舒张早期充盈时间，增强左室收缩功能、抗超氧自由基损伤等[8]。黄芪调节免疫、强心、抗心肌缺血、抗血小板凝聚、抗氧化、抗衰老、抗缺氧、抗疲劳等作用[9]。

本研究结果示，治疗组和对照组均能够提高患者 LVEF，降低 LVEDD 和血浆 BNP 水平，治疗组血浆 BNP 水平改善优于对照组，表明在西药标准治疗基础上配以养心氏辨证治疗，能进一步改善患者心功能状态。

参　考　文　献

[1]　国家心血管病中心，编著. 中国心血管病报告 2014[M]. 北京：中国大百科全书出版社，2015：112-127.

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

[3]　中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（试

行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:127.
[4] 何怀阳. 心衰中医病机探讨[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(4):413-415.
[5] Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult [J]. Circulation, 2005, 112(12): 154-235.
[6] 葛淑兰,田景振. 淫羊藿及其有效成分的药理研究进展[J]. 中国药师,2005,8(6): 462-464.
[7] 夏泉,张平,李绍平,等. 当归的药理作用研究进展[J]. 时珍国医国药,2004,15(3):164-166.
[8] 沈映君. 中药药理学[M]. 上海科技出版社,2000:784-790,877-878.
[9] 马宏秀,张治祥. 黄芪的药理研究进展[J]. 陕西中医学院学报,2004,27(5):73-75.

(收稿日期 2015-12-09)

亚洲型股骨近端抗旋髓内钉(PFNA-Ⅱ)微创手术结合中药治伤 1 号方治疗老年股骨粗隆间骨折的临床观察

汪志炯 胡 钢 严松鹤
(南京中医药大学附属无锡市中医医院,江苏 无锡 214001)

中图分类号:R274.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0871-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.036

【摘要】目的 观察股骨近端抗旋髓内钉(PFNA-Ⅱ)内固定系统在治疗老年性股骨粗隆间骨折方面的临床治疗效果。**方法** 选取老年性股骨粗隆间骨折 56 例;所有患者排除绝对手术禁忌症后,联合应用 PFNA-Ⅱ微创手术和中药治伤 1 号进行综合治疗。**结果** 56 例患者均手术成功,术中、术后观察结果:患者手术时间为 35~72 min,术中观察患者出血量为 50~220 mL,患者总住院时间为 6~26 d,患者恢复至下地负重活动时间为 4~10 周,患者骨折恢复达到临床愈合时间为 10~18 个月。56 例病例均获得完整随访,随访过程中复查 X 片发现 56 例患者患肢骨折部位均得到良好愈合,患肢无明显髋关节内翻、股骨头坏死、内固定松动、断裂等常见并发症发生。**结论** PFNA-Ⅱ由于其独特设计结构和相对简单的操作方式,使得其在治疗老年性股骨粗隆间骨折时对手术创面周围组织损伤较少、术后骨折固定更加牢靠,从而使得患者可以更早进行恢复性锻炼,尽可能地减少术后并发症的发生。由此可见,PFNA-Ⅱ可以作为老年性股骨粗隆间骨折的首选内植入物材料。

【关键词】 老年性股骨粗隆间骨折 PFNA-Ⅱ 中药治伤 1 号方

随着人口年龄构成比和人们交通方式逐渐改变,股骨粗隆间骨折作为老年人的常见老年外伤性骨科疾病,其发病率也呈现一定上升趋势[1]。近年来,随着医疗技术飞速发展,动力髋螺钉(DHS),股骨近端锁定钢板等多种新型的植入性材料也被广泛用于治疗股骨粗隆间骨折,其中亚洲型股骨近端抗旋髓内钉(PFNA-Ⅱ)作为一种新型解剖型髓内钉主要根据亚洲人群的身体解剖结构进行设计,使得其更加符合中国人股骨解剖特点。因此,为观察 PFNA-Ⅱ在治疗老年性股骨粗隆间骨折的临床疗效,采用 PFNA-Ⅱ手术联合中药治疗的老年性股骨粗隆间骨折患者,取得较好的临床治疗效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)股骨粗隆间骨折诊断标准:有外伤史;髋部疼痛、压痛、或有下肢的外旋短缩畸形等;X 线和或 CT 片可见股骨粗隆间骨折。2)纳入标准:年龄大于 60 周岁的新鲜骨折患者,经 X 线及 CT 诊断为股骨粗隆间骨折。3)排除标准:病理性骨折患者;合并股骨头及股骨粗隆下骨折;合并有严重的神经系统、心血管系统等疾病,不能耐受麻醉及手术的患者。

1.2 临床资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月在本院应用手术和中药治疗的老年性股骨粗隆间骨折患者共 56 例,男性 22 例,女性 34 例;年龄 60~99 岁,平均 75.20 岁。AO 分类法,31-A1 5 例,31-A2 44 例,31-A3 7 例;Evans 分类法,Ⅰ型 2 例、Ⅱ型 11 例、Ⅲ型 22 例、Ⅳ型 18 例、逆粗隆型骨折 3 例。其中大多数患者合并有一种或多种其他系统内科基础疾病,如高血压、冠心病、糖尿病等。入院后完善相关检查,积极治疗相关内科疾病,排除手术绝对禁忌症。

1.3 术前准备及评估 入院后患者予以绝对卧床休息,患肢穿丁字鞋并进行适当的皮肤牵引,完善相关检查,积极治疗相关内科疾病,排除手术绝对禁忌症。统计患者伤后至手术时间为 2~12 d,平均 5.3 d。

1.4 手术方法 根据患者自身情况选择腰硬联合麻

醉或全身麻醉。患者取仰卧位,在“C”型臂 X 线机透视下作牵引和手法整复,将患肢维持牵引、固定于骨科牵引床上,患髋置于轻度内收(10~15 °)、内旋位(髌骨位于正上方),复位满意后消毒、铺巾。由大粗隆顶点上 3~5 cm 向近端做切口,长约 5 cm,钝性分离。选择进针点时应当选择在股骨大粗隆顶点稍偏内侧的部位,通过“C”型臂 X 线机进行术中透视观察先前置入的导针位置,并确定其在髓腔内后,运用适当的扩髓工具沿导针扩孔、扩髓,手动插入带瞄准把持器的 PFNA－Ⅱ主钉至恰当的位置;安装 130°的瞄准臂并前倾 10~15° 置入导针。然后通过术中“C”型臂 X 线机透视观察置入导针位置是否位于股骨颈稍下方(正位片)和股骨颈中轴位置(侧位片);(详见图 1)。在距离关节面至少 5 mm,测深、扩孔,在透视下将螺旋刀片直接打入隧道并确认置入深度后, 锁定螺旋刀片。根据术前评估和术中探查的患者骨折情况, 选择适当的锁定方式进行锁定并拧入尾帽。最后“C”型臂 X 线机透视观察骨折复位对位、对线良好、内固定在位后,反复冲洗后,逐层缝合关闭手术伤口。

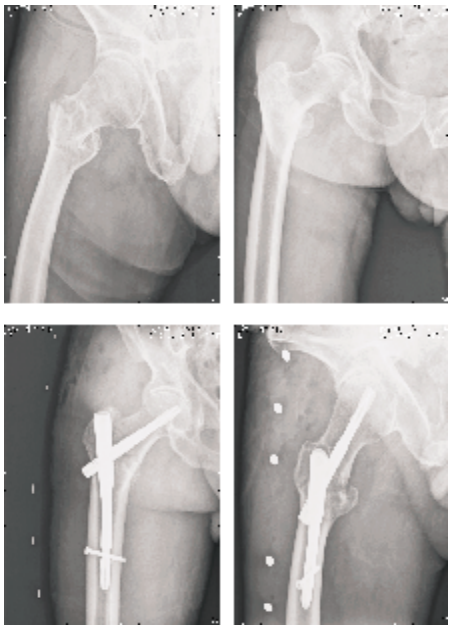


图 1　股骨粗隆间骨折 PFNA－Ⅱ治疗术前/术后 X 线片

1.5　术后处理　术后常规预防感染治疗 48 h,双侧下肢使用 CPM、下肢静脉泵等预防 DVT,术后第 2 日可让患坐起、翻身,并行股四头肌肌力主被动锻炼,下肢各关节屈伸活动功能锻炼,促进患者下肢肌力恢复,避免长期卧床后并发症。所有病例均获得完整随访,随访过程中进行在术后 5 d 内复查髋关节正侧位 X 线片,并每月 1 次复查 X 线片, 观察患者骨折愈合情况;并嘱咐患者在出现影像学骨折愈合时, 可以开始进行适当的患肢负重锻炼, 并根据患者骨折愈合恢复情况逐渐增强直至患肢全负重。随访过程中,以临床骨折愈合标准和 Harris 评分系统对患者伤后功能恢复情况进行评估。本病属于中医学“骨折病”范畴,跌伤致患肢髋部肿痛、活动受限,患髋部肿胀,内翻畸形,固定刺痛,拒按,活动障碍。伤后早期证属瘀滞筋骨,治疗当以活血化瘀消肿为大法。术后予治伤 1 号方(我院协定方)口服,组方:当归 6 g,赤芍 3 g,参三七(80 头)5 g,桃仁 5 g,川牛膝 5 g,茯苓皮 6 g。水煎服至 200 mL,分 2 次口服。一般术后患者需要卧床 4~10 周,易发生心肺功能减退、坠积性肺炎、褥疮等卧床并发症,鼓励患者功能活动,指导患者进行“吐纳练习”“自主咳嗽”“双手摩腹”“收腹提肛”练习;患肢行“股肌舒缩”“踝膝伸曲”功能练习。

2　结　果

56 例患者均手术成功,术中、术后观察结果:患者手术时间为 35~72 min, 术中观察患者出血量为 50~220 mL,患者总住院时间为 6~26 d,患者恢复至下地负重活动时间为 4~10 周, 患者骨折恢复达到临床愈合时间为 10~18 个月。56 例病例均获得完整随访,随访过程中复查 X 片发现 56 例患者患肢骨折部位均得到良好愈合,均未出现下肢深静脉血栓,无明显髋关节内翻等常见并发症发生。根据 Harris 评分系统对患者伤后功能恢复情况进行评估:其中达到优 33 例,良 20 例,中 3 例。

3　讨　论

老年股骨粗隆间骨折患者,通常合并心、肺、脑等慢性疾患, 并伴有不同程度的骨质疏松。传统的非手术治疗需长期卧床,导致坠积性肺炎、尿路感染、褥疮等并发症,且易发生骨折畸形愈合及髋内翻,病死、病残率较高。随着医疗技术和植入性器械的快速发展,早期手术治疗老年性股骨粗隆间骨折的优越性也被越来越多的创伤骨科医生所认可[1],通过早期手术治疗可以有效地减少患者卧床时间; 牢靠的内固定系统帮助患者更早地进行恢复锻炼, 从而减少由于骨折引起的早期和晚期并发症的发生, 尽可能地提高患者的临床治疗效果,积极改善患者生活质量和疾病的预后。

外固定架疗法虽然操作简单,创伤小,但需要针道护理、穿裤不方便、固定针松动、针道感染等缺点,只适合于高龄且不能耐受骨折切开复位的患者[2]。有学者通过生物力学研究表明,经皮加压(PCCP)钢板固定的抗旋转及抗压缩能力要低于股骨髓内钉系统[3],近年来髓内固定系统因其更加符合股骨近端的生物学固定原则,适应症广泛,手术操作相对简单、手术创伤相对较小,术后并发症少,越来越受到临床医师的青睐。

目前临床广泛使用的 PFNA 是 AO/ASIF 在 PFN 的基础上设计的,有着可靠的稳定性和牢固性,PFNA－

Ⅱ是相对 PFNA 的二代产品，研究发现 PFNA-Ⅱ较 DHS 手术表现更为稳定[4-8]。但已有较多学者发现，PFNA 近端直径较粗，并不适合于亚洲人种的使用[9]，术中有股骨近端的骨皮质劈裂而导致手术失败的风险。亚洲人种的股骨近端有如下解剖特点：大粗隆高度短、股骨颈较细、髓腔较细，外偏角较小，PFNA 主钉近端较粗将对股骨外侧壁和股骨头颈部骨块产生压力导致损失外侧壁破裂或复位丢失，导致股骨头颈部近段骨质内翻，降低复位后的稳定性同时增加术后股骨头切出的风险，因此 SYNTHES 公司在 PFNA 基础上设计了更符合亚洲人种股骨近端解剖结构的 PFNA-Ⅱ，其改进包括：更高的外偏点设计确保主钉位于髓腔正中，弹性尖端解剖型设计、5 °外偏角更匹配亚洲人股骨近端解剖结构。主钉近端外侧平面设计减小插入时和术后对外侧壁的压力，提高稳定性，降低股骨头切出发生率，并同时保留了 PFNA 的上述优点。

通过分析总结本研究中 56 例患者的手术过程，笔者发现在进行 PFNA-Ⅱ手术操时应当注意以下几点注意事项：1)术前应当根据患者影像学检查结果，对患者骨折的分型、髓腔直径进行测量分析，从而帮助主刀医生科学合理地选择长短、直径适当的主钉；麻醉成功后，正确有效的复位手法及手术牵引床的使用可以帮助患者骨折部位尽量达到解剖复位标准，要求复位后的颈干角及前倾角在正常范围内，但不强调股骨小转子复位，因为髓内固定系统失去内侧支持不易发生髋内翻，股骨外侧切口暴露小转子较困难且增加了手术创伤，应尽量避免切开复位。2)主钉进钉点为股骨大粗隆顶点稍偏内，进钉点偏外易导致大粗隆劈裂，特别在大粗隆处有骨折时，操作应当更加小心，扩顶端皮质时应在套筒保护下沿股骨长轴方向缓慢进入，避免骨质劈裂及移位。Russell 等[10]认为在诊疗股骨粗隆间骨折时，合理、精确、有效的进针点可以有助于减少术中及术后患者出现骨折复位不良、骨折复位失败的概率。3)打入主钉时，在不紧贴股骨矩的前提下，应当尽可能地将螺旋刀片置于股骨颈的中央稍偏下的位置，避免骨折移位的发生。特别应当注意的是，在打入导针过程中，应当将其准确定位后再打入主钉，避免反复定位或重复打钉导致的股骨颈骨质损伤，破坏其稳定性引起术后相关并发症的发生。4)选择螺旋刀片的长度需适中，由于骨折断端间隙的存在，过长可能术后螺旋刀片向内移位穿出。5)骨质疏松患者应同时积极进行抗骨质疏松的药物治疗，建议术后早活动、晚负重，以避免出现螺旋刀片的切割，严密随访，定期复查线片。

高龄患者肝肾不足，骨失所养，复因外伤暴力，导致患髋部股骨粗隆间骨折，伤后局部肿胀，髋内翻畸形，固定刺痛，拒按，活动障碍。骨断则骨骼失去支架作用，活动受限，气血阻于脉络，脉络不通，形伤痛，气伤肿，故伤后早期属于瘀滞筋骨。术后予治伤 1 号方(我院协定方)口服行气活血、通瘀导滞、温经止痛治疗，方药如下：当归补血活血，桃仁活血祛瘀，参三七止血化瘀、消肿定痛，赤芍温经祛瘀，川牛膝活血化瘀，茯苓皮利水消肿。

老年患者合并有的基础疾病较多、手术耐受性较差、术后恢复时间相对较长、术后早期和晚期并发症较多。良好的骨折复位和牢靠稳定的内固定是治疗股骨粗隆间骨折的主要原则，在此基础上，结合中医药特色消肿化瘀止痛有利于患者尽早获得原有的活动能力和骨折的愈合。股骨近端抗旋髓内钉由于其独特设计结构和相对简单的操作方式，使得其在治疗老年性股骨粗隆间骨折时对手术创面周围组织损伤较少、术后骨折固定更加牢靠，从而使得患者可以更早进行恢复性锻炼，尽可能地减少术后并发症的发生。由此可见，PFNA-Ⅱ可以作为老年性股骨粗隆间骨折的首选内植入物材料。由于本研究样本量相对较少、随访时间相对较短，该术式的中长期疗效还有待于进一步观察。

参 考 文 献

[1] 王亦璁. 骨与关节损伤[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2007：1179-1183.

[2] 吴家宝. 闭合复位外固定支架治疗老年股骨粗隆间骨折 46 例[J]. 吉林医学，2013，10(30)：6323

[3] 余英剑，李桂涛. PFNA 与 PCCP 内固定治疗股骨粗隆间骨折的体外生物力学分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志，2014，29(8)：756-758.

[4] 顾豪杰，王剑峰. DHS 与 PFNA-Ⅱ内固定治疗老年股骨粗隆间骨折对比分析[J]. 浙江创伤外科，2012，17(1)：8-9.

[5] 李凡，陆海明，王秋根，等. PFNA 与 Gamma 钉治疗不稳定股骨粗隆间骨折的早期疗效评价[J]. 中国矫形外科杂志，2008，16(16)：1265-1267.

[6] 陈越林，郭艳霞，苏瑶. 股骨近端髓内钉-螺旋刀片(PFN-A)治疗老年股骨粗隆间不稳定骨折[J]. 解剖与临床，2008，13(5)：350-351.

[7] 王路，裴继强. 股骨髓内钉治疗股骨粗隆间骨折[J]. 浙江创伤外科，2009，14(3)：215-216.

[8] 刘海青，陈允震，杨子来，等. 股骨粗隆间粉碎性骨折不同内固定疗效分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志，2005，20(1)：18.

[9] Hwang JH，Oh JK，Han SH，et al. Mismatch between PFNa and medullarycanal causing difficulty in nailing of the per-trochanteric fractures[J]. Arch Orthop Trauma Surg，2008，128(12)：1443-1446.

[10] Ru Ssell TA，Mir HR，Stoneba CK J，et al. Avoidance of malreduction of proximal femoral shaft fractures with the use of aminimally invasive nail insertion technique(MINIT)[J]. J Orthop Trauma，2008，22(6)：391-398.

(收稿日期 2015-10-30)

中西医结合治疗小儿外感高热的疗效观察*

彭　丰　何梅玲
(四川省成都市第六人民医院,四川 成都 610051)

中图分类号:R254.9　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2016)05-0874-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.037

【摘要】**目的** 观察银柴胡丹皮汤加按摩治疗小儿外感高热的临床效果。**方法** 将 66 例外感高热患儿按照随机数字表法分为两组,对照组 33 例口服乙酰氨基酚片和布洛芬;观察组 33 例在对照组的基础上加用银柴胡丹皮汤及按摩治疗。**结果** 观察组 21 例患儿降热效果显著,10 例效果良好,2 例无效;对照组 13 例患儿降热效果显著,14 例效果良好,6 例无效。观察组患儿总的治疗效果明显优于对照组($P<0.05$)。观察组患儿治疗后 0.5、1、2、4 及 6 h 的体温均明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 银柴胡丹皮汤加按摩治疗治疗小儿外感高热的退热降温效果快而持久,且降低的体温不易反弹。
【关键词】 中西医结合治疗　按摩　小儿外感高热　银柴胡丹皮汤

The Curative Effect Observation on Combined Treatment of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Children with Exopathic Hyperpyrexia　*PENG Feng, He Meiling. The Sixth People's Hospital of Chengdu, Sichuan, Chengdu* 610051, *China.*

【**Abstract**】**Objective**: To explore the clinical effect of *Yinchaihu danpi Decoction* combined with massage in the treatment of children with exogenous high fever. **Methods**: 66 children with exogenous high fever were randomly divided into 2 groups, 33 cases each. The control group orally took acetaminophen and ibuprofen, while the observation group were treated with *Yinchaihu danpi Decoction* and massage on the basis treatment of the control group. **Results**: In the observation group, 21 cases had an obvious defervescence and cooling, 10 good, 2 invalid. In the control group, 13 cases had an obvious defervescence and cooling, 14 good, 6 invalid. The total therapeutic effect of the observation group was better than that of the control group ($P<0.05$). The temperature at each time point in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); the difference was statistically significant, and the body temperatures in the observation group were evidently superior to those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Yinchaihu danpi Decoction* associated with massage on children with exopathic hyperpyrexia has an effect of fast and durable defervescence and cooling, and the lower body temperature is not easy to rise.
【**Key words**】 Integrated traditional Chinese and western medicine; Massage; Children with exopathic hyperpyrexia; Ptyalism; *Yinchaihu danpi Decoction*

小儿外感高热使体内代谢加快,氧耗量大增,持续过久的高热会使患儿防御感染能力严重下降, 引发其他较严重的并发症,极大地威胁患儿的健康[1-2]。临床上单用药物治疗小儿外感高热的降热效果不理想[3],近年笔者采取穴位按摩退热加药物治疗外感高热患儿,取得较好的临床效果。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》[4],西医诊断符合王慕逊主编的《儿科学》中急性上呼吸道感染的诊断标准[5]。纳入标准:年龄在 7 个月至 12 岁之间,热程在 1 周以内,给予中西药抗感染及其对症治疗的基础上仍持续高热不退,或难喂药、拒服药者;西医诊断为急性上呼吸道感染,中医诊断为中医诊断属于风热犯表型发热[4]。排除标准:年龄在 7 个月以下,或年龄大于 12 岁;对中药、西药过敏者;重度营养不良的患儿,伴有化脓性扁桃体炎、肺炎、支气管炎等,其他严重全身性疾病。

1.2　*临床资料*　2012 年 7 月至 2015 年 1 月间我科收治的 66 例外感高热患儿,均为急性发病,病程 3 h 至 4 d,均表现为头痛、头昏,体倦乏力,高热无汗或少汗,口干唇红,苔黄燥或白腻而干。其中男性 35 例,女性 31 例;年龄 7 个月至 11 岁半,7 个月至 1 岁 11 例,1~4 岁 15 例,4~8 岁 19 例,8~12 岁 21 例。66 例外感高热患儿按照随机数字表法分为对照组、观察组各 33 例。两组患儿在年龄、性别、病程等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　对照组口服对乙酰氨基酚 2 片,布洛芬 0.2 g,交替使用,每日 3 次。观察组在对照组的基础

*基金项目:四川省自然科学基金(01SY051-36)

上加用按摩及银柴胡丹皮汤治疗。揉按患儿太阳、风池、百会、听宫、眉心各 50 次，揉按患儿背部足太阳膀胱经 10 遍，退六腑 10 次，并按摩合谷、列缺等穴位[6]。沿督脉路线自上而下行揪法、揉总筋、清天河水、分推阴阳、提拿肩井。伴腹胀腹痛患儿，可摩腹（分别采取双指、单掌、双掌顺时针揉按脐周）4 min[7]。4 岁以上小儿以银柴胡 10 g，牡丹皮 10 g，石膏 10 g，黄芩 5 g，羌活 5 g，金银花 8 g，知母 8 g，芦根 9 g，板蓝根 6 g，生甘草 3 g。煎熬至 100 mL，少量多次服用，每日 2 剂。难喂药、拒服药者，给药加上调味品（如白糖、红糖等），家长可用吸管、滴管或喂食器喂药。

1.4 疗效标准 按照参考文献[8]拟定。1）观察治疗后 0.5、1、2、4、6 h 的体温变化。显著：治疗后 0.5 h 内体温下降超过 1 ℃，2 h 内降至正常。良好：治疗后 0.5~1 h 内体温下降超过 1 ℃，2 h 内降至正常，或治疗后体温下降但未降至正常又回升，最终体温正常。无效：2 h 内体温仅微降或无变化，或体温下降后又上升，经治疗后仍无明显变化。2）治疗后 3 d 的综合疗效评价。显著：治疗后 3 d 体温下降并稳定在 37.5 ℃以下。尚可：治疗后 3 d 体温下降并稳定在 38.5~37.6 ℃，只需要物理降温就可以控制住发热。无效：治疗后 3 d 体温仍在 38.6 ℃以上。

1.5 统计学处理 应用 JMTJFX14.0 版医学统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用 t 检验；计数资料两组有序分类变量间的比较，用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组综合疗效比较 观察组 21 例患儿降热效果显著，10 例良好，2 例无效；对照组 13 例患儿降热效果显著，14 例良好，6 例无效。两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。观察组大部分患儿在施术后 10 min 左右开始出汗，首先在按摩部位出汗，然后依次在背部、额部出汗，最后是全身出汗。出汗程度不尽相同，以微汗为多，部分患儿中度出汗，未见大汗淋漓的患儿。治疗无效 2 例中，1 例 5 岁患儿接受按摩时已发热 3 d，口唇潮红干燥，渴喜冷饮，眼结膜充血，体温在 38.5~41.3 ℃间波动。脉数、舌边尖红、苔薄白、咽喉红肿，后确诊为皮肤黏膜淋巴结综合征（川崎病）。

2.2 两组治疗后各时间点体温比较 见表 1。治疗后各时间点体温的下降，观察组均明显低于对照组（$P<0.05$）。

表 1 两组患儿治疗后各时间点体温比较（℃，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	治疗前	治疗后 0.5 h	治疗后 1 h	治疗后 2 h	治疗后 4 h	治疗后 6 h
观察组	33	38.90±0.20	37.90±0.30△	37.10±0.30△	37.00±0.20△	37.30±0.20△	37.40±0.30△
对照组	33	38.80±0.30	38.40±0.40	38.00±0.50	37.90±0.30	38.20±0.40	38.50±0.40

与对照组比较，△$P<0.05$。下同。

2.3 两组治疗后 3 d 的综合疗效比较 见表 2。观察组疗效优于对照组，两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 2 两组患儿治疗后综合疗效及治疗后 3 d 疗效比较（n）

组 别	时 间	显著	尚可	无效
观察组	治疗后 3 d	25	6	2
（n=33）	治疗后综合疗效	21	10	2
对照组	治疗后 3 d	16	14	3
（n=33）	治疗后综合疗效	13	14	6

2.4 两组有效病例完全退热时间和退热起效时间比较 见表 3。治疗后观察组患儿的有效病例平均完全退热时间和退热起效时间明显短于对照组（$P<0.05$）。

表 3 两组有效病例完全退热时间和退热起效时间比较（h，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	完全退热时间	退热起效时间
观察组	31	2.10±0.90△	0.20±0.10△
对照组	27	2.90±1.30	0.30±0.20

3 讨 论

小儿外感高热是儿科临床上常见的危重急症，各年龄段的儿童均可发病，常致脱水、惊厥及电解质紊乱，及时得当的救治非常重要。目前临床上常用的西医退热药物只能短暂地控制发热症状，且下降的体温容易反弹，退热降温达不到应有的效果[9]。笔者在应用西医药物乙酰氨基酚片及布洛芬交替使用以控制发热症状的基础上，加用银柴胡丹皮汤及辅助按摩治疗小儿外感高热，以解决单纯西药治疗的弊端，取得了较好的临床效果。

中医学认为是小儿外感高热有风寒、风热及暑湿几种病因，小儿因“脾常不足”，偶感外邪之后，若饮食调节不当，则多见感冒夹滞[10]。“食积不化，郁而生热，内阻肠道，腑气不通或升降失常”，则致高热时作或不退，且同时伴有外感表证和内伤饮食的表现。治疗上，当谨守病机，“有是症用是药”，用导滞通腑、急下存阴之法[11]。《温病条辨·解儿难》中说小儿“稚阳未充，稚阴未长”，阴易伤，阳易亢，极易形成虚实夹杂的情况。故对小儿外感高热，中医临床上应表里同治，兼顾虚实[12]。本研究用银柴胡清疳热和虚热、解表退热，以阻止食积化热；石膏、知母、板蓝根、黄芩 4 药合用以清邪泄热、泻火解毒、凉血利咽；牡丹皮凉血以清营，先治未受邪之地，以防邪热侵入营血；金银花、羌活清热解毒、疏散外邪，芦根生津清热，予生甘草解毒清热，调和诸药，虚实兼顾、表里同治，多药合用，共奏疏风散热、清热解毒、利咽消肿之效。临床上使用解热镇痛药常可致汗出过多，津液及体液亏耗，其热愈炽，其阴愈虚，使用银

柴胡丹皮汤可清退虚热[13]。小儿脏腑娇嫩,神气怯弱,高热易致惊风、抽搐等变症[14-15],推拿有祛除外邪、振奋阳气、温通气血之效,既可减轻患儿的痛苦,缓解病情,并为进一步的抢救和治疗赢得时间。揉按太阳、风池穴可发散外邪、疏风解表,揉按患儿百会、听宫、眉心穴及背部足太阳膀胱经,退六腑用加强清热解表之功,以达到清解邪热,分推阴阳以调和气血之效配合适当的手法及强度,能清解邪热,郁表之邪得从汗解,还使脏腑调和、经络疏通、阴阳平衡,扶助正气以鼓邪外出,既退热也改善了症状。故加用银柴胡丹皮汤及辅助按摩的观察组各时间点的体温均明显降低,总的治疗效果明显优于单用西药的对照组,治疗后观察组患儿的有效病例完全退热时间和退热起效时间明显短于对照组($P<0.05$),降热退烧疗效明显优于对照组。

综上,银柴胡丹皮汤加按摩治疗治疗小儿外感高热的退热降温效果快而持久,且降低的体温不易反弹。

参 考 文 献

[1] 王正林. 退热饮治疗小儿外感高热经验[J]. 中国中医急症, 2012,21(12):1965.

[2] 官超云. 从王静安大师治疗小儿外感高热谈中医外治[J]. 中国中医药咨讯,2011,3(17):33-34.

[3] 解玲芳,胡晓丹,张琼,等. 中药退热颗粒剂治疗小儿外感高热临床观察[J]. 中国中医急症,2011,20(4):526,532.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:126.

[5] 王慕逊. 儿科学[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2001:274.

[6] 张志敏, 张瑞敏. 王氏保赤丸配合推拿治疗小儿外感高热 84 例[J]. 中国中医急症,2000,9(2):55,57.

[7] 方爱姿,汪海洋,万晨俊,等. 穴位按摩治疗小儿外感高热 86 例临床总结[J]. 中国现代医生 ,2010,48(14):75.

[8] 曹秀清. 小儿急性上呼吸道感染的护理和健康教育研究[J]. 检验医学与临床,2015,12(23):3548-3549.

[9] 刘立席,谢安树. 银柴胡丹皮汤治疗小儿外感高热 56 例[J]. 四川中医,2004,22(4):63.

[10] 陶凤芹,马玉红,王晓芳,等. 水合氯醛加中药保留灌肠治疗小儿外感高热临床观察[J]. 中国中医急症,2012,21(5):812.

[11] 方姣英. 小儿热速清口服液配合薄荷足浴治疗小儿外感高热 65 例疗效观察[J]. 中国中医药科,2011,18(5):432.

[12] 刘文礼, 严季澜. 孔光一教授辨治小儿外感高热临症经验[J]. 中医研究,2010,23(2):57-59.

[13] 李亚飞. 银翘散加减治疗小儿外感高热 80 例[J]. 浙江中医杂志,2010,45(9):695.

[14] 蔺俊生. 儿科常见急症的中医急救疗法临床应用[J]. 医学信息,2015,28(34):334.

[15] 陈祖明. 李新民用柴葛解肌汤合银翘散加减治疗小儿外感高热验案 2 则[J]. 湖南中医杂志,2015,31(7):112.

(收稿日期 2015-12-15)

益气活血方治疗颈后路术后轴性痛的临床观察

周陈西 夏建龙△

(南京中医药大学,江苏 南京 210000)

中图分类号:R274 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0876-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.038

【摘要】目的 观察自拟益气活血方治疗颈后路术后轴性痛的临床疗效及安全性。**方法** 将 62 例颈后路术后出现轴性症状的患者随机分为中药组和对照组,每组 31 例;中药组服用自拟益气活血汤,对照组予口服塞来昔布,治疗 4 周,分别于服药后 1 周、2 周、4 周随访,采用疼痛视觉模拟评分(VAS)及颈椎功能障碍指数(NDI)评估患者轴性症状及颈椎功能情况,对结果进行统计学分析。**结果** 62 例患者均获随访,两组随访 1 周、2 周、4 周时 VAS 评分均得到明显改善,服药 2 周、4 周中药组改善率优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组 NDI 均明显改善,末次随访时中药组 NDI 改善优于对照组。两组服药期间无明显不良反应。**结论** 益气活血汤能安全、有效改善颈后路手术后轴性症状,促进颈椎功能恢复。

【关键词】 颈后路手术 轴性症状 益气活血

轴性症状作为颈后路术后最常见的并发症,临床表现为长期颈肩背部疼痛、僵硬、肌肉痉挛,症状顽固、持续时间长严重影响患者了术后康复,是国内外学者共同关注的难题,大量学者通过改良手术方式来降低其发作程度,取得了一定的疗效。江苏省中医院骨伤科辨证颈后路术后“气虚血瘀”的病机,自拟益气活血汤治疗术后轴性症状,促进颈椎功能恢复,取得满意疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2013 年 9 月至 2014 年 12 月期间在江苏省中医院骨伤科接受颈后路手术的住院患者 62 例。按照随机数字表法分为中药组与对照组各 31

△通信作者(电子邮箱:drjlxia@aliyun.com)

例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。选取病例患者术前均无颈部轴性痛表现,为避免手术术式及手术节段影响术后轴性症状,手术操作均为同一组医师操作,采用颈后路单开门 arch 钛板内固定术式,手术节段均为颈 3~颈 7。

表 1 两组一般情况比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	男性(n)	女性(n)	年龄(岁)	治疗前 VAS	治疗前 NDI
中药组	19	12	52.24±8.72	7.86±0.95	21.41±0.31
对照组	20	11	53.18±7.45	7.74±0.89	21.26±0.85

1.2 *病例选择* 1)诊断标准:采用 Takeuchi 提出的颈椎术后轴性症状诊断标准:很细微的颈部动作可以诱发疼痛;局部无明显触痛;保暖及平卧后减轻,受凉则加重。2)纳入标准:(1)行颈后路单开门 arch 钛板内固定术(颈 3~颈 7);(2)年龄 40~65 岁;(3)知情同意积极配合完成临床观察。3)排除标准:(1)不符合纳入标准的患者;(2) 有明显心脑血管及其他脏器严重疾病患者;(3)胃溃疡、潜在消化道出血风险患者,磺胺类药物过敏患者;(4) 无法配合医师观察记录致无法评价疗效者。

1.3 *治疗方法* 1)中药组:术后第 2 日予中药益气活血方。组成:炙黄芪 30 g,葛根 20g,鸡血藤、当归各 15 g,党参、丹参、赤芍、白芍各 12 g,桂枝 10 g,甘草 6 g。每日 1 剂,分早晚 2 次饭后温服,连续服用 4 周(由江苏省中医院煎药室代煎,规格 100 mL/袋)。2)对照组:术后第 2 日予塞来昔布(200 mg/片,辉瑞医药),每日 2 次,每次 200 mg,饭后服,服用 4 周。

1.4 *疗效评定* 1)疼痛评分标准采用 VAS 视觉模拟疼痛评分表。2)颈椎功能障碍指数(NDI)评估颈椎功能恢复情况。3)安全指标观察包括末次随访时肝肾功能、血常规指标。

1.5 *统计学处理* 应用 SPSS15.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组患者 VAS 疼痛评分比较* 见表 2。两组服药前疼痛评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组服药 1 周、2 周、4 周时轴性症状两组均改善 ($P<0.05$)。服药 1 周时两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。服药 2 周、4 周,中药组改善优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组 VAS 疼痛评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	服药前	服药 1 周	服药 2 周	服药 4 周
中药组	31	7.86±0.95	5.35±0.97*	3.75±0.87$^{*\triangle}$	2.43±0.66$^{*\triangle}$
对照组	31	7.74±0.89	5.73±0.91*	4.89±0.91*	3.80±0.81*

与服药前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组同时期比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 *两组 NDI 比较* 见表 3。两组治疗前 NDI 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组服药 1 周、2 周、4 周时 NDI 较治疗前均改善,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。服药 4 周时中药组明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组 NDI 比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	服药前	服药 1 周	服药 2 周	服药 4 周
中药组	31	21.41±0.31	17.06±0.92*	14.26±0.76*	11.13±0.78$^{*\triangle}$
对照组	31	21.26±0.85	18.16±0.79*	16.36±0.85*	14.36±0.89*

2.3 *两组安全性观察* 对照组随访期间 2 例出现轻度的胃肠道不适,予以口服护胃药物后缓解;中药组服药期间未出现胃肠道反应;两组服药 4 周时随访监测生化指标及血常规均无明显异常。

3 讨 论

颈后路单开门减压手术作为经典术式,适用于多节段颈椎间盘突出、椎管狭窄、严重后纵韧带骨化等疾病,它的优点在于能够减压充分脊髓神经减压,具有确切的疗效,临床应用广泛[1-2]。而术后轴性痛症状作为颈后路术后最常见的并发症发生率较高[3-4],表现为颈部稍一活动则颈肩背部牵拉性剧烈疼痛,术后长期伴随的疼痛,极大的影响了患者术后颈椎功能康复和满意度。因此国内外学者将大量精力用来研究轴性痛,研究认为,术后轴性痛与多种因素有关:术后颈椎活动度减少,术中后方韧带复合体、棘突椎板以及颈后肌群破坏等[5-6]。学者们通过改良手术方式如保留棘突韧带复合体及周围肌群、减少减压节段等方式以期可以降低发生率,取得一些疗效,但改良手术方式也存在一定局限性[7-8]。国内外文献报道,轴性症状的发生率仍高达 60%[9-10]。一旦出现术后轴性症状,只能长期口服消炎镇痛药物对症治疗,或佩戴颈托制动以期改善轴性症状;但长期口服消炎镇痛药经常会有胃肠道反应,甚至消化道出血风险;而长时间制动颈后肌群得不到锻炼,容易肌肉萎缩甚至轴性痛加重[11],治疗方法较局限,临床上很难取得满意疗效。

中医学以往著作中没有轴性症状的论述,根据其疾病部位、及症状,可诊断为“颈项痛”“项痹病”。中医学认识疼痛分为不荣则痛和不通则痛;颈后路手术出血量较多,手术耗气伤血则气血虚弱,气血虚弱颈部失去荣养则产生疼痛;术后气虚则无力以帅血行,加之术后颈部切口内形成瘀血则血行受阻,血行不通则生痛。故针对轴性痛的病机辨证为气虚血瘀是合理的,气虚与血瘀两种病因同时存在,气虚为本,血瘀为标,虚实夹杂,本虚标实共同参与产生疼痛;且围手术期长时间禁食,术后脾胃功能虚弱摄食不足,更加导致了气血两

虚的病机。根据六经辨证该病:《伤寒论》太阳病篇有“项背强几几、头项强痛”的条文,与轴性痛症状描述有相似之处，因此我们有理由认为术后轴性痛的产生与太阳病有关。根据以上病因病机，江苏省中医院夏建龙副教授自拟益气活血方,组方益气活血为法,兼顾太阳经病用药;方中黄芪重用,与当归、党参并用旨在补气生血,鸡血藤、丹参、赤芍活血祛瘀,白芍、炙甘草配伍以缓急止痛[12];葛根治疗项背强痛,与桂枝合用以解肌祛风、疏太阳经气;且葛根归于肺胃经,能鼓舞胃气生津液以促进脾胃功能恢复，因此中药组未出现胃肠不良反应;现代药理学也证实:丹参、赤芍等活血中药具有抗炎镇痛,改善血液循环,促进炎症消退机体恢复的作用[13]。方中桂枝、葛根、白芍源自经方葛根汤,组方具有抗炎镇痛功效，临床上应用治疗颈椎病疗效满意[14-15]。

综上所述，对于颈后路术后轴性痛患者应用益气活血方内服能够安全显著改善其轴性症状，促进颈椎功能恢复,用药胃肠反应小,疗效满意,为颈后路术后轴性症状治疗提供一个新的思路。本研究病例数量有限,随访时间短,在对轴性症状证候分型细化以及作用机制等方面还需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] Chiba K, Ogawa Y, Ishii K, et al. Long-term results of expansive open-door laminoplasty for cervical myelopathy average 14-year follow-up study[J]. Spine, 2006, 31(26): 2998-3005.

[2] Wang HQ. Laminoplasty: a review of its role in compressive cervical myelopathy[J]. The Spine Journal, 2009, 9(5): 426.

[3] Li H, Dai LY. A systematic review of complications in cervical spine surgery for ossification of the posterior longitudinal ligament[J]. The Spine Journal, 2011, 11(11): 1049-1057.

[4] Ono A, Tonosaki Y, Yokoyama T, et al. Surgical anatomy of the nuchal muscles in the posterior cervicothoracic junction: significance of the preservation of the C7 spinous process in cervical laminoplasty[J]. Spine, 2008, 33(11): 349-354.

[5] 刘晓伟,陈德玉,王波,等. C3~C7 与 C3~C6 节段单开门椎管扩大成形术后轴性痛的差异[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2013, 22(11): 989-993.

[6] Yang L, Gu Y, Shi J, et al. Modified plate-only open-door laminoplasty versus laminectomy and fusion for the treatment of cervical stenotic myelopathy[J]. Orthopedics, 2013, 36(1): e79-87.

[7] Okada M, Minamide A, Endo T, et al. A prospective randomized study of clinical outcomes in patients with cervical compressive myelopathy treated with open-door or French-door laminoplasty[J]. Spine, 2009, 34(11): 1119-1126.

[8] Wang SJ, Jiang SD, Jiang LS, et al. Axial pain after posterior cervical spine surgery: a systematic review[J]. European Spine Journal, 2011, 20(2): 185-194.

[9] 袁文. 多节段颈椎退变性疾病手术治疗中应思考的几个问题[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2010,20(3):177-179.

[10] Schneider GM, Jull G, Thomas K, et al. Intrarater and interrater reliability of select clinical tests in patients referred for diagnostic facet joint blocks in the cervical spine[J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 2013, 94 (8): 1628-1634.

[11] 刘晓伟,赵建宁,许斌. 颈后路减压手术后轴性疼痛及其预防措施的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志,2014,24(6): 567-570.

[12] 李世昌，管丽丽. 采用伤寒论桂枝加葛根汤加减治颈椎病疗效观察[J]. 中国中医药咨讯,2011,3(3):95.

[13] Chun-Yan SU, Qian-Liang M, Rahman K, et al. Salvia miltiorrhiza: Traditional medicinal uses, chemistry, and pharmacology[J]. Chinese journal of natural medicines, 2015, 13(3): 163-182.

[14] 王斌. 桂枝加葛根汤治疗神经根型颈椎病 63 例[J]. 新中医, 2009, 41(6): 68.

[15] 马麟. 桂枝加葛根汤抗炎镇痛作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(7):249-251.

(收稿日期 2015-11-02)

葶苈大枣泻肺汤加减治疗肺挫伤致急性呼吸窘迫综合征临床观察

于克静
(河北省沧州中西医结合医院,河北 沧州 061001)

中图分类号:R641 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0878-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.039

【摘要】目的 观察葶苈大枣泻肺汤对严重肺挫伤致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者的疗效。**方法** 将 40 例患者按照随机数字表法分为两组,每组 20 例。两组患者均给予机械通气和西医综合性治疗,治疗组加用葶苈大枣泻肺汤。两组疗程均为 15 d。观察两组呼吸末正压(PEEP)使用时间、吸入氧浓度(FiO_2)、机械通气时间、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平和临床疗效进行了比较。**结果** 两组比较,治疗组患者有效率有高于对照组的

趋势,因样本量有限未做统计学分析;治疗组 PEEP 使用时间和高浓度吸氧(FiO_2>50%)时间、机械通气时间均短于对照组(P<0.05);治疗组治疗第 3、5、7 日的外周静脉血 TNF-α 水平显著低于对照组(P<0.05)。**结论** 葶苈大枣泻肺汤与保护性机械通气相比较,对严重肺挫伤进行救治,能够使炎症反应减轻,可以使机械通气时间缩短,抢救的成功率显著提升。

【关键词】 葶苈大枣泻肺汤 急性呼吸窘迫综合征 肿瘤坏死因子 α 机械通气时间

严重肺挫伤与呼吸功能不全合并在一起，病情出现恶化的患者有可能发展成为急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。根据相关统计数据,患有急性呼吸窘迫综合征的死亡率高于 50%[1-2]。因此,救治胸部创伤的重点就是严重肺挫伤。治疗严重肺挫伤机械通气不能发挥理想的临床疗效，而且很难避免严重肺挫伤继发的炎症,所以,进行早期的药物干预就非常重要[3-5]。近年来,笔者采用机械通气和葶苈大枣泻肺汤联合,对严重肺挫伤的 40 例患者进行综合治疗,得到了显著的临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 纳入标准:符合《中华医学会呼吸病分会诊断标准》[6];年龄在 20~60 岁;具有一定文化水平,能够配合治疗和试验者;患者签署知情同意书。排除标准:患有心、肺、肾、血液等严重合并症;感染艾滋病或者并发各种肝炎;合并病毒性、药物性、自身免疫性、酒精性等肝炎或肝硬化、肝癌等;孕妇,哺乳期妇女;患精神疾患或不能合作者;研究者认为其他不适合参与研究的情况；患者在治疗前或治疗中服用了其他治疗非酒精性脂肪肝的药物。脱落标准：患者病情恶化或死亡;患者家属要求退出者。

1.2 *临床资料* 选取 2015 年 1 月至 2015 年 3 月本院呼吸科 40 例患者。其中男性 26 例,女性 14 例;年龄 17~60 岁,平均 40.82 岁。致伤原因:其中有 10 例高处坠伤,27 例交通伤,其他原因受伤者 3 例。所有患者都带有非常明显的胸部钝部挫伤史，并且在受伤以后的 30 min 到 6 h 之内，通过 CT 片可以观察到双侧肺挫伤或者单侧的肺挫伤。有 40 例在 8 h 至 3 d 之内被诊断成为 ARDS。采用随机数字表法分为两组，每组 20 例。其中治疗组男性 15 例,女性 5 例;年龄 18~60 岁,中位年龄 42 岁；发病到就诊 5 h 至 2 d。对照组男性 11 例,女性 9 例;年龄 17~58 岁,中位年龄 41 岁;发病到就诊 7 h 至 2 d。两组患者临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 *治疗方法* 两组均给予保护性机械通气[7],对患者实行充分的镇静、镇痛,避免出现痰液阻塞情况,引流确保通畅,应用抗生素,尽早展开综合质量,如经鼻空肠管实施肠内营养等。在保护性机械通气方面,运用 PCV 或 SIMV、PSV 通气模式同时配合,潮气量(VT)按照 6~8 mL/kg 为标准调整,呼吸频率保持在 25~30 次/min 以下,吸入氧浓度(FiO_2)、呼气末正压(PEEP)、吸呼比、等参数按照保障动脉血氧分压($PaCO_2$)大于 55~60 mmHg 为标准合理调节。治疗组在此基础上加用葶苈大枣泻肺汤加减:葶苈子 15 g,大枣 10 g,桃仁 10 g,红花 8 g,乳香 8 g,没药 8 g,赤芍 12 g,陈皮 15 g,三七 5 g。水煎取汁 100 mL,早、晚分别进行鼻饲或口服。本院中药制剂室负责提供中药汤剂。根据辨证适当加减。均连续治疗 15 d。在治疗前 1 d、当日及治疗后的第 3、5、7 日需要对患者外周静脉血抽取,依靠 ELISA 法对肿瘤坏死因子-α(TNF-α)实际含量予以测定。

1.4 *检测指标* PEEP 持续时间,FiO_2 大于 50%持续时间,治疗有效率和治愈率,血气分析参数(PaO_2、$PaCO_2$、pH),外周静脉血肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量,机械通气时间,呼吸频率和胸部 CT 等。

1.5 *疗效标准* 治愈:功撤离呼吸机，鼻导管吸氧情况下,$Pa0_2$ /FiO_2 >250,呼吸频率小于 24 次/min,胸部 CT 示两肺间水肿吸收。好转：治疗后吸入氧浓度((FiO_2)降至 50%以下,撤除 PEEP,PaO_2/FiO_2>200。无效:3 周后难以撤机,或因 ARDS 死亡。总有效率为治愈加好转率。

1.6 *统计学处理* 应用 SPSS13.0 进行统计学处理。计量资料组间比较采用单因素方差分析，计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组患者临床疗效比较* 见表 1。治疗组总有效率有高于对照组的趋势,因样本量有限未做统计学分析。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	治愈	好转	无效	总有效(%)
治疗组	20	10	9	1	19(95.00)
对照组	20	5	8	7	13(65.00)

2.2 *两组患者治疗后通气指标比较* 见表 2。结果示治疗组 PEEP 使用时间和高浓度吸氧 (FiO_2>50%)时间、机械通气时间均短于对照组(P<0.05)。

表 2 两组患者治疗后通气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	PEEP 时间(h)	FO_2>50%时间(h)	机械通气时间时间(d)
治疗组	20	24.13±11.94$^{\triangle\triangle}$	6.46±5.13$^{\triangle}$	7.12±0.95$^{\triangle\triangle}$
对照组	20	43.93±21.41	12.14±5.92	12.91±5.24

与对照组比较,$^{\triangle}P$<0.05,$^{\triangle\triangle}P$<0.01。下同。

2.3 *两组患者外周静脉血 TNF-α 水平比较* 见表 3。结果示治疗组治疗第 3、5、7 日的外周静脉血 TNF-α

测定值显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3　两组患者 TNF-α 水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组　别	n	第 1 日	第 3 日	第 5 日	第 7 日
治疗组	20	24.92±5.71	30.96±3.95$^{\triangle}$	14.42±3.15$^{\triangle}$	9.14±4.01$^{\triangle\triangle}$
对照组	20	25.13±5.41	39.17±11.15	22.13±5.17	19.16±5.20

2.4　不良反应　对照组和治疗组均未发现明显的不良反应。

3　结　论

肺挫伤的发生大多数是因为胸壁遭遇了强大的暴力作用,进而缩小了胸腔容积,使胸内压力升高对肺脏产生一种压迫,导致肺产生水肿与实质出血情况;后变形的胸廓在外力消失以后发生回弹，在胸内负压产生的瞬间又造成原损伤区减压伤[8]。肺挫伤的病理变化主要体现为肺水肿、肺出血、肺不张。严重者往往会发生 ARDS,最初间质水肿、出血、多性核细胞浸润,多性核细胞被激活同血小板、内皮细胞、单核巨噬细胞等之间相互影响,同时能够对蛋白酶、氧自由基、细胞因子释放,产生炎症的瀑布式级联反应,进而形成肺泡,提升了毛细血管通气性，肺泡Ⅱ型内皮细胞损伤，肺水肿,肺泡表面活性物质减少;此外能够激活凝血系统、血小板,还能够激活花生四烯酸通路,造成相关病理过程继续深入发展，激活白细胞，同时激活内皮细胞系统,进而产生了恶性循环[9-11]。笔者近年来将保护性机械通气作为基础支撑，与葶苈大枣泻肺汤相结合对 ARDS 展开治疗,疗效十分显著。

肺挫伤症属胸胁内伤范畴，肺挫伤是由于外力所致肋骨折断,伤及内脏,肺脏收到连累。肺之脉络受伤,气机升降失常,则引发咳血、咯痰等症状。因此根据葶苈子大枣泻肺汤加减,利用活血化瘀、泻肺平喘的治疗大法,取得显著效果。葶苈子可以利水、泻肺、消肿平喘,多含有异硫氰酸类、毒毛旋花子配基、葶苈苷等成分[12-14],由于葶苈子生性峻猛,所以配伍大枣进行中和。桃仁和红花是活血化瘀的常用药对，可以活血化瘀,润肠通便。乳香和没药也是消肿止痛、活血化瘀的常用药对;赤芍可散瘀凉血止痛;三七可以活血与凝血双向调节[15-16],主要成分三七总皂苷有助于血液微循环,还有降脂的作用[17]。陈皮行气化痰止咳,在咯血、咳嗽等方面具有重要作用。全方可起到平喘逐饮,活血化瘀的作用。有研究发现葶苈子大枣泻肺汤能够显著降低肺挫伤患者 TNF-α、IL-6、IL-8 水平,能大力加速恢复肺损伤。

参　考　文　献

[1] Zeng JF, Gui PG, Zuo Q. Terapeutic effects of xuebijing injection on patients with accute respiratory distress syndrome after severe pulmonary contusion[J]. Journal of Nanhua University, 2008.

[2] Meng Y, Yang K, Wang XY. Clinical analysis of acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary contusion[J]. Journal of Traumatic Surgery, 2004.

[3] Peng R. Diagnosis and treatmeat on acute respiratory distress syndrome after pulmonary contusion[J]. Chongqing Medicine, 2008.

[4] Wan-Jie Y, Xue-Feng Z, Kai W, et al. Clinical study on pulmonary circulation changes in patients with acute respiratory distress syndrome induced by lung contusion[J]. Zhongguo wei zhong bing ji jiu yi xue = Chinese critical care medicine = Zhongguo weizhongbing jijiuyixue, 2012, 24(7): 407-411.

[5] Cao LX, Neurosurgery DO. Risk factors in progression from pulmonary contusion to acute respiratory distress syndrome in patients with traumatic brain injury[J]. Military Medical Journal of South China, 2014.

[6] 俞森洋. 对急性呼吸窘迫综合征诊断新标准(柏林定义)的解读和探讨[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2013, 12(1): 1-4.

[7] Wan QQ, Yang MS, Qi-Fa YE. Successful experience of treatment in patients with acute respiratory distress syndrome caused by severe pulmonary infection early after renal transplantation[J]. Journal of China-Japan Friendship Hospital, 2010.

[8] Miller PR, Croce MA, Bee TK, et al. ARDS after pulmonary contusion: accurate measurement of contusion volume identifies high-risk patients[J]. Journal of Trauma- Injury, Infection, and Critical Care, 2001, 51(2): 223-228.

[9] Sutyak JP, Wohltmann CD, Larson J. Pulmonary contusions and critical care management in thoracic trauma[J]. Thoracic Surgery Clinics, 2007, 17(1): 11-23.

[10] Johnson JA, Cogbill TH, Winga ER. Determinants of outcome after pulmonary contusion[J]. Journal of Trauma & Acute Care Surgery, 1986, 26(8): 695-697.

[11] Hoff SJ, Shotts SD, Eddy VA, et al. Outcome of isolated pulmonary contusion in blunt trauma patients[J]. American Surgeon, 1994, 60(2): 138-142.

[12] 王宏凯, 张丽丽, 魏星, 等. 葶苈大枣泻肺汤治疗急性呼吸窘迫综合征 31 例临床观察[J]. 中医药导报, 2015, 22(10): 74-76.

[13] 刘耀文. 葶苈大枣泻肺汤合三子养亲汤治疗肺心病的可行性研究[J]. 中外医疗, 2015, 35(11): 152-153.

[14] 白卫云. 葶苈大枣泻肺汤加减治疗恶性胸腔积液的临床观察与分析[J]. 中医临床研究, 2015, 7(23): 8-9.

[15] 王健, 孙滢, 于克静, 等. 葶苈大枣泻肺汤对肺挫伤患者血清炎症因子 TNF-α、IL-6、IL-8 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 349-350.

[16] 周刚, 张朝晖. ICU 中应用葶苈大枣泻肺汤治疗危重症[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(2): 180-181.

[17] 朱林森. 葶苈大枣泻肺汤治疗急重症举隅[J]. 长春中医学院学报, 1996, 13(3): 21.

(收稿日期 2016-03-01)

龙胆泻肝汤加减联合西药治疗急性湿疹(湿热内蕴证)的临床观察*

朱相贡
(江苏省洪泽县人民医院,江苏 洪泽 223100)

中图分类号:R758.23 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0881-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.040

【摘要】目的 观察龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪治疗急性湿疹(湿热内蕴证)的疗效及对炎症因子和细胞免疫功能的影响。**方法** 将 80 例患者按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组 40 例,对照组给予口服西替利嗪治疗,治疗组给予口服西替利嗪和龙胆泻肝汤加减治疗,比较两组患者治疗后的临床疗效,采用酶联免疫吸附法测定血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8),流式细胞仪测定 T 细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$细胞, 并观察不良反应。**结果** 治疗组的总有效率为 92.50%, 显著高于对照组的 72.50%($P<0.05$)。治疗后,两组 TNF-α、IL-6 和 IL-8 细胞因子低于治疗前($P<0.05$),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者的 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$高于治疗前,且治疗组显著高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均出现大便稀、胃痛、口干、嗜睡、乏力等轻微不良反应,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪治疗急性湿疹(湿热内蕴证),通过减轻炎症反应,调节机体免疫功能,提高临床疗效,不良反应轻。

【关键词】 龙胆泻肝汤 西替利嗪 急性湿疹(湿热内蕴证) 炎症因子 细胞免疫功能

The Clincal Observation of *Modified Longdan Xiegan Decoction* Combined with Cetirizine on Damp-heat Acute Eczema *ZHU Xianggong. People's Hospital of Hongze, Jiangsu, Hongze* 223100, *China.*

【Abstract】Objective: To study the curative effects of *Modified Longdan Xiegan Decoction* combined with cetirizine on damp-heat acute eczema and the influence on inflammatory factors and cellular immune function. **Methods**: 80 cases were divided into the treatment group and the control group with the random number table method, 40 cases in each group. The control group was given oral cetirizine treatment, while the treatment group was given oral cetirizine combined with *Modified Longdan Xiegan Decoction*. After treatment, the clinical effects of both were compared. Enzyme linked immunosorbent assay was used to detected TNF-α, IL-6 and IL-8; flow cytometry was used to detect $CD4^+$ and $CD8^+$ of T-cell subsets and adverse reactions were observed. **Results**: The total effective rate of the treatment group was 92.50%, which was significantly higher than that of the control group 72.50% ($P<0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference between the two groups in TNF-α, IL-6, IL-8, $CD4^+$ and $CD8^+$ of T-cell subsets ($P>0.05$). After treatment, TNF-α, IL-6 and IL-8 of the two groups were lower than those before treatment, and the treatment group was significantly lower than the control group; after treatment, $CD4^+$ and $CD8^+$ of T-cell subsets of the two groups were higher than those before treatment, and the treatment group was significantly higher than the control group. The difference was statistically significant ($P<0.05$). Mild adverse reactions were found in the two groups, such as stool, stomach pain, dry mouth, drowsiness, fatigue, and so on; the difference was not statistically significant ($P>0.05$). **Conclusion**: *Modified Longdan Xiegan Decoction* combined with cetirizine on damp-heat acute eczema regulates immune function and improves clinical efficacy with mild adverse reactions by reducing inflammatory reaction.

【Key words】 *Modified Longdan Xiegan Decoction*; Cetirizine; Damp-heat acute eczema; Inflammatory factors; Cellular immune function

急性湿疹是由多种内外因素引起的真皮浅层及表皮炎症,常出现多形性、对称性皮疹、丘疹、红斑、渗出糜烂、结痴等,病因病机复杂,易反复发作,较难彻底治愈,严重影响患者的睡眠,给患者身心健康带来极大的危害[1-2]。中医学认为,湿疹是由于享赋不耐,饮食失节,或过食导致脾胃受损,失其健运,湿热内生,外受风邪,内外两邪相博,风湿热邪浸淫肌肤所致[3-4]。在治疗上现代医学尚缺乏特效药物, 只能对症治疗暂时缓解症状。龙胆泻肝汤具有清热除湿、解毒凉血功效,热清湿利而皮疹得消,临床疗效明确,但作用机制不清[5-6]。

*基金项目:江苏省卫生厅医学科技发展基金资助项目(H2014029)

本研究通过观察血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)和白细胞介素-8(IL-8)及 T 细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$细胞和临床疗效，探讨龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪治疗急性湿疹(湿热内蕴证)的疗效及对炎症因子和细胞免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 病例选择　纳入病例西医诊断标准[7]：1)好发于手、小腿、股部、外阴、肛门等处，对称发病；2)皮肤浸润，暗红斑上有丘疹，局部皮肤表面粗糙，苔藓样变或色素沉着；3)阵发性瘙痒；4)病情时轻时重，延续数月不愈。湿热内蕴证诊断标准：1)发病时间短，皮损面积大，灼热；2)瘙痒，皮肤色暗淡或有鳞屑，少许渗出，皮损以丘疹或丘疱疹为主；3)伴胸闷纳呆，小便黄；4)舌红，苔黄腻，脉滑数。所有患者均符合中医湿热内蕴型湿疹和西医诊断，18~70 岁，均自愿参加本试验。排除标准：其他证型患者，类固醇药物服用史，心肝肾严重疾病，肿瘤、精神病、其他全身疾病及神志异常患者和孕妇。

1.2 临床资料　见表 1。选取 2013 年 6 月至 2015 年 5 月在我院确诊的 80 例急性湿疹(湿热内蕴证)患者为研究对象，按照随机数字表法分为治疗组和对照组，每组 40 例，两组患者的性别、年龄、病程等一般临床资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究方案经医院伦理委员会审批并经患者或家属签字同意。

表 1　两组一般资料比较

组　别	n	性别(n)		年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	病程(月，$\bar{x}\pm s$)
		男	女		
治疗组	40	25	15	44.1±4.8	55±2.3
对照组	40	23	17	43.5±4.7	5.3±2.1

1.3 治疗方法　对照组给予口服西替利嗪(江苏恒瑞医药股份有限公司，批号 20130214)10 mg/次，每日 2 次。治疗组予龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪治疗，龙胆泻肝汤：龙胆草 6 g，黄芩 10 g，栀子 10 g，泽泻 15 g，白鲜皮 10 g，车前子 9 g，当归 8 g，生地黄 20 g，柴胡 10 g，生甘草 6 g。每日 1 剂，分 2 次服用。治疗 10 d 后进行疗效评价和分析。

1.4 观察指标　用酶联免疫吸附法测定血清 TNF-α、IL-6 和 IL-8 细胞因子 (试剂盒购于商海生工生物技术有限公司)，严格按试剂盒方法操作。清晨空腹抽取外 5 mL 周静脉血，用乙二胺四乙酸二钠抗凝，流式细胞仪测定 T 细胞功能，测定 T 细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$细胞。同时观察不良反应的发生。

1.5 疗效标准　参照文献[8]拟定，皮损全部或大部分消退，症状明显减轻为显效；皮损部分消退，症状有所改善为有效；皮损消退不明显，临床症状未见减轻或反见恶化为无效。有效率=(治愈+显效)/总例数。

1.6 统计学处理　应用 SPSS19.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，以百分数(%)表示计数资料，应用 χ^2 检验，采用配对 t 检验和独立 t 检验比较组内和组间差异。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 两组治疗后临床疗效比较　见表 2。治疗后，治疗组的总有效率为 92.50%，显著高于对照组的 72.50%($P<0.05$)。

表 2　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	40	23	14	3	37(92.50)$^{\triangle}$
对照组	40	14	15	11	29(72.50)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组治疗后血清 TNF-α、IL-6 和 IL-8 细胞因子水平比较　见表 3。治疗前两组患者的 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，两组患者的 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平低于治疗前，且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。

表 3　两组血清 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平比较(ng/L，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	TNF-α	IL-6	IL-8
治疗组	治疗前	30.62±5.73	0.46±0.13	2.25±0.58
(n=40)	治疗后	19.38±4.51$^{*\triangle}$	0.18±0.09$^{*\triangle}$	1.06±0.41$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	31.83±5.22	0.49±0.11	2.31±0.56
(n=40)	治疗后	26.54±4.98*	0.32±0.11*	1.73±0.48*

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 两组治疗后外周血 T 细胞亚群比较　见表 4。治疗后，两组患者的 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$高于治疗前，且治疗组 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$显著高于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组外周血 T 细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$比较(%，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	$CD4^+$	$CD8^+$
治疗组	治疗前	4.60±1.11	9.41±2.85
(n=40)	治疗后	17.17±2.48$^{*\triangle}$	27.96±5.38$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.47±1.12	9.21±2.56
(n=40)	治疗后	11.31±2.19*	19.63±4.43*

2.4 两组不良反应比较　见表 5。两组患者均出现大便稀、胃痛、口干、嗜睡、乏力等轻微不良反应，差异无

表 5　两组不良反应比较 n(%)

组　别	n	大便稀	胃痛	口干	嗜睡	乏力	合计
治疗组	40	7(17.50)	3(7.50)	3(7.50)	2(5.00)	5(12.50)	20(50.00)
对照组	40	5(12.50)	4(10.00)	2(5.00)	1(2.50)	3(7.50)	15(37.50)

统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

湿疹在中医古籍中很早便有所记载，唐代医学家孙思邈所著《千金方》“浅搔之蔓延长不止，初如疥，搔之转生汁相连著”，发病原因是“风热蕴于心经”，导致机体气血运行旺盛，侵及肌肤，生浸淫疮。现代医学认为湿疹与变态反应有关，可发生于任何年龄任何季节，但常在冬季复发或加剧，有渗出倾向。急性湿疹发病时剧痒，皮损渗湿丘疹、红斑、水疱，因搔抓常引起糜烂化脓等改变，常呈对称分布。湿疹属中医学“湿疮”范畴，其发病兼有内外之因，以内因为主，病机以“脾胃虚弱”为本，“湿热蕴肤”为标，风湿热邪相搏，浸淫肌肤而成。当代中医家认为该病以湿热为患，可分为湿热证、血燥证、风热证、脾虚湿蕴证四大主要证候，其中湿热证比例最高[9]。治疗则以内外兼治、调整五脏、清利湿热，选方龙胆泻肝汤加减。

研究发现，治疗组的总有效率为 92.50%显著高于对照组的 72.50%($P<0.05$)。治疗前两组患者的血清 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平和 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$细胞计数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，两组患者的 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平低于治疗前，且治疗组显著低于对照组($P<0.05$)；两组患者的 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$计数高于治疗前，治疗组显著高于对照组，差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均出现大便稀、胃痛、口干、嗜睡、乏力等轻微不良反应，差异无统计学意义。龙胆泻肝汤方中龙胆草、黄芩、栀子为君药，龙胆草功在清热燥湿，入肝胆膀胱经，长于清肝胆实火泻下焦湿热，黄芩清热燥湿、泻火解毒，长于清肺，善泻上焦之火；栀子清热解毒，泻三焦之火，共奏清热利湿之功；车前子、泽泻长于利湿消肿兼可清热；白鲜皮祛风燥湿、清热解毒，3 药共为臣药，加强清热除湿解毒；生地黄清热凉血、养阴生津，当归养血柔肝，柴胡作为引经药，甘草调和诸药。全方诸药配合，共奏清热除湿、解毒凉血之功，能够治疗湿热内蕴型急性湿疹，临床疗效确切[10]。龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪可有效减轻血清中 TNF-α、IL-6 和 IL-8 炎性因子水平，减轻炎症反应，并通过调节 T 细胞 $CD4^+$、$CD8^+$水平，调控细胞免疫功能。两组患者的不良反应主要为出现轻微大便稀、胃痛、口干、嗜睡、乏力等，是因为患者空腹凉服药物，改为饭后温服症状消失，改为睡前服用后得到改善，患者生活未受明显影响，龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪治疗湿热内蕴型急性湿疹无严重不良反应发生。

综上所述，龙胆泻肝汤加减联合西替利嗪可通过减少血清中 TNF-α、IL-6 和 IL-8 炎性因子的水平，增加外周血 T 细胞亚群 $CD4^+$、$CD8^+$的数量，减轻炎症反应，调节机体免疫功能，提高临床疗效，且不良反应轻，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 邴雅君，孙涛. 除湿解毒饮治疗老年湿热内蕴型亚急性湿疹的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志，2009，29(4)：365-366.

[2] 刘红，何启敏，薛广悦. 复方甘草酸苷治疗急性湿疹 50 例[J]. 中国药业，2012，21(19)：90.

[3] 闫利源，张毅. 急性湿疹辨证施治和氯雷他定随机平行对照研究[J]. 中华中医药学刊，2011，29(12)：2716-2718.

[4] 刘小惠，田爱萍，杜维成，等. 湿疹 1 号方治疗 87 例湿疹患者的临床疗效分析[J]. 甘肃医药，2011，30(6)：355-357.

[5] 段祖述. 龙胆泻肝汤治疗湿热型急性湿疹 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育，2011，9(6)：19-20.

[6] 单敬文. 龙胆泻肝汤治疗急性湿疹 60 例[J]. 光明中医，2013，28(1)：87-88.

[7] 张学军. 皮肤性病学[M]. 7 版. 北京：人民卫生出版社，2008：110-112.

[8] 陈红风. 中医外科学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2012：134-135.

[9] 旷燕飞，杨志波. 湿疹中医临床证候分型及用药情况的文献调研分析[J]. 中医药导报，2008，14(12)：85-86.

[10] 卢彦顺. 加味龙胆泻肝汤治疗湿热浸淫型急性湿疹临床研究[J]. 中医学报，2011，26(7)：888-889.

(收稿日期 2015-10-25)

当归补血汤治疗老年粗隆间骨折股骨近端防旋髓内钉术后隐性失血的临床观察

张冠英

(内蒙古医科大学附属医院，内蒙古 呼和浩特 010059)

中图分类号：R274.1 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2016)05-0883-03

doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.041

【摘要】目的 观察当归补血汤对老年粗隆间骨折股骨近端防旋髓内钉(PFNA)术后隐性失血的疗效。**方法** 将 75 例 PFNA 手术治疗的老年粗隆间骨折患者随机分为实验组 37 例和对照组 38 例，实验组采用当归补血

汤治疗 1 周。回顾性分析术前与术后 1、3、5、7 d 患者血红蛋白值和术后并发症发生情况，以及患者术后第 1、3、6 个月的 Harris 评分。**结果** 两组患者术后 1、3、5、7 d 的血红蛋白值含量均明显小于术前水平，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；两组患者在术前、术后 1、3 d 血红蛋白值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后 5、7 d，实验组患者的血红蛋白值均明显高于对照组（$P<0.05$）。实验组骨折延迟愈合或不愈合 0 例，切口并发症 1 例，下肢深静脉血栓形成 0 例，全身并发症 2 例；对照组骨折延迟愈合或不愈合 0 例，切口并发症 2 例，下肢深静脉血栓形成 5 例，全身并发症 3 例。两组比较，下肢深静脉血栓形成例数差异有统计学意义（$P<0.05$），其余无统计学意义（$P>0.05$）。实验组患者术后 1、3 个月的 Harris 评分均明显高于对照组患者（$P<0.05$）；而术后 6 个月的 Harris 评分两组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 当归补血汤能够有效治疗 PFNA 术后老年股骨粗隆间骨折隐性失血，在预防下肢深静脉血栓形成、改善髋关节功能方面效果明显。

【关键词】 当归补血汤　老年粗隆间骨折　股骨近端防旋髓内钉　隐性失血

股骨近端防旋髓内钉（PFNA）在近年来被广泛应用于老年股骨粗隆间骨折的临床治疗，具有操作简便、出血量少、创伤小、固定牢固等优点[1]。但循证医学表明 PFNA 术后存在大量的隐形失血[2]，导致患者体质虚弱，恢复缓慢。当归补血汤为临床常用的补血基本方，具有补血养血之功效。笔者观察分析当归补血汤对 PFNA 术后隐形失血的治疗效果、并发症发生和患者功能恢复的影响，为降低 PFNA 术后隐形失血，提高手术后恢复效果，预防并发症提供客观依据。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　所选病例均经临床确诊为股骨粗隆间骨折术后患者。纳入标准：1）年龄≥60 岁；2）伤前患者凝血功能正常，无血液系统疾病；3）自愿参加临床试验并签署知情同意书。排除标准：1）病理性或 1 个以上部位骨折；2）有血液系统疾病病史，止血功能不健全；3）内脏器官功能损伤；4）入院治疗前检查发现有深静脉血栓形成。

1.2　*临床资料*　选取 2014 年 1 月至 2015 年 1 月在我院行 PFNA 治疗的老年股骨粗隆间骨折患者 75 例，按随机数字表法分为实验组 37 例和对照组 38 例。两组患者一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1　两组患者术前一般资料比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	性别（n） 男	女	年龄（岁）	高血压（n）	糖尿病（n）	体质量指数（kg/m²）	术前血红蛋白（g/L）	术前 Harris 评分
实验组	37	16	21	73.57±8.48	18	10	23.61±3.46	117.85±7.96	19.42±1.38
对照组	38	18	20	71.95±7.83	21	13	24.37±3.51	118.24±8.12	17.35±1.24

1.3　*治疗方法*　两组患者术后均使用减少胃酸分泌及胃黏膜保护药物进行护胃治疗，24 h 后予帕瑞妥抗凝治疗，实验组患者术后给予当归补血汤治疗 1 周；对照组患者不给予当归补血汤治疗。

1.4　*观察指标*　所有患者术后第 1、3、5、7 日进行血常规检测，记录所有患者术前及术后第 1、3、5、7 日血红蛋白值；记录所有患者术后的切口并发症、骨折延迟愈合或不愈合、下肢深静脉血栓形成及全身并发症的发生情况。对两组患者均进行术后随访，随访时间为 12~20 个月，平均 15.6 个月，记录患者骨折前与术后 1、3、6 个月的 Harris 评分。

1.5　*疗效标准*　下肢深静脉血栓判定标准：患者出现下肢肿胀、疼痛、活动受限，经彩色多普勒超声检查提示为血栓阳性。切口并发症判定标准：切口局部肿胀、发红、发热，有明显的压痛，甚至有脓性分泌物由缝合针眼溢出。全身并发症包括泌尿系统感染、肺部感染、消化道溃疡、褥疮等。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，并对数据采用 t 检验。计数资料用例数描述，组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组患者术前、术后 1、3、5、7 d 后血红蛋白值比较*　见表 2。结果示两组患者术后 1、3、5、7 d 的血红蛋白值含量均明显小于术前，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；两组患者在术前、术后 1、3 d 的血红蛋白值比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；术后 5、7 d，实验组患者的血红蛋白值均明显高于对照组（$P<0.05$）。

表 2　两组患者手术前后血红蛋白值比较（g/L，$\bar{x}\pm s$）

组别	n	术前	术后 1 d	术后 3 d	术后 5 d	术后 7 d
实验组	37	123.31±8.26	99.42±9.73*	93.36±5.39*	89.21±3.81*△	105.24±7.63*△
对照组	38	125.24±8.05	102.25±8.54*	89.72±4.08*	84.06±4.23*	96.73±6.92*

与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$。

2.2　*两组患者并发症发生情况比较*　结果为实验组骨折延迟愈合或不愈合 0 例，切口并发症 1 例，下肢深静脉血栓形成 0 例，全身并发症 2 例；对照组骨折延迟愈合或不愈合 0 例，切口并发症 2 例，下肢深静脉血栓形成 5 例，全身并发症 3 例。两组比较，下肢深静脉血栓形成例数差异有统计学意义（$P<0.05$），其余无统计学意义（$P>0.05$）。

2.3　*两组患者术后 Harris 评分比较*　见表 3。结果为实验组患者术后 1、3 个月的 Harris 评分均明显高于对照组（$P<0.05$）；而术后 6 个月的 Harris 评分与对照组

比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 两组患者术后 Harris 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	术前	术后 1 个月	术后 3 个月	术后 6 个月
实验组	37	19.42±1.38	75.23±3.67$^{\triangle}$	79.61±3.74$^{\triangle}$	82.63±4.14
对照组	38	17.35±1.24	71.68±3.24	74.92±3.85	81.28±3.81

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

随着我国人口日趋老龄化,股骨粗隆骨折的发病率不断提高[3]。PFNA 手术治疗以其固定牢固、创伤小、操作简单、显性失血少的特点在临床上得到广泛应用,但在围手术期出现较多的隐性失血[4]。祝晓忠等分析了 69 例老年股骨粗隆间骨折患者行 PFNA 手术的隐性失血达到 700 mL 左右[5]。张庆猛等提出股骨粗隆骨折的松质骨创面更大,再加上老年人髓腔比较宽大,肌肉及软组织松弛,潜在间隙大,导致老年人股骨粗隆间骨折的隐性失血情况更加严重[6]。张培训等研究认为老年人的血管老化、骨折创伤、手术打击、术中扩髓、血液不循常道溢出脉外等均是常见的引起隐性失血的病因[7]。本研究结果发现两组患者行 PFNA 术后的血红蛋白值较术前均显著下降,在显性失血较少的情况下,隐性失血可能是主要原因。大量隐性失血后,肌肉和皮肤血管收缩,降低手术切口愈合能力[8]。Spahn 认为,髋部骨折术后贫血较为普遍,这会增加术后感染风险,影响术后康复,延长住院时间;大量隐性失血会延长患者卧床时间,是泌尿系感染、坠积性肺炎、深静脉血栓发生的重要原因[9-11]。

当归补血汤主要是由当归、黄芪以 5:1 比例组成的,其有效成分能够促进骨髓粒系、红系造血祖细胞的增殖与分化[12],促进骨髓有核细胞 DNA 的增殖[10],达到其补气生血的功效,多用于主治气血两虚、心血瘀阻、各种贫血等症[13]。曾庆强等研究发现人工全髋关节置换患者在围手术期使用加味当归补血汤,术后 1、5、9 d 的血红蛋白、红细胞比积明显升高,能有效防治贫血状态[14]。刘浩等研究提出当归补血汤能明显提高老年人工股骨头置换术后的血红蛋白值,改善贫血状况[15]。本研究结果发现,采用当归补血汤的实验组患者术后第 5、7 日的血红蛋白值均明显高于对照组患者,两组患者在下肢深静脉血栓形成方面具有明显差异。表明归补血汤治疗可改善老年人股骨粗隆间骨折PFNA 术后因隐性失血造成的贫血状态,从而预防深静脉血栓形成等并发症。此外,本研究中实验组患者术后 1、3 个月的 Harris 评分均明显高于对照组患者,表明当归补血汤在术后早期改善患者髋关节功能方面优势明显。

综上所述,在 PFNA 手术治疗老年人股骨粗隆间骨折的早期,应用当归补血汤能够有效治疗因隐性失血导致的贫血状况,在预防下肢深静脉血栓形成、改善髋关节功能方面效果明显,有助于帮助患者缩短恢复时间,值得在临床上进一步推广应用。

参 考 文 献

[1] 黄诚,付聪聪,黄相杰. DHS 和 PFNA 治疗老年骨质疏松性转子间骨折的临床疗效对比[J]. 中国矫形外科杂志,2014,22(6):568-570.

[2] 冯刚,潘志军,叶有晨. 股骨转子间骨折围手术期隐性失血的比较研究[J]. 中华骨科杂志,2012,32(7):648-653.

[3] 曾剑文,朱庆生,朱锦宇,等. 老年粗隆间骨折患者入院时外周血白细胞变化的临床意义[J]. 中国矫形外科杂志,2003,11(18):1262-1264.

[4] 范忠明,曹阳,伍瓒. PFNA 治疗老年股骨粗隆间骨折[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2009,24(2):151-153.

[5] 祝晓忠,张世民,王欣,等. 老年股骨转子间骨折 PFNA 内固定的隐性失血[J]. 中国矫形外科杂志,2010,18(17):1423-1426.

[6] 张庆猛,李明,刘培来,等. 人工关节置换和 PFNA 内固定治疗老年人股骨转子间骨折的疗效比较[J]. 山东医药,2013,53(1):69-71.

[7] 张培训,薛峰,安帅,等. 股骨近端防旋髓内钉和动力髋螺钉治疗股骨粗隆间骨折的显性和隐性失血量分析[J]. 北京大学学报:医学版,2012,44(6):891-894.

[8] 李顺东,许超,童培建,等. 髋部手术围手术期隐性失血的研究进展[J]. 中国骨伤,2014,27(10):882-886.

[9] Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery:a systematic review of the literature[J]. Anesthesiology,2010,113(2):482-495.

[10] 李少斐,郭亭,赵建宁,等. 围髋关节置换期隐性失血相关危险因素及预后[J]. 中国组织工程研究,2014,18(13):2006-2011.

[11] 孙海波,彭阿钦,张万龙,等. PFNA 治疗老年股骨粗隆间骨折隐性失血量相关性分析 [J]. 实用骨科杂志,2014,(7):600-602,603.

[12] 马家骅,李霞,熊永爱,等. 当归补血汤表征参数与其益气补血功效的关系初探[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(22):111-116.

[13] 黄丽萍,陈耀辉,吴素芬,等. 当归补血汤含药血清对血虚小鼠骨髓造血功能的影响[J]. 中药药理与临床,2014,39(2):18-20.

[14] 曾庆强, 王创明. 加味当归补血汤防治全髋关节置换术后贫血疗效观察[J]. 新中医,2013,45(8):80-81.

[15] 刘浩, 郭永林. 当归补血汤治疗老年人工股骨头置换术后贫血的疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2013,9(12):74-75.

(收稿日期 2015-10-17)

丹卿方熏洗坐浴治疗混合痔术后并发症的临床研究*

赵学理[1] 春 燕[2] 杨伟朋[1] 沈彬慧[3] 陆金根[1] 郭修田[3△]
(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2.云南省澜沧拉祜族自治县中医医院,云南 澜沧 665600;3.上海市中医医院,上海 200071)

中图分类号:R266 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0886-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.042

【摘要】目的 采用前瞻性、随机对照、盲法的临床试验设计方法,观察丹卿方治疗混合痔术后并发症并评价其临床疗效和安全性。**方法** 90 例患者随机分为治疗组和对照组两组,各 45 例。治疗组采用丹卿方熏洗,对照组采用痔疾洗剂,每日 2 次,用药 2 周。观察术后第 1 日、2 日、7 日、2 周,两组术后水肿、疼痛、创面肉芽生长、上皮爬生情况等。**结果** 术后 3、7 d,治疗组疼痛积分改善优于对照组($P<0.05$);术后 1、3、7 d,治疗组水肿积分改善优于对照组($P<0.05$)。术后 3 d,治疗组渗液积分改善优于对照组($P<0.05$)。治疗后,治疗组创面愈合时间优于对照组($P<0.05$),而两组治疗费用方面差异不大($P>0.05$)。**结论** 丹卿方熏洗坐浴治疗混合痔术后并发症疗效较好。

【关键词】 肛肠术后 水肿 疼痛 丹卿方 熏洗

Clinical Study of *Danqing Decoction* Fumigation and Washing on Postoperative Complications of Mixed Hemorrhoids

ZHAO Xueli, CHUN Yan, YANG Weiming, et al. Longhua Hospital Affiliated of Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, *China.*

【Abstract】Objective: To carry out scientific and standardized clinical trials of *Danqing Decoction* on mixed hemorrhoids postoperative complications with a prospective, randomized, blinded clinical trial design method, and to evaluate the clinical efficacy and safety, providing technical reference for future declaration hospital preparations or new drug of Chinese Medicine. **Methods**: 90 patients were randomly divided into two groups according to 1:1, 45 cases in each group. The treatment group used *Danqing Decoction* fumigation, the control group with hemorrhoids lotion, 2 times/d, 2 weeks. The postoperative edema, pain, granulation growth and epithelial climbing of the two groups were observed after 1 d, 2 d, 7 d, 2 week after operation. **Results**: 1)In the improvement of postoperative edema and pain; 1 d, 2 d and 7 d score of the treatment group was better than that of the control group in the postoperative improvement of edema($P<0.05$). In the improvement in pain after surgery: 2 d and 7 d score of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). 2)In the postoperative wound healing: the treatment group was better than the control group. 3)In terms of hospitalization costs: the treatment group was superior to the control group. **Conclusion**: In the statistical analysis after treatment, compared with the ontrol group, the treatment group is better in treating or reducing the complications of mixed hemorrhoids, saving economic costs, worthy of further clinical application and research.

【Key words】 After anorectal operation; Edema; Pain; *Danqing Decoction*; Fumigation and washing with medicinal solution

混合痔是肛肠科常见病,多需手术治疗,术后并发症给患者造成较大痛苦,如何减轻痔术后并发症是肛肠医师面临的一大难题。丹卿方为龙华医院陆金根教授治疗肛门部疾病的熏洗经验方,主要应用于肛门病(如混合痔、肛瘘、肛裂等)术后水肿、疼痛,肛门湿疹,肛周瘙痒等,经临床 20 余年的广泛运用表明该方可明显缓解患者术后症状,减轻患者痛苦。本研究基于清热消肿、散瘀止痛治则,以消肿止痛的中药熏洗,开展外用制剂的临床规范化研究,形成痔术后熏洗疗法的规范化、指导性、可重复性治疗方案,为中医外治疗法的研究提供示范,以便于推广应用于肛肠其他疾病及术后并发症。

*基金项目:上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划-中医流派传承规律和模式研究-海派中医流派(顾氏外科)传承研究基地建设项目(ZY3-CCCX-1-1004);浦东新区中医药事业发展专项资金"院内制剂和经验方规范化临床验证"(PDYNZJ2014-31);上海市市级医院适宜技术项目任务书分段拖线法治疗复杂性肛瘘基层推广应用(SHDC12014201)
△通信作者(电子邮箱:guoxiutian@126.com)

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:符合 2012 年中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[1]中混合痔的诊断标准的患者。年龄在 18~75 岁,性别不限。自愿加入本试验,并签定知情同意书者。2)排除标准:不符合 2012 年混合痔的诊断标准者;同时有肛门部其他手术或外伤史;患有便秘、腹泻或肛周湿疹等肛周皮肤病者;患有克罗恩病、结核病、心脑血管、血液病、糖尿病、恶性肿瘤等疾病及精神疾病者;妊娠或哺乳期妇女;血尿常规、出凝血时间、肝肾功能、心电图及胸片异常者;不愿加入本试验,中途主动退出或失访者等不纳入此次研究。

1.2 临床资料 选取上海中医药大学附属龙华医院浦东分院肛肠科初次住院的混合痔外剥内扎术术后患者共 90 例,随机(用 SAS9.0 软件,制作随机排列表,将全部入选患者按就诊顺序编号,随机入组)分为治疗组和对照组两组各 45 例。治疗组男性 29 例,女性 16 例;年龄 19~63 岁,平均 47.63 岁。对照组男性 27 例,女性 18 例,年龄 20~64 岁,平均 48.05 岁。两组在性别、年龄、病种分类等一般资料方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 手术方法 两组均选用混合痔外剥内扎术治疗。术前准备:术前 1 d 予半流质饮食,术前 19:00 予以石蜡油和润肠片口服。手术方式: 所有病例均采用混合痔外剥内扎术,患者取截石位,腰麻,常规消毒铺巾,扩肛至 2~4 指,充分显露痔核,观察各痔核之间的自然分界线,设计痔核的分段及需要保留的黏膜桥、皮桥的部位和数量。中弯止血钳将痔核直接纵行夹持,然后以双 7 号丝线贯穿缝扎, 外痔根据痔体形态作梭形或弧形放射状切口, 潜形锐性加钝性剥离痔组织至齿线附近后,以原丝线做“回”字结扎。结扎点不要在同一个平面上,注意保留结扎点间皮肤黏膜桥。修剪创面,剪除痔核及结扎线残端,视无活动性出血点,创面予止血敷料填塞,肛内留置排气管,外以塔形纱布包扎固定。

1.4 治疗方法 治疗组采用丹卿方:丹参 15 g,徐长卿 30 g,莪术 15 g,芒硝 9 g,以上药物由我院中药房提供,煎煮至 125 mL 备用(由医院制剂室煎制),每日 2 剂。熏洗坐浴,每日 2 次,14 d 为 1 疗程。术毕次日起, 每日两次换药。换药前采用丹卿方 125 mL 加入 1000 mL(60 ℃)温水中,先以蒸气熏蒸患部 5 min,待温度降至 40 ℃后坐浴 15 min。年老体弱者应有家属或护理人员陪护,水温不宜过高,以免烫伤。对照组采用痔疾洗剂 (贵州拜特制药有限公司, 国药准字 Z20025696,成分:忍冬藤、苦参、黄柏、五倍子、地瓜藤、蛇床子,功效:清热解毒,燥湿敛疮,消肿止痛),熏洗坐浴,方法同上。

1.5 术后护理 肛肠专科护理人员进行规范化指导,示范性操作。熏洗坐浴期间护理人员应询问患者的自我感觉,并观察创面及周围皮肤情况。如有皮疹、湿疹、皮肤瘙痒时,应及时与医生联系,采取相应的措施。

1.6 观察指标 1)人口学资料:包括年龄、性别、种族、身高、体重、用药史、患病史等。2)一般体格检查:如呼吸、心率、血压、脉搏等。3)疗效性指标:观察两组术后水肿、疼痛、渗液情况等,以及创面愈合时间、治愈率等。4)卫生经济学指标:对住院时间和住院费用进行对比统计,是否存在显著差异。5)观察时点:观察两组术后第 1 日、3 日、7 日、2 周术后水肿、疼痛、渗液情况。并于出院时记录住院时间和治疗费用, 随访创面愈合时间。

1.7 评价标准 1)疗效标准:参照 1994 年中国中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》[1]。治愈:症状及体征消失,创口愈合。好转:症状及体征改善,创口未愈。未愈:症状、体征均无变化。2)并发症判定标准:(1)疼痛积分:采用 VAS 疼痛量表,用 10 cm 长的直尺,两端分别标注“无疼痛”(0 分)和“最严重的疼痛”(10 分),由患者根据自己的疼痛程度,在直尺上某一点作记号,从起点至记号处的距离记为疼痛的积分。(2) 水肿积分:根据肛缘肿胀程度分为无、轻度肿胀(<1/4 肛周面积)、中度肿胀(1/4~1/2 肛周面积)、重度肿胀(>1/2 肛周面积)4 级,分别计 0 分、1 分、2 分和 3 分。(3)渗液积分:根据渗液程度分为湿透纱布<4 层,湿透纱布 4~8 层,湿透纱布 8~12 层,湿透纱布>12 层 4 级,分别计 0 分、1 分、2 分和 3 分。分别观察术后 1、3、7、14 d 的情况。

1.8 统计学处理 病情资料输入 Microsoft Excel 2007 工作表,进行初步整理;应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,应用 χ^2 检验、t 检验、Wilcoxon 秩和检验等。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组并发症积分比较 见表 1。术后 3、7 d,治疗组疼痛积分改善优于对照组($P<0.05$)。术后 1、3、7 d,治疗组水肿积分改善优于对照组($P<0.05$)。术后 3 d,治疗组渗液积分改善优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组创面愈合、治疗费用比较 见表 2。结果示,治疗组创面愈合时间优于对照组($P<0.05$),而两组治疗费用方面差异则差别不大($P>0.05$)。

3 讨 论

熏洗坐浴治疗混合痔术后并发症目前临床已广泛应用。梅荣等采用参黄熏洗液(苦参 20 g,生大黄 20 g,生黄芩 20 g,黄柏 20 g,秦艽 20 g)治疗混合痔术后,结果表明应用参黄熏洗液熏洗可缓解混合痔术后患者症状,创面促愈作用明显[2]。王平和等采用复方双柏液

表1 两组并发症积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	疼痛积分	水肿积分	渗液积分
治疗组	1 d	2.58±0.67	2.41±0.51△	2.33±0.49
(*n*=45)	3 d	1.42±0.51△	1.42±0.51△	1.41±0.51△
	7 d	0.83±0.58△	0.75±0.45△	1.01±0.32
	14 d	0.08±0.29	0.00±0.00	0.58±0.51
对照组	1 d	2.25±0.62	2.08±0.51	2.08±0.29
(*n*=45)	3 d	1.92±0.51	1.92±0.51	1.67±0.49
	7 d	1.08±0.51	1.17±0.58	1.26±0.54
	14 d	0.33±0.49	0.42±0.51	0.50±0.52

与对照组同期比较，△$P<0.05$。下同。

表2 两组创面愈合、治疗费用比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	*n*	创面愈合时间(d)	治疗费用(元)
治疗组	45	21.67±1.44△	10320.14±753.18
对照组	45	26.42±1.88	11791.15±1116.64

熏洗坐浴治疗痔手术后肛门肿痛疗效确切、安全性好[3]。鲍虎豹等观察诺尔康洗剂治疗混合痔术后肛缘水肿的临床疗效，结论诺尔康洗剂治疗混合痔术后水肿疗效确切，临床应用简单易行，便于患者接受，为混合痔术后水肿的治疗提供了新的方法[4]。田文景观察“祛毒汤”(防风、苍术、蒲公英、五倍子、芒硝、苦参等)在混合痔术后应用的疗效，结果表明混合痔术后应用祛毒汤肛周熏洗可提高总体疗效，促进患者创口疼痛、水肿、出血等并发症的消退[5]。另李玉明等应用熏洗坐浴治疗混合痔术后并发症都取得了较好疗效[6-8]。

丹卿方是上海市名中医陆金根教授依据多年临床经验拟定的治疗肛肠疾病的熏洗方[9]，该方由丹参、徐长卿、莪术、芒硝等组成。丹参为君，性味苦、微寒，祛瘀止痛，活血通经，清瘀热以消痈肿；丹参化瘀止痛不伤气血，补血和血，攻补兼施，祛瘀养血，疼痛自除；徐长卿为臣，祛风止痛，解毒消肿，适用于气滞、血瘀所致各种痛证；佐以莪术，破血行气止痛；以芒硝为使，清热消肿[10]。袁和平等 研究中药熏洗坐浴在复杂性肛瘘手术后的应用效果，结果表明，复杂性肛瘘行低切高挂术后配合中药熏洗坐浴可提高手术疗效，缩短创面愈合时间，降低术后复发率[11]。刘丹认为中药熏洗坐浴治疗痔术后并发的肛门湿疹具有很好的疗效，而且能有效减轻痔术后患者的疼痛、水肿，促进创口愈合[12]。徐继宗等观察自拟中药熏洗散在痔术后应用的疗效，结论中药坐浴可显著降低痔术后疼痛，改善患者不适症状[13]。卢兴华等观察中药熏洗坐浴改善肛肠科术后疼痛水肿的临床疗效认为对肛肠疾病手术患者采用中药熏洗坐浴能有效消除水肿，缓解疼痛，是治疗肛肠疾病手术患者术后疼痛水肿有力的外治方法之一[14]。中医学认为混合痔术后并发症发生大都是术后肛周经络受损，易导致经络不痛，则气血瘀滞，引起术后疼痛、肿胀等情况，除此之外，术中以及术后气血受损，不能周流全身，到达肛周，滋养肛周肌腠，也易导致创面肉芽组织生长缓慢，愈合时间延长，此与中医“不痛则通”“不通则痛”一致[15]。通过肛周术后运用熏洗坐浴之“局部用药”，博采“气熨”“溻渍”或“淋洗”之法，达到疏通肛周经络，气行血活，局部滋养之功，则术后诸症可以自行缓解或减轻，提高围手术期患者生活质量[16]。本研究证实了丹卿方熏洗坐浴治疗混合痔术后并发症方面具有较好的疗效，值得临床进一步推广及研究。

参 考 文 献

[1] 张东铭. 《痔病诊断标准》之我见（兼评痔的几个概念问题)[J]. 大肠肛门病外科杂志，2000，6(3)40-42.

[2] 梅荣，赵永余，孔晓叶，等. 参黄熏洗液熏洗对混合痔术后创面促愈的临床研究[J]. 环球中医药，2014，7(7)：520-522.

[3] 王平和，丁玉霞，张新生，等. 复方双柏液熏洗坐浴治疗痔手术后肛门肿痛100例[J]. 南昌大学学报：医学版，2015，55(3)：48-50.

[4] 鲍虎豹，张东臣，王延峰. 诺尔康洗剂坐浴治疗混合痔术后水肿疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2015，24(31)：3456-3457.

[5] 田文景. 祛毒汤熏洗在混合痔术后应用的疗效观察[J]. 中国社区医师，2014，30(35)：111-113.

[6] 李玉明，张庆伟，孟浩. 痔瘘洗必灵熏洗坐浴治疗混合痔术后138例临床观察[J]. 江苏中医药，2013，45(11)：38-39.

[7] 陈超，黄成龙，尚锦秀. 自制坐浴方用于混合痔术后伤口疼痛120例临床观察[J]. 中西医结合研究，2014，6(2)：82-84.

[8] 范宇锋，朱炜. 自拟肛门洗剂熏洗坐浴治疗肛肠科术后创口疼痛46例[J]. 浙江中医杂志，2015，50(9)：682.

[9] 王琛，郭修田，梁宏涛，等. 陆金根治疗肛肠疾病术后并发症经验[J]. 上海中医药杂志，2010，44(1)：9-10.

[10] 蒋伟冬，郭修田，陆金根，等. 丹卿方熏洗在肛肠病术后应用的多中心随机对照研究[J]. 世界中医药，2014，9(3)：305-307.

[11] 袁和平，曾宪东. 中药熏洗坐浴在复杂性肛瘘手术后的应用效果[J]. 中国肛肠病杂志，2015，35(2)：64-65.

[12] 刘丹. 中药熏洗坐浴治疗痔术后并发肛门湿疹的疗效探讨[J]. 中国肛肠病杂志，2014，32(2)：68-69.

[13] 徐继宗，张弦. 自拟中药熏洗散在痔术后的应用[J]. 中国中医急症，2015，24(1)：130-131.

[14] 卢兴华，过石胜. 中药熏洗坐浴改善肛肠科术后疼痛水肿的疗效观察[J]. 实用药物与临床，2013，16(11)：1103-1105.

[15] 陆金根. 中西医结合肛肠病学[M]. 北京：中国中医药出版社，2009：115.

[16] 梁宏涛，陆金根，蒋伟东. 混合痔术后运用散瘀止痛方熏洗60例[J]. 世界中医药，2012，7(2)：122-123.

(收稿日期 2015-12-03)

疏风化痰方对咳嗽变异性哮喘外周血白三烯 C4、EOS 及 IgE 的影响*

胡伟林 赵珊珊 涂明利 周耀政
(湖北医药学院附属随州医院,湖北 随州 441300)

中图分类号:R562.2+5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0889-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.043

【摘要】目的 观察疏风化痰方对变异性哮喘患者外周血白三烯 C4(LTC4)、嗜酸性粒细胞(EOS)及免疫球蛋白 E(IgE)的影响。**方法** 70 例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组给予疏风化痰方、孟鲁司特钠片治疗,对照组给予孟鲁司特钠片治疗,两组均治疗 12 周,随访 24 周。观察两组治疗前后症状体征,检测治疗前后及随访外周血 LTC4、EOS 及 IgE,分析两组患者未复发率,观察记录两组患者的不良反应。**结果** 治疗组 35 例,治疗过程中脱落 1 例(失联 1 例),余 34 例;对照组 35 例,治疗过程中脱落 2 例(未按本方案规定用药 1 例、个人原因退出试验 1 例),余 33 例。治疗组总有效率 91.18%优于对照组的 78.79%($P<0.05$)。两组治疗后 LTC4 与治疗前比较均下降($P<0.01$),两组间比较差别不大($P>0.05$)。随访治疗组、对照组 LTC4 较治疗前仍下降明显($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组(P<0.05)。两组治疗后 IgE 均较治疗前下降($P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。随访治疗组、对照组 IgE 较治疗前明显下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.01$)。两组治疗后 EOS 均较治疗前下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。随访治疗组 EOS 较治疗前仍下降($P<0.05$),对照组 EOS 较治疗前差别不大($P>0.05$),治疗组优于对照组($P<0.05$)。治疗组有效 31 例,截止随访结束,未复发 26 例,未复发率 83.87%。对照组有效 26 例,截止随访结束,未复发 15 例,未复发率 57.69%。治疗组复发情况明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗前后的血、尿、粪常规, 肝、肾功能检测,心电检查均未见明显异常。治疗组 3 例、对照组 6 例出现一过性胃肠道反应(腹痛、腹泻),未影响观察效果。**结论** 治疗组临床疗效明显优于对照组,可降低外周血 LTC4、EOS 及 IgE,显著减少复发,预后良好稳定。

【关键词】 咳嗽变异性哮喘 疏风化痰方 孟鲁司特钠

Clinical Observation on the Effects of *Shufeng Huatan Decoction* on Leukotriene C4 of Peripheral Blood, EOS and IgE in Cough Variant Asthma

HU Weilin, ZHAO Shanshan, TU Mingli, et al. Suizhou Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei, Suizhou 441300, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the effects of *Shufeng Huatan Decoction* on leukotriene C4 of peripheral blood, EOS and IgE in cough variant asthma. **Methods:** 70 cases were randomly divided into the treatment group and the control group, 35 cases in each. The treatment group took *Shufeng Huatan Decoction* and montelukast sodium tablets, while the control group only took montelukast sodium tablets. The treatment course lasted for 12 weeks with 24 weeks of follow-up. Before and after treatment, in both groups, symptoms and signs were observed; leukotriene C4 of peripheral blood, EOS and IgE were detected; non-recurrence rate was analysed and adverse reaction was recorded. **Results:** Among 35 cases, there was 1 case losing touch and 34 cases remaining in the treatment group, while 2 cases losing touch and 33 cases remaining in the control group. The total efficiency of the treatment group was 91.18%, better than the control group 78.79% ($P<0.05$). Compared with before treatment, LTC4 decreased in both groups after treatment ($P<0.01$). There was little difference between the two groups ($P>0.05$). In follow-up of both groups, LTC4 decreased obviously, and the difference was statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, IgE decreased in both groups after treatment ($P<0.01$) and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). In follow-up, IgE in the treatment group decreased obviously after treatment ($P<0.01$ or $P<0.05$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.01$). After treatment, EOS decreased in both groups ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). In follow-up, IgE in the treatment group decreased after treatment ($P<0.05$), while there was little difference in the control

* 基金项目:湖北省教育厅科研项目(B20122408);湖北省自然科学基金(2013CFB468)

group before and after treatment ($P>0.05$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). There were 31 effective cases in the treatment group. Up to the end of follow-up, there were 26 cases without recurrence, and the non-recurrence rate was 83.87% in the treatment group. There were 26 effective cases in the control group. Up to the end of follow-up, there were 15 cases without recurrence, and the non-recurrence rate was 57.69%, which was obviously higher than that of the treatment group ($P<0.05$). After treatment, there were no obvioulyabnormal in the blood-routine, the urine-routine, the stool-routine, liver and kidney function tests and ECG examination. There were 3 cases in the treatment group and 6 cases in the control group with a gastrointestinal reaction, such as abdominal pain and diarrhea, which had no influence on the results of the observation. **Conclusion:** The clinical effect of the treatment group was obviously better than that of the control group. leukotriene C4 of peripheral blood, EOS and IgE drop; recurrence reduces and the prognosis is good and stable.

【Key words】 Cough variant asthma; *Shufeng Huatan Decoction*; Montelukast Sodium

咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种指以咳嗽为主要特征的特殊类型哮喘,又称隐匿型哮喘,多于春秋季节反复发作,是引起咳嗽的常见原因之一。CVA 无明显喘息、气促等症状或体征,但有气道高反应[1]。临床表现为刺激性干咳,通常咳嗽较剧烈,夜间咳嗽为其重要特征[2]。CVA 常因其症状不典型而被误诊为上呼吸道感染,治疗中反复应用抗生素与镇咳药,而疗效并不理想,导致病情反复发作,迁延难愈。笔者应用疏风化痰方联合孟鲁司特治疗 CVA,取得良好的临床疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1)纳入标准:咳嗽>8 周;支气管激发试验阳性或呼气峰流速日间变异率>20%;2 周内未使用过全身糖皮质激素、白三烯受体调节剂或支气管扩张剂药物者;无吸烟史,或戒烟>4 周;体检无明显的阳性体征或者表现有少许的干啰音;具有较好依从性,自愿参与检查、接受 12 周治疗,且可配合随访 24 周。2)排除标准:排除其他原因引起的咳嗽者;须长期服用治疗其他疾病药物者;合并严重心脑、肝肾、神经系统、血液系统、内分泌系统等疾病;妊娠及哺乳期妇女;试验中脱落情况(未按本方案规定用药、失访者)。

1.2　*临床资料*　选取 2013 年 6 月至 2015 年 1 月来本院就诊 CVA 患者 70 例,诊断标准参照文献[3],按照随机数字表法分为治疗组和对照组各 35 例。治疗组男性 17 例,女性 18 例;年龄 16~51 岁,平均(33.64±7.15)岁;病程 8~32 周,平均(15.62±4.08)周。对照组男性 18 例,女性 17 例;年龄 18~50 岁,平均(34.92±6.83)岁;病程 9~40 周,平均(17.18±5.13)周。两组性别、年龄、病程、吸烟史,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　所有患者治疗期间忌食鱼腥辛辣物,日常注意保暖,避免吸入刺激性气体,房间勤通风,预防呼吸道感染。对照组 35 例,给予孟鲁司特钠片(顺尔宁,规格为 10 mg/片,杭州默沙东制药有限公司,国药准字 J20070058)10 mg 每晚口服。治疗组在对照组基础上,予疏风化痰方:荆芥 20 g,防风 15 g,陈皮10 g,紫菀 15 g,前胡 10 g,僵蚕 10 g,蝉蜕 10 g,地龙 10 g,玄参 15 g,川贝母 5 g,桔梗 5 g,炙甘草 5 g。由本院煎药机统一煎煮,每剂 250 mL×2 袋,每次 250 mL 早晚温服。两组疗程均为 12 周。

1.4　*观察指标*　对纳入的 70 例受试者 1)观察记录治疗前后症状及体征。2)治疗前、后及治疗后 24 周随访外周血白三烯 C4(LTC4)测定。3)治疗前、后及治疗后 24 周随访血清总免疫球蛋白 E(IgE)检测。4)治疗前、后及治疗后 24 周随访外周血嗜酸性粒细胞(EOS)。5)按周分组记录随访未复发率。6)安全性观察:治疗前后的血、尿、粪常规,肝、肾功能检测,心电检查,发生不良反应随时监护。

1.5　*疗效标准*　参照国家中医药管理局发布的《中医内科病证诊断疗效标准》[4]。显效:患者治疗后咳嗽明显减轻(偶有短暂咳嗽)或消失,夜间或凌晨无咳嗽的症状。好转:患者咳嗽减轻(偶有短暂咳嗽),夜间或凌晨偶有咳嗽症状。无效:治疗后患者的症状无改善。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验;Kaplan-Meier 法计算累计未复发率,结果采用 Log Rank 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

治疗组 35 例,治疗过程中脱落 1 例(失联 1 例),余 34 例;对照组 35 例,治疗过程中脱落 2 例(未按本方案规定用药 1 例、个人原因退出试验 1 例),余 33 例。

2.1　*两组临床疗效比较*　见表 1。结果示,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	显效	好转	无效	总有效(%)
治疗组	34	18	13	3	31(91.18)$^{\triangle}$
对照组	33	11	15	7	26(78.79)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组外周血 LTC4 水平比较 见表 2。两组治疗后 LTC4 与治疗前比较均下降($P<0.01$),两组间比较差别不大($P>0.05$)。随访治疗组、对照组 LTC4 较治疗前仍下降明显,差异具有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后及随访外周血 LTC4 比较(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后	随访
治疗组	34	286.85±75.23	132.16±30.91**	168.69±45.82**△
对照组	33	277.67±69.18	156.92±45.80**	201.03±51.65*

与本组治疗前比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与对照组同期比较,△$P<0.05$,△△$P<0.01$。下同。

2.3 两组血清总 IgE 水平比较 见表 3。两组治疗后 IgE 均较治疗前下降($P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。随访两组 IgE 较治疗前明显下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.01$)。

表 3 两组治疗前后及随访血清总 IgE 水平比较(IU/mL,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后	随访
治疗组	34	369.24±95.71	127.08±51.60**△	174.22±68.09**△△
对照组	33	386.38±100.25	169.91±70.84**	265.03±81.72*

2.4 两组外周血 EOS 水平比较 见表 4。两组治疗后 EOS 均较治疗前下降($P<0.01$ 或 $P<0.05$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。随访治疗组 EOS 较治疗前仍下降($P<0.05$),对照组 EOS 与治疗前差别不大($P>0.05$),治疗组优于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后及随访外周血 EOS 水平比较($\times10^9$/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后	随访
治疗组	34	1.01±0.42	0.55±0.20**△	0.69±0.37*△
对照组	33	1.07±0.49	0.79±0.31*	0.92±0.44

2.5 随访未复发率对比 以每周为随访单位,记录复发例数。治疗组有效 31 例,截止随访结束,未复发 26 例,未复发率 83.87%。对照组有效 26 例,截止随访结束,未复发 15 例,未复发率 57.69%。治疗组复发情况明显低于对照组($P<0.05$)。

2.6 不良反应情况 治疗前后的血、尿、粪常规,肝、肾功能检测,心电检查均未见明显异常。治疗组 3 例、对照组 6 例出现一过性胃肠道反应(腹痛、腹泻),未影响观察效果。

3 讨 论

随着城市工业化、环境污染加重,空气中过敏原产生增多,CVA 发病率呈上升趋势,占咳嗽病因构成的 14%~33%[5],多有较明确家族过敏史或过敏性鼻炎、湿疹等病史,感冒、冷空气、灰尘、油烟、吸烟或被动吸烟、饲养宠物、空气污染、运动、饮酒、阴雨天气及精神紧张等容易诱发或加重咳嗽[6]。CVA 存在与哮喘相似的气道炎症及气道高反应性,其发病机制同样涉及到包括嗜酸性粒细胞等多种细胞参与及由 IgE 介导的变态反应性炎症过程[7]。孟鲁司特通过阻断白三烯受体,抑制支气管平滑肌收缩、减轻气道 EOS 浸润、减少气道黏液分泌,从而改善气道高反应性,改善患者肺功能,促进症状改善[8]。

《诸病源候论》有十咳之称,将“风咳”列为十咳之首,并曰“一曰风咳,欲语因咳,言不得竟是也”。现代医家对 CVA 多从风论治,重用具有祛风、解表、除湿功效的风药,风药行气,宣肺疏风,走窜行散,气为血之帅,可使血随气行,周达全身,气血条畅,肺络宣通,咳喘自愈[9]。符彬将 CVA 以风咳进行论治,并自创方剂治疗后患者咳嗽频率、咳嗽程度、咳嗽性质、气急及咽痒等主要症状评分均优于对照组[10]。疏风化痰方是由止嗽散加减化裁而来,方含荆芥、防风、陈皮、紫菀、前胡、僵蚕、蝉蜕、地龙、玄参、川贝母、桔梗、炙甘草组成。止嗽散出自清·程钟龄所著《医学心悟》,临床治疗中对CVA取得了显著效果,广泛用于急、慢性咳嗽的治疗[11]。现代药理研究亦显示,止嗽散有镇咳、化痰、平喘等作用,能有效延长氨水致咳小鼠的咳嗽潜伏期[12]。本方以荆芥、防风共为君药,性味芳香,祛风解表,可领药直达病所,陈皮、前胡、紫菀止咳化痰,僵蚕解痉化痰,4 药共为臣药,蝉蜕、地龙疏风、解痉、止咳,玄参、川贝母润肺止咳化痰,桔梗宣肺利气,共为佐药,炙甘草调和药性,为使药,诸药合用,相辅相成,相须相使,开合相济,温而不燥,润而不腻,散寒不助热,解表不伤正,宣降得宜,共奏祛风散寒、宣肺降气、化痰止咳、祛痰利咽,标本同治之目的。本研究结果示,治疗组总有效率优于对照组,治疗后治疗组 LTC4、IgE、EOS 改善均优于对照组;且随访治疗组疗效优于对照组,治疗组复发情况低于对照组。

综上所述,疏风化痰方、孟鲁司特钠片治疗 CVA 明显优于孟鲁司特钠片的临床疗效,可降低外周血 LTC4、EOS 及 IgE,显著减少复发,预后良好稳定,提高患者生活质量,值得在临床进一步研究。

参 考 文 献

[1] Niimi A. Cough and asthma[J]. Curr Respir Med Rev, 2011, 7(1): 47-54.
[2] 易桂生. 咳嗽变异性哮喘辨治探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(4): 321.
[3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2009, 32(6): 407-413.
[4] 国家中医药管理局. 中医内科病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 6.
[5] Li BK, Lai KF. The epidemiology of chronic cough[J]. Chin J

Tuber Respir Dis, 2010, 33(1): 62-66.
[6] Ohta K, Yamaguchi M, Akiyama K, et al. Japanese guideline for adult asthma[J]. Allergol Int, 2011, 60(2): 115-145.
[7] Eberhard J. Prolactin level during 5 years of risperidone treatment in patients with psychotic disorder[J]. Acta Psychiatry Stand, 2007, 115(4): 268-276.
[8] Keast SL, Thompson D, Farmer K, et al. Impact of a prior authorization policy for montelukast on clinical outcomes for asthma and allergic rhinitis among children and adolescents in a state Medicaid programe[J]. J Manag Care Spel Pharm, 2014, 20(6): 612-621.
[9] 宋璟, 曹勇, 李可馨. 风药在咳嗽变异型哮喘中的应用探讨[J]. 新中医, 2011, 43(8): 1-2.
[10] 符彬, 钟军华, 陈华伟. 疏风解痉方辨证治疗儿童咳嗽变异性哮喘 45 例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(15): 200-203.
[11] 胡军旗, 郎雅丽, 张副兴, 等. 止嗽散治疗咳嗽变异性哮喘疗效评价[J]. 中医学报, 2015, 30(3): 333-336.
[12] 徐乃玉, 顾振纶. 止嗽散药理作用研究[J]. 中国野生植物资源, 2003, 22(4): 35.

(收稿日期 2015-11-07)

中医辨证论治膀胱癌晚期急性出血 76 例临床观察

王 东[1] 尹国君[1] 董庆普[2] 王 辉[1]
(1.河北省唐山市丰润区人民医院, 河北 唐山 063000; 2.河北省唐山市丰润区中医院, 河北 唐山 063000)

中图分类号: R730.59 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)05-0892-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.044

【摘要】目的 观察中药辨证论治晚期膀胱癌急性出血的临床效果。**方法** 将 76 例患者按随机数字表法分为对照组和观察组。对照组采用持续、快速 0.9%氯化钠注射液膀胱冲洗; 观察组根据中医辨证分型以及出血程度的不同采用复方斑蝥胶囊与猪苓汤随症加味进行治疗。**结果** 对照组与观察组治疗晚期膀胱癌急性出血总有效率分别为 52.63%、76.32%, 差异有统计学意义($P<0.05$); 其中对照组与观察组重度出血有效率分别为 33.33%、50.00%; 中度出血有效率分别为 45.45%、53.85%; 轻度出血有效率分别为66.67%、94.12%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组与观察组 24 h 止血有效率分别为 60.53%、78.95%; 48 h 止血有效率分别为68.42%、84.21% ; 1 周内再出血率分别为 7.89%、15.79%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组与观察组湿热下注证有效率分别为 50.00%、55.56%; 寒湿蕴结证有效率分别为 55.56%, 90.00%; 瘀毒蕴结证有效率分别为 50.00%、66.67%; 气血两亏证有效率分别为 57.14%、100.00%; 肝肾阴虚证有效率分别为 50.00%、71.42%, 差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 使用复方斑蝥胶囊与猪苓汤随症加味治疗晚期膀胱癌急性出血效果明显, 特别是中、轻度出血的寒湿蕴结证、气血两亏证效果显著。

【关键词】 复方斑蝥胶囊 猪苓汤 中西医结合 膀胱癌急性出血

膀胱癌是我国泌尿外科临床上最常见的肿瘤之一[1], 约占泌尿生殖系肿瘤的 60%。膀胱出血是中晚期膀胱癌最主要的症状, 由于膀胱持续出血, 极易引起患者贫血, 急性出血时, 甚至危及患者生命。我院采用中医辨证论治本病, 观察其疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准: 西医诊断标准参照文献[1]执行。中医诊断及辨证标准参照文献[2]制定。2)纳入标准: 患者均符合西医诊断和中医诊断及辨证标准。均以大量肉眼尿血为主诉入院, 病史中均有间隙性或持续性肉眼血尿。3)排除标准: 有心、肝、肾等严重疾病患者, 及其功能严重障碍者、精神病患者; 行手术切除, 放射治疗的膀胱癌患者, 正在进行化疗或放疗结束不足 2 个月者; 过敏体质或对多种药物过敏。

1.2 临床资料 选择 2010 年 7 月至 2015 年 8 月收治膀胱癌晚期急性出血患者 76 例。全部患者均经 B 超及 CT 检查提示膀胱内实质性占位病变伴大量血凝块。按照随机数字表法将其分为观察组与对照组各 38 例。对照组男性 25 例, 女性 13 例; 年龄 61~87 岁, 平均(69.00±2.81)岁; 其中重度出血 9 例, 中度出血 11 例, 轻度出血 18 例; 中医辨证属湿热下注证 8 例, 寒湿蕴结证 9 例, 瘀毒蕴结证 6 例, 气血两亏证 7 例, 肝肾阴虚证 8 例。观察组男性 27 例, 女性 11 例; 年龄 67~83 岁, 平均(71.00±3.67)岁; 其中重度出血 8 例, 中度出血 13 例, 轻度出血 17 例; 中医辨证属湿热下注证 9 例, 寒湿蕴结证 10 例, 瘀毒蕴结证 6 例, 气血两亏证 6

例,肝肾阴虚证 7 例。两组患者在年龄、性别、出血程度及中医辨证分型差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者入院后持续 0.9%氯化钠注射液膀胱冲洗,冲洗液成线输入,尽量减少血液在膀胱内的停留时间,避免形成血凝块。重度出血者输新鲜血,纠正贫血,改善全身情况。观察组在对照组治疗基础上,入院后口服复方斑蝥胶囊(重庆希尔安药业有限公司,国药准字 z19993409,每粒 0.25 g)每次 3 粒,每日 2 次,饭中服用,另内服中药猪茯苓汤,并分型随症加味。基础方组成:猪苓、茯苓、白术、泽泻、阿胶、滑石各 20 g,三七 6 g(研粉冲服),桃仁 12 g,仙鹤草 60 g。湿热下注证加入大黄、生地黄各 20 g;寒湿蕴结证加入桂枝、白术各 10 g;瘀毒蕴结证加入蒲黄 9 g,五灵脂 15 g;气血两亏证加入当归 15 g,白芍 10 g;肝肾阴虚证[3]加入知母、黄柏各 9 g。每日 1 剂,水煎服,早晚各 1 次。两组均治疗 2 周。

1.4 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[4]所规定疗效标准。治愈:血尿症状全部,消失,离心尿光镜检查血细胞均为阴性。显效:血尿症状明显改善,离心尿光镜检查血细胞<3 个/HP。有效:血尿症状有所改善,离心尿光镜检查血细胞<(+)。无效:血尿症状无改善,离心尿光镜检查血细胞减少不明显或没变化。止血率的标准依据《中药新药临床研究指导原则》[4]所规定疗效制定。

1.5 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。应用 t 检验及 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组膀胱癌急性出血疗效比较 见表 1。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组膀胱癌急性出血疗效比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	38	8	9	12	9	29(76.32)$^{\triangle}$
对照组	38	1	8	11	18	20(52.63)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组不同程度的膀胱癌急性出血疗效比较 见表 2。两组重度出血疗效比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组中度、轻度出血疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$),同组比较,观察组轻度出血疗效明显高于中重度出血患者($P<0.05$),对照组轻度出血疗效亦高于重度出血($P<0.05$)。

表 2 两组不同程度膀胱癌急性出血疗效比较 n(%)

组 别	n	重度出血	n	中度出血	n	轻度出血
观察组	8	4(50.00)	13	9(69.23)$^{\triangle}$	17	16(94.12)$^{\triangle*\blacktriangle}$
对照组	9	3(33.33)	11	5(44.45)	18	12(66.67)*

与对照组同种程度出血比较,$^{\triangle}P<0.05$;与本组中度出血比较,$^{*}P<0.05$;与本组重度出血比较,$^{\blacktriangle}P<0.05$。

2.3 两组不同中医证型疗效比较 见表 3。观察组寒湿蕴结证、瘀毒蕴结证、气血两亏证、肝肾阴虚证有效率较对照组高 ($P<0.05$)。观察组寒湿蕴结疗效率为 90.00%、气血两亏疗效率为 100.00%,与湿热下注证、瘀毒蕴结证、肝肾阴虚证 3 种证型比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组不同中医证型疗效比较 n(%)

组 别	n	湿热下注	n	寒湿蕴结	n	瘀毒蕴结	n	气血两亏	n	肝肾阴虚
观察组	9	5(55.56)	10	9(90.00)$^{\triangle}$	6	4(66.67)$^{\triangle}$	6	6(100.00)$^{\triangle}$	7	5(71.42)$^{\triangle}$
对照组	8	4(50.00)	9	5(55.56)	6	3(50.00)	7	4(57.14)	8	4(50.00)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.4 两组不同时间的止血效果比较 见表 4。观察组止血率明显优于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组不同时间止血效果比较 n(%)

组 别	n	24 h 止血率	48 h 止血率	1 周内再出血率
观察组	38	23(60.53)$^{\triangle}$	26(68.42)$^{\triangle}$	8(21.05)$^{\triangle}$
对照组	38	30(78.95)	32(84.21)	3(7.89)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

膀胱癌属泌尿外科常见的恶性肿瘤之一,表现为进展快,常复发。膀胱癌晚期引起的出血多数是由于肿瘤过度生长,侵犯膀胱微小血管,或者肿瘤坏死出血所致,血尿是膀胱癌最常见的症状,严重影响患者的生活质量,急性出血可以危及生命。虽治疗方法多,但效果不肯定,尤其是晚期膀胱癌合并顽固性血尿治疗起来更为棘手。临床常规的膀胱冲洗和多次输血只能暂时缓解症状。如何减少晚期膀胱癌急性出血是提高患者生存质量的关键[5-6]。

本病属于中医学“血淋”范畴。朱丹溪在《丹溪心法》中指出“大抵小便出血……痛者谓之淋,不痛者谓之溺血”,从而将尿血与血淋作了进一步的区分[6]。《内经》云“胞移热于膀胱,则癃溺血”。《素问》曰“少阴……涩则病积溲血”。中医认为,膀胱癌出血为长期受毒邪侵袭而致脾肾两亏或身体素虚,脾肾不足。隋·巢元方《诸病源候论》中“血淋者,是热淋之甚者,即尿血,谓之血淋”[7]。《金匮要略》曰“热在下焦者,则尿血”。目前临床中多将血淋分为湿热下注证、寒湿蕴结证、瘀毒蕴结证、气血两亏证、肝肾阴虚证,并分别用复方斑蝥胶囊与猪茯苓汤随症加味进行对症治疗。中药治疗中、轻度出血的寒湿蕴结证、气血两亏证效果显著。复方斑蝥胶囊为抗癌中成药[8-12],方中有斑蝥、三棱、半枝莲、熊胆粉等活血祛瘀、解毒消肿,人参、黄芪、刺五加等益气健

脾，提高抵抗力和免疫力[13-14]，甘草解毒和中，调和百药。研究发现，人参中的人参皂苷可抑制癌细胞浸润，抗肿瘤新生血管形成，进而抗肿瘤生长转移，同时可增强人体免疫功能。此外斑蝥可直接杀伤肿瘤细胞。黄芪也可促进机体对肿瘤细胞的吞噬作用。刺五加可活血化瘀、清热解毒、养阴生津，有改善患者气虚血瘀症状[15-17]。猪苓导热下行、清热利水不伤阴，茯苓健运中焦，交通心肾，良药合用增强利水渗湿作用；泽泻、滑石能增强利水之效，又可清热通淋。阿胶补血止血，滋阴润燥，止血、健脾利水，寒湿蕴结证加桂枝、白术通阳化气，气血两亏证加当归、白芍养血调肝，众药配伍，扶正祛邪兼顾，效果明显[18-19]。

通过本观察可以发现中医辨证分型治疗膀胱癌急性出血的优势所在，但是同时也看到对于膀胱癌重度出血患者以及湿热下注证、瘀毒蕴结证、肝肾阴虚证的治疗效果有限，提高中医中药治疗膀胱癌急性出血的有效率，应成为今后进一步研究和探讨的方向。

参 考 文 献

[1] 那彦群，叶章群，孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：17.

[2] 中华中医药学会. 中医膀胱癌诊疗指南（草案）[C]. 2007 国际中医药肿瘤大会会刊，重庆：2007.

[3] 王辉，孙桂芝. 孙桂芝治疗膀胱癌经验[J]. 北京中医药，2011，61(7)：492-493.

[4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：207.

[5] 杨家荣，魏世平，潘铁军，等. 髂内动脉栓塞化疗治疗晚期膀胱癌合并顽固血尿[J]. 现代泌尿外科杂志，2012，17(5)：511-513.

[6] 那彦群，叶章群，孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：23.

[7] 南京中医学院校. 诸病源候论校释[M]. 北京：人民卫生出版社，2011：207

[8] 朱震亨. 丹溪心法评注[M]. 西安：陕西出版传媒集团三秦出版社，2005：105

[9] 文荣学. 唐宗海《血证论》补血法应用述要[J]. 四川中医，2010，29(7)：178-180

[10] 张蕨，，梁小军，朴晋华，等. 复方斑蝥胶囊体内外抗肿瘤作用的实验研究[J]. 山西中医学院学报，2003，5(2)：17-19.

[11] 王淑美，徐晓玉，陈伟海，等. 26 种活血化瘀中药对鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的影响[J]. 重庆医科大学学报，2006，31(3)：401.404.

[12] 夏恪迪，张赢予，张馨木，等. 复方斑蝥胶囊体内抗肿瘤作用的实验研究[J]. 中国药业，2007，16(15)：13-14.

[13] 李碧青，邹燕，张晓娟，等. 复方斑蝥胶囊药效学研究[J]. 现代医院，2008，8(3)：58-59.

[14] 谢可，张明，陈琳. 复方斑蝥胶囊联合节律化疗治疗晚期恶性肿瘤疗效观察[J]. 西部医学，2010，8(8)：653-654

[15] 李嘉庚，屈松柏. 中医防治大全[M]. 北京：科学技术文献出版社，1994：625-628.

[16] 郭瑞林. 扶正祛邪与肿瘤免疫 [J]. 实用中西医结合杂志. 1991，4(4)：205.

[17] 王庭富，孟正木. 人参甙 Rg 对免疫功能的影响[J]. 中国药科大学学报，1990，35(30)：133-135.

[18] 王润田，单保恩，李巧霞，等. 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究[J]. 中国中西医结合杂志，2002，22(2)：453-455.

[19] 康龙英，王昭梅，郑钦岳，等. 去甲斑蝥素对卵巢癌 3AO 和 AO 细胞的体外抑制作用 [J]. 第二军医大学学报，1999，20(2)：97-99.

（收稿日期 2015-11-01）

中药保留灌肠治疗儿童支气管肺炎临床观察

郑淑丹　屈剑飞
（湖北省秭归县人民医院，湖北 秭归 443600）

中图分类号：R725.6　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2016)05-0894-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.045

【摘要】目的 观察中药保留灌肠治疗儿童支气管肺炎的临床疗效。**方法** 100 例患儿按随机数字表法分为治疗组和对照组。对照组给予西医常规治疗，治疗组在对照组的基础上，加用中药辨证方保留灌肠，每日 1 次。观察两组的总有效率，主要症状、体征消失时间，主要实验室指标恢复正常时间。**结果** 治疗组总有效率明显优于对照组（$P<0.05$）。在发热、咳嗽、喘息、肺部啰音消失时间方面，治疗组明显优于对照组，且有显著差异（$P<0.05$）。在血白细胞、胸片恢复正常的时间方面，治疗组明显优于对照组，且有显著差异（$P<0.05$）。**结论** 中药保留灌肠治疗儿童支气管肺炎有较好的治疗作用，能显著快速改善患儿的临床症状和体征，对于疾病的恢复有主要意义。

【关键词】 支气管肺炎　儿童　中药保留灌肠　中医药

支气管肺炎是儿科的常见病、多发病，以婴幼儿为多见，因其起病急、病情重、进展快，严重威胁着儿童健康乃至生命，是发展中国家 5 岁以下儿童死亡的主要原因之一[1]。西医治疗本病主要是选择敏感的抗生菌和抗病毒药物。目前国内因为抗生菌的滥用，导致了耐药细菌的产生。中医药治疗儿童疾病有其优势，内服疗效肯定，但因为小儿存在着服药困难、依从性差的特点，而且服药后常易导致呕吐，不能保证有效药量，常常影响临床疗效。笔者采用中药保留灌肠治疗儿童支气管肺炎，取得较好的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 6 月至 2015 年 6 月秭归县人民医院儿科住院部收治的 100 例支气管肺炎患儿，按随机数字表法随机化分为治疗组和对照组，各 50 例。治疗组中男性 26 例，女性 24 例；年龄(8.34±1.17)岁；病程(5.3±1.6) d。对照组中男性 24 例，女性 26 例；年龄(7.19±1.52)岁；平均病程(6.0±1.5) d。两组在年龄、性别、病程方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择 1)诊断标准：参照 2010 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》[2]，中华医学会儿科学分会呼吸学组《儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)》[3]中儿童肺炎的西医诊断标准制定。2)纳入标准：(1)符合支气管肺炎的诊断标准；(2)患者同意加入本研究。3)排除标准：不符合支气管肺炎的诊断标准者；(2) 存在严重感染者；(3)对本药物成分过敏者；(4)存在肝肾、造血系统疾病者；(5)病情危重、存在呼吸衰竭、心衰者；(6)依从性较差不配合者。

1.3 治疗方法 1)对照组予清淡饮食，抗生素(阿莫西林克拉维酸钾、头孢替安、头孢哌酮舒巴坦)、雾化等抗炎祛痰治疗。2)治疗组在对照组的基础上，加用中药保留灌肠，每日 1 次。基本方：炙麻黄 10 g，杏仁 12 g，鱼腥草 12 g，桑白皮 10 g，葶苈子 12 g，紫苏子 10 g，甘草 6 g。偏风寒者加桂枝 12 g，白芍 12 g；偏风热者加金银花9 g，连翘 12 g，牛蒡子 12 g；偏痰热者加瓜蒌皮 9 g，生石膏 20 g；唇面紫绀者加丹参 12 g，赤芍 12 g。水煎取 50 mL，每日 1 剂，便后保留灌肠。具体操作方法：患儿侧卧位或俯卧位，将药液保持在 38 ℃左右，抽入 50 mL 针管内，用一次性导尿管插入患儿肛中约 6~15 cm，缓慢推入导尿管前端涂少许石蜡油，动作轻柔，注毕后平卧 15 min。两组治疗时间均为 2 周。

1.4 疗效标准 参照 2010 年国家中医药管理局医政司《22 个专业 95 个病种中医诊疗方案》[2]中标准制定。主要评价体温、咳嗽、咯痰、喘促主要症状的改善情况。临床痊愈：主症消失，其他临床症状消失或明显好转。显效：主症及其他临床症状明显好转。有效：主症减轻及肺部体征好转。无效：主症、肺部体征及其他临床症状无明显变化或加重。

1.5 观察指标 观察两组总有效率，主要症状、体征消失时间，主要实验室指标恢复正常时间。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率明显优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	50	10	17	20	3	47(94.00)$^{\triangle}$
对照组	50	9	15	18	8	42(84.00)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组主要症状、体征消失时间比较 见表 2。在发热、咳嗽、喘息、肺部啰音消失时间方面，治疗组明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组主要症状、体征消失时间比较(d，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	发热	咳嗽	喘息	肺部啰音
治疗组	50	2.61±0.95$^{\triangle}$	4.46±1.15$^{\triangle}$	3.42±1.23$^{\triangle}$	4.13±1.11$^{\triangle}$
对照组	50	4.93±1.25	5.73±1.63	4.71±1.55	5.81±1.69

2.3 两组血白细胞、胸片恢复正常时间比较 见表 3。在血白细胞、胸片恢复正常的时间方面，治疗组明显优于对照组，且有明显差异($P<0.05$)。说明治疗组可以较快恢复支气管肺炎患儿的血白细胞、胸片等实验室指标。

表 3 两组血白细胞、胸片恢复正常时间比较(d，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	血白细胞	胸片
治疗组	50	3.64±1.25$^{\triangle}$	4.57±1.51$^{\triangle}$
对照组	50	4.57±1.69	6.78±1.86

3 讨 论

统计表明，肺炎患儿在儿童住院患者中大约占 35.3%，甚至高达 66.7%，而支气管肺炎患儿又占到肺炎患儿的 94%左右[3-4]。西医临床常规采用抗菌药物、抗病毒药物治疗，但长期使用，会不同程度影响患儿的正常发育，同时，还存在药物过敏的风险，并在一定程度上加大了医疗风险及费用[5-8]。

本病属于中医学“肺炎喘嗽”之范畴[9-10]。小儿由于生理原因，气管和支气管腔狭窄，肺弹力组织发育较差，黏膜血管丰富易于充血，而黏液腺分泌不足，黏膜

纤毛运动差,肺泡数量、肺含气较少,因此容易被黏液阻塞,微生物及黏液难以排出[11]。

中药汤剂口感较差,小儿口服给药不易灌喂,在哭闹时易出现呛药、呕吐现象,影响有效剂量;注射给药虽有一定的优点,但不易被儿童接受。因此服药困难、依从性差,是临床亟需解决的问题。中药灌肠疗法是中医外治法中比较实用的疗法。中医学认为,肺与大肠相表里,药物从大肠吸收入血液内,通过经脉复归于肺,从而达到治疗的作用。肠道的生理特点为药物的吸收创造了优越条件,直肠周围分布有丰富的动脉、静脉、淋巴丛。婴幼儿由于肠壁较薄,因此具有通透性高、肠壁孔隙大、蛋白质结合率低、可使药物分布容积呈增大趋势的特点。虽然儿童的肝肾等器官发育尚不健全,口服给药需经由肝肾等器官代谢,容易加重肝肾负担;而直肠给药是通过直肠的黏膜吸收,直接进入循环,可减少药物对胃肠道的刺激,减轻肝肾负担。研究表明,直肠给药一是通过直肠静脉经门静脉进入肝脏, 二是通过中、下直肠静脉进入下腔静脉,均进入大循环,迅速发挥药物效应, 因此不但避免了胃肠消化酶对药物的破坏,而且避免了“肝脏首过消除效应”[12-14]。适用于胃肠反应重或口服有困难者, 且药物吸收后不进入门静脉,可减少破坏[15]。保留灌肠疗法无痛、安全、灵活、不良反应少、操作简便,是小儿外治疗法中比较理想的选择,特别适宜于输液及口服用药困难的患儿。

灌肠方中炙麻黄、杏仁、桑白皮开宣肺气,鱼腥草清热解毒化痰,葶苈子、紫苏子止咳化痰,杏仁、葶苈子、苏子还具有润肠通便的作用,使邪从大便而解,大便通畅有利于肺气肃降, 甘草调和诸药。临床根据风寒、风热、痰热随证加减,药证合拍。本研究结果显示治疗组的总有效率明显高于对照组, 能显著缩短支气管肺炎患儿主要症状、实验指标的改善, 且有显著性差异, 说明中药保留灌肠对支气管肺炎儿童有较好的治疗作用。而且由于该疗法基本上无痛苦,患儿依存性相对较好。通过保留灌肠,还规避了过敏的风险,因此家长也更易于接受。总之,中药灌肠疗法操作简单,疗效显著,值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia[J]. Bull World Health Organ, 2008, 86: 408-416.

[2] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医诊疗方案[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2010: 342-349.

[3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童社区获得性肺炎管理指南(试行)(上)[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(2): 83-90.

[4] 王娟, 张晗, 刘春峰, 等. 儿童重症肺炎支原体肺炎合并急性呼吸窘迫综合征三例[J]. 中国小儿急救医学, 2011, 18(5): 475-476.

[5] Borski RJ. Nongenomic membrane actions of glucocorticoids in vertebrates[J]. Trends Endocrinol Metab, 2000, 11(10): 427-436.

[6] Wang RS, Wang SY, Hsieh KS, et al. Necrotizing pneumonitis caused by Mycoplasma pneumonia in pediatric patients: report of five cases and review of literature[J]. Pediatr Infect Dis J, 2004, 23(6): 564-567.

[7] 陈月英. 综合治疗小儿支气管肺炎临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(15): 2189.

[8] 赵顺英. 儿童呼吸系统疾病的临床研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2007, 22(5): 347-348.

[9] 吴亚平. 联合用药治疗小儿支气管肺炎 50 例分析[J]. 医学信息, 2010, 31(11): 3124.

[10] 杜宏武. 中西药并用治疗小儿支气管肺炎的临床研究[J]. 中医药临床杂志, 2010, 22(4): 308.

[11] 龚海峰. 复方半边莲注射液保留灌肠佐治小儿急性支气管肺炎 200 例临床分析[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(1): 109-110.

[12] 魏金婷, 刘文奇. 方药中苦杏仁苷的研究和应用进展[J]. 海南医学院学报, 2007, 13(6): 589-591.

[13] 陈德昌, 杨兴易, 姜兴. 大黄对胃肠道血流灌注影响的临床与实验研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 19(20): 515.

[14] 柏松林. 中西医结合治疗小儿支气管肺炎 50 例临床观察[J]. 中国实用医药, 2010, 5(1): 154-155.

[15] 陈超, 夏晨, 徐建亚, 等. 金欣浓缩液保留灌肠对呼吸道合胞病毒感染模型大鼠 TNF-α、SIgA 的影响[J]. 2011, 52(10): 871-874.

(收稿日期 2015-10-25)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号: 78-98 联系邮箱: zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

微创保胆取石术联合中药胆道排石汤治疗胆囊结石临床观察*

姚本来
(海南省三亚市人民医院,海南 三亚 572000)

中图分类号:R575.6+2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0897-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.046

【摘要】目的 观察微创保胆取石术联合中药胆道排石汤治疗胆囊结石的临床疗效，评价微创保胆取石术联合胆道排石汤治疗胆囊结石的临床价值、安全性及可行性。**方法** 64 例患者采用随机单盲方法随机分为研究组和对照组各 32 例。对照组仅行微创保胆取石术。研究组除行微创保胆取石术外,再予口服中药胆道排石汤。术后观察胃肠功能恢复时间、腹泻发生率、治疗前后胆囊收缩功能、胆囊壁厚度、胆瘘及术后结石发生率,并对组间数据进行统计学分析,进而作出安全性及临床疗效评价。**结果** 研究组胃肠功能恢复时间优于对照组($P<0.05$)。研究组并发症腹泻发生率低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后胆囊壁厚度及收缩功能均较治疗前改善(均 $P<0.05$),且研究组优于对照组(均 $P<0.05$)。研究组结石复发率低于对照组($P<0.05$)。纳入 64 例患者临床依从性尚可,均在规定时间内完成本研究,研究过程中未出现脏器受损等不良事件。**结论** 微创保胆取石术联合胆道排石汤治疗胆囊结石较单纯微创保胆取石术，术后胃肠功能恢复较快，且可降低胆囊壁厚度、增强胆囊收缩功能、有效降低腹泻发生率和结石复发率。但在预防术后胆瘘发生率上无明显作用。

【关键词】 胆囊结石 微创保胆取石术 胆道排石汤 临床疗效

Clinical Observation on Treatment of Gallbladder Stones with Minimally Invasive and Chinese Medicine Biliary Excretion Stone Decoction *YAO Benlai. People's Hospital of Sanya, Hainan, Sanya* 572000, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical curative effect of minimally invasive gallbladder stone and Chinese medicine treatment of gallbladder stone, and to evaluate the clinical value, safety and feasibility of minimally invasive gallbladder stone combined with bile duct stone removal. **Methods:** 64 patients with gallbladder stones from January 2012 to November 2014 in our hospital were enrolled. The patients were randomly divided into the study group and the control group by random single blind method, 32 cases in each. The control group only underwent minimally invasive gallbladder stone removal. The study group, apart from minimally invasive cholecystolithotomy, took extra oral administration of traditional Chinese medicine. The recovery time of gastrointestinal function, the incidence of diarrhea, gallbladder contraction function, gallbladder wall thickness, bile leakage and postoperative stones were observed, and the data were statistically analyzed. **Results:** The study group was significantly better than the control group in promoting postoperative recovery of gastrointestinal function. The incidence of diarrhea in the study group was significantly lower than that in the control group. The gallbladder contraction function in the study group and the control group were significantly enhanced. In the study, the thickness of the gallbladder wall was decreased slightly, while the thickness of the gallbladder wall was decreased significantly in the study group before and after treatment. The incidence of biliary fistula after surgery was not statistically significant compared with the control group. The recurrence rate of stones in the study group was significantly lower than that in the control group. **Conclusion:** Minimally invasive gallbladder stone removal with bile duct stones in the treatment of gallbladder stone is relatively simple and minimally invasive gallbladder stone removal, postoperative gastrointestinal function recovery, and can reduce the gallbladder wall thickness, enhance gallbladder contraction function, effectively reduce the incidence of diarrhea and stone recurrence rate. However, there is no obvious effect on the prevention of postoperative bile leakage.

【Key words】 Minimally invasive gall stone surgery; Biliary excretion stone decoction; Gallstones; Clinical efficacy

微创保胆取石术已作为胆囊结石的常规治疗方法，但因术后存在较多并发症在临床应用受到一定限制。中医通过辨证施治,个体化治疗、综合调理,可促进肝胆、胃肠功能恢复,降低术后并发症发生,消除胆囊炎症,增强胆囊收缩功能及预防术后结石复发。本研究采用微创保胆取石术联合中药胆道排石汤治疗胆囊结石,取得了较好疗效。现报告如下。

* 基金项目:海南省科技计划项目(H20130529-21)

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准。(1)中医诊断标准参照张伯礼等主编的《中医内科学》中的肝胆病证后制定[1]。微创保胆取石术后;微创保胆取石术后腹部胀满,纳呆恶心欲吐,嗳气,不思饮食等消化不良症状,进食油腻食物后上述症状可进一步加重; 微创保胆取石术后两侧胁助胀痛或刺痛, 尤其是情绪波动后疼痛可牵及背部; 无严重肝硬化, 符合微创保胆取石术后肝郁胆热型;舌红,苔薄白或黄腻,脉滑数或弦涩[2-3]。(2)西医诊断标准:右腹部或中腹部胆绞痛反复发作;胆囊区叩击痛、压痛、可触及肿大胆囊、墨菲氏征阳性;彩超可见胆囊壁毛糙增厚, 胆囊结石;CT 或 MRI 可见胆囊结石;血常规可见白细胞及中性粒细胞升高, 可伴有谷丙转氨酶、谷草转氨酶或胆红素升高[4]。2)纳入标准。符合西医诊断标准及中医证型标准; 年龄在 18~63 岁之间;胆囊收缩功能良好,收缩功能大于 25%以上,且术前胆囊壁厚度小于 5 mm; 已签署知情同意书的患者;符合手术指征,无手术及药物禁忌症[5]。3)排除标准。有严重肝肾、凝血功能障碍、心脑血管疾病、近期血糖控制不佳者;合并有急性胰腺炎、胆总管梗阻及急性胆囊炎等情况者; 辨证不符合肝郁胆热证型者; 依从性差,影响临床疗效者;对中药胆道排石汤过敏者。4)手术指征。胆囊壁厚<0.5 cm,无合并胆囊息肉;非急性及亚急性炎症期的胆囊结石; 彩超、CT 检查未见胆囊结石, 无胆囊畸形; 彩超测定空腹与脂肪餐后胆囊收缩能>25%;无肝硬化,心肺及肝肾功能无异常;无腹部手术史[6]。

1.2 临床资料 选取 2012 年 10 月至 2014 年 11 月笔者所在医院肝胆外科住院部胆囊结石患者 64 例,采用随机单盲方法随机分为研究组和对照组各 32 例。研究组男性 16 例, 女性 16 例; 年龄 19~61 岁, 平均(40.50±8.83)岁。对照组男性 15 例,女性 17 例;年龄 20~62 岁,平均(40.80±8.68)岁。两组病程、病情、年龄、性别及体质量指数等方面, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用桥牌硬性胆道镜, 外径 4.5 mm;取仰卧位,麻醉成功后按常规洗手、消毒、铺巾、穿手术衣、戴手套;在脐孔下缘取 0.5 cm 弧形切口,插入气腹针,建立气腹。由脐孔置入 5 mm Trocar,插入保胆硬镜, 探查胆囊、肝脏及腹腔内其它脏器情况, 根据探查结果决定是否手术。取胆囊底部体表投影处切口,长约 15 mm,切开皮肤、皮下、用 10 mm Trocar 置入腹腔。在胆囊镜直视下由 10 mm Trocar 置入腹腔镜无损伤抓钳,钳夹胆囊底部,解除气腹,将胆囊底部由 10 mm Trocar 孔处提出腹壁外。5 mL 注射器抽取胆汁 2 cm,行生化检查。切开胆囊底部 5 mm,置入保胆硬镜,将胆囊内冲洗干净后,观察胆囊内结石数量、大小及有囊息肉等。若胆囊内结石较大,可用取石网取出, 若胆囊内结石较小或细小的泥沙样结石可以通过硬镜前端“冲洗箱”,用推、冲、吸结合方法,将细小结石吸入“冲洗箱”内取出,合并壁间结石者,通过病理活检钳夹撕拉胆囊黏膜,将结石取出。对胆囊内壁出血用电凝棒电凝止血。检查胆囊颈有新鲜胆汁流出及胆囊内无结石残留及活动性出血后,用 0~5 可吸收线全层间断缝合胆囊底切口。术后抗生素常规治疗,于术后 1~3 d 口服 33%硫酸镁 15 mL,每日 2 次;次日进半流食,可适量下床活动[7]。研究组治疗方法:手术方法同对照组,术后不服用硫酸镁,于术后第 1 日口服胆道排石汤:柴胡 15 g,法半夏 10 g,厚朴 10 g,枳实 15 g,木香 10 g,黄连 6 g,郁金 15 g,鸡内金 5 g,牛膝 10 g,丹参 10 g,生大黄 6 g,金钱草 30 g,甘草 6 g。水煎服,每日 2 次,于早晚餐后口服,每次约 100 mL。治疗过程中若药物出现不良反应立即停药;若无不良反应,则口服中药 3 个月。

1.4 观察指标 1)安全性观察指标:包括血常规、尿常规、大便常规、血糖、血凝常规、电解质、肝肾功、心电图及患者一般情况, 上述检测口服中药前后各检测 1 次。安全分级如下。1 级:患者能忍受,不影响正常治疗,对患者健康无影响。2 级:患者不能忍觉,需终止研究及接受治疗,对患者健康产生影响。3 级:危及患者生命,需立即停药及立即接受治疗[8]。2)疗效性观察指标: 记录术后胃肠功能恢复时间、观察有无腹泻及胆瘘;检测治疗前后胆囊壁厚度及收缩功能;彩超检查术后有无胆囊结石复发。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组术后胃肠功能恢复时间及并发症比较 见表 1。结果示, 研究组胃肠功能恢复时间优于对照组($P<0.05$)。研究组并发症腹泻发生低于对照组 ($P<0.05$)。

表 1 两组术后胃肠功能恢复时间及术后并发症比较

组 别	n	胃肠功能恢复(h,$\bar{x}\pm s$)	腹泻 n(%)	胆瘘 n(%)
研究组	32	22.9±7.1△	2(6.25)△	4(12.50)
对照组	32	30.2±8.3	5(15.62)	5(15.62)

与对照组比较,△$P<0.05$。

2.2 两组治疗后胆囊壁厚度及收缩功能比较 见表 2。结果示,两组治疗后胆囊壁厚度及收缩功能均较治疗前改善(均 $P<0.05$),且研究组优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗后胆囊壁厚度及收缩功能比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	胆囊壁厚度(mm)	胆囊收缩功能(%)
研究组	术前	4.03±0.25	39.60±4.60
(n=32)	术后 3 个月	3.16±0.34$^{*\triangle}$	62.40±5.10$^{*\triangle}$
对照组	术前	4.05±0.24	39.70±4.80
(n=32)	术后 3 个月	3.42±0.33*	51.30±5.30*

与本组术前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组同期比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.3 两组术后结石复发率比较 结果示,研究组结石复发 1 例(3.12%)低于对照组的 4 例(12.5%)($P<0.05$)。

2.4 不良反应分析 纳入 64 例患者临床依从性尚可,均在规定时间内完成本研究,研究过程中未出现脏器受损等不良事件。

3 讨 论

胆囊结石可归属于中医学“胁痛”“腹痛”“胆胀”“黄疸”“胃脘痛”“结胸”等范畴。关于胆囊结石临床表现的相关记载首见于《黄帝内经》“胆胀者,胁下痛胀,口中苦,善太息”。张仲景在《金匮要略》中对黄疸的相关论述中,首次提出“诸黄,腹痛而呕者,宜柴胡汤”,奠定了后世治疗本病基础。中医学认为,胆囊结石主要病因病机为饮食不节、情志内伤或痰浊瘀血、蛔虫内结于肝胆,导致肝胆气滞,肝郁化火,肝脾不和,脾失健运,水湿内停,湿热内盛,郁久化热,热灼津液,炼液成石[9]。胆道排石汤由柴胡、法半夏、厚朴、枳实、木香、黄连、郁金、鸡内金、牛膝、丹参、生大黄、金钱草、甘草组成。其中柴胡、郁金、黄连可疏肝清热;法半夏、厚朴可和胃行气化湿,大黄、金钱草可清热祛湿,利胆排石;鸡内金健脾化石;枳实、木香疏肝理气止痛;牛膝引药下行,与丹参配伍可化瘀止痛,甘草益胃和中、缓解止痛,诸药合用,共奏疏肝通络、行气化瘀、清热利湿、利胆排石之功。

西医认为胆囊可缓冲、调节胆管压力,排出、浓缩以及储存胆汁,具有一定免疫功能。随着现代医学进步,人们不断追求更高的生活质量,患者保留胆囊的愿望迫切。经过多年发展,微创保胆取石术已十分成熟,且手术风险较低,术后恢复较快,并发症较少。因保留了胆囊功能,得到了医生及患者的欢迎[10]。通过近年来大规模临床研究,只要熟练掌握微创保胆取石术,术中取石干净,可有效降低结石复发率,因此直接推动了微创保胆取石术在全国的快速发展[11]。微创保胆取石术创伤少、术时短、并发症少及术后恢复快等优势,可确保手术的安全性及有效性,从而有利于本研究的顺利进行。

本研究结果表明胆道排石汤对促进术后胃肠功能恢复、减少术后并发症及副作用疗效确切,对降低胆囊壁厚度及增强胆囊收缩功能效果明显,但其作用机理尚不明确,有待从进一步的临床观察中揭示胆道排石汤的作用机理及其作用靶点。

参 考 文 献

[1] 张伯礼,薛博瑜. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:576.

[2] 燕涛,吴浩荣,谷春伟. 保胆取石术后结石复发危险因素病例对照研究[J]. 安徽医药,2011,7(5):781-782.

[3] 邹衍泰,周杰. 新式内镜微创保胆取石术初步探讨[J]. 岭南现代临床外科,2011,6(2):243-244.

[4] 邹荣. 胆石溶消汤结合保胆取石术治疗胆囊结石的临床分析[J]. 海峡药学,2013,25(2):140-141.

[5] 朱燕辉,陈雪江,阳生光,等. 胆道镜联合腹腔镜对保胆取石患者胃肠功能及生存质量研究[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(8):1025-1028.

[6] 周筱筠,孙鑫国,谢荣俊,等. 三孔法腹腔镜联合胆道镜保胆取石术治疗胆囊结石[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(8):107-108.

[7] 许正金. 胆囊切除术后综合症的病因与防治[J]. 肝胆外科杂志,2012,20(3):193-195.

[8] 史建中. 腹腔镜联合纤维胆道镜微创保胆取石 110 例临床探讨[J]. 中国普通外科杂志,2012,21(2):228-230.

[9] 顾宏刚,张静枯,朱培庭. 胆石病发作期病机浅析[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(7):72-73.

[10] 骆助林,汪涛,田伏洲,等. 保胆取石术后复发与代谢综合征的相关性观察[J]. 中华全科医学,2012,10(7):1010-1011.

[11] 韩天权,张圣道. 从胆囊良性疾病的发病机制、自然史及胆囊功能论腹腔镜胆囊切除与微创保胆[J]. 腹腔镜外科杂志,2012,17(12):885-888.

(收稿日期 2015-11-08)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号:78-98 联系邮箱:zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

真武汤加味治疗肺源性心脏病心力衰竭的临床研究*

陶毅强 李伟林 张君利 王才党
(浙江省台州市中医院,浙江 台州 318000)

中图分类号:R541.5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0900-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.047

【摘要】目的 观察中西医结合治疗肺源性心脏病心力衰竭患者的疗效。**方法** 将 85 例肺源性心脏病心力衰竭患者按随机数字表法分为两组,治疗组应用中西医综合治疗,对照组应用西医常规治疗;比较两组疗效指标。**结果** 治疗组在综合疗效及肺动脉压、B 型尿钠肽、动脉血氧分压、二氧化碳分压等方面改善均优于对照组。**结论** 中两医结合治疗能够改善肺源性心脏病心力衰竭患者的症状、心肺功能,提高生活能力。
【关键词】 肺源性心脏病 心力衰竭 中西医结合 真武汤

Clinical Research of *Integrated Zhenwu Decoction* on Heart Failure in Pulmonary Heart Disease

TAO Yiqiang, LI Weilin, ZHANG Junli, et al. Taizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Taizhou 318000, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the treatment of combining traditional Chinese and western medicine on heart failure patients with pulmonary heart disease. **Methods**: 85 heart failure patients with pulmonary heart disease were divided into the treatment group and the control groups by the method of random distribution. The treatment group used western medical therapy, and then index results of two groups were contrasted. **Results**: The efficacy of the treatment group was better than that of the control group in comprehensive treatment effects, pulmonary artery pressure (PAP), B-type natriuretic peptide (BNP), arterial partial pressure of oxygen (PaO_2) and partial pressure of carbon dioxide($PaCO_2$). **Conclusion**: the Chinese and western intergration method could improve pulmonary heart disease with heart failure patients uncomfortable symptoms, quality of life and cardiopulmonary function.
【Key words】 Pulmonary heart disease; Heart failure; Chinese and western integration; *Zhenwu Decoction*

肺源性心脏病心力衰竭是慢性阻塞性肺疾病急性发作期重要并症之一,治疗困难,病情重。该病中医辨证多属于肺胀,阳虚水泛证[1-2],笔者在常规西医的治疗基础上应用真武汤加减, 在改善肺源性心脏病心力衰竭患者临床症状、提高其生活质量方面取得了很好的疗效。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 纳入标准:1) 西医诊断符合 1980 年第 3 次全国肺源性心脏病专业会议制订的诊断标准[3];2) 心功能分级符合美国纽约心脏病学会 NYHA 提出的分级方案;3) 中医辨证以阳虚水泛证作为主要观察证候,且临床症状和体征符合《中药新药临床研究指导原则》诊断标准[4]。排除标准:1)诊断不明确或不符合肺源性心脏病病变者;2)严重肝、肾功能不全者;3)肺栓塞、肺性脑病者;4)冠心病、高血压心脏病、心肌病患者;5)血液病、恶性肿瘤者;6)中医辨证不符合阳虚水泛者;7)精神病患者及口服中药不能耐受或不配合者。

1.2 *临床资料* 病例来源于 2014 年 1 月至 2015 年 3 月我科收治的 85 例肺源性心脏病心力衰竭患者,按随机数字表法将纳入病例分为两组。治疗组 42 例,男性 26 例,女性 16 例;年龄 40~78 岁,平均(57.5±4.1)岁;病程 5~27 年,平均(12.1±4.3)年;心功能 NYHA 分级Ⅲ级 28 例,Ⅳ级 14 例。对照组 43 例,男性 27 例,女性 16 例;年龄 39~80 岁,平均(55.1±5.6)岁;病程 8~30 年,平均(10.1±4.8)年;心功能分级Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 17 例。经统计学分析,两组患者年龄、性别、心功能分级差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 对照组采用西医常规方法给予氧疗,控制感染,止咳,祛痰,平喘,纠正水/电解质和酸碱失衡及适当强心利尿治疗; 治疗组在对照组治疗基础上加用中药真武汤加减治疗。组方:制附子 10 g(先煎),茯苓 30 g,芍药 15 g,白术 10 g,生姜 10 g,猪苓 10 g,桂枝 5 g,泽泻 10 g,杏仁 10 g,桃仁 10 g,川芎 5 g,葶苈子 15 g,麦冬 15 g,红花 5 g,槟榔 10 g,甘草 5 g。上方每剂加水 800 mL, 先浸泡 30 min 后取附子先煎 20 min,再加入其他药物煎 30 min 留汁 100 mL;再煎

* 基金项目:浙江省台州市科技计划项目(1401ky23)

取前药加水 800 mL,沸后煎 30 min 留汁 100 mL,二液混合，早晚分 2 次温服，每日 1 剂。对照组给安慰剂 100 mL 早晚分 2 次温服,两组疗程为 21 d。

1.4 观察项目 记录两组治疗前后肺动脉压(PAH)、B 型尿钠肽(BNP)、动脉血氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压($PaCO_2$),同时观察药物的不良反应及用药前后肝肾功能、血、尿、大便常规变化。

1.5 疗效标准 全部入选对象治疗前后进行详细体格检查,按《中药新药临床研究指导原则》制定疗效评价标准[4]。显效:咳喘症状消失或显著减轻,肺部啰音消失或减少,发绀减轻,水肿消失,心率下降至 100 次/min 以下,心功能改善 1~2 级。有效:上述各指标部分减轻或有所好转。无效:治疗后无改善或恶化。

1.6 统计学处理 应用 SPSS11.5 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。患者性别情况的组间比较采用 χ^2 检验,患者年龄、治疗前后 PAH、BNP、PaO_2、$PaCO_2$ 的组间比较采用 t 检验,疗效比较采用秩和检验,检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 PAH、BNP、PaO_2、$PaCO_2$ 比较 见表 1。两组治疗后 PAH、BNP、PaO_2、$PaCO_2$ 水平均明显改善(P<0.05);治疗组改善程度均优于对照组(P<0.05)。

表 1 两组治疗前后 PAH、BNP、PaO_2、$PaCO_2$ 比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	PAH(mmHg)	BNP(ng/L)	PaO_2(mmHg)	$PaCO_2$(mmHg)
治疗组	治疗前	45.4±6.1	1280±130	56.4±6.15	55.3±7.8
(n=42)	治疗后	34.3±5.2$^{*\triangle}$	450±42$^{*\triangle}$	78.3±7.2$^{*\triangle}$	40.1±5.3$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	44.2±6.3	1210±140	57.2±6.3	54.7±7.5
(n=43)	治疗后	39.8±5.8*	570±59*	69.8±5.8*	43±5.9*

与本组治疗前比较,$^{*}P$<0.05;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P$<0.05。

2.2 两组临床疗效比较 见表 2。治疗组总有效率明显高于对照组(P<0.05)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	42	31	6	5	37(88.10)$^{\triangle}$
对照组	43	23	9	11	32(74.42)

与对照组比较,$^{\triangle}P$<0.05。

2.3 两组治疗前后各级心衰分布情况比较 见表 3。治疗组治疗后心衰分布情况优于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后各级心衰分布情况比较(n)

组 别	时 间	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
治疗组	治疗前			28	14
(n=42)	治疗后	4	22	13	3
对照组	治疗前			26	17
(n=43)	治疗后	2	17	18	6

2.4 用药安全性评价 两组均未发现严重副作用而停药。两组患者肝、肾功能,血、尿、大便常规变化情况比较,均未发现与试验药物有关的严重不良反应。

3 讨 论

肺源性心脏病是指肺组织或肺动脉及其分支的病变,引起肺循环阻力增加,因而发生肺动脉高压,导致右心室增大伴有或不伴有充血性心力衰竭的一组疾病。肺源性心脏病最常见原因是慢性阻塞性肺疾病(CODP),近年来随着发病率的增加,慢性肺源性心脏病的发病率也呈上升趋势，从慢性阻塞性肺疾病→肺动脉高压→右心衰竭是该类患者疾病进展的主要原因[5]。有研究显示,严重的肺气肿也可引起左心功能损害[6],总之,心血管系统代偿不足,心输出量减低,使 COPD 患者的存活率下降，如何防止肺心肺的发生发展、降低其致残率和病死率是临床治疗的重要课题[7]。该病传统的西医治疗多应用强心、利尿、扩血管等方法,但容易导致心律失常、水电解质酸碱平衡紊乱等副作用,不能阻断疾病进展,易复发加重。在过去 20 年的临床实践中，我科在常规西医的治疗基础上结合中医药治疗,在改善肺源性心脏病心力衰竭患者临床症状、提高其生活质量、减少发作、降低死亡率上取得了很好的疗效。

肺源性心脏病心力衰竭多见于 COPD 日久，好发老年患者,临床症状多表现为咳喘、咯白痰、胸闷、面唇青紫、浮肿、心悸、尿少、舌淡胖、脉沉等症,属于中医肺胀阳虚水泛证,该证多在其他证型(如肺肾气虚、痰热郁肺、痰浊阻肺)的基础上,病情未控制,进一步发展而来。肺为脾之子肾之母,肺病日久,子母互及,必耗损阳气,脾阳虚衰,水湿运化无力,水津不布,肾阳虚不能化气行水,故见小便不利;气不归元,气逆而上,水饮上凌心肺,反致肺失宣肃,引起咳喘、胸闷、心悸;水邪泛滥,充斥内外,水溢肌肤则四肢、颜面或全身浮肿;阳虚血脉失于温煦而瘀滞,则面唇青紫。以上诸证,皆为脾肾阳虚,温化无能,水饮内停,血脉瘀滞所致,治当温脾肾助阳化瘀,利小便而祛水饮邪气,有研究提示在中西医结合治疗本病中，加用温阳利水中药可以提高救治率[8]。本方以真武汤加味,方中制附子辛热入心肾,能温壮心肾之阳,为君药;茯苓、猪苓、槟榔淡渗理气利水,生姜温胃散寒行水,泽泻、葶苈子利水泻肺平喘,共为臣药;佐以白术健脾燥湿,桂枝温通心阳,杏仁止咳化痰,桃仁、川芎、红花活血化瘀,白芍、麦冬敛阴缓急,兼制附子之温燥,甘草调和诸药。诸药相伍脾肾双补、温中有散、利中有化、标本兼治,共奏温阳利水、平喘止咳之功。

有文献研究表明[9],心衰主要是心室结构的变化,

在心衰的发生发展过程中，除了血液动力学异常外，神经内分泌及细胞因子激活所导致的心室重构是心力衰竭发生、发展的重要机制。目前肺源性心脏病心力衰竭的西医治疗策略已经从传统的“强心、利尿、扩血管”为主的治疗模式逐渐向“阻止心室重构为主”的生物学治疗模式转变，力求最大程度延长患者生存期。中医药对心力衰竭的治疗主要集中在益气、温阳、活血、利水范围，这与西医传统的强心、利尿、扩血管、减轻心脏前后负荷的治疗原则相似[10]。叶寒露等应用真武汤合五苓散治疗阳虚水泛型肺心病在改善患者心脏前后负荷、水肿消退方面取得明显疗效。有研究报道加味真武汤对充血性心衰动物模型血管紧张素Ⅱ具有调节作用[11-12]。陈少军等在常规西医治疗基础上应用真武汤合五苓散加味治疗慢性充血性心力衰竭急性发作患者，能明显改善心功能，提高总有效率、明显降低脑钠肽水平[13]。BNP 的升高是由于心衰时交感神经系统(SNS)兴奋，使水、钠潴留，心脏容量负荷增加，心房压力增加，刺激 BNP 合成和释放增加，后者又进一步激活神经内分泌细胞因子[包括 SNS、肾素-血管紧张素系统(RAS)和加压素]，形成恶性循环。本研究表明治疗组在治疗后 BNP 水平下降更加明显，表明心房压力的减轻，间接反映了肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)活性的降低，对心衰患者的长期预后有利；同时治疗组在 PaO_2 上升、$PaCO_2$ 及 PAH 下降方面均明显优予对照组，表明加味真武汤治疗在改善慢性肺源性心脏病患者的机体氧合、血液高凝状态、降低 PAH 等方面有显著效果，进一步从血流动力学方面延缓了心衰的进展。

参　考　文　献

[1] 蔡代中，刘青，熊家平. 田玉美论肺胀阳虚水泛证治[J]. 湖北中医杂志，1999，21(10)：213-215.

[2] 韦衮政. 肺胀阳虚水泛证型的特点[J]. 光明中医，2008，23(3)：322-323.

[3] 全国第 3 次肺心病专业会议. 慢性肺源性心脏病急性发作期诊断标准[J]. 中华结核和呼吸杂志，1981，29(4)：62-63.

[4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（第 1 辑)[S]. 1993：53-54.

[5] 荆志成. 我国肺动脉高压专家共识阐释[J]. 中国实用内科杂志，2007，27(4)：246-249.

[6] Jorgensen K，Houltz E，Westfelt U，et al. Effects of lung volume reduction surgery on left ventricular diastolic filling and dimensions in patients with severe emphysema[J]. Chest，2003，124(5)：1863-1870.

[7] 翁心植. 慢性阻塞性肺疾病与肺源性心脏病[M]. 北京：北京科技出版社，1993：61-66

[8] 李淑芳，熊旭东. 慢性阻塞性肺疾病及肺心病中医证型与左心功能及血气分析的关系[J]. 中国中医急症，2006，15(5)：500-501.

[9] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志，2007，35(12)：1076-1095.

[10] 邓青秀，彭成. 中药治疗心力衰竭的研究现状[J]. 中药与临床，2011，2(1)：57-60.

[11] 叶寒露，王柯. 真武汤合五苓散治疗阳虚水泛型肺心病 30 例[J]. 福建中医药，2013，44(2)：48-49.

[12] 朱章志，龙新生. 加味真武汤对充血性心衰模型血流动力学及血管紧张素Ⅱ的影响[J]. 中药新药与临床药理，2001，12(5)：342-344.

[13] 陈少军，孙久林，万秀英. 中西医结合治疗慢性充血性心力衰竭急性发作 80 例临床研究[J]. 江苏中医药，2009，41(7)：26-27.

（收稿日期 2015-12-22）

活血解毒法综合治疗带状疱疹临床观察

彭文波　指导 霍清萍

（上海交通大学附属第六人民医院，上海 200032）

中图分类号：R752.1+2　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2016)05-0902-03

doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.048

【摘要】目的 观察活血解毒法综合治疗带状疱疹的临床疗效。**方法** 将 60 例带状疱疹患者采用随机抽样法分为干预组与对照组各 30 例，干预组给予季德胜蛇药合云南白药内服外敷综合治疗，对照组给予西医常规治疗；两组疗程均为 28 d。**结果** 干预组总有效率 86.67%，对照组总有效率 80.00%，两组差异无统计学意义（$P>0.05$）；干预组在消疱天数、止痛天数、视觉模拟量表(VAS)评分改善方面优于对照组（$P<0.05$）。**结论** 活血解毒法综合治疗带状疱疹临床疗效确切。

【关键词】 带状疱疹　中医药　活血解毒法

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒(VZV)引起的，其机理主要是病毒侵犯神经及皮肤病毒性损害，临床表现以沿身体一侧周围神经呈带状分布的簇集性水疱，伴显著神经痛为特征[1]。该病好发于中老年患者，

在 50~80 岁的老人中发病率为 0.5%,且较易出现并发症和后遗症,带状疱疹患者后遗神经痛发病率约 9%~34%,随着年龄增加发生率也在增加,发生后遗神经痛老年人可高达 56.6%[2],严重影响患者生活质量,甚者可诱发其他系统疾病。笔者采用霍清萍教授的经验,活用活血解毒法,采用中药外敷治疗带状疱疹,取得较为满意的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断均符合《临床诊疗指南-皮肤病与性病分册》中带状疱疹诊断标准[1]与中医肝经郁热证标准[3]。纳入标准:中医科及皮肤科符合中、西医带状疱疹诊断标准者; 自愿参加本研究并签署知情同意书者;75 周岁≥年龄≥25 周岁; 视觉模拟量表(VAS)疼痛评分≥3 分且≤8 分。排除标准:合并严重心血管、肝、肾、脑和造血系统等原发性疾病且病情不稳定,需首要接受内科治疗者;患有精神疾病、恶性肿瘤晚期、免疫缺陷如艾滋病患者;合并有病情不稳定、需要系统治疗(如:使用大量糖皮质激素(>60 mg/d)或者免疫抑制剂等)的其他皮肤疾病的患者;由其他科转入已经过前期治疗的带状疱疹患者;妊娠期或哺乳期妇女;不愿签署知情同意书者。

1.2 临床资料 选取 2013 年 5 月至 2014 年 9 月笔者所在医院中医科及皮肤科治疗的带状疱疹急性期患者 60 例,采用随机抽样的方法随机分为干预组和对照组。其中干预组 30 例,男性 13 例,女性 17 例;平均年龄(56.30±18.10)岁。对照组 30 例,男性 15 例,女性 15 例;平均年龄(57.60±21.40)岁。两组在年龄、性别及病程等方面的差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者给予常规西药基础治疗,给予阿昔洛韦、维生素 B1、甲钴胺片综合治疗 28 d。干预组初期季德胜蛇药(南通精华制药股份有限公司,批号 21149411)10 粒口服,每日 3 次;季德胜蛇药与云南白药(云南白药股份有限公司,批号 ZGB1410)按照 2:1 比例配合,醋调成糊,外敷患处,每日 2 次,每次 2 h,共治疗 14 d;后期季德胜蛇药 5 粒口服,每日 3 次;季德胜蛇药与云南白药按照 1:1 比例配合,醋调成糊,外敷患处,每日 2 次,每次 2 h,外敷保鲜膜,共治疗 14 d(外敷过程中若出现皮肤瘙痒、疼痛等过敏反应,立即清洗药物,将醋改为水调糊)。

1.4 临床指标 1)时效性评价:观察两组的总疗效、止疱时间、结痂时间、止痛时间。2)疼痛情况:采用 VAS 评分[4],患者治疗前、治疗后进行疼痛自我评分。3)工作或生活能力评定:恢复工作或不同程度上的家务活为“优”,一般为“良”,否则为“差”,未恢复为“未恢复”,评分依次为 3、2、1、0。治疗前后进行评测。4)心理抑郁测验(改良汉密顿抑郁量表):采用改良汉密顿抑郁量表[4],共有 17 项,患者根据表格里选项选择,患者治疗前、治疗后进行评分。

1.5 疗效标准 参照文献[3]拟定。1)临床疗效。参照国家中医药管理局颁发的《中医病证诊断疗效标准》拟定。痊愈:皮疹全部消退,无新疹出现。好转:自觉症状明显减轻,皮疹消退 30%以上。无效:皮疹及症状均无变化或消退不足 30%。2)疼痛评估。疼痛程度评估采用 VAS 评分以及止痛时间。3)皮损评估。采用止疱时间(无新疱出现)及完全结痂时间(水疱全部干涸结痂)评估患者皮损恢复情况。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,资料组间比较采用方差分析;计数资料计算各指标的构成比及率,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果显示,干预组临床疗效有优于对照组的趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
干预组	30	17	7	2	4	26(86.67)
对照组	30	13	6	5	6	24(80.00)

2.2 两组消疱、结痂及止痛时间比较 见表 2。经统计学分析,干预组在消疱、止痛时间方面优于对照组($P<0.05$);在结痂时间方面,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组消疱、结痂及止痛时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	消疱时间	结痂时间	止痛时间
干预组	30	4.07±1.63$^{\triangle}$	6.65±2.38	11.63±4.66$^{\triangle}$
对照组	30	5.23±2.47	7.42±2.73	13.39±5.82

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 两组主要指标比较 见表 3。结果显示, 两组在 VAS 评分、生活工作能力评分、心理抑郁测试评分均较治疗前改善($P<0.05$);干预组在治疗后 VAS 评分优于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组主要指标比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	VAS 评分	工作或生活能力评分	心理抑郁测验评分
干预组	治疗前	7.72±2.38	1.93±0.73	5.88±2.62
(n=30)	治疗后	1.31±0.43$^{*\triangle}$	3.31±0.86*	2.21±1.30*
对照组	治疗前	7.94±3.58	1.78±0.61	6.27±3.09
(n=30)	治疗后	1.63±0.75*	3.02±0.67*	2.53±1.58*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒所致的一种感染性皮肤病，其发病机制为水痘-带状疱疹病毒具有亲神经性，侵入体内可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内，发病时造成受侵犯的神经和皮肤产生强烈的炎症，临床上以皮肤簇集性疱疹合并疼痛为主要表现。皮疹一般有单侧性和按神经节段分布的特点，目前现代医学治疗原则主要为消炎止痛、抗病毒和神经阻滞、对症处理等。虽临床已采用多种诊疗方法手段，但仍有诸多不足之处，如抗病毒药物昂贵，止痛药物有多种副作用，对后遗神经痛缺乏特效治疗方法等等。中医在治疗带状疱疹方面体现了一定优势，中医学并无带状疱疹这一病名，从发病过程及临床表现来看，认为带状疱疹当属于“蛇串疮”“缠腰火丹”“蜘蛛疮”等范畴，其病因病机多常因情志内伤，肝经郁久化热，或脾湿郁久，湿热内蕴，复外感毒邪，毒瘀湿热互结，阻滞脉络，气血不通，不通则痛，本病的发生与心肝脾三脏关系密切[5]。

霍清萍教授于 30 余年中医临诊工作中对于带状疱疹有着独到的见解。霍教授认为治疗带状疱疹，当审清病机，明确病位，经脉毒邪淤阻，不通则痛乃其病机关键，其病位在血分。当患者脏腑功能减退，正气本虚，情志内伤，肝胆湿热蕴结，复感外邪，湿毒互博于脉内，热毒瘀互结，致脉络瘀滞不畅，不通则痛。从病程中辨证又有所不同，带状疱疹初期因热、毒、湿三种病邪侵犯人体，蕴结互博，外发于局部皮肤所致；带状疱疹后期则应以气滞血瘀为辨证要点。故治疗带状疱疹应发挥中医学的优势，从整体观出发，分期辨证施治，初期以泻实为主，重点从肝火、脾湿、邪毒着手，兼以活血凉血化瘀之品；中期宜清热解毒与活血化瘀通络并重；后期继以活血通络止痛，兼以扶正清泻余热之毒。于临床诊疗中注重中医综合治法，老方新用，妙用云南白药与季德胜蛇药，分取其化瘀止痛与解毒之义[6]。国内多项研究表明，云南白药为活血化瘀止痛消肿的要药[7-8]，其含有的三七、麝香、草乌可活血消肿，化瘀止痛，可抑制内毒素释放对皮肤黏膜损伤，且对疱疹病毒有直接杀灭作用[9]；季德胜蛇药主要由蟾蜍、蜈蚣、七叶一枝花、地锦草等多种中草药组成，主治毒蛇和毒虫咬伤，能清热解毒、消肿止痛，并具有抗病毒、抗感染、收敛干燥等作用，现临床上已广泛应用于其他多种疾病的治疗[10]。季得胜蛇药片外敷治疗带状疱疹，能消除带状疱疹局部炎症，减轻变态反应，使病毒活性降低，降低疼痛，并起到收敛干燥、保护创面、对抗病毒、化腐生肌的作用[11]。蛇药片内服与外敷并举，并以不同比例配以云南白药外敷，分期论治，共奏清热凉血解毒，化瘀通络止痛之功，临证屡获奇效。

笔者在总结前辈临床经验的基础上，以中医辨证理念为指导，采用随机对照研究方法，探讨季德胜蛇药合云南白药综合治疗带状疱疹的临床疗效。结果显示，中药干预组的疗效优于对照组，部分观察指标具有统计学意义，初步验证了活血解毒法治疗带状疱疹的有效性，也证实了霍教授对带状疱疹的中医辨证思路的科学性与可行性，且研究还发现该治疗方法还具有药物购置方便、操作简单等优势，为临床治疗带状疱疹开拓了新思路。但由于本次研究样本量偏少，观察指标尚不完善，故部分结果尚缺乏说服力，下一步研究需扩大样本量观察以及观察指标的完善，以进一步探讨其可能机制。

参 考 文 献

[1] 中华医学会. 临床诊疗指南-皮肤病与性病分册[M]. 北京：人民卫生出版社，2006：2-4.

[2] Scott FT, Leedham-Green ME, Barrett-Muir WY, et al. A study of shingles and the development of postherpetic neuralgia in East London[J]. J Med Viro, 2003, 70(Suppl1): S24-30.

[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994：259-260.

[4] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京：中华医学电子音像出版社，2005：225-485.

[5] 瞿幸. 中医皮肤病性病学[M]. 北京：中国中医药出版社，2009：64.

[6] 彭文波，霍清萍. 霍清萍运用活血化瘀法治疗带状疱疹经验[J]. 中国中医药信息杂志，2014，21(6)：107-108.

[7] 陈新谦，金有豫，汤光. 新编药物学[M]. 北京：人民卫生出版社，2003：571.

[8] 刘晓宁，王晓梅，宋海霞. 云南白药的临床应用现状[J]. 中国中医急症，2009，18(9)：1504-1505.

[9] 李祥，卢皓. 云南白药联合六神丸治疗带状疱疹[J]. 中国社区医生，2012，14(25)：210-211.

[10] 陈汝纯. 季德胜蛇药外涂对带状疱疹局部影响的护理观察[J]. 右江民族医学院学报，1998，31(2)：84.

[11] 何燕，罗君，杜国琴，等. 季德胜蛇药片加利多卡因治疗老年带状疱疹疗效观察[J]. 中国中医急症，2012，21(11)：1840.

(收稿日期 2015-11-09)

不同频率电针对脑梗死恢复期患者神经功能的影响*

黄卫玲[1,2] 谭 峰[2] 程南方[2]
(1.广东省佛山市第一人民医院脑科康复医院,广东 佛山 528000;2.广州中医药大学附属佛山中医院,广东 佛山 528000)

中图分类号:R245.9+7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0905-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.049

【摘要】目的 观察不同频率电针对脑梗死恢复期患者神经功能的影响。**方法** 将患者按照随机数字表法分为 3 组,对照组予基础治疗,即抗凝、营养神经、改善循环等;两治疗组予基础治疗加电针治疗:电针 1 组、2 组分别选用 2 Hz、50 Hz 频率,3 组均治疗 8 周后评价疗效。**结果** 电针 1 组的综合疗效优于对照组($P<0.05$),治疗后神经功能缺损程度评分、Barthel 指数(BI)评分的改善情况亦优于对照组($P<0.05$)。**结论** 不同频率电针对脑梗死恢复期患者神经功能的影响不同, 低频电针 2 Hz 组在改善脑梗死恢复期患者神经功能缺损程度、BI 评分方面较优。

【关键词】 脑梗死恢复期 电针频率 神经功能

Effect of Different Frequency Electroacupuncture on Nerve Function in Patients with Cerebral Infarction

HUANG Weiling, TAN Feng, CHENG Nanfang. The First People's Hospital of Brain Rehabilitation Hospital, Guangdong, Foshan 528000, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the effect of different frequency electroacupuncture on neural function rehabilitation of cerebral infarction patients. **Methods:** the patients were randomly divided into 3 groups. The control group received basic treatment, namely, anticoagulation, nerve nutrition, improving circulation, and so on; two treatment groups received basic treatment plus acupuncture treatment: acupuncture group 1, 2 groups chose 2Hz and 50 Hz, respectively. The curative effects were evaluated after 8 weeks of treatment. **Results:** The comprehensive effects of electroacupuncture group 1 were superior than those of the control group ($P<0.05$). After treatment, the degree of neurological deficit score and the improvement of BI score were better than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The effects of different frequency electroacupuncture on cerebral infarction in recovery of neurological function in patients is different. 2 Hz has better effects on improving the degree of nerve function defect and BI index of patients in recovery period of cerebral infarction.

【Key words】 Recovery period of cerebral infarction; Electroacupuncture; Different frequency; Nerve function; Combination of Chinese traditional and western medicine; Clinical research

脑梗死以发病率、致残率、病死率高,治愈率低为显著特点,患者常遗留有肢体瘫痪、痴呆等严重神经功能障碍, 严重地影响了人类的生活质量并造成巨大的经济负担[1-2]。西医对保护有效的脑灌注压、良好的脑血循环策略有限;对神经功能保护药物虽然较多,但疗效仍然有限,且其副作用需进一步探讨。针灸是中医学中最具特色的非药物治疗手段, 在脑梗死临床治疗中有被肯定的疗效,电针将针刺和电刺激相结合,已有大量研究证实其在脑梗死疾病发展的各个环节起到了逆转病情的作用[3]。但是目前不同电针频率对于治疗脑梗死恢复期的研究并不多见,也不清楚在相同条件下,各种频率对神经功能影响的差异[4]。本课题通过观察不同频率电针对脑梗死恢复期患者神经功能恢复的影响, 以期为电针治疗脑梗死恢复期患者治疗策略的制定(最佳频率的选择)提供新的理论依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准参照第 4 次全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》,并经头颅 CT 或 MR 证实诊断,诊断为脑梗死恢复期。排除出血性脑梗死、蛛网膜下腔出血、脑出血者。

1.2 临床资料 80 例患者均为 2015 年 2 月至 2015 年 10 月佛山市第一人民医院脑科康复医院中医康复科、神经康复科的脑梗死恢复期患者,按照随机数字表法分为对照组、电针 1 组、电针 2 组各 30 例。对照组中男性 15 例,女性 15 例;年龄 51~75 岁,平均(66.14±9.80)岁。电针 1 组中男性 15 例,女性 15 例;年龄 50~

*基金项目:广东省佛山市卫计委科研立项课题(201601056)

74 岁，平均(65.28±10.10)岁。电针 2 组中男性 16 例，女性 14 例；年龄 50~75 岁，平均(67.01±8.90)岁。各组性别、年龄比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　治疗方法　对照组予基础治疗，即抗凝、营养神经、改善循环等：阿司匹林肠溶片(德国拜耳生产，100 mg/粒，批号 H20050059)0.1 g 口服，每日 1 次；吡拉西坦片（湖南迪诺制药有限公司，0.4 g/粒，批号 H43020666)0.8 g 口服，每日 3 次。合并有高血压、高脂血症、高血糖者则配合控制血压、调节血脂、调控血糖治疗，具体参照中华医学会神经病学会颁布的《中国脑血管病防治指南》2010 版。连续 4 周为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。治疗组在对照组治疗基础上加用电针治疗。主穴：头针取百会、四神聪；体针取双侧内关、合谷、足三里、三阴交，患侧肩髃、曲池、伏兔、梁丘、丰隆、解溪。操作：以上穴位常规消毒，采用天协牌无菌针灸针(规格为 0.35 mm×30 mm 或 0.35 mm×50 mm，苏州天协器械有限公司，批号 GB2024-1994)，头针进针 0.5~0.8 寸，体针直刺 0.8~1.5 寸，得气后体针接 G6805-2 电针治疗仪(上海医疗器械高技术公司生产)。电针 1 组、2 组分别选用 2 Hz、50 Hz，电流强度为 2 mA，每日 1 次，每次 30 min，每周 6 次，连续 4 周为 1 个疗程，共治疗 2 个疗程。

1.4　观察项目　1) 脑卒中患者神经功能缺损程度评分(CSS)；2) 日常生活能力量表(ADL)采用修订的 Barthel 指数(BI)评定。

1.5　疗效标准　参考 1995 年全国第 4 届脑血管病学术会议通过的《脑卒中临床疗效评定标准》，依据患者 CSS 分值的减少，及治疗后的生活能力状况评定。基本痊愈：CSS 积分减少>90%，病残程度为 0 级。显著进步：CSS 积分较少>45%且≤90%，病残程度为 1~3 级。进步：CSS 积分减少>17%且≤45%。无变化：CSS 积分≤17%。恶化：CSS 积分不减反增。死亡。

1.6　统计学处理　应用 SPSS20.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组内、组间比较均采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组临床疗效比较　见表 1。电针 1 组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。电针 2 组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1　各组临床疗效比较(n)

组　别	n	基本痊愈	显著进步	进步	稍进步	无变化	恶化	总有效(%)
对照组	30	4	4	6	7	8	1	(70.00)
电针 1 组	30	6	6	7	7	4	0	(86.67)$^{\triangle}$
电针 2 组	30	5	6	5	7	7	0	(76.67)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　各组治疗前后临床 CSS 评分、BI 评分比较　见表 2。电针 1 组治疗后临床 CSS 评分、BI 评分改善情况明显优于对照组($P< 0.05$)。电针 2 组与对照组差异无统计学意义($P> 0.05$)。

表 2　各组治疗前后临床 CSS 评分、BI 评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	CSS 评分	BI 评分
对照组	治疗前	20.62±6.32	19.12±8.12
(n=30)	治疗后	16.94±4.56	40.12±10.12
电针 1 组	治疗前	21.43±5.42	20.04±7.16
(n=30)	治疗后	10.92±4.74$^{\triangle}$	62.96±11.47$^{\triangle}$
电针 2 组	治疗前	21.42±5.91	19.64±7.81
(n=30)	治疗后	14.96±4.92	49.96±12.07

3　讨　论

脑梗死恢复期是指急性发病后 2 周或 1 个月至半年以内，此阶段是向后遗症过渡的时期，是意识、言语、运动等功能恢复的关键时期[5]。研究发现，脑梗死后 2 个月或者更长时间后脑神经功能依然具有很高的康复可塑性，改善缺血可以最大程度减轻脑组织的损伤，对其结构和功能恢复具有重要意义[6]。脑梗死属中医学“中风”范畴，中医学认为脑梗死恢复期以经络病变为主，风邪之象渐减，痰火渐平，虚瘀之象日渐突出，予针刺治疗，可直接作用于经络。电针在针刺腧穴的基础上，加以脉冲电的治疗作用，具有能比较客观地掌握刺激参数、代替手法运针、节省人力的特点。其中频率是电针刺激的重要参数之一，以往研究证明电针频率对疗效有重要影响，其对疗效的影响程度尚不明确，且常被临床工作者所忽视，这为临床上最佳电针频率的选择带来了困难，导致电针使用随意性很强，在一定程度上影响了临床疗效。

不同频率电针可通过不同的神经化学机制，由不同的中枢通过整合而产生效应[7]。如在镇痛机制方面，不同频率会释放不同的中枢神经递质，这一结论已被世界公认[8-9]，2 Hz 电针可抑制痛敏和超敏，多次刺激其疗效可叠加，而 100 Hz 电针镇痛效果差，不易产生累加作用。本研究在脑梗死恢复期患者的治疗中证实，在固定刺激强度的前提下，不同的刺激频率对脑梗死恢复期患者神经功能影响存在差异；结果显示，两种电针对恢复期患者神经功能的改善均优于对照组，但 2 Hz 组与对照组比较有显著差异，表明在相同情况下低频强度电针在改善脑梗死恢复期患者神经功能恢复方面较优，这说明电针频率在神经功能恢复的过程中扮演了重要角色。

一般认为低频强度弱刺激的电针，使患者感觉不强不弱的电流刺激，更接近人体生物电，能增加代谢，促进气血循环，改善组织营养，从而改善脑循环、促进损伤脑组织功能的恢复，改善脑梗死的预后[10]。本研究

表明,低频电针适用于脑梗死恢复期患者,电针作为一种操作简便的方法,可广泛应用于社区医疗机构中,能有效促进脑梗死恢复期患者神经的恢复。但目前低频电针治疗恢复期脑梗死患者的机制尚未完全明确,需要更久远的前瞻性和扩大样本的研究。

(作者黄卫玲为广州中医药大学 2013 级在职硕士)

参 考 文 献

[1] 张冬梅. 中药足浴联合肢体按摩治疗中风后偏瘫 30 例疗效观察及护理[J]. 河北中医,2014,36(12):1882.
[2] 李保良,陈悦巧,曹运思,等. 化痰逐瘀汤在缺血性脑卒中二级预防中的应用研究[J]. 护理实践与研究,2011,8(20):21-22.
[3] 胡银娥,王频,杨华元,等. 近 5 年临床及实验研究中电针应用的现状分析[J]. 世界针灸杂志:英文版,2010,20(3):39-47.
[4] 王学文, 谭峰. 电针治疗急性脑梗死的临床研究进展[J]. 江苏中医药,2011,43(3):91.
[5] 王红,尚芊,王鑫,等. 辨证施膳对缺血性中风恢复期患者血脂水平和神经功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(6):321-322.
[6] 丘爱霞. 醒神通络方加针灸改善缺血性中风恢复期神经功能缺损的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(10):201.
[7] 高忻洙,胡玲. 中国针灸学词典[M]. 南京:江苏科学技术出版社,2010:189.
[8] 于慧娟,张昕,谭奇纹. 不同电针频率的认识[J]. 江西中医药,2014,(1):49.
[9] 黄丹,张立德. 电针刺激“曲池”“足三里”穴对自发性高血压大鼠血压及胰岛素抵抗的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(4):224-225.
[10] 谢华. 不同频率电针对中老年高血压的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(1):481.

(收稿日期 2015-11-21)

宫廷正骨特色治疗膝关节骨性关节炎的临床观察

王 琪[1] 张艳芝[2] 孙 实[1] 王 岩[1] 佟乐康[1]
(1.北京中医药大学附属护国寺中医医院,北京 100035;2 北京市西城区什刹海社区卫生服务中心,北京 100034)

中图分类号:R684.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0907-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.050

【摘要】目的 观察评价宫廷正骨特色疗法(正骨手法加骨科熏药)治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效。**方法** 将 120 例受试者随机分为治疗组与对照组。试验组采用手法、外用骨科熏药治疗,对照药选用外用扶他林、关节腔注射玻璃酸钠治疗。随访包括视觉模拟评分(VAS)法、日本骨科协会(JOA)评分法,对于患者疼痛、肿胀、关节功能进行评估、统计。**结果** 治疗后治疗组优良率 91.51%,明显高于对照组的 76.85%($P<0.05$)。**结论** 宫廷正骨特色疗法治疗膝骨关节炎疗效显著。

【关键词】 膝骨关节炎 宫廷正骨手法 熏药

膝关节骨性关节炎(OA)是一种以膝关节软骨的变性、破坏及骨质增生,伴有关节周围骨反应,累及滑膜及关节其他结构的慢性炎症。根据病因学分类,可将膝关节骨性关节炎分为原发性和继发性两种。本病导致膝关节肿胀、变形,功能受限,严重影响患者生活质量。本研究采集就诊于北京中医药大学附属护国寺中医医院骨科门诊患者,以观察评价宫廷特色疗法(正骨手法加骨科熏药)的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1) 参照美国风湿病协会关于膝骨关节炎的诊断标准[1]:(1)1 个月里大多数时间有膝痛;(2)X 片示关节边缘骨赘形成;(3)骨关节炎性滑液[透明、黏性、白细胞(WBC)<2000/mL];(4)年龄≥40 岁;(5)晨僵≤30min;(6)关节活动时有弹响声。满足(1)+(2)或(1)+(3)+(5)+(6)或(1)+(4)+(5)+(6)可诊断。2)Kellgren-Lawrance(K-L)X 线分级标准[2]。0 级:正常。Ⅰ级:轻度骨赘。Ⅱ级:明显骨赘,关节间隙可疑变窄。Ⅲ级:大量骨赘,关节间隙明显变窄,软骨下骨硬化。Ⅳ级:大量骨赘,关节间隙明显变窄,严重软骨下骨硬化及明显畸形。3)纳入标准:(1)符合 ACR 诊断标准,X 线分级为 0~Ⅱ级;(2)年龄 18~75 岁;(3)自愿签署知情同意书同意参加者;(4)对于观察、评价有良好的依从性。4)排除标准:(1)不符合病例纳入标准;(2)合并风湿、类风湿或其他骨关节病;(3)未按规定方案治疗或中断治疗者;(4)合并严重心、肝、肾等疾病,不能耐受治疗者;(5)正在接受其他相关治疗,可能影响

本研究观测者；(6)孕妇、哺乳期妇女及精神病患者。

1.2 临床资料 选择北京中医药大学附属护国寺中医医院 2013 年 3 月至 2015 年 4 月骨科门诊患者 120 例，通过随机分组法分为治疗组与对照组，各 60 例。治疗组男性 12 例，女性 48 例；年龄 41~72 岁，平均(54.12±8.18)岁；平均病程(14.01±3.45)个月；单膝 14 例，双膝 46 例。对照组男性 10 例，女性 50 例；年龄 43~71 岁，平均(56.12±7.13)岁；平均病程(11.01±7.05)。单膝 12 例，双膝 48 例。两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 治疗组予手法及外用熏药治疗。1)手法步骤。(1)膝前松解手法。术者立于健侧，拇指及其余四指相对，把持髌骨，似揽月状，先以指端自上而下按揉髌上缘，髌周内外侧，髌下脂肪垫等，行回旋按摩，然后拇指与四指相对，钳住髌骨内外侧先后发力，互为支点，做切刮，拿提髌股关节面，反复数次，约 5 min。(2)关节周围手法。术者拇指指间关节屈曲，指端于股四头肌内外侧，针对脂肪垫，内外侧韧带，髌韧带，疼痛点，筋结处，做点揉，按摩，肌肉痉挛处于捏拿、点揉，筋腱粘连处于充分弹拨，约 5 min，后两手掌环抱髌骨上下端，轻柔颤抖，并施以按压手法，理顺伸直膝关节，反复约 10 次。(3)腘窝部手法。患者俯卧位，以膝关节为中心，向两端，分别用手指或肘尖轻手法按揉，股二头肌，腓肠肌等肌肉、肌腱，关节囊处，约 5 min，后辅以被动屈伸旋转，以恢复伸曲角度，约 10 次。2)外用熏药骨科熏药方组成：骨碎补 20 g，透骨草 20 g，伸筋草 20 g，牛膝 20 g，桑寄生 30 g，续断 20 g，海桐皮 20 g，黑附片 15 g，红花 15 g，鸡血藤 30 g，大黄 15 g，羌胡 20 g，独活 20 g，乳香 15 g，没药 15 g，木瓜 15 g，青椒 15 g，生杜仲 20 g，大青盐 100 g。用法：将药物打碎，混合 100 mL 左右 56 度白酒，置于蒸锅，水开后慢蒸 15 min 左右。每次热敷 40 min，每日 2 次。每周 3 次治疗，连续治疗 4 周。对照组予关节腔注射：在无菌技术下行膝关节穿刺术，在髌骨外上方穿刺点，斜向髌股关节中心进入关节腔，回抽关节液，腔内注射玻璃酸钠 2 mL(山东福瑞达医药集团公司，国药准字 z19991024)，穿刺完毕，无菌辅料贴覆。每周 1 次，共治疗 5 次。外用双氯芬酸钠乳胶剂（北京诺华制药有限公司，国药准字 H19990291)，取适量于痛点轻揉搓，每日 3~4 次，每周 3 次。

1.4 疗效指标 1)疼痛评分：选用视觉模拟(VAS)评分法[3]，评估患者治疗前后疼痛程度。2)症状评分：参照日本骨科协会(JOA)评分法[4]，对治疗前及 6 周随访时患者疼痛·步行，疼痛·上下楼，屈伸程度及肿胀进行评分。3)疗效评价标准：参考 JOA 骨关节炎疗效评定法[4]，改善率(RIS)=(治疗后积分－治疗前积分)/(100－治疗前积分)×100%。优 RIS≥75%，良 RIS≥50%且<75%，中 RIS≥25%且<50%，差 RIS<25%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件分析。符合正态分布采用 t 检验，非正态分布采用非参检验，治疗前后率的比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者随访时临床疗效比较 见表 1。随访 6 月后治疗效果，所有病例无一失访，均完成随访，未见明显不良反应，治疗组优良率高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者随访时临床疗效比较(n)

组 别	n	膝数	优	良	中	差	优良率(%)
治疗组	60	106	16	81	5	4	97(91.51)$^{\triangle}$
对照组	60	108	7	76	13	12	83(76.85)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组患者治疗前后 VAS、JOA 评分比较 见表 2。治疗前两组 VAS、JOA 评分差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后评分均明显改善($P<0.05$)，且对照组改善更明显($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后 VAS、JOA 评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	膝数	时 间	VAS 评分	JOA 评分
治疗组	106	治疗前	6.21±1.13	58.52±14.13
(n=60)		随访时	2.13±1.04$^{*\triangle}$	78.13±12.04$^{*\triangle}$
对照组	108	治疗前	6.13±1.25	60.13±10.25
(n=60)		随访时	4.34±1.27*	72.34±9.27*

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

膝关节骨性关节炎是首发于关节软骨，合并软骨下骨、滑膜组织的一系列组织结构的系统病理改变[5]，为累及多结构及层次的系统疾病。其病情主要表现为关节疼痛、肿胀、变形，并活动受限。中医手法疗效确切[6-7]，治疗多通过松解粘连、缓解痉挛，增加髌骨活动度，改善关节应力，以调整关节“力平衡失调”；同时通过改善血液循环代谢，促进炎症吸收及营养物质代谢[8]。

上驷院绰班处为清代特设，是专职宫廷内各类跌打损伤的医治机构，绰班处正骨医术源自蒙医正骨，形成于清中期，成熟于清晚期，集合蒙医、传统中医正骨医术大成，后经历代医家传承、发展至今，逐渐形成了传统上驷院绰班处正骨术和现代医学理念方法相结合，并独具特色的中医正骨学术流派，即“宫廷正骨”骨科学术流派[9]。本文作者佟乐康主任是我院第 4 代正骨传人，临床工作数十年，宫廷正骨手法精髓源于《医宗金鉴·正骨心法要旨》的影响，提出心法引导技法，心

法与技法相结合的治疗思想,即“机触于外、巧生于内、手随心转、法从手出”;诊治之时认为手法为临证之首务,施术前“必素知其体相,识其部位……手法亦不可乱施”“用手细细摸其所伤之处……然后依法治之”。治疗时,手法与功力并重,手法又分技巧型和功力型,但无明确界限,仅侧重有所不同[10]。

在本病的治疗中,手法以膝部为主,关节上下为辅,具体手法包括切刮,拿提、弹拨、点揉,按压等。施术部位针对髌上缘,髌下脂肪垫、胫骨结节,内侧韧带,外侧韧带,腘窝部进行六点施术治疗[11]。膝前通过按摩、切刮、拿提手法松解髌骨、股骨间粘连,增大髌股间隙,减小髌股间压力,恢复髌骨滑动轨迹,促进软骨代谢[12];关节周围肌肉、韧带、脂肪垫等痛点、筋结、条索及痉挛处,分别施以点揉、按摩、捏拿、弹拨手法可以缓解关节紧张[13],促进炎症吸收,减低骨内压[14],膝前方颤抖按压理顺及俯卧位屈伸旋转手法可改善关节屈伸功能障碍。功能锻炼,为不负重屈伸练习,仰卧位,交替向上方用力屈伸膝关节 30~50 次,牵拉膝关节,改善功能。肌肉锻炼股四头肌等长收缩,膝关节伸直,增强关节稳定性,增加肌力。功能锻炼及股四头肌收缩旨在牵拉关节、改善功能、增加肌肉力量,增加关节稳定性,巩固治疗效果。

骨科熏药方为清代上驷院绰班处特色药剂,在我院临床应用多年,以杜仲、川断、牛膝、骨碎补、桑寄生等补肝肾、强筋骨;以红花、鸡血藤、乳香、没药、附片等活血通经、温经通脉、舒筋通络;以独活、木瓜、海桐皮、羌活、透骨草、伸筋草、防风祛风胜湿、通痹止痛;药物经过加热熏蒸,便于中药有效成分进入经脉气血,促进关节血液循环,加快新陈代谢,促进炎症吸收,以祛病邪于外,开泻发散,从而达到治病目的[15]。

宫廷正骨特色手法及熏药治疗中早期膝关节骨关节炎,有助改善、调整关节周围软组织平衡、恢复力学失调,并促进局部血液循环及关节代谢,延缓软骨退变。本研究表明,其临床疗效显著,值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] 徐卫东,吴岳嵩,张春才. 骨关节炎的诊断与治疗[M]. 上海:第二军医大学出版社,2004:3.

[2] Lawrence JS. Rheumatism in population[M]. London:Wiliam Heinemann Med Books LTD,1997:153.

[3] 侯立仁,李林生,杨双梅. 长期慢性疼痛患者术前超前镇痛效果评估[J]. 中国临床康复,2006,10(8):35-37.

[4] 腰野富久. 膝 OA 治疗成绩判定基准[J]. 日整会誌,1988,62(8):901-902.

[5] Soren A,Cooper NS,Waugh TR. The nature and designation of osteoarthritis determined by its histopathology[J]. Clin Exp Rheumatol,1988,6(1):41-46.

[6] 梁朝. 六步手法与电针治疗早期膝关节骨性关节炎临床随机对照研究[J]. 中医杂志,2012,53(17):1478-1481.

[7] 杨济,何明江. 手法治疗退行性膝骨关节炎[J]. 中国骨伤,2012,25(5):411-412.

[8] 王济炜,史炜镔,杜宁,等. 手法治疗实验性膝骨关节炎的血液动力学研究[J]. 中国骨伤,1997,10(6):13-15.

[9] 吴冰,叶海东. 清代上驷院绰班处学术体系的研究[J]. 北京中医药,2014,6(33):435-438.

[10] 佟乐康. 清上驷院绰班处历史沿革及其流派学术思想研究[J]. 中国骨伤,1992,5(4):41-42.

[11] 周俊杰. 吴定环治疗老膝关节病经验[J]. 中国骨伤,1995,8(4):40-41.

[12] 杜宁,陆勇. 手法促进膝骨关节炎软骨修复的 MRI 病例对照研究[J]. 中国骨伤,2008,21(11):824-827.

[13] 孙奎, 鲍学梅. 针刺配合手法调整膝关节肌力平衡治疗膝骨性关节炎的临床对照试验[J]. 中国骨伤,2010,23(12):895-898

[14] 李建华,龚利,吴哲,等. 推拿对膝骨关节炎患者膝屈伸肌肌张力的影响[J]. 中国骨伤,2011,24(7):575-577.

[15] 徐斌. 骨科火通药治疗老年退行性膝关节骨关节病 152 例[J]. 四川中医,2007,25(6):83.

(收稿日期 2015-11-13)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号:78-98 联系邮箱:zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

基于肝病实脾理论研究健脾运脾法对肝硬化失代偿期患者营养状态的影响*

丁 沛 罗宏伟△ 徐玉玲 张辉凯 李海雷 孟祥林
(河南省郑州市中医院,河南 郑州 450007)

中图分类号:R575.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0910-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.051

【摘要】目的 观察“肝病实脾”理论指导下应用健脾运脾方药干预肝硬化失代偿期患者营养状态的疗效。**方法** 采用随机数字表法将入组患者分为治疗组和对照组各 60 例,对照组予西医常规治疗及营养支持,治疗组加用健脾运脾中药治疗,疗程均为 1 个月,比较治疗前后营养状况分级、三头肌皮褶厚度(TSF)、上臂肌围(AMC)、体质量指数(BMI)、血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)的变化,评价临床疗效。**结果** 治疗后治疗组和对照组在营养状况分级、TSF、AMC、BMI、ALB、PA 水平方面均较治疗前明显改善($P<0.05$),且治疗组与对照组差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 基于“肝病实脾”理论,应用健脾运脾方药有利于改善肝硬化失代偿期患者的营养状态。

【关键词】 肝病实脾 肝硬化失代偿期 营养评估

Impacts of Reinforcing Spleen and Activating Spleen Therapy on Nutritional Status of Liver Cirrhosis Patients at Decompensation Stage According to the Theory of Treating Liver by Nourishing Spleen

DING Pei, LUO Hongwei, XU Yuling, et al. Zhengzhou Hospital of Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450007, *China.*

【Abstract】Objective: To evaluate the effect of reinforcing spleen and activating spleen Chinese herb therapy on nutritional status of liver cirrhosis patients at decompensation stage according to the theory of Treating liver by nourishing spleen. **Methods:** The enrolled patients were randomized into the treatment group (60 cases) and the control group (60 cases). The treatment group received routine western medicine treatment along with nutrition support therapy and Chinese medicinal herb treatment, while the control group received routine western medicine treatment along with nutrition support therapy. The treatment lasted for 1 month. Before and after treatment, nutrition classification, triceps skin fold (TSF), mid-arm muscle circumference (AMC), body mass index (BMI), serum albumin (ALB), prealbumin (PA) were observed to evaluate the efficacy. **Results:** Nutrition classification, TSF, AMC, BMI, ALB, PA improved significantly after treatment in both groups ($P < 0.05$). The treatment group was much better than the control group, indicating the statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** Reinforcing spleen and activating spleen herbs can improve nutritional status of liver cirrhosis patients at decompensation stage according to the theory of Treating liver by nourishing spleen.

【Key words】 Treating liver by nourishing spleen; Cirrhosis of the liver decompensation period; Nutritional assessment

肝硬化失代偿期为慢性肝病发展的晚期阶段,由于肝脏功能明显减退,导致营养物质代谢及合成障碍,出现营养不良状态,而营养不良又直接影响着肝硬化患者的病情进展速度、生存及生活质量。因此,如何改善肝硬化失代偿期患者的营养状态成为当前肝病领域研究的重要课题。本研究基于中医基础理论,试从治肝实脾的角度观察健脾运脾法对肝硬化失代偿期患者营养状态的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 西医诊断标准参照普通高等教育“十一五”国家级规划教材《内科学》[1]制订。中医诊断标准参照 2011 年中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会制定的《肝硬化中西医结合诊疗共识》[2]的疾病诊断及辨证分型为依据,分为基本证型和兼证。纳入标准:符合中、西医诊断标准;年龄 18~65 岁;纳入观察前 2 周已停用其他治疗肝硬化失代偿期的药物。排除标准:合并心、肾疾病,糖尿病、精神病及其他严重疾病者;合并上消化道大出血、肝肾综合征等危及生命的肝硬化终末期并发症者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质者。

*基金项目:河南省郑州市科技攻关项目(20140523)
△通信作者(电子邮箱:luohongwei6661@163.com)

1.2 临床资料 选择郑州市中医院肝胆科 2014 年 5 月至 2015 年 5 月符合病例选择标准的住院患者 120 例，采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 60 例。两组患者基本资料经统计学分析，在性别、年龄、Child-Pugh 分级上差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较(n)

组 别	n	性别		年龄($\bar{x}\pm s$，岁)	肝脏储备功能		
		男	女		Child-Pugh A 级	Child-Pugh B 级	Child-Pugh C 级
治疗组	60	32	28	51.27±5.89	0	37	23
对照组	60	33	27	50.03±7.35	0	40	20

1.3 治疗方法 治疗组予西医常规治疗加营养支持加中药，对照组予西医常规治疗加营养支持，疗程均为 1 个月，随访期 3 个月。1)西医常规治疗。(1)病因学治疗：乙肝肝硬化患者，若 HBV-DNA 阳性，应用核苷(酸)类药物抗病毒治疗，酒精性肝硬化者必须绝对戒酒。(2)肝功能不全者，给予甘草酸制剂、还原型谷胱甘肽针、多烯磷脂酰胆碱针、硫普罗宁针等保肝药物。(3)当白蛋白水平小于 25 g/L 时，给予人血白蛋白针静脉输注，每周 2~3 次，每次 5~10 g。(4)伴腹水者控制水钠入量，予以低盐或无盐饮食。如存在低钠血症，可适当增加钠摄入量；进水量限制每日 1000 mL，并根据尿量及时调整。利尿剂首选螺内酯片与呋塞米片，剂量比例为 100 mg:40 mg，据尿量及体质量增减药量，每日体质量减轻不超过 0.5 kg 为宜。大量腹水时腹腔穿刺放腹水治疗。(5)并发自发性细菌性腹膜炎者选用第三代头孢菌素、左氧氟沙星针等抗感染治疗。2)营养支持治疗。入组患者按主观全面评估法(SGA)进行营养状况评估后，用 Harris-Benedict 方程式[男性：66+(13.7×体质量)+(5×身高)−(6.8×年龄)。女性：65.5+(9.6×体质量)+(1.7×身高)−(4.7×年龄)] 计算基础能量消耗(BEE)，每例患者总的能量需求为 BEE×1.2~1.4。所有入组患者均按以下比例给予营养支持治疗：蛋白质约 1.0~1.2 g/(kg·d)；脂肪占总能量需求的 20%~25%，以中/长链脂肪酸为主；糖类占总能量需求的 55%~65%，同时补充充足的维生素、矿物质和微量元素。营养支持途径包括肠内营养和肠外营养，本研究以肠内营养为主，纳食不佳者，辅以肠外营养。肠内营养依据研究对象营养素及热能需要量，进行肠内营养补充，制定个体化营养食谱，膳食严格按照食谱进行。3)中药治疗。依基本证型脾虚失运证拟定基本方为黄芪 15 g，党参 15 g，山药 30 g，白术 15 g，茯苓 30 g，砂仁 10 g，木香 15 g，地龙 15 g，泽兰 15 g。兼气滞湿阻证加枳壳 15 g，香附 15 g，苍术 15 g，白豆蔻 15 g；兼湿热蕴结证加白茅根 30 g，猪苓 30 g，车前子 15 g；兼脾肾阳虚证加桂枝 6 g，制附子 10 g，干姜 10 g。予中药汤剂口服，由郑州市中医院中药房提供，每日 1 剂，水煎 400 mL，分早、晚 2 次温服。

1.4 观察指标 1)主要疗效指标。营养状态分级，通过 SGA 进行评估。SGA-A 表示营养良好；SGA-B 为轻中度营养不良，SGA-C 为重度营养不良。2)次要疗效指标。三头肌皮褶厚度(TSF)、上臂肌围(AMC)、体质量指数(BMI)、血清白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)。3)安全性指标。血常规、尿常规、粪常规、肾功能、心电图。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验或秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验，等级资料采用 Ridit 分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后 SGA 营养分级比较 见表 2。两组患者治疗前营养状态评估分级无明显差异 ($P>0.05$)，两组患者治疗后较治疗前 SGA 营养评估分级改善明显($P<0.05$)，治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 SGA 营养分级结果比较(n)

组 别	时 间	A 级	B 级	C 级
治疗组	治疗前	0	37	23
(n=60)	治疗后	25	25	10
对照组	治疗前	0	39	21
(n=60)	治疗后	12	32	16

2.2 两组患者治疗前后人体参数比较 见表 3。两组患者治疗后 BMI、TSF、AMC 较治疗前均有改善 ($P<0.05$)，治疗组改善更为明显($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后人体参数比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	BMI(kg/m^2)	TSF(mm)	AMC(cm)
治疗组	治疗前	18.20±0.79	6.52±1.19	19.80±2.19
(n=60)	治疗后	20.67±0.94$^{*\triangle}$	10.27±1.86$^{*\triangle}$	23.75±1.49$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	18.25±1.08	6.73±1.41	19.65±2.11
(n=60)	治疗后	19.05±1.06*	7.78±1.78*	21.48±1.96*

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 两组患者治疗前后生化指标比较 见表 4。两组患者治疗后 ALB、PA 较治疗前均有改善($P<0.05$)，治

表 4 两组治疗前后生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	ALB(g/L)	PA(mg/L)
治疗组	治疗前	30.10±5.23	92.25±43.24
(n=60)	治疗后	34.95±5.17$^{*\triangle}$	121.25±32.34$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	30.95±5.93	95.25±53.81
(n=60)	治疗后	32.02±5.67*	101.87±41.77*

疗组改善更为明显($P<0.05$)。

2.4 不良反应 两组患者用药期间均未发现不良反应。治疗前后血常规、尿常规、粪常规、肾功能、心电图等安全性指标均未见明显不良变化。

3 讨 论

肝硬化失代偿期为慢性肝病发展的终末期，严重威胁着人民的健康，是当前亟需重视和解决的医学课题。肝脏是参与人体营养物质代谢的重要器官，一旦形成肝硬化就会影响肝脏的合成、解毒及代谢等功能，故肝硬化失代偿期患者更易合并有不同程度的营养不良。据统计，大约80.3%的肝硬化患者存在着不同程度的营养不良，即使Child-Pugh分级为A级的患者营养不良率亦高达25.4%[3]。肝硬化失代偿期出现营养不良的主要原因为饮食摄入不足、吸收障碍、合成障碍、高代谢状态等。

营养不良可以影响肝硬化失代偿期患者的并发症发生率、生活质量及生存期[4]。因此在改善肝脏功能的基础上，进行合理的营养支持，是纠正肝硬化失代偿期营养不良的重要措施。及早纠正肝硬化失代偿期的营养不良状态有利于改善肝硬化患者的预后，降低死亡率，减少并发症，提高肝移植成功率[5]。

中医基础理论认为，肝主疏泄，脾主运化。肝之疏泄功能正常，则全身气机调达，有利于中焦脾胃之气机升降，从而促进脾胃之运化功能。故《素问·宝命全形论》曰“土得木而达”[6]。若罹患肝疾，肝失疏泄，势必影响脾胃之运化功能，从而导致纳化失常，使水谷精微不能正常吸收运化，气血不能正常化生，肌肉四肢不能正常濡养，久之则可出现身体肌肉瘦削等营养不良状态。故肝硬化失代偿期之营养不良的基本病机为脾失运化，其病位在肝、脾，为肝脾同病。

中医五行学说认为，肝属木，脾属土，当木旺之时容易克伐脾土，从而导致肝脾同病。故当罹患肝病之际，当知肝病传脾，需实脾防变，此为肝病实脾的理论依据。“肝病实脾”理论根源于《黄帝内经》，完善于《难经》，成熟于张仲景之《金匮要略》。《金匮要略》云“见肝之病，知肝传脾，当先实脾……夫肝之病，补用酸，助用焦苦，益用甘味之药调之。酸入肝，焦苦入心，甘入脾”[7]。实脾者，当完善脾之功能，即脾虚者补之，脾呆者运之，夹湿者化之，陷下者升之。而肝硬化失代偿期之营养不良的基本病机为脾失运化，故健脾运脾为此病之基本治则，健脾运脾之法众多，诸如脾虚失运，当益气助运；脾阳不振，当温运脾阳；胃阴不足，当益胃助运；湿困脾土，当运脾化湿；饮食积滞，当运脾和胃；气机不利，当理气助运等。

依据以上理论，结合临床治疗经验，提炼出“黄芪、党参、山药、白术、茯苓、砂仁、木香”作为健脾运脾之基本方应用于临床。此方以黄芪、党参、山药以补益脾气，白术、茯苓健脾燥湿化饮，砂仁、木香醒脾化湿、理气助运。又因久病入络、血脉瘀阻的病机贯穿于肝硬化失代偿期的始终，遂在基本方基础上加用地龙、泽兰以活血化瘀通络。

本研究通过120例临床研究发现，应用健脾运脾法可以改善肝硬化失代偿期患者之营养状态，应用中西医结合方法配合营养支持治疗能够有效改善肝硬化失代偿期患者之营养不良状态。

参 考 文 献

[1] 陆再英，钟南山. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：452.

[2] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 肝硬化中西医结合诊疗共识[J]. 中国中西医结合消化杂志，2011，19(4)：277-279.

[3] Meng QH, Yu HW, Li J, et al. Inadequate nutritional intake and protein-energy malnutrition involved in acute and chronic viral hepatitis Chinese patients especially in cirrhosis patients. Hepatogastroenterology[J]. 2010, 57(101): 845-851.

[4] 孔明，段钟平. 终末期肝病患者营养状况评价与营养风险筛查方法[J]. 实用肝脏病杂志，2011，14(6)：482.

[5] 郑文凯，汪茂荣. 肝硬化患者营养评价方法研究进展[J]. 实用肝脏病杂志，2014，17(6)：672.

[6] 山东中医学院，河北医学院校释. 黄帝内经素问校释[M]. 北京：人民卫生出版社，1982：284.

[7] 张仲景 撰，何任，何若苹 整理. 金匮要略[M]. 北京：人民卫生出版社，2005：3.

(收稿日期 2015-11-03)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号：78-98　联系邮箱：zgzyjzyx@126.com　投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

深刺夹脊穴结合等电势电针围刺治疗带状疱疹神经后遗痛的临床观察*

姜丽芳[1,2] 顾一煌[2]
(1.南京医科大学第二附属医院,江苏 南京 210011;2.南京中医药大学,江苏 南京 210023)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0913-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.052

【摘要】目的 观察深刺夹脊穴结合等电势电针围刺法与普通针刺加 TDP 治疗仪照射法治疗带状疱疹神经后遗痛的疗效。**方法** 以深刺夹脊穴结合等电势电针围刺法方法治疗带状疱疹后遗神经痛 25 例的 3 个疗程的疗效与普通针刺加 TDP 治疗仪照射方式治疗 25 例 3 个疗程的疗效进行随机对比研究。**结果** 深刺夹脊穴结合等电势电针围刺组愈显率 96.00%高于普通针刺加 TDP 治疗仪照射组愈显率 72.00%，差异有统计学意义($P<0.05$)。深刺夹脊穴结合等电势电针围刺组各疗程的 VAS 评分均优于普通针刺加 TDP 治疗仪照射组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 深刺夹脊穴结合等电势电针围刺法对带状疱疹神经后遗痛临床疗效优于普通针刺加 TDP 治疗仪照射方法。

【关键词】 带状疱疹神经后遗痛 夹脊穴 电针 围刺

Clinical Observation of Jiaji Point Deep Puncture Combined with Equal Potential Surrounding Electroacupuncture on Postherpetic Neuralgia

JIANG Lifang, GU Yihuang. The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu, Nanjing 210011, China.

【Abstract】Objective: To observe the treatment effect of Jiaji point deep puncture combined with equal potential surrounding electroacupuncture on postherpetic neuralgia, compared with the effect of ordinary acupuncture plus TDP irradiation method. **Methods**: Participants in experiment were divided into two groups randomly, each group 25 cases. One group received Jiaji point deep puncture combined with equal potential surrounding electroacupuncture, while the other one received ordinary acupuncture plus TDP irradiation method. Every patient received 3 courses of treatment, and the results were researched with randomized controlled method. **Results**: The markedly effective rate of Jiaji group (96.00%) was higher than that of the ordinary group (72.00%) ($P<0.05$). VAS scores of Jiaji group were better than that of the ordinary group ($P<0.05$). **Conclusion**: Jiaji point deep puncture combined with equal potential surrounding electroacupuncture method is better than the ordinary acupuncture plus TDP irradiation method.

【Key words】 Postherpetic neuralgia; Jiaji point; Electroacupuncture; Surrounding puncture

带状疱疹后遗神经痛(PHN)是急性带状疱疹临床治愈 1 个月后患区仍存在持续或发作性剧烈疼痛，多伴有焦虑症状，部分患者伴有难忍性瘙痒[1]。中医学称其为“蛇丹愈后痛”；现行治疗方法上多采用针灸、药物、神经阻滞或注射疫苗方法，其中针刺方法在操作简单，效果明显。笔者在临床上采用深刺夹脊穴结合等电势电针围刺方式治疗 PHN，取得较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 病例来源为 2012 年 3 月至 2014 年 10 月来南京医科大学第二附属医院门诊就诊的 50 例患者，按随机数字表法将患者随机分为治疗组与对照组各 25 例。治疗组男性 12 例，女性 13 例；年龄(55.70±9.25)岁；病程(6.32±3.10)个月。对照组男性 11 例，女性 14 例，年龄(54.60±8.88)岁；病程(6.56±3.25)个月。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择 1)诊断标准：依据《临床诊疗指南(疼痛学分册)》[2]中 PHN 的诊断标准：(1)急性带状疱疹治愈后持续疼痛超过 1 个月或有既往急性带状疱疹史；(2)明显的按神经分布域内感觉、痛觉、触觉异常，局部可见色素改变；(3)自发性刀割样或闪电样发作痛或持续性烧灼痛或紧束样疼痛；(4)患区内明显的神经损伤后遗症状。2)纳入标准：(1)年龄 49~70 岁之间；(2)疼痛部位在躯干部及四肢者；(3)同意加入此临床课题研究者；(4)签署知情同意书者。3)排除标准：(1)体内带心脏起博器、外科植入物、人工心肺及疼痛处皮肤溃疡等不适宜电针者；(2)妊娠或哺乳期妇女；(3)合并严重心脑血管、肝肾功能障碍、精神障碍、造血系统

*基金项目：南京医科大学科技基金面上项目(2015NJMU0013)

等疾病者。

1.3 治疗方法　1)治疗组:予深刺夹脊穴结合等电势电针围刺。(1)深刺夹脊穴:选取病变相应神经节段夹脊穴,取 2 寸毫针,常规消毒后,视患者胖瘦,刺入深度为 1~1.5 寸,针尖斜向脊椎部位 45 °,行提插捻转法,得气,用导线串联夹脊穴毫针,接电针。(2)等电势电针围刺:以 PHN 患者描述部位为中心,标记最小治疗区线, 然后距离治疗区线外缘约 0.5 cm 处作为针刺点,取 1.5 寸毫针,沿皮下向疱疹群中心的基底部平刺,刺入 0.5~1.0 寸。毫针间距约 1.5~2.0 cm,行平补平泻,得气后将毫针用导线相连接,导线不得与皮肤接触,可用支架进行固定,连接完毕后接电针。启动电针,行疏密波 2/10 Hz,电流强度以患者能忍受为宜,留针 30 min。每日治疗 1 次,5 次为 1 疗程,每疗程结束后休息 2 d,共治疗 3 个疗程。2)对照组:予普通针刺加 TDP 治疗仪照射。常规针刺夹脊穴(刺入深度约 0.5~1.0 寸,经提插捻转手法得气)、对疼痛处阿是穴进行毫针围刺后进行 TDP 治疗仪照射,共计 30 min。每日治疗 1 次,5 次为 1 个疗程,每疗程结束后休息 2 d,共治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标及疗效标准　1)止痛效果:采用视觉模拟评分法(VAS)评价,取长度为 10cm 的标尺(等分标记 0~10,每 10 cm 代表 1 分,0 分为无痛,10 分为无法忍受的剧痛),首先给患者解释疼痛量表意义并让患者指出可代表自身疼痛程度的位置,记录疼痛分数。疗效指数=(治疗前 VAS 评分-治疗后 VAS 评分)/治疗前 VAS 评分×100%。2)疗效标准:参照《中药新药临床研究指导原则》[3],痊愈:疗效指数为≥95%,显效:疗效指数≥60%且<95%,有效:疗效指数≥30%且<60%,无效:疗效指数<30%。

1.5 统计学处理　应用 SPSS13.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,先进行正态性和方差齐性检验,满足后,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 两组临床疗效比较　见表 1。治疗组愈显率优于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组治疗后临床疗效比较(n)

组　别	n	治愈	显效	有效	无效	愈显(%)
治疗组	25	17	7	1	0	24(96.00)$^{\triangle}$
对照组	25	13	5	4	3	18(72.00)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后 VAS 评分比较　见表 2。从表 2 可以看出两组治疗 1、2、3 疗程后 VAS 评分与治疗前比较均明显改善 (均 $P<0.05$)。治疗组各疗程治疗 VAS 评分均优于对照组同期(均 $P<0.05$),表明治疗组在缩短治疗周期上具有明显优势。

表 2　两组治疗前后 VAS 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗 21 d
治疗组	20	8.68±0.52	7.62±0.91$^{*\triangle}$	4.99±1.17$^{*\triangle}$	0.99±1.04$^{*\triangle}$
对照组	20	8.78±0.51	7.88±0.76*	5.51±1.09*	1.52±1.15*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组同期比较,$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨　论

现行治疗 PHN 方法有针灸[4]、药物[5-6]、区域神经阻滞[7]及注射疫苗法[8],其中神经阻滞治疗属于创伤性治疗需要较高治疗技术及费用,且风险较大[9];注射疫苗方法其有效率为 51.3%,降低 PHN 的效果为 66.5%[10],针刺在治疗 PHN 的效果及费用上都有较大优势。

毫针围刺方法是治疗 PHN 的常用的方法[11],但局限于围刺所用毫针数量较多,治疗面积较大,而现有电针基本为单穴、单点式操作,虽有采用电针围刺也多选择四点或六点阿是穴位进行电针[12],但电针的治疗优势在围刺中无法完全体现。本文采用围刺后将毫针串联,构成等电势针组,将围刺方法与电针结合,其效果也在各疗程 VAS 评分中显现。

近年来研究表明, 炎症浸润引起神经周围微环境的变化是其诱发的主因, 炎症细胞通过直接 (细胞免疫)和间接(分泌炎性介质)的方式致使神经发生瓦勒变性,轴突和髓鞘溶解等损伤[13];而电针对周围神经再生及康复实验中电针能够有效地加快再生轴突的生长速度; 且对针刺可促进神经再生相关营养因子(NGF)的表达[14],这表明等电针围刺 PHN 的机理在于等电势电针针刺促进了受累区的神经生长因子的再生及轴突的修复。

根据神经解剖学, 夹脊穴区域存在有胸或腰段脊神经后支的皮支分布,深层有脊神经后支分部;在脊髓灰质 REXED'S 分层结构中, 阿片类受体主要分布于脊髓灰质的Ⅱ和Ⅲ层,而频率 2 Hz 电针可使实验动物释放内源性甲啡肽(阿片样肽)[15]。故将夹脊穴深刺后再进行串联,构成等电势电针组,相对于单穴、单点刺激,刺激量及刺激面积更大,效果更好。

本文研究不足之处在于样本量偏少, 研究对象在痛觉及痛域表达上有个体性的差异, 但等电势电针围刺加强了普通毫针围刺与电针结合,提高了治疗效果。此治疗手段值得在临床上推广应用。

参　考　文　献

[1] Shannon Ryan-Cebula, Hunter Groninger. Postherpetic Neuralgia [J]. Journal of Palliative Medicine, 2013, (9): 1143-1144.

[2] 中华医学会. 临床诊疗指南(疼痛学分册)[M]. 北京:人民

卫生出版社,2007:239-242.
[3] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 2002:383.
[4] 刘银妮,何权,唐朝霞,等. 电针夹脊穴配合穴位注射治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效评价研究[J]. 中国中医急症,2014,23(10):1904-1906.
[5] 高志莉. 带状疱疹后遗神经痛的中医药治疗思路[J]. 中国中医急症,2012,21(5):747-748.
[6] 林大东, 李萍妹. 加巴喷丁和卡马西平治疗老年带状疱疹后神经痛临床观察[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2012,6(15):315-316.
[7] 戴尧鑫,张华,吴从月. 选择性神经根阻滞对带状疱疹后遗神经痛的影响[J]. 中华全科医学,2014,12(10):1583-1585.
[8] Mélanie Drolet, Michael N. Oxman, Myron J. Levin, et al. Vaccination against herpes zoster in developed countries: State of the evidence[J]. Hum Vaccin Immunother, 2013, 9(5):1177-1184.
[9] 黄石玺,毛湄,浦晶晶,等. 毫火针配合温和灸治疗带状疱疹后神经痛临床研究[J]. 中国针灸,2014,34(3):225-229.
[10] Kenneth E.Schmader, Gary R.Johnson, Patricia Saddier, et al. Effect of a zoster vaccine on herpes zoster-related interference with functional status and health-related quality of life measures in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2010, 58(9):1634-1641.
[11] 李梦. 针灸治疗带状疱疹临床研究现状[J]. 中国中医急症,2013,22(11):1927-1929.
[12] 刘银妮,何权,康朝霞,等. 电针夹脊穴配合穴位注射治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效评价研究[J]. 中国中医急症,2014,23(10):1904-1906.
[13] Scholz J, Woof CJ. The neuropathic Pain triad: neurons, immune cells and glia[J]. Nat Neurosci, 2007, 20(11):1361-1368.
[14] 李澎涛,陶之理,蔡虹. 电针、神经生长因子影响周围神经再生形态与功能恢复的比较分析[J]. 中国针灸,1999,19(9):556-560.
[15] 费宏,谢国玺,韩济生. 不同频率电针的镇痛效果与脊髓内甲啡肽和强啡肽释放量有关[J]. 科学通报,1986,31(13):1512-1515.

(收稿日期 2015-10-25)

自拟接骨化瘀散熏洗与闭合复位配合外固定治疗桡骨远端骨折的临床观察

杨建军
(河北省承德市隆化县医院,河北 隆化 067000)

中图分类号:R274.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0915-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.053

【摘要】目的 观察应用闭合复位联合外固定配合中医特色术后处理治疗桡骨远端骨折。**方法** 选取受伤后 2 d 内在 C 型臂 X 光机的透视下进行手术牵引闭合复位治疗的 160 例桡骨远端骨折患者。术后按随机数字表法分为对照组和观察组,每组 80 例,对照组给予中医特色术后处理,观察组在对照组的基础上加以自拟接骨化瘀散熏洗患肢,对比观察两组患者临床疗效、患者功能情况及并发症。**结果** 观察组疗效显著高于对照组($P<0.05$);且患肢功能的情况明显优于对照组观($P<0.05$);观察组患者的并发症发生率低于对照组($P<0.05$);观察组患者满意度明显优于对照组($P<0.05$)。**结论** 自拟接骨化瘀散熏洗对闭合复位配合外固定治疗桡骨远端骨折的效果好,能帮助患者患肢的恢复、降低并发症发生率,提高患者满意度。

【关键词】 接骨化瘀散 熏洗 复位 外支架 桡骨远端骨折

桡骨远端骨折占尺桡骨折部位的 63.38%[1]。女性的发病率高于男性,45 岁以后人体的钙质流失, 发病率上升。临床上可根据骨折的类型选择保守治疗或者手术治疗[2]。AO/ASIF 型桡骨骨折患者,保守治疗很难达到良好的固定,影响预后。因此,临床多采用手术方法治疗 AO/ASIF C 型,主要有外固定支架、固定钢板和克氏针固定及联合手术治疗[3]。但外固定支架治疗桡骨骨折的缺点是因牵引过度、患者活动不便造成的多种并发症和心理疾病,因此,术后处理也是相当重要的。中药熏洗以及针灸等中医特色疗法都是可以采用的方法。笔者观察自拟接骨化瘀散熏洗对闭合复位配合外固定治疗桡骨远端骨折的作用。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:按照国内固定研究学会 AO/ASIF 对桡骨远端骨折的分类, 属于 C 型桡骨远端骨折的患者;了解研究的目的并同意参加者。排除标准:患肢有手术史、关节炎等影响患腕手功能的疾病史者;伴有严重心、肺、肾、肝功能异常者;伴有其他严重疾病,如恶心肿瘤、心脏病、糖尿病者;依从性差的患者。

1.2 临床资料 选取本院 2013 年 1 月至 2015 年 8

月收治的160例桡骨远端骨折患者。按随机数字表法分为两组,每组80例。本研究经过医院伦理委员会批准,所有患者或家属均签署知情同意书。其中对照组男性31例,女性49例;年龄23~72岁,平均(53.67±16.73)岁;其中C1型(关节内部简单骨折,干骨骺端简单骨折)患者23例,C2型(关节内简单骨折,干骨骺端呈粉碎骨折)患者21例,C3型(关节内部和干骨骺端均呈粉碎性骨折)患者36例。观察组男性29例,女性51例;年龄26~77岁,平均(57.52±19.63)岁;其中C1型患者19例,C2型患者24例,C3型患者37例。两组患者性别、年龄、骨折部位、分类等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 手术方法　完善必要的手术前常规检查,经查证无手术禁忌证的情况下尽早实施手术。所有患者均于受伤后2 d内在C型臂X光机的透视下进行手术牵引闭合复位治疗,行臂丛阻滞麻醉,以先纠正侧方位移后纠正前后位移的顺序。在复位满意的情况下,实施手术进行外支架的安放。在助手的配合下,于第2掌骨中及桡骨近端各取2处,行0.7 cm左右的皮肤切口,钝性分离至骨面,助手置入平行定位套筒,采用机械钻孔并拧入2.0 mm的Schanz钉以固定外支架。随后固定外支架的各部位,保持腕关节保持在中立位,使骨折处维持良好的对位、对线。关闭创口。

1.4 中医特色术后处理　1)病情观察。术后密切观察患者的体温、舌苔以及脉相,每天询问患者伤肢的疼痛变化。嘱咐家属密切注意患肢皮肤肿胀度、皮肤颜色、皮肤温度,如发现肿胀度高、皮肤苍白、肢体温度较低应立即告知医护人员,需及时检查是否由血液循环障碍引起。2)针灸按摩。患肢在常规护理的基础上,配合针灸和局部按摩。3)伤口处理。保持伤口的清洁,每日消毒防止感染,术后24 h嘱咐家属密切注意钉孔的渗血情况。如发现钉孔周围红肿、苔黄、脉数并且伤口周围分泌物增多,应考虑抗感染治疗。4)饮食调理。骨折患者复位固定初期,饮食应以清淡为主以调理脾胃,通畅大便以及小便,而初期疼痛常常使患者不思饮食,嘱咐家人以米粥和汤类补充患者的营养。当骨折部位开始愈合时,嘱咐家人多给予患者炖牛肉、炖鸡肉加以大枣、当归和枸杞子等能清补、补气血之品,以补充营养、强筋壮骨、促进伤口的愈合。整个期间嘱咐患者多喝水,定时进餐,并根据患者口味在喜欢的基础上合理饮食。5)调畅情志。积极给患者及家属补充疾病相关知识,增强其对疾病的了解,消除患者对疾病的恐惧。鼓励患者保持良好的心态,采用暗示法、情志引导法等消除患者的不良情绪,提高治疗的效果和护理的水平。6)康复训练。早期,协助患者进行未固定部位,包括指关节的主动和被动活动,完成屈指、伸指、顺时针旋转、逆时针旋转手指托动作。强度由弱到强、时间由短到长。中期,松动支架,注重腕关节的活动,联系伸腕抓取物体,旋转腕关节等动作,并逐渐开始进行力量练习。后期进行肘关节的康复训练,嘱咐患者完成主动或者被动屈肘、伸肘、绕动等动作,嘱咐患者量力而行并逐日增加康复强度和时间。

1.5 自拟接骨化瘀散熏洗　观察组与术后24 h加用自拟接骨化瘀散熏洗患肢非手术切口及创口部位,组方:三七粉2 g,血竭10 g,桃仁10 g,莪术10 g,延胡索15 g,细辛5 g,肉桂10 g,自然铜20 g(煅),牛膝15 g,川芎10 g,当归10 g,独活10 g,冰片10 g。用水1000 mL煎煮30 min取汁,共3次,约得药液2000 mL,置保温瓶中备用。每日1剂。用时取药液1000 mL于盆中,加沸水至2000 mL,将患肢置放于盆上方,先用药液蒸汽熏蒸,稍后待药液温度降至约50 ℃时,用洁净毛巾蘸取药液对患肢非手术切口和创口部位进行洗浴和热敷10 min。以上熏洗早晚各1次,7 d为1个疗程,共2个疗程。熏疗时患肢要固定稳妥,不要烫伤;洗浴和热敷时不要将水浇到患者手术部位和包扎物上,否则容易引起感染。

1.6 观察指标　1)疗效标准。采用Dienst[4]功能评定标准进行。优:关节外形正常,功能完全恢复,能顺利完成绕动等动作,且患者未感觉到明显疼痛。良:关节外形轻度畸形,功能基本恢复,基本能完成绕动动作,未感觉明显疼痛。中:关节外形轻度畸形,但是功能有一定障碍,不能顺利完成绕动等动作,未感觉明显疼痛。差:关节明显畸形,功能明显障碍,不能顺利完成绕动动作,并且伴有疼痛。计算优良率。2)采用Gartland-Werley功能评定标准[5]。记录患者患肢关节完成背伸、掌曲、桡偏、尺偏、旋前、旋后的角度。3)记录各组骨延迟愈合、钉孔感染、固定螺纹钉松动等并发症发生的例数。

1.7 统计学处理　应用SPSS18.0统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验,计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 两组临床疗效比较　见表1。结果示,观察组优良率显著高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组　别	n	优	良	中	差	优良率(%)
观察组	80	63	13	4	0	76(95.00)△
对照组	80	51	12	10	7	63(78.75)

与对照组比较,△$P<0.05$。

2.2 两组患者患肢功能比较　见表2。Gartland-Werley患肢功能评定结果显示,与对照组比较,观察组患者的功能显著增强,患者完成背伸、掌曲、桡偏、尺

偏、旋前、旋后等动作的角度明显大于对照组（$P<0.05$）。

表 2 两组患者功能情况评估比较（°，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	背伸	掌曲	桡偏	尺偏	旋前	旋后
观察组	80	42.53±13.67△	48.24±14.53△	28.42±12.44△	16.43±9.00△	54.64±19.56△	61.54±18.43△
对照组	80	29.54±16.24	32.43±21.44	19.54±9.43	24.54±13.54	69.53±24.21	74.65±13.54

2.3 两组并发症比较 见表 3。与对照组比较，观察组骨延迟愈合、钉孔感染和固定螺纹钉松动的发生例数明显减少（$P<0.05$）。观察组总并发症率显著对于对照组（$P<0.05$）。

表 3 两组并发症比较 n(%)

组 别	n	骨延迟愈合	钉孔感染	固定螺纹钉松动	并发症率
观察组	80	1(1.25)△	1(1.25)	2(2.50)△	4(5.00)△
对照组	80	4(5.00)	3(3.75)	7(8.75)	14(17.50)

3 讨 论

桡骨远端骨折是多发骨折类型，根据骨折类型分为 A、B、C 3 种类型，其中 C 型骨折最最常见的桡骨远端骨折类型，其包含桡骨远端侧柱和中间柱同时也牵及桡骨干骺端的粉碎性骨折，同时也伴有尺桡关节的不同程度损伤。C 型骨折采取复位后病情仍不稳定，而单纯石膏固定易发生再移位。有学者认为，采用外支架固定治疗具有即刻稳定性[6]，其通过轴向的牵引从而使保持骨折部位的稳定使其避免承受压力而造成的进一步伤害，能促进患肢功能的恢复[7]。

外支架固定治疗是一种微创手术，具有不压迫软组织的特点，且对骨折部位的血肿损伤小，借助支架外力固定骨折部位后，能保持患肢的血液畅通，促进骨折部位的修复[8]。本研究所采用的外支架均是跨过腕关节或者肘关节，其治疗的核心是韧带的整复原理。本文中的关键技术是掌握桡骨远端的长度、倾角等。另外一方面，当骨折部位的组织完全愈合后，医护人员可以直接在体外取掉外支架，避免了二次手术，减少了感染的几率和对患肢的再次损伤。然而，外支架治疗桡骨远端骨折由于患肢被外物固定得不到很好的运动，加之外力的牵引作用可能导致韧带过度牵拉，进一步可能造成肌肉的萎缩[9]。因此，术后嘱咐患肢及早进行患肢的康复训练对患肢功能的恢复极为重要[10]。同时，患者的情志、饮食护理也对术后的恢复起着积极地意义。

本研究选取 AO/ASIF C 型桡骨远端骨折患者，均于受伤后 2 d 内在 C 型臂 X 光机的透视下进行手术牵引闭合复位治疗后，术后采用中医特色处理方法，观察组以自拟接骨化瘀散熏洗。自拟接骨化瘀散由三七粉、血竭、桃仁、莪术、自然铜（煅）、牛膝、川芎、当归、独活、冰片等 13 味中药组成，其中三七粉、血竭、桃仁、莪术活血化瘀，延胡索、细辛、肉桂、冰片消肿止痛，自然铜（煅）、牛膝、川芎、当归接骨续筋。本方采用熏洗的外治法有利于借助熏洗时的热力促进患肢的血液循环，改善患肢的血液供应，促进骨折修复并消肿止痛。研究结果显示，自拟接骨化瘀散熏洗并结合中医护理干预效果好，能帮助患者患肢的恢复、降低并发症发生率。本文不足之处在于纳入病例数不多，应当在今后的研究中收集更多的病例来验证。

参 考 文 献

[1] 张英泽. 临床创伤骨科流行病学[M]. 北京：人民卫生出版社，2009：120.

[2] 林振恩，谢丹，张森. 单纯超关节外支架治疗老年 AOC 型桡骨远端骨折 18 例[J]. 中国中医骨伤科杂志，2014，33(3)：45-46.

[3] 庞金辉，曹成福，纪斌. 外支架跨关节固定术对不稳定性桡骨远端骨折的疗效[J]. 南昌大学学报，2012，52(5)：31-32.

[4] Dienst M，Wozasek GE，Seligson D. Dynamic external fixation fordistai radius fractures[J]. Clin Orthop，1979(338)：160-171.

[5] 贡小强，张亚俊，徐东来，等. 锁定钢板内固定治疗桡骨远端复杂骨折疗效观察[J]. 实用骨科杂志，2013，19(1)：70-71.

[6] 罗从风，曾志敏. 桡骨远端骨折的处理原则[J]. 中国骨伤，2010，23(8)：567-569.

[7] 孔祥玲，袁敏芬，王俊. 外支架治疗桡骨远端不稳定骨折的康复护理干预[J]. 护士进修杂志，2014，29(12)：1098-1099.

[8] 林振恩，魏艳珍. 新型蝶形锁定加压钢板治疗 AO-C 型桡骨远端骨折的疗效分析[J]. 中华关节外科杂志：电子版，2011，5(4)：513-517.

[9] 蒋友良. 桡骨远端骨折外固定治疗疗效分析[J]. 实用中医药杂志，2014，30(4)：329-330.

[10] 孔祥玲，袁敏芬，王俊，等. 外支架治疗桡骨远端不稳定骨折的康复护理干预[J]. 护士进修杂志，2014，29(12)：1098-1099.

（收稿日期 2015-11-15）

补肾泄毒法治疗尿毒症并发急性左心衰临床观察*

吕金秀[1] 李 丽[2] 郭金龙[2]
(1.河南省郑州市中医院,河南 郑州 450007;2.河南中医学院,河南 郑州 450008)

中图分类号:R692.5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0918-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.054

【摘要】目的 观察补肾泄毒法治疗对尿毒症并发急性左心衰患者肾功能和血液流变学和功能指标的影响。**方法** 130 例患者按照随机数字表法分为对照组和治疗组各 65 例。对照组给予西医常规治疗,治疗组在对照组基础上给予自拟补肾泄毒方治疗,比较两组临床疗效、肾功能指标、血液流变学指标、心功能指标和不良反应发生情况。**结果** 治疗组总有效率 89.23%高于对照组的 72.31%($P<0.05$)。治疗后两组血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)及内生肌酐清除率(Ccr)与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),且治疗组 BUN、Cr 下降,Ccr 升高均优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后两组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数均明显低于治疗前,且治疗组优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后两组左室舒张末径(LVDEd)、左室收缩末径(LVSEd)、左房内径(LAd)与治疗前比较均降低,且治疗组优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗组的不良反应发生率为 10.77%,明显低于对照组的 26.15%($P<0.05$)。**结论** 补肾泄毒法治疗尿毒症并发急性左心衰患者,可提高总有效率,改善患者的肾功能、血液流变学指标和心功能指标,不良反应轻。

【关键词】 尿毒症并发急性左心衰 补肾泄毒法 肾功能 血液流变学 心功能

Effect Analysis on *Bushen Xiedu Decoction* on Uremia Complicated by Acute Left Heart Failure

LV Jinxiu, LI Li, GUO Jinlong. Zhengzhou Hospital of traditional Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450007, *China.*

【Abstract】Objective: To discuss the effects of *Bushen Xiedu Decoction* on the indexes of renal function, blood rheology and heart function in patients with uremia complicated by acute left heart failure. **Methods:** 130 cases were randomly divided into the control group and the treatment group, 65 cases in each. The control group were given conventional western medicine treatment, while the treatment group took extra *Bushen Xiedu Decoction*. The indices of renal function, blood rheology and heart function and the occurrence of adverse reactions were compared. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 89.23%, higher than that of the control group 72.31%($P<0.05$). compared with before treatment, BUN, Cr and Ccr improved in both group after treatment ($P<0.05$), and the drop of BUN and Cr and the rise of Ccr in the treatment group were superior to those in the conrol group($P<0.05$). After treatment, whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit and red cell assembling index were obviously lower than those before treatment, and the treatment group were superior to the conrol group ($P<0.05$). Compared with before treatment, LVDEd, LVSEd, LAd dropped in both groups after treatment, and the treatment group were superior to the conrol group ($P<0.05$). The incidence of adverse reaction in the treatment group was 10.77%, obviously lower than that of the control group 26.15%($P<0.05$). **Conclusion:** Bushen Xiedu method on uremia complicated by acute left heart failure can raise the total effective rate, improve the indices of renal function, blood rheology and heart function, with slight adverse reaction.

【Key words】 Uremia complicated by acute left heart failure; Bushen Xiedu method; Renal function; Blood rheology; Heart function

尿毒症是多种因素导致肾脏功能及结构受损,病因复杂,治疗难度大,预后较差,具有渐进不可逆的特点,其发病率逐年上升[1]。尿毒症患者由于多数患者少尿或无尿,表现为酸中毒、水钠潴留、电解质紊乱等,极易诱发全身性各系统并发症,特别是引发急性左心衰,是导致死亡的重要原因。中医治疗尿毒症并发急性左心衰能提高患者生存质量和长期生存率,具有重要临床意义[2]。补肾泄毒方是笔者所在医院治疗尿毒症并发急性左心衰的经验方,本研究探讨补肾泄毒法治疗对尿毒症并发急性左心衰的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合尿毒症和急性左心衰的诊断标准[3],并未使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂类药物。排除心肝严重疾病,无肿瘤、精

*基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2014ZY01090)

神病、其他全身疾病者。

1.2 临床资料 选择 2013 年 1 月到 2015 年 2 月笔者所在医院收治的 130 例尿毒症并发急性左心衰患者，按照随机数字表法分为对照组和治疗组，各 65 例。对照组男性 37 例，女性 28 例；年龄 26~59 岁，平均(44.20±5.60)岁；病程 4~57 个月，平均病程(23.4±5.6)个月。治疗组男性 39 例，女性 26 例；年龄 23~60 岁，平均(45.20±5.80)岁；病程 5~55 个月，平均病程(24.1±5.6)个月。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者入院后，常规给予吸氧、血压心电监护，建立静脉通道，给予利尿、扩血管、强心等治疗，针对急性左心衰给予镇静、平喘、降压、纠正贫血对症处理等西医常规治疗。患者均经内屡穿刺建立血流通道，使用低分子肝素抗凝，单纯超滤，超滤量 0.5~1.0 L，症状明显缓解后血液透析治疗。治疗组在对照组基础上给予补肾泄毒方：山茱萸肉 15 g，制何首乌 15 g，女贞子 15 g，楮实子 15 g，怀牛膝 15 g，川牛膝 15 g，鹿衔草 10 g，枳壳 10 g，白术 10 g，土茯苓 30 g，泽泻 20 g，红花 10 g，桃仁 10 g。药材加水煎煮，加水水煎至 300 mL，每日 1 剂，每日早晚分 2 次服用。两组患者治疗 1 个月后观察疗效。

1.4 观察指标 治疗前后抽取患者肘静脉血 5 mL，室温下离心分离血清。-80 ℃低温冰箱保存。采用全自动生化分析仪检测肾功能指标尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、内生肌酐清除率(Ccr)。采用血黏度分析仪检测全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数。心脏彩超测定左室舒张末径(LVDEd)、左室收缩末径(LVSEd)、左房内径(LAd)等心功能指标。治疗 1 个月后观察两组患者的不良反应发生情况。

1.5 疗效标准 参照文献[4] 拟定。显效：临床症状减少>60%，Cr 下降>30%，或 Ccr 增加>30%，呼吸困难基本缓解，可平卧，双肺啰音明显减少。有效：临床症状减少>30%且≤60%，Cr 下降>15%且≤30%或 Ccr 增加>15%且≤30%，呼吸困难部分缓解，双肺啰音减少。稳定：临床症状有改善，Cr 下降<15%，Ccr 增加<15%，呼吸困难有缓解，双肺啰音有减少。无效：临床症状无改善甚至加重，Cr 增加，Ccr 下降，呼吸困难无缓解，双肺啰音无减少为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，计数资料以百分率表示，应用 χ^2 检验；采用 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果示，治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	稳定	无效	总有效(%)
治疗组	65	32	26	6	1	58(89.23)$^{\triangle}$
对照组	65	24	23	12	6	47(72.31)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后肾功能比较 见表 2。治疗后两组 BUN、Cr 及 Ccr 与治疗前比较均改善 (均 $P<0.05$)，且治疗组 BUN、Cr 下降，Ccr 升高均优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后肾功能比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	BUN(mmol/mL)	Cr(μmol/mL)	Ccr(mL/min)
治疗组	治疗前	18.62±5.37	402.27±78.21	28.57±8.16
(n=65)	治疗后	11.27±5.12$^{*\triangle}$	298.39±63.7$^{*\triangle}$	33.48±9.86$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	18.11±5.49	397.64±80.13	27.79±8.35
(n=65)	治疗后	14.76±5.22*	352.16±69.53*	30.62±9.17*

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表 3。治疗后两组全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数均明显低于治疗前，且治疗组优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	全血黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(L/L)	红细胞聚集指数
治疗组	治疗前	6.02±0.59	2.83±0.31	0.45±0.07	4.51±0.62
(n=65)	治疗后	4.51±0.47$^{*\triangle}$	1.54±0.26$^{*\triangle}$	0.36±0.06$^{*\triangle}$	3.42±0.46$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	6.11±0.63	2.85±0.38	0.46±0.08	4.43±0.65
(n=65)	治疗后	5.13±0.52*	2.11±0.28*	0.41±0.07*	3.86±0.59*

2.4 两组治疗前后心功能指标比较 见表 4。治疗后两组 LVDEd、LVSEd、LAd 与治疗前比较均降低，且治疗组优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后心功能指标比较(mm，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	LVDEd	LVSEd	LAd
治疗组	治疗前	55.01±8.63	42.01±6.89	46.68±8.23
(n=65)	治疗后	46.04±7.24$^{*\triangle}$	33.31±5.48$^{*\triangle}$	39.64±5.98$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	54.26±8.45	41.38±6.37	46.37±8.46
(n=65)	治疗后	50.28±9.12*	37.21±5.62*	44.37±6.55*

2.5 两组不良反应比较 见表 5。结果示，治疗组的不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

表 5 两组不良反应发生情况比较(n)

组 别	n	头晕	呕吐	乏力	水肿	发生率(%)
治疗组	65	5	6	4	2	17(26.15)$^{\triangle}$
对照组	65	1	3	2	1	7(10.77)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

尿毒症并发急性左心衰临床症状重,发生率较高,预后较差,治疗困难,病情进展迅速。西医治疗以药物叠加为主，患者需要服用较多的药物才能达到治疗效果,依从性低,治疗的费用高。中医学认为尿毒症并发急性左心衰是湿浊和湿热内生,湿成痰化浊,致肾气渐亏,不能分清泌浊[5]。正虚邪实,脾肾两虚为本,湿浊瘀血内阻为标。以补肾泄毒治疗尿毒症并发急性左心衰,可标本兼治,增强排泄尿酸,防止损伤继发加重,修复可逆转组织,具有保护和改善肾脏功能优势[6]。终末期肾衰患者常因机体代谢的废物无法从尿液有效排出,大量蓄积体内导致机体损伤从而引起各种并发症。尿毒症患者水钠潴留等并发症会导致患者左心室肥厚和心脏扩大,影响心脏功能[7-8]。而中医整体排毒法是指把患者作为一个整体来考虑治疗，调动机体各部位作用从而促进患者机体代谢物的排出，有助于减少并发症的发生[9]。由于中医药具有多靶点的整体优势,能控尿毒症并发急性左心衰病情发展,改善临床症状,且副作用小、安全可靠,受到患者的青睐[10]。有报道证实,健脾益肾、排浊泄毒法可降低尿毒症患者血肌酐和尿素氮水平[11]。

补肾泄毒方由山茱萸肉、制何首乌、女贞子、楮实子、怀牛膝、川牛膝、鹿衔草、枳壳、白术、土茯苓、泽泻、红花、桃仁等中药组成。山茱萸肉为收敛性强壮药,有补肝肾止汗的功效,有调血脂作用,可降低血清三酰甘油、胆固醇的含量;制何首乌具有补肝肾,益精血,乌须发,强筋骨功效,具扩张冠状动脉血管,降血脂,促进红细胞的生成作用;女贞子补肾滋阴、养肝明目的中药,可治肝肾不足、头晕耳鸣、头发早白等病症,有强心、利尿和保肝作用;楮实子补肾清肝利尿;怀牛膝和川牛膝活血通经、补肝肾、强筋骨、利尿通淋的功效,怀牛膝侧重补肝肾强筋骨,川牛膝侧重活血化瘀;鹿衔草能能补虚、益肾、祛风除湿、活血调经、补肾强骨,可增加心肌营养性血流量和肝、肾组织血流量,升高血浆 cAMP 含量;枳壳理气宽中,行滞消胀,具有心血管系统的药理作用;白术具有健脾益气,燥湿利水的功效,可除湿益燥,和中益气,温中,去脾胃中湿,除胃热,强脾胃;土茯苓清热除湿,泄浊解毒;泽泻利水,渗湿,泄热,主治肾炎水肿、肾盂肾炎等症;红花可行血、散瘀、通经之功,可减少血栓形成。可以降低患者血沉、血度、血小板黏附率;桃仁活血祛瘀,可增加静脉血管流量,具舒张血管,抑制血液凝固和溶血作用。诸药合用,共奏滋益肾健脾、泄浊化瘀之功效,是针对尿毒症并发急性左心衰的脾肾两虚、湿浊瘀血内阻制定的有效方剂。

本研究结果示，治疗组的总有效率为 89.23%,显著高于对照组的 72.31%,且不良反应发生率明显低于对照组，说明该方可提高尿毒症并发急性左心衰患者的临床疗效,不良反应轻,安全有效。同时本研究发现本方可降低 BUN 和 Cr 的水平,提高 Ccr 水平,降低患者的全血黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数,降低患者 LVDEd、LVSEd、Lad 心功能指标,说明补肾泄毒方可保护患者的肾功能，改善患者的血液流变学和心功能指标[12]。

综上所述，补肾泄毒法治疗对尿毒症并发急性左心衰患者,可提高总有效率,改善患者的肾功能和血液流变学指标,不良反应轻。

参 考 文 献

[1] 陆建少. 尿毒症患者并发急性左心衰的临床观察及血液透析分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2013,34(7):1002-1003.

[2] 李大凤，张明霞. 健脾益肾祛瘀泄浊方对慢性肾小球肾炎患者肾功能及蛋白尿的影响研究[J]. 中药材,2014,37(1):169-171.

[3] 涂娴. 血液透析抢救尿毒症合并急性左心衰临床分析[J]. 中国医学创新,2011,8(25):153-154.

[4] 郑爱平，张红. 尿毒症血液透析患者并发急性左心功能衰竭 65 例临床分析[J]. 中国临床保健杂志,2012,15(6):632-633.

[5] 章平. 中医排毒疗法对尿毒症血液透析患者治疗效果的影响[J]. 湖北中医杂志,2015,37(1):5-6.

[6] 郑红梅,张江义,赵运洲,等. 尿毒症合并急性左心衰患者的病因分析及血液透析后的临床疗效[J]. 医学临床研究,2014,31(10):1961-1963.

[7] 段勤功. 血液灌流联合血液透析治疗尿毒症皮肤瘙痒疗效观察[J]. 河北联合大学学报:医学版,2014,16(1):62-63.

[8] 涂娴. 血液透析抢救尿毒症合并急性左心衰临床分析[J]. 中国医学创新,2011,8(25):153-154.

[9] 陈晓婉. 中医整体排毒疗法在尿毒症治疗中的作用[J]. 中国民族民间医药,2013,22(12):151.

[10] 刘红丽,马中建,罗学林,等. 中医整体排毒法配合血液透析对终末期肾衰患者的疗效观察[J]. 延边医学,2015,20(14):92-92.

[11] 张运萍,文辉,林家坤,等. 健脾益肾、排浊泄毒法对尿毒症患者血肌酐和尿素氮影响的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2012,31(6):22.

[12] 艾长生,章念伟,周学萍,等. 益肾健脾活血泄浊方治疗慢性肾衰 45 例[J]. 世界中医药,2007,2(4):226-227.

(收稿日期 2015-11-09)

益气祛风、宣痹化饮方治疗过敏性鼻炎哮喘综合征的临床观察*

史锁芳 王德钧 杨继兵 祁永健 张小朴 尹硕淼
(南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

中图分类号:R765.21 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0921-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.055

【摘要】目的 观察益气祛风、宣痹化饮方对过敏性鼻炎哮喘综合征(CARAS)(风痰哮)的临床疗效。**方法** 120 例患者随机分为治疗组和对照组两组各 75 例,治疗组运用益气祛风、宣痹化饮方(汤剂),口服治疗;对照组运用沙美特罗氟替卡松粉吸入剂,吸入治疗;孟鲁司特钠片口服。4 周为 1 疗程,观察 3 个月。对比两组治疗前后症状积分、肺功能指标、嗜酸粒细胞(EOS)、IgE。**结果** 两组治疗 4 周、3 月后,两组总有效率差别不大($P>0.05$);治疗 3 月后,治疗组的临床控制率 84.00%优于对照组的 64.44%($P<0.05$)。治疗 4 周、3 月后,两组与治疗前比较,主要证候评分均改善(均 $P<0.05$),且治疗组治疗 3 月后主要证候评分改善均优于对照组(均 P<0.05)。治疗 4 周、3 月后,两组与治疗前比较,实验室指标均改善(均 $P<0.05$),且治疗组治疗 4 周、3 月后 FEV_1%、EOS、IgE 改善均优于对照组(均 $P<0.05$)。两组治疗前后肝肾功能、心电图等安全指标无异常变化。咽喉部不适感、清嗓的发生率,对照组有 22 人次,占 48.89%;头昏不适发生率,对照组有 15 人次,占 33.33%,治疗组未见明显不适反应。**结论** 益气祛风、宣痹化饮方治疗过敏性鼻炎哮喘综合征(CARAS)(风痰哮证)疗效可靠,安全性高。

【关键词】 过敏性鼻炎哮喘综合征(CARAS) 风痰哮 益气祛风、宣痹化饮方 临床疗效

Curative Effect Observation of *Yiqi Qufeng Xuanbi Huayin Decoction* on Combined Allergic Rhinitis and Asthma Syndrome (CARAS)

SHI Suofang, WANG Dejun, YANG Jibing, et al. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, *China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of *Yiqi Qufeng Xuanbi Huayin Decoction* on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **Methods:** 120 cases were randomly divided in to the treatment group and the control group, 75 cases in each. The treatment group orally took *Yiqi Qufeng Xuanbi Huayin Decoction*, while the control group took salmeterol and fluticasone propionate powder, plus oral montelukast sodium tablets. The treatment course lasted for 4 weeks with 3 months' observation. Symptom score, lung function index, EOS and IgE were compared before and after treatment. **Results:** 3 months after 4 weeks' treatment, there was little difference between the two groups in total effect rate ($P>0.05$); the clinical control rate of the treatment group was 84.00%, superior to that of the control group 64.44% ($P<0.05$). The main symptom score was improved in both groups, and the treatment group was superior to the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the laboratory indexes were both improved ($P<0.05$), and the improvement of FEV_1%, EOS and IgE in the treatment group was superior to those of the control group (P<0.05). Before and after treatment, there were no abnormal changes in the security index, such as liver and kidney function and electrocardiogram. In the conrol group, there were 22 cases with throat discomfort and the incidence of throat clearing, accounted for 48.89%, and 15 cases with dizziness and discomfort, accounted for 33.33%, while there was no obvious adverse reaction in the treatment group. **Conclusion:** *Yiqi Qufeng Xuanbi Huayin Decoction* has a reliable effect on CARAS with high security.

【Key words】 CARAS; Anemophlegmatic asthma; *Yiqi Qufeng Xuanbi Huayin Decoction*; Clinical effect

世界变态反应组织(WAO)已经正式提出过敏性鼻炎哮喘综合征(CARAS)这一新的医学诊断术语[1],它是鼻部、支气管的变态反应性疾病,常常由过敏性鼻炎(AR)和支气管哮喘(BA)同时并存,并相互影响。两者除了临床表现不同外,在病因学、发病机制和病理改变等方面均极为相似。近年来该综合征的发病率逐年上升,已成为全球性健康问题[2]。西医主要采取对症处理避免致敏原预防为主,而糖皮质激素、抗组胺药、β2 受体激动剂等药存在不良反应多,停药后易复发等弊端[3]。BA 与 AR 分属中医学"哮病""鼻鼽"范畴,中医药治疗本病具有独特优势。本研究在长期临床观察及对本综合征病机证型探讨的基础上,倡导以肺气亏虚

*基金项目:江苏省中医药领军人才项目基金资助(LJ200909)

为本，风寒邪侵、痰饮滋生，致邪阻气滞、鼻窍不利、胸阳阻痹、肺气膻郁、宣肃失司为患，主张采用益气祛风、宣痹化饮、肺鼻同治的整体疗法治疗本综合征取得满意疗效[4]。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)西医诊断标准：诊断标准、病情分级标准参照 2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组支气管哮喘防治指南[5]以及 WHO 变应性鼻炎诊断标准及病情分级标准[6]。中医辨证标准参照《中医内科学》的风痰哮证[7]。2)纳入标准：符合西医诊断标准、轻中度病情分级标准及中医辨证标准者； 年龄 18~70 岁；BA 病史≥1 年，AR 病史≥1 年；知情同意；经笔者所在医院伦理委员会批准 （伦理批号：2011NL-040-02）。3)排除标准：病情属重度者；严重心肝肾功能不全；妊娠、哺乳期妇女；对本研究中任一药物过敏；1 个月内应用过抗组胺药、免疫抑制剂、糖皮质激素、免疫调节剂；重度感染性疾病；认知功能障碍或意识不清，不能配合调查问卷者。4)脱落、剔除标准：依从性差，或合并使用本方案禁用药物及自行换药加药者； 自然脱落、失访者；不符合纳入标准而被误纳入者。

1.2 临床资料 选取 2010 年 5 月至 2014 年 5 月笔者所在医院呼吸科门诊治疗的 BA 发作期合并 AR 患者 135 例，脱落、剔除 15 例，最终收集病例 120 例，中医辨证属风痰哮证。采用随机数字表法按 1:2 的比例将患者分为治疗组与对照组。治疗组 90 例，脱落 15 例（因治疗组中有 15 例患者在治疗 2 周后加用了西药，符合脱落、剔除标准，故作为脱落病例处理），资料完整者 75 例，男性 34 例，女性 41 例；年龄 18~65 岁，平均（39.75±12.33）岁；病程 1~20 年，平均（7.46±4.96）年；哮喘发作轻度 27 例，中度 68 例；过敏性鼻炎轻度 40 例，中度 55 例。对照组 45 例，男性 15 例，女性 30 例；年龄 19~66 岁，平均（40.49±11.93）岁；病程 2~23 年，平均（7.33±3.54）年；哮喘发作轻度 12 例，中度 33 例，过敏性鼻炎属轻度 15 例，中度 30 例。两组年龄、病程、病情程度等比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3 治疗方法 对照组予西药治疗。沙美特罗氟替卡松粉吸入剂（舒利迭，葛兰素史克制药有限公司，进口药品注册证号 H20090240，批号 H20140164，含 50 μg 沙美特罗和 250 μg 丙酸氟替卡松），吸入治疗，每次 1 吸， 每日 2 次； 孟鲁司特钠片 （公司 Merck Sharp & Dohme Australia Pty Ltd；生产厂 Merck Sharp & Dohme Ltd；进口药品注册证号 H20120360），口服治疗，每次 10 mg，每日 1 次。治疗组（75 例）仅采用中医益气祛风、宣痹化饮方治疗：黄芪 30 g，防风 10 g，辛夷 6 g，麻黄 5 g，杏仁 10 g，瓜蒌皮 10 g，薤白 10 g，法半夏 10 g，干姜 5 g，细辛 3 g，白芍 15 g，地龙 15 g，炙甘草 15 g 等。上药加水适量， 先用大火煎开， 改用小火慢煮 45 min，去渣取汁，约 300 mL。每次 150 mL，分早、晚 2 次温服。疗程均为 4 周，随访 3 个月。

1.4 观察指标 1)临床症状积分：分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 3 个月后纪录症状积分；2) 肺功能（FEV_1%）：分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 3 月后，采用德国耶格 Master Screen Diffusion 肺功能仪进行肺功能测定；3)嗜酸粒细胞计数（EOS）：分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 3 月后，采用 HE 染色法检测外周血 EOS；4)血清总 IgE：分别于治疗前、治疗 4 周后、治疗 3 月后，采用 ELISA 法。5)安全性指标：治疗前，治疗结束后分别检测血常规、肝肾功、尿常规、大便常规、心电图。并观察两组患者咽喉部不适感、清嗓以及头昏乏力不适等症的发生率。

1.5 疗效标准 根据症状积分的减分率进行评定。依据文献[6]变应性鼻炎症状分级记分标准，对喷嚏、流涕、鼻堵、鼻痒、鼻甲症状进行记分；参照《中药新药临床研究指导原则》（试行）中哮病症状分级量化表[8]，根据喘息、咳嗽、咯痰等症状轻、中、重程度分别记为 1、2、3 分；各症状积分相加得总分，治疗前、后各进行 1 次。临床控制： 减分率≥95%。显效：70%≤减分率<95%。有效：30%≤减分率<70%。无效：减分率<30%。减分率=[（治疗前总积分－治疗后总积分）/治疗前总积分]×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件处理。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 t 检验；计数资料以率（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。两组治疗 4 周、3 个月后，两组总有效率差别不大（$P>0.05$）。治疗 3 个月后，治疗组的临床控制率优于对照组（$P<0.05$）。

表 1 两组治疗 4 周、3 个月后临床疗效比较（n）

组 别	时 间	临床控制	显效	有效	无效	临床控制（%）	总有效（%）
治疗组	4 周	57	11	3	4	76.00	94.67
（n=75）	3 个月	63	6	2	4	84.00	94.67
对照组	4 周	29	5	8	3	64.44	93.33
（n=45）	3 个月	29	5	8	3	64.44	93.33

2.2 两组主要证候评分比较 见表 2。结果示，治疗 4 周、3 月后，两组与治疗前比较，主要证候评分均改善（均 $P<0.05$），且治疗组治疗 3 月后主要证候评分改善均优于对照组（均 $P<0.05$）。

2.2 两组实验室指标比较 见表 3。结果示， 治疗 4 周、3 月后，两组与治疗前比较，实验室指标均改善（均 $P<0.05$），且治疗组治疗 4 周、3 月后 FEV_1%、EOS、IgE

表 2 两组治疗 4 周、3 个月后主要证候评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	喘息	咳嗽	鼻塞	喷嚏、流清涕、鼻痒
治疗组	治疗前	4.44±1.825	4.77±1.429	4.19±1.617	3.36±1.098
(n=75)	治疗 4 周后	0.59±1.033*	1.60±0.805*	1.19±0.989*	0.77±1.034*
	治疗 3 个月后	0.19±0.586*△	0.40±0.805*△	0.61±0.928*△	0.16±0.546*△
对照组	治疗前	3.85±1.843	4.22±1.664	4.22±1.859	3.07±1.176
(n=45)	治疗 4 周后	0.49±0.869*	1.78±0.636*	1.47±0.894*	1.07±1.009*
	治疗 3 个月后	0.58±0.917*	1.51±1.359*	2.27±1.338*	0.58±1.011*

与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后同期比较,△P<0.05。下同。

表 3 两组治疗 4 周、3 个月后 FEV_1%、EOS、IgE 比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	FEV_1%	EOS($\times10^9$/L)	IgE(IU/mL)
治疗组	治疗前	76.41±5.70	0.84±0.07	297.18±71.12
(n=75)	治疗 4 周后	89.45±3.47*△	0.22±0.05*△	136.40±47.76*△
	治疗 3 个月后	95.61±4.51*△	0.17±0.08*△	77.68±26.85*△
对照组	治疗前	74.93±4.68	0.84±0.06	292.22±55.34
(n=45)	治疗 4 周后	86.24±3.85*	0.26±0.09*	161.09±48.75*
	治疗 3 个月后	89.91±6.21*	0.23±0.12*	98.89±46.97*

改善均优于对照组(均 P<0.05)。

2.3 安全性评估 两组治疗前后肝肾功能、心电图等安全指标无异常变化。咽喉部不适感、清嗓的发生率,对照组有 22 人次,占 48.89%;头昏不适发生率,对照组有 15 人次,占 33.33%,而治疗组未见明显不适反应。

3 讨 论

3.1 CARAS 的临床病理特征及西医治疗现状 研究认为从鼻腔吸入的变应原蔓延至支气管是过敏性鼻炎发展到过敏性支气管炎或过敏性鼻炎哮喘综合征的关键。CARAS 最主要特征是兼具过敏性鼻炎和哮喘的特征。部分患者还可能伴发其他过敏性疾病如过敏性结膜炎、过敏性咽炎和湿疹等。其病理学特征是包括上、下呼吸道以肥大细胞反应、嗜酸细胞和 T 细胞浸润为主,伴有淋巴细胞、巨噬细胞等参与调节的变应性炎症,该炎症可致鼻黏膜和支气管的反应性增高,临床上表现为反复发作打喷嚏、流清鼻涕、鼻塞、突然喘息、憋闷或阵发性咳嗽[1-2]。目前避免接触变应原是西医基本防控措施,受制于过敏源识别能力及脱敏手段的限制,彻底摆脱过敏源仍存在困难。应用白三烯拮抗剂、糖皮质激素、抗组胺药、减充血剂、肥大细胞稳定剂、抗胆碱能药等,症状可较快缓解但易反复,难根治,不良反应较多[3]。新兴的免疫疗法不良反应少,但变应原较难确定,且起效慢疗程长,患者依从性较差。

3.2 治法依据 临床观察变应性鼻炎常为哮喘先兆,至两者同时出现阶段的(过敏性鼻炎哮喘综合征)临床特征、病机特点与单纯哮喘(哮病)是有区别的。中医学认为肺主气,司呼吸,肺开窍于鼻,肺、鼻生理相连,病理相因。倘若肺气匮乏功能失调,易遭风寒邪侵,则鼻窍不利,反之,鼻窍壅塞不通,也会影响肺气肃降。正如严用和《济生方·鼻门》云鼻病皆由“肺脏不调,邪气蕴积于鼻,清道壅塞而然也”,“风寒乘之,阳经不利,则为鼻塞,或为清涕”。沈金鳌《杂病源流犀烛·卷二十三》云“又有鼻鼽者,鼻流清涕不止,有肺经受寒而成也”。本病初起多有鼻塞、鼻痒、流清涕等症,与上述文献描述相合。正如巢元方《诸病源候论》云“肺气通于鼻,其藏有冷,冷随气入乘于鼻,故使津液不能自收”。林佩琴《类证治裁·卷之六》也说“有流涕或鼻鼽者,肺受寒而成”。因此,本病病位在鼻,多与肺虚风寒有关。由于肺气虚乏,抗邪能力弱,风为阳邪,善行而速变,寒主收引,易于伤阳,病久邪由鼻下移,风寒袭肺,影响肺气宣发布津之职,津停痰生,肺管不利,影响肺之宣肃之职,临床往往出现两种变端,一者风与痰交结难解,易于出现风痰阻肺证;另一方面寒与痰闭阻,则易产生寒痰伏肺证,不管风痰、还是寒痰,皆易于闭阻胸阳,出现胸阳痹阻候,此时临床易于出现“喘息、咳唾、胸部憋闷”的“胸痹候”[9]。因此,笔者认为本综合征的病机有明显的特征。通过大量临床观察分析发现,本病有“肺气匮乏”之本虚,又有“风痰”“寒痰”以及“胸阳痹阻”之标实,肺气亏虚是风寒外束、鼻窍不利的发病条件,而风寒侵袭,又是影响肺的宣发布津功能,产生痰邪留伏,引起肺失宣肃肺管不利、胸阳闭阻的病理关键,由此诸因互为因果,导致鼻–肺梯递病变,鼻鼽与喘息胸痹症同时出现,这就需要采取鼻肺同治,标本兼顾的肺鼻一体化治则。因此,笔者提出“补益肺气、祛风散寒、化饮宣痹”的治法,方选黄芪补益肺气,防风、辛夷祛风通窍,麻黄温宣散寒,共为君药,配用杏仁肃肺降气祛痰,与上述药物共成宣肃之势,旨在恢复肺的宣肃之职;伍以瓜蒌皮、薤白宽胸泄浊、宣痹通阳,以除胸痹候,更用干姜、细辛、法半夏温肺化饮,共为臣药;选用白芍、地龙缓急止痉平喘,是为佐药,加用甘草,在本方中有 4 种寓意,一者取之与芍药组成“芍药甘草汤”以增缓急止痉作用;二者取之与干姜组成“甘草干姜汤”以达温中复阳之功,三者取之益气安中之效以防麻黄等过于表散伤正;四者,甘草加大用量(15 g),取其“甘草酸”抗炎、抗过敏、抗变态反应、免疫调节及其盐皮质激素样作用[10-11]。整方补肺气温脾阳,既祛风散寒,又化痰祛饮;既针对发病因素“风、寒、痰(饮)”,又对应病理结果:鼻窍不利、胸阳痹阻、肺失宣肃,更兼顾发病条件:肺气不足。可谓扶正祛邪、治病求本,共奏益气补肺、通窍宣痹、宣肺降逆之功。

3.3 结果分析 治疗 4 周后益气祛风、宣痹化饮方治疗组与对照组临床疗效及主要证候评分相当。治疗 3 个月后治疗组的临床控制率、主要证候(喘息、咳嗽、鼻

塞、喷嚏、流清涕、鼻痒)评分均优于对照组,说明中医药可以随着疗程的延长整体状况及临床症状可以获得明显益处,且没有出现西药组“咽喉部不适感、清嗓、头昏乏力不适”等症。益气祛风、宣痹化饮方中药治疗组对 EOS、IgE、FEV1%的作用较西药对照组为优。研究发现[12-15],血清 IgE、EOS 水平与变态反应性疾病的严重程度和气道高反应性相关,是呼吸道变应性炎症关键触发因素,因此检测血清总 IgE 及 EOS 可作为观察过敏性鼻炎哮喘综合征的指标之一,控制血清总 IgE 及 EOS 水平,有利于过敏性鼻炎哮喘综合征的防治。本研究结果示,过敏性鼻炎哮喘综合征患者服用益气祛风、宣痹化饮方可使患者血清总 IgE 及 EOS 水平不同程度下降,与治疗前比较均具有统计学意义,且服用中药时间越长,血清总 IgE 及 EOS 水平下降越明显,表明本方在抗气道炎症方面的有效性。综上所述,益气祛风、宣痹化饮方治疗BA 合并 AR(风痰哮)疗效可靠,安全性高。

参 考 文 献

[1] Taramarcaz P, Gibson PG. The effectiveness of intranasal corticosteroidsin combined allergic rhinitis and asthma syndrome[J]. Clin ExpAllergy, 2004, 34: 1883-1889.

[2] To T, Stanojevic S, Moores G, et al. Global asthma prevalencein adults: findings from the cross-sectional world health[J]. BMC Public Health, 2012, 12(1): 204.

[3] 刘颖慧. 过敏性鼻炎哮喘综合征的治疗[J]. 中国临床医生杂志, 2014, 42(12): 7-8.

[4] 史锁芳. 哮喘中医特色疗法[M]. 北京: 人民军医出版社, 2012: 123-128.

[5] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.

[6] 中华医学会耳鼻咽喉科学分会, 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断标准及疗效评定标准(1997 年修订, 海口)[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1998, 46 (33): 134-135.

[7] 周仲瑛. 中医内科学(第 1 版)[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 86.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 60.

[9] 杨兴嬛, 周奎龙, 王娟. 史锁芳教授哮病证治经验[J]. 中国中医急症, 2013, 22(10): 1712-1715.

[10] 葛仁山. 甘草的盐皮质激素样作用及作用机制[J]. 中国药理学通报, 1996, 12(2): 117.

[11] 李璘, 金亦涛, 邱蓉丽. 甘草酸类药物的研究进展及作用[J]. 抗感染药学, 2004, 1(3): 103.

[12] Mediaty A, Neuber K. Total and specific serum IgE decreases with age in patients with allergic rhinitis, asthma and insect allergybut not in patients with atopic dermatitis[J]. Immunity & Ageing, 2005, 2(1): 9.

[13] 李天显. 现代临床免疫学检验[M]. 北京: 医学科学出版社, 2001: 93-98.

[14] Boyce JA, Broide D, Matsumoto K, et al. Advances in mechanismsof asthma, allergy and immunology in 2008[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 123(3): 569-574.

[15] 张喜英, 赵文利, 何念海. 喘息性支气管炎与儿童哮喘相关性探讨[J]. 重庆医学, 2008, 37(5): 918-919.

(收稿日期 2015-12-09)

提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗腰椎间盘突出症临床观察*

韦英成 吴肖梅 梁晓行 阎 杰 姜炳毅 姜进文 杨 铿 吴 曦 杨 先
(广西壮族自治区贵港市中医医院, 广西 贵港 537100)

中图分类号: R681.5+3 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)05-0924-04
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.056

【摘要】目的 观察提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗腰椎间盘突出症的临床疗效。**方法** 将符合要求的 120 例患者按随机数字表法分为实验组、对照 1 组和对照 2 组,每组 40 例。实验组采用提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗,对照 1 组采用提拉旋转斜扳法治疗,对照 2 组采用侧隐窝注射治疗。治疗前后采用视觉模拟量表(VAS)评分及疗效指数进行评定。**结果** 3 组患者治疗后 VAS 评分均有所改善($P<0.05$),实验组 VAS 评分改善程度均优于对照 1 组和对照 2 组($P<0.05$);实验组临床总有效率亦高于对照 1 组和对照 2 组($P<0.05$)。**结论** 提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗腰椎间盘突出症更先进有效,更容易消除神经根的炎症和水肿、重建腰椎动静力平衡、恢复腰椎内外源性稳定、缩短治疗时间、减少治疗费用及降低复发率。

【关键词】 腰椎间盘突出症 侧隐窝注射 提拉旋转斜扳法 临床观察

*基金项目: 广西壮族自治区贵港市科学技术局自筹科研项目(贵科攻 1209003)

Clinical Observation of Pulling and Rotating Oblique Pulling Manipulation with Lateral Recess Injection on Lumbar Disc Herniation *WEI Yingcheng, WU Xiaomei, LIANG Xiaohang, et al. Guigang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi, Guigang* 537100, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical effects of pulling and rotating oblique pulling manipulation with lateral recess injection on Lumbar disc herniation. **Methods:** 120 cases meeting the requirements were randomly divided into the experimental group, the control group 1 and 2, 40 cases in each. The experimental group took pulling and rotating oblique pulling manipulation combined with lateral recess injection, control group 1 pulling and rotating oblique pulling manipulation treatment, the control group 2 lateral recess injection. Visual analogue scale (VAS) scores and efficacy index were evaluated before and after treatment. **Results:** VAS scores were improved in three groups after treatment ($P<0.05$), and the improvement of VAS score in the experimental group was better than that of the control group 1 and 2 ($P<0.05$); the clinical curative effect of the experimental group was also better than the control group 1 and 2 ($P<0.05$). **Conclusion:** Pulling and rotating oblique pulling manipulation with lateral recess injection on Lumbar disc herniation is more advanced and effective, easier to remove nerve root inflammation and edema and can reconstruct lumbar spinal dynamic static balance and restore lumbar internal and external source of stability, shorten treatment time and reduce the cost of treatment and the recurrence rate, worthy of popularization and application.

【Key words】 Lumbar disc herniation; Lateral recess injection; Pulling and rotating oblique pulling manipulation; Clinical observation

腰椎间盘突出症(LDH)是指因腰椎间盘变性,纤维环破裂,腰椎间盘髓核突出刺激或压迫神经根、马尾神经所表现的一种综合征。LDH 是骨科患病率较高的疾病之一,是导致腰腿痛的主要原因,约 20%的腰腿痛患者与之相关[1]。本病大约 80%~90%的患者通过保守治疗得以痊愈[2],因此人们越来越重视作为 LDH 廉价有效的非手术疗法。笔者采用提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗 LDH 患者, 取得了较为满意的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 1) 诊断标准。入选病例均参照 1994 年国家中医药管理局《中医病证诊断与疗效标准》中 LDH 诊断标准[3]。2)纳入标准:符合上述诊断标准;如果已接受过其他保守治疗,经过 5 d 以上的洗脱期;自愿参加临床观察,服从安排,配合治疗和随访。3)排除标准:腰椎肿瘤、结核、骨髓炎及严重骨质疏松者;游离型、中央巨大型腰椎间盘突出,或病情较重,必须手术治疗的患者;腰椎板峡部裂、真性腰椎滑脱、腰椎管狭窄者和腰椎重度畸形者; 腰椎体间骨赘增生已形成骨桥者;曾接受下段胸椎或腰椎手术治疗者;患有严重基础疾病(如心脏病、高血压、肝肾功能不全等)患者。

1.2 *临床资料* 选择 2012 年 3 月至 2015 年 7 月患者共 120 例,采用随机数字表法分为实验组、对照 1 组及对照 2 组,每组 40 例。实验组男性 25 例,女性 15 例;年龄 20~60 岁,平均(33.80±3.70)岁;病程 2 d 至 16 个月,平均(6.50±1.80)个月。对照 1 组男性 27 例,女性 13 例;年龄 22~58 岁,平均(35.60±4.20)岁;病程 5 d 至 18 个月,平均(6.90±2.00)个月。对照 2 组男性 26 例,女性 14 例;年龄 21~59 岁,平均(34.20±4.40)岁;病程 3 d 至 17 个月,平均(6.20±1.90)个月。性别、年龄、病程及治疗前症状、体征积分等 3 组临床基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 实验组采用提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗。1)提拉旋转斜扳法治疗:(1)常规放松推拿[4]。患者取俯卧位,术者先用揉、捏、拿、掐等手法作用于腰背部及双下肢肌肉,重点在患侧;然后用一指禅法或肘压法按压肾俞、关元俞、大肠俞、阿是穴以及患侧臀中肌中点,以酸胀为度;再用掌根推擦其患肢髂胫束,使其腰腿部肌肉充分放松。(2)提拉旋转斜扳法[5]。患者取健侧在下侧卧于床上,患侧上肢抱头,患侧下肢充分屈髋屈膝并伸出床边,健侧下肢伸直,一个助手将患者的健侧上肢垂直向上拉提, 使患者保持上身呈悬空状态(脊柱与床面的夹角约 30~35 °);另一个助手托起患者健侧肩部使其保持体位。术者双手掌跟重叠用约 20 kg 力度压住患者患侧臀部髂骨翼处,使其脊柱旋转约 30 °并弹性固定,然后用 45~120 kg(平均为 75 kg)范围内的力度和逐渐加大的角度(20~45 °)有节奏地斜扳腰椎,一般每次斜扳 5~7 下左右。术中可听到腰椎在扳动时的"咯哒"声。2)侧隐窝注射治疗:$L_{4\text{-}5}$ 间盘突出者取患侧 L_4 椎板外切迹进针;L_5~S_1 间盘突出者取患侧 L_5~S_1 小关节内缘进针。注射药物为消炎镇痛合剂 (2%利多卡因 2 mL 加曲安奈得 40 mg 加维生素 B_{12} 1000 μg 加维生素 B_1 100 mg)。(1)L_4 椎板外切迹进针注射[6]:患者取俯卧位,先取等比例 X 线腰椎正位片上的 L_4 椎板外切迹中点定为 A 点,L_4 棘突上缘定为 C 点, 将经 A 点的水平线与 L_4 棘突的交点定为 B 点, 根据测量 BC 长度而在皮肤确定 B 点, 测量 AB 长度而在皮肤确定 A 点(即进针点),并做好标记。

常规皮肤消毒,取消炎镇痛合剂,用一次性 7 号长穿刺针在 A 点进针，针尖向内倾斜 5~10 °推进触及椎板,估计深度,将针尖退至浅层,再垂直进针,找到椎板外切迹并突破黄韧带,针尖便进入侧隐窝,回抽无脑脊液及血液,即可缓慢注入消炎镇痛合剂,强调边回抽边注入,以防注入蛛网膜下腔。出针后取平卧或患侧在下侧卧位约 10 min,观察患者是否出现不良反应。(2)L_5~S_1 小关节内缘进针注射[6]:取 X 线腰椎正位片上的 L_5~S_1 棘间隙中点定为 B 点,经 B 点的水平线与小关节内缘的交点定为 A 点，根据测量 AB 长度而在皮肤上找出 A 点(即为进针点),在 A 点针尖向外倾斜 5~10 °进针触到小关节,退至浅层再垂直进针,找到小关节内缘并突破黄韧带进入侧隐窝。以下操作同 L_4 椎板外切迹进针注射一致。提拉旋转斜扳手法采用隔日治疗 1 次,4 周为 1 个疗程；侧隐窝注射治疗方法采用 7 d 注射 1 次,4 次为 1 个疗程,其中双间隙突出者,先注射突出较重的间隙,7 d 后注射另一间隙。对照 1 组采用和实验组同样的提拉旋转斜扳法（常规放松推拿加提拉旋转斜扳法)治疗。对照 2 组采用侧隐窝注射治疗(注射药物、操作方法同实验组)。

1.4　观察指标　每位患者每一疗程治疗前后采用视觉疼痛模拟量表(VAS)评分(0 分:无腰腿疼痛。3 分以下:有轻微的腰腿疼痛,患者能忍受。4~6 分:患者腰腿疼痛并影响睡眠,尚能忍受。7~10 分:患者有渐强烈的腰腿疼痛,疼痛难忍)进行疗效评定。

1.5　疗效标准　根据《中医新药临床研究指导原则》采用疗效指数对临床效果进行评定[7]。疗效指数=(治疗前评分−疗程结束后评分)/治疗前评分×100%。治愈:原有症状及阳性体征消失或基本消失,疗效指数≥90%。显效:原有症状、体征明显减轻,70%≤疗效指数<90%。有效:原有症状、体征有所减轻,30%≤疗效指数<70%。无效:症状、体征无改善,疗效指数<30%。

1.6　统计学处理　应用 SPSS13.0 统计软件进行。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验(校正)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组临床疗效比较　见表 1。实验组治疗后愈显率、总有效率均优于对照 1 和对照 2 组($P<0.05$)。

表 1　各组临床疗效比较(n)

组　别	n	治愈	显效	有效	无效	愈显率(%)	总有效率(%)
实验组	40	26	10	3	1	90.00*△	97.50*△
对照 1 组	40	11	10	12	7	52.50	82.50
对照 2 组	40	10	12	10	8	55.00	80.00

与对照 1 组相比较,*$P<0.05$;与对照 2 组比较,△$P<0.05$。

2.2　各组治疗前后 VAS 评分比较　见表 2。3 组治疗后 VAS 比治疗前均有所下降($P<0.05$);实验组治疗后的 VAS 比对照 1 组和对照 2 组降低明显($P<0.05$)。

表 2　各组治疗前后 VAS 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后
实验组	40	8.38±0.98	1.59±1.01*▲△
对照 1 组	40	7.89±1.27	3.68±1.12*
对照 2 组	40	7.91±1.09	3.97±1.35*

与本组治疗前比较,*$P<0.05$;与对照 1 组治疗后比较,▲$P<0.05$;与对照 2 组治疗后比较,△$P<0.05$。

3　讨　论

LDH 以发生在下腰段($L_{4\text{-}5}$,L_5~S_1)最为常见[8],属中医学“腰腿痛”范畴,认为本病多因内伤、外感与跌仆挫伤,基本病机为肝肾亏虚、筋脉痹阻及经络不通等;现代医学认为其发病机制主要与机械性压迫、化学性神经根炎和椎间盘自身免疫等相关[9]。大量文献也表明机械性压迫神经根并不是导致疼痛的唯一原因[10]。目前普遍认为 LDH 的发病机理是突出的椎间盘对神经根、马尾神经的压迫缺血及髓核内糖蛋白等物质刺激导致产生 5-羟色胺、缓激肽、丙二醛、白细胞介素-1β 等炎性介质的激惹所致[11],同时免疫应答也证实是参与诱发腰椎间盘突出症疼痛的机理之一[10]。因此,解除神经压迫、消除无菌性炎症以及减少机体免疫应答是有效治疗 LDH 的关键[12]。针对这样的机理,提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射治疗 LDH,就更能显出其高效性和优越性。

提拉旋转斜扳法是广东省中医医院、全国名老中医林应强教授在多年临床工作中，根据 LDH 病机特点、生物力学原理设计出来的推拿手法,具有科学性、安全性、针对性、有效性等临床特点[5]。通过临床观察,该手法在操作过程中，往往遇到一些急性 LDH 患者,由于局部炎症和水肿比较严重，症状和体征相对比较重,很难顺利完成该手法治疗过程,同时要达到突出物的回纳或改变方向同样不易，这也是我们临床观察中所发现其疗效不足之处。

侧隐窝是椎间孔内口至硬膜囊侧壁的腔隙，为神经根管的起始段，其前侧由椎间盘和椎体后缘的外侧部,后侧由上关节突前面和椎板上缘,外侧为椎弓根内侧壁,内侧为硬膜囊及硬膜外结缔组织[13]。由于腰椎生理解剖特点，此处是椎间盘极易突出致神经根受压迫并产生无菌性炎症和粘连的部位[14]。宋文阁等研究发现,不用 X 线透视或 CT 引导,经 L_4 以上的椎板外切迹或 L_5~S_1 小关节内缘垂直进针可直达硬膜外腔侧隐窝，通过上述路径穿刺针尖均在硬膜囊外侧 3~4 mm 和神经根的腋部穿过,针尖不会进入蛛网膜下腔,对硬

膜和神经根亦无损伤[6]。经上述路径行硬膜外腔侧隐窝穿刺，可使药物更充分集中在病变部位而发挥药效作用。本组 120 例患者所摄 X 线腰椎正位片和 CT 片均给以严谨细致测量，所有患者的 L_4 椎板外切迹以及 L_5~S_1 小关节内缘间距均大于硬膜囊的横径，从而说明这两种不同进路不会伤及硬膜囊而进入蛛网膜下腔提供了客观依据。若进针过程中患者出现较重的放射性下肢窜痛，为了避免针尖误入神经根袖内，此时应把针尖退出少许，边回抽边注射，以确保针尖不在蛛网膜下腔。该穿刺方法使消炎镇痛合剂(2%利多卡因 2 mL 加曲安奈得 40 mg 加维生素 B_{12} 1000 μg 加维生素 B_1 100 mg)更充分集中到病变部位，从而充分起到镇痛、消炎、消肿、改善循环、营养神经以及液性剥离神经根粘连等作用。尽管硬膜外腔注射技术治疗 LDH 是目前争议的焦点问题[15]，本人采用侧隐窝注射技术已经将近 20 年，没有 1 例使用 X 线透视或 CT 引导下操作，也从未发生任何 1 例严重不良反应或医疗安全事故。因此说，只要严格遵循临床适应症和禁忌症，严格按规范操作，熟悉人体解剖结构，该项技术临床疗效和安全性还是非常可靠的。本次临床观察中我们发现侧隐窝注射同样存在疗效不尽人意之处，有少数病程较长、慢性、突出物较大的 LDH 患者临床效果不够理想，甚至不如单纯的提拉旋转斜扳法所达到的疗效。很可能是病程较长、慢性、突出物较大的 LDH 患者的机械性压迫、神经根粘连、小关节紊乱及肌肉痉挛比较严重，单纯的侧隐窝注射并没有获得理想的松解状态，这是其所未具有提拉旋转斜扳法这种松解、整复及促进突出物回纳或改变方向的特有功效和优势，这也是侧隐窝注射所存在的劣势和不足之处。

基于这种情况，我们利用提拉旋转斜扳法结合侧隐窝注射消炎镇痛合剂治疗 LDH 具有很大优势，该方法应用了镇痛学说、粘连松解学说、复位回纳学说及调整脊柱平衡学说集于一身，其中侧隐窝注射无需 X 线透视或 CT 引导下操作，安全可靠。两者的结合起到协同作用，消除了神经根炎症水肿、松解粘连、提高痛阈、拉宽椎间隙并降低椎间盘内压力、促进突出物回纳、改变神经根与突出物的位置关系以及恢复腰椎内外源性平衡等作用而达到治疗 LDH 目的。

参 考 文 献

[1] 胡有谷. 腰椎间盘突出症[M]. 2 版. 北京：人民卫生出版社，1998：282.

[2] 靳伟，瞿玉兴，赵洪，等. 经椎间孔硬脊膜激素封闭治疗腰椎间盘突出症的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志，2014，24(2)：171.

[3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994：201-202.

[4] 张长江，丁龙. 中医骨伤科推拿手法[M]. 北京：中医古籍出版社，1993：49-53.

[5] 吴山，马友盟，林应强. 提拉旋转斜扳法治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 广州中医药大学学报，2006，23(4)：311-314.

[6] 宋文阁，傅志俭，马玲，等. 硬膜外腔侧隐窝穿刺的研究[J]. 中华麻醉学杂志，1998，18(4)：248-250.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：346-349.

[8] 孙宣，鲍自立，倪建平，等.中药结合内窥镜技术治疗下腰段腰椎间盘突出症[J]. 中国中医骨伤科杂志，2015，23(9)：43.

[9] 李华南，王金贵，丛德毓，等. 中医综合治疗方案治疗腰椎间盘突出症多中心随机对照研究[J]. 中医杂志，2015，56(21)：1840-1843.

[10] 解淑灿，黄长顺，何晨辉，等. C 形臂机 X 线引导下侧隐窝阻滞与骶管阻滞对影像学/体征不吻合腰椎间盘突出症患者的疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志，2014，20(11)：794-797.

[11] 李小明，黄海华，刘斌，等. 传统中医方法与胶原酶溶解术治疗腰椎间盘突出症的临床疗效比较[J]. 中国中西医结合急救杂志，2012，19(5)：295.

[12] 胡伟民，邓磊，宋文阁. 侧隐窝及椎间孔注药联合推拿治疗腰椎间盘突出症效果观察[J]. 山东医药，2015，55(2)：43-45.

[13] 胡平安.侧隐窝注射针刀松解并中药治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志，2014，41(6)：1262-1263.

[14] 韦英成. 侧隐窝药物注射结合推拿治疗腰椎间盘突出症 367 例[J]. 实用中医药杂志，2008，24(1)：30.

[15] 杨波，李义凯. 骶管注射疗法中糖皮质激素的应用进展及存在的问题[J]. 颈腰痛杂志，2012，33(2)：138-140.

(收稿日期 2015-11-13)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号：78-98 联系邮箱：zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

针药结合治疗寒湿证腰椎间盘突出症的临床观察

曹 越 章 薇△
(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

中图分类号:R681.5+3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0928-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.057

【摘要】目的 探讨针药结合寒湿证腰椎间盘突出症的临床疗效。**方法** 将 70 例患者按随机数字表法分为两组,每组 35 例。针药组予针刺和肾着汤加减方治疗,中药组予肾着汤加减方治疗。两组均以 7 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。观察治疗前后的 VAS 评分、ODI 评分及临床疗效。**结果** 针药组的总有效率 91.43%,高于对照组的 74.29%($P<0.05$);治疗后两组 VAS 评分、ODI 评分较本组治疗前均下降($P<0.05$),且针药组的改善优于中药组($P<0.05$)。**结论** 针药结合治疗寒湿证腰椎间盘突出症疗效确切,并能减轻患者疼痛和改善功能。

【关键词】 腰椎间盘突出症 寒湿证 针刺 肾着汤 VAS 评分 ODI 评分

腰椎间盘突出症(LDH)是临床上出现腰腿痛的常见病因,具有反复发作的特点,严重影响了患者的生活质量。中医治疗本病疗效确切,方法多样,如中药内服、针灸、推拿、刺络拔罐等,但对针药结合治疗本病及辨证分型论治的报道较少。笔者采用针药结合治疗寒湿证腰椎间盘突出症 35 例,并与中药内服相比较,旨在探讨该法的临床疗效及对患者 VAS 评分及 ODI 评分的影响,也为针药结合治疗本病提供依据,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *临床资料* 选择 2014 年 6 月至 2015 年 6 月湖南中医药大学针灸科门诊患者 70 例,按随机数字表法分为两组,每组 35 例。针药组男性 16 例,女性 19 例;年龄 20~63 岁,平均(47.18±10.62)岁;病程 3 d 至 4 年,平均(1.67±0.82)年;急性加重 3~10 d,平均(5.94±1.47)d。中药组男性 15 例,女性 20 例;年龄 21~65 岁,平均(46.53±11.34)岁;病程 2 d 至 4 年,平均(1.72±0.69)年,急性加重 2~10 d,平均(6.71±1.63) d。两组患者性别、年龄及病程等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 *病例选择* 1)诊断标准:腰椎间盘突出症的西医诊断标准和中医证候(寒湿证)诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》[1]制定。2)纳入标准:(1)符合上述西医诊断标准和中医证候诊断标准;(2)年龄 20~65 岁,性别不限;(3)急性发作时间≤10d,且腰腿痛未影响患者行走等日常活动;(4)治疗期间未使用其他消炎镇痛药;(5)知情同意,且能坚持治疗的患者。3)排除标准:(1) 不符合上述纳入标准者;(2) 马尾神经受压明显,需要手术治疗的患者;(3)急性发作时间>10 d,且腰腿痛影响患者行走等日常活动;(4)有严重的系统性疾病及精神病患者;(5)合并其他骨关节疾病,如脊髓肿瘤、腰椎滑脱、腰椎结核、风湿性关节炎等;(6)哺乳期和妊娠期妇女;(7)惧针者或对治疗方案中药物不耐受者;(8)不愿配合或不能坚持治疗的患者。

1.3 *治疗方法* 针药组予针刺和肾着汤加减方治疗。1)针刺治疗。取穴太白、脾俞、三阴交、阿是穴,均取患侧。配穴:大腿后侧痛加承扶、委中、承山,大腿外侧痛加环跳、风市、阳陵泉,均取患侧。穴位常规消毒后,以 0.30 mm×(40~65 mm)一次性无菌针灸针针刺,阿是穴灸刺,即在腰部疼痛处以中间带两头排刺三针,然后加灸,其余穴位深度依患者肥瘦及病情而定,得气后行捻转平补平泻法 1 min, 留针 30 min, 每 10 min 行针 1 次,每日 1 次。2)肾着汤加减方。药物组成:干姜 10 g,炙甘草 6 g,茯苓 15 g,炒白术 10 g,肉桂 6 g,泽泻 10 g,杜仲 10 g,独活 10 g,当归 10 g,牛膝 6 g。水煎取 200 mL,每日 1 剂,分早晚 2 次服用。中药组予肾着汤加减方治疗, 方法同针药组。两组均以 7 d 为 1 个疗程,治疗 2 个疗程。治疗期间卧硬板床、避风寒、忌食辛辣刺激之品。

1.4 *观察指标* 采用视觉模拟评分法(VAS)[7]评定患者的疼痛程度, 采用中文版 Oswestry 功能障碍指数(ODI)[7]评价腰椎间盘突出症对患者日常生活的影响,予治疗前及疗程结束后各评定 1 次。

1.5 *疗效标准* 参照《中药新药临床研究指导原则》[1]制定。临床痊愈: 腰腿疼痛基本消失,直腿抬高试验阴性,恢复正常工作。显效:腰腿疼痛部分消失,无明显压痛点,直腿抬高试验阴性,基本恢复正常工作。有效:有轻度腰腿疼痛, 直腿抬高试验可疑阳性, 部分恢复工作。无效:腰腿疼痛无好转,直腿抬高试验阳性,不能胜任工作。

△通信作者(电子邮箱:507395550@qq.com)

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验分析;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。两组均无脱落病例。观察组总有效率为 91.43%,高于对照组的 74.29%($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
针药组	35	17	10	5	3	32(91.43)$^{\triangle}$
中药组	35	11	8	7	9	26(74.29)

与中药组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后 VAS 评分、ODI 评分比较 见表 2。治疗后两组的 VAS 评分、ODI 评分较本组治疗前均下降 ($P<0.05$),比较针药组改善优于中药组 ($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 VAS 评分及 ODI 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	VAS 评分	ODI 评分
针药组	治疗前	6.73±1.15	18.79±5.24
(n=35)	治疗后	2.26±1.27$^{*\triangle}$	11.15±5.68$^{*\triangle}$
中药组	治疗前	6.66±1.24	18.41±5.37
(n=35)	治疗后	3.24±1.36*	12.98±5.44*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与中药组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

根据腰椎间盘突出症的临床症状,可将其归属于中医学“痹证”“腰痛”等范畴。寒湿证腰痛主要是感受风寒,或坐卧湿地,风寒水湿之邪浸渍经络,经络之气痹阻不通所致。故本病的治疗应以散寒除湿、通络止痛为原则。针刺处方中脾俞、太白有健脾化湿之功,为俞原配穴法;三阴交为肝、脾、肾之交会穴,既能健脾除湿,又能补益肝肾,对寒湿入肾所致腰痛尤为适宜,三穴合用,脾肾健运,寒湿得除,以杜寒湿内生之源。阿是穴灸刺,具有温散寒湿、通络止痛之用,正如《素问·玉机真藏论》所云“今风寒客于人……盛痹不仁肿病,当是之时,可汤熨及火灸刺而去之”,研究指出,艾灸通过热辐射-远红外辐射和光辐射-近红外辐射将热量在人体浅表部分传导和扩散,并渗透到深层组织[8];承扶、委中、承山及环跳、风市、阳陵泉均为循经取穴,具有疏通经络、运行气血之能。诸穴合用,具有散寒除湿、温经通络、蠲痹止痛之功。以往临床研究[2-6]指出,肾着汤及其加减方对寒湿腰痛、腰椎间盘突出症具有较好的临床疗效。中药处方中干姜、肉桂辛热散寒除湿,白术苦温健脾燥湿,甘草甘平和中补脾,茯苓、泽泻甘淡健脾渗湿,以上 6 药合用,温脾阳而化水湿,为培土制水之法;辅以杜仲之甘温,入肾而补肾助阳,与上述诸药配伍,脾肾同治,相辅相成;独活祛风胜湿、通痹止痛,尤以下肢痹痛为宜,当归补血养筋、活血通络,牛膝引诸药下行而舒筋活络。诸药合用,共奏健脾补肾、散寒除湿、祛风通络、活血止痛之功。张倩等指出,若能辩证准确,肾着汤加味治疗寒湿腰痛具有良好的临床效果。针药结合,外可疏通经络,内可调理脏腑,使脾肾健、寒湿去、经络通而诸症得除[9]。本次研究结果表明,针药结合治疗寒湿证腰椎间盘突出症的总有效率为 91.43%,高于中药组的 74.29%($P<0.05$),提示针药结合的临床疗效优于单纯中药内服,这与杜欣的报道类似;同时,针药组对 VAS 评分及 ODI 评分的改善优于中药组($P<0.05$),提示针药结合能减轻患者疼痛和改善功能,效果优于单纯中药内服。针刺及艾灸通过刺激穴位,能够解除肌肉痉挛,中药内服则可改善血液循环,减轻神经根压迫,二者相互为用,效果相得益彰[10]。

本次研究未能观察远期疗效,在今后的工作中,应加大样本含量,并进行随访,进一步观察针药结合治疗寒湿证腰椎间盘突出症的临床疗效。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则:第 3 辑[M]. 北京:中华人民共和国卫生部,1997:145-146.

[2] 陈丽丽, 武精华. 摩腰丹外敷配合肾着汤治疗寒湿腰痛的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志:电子版,2014,1(9):793,796.

[3] 黄晓锐,黄燕玲,陈鹏典. 肾着汤配合中药穴位热敷治疗寒湿腰痛的疗效观察[J]. 中国现代医生,2012,50(12):84-85.

[4] 孙小波,谢赣平,邱崇慧,等. 热敏灸配合肾着汤加减治疗寒湿型腰痛[J]. 赣南医学院学报,2009,29(6):840-841.

[5] 梁鸿富. 肾着汤加减配合推拿手法治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 中国民族民间医药,2010,19(19):136.

[6] 高俊,盛永华,吕正祥,等. 张曦主任中医师运用肾着汤治疗寒湿证腰椎间盘突出症 60 例疗效总结[J]. 国医论坛,2008,23(1):7-8.

[7] 吴大江,徐锡明,魏显招,等. 简体中文版功能评分指数在下腰痛患者中的应用及信度效度测量[J]. 中国骨科临床与基础研究杂志,2014,6(1):13-20.

[8] 王玲玲. 艾灸的特点及温通效应[J]. 中国针灸,2011,31(10):865-868.

[9] 张倩,王耀光. 肾着汤加味治疗寒湿腰痛 36 例[J]. 中国中医急症,2008,17(11):1621.

[10] 杜欣. 肾着汤联合针刺治疗腰椎间盘突出症 30[J]. 河南中医,2014,34(11):2151-2152.

(收稿日期 2015-09-23)

祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗急性痛风性关节炎的临床观察

邓迎杰　李雷疆　向文远　方　锐
(新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000)

中图分类号:R589.7　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2016)05-0930-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.058

【摘要】目的 探究祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗急性痛风性关节炎疗效。**方法** 120 例患者随机分为观察组和对照组两组各 60 例。两组均给予基础治疗。对照组采用双氯芬酸二乙胺兼穴位针刺联合治疗。观察组予以祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗。**结果** 治疗后观察组总有效率 98.33%、痊愈率 26.67%均分别优于对照组的 80.00%、6.67%(均 $P<0.05$)。两组治疗前症状评分差别不大($P>0.05$),两组治疗后症状均改善(均 $P<0.05$),且观察组症状评分改善优于对照组($P<0.05$)。观察组复发率 6.78%优于对照组的 43.75%($P<0.01$)。**结论** 祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗急性痛风性关节炎效果显著。

【关键词】 急性痛风性关节炎　祛湿泄热　穴位针刺　双氯芬酸二乙胺

急性痛风性关节炎是由多种因素引起的一类风湿类疾病,比如不当的饮食,过量的烟酒等[1-3]。该病严重时会引起高血压、糖尿病以及动脉硬化等,在男性中较为常见。近年来,急性痛风性关节炎因其发病率高,复发率高,病程又长而被广泛关注[4-9]。本研究选取 120 例急性痛风性关节炎患者作为调查研究对象, 探究祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗急性痛风性关节炎疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1)纳入标准:所有患者符合《中药新药临床指导原则》急性痛风性关节炎诊断标准;性别不限;年龄 23~60 岁;患者本人及其家属同意参加该次研究活动,并经过本院伦理部门同意。2)排除标准:不符合《中药新药临床指导原则》相关诊断标准;具有肝肾等内脏器官严重损伤、糖尿病等者;处于妊娠或哺乳期者;有精神病史或者精神受到极大打击者;拒绝参与本次研究者。

1.2　*临床资料*　选取 2014 年 6 月至 2015 年 5 月笔者所在医院接受治疗的急性痛风性关节炎患者 120 例,随机分为观察组和对照组两组各 60 例,其中男性 61 例,女性 59 例;年龄 23~60 岁,平均(40.44±3.89)岁;病程 23~40 个月,平均(30.96±5.03)个月。观察组男性 32 例,女性 28 例;平均年龄(43.37±3.15)岁;平均病程(30.38±5.57)个月。对照组男性 29 例,女性 31 例;平均年龄(37.51±4.62)岁;平均病程(31.54±4.48)个月。两组在性别构成,年龄,病程等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　两组患者均给予基础治疗。保证患者足够休息,避免过度劳累,关节遇冷、损伤等;要保证合理饮食搭配,避免暴饮暴食;在接受治疗期间患者避免饮酒以及食用刺激性食物;每天保证足够的饮水量;患者每天服用小苏打片,每日 3 次,每次 1.2 g。观察组予以祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗。祛湿泻热方:萆薢 30 g,钱草 20 g,大黄 10 g,金银花 15 g,薏苡仁 20 g,茯苓 15 g,黄柏 15 g,桃仁 15 g,苍术 12 g,赤芍 12 g。水煎服,每日 1 剂,每日 2 次,每次 150 mL,疗程为 5 周;同时接受普通针刺疗法,在足三里、三阴交、公孙、太溪等穴位,结合循经和局部取穴等整体调节。足三里、三阴交、公孙、太溪行平补平泻法;每次留针 20 min。每日 1 次,疗程 5 周;另予双氯芬酸二乙胺凝胶 (黄石卫生材料药业有限公司, 国药准字 H20040301),2~4 g 涂于患处,并轻轻揉擦,每日 3 次。对照组采用双氯芬酸二乙胺药物兼穴位针刺联合治疗,方法同治疗组。

1.4　*观察指标*　两组患者治疗前后全体症状、治疗后复发率以及疗效。

1.5　*统计学处理*　应用 SPSS18.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组临床疗效比较*　见表 1。结果示,治疗后观察组总有效率、痊愈率均优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 1　两组临床疗效比较(n)(%)

组　别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	60	16(26.67)△	36(60.00)	7(11.67)	1(1.67)	59(98.33)△
对照组	60	4(6.67)	30(50.00)	14(23.33)	12(20.00)	48(80.00)

与对照组比较,△$P<0.05$。

2.2 两组治疗前后症状评分比较 见表 2。结果示，两组治疗前各项症状评分差别不大($P>0.05$)。两组治疗后均改善(均 $P<0.05$)；且观察组治疗后的症状评分改善优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后症状评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	疼痛	压痛	红肿	活动障碍
观察组	治疗前	2.89±1.09	1.81±1.02	1.90±1.02	1.56±1.08
(n=60)	治疗后	0.59±0.51*△	0.35±0.81*△	0.27±0.42*△	0.52±0.36*△
对照组	治疗前	2.91±0.94	1.24±1.03	1.71±0.96	1.55±0.93
(n=60)	治疗后	0.67±0.67*	0.34±0.63*	0.23±0.68*	0.51±0.50*

与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$。

2.3 两组治疗后复发率比较 见表 3。结果示，观察组的复发率优于对照组($P<0.01$)。

表 3 两组治疗后复发率比较 n(%)

组 别	n	复发	未复发
观察组	59	4(6.78)△	55(93.22)
对照组	48	21(43.75)	27(56.25)

与对照组比较，△$P<0.01$。

3 讨 论

痛风突然发作，在医师指导下服用秋水仙碱，可以快速缓解疼痛，但副作用大，治标不治本[10-13]。中医认为治疗痛风疼痛根本在于祛湿泄热，湿热去则病自愈。祛湿泄热方包含药物萆薢、金钱草、大黄、金银花、薏苡仁、茯苓、黄柏、桃仁、赤芍、苍术，方中萆薢祛浊利湿，通痹祛风；薏苡仁、茯苓祛湿健脾；金银花、金钱草解毒清热；苍术、黄柏燥湿苦寒；桃仁、赤芍、大黄祛瘀活血。全方解毒清热，化瘀活血，泻浊祛湿之效。辨证用药，可速缓解。另外，痛风急性发作时勿服用排酸药物，否则会加重关节疼痛。急性期给予一般性处理[13-15]，如卧床休息、抬高患肢、局部冷敷、大量饮水。痛风患者饮食要注意控制总热量摄入，限制高嘌呤食物（如动物的内脏、鱼虾类、海蟹类等海味、肉类、豆制品母等），严禁饮酒，适当运动，多饮水，增加尿酸排泄。所选针刺穴位，足三里为胃经之合穴，脾胃为气血化生之源，针刺可补益气血；三阴交为肝、肾、脾三经交会穴，针刺能健脾，补益肝肾；公孙为脾经络穴，别走阳明，八脉交会穴之一，通于冲脉，针刺可健脾益胃、通调冲脉；太溪为肾经原穴，针刺能补益肾气。诸穴合用，共奏健脾益气，补肝益肾之功，可提高人体免疫力，有助于早日康复。

本研究结果示，采用祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗的总有效率达到 98.33%优于对照组的 80.00%，祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗的痊愈率达到了 26.67%，无效率仅为 1.67%，效果良好。两组治疗后全体症状评分与治疗前比较均改善($P<0.05$)；且观察组治疗后的全体症状评分改善优于对照组($P<0.05$)，结果表明祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗可以明显缓解急性痛风性关节炎的疼痛、压痛等症状，有效祛除红肿，有助于减少活动障碍，效果良好。提示两种治疗方式对于患者的病症均有改善作用，且祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗的作用更加显著。观察组复发率仅为 6.78%优于对照组的 43.75%。

综上所述，祛湿泄热方合穴位针刺联合双氯芬酸二乙胺治疗急性痛风性关节炎效果显著，值得临床应用。

参 考 文 献

[1] 曾学军.《2010 年中国痛风临床诊治指南》解读[J]. 中国实用内科杂志，2012，32(6)：438-441.

[2] 陈树清，蔡友锦，周厚明，等. 伤科八味散外敷配合四妙汤内服治疗急性痛风性关节炎临床疗效观察[J]. 中药材，2012，35(8)：1366-1368.

[3] 姚红，杨飞燕，刘昌盛，等. 祛湿除痹中药对急性痛风性关节炎模型大鼠的抗炎机制研究[J]. 广州中医药大学学报，2012，29(4)：406-410.

[4] 彭宣灏，孙江桥. 痛风舒宁片对急性痛风性关节炎的作用[J]. 中药药理与临床，2012，28(5)：156-158.

[5] 郑德勇，刘峻承. 红藤虎杖汤治疗急性痛风性关节炎 43 例[J]. 中医杂志，2013，54(3)：250-251.

[6] 于泓，袁良东，姚观平，等. 抗痛风胶囊对急性痛风性关节炎大鼠的抗炎作用及机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(6)：283-286.

[7] 马立国，王世国. 低频超声波辅助药物联合股四头肌锻炼治疗老年性膝关节骨关节炎临床疗效[J]. 中国老年学杂志，2013，33(6)：1256-1258.

[8] 李欣，邹佳宏，秦昊，等. 上中下通用痛风汤对尿酸钠诱导急性痛风性关节炎的抗炎镇痛研究[J]. 时珍国医国药，2013，24(8)：1842-1844.

[9] 王刚，陈晓，丁培东. 利湿通络方治疗急性痛风性关节炎及高尿酸血症 46 例[J]. 中国实验方剂学杂志，2014，20(1)：181-184.

[10] 梁莎，夏有兵，程洁，等. 刺血疗法对急性痛风性关节炎模型局部关节软骨超微结构的影响[J]. 南京中医药大学学报，2014，30(2)：138-141.

[11] 张汝卫. 健脾祛湿清热凉血方配合消瘀止痛药膏治疗急性痛风性关节炎 48 例临床观察[J]. 中医杂志，2013，54(24)：2121-2123.

[12] 李玮玲. 双氯芬酸二乙胺的有关物质测定[J]. 药物分析杂志，2013，33(9)：1546-1550.

[13] 易群，费亚平，罗梓萍. 中药外敷和直肠滴入治疗慢性肾衰竭伴急性痛风性关节炎临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2014，16(6)：1438-1441.

[14] 陈波，赵雪，李明月，等. 穴位针刺效应启动子研究进展及评述[J]. 针刺研究，2013，38(6)：511-514.

[15] 黄阿勇，栗国强，孙玉忠，等. 活血痹痛膏治疗早期膝骨性关节炎(风寒湿痹型)的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2015，21(2)：232-234.

(收稿日期 2015-07-22)

伤科止痛膏治疗急性踝扭伤的临床观察

陆　苇[1]　王　强[2△]
(1.南京中医药大学,江苏 南京 210000;2.江苏省常熟市中医院,江苏 常熟 215500)

中图分类号:R274.3　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2016)05-0932-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.059

【摘要】**目的** 观察伤科止痛膏治疗急性踝扭伤的临床效果。**方法** 100例患者采用随机分组方法,按单双号依次纳入实验组及对照组两组各100例。对照组给予石膏托外固定及口服虎力散,实验组给予自制制剂伤科止痛膏外敷及石膏托外固定,定期观察患者恢复状况。固定时间定为1个月。**结果** 两组治疗1周、1月后患者疼痛评分与治疗3 d比较均明显下降($P<0.05$),且实验组疼痛疼痛量化计分优于对照组(均$P<0.05$)。治疗3 d后,实验组总均优良率94.34%优于对照组的80.85%($P<0.05$)。**结论** 伤科止痛膏加石膏外固定治疗急性踝扭伤效果良好。

【关键词】 踝关节扭伤　伤科止痛膏　虎力散

踝关节承载着整个身体的质量，是人体中容易受到伤害的器官。临床中踝关节损伤也是一种较为常见的疾病,扭伤较骨折则更为常见。现如今,受外力等因素所致踝部疼痛,多采用一些活血化瘀、消肿止痛的药物,甚者仅给予石膏固定。但患者若不能及时治疗,会发展为踝关节持续性疼痛，甚至发展为踝关节不稳等后遗症,其发生率高达50%[1-2]。笔者医院经多年的临床经验,研制出自制制剂“伤科止痛膏”外敷治疗踝关节急性扭伤,效果良好。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1）诊断标准：依据中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[3]。踝关节红肿疼痛,局部压痛阳性踝关节活动受限或轻度受限;有明确外伤史;X线片无明显骨折、移位表现。2)纳入标准:2014年9月至2015年5月笔者所在医院急诊就诊患者;符合上述诊断标准;就诊时间不超过24 h,且未至其他医院就诊;事先均告知患者将采取的治疗措施,患者知情且同意治疗方案。3)排除标准:X线片示有明显的踝关节骨折、脱位者;严重心脑血管疾病者;有陈旧性踝关节外伤病史者;精神类疾病病史者。

1.2　*临床资料*　选取2014年9月至2015年5月笔者所在医院急诊就诊的踝关节急性损伤的患者100例,其中男性56例,女性44例,年龄20~60岁。采用随机分组方法分为实验组及对照组两组。实验组53例，男性30例，女性23例；年龄10~61岁，平均(42.30±1.20)岁;病程2 h至1 d。对照组47例,男性26例,女性21例;年龄13~63岁,平均(41.70±1.30)岁;病程2 h至1 d。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　1)对照组给予患者虎力散(300 mg×8粒/盒,云南云和药业股份有限公司生产)口服每次1粒,每日1次。患肢石膏托外固定,石膏托选用14层石膏绷带制作，近端至腓骨小头下两横指，远端超过跖骨,石膏棉纸内衬,石膏外层用普通绷带包扎。固定时间定为1个月,嘱患者抬高患肢,注意观察患肢远端血运情况,禁止患肢下地负重。定期复查。2)实验组则在踝关节处外敷本院自制伤科止痛膏(批准文号为:苏药制字Z04001077,剂型为糊剂,规格为40 g,主要成分为:冰片,樟脑,生大黄,延胡索,独活,当归,甘草,细辛,石膏,血竭,红花,羌活,苏木,山栀,丁香,血余炭,薄荷),将膏药均匀涂抹于宣纸上,厚度适中,大小约为20 cm×10 cm,将膏药平铺于踝关节上,每2天更换1次。外面用纱布包裹,防止脱落,外面同样给与石膏托外固定,具体方法同对照组。使用该方法固定1个月,嘱患者抬高患肢,注意观察患肢血运,禁止下地负重,定期复查。

1.4　*疗效标准*　1)采用量化计分法[4]记录患者在受伤后3 d、1周、1个月的症状,尤其是对疼痛耐受改变的情况。2)记录患者3 d后踝关节疼痛的情况,使用VAS疼痛评分标准[5](0~10分标准)。0分(优):无痛。≤3分(优):有轻微的疼痛,患者能忍受。≤6分(良):患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受。≤10分(差):有较强烈的疼痛,难以忍受。

1.5　*统计学处理*　采用SPSS13.0统计软件分析。计量资料采用t检验,计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组疼痛量化计分比较*　见表1。结果示,两组治疗1周、1个月后患者疼痛评分与治疗3 d比较均明显下降(均$P<0.05$),且实验组疼痛疼痛量化计分优于

△通信作者(电子邮箱:874842836@qq.com)

对照组(均 $P<0.05$)。

表 1 两组疼痛量化计分比较(分)

组 别	n	治疗前	治疗后 3 d	治疗后 1 周	治疗后 1 个月
实验组	53	18.43±3.23	11.02±1.98	5.73±0.87*	0.19±0.30*△
对照组	47	18.67±3.05	11.54±2.03	7.45±1.12*	0.43±0.12*

与本组治疗 3 d 时比较,*$P<0.05$;与对照组同时间比较,△$P<0.05$。下同。

2.2 两组踝关节功能评分等级情况比较 见表 2。结果示,治疗 3 d 后,实验组总优良率优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组3 d 后踝关节功能评分等级情况比较(n)

组 别	n	VAS 评分等级			总优良(%)
		优	良	差	
实验组	53	40	10	3	50(94.34)△
对照组	47	25	13	9	38(80.85)

3 讨 论

足踝部软组织损伤在日常生活中较为常见，下胫腓联合损伤是足踝部软组织损伤的一种。同时下胫腓联合是较为重要的软组织结构[6],由 5 条韧带组成,具有维持踝关节稳定的功能。近来,随着医学的不断发展和对踝部损伤研究的不断深入，下胫腓联合损伤的问题及治疗吸引了越来越多临床医师的关注[7]。

踝关节损伤属于中医“伤筋病”范畴,多由于外力损伤,导致筋肉受损,踝关节屈伸、内外翻及旋转活动受限。其气血运行不畅,致气滞血瘀,不通则通,加上局部渗出增加,导致患处肿胀压痛。对于这种筋伤,中医可采用外敷药、推拿、针灸、冰敷等等众多的方法[8],均能对踝关节气血运行的通畅有一定的帮助作用,笔者在临床治疗时多种方法并进,协同作用,促进损伤恢复[9]。石膏托外固定作为一种固定方式，较中医夹板固定更为可靠,因为夹板治疗需要患者不断调整松紧度,尤其是绳扣的管理,患者多不具有专业知识,依从性较差,复查时大多不理想,而石膏托治疗更为方便,不需要患者花费过多精力,较为简单。后期拆除石膏后,临床医师则需要根据患者恢复情况指导患者进行功能锻炼,依据中医“动静结合”的治疗原则[10],辅助患者康复。

伤科止痛膏为笔者医院多年来临床经验总结得出的组方,方中含有冰片、樟脑、生大黄、玄胡索、独活、当归、甘草、细辛、石膏、血竭、红花、羌活、苏木、山栀、丁香、血余炭、薄荷。方中生大黄[11]最具活血化瘀之功效,选用取其峻烈之性,苦寒重浊,攻积导滞;当归、红花、苏木、血余炭等都具有活血化瘀,接骨续筋的功用,其中当归有阻碍血液凝聚的功效[12],同时能促进血液流通、促进新陈代谢及保护心血管的作用[13];冰片、樟脑、薄荷等具有清热解毒的功能,冰片清热解毒、止痛,可治疗各种痛证[14],对踝关节扭伤后局部的红肿热痛可发挥较为显著的作用;石膏能敛疮生肌[15],尤其炮制后更具生肌作用。踝关节扭伤后，一般都伴有软组织损伤,不论是表皮擦伤、深浅筋膜的损伤,甚至是肌腱损伤,均导致气血运行障碍,局部血运不畅,肿痛较为明显。而此种膏药中对症给予了众多活血化瘀、通络止痛的药物,配合丁香、细辛等芳香行气之药,符合中医“气为血之帅”的理论,即气能行血,气行则血行,具有促进瘀血吸收的作用。

本研究结果示，采用自制制剂伤科止痛膏对于缓解急性踝关节损伤的治疗有较为良好的效果，能明显减轻患者疼痛。伤科止痛膏源于多年的临床实践,经几代人努力,研制而出,具有舒经活络、活血疗伤的功效，外敷药也在一定程度上避免内服药对身体造成的副作用[16],具有良好的临床效果。

参 考 文 献

[1] 高景华. 急性踝关节外侧副韧带损伤保守治疗中的相关问题[J]. 世界中西医结合杂志,2013,8(10):1073-1075.

[2] 薛剑峰,施忠民. 三角韧带损伤的诊治[J]. 国际骨科学杂志,2013,9(34):319-320.

[3] 中国中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:10-12.

[4] 周玉宝. 云南白药气雾剂联合复方七叶皂苷钠凝胶治疗急性踝关节扭伤[J]. 中国现代医生,2012,11(50):159-160.

[5] 路敏. 活络跌打酒外涂治疗踝关节扭伤的前瞻性随机对照研究[J]. 中国伤残医学,2013,21(7):132-133.

[6] 周绍喜,何秀珍. 高频超神在踝关节扭伤的诊断中的价值[J]. 岭南现代临床外科,2012,6(12):202-203.

[7] 贾瑞钢,王俊飞,杨永江,等. Endobutton 钢板和螺钉内固定治疗急性下胫腓联合损伤的比较研究[J]. 中国骨与关节损伤杂志,2013,28(6):586-587.

[8] 郭科明. 踝关节软组织损伤机理及中医处理探究[J]. 陕西教育,2009,3(7):116.

[9] 张晓红,彭博,毕建静. 综合疗法治疗踝关节扭伤疗效观察[J]. 中国疗养医学,2012,21(11):1008-1009.

[10] 刘绍海. 手法配合外敷药治疗急性外踝扭伤[J]. 中国中医急症,2013,22(9):1603-1604.

[11] 王云霞. 骨伤科大黄炮制的功效影响因素分析[J]. 中医临床研究,2012,4(22):26-27.

[12] 张雅辉. 益气化瘀汤联合针刺治疗原发性痛经33 例[J]. 陕西中医,2012,33(11):1443-1444.

[13] 谭烽. 常见的一些活血化瘀类中药的应用[J]. 中医中药,2015,13:161-163.

[14] 黄燕琼. 冰片药性特点探讨[J]. 南京中医药大学学报,2015,5(31):220-222.

[15] 李祥. 石膏炮制前后的生肌药效比较研究[J]. 中西医结合学报,2006,11(4):624-627.

[16] 李红. 中药外用治疗踝关节急性扭伤疗效观察[J]. 中国农村卫生事业管理,2013,33(5):545-546.

(收稿日期 2015-11-09)

稳心降糖合剂治疗糖尿病性心脏自主神经病变临床观察

陈　巍
(辽宁中医药大学附属二院,辽宁 沈阳 110032)

中图分类号:R587.2　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2016)05-0934-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.060

【摘要】目的 观察稳心降糖合剂治疗糖尿病性心脏自主神经病变(DCAN)的临床疗效。**方法** 70 例患者随机分为治疗组、对照组两组各 35 例。所有患者均给予一般治疗,对照组予谷维素片、依帕司他片及琥珀酸美托洛尔缓释片口服。治疗组在上述治疗基础上口服中药稳心降糖合剂,并随证加减,疗程为 4 周,治疗结束后观察其治疗疗效。**结果** 治疗后治疗组临床总有效率 91.43%优于对照组的 74.29%($P<0.05$)。两组治疗前 24 h 期前收缩次数差异不大(均 $P<0.05$);两组治疗后 24 h 期前收缩次数与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),且治疗组改善优于对照组(均 $P<0.05$)。两组治疗前心脏自主神经检查评分差异不大($P<0.05$);两组治疗后心脏自主神经检查评分与治疗前比较均改善($P<0.05$),且治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。治疗期间,对照组 6 例出现不同程度的胸闷、眩晕,3 例出现轻微头痛、恶心,调整用药剂量后症状消失,治疗组未出现明显不良反应。**结论** 口服稳心降糖合剂可以明显提高临床疗效,减少期前收缩次数,改善临床症状,且无明显不良反应,具有治疗该病的独特优势。

【关键词】 糖尿病性心脏自主神经病变　稳心降糖合剂　中医药

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。随着病情的发展,合并症会越来越多,如眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害、功能障碍。糖尿病性自主神经病变(DAN)是自主神经系统在糖尿病发生代谢紊乱的一种神经病变。DAN 可以影响心血管、胃肠道、泌尿生殖等系统[1]。当心脏自主神经功能和(或)结构受到累及时临床上称之为糖尿病性心血管自主神经病变(DCAN),临床主要症状有心慌、心悸、头晕、气短等,由于本病起病隐匿、长时间无临床症状,不容易引起患者的重视。现已证实[2],DCAN 与无痛性心梗和心源性猝死密切相关。所以,早期发现、及时治疗、提高临床疗效是降低本病死亡率的重要手段。临床观察中发现中医药治疗糖尿病性心脏自主神经病变具有较大优势,能有效地缓解临床症状、提高临床疗效。近两年笔者采用稳心降糖合剂治疗 DCAN 取得了较好疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1) 诊断标准:糖尿病诊断符合 1985 年 WHO 糖尿病专家咨询委员会正式公布的糖尿病诊断标准[3]。糖尿病性心脏自主神经病变诊断根据《中国 2 型糖尿病防治指南》(2010 年版) 标准中的相关诊断确诊[4]。2)纳入标准:符合上述糖尿病及糖尿病性心脏自主神经病变的诊断标准;心电图检查显示存在异常改变;其他并发症(如糖尿病肾病,周围神经病变,眼病)及其他合并疾病(高血脂、高血压、冠心病)通过用药可以将病情控制理想范围之内;患者知情同意。3)排除标准:合并有其他系统严重疾病者,如急性心肌梗死、严重心律失常、甲亢或甲减、酸碱平衡失衡、电解质紊乱、严重肝肾功能异常;观察同时口服其他治疗本病的药物;孕妇以及哺乳期女性;对已知所用药物过敏者;依从性差不能配合完成治疗方案者;随访困难没能按时完成观察者。

1.2　*临床资料*　选取 2013 年 6 月至 2015 年 6 月期间于笔者所在医院住院的糖尿病性心脏自主神经病变患者 70 例,随机数字表法分为治疗组与对照组两组各 35 例。治疗组男性 19 例,女性 16 例;年龄 35~70 岁,平均(53.50±4.70)岁;病程 1 个月至 8 年,平均(4.5±1.7)年;并发糖尿病肾病 5 例,周围神经病变 19 例,眼病 9 例;合并高脂血症 18 例,高血压病 16 例;冠心病者 19 例。对照组男性 22 例,女性 13 例;年龄 35~70 岁,平均(55.30±5.40)岁;病程 1 个月至 7.5 年,平均(4.8±1.6)年;并发糖尿病肾病 4 例,周围神经病变 20 例,眼病 7 例;合并高血脂者 16 例,高血压者 19 例;冠心病者 15 例。两组患者平均年龄、病程、病情轻重程度等一般情况差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　1)一般治疗:两组均卧床休息,避免剧烈运动,必要时给予吸氧及心电监护,合理饮食,少盐、忌油腻,不吸烟,不饮酒,生活有规律,保持情绪稳定。所有患者均按原有治疗糖尿病方案用药,控制血糖在理想范围。此外,根据每个患者合并疾病不同,口服相应的治疗药物。2)对照组给予谷维素片(四川大冢制药有限公司,国药准字 H51020130),每次 10 mg,每日

3 次,口服;依帕司他片(扬子江药业集团南京海陵药业有限公司,国药准字 H20040012),每次 50 mg,每日 3 次饭前口服。琥珀酸美托洛尔缓释片 (Astra Zeneca AB 公司,国药准字 J20100099),每次 47.5 mg,每日 1 次,晨起口服。3)治疗组在上述治疗基础上口服中药稳心降糖合剂,方药组成:人参 5 g,黄芪 20 g,茯神 15 g,酸枣仁 15 g,远志 10 g,丹参 20 g,当归 15 g,生地黄 15 g,麦冬 10 g,五味子 10 g,龙骨 30 g,牡蛎 30 g,珍珠母 30 g,桂枝 10 g,炙甘草 10 g。胸闷明显者加柴胡、郁金;痰浊内阻者加石菖蒲、白术、天麻;瘀血内阻者加桃仁、红花;血脂高者加山楂;血压高者加钩藤、夏枯草;大便干燥加大黄、厚朴;食欲减退者加焦三仙,鸡内金;手足不温者加干姜;盗汗者加玄参、赤芍。水煎服,每日 1 剂,每次 100 mL,每日 3 次。4)两组疗程均为 8 周,治疗结束后观察其疗效。

1.4 观察指标 1) 两组治疗后的临床有效率及 24 h 动态心电图有效率;2) 两组治疗前后心脏自主神经检查积分情况, 并加以比较。参照相关文献进行传统心脏自主神经功能检查评分[5]。心脏自主神经功能测定:包括深呼吸及立卧位心率差、乏氏指数、30:15 比值、立卧位收缩压差。0 分:正常。1 分:异常。0.5 分:临界值。总分为 5 分。总分≥2 分者纳入研究。

1.5 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》[6]并结合动态心电图诊断制定。显效:临床症状基本消失或明显改善, 动态心电图显示心律失常消失或减少 80%以上。有效:临床症状有所减轻和改善,心律失常发生减少 50%以上,但不超过 80%。无效:临床症状无明显改善或加重,心律失常发生减少不足 50%,或基本无改变。

1.6 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗后临床疗效比较 见表 1。结果示,治疗组临床总有效率优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组治疗后临床总有效率比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	35	21	11	3	32(91.43)$^{\triangle}$
对照组	35	14	12	9	26(74.29)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组治疗前后 24 h 期前收缩次数比较 见表 2。结果示, 两组治疗前 24 h 期前收缩次数差异不大(均 $P<0.05$)。两组治疗后 24 h 期前收缩次数与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),且治疗组改善优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 24 h 期前收缩次数比较(%,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	房性期前收缩	室性期前收缩
治疗组	治疗前	3134.73±256.55	5267.83±723.25
(n=35)	治疗后	237.28±128.46$^{*\triangle}$	506.76±214.27$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3157.36±242.27	5329.73±685.68
(n=35)	治疗后	1867.54±164.82*	1107.82±263.84*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.3 两组治疗前后心脏自主神经检查评分比较 见表 3。结果示,两组治疗前心脏自主神经检查评分差异不大($P<0.05$)。两组治疗后心脏自主神经检查评分与治疗前比较均改善($P<0.05$),且治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后心脏自主神经检查评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后
治疗组	35	4.54±1.23	0.72±0.04$^{*\triangle}$
对照组	35	4.72±1.51	2.54±0.68*

2.4 不良反应 治疗期间,对照组 6 例出现不同程度的胸闷、眩晕,3 例出现轻微头痛、恶心,调整用药剂量后症状消失,治疗组未出现明显不良反应。

3 讨 论

糖尿病在我国发病率一直居高不下, 有关资料显示[7],2013 年一项流行病学调查结果显示,我国 30 岁以上人群糖尿病患病率达 11.6%, 糖尿病患者全国约 1.39 亿。DCAN 作为临床常见糖尿病并发症,是糖尿病心脏自主神经功能和(或)结构受损引起的,患者出现心动过速、体位性低血压等不适症状,其发病机制涉及血管因素和代谢异常[8]。由于起病隐匿、长时间无临床症状,DCAN 成为糖尿病性自主神经病变中常被忽略且后果最严重的一种, 与无痛性心梗和心源性猝死关系密切[9]。其对糖尿病合并冠心病的发展和预后有重要影响,可使糖尿病合并冠心病患者猝死、无痛性心肌梗死及心律失常几率增加。调查显示[10],约 70%~80%的糖尿病患者死于心血管并发症及伴随症, 严重影响其生活质量,因此认识 DCAN 的临床表现,诊断方法,尽早采取治疗措施,并控制其发展,才有可能延长糖尿病患者的寿命,对其预后及生存率具有极重要意义,然而因 DCAN 缺少较为有效治疗方法和药物,临床治疗棘手。西医治疗 DCAN 主要是针对症状用药,主要包括降糖、营养神经和改善微循环等,但疗效不佳,而很多药物存在不能长期服用、停药即反弹以及诸多副作用等弊端,而影响了本病治疗效果。中医药治疗 DCAN 能较好地缓解症状, 提高临床有效率, 且不良反应亦少,可以作为与西医药互补的一种手段。

糖尿病性心脏自主神经病变可归属于中医学 “消

渴”“心悸”“眩晕”等范畴[11]。中医认为消渴病主要病机为以气阴两虚为本，燥热内生为标，气阴两亏虚热内生，燥热日久耗伤气阴，两者互为因果，病变脏腑以肺、脾胃、肾为主。消渴日久，燥热不除，亦可耗伤心之气阴，形成心气阴两虚。心主血脉，心气不足，则无力行血，心阴不足，则血脉失荣，气少阴亏则心神失养而为悸，临床则表现为心悸、心慌、气短、汗出、心烦、失眠多梦、精神疲惫但又兴奋，舌红少苔，脉虚数。病久兼夹血瘀，久病入络，心络瘀阻。《临证指南医案》指出“经主气，络主血，凡气既久阻，血亦应病，循行之脉自痹”[12]。本病病位在心，气阴两虚为其本，燥热内生为其标，瘀血阻络贯穿始终。针对以上病机特点，治疗当以益气养阴为主，以宁心安神，化瘀通络为辅。采用稳心降糖合剂治疗，取得了较好的临床疗效。人参、黄芪具有益气健脾、补气行血之功，脾胃健则气血生化有源，气血旺则心血充盈，血脉通畅。生地黄、麦冬、五味子滋阴清热，养阴生津，与人参相合取生脉饮之义，具有益气复脉，养阴生津之功效。茯神，酸枣仁、远志能够滋养心血，宁心安神，龙骨、牡蛎、珍珠母镇心安神，平惊止悸。丹参、当归清热养血、活血祛瘀、养心安神，一味丹参功同四物。桂枝、炙甘草能振奋心阳，宣展气机，甘草解毒兼调和诸药。诸药合用，可益气养阴，宁心安神，化瘀通络。

现代药理学研究表明人参[13]具有促进胰岛素释放的作用，并能促进外周血中葡萄糖的氧化与分解，降低血糖，同时能扩张外周血管以降低血压，改善心肌舒张功能，增加心肌顺应性，使冠状动脉灌注阻力减少，有利于左心室心肌血流供应，从而改善心肌缺血。黄芪[14]总皂苷可改善心肌梗死心脏收缩力，增强冠脉流量，保护心功能。黄芪可通过扩张血管和扩张冠脉作用而发挥降压作用。丹参[15]具有明显扩张心脏冠状动脉的作用，改善心脏血液循环，对抗急性心肌缺血，减少心肌耗氧量，而减轻因缺血缺氧所致心肌损伤。当归[16]不但能改善心肌缺血的程度，还能有效地降低血脂并能对抗动脉粥样硬化的发生与发展。麦冬[17]可以保护实验性四氧嘧啶破坏的动物胰岛 B 细胞，降低外周血糖，增加肝糖原的合成；同时还能增加冠脉血流量，减低心肌耗氧量；五味子[18]可以增加心肌细胞线粒体合成 ATP 的数量，增加心肌收缩力，并对实验性早搏、心动过速等心律失常具有一定的抑制作用。生地黄[19]通过增加外周胰岛素受体的敏感性而改善糖代谢，并能改善血液流变降低全血黏度，降低血小板聚集，预防动脉粥样硬化的发生。酸枣仁对实验性高血压有降低作用，同时可以减慢心脏的传导系统，使心率变慢[20]。

以上可以看出，通过口服稳心降糖合剂可以明显提高临床疗效，减少期前收缩次数，改善临床症状，且无明显不良反应，充分显示出中药在治疗该病方面的优势，值得临床推广使用。

参 考 文 献

[1] 叶任高. 内科学[M]. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2000：228.

[2] 陈可冀，廖家桢，肖镇祥. 心脑血管疾病研究[J]. 上海：上海科学技术出版社，1998：318-319.

[3] World Health Organization Diabetes meUitus：report of a WH0 study group. WHO Technical Report Series，1985，727：104.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)[J]. 中国医学前沿杂志：电子版，2011，3(6)：54-109.

[5] 王永. 桂甘龙牡汤加减治疗糖尿病性心脏自主神经病变 30 例[J]. 实用中医内科杂志，2012，26(6)：52-53.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（第 2 辑)[M]. 北京：中国医药科技出版社，1995：93.

[7] 钱荣立. 糖尿病临床指南[M]. 北京：北京医科大学出版社，2000：7.

[8] 刘新民.实用内分泌学[M]. 2 版. 北京：人民军医出版社，1997：330.

[9] 江一清，刘朝中，朱国英. 现代冠心病学[M]. 北京：人民军医出版社，2001：272.

[10] 周建华，袁战军，马芸，等. 心率变异性分析对糖尿病合并自主神经病变的诊断价值[J]. 中国糖尿病杂志，1998，6(1)：22.

[11] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2005：306.

[12] 王永. 洪治平教授治疗糖尿病性心脏自主神经病变经验[J]. 实用中医内科杂志，2011，25(9)：11-12.

[13] 张丹参，于肯明，王建刚. 药理学[M]. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2004：216-219.

[14] 何勇. 黄芪提取物对心肌缺血损伤的保护作用[J]. 中药新药与临床药理，2008，18(2)：100-102.

[15] 吴万征. 丹参素研究概况[J]. 广东微量元素科学，2001，8(3)：17.

[16] 翁为良. 中药临床药理学[M]. 北京：人民卫生出版社，2002：393-396.

[17] 陈长勋.中药药理学[M]. 上海：上海科学技术出版社，2006：106.

[18] 高学敏，中药学[M]. 北京：人民卫生出版社，2001：1194，1264.

[19] 黄泰康. 常用中药成分与药理手册[M]. 北京：中医药科学技术出版社，1994：72-74，957-958.

[20] 雷载权，张迁模.中华临床中药学[M].北京：人民卫生出版社，1998：434.

（收稿日期 2015-11-02）

疏风解毒胶囊联合西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的临床观察

陈 宏 苏玉明 祝金华△
(黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R725.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)05-0937-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.061

【摘要】目的 观察和评价分析疏风解毒胶囊联合西咪替丁联合治疗小儿流行性腮腺炎的疗效。**方法** 选取 96 例流行性腮腺炎患者,随机分为治疗组 48 例和对照组患儿 48 例。对照组给予西咪替丁静脉滴注 1 个疗程之后,治疗组则在对照组的基础上给予疏风解毒胶囊,治疗 1 个疗程后观察两组临床疗效。**结果** 治疗组患者疗效明显优于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患儿腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶变化差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 疏风解毒胶囊联合西咪替丁联合治疗小儿流行性腮腺炎,效果明显,能够减缓患儿腮腺疼痛,并且肿胀消失时间短。

【关键词】 疏风解毒胶囊 西咪替丁 小儿流行性腮腺炎

流行性腮腺炎也称“痄腮”,又名“蛤蟆瘟”。它是由腮腺炎病毒引起的一种急性呼吸道传染病。此病多发生于冬末春初,常见于儿童。流行性腮腺炎一般潜伏期为2~3 周,患者一般有畏寒、发热、头痛、咽喉痛。食欲不振等症。主要表现为发热、耳下腮部肿胀疼痛。小儿流行性腮腺炎是由腮腺炎病毒所引起的急性呼吸道传染病[1]。以非化脓性腮腺肿痛为特征。多发生于 5~9 岁儿童,一年四季均可发生,以冬春两季为多[2]。中医学称之为“痄腮”。笔者对 96 例流行性腮腺炎患者进行中西医治疗,效果明显。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *临床资料* 选取 2013 年 8 月至 2015 年 6 月我院门诊收治的 96 例流行性腮腺炎患者,随机分为治疗组和对照组,各 48 例。治疗组男性 28 例,女性 20 例;年龄 2~14 岁,平均 6.8 岁。对照组男性 29 例,女性 19 例;年龄 3~15 岁,平均 7.2 岁。两组患儿均在病发后 48 h 来院就诊。两组在年龄、性别及病情上没有明显差异($P>0.05$)。

1.2 *治疗方法* 对照组给予西咪替丁(江苏神龙药业有限公司, 国药准字 H32025552)15 mg/(kg·d) 注入 250 mL 5%葡萄糖注射液,静脉滴注,每日 1 次,1 个疗程(5 d)之后,治疗组则在对照组的基础上给予疏风解毒胶囊(生产企业:安徽济人药业有限公司,国药准字 90027004Z),每次 3 粒,每日 3 次,治疗 1 个疗程(5 d)后观察两组临床疗效,腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶恢复正常时间等指标。

1.3 *疗效标准* 显效:治疗后,患者各项指标均达到正常值。有效:治疗后各项指标基本达到正常值。无效:治疗各项指标没有达到正常值。

1.4 *统计学处理* 应用 SPSS19.0 统计软件对收集的腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶恢复正常时间等指标值进行统计分析,并进行处理。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组患儿治疗效果比较* 见表 1。通过临床治疗分析,治疗组患者疗效明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	48	34	12	2	46(95.83)△
对照组	48	26	14	8	40(83.33)

与对照组比较,△$P<0.05$。下同。

2.2 *两组患儿腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶恢复正常时间比较* 见表 2。两组患儿腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶变化差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患儿腮腺疼痛、肿胀消失、退热时间及尿淀粉酶恢复正常时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	腮腺疼痛消失时间	肿胀消失时间	退热时间	尿淀粉酶恢复正常时间
治疗组	48	2.0±0.5△	2.5±0.5△	4.5±1.0△	6.0±0.5△
对照组	48	3.0±1.0	3.5±1.5	6.0±1.5	8.5±1.5

3 讨 论

流行性腮腺炎主要通过飞沫传染,从腮腺肿前 3 d 至腮肿消失,均有传染性[3]。本病全年都可发生,冬春

△通信作者(电子邮箱:chenrongsheng1977@163.com)

两季流行为多，发病年龄多为 2~9 岁，15 岁以前儿童都有患病可能，偶有成年人患此病的报道[4]。一次患病后可产生持久的免疫力。现代医学认为，该病病原体是一种病毒，存在于唾液中，尤以发病早期为多[5]。病毒侵入人体，主要引起腮腺及周围组织肿胀。该病传染性较强，学龄儿童最容易受到传染，常在小学、幼儿园引起流行。成人也可患病，2 岁以下小儿得病的较少[6]。

中医学认为，本病由风温病毒所引起。病邪从一口鼻而入，壅阻少阳经脉，郁而不散，结于腮部。足少阳之脉起于目内眦，绕耳而行，邪入少阳，经脉壅滞，气血流行受阻，故耳下腮颊漫肿坚硬作痛。少阳与厥阴相表里，足厥阴肝经之脉绕过阴器，若邪毒传至足厥阴肝经，故可并发睾丸肿痛；若温毒炽盛，窜人营分，陷入心包，则可发生痉厥昏迷。本病的主要症状是：发热、耳下腮部肿胀疼痛[7]。此病一般先肿一侧，1~4 d 后波及对侧，亦有两侧同时肿大的，耳垂处是漫肿的中心，表面发热不红，局部胀痛拒按，以手触之有弹性，无波动感。腮腺位于脸颊两侧、耳朵前方，颜面神经刚好从它中间穿过，主要分泌浓稠度较低的唾液，平时它的唾液分泌约占所有量之 25%左右，但在唾液大量生产时可达到所有分泌量之 2/3，开口于上排第 2 臼齿附近之颊部[8]。唾液酸本身具有特定的物种或组织专一性，而且随着发育阶段的不同或者是本身不同的细胞或生物其表现的量跟种类都会有不同。它们的分布可以小至微生物大至昆虫或者是哺乳类都有[9]。临床上以耳下部腮腺的非化脓性肿胀疼痛为特征，一侧先肿胀，但也有两侧同时肿胀者；一般以耳垂为中心，向前、后、下发展，状如梨形而具坚韧感，边缘不清。局部皮肤紧张发亮，表面灼热，但多不红，有轻触痛[10]。同时可见发热、头痛咽痛、食欲不佳、恶心、呕吐、全身肌肉疼痛等。常见的并发症有 3 种，即：脑炎、急性胰腺炎和睾丸炎[11]。临床血液常规化验提示白细胞计数大多正常或稍增加，淋巴细胞相对增多。有并发症时白细胞计数可增高，偶有类白血病反应。血清和尿淀粉酶测定：90%患者的血清淀粉酶有轻至中度增高，尿中淀粉酶也增高。预防免疫可使用鸡胚减毒活疫苗，但不能用于孕妇、先天或获得性免疫低下者以及对鸡蛋蛋白过敏者[12]。3~4 d 后可自行消退。治宜疏风解毒，方用银翘散去豆豉，加僵蚕、夏枯草，外用如意金黄散涂敷局部。重证多为邪热郁结少阳，症有恶寒发热，倦怠或呕吐 1~2 d，腮部逐渐肿大，胀痛拒按，漫肿坚硬，或问有耳聋不聪，咽峡部红肿，口渴烦躁，吞咽咀嚼困难，舌苔黄，舌尖红，脉象滑数。治宜清热解毒，软坚消肿，方用普济消毒饮为主，热毒较重者可加大青叶、板兰根，坚硬漫肿可加夏枯草、昆布、海藻，外用如意金黄散或青黛散涂敷。

中医治疗以疏风解毒、软坚散结法为主，并结合外治法。根据临床表现，轻型者证属温毒在表，宜用疏风清热、散结消肿法，处方用银翘散加减；重型者证属热毒蕴结，宜用清热解毒、软坚散结法，处方用普济消毒饮加减；若出现变证，见邪毒引窜腹者，宜用清肝泻胆、活血止痛法，处方用龙胆泻肝汤加减；见邪毒内陷心肝者，宜用清热解毒、息风镇痉法，处方用普济消毒饮加熄风镇惊药物，另外配服紫雪丹、至宝丹等。本研究资料显示，疏风解毒胶囊联合西咪替丁联合治疗小儿流行性腮腺炎，疗效明显，能够减缓患儿腮腺疼痛，并且肿胀消失时间短。

参 考 文 献

[1] 韩雪梅，胡琦，邵雨薇，等. 甘肃省小学生重点传染病健康教育效果评价[J]. 中国学校卫生，2014，35(12)：1816-1818.

[2] 于湘熹. 我国流行性腮腺炎流行病学特征及其防控策略分析[J]. 现代预防医学，2015，42(15)：2689-2691.

[3] 林文晓，余啸，黄加云，等. 流行性腮腺炎患儿 ABR 测试结果分析[J]. 听力学及言语疾病杂志，2014，22(3)：311-312.

[4] 刘旭祥，王蓓，王晓萍，等. 合肥市 3~8 岁儿童麻疹风疹流行性腮腺炎抗体水平调查[J]. 中国学校卫生，2014，35(10)：1528-1530.

[5] 刘晓雪，赵小冬，张学化，等. 济南市某高中一起流行性腮腺炎暴发调查[J]. 中国学校卫生，2013，34(3)：376-377.

[6] 朱琦，张恒，韩轲，等. 广州市一起幼儿园流行性腮腺炎暴发疫情调查[J]. 中国学校卫生，2013，32(2)：199-201.

[7] 陈健，蔡衍珊，许建雄，等. 广州市 2006—2011 年儿童少年流行性腮腺炎发病特征分析[J]. 中国学校卫生，2013，34(4)：471-473.

[8] John D Grainger，Nancy L Young，Victor S Blanchette，et al. Quality of life in immune thrombocytopenia following treatment[J]. Archives of Disease in Childhood，2013，22(11)：282-283.

[9] Yuh-Lin Hsieh，Lung-Huang Lin. Thrombocytopenic purpura following vaccination in early childhood：experience of a medical center in the past 2 decades[J]. Journal of the Chinese Medical Association，2012，36(12)：621-622.

[10] Rahul Naithani，M. Mahapatra，Rajat Kumar，et al. High dose dexamethasone therapy shows better responses in acute immune thrombocytopenia than in chronic immune thrombocytopenia[J]. Platelets，2012，18(4)：62-63.

[11] Mark Ballow. The IgG molecule as a biological immune response modifier：Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory disorders[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology，2011，20(2)：182-183.

[12] Mohssen ElAlfy，Samar Farid，Abeer Abdel Maksoud. Predictors of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Pediatr Blood Cancer，2011，22(7)：96-97.

（收稿日期 2016-12-21）

·临证体会·

脓毒症中“瘀热”病机探析*

杨 洁[1△] 胡云霞[2] 白 宇[2]
(1.江苏省溧阳市中医医院,江苏 溧阳 213300;2.南京中医药大学,江苏 南京 210046)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)05-0939-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.05.062

【摘要】“瘀热”在脓毒症中具有外感与内生两种途径,其致病既具有瘀血胶结凝滞之性,又具有火性阳热动越之征,且具有两者胶合的特点。其作用于人体可见到血瘀证、血热证、出血证等。“瘀热”致症情复杂、病势多变,可损及多脏,且常兼夹他邪。凉血化瘀合法可提高疗效。

【关键词】 脓毒症 病机 瘀热

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,可归属“外感热病”“脱证”“血证”“暴喘”“神昏”“脏竭证”等范畴[1]。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》新增中医药治疗部分,体现了中医学的优势。在临床诊疗中,笔者发现“瘀热”复合病机在本病中占重要地位,浅述如下。

1 “瘀热”源流与意义

“瘀热”首见于《伤寒杂病论》,有“瘀血与热相结”“郁热”之义。凉血散瘀方剂最早见于汉代,其后历代方书中有相关记载,但关于“瘀热”的论述较少[2]。20 世纪 80 年代以来,周仲瑛等发现急性外感热病及某些内伤杂病中可见血热与血瘀共同致病,凉血、化瘀合法常显效。周老推求病理,提出“瘀热”发病学说,认为内科领域多种急难病症均存在“瘀热”病理因素[3]。叶放等通过大样本病案分析总结出“瘀热”出现率为 20.8%,常与其他病机兼夹为患,且多兼阴虚[4]。虞舜等梳理有关瘀热病证的历史认识,认为把瘀热作为独立的“继发性病理因素”看待,并据此将古今有关瘀热的散在论述和临床经验系统化,可发展中医病因病机理论,丰富对难治性疾病的认识,提高临床疗效[2]。

2 “瘀热”形成

脓毒症感染常始发于泌尿道、肺部、腹部和皮肤,因细菌在血液中大量繁殖或菌体内毒素成分大量入血而致病[5],其中医病因病机多为正气不足,外邪入里,化热伤阴,或毒邪内陷,络脉壅滞,而致毒热、瘀血、痰浊内阻[1]。外感六淫,或化火,或郁久化热,波及营血则热壅血瘀;灼津伤液而血停为瘀,致瘀与热壅滞血分,致生瘀热;疫毒炽盛亦可搏血为瘀[6]。外感瘀热攻窜散漫、多症杂陈、易于深入而损及脏腑,故易诱发脓毒性休克、多器官功能障碍综合征等。内生瘀热多见于病程后期,以络瘀血涩,痰郁化热,或火热内生,因热致瘀为主要病机。瘀热相搏,易生他变,或病情急变,脏腑功能失用[6]。内生瘀热之物质基础可为机体应答过程中产生的毒性物质,如促炎因子、抗炎因子等[7-8]。同时,脓毒症并发脏器功能紊乱或衰竭,机体严重受损,代谢产物蓄积,亦可视为内生瘀热,如并发急性肾小管坏死,肌酐、尿素氮蓄积。内伤瘀热涉及多脏,脏腑体用皆损,致病情急变难逆。

3 “瘀热”辨识

“瘀热”两者胶结和合,因果关联,但若瘀自瘀、热自热,亦不能称为瘀热,即所谓“热附血而愈觉缠绵,血得热而愈形胶固”[9]。热可致瘀,如前人所述“血受烧炼,其血必凝”,“津液为火灼竭,则血行愈滞”;瘀致热则有“日久化热”之说,亦有学者言“盖血瘀不独与血液且与血脉有关,如血脉非因先感热而弛张,或脉络破损血液离经而未排出体外,其气随血至,气血壅集,阳气偏盛应乃血瘀化热之机”[6]。“瘀热”作用于机体可见血瘀症、血热症及出血症等。一般可从主要症状、实验室指标进行辨识。若见发热,烦渴,出血,疼痛,神志异常,肌肤瘀点瘀斑,目赤充血,舌质深红、暗红或红紫,舌见瘀点或瘀斑,或瘀紫;舌苔黄或焦黄;脉细数、沉涩、沉实,或见促、结、代等可考虑瘀热致病[9]。同时,应根据血小板降低、乳酸增高等实验室指标早期辨识“瘀热”。

4 “瘀热”致病

脓毒症多因火热毒邪或兼夹它邪壅于血分, 搏血为瘀,以致血热、血瘀搏结为患。“瘀热”在肺,肺气壅滞,肺脉瘀阻,热壅血瘀,可见喘促、咯血、低氧血症,病理可见肺间质、肺泡水肿等。“瘀热”滞于胃肠,腑气失

*基金项目:江苏省 2015 年度普通高校研究生科研创新项目(KYLX15_0987)
△通信作者(电子邮箱:lyzyyicu@163.com)

调，络脉失和，可见咯血、便血、肠梗阻，肠道屏障功能减弱等。“瘀热”熏蒸肝胆，胆失疏泄，可致目身黄、尿黄、高胆红素血症等，此即张仲景所云“伤寒瘀热在里，身必发黄”[6]。“瘀热”阻滞下焦，肾与膀胱蓄血，热与水气互结，膀胱气化失司，可见尿少、尿闭、尿血、水肿、肌酐上升，病理可见组织低灌注、急性肾小管损伤等。“瘀热”阻络，热致血脉扩张，或瘀热耗伤气血，可致身热或凉、心率加快、血压下降、高乳酸血症等；络伤血溢，则见瘀斑、凝血功能异常、血小板减少、甚见弥散性血管内凝血等。“瘀热”阻窍，气血上逆，阻闭神机，可见昏迷、谵妄等精神状态改变。“瘀热”互结，血热炽盛，耗气伤津，血液凝滞，气机郁遏，阴阳气不相顺接，或耗伤气阴，阴损及阳，可致厥脱。

5 “瘀热”兼夹

“瘀热”致病常兼夹他邪，而使病情愈加复杂、迁延难治。若瘀热夹痰，伏肺损络，肺失清肃，吐纳失调，可见喉间痰鸣拥塞、胸膈满闷、吐涎沫、嗜睡、苔腻脉滑等痰毒壅盛、肺气郁闭的表现，实验室指标可见氧合指数下降、二氧化碳潴留、低氧血症难以纠正。若瘀热兼夹湿邪、水饮之邪，水湿浸淫，浊毒内生，损及肝肾，可见昏迷、身目黄染、水肿、小便不利、苔滑等湿浊浸淫，或饮邪内盛的证候表现，实验室指标可见乳酸水平增高、肌酐、胆红素升高等。瘀热毒邪合而为病，毒邪致病往往暴戾、凶顽、难治，热毒内蕴营血，搏血为瘀，血热则迫血妄行，瘀阻则血不循经，可致脉络广泛损伤，表现为多脏腑、多个部位的出血，势急量多，血色深紫或暗红，甚或九窍齐出[10]；瘀热夹毒，毒邪走窜络脉，可致急性微循环障碍；又或瘀热毒邪迅速入里，内陷厥阴，神明失守，肝风内动，而迅速导致昏迷、抽风痉厥等。瘀热毒相互蕴结，阻遏三焦气机，阴阳之气骤然不相顺接，气机严重逆乱，发为闭证或脱证[11]。

6 “瘀热”施治

针对“瘀热”病机，可采用凉血散瘀法治疗脓毒症。运用甘寒微苦、清解凉泄之和辛苦微寒、散血消瘀之品，达到凉解血分热毒，清热消瘀散血之功效[9]。因血得寒则凝，故单用清热凉血有加重瘀血阻滞的可能，而单用活血散瘀又难以清血分之热。常用方剂有犀角地黄汤、抵当汤、桃仁承气汤等，药物常用水牛角片、生地黄、牡丹皮、赤芍、山栀子、泽兰、制大黄等。临床当根据脏腑病位、瘀热轻重、因果关系等综合辨证，亦当辨兼证、变证、体质因素等进行配伍；如瘀热酿痰者，加天花粉、胆南星、竹沥清化痰热；如素体脾虚者，当注意顾护脾胃；出血征明显者，慎用破血药，并适当配伍活血止血药物[12]。

综上所述，“瘀热”病机在脓毒症中占重要地位，运用清热凉血与活血化瘀相结合的方法，可清血分之热、散血中之瘀、解血分之毒、止妄行之血。将“瘀热”病机理论运用于脓毒症，丰富了脓毒症病因病机理论及临床辨证思路。

参 考 文 献

[1] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南（2014）[J]. 中华危重病急救医学，2015，27(6)：401-426.

[2] 虞舜，张稚鲲，杨丽娟，等. “瘀热”学说的历史依据与现实意义[J]. 中国中医基础医学杂志，2010，16(4)：274-275.

[3] 吴勉华，过伟峰，周学平，等. 研究周仲瑛“瘀热”学说的思路与方法[J]. 中华中医药杂志，2009，24(10)：1319-1321.

[4] 叶放，李国春，沈波，等. 基于周仲瑛教授大样本“瘀热”病案数据挖掘分析研究报告[J]. 中华中医药杂志，2012，27(5)：1294-1297.

[5] 王月华，李妍. 脓毒血症发病机制研究进展[J]. 中国病原生物学杂志，2010，5(4)：299-300.

[6] 唐蜀华，蒋卫民. “瘀热”病机理论的形成及临床意义——周仲瑛国医大师“瘀热”相关学术经验发微之一[J]. 江苏中医药，2014，46(4)：1-4.

[7] Kaukonen KM，Bailey M，Pilcher D，et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis[J]. N Engl J Med，2015，372(17)：1629-1638.

[8] Fiusa MML，Carvalho-Filho MA，Annichino-Bizzacchi JM，et al. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis：an evolutionary medicine perspective[J]. BMC Medicine，2015，13(1)：105.

[9] 方樑. 基于周仲瑛教授学术思想的瘀热病机辨证研究[D]. 南京：南京中医药大学，2013.

[10] 唐蜀华，严冬. 中医“瘀热”病机理论证治·外感篇——周仲瑛国医大师“瘀热”相关学术经验发微之二[J]. 江苏中医药，2014，35(6)：1-5.

[11] 胡云霞，王醒. 略论脓毒症中“毒”的形成与致病[J]. 中国中医急症，2013，22(4)：599-606.

[12] 周仲瑛，叶放. 国医大师周仲瑛瘀热新论时间经验录[M]. 中国中医药出版社，2011：11.

（收稿日期 2016-01-04）