

复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 基因及蛋白表达作用的研究*

沈俊逸 方邦江[△] 凌丽 陈振翼 王晓翠
(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1457-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.001

【摘要】目的 观察复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 基因及蛋白表达的干预作用。**方法** 120 只健康雄性 SD 大鼠随机分为正常对照组、假手术组、模型组、治疗组各 30 只。造模完成后,治疗组予以复元醒脑汤,假手术组、模型组予以 0.9%氯化钠注射液,灌胃 7 d。测定比较各组实验大鼠脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 的 mRNA 及蛋白表达水平。**结果** 各组脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 三种基因及蛋白表达具有类似趋势,由高到低依次为正常对照组、治疗组、模型组及假手术组。正常对照组高于假手术组;治疗组高于模型组(均 $P < 0.01$)。**结论** 复元醒脑汤可上调 SDF-1、CXCR4 及 VEGF 的 mRNA 及蛋白表达水平,改善受损血管内皮功能及修复功能而促进局部血管再生和侧支循环建立。

【关键词】 糖尿病脑梗死 复元醒脑汤 SDF-1 CXCR4 VEGF

Experimental Study of Fuyuan Xingnao Decoction on the Gene Expression and Protein Secretion of SDF-1, CXCR4 and VEGF in Diabetic Cerebral Infarction Rats SHEN Junyi, FANG Bangjiang, LING Li, et al. Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

【Abstract】Objective: To carry out the effect of Fuyuan Xingnao Decoction on the gene expression and protein secretion of SDF-1, CXCR4 and VEGF in diabetic cerebral infarction rats. **Methods:** Randomly all the enrolled healthy male SD rats were divided into 4 groups as Group C (control), Group AD (treated with placebo after acute cerebral infarction combined with diabetes mellitus), Group DM (diabetes mellitus without acute cerebral infarction) and Group AT (treated with Fuyuan Xingnao Decoction after acute cerebral infarction combined with diabetes mellitus). After 7 day, the gene expression and protein secretion of SDF-1, CXCR4 and VEGF were measured in each samples. **Results:** Descendingly among all the groups the gene expression and protein secretion order of SDF-1, CXCR4 and VEGF were Group C, Group AT, Group AD and Group DM. Those of Group C were significantly overtopped than those of Group DM ($P < 0.01$). Those of Group AT were significantly elevated in comparison with Group AD ($P < 0.01$). **Conclusion:** Fuyuan Xingnao decoction can improve the gene expression and protein secretion of SDF-1, CXCR4 and VEGF in diabetic cerebral infarction rats, and then improve the vascular regeneration and the establishment of the collateral circulation.

【Key words】 Fuyuan Xingnao Decoction; Diabetic cerebral infarction; SDF-1; CXCR4; VEGF

众多研究表明糖尿病患者脑梗死发病率、致残率及死亡率均较非糖尿病者高,机制尚不明确^[1-7]。这给临床治疗及预防带来很大困难。本实验所用方药复元醒脑汤是方邦江教授临床常用的治疗糖尿病并发脑梗死基础方,经临床验证疗效显著。前期多项研究业已证实,复元醒脑汤能改善糖尿病脑梗死大鼠神经行为和缺血脑组织病理结构,降低脑系数、脑组织含水量、脑血管通透性而缓解脑水肿^[8-10]。研究结果示,内源性内

皮祖细胞(EPCs)具有修复缺血性脑损伤的能力^[11],而基质细胞衍生因子-1(SDF-1)及其高度特异性受体 CXCR4、血管内皮生长因子(VEGF)等外源性细胞因子能够促进内皮祖细胞的募集和动员^[12],从而促进缺血脑组织恢复以及血管新生。目前关于单纯糖尿病血管病变或单纯脑梗死 SDF-1/CXCR4 的研究众多,而糖尿病并发脑梗死 SDF-1/CXCR4 变化的研究尚未见报道。本实验从糖尿病并发脑梗死的分子生物学机制入手进行了研究,并对中医中药治疗的作用机制进行了初步探讨,以期为临床治疗及预防提供理论依据。现报告如下。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273725)

[△] 通信作者(电子邮箱:fangbj@163.com)

1 材料与方法

1.1 动物 120只SPF级雄性SD大鼠,体质量(250±25)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,于上海中医药大学附属龙华医院科技楼实验动物中心饲养,动物合格证号SCXK(沪)2011-009。

1.2 药物 复元醒脑汤[人参10g(单煎),三七10g,石菖蒲12g,水蛭10g,益母草30g,生南星15g,制大黄9g(后下)],由上海市龙华医院制剂室生产提供,生药质量浓度为388g/L。

1.3 仪器及试剂 1)凝胶成像仪 GelDoc XR+,台湾 Amersham Pharmacia Biotech 公司生产,荧光定量 PCR 仪,Applied Biosystems,北京 Funglyn Biotech Incorporated 生产;ABI 7900HT,大龙兴创实验仪器有限公司生产,BX51 光学显微镜 153714-709,日本 Olympus 生产;DP2-BSW 摄像系统 17267-617,日本 Olympus 生产;电泳仪 164-5056,美国 BIO-BAD 公司生产;转膜仪 170-3939,美国 BIO-BAD 公司生产;酶标仪 51119000 美国 Thermo 公司生产;化学发光成像系统 Bioshine ChemiQ,上海鸥翔科学仪器有限公司生产。2)多聚甲醛、水合氯醛,上海国药集团化学试剂公司生产;STZ 美国 Sigma 公司生产;PMSF,美国 Amresco 公司生产;RIPA 裂解液,上海市碧云天生物技术有限公司生产;BCA 蛋白分析试剂盒上海市碧云天生物技术有限公司生产;Actin 抗体,美国 CST 公司生产;SDF-1 抗体,美国 CST 公司生产;CXCR4 抗体,美国 CST 公司生产;VEGF 抗体,美国 CST 公司生产;HRP 标记山羊抗兔 IgG,美国 Gibco 公司生产;ECL 化学发光试剂盒,美国 Millipore 公司生产;逆转录 M-MLV1 试剂盒 (RT-PCR),美国 Gibco 公司生产;FastStart Universal SYBR Green,上海叶舟生物科技有限公司生产;TRI REAGENT RNA 提取试剂盒,美国 Molecular Research Center, Inc 生产;引物合成引物,上海生工生物工程股份有限公司提供。

1.4 模型制备^[13] 将 STZ 试剂溶于 pH 为 4.6 的柠檬酸钠缓冲液中(现配现用),大鼠接受腹腔注射 STZ 试剂(50 mg/kg)^[14],1 周后成模(血糖>16.7 mmol/L),并连续高脂饮食饲养 2 周。实施自体血栓栓塞性大鼠脑梗塞模型手术^[15-16],1)制作血栓:将模型组、治疗组两组糖尿病大鼠用 10%水合氯醛溶液按 30 mg/100 g 剂量麻醉后^[17],先暴露其股静脉,抽取静脉血 0.5 mL 加入预先加有 75 U 凝血酶的 EP 管中,立即混匀。然后用注射器吸取沉淀部分注入 2 根头皮针塑料管内,静置 15 min 再打进盛有生理盐水的培养皿中,洗掉凝血块表面的红细胞。在显微镜下选择富含纤维素(深色)的血栓剪切成 1~2 mm 的小段,再转入 pH 为 7.4 的 PBS 缓冲液中恒温(37℃)静置 5 h 使其凝缩,然后吸入 EP50 管中备用。2)制作脑梗死模型:将大鼠按前法

麻醉后用眼科镊子钝性分离出左侧颈总、颈内、颈外动脉。结扎颈外动脉,用动脉夹夹闭颈总动脉和颈内动脉,用提前制备好的一毫升注射器针头(将头处折 1 个 90°的平钩)在颈外动脉上挑刺出一个小口。将吸入血栓的 EP50 导管由颈外动脉插入颈内动脉,松开颈内动脉上的动脉夹。缓慢将血栓注入颈内动脉,用生理盐水冲管后拔出 EP50 导管,结扎颈外动脉近心端。松开颈总动脉夹,缝合肌肉和皮肤。3)假手术组不将导管插入颈外动脉,其余操作与手术组相同,手术过程中控制动物肛温在(37±0.5)℃。

1.5 分组及药物干预 在常规适应性喂养后按照正常对照组 30 只、糖尿病组 90 只进行随机分组的糖尿病组采用 STZ 腹腔注射法致糖尿病模型,造模成功后,连续高脂饮食饲养 2 周,再将糖尿病组按每组均等例数(每组 30 例)随机分为糖尿病脑梗死组(模型组)、糖尿病脑梗死假手术组(假手术组)、糖尿病脑梗死治疗组(治疗组),完成造模后,治疗组每日按 10.4 mL/(kg·d),每日 2 次,以复元醒脑汤灌胃(参照陈奇主编《中药药理实验方法学》依实验动物与人体表面积比计算),模型组、假手术组予以等量的生理盐水灌胃,连续 7 d 后处死取材。

1.6 标本采集与检测 1)脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF mRNA 表达水平检测:实验结束后,模型组、假手术组、治疗组分别给与 10%水合氯醛深度麻醉后,快速断头取脑,剪开皮肤暴露头及颈段,从颈椎处剪断脊髓,剥离颈部肌肉,用止血钳剔除颅骨,去除硬脑膜,迅速将脑组织 100 mg 放在液氮中冷冻。反复研磨成粉末,加入 1 mL 的 TRI REAGENT RNA,氯仿抽提,异丙醇沉淀,75%酒精漂洗。DEPC 水溶解 RNA,反转录 RNA 为 cDNA,进行定量 PCR 反应。引物的序列分别为:VEGF Front primer CCTGGCTTTACTGCTGTACCT, reverse primer GCTGCTAGACGTCCATGAACT;SDF-1 Front primer GCTCTGCATCAGTGACGGTA, Reverse primer AGGGCACAGT TTGGAGTGT;CXCR4 Front primer GCACATCATGGTGGGTCTCA, Reverse primer CCCCACGTAATACGGTAGCC;β-Actin Front primer CAAGTTCAACGGCAC AGTCA, Reverse primer CACC-CATTGATGTTAGCG。2)脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 蛋白表达水平检测:称取模型组、假手术组、治疗组 30 mg 脑组织,加入取 500 μL 的裂解液 RIPA 充分裂解,用 BCA 试剂盒定量蛋白。SDS page 电泳,转膜。孵育的一抗抗体 SDF-1 抗体, CXCR4 抗体, VEGF 抗体(1:1000), 4℃过夜 孵育二抗抗体(1:5000),室温 1 h 振荡孵育, ECL 法曝光显影。

2 结果

2.1 各组脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 的基因表达

水平比较 见表1和图1。结果示 SDF-1、CXCR4、VEGF 3种基因与 Actin 的相对表达量由高到低依次为正常对照组、治疗组、模型组及假手术组。其中正常对照组与假手术组比较各基因的表达量均具有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组3种基因表达水平均高于模型组 (均 $P < 0.01$); 模型组与假手术组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表1 各组脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 的基因表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDF-1	CXCR4	VEGF
正常对照组	5	0.90±0.09	1.09±0.13	0.96±0.03
假手术组	5	0.34±0.07 ^{△△}	0.51±0.09 ^{△△}	0.41±0.04 ^{△△}
模型组	5	0.40±0.06	0.63±0.04	0.47±0.08
治疗组	5	0.63±0.07 ^{**}	0.87±0.09 ^{**}	0.74±0.10 ^{**}

与模型组比较, ^{**} $P < 0.01$; 与正常对照组比较, ^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

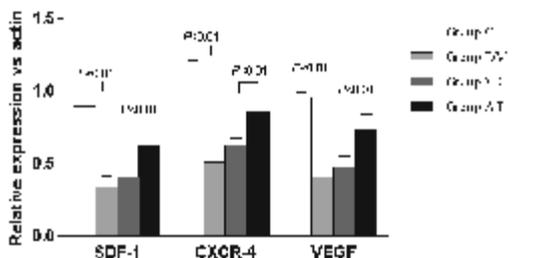


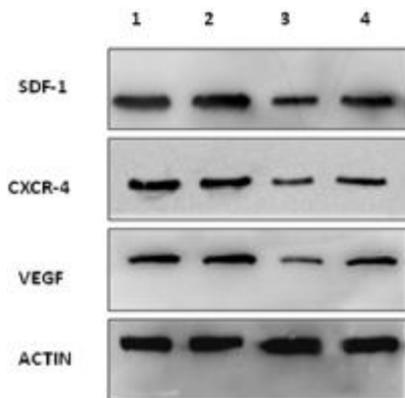
图1 各实验组脑组织中 SDF-1、CXCR4、VEGF 的基因表达量

2.2 各组脑组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 蛋白表达水平比较 见表2和图2,图3。造模结束后,每组各取5只大鼠进行 SDF-1、CXCR4、VEGF 蛋白表达量检测。图2为 SDF-1、CXCR4、VEGF 3种蛋白的 Western Blot 图,进行灰度值扫描后得到了各蛋白与 Actin 的相对表达水平。由表2和图3可见 SDF-1、CXCR4、VEGF 3种蛋白与 Actin 的相对表达水平由高到低依次为正常对照组、治疗组、模型组及假手术组。正常对照组与假手术组比较,差异有统计学意义 (均 $P < 0.01$); 治疗组中各蛋白的表达量均高于模型组 (均 $P < 0.01$); 模型组中各蛋白表达量均高于假手术组 (均 $P < 0.01$)。

表2 各组脑组织中 SDF-1、CXCR4、VEGF 的蛋白表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SDF-1	CXCR4	VEGF
正常对照组	5	0.91±0.04	0.51±0.04	0.47±0.06
假手术组	5	0.48±0.04 ^{△△}	0.23±0.04 ^{△△}	0.12±0.02 ^{△△}
模型组	5	0.67±0.04 ^{##}	0.29±0.01 ^{##}	0.21±0.02 ^{##}
治疗组	5	0.86±0.03 ^{**}	0.40±0.03 ^{**}	0.41±0.04 ^{**}

与假手术组比较, ^{##} $P < 0.01$ 。



1.正常对照组;2.治疗组;3.假手术组;4.模型组

图2 各组脑组织中 SDF-1、CXCR4、VEGF 典型的蛋白表达量

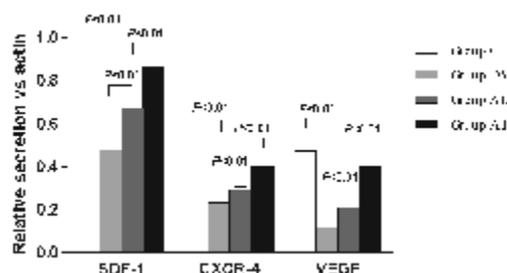


图3 各组脑组织中 SDF-1、CXCR4、VEGF 的蛋白表达量

3 讨论

本研究发现复元醒脑汤治疗糖尿病脑梗死后大鼠的 SDF-1、CXCR4 和 VEGF 的基因表达与蛋白分泌均高于生理盐水治疗组。据报道 EPCs 具有修复缺血性脑损伤的能力^[18], SDF-1/CXCR4 在脑缺血损伤后 EPCs 的“归巢”中起着重要的调节作用^[12], 而损伤局部 VEGF 的表达也对 EPCs 的“归巢”起到相应的调节作用, 从而增强缺血局部的神经和血管再生^[19]; 我们因此推测复元醒脑汤治疗糖尿病脑梗死大鼠可能的分子机制在于直接提高或通过提高其调节因子 SDF-1、CXCR4 和 VEGF 的基因表达及蛋白分泌而间接提高了 EPCs 的细胞功能, 从而增强缺血局部的神经和血管再生。

既往研究资料证实只有在病理状态下 SDF-1、CXCR4 和 VEGF 3种基因与蛋白才会有所表达和分泌^[20-21], 这似乎与本实验中正常对照组上述因子高的结果相悖; 经过大量查阅文献发现糖尿病机体的 SDF-1、CXCR4 及 VEGF 的基因表达及蛋白分泌是显著下调的^[22], 本实验也得出同样的结论。文献亦报告了脑梗死机体 SDF-1、CXCR4 及 VEGF 基因与蛋白的表达与分泌是上调的^[23-24], 因此推测在糖尿病脑梗死机体中, 糖尿病对上述基因、蛋白的下调与脑梗死的上调联合作用的结果是糖尿病的下调占了优势, 因此本实验得出正常对照组基因表达与蛋白分泌高于假手术组的结果。此外以上基因、蛋白改变是否与时间有关本实验

未涉猎,可以通过进一步的实验来验证其确切变化趋势及相关机制。

近年来,人们越来越多地关注糖尿病合并脑梗死的研究,在这些研究中,复方治疗研究是最多的,这也表现了脑梗死疾病治疗的主要方向。经过大量的实验总结后,现在的大部分研究人员普遍认为糖尿病并发脑梗死中医基本致病机是“气阴两虚、瘀痰阻络”,“活血通络”为糖尿病脑梗死的基本原则。由于糖尿病合并脑梗死是一个非常严重的病症,该病致病机理以及治疗手段不同于其他的一些疾病,因此在治疗方案的运用中常是中西医结合,利用中成药复方治疗本病的同时配合西医降低血糖、改善体内细胞脱水等常规疗法。总之,中医治疗糖尿病脑梗死有丰富的经验和大量的实验支持。

本研究从 SDF-1/CXCR4、VEGF 生物学轴对内皮祖细胞的调控,促进血管修复与新生的角度,探讨复元醒脑汤促进糖尿病脑梗死缺血脑组织血管修复与新生的分子机制与有效作用靶点,是一个可行的全新思路与重要切入点。此外还从该角度对糖尿病脑梗死的作用机制进行了初步研究,为进一步深入明确糖尿病脑梗死确切机制奠定了理论基础,其研究结果将有助于进一步加深对糖尿病脑梗死等血管并发症病理机制的认识和防治水平的提高。

参 考 文 献

[1] 李印肖,张月霞.脑梗死患者糖化血红蛋白水平与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J].临床荟萃,2008,23(8):1702-1703.

[2] 史洪润,杨玉庆,高昭水,等.高血糖对红细胞聚集与急性脑梗死关系的研究[J].中风与神经病杂志,1999,16(3):161.

[3] Slevin M, Krupinski J, Slowik A, et al. Serial measurement of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-β1 in serum of patients with acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2000, 31(8):1863-1870.

[4] WW.FORE. Noninsulin dependent diabetes mellitus. The prevention of complication [J]. Med clin north Am, 1995, 79(2):287-298.

[5] 余红岚,宋静芳,王功娣.急性脑梗死患者炎症因子与血脂、尿酸水平的相关分析[J].贵州医药,2009,33(2):163-164.

[6] 张建岭.糖尿病患者与非糖尿病患者脑梗死的发病原因及预后比较[J].河北北方学院学报,2007,24(2):51-2.

[7] 郑关毅,林智颖,陈晓东,等.脑梗死患者辨证分型与自由基代谢的关系[J].福建中医药,2004,35(6):1-2.

[8] 方邦江,周爽,沈俊逸,等.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织血流量及含水量影响的实验研究[J].老年医学与保健,2012,18(6):381-384.

[9] 赵平,沈俊逸,方邦江,等.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠脑组织梗死体积的影响[J].上海中医药大学学报,2013,9(5):66-68.

[10] 黄金阳,王宏,方邦江.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠血-脑屏障干预作用的实验研究[J].江苏中医药,2013,48(8):68-70.

[11] LL Chen, YF Liao, TS Zeng, et al. Number and function of circulating endothelial progenitor cell in diabetics with different vascular complications [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2009, 89(18):1234-1239.

[12] GC Schatteman, HD Hanlon, C Jiao, et al. Blood-derived angioblasts accelerate blood-flow restoration in diabetic mice [J]. J Clin Invest, 2000, 106(4):571-578.

[13] LJ Harris, P Zhang, H Abdollahi, et al. Availability of adipose-derived stem cells in patients undergoing vascular surgical procedures [J]. J Surg Res, 2010, 163(2):105-112.

[14] LJ Harris, P Zhang, H Abdollahi, et al. Availability of adipose-derived stem cells in patients undergoing vascular surgical procedures [J]. J Surg Res, 2010, 163(2):105-112.

[15] EZ Longa, PR Weinstein, S Carlson, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(2):84-91.

[16] 李浩,贾建平.大鼠大脑中动脉线栓法的改良与评价[J].中风与神经病杂志,2006,12(23):666-667.

[17] JM Capla, RH Grogan, MJ Callaghan, et al. Diabetes impairs endothelial progenitor cell-mediated blood vessel formation in response to hypoxia [J]. Plast Reconstr Surg, 2007, 119(1):59-70.

[18] LL Chen, YF Liao, TS Zeng, et al. Number and function of circulating endothelial progenitor cell in diabetics with different vascular complications [J]. 2006, 13(25):115-116.

[19] 双卫兵,王志慧,王东文,等.2型糖尿病大鼠模型的制备及其验证[J].山西医科大学学报,2005,36(6):275-279.

[20] 李浩,贾建平.大鼠大脑中动脉线栓法的改良与评价[J].中风与神经病杂志,2006,12(23):666-667.

[21] N Ferrara, WJ Henzel. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1989, 161(2):851-858.

[22] 黄波,刘学政,宠东渤.不同途径注射链脲佐菌素致大鼠糖尿病模型的研究[J].锦州医学院学报,2003,24(1):19-21.

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

[24] S Raffi, B Heissig, K Hattori. Efficient mobilization and recruitment of marrow-derived endothelial and hematopoietic stem cells by adenoviral vectors expressing angiogenic factors [J]. Gene Ther, 2002, 9(10):631-641.

(收稿日期 2016-06-24)

TNBS 模型大鼠结肠组织中 NF- κ B、PPAR- γ 的表达特点*

顾培青 沈洪[△] 朱磊 刘亚军 张露 刘军楼 徐艺 成家飞
(江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1461-05
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.002

【摘要】目的 观察三硝基苯磺酸(TNBS)造模后第3日、7日、10日、14日大鼠结肠组织中核转录因子- κ B(NF- κ B)、过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ)表达的变化特点。**方法** 造模组采用TNBS/乙醇溶液灌肠法制作UC大鼠模型,将大鼠分为空白组、造模后3d组、造模后7d组、造模后10d组、造模后14d组。后4组分别于造模后第3日、7日、10日、14日处死,采用免疫组化法及实时荧光定量PCR法测定各组大鼠结肠组织中NF- κ B、PPAR- γ 及mRNA表达。**结果** 造模后3d大鼠结肠NF- κ B表达显著上调,10d、14d后表达较前逐渐回落;造模后3d大鼠结肠PPAR- γ 表达明显下调,至14d时其表达逐渐恢复。**结论** TNBS大鼠结肠炎是炎症性肠病的良好模型,造模后结肠NF- κ B表达上调,PPAR- γ 表达受抑制,在造模后14d后模型自愈较为明显,治疗的疗程选择7~10d为宜。

【关键词】 三硝基苯磺酸 炎症性肠病 核转录因子- κ B 过氧化物酶体增殖物激活受体- γ

The Expression Characteristics of NF- κ B and PPAR- γ in Colon Tissue of TNBS Rats GU Peiqing, SHEN Hong, ZHU Lei, et al. Jiangsu Hospital of TCM, Jiangsu, Nanjing 210029, China.

【Abstract】Objective: To observe the expression characteristics of NF- κ B and PPAR- γ in colon tissue of TNBS rats after successful modeling on 3rd day, 7th day, 10th day and 14th day. **Methods:** The models were made with TNBS/ethanol solution enema method. The rats were divided into the blank group, 3 d group, 7 d group, 10 d group and 14 d group. The latter four groups were killed according to time. The expression of NF- κ B, PPAR- γ and mRNA was detected by immunohistochemistry and real-time fluorescence quantitative PCR method. **Results:** 3 days after modeling, NF- κ B expression of rat colon was significantly up-regulated, but after 10 days and 14 days, the expression gradually declined. 3 days after modeling, PPAR- γ expression of rat colon significantly reduced. Till 14th day, the expression gradually restored. **Conclusion:** TNBS colitis in rats is a good model of IBD. After modeling, NF- κ B of colon up-regulated and PPAR- γ expression was inhibited. 14 d after modeling, self-healing of model is more obvious, and the course of treatment lasting 7 to 10 days is appropriate.

【Key words】 TNBS; Inflammatory bowel disease; NF- κ B; PPAR- γ

炎症性肠病(IBD)主要包括溃疡性结肠炎(UC)和克隆氏病(CD),是一组与遗传、环境、免疫等因素相关的慢性肠道炎症性疾病。目前的动物模型研究多种多样,造模方法主要有药理学方法、免疫学方法、特定基因敲除、基因缺陷、T细胞移植等等,其中免疫模型是IBD目前研究最活跃的领域。三硝基苯磺酸(TNBS)作为一种半抗原,用它诱导的大鼠实验性结肠炎模型是

研究IBD的经典模型。核转录因子- κ B(NF- κ B)作为炎症反应的枢纽,在IBD的发病机制中被广泛研究。近年来发现,结肠黏膜表面免疫细胞能够表达过氧化物酶体增殖物激活受体- γ (PPAR- γ),并通过调节核转录因子激活蛋白1、NF- κ B等炎症相关转录因子的表达来调节炎症反应^[1]。其活化后参与体内炎症反应、免疫反应和表皮细胞的分化,尤其与IBD的发病机制和严重程度密切相关^[2]。本实验观察TNBS造模后第3、7、10、14d大鼠结肠组织中NF- κ B、PPAR- γ 表达的变化特点,既是对TNBS结肠炎模型的验证,也为进一步研究提供数据参考。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性SD大鼠,鼠龄3~4个月,

*基金项目:国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(81302919);江苏省中医药局科技项目立项计划(LZ13048);江苏省中医院高峰学术人才培养工程(k2014yrc13);江苏省中医院院级课题(Y14076)

[△]通信作者(电子邮箱:shenhong999@163.com)

体质量(200±20) g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,动物合格证编号 2008001652254。

1.2 试剂与仪器 5%TNBS 水溶液;Sigma 公司,批号 PP2297;DAB 显色试剂盒(20X)(福州迈新生物技术开发有限公司,批号 1409030031);KIT-9921 即用型免疫组化试剂盒(鼠/兔)(福州迈新生物技术开发有限公司,批号 1411249921);Trizol (Takara 公司,批号 9109);Sybr green(Toyobo 公司,批号 43300)ELISA 试剂盒(中国 Elabscience 公司),Multiskan MK3 酶标仪(美国 Thermo 公司),光学显微镜(日本 Olympus 公司),Stepone plus 荧光定量 PCR(美国 ABI 公司),ABI-Veriti 型普通 PCR 仪(美国 ABI 公司)。

1.3 模型复制 按完全随机设计法将大鼠分为空白组、造模后 3 d 组、造模后 7 d 组、造模后 10 d 组、造模后 14 d 组。造模组采用 TNBS/乙醇溶液灌肠法制作 UC 大鼠模型^[3]。大鼠 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉;用直径 2.0 mm 长 12 cm 的输液管经液体石蜡润滑后,由大鼠肛门经缓慢插入深约 8.0 cm 处一次性推入 TNBS 造模溶液(100 mg/kg TNBS+50%乙醇 0.25 mL),捏紧肛门提尾倒立 1 min 后放回笼中自然苏醒,常规饲养。空白组大鼠予上述方法等量生理盐水灌肠。

1.4 标本采集与检测 1)标本采集。分别于造模后 3、7、10、14 d 脱颈椎法处死大鼠,立即开腹迅速剖取结肠,自肛门 2 cm 处向上取结肠 6~8 cm,沿肠系膜纵轴剪开肠腔,冷 0.9%氯化钠注射液冲洗干净,立即进行大体形态评分。取病变最严重处结肠,一部分置 4%甲醛中固定,石蜡包埋、切片(4 μm)、HE 染色,光镜下观察组织病理学变化。另一部分立即置于液氮中,后转入-80℃冰箱中保存。2)大鼠结肠病理组织学评分。评分标准:(1)肠壁炎症的严重程度,记为 1 分、2 分、3 分,分别代表轻度、中度、重度炎症;(2)病变严重程度(累及部位),记为 1 分、2 分、3 分,即病变位于黏膜层,黏膜和黏膜下层,或透壁性损伤;(3)隐窝损害程度,记为 1 分、2 分、3 分、4 分。即 1/3 隐窝损害,2/3 隐窝损害,隐窝缺失、表面上皮完整,隐窝和表面上皮都缺失。上述 3 项指标的打分再分别乘以病变区域所占比例(参与比例)为最后得分。无明显病变记为 0 分,累加所有分数,得出总分。3)免疫组化法检测肠组织 NF-κB、PPAR-γ 表达。切取大鼠组织,固定、常规二甲苯脱脂,梯度酒精脱水、透明、包埋、切片。石蜡切片常规脱蜡、水化,用 3% H₂O₂ 处理阻断内源性过氧化酶并孵育 10 min,PBS 冲洗 3×5 min;微波抗原修复,正常血清工作液于 37℃封闭 10 min,再用一抗(稀释 100 倍)4℃冰箱孵育过夜,PBS 冲洗 3×5 min;滴加生物素标记二抗,37℃孵育 30 min,PBS 冲洗 3×5 min;DAB 显色,自来水充分冲洗后、苏木素复染、常规脱水、二甲苯

透明、干燥,树脂封片。生物显微图像分析系统(复日,FR-988 Smart Scape2000)摄像、标记、分析。4)实时荧光定量 PCR 法检测肠组织 NF-κB、PPAR-γ mRNA 表达。(1)抽提总 RNA:按 RNAiso Reagent 操作说明书提取 TNBS 模型大鼠结肠黏膜组织总 RNA,紫外分析及电泳检测总 RNA 的纯度、浓度及完整性。(2)单链 cDNA 的合成:采用 Prime Script TM RTreagent Kit 试剂盒,严格按说明书操作。各目的基因的引物序列、产物大小如下。GAPDH:F-GGTGTGAACCACGAGAAATATGAC,R-TCATGAGCCCTTCCACAATG,扩增片段长度 127 bp。PPAR-γ:F-GACCTGAAGCTCCAAGAAT-ACC,R-TTCATGTGGCCTGTTGTAGAG,扩增片段长度 99 bp。NF-κB P65:F-GCTCAAGATCTGCCGAGTAAA,R-GT CCCGTGAAATACACCTCAA,扩增片段长度 113 bp。(3)RT-PCR:采用 SYBR Premix ExTaq™ 试剂盒,在 ABI7300 上设置检测文件,反应条件如下:预变性:95℃,10 min(1 个循环),PCR 反应:95℃,5 s;60℃,1 min(40 个循环)。使用 Sequence Detection software version1.2.3 软件分析 PCR 过程中样本的 Ct(循环阈值),Ct 值随模板浓度增大而减少。

1.5 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,方差分析,最小显著差法(LSD)进行两两比较,双侧检验以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠结肠病理组织学评分比较 见表 1。图 1。经单因素方差分析两两比较,与空白组相比,造模后 3 d 大鼠结肠病理评分显著升高 ($P < 0.05$);3、7、10 d 之间病理评分差异无统计学意义($P > 0.05$);14 d 病理评分较 3 d 有明显下降($P < 0.05$),与空白组相比差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠结肠病理组织学评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	病理评分
空白组	6	00.00±00.00
造模后 3 d 组	6	29.00±10.41*
造模后 7 d 组	6	24.50±10.43
造模后 10 d 组	6	20.83±10.67
造模后 14 d 组	6	16.83±5.60**

与空白组比较,* $P < 0.05$;与造模后 3 d 组比较,** $P < 0.05$ 。下同。

2.2 各组大鼠肠组织 NF-κB 表达的比较 见表 2。图 2。经单因素方差分析两两比较,与空白组相比,造模后 3 d 大鼠结肠 NF-κB 免疫组化 IOD 值明显增高 ($P < 0.05$);造模后 10、14 d 较 3 d 大鼠结肠 NF-κB 免疫组化 IOD 值有明显降低($P < 0.05$)。

2.3 各组肠组织 PPAR-γ 表达的比较 见表 3,图 3。

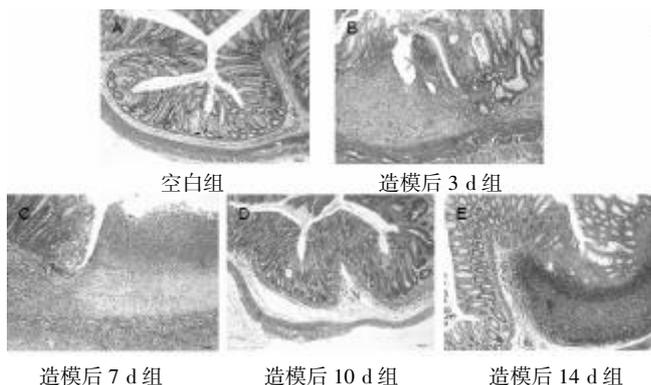


图1 大鼠结肠病理图片(HE染色,100倍)

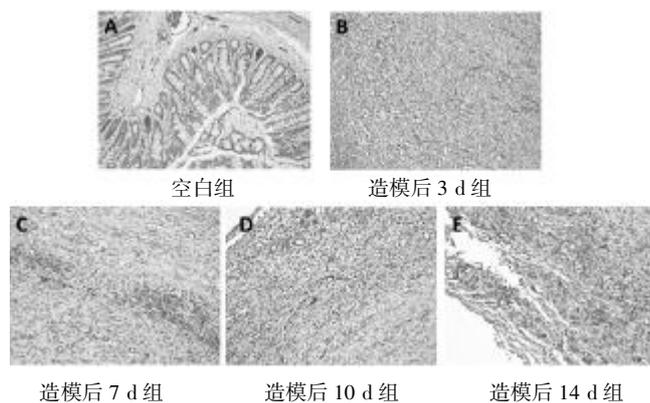


图3 大鼠结肠组织 PPAR-γ 免疫组化表达情况(200倍)

表2 各组大鼠结肠组织 NF-κB 免疫组化 IOD 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫组化 IOD 值
空白组	6	158.00±56.70
造模后 3 d 组	6	3627.17±625.35*
造模后 7 d 组	6	2164.00±831.42
造模后 10 d 组	6	1595.00±400.94#
造模后 14 d 组	6	1081.33±434.21#

2.4 各组大鼠肠组织 NF-κB mRNA 表达的比较 见表4。经单因素方差分析两两比较,造模后 3 d NF-κB mRNA $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值明显升高($P < 0.05$);7 d、14 d 组 NF-κB mRNA $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值较 3 d 组有降低($P < 0.05$)。

2.5 各组大鼠肠组织 PPAR-γ mRNA 表达的比较 见表4。经单因素方差分析两两比较,各组间 PPAR-γ mRNA $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表4 各组大鼠肠组织 NF-κB mRNA、PPAR-γ mRNA 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NF-κB mRNA	PPAR-γ mRNA
空白组	6	1.05±0.14	1.53±0.45
造模后 3 d 组	6	3.67±0.84*	0.51±0.17
造模后 7 d 组	6	1.85±0.54#	0.70±0.31
造模后 10 d 组	6	2.51±0.82	1.11±0.31
造模后 14 d 组	6	1.25±0.09#	1.39±0.88

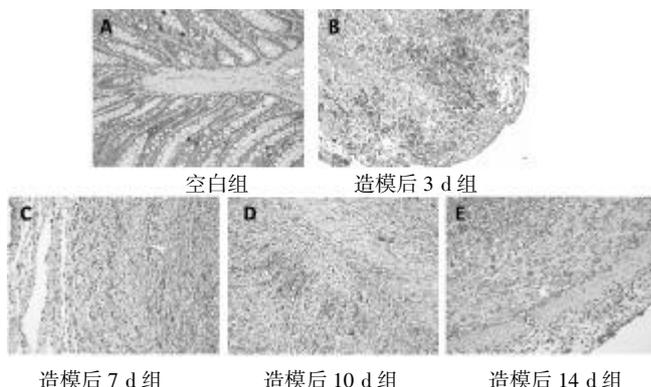


图2 大鼠结肠组织 NF-κB 免疫组化表达情况(200倍)

经单因素方差分析两两比较,造模后 3 d 大鼠结肠 PPAR-γ 免疫组化 IOD 值明显下降($P < 0.05$);造模后 14 d 较 3、7、10 d 大鼠结肠 PPAR-γ 免疫组化 IOD 值均有明显增加($P < 0.05$);造模后 3、7、10 d 之间 PPAR-γ 免疫组化 IOD 值差异无统计学意义($P > 0.05$)。14 d 与空白对照组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 大鼠结肠组织 PPAR-γ 免疫组化 IOD 值($\bar{x} \pm s$)

组别	n	免疫组化 IOD 值
空白组	6	2960.50±204.95
造模后 3 d 组	6	1569.50±774.63*
造模后 7 d 组	6	1850.83±613.53
造模后 10 d 组	6	2248.84±546.41
造模后 14 d 组	6	3365.50±1120.80# ^{△△}

与造模后 7 d 组比较, [△] $P < 0.05$;与造模后 10 d 组比较, ^{△△} $P < 0.05$ 。

3 讨论

Morris 在 1984 年首次成功地制造出三硝基苯磺酸(TNBS)动物模型,该模型建立之初用于反映 CD 的病理变化及药物疗效的研究^[3]。随后,人们将其用于 UC 的病理研究和药效评价^[4]。该模型主要采用灌肠给予以乙醇为溶剂的 TBNBS 溶液,刺激结肠炎的产生。其机制被认为首先是乙醇破坏鼠的肠黏膜屏障,TNBS 作为半抗原与体内蛋白结合成为抗原,产生一系列免疫反应,从而诱发结肠炎症。通过对不同剂量的 TNBS 引起的大鼠 UC 模型观察^[5],发现一次性注入直肠 100 mg/kg 剂量下引起的结肠组织呈慢性炎症变化,病程较长,各种炎症介质发生明显变化,肠黏膜发生溃疡、水肿、糜烂、大量的炎性细胞浸润等组织病理学改变,与 UC 患者出现的临床表现和病理变化十分相似。所以学界认为 100 mg/kg 是本模型的最佳剂量,与国外报道相似^[6-8]。TNBS(100 mg/kg)造模后,结肠炎持续约 7~8 周时间,急性期主要限于结肠黏膜及黏膜下层大量炎性细胞浸润,以中性粒细胞为主;慢性期主

要为淋巴细胞和浆细胞浸润,病理改变以血管增生和组织变形为突出表现;急、慢性期的大致分界点为3周左右^[9-10]。IBD实验一般用其急性期,以模仿IBD活动期的特征。本实验观察至大鼠造模后14d为止,观察其急性期内结肠组织NF- κ B及PPAR- γ 表达变化特征,结果显示:造模后3d病变累及肠壁各层,局部有多量坏死的中性粒细胞积聚,见黏膜层隐窝坏死,轮廓存留,1只隐窝轻度损伤,2只见黏膜层坏死,未见明显炎细胞浸润,损伤局部组织无明显肉芽组织增生。造模后7d多数黏膜层全部坏死,损伤局部组织有明显肉芽组织增生。黏膜层隐窝坏死,2只隐窝中度损伤。造模后10d组病变炎症程度与7d组基本相似。造模后14d组肠壁有重度炎症反应,损伤局部组织有明显肉芽组织增生,病变累及黏膜下层、肌层,见黏膜层隐窝坏死。经单因素方差分析两两比较显示,造模后3d、7d、10d之间病理评分差异无统计学意义;造模后14d组病理评分较3d组有明显改善 $P=0.030$,提示造模后14d时大鼠结肠炎症已趋于缓解。

NF- κ B是一类能与多种基因启动子或增强子部位B位点发生特异性结合并促进其转录的蛋白质。NF- κ B可以调控任何含有B位点的基因转录,包括细胞因子及其受体(IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 、IL-2R)、粘附分子(ICAM-1、VCAM-1)、促进或抑制凋亡蛋白(Bcl-xL、Fas、FasL)、急性期反应蛋白(CRP)、趋化因子(RANTES、MCP、MIP)、补体、生长因子、酶分子、转录因子等。研究表明^[11],NF- κ B在UC中呈现过度激活状态,并导致细胞因子及粘附分子等过度和持续表达,放大炎症反应。NF- κ B在许多炎症反应中发挥枢纽作用,尤其是NF- κ B p65亚群,它在调控靶基因的转录中起着关键性的作用。Rogler等^[12]采用特异性的p65单克隆抗体,原位证实了UC患者肠黏膜巨噬细胞和上皮细胞NF- κ B p65表达比正常对照明显增强,且其表达与炎症的严重程度呈正相关。

本实验免疫组化结果显示,造模后3d大鼠结肠NF- κ B表达显著上调,10d、14d后表达较前逐渐回落;实时荧光定量PCR结果与免疫组化结果类似。

PPAR是一类配体激活的核转录因子超家族成员,有 α 、 β 、 γ 三个亚类。PPAR- γ 主要在棕色和白色脂肪组织、大肠、视网膜以及部分免疫系统表达,参与调控脂质代谢、胰岛素敏感性、细胞增殖以及炎症等多项生物功能^[13]。研究表明,PPAR- γ 是固有免疫和获得性免疫的关键因子,UC活动期表达低于正常并且与UC严重程度成负相关^[14]。5-ASA是治疗UC的经典药物之一,实验证实它可能通过激活PPAR- γ 起治疗作用^[15]。现在学界认为PPAR- γ 的配体通过抑制NF- κ B的活化,减少促炎症细胞因子的转录及表达,从而下调过度的免疫反应。

本实验免疫组化结果显示,造模后3d大鼠结肠PPAR- γ 表达明显受到抑制,至14d时其表达逐渐恢复。实时荧光定量PCR检测PPAR- γ mRNA结果各组间差异无统计学意义,可能与数据标准差较大、抽样误差较大有关,扩大样本量后应会表现出类似免疫组化的结果。

以上可知,观察治疗措施对TNBS模型的干预效果,其疗程选择在7~10d为宜,疗程过长,如超过14d,则无法排除模型本身自愈的可能。

参 考 文 献

- [1] XIA J, YUAN J, XIN L, et al. Transcriptome analysis on the inflammatory cell infiltration of nonalcoholic steatohepatitis in bama minipigs induced by a long-term high-fat, high-sucrose diet[J]. PLoS One, 2014, 9(11): 1-22.
- [2] Arab HH, AL-Shorbagy MY, Abdallah DM, et al. Telmisartan attenuates colon inflammation, oxidative perturbations and apoptosis in a rat model of experimental inflammatory bowel disease[J]. PLoS One, 2014, 9(5): 1-16.
- [3] Morris GP, Beck PL, Herridge MS, et al. Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon[J]. Gastroenterology, 1989, 96(3): 795-803.
- [4] 盛艳梅, 颜晓燕. 溃疡性结肠炎动物模型在药效研究中的应用[J]. 生理科学杂志, 2006, 28(2): 65-66.
- [5] 郑礼, 高振强, 王淑仙. 大鼠溃疡性结肠炎模型的实验研究[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(4): 370-372.
- [6] Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B₄ by colonic mucosa in inflammatory bowel disease[J]. Gastroenterology, 1984, 86(3): 453-460.
- [7] Krimsky, Yedgars, Aptekarl, et al. Anelioration of TNBS-induced colon inflammation on rats by phospholipase A₂ inhibitor[J]. Am J Physiol Gas-trochrest Liver Physiol, 2003, 285(9): 586-592.
- [8] Dargeniog, Farracemg, Cosenzav, et al. Expression of apoptosis-related protein in rat with induced colitis[J]. Int J Colorectal Dis, 2004, 19(7): 451-460.
- [9] 朱峰, 钱家鸣. 实验性炎症性肠病的动物模型[J]. 胃肠病学, 1996, 1(2): 107-110.
- [10] 王皓, 欧阳钦, 胡仁伟. 三硝基苯磺酸结肠炎动物模型的建立[J]. 胃肠病学, 2001, 6(1): 7-10.
- [11] Mitsuyama K, Suzuki A, Tomiyasu N, et al. Transcription factor-targeted therapies in inflammatory bowel disease[J]. Digestion, 2001, 63(12): 68-72.
- [12] Rogler G, Brand K, Vogl D, et al. Nuclear factor- κ B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa[J]. Gastroenterology, 1999, 115(11): 357-369.
- [13] Adachi M, Kurotani R, Morimura K, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma in colonic epithelial cells protects against experimental inflammatory bowel disease[J]. Gut, 2006, 55(10): 1104-1113.

清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆止咳作用机制研究*

刘伟¹ 郭思佳¹ 郝正华² 封继宏¹ 孙增涛^{1△}

(1.天津中医药大学第二附属医院,天津 300193;2.天津中医药大学研究生院,天津 300193)

中图分类号:r285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1465-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.003

【摘要】目的 探讨清喉利咽颗粒联合养阴清肺糖浆的止咳作用机制。**方法** 将实验SD大鼠随机等分为6组,即对照组、模型组、甘草合剂组、养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒组、联合组,除对照组外均造感染后咳嗽模型,造模成功后给予相应药物灌胃,空白组给予等体积0.9%氯化钠注射液灌胃。检测相关指标:通过氨水诱咳测大鼠咳嗽潜伏时间和3 min内咳嗽次数;通过HE染色法观察肺组织病理改变;收集支气管肺泡灌洗液(BALF),采用ELISA法检测BALF中细胞因子[白介素-4(IL-4)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]、神经肽P物质(SP)及降钙素基因相关肽(CGRP)的含量。**结果** 甘草合剂组、养阴清肺糖浆组、清喉利咽颗粒组以及联合组大鼠咳嗽次数均明显减少,BALF中SP,CGRP,IL-4,IL-8,TNF- α 水平显著降低($P<0.05$),其作用效果由高到低依次是:养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒、清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆、甘草合剂。**结论** 养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒能够明显抑制感染后咳嗽,其机制与减轻肺组织局部炎症反应有关。

【关键词】 感染后咳嗽 清喉利咽颗粒 养阴清肺糖浆

The Mechanism Research of the Effect of Qinghou Liyan Granules with Yangyin Qingfei Syrup on Relieving a Cough LIU Wei, GUO Sijia, HAO Zhenghua, et al. *The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjian, China.*

【Abstract】Objective: To study the mechanism of the effects of Qinghou Liyan granules with Yangyin Qingfei syrup on relieving a cough. **Methods:** Experimental SD rats were randomly divided into 6 groups, the control group, the model group, Gancao group, Yangyin Qingfei group, Qinghou Liyan group, and the combination group. All the other groups, except the control group, were made cough infection model. After the model was successfully made, the corresponding drugs were administered to the stomach. The control group was given equal volume of normal saline, once per day for 15 days. The following indicators were detected: Ammonia induced cough latent period and cough within 3 minutes, by HE staining to observe the lung pathological changes, collecting bronchoalveolar lavage fluid (BALF), ELISA method to detect in the BALF cell factor (IL-4, IL-8, TNF- α), neuropeptide substance P (SP) and Calcitonin gene-related peptide (CGRP). **Results:** Gancao group, Yangyin Qingfei group, Qinghou Liyan group, the combination group can reduce cough times in rats. They can reduce the levels of SP, CGRP, IL-4, IL-8, TNF- α in the BALF. Its effect from high to low in turn is Qinghou Liyan granules with Yangyin Qingfei syrup, Qinghou Liyan granules, Yangyin Qingfei syrup, Gancao syrup. **Conclusion:** Yangyin Qingfei syrup and Qinghou Liyan granules can relieve cough caused by infection. The mechanism is related to the reduction of local inflammatory response in lung tissue.

【Key words】 Post-infectious cough; Qinghou Liyan granules; Yangyin Qingfei syrup

清喉利咽颗粒来源于清代宫廷秘方“宽膈利咽代茶饮”,原为御用清喉利咽之上品。养阴清肺糖浆是由

治喉名方养阴清肺汤化裁而来,记载于清代名医郑梅涧的喉科专著《重楼玉钥》中。两中成药均为临床常用药,在治疗呼吸系统疾病上均有良好的疗效,经过多年的临床实践发现两药联合应用对于感染后咳嗽效果显著,且优于单独使用其中一种,然而其作用机制不明,本研究旨在初步两药联合应用的止咳作用及其机制。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30672681);天津市高等学校“中医药防治呼吸病研究创新团队”资助项目(TD12-5036)
△通信作者(电子邮箱:szt20042@eyou.com)

现报告如下。

1 材料与方

1.1 实验动物 健康清洁级雄性SD大鼠60只,6周龄,购自天津中医药大学动物房,体质量(150±20)g。清洁级饲养,室内温度保持在18~22℃,相对湿度50%~70%,光照时间固定,每日照明时间为8:00~20:00。水、食物自由摄取。购入后适应性饲养1周进行实验。

1.2 试药与仪器 养阴清肺糖浆,由天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂提供。清喉利咽颗粒,由天津中新药业集团股份有限公司乐仁堂制药厂提供;甘草合剂糖浆(100 mL/瓶,马应龙药业集团股份有限公司,批号140202);大前门牌香烟(上海烟草集团公司出品);辣椒素(北京邦顿特有限公司);内毒素(25 mg/瓶, Sigma公司);白介素-4(IL-4)、白介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、SP、CGRP酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(Abcam公司);电子天平(佛山顺德拓普域电子有限公司);YLS-8A型多功能诱咳引喘仪(济南益延科技发展有限公司)。

1.3 分组及造模 将60只SD大鼠随机分为6组,即:对照组、模型组、甘草合剂组、清喉利咽组、养阴清肺组、清喉利咽联合养阴清肺组(联合组),每组10只。造模方法操作如下^[1]:除对照组以外,其余各组大鼠均于特制的面积为0.5 m³的染毒箱内进行香烟烟雾暴露,每次10支香烟,每日1次,持续30 min,连续10 d,食水自由^[2]。第11、14、17日用乙醚浅麻醉各熏烟组大鼠后,鼻腔滴入质量浓度为0.4 mg/mL的LPS溶液,滴入量以体质量1 μL/g计算,第12、13、15、16、18日,将该5组大鼠置于透明密闭容器中以1×10⁻⁴ mol/L的辣椒素溶液雾化吸入激发,每次3 min,每日1次,每日观察各组大鼠状态,并于第19日开始对每组大鼠灌胃相应药物。对照组及模型组给予等体积0.9%氯化钠注射液;甘草合剂组予相应药物3.16 mL/kg;养阴清肺糖浆组予相应药物4.1 g生药/kg;清喉利咽颗粒组与相应药物4.1 g生药/kg;联合组予4.1 g生药/kg(按养阴清肺糖浆:清喉利咽颗粒质量比1:1混合)。各组均给药每日1次,连续给药15 d于最后1次灌胃后24 h诱导各组大鼠咳嗽后处死各组大鼠测定相关指标。

1.4 标本采集与检测 1) 大鼠咳嗽潜伏期和咳嗽次数测定:分别将大鼠放入YLS-8A型多功能诱咳引喘仪中,喷入27%氨水3 s,刺激大鼠咳嗽,自动记录各组大鼠咳嗽潜伏时间及3 min内咳嗽次数。2) 支气管肺泡灌洗液中指标检测:将大鼠平放于手术台上将气管连同心肺游离出置于台上,用血管夹夹闭右主支气管,将顶端钝圆有孔的特制硅胶管插入气管,手术线结扎固定、左侧肺给予预温37℃的0.9%氯化钠注射液行支气管肺泡灌洗,反复抽推3次,留置1 min后回抽

BALF并收集,重复3次,每次2 mL,每次回收液体置于冰块上,经过2层无菌纱布过滤于无菌离心管,回收计量(回收率约75%)。1500 r/min低温离心10 min, BALF上清保存在-80℃冰箱中,ELISA法检测IL-4、IL-8、TNF-α、SP及CGRP的含量。3) 肺组织病理学观察:支气管肺泡灌洗完成后,迅速取下各组大鼠右肺,并取出右上叶修剪成0.5 cm厚的块状,置于4%多聚甲醛固定6 h,常规石蜡包埋切片,HE染色,观察大体组织病变和炎症细胞浸润情况。

1.5 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。多个样本均数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 各组大鼠咳嗽次数比较 见表1。与对照组比较,其余各组咳嗽次数均增多($P < 0.05$);与模型组比较其余各组咳嗽次数均减少($P < 0.05$);与甘草合剂组比较,养阴清肺糖浆组差异无统计学意义($P > 0.05$),清喉利咽颗粒组、联合组咳嗽次数均减少($P < 0.05$);与养阴清肺糖浆组比较,清喉利咽颗粒组、联合组咳嗽次数均减少;与清喉利咽颗粒组比较,联合组咳嗽次数较减少($P < 0.05$)。

表1 各组BALF中SP、CGRP、IL-4、IL-8、TNF-α含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	咳嗽次数	SP(ng/L)	CGRP(pg/mL)	IL-4(pg/L)	IL-8(ng/L)	TNF-α(ng/L)
对照组	10	4.80±1.69 [#]	160.86±3.02 [#]	52.42±1.56 [#]	141.06±5.92 [#]	146.34±3.62 [#]	191.03±3.22 [#]
模型组	10	23.10±4.56 [#]	200.81±3.46 [#]	75.05±1.21 [#]	200.37±5.01 [#]	207.06±4.18 [#]	245.97±3.85 [#]
甘草合剂组	10	16.703.00 [#]	195.122.99 [#]	72.89±0.94 [#]	182.23±3.38 [#]	165.04±2.95 [#]	202.75±3.15 [#]
养阴清肺糖浆组	10	16.602.01 [#]	190.232.87 [#]	67.53±1.08 [#]	154.89±3.93 [#]	160.30±3.10 [#]	199.84±1.82 [#]
清喉利咽颗粒组	10	12.60±2.32 [#]	169.87±2.98 [#]	59.82±1.04 [#]	149.64±3.49 [#]	152.79±1.99 [#]	195.85±2.28 [#]
联合组	10	9.50±1.43 [#]	159.26±3.35 [#]	53.78±0.91 [#]	143.98±3.31 [#]	146.34±4.15 [#]	191.99±3.43 [#]

与模型组比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与甘草合剂组比较,[△] $P < 0.05$;与养阴清肺糖浆组比较,[▲] $P < 0.05$;与清喉利咽颗粒组比较,[●] $P < 0.05$ 。

2.2 各组大鼠肺组织病理 HE 染色切片结果 见图1。对照组支气管和肺泡结构清晰,支气管上皮无脱落坏死,结构完整,气道黏膜上皮纤毛排列整齐,肺泡大小均匀,支气管、小血管周围无明显的炎细胞浸润。模型组可见支气管黏膜脱落,肺泡壁塌陷,肺泡腔不规则扩大,部分形成肺大泡,气道管壁周围及肺间质有炎细胞浸润,支气管黏膜皱壁增多,黏液增多。与模型组比较,甘草合剂组支气管管腔增厚,管腔伴黏液栓形成和平滑肌增厚、纤维组织增生不明显;周围肺组织伴较多炎细胞浸润较少。与甘草合剂组比较,联合组炎症细胞浸润及黏液分泌最轻,其次为清喉利咽颗粒组与养阴清肺组。

2.3 各组大鼠支气管肺泡灌洗液指标水平比较 见

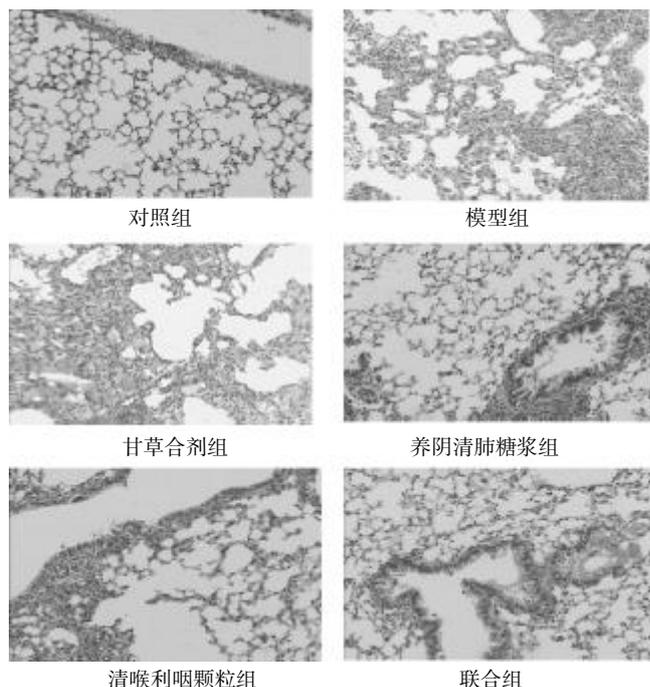


图1 各组大鼠肺组织切片(HE染色,40倍)

表1。与对照组比较,模型组、甘草合剂组、养阴糖浆组和清喉利咽组 SP、CGRP、IL-4、IL-8、TNF- α 均增高 ($P < 0.05$);与模型组比较,甘草合剂组、养阴糖浆组、清喉利咽组及联合组均降低 ($P < 0.05$);与甘草合剂组比较,养阴糖浆组、清喉利咽组及联合组水平均降低 ($P < 0.05$);与养阴清肺糖浆组比较,清喉利咽组及联合组水平均降低 ($P < 0.05$);与清喉利咽组比较,联合组具有显著差异 ($P < 0.05$)。总之,甘草合剂、养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒及养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒均能降低肺泡灌洗液中 SP、CGRP、IL-4、IL-8、TNF- α 的含量,其作用效果由高到低依次是:养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒、清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆、甘草合剂。

3 讨论

3.1 造模方法的选择 目前可用于建立咳嗽模型的动物众多,主要有兔、猫、犬、猪、豚鼠、大鼠、小鼠等^[2]。本研究选用大鼠为实验动物,生命周期短而繁殖数量大,饲养、繁殖及药物使用的成本较低,在动物实验中使用较为普遍,宜用于大批量筛选实验。咳嗽的造模设计中,目前有机机械刺激、化学刺激、电刺激及各类炎症介质介导等方法^[3]。本实验选用烟雾吸入加化学刺激的方法,避免了机械刺激法只能在麻醉状态下进行且强度不能控制,无法定量的缺点^[4],是比较常用的方法,简便易行,耗药量少,易于掌握。有文献表明,革兰氏阴性菌是呼吸道感染中主要的致病菌之一,LPS是决定革兰氏阴性菌致病力的关键毒素^[5]。李飞侠等研究表明,不同浓度的LPS滴鼻均能引起大鼠气道

反应性增高,咳嗽反应性增强,但浓度为0.2 mg/mL、0.4 mg/mL的LPS引起的该反应可更显著地体现气道炎症改变,而肺实质则无明显炎症表现^[6]。此外,本研究制作的感染性大鼠咳嗽模型,对辣椒素刺激敏感,咳嗽反应性均较空白组明显增高,为进一步研究细菌感染引起咳嗽的发病机制和治疗提供了研究基础和有效手段。

3.2 方药联合应用 养阴清肺糖浆由生地黄、麦冬、玄参、川贝母等药物组成,针对肺阴亏耗引起的内伤咳嗽,尤其是治疗伴有咽喉干燥疼痛、少痰或无痰的咳嗽效果较好^[7]。方中重用生地黄甘寒入肾,滋阴壮水为君药,玄参滋阴降火,解毒利咽;麦冬养阴清肺共为臣药,佐以川贝母、甘草滋阴润肺止咳,白芍、牡丹皮清热凉血,薄荷疏风清热利咽,诸药共奏滋阴清热、润肺止咳、清热利咽之功,此方补虚为主,邪正兼顾,养肺胃之阴以扶其正;凉血解毒,散邪利咽以祛其邪。

清喉利咽颗粒由黄芩、西青果、梧梗、竹茹、胖大海等药物组成,主要用于急慢性咽炎扁桃体炎,咽喉发干,声音嘶哑及咽部异物感等症状,有保护声带的作用^[7]。其中黄芩、西青果等7种清热药物可清热解毒,祛邪利咽;枳壳、香附等6种理气药物可理气化痰散结,改善病变部位的微循环,使腺体功能恢复,分泌物增加,可明显改善咽干症状;桑叶疏风清热,利咽止咳,有抗菌消炎的作用,桔梗宣发肺气、载药上行,紫苏子、紫苏梗、沉香肃降肺气,五药升降同调,共奏清热利咽,理气止咳,宽胸润喉之功^[8]。梁永智等应用清喉利咽颗粒治疗99例慢性咽炎患者,表明其可直接作用于咽喉病变部位,缓解水肿,减少充血,修复黏膜损伤,进而达到治愈慢性咽炎的目的^[9]。

临床上两药常联合应用,取得了良好的疗效,养阴清肺糖浆以滋养肺肾之阴为主,清喉利咽颗粒以清热解毒、驱邪利咽为要,二者治疗角度一内一外,一里一表,二者同用,在调理脏腑的同时,加用理气祛风之药,表里互动,标本兼施,具有协同作用,疗效自然显著。

3.3 治疗机制 目前普遍认为感染后咳嗽是临床上常见的疾病,通常引起患者不同程度的刺激性咳嗽,严重影响患者生活质量,咳嗽迁延不愈会引起支气管炎,哮喘等其他疾病。气道高反应性是咳嗽的主要原因之一,而气道高反应性是气道炎症是基础,IL-4能调控单核细胞释放细胞因子,最终增加炎症细胞的浸润和活化^[10]。IL-8是趋化性细胞因子超家族的一员,可趋化和激活中性粒细胞、T淋巴细胞,促使其脱颗粒,产生多种炎症介质,TNF- α 是巨噬细胞分泌的肽类炎症介质,可以诱导各种细胞因子的产生,使气道产生炎症改变,增高气道反应性^[11]。感染后咳嗽的发病机制尚不明确,有研究认为支气管肺C纤维兴奋,释放其含有

(下转第1492页)

补肾和脉法对老年高血压合并急性心肌梗死血脂、血压和脉搏波传导速度的影响*

丛丛 杨洁

(山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

中图分类号:R544.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1468-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.004

【摘要】目的 观察补肾和脉法对老年高血压合并急性心肌梗死患者血脂、血压和脉搏波传导速度的影响。**方法** 将92例患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组各46例,对照组采用厄贝沙坦氢氯噻嗪和替罗非班治疗,治疗组在对照组的基础上给予补肾和脉方口服治疗,治疗8周后观察两组患者的中医证候积分、血脂、血压和脉搏波传导速度。**结果** 治疗组总有效率为95.65%,明显高于对照组的80.43%($P < 0.05$)。治疗组患者的腹痛、恶心呕吐、腹胀、暖气积分低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者的三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)及低密度脂蛋白(LDL-C)均降低,高密度脂蛋白(HDL-C)升高,且改善程度优于对照组($P < 0.05$)。治疗组平均收缩压、平均舒张压及平均脉压及脉搏波传导速度均低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 补肾和脉方联合西医常规治疗,可降低老年高血压合并急性心肌梗死患者的中医证候积分,改善血脂指标,降低血压水平,改善脉搏波传导速度,临床疗效确切。

【关键词】 补肾和脉 高血压 急性心肌梗死 血脂 血压 脉搏波传导速度

The Effects of Bushen Hemai Decoction on Blood Lipids, Blood Pressure and Pulse Wave Velocity of Senile Hypertension Complicated with Acute Myocardial Infarction CONG Cong, YANG Jie. *Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Ji'nan 250014, China.*

【Abstract】Objective: To observe the effects of Bushen hemai decoction on blood lipids, blood pressure and pulse wave velocity of senile hypertension complicated with acute myocardial infarction. **Methods:** 92 cases with senile hypertension complicated with acute myocardial infarction from August 2014 to December 2015 were selected as Object of study, and randomly divided into the treatment group and the control group, 46 cases in each. The control group took irbesartan hydrochlorothiazide and tirofiban, while the treatment group was given oral treatment of Bushen hemai decoction based on the treatment of the control group. 8 weeks after treatment, TCM syndrome integral, blood lipid, blood pressure and pulse wave velocity in the two groups were observed. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 95.65%, which was significantly higher than that of the control group 80.43% ($P < 0.05$). Abdominal pain, nausea and vomiting, abdominal distension, belching points of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$). After treatment, TG, TC and LDL-C in both groups dropped; HDL-C rose, and the improvement degree of the treatment group was better than that of the control group ($P < 0.05$). The average systolic blood pressure, mean diastolic blood pressure and average pressure in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The pulse wave velocity in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bushen hemai decoction combined with conventional treatment of Western medicine can drop TCM syndrome integral, improving blood lipid index, lowering blood pressure level, improving pulse wave velocity in patients with senile hypertension complicated with acute myocardial infarction, with clinical curative effect.

【Key words】 Hypertension; Acute myocardial infarction; Bushen hemai; Blood lipid; Blood pressure; Pulse wave velocity

* 基金项目:“十一五”国家科技支撑计划项目(2007BAI20B07);
国家中医管理局中医心病学重点学科建设项目(国中医药发
2009-30号)

高血压患者常合并多种脂质代谢异常, 脂代谢异常可引起心血管系统功能的紊乱, 易导致心脑血管病的发生^[1-2]。急性心肌梗死可导致血管腔急性闭塞, 供血急剧减少或中断使心肌缺血导致心肌坏死, 严重影响患者的生活质量。老年高血压合并急性心肌梗死具有更高的心脑血管疾病风险, 对其进行研究, 具有重要的临床意义^[3-5]。针对高血压“肾虚为本、络脉自病”病机的补肾和脉方为本院治疗老年高血压合并急性心肌梗死院内协定方, 疗效显著, 但其作用机制不清。本研究通过中医证候积分、血脂、血压和脉搏波传导速度的观察, 探讨其对老年高血压合并急性心肌梗死患者的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断符合2010年《中国高血压防治指南》^[6]和《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[7]。排除先天性心脏病及风湿性心脏病者; 肝脑肺肾及血液系统慢性疾病者; 合并瓣膜性心脏病、心肝肾严重疾病者。

1.2 临床资料 选取2014年8月至2015年12月我院收治的92例老年高血压合并急性心肌梗死患者为研究对象, 均符合病例选择标准。按照随机数字表法分为两组。治疗组45例, 男性31例, 女性15例; 平均年龄(61.12±7.86)岁; 平均体质指数(BMI)(28.22±2.42) kg/m²; 吸烟者14例, 糖尿病18例; 心肌梗死位置为前壁23例, 下壁15例, 其他8例。对照组45例, 男性29例, 女性17例; 平均年龄(60.72±6.21)岁; 平均BMI(28.73±2.43) kg/m²; 吸烟者15例, 糖尿病16例; 心肌梗死位置为前壁25例, 下壁14例, 其他7例。两组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。

1.3 治疗方法 对照组采用厄贝沙坦氢氯噻嗪和替罗非班治疗, 晨起空腹口服厄贝沙坦氢氯噻嗪(厄贝沙坦150 mg和氢氯噻嗪12.5 mg/片, 杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司)1片; 替罗非班(12.5 mg/50 mL/瓶, 山东鲁南制药集团生产, 批号20130217)以0.2 g/(kg·min)静脉注射50 mL。治疗组在对照组治疗的基础上给予补肾和脉方: 黄芪15 g, 黄精10 g, 桑寄生10 g, 淫羊藿10 g, 炒杜仲10 g, 女贞子10 g, 牛膝10 g, 泽泻10 g, 川芎10 g, 当归10 g, 地龙10 g。药材加水煎煮, 加水煎煮至300 mL, 分2次使用, 每日1剂, 连续治疗8周。两组患者的治疗疗程均为8周。

1.4 观察项目 疗效判定标准参照文献进行^[6], 总有效率=(治愈例数+有效例数)/患者总例数×100%。参照《中药新药临床研究指导原则》观察患者的症状、体征、舌象、脉象, 每项积分最高2分, 最低0分, 分值越高, 病情越严重。采用全自动血生化分析仪检测三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)及

高密度脂蛋白(HDL-C)等血脂变化。采用无创性便携式动态血压检测仪进行动态监测。监测袖带安装于裸露的上臂袖带下缘距肘弯上2.5 cm处, 记录平均收缩压、平均舒张压及平均脉压并分析判断^[8]。采用欧姆龙自动动脉硬化检测仪进行脉搏波传导速度的测量, 患者仰卧位安静休息15 min后由专人测量, 同步记录并分析报告, 取左右两侧高值进行统计。

1.5 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, 采用 χ^2 检验、 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 两组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	无效	总有效(%)
治疗组	46	23	21	2	44(95.65) [△]
对照组	46	20	17	9	37(80.43)

与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗后两组患者的腹痛、恶心呕吐、腹胀、暖气积分均降低, 且治疗组优于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腹痛	恶心呕吐	腹胀	暖气
治疗组	治疗前	1.78±0.22	1.74±0.26	1.79±0.21	1.74±0.26
	治疗后	0.81±0.32 ^{*△}	0.71±0.33 ^{*△}	0.77±0.23 ^{*△}	0.72±0.24 ^{*△}
对照组	治疗前	1.81±0.19	1.75±0.25	1.82±0.18	1.77±0.23
	治疗后	1.21±0.72 [*]	1.13±0.48 [*]	1.22±0.31 [*]	1.07±0.29 [*]

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

2.3 两组治疗前后血脂指标比较 见表3。治疗后两组患者TG、TC及LDL-C均降低, HDL-C升高, 且治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后血脂指标比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TG	TC	LDL-C	HDL-C
治疗组	治疗前	6.48±0.83	2.28±0.61	4.59±0.71	0.67±0.21
	治疗后	4.36±0.48 ^{*△}	1.65±0.47 ^{*△}	2.93±0.49 ^{*△}	0.85±0.23 ^{*△}
对照组	治疗前	6.52±0.87	2.34±0.59	4.63±0.72	0.66±0.22
	治疗后	5.31±0.54 [*]	1.95±0.49 [*]	3.97±0.59 [*]	0.76±0.24 [*]

2.4 两组患者血压指标比较 见表4。治疗后治疗组的平均收缩压、平均舒张压及平均脉压均低于对照组($P<0.05$)。

2.5 两组患者脉搏波传导速度比较 治疗前治疗组脉搏波传导速度(1678.25±214.51) cm/s 与对照组(1658.53±

表4 两组治疗前后血压指标比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	收缩压	舒张压	脉压
治疗组 (n=46)	治疗前	162.61±12.89	98.55±11.96	53.29±11.59
	治疗后	130.58±11.53* [△]	82.91±11.47* [△]	55.63±10.26* [△]
对照组 (n=46)	治疗前	161.23±13.21	97.35±12.17	54.28±11.89
	治疗后	145.31±13.22*	87.69±10.29*	49.78±11.03*

217.48) cm/s比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组的脉搏波传导速度(1429.88±211.59) cm/s 低于对照组(1537.62±202.73) cm/s($P < 0.05$)。

3 讨论

高血压能加快动脉粥样硬化的发展,对急性心肌梗死的发生、发展和预后都有着重大的影响力^[9-10]。高血压合并急性心肌梗死属中医学“眩晕”“头痛”“失眠”等范畴。动脉硬化其病理改变是动脉内膜脂质沉积,使管腔狭窄。高血压是全身性血管疾病,属于络脉病变范畴,流经血管的血液可以渗入组织“濡养”组织,病机符合络病病机,病变脏腑与肺、脾、肾三脏相关,不仅以肾虚为本,并且与络脉自病有着密不可分的关系,即“肾虚为本,络脉自病”^[11]。补肾和脉方通过“调肝、通络、补肾、活血脉”的方法进行治疗,可降低老年高血压合并急性心肌梗死患者的中医证候积分,提高临床疗效,与补肾和脉方前期清肝泻火、疏肝凉肝而降低血压,中后期疏通络脉、透达络邪密切相关。

厄贝沙坦通过调控肾血流量减少氢氯噻嗪引起的不良反应,而氢氯噻嗪通过减少容量负荷发挥降压作用,达到增强降压效果和减少用药剂量的作用,两者对降压产生协同作用^[12]。而替罗非班可阻止纤维蛋白原与受体结合,抑制血小板的交联,阻断血小板的聚集治疗急性心肌梗死^[13]。本研究发现在厄贝沙坦氢氯噻嗪和替罗非班的基础上采用补肾和脉方口服治疗老年高血压合并急性心肌梗死患者,可降低TG、TC及LDL-C水平,升高HDL-C,降低平均收缩压、平均舒张压、平均脉压及脉搏波传导速度,说明补肾和脉方可改善高血压合并急性心肌梗死患者的血脂,降低血压和脉搏波传导速度。这与补肾和脉方的补肾益气、通经活络等功效有关。补肾和脉方由黄芪、黄精、桑寄生、淫羊藿、炒杜仲、女贞子、牛膝、泽泻、川芎、当归、地龙组成。方中黄芪补气利尿,补肾护肾,而黄精、桑寄生、淫羊藿、炒杜仲、女贞子、牛膝等药材均可补肾益肾,黄精补益肾精、益精填髓,桑寄生补肝肾、强筋骨,可平补肝肾,淫羊藿补肾壮阳,降低血压,炒杜仲补肝肾、强筋骨,女贞子益肝肾、强腰膝,牛膝活血通络、引血下行、利水、长于补肝肾。泽泻利水渗湿,保护肾精,兼顾肾脏。血中之气药川芎活血化瘀、行气止痛,上行可达巅,下行可达血海。当归和地龙活血通络,但当归活血不伤

血,地龙力专善行,通络能力可遍及全身^[14-15]。全方诸药配伍,共奏补肾强腰膝活血通络复脉之效,使血管病变得以修复,血脉复通,是针对老年高血压合并急性心肌梗死患者制定的有效方剂。

综上所述,补肾和脉方联合厄贝沙坦氢氯噻嗪与替罗非班治疗老年高血压合并急性心肌梗死患者,可降低腹痛、恶心呕吐、腹胀、暖气中医证候积分,改善血脂指标,降低收缩压、舒张压、平均脉压和脉搏波传导速度,临床疗效确切。

参 考 文 献

- [1] 吴江,董炳强. H型高血压与急性心肌梗死的相关性研究[J]. 现代实用医学, 2014, 26(12): 1491-1493.
- [2] 舒遵华. 高血压并发急性心肌梗死的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(16): 43.
- [3] 余秀兰,赵华云,陈伟强,等. 急性心肌梗死伴高血压患者脉压变化与心率变异的关系[J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1237-1238.
- [4] 凌受毅,高新春. 高血压患者急性心肌梗死后血压降低的相关因素分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2011, 9(4): 407-408.
- [5] 孟丽琴,利定建,梁健,等. 复方丹参滴丸联合辛伐他汀对高血压并颈动脉硬化患者脉搏波传导速度、血管内皮功能等指标的影响[J]. 光明中医, 2016, 31(1): 6-9.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [7] 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,《中国循环杂志》编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[C]. 中华医学会心血管病学分会, 2011.
- [8] Parati G, Pomidossi G, Albini F, et al. Relationship of 24 hour blood pressure mean and variability to severity of targetorgan damage in hypertension[J]. J Hypertens, 1987, 5(1): 93-98.
- [9] 王敏臣. 老年高血压合并急性心肌梗死的临床研究[J]. 中国临床新医学, 2015, 24(2): 131-133.
- [10] 郑卫峰,王晓阳,张守彦,等. H型高血压与急性心肌梗死患者急诊经皮冠状动脉介入治疗术后发生慢血流的相关性[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(10): 1035-1038.
- [11] 杨洪. 探讨原发性高血压并发急性心肌梗死的临床特点[J]. 中国医药指南, 2015, 13(5): 153-154.
- [12] 居靖,项学军. 厄贝沙坦氢氯噻嗪对原发性高血压患者的临床疗效及其血清细胞因子水平变化的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2014, 33(6): 456-459.
- [13] 王凌燕. 美托洛尔治疗急性心肌梗死的疗效及安全性[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(15): 151-153.
- [14] 任小娟,任美娜. 自拟补肾和脉方联合硝苯地平片治疗老年高血压合并左室肥厚的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(6): 43-45.
- [15] 魏建梁,戴洪,陈兴娟,等. 补肾和脉法治疗老年单纯收缩期高血压体会[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1786-1787.

(收稿日期 2016-04-05)

经皮芒硝超声导入对急性胰腺炎大鼠模型的实验研究*

金佳佳 陈建华 杨伟刚

(浙江省湖州市中医院,浙江 湖州 313000)

中图分类号:R576 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1471-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.005

【摘要】目的 观察经皮芒硝超声导入对急性胰腺炎大鼠的影响。**方法** 取清洁级SD大鼠90只,按随机数字表法随机分成3组,空白对照组(A组)、传统芒硝外敷组(B组)、经皮芒硝超声导入组(C组)。B、C组袋中装有30g芒硝,A组袋中装有同样重量铝片。C组大鼠运用超声不间断超声导入,每12小时更换芒硝1次。将各组大鼠血液进行血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和血清淀粉酶(AMY)检测,对胰腺组织病理变化进行评分,观察各组大鼠急性胰腺炎模型胰腺损伤程度、不同时相各组大鼠胰腺组织的病理评分的比较以及各组大鼠血清TNF- α 及AMY的水平。**结果** 从病理改变轻重程度,C组>B组>A组;B组和C组大鼠的病理评分均明显低于A组($P<0.05$);与B组相比,C组大鼠第2日和第3日的病理学评分均更低($P<0.05$);与A组相比,B组的血清TNF- α 和AMY水平降低($P<0.05$);C组各指标均较B组显著降低($P<0.05$)。**结论** 经皮芒硝超声药物导入法对急性胰腺炎大鼠模型的疗效明显优于单一传统给药疗法。

【关键词】 急性胰腺炎 经皮超声导入 芒硝 实验研究

Experimental Study on Mirabilite by Percutaneous Ultrasound Guided for Rat Model with Acute Pancreatitis JIN Jijia, CHEN Jianhua, YANG Weigang. Huzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Huzhou 313003, China.

【Abstract】Objective: To explore the observation of mirabilite by percutaneous ultrasound guided for rat model with acute pancreatitis. **Methods:** 90 clean grade SD rats were selected, which were randomly divided into 3 groups: the control group (group A), the group of traditional external application of mirabilite (group B), the group by Percutaneous ultrasound guided mirabilite (group C). Group B and group C were filled with 30 g of mirabilite, as well as group A with the same weight of aluminum sheet. The rats in group C were treated with mirabilite by percutaneous ultrasound guided, changed once every 12 hours. The blood samples were taken and serum tumor necrosis factor- α (TNF- α), amylase (AMY) in different groups were compared; simultaneously the pathological changes of pancreatic tissue were scored. Then the degree of pancreatic injury, pathological score of model rats' tissues of acute pancreatitis and the level of serum TNF- α , AMY in the three groups were observed and compared. **Results:** From the comparison of pathological changes of the degree, the order was group C > group B > group A; the pathological scores of group B and group C were significantly lower than that of group A ($P<0.05$); compared with group B, the pathological scores of group C on the second day and the third day were lower ($P<0.05$); the levels of serum TNF- α and AMY in group B were lower appreciably than that of group A, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Each index in group C was significantly lower than that of group B ($P<0.05$). **Conclusion:** The curative effect of percutaneous ultrasound drug delivery method of mirabilite on rat models with acute pancreatitis is better than that of the traditional single drug therapy, worthy of further clinical research and exploration henceforward.

【Key words】 Acute pancreatitis; Percutaneous ultrasonic introduction; Mirabilite; Experimental study

急性胰腺炎(AP)是多种病因导致胰酶在胰腺内被激活后引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死

的炎性反应,是临床较为严重的一种急腹症^[1]。现代许多研究证明,芒硝外敷具有消炎止痛、预防感染、吸收腹腔渗液、促进脓肿吸收、促进与恢复消化道功能等功效^[2]。笔者通过动物实验,研究经皮芒硝超声导入对急性胰腺炎大鼠模型的影响。现报告如下。

* 基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2013ZB125)

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级健康成年雄性 SD 大鼠 90 只, 体重 180~220 g, 购自上海动物实验中心, 动物许可证号: X1402263。

1.2 试剂与仪器 芒硝 (由湖州市中医院中药房提供)。牛磺胆酸钠(Sigma 公司), TNF- α ELISA 试剂盒 (Takara Bio Company); 淀粉酶 ELISA 试剂盒 (QIAGEN); 羊抗鼠 occludin、ZO-1 单克隆抗体 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.); 荧光标记兔抗羊二抗 (Cell Signaling Technology, Inc., 工作浓度 1:100); 高速离心机 (上海精密器材厂); 酶标仪 (美国 SUNRISE 公司); 超声中频导药仪 (沈阳市美辰医疗器械有限公司, 型号 MC-TD-01 型)。

1.3 分组与造模 取大鼠 90 只, 按随机数字表法随机分成 3 组, 空白对照组 (A 组)、传统芒硝外敷组 (B 组)、经皮芒硝超声导入组 (C 组)。胰腺炎造模参照 LANGE 等方法^[3], 全部大鼠予以禁食 (不禁水) 12 h, 3% 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉 (按体质量 0.1 mL/100 g), 固定, 剪毛, 消毒, 取长约 5 cm 上腹部正中切口, 进腹后顺胃逐步寻到开口于十二指肠起始部的胰胆管, 用针头自开口根部逆行注射牛磺胆酸钠 (浓度 3%, 用量 2 mL/kg), 采用微量泵恒速注入, 注射结束时用微血管夹钳闭胰胆管, 15 min 后取出微血管夹, 关腹。

1.4 给药方法 造模后, 各组按 20 mL/(kg·d) 皮下注射平衡液以支持, A、B、C 组大鼠均以纱布袋敷于大鼠腹部剃毛处, 用束带在大鼠背部捆绑, 并在芒硝袋四角用丝线固定于大鼠腹部皮肤上各 1 针, B、C 组袋中装有 30 g 芒硝, A 组袋中装有同样重量铝片, C 组大鼠运用超声导药仪不间断超声导入, 每 12 小时更换芒硝 1 次。

1.5 标本采集 在第 1 日、2 日、3 日后分批处死大鼠, 采用断颈法处死大鼠并取完整的胰腺组织, 以预冷的 4 °C 0.9% 氯化钠注射液快速、彻底清洗胰腺组织, 沿主胰管轴剖开胰腺, 每次每组 10 只, 将切取胰腺标本放入甲醛固定液中, 制作病理切片并评分。

1.6 胰腺病理学评分 参考改良版 SCHMIDT 等^[4]标准, 根据胰腺炎的特点进行评分。1) 水肿: 0 分为无; 1 分为轻度胰腺小叶距离增宽; 2 分为重度胰腺小叶距离增宽; 3 分为胰腺腺泡距离增宽; 4 分为胰腺组织细胞距离增宽。2) 坏死: 0 分为胰腺组织无坏死; 1 分为胰腺组织坏死面积 1%~10%; 2 分为胰腺组织坏死面积 11%~20%; 3 分为胰腺组织坏死面积 21%~30%; 4 分为胰腺组织坏死面积大于 30%。3) 出血: 0 分为胰腺组织无出血; 1 分为胰腺组织有出血。4) 炎性细胞浸润: 高倍镜视野下计数胰腺血管周围或胰腺小叶内白细胞数量。0 分为 0 分~1 个; 1 分为 2~10 个; 2 分为 11~20 个; 3 分为 21~30 个; 4 分 >30 个或出现微脓肿。以上 4

项评分相加即为每张切片的病理评分结果。

1.7 血清 TNF- α 及血清淀粉酶的检测 经心脏穿刺采血 3 mL, 采用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 TNF- α 和淀粉酶水平, 按试剂盒说明书进行操作。

1.8 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件处理。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用析因设计方差分析, 并判断因素间是否存在交互作用。组内两两比较采用 LSD-*t* 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠胰腺组织的病理改变 见图 1。A 组: 肉眼观察, 胰腺组织弥漫性水肿, 部分胰腺组织呈黑色改变并伴有明显出血; 镜下观察, 胰腺组织结构模糊, 腺小叶间有大量炎症细胞浸润。B 组: 肉眼观察, 胰腺组织轻度水肿; 镜下观察, 腺小叶之间有少量炎症细胞, 腺泡轻度水肿, 伴有少量红细胞。C 组: 肉眼观察, 胰腺组织无出血、水肿改变; 镜下观察, 腺小叶间未见炎症细胞浸润, 腺泡未见水肿和出血。

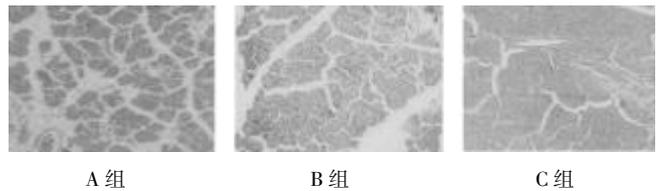


图 1 各组大鼠胰腺组织病理切片 (HE 染色, 200 倍)

2.2 各组大鼠不同时期胰腺炎组织病理切片评分比较 见表 1。A 组大鼠各时相病理学评分差异无统计学意义 (P > 0.05); B 组和 C 组大鼠评分都随时间延长而逐渐降低, 各时相间两两比较, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 且均明显低于 A 组 (P < 0.05); 与 B 组相比, C 组大鼠第 2 日和第 3 日的病理学评分均更低 (P < 0.05)。

表 1 各组大鼠不同时相胰腺组织病理切片评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	第 1 日	第 2 日	第 3 日
A 组	10	9.57±0.35	8.21±0.91	5.03±0.51
B 组	10	9.62±0.81*	7.42±0.12*	3.91±0.68*
C 组	10	9.59±1.11*	6.23±0.57* [△]	2.02±0.68* [△]

与 A 组比较, *P < 0.05; 与 B 组比较, [△]P < 0.05。下同。

2.3 各组大鼠血清 TNF- α 及血清淀粉酶的含量比较 见表 2。与 A 组相比, B 组血清 TNF- α 和淀粉酶水平降低 (P < 0.05); 而 C 组各指标均较 B 组显著降低 (P < 0.05)。

3 讨论

近年来, 急性胰腺炎发病率急剧上升, 尤其是 AP 已成为威胁人类健康的重要疾病之一^[5]。该病病情凶

表2 各组大鼠血清 TNF- α 及血清淀粉酶的水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)	淀粉酶(IU/L)
A组	30	123.30 \pm 1.36	301.15 \pm 9.14
B组	30	93.57 \pm 2.18*	214.31 \pm 14.80*
C组	30	51.24 \pm 3.16 Δ	91.42 \pm 8.12 Δ

险,变化快,可引发多种并发症,病死率高。因此,如何有效地防治急性胰腺炎具有重要的临床意义^[6-7]。

TNF- α 是一种具有广泛生物活性的非特异性炎症介质,是导致胰腺及胰外器官组织损伤和刺激其他炎症细胞因子释放的重要启动因子,血清中 TNF- α 活性的大小与胰腺组织的损害程度密切相关^[8-9]。而人体内 AMY 主要来源于胰腺。正常情况下,胰腺细胞将储藏在酶原颗粒的消化酶和酶原分泌到胰管,这种分泌活动被限制在腺泡细胞顶膜。而顶膜分布有防止胰管内容物进入细胞内空间的连接屏障^[10]。血清淀粉酶的升高多由急性胰腺炎引起的,常见于在发病后 6~12 h, 24 h 达峰值,48 h 开始下降,恢复正常则需 3~5 d。淀粉酶活性升高的程度虽然并不一定和胰腺损伤程度相关,但其在一定程度上反映了炎症的变化,所以临床上仍以 AMY 作为 AP 诊断的首选指标^[11]。

芒硝为硫酸盐类矿物芒硝族芒硝经加工精制而成的结晶体,主要含水硫酸钠($\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$)。其性味咸、苦、寒,归胃、大肠经,咸能软坚,苦能泻热。2010 版《中华人民共和国药典》^[12] 记载其功能为泻下通便、润燥软坚、清火消肿,用于实热积滞、腹满胀痛、大便燥结、肠痈肿痛;外治乳痈、痔疮肿痛。中医学认为芒硝苦能泻热,咸能软坚,其性善消^[13],且芒硝苦寒,外用可改善局部循环,促进渗出吸收,减轻炎症反应。芒硝有好的抗炎作用,可能与芒硝外敷可加快淋巴循环、增强网状内皮细胞吞噬功能、减少局部白细胞浸润、减轻炎症反应有关。

超声电导靶向给药治疗技术是近年来国内外出现的一种药物渗透的新疗法。其主要作用机制是通过电致孔技术、超声空化技术和现代离子导入技术的综合应用产生促进药物的透皮叠加作用,给药速度快。这种给药方法避免药物在肝脏首过效应,不受胃肠道的消化酶的降解破坏,无血药浓度的峰谷变化。药物在病变局部形成较高的血药浓度,代谢缓慢,作用时间长久。

本实验研究,B组和C组大鼠的病理评分均明显低于A组,与B组相比,C组大鼠第2日和第3日的病理学评分均更低;与A组相比,B组的血清 TNF- α 和 AMY 降低,差异有统计学意义;C组各指标均较B组显著降低,故经皮芒硝超声导入较传统芒硝外敷对急性胰腺炎具有更好的炎症吸收作用。通过超声波对流转运、辐射等功能的强力驱动作用,使药物沿人工生物通道直接进入病变的器官和组织,并迅速形成药物

高浓度浸润区,使组织局部血管扩张,血流加速,增加渗透,加速组织的新陈代谢,改善组织的营养;同时可使肌张力下降,结缔组织的延展性增强,软化瘢痕,松解粘连,有消炎镇痛的作用^[15]。

总之,本研究利用经皮芒硝超声药物导入法对急性胰腺炎大鼠模型的疗效明显优于单一传统给药疗法,能有效地改善血液循环,增强胰腺炎症渗出物的吸收,从而达到治疗疼痛的目的。故经皮芒硝超声导入法有望运用于临床急性胰腺炎患者,以期急性胰腺炎患者提供多样化的辅助疗法。

参 考 文 献

- [1] 刘井瑞,高林棣,张新明,等. 急性胰腺炎大鼠血清 IMD 的早期改变[J]. 青岛大学医学院学报,2015,51(5):611-616.
- [2] 王巧瑜. 芒硝外敷联合生长抑素在治疗急性胰腺炎中的应用[J]. 广东医学,2014,5(10):1567-1568.
- [3] 杨波,黄鹤光,陈大良,等. 逆行性胰胆管注射法制作重症急性胰腺炎大鼠模型[J]. 福建医科大学学报,2002,36(1):71-72.
- [4] Schmidt J, Lewandrowski K, Warshaw AL, et al. Morphometric characteristics and homogeneity of a new model of acute pancreatitis in the rat[J]. Int J Pancreatol, 1992, 12(1):41-51.
- [5] Pier Alberto Testoni. Acute recurrent pancreatitis: Etiopathogenesis, diagnosis and treatment[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(45):16891-16901.
- [6] Swetha K, Walter P, Aida H. Pharmacologic therapy for acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(45):16868-16880.
- [7] Yildirim AO, InuM, Eyi YE, et al. The effects of glycyrrhizin on experimental acute pancreatitis in rats[J]. Eur Rev Ued Pharmacol Sci, 2013, 17(22):2981-2987.
- [8] Marcelo GB, Andres AB, Daniel R. Chronic stress sensitizes rats to pancreatitis induced by cerulein: Role of TNF- α [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(44):5565-5581.
- [9] 付锐,项和平,杨刑琦,等. 降钙素原、C 反应蛋白、肿瘤坏死因子、游离 DNA 对多位患者发生多器官功能障碍综合征的预测价值[J]. 中华急诊医学杂志,2013,22(8):850-854.
- [10] Butler J, Bates D. Serum amylase and acute pancreatitis[J]. Emerg Med J, 2003, 20(6):550-551.
- [11] 付华,胡岗,吴华,等. 血清淀粉酶指标在急性胰腺炎中变化的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2013,23(18):4596-4597.
- [12] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:118-119.
- [13] 周珂,王业莉. 大黄灌肠配合芒硝外敷辅助急性胰腺炎的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报,2015,7(39):545-554.
- [14] 梁卓,张军. 超声药物导入结合中药保留灌肠治疗慢性盆腔炎疗效评价[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,7(19):575-554.
- [15] Schlafer O, Sievers M, Klotzbucher H, et al. Improvement of bio-logical activity by low energy ultrasound assisted. Bioreactors[J]. Ultra-sonics, 2000, 38(1-8):711-716.

(收稿日期 2016-02-15)

腧穴针刺对急性期偏头痛大鼠中脑组织 SP 及其受体 NK-1 的影响*

唐美霞 王 茜 耿俊隆 杜若桑 郑淑美[△] 崔 海[△]
(首都医科大学,北京 100069)

中图分类号:R246 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1474-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.006

【摘要】目的 观察腧穴针刺对偏头痛大鼠中脑 P 物质(SP)及其受体 NK-1 mRNA 表达的影响,为探讨针刺治疗急性偏头痛机制提供依据。**方法** 40 只健康 Wistar 雄性大鼠按随机数字表法分为空白对照组(A 组)、模型对照组(B 组)、腧穴电针组(C 组)、伪电针组(D 组)4 组,每组 10 只。各组按设计方案进行造模,和针刺预防治疗后,断头取中脑,应用实时定量 PCR 技术,测定各组大鼠中脑 P 物质及其受体 NK-1 mRNA 的表达量。**结果** 与 A 组比较,B、C、D 组 SP mRNA、NK-1 mRNA 表达量明显增高($P < 0.05$)。与 B 组比较,C、D 组 SP mRNA、NK-1 mRNA 表达量明显降低($P < 0.05$)。与 D 组比较,C 组 SP mRNA、NK-1 mRNA 表达量明显降低($P < 0.05$)。**结论** 针刺能通过下调急性期偏头痛大鼠中脑 SP 及 NK-1 基因表达水平,发挥预防治疗偏头痛的作用,且腧穴针刺疗效更佳。

【关键词】 偏头痛 针刺 P 物质 NK-1

Effects of Acupoint Electroacupuncture on Mesencephalon Substance P and Its Receptor Neurokinin-1 in Rats with Acute Migraine TANG Meixia,WANG Qian,GENG Junlong,et al. Capital Medical University, Beijing 100069, China.

【Abstract】Objective: To observe the effect of electroacupuncture on the expression of substance P(SP) and its receptor Neurokinin-1 mRNA in the Mesencephalon in rats with migraine. **Methods:** 40 adult male Wistar rats were equally randomized into 4 groups: the blank group (group A),the model (group B),acupoints electroacupuncture(group C),and non-acupoints electroacupuncture(group D),10 in each group. After modeling and electroacupuncture treatment,all rats were decapitated,and Mesencephalon was removed and SP and receptor Neurokinin-1 (NK-1) mRNA expression were detected by real-time quantitative PCR. **Results:** Compared with A group,the expression of SP mRNA and NK-1 mRNA rose obviously in the other three groups ($P < 0.05$). Compared with B group,the expression of SP mRNA and NK-1 mRNA dropped obviously in group C and D ($P < 0.05$). Compared with D group,the expression of SP mRNA and NK-1 mRNA of group C dropped obviously ($P < 0.05$). **Conclusion:** Acupoints electroacupuncture can efficiently prevent and treat migraine headache by down-regulating gene expression level of SP and NK-1 mRNA,and acupoints electroacupuncture has a better effect.

【Key words】 Migraine; Acupuncture; Substance P; NK-1

偏头痛多为一侧或两侧颞部反复发作的搏动性头痛,发作前可伴视觉、体觉先兆,发作时常伴呕吐^[1],其发病率一直居高不下,且有逐年增高的趋势。目前,世界卫生组织已经将偏头痛列为致残疾病第 19 位^[2]。近年大量针灸治疗偏头痛的临床疗效观察表明针刺治疗偏头痛的治疗效果显著,且成本低、安全可靠^[3-6];但针灸治疗偏头痛作用机理尚未明确^[7-8]。随着深入研究,发现多种神经肽与偏头痛的发作有关^[9-13],其中包括

SP、降钙素相关肽(CGRP)、神经肽 Y、神经肽 M 等等,越来越多地引起人们的关注,而 SP 与疼痛密切相关^[9,12]。NK-1 受体作为 SP 结合最为紧密的受体,与 SP 一起作为神经递质在偏头痛过程中的作用越来越受重视^[14]。本研究以 P 物质及其受体 NK-1 为研究点,通过对硝酸甘油偏头痛大鼠模型^[15]应用实时定量 PCR (PCR)技术,定量检测针刺对偏头痛大鼠中脑 SP 及其受体 NK-1 mRNA 表达的变化,在基因水平上探讨针刺对偏头痛的治疗作用机制。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 清洁级 SD 雄性大鼠 40 只,体质量

* 基金项目:首都中医药研究专项(15ZY21)
[△]通信作者(电子邮箱:13142104158@163.com)

(250±50) g,购于首都医科大学实验动物部。每4只一个笼子,清洁级实验室喂养,自由摄食、饮水。饲养温度(22±1)℃,湿度40%~70%,噪音<60分贝,换气次数10~20次/min,光照时间每天12h(8:00~20:00),光照时间模拟昼夜交替;适应性饲养7d。

1.2 主要试剂、仪器 硝酸甘油注射液由北京益民药业有限公司生产(批号20150702,1 mL:5 mg),0.9%氯化钠注射液由江西中牧实业股份有限公司生产(批号1504047,20 mL),SYBR FAST qPCR Kit Master Mix (2×)Universal(美国KAPA Biosystems)。高速冷冻离心机,由Beckman公司生产(型号Beckman Allgre 21 R);凝胶成像仪,由上海山富科学仪器有限公司生产(型号BioSens SC 810 B);分光光度计,由ACTGene公司生产(型号NAS-99);实时定量PCR仪,由line-gene(bioer公司生产(型号TCP0096));一次性无菌针,由中国苏州医疗用品厂有限公司生产(批号2140080,0.25×13 mm)。电针用华佗牌电针仪,由中国苏州医疗用品厂有限公司生产(型号G-6805-2)。

1.3 分组与造模 40只Wistar雄性大鼠按随机数字表法分为4组,空白对照组(A组),模型对照组(B组),腧穴电针组(C组),伪电针组(D组),每组10只。参照文献[16]中偏头痛大鼠模型制备方法,采用背部皮下注射硝酸甘油10 mg/kg,复制其模型。观察急性偏头痛大鼠造模后30~60 min的行为学症状并记录,以出现往返运动、挠头、爬笼、咬尾次数增多,以及双耳发红症状为偏头痛模型造模成功。

1.4 针刺穴位选择 腧穴电针组根据针灸临床治疗偏头痛经验穴^[17-19],同时参照华兴邦等制定的《实验动物穴位图谱》,取双侧太阳、风池、单侧太冲、足临泣进行针刺治疗;伪电针组选择非经非穴点,本研究沿用杨旭光等^[20]临床研究选择非穴位点,选择4个非经非穴位点进行针刺治疗,非穴位点1)臂内前缘三角肌与肱二头肌交界处;非穴位点2)肱骨内上髁与尺骨腕部的中点,尺侧缘;非穴位点3)足三里水平旁开非穴位点,胫骨外侧缘处;非穴位点4)肘内侧,肘尖与腋窝连线中点。常规消毒,直刺0.25~0.30 mm,将G-6805-2型电针仪。疏波,频率2~5次/s,强度0.1~0.2 mA,留针20 min,每日上午针灸1次。

1.5 干预方法 A组正常饲养7d,不进行任何处理,第8日皮下注射0.9%氯化钠注射液2 mL/kg。B组正常饲养7d,不进行任何处理,第8天皮下注射硝酸甘油10 mg/kg造模。C组腧穴电针治疗7d,20 min/d,第8日皮下注射硝酸甘油10 mg/kg造模。D组非腧穴电针治疗7d,20 min/d,第8日皮下注射硝酸甘油10 mg/kg造模。造模成功后,A、B组不进行任何处理;C组给予20 min腧穴电针1次;D组给予20 min非腧穴电针1次。

1.6 标本采集及指标检测 治疗结束后,在2~4 h内,水合氯醛麻醉大鼠,断头取脑,快速剥离大脑,取中脑组织,50~100 g置于液氮中,立即保存于-70℃冰箱中备用。检验中脑组织SP及NK-1 mRNA表达。1)样本总RNA提取:取中脑组织25~30 mg,分别加入300 μL裂解液RL,按试剂说明书操作步骤进行总RNA提取。使用紫外分光光度计检测样本RNA的纯度与浓度;样本RNA在260 nm和280 nm处波长下的吸光度,读取A260/A280比值,来检测样本RNA纯度,要求其比值范围在1.8~2.2之间;并计算RNA浓度为A260×40(ng/μL)。取8 μL RNA用1%琼脂糖凝胶进行电泳。2)cDNA:用HiFi-MMLV cDNA第一链合成试剂盒进行反转录,实验操作按产品说明书进行。反应体系20 μL。放入eppendorf梯度PCR仪中,65℃ 5 min,37℃ 40 min,70℃ 10 min进行反转录。得到的cDNA放置在-70℃冰箱保存备用。3)SYBR Green I实时定量PCR:检索SP、NK-1特异性引物,使用ncbi-primer对引物进行设计与调试,引物合成。目的基因引物序列(5' to 3')如下:SPF为CTGGTCCGACAGTGACCAA,SPR为TCTGCATGCGCTTCTTTC,扩增产物大小为227 bp;NK-1 RF为GGCCTTTCACAAGGCTACT,NK-1 RR为TGTACGCGTAGCCGATCAC,扩增产物大小为167 bp;Beta-actinF为CCCATCTATGAGG GTTACGC,Beta-actinR为TTTAATGTCACGCACGATTTC,扩增产物大小为150 bp。20 μL反应体系,其中包括SYBR Master Mix (2×) Universal 10 μL,Primer F (10 μm)1.5 μL,Primer R(10 μm)1.5 μL,模板3 μL,ROX校正染料0.5 μL,ddH₂O 3.5 μL补齐至20 μL。以上各样本均做3个复孔。用PCR仪进行扩增,扩增条件为:95℃ 10 min,(95℃ 10 s,59℃ 60 s)×45个循环。在扩增条件中加入溶解曲线分析,分析模式为:95℃ 15 s,72℃ 15 s,95℃ 15 s。再采用2^{-ΔΔct}方法进行数据的相对定量分析。

1.7 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间均数比较采用One-way ANOVA进行分析。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

各组大鼠中脑组织中SP mRNA、NK-1 mRNA表达比较见表1。与A组比较,B、C、D组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显增高($P < 0.05$)。与B组比较,C、D组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显降低($P < 0.05$)。与D组比较,C组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显降低($P < 0.05$)。

3 讨论

针刺是中医学经过几千年沉淀的经验精华之一。

表1 各组大鼠中脑组织中 SP mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	SP mRNA	NK-1 mRNA
A组	10	0.78±0.253671	0.82728±0.297329
B组	10	3.09±0.52867 [△]	3.01087±0.880096 [△]
C组	10	1.26±0.207738 ^{△◆#}	1.184779±0.42976 ^{△◆#}
D组	10	2.25±0.379972 ^{△◆}	2.071642±0.594067 ^{△◆}

与A组比较, [△]P<0.05;与B组比较, [◆]P<0.05;与D组比较, [#]P<0.05。

近年许多研究者对其进行研究,尤其在镇痛方面的研究颇多,且取得了一定的成就。本研究根据临床经验选取了双侧太阳、风池^[21],单侧太冲、足临泣;以少阳经^[22]为主,远近配穴^[16]更有效的治疗偏头痛。电针选择疏波,不断地刺激腧穴可改善血流,舒张血管,缓解疼痛,减少发作频率。已有研究证明电针影响痛觉传递,以及神经肽的释放,从而对偏头痛有积极预防治疗作用^[23]。本研究中,通过行为学观察,C组往返运动、挠头、爬笼、咬尾症状较B、D组明显缓解,且D组较B组的行为学症状明显缓解;通过RT-PCR方法,检测到C组大鼠中脑SP、NK-1 mRNA表达量均明显降低,说明电针可以下调急性期偏头痛大鼠中脑SP、NK-1的基因表达,达到预防治疗作用;同时也证明C组相较D组疗效更佳。

SP作为一级伤害性传入纤维末梢释放的神经递质,对痛觉的传递也起着重要作用^[24]。SP主要分布在脑内,其中中脑含量最高,尤其中脑导水管周围灰质区(PAG)^[25-26]。SP被作为是一种神经递质与神经调节,可通过多种受体(主要是NK-1受体)参与第二信使偶联。当神经受刺激后,SP与NK-1受体结合发挥生理作用,参与痛觉传递^[27]。目前研究认为SP既可以传递痛觉信息、参与信号传导,又有产生疼痛的作用,与痛觉关系密切^[28]。

本研究通过RT-PCR,对各组大鼠中脑SP、NK-1 mRNA进行定量分析,结果发现与A组比较,B、C、D组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显增高。与B组比较,C、D组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显降低。与D组比较,C组SP mRNA、NK-1 mRNA表达量明显降低。提示偏头痛大鼠中脑SP、NK-1表达量增加;以上提示SP及NK-1与偏头痛的发作密切相关。

本研究结果示,腧穴针刺治疗急性期偏头痛疗效确切,并能缓解急性期症状。因此,笔者推断急性偏头痛的发生与SP及其受体NK-1的释放量有关,SP通过受体NK-1传导痛觉,产生致痛作用,促使急性期偏头痛的发生。针刺可下调SP、NK-1基因表达水平,发挥防治偏头痛的作用。

参 考 文 献

[1] 闻路琼. 针刺治疗偏头痛急性期临床疗效评价[J]. 中国社

区医师,2015,29(14):98-99.

[2] Thornton E, Vink R. Substance P and its tachykinin NK-1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10(9): 1403-1405.

[3] 张银开. 针刺治疗偏头痛 66 例疗效观察[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 38(3): 61.

[4] 郭伟, 饶华金. 针刺治疗偏头痛疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2011, 30(5): 289-290.

[5] 梁日楚. 针刺治疗偏头痛临床疗效观察[J]. *中国医药导刊*, 2011, 13(5): 775-776.

[6] 孙赫楠. 针刺治疗偏头痛 84 例疗效观察[J]. *中国卫生标准管理*, 2014, 5(9): 54-55.

[7] 江建忠, 王倩, 顾沿泊, 等. 国内外偏头痛 2004-2013 年研究热点分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2015, 23(2): 121-126.

[8] 赵维民, 张波. 偏头痛发病机制的研究进展[J]. *中医药临床杂志*, 2015, 27(1): 125-127.

[9] 赵国敏, 尹金淑. P 物质及其受体神经激肽 1 受体与疼痛的相关性研究[J]. *医学综述*, 2015, 22(16): 2890-2893.

[10] 申崇标, 曾照芳. 降钙素基因相关肽与偏头痛关系的研究[J]. *生物信息学*, 2010, 8(1): 57-59.

[11] Fusayasu E, Kowa H, Takeshima T, et al. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods[J]. *PAIN*, 2007, 128(3): 209-214.

[12] Schmidt MJ, Roth J, Ondreka N, et al. A potential role for substance P and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of cavalier king charles spaniels with neuropathic pain[J]. *J Vet Intern Med*, 2013, 27(3): 530-535.

[13] Hirsch S, Birklein F. Pain-relieving effect of CGRP antagonism on inflammatory pain[J]. *Schmerz*, 2014, 28(5): 532-535.

[14] May A, Goadsby PJ. Substance P receptor antagonists in the therapy of migraine[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001, 10(4): 673-678.

[15] 姜磊, 于生元, 董钊. 实验性偏头痛动物模型研究现状[J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(8): 62-64.

[16] 孟宪慧, 张治国, 向丽华. 远近配穴法针刺对偏头痛模型大鼠血浆 CGRP 及 ET-1 的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(5): 664-665.

[17] 闫明, 张贝贝, 任璐璐, 等. 针刺治疗偏头痛选穴的临床研究概述[J]. *河南中医*, 2015, 40(5): 1149-1151.

[18] 冯菲菲. 针灸治疗偏头痛选穴组方规律的文献研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.

[19] 高玉杰. 针刺少阳经特定穴对偏头痛患者脑功能动态影响的研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.

[20] 杨旭光. 循经取穴针刺治疗偏头痛的临床随机对照研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.

[21] 刘波. 针刺“头四关穴”治疗偏头痛的临床与实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2004.

[22] 陈勤. 少阳经穴针刺治疗偏头痛的代谢组学研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2009.

心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛的 Meta 分析*

李晓岩 艾清 秦玲 徐国良[△]

(吉林大学第一医院,吉林 长春 130031)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1477-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.007

【摘要】目的 应用 Meta 分析的方法分析心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及其安全。**方法** 电脑查阅 Cochrane 试验资料库(2016 年第 1 期)、Embase(1966 年至 2016 年 3 月)、Pubmed(1966 年至 2016 年 3 月)、中国学术文献总库(CNKI)(1979 年至 2016 年 3 月)、中文科技期刊数据库(1989 年至 2016 年 3 月)、万方数字期刊库(1981 年至 2016 年 3 月),根据入选与剔除原则筛选文献、评价文献质量,从文献中提取相关数据,应用 RevMan 5.3 软件对提取的数据进行 Meta 分析。**结果** 初步检索出 109 篇文献,根据选取标准共有 4 篇文献符合。从症状疗效来分析: $\chi^2=0.02$, $df=3$, $P=1.00$,合并 $OR=4.30$, $95\%CI[2.74,6.73]$, $Z=6.36(P<0.00001)$;从心电图疗效来分析: $\chi^2=0.57$, $df=3$, $P=0.90$,合并 $OR=2.76$, $95\%CI[1.88,4.07]$, $Z=5.14(P<0.00001)$ 。**结论** 心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛在缓解症状及改善心电图方面效果显著,且无明显不良反应。

【关键词】 心可舒胶囊 冠心病 心绞痛 Meta 分析

A Meta-analysis of Xinkeshu Capsule on Unstable Angina Li Xiaoyan, Ai Qing, Qin Ling, et al. Department 2 of the First Hospital of Jilin University, Jilin, Changchun 130031, China.

【Abstract】Objective: To analyze the efficacy and safety of Xinkeshu capsule on unstable angina (UA). **Methods:** The following data bases were researched: Cochrane Central Register of Controlled Trials (Issue 1, 2016), Embase(1966 to March 2016), Pubmed(1966 to March 2016), CNKI(1979 to March 2016), CBM(1989 to March 2016), and Wanfang (1981 to March 2016). According to selection and elimination principle, literature was selected and evaluated. Related data was drawn and Meta-analyzed with RevMan 5.3 software. **Results:** A total of 109 articles were found, 4 of which were finally included. Therapeutic effects of angina pectoris were selected as the study indices: $\chi^2=0.02$, $df=3$, $P=1.00$, $OR=4.30$, $95\%CI[2.74, 6.73]$, $Z=6.36(P<0.00001)$. ECG were selected as the study indices: $\chi^2=0.57$, $df=3$, $P=0.90$, and $OR=2.76$, $95\%CI[1.88, 4.07]$, $Z=5.14(P<0.00001)$. **Conclusion:** Xinkeshu capsule is effective and safe on unstable angina and relief of symptoms and improvement of electrocardiogram, without no obvious adverse reactions.

【Key words】 Xinkeshu capsule; Coronary heart disease; Unstable angina; Meta-analysis

冠心病的死亡率非常高,是导致人类死亡疾病中的常见病种的一种,冠心病有五大分型,心绞痛是其中分型的一种,心绞痛是临床上最常见的分型,非常容易发展成为急性心肌梗死,并且影响患者的生活质量和生存时间^[1]。心绞痛绝大多数都是由于冠状动脉存在不稳定的斑块,故防止斑块破裂,使冠状动脉扩张,阻止血小板在斑块上集聚,从而增加冠状动脉和血供、氧供是治疗心绞痛的原则^[2]。心可舒胶囊能够使血小板的聚集功能受到抑制,使纤维蛋白溶解,能够使冠状动脉的血流量增加,同时还有类似于 β 受体的阻滞的作用,对心肌缺血有改善作用^[3-4]。本研究运用 Meta 分析

的方法对心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛,旨在为心可舒胶囊液治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性提供证据。现报告如下。

1 文献与研究方案

1.1 文献选取原则 1)文献类别。选取国内外研究心可舒胶囊的随机对照试验(RCT),各文献研究方法相似,有综合的统计指标,一般资料齐全。2)文献研究人群。文献人群符合 1993 年卫生部药政局发布的《心血管系统药物临床研究指导原则》中的冠心病心绞痛诊断标准^[5]。3)治疗方法。心可舒组在常规治疗基础上加用心可舒胶囊,对照组常规治疗。4)监测目的。心绞痛缓解和心电图恢复。心绞痛症状缓解指标:采用中西医结合治疗心绞痛研究座谈会上所修订的标准^[6]。心

* 基金项目:吉林省科技厅项目(200905138)

[△]通信作者(电子邮箱:250682926@qq.com)

电图恢复指标:遵照《中国常见心脑血管疾病诊治指南》中的指标^[7]。不良反应根据临床表现、查体和化验来确定。5)检索语言为汉语或英语。

1.2 计算机查找方法 根据Cochrane工作网的手册标准4.2.7的标准用电脑查阅Cochrane试验资料库(2016年第1期)^[8]、Embase(1966年至2016年3月)、Pubmed(1966年至2016年3月)、中国学术文献总库(CNKI)(1979年至2016年3月)、中文科技期刊数据库(1989年至2016年3月)、万方数字期刊库(1981年至2016年3月),应用人工查找有关文献,汉语查找为:心可舒、冠心病、心绞痛,英语检索词为Xinkeshu, Coronary Heart Disease, Angina等。根据查找到的文献的参考文献再次查找作为补充。

1.3 文献的查找 本研究2名研究员分别阅读查找的文献,首先在除外明显不符合标准的文献,有可能入选的文献进行通读全文,从而选取出真正符合入选的文献,然后相互校对,有不同想法时相互研究。

1.4 文献质量评价 对选取的文献使用Jadad等制定的量表来评测^[9]。总分为1~5分,1~2分的文献认为质量低,3~5分的文献认为质量高。

1.5 统计学处理 根据选取的资料,运用RevMan 5.3描述的漏斗图进行分析。2名研究员分别录入结果,根据Cochrane协作网的RevMan(Review Manager)5.3软件进行数据处理。选取的文章的异质性运用 χ^2 检验,检验标准 $\alpha=0.10$;用 I^2 评估异质性, $I^2 \leq 50\%$ 说明存在的异质性小, $I^2 > 50\%$ 说明存在异质性较高。

2 结果

2.1 纳入文献基本资料 每篇文献的研究方案、临床效果和发生的不良反应见表1。总共查找出文献109篇,阅读每篇的摘要和原文,经过核对后4篇文献达到入选条件^[10-13]。

表1 每篇文献的研究方案、临床效果和发生的不良反应

研究	研究设计	组别	n	退出例数(n)	剂量和用法	疗程(d)	有效率(%)		不良反应发生率(%)	Jadad评分
							心绞痛	心电图		
陈丽丹 ^[10]	随机	治疗组	30	0	XKS,4粒,tid	28	90.0	83.3	0	2
2010	对照	对照组	30	0	常规治疗		66.7	66.3	0	
龚致平 ^[11]	随机	治疗组	35	0	XKS,4粒,tid	28	88.6	71.4	0	2
2008	对照	对照组	32	0	常规治疗		65.6	53.1	0	
段慧杰 ^[12]	随机	治疗组	234	0	XKS,4粒,tid	28	88.5	81.2	0	2
2007	对照	对照组	113	0	常规治疗		66.4	58.4	0	
江洪 ^[13]	随机	治疗组	35	0	XKS,4粒,tid	28	88.6	71.4	0	2
2005	对照	对照组	32	0	常规治疗		65.6	53.1	0	

注:XKS为心可舒胶囊;tid为日3次。

2.2 纳入文献质量 选入的文献都为RCT;选入文献的研究没有人群退出试验或失去访问;根据Jadad评

分所有文献都为2分。

2.3 心绞痛症状改善数据分析 根据 $\chi^2=0.02, df=3, P=1.00, I^2=0\%$,说明选入的文献存在同质性,所以应用固定模型来对文献的数据进行处理,合并 $OR=4.30, 95\%CI[2.74, 6.73]$;CI区间 >1 ,说明文献中的数据一起分析具有意义, $Z=6.36(P<0.00001)$,表明心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛在心绞痛改善方面更具有疗效(森林图见图1)。

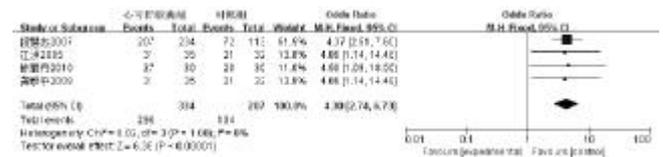


图1 心可舒胶囊组对心绞痛症状改善的森林图

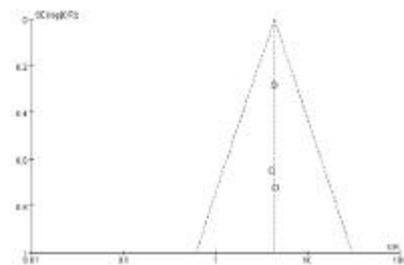


图2 心可舒胶囊组对心绞痛症状改善的漏斗图

2.4 心电图的改变数据分析 根据 $\chi^2=0.57, df=3, P=0.90, I^2=0\%$,说明选取的文献具有同质性,选取固定模型来对文献进行数据处理,合并 $OR=2.76, 95\%CI[1.88, 4.07]$,CI上下限均 >1 ,说明文献中的数据一起分析具有意义, $Z=5.14(P<0.00001)$,表明心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛在心电图改变方面更具有疗效(森林图见图3)。

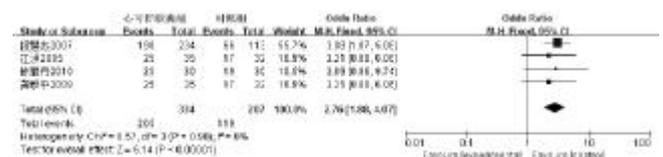


图3 心可舒胶囊组对心电图改变的森林图

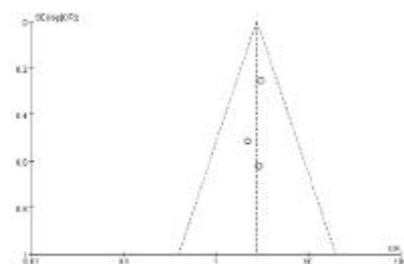


图4 心可舒胶囊对心绞痛症状改变的的漏斗图

2.5 选取文献发生的不良反应 所选取的4篇文献

中均未发生不良反应,说明心可舒胶囊在临床应用安全。

3 讨论

3.1 本研究的结果 根据 Meta 分析的方法选取的文章进行数据处理,根据 $Z = 6.36 (P < 0.00001)$,表明心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛在心绞痛改善方面更具有疗效,根据 $Z = 5.14 (P < 0.00001)$,表明心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛在心电改变方面更具有疗效,说明在治疗冠心病心绞痛有效,并且比较安全。

3.2 本研究结果的局限性 所选取文献的 Jadad 评分均为 2 分,具有较低的文献质量,所选取的文章均为 RCT,但是对 RCT 的方案设计很少描述,如何随机都没有叙述,虽然应用了随机方法,但是根据提供的方案不能分析是否具有科学性和合理性。在临床研究期未发生不良表现,从长远的角度看对人体是否存在不良影响需进一步观察。尽管通过 Meta 分析的结果说明灯盏花素较丹参注射液治疗冠心病心绞痛具有更好的疗效和比较安全,可是 Meta 分析这种方法也存在一定的缺点。RCT 方案科学合理,并且规模较大,中心较多,是 Meta 分析不能替代的。所以在进一步研究中科学的设计方案,严谨的 Meta 分析方法才能得出科学的结论,才能更好地指导临床。因为 Meta 分析是对所选取的文献进行的再次数据统计处理,有可能出现偏倚,因此临床研究中应充分掌握 Meta 分析的方法并科学地应用于临床^[14]。分析发表偏倚经常用到漏斗图,发表偏倚存在的时候,漏斗图呈现出不对称分布,我们观察了 RevMan5.3 软件制作漏斗图(图 2,图 4),从中能够看到选取的资料具有一些偏倚^[15-16]。

参 考 文 献

[1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:276-277.
[2] 高润霖. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2001,29(12):710-725.

[3] 刘吉祥,徐凡叶. 中西医结合治疗冠心病心绞痛 80 例[J]. 陕西中医学院学报,2009,32(4):17.
[4] 田代华. 实用中药词典[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:227.
[5] 贺运河,陈镜合. 中药抗心肌缺血-再灌注损伤作用的机制研究现状[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(3):165-167.
[6] 1980 年全国内科学术会议关于冠状动脉心脏病命名及诊断标准[J]. 中华内科杂志,1981,20(4):253-255.
[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见心脑血管疾病诊治指南[M]. 北京:北京科学技术出版社,2000:59-60.
[8] Sackett DL,Clarke M,Oxman AD,et al. Cochrane Reviewers, Handbook 4.2,In Renew Manager[M]. Versions 4.2.Oxford,England:The cochrane collaboration,2002:13-36.
[9] Jadad AR,Moore A,Carroll D,et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials; is blinding necessary[J]. Control Clin Trials,1996,17(1):1-12.
[10] 陈丽丹. 心可舒胶囊治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国当代医药,2010,17(22):75-76.
[11] 龚致平. 心可舒胶囊治疗冠心病 35 例临床观察[J]. 中国现代药物应用,2008,2(12):43.
[12] 段慧杰,史金英,杨爱丛,等. 心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 河北中医药学报,2007,22(2):14-16.
[13] 江洪,邓晓玲. 心可舒胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症,2005,14(5):400.
[14] Tonelli MR. The limits of evidence based medicine[J]. Respir Care,2001,46(12):1435-1440.
[15] Matthias Egger,George Davey Smith,Martin Schneider,et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test [J]. British Medical Journal,1998,315(3):629-634.
[16] Derrick A Bennett,Nancy K Latham,Caroline Stretton,et al. Anderson capture-recapture is a potentially useful method for assessing publication bias[J]. Journal of Clinical Epidemiology,2004,57(6):349-357.

(收稿日期 2016-03-20)

(上接第 1476 页)

[23] 任旭,牛争平. 降钙素基因相关肽在偏头痛发病机制中的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(4):229-231.
[24] 姜波,李清美,于素清,等. 女性偏头痛患者血浆中 β -内啡肽和 P 物质含量的定量分析[J]. 中华神经科杂志,1999,45(1):59-60.
[25] Harrison S,Geppetti P. Substance p[J]. Int J Biochem Cell Biol,2001,33(6):555-576.
[26] 黄卫,李海标,卢光启. P 物质在大鼠脑室管膜中定位分布

的免疫组织化学研究[J]. 解剖学报,1996,44(2):158-160.
[27] 郑淑美,陈玉静,崔海. 基于大鼠中脑 SP 及其受体变化探讨针刺治疗偏头痛作用机制[J]. 世界中医药,2014,9(7):961-964.
[28] 石宏,景向红,邱恩超,等. 电针对偏头痛大鼠的皮层扩展性抑制以及体内神经肽含量的影响[C]. 中国针灸学会经络分会第十届学术会议,2009:209-212.

(收稿日期 2016-04-28)

银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激反应的影响*

白志超^{1△} 陈名超² 李鹤飞¹

(1. 河北省邯郸市中心医院, 河北 邯郸 056001; 2. 河北工程大学附属医院, 河北 邯郸 056002)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1480-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.008

【摘要】目的 观察银杏内酯 B(GB)对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激反应的影响并探讨其机制。方法 将 120 只大鼠按照随机数字表法分为假手术组,模型组,GB 高、中、低剂量组和地尔硫草组,每组 20 只;采用夹闭冠状动脉的方法制备心肌缺血再灌注损伤大鼠模型。TTC 染色法计算心肌梗死面积,生化分析法检测心肌组织中超氧化物歧化酶(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,血清中谷草转氨酶(AST)、磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)活性,HE 染色法观察心肌组织形态结构改变,TUNEL 法观察心肌细胞凋亡状况并计算凋亡指数 (AI);Western blot 法检测心肌组织中 NF-κB 蛋白表达并进行半定量分析。**结果** 与模型组比较,GB 高中低剂量组大鼠心肌组织梗死面积显著降低,SOD、GSH-Px、CAT 活性显著升高且 MDA 含量显著降低,血清中 AST、CPK、LDH 活性显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);GB 各组心肌组织病变和心肌细胞凋亡状况较模型组均呈不同程度改善,其中 30、60 mg/kg 组 AI 显著降低,NF-κB 蛋白表达显著下调($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** GB 具有抑制心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激反应的作用,这一作用可能与其能够降低心肌缺血再灌注后心肌损伤有关。

【关键词】 银杏内酯 B 心肌 缺血再灌注 氧化应激 影响

The Effects of Ginkgolide B on Oxidative Stress in Rats with Myocardial Ischemia-reperfusion Injury

BAI Zhichao, CHEN Mingchao, LI Hefei. Central Hospital of Handan, Hebei, Handan 056001, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effects and mechanism of Ginkgolide B(GB) on oxidative stress in rats with myocardial ischemia-reperfusion injury. **Methods:** 120 rats were randomly divided into six groups: the sham group, the model group, GB high/ middle/ low groups and diltiazem group, 20 in each. The models with myocardial ischemia-reperfusion injury were made by clamping the artery. The areas of myocardial infarction was analyzed by TTC staining; the activity of SOD, GSH-Px, CAT and the content of MDA in myocardial tissue were determined, as well as the activity of AST, CPK, LDH in serum; the histopathological changes of myocardial tissue was observed by HE staining; the apoptosis of cardiomyocytes was observed by TUNEL and the apoptosis index (AI) was calculated; the expression of NF-κB was examined by Western blotting and semi-quantitative analysis. **Results:** Compared with the model group, the myocardial infarction areas in GB (30, 60 mg/kg) groups were significantly decreased; the activity of SOD, GSH-Px and CAT were significantly increased and the activity of MDA was significantly decreased; the level of AST, CPK and LDH in serum were significantly decreased; the myocardial tissue histopathological changes and cardiomyocytes apoptosis were significantly improved; AI in GB (30, 60 mg/kg) groups were significantly decreased; the expression of NF-κB was significantly decreased. All of the difference above were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** GB has inhibitive effects on oxidative stress in the rats with myocardial ischemia-reperfusion injury, which is perhaps related to its effects on reducing myocardial injury after myocardial ischemia-reperfusion.

【Key words】 GB; Myocardial; Ischemia-reperfusion; Oxidative stress; Effects

近年来,急性心肌梗死的发病率逐年升高,已经逐

渐发展成为危害人类生命健康的主要疾病之一。临床上采取溶栓、介入手术等方法及时恢复血流供应,能够显著降低急性心肌梗死患者死亡率,但再灌注后,缺血再灌注损伤并发症严重影响着患者的预后。研究发现,

* 基金项目:河北省卫生厅重点科技研究计划(20130359)

△ 通信作者(电子邮箱:xtmyyph@163.com)

再灌注后氧自由基的大量产生与过剩而导致的广泛的氧化应激损伤是缺血再灌注损伤发生发展的重要病理基础之一^[1]。银杏内酯 B(GB)为中药银杏叶的主要活性成分之一,具有抗炎、抗氧化、抗感染等多种药理学作用^[2-4]。本实验通过制备心肌缺血再灌注损伤大鼠模型并给予 GB 进行干预治疗,研究 GB 对心肌缺血再灌注损伤大鼠氧化应激反应的影响。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 120 只,雄性,8 周龄,体重 220~260 g。购自河北省实验动物中心,动物许可证号:SCXK(冀)2013-1-003。温度 23~25 ℃,相对湿度 65%~70%,光照周期为 12 h:12 h。

1.2 药物与试剂 GB 购自美国 Sigma 公司,纯度 ≥ 90%;注射用盐酸地尔硫草,批号 1503019,购自天津田边制药有限公司;TTC 购自美国 Sigma 公司;超氧化物歧化酶(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)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;HE、TUNEL 试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司;血清中谷草转氨酶(AST)、磷酸肌酸激酶(CPK)、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;NF-κB 单抗购自碧云天生物技术有限公司;水合氯醛购自国药集团化学试剂有限公司。

1.3 分组与造模 120 只实验用 SD 大鼠按照随机数字表法随机分为假手术组,模型组,GB 高、中、低剂量(15、30、60 mg/kg)组和地尔硫草组,每组 20 只。除假手术组外,其余各组大鼠均参照徐淑云等^[5]报道的实验方法制备心肌缺血再灌注大鼠模型。假手术组行手术通路,除不夹闭冠状动脉外,其余操作同手术组。取 GB 准确称量,用 0.9%氯化钠注射液配制成浓度为 60 mg/mL 的溶液,并依此稀释制备 30 mg/mL 和 15 mg/mL 的 GB 溶液;取地尔硫草准备称量并用 0.9%氯化钠注射液配制成 1 mg/mL 的地尔硫草溶液;为保证给药容积一致,各治疗均腹腔注射给药 1 mL 进行治疗。再灌注后,GB 各组 and 地尔硫草组立即通过腹腔注射给药 1 mL 进行治疗,每日 1 次,疗程 7 d,假手术组和模型对照组同步给予 1 mL 0.9%氯化钠注射。治疗完成后,行各指标的观察和检测。

1.4 标本采集与检测 1)心肌组织梗死面积的测定。各组大鼠腹腔注射水合氯醛深度麻醉后开胸取心脏组织,-20 ℃冻存 20 min 后切片,1% TTC 溶液(恒温 37 ℃、避光)孵育 15 min,正常组织呈红色、梗死区呈灰白色,采用 BI-2000 医用图像分析系统分析心肌组织梗死面积。2)生化指标检测。深度麻醉后开腹经腹主动脉取血并离心(1500 r/min,10 min)取血清,按照各试剂盒操作方法依次进行处理,然后通过生化分析仪平

行测定各组大鼠血清中 AST、CPK、LDH 活性。参照“1)方法”取心肌组织,研磨匀浆后经 3000 r/min,离心 10 min 后取上清液,按照试剂盒操作方法依次进行处理,然后通过紫外-可见分光光度计平行测定各组大鼠心肌组织中 SOD、GSH-Px、CAT 活性和 MDA 含量。3)心肌组织形态结构改变和心肌细胞凋亡状况的观察及凋亡指数 AI 的计算。参照“1)方法”取心肌组织,4%多聚甲醛溶液固定 72 h 后行石蜡包埋,切片和展片处理后,进行 HE 染色和封片处理,通过光学显微镜观察心肌组织形态结构改变;取石蜡切片,按照 TUNEL 试剂盒操作方法行染色处理,通过光学显微镜观察心肌细胞凋亡状况。AI 的计算:每张染色切片随机选取 6 个视野,分别计数细胞总数和阳性细胞数,各组分别取平均值后计算 AI (%)=(阳性细胞数/细胞总数)×100%。4)心肌组织中 NF-κB 蛋白表达的检测。取以上制备的心肌组织匀浆液,经 12000 r/min,低温(4 ℃)离心 10 min 后取沉淀,BCA 法蛋白定量后采用 Western blot 法测定各组大鼠心肌组织中 NF-κB 蛋白表达,应用 Quantity One 软件进行分析。

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,组间均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 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 各组大鼠心肌组织梗死面积比较 见表 1。模型组大鼠心肌组织梗死面积较假手术组显著升高($P < 0.01$)。GB 中高剂量组和地尔硫草组大鼠心肌梗死面积较模型组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠心肌组织中抗氧化酶活性和 MDA 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	心肌梗死面积(%)	SOD [U/(mg·prot)]	GSH-Px [U/(mg·prot)]	CAT [U/(mg·prot)]	MDA [(nmol/(mg·prot))]
假手术组	20	0	80.71±12.37	5.23±0.89	4.42±1.18	7.64±0.87
模型组	20	45.23±6.06*	49.06±8.31*	2.73±0.51**	2.26±0.78**	31.82±5.03**
GB 低剂量组	20	39.75±7.51	53.76±10.44	3.08±0.83	2.67±1.04	24.05±4.67 ^Δ
GB 中剂量组	20	30.42±6.22 ^Δ	61.53±13.05 ^{ΔΔ}	3.84±0.71 ^Δ	3.05±0.91 ^Δ	18.58±3.94 ^{ΔΔ}
GB 高剂量组	20	21.86±4.71 ^{ΔΔ}	72.02±15.63 ^{ΔΔ}	4.59±1.33 ^{ΔΔ}	4.04±1.48 ^{ΔΔ}	13.52±2.56 ^{ΔΔ}
地尔硫草组	20	32.04±5.83 ^Δ	64.07±11.92 ^Δ	2.96±1.02	3.57±1.22 ^Δ	17.83±4.12 ^{ΔΔ}

与假手术组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与模型组比较,^Δ $P < 0.05$,^{ΔΔ} $P < 0.01$ 。下同。

2.2 各组大鼠心肌组织中抗氧化酶活性和 MDA 含量比较 见表 1。模型组 SOD、GSH-Px、CAT 活性较假手术组显著降低且 MDA 含量显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,GB 中高剂量组 SOD、GSH-Px、CAT 活性显著升高且 MDA 含量显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠血清中 AST、CPK、LDH 含量比较 见表 2。模型组大鼠 AST、CPK、LDH 含量较假手术组均

显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, GB 中高剂量组 AST、CPK、LDH 含量均显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 2 各组大鼠血清中 AST、CPK、LDH 含量比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	AST	CPK	LDH
假手术组	20	280.06±56.43	528.86±60.53	623.73±80.52
模型组	20	557.27±97.03**	998.06±127.34**	1095.64±128.44**
GB 低剂量组	20	520.46±112.75	863.72±105.87	930.81±137.07
GB 中剂量组	20	429.09±86.03 [△]	733.93±110.76 ^{△△}	813.72±109.54 [△]
GB 高剂量组	20	390.82±70.53 ^{△△}	650.38±849.21 ^{△△}	730.84±97.62 ^{△△}
地尔硫草组	20	452.6±91.8 [△]	812.5±119.4 [△]	952.6±154.0

2.4 各组大鼠心肌组织形态结构改变 见图 1。经 HE 染色后观察病理切片发现: 假手术组大鼠心肌组织形态结构和心肌细胞状态均未见异常; 而模型组大鼠呈现心肌纤维紊乱, 间质水肿变性, 心肌细胞呈空泡变性、胞质着色不均、胞核固缩等明显的病理性形态结构改变; 而与模型组比较, GB 各组心肌组织病理性形态结构改变呈不同程度改善, 其中以 GB 高剂量组效果最为显著。

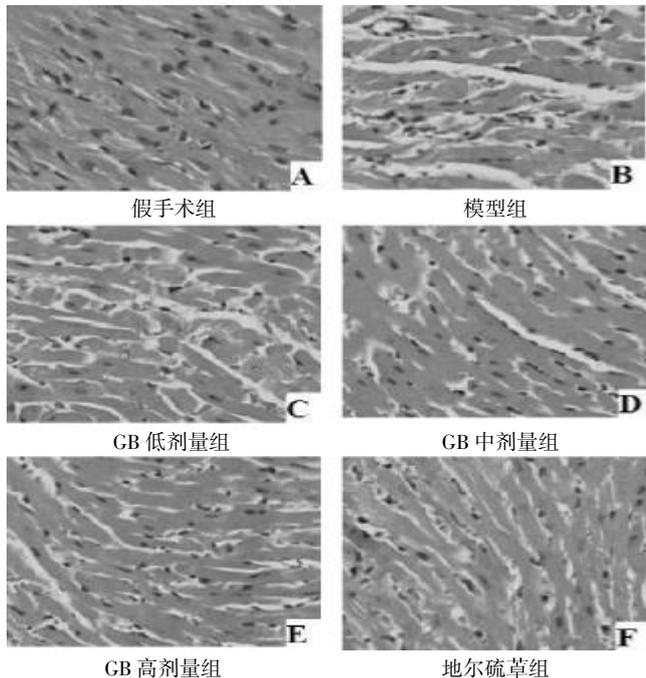


图 1 各组大鼠心肌组织形态结构(HE 染色, 400 倍)

2.5 各组大鼠心肌细胞凋亡状况 见图 2, 表 3。模型组心肌细胞凋亡数量较假手术组明显增多; 而 GB 各组心肌细胞凋亡数量较模型组呈不同程度减少, 以 GB 高剂量组最为显著, 计算并比较 AI 发现: 与手术组比较, 模型组心肌细胞 AI 显著升高 ($P < 0.01$); 而与模型组比较, GB (30、60 mg/kg) 组 AI 显著降低 ($P < 0.01$)。

2.6 各组大鼠心肌组织中 NF- κ B 蛋白表达 见图 3,

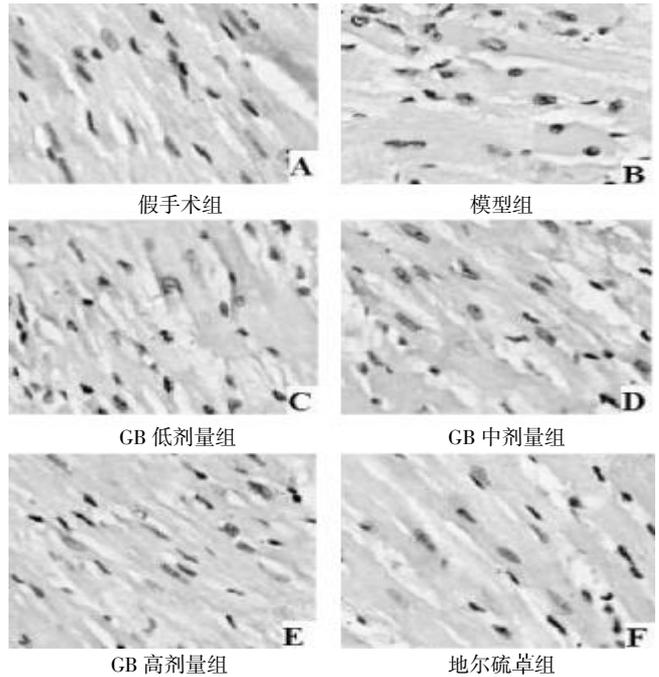


图 2 各组大鼠心肌细胞凋亡状况(HE 染色, 400 倍)

表 3 各组大鼠心肌细胞 AI、心肌组织 NF- κ B 蛋白表达($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AI (%)	NF- κ B/ β -actin
假手术组	20	3.73±1.59	0.15±0.04
模型组	20	58.24±10.51**	0.47±0.12**
GB 低剂量组	20	46.07±8.02	0.38±0.10
GB 中剂量组	20	39.01±7.23 [△]	0.30±0.07 ^{△△}
GB 高剂量组	20	27.46±6.28 ^{△△}	0.23±0.06 ^{△△}
地尔硫草组	20	41.29±8.05 [△]	0.33±0.08 [△]

表 3。模型组大鼠心肌组织 NF- κ B 蛋白表达较假手术组显著上调 ($P < 0.01$); 与模型组比较, GB 中高剂量组 NF- κ B 蛋白表达均显著下调 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),

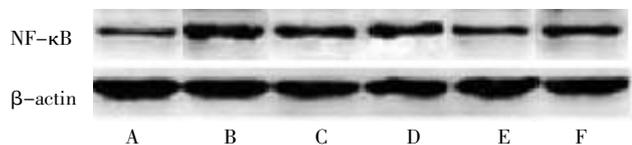


图 3 各组大鼠心肌组织 NF- κ B 蛋白表达

图 3 各组大鼠心肌组织 NF- κ B 蛋白表达

3 讨论

随着人们饮食结构和工作劳动强度的改变, 急性心肌梗死发病率逐年升高, 目前临床上主要采取溶栓、介入手术等方法及时恢复血流供应, 虽能够挽救部分濒死心肌细胞并显著降低急性心肌梗死患者死亡率, 但“缺血再灌注损伤”并发症的存在仍严重影响着患者的预后。病理生理学研究发现, 再灌注后随着氧的涌入

和抗氧化酶活性的降低氧自由基大量产生和过剩,引发广泛的氧化应激损伤可能是心肌缺血再灌注损伤重要的病理机制^[1],因此抑制氧化应激反应或许是降低心肌缺血再灌注损伤的新靶点。

正常生理状态体内生成的氧自由基能够在 SOD 的催化作用下还原生成 H_2O_2 ^[6-7],并在 GSH-Px 或 CAT 进一步催化还原生成 H_2O 和 O_2 ^[8-10],而维持体内氧自由基的动态平衡,所以此 3 种酶活性能够直接反应机体抗氧化能力;过氧化终产物 MDA 的含量能够间接反映细胞氧化应激损伤程度。正常状态下血清中心肌酶(AST、CPK、LDH)活性都非常低,但细胞膜受氧自由基攻击而氧化损伤后,心肌酶将迅速释放入血,导致血清中含量陡然增高,因此血清中心肌酶含量水平能够准确反映神经细胞受氧自由基损伤程度^[11-12]。

氧化应激损伤是细胞凋亡的重要诱发因素之一,而多效能核转录因子 NF- κ B 蛋白被称为连接氧化应激和细胞凋亡的“桥梁”。生理状态下 NF- κ B 以无活性形式存在于胞质中,被氧自由基刺激而活化的 NF- κ B 蛋白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^[13-14];并且被活化的 NF- κ B 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^[15]。

银杏叶为银杏科银杏属多年生落叶乔木银杏的叶,是我国传统中药品种,《本草纲目》和《中药志》中均有记载,其性味甘苦涩平,具有益心敛肺、化湿止泻之功效。现代药理学研究发现,萜内酯类化合物为银杏叶的主要有效成分,包括银杏内酯 A、B、C、M 和白果内酯。研究表明银杏内酯为血小板活化因子(PAF)拮抗剂,活性最强的即为 GB,具有抗炎、抗氧化、抗感染等多种药理学作用^[2-4]。本实验通过制备大鼠心肌缺血再灌注损伤模型并给予 GB 进行干预治疗研究发现:GB 能够有效改善心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织形态结构改变并降低心肌组织梗死面积;改善抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)活性、降低 MDA 含量,降低血清中心肌酶(AST、CPK、LDH)含量,下调 NF- κ B 蛋白表达,抑制心肌细胞凋亡,提示 GB 能够通过抑制氧化应激反应而对心肌缺血再灌注损伤大鼠起到保护作用。

参 考 文 献

- [1] 韩帅先,姚焕玲,李云云,等. 菟丝子提取物对大鼠心肌缺血/再灌注损伤的保护作用[J]. 中国药理学通报,2011,27(4): 533-536.
- [2] Nie ZG, Peng SY, Wang WJ. Effects of Ginkgolide B on lipopolysaccharide-induced TNF α production in mouse peritoneal macrophages and NF- κ B activation in rat pleural polymorphonuclear leukocytes[J]. Acta Pharm Sin, 2004, 39: 415-418.
- [3] Zhou LE, Wang WJ, Bai JY, et al. Effects of Ginkgolide B on arachidonic acid metabolizing enzymes and level of intracellular calcium in rat polymorphonuclear leukocytes[J]. Acta Pharm Sin, 2001, 36(2): 92-95.
- [4] Kitamoto S, Egashira K. Endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis[J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2004, 4(1): 13-22.
- [5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社,2002:45.
- [6] 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.
- [7] AKavakcioglu B, Tongul B, Tarhan L. Aqueous two-phase system purification for superoxide dismutase induced by menadione from Phanerochaete chrysosporium[J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2016, 29: 1-9.
- [8] Li X, Zhao L, Yue L, et al. Evidence for the protective effects of curcumin against oxyhemoglobin-induced injury in rat cortical neurons[J]. Brain Res Bull, 2016, 120(6): 34-40.
- [9] Sener U, Uygur R, Aktas C, et al. Protective effects of thymoquinone against apoptosis and oxidative stress by arsenic in rat kidney[J]. Ren Fail, 2016, 38(1): 117-123.
- [10] Ma Q, Li Y, Fan Y, et al. Molecular mechanisms of lipoic acid protection against aflatoxin B-induced liver oxidative damage and inflammatory responses in broilers[J]. Toxins (Basel), 2015, 7(12): 5435-5447.
- [11] Li T, Satomi Y, Katoh D, et al. Induction of cell cycle arrest and p21 (CIP1/WAF1) expression in human lung cancer cells by isoliquiritigenin[J]. Cancer Lett, 2004, 207(1): 27-351.
- [12] Ali F1, Naqvi SA2, Bismillah M, et al. Comparative analysis of biochemical parameters in diabetic and non-diabetic acute myocardial infarction patients[J]. Indian Heart J, 2016, 68(3): 325-331.
- [13] Zhang Q, Huang WD, Lv XY, et al. Ghrelin protects H9c2 cells from hydrogen peroxide-induced apoptosis through NF- κ B and mitochondria-mediated signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 654(2): 142-149.
- [14] Zhang X, Sun CY, Zhang YB, et al. Kegan Liyan oral liquid ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury through inhibition of TLR4-mediated NF- κ B signaling pathway and MMP-9 expression[J]. J Ethnopharmacol, 2016, 186(12): 91-102.
- [15] 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.

(收稿日期 2016-03-14)

苦酸通方对自发性2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠体质量与腹部脂肪组织中FAS表达的影响*

金美英 高胜男 朴春丽[△]

(长春中医药大学附属医院,吉林 长春 130117)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1484-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.009

【摘要】目的 观察苦酸通调方对自发性2型糖尿病胰岛素抵抗大鼠体质量及腹部脂肪中脂肪酸合成酶(FAS)蛋白表达的影响。**方法** 以30只雄性ZDF大鼠为实验对象,利用高脂饲料饲养,以12周龄形成2型糖尿病大鼠模型。按体质量随机分为3组,分别为模型组、吡格列酮治疗组、苦酸通调方治疗组各10只。正常对照组为其同系雄性非糖尿病Zucker Lean(ZL)大鼠10只,其中空白组以普通饲料喂养。并用Western blot法,检测各组大鼠腹部脂肪组织中FAS蛋白的表达情况。**结果** 1)经药物治疗12周后,模型组、吡格列酮组、苦酸通调组体质量均显著高于正常对照组($P<0.01$)。治疗8周、12周后,苦酸通调组体质量与模型组相比明显下降,吡格列酮组与模型组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。2)腹部脂肪组织中FAS蛋白的表达情况:与正常组比较,模型组FAS蛋白表达明显升高($P<0.05$)。吡格列酮组和苦酸通调组明显降低FAS蛋白表达,与模型组比较有明显改善($P<0.01$)。**结论** 1)苦酸通调方具有减轻体质量,提高胰岛素敏感性,改善胰岛素抵抗的作用。2)苦酸通调方组可明显降低腹部脂肪组织中FAS蛋白的表达,实验结果说明2型糖尿病的糖脂代谢紊乱与FAS有关联。苦酸通调方可以通过对体内合成脂肪途径中的关键酶之一FAS起抑制作用,减少脂肪沉积,控制脂肪合成、减少体质量。FAS可能是苦酸通调方的作用新靶点,其机制可能与干预机体体内脂肪组织的合成、分解代谢、进而改善胰岛素抵抗作用有关。

【关键词】 苦酸通调方 2型糖尿病 胰岛素抵抗 体质量 脂肪酸合成酶

Effects of Kusuan Tongtiao Decoction on FAS Expression in Abdominal Adipose Tissue of Spontaneous Type 2 Diabetes Mellitus in Rats with Insulin Resistance JIN Meiyang, GAO Shengnan, PIAO Chunli. Hospital Affiliated to Changchun University of Chinese Medicine, Jilin, Changchun 130117, China.

【Abstract】Objective: To observe impacts of the Kusuan Tongtiao decoction on on FAS expression in abdominal adipose tissue of spontaneous type 2 diabetes mellitus in rats with insulin resistance. **Methods:** 30 male Zucker Diabetes Fat (ZDF) rats were selected as experimental subjects, fed with high-fat diet for twelve weeks to form type 2 diabetic rats. They were randomly divided into three groups, namely, the model group, Pioglitazone treatment group, Kusuan Tongtiao decoction group, 10 cases in each. The control group of non-diabetic male included 10 Zucker Lean(ZL) rats and the blank group were fed with normal diet. FAS protein expression of the abdominal adipose tissue of rats was detected with western blot method. **Results:** 1)After 12 weeks of treatment, the weight of the model group, pioglitazone group and Kusuan Tongtiao decoction group were significantly higher than the control group ($P<0.01$). 8 weeks or 12 weeks after treatment, body weight of Kusuan Tongtiao decoction group significantly decreased compared with the model group. There was no significant difference between pioglitazone group and the model group ($P>0.05$). 2)The expression of FAS protein in abdominal adipose tissue: compared with the normal group, FAS protein expression of the model group was significantly increased($P<0.05$). FAS protein expression of Pioglitazone group and Kusuan Tongtiao decoction group significantly reduced, compared with model group, which was significantly improved($P<0.01$). **Conclusion:** 1)Kusuan Tongtiao decoction has an effect on improving insulin sensitivity and insulin resistance. 2)Kusuan Tongtiao decoction can significantly reduce FAS protein expression of abdominal adipose tissue. The experimental results show that the disorder of glucose and lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus is related to FAS. Kusuan Tongtiao decoction can inhibit FAS, one of

*基金项目:吉林省自然科学基金项目(201115169)

[△]通信作者(电子邮箱:piaochunli9811027@yahoo.com.cn)

the key enzymes in the body fat pathway, reduce fat deposition, control fat synthesis, and reduce body weight. FAS may be a new target for its effect, whose mechanism may be related to the synthesis, decomposition and metabolism of adipose tissue in the body, and then to improve insulin resistance.

【Key words】 Kusan Tongtiao decoction; Type 2 diabetes mellitus; Insulin resistance; Weight; FAS

2型糖尿病(T2DM)是一个典型的现代不良生活方式疾病,往往存在着脂代谢紊乱、肥胖、糖耐量异常等问题,肥胖是这些问题的基础,它的发病是可以预见的。大量研究表明,肥胖是胰岛素抵抗的独立危险因素,肥胖时,脂肪组织结构和功能紊乱,失调的脂肪组织是连接胰岛素抵抗、T2DM和动脉粥样硬化的桥梁^[1]。近年来研究发现,脂肪组织不仅是能量储存器官,还是一个可以分泌产生多种激素和细胞因子的新的内分泌器官,它可以合成和释放大量脂肪因子。脂肪酸合成酶(FAS)作为脂肪代谢的主要酶,含有脂肪酸合成所需的全部酶活性,其表达的改变可能是肥胖、2型糖尿病发生的分子基础之一,从而进一步降低了胰岛素的敏感性,诱发肥胖向2型糖尿病的转化与发展^[2]。脂肪酸合成酶很可能是体内调节能量消耗和储存的重要位点之一。近年来大量研究表明,脂肪酸合成酶抑制剂C75和浅蓝菌素具有减少小鼠进食量,增加能量消耗、降低体质量、预防胰岛素抵抗的作用^[3-6]。

中医药对于2型糖尿病的发生和控制2型糖尿病的进展有十分重要的意义,因此深入开展中医药从整体观改善肥胖及胰岛素抵抗,具有广泛前景。本研究以中医理论为指导,在已有前期研究的基础上,以高脂饲料诱导的T2DM大鼠为实验对象,观察苦酸通调方对大鼠体质量、FAS蛋白相关表达有影响,寻找改善大鼠胰岛素抵抗新靶点。现报告如下。

1 材料与方

1.1 动物与分组 清洁级9周龄雄性ZDF大鼠42只(体质量244~291g)和同周龄雄性ZL大鼠10只(体质量183~220g),购于北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证:SCXK(京)2014-0003。ZDF大鼠予高脂饲料#5008(粗脂肪6.5%、粗蛋白23.5%)喂养,ZL大鼠予普通饲料#1022(粗蛋白%≥18.0、粗脂肪%≥4.0、粗纤维%≤5.0、水分%≤8.0)喂养,饲料购于北京华阜康生物科技股份有限公司,合格证号SCXK(京)2009-0008。大鼠在北京中医药大学基础医学院实验室中饲养,实验室温度20~22℃,相对湿度(55±5)%,12/12h光照黑暗循环(光照时间8:00~20:00,黑暗时间20:00~8:00)。实验前均予普通饲料适应性喂养1周,所有实验大鼠自由获取食物和饮水。将造模成功的ZDF大鼠随机分为模型组($n=10$),苦酸通调组($n=10$),吡格列酮组($n=10$)3组,10只ZL大鼠为空白对照组。将苦酸通调方和吡格列酮分别配置成混悬液,造模成功后,苦酸通调方使用时按照3.29g/(kg·d)

体质量(前期工作已确定的最佳剂量)混悬液灌胃,吡格列酮组按照1.07mg/(kg·d)体质量灌胃,正常对照组和模型组均予等体积蒸馏水灌胃,各组大鼠均连续灌胃12周,每日1次。用药治疗期间正常对照组大鼠饲以普通饲料,其他组饲以高脂饲料,自由进食、饮水,每周称质量,根据体质量调整灌胃剂量。

1.2 试剂与仪器 FAS、GAPDH抗体, Anti-FAS、Anti-GAPDH抗体、化学发光液(美国CST公司);蛋白裂解液+苯甲基磺酰氟(PMSF)(上海碧云天生物技术公司);BCA蛋白浓度测定试剂盒包括A液100mL、B液5mL、蛋白标准品1mL(上海碧云天生物技术公司);PVDF膜(美国Millipore公司);苦酸通调方(黄连15g,乌梅15g,大黄10g,干姜6g),长春中医药大学附属医院颗粒药房提供;吡格列酮,江苏恒瑞医药股份有限公司(批号:国药准字H20040631)等。主要仪器包括:调节台式高速低温离心机(HERAEUS Fresco 17, Thermo Scientific, USA);温控震荡仪(Thermo Scientific, USA);电泳仪、电泳及电转移装置(PowerPac Basic, Bio-Rad, USA);酶标仪(Model 550 Microplate Reader, Bio-Rad公司, USA);凝胶图像处理系统(上海产Tanon GIS-1000)。

1.3 模型制备 实验用ZDF以及ZL大鼠均分笼饲养,每笼2只。实验过程中,大鼠可以自由进食和饮水。实验开始前大鼠均给予适应性喂养,饲料采用普通级。实验开始后,ZL组继续给予普通饲料而ZDF组大鼠给予高脂饲料喂养。12周后,检测造模情况。造模评价标准:糖耐量实验,检测前禁食不禁水15h,血糖仪检测大鼠空腹血糖,然后给予30%葡萄糖溶液灌胃(2g/kg)。分别在灌胃后0.5、1、1.5、2h取血并测量血糖。血糖峰值高于16.7mmol/L,或糖负荷2h后血糖高于11.1mmol/L,可判定造模成功。如仅具备上述1条,则为糖耐量减低。

1.4 标本采集与检测 给药治疗12周后,将大鼠处死后打开腹腔,迅速取出腹部脂肪组织,把组织剪切成细小的碎片,PMSF与PIPA裂解缓冲液以1:100的比例加入组织中,涡旋振荡,冰浴中用玻璃匀浆器匀浆,直至充分裂解,将匀浆液置于EP管中,4℃、13000r/min离心30min,收集中层清液,用于检测FAS蛋白的表达。蛋白免疫印迹实验检测脂肪组织FAS蛋白表达,细胞经裂解液处理后收集蛋白用BCA法进行蛋白定量。10%SDS-PAGE电泳、电转、据蛋白质Marker不同分子量条带的所在位置切下预计含目

的蛋白的PVDF膜,放置于封闭缓冲液中。分别加入相应一抗FAS、GAPDH以1:1000比例1.2 μL抗体混于1.2 mL封闭缓冲液,后置于4℃低温震荡仪过夜。次日洗膜4次后,加入二抗,同样以1:1000比例1.2 μL抗体混于1.2 mL TBST中,室温震荡1 h。再次洗膜4次后进行曝光,显影,定影。采用蛋白电泳图像分析软件Gel-pro32(Labwork)分析电泳条带灰度值,以目的蛋白灰度值除以内参GAPDH灰度值来表示目的蛋白相对表达量。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件分析。实验数据计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,服从正态分布的两组间均数比较用t检验,同批次多组间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 各组大鼠体质量比较 见表1和图1。经药物治疗12周后,模型组、吡格列酮组、苦酸通调组体质量均显著高于正常对照组($P<0.01$)。治疗4周后,中药组、西药组体重与模型组相比,虽有下降趋势,但无统计学意义($P>0.05$)。治疗8周、12周后,苦酸通调组体质量与模型组相比明显下降,吡格列酮组与模型组相比差异无统计学意义($P>0.05$)。苦酸通调方可降低糖尿病大鼠体质量,提高胰岛素敏感性,说明苦酸通调方能调节糖脂代谢、减轻体质量、提高胰岛素敏感性,从而改善IR。

表1 各组大鼠药物体质量比较(g, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前0周(22周)	治疗后4周(26周)	治疗后8周(30周)	治疗后12周(34周)
正常对照组	10	349.1±15.69	363.8±16.90	374.3±16.21	381.8±15.43
模型组	10	462.0±19.80 [*]	486.8±19.64 [*]	508.4±17.58 [*]	527.1±17.69 [*]
吡格列酮组	10	465.8±19.83 [*]	481.5±19.61 [*]	500.4±17.49 [*]	516.5±15.25 [*]
苦酸通调组	10	459.3±23.38 [*]	470.3±21.93 [*]	482.1±22.86 ^{△*}	497.6±23.29 ^{△△*}

与正常组比较, * $P<0.01$;与模型组比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$;与吡格列酮组比较, * $P<0.05$ 。下同。

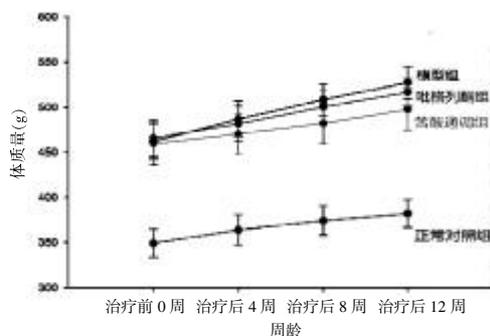


图1 大鼠体质量变化

2.2 各组大鼠FAS蛋白表达的比较 见表2和图2。采用蛋白电泳图像分析软件Gel-pro32(Labwork)分析

电泳条带灰度值,以目的蛋白灰度值除以内参GAPDH灰度值来表示目的蛋白相对表达量。结果显示,与正常组比较,模型组FAS蛋白表达明显升高($P<0.05$)。吡格列酮治疗组和苦酸通调方治疗组,可明显降低FAS蛋白表达,与模型组比较有明显改善($P<0.01$),两组之间有差异无统计学意义($P>0.05$)。模型组大鼠腹部脂肪组织中FAS阳性表达明显增加,苦酸通调方组FAS阳性表达则明显下降,从蛋白水平进一步说明FAS可能是苦酸通调方的作用靶点,可以阻滞生脂通路,控制脂肪合成、减少体质量,从而减轻胰岛素抵抗。

表2 各组大鼠FAS相对蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	FAS/GAPDH
正常对照组	10	0.097±0.008
模型组	10	0.443±0.075 [*]
吡格列酮组	10	0.095±0.013 $\Delta\Delta$
苦酸通调组	10	0.082±0.021 $\Delta\Delta$

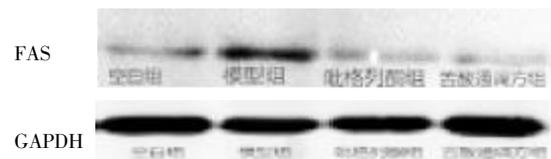


图2 各组大鼠FAS相对表达量

3 讨论

3.1 “六郁和络滞”为T2DM的病机关键 糖尿病属中医学“消渴”范畴,发病原因主要由饮食偏好如嗜食肥甘,从而导致食郁中焦,气机运化失常,邪毒内生,最终出现一系列临床表现。“六郁和络滞”学说的创立,高度概括了肥胖T2DM脂代谢紊乱和脂肪组织炎症的发病机制,该理论的提出具有科学性与前瞻性。本课题组提出2型糖尿病的中医病机核心是“六郁和络滞”,囊括了2型糖尿病早期无明显三多一少症状的情况。六郁是指以食郁为先导而形成的气郁、热郁、血郁、痰郁、湿郁的病理状态;络滞是由六郁交互作用而形成脉络郁滞的病理状态^[7]。

机体在六郁的病理状态下,久而化生膏、浊、痰、瘀、毒等病理产物,病理产物久而不化,留于全身经络各处,或堆积于膏膜之上,或散布于肌肉腠理之间,或蕴藏于胸腹之中,形成络滞的病理状态,故“六郁和络滞”可能是T2DM患者多体形臃肿的原因。如能够及时清除致病的病理产物,改善内环境,就能够有效地改善脂肪组织相关的微炎症、脂代谢紊乱状态,进而减轻体重,改善患者临床症状。

针对上述T2DM的核心病机,本课题组提出苦酸通调的中医治疗法则。苦酸通调法是对“解毒通络”、

“苦酸制甜”和单一治法学说的高度概括,“解毒通络”法以长期临床经验为基础^[8],根据络病治疗法则而设,“苦酸制甜”理论则基于药物四气五味的药性理论而来^[9],研究表明^[10],T2DM早期即存在络脉郁滞,且贯穿T2DM始终。

苦酸通调方由黄连 15 g,乌梅 15 g,大黄 10 g,干姜 6 g 组成。本方为源自《温病条辨》连梅汤加大黄、干姜而成,君用黄连、大黄,苦寒泄壅解毒,破积化瘀;乌梅收敛生津,以防苦寒伤阴,黄芩燥湿解毒,此两药共为臣药;佐以干姜、白芍,用以调畅气机,养血柔肝,收敛气阴,且反佐苦寒药物之偏弊,故为二者共为佐使。该方体现了治疗消渴病“糖络并治”的理论。

3.2 苦酸通调方对 2 型糖尿病 IR 大鼠体质量与腹部脂肪组织中 FAS 蛋白表达的影响 FAS 是催化乙酰辅酶 A、丙二酸单酰辅酶 A 和 NADPH 合成饱和长链脂肪酸的关键酶^[11-14]。它能经转酰、缩合、还原、脱水和再还原的重复过程合成脂肪酸,而脂肪酸是合成三酰甘油的重要原料。糖尿病的脂质代谢紊乱与肝脏 FAS 表达的变化有密切关系。在 2002 年 ADA 会议上 Mc Garry^[15]提出了“糖尿病是糖脂病”的概念。苦酸通调方组可明显降低腹部脂肪组织中 FAS 蛋白的表达,与模型组比较有明显改善。实验结果说明 2 型糖尿病的糖脂代谢紊乱与 FAS 有关联。苦酸通调方可以通过对体内合成脂肪途径中的关键酶之一 FAS 起抑制作用,减少脂肪沉积,控制脂肪合成、减少体质量,增强胰岛素敏感性。FAS 可能是苦酸通调方的作用靶点,其机制可能与干预机体内脂肪组织的合成、分解代谢、进而改善胰岛素抵抗作用有关。

参 考 文 献

- [1] Kukidome D, Nishikawa T, Sonod K, et al. Activation of activated protein kinase reduces hyperglycemia induced mitochondrial reactive oxygen species production and promotes mitochondrial biogenesis in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Diabetes*, 2006, 55(1): 120-127.
- [2] Weyer C, Foley JE, Bogardus C, et al. Enlarged subcutaneous adipocytes, but not obesity itself, predict type 2 diabetes independent of insulin resistance[J]. *Diabetes*, 2000, 49(11): 1591-1597.
- [3] Kim EK, Miller I, Landree LE, et al. Expression of FAS within hypothalamic neurons: a model for decreased food intake after C75 treatment[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2002, 283(5): E867-879.
- [4] Obici S, Feng Z, Arduini A, et al. Inhibition of hypothalamic carnitine palm itoyltransferase -I decreases food intake and glucose production[J]. *Nat Med*, 2003, 9(6): 756-761.
- [5] Kumar MV, Shimokawa T, Nagy TR, et al. Differential effects of acentrally acting fatty acid synthase inhibitor in lean and obese mice[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 1921-1925.
- [6] Thupari JN, Landree LE, Ronnett GV, et al. C75 increases peripheral energy utilization and fatty acid oxidation in diet-induced obesity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99(4): 9498-9502.
- [7] 朴春丽,邓悦,米佳.苦酸通调方抑制糖尿病脂肪组织炎症机制的理论探讨[J].*中华实用中西医杂志*, 2009, 22(3): 146-148.
- [8] 于淼,朴春丽,南征,等.2型糖尿病胰岛素抵抗的肝内炎症发病机制与毒损肝络病机理论的相关性探讨[J].*中国中西医结合杂志*, 2006, 26(11): 1032-1034.
- [9] 刘彦君,潘长玉.自发的 2 型糖尿病动物模型—OLETF 大鼠[J].*国外医学内分泌学分册*, 1999, 19(1): 26-29.
- [10] Wang H, Kourig, Wollheim CB. ER stress and SREBP-1 activation are implicated in beta-cell glucolipototoxicity[J]. *Cell sci*, 2005, 118(pt117): 3905-3915.
- [11] Wakil SJ, Stoops JK, Joshi VC. Fatty acid synthesis and its regulation[J]. *Annu Rev Biochem*, 1983, 52: 537-579.
- [12] Wakil SJ. Fatty acid synthase, a proficient multifunctional enzyme[J]. *Biochemistry*, 1989, 28(11): 4523-4530.
- [13] Smith S. The animal fatty acid synthase: one gene, one polypeptide, seven enzymes[J]. *Faseb J*, 1994, 8(15): 1248-1259.
- [14] Smith S, Witkowski A, Joshi AK. Structural and functional organization of the animal fatty acid synthase[J]. *Prog Lipid Res*, 2003, 42(4): 289-317.
- [15] Mc Garry JD. Dysregulation of fatty acid metabolism in the etiopathology of type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2002, 51(1): 7-18.

(收稿日期 2016-04-20)

(上接第 1464 页)

- [14] Danyes RA. Emerging roles of PPARs in inflammation and immunity[J]. *Immunol*, 2002, 72(2): 748-759.
- [15] Adachi M, Kurotani R, Morimura K, et al. Peroxisome proliferator activated receptor gamma in colonic epithelial cells protects against experimental inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2006, 55(8): 1104-1113.

(收稿日期 2016-04-24)

枳壳甘草汤对腰椎间盘突出模型大鼠炎症及退变的影响*

孙江涛¹ 李宇卫^{2△} 沈晓峰² 陈 华²

(1.南京中医药大学,江苏 南京 210023;2.江苏省苏州市中医医院,江苏 苏州 215009)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1488-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.010

【摘要】目的 观察枳壳甘草汤对大鼠腰椎间盘突出模型移植髓核组织中 PLA2 的活性、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达的影响,探讨枳壳甘草汤对减轻大鼠腰椎间盘突出模型炎症反应及延缓椎间盘退变的机制。**方法** 将 SD 雄性大鼠 90 只,采用随机数字表法随机分为 3 组,每组 30 只,即模型组、中药组(枳壳甘草汤)、西药组(吲哚美辛)。于造模后 7、14、28 d 分别取出移植髓核,观察移植髓核组织内 PLA2 的活性值变化;采用免疫组化的方法观察 IL-6 和 TNF- α 的表达情况。**结果** 1)造模成功经大鼠灌胃后第 7 日,各实验组 PLA2 的活性达到最高峰经枳壳甘草汤干预 7 d 后 PLA2 活性值明显下降,但不如西药组明显。但在 14、28 d 后枳壳甘草汤组髓核组织中 PLA2 活性值与西药组差异不明显,中、西药物在降低 PLA2 活性值方面差异无统计学意义($P>0.05$)。2)在造模 28 d 后,各组移植髓核组织内阳性细胞反应结果为相应部位呈棕黄色或棕褐色染色。其中模型组 IL-6 和 TNF- α 表达高于西药组和中药组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),中、西药组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 1)枳壳甘草汤能一定程度上降低突出髓核组织中 PLA2 活性值的作用,起到和抗炎镇痛类西药同样的效果。2)枳壳甘草汤能抑制移植髓核组织中阳性细胞 IL-6 和 TNF- α 的表达,抑制炎症介质的合成,对延缓椎间盘的退变起到一定的作用。

【关键词】 枳壳甘草汤 大鼠腰椎间盘突出模型 PLA2 活性 IL-6/TNF- α 的表达 椎间盘退变

The Experimental Study of Zhike Gancao Decoction on Inflammation and Degeneration of Lumbar Disc Protrusion Model in Rats SUN Jiangtao, LI Yuwei, SHEN Xiaofeng, et al. Nanjing University of Chinese Traditional Medicine, Jiangsu, Nanjing 210023, China.

【Abstract】Objective: To observe the effects of Zhike Gancao decoction on PLA2 activity, IL-6 and TNF- α expression transplanted nucleus pulposus tissue of lumbar disc protrusion model and explore the mechanism on reducing inflammation and degeneration of lumbar disc protrusion model. **Methods:** 90 SD male rats were randomly divided into for three groups with random number table method, with 30 rats in each, namely, the model group, TCM group (Zhike Gancao decoction), and western medicine group (indomethacin). On 7th, 14th and 28th day after modeling, the nucleus pulposus was removed and changes of PLA2 activity values were observed; the expression of IL-6 and TNF- α were observed with immunohistochemical method. **Results:** 1) On seventh days after intragastric administration, the activity of PLA2 in each group reached the highest peak. On the seventh day, PLA2 activity of the TCM group dropped obviously, but not as obvious as the western medicine group. But on 14th and 28th day, PLA2 activity of the nucleus pulposus tissue in Zhikiao Gancao decoction group was not obvious different from of western medicine group; there was no difference in the decrease of PLA2 activity between Chinese medicine and the western medicine ($P>0.05$). 2) 28th day after modeling, the reaction result of positive cells in the nucleus pulposus in each group was that the corresponding areas were yellow or brown stain. Among them, the expression of IL-6 and TNF- α in model group was higher than that in western medicine group and TCM group ($P<0.05$ or $P<0.01$), and there was no obvious difference between TCM group and the western medicine group ($P>0.05$). **Conclusion:** 1) Zhike Gancao decoction can reduce the role of PLA2 in the nucleus pulposus tissue to a certain extent, and has the same effect as anti-inflammation and analgesic effect; 2) Zhike Gancao decoction can inhibit the expression of IL-6 and TNF- α in the positive cells of the nucleus pulposus, inhibit the synthesis of inflammatory

* 基金项目:苏州市科技局科研专项课题(SYSD2014183)

△通信作者(电子邮箱:liyuewei76992353@126.com)

mediators, and play a role in delaying the degeneration of intervertebral disc.

[Key words] Zhike Gancao decoction; Model of lumbar intervertebral disc herniation in rats; PLA2 activity; Expression of IL-6/TNF- α ; Intervertebral disc degeneration

腰椎间盘突出症(LDH)是脊柱外科疾病中发病率最高的一种疾病,一个人一生中发生下腰痛的概率大约是80%,而其中20%~30%是因LDH引起的^[1]。其中炎症介质在神经根病变中起着重要的作用,炎症介质可以诱使人体的神经纤维组织产生炎性变化、超敏化及神经纤维的脱髓鞘改变;这些炎症介质还使得神经根及相邻部位的神经纤维感受器处于兴奋状态。从而成为LDH神经根性疼痛的重要原因之一^[2]。1990年Saal等^[3]在LDH患者手术摘除的髓核中,发现磷脂酰酶A2(PLA2)活性显著升高,证实了椎间盘组织中PLA2炎症介质的存在。随后炎症介质在临床中引起人们的注意。1995年Ozaktay等^[4]通过实验在兔子腰关节囊及附近组织中注入PLA2,解剖后发现注射部位出现了炎症及神经毒性反应,说明在突出的椎间盘髓核中PLA2具有高度引起局部炎症的特性。现代有研究表明,当人体的椎间盘发生退变时,可在退变的组织中检测到多种炎症细胞因子,如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)等。而TNF是在炎症产生中最早出现和起到重要作用的炎症介质。TNF可诱发机体产生中性粒细胞及淋巴细胞,并能促进其他炎性细胞因子的聚集和分泌^[5-6]。这些炎症介质可引起细胞的毒性作用,从而释放过氧化物酶、NO等物质。这些物质会导致软骨终板细胞的损害,使得椎间盘软骨细胞溶酶体丧失稳定性,进而导致细胞膜脂类代谢、糖代谢发生紊乱,最终引起软骨终板细胞出现坏死和钙化,这种变化会使退变的椎间盘产生严重的营养障碍,从而加速椎间盘组织的退变步伐。本实验通过观察枳壳甘草汤对大鼠腰椎间盘突出模型髓核中PLA2活性及其对IL-6、TNF- α 的影响,为枳壳甘草汤提供实验依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取3月龄SPF级SD雄性大鼠90只,体质量(200 \pm 20)g,由苏州市中药研究所提供。动物实验环境:清洁级,温度控制在22℃左右,湿度在65%左右。实验过程中完全符合《关于善待实验动物的指导性意见》标准^[7]。

1.2 药物与试剂 中药饮片:枳壳甘草汤组成为枳壳10g,甘草6g,当归10g,丹参10g,三棱10g,莪术10g,牵牛子丑5g(枳壳批号为20150202;甘草批号为20150123;当归批号为20150321;丹参批号为201500821;三棱批号为20150530;莪术批号为20150309;牵牛子批号为201500409,均购自苏州春晖堂饮片厂)。加冷水500mL,浸泡30min,煮沸后煎

30min,取汁200mL;再加水300mL,煎30min,取汁200mL,两次相兑,并浓缩成1.5g/mL煎剂,保存于恒温冰箱中备用。吡哌美辛胶囊(25mg/粒,苏州第三制药有限公司,批号:150409);PLA2 Elisa测定试剂盒(批号:201601,南京建成生物科技有限公司);戊巴比妥钠(批号:101087, Sigma公司);注射用青霉素G钠(0.48g,80万U,山东鲁抗医药股份有限公司);红霉素软膏(0.5%,批号:150107,新乡华青药业有限公司);TNF- α (货号Sc-374433, Santa公司);IL-6(货号Sc-1265, Santa公司);抗兔/鼠通用型免疫组化试剂盒(货号:K5007, Dako Denmark A/S公司);血清(驴血清)(目录号:MP-7401, VECTOR-LAB公司)。

1.3 主要仪器 Labsystems Finnpipette 100 μ L单道移液器(南京建成生物科技有限公司);Thermo 50 μ L 8道移液器(南京建成生物科技有限公司);HH-4数显恒温水浴锅(国华电器有限公司);华东电子DG5033A酶标仪(南京华东电子集团医疗装备有限责任公司)。

1.4 模型制备 参考文献[7-8]执行。1)椎间盘的获取:将SD雄性大鼠90只,体质量(200 \pm 20)g,经2%戊巴比妥钠(30mg/kg)腹腔注射麻醉并固定大鼠四肢,用组织剪剃除大鼠背部体毛。常规消毒后铺无菌单,并用橡皮筋扎紧大鼠尾部。操作员在无菌环境下每只大鼠取第3、4尾椎的椎间盘两个(椎间盘包括上下软骨终板)。取出的椎间盘采用10mL针头刺破椎间盘正中的纤维环,暴露出髓核,从而造成破裂形态,放在生理盐水中备用。2)椎间盘的埋植:碘伏常规消毒背部,取后背正中切口,以L5棘突为中心,长约2cm,切开皮肤、肌肉,将椎间盘植入肌肉层,随后逐层缝合,肌肉注射青霉素钠80万U,伤口处涂以红霉素眼膏。后将大鼠放入笼中常规饲养。3)术后管理:造模成功,待大鼠麻醉苏醒后,放置饲养笼中,22℃温室饲养。术后5d连续使用青霉素钠80万U肌肉注射预防感染。

1.5 分组及给药 将90只SD雄性大鼠采用随机数字表法,随机分为3组,每组30只,即模型组、中药组(枳壳甘草汤)、西药组(吡哌美辛)。分组后,根据“人和动物体表面积折算的等效剂量比率表”计算得出给药剂量后灌胃给药。中药组予枳壳甘草汤煎剂9.1mL/kg,造模前1h灌胃给药,造模后灌胃,每日1次,共5d。西药组予吡哌美辛7.5mg/kg,造模前1h灌胃给药,造模后灌胃,每日1次,共5d。模型组予0.9%氯化钠注射液灌胃,按照与中药相同剂量和方法给药。

1.6 观察项目 1)髓核中PLA2活性:于术后7、14、28d各组分别取6个移植髓核标本,-80℃下保存。样

本在 60 ℃水浴 30 min 后冷却,置 4 ℃冰箱备用,取 2 只 25 mL 烧杯分别作为滴定管和对照管。对照管加入底物缓冲液 8 mL,15 mmol/L EDTA 1.1 mL,样本 0.4 mL。测定管加入底物缓冲液 8 mL,0.5 mmol/L CaCl₂ 0.2 mL,样本 0.4 mL。37 ℃水浴后,对照管加入 0.5 mmol/L CaCl₂ 0.2 mL,测定管再加入 15 mmol/L EDTA 1.1 mL。混匀后用高灵敏度 pH 计分别测量两管的 pH 值,用微量吸枪吸取新标定的稀盐酸(0.004 mol/L)将对照管的 pH 滴定至测定管的 pH 值,以所消耗的盐酸测定观众酶的活力。1 个 PLA2 活性单位规定为在 37℃下,每分钟每毫升样本反应消耗 1 nmol 盐酸 [1 U=1 nmol/(mL·min)]。PLA2(U)=N×V×10⁶×2.5/t;N、V 分别为所消耗盐酸的体积(mL)和浓度(mol/L),t 为反应时间(min)。2)采用免疫组化法检测移植髓核髓核 IL-6 和 TNF-α 表达的影响:术后 28 d 分别取 6 个移植髓核标本,10%甲醛溶液固定。将玻片放在玻片架上置于烤箱(温度 60 ℃)中烘烤 60 min。PBS 浸泡,然后加上 100 μL 的血清 37 ℃孵育 30 min。擦去过多的血清,加入一抗室温孵育过夜。滴加 HRP 标记的二抗,37 ℃孵育 30 min。PBS(0.01 mol/L)清洗 5 min,共 3 次。DAB 显色(镜检出现黄色即可终止实验,用去离子水终止显色实验。将终止显色的玻片用自来水冲洗,用苏木素复染 45 s。用自来水冲洗复染过的玻片,然后用 0.5%~1%的盐酸酒精分化 2 s,除去非特异结合的苏木素(苏木素特异性结合细胞核),然后迅速放置流水里冲洗。用中性树脂封片,然后置于凉片架上放在通风橱内凝固。用光学显微镜观察各组免疫组化染色切片,将免疫组化染色切片置于相同强度光线下用高倍镜观察,随机选取视野(每张切片选取 5 个视野),通过数码摄像机摄取图像,保存。利用图像分析系统,设定测量参数后,计算各个标本每个视野中阳性细胞数,对图像进行“全屏分割”并进行“自动测量”、记录。阳性细胞反应结果为相应部位呈棕黄色或棕褐色染色。在高倍镜下,同等光照强度下,每张切片利用随机拍摄的 5 个视野相片,先测出图片的有效测量面积,然后测该面积区域内阳性细胞个数。

1.7 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件处理。实验结果满足正态分布和方差齐性,以($\bar{x}\pm s$)表示,t 检验采用配对 t 检验和两组独立样本 t 检验,多组间差异显著性检验用单因素方差分析,组间比较用 SNK(q) 检验,各处理组与对照组比较用 Dunnett t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠髓核组织中 PLA2 活性比较 见表 1。造模成功经大鼠灌胃后第 7 日,各实验组 PLA2 的活性达到最高峰,但中药组、西药组明显低于模型组(P<

0.05 或 P<0.01)。在第 7 日,中药组对髓核组织中 PLA2 活性的影响不如西药组明显,差异无统计学意义(P>0.05),说明在第 7 日两组都可以对髓核组织中的 PLA2 活性起到抑制作用,但中药组不如西药组明显。在第 14、28 日,中、西药两组较模型组都可以对髓核组织中的 PLA2 活性起到抑制作用(P<0.05),模型组髓核组织中的 PLA2 活性值仍处在较高的水平。在各个时间段中、西药物两组在治疗效果无明显差异,说明枳壳甘草汤同样能起到抑制炎症因子,降低髓核组织中 PLA2 活性的作用。

表 1 各组大鼠髓核组织中 PLA2 活性比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	造模后 7 d	造模后 14 d	造模后 28 d
模型组	6	77.25±8.29	72.31±9.26	74.34±8.27
西药组	6	45.04±9.89**	39.48±4.53*	37.57±3.96*
中药组	6	51.10±6.91*	40.53±4.52*	38.59±4.86*

与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01。下同。

2.2 各组大鼠腰椎间盘突出模型髓核中 IL-6 和 TNF-α 表达比较 见表 2,图 1,图 2。在造模 28 d 后,各组移植髓核组织内阳性细胞反应结果为相应部位呈棕黄色或棕褐色染色。其中模型组 IL-6 和 TNF-α 表达高于西药组和中药组(P<0.05 或 P<0.01),中、西药组比较差异无统计学意义(P>0.05),表明中、西药物在下调髓核中 IL-6 和 TNF-α 表达上没有区别。

表 2 各组大鼠髓核中 IL-6 和 TNF-α 表达比较(阳性细胞数/100002, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6	TNF-α
模型组	6	347.50±39.95	379.50±18.66
西药组	6	256.53±7.21*	259.53±3.47*
中药组	6	223.33±21.90**	227.00±29.02**

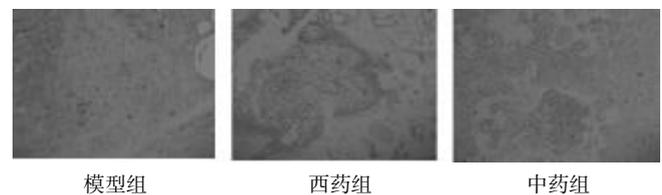


图 1 IL-6(免疫组化染色,200 倍)

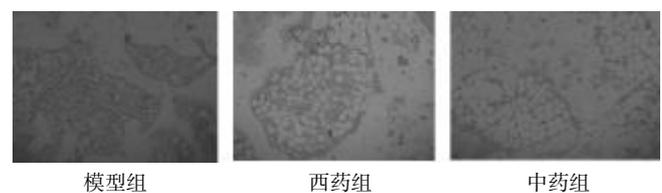


图 2 TNF-α(免疫组化染色,200 倍)

3 讨论

本课题所选用的枳壳甘草汤系全国名老中医、全国师承制导师之一的龚正丰教授在总结吴门医派葛氏伤科基础上加之其临证经验总结而成。龚正丰教授认为络脉是气血运行的通道,络脉阻滞不通则引起各种疼痛,即“不通则痛”。龚老在自己多年骨伤科临床的基础上,针对 LDH“气滞不畅、瘀血内停、津凝水聚”的病理机制,依据“络以通为用,宜疏不宜堵”的原则,提出以理气化瘀利水通络法治疗 LDH,拟方枳壳甘草汤,方药组成为枳壳、甘草、当归、丹参、三棱、莪术、黑白丑,临床随症加减。

自从 PLA2 被发现在突出髓核中存在后,引起了临床的关注,对其的研究也在不断的加深。彭宝淦等研究发现正常机体内的 PLA2 受到两种因素的影响,一种是内源性抑制物,另一种是促进物 PLA2 激活蛋白。当这两种影响因素失衡后,机体启动 PLA2 蛋白,这也是引起椎间盘组织发生退变的重要因素^[10]。因此通过下调 PLA2 的活性,可恢复人体内的这种平衡,从而延缓椎间盘的退变。有学者^[11]为了证实 PLA2 的致炎性。其他学者采用硬膜外移植髓核的方法观察大鼠的疼痛行发现 PLA2 在诱发神经根疼痛机理上起一定作用;另一方面说明采用 PLA2 抑制剂能够减轻 LDH 患者的神经根疼痛^[12]。LA2 其作为局部炎症组织的启动物质,在炎症形成过程重起着关键作用,因此抑制这种酶活性可减少 PG、LT 和血小板激活因子(PAF),减轻 TNF 的细胞毒作用,可起到减缓腰椎间盘的退变,对缓解腰腿痛等临床症状具有重要意义。

本实验研究结果显示,在大鼠造模后 7 d 各组的 PLA2 活性值达到最高,经枳壳甘草汤干预 7 d 后 PLA2 活性值明显下降,但不如西药组明显。但在 14、28 d 后枳壳甘草汤组髓核组织中 PLA2 活性值与西药组差异不明显,中、西药物在降低 PLA2 活性值方面无差异,说明枳壳甘草汤具有降低突出髓核组织中 PLA2 活性值的作用,起到和抗炎镇痛类西药同样的效果。其作用机制可能与枳壳甘草汤中药有效成分具有的抗炎、降低血液黏稠度、抑制血小板聚集和凝血功能、改善微循环等作用有关。从本实验的研究结果发现,枳壳甘草汤可抑制髓核组织中 PLA2 的活性,为临床治疗 LDH 提供了新的思路。

Gronblad 等研究发现 TNF- α 可增加退变椎间盘组织细胞中 PG 等炎症介质的含量,诱发椎间盘继发性的病理变化^[13]。TNF- α 是具有强致痛的炎症介质,可侵入神经根组织中,从而产生神经根疼痛。Liu 等运用 TNF- α 直接作用于离体的退变椎间盘细胞,检测后显示 TNF- α 可提高 MMPs 的表达,两者之间在一定程度存在着时效关系^[14]。IL-6 则是具有多功能的炎症细

胞因子。现在的研究表明,IL-6 具有促进炎症和抗炎的双重特性。IL-6 能够增加炎症介质的聚集、促进炎症介质的合成分泌,并对 MMPs 的表达起到一定的诱导作用^[15-16]。IL-6 还导致蛋白聚糖 II 型胶原的比例失调,使得髓核中的水分加速流失,最终导致椎间盘退变的加速^[17]。王民等对正常的椎间盘组织及突出椎间盘组织进行体外培养,发现突出椎间盘组织中 IL-6 含量高于正常椎间盘组织,采用免疫组化法显示,IL-6 阳性细胞在突出椎间盘组织中表达最强,提示 IL-6 可能参与了腰椎间盘退变的过程^[18]。

本实验研究发现,枳壳甘草汤能明显抑制移植髓核内阳性细胞 IL-6 和 TNF- α 的表达,从而减轻炎症介质的合成,下调 MMPs 的表达,起到延缓椎间盘退变的作用。这可能与枳壳甘草汤中的中药成分作用有关,比如枳壳成分川陈皮素具有抑制血栓、抑制基质金属蛋白酶表达及抗炎镇痛的作用;当归提取物能够提高小鼠对热刺激致痛的痛阈值,起到有抗炎镇痛作用;甘草提取成分中甘草次酸具有明显的抗炎作用,同时具有肾上腺皮质激素样作用,可起到解痉止痛的作用。

参 考 文 献

- [1] Karamouzian S, Eskandary H. Frequency of lumbar intervertebral disc calcification and angiogenesis, and their correlation with clinical, surgical, and magnetic resonance imaging findings[J]. Spine, 2010, 35(8): 881-886.
- [2] 韩丽丽, 杨晓秋, 刘丹彦. 腰椎间盘突出症相关炎症介质的研究进展[J]. 山东医药, 2010, 50(19): 113-114.
- [3] Saal JS, Franson RC, Dobrow R, et al. High levels of inflammatory phospholipase A2 activity in lumbar disc hemiations[J]. Spine, 1990, 15(6): 674-678.
- [4] Ozaktay AC, Cavanaugh JM, Blagove DC. Phospholipase A induced electrophysiologic and histologic changes in rabbit dorsal lumbar spine tissues[J]. Spine, 1995, 20: 2659-2668.
- [5] Kang JD, Maja Stefanovic, McIntyre LA, et al. Toward a biochemical understanding of human intervertebral disc degeneration and herniation, Contribution of nitric oxide, interleukins, prostaglandin E2 and matrix metallo-proteinases[J]. Spine, 1997, 22(15): 1065-1073.
- [6] Rand N, Reichet F, Floman Y, et al. Murine nucleus pulposus derived cells secrete IL-1 β , IL-6, IL-10 and GM-CSF in cell culture[J]. Spine, 1997, 22(22): 2598-2602.
- [7] 中华人民共和国科学技术部. 关于善待实验动物的指导性意见[S]. 2006.
- [8] Andrea Geiss, Karin Larsson, Bjorn Rydevik, et al. Autoimmune Properties of Nucleus Pulposus an Experimental study in pigs[J]. Spine, 2007, 32: 168-173.
- [9] 大鼠破裂型椎间盘突出模型的建立及其重吸收机理的研究[J]. 中国骨伤, 2010, 23(5): 370-372.
- [10] 彭宝淦, 贾连顺. 腰椎间盘突出与磷脂酶 A2[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 1999, 9(1): 47.

[11] Franson R, Saal J, Saal JA, et al. Human disc phospholipase A2 is inflammatory[J]. Spine, 1992, 17(6):129.

[12] 贺石生, 侯铁胜, 单晓巍, 等. 米帕林对硬膜外移植自体髓核大鼠疼痛相关行为的影响[J]. 第二军医大学学报, 2000, 21(6):558-559.

[13] Goldring MB, Birkhead J, Sandell LJ, et al. Interleukin-1 suppresses expression of cartilage specific type II and IX collagens and increases type I and III collagens in human chondrocytes[J]. J Clin Invest, 1988, 82(6):2026-2037.

[14] Liu J, Roughley PJ, Mort JS. Identification of human intervertebral disc stromelysin and its involvement in matrix degeneration[J]. J Orthop Res, 1991, 9(4):568-575.

[15] Holm S, Mackiewicz Z, Holm AK, et al. Pro-inflammatory, pleiotropic, and anti-inflammatory TNF- α , IL-6, and IL-10 in experimental porcine intervertebral disk degeneration [J]. VetPathol, 2009, 6:1292-1300.

[16] Wu CL, Lin LY, Yang JS, et al. Attenuation of lipopolysaccharide-induced acute lung injury by treatment with IL-10 [J]. Respirology, 2009, 4:511-521.

[17] Takada T, Nishida K, Doita M, et al. IL-6 production is up-regulated by interaction between disc tissue and macrophages[J]. Spine, 2004, 10:1089-1093.

[18] 王民, 李新友, 刘森, 等. 白介素-6 在突出椎间盘中的表达及其意义[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2001, 8(6):581-582.

(收稿日期 2016-03-30)

(上接第 1467 页)

的神经肽，最终导致神经源性炎症是感染后咳嗽的重要发病机制^[12-15]。本研究中发现养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒、甘草合剂都能降低肺泡灌洗液中的 SP、CGRP、IL-4、IL-8、TNF- α 的含量，这说明养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒、甘草合剂不仅能降低气道炎症反应从而降低气道高反应性最终减轻咳嗽，同时能降低神经源性炎症，减轻咳嗽。降低气道炎症反应与降低神经源性炎症可能是养阴清肺糖浆、清喉利咽颗粒、养阴清肺糖浆联合清喉利咽颗粒、甘草合剂治疗感染后咳嗽的两大机制。

参 考 文 献

[1] 李飞侠, 王文, 朱佳, 等. 宣肺止咳方对感染后咳嗽大鼠气道神经源性炎症的影响及其机理研究[J]. 江苏中医药, 2013, 6(45):66-68.

[2] 张清玲. 咳嗽动物模型[M]. 赖克方. 慢性咳嗽. 北京:人民卫生出版社, 2008:36-44.

[3] 陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2002:1362-1366.

[4] 张丹参. 诱发咳嗽动物模型方法及评价[J]. 神经药理学报, 2011, 2:35-42.

[5] 杜秀婷, 罗良, 谢宛君, 等. 慢性支气管炎小鼠模型构建方法的改良与评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 9:1724-1728.

[6] 李飞侠, 朱佳, 王文, 等. 一种感染后咳嗽动物模型制作方

法的建立及评价 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 10:2315-2317, 2342.

[7] 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, 2015:1284, 1562.

[8] (明)李时珍. 本草纲目[M]. 北京:人民卫生出版社, 1982:86.

[9] 梁永智. 清喉利咽颗粒治疗慢性咽炎临床观察[J]. 继续医学教育, 2014, 9:48-50.

[10] 林学颜, 张玲. 现代细胞与分子免疫学[M]. 北京:科学出版社, 1999:191.

[11] 张慎峰. 气道高反应性的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2003, 27(10):749-750.

[12] Lee LY. Respiratory sensations evoked by activation of broncho-Pulmonary C-fibers[J]. Respiratory physiology & neurobiology, 2009, 167(1):26.

[13] Xiang A, Uchida Y, Nomura A, et al. Effects of airway inflammation on cough response in the guinea pig [M]. J Appl physiology, 1998, 85(5):1847.

[14] Lee LY, Shuei Lin Y, Gu Q, et al. Functional morphology and physiological properties of bronchopulmonary C-fiber afferents[J]. The anatomical record, 2003, 270(1):17.

[15] Ye XM, Zhong NS, Liu CL, et al. A guinea pig model of respiratory syncytial virus infection for cough and its neurogenic inflammatory mechanism [J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(24).

(收稿日期 2016-04-17)

肾病一号方总皂苷对肾纤维化大鼠的治疗作用*

木林洁^{1,2} 程锦国^{1,2Δ} 姜程曦¹

(1. 温州医科大学, 浙江 温州 325000; 2. 浙江中医药大学附属温州市中医院, 浙江 温州 325000)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1493-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.011

【摘要】目的 观察肾病一号方及其总皂苷对肾纤维化大鼠的治疗作用。**方法** 雄性SD大鼠30只,随机分为假手术组、UUO模型组、洛丁新组、肾病一号方组、总皂苷组。采用单侧输尿管结扎制作UUO大鼠模型,造模14 d后收集24 h尿液,采用双缩脲法测定24 h尿蛋白含量(24 h UP)。处死大鼠取血清检测尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr),取肾组织行HE染色评价肾小管间质纤维化损伤程度,免疫组化方法观察转化生长因子-β1(TGF-β1)的表达情况。**结果** 肾病一号方组和总皂苷组大鼠肾纤维化明显改善,TGF-β1表达水平降低,与模型组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 肾病一号方及其总皂苷能明显改善肾纤维化,其作用机制可能是通过下调TGF-β1的表达,从而达到肾脏保护的作用。肾病一号方总皂苷可能是肾病一号方防治肾纤维化的药效学物质基础之一。

【关键词】 肾纤维化 单侧输尿管结扎 转化生长因子-β1

The Therapeutic Effect of Nephropathy 1st Decoction and Saponin in Renal Fibrosis Rats MU Linjie, CHENG Jinguo, JIANG Chengxi. Wenzhou Medical University, Zhejiang, Wenzhou 325000, China.

【Abstract】Objective: To observe the therapeutic effect of Nephropathy 1st decoction and saponin in renal fibrosis rats. **Methods:** 30 male SD rats were randomly divided into the sham operation group, UUO model group, Lotensin group, Nephropathy 1st decoction group and saponin group. A rat model of renal fibrosis was induced by unilateral ureteral ligation. Rats were executed after 14 days. 24 h urinary protein (24h UP), serum blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were tested. Renal tubular interstitial fibrosis was evaluated by Hematoxylin and eosin staining (HE). The expression of transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) was observed with immunohistochemical method. **Results:** The improvement of renal fibrosis in Nephropathy 1st decoction group and saponin group was obvious; the expression level of TGF-β1 decreased and compared with the model group, there were significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion:** Nephropathy 1st decoction and saponin may ameliorate renal interstitial fibrosis by down-regulating the expression levels of TGF-β1. Saponin may be one of the pharmacodynamic material bases of Nephropathy 1st decoction.

【Key words】 Renal fibrosis; Unilateral ureteral obstruction; Transforming growth factor-beta 1

随着我国人口老龄化以及糖尿病、高血压患病人数的增加,慢性肾脏病的发病率正在逐年上升^[1],给家庭和社会带来了巨大压力。慢性肾脏病在人类死亡的主要原因中仍然居于第5位至9位之间。因此,慢性肾功能衰竭仍然是人类生存的重要威胁之一^[2]。研究表明肾纤维化是各种慢性肾脏疾病进展至终末期的共同通路^[3]。中医药对防治肾纤维化具有独特的优势,肾病一号方是温州市中医院肾病科长期临床经验总结得出的抗肾纤维化的基本方,具有较好的临床疗效^[4-5]。为

了进一步探讨其药用价值,对其有效部位进行分离,总皂苷是其主要有效部位之一。已有研究表明中草药皂苷类有效成分具有一定的免疫调节和抗肾小球硬化的作用^[6-7]。在此笔者将探讨肾病一号方总皂苷对UUO大鼠模型肾纤维化及转化生长因子-β1的影响。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性SD大鼠30只,普通级,体重(185±10)g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[许可证号SCXK(沪)2012-0002]。

1.2 药物与试剂 肾病一号方由柴胡6g,黄芩12g,半夏12g,白芍30g,土茯苓30g,半枝莲30g,菝葜

*基金项目:浙江省药学重中之重一级学科开放基金(YKFJ005);2015年温州市中医药建设资助项目
Δ通信作者(电子邮箱:wsjcg@126.com)

30 g,漏芦 30 g 等组成,由温州市中医院提供。洛丁新(编号 12294563,盐酸贝那普利片,北京诺华制药)。抗 TGF-β1 抗体(abcam,产品编号 ab92486);一抗稀释液(A1810,北京索莱宝生物科技公司);浓缩型 DAB 显色试剂盒(北京中杉金桥公司);免疫组化一步法聚合物检测系统(PV6001,北京中杉金桥公司);苏木精-伊红染色(HE)试剂盒(北京索莱宝生物科技公司)。超低温冰箱,中国海尔 DW-86L626;光学显微镜,日本 Olympus BX51;微量加样枪,德国 Eppendorf 公司;病理切片机,德国 Leica RM2235;组织脱水机,郑州南北仪器设备有限公司,KD-TS3A;全自动生化分析仪,美国 Beckman Coulter AU5800。肾病一号方经水提醇沉法得到初提药液,然后采用乙醚、乙酸乙酯、正丁醇等提取分离,得到含 70%总皂苷成分的肾病一号方制剂^[8]。

1.3 造模与分组 实验大鼠适应性喂养 1 周后随机分为假手术组、模型组、洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组,各 6 只。本实验采用单侧输尿管结扎(UUO)实验动物模型^[9],10%水合氯醛 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉下行左侧输尿管结扎,从背部距左侧脊肋角 1.5 cm 处做一斜向切口,逐层切开后暴露左侧肾脏,寻找左侧输尿管并游离,于约肾盂处和输尿管上 1/3 处双重结扎,回纳肾脏并逐层缝合。假手术组开腹后只游离左侧输尿管不进行结扎^[10]。30 只大鼠随机分为假手术组、模型组、洛丁新组、肾病一号方组、总皂苷组各 6 只。

1.4 给药方法 根据动物与人的每千克体质量剂量折算系数表计算给药剂量^[11],洛丁新组按 1.67 mg/(kg·d)灌胃,肾病一号方组以相当于生药 18.75 g/(kg·d)灌胃,皂苷组按 160 mg/(kg·d)灌胃,假手术组、模型组予等量 0.9%氯化钠注射液灌胃,造模后第 2 日开始灌胃,每日 1 次,连续 14 d。给药 14 d 后处死大鼠,留取血、尿样本和肾组织样本。

1.5 标本采集与检测 1) 血尿生化指标。给药 14 d 后将大鼠放在干净的代谢笼中收集 24 h 尿液,采用双缩脲法测定 24 h 尿蛋白含量。采用 10%水合氯醛 3.5 mL/kg 腹腔注射麻醉大鼠,固定大鼠后心脏取血 3~5 mL,离心后取血清保存于-20℃冰箱,通过全自动生化分析仪检测血肌酐和血尿素氮(温州市中医院检验科提供)。2) 肾脏病理学检查方法。肾脏组织经 4%多聚甲醛溶液固定 24 h,常规脱水、透明、浸蜡、包埋,制成 3.0 μm 薄片,行 HE 染色,光学显微镜下观察肾脏组织病理学改变。每张切片随机选取 5 个视野连续不重复视野(x400),依据每个视野肾小管病变累及的小管数目评定肾小管间质损伤指数^[12]。肾小管间质损伤评分:0 分为肾小管结构正常,未见病变;1 分为小管病变数目<3 个;2 分为肾小管病变累及数目 3~5 个;3 分为小管病变数目>5 个或肾小管结构消失。3) 免疫组织化学检查方法。石蜡切片常规脱蜡水化,pH6.0 柠檬

酸盐缓冲液高压修复抗原,滴加抗 TGF-β1 抗体(1:200),4℃孵育 18 h,根据免疫组化一步法聚合物检测系统滴加二抗,室温孵育 30 min。DAB 处理 1 min,显微镜下控制着色时间,苏木素复染 2 min 后脱水、透明、封片^[13]。光学显微镜下观察,400 倍视野下,每张切片随机选取 6 个非重叠视野,采用 Image Pro Plus 6.0 软件测量每个视野下平均积分光密度值(IOD),以 IOD 值反映组织切片中阳性物质的表达程度。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD 检验,方差不齐时采用 Dunnett T3 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血、尿生化指标比较 见表 1。与假手术组相比,模型组和各处理组大鼠血肌酐、血尿素氮明显上升($P<0.05$)。与模型组对比,洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组大鼠血肌酐、血尿素氮明显降低($P<0.05$)。而 24 h 尿蛋白定量各组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠血、尿生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Scr(μmol/L)	BUN(μmol/L)	24 h UP(mg/L)
假手术组	6	19.33±1.97	7.57±0.43	415.00±201.78
模型组	6	48.83±5.19*	14.96±1.24*	444.50±170.00
洛丁新组	6	22.50±2.89* ^Δ	9.97±0.30* ^Δ	313.17±108.56
肾病一号方组	6	27.83±3.97* ^Δ	12.04±0.75* ^Δ	373.66±153.90
总皂苷组	6	27.67±3.61* ^Δ	12.16±0.95* ^Δ	372.33±95.35

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

2.2 各组肾脏组织病理改变 见图 1,表 2。HE 染色结果显示,假手术组未见明显的病理改变,肾小球、肾小管结构正常,肾间质无明显炎症细胞浸润。模型组肾小管上皮细胞出现大量变性和坏死,管腔扩张,间质增宽,大量炎症细胞浸润,肾间质纤维化程度严重;洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组的肾小管损伤程度较模型组明显减轻,但 3 组之间肾小管损伤程度对比不明显。肾小管间质损伤指数比较:与假手术组比较,其他各组肾间质损伤指数显著增加($P<0.05$);与模型组比较,洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组的肾间质损伤程度下降($P<0.05$),但 3 个治疗组之间差异不明显($P>0.05$)。

2.3 各组 TGF-β1 的表达比较 见图 2,表 3。免疫组化染色显示,与假手术对比,假手术组肾脏几乎不表达或者低表达 TGF-β1;其他各组大鼠肾小管中 TGF-β1 均有不同程度的表达($P<0.05$);与模型组对比,模型组阳性表达强,肾间质中可见大量棕黄色显色,洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组的阳性表达则相对减弱

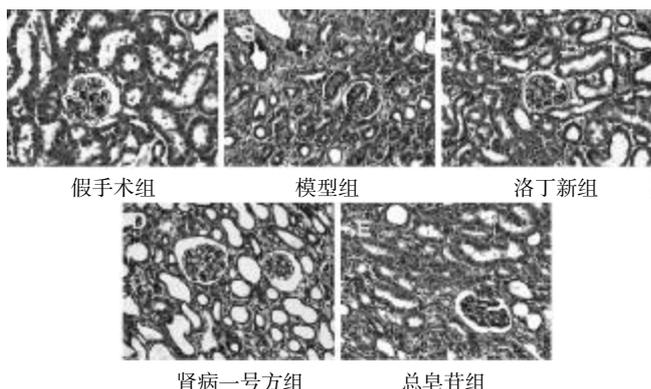


图1 各组大鼠肾组织病理学改变(HE染色,400倍)

表2 各组大鼠肾小管间质损伤指数比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	肾小管间质损伤评分
假手术组	6	0.8±0.45
模型组	6	2.8±0.45*
洛丁新组	6	1.8±0.45 [△]
肾病一号方组	6	2.0±0.00 [△]
总皂苷组	6	2.0±0.71 [△]

($P < 0.05$)。洛丁新组、肾病一号方组和总皂苷组之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表3 各组大鼠肾间质 TGF-β1 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IOD 值
假手术组	6	1.63±0.18
模型组	6	22.55±5.89*
洛丁新组	6	11.37±1.85 [△]
肾病一号方组	6	11.56±1.15 [△]
总皂苷组	6	10.98±0.68 [△]

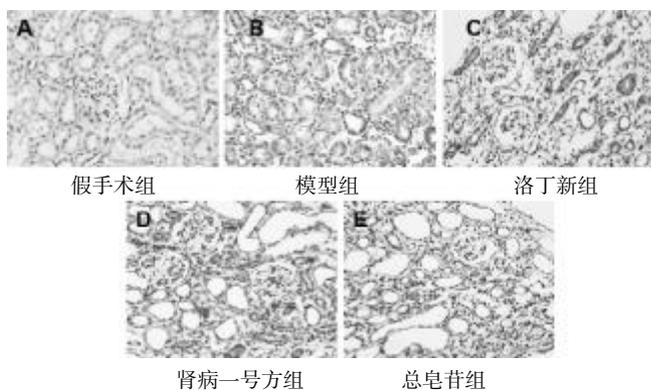


图2 各组大鼠肾间质中 TGF-β1 的表达(HE染色,400倍)

3 讨论

大量研究表明各种慢性肾脏疾病进展至终末期的共同通路都是肾间质纤维化^[1]。目前认为肾脏纤维化形成的分子机制主要分4个阶段:第1阶段是细胞的

活化和受损。第2阶段是促纤维化因子的释放。第3阶段是纤维化的形成。第4阶段是肾脏结构和功能受损^[4]。在生理状态下,TGF-β1在肾小管上皮细胞微表达。病理状态下,活化的肾间质细胞大量分泌TGF-β1促进肾间质纤维化的进展。TGF-β1被认为是促进肾间质纤维化的最重要作用因子^[15]。因此TGF-β1的表达对于肾间质纤维化进展及预后具有重要意义。

中医学认为各种肾脏疾病的根本病机是本虚标实,虚实夹杂。本虚为脾肾两虚,而标实则以湿浊、湿热、瘀血、毒邪、风邪为主,各方面相互交织,最终导致肾纤维化。肾病一号方是温州市中医院肾病科在临床长期应用的经验方。本方根据病机特点,将小柴胡汤作为君药,主入三焦,使三焦枢机调畅,加上土茯苓、半枝莲清热除湿解毒,菝葜解毒化痰,从而调畅三焦气机,祛除三焦浊邪。课题组前期研究已经证实肾病一号方可能通过减少GMC(系膜细胞)和FN(纤维连接蛋白)的分泌,下调IL-6 mRNA表达,抑制大鼠肾小球系膜细胞增殖,从而发挥抗肾脏纤维化的作用^[3]。然而,以上研究没有揭示肾病一号方抗肾纤维化的药效学物质基础,因此,我们对其有效部位进行分离,得到纯化的肾病一号方总皂苷成分,通过动物实验检测大鼠肾脏TGF-β1的表达,进一步探讨肾病一号方及其总皂苷防治肾纤维化的可能机制和肾病一号方抗肾纤维化的药效学物质基础。

该研究结果显示,肾病一号方及其总皂苷能够有效降低肾纤维化大鼠肾脏血肌酐和血尿素氮,同时能下调UUO大鼠肾间质TGF-β1蛋白表达水平。综上,第一,肾病一号方及其总皂苷具有延缓肾纤维化发生发展的作用,其作用机制可能是下调肾间质TGF-β1蛋白表达水平,从而抑制细胞外基质沉积,达到抗肾纤维化的作用。第二,肾病一号方总皂苷成分可能是其发挥抗纤维化作用的药效学物质基础之一。中医药在防治肾纤维化中具有独特优势,然而其药效学物质基础十分复杂,无论是肾病一号方还是其他中药复方,其发挥作用的药效学机制都有待进一步探索。

参考文献

- [1] 沈会,陶汉华,张诏,等.慢性肾功能衰竭中医临床研究进展[J].辽宁中医杂志,2014,41(3):597-600.
- [2] 叶任高,李幼姬,刘冠贤.临床肾脏病学[M].北京:人民卫生出版社,2007:589.
- [3] 郑春霞,秦卫松,王金泉.肾脏纤维化的发生机制及治疗新观点[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2006,15(4):360-165.
- [4] 胡振奋,程锦国,董飞侠,等.肾病I号方对大鼠系膜细胞增殖及表达的影响[J].中华中医药学刊,2010,28(4):863-865.

外感清热解毒方对发热大鼠血清炎症因子与下丘脑环氧氧化酶 1 和 2 蛋白表达的影响*

平 键^{1,2} 成 扬^{1,2Δ} 麦静恬³ 奚 安³ 陈建杰¹

(1.上海浦东新区传染病医院,上海 201299;2.上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203;3.上海浦东新区中医医院,上海 201299)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1496-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.012

【摘要】目的 观察外感清热解毒方对发热大鼠血清中炎症因子和下丘脑环氧氧化酶 1 和 2 蛋白表达的影响。**方法** 雄性 SD 大鼠 46 只随机分为正常对照组 8 只和造模组 38 只;造模组予干酵母混悬液皮下注射,正常组注射 0.9%氯化钠注射液。注射 6 h 后,造模组剔除 6 只升温 $<0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ 的大鼠,剩余 32 只大鼠随机分成模型对照组、阳性对照组、中药低剂量组和高剂量组,各 8 只。正常对照组和模型对照组予蒸馏水,阳性对照组予阿司匹林混悬液,中药组予相应剂量的中药灌胃。4 h 后处死大鼠,分离血清,ELISA 法检测炎症因子含量;取下丘脑组织,Western blot 法检测环氧氧化酶 1 和 2 蛋白表达水平。**结果** 阳性对照药物和中药干预均降低了发热大鼠的体温,下降幅度由大到小依次为阳性对照组、高剂量组和低剂量组。与模型组相比较,阳性对照组、低剂量组和高剂量组差异均有统计学意义($P<0.01$),高、低剂量组差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组比较,阳性对照组和中药组血清白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 水平均显著下降($P<0.01$),高和低剂量组差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组相比较,阳性对照组和中药组显著抑制了下丘脑组织中环氧氧化酶 2 的蛋白水平表达($P<0.01$),低剂量和高剂量之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。各组下丘脑组织中环氧氧化酶 1 表达则没有明显变化。**结论** 外感清热解毒方能有效降低发热大鼠的体温,其机制与降低血清 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平、抑制下丘脑组织中环氧氧化酶 2 的表达有关。

【关键词】 外感清热解毒方 发热 炎症因子 环氧氧化酶 1 和 2

Effects of Waigan Qingre Jiedu Decoction on Serum Inflammatory Factors and Protein Expression of COX-1 and COX-2 in Hypothalamus in Fever Rats PING Jian, CHENG Yang, MAI Jingyin, et al. Infectious Disease Hospital of Pudong, Shanghai 201299, China.

【Abstract】Objective: To study the effect of Waigan Qingre Jiedu decoction on serum inflammatory factors and protein expression of COX-1 and COX-2 in Hypothalamus in fever rats. **Methods:** Body temperature of 50 male SD rats was measured once per hour, continuous twice; taking the average as the basic body temperature. After removing 4 rats with the temperature difference $>0.3\text{ }^{\circ}\text{C}$, the rest 46 rats were randomly divided into the normal control group (8 rats) and the model group (38 rats). The model was reproduced with subcutaneous injection of dry yeast suspension, and normal saline was injected in the normal group. 6 h after injection, 6 rats that heated up $<0.8\text{ }^{\circ}\text{C}$ was removed from the model group. The remaining 32 rats were randomly divided into the model control group, the positive control group, low-dose group and high-dose group, 8 rats in each group. The normal control group and the model control group were given distilled water; the positive control group were given aspirin suspension, and low and high-dose groups were given Waigan Qingre Jiedu decoction. 4h after drug administration, the rats were killed; serum was separated. ELISA was used to detect inflammatory factors; hypothalamus was collected to detect Cyclooxygenase 1 and 2 by Western blot. **Results:** Both positive drug and Waigan Qingre Jiedu decoction decreased the temperature of fever rats, and decrease magnitude was the positive control group, high-dose group and low-dose group. Compared with the model group, the difference among the positive control group,

* 基金项目:上海市中医药事业三年行动计划项目(ZY3-JSFC-1-1011);上海市中医药领军人才建设项目学术共同体项目(ZY3-RCPY-1-1001);上海市浦东新区中医药事业发展专项资金项目(PDYNZJ2014-08);陈建杰上海市名中医工作室项目(ZYSNXD-CC-MZY003)
Δ通信作者(电子邮箱:drchengyang@126.com)

low-dose group and high-dose group was statistically significant ($P < 0.01$). There was significant difference between high-dose and low-dose groups ($P < 0.05$). Compared with the model group, the levels of IL6, IL6, TNF and IL1 dropped obviously in the positive control group and TCM group ($P < 0.01$). There was significant difference between high-dose and low-dose groups ($P < 0.05$). Compared with the model group, Waigan Qingre Jiedu decoction significantly inhibited Cyclooxygenase 2 expression in the hypothalamus ($P < 0.01$), and there was no significant difference between the low-dose and high-dose groups ($P > 0.05$). There was no significant change in Cyclooxygenase 1 expression in the hypothalamus of all groups. **Conclusion:** Waigan Qingre Jiedu decoction can effectively reduce the body temperature of fever rats, which associated with reduction of serum IL-6, TNF alpha and IL-1 beta level, and inhibition of expression of cyclooxygenase-2 in hypothalamic tissue.

[Key words] Waigan Qingre Jiedu decoction; Fever; Inflammatory factors; Cyclooxygenase 1 and 2

发热是指体温高于正常值范围,既是患者的主观症状,也是可以客观检测到的体征。外感发热常见于感冒和时行感冒,作为对人体危害较大的多发病,受到历代医家的重视^[1]。外感清热解毒方系上海市浦东新区传染病医院从2003年开始在防治SARS、H1N1、H5N1、H7N9等几次疾病过程中,结合中医理论和临床实践拟定的经验方,在历次疫情发热患者中大量使用,取得了良好的疗效^[2-3]。本研究以干酵母皮下注射诱导大鼠发热模型,观察该方对外周血中炎症因子和下丘脑组织中环氧酶1和2表达的影响,探讨其退热的作用机制,为进一步开发安全有效的中药制剂提供依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物 清洁级雄性SD大鼠50只,6~8周龄,体重(170±10)g,购自上海西普尔-必凯公司提供,饲养于上海中医药大学实验动物中心。

1.2 药物 参考文献[2],外感清热解毒方由黄芩、桔梗、芦根、炙款冬、苍术等组成。按比例称取单味中药在蒸馏水中浸泡30min,并加入100mL蒸馏水(液面浸没中药饮片2~3cm)武火煮沸,待其沸腾后文火慢煎30min,得滤液50mL左右;再向生药中继续加入蒸馏水至药材表面再次进行煮沸,得滤液50mL左右,将2次滤液合并后浓缩至50mL左右,并将其放入4℃冰箱冷却,静置过夜,次日继续浓缩至25mL,2000×g离心,取上清液制备药液(含生药量1g/mL),低温冷藏备用。阿司匹林泡腾片购自阿斯利康制药有限公司,配成0.5%的混悬液(含药量0.005g/mL)。干酵母购自安琪酵母有限公司,制备20%干酵母混悬液备用。

1.3 试剂与仪器 BCA试剂盒购自碧云天生物公司。抗环氧酶1和2多克隆抗体购自美国EPITOMICS公司。抗GAPDH抗体购自康成生物。Odyssey IRDye 680 conjugated 山羊抗兔IgG、Odyssey Blocking Buffer均产自美国Li-Cor公司。Nonidet P40产于美国SIGMA-ALDRICH公司,PMSF购自美国Fluka公司。完全性蛋白酶抑制剂混合物为德国Roche公司产品;40% Acrylamide/bis Solution [N,N'-Methylenbis-acrylamid,

Mix, Ratio 37.5:1(2.6%C)]和Tween-20购自美国Bio-Rad公司。预染蛋白标准品产于加拿大Fermentas公司。硝酸纤维薄膜、甘氨酸、Tris、TEMED、EDTA、SDS为美国Amresco产品。异丙醇、溴酚蓝购自上海试剂三厂。过硫酸铵、甲醇、浓盐酸均为分析纯,购自中国国药集团化学试剂有限公司。Odyssey红外扫描系统为Li-Cor公司产品。IL-6、TNF-α和IL-1β试剂盒购自丰恒生物科技公司。

1.4 造模与给药 参考文献[4],50只大鼠适应环境3d后,每日上午8点开始用电子体温计测大鼠肛内温度2次,连续7d。实验前禁食不禁水12h,实验日上午8时开始每小时测体温1次,连续2次,选取2次体温的平均值作为正常大鼠基础体温,剔除4只温差>0.3℃者,剩余体温合格大鼠46只,随机分为正常组8只和造模组38只。参考文献[4],造模组大鼠于背部注射20%干酵母混悬液(1mL/100g)制备发热模型,正常组注射等量0.9%氯化钠注射液,剔除6只6h后升温<0.8℃者。剩余32只大鼠随机分成模型对照组、阳性对照组、低剂量中药组和高剂量中药组,各组8只。造模6h后,大鼠灌胃给药,中药组予外感清热解毒方灌胃给药(高剂量和低剂量分别为60kg成人体质量用量的16倍和8倍)。阳性对照组予阿司匹林(0.005g/100g)灌胃,正常对照组和模型对照组予等量蒸馏水灌胃。

1.5 标本采集与检测 1) 大鼠体温变化。从造模开始,每1小时测量大鼠肛温1次直至实验结束。计算体温变化(体温变化值 $\Delta C = \text{各时点体温} - \text{基础体温}$)。2) 标本采集。灌胃给药4h后,最后1次测量体温,用3%戊巴比妥钠2mL/kg体质量的剂量腹腔注射,麻醉后的大鼠打开腹腔,经腹主动脉采血,分离血清,放置-80℃冰箱内储存。用镊刀将大鼠头部侧下,左手将大鼠头部固定好,随后用右手持手术剪将大鼠头部的皮剪开,再用手术剪将大鼠头顶的骨盖沿中线剪开,再用手术剪撬至中线两边,将鼠脑翻转,以大鼠脑灰结节和视交叉的中心点为界定部分,取出下丘脑组织于液氮中保存待测。3) 血清细胞因子检测。按照试剂盒提供的操作说明,检测大鼠血清中白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死

因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和IFN的含量。4)Western blot检测。参考文献[5-6],采用RIPA试剂分离下丘脑总蛋白,BCA试剂盒测定蛋白浓度。10%SDS聚丙烯酰胺凝胶电泳,将凝胶中蛋白电转移至硝酸纤维素膜上,加Odyssey blocking buffer封闭,加入1抗(环氧化酶1或2,工作浓度1:1000),4℃下摇床振荡过夜,洗涤后加入2抗反应。洗涤后将膜置于Odyssey仪器上扫描、分析,使用内参照GAPDH校正目标蛋白表达量。

1.6 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ANOVA程序进行单因素方差分析,并用LSD程序进行两两比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠体温变化 见表1。在给予干酵母皮下注射6h后,与正常组相比,各组大鼠体温显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$);除正常组外,其余各组之间体温差异均无统计学意义($P>0.05$)。说明造模成功,各干预组具有可比性。给药4h后,正常组体温无明显波动,模型组体温维持较高水平。阳性对照药物和中药干预均降低了发热大鼠的体温,下降幅度大小依次为阳性对照组、高剂量组和低剂量组。与模型组相比较,阳性对照组、低剂量组和高剂量组均有统计学意义($P<0.01$)。高剂量组与低剂量组相比差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 各组大鼠体温比较($\Delta^{\circ}\text{C}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	造模6h后	给药4h后
正常组	8	0.09 \pm 0.03	0.10 \pm 0.04
模型组	8	1.79 \pm 0.31*	1.51 \pm 0.27
阳性对照组	8	1.80 \pm 0.39*	0.46 \pm 0.13 Δ
低剂量组	8	1.83 \pm 0.46*	0.94 \pm 0.35 Δ
高剂量组	8	1.78 \pm 0.48*	0.78 \pm 0.28 $\Delta\blacktriangle$

与正常组相比较,* $P<0.01$ 。与模型组相比较, $\Delta P<0.01$ 。与低剂量组相比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。

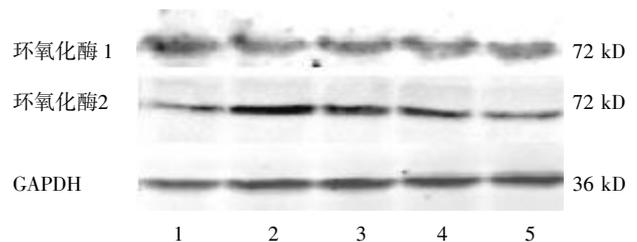
2.2 各组大鼠血清炎症细胞因子水平比较 见表2。与正常组比较,模型组大鼠血清中IL-6、TNF- α 、IL-1 β 水平均显著升高($P<0.01$)。与模型组比较,阳性对照组和中药组上述细胞因子水平均显著下降($P<0.01$),高和低剂量组差异有显著性($P<0.05$)。

2.3 各组大鼠下丘脑组织中环氧酶1和2的表达水平 见图1和表3。Western blot检测结果显示,与正常组相比较,模型组大鼠下丘脑组织中环氧酶2蛋白表达量显著上升($P<0.01$)。与模型组相比较,阳性药物对该蛋白表达无影响($P>0.05$)。中药干预则显著抑制了该蛋白的表达($P<0.01$),高剂量和低剂量组之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。各组大鼠下丘脑

表2 各组大鼠血清炎症细胞因子水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6	TNF- α	IL-1 β
正常组	8	63.48 \pm 34.59	138.11 \pm 30.27	8.54 \pm 0.29
模型组	8	290.58 \pm 49.21*	256.61 \pm 71.52*	39.33 \pm 3.57*
阳性对照组	8	179.51 \pm 90.88 Δ	180.65 \pm 63.23 Δ	28.46 \pm 2.85 Δ
低剂量组	8	227.90 \pm 74.67 Δ *	214.43 \pm 59.59 Δ *	21.63 \pm 2.10 Δ *
高剂量组	8	193.81 \pm 84.29 $\Delta\blacktriangle$	186.79 \pm 70.53 $\Delta\blacktriangle$	15.03 \pm 1.04 $\Delta\blacktriangle$

与正常组相比较,* $P<0.01$;与模型组相比较, $\Delta P<0.01$;与阳性对照组比较,* $P<0.05$;与低剂量组相比较, $\blacktriangle P<0.05$ 。下同。



1.正常组;2.模型组;3.阳性对照组;4.低剂量组;5.高剂量组

图1 各组大鼠下丘脑组织环氧酶1和2的表达水平

表3 各组大鼠下丘脑环氧酶1和2表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	环氧酶1/GAPDH	环氧酶2/GAPDH
正常组	8	1.11 \pm 0.41	1.31 \pm 0.36
模型组	8	1.02 \pm 0.53	2.14 \pm 0.67*
阳性对照组	8	1.04 \pm 0.37	1.93 \pm 0.48
低剂量组	8	1.06 \pm 0.59	1.46 \pm 0.71 Δ
高剂量组	8	1.12 \pm 0.23	1.22 \pm 0.49 Δ

组织中环氧酶1表达则没有明显变化。

3 讨论

中医药在防治外感热病方面有着悠久的历史,明代《瘟疫论》对瘟疫的病因病机、诊断和治疗做了全面论述,认为瘟疫是感受“疠气”所致,治疗重在祛邪,以“在卫汗之可也”“治上焦如羽,非轻莫举”为原则。对于外感病的治疗着眼于整体,而不是单纯抗病毒,遵循“整体观念、辨证论治”的原则,寻求病毒侵袭机体后患者表现出的共性规律^[7]。

外感清热解毒方系本单位从2003年开始在防治历次新发(发热)呼吸道传染病的过程中,结合中医理论和临床实践拟定的经验方。本课题组认为外感发热主因外感时行邪气所致,邪气由皮毛而入,侵袭气道,营卫不和,固见发热、咽红不适,郁热熏蒸于肺卫,灼伤肺阴,以致轻咳少痰,身热无汗。故宜清热解毒、解表宣肺。方中诸药相合,共奏清热解毒、疏散上焦之风热、解表宣肺、除烦利咽之功。

在前期临床研究证实,该方可以有效地提高外感发热患者4h即刻退热疗效,起效时间和退热时间均

显著缩短,临床痊愈率得到了显著提高,在治疗过程中没有观察到明显不良反应^[3]。为了进一步验证该方的解热作用,本实验采用经典的干酵母皮下注射的方法复制大鼠实验性发热模型,该模型具有操作简便,重复性好,持续时间长等诸多优点^[8]。

本研究观察到大鼠造模 6 h 后,大鼠体温升温 1.79 ℃左右,与报道相符^[9]。经中药和阿司匹林干预后,大鼠体温均明显下降,且高剂量组下降程度优于低剂量组,提示该方解热作用有剂量依赖性趋势。

IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 均是与炎症密切相关的细胞因子,致病刺激因素可作用于巨噬细胞等,从而产生此类细胞因子,参与机体的免疫调节,细胞的增殖与凋亡,介导炎症反应等。在机体的发热反应中,这些细胞因子经过血液循环进入宿主下丘脑影响体温调节中枢,然后经一系列信号转导,使产热增多,从而促使体温升高^[10-12]。本实验观察到经干酵母皮下注射刺激,可明显诱导大鼠血清中 TNF- α 和 IL-1 β 、IL-6 含量增加,经中药干预,这些细胞因子均明显下降,提示该方的解热作用与降低血清中这些炎症细胞因子含量有关。

环氧酶又称前列腺素 H 合成酶,是一种膜结合蛋白,是花生四烯酸代谢途径中合成各种前列腺素和血栓素的关键限速酶,兼有环氧酶和过氧化氢酶的双重功能^[13]。该酶广泛参与机体的多种生理及病理过程,如炎症、发热、出凝血机制、免疫调节及肿瘤的发生发展等^[14]。环氧酶有 3 种异构体,其中环氧酶 1 是参与正常生理功能酶,环氧酶 3 主要功能是产生前列腺素家族中的抗炎成分^[15]。而环氧酶 2 是诱导酶,在炎症因子的刺激下可以大量表达,继而促进前列腺素的合成增多,介导发热、炎症和疼痛等反应,是调控发热过程的关键蛋白,研究表明环氧酶是解热药物的重要靶点^[16-17]。

本研究采用 Western blot 方法检测了大鼠下丘脑组织中环氧酶和 2 的表达水平,显示各组大鼠下丘脑组织中环氧酶 1 表达无明显变化,而干酵母造模大鼠的环氧酶 2 表达明显增高,而外感清热解毒方干预后,其表达水平显著降低,提示该复方可以通过降低其表达而发挥抗炎解热作用。

采用有效的中药方治疗外感发热,既对感染控制有积极意义,又可以调节人体免疫机能,比单一抗病毒或者退热药物更具有优势^[18]。本研究实验结果显示,外感清热解毒方能明显抑制发热大鼠的体温上升,降低体内炎症因子,抑制下丘脑中组织中环氧酶 2 蛋白的表达,其机制值得进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 陈光,杨浩婕,张乙,等. 从中医发热理论的发展谈中医的

创新[J]. 世界中医药,2015,10(8):1250-1253.

- [2] 成扬,陈建杰,麦静情,等. 一种用于治疗外感发热的中药组合物及其用途[P]. 申请号:201510890605.7.
- [3] 成扬,麦静情,薛建华,等. 外感清热解毒方治疗急性上呼吸道感染发热临床评价[J]. 上海中医药大学学报,2016,30(4):22-25.
- [4] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:294.
- [5] Cheng Y, Hou T, Ping J, et al. Quantitative succinylome analysis in the liver of non-alcoholic fatty liver disease rat model [J]. Proteome Sci, 2016, 14:3.doi: 10.1186/s12953-016-0092-y.
- [6] Cheng Y, Mai J, Hou T, et al. MicroRNA-421 induces hepatic mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease mice by inhibiting sirtuin 3 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2016, 474(1):57-63.
- [7] 王稼,董竟成. 中医药防治呼吸道病毒感染研究综述[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(5):633-636.
- [8] 贺秀云,宋捷民,李越兰. 寒热因素共同作用对大鼠血清 NO、MDA、SOD 含量的影响[J]. 中国中医急症,2013,22(11):1825-1826.
- [9] 左泽平,王志斌,郭玉东,等. 常用大鼠发热模型研究[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(2):52-57.
- [10] Liedtke C, Trautwein C. The role of TNF and Fas dependent signaling in animal models of inflammatory liver injury and liver cancer[J]. Eur J Cell Biol, 2012, 91(6-7):582-589.
- [11] Dzhndozian ZT, Martirosian NG. The role of aldosterone and IL-6 in the pathogenesis of inflammation in familial Mediterranean fever[J]. Georgian Med News, 2012, 12(206):44-48.
- [12] Heida JG, Moshe SL, Pittman QJ. The role of interleukin-1beta in febrile seizures[J]. Brain Dev, 2009, 31(5):388-393.
- [13] Liedtke AJ, Crews BC, Daniel CM, et al. Cyclooxygenase-1-selective inhibitors based on the (E)-2'-des-methyl-sulindac sulfide scaffold[J]. J Med Chem, 2012, 55(5):2287-2300.
- [14] 刘华钢,阳洁,杨斌,等. 环氧酶与发热[J]. 时珍国医国药,2006,17(10):1933-1935.
- [15] Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99 (21):13926-13931.
- [16] Engstrom Ruud L, Wilhelms DB, Eskilsson A, et al. Acetaminophen reduces lipopolysaccharide-induced fever by inhibiting cyclooxygenase-2[J]. Neuropharmacology, 2013, 71:124-129.
- [17] Simmons DL, D Wagner, and K Westover. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, cyclooxygenase 2, and fever[J]. Clin Infect Dis, 2000, 31 Suppl 5:p. S211-218.
- [18] 樊亚巍. 中医药治疗外感发热疗效分析[J]. 中国中医急症, 2005, 14(6):507-508.

(收稿日期 2016-04-11)

苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的 Meta 分析*

李际强 张忠德 韩云[△] 许银姬 张文青

(广东省中医院晁恩祥名中医药专家传承工作室,广东 广州 510120)

中图分类号:R256.11 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1500-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.013

【摘要】目的 评价苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 PubMed、Embase、CENTRAL、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊数据库(VIP)、万方数据库(WanFang Data)和中国知网(CNKI),查找公开发表及未发表的有关苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的随机对照试验(RCT),检索时限均为建库至2016年3月。根据纳入排除标准筛选文献,提取资料并交叉核对后进行方法学质量评价,而后运用 RevMen5.3 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 17 个 RCT,结果显示:1)苏黄止咳胶囊组临床总有效率优于其他中成药[OR=3.91,CI95%(2.66,5.76)],差异具有统计学意义。2)苏黄止咳胶囊组临床总有效率优于西药[OR=4.09,CI95%(2.40,6.96)],差异有统计学意义。3)不良反应发生率比较,两组之间差异无统计学意义[OR=1.75,CI95%(0.59,5.23)]。**结论** 苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽有较好的临床效果。

【关键词】 苏黄止咳胶囊 感染后咳嗽 Meta 分析

Meta-analysis of Effect of Suhuang Zhike Capsule on Post-infection Cough Li Jiqiang,ZHANG Zhongde, HAN Yun, et al. Chao Enxiang Heritage Studio of Traditional Chinese Medicine Experts in Traditional Chinese Medical Hospital of Guangdong, Guangdong, Guangzhou 510120, China.

【Abstract】Objective: To review the curative effects and safety of Suhuang Zhike capsule on post-infection cough. **Methods:** PubMed,Embase,CENTRAL,CBM,VIP,WanFang Data and CNKI were searched to find the published and unpublished randomized controlled trial(RCT) about Suhuang Zhike capsule treatment on post-infection cough. Retrieval time was limited to March,2016. The literature was selected according to include and exclusion criteria,evaluated with methodological quality after extracted data and cross checked,and then Meta-analyzed with RevMen5.3 software. **Results:** There were 17 RCT enclosed. Results showed:1)The total effect of Suhuang Zhike capsule group was better than that of the other Chinese medicine [OR=3.91,CI95%(2.66,5.76)]. The difference was statistically significant. 2)The total effect of Suhuang Zhike capsule group was better than that of Western medicine [OR=4.09,CI95%(2.40,6.96)]. The difference was statistically significant. 3)There was no statistically significant difference between two groups in the incidence of adverse reactions [OR=1.75,CI95%(0.59,5.23)]. **Conclusion:** Suhuang Zhike capsule has a better effect on post-infection cough.

【Key words】 Suhuang Zhike capsule;Post-infection cough;Meta-analysis

感染后咳嗽(PIC)是指呼吸道感染的急性期症状消失以后,咳嗽仍迁延不愈的一种疾病。其中以感冒所致最为常见,又称为“感冒后咳嗽”。临床常表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液痰,X线胸片检查无异常,病程一般不超过8周。中医药治疗感染后咳嗽具有较丰富的经验。苏黄止咳胶囊是国医大师晁恩祥教授根据风咳理论组方而成,用于感染后咳嗽的治疗取得较好疗效。本研究旨在采用系统评价方法,评价苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的疗效及安全性,为临床应用提供可靠的证据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 1)研究对象:有关苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽国内外文献。2)研究类型:随机对照试验(RCT)。3)诊断标准:符合《咳嗽的诊断与治疗指南(2009版)》^[1]中感染后咳嗽诊断。4)干预措施:治疗组采用苏黄止咳胶囊治疗,对照组采用其他中药治疗或单纯西药治疗。5)结局指标:以总有效率为测量指标,疗效评价分为痊愈、显效、有效、无效等级别,计算各组治疗总有效率及不良反应发生率。

1.2 排除标准 排除原始文献治疗组采用联合用药的文献及重复发表的文献。

1.3 文献资料来源 计算机检索 Embase (embase.

* 基金项目:广东省自然科学基金(S2013010012179;2014A030313412)
[△]通信作者(电子邮箱:hanyundr@21cn.com)

com)、PubMed、CENTRAL(chorance library), 中国生物医学文献数据库(CBM)、维普期刊数据库(VIP), 万方数据库(Wanfang Data)和中国知网(CNKI), 查找公开发表及未发表的有关评价中药治疗流行性感冒疗效的RCT, 并查找相关会议论文文献。

1.4 检索策略 文种限制为英文及中文文献。英文检索词包括: post-infection cough, suhuang。中文检索词包括: 苏黄止咳胶囊, 咳嗽。检索时间均为建库至2016年3月。参考Cochrane手册中研究入选方法, 使用EndNote X7软件导入文献, 删除重复文献, 通过阅读文章标题和摘要剔除明显不相关文献, 然后获取剩余文献全文, 通过阅读全文, 删除合并报道同一研究的文献, 做出文献入选的最终决定。2名研究者独立根据纳入排除标准, 严格筛选合格的文献。如果遇到分歧, 通过请教相关研究人员进一步决定。而后提取资料并交叉核对, 确认无误后再录入分析。

1.5 纳入研究的方法学质量评价 由2位研究者独立根据Cochrane手册的偏倚风险评估工具, 对纳入研究的方法学质量进行评价。评价内容包括: 1) 随机方案是如何产生的; 2) 是否对受试者和干预提供者施盲; 3) 分配是否隐藏; 4) 是否对结果评价者施盲; 5) 是否选择性报告结果; 6) 结果数据是否完整; 7) 影响真实性的其他潜在危险。

1.6 统计学分析 采用Cochrane协作网提供的RevMan5.3软件进行资料的Meta分析。首先对纳入研究进行异质性检验, 有统计学异质性研究结果之间的合并分析采用随机效应模型; 反之, 无统计学异质性($P > 0.1, I^2 < 50%$), 研究结果之间的合并分析采用固定效应模型。对结果测量的度量衡单位相同的连续变量采用均数差(WMD)、分类变量采用比值比(OR), 两者效应量均用95%CI表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义, 必要时行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 数据库共检索出相关文献357篇, 均为中文文献, 去除重复文献215篇, 阅读摘要排除122篇, 对20篇文献阅读全文, 发现其中2篇研究数据雷同, 故纳入发表时间较早一篇论文, 2篇重复发表, 经筛选共有17篇文献纳入分析, 共计1581例感染后咳嗽患者。

2.2 纳入研究的基本特征 见表1。

2.3 纳入研究的质量评价 见表2。纳入研究均有随机字样, 但多数纳入研究均未对随机方法、分配隐藏进行详细描述, 多数研究未采用盲法。纳入研究质量评价。

2.4 临床总有效率比较 见图1。17个研究均报告了临床有效率, 共1581例患者, 其中苏黄止咳胶囊组935例, 对照组646例。对其进行异质性检验, 异质性

表1 纳入研究基本特征

纳入研究	治疗组/对照组(n)	年龄(岁)	疗程(d)	对照药物
苏黄止咳胶囊(3粒/次, 3次/d)VS中成药				
张燕萍 2008 ^[2]	210/70	18~65	7	止咳宁嗽胶囊
何美燕 2013 ^[3]	31/31	18~65	14	益肺止咳胶囊
滕箭 2014 ^[4]	32/30	16~62	14	复方甘草片
成功志 2015 ^[5]	210/90	42.1±10.58	7	同类中成药(文中未列出具体药名)
韩兰梅 2015 ^[6]	25/25	20~65	14	益肺止咳胶囊
贾莉 2015 ^[7]	39/39	6~70	7	复方甘草片
刘晔婷 2015 ^[8]	50/50	5~12	14	益肺止咳胶囊
李灿晖 2016 ^[9]	75/75	17~59	7	杏苏止咳颗粒
苏黄止咳胶囊(3粒/次, 3次/d)VS西药				
常生杰 2013 ^[10]	30/27	15~62	14	必嗽平
梁攀 2013 ^[11]	30/30	10~59	14	右美沙芬 氯雷他定
卢世秀 2013 ^[12]	24/12	18~70	7	可愈糖浆
王超 2013 ^[13]	30/28	18~65	7	阿斯美
马蕴蕾 2014 ^[14]	30/30	18~65	14	复方磷酸可待因口服液
张静 2014 ^[15]	24/12	18~70	7	可愈糖浆
李得民 2015 ^[16]	29/28	4~17	7	可愈糖浆
刘雅 2015 ^[17]	33/35	16~62	14	必嗽平
罗辉 2015 ^[18]	35/35	16~71	14	必嗽平

表2 纳入文献质量评价

纳入研究	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据是否完整	选择性报告结果	失访/退出	基线相似
苏黄止咳胶囊 VS 中成药							
张燕萍 2008 ^[2]	随机数字表	是	双盲	否	否	剔除3例	是
何美燕 2013 ^[3]	不清楚	无	无	是	否	无	是
滕箭 2014 ^[4]	不清楚	无	无	是	否	无	是
成功志 2015 ^[5]	不清楚	无	无	是	否	无	是
韩兰梅 2015 ^[6]	不清楚	无	无	是	否	无	是
贾莉 2015 ^[7]	就诊顺序	无	无	是	否	无	是
刘晔婷 2015 ^[8]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	无	是
李灿晖 2016 ^[9]	不清楚	无	无	是	否	无	是
苏黄止咳胶囊 VS 西药							
常生杰 2013 ^[10]	不清楚	不清楚	不清楚	是	否	无	是
梁攀 2013 ^[11]	入院顺序	无	无	是	否	无	是
卢世秀 2013 ^[12]	就诊顺序	无	无	是	否	无	是
王超 2013 ^[13]	不清楚	无	无	否	否	失访2例	是
马蕴蕾 2014 ^[14]	不清楚	无	无	是	否	无	是
张静 2014 ^[15]	随机序列	不清楚序列	不清楚	是	否	无	是
李得民 2015 ^[16]	不清楚	无	无	是	否	无	是
刘雅 2015 ^[17]	不清楚	无	无	是	否	无	是
罗辉 2015 ^[18]	不清楚	无	无	是	否	无	是

小,使用固定效应模型进行合并,结果显示两组之间临床总有效率比较[OR=3.97,95%CI(2.91,5.44)],差异有统计学意义,说明苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽效果优于其他中成药及西药。根据对照组干预措施不同进行亚组分析,其中苏黄止咳胶囊组与中成药组比较,纳入8篇RCT^[2-9],共1079例患者,结果显示[OR=3.91,95%CI(2.66,5.76)],差异有统计学意义($P<0.01$);苏黄止咳胶囊组与西药组比较,纳入9篇RCT^[10-18],共502例患者。结果显示[OR=4.09,95%CI(2.40,6.96)],差异有统计学意义($P<0.05$)。

主要症状,中医病机乃因邪犯肺系,肺失宣肃,肺气上逆所致。其症状特点多表现为风盛挛急之证,临床表现为咳嗽,干咳无痰或少痰,咽痒,气急,遇外界寒热变化、异味等因素突发加重,多见夜卧晨起咳剧。苏黄止咳胶囊是根据晁恩祥教授风咳理论组方而成,由炙麻黄、杏仁、蝉蜕、紫苏叶、紫苏子、五味子、牛蒡子、前胡、枇杷叶、地龙等组成。其中麻黄宣散肺邪、止咳平喘为君药;五味子、紫菀收敛肺气、止咳化痰为臣药;前胡、紫苏子助麻黄疏散风邪、降气止咳为佐药;配合蝉蜕增强疏风散邪功效,并可利咽止痒,诸药共奏疏风宣肺、解痉止咳之功^[19]。

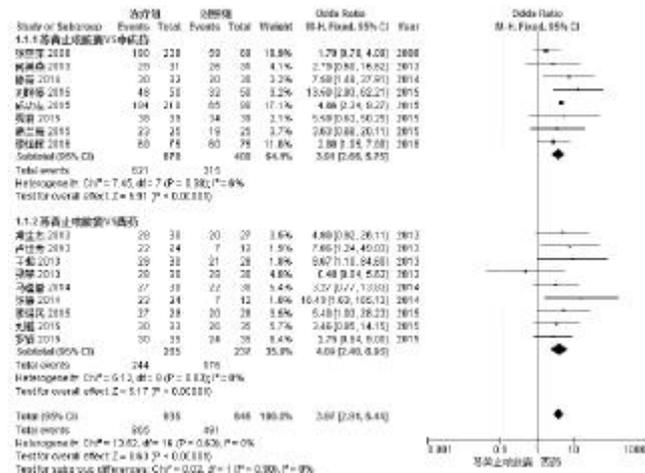


图1 苏黄止咳胶囊对照药治疗感染后咳嗽总有效率比较

2.5 安全性分析 见图2。17篇文献中有5篇文献^[2-3,5,7,15]报告了不良反应。文献中所报告的不良反应用均表现为轻微的胃肠道反应,不需停药,可自愈。对苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的不良反应发生率进行Meta分析,结果显示,两组比较差异无统计学意义[OR=1.75,95%CI(0.59,5.23)]。与中成药比较,纳入4篇RCT^[2-3,5,7],两组差异无统计学意义[OR=1.77,95%CI(0.56,5.65)]。与西药比较,纳入1篇RCT^[15],两组差异无统计学意义[OR=1.60,95%CI(0.06,42.13)]。

本研究共纳入17篇文献,对苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽在咳嗽临床总有效率进行分析,结果显示,苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽疗效优于其他中成药及西药,差异具有统计学意义。且不良反应发生率较对照组相当,差异无统计学意义,均未报告有严重不良反应发生,安全性良好。

综上所述,苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽疗效确切,由于Meta分析的客观性是建立在高质量随机对照试验的基础上,本研究纳入随机对照试验均为描述目标样本量如何确定及分配隐藏方案,极少描述随机化的具体方法、随机方案的隐藏及盲法,部分研究未对安全性进行评价,方法学质量均较低,因而对于苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的疗效及安全性评价还有待于更大样本,多中心的严格随机对照试验提供进一步的研究支持。

参 考 文 献

- [1] 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(2009版)[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(5): 453-457.
- [2] 张燕萍, 晁燕, 苗青, 等. 苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽的随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(8): 698-701.
- [3] 何美燕, 王焱. 苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽31例临床疗效[J]. 医学信息, 2013, 26(29): 217-217.
- [4] 滕箭, 王建华, 滕亮, 等. 苏黄止咳胶囊和复方甘草片治疗感冒后咳嗽的疗效对比分析[J]. 医药前沿, 2014, 4(3): 111-112.
- [5] 成功志. 苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽临床疗效观察[J]. 医学美容: 中旬刊, 2015, 24(6): 744.
- [6] 韩兰梅. 观察苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽的临床有效性及安全性[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(11): 109-110.
- [7] 贾莉. 苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽78例[J]. 光明中医, 2015, 30(7): 1443-1444.
- [8] 刘晔婷, 曹志宏, 熊光明, 等. 苏黄止咳胶囊治疗儿童感冒后咳嗽50例疗效观察[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(1): 26-28.

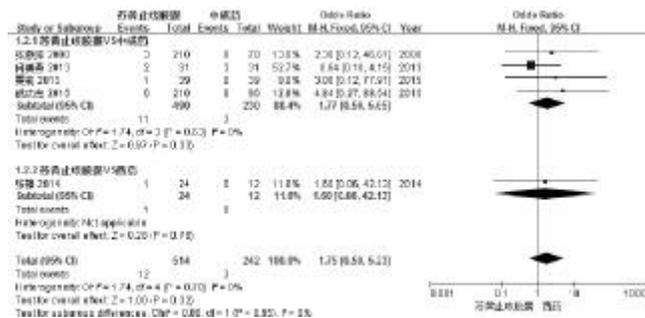


图2 苏黄止咳胶囊与对照药物不良反应发生率比较

3 讨 论

感染后咳嗽属于中医学“咳嗽”范畴,其以咳嗽为

不同体质特性过敏性紫癜血清免疫学指标特征的相关性研究*

乌日图那顺 布仁巴图[△] 龚翠琴 哈中高娃

白呼和巴拉 阿木拉 黄丽艳 九姑娘

(内蒙古民族大学附属医院, 内蒙古 通辽 028007)

中图分类号: R554.76 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1503-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.014

【摘要】目的 观察不同体质特性过敏性紫癜(HSP)患者治疗前、后的血清免疫学指标 IgA、IgG、IgM、IgE、CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6 的变化特征。**方法** 搜集不同体质特性 HSP 患者各 30 例作为实验组,搜集与 2 种体质特性患者相对应的健康者各 30 例作为对照组。实验组患者在治疗前、治疗后各 1 次,对照组为 1 次,空腹采 3 mL 静脉血测试血清 IgA、IgG、IgM、IgE、CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6 的值,进行统计分析。**结果** 搜集到赫依-希拉体质特性患者 27 例、巴达干-希拉体质特性患者 8 例、巴达干-赫依体质特性患者 2 例、希拉体质特性患者 1 例。因例数太少未对巴达干-赫依和希拉体质特性患者进行统计处理。各组间不同年龄及不同性别患者和正常人群的分布差异无统计学意义($P>0.05$);赫依-希拉型、巴达干-希拉型正常组间 IgG、IgM、IL-4、CD4⁺T、CD8⁺T 差异有统计学意义($P<0.05$);赫依-希拉型实验组(治疗前)与赫依-希拉型正常组间 IgA、IgM、IgE、IL-4、CD4⁺T、CD8⁺T 差异有统计学意义($P<0.05$);巴达干-希拉型实验组(治疗前)与巴达干-希拉型正常组间 CD8⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T 差异有统计学意义($P<0.05$);而赫依-希拉型、巴达干-希拉型实验组治疗前后组间及组内免疫指标均无显著差异($P>0.05$)。**结论** 与巴达干-希拉型体质特性人群相比赫依-希拉型体质特性人群可能更易患 HSP, 但有待流行病学调查证实;与相应体质特性正常人群相比,赫依-希拉体质特性 HSP 患者在免疫学指标的变化特征是 IgA、IgM、IgE、IL-4 显著下降,CD4⁺T、CD8⁺T 显著上升;巴达干-希拉型体质特性 HSP 患者在免疫学指标的变化特征是 CD8⁺T 显著下降,CD4⁺T/CD8⁺T 显著上升;而赫依-希拉型体质特性 HSP 患者和巴达干-希拉型体质特性 HSP 患者在免疫学指标的变化特征和转归特征无显著性差异。

【关键词】 过敏性紫癜 蒙医体质特性 免疫指标

Research of Correlated Serological Indexes Changes about Henoch-Schonlein Purpura in Different Physique Characteristics Wuritunashun, Burenbatu; GONG Cuiqin, et al. Affiliated Hospital Inner Mongolia University for Nationalities, Inner Mongolia, Tongliao 028007, China

【Abstract】Objective: To observe the changes features of serological indexes that IgA, IgG, IgM, IgE, CD4⁺T, CD8⁺T, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 in different physique characteristics patients when treatment or not. **Methods:** Different physique characteristics patients with Henoch-schonlein purpura(HSP) were collected. 30 patients with Henoch-Schonlein Purpura were divided into the treatment group, Opposite, 30 cases with normal people into the control group. The treatment group were treated with 3 mL venous blood one time in empty stomach to test serum indexes that IgA, IgG, IgM, IgE, CD4⁺T, CD8⁺T, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6 before therapy and treatment later again. **Results:** The physique feature of Heyi-xila patients 27 cases, Badagan-xila patients 8 cases and The feature of Badagan-heyi patients 2 cases, Xila patients 1 case, were collected. less case groups have not processed the statistical count. Various ages and gender in these groups contrast the distribution in normal people had no significant difference ($P>0.05$). But, comparison Heyi-xila patients group to Badagan-xila patients group with this indexes that IgG, IgM, IL-4, CD4⁺T, CD8⁺T, the differences had statistical significance($P<0.05$). Contrast Heyi-xila patients treatment group (before therapy) and the physique feature of Heyi-xila regular people without Henoch-schonlein purpura showed the differences between about IgA, IgM, IgE, IL-4, CD4⁺T, CD8⁺T have statistical sig-

* 基金项目: 内蒙古自治区医疗卫生科研计划项目(200305)

[△] 通信作者(电子邮箱: mmbrrt8989@yeah.net)

nificant($P<0.05$), then, Badagan-xila patients treatment group(befor therapy) and the physique feature of Badagan-xila normal people without Henoch-schonlein purpura showed the differences between about $CD8^+T$ 、 $CD4^+T/CD8^+T$ have statistical significant ($P<0.05$), however, these immunity index have been analysed and showed insignificant difference between Between Heyi-xila patients treatment group and Badagan-xila patients treatment group whether or therapy and no matter intra-group comparison. **Conclusion:** This study shows the physique feature of Heyi-xila population can be easier to suffer the Henoch-schonlein purpura, it remains to prove by epidemiology. Also, Heyi-xilapatient with Henoch-schonlein purpura have some immunity index apparently decline, such as IgA、IgM、IgE、IL-4. But, $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ have clearly rise. The physique feature of Badagan-xila patients with Henoch-schonlein purpura have decrease about $CD8^+T$, increase about $CD4^+T/CD8^+T$. While compare the physique feature of Badagan-xila patients with HSP to Heyi-xila patients with HSP has no significant difference in immunity index change and outcome feature.

【Key words】 Henoch-Schonlein purpura (HSP); The physique characteristics of Mongolian medicine; Immunity index

蒙医学依据人体先天构成的“三根(赫依、希拉、巴达干)”的各自所占比例的不同,将人的体质特性分为赫依、希拉、巴达干分别为主的赫依体质特性、希拉体质特性、巴达干体质特性;赫依、希拉、巴达干两两为主的赫依-希拉混合型体质特性、巴达干-希拉混合型体质特性、巴达干-赫依混合型体质特性;赫依、希拉、巴达干三者相等的赫依、希拉、巴达干聚合型体质特性。由于体质特性的不相同,每个人的肤色、体态、性格、思维方式,对某种疾病的易感性、转归程度均有所不同。因此不同体质特性的人群罹患过敏性紫癜必定有其各自的特点和规律,并且过敏性紫癜是一种免疫相关性疾病,因此与免疫系统相关指标有密切关系。为阐明体质特性与过敏性紫癜的内在的联系,本课题预观察不同体质特性过敏性紫癜的血清免疫指标。为从蒙医学理论角度阐明过敏性紫癜的发病机理,研发预防和治疗的方法奠定基础。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 搜集2010年1月至2010年12月内蒙古民族大学附属医院蒙医血液科、蒙医儿科、蒙医皮肤科门诊和住院患者中符合纳入标准并通过蒙医体质特性判定表判定的不同体质特性HSP患者各30例作为实验组,搜集与各体质特性患者相对应的正常人30例作为对照组。

1.2 研究方法 1)体质特性的判定。对实验组和对照组的所有受试者首先进行体质特性判定,填写蒙医学体质特性判定表。2)血清的收集与保存。对所有受试者早晨空腹采(实验组治疗前、治疗后各1次,正常对照组为1次)静脉血3 mL先在室温放置30 min,再置于37℃恒温水浴槽10 min,以3000 r/min的速度离心10 min后分离血清,每位受试者备50 μL血清20份装入离心EP管,存于-60℃冰箱内。3)免疫指标检测。血清收集完毕后对血清免疫学指标以酶标仪进行集中测试。具体步骤与方法如下。将试剂盒和血清从冰箱取出放置于常温之下30 min备用→对电热恒温培养

箱进行预热→从试剂盒内取出标准品及其稀释液按要求分别配制5等倍数浓度的标准品备用→取出酶标包被板,96孔和48孔的A-1孔设为空白孔(其中不加酶标试剂和血清,其余各步骤均相同),96孔的B-1、C-1、D-1、E-1、F-1孔,48孔的B-1、C-1、D-1、A-2、B-2孔设为标准品孔按浓度梯度加入事先准备好的5等不同倍数浓度的标准品各50 μL,其余各孔加入样本稀释液各40 μL,再加入待测样本各10 μL(最终测试样本是5倍稀释后的),以酶标板振荡器振荡30 s后置于37℃电热恒温培养箱内30 min→其间取出20倍稀释的洗涤液(96孔的30 mL,48孔的20 mL),以双蒸水稀释20倍备用→30 min后取出酶标包被板甩出液体、甩干,每孔加入350 mL洗涤液,振荡30 s甩出液体,在滤纸上用力拍杆。如此反复5次→除空白孔外每孔加入酶标试剂50 μL振荡30 s后置于37℃电热恒温培养箱内30 min→30 min后取出酶标包被板甩出液体、甩干,每孔加入350 mL洗涤液,振荡30秒甩出液体,在滤纸上用力拍杆。如此反复5次→每孔先加显色剂A 50 μL(此时变为蓝色),再加显色剂B 50 μL振荡30 s后置于37℃电热恒温培养箱内10 min→取出酶标包被板每孔加入终止液50 μL(此时立刻从蓝色变为黄色)→15 min以内,以空白孔调零,在450 nm波长下用酶标仪测出每个孔的OD值(吸光度),根据标准品浓度和对应的OD值计算出标准曲线直线回归方程,再根据样本OD值以回归方程计算出每个样本的浓度(因样本事先以5倍稀释,最终浓度应乘以5倍)。

1.3 统计学处理 检验各组间患者年龄分布是否存在差异性时使用 t 检验,检验各组间患者性别是否存在差异性使用 χ^2 检验;各组间及组内免疫学指标IgA、IgG、IgM、IgE、 $CD4^+T$ 、 $CD8^+T$ 、 $CD4^+T/CD8^+T$ 、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6对比分析采用“秩和检验”。

2 结果

未搜集到“赫依”和“巴达干”单一体质特性患者以

及“聚合”型体质特性患者。“巴达干-赫依”体质特性患者仅2例,“希拉”体质特性患者1例,所未将以上体质特性患者纳入统计处理,而只对“赫依-希拉”和“巴达干-希拉”体质特性患者进行了统计处理。

2.1 人口学信息 见表1。各组间不同年龄、不同性别患者与正常人群的分布差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 免疫学指标的分析 见表2。结果表明赫依-希拉型、巴达干-希拉型正常组间 IgG、IgM、IL-4、CD4⁺T、CD8⁺T 具有显著性差异($P<0.05$),其中赫依-希拉正常组的 IgG、CD4⁺T、CD8⁺T 小于巴达干-希拉正常组,而 IgM、IL-4 大于巴达干-希拉正常组 ($P<0.05$)。赫依-希拉实验组(治疗前)与赫依-希拉正常组间 IgA、IgM、IgE、IL-4、CD4⁺T、CD8⁺T 具有显著性差异 ($P<0.05$), 其中赫依-希拉型体质实验组的 IgA、IgM、IgE、

表1 各组人口学信息

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(n)	
			男	女
巴达干-希拉实验组	9	17.67±10.81	3	6
巴达干-希拉正常组	26	16.15±9.00	15	11
赫依-希拉实验组	29	15.48±11.04	15	14
赫依-希拉正常组	27	14.63±8.48	11	16

IL-4 均小于正常组, 而 CD4⁺T、CD8⁺T 实验组的大于正常组($P<0.05$)。赫依-希拉正常组和而赫依-希拉型体质、巴达干-希拉型体质实验组治疗前后组间及组内对比各项免疫指标差异无统计学意义($P>0.05$);赫依-希拉型体质和巴达干-希拉型体质正常组间各项免疫学指标差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 各组免疫学指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IgG	IgM	IL-4	CD4 ⁺ T	CD8 ⁺ T	IgA	IgE	CD4/CD8
巴达干-希拉实验组 (n=9)	治疗前	49.30±16.69	26.37±47.31	101.75±85.94	92.38±42.00	59.31±32.26	42.04±25.69	23.68±20.59	1.63±0.38
	治疗后	71.97±54.83	17.35±36.86	82.68±85.42	98.44±38.17	63.63±35.11	40.86±33.51	24.13±21.98	1.75±0.76
巴达干-希拉正常组 (n=26)	治疗前	156.28±201.61	121.01±243.97	208.78±339.50	144.11±102.10	121.38±100.53	104.23±137.62	53.16±79.99	1.26±0.28
	治疗后								
赫依-希拉实验组 (n=29)	治疗前	71.89±64.85	31.33±49.65	111.05±96.57	93.94±48.67	63.18±36.10	44.67±32.98	29.82±24.10	2.10±2.87
	治疗后	116.20±150.64	47.23±120.89	100.22±169.76	119.57±83.37	74.73±71.95	56.21±73.21	33.15±34.84	1.85±0.63
赫依-希拉正常组 (n=27)	治疗前	95.42±114.57	135.46±186.85	284.51±284.93	72.36±74.36	58.42±73.44	104.85±131.11	53.40±55.08	1.80±1.09
	治疗后								

3 讨论

体质是人类生命活动的重要表现形式, 生理状态下表现为对外界刺激的反应和对环境的适应性, 病理状态下可表现为对某些疾病的易患性和疾病转归的某些倾向性。因此体质与疾病和健康密切相关^[1]。产生过敏性疾病的根源在于患者的过敏体质, 所以治疗过敏性疾病关键在于调整过敏体质^[1]。过敏体质是在禀赋遗传基础上形成的一种特异体质^[2]。蒙医学自古就非常重视体质特性与疾病的关系, 并且认为体质特性对于疾病的发生、诊断及用药方面起着非常重要的指导作用。蒙医学体质特性的定义是人体在生理学和心理学方面先天形成的稳定的特性, 依据人的肤色、体态、胖瘦、胃肠消化功能、好恶寒热情况、动作、智力情况、性格、睡眠状况等9条总体表现分为赫依、希拉、巴达干单纯体质特性, 赫依-希拉、巴达干-希拉、巴达干-赫依混合型体质特性, 赫依、希拉、巴达干聚合型体质特性等7种类型^[7]。目前蒙医学界还尚未开展体质特性与HSP的相关性研究。对与HSP的研究主要还是集中在药物疗效的观察上^[3-6], 证实了其疗效的可靠性和安全性。但有待从蒙医学理论角度结合现代先进的

研究方法, 阐明HSP的发病机制, 为从根本上防治HSP提供科学依据。为此本课题率先从蒙医体质特性角度观察HSP患者血清免疫学指标IgA、IgG、IgM、IgE、CD4⁺T、CD8⁺T、CD4⁺T/CD8⁺T、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6的特征性变化, 试着阐明不同体质特性HSP患者上属血清免疫指标变化的异同, 寻求体质特性与HSP以及免疫指标三者之间的内在联系及其规律所在。同时阐明不同体质特性HSP患者转归时免疫指标变化的异同和规律性。就其结果进行如下讨论。

第一, 自2010年1月至2010年12月搜集的自然就诊的患者当中赫依-希拉、巴达干-希拉、巴达干-赫依混合型体质特性患者分别为27例(71.05%)、8例(21.05%)、2例(5.26%)、希拉体质特性患者仅遇到1例(2.64%), 其余3种体质特性患者均未遇到。而正常人群中体质特性的构成比^[16]是赫依-希拉体质特性者占41.39%、巴达干-希拉体质特性者占19.04%、希拉体质特性者占15.40%、巴达干-赫依体质特性者占9.60%、赫依体质特性者占8.11%、巴达干体质特性者占5.96%、聚合型体质特性者占0.55%。对比以上两组数据发现可能因某种体质特性正常人群所占比例高所

以发生 HSP 的概率也高,换言之发生 HSP 的概率与蒙医体质特性无关。但这也有可能是一种偶然的巧合事件,即易患 HSP 的体质特性正如本课题研究结果所示一样,但这需要通过流行病学调查确定确切概率而进一步证实。如果是巧合据此可认为赫依-希拉体质特性人群更易发生 HSP。就其原因从蒙医学理论角度分析与构成赫依-希拉混合型体质特性的“赫依”和“希拉”的特性直接相关。因为“赫依”具有“轻、动、躁”之特性,希拉具有“锐”之特性和“轻”之功能之特效。它们对机体的作用结果就是使人体对内外环境影响因子的敏感性加剧以及使发生于人体的疾病的反应性更加剧烈。然而从诱发 HSP 的物质来看,如:粉尘、花粉、毛发、海鲜、辣椒、动物内脏等都具有增盛“赫依”或“希拉”的某一种或几种特性之功能,并打乱其特性内在的平衡而发生 HSP。这一点也能证明“赫依-希拉”体质特性人群易发 HSP。就此结果可得以下几点启示:第一,“赫依-希拉”体质特性人群是不是所有过敏性疾病的易发人群,是否就是过敏体质人群;第二,人体发生过敏反应的根源是否就是由于构成人体的“三根”之“轻、动、躁、锐”之特性过度增盛所致;第三,所有诱发过敏反应的物质是否都具有“轻、动、躁、锐”之效能之共性;第四、临床上治疗和护理 HSP 时在方药、疗法、饮食、起居方面应当注重与“轻、动、躁、锐”相反之效能。

从免疫指标的研究结果来看,正常的赫依-希拉与巴达干希拉混合型体质特性人群之间就存在免疫指标的差异,赫依-希拉混合型体质特性人群的 IgG、CD4⁺T、CD8⁺T 明显低于巴达干-希拉混合型体质特性人群。因为 IgG 是人体再次免疫应答的主要抗体,是机体抗感染的“主力军”。而 T 淋巴细胞是参与细胞免疫的主要细胞。CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞相互诱导、相互制约,调节正常免疫功能。正常情况下 T 细胞亚群各组分之间的动态平衡是维持免疫系统内环境稳定的一个中心环节。由此可见赫依-希拉混合型体质特性人群的抗感染能力和细胞免疫能力均低于巴达干-希拉混合型体质特性人群。并且罹患 HSP 的赫依-希拉混合型体质特性患者的 IgA、IgM、IgE、IL-4 均低于正常组,而 CD4⁺T、CD8⁺T 高于正常组。而巴达干-希拉混合型体质特性过敏性紫癜的 CD8⁺T 低于正常组,CD4⁺T/CD8⁺T 高于正常组。由此可见赫依-希拉混合型体质特性 HSP 免疫功能紊乱较巴达干-希拉混合型体质特性患者严重。这又从反方向证实了赫依-希拉混合型体质特性人群相对易患 HSP 的可能性。

第二,赫依-希拉、巴达干-希拉混合型体质特性正常组间免疫指标为什么会出现显著性差异?按常规思维似乎不合乎情理。但我们纵观人体各类生理客观指标,它本身就是一个值的范围,且正常参考值的低值和高值的跨度非常大。这是因为人类存在着个体差异,

因民族、地域、性别、年龄等诸多因素就一种生理指标来说都可能出现不同的参考范围。因为本课题研究的两种体质特性人群是按蒙医学体质特性理论,依据客观量化指标分类的两组有着先天形成的各自独特生理活动的群体。与以上提到的民族、性别、年龄等分类因素相似的又一种分类方法,因此在免疫学指标方面形成各自独有的特征是完全有可能的。再者本课题的研究结果中赫依-希拉、巴达干-希拉混合型体质特性实验组间各免疫指标未出现显著性差异是因为此两种体质特性正常人群本身就存在着免疫指标的差异,患病后无差异并不是表明两组间免疫指标方面的患病特征的不同,而是表明存在很大的差异性。本课题因时间、人力、物力等因素的限制,未对此两种体质特性人群的免疫指标进行大样本检测,仅此课题的研究结果还不足以证实两种体质特性人群总体的免疫指标特征。但也足以启示我们开展更进一步的研究。

第三,本课题的研究结果表明赫依-希拉混合型体质特性 HSP 的 IgA、IgM、IgE、IL-4 均低于相应体质特性的正常组,而 CD4⁺T、CD8⁺T 高于正常组。巴达干-希拉混合型体质特性 HSP 的 CD8⁺T 低于相应体质特性正常组,而 CD4⁺T/CD8⁺T 低于正常组。那么其原因何在呢?从现代医学 HSP 与免疫指标的相关性研究结果来看,HSP 急性期患儿的血清 IgA 显著增高,血清中可测出含 IgA 的循环免疫复合物,90%以上病例肾小球毛细血管壁、系膜区和皮肤小血管壁有 IgA 免疫复合物沉积^[8]。但另外有学者研究提示 IgA 在血管壁的沉积是非特异性的,而且部分 HSP 患者血管壁无 IgA 沉积^[9]。因为 IgA 参与黏膜局部免疫,在局部抗感染中发挥重要作用,被称作机体抗感染的“边防军”^[15],且以分泌型 IgA 的作用为主,因此对 IgA 分泌细胞的检测也显得非常重要。再者 HSP 患儿的血清 IgE 也普遍升高,并证实皮肤的朗格汉斯细胞可见 IgE 的沉积^[10]。且 IgE 水平增高的 HSP 患儿免疫病理损伤以皮肤紫癜为主。而对关于 HSP 患者 IgG 和 IgM 的变化目前尚无一致结论。HSP 与 T 细胞相关性研究表明 HSP 发病与 T 细胞亚群功能紊乱有关。有研究显示^[11-12]HSP 患者的,CD4⁺T 淋巴细胞数量降低,CD8⁺T 淋巴细胞数量增高,CD4⁺T/CD8⁺T 比值降低,与正常对照组有显著性差异。但目前 HSP 患儿 T 细胞亚群功能紊乱引起 HSP 的发病机制仍未明确,并有文献报道^[13]正常人群及 HSP 患者中 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺T 细胞数值的变异范围较大,彼此之间有重叠之处,判断某一个体 T 细胞亚群是否正常较困难。由以上的研究结果可以推断赫依-希拉混合型体质特性 HSP 免疫指标的变化特征可能是由于患病初期 IgA、IgM、IgE、IL-4(因为 IL-4 是促进 IgE 分泌的,所以 IgE 升高有可能也意味着 IL-4 的升高)都是普遍升高的,但由于 CD4⁺T、CD8⁺T 都具有间接或

直接的免疫负调节作用,从而检测的结果可能显示 IgA、IgM、IgE、IL-4、IgM、IgE、IL-4 普遍下降。为了进一步证实,有待对 HSP 进行动态免疫指标检测研究。但也有中医学 HSP 易患儿体质与体液的相关性研究表明肺脾质、肺肾质患儿血清 IgA 和肺脾质分泌 IgA 均低于均衡质,表明易患儿 IgA 的功能降低。脾肾质患儿 IgG 降低表明疾病已影响到全身抗感染能力^[14]。由此可推断赫依-希拉混合型体质特性 HSP 免疫指标的变化可能就是一种客观存在的结果。是此体质特性 HSP 患者所固有的免疫指标特征。但有待大样本的验证。

而巴达干-希拉混合型体质特性 HSP 的发生可能是因 CD8⁺T 介导的细胞免疫功能低下而导致 T 细胞亚群的细胞免疫功能紊乱所致。但这是不是巴达干-希拉混合型体质特性 HSP 这一总体所特有的免疫指标变化特征,还有待进一步验证。在本课题的研究结果中未观察到两种体质特性 HSP 患者转归时的免疫指标的显著性变化,有可能是因观察时间短(14±2) d 的原故,有待延长观察时间或分期观察而阐明其变化特征。

参 考 文 献

- [1] 余惠平. 从小儿体质论过敏性紫癜[J]. 中国中西医结合儿科学, 2009, 1(2): 118-120.
- [2] 王琦. 中医体质学 2008[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [3] 布仁巴图. 血宝丸治疗过敏性紫癜 103 例临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 1998, 4(4): 11.
- [4] 哈斯苏德. 蒙药“肾脏 I 号”治疗过敏性紫癜型肾炎 40 例临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2008, 14(6): 23.
- [5] 斯琴, 杭盖巴特尔. 新红花-8 味丸治疗过敏性紫癜临床研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化·专题讨论, 2008, 10(1): 141-144.
- [6] 白玉华. 蒙西医结合治疗小儿过敏性紫癜疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 11(35): 1697-1698.
- [7] 巴·吉格木德. 蒙医基础理论[M]. 呼和浩特: 内蒙古教育出版社, 1998: 29.
- [8] 王成虎, 马宏. 过敏性紫癜肾炎免疫学机制研究[J]. 国际儿科学杂志, 2007, 34(5): 352-355.
- [9] Sileikiene R, Tamakauskiene E, Baksienė D. Henoch-Schönleinpurpura: one of the most common types of systemic vasculitis in childhood[J]. Medicina (Kaunas), 2003, 39(5): 476-479.
- [10] 潘慧娟, 杨魁兰. 过敏性紫癜肾炎的免疫学机制[J]. 国外医学儿科分册, 2002, 29(5): 249.
- [11] Wiercinski R, Zoch-Zwier W, Wasilewska A, et al. Lymphocytesubpopulations of peripheral blood in children with Henoch-Schönleinpurpura and IgA nephropathy[J]. Pol Merkuriusz Lek, 2001, 10(58): 244-246.
- [12] 金燕樑, 周纬, 徐亚珍, 等. 儿童过敏性紫癜与 T 细胞亚群研究[J]. 临床儿科杂志, 2006, 24(9): 754-755.
- [13] 张鲁榕, 孔宪涛, 张洁, 等. 流式细胞仪分析 100 例正常人 T 细胞亚群[J]. 上海免疫学杂志, 1988, 8(5): 367-368.
- [14] 钟柏松. 易患儿体质与体液免疫变化关系的研究[J]. 上海中医药杂志, 1999, 45(3): 38-39.
- [15] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 4.
- [16] 乌力吉巴特尔. 大学生蒙医个性气质类型的调查与分析[J]. 亚太传统医药, 2011, 7(1): 129-131.

(收稿日期 2016-04-24)

(上接第 1495 页)

- [5] 胡振奋, 程锦国, 董飞侠, 等. 肾病 I 号方对大鼠系膜细胞增殖及 IL-6 和 FN 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 21-24.
- [6] 樊永蓉, 廖庆文. 中草药中皂苷类有效成分药理作用研究现状[J]. 湖南中医药导报, 2003, 9(11): 52-53.
- [7] 李平, 巩跃文, 赵世萍. 柴胡皂苷-d 防止大鼠肾小球硬化的实验研究[J]. 科技导报, 2006, 24(10): 37-41.
- [8] 陈齐. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 69-71.
- [9] 刘克剑, 张悦, 李靖, 等. 单侧输尿管梗阻法制作大鼠肾间质纤维化模型的改进[J]. 中国实验动物学报, 2007, 15(6): 410-412.
- [10] 罗婷, 程锦国, 简怡娟, 等. 清化固肾排毒方对 UUO 大鼠上皮细胞转分化的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(11): 71-78.
- [11] 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 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2004, 9(9): 1069-1072.
- [12] Solez K, Axelsen RA, Benediktsson H, et al. International standardization of criteria for the histologic diagnosis of renal allograft rejection; the Banff working classification of kidney transplant pathology[J]. Kidney Int, 1993, 44(2): 411-415.
- [13] 韩恬梅. 免疫组化的关键步骤、常见问题和解决方案[J]. 医药前沿, 2015, 5(32): 337-338.
- [14] 黎凤仪. 肾纤维化的中西医治疗进展[J]. 山西中医, 2013, 29(5): 55-58.
- [15] 王颖航, 潘志, 南红梅, 等. 肾纤维化的分子病理机制探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(1): 34-37.

(收稿日期 2016-04-10)

丹槐银屑浓缩丸对实验性银屑病模型豚鼠免疫调节的影响*

黄萍¹ 陈少秀¹ 陈德森^{2△} 吴胜英² 彭吉霞²

(1.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;2.湖北医药学院,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)08-1508-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.015

【摘要】目的 观察丹槐银屑浓缩丸对豚鼠实验性银屑病病理改变及免疫系统调节的影响,探讨其作用机制。**方法** 豚鼠40只,采用随机数字法随机分为模型组、维A酸组、丹槐低、中、高剂量组各8只,采用普萘洛尔溶液涂于豚鼠双耳背侧4周法造模,造模成功后,维A酸组采用阳性药维A酸乳剂于皮损双耳涂药,丹槐低、中、高剂量组用丹槐银屑浓缩丸灌胃,模型组不处理。测定治疗前后豚鼠静脉血T淋巴细胞、红细胞、白细胞、单核细胞数量,测定血清总蛋白、血红蛋白、白蛋白含量,采用酶标双抗体夹心ELISA法测定肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素(IFN- γ)、细胞因子白介素-1(IL-1)、IL-2、IL-6、IL-8等水平。**结果** 模型组静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量均有不同程度升高,血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白无明显变化。维A酸组静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量明显降低,对体液免疫系统有抑制作用,豚鼠血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白含量降低,与模型组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。丹槐中、高剂量组治疗后静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量明显降低,与本组治疗前及模型组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$),其血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白有降低均势,但与治疗前比较差别不大(均 $P>0.05$),且丹槐中、高剂量组比较差别不大(均 $P>0.05$)。治疗前后模型组白介素TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均保持在较高水平,说明白介素炎症因子是引起动物皮肤发生银屑病样病理改变的基础。维A酸组白介素TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均明显降低,与本组治疗前及模型组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。丹槐中、高剂量组与维A酸组类似,其作用稍弱于维A酸,在治疗后TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均明显降低,与本组治疗前及模型组比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。丹槐中、高剂量组比较差别不大(均 $P>0.05$)。模型组、维A酸组、丹槐低、中、高剂量组涂普萘洛尔的表皮均有类似于人类银屑病样改变,造模后出现明显的皮损等病理学特征,治疗前5组动物病理检查均有表皮角质层过度角化,棘层变厚,钉突延长,真皮层出现中重度炎细胞浸润,角质层血管炎,内有小脓肿等银屑病性改变。治疗后维A酸组皮损消失,表皮角化现象明显减少,几无炎细胞浸润、表皮钉突及小脓肿消退。丹槐中、高剂量组皮损面积降低,但病理检查仍有部分动物表皮有角化现象,角质层血管炎、小脓肿等银屑病性较模型组及治疗前明显好转。**结论** 丹槐银屑浓缩丸可在不影响体液免疫的情况下降低实验性银屑病豚鼠细胞免疫反应,抑制TNF- α 诱导细胞因子与IFN- γ 之间的级联反应,对白介素IL-1、IL-2、IL-6及IL-8等细胞因子介导的炎症反应亦有明显的抑制作用,可减轻炎症反应,具有与维A酸类似药理作用。

【关键词】 银屑病动物模型 丹槐银屑浓缩丸 细胞免疫 免疫调节

Effect of Dhyxsw Regulation on Experimental Psoriasis Model of Guinea Pig Immunity HUANG Ping, CHEN Shaoxiu, CHEN Desen, et al. Shiyan Taihe Hospital affiliated to Hubei Medical College, Hubei, Shiyan 442000, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of dhyxsw on regulation of guinea pig experimental psoriasis pathological changes and the immune system, to explore its mechanism of action. **Methods:** 40 guinea pigs, were randomly divided into model group, A retinoic acid group, Dan Huai low, medium and high dose group. The propranolol solution was coated on the back side of the guinea pig ears for 4 weeks to model. And after successful modeling, A retinoic acid group with positive medicine a agent in lesions of binaural medicine, Dan Huai low,

*基金项目:湖北省教育厅重点项目(D20092404)

△通信作者(电子邮箱:yanzhenqiangyzq@163.com)

middle and high dose groups, with dhyxnsw gavage, compared model group without treatment. Before and after treatment, the venous blood T lymphocytes of guinea pig red blood cells, white blood cells, mononuclear cell number determination, determination of serum total protein, hemoglobin, albumin, tumor necrosis factor were determined by enzyme labeled by double antibody sandwich ELISA (TNF- α), interferon (IFN- γ), cytokine interleukin (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8 level. **Results:** dhyxnsw significantly decreased in the high dose group of Dan Huai, T lymphocytes, monocytes, TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-2, interleukin IL-6 and IL-8 secretion and synthesis also significantly inhibited, compared with the model group ($P < 0.05$), the difference was statistically significant, but Dan Huai in high dose group, the above indexes between two groups had no significant difference ($P > 0.05$). **Conclusion:** dhyxnsw decreased cellular immunity in guinea pig psoriasis does not affect humoral immune reaction in the experimental conditions, the inhibition of TNF- α induced cascade reaction between cytokines and IFN- γ , also had an obvious inhibitory effect on the inflammatory reaction of interleukin IL-1, IL-2, IL-6 and IL-8 mediated by cytokines, reducing inflammation the reaction, with pharmacological action and similar A retinoic acid.

[Key words] dhyxnsw; psoriasis animal model; cell immunity; immune regulation

银屑病发病多系外邪化热入血造成机体过度反应,血热、血瘀、血燥病症并存乃现风热湿之象^[1],该病治疗有“治风先治血,血行风自灭”的观点。近年来中草药在临床治疗银屑病有突出表现,其中笔者所在医院应用具有清热解毒、凉血活血、祛风止痒之功效的丹槐银屑浓缩丸取得了较好疗效^[2]。该药由丹参、槐花、柴草、赤芍、黄连、鸡血藤地黄、白鲜皮、高青叶等诸药调制成丸,其主要有效药理成份为有丹参素、黄连素、丹参酮、小檗碱等。目前对该丸药的系统研究较有限,且多局限于中医理论探讨,本实验以现代医学检验方法对其治疗银屑病进行了系统研究,以期探讨其对免疫调节的影响,为临床治疗银屑病提供实验依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 豚鼠40只,体质量(300±50)kg,实验动物由湖北医药学院实验动物中心提供,实验动物设施使用许可证SYXK(鄂)2011-0031,实验动物生产许可证SCXK(鄂)2011-0008。动物房温度22~26℃,湿度45%~75%,分笼饲养,自然光照,自由饮水,普通饲料喂养,每日观察动物进食情况,称体质量,及时清理粪便,本研究中动物处置方法符合动物伦理学标准^[3]。

1.2 试药及仪器 丹槐银屑浓缩丸(黑龙江省中医研究院医院研制,规格1g/丸,批号090801);普萘洛尔片(江苏常州亚邦制药有限公司,批号040512);阿维A胶囊(重庆华邦制药有限公司,10mg,批号20010126);兔VEGF共调节趋化因子1(VCC1)ELISA试剂盒(上海酶联生物科技有限公司提供,批号mi028457)。提取mRNA试剂及反转录试剂(美国Invitrogen公司提供)。

1.3 分组与造模 银屑病动物模型40只豚鼠随机数字表编号分为模型组,维A酸组,丹槐低、中、高剂量组各8只。参照文献^[4],造模前将普萘洛尔片研碎配制成5%的水溶液备用,丹槐银屑浓缩丸研碎配制成

10%的水溶液。造模时模型组,阿维A组,丹槐低、中、高剂量组5组动物双耳剃毛,用5%普萘洛尔水溶液均匀涂于双侧耳背,面积以11cm,厚度1mm为宜,每日1次,连续涂4周,以双耳涂药处出现银屑病样皮损为造模成功,空白对照组涂0.9%氯化钠注射液。本实验造模均出现银屑病样皮损,成功率100%。

1.4 给药方法 造模成功后,维A酸组按[1mL/(kg·d)]用阳性药维A酸乳剂于皮损双耳涂药,丹槐低、中、高剂量组用丹槐银屑浓缩丸灌胃[低、中、高剂量按5、10、20mL/(kg·d)],4组动物均连续治疗4周,模型组不处理作为对照。治疗过程中观察动物皮损部位病理改变,结束后取病变组织做病理学检查,如表皮角质层是否角化,钉突及棘层病理改变情况。

1.5 标本采集与检测 参照文献^[5],于治疗前后分别经耳缘静脉取血测定治疗前后豚鼠静脉T淋巴细胞、红细胞、白细胞、单核细胞数量,血清总蛋白、血红蛋白、白蛋白含量,采用酶标双抗体夹心ELISA法肿瘤坏死因子(TNF- α)、干扰素(IFN- γ)及白介素(IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等^[6]。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件处理。计量资料实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间的均数检验采用多因素方差分析,组间构成比差异检验采用 χ^2 检验,相应的多因素分析分别采用双向方差CMH χ^2 检验。两两比较采用LSD- t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组免疫指标水平比较 见表1。模型组静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量均有不同程度升高,血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白无明显变化。维A酸组静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量明显降低,对体液免疫系统有抑制作用,豚鼠血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白含量降低,与模型组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。丹槐中、高剂量组治疗后静脉血

T 淋巴细胞、单核细胞,白细胞数量明显降低,与本组治疗前及模型组比较,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),其血清总蛋白、白蛋白及血红蛋白有降低均势,但与治疗前比较差别不大(均 $P > 0.05$),且丹槐中、高剂量组比较差别不大(均 $P > 0.05$),说明丹槐银屑浓缩丸对体液免疫系统无抑制作用。

表 1 各组免疫指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	红细胞 (个/ μ L)	白细胞 (个/ μ L)	单核细胞 (%)	T 淋巴细胞 (%)	总蛋白 (g/100 mL)	白蛋白 (g/100 mL)	血红蛋白 (g/100 mL)
模型组 (n=8)	治疗前	8.28±0.74	12.21±2.17	2.32±0.22	70.10±5.65	15.64±2.36	11.39±2.87	14.64±7.32
	治疗后	8.93±0.77	16.20±2.54 ^Δ	4.30±0.24 ^Δ	78.37±6.87 ^Δ	16.52±2.31	12.24±2.13	15.52±6.39
维 A 酸组 (n=8)	治疗前	8.37±0.83	12.32±3.33	2.59±0.31	69.59±5.98	14.91±2.17	12.66±2.70	14.91±2.25
	治疗后	8.59±0.84	9.94±2.12 ^Δ	1.75±0.30 ^Δ	43.76±5.67 ^Δ	10.21±2.20 ^Δ	9.27±2.24 ^Δ	10.21±3.29 ^Δ
丹槐低剂量组 (n=8)	治疗前	8.54±0.74	12.27±2.16	2.57±0.25	75.37±6.49	15.54±2.98	12.73±2.20	15.54±1.98
	治疗后	8.83±0.85	11.20±2.32	2.30±0.26	71.37±6.01	14.74±2.18	11.27±1.96	15.74±2.18
丹槐中剂量组 (n=8)	治疗前	8.56±0.79	12.27±2.21	2.27±0.27	77.24±6.49	15.54±1.98	12.73±2.20	15.54±1.98
	治疗后	8.83±0.85	9.20±2.19 ^Δ	1.60±0.22 ^Δ	53.30±5.06 ^Δ	14.79±2.32	10.45±1.74	13.74±2.59
丹槐高剂量组 (n=8)	治疗前	8.39±0.71	12.15±2.24	2.39±0.23	72.27±4.26	16.22±3.42	11.50±2.59	15.22±3.12
	治疗后	8.41±0.87	9.36±2.09 ^Δ	1.54±0.31 ^Δ	49.79±5.35 ^Δ	14.97±3.93	10.27±3.45	14.63±3.97

与本组治疗前比较, $^* P < 0.05$;与模型组比较, $^{\Delta} P < 0.05$ 。下同。

2.2 各组 TNF- α 、IFN- γ 及白介素比较 见表 2。治疗前后模型组 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等均保持在较高水平,说明白介素炎性因子是引起动物皮肤发生银屑病样病理改变的基础。维 A 酸组 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等均明显降低,与本组治疗前及模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹槐中、高剂量组与维 A 酸组类似,其作用稍弱于维 A 酸,在治疗后 TNF- α 、IFN- γ 及 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等均明显降低,与本组治疗前及模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。丹槐中、高剂量组比较差别不大($P > 0.05$)。

表 2 各组 TNF- α 、IFN- γ 及白介素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	TNF- α (ng/mL)	IFN- γ (μ g/mL)	IL-1 β (pg/mL)	IL-2 β (pg/mL)	IL-6 β (pg/mL)	IL-8 β (pg/mL)
模型组 (n=8)	治疗前	43.28±5.74	32.21±4.19	62.72±7.29	77.17±7.64	65.60±7.32	81.39±9.80
	治疗后	45.34±5.87	33.25±4.19	64.35±7.24	75.37±7.80	67.52±7.39	83.27±8.24
维 A 酸组 (n=8)	治疗前	44.78±5.85	34.21±4.84	62.79±7.52	76.10±7.67	66.65±7.37	82.20±9.02
	治疗后	18±1.82 ^Δ	14.9±2.32 ^Δ	30.7±4.30 ^Δ	53.7±5.02 ^Δ	43.2±4.29 ^Δ	61.2±7.22 ^Δ
丹槐低剂量组 (n=8)	治疗前	42.70±5.21	33.21±4.804	62.79±7.55	76.10±7.62	66.01±7.37	80.73±8.78
	治疗后	38.80±4.81	29.22±3.30	55.30±6.22	71.87±7.68	64.74±7.12	79.27±8.21
丹槐中剂量组 (n=8)	治疗前	41.52±5.79	32.27±2.21	63.27±0.27	77.20±7.40	65.54±1.98	82.73±2.20
	治疗后	29.81±2.82 ^Δ	22.20±2.97 ^Δ	40.60±4.27 ^Δ	55.30±6.14 ^Δ	44.79±5.30 ^Δ	67.27±7.54 ^Δ
丹槐高剂量组 (n=8)	治疗前	43.31±5.76	32.15±3.27	62.32±7.29	75.20±8.20	66.29±7.47	81.51±9.55
	治疗后	28.49±2.96 ^Δ	21.36±2.74 ^Δ	39.54±3.90 ^Δ	56.79±6.02 ^Δ	45.39±5.75 ^Δ	66.27±7.02 ^Δ

2.3 病理改变观察 模型组、维 A 酸组、丹槐低、中、高剂量组涂普萘洛尔的表皮均有类似于人类银屑病样改变,造模后出现明显的皮损等病理学特征,治疗前 5 组动物病理检查均有表皮角质层过度角化,棘层变厚、钉突延长,真皮层出现中重度炎细胞浸润,角质层血管炎、内有小脓肿等银屑病性改变。治疗后维 A 酸组皮损消失,表皮角化现象明显减少,几无炎细胞浸润、表皮钉突及小脓肿消退。丹槐中、高剂量组皮损面积降低,但病理检查仍有部分动物表皮有角化现象,角质层血管炎、小脓肿等银屑病性较模型组及治疗前明显好转。

3 讨论

银屑病俗称“牛皮癣”,是一具有泛发性、易复发性、顽固性特点的表皮细胞增殖过快及角化不全慢性炎症性皮肤病。银屑病的病理基础与链球菌感染、遗传、自身免疫异常相关,发病多与 T 淋巴细胞过度增殖、炎症因子介导的炎症反应、内分泌失调、精神、神经因素等均有关^[7]。最新研究表明自身免疫异常是其主要诱因,T 淋巴细胞可驱动皮损表皮病理改变,其过度增殖及细胞因子介导的炎症反应用引起皮乳头微血管的异常增生,表皮细胞增殖过快和角化不全、毛细血管扩张均可加重银屑病皮损及病理进程^[8]。近年来研究发现通过免疫调节,抑制过度免疫反应有明显疗效的治疗作用。

目前多数学者认为 TNF- α 由由皮损部位表皮细胞产生,如角质形成细胞、T 细胞、中性粒细胞、单核细胞等^[9]。TNF- α 能诱导细胞因子如白介素和 IFN- γ 产生级联反应,TNF- α 直接或间接通过细胞因子白介素产生 IFN- γ ,而 IFN- γ 在银屑病的发生发展中起到至关重要的介导作用^[10]。白介素全称白细胞介素,分析 15 种亚型,如 IL-1、IL-2、IL-6、IL-8、IL-12 等,是白细胞或免疫细胞间相互作用的细胞因子在传递信息激活与调节免疫细胞介导 T、B 细胞活化、增殖与分化及在炎症反应中起重要作用,是重要的炎症介质。IL-1、IL-2、IL-6、IL-8 等是机体重要炎症介质,可在机体感染及其他无菌性炎症反应时诱导激活 T、B 淋巴细胞分化,增加中性粒细胞溶酶体酶的活性及 T、B 淋巴细胞、单核巨噬细胞的吞噬功能。银屑病的发病机制目前尚无定论,多数学者更倾向于银屑病是由 T 淋巴细胞介导,T 淋巴细胞的异常增殖常导致红斑鳞屑性皮肤病^[11],刺激真皮乳头微血管的异常增生进而加重银屑病发生发展,导致严重皮损。亦有学者银屑病是由自分泌型血管内皮生长因子增多造成,血管内皮生长因子是一种高度特异性的促血管生长因子,银屑病患者血管内皮生长因子及其受体 HIT-1、KDR 均出现过度表达^[12]。

在治疗4周后,与模型组比较,丹槐中、高剂量组T淋巴细胞、单核细胞数、TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均明显降低,提示丹槐银屑浓缩丸可能通过抑制TNF- α 诱导细胞因子与IFN- γ 之间的级联反应,降低T淋巴细胞分化,下调IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等,干预炎症细胞及单核巨噬细胞过多进入表皮及真皮以下组织,阻断IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等介导激活单核巨噬细胞活化及炎性浸润,避免表皮由于炎症反应出现皮损。观察发现,模型组静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量及白介素TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均保持在高水平,这说明细胞免疫系统T淋巴细胞及细胞因子与银屑病确有明确的相关性。阳性药维A酸为抗皮肤角化异常药,其药理作用主要是抑制T细胞增殖及表皮I型转谷氨酰胺酶、促进角质形成细胞分化,同时也有抑制角质形成细胞增殖、抑制白细胞趋化性,具有调节表皮细胞分化和增殖等作用^[13]。维A酸组治疗后异常增殖T淋巴细胞明显降低,佐证阿维A确有抑制T细胞增殖的作用。丹槐中、高剂量组治疗后作用与维A酸组类似,其静脉血T淋巴细胞、单核细胞、白细胞数量及TNF- α 、IFN- γ 及IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等均明显降低。在本方中,君药紫草味苦性寒,可凉血清热;臣药黄连、白鲜皮、高青叶可清热解毒,尤其黄连的有效成份黄连素、小檗碱具有确切的清热解毒、抗炎消肿之功效^[14-15];鸡血藤及丹参佐药皆为上等活血良药,《吴普本草》记载丹参味辛性凉,其有效成份丹参酮、丹参素具有活血化痰,松弛血管平滑肌改善微循环的作用^[16]。白茅根凉血生津清热利水,泽泻甘寒泄热毒,以上君臣诸药可疏通肤络、清泄热毒、清热解毒、凉血活血而达到祛屑止痒之目的。从实验结果来看,丹槐银屑浓缩丸可在不影响体液免疫的情况下降低实验性银屑病豚鼠细胞免疫反应,抑制TNF- α 诱导细胞因子与IFN- γ 之间的级联反应,对白介素IL-1、IL-2、IL-6及IL-8等细胞因子介导的炎症反应亦有明显的抑制作用,可减轻炎症反应,具有与维A酸类似的免疫调节药理作用。

参 考 文 献

[1] 樊敏,宋宪.低剂量维A酸联合消银肤乐饮治疗银屑病

150例[J].中国中西医结合杂志,2003,23(10):784-785.

- [2] 王学军,陶以成,刘长发,等.丹槐银屑浓缩丸对低鼠银屑病模型的病理实验研究[J].中国中医急症,2010,19(1):104-106.
- [3] 张建红,刘田福,武东梅,等.生物医学研究中的实验动物福利问题[J].中国实验动物学杂志,2001,11(1):62-64.
- [4] 王学军,胡二为,陶以成,等.丹槐银屑浓缩丸对豚鼠银屑病样模型组织VEGF、VEGFR含量的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2011,10(2):96-97.
- [5] 李瑾,顾军,毕新岭,等.维A酸对银屑病患者外周血T淋巴细胞增殖及JAK3表达的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2007,21(11):641-643.
- [6] Wang Z, Qiu Y, Lu Ji, et al. Connective tissue growth factor promotes interleukin-1 β -mediated synovial inflammation in knee osteoarthritis[J]. Mol Med Rep, 2013; 8(3): 877-882.
- [7] 赵辩.临床皮肤病学[M].3版.江苏:科学技术出版社,2001:759-762.
- [8] Lowe PM, Lee ML, Jackson CJ, et al. The endothelium in psoriasis[J]. Br J Dermatol, 1995, 132: 497-505.
- [9] Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity [J]. Br J Dermatol, 2005, 152: 1098-1107.
- [10] 郑敏.银屑病是细胞免疫介导性疾病[J].中华皮肤科杂志,2002,35(2):85-87.
- [11] 李瑾,顾军,毕新岭,等.维A酸对银屑病患者外周血T淋巴细胞增殖及JAK3表达的影响[J].中国皮肤性病学杂志,2007,21(11):641-643.
- [12] 朱凡,郑敏,鲍彰,等.银屑病患者皮损中血管内皮生长因子受体的表达与血管增生的关系[J].中华皮肤科杂志,2003,36(7):365-367.
- [13] 王学军,贾丽梅.丹槐银屑浓缩丸治疗寻常型银屑病264例临床观察[J].中国中医药科技,2008,15(6):474-476.
- [14] 肖云,游顶云,余晓玲,等.盐酸黄连素油对激素依赖性皮炎皮肤屏障功能的修复作用[J].皮肤病与性病,2015,37(1):53-55.
- [15] 尚文斌,刘佳,于希忠,等.低檗碱对肥胖低鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用[J].中国中药杂志,2010,11(11):1474-1477.
- [16] 周松,陈腾,王青丽,等.丹红注射液的药理作用与临床应用概述[J].中国药师,2008,11(8):987-989.

(收稿日期 2016-03-05)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

疏肝健脾渗湿方治疗伴有焦虑、抑郁状态的胃食管反流病的临床研究*

张遂峰 杨小军 田峰亮 罗 艳 谢慧民 廖小林 刘 薇 张 琮[△] 指导 王仁强
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R573.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1512-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.016

【摘要】目的 观察疏肝健脾渗湿方对伴焦虑、抑郁状态的急性加重期胃食管反流病的临床疗效。**方法** 将72例伴焦虑、抑郁状态的急性加重期胃食管反流病患者随机分为治疗组和对照组,各36例。治疗组以疏肝健脾渗湿方治疗,对照组以奥美拉唑镁肠溶片联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗,疗程4周;通过观察焦虑自评量表、抑郁自评量表、反流性疾病问卷对两组患者进行疗效评估。**结果** 两组治疗前焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分、反流性疾病问卷(RDQ)积分比较,差异无显著性意义($P>0.05$);治疗组总有效率为91.67%,对照组为88.89%,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后焦虑、抑郁评分及治疗后3d的RDQ评分与治疗前比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 疏肝健脾渗湿方对急性加重期胃食管反流病治疗有效,并能改善为胃食管反流病患者的焦虑、抑郁状态。

【关键词】 疏肝健脾渗湿方 胃食管反流病 焦虑 抑郁

Clinical Research of Shugan Jianpi Shenshi Decoction on Gastroesophageal Reflux Disease Accompanied with Anxiety and Depression ZHANG Suifeng, YANG Xiaojun, TIAN Fengliang, et al. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effects of Shugan Jianpi Shenshi Decoction on acute exacerbation of gastroesophageal reflux disease (GERD) accompanied with anxiety and depression. **Methods:** 72 cases were randomly divided into the control and the experimental groups, with 36 cases in each. The patients in the experimental group took Shugan Jianpi Shenshi Decoction, while patients in the control group received treatment of Omeprazole combined with flupentixol and melitracen tablets. 4 weeks later, the clinical efficacies were assessed by Self-Rating Anxiety Scale (SAS), Self-Rating Depression Scale (SDS) and Reflux disease questionnaire (RDQ). **Results:** Before treatment, there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the total effective rate was 91.67% in the experimental group and 88.89% in the control group with no significant difference between two groups ($P>0.05$). SAS, SDS and RDQ (3 days after treatment) were significantly different before and after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Shugan Jianpi Shenshi Decoction is effective on acute exacerbation of gastroesophageal reflux disease, and can improve anxiety and depression state caused by gastroesophageal reflux disease.

【Key words】 Shugan Jianpi Shenshi Decoction; Gastroesophageal reflux disease; Anxiety; Depression

胃食管反流病(GERD)是指胃、十二指肠内容物反流入食管引起的以烧心、反酸、胸骨后疼痛为主要临床症状的疾病。GERD的发病与食管抗反流屏障结构和功能异常、食管清除作用降低、食管黏膜屏障功能降低及情志因素有关,其中与焦虑、抑郁状态尤为密切^[1-2]。GERD病情易反复,部分患者抑酸治疗效果不佳,不仅给

患者带来躯体的痛苦,并严重影响到患者的生活质量^[3]。中医学认为,GERD的病位在食管,与肝、脾关系密切,通过疏肝理脾法虽能缓解患者烧心、反酸等反流症状,仍不能有效缓解患者的焦虑、抑郁状态。疏肝健脾渗湿方是王仁强教授治疗GERD的经验方,本研究通过随机对照的方法,验证“疏肝健脾渗湿方”能有效减轻急性加重期GERD患者的临床症状及焦虑、抑郁状态。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合GERD西医诊断标准

*基金项目:重庆市卫生和计生委中医药科技项目(zy201402052);

全国名老中医药专家学术经验传承工作室

[△]通信作者(电子邮箱:187346547@qq.com)

者;年龄大于18岁且小于65岁者;2周内未服用抗生素、制酸剂及精神类药物者;通过焦虑、抑郁自我评分评定为焦虑、抑郁者;能自主完成调查问卷以及自评量表的填写,并签署知情同意书者。排除标准:患有贲门切除术后、贲门失弛缓症、幽门梗阻、胃次全切除术后、滑动型食管裂孔疝、食管癌、食管静脉曲张、消化性溃疡、胃癌、卓-艾综合征者;2周内服用过抗生素、制酸剂及精神类药物者;有严重的心、肺、肝、肾、内分泌及造血系统等疾病者;妊娠或哺乳期妇女;患有严重精神疾病,无法与医生进行正常交流的患者。

1.2 临床资料 选取2014年10月至2015年10月到重庆市中医院消化内科门诊确诊为伴焦虑、抑郁状态的GERD(脾虚气郁证)患者72例,按照就诊顺序随机分为两组各36例。观察组男性16例,女性20例;年龄24~63岁,平均(41.21±10.63)岁;病程1.1~72.5个月,平均(24.33±12.61)个月,再次急性加重病程(3.46±1.59)周。对照组男性18例,女性18例;年龄23~61岁,平均(42.14±11.02)岁;病程1.8~69.5个月,平均(23.12±11.52)个月,再次急性加重病程(3.62±1.47)周。两组性别、年龄、病程、体质量指数差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组予奥美拉唑镁肠溶片(洛赛克)20mg,每日1次,早餐前口服;氟哌噻吨美利曲辛片(黛力新,每片含氟哌噻吨0.5mg和美利曲辛10mg)1片,每日1次,早晨口服。治疗组予疏肝健脾渗湿方:柴胡15g,炒白术15g,紫苏15g,厚朴15g,茯苓15g,太子参30g,玫瑰花15g,大腹皮15g,枳实15g,青皮15g,金钱草15g,竹茹15g,香附15g,白豆蔻15g(后下)。每日1剂,分3次服,每次200mL,餐后2h口服。两组疗程均为4周。

1.4 观察项目 比较两组反流性疾病问卷(RDQ)评分疗效、焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)及短期反流症状改善情况。短期反流症状改善以治疗后3d的RDQ评分为比较标准。

1.5 疗效标准 1)RDQ评分疗效。显效:GERD食道症状和食道外相关症状RDQ评分改善 $\geq 70\%$ 。有效:GERD食道症状和食道外相关症状改善RDQ评分 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。无效:GERD食道症状和食道外相关症状改善RDQ评分 $<30\%$ 或加重。评分标准采用计算公式:[(治疗后积分-治疗前积分)÷治疗前积分]×100%,以百分数表示。2)焦虑、抑郁评定标准。采用SAS和SDS进行精神心理评分调查,每个量表各包含20项,按症状出现频率分为1、2、3、4级,并予以评分,把20项的得分相加得到总分,总分乘以1.25,得到标准分。其中,焦虑评定分界值为50分,50~59为轻度焦虑,60~69为中度焦虑,70以上为重度焦虑,分值越高,焦虑倾向越明显。抑郁评定分界值为53分,53分以上,

即可诊断为有抑郁倾向,分值越高,抑郁倾向就越明显。1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件分析。计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,根据是否符合正态分布,采用 t 检验、Ridit分析或方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者西医疗效比较 见表1。结果示两组总有效率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	36	21	12	3	33(91.67)
对照组	36	18	14	4	32(88.89)

2.2 两组患者短期RDQ评分比较 见表2。两组患者治疗前RDQ评分相当($P>0.05$)。治疗后,两组患者RDQ评分均明显低于本组治疗前($P<0.05$)。两组治疗后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)

表2 两组患者短期RDQ评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后3d
治疗组	36	13.94±2.13	8.73±2.42*
对照组	36	14.21±2.32	8.93±2.37*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组患者治疗前后SAS评分比较 见表3。两组患者治疗前SAS评分相当($P>0.05$)。治疗后,两组患者SAS评分均明显低于本组治疗前($P<0.05$)。两组治疗后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表3 两组患者治疗前后SAS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	54.42±5.14	27.46±5.52*
对照组	36	54.63±5.21	27.37±5.35*

2.4 两组患者治疗前后SDS评分比较 见表4。两组患者治疗前SDS评分相当($P>0.05$)。治疗后,两组患者SDS评分均明显低于本组治疗前($P<0.05$)。两组治疗后组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 两组患者治疗前后SDS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	36	56.38±5.73	29.36±5.58*
对照组	36	57.12±5.54	29.57±5.63*

3 讨论

GERD为消化系统疾病,病情反复发作,发病率呈上升趋势^[4]。常规使用质子泵抑制剂(PPI)能减轻大部

分患者的临床症状,较多患者仍疗效不佳,烧心、反酸等反流症状严重影响患者身心健康和生活质量^[5]。临床研究发现,GERD患者精神心理状态与临床症状关系密切,其心理健康状态表现为较低水平,多伴有焦虑、抑郁等负面情绪^[6-7]。抑郁、焦虑影响下,食管更容易发生运动紊乱,引起反流症状;焦虑、抑郁也可通过调节食管感知,导致患者产生疼痛感觉^[8-10]。临床上,联合使用抗焦虑药物治疗GERD已收到良好效果,但抗精神类药物不良反应发生率较高,患者理解和接受程度差,导致患者抗焦虑治疗的依从性较差^[11]。中医学理论强调整体观念,重视情志因素治疗,具有综合调理身心的优点^[12]。因此,探索中医药对GERD患者焦虑、抑郁状态的治疗具有可行性。

GERD属中医学“吐酸”“嘈杂”“梅核气”“食管瘕”等范畴,其病位在食管,发病与肝、脾胃关系密切,临床研究发现,调肝理脾是治疗GERD的关键^[13-15]。王仁强教授长期致力于中医脾胃病的治疗,对GERD的治疗见解独到。他认为肝脾两脏的失调是GERD发病的重要环节,病机以脾虚为本,兼见肝气郁结、湿浊内蕴,治疗应在健脾的基础上疏肝化湿,其经验方“疏肝健脾渗湿方”在临床中已取得满意疗效。本方以四君子汤为基础,炒白术、茯苓、太子参共用以健脾益气,改原方中人参为太子参以防补气太过加重气郁;柴胡、香附行气疏肝,共用枳实、青皮在加强疏肝的同时行气宽中;厚朴、紫苏行气开郁、降逆化痰,以治七情气结、痰气凝滞;金钱草清热利湿,促进胆汁排泄,竹茹、大腹皮渗湿健脾;佐以玫瑰花、白豆蔻以芳香醒脾,不至脾湿呆滞。各药共用,共起疏肝健脾化湿之功:一方面,脾胃调和,中焦气机畅达,胃气和降,浊气不升;另一方面,肝气条达,情志舒畅。

本研究结果显示,疏肝健脾渗湿方能有效减轻GERD患者临床症状。治疗组治疗前后SAS、SDS评分较治疗前均明显降低,与对照组相当,提示疏肝健脾渗湿方能有效缓解GERD患者焦虑、抑郁情况,与PPI联合抗焦虑药物的疗效相近。总之,疏肝健脾渗湿方能有效改善GERD患者反流症状和焦虑、抑郁状态,是临床效果好、患者依从性高的治疗方法。

参 考 文 献

[1] 涂蕾,侯晓华. 胃食管反流病的病因和发病机制[J]. 现代

消化及介入诊疗,2011,16(1):37-41.

- [2] Sanna L, Stuart A L, Berk M, et al. Gastro oesophageal reflux disease (GORD)-related symptoms and its association with mood and anxiety disorders and psychological symptomatology: a population-based study in women [J]. BMC psychiatry, 2013, 13(1): 194.
- [3] 张峻,郭秀丽,王燕斌,等. 老年胃食管反流病患者临床症状、心理状况和生活质量调查[J]. 胃肠病学, 2010, 15(4): 25-28.
- [4] EI-Serag HB. Time trends of gastroesophageal reflux disease: a systematic review [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007, 5(3): 17-26.
- [5] 王亚洲,高会军,杨新民,等. 抗焦虑抑郁药对难治性胃食管反流病辅助治疗作用的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(22): 42-43.
- [6] 徐志杰,段丽萍,王琨,等. 焦虑和抑郁与胃食管反流症状发生的相关研究[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(45): 3210-3215.
- [7] 刘洋,龚均,董蕾,等. 非糜烂性反流病的临床研究[J]. 四川大学学报:医学版, 2005, 46(4): 552-554.
- [8] Jansson C, Nordensredt H, Wallander MA, et al. Severe gastro-oesophageal reflux symptoms in relation to anxiety, depression and coping in a population-based study [J]. Aliment pharmacol ther, 2007, 26(5): 683-691.
- [9] Jansson C, Wallander MA, Johansson S, et al. Stressful psychosocial factors and symptoms of gastroesophageal reflux disease: a population-based study in Norway [J]. Scand J Gastroenterol, 2010, 45(1): 21-29.
- [10] 吕占泰. 多塞平辅助治疗伴有抑郁或焦虑的胃食管反流病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(28): 3583-3584.
- [11] 张亚梅,华鹏,崔翔,等. 枳实宽中胶囊辅助治疗非糜烂性胃食管反流病伴焦虑状态疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(10): 546-548.
- [12] 王纪云,耿嘉蔚. 半夏泻心汤加减对非糜烂性反流病症状和生活质量的影响[J]. 中药材, 2014, 37(1): 166-168.
- [13] 陶琳,张声生. 调肝理脾理论运用胃食管反流病的现状与思考[J]. 世界中医药, 2015, 10(5): 671-678.
- [14] 徐景藩. 关于诊治胃食管反流病的几点管见[J]. 江苏中医药, 2010, 42(1): 1-2.
- [15] 陈旻湖,侯晓华,肖英莲,等. 2014年中国胃食管反流病专家共识意见[J]. 胃肠病学, 2015, 3: 155-168.

(收稿日期 2016-01-20)

丹参提取液对大鼠子宫缺血再灌注损伤的保护作用*

杨 娥¹ 殷红岩¹ 陈都红¹ 陈德森^{2△}

(1.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;2.湖北医药学院,湖北 十堰 442000)

中图分类号:R969 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1515-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.017

【摘要】目的 观察丹参提取液对缺血再灌注模型大鼠子宫的影响,为临床研究子宫缺血再灌注损伤的防治提供理论依据。**方法** SD大鼠36只,采用线栓法建立大鼠子宫缺血再灌注损伤模型,在术前连续7d用丹参提取液灌胃进行干预并设为丹参组,另设假手术组和模型组作对照。检测术后24h大鼠子宫组织白介素-2(IL-2)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)和乳酸脱氢酶(LDH)浓度,免疫组织化学法检测子宫组织中Bcl-2和Bax蛋白表达。**结果** 与模型组比较,丹参组大鼠子宫组织中Bax蛋白表达、IL-2和MDA显著降低($P<0.05$),而SOD活性、Bcl-2蛋白表达显著提高($P<0.05$)。**结论** 丹参提取液对大鼠子宫缺血再灌注损伤有保护作用,其作用机制可能与其下调Bax蛋白、提高SOD活性、抑制自由基对缺血再灌注子宫组织的破坏、降低IL-2造成的炎症反应有关。

【关键词】 丹参提取液 子宫缺血再灌注损伤 总超氧化物歧化酶 Bcl-2 Bax

Protective Effect of Salvia Miltiorrhiza Extract on Rat with Uterine Ischemia Reperfusion Injury YANG E, YIN Hongyan, CHEN Douhong, et al. Taihe Hospital of Shiyan, Hubei, Shiyan 442000, China.

【Abstract】Objective: To establish uterine ischemia reperfusion injury model of rat, and to observe the effect of Chinese herbal medicine Salvia miltiorrhiza extract on the uterus of rats with ischemia reperfusion injury to provide theoretical basis for clinical study of the prevention and treatment of uterine ischemia reperfusion injury.

Methods: Uterine ischemia reperfusion injury model of 36 SD rats was established with thread embolism method, before operation receiving Salvia miltiorrhiza extract intragastric administration to intervene for 7 days as Danshen group. Sham operation group and the model group were used as control. The levels of IL-2, malondialdehyde (MDA), total superoxide dismutase (SOD) and lactate dehydrogenase (LDH) were detected in 24 hours after operation, and the expression of Bcl-2 and Bax in uterine tissues was detected by immunohistochemistry. **Results:** Compared with the model group, Bax protein expression, IL-2 and MDA in the rat's uterine tissue of Salvia miltiorrhiza group decreased significantly ($P<0.05$), and SOD activity and Bcl-2 protein expression increased significantly ($P<0.05$). **Conclusion:** Salvia miltiorrhiza can Huoxue has the effects of blood circulation, regulating menstruation, removing blood stasis and anti-inflammatory and a protective effect on uterine ischemia / reperfusion injury in rats, whose mechanism may be related to reducing Bax protein, increasing the activity of SOD, inhibition of free radicals on ischemia reperfusion of uterine tissue damage and decreasing IL-2 caused by inflammation.

【Key words】 Salvia miltiorrhiza extract; Uterine ischemia reperfusion injury; Total superoxide dismutase; Bcl-2

任何子宫手术和有创检查均有可能发生子宫缺血再灌注损伤并影响子宫的生殖功能^[1]。临床以胎盘早期剥离、子宫破裂、剖宫产、流产引产等手术造成的缺血再灌注损伤为重,近年来研究表明丙二醛(MDA)与组织器官缺血再灌注损伤有关^[2]。而临床常用的子宫

收缩药如缩宫素催产和引产及产后出血均有可能造成子宫收缩止血或阻断血管止血的同时造成子宫缺血再灌注损伤^[3],故如何减轻或防治子宫缺血再灌注损伤是本研究的目的。活血调经和祛瘀消炎是丹参主要药性,药理研究表明其可抗自由基、抗氧化、扩张血管、增加缺血组织血液流量,抑制缺血区组织细胞内钙超载而发挥对缺血再灌注损伤的组织修复作用^[4]。本实验通过测定大鼠子宫组织超氧化物歧化酶(SOD)、丙二

* 基金项目:湖北省十堰市科技局资助课题(ZD2013003)

△通信作者(电子邮箱:glhcds@163.com)

醛(MDA)浓度、Bcl-2和Bax蛋白表达等指标来探讨中药丹参提取液对大鼠子宫缺血再灌注损伤的保护机制,为临床研究子宫缺血再灌注损伤的防治提供理论依据。

1 材料与方 法

1.1 材料 普通级SD雌性大鼠36只,体质量179~245 g,由湖北医药学院实验动物中心提供[许可证号:SYXK(鄂)2011-0031],手术操作均在标准手术室进行[SCXK(鄂)2011-0008]。术后动物房温度保持在20~22℃,湿度50%~75%,24 h交替光照,分笼饲养动物,自由饮水,普通饲料喂养即可。

1.2 药物及试剂 丹参(十堰市太和医院中药房提供);水合氯醛(北京化学试剂公司提供);Bcl-2和Bax蛋白测试盒(北京博凌科为生物科技有限公司提供);SOD、MDA、乳酸脱氢酶(LDH)和白介素-2(IL-2)试剂盒(南京建成生物工程研究所提供)。

1.3 干预方法 先将实验动物编号,用随机数字表随机分为假手术组、模型组和丹参组。参照人与动物体表面积换算公式^[5],丹参组在术前连续7 d用10 mg/d剂量丹参提取液灌胃给药进行干预,模型组和假手术组给予腹腔注射等量0.9%氯化钠注射液。

1.4 模型制备 参照吉小薇等^[6]线栓法制备子宫缺血再灌注模型。造模前禁食不禁水,用体积分数为10%的水合氯醛腹腔注射麻醉(0.3 mL/kg),起效后腹部向上固定于大鼠手术固定器,碘伏消毒,于耻骨联合上2 cm处向上腹正中切开腹腔暴露子宫。然后从尾静脉注射50 U/kg肝素,5 min后翻出两侧腹壁组织,在子宫底处用5号丝线缝分别结扎两侧子宫,用玻璃分针钝性分离大鼠腹主动脉并用4号丝线结扎之,30 min后去除两侧子宫和腹主动脉结扎线复灌。模型组手术同上,假手术组仅开腹不结扎,5 min后关闭腹腔。

1.5 标本采集与检测 参照文献^[7]拟定,于干预前和造模后4 h,3组各取6只大鼠,处死,分别取其子宫组织,-30℃低温冰箱暂存待测。1)IL-2、MDA、SOD和LDH浓度检测。分别取子宫组织研磨,匀浆,5000 r/min离心10 min,取上清液,严格按试剂盒步骤操作,用分光光度计检测子宫组织中IL-2、MDA、SOD和LDH浓度。2)Bcl-2和Bax蛋白阳性表达检测。采用免疫组织化学法,参照文献^[8]提取Bcl-2和Bax蛋白,取暂存子宫标本,多聚甲醛固定24 h,石蜡包埋、脱水、切片(厚约5 μm)。烤片,脱水后抗原修复,37℃孵育30 min,PBS冲洗5 min;滴加辣根过氧化物酶标记工作液,反应染色后冲洗,苏木精复染,脱水后封固。Bcl-2和Bax阳性为胞质及胞膜内侧出现黄至棕黄色颗粒,取5个高倍镜视野(400倍)计数每个高倍镜视野内的阳性细胞数和细胞总数,取平均值。

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,组间比较采用单因素方差分析,用LSD检验显著性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 丹参提取液对大鼠子宫组织中IL-2和LDH的影响 见表1。模型组干预后子宫组织IL-2和LDH含量均明显升高,与本组干预前和假手术组干预后同时期比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。丹参组干预后IL-2含量降低,但仍高于假手术组,与模型组干预后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 各组子宫组织中IL-2和LDH水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	LDH($\mu\text{mol/L}$)	IL-2(ng/mL)
假手术组 (n=6)	干预前	150.81±19.33	0.89±0.15
	干预后	153.81±21.34	0.94±0.18
模型组 (n=6)	干预前	147.06±22.74	0.91±0.27
	干预后	185.71±23.42 ^{*△}	2.87±0.42 ^{*△}
丹参组 (n=6)	干预前	143.71±18.83	0.85±0.25
	干预后	179.29±17.39 [*]	1.26±0.38 [▲]

与本组干预前比较,^{*} $P<0.05$;与假手术组干预后比较,[△] $P<0.05$;与模型组干预后比较,[▲] $P<0.05$ 。下同。

2.2 丹参提取液对大鼠子宫组织MDA和SOD的影响 见表2。模型组干预后大鼠子宫组织MDA明显升高,SOD明显降低,与干预前和假手术组干预后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组干预后比较,丹参组MDA显著降低,SOD明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 各组子宫组织MDA和SOD水平比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MDA	SOD
假手术组 (n=6)	干预前	1.81±0.22	127.82±13.78
	干预后	1.72±0.16	120.71±15.27
模型组 (n=6)	干预前	1.57±0.24	119.63±17.12
	干预后	65.31±7.92 ^{*△}	62.08±6.07 ^{*△}
丹参组 (n=6)	干预前	1.78±0.16	123.79±15.29
	干预后	5.95±0.37 [▲]	102.05±15.71 [▲]

2.3 丹参提取液对大鼠子宫组织Bcl-2和Bax蛋白阳性表达的影响 见表3。模型组干预后Bax蛋白阳性表达显著增强,Bcl-2降低,与干预前和假手术组干预后比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与模型组干预后比较,丹参组Bcl-2表达明显增强,Bax蛋白阳性表达有一定程度下调,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

丹参性凉、味苦、归心、肝经,具有活血调经、消癥化痰、排脓消肿之功效,用于妇女癥块、血瘀经闭、恶

表3 各组子宫组织 Bcl-2 和 Bax 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Bcl-2 蛋白吸光度值	Bax 蛋白吸光度值
假手术组 (n=6)	干预前	5.10±0.27	4.61±0.27
	干预后	4.93±0.18	4.27±0.16
模型组 (n=6)	干预前	4.99±0.29	4.95±0.26
	干预后	2.97±0.47* [△]	29.01±5.12* [△]
丹参组 (n=6)	干预前	4.84±0.54	5.12±0.21
	干预后	12.71±2.33 [▲]	11.74±1.19 [▲]

露、月经不调等顽疾^[9]。《本草纲目》谓丹参“补新血，调经脉，心经邪火，令血调和，此其滋养而生血也”^[10]。现代药理研究发现，丹参提取液中富含水溶性丹参素和脂溶性丹参酮ⅡA等^[11]。亦有研究表明，钙超载是引起缺血再灌注损伤的根源，缺血再灌注时自由基大量生成，脂质过氧化促使膜的通透性增高，溶酶体膜损伤引起溶酶体释放，破坏细胞结构和功能造成线粒体功能障碍，故极时阻止脂质。

观察发现，模型组缺血再灌注后子宫组织 IL-2、MDA 和 LDH 含量、Bax 蛋白阳性表达显著增强，Bcl-2 蛋白和 SOD 明显降低，提示缺血再灌注造成机体各种指标改变，造模方法可靠。丹参组干预后较模型组干预后大鼠子宫组织 IL-2、MDA 和 LDH 含量、Bax 蛋白阳性表达下调，Bcl-2 和 SOD 明显增高，提示丹参提取液具有明确的缺血再灌注保护作用。在本实验中，子宫组织复灌后，产生自由基会加剧脂质过氧化反应，生成有细胞毒性的产物 MDA，加速生物膜的破坏。有研究发现，水溶性丹参素是超氧阴离子清除剂，与 SOD 的作用相似，可清除超氧阴离子，减少氧自由基的产生^[12]。另外，脂溶性丹参酮ⅡA 可通过阻断羟自由基的合成并最终清除线粒体的脂质自由基^[13]。姚常柏等^[14]研究发现丹参注射液对 H-Fe 体系中的羟自由基的清除率达 65%，对黄嘌呤-黄嘌呤氧化酶体系中的超氧阴离子的清除率达 100%。IL-2 作为炎症介质，在机体发生炎症反应时，主要起到诱导和激活 T、B 淋巴细胞的作用，IL-2 增多时可增强中性粒细胞的溶酶体酶活性，增强由 T、B 淋巴细胞介导的细胞吞噬功能^[15]，故 IL-2 增多会造成过度炎症反应而加重组织细胞损伤。本实验中，丹参组大鼠在干预后 IL-2 明显降低，提示丹参提取液通过抑制 T、B 淋巴细胞分化，阻断 IL-2 介导激活 T、B 淋巴细胞介导的细胞吞噬功能，减少炎症细胞对缺血缺氧子宫浸润，达到避免或减少炎症反应加重的现象^[16]。缺血再灌注后子宫组织存在细胞凋亡现象，Bcl-2 和 Bax 蛋白与凋亡调控直接相关，Bcl-2 蛋白水平增高可抑制细胞凋亡，Bax 蛋白水平增高会促进细胞凋亡。Bcl-2 蛋白是一种跨膜蛋白，在抗凋亡中发挥重要作用，可阻断因氧自由基、缺血缺氧等刺激引起的细胞凋亡^[17]。丹参组 Bax 表达降低、Bcl-2 表达增

高，这可能是丹参提取液中的脂溶性丹参酮ⅡA 对子宫缺血再灌注损伤时，可能通过阻断羟自由基的合成并最终清除线粒体的脂质自由基^[18]，抑制细胞凋亡 Bax 蛋白，增高 Bcl-2 而抑制细胞凋亡，起到缺血再灌注损伤的保护作用。

参 考 文 献

- [1] 王冬,吉小微,张爽,等.丹参酮ⅡA 对子宫缺血再灌注损伤模型大鼠的保护效应[J].中国组织工程研究,2015,19(27):4384-4388.
- [2] Gabor S,Susanne B,Nicole S,et al. Poly-ADP ribose polymerase inhibition reduces reperfusion injury after heart transplantation[J]. Transplantation,2002,90(2):100-106.
- [3] 王敬华,祁建青,尤莉芳,等.子宫内膜缺血在子宫内膜异位症中的作用及分子机制[J].生殖医学杂志,2015,24(6):470-476.
- [4] 杨志霞,林谦,马利,等.丹参对心血管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.
- [5] 郑先科.机能实验科学[M].北京:北京大学医学出版社,2015:17-18.
- [6] 吉小微,王冬,张爽,等.子宫缺血再灌注损伤模型建立[J].中国组织工程研究,2012,16(33):6164-6168.
- [7] 吕丽贤,张陈彦,安雪丽,等.磷酸肌酸对大鼠子宫缺血再灌注损伤的影响[J].解放军医药杂志,2015,27(5):26-28.
- [8] 王智慧,李仲平,梁海英,等.抗骨松汤对去卵巢骨质疏松大鼠细胞因子的影响[J].中国中医急症,2014,23(2):254-255.
- [9] 尚儒彪.中国武当医药秘方[M].北京:科学技术出版社,2002:68-69.
- [10] 刘春慧.基于七情配伍理论的丹参药对临床用药规律研究[J].中医杂志,2016,57(2):118-121.
- [11] 马丙祥,董宠凯.丹参的药理作用研究新进展[J].中国药房,2014,25(7):663-665.
- [12] 杨宏杰,陈成川,郑敏,等.黄芪和丹参清除自由基能力的研究[J].复旦学报:自然科学版,2003,42(6):935-938.
- [13] 张铁,陈铁良.丹参对急性胰腺炎大鼠氧自由基水平的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2004,10(1):34-36.
- [14] 姚常柏,张丽红,于忠行,等.急性胰腺炎不同阶段应用丹参注射液对大鼠氧自由基变化的研究[J].辽宁中医药大学学报,2012,14(11):123-125.
- [15] 吴修红,何录文,朴成玉,等.桂枝茯苓对子宫内膜异位症大鼠血清 IL-2 及 IL-6 的影响[J].中药材,2014,37(6):1050-1053.
- [16] 田淑霞,陈璐明,韩永龙,等.丹参酮对肺纤维化大鼠的干预作用及其机制研究[J].世界中医药,2014,9(12):1647-1649.
- [17] Xu WJ,Zhou R,Wang LL,et al. Extraction technology optimization of huoxuehuayu granules[J]. Zhong Yao Cai,2014,37(9):1667-1672.
- [18] 李光慧,戴维,李芳萍,等.丹参片和丹参注射液对多柔比星在大鼠体内药动学的影响[J].中国药房,2016,27(1):67-69.

(收稿日期 2016-03-30)

陈新宇教授调治冠心病冠脉旁路移植术后经验*

危致芊¹ 李佑飞¹ 蔡虎志² 张世鹰¹ 陈青扬¹

吴治谚¹ 李也¹ 邓旭¹ 指导 陈新宇^{2Δ}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2 湖南中医药大学附属第一医院,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)08-1518-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.018

【摘要】 本文概述陈新宇教授调治冠心病(胸痹)冠脉旁路移植术(CAGB)后的临床经验。陈新宇教授认为胸痹成因较为复杂,其为本虚标实之证,气血阴阳失调,心脉痹阻为其关键病机。病位在心,但与脾、肺、肾、肝等相关。CAGB 术后虽冠脉再通,然手术打击损伤气血,加重了患者本虚之证。故临床上调治胸痹 CAGB 术后患者在辨证论治的基础上运用温阳益气散寒、宣痹化湿之法,同时重视情志疏导并辅之以饮食调理,可获良效。

【关键词】 陈新宇 胸痹 冠脉旁路术后 名医经验

陈新宇教授为湖南省名中医,博士生导师,首批“全国优秀中医人才”,从事中医临床 30 余年,精通中医典籍,熟悉西医医术,在诊治心脑血管疾病方面有着丰富的经验。冠心病^[1]即“冠状动脉粥样硬化性心脏病”,是冠状动脉病理性或功能性改变而引起的狭窄堵塞或痉挛,其发病率和死亡率逐年升高,其中以心绞痛、心肌梗死最为常见,属于中医学“胸痹”“心痛”^[2]范畴。冠脉旁路移植术(CABG)俗称“冠状动脉搭桥术”,可改善心脏的血流和减少发生心肌梗死的机率,为治疗冠状动脉疾病的常用手术之一^[3]。因其为创伤性手术,部分患者术后移植的血管还可再次闭塞,术后调治可以改善患者生活质量和降低再次闭塞风险^[4]。陈新宇教授强调治病求本,在辨证论治基础上运用温阳益气散寒、宣痹化湿法之法调治冠心病行 CAGB 术后患者,重视情志疏导和辅之以饮食调理,可取得较好的疗效。现将经验介绍如下。

1 病因病机

陈新宇教授认为胸痹成因较为复杂,可因素体禀赋不耐,寒、湿之邪入侵,伤及人体阳气,致心阳不振,痹阻于心,心主血机能下降,心脉失养,不荣则痛。故《素问·调经论》有云“寒气积于胸中而不泻,不泻则温气去,寒独留,则血凝泣,凝则脉不通”^[5];或饮食不节

之人,脾胃因之损伤,致运化统血功能不足,心脉失养,不荣则痛,甚至痰湿之邪由之产生,痰浊壅塞,心络阻遏,不通则痛,发为胸痹^[6];情志内伤者,气机不畅,气为血之帅,气滞血瘀,瘀阻于心,致心脉痹阻^[7]。《杂病源流犀烛·心病源流》^[8]曰“总之七情之由作心痛,食积痰饮瘀血作胃痛,二语正是分明,曷言乎心痛由七情也”。由此可见,胸痹的主要病机为各种致病因素致气血阴阳失调,心脉痹阻。然胸痹病位虽然在心,肝、肺、脾、肾等脏均可涉及^[9]。人体是统一的有机整体,各脏腑间紧密联系。胸部内有心肺,心主血脉,肺主治节,心病则无力推动血脉,肺治节失司,则血行瘀滞。同样,若脾失健运,聚生痰浊;肝失疏泄,气机瘀滞,甚至气郁化火,则灼津成痰;若肾阳虚衰,则不能鼓舞五脏之阳,可致心气不足或心阳不振,血脉失于温运,痹阻不畅;肾阴亏虚,则不能濡养五脏之阴,水不涵木,又不能上济于心,因而心肝火旺,心阴耗伤,心脉失于濡养,以上均可在本虚的基础上形成标实,导致寒凝、血瘀、气滞、痰浊,从而发为胸痹^[10]。《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治》^[11]云“阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹心痛者,以其阴弦故也”。“阳微”指机体阳气不足,胸阳不振;“阴弦”即阴寒邪盛,水饮内停^[12]。阳微阴弦即水气痰邪等阴邪侵入胸中阴位痹阻心脉本虚标实之征。行 CAGB 术后,虽冠脉再通。但手术打击给机体带来的创伤会损伤气血,加重本虚。

2 辨证论治

2.1 阴寒凝滞,心阳不振证 胸痛彻背,心悸气短,胸

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81173213/H2708);湖南省科技厅科技计划项目(No.2011FJ3042);湖南省中医药管理局重点项目(No.201106);湖南省研究生科研创新项目(No.CX2011B341)

Δ 通信作者(电子邮箱:254715832@qq.com)

闷喘息,四肢厥冷,舌苔白,脉沉细。治以辛温散寒,通阳宣痹之法。方用栝楼薤白白酒汤加减。常用药物:瓜蒌、薤白、白酒、黄芪、桂枝、白术、茯苓、丹参。痰饮者宜加半夏;胸满,肋下逆抢心者加厚朴、枳实;阴寒盛者,可加乌头、干姜、附子等。

2.2 痰浊壅塞,阻遏心络证 胸闷如窒,喘促气短,痛引肩背,肢体沉重,灼津痰多,舌质暗,苔厚腻,脉滑。治宜豁痰散结、泄浊通阳之法,方用瓜楼薤白半夏汤加减。常用药物:瓜蒌、薤白、半夏、黄芪、桂枝、白芍、甘草。恶心呕吐者,加生姜汁;偏于水饮者,可加茯苓、杏仁、薏苡仁等。

2.3 气滞血瘀,瘀阻心络证 胸部刺痛,固定不移,入夜更甚,心悸不宁,舌暗紫,苔薄白,脉沉涩。治宜养血化瘀、理气通络,方用血府逐瘀汤加减。常用药物:桃仁、红花、当归、生地黄、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、黄芪、桂枝、白术、甘草;气滞者,可加橘皮、枳实。

2.4 心脾两虚,闭阻胸阳证 胸闷,心前区时有疼痛,阴雨天或劳累后症状明显,易疲劳,睡眠浅,纳呆,大便略溏,舌苔薄白,脉沉细。治宜通阳宣痹、补益心脾,方用苓桂术甘汤合生脉散加减。常用药物:茯苓、桂枝、炒白术、炙甘草、党参、麦冬、五味子、陈皮、黄芪、瓜蒌、薤白、丹参。病情反复者,加当归、没药等;舌苔厚者,减黄芪,加白术;夜间心悸者加炒枣仁、柏子仁、麦冬。

2.5 心肺阳虚,饮停胸胁证 胸闷胸痛,呼多吸少全身肿满,下肢尤甚,面色灰暗,唇舌青紫,心悸心烦,肤冷肢厥,舌青紫,苔白润,脉沉细。治宜温阳益气、利水消肿,方用真武汤加减。常用药物:制附片、黄芪、桂枝、茯苓、白术、苍术、白芍、生姜皮、大腹皮、桑白皮、陈皮、牛膝、车前子、防己。

2.6 气阴两虚,心脉痹阻证 胸闷胸痛,呼吸气短,少气懒言,头晕肢乏,易疲劳,手足心热,潮热盗汗,舌淡红少苔,脉沉细。治宜温阳益气、滋阴养血,方用:炙甘草汤加减。常用药物:炙甘草、桂枝、党参、麦冬、五味子、阿胶、火麻仁、丹参、当归、山茱萸肉、炒枣仁、柏子仁。咳嗽者,可加杏仁、紫菀、款冬花、桑白皮;畏寒者,酌加干姜、红参、附子;喜叹息者,加柴胡、郁金等。

3 注重温阳行气散寒,宣痹化湿之法

陈新宇教授认为胸痹 CAGB 术后患者身体不适是因为手术创伤致使阳气虚衰及气阴两虚,阴阳功能失调,血脉运行不畅,以致不通则痛。此外加上此时的脏腑经脉失养,不荣则痛而成。术后冠脉再次通畅,虽痰瘀暂消,然手术打击致患者元气大伤,气血亏损。气有“气化”及“推动”之功能,气虚则运化失常,血脉不能正常运行,导致津液停而为痰^[13];然心阳是心气的体现,心阳虚是心气虚的进一步发展,故心气虚及阳日久则势必出现一系列阳虚症候。“气为血帅,血为气母”,

气能生血、行血、摄血;血则能养气、载气。故气虚推动无力,则血行不畅,从而产生瘀;另一方面,痰与瘀,密切相关,互为因果,共同致病。痰浊内阻,血液停滞而为瘀;瘀血阻脉,津液不化而变生痰浊。故此时表现为“气(阳)阴两虚为本,痰瘀阻络为标”之状态^[14]。在冠心病及 CAGB 术后病情的发展过程中,以心之气(阳)阴两虚,肺失宣降,不能调节血液的正常运行及津液的正常代谢,故津液内停,化为痰饮;后天脾阳升发不足,不能运化水液、统摄血液,将军之官疏泄失职,肾阳虚无力蒸腾使肾水无以温煦,导致心之气(阳)不足无以推动血液循环,导致血瘀、水湿(痰饮)等病理产物,气、血、水三者又相互转化,相互兼夹。心气虚,主要的临床表现为其主血脉的功能低下,如果要提高其功能,必须依赖于气与血对心的濡养。故陈新宇教授强调在调治冠心病及 CAGB 术后时一定要在辨证论治的基础上视具体情况,以心脾、心肺、心肾、心肝及痰瘀相关理论作指导而兼顾其他,补益心气的同时运用温阳益气散寒、宣痹化湿法调治胸痹 CAGB 术后患者。

4 重视情志疏导

现代医学认为冠心病与情志失调关系密切^[15],《杂病源流犀烛·心病源流》曰“总之七情之由作心痛,食积痰饮瘀血作胃痛,二语正是分明,曷言乎心痛由七情也”。七情失调可致气血耗逆,心脉失畅,痹阻不通而发心痛。故陈新宇教授认为调治冠心病 CAGB 术后在运用中药调治的同时应配合运用情志疗法,保持思想清静,心气调和,避免情志过激,以致脏腑气机逆乱,气血失调而加重病情变化,影响疾病预后。陈新宇教授主要从以下方面进行情志疏导:1)仔细询问患者病史、诊疗经过和基本情况,以及患者对冠心病 CAGB 术后的认知程度和对预后的期望,以增加患者的信任;2)耐心倾听,并认真解答患者的有关问题,纠正患者的某些错误认识,消除患者的心理担忧及抑郁情绪,教患者学会如何避免相关诱发因素,帮助患者树立战胜疾病信心;3)多与患者沟通,语气温和,态度认真,鼓励患者要保持乐观开朗、平和舒畅的心境以及积极向上的生活态度,不要过喜过悲、也不要惊恐暴怒,尽可能做到“七情无忧,清虚恬静”。

5 辅以饮食调理

陈师认为冠心病的发生与预后均与饮食调理关系密切。故告诫患者应积极戒酒、戒烟,禁饮咖啡、浓茶等刺激性饮料,饮食宜清淡,多食易于消化、富含维生素的蔬菜、水果及粗纤维食物。少食过酸过咸之物及肥甘厚味之品。禁食辛辣油腻、生冷海鲜等助湿生痰之品,忌贪凉饮冷。按时进餐,保证 1 d 至少进食 3 餐,且要注意饥饱适度。

6 病案举例

患某,男性,67岁,于2014年11月26日初诊。主诉:CAGB后胸闷气促1年。现病史:自诉1年前因冠心病于北京阜外医院行CAGB,术后休息无特殊胸闷气促,无胸痛等症状。活动后仍觉胸闷气促,休息时可缓解,纳可,夜寐可,小便量多,大便可。舌质暗红,苔白稍腻,脉沉弱。BP:110/60 mmHg。中医诊断:胸痹,症属气(阳)两虚、痰瘀阻滞。西医诊断:冠心病CAGB术后。陈新宇教授详细询问病史,分析认为该老年患者年老精亏,气阴两虚为其冠心病发病之本,然1年前行CAGB术致气血亏虚,胃阴不足,肾虚更甚,气虚则血行不畅、津液不布,故有瘀、痰、浊。当予以温阳益气、祛瘀化湿之法,并兼顾脾肾,拟方黄芪桂枝五物汤合瓜蒌薤白半夏汤加减。方药:黄芪30g,桂枝10g,白芍15g,川芎10g,丹参15g,法半夏10g,杏仁10g,茯苓15g,麦冬15g,菟丝子15g,薤白10g,瓜蒌仁10g,干姜10g,甘草10g,大枣10g。14剂,水煎服,每日1剂。另予护心通络方活血通络养心,每次10g,每日2次。《金匱要略》曰“血痹阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之”,“胸痹不得卧,心痛彻背者,栝蒌薤白半夏汤主之”。故以黄芪、桂枝温阳益气,白芍养血敛阴,川芎、丹参活血化瘀,法夏、茯苓、瓜蒌仁等化痰利湿,杏仁、麦冬、菟丝子兼顾肺、脾、肾。陈新宇教授嘱其服用药物同时怡情释怀,以助药力之不及。2014年12月11日二诊:患者诉服上药后,活动耐量已增加。现症见:活动一段时间后稍感胸闷气促,可平路行走4~5里路,行走久后右下肢有疼痛。食纳可,夜寐安,夜尿多达3次,大便尚可。舌质暗红,苔薄白,脉沉细。陈新宇教授认为其由于肾阳虚,温煦失职,气化失权,蒸腾气化无力,则出现夜尿多;又因肾主骨生髓,肾精不足则影响运动的捷健,肝肾同源。故此时应滋补肝肾,原方加桑螵蛸、金樱子固精缩尿,补肾助阳;杜仲、枸杞滋补肝肾。处方:黄芪30g,桂枝10g,白芍15g,川芎10g,丹参15g,法半夏10g,杏仁10g,茯苓15g,麦冬15g,菟丝子15g,薤白10g,瓜蒌仁10g,金樱子15g,桑螵蛸15g,杜仲15g,枸杞子15g,干姜10g,甘草10g,大枣10g。14剂,如上法煎服。2015年3月11日三诊时:患者诉服上方后各症状都较前明显好转,已无胸闷、气促症状,偶有胸口疼痛,可自行缓解,夜尿次数也明显减少,纳食可,夜寐可,二便调。舌暗红,苔焦黄,脉沉细。陈新宇教授察其气虚血瘀症仍未完全消除,拟以黄芪桂枝五物汤益气温经,和营通痹,合桃红四物汤养血活血,再加枳实、厚朴、地龙理气化痰、通络利湿,菟丝子、金樱子补肾益精、固精缩尿。《素问·脉要精微论》有云

“夫脉者,血之府也……细则气少,涩则心痛”。气虚推动无力,血行不畅而瘀滞,瘀血内阻,不通则痛。患者病程较长,经以上治疗后心气(阳)渐复,胃阴渐长,肾阳渐煦,然气虚血瘀症不能速去,故患者仍偶有胸口疼痛,舌色暗红。处方:黄芪25g,桂枝5g,白芍10g,川芎10g,瓜蒌仁10g,熟地黄10g,枳实10g,厚朴10g,法夏10g,桃仁10g,红花5g,地龙10g,菟丝子15g,金樱子15g,干姜5g,甘草6g,大枣6枚。14剂,如上法煎服。经上述治疗就诊时,患者胸闷、气促及胸口疼痛症状基本消失,活动耐量明显增加,纳寐可,二便调,舌暗红,苔薄白,脉沉细。各项辅助检查:BP为110/70 mmHg,心脏彩超示EF为65%,FS为36,CO为55 L/min,EDV为160 mL。血气分析和各项生化指标均提示已基本正常,病情明显好转并稳定。患者欣然而去。

参 考 文 献

- [1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:227,235.
- [2] 蔡光先,赵玉庸. 中西医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:199.
- [3] 崔文建. 邴雅珺主任医师调理脾胃治疗冠心病临床经验[J]. 甘肃科技,2013,27(21):143-144,69.
- [4] 李杰. 韩禅虚教授应用温肾之法治疗冠心病临床经验[J]. 天津中医药,2016,33(2):68-70.
- [5] 付英杰. 中西医结合治疗冠心病临床经验观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(7):159-160.
- [6] 王玉珏,曾芳,梁繁荣. 宋鹭冰治疗冠心病临床经验探讨[J]. 陕西中医,2015,36(7):907-908.
- [7] 程坚. 余天泰老中医扶阳法治疗冠心病临床经验[J]. 光明中医,2011,27(6):1109-1111.
- [8] (清)沈金鳌. 李占永,李晓林,校注. 明清中医名著丛刊·杂病源流犀烛[M]. 北京:中国中医药出版社,1994:78.
- [9] 邱刚. 参麦注射液联合曲美他嗪治疗冠心病临床疗效观察[J]. 中国实用医药,2015,10(3):181-182.
- [10] 荣杰,张军平,许颖智,等. 芪参益气滴丸治疗冠心病临床疗效的系统评价[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1515-1518.
- [11] 范永升. 金匱要略[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:110.
- [12] 郑云燕,李应东. 中医补气活血法治疗冠心病临床疗效分析[J]. 亚太传统医药,2014,10(20):58-59.
- [13] 冯小智. 中西医结合治疗冠心病临床疗效及生活质量的影响[J]. 中华中医药学刊,2016,35(5):1231-1233.
- [14] 王燕云,刘艳玲. 中医补气活血法治疗冠心病临床疗效观察[J]. 中医临床研究,2016,8(12):47-48.
- [15] 刘如秀,刘宇. 抑郁症与冠心病关系中医初探[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):112-113.

(收稿日期 2016-03-01)

王毅刚主任中医师“动留针术”治疗妊娠合并尿路结石所致腹痛穴法探讨*

乔秀兰^{1,2} 指导 王毅刚²

(1.中国中医科学院博士后科研流动站,重庆 400021;2.重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1521-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.019

【摘要】王毅刚老师是重庆市名中医,重庆市针灸学术技术带头人,国家第4批、第5批中医名师带徒导师,中国中医科学院传承博士后合作导师。本文通过对王毅刚老师“动留针术”的总结,指出了“动留针术”的概念、操作技术方法及临床应用,并介绍王毅刚老师对妊娠合并尿路结石所致腹痛的认识,及其针刺治疗妊娠合并尿路结石所致腹痛的临床经验。

【关键词】妊娠合并尿路结石 王毅刚 动留针术

尿路结石是泌尿外科的常见病之一,过去通常采用开放性手术,目前在发达国家开放手术不再作为常规治疗方法,更趋向于采用微创手术治疗^[1]。而妊娠期尿路结石更是临床棘手问题,妊娠是一种特殊的生理状态。妊娠期间合并输尿管结石容易诱发尿路感染、肾绞痛、发热,进而导致流产、早产等,甚至危及孕妇及胎儿生命安全,临床需要采取必要的医学措施,但由于胎儿可以压迫输尿管导致其生理解剖发生改变,给临床治疗带来一定难度^[2]。药物干预选择范围较窄,手术受限,体外震波、激光或超声碎石也被认为应限制使用。目前,关于妊娠合并输尿管结石的治疗一直存在争论,尚没有统一的治疗标准可供参考^[3]。王毅刚主任中医师应用“动留针术”治疗妊娠合并尿路结石所致少腹疼痛,善用“动留针术”中的胸胁病症用咳气法配合“促感传术”中的循法,疗效显著。

1 “动留针术”的临床由来

王师自中医学徒始,先后经历了传统师承衣钵的实践,系统而规范的科班培养。从医40余年,临床经验丰富,学术见解独到。王师认为,传统的针刺留针方法谓之“静留针法”,指在留针期间,“静以久留,以气至为故,如待贵宾,不知日晷”。这种传统的留针方法不能完全发挥临床针刺治疗的效果。王师根据自己的师承经验,创“动留针术”^[4],意指在留针期间,配合患者有目的地配合躯体某部的主动或被动运动的方法,可以明显提高临床疗效。针刺“动留针术”是指针刺治疗时以自体运动感应来调动神机的又一种技术方法。针刺动留

针术是在原有针刺得气基础上对神机的再一次调动。

2 “动留针术”的操作技术及适应症

“动留针术”包含临床7法。1) 头面疾病用叩齿调气法:适用于用于牙痛、偏头痛、面瘫、下颌关节紊乱症等症。2) 胸胁病症用咳气法:用于胸胁岔气、胸胁疼痛诸症。3) 喉咽病症用吞津利咽法:适用于咽喉部疾患,如咽痒咳嗽、扁桃体炎、咽炎、喉炎及梅核气等。4) 脘腹病症用深呼吸调气法:适用脘腹疼痛诸症。5) 气陷病症用提肛法:适用于脏器下垂诸症。6) 摩腹运动法:适于腹痛、腹胀、胃下垂、胆石症、胆囊炎等症。7) 肢体关节疼痛用伸展运动法:适用于肢体关节的各种软组织损伤、退行性变。如扭伤、岔气、劳损等。

纵观“动留针术”临床7法的适应症,以痛症居多。痛症是针灸优势病种。1996年世界卫生组织(WHO)推荐的64种针灸治疗适应证,有32种与疼痛有关。查阅文献,针刺治疗痛症的病种范围一般为以下:神经痛、骨性疼痛、软组织损伤、急慢性头痛、癌症疼痛、浅表躯体痛、深部躯体痛、内脏痛、针刺镇痛、针刺麻醉^[5-15]等。

3 王师对本病的认识及治疗经验

中医对结石有较早的认识,汉代《神农本草经》提出“石淋”病名,“砂淋”病名首见于《中藏经·论诸淋及小便不利》,宋代《圣济总录》提出“砂石淋”“沙石淋”之病名。宋代《证类本草·营草根》提出“沙淋”病名。清代《杂病源流犀烛·五淋二浊源流》指出“轻则为沙重则为石”。王师认为,尿路结石的形成主要在于气滞血瘀、气机失调推动无力、下焦津液炼而成石;那么其治疗需调动神机,调理气血,疏通气机。妊娠合并尿路结石临床上并不少见,若在妊娠期过长时间或过量使用解痉镇

*基金项目:全国中医药传承博士后项目(国中医药人教函[2013]240号)

痛类药,对母胎发育存在安全性影响。

按照脏象系统的学说,各脏腑组织器官有自己的功能运动模式。如肺司呼吸出入之气,膀胱主气化水液等等。组织器官内在气机运动,组织器官之间的互相联系,以及相互关系的调节等,必定有一个更高层次系统调节。而协调各系统能正常运作,更发挥更好的协同与组织,这也是神机的功能。各脏腑组织器官尽管各自的运动模式有异,但总的说来,可以概括为“升降出入”。升降出入是各脏腑组织器官气机运动总体形式。生命活动与与外界环境相互适应,组成了一个复杂的巨系统。巨系统中的任何环节“升降出入”有失常态,小则引发疾病,大则生命终止。故《素问·六微旨大论》说“出入废则神机化灭;升降息则气立孤危,非升降则无以生长化收藏,非出入则无以生长壮老已。是故升降出入无器不有”。因此,各藏象系统之上尚有更高层次的主宰与调节,就是神机的功能。

治疗上可采用“动留针术”之咳气法,针刺取病所近部或远端穴。针刺得气后留针,令患者作如清嗓动作般的下意识咳气,或闷咳,但不咯出痰,务使咳而有声震荡、使胸廓呼吸肌产生运动、胸腔内气机为之震动,促进胸肺部气机调畅的方法。动留针术通过柔顺的动作,或呼吸调息运动,可以重整脏腑经脉气机的正常运作。丁光迪先生解读《诸病源候论》“振腹自极”这种呼吸调息运动,视为对脏腑组织器官的内在的按摩运动,说“伸腰而振腹自极,是宽展腰腹,是清气充满于体内,达到极度,继而放松,则一吸一呼,一鼓一松,一张一弛,能振奋中阳,流通气机……同时,这种运动,反复弛张,已有按摩内脏的作用,增进自身的活动能力,达到扶正祛邪的效果”^[16]。这样即可调动患者自身神机,梳理气血,利石外出,安全有效,达到治疗的目的。

4 典型病例

患某,女性,36岁,公司职员,2014年8月16日来诊。主诉:身孕4月,左少腹痛2d。患者既往有右肾及输尿管结石病史,经常有右侧肋肋下疼痛,发作时腰肋疼痛难以忍受。两天来,疼痛复发。疼痛难忍,不敢大口呼吸。此次由于有孕4月,家属既往重视,昨夜彻夜难寐,为保障胎儿安全,拒绝服镇痛药,但求针刺镇痛治疗。查体:患者体质壮实,营养良好,体检配合良好。右肋肋处疼痛拒按,因痛而不敢大口呼吸。古人云“有故无殒,亦无殒也”。虽身孕在身,但患者身板强壮,亦不畏惧针刺,但求无痛。予动留针术穴法治疗。临床针刺操作手法:针刺右内关穴,用循法使针感上传导;再针刺第十、十三椎右夹脊穴,通过循法,使针感传导至右肋肋下疼痛处;留针;令患者下意识“咳气”的动作,使肋肋下疼痛处有振动的感觉。开始,患者有顾虑,医生做示范,并予安慰和解释。患者仿照医生“咳气”,开始不敢大声咳嗽,只能忍气而为。如此三五次,自感疼痛有减。于是转作较深

呼吸。数分钟后疼痛明显减轻,可作自如的呼吸。留针20min后取针。该患者回家后,又发作1次,依前法治疗,又取得显著效果。以后未再患。

按语:今人对有身孕者,都不主张针刺治疗。但古人云“有故无殒,亦无殒也”。有“四总穴”针灸歌云“胸肋若有病,速与内关谋”。取华佗夹脊穴与病变部位相关的穴位针刺,两穴相合,治疗胸肋病痛有相扶助的效果。本案针刺得气后,王师以手指寻肋隙循切至痛觉处,后又令患者作咳气和深呼吸的动作,都是为引导经气活动,并使之达于病所。充分反应出老师“得神取气”和“动留针”的技术特点,从而能使原来阻滞之经脉气机通畅,达到缓解疼痛的目的。

参 考 文 献

- [1] 李逊,何朝辉,曾国华,等. 上尿路结石的现代治疗方法的探讨[J]. 临床泌尿外科杂志,2004,19(6):325-327.
- [2] Charalambous S, Fotas A, Rizk DE. Urolithiasis in pregnancy[J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009, 20(9): 1133-1136.
- [3] Semins MJ, Trock BJ, Matlaga Br. The safety of ureteroscopy during pregnancy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Urol, 2009, 181(1): 139-143.
- [4] 王毅刚. 动留针术的临床应用[J]. 南京中医学院学报, 1992, 34(2): 110-111.
- [5] 金兆春, 刘芳, 樊旭. 针药并举治疗原发性三叉神经痛临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(3): 92-94.
- [6] 季晓旭, 刘飞. 火针治疗带状疱疹后遗神经痛[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(1): 144-145.
- [7] 郭鑫, 王寅. 腹针动气疗法治疗退行性膝骨关节病的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(1): 86-87.
- [8] 李德华, 杨玲, 李季. 辨位循经取穴针刺结合痛点重灸治疗纤维肌痛综合征: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(2): 147-151.
- [9] 崔林华, 邢潇, 薛维华, 等. 高玉琰教授针灸治疗头痛经验撷要[J]. 中国针灸, 2015, 35(12): 1285-1287.
- [10] 江彬, 陈峰, 邓山, 等. 针刺太冲合谷治疗癌痛 25 例[J]. 浙江中医杂志, 2016, 61(4): 270.
- [11] 蔡玉梅, 郑继范. 麦粒灸配合针刺治疗轻中度腕管综合征[J]. 中国针灸, 2016, 36(4): 387-388.
- [12] 蔡丽群, 黄河, 池伟, 等. 电针治疗功能性肛门直肠痛 35 例[J]. 中国针灸, 2016, 36(1): 41-42.
- [13] 杨友军, 杨晓锋. 针刺与疏血通联合西药治疗冠心病心绞痛随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2016, 30(4): 65-67.
- [14] 蔡平, 耿泽, 黄正泉, 等. 针刺镇痛治疗急性非特异性下腰痛 68 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(7): 53-56.
- [15] 马昕婷, 翟伟, 刘延祥, 等. 针刺麻醉在甲状腺手术中的取穴规律文献研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2401.
- [16] 丁光迪. 诸病源候论养生方导引法研究[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 49.

(收稿日期 2016-06-05)

祝光礼教授治疗冠心病经验浅析*

赵丽娟[△] 指导 祝光礼

(浙江省杭州市中医院,浙江 杭州 310007)

中图分类号:R249.8 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1523-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.020

【摘要】 祝光礼教授从事中医药治疗心血管疾病多年,对冠心病的治疗颇有心得。本文详细总结了其治疗冠心病的经验,祝教授认为本病属本虚标实之证,其根本病机为气虚血瘀,治疗上当以益气活血为基本治疗原则,同时结合整体,调五脏以治心,并主张中西医结合,发挥各自优势。

【关键词】 冠心病 名医经验 祝光礼

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)简称冠心病,是指冠状动脉硬化引起的管腔狭窄或阻塞,或在此基础上合并冠状动脉痉挛导致的心肌缺血、缺氧或坏死而引起的心脏病^[1-5]。CHD是临床上最常见的心血管疾病,其发病率和死亡率均居各疾病前列。目前,现代医学在治疗本病方面多采用药物治疗、介入治疗和外科治疗等手段,现阶段虽取得一定突破性进展,但仍存在远期疗效欠佳、易耐药及复发等诸多问题^[6-7]。近年来,中医药治疗本病逐渐受到重视,其优势主要体现在延长患者稳定期,减少患者急性发作等方面。

祝光礼教授系浙江省名中医,浙江中医药大学博士生导师,杭州市中医院心内科主任。其从医几十余载,全身心致力于中医药治疗心血管疾病的研究,造诣颇深。对CHD的治疗,有自己独到的经验和特色。笔者有幸跟随导师出诊学习,现将导师治疗CHD经验与特色总结如下。

1 溯本求源,明辨病因病机

中医古典医籍中并无“冠心病”这一病名,但根据其临床发病特点多将其归属于“胸痹”“心痛”等范畴。历代医家对其病因病机多有论述,但侧重点各有不同,祝光礼教授发展其理,悟出新章,概而述之。祝师认为,冠心病的发生与外感六淫、七情内伤、饮食膏粱厚味、年老久病等因素均有关系,其病位在心,与肝、脾、肾、肺诸脏密切相关,病机总属本虚标实,以心气、心阳虚或心气阴两虚为本,以痰浊、血瘀、气滞、寒凝为标,其基本病机为气虚血瘀。

对于本病病机的认识,祝师特别强调正气亏虚在疾病发展中的作用。“正气存内,邪不可干”;“邪之所

凑,其气必虚”,正气不足是人体发病的前提和根据。本病本虚有气学阴阳之不同,但归根结底,祝师认为心气虚是本病发病的始动因素,并贯穿始终。心主血脉,血液在脉管中的运行全靠心气的推动,气为血之帅,气行则血行,心气虚则不能帅血以行,血行不利,瘀阻心脉。气虚不能行血,亦不能推动心阴敷布,则心脉失于濡养,故见阴虚。气为阳之渐,气损及阳,易致心阳虚衰。故祝师认为,本病之阴、阳、血虚多从气虚而来。同样,也可作为原始的发病因素在疾病过程中引起寒凝、血瘀、气滞、痰浊等标实证^[8]。

同时,导师还强调,气滞、寒凝、痰浊、血瘀等虽同为标实之证,但血瘀之证贯穿疾病的始终,而寒凝、气滞、痰浊等多体现在本病的某一个阶段,或是作为本病的诱因。故导师认为,本病总的病理基础为气虚血瘀,而本责之于“心气虚”。

2 把握病机,倡导益气活血

心气亏虚是本病发病的关键,气虚血瘀,心脉痹阻,不通则痛。故在治疗上,祝光礼教授强调应以益气活血为基本治疗原则。通过益气可促进机体气血的化生与平衡,气行则血行,气血通畅可有效改善、消除患者胸痛、气短、胸闷等临床症状。而在诸多补气药中,导师最常用的是黄芪,《本草求真》记载说,黄芪为补气诸药之最,以有耆之称。黄芪性温,能升阳,能补五脏诸虚,通调血脉而无碍于壅滞。另外,导师选择黄芪还侧重于其具有补气兼能升气,善治胸中大气下陷之功,胸中之气又称宗气,宗气者,贯心脉而行气血。而现代药理学研究表明,黄芪不但能改善心肌血供、扩张冠状动脉,同时还可增强心肌收缩,减轻心脏负荷。此外,黄芪还可降低血液黏稠度、改变血液流变性^[9]。

活血化瘀法一直是治疗本病的传统治法,血瘀则脉道不利,心脉痹阻而发胸闷、心痛等,瘀血阻滞心脉

* 基金项目:浙江省中医药管理局项目(2013ZB091)

△ 通信作者(电子邮箱:158862581@qq.com)

是本病最直接的病机,所以活血化瘀法应贯穿本病始终。在临床应用时,导师认为活血药不可长期单独使用,其虽可迅速起效改善患者一时症状,但长期应用可导致正气进一步耗伤,从而使病情加重。祝师认为,在临床用药时,补气药应与活血药同时应用,补气药可助活血药行通脉化瘀之力;活血药可助补气药补而不滞,二者结合,标本兼顾^[10]。临床中祝师常用的活血药有养血的川芎、赤芍、当归、丹参;化瘀止痛的延胡索、三七、乳香、没药;破血通脉的三棱、莪术等。现代药理学研究也显示,活血化瘀类药物多具有增加冠脉血流量、抗血小板聚集、改善血液黏稠度等作用^[11-12]。

3 立足整体,调五脏以治心

祝教授立足中医整体观念和治病求本的思想,认为本病虽然病位在心,但与肝、脾、肾、肺诸脏密切相关,心为五脏六腑之大主,五脏皆可令心痛,非独心也。1)心脾母子相及,脾胃为气血生化之源,心主血,脾胃运化功能正常则心有所主;脾胃虚弱,化生不足,痰浊内生,痹阻胸阳,心失所养。治疗时导师常采用补气和胃化痰之品,常用黄芪、党参、人参、陈皮、半夏等。2)本病多发于老年人,肾气日衰,加之久病及肾,心火不能下温肾水,使肾阳虚衰,治以温阳补肾之品,导师常用菟丝子、仙茅、枸杞子、黄精等^[13]。3)本病常由情志不畅所诱发,加之本病久不能愈,可进一步导致肝气郁结。导师认为,治疗本病应重视从肝论治,临床多用缓和、散发、条达之法治,并注意时时顾护肝阴。临床常选用逍遥散、柴胡疏肝散、越鞠丸等加减。4)肺主气、司呼吸,肺气通畅则助心行血;肺通调水道,肺气不足,津液运化失常,水湿停聚则化痰浊,痹阻胸阳发为胸痹。补肺气时导师常用玉屏风散;温肺时常用瓜蒌薤白半夏汤。

4 衷中参西,强调中西结合

祝教授在临床治疗时,特别注重中西医结合,各取所长,共同发展。中医药治疗本病以辨证论治和整体观念为基本治疗原则,其优势在于标本兼治,能提供更为个体化的治疗;药物毒副作用小、适合长期应用。现代医学在治疗本病方面也有其独特的优势,主要体现在先进仪器的诊断、介入治疗和外科治疗等方面。尤其是在冠心病急性事件的处理方面,其疗效得到广泛认可。在现代科学技术的帮助下,中药的有效成分得以得到开发和利用,临床上出现了诸多的中药注射剂和中成药^[14]。在运用中药治疗本病时,祝师特别强调,中医治疗本病应以辨证论治为指导原则,切勿将中药的现代药理学成分照搬过来。现代医学研究表明,本病的危险因素包括高血脂、高血糖、高血压、高血液黏稠度等,在临床防治方面,可在应用中药治疗的同时加用现代医学的降压药、降脂药等。而在冠心病心绞痛或介入术后,可先用西药消除危险因素,并结合中药

辅助治疗,不仅可以协同增效,还可降低西药带来的不良反应^[15]。

5 病案举例

患某,男性,57岁,因“发作性胸闷、胸痛5年,加重1周”于2014年9月4日初诊。患者5年前因发作性胸闷、胸痛到当地医院住院治疗,诊断为冠心病,不稳定型心绞痛,住院治疗患者上述症状明显好转,出院后继续口服阿托伐他汀片、阿司匹林肠溶片等相关药物治疗,之后症状时有发作,1周前患者因劳累使上述症状明显加重,并伴有心慌、气短、乏力、神疲倦怠、失眠多梦,纳可,二便正常,舌质紫暗,苔红,脉弦细。患者既往高血压病史10年,血压最高165/105 mmHg。查体:血压150/100 mmHg,心率87次/min,律齐,听诊心音低钝,未闻及病理性杂音。心电图:V4~V6导联ST段压低,T波倒置。西医诊断:冠心病,不稳定型心绞痛,心功能Ⅱ级;高血压病2级。中医诊断:胸痹,气阴两虚,心血瘀阻型。处方:黄芪30g,党参15g,麦冬15g,天冬15g,川芎12g,当归12g,赤芍12g,蒲黄15g,枣仁9g,炙甘草5g。水煎服,10剂。二诊时患者胸闷、胸痛症状减轻,无明显乏力倦怠感,睡眠尚可,纳差,时有恶心,二便正常,舌质紫暗,苔略红,脉弦。上方加陈皮9g,继续服用10剂。三诊时,患者除活动后仍有气短外,余无明显不适,续服上方15剂,随诊半年无复发。

按:患者既往高血压病史10年,冠心病病史5年,来时主诉气短、乏力、神疲倦怠,舌质紫暗,苔红,脉弦细等,证属气阴两虚,心血瘀阻。治疗上应以益气养阴、活血化瘀为治疗大法,一诊方中黄芪、党参既补全身之气,又补胸中之气;麦冬、天冬益气养阴;川芎、当归、赤芍、蒲黄活血行气,化瘀止痛;加枣仁以宁心安神,改善睡眠;炙甘草调和诸药,缓和药性。二诊时,患者出现纳差、恶心等胃气上逆之证,遂加陈皮以理气健脾;三诊时患者诸症状明显好转,续服二诊方以巩固治疗。祝教授认为,患者所出现的失眠多梦、乏力、倦怠、纳差等症皆可由心气虚所致,故在治疗时应注意益气为本,兼顾活血化瘀,标本兼治,井然有序,方能取得良好疗效。

参 考 文 献

- [1] 吴英,吕兰,徐和平. 冠心病危险因素临床分析[J]. 全科医学临床与教育, 2008,6(5):.
- [2] 张华. 中国民航飞行学院飞行人员冠心病危险因素的预防与控制[J]. 中国现代医生, 2010,2(18):95-96.
- [3] 任海霞,李正荣,师云山. 冠心病危险因素在老年人群中的分布[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008,6(10):1229-1230.
- [4] 吴同启,顾宁. 顾宁教授从气虚血瘀论治冠心病经验撷菁[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011,13(1):74-75.

郑红斌教授运用中药散剂治疗消化性溃疡经验探微

章卓滢 指导 郑红斌[△]

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310051)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1525-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.021

【摘要】 总结郑红斌教授应用自拟中药散剂治疗消化性溃疡的经验,概述理论来源,分析方药配伍,结合验案,探讨中药散剂在消化性溃疡中的临证应用。

【关键词】 消化性溃疡 中药散剂 汤散结合 郑红斌

郑红斌教授为浙江中医药大学基础医学院院长,主任中医师,硕士生、博士生导师,长期专注于中医脾胃病的研究与诊治,学验颇丰。笔者有幸投师门下,侍诊其侧,感悟良多。郑师临床诊治消化性溃疡时,针对疾病特征,症状变化,借鉴贯通中医散剂治疗外科体表溃疡的理论及临床实践,通过辨证分析及合理的药物选择,自拟中药散剂与汤剂结合应用于消化性溃疡的治疗,收到较为满意的疗效,使笔者体会内科疾病的临床辨治与中医外科诊疗思维紧密衔接之妙。今不揣浅陋,探微如下。

1 病证审析

消化性溃疡是指多发于人体胃部以及十二指肠,也可发生于食管下段、胃空肠吻合口周围的溃疡。胃溃疡的疼痛多发生在餐后,而十二指肠溃疡则常发生在空腹时或夜间,临床上十二指肠溃疡多于胃溃疡,两者之比约为3:1^[1]。流行病学调查显示该病的感染率为5%~10%^[2]。现代临床研究发现消化性溃疡病因主要在于胃内攻击因子(胃酸和胃蛋白酶自身消化、Hp感染,食物刺激损伤)与防御系统(胃黏膜分泌、修复再生能力、碳酸氢盐屏障)失衡引起,同时精神因素、遗传因素、药物因素以及生活习惯等环境因素也在其中扮演了重要的角色^[3]。消化性溃疡具有节律性,周期性,反复发作性上腹部疼痛特点,常伴有烧心反胃、恶心呕吐、嗝气吞酸等症状。

本病属于中医学胃脘痛、呕吐、反胃等范畴;多因外邪伤胃,饮食内停,情志不遂,素体虚弱等所致。病机在于虚实两端:实者,外邪侵袭、寒凝络脉、饮食内积、湿热内蕴致胃络气血滞行,不通则痛;虚者,脏腑之

气血失养,阴阳互损致胃肠失养,不荣则痛。甚者糜疡破溃出血或久病入络化瘀,痰瘀互结致痼积。其病理变化初在胃,标实居多;继则耗气伤阴,损及阴阳。在临证上往往虚实夹杂,因而须遵循急则治标,缓则治本的治则法度。

2 理论探讨

散剂作为中药物剂型之一,随着古今制药的改进,其具有比表面积大、易分散、起效快;粉碎程度大,易于有效成分吸收;外用覆盖面广;制备工艺简单,配伍灵活,剂量易于控制等特点,具有对抗溃疡糜烂等作用。散剂在治疗体表溃疡疾病具有一定优势:有研究表明^[4]中药锡类散喷洒于溃疡表面,其对比单用西药疗效提高19%。又如^[5]采用珍珠白玉散外敷治疗体表溃疡,较对照组有91%的显著提高,证实中药散剂在治疗口腔溃疡和体表溃疡方面有显著优势^[5]。

郑师认为溃疡产生的病理机制在于邪客经络,郁久化热,致脏腑气血滞行,周流不通,络损肌溃;也可因脾胃亏虚致气血化生匮乏,脏腑失养,肌体不荣致久溃不愈。基于中医整体观念理论,体表与内脏之间生理及病理上存在一致性。病理机制上比较,两者皆可因气血阻滞致机体破溃;外征上,两者亦有相似之处,如体表溃疡常见皮肤或黏膜有缺损、溃烂,周围红肿,其表面覆盖有炎性渗出物、坏死组织或痂膜。消化性溃疡于内镜下一般可见位于不同层次、大小不等的类圆形溃疡,底部可见黄色或白色渗出物,周围黏膜可有充血水肿,皱襞向溃疡集中等像,衷中参西,于形态变化和病理变化上两者颇多相似之处。于治则上,内外溃疡均重在弥疡生肌,因此两者于治法及选方用药上亦可借鉴贯通。

结合消化性溃疡病理变化特点,在中医中药理论

[△]通信作者(电子邮箱:913989904@qq.com)

指导下,借鉴散剂直达病所、生肌愈溃、更好保护消化道黏膜屏障、修复损伤的优点,通过辨证论治,辨病与辨证结合,选用中药碾粉组合配方并与口服汤剂合理配伍应用,散剂加强汤剂于体内内环境的作用,在临床治疗消化性溃疡中获得较为满意的疗效。

3 方药探微

郑师根据辨证论治,经过反复临床验证,选用三七、白及、生白芍、浙贝母、怀山药、海螵蛸、珍珠研末为散,分型配伍内服,同时合用辨治汤剂治疗消化性溃疡。三七粉,甘、微苦,可活血化瘀,止血定痛,消肿生肌,可抑制炎症渗出,改善胃黏膜循环,促进组织和创面的修复^[6],张锡纯^[7]谓其内服外敷于内连脏腑经络作痛者甚佳,又凡以药强止血,日久必血瘀经络而成血痹虚劳,三七止血不留瘀,又可祛瘀以生新,为此散剂中主药。生白芍粉,苦酸,微寒,和营血,滋阴血,酸甘养阴缓急痛,修养肌体,《医学启源》云其“安脾经,治腹痛,收胃气,止泻利,和血,固腠理,泻肝,补脾胃”^[8]。山药粉,味甘,性平,其液浓滋润血脉、健脾益气以润皮毛、长肌肉、生津涩精,此三药合用不碍于病之新久,于此散中洽然。珍珠粉,味咸甘寒,质地细腻柔滑,可化恶疮,收内溃破疮;煅灰可入药长肉,治诸皮损之皮肤不长;珍珠粉的解毒生肌功能可能与其提高免疫力,抗炎相关^[9]。现代实验研究证实^[10-11],白及粉中的白及多糖具有促进黏膜修复、抑制机体炎症和恢复免疫平衡的作用,白及提取物对醋酸型胃溃疡疗效显著,能明显促进溃疡面愈合,减少胃穿孔发生和胃黏膜出血面积,其味苦甘涩,微寒,涩收可生肌,其性质润黏可覆膜收敛止血,消肿生肌,可增敛疡生肌之功。浙贝母,苦寒可清热化痰,散结解毒,止疼痛,消胀满;海螵蛸粉,咸、微温,可制酸止痛,《中国药典》中乌贝散“制酸止痛,收敛止血”,其主药即是浙贝母、海螵蛸,具有收湿敛疡止血,制酸消胀止痛之效。以上药物,药性平和,促进溃疡愈合,结合内镜下消化性溃疡病理变化特点及患者症状表现,溃疡活动期,疼痛发作,借散剂直达病所,保护消化道黏膜屏障,修复损伤,结合汤药治疗;溃疡静息期,本虚为主,然此时,机体尚未复原,而三餐日进,修复缓慢,亦有反复之势,病以本虚为主,以汤药结合情志饮食缓调。

4 治法述略

4.1 清热化湿,制酸止痛 此证脾胃湿蕴者,阻滞气机,内镜下常见黏膜糜烂出血,黄白渗出物。郑师认为消化性溃疡与胃酸分泌过多有关,而从中医学认识辨证来看,消化性溃疡因脾胃湿蕴者,阻滞气机,不通则痛,而脾胃湿热者居多,治宜运脾化湿,制酸止痛。汤方常用清中汤或半夏泻心汤为主,配以中药散剂(三七粉、怀山药、珍珠母、浙贝母、海螵蛸)弥疡愈溃,黄连、黄芩

清热化湿,炒白术,苍术香燥健脾化湿,姜半夏、茯苓、阳春砂运脾祛湿,甘草顾护中州;若反酸严重者,加煅瓦楞子,白螺蛳壳抑酸止痛等;便秘者加制大黄、八月札降逆通腑;胃脘胀闷者,加厚朴、大腹皮、苏梗行气宽中。若见湿重热轻者,佐以均姜、生姜、白芷等振奋脾胃气温化湿邪。若湿热蕴痰者,可以黄连温胆汤加减,恶心想吐,舌苔黄腻者,佐以薏苡仁、车前子、石菖蒲渗湿化痰等。HP为阳性者加蒲公英,连翘等清热解毒止品。

4.2 疏肝和胃,理气降逆 肝失疏泄,横逆犯胃,胃气上逆而见胃内嘈杂,口苦,善太息,易激疼痛等,内镜下见黏膜红肿糜烂,郑师多以柴胡疏肝散加减,配以中药散剂(生白芍、三七粉、白及、浙贝母)故多用柴胡、制香附、郁金、佛手柑、陈香园等疏肝理气和胃。若口干口苦,多因肝郁气滞,郁久化热,致肝胆火炽,郑师常用左金丸炒黄连、吴茱萸配伍使用,以清肝胃郁火,达到制酸和胃之功效。若无吞酸,而见舌边暗红,有羽状红丝者,为肝胃热盛加用焦栀子、蒲公英、牡丹皮等清肝泻火。若见胃痛连胁者,可加用金铃子散疏肝止痛。

4.3 健脾扶正,益气养阴 脾胃气虚或阴虚,结合内镜报告,此证黏膜以暗淡或苍白水肿居多,郑师认为由脾胃气虚或阴虚,气血、阴液不足,胃肌不养不荣而溃破疼痛,常以黄芪建中汤或一贯煎为主方加减以益气养阴止痛,配以中药散剂(三七粉、淮山药、浙贝母、白及)。黄芪与炒党参或太子参相使以健脾补气。此中,黄芪可益气生肌,若见舌淡胖与炒党参为伍,加阳春砂补而不腻,兼以行气,若见舌嫩红偏干,则与太子参相使益气生津,加葛根升清滋液。如病久伤阴耗血,则多用甘凉润燥之品养阴益胃,用鲜铁皮石斛、南北沙参、麦冬、鲜芦根、生地黄,天花粉等。若平素过食生冷,中阳受伤,或素体阳虚者,则宜用黄芪建中汤、理中汤或良附丸等温中散寒。

4.4 活血养血,行气化瘀 阳明胃为多血多气之腑,久病入络者,气血滞行,易血瘀内阻,甚或脉络损溢,不通则痛,多为夜间刺痛,固定不移,舌下瘀络曲张。《临证指南医案》^[12]曰“胃病久而屡发,必有凝痰聚瘀”,而病久腐肉增生,又致新生气血滞行,周而复始,缠绵不愈。内镜下亦可见组织增生,基底层变薄之象。此时当以补阳还五汤合失笑散加减,配以散剂(三七粉,淮山药,浙贝母,珍珠)。补阳还五汤去地龙易延胡索加白芷、赤芍以化瘀止痛行气,合蒲黄炭与五灵脂活血化瘀止血。

4.5 防治结合,调畅情志 此病向愈后期,疼痛大减,可服用香砂六君子或石斛饮、逍遥丸固护疗效,郑师认为黏膜破溃因于内外因素结合,而正所谓正气存内,邪不可干,因而后期应着重在于增强机体的免疫能力。以香砂六君子针对素体脾胃虚弱易蕴湿邪的患者,石斛

(下转第 1530 页)

脓毒症、多器官功能障碍综合征治疗前后的证候要素特征*

谢东平¹ 范荣荣² 韩云¹ 杜炯栋¹ 赖芳¹

(1.广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510370;2.广州中医药大学第三附属医院,广东 广州 510240)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1527-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.022

【摘要】目的 探讨内科脓毒症、多器官功能障碍综合征(MODS)患者治疗前后的证候要素特征。**方法** 采用前瞻性临床观察设计,初始共纳入内科脓毒症、MODS患者143例,治疗后共98例患者好转,采集患者治疗前后的中医四诊信息及APACHE II评分等现代医学指标,进行证候要素判定。**结果** 好转的一般脓毒症患者治疗后火热证及血瘀证明显减少($P<0.05$);好转的严重脓毒症患者治疗后火热证及血瘀证明显减少($P<0.05$);而好转的MODS患者治疗后痰证、阳虚证、火热证、血瘀证均明显减少($P<0.05$)。所有治疗前的纳入对象,按照主要证候要素(火热证、痰证、血瘀证、气虚证、阳虚证)的有无分为两组,比较两组间的降钙素原、C反应蛋白水平,结果显示差异均无统计学意义($P>0.05$),提示上述证候要素与降钙素原、C反应蛋白无明显相关性。**结论** 火热证、血瘀证是脓毒症早期的治疗重点,而当病情进展至MODS阶段时,需要兼顾阳虚证。

【关键词】 脓毒症 多器官功能障碍综合征 证候 证候要素

TCM Syndrome Elements Characteristics of Sepsis and Multiple Organ Dysfunction Syndromes before and after Treatment XIE Dongping, FANG Rongrong, HAN Yun, et al. *The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510370, China.*

【Abstract】Objective: To investigate TCM syndrome elements characteristics of sepsis and MODS before and after treatment. **Methods:** In a prospective study, 143 patients who were diagnosed sepsis or septic MODS were enrolled. After treatment, 98 patients were improved. The information of TCM four examinations, APACHE II scores and other experiments results were collected, and the syndrome element type was identified before and after treatment. **Results:** After treatment, heat syndrome and blood stasis syndrome were reduced significantly in improved patients with sepsis, as well as the patients with severe sepsis ($P<0.05$). Phlegm syndrome, Yang deficiency syndrome, heat syndrome, and blood stasis syndrome were reduced significantly at patients with septic MODS ($P<0.05$). According to the main syndrome elements (heat syndrome, phlegm syndrome, blood stasis syndrome, Qi deficiency syndrome, Yang deficiency syndrome), all the included objects before treatment were divided into two groups. The comparison between the two groups showed no statistical significance in procalcitonin and C-reactive protein level, which meant that there was no significant correlation between the main syndrome elements and procalcitonin and C-reactive protein. **Conclusion:** Heat syndrome and blood stasis syndrome should be emphasized in the early stage of sepsis. But in the stage of septic MODS, Yang deficiency syndrome should be emphasized, too.

【Key words】 Sepsis; MODS; TCM syndrome; Syndrome elements

脓毒症(Sepsis)及其所导致的多器官功能障碍综合征(MODS)是发病率高、病情凶险、致死率高的一类疾病。尽管西医抗感染等治疗和器官功能支持技术取得了长足的发展,但其病死率仍居高不下,且大量抗生素的使用造成耐药菌泛滥。中医药在脓毒症的救治中

已经开始发挥作用,但迄今为止,脓毒症的中医证候研究仍非常缺乏。临床上观察到^[1],由于脓毒症及其所致的MODS是一个可以涉及全身各器官系统的疾病过程,其病机复杂,常常表现为虚实夹杂、多脏多腑受累,这使得医生在辨证论治时容易产生困惑,即如何在复杂的证候背景下抓住其核心病机或者说是核心证候要素,做到有的放矢。本项目采用前瞻性临床观察设计,

* 基金项目:广东省中医药管理局项目(20111212)

纳入入住ICU的脓毒症、MODS患者,通过观察这类患者治疗前后的证候要素变化,探讨脓毒症、MODS患者在不同疾病阶段的核心病机,为脓毒症中医辨证论治方案的制定提供证候学研究依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 所选病例临床诊断采用2007年国内中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会、中国中西医结合学会急救医学专业委员会联合制定的诊断标准^[2],将脓毒症患者按照病情严重程度分为一般脓毒症(脓毒症出现高乳酸血症及器官功能障碍者)、严重脓毒症(脓毒症并发高乳酸血症或1个器官功能障碍者)、脓毒症性MODS(脓毒症并发2个或2个以上器官功能障碍者)。中医证候要素辨证标准:以虚实为纲,采用《中医临床诊疗术语证候部分》(1997年发布)中的基本虚证类、基本实证类部分作为证候要素的辨证标准。排除标准:1)外科及创伤等非内科脓毒症患者;2)慢性疾病终末期出现全身衰竭者;3)合并其他急性的严重疾病,可能明显影响证候判断结果者,如急性心肌梗死、急性脑血管疾病、急性消化道出血等。

1.2 临床资料 选取2012年1月至2012年11月广东省中医院ICU住院患者143例。其中一般脓毒症48例,严重脓毒症49例,脓毒症性MODS46例。感染部位以呼吸道为主,3组患者在年龄、性别比例构成上差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者的APACHE II评分组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,剔除死亡、自行中断ICU治疗的患者,最终纳入治疗好转的患者98例,其中脓毒症性MODS组患者死亡率明显高于其余两组。见表1。

表1 各组患者临床资料比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II评分(分, $\bar{x}\pm s$)	治疗后好转例数[n(%)]
		男	女			
一般脓毒症组	48	29(60.42)	19(39.58)	78.25±7.40	16.28±7.97	39(81.25)
严重脓毒症组	49	24(48.98)	25(51.02)	76.65±6.15	20.80±7.77	40(81.63)
MODS组	46	31(67.39)	15(32.61)	79.83±6.00	27.17±8.83	19(41.30)

1.3 脓毒症基本证候要素的确定 采用虚实为纲进行中医辨证。将既往文献中涉及的证候分解为虚实两类基本证候要素,如气虚阴伤、邪热内阻证分解为气虚证、阴虚证、火热证。根据前期文献研究结果^[2-7],脓毒症患者常见的中医证候要素如下。虚证类:气虚证、血虚证、阴虚证、阳虚证。实证类:火热证、痰浊证、血瘀证、水停证、腑实证。

1.4 调查方式 采用前瞻性临床流行病学研究方法,所有符合纳入标准的患者在入住ICU 24 h内进行调查,填写临床观察表。所有治疗好转的纳入患者,在转

出ICU前再次进行临床观察表的填写。由2名医师分别参照基本证候要素辨证标准对纳入的脓毒症患者进行诊查,对证候要素判断有异议者由2名医师讨论决定。在实施调查前进行研究者培训,包括研究方案的培训、患者诊查的培训、填表操作说明等,提高研究人员的一致性,以保证调查资料的准确性和可靠性。

1.5 调查内容 编制“脓毒症/MODS证候要素及阶段性演变规律临床观察表”,调查如下几方面内容。1)脓毒症病情分级。根据上述诊断标准,对脓毒症患者的病情严重程度进行分级,分为一般脓毒症、严重脓毒症、脓毒症性MODS。2)中医基本证候要素。收集中医四诊资料,根据中医基本证候要素的诊断标准,对脓毒症患者的中医基本证候要素进行判定。3)现代理化指标。包括血常规、降钙素原、CRP等炎症指标及乳酸、APACHE II评分等能反映疾病严重程度的指标。

1.4 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,并对数据采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 好转患者治疗前后的证候要素构成特征比较见表2。结果显示好转的一般脓毒症患者治疗后火热证及血瘀证明显减少($P<0.05$);好转的严重脓毒症患者治疗后火热证及血瘀证明显减少($P<0.05$);而好转的MODS患者治疗后痰证、阳虚证、火热证、血瘀证均明显减少($P<0.05$)。

表2 各组好转患者治疗前后证候要素构成比较(n)

组别	时间	痰证	火热证	血瘀证	水停证	腑实证	气虚证	阳虚证	阴虚证	血虚证
一般脓毒症组 (n=39)	治疗前	29	28	25	5	1	24	4	7	1
	治疗后	26	18 [*]	14 [*]	6	3	22	8	8	1
严重脓毒症组 (n=40)	治疗前	28	28	23	12	1	27	9	6	2
	治疗后	25	16 [*]	12 [*]	13	1	24	10	7	7
MODS组 (n=19)	治疗前	14	13	13	7	0	13	15 [△]	2	2
	治疗后	7 [*]	5 [*]	5 [*]	7	1	11	7 [*]	1	3

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与一般脓毒症组、严重脓毒症组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.2 主要证候要素与降钙素原、C反应蛋白之间的相关性 结果为所有治疗前的纳入对象,按照主要证候要素(火热证、痰证、血瘀证、气虚证、阳虚证)的有无分为两组,比较两组间的降钙素原、C反应蛋白水平,结果显示均无统计学意义($P>0.05$),提示上述证候要素与降钙素原、C反应蛋白无明显相关性。

3 讨论

所谓证候要素,是指构成证候的最小单元^[8-9]。与传统的证候相比较,证候要素具有数量少、辨证精简的特征,便于临床实践操作^[10]。脓毒症、MODS是一个涉

及全身各系统的复杂病理过程,如果按照传统的脏腑辨证方法,其证候的复杂程度必然远远超过一般的疾病^[11]。在这种情况下,如果按照传统的脏腑辨证进行研究显然会捉襟见肘^[12]。因此,执简驭繁,从最基本的证候要素着手,探讨脓毒症、MODS的中医证候特点更具有可操作性。

在本研究中,对所有治疗前的纳入患者进行证候要素构成分析,结果发现不同病情程度的脓毒症患者均以痰证、火热证、血瘀证为主要实证类,而在虚证类中以气虚、阴虚证、阳虚证为主,这与既往有关脓毒症证候研究的结论大致相同。但在这些证候要素中,哪些证候要素是脓毒症、MODS患者的核心要素?我们试图通过对好转患者治疗前后的证候要素进行比较来阐述这一问题^[13]。

从基本实证类来看,不同病情阶段的脓毒症好转患者治疗后的火热证、血瘀证均有明显的下降,提示火热证、血瘀证是贯穿脓毒症发病过程始终的重要病理因素^[14]。这与脓毒症发病机制中炎症失衡假说与微循环障碍的认识一致。脓毒症是感染引起的全身炎症反应综合征,中医学认为脓毒症是邪毒入侵导致正邪交争而发病,邪毒内蕴,郁而化热,表现为火热证。从临床上看,脓毒症患者往往出现发热、口干喜饮、舌红苔黄等症状,符合热邪致病的特点。在脓毒症疾病之初,毒邪内蕴,邪热亢盛,热入营血,消灼津液,或血与热互结,均可致瘀,临床上出现舌质紫暗、四肢末端皮肤发绀等血瘀证表现,在疾病的严重阶段甚至表现为口唇紫绀、全身皮肤花斑样改变^[15]。

在本研究中,痰证也是不同病情阶段脓毒症的重要病理因素,好转患者痰证有减少趋势,但与治疗前比较并不具有统计学意义。出现这一情况考虑与本研究纳入患者以肺部感染者居多有关,这类患者具有咳嗽、痰多、气促等痰浊阻肺的表现,治疗后虽有好转,但在转出时往往仍有不同程度的咳嗽、咯痰症状。因此,我们考虑痰证是肺源性脓毒症患者的主要病理因素,但其他感染来源的脓毒症患者是否具有这一特点仍有待探讨。

从基本虚证类来看,无论治疗前后,气虚证的构成比都非常高,且好转患者的气虚证无明显的减少。根据中医理论,“壮火食气”,火热邪毒可以耗伤正气,导致脓毒症患者出现神疲乏力、懒言、纳差等气虚表现。此外,气虚证构成比高可能也与纳入患者年龄偏大,脏器渐衰有关。因此,我们考虑气虚证虽然是脓毒症证候要素的重要组成部分,但更多的是属于发病的一个基础或者是继发改变,在急性期的处理上仍应以急则治标为主。与气虚证不同,阳虚证则自一般脓毒症至MODS阶段出现了动态增加的趋势,是MODS阶段主要致病因素之一,治疗后好转的MODS患者阳虚证明显减

少。从临床上来看,到MODS阶段,患者常伴有神昏、气促、四末不温、脉细弱等阳虚表现。因此,在严重脓毒症患者的救治中必须注意患者阳气的评估及顾护,做到既病防变。

当然,本项目研究还存在几项较为明显的不足。第一,纳入的对象为内科脓毒症,且多数为高龄患者,研究对象的来源存在偏倚。第二,选择观察的部分证候要素构成比低,如腑实证。脓毒症、MODS患者出现大便不通、腹胀、返流等胃肠功能障碍非常常见,但临床观察,符合承气汤治疗范畴的腑实证者属于少数,多数患者属于脾虚不运、腑气不通证,这在老年患者上尤为明显。第三,参照的证候要素诊断标准仍有待进一步优化。现有的证候要素诊断非常依赖问诊信息进行判定,但危重患者由于意识障碍、机械通气等原因无法问诊,导致一些证候要素的判定存在困难。在本研究中,一般脓毒症、严重脓毒症患者不少具有阴虚、血虚表现,而MODS组反而减少,考虑存在这方面原因。因此,研究结论还需要今后的研究进一步加以补充,以切实指导临床治疗。

参 考 文 献

- [1] 谢东平,韩云,李芳,等. 内科脓毒症基本证候要素的分布特点[J]. 福建中医药,2011,42(3):5-6.
- [2] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会,中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志,2007,16(8):797-798.
- [3] 孙元莹,李志军,任新生,等. 全身炎症反应综合征的中医辨证论治[J]. 中国中医急症,2005,14(4):304-341.
- [4] 刘明,魏丹霞,姜莉芸,等. 老年多器官功能不全综合征中医病证探讨[J]. 中国中医急症,2007,16(8):951-953.
- [5] 朱琳,罗小星,陈镜合. 全身炎症反应综合征危重期患者的中医证候规律初探[J]. 中国中医急症,2007,16(3):306.
- [6] 刘清泉,蓝海涛,赵红芳,等. 重度脓毒症中医证候与APACHE II评分相关性的临床研究[J]. 北京中医,2007,26(4):208-212.
- [7] 刘清泉,赵红芳. 对脓毒症症状特点及证候特征的研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):201-202.
- [8] 孔立,李文强,何荣,等. 脓毒症中医证型分布规律研究[J]. 中国中医急症,2012,21(12):1922-1923.
- [9] 王永炎,张启明,张志斌. 证候要素及其靶位的提取[J]. 山东中医药大学学报,2006,30(1):6-7.
- [10] 王天芳,吴秀艳,赵燕,等. 临床常见疾病中医证候要素分布特点的文献研究[J]. 中华中医药杂志,2007,22(9):594.
- [11] 何伟,程森,乔文彪,等. 证候要素及其演变规律研究方法探析[J]. 中医杂志,2013,59(11):901-904.
- [12] 张启明,于东林,王永炎. 中医证候要素的确认方法[J]. 中医杂志,2013,59(20):1732-1735.
- [13] 计高荣,何森,张卓成,等. 清营汤结合西医常规疗法治疗脓毒症临床观察[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(4):

27.
 [14] 刘陟,杨铭,宋莹莹.痰热清注射液治疗脓毒症临床观察[J].吉林中医药,2011,33(7):658-660.

[15] 张寿清,李少英.桃仁承气汤合犀角地黄汤治疗脓毒症临床观察[J].深圳中西医结合杂志,2014,24(1):55-57.

(收稿日期 2015-07-17)

(上接第 1526 页)

饮针对气阴亏虚的易熬夜伏案工作消耗气阴的患者,而逍遥丸针对平素生活压力大,情绪易低落抑郁的患者。消化性溃疡的主要病因常为长期服用非甾体类药物,HP感染,饮食不当,情志内伤、过于劳累而造成。服用易破坏消化道黏膜的药物应注意顾护脾胃,一旦感觉不适,应早诊断早治疗;若为HP感染,应积极进行正规抗菌治疗,对于疾病的恢复起到事半功倍的效果。日常饮食应以易消化,软硬适中,清淡为主,要避免咖啡、烟酒、浓茶、葱姜蒜、辣椒等辛辣刺激,少吃蜜饯、巧克力、油炸类,动物脂肪等高糖、高脂肪、高热量食物以及面包、薯片,番薯等高纤维食物;另保持良好的生活状态,戒急戒躁,适当进行活动锻炼,促进机体代谢,增强体质,注意劳逸结合。

5 验案举隅

患某,女性,59岁,2015年7月来诊,诉胃脘疼痛3月余,饭后明显,胸脘痞闷,体乏,口苦口干,暖气,便干不畅,舌红苔薄白腻,脉细弦。内镜示胃溃疡,查HP(-),曾服金奥康(每日2粒)3周余,疼痛未解,寻求中医治疗。师诊为胃痛,乃肝胃不和,郁而化火伤津之证,拟方三七粉2g,生白芍粉3g,浙贝母粉3g,白及2g,海螵蛸粉5g,山药粉3g,珍珠粉2g,上7味研末为散吞服,煎剂方如下:柴胡6g,当归12g,枳壳10g,木香8g,麦冬12g,黄连3g,黄芩10g,北沙参12g,太子参15g,八月札10g,淫阳藿9g,葛根15g,白豆蔻6g,生地黄15g。共10剂,后来诊诉疼痛大减,诸症好转。故守原法原方,随症加减,先后坚持服药月余,诸症皆平。

按:患者平素情志不畅,肝气郁结,横逆犯胃,致肝胃不和,逆气而上,络气阻滞,损及胃肌,不通则痛,出现胃脘疼痛,胸脘痞闷,暖气之象;久之郁而化火,郁火伤及津液,见口苦口干,便干不畅。治以疏肝和胃止痛,养阴清热弥疡,散剂中三七粉甘辛苦,活血定痛,止血生血,珍珠粉咸甘寒,质细腻润滑,收敛生肌,二者相使,止溃疡之痛,修溃疡之破,养新肌之稚。生白芍粉酸甘寒,其性甘润收敛,山药粉味甘归脾,液浓滋润血脉,与甘溼质稠之白及相合,可收敛弥疡,养肌修复;浙贝母化痰散结,三七化瘀止血,一张一弛,一消一补,去

生新之前障,增新肌修复之活力^[13-15],又海螵蛸粉咸温制酸止痛,为他药筑修复之屏;籍以汤剂中柴胡、枳壳、木香、白豆蔻之疏肝和胃,太子参、当归、麦冬、沙参之养阴生津,柔肝益胃止痛,黄连、黄芩清肝胃郁热;汤散结合,汤剂荡也,在于调理肝胃气血之运行,散者散也,去急病用之,直达病所,附着奏效,弥疡止痛,去旧生新,其病自愈。

参 考 文 献

[1] 中华医学杂志编委会.消化性溃疡病诊断与治疗规范[J].全科医学临床与教育,2014,12(3):243-246.
 [2] 杨子敬.消化性溃疡的研究进展[J].内科,2009,30(6):925.
 [3] 白文元,周超,郭东梅.消化性溃疡的临床流行病学[J].医学与哲学,2010,31(1):5.
 [4] 马思环.锡类散治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J].浙江中医杂志,2015,70(1):71.
 [5] 廖神州,冯桂明,周辉.珍珠白玉散治疗体表溃疡386例临床报告[J].深圳中西医结合杂志,2012,22(6):375-376.
 [6] 张锡纯.医学衷中参西录[M].北京:人民卫生出版社,2006:86-87.
 [7] 史大卓.三七治疗消化道溃疡[J].中医杂志,1994,35(4):197.
 [8] 金·张元素.医学启源[M].中国中医药出版社,2007:118.
 [9] 赵国仁.珍珠粉治疗非特异性溃疡性结肠炎[J].浙江中医杂志,1995,2(3):137.
 [10] 柯昌毅,赵春景.白芨多糖对溃疡性结肠炎的作用研究[J].中国药房2011,22(23):2132-2134.
 [11] 克修尧,黄厚章.自拟方“胃心安”治疗消化性溃疡出血100例疗效观察[J].中华全科医学,2012,10(5):751-752.
 [12] 清·叶天士.叶天士医学全书[M].北京:中国中医药出版社,2001:109.
 [13] 赵文娟,陈静,邢海晶,等.三七总皂苷对哮喘小鼠气道炎症反应及Th17细胞因子的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1310-1312.
 [14] 聂修鹏,毛小琴,李丰良,等.三七总皂苷对支气管哮喘小鼠气道炎症及气道重建的影响[J].现代生物医学进展,2015,15(1):39-44.
 [15] 郭钰琪,齐冬梅,郝钰,等.三七皂苷R1调节炎性T细胞亚群保护血管内皮的实验研究[J].中国药理学通报,2012,28(2):240-244.

(收稿日期 2016-02-12)

中药外敷治疗亚急性甲状腺炎疗效的 Meta 分析*

左新河^{1,2} 赵勇^{2△} 陈继东² 裴迅² 陈如泉^{1,2}

(1.湖北省中医药大学,湖北 武汉 430061;2.湖北省中医院,湖北 武汉 430061)

中图分类号:R259 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1531-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.023

【摘要】目的 评价中药外敷治疗亚急性甲状腺炎的疗效及安全性。**方法** 计算机检索中国知网、维普期刊资源整合服务平台、万方数据库,查找中药外敷治疗亚急性甲状腺炎的随机对照试验。由2名研究者独立对纳入研究进行资料提取和方法学质量评价,采用 RevMan 5.2 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入13项研究,共1106例受试者。Meta 分析结果显示,中药外敷与西药治疗的临床疗效比较,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);中药外敷联合西药与西药治疗的临床疗效比较,两组间差异具有统计学意义($P < 0.01$);中药外敷联合中药口服与西药治疗的临床疗效比较,两组间差异具有统计学意义($P < 0.01$),中药外敷联合中药口服及西药与西药治疗的临床疗效比较,两组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 中药外敷是治疗亚急性甲状腺炎的有效方法,尚需设计合理、执行严格、多中心、大样本的随机对照试验进一步验证。

【关键词】 中药外敷 亚急性甲状腺炎 内外合治 随机对照 Meta 分析

A Meta-analysis: Efficacy of External Application of Chinese Herbal on Subacute Thyroiditis ZUO Xin-he, ZHAO Yong, CHEN Jidong, et al. Thyroid Disease Department, Hubei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Wuhan 430061, China.

【Abstract】Objective: To evaluate the effect and security of external application of Chinese herbal of subacute thyroiditis (SAT). **Methods:** All randomized controlled trials (RCTs) of external application of Chinese herbal in treatment of SAT were collected from CNKI, VIP and WanFang, Embase with computer. After selection and data extraction by two researchers independently, researches quality was evaluated, and the data was analyzed with Revman 5.2 software. **Results:** 13 studies and 1106 patients were included. Results of Meta-analysis showed that there was statistically significant difference in clinical effect in the comparison between external application of Chinese herbal and Western medicine ($P < 0.01$); there was statistically significant difference in clinical effect in the comparison between external application of Chinese herbal combined with oral Chinese medicine and only Western medicine; there was statistically significant difference in clinical effect in the comparison between external application of Chinese herbal combined with oral Chinese medicine and Western medicine and only Western medicine ($P < 0.05$). **Conclusion:** External application of Chinese herbal plays a role in treating of SAT, but high quality researches need to be carried out for further research on the efficacy.

【Key words】 External application of Chinese herbal; Subacute thyroiditis; Randomized

亚急性甲状腺炎(SAT)是最常见的甲状腺疼痛性疾病,以放射性痛和转移性痛为特征,伴有全身炎症反应。亚甲炎临床发病率约为4.9/10万,占甲状腺疾患的0.5~6.2%。其发病多认为由病毒感染或病毒感染后变态反应引发。西医治疗SAT多采用肾上腺皮质激素^[1]。SAT在中医学属于“痛癭”之名,中医药治疗本病具有自身优势。本文通过系统评价的方法,对中药外敷治疗本病提供进一步的循证医学证据。

1 资料与方法

1.1 研究资料

1)纳入标准。(1)研究类型:中药外敷治疗SAT的随机与半随机对照临床试验,无论是否采用盲法;(2)研究对象:符合SAT的诊断标准,年龄、性别及种族不限;(3)干预措施:试验组采用中药外敷或联合西药治疗,对照组采用西医治疗,或试验组采用中药外敷+中药内服治疗,治疗组采用西医治疗;(4)结局指标:临床疗效及不良反应情况。2)排除标准。(1)非随机对照的临床试验;(2)重复发表;(3)资料信息不全;(4)与中药方及中成药的比较。

*基金项目:国家中医药管理局第一批全国中医学学术流派传承工作室项目(国中医药办人教函[2012]170)

△通信作者(电子邮箱:zhaoyongnm@163.com)

1.2 文献检索

计算机检索中国知网、维普期刊资源整合服务平台、万方数据库,以“亚急性甲状腺炎”“甲状腺炎”“中医药”“外敷”“随机”“对照”为检索词,检索截止 2015 年 9 月。

1.3 文献筛选与质量评价

文献筛选和质量评价由 2 位研究者独立进行,而后交叉核对,如有分歧,由第三方裁定。提取数据包括作者、发表年份、基线资料、样本量、干预措施、结局指标、不良反应等。采用改良 Jadad 评分量表对筛选后纳入文献进行方法学质量的评价。包括:随机序列产生方法、随机分配方案的隐藏、盲法、退出和失访情况,总分 1~7 分,1~3 分为低质量,4~7 分为高质量。

1.4 统计学处理

采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.2 软件进行 Meta 分析。二分类资料采用相对危险度 (RR) 及 95% 可信区间 (CI) 作为疗效分析统计量。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,当 $P \geq 0.10, I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析,反之,则采用随机效应模型进行 Meta 分析或描述性分析。

2 结果

2.1 检索结果

初步检索到 35 篇相关文献,经阅读文章题目、摘要、全文后,最终纳入文献 13 篇,均为中文文献。

2.2 纳入研究的一般情况和质量评价 见表 1。结果为纳入 13 项研究中,受试者共 1106 例,其中试验组 563 例,对照组 543 例。研究基线具有一致性,两组具

表 1 纳入研究一般情况及 Jadad 评分

纳入研究	n (例)	干预措施		结局 指标	疗程	Jadad 评分	不良 反应
		治疗组	对照组				
周卫惠 2008 ^[2]	30/30	中药外敷+西药	西药	①②	3月	1	未提
韩笑 2014 ^[3]	30/30	中药外敷+西药	西药	①	4周	2	无
舒震 2015 ^[4]	66/66	中药外敷+西药	西药	①②③④	8周	2	未提
梅冬艳 2007 ^[5]	60/60	中药外敷	西药	①	2月	1	未提
朴春丽 2014 ^[6]	30/30	中药外敷	西药	①④	4周	1	无
黄玉坤 2014 ^[7]	21/21	中药外敷+中药内服	西药	①	1月	1	未提
曲康汝 2012 ^[8]	30/30	中药外敷+中药内服	西药	①⑤⑥⑦⑧	1月	1	未提
崔鹏 2012 ^[9]	60/60	中药外敷+中药内服	西药	①⑤⑦⑩	3月	1	未提
王平 2012 ^[10]	31/33	中药外敷+中药内服	西药	①	8周	1	未提
把永忠 2014 ^[11]	30/32	中药外敷+中药内服	西药	①	4周	2	未提
叶子彬 2011 ^[12]	73/73	中药外敷+中药内服	西药	①⑤⑥⑦	2月	1	未提
左莹莹 2014 ^[13]	50/30	中药外敷+中药内服+西药	西药	①③⑦	8周	1	未提
李丽 2015 ^[14]	52/48	中药外敷+中药内服+西药	西药	①③⑤⑥⑦⑨	1月	2	未提

注:①疗效;②甲状腺体积;③甲状腺功能;④中医症候积分;⑤血沉;⑥症状改善时间;⑦复发情况;⑧甲减发生情况;⑨C 反应蛋白;⑩白细胞计数。

有可比性。其中有 5 项研究试验组为中药方外敷与西药对照,8 项研究试验组为中药方外敷+中药内服与西药对照。纳入研究中,均进行随机分组,有 4 项研究对随机方法进行了描述,但没有说明随机分配方案的隐藏、盲法、退出和失访情况。Jadad 评分结果显示,纳入研究均为低质量研究。

2.3 疗效比较

2.3.1 中药外敷治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析 见图 1。结果为 2 项研究进行了中药外敷与西药治疗 SAT 临床疗效的比较,两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明中药外敷治疗 SAT 临床疗效优于西药治疗。



图 1 中药外敷治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析

2.3.2 中药外敷联合西药治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析 见图 2。结果为 3 项研究进行了中药外敷联合西药与西药治疗 SAT 临床疗效的比较,两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),说明中药外敷联合西药治疗 SAT 临床疗效优于西药治疗。



图 2 中药外敷联合西药治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析

2.3.3 中药外敷联合中药口服治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析 见图 3。结果为 6 项研究进行了中药外敷联合中药口服与西药治疗 SAT 临床疗效的比较,两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$),说明中药外敷联合中药口服治疗 SAT 临床疗效优于西药治疗。

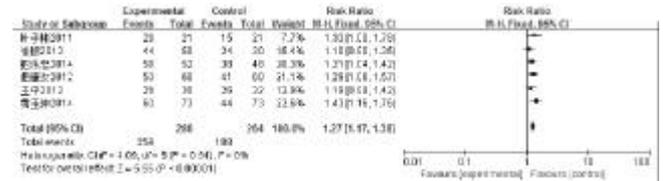


图 3 中药外敷联合中药口服治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析

2.3.4 中药外敷联合中药口服及西药治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析 见图 4。结果为 2 项研究进行了中药外敷联合中药口服及西药与西药治疗 SAT 临床疗效的比较,异质性检验结果显示 $P = 0.45, I^2 = 0\%$,各研究间无异质性,采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果提示两组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),说明中

药外敷联合中药口服及西药治疗 SAT 临床疗效优于西药治疗。



图4 中药外敷联合中药口服及西药治疗 SAT 临床疗效的 Meta 分析

2.4 不良反应

纳入研究中只有 2 项研究对不良反应进行了描述,11 项研究未提及。2 项研究均未发现不良反应,说明中药外敷治疗 SAT 安全性较好。

3 讨论

SAT 在中医学中类属“痛瘕”之名,其发病主要与外感六淫、情志失调、饮食失宜及体质因素有关,外感风热是其主要病因,肝经郁热是其主要的病理机制。临床多分为外感风热、肝经郁热、阳虚痰凝三型^[15]。中医药治疗 SAT 具有许多优势:1)疗效确切,中医药治疗 SAT 能有效缓解疼痛、发热、甲状腺肿胀等症状,有助于甲状腺功能的恢复^[16];2)中医药标本兼治的特点,且中药具有抗病毒、解热、镇痛、调节免疫功能等作用,能消除甲状腺炎症反应,减少复发率^[13];3)中医药从整体着手,注重兼夹症候的治疗,如合并甲亢、甲减、甲状腺结节等。

外治法在甲状腺疾病的治疗中运用十分广泛。中药外敷法使药物成分通过皮肤直达病灶,作用快而持久,具有显著的抗甲状腺肿作用^[17]。实验研究表明,中药外敷能降低甲状腺重量,使甲状腺细胞的增生状态恢复正常结构,并可调节、稳定、抑制甲状腺分泌^[18]。本研究通过系统评价的方法证实,中药外敷治疗 SAT 具有较好疗效。纳入的 13 项研究分为中药外敷、中药外敷联合西药、中药外敷联合中药内服、中药外敷联合中药内服与西药治疗等 4 种治疗方法,研究结果显示其临床疗效均优于单纯西药治疗。

本研究尚存在不足,纳入研究方法学质量不高,仅有 4 项研究 Jadad 评分为 2 分,其余均为 1 分。各研究样本含量不大,疗程、剂量存在差异,各研究在干预措施方面不尽相同,有效率的判定缺乏统一标准,缺乏长期随访,所以存在一定的偏倚风险。因此,尚需设计合

理、执行严格的多中心、大样本且随访时间足够的随机对照试验进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 向光大. 临床甲状腺病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013: 196-200.
- [2] 周卫惠, 唐爱华. 加用夏枯草消瘿散外敷治疗亚急性甲状腺炎疗效观察[J]. 广西中医药,2008,31(5):15-16.
- [3] 韩笑, 朴春丽, 陈曦. 解毒消瘿散联合双氯芬酸二乙胺乳胶剂外敷治疗亚急性甲状腺炎 30 例[J]. 中医研究,2014,27(9):18-19.
- [4] 舒震, 徐新亚. 强的松片加用解毒消瘿散外敷治疗亚急性甲状腺炎的临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(7):1257-1259.
- [5] 梅冬艳. 消瘿止痛膏治疗亚急性甲状腺炎 120 例临床观察[J]. 中国医药导报,2007,4(18):60-61.
- [6] 朴春丽, 高胜男, 陈曦, 等. 中药外敷法治疗亚急性甲状腺炎的中医规范化临床研究[J]. 中外健康文摘,2014,11(20):37-38.
- [7] 黄玉坤. 42 例中医内服外敷治疗亚急性甲状腺炎的临床分析[J]. 中国保健营养,2014,24(7):4473.
- [8] 曲康汝, 赵英英. 清热消瘿汤联合冰黄散治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(8):78-79.
- [9] 崔鹏, 高天舒, 梅兰. 中药内服外敷治疗亚急性甲状腺炎临床疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2012,30(9):2032-2034.
- [10] 王平, 文建华. 中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎临床观察[J]. 湖北中医杂志,2012,34(5):48.
- [11] 把永忠. 中医内服外敷法治疗亚急性甲状腺炎临床研究[J]. 中医学报,2014,29(1):807-808.
- [12] 叶子彬, 吴少辉, 蔡晔芬. 消瘿止痛膏治疗亚急性甲状腺炎 146 例临床观察[J]. 大家健康,2011,5(6):22-24.
- [13] 左莹莹. 凉血解毒化痰法配合中药外敷治疗亚急性甲状腺炎[J]. 山西中医,2014,30(5):15,28.
- [14] 李丽. 中药内服外敷治疗亚急性甲状腺炎的疗效及对甲状腺功能、ESR、CRP 的影响[J]. 医学信息,2015,28(32):317.
- [15] 陈继东, 赵勇, 徐文华, 等. 陈如泉教授治疗亚急性甲状腺炎的经验[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1506-1507.
- [16] 王学妍, 李明哲, 王士彪, 等. 中药治疗亚急性甲状腺炎疗效 Meta 分析[J]. 世界中医药,2015,10(2):268-271.
- [17] 李玲, 陈晓雯. 中医外治法治疗甲状腺肿大研究进展[J]. 中医药临床杂志,2012,24(1):90-91.
- [18] 王和平, 张彦文, 吴彪, 等. 消瘿膏治疗甲状腺肿的实验研究[J]. 中国中医药信息杂志,1999,6(11):31.

(收稿日期 2015-11-03)

优化《中医急诊学》教学的实践与思考*

耿 贇 孙丽华 方邦江[△]

(上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032)

中图分类号: R278 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1534-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.024

【摘要】《中医急诊学》是当前中医药高等教育中的一门重要学科。优化该课程的教学,使其适应临床医师的成长,已成为中医药高等教育的重要课题。在教学过程中,我们通过确定合理的人才培养目标、构建完整的课程教学体系、建立与临床相接轨的技能培养模式,可有效提升《中医急诊学》的教学质量,从而培养优秀的中医急救人才。

【关键词】 中医 急诊 临床教学

Practice and Reflections on Optimizing the Teaching of Emergency of Traditional Chinese Medicine

GENG Yun, SUN Lihua, FANG Bangjiang. Longhua Affiliated Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China.

【Abstract】 Emergency of Traditional Chinese Medicine is an important subject in higher education of traditional Chinese medicine. Optimizing the teaching of the course to adapt to the doctors' growth has been an urgent task for the higher education of traditional Chinese medicine. Based upon the teaching practice, the teaching quality of Emergency of Traditional Chinese Medicine can be effectively improved by formulating reasonable training objectives, building a complete teaching system and establishing skill training model adapted to clinical.

【Key words】 Traditional Chinese Medicine; Emergency; Clinical teaching

《中医急诊学》作为当前中医药高等教育中的一门重要学科,是指在传统中医药理论指导下研究临床各科急、危、重症的病因病机、变化规律、诊疗和救护措施的一门学科。其任务是通过教学,培养学生的急救意识,提高急救能力,训练急救技术,培养出实用型的临床急救人才。近年来,中医急诊医学不断引进新理论、新技术,通过多途径、多学科的综合疗法,成为各医院不可或缺的专科,更成为中医药高等教育的重要专业。如何优化《中医急诊学》的教学,使其服务于临床医师的成长,使教学与临床能力相适应,已成为中医药高等教育的新课题。笔者所在科室承担了近年来上海中医药大学《中医急诊学》本科生、七年制医学生的教学,以及中医相关专业本科生、研究生临床实习的带教任务,积累了丰富的教学经验,现就近年来在《中医急诊学》课程建设中所作的探索介绍如下。

1 教学实践优化措施

1.1 确定合理的人才培养目标 中医高等教育应尊重学生的自身培养和成长规律,应以“学生为主体,实

践为重点,提高人文素质和综合能力,以解决临床实际问题为目标”^[1]。因此,我们在施行对学生个体化教育的同时强调中医特色急救知识的介绍,并注重引导学生建立急救思维。

1.2 突出中医诊疗特色 中医诊治急症历史悠久,东汉张仲景在《金匱要略》^[2]中就记录了抢救猝死的胸外心脏按压术,并在该书中首次提出六经辨证的思想,对诸如结胸、出血、暴泻、厥逆等急症进行总结;晋代葛洪所著《肘后备急方》^[3]是第一本中医的急救手册,其中详细记载了各种急危重症的方药,如以鲜青蒿榨汁治疗疟疾、口对口吹气法等;唐代孙思邈在《备急千金要方》^[4]中进一步体现了中医在急症诊疗的理法方药方面的突破,如其中的葱管导尿法与现代医学的导尿术异曲同工,在《千金翼方》^[5]中刊载了专门用于治疗垂危之症的备急方 27 首,专为抢救垂危之症而设,如外用“仓公散”,内服“还魂汤”。又如《千金要方》^[4]中载的犀角地黄汤、苇茎汤等方剂沿用至今。其中,辨证治疗学尽可能采用理论与案例结合,方便开展案例式教学。中医方法论的开设则增加学生中医学思维模式、认知规律、临床应用能力的训练,为提高中医专业学生的综合能力、分析解决问题能力、创新意识、独立获取知识能力,使之成为临床合格的中医高级人才,课

* 基金项目: 中医药高等教育学会临床教育研究会课题;

2015 年上海中医药大学课程建设项目重点项目

[△]通信作者(电子邮箱:fangbj@163.com)

里保留中医执业医师资格考试中规定的内容和点,适应市场对中医人才的要求。

1.3 强调急救思维培养 急诊急救的临床思维不同于普通各科的先诊断后治疗程序,对于急诊医护人员来说,时间就是生命,因此当遭遇急重症患者时,首要任务是维持平稳生命体征,保护重要脏器,为明确诊断及后续治疗奠定基础,应将诊疗重点放在最致命、最严重的问题以及导致病情急性加重的病因或诱因上,这就要求医生以最简捷、有效的方式对患者进行快速四诊、快速诊断和紧急处理,为后续诊疗赢得时间。如肺衰、心衰、神昏、脱证、心悸以及创伤等重症患者要先抢救、再明确诊断,或边抢救、边治疗、边诊断。同时,也要求对相关疾病的鉴别诊断熟练掌握,诊断思路要广。这就要求教师无论是在理论课教学中,还是在临床见习课程和临床实习课程的教学,都有意识地培养学生的中医急诊临床辩证思维观^[6],可以尝试引导学生从病史和临床表现入手,采用独特的诊断思维,抓住病情的主要矛盾以建立较强的综合能力^[7]。

1.4 实行个性化教育 杜威在《我们如何思维》中就对教育的模式化问题进行了批判,他这样告诫我们:“教育者应该注意到个人之间存在的不同;他们不能将一种模式和类型强加给所有学生”^[8]。在急诊教学中使用分层次的教育往往能更好培养学生的主动性,相关技术的掌握程度也更好^[9]。目前,在中医高校学习《中医急诊学》的学生来自不仅来自中医临床专业,还包括针灸等相关专业,并有五年制、七年制等不同年级的学生,人才来源的多样性带来的差异性不可避免的问题。学员基础水平参差不齐,不论从所受院校教育、临床经历、科研能力等均可能差异,本着以学生为中心的培养理念,对不同的学生因材施教,将基础知识教学、临床技能实训等有机结合,提高不同层次学生的学习兴趣 and 热情,合理运用多种教学模式、教学方法,严格把控考核环节,最终达到提高临床技能的目的,强化个体的临床思辨能力,培养相应的临床急救技能。

2 构建完整的课程教学体系

结合近年来《中医急诊学》教学的实际情况,我们通过不断完善课程体系来提高教学效果,提升教学效率。

2.1 构建实践教学体系 以培养临床急诊能力和建立中医急诊特色急救思维为指导思想,根据目前中医急诊急救的临床实际进行课程设置,根据教学目标,制定相应的实践教学计划、教学大纲、实训教材、实训考核的评分标准和评价体系。在教学内容上选择有代表性的急危重症和中医优势明显的病种进行教学,如喘证(慢性阻塞性肺疾病急性加重)、暴喘(急性呼吸窘迫综合征)、胸痹心痛(急性冠脉综合征)、脓毒症、多脏器

功能不全综合征等,安排相应的实训内容,通过定期考评、检查等手段,优化各个实践教学管理的过程。

2.2 建立学习互动平台 随着患者维权意识增强,对于床边操作教学常不能很好配合,加之疾病的季节性改变等,临床教学资源日趋紧张,经过数年教学积累,我们积极推进网络教育资源开发和共享平台建设,完成了《中医急诊学》校级精品课程网站建设。组织各科室带教老师制作床边教学相关微课程和临床基本技能、专科技能操作微视频;收集和整理临床典型案例、图片、音频、视频,课件和相关专业网站资料等,建立各科室床边教学多媒体资源库。这是一个公开的学习、互动平台,在此基础上实现了课程教案、视频、大纲、习题等教学资源的共享,给同学们提供了更丰富的学习资料,提高了学习效率;通过网上提问、评价、答疑等方式促进师生互动,提高了学习热情。精品课程建设能有效提升教学资源建设质量,教学资源共享又进一步完善精品课程建设与规划。

2.3 完善课程考核系统 考核内容由日常考勤结合笔试、临床实践考试组成:1)考勤评价通过考勤与提问相结合方式记录平时成绩;2)知识掌握水平采用传统试卷考核,注重对学生知识框架、重要知识点的掌握与判断的考察;3)实践技能采用 mini-cek 考核:选择实践课程教授的内容进行考核,临床老师直接观察学生的实际操作过程,询问学生有关患者的诊断、治疗计划后,立即给予回馈;4)临床思维考核选用标准化患者模拟:根据授课内容培训标准化患者,根据学生在接诊过程中体现出来的思维逻辑、操作技能、人文关怀等进行综合评判。

3 建立服务于临床的技能培养模式

急诊医学是实践性很强的临床医学专业,如何提高急救基础知识和临床处理能力,使其与临床实际相接轨,帮助医学生更好地适应即将到来的临床工作是急诊教学当中的重要内容之一。本课程在教学内容上进行了重要的改革,根据目前中医急诊急救的临床实际情况进行课程设置,以培养临床急诊急救思维和中医急诊特色为指导思想。在教学内容上选择有代表性的急危重症和中医优势明显病种进行教学,如外感发热、喘证(慢性阻塞性肺疾病急性加重)、暴喘(急性呼吸窘迫综合征)、胸痹心痛(急性冠脉综合征)、脓毒症、多脏器功能衰竭等,并安排诸多实训内容,丰富教学的层次和内容。

3.1 注重急救技能的培养 急救技能教学是急诊课程中的重要组成,其内容主要包括心肺复苏、气管插管、深静脉置管等多种技术。由于急诊患者的特殊性,需要在最短时间内消除威胁生命的因素,故课程强调各种急救流程和基本急救技能的培训,在课程设计上

力求模仿真实临床环境,安排学生们观看美国心脏病学学会最新心肺复苏教学视频、利用模拟人组织学生参加急救演练,结合解剖知识向学员讲解气管插管、深静脉置管的操作技巧,展示临床上最基本的最实用的急救应用技术和方法,使学生对此有直观的认识,并能够亲手操作,掌握必要的急救技能。并且在学生进入急诊临床实习时组织入科培训,观看录像,熟悉抢救流程,并在保证医疗安全的前提下,由带教老师指导,给实习医生更多的操作机会。

3.2 强调传统文化指导下人文沟通教学 目前医疗环境中医患关系相对紧张、医患矛盾较为突出的特点,急诊更是高风险,高医疗纠纷的多发地,应教会医学生如何解决好医患矛盾、建立和谐的医患关系,尤其是在应对急诊这样高风险医疗专业的时候怎样面对,是当前医学教育面临的重要问题。在中医学人文精神指导下,设立相应的医患沟通学习部分,主要是在传统教实践教学中设计医患沟通的内容,通过开展诸如模拟急诊接诊、沟通谈话等环节的教学增强学生的沟通能力,提升教学效果。

4 结 语

近年来,我们在急诊教学中,坚持以明确中医医学人才培养目标,建立学生的临床思维能力为切入点,同时注重医患沟通的教育,进行了一系列的《中医急诊学》教学实践和经验探索,在培养学生学习兴趣、掌握常见急危病例的诊治及临床操作技能、培养自我保护

意识防范医疗纠纷方面均取得了较好的效果,但如何探索临床中医急诊的新的教学方法,例如在教学中引入PBL、EBM教学方法^[10-11],依托临床基地、引入模拟教学^[6]等方式,以进一步提高中医急诊学教学质量,培养优秀的中医急诊医学人才,仍需不断地摸索和努力。

参 考 文 献

[1] 戴慎,章茂森.关于中医专业课程体系结构整体优化的思考[J].中国高等医学教育,2008,22(3):74-75,80.
 [2] 张仲景.金匱要略[M].北京:人民卫生出版社,2005.
 [3] 葛洪.肘后备急方[M].天津:天津科学技术出版社,2011.
 [4] 孙思邈.备急千金要方校释[M].北京:人民卫生出版社,2014.
 [5] 孙思邈.千金翼方[M].山西:山西科学技术出版社,2010.
 [6] 李雁,李鹏,王新,等.中医急诊学临床教学探新[J].医学综述,2008,15(10):1579-1581.
 [7] 刘莉,白黎智,路小光,等.急诊医学临床教学现状与对策[J].医学与哲学(B),2012,7(10):67-69.
 [8] 约翰·杜威.我们如何思维[M].北京:人民教育出版社,2005.
 [9] 徐桂琴,齐艳萍,曹阳,等.急诊分层次教学方法探讨[J].中国急救医学,2004,24(11):62-63.
 [10] 刘诗怡,于扬文.情境式病例教学——PBL教学法在急诊临床教学应用初探[J].亚太传统医药,2009,5(11):186-187.
 [11] 丁邦晗,梁国荣,李焕梅,等.从PBL→EBM深化中医急诊内科研究生教学模式[J].时珍国医国药,2014,25(3):724-725.

(收稿日期 2016-03-07)

(上接第 1502 页)

[9] 李灿晖,罗惠冬,余绮钊.杏苏止咳颗粒与苏黄止咳胶囊治疗感冒咳嗽的疗效比较分析[J].海峡药学,2016,28(1):125-126.
 [10] 常生杰,孙炳华.苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽 57 例临床观察[J].甘肃医药,2013,32(8):589-591.
 [11] 梁攀,朱伟群,王丽君,等.苏黄止咳胶囊治疗肺炎支原体感染后期咳嗽疗效观察[J].中国医师杂志,2013,15(9):1232-1233.
 [12] 卢世秀,王雪京,李步满,等.苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽风邪犯肺证 24 例临床研究[C].中华中医药学会第 17 次全国中医肺系病学术交流会论文集,2013:276-279.
 [13] 王超.苏黄止咳胶囊治疗感染后咳嗽的临床研究[D].济南:山东大学,2013.
 [14] 马蕴蕾,耿立梅,宿英豪,等.苏黄止咳胶囊治疗风邪犯肺

型感染后咳嗽 30 例[J].中国药业,2014,23(20):114-116.
 [15] 张静,张纾难,王雪京,等.苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(1):107-110.
 [16] 李得民,石效平,杨道文,等.苏黄止咳胶囊治疗儿童感染后咳嗽的临床疗效评价[J].中华中医药杂志,2015,30(8):2998-3000.
 [17] 刘雅,肖茜,石子璇,等.苏黄止咳胶囊治疗感冒后迁延咳嗽 33 例[J].陕西中医,2015,36(9):1124-1126.
 [18] 罗辉,张惠华,陆红波.探讨苏黄止咳胶囊治疗感冒后咳嗽的临床应用[J].人人健康,2015,34(23):48.
 [19] 李际强,韩云,张忠德,等.晁恩祥治疗风咳的临床经验探析[J].江西中医药,2010,41(7):13-14.

(收稿日期 2016-04-23)

双路径导师制对急诊低年资护士培训的效果评价

姜永梅 姜艳 陈强

(青岛大学附属医院, 山东 青岛 266003)

中图分类号: R278 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1537-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.025

【摘要】目的 评价双路径导师制在急诊低年资护士培训中的效果。**方法** 选取2014~2015年本院三院区急诊低年资护士47名为实验组,采取双路径导师制实施培训;选取2012~2013年急诊低年资护士35名为对照组,实施传统带教模式培训,比较两组的培训效果。**结果** 实验组每月理论、技能考核成绩与对照组比较有明显提高($P < 0.05$)。实验组医护抢救配合协调率、护士风险应急评价合格率、医护患三方满意率、年度理论操作优良率与对照组差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 运用双路径导师制对急诊低年资护士进行培训,可以提高急诊低年资护士培训效果,激发培训导师带教意识,提高了急诊低年资护士急救理论、技能及综合能力,提升了急诊整体培训能力与水平,保障了急救护理质量。

【关键词】 双路径导师制 急诊 低年资护士 培训

急诊科是医院的重要窗口,是众多急、危、重症最集中的科室,尤其面对意外灾害或群发性事件时,需要在极短的时间内组织完成大批伤员急救工作,突发性大、技术要求高,需要各学科之间协调合作^[1]。护理技术操作是临床护理工作的一项重要内容,护理技术操作的质量直接影响患者的安全、舒适及治疗效果^[2]。低年资护士是指刚从院校毕业,新入职1~2年的临床护士^[3]。培训期间是由护生向临床护士过渡的重要阶段,低年资急诊护士临床经验不足,心理素质和业务能力相对较弱,是急救护理安全缺陷的高危人群^[4]。随着疾病谱的改变及医疗环境的发展,急救护理工作的重要性越来越突现^[5]。普通的培训只能提供一些基本的专业知识和层次很低的技能。为了提高工作效率、准确性和个人对职业的满足度,以适应规模化的医院发展,必须进行不同形式的培训,才能使护理人员逐步达到医院不断发展的要求^[6]。为提高低年资护理人员急救专业水平,我院三院区急诊科于2014~2015年采用双路径导师制对低年资护士实施培训,通过2年的应用收到了良好的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2014至2015年我院三院区急诊低年资护士47名为实验组,采取双路径导师制实施培训;选取2012~2013年急诊低年资护士35名为对照组,实施常规带教模式培训。其中实验组男性6名,女性41名;年龄19~26岁,平均22.34岁;学历大专

17人,本科28人,研究生学历2人。对照组男性5名,女性30名;年龄20~26岁,平均22.71岁;学历大专17人,本科16人,研究生学历2人;护理带教导师护龄均 ≥ 8 年,为本科学历、高年资护师或主管护师职称;医疗带教导师工龄 ≥ 3 年,均为研究生学历、主治医师职称。两组间低年资护士的年龄与学历及培训导师的带教水平等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 实验方法 1)传统培训模式:实行护理跟班带教模式,根据护理部要求,科室每月安排6位培训导师对急诊低年资护士组织理论及操作培训及考核1次,安排业务讲座1次。2)双路径导师制培训模式:以护理为主,医疗为辅,医护配合的带教模式,带教的过程中“护理—医疗”带教并行。要求从护理实践人手,同时在医疗带教中扩充和深入,做到医护配合双路径模式,达到急救理论知识及技能巩固和提高、急诊医护配合的协调。护理导师培训实施方法:导师根据自身及组员的情况,在落实科室统一培训内容和标准的基础上自行安排培训考核时间。培训方式、频次、场地的预约自行安排。医疗带教要求:采取弹性学习机制,不要求集中时间培训,带教形式包括:疑难病例讨论、重大抢救讨论、个案讨论、小讲座、参加查房等形式。内容包括:各种急症的医护抢救配合,如急性心肌梗死、消化道大出血、脑疝及外伤清创缝合等;急危重症的病情观察等。

1.3 导师选拔 1)护理导师选拔:(1)工作负责,反应敏捷,业务过硬,善于沟通、表达,具有综合协调能力;

(2)急诊工作3年以上;(3)年度护理部技能考核95分以上;(4)带教积极性高,有意愿参与教学者。以此标准共报名培训导师36名,采取科护士长、护士长监考、报名导师人员述职的考核方式选出导师24名。2)医疗导师选拔:由科主任推荐,征求医生带教意愿,工龄 ≥ 3 年,要求研究生学历、主治医师职称,急诊工作经验较丰富,有较好的沟通、表达能力。3)导师的聘任:采取护士长、科主任聘任,聘期1年。

1.4 考核与奖励 入选导师每月绩效上浮0.50%。由科室护士长结合护理部新护士规范化培训要求制定每月低年资护士培训计划和内容,完成考核后填写《急诊低年资护士培训手册》。每月24个导师培训组由护士长随机选8名组员根据低年资护士培训项目及内容进行考核,记录成绩,每季度由急诊大科护士长汇总每组考核成绩进行公示,前5名全组奖励。护理导师每半年根据考核成绩排序1次,1年进行末位淘汰制。

1.5 培训分组 组员与导师实行双向选择。大科分24个培训组,每个院区分8组,各组成员层级大致相同。

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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组培训后护士月度理论技能考核成绩比较 见表1。结果为实验组从1~12月,每月技能考核成绩均比对照组高($P < 0.05$)。

表1 两组培训后护士月度理论技能考核成绩比较(分, $\bar{x}\pm s$)

月份	实验组(n=47)	对照组(n=35)
1月	90.77 \pm 3.64 [△]	78.92 \pm 4.90
2月	91.04 \pm 4.52 [△]	78.75 \pm 5.40
3月	93.14 \pm 3.77 [△]	80.25 \pm 7.03
4月	90.18 \pm 5.52 [△]	81.42 \pm 7.34
5月	92.65 \pm 4.69 [△]	80.38 \pm 7.44
6月	81.48 \pm 8.09	92.33 \pm 4.55 [△]
7月	92.04 \pm 6.07 [△]	81.29 \pm 7.31
8月	92.25 \pm 5.38 [△]	79.60 \pm 8.53
9月	89.60 \pm 5.55 [△]	77.63 \pm 7.49
10月	93.14 \pm 5.68 [△]	80.06 \pm 7.60
11月	93.89 \pm 4.22 [△]	81.94 \pm 6.05
12月	79.87 \pm 8.41	90.28 \pm 4.85 [△]

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗后实验组与对照组医护抢救配合协调率、护士风险应急评价合格率、医护患3方满意率、年度理论操作优良率比较 见表2。结果为实验组各项评价指标均优于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组医护抢救配合协调率、护士风险应急评价合格率、医护患三方满意率、年度理论操作优良率比较(%)

组别	n	医护抢救配合协调率	护士风险应急评价合格率	医护患三方满意率	年度理论操作优良率
实验组	47	93.24 [△]	100.00 [△]	97.94 [△]	97.64 [△]
对照组	35	77.84	81.54	88.64	85.77

3 讨论

双路径导师制是急诊低年资护士培训一种有效的模式^[7]。在我院当前的急诊体制下,双路径导师制是提高低年资护士急救理论、技能水平的有效培训方法。因急诊工作的特点,班次较多,倒班频繁,不便于组织护理人员集中培训。时间难以统一协调是目前国内急诊护理培训工作中普遍面临的问题^[8]。而双路径导师制实施弹性的培训机制,包括理论技能项目培训、考核评价、双导师与组员沟通协调等,可以利用导师与本组成员的便利时间完成,减少了培训与工作方面的冲突,又确保了培训的有效完成。

在双路径导师指导下的急诊低年资护士培训,提高了急诊护士培训的针对性及归属感,提升了护士参加培训的积极性和持续性。另外,优秀的护理、医疗导师的选拔,在培训师资方面有良好的保障。在导、学双方的良好配合下,培训质量得到进一步提高。实验组与对照组1~12月考核成绩比较有明显提高,差异有统计学意义。

双路径导师制以护理为主、医疗为辅、医护配合的培训模式,有专业培训师资,统一的培训计划,内容、方式、实践与考核标准,可对本组内所有急诊低年资护士进行全面系统有效的培训。参加培训的护士普遍反映双路径导师制模式下的急诊实践,对护理知识更新、急救知识扩充、对医护抢救配合的理解和协调有非常大的促进。护士在配合急性心肌梗死抢救时对心电图特殊改变及其他常见心律失常心电图的分析及判定方法有了更深入的认识。双路径导师制培训模式起到了教学相长的目的,促进急诊低年资护士职业素质和理论操作水平的提高,更好地为急救护理质量保驾护航^[9]。

双路径导师能了解每位组员的培训存在的问题,与组员及时沟通调整培训细节,同时与急诊实际工作结合,如近期群体突发伤的救治总结、评价,上消化道大出血的急诊救治等,护理、医疗的导师从不同角度讲解急诊相关处置,组员反映培训效果生动、易于掌握。访谈医师及科室的护理人员,反映低年资护士在急症抢救及科室组织的突发抢救情景模拟演练中医护配合到位,实验组较对照组医护抢救配合协调率有明显提高,差异有统计学意义。科室有多个导师小组,组员的考核成绩定期公示,各组之间形成一种积极向上的学习氛围,彰显了团队精神,密切了工作中医护间的协

作。实验组较对照组年度理论操作优良率有明显提高。

双路径导师带教制度的实施,导师的工作态度和处理事物的方式、方法均对受训低年资护士有着直接的影响。导师在带教过程中起到了模范的作用。组员反馈双路径导师制的优势:从医疗导师处知晓为什么要这么做,然后从护理导师处明确地掌握了该如何做,真正地做到了“知其然,知其所以然”。

双路径导师制重视导师的选拔,关注培训计划的落实,考核评价更是确保培训质量的重要一环。护士长每月严格把关,对各导师组成员进行随机抽考,了解组员的培训效果。组员与导师实行双向选择,在培训过程中引入竞争机制,双导师在培训切实履职,抓好落实,双路径导师制培训成绩高于常规培训模式。

双路径导师制培训模式为我院急诊护理人员提供一个更广阔的学习平台,组员由被动学习转为主动学习^[10],双导师与组员间有了更多沟通,密切了医护配合交流,为组员开阔了培训的视野,对我院急救护理水平的提高、急救护理安全的保障具有重要意义^[11]。双路径导师制提升了医护患三方的满意度。通过培训的实施,加强了医生护士沟通交流,密切了医护、护护配合,护士的良好表现对护患关系也起到了积极的作用,根据访谈医生、护士及对急诊住院患者的调查,医护患三方满意度有明显提高^[12]。

急诊护士专业性要求较强,由护生转变为护士后,在工作中须继续实践、提高,系统、规范的在职培训是强有力的支持^[13]。随着急危重患者的日趋增多和病种的复杂化,对急诊科护士急救知识和技能也提出了更高的要求,这对加强护理队伍的培训提出了新的要求^[14]。通过培训使得护理人员在护理急诊患者时需具备良好的判断力、分析能力、组织能力、应急综合能力和过硬的护理技术操作能力,以确保在急诊抢救时能高效、高质的正常进行^[15]。

我院通过双路径导师制培训方法对急诊低年资护士进行培训,急救理论技能水平明显提高,综合素质增强。双路径导师制密切了导师与组员的关系,形成积极向上的良好局面。作为急诊护理管理者要勇于探索创

新,制定一套系统、全面、适合急诊专科发展的培训模式,丰富培训内容,抓好考核评价,不断提高急救护理质量,保障急救护理安全。

参 考 文 献

- [1] 侯喜信. 目标管理与护理培训[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(12): 20-21.
- [2] 翟燕. 把握中医护理学科定位大力开展中医护理培训[J]. 江苏中医药, 2014, 59(6): 69-70.
- [3] 蒋秋焕, 程秋泓. 护理培训模式的改进与效果评价[J]. 中国农村卫生, 2014, 7(10): 40-41.
- [4] 许莉, 栾伟, 钱萍. 新入职护士护理安全意识的质性研究[J]. 护理研究, 2013, 27(2C): 408-409.
- [5] 赵贵娟. 规范化护理培训对提高新护士职业自我认同感的效果研究[J]. 中国当代医药, 2015, 8(4): 153-154+157.
- [6] 黄媛媛, 王建萍, 钱立瑛. 护理培训思路模式的改革与应用[J]. 中国民族民间医药, 2013, 22(14): 166-167.
- [7] 李菁, 绳宇, 邓寒羽, 等. 护理青年专职教师双路径导师制临床实践模式的研究[J]. 中华护理杂志, 2014, 61(5): 580-583.
- [8] 李菁, 绳宇, 邓寒羽, 等. 护理青年专职教师双路径导师制临床实践模式的研究 [J]. 中华护理杂志, 2014, 49(5): 580-583.
- [9] 叶凤丽, 徐敏, 彭惠嫦. 导师小组培训模式在急诊岗位培训生培训中的评价[J]. 全科护理, 2015, 13(9): 778-779.
- [10] 张连荣, 谢少清, 张小红, 等. 分层次多元化培训模式在急诊科护士培训中的应用[J]. 护士进修杂志, 2009, 24(13): 1175-1176.
- [11] 黄文, 郑健. CBL 教学模式在神经内科临床带教中的应用体会[J]. 重庆医学, 2010, 39(4): 501-503.
- [12] 罗小艳, 刘旭云. 全程导师制带教模式在消化内科 NO 级护士培训中的应用[J]. 当代护士, 2015, 23(6): 152-153.
- [13] 侯喜信. 目标管理与护理培训[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13(12): 20-21.
- [14] 杨咏梅. 急诊科护理人员急救思维培训的探讨[J]. 中外医疗, 2010, 30(9): 140-141.
- [15] 凌淑芬, 黄桑. 急诊护理培训模式探讨[J]. 岭南急诊医学杂志, 2007, 12(5): 392-393.

(收稿日期 2016-03-14)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

小柴胡汤之半夏配伍新议

陈常富¹ 张家业²

(1.重庆开县陈常富诊所,重庆 405400;2.重庆开县安康医院,重庆 405400)

中图分类号:R289.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1540-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.026

【摘要】对于小柴胡汤方中半夏的配伍意义,历代多宗“调理胃气、降逆止呕”为解,然笔者从少阳病机出发,认为胃逆呕吐,似为邪犯少阳胆与三焦,少阳枢机不利,三焦决渎失常,气机郁滞,水道失调,而痰湿水饮内生,郁阻气机,胃失和降使然。外感之邪,遂成内生之因,半夏正是为祛除病因而设,故方中除主药柴胡外,半夏用量独重(约50~60g),以协主药分消内外之邪,恢复少阳转枢之机,具举足轻重、不可或缺的作用,这正是仲景匠心独运的组方奥义所在。本文结合小柴胡汤之病机、兼变证和临床验案对此作一探讨。

【关键词】小柴胡汤 半夏 少阳病

千古名方小柴胡汤出自东汉·张仲景所著《伤寒论》,为和解少阳之主方,因其配伍之妙,疗效之奇,运用之广,被柯韵伯盛赞为“少阳枢机之剂,和解表里之总方”^[1],现代方剂学多将其归入和解剂范围。在《伤寒论》原著中,有关其汤证条文共19条,其中少阳病篇仅2条,太阳病篇12条,阳明病篇3条,厥阴病及阴阳差后劳复病篇各1条,可见本方并非只为少阳一证而设,现代更是广泛用于内外妇儿各科多种疾病。治病甚众,然其病机则一,所谓“异病同治”也。而对于方中半夏的配伍意义,历代医家多结合半夏、生姜之对药结构,以“调理胃气、降逆止呕”为解。然笔者结合《伤寒论》小柴胡汤之病机、兼变证和临床验案,认为半夏“和胃降逆止呕”,是通过其协助主药分消内外之邪、恢复少阳转枢之机、祛除致病之因而实现的,这对准确理解小柴胡汤的半夏配伍奥义,扩大本方运用范围,提高临床疗效具有重要的意义。

1 少阳病机概述

疾病的发生,是以脏腑经络等为物质基础的,少阳为病亦是如此。众多医家认为,少阳病涉及足少阳胆经胆腑和手少阳三焦经腑。胆为中正之官^[2]、中精之腑^[3],藏精汁、寄相火、主疏泄与决断,具有条畅气机,调节情志的作用,为病易气郁化火,致火热伤津、情志不调;三焦者,决渎之官^[4]、“原气之别使也”,“主通行三气(宗气、营气、卫气一笔者),经历于五脏六腑”^[5],总领五脏六腑、经络内外、左右上下之元气,具有通调水道、通行元气的功能,为病常气机不畅,水运失常,而痰湿水饮内生,郁滞气机,水津不布。因此少阳为病,既有外感之邪,亦有内生之因,若内因不除,则外邪难去;一旦内外合邪而胶着难解,则百证蜂起,病至迁延深重。

2 关于小柴胡汤中半夏之传统认识

对于小柴胡汤之半夏,历代医家多从药性、药对出发,立足药物性味,以药解方,很少于少阳病机阐释方义,现略列于后:伤寒名家熊曼琪以药性与药对为解,认为半夏生姜相伍,具“调理胃气、降逆止呕”之功^[6];郝万山先生亦从此论,并有所发挥,认为半夏配生姜,不仅有“调理胃气、降逆止呕”之效,还有“佐柴芩以逐邪”,“行甘枣之泥滞”之用^[7]。《方剂学》认为,邪入少阳,“胆气犯胃,胃失和降”,故“佐以半夏、生姜和胃降逆止呕”^[8],凡此诸家,不一而足,均持此论。

3 小柴胡汤之半夏真义

笔者认为,小柴胡汤中配伍半夏,非“和胃降逆止呕”,实为除少阳病邪而设,具有不可或缺的重要作用,纵使具有“降逆止呕”之功,也是通过其祛除少阳病因而实现的,现从以下几点阐述。

3.1 少阳呕吐与半夏 少阳为病、胃逆呕吐,当是邪犯少阳胆与三焦,少阳枢机不利,三焦决渎失常,气机郁滞,水道不调,而痰湿水饮内生,郁阻气机,胃失和降所致。外感之邪,遂成内生之因,内因不除,外邪难去,其治当分消内外之邪而祛除病因。《神农本草经》载:“半夏,味辛,平。主伤寒寒热,心下坚,下气;头眩胸张,咳逆肠鸣,止汗”^[9]。因此,小柴胡汤中配伍半夏,正是借其辛散通达之性,燥湿化痰之功,恢复少阳转枢之机、三焦决渎之能,病因去则呕吐止,其作用举足轻重。故《汤液本草》云“半夏,俗用为肺药,非也。止呕为足阳明,除痰为足太阴,小柴胡汤中虽为止呕,亦助柴胡能主恶寒……又助黄芩能去热……往来寒热,在表里之中,故用此有各半之意,本以治伤寒之寒热,所以名半夏”^[10],显然,半夏外治伤寒之寒热,内主胃逆而止呕。

其除寒热、止呕吐,是通过分消少阳表里之邪、祛除致病之因、恢复胃气和降而实现的。

3.2 小柴胡汤的药物组成、剂量与半夏 小柴胡汤药仅7味,由柴胡半斤,黄芩三两,人参三两,半夏半升、洗,甘草炙、生姜切,各三两,大枣十二枚,擘组成。据班固《汉书·律历志》记载和东汉实物权、量考证^[11],折算成现代剂量约为:柴胡 125 g,黄芩 45 g,人参 45 g,半夏 60 g,炙甘草 45 g,生姜 45 g,大枣(12枚、中等大小)45 g。用水 2400 mL,煮去 1200 mL,除去药渣,再煎浓缩至 600 mL,每次温服 200 mL,每日 3 次,如此调剂,药虽七味,却屡起沉疴。由上可知:方中除主药柴胡剂量独重外,即使在战乱连年、民不聊生的东汉末年,仲景对“血弱气尽”之体、腠理不固之人,“邪气因入”之际,也是重剂施治,半夏用至 60 g,其量之重,位居第二,非为“降逆止呕”而设,而是通过其祛除致病之因,以达“和胃降逆止呕”之效,具有不可或缺的重要作用。同时,这种用药剂量与现代药典或方剂学的区区几克、十几克(包括有毒的半夏)的规定大相径庭,为促进中医的继承与发展,确保临床疗效,确实值得深思!

3.3 小柴胡汤兼变证与半夏 仲景治病,必立足病因,正如王琦教授所言,《伤寒论》乃“因证立方”^[12],从《伤寒论》原著可知,小柴胡汤之兼变证与半夏,更是如此,呕剧不增其量,不呕不去其药,原方配伍半夏重在祛除少阳病因,举例如下。伤寒论 103 条曰“太阳病,过经十余日,反二三下之,后四五日,柴胡证仍在者,先与小柴胡汤;呕不止,心下急,郁郁微烦者,为未解也,与大柴胡汤,下之即愈”。此为少阳误下、病情加剧的少阳兼证——大柴胡汤证,虽有“少阳阳明并病”^[13-14]和“少阳胆腑热实证”^[7]之争,但因误下致变、病情加剧,确是事实。从少阳“胸胁苦满”、“心下支结”发展到“心下急(拘急疼痛)”;从原来“喜呕”加重到“呕不止”。病情加重,呕吐加剧,若半夏“和胃降逆止呕”,理应加大剂量,然而大、小柴胡汤中半夏用量却相同,均为半升,并未因呕吐加重而增加其剂量。伤寒论 107 条柴胡加龙骨牡蛎汤,乃伤寒误下邪陷所致之变证,烦惊谵语,即使毫无呕吐之征,但仍配用半夏二合半,以协主药外达内消,祛除病邪,并未因不呕而去半夏。

由此说明,小柴胡汤中之半夏,并非为“和胃止呕”而设,更重要的是根据病机需要,配伍半夏协主药以力除少阳的致病之因。

4 验案举隅

少阳为病,无论是痰湿水饮内生,还是湿浊诸邪外犯,当其成为致病主因,就应以柴胡类方为主,携半夏祛除病因。若湿邪痰浊偏盛或以其为主要病邪时,则更当配以理气化痰蠲饮之品、或佐芳香宣化渗湿之剂,祛除病因,可收事半功倍之效,现举临床验案为证。

案 1: 患某,女性,50 岁,餐饮服务,2016 年 1 月 9 日以“反复发热半年”来诊。半年来,患者不明原因反复间断发热、心烦难受,需立即解襟松衣方能缓解,每次持续 10~30 min 不等,常因情绪不佳而诱发,自谓“更年期”而未予重视,近来频发加重,但体温不高,偶有烧心反酸,微觉咽干口苦。无恶寒渴饮、咳嗽流涕、手足心热等症,溲便正常,血、尿、大便常规检查无异,胸片无阳性发现,齿痕舌、边尖有红点,苔白微腻,脉沉弦微数。此枢机不利,气郁痰阻、水饮内结之少阳郁热证,遂以柴胡桂枝干姜汤合半夏厚朴汤加减,和解少阳,理气化痰、温散开宣而除郁热,方药为:柴胡 30 g,黄芩 12 g,桂枝 12 g,炮姜 10 g,天花粉 20 g,牡蛎 30 g,炙甘草 10 g,法半夏 12 g,牡丹皮 15 g,紫苏 12 g,茯苓 15 g,陈皮 12 g,厚朴 12 g,枳壳 12 g,杏仁 12 g,白蔻 5 g,5 剂。每日 1 剂,每煎以水 400 mL,煎取 200 mL,三煎共取汁 600 mL,合煎至 450 mL,每次温服 150 mL,日 3 服。5 剂服毕,半年发热已愈,余无不适,随访未复发。

按: 少阳本小阳,抗病乏力,无论外感之邪,内伤之因,只要病及少阳,必致少阳枢机不利,三焦决渎失常,气行不畅,水道不利,湿阻痰滞,水饮内结,流患经腑,因体质之异而扰心犯胃及脾,久郁成热,迁延不愈。本案患者自觉反复发热半年之久,体温不高,无明显外因可查,有情绪诱发可征,为内伤发热无疑,乃痰湿水饮内生,郁阻气机而成。故以柴胡桂枝干姜汤,和解少阳,温化水饮;合半夏厚朴汤理气化痰而解郁热,如此外达内消,内因一除,郁热自清。在本病的治疗中,半夏发挥了燥湿化痰,祛除内因的重要作用。

案 2: 患某,男性,48 岁,医生,2016 年 3 月 7 日以“反复恶寒发热伴盗汗月余不愈”来诊。月前,突起恶寒发热、头疼、四肢酸痛,咳嗽,流清涕,自输“抗菌消炎”药 3 d,疗效不佳。近 10 多天来,咳嗽、流涕已除,然头身疼痛、四肢酸楚未减,倦怠乏力;四肢酸痛下午较重,口渴口苦夜半尤甚;渴而引凉则胃脘觉冷,旋即浑身恶寒,寒热即作;夜间盗汗,夜尿频多,每晚 3~4 次,每次约 100 mL 余(平素无夜尿)。每日下午 4~5 时许,必恶寒发热,服解热药后可汗出病减,但次日同时又寒热依然,反复不愈。近 2 d 来,仍午后寒热(39.8 ℃),病渐加重,倦怠困重,全身无力,四肢疼痛酸重,恶闻油腻,头昏沉疼痛,目胀、不欲睁,遂至县中医院作肝功及血、尿、便常规检查,无阳性发现;食欲大便正常,小便时清时黄,舌质淡红,边尖有红点,苔腻微黄,脉弦濡数。此少阳枢机不利,三焦湿热郁阻之证,遂以柴胡桂枝汤合三仁汤加减,和解少阳,调畅三焦,宣达气机,化湿清热。方药为:柴胡 20 g,黄芩 12 g,法半夏 12 g,炙甘草 6 g,党参 12 g,桂枝 12 g,白芍 15 g,杏仁 12 g,薏苡仁 30 g,白蔻 5 g,厚朴 12 g,竹叶 10 g,通草 5 g,滑石 30 g,

羌活 6 g, 葛根 30 g, 天花粉 20 g。2 剂, 每剂以水适量, 武火急煎, 每次取汁 150 mL, 日 3 服。患者自述服药 1 次, 病即大解, 浑身清爽, 寒热几除、盗汗停止、夜尿 1 次, 口苦、疼痛明显减轻, 2 剂尽而毕其功。

按: 患者寒热有时、夜汗口苦, 为正邪交争、邪在少阳无疑; 饮凉则胃脘觉冷、浑身恶寒而寒热即作、头身疼痛, 乃素体阳虚、湿滞经脉、失于温运之故; 午后寒热, 四肢酸楚、头身困重、倦怠乏力等为湿遏热伏、湿热痹阻、郁滞三焦, 决渎失常、水道不利、气机不畅、清阳不升使然; 苔腻脉濡, 其午后病甚, 每日如此, 月余不愈, 是湿为阴邪, 其性粘滞、“病难速已”之明证, 诚如《临证指南医案》所言“每至午后则甚, 入暮更剧, 热至天明, 得汗则诸恙稍缓, 日日如是”, 此“熏蒸黏腻之邪也, 最难骤愈”。故选用柴胡桂枝汤, 和解少阳以除外感之表邪; 合三仁汤增强小柴胡汤中半夏的燥湿和中之功, 宣上、畅中、渗下, 畅达气机, 清利三焦而化内郁之湿热; 如此药中病机, 内外分消, 气化则湿化, 湿去则热清, 少阳枢机自如, 三焦决渎有权, 而效如桴鼓。

5 结 语

综上所述, 通过对小柴胡汤病机、兼变证和临床验案的分析探讨, 证明了小柴胡汤中配伍半夏, 非为“和胃降逆止呕”而设, 而是针对少阳病机, 内消外达、通达气机、燥湿化痰, 祛除致病之因, 消除内外之邪, 协主药使经腑表里之邪各得分消, 不至狼狈为奸、迁延不愈, 实为医圣仲景对“治病必求于本”^[15]的经典理论在伤寒论中的具体运用。案 1 为少阳郁热证, 以痰湿水饮内生、郁而化热为主, 属内伤发热, 辨证选用柴胡桂枝干姜汤合半夏厚朴汤加减, 药中病机, 虽半年之疾, 应手而效; 案 2 为少阳湿热证, 湿热之邪, 内犯少阳三焦, 湿遏热伏, 流患经腑、稽留不解, 症状纷繁, 属外感发热, 以小柴胡汤和解少阳、透达外邪为主, 合三仁汤宣上、畅中、渗下, 恢复少阳枢机、畅达三焦气机、清化热湿, 以除内郁之邪。两案通过柴胡汤或其类方配伍半

夏对外感内伤之病的奇特疗效, 足以说明半夏在小柴胡汤中祛除致病之因的重要作用, 这对认识小柴胡汤之半夏配伍奥义、提高中医疗效, 具有重要的理论和实践意义。

参 考 文 献

- [1] 国家中医药管理局. 全国优秀中医临床人才研修项目策论精选·中医临证思辨录[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 1.
- [2] 国家中医药管理局科教司. 中医经典必读[M]. 北京: 中国中医药出版社出版, 2011: 9.
- [3] 李德新. 全国高等教育自学考试指定教材. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社出版, 2001: 78.
- [4] 程士德. 高等中医药院校教学参考丛书·内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 105.
- [5] 秦越人. 中医经典文库掌中宝丛书·难经[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 232.
- [6] 熊曼琪. 中医学高级丛书·伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 200.
- [7] 国家中医药管理局. 专业技术资格考试大纲与指南[M]. 北京: 中国中医药出版社出版, 2006: 684.
- [8] 李飞. 中医学高级丛书·方剂学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 354.
- [9] 魏·吴普等述; 清·孙星衍, 孙冯翼辑. 中医经典文库掌中宝丛书·神农本草经[M]. 山西科学技术出版社, 2010: 185.
- [10] 林国通. 全国高等中医药院校函授教材·中药学 [M]. 长沙: 湖南科技出版社, 1985: 85.
- [11] 汉·张仲景. 中医经典文库掌中宝丛书·伤寒论[M]. 太原: 山西科学技术出版社, 2010: 188.
- [12] 王琦. 王琦临床医学丛书(下册)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 1350.
- [13] 熊曼琪. 中医学高级丛书·伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 222.
- [14] 李培生, 成肇仁. 高等中医药院校教学参考丛书·伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 394.
- [15] 王洪图. 中医学高级丛书·内经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 437.

(收稿日期 2016-03-25)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

热刺激对大鼠下丘脑神经损伤相关因子作用研究*

康欣欣^{1,2} 唐志鹏^{2△} 王立娟² 刘琳琳³ 吴中华⁴

(1.上海中医药大学中医文献研究所,上海 201203;2.上海中医药大学附属龙华医院脾胃病研究所,上海 200032;3.上海交通大学医学院附属第九人民医院北院,上海 201999;4.上海中医药大学科技实验中心,上海 201203)

中图分类号:R338.2⁷ 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1543-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.027

【摘要】目的 观察热刺激后,下丘脑瞬时电位感受器阳离子通道 V1 子类(TRPV1)、 α -CGRP、 β -CGRP、生长阻滞和 DNA 损伤基因(Gadd45a)及生长相关蛋白 43(Gap43)的 mRNA 含量,探讨外周热刺激状况下,神经中枢的应答状况。**方法** 20 只 Wistar 大鼠随机分为正常组与热刺激组,热刺激组用热的辣椒乙醇溶液灌胃及热烘饲养法饲养 2 周,观察大鼠活动、饮食及大小便状况,体视显微镜及 HE 染色法观察大鼠胃黏膜病理改变。同时用 RT-PCR 法检测两组下丘脑的 TRPV1、 α -CGRP、 β -CGRP、Gadd45a 及 GAP43 的 mRNA 表达情况。**结果** 热刺激组大鼠兴奋度增高,饮食及大小便都增加,但体质量增长减缓,体视显微镜及病理切片观察显示胃黏膜充血水肿,5 种 mRNA 含量均明显升高($P<0.05$)。**结论** 外周热刺激不但引发末梢感受器的组织损伤,也引发了下丘脑的神经细胞损伤,同时中枢产生活跃的组织修复活动,并增加神经递质的分泌,加强对温度调控信号的传递。

【关键词】 热刺激 TRPV1 CGRP Gadd45a GAP43

Study on the Effect of Thermal Stimulation on the Related Factors of Hypothalamic Nerve Injury in Rats

KANG Xinxin, TANG Zhipeng, WANG Lijuan, et al. Institute of Traditional Chinese Medicine Literature, Gastroenterology department in Longhua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China.

【Abstract】Objective: To observe the concentration of TRPV1, α -CGRP, β -CGRP, Gadd45a and GAP43 in hypothalamus after thermal stimulation, and to investigate the response of nerve centers to peripheral hot stimulus. **Methods:** 20 Wistar rats were randomly divided into 2 groups: the normal group and the thermal damage group. The thermal damage group was fed in warm condition for two weeks by stomach tube with a hot mixed solution made by ethanol and peppers. After that, the conditions of movement, eating and drinking, urine and stool of the rats were observed. Then the Wistar's gastric mucosal lesions were also studied with stereo microscope and HE staining method. At the same time, the mRNA expression condition of TRPV1, α -CGRP, β -CGRP, Gadd45a and GAP43 in hypothalamus were measured with the Real time-PCR method. **Results:** The rats' excitement level, diet amount, urine and stool were all enhanced. However, their weight increasing rate was reduced. Stereo microscope observation and Pathological examination all showed a mucosal hyperemia and edema. The concentrations of 5 mRNAs all significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion:** The peripheral thermal stimulus damage not only the outer issues, but also the nerve cells in the hypothalamus. At the same time, the nerve centers result in an active issue recovery, and increase the output of neurotransmitter to enhance the transmission of thermoregulation.

【Key words】 Thermal stimulus; TRPV1; CGRP; Gadd45a; GAP43

维持体温的相对恒定是机体一切生理活动的基础。经典的体温调节模式是:致热源或者致冷源刺激

温度感受器,传入神经将刺激信息传入体温调节中枢,中枢发出降温或升温的调控指令,该指令经过传出神经进入外周效应器,引起内分泌腺、骨骼肌、皮肤血管和汗腺等组织、器官活动的改变,从而调整产热和散热的过程,诸如:毛孔扩张或收缩、汗液分泌增加、肌肉收

* 基金项目:上海中医药大学横向课题“温胃方、清胃方防治胃寒证和胃热证的实验研究”支持(编号:778)
△通信作者(电子邮箱:zhipengtang@sohu.com)

紧、血流加速或减缓等反应^[1]。引起温度升高的热刺激中有外周环境温度、湿度, 饮入热性食物、化学药物、炎症感染等多种因素。人们通过截断下丘脑以上脑组织及下丘脑以下脑组织的方法, 确定下丘脑为体温调节的中枢。传统认为, 温度的刺激能引发外周的组织损伤, 而中枢对于温度刺激的应答机制尚不清楚。辣椒被认为是一种热性食物, 引发人体的热性改变, 因此可以作为一种内源性热刺激源^[2]。由于热刺激引起的中枢应答机制缺乏实验数据支持, 基于此, 本实验尝试对大鼠进行热的辣椒乙醇溶液刺激, 以此模拟内源性的热刺激, 同时将大鼠至于热烘环境中, 模拟外源性的热刺激, 病理观察胃黏膜损伤, 并用 realtime-PCR 方法检测大鼠下丘脑的瞬时电位感受器阳离子通道 V1 子类 (TRPV1)、 α -CGRP、 β -CGRP、生长阻滞和 DNA 损伤基因 (Gadd45a) 与生长相关蛋白 43 (Gap43) 的 mRNA 表达, 研究大鼠下丘脑对热刺激之后的应答机制, 以探讨体温中枢在热刺激之后的反应机理。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物

选用清洁级雄性健康 wistar 大鼠 20 只, 体质量 (180±20) g, 购自北京维通利华实验动物有限公司, 动物许可证号: SCXK(京)2012-0001。大鼠为同一批繁殖并在实验观察期间严格控制在同一饲养环境和条件下。在上海中医药大学实验动物中心 (SXYK 沪 2009-0069) 清洁级动物房适应性喂养 3 d 后开始实验, 实验期间大鼠自由摄食饮水, 饲养室光照 12 h, 黑暗 12 h, 室温 22~24 °C, 湿度 45%~65%。

1.2 仪器

Adventurer Ohaus AR1140/C 型电子分析天平 (美国奥豪斯公司); Sonics 超声细胞破碎仪 (美国 SONICS & MATERIALS 公司); 台式高速冷冻离心机 Centrifuge 5417R (德国 EPPENDORF 公司); 实时荧光定量 PCR 仪 7500 fast (美国 ABI); 紫外分光光度计 752 (上海第三分析仪器厂) 高压蒸汽消毒器 YXQ.SGH.280 (上海医用核子仪器厂); 低温冰箱 MDF-292 (SANYO CO.) 体视显微镜; DV4 quotation。

1.3 试剂

DEPC, DEPC 处理水 (天根生化科技公司); 异丙醇, 氯仿, 75% 预冷乙醇 (国药集团化学试剂有限公司) 及 70%、10% 乙醇 (自配); Trizol 液, 反转录试剂盒, 荧光定量 PCR 试剂盒 (takara)。0.5 mL DEPC 加于 500 mL 双蒸水中, 室温下摇床过夜, 加热消毒后密封保存。

1.4 实验药物

干辣椒 (茄科植物, 辣椒属, 簇生椒, *Capsicum annuum* var. *fasciculatum*), 购自上海禾煜贸易有限公司。将干辣椒 50 °C 烘干, 烘干至衡重, 即称重。粉碎成细

末, 过 80 目筛。将粉碎后的辣椒干以 70% 酒精水浴 70 °C 浸泡 3 次, 每次时间为 1 h, 料液比为 1:12。将萃取液减压水浴蒸馏, 蒸馏温度为 60 °C, 得油状物。将蒸馏后的提取物以 10% 乙醇溶解, 并定容至料液比为 0.3 g/mL。将辣椒油密封置于 4 °C 冷藏备用。

1.5 试验方法

1.5.1 分组与处理 将 20 只 Wistar 大鼠随机数字表达法分成两组, 正常组、热刺激组各 10 只, 适应性喂养 3 d 后, 开始灌胃。灌胃剂量为 0.02 mL/g。正常组予 0.9% 氯化钠注射液, 饲养环境温度为室温 22~24 °C, 湿度 45%~65%。热刺激组予 10% 乙醇的辣椒溶液 (60 °C), 每日 1 次, 保持饲养环境温度 30 °C, 湿度 45%~65%。造模灌胃热烘共 7 d, 再恢复正常饲养 7 d, 制成热刺激模型。观察大鼠行为、体质量、饮水进食、大小便量、性状。自贲门处至幽门处切除大鼠胃, 并沿胃大弯剪开, 以 0.9% 氯化钠注射液冲洗内容物后, 以 10% 甲醛固定, 以苏木精-伊红 (HE) 染色法制备病理切片。术前禁食不禁水 24 h, 以 CO₂ 窒息法处死大鼠, 摘取大鼠下丘脑, 置 -70 °C 保存。

1.5.2 mRNA 抽提 取组织 50 mg, 加入 1 mL Trizol 液, 充分匀浆; 22 °C, 静置 5 min; 加入氯仿 0.2 mL, 颠倒混匀 15 s; 22 °C, 静置 3 min; 4 °C, 14000 r/min 离心 15 min。取上清液 0.5 mL; 加入 0.5 mL 异丙醇, 混匀; 22 °C, 静置 10 min; 4 °C, 14000 r/min 离心 10 min。弃上液, 加入 1 mL 4 °C 75% 乙醇, 充分混匀; 4 °C, 10000 r/min 离心 5 min。弃上液, 真空干燥 5 min; 用 40 μ L DEPC 处理水溶解, -80 °C 保存备用。

1.5.3 RT-PCR 1) 分光光度计检测 RNA 的浓度。取样本 5 μ L 加入石英比色杯内, 加入双蒸水 1 mL, 充分混匀。与双蒸水对照。读 260 nm 和 280 nm 测得值, 当 260 nm 与 280 nm 的比值在 1.8 与 2.0 之间时, 表示样本 RNA 纯度较高, 并记录。计算: OD₂₆₀ 为 1 时, 为 40 μ g RNA。所以计算如下: 样品总 RNA 含量 (μ g/ μ L) = OD₂₆₀ × 稀释倍数 × 40/1000; 样本 RNA 含量 (μ g/ μ L) = OD₂₆₀ × 200 × 40/1000 = OD₂₆₀ × 8。2) 反转录合成 DNA。在 20 μ L 反应体系中分别加入组织总 RNA 2 μ g、5XRT master mix 4 μ L 加水至 20 μ L。混匀, 离心, 孵育 37 °C 15 min, 85 °C 5 s, -20 °C 保存。3) PCR 扩增。所用引物序列为: TRPV1 Forward 5'-AGTAACTGCCAGGA GCT GGA-3', Reverse 5'-GTGTCATTCTGCCATTGTG-3'; α -CGRP Forward 5'-GCTGCATTGGTGCAGAACTA-3', Reverse 5'-GTGGGCACAAAGTTGTCCTT-3'; β -CGRP Forward 5'-CCCAGAAGAGATCCTGCAAC-3', Reverse 5'-GTGGGCACAAAGTTGTCCTT-3'; Gadd 45a Forward 5'-TAACTGTCCGGCTGTACGAG-3', Reverse 5'-GCAACAGAAAGCAGCAATGA-3'; Gap43 Forward 5'-GGCTCTGCTACTACCGATGC-3', Reverse 5'-GA

CGGCGAGTTATCAGTGGT-3'。在 20 μL 反应体系中分别加入反转录产物 2 μL、Sybrgreen 10 μL、上游引物(5 μmol/L)1 μL、下游引物(5 μmol/L)1 μL、RoxDye (II)0.4 μL,加水至 20 μL。PCR 扩增条件为:(1)95 °C 30 s;(2)95 °C 3 s,60 °C 30 s,40 个循环;(3)扩增产物分析:数据采用仪器自带软件 ABI 7500 fast Software v2.0 分析。TRPV1、α-CGRP、β-CGRP、Gadd45a 与 GAP43 表达水平以它们与 actin 的相对表达量来计算。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较,若符合方差齐性和正态分布,采用独立样本 *t* 检验;若不符合方差齐性和正态分布,则采用非参数检验的 Wilcoxon 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察 实验前,两组动物活动、饮食正常;实验过程中,相较正常组,热刺激组大鼠兴奋度增高,对外界刺激易激动,反应激烈,进食量及饮水增加,大小便同时增多。两组每日平均体质量走势如图 1 所示,热刺激组与正常组相比,体质量较轻,且差距逐渐加大($P < 0.05$),但体质量增速无明显差异。

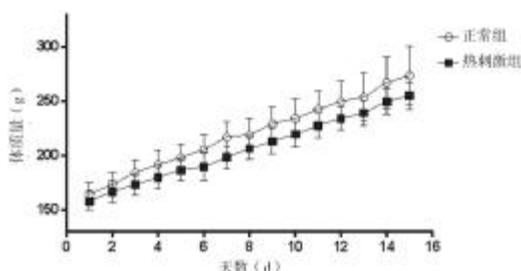
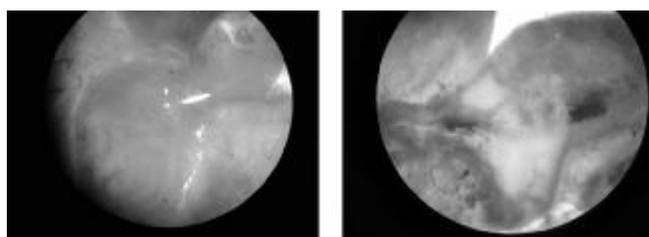


图 1 两组体质量变化趋势

2.2 两组胃病理组织体视显微镜观察 见图 2。正常组大鼠胃体色淡红,隐约可见少量脉络,质软有弹性。热刺激组大鼠胃体色鲜红,有明显暗红色瘀斑,黏膜下血管清晰可见,质略硬而有紧实感。



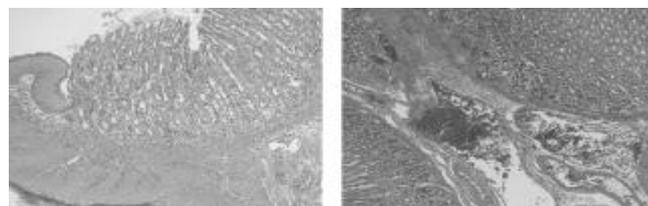
正常组

热刺激组

图 2 两组胃体病理组织(HE 染色,12 倍)

2.3 两组胃病理切片 见图 3。正常组大鼠胃黏膜绒毛柱状上皮细胞排列整齐,腺体形态规则,肌层纹理清

晰,黏膜下血管无血细胞充盈。热刺激组大鼠胃黏膜上皮细胞排列尚整齐,部分核体增大,染色加深,肌层变薄,黏膜下血管充盈,淤积大量红细胞,并出现黏膜下水肿。



正常组

热刺激组

图 3 两组胃黏膜病理组织(HE 染色,100 倍)

2.4 两组 mRNA 表达比较 见表 1。5 种 mRNA 的表达,热刺激组均高于正常组,其中 TRPV1、Gadd45a 与 Gap43 有极明显差异 ($P < 0.01$),α-CGRP 与 β-CGRP 有较明显差异($P < 0.05$)。

表 1 各组小鼠 5 种 mRNA 表达的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TRPV1	α-CGRP	β-CGRP	Gadd45a	Gap43
正常组	10	0.976±0.131	0.757±0.085	0.824±0.058	0.730±0.053	1.059±0.033
热刺激组	10	1.536±0.279**	0.927±0.145*	0.978±0.121*	0.952±0.127**	1.482±0.061**

与正常组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

3 讨论

热邪是中医学外邪致病理论中十分重要的一个致病因素,同时热证也是重要的证型之一,而关于热邪与热证的本质目前尚处于探讨阶段。热刺激对于机体产生的影响以往多集中于与刺激源接触的刺激末端,而对于中枢的热回馈研究较少。本实验从温度感受器、神经信号传导因子、神经损伤修复因素的角度探讨热刺激对神经中枢的影响机制。

TRPV1 是一个典型的温度敏感型通道,当温度 > 43 °C 时即被激活^[3]。通道开放,引起细胞外 Ca^{2+} 内流和胞内 Ca^{2+} 库的释放,升高胞内 Ca^{2+} 浓度,进而激活一系列细胞内信号,形成动作电位,使中枢产生烧灼样疼痛等不适感^[4]。本实验中,60 °C 辣椒乙醇溶液的内刺激及 30 °C 饲养环境的外刺激,使得大鼠接收热刺激的感应器将信号传递至中枢,引发中枢的“热感受”,其表现即为下丘脑的 TRPV1 含量升高。

降钙素基因相关肽(CGRP)神经信号传递中重要的一种生物多肽,广泛分布于脑内及与体表感觉有关的脊髓背角和初级传入纤维,特别是感觉神经元的胞体和末梢内^[5],通常分为 2 类:α-CGRP 和 β-CGRP 或者 CGRP1 和 CGRP2。它参与多种生理活动,如嗅觉、听觉、学习、摄食、自主神经功能、运动活动、伤害性感觉的形成与维持及血管扩张等。当加载损害性刺激时,

如:炎症介质、缺氧、甲状腺素等皆可促进 CGRP 从神经末梢的释放,营养神经的神经生长因子(NGF)^[6]和胶质源性神经营养因子(GDNF)^[7]也可以提高神经的 CGRP 表达,这种现象常见于神经的损伤修复反应中,表明 CGRP 表达增加是神经细胞活性提高的表现。本实验证实了由外周的热刺激,以及内在的辣椒乙醇溶液促进了作为温度调节中枢的下丘脑的 CGRP 的释放,提示 CGRP 是传导外来热刺激及伤害性刺激的神经递质,同时也是机体对这类刺激的产生应答的结果,即机体通过增加 CGRP 的分泌来传递信号,调控外周效应器对刺激产生应答。

Gadd45a,又名 DNA 损伤诱导基因(DDIT1),它在调控细胞凋亡中具有重要作用,能通过 G1-S 期的控制参与维持基因组的稳定性^[8],也能诱导细胞 G2-M 期的阻滞。Gadd45a 在多种损伤因素如:电离辐射、紫外线照射、烷化剂、二甲基苯葱、血清饥饿、各种化疗药物等的作用下表达迅速上调^[9]。因此,Gadd45a 表达增加是细胞损伤和修复的信号。本实验经过热刺激之后,Gadd45a 明显升高,表明外周的细胞损伤已经出现,并进而影响到中枢神经产生修复性的应答。

Gap43 是一种分子量为 43 kDa 的膜相关蛋白,主要分布于轴突生长锥以及突触前膜。它是一种轴突出芽和突触再生的标志性蛋白^[10],又是一种能与钙调蛋白(CaM)结合的磷酸化蛋白,具有调节钙缓冲和钙调蛋白效力的功能^[11]。一般在神经元内 Ca²⁺浓度较低,GAP-43 与 CaM 紧密结合,并将 CaM 隔离于膜区域^[12],当神经元受到外界刺激时引起 Ca²⁺内流。虽然 Ca²⁺内流可以促进神经元的兴奋和递质的释放,但 Ca²⁺过度内流可诱导 GAP-43 与 CaM 解离,随即 GAP-43 磷酸化^[13]。活化的 GAP-43 与细胞骨架成分相互作用,为神经元轴突的修复和再生提供了营养支持,轴突内的 GAP-43 含量增加,待建立起完整的突触联系后,GAP-43 去磷酸化并与 CaM 重新结合,GAP-43 水平才急剧下降,从而形成一个反馈环^[14],因此在发育成熟的中枢神经系统中,GAP-43 的表达可作为评估轴突损伤和再生反应的一个可靠指标^[15]。本实验中 GAP43 含量明显升高,表明热刺激已经引发神经中枢的损伤,且这种修复活动正进入活跃状态。

本实验热刺激动物模型给予内外双重热刺激,符合中医学嗜食辛辣或感受温热外邪的热证成因。热刺激 1 周,再消除外界刺激,恢复正常喂养,以检测前期热刺激对大鼠体质形成较稳定的影响。该模型依据病因造模,符合热因素致病的机理。实验中,大鼠予热刺激之后,情绪活跃,代谢加速,出现易激好动,饮食增加,大小便增加的现象,同时体视显微镜观察和病理切片显示大鼠胃受到物理和化学的热刺激,黏膜下血管明显充血水肿。因此证明,通过 60℃辣椒乙醇溶液的

热刺激,大鼠体温调控系统的外周感应器环节出现了组织损伤。

本实验结果支持以下结论,内外热刺激损伤触及外周末梢组织,而且通过分布于外周的温度感应器将热信号传递到神经中枢,引发中枢神经细胞的 TRP 通道打开,胞外 Ca²⁺内流,胞内 Ca²⁺在 CGRP 作用下进入胞质内,引发胞内 Ca²⁺浓度升高,造成神经中枢的损伤,并进而引发 GAP43 与 CaM 解离,GAP43 磷酸化之后,与细胞骨架成分相互作用,为神经元细胞的修复再生提供营养支持,引发相应的损伤修复行为。同时 CGRP 进入神经元细胞的突出末端,将神经中枢对热刺激的应答信号传递到外周效应器,引发相应的温度调控和适应过程。

因此,可以初步认为,过量的热刺激不但引发末梢组织细胞的损伤,同样也会通过体温调控轴,造成下丘脑神经中枢的损伤修复反应。至于不同量热刺激引发的机体反应以及下丘脑的具体反应部位及机制则需要进一步实验证明。同时,以上指标也可以为热本质研究提供参考。

参 考 文 献

- [1] 朱大年,王庭槐.生理学[M].北京:人民卫生出版社,2013:235-237.
- [2] 杨万斌,文彬,张凌杭,等.大鼠胃热证模型造模方法研究[J].中国中药杂志,2015,40(18):3644-3649.
- [3] Caterina MJ,Schumacher MA,Tominaga M,et al. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway[J]. Nature, 1997, 389(6653):816-824.
- [4] Tiruppathi,Ahmed GU,Vogel SM,et al. Ca²⁺ signaling, TRP channels, and endothelial permeability[J]. Microcirculation, 2006, 13(8):693-708.
- [5] Ma W,Chabot JG,Powell KJ,et al. Localization and modulation of calcitonin gene-related peptide-receptor component protein-immunoreactive cells in the rat central and peripheral nervous systems[J]. Neuroscience, 2003, 120(3):677-694.
- [6] Hannila SS,Kawaja MD. Distribution of central sensory axons in transgenic mice overexpressing nerve growth factor and lacking functional p75 neurotrophin receptor expression[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(2):312-322.
- [7] Ramer MS,Bradbury EJ,Michael GJ,et al. Glial cell line-derived neurotrophic factor in creases calcitonin gene-related peptide immunoreactivity in sensory and motoneurons in vivo[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(10):2713-2721.
- [8] Hollander MC,Philburnrt,Pattersonad,et al. Genomic instability in Gadd45a-/-cells is coupled with S-phase checkpoint defects[J]. Cell Cycle, 2005, 4(5):704-709.
- [9] 李云峰,钱海利,林晨. Gadd45a 的表达调控与功能[J]. 医学分子生物学杂志,2007,4(5):434-438.
- [10] Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke [J]. Neuroscientist, 2003, 9:64-75.

(下转第 1551 页)

蒙药如达溃疡散的急性毒性实验研究*

杜锦辉¹ 郑皓云²

(1.内蒙古医科大学附属医院,内蒙古 呼和浩特 010050;2.内蒙古医科大学,内蒙古 呼和浩特 010050)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)07-1548-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.028

【摘要】目的 观察蒙药如达溃疡散的急性毒性反应。**方法** 将12只昆明种小鼠随机分为两组,如达溃疡散组一次性灌胃最大质量浓度0.39 g/mL、最大体积0.8 mL;对照组予等体积蒸馏水。结果未测出如达溃疡散的半数致死量,改为最大耐受量试验。如达溃疡散高、中、低剂量组分别予0.39、0.26、0.13 g生药/mL,最大给药体积0.8 mL;对照组予等体积蒸馏水,每天3次,间隔6 h,连续14 d,详细观察各组小鼠毒性反应和死亡情况。**结果** 个别小鼠给药后的前2 d出现大便呈黑褐色的现象,其他情况均正常,无死亡,解剖后观察小鼠主要内脏器官未见异常,各给药组与空白对照组的小鼠脏器指数、体质量均无显著差异($P>0.05$),小鼠最大给药量是46.8 g/kg,相当于临床人用剂量的468倍。**结论** 如达溃疡散急性毒性低,是一安全性较好的药物,临床使用安全系数较高,按规定剂量口服安全可靠。

【关键词】 如达溃疡散 蒙药 急性毒性 小鼠

The Acute Toxicity Experiment of Radix Ulcer Powder in Mongolian Medicine DU Jinhui,ZHENG HaoYun. *Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University,Inner Mongolia,Hohhot 010050,China.*

【Abstract】Objective: To observe the acute toxicity of Mongolian medicine radix ulcer powder reaction. **Methods:** Preliminary experiment: 12 Kunming mice were randomly divided into two groups, Radix ulcer powder group with maximum concentration of drug 0.39 g/mL, the maximum volume of 0.8 mL, disposable to mice fed, the control group with an equal volume of distilled water. No median lethal dose of Radix ulcer powder was measured (LD_{50}), changing into maximum tolerance test. High, medium and low dose groups were given 0.39, 0.26, 0.13 g/mL, the maximum volume of 0.8 mL; the control group received an equal volume of distilled water three times a day, interval 6 hours with a continuous observation of 14d on detailed mice toxicity and death. **Results:** 2 days after administration, there were some individual mice with dark brown stool phenomena, while other cases were normal, without a death. No abnormalities were found in the major organs of the mice after dissection. In the comparison of the control group and other groups, there was no significant difference in the mouse organ index and body mass ($P>0.05$). The maximum dose in mice is 46.8 g/kg, equivalent to 468 times the clinical human dose. **Conclusion:** Acute toxicity of Radix ulcer powder is low, and safety, the clinical use of high safety coefficient, the prescribed dose is safe to take.

【Key words】 Radix ulcer powder; Mongolian medicine; Acute toxicity; Mice

蒙医学^[1-3]认为胃溃疡的发生主要由于人体内的三根与七素的相对平衡遭到了破坏,巴达干偏盛,并同希拉、赫依相搏,引起胃火衰败,进而使功能紊乱,是一种胃腑的聚合性慢性疾病,可归蒙医学“胃包如病”范畴。名老蒙医都格尔扎布擅长消化系统疾病的诊治,认为治疗胃包如病应以祛巴达干为首,同时需护肝。都老所创立的如达溃疡散有温中和胃、降逆止呕、解痉的功效,是临床治疗消化性溃疡的良方。近几年来,课题研究小组^[4-10]在早期实验研究中,采用幽门结扎法、乙酸

烧灼法及吡啶美辛注射法3种方法复制实验性胃溃疡大鼠模型,进行复方药物的药理研究,证明该药物抗溃疡作用机制与增强胃黏膜保护因子、减少攻击因子有关。通过实验客观科学的评价药物的毒性作用意义重大^[11-12],笔者参照《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》^[11]和《药物单次给药毒性研究技术指导原则》^[12],对如达溃疡散的急性毒性进行研究、评价。

1 材料与方

1.1 实验药物 如达溃疡散方中木香、石榴、黑冰片、红花、寒水石、瞿麦、土木香、栀子、砂仁、萆拔按比例组

* 基金项目:内蒙古教育厅基金项目(NJZY14136)

成配备,原材料均购买于国医堂药店。实验前将所有药物净值、粉碎、研磨、过150目筛,并用蒸馏水调配成可供小鼠灌胃的最大浓度混悬液0.39 g生药/mL。

1.2 实验动物 昆明种小鼠,雌雄各半,清洁级,体重18~22 g,6~8周龄,由北京市海淀区兴隆实验动物养殖场提供,许可证号:SCXK(军)2012-0004。动物购买后于内蒙古医科大学基础实验室适应性饲养观察3 d后开始试验。雌、雄分笼饲养,标准饲料喂养,自由进食水。室温(25±1)℃,相对湿度45%~60%。

1.3 预实验 12只小鼠随机分为两组,每组各6只,雌雄各半,灌胃前禁食12 h,自由饮水。给药组灌胃如达溃疡散方,质量浓度为0.39 g/mL,可承受的最大容积0.8 mL,一次性给药,对照组一次性给予0.8 mL蒸馏水。给药后常规饲养,并连续观察7 d。结果7 d内小鼠均未出现死亡及其他异常情况,采用脊髓脱臼法处死全部小鼠,尸检发现给药组小鼠的心、肝、脾、肺、肾等脏器的颜色、质地、体积等与对照组相比,未见明显异常,未作镜检。预实验未测出如达溃疡散的半数致死量,提示药物安全,需测小鼠对如达溃疡散的最大耐受量。

1.4 最大耐受量试验 40只小鼠称体质量后排序,查随机数字表分为如达溃疡散高、中、低剂量组、空白对照组,每组10只,分笼饲养,给药前12 h,小鼠禁食不禁水。如达溃疡散高、中、低剂量组灌胃质量浓度分别为0.39、0.26、0.13 g生药/mL,小鼠灌胃最大体积0.4 mL/10 g;空白对照组灌胃等体积蒸馏水。每日3次,间隔6 h,灌胃间隔期间禁食、不禁水,1 d足量给药结束后连续观察14 d。

1.5 观察指标 观察给药后小鼠的精神状态、外观、行为、活动、进食量、饮水、分泌物、呼吸表现,排尿,粪便性状等,记录小鼠死亡及中毒情况,连续观察14 d,试验1~7 d、14 d称体质量。解剖所有小鼠主要的器官组织,作大体观察,如发现异常则对组织器官进行病理学检查,准确称量小鼠的心、肝、脾、肺、肾等器官,计算脏器系数。

1.6 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。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况观察 当天给药后,个别小鼠开始活动减少,如达溃疡散各药剂量组小鼠,饮水和进食量与空白对照组比较偏低,第2天观察发现小鼠恢复自主活动、正常饮水、进食。如达溃疡散各剂量组给药后前2 d内有部分小鼠出现不同程度的大便质润、呈黑褐色,给药结束后,排便异常小鼠的大便随着时间的推移逐渐恢复。除此之外,均正常。14 d观察期内,溃疡散

各剂量组小鼠与空白对照组比较,无显著差异。

2.2 各组小鼠体质量的比较 见表1。给药后至实验结束,溃疡散各剂量组及空白对照组小鼠的体质量均呈增长趋势,组间比较无显著差异($P > 0.05$)。

表1 各组小鼠体质量比较(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d	14d
空白对照组	19.98±0.94	23.64±1.10	26.97±1.53	27.31±1.23	27.64±1.88	29.74±1.92	30.36±1.51	35.95±1.55
药物低剂量组	9.87±1.10	23.62±1.19	26.64±0.96	27.26±1.55	27.33±1.48	29.55±1.78	30.32±0.85	35.83±1.69
药物中剂量组	19.85±0.49	23.56±0.72	26.59±1.04	27.16±1.12	27.28±1.79	29.54±1.18	30.22±1.28	35.74±1.91
药物高剂量组	19.80±1.68	23.38±1.17	26.23±1.18	27.13±1.73	27.24±1.14	29.32±1.56	30.13±1.50	35.43±1.75

2.3 各组小鼠脏器系数的影响 见表2。各给药组同空白对照组比较,小鼠脏器系数并未出现明显差异($P > 0.05$)。

表2 各组小鼠脏器指数比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	n	心脏	肝脏	脾脏	肺脏	肾脏
空白对照组	10	0.57±0.05	5.16±0.47	0.39±0.10	0.67±0.09	0.78±0.05
药物低剂量组	10	0.63±0.05	5.06±0.55	0.44±0.13	0.68±0.08	0.82±0.06
药物中剂量组	10	0.61±0.07	5.27±0.35	0.39±0.19	0.64±0.11	0.80±0.15
药物高剂量组	10	0.59±0.06	5.39±0.51	0.42±0.12	0.63±0.10	0.81±0.11

3 讨论

本次急性毒性实验中,全部小鼠精神状态良好、外观、行为、摄食、饮水、小便、分泌物等均正常,未出现毒性反应。小鼠给药后的前2 d出现大便呈黑褐色的现象,考虑与服用药物有关,与毒理因素无关,随着时间的推移小鼠大便的颜色、质地等逐渐恢复正常。各给药组小鼠体质量正常增加,不同剂量给药组分别与对照组比较,均无统计学差异($P > 0.05$)。处死小鼠后,肉眼观察小鼠主要器官(心脏、肝、脾、肺、肾、胃、睾丸、肾上腺等)均无明显异常改变。各给药组与对照组进行比较,脏器指数无显著差异($P > 0.05$),提示如达溃疡散对小鼠的上述器官无明显损伤。本次实验如达溃疡散的半数致死量未测出,其1 d最大给药量为46.8 g/kg,相当于成人(按60 kg计算)临床推荐日剂量0.1 g生药/kg的468倍。查阅相关文献^[13-15],按体质量计算1 d内小鼠最大给药量为临床用剂量100倍以上则较安全。如达溃疡散对小鼠没有明显的急性毒性,如达溃疡散的人日用剂量是安全的,该药物的临床使用量安全系数较好。

参 考 文 献

[1] 孙玉鹤,张春风. 胃溃疡研究进展[J]. 亚太传统医药,2014,10(11):46-49.

苦参碱对人角膜成纤维细胞细胞周期和凋亡的影响

邓 珍¹ 袁满红² 周珍华³ 刘洪伟^{4△}

(1.浙江省杭州市余杭区第一人民医院,浙江 杭州 311100;2.南华大学附属第二医院,湖南 衡阳 421001;3.天津市第四中心医院,天津 300140;4.重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R969 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1549-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.029

【摘要】目的 观察苦参碱对体外培养的人角膜成纤维细胞周期和凋亡的影响。方法 将分离培养的人角膜成纤维细胞(HCFs)纯化后,用不同浓度的 Mat 干预培养的 HCFs 的生长,并以 0.1%地塞米松作为对照,在干预 48 h 后用流式细胞仪(FCM)检测细胞周期和细胞凋亡。**结果** Mat 在 80 mg/L 以下的药物浓度处理 HCFs 48 h 后,未引起其明显的凋亡率的改变,并能使其细胞周期阻滞于 G2/M 期。而 160 mg/L 以上的药物浓度处理 HCFs 48 h 后,引起明显的细胞凋亡。**结论** Mat 在 80 mg/L 以下的浓度范围内,既能阻滞 HCFs 的细胞周期,又不增加其凋亡的发生率。

【关键词】 苦参碱 角膜成纤维细胞 细胞周期 凋亡

苦参碱(Matrine)是从豆科槐属植物苦豆子、苦参等中分离得到的生物碱,属于四环喹啉啉类化合物,具有多方面的药理活性和临床功能^[1-6]。苦参型生物碱的主要活性成分为 C₁₅H₂₄N₂O^[7-8],其功效丰富,但最重要的是其抗成纤维细胞增殖作用。激光角膜屈光性手术治疗屈光不正,已经让接受治疗的近视患者获得了较为满意的裸眼视力,但是仍有患者会因为 haze 的出现而影响视力。研究表明,基质成纤维细胞的过度增殖是引发角膜屈光性手术后 haze 和屈光回退的原因^[9]。因此,有效地抑制成纤维细胞增殖的药物无疑将会改善激光角膜屈光手术的预后,让患者获得更大的满意度。目前应用于激光角膜屈光手术后抗增殖的药物最常见的是糖皮质激素,但是由于此激素对于眼睛的不良反应,限制了其广泛应用。随着对苦参碱研究的深入,我们有望寻找到一种能替代糖皮质激素的抗成纤维细胞增殖安全有效的药物。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 标本与试药 南华大学附二医院眼科角膜移植术后剩下的角膜环被用于本课题的研究(来源是否符合医学伦理委员会审查)。苦参碱(Mat)的标准品:中国药品生物制品检定所。地塞米松(Dxm)的标准品,胰蛋白酶:美国 Sigma 公司;DMEM 培养基:杭州四季青生物工程公司。鼠抗人 AE1/AE3 单克隆抗体、DAB 显色试剂盒:福州迈新生物技术开发有限公司。II 型胶原

酶:武汉博士德生物工程有限公司。

1.2 仪器 CO₂ 细胞培养箱(Galaxy)来自美国 RS-Biotech 公司;流式细胞仪来自美国 Bechman coulter Epics Altrag 型;光学显微镜来自日本尼康公司;倒置相差显微镜来自日本奥林巴斯公司。

1.3 取材与细胞培养 手术无菌台上取下角膜移植后的角膜环,应用 PBS 液进行三次漂洗,并且对角膜上皮及内皮进行多次刮除,置于 0.25%胰酶溶液,在 4℃冰箱消化过夜后,将角膜用剪刀剪碎成约 1 mm 见方的小块,置于 2 g/L II 型胶原酶溶液中,放置于 37℃、95%湿度、5% CO₂ 培养箱内消化 4 h,等剪碎的角膜组织块消化后,低速离心(800 r/min, 10 min),应用 PBS 进行 1 次漂洗加入 DMEM 培养基(含胎牛血清 20%,青霉素、链霉素均为 100 μmol/mL, pH 值 7.2~7.4),吹打均匀后将细胞悬液接种于培养瓶培养,每 3 日换培养液 1 次。

1.4 设计分组 阴性对照组:不加 Mat 及 Dxm。阳性对照组:(Dxm)终质量浓度为 1 mg/L。实验组(Mat 用组):Mat 终质量浓度分别为 10、20、40、80、160 mg/L。

1.5 细胞周期和细胞凋亡的测定 制备单细胞悬液,将单细胞悬液在 75 mL 的培养瓶中接种,将细胞悬液瓶放在 37℃、95%湿度、含 5% CO₂ 的恒温培养箱中进行培养,1 d 后取出,加入不同的条件培养基,进行 2 d 的培养后,让其消化成单细胞悬液后离心(800 r/min, 6 min),放弃上清,应用 PBS 进行多次清洗,而后进行离心(800 r/min, 6 min),再次弃去上清,收集 1×10⁶ 以

△通信作者(电子邮箱:1046195437@qq.com)

上的细胞,用终浓度为70%的冰乙醇进行固定,再应用4℃冰箱固定1d,再次应用PBS漂洗3次,经0.5g/L的RnaseA消化30min,终质量浓度65mg/L的碘化丙锭(PI)染色1h后流式细胞仪测定,结果用Multicycle软件计算细胞各时期细胞数百分比率,分析细胞周期,计算凋亡率,实验重复3次。

1.6 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$),比较采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCFs的原代培养 胶原酶消化24h后细胞贴壁,呈梭形,1周左右见细胞数目逐渐增多,10d后细胞渐融合。角蛋白阳性为角膜上皮细胞,传代3代后,所有的细胞均表现为角蛋白阴性,则表明成纤维细胞中没有角膜上皮的污染。见图1。

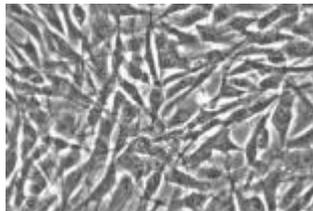


图1 HCFs图片(200倍)

2.2 Mat对HCFs周期和凋亡的影响 见表1。流式细胞仪检测结果表明,10、20、40、80、160mg/L Mat作用于HCFs 48h后,与阴性对照组相比:G0/G1期的细胞数目虽稍有增加,但与阴性对照组差异无统计学意义($P>0.05$);而G2/M期的细胞数目增加,S期细胞数目减少,与对照组比较均差异有统计学意义($P<0.05$);随着Mat浓度的增加,G2/M期的细胞数目进一步增加,而S期细胞数目明显减少,这表明Mat对HCFs的细胞周期分布具有显著调节作用。Dxm组与阴性对照组相比,G0/G1期明显增加,S期明显减少差异有统计学意义($P<0.05$),而G2/M期差异无统计学意义($P>0.05$)。流式细胞仪检测结果也表明,浓度为160mg/L的Mat作用细胞后可以引起明显细胞凋亡($P<0.05$),

表1 Mat和Dxm对HCFs细胞周期的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	G0/G1	G2/M	S
阴性对照组	3	60.50±1.70	11.40±0.66	29.13±0.65
Dxm(1 mg/)	3	72.67±1.47 [△]	11.77±0.90	15.57±0.95 [△]
Mat(10 mg/)	3	59.63±1.16*	16.23±1.38 ^{*△}	24.13±1.04 ^{*△}
Mat(20 mg/)	3	60.97±2.39	15.73±1.40 ^{*△}	23.30±1.59 ^{*△}
Mat(40 mg/)	3	62.13±1.91	17.60±2.59 ^{*△}	20.23±3.39 ^{*△}
Mat(80 mg/)	3	61.53±3.66	19.80±1.81 ^{*△}	18.67±1.15 ^{*△}
Mat(160 mg/)	3	64.60±3.86	23.00±1.71 ^{*△}	12.57±1.37 ^{*△}

与Dxm组比较,* $P<0.05$;与阴性对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

而小于80mg/L的浓度则差异无统计学意义($P>0.05$)。DNA指数(DI)在各药物浓度组间差异未有统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 Mat和Dxm对HCFs细胞凋亡的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Apoptosis(%)	DI
阴性对照组	3	1.78±0.37	1.01±0.01
Dxm(1 mg/)	3	1.51±0.34	1.02±0.00
Mat(10 mg/)	3	1.88±0.33	1.02±0.03
Mat(20 mg/)	3	2.08±0.26	1.01±0.02
Mat(40 mg/)	3	1.99±0.28	1.01±0.03
Mat(80 mg/)	3	2.21±0.44	1.02±0.04
Mat(160 mg/)	3	8.64±1.21 ^{*△}	1.01±0.02

3 讨论

近年来随着激光角膜屈光性手术技术的发展,其治疗效果已经得到广泛认同^[10]。越来越多的人愿意选择激光手术,但是术后haze的出现仍然是个不容忽视的问题。目前临床上激光角膜屈光性手术后经常应用皮质类固醇,但可引起高眼压症、继发性青光眼、并发性白内障的危险。为了减少这些不良反应,近年来全球对haze的发病有了很多的研究^[11-13]。

Wilson撰文表明,角膜的上皮损伤是造成角膜细胞凋亡的主导原因,所以角膜愈合反应的启动因素是角膜细胞的凋亡^[14]。总之,角膜成纤维细胞的增殖直接促成了haze的形成^[15]。所以,预防激光角膜屈光性手术后haze的形成的有效方法是阻断其增殖,从而提高手术的疗效。

脱离了正常生存环境、在人体外培养的角膜基质成纤维细胞可以自行进行增殖,与体内不同,而与在体激活的角膜基质成纤维细胞极其相似。角膜成纤维细胞在传代后可获大量细胞供研究使用,通过观察Mat对体外培养的人角膜纤维细胞增殖的影响,来近似地了解苦参碱应用于体内激活角膜成纤维细胞的作用,为该药的应用提供一定的实验依据。

本实验将10、20、40、80、160mg/L的Mat和1mg/L的Dxm分别同时作用于HCFs 48h后,用流式细胞仪分析了细胞周期和凋亡的变化,其结果显示:1)低于160mg/L浓度的Mat作用于HCFs 48h后,G2/M期的细胞数目增加,S期细胞数目明显减少,说明Mat使成纤维细胞合成DNA减少,同时还干扰有丝分裂前的准备,阻碍有丝分裂的进行。而Dxm则表现为G0/G1期细胞数目的增加,主要是抑制DNA的合成。2)DNA指数(DI)是衡量细胞是否为二倍体的一个指标。在正常二倍体细胞中,DI值为(1.01±0.1)。当DI>1.1,表示细胞是异倍体;而当DI<0.9时,则为测试误差。由DI指数来看,上述各组浓度Mat之间均未见显著性差异,说

明 160 mg/L 以下的质量浓度对细胞没有致畸变作用。3) 药物在 80 mg/L 以下时, 对 HCFs 不产生明显的凋亡, 也就不会因为该细胞的过度凋亡而启动角膜的过强愈合反应。

Haze 的形成主要原因是角膜成纤维细胞的增殖, 所以我们所寻找的激光角膜屈光性手术后用药必须是能抑制该细胞增殖的药物, 但是同时却不能引起该细胞的凋亡, 因为角膜组织不同于人体其他组织, 各种原因所致的角膜成纤维细胞的凋亡反过来又会启动角膜创面的愈合反应, 就此引起级联反应, 导致更多的角膜成纤维细胞增殖, 从而影响激光角膜屈光性手术的疗效。

为了解决该矛盾, 我们在发现了苦参碱对人角膜成纤维细胞呈时间-剂量依赖性抑制增殖后, 还必须筛选出合适的药物作用浓度, 在保证药物有效抑制增殖的同时而不诱导明显的凋亡。但是笔者在该实验中是对体外培养的人角膜成纤维细胞所做的处理, 可能具体的药物浓度还是会跟临床用药有所差异, 故而该实验结果还需进一步的动物实验来完善。所以 Mat 是一种有可能成为极具潜力的激光角膜屈光性手术后的新型候选药物, 但其抑制增殖的机制和适宜的临床用药浓度还有待于更深入的研究。

参 考 文 献

- [1] 王学武. 苦参碱栓剂的研制[J]. 中草药, 1983, 14(3): 10-12.
- [2] 王勤环. 慢性病毒性肝炎药物治疗新研究[J]. 医学研究通讯, 2001, 30(4): 8-11.
- [3] 全红, 王建明, 程立华. 苦参总碱贴片抗心律不齐的实验研究[J]. 中医药学报, 2001, 29(5): 46.
- [4] 魏红, 李中文. 苦参碱乳膏剂的动物药动学及生物利用度研究[J]. 中国药理学杂志, 2001, 36(3): 183-185.
- [5] 黄洁, 作文英, 席枝侠, 等. 苦参碱脂质体的研究制备与封装率测定[J]. 医药导报, 2008, 27(1): 87-88.
- [6] 杨少武, 李玲霞. 国内苦参碱制剂学研究进展[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(1): 52-53.
- [7] Wang Z, Wu Y, Wang Y, et al. Matrine inhibits the invasive properties of human glioma cells by regulating epithelial to mesenchymal transition [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2015, 11(5): 3682-3686.
- [8] Zhong-wei, Jun-kui, WANG, et al. Matrine pretreatment improves cardiac function in rats with diabetic cardiomyopathy via suppressing ROS/TLR-4 signaling pathway [J]. *中国药理学报*, 2015, (3): 323-333.
- [9] Netto MV, Mohan RR, Ambrosio R Jr, et al. Wound healing in the cornea: a review of refractive surgery complications and new prospects for therapy [J]. *Cornea*, 2005, 24: 509-522.
- [10] 黄春丽, 周奇志. 准分子激光角膜表层屈光手术进展[J]. 实用医院临床杂志, 2014, 11(6): 15-19.
- [11] 谭业双, 刘磊, 李新宇. LASEK 术后 Haze 的发病机制与防治的研究进展[J]. *眼科新进展*, 2007, 27(7): 546-548.
- [12] 郝小飞, 袁满红. 准分子激光角膜表层切削手术后 Haze 的防治[J]. *西南军医*, 2011, 13(2): 289-291.
- [13] 马雅玲, 李娜, 侯力华, 等. 丝裂霉素 C 和地塞米松防治 LASEK 术后角膜 Haze 的对比实验研究[J]. *宁夏医学杂志*, 2011, 33(6): 490-493, 577.
- [14] Wilson SE, Mohan R, Hong JW, et al. The wound healing response after laser in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy: elusive control of biological variability and after effect on custom laser vision correction [J]. *Arch Ophthalmol*, 2001, 119(6): 889-896.
- [15] Hollingsworth JG, Bonshek RE, Efron N. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy [J]. *Cornea*, 2005, 24(4): 397-405.

(收稿日期 2016-03-23)

(上接第 1546 页)

- [11] Gerendasy D. Homeostatic tuning of Ca²⁺ signal transduction by members of the calpactin protein family [J]. *J Neurosci Res*, 1999, 58: 107.
- [12] 刘玲, 陈燕惠, 陈达光. 神经生长相关蛋白在脑损伤修复中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2004, 20(9): 1739-1742.
- [13] Trejo O, Reed JA, Prieto VG. Atypical cells in human cutaneous reexcision scars for melanoma express p75NGFR, C56/N-CAM and GAP-43: evidence of early Schwann cell differentiation [J]. *Cutan Pathol*, 2002, 29: 397.
- [14] Mosevitsky MI. Nerve Ending "Signal" proteins GAP-43, MARCKS, and BASP1 [J]. *Int Rev Cytol*, 2005, 24: 245.
- [15] Dijk F, Bergen AA, Kamphuis W. GAP-43 expression is up-regulated in retinal ganglion cells after ischemia/reperfusion-induced damage [J]. *Exp Eye Res*, 2007, 84: 858-867.

(收稿日期 2016-03-14)

花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠抗炎作用及其机制研究

张华义¹ 黄纯聪¹ 杨德兵¹ 胡国忠¹ 肖剑¹ 徐露^{2△}

(1.重庆西南铝医院,重庆 401326;2.重庆医科大学,重庆 400016)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1552-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.030

【摘要】目的 研究花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠抗炎作用及其机制。**方法** 建立神经根型颈椎病大鼠模型,随机分为假手术组、模型组、花椒酰胺高、中、低剂量组。花椒酰胺组于造模后7d灌胃给药,共给药28d。给药后29d,进行疼痛行为和步态评分;统计痛阈和游泳时间;ELISA法检测大鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、环氧合酶-2 (COX-2)水平。**结果** 与模型组相比,花椒酰胺高、中、低剂量组能显著降低大鼠疼痛行为和步态评分($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$);提高痛阈和游泳时间;降低 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2水平($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 花椒酰胺能对神经根型颈椎病的症状有一定的控制作用,其机制降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2水平有关。

【关键词】 花椒酰胺 神经根型颈椎病 TNF- α IL-1 β COX-2

花椒酰胺又名花椒皮麻味素,来源于芸香科植物大叶花椒的根皮,是花椒麻味的主要有效成分,具有强烈的刺激性^[1]。动物实验表明,花椒酰胺具有良好的兴奋、麻醉、抗炎、镇痛、祛风除湿等作用。因此,本实验主要从其抗炎症痛的作用出发,研究其对神经根型颈椎病的作用,探讨其机制。现报告如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 50只健康雄性 SPF 级 SD 大鼠,体重(250±50)g,批号 SYXK(渝)2012-0001,购自重庆医科大学实验动物中心。

1.2 试剂与仪器 花椒酰胺,购自西安森冉生物工程有限公司,纯度≥18%。肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、环氧合酶-2 (COX-2) ELISA 试剂盒购自武汉博士德。电子压痛仪(型号:ZH-YLS-3E),酶标仪(美国伯乐,型号:680)。

1.3 造模方法 按照文献[2]的方法建立动物模型,用10%的水合氯醛以3.5 mL/kg的剂量腹腔注射麻醉大鼠,俯卧固定,剪毛,消毒。以第2胸椎棘突为标志,C7为中心,延棘突纵形切开3cm长皮肤及皮下组织,暴露出棘突和椎板。钳去C7左侧椎板后,暴露出硬脊膜,再将脊髓推至右侧,眼科镊夹取1.5cm长鱼线沿脊髓放于C5至T1神经根腋下。假手术组大鼠仅切开皮肤、分离棘突旁肌肉,钳去C7左侧椎板后缝合。

1.4 分组与给药 50只成年SD大鼠随机分为6

组:假手术组、模型组、花椒酰胺高、中、低剂量组,每组10只。花椒酰胺溶于0.9%氯化钠注射液中,花椒酰胺高、中、低剂量组每日分别口服10 mg/kg、5 mg/kg、2.5 mg/kg花椒酰胺。假手术组及模型组,每日给予相应体积的0.9%氯化钠注射液。

1.5 观察项目 1)疼痛行为及步态评分。每日上午10:00到11:30固定时间内,将大鼠放置于观察箱中,适应30min后进行疼痛评分,记录5min内大鼠左前肢离地时间总和,记录3次,取其平均值作为疼痛分数。参考Kawakami法^[3]对大鼠的步态障碍进行评估,足无畸形,正常步态为1分;受损足不能承重、跛行或足内蜷为2分;受损足蜷缩或走动时不着地为3分。2)痛阈值的检测。用电子压痛仪压迫大鼠左前掌,大鼠嘶吼和挣扎时所得到的压力为痛阈值。3)游泳时间的检测。将大鼠放置于深40cm的水槽中,水温40℃,记录大鼠入水到自然下沉的时间,该时间间隔为大鼠的游泳时间。4)TNF- α 、IL-1 β 、COX-2水平的检测。将上述步骤剩余的2mL血浆于4℃下静置2h,待上层血清析出后进行检测。将大鼠断头处死。检测步骤分别严格按照TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 Elisa试剂盒的方法进行。**1.6 统计学处理** 应用SPSS20.0统计软件分析。计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,组间用 t 检验进行比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠疼痛行为及步态评分的影响 见表1。与假手术组比较,模型组显著

△通信作者(电子邮箱:106334600@qq.com)

增加了大鼠左前肢的离地时间,提高了疼痛评分,并且加重了步态障碍,提高了步态评分($P < 0.01$);与模型组比较,花椒酰胺高、中、低剂量组能显著降低大鼠的疼痛评分和步态评分($P < 0.01$)。

表1 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠疼痛行为及步态评分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	疼痛评分(次)	步态评分(分)
假手术组 (n=10)	治疗前	133.59±10.28 [△]	1.22±0.49 [△]
	治疗后	129.84±9.76 [△]	1.24±0.36
	差值	3.75±1.12 [△]	-0.02±0.11 [△]
模型组 (n=10)	治疗前	131.25±9.32*	2.66±0.42*
	治疗后	115.26±10.03*	2.74±0.24
	差值	15.99±2.25*	-0.08±0.09*
花椒酰胺高剂量组 (n=10)	治疗前	132.22±9.55 [△]	2.55±0.36 [△]
	治疗后	72.04±7.78 [△]	1.26±0.33
	差值	60.18±6.04 [△]	1.29±0.18 [△]
花椒酰胺中剂量组 (n=10)	治疗前	134.50±10.11 [△]	2.59±0.40 [△]
	治疗后	76.68±7.97 [△]	1.40±0.28
	差值	57.82±5.56 [△]	1.19±0.15 [△]
花椒酰胺低剂量组 (n=10)	治疗前	131.07±9.45 ^{△△}	2.61±0.41 ^{△△}
	治疗后	80.33±8.52 ^{△△}	1.25±0.26
	差值	50.74±5.33 ^{△△}	1.36±0.14 ^{△△}

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 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠治疗前后痛阈值的影响 见表2。与右前肢比较,模型组大鼠显著降低了左前肢的痛阈值($P < 0.01$);与模型组比较,花椒酰胺高、中、低剂量组能显著提高大鼠左前肢的痛阈值($P < 0.01$)。

表2 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠治疗前后痛阈值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	左前肢	右前肢
假手术组 (n=10)	治疗前	724.55±60.23 [△]	732.83±61.30
	治疗后	736.41±61.47 [△]	740.85±62.88
模型组 (n=10)	治疗前	442.97±55.14*	729.65±64.56
	治疗后	437.69±54.05*	722.93±60.06
花椒酰胺高剂量组 (n=10)	治疗前	460.20±51.27*	738.54±65.47
	治疗后	672.99±58.69 [△]	731.25±61.20
花椒酰胺中剂量组 (n=10)	治疗前	454.31±50.53*	733.48±64.29
	治疗后	640.06±55.82 [△]	735.68±63.33
花椒酰胺低剂量组 (n=10)	治疗前	449.91±52.05*	730.26±62.20
	治疗后	635.53±52.84 [△]	740.09±64.41

2.3 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠治疗前后游泳时间的影响 见表3。与假手术组比较,模型组显著降

低大鼠的游泳时间($P < 0.01$);与模型组比较,花椒酰胺高、中、低剂量组能显著提升大鼠的游泳时间($P < 0.01$)。

表3 花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠治疗前后游泳时间的影响($s, \bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值
假手术组	10	385.63±50.36 [△]	389.34±49.82 [△]	3.71±3.34
模型组	10	332.50±47.83*	340.26±46.44*	7.76±3.48
花椒酰胺高剂量组	10	328.49±45.55*	383.20±48.80 [△]	54.71±41.05
花椒酰胺中剂量组	10	334.81±44.31*	375.50±50.18 [△]	40.69±32.30
花椒酰胺低剂量组	10	329.62±45.20*	370.27±49.56 [△]	40.65±33.66

2.4 花椒酰胺对血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2水平的影响 见表4。与假手术组比较,模型组显著升高血清中TNF- α 、IL-1 β 及COX-2水平($P < 0.01$);与模型组比较,花椒酰胺高、中、低剂量组能显著降低血清中TNF- α 、IL-1 β 及COX-2水平($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

表4 花椒酰胺对血清中TNF- α 、IL-1 β 、COX-2水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α (pg/mL)	IL-1 β (ng/L)	COX-2(ng/L)
假手术组	10	31.34±5.66 [△]	233.48±40.25 [△]	4.77±1.64 [△]
模型组	10	68.86±8.10*	543.75±92.31*	8.01±2.32*
花椒酰胺高剂量组	10	34.01±5.27 [△]	280.39±41.15 [△]	5.12±1.95 [△]
花椒酰胺中剂量组	10	38.82±5.85 [△]	277.21±44.20 [△]	5.03±2.06 [△]
花椒酰胺低剂量组	10	42.31±6.02 [△]	310.55±50.09 [△]	5.99±2.38 ^{△△}

3 讨论

随着伏案工作的日益增多,神经根型颈椎病的发病率不断上升,且呈现年轻化趋势。神经根型颈椎病是颈椎间盘的退行性病变,在颈椎病中发病率最高,临床表现为颈、肩、手臂、手等部位的麻木和疼痛。目前,中医辨证研认为神经根型颈椎病为寒湿热邪入侵肢体经络,气血不畅所致,此病由虚实兼杂而成病,为本虚标识之证^[4]。中药在治疗神经根型颈椎病方面有着重要的经验,补气、补血、活血、发散风寒的中药对神经根型颈椎病的治疗有着明显疗效^[5]。在西医观点看来,神经根型颈椎病所产生的疼痛与压迫和炎症因子密切相关,神经根受损后会产生自发痛和放射痛,是神经根型颈椎病的典型症状^[6]。背根节细胞受损以后,与髓鞘脱失处的纤维异常放电,多种疼痛递质得以合成,从而引起自发痛和痛觉过敏^[7]。在炎症的浸润过程中,许多炎症因子,如TNF- α 、IL-1 β 、COX-2等发挥了重要的作用。活化的单核/巨噬细胞核T淋巴细胞产生TNF- α ,其在炎症反应中具有关键的促炎作用及始动作用^[8]。IL-1 β 也是最重要的细胞炎症因子之一,能诱导细胞

间黏附分子表达,激活中性粒细胞和单核细胞,介导炎症反应^[9]。COX-2 是炎症应答的诱导酶,调控炎症情况下 PGs 的释放^[10]。有研究表明,COX-2 被大量诱导和表达,可导致炎症反应的放大和增强^[11]。

花椒酰胺是花椒活血通脉作用的主要有效成分,有研究报道其具有麻醉、兴奋、抑菌、除风湿及镇痛^[12]的药理作用。由于中医辨证观点认为具有活血、发散风寒的中药成分对神经根型颈椎病有疗效,因此将花椒酰胺作为研究药物具有一定的意义。

在本实验中,我们以神经根型颈椎病大鼠为模型,发现花椒酰胺能显著降低大鼠血清中的炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 的表达水平,还能降低能显著降低大鼠疼痛行为和步态评分,提高痛阈和游泳时间,说明了花椒酰胺对神经根型颈椎病大鼠有一定的抗炎作用,其机制与降低炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、COX-2 有关。

参 考 文 献

[1] 王振忠,武文洁. 花椒麻味素的研究概况[J]. 食品与药品, 2006,8(3):26-29.

[2] Winkelstein BA, Weinstin JN, Deleo JA. The role of mechanical deformation in lumbar radiculopathy: an in vivo model[J]. SPine, 2002,27(1):27-33.

[3] Kawakami M, Tamaki T, Yoshida M, et al. Axial symptoms and cervical alignments after cervical anterior spinal fusion for patients with cervical myelopathy[J]. J Spinal Disord, 1999,

12;50-56.

[4] 盛锋,沈国权,孙武权. 神经根型颈椎病疗效评价量表的研究[J]. 中西医结合学报, 2010,8(9):824-826.

[5] 陈元川,王翔,庞坚,等. 单纯口服中药治疗神经根型颈椎病用药分析[J]. 上海中医药杂志, 2014,48(6):78-80.

[6] Strong JA, Xie W, Bataille FJ, et al. Preclinical studies of low back pain[J]. Mol Pain, 2013,9:17.

[7] Pickett GE, Sekhon LH, Sears WR, et al. Complications with cervical arthroPlasty[J]. J Neurosurg SPine, 2006,4:98-105.

[8] 张蕾,阮君山,严令耕,等. 内皮素和一氧化氮致血管损伤性疾病的分子机制及药物研发策略[J]. 中国药理学通报, 2012,28(2):162-164.

[9] De Souza RA, Xavier M, Manguiera NM, et al. Raman spectroscopy detection of molecular changes associated with two experimental models of osteoarthritis in rats[J]. Lasers Med Sci, 2014,29(2):797-804.

[10] Santangelo KS, Nuovo GJ, Bertone AL. In vivo reduction or blockade of interleukin-1 β in primary osteoarthritis influences expression of mediators implicated in pathogenesis[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 2012,20(12):1610-1618.

[11] Reuben SS, Ekman EF, Ranganathan K, et al. The effect of cyclooxygenase-2 inhibition on acute and chronic donor-site pain after spinal-fusion surgery[J]. Reg Anesth Pain Med, 2006,31(1):6-13.

[12] 王宪楷. 天然药物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,1986:127.

(收稿日期 2016-01-22)

(上接第 1524 页)

[5] 吕晓濛,曲文彦,赵娜,等. 从脾论治冠心病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016,18(3):60-62.

[6] 陈云山, 杨海玲. 陆家龙教授益气为本辨治冠心病经验探析[J]. 中国中医急症, 2014,23(7):1285-1286.

[7] 沈晓明. 左俊岭教授治疗冠心病经验[J]. 中华中医药杂志, 2014,29(1):149-152.

[8] 徐娇雅,陈启兰,祝光礼. 祝光礼运用温胆汤治疗冠心病验案[J]. 浙江中医杂志, 2013,48(4):294.

[9] 梁晋普,王亚红. 郭维琴辨治冠心病经验[J]. 中医杂志, 2011,52(24):2084-2085.

[10] 陈启兰,祝光礼. 祝光礼学术思想与临证特色-革故鼎新学贯中西[J]. 中华中医药学刊, 2009,27(4):697-700.

[11] 郭茂松,韩迪,陈子扬. 郭文勤教授治疗冠心病经验介绍[J]. 中医药学刊, 2005,23(11):1953-1955.

[12] 陈晨,刘倩,高华. 活血化瘀药药理作用研究进展[J]. 中国药事, 2011,25(6):603-605.

[13] 梁英喜,恰多卓玛,张小华,等. 中西药联合治疗心血管疾病探析[J]. 世界中医药, 2014,9(4):534-536.

[14] 刘宏飞, 陈启兰. 祝光礼教授治疗慢性心力衰竭临床经验撷萃[J]. 中华中医药学刊, 2012,30(10):2155-2158.

[15] 余锋,陈镜合. 中西医结合防治冠心病策略初探[J]. 辽宁中医杂志, 2008,35(7):995-996.

(收稿日期 2016-03-10)

中医药治疗病毒性心肌炎的研究进展*

范增光¹ 袁野¹ 皇甫海全¹ 周亚滨^{2△}

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

中图分类号:R542.2+1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1555-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.031

【摘要】现代医学对病毒性心肌炎主要以抗病毒、营养心肌等对症治疗,然而抗病毒药物的长期大量应用,易产生耐药性且复发率高。中医药辨证论治在治疗病毒性心肌炎方面取得良好的疗效,受到患者青睐。本文将从病毒性心肌炎的病因、病机、治疗等方面阐述中医药治疗病毒性心肌炎的研究进展。

【关键词】病毒性心肌炎 中医药治疗 研究进展

病毒性心肌炎(VMC)发病主要是由感染柯萨奇B3病毒所引起的。免疫细胞(尤其是T细胞介导的心肌细胞的溶解)或细胞凋亡机制可引发VMC的发病。现代医学对于病毒性心肌炎的治疗尚无明确有效的治疗方案,而中医药在治疗VMC方面取得了令人满意的疗效。历代医家对于病毒性心肌炎的病名均无确切的定义,而是根据临床的症状归纳为“温病”“心悸”“怔忡”“胸痹”“虚劳”等证的范畴。本文将对近年来中医药对于病毒性心肌炎治疗的情况综述如下。

1 病因病机

1.1 中医学 众多医家提出正气不足、素体羸弱、温邪热毒乘虚侵心,是导致VMC发生的主要原因。1)外邪侵袭。张俊婷认为外感温热毒邪直中上焦,肺失治节则不能助心行血,加之宗气虚鼓动血行无力,血流运行不畅形成瘀血,从而导致瘀血阻于心脉则出现心悸不安,胸部憋闷^[1]。周亚滨认为外感温热毒邪乘虚侵心肺,致使心之气血阴阳失调,兼见痰浊、瘀血、湿阻等多种病理产物夹杂而发为本病^[2]。2)正虚邪恋。王小玲认为,导致疾病发生的一个重要原因就是伏邪,引用刘吉人《伏邪新书》理论“初感治不得法,正气内伤,邪气内陷,暂时假愈,后仍作者,亦谓之曰伏邪”,明确指出治不得法、正气耗损致邪毒不去,日久内舍于心,而发为此病^[3]。吴美芳认为本病的关键为邪毒犯心,正气不足、外邪侵心日久而发为本病^[4]。3)素体羸弱。张蕊认为本病的病因病机主要为虚而邪凑为核心,正气不足抵御外邪的能力下降,引用《素问·平热病论》“邪之所凑,其气必虚”^[5]。黄金宝认为本病的主要病因病机为

气阴亏虚、正气愈损^[6]。发病之初已有正气不足,加之温邪热毒侵袭,更加耗气伤阴,同时,瘀血阻滞心脉,心脉闭而不通,心主血脉功能失职,气血运行、生化能力下降而发为本病。

1.2 现代医学 近年来VMC的发病率逐年上升,但对于其发病机理尚不明确。孙景辉认为VMC的发病机理主要是由于病毒的感染与损伤^[7]。其中主要的病毒是肠道病毒,特别是柯萨奇病毒B组为最常见,柯萨奇病毒感染靶细胞的过程:与细胞表面的特异性受体结合,进而病毒内吞、脱壳,最后病毒RNA与细胞因子的相互作用而发为本病。孙鹤认为凋亡信号通路被激活所导致的心肌细胞凋亡在VMC发病中起着重要作用^[8]。死亡受体介导的凋亡途径或线粒体介导凋亡途径被激活很可能导致细胞程序性死亡进而发为本病。陈雪娇认为免疫损伤在VMC的发病中也起到很大的作用而非病毒的直接损伤,在VMC的感染后期一般是以细胞免疫、体液免疫以及自身免疫介导为主的心肌细胞损害,进而可表现为更加广泛的心肌细胞坏死与单核细胞浸润现象^[9]。何蔼婷认为NO的作用也是导致VMC的一个重要原因,心肌细胞及血浆中NO的含量增多,对心肌有着负性肌力作用进而影响线粒体的作用环节^[10]。

2 治疗

2.1 中药复方对VMC的治疗 中药复方可以通过临证加减而灵活运用,可以全方位调节人体阴阳气血,祛邪而不伤正,故广泛应用于治疗VMC。1)邪毒侵心证。主症:心悸胸闷,心烦,高热,咽痛,咽干,汗出,恶寒,舌质淡红,苔薄白或薄黄,脉数有力或促。王昉睿选用清心解毒汤加减治疗,每日1剂,4周为1个疗程,结果表明,治疗组疗效(总有效率为86.25%)优于对照组

*基金项目:黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531658)

△通信作者(电子邮箱:251084871@qq.com)

(总有效率为 75.00%)^[11]。王晓岚选用银翘散加减治疗,1日1剂,30d为1个疗程,结果表明,治疗组的总有效率(86.67%)明显高于常规治疗的对照组(63.33%)^[12]。2)气滞血瘀证。主症:心悸不安,心胸憋闷,心痛时作,痛如针刺,痛有定处,入夜尤甚,或见唇甲青紫,舌质紫暗或有瘀斑、瘀点,苔薄白,脉象沉涩或弦涩。赵淑萍用其自拟化瘀益气通络汤治疗,每日2次,28d为1个疗程,结果表明,治疗组的总有效率为90.70%,优于常规治疗的对照组(74.42%)^[13]。吴彬选用血府逐瘀汤加减治疗,每日1剂,4周为1个疗程,结果表明,51例中治愈18例,显效21例,无效7例,治疗率为92.2%^[14]。3)心阳不足证。主症:心悸不安,胸闷气短,神疲乏力,自汗,形寒肢冷,浮肿,面色苍白,口唇青紫,舌质淡白或青紫,苔薄白而滑,脉象沉弱或脉沉涩缓。王巍选用参附汤加减治疗,每日1剂,30d为1个疗程,结果显示,27例中治愈27例,显效2例,无效1例,治疗率为96.66%^[15]。吕玉霞选用羚桂龙牡汤治疗,治疗后治疗组的总有效率为90%,明显高于常规治疗的对照组(70%)^[16]。4)气阴两虚型。主症:心悸气短,胸闷隐痛,时作时止,神疲乏力,少气懒言,动则益甚,头晕目眩,舌质淡红或有齿痕,苔薄白或少苔,脉象沉细或结代。张洪磊选用人参芍药汤加减治疗,每日1剂,4周为1个疗程,治疗后治疗组的总有效率为90.00%,明显高于对照组(76.00%)^[17]。李彦龙选用二脉养心汤加减治疗,每日1剂,30d为1个疗程,结果显示,治疗组的总有效率为94.55%,明显高于对照组(76.79%)^[18]。

2.2 中药注射液对于 VMC 的治疗 中药注射液为传统单味或多味中药经提取而成的现代制剂,能更迅速的发挥中药的作用,而且疗效可靠,故广泛应用于治疗 VMC。高芸对 120 例 VMC 患者随机分为对照组与治疗组各 60 例,对照组给予常规西药对症治疗,每日 1 次,治疗组患者给予中药黄芪注射液 20 mL 静脉滴注,每日 1 次,2 周为 1 个疗程,实验结果表明,治疗组的总有效率为 86.7%,明显高于对照组^[19]。李纲认为黄芪注射液其可以降低心肌中病毒 RNA 及病毒滴度,从而减轻对心肌细胞的损害,同时黄芪主要含有苷类、多糖、氨基酸及微量元素,能提高机体免疫功能,有利于病毒性心肌炎的恢复^[20]。董淑清对 89 例 VMC 患者随机分为对照组 44 例与治疗组 45 例,对照组给予常规西药对症治疗,每日 1 次,治疗组给予中药参麦注射液 40 mL,每日 1 次,2 周为 1 个疗程,实验结果表明,治疗组的总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 75.00%^[21]。陈淑香认为参麦注射液可以为心肌细胞提供充足的营养,加强心肌细胞对同位素的摄取,使心肌受损害的程度减轻同时加速受损的心肌组织修复;还可明显提升缺氧心肌的糖原含量,提高缺氧心肌

ATP 和 RNA 的含量,有利于病毒性心肌炎的修复^[22]。赵宝义对 238 例 VMC 患者随机分为对照组 118 例与治疗组 120 例,对照组给予常规西药对症治疗,每日 1 次,治疗组给予丹参注射液 0.5~1 mL/kg,每日 1 次,连续治疗 20 d 后观察两组疗效,结果表明,治疗组的总有效率为 92.5%,明显高于对照组的 78.8%^[23]。孙远南认为丹参注射液可以扩张冠状动脉,增加血流量,同时还是氧自由基清除剂,能够改善微循环,进而改善心肌细胞的缺血与缺氧,有利于病毒性心肌炎的恢复^[24]。

2.3 针灸对于 VMC 的治疗 针灸直接作用于人体经络腧穴,激发经络气血而调节阴阳、调精养精,进而增强机体的抵抗力,有利于 VMC 的好转。李建萍采用穴位贴敷法,取适量黄芪、党参、沙参、丹参、苦参,混合研成细末分成若干组,做成膏药并贴于穴位上,采用俞募配穴法,选取膻中穴配厥阴俞,巨阙穴配心俞,10 d 为 1 疗程,共 3 个疗程,实验结果表明,中药穴位贴敷无论对于成人还是儿童均可有效缓解 VMC 症状^[25]。胡忠纯针刺八脉交会穴的内关穴与公孙穴配合治疗 VMC 取得了较好疗效,内关穴可通过阴维调节心脏气血盛衰而达到养心活血、宁心镇痛的作用,八脉交会穴公孙穴属于太阴脾经穴可以健脾生血渗灌气血而达全身,两穴配伍,可以加强活血益气之功效,使心脏气血充足心脉得以营养,心神自安则疾病自除^[26]。朱伟民采用针刺的同时配合黄芪注射液穴位注射治疗 VMC,选取 92 例病毒性心肌炎患者,随机分为针刺组、针药组和药物组,实验证明,针药组的总有效率为 89%,明显高于针刺组与针药组^[27]。药理研究表明,针药结合在增加机体免疫力的同时,对于疏通血管、调节气血、阴阳也有一定的作用,有利于病毒性心肌炎的恢复。

2.4 中西医结合对于 VMC 的治疗 中西医结合治疗病毒性心肌炎可在一定程度上提高疗效,改善患者的临床症状和临床表现,为临床治疗 VMC 提供了新的方法。程志琴将 40 例 VMC 患者分为对照组与实验组,对照组给予 5%葡萄糖注射液 500 mL、10%氯化钾 110 mL、普通胰岛素 6 U 静脉滴注外加口服辅酶 Q₁₀ 胶囊 10 mg,每日 3 次,治疗组在对照组的基础上口服中药汤剂,结果显示,治疗组的有效率为 90.00%,明显高于对照组有效率的 50.00%^[28]。赖忆将 40 例 VMC 患者分为对照组与实验组,对照组给予利巴韦林注射液、能量合剂等对症治疗,治疗组在此基础上口服中药汤剂,结果显示,治疗组的有效率为 90%,明显高于对照组有效率的 70.00%^[29]。李法成对 68 例 VMC 患者分为对照组与实验组,对照组选用辅酶 A 100 U 与三磷酸腺苷 15 mg,每日 1 次,静脉注射对症治疗,治疗组在对照组的基础上加用中药汤剂治疗,结果显示,治疗组的总有效率为 91.2%,高于对照组的 70.6%^[30]。以上临床研究表明中西医结合治疗 VMC 疗效较单纯西医

治疗效果好。

3 结 语

目前,现代医学多采用抗病毒抑制剂(利巴韦林、干扰素、WIN54854)、免疫抑制剂(肾上腺皮质激素、FTY720、普乐克复)、免疫调节剂(免疫球蛋白、细胞因子)、L-精氨酸以及低分子肝素等治疗 VMC。病毒性心肌炎的治疗原则仍然存在很多争议,常规的对症治疗通常只能改善患者的临床症状与血流动力学变化,不能从根本上解决疾病的病因。中医学对于病毒性心肌炎的临床研究取得了令人满意的进展,通过辨证施治、分期论治、综合辨治从整体上、根本上调理疾病,针对病情的不同时期采取不同的药物治疗,做到“急则治其标,缓则治其本”的原则,在提高机体免疫功能的同时的阻止了疾病的传变,尤其在中西医结合应用于治疗病毒性心肌炎方面,更能显示出了中医药治疗本病的独特优势。但是中医药治疗病毒性心肌炎仍有很多不足之处,如对于本病的治疗各医家临时时所开具的方药仍是一个百家争鸣的状态,缺乏统一的辨证和用药,而且各医家所创的自拟方剂也各持己见,同时,目前治疗病毒性心肌炎的有效中药制剂种类有限,今后临床研究应该把名老中医经验作为基础,开展多中心、多协作的临床试验,研发出疗效更佳确切的新药,并且加强中药药物机理的研究,研制出更加简、效、廉的中药制剂等方面发挥中医药治疗病毒性心肌炎的优势,修复心肌细胞损害,抑制病毒基因表达,仍是今后研究的重点。

参 考 文 献

- [1] 张俊婷,张世亮. 浅析病毒性心肌炎之病因病机[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 523-524.
- [2] 周亚滨,翟文姬,陈会君. 病毒性心肌炎的中医治疗进展[J]. 中医临床研究, 2013, 5(3): 121-122.
- [3] 王小玲,张军平. 病毒性心肌炎从伏邪论治探析[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 826-827.
- [4] 吴美芳,张军平,吕仕超. 病毒性心肌炎中医病因病机研究概况[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(8): 108-109.
- [5] 张蕊,胡霖霖. 补法论治病毒性心肌炎[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 872-874.
- [6] 黄金宝. 中西医结合治疗病毒性心肌炎 40 例[J]. 中医研究, 2015, 28(2): 26-28.
- [7] 孙景辉,翟淑波. 病毒性心肌炎发病机制的研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2012, 30(7): 607-612.
- [8] 孙鹤,于建才,赫嘉惠,等. 病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(21): 3868-3870.
- [9] 陈雪娇,朱红枫. 病毒性心肌炎发病机制的研究进展[J]. 西南军医, 2012, 14(2): 294-295.
- [10] 何蔼婷,易岂建. 小儿病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 儿科药学杂志, 2012, 18(10): 49-51.
- [11] 王昉睿,王晓东,刘中华. 清心解毒汤治疗邪毒侵心型病毒性心肌炎[J]. 杏林中医药, 2014, 34(8): 789-791.
- [12] 王晓岚. 中西医结合治疗小儿急性病毒性心肌炎 30 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(5): 86-88.
- [13] 赵淑萍. 化痰益气通络汤治疗慢性病毒性心肌炎 43 例[J]. 河南中医, 2012, 32(8): 1037-1038.
- [14] 吴彬. 辨证治疗病毒性心肌炎临床观察[J]. 中医学报, 2011, 26(162): 1368-1369.
- [15] 王巍. 病毒性心肌炎辩证论治[J]. 中国继续医学教育, 2014, 6(3): 85-86.
- [16] 吕玉霞,王萌萌,李然,等. “羚桂龙牡汤”治疗急性期小儿病毒性心肌炎心阳虚弱证疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科, 2011, 3(1): 44-46.
- [17] 张洪磊,郝伟. 人参芍药汤治疗病毒性心肌炎 50 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(10): 1700.
- [18] 李彦龙,赵嘉丽. 二脉养心汤治疗小儿病毒性心肌炎疗效观察[J]. 中医药学报, 2015, 43(4): 107-109.
- [19] 高芸. 黄芪注射液与辅酶 Q10 联合治疗病毒性心肌炎的临床分析[J]. 中华全科医学, 2015, 13(3): 506-508.
- [20] 李纲. 黄芪注射液治疗病毒性心肌炎的疗效及对心肌酶谱的影响[J]. 临床医学, 2015, 35(2): 124-125.
- [21] 董淑清. 对于参脉注射液治疗病毒性心肌炎临床疗效研究[J]. 中国实用医药, 2015, 10(2): 130-131.
- [22] 陈淑香. 参麦注射液治疗病毒性心肌炎的疗效观察[J]. 中医中药, 2015, 13(8): 220.
- [23] 赵宝义. 丹参注射液联合果糖二磷酸钠治疗病毒性心肌炎的临床观察[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(11): 2211-2213.
- [24] 孙远南,陆帅,陆明荣. 丹参注射液对病毒性心肌炎的临床诊治效果分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1617-1619.
- [25] 李建萍. 中药穴位敷贴治疗病毒性心肌炎临床观察[J]. 中国针灸, 2003, 23(5): 255-257.
- [26] 胡忠纯. 八脉交会穴应用心得举隅[J]. 四川中医, 2002, 20(1): 71-72.
- [27] 朱伟民. 针刺和穴位注射治疗病毒性心肌炎疗效分析[J]. 上海针灸杂志, 1998, 17(1): 13-14.
- [28] 程志琴. 中西医结合治疗病毒性心肌炎 40 例[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2010.
- [29] 赖亿,赖微. 中西医结合治疗病毒性心肌炎疗效观察[J]. 中外医疗, 2011, 31(19): 6-7.
- [30] 李法成. 中西医结合治疗病毒性心肌炎临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(209): 1488-1489.

(收稿日期 2015-12-26)

中风后足内翻的针灸治疗概述*

尹洪娜^{1,2} 李佳诺^{3Δ} 孙忠人^{3Δ} 曾祥新³

(1.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001;2.鸡西矿业集团总医院,黑龙江 鸡西 158100;3.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R246.6 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1558-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.032

【摘要】关于足内翻的治疗,中医常选用针刺或针刺配合疗法,在治疗该病的过程中取得了广泛的认可,现将针刺足内翻的相关机制从选穴、针法、针刺配合康复治疗等方面进行阐述。

【关键词】 中风 足内翻 针刺疗法 康复治疗

中风又称脑卒中,西医上称为脑梗死、脑出血等,具有高死亡率、高致残率的特点。每年新发脑卒中患者约200万人,下肢痉挛是脑卒中后最常见的并发症,其中以足内翻最常见,国外研究显示其发病率为17%~43%^[1]。《素问·通评虚实论篇第二十八》中记载偏枯即指半身不遂;《难经·二十九难》中记载“阴跷为病,阳缓而阴急”说明足内翻与阴跷脉有关。本文通过探讨有关足内翻的选穴机制、针刺手法、配合治疗等优势与劣势,对针刺治疗足内翻进行概述。

1 针刺治疗足内翻现状

1.1 选穴 1)按经选穴。目前治疗中风足内翻的取穴方法众多,临床上循经取穴尤为重要。传统选穴多以“治痿独取阳明”为主,多因阳明经为多气多血之经。《素问·阴阳应象大论》中谈及“故善用针者,从阴引阳,从阳引阴”,说明调节阴阳平衡为治疗根本机制,故临床上多以经脉循行于下肢的阴阳两经选穴为主。卢洁选用肾经与膀胱经穴对刺法治疗中风后足内翻,与传统体针做对比,结果显示该法治疗中风后足内翻优于传统体针,具有很好的疗效^[2];张文义选取足内外翻患者100例,根据阴阳补泻手法治疗,结果显示总有效率达到100%^[3];时国臣等选取位于下肢阴经与阳经穴位,采用补阳泻阴法针刺患侧穴位,并结合康复训练与单纯康复训练对比,治疗组总有效率达93.3%,明显高于对照组之70%^[4]。可依据《难经》中“阴跷为病,阴急而阳缓”理论选用跷脉穴位治疗。姜美玉等选取针刺跷脉腧穴配合康复治疗与常用下肢针刺对比,经Ridit

检验,两组疗效有明显差异^[5];金文燕在传统体针的基础上加刺阳跷脉交会穴,选用申脉、仆参、跗阳与传统体针做对照,疗效显著^[6];关闯选取针刺跷脉穴结合康复训练治疗脑梗死后足内翻,对照组选用单纯康复训练,结果显示两组差异明显^[7];杨丹等将60例患者随机分为对照组和治疗组,治疗组选用针刺跷脉穴(申脉、跗阳、仆参、照海、交信穴)配合康复治疗,结果显示治疗组疗效优于对照组^[8]。牟晓英选用常规穴为基础,治疗组加刺跷脉腧穴申脉和照海,对照组加刺阳交和筑宾穴,结果证明治疗组治愈率高于对照组^[9]。临床上可选取足三阴经,采用泻阴法治疗患者整体阴强阳弱,达到内外平衡的疗效^[10]。可依据解剖学理论,选取循行于小腿及足部的足少阳胆经穴位,运用独取足少阳胆经穴位与常规穴位做对比,结果显示独取少阳经穴位较常规组有更好的疗效^[11-12]。以上诸经选穴治疗足内翻均取得很好的疗效。2)神经肌肉解剖取穴。下肢痉挛是引起足内翻最常见的原因,脑卒中患者上运动神经元损伤引起牵张反射亢进,导致胫骨前肌、腓骨长肌、腓骨短肌、伸趾肌均无力,胫骨后肌、屈趾肌、小腿三头肌反射亢进,出现下肢痉挛并且跖屈现象,临床上治疗可以选用抑制痉挛肌、刺激拮抗肌改善足内翻。盛国滨等选用经筋结点法治疗中风后足内翻,针刺足外翻的经筋结点和屈踝经筋结点,选用兴奋拮抗肌,抑制优势肌、痉挛肌群来达到调节肌张力的平衡,临床上总有效率达到92%^[13];临床上选取两组,两组均选用常用药物和Bobath康复训练,治疗组在此基础上选用电针拮抗肌治疗,对照组选用传统针刺,结果为治疗组各项指标评分均优于对照组^[14]。3)头穴、督脉穴、夹脊穴。针刺头穴治疗中风后遗症,其疗效目前得到广泛肯定,有研究认为,针刺能够扩张血管增加血流量从而改善大脑缺血区供氧情况,也可通过调整血液流变学、血液动力

* 基金项目:黑龙江中医药大学“优秀创新人才支持计划”科研项目(2012RCL01,2012RCQ64);黑龙江省博士后资助课题(LBH-Z13207)

Δ通信作者(电子邮箱:13009855151@163.com)

学、神经电生理等方面来延缓大脑缺血情况以达到保护作用。元秀娟等纳入46例足内翻患者,应用醒脑开窍法治疗配合针刺患者申脉、照海,前后治疗对比差异显著^[15];有专家认为大脑皮层的功能反应在头皮相应区域上,可以针刺头皮区来治疗疾病。王英等选用醒脑开窍法配合运动疗法为治疗组,对照组选用单纯运动疗法,治疗后两组对比治疗治疗组较对照组疗效显著^[16]。电针督脉穴对神经有一定的保护作用,广泛应用于临床。宗涛选用电刺激督脉穴与普通针刺做对比治疗脑梗后肢体痉挛状态,结果显示电刺激组优于治疗组^[17];李保良选用督脉经为主针刺中风偏瘫患者并观察其疗效,对照组选用《针灸学》中风中经络针刺法,疗效结果为治疗组优于对照组并且血液流变学指标优于对照组^[18];魏志圃选取60例患者针刺治疗,分为对照组和治疗组各30例,治疗组为督脉经穴配合其他部位取穴,对照组为头针组(偏瘫肢体对侧头部)针刺,治疗结果为治疗组优于针刺组^[19]($P < 0.05$)。华佗夹脊穴在解剖学上与脊神经位置临近,穴位针感受器主要是分布于深浅不同各种游离神经末梢中,针刺冲动主要通过支配穴区的躯体神经传递到脊髓后角,然后沿传导痛温觉的腹部外侧索上行,最终到达大脑,因此临床选用夹脊穴治疗中风^[20]。宋书昌等选用针刺夹脊穴联合穴位透刺与常规针刺对比,结果显示治疗组总有效率为91.49%,明显高于对照组之76.09%^[21];温月贤选取对照组采用针刺患侧夹脊穴并联合电针,根据临床症状随证配伍其他穴位,对照组参考传统取穴针刺患侧并取环跳电针治疗,配穴同治疗组,结果表明治疗组改善肢体痉挛状态并且改善偏瘫步态优于对照组^[22];金泽等将患者随机分为对照组和治疗组各30例,治疗组采用针刺颈、腰夹脊穴,对照组采用传统针刺,结果显示治疗组对痉挛的改善优于对照组^[23]。

1.2 针刺方法 1)电针。电针疗法近些年广泛应用于临床,其机制为脉冲电流通过毫针作用于人体经络穴位,电针可能通过对外周和中枢神经递质和受体进行调节,达到抑制兴奋性神经递质及受体和兴奋抑制性神经递质及受体从而达到改善肌肉痉挛的状态,有效的改善足内翻^[24-25]。王楠将中风足内翻患者随机分为对照组和治疗组,两组取穴相同,治疗组配合电针治疗,治疗结果为电针治疗相比普通针刺各项评分均有优势,但是改善患者足内翻步行能力与下肢恢复功能方面与常规针刺无明显差异^[25];周亚芬和刘艳萍均选用电针治疗中风后足内翻^[26-27];张燕敏等选取电针拮抗肌对照常规针刺组,结果表明治疗组明显优于对照组^[14]。2)透刺法。透刺法,即一针刺两穴的针法。元·王国瑞的《扁鹊神应针灸玉龙歌》中记载“偏正头风难医……沿皮向后透率谷”。明·杨继洲《针灸大成》中记载“风池刺一寸半透风府,必横刺方透也”,可见透刺法

应用已久,其可以减轻患者针刺次数,减轻疼痛,也可达到调节表里、阴阳两经的作用。张芯应用透刺法治疗脑梗死后足内翻患者,分为透刺组和普通针刺组,两组均依偏瘫时期和兼症选取相同的配穴治疗,结果为透刺组改善患者神经功能缺损、下肢运动功能、足内翻程度均优于常规针刺组^[28];张雅丽等选取两组分别用足部穴位透刺法和常规下肢穴位针刺,观察结果为透刺法对中风后足内翻患者足部各方向功能活动疗效优于常规组^[29]。3)排刺法。排刺即沿经络线排列针刺,可通过辨经取穴治疗。足内翻患者针刺辨证选穴为阳辅穴并沿足少阳胆经向下排刺设为治疗组,对照组选用康复训练,结果为排刺法优于单纯康复训练,因足少阳胆经位置及其以下与腓骨长肌及腓骨短肌走行相关,足内翻的发病机制与两者有关,故针刺腓骨长肌和腓骨短肌改善收缩情况可以纠正足内翻^[30]。

1.3 针刺配合康复手法 现代康复医学理论认为中风后足内翻是高级中枢失去控制肢体随意运动的能力,产生以痉挛为基础的异常运动状态^[4]。康复疗法目前在治疗中风后肢体痉挛状态以及偏瘫步态等方面取得了很好的疗效,临床上得到了广泛的认可。康复训练与针刺疗法相辅相成,可以有效地缓解临床症状。目前以Bobath疗法、Brunnstrom疗法、Rood疗法、Vojta法、上田疗法、Peto引导式教育、本体神经肌肉促进技术(PNF)等促进神经发育为主^[31]。康复疗法应用于中风后足内翻患者,初期采用踝关节背屈外翻法,针刺以调和阴阳、育阴扶阳为主,平补平泻手法;中期、后期采用牵拉足踝关节背屈外翻法并且指导患者主动训练,针刺治疗以滋阴柔筋、抑急扶缓为主,施以泻法^[32]。周穗萍采用穴位透刺法结合康复疗效治疗脑卒中后足内翻,结果显示透刺法配合康复治疗组总有效率为99.66%,高于对照组(单纯康复组)(86.67%)^[33]。

2 问题与展望

目前治疗中风后足内翻的疗法众多,不同针刺选穴方面疗效或存在劣势,不同针法方面也可存在不足之处。现将出现的问题总结如下:针刺选穴方面可依据经络选穴,目前可选的经络较多,均有很好的疗效,但没有研究对比在同样刺法的情况下哪些经络选穴疗效最为突出;根据解剖学选穴方面,由于足内翻是胫骨前肌无力而胫后肌收缩,临床上采用针刺兴奋拮抗肌抑制或拮抗痉挛肌,多数选穴认为小腿外侧为拮抗肌而小腿内侧为痉挛肌,肌肉解剖发现胫前肌走行起于小腿外侧循行于小腿内侧并终止与内踝侧,如果按照前面所述理论则与肌肉循行相违背,故此方面有待进一步研究;刺法方面手法刺激、刺激角度及刺激量与纠正足内翻的疗效程度有密切关系,临床上选可用阴阳经对刺法^[2]泻阴经、补阳经;较多临床观察强调补泻手

法但是没有注重手法的操作。关于电针方面,不同的刺激量均可达到治疗作用,但是大多数研究对电针刺激量具体参数选择不够详细,并且对照组及疗效评价标准不统一,对电针不同刺激参数的疗效优劣无法系统评价。目前各项研究无论是选穴还是刺法或是配合康复疗法在临床实验方面尚没有统一的标准,需严格遵照国际化疗效标准方案,并采用随机、双盲、重复和对照原则,运用客观的评价标准。经过大量的研究,针刺治疗足内翻取得了很好的疗效,如将以上不足加以完善,将给予患者一个更优质的治疗方案。

参 考 文 献

- [1] Urban PP, Wolf T, Uebele M, et al. Occurrence and clinical predictors of spasticity after ischemic stroke[J]. Stroke, 2010, 41(9):2016-2020.
- [2] 卢洁. 肾与膀胱经对刺法治疗中风后足内翻的临床观察[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学, 2012.
- [3] 张文义. 阴阳补泻手法针刺治疗中风后足内翻 100 例[A]. 2011 中国针灸学会年会论文集[C]; 2011 年.
- [4] 时国臣, 郑琦, 高霞. 泻阴补阳法结合康复训练治疗中风后足内翻疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(6):25-26.
- [5] 姜美玉. 针刺跷脉穴配合康复治疗中风后足内翻的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2011, 3(5):34-35.
- [6] 金文燕. 加刺下肢阳跷脉交会穴治疗中风后足内翻的临床观察[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学, 2015.
- [7] 关闯. 针刺跷脉穴结合康复训练治疗脑梗死后足内翻的临床研究[D]. 湖南:湖南中医药大学, 2013.
- [8] 杨丹, 姜美玉, 杨孝芳, 等. 针刺跷脉穴配合康复治疗中风后足内翻疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(4):299-302.
- [9] 牟晓英. 针刺申脉、照海为主治疗中风后足内翻的临床观察[D]. 山东:山东中医药大学, 2012.
- [10] 齐敏. 针刺足三阴经为主对中风后足内翻的临床疗效观察[D]. 山西:山西中医学院, 2014.
- [11] 赵琦. 针刺足少阳经穴治疗中风后足内翻 60 例[J]. 陕西中医, 2011, 32(11):1528-1529.
- [12] 曹莲瑛, 张伟, 崔晓, 等. 独取足少阳经穴治疗卒中后足内翻的疗效观察[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(9):1-3.
- [13] 盛国滨, 刘长燕, 钱诺, 等. 针刺经筋结点为主治疗中风后足内翻的临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2011, 27(7):31-32.
- [14] 张燕敏, 刘立安, 石宁, 等. 电针拮抗肌运动点加康复训练治疗卒中足内翻的临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(3):197-200.
- [15] 亓秀娟, 高淑红. 醒脑开窍法治疗中风后足内翻 46 例疗效观察[J]. 中医药信息, 2014, 31(2):97-98.
- [16] 王英. 针刺结合运动疗法治疗卒中后足内翻 60 例疗效观察[J]. 河北中医, 2012, 34(3):412-413.
- [17] 宗涛. 电刺激督脉穴对脑梗死后肢体痉挛、运动功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 35(7):11-12.
- [18] 李保良. 针刺督脉经为主治疗中风偏瘫的临床研究[J]. 上海针灸杂志, 2012, 21(1):13-14.
- [19] 魏志圃. 针刺督脉经穴为主治疗中风偏瘫临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2011.
- [20] 张笑平. 针刺作用机理研究[M]. 合肥:安徽科技出版社, 1983.
- [21] 宋书昌, 卢治, 王润云, 等. 电针夹脊穴联合穴位透刺法治疗中风后足内翻的对照研究[J]. 中医药通报, 2014, 32(1):17-19.
- [22] 温月贤, 黄源鹏. 电针夹脊穴治疗中风偏瘫痉挛状态的临床研究[J]. 光明中医, 2010, 25(10):1858-1859.
- [23] 金泽, 王琳晶. 针刺夹脊穴治疗中风偏瘫痉挛状态的临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2010, 11(6):24-25.
- [24] 陆寿康. 刺法灸法学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社, 2007:149.
- [25] 王楠. 电针治疗中风后足内翻的临床疗效观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2013.
- [26] 周亚芬. 电针纠翻穴治疗中风后足内翻[J]. 浙江中医杂志, 2014, 49(9):674.
- [27] 刘艳平, 田培良. 电针治疗中风后足内翻 40 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(6):90.
- [28] 张芯. 透穴刺法为主治疗脑梗死后足内翻的临床研究[D]. 黑龙江:黑龙江中医药大学, 2012.
- [29] 张雅丽, 李侗, 蔡玉颖. 透穴刺法治疗中风后足内翻疗效观察[J]. 中国针灸, 2006, 21(1):15-17.
- [30] 王书秀, 任淑芳, 安晓蕾, 等. 排刺配合早期康复训练治疗脑梗塞偏瘫 300 例[J]. 光明中医, 2011, 26(2):305.
- [31] 周天健. 康复技术全书[M]. 北京:北京出版社, 1989:788-800.
- [32] 王声强, 王子臣. 中风后足内翻的特点及针刺康复治疗对策[J]. 上海针灸杂志, 2012, 21(5):36-37.
- [33] 周穗萍. 穴位透刺结合康复疗法治疗卒中后足内翻患者的临床疗效[D]. 广州:广州中医药大学, 2013.

(收稿日期 2015-12-28)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

中医药对激素性股骨头坏死防治的研究概况*

刘新宇 曹林忠[△] 宋 敏 李应福

(甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000)

中图分类号:R681.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1561-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.033

【摘要】近年来,随着激素性股骨头坏死患病率逐年增加、预后差及严重的损害性等问题出现,该病已被列入“医学发展中的疾病”。因此,对本病的早期防治研究已成为目前骨科领域所面临的研究方向及热点之一。本文从激素性股骨头坏死的概念及机制机理作为出发点,以近年来试验研究和临床研究为基础,探索中医药防治激素性股骨头坏死的临床疗效、发展前景及存在的不足,以期能更好的发挥中医药优势并指导临床运用。

【关键词】 激素性股骨头坏死 中医药 防治 研究概况

激素性股骨头坏死(SANFH)是一种退行性破坏性疾病,青壮年是好发人群,骨组织结构破坏及力学性能改变是本病最重要结果,发展到晚期可引起关节面软骨和软骨下骨的塌陷并继发骨性关节炎,致残率较高,严重影响患者的生活质量^[1-2]。目前手术治疗是中晚期 SANFH 患者主要选用的方法,但其众多的并发症、未知的远期疗效及昂贵的费用使较多的患者不能接受。因此,早期的非手术治疗至关重要,选择一种经济简便或既在允许合理应用激素情况下,又可预防 SANFH 的治疗方法尤为重要^[3],而中医药具有自身独特的作用及优势。本文就近几年中医药防治 SANFH 的研究做一总结。

1 激素性股骨头坏死病因病机

中医学认为 SANFH 属“骨蚀”“骨痿”“骨痹”“骨痰”等范畴^[4]。姜宏认为本病主因是肾虚血瘀,并贯穿于“肾主骨生髓”理论,若肾精亏虚,则骨髓生化缺乏,骨骼失去濡养而致本病^[5]。同时肾为先天之本,若肾气亏虚,则无力推动血行而致其不畅,瘀阻经络血脉,新骨无本化生,发为本病。文献报道激素被中医学认为有“纯阳”之性,使用后阴阳不能相持平衡,发生阴液耗损,导致阴虚或阴虚火旺。糖皮质激素的长期使用,导致患者发生“阳胜劫阴”之状,阴精无以濡养、滋润骨骼,最终导致骨坏死的发生^[6]。中医以整体观念作为辨证要点,强调骨是该病之本,源在血,根连肾,以补肝肾、强筋骨和活血化瘀为其治疗大法。丁锬认为 SANFH 与“结者散之,留者攻之”“活血、祛瘀、生新”等理论紧密联系,倡导活血化瘀,补肾壮骨是治疗

SANFH 的基本原则^[7]。徐仲翔通过对骨髓基质干细胞活性改变的观察,发现 SANFH 的本质为肾虚^[8]。张译文报道股骨头坏死的本源是肝肾不足,且久服激素类药物又耗伤阴液,则阴亏血滞,阴虚及肾,导致肾气亏虚,筋骨失养,髓死骨枯,血脉瘀滞,最终因股骨头血运障碍而患本病^[9-10]。

2 激素性股骨头坏死研究近况

2.1 试验研究 国内外很多学者在治疗 SANFH 方面进行大量的试验研究,为临床研究奠定了丰富的理论基础,为其多因素、多靶点治疗提供了可靠依据。孟东方等和宋红梅等分别通过补骨脂与温阳补肾方(牛膝、骨碎补、巴戟天、丹参、三七、郁金、淫羊藿、鹿角胶、黄芪、甘草)干预兔 SANFH,光镜下检测空白组、模型组、治疗组骨陷窝数,计算并比较组间空骨陷窝比率,发现空白组和治疗组空骨陷窝率均低于模型组,表明补骨脂提取液与温阳补肾方均可起到抑制破骨细胞的活化,加速股骨头骨再生、防治骨质疏松及延缓塌陷的目的^[11-12]。李春峰等发现中剂量[1.41 g/(kg·d)]骨蚀宁胶囊(当归、甘草、玄参、蜈蚣、土鳖虫、水蛭、地龙、全蝎)可改善血管内皮生长因子灰度指数,促使血管内皮生长因子的表达及血管生成,同时能增加血浆 NO 含量及增强骨细胞活性。这表明活血化痰类中药既有抗激素的作用,又有改善 SANFH 的微循环的功能^[13]。王荣田等研究发现健脾组(茯苓、赤芍、当归、党参、川芎、白术、法半夏、桂枝)和补肾组(当归、独活、杜仲、补骨脂、川芎、肉桂、菟丝子、桑寄生)均能促进血管再生活性和刺激成骨细胞活性而防治 SANFH 的作用,但健脾组比补肾组起效时间较早^[14]。陈方等通过川芎嗪干预 SANFH,发现川芎嗪既能减少破骨细胞的生成和活

* 基金项目:甘肃省自然科学基金资助项目(2013GS09003)

[△]通信作者(电子邮箱:clzh1@163.com)

性,提高骨细胞的存活率,又能改善微循环的血流从而促进股骨头血管的增生和重建,表明川芎嗪对防治 SANFH 有效^[15-16]。赵万军等和杨贺杰分别在克骨汤(延胡索、炙甲片、当归、丹参、生黄芪、川牛膝、蜈蚣等)对 SANFH 血管内皮生长因子(VEGF)与血小板源性生长因子(PDGF)表达的影响中发现,克骨汤主要通过提高 VEGF mRNA 与 PDGF 及其受体在血管内膜中的表达,保护血管内皮,增强血管生长因子生理活性,从而防治 SANFH^[17-18]。孟东方等和宋才渊等分别报道淫羊藿提取液与右归饮均可以通过调节钙、磷水平,抑制破骨细胞生理活性,改善股骨头微循环及骨密度水平及调节骨代谢,防治 SANFH 的发生、发展^[19-20]。郭燕威等发现右归饮防治 SANFH 主要与提高血清脂联素含量,加快骨修复的速度有关^[21]。

2.2 临床研究 目前,利用中医药防治 SANFH 的优势已越来越凸显,在中医基础理论的指导下,针对其病因病机、防治等方面取得显著效果。吉万波等以口服中药骨密葆方(牛膝、续断、黄芪、制首乌、牡蛎、肉苁蓉、杜仲、丹参、补骨脂)和西药(美洛昔康、阿仑膦酸钠片)分别治疗早中期 SANFH,8 周后观察发现治疗组 Harris 功能评分增加值较对照组明显增高,其余未见明显改变^[5]。这表明对于减轻早中期 SANFH 患者临床症状方面骨密葆方发挥了优势。熊莺等利用复方丹参片干预 50 例早期 SANFH 患者,观察红细胞电泳指数、全血黏度、还原黏度及血液黏稠度等的改变,发现患者口服复方丹参片 3 个月后,血液流变学各项指标和血液黏稠度得到明显改善,甚至恢复正常,表明复方丹参片对早期 SANFH 患者的防治有明显的优势^[22]。陈镇秋等在探讨 74 例股骨头坏死中医证型与血液学指标的关系中发现肾虚血瘀型 SANFH 患者以血液流变学指标异常升高为特点^[23]。

3 结论

3.1. SANFH 早期防治的必要性 股骨头坏死分为先天性髋关节半脱位合并股骨头坏死、儿童坏死、外伤性股骨头坏死、非外伤性股骨头坏死 4 类^[24]。目前关于股骨头坏死的研究主要集中在激素性股骨头坏死方面,非创伤性股骨头坏死的首要危险因素正是糖皮质激素的广泛使用的结果^[25-27]。目前由于发病机制尚未完全阐明,则其完全修复较困难,并发症多,预后较差。虽然近年来对组织工程技术治疗 SANFH 的发掘越来越多,在疗效方面也有了初步的成果,但远期疗效及安全性仍然有争议^[28]。由于股骨头自身解剖结构的差异,其自然修复过程相对缓慢,故采取简便而有效的手段促进股骨头坏死区血管修复、再生及形成新骨是其治疗的关键^[29]。如不积极预防和治疗,失去最佳治疗阶段,其病程将发展至 ARCO III 期的中后期或 ARCO IV 期

时,行股骨头置换术是最常用的治疗手段,但这明显增加了患者的痛苦和经济负担。

因此将从多角度探讨本病的发病机理与早发现、早预防、早治疗相结合,最大程度的解除关节疼痛,提高患者的生活质量,防治股骨头塌陷是保守治疗的关键^[30-31];对于早中期较年轻的患者首先提倡采用中药保头治疗^[32]。王凡研究发现采用中医治疗 SANFH X 线的变化与对照组无统计学意义,这说明中医药在防治和改善 SANFH 后期(股骨头塌陷阶段)时的疗效是不明显的^[33]。毕荣修等研究报道通过 SANFH 的分期与疗效比较分析后,发现活血通脉汤加减治疗早期 SANFH 患者后,其临床症状、体征及影像学表现与治疗前有显著差异。表明 SANFH 早治疗与疗效显著呈正相关^[34]。

3.2 中医药治疗 SANFH 展望与不足 近年由于糖皮质激素广泛的临床应用造成 SANFH 患病率呈逐年上升趋势,遵循中医“治未病”思想,在 SANFH 早中期治疗方面,中医药治疗取得了显现出巨大的优势。中医药在不同的 SANFH 发病机制中根据中医证候遣方用药发挥其各种功效,一方面抑制了本病的发生与发展,另一方面促使病情发生逆转,是治疗本病的理想药物^[35]。中医围绕肝、脾、肾之间的相互关系,根据“活血,瘀去,新生”的理论,达到改善血液高黏滞状态、降血脂、调节脂代谢、改善微循环、减轻血管内皮细胞的损伤及抑制破骨细胞的作用,在防治早中期 SANFH 患者的研究中,可达到最佳治疗结果。

目前大多中医药治疗只是对于早中期 SANFH 有明显疗效,那么将中西医结合治疗晚期患者有效率是否达到最高?目前对 SANFH 防治的有效方药中具体通过改善发病机制中的哪一方面达到防治目的?近年对中药及信号通路的联合研究是否可以进一步阐明方药起效的作用靶点?从细胞分子学入手探讨中药防治 SANFH 是否可以解释其微观角度的作用机制?以上这些都是今后我们采用中医药的优势去探索,研究,发掘的方向与目标。因此,中医药在 SANFH 的防治中应用空间仍然很广很大,设计具有前瞻性、大样本、多中心、多层次的随机对照试验是今后的重点研究方向。将细胞分子水平和基金水平相结合,更深入的探讨中药多角度的作用机制,这样才能寻到更加有效防治 SANFH 的新思路,才能推动中医药事业的不断前进与发展,才能充分发挥中医学的优势。

参 考 文 献

[1] 刘宁,王文波.糖皮质激素损伤关节软骨的相关研究进展[J].中国骨与关节损伤杂志,2013,28(9):899-900.
 [2] 谢志涛,赵德伟,江磊.等.甲强龙联合内毒素诱导犬股骨头坏死的实验研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2014,29(6):570-571.

- [3] Erken HY, Ofluoglu O, Aktas M, et al. Effect of pentoxifylline on histopathological changes in steroid-induced osteonecrosis of femoral head: experimental study in chicken [J]. *Int Orthop*, 2012, 36(7):1523-1528.
- [4] 于潼, 谢利民, 王文岳, 等. 从中医证候学研究探讨股骨头坏死的病因病机[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(3):74-76.
- [5] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛. “骨密葆”方治疗早中期激素性股骨头坏死 21 例临床研究[J]. *江苏中医药*, 2013, 45(4):31-32.
- [6] 邢冰琪, 孙洪胜, 傅春升, 等. 补肾活血法治疗激素性股骨头坏死的研究进展[J]. *中国药业*, 2013, 22(24):15-17.
- [7] 周正新, 刘安平, 王峰, 等. 丁酮论治股骨头缺血性坏死的学术特点[J]. *中医药临床杂志*, 2007, 19(3):209-210.
- [8] 徐仲翔, 吴云刚, 吴春雷. 从骨髓基质干细胞活性的改变探讨激素性股骨头坏死的肾阳虚本质[J]. *中医正骨*, 2013, 25(3):6-10.
- [9] 张译文. 活血补髓汤联合髓芯减压术治疗激素性股骨头坏死临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(10):2177-2179.
- [10] 于雪峰, 陈凯云, 吕岫华, 等. 基于中医“治未病”理论探讨骨蚀灵胶囊预防激素性股骨头坏死的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2014, 21(4):369-371.
- [11] 孟东方, 李慧英, 王韬标, 等. 补骨脂干预免激素性股骨头坏死空骨陷窝的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(4):1313-1316.
- [12] 宋红梅, 吴斌, 魏迎辰, 等. 温阳补肾方对激素性股骨头坏死模型兔股骨头形态学的影响[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(3):1-10.
- [13] 李春峰, 孙志涛, 周正新. 不同剂量骨蚀宁胶囊对免激素性股骨头坏死微循环的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(20):3723-3729.
- [14] 王荣田, 林诗富, 万蓉, 等. 不同治法方药对激素性股骨头坏死鸡血脂、血黏度、凝血及纤溶功能的影响[J]. *中医正骨*, 2013, 25(3):21-30.
- [15] 陈方, 辛志军, 王冠, 等. 川芎嗪预防免激素性股骨头坏死的实验研究[J]. *当代医学*, 2015, 21(25):17-18.
- [16] 李宝林, 胡勇. 川芎嗪对激素性股骨头缺血坏死模型兔血管新生因子的影响及促成骨作用的研究[J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(6):215-216.
- [17] 赵万军, 杨武民, 杨贺杰, 等. 克骨汤对免激素性股骨头坏死血管内皮生长因子表达影响的实验研究[J]. *全科医学临床与教育*, 2013, 11(4):373-376.
- [18] 杨贺杰, 赵万军, 方宜宥, 等. 克骨汤对免激素性股骨头坏死血小板衍生生长因子表达影响的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(8):1975-1978.
- [19] 孟东方, 李慧英, 阮志磊, 等. 淫羊藿对激素性股骨头坏死兔模型血钙血磷的影响[J]. *中医学报*, 2015, 30(4):545-547.
- [20] 宋才渊, 沈兴潮, 吕师杰, 等. 右归饮对激素性股骨头坏死大鼠血液骨矿物质盐及骨密度的影响[J]. *中医杂志*, 2015, 56(14):1239-1242.
- [21] 郭燕威, 许士兵, 单乐天, 等. 右归饮对激素性股骨头坏死大鼠血清脂联素影响的实验研究[J]. *内蒙古中医药*, 2015, 2(11):140-141.
- [22] 熊莺, 谢诗涓, 向湘松. 复方丹参片对早期激素性股骨头坏死患者血液流变学的影响[J]. *临床医学工程*, 2013, 20(9):1108-1109.
- [23] 陈镇秋, 何伟, 魏秋实. 股骨头坏死中医证型与血液学指标的相关性研究[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(7):2205-2208.
- [24] 高金亮. 中药治疗股骨头缺血性坏死[J]. *中医临床研究*, 2013, 5(21):116-118.
- [25] 白颖, 彭龙, 李善君, 等. 丹参对激素性股骨头坏死的疗效及作用机制的研究概述[J]. *世界中医药* 2014, 9(10):1385-1391.
- [26] Fukushima W, Fujioka M, Kubo T, et al. Nationwide epidemiologic survey of idiopathic osteonecrosis of the femoral head [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2010, 468(10):2715-2724.
- [27] Saito M, Ueshima K, Fujioka M, et al. Corticosteroid administration within 2 weeks after renal transplantation affects the incidence of femoral head osteonecrosis [J]. *Acta Orthop*, 2014, 85:266-270.
- [28] 康武林, 袁普卫. 股骨头坏死与骨髓间充质干细胞移植研究进展[J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(19):1954-1957.
- [29] 吉万波, 刘冠虹, 刘锦涛, 等. 骨密葆方对大鼠激素性股骨头坏死血管修复影响的实验研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(10):1148-1153.
- [30] 周李学, 李志敏, 段璋. 活血法防治早期激素性股骨头坏死的研究进展[J]. *创伤与急诊电子杂志*, 2015, 3(2):1-5.
- [31] Wang XS, Zhuang QY, Weng XS, et al. Etiological and clinical analysis of osteonecrosis of the femoral head in Chinese patients [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(2):290-295.
- [32] 陆启恩. 股骨头坏死的病因分析及治疗进展[J]. *实用医技杂志*, 2014, 21(1):44-45.
- [33] 王凡. 中医治疗早中期股骨头缺血性坏死疗效的 Meta 分析[J]. *中国伤残医学*, 2014, 22(6):94-97.
- [34] 毕荣修, 陈煜峰. 激素性股骨头缺血性坏死早期辨治及临床疗效评价[J]. *山东中医药大学学报*, 2014, 38(6):543-547.
- [35] 李子荣, 王坤正, 翁习生. 股骨头坏死临床诊疗规范(2015年版)[J]. *中华关节外科杂志:电子版*, 2015, 9(1):133-138.

(收稿日期 2016-01-02)

中医治疗骨折早期肿胀的研究进展

赵崇智^{1,2} 徐志强^{1△} 潘海文^{1,2} 黎清斌^{1,2}

(1.广州中医药大学附属佛山市中医院,广东 佛山 528000;2.广州中医药大学,广东 广州 510000)

中图分类号:R274.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1564-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.034

【摘要】骨折早期肿胀为骨科常见症状,肿胀不仅会使疼痛加剧,同时还会对手术的如期治疗带来影响,增加术后感染、皮肤坏死、骨折不愈合等并发症的发生,严重者还可引起筋膜间室综合征。西医治疗本病副作用较大,难以长期使用,而中医治疗有自己明显的优势,且治疗方法较多,现对近年来中医治疗骨折早期肿胀的研究进展综述如下。

【关键词】骨折早期 肿胀 中医药疗法 研究进展

骨折早期肿胀为骨科常见症状,严重者会影响动脉供血或静脉回流,降低伤肢抗感染的能力,导致手术时间推迟,少数患者甚至会出现筋膜间室综合征,所以有效抑制或缓解骨折早期肿胀,能够加快创伤恢复,缩短住院时间,预防并发症的发生。现代医学认为骨折早期肿胀主要是由于毛细血管破裂,出血以及血管壁通透性增加,血管内液外渗组织间隙引起,并提出了抬高肢体、静滴甘露醇或七叶皂苷钠等消肿药物的治疗方法。消肿药物虽起效迅速,但长期使用副作用较多,如甘露醇能引起肾功能和水电解质平衡的紊乱,七叶皂苷钠会导致静脉炎等。中医学将骨折早期肿胀归属“骨伤”“筋伤”范畴,《素问·阴阳应象大论》云“气伤痛,形伤肿”“先痛而后肿为气伤形,先肿而后痛者为形伤气,气血两伤,多肿痛并见”。《普济方·折伤门》也记载“若因伤折,血动经络,血行之道不得宣通,瘀积不散,则为肿、为胀”。中医学认为骨折早期,患处经络受损,气血运行失其道,营血离经,聚于局部,而发为肿;瘀血聚集,经脉循行不畅,而发为痛,其主要病机是气滞血瘀,筋脉受损,治疗上以活血化瘀为法,又注重调理脏腑,辨证论治^[1-2]。中医治疗骨折早期肿胀方法众多,临床上取得良好效果,兹就近年来中医治疗骨折早期肿胀的相关文献综述如下。

1 中药内服法

肢体骨折后出现的肢体肿胀,乃以气滞血瘀为主,骨折2周内为骨折早期,属骨伤科3期辨证的初期。纵观近10余年文献发现,大部分内服中药还是以活血化瘀、消肿止痛为法,正如陈士铎在《辨证录》中所言“内

治之法,必须以活血化瘀为先。血不活则瘀不能去,瘀不去则骨不能接”。临床上多拟定一基本方,然后据所兼之证辨证分析,行清、消、补等治法。

1.1 活血化瘀为主 现代医学研究表明,活血化瘀药通过改善血液流变学的性质,使瘀血浓黏、凝集的程度减轻,促进局部血液循环尽早恢复,加快血肿内淤血的吸收,改变中医认为的“血瘀”状态。洪涛等将80例新鲜四肢骨折的患者随机分为两组,对照组仅予以常规整复固定术治疗,治疗组辨证加服复元活血汤加减,观察患者的体温、疼痛、肿胀、瘀斑、局部压痛等指标,结果试验组治疗后14d后临床症状体征改善的总有效率为95%,显著高于对照组^[3]。党旗用院内制剂消肿方治疗股骨干骨折初期肢体肿胀的患者,与静滴β-七叶皂苷钠作对照,治疗6d后发现消肿方在改善肢体肿胀方面与β-七叶皂苷钠疗效相当,但在缓解术后疼痛和消除皮下瘀斑方面比β-七叶皂苷钠有显著性优势^[4]。鲁贵生用血府逐瘀汤加减治疗下肢骨折术后肿胀的患者,与静滴甘露醇比较,7d后治疗组的肿胀消退情况明显优于对照组^[5]。

1.2 清热凉血化瘀 近年来药理研究提示,清热凉血药如生地黄、玄参能扩张血管,减低毛细血管的通透性,抑质血管内皮炎症,减少渗出^[6]。陈健荣等认为骨折早期往往辨证为气滞血瘀证,而瘀热辨证常常被忽视,故观察组用本院的清热消肿方治疗上肢闭合性骨折瘀热证患者,对照组用桃红四物汤,观察瘀热证临床症状积分,治疗第7天后,治疗组总有效率93.3%,对照组总有效率66.7%^[7]。周斌等用以清热凉血化瘀法组方的皮瓣消肿颗粒治疗足踝部软组织缺损皮瓣转移术后的患者,发现在血液流变学指标的改善率、术后皮瓣的肿胀度、AOFAS踝关节功能评分方面都取得了良

△通信作者(电子邮箱:843761732@qq.com)

好的疗效^[8]。万全庆等认为对于部分骨折初期气血较为旺盛的患者,易致瘀血内积,郁而化热,生风成毒。他们采用自拟疏风清热合剂治疗四肢骨折早期伴有发热的患者,采用桃红四物汤治疗相对照,连续服药5 d后,两组治疗前后组内比较,肿胀、疼痛程度均明显减轻,CRP水平亦明显下降^[9]。

1.3 活血化瘀利水 李娜等采用本院自拟利水消肿方与口服迈之灵对比,以肢体肿胀消除的程度及时间作为观察指标,结果试验组总有效率98.6%,对照组82.3%,差异有统计学意义^[10]。秦天芝等将髌骨骨折术后的患者随机分为两组,对照组予活血化瘀,理气止痛为法的七厘散治疗,观察组予活血利水为法的加减七厘散治疗,服药1周后,观察组术后肢体肿胀的改善率优于对照组^[11]。刘永裕等将闭合性单纯内踝骨折患者随机分为两组,对照组予三七化瘀口服液、去伤片治疗,治疗组在此基础上予行湿汤,结果治疗7 d后伤踝肿胀改善率治疗组为96.7%,对照组76.7%,差异有统计学意义^[12]。

1.4 益气活血化瘀 覃东亮将老年骨折患者随机分为两组,均予常规治疗与基础护理,观察组在此基础上加用补阳还五汤,结果发现观察组患者肿胀发生率低于对照组,凝血时间及血液流变学指标优于对照组^[13]。徐凯捷等运用自制的黄芪消肿汤治疗四肢长骨骨干骨折术后肿胀伴非感染性发热的患者,与静滴七叶皂苷钠对照,治疗7 d后,黄芪消肿汤组取得了良好的疗效,安全方便,避免了七叶皂苷钠对静脉、肾脏的不良反应^[14]。

2 中药外治法

清代吴师机《理渝骈文》曰:内治之药,即外治之药,所异者法耳。中药外治法将药物通过局部孔隙经穴渗透、吸收、扩散以达病所,起到活血化瘀、抗炎消肿的功效,同时避免了肠胃、静脉等途径而产生的药物毒副作用,达到治疗的效果。

2.1 敷贴疗法 舒玉芹等将四肢闭合骨折的患者随机分为两组,均予抬高患肢,静滴七叶皂苷钠、甘露醇等治疗,治疗组在此基础上患处外敷如意金黄散,治疗5 d后,治疗组在促进肢体肿胀的消退,预防张力性水泡形成及发展的效果上优于对照组^[15]。熊心菊等将新鲜跟骨骨折早期肿胀患者随机分为两组,均令患肢放于布朗氏架上,并予甘露醇静滴,观察组在此基础上予伤药膏外敷并辅以微波照射治疗,按国际通用Wiese水肿分级法及临床表现的肿胀分度作为观察指标,结果观察组总有效率明显高于对照组^[16]。贾长虹用双柏散外敷治疗早期四肢骨折肿胀疼痛的患者,配合康复训练,对照组仅予康复训练,结果治疗后3 d起实验组骨折肿胀及疼痛程度明显低于对照组^[17]。

2.2 熏洗湿敷法 刘伟栋等将骨折早期的患者随机分为两组,治疗组采用骨伤科熏蒸协定方中药熏蒸治疗,对照组采用静滴七叶皂苷钠治疗,疗程均为7 d,结果消肿及止痛疗效治疗组明显优于对照组^[18]。从庆武等予海桐皮汤湿敷治疗胫腓骨骨折术后水肿的患者,与甘露醇静滴作对照,发现治疗后第7日起,在改善伤肢与健肢周径差方面,治疗组优于对照组^[19]。

3 针灸疗法

3.1 针刺疗法 针刺可解除肌肉痉挛,降低损伤处交感神经紧张性,并反射性扩张血管,促进该区血管网重建及恢复血管壁弹性功能,从而使组织代谢旺盛,血流增加,降低炎症物质的瘀滞,从而减轻肢体肿胀、疼痛^[20]。马斌祥等将胫骨平台骨折术后膝关节肿胀的患者随机分为两组,A组患者术后当天即予电针治疗,主要取阿是穴、足三里、丰隆、阳陵泉等穴位,刺入后行基本提插、捻转手法,然后接入电极,并配合桃红四物汤加减,B组患者于术后当天即予七叶皂苷钠配合林格氏液静脉,A组消肿总有效率为96.15%,B组为70%^[21]。刘仁等认为针刺八风八邪穴可使阴阳交接,起到改善血液循环,活血化瘀,消肿止痛的功效。他们用针刺八风八邪的方法治疗创伤性四肢肿胀的患者,与静滴七叶皂苷钠作对照,结果治疗组肿胀的改善明显优于对照组^[22]。

3.2 艾灸疗法 灸法能降低促炎症细胞因子,产生抗炎、纠正免疫紊乱和自由基代谢失衡等多种综合效应、通过神经-内分泌-免疫网络的途径调整机体内环境的平衡^[23]。钟发明等对外关、手三里、曲池等予热敏腧穴艾灸治疗,与静滴20%甘露醇作比较,观察两者对前臂双骨折早期肿胀的疗效,结果治疗4 d后,观察组已优于对照组,治疗7 d后,观察组队肿胀治疗有效率达97.14%^[24]。

4 练功疗法

练功又称功能锻炼,古称导引。临床实践证明,伤肢关节活动与全身功能锻炼对损伤部位有推动气血液循环和加速祛瘀生新的作用,可改善血液与淋巴液循环,促进血肿、水肿的吸收和消散,防止肌肉萎缩、关节僵硬、骨质疏松,有利于功能恢复^[25]。张和云将踝关节骨折切开复位内固定术后的患者随机分为两组,A组予主动、被动功能锻炼,B组予主动功能锻炼,两组康复治疗均起到消肿作用,但A组方法疗效更好^[26]。

5 综合治疗

5.1 中药内服外敷法 中药内服辨证论治,整体调理,中药热敷可直接作用于患处,增加局部血流速度和血管通透性,使病灶周围血管扩张,血流加速,利于炎症吸收和肿胀的消退^[27]。因此中药内服外敷,内外同用,能充分发挥各自的特点,标本兼治,起到了很好的

协同作用。郑秋涛等将90例四肢长骨骨折手术患者随机分为3组,在术后第1日进行常规功能锻炼与护理的基础上,实验组给予祛湿活血通络法中药(鸡鸣散、复元活血汤加减)口服,用药渣布包,蒸热外敷肿胀疼痛处,对照组给予静滴七叶皂苷钠,空白对照组仅进行常规功能锻炼与护理,治疗1周后,在缓解疼痛,减轻肢体肿胀上实验组效果最佳,差异均有统计学意义^[28]。王行利等用利水渗湿中药五苓散加减内服外敷,治疗骨折急性期软组织肿胀的患者,结果总有效率达95.8%^[29]。

5.2 中药配合针灸、推拿、理疗 陈萍等用中医药综合干预的方法治疗四肢骨折后出现的肿胀、疼痛等并发症,在常规治疗的基础上,加用血必净注射液静脉滴注,内服攻下逐瘀、行气活血汤剂,配合肢体按摩、艾灸及红外线照射,随访发现患者临床症状明显减轻,住院天数缩短,取得了良好的疗效^[30]。黎圣田将骨折早期肢体肿胀的患者随机分为两组,在常规治疗的基础上,观察组辨证给予自拟中药方并辅以推拿按摩,行主、被动活动康复训练,对照组注射甘露醇,结果观察组的总效率明显高于对照组^[31]。

6 讨论

中医学早在两千多年前就对骨折早期肿胀进行了记载,中医中药在治疗骨折早期软组织肿胀疼痛等方面治疗方法众多,中药内服以活血化瘀为基本原则,临床辨证施治,另有中药外治法,针灸疗法,练功、内服外敷法等多种方法,形成了有别于现代医学的独立诊疗系统,体现了中医简、便、廉、验、副作用少且疗效持久等特点。但在查阅文献中发现,将闭合性骨折早期辨证为气滞血瘀证的研究较多,不少学者在思维定势中认为骨折早期血脉受损,经络不通,气滞血瘀,不加辨证地单纯予活血化瘀法,以一派辛温理气、活血化瘀之品治之,对于辨证治疗骨折早期肿胀认识不够,再加上中医对骨折早期肿胀的发生机制、部位、严重程度等很难下一严格的定义,导致对于何种证型究竟适合采取何种治疗方法,缺乏统一的诊断和证候标准。中医药治疗骨折早期肿胀的研究多限于临床报道,对其机制和微观的研究少有报道,很多时候仅应用中医基础理论进行解释与分析。同时科研质量标准也不统一,大部分研究的样本量较小,实验方法相对滞后,未用到盲法,造成观察偏倚,影响实验结果的可靠性和可重复性。因此,科学制定出一整套规范系统的诊断和证候标准,进一步加大科研力度,行高质量“多中心、大样本”严格设计的随机对照试验对疗效进行量化、客观化的评定,找出更有效、更安全、更简便的治疗方法,以用于临床,是今后努力的方向。

参 考 文 献

- [1] 叶俊材,张俐,吕一. 活血化癥汤对大鼠骨折周围肌肉肿胀的影响[J]. 浙江中医杂志,2007,42(9):542.
- [2] Bharat BA, Kuzhuvilil BH. Potential therapeutic effect of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2009, 41(1): 40-59.
- [3] 洪涛,黄建国,窦群立. 复元活血汤加减治疗四肢骨折早期80例[J]. 现代中医药,2011,31(3):33-34.
- [4] 党旗. 消肿方治疗股骨干骨折初期肢体肿胀的临床疗效观察[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2014.
- [5] 鲁贵生. 血府逐瘀汤加减治疗下肢骨折术后肿胀50例[J]. 湖南中医杂志,2011,27(2):54-63.
- [6] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(8):986.
- [7] 陈健荣,吴峰,温建强,等. 清热消肿方对上肢闭合性骨折瘀热证影响30例临床研究[J]. 云南中医中药杂志,2013,34(9):21-24.
- [8] 周斌,孙鲁,王明喜. 清热利湿法对足踝部软组织缺损皮瓣修复术后的影响[J]. 中国医药导报,2015,12(25):112-115.
- [9] 万全庆,王富江. 疏风清热合剂对骨折初期C反应蛋白及肿痛的影响[J]. 浙江中医杂志,2011,46(12):878.
- [10] 李娜,王桂雄,王勇. 利水消肿方治疗骨折早期肢体肿胀的疗效分析[J]. 湖南中医杂志,2014,30(08):84-85.
- [11] 秦天芝,肖鹏. 活血利水法在髌骨骨折术后肢体肿痛中的临床疗效分析[J]. 中国中医骨伤科杂志,2014,22(11):27-28.
- [12] 刘永裕,郑泓,潘国铨,等. 活血利水法治疗闭合性单纯内踝骨折早期肿胀的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(7):765-767.
- [13] 覃东亮. 补阳还五汤治疗老年患者骨折后肿胀及血栓的疗效观察[J]. 中医临床研究,2012,4(24):15-16.
- [14] 徐凯捷,邵建康. 黄芪消肿汤治疗四肢长骨干骨折术后肿胀伴非感染性发热疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(1):35-36.
- [15] 舒玉芹,杜金玉. 如意金黄散干预闭合性骨折早期张力性水泡形成及发展的效果观察[J]. 当代护士:下旬刊,2014,10(8):30-31.
- [16] 熊小菊,冷元曦,张文宗,等. 伤药膏外敷辅以微波照射治疗跟骨骨折早期肿胀52例[J]. 江西中医药,2013,44(8):27-28.
- [17] 贾长虹. 双柏散外敷治疗早期四肢骨折肿胀疼痛的疗效观察[J]. 光明中医,2010,25(8):1433-1434.
- [18] 刘伟栋,赖日明,赵玉嫦,等. 中药熏蒸改善骨折围手术期症状疗效观察[J]. 新中医,2014,46(4):103-104.
- [19] 从庆武,王维娜. 海桐皮汤湿敷治疗胫腓骨骨折术后水肿疗效观察[J]. 广西中医药,2014,37(4):33-34.
- [20] 温晓媛. 针灸联合双氯芬酸治疗足球运动员急性闭合性软组织损伤的疗效[J]. 现代预防医学,2010,37(22):4365.
- [21] 马斌祥,王文政,邓友章. 电针加桃红四物汤加减方治疗胫骨平台骨折术后膝关节肿胀[J]. 甘肃中医,2011,24(2):

- 37-38.
- [22] 刘仁,郭伟华,吴官保. 针刺八风八邪配合七叶皂苷钠治疗创伤性四肢肿胀 60 例[J]. 湖南中医杂志,2014,30(4):88-89.
- [23] 邢海清,苏寅,李荣,等. 艾灸透入疗法治疗四肢关节周围骨折术后肿痛的临床观察[J]. 中国中医骨伤科杂志,2013,21(11):54-55.
- [24] 钟发明,胡建华,肖红云. 腧穴热敏灸治疗前臂双骨折早期肿胀 63 例[J]. 江西中医药,2013,44(5):52-53.
- [25] 王和鸣. 中医骨伤科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2012:87.
- [26] 张和云. 踝关节骨折 29 例术后肢体肿胀行主被动功能锻炼疗效观察[J]. 右江民族医学院学报,2010,32(4):551-552.
- [27] 侯立军. 身痛逐瘀汤加减内服外敷治疗劳损性肩胛部软组织疼痛综合征 120 例疗效观察[J]. 河北中医,2013,35(7):1011-1012.
- [28] 郑秋涛,王爱军,李立东,等. 祛湿活血通络法治疗四肢长骨骨折术后肿胀的疗效观察[J]. 中国中医急症,2015,24(9):1666-1667.
- [29] 王行利,朱佩海,黄少波,等. 中药内服外敷治疗骨折急性期软组织肿胀 120 例[J]. 实用中医药杂志,2012,28(8):650-651.
- [30] 陈萍,后璇,王永辉,等. 中医药综合干预在四肢骨折并发症治疗中的应用研究[J]. 中国初级卫生保健,2014,28(1):103-104.
- [31] 黎圣田. 中医治疗骨折早期肢体肿胀的疗效[J]. 内蒙古中医药,2014,33(17):14-15.

(收稿日期 2016-01-30)

(上接第 1548 页)

- [2] 阿拉坦松布尔,美荣,阿·索珑高娃. 制定蒙医胃包如病诊疗共识指南的思路与方法[J]. 中华中医药杂志,2012,27(9):2359-2361.
- [3] 吴七十三,白翠兰,孟根小,等. 蒙医治疗消化性溃疡实验研究概况[J]. 中国民族医药杂志,2014,20(8):74-77.
- [4] 杜锦辉,武聚星. 如达溃疡散对幽门结扎大鼠胃溃疡作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,2012,19(3):220-221.
- [5] 杜锦辉,韩晓江. 如达溃疡散对实验性胃溃疡大鼠血清超氧化物歧化酶及丙二醛的影响[J]. 中医杂志,2012,53(19):1677-1680.
- [6] 杜锦辉,张敏,色仁那木吉拉. 蒙药如达溃疡散对大鼠乙酸性胃溃疡及其血清促胃液素的影响[J]. 内蒙古医科大学学报,2008,30(1):39-41.
- [7] 杜锦辉,张敏,色仁那木吉拉. 蒙药如达溃疡散对幽门结扎大鼠胃溃疡作用的实验研究[J]. 中国民族医药杂志,2008,14(4):45-46.
- [8] 武聚星,杜锦辉. 如达溃疡散对幽门结扎大鼠胃溃疡实验的影响机制[J]. 时珍国医国药,2010,21(12):3148-3149.
- [9] 杜锦辉,刘晶波,孙威. 如达溃疡散对乙酸型胃溃疡大鼠肿瘤坏死因子的影响[J]. 中国中医药科技,2014,21(5):508-509.
- [10] 杜锦辉,孙威. 如达溃疡散对大鼠实验性胃溃疡愈合及血清三叶因子-2 的影响[J]. 中国中医药科技,2013,20(6):594-595.
- [11] 《中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则》课题组. 中药、天然药物急性毒性研究技术指导原则[S]. 2005:1-8.
- [12] 黄芳华,王庆利. 《药物单次给药毒性研究技术指导原则》解读[J]. 中国新药杂志,2015,14(4):386-389.
- [13] 刘泰,张志伟. 中药毒理研究常用方法研究进展[J]. 中华中医药杂志,2014,29(1):205-207.
- [14] 于葆华,丁晓云,盛国荣,等. 退银汤急性毒性试验[J]. 中医药导报,2016,23(1):43-45.
- [15] 毛和平,刘光斌,刘效栓,等. 和胃散急性毒性实验研究[J]. 中国医药导报,2009,6(6):22.

(收稿日期 2016-03-26)

舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死对血管内皮细胞功能的影响*

程泽君^{1△} 王文科¹ 邱志宏²

(1.北京市垂杨柳医院,北京 100082;2.河北省人民医院,河北 石家庄 050051)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1568-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.035

【摘要】目的 观察舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死对血管内皮细胞功能的影响。**方法** 将98例患者按随机数字表法分为观察组与对照组各49例,均给予内科基础治疗,对照组予依达拉奉注射液入液静滴治疗,观察组予舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗,两组都治疗观察1个月。**结果** 治疗后观察组的总有效率为97.96%,优于对照组的79.59%($P < 0.05$)。两组治疗后的血清白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)值与治疗前比较均明显降低(均 $P < 0.05$),且观察组血清IL-6和TNF- α 值低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗后两组的加压后肱动脉内径扩张率均高于治疗前(均 $P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后的静息状态肱动脉内径差别不大(均 $P > 0.05$)。两组治疗后生存质量评分均优于治疗前(均 $P < 0.05$),且观察组优于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死能有效改善血管内皮细胞功能,抑制炎症因子的表达,对脑组织有保护作用,从而提高疗效,改善患者的预后生存质量。

【关键词】 急性脑梗死 舒血宁注射液 依达拉奉注射液 血管内皮细胞功能 炎症因子

The Effect of Shuxuening Injection Combined with Edaravone on Vascular Endothelial Function in Acute Cerebral Infarction CHENG Zejun, WANG Wenke, QIU Zhihong. Chuiyangliu Hospital of Beijing, Beijing 100082, China.

【Abstract】Objective: To study the effect of Shuxuening injection combined with edaravone on vascular endothelial function in acute cerebral infarction. **Methods:** 98 cases of acute cerebral infarction patients were divided into the observation group and the control group according to random number table, 49 cases in each. Two groups were given basal medical treatment. The control group received edaravone injection, while the observation group took Shuxuening injection combined with edaravone, both treated and observed for 1 month. **Results:** The total effective rate of the observation group was 97.96%, significantly higher than that of the control group 79.59% ($P < 0.05$). After treatment, the levels of serum IL-6 and TNF- α significantly decreased ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the expansion rate of brachial artery internal diameter under pressure in both groups was higher than that before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). Resting state brachial artery diameter had little difference before and after treatment ($P > 0.05$). The quality of life of both groups after treatment was better than that before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shuxuening injection combined with edaravone on acute cerebral infarction can effectively improve vascular endothelial function, and inhibit the expression of inflammatory factors, with protective effects on brain tissue, so as to improve the therapeutic efficacy, and survival quality of the patient's prognosis.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Shuxuening injection; Edaravone; Vascular endothelial function; Inflammatory factors

急性脑梗死是严重危害人类健康的主要疾病之

一,不仅引起肢体功能丧失,严重影响患者的生存能力和生活质量,而且给家庭与社会造成沉重负担^[1-2]。随着医疗水平的发展,急性脑梗死的入院治疗死亡率有所下降,但目前对急性脑梗死治疗的有效性尚只是局

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2013166)
△ 通信作者(电子邮箱:2201992104@qq.com)

限于溶栓治疗,相关的脑保护剂在基础与临床研究中尚未体现良好的脑保护效应^[3]。其中依达拉奉是治疗急性脑梗死的一种有效西药,但是针对单一损伤因素的治疗措施难以获得全面治疗效果^[4]。急性脑梗死属中医学“中风”范畴,传统的辨证施治及中药汤剂、注射液等普遍应用于急性脑梗死的治疗,能明显改善中风的急性期病理生理过程的作用,并对脑缺血损害有保护和逆转作用^[5-6]。舒血宁注射液是银杏叶提取物,主要含有银杏黄酮苷、白果内酯、银杏苦内酯等有效成分,其能减轻细胞膜脂质过氧化反应,保护细胞膜,提高抗氧化酶活性,阻断脂质过氧化链锁反应,清除体内更多的氧自由基和抗脂质过氧化^[7-8]。同时急性脑梗死的发生与发展是一个多因素参与的级联损伤反应,也涉及到血管内皮细胞功能的改变^[9]。本研究为此具体探讨了舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死对血管内皮细胞功能的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:年龄 18~70 岁,经头颅 CT 或 MRI 证实有急性脑梗死;符合《美国精神障碍诊断与统计分类手册》第 4 版关于急性脑梗死诊断标准;中医瘀血阻络证候积分 ≥ 7 分;知情同意本研究且得到医院伦理委员会的批准。排除标准:患有干扰检查结果的严重心、肝、肾疾患;有干扰认识测验或影响诊断的其他神经症状;存在免疫缺陷和中性粒细胞功能改变;既往有脑部疾病史。

1.2 临床资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月笔者所在医院收治的急性脑梗死患者 98 例,按照随机数字表法分为观察组与对照组各 49 例。观察组男性 37 例,女性 12 例;病程 1~14 年,平均(4.45 \pm 1.23)年;年龄 18~62 岁,平均(53.24 \pm 4.22)岁;文化程度小学 14 例,中学 20 例,大专以上 15 例;中医证候量表轻度 38 例,中度 11 例。对照组男性 38 例,女性 11 例;病程 1~12 年,平均(4.34 \pm 1.09)年;年龄 18~62 岁,平均(53.12 \pm 4.31)岁;文化程度小学 16 例,中学 21 例,大专以上 12 例;中医证候量表轻度 35 例,中度 14 例。两组性别、年龄、文化程度、病程、中医证候量表程度等差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均予内科基础治疗:预防、控制感染,吸氧,调整血压,控制血糖,维持营养和水/电解质酸碱平衡,控制颅内高压和脑水肿,处理并发症等对症处理。对照组予依达拉奉注射液(吉林省博大制药有限责任公司生产,国药准字 H20051992)30 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 中静滴,每日 1 次,连续治疗 1 个月。观察组在对照组治疗的基础上予舒血宁注射液(山西银湖制药有限责任公司生产,国药准字 H10960291)60 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静

滴,每日 1 次,连续治疗 1 个月。

1.4 观察指标 1)炎症因子检测:治疗前后清晨空腹卧位抽取肘静脉血 5~8 mL,3000 r/min,离心 10 min,分离血清后保存于-70℃冰箱备用,白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)应用放射免疫分析法测定,试剂盒由天津九鼎医学生物工程有限公司提供。2)血管内皮细胞分化功能检测:选择美国 ALT HDL 5000 型彩色超声诊断仪进行检测,探头频率为 7.5 MHz,测定与计算静息状态颈动脉内径与加压后颈动脉内径扩张率。3)生存质量测定:治疗前后采用美国医学结局研究组(MOS)SF-36 量表进行评定调查,由患者家属协助完成,评价两组患者的生存质量。

1.5 疗效标准 参照 1995 年中华医学会第 4 次全国脑血管病学术会议通过的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》。痊愈:美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分减少 $>90\%$,病残程度为 0 级。显著进步:NIHSS 评分减少 $>45\%$ 且 $\leq 90\%$,病残程度为 1~3 级。进步:NIHSS 评分减少 $>18\%$ 且 $\leq 45\%$ 。无变化:NIHSS 评分减少或增加 $>18\%$ 。痊愈+显著进步=有效。

1.6 统计学处理 应用 SPSS14.00 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数数据采用率(%)表示,对比经 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,观察组的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	治愈	显效	有效	无效	总有效(%) [△]
观察组	49	15	25	8	1	48(97.96) [△]
对照组	49	8	20	11	10	39(79.59)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组炎症因子表达比较 见表 2。结果显示,两组治疗后的血清 IL-6 和 TNF- α 值均较治疗前明显降低($P<0.05$),且治疗后观察组血清 IL-6 和 TNF- α 值低于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后血清炎症因子表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IL-6(ng/L)	TNF- α (μ g/L)
观察组 ($n=49$)	治疗前	103.29 \pm 13.21	1.98 \pm 0.39
	治疗后	42.98 \pm 16.30 [△]	0.72 \pm 0.30 [△]
对照组 ($n=49$)	治疗前	104.09 \pm 11.77	1.87 \pm 0.33
	治疗后	81.89 \pm 10.08*	1.00 \pm 0.22*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组血管内皮细胞功能比较 见表 3。结果显示,治疗后两组的加压后肱动脉内径扩张率均高于治疗前

($P < 0.05$),且治疗后观察组高于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后的静息状态肱动脉内径差别不大(均 $P > 0.05$)。

表3 两组治疗前后血管内皮细胞功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	静息状态肱动脉内径(cm)	加压后肱动脉内径扩张率(%)
观察组 (n=49)	治疗前	5.11±1.23	3.78±1.34
	治疗后	5.10±1.44	10.34±1.98 [△]
对照组 (n=49)	治疗前	5.11±1.34	3.81±1.90
	治疗后	5.12±1.33	7.44±1.55 [*]

2.4 两组生存质量评分比较 见表4。结果显示,两组治疗后生存质量评分均优于治疗前(均 $P < 0.05$),且观察组生存质量评分治疗后优于对照组治疗后(均 $P < 0.05$)。

表4 两组治疗前后生存质量评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	49	117.44±10.89	144.98±11.48 [△]
对照组	49	116.30±9.45	131.09±10.48 [*]

3 讨论

当前急性脑梗死的死亡率已超过心肌梗死,成为我国居民的第2大死因;同时由于不合理的饮食结构及不良生活习惯使得急性脑梗死的患病率仍有上升的趋势。现代医学虽然在急性脑梗死治疗方面有了很大的进展,但理想的药物很少,在降低死亡率和致残率上未能有重大突破^[10-11]。实验研究表明自由基是急性脑梗死的主要因子,自由基对脑组织的损伤与脑组织缺血缺氧程度密切相关。为此当前越来越多的学者开始广泛关注抗氧化剂在急性脑梗死治疗中的治疗作用,并通过实验证实了其有效性及安全性^[12-13]。依达拉奉是一种新型的强效自由基清除剂,具有清除自由基和抑制脂质过氧化的作用,可以抑制脑细胞过氧化,挽救缺血半暗带区脑细胞发生的迟发性死亡^[14]。不过针对单一损伤因素的治疗措施难以获得全面治疗效果,故而针对多种损伤因素的多重治疗模式渐成为新的共识。

中医学认为急性脑梗死之病因与患者年老体衰、痰瘀阻络、情志失调、饮食所伤等有关,其病机关键在于神明失守、肾虚精亏、瘀滞脑络^[15]。舒血宁注射液中,银杏黄酮苷能调节血管张力,减低毛细血管通透性,改善脑部血液循环,改善血液流变学状态;银杏内酯是血小板活化因子受体拮抗剂,能抑制血小板的聚集,防止血栓形成,具有清除氧自由基作用,可明显降低自由基等作用^[16]。

急性脑梗死的发病机制目前尚未完全阐明,脑梗

死可直接损害脑组织,造成神经细胞变性甚至坏死。现代研究认为急性脑梗死患者体内存在不同程度的炎症因子表达紊乱,其中IL-6和TNF- α 可由脂肪组织分泌,并影响脂质代谢,损伤血管内皮,参与并促进了动脉粥样硬化病变的发展^[17]。特别是慢性炎症性可损伤血管,进而导致动脉斑块形成,最终导致颈动脉粥样硬化形成。依达拉奉可通过减少自由基释放,也可以抑制与血管性认知功能损害相关的炎症反应和增强血管修复,对慢性脑缺血造成的海马神经元的损伤有明显治疗作用。舒血宁注射液能促进血液循环及细胞对氧气和葡萄糖的输送,阻断脂质过氧化链锁反应,保护细胞膜,保护机体免受氧自由基的一系列损害,减轻炎症反应^[18]。本研究显示,两组治疗后的血清IL-6和TNF- α 值均明显降低,观察组血清IL-6和TNF- α 值低于对照组,表明联合治疗可以抑制炎症,起到保护靶器官的作用。

急性脑梗死患者多伴随有血管内皮细胞功能异常,内皮依赖性血管舒张功能是反映血管内皮细胞功能的重要指标。研究发现在心血管危险因素、血管损伤、严重烧伤、组织缺血等病理性刺激下血管内皮细胞功能会发生异常^[19]。研究显示卒中中可导致单核细胞迁移入血管内皮后可分化为巨噬细胞,使得巨噬细胞中存在过度聚集的脂质,最终促进颈动脉粥样硬化斑块的形成^[20]。当前研究表明银杏在保护脂质免受自由基损害方面有效,它能促进血液循环及细胞对氧气和葡萄糖的输送,清除体内更多的氧自由基和抗脂质过氧化^[20]。本研究结果显示,治疗后两组加压后肱动脉内径扩张率均高于治疗前,观察组加压后肱动脉内径扩张率明显高于对照组,两组治疗前后的静息状态肱动脉内径差别不大,也表明舒血宁注射液能有效改善血管内皮细胞功能。

总之,舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死能有效改善血管内皮细胞功能,抑制炎症因子的表达,对脑组织有保护作用,从而提高治疗疗效,改善患者预后生存质量。

参 考 文 献

- [1] Rybka S, Obniska J, Rapacz A, et al. Synthesis, Physicochemical, and anticonvulsant properties of New N-Mannich bases derived from pyrrolidine-2,5-dione and its 3-methyl analog[J]. Arch Pharm (Weinheim), 2014, 347(10): 768-776.
- [2] 毛柳英, 薛春苗, 付鹏, 等. 149例舒血宁注射液的用药特点分析[J]. 中国执业药师, 2015, 10(12): 3-6.
- [3] 张松林. 还原型谷胱甘肽联合依达拉奉注射液治疗急性脑梗死[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(17): 102-103.
- [4] Hoffmann CJ, Harms U, Rex A, et al. Vascular signal transducer and activator of transcription-3 promotes angiogenesis and neuroplasticity long-term after stroke[J]. Circulation, 2015, 131(20): 1772-1782.

- [5] 马汝平,韩丽,高海英,等. 依达拉奉联合奥拉西坦治疗颅脑损伤临床疗效观察[J]. 职业与健康,2015,31(13):1871-1872.
- [6] 陈军霞,张霞,刘金玲,等. 舒血宁注射液临床应用研究进展[J]. 中国药物评价,2015,5(23):297-300.
- [7] Ventura NM, Peterson NT, Tse MY, et al. Molecular adaptations in vasoactive systems during acute stroke in salt-induced hypertension [J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 399(1-2): 39-47.
- [8] 任宏伟,茅利玉,钱华. 舒血宁注射液联合小牛血去蛋白提取物对脑梗死恢复期患者血清 IGF-1、IL-1 及 ICAM-1 水平影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,11(9):133-135.
- [9] Summers L, Kangwantis K, Rodriguez-Grande B, et al. Activation of brain endothelial cells by interleukin-1 is regulated by the extracellular matrix after acute brain injury [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 57(21): 93-103.
- [10] 刘明刚,朱权,孙美珍,等. 血脑屏障通透性在脑卒中继发性癫痫大鼠中的作用机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(10):1244-1247.
- [11] Ghaleiha A, Haghghi M, Sharifmehri M, et al. Oral loading of sodium valproate compared to intravenous loading and oral maintenance in acutely manic bipolar patients [J]. *Neuropsychobiology*, 2014, 70(1): 29-35.
- [12] 袁庆芳,尤一萍,钱燕群. 依达拉奉联合血栓通在脑梗死患者治疗中的应用及对神经功能影响分析[J]. 中国医药,2015,10(12):1764-1766.
- [13] Lai ML, Tien YE, Huang YS, et al. Studies on pharmacokinetic mechanism of phenytoin resistance in refractory epilepsy [J]. *J Pharm Sci*, 2013, 102(9): 3189-3195.
- [14] 王利萍. 舒血宁注射液联合阿司匹林治疗急性脑梗塞患者临床观察[J]. 中医临床研究,2015,20(7):89-91.
- [15] 王鲜花. 舒血宁注射液治疗急性脑梗死 51 例的效果分析[J]. 转化医学电子杂志,2015,2(9):42-43.
- [16] Palanisamy A, Rajendran NN, Narmadha MP, et al. Association of apolipoprotein E ε4 allele with cognitive impairment in patients with epilepsy and interaction with phenytoin monotherapy [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 26(2): 165-169.
- [17] 王玉玲,刘红亮. 舒血宁注射液联合依达拉奉注射液治疗老年急性脑梗死 30 例[J]. 中医研究,2015,28(10):12-14.
- [18] 裘慧佳,张朝云,赵曜,等. 高生长激素水平诱导的内皮细胞功能障碍及盐酸法舒地尔的干预作用[J]. 中华神经外科杂志,2015,31(8):841-845.
- [19] 刘雅,张蓓,刘洁琳,等. 内皮细胞特异性分子 1 与内皮细胞功能异常疾病[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(6):655-657.
- [20] Gautier S, Ouk T, Tagzirt M, et al. Impact of the neutrophil response to granulocyte colony-stimulating factor on the risk of hemorrhage when used in combination with tissue plasminogen activator during the acute phase of experimental stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2014, 27(11):96-100.

(收稿日期 2016-03-15)

疏风解毒胶囊联合抗生素治疗慢性支气管炎急性加重期临床观察

任庆伟

(中国石化集团胜利石油管理局胜利医院,山东 东营 257055)

中图分类号:R562.2+1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1571-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.036

【摘要】目的 观察疏风解毒胶囊联合抗生素治疗慢性支气管炎急性发作期临床疗效。**方法** 80 例患者按随机数字表法分为对照组和观察组各 40 例。对照组给予左氧氟沙星胶囊口服,每次 1 粒(0.2 g),每日 2 次,疗程 7 d。治疗组在对照组治疗基础上口服疏风解毒胶囊,每次 4 粒,每日 3 次,疗程 7 d。观察两组临床疗效总有效率,咳嗽、咯痰体征起效时间,胸部 DR 变化情况,实验室相关指标变化情况。**结果** 治疗组的临床控制率 52.50%和总有效率 97.50%均分别高于对照组的 32.50%和 80.00%(均 $P < 0.05$)。治疗组咳嗽、咯痰、喘息等相关症状减轻或消退时间均优于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗组胸部 DR 完全吸收率 57.55%优于对照组的 35.00%($P < 0.05$)。两组治疗前肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C 反应蛋白(CRP)差别不大($P > 0.05$)。两组治疗后 TNF- α 、CRP 与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),且治疗组 TNF- α 、CRP 改善均优于对照组(均 $P < 0.05$)。**结论** 疏风解毒胶囊治疗慢性支气管炎急性发作期能快速减轻慢性支气管炎急性发作期患者主要临床症状、体征,临床疗效确定。

【关键词】 慢性支气管炎 疏风解毒胶囊 左氧氟沙星

慢性支气管炎是气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症,临床上简称慢支,好发于 50 岁

以上人群,对人体危害巨大^[1],主要以咳嗽、咯痰为主要症状,在其急性加重期时,需要给予抗感染治疗,但

面对日益增多的耐药菌，临床上往往难以获得理想的治疗效果。笔者采用疏风解毒胶囊协同抗生素治疗慢性急性发作期获得了良好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准参照人民卫生出版社《内科学》，符合慢性支气管炎诊断标准^[2]，且属于急性发作期。1)纳入标准：诊断为慢性支气管炎急性发作期的患者；患者年龄40~75岁；急性发作期病程72h以内；患者均签署了知情同意书。2)排除标准：既往史有心血管、肝、肾等其他系统严重疾病；对喹诺酮类药物和疏风解毒胶囊过敏者；有精神病史和吸毒史者；就诊前1周以内使用过抗生素或者其他相中成药治疗者。

1.2 临床资料 选取2014年11月至2015年12月笔者所在医院诊断为慢支急性发作期的患者80例，按就诊时间先后随机分为治疗组和对照组两组各40例。对照组男性25例，女性15例；平均年龄(58.40±6.50)岁；慢支病程(9.60±3.20)年；本次急性病程(2.30±0.51)d。治疗组男性26例，女性14例，平均年龄(59.20±6.70)岁；慢支病程(9.90±3.50)年；本次急性病程(2.40±0.54)d。两组年龄、病程等一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 对照组给予给予左氧氟沙星胶囊口服，每次1粒(0.2g)，每日2次，疗程7d；治疗组在对照组治疗基础上加服疏风解毒胶囊，每次4粒，每日3次，疗程7d。两组均给予物理降温等对症处理。

1.4 观察指标 主要症状、体征积分；主要包括咳嗽、咯痰，发热情况，肺部啰音。治疗后胸部DR纹理较急性发作期前的变化情况，实验室相关检查指标[肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、C反应蛋白(CRP)]。

1.5 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[3]疗效判定标准分为临床控制、显效、有效、无效。临床控制：咳嗽、咯痰、喘息和肺部啰音恢复到急性发作期前的水平，实验室检查指标基本恢复正常，胸部DR恢复到急性发作期前的水平。显效：咳嗽、咯痰喘息和肺部啰音有部分恢复到急性发作期前的水平，或较前有显著减轻，相关实验室指标有明显改善，胸部DR较前有显著改善。有效：咳嗽、咯痰喘息和肺部啰音有改善或部分改善，但不显著，相关实验室指标有改善。无效：咳嗽、咯痰、喘息和肺部啰音相比就诊时的水平无改善或加重，实验室检查指标无变化，胸部DR无改善或者加强；临床总有效率=(临床控制+显效+有效)/组别总数×100%

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。组内及组间比较采用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，治疗组的临

床控制率和总有效率均高于对照组(均P<0.05)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床控制(%)	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	40	21(52.5) [△]	15	3	1	39(97.50) [△]
对照组	40	13(32.5)	13	6	8	32(80.00)

与对照组比较，[△]P<0.05。下同。

2.2 两组主要症状、体征减轻或消退时间比较 见表2。治疗组咳嗽、咯痰、喘息等相关症状减轻或消退时间均优于对照组(均P<0.05)。

表2 两组体征、症状时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	咳嗽	咯痰	喘息	肺部啰音
治疗组	40	4.30±1.34 [△]	4.10±1.26 [△]	3.10±1.18 [△]	3.40±1.25 [△]
对照组	40	5.60±1.73	5.20±1.65	4.30±1.31	4.50±1.56

2.3 两组胸部DR变化情况比较 见表3。结果示，治疗组胸部DR完全吸收率优于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后DR吸收情况比较(n)

组别	n	完全吸收(%)	部分吸收	无吸收或扩大
治疗组	40	23(57.5) [△]	16	1
对照组	40	14(35.0)	17	9

2.4 两组治疗前后实验室指标比较 见表4。结果示，两组治疗前TNF-α、CRP差别不大(P>0.05)。两组治疗后TNF-α、CRP与治疗前比较均改善(均P<0.05)，且治疗组TNF-α、CRP改善均优于对照组(均P<0.05)。

表4 两组治疗前后TNF-α、CRP变化情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF-α(pg/mL)	CRP(mg/L)
治疗组 (n=40)	治疗前	34.2±8.64	45.9±8.79
	治疗后	12.5±6.32 ^{*△}	11.2±4.65 ^{*△}
对照组 (n=40)	治疗前	33.5±8.51	45.4±8.35
	治疗后	18.5±6.71 [*]	19.2±6.58 [*]

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

慢性支气管炎其发病原因尚不完全清楚，其发病主要与病毒、细菌、支衣体的感染，有害气体或者有害颗粒物的吸入等相关因素有关，在病理上表现为支气管上皮细胞变性、坏死、脱落，急性发作期表现为黏膜充血、水肿等炎性病变，病变后期发展出现鳞状上皮化生，纤毛变短、粘连、倒伏、脱失。由于慢支的急性发作期反复发作，最后可发展成为慢性阻塞性肺疾病。在慢

支急性发作期期间目前治疗以控制感染为主, 辅以镇咳平喘祛痰相关药物辅助治疗, 其临床由于耐药性产生, 简单抗菌治疗, 临床治疗效果越来越不理想。

疏风解毒胶囊由湖南湘西民间老中医向楚贤捐献的百年祖传秘方——“祛毒散”演变而来, 由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草组成。方中虎杖苦微涩、微寒, 祛风除湿、解表, 攻诸肿毒; 连翘味苦, 清热解毒、散结消肿, 具有升浮宣散之力, 能透肌解表, 清热祛风, 为治风热要药; 板蓝根味苦性寒, 清热解毒; 柴胡性味苦凉, 和表解里; 败酱草味辛苦微寒, 清热解毒, 善除痈肿结热; 马鞭草清热解毒, 活血化瘀; 芦根味甘寒, 清肺降胃, 生津止渴; 甘草养胃并调和诸药。诸药合用共奏祛风清热, 解毒之功。疏风解毒胶囊具有清热而非泻热, 解毒而顾护阴津的特点, 可疏肝解郁, 清热解毒^[4-7]。自上市以来, 由于良好的临床效果, 首先被推荐应用预防和治疗 H1N1 流感、H7N9 禽流感、流行性感 冒等急性劣性呼吸道传染病, 2011 年被中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会编辑的《社区获得性肺炎中医诊疗指南》推荐用药, 在治疗社区获得性肺炎具有明确的临床疗效^[8]。

现代药理学研究表明疏风解毒胶囊有广谱的抗菌性, 特别对革兰氏阳性抗菌效果更加明显^[9], 慢支的急性发作期主要由于病毒感染后, 继发细菌感染, 疏风解毒胶囊良好的抗菌性能够有效控制细菌感染。陶振钢等研究发现疏风解毒胶囊可抑制炎症反应, 减轻内毒素导致的肺损伤反应^[10], 对病毒性感染具有较好的退热效果, 且退热效果温和、稳定, 安全性高^[4, 11], 其具备良好抗炎作用^[12], 可以显著降低慢支的急性发作炎症反应; 在慢支缓解期间, 加强体育运动, 增强体质, 预防感冒, 是延缓慢支的病情发展的重要因素, 疏风解毒胶囊同时具备增强机体免疫力的作用, 可明显降低肺组织中的病毒载量; 提高小鼠肺组织 IFN- γ 含量, 增加血清中 SOD 活力, 并降低血清中 TNF- α 的含量^[13-14], 对金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、志贺氏痢疾杆菌、肺炎链球菌和乙型链球菌具有一定的抑制作用^[15]。在急性发作期治疗的发挥抗菌、抗病毒、抗炎的作用, 同时提高了患者的自身免疫力, 发挥人身抗病自我修复能力, 从而获得良好治疗效果。

本研究结果表明, 疏风解毒胶囊对慢支的急性发作期治疗有良好疗效, 可改善患者症状体征、实验室指标, 提高生活质量和减少急性发作。综上所述, 疏风解毒胶囊对于慢支的急性发作期具有显著疗效, 能快速

减轻慢性支气管炎急性发作期患者主要临床症状、体征, 临床疗效确定。

参 考 文 献

- [1] 游祥浪. 加强对慢性支气管炎的认识与 X 线诊断[J]. 医用放射技术杂志, 2002, (10): 55.
- [2] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 19-21.
- [3] 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: 260-263.
- [4] 奚肇庆, 周建中, 梅建强, 等. 疏风解毒胶囊治疗病毒性上呼吸道感染发热患者 130 例临床观察[J]. 中医杂志, 2010, 51(5): 426-427.
- [5] 胡秋伟. 疏风解毒胶囊治疗感染性皮肤病验案举隅[J]. 中医药临床杂志, 2014, 9.
- [6] 郭激, 李咏梅. 疏风解毒胶囊治疗银屑病 3 则[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 996-997.
- [7] 王聪. 疏风透表、清宣解热法治疗急性病毒性上呼吸道感染(风寒湿兼郁热证)的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [8] 张连国, 滕国杰, 周玉涛. 疏风解毒胶囊治疗老年社区获得性肺炎患者的疗效评价[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(12): 1471-1474.
- [9] Yanyan Bao, Yingjie Gao, Xiaolan Cui. Effect of Shufeng Jiedu capsules as a broad-spectrum antibacterial[J]. Bio-Science Trends, 2016, 10(1), 74-78.
- [10] Zheng gang Tao, Jingyan Gao, Guoliang Zhang, et al. Shufeng Jiedu Capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NF- κ B pathway[J]. Bio Science Trends, 2014, 8(1): 45-51.
- [11] 叶祥庆, 曾德志, 罗世芳, 等. 疏风解毒胶囊治疗感冒风热证临床观察[J]. 安徽医药; 2013, 17(4): 664-666.
- [12] 陶振钢, 高静炎, 薛明明, 等. 疏风解毒胶囊对于内毒素诱导大鼠急性肺损伤模型中 MAPK/NF- κ B 通路的抑制作用[J]. 中华中医药杂志; 2014, 29(3): 911-945.
- [13] Jianglong Song, Fangbo Zhang, Shihuan Tang, et al. A Module analysis approach to investigate molecular mechanism of TCM formula: a trial on shu-feng-jie-du formula[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 81(7): 731370.
- [14] 刘颖, 时瀚, 金亚宏, 等. 疏风解毒胶囊防治流感体内药理学研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(2): 107-110.
- [15] 吕伟伟, 朱童娜, 邱欢, 等. 疏风解毒胶囊抗病毒及抗菌的体外药理学实验研究[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(3): 234-238.

(收稿日期 2016-04-05)

小剂量醒脑静注射液在中重型颅脑损伤患者治疗中的作用*

刘梅 黄顺贵 王彬 宋春江
(四川省成都市第六人民医院,四川 成都 610051)

中图分类号:R651.1+5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1574-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.037

【摘要】目的 观察小剂量醒脑静注射液治疗中重型颅脑损伤患者的临床效果。**方法** 采用单盲随机对照试验设计,将120例患者按随机数字表法分为两组,各60例。对照组给予常规治疗。治疗组在常规治疗基础上加用醒脑静注射液10 mL入液静滴,每日1次;通过对患者格拉斯哥昏迷指标(GCS)评分、手术患者颅内压测值、并发症的发生(肺部感染、消化道出血、癫痫)进行观察、比较。**结果** 治疗组在提高GCS评分、降低颅内压、降低肺部感染发生率、消化道出血发生率等方面优于对照组($P < 0.05$)。在降低癫痫发生率方面,与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 在中重型颅脑损伤患者的治疗中,通过使用小剂量醒脑静注射液,能够达到提高GCS评分、降低颅内压、降低肺部感染和消化道出血发生率的作用,并可降低治疗费用,改善预后,降低死亡率。

【关键词】 中重型颅脑损伤 醒脑静注射液 小剂量

Curative Effect of Low-dose Xingnaojing Injection on Severe Craniocerebral Injury Patients LIU Mei, HUANG Shungui, WANG Bin, et al. *The Sixth People's Hospital of Chengdu, Sichuan, Chengdu 610051, China.*

【Abstract】Objective: To observe curative effect of low-dose Xingnaojing injection on severe craniocerebral injury patients. **Methods:** single blind randomized controlled trial design was used. 120 patients were randomly divided into 2 groups, 60 cases in each. The control group was given conventional treatment. The treatment group was added intravenous drip of 10 mL Xingnaojing injection, once per day. GCS scores, intracranial pressure, the occurrence of complications (pulmonary infection, hemorrhage of digestive tract, epilepsy) were observed and compared. **Results:** The treatment group was better than the control group in improving GCS scores, reducing intracranial pressure and the incidence of pulmonary infection and hemorrhage of digestive tract ($P < 0.05$). There was no significant difference in reducing the incidence of epilepsy ($P > 0.05$). **Conclusion:** In the treatment of patients with moderate or severe craniocerebral injury, the use of low-dose Xingnaojing injection (10 mL) can improve GCS scores, and reduce intracranial pressure and the incidence of pulmonary infection and hemorrhage of digestive tract, and it also can reduce the cost of treatment, improve prognosis and reduce mortality.

【Key words】 Severe craniocerebral injury; Xingnaojing injection; Low dose

脑损伤的发生率高,严重危害人类健康,非手术治疗脑损伤也是一类行之有效的治疗方法^[1-2],醒脑静注射液的使用逐渐得到了关注^[3-4]。醒脑静注射液是通过现代中药工程技术而提取制备的注射液药物,在临床上使用具有良好的效果,还未见到其在严重颅脑损伤中作为促醒剂的应用研究。本院应用醒脑静注射液治疗颅脑损伤,取得了较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年5月至2016年2月间成都市第六人民医院神经科收治的120例确诊中重型颅脑损伤患者^[5],按照随机数字表法将患者随机分为对照组和治疗组,各60例。对照组中手术治疗26例,

非手术治疗34例;中型颅脑损伤37例,重型颅脑损伤23例;18岁以下4例,18~44岁22例,45~59岁21例,60~74岁9例,75岁以上3例。治疗组中手术治疗25例,非手术治疗35例;中型颅脑损伤42例,重型颅脑损伤18例;18岁以下6例,18~44岁24例,45~59岁19例,60~74岁8例,75岁以上3例。两组患者临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组给予常规治疗,包括:生命体征监测;神经科常规护理;不能进食患者予鼻饲饮食及静脉营养治疗;符合抗菌药物使用原则者予抗生素治疗;根据需要酌情使用20%甘露醇注射液脱水治疗(必要时加用速尿);予注射用奥美拉唑钠防止消化道应激性溃疡的发生;予脑苷肌肽注射液营养神经治疗,维持水/电解质平衡;发生癫痫者予丙戊酸钠注射液控制外伤性癫痫的发作^[6];予针灸理疗等康复治疗。有手

* 基金项目:四川省科技厅资助项目(四川省自然科学基金)(01SY051-40)

术指征者及时手术治疗,术后其他治疗同保守治疗者。治疗组在常规治疗的基础上给予醒脑静注射液 10 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 或 5%葡萄糖注射液 250 mL 静滴,每日 1 次,14 d 为 1 个疗程。

1.3 观察指标 对所有研究对象的格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分^[8]、颅内压(ICP)^[9]、并发症发生情况进行列表统计,通过统计结果来评价、判断小剂量醒脑静注射液的临床疗效。1)GCS 评分^[7]:评分记录时间为入院第 1、3、7 日及第 14 日。2)手术患者 ICP:使用颅内压监测仪检测并记录数据,记录时间为手术后的第 1、3、7 日。3)并发症情况:记录肺部感染、消化道出血及外伤性癫痫的发生情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计分析软件。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 两组治疗前后 GCS 评分比较 见表 1, 表 2。对照组中手术治疗 26 例,非手术治疗 34 例;治疗组 60 例中手术治疗 25 例,非手术治疗 35 例。无论手术病例或非手术病例,两组第 7 日和第 14 日 GCS 昏迷评分均较治疗前改善 ($P < 0.05$), 治疗组改善更明显 ($P < 0.05$)。

表 1 两组非手术病例 GCS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 14 日
治疗组	35	10.26±1.87	11.17±1.32	12.63±1.76 [△]	13.54±1.52 [△]
对照组	34	9.82±1.91	10.32±1.95	10.74±1.90	12.11±1.84

与对照组比较, [△] $P < 0.05$ 。下同。

表 2 两组手术病例 GCS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 日	第 3 日	第 7 日	第 14 日
治疗组	25	10.71±1.77	11.88±1.24	13.12±1.43 [△]	14.10±1.67 [△]
对照组	26	10.01±1.56	10.21±1.66	11.33±1.87	12.87±1.79

2.2 两组手术病例 ICP 比较 见表 3。手术病例中治疗组与对照组术后第 1、3、7 日 ICP 测值组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。手术病例中治疗组与对照组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗组 ICP 显著低于对照组($P < 0.05$);非手术病例中治疗组与对照组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 两组手术病例 ICP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	第 1 日	第 3 日	第 7 日
治疗组	25	16.60±2.45	21.48±2.58 [△]	15.28±1.88 [△]
对照组	26	16.88±2.30	23.62±2.10	17.11±1.58

2.3 两组并发症发生情况比较 见表 4。治疗组并发症明显低于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗后并发症比较(*n*)

组别	<i>n</i>	肺部感染	消化道出血	外伤性癫痫
治疗组	60	12 [△]	4 [△]	1
对照组	60	22	15	6

3 讨论

李继禄等指出,GCS 评分动态曲线图能够比较直观地反应出患者睁眼、语言、肢体运动等方面的病情变化,避免反复对照各种临床体征;对同一患者的病情演变有较直观反应,对不同患者之间的比较也较为方便^[7]。Malacco 通过对患者意识状况和 GCS 评分进行比较后得出:当 GCS 评分在 14~15 分,患者意识状况一般为清醒;当 GCS 评分在 13 分,患者意识状况一般为嗜睡;当 GCS 评分在 8~12 分,患者意识状况一般为昏睡;当 GCS 评分小于 7 分,患者意识状况一般为昏迷。当 GCS 评分增高时,说明病情趋于好转,当 GCS 评分降低时,说明病情有加重趋势^[10]。治疗组 GCS 评分曲线明显较对照组高,第 7 日后有显著差异,使用醒脑静注射液可以提高患者 GCS 评分,有利于促进患者病情的好转。醒脑静注射液中的麝香和郁金具有兴奋中枢的作用,尤其对呼吸中枢和血管运动中枢,对脑缺氧和脑水肿等也有明显的改善作用,还能增强神经细胞的缺氧耐受力,有利于促进患者苏醒,提高 GCS 评分^[11]。

入院第 1 日,治疗组与对照组的 ICP 测值比较无显著差异,可认为两组是在同等条件下进行研究的,也说明此时的药物促醒还没有发挥正常作用。在第 3 日和第 7 日,经治疗后 ICP 测值比较,治疗组与对照组有显著差异。从 ICP 变化曲线可以看出治疗组比对照组平均 ICP 测值低。通过对 ICP 的研究可以得出:醒脑静注射液对治疗颅脑损伤后的颅内压增高发挥了作用,其作用效果也较高。经行减压手术后,ICP 回降低,但另一方面术后血液循环通路重新开放后,因血流量增大、脑组织充血,都可引起 ICP 增高,血肿复发及术区脑水肿也能够引起 ICP 增高^[13]。对 ICP 增高症进行处理,其基本原则是综合兼顾患者全身情况和针对颅内高压的对症治疗,选取最优治疗方案。醒脑静注射液具有减轻脑水肿从而降低颅内压的作用。醒脑静注射液是一种中成药制剂,其中药基础是安宫牛黄丸,经过现代药物工程学方法,制成水溶剂,用于静脉给药。此种给药方法能将药物直接送达脑血管。麝香具有较强的透过血脑屏障的作用,可修复神经细胞缺氧损伤,减轻脑水肿^[14]。亦有研究表明醒脑静注射液可以减轻血肿压迫、有助于血肿吸收、减轻脑水肿程度^[15]。还有研究提示醒脑静注射液能够使血肿周围脑组织的缺血、缺氧状态得到,对细胞毒性脑水的预防和控制都是极其重要的。但是,如果过量使用,有时还能使脑水肿加重,出现反跳现象,也可诱使出血增加。这和降低颅内

脑常用的甘露醇药物有相同之处。因此,本试验中使用了小剂量的给药,已经可以达到降低 ICP 的作用,而可以降低其不良反应,应用更安全。

醒脑静注射液能够减少炎性介质的产生和释放,减轻肺间质水肿等,从而使肺部损害减轻。早期使用醒脑静注射液,患者意识较早得到改善,自主咳痰能力加强,使肺部感染易发因素减少。有研究^[11]提示冰片是醒脑静注射液中具有抗菌作用的成分;栀子也是其中具有抗炎作用的成分。这些成分都使醒脑静注射液具有抗感染的作用,从而减少肺部感染的发生。治疗组和对照组肺部感染发生率存在显著差异。故应用醒脑静注射液治疗颅脑损伤患者,可使肺部感染的发生率降低,有利于患者的恢复。醒脑静注射液中的重要成分郁金能对胃肠黏膜起到保护作用。有研究表明质子泵抑制剂联合醒脑静注射液优于单独使用质子泵抑制剂在预防应激性溃疡中的作用^[15]。治疗组较对照组消化道出血发生率低,故应用醒脑静注射液治疗颅脑损伤患者,可使消化道出血的发生率降低,从而挽救患者生命。

综上,小剂量醒脑静注射液治疗可提高中重型颅脑损伤患者 GCS 评分,降低中重型颅脑损伤手术患者 ICP,降低中重型颅脑损伤患者肺部感染和消化道出血发生率。小剂量醒脑静注射液的使用对中型、重型颅脑损伤患者在其长期性治疗时具有促进治愈效果。在中重型颅脑损伤患者治疗中使用小剂量醒脑静注射液可降低治疗费用,改善预后,降低死亡率。

参 考 文 献

[1] 吕世亨. 颅脑损伤后颅内压增高[M]. 现代实用医学,2007,(19)5:337-339.

[2] Firat MM, Gelebek V. Selective intraarterial nimodipine treatment in a experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Am J Neuro Radiol, 2005, 26(9):1357-1362.

[3] 李芳君, 谢少玲. 醒脑静注射液对大鼠脑缺血-再灌注损伤

的保护作用[J]. 中药材,2011,34(7):1111-1113.

[4] Arriea M, Bissonnette B. Therapeutic hypothermia[J]. Semin Cardiothorac Vase Anesth, 2007, 11(1):6-15.

[5] 屈松柏, 李家庚. 实用中医心血管病学[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1993:605-607.

[6] 郭宏伟, 邓华, 郑凤霞. 伴托拉哇联合醒脑静在预防中枢性应激性溃疡中的作用[J]. 临床急诊杂志, 2007, 8(4):230-231.

[7] 李继禄, 杨洪菊, 郭桂华, 等. 格拉斯哥昏迷评分动态曲线的记录及临床意义[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(9):708-709.

[8] 杨艳萍. 格拉斯哥昏迷评分在颅脑损伤观察中的应用[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(10):1326-1327.

[9] 孙长忠, 颜福根. 颅内压监测对重症颅脑外伤诊治体会[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11(1):81-82.

[10] Malacco E, Santonastaso M, Var NA, et al. Comparison of valsartan 160 mg with lisinopril 20 mg, given as monotherapy or in combination with a diuretic, for the treatment of hypertension: the Blood Pressure Reduction and Tolerability of Valsartan in Comparison with Lisinopril (PREVAIL) study [J]. Clin Ther, 2004, 26(6):855-865.

[11] 余丹凤, 沈盛晖, 张庚, 等. 醒脑静注射液对重症颅脑损伤患者细胞因子及肺部感染的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(5):289-291.

[12] Harrison -Felix C, Whiteneck G, Devivo M, et al. Mortality following rehabilitation in the Traumatic Brain Injury Model Systems of Care[J]. Neurorehabil, 2004, 19:45-54.

[13] 马岚, 李冬纯, 关玉莲. 重型颅脑损伤并发肺部感染 40 例临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2008, 37(2):187-189.

[14] 张皓, 张小年, 芦海涛, 等. 创伤性颅脑损伤的预后影响因素[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11(12):989-990.

[15] 沈强, 刘亚敏. 麝香在神经系统疾病中的临床运用及其药理作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2003, 1(4):217-219.

(收稿日期 2016-03-21)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

加味六君子汤改善慢性肾衰患者营养状况的临床研究*

董萍 刁金因 朱辟疆[△] 王莹莹

(江苏省镇江市中医院,江苏 镇江 212003)

中图分类号:R692.5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1577-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.038

【摘要】目的 观察加味六君子汤对慢性肾衰(CRF)患者(脾肾气虚证)营养状况的影响。**方法** 选取CRF患者60例,按随机数字表法分为对照组和治疗组,各30例。对照组给予基础治疗,治疗组在对照组基础上加服加味六君子汤,每次200 mL,每日3次;疗程为8周。观察治疗前后临床症状、体征、肾功能、血清白蛋白、血红蛋白、血脂等指标的变化。**结果** 与对照组相比,治疗组症状体征明显改善,血清白蛋白、血红蛋白水平明显升高,血肌酐、血脂显著降低($P<0.05$)。**结论** 加味六君子汤能有效改善慢性肾衰患者的营养状况。

【关键词】 慢性肾衰 加味六君子汤 营养不良

The Clinical Study of Jiawei-Liujunzi Decoction on the Nutrition Status of Patients with Chronic Renal Failure DONG Ping, DIAO Jinnan, ZHU Pijiang, et al. Hospital of Traditional Chinese Medicine of Zhenjiang City, Jiangsu Province, Jiangsu Zhenjiang 212003, China

【Abstract】Objective: To observe the effects of Jiawei-Liujunzi Decoction on the Chronic Renal Failure patients with Malnutrition. **Methods:** 60 Patients with CRF were randomly divided into the treatment group (30 cases) and the control group (30 cases). All Patients were treated with the chronic renal failure basal treatment. Patients in the treatment group were given Jiawei Liujunzi Decoction (200 mL, tid), both group were treated for 8 weeks. The clinical symptoms and signs, Levels of Renal function, Albumin, Hemoglobin and Lipid in serum were detected before and after treatment. **Results:** Compared with control group, The clinical symptoms and signs in the treatment group were improved markedly, Levels of serum albumin and hemoglobin significantly increased, while the level of serum lipid was greatly decreased ($P<0.05$). **Conclusion:** Jiawei-Liujunzi Decoction could effectively improve the nutrition status of patients with chronic renal failure.

【Key words】 Chronic renal failure; Jiawei-Liujunzi Decoction; Malnutrition

慢性肾功能衰竭(CRF)又称慢性肾功能不全,是指各种原因造成的慢性进行性肾实质损害,致使肾脏明显萎缩,从而引起一系列临床症状、血生化、内分泌等代谢紊乱等组成的临床综合征^[1-2]。营养不良是CRF的重要并发症,CRF患者普遍存在明显的蛋白储备降低、血白蛋白水平下降、贫血等营养不良的特征,易导致免疫功能低下、引发频发感染以及心血管事件,从而大大降低患者的生活质量,减少其生存率^[3-4]。CRF合并营养不良的现代医学常用治疗方法是低蛋白饮食加必需氨基酸或酮酸治疗,使用促红细胞生成素,提倡早透析,处理CRF的许多合并症和并发症等。这些疗法虽有一定效果,但费用昂贵,且在改善症状,提高患者生活质量方面并不十分理想。而中医中药在这一方面可以发挥优势,我们多年的临床实践观察到:慢性肾功能衰竭合并营养不良者从脾胃论治往往有较好的疗

效。本研究旨在分析加味六君子汤对CRF患者营养生化指标的影响,评估其对CRF合并营养不良患者的疗效和安全性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:CRF诊断与分期根据中华内科杂志编委会肾脏病专业组1993年拟定标准^[5]执行。慢性肾衰营养不良诊断标准参照《肾脏病营养治疗学》^[6]标准拟定。中医证候诊断参考国家药监局2002年《中药新药临床研究指导原则》^[7]制定,符合脾肾气虚证辨证标准。主证:疲倦乏力、食少纳呆、气短懒言、腰酸膝软。次证:脘腹胀满、浮肿、大便稀溏、舌淡紫苔薄、脉沉细或沉细涩。纳入标准:自愿参加本试验,并签署知情同意书;符合CRF及营养不良诊断且分期属于失代偿期及衰竭期($178\leq\text{Scr}\leq 707\ \mu\text{mol/L}$);感染、酸中毒、电解质紊乱、高血压等得到有效控制;年龄30~70岁,性别不限。排除标准:未按规定用药,治疗过程中中断治疗者;过敏体质者;合并有心、脑、肺、肝等严重疾病患者;已行腹膜透析和血液透析患者;慢性肾衰

*基金项目:镇江市科技支撑计划(社会发展)项目(SH2014068)
[△]通信作者(电子邮箱:56068242@qq.com)

竭伴急剧恶化因素者;其他疾病引发营养不良者。

1.2 临床资料 病例均来源于2014年11月至2015年10月镇江市中医院肾病科门诊和住院部的符合纳入标准的慢性肾衰患者,共60例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各30例。其中治疗组男性19例,女性11例;年龄41~69岁,平均(54.15±12.47)岁;病程1~13年,平均(7.75±3.63)年。对照组男性16例,女性14例;年龄42~74岁,平均(56.97±11.71)岁;病程0.8~12年,平均(7.95±2.74)年。两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组给予基础治疗,即优质低蛋白饮食,摄入必须氨基酸;积极治疗原发病;纠正水/电解质紊乱;保持酸碱平衡;纠正或改善贫血状态;不服用其他可能改善肾功能的药物。治疗组在对照组基础上口服加味六君子汤:黄芪30g,党参20g,炒白术12g,白茯苓15g,山药12g,法半夏10g,陈皮6g,当归15g,甘草6g。瘀重者加红花、桃仁。中药由本院药房提供且代煎,每日3次,每次200mL。疗程均为8周。

1.4 疗效标准 1)观察患者治疗前后肾功能、血白蛋白、血红蛋白、血脂等水平变化。2)中医证候疗效计分法判定参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]分级量化标准拟定:无症状为0分;轻度为2分;中度为4分;重度为6分。3)疗效评价参考2002年《中药新药临床研究指导原则》^[7]拟定:临床症状明显改善,证候积分减少 $\geq 60\%$,血肌酐降低 $\geq 20\%$,血清白蛋白上升 $\geq 50\%$,为显效;临床症状有所好转,证候积分减少 $\geq 30\%$ 且 $< 60\%$,血肌酐降低 $\geq 10\%$ 且 $< 20\%$,血清白蛋白上升 $\geq 15\%$ 且 $< 30\%$,为有效;临床症状无明显改善或加重,证候积分减少 $< 30\%$,血肌酐增加,血清白蛋白上升 $< 5\%$,为无效。

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;定性指标以百分率描述;组间以及组内比较采用 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。结果显示,治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	30	9	17	4	26(86.67) [△]
对照组	30	6	13	11	19(63.33)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后症状评分比较 见表2。与治疗前相比,治疗8周后治疗组症状评分显著降低($P<0.01$),对照组症状评分无明显改变($P>0.05$);治疗后

组间比较,治疗组显著优于对照组($P<0.01$)。

表2 两组患者治疗前后症状评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后4周	治疗后8周
治疗组	30	24.65±7.53	20.37±3.44	16.60±4.76 ^{*△}
对照组	30	23.50±5.58	21.70±4.38	21.05±5.63

与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$ 。

2.3 两组患者治疗前后Hb、ALb、TG及TC水平比较 见表3。与治疗前比较,治疗后治疗组患者的Hb、ALb水平明显升高($P<0.05$),TG及TC水平明显降低($P<0.05$);治疗后组间比较,治疗组改善优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后治疗前后Hb、ALb、TG及TC水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Hb(g/L)	Alb(g/L)	TG(mmol/L)	TC(mmol/L)
治疗组 ($n=30$)	治疗前	82.8±11.6	32.14±4.3	1.94±0.31	5.91±0.75
	治疗后	92.5±10.8 ^{*△}	36.12±5.37 ^{*△}	1.46±0.43 ^{*△}	4.89±0.43 ^{*△}
对照组 ($n=30$)	治疗前	82.2±11.4	33.79±4.28	1.88±1.07	5.83±0.69
	治疗后	86.5±9.7	34.09±5.08	1.76±0.58	5.38±0.39

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

2.4 两组患者治疗前后肾功能变化 见表4。治疗组治疗后SCr及BUN均有一定程度降低($P>0.05$),但两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表4 两组治疗前后Scr、BUN水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Scr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)
治疗组 ($n=30$)	治疗前	410.3±89.5	21.15±4.28
	治疗后	374.7±117.1	17.72±3.64
对照组 ($n=30$)	治疗前	404.9±76.6	21.73±5.06
	治疗后	386.7±147.1	18.57±3.41

2.5 安全性评价 治疗过程中,两组患者均未出现明显不良反应,较为安全。

3 讨论

营养不良是CRF患者常见的并发症之一,其已经成为影响CRF患者的生活质量,增加临床病死率的重要因素^[8-9]。在未行透析的终末期肾病(ESRD)患者中,营养不良的发生率在50%以上^[10]。因此,积极纠正和治疗CRF患者的营养不良,改善其肾功能,对于CRF的治疗,有着极为重要的意义。

慢性肾衰合并营养不良的中医辨证多为脾肾虚损、气血双亏,脾肾衰败则是CRF患者营养不良发生的中医病机关键。所以多数医家多从健脾益肾着手,或强调补肾,或健脾为主,或脾肾同治。“胃气壮,五脏六腑皆壮也”,张景岳强调“凡欲治病者,必须常顾胃

气。胃气无损,诸可无虑”“人之自生至老,凡先天之有不足者,但得后天培养之力则补先天之功,亦可居其强,此脾胃之气所关于人生者不小”。结合肾为先天之本,脾为后天之本之中医理论,只有先健运脾胃,方能保证肾精的充沛。朱辟疆教授认为 CRF 营养不良的病机在于脾肾衰败,气血亏虚,湿毒中阻,其关键在脾,故立法健脾益气,精心选药,以“加味六君子汤”治疗本病。加味六君子汤即六君子汤联合当归补血汤化裁,方中黄芪味甘微温,补中益气升阳;党参味甘微温,归脾、肺经,《本草从新》言其“主补中益气,和脾胃”,甘草补气益脾、和中缓急,两药共助黄芪补中益气健脾;茯苓性味甘淡平,专功利水渗湿,健脾补中,白术味甘苦温,功效补气健脾,燥湿利水,两者健脾化湿;半夏能燥湿化痰,消痞散结,《主治秘要》云“燥胃湿,化痰,益脾胃气”,与陈皮理气健脾,燥湿化痰;当归活血化瘀以消积滞。全方益气健脾固肾,活血化浊,标本兼顾,攻补兼施,使水谷得以运化,气血化生有源,肾精充足,湿瘀尽祛。且现代药理研究表明,党参及黄芪能明显提高机体的免疫功能,增强机体抵抗力,提高网状内皮系统的吞噬功能,增加蛋白质的合成率,从而提高血浆白蛋白,并且能够降低血肌酐,增加对自由基的清除,从而改善肾脏功能^[11-13],还能够提高血红蛋白水平,增加患者红细胞带氧能力,改善肾组织缺氧状态,促进红细胞生成素的分泌,以纠正贫血^[14-15];山药有调节脾胃功能,抗衰老作用,抗肿瘤,有降血糖、降血脂作用,还可提高机体的免疫力,增强巨噬细胞的吞噬作用^[16]。

本研究表明,与治疗前以及对照组相比,治疗组患者中医证候总积分明显降低,症状、体征有明显的改善,其中倦怠乏力、食少纳呆改善尤为明显,总有效率 86.67%。治疗组患者 Hb、ALb 水平均较治疗前升高;Scr、TG 及 TC 均较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究提示加味六君子汤能有效改善 CRF 营养不良患者临床症状和营养状况,同时保护肾功能,提高生活质量。

参 考 文 献

[1] 朱辉. 尿毒清保留灌肠治疗慢性肾衰竭的临床研究[J]. 现

代诊断与治疗,2014,25(19):4434-4435.

- [2] 霍长亮,石焕玉,陈波. 肾衰宁片联合海昆肾喜胶囊治疗慢性肾衰竭例临床观察[J]. 河北中医,2013,35(10):1512-1513.
- [3] 尹懿,汪东涛,鲁路. 肾衰营养胶囊改善慢性肾衰竭模型大鼠贫血状态的研究[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1311-1313.
- [4] 魏连波,张颖,龚春水. 肾衰养真颗粒治疗慢性肾脏病 4、5 期并发营养不良的临床观察[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(8):696-699.
- [5] 中华内科杂志编委会肾脏病专业组. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要[J]. 中华内科杂志,1993,32(2):132.
- [6] 江苏新医学院. 中药大辞典(缩印本)[M]. 下册. 上海:上海科学技术出版社,1986:2036-2037.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药治疗慢性肾功能衰竭的临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:164.
- [8] 骆玉璇,王鹤秋. 不同血液净化方式对老年慢性肾衰竭患者认知功能、生活质量及营养状况的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,(23):64-67.
- [9] 肖炜,马云,魏连波. Leptin 与慢性肾衰竭营养不良研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2006,7(2):119-121.
- [10] 李建英,于俊生,刘先英,等. 中医药改善慢性肾衰竭营养不良研究近况[J]. 中华中医药学刊,2009,28(3):633-635.
- [11] 李宏良,皮持衡,贺支支,等. 肾衰泄浊汤对慢性肾功能衰竭患者血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 水平及肾功能的影响[J]. 中医药学刊,2005,23(5):845-847.
- [12] 吕冬宁,陶志虎,史伟. 黄芪注射液对慢性肾盂肾炎病人免疫应答干预作用的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(11):976-977.
- [13] 白丽华. 黄芪、党参对 PIH 肾功能损害的修复作用[J]. 中国妇幼保健,2010,25(23):3350-3351.
- [14] 苟中富,王建新,杨琼等. 益肾排毒方治疗慢性肾功能衰竭(CRF)临床研究[J]. 四川中医,2015,33(10):66-68.
- [15] 张清河. 中药学[J]. 北京:学苑出版社,2003:200,203.
- [16] 李锋涛,陈毓. 山药的研究进展[J]. 海峡药事,2008,20(10):91-93.

(收稿日期 2016-01-10)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

麻苏胶囊治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究*

万鹏 吴建 聂慧 陈泉

(广州中医药大学附属重庆北碚中医院, 重庆 400700)

中图分类号: R563.9 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1580-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.039

【摘要】目的 观察麻苏胶囊对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性加重期患者临床主要症状、肺功能及过敏毒素(C3a)的影响。**方法** 将60例COPD患者按随机数字表法分为对照组和观察组,各30例。对照组仅给予基础治疗,观察组给予基础治疗加麻苏胶囊口服。两组疗程均为7d。**结果** 两组治疗后咳嗽评分、喘息评分、总分均较治疗前降低($P < 0.01$),咯痰量评分对照组较治疗前无明显下降($P > 0.05$),观察组治疗后较治疗前降低($P < 0.01$)。治疗后观察组主要症状评分均下降更明显($P < 0.05$);两组治疗后第1秒用力呼气容积(FEV₁),第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值FEV₁/FVC均较治疗前改善($P < 0.05$),观察组改善更明显($P < 0.05$);两组治疗前后血清C3a,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 麻苏胶囊治疗COPD急性加重期可明显减轻患者临床主要症状,改善肺功能。但对C3a并无明显降低作用,其具体作用机制尚有待于进一步研究。

【关键词】 麻苏胶囊 慢性阻塞性肺疾病 临床症状 肺功能 C3a

Clinical Research of Masu Capsule on Acute Exacerbation Chronic Obstructive Pulmonary Disease (AE-COPD) WAN Peng, WU Jian, NIE Hui, et al. *Beibei Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated of Guangzhou University of Chinese Medicine, Chongqing 400700, China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Masu capsule on main clinical symptoms, pulmonary function and anaphylatoxin C3a in patients with acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease (AE-COPD). **Methods:** Sixty cases were randomly divided into 2 groups. The control group (30 patients) received conventional treatment. The observation group (30 patients) added Masu capsule. The course of treatment lasted for 7 days. **Results:** Compared with those before treatment, cough scores, wheezing scores and total scores were decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$); sputum score of the control group did not decrease significantly ($P > 0.05$), but the observation group decreased ($P < 0.01$). After treatment, the main symptom scores of the observation group decreased significantly ($P < 0.05$). FEV₁, FEV₁% and FEV₁/FVC were improved in both groups ($P < 0.05$); the observation group was improved more obviously ($P < 0.05$). However, the difference of C3a before and after treatment in the two groups was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion:** Masu capsule on AECOPD obviously reduces the clinical symptoms, and improve lung function, but its mechanism remains to be further discussed.

【Key words】 Masu capsule; Chronic obstructive pulmonary disease; Clinical symptom; Pulmonary function; C3a

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是指以气流受限为特征且可以预防及诊疗的一种疾病,其气流受限不完全可逆,多呈进行性发展,与肺部组织对烟草烟雾等有害气体颗粒的慢性炎症反应有关^[1]。国内抽样研究发现人群的COPD总患病率为9.4%^[2],肺心病患病率为4.4%^[3],这提示我国COPD患病率高,成为一个非常重要的公共卫生问题。因此,积极寻求COPD急性加重期的治疗方法及探明其作用机制具有重要意义。有研究显示补体系统参与了COPD的发病^[4-5],C3a为人体补体系统激活的过程中产生的活化的补体片断,在气道炎症和气道重构过程中发挥作用。本研究通过观察麻

苏胶囊对COPD急性加重期患者临床主要症状、肺功能及C3a的影响,论证评价前期处方经简化后对于COPD急性加重期临床疗效,同时以C3a为切入点探索该药对于COPD急性加重期可能存在的作用机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床西医诊断标准参照我国2007年《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》标准^[6];中医诊断标准参照普通高等教育中医药类规划教材《中医内科学》^[7]符合外寒内饮诊断标准。纳入标准:1)符合中西医诊断标准;2)年龄40~80岁之间;3)所有患者在入组前4周内未使用过吸入性糖皮质激素,3个月

* 基金项目:重庆市卫生局中医药科研计划项目(2011-2-47)

内未全身使用糖皮质激素治疗;4)签署知情同意书。排除标准:1)无法耐受或配合肺功能及诱导痰检查者;2)妊娠或哺乳期妇女;3)合并心脑血管、肝肾、内分泌和造血系统等严重原发性疾病患者;4)精神疾病患者。

1.2 临床资料 选取2012年2月至2015年2月广州中医药大学附属重庆北碚中医院呼吸科住院部60例COPD急性加重期患者。按随机数字表法将其分为对照组和治疗组各30例。对照组男性16例,女性14例;平均年龄(70.97±6.07)岁;平均病程(12.07±4.35)年;其中病情属于中度者9例,重度者21例。治疗组男性17例,女性13例;平均年龄(71.27±6.63)岁;平均病程为(13.57±4.71)岁;其中病情属于中度者11例,重度者19例。两组年龄、性别、病程等资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组仅给予基础治疗,包括吸氧2 L/min;口服氨茶碱片(规格0.1 g×100片,山西云鹏制药)0.1 g 每日3次;抗生素:0.9%氯化钠注射液加注射用头孢哌酮舒巴坦钠3.0 g(规格1 g/瓶,渝科瑞制药)静脉滴注,每12小时1次。观察组给予基础治疗加麻苏胶囊(本院制剂室生产,批号第1批20120605;第2批20141120,规格60粒/瓶),口服,每日3次,每次6粒。两组疗程均为7 d。

1.4 观察指标 观察两组治疗后患者主要症状评分、肺功能及C3a的变化。主要症状评分:观察患者治疗前后咳嗽、咯痰量、喘息的变化,每个症状按严重程度分为无、轻、中、重4级,分别赋以0、1、2、3分,其分级标准参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]。肺功能测定所有研究对象,均采用意大利科时迈公司生产的PONY FX肺功能仪检测坐位肺功能,测定第1秒用力呼气容积(FEV₁),第1秒用力呼气容积占预计值百分比(FEV₁%)、第1秒用力呼气容积占用力肺活量比值FEV₁/FVC($P<0.05$)。患者血浆C3a表达的测定:用药前后抽取静脉血,用EDTA抗凝,分离血浆-20℃保存,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定血浆中C3a的表达,具体操作步骤严格按试剂盒(上海原叶生物科技有限公司,批号201504028)说明书操作,在酶标仪上读取数值。

1.5 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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后症状总积分比较 见表1。结果显示两组治疗前咳嗽、咯痰量、喘息积分及总积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后咳嗽评分、喘息评分、总积分均较治疗前降低($P<0.01$),咯痰量评分对照组与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);两组

比较,观察组咳嗽、咯痰量、喘息积分及总积分均明显低于对照组($P<0.01$)。

表1 两组治疗前后症状总积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	咳嗽	咯痰量	喘息	总积分
观察组 (n=30)	治疗前	1.83±0.70	1.36±0.61	2.43±0.68	5.67±1.18
	治疗后	0.93±0.52* [△]	0.57±0.57* [△]	1.00±0.69* [△]	2.57±1.19* [△]
对照组 (n=30)	治疗前	2.00±0.64	1.40±0.62	2.30±0.79	5.70±0.99
	治疗后	1.47±0.63*	1.20±0.71*	1.57±0.94*	4.23±1.30*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.01$ 。

2.2 两组治疗前后肺功能比较 见表2。两组治疗前FEV₁、FEV₁%、FEV₁/FVC比较,差异均无显著意义($P>0.05$)。两组治疗后FEV₁、FEV₁%、FEV₁/FVC均较治疗前改善($P<0.01$)。治疗后观察组FEV₁、FEV₁%、FEV₁/FVC高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后肺功能比较(s, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FEV ₁	FEV ₁ %	FEV ₁ /FVC
观察组 (n=30)	治疗前	1.03±0.36	41.30±8.66	46.70±7.13
	治疗后	1.46±0.37* [△]	47.86±8.23* [△]	61.50±7.29* [△]
对照组 (n=30)	治疗前	1.01±0.36	41.43±8.07	47.87±5.55
	治疗后	1.19±0.32*	44.13±8.08*	55.40±5.54*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后C3a比较 结果为观察组与对照组治疗前C3a分别为(0.110±0.032) ng/mL,(0.101±0.032) ng/mL,治疗后分别为(0.108±0.032) ng/mL,(0.108±0.032) ng/mL,治疗前后血清C3a比较,差异均无显著意义($P>0.05$)。

3 讨论

COPD是一种具有气流阻塞特征的慢性支气管炎和(或)肺气肿,可进一步发展为肺心病和呼吸衰竭的常见慢性疾病^[9]。与有害气体及有害颗粒的异常炎症反应有关,致残率和病死率很高,全球40岁以上发病率已高达9%~10%^[10]。COPD是一种以持续气流受限为特征的疾病,气流受限进行性发展,与气道和肺脏对有毒颗粒或气体的慢性炎症反应增强有关^[11]。

COPD属于中医学“肺胀”“喘证”“痰饮”范畴,其急性加重期多因外感六淫邪气而引动宿痰,以致咳嗽、咯痰、喘息等症状加重^[12]。麻苏胶囊是在我院前期研究课题制剂麻苏平喘合剂基础上经专家论证精炼遴选以炙麻黄、紫苏子、杏仁、干姜、五味子、法半夏6味药物组成。其中炙麻黄、杏仁解表、宣肺、平喘;干姜、法半夏温化痰饮,体现《金匮要略》中“病痰饮者,当以温药和之”的思想;紫苏子降气之中又能化痰;佐以五味子收敛,以防诸温燥药物发散太过,从而散中有收。本方

从小青龙汤构方思路中得到启发。全方药味虽少,已具有解表散寒,化痰平喘的功效。本研究显示:麻苏胶囊联合西医基础治疗比单纯西医基础治疗在改善患者咳嗽、咯痰量、喘息症状具有更加明显的疗效,且能有效提高患者 FEV₁、FEV₁%、FEV₁/FVC,明显改善了患者肺功能。同时,在研究过程中未发现该药明显毒副作用,其安全性和患者依从性较好。

对于该药可能的作用机制,研究者以 C3a 为切入点,C3a 是人体补体系统激活的过程中产生的活化补体片段,是多种炎症细胞的趋化因子,并可触发多种炎症细胞脱颗粒,释放组胺及血管活性物质,介导炎症反应^[13]。研究表明,C3a 可以促进气道平滑肌收缩、增强气道反应性及增加血管通透性^[14],还可调控肺内多种炎症因子的合成与释放,在气道炎症和重构过程中发挥作用。张静等研究发现,COPD 急性加重期和缓解期患者诱导痰中的 C3a 均增高,急性加重期患者升高更明显,诱导痰中 C3a 与气道炎症细胞数量呈正相关,提示 C3a 可能与 COPD 气道炎症的发生和发展有关^[15]。Kosmas 等研究认为补体活化过程中所产生的 C3a 和 C5a 表现出强大的促气道炎症作用^[4]。因此,深入研究 C3a 的作用机制从而开发其受体抑制剂在 COPD 治疗中具有一定潜力。本研究显示,麻苏胶囊对于 COPD 急性加重期患者血清 C3a 水平并无明显降低作用,其具体作用机制可能存在多靶点、多途径较为复杂的联动机制,静态研究中药的单靶点可能存在一定局限性,对该制剂的作用机制有待于进一步研究,其研究方向可能应从多靶点多通路方面着手。

参 考 文 献

[1] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)(一)[J]. 全科医学临床教育,2013,11(5):484-491.
 [2] Zheng JP, Yang L, Wu YM, et al. The efficacy and safety of combination salmeterol (50 microg)/fluticasone propionate (500 microg) inhalation twice daily via accuhaler in Chinese

patients with COPD[J]. Chest,2007,132:1756-1763.
 [3] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey [J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176:753-760.
 [4] Kosmas EN, Zorpidou D, Vassilareas V, et al. Decreased C4 complement serum levels correlate with the degree of emphysema in patients with chronic bronchitis [J]. Chest,1997,112(2):341-347.
 [5] Marc MM, Korosec P, Kosnik M, et al. Complement factors C3a, C4a, and C5a in chronic obstructive pulmonary disease and asthma [J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2004, 31 (2): 216-219.
 [6] 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,55(1):8-17.
 [7] 王永炎. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:181-182.
 [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,2002:56.
 [9] 朱顺兴. 慢性阻塞性肺炎患者内科治疗方法临床疗效观察[J]. 中国实用医药,2013,8(1):80-81.
 [10] 王晓辉. 慢性阻塞性肺炎的临床疗效分析[J]. 中国医药指南,2013,11(9):577-578.
 [11] 郝春颖,程秀丽. 慢性阻塞性肺炎的护理效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(18):142.
 [12] 汤伟栋. 慢性阻塞性肺炎的药物治疗分析[J]. 中国医药指南,2013,11(36):131-132.
 [13] 金伯泉. 医学免疫学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:56.
 [14] Torill K Abelseth, Klara Stensvåg. The spotted wolffish (Anarhichas minor Olafsen) complement component C3: isolation, characterisation and tissue distribution [J]. Fish and Shellfish Immunology, 2003, 89(1):216.
 [15] 张静,姚婉贞,陈亚红. 慢性阻塞性肺病患者气道过敏毒素 C3a 的变化[J]. 北京大学学报:医学版,2011,43(3):446-449.

(收稿日期 2016-01-12)

血必净注射液治疗脓毒症心肌损伤临床观察

李 旭 陈 岩

(辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1582-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.040

【摘要】目的 观察血必净注射液对脓毒症心肌损伤患者心肌标志物的影响并探究其作用机理。**方法** 将患者65例按随机数字表法分成两组,对照组33例,观察组32例。对照组根据脓毒症西医治疗指南进行常规西医治疗;观察组在常规西医治疗基础上,加用血必净注射液治疗。比较两组患者治疗前及治疗7d后肌钙蛋白I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B型脑钠肽(BNP)等指标的变化。**结果** 治疗7d后,cTnI及BNP水平下降程度观察组明显优于对照组($P < 0.05$),CK-MB水平下降程度组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 血

必净注射液可在一定程度上降低脓毒症心肌损伤患者的心肌标志物水平,对脓毒症心肌损伤患者具有心肌保护作用;以 cTnI 及 BNP 水平评估脓毒症心肌损伤的诊断意义优于 CK-MB。

【关键词】 脓毒症 血必净注射液 肌钙蛋白 I 肌酸激酶同工酶 B 型脑钠肽

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,进一步发展可导致多器官功能障碍,其中心脏作为靶器官之一,约 50% 的脓毒症患者可出现不同程度的心肌损伤,病死率可高达 70%~90%^[1]。近年来虽然对脓毒症心肌损伤的研究不断深入,治疗方法不断更新,但其病死率仍居高不下,故临床中仍在不断探索新的治疗手段。血必净注射液是在“菌、毒、炎”并治理论指导下研制成的中药制剂。研究表明,血必净注射液可通过抗菌、抗毒素、抗炎性介质、改善微循环、改善心肌供血等多种途径对脓毒症心肌损伤患者发挥一药多用的功效^[2]。本研究应用血必净注射液治疗脓毒症心肌损伤收到较为满意的临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:符合脓毒症诊断标准^[3];既往不存在原发心脏病病史;2种或2种以上心肌标志物[肌钙蛋白 I(cTnI)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B 型脑钠肽(BNP)]高于正常。纳入标准:符合脓毒症心肌损伤标准的患者;年龄 18~85 周岁。排除标准:既往存在原发心脏病病史者;存在其他可导致心肌受损情况者(如接受心肺复苏等情况);发病前已存在慢性肝肾功能不全而影响药物代谢者;恶性肿瘤患者;年龄小于 18 周岁或超过 85 周岁者;孕妇、哺乳期等特殊人群;病历资料不全影响疗效判定及数据统计者。剔除标准:治疗未满 7 d 者;对治疗药物有不良反应者。

1.2 临床资料 选择 2013 年 10 月至 2015 年 10 月辽宁中医药大学附属医院重症医学科收治的脓毒症心肌损伤患者 65 例,其中男性 35 例,女性 30 例;年龄 49~84 岁;重症肺炎 36 例,腹腔感染 17 例,严重创伤并感染 5 例,泌尿系感染 3 例,导管相关血行感染 4 例。将以上病例按随机数字表法分为对照组 33 例与观察组 32 例。其中对照组男性 18 例,女性 15 例;平均年龄(72.55±1.46)岁;肺部感染 17 例,腹部感染 9 例,其他 7 例。观察组男性 17 例,女性 15 例;平均年龄(73.56±1.39)岁;肺部感染 19 例,腹部感染 8 例,其他 5 例。两组患者性别、年龄、原发病分布情况等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者根据脓毒症西医治疗指南^[4]进行治疗,包括液体复苏、抗生素应用、原发病处理、器官功能支持等措施。观察组患者在常规西医治疗基础上加用血必净注射液(国药准字 Z20040033,天津红日药业股份有限公司)100 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注,每次 12 h,连续应用 7 d。

1.4 观察指标 分别于治疗前及治疗 7 d 后抽取静脉血标本送检,由检验科行 cTnI、CK-MB、BNP 检测。并观察治疗期间不良反应发生情况。

1.5 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,其中符合正态分布的数据采用 t 检验,不符合正态分布的数据采用秩和检验,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 两组治疗前后 cTnI、CK-MB、BNP 水平比较 见表 1。与治疗前比较,治疗后 cTnI、BNP 水平显著下降($P<0.05$)。治疗后组间比较,观察组 cTnI、BNP 水平较对照组明显下降($P<0.05$),CK-MB 水平相当($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后 cTnI、CK-MB、BNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	cTnI(ng/mL)	CK-MB(U/L)	BNP(pg/mL)
观察组 (n=32)	治疗前	1.35±0.23	31.72±6.46	347.96±25.35
	治疗后	0.22±0.04* [△]	26.88±5.96	119.64±11.20* [△]
对照组 (n=33)	治疗前	1.38±0.23	30.35±6.22	343.35±35.41
	治疗后	0.37±0.08*	27.10±6.39	175.30±19.60*

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 两组不良反应发生情况 治疗期间两组均无不良反应发生。

3 讨论

脓毒症是临床急危重症,脓毒症心肌损伤是其严重的并发症之一。研究表明,脓毒症心肌损伤程度与病死率呈正相关,故评估脓毒症心肌损伤程度并对其进行合理有效的治疗具有重要临床意义^[5]。

BNP 是神经内分泌激素的一种,其释放是由于心脏压力负荷或容量负荷过重而导致。目前已有学者将其作为脓毒症心肌抑制的监测指标,与病情评估及预后判定密切相关^[5-6]。有研究表明脓毒症患者存在游离钙稳态调控失衡及线粒体功能损伤,导致肌纤维电生理连接障碍和心肌结构的改变;且脓毒症患者细胞间质水肿普遍存在,当心肌细胞发生间质水肿时,可影响心脏顺应性和收缩功能,从而使 BNP 水平上升^[7]。但另有研究发现在心室功能正常的脓毒症患者中 BNP 水平也会增高,这说明脓毒症患者 BNP 水平的升高还存在另外机制,其可能原因是脓毒症患者释放大量炎症因子和内毒素,除直接的心脏毒性作用外,这些物质还可能介导 BNP 基因的过表达从而使 BNP 水平上

升^[8]。cTnI 被公认是反映心肌损伤的“金标准”，多项研究表明脓毒症心肌损伤患者的 cTnI 水平与心肌损伤程度及预后呈正相关^[9-10]。脓毒症产生的细胞因子、内毒素及活性氧自由基等成分对心肌细胞具有直接损伤作用，并且许多胞内途径的活化可引起游离的心肌钙蛋白裂解，由于细胞膜通透性增加，低分子裂解产物释放到血液循环中，从而导致 cTnI 水平上升^[11]。另外，脓毒症患者存在全身微循环障碍，血管内皮受损，微循环血栓形成，组织灌注不良，导致心肌缺血的发生从而使 cTnI 水平升高^[12]。

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基于古方研制而成的纯中药制剂。研究表明，其可通过抑制炎症反应、改善微循环、减轻氧化应激损伤、调节免疫功能等多个环节对脓毒症心肌损伤患者发挥心肌保护作用^[13-14]。血必净注射液组方为红花、赤芍、川芎、丹参、当归。其主要化学成分包括红花黄色素、芍药苷、川芎嗪、阿魏酸、丹参素等物质^[14]。现代药理学研究表明，红花黄色素具有扩张冠脉、增加心肌耐缺氧能力、降低毛细血管通透性、减少炎症因子释放等作用，可通过多种途径发挥心肌保护作用；川芎嗪具有拮抗内毒素、调节免疫功能、清除氧自由基等作用，可减轻炎症反应对心肌细胞的直接损伤；阿魏酸能够减轻缺血再灌注损伤，改善冠脉供血；丹参素可清除氧自由基，从而减轻脓毒症时氧化应激对心肌的损伤^[9]。以上研究均为临床使用血必净注射液治疗脓毒症心肌损伤提供了理论依据。本研究中应用血必净注射液组患者，cTnI 及 BNP 水平确实较对照组下降，且有统计学差异，提示血必净注射液确实可对脓毒症心肌损伤患者发挥心肌保护作用。

本研究中，CK-MB 与 cTnI 同为心肌损伤标记物，cTnI 治疗后组间对比有统计学差异，而 CK-MB 无统计学差异，分析原因可能是：1)CK-MB 除主要存在于心肌细胞，亦有少部分存在于其他肌肉组织中，本研究中有部分病例存在外伤及手术等因素，从而导致非心肌损伤所致的 CK-MB 水平上升。2)有研究表明脓毒症心肌细胞损伤为亚微结构的损伤^[15]，CK-MB 的分子量为 86000 道尔顿，而 cTnI 分子量为 22000 道尔顿，故分子量较大的 CK-MB 较 cTnI 通透性下降，导致其

对心肌亚微结构损伤的敏感性降低，故以 CK-MB 评估脓毒症心肌损伤的诊断意义不强。

参 考 文 献

[1] Ying Li, Shuping Ge, Yizhi Peng, et al. Inflammation and cardiac dysfunction during sepsis, muscular dystrophy, and myocarditis[J]. Burns & Trauma, 2013, 1: 109-121.

[2] 刘敏, 罗苑苑, 林新锋. 中西医结合治疗脓毒症心肌损伤的研究进展[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(4): 778-780.

[3] 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]. 中华内科杂志, 2015, 54(6): 557-581.

[4] SCCM, ESICM. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Critical Care Medicine, 2013, 41(2): 580-637.

[5] 王兆, 陈微微, 温建立. 感染性休克患者心肌损伤程度与预后分析[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(13): 1933-1935.

[6] 赵慧颖, 安友仲, 刘方. B 型利钠肽对严重感染及感染性休克患者预后的预测作用[J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(5): 293.

[7] Charpentier J, Luyt CE, Fulla Y, et al. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 660-665.

[8] 李燕, 卢彩兰, 霍晋, 等. N 端前体脑钠肽检测在脓毒症中的应用研究[J]. 临床医药实践, 2012, 21(4): 251-253.

[9] 梅小青, 张丹. 血必净注射液对脓毒症心肌损伤临床干预观察[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(5): 712-715.

[10] 李志强, 张印刚, 程爱斌, 等. 严重脓毒症患者心肌钙蛋白 I 变化及预后相关因素分析[J]. 现代预防医学, 2011, 38(22): 4781-4782.

[11] 张志忠, 周荣斌. 心肌标志物在脓毒症心肌损伤中的临床应用[J]. 医学综述, 2009, 15(19): 2929-2931.

[12] Chagnon F, Bentourkia M, Lecomte R, et al. Endotoxin-induced heart dysfunction in rats: assessment of myocardial perfusion and permeability and the role of fluid resuscitation[J]. Crit Care Med, 2006, 34(1): 127-133.

[13] 卢海儒, 樊凌沁. 血必净注射液的循证应用、不良反应及注意事项[J]. 中国新药杂志, 2013, 22(20): 2449-2452.

[14] 吴江莹, 刘晓新. 血必净注射液的抗炎作用机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(15): 2030-2032.

[15] 陆杰, 巢娟芬. 心肌损伤标记物对脓毒症心肌损伤的诊断价值[J]. 江苏医药, 2014, 40(9): 1058-1059.

(收稿日期 2016-01-13)

生肌玉红膏联合氧气雾化治疗Ⅱ~Ⅲ期压疮的临床研究*

刘学灵¹ 杨明高¹ 陈庭明² 夏咏梅² 陈君然^{1△} 冷静³

(1.重庆市涪陵区人民医院,重庆 408000;2.重庆市涪陵区中心医院,重庆 408000;3.重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R632.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1585-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.041

【摘要】目的 观察生肌玉红膏联合氧气雾化技术治疗Ⅱ~Ⅲ期压疮的疗效和作用机制。**方法** 将80例Ⅱ~Ⅲ期老年压疮患者按随机数字表法分为实验组和对照组,各40例。实验组用敏感抗生素配置而成的雾化液经氧气雾化技术对压疮局部创面供氧后涂敷生肌玉红膏,对照组单用生肌玉红膏涂敷治疗,两组4周为1个疗程,均每日换药,分别于治疗第3、7、14、21、28日观察创面显效时间、愈合时间;治疗后评价综合疗效。**结果** 实验组治疗第3、7、14、21、28日不同时间段疗效均显著优于对照组($P<0.05$);两组患者创面显效时间、愈合时间差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 生肌玉红膏可以安全用于治疗Ⅱ~Ⅲ期压疮,联合氧气雾化创面治疗方法通过促进肉芽组织生长,有效减少渗液来提高创面愈合率,缩短治疗时间,减轻患者痛苦,提高病员生存质量。

【关键词】 老年压疮 生肌玉红膏 氧气雾化 创面愈合

Clinical Research of Shengji Yuhong Decoction Combined with Oxygen Atomization on Ⅱ~Ⅲ Pressure Ulcer LIU Xueling, YANG Minggao, CHEN Tingming, et al. People's Hospital of Fuling District, Chongqing 408000, China.

【Abstract】Objective: To observe the effect and mechanism of Shengji yuhong decoction combined with oxygen atomization on Ⅱ~Ⅲ pressure ulcer. **Methods:** 80 cases with Ⅱ~Ⅲ elderly pressure ulcer were randomly divided into the experimental group and the control group, 40 cases in each. Atomized liquid set by sensitive antibodies was oxygen supplied to the pressure ulcer parts in the experimental group, following with Shengji yuhong decoction. The control group were only treated by Shengji yuhong decoction. A course of treatment lasted four weeks are and the medicine was changed every day. On the 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th day, the effective time and healing time of surface wound were observed. Comprehensive curative effects were evaluated after treatment. **Results:** The curative effects of the experimental group on the 3rd, 7th, 14th, 21st, 28th day during treatment were significantly better than those of the control group ($P<0.05$). The differences of effective time and healing time between two groups had statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion:** Shengji yuhong decoction can be safely used to treat Ⅱ~Ⅲ pressure ulcer and the combination with oxygen atomization surface wound treatment can effectively reduce exudate to increase healing rate of surface wound through promoting granulation tissue growth. Therefore, this can decrease the treatment time, alleviate patients' pain and increase patients' living quality.

【Key words】 Elderly pressure ulcer; Shengji yuhong decoction; Oxygen atomization; Surface wound healing

随着社会老年化,老年压疮的防治成为世界攻关的难题;无论在医院或是社区均存在较高的压力性溃疡发病率和患病率。压疮好发于老年患者,尤其是病情严重、长期卧床、营养失调或代谢障碍、尿便失禁的患者,可在数小时内发生^[1]。国外大量流行病学资料显示^[2],美国一般医院患者压疮发生率为2.5%~11.6%,住院老年人的发生率为10%~25%,患病未入院而在家中治疗发生率为50%。目前我国老年压疮广泛发生于

各级医疗卫生系统、各种养老机构及家庭养老生活中,它不仅降低老人的生活质量;患者需要得到照料的高成本、时间长、比例多;给患者带来痛苦,给家庭增加负担;严重影响对原发病的治疗和康复。生肌玉红膏出自《外科正宗》,具有活血祛腐、解毒镇痛、润肤生肌功效,被《医宗金鉴》称为“生肌神药”临床已被用于压疮的治疗,该研究通过对照试验观察生肌玉红膏联合氧气雾化技术治疗老年压疮的有效性及安全性。该研究通过医院伦理委员会批准。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合压疮分期标准,均为

*基金项目:重庆市涪陵区科技计划项目(FLKJ,2015ABB1090)

△通信作者(电子邮箱:1874363668@qq.com)

II~III期压疮^[3-4];年龄60~89岁;若合并糖尿病,要求血糖控制平稳(空腹血糖<10 mmol/L);研究对象对本研究知情,签署知情同意书。排除标准:III期压疮患者合并瘘管和隧道的IV期压疮;高龄、极度消瘦、合并重度低蛋白血症患者;长期食用类固醇激素及免疫抑制剂者。

1.2 临床资料 80例患者来源于重庆市涪陵区人民医院和重庆市涪陵区中心医院老年科2014年8月至2015年8月就诊的II~III期老年压疮住院患者,根据患者的治疗意愿按入院时间先后顺序编号,按随机数字表法将患者分为实验组和对照组各40例,原发病为脑梗死后遗症25例,冠心病18例,慢性肺部疾病15例,肿瘤晚期12例,老年痴呆7例,腰椎退行性病变3例,多发生于骶尾部、臀部、髌部、小腿外侧、足外踝等。其中实验组男性26例,女性14例;II期压疮19例,III期压疮21例。对照组男性15例,女性25例;II期压疮22例,III期压疮18例;两组平均年龄(79.04±8.805)岁,压疮面积(2 cm×2.5 cm~13 cm×12 cm),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 1)生肌玉红膏由重庆市中医院制剂室制备。成分为白芷15g,紫草6g,生甘草36g,当归60g,血竭12g,轻粉12g,白蜡60g,麻油500g。制作程序:先将当归、白芷、紫草、甘草4味药于芝麻油内浸泡3d,然后文火熬枯,去渣滓再如血竭化尽,入白蜡微火化开,待油温后,入研细轻粉搅匀,冷却后及制成生肌玉红膏备用。2)评估患者整体状况和行Braden评分评估皮肤风险因素、压疮局部情况。两组均提供优质预防措施,制定健康教育方案,取得家属和患者的配合;责任护士加强责任心,建立压疮预防和监控^[5],翻身记录卡、严格指导和协助家属每2小时改变1次体位,不得随意更改翻身时间,还要对压疮局部皮肤、好发部位认真观察和测量并记录结果;卧气垫床,气垫床使用预防性,采用静态床垫;指导30°斜卧位,平时除治疗需要外,床头抬高的角度应尽可能低,避免>30°,这有利于降低剪切力和摩擦力的影响^[6];不要盲目按摩局部皮肤。研究表明,按摩无助于防止压疮、皮肤温度每升高1℃,会导致组织细胞代谢及氧含量增加10%,造成细胞缺血、坏死;同时保持床单元干净平整,患者皮肤清洁、光滑、干爽,每天清洁皮肤1~2次;积极治疗原发病;控制血糖;改善全身营养状况;促进压疮愈合。3)创面的处理方法。(1)实验组和对照组创面均作病原菌培养及药敏试验,采集标本时应尽量减少或避免感染部位附近皮肤或黏膜,常居菌群污染和防止外源性细菌污染标本。用0.5%碘伏消毒伤口周围,清理伤口(用无菌操作技术祛除脓液及坏死组织),在血肉交接部位取标本送检。坏死性软组织感染进行病原学确诊后,必须立即停止经验性治疗更换靶向治疗,选

择窄谱、有针对性的抗菌药物^[7]。(2)消毒和清洗创面,尽量去除坏死分泌物;实验组和对照组的II期压疮在无菌操作下采用0.5%碘伏由内向外消毒周围皮肤2~3cm正反两遍,再用0.9%氯化钠注射液冲洗创面。目前0.9%氯化钠注射液被认为是最理想的清洗液,在清洁伤口时为了使疼痛最小化,在使用前最好加温至体温^[8]。III期压疮用0.5%碘伏由内向外消毒创面周围皮肤两遍,后先用无菌镊剔出已坏死溶解的组织,再用无菌剪刀剪去已失活的组织,暴露出新鲜组织,最后用0.9%氯化钠注射液冲洗创面和周围皮肤,以便祛除创面残留的碘及坏死组织^[9]。(3)根据病原菌培养及药敏结果,实验组采用敏感抗生素加0.9%氯化钠注射液配置成高度均匀雾化液直接加入一次性医用雾化器,面罩封闭创面四周(苏州伟康医疗器械有限公司制造)连接氧气后雾化压疮创面局部,采用保鲜薄膜,封闭雾化创面区域,雾化氧流量达6~8mL,时间20~30min,后用生肌玉红膏涂敷创面;对照组单用生肌玉红膏涂敷创面。两组均用无菌纱布包扎,每日更换1次,污染后随时更换。两组均治疗4周观察疗效。

1.4 疗效标准 参照《中医外科学》^[10]制定。痊愈:创面完全愈合。显效:创面愈合≥75%。有效:创面愈合≥25%,且<75%。无效:创面愈合<25%,治疗前后无明显变化。

1.5 统计学处理 应用SPSS11.0统计软件处理。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。包括描述性分析、 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床不同时段疗效比较 见表1。结果显示,实验组在治疗各时间段有效率均显著高于对照组(P<0.05)。

表1 两组不同时段临床疗效分析比较(n)

组别	时间	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
实验组 (n=40)	第3日	0	12	23	5	35(87.50) [△]
	第7日	12	21	4	3	37(90.00) [△]
	第14日	28	7	3	2	38(95.00) [△]
	第21日	34	4	1	1	39(97.50) [△]
	第28日	35	3	1	1	39(97.50) [△]
对照组 (n=40)	第3日	0	0	12	28	12(30.00)
	第7日	2	12	20	6	30(85.00)
	第14日	15	15	5	5	35(87.50)
	第21日	21	13	3	3	37(92.50)
	第28日	2	5	12	0	37(92.50)

与对照组同时段比较,△P<0.05。下同。

2.2 两组患者创面显效和愈合时间比较 见表2。结果显示,试验组II、III期压疮患者显效时间、愈合时间均

快于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组创面显效和愈合时间比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Ⅱ期压疮	Ⅲ期压疮
实验组 (n=40)	显效时间	5.37±1.61 [△]	8.30±3.10 [△]
	愈合时间	7.74±1.97 [△]	14.26±4.83 [△]
对照组 (n=40)	显效时间	10.27±2.60	12.22±1.99
	愈合时间	14.32±3.09	22.06±6.52

2.3 安全性分析 试验组无任何不良反应发生,存在1例因清创黑色痂皮不彻底治疗7d后,发生痂下积脓恶化转外科继续治疗;1例治疗9天后有效,因原发病死亡。

3 讨论

压疮又称为压力性溃疡,美国压疮专家组(2007 NPUAP)将压疮定义为“压疮是皮肤和皮下组织由于压力,或复合有剪切力和(或)摩擦力作用而通常发生于骨隆突处的局限性损伤^[11]。中医学认为压疮是因为“身体久着席褥摩擦而生疮”^[12],将其归因于气血亏虚,加之长期卧床气血运行受阻、肌肤失养,湿热蕴结、宿滞不散而渐致坏死,溃烂,日久每致伤筋损骨,可致全身衰竭危及生命。临床压疮循证治疗方法多样,但有效促进创面愈合还有一定的难度。故临床采用中西医结合方法治疗压疮是未来发展的必然趋势。本研究应用中医学古方(生肌玉红膏)与现代氧疗技术结合治疗Ⅱ~Ⅲ期老年性压疮,经过近2年的临床实践,已初步取得满意的疗效。

源自《外科正宗》之生肌玉红膏中当归、白芷为主药,行气散血、活血消肿;紫草凉血活血,除湿生肌;血竭活血散瘀、敛疮生肌止痛;轻粉化腐提毒,收湿敛疮;甘草泻火解毒,助生新肌,调和诸药;白蜡润肤生肌,兼做赋形剂,诸药合用以达活血化瘀、行气止痛、祛腐排脓、生肌治疮之目的。氧气雾化压疮局部创面,方法是利用氧气驱动雾化吸入原理^[13],利用高速高浓度的氧气把敏感抗菌药物与0.9%氯化钠注射液配置成的雾化液变成均匀细微的气雾喷雾创面^[14],既改善局部组织有氧代谢,提高局部组织的氧含量及氧的弥散距离,促进侧支循环建立,改善局部血液循环,促进新陈代谢,提高免疫力;又杀死创面的敏感细菌,防止滥用抗生素;0.9%氯化钠注射液提供表皮细胞所处的液体环境。细胞的增值分化及酶活性的发挥都需要水作为介质细胞,促使创面置于生理性湿润环境中更能快速移行,达到抗炎、消肿除臭目的。氧气雾化面罩覆盖创面,

再用保鲜膜沿面罩四周局部封闭,形成一个相对密闭的治疗空间,减少氧雾流失提高局部用氧浓度,且创面与周围外环境隔开,不易受外环境的污染,上皮细胞生长快、修复快。经雾化后给创面提供湿润的环境符合当前提倡的湿性疗法观点,即在无菌条件下湿润有利于创面上皮细胞的形成,促进组织生长和创面愈合^[14];涂敷生肌玉红膏治疗以促进创面愈合。研究显示^[15]生肌玉红膏能提高创面肉芽血红蛋白水平与羟脯氨酸含量以促进创面愈合。中西医结合方法联合应用起到抗感染、祛腐生肌、改善局部血液供应、加速创面愈合的功效。

参 考 文 献

- [1] 刘光维. 压疮防治进展[J]. 护理研究, 2005, 19(10): 2082-2084.
- [2] 罗盛清, 梁业梅. 压疮治疗护理新进展[J]. 护理实践与研究, 2014, 1(14): 17-18.
- [3] National Institute for Clinical Excellence Pressure Ulcers Prevention and treatment [C]. Clinical Guideline 29. London: NICE. 2005.
- [4] National Pressure ulcer adviser panel (NPUPA) [OL]. <http://www.npuul.org/resources.htm>.
- [5] 张燕. 对老年患者压疮研究的新探索[J]. 中国社区医师, 2014, 30(21): 9-11.
- [6] 刘翔, 付雪. 压疮危险因素评估压护理及预防研究进展[J]. 中国护理管理, 2013, 13(72): 50-51.
- [7] 张丽华, 乐汉娥, 周锐. 压疮并发坏死性软组织感染的病原学分析及抗菌药物应用[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(16): 4071-4073.
- [8] 蒋琪霞, 刘云. 成人压疮预测和预防实践指南[M]. 南京: 东南大学出版社, 2009: 1.
- [9] 王敏. 艾条灸结合湿性换药用于Ⅱ-Ⅲ期压疮的护理研究[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(6): 615-616.
- [10] 赵尚华. 中医外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 102-103.
- [11] 徐玲, 高晓阳. 压疮定义和分期的研究进展[J]. 护理研究, 2014, 1(28): 9-10.
- [12] 曹翠玲, 周樊华, 甘霖. 敏感抗生素联合生肌玉红膏治疗Ⅲ期压疮的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(3): 38-39.
- [13] 杨伟霞. 加味双黄液氧气雾化联合湿敷治疗溃疡期压疮效果观察[J]. 护理学杂志, 2008, 23(14): 16-17.
- [14] 黄洛宁. 压疮护理进展[J]. 国外医学护理学分册, 1986, 5(2): 193-194.
- [15] 张晶, 姚昶, 尹恒, 等. 生肌玉红膏促进下肢慢性创面愈合257例随机对照多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 35-38.

(收稿日期 2016-04-11)

中西医结合治疗急性冠脉综合症的疗效及预后分析*

唐 婧 肖忠英

(四川省内江市第一人民医院,四川 内江 641000)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1588-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.042

【摘要】目的 观察中西医结合治疗急性冠脉综合征患者的疗效及预后分析。**方法** 将 150 例患者按随机数字表法分为对照组和观察组各 75 例。对照组用单纯西医治疗,观察组在此基础上加中药联合治疗。对比两组患者的心功能、疗效、不良反应。**结果** 观察组总有效率 96.00%高于对照组的 84.00%($P<0.05$)。治疗后,两组血脂水平、心功能指标较治疗前明显改善(均 $P<0.05$),且观察组治疗后血脂各水平、心功能指标均优于对照组(均 $P<0.05$)。观察组不良反应发生率 4.00%低于对照组的 16.00%($P<0.05$)。**结论** 急性冠脉综合征患者采用中西医结合治疗可改善患者心肌缺血、血液循环情况,效果显著,安全性好。

【关键词】 急性冠脉综合征 中西医

Analysis of Curative Effect and Prognosis of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Patients with Acute Coronary Syndrome TANG Jing, XIAO Zhongying. *The First people's Hospital of Neijiang, Sichuan, Neijiang 641000, China.*

【Abstract】Objective: To analyze curative effect and prognosis of integrated traditional Chinese and Western medicine on patients with acute coronary syndrome. **Methods:** 150 cases were divided into the control group and the observation group according to random number table method, 75 cases in each. The control group took only Western Medicine treatment, while the observation group added Chinese and Western medicine. The heart function, curative effects and adverse reactions were compared and analyzed. **Results:** The total effective rate of the observation group was 96.00%, higher than that of the control group 84.00% ($P<0.05$). After treatment, the blood lipid levels and cardiac function indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was superior to the control group ($P<0.05$). The adverse reaction of the observation group (4.00%) was lower than that of the control group (16.00%) ($P<0.05$). **Conclusion:** The combination of traditional Chinese and Western medicine on patients with acute coronary syndrome can improve myocardial ischemia, blood circulation. The effect is remarkable, and the security is good.

【Key words】 Acute coronary syndrome; Integrated traditional Chinese and Western medicine

饮食结构变化、老龄化速度加快导致急性冠状综合征患者的发病率逐年增加^[1]。急性冠脉综合征是冠状动脉内斑块破溃、侵蚀导致血栓形成,造成病变血管阻塞^[2]。急性冠脉综合征主要发病原因为动脉不稳定粥样斑块破裂^[3]。动脉不稳定粥样斑块的稳定和溶栓是治疗急性冠脉综合征的主要方法^[4],单纯西医治疗过程中患者病情变化反复、耐受性差、不良反应较多、疗效差^[5]。本研究采用中西医结合对急性冠脉综合征患者进行治疗效果良好。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均符合美国心脏协会、心脏病学会急性冠脉综合征的诊断标准。排除具有相关药

物过敏、精神病史、哺乳、妊娠期妇女、严重心律失常、心力衰竭、肝肾等器官疾病、合并严重重度糖尿病、高血压者。

1.2 临床资料 选取 2013 年至 2015 年笔者所在医院接治急性冠脉综合征患者 150 例,男性 79 例,女性 71 例;平均年龄(50.36±6.32)岁;平均病程(5.35±1.32)年;不稳定型心绞痛 93 例,急性心肌梗死 57 例。按随机数字表法分为对照组和观察组两组各 75 例。对照组男性 39 例,女性 36 例;平均年龄(51.36±6.45)岁;平均病程(5.75±1.68)年;不稳定型心绞痛 46 例,急性心肌梗死 27 例。观察组男性 40 例,女性 35 例;平均年龄(51.47±6.81)岁;平均病程(5.49±1.72)年;不稳定型心绞痛 47 例,急性心肌梗死 30 例。两组年龄、病程等资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用纯西医治疗,主要药物有

* 基金项目:内江市科学技术和知识产权局市级科技支撑计划项目([2012]54号)

阿托伐他汀钙、硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片、低分子肝素钙。每晚睡前服用阿托伐他汀钙(辉瑞制药有限公司,国药准字J20130129,20 mg/粒)20 mg/(kg·d);硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲(杭州)制药有限公司,国药准字J20130083,75 mg/粒]75 mg/(kg·d);阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健公司,国药准字J20130078,100 mg/粒)100 mg/(kg·d);皮下注射低分子肝素钙(海南通用同盟药业有限公司,国药准字H20010300,5000 IU/支)5000 U/次,每日2次。观察组在对照组基础上加服中药汤剂:桂枝10 g,炙甘草6 g,鹿衔草15 g,苏木15 g,延胡索15 g,川芎20 g,丹参20 g,茯苓20 g,陈皮12 g,枳壳12 g,葛根20 g,酸枣仁15 g,五味子10 g,薤白15 g,瓜蒌皮15 g,山楂15 g。水煎服,每次150 mL,每日1剂,分早晚2次温服。两组均治疗15 d。

1.4 观察指标 治疗前后两组临床疗效、心功能、血脂水平、不良反应。

1.5 疗效标准 参照文献[6]拟定。无效:临床症状无明显变化,冠状血流、血栓情况无变化。有效:临床症状有所减轻,心绞痛发作次数减少50%以上,冠脉血流改善程度级别升高,血栓减少,心肌坏死物同工酶降低。显效:临床不适感基本消失,心绞痛次数、血栓明显减少,冠脉血流改善级别提高35.5%以上。治愈:临床症状完全消失,心电图ST段改变,正常生活恢复。

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,比较采用t检验。计数资料以率表示,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,观察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	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	75	45	14	13	3	72(96.00) [△]
对照组	75	17	20	26	12	63(84.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后血脂水平比较 见表2。治疗后,两组血脂水平较治疗前明显改善(均 $P<0.05$),且观察组治疗后血脂各水平均优于对照组(均 $P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后心功能比较 见表3。治疗后,两组心功能指标较治疗前明显改善(均 $P<0.05$),且观察组治疗后心功能指标优于对照组(均 $P<0.05$)。

2.4 两组不良反应比较 见表4。结果示,观察组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后血脂水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	总胆固醇(TC)(mmol/L)	三酰甘油(TG)(mmol/L)	低密度脂蛋白胆固醇(LDC-C)(mmol/L)	超敏C反应蛋白(hs-CRP)(mg/L)
观察组 (n=75)	治疗前	6.52±1.21	2.30±0.86	4.33±0.37	10.99±2.41
	治疗后	4.85±0.88 [△]	1.26±0.48 [△]	2.23±0.46 [△]	5.50±0.89 [△]
对照组 (n=75)	治疗前	6.53±1.19	2.28±0.87	4.31±0.42	11.08±2.38
	治疗后	5.98±1.12 [*]	2.01±0.59 [*]	2.48±0.48 [*]	9.39±1.01 [*]

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

表3 两组治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	左室射血分数(LVEF)(%)	舒张早期值流速(EPFV)(m/s)	舒张晚期值流速(APFV)(m/s)	心输出量(CO)(L/min)
观察组 (n=75)	治疗前	51.30±7.24	0.49±0.12	0.58±0.12	4.31±1.04
	治疗后	63.21±8.28 [△]	0.64±0.18 [△]	0.49±0.17 [△]	5.23±1.16 [△]
对照组 (n=75)	治疗前	51.20±7.25	0.50±0.11	0.57±0.13	4.30±1.05
	治疗后	56.21±9.29 [*]	0.56±0.13 [*]	0.53±0.10 [*]	4.83±1.29 [*]

表4 两组不良反应比较(n)

组别	n	心肌缺血	心肌梗死复发	死亡	不良反应发生(%)
观察组	75	1	1	1	3(4.00) [△]
对照组	75	5	4	3	12(16.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

冠状动脉粥样斑块侵蚀、破碎,导致形成局部血栓,引起冠状动脉完全、不完全闭塞是急性冠脉综合征的主要发病机制^[7-8]。急性冠脉综合征是一种严重的心脏病,多发于中老年人,也多见于高血压病、糖尿病、肥胖、酗酒、抽烟男性等人群^[9]。

血栓形成、粥样斑块病变是急性冠脉综合征患者发病的直接原因,因此,抗血小板聚集、粥样斑块稳定对于急性冠脉综合征的治疗至关重要^[10]。研究表明^[11],粥样斑块的形成与血液流变学、血脂、血管重构、细胞凋亡、血管壁炎症等有关,血栓形成与血小板激活有关。hs-CRP介导的补体激活能影响人类动脉硬化的形成,在人体组织发生损伤后,hs-CRP含量升高,是一种炎症标志物。本研究中急性冠脉综合征患者治疗前的hs-CRP含量均明显高于治疗后。hs-CRP作为急性冠脉综合征发生的危险因素,是急性心肌梗死、不稳定型心绞痛患者心肌缺血的预测因子。因此通过多种途径影响血栓、粥样斑块病变的形成是急性冠脉综合征治疗的有效方法。通过抗凝、溶栓、改善灌注、介入治疗等是临床治疗急性冠脉综合征的主要手段^[12]。阿托伐他汀钙、硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片、低分子肝素钙是临床治疗急性冠脉综合征的常用西药,阿托伐他汀钙具有抗炎、减小硬化斑块作用;硫酸氢氯吡格雷片、阿司匹林肠溶片、低分子肝素钙具有抑制血栓形成、血小板聚集作用,但治疗效果较差。本研究中虽经

纯西药治疗后患者的血脂等水平得到明显缓解,但治疗效果不及中西药联合治疗。

中医学将急性冠脉综合征归属为“胸痹心痛病”,认为其发病机制为因心阳不足导致阳气无法上升,使痰浊瘀血阻滞于心胸部位^[13],其治疗原则为温通心阳、宣痹驱邪。有研究表明^[14],有活血化瘀功能的药物能改善血液流变,抑制血小板聚集、黏附、释放,保护心肌细胞,抑制平滑肌细胞迁移、增殖,稳定斑块,改善血管内皮功能。桂枝化气通阳,配伍甘草可缓解心脉绌急、温通气血;鹿衔草、苏木、延胡索、川芎、丹参可活血化瘀、止痛^[15];茯苓渗湿健脾;陈皮、枳壳和胃行气,化痰理气;葛根能扩张冠状动脉,提升阳气,解除痉挛冠状动脉;酸枣仁、五味子能安神志、养心血;薤白、瓜蒌皮可宣痹通阳,山楂能破积血、散瘀血。本研究中,经中西药联合治疗急性冠脉综合征患者的疗效、血脂水平、心功能指标均优于经纯西药治疗。

综上所述,急性冠脉综合征患者采用中西医结合治疗可改善患者心肌缺血、血液循环情况,效果显著,安全性好。

参 考 文 献

[1] 贺付成,赵雪,高峰,等.急性冠脉综合征患者血浆 miR-208b 和 miR-145 的表达水平及临床意义[J].第二军医大学学报,2013,34(1):109-111.

[2] 杨长宝,郑海军,邱春光.不同剂量瑞舒伐他汀治疗急性冠脉综合征疗效[J].郑州大学学报:医学版,2013,48(2):295-296.

[3] 陈志刚,孙海燕,岳兵等.急性冠脉综合征患者 Periostin、VEGF、ET-1 和 hs-CRP 的表达及其临床意义[J].江苏医药,2013,39(8):929-931.

[4] 任静,姚朱华.血浆 D-二聚体检测在急性冠脉综合征中的临床价值[J].临床检验杂志,2013,31(5):328-331.

[5] 冯娜,罗雪勇,王军贤.通心络胶囊联合低分子肝素治疗急性冠脉综合征[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(10):

340-342.

[6] 张辉,张杨,杨蓉,等.丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(5):598-601.

[7] 陆弘逾,陈德,顾俊,等.急性冠脉综合征患者血小板和白细胞异常表达组织因子的研究[J].中国实验血液学杂志,2013,21(3):678-683.

[8] 赵志强,毛静远,李彬.急性冠脉综合征中医药干预的理论与实践探讨[J].中华中医药杂志,2014,29(2):542-544.

[9] 王新刚,李建平,霍勇.注射用血栓通治疗急性冠脉综合征患者的安全性[J].中国新药杂志,2014,23(8):968-971,976.

[10] 徐林杰,吴继雄,许邦龙,等.急性冠脉综合征患者外周血 CD4⁺+CD25⁻+CD127⁻(low)调节性 T 细胞的变化及意义[J].安徽医科大学学报,2014,49(5):637-640.

[11] 何菲,殷跃辉,李芝峰,等.不同性别急性冠脉综合征患者的临床特征分析:480 例回顾性研究[J].解放军医学杂志,2014,39(6):489-493.

[12] 黄瑛,林英忠,施莹,等.急性冠脉综合征患者血浆 IL-37 水平变化及意义[J].实用医学杂志,2014,30(10):1559-1561.

[13] 黄莉文.老年急性冠脉综合征患者血清 CRP、BNP、D-二聚体的水平变化[J].中国老年学杂志,2014,34(16):4421-4422.

[14] 张尉华,刘朝曦,孙红,等.急性冠脉综合征患者 PCI 术后随访[J].中国老年学杂志,2014,34(16):4424-4425.

[15] 毕惠珍,刘润霞,朱道华,等.急性冠脉综合征患者医院感染的相关高危因素分析[J].中华医院感染学杂志,2015,25(1):145-147.

[16] 陈勉,张艳.中西医结合治疗急性冠脉综合征的临床疗效及对血清 CRP、IL-6 的影响[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(22):317-320.

[17] 唐咏,温泽淮,侯乐等.丹红注射液联合脑心通治疗急性冠脉综合征疗效评价的 Meta 分析[J].广州中医药大学学报,2016,33(1):131-136.

(收稿日期 2016-01-21)

自拟中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎患者疗效观察及其安全性评价

严玉梅 张正宇 王 静 李婵玉 谢 元
(江苏省洪泽县人民医院,江苏 洪泽 223100)

中图分类号:R711.33 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1590-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.043

【摘要】目的 观察自拟中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎患者疗效。**方法** 将 60 例急性盆腔炎门诊患者随机分为观察组与对照组,各 30 例。对照组采用左氧氟沙星治疗,观察组在对照组基础上结合自拟中药汤剂治疗。两组疗程均为 14 d。**结果** 观察组总有效率为 96.67%,明显高于对照组的 73.33%($P < 0.05$)。治疗后两组盆腔积液深度较治疗前明显减少,炎性包块直径较治疗前明显减小($P < 0.05$);两组比较,观察组盆腔积液深

度低于对照组,炎性包块直径小于对照组($P<0.05$)。两组治疗后均较治疗前降低($P<0.05$);两组比较,观察组血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平治疗后低于对照组($P<0.05$)。结论 自拟中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎患者疗效显著,安全可靠,具有重要研究价值。

【关键词】 急性盆腔炎 自拟中药汤剂

急性盆腔炎主要是指女性内生殖器官如卵巢、输卵管、子宫、子宫周围结缔组织发生的炎性病变^[1]。该病临床表现以下腹部疼痛为主,急性期可伴发热。流行病学调查发现急性盆腔炎发病率呈上升趋势,使患者身心健康和生活质量受到严重影响。目前,西医主要采用抗菌药物治疗,但其疗效并不十分理想。随着中医药的发展,应用于治疗急性盆腔炎取得了满意的临床疗效^[2-4]。故而笔者本研究旨在分析自拟中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎患者疗效及其安全性评价。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床诊断符合 2010 年美国疾病控制与预防中心(CDC)中关于《盆腔炎性疾病诊治指南(2010 版)》^[5]中相关诊断标准。纳入标准:1)符合诊断标准者;2)签订知情同意书者;3)经医院伦理委员会批准者。排除标准:1)不符合上述标准者;2)慢性盆腔炎者;3)对本研究方案过敏者;4)入院 1 个月前静脉抗菌药物治疗者;5)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 临床资料 选取 2009 年 7 月至 2015 年 7 月期间我院 60 例急性盆腔炎门诊患者,按随机数字表法随机分为观察组与对照组,各 30 例,年龄 20~40 岁,平均(31.48±6.59)岁;病程 1~3 d,平均(1.89±0.52) d。观察组平均年龄(30.76±6.34)岁;平均病程(1.81±0.56) d。对照组平均年龄(31.72±6.79)岁;平均病程(1.94±0.47) d。两组患者临床资料差异无统计意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用左氧氟沙星(江苏瑞年前进制药有限公司,国药准字 H20044064,规格为左氧氟沙星 0.2 g/2 mL)0.2 g/次,每日 2 次。观察组在对照组基础上结合自拟中药汤剂治疗,方中组成包括:黄连 15 g,黄芩 15 g,当归 10 g,柴胡 10 g,葛根 10 g,连翘 10 g,赤芍 20 g,桃仁 10 g,苍术 10 g,薏苡仁 20 g,红花 10 g,生地黄 10 g,甘草 6 g。诸药水煎服,每日 1 剂,分早晚两次温服,取汁 400 mL。两组疗程均为 14 d。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床疗效。观察两组盆腔积液深度和炎性包块直径治疗前后变化;观察两组患者血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平治疗前后变化。两组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,装于不含抗凝剂的试管内,室温下自然凝集 20~30 min,离心,分离血清,置于-20℃保存待测;观察两组不良反应发生情况。

1.5 疗效标准 根据文献^[6]制定疗效标准。治愈:患者下腹部疼痛等症状消失,以及患者阴道分泌物检查恢复正常。显效:患者下腹部疼痛等症状基本消失,以及患者阴道分泌物检查明显改善。有效:患者下腹部疼痛等症状明显改善,以及患者阴道分泌物检查有所改善。无效:患者下腹部疼痛等症状以及患者阴道分泌物检查无改善。

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。 $P<0.05$ 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。结果为观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

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	总有效(%)
观察组	30	16	8	5	1	29(96.67) [△]
对照组	30	9	7	6	8	22(73.33)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗后盆腔积液深度和炎性包块直径比较 见表 2。治疗后两组盆腔积液深度较治疗前明显降低,炎性包块直径较治疗前明显减小($P<0.05$);两组比较,观察组盆腔积液深度低于对照组,炎性包块直径小于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后盆腔积液深度和炎性包块直径比较(cm, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	盆腔积液深度	炎性包块直径
观察组 ($n=30$)	治疗前	2.84±0.91	4.51±1.34
	治疗后	0.43±0.12 [△]	1.87±0.61 [△]
对照组 ($n=30$)	治疗前	2.87±0.85	4.62±1.40
	治疗后	0.98±0.28*	3.14±0.97*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组治疗前后血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平比较 见表 3。两组血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平治疗后均较治疗前降低($P<0.05$);观察组血清 CRP、IL-6、TNF- α 水平治疗后低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

急性盆腔炎多见于有月经、性活跃的妇女^[7]。炎症可局限于一个部位,也可同时累及几个部位,最常见的是输卵管炎及输卵管卵巢炎,单纯的子宫内膜炎或卵

表3 两组治疗前后血清CRP、IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP(mg/L)	IL-6(mg/L)	TNF- α (μ g/L)
观察组 (n=30)	治疗前	11.39 \pm 2.79	4.56 \pm 1.32	12.46 \pm 3.56
	治疗后	4.58 \pm 1.49* Δ	2.25 \pm 0.68* Δ	7.59 \pm 2.21* Δ
对照组 (n=30)	治疗前	11.62 \pm 3.13	4.36 \pm 1.41	12.31 \pm 3.81
	治疗后	10.92 \pm 3.41*	4.61 \pm 1.50*	12.40 \pm 3.48*

巢炎较少见^[8]。急性盆腔炎主要包括急性子宫内膜炎、急性输卵管炎、急性输卵管卵巢脓肿、急性盆腔腹膜炎、急性盆腔结缔组织炎^[9]。急性盆腔炎发展可引起弥漫性腹膜炎、败血症、感染性休克,严重者可危及生命^[10]。若在急性期未能得到彻底治愈,则转为慢性盆腔炎,往往经久不愈,并可反复发作,导致不孕、输卵管妊娠、慢性盆腔痛等。现代医学认为急性盆腔炎主要是因病毒或细菌感染所引起炎症,其病原体以厌氧菌、葡萄球菌、链球菌多见^[11]。盆腔炎的病因常见于生产后、流产后机体抵抗力减弱,病原体通过胎盘创面或剥离面沿创口上行致使的感染^[12]。目前,对其具体发病机制尚不十分明确。急性盆腔炎属中医学“月经不调”“痛经”“不孕症”“带下”等范畴。中医理论认为该病主要是由于过食辛辣、肥甘厚腻之品,湿热瘀阻于胞络、子宫,造成冲任带三脉功能失常,与气血相搏,郁滞成病^[13-14]。故而临床应以清热解毒、活血化瘀为主要治疗法则。方中黄连、黄芩具有清热解毒、清上焦肺热功效;当归、桃仁、红花具有活血散瘀功效;薏苡仁具有清利湿热、解毒功效;生地黄具有清血分之热功效;连翘、葛根具有清热解毒功效;柴胡具有疏肝行气、调畅气机功效;苍术具有健脾利湿功效;甘草具有调和诸药功效。综观全方,可奏解热解毒、活血化瘀功效。左氧氟沙星是一种第三代氟喹诺酮类药物,其作用主要是左氧氟沙星抑制细菌的DNA旋转酶,从而影响DNA的正常形态和功能,使DNA不能控制蛋白质与RNA的合成,以及细菌菌体延伸成丝状体和形成液泡,然后再经核酸外切酶降解染色体DNA,进一步产生快速杀菌作用^[15]。笔者通过应用自拟中药汤剂联合西药研究结果显示,总有效率方面观察组高于对照组,提示自拟中药汤剂联合西药可明显提高治疗疗效;两组盆腔积液深度明显减少、炎性包块直径明显减小,观察组盆腔积液深度低于对照组、炎性包块直径小于对照组,提示自拟中药汤剂联合西药可明显降低盆腔积液深度,缩小炎性包

块直径;两组血清CRP、IL-6、TNF- α 水平治疗后降低,观察组血清CRP、IL-6、TNF- α 水平治疗后低于对照组,提示自拟中药汤剂联合西药可明显降低血清CRP、IL-6、TNF- α 水平,从而减轻患者微炎症状态;两组均未见严重药物不良反应,提示自拟中药汤剂联合西药用药安全可靠。

综上所述,自拟中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎患者疗效显著,可明显降低盆腔积液深度、缩小炎性包块直径,降低血清CRP、IL-6、TNF- α 水平,安全可靠,具有重要研究价值。

参 考 文 献

- [1] 秦照宇,李珍,吴小娟,等.急性盆腔炎致病因素及病原微生物分析[J].职业与健康,2012,28(7):889-890.
- [2] 汪百福.中药配合花红胶囊治疗急性盆腔炎80例临床观察[J].中医药学报,2013,41(4):104-105.
- [3] 施振娥.中西医综合治疗急性盆腔炎81例[J].中国中医药现代远程教育,2013,11(21):66-67.
- [4] 张春茹.清热理血汤治疗急性盆腔炎41例临床观察[J].河北中医,2013,12(8):1145-1146.
- [5] CDC. 2010 guideline for treatment of sexually transmitted diseases[J]. MMWR, 2010, 55: RR11: 56-61.
- [6] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2000:246-247,252-253.
- [7] 王广霞.中西医结合治疗慢性盆腔炎48例[J].菏泽医学专科学校学报,2015,27(4):57-59.
- [8] 温蓉艳,孙春荣,常继英.急性盆腔炎的护理体会[J].当代临床医刊,2015,31(6):1752-1753.
- [9] 吴兰芝,谢娟娟.中西医结合治疗急性盆腔炎临床观察[J].新中医,2014,46(12):105-106.
- [10] 赵新敏.中西医结合治疗慢性盆腔炎60例疗效观察[J].国医论坛,2014,29(6):37.
- [11] 王霜.中西医结合治疗慢性盆腔炎60例临床观察[J].中国民族民间医药,2014,23(24):83,85.
- [12] 刘爱芳.中西医结合治疗急性盆腔炎50例[J].中国中医急症,2009,18(11):1888-1889.
- [13] 杨芳英.中西医结合治疗急性盆腔炎临床观察[J].中国中医急症,2012,21(1):1794-1795.
- [14] 杨莉.中西医结合治疗急性盆腔炎130例疗效观察[J].实用中西医结合临床,2013,13(4):89.
- [15] 程晓榆.左氧氟沙星联合甲硝唑治疗急性盆腔炎疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2015,25(15):147-148.

(收稿日期 2016-02-19)

中药酒火疗法治疗类风湿关节炎(寒湿瘀阻证)临床观察*

杜金万 李良斌 袁剑波 胡春蓉[△]
(重庆市第九人民医院,重庆 400700)

中图分类号:R593.22 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1593-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.044

【摘要】目的 观察中药酒火疗法治疗类风湿关节炎(RA)(寒湿瘀阻证)的临床疗效,探索中药酒火疗法治疗寒湿瘀阻型 RA 的作用机制。**方法** 120 例患者按随机数字表法分为酒火疗法组(组 1、组 2、组 3)和对照组(组 4、组 5、组 6),每组 20 例。以临床疾病活动性指数(CDAI)为研究终点,采用 *t* 检验分析各组治疗前后及不同组间疗效差异。**结果** 酒火疗法组治疗前 CDAI(A-CDAI)为(20.53±8.63),治疗后为(11.17±6.13);传统外治疗法组治疗前 CDAI(T-CDAI)为(15.55±7.38);治疗后为(12.95±6.30)(*P*<0.05)。组间比较酒火疗法组临床效果优于传统外治疗法组(*P*<0.01)。**结论** 中药酒火疗法治疗 RA(寒湿瘀阻证)能显著改善患者症状体征,显著降低患者疾病活动度,该方法具有较好的临床治疗效果,且疗效优于传统中医外治法及非甾体类药物外治疗法。

【关键词】 类风湿关节炎 寒湿瘀阻 酒火疗法

Observation of Clinical Curative Effect on Rheumatoid Arthritis with Cold and Dampness Syndromes Treated by Traditional Chinese Medicine Jiuhuo Therapy DU Jinwan, LI Liangbin, YUAN Jianbo, et al. The Ninth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400700, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical curative effect of traditional Chinese medicine jiuhuo therapy on rheumatoid arthritis with cold and dampness syndromes and explore its mechanism. **Methods:** 120 cases were divided in random into jiuhuo therapy groups (subdivided into group 1, group 2, group 3) and the control groups (subdivided into group 4, group 5, and group 6), 20 patients in each group. The primary endpoint was clinical disease activity index; the analysis of *t* test was applied in comparing the intergroup difference before and after treatment. **Results:** Before and after treatment, CDAI in jiuhuo therapy groups were (20.53±8.63) and (11.17±6.13) respectively; before and after traditional external treatment, CDAI in control groups were (15.55±7.38) and (12.95±6.30), respectively (*P*<0.05). The jiuhuo therapy had a better efficiency than the traditional external treatment, and the difference was statistically significant (*P*<0.01). **Conclusion:** Traditional Chinese medicine jiuhuo therapy can not only improve the clinical manifestations of rheumatoid arthritis with cold and dampness syndromes patients, but also decrease disease activity in RA, showing a good clinical effect and a better efficiency than traditional external treatment of Chinese medicine and NSAID, deserving a further research and expand.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; Cold and dampness syndromes; Jiuhuo therapy

类风湿关节炎(RA)是一种以侵蚀性关节炎为主要表现的全身性自身免疫疾病^[1],其主要临床特征为持续性、侵蚀性的多关节炎,表现为关节的肿胀,压痛和滑膜关节的破坏,继而造成严重的残疾和过早死亡^[2]。西医治疗目标为快速降低疾病活动度^[3],维持躯体功能^[4]、预防或控制关节损伤^[5-6]、最大化提高患者生活质量^[7]。类风湿关节炎归属于中医学“痹证”范畴,祛风除湿、温阳散寒、化瘀通络是中医药治疗寒湿瘀阻证 RA

的有效途径。中药酒火疗法是将密闭浸泡中草药后的酒剂点燃作用于病变关节及周围组织(简称酒火熏烤法),并将治疗后冷却的残留液涂搽关节(简称药液涂擦法)的一种全新的中医临床治疗方法。本研究通过对类风湿关节炎(寒湿瘀阻证)患者的临床研究,运用现代统计学方法,观察中药酒火疗法与熏蒸疗法、TDP照射疗法及非甾体类抗炎药外用疗法的临床疗效差异,探索酒火疗法治疗类风湿关节炎(寒湿瘀阻证)的临床疗效。探讨其作用机理,旨在开拓具有中医临床特色和确切疗效的临床诊疗新技术。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:符合 2010 年 EULAR 类

*基金项目:2013-2015 年度重庆市卫计委中医药自主选题项目(ZY20132037)

[△]通信作者(电子邮箱:88552071@qq.com)

风湿关节炎分类标准诊断标准^[8],和(或)符合美国风湿病学会1987年的分类标准^[9]。中医辨证诊断符合《中药新药临床研究指导原则》寒湿痹阻证^[10];年龄大于18岁且小于70岁;未予以西药治疗或西医治疗方案维持时间>1月者;已签署临床研究知情同意书。2)排除标准:不符合纳入标准者;重叠其他风湿病:系统性红斑狼疮、干燥综合征、严重膝骨关节炎等者;合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重疾病者;妊娠或哺乳期妇女、精神病患者等;关节局部存在皮肤破溃者;合并其他皮肤病者或关节存在红肿等症状者。

1.2 临床资料 选取2013年6月至2015年6月重庆市第九人民医院风湿免疫科门诊及住院患者120例,采用随机数字表法将其分为酒火疗法组(组1、组2、组3)和对照组(组4、组5为传统中医外治疗法,组6为非甾体类药物外治疗法),每组20例。各组年龄、性别及疾病活动度 CDAI 基线水平等比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 酒火疗法方药主要成分:酒精度为60%的白酒500 mL,制川乌30 g,制草乌30 g,金刚藤20 g,秦艽20 g,苍术10 g,地龙10 g,乳香10 g,没药10 g,防风10 g,木防己10 g,鸡血藤10 g。酒火疗法组患者每周治疗2次,每次治疗2个关节部位,可更换,2周为1个疗程。本次研究病例时间设定为1个疗程。单侧腕关节及手指关节作为1个治疗部位。单侧足趾关节作为1个治疗部位。单侧肘关节、膝关节、踝关节等大关节分别作为1个治疗部位。组1酒火疗法(酒火熏烤法+药液涂擦法):采用口径为15 cm、容积为1 L带柄加盖瓷性容器,容器底座配备固定装置,防止倾斜及倾倒。配备灭火设施。治疗开始前先将中药饮片置于容器底部,予以酒精度为60%的白酒500 mL密闭浸泡备用,浸泡时间不小于120 min;患者仰卧充分暴露病变关节(研究病例以四肢小关节及肘关节、膝关节和踝关节为主),固定置于适当高度(患者可以耐受温度的高度),将准备好的药品容器置于关节下方,点燃烘烤治疗,单个部位治疗10 min后,患者俯卧位继续同前治疗10 min,上述方法简称酒火熏烤法。熄灭火焰后将容器中残留药液冷却,以40℃左右为宜将适量药液反复涂擦于关节表面,至充分吸收。单个治疗部位反复涂擦3次为1次治疗,简称药液涂擦法。组2:酒火熏烤法。组3:药液涂擦法。对照组中组4:TDP灯照射,将TDP等置于关节周围,以患者可耐受的距离为宜,单个治疗部位照射时间为20 min。组5:中药熏蒸,采用智能中药熏蒸机(型号HB-4000、型批准文号苏食药械(准)字2011第2260254号、苏州好博医疗器械有限公司生产)治疗,中药方剂同酒火疗法处方,治疗以患者可耐受的距离为宜,单个治疗部位熏蒸时间为20 min。组6:非甾体抗炎药外用,依托芬那酯凝胶(商

品名:奥托芬),每个治疗部位用量5 g,应用方法按药品说明书执行。

1.4 观察指标 观察各组治疗前后关节肿胀数(SJC)、关节压痛数(TJC)、患者对病情的总体评价价值(PGA)、医生对病情的总体评价价值(PhGA),分别计算治疗前后临床疾病活动性指数(CDAI)。

1.5 统计学处理 患者年龄及治疗前临床疾病活动性指数(基线水平)等采用方差分析(F 检验);疗效分析基于matlab 2014b版本软件平台编写程序完成,计算各组及组间治疗前后 CDAI 均值和标准差。若治疗后的 CDAI 均值与标准差低于治疗前,则说明治疗有效;再通过 t 检验比对治疗前后 CDAI 的值。 $P<0.01$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.2 各组治疗前后 CDAI 比较 见表1。结果显示,所有治疗小组治疗后 CDAI 均值均较治疗前降低 ($P<0.01$),提示各组治疗方法均有效。

表1 治疗前后的 CDAI 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
组1	20	24.78±8.68	10.81±5.22*
组2	20	18.54±7.64	11.14±7.74*
组3	20	18.28±8.33	11.55±5.40*
组4	20	15.41±7.80	12.32±6.71*
组5	20	15.12±7.25	12.79±6.47*
组6	20	16.13±7.42	13.73±5.96*
酒火疗法组(1-3)		20.53±8.63	11.17±6.13*
对照组(4-6)		15.55±7.38	12.95±6.30*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$ 。

2.2 各组治疗前后疗效比较 见表2。酒火疗法组治疗后与治疗前有明显差异,对照组治疗前与治疗后有明显差异,即这两种方法均有临床疗效;酒火疗法组 P 值($3.5921e-10$)远小于对照组 P 值(0.0399),即说明酒火疗法组较传统外治法治疗前后显著性差异更显著,酒火疗法临床效果更好。表2组间比较治疗前后的 CDAI 指标 t 检验后数据, H 值为1表示拒绝零假设,接受备择假设,即治疗前与治疗后 CDAI 指标有显著性差异,表明治疗效果更好。

表2 各组治疗前后疗效比较

组别	H 值	P 值	置信区间
酒火疗法组(1-3)	1	$3.5921e-10$	[6.65, 12.07]
对照组(4-6)	1	0.0399	[0.12, 5.08]

3 讨论

RA 的发病机制尚不清楚^[11-12],其主要表现为小关

节受累的对称性、持续性多关节炎。现代医学目前尚无根治方法^[13-15],治疗强调早期治疗、联合用药和个体化治疗的原则,达标治疗可较为有效抑制疾病进展。

类风湿关节炎属于中医学“痹证”范畴,中医学认为本病病机为机体正气不足、卫外不固、邪气乘虚而入,致使气血凝滞、经络痹阻^[16]。多项研究表明寒湿痹阻证是RA主要证型之一。酒火疗法是一种有效的民间治疗方法,根据传统中医、针灸、火罐、熏蒸、火域疗法等方法演变而来,其用火产生的热能,借助酒的渗透作用,使药物有效成分迅速渗透到人体,并随经络运行到身体各部分,同时具有祛风驱寒、芳香除湿、化瘀通络等预防治疗疾病的作用,能一定程度地改善患者炎症指标。RA症状如晨僵、肿胀、疼痛等,虽多为标证、表征,却极大地影响着患者生活质量。“急则治其标”,酒火疗法治疗RA(寒湿瘀阻证),能较快速减轻患者痛苦、延缓疾病进程、改善患者生活质量。

研究采用方具有散寒除湿、驱风通络、化瘀止痛之功效。寒湿痹阻之类风湿关节炎患者方证乃风寒湿邪与瘀血痰浊阻滞经络所致。风寒湿邪侵入经络,日久不愈,气血不得宣通,营卫不畅,津凝为痰,血停为瘀,经络痹阻,故见肢体筋脉疼痛,麻木拘挛,关节屈伸不利。方中制川乌、制草乌辛热峻烈,善祛风散寒,除湿通痹,止痛力宏,故用以为君。金刚藤性味温,微辛,善祛风湿,通经络,行水气,主风湿痹痛;秦艽性味辛、苦,平,善祛风湿,清湿热,止痹痛,主于风湿痹痛,筋脉拘挛,骨节酸痛;苍术性味辛、苦,温,善燥湿健脾,祛风散寒,共为臣药。乳香、没药、鸡血藤行气活血止痛,以化经络中之瘀血;地龙善行走窜,功专通经活络;防风祛风解表,胜湿止痛,止痉;木防己利水消肿,祛风止痛,共为佐药。白酒性味甘苦辛,温,有毒,主通血脉,御寒气,行药势,为使药。诸药合用,相辅相成,使经络之风寒湿得除,痰瘀得去,则经络通畅而诸症自解。针对关节症状应用外治疗法,通过透皮吸收,具有起效快,副作用少,适应症广等特点。

CDAI是临床评估RA患者病情的有效指标^[17-18],因研究受客观因素限制(如患病部位只能是便于接受治疗的四肢关节、患者总体病程较长)、各组病例数较少,且纳入的患者具有地域性等特点,研究结果存在一定局限性。但研究结果显示,酒火疗法具有确切临床疗效,且临床疗效优于传统外治疗法。从临床实践看,中医药外治之法局药物吸收较快,可以直接作用于患病部位,故疗效满意。该研究方法属于药物外治,毒副作用小,且费用低廉,故笔者认为此类治疗方法仍然具有较高的探讨的价值。

参 考 文 献

[1] Josef S Smolen. New therapies for treatment of rheumatoid

arthritis[J]. Lancet 2007, 370:1861-1874.

- [2] 田新平,曾小峰. 哈里森风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:81.
- [3] Smolen JS. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(6):964-975.
- [4] Lau CS. APLAR rheumatoid arthritis treatment recommendations[J]. Int J Rheum Dis, 2015, 18(7):685-713.
- [5] Newsome G. Guidelines for the Management of Rheumatoid arthritis 2002 Update[J]. J Am Acad Nurse Pract, 2002, 14(10):432-437.
- [6] 中华医学会风湿病学分会. 类风湿关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(4):265-269.
- [7] Smolen JS. Treating rheumatoid arthritis to target; recommendations of an international task force[J]. Ann Rheum Dis, 2010, 69(4):631-637.
- [8] Aletaha D, Neogi T, Silman A, et al. Rheumatoid arthritis classification criteria; an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative arthritis[J]. Rheum, 2010, 62:2569-2581.
- [9] Scott DL, Symmons DP, Coulton BL, et al. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years[J]. Lancet, 1987, 1:1108-1111.
- [10] 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, 2002:117.
- [11] Costantino Pitzalis. Pathogenesis of rheumatoid arthritis, Drug Discovery Today[J]. Volume, 2014, 8(19):1152-1154.
- [12] David L Scott. Rheumatoid arthritis [J]. Lancet, 2010, 376:1094-1108.
- [13] L. Dinesh Kumar. Advancement in contemporary diagnostic and therapeutic approaches for rheumatoid arthritis[J]. Bio-medicine & Pharmacotherapy, 2016, 79:52-61.
- [14] ILL-Min chung. Rheumatoid arthritis: The Stride from Research to Clinical Practice[J]. International Journal of Molecular Science, 2016, 17, 900:2-10.
- [15] Evangelia Zampeli. treatment of rheumatoid arthritis: Unraveling the conundrum[J]. Journal of Autoimmunity, 2015, 65:1-18.
- [16] 孙丽霞,汪悦,金桂兰. 对268例类风湿关节炎患者中医证型分布的调查[J]. 江苏中医药, 2008, 40(12):25-26.
- [17] 刘素苗,张莉芸,陆翔. CDAI和SDAI评估类风湿关节炎的比较研究[J]. 中国医疗前沿, 2012, 7(5):5-6.
- [18] F. Salaffi. Disease activity assessment of rheumatoid arthritis in daily practice: validity, internal consistency, reliability and congruency of the Disease Activity Score including 28 joints (DAS28) compared with the Clinical Disease Activity Index (CDAI)[J]. Clinical and Experimental Rheumatology, 2009, 27:552-559.

(收稿日期 2016-06-29)

中医外治疗法治疗动脉硬化性闭塞症坏死期临床观察*

彭 玮 苟春雁[△] 邹 瑜 刘 佳 指导 张嗣兰
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R543.5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1596-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.045

【摘要】目的 观察中医外治疗法治疗动脉硬化性闭塞症坏死期的临床疗效。**方法** 将患者 62 例按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 31 例。两组患者均予控制基础疾病、改善微循环和抗感染治疗。治疗组在此基础上加用中医外治疗法外换药,对照组应用常规外科换药。比较两组坏疽伤面 2 个月后的临床疗效及愈合时间。**结果** 治疗组总有效率为 90.33%,明显高于对照组的 67.72%;治疗组患肢皮温、皮色、静息痛记分、踝肱指数(ABI)均较对照组有显著改善;痊愈患者伤面愈合时间治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。**结论** 中医外治法治疗动脉硬化性闭塞症坏死期疗效显著,缩短了坏疽伤面的愈合时间。

【关键词】 动脉硬化性闭塞症 坏死期 中医外治疗法

Clinical Observation of Arteriosclerosis Obliterans in Putrescence Stage with Traditional Chinese Medicine External Treatment PENG Wei, GOU ChunYan ZOU Yu, et al. Chongqing Traditional Chinese Medical Hospital, Chongqing 400021, China

【Abstract】Objective: To observe the effect of Traditional Chinese medicine external treatment on arteriosclerosis obliterans in putrescence stage with. **Methods:** 62 cases were randomly divided into 2 groups: experimental group and control group, between whom the clinical effects would be compared. Both groups were provided with control the basic diseases, improve microcirculation and anti-infection therapy. The experimental group was applied with traditional Chinese medicine external treatment, while the other was applied with the regional treatment of surgery. Arteriosclerosis Obliterans in Putrescence Stage healing time and clinical curative effect after 2 month two groups were compared. **Results:** The clinical total effective rate of experimental group (90.33%) was higher than that of control group (67.72%), and healing time shorter than that of control group. Treatment group limb skin temperature, though, rest pain score, ankle brachial index (ABI) compared with control group improved significantly. There was statistically significant difference between two groups (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Traditional Chinese Medicine external treatment of arteriosclerosis obliterans in putrescence stage has the remarkable curative effect of shortening the healing time.

【Key words】 Arteriosclerosis Obliterans; Putrescence Stage; Traditional Chinese medicine external treatment

动脉硬化性闭塞症(ASO)是全身性动脉粥样硬化在肢体局部的表现。随着现今人口老龄化的日益进展,饮食结构的失衡,该病在中老年人群里的发病率急剧增加,成为临床上高发的周围血管疾病^[1]。动脉硬化性闭塞症由于动脉血管中的粥样硬化斑块不断扩大,引起动脉管腔狭窄甚至闭塞,其不稳定的粥样斑块、高脂血症及血液的高凝状态等不利因素容易继发血栓形成或栓子脱落,引起肢体远端缺血,发生肢端的坏疽、溃疡,伴发剧烈疼痛,给患者造成巨大的痛苦,截肢致残率高,严重时甚至会危及患者的生命^[2]。目前,西医腔内治疗、血运重建、手术、介入等方法能解决部分患者的治疗问题,但由于手术适应症的选择、老年患者的传统

观念、价格不菲的治疗费用,还有手术后面对的再狭窄、再堵塞等一系列难题,相当一部分患者更倾向于选择中医药保守治疗。尤其是西医对于此类棘手的肢体缺血性伤面的处理上主要以清洁外换药为主,缺乏可靠而有效的局部诊疗药物。基于以上问题,我院在改善肢体微循环、控制基础疾病和抗感染的基础上,采用中医外治法治疗动脉硬化性闭塞症坏死期的伤面取得较为满意疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 两组患者诊断标准参照 2000 年中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会制定的“动脉硬化闭塞症诊断和分期分级标准”^[3]。排除因急性动脉栓塞或急性动脉血栓形成导致肢体大面积急性缺血坏死,肢体坏疽部位较高,因坏死组织毒素吸收出现毒

* 基金项目:全国名老中医药专家张嗣兰传承工作室
[△]通信作者(电子邮箱:184276942@qq.com)

血症而危及生命,合并严重内科疾病及全身衰竭者。

1.2 临床资料 选择我院2014年1月至2015年11月62例动脉硬化闭塞症肢端坏死期的住院患者,按随机数字表法将其分为治疗组和对照组各31例。治疗组男性20例,女性11例;年龄49~84岁,平均(68.35±8.67)岁;合并高血压21例,高脂血症23例,冠心病13例,糖尿病11例。对照组男性18例,女性13例;年龄51~82岁,平均(67.28±7.36)岁;合并高血压19例,高脂血症24例,冠心病10例,糖尿病9例。两组病例一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 1)基础治疗。口服药物降压、调节血脂、抗血小板聚集,口服降糖药或胰岛素控制血糖;根据分泌物细菌培养,选用有效的抗生素;给予扩张血管及改善微循环药物治疗(前列地尔注射液,北京泰德制药有限公司,国药准字H10980023;灯盏细辛注射液,云南生物谷灯盏花药业有限公司,国药准字Z53021569)。治疗组入院同时予中医外治疗法对肢端缺血性伤面进行治疗。坏疽伤面未分界未定点,处于进展期,或为湿性坏疽,伤面周围潮红肿胀者,选用黄马酞干燥疗法,以黄马酞纱布湿敷,次日换药以黄马酞纱布变干为宜,助坏疽由湿变干并分界定点;坏疽伤面以分界定点者,待血运改善坏死组织与健康组织形成明显分界线,用白油膏外敷以祛腐生肌,并配合蚕食疗法逐步修剪清除腐烂肌腱、肌肉、筋膜及死骨,外敷黄马酞纱布并包扎固定,每日1次。对照组创面常规外科消毒,无菌纱布覆盖,视创面情况实行大小清创(同治疗组),包扎固定,每日1次。两组均以治疗1个月为1个疗程,共治疗3个疗程。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床症状与体征变化情况,观察两组临床疗效。观察治疗前后患者下肢皮温、皮色、静息痛、踝肱指数(ABI)评分。观察并比较两组患者的愈合时间。

1.5 疗效标准 根据文献[4]拟定疗效标准。治愈:患肢疼痛消失,皮色、肤温恢复正常,疮口愈合,步履活动自如,或趺阳脉可触及。好转:疼痛基本消失,但步履活动不能持久,疮口范围缩小。未愈:疼痛不能控制,溃疡不能愈合,或继续向近端发展。观察并比较两组患者治疗3个月后的临床疗效。

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,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 两组治疗3个月后临床疗效比较 见表1。结果显示试验组的总有效率高于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗3个月前症状体征评分、踝肱指数比较 见表2。结果显示治疗组患肢皮温、皮色、踝肱指

表1 两组治疗后临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	好转	无效	总有效(%)
治疗组	31	13	15	3	28(90.33) [△]
对照组	31	8	13	10	21(67.72)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

表2 两组治疗前后症状体征评分、踝肱指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	皮温(分)	皮色(分)	静息痛(分)	ABI
治疗组 ($n=31$)	治疗前	2.81±0.26	2.87±0.21	3.06±0.37	0.47±0.23
	治疗后	1.67±0.23 ^{*△}	2.12±0.25 ^{*△}	1.78±0.37 ^{*△}	0.62±0.31 ^{*△}
对照组 ($n=31$)	治疗前	2.83±0.32	2.78±0.31	2.98±0.36	0.45±0.30
	治疗后	2.47±0.28 [*]	2.46±0.21 [*]	2.79±0.41 [*]	0.48±0.27 [*]

与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

数(ABI)均较对照组改善明显($P<0.05$)。

2.3 两组治疗后伤面愈合时间比较 治疗组伤面愈合时间为12~56 d,平均(28.65±9.32) d;对照组伤面愈合时间为18~57 d,平均(36.12±8.69) d。两组治疗后愈合时间比较差异有显著统计学意义($P<0.05$)。

2.4 不良反应 治疗期间未见过敏、皮肤黏膜及其他部位出血,亦无其他不良反应。

3 讨论

动脉硬化性闭塞症坏死期属于中医学“脱疽”范畴。中医学对本病的认识已有两千多年的历史,中医外治疗法也在此期间不断地探索与完善。《黄帝内经》最早记载“脱痛”病名,第一次提出了中医外科的治疗原则,即“发于足指,名脱痛,其状赤黑,死不治,不赤黑不死,不衰急斩之,不则死矣”。晋代葛洪的《肘后备急方》改“脱痛”为“脱疽”,沿用至今。在《华佗神医密传》中记载了华佗治脱骨疽神方“此症发生于手指或足趾之端,先痒而后痛,甲现黑色,久则溃败,节节脱落。宜用极大生甘草,研成细末,麻油调敷极厚,逐日更换,十日而愈”。这些中医外治疗法对动脉硬化闭塞症坏死期的治疗至今仍具有实用价值和研究价值。

随着现代医学的发展,对动脉硬化闭塞症发病机理的研究有了新的进展。研究表明动脉硬化的发生发展与脂质的浸润、平滑肌细胞增殖、内皮损伤、血小板聚集和血栓形成、炎症反应等有关^[5-12]。近年来由于生活水平的提高,饮食结构的不合理使本病发生率增高,成为导致人口死亡的主要原因之一^[13]。西医的治疗除了降压、降糖、调脂、抗凝、扩管等药物治疗外,主要选择血管腔内血运重建或外科手术进行血运重建为主^[14],这都需要良好的血管流入道和流出道,同时还存在着再狭窄、闭塞和感染等并发症的可能。肢体缺血性伤面的恰当处理,对减少伤残的发生率,缩短病程,逆转病情转归和预后具有显著的意义^[15]。中医外科丰富的药物正好可以弥补这一空缺,能明显降低此类患者的病

效率,减轻患者的痛苦,促进伤面的尽快愈合。

笔者采取传统中医药外治疗法,结合内病外治及辨证论治的原则,外用专科自制膏剂及酊剂局部辩证用药,在坏疽进展期选用黄马酊^[16]干燥疗法。本院专有制剂黄马酊由黄连、马钱子两味药组成,辅以一定浓度的乙醇浸渍渗漉而成。二药相配具有清热解毒,开通经络、散结消肿、透达关节、疏利诸窍、燥湿祛痰之功,有清有疏,是故何热毒不除,痈疽不消。在坏疽稳定期选用白油膏外敷以发挥其祛腐煨脓生肌之功效,帮助伤面愈合,以中医外治疗法与微创治疗相结合,取得较好疗效。

参 考 文 献

[1] 汪忠镐. 血管外科学[M]. 杭州:浙江科学技术出版社, 2010:969.

[2] 侯玉芬,刘明,周黎丽. 实用周围血管疾病学[M]. 北京:金城出版社,2005:210-213.

[3] 崔公让,谭鸿雁. 动脉硬化闭塞症[M]. 北京:人民军医出版社,2000:10.

[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,1994:52-53.

[5] Heinrich J, Schulte H, Schonfeld R, et al. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute phase protein with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain[J]. Thromb Haemostas, 1995, 73:374-378.

[6] Hak AE, Stehouwer DA, Bots ML, et al. Association of C-reactive protein with measures of obesity, insulin resistance, and subclinical atherosclerosis in healthy, middle-aged wom-

en [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999, 19(1):986-991.

[7] Fruebis J, Gonzalez V, Silvestre M, et al. Effect of probucol treatment on gene expression of VCAM-1, MCP-1, and MCSF in the aortic wall of LDL receptor-deficient rabbit during early atherogenesis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(7):1289-1302.

[8] Lusis AJ. Atherosclerosis [J]. Nature, 2000, 407(14):233.

[9] Freedman JE, Loscalzo J, Benoit SE, et al. Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of cerebral arterial thrombosis [J]. Clin Invest, 1996, 97(4):979-987.

[10] Grau AJ, Ruf Andreas, Vogt A, et al. Increased fraction of circulating activated platelets in acute and previous cerebrovascular ischemia [J]. Thromb Haemost, 1998, 80(2):298-301.

[11] Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340:115-126.

[12] Wiegman PJ, Barry WL, Mepheron JA, et al. Alltransretinoic acid limits restenosis after balloon angioplasty in the focally atherosclerotic rabbit: A favorable effect on vessel remodeling [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, 20(1):89.

[13] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:267-274.

[14] 戈小虎,王玉琦,王兵,等. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南(下)[J]. 中国血管外科杂志,2015,7:229-233.

[15] 崔公让,谭鸿雁. 动脉硬化闭塞症[M]. 北京:人民军医出版社,2000:217.

[16] 张嗣兰,黄建平,王孝文,等. 黄马酒治疗肢端缺血坏死、慢性溃疡及实验研究[J]. 中国中医急症,1997,6(1):21-22.

(收稿日期 2016-02-06)

中西医联合治疗高频下降型突聋的临床观察

雷霞 吴俊慧[△] 任全伟
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R764.43*7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1598-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.046

【摘要】目的 观察中西医联合治疗高频下降型突聋患者的临床疗效。**方法** 将208例(217耳)患者按中医辨证分型分为外邪侵袭证(82例,86耳)、肝火上扰证(65例,69耳)、痰火郁结证(46例,47耳)、血瘀耳窍证(15例,15耳)4组,均给予金钠多、地塞米松静滴及针刺治疗,每组根据证型给予相应的中药内服。比较不同证型组及听力损失级别高频下降型突聋患者的临床疗效。**结果** 高频下降型突聋患者总有效率为52.07%。外邪侵袭证组、肝火上扰证组、痰火郁结证组、血瘀耳窍证组的有效率分别为54.65%、50.72%、51.06%、46.67%;轻度、中度、中重度、重度、极重度高频下降型突聋患者的有效率分别为70.00%、48.96%、48.96%、50.00%、40.00%。**结论** 中医中药联合金钠多、激素对不同证型及听力损失级别高频下降型突聋患者具有较好的临床疗效。

【关键词】 突聋 中医辨证分型 听力损失级别

[△]通信作者(电子邮箱:15081574345@163.com)

突发性感音神经性耳聋(SSNL)为耳鼻喉科急症之一,亦称急性特发性感音神经性听力损失,常简称为突发性耳聋或突聋,是指72 h内突然发生的、原因不明的感音神经性听力损失,至少在相邻的两个频率听力下降 ≥ 20 dBHL^[1]。流行病学研究结果示美国突聋发病率为5~20/10万人,每年新增4000~25000例^[2-3],日本2001年突聋发病率为按27.5/10万人,且发病人数呈逐年上升趋势^[4],德国2011年突聋发病率为400/10万人^[5-6]。我国尚缺乏相关权威数据,但若按15/10万人的发病率计算,我国每年新增病例约2万人^[7]。突聋当中高频下降型由于起病比较隐匿,治疗效果相对较差,所以对患者危害最大,是待解决的临床难题。笔者对近年来收住的208例(217耳)高频下降型突聋患者的临床资料进行回顾性的分析。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 1) 所有入选病例均符合中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会与中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会制定的《突发性聋诊断和治疗指南》(2015)^[1]。并鉴别和排除各种类型的中耳炎、耳带状疱疹(Hunt综合征)、听神经瘤、梅尼埃病等引起听力下降疾病。所有患者均进行纯音测听、声阻抗及内听道MRI检查,纯音测听在治疗后第3、7、10日复查,临床疗效评定以最后一次复查结果为准。纯音测听、声阻抗等测听设备均符合国家标准,听力技师均由经过培训且具有测听资格的人员担任。2) 高频下降型突聋诊断标准。纯音听阈测听提示2000 Hz(含)以上频率听力下降,至少4000、8000 Hz处听力损失 ≥ 20 dBHL。3) 听力分级标准(WHO推荐标准)。轻度:听力计检查纯音和语言听阈在26~40 dB。中度:听阈41~55 dB;中重度:听阈56~70 dB。重度:听阈71~91 dB;极重度:纯音测听听阈 >91 dB。

1.2 临床资料 选取2007年3月1日至2016年3月1日期间重庆市中医院耳鼻喉科收住院的208例(217耳)高频下降型突聋患者,其中男性105例(112耳),女性103例(105耳)。所有患者均在自觉听力下降3周(突聋急性发作期)内就诊,其中伴耳鸣69例,伴眩晕的41例,所有患者入院前均未接受过任何相关治疗,住院时间为10 d。

1.3 治疗方法 各组给予0.9%氯化钠注射液250 mL加金纳多105 mg(6支),连续静脉滴注10 d;0.9%氯化钠注射液250 mL加地塞米松10 mg,静脉滴注连续3 d,3 d后复查纯音侧听,若听力好转,再连续静脉滴注2 d后停药,若听力无好转则立即停药。每组根据证型辨证内服,每日3次,每次100 mL,连续用药10 d。针灸:主穴为听宫、耳门、听会、翳风;配穴为风池,中渚、外关、合谷;伴随眩晕加百会、率谷;伴随耳鸣加太

冲;平补平泻法,每日1次,每次留针20 min,连续针刺10 d。

1.4 疗效标准 痊愈:受损频率听力恢复至正常,或达健耳水平,或达此次患病前水平。显效:受损频率听力平均提高30 dB以上。有效:受损频率听力平均提高15~30 dB。无效:受损频率听力平均提高不足15 dB。

2 结果

2.1 各组临床疗效情况 见表1。结果示,外邪侵袭证、肝火上扰证、痰火郁结证、血瘀耳窍证有效率分别为54.65%、50.72%、51.06%、46.67%。合计总有效率为52.07%。

表1 不同证型组突聋患者治疗效果比较(n)

证型	耳数	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
外邪侵袭证	86	13	19	15	39	47(54.65)
肝火上扰证	69	11	4	20	34	35(50.72)
痰火郁结证	47	9	6	9	23	24(51.06)
血瘀耳窍证	15	3	3	1	8	7(46.67)
合计	217	36	32	45	104	113(52.07)

2.2 不同听力损失级别的突聋的治疗效果 见表2。轻度、中度、中重度、重度、极重度高频下降型突聋患者的有效率分别为70.00%、48.96%、48.96%、50.00%、40.00%。

表2 不同听力损失级别突聋患者治疗效果比较(n)

听力损失级别	耳数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
轻度	50	10	11	14	15	70.00
中度	96	19	6	22	49	48.96
中重度	26	3	6	3	14	46.15
重度	30	3	8	4	15	50.00
极重度	15	1	1	4	9	40.00
合计	217	36	32	47	104	52.07

3 讨论

本研究以改善内耳微循环、激素治疗为治疗原则,金纳多为新型脑及末梢血液循环改善剂,可中和体内自由基,拮抗血小板活化因子,增加缺氧组织血流量,提高缺氧组织对氧气及葡萄糖的利用率,增加细胞活力。金纳多注射液治疗突发性耳聋的疗效已被国内学者证实^[11-14]。糖皮质激素可减轻局部炎症渗出和水肿及解除血管痉挛等非特异性作用,有利于突聋的治疗,其治疗突聋的有效性和安全性,得到了国内外学者一致认同^[15-16]。

突发性耳聋属中医学“暴聋”范畴,因寒暖失调,外感风热,或风寒化热,肺失宣降,致外邪循经上犯耳窍,

清空之窍遭受蒙蔽,“清能感音,空可纳音”功能失常而致,治宜疏风清热,宣肺通窍,方选宣肺通窍汤加减。若因外邪由表而里,侵犯少阳,或情志抑郁,或暴怒伤肝,致肝失调达,气郁化火,均可导致肝胆火热循经上扰耳窍而致,治宜清肝泄热,开郁通窍,方选龙胆泻肝汤加减;若肝气郁结之象较明显而火热之象尚轻者,亦可选用丹栀逍遥散加减;若因饮食不节,过食肥甘厚腻,使脾胃受伤,或思虑过度,伤及脾胃,致水湿不运,聚而生痰,久则痰郁化火,痰火郁于耳中,壅闭清窍,而致者,治宜化痰清热,散结通窍,方选清气化痰丸加减;若因情志抑郁不遂,致肝气郁结,气机不畅,气滞则血瘀;或因跌扑爆震,突闻巨响等伤及气血,致瘀血内停;或久病入血,均可造成耳窍经脉壅阻,清窍闭塞,而致者,治以活血化瘀,行气通窍,方选通窍活血汤加减。

耳门、听会、翳风属手足少阳经,听官为手太阳经与手足少阳经之交会穴,气通耳内,具疏散风热、聪耳启闭之功,为治耳聋要穴;并辨证配以中渚、外关、太冲泻三焦火而清窍、止耳鸣;合谷为远端取穴,即“面口合谷收”之意;风池穴属于足少阳胆经,是足少阳、手少阳、阳维脉之会穴,为治疗突发性耳聋的要穴,如《铜人》曰“风池,治……气发耳塞”。百会穴属督脉,别名“三阳五会”,意为百脉于此交会,可升阳益气,疏通经络,清窍除眩,率谷及曲鬓穴,均为少阳经与足太阳经之交会穴,少阳为枢,可令少阳之邪转输于太阳而外解,且肝胆互为表里,取胆经穴亦可调理肝经之气,肝气调达则脑清神明,肝风自灭,眩晕自停。

在本研究所有证型当中,外邪侵袭证疗效较好(有效率 54.65%),外邪袭表,病位清浅,其病易治,而肝火上扰证组、痰火郁结证组、血瘀耳窍证组病位较深,伤及脏腑,其病难治。在不同听力损失级别的突聋的治疗效果当中,轻度耳聋患者的临床疗效最好(有效率 70.00%),但尚无临床或基础研究依据可以论证其发生机制的可能原因。

突聋开始治疗时间越早,预后越好,然而高频下降型突聋,听力损失发生于 2000 Hz 以上,难被患者察觉,临床表现不明显,患者发现时间往往晚于实际发病时间,从而错过最佳临床治疗时间,同时高频听力损失的可能机制是内耳毛细胞的损伤,其损伤多为不可逆损伤,因此治疗效果较差。由于本研究为回顾性研究,不同证型及不同听力级别之间治疗方案没有采用对照研究,因此同样证型、同样听力损失级别的治疗方案是否影响疗效尚需进一步研究。

参 考 文 献

[1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性聋的诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2015, 50(6): 443-447.

[2] Byl, Frederick M. Sudden hearing loss: eight years' experience and suggested prognostic table [J]. Laryngoscope, 1984, 94(5 Pt 1): 647-661.

[3] Hughes GB, Freedman MA, Haberkamp TJ, et al. Sudden sensorineural hearing loss [J]. Otolaryngol Clin North Am, 1996, 29: 393-405.

[4] Teranishi M, Katayama N, Uchida Y, et al. Thirty-year trends in sudden deafness from four nationwide epidemiological surveys in Japan [J]. Acta Otolaryngol, 2007(127): 1259-1265.

[5] Ganzer U, Albegger KW, Arnold W. Leitlinie "Hörsturz". Konsensusbericht im auftrag des präsidium der deutschen gesellschaft für hals-nasen-ohren-heilkunde, kopf-und hals-chirurgie [J]. HNO Information, 2004, 4: 302-308.

[6] Michel O. The revised version of the german guidelines "sudden idiopathic sensorineural hearing loss" [J]. Laryngo-rhino-otologie, 2011, 90(5): 290-3.

[7] 王英歌, 张榕, 许元腾, 等. 不同年龄及不同类型突发性耳聋患者近期疗效观察 [J]. 中华耳科学杂志, 2012, 3: 364-367.

[8] 宋利春, 张鸿, 刘艳艳, 等. 金纳多注射液对脑缺血/再灌注后 Caspase-3 和 Caspase-9 表达的影响 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2007, 6: 344-347, 395.

[9] 孙玉华, 贺维亚. 金纳多对血管性痴呆大鼠认知功能及生长抑素表达的影响 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2008, 1: 36-38.

[10] 韩雪梅, 熊文激, 胡国中. 金纳多对大鼠全脑缺血再灌注损伤后 Fas 和 Bcl-2 蛋白表达的影响 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2004, 3: 381-383.

[11] 杨伟炎, 杨仕明. 关于突发性聋诊断和疗效标准的讨论 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2006, 5: 324-325.

[12] 姜岚, 崔玮. 金纳多治疗突发性耳聋疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 15: 1652-1653.

[13] 田小娟, 李银琦. 金纳多联合利多卡因治疗突发性耳聋疗效观察 [J]. 山西医科大学学报, 2011, 11: 925-927.

[14] 杨培, 高建中. 金纳多治疗突发性耳聋的临床观察 [J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 2: 186-187.

[15] 杜婉, 马彬, 郭玉芬, 等. 类固醇激素治疗突发性聋的 Meta 分析 [J]. 复旦学报: 医学版, 2010, 3: 326-330.

[16] Jun HJ, Chang J, Im GJ, et al. Analysis of frequency loss as a prognostic factor in idiopathic sensorineural hearing loss [J]. Acta oto-laryngologica, 2012, 132(6): 590-596.

(收稿日期 2016-05-30)

中西医结合治疗急性缺血性脑卒中疗效观察

周永刚 李俊霞[△]

(冀中能源峰峰集团总医院,河北 邯郸 056201)

中图分类号:R255.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1601-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.047

【摘要】目的 观察中西医结合治疗急性缺血性脑卒中患者疗效及对血脂、血液流变学指标、细胞因子影响。**方法** 将急性缺血性脑卒中患者82例按随机数字表法分为观察组与对照组,各41例。对照组采用常规西医治疗,观察组在对照组基础上结合中药汤剂治疗。两组疗程均为2周。**结果** 观察组总有效率为92.68%,高于对照组的70.73%($P<0.05$);低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)高脂血症(TG)总胆固醇(TC)水平治疗后两组均下降($P<0.05$);TC、LDL-C、TG水平治疗后观察组低于对照组($P<0.05$);全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平治疗后两组均下降($P<0.05$);全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平治疗后观察组低于对照组($P<0.05$);血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平治疗后两组下降($P<0.05$);hs-CRP、TNF- α 、IL-6水平治疗后观察组低于对照组($P<0.05$);两组均未见严重不良反应。**结论** 中西医结合治疗急性缺血性脑卒中患者疗效显著,其作用机制可能与改善血脂、血液流变学指标及降低细胞因子相关,且安全性良好,值得研究。

【关键词】 急性缺血性脑卒中 中西医 血脂 血液流变学 细胞因子

急性缺血性脑卒中主要是指脑供应血管因各种原因导致相应血管的闭塞,以及由此产生血管供应区脑功能损害与神经症状的临床综合征^[1]。流行病学调查发现急性缺血性脑卒中发病率呈不断上升趋势,从而使得人类健康受到严重威胁^[2]。目前,西医治疗急性缺血性脑卒中尚无特效的药物,随着中医药的不断发展,中西医结合治疗急性缺血性脑卒中疗效明显^[3-4]。笔者本研究旨在分析中西医结合治疗急性缺血性脑卒中患者疗效及对血脂、血液流变学、细胞因子水平的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断符合《各类脑血管疾病诊断要点》^[5]中相关诊断标准。纳入标准:1)格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分 ≥ 7 分;2)发病至入院48h内;3)均已经医院伦理委员会批准者;4)签订知情同意书,且自愿加入试验。排除标准:1)重度伴意识障碍的缺血性脑卒中;2)合并肺、肾、肝、心等功能严重异常者;3)CT或MRI示有脑出血者;4)对本研究过敏体质者;5)急慢性感染,由于动脉炎发病致使脑梗死者。

1.2 临床资料 选自我院于2014年12月至2015年12月期间收治的急性缺血性脑卒中患者82例,按随机数字表法将其分为观察组与对照组各41例。观察组男性25例,女性16例;年龄36~78岁,平均(57.83 \pm 7.89)岁;发病至入院时间1~47h,平均(19.42 \pm 5.14)h。对照组男性24例,女性17例;年龄37~75岁,平均(58.37 \pm 8.13)岁;发病至入院时间1~46h,平均(19.78 \pm 7.69)h。

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 对照组给予奥拉西坦注射液(广东世信药业有限公司,国药准字H20050860)4g加入0.9%氯化钠注射液250mL中静滴,每日1次;口服肠溶阿司匹林(沈阳康芝制药有限公司,国药准字H20103712)100mg,每日1次。观察组在对照组基础上结合中药汤剂治疗,组方:黄芪30g,党参20g,当归15g,川芎15g,赤芍15g,丹参15g,全蝎15g,地龙15g,瓜蒌15g,胆南星15g,甘草6g。水煎服,每日2次,每次服用150mL。两组疗程均为2周。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床疗效;观察两组患者血脂指标水平变化,两组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血3mL,装于不含抗凝剂的试管内,室温下自然凝集20~30min,离心,分离血清,置于-20℃保存待测;观察两组患者血液流变学水平变化,其中全血黏度高切、全血黏度低切取全血测定,血浆黏度取血浆标本测定;观察两组患者细胞因子水平变化,两组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血3mL,装于含有适量抗凝剂的试管内,缓慢摇动试管12次,以混匀血液,确定试管已封闭,并且避免样本在离心过程中蒸发,离心10min(转速为3000转),分离血浆,置于-20℃保存待测;观察两组患者不良反应情况。

1.5 疗效标准 根据文献^[6]制定疗效标准。基本治愈:患者神经功能缺损评分下降 $>90\%$,同时患者病残程度0级。显著进步:患者神经功能缺损评分下降 $>45\%$ 且 $\leq 90\%$,同时患者病程程度1~3级。进步:患者神经功能缺损程度评分下降 $>17\%$ 且 $\leq 45\%$ 。无效:患者神经功能缺损降低 $\leq 17\%$ 以下或增加 $>18\%$,甚至加

[△]通信作者(电子邮箱:zongzi8877xian@sina.com)

重或死亡。总有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/总例数×100%。

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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后临床疗效比较 见表1。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者治疗后临床疗效比较(*n*)

组别	<i>n</i>	基本治愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
观察组	41	8	17	13	3	38(92.68) [△]
对照组	41	4	13	12	12	29(70.73)

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后血脂指标水平比较 见表2。结果为两组治疗后 TC、LDL-C、TG 水平均较治疗前下降($P<0.05$);两组比较,观察组下降更加明显($P<0.05$)。

表2 两组血脂指标水平比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TC	LDL-C	TG
观察组 (<i>n</i> =41)	治疗前	4.85±0.87	2.68±0.40	2.18±0.31
	治疗后	3.45±0.65 ^{*△}	1.24±0.26 ^{*△}	1.28±0.25 ^{*△}
对照组 (<i>n</i> =41)	治疗前	4.90±0.91	2.71±0.39	2.20±0.30
	治疗后	4.02±0.71 [*]	2.03±0.32 [*]	1.79±0.28 [*]

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

2.3 两组血液流变学指标比较 见表3。结果为两组治疗后全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平均较治疗前下降($P<0.05$);两组比较,观察组下降更加明显($P<0.05$)。

表3 两组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	血浆黏度
观察组 (<i>n</i> =41)	治疗前	6.89±0.46	19.82±3.51	2.15±0.43
	治疗后	3.24±0.32 ^{*△}	9.87±1.35 ^{*△}	1.34±0.21 ^{*△}
对照组 (<i>n</i> =41)	治疗前	6.78±0.51	19.45±3.35	2.19±0.42
	治疗后	4.98±0.39 [*]	13.47±1.89 [*]	1.68±0.29 [*]

2.4 两组治疗前后细胞因子水平比较 见表4。两组治疗后 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平均较治疗前下降($P<0.05$);两组比较,观察组下降更加明显($P<0.05$)。

3 讨论

缺血性脑卒中是指由于脑的供血动脉(颈动脉和椎动脉)狭窄或闭塞,脑供血不足导致的脑组织坏死的总称^[7]。有四种类型的脑缺血,包括短暂性脑缺血发

表4 两组细胞因子水平比较(mPa·s, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)	IL-6(pg/mL)
观察组 (<i>n</i> =41)	治疗前	16.69±2.46	19.83±3.45	159.87±31.21
	治疗后	7.18±1.29 ^{*△}	5.89±1.04 ^{*△}	74.39±12.40 ^{*△}
对照组 (<i>n</i> =41)	治疗前	17.03±2.61	19.27±3.24	161.38±30.72
	治疗后	13.45±2.17 [*]	11.78±2.35 [*]	123.76±19.89 [*]

作、可逆性神经功能障碍、进展性卒中、完全性卒中^[8]。TIA 无脑梗死存在,而 RIND、SIE 和 CS 有不同程度的脑梗死存在^[9]。对发病初期的脑缺血患者应给予积极的内科治疗,目的在于阻止脑缺血的进一步发展,减轻脑损害^[10]。应根据患者不同病因、发病机制、临床类型、发病时间等情况确定治疗方案,给予个体化治疗^[11]。急性缺血性脑卒中属中医学“中风”范畴,大多认为其发病诸药为风、气、血、痰上逆引起,其病理主要为脏腑阴阳气血虚损,内生痰、风、火、痰等实邪^[12]。中医理论认为主要是由于肝肾阴虚、风痰上扰、肝阳上亢,精血不足、肾元不固、痰阻脉络而致^[13]。因此,临床上应以化痰通络、活血化瘀为法。本研究应用中药汤剂中黄芪具有益气养血、利水消肿功效,党参具有益气养血、健脾益肺功效,当归具有补血养血、通经活络功效,川芎具有活血止痛、行气祛风功效,赤芍具有清热凉血、活血祛瘀功效,丹参具有活血祛瘀、调经止痛功效,全蝎具有攻毒散结、通络止痛功效,地龙具有清热通络功效,瓜蒌具有清热涤痰、宽胸散结功效,胆南星具有清热化痰、息风止痉功效,甘草调和诸药。综观全方,可奏化痰通络、活血化瘀功效。本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,提示中西医结合治疗可明显提高治疗疗效。

目前,脂质代谢紊乱时脑血管病的危险因素,主要通过引起动脉粥样硬化,特别是颈动脉的粥样硬化,从而导致脑血管病^[14]。本研究表明,两组 TC、LDL-C、TG 水平治疗后下降,观察组 TC、LDL-C、TG 水平治疗后低于对照组,说明中西医结合治疗可通过降低 TC、LDL-C、TG 水平,改善脂质代谢紊乱。缺血性脑卒中发生时,外周循环系统异常,血流缓慢,变形性降低,红细胞聚集性增加,弹性下降,血小板更易聚集^[15]。本研究表明,两组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平治疗后下降,观察组全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平治疗后低于对照组,说明中西医结合治疗可通过降低全血黏度高切、全血黏度低切、血浆黏度水平,改善血液流变学指标。近年来研究报道显示炎症因子水平与急性缺血性脑卒中发生、发展关系密切^[11]。本研究表明,观察组 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平治疗后低于对照组,说明中西医结合治疗可降低 hs-CRP、TNF-α、IL-6 水平,从而减轻微炎症状态。

综上所述,中西医结合治疗急性缺血性脑卒中患

者疗效显著,其作用机制可能与改善血脂、血液流变学指标及降低细胞因子相关,且安全性良好,值得研究。

参 考 文 献

- [1] 张军峰,许月红,李震中,等.缺血性脑卒中危险因素知晓率的流行病学调查及趋势分析[J].脑与神经疾病杂志,2007,15(6):418-420.
- [2] 安泳潼,夏玉叶,闵旸.缺血性脑卒中的发病机制及其治疗[J].世界临床药物,2010,31(1):35-39.
- [3] 王加喜.中西医结合治疗缺血性脑卒中研究进展[J].内蒙古中医药,2015,34(8):143.
- [4] 陈爱萍,王庆云.中西医结合治疗缺血性脑卒中急性期38例临床观察[J].中医临床研究,2014,11(3):85-87.
- [5] 中华神经科学会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [6] 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,2002:99-102.
- [7] 彭莹冰.辛伐他汀对急性缺血性脑卒中疗效的临床观察[J].医学理论与实践,2015,28(20):2759-2760.
- [8] 许元丰.疏通注射液联合醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中50例[J].河南中医,2015,30(12):2955-2956.
- [9] 刘庆东,彭丽丽,关祥芝.中医辨证论治联合溶栓疗法治疗急性缺血性脑卒中的康复效果观察[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(11):118-120.
- [10] 高彩云,袁军,李自如.急性缺血性脑卒中静脉溶栓治疗疗效评估方法[J].山东医药,2015,59(47):97-100.
- [11] 刘道龙,姜德友,褚雪菲.扶正祛瘀化痰方治疗急性缺血性脑卒中的临床研究[J].中药药理与临床,2015,31(6):164-166.
- [12] 程子辉,翟秀芳,纪凤双,等.中西医结合治疗急性缺血性脑卒中73例[J].河南中医,2013,33(10):1667-1668.
- [13] 李念.中西医结合治疗急性缺血性脑卒中疗效观察[J].实用中医药杂志,2013,29(1):23-24.
- [14] 王兵,姜玉章,沈冲,等.血脂与缺血性脑卒中危险因素的相关分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2013,15(1):92.
- [15] 孙韶刚.益气活血汤对缺血性脑卒中患者神经功能及血液流变学的影响[J].陕西中医,2015,19(7):808-809.
- [16] 刘国荣,高素玲,李旗,等.炎症因子对缺血性脑卒中患者颈动脉易损性斑块的影响[J].中国煤炭工业医学杂志,2013,16(6):914-917.

(收稿日期 2016-05-23)

自拟清热解毒方熏洗用于肛周脓肿一次性根治术后的临床观察

冯月宁 冯大勇 王春晖 王进宝 王 茜 安阿玥[△]
(中国中医科学院望京医院,北京 100102)

中图分类号:R269 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1603-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.048

【摘要】目的 观察自拟清热解毒方熏洗用于肛周脓肿一次性根治术后的临床疗效。**方法** 将患者120例按随机数字表法分为对照组和观察组,各60例。两组术后给予抗生素静滴防感染并于术后第2日开始行药物熏洗,对照组采用高锰酸钾溶液,观察组采用自拟清热解毒方,两组患者均采用熏洗方法,共治疗21d。观察两组患者临床疗效,不同时间段创面面积缩小率,腐肉脱落天数、分泌物消失天数、创面愈合天数、疼痛消失天数。随访3个月,观察两组患者术后感染发生率、肛门功能障碍发生率、肛周脓肿复发率,记录治疗后不良反应的变化。**结果** 观察组总有效率100.00%,高于对照组的95.00%($P<0.05$)。在治疗后第7、14、21日,观察组创面面积缩小率均高于对照组($P<0.05$)。观察组腐肉脱落天数、分泌物消失天数、创面愈合天数、疼痛消失天数均短于对照组($P<0.05$)。对照组在治疗过程中出现1例肛周皮肤瘙痒,观察组未见不良反应发生,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组并发症总发生率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 自拟清热解毒方熏洗用于肛周脓肿一次性根治术后患者,临床疗效显著,可以有效缩短患者恢复时间,减低术后并发症的发生率,且无明显不良反应发生。

【关键词】 自拟清热解毒方 肛周脓肿 一次性根治术 临床疗效

肛周脓肿是一类常见多发的肛肠疾病,由于肛门直肠周围间隙软组织发生急慢性化脓性感染而导致形成肛周脓肿^[1],临床治疗本病多采用手术方法^[2],一次性根治术是指通过一次手术,切开脓肿排脓并同时处

理内口,彻底清除感染灶并引流脓肿,避免了传统手术治疗本病需先排便后治疗肛瘘从而导致治疗时间过长而为患者带来的痛苦。由于肛肠科手术病变部位特殊^[3],开口多为开放性,易感染,愈合时间长,术后常需要结合泡洗、熏蒸等方法辅助恢复,如恢复不好往往需行二次手术^[4]。自拟清热解毒方以清热解毒消痈为法,具有

[△]通信作者(电子邮箱:13716721988@139.com)

解毒、消肿、防感染等功效,临床可用于辅助内外痔、肛瘘、肛痈等疾病的术后恢复^[5]。本研究选择行肛周脓肿一次性根治术后患者,配合自拟清热解毒方熏蒸治疗,旨在分析其临床疗效,为临床治疗提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:经医院伦理委员会批准同意,并签署知情同意书;《中国肛肠病学》中肛门直肠周围脓肿诊断标准^[6]。排除标准:由外伤引起的肛周脓肿、属于特异性肛周脓肿、合并有结肠炎症、直肠肿瘤、克罗恩病、严重肛周湿疹者、前列腺肥大者;合并有传染性疾病、合并严重其他感染病灶,合并有心脑血管、肝肾及造血系统等疾病,不能行麻醉患者,患有精神病依从性较差患者;处于妊娠期或哺乳期,对本组研究所用药物过敏者。

1.2 临床资料 选取2013年1月至2015年1月在本院行肛周脓肿一次性根治术的患者120例,均符合病选择标准。按随机数字表法120例患者随机分为观察组和对照组,各60例,两组患者年龄、性别、病程、肛周脓肿类型等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组患者临床资料比较

组别	n	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别(n)		病程 (月, $\bar{x}\pm s$)	肛周脓肿类型(n)		
			男	女		低位	高位	高低复合位脓肿
观察组	60	40.10±3.10	30	30	10.01±1.43	38	17	5
对照组	60	39.50±3.20	32	28	9.88±1.51	39	16	5

1.3 治疗方法 患者均术前行各项生化检查排除手术禁忌症,术前行清洁灌肠,麻醉前6h禁食水,均行骶管麻醉,患者行一次性肛周脓肿根治术,低位脓肿切开排脓,高位脓肿挂线,深部脓肿需置管引流,所有切口均为放射状切口。术后患者静卧,给予抗生素静滴5d防感染。所有患者均于术后第2日开始行药物熏洗,对照组采用高锰酸钾溶液,0.4g高锰酸钾加入2000mL水中加热至65℃。观察组采用自拟清热解毒方:益母草60g,苦参30g,马齿苋30g,苍术20g,生侧柏20g,花椒20g,五倍子20g,仙鹤草30g。如上中药先浸泡30min,煎煮成400mL药液,分成2袋,每次取200mL药液加入2000mL水中,加热至65℃。两组患者均采用熏洗方法,每日于排便后进行,采用温水彻底清洁肛周后,用上述加热至65℃的药液的蒸气熏蒸肛周局部约10min,感受药液温度,皮肤所能接受时可采用纱布蘸取轻柔清洗肛周局部,当水温与体温接近时,患者可行坐浴于药液之中,使伤口与药液充分接触,每日2次,连续7d为1疗程,共治疗3疗程。

1.4 观察指标 评价两组患者不同时间段创面面积缩小率:记录治疗后第7、14、21日创面面积,若存在多个切口则评价最大切口,以创口边缘为界限测量,采用消毒后的心电图纸贴于创面上描绘创面,最后将心电图纸取下计算面积。创面面积缩小率=(初始面积-当日创面面积)/初始面积×100%。观察腐肉脱落天数、分泌物消失天数、创面愈合天数、疼痛消失天数。随访3个月,观察在此过程中两组患者术后感染发生率、肛门功能障碍发生率、肛周脓肿复发率。在治疗期间密切观察两组患者的临床表现,记录并发症及不良反应的发生情况,如有异常及时停止治疗。

1.5 疗效标准 采用《中医病证诊断疗效标准》评价两组患者临床疗效。显效:患者自觉肛门坠胀感消失,无疼痛,无肛周水肿,创口愈合无渗液,排便排尿无疼痛及不畅。有效:肛门仍坠胀,疼痛有所减轻,肛周水肿、创口部分愈合,伴有少量渗液、排便排尿不畅均有所减轻。无效:肛门坠胀感与治疗前相比无减轻,疼痛强烈、肛周水肿、创口无愈合,伴有大量渗液,排便排尿疼痛及不畅无缓解^[7]。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SPSS17.0统计软件处理。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,进行t检验。计数资料以百分比表示,进行 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2。结果显示观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	60	29	31	0	60(100.00) [△]
对照组	60	29	28	3	57(95.00)

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。下同。

2.2 两组患者不同时间段创面面积缩小率比较 见表3。在治疗后第7、14、21日,观察组创面面积缩小率均大于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患者不同时间段创面面积缩小率比较(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗第7日	治疗第14日	治疗第21日
观察组	60	16.43±2.50 [△]	49.41±4.09 [△]	74.53±6.62 [△]
对照组	60	13.31±2.21	43.19±3.57	68.64±5.80

2.3 两组患者腐肉脱落、分泌物消失、创面愈合、疼痛消失天数比较 见表4。观察组腐肉脱落、分泌物消失、创面愈合、疼痛消失天数均短于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组患者并发症及不良反应发生情况比较 见表5。两组患者发现术后并发症主要为感染、肛门功能

表4 两组患者腐肉脱落、分泌物消失、创面愈合、疼痛消失天数比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	腐肉脱落天数	分泌物消失天数	创面愈合天数	疼痛消失天数
观察组	60	4.68±1.09 ^Δ	15.51±2.02 ^Δ	21.56±3.35 ^Δ	11.30±2.00 ^Δ
对照组	60	6.39±1.30	18.20±2.17	25.29±3.22	14.20±2.27

障碍,肛周脓肿复发率。对照组并发症总发生率高于对照组($P < 0.05$)。不良反应方面,对照组在治疗过程中出现1例肛周皮肤瘙痒,观察组未见不良反应发生,两组患者不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表5 两组患者术后并发症发生率比较(n)

组别	n	感染	肛门功能障碍	肛周脓肿复发率	总计
观察组	60	1	0	1	2(3.33) ^Δ
对照组	60	5	1	3	9(15.00)

3 讨论

肛周脓肿多于肛门腺化脓感染相关^[8],常见致病菌包括大肠埃希菌、链球菌、金黄葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌等,本病相比较其他类型感染具有起病急,发展迅速的特点,单纯采用保守治疗已很难起到治疗效果。现代医学认为,一旦发现肛门脓肿,在具备手术适应症条件下应尽早行手术治疗^[9]。一次性根治术相比较传统手术治疗方法具有治疗时间短、术后形成肛瘘率较低、无需二次手术的特点,然而肛周脓肿由于其发生部位的特殊性,术后易由于愈合不好,术后切口引流不畅,形成肛瘘,肉芽组织增生不良,继发感染等多重因素导致二次手术,二次手术不仅大大增加了患者痛苦,还有可能因为创伤过大影响肛门日常功能,严重影响患者工作生活^[10-11]。

肛周脓肿在中医学范畴内又名肛痈^[12]。患者多平素饮食不节,湿热下注,日久蕴热,湿热毒邪蕴结于肛周,阻滞气血,发为痈肿。自拟清热解毒方以清热祛湿、解毒活血为法,针对肛痈术后引流,肛周部位术后易继发感染等特点化裁加减为方,方中以苦参、马齿苋、苍术、生侧柏为君药^[13-14],主要以清热祛湿解毒为主,重用大剂量益母草佐以活血消痈除瘀,配合花椒、仙鹤草杀虫止痒,防感染,最后配以五倍子收敛促进伤口愈合,纵观全方以清热解毒为主,佐以化腐生新,使得术后患者缩短愈合时间,预防术后各种并发症发生^[15]。

本研究结果显示,观察组总有效率显著高于对照组。且观察组创面愈合速度,腐肉脱落时间,分泌物及疼痛消失时间均短于对照组。观察组术后并发症及发生率低于对照组,且在治疗过程中未发现不良反应。

综上所述,自拟清热解毒方熏洗用于肛周脓肿一次性根治术后患者,临床疗效显著,可以有效缩短患者恢复时间,减低术后各种并发症的发生率,且无明显不良反应发生,值得临床应用。

参 考 文 献

- [1] 周京,吴剑箫,王彦峰,等. 肛周脓肿术后创面处理方法研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2012, 7(3): 271-273.
- [2] 王建方,杨国山,牟东成,等. 一次性肛周脓肿根治术与传统分期治疗 106 例肛周脓肿效果对比[J]. 中国医药导报, 2013, 10(27): 51-53.
- [3] 马芸,孙平良. 肛周脓肿一次性根治术配合中药治疗 58 例临床分析[J]. 军事医学科学院院刊, 2010, 34(1): 99-99.
- [4] 刘春斌,唐智军,王铃芳,等. 中西医治疗肛周脓肿临床研究进展[J]. 中医药导报, 2013, (3): 96-97.
- [5] 陈伟红. 中医治疗肛周脓肿的临床研究进展[J]. 广西中医学院学报, 2012, 15(2): 69-71.
- [6] 王连生. 一次性根治术治疗肛周脓肿 601 例临床观察[J]. 结直肠肛门外科, 2011, 17(2): 91-94.
- [7] 周祺,李一兵. 一次性根治术结合中药熏洗治疗肛周脓肿疗效观察[J]. 山西中医, 2013, 29(7): 28-29.
- [8] 陆继梅. 挂线疗法后行中药熏洗并坐浴治疗高位肛周脓肿 78 例[J]. 中国药业, 2015, 24(6): 75-76.
- [9] 高宝刚. 生肌象皮膏治疗肛周手术创面 90 例[J]. 中国药业, 2009, 18(14): 78.
- [10] 张石革. 痔疮、肛裂与药物治疗[J]. 中国药房, 2005, 16(8): 639-640.
- [11] 黄城鑫. 复方角菜酸脂栓在痔上黏膜环切术后的应用[J]. 中国新药与临床杂志, 2005, 24(9): 690-692.
- [12] 赵永娇,何颖华,智建文,等. 中医祛腐生肌法换药促进肛周脓肿、肛瘘术后患者创面愈合的临床观察[J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 203-204.
- [13] 沈福兴,吴庆平,冯敏,等. 中药熏洗坐浴治疗肛周脓肿一期根治术后 109 例观察[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(3): 181-182.
- [14] 黄璇. 中药超声雾化熏洗治疗湿热下注型肛周脓肿术后的临床研究[J]. 医学信息, 2015, (34): 227-228.
- [15] 樊晓斌,蔡益芳. 自拟清热解毒方治疗早期肛痈疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(15): 3219-3220.

(收稿日期 2016-02-13)

DCF 化疗方案联合复方苦参、艾迪注射液治疗进展期胃癌临床观察

欧 畅 唐志宇 宋益青 龚德华[△]
(重庆市永川区中医院, 重庆 402160)

中图分类号: R730.59 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1606-02
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.049

【摘要】目的 观察评价复方苦参、艾迪注射液联合 DCF(多紫杉醇+顺铂+替加氟)方案治疗进展期胃癌的疗效及毒副作用。**方法** 60 例患者随机分成治疗组和对照组两组各 30 例。治疗组采用中药加 DCF 方案化疗, 对照组仅用 DCF 方案化疗。观察比较两方案治疗晚期胃癌的疗效及毒副作用。**结果** 治疗组总有效率 73.33% 高于对照组的 53.33% ($P < 0.01$)。治疗后治疗组 WBC 减少发生率 20.00% 低于对照组的 36.67% ($P < 0.05$)。两组周围神经毒性、肝功能损害、消化道反应、脱发等不良反应发生率比较, 差别均不大 (均 $P > 0.05$)。**结论** 晚期胃癌采用复方苦参、艾迪注射液联合 DCF 干预可提高其近期疗效, 减轻不良反应, 改善生活质量。**【关键词】** 进展期胃癌 复方苦参注射液 艾迪注射液 DCF 化疗方案

胃癌在我国恶性肿瘤死因中居第 2 位^[1]。进展期胃癌因已腹腔内播散和(或)远处转移, 故失去根治机会, 临床治疗目的在于延长患者生存期并减轻治疗毒性, 提高生活质量^[2-3]。进展期胃癌主要治疗手段是化疗, 但其毒副作用往往限制了广泛使用。研究表明复方苦参、艾迪注射液可减轻化疗毒副作用、改善生存质量^[4-6]。近年来, 笔者运用 DCF 方案(多紫杉醇+顺铂+替加氟)联合复方苦参、艾迪注射液治疗进展期胃癌, 结果示其可延长生存期, 减轻不良反应, 改善生活质量, 取得了良好的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例肝肾功能、血常规、心电图、心功能均无明显异常; Karnofsky (KPS) 评分 > 70 分; 预计生存期超过 3 个月; 均签署治疗同意书。

1.2 临床资料 选取 2014 年 3 月至 2015 年 7 月笔者所在医院明确诊断的进展期胃癌住院患者 60 例, 男性 32 例, 女性 28 例; 年龄 33~72 岁, 平均 (52.30 ± 7.60) 岁。根据住院号的奇偶性分组, 奇数号为治疗组, 偶数号为对照组, 两组各 30 例。治疗组男性 18 例, 女性 12 例; 平均年龄 (52.30 ± 4.80) 岁; 低分化腺癌 14 例, 中分化腺癌 7 例, 未分化癌 1 例, 印戒细胞癌 4 例, 黏液腺癌 4 例; TNM 分期 IIIb 期 13 例, IV 期 17 例。对照组男性 19 例, 女性 11 例; 平均年龄 (53.60 ± 4.50) 岁; 低分化腺癌 15 例, 中分化腺癌 6 例, 未分化癌 2 例, 印戒细胞癌 3 例, 黏液腺癌 4 例; TNM 分期 IIIb 期 14 例, IV 期 16 例。两组年龄、性别、组织类型和病期等临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组为预防过敏反应, 均于输注多紫杉醇前 1 d 口服地塞米松 8 mg, 每日 2 次, 连服 3 d; 应用格拉司琼预防化疗致吐。根据血象情况, 给予粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、合理补液、对症等治疗。对照组采用 DCF 方案, 多紫杉醇 75 mg 加 5% 葡萄糖注射液 500 mL, 于 D1, 静滴; 替加氟 600 mg/m² 加 5% 葡萄糖注射液 500 mL, D1-5, 深静脉置管用便携式微量泵持续输注 22 h; 顺铂 30 mg/m²+0.9% 氯化钠注射液 150 mL, D1-3, 避光, 静脉滴注 2 h。治疗组第 1~15 日, 同时加艾迪注射液 60 mL 加入 5% 葡萄糖注射液 400 mL 中、复方苦参注射液 12 mL 加入氯化钠注射液 150 mL 中静滴。21 d 为 1 疗程, 两组均治疗 4 个疗程。

1.4 疗效标准 治疗 2 疗程以上, 近期疗效参照 WHO 《实体瘤的疗效标准》。完全缓解(CR): 可见病变完全消失 > 1 个月, 胃癌病灶复查胃镜, 病理报告阴性。部分缓解(PR): 单个病变肿瘤面积(指肿块两个最垂径的乘积)缩小 $> 1/2$ 。稳定(SD): 病情无明显变化至少 4 周, 病灶缩小程度在 50% 以下, 或病灶增大, 但增大 $< 25\%$ 。进展(PD): 病灶增大, 且 $> 25\%$ 或出现新病灶。近期客观有效(总有效)=完全缓解(CR)+部分缓解(PR)^[7]。

1.5 观察指标 两组治疗后疗效、毒副作用依据 WHO 标准, 主要包括胃肠道反应、肝肾功能变化、骨髓毒性反应、神经毒性等^[7]。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件处理。计数资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 比较采用 t 检验。计数资料以率表示, 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, 治疗组总有效率高于对照组 ($P < 0.01$)。

[△]通信作者(电子邮箱: 592359764@qq.com)

表1 两组治疗后临床疗效比较(n)

组别	n	CR+PR	SD	PD	总有效(%)
治疗组	30	22	6	2	22(73.33) ^{△△}
对照组	30	16	10	4	16(53.33)

与对照组比较, [△]P<0.05, ^{△△}P<0.01。下同。

2.2 两组不良反应比较 见表2。结果示,治疗后治疗组 WBC 减少发生率低于对照组(P<0.05)。两组周围神经毒性、肝功能损害、消化道反应、脱发等不良反应发生率比较,差别均不大(P>0.05)。

表2 两组不良反应比较(n)(%)

组别	n	神经毒性	肝功能异常	肾功能异常	消化道反应	脱发	WBC减少
治疗组	30	5(16.7)	3(10.0)	0(0)	14(46.7)	14(46.7)	6(20.0) [△]
对照组	30	7(23.3)	4(13.3)	0(0)	16(53.3)	15(50.0)	11(36.7)

3 讨论

胃癌早期因症状不明显常致诊断困难,当确诊为进展期胃癌时,即使手术其效果也不理想。目前胃癌术后多应用以全身化疗为主的综合疗法,以期延长患者生命^[8]。研究表明联合化疗可消除微小病灶,明显改善预后^[9]。目前临床常用是氟尿嘧啶或铂类药物治疗进展期胃癌^[10],但效果不理想。多西紫杉醇作为一种新型、半合成紫杉类抗肿瘤药物,其主要是通过抑制肿瘤细胞有丝分裂,减少肿瘤细胞增殖,而导致肿瘤细胞死亡发挥作用,其活性抗癌谱与天然紫杉相比更强、更广^[11]。近年来,以多烯紫杉醇为主的联合化疗方案治疗消化道肿瘤,其以独特的抗癌机制,广谱抗癌和较强抗癌活性越来越受到关注。复方苦参是纯中药抗癌制剂,由苦参和白土苓提取物组成。苦参中含有多种抗癌成分^[12],其中氧化苦参碱可抑制胃癌细胞诱导的血管内皮细胞增殖^[13],且苦参提取物能可影响端粒酶。此外苦参碱可提高增强 LAK 细胞及辅助性 T 细胞活性,增强机体免疫;其可通过作用于肿瘤细胞 DNA,改变 DNA 序列发挥抗肿瘤的效果^[14-16]。艾迪注射液是由人参、黄芪、刺五加、斑蝥提取液制成的一种新型双向广谱抗癌药物,其含有人参皂苷、黄芪皂苷、刺五加多糖等多种活性成分,可增强 LAK 细胞、NK 细胞、巨噬细胞活性,诱导干扰素、白介素、肿瘤坏死因子产生,既抑制肿瘤细胞,又增强机体免疫力,减轻化疗毒副作用;斑蝥所含斑蝥素可抑制癌细胞而无骨髓抑制副作用^[17-18]。

中医学认为恶性肿瘤的基本病机乃“正虚毒结”,复方苦参和艾迪注射液可“扶正解毒”,联合运用于进展期胃癌患者正契合该病机。本研究结果示,DCF 方案联合复方苦参及艾迪注射液治疗组总有效率高于对照组,治疗后治疗组 WBC 减少发生率低于对照组,但

两组周围神经毒性、肝功能损害、消化道反应、脱发等不良反应发生率比较,差别不大,表明复方苦参和艾迪注射液联合化疗可抑制白细胞减少,提高化疗耐受性。故复方苦参及艾迪注射液的运用对消化系统肿瘤患者治疗有积极意义。

综上所述,DCF 方案实施同时加用复方苦参及艾迪注射液治疗进展期胃癌安全、有效。

参 考 文 献

- [1] 王树叶,白玉贤. 胃癌浸润、转移方式及分子机制研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2007,21(2):176-179.
- [2] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科学手册[M]. 5版. 北京:人民卫生出版社,2007:480-482.
- [3] 赵建国,熊建萍,张凌. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期胃癌的临床研究[J]. 江西中医学院学报,2009,21(1):17-18.
- [4] 李佩文. 中医药对维护肿瘤患者生活质量的作用[J]. 中华肿瘤杂志,2002,24(2):203-204.
- [5] 贾立群,朱世杰,李佩文,等. 艾迪注射液联合顺铂、5-氟尿嘧啶治疗胃癌的疗效观察[J]. 中华肿瘤杂志,2003,25(5):517-519.
- [6] 孙毅,盛桂凤. 艾迪注射液改善消化道肿瘤化疗患者生存质量的临床观察[J]. 肿瘤防治杂志,2005,12(12):945-946.
- [7] 孙燕,赵平. 临床肿瘤学进展[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2005:193-255.
- [8] 袁彩君,赵伟珠,王季莹. 复方苦参联合化疗初治老年进展期胃癌疗效观察[J]. 山东医药,2012,52(1):51-52.
- [9] 谭永刚,耿东华,苏拓,等. 奥沙利铂联合氟尿嘧啶和亚叶酸钙行新辅助化疗治疗进展期胃癌的临床疗效研究[J]. 中国全科医学,2012,15(17):1937-1939.
- [10] 朱夕章,徐围茂. 85例胃癌病理分析[J]. 中国医药导刊,2011,13(7):1185-1186.
- [11] 陈卫东,赵华,李铁钢,等. DCF 方案治疗进展期胃癌疗效观察[J]. 医学临床研究,2008,25(4):725-726.
- [12] 许相儒,蒋经忱. 苦参及其生物碱抗肿瘤活性研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(5):314-316.
- [13] 王云,龙发. 苦参抗肿瘤机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2005,13(2):280-282.
- [14] 张永亮,刘占伟,耿丽,等. 复方苦参联合化疗治疗晚期胃癌临床观察[J]. 山东医药,2009,49(20):95-96.
- [15] 王友春,马建党. 复方苦参注射液联合化疗治疗胃癌的作用机制探讨[J]. 中国实用医药,2009,4(17):22-23.
- [16] Cutsem EV, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as firstline therapy for advanced gastric Cancer; a repo of the V325 study group[J]. JCO,2006,24:4991-4997.
- [17] 杨桦. 人参皂甙与免疫核糖核酸对癌基因表达的协同抑制作用[J]. 中国医科大学学报,2003,22(40):225.
- [18] 李佩文. 中医药对维护肿瘤患者生活质量的作用[J]. 中华肿瘤杂志,2006,24(3):203.

(收稿日期 2016-03-14)

中西医结合治疗小儿泄泻临床观察

张 歧

(重庆市荣昌区人民医院, 重庆 402460)

中图分类号: R256.34 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1608-02

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.050

【摘要】目的 观察中西医结合治疗小儿腹泻的临床疗效。方法 将 84 例腹泻患儿随机分为治疗组与对照组, 各 42 例。对照组采用西医手段治疗, 治疗组在此基础上加用自拟中药方治疗。两组疗程均为 7 d。结果 治疗组总有效率为 92.86%, 高于对照组的 78.57% ($P < 0.05$)。治疗组腹痛、腹胀及口渴消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。两组发热消失时间与大便常规恢复正常时间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 中西医结合治疗小儿腹泻临床疗效更好。

【关键词】 小儿腹泻 中西医结合 泄泻

小儿泄泻是以大便次数增多, 粪质稀薄或如水样为特征的一种小儿常见病。西医称泄泻为腹泻, 本病以 2 岁以下的小儿最为多见, 发于婴幼儿者称婴幼儿腹泻。据流行病学调查, 腹泻是造成发展中国家 5 岁以下儿童死亡的第二大原因, 仅次于急性呼吸道感染^[1]。在我国每年有 4~8 万 5 岁以下小儿死于腹泻病, 发病率仍然较高^[2]。该病治病原因复杂, 临床单纯的西医治疗有时效果并不明显, 积极地运用中医手段, 辨证论治小儿泄泻为临床迫切需要^[3]。笔者近年来运用自拟中药方辨证治疗小儿泄泻在临床取得了非常明显的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床西医诊断符合腹泻病诊断治疗指南^[4], 中医诊断标准符合小儿泄泻中医诊疗指南^[5]。排除标准: 1) 不符合上述临床诊断标准者; 2) 伴有其他疾病者; 3) 对药物过敏, 耐受性差; 4) 对本试验不知情或主动提出退出者。

1.2 临床资料 选取 2014 年 8 月至 2015 年 12 月于本院儿科收治的泄泻患儿 84 例。按随机数字表法将其分为治疗组与对照组, 各 42 例。其中对照组男性 22 例, 女性 20 例; 平均年龄 (5.06 ± 0.55) 岁; 病程 1~7 d, 平均 (4.65 ± 0.88) d; 患病程度轻度 13 例, 中度 15 例, 重度 14 例。治疗组男性 21 例, 女性 21 例; 平均年龄 (5.06 ± 0.54) 岁; 病程 1~10 d, 平均 (4.11 ± 0.28) d; 患病程度轻度 15 例, 中度 18 例, 重度 9 例。两组患儿临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组予以西药抗生素、乳酸菌素、蒙脱石散, 其中病毒感染者加用抗病毒药物口服。具体为儿童常杆菌乳杆菌三联活菌片(内蒙古双奇药业, S19980004), 1 岁以下每次 1 片, 1~5 岁每次 2 片, 每日 3 次; 蒙脱石散[博福-益普生(天津)制药有限公司, H20000690], 1 岁以下每日 1 袋, 1~2 岁每日 2 袋。

2~5 岁每日 3 袋, 均分 3 次服用; 硫酸锌口服溶液(四川大冢制药有限公司生产, H51022837) 10 mL, 每日 2 次。治疗组在此基础上加用自拟中药止泻方, 基础方: 党参 10 g, 苍术 10 g, 肉豆蔻 10 g, 葛根 10 g, 鸡内金 6 g, 车前子 10 g(包煎), 陈皮 10 g, 山药 10 g, 生姜 10 g, 半夏 10 g。加减: 脾阳亏虚者加干姜 10 g, 制附子 6 g; 湿热蕴肠, 肛门灼热, 大便黏臭加藿香 10 g, 滑石 10 g, 黄连 6 g, 黄芩 10 g; 腹痛者加木香 10 g, 芍药 10 g; 腹胀加枳实 10 g, 厚朴 10 g; 食滞胃肠者加焦山楂 10 g, 焦神曲 10 g; 久泄伤阴者, 加乌梅 10 g, 玉竹 10 g。6 岁以下儿童用量减半, 3 岁以下儿童再减半。每日 1 剂, 每日 2 次。水煎温服。两组疗程均以 7 d 为 1 疗程, 治疗至疗程结束。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床疗效。观察两组临床症状如腹痛、腹胀、发热、口渴及大便常规恢复正常时间比较。

1.5 疗效标准 根据文献[4-5]制定疗效标准。痊愈: 大便次数、性状及症状、体征完全恢复正常。显效: 大便次数明显减少至治疗前的 1/3 或以下, 性状好转, 症状、体征明显改善。有效: 大便次数减少至治疗前 1/2 以下, 性状好转, 症状、体征有所改善。无效: 大便次数、性状及症状、体征无改善, 甚至加重。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计分析软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 并对数据采用 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 ($P < 0.05$)。

2.2 两组临床症状恢复正常时间比较 见表 2。结果示治疗组腹痛、腹胀及口渴消失时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。在发热消失时间与大便常规恢复正常时间两组

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(%)
治疗组	42	30	5	4	3	39(92.86) [△]
对照组	42	21	5	7	9	33(78.57)

与对照组比较, [△]P<0.05。下同。

表2 两组临床症状及大便常规恢复正常时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	腹痛消失时间	腹胀消失时间	发热消失时间	口渴消失时间	大便常规恢复正常时间
治疗组	42	2.01±0.59 [△]	2.06±1.02 [△]	4.02±1.00	3.03±1.02 [△]	3.02±0.36
对照组	42	3.01±0.66	5.13±0.41	4.32±0.58	4.23±2.03	4.03±0.65

差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

泄泻是以大便次数增多, 粪质稀薄或如水样为特征的一种小儿常见病^[6]。本病一年四季均可发生, 夏秋季节为常发时间段^[7]。本病2岁以下发病率高, 是我国婴幼儿最常见的疾病之一^[8]。本病轻者治疗得到可迅速恢复, 预后良好。重者泄泻过度, 易致气阴两伤, 甚至阴竭阳脱, 久泄迁延不愈, 则易转为慢惊风等其他疾病。西医学称本病为小儿腹泻, 分为感染性腹泻和非感染性腹泻^[9]。感染性腹泻多由病毒、细菌等引起。非感染性腹泻常有饮食不当, 胃肠功能紊乱等引起^[10]。针对小儿泄泻, 现代医学的治疗原则为调整饮食、合理用药、预防肠道菌群失调以及防止并发症^[11]。中医学关于泄泻的记载历史悠久。早在《内经》已有飧泄、濡泄等记载, 宋以后著作多称泄泻^[12]。《幼科金针·泄泻》曰“泄者, 如水之泄也, 势犹纷纷……为病不一, 总名泄泻”。中医认为小儿泄泻病因主要有内因和外因之分^[13]。外因主要责之于感受风寒暑湿等邪气。内因责之于伤于乳食或脏腑虚弱。其病位在脾胃, 如《素问·痹论》曰“饮食自倍, 肠胃乃伤”, 《幼幼集成·泄泻证治》“夫泄泻之本, 无不由脾胃。盖脾胃为水谷之海……乃致合污下降, 而泄泻作矣”。本病总的病机为脾胃受损, 升降失司。临床治疗原则以运脾化湿为基本法则。实证以祛邪为主, 具体可分清肠化湿、祛风散寒、消食导滞。虚证以扶正为主, 分健脾益气、温补脾肾, 必要时护阴回阳。

从本次试验结果来看, 治疗组总有效率明显高于对照组, 说明中西医结合治疗小儿泄泻疗效优于单纯的西医手段治疗。从两组治疗后临床症状如腹痛、腹胀、发热、口渴及大便常规恢复正常时间比较来看, 治疗组腹痛、腹胀及口渴消失时间均短于对照组, 在发热消失时间与大便常规恢复正常时间两组差异无统计学意义。结果说明中西医结合治疗小儿泄泻, 不但效果优良, 对于快速改善泄泻其他伴有症状, 减轻患儿痛苦也有积极的治疗意义。

本次试验笔者采用自拟中药方剂治疗本病, 基础方包括党参、苍术、肉豆蔻、葛根、鸡内金、车前子、陈

皮、山药、生姜、法半夏。方中党参、苍术健脾运湿; 肉豆蔻、陈皮健脾理气, 温中化湿; 葛根升阳止泻, 兼以解表; 车前子清热利湿, 同时取利小便实大便之意; 鸡内金化食导滞; 生姜温胃利水, 法半夏配苍术燥湿; 山药配党参补气健脾, 兼以养阴; 全方共奏健脾运湿、清热利湿、化食导滞、理气养阴之功, 在此方的基础上可随证加减, 因此本次试验取得了明显的临床疗效。现代研究证明, 苍术煎剂能明显调整胃肠功能运动, 对番泻叶煎剂所制“脾虚泄泻”模型大鼠的小肠推进运动亢进有明显的对抗作用^[14]。肉豆蔻具有良好的抗菌作用, 肉豆蔻中甲基异丁香酚对金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌、枯草杆菌和坚韧链球菌等均有较强的抑菌作用^[15]。车前子对胃肠道功能有调节作用。车前草叶中分离出来的车前果胶对大鼠实验性胃溃疡有很好疗效; 使大鼠胃排空时间延长。对狗的胃液分泌有兴奋作用, 能使离体兔肠收缩幅度减少, 张力下降, 对氯化钡及组胺引起的肠痉挛有明显的解痉作用。

综上所述, 中西医结合治疗小儿腹泻疗效优良, 优于单纯西医治疗。

参 考 文 献

- [1] 白杨, 郭义, 王红. 捏脊治疗小儿腹泻的文献研究[J]. 河南中医, 2012, 32(10): 1402-1404.
- [2] 范淑贤, 白自跃. 浅谈小儿泄泻的辨证与治疗[J]. 河北中医, 2002, 24(8): 580.
- [3] 姚敏华. 辨证治疗婴幼儿泄泻 36 例[J]. 新中医, 2003, 35(4): 58.
- [4] 叶礼燕, 陈凤钦. 腹泻病诊断治疗指南[J]. 实用儿科临床杂志, 2009, 24(19): 1538-1540.
- [5] 韩新民, 汪受传, 虞舜, 等. 小儿泄泻中医诊疗指南[J]. 中医儿科杂志, 2008, 4(4): 1-3.
- [6] 崔霞, 王素梅. 运脾化湿法治疗小儿泄泻临床运用体会[J]. 中国中西医结合儿科学, 2011, 3(4): 304-305.
- [7] 陈虹年, 刘利. 自拟四味温里散穴位贴敷治疗小儿泄泻临床应用心得[J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 1947.
- [8] 王洪霞. 中医辨治小儿泄泻临床探讨[J]. Chinese Journal of Modern Drug Application, 2010, 4(7): 152.
- [9] 吴玲玲, 钞建峰, 刘小凡. 小儿泄泻的中医研究进展[J]. 中医儿科杂志, 2010, 6(5): 54-57.
- [10] 何炜星. 散寒止泻汤治疗小儿泄泻(风寒泻)的临床观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [11] 王恩乐, 师彬. 中医药治疗小儿泄泻研究述评[J]. 中医学报, 2012, 28(6): 770-771.
- [12] 周学军, 吴兰. 中西医结合治疗小儿泄泻临床实践小结[J]. 医学信息, 2013(21): 24-26.
- [13] 张美丽. 健脾渗湿法治疗小儿泄泻临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2011, 30(23): 68.
- [14] 赵子剑, 肖胜男, 赵永新, 等. 苍术药理作用的文献再评价[J]. 中国医院药学杂志, 2011, 31(7): 607-609.
- [15] 王洪侠. 肉豆蔻药理作用的研究进展[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(1): 222-223.

(收稿日期 2016-03-09)

经皮穴位神经肌肉电刺激治疗脑卒中后手功能障碍临床观察

高国胜¹ 张素钊²

(1.河北省新乐市中医医院,河北 新乐 050700;2.河北省中医院,河北 石家庄 050011)

中图分类号:R255.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1610-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.051

【摘要】目的 观察经皮穴位神经肌肉电刺激治疗脑卒中后手功能障碍的临床疗效。**方法** 将86例脑卒中后手功能障碍患者按随机数字表法分为两组,每组43例,两组均给予内科常规治疗和康复训练,对照组同时给予经皮穴位电针治疗,研究组同时给予肌电触发神经肌肉电刺激治疗,比较两组治疗前后简式Fugl-Meyer评定量表(FMA-UE)评分、改良Barthel指数(MBI)评分、改良的Ashworth腕关节痉挛评定量表(MAS)评分和腕主动背伸活动度(ROM)。**结果** 治疗前两组FMA-UE、MBI、MAS评分和ROM差异均无统计学意义($P>0.05$),治疗2周、4周后两组上述指标均显著改善($P<0.05$),研究组改善情况优于对照组($P<0.05$)。**结论** 经皮穴位肌电触发神经肌肉电刺激治疗脑卒中后手功能障碍疗效确切。

【关键词】 脑卒中 手功能障碍 肌电触发神经肌肉电刺激 穴位

肢体运动功能障碍是急性脑卒中常见的后遗症,其中上肢功能障碍恢复时间较长,尤其手在大脑皮质的投射范围较大,一旦手功能受损,恢复难度较大^[1]。手部的伸腕和伸指功能对于人类上肢功能活动和生活自理至关重要^[2-3],手功能恢复的好坏直接关系到脑卒中患者的日常生活活动能力和生活质量。有调查表明69%~80%的脑卒中患者会遗留上肢功能障碍,最终仅有5%~20%的患者手功能接近正常,因此手功能恢复是脑卒中患者康复治疗的重要内容^[4]。本研究在内科常规治疗和康复训练基础上采用经皮穴位肌电触发电刺激治疗急性脑卒中后手功能障碍,与普通电针治疗比较疗效显著。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合2004年全国第6届脑血管病学术会议上制定的脑卒中的诊断和分类标准;首次发病,且处于恢复期(发病15d至3个月);年龄 ≤ 70 岁, >18 岁;存在手功能障碍;发病前社会适应性良好,生活可自理;同意参加本次研究,并签署知情同意书。排除标准:合并严重认知功能障碍或感觉性失语;先天性智力发育不全或合并神经精神症状;心肝肾等重要脏器严重器质性疾病;有癫痫病史;合并严重的风湿性或类风湿性关节炎;有出血倾向;同时参加其他临床实验。

1.2 临床资料 选择新乐市中医医院中风病科2012年1月至2015年1月收治的急性脑卒中患者86例,按照随机数字表法分为两组,各43例。研究组男性27例,女性16例;年龄37~70岁,平均(59.8 \pm 10.2)岁;病程(69.70 \pm 18.80)d;卒中类型为脑梗死25例,脑出血

18例;偏瘫位于左侧20例,右侧23例;Brunnstrom分期:I期5例,II期6例,III期14例,IV期12例,V期6例。对照组男性26例,女性17例;年龄35~70岁,平均(59.30 \pm 9.80)岁;病程(70.60 \pm 19.40)d。卒中类型为脑梗死22例,脑出血21例;偏瘫位于左侧28例,右侧15例;Brunnstrom分期:I期4例,II期7例,III期13例,IV期15例,V期4例。两组患者年龄、性别、卒中类型、Brunnstrom分期等一般资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者根据病情给予降压、调脂、控制血糖和神经内科常规药物治疗,并给予常规康复训练,包括关节被动活动训练、柔韧性训练、肌力训练和生活活动能力训练等。对照组在药物治疗和康复训练基础上采用电针治疗,取穴手三里和外关,常规消毒皮肤,采用苏州医疗用品有限公司生产的华佗牌(规格为0.22cm \times 40cm)针灸针直刺1~1.5寸,捻转得气后,平补平泻,针尾部连接LH202型韩式穴位刺激仪两个电极,采用随机波,波宽1ms、频率2Hz的随机波,强度以患者能够耐受为宜。每次治疗20min,每日1次,每周6次,持续治疗4周。研究组在药物治疗和康复训练基础上采用神经肌肉电刺激治疗,仪器采用加拿大Thought公司生产的Myotrac Infinity生物刺激反馈仪,患者取仰卧位,酒精棉球消毒手三里和外关穴位的皮肤,将单通道的两个电极分别置于手三里穴和外关穴,手的位置处于腕关节中立位,肌电刺激参数:频率35Hz,强度10~50mA(以患者能够耐受的最大强度或腕关节、指间关节、掌指关节能够处于完全伸展位为宜),波宽200 μ s,开始设置收缩5s,休息20s,逐渐减少休息时间,过渡到收缩5s,休息5s,共收缩30

次,时间约 15 min,治疗过程中确保患者能够看到显示器的自主肌电信号,并在受到电刺激时观察肌电信号的变化,同时进行腕关节的主动运动,并逐步在大脑中形成强化信息,康复医师应注意对患者进行心理疏导,使患者能够主动尽力做腕关节的背伸运动。以上治疗每日 1 次,每周 6 次,持续治疗 4 周。

1.4 观察指标 腕关节痉挛评分,根据改良的 Ashworth 痉挛评定量表(MAS)对两组治疗前后腕关节屈曲痉挛程度进行评定,痉挛程度由轻至重分为 0 级、I 级、I+级、II 级、III 级、IV 级共 6 个等级,分别记 0、1、2、3、4、5 分^[5]。简式 Fugl-Meyer 评定量表中上肢功能(FMA-UE)评分,共包括肩、肘、腕、手等 9 个大项 33 个小项,总分 66 分。日常生活活动能力改良 Barthel 指数(MBI)评分,包括进食、床与轮椅转移、洗澡、如厕等 10 项内容,总分 100 分。患侧腕主动背伸活动度(ROM)。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)均符合正态分布和方差齐性,各项评分的组间比较采用 *t* 检验,各指标不同时间的组内比较采用重复测量的方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 FMA-UE、MBI 评分比较 见表 1。治疗前两组 FMA-UE、MBI 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 2 周、4 周两组上述评分均明显增加($P < 0.05$),且研究组均高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组治疗前后 FMA-UE、MBI 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FMA-UE	MBI
研究组 (n=43)	治疗前	19.12±3.63	34.75±5.34
	治疗 2 周	28.20±4.01* [△]	46.62±6.77* [△]
	治疗 4 周	39.29±4.66* [△]	67.58±7.68* [△]
对照组 (n=43)	治疗前	20.25±3.91	36.28±5.72
	治疗 2 周	23.56±4.13*	41.83±6.35*
	治疗 4 周	32.38±4.71*	56.07±7.39*

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组患者治疗前后腕关节 MAS 评分和 ROM 比较 见表 2。治疗前两组腕关节 MAS 评分和 ROM 差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗 2 周、4 周,两组 MAS 评分减少,研究组均低于对照组($P < 0.05$),两组 ROM 增加($P < 0.05$),研究组均高于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

手功能障碍是脑卒中患者常见的后遗症,其恢复的程度直接影响患者的生存能力和生活质量,由于手部多进行精细运动,神经支配复杂,脑卒中患者手功能的恢复是后期康复治疗的难点^[6-7]。目前临床常用的康

表 2 两组治疗前后腕关节 MAS 评分和 ROM 比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MAS(分)	ROM(°)
研究组 (n=43)	治疗前	3.18±1.07	4.73±1.64
	治疗 2 周	2.25±0.94* [△]	9.42±2.27* [△]
	治疗 4 周	1.40±0.98* [△]	17.67±3.15* [△]
对照组 (n=43)	治疗前	3.11±1.03	5.11±1.69
	治疗 2 周	2.71±0.96*	7.68±1.95*
	治疗 4 周	1.93±0.96*	14.61±3.20*

复治疗方法包括针灸、经皮穴位电刺激、神经肌肉刺激技术、作业疗法等,但疗效不一。针灸是我国传统的康复治疗技术,具有操作简便、效果显著等优点,可刺激肌肉节律性收缩,促进偏瘫肢体的恢复,成为脑卒中后手功能恢复的常用手段^[8]。而电针可使针刺的强度和针感进一步增加,从而有利于加强局部血液循环,增强神经反射作用,更有效的促进功能的恢复^[3]。神经肌肉电刺激是治疗神经肌肉疾病的常用方法,其原理是利用低频脉冲电流刺激神经或肌肉,引起肌肉收缩,从而达到治疗目的,肌电触发的神经肌肉电刺激是将患者感受不到的肌电变化转变为可感知的信号(如图像、声音),患者根据这些可感知的信号有意识主动调控肢体的运动,从而逐步纠正偏离正常运动模式。这种治疗方法可明显提高肌肉的肌电值,将患者主动肌肉收缩产生的微弱的肌电信号放大后输出,刺激改肌肉产生收缩运动,采用循环刺激模式进行反复主动运动训练,促进肢体功能的恢复^[9-10]。

本研究将传统医学运用到现代康复中,手三里穴属手阳明经^[11],主治手臂不仁,肘挛不伸,外关属手少阳三焦经,可调节六阳经气,主治上肢痿痹不遂等症^[12],从解剖学来看,手三里穴深部为桡侧腕长伸肌、桡侧腕短伸肌、旋后肌,而外关穴深部为小指伸肌、指伸肌、示指伸肌和拇长伸肌,肌电反馈神经肌肉电刺激可增强上述肌肉的力量,防止废用性萎缩,降低手、腕部肌肉的痉挛,改善腕关节背伸功能,提高手指的肌力;同时将患者正确的运动和肌肉收缩信号传入大脑,使大脑能得到正确反馈,有利于激活脑卒中后封闭的神经通路,促进患者建立起正确的主动运动模式,从而提高手的运动功能^[13]。

本研究结果两组脑卒中后手功能障碍患者治疗前 FMA-UE、MBI 评分、腕关节 MAS 评分和 ROM 差异均无统计学意义,治疗后 2 周和 4 周后两组各项指标均显著改善,研究组改善情况优于对照组,表明电针和肌电触发神经肌肉电刺激对脑卒中后手功能障碍均有一定明显的治疗效果,而肌电反馈神经肌肉电刺激应用肌电触发模式结合了生物反馈和神经肌肉电刺激,更有效提高了患者的手功能。国外也有文献报道肌电触发神经肌肉电刺激对各期脑卒中患者遗留的手和上肢

功能障碍有确切的疗效^[14-15]。但本研究纳入病例数较少,肌电反馈神经肌肉电刺激对脑卒中患者手功能障碍的疗效有待于扩大样本量,延长随访时间进一步验证。

综上所述,在常规内科治疗和康复训练基础上,经皮穴位肌电触发神经肌肉电刺激使患者主动参与功能的恢复,治疗脑卒中后手功能障碍疗效确切,且安全方便。

参 考 文 献

[1] 唐朝正,丁政,李春燕,等.运动想象结合任务导向训练对慢性期脑卒中患者上肢功能影响的随机对照研究[J].中华物理医学与康复杂志,2014,36(11):832-837.

[2] Mikolajewska E. Associations between results of post-stroke NDT-Bobath rehabilitation in gait parameters, ADL and hand functions[J]. Adv Clin Exp Med, 2013, 22(5): 731-738.

[3] 彭源,张瑾,苏常春,等.经皮穴位电刺激对脑卒中患者上肢功能及运动诱发电位的影响[J].中国康复医药杂志,2015,30(6):547-550.

[4] 廖少钦,江征,卓丽萍,等.穴位不同针刺方式促进缺血性脑卒中手功能恢复的研究[J].中国康复医学杂志,2015,30(5):467-471.

[5] 冯晓东,马高峰.实用康复治疗学[M].北京:人民军医出版社,2013:344.

[6] 谭同才,余艳梅.头穴针抽提法对脑卒中偏瘫患者手功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(10):1274-1275.

[7] 赵艳玲,李文纯,黄娟,等.经筋刺法对脑卒中恢复期偏瘫手精细动作的影响[J].中国针灸,2014,34(2):120-124.

[8] 闫国平,刘娟,李亚茹,等.醒脑开窍针刺联合穴位电刺激对急性脑梗死患者功能恢复的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(5):377-380.

[9] 宋小慧,谢青,崔立军,等.肌肉反馈功能性电刺激治疗急性期脑梗死手功能障碍的临床研究[J].中国康复医药杂志,2015,30(6):538-541.

[10] 王丽菊,陈立军,欧艺,等.镜像视觉反馈和肌电生物反馈对脑卒中偏瘫患者上肢功能的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(2):202-206.

[11] 金荣见.针刺手三阴经穴与手阳明经穴改善脑卒中软瘫期手指屈伸功能障碍的疗效对比[J].中国中医急症,2014,23(1):111-112.

[12] 唐朝正,李春燕,张晓莉,等.低频经皮穴位电刺激对软瘫期脑卒中患者手和上肢功能的影响[J].中国康复理论与实践,2015,21(3):252-255.

[13] 江征,蔡素芳,王辉,等.肌电触发电刺激疗法对脑卒中患者手功能的影响[J].中国康复理论与实践,2013,19(1):60-62.

[14] Hsu SS, Hu MH, Wang YH, et al. Dose-response relation between neuromuscular electrical stimulation and upper extremity function in patients with stroke[J]. Stroke, 2010, 41(4):821-824.

[15] Yun GJ, Chun MH, Park JY, et al. The synergic effects of mirror therapy and neuromuscular electrical stimulation for hand function in stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2011, 35(3):316-321.

(收稿日期 2016-01-19)

参附注射液在老年心衰患者麻醉中应用的研究

叶少方 赵年章 金楠 朱咏仪 靳永强
(广州医科大学第五附属医院,广东 广州 510700)

中图分类号:R541.6+1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1612-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.052

【摘要】目的 观察参附注射液在老年心衰患者麻醉中的应用。**方法** 60例老年行腹部手术伴有心衰患者随机分为对照组及用参附组各30例。参附组麻醉前30min静脉滴注参附注射液1mL/kg,对照组输入等量0.9%氯化钠注射液。观察术中血流动力学指标及血氧饱和度(SpO₂)的变化,术中及术后血管活性药物使用的情况及术后康复时间。**结果** 手术前两组血流动力学指标及SpO₂差别不大(均P>0.05)。麻醉诱导后5min、诱导后1h参附组平均动脉压(MAP)高于对照组(均P<0.05),而心率(HR)、中心静脉压(CVP)低于对照组(均P<0.05)。麻醉诱导后1h参附组SpO₂高于对照组(P<0.05)。术中参附组多巴胺、多巴酚丁胺的使用剂量低于对照组,在ICU期间参附组患者多巴胺、多巴酚丁胺的使用剂量也低于对照组(均P<0.05)。参附组术后拔管时间、ICU留置时间均短于对照组(均P<0.05),两组术后住院时间则差别不大(均P>0.05)。**结论** 参附注射液可用于伴有心衰老年患者择期全麻下行腹部手术的麻醉中,可稳定术中血流动力学指标,保护心功能,促进患者术后康复。

【关键词】 心衰 麻醉 参附注射液 血流动力学 心功能

麻醉术中使用的多种麻醉药都对体循环有明显的抑制作用,因麻醉引起的体循环阻力降低引起患者的

低氧血症。此类患者麻醉管理的重点之一在于改善机体氧供^[1-2]。特别是随着外科手术的发展和社会的老龄

化,伴有复杂心血管疾病及接受外科治疗的老年人逐年增加。由于老年人生理功能随年龄减退,且衰老性合并症在老年患者外科十分普遍,对麻醉和手术耐受性低,围手术期并发症和危险性增加^[3]。笔者将参附注射液用于择期全麻下行腹部手术的老年患者麻醉中取得了较好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合中国心力衰竭诊断和治疗指南2014诊断标准^[4]。均知情同意并签署知情同意书。

1.2 临床资料 选取2013年5月至2014年10月笔者所在医院行择期全麻下行腹部手术的合并心衰老年患者60例,随机分为参附组和对照组。参附组30例,男性18例,女性12例;年龄62~81岁,平均(69.30±2.40)岁;体质量48~65 kg,平均(53.10±3.70) kg;结肠癌根治术12例,胃癌根治术18例。对照组30例,男性17例,女性13例;年龄67~83岁,平均(69.20±3.10)岁;体质量46~71 kg,平均(58.20±4.10) kg;结肠癌根治术11例,胃癌根治术19例。两组患者性别、年龄、体质量等比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 麻醉方法 参附组患者于麻醉前30 min静脉滴注参附注射液1 mL/kg,对照组患者静滴等量0.9%氯化钠注射液。两组患者术前30 min肌肉注射吗啡0.2 mg/kg、东莨菪碱0.006 mg/kg。面罩吸,监护仪常规监测心电图(ECG)、平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)。静脉注射氯胺酮1~2 mg/kg、芬太尼4~6 μg/kg、维库溴铵0.10~0.15 mg/kg诱导插管,经右颈内静脉穿刺置入深静脉导管监测中心静脉压(CVP)。间歇静注咪唑安定、芬太尼、吸入异氟醚维持麻醉深度。颈内静脉持续泵入多巴胺、多巴酚丁胺、硝普钠等血管活性药物以改善心功能。

1.4 观察指标 两组术前、诱导后5 min、诱导后1 h、术毕各时间点的血流动力学及SpO₂变化;术中及术后多巴胺、多巴酚丁胺等血管活性药物的使用;术后拔管时间、ICU留置时间及术后住院时间。

1.5 统计学处理 应用SPSS13.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 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 两组血流动力学指标及SpO₂比较 见表1。结果显示,手术前两组血流动力学指标及SpO₂差别不大(均 $P>0.05$)。麻醉诱导后5 min、诱导后1 h参附注射液组MAP高于对照组(均 $P<0.05$),而心率HR、CVP低于对照组(均 $P<0.05$)。麻醉诱导后1 h参附组SpO₂高于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组术中及术后血管活性药物使用量的比较 见表2。术中参附组多巴胺、多巴酚丁胺的使用剂量低

表1 两组各时间点血流动力学指标及SpO₂比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MAP	HR	CVP	SpO ₂
参附组 (n=30)	术前	98.20±19.80	112.60±11.3	10.40±3.50	0.92±0.04
	诱导5 min	96.50±17.30 ^Δ	111.40±10.80 ^Δ	10.30±2.60 ^Δ	0.91±0.05
	诱导1 h	88.60±15.10 ^Δ	114.60±12.50 ^Δ	11.40±2.30 ^Δ	0.98±0.05 ^Δ
对照组 (n=30)	术前	96.10±21.20	114.20±12.30	10.20±3.10	0.91±0.04
	诱导5 min	76.60±16.50	122.30±11.20	14.20±3.10	0.90±0.04
	诱导1 h	73.10±12.60	126.50±17.40	14.80±2.30	0.83±0.05
	术毕	94.50±18.40	118.30±12.10	11.40±2.20	0.98±0.03

与对照组同时点比较, ^Δ $P<0.05$ 。下同。

于对照组,在ICU期间参附组患者多巴胺、多巴酚丁胺的使用剂量也低于对照组(均 $P<0.05$)。

表2 两组术中及术后血管活性药物使用比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	多巴胺	多巴酚丁胺
参附组 (n=30)	术中	0.30±0.10 ^Δ	0.40±0.20 ^Δ
	ICU期间	12.50±4.30 ^Δ	13.40±3.20 ^Δ
对照组 (n=30)	术中	0.70±0.10	0.90±0.10
	ICU期间	19.50±3.40	19.30±4.10

2.3 两组术后康复时间比较 见表3。参附组术后拔管时间、ICU留置时间均短于对照组(均 $P<0.05$),两组术后住院时间则差别不大(均 $P>0.05$)。

表3 两组术后康复时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	术后拔管时间(h)	ICU留置时间(d)	术后住院时间(d)
参附注射液组	30	5.30±0.50 ^Δ	2.10±0.20 ^Δ	9.40±1.20 ^Δ
对照组	30	9.40±2.50	3.40±0.60	11.20±2.30

与对照组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

3 讨论

麻醉过程中使用的麻醉药对体循环有明显抑制作用,因麻醉引起的体循环阻力降低引起低氧血症,此类麻醉管理的重点之一在于改善机体氧供^[1-2]。随着外科手术的发展和社会的老龄化,伴有复杂心血管疾病及接受外科治疗的老年人逐年增加,而其生理功能随年龄减退,且衰老性合并症十分普遍,对麻醉和手术耐受性低,围手术期并发症和危险性增加^[3]。故如何稳定术中血流动力学,保护心功能等亟待加强。

参附注射液的主要成分是人参皂苷、乌头类生物碱,在临床应用较广泛,尤其对心血管系统具有明显的改善作用,主要表现在:强心、升压、稳压作用;改善微循环、防护心肌缺血再灌注损伤;调节心律^[5-6];改善射血分数,降低NT-proBNP水平和病死率,改善预后^[7-8]。在基本治疗基础上加参附注射液治疗老年慢性心力衰

竭与洋地黄、利尿剂治疗心衰具有同样的疗效,可改善心功能、提高其生活质量,且安全、可靠^[9-11]。因此,参附注射液在临床被广泛用于休克、各种心力衰竭、心律失常等疾病的防治^[12]。研究表明,参附注射液在老年患者麻醉中的应用有利于患者术中血流动力学的稳定^[13-17]。但少见将参附注射液用于伴有心衰的老年患者麻醉的报道。

本研究将参附注射液用于伴有心衰的老年患者麻醉中,观察其对心脏的保护作用及对术后康复的影响。结果显示,麻醉诱导后 5 min 及 1 h,参附注射液组 MAP 高于对照组,而 CVP 和 HR 则低于对照组,这表明参附组术中心功能较好,能有效地将回心血液泵出,表现为较高的 MAP 和较低的 CVP,从而维持较高的心排血量。对照组因心肌收缩力差,每搏量较小,只能依靠增加 HR 来维持心排血量。麻醉诱导后 1 h 参附组 SpO₂ 高于对照组,表明参附注射液能改善组织氧供。术中及 ICU 留置期间参附注射液血管活性药物用量少于对照组,表明参附注射液可减少缺血再灌注损伤,与血管活性药物合用可增强药物效果及减少对血管活性药的依赖,使血压恢复正常并保持稳定。而参附注射液组术后拔管时间、ICU 留置时间均明显短于对照组,则表明参附注射液不仅能够维持术中循环稳定,还能够促进术后康复。

综上所述,参附注射液可用于老年患者的麻醉中,可稳定术中血流动力学指标,保护心功能,促进术后康复。

参 考 文 献

[1] 董辉,熊利泽,陈敏,等.参附注射液对法乐四联症根治术患者心功能保护作用的研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):326-329.
 [2] 董辉,熊利泽,陈敏,等.参附注射液对冠脉架桥术患者心功能的保护作用[J].中国康复,2004,19(1):12-14.
 [3] 蔡淑女,郑冬明,方军.硫酸镁与参附注射液在老年手术患

者硬膜外麻醉中的应用[J].中华中医药学刊,2012,31(6):1436-1438.
 [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.
 [5] 董桂琴,林楠.参附注射液治疗心衰 100 例[J].辽宁中医杂志,2005,32(1):39-39.
 [6] 黄秀峰,李宛珊,张宗耀,等.参附注射液治疗急性心衰患者临床疗效观察[J].中国中医急症,2014,23(5):935-936.
 [7] 杨志勇,董洁云,苗连海,等.参附注射液治疗老年慢性心力衰竭临床观察[J].中国中医急症,2010,19(12):2058-2059.
 [8] 黄伯梯,王志强,李文英,等.参附注射液治疗老年心衰临床观察[J].实用中医内科杂志,2009,12(7):52-53.
 [9] 朱俐俐,朱玲玲.参附注射液治疗老年慢性心力衰竭临床研究[J].华中医杂志,2006,30(1):52-53.
 [10] 吴云波,王成军.参附注射液治疗老年充血性心力衰竭的疗效观察[J].中国疗养医学,2010,19(12):1128-1130.
 [11] 杨芳,丁勇.参附注射液联合前列地尔治疗老年缺血性心脏病合并心力衰竭 155 例[J].宁夏医学杂志,2014,36(12):1142-1143.
 [12] 刘岳峰,屈引贤,韩宏程.参附注射液辅助治疗充血性心力衰竭[J].中国急救医学,2001,21(21):447-448.
 [13] 杨威,黄攻洁,许德奖,等.参附注射液对腹腔镜胆囊切除术患者机体应激反应的影响[J].实用医学杂志,2012,41(23):3885-3887.
 [14] 贾克刚.参附注射液在二尖瓣及主动脉瓣联合置换术后治疗疗效观察[J].中华中医药杂志,2010,25(8):1332-1334.
 [15] 于向鸿,窦元元.参附注射液在老年患者麻醉中的应用[J].临床麻醉学杂志,2004,20(8):478.
 [16] 贾国龙,邓强,张雪霞.参附注射液对老年膝关节置换术围术期循环稳定性的影响[J].西部中医药,2014,27(6):99-101.
 [17] 周晓松.老年人全髋关节置换术麻醉中应用参附注射液的体会[J].云南中医中药杂志,2008,29(7):20-21.

(收稿日期 2016-03-25)

中西药联合治疗急性胰腺炎(湿热证)临床观察

何治军 宁敏曼[△]
 (重庆市第五人民医院,重庆 400000)

中图分类号:R576 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1614-03
 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.053

【摘要】目的 观察中西药联合治疗急性胰腺炎(湿热证)的临床疗效。方法 选择未采用手术治疗的急性胰腺

[△]通信作者(电子邮箱:cslphy@sina.com)

炎患者64例,随机分为治疗组与对照组,各32例。两组均予以常规西医治疗,治疗组加用中成药痰热清注射液静脉滴注。**结果** 经治疗后,治疗组治疗总有效率为87.48%,高于对照组的74.59%($P<0.05$),经治疗后,两组患者血清白介素-10(IL-10)水平均升高,治疗组较对照组升高水平明显($P<0.05$)。**结论** 常规治疗联合痰热清注射液在治疗急性胰腺炎中效果优于单纯西药治疗,并可能通过提高血清IL-10水平,起到抗炎反应和提高免疫耐受作用以达到治疗急性胰腺炎的目的。

【关键词】 急性胰腺炎 痰热清注射液 临床疗效

急性胰腺炎(AP)是一种急腹症,主要表现为急性上腹痛、恶心、呕吐、发热和血胰酶增高等,为多种病因所导致胰酶在胰腺内被激活进一步引起胰腺组织自身消化、水肿、出血甚至坏死的炎症反应^[1-2]。本病病变程度轻重不等,轻者以胰腺水肿为主,少数重者的胰腺出现出血坏死,并继发感染、腹膜炎和休克等多种并发症,病死率高,称为重症急性胰腺炎^[3]。对于急性胰腺炎治疗主要以对症治疗为主,痰热清注射液有着良好的清热解毒、消肿散瘀止痛功能,临床上有着多种用途^[4-8]。白介素-10(IL-10)有着抗炎反应和提高免疫耐受的作用。本研究观察常规西医治疗配合痰热清注射液对急性胰腺炎(湿热证)的临床疗效,并通过观察对血清IL-10的影响,探讨药物可能的作用机理。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 急性胰腺炎的诊断符合第7版《外科学》关于本病的诊断标准:腹痛,恶心,呕吐,腹胀,腹膜刺激征,血尿淀粉酶明显增高。B超、CT显示胰腺肿大,质不均或胰外有浸润。

1.2 临床资料 选择2013年6月至2014年12月于本院就诊的急性胰腺炎患者64例。病例均符合诊断标准,但未达到手术的适应症,故采用药物保守治疗。按就诊顺序随机分为治疗组和对照组。治疗组32例,其中男性23例,女性9例;年龄17~39岁,平均(28.72±3.64)岁,发病时间3~48h,平均(6.37±1.31)h,急性水肿型胰腺炎24例,出血坏死型8例,对照组32例,其中男性22例,女性10例,年龄16~42岁,平均(27.53±4.49)岁;发病时间2~72h,平均(7.16±1.67)h;急性水肿型25例,出血坏死型7例。两组患者年龄、性别、病程、病情等差异无统计学意义($P<0.05$),

1.3 治疗方法 两组均给予常规对症治疗,包括:禁食禁水,胃肠减压,吸氧、纠正水/电解质平衡,抗炎,止痛等药物,生长抑素抑制胰酶分泌;动态观察血尿淀粉酶水平。治疗组加用痰热清注射液(上海凯宝药业有限公司生产)30 mL加注于5%葡萄糖注射液250 mL中,静脉滴注,每日1次,连用7d。两组疗程均为7d。

1.4 观察指标 观察治疗后两组患者临床症状缓解情况;观察治疗后两组患者腹胀、腹痛缓解时间及血尿淀粉酶恢复正常时间;观察治疗前后两组患者血清IL-10水平。

1.5 疗效标准 根据《中医临床病证诊断疗效标准》^[9]制定。治愈:症状消失,无异常体征,血尿淀粉酶及血常规恢复正常,B超或CT检查胰腺正常。显效:症状消失,但腹腔内验证感染未完全恢复,血尿淀粉酶正常,假性囊肿未完全消失。未愈:未达到上述指标。

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,治疗前后数据采用 t 检验,组间差异采用方差分析。 $P<0.05$ 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	治愈	显效	未愈	总有效(%)
治疗组	32	11	18	3	29(87.48) [△]
对照组	32	10	16	6	26(74.59)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组患者腹胀、腹痛缓解时间及血尿淀粉酶恢复正常时间比较 见表2。结果显示治疗组临床症状及血尿淀粉酶恢复正常时间早于对照组($P<0.05$)。

表2 两组临床症状及血尿淀粉酶恢复正常时间比较($d, \bar{x}\pm s$)

组别	n	腹痛缓解	腹胀缓解	血淀粉酶恢复	尿淀粉酶恢复
治疗组	32	3.64±0.92 [△]	5.37±2.42 [△]	4.52±1.63 [△]	6.73±2.47 [△]
对照组	32	5.72±1.27	7.38±2.38	6.34±2.18	8.61±3.59

2.3 两组患者治疗前后血清IL-10水平比较 见表3。结果显示两组患者血清IL-10水平均升高,治疗组较对照组升高水平明显($P<0.05$)。

表3 两组患者治疗前后血清IL-10水平比较($ng/mL, \bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	32	7.94±2.06	11.59±3.08 ^{*△}
对照组	32	7.26±3.28	9.13±2.94 [*]

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

AP在急性反应期,由于多种消化酶原被激活,各种消化酶的共同作用造成胰腺实质自我消化,细胞损

伤和坏死又促进了消化酶释出,形成恶性循环^[10]。胰腺组织在自我消化的过程中会释放出一系列的炎性介质,如氧自由基。血小板活化因子、前列腺素、白三烯等这些炎性介质和序贯活性物质还会导致胰腺的血液循环障碍,并通过血液循环和淋巴管途径,输送到全身,引起机体的应激反映,表现出超强的全身炎症反应综合征,进而造成全身多器官的功能障碍及衰竭^[11]。急性期手术可能加重对于机体的损伤及炎症反应^[10],因此治疗重点在于纠正血流动力学改变,抗炎、纠正酸碱及体液失衡。中医学认为胰属于脾,与胃相表里,有津管与胆、肠相同。胰腺炎的原因在于:过食生冷,油腻肥甘,醇酒厚味,而致脾胃损伤;或情志不舒,肝气瘀滞,加之胆胰石积、蛔虫窜扰、阻滞津管,而使得肝胆排泄不畅,横逆而犯脾胃;或因热邪、热毒、湿热等多邪侵袭,而致中下焦脏腑功能混乱,脾胃升降失调,最终引发胰腺炎(脾心痛)^[12],在本病中,由于其主症是腹痛,故其疾病病机为“腑气不通”,“六腑以通为用”,故治疗应以通腑泄热、清热解毒、消积导滞为大法。

本研究在常规治疗的基础上加用了具有泻火解毒、清热燥湿作用的痰热清注射液取得了良好的临床疗效,治疗组的总有效率高于对照组,且治疗组的临床症状缓解时间及血、尿淀粉酶恢复正常时间均短于对照组,差异均有统计学意义。在痰热清注射液组方中,黄芩性苦寒,泻火解毒,清热燥湿为君药。熊胆粉、山羊角性苦寒善入肝经功于清热解毒,金银花连翘二药既可清热解毒又善于消肿散结,散瘀止痛。全方相配,清热燥湿可解中焦之湿热,消肿散结,散瘀止痛有可除气血湿热之邪互结,有效缓解症状^[13]。就现代药理分析可知,痰热清注射液具有良好的抗炎作用,对多种炎症因子有明显的抑制作用,可减轻组织损伤,调节细胞因子失衡,维护机体内环境的稳定,减少并发症的发生,改善预后。同时,痰热清注射液具有利胆排石作用,可以增加胆汁的排泌,可显著降低胆囊炎、胆石症所致的胰管内压增高^[14]。故痰热清注射液在急性胰腺炎的非手术治疗中发挥了积极而重要的作用。

IL-10 又称细胞合成抑制因子,其基本的作用是抑制由 Th1 细胞产生的白介素-2 (IL-2)、白介素-3 (IL-3)、干扰素 γ 、肿瘤坏死因子- α (TNF- α);抑制 NK 细胞活性,干扰 NK 细胞和巨噬细胞产生细胞因子;刺

激 B 细胞的增殖,从而起到抗炎症反应和提高免疫耐受作用^[15]。胰腺炎急性期会释放出一系列的炎性介质,表现出超强的全身炎症反应综合征,血清 IL-10 水平降低。研究表明,痰热清注射液能有效地提高血清 IL-10 水平,以起到抗炎症反应和提高免疫耐受作用,从而达到治疗急性胰腺炎的目的。

参 考 文 献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:327-329.
- [2] 韩智. 中西医结合治疗老年急性胰腺炎的实验研究[J]. 哈尔滨医药,2007,25(4):217-218.
- [3] 李建生. 中药对于肠道细菌异位作用的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,6(11):285-286.
- [4] 孙慰军. 中西医结合治疗急性胰腺炎[J]. 吉林医学,2014,(19):4251-4252.
- [5] 王永红. 痰热清联合氨溴索雾化吸入对 COPD 合并呼吸衰竭机械通气的影响[J]. 临床肺科杂志,2012,17(4):736-737.
- [6] 范亚霞,孙雪惠,齐顺荣,等. 痰热清对机械通气 COPD 患者动脉血气指标的影响[J]. 河北联合大学学报:医学版,2012,14(1):54-55.
- [7] 熊炜,桂晓龔,林建辉,等. 痰热清联合氨溴索雾化吸入对 COPD 合并呼吸衰竭机械通气的影响[J]. 中国医药指南,2011,9(35):736-737.
- [8] 王道良,蔡正哲,黄宜谋,等. 氨溴索与痰热清在慢性阻塞性肺疾病并呼吸衰竭患者机械通气中的应用[J]. 河北医药,2011,40(14):2108-2109.
- [9] 王净,龙俊杰. 中医临床症证诊断疗效标准[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1993:364-367.
- [10] 曹金光,罗建平. 急性胰腺炎 47 例临床分析[J]. 实用临床医学,2014,15(9):26-27.
- [11] 牛彤,李桂玲,谷明明,等. 急性胰腺炎的中西医诊疗近况[J]. 当代医学,2014,21(4):157-158.
- [12] 郭晓钟. 重视急性胰腺炎的病因诊断 [J]. 中国实用内科杂志,2014,34(9):836-838.
- [13] 王琴,潘静. 痰热清注射液的药理作用和临床临床应用[J]. 华北国防医药,2010,2(1):43-44.
- [14] 张志华,郑光,郭洪涛. 痰热清注射液临床应用文献分析[J]. 中成药,2014,37(1):52-55.
- [15] 周琳,周光炎,路丽明,等. IL-10 的双向免疫调节作用[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2012,28(10):1100-1102,1106.

(收稿日期 2015-08-20)

自拟中药方联合西药治疗鼻咽癌患者急性放射性口腔炎的临床观察

汪春艳

(湖北省来凤县中心医院,湖北 来凤 445700)

中图分类号:R730.59 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1617-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.054

【摘要】目的 观察自拟中药方联合西药治疗鼻咽癌患者急性放射性口腔炎的临床疗效及对患者唾液生长表皮因子(EGF)水平的影响。**方法** 将鼻咽癌放疗患者 85 例按随机数字表法分为观察组 45 例和对照组 40 例,两组采取相同的放疗方案,对照组给予西药含漱,观察组在对照组基础上给予本院自拟方服用。**结果** 当放射剂量为 10、30、50 Gy 时,对照组患者急性口腔炎发生情况均较观察组更加严重($P < 0.05$);放疗前两组患者唾液 EGF 水平相当 ($P > 0.05$),放射剂量 10、30、50 Gy 以及放疗结束时两组患者均较放疗前显著降低 ($P < 0.05$),且放射剂量 10、30、50 Gy 以及放疗结束时观察组患者唾液 EGF 水平显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患者 Karnofsky(KPS)评分改善情况显著优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 采用中西医结合方法治疗鼻咽癌急性放射性口腔炎能够有效降低急性放射性口腔炎发生的严重程度,且有助于患者生存质量的改善,其作用机制可能与提高唾液 EGF 水平有关。

【关键词】 鼻咽癌 急性放射性口腔炎 中西医结合 唾液生长表皮因子

鼻咽癌是临床工作中常见的一种恶性肿瘤,鼻咽癌的发病率一直位居头颈部肿瘤的首位^[1]。对于鼻咽癌的治疗,化疗是一种常规的治疗方法,但在治疗过程中,放射性射线将对患者正常组织和器官造成一定的损伤,急性放射性口腔炎是鼻咽癌患者最为常见的一种并发症,患者将出现口腔感染、溃疡、疼痛等相关临床症状。采用单纯的西药治疗,虽然可获得一定的疗效,稳定患者病情的进展,但是对于的远期疗效并不显著,目前越来越多的研究显示,中西医结合治疗急性放射性口腔炎可获得较为理想的临床疗效^[2-3]。本研究采用本院自拟中药方联合西药治疗阴虚内热型放射性口腔炎患者的临床疗效,并探讨对患者唾液生长表皮因子(EGF)表达的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床诊断参照中华人民共和国(GBZ162-2004)放射性口腔炎相关诊断标准。纳入标准:1)年龄 ≥ 18 岁;2)首次接受放射治疗患者;3)Karnofsky(KPS)评分 ≥ 60 分;4)患者中医临床分型属于阴虚内热证;5)患者预计生存期超过3个月;6)患者自愿签署知情同意书,且患者依从性好。排除标准:1)对本研究使用药物过敏患者;2)合并鼻咽癌以外的其他恶性肿瘤患者;3)合并心脑血管、肝、肾等机体严重原发性疾病患者;4)合并精神疾病或者意识障碍患者;5)未按规定完成研究患者。

1.2 临床资料 选择2012年8月至2014年8月在我院住院治疗的鼻咽癌放疗患者85例。其中男性49例,女性36例;年龄25~79岁,平均(51.28 \pm 9.35)岁;

临床分期 I 期 9 例, II 期 20 例, III 期 38 例, IV 期 18 例。将 85 例患者按随机数字表法分为观察组 45 例和对照组 40 例。两组患者临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	临床分期(n)			
		男	女		I 期	II 期	III 期	IV 期
观察组	45	24	21	50.34 \pm 12.06	5	11	18	11
对照组	40	25	15	52.83 \pm 8.37	4	9	20	7

1.3 治疗方法 两组患者均采用直线加速器 6MV-X 进行射线照射治疗,使用常规分割技术,即每次 1.8~2 Gy,每周 5 次。根据患者肿瘤的侵犯情况加用咽旁野(6~8 Gy)、鼻前野(6~8 Gy)或者颅底野(6~8 Gy);患者治疗颈部淋巴结累计剂量为 60~70 Gy、原发灶累计剂量为 68~76 Gy。所有患者均在接受放疗前进行口腔卫生宣教、清洁口腔、控制菌斑,并拔除可能影响放疗效果以及无保留价值的患牙。对照组患者放疗剂量达到 20 Gy 之后使用 0.9%氯化钠注射液 250 mL 加地塞米松磷酸钠注射液 5 mg 加 2%盐酸普鲁卡因注射液 2 mL 加硫酸庆大霉素注射液 8 万 U 含漱,每日含漱 6 次。观察组患者在对照组基础上使用我院自拟方剂,组方:麦冬 18 g,北沙参 15 g,浙贝母 15 g,生地黄 15 g,玄参 12 g,金银花 12 g,紫花地丁 12 g,丹参 12 g,薄荷 6 g,生甘草 6 g。水煎成 200 mL 药液,从患者放疗第 1 日开始每日 1 剂。唾液采集方法:分别于放射剂量 0、10、30、50 Gy 以及放疗结束时,收集 10~30 min

以内流出并积于患者前庭的非刺激性混合唾液,将其置于带有刻度的带塞试管内,取2 mL唾液,将其充分震荡混匀后离心10 min (3000 r/min),取其上清液置于-20℃冰箱内备用。EGF检测采用ELISA法,使用上海依科赛试剂公司EGF试剂盒,操作按照试剂盒使用说明书进行。

1.4 观察指标 比较两组患者放射剂量10、30、50 Gy时,患者急性口腔炎发生情况;比较两组患者放射剂0、10、30、50 Gy以及放疗结束时,患者唾液EGF水平;比较两组患者治疗前后KPS评分,评分增加大于10分为提高、评分降低大于10分为降低,KPS评分变化不足10分为稳定。急性放射性口腔炎分度标准:参照中华人民共和国卫生部拟定的GBZ 162-2004放射性口腔炎诊断标准,将患者急性放射性口腔炎分为以下4度。I度:患者有轻度疼痛,进食基本不受影响,黏膜出现红斑、出血。II度:患者表现为中度疼痛,可进食流质食物,出现斑状黏膜炎浆液渗出炎。III度:患者表现为重度疼痛且吞咽困难,出现融合纤维黏膜炎。IV级:患者表现为重度疼痛且无法进食,黏膜出现溃疡、出血以及坏死。

1.5 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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组急性口腔炎发生情况比较 见表2。结果显示当放射剂量为10、30、50 Gy时,对照组患者急性口腔炎发生情况均较观察组更加严重($P<0.05$)。

表2 两组患者急性口腔炎发生情况比较 n(%)

组别	剂量	I级	II级	III级	IV级
观察组 (n=45)	10 Gy	11(24.44) [△]	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
	30 Gy	27(60) [△]	10(22.22)	8(17.78)	0(0.00)
	50 Gy	8(17.78)	26(57.78) [△]	10(2.22)	1(2.22)
对照组 (n=40)	10 Gy	27(67.50)	1(2.50)	0(0.00)	0(0.00)
	30 Gy	6(15.00)	31(77.50)	2(5.00)	1(2.50)
	50 Gy	1(2.50)	9(22.50)	28(70.00)	2(5.00)

与对照组同剂量比较, [△] $P<0.05$ 。

2.2 两组EGF水平比较 见表3。结果显示放疗前两组患者唾液EGF水平无显著差异 ($P>0.05$);放射剂量10、30、50 Gy以及放疗结束时两组患者均较放疗前显著降低($P<0.05$);且观察组患者唾液EGF水平显著高

表3 两组患者EGF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	放疗前	10 Gy	30 Gy	50 Gy	放疗结束
观察组	45	28.19±3.47	27.15±4.20 [△]	23.71±3.67 [△]	22.08±4.36 [△]	20.25±4.37 [△]
对照组	40	27.95±4.83	25.04±5.12 [*]	20.64±5.42 [*]	18.35±5.04 [*]	17.23±3.98 [*]

与本组放疗前比较, ^{*} $P<0.05$;与对照组治疗后比较, [△] $P<0.05$ 。

于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后KPS评分比较 见表4。结果显示观察组患者KPS评分改善情况显著优于对照组 ($P<0.05$)。

表4 两组患者治疗前后KPS评分比较 n(%)

组别	n	提高	降低	稳定
观察组	45	21(46.67) [△]	16(35.56)	8(17.78)
对照组	40	8(20.00)	23(57.50)	9(22.50)

与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

3 讨论

急性放射性口腔炎是一种由于放射线电离辐射所引起的口腔黏膜急性损伤,属于一种头颈部放疗治疗的并发症,由于口腔黏膜上皮细胞对于放射线较为敏感,因此急性放射性口腔炎在放疗过程中非常见,同时也是患者放疗中段甚至治疗失败的一个主要原因^[4]。目前对于急性放射性口腔炎的发病机制尚为完全阐明,其病理学基础可能是由于放射线的照射导致口腔黏膜细胞数量的减少,但是临床中对于这种细胞数量的改变却不易发现,更为常见的却是急性渗出性炎症的相关组织学方面的变化,而这种变化与多种因素有关,例如放疗方式以及放疗的剂量、患者口腔疾病以及卫生状况、患者自身的机体免疫能力、放疗导致的口腔自洁作用消失以及唾液分泌减少、抗生素运用导致机体口腔菌群的失调等^[5-6]。

目前西医对于急性放射性口腔炎的治疗无特效药物^[7]。口腔黏膜损害可使用消炎、止痛、促进愈合作用的局部制剂。黏膜疼痛时酌情应用非甾体类消炎镇痛药。出现口干症状时可全身应用促进唾液腺分泌的药物,局部应用人工唾液^[8]。本研究对照组采用GDP混合液(由0.9%氯化钠注射液、普鲁卡因、地塞米松以及庆大霉素配制而成)含漱,以缓解患者的临床症状,控制疾病的进一步进展。而观察组则在对照组基础上运用我院自拟方剂,中医学认为,放射线属于一种火毒之邪,容易伤津耗气,急性口腔炎的发生属于火热毒邪燔灼肌肤,最基本的病理变化为气阴两虚、阴虚内热,因此本院针对此类患者,采用养阴清热法进行治疗^[9-10]。方中生地黄清热凉血、滋阴壮水为君药;麦冬养阴清肺、生津止渴,玄参解毒利咽、滋阴降火,沙参清热养阴共为臣药;浙贝母清热润肺,丹参清热凉血,金银花、紫花地丁清热解毒,配以薄荷辛凉散邪,共为佐药;生甘草清热利咽、调和诸药,为使药。以上诸药合用,共奏养阴清热之功效。

本研究结果显示,当放射剂量为10、30、50 Gy时,对照组患者急性口腔炎发生情况均较观察组更加严重,提示采用本院自拟中药方,可有效缓解急性放射性

口腔炎的发生及进展。多项研究显示^[11-12], EGF 在急性放射性口腔炎的疾病进展过程中扮演者重要的角色。EGF 对上皮细胞以及多种细胞均具有着增殖促进作用, 是一种与细胞生长、分化有密切关系的生长因子, EGF 具有着促进伤口愈合以及黏膜保护的作用^[13]。有研究显示^[14], 在患者唾液 EGF 高水平状态下, 可明显减轻患者放疗期间出现的黏膜损害, 因此推测 EGF 可影响急性放射性口腔炎的疾病发展及愈合。本研究结果显示, 两组患者随着放疗剂量的增加, 唾液中 EGF 水平明显降低, 这与相关研究报道结果相似^[15]; 而在各放疗剂量下, 观察组患者唾液 EGF 水平显著高于对照组。提示我院自拟中药方可通过促进唾液 EGF 的高表达, 从而延缓急性放射性口腔炎的病情进展, 促进口腔黏膜组织的修复和增生。从患者生活质量 KPS 评分变化来看, 观察组患者 KPS 评分改善情况显著优于对照组, 提示采用中西医结合治疗方式, 可有效改善患者的生存质量。

综上所述, 采用中西医结合方法治疗鼻咽癌急性放射性口腔炎能够有效降低急性放射性口腔炎发生的严重程度, 且有助于患者生存质量的改善, 其作用机制可能与提高唾液 EGF 水平有关。

参 考 文 献

- [1] 邓伟, 黄天壬, 陈万青, 等. 中国 2003-2007 年鼻咽癌发病与死亡分析[J]. 肿瘤, 2012, 32(3): 189-193.
[2] 沈红梅, 黄杰, 贾立群, 等. 加味养阴清肺汤防治急性放射

- 性口腔炎的疗效及对细胞因子的影响[J]. 重庆医学, 2012, 41(24): 2469-2471.
[3] 赵平宗. 中药防治鼻咽癌放疗后急性口腔炎 80 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(2): 320-321.
[4] 周映伽, 黄杰, 沈红梅, 等. 放射性口腔炎的治疗进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2012, 25(2): 183-184.
[5] 朱晓霞, 陈龙华, 晁漪澜, 等. 鼻咽癌患者放射性口腔炎的危险因素分析[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(16): 2583-2585.
[6] 晁漪澜, 陈龙华, 陈硕, 等. 放射性口腔炎与组织工程化口腔黏膜[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(18): 3086-3088.
[9] 张燕, 华海清, 王晓萍, 等. 中医药防治放射性口腔炎用药规律探讨[J]. 吉林中医药, 2011, 31(8): 806-808.
[10] 张文陆, 王言, 崔慧霞, 等. 凉血解毒汤对急性放射性口腔炎的治疗作用[J]. 肿瘤防治研究, 2013, 40(2): 195-196.
[11] 沈红梅, 贾立群, 黄杰, 等. 加味养阴清肺汤防治急性放射性口腔炎的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(6): 1076-1078.
[12] Wu MH, Yuan B, Liu QF, et al. Study of qingre liyan decoction in treating and preventing acute radioactive oral mucositis[J]. Chin J Integr Med, 2007, 13(4): 280-284.
[13] 杨丕波. bFGF 和 EGF 在大鼠皮肤及移植口腔黏膜创伤修复中的表达[D]. 武汉: 华中科技大学, 2013.
[14] 王明贤, 秦佰焰. 中药内服和含漱防治放射性口腔黏膜炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(21): 291-293.
[15] 邓飞, 李拥军, 蔡正斌, 等. 滋阴清热法治疗鼻咽癌放射性口腔炎疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 148-151.

(收稿日期 2016-01-07)

参附注射液对脓毒血症心肌损伤保护作用的临床研究

胡艳茹¹ 谢凤杰¹ 吕长安¹ 崔轮盟¹ 彭红春^{2△}

(1. 牡丹江医学院红旗医院, 黑龙江 牡丹江 157000; 2. 重庆三博江陵医院, 重庆 400021)

中图分类号: R631 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1619-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.055

【摘要】目的 观察参附注射液对脓毒血症心肌损伤的保护作用。**方法** 64 例患者按照入院的先后顺序将其分为观察组及对照组各 32 例。对照组予以常规治疗, 观察组在对照组常规治疗基础上增加参附注射液进行治疗。观察对比两组相关指标。**结果** 两组治疗后脑钠肽以及肌钙蛋白与治疗前比较, 均明显改善 (均 $P < 0.05$); 且治疗后观察组脑钠肽以及肌钙蛋白改善优于对照组 (均 $P < 0.05$)。两组治疗前超氧化物歧化酶以及血清丙二醛差别不大 (均 $P > 0.05$)。两组治疗后超氧化物歧化酶以及血清丙二醛与治疗前比较明显改善, 且观察组优于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 脓毒血症合并心肌损伤患者采用参附注射液进行治疗, 能够有效改善脓毒血症患者预后。

【关键词】 脓毒血症 心肌损伤 参附注射液 保护作用

脓毒血症是创伤、烧伤以及感染等临床患者中所

产生严重并发症, 而脓毒血症的主要发病机理是因为感染而引发的全身炎症反应, 而该病易引发脓毒性休克, 致使机体组织器官发生损害, 同时功能逐渐减退严

△通信作者(电子邮箱: 243989792@qq.com)

重者会发生衰竭,为ICU患者的主要死亡因素^[1-7]。同时患有脓毒症伴随心功能不全患者具有较高的死亡率。本研究采用参附注射液对32例脓毒症合并心肌损伤患者治疗。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2014年2月至2015年3月期间笔者所在医院收治的脓毒症合并心肌损伤患者64例,根据入院的先后顺序将其分为观察组及对照组两组各32例。对照组男性17例,女性15例;年龄32~59岁,平均(41.20±3.80)岁;重症肺炎12例,重症胰腺炎3例,慢性阻塞性肺疾病急性加重患者14例。观察组男性19例,女性13例;年龄34~58岁,平均(40.80±2.70)岁;重症肺炎14例,重症胰腺炎5例,慢性阻塞性肺疾病急性加重患者16例。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 对照组采用常规治疗方法,其中包括早期复苏、抗休克治疗、抗炎治疗、对患者的血糖进行控制、对人类活化蛋白C进行重组及对症治疗;同时对其进行常规ICU抗脓毒症极速化治疗。观察组在对照组常规治疗的基础上增加参附注射液(雅安三九药业有限公司,国药准字Z20043116)进行治疗,肌肉注射每次2~4 mL,每日1~2次。静脉滴注每次20~100 mL,采用5%~10%葡萄糖注射液250~500 mL进行稀释随后使用。静脉推注时每次5~20 mL,采用5%~10%葡萄糖注射液20 mL进行稀释随后使用。同时对其实行每日100 mL静滴治疗。

1.3 观察指标 1) 两组治疗前以及治疗后肌钙蛋白以及脑钠肽:晨间7~8点之间空腹采取15 mL静脉血,将其分别放置在普通试管以及乙二胺四乙酸抗凝管内,将两只试管摇匀后倒入含有抑肽酶的试管中,随后再次将其摇匀,在进行离心之后,放置在-70℃的冰箱中进行保存。2) 超氧化物歧化酶以及血清丙二醛:治疗开始时以及在治疗后采用硫代巴比妥法对患者的血清检测超氧化物歧化酶以及血清丙二醛^[8]。

1.4 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。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,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 两组治疗前后的脑钠肽以及肌钙蛋白比较 见表1。结果示,两组治疗后脑钠肽以及肌钙蛋白与治疗前比较,均明显改善(均 $P<0.05$);且治疗后观察组脑钠肽以及肌钙蛋白改善优于对照组(均 $P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后超氧化物歧化酶以及血清丙二醛比较 见表2。两组治疗后超氧化物歧化酶以及血清丙二醛与治疗前比较明显改善($P<0.05$),且观察组优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后脑钠肽以及肌钙蛋白比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	BNP(pg/mL)	cTnI(μ g/L)	cTnT(μ g/L)
观察组 (n=32)	治疗前	412.42±73.35	1.65±0.42	0.78±0.25
	治疗后	145.63±49.21 ^{*△}	0.57±0.07 ^{*△}	0.14±0.05 ^{*△}
对照组 (n=32)	治疗前	422.28±75.36	1.56±0.48	0.72±0.32
	治疗后	320.45±62.78 [*]	1.12±0.39 [*]	0.51±0.21 [*]

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

表2 两组治疗后超氧化物歧化酶以及血清丙二醛比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	超氧化物歧化酶	血清丙二醛
观察组 (n=32)	治疗前	86.42±10.11	12.36±1.85
	治疗后	133.27±20.12 ^{*△}	6.01±0.87 ^{*△}
对照组 (n=32)	治疗前	87.26±10.02	11.59±1.72
	治疗后	101.28±12.37 [*]	10.38±0.92 [*]

3 讨论

脓毒症心肌损伤在发病早期会出现可逆性心功能障碍现象,在此时其受累的心肌细胞呈现出冬眠状态来,也就是减少收缩力以及降低耗氧量,从而将机体维持在正常状态中^[9]。一旦患者病情发生持续性恶化现象并形成失代偿时,最终会致患者衰竭发生或死亡。心功能障碍的主要表现则是血流动力学以及心肌力学发生了相应的改变,一旦心肌收缩以及舒张功能产生下降趋势,同时其射血分析逐渐降低,左右心室产生扩张现象,代偿性心动较快^[10]。目前关于脓毒症心肌受损的发病机制尚不明确。早期多数学者认为脓毒症心肌缺血以及心脏灌注不会致使心肌受到损伤,但此种理论已被否定。伴随医疗水平的不断进步,学者认为其可能机制为,细菌毒素自身所产生的直接作用;自身存在的免疫调节作用;对基因进行相应的调控;心肌能量代谢存在障碍现象;心肌细胞出现凋亡现象;心肌肾素-血管紧张素自身系统所具有的作用等,上述机制一同引发心肌结构以及功能出现异常现象,致使心肌受损较为严重,严重者出现衰竭^[11-12]。

极化液是由葡萄糖注射液、胰岛素以及氯化钾三种药物配制成的,1969年有学者发现极化液能够对三尖瓣置换术患者心脏的排出量进行适当的改善后,多数临床研究说明极化液能够利用改善心肌代谢能力而对心肌起到保护的作用,可以有效地促进酶活性以及有氧代谢的恢复,促使心肌能力恢复到正常状态中,同时细胞水肿出现逆转现象,腺苷酸库的累积程度逐渐加多^[12-13]。而有学者研究发现,极化液对体外循环小型猪动物模型心肌具有保护作用,同时认为这可能自身所具有的机制以及极化液可以激活蛋白酶通道存在一定的关系。

cTnT是心肌损伤特异敏感的主要指标,能够直接反应出心肌细胞坏死以及心肌细胞膜受到损坏的实际

情况^[14]。临床研究表明,cTnT的逐渐升高不仅说明缺血性心脏病中心肌损伤存在,还提示脓毒症等相关疾病的心肌功能产生障碍,且预后较差。心肌酶谱中的酶学指标和心肌坏死存在一定的联系,有利于对心肌细胞的损伤状况进行诊断。患有脓毒血症的多数患者均会伴随心脏功能不全现象,严重者还会出现心衰。在早期其患者会出现可逆性心肌收缩以及舒张功能降低的现象,心输出量逐渐升高且心室发生扩张现象,患者晚期会产生心输出量逐渐降低以及血压较低现象。在多数组织病理学研究发现,脓毒症发生时会出现心肌纤维断裂现象^[9],其作用机制较为复杂。

参附注射液是根据古方参附汤而制成的中药注射剂,对各种休克以及心脏疾病进行治疗,具有显著的疗效,此药具备益气活血等功效。参附注射液中的红参以及附子具备抗缺血以及抗缺氧等效果,改善人体的微循环^[15]。参附注射液可增强超氧化物歧化酶(SOD)所具有的活性,消除氧自由基(OFR),从而降低脂肪质过氧化氢反应,对心肌起到一定的保护作用。

综上所述,对脓毒血症心肌损伤患者采用参附注射液进行治疗,具有较好疗效,能有效地改善心肌受损状态,具有临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] 尹万红,李易,秦瑶,等.二尖瓣舒张早期血流峰速度与瓣环运动速度比值在评价严重脓毒症肺水肿中的价值[J].四川大学学报:医学版,2016,58(4):580-583.
- [2] 占成业,万磊,罗金龙,等.连续血液净化治疗严重脓毒症的疗效及免疫调节机制分析[J].临床急诊杂志,2016,17(7):546-549.
- [3] 申贵,肖贞良.严重脓毒症的经验性抗感染治疗[J].中国全科医学杂志,2015,18(11):1297-1300.
- [4] 艾宏亮,施翔,尹庆卫.益气扶阳法对严重脓毒症免疫调理及预后的影响[J].光明中医,2013,29(6):1122-1124.
- [5] 宁思全.腹部外科严重脓毒症的61例临床治疗效果[J].中国实用医药,2013,8(19):99-100.
- [6] 刘潇潇,刘双,米玉红,等.血栓弹力图评价严重脓毒症凝血功能紊乱的研究[J].心肺血管病杂志,2012,31(2):176-180.
- [7] 潘娅静,徐敏.血必净注射液对脓毒血症患者的脏器保护作用[J].浙江中医杂志,2010,45(4):306-307.
- [8] 熊明洁,范红,郭靓,等.80例脓毒血症患者血清降钙素原监测和预后评估的临床研究[J].重庆医学,2011,40(30):3076-3078.
- [9] 严洁,臧芝栋.sTREM-1和NGAL对脓毒血症并发急性肾损伤早期诊断的预测价值[J].中华肾脏病杂志,2013,29(6):423-428.
- [10] 伍方红,许得泽,韦继政,等.降钙素原及C反应蛋白检测在术后重度脓毒血症患者预后判断中的意义[J].广东医学,2013,34(9):1369-1371.
- [11] 殷丽军,王传清,杨昌生,等.载脂蛋白E模拟肽ApoE23对细菌性脓毒血症小鼠血浆脂多糖浓度的影响及机制研究[J].中华急诊医学杂志,2014,23(11):1234-1238.
- [12] 钟旋,王鼎,孙筱放,等.Protein C启动子区SNP-1654T/C和-1641A/G与脓毒血症中血小板减少症的关系[J].广东医学,2013,34(23):3615-3617.
- [13] 王宴晖,尹琦.丹参针对脓毒血症心肌损伤保护作用的临床研究[J].中国心血管病研究,2013,11(2):127-130.
- [14] 刘娟娟.二维斑点追踪技术在脓毒血症心脏早期损伤中的应用[D].重庆:第三军医大学,2013.
- [15] 金花,申捷,刘国平,等.N末端前体脑钠肽在诊断脓毒血症合并心肌损伤中的意义[J].中国临床医学,2012,19(3):232-233.

(收稿日期 2016-03-29)

痰热清注射液多途径联合方案治疗重型颅脑损伤术后合并肺部感染临床疗效分析

邓功建 冉娅娅

(四川省达州市中心医院,四川 达州 635000)

中图分类号:R651.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1621-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.056

【摘要】目的 观察痰热清注射液多途径联合方案治疗神经外科重型颅脑损伤术后合并肺部感染的临床疗效。**方法** 将78例患者随机分为3组,均予头孢三代类抗生素及常规对症处理后,治疗1组(26例)加用痰热清注射液静滴同时加用痰热清注射液雾化吸入的多方案治疗方法,治疗2组(27例)只予痰热清静脉滴注,治疗3组(25例)(给予糜蛋白酶雾化吸入。**结果** 结果示治疗1组、治疗2组症状消失时间均短于治疗3组,治疗1组时间短于治疗2组($P<0.01$)。结果示治疗1组、治疗2组临床疗效均优于治疗3组,治疗1组时间优于治疗2组($P<0.05$)。**结论** 痰热清注射液多方案联合治疗重型颅脑损伤合并肺部感染效果满意,比单用痰热清注射液效果更佳。

【关键词】 多方案联合治疗 重型颅脑损伤合并肺部感染 痰热清注射液

在神经外科重型颅脑损伤的患者,由于头部重创,常伴有较深的意识障碍,长时间的昏迷状态,创伤后机体消耗,免疫力下降,自主咳痰反应较差,使得气道痰液及分泌物排出困难;所以,呼吸道的梗阻和肺部感染十分常见,较严重的患者甚至并发肺水肿,从而成为导致重型颅脑外伤患者死亡的重要原因^[1-6]。所以,重型颅脑损伤术后肺部感染是常见的并发症,直接影响大多数危重患者的预后。重型颅脑损伤患者救治过程中必须重视如何预防和解除气道的梗阻以及控制、改善肺部感染。笔者采用痰热清注射液多方案联合治疗重型颅脑损伤合并肺部感染效果满意,比静脉单用痰热清效果更佳。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2012年1月至2014年12月期间本院重症监护室重型颅脑损伤术后患者并肺部感染患者,共78例,其中男性44例,女性34例;年龄42~66岁。均为头部严重受创的外伤患者,所收集病例入院时均排除其他系统严重合并伤,积极开颅手术治疗。患者意识障碍中重度昏迷,痰多,中、高热,血常规提示白细胞13~19×10⁹,胸部CT支持肺部感染;患者均行气管切开,患者痰培养主要以革兰氏阴性菌为主。按随机数字表法将患者随机分成3组。其中治疗1组26例,男性16例,女性10例;平均年龄61岁。治疗2组27例,男性15例,女性12例;平均年龄58岁。治疗3组共25例,男性13例,女性12例;平均年龄59岁。各组两两对比年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 各组患者均选用头孢三代抗生素,加强排痰、吸痰护理及脑保护、营养支持等常规治疗。治疗方案每组随机,治疗1组加用痰热清注射用20 mL配入5%葡萄糖注射用250 mL静脉滴注,同时10 mL痰热清加入5 mL 0.9%氯化钠注射液氧气雾化吸入。治疗2组只加用痰热清注射用20 mL配入5%葡萄糖注射用250 mL静脉滴注;治疗3组仅用 α -糜蛋白酶4000 U加入5 mL 0.9%氯化钠注射液行雾化吸入。每组均以1周为1疗程,连续2周用药后评估疗效。

1.3 疗效标准 痊愈:体温恢复正常,症状体征消失,血白细胞总数计数正常,胸部CT提示肺部炎症吸收。显效:体温恢复正常,症状、体征基本消失,血白细胞总数计数正常,胸部CT提示肺部炎症大部分吸收。有效:症状体征好转,体温逐渐正常或逐渐有下降趋势,血白细胞总数计数正常或稍高于正常,胸部CT提示肺部小部分炎症吸收。无效:症状体征无明显的变化甚至加重,体温正常或稍高,血白细胞总数计数在高于正常,胸部CT提示肺部炎症无明显好转。

1.4 统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件处理。计数资料采取率(%)表示,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组

间率对比采取 χ^2 检验(或者采用 T 检验)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗后症状消失时间比较 见表1。结果显示治疗1组、治疗2组症状消失时间均短于治疗3组,治疗1组时间短于治疗2组($P<0.01$)。

表1 各治疗组症状消失时间比较($d, \bar{x}\pm s$)

组别	n	热退	肺部症状体征消失	胸部CT影像消失时间
治疗1组	26	2.92±1.25 [△]	4.56±1.32 [△]	10.12±1.35 [△]
治疗2组	27	3.18±1.33 [*]	5.14±1.35 [*]	11.24±1.53 [*]
治疗3组	25	3.85±1.81	6.52±1.54	12.49±1.62

与治疗3组比较, * $P<0.01$;与治疗2组比较, $\Delta P<0.01$ 。

2.2 各组临床疗效比较 见表2。结果显示治疗1组、治疗2组临床疗效均优于治疗3组,治疗1组时间优于治疗2组($P<0.05$)。

表2 各组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗1组	26	17	5	2	2	24(92.25) ^{*△}
治疗2组	27	15	5	4	3	24(88.9) [*]
治疗3组	25	9	6	5	5	20(80.0)

与治疗3组比较, * $P<0.05$;与治疗2组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.3 不良反应 仅有部分患者于出现呼吸增快、局部红疹、静脉炎表现等症状,一般停药后能自然消退。

3 讨论

颅脑损伤是神经外科最常见的疾病之一,占全身创伤发生率第2位,致死、致残率处第1位。在我国每年因重型颅脑损伤而死亡的人高达10万,给国家及家庭带来巨大的经济损伤。重型颅脑损伤直接带来的伤害巨大,而其间接带来的各项合并症及后遗症也严重威胁人类的健康,其中,最常见的合并症为肺部感染。重型颅脑损伤患者多意识障碍较深,并昏迷及卧床时间普遍较长,常伴身体各器官、组织的不同程度衰竭、抵抗能力下降,患者不同程度地伴有舌后坠、呼吸道不畅,大量呼吸道的分泌物难以排出;而患者自主排痰反应差,故导致重型脑伤的患者容易发生呼吸道梗阻和较严重的肺部感染,甚至导致肺水肿及呼吸衰竭,而导致大脑缺氧,加重颅内病情,而危及患者生命。重型颅脑损伤患者合并肺部感染在临床上很常见,严重的肺部感染直接影响患者病情转归、预后以及生存、生活质量,甚至是导致重症患者死亡的主要原因之一。怎么迅速、有效地控制患者的肺部感染,在重型颅脑损伤患者的救治过程中非常关键;而肺部感染的治疗,其重点就在于控制感染和加强痰液的排除,而痰热清注射液在

这两方面均有奇效。

痰热清注射液系是国家中药注射剂,由金银花、熊胆粉、山羊角、黄芩、连翘等组方而成。有清热解毒、化痰止咳之功效。各临床实验表明,痰热清注射液在治疗剂量内有抑制细菌生长、抗病毒和清热、解热等药理作用^[7],对多种革兰氏阳性细菌内毒素源性发热有解热降温作用,故其既能控制感染、祛痰镇咳,又有解热、镇惊等作用。同时,实验室表明,痰热清注射液能与多种抗生素药物具有协同效应^[8-10],能增加抗生素抗菌作用,还增加了解热、化痰、镇咳等功效。同时还具改善机体免疫功能和提高机体免疫力,不仅能扩张毛细血管、增加尿液分泌、促进外周白细胞的吞噬作用而增强细胞免疫,还能刺激机体系统,从而促进免疫球蛋白的形成,提高体液免疫。此外,痰热清注射液由于上述功效,还能用于多种上、下呼吸道急慢性感染和其他系统感染^[11-12],疗效广泛,安全性较高。故痰热清注射液静脉给药能协同抗炎,增强抗生素的抗菌、杀菌作用;提高重症患者自身抵抗力及恢复能力,改善症状,缩短病程,对颅脑损伤合并肺部感染的患者效果十分显著。

呼吸道疾病的治疗一条重要的给药途径为呼吸道内直接给药。经多方的实验研究证明,经过吸入方式的药物近70%直接分布至呼吸道黏膜及分泌物中,迅速达到治疗浓度而发挥治疗作用,而静脉给药肺内含量8h后远远低于吸入浓度,且呼吸道分泌物中药物浓度在吸入给药为口服给药的近100倍^[13]。痰热清注射液用于雾化,气管粘膜局部吸收良好,吸入后药物能快速的吸收;该药使痰液粘稠度降低,改善支气管纤毛的运送能力,促进痰液的排除,保持呼吸道通畅^[14];同时进一步易于药物的渗入,提高药物对细菌抑制作用^[15],进一步降低下呼吸道痰栓里的细菌浓度,利于疾病的恢复。

本研究结果显示,痰热清注射液具有解热、止咳、祛痰方等功效,增强抗生素的抗菌、杀菌作用,能提高机体的细胞免疫和体液免疫,协同抗炎作用;而雾化吸入途径对治疗肺部感染极具价值。在所有的患者中,仅

有部分患者出现呼吸增快、局部红疹、静脉炎表现等症状,一般停药后能自然消退,没有发现其他严重的副作用。

参 考 文 献

- [1] 张志坚. 颅脑损伤使用不同剂量甘露醇的对比[J]. 吉林医学, 2012, 33(11): 2320-2321.
- [2] 高华, 许燕飞. 巴比妥昏迷疗法对重型颅脑创伤患者脑血流及颅内压的影响[J]. 中外医学研究, 2012, 10(10): 110-111.
- [3] 唐晓平, 漆建, 王远传, 等. 高压氧治疗在神经外科疾病中的应用[J]. 实用医院临床杂志, 2009, 6(4): 36-38.
- [4] 毛霄鹏, 冯东侠, 叶富华, 等. 甘露醇和高渗盐水治疗外伤性脑水肿合并颅内高压的疗效[J]. 江苏医药, 2007, 33(5): 452-454.
- [5] 江基尧. 脑保护药物治疗颅脑损伤的现状与展望[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(4): 241-242.
- [6] 江基尧. 加强我国颅脑创伤临床规范化治疗[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22(2): 71.
- [7] 元四广, 张芬, 邹建萍, 等. 中药雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎 71 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(10): 1030-1031.
- [8] 袁广兰. 中西药并用雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎 68 例[J]. 中国民间疗法, 2006, 14(8): 55.
- [9] 于强. 痰热清联合西药治疗慢性支气管炎急性发作期 108 例[J]. 陕西中医, 2007, 28(8): 945-946.
- [10] 黄登鹏, 彭卫平, 陈少武, 等. 痰热清注射液治疗重症胰腺炎抗炎作用观察[J]. 中国中医急症, 2005, 14(2): 117.
- [11] 阎存云, 刘和强. 痰热清注射液治疗急性上呼吸道感染临床疗效观察[J]. 中成药, 2006, 28(s): 679.
- [12] 黄美杏, 陈斯宁, 韦思, 等. 痰热清注射液联合抗生素治疗细菌性肺炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2005, 21(3): 152.
- [13] 高益民, 工忠山. 对痰热清注射液临床药理学初步评价[J]. 首都医药, 2004, 11(12): 44-46.
- [14] 曲敬来, 高雪. 痰热清注射液治疗流感病毒 A 型上呼吸道感染临床观察[J]. 中国中医急症, 2005, 14(1): 26-27.
- [15] 安浚, 王珏, 张洪雷. 痰热清注射液治疗急性支气管炎 68 例临床观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(4): 320.

(收稿日期 2016-02-23)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

急煎独参汤加减联合西医常规疗法治疗产后大出血的临床观察

刘杰¹ 胡耀威¹ 王楠¹ 陈丽潇¹ 刘薇^{2△}

(1.浙江省金华市人民医院,浙江 金华 310000;2.重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R714.46 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1624-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.057

【摘要】目的 观察急煎独参汤加减联合西医常规疗法治疗产后大出血的临床疗效。方法 将患者60例按随机数字表法分为观察组与对照组,各30例。观察组应用西医常规疗法,对照组在西医常规疗法的基础上服用急煎独参汤。观察患者的止血效果、出血量和并发症情况。结果 观察组止血时间、平均出血量、术后并发症方面均优于对照组($P < 0.05$)。观察组总有效率86.67%,明显高于对照组的73.33%($P < 0.05$)。结论 急煎独参汤加减联合西医常规疗法治疗产后大出血临床疗效显著。

【关键词】 产后大出血 独参汤 米索前列醇片 欣母沛

分娩期往往伴有一些并发症出现,产后大出血是其中比较严重的一种,一旦发生大出血能够造成产妇死亡,假如未能觉察到出血的情况,而且没能马上对其采取有效措施,可能引起席汉氏综合征^[1],给产妇的生命带来威胁^[2]。在当前国内外对产科及围生医学的并发症研究中,对产后出血的研究最为广泛。我院利用中西医结合方法诊治产后出血病例,取得了良好的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例为分娩1 d之后出现间断性、并且持续出血超过500 mL,又或者多次大量出血患者,具体标准参考文献^[3]。

1.2 临床资料 选取本院2010年1月至2014年1月期间收入及治疗的产妇伴有产后大出血患者60例。其中经产妇21例,其他初产妇39例;因失血量过大出现休克9例,严重贫血45例。产妇在产后均有一过性的出血,出血量均超过700 mL。按随机数字表法分为两组,各30例。两组年龄、出血原因、产妇情况等差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者一般资料比较(n)

组别	n	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	宫缩乏力	双胎妊娠	前置胎盘	巨大儿	羊水过多
观察组	30	27.8±3.2	15	3	3	6	3
对照组	30	28.1±2.8	14	4	4	4	4

1.3 治疗方法 对照组行西医一般治疗,包括密切监测患者的生命体征,如脉搏、呼吸、血压、体温,观察并计算患者的出血量,同时备好抢救患者所需的器械及其相关的药物,密切观察患者的体温并进行吸氧,开通

静脉通路,监测出血量并及时输血。要按临床应急的方案对患者进行抢救,提前做好相应的准备措施及时手术,在手术过程中记录患者出现的症状及其抢救的全部过程。大出血一旦发生必须快速地按摩子宫^[4],加快子宫的收缩,达到止血的目的。具体操作:一只手放在阴道前穹窿,同时另只手按压子宫的后壁,双手按摩挤压子宫。为了促进宫缩,可一边对子宫进行按摩,一边快速地使用缩宫剂,具体方法:将20 U的缩宫素在腹壁上对着宫体部位注射或者加入静脉液体内,同时口服米索前列醇片0.2~0.4 mg也可以采用肛门塞入的方法^[5]。采用25%葡萄糖注射液20 mL或者10%葡萄糖酸10 mL给予静脉注射,能够有效地添加钙离子,使出血量降低。若止血效果不佳,可在宫颈部位通过腹壁予欣母沛250 mg注射,拉长子宫收缩的时间,起到快速止血的作用。护理方法:由于产妇出现大出血,对其抢救过程中需要增加医务者的人数,抢救器械的大量使用及医护者紧急的态度让患者精神紧张,心理恐惧,同时患者失血量增多出现失血性休克,给产妇带来紧张感和心理压力,在抢救时产妇往往不能够配合。护士要在抢救时全程陪伴患者,态度要温和而有耐心,多与患者进行语言交流,告知病情,将抢救的措施和注意事项告知患者,以此能够分散患者注意力,减轻患者的痛苦。观察组在对照组的治疗和护理基础上服用急煎独参汤:生晒参30 g。水煎,温服,200 mL。

1.4 观察指标 观察、记录两组患者止血时间、止血效果、出血量(采用临床常用的容量法+称重法综合计算)和术后并发症,包括疼痛、恶心、呕吐等。

1.5 疗效标准 止血标准:达到下面3点中的1点说明停止出血。1)子宫质地硬、收缩较好、活动后没有出血;2)脉搏小于90次/min、血压正常;3)红细胞及血红蛋白增加。无效:脉搏大于120次/min,血压不断降低,

△通信作者(电子邮箱:55920805@qq.com)

红细胞与血红蛋白不断减少,活动后阴道出血,且呈持续性。有效:血压、脉搏、呼吸、体温稳定,出血2h止住,活动后阴道不出血。

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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者止血时间、出血量和术后并发症比较见表2。结果为观察组止血时间、平均出血量、术后并发症方面均优于对照组($P<0.05$)。

表2 两组患者止血时间、出血量和术后并发症比较

组别	n	止血时间(h, $\bar{x}\pm s$)	平均出血量(mL, $\bar{x}\pm s$)	术后并发症(n)
观察组	30	38.6 \pm 3.2 [△]	2211 \pm 331 [△]	3
对照组	30	68.5 \pm 7.1	3889 \pm 564	5

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗后临床总有效率比较 结果为观察组有效26例(86.67%),对照组22例(73.33%),两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

产后出血属中医学“血崩”范畴^[6-7],是冲、任二脉受到损伤从而不能进行经血调控引起的。引起产后出血的主要原因有:胎盘异常、子宫收缩不良、凝血机制异常等^[8-10]。患者分娩后子宫处于松弛状态,收缩乏力,加上分娩中丢失血液,致气血不足,冲、任二脉受损调节失衡。该患者出血引起气虚,从而造成元气损失。中医将产后出血称作“产后血崩”,其病理机制就是血虚气脱,导致元气受损^[11-13]。而独参汤以其补阳固脱之功效,可用于产后出血、元气虚脱等急危重症的抢救,这一功效也得到了现代医学的验证,对人参进行药理分析,发现其含有的人参皂苷具有增强人体能量代谢、抗疲劳等作用^[14-16]。

分娩时发生异常产或者产妇有妊娠并发症均是造成产后出血的主要原因,所以,在产前进行高危检查和监护,在分娩之前备好抢救药品和器械。如果产妇患有高血压或使用镇静药需要调整好药量,减少不利于宫缩的因素。分娩期的产妇要充分休息和增加营养,护理人员需要认真对产妇进行监护,排空膀胱,给与心理安慰,避免因产程延长而造成子宫收缩不好及收缩无力。由此看来,提高子宫收缩力是防止产后大出血的重点,所以,胎儿前肩一旦娩出,立马肌注催产素,增强子宫收缩。如果发生不明原因的产后出血,都必须及时按压子宫,经腹壁注射或者静脉滴注缩宫素来促进子宫收缩,然后详细查明原因。分娩后的2h内,要密切查看产妇的子宫收缩情况和一般生命体征。

本研究中,应用急煎独参汤联合常规西医疗法对产后大出血疗效显著,止血时间、出血量、和总有效率都优于单纯西医常规疗法,且操作简单方便。

参 考 文 献

- [1] Pelage JP, Dref OL, Mateo J, et al. Life-threatening primary postpartum hemorrhage: treatment with emergency selective arterial embolization[J]. Radiology, 1998, 208(2):359-362.
- [2] Kageyama Y, Hirose S, Terashi K, et al. A case of postpartum hypopituitarism (Sheehan's syndrome) associated with severe hyponatremia and congestive heart failure[J]. Japanese Journal of Medicine, 1988, 27(3):337-341.
- [3] Fabien R, Olivier S, Jean-Fran?ois O, et al. Criteria for transfusion in severe postpartum hemorrhage: analysis of practice and risk factors[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology & Reproductive Biology, 2004, 112(1):61-64.
- [4] Hofmeyr GJ, Abdel-Aleem H. Uterine massage for preventing postpartum haemorrhage[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2008, 41(3).
- [5] Alfirevic Z, Blum J, Walraven G, et al. Prevention of postpartum hemorrhage with misoprostol[J]. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2007, 99(3):213-214.
- [6] Sentilhes L, Lasocki, et al. Tranexamic Acid for the prevention and treatment of postpartum hemorrhage[J]. Obstetric Anesthesia Digest, 2016, 36(4):1025-1041.
- [7] 杨清良. 中医妇科急症治疗探讨 [J]. 医学信息, 2015, (41):25.
- [8] Lao TT, Sahota DS, Cheng YK, et al. Advanced maternal age and postpartum hemorrhage—risk factor or red herring[J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2014, 27(3):243-246.
- [9] Oberg AS, Hernandez-Diaz S, Palmsten K, et al. Patterns of recurrence of postpartum hemorrhage in a large population-based cohort[J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2014, 210(3):1-8.
- [10] Straface G, Bassi E, De SM, et al. Tranfusion risk: is "two-step" vaginal delivery a risk for postpartum hemorrhage [J]. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 2014:1-17.
- [11] 陆尤. 独参汤治疗产后血崩的物质基础和作用机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.
- [12] 朱朝新. 产后血崩的中医辨证治疗[J]. 中外健康文摘, 2009, 6(20):25.
- [13] 吴德娣, 杨祯. 中医后续治疗防治终止妊娠产后出血的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 11:57-58.
- [14] 赵雪萍, 张琳, 陈静. 加用独参汤对第二产程宫缩乏力的临

床观察[J]. 广西中医药, 2013, 6: 28-30.
 [15] 苏向东, 陆启丽, 高琴琴, 等. 独参汤化学成分的研究[J]. 人参研究, 2013, 4: 12-16.

[16] 陈燕, 林凤英, 梁雪峰, 等. 独参汤、三七粉配合冷敷下腹救治产后出血 30 例[J]. 中国中医急症, 2011, 9: 1523-1524.

(收稿日期 2016-01-08)

增液承气汤加减保留灌肠佐治术后粘连性肠梗阻(气滞血瘀证)的疗效观察

刘莹 甄文剑 王雅琼
(河北省邢台市第三医院, 河北 邢台 054000)

中图分类号: R574.2 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1626-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.058

【摘要】目的 观察增液承气汤加减保留灌肠辅助治疗术后粘连性肠梗阻(AIO)(气滞血瘀证)患者的临床疗效。方法 86例患者按随机数字表法分为治疗组与对照组各43例。两组均给予保守治疗,治疗组加用增液承气汤加减保留灌肠治疗。两组均治疗至梗阻完全解除。结果 治疗后,治疗组腹痛腹胀消失时间、首次排便时间、首次进食时间、住院时间等指标均优于对照组($P < 0.01$)。治疗结束后,两组C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 与白介素-6等炎性因子指标与治疗前比较均改善(均 $P < 0.01$),且治疗组指标改善优于对照组(均 $P < 0.01$)。治疗组的治愈率86.04%优于对照组的59.52%($P < 0.01$)。结论 采用增液承气汤加减保留灌肠治疗AIO(气滞血瘀证)患者在攻里通下的同时注重养阴生津,能减轻因梗阻造成的炎性反应程度,可促进胃肠功能恢复。

【关键词】 粘连性肠梗阻 增液承气汤 炎性因子 灌肠

粘连性肠梗阻(AIO)是指腹部手术或炎症后产生肠管间粘连及腹壁与肠管间粘连的病理状态,如遇暴饮暴食、寒冷等诱因刺激时肠内容物不能顺利通过粘连处,引发停止排气排便、呕吐、腹痛、腹胀等临床症状。AIO约占各类肠梗阻的40%~60%,严重时可导致肠坏死、弥漫性腹膜炎、中毒性休克甚至死亡^[1]。手术是治疗AIO效果肯定的手段,但术后引发的新粘连易诱发梗阻再次发生,目前除绞窄性肠梗阻外多采用保守治疗。保守治疗多采取减轻胃肠道负担、静脉营养支持、抑制胃肠液分泌等方法治疗,待梗阻处肠管水肿消退,粘连松解,胃肠道功能自行恢复,存在治疗时间长、费用高、症状反复发作的缺点。中医学认为六腑以通为顺,历代医家对胃肠功能性疾病具有独到的见解和治疗方案,文献报道单纯保守治疗AIO成功率43%~76%,中医药参与后治疗成功率达90%以上^[2]。本研究针对AIO(气滞血瘀证)患者采用增液承气汤加减保留灌肠辅助治疗,观察其治疗效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断符合《外科学》中AIO的诊断标准^[3],中医诊断符合田德禄主编《中医内科学》中“腹痛”的诊断标准^[4],辨证为气滞血瘀证^[5-6]。2)纳入标准:符合AIO诊断标准,辨证为气滞血瘀证;年龄38~52岁,病程 ≤ 72 h;既往存在腹部手术史;签

署知情同意书。3)排除标准:除气滞血瘀证外其他证型AIO;麻痹性、绞窄性等其他类型肠梗阻;存在恶性肿瘤、其他器官严重感染及肝肾等重要脏器功能不全者。4)脱落标准:依从性差未能完成治疗者;治疗10d内病情恶化需中转手术者。

1.2 临床资料 选取2013年6月至2015年5月邢台市第三医院住院治疗的AIO(气滞血瘀证)患者86例,采用随机数字法分为治疗组和对照组各43例。治疗组男性26例,女性17例;平均年龄(42.25 \pm 4.12)岁;平均病程(22.53 \pm 5.34)h;胃肠手术19例,肝胆手术13例,盆腔手术11例。对照组男性25例,女性18例;平均年龄(43.32 \pm 4.26)岁;平均病程(23.28 \pm 5.61)h;胃肠手术18例,肝胆手术12例,盆腔手术13例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予外科常规保守治疗,给予禁食水、持续胃肠减压减轻胃肠道负担,给予生长抑素持续静点抑制消化液分泌,给予静脉营养支持,38℃肥皂水100mL低压灌肠,每日2次,如外周血白细胞高于正常给予头孢呋辛钠静点抗炎治疗。治疗组另加用增液承气汤加减保留灌肠:玄参30g,麦冬25g,生地25g,大黄9g(后下),芒硝6g(冲化)。腹胀重者加枳实、厚朴各6g,腹痛甚者加甘草、芍药各6g。每日1剂,自动煎药机浓缩煎至200mL分2袋包装备用。灌肠方法:患者取左侧卧位,臀部稍垫高,首次灌

药前给予温肥皂水清洁灌肠,取一次性直肠给药导管(扬州市永安医疗器械有限公司 15 cm)充分润滑后置入肛门约 13 cm,将药液 100 mL 恒温箱加热至 38℃左右,注射器缓慢低压注入,注入时间不少于 10 min,每日 2 次,灌肠后卧床休息使药液在直肠保留 2 h 左右。两组患者均治疗至恢复排气排便,腹平片无液气平,进流食 3 d 梗阻无复发时停止治疗。

1.4 观察指标 1)临床症状指标:记录两组腹痛腹胀消失时间、首次排便时间、首次进食时间、住院时间等指标。2)炎症因子指标:记录治疗前及治疗结束后次日血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素-6(IL-6)的水平,均采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由上海希亚克诊断用品有限公司提供。

1.5 疗效标准 参照文献[7]拟定。痊愈:腹部症状完全消失,胃肠功能恢复正常,进半流食后无不适。好转:腹部症状部分消失,胃肠功能基本恢复,进半流食后存在腹胀、间断性腹痛等症状。无效:治疗 10 d 后,腹部症状无变化或加重,腹平片仍可见液气平,需调整治疗方案或转为手术治疗。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间及治疗前后比较采用独立样本 t 检验。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 两组临床症状指标比较 见表 1。对照组 1 例患者脱落(依从性差拒绝保留灌肠治疗)。治疗后,治疗组在腹痛腹胀消失时间、首次排便时间、首次进食时间、住院时间等指标方面均优于对照组($P < 0.01$)。

表 1 两组临床症状指标比较($d, \bar{x}\pm s$)

组别	n	腹痛腹胀消失时间	首次排便时间	首次进食时间	住院时间
治疗组	43	3.32±2.35 [△]	4.51±2.38 [△]	5.16±2.08 [△]	9.32±2.16 [△]
对照组	42	5.74±2.46	6.53±3.25	7.43±2.34	11.45±3.23

与对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

2.2 两组治疗前后炎症因子指标比较 见表 2。治疗结束后,两组 CRP、TNF- α 与 IL-6 等炎症因子指标均较治疗前改善(均 $P < 0.01$),且治疗组指标改善优于对

表 2 两组治疗前后炎症因子指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP (mg/L)	TNF- α (pg/mL)	IL-6(pg/mL)
治疗组 (n=43)	治疗前	92.65±10.81	23.38±3.26	134.25±15.70
	治疗后	4.32±1.05 [△]	6.14±1.38 [△]	52.35±12.65 [△]
对照组 (n=42)	治疗前	91.94±11.65	22.12±2.63	135.36±14.82
	治疗后	9.63±1.27*	13.15±2.64*	88.62±13.65**

与本组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.01$ 。

照组(均 $P < 0.01$)。

2.3 两组临床疗效比较 见表 3。结果示,治疗组的治愈率优于对照组($P < 0.01$)。

表 3 两组临床疗效比较 n(%)

组别	n	治愈	好转	无效
治疗组	43	37(86.04) [△]	6(13.96)	0(0)
对照组	42	25(59.52)	16(38.10)	1(2.38)

与对照组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

3 讨论

3.1 AIO 的中医病机及治疗原则 中医历代文献中并无 AIO 记载,临床多依其症状可归属“肠结”“关格”范畴,中医学认为六腑以通降下行为顺,以滞涩上逆为病。腹部手术后,由于麻醉及金刃创伤损伤气血,胃肠经络受损,气血运行失畅,如遇饮食不节,或劳累损耗气血致推动无力,或情导不畅肝失疏泄,或受寒致寒凝气滞,胃肠气机通降失调,传导失司,上下不通而产生痞、满、燥、实等 AIO 诸证。治疗多采用通里攻下之法而缺乏辨证施治的原则。大黄和芒硝等泻下药为常用之品,大黄苦寒峻泻,易耗气伤阴,损伤脾胃,导致机体津液不足,超量应用(20 g 左右)时刺激肠道产生频繁的肠蠕动使肠壁的氧气消耗增加,导致肠缺血症状加重^[8];芒硝的软坚散结作用使肠道内水分增加,会加重梗阻近端消化液的滞留,大量消化液滞留于第 3 间隙不能为机体利用,机体有效血容量减少,重要脏器灌注不足易产生功能衰竭。因此对 AIO 应辨证施治,不应一味通里攻下。AIO 发生后,肠腑气机运行失畅,郁于肠道,表现为脘腹胀闷或痛,因气瘕攻动而作痛,胀满随矢气而稍减;随气滞症状的发展,肠腑血脉运行瘀滞,表现为痛势加剧,痛有定处,得温不减,或可见腹中包块;肠腑上下不通致津液输布异常,水分郁于肠腔内,阴液亏少表现为口渴而不欲饮,小便短赤,因此气滞血瘀是 AIO 早期常见证型,治疗应在攻里通下的同时注意养阴生津。

3.2 炎症因子在 AIO 治疗中的作用 炎症反应贯穿于 AIO 全过程,腹部手术后炎症因子和炎性细胞促使腹膜大量纤维蛋白原渗出,形成纤维蛋白沉积后造成粘连。AIO 发生后,梗阻以上部位肠黏膜屏障受到破坏,积存的肠内容物导致内毒素大量进入血液循环,诱发炎性级联反应,是导致脓毒血症、肠管坏死的重要原因。抑制梗阻造成的炎症级联反应有助于梗阻解除和胃肠功能的恢复^[9]。炎症因子 CRP、TNF- α 与 IL-6 等能准确在评估机体炎症反应的程度,CRP 是一种急性时相反应蛋白,广泛用于监测急慢性炎症的状态,通常在炎症刺激后 24~48 h 达到峰值,且随着炎症的控制从血液中快速清除;TNF- α 是参与炎症反应和免疫应

答的重要细胞因子,其升高程度与炎症反应程度呈正相关,持续或过多释放可引起发热、休克等症状;IL-6作为多效应因子,是机体对组织损伤和感染所引起炎症反应的主要介质,与炎症的发生和转归密切相关,是敏感反应机体炎症程度的重要指标。炎症因子CRP、TNF- α 与IL-6对监测AIO炎症反应的程度和转归具有重要意义^[10]。

3.3 增液承气汤治疗AIO气滞血瘀证的作用机理

增液承气汤源自清代吴瑭所著《温病条辨》,具有壮水滋阴、泻热通便的功效,广泛应用于下之不通、脘腹胀满等热结阴亏证者。方中重用玄参苦咸而凉,启肾水以滋阴润燥,生地黄甘苦而寒,清热凉血、养阴壮水,助玄参滋阴润燥之功,以甘寒之麦冬养阴生津,滋养肠腑阴津,三药均为质润多液之品,起到滋阴增液,清热通便之功效,配以大黄泻下攻积、清热利湿,芒硝润燥软坚,泻下通便,二药均为苦寒攻下之品,起到泄热通腑、软坚润燥之功效。腹痛甚者辅以甘草、芍药缓急止痛,腹胀重者辅以厚朴、枳实行气散结。全方攻补结合,通中有补,攻下而不伤其阴,润燥而无恋邪之弊,以补药之体助泻药之功效,肠腑不足之津液得增助积滞顺流而下,腹胀症状随肠腑气机条达而消,腹痛症状随气血和畅而愈。现代药理学研究表明,由玄参、麦冬、生地黄等可调节细胞膜Na⁺-K⁺-ATP酶的活性,维持细胞内外离子的正常运转,维持细胞内外液的平衡,在机体阴液损耗的情况下对肠粘黏细胞起到保护作用^[11],大黄有效成分大黄素等可改善肠道黏膜的血液循环,缓解黏膜的缺血缺氧状态,从而减少肠源性内毒素和细菌的移位,减少毒素对免疫系统的刺激防止机体发生过度的炎症反应。张宏竹等^[12]采用增液承气汤联合奥曲肽治疗恶性肠梗阻,发现患者腹痛腹胀缓解时间、禁食时间等指标明显优于对照组,认为增液承气汤能修复胃肠黏膜屏障,增加胃肠蠕动,从而促进胃肠功能恢复。本研究中治疗结束后治疗组患者炎症因子水平明显低于对照组,说明增液承气汤在抑制机体炎症反应和内毒素移位方面发挥了积极的作用。

3.4 保留灌肠的操作注意事项 对于胃肠功能障碍的AIO患者而言,口服给药必将加重胃肠道负担,采用保留灌肠的方式药物经血运丰富的直肠黏膜直接吸收入血,从而达到有效的治疗浓度。与口服给药相比,保留灌肠药物吸收量相对较小,药物在直肠内的保留时间与疗效密切相关,保留时间越长,药物的吸收量越大。药物在直肠内的保留时间与以下因素密切相关,1)药液温度:直肠的正常温度为37.3℃左右,过低或过高的温度将会刺激肠蠕动引发排便,减少药液的保留时间^[13]。2)直肠内压力:研究表明,当直肠内压力>7.3 kPa

时即可引发排便反射^[14]。3)给药导管的直径和插入深度:过粗过硬的给药导管对直肠黏膜刺激性较大而引发排便,插入过长(>20 cm)药物将直接进入乙状结肠而影响吸收效果^[15]。4)体位:站立位时腹压升高引发的直肠压力升高从而引发排便反射。本研究中采用专用直肠给药导管,导管直径为3 mm,长度为15 cm,管体尾部留有与注射器匹配接口,将药液加温至38℃与直肠温度相似,减少了对直肠黏膜的刺激性,将药物浓缩至100 mL,灌注时间不少于10 min,给药后注意卧床休息防止直肠内压力过大或过快升高,采取以上措施后,患者直肠药液保留时间均可达2 h以上。

参 考 文 献

- [1] 周丹,唐廷勇,莫春林,等.生长抑素联合四磨汤治疗粘连性肠梗阻的临床观察[J].中国临床医生杂志,2015,43(1):42-43.
- [2] 于庆生,吴宗芳,潘晋方,等.三维一体疗法治疗粘连性肠梗阻的临床观察[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(11):635-637.
- [3] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].6版.北京:人民卫生出版社,2008:515-522.
- [4] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:311-314.
- [5] 中国中西医结合研究会血瘀证中医专业委员会.血瘀证诊断标准[J].中西医结合杂志,1987,7(3):129-130.
- [6] 冷方南.中医证候辨证规范[M].北京:人民卫生出版社,1991:40.
- [7] 倪猛,樊宏伟,高改云.通腑运肠汤内服加灌肠治疗粘连性肠梗阻46例[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(14):215-218.
- [8] 杨金华.临床医师应慎用大黄及其复方制剂[J].中国实用医药,2012,7(34):230-231.
- [9] 户玉鹏,闫万里,李琳华.大承气汤加减保留灌肠对粘连性肠梗阻患者ET、TNF- α 、IL-6的影响[J].中国中医急症,2015,24(9):1638-1639.
- [10] 李成林,刘京龙,王勃,等.中西医结合对术后早期炎症性肠梗阻患者炎症因子的影响及疗效观察[J].中国社区医师,2014,30(36):126-130.
- [11] 李永.增液承气汤导泻在急性有机磷农药中毒抢救中的应用[J].河北中医,2014,36(4):548-549.
- [12] 张宏竹,武磊,王传岱,等.奥曲肽联合增液承气汤治疗恶性肠梗阻46例[J].光明中医,2014,29(7):1494-1495.
- [13] 覃春梅.不同中药保留灌肠液温度对寒湿凝滞型妇人腹痛的影响[J].齐鲁护理杂志,2014,20(6):43-44.
- [14] 蔡春媚,宁晓梅,龚琼琼.改良灌肠法在溃疡性结肠炎小剂量保留灌肠中的应用[J].现代临床护理,2014,13(7):37-39.
- [15] 殷艳,张思娟.不同插管深度对放射性直肠炎药物保留灌肠疗效的影响[J].西南国防医药,2015,25(2):172-174.

(收稿日期 2016-02-20)

口溃散治疗口腔溃疡的临床观察

陈洁¹ 蒋一²

(1.北京石景山清华大学玉泉医院,北京 100040;2.中国人民解放军总医院,北京 100039)

中图分类号:R276.8 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1629-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.059

【摘要】目的 观察口溃散治疗口腔溃疡的疗效及对转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和白细胞介素-10(IL-10)的影响。**方法** 将患者80例按随机数字表法分为观察组和对照组,各40例。两组患者均口服沙利度胺,同时口服维生素C,维生素B₂。观察组患者在此基础上口服口溃散。连续14d为1个疗程,两组患者共治疗2疗程。观察两组患者的临床疗效及3个月复发率,观察两组患者不同时间溃疡直径、平均溃疡期及治疗前后的VAS疼痛评分,两组患者治疗前后血清中TGF- β 1、IL-10的表达水平,记录不良反应的发生情况。**结果** 观察组总有效率100.00%,高于对照组的90.00%;观察组3个月复发率65.00%,低于对照组的77.50%($P < 0.05$)。治疗7、14、28d后,两组患者口腔溃疡直径与治疗前相比均缩小($P < 0.05$),且观察组患者好于对照组($P < 0.05$);观察组患者平均溃疡期短于对照组患者($P < 0.05$);治疗7、14、28d后,观察组患者VAS疼痛评分低于对照组患者($P < 0.05$);治疗后,两组患者血清中TGF- β 1、IL-10的表达水平与治疗前相比出现下降趋势,观察组患者血清中TGF- β 1、IL-10均低于对照组患者($P < 0.05$)。两组患者出现不良反应发生率相当($P > 0.05$)。**结论** 口溃散治疗口腔溃疡患者的疗效显著,可缩短患者平均溃疡期、溃疡直径及降低VAS疼痛评分,3个月复发率较低,可能是通过降低患者血清中TGF- β 1、IL-10而实现其作用机制的,且安全性较好,未出现严重不良反应。

【关键词】 口腔溃疡 口溃散 疼痛 TGF- β 1 IL-10

口腔溃疡为口腔黏膜发生的浅表性溃烂,是发病率最高的一种口腔黏膜疾病,发病率约20%,好发于唇、颊、舌缘等部位,临床症状主要为疼痛,具有易复发、病程周期性的特点^[1]。目前,口腔溃疡的发病机制还未完全明确,近年来的研究普遍认为,可能与免疫异常有关^[2-3]。根据发病时口腔溃疡的形态、大小、数量不同可分为轻型、疱疹型及重型,轻型口腔溃疡目前主要采用局部治疗的方式,可采用含漱液缓解患者的痛苦,而重型及疱疹型口腔溃疡往往病程较长,溃疡面积较大,患者较为痛苦,预后易留瘢痕,临床往往采用全身治疗方式为主,可给予激素及免疫抑制剂,然后长期应用此类药物不良反应很多,因此临床医师还在探索更为安全的治疗药物^[4]。中医学认为,口腔溃疡是火邪上蒸于口所致,根据溃疡形态又分脏腑实火上犯及阴虚导致虚火上延之不同,治疗多以清热泻火,滋阴止痛兼以扶正祛邪为法,而重型及疱疹型口腔溃疡多为邪毒内蕴,外邪盛而正气虚。口溃散是本院针对口腔溃疡患者研制的院内制剂,具有清热泻火,止痛收敛,扶正补气的功效,临床可用于各类型口腔溃疡的治疗^[5]。因此,本研究拟观察口溃散治疗口腔溃疡的临床疗效,复发率及对转化生长因子- β 1(TGF- β 1)和白细胞介素-10(IL-10)的影响,为临床治疗提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:溃疡表现为充血,周围有红晕,边缘较规整,中间凹陷;重型口腔溃疡根基较深,

其上覆以灰黄色或淡黄色纤维素性假膜,直径约10~30mm左右,溃疡深度可达到粘膜下层甚至肌层,口腔溃疡疼痛剧烈,患者往往伴有发热、食欲不振、精神萎靡或烦躁等症,查体可见口咽附近淋巴结肿大;疱疹型口腔溃疡直径小于2mm,但每次发病数目超过5个以上,临床表现及体征与重型口腔溃疡相似。纳入标准:符合李秉琦主编的《口腔黏膜病学》中重型及疱疹型口腔溃疡诊断标准者;本次发病病程不超过2d者;非初发口腔溃疡者;既往1年内出现过相似病灶[6]者;医院医学伦理委员会批准,签署了知情同意书者。排除标准:轻型口腔溃疡,符合白塞病及结缔组织病诊断标准;创伤性溃疡或化疗药物引起溃疡,合并其他严重脏器疾病患者,治疗前3个月内使用激素、免疫制剂治疗者,处于妊娠或哺乳期妇女,合并精神类疾病或依从性不佳者,对本研究所用药物过敏者。

1.2 临床资料 选取2014年3月至2016年1月本院院收治的重型及疱疹型口腔溃疡患者80例。按随机数字表法将所有患者均分为观察组和对照组,各40例。两组患者年龄、性别、溃疡类型、溃疡个数等基本资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组患者基本资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	溃疡类型		溃疡个数	
		男	女		重型	疱疹型	<2	>2
观察组	40	19	21	46.73 \pm 4.47	33	7	25	15
对照组	40	18	22	45.32 \pm 4.26	32	8	26	14

1.3 治疗方法 两组患者均口服沙利度胺,初始 14 d, 100 mg/d,后 14 d,50 mg/d,同时口服维生素 C 0.1 g, 维生素 B2 10 mg,每日 3 次。观察组患者在此基础上采用口溃散口服,组成如下:黄芪 15 g,黄连 10 g,黄柏 10 g,青黛 12 g,冰片 6 g,细辛 3 g,将上述药物浸泡 30 min 后煎煮 20 min,浓缩至 200 mL,每日 2 次。连续 14 d 为 1 疗程,两组患者共治疗 2 疗程。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前、治疗 7、14、28 d 后溃疡直径,若溃疡为多发,则选取直径最大溃疡最为观察目标。记录两组患者平均溃疡愈合期,平均溃疡愈合期=全部溃疡愈合时间/溃疡个数。采用视觉模拟评分法(VAS)评价治疗前、治疗 7、14、28 d 后两组患者的疼痛评分;评分范围从 0~10 分,分数越高代表疼痛指数越高。观察两组患者治疗前后血清中 TGF-β1、IL-10 的表达水平,于空腹时收集患者静脉血,采用免疫酶联吸附法 ELISA 检测。观察两组患者治疗期间的不良反应发生情况。

1.5 疗效标准 参考 2006 年中华中医药学会脾胃分会定制的《中医消化病诊疗指南》中疗效拟定。痊愈:溃疡病灶愈合,临床症状消失。显效:溃疡病灶愈合,临床症状显著缓解。有效:溃疡病灶缩小,临床症状好转。无效:溃疡病灶不愈合,临床症状未缓解,或愈合后马上复发。总有效=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。观察两组患者 3 个月复发率^[7-8]。

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;计数资料以%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 两组患者临床疗效及 3 个月复发率比较 见表 2。结果显示观察组总有效率高于对照组,观察组 3 个月复发率低于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组患者临床疗效及 3 个月复发率比较(*n*)

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)	3 个月复发情况(%)
观察组	40	12	16	12	0	40(100.00) ^Δ	26(65.00) ^Δ
对照组	40	9	15	12	4	36(90.00)	31(77.50)

与对照组比较,^Δ*P*<0.05。下同。

2.2 两组患者不同时间点溃疡直径比较 见表 3。治疗前两组患者口腔溃疡直径差异无统计学意义 (*P*>0.05),治疗 7 d,14 d 及治疗 28 d,两组患者口腔溃疡

表 3 两组患者不同时间点溃疡直径的比较(mm, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗 28 d
观察组	40	27.00±3.41	20.38±3.01 ^{*Δ}	5.13±1.01 ^{*Δ}	0.70±0.10 ^{*Δ}
对照组	40	26.78±3.35	23.99±3.08 [*]	8.42±1.12 [*]	2.27±0.12 [*]

与本组治疗前比较,^{*}*P*<0.05;与对照组同期比较,^Δ*P*<0.05。下同。

直径与治疗前均缩小,且观察组患者口腔溃疡直径均短于对照组患者(*P*<0.05)。

2.3 两组患者平均溃疡期及 VAS 评分 见表 4。观察组患者平均溃疡期短于对照组(*P*<0.05)。两组患者治疗前 VAS 疼痛评分差异无统计学意义(*P*>0.05),治疗 7 d,14 d 及治疗 28 d 后观察组患者 VAS 疼痛评分低于对照组患者(*P*<0.05)。

表 4 两组患者初次出现疼痛时间、持续时间比较(mm, $\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	平均溃疡期(d)	VAS 评分(分)			
			治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d	治疗 28 d
观察组	40	27.25±4.15 ^Δ	9.86±1.21	4.40±1.13 ^{*Δ}	3.34±0.22 ^{*Δ}	0.88±0.11 ^{*Δ}
对照组	40	29.56±4.12	9.80±1.35	5.25±1.15 [*]	4.29±0.32 [*]	1.89±0.30 [*]

与对照组比较,^Δ*P*<0.05。

2.4 两组患者治疗前后血清中 TGF-β1、IL-10 水平比较 见表 5。治疗前两组患者血清中 TGF-β1、IL-10 的表达水平(*P*>0.05),治疗后,两组患者血清中 TGF-β1、IL-10 的表达水平与治疗前相比出现下降趋势,观察组患者血清中 TGF-β1、IL-10 均低于对照组患者(*P*<0.05)。

表 5 两组患者治疗前后血清中 TGF-β1、IL-10 的表达水平比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TGF-β1	IL-10
观察组 (<i>n</i> =40)	治疗前	117.03±9.12	16.46±2.41
	治疗后	92.26±6.32 ^{*Δ}	13.70±2.13 ^{*Δ}
对照组 (<i>n</i> =40)	治疗前	117.56±8.32	16.30±2.35
	治疗后	99.24±6.32 [*]	15.40±2.23 [*]

2.5 两组不良反应发生情况比较 见表 6。两组患者治疗过程中均出现口干、便秘、嗜睡、白细胞减少,考虑患者不良反应与沙利度胺有关,均已对症处理,且两组患者出现不良反应发生率相当(*P*>0.05)。

表 6 两组患者不良反应发生率比较(*n*)

组别	<i>n</i>	口干	便秘	嗜睡	白细胞减少	合计(%)
治疗组	40	3	3	3	2	11(27.00)
对照组	40	3	4	2	2	11(27.50)

与对照组比较,^Δ*P*<0.05。下同。

3 讨论

口腔溃疡是局限性口腔黏膜的溃疡性损害性疾病,患病率高且易复发,每次发作时伴有疼痛及灼热感,严重影响患者进食及说话^[9],虽然重型及疱疹型口腔溃疡虽只占口腔溃疡全部发病人数的 1/5,但此两种类型患者病情更为严重,疼痛剧烈,病程愈合较慢,如不及时治疗甚至会诱发感染,且易遗留瘢痕,严重影

响患者的生活质量。由于重型及疱疹型口腔溃疡尚无根治方法,当前的治疗目的在于降低发病频率、减轻发病痛苦程度、缩短愈合时间等。

虽然各型口腔溃疡发病轻重不一,但发病机制多与免疫异常相关^[10-11]。有研究表明口腔溃疡发病机制与T淋巴细胞介导的免疫应答反应相关^[12],而由Th1细胞所分泌的白细胞介素如IL-10等可在自身免疫性疾病患者血清中高表达,导致细胞毒反应,加重组织炎症,促进病情恶化^[13]。TGF- β 1具有调控细胞组织生长分化以及调节免疫功能等作用,具有刺激和强效的抑制免疫双重生物功能,在刺激细胞生长的同时亦可以抑制免疫并参与自身免疫性疾病的发病过程,研究显示TGF- β 1在如白塞病、系统性红斑狼疮及口腔溃疡患者外周血中同样具有较高表达水平,且TGF- β 1表达水平较高的口腔溃疡患者复发频率更高,因此研究认为TGF- β 1可提示口腔溃疡患者预后^[14]。沙利度胺属于非巴比妥类中枢镇静药,调节免疫、抗炎、镇静、抑制血管生成及抗肿瘤增生的作用,虽临床显示具有一定疗效,但是不良反应较大,不宜长久服用,而本病具有易复发的特点,若长期服用,往往会对患者造成一定损害,因此临床应用具有一定局限性。

中医认为口腔溃疡的发生与热邪相关,实邪多由湿热或阴虚火盛引起,而病情反复缠绵易复发多与患者自身气虚有关,病属本虚标实,因此治疗应以除湿泻热、滋阴止痛兼固本补气扶正为法^[15],口溃散中由黄连、黄柏、青黛、冰片、细辛组成,其中黄连、黄柏两者为君药,主要清上中二焦实热,黄柏主清下焦虚热,兼有清除湿热之功效,湿热一除,可显著降低发病频率。青黛凉血,作用局部可止痛调和气血,冰片止痛退热,显著减轻患者不适症状,细辛善止痛,尤以头目口腔痛为主,加强止痛功效。而其中黄芪具有补气养阴功效,可调节免疫,研究显示,黄芪可调节糖尿病肾病大鼠中TGF- β 1的表达,从而起到调节免疫的作用^[16]。

本研究结果显示,观察组近期疗效显著高于对照组,平均溃疡期及VAS疼痛评分低于对照组患者,且对比两组患者远期疗效,观察组的发作频率显著低于对照组,且两组患者治疗后血清中TGF- β 1、IL-10均降低,而观察组血清中TGF- β 1、IL-10降低程度高于对照组。

综上所述,口溃散治疗口腔溃疡患者的疗效显著,可缩短患者平均溃疡期、溃疡直径及降低VAS疼痛评

分,降低复发率,可能是通过降低患者血清中TGF- β 1、IL-10而实现其作用机制的,且安全性较好,未出现严重不良反应,但本研究纳入样本量少,还需进一步扩大样本量以避免实验偏差。

参 考 文 献

- [1] 晁春娥. 复发性口腔溃疡发病机制与治疗的临床研究[J]. 中国当代医药, 2010, 17(3): 16-17.
- [2] 黄金林, 孙珊珊, 李冰, 等. 复发性口腔溃疡的分析及临床研究[J]. 吉林医学, 2014, 35(15): 3324-3324.
- [3] 周芳, 李东, 王丹杨, 等. 复发性口腔溃疡大鼠模型免疫功能与血清因子的变化分析[J]. 陕西医学杂志, 2014, 43(8): 942-944.
- [4] 蓝元杰. 复发性口腔溃疡药物治疗研究现状[J]. 医学信息, 2015, 28(51): 371.
- [5] 石鹏展. 复发性口腔溃疡的中医治疗与研究进展[J]. 陕西中医, 2011, 32(2): 247-249.
- [6] 周海文, 吴岚, 周曾同, 等. 口腔黏膜病临床治疗VI. 复发性阿弗他溃疡的诊断与治疗[J]. 中华口腔医学杂志, 2007, 42(1): 57-59.
- [7] 杨秀杰. 康复新液联合思密达及维生素C治疗复发性口腔溃疡45例[J]. 中国药业, 2013, 22(18): 93-94.
- [8] 钟晓波, 陈方淳, 黄姣, 等. 氨来咕诺口腔贴片治疗轻型复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 中国药房, 2006, 17(6): 447-449.
- [9] 李运泉, 李民华, 孔海鸿, 等. 卡介菌多糖核酸治疗复发性口腔溃疡[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(10): 606-608.
- [10] 李钊, 杨永进, 李军, 等. 复方五味子含漱液治疗复发性口腔溃疡的近期疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(9): 202-203.
- [11] 李秀清. 欧柏宁凝胶治疗复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. 实用口腔医学杂志, 2011, 27(3): 421-422.
- [12] 王栋. 细胞因子与复发性口腔溃疡关系的研究[J]. 滨州医学院学报, 2011, 34(1): 66-68.
- [13] 张敬, 沙晶晶, 龚娟, 等. 转化生长因子- β 1和白细胞介素-10单核苷酸多态性与复发性口腔溃疡易感性的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, (1): 27-31.
- [14] 邹韵秋, 吴秋玲, 梁晓萍, 等. 复发性口腔溃疡与血清TNF- α , TGF- β 浓度关系的临床研究[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2001, 22(3): 237-238.
- [15] 顾文锋, 史亚军, 张明辉. 口溃散治疗复发性口腔溃疡80例[J]. 陕西中医, 2009, 29(12): 1636-1637.
- [16] 傅晓骏, 熊荣兵. 黄芪水蛭制剂对糖尿病肾病大鼠TGF- β 1表达的实验研究[J]. 中国中医急症, 2012, 21(10): 1595-1597.

(收稿日期 2016-03-30)

自拟逐水汤联合西医常规疗法治疗肝硬化腹水临床观察

王金民¹ 朱军华^{2△}

(1.河北省隆化县医院,河北 隆化 068150;2.湖北省第三人民医院,湖北 武汉 430033)

中图分类号:R575.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1632-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.060

【摘要】目的 观察自拟逐水汤联合西医常规疗法对肝硬化腹水患者的疗效。**方法** 将 60 例患者进行采用随机数字表分为两组,各 30 例。观察组采用自拟逐水汤联合西医常规疗法,对照组采用西医常规治疗。比较两组患者临床疗效和检验指标乳酸脱氢酶(LDH)、空腹血糖(GLU)、血清腹水白蛋白梯度(SAAG)水平的改善程度。**结果** 观察组总有效率为 100%,高于对照组的 70.00%($P<0.05$);两组 LDH、GLU、SAAG 水平均明显改善($P<0.05$);观察组 GLU、SAAG 改善幅度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 中医方剂治疗肝硬化腹水能有效提高临床疗效,改善检测指标 LDH、GLU、SAAG 水平。

【关键词】 肝硬化腹水 中医药 乳酸脱氢酶 血清腹水白蛋白梯度

肝硬化腹水是由于某一个或是数个诱因长时间在肝脏处作用而导致的慢性、进行性、弥漫性伤害,肝细胞普遍损坏,残留的部分再次生长产生结节,结缔组织增生以及纤维化,使得完好的肝脏构成损坏,产生假小叶,并基于此突发以肝功能损坏与门脉高压为主要症状以及产生腹水的临床病症^[1-4],属于中医学“臌胀”“单腹胀”“水蛊”等范围。笔者采用自拟逐水汤治疗肝硬化腹水,获得了一定疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:通过临床病症与指标检测确定为肝硬化^[5];病患伴随显著的腹水病症;病患知晓病情认可并且签订《知情同意书》。排除标准:病患无法达到上面的诊治要求与纳入规定;由于肝癌、肾源性、心源性等造成的腹水;患病正参与其他临床观察;患者不配合治疗。

1.2 临床资料 选取 2011 年 12 月至 2014 年 12 月在本院消化科病房收治的肝硬化腹水患者 60 例,按照随机数字表法随机分为两组。治疗组 30 例,男性 18 例,女性 12 例;年龄 30~69 岁,平均(40.12±2.90)岁;病程 1~15 年,平均 4.39 年;乙肝标志物(DNA-M)均阳性;肝功能均异常;B 超脾肿大 27 例;腹水重度 28 例,中度 1 例,轻度 1 例;初次腹水 18 例,2 次以上腹水 12 例。对照组 30 例,男性 17 例,女性 13 例;年龄 31~68 岁,平均(41.20±1.70)岁;病程 1~14 年,平均 5.02 年;乙肝标志物(DNA-M)均阳性;肝功能均异常;B 超脾肿大 26 例;腹水重度 27 例,中度 2 例,轻度 1 例;初次腹水 13 例,2 次以上腹水 17 例。两组临床资

料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者给予临床常规处理,给予原发病的积极治疗和护理,保肝药物采用还原性谷胱甘肽等,抗病毒治疗采用核苷类抗病毒药物治疗,适当补充蛋白,利尿剂依据患者病情采用螺内酯或呋塞米口服。如果治疗 1 周后腹围缩小不明显或体质量降低相对缓慢者,可适当的选取下列方法进行治疗:腹腔穿刺抽取腹水,依据病情确定次数,0.9%氯化钠注射液 20 mL 联合多巴胺和速尿各 40 mg 腹腔内注射,每日 2 次,每 10 日为 1 个疗程,疗程间休息 1 d,连续治疗 3 个疗程。治疗组在对照组常规疗法的基础上,给予自拟逐水方(防己 10 g,益母草 40 g,黄芪 40 g,白茅根 20 g,苍术 20 g,白芍 20 g,川牛膝 20 g,山药 20 g,茯苓 40 g,当归 15 g,甘草 3 g),每日 1 剂,水煎服,每日 3 次。每 10 日为 1 个疗程,疗程间休息 1 d。连续治疗 3 个疗程。

1.4 观察指标 早晨空腹抽取病患静脉血,检验其乳酸脱氢酶(LDH)、葡萄糖(GLU)、血清白蛋白水平,穿刺抽出腹水测腹水白蛋白。血清腹水白蛋白梯度(SAAG)=血清白蛋白-腹水白蛋白。病症评分准则:腹部经脉凸起,明显的蛙状腹,面部及肢体浮肿,得 3 分;腹部鼓胀,形状像囊裹水,腿部肿胀,得 2 分;腹部鼓胀,按压并不坚硬,用餐后鼓胀更加严重,得 1 分。

1.5 临床疗效 无效:患者肝功能与病症得分改进<50%或是病状持续加重。改善:肝功能有一定的恢复,不过还没有完全复原,病症显著的缓解,病症得分降低≥50%,且<70%。显著改善:病症几乎转好,肝功能几乎复原,病症得分降低超过 70%^[5]。

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,对比选取 *F* 检验,计数资料对比

△通信作者(电子邮箱:zhujunhua1221@tom.com)

选取 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝硬化腹水患者临床疗效比较 见表1。结果显示治疗组疗效优于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组肝硬化腹水患者临床疗效比较(n)

组别	n	显著改善	改善	无效	总有效(%)
治疗组	30	26	4	0	30(100.00) [△]
对照组	30	12	9	9	21(70.00)

与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.2 两组肝硬化腹水患者相关检测指标比较 见表2。两组患者治疗前后检测指标 LDH、GLU、SAAG 水平均有不同程度改善($P < 0.05$); 治疗后, 治疗组检测指标 GLU 和 SAAG 较对照组明显改善($P < 0.05$)。

表2 两组肝硬化腹水患者相关检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SAAG(g/L)	LDH(IU/L)	GLU(mmol/L)
治疗组 (n=30)	治疗前	23.17±5.90	118.90±87.25	8.62±3.44
	治疗后	9.72±3.18 ^{*△}	201.61±46.26 [*]	4.05±0.90 ^{*△}
对照组 (n=30)	治疗前	22.80±6.23	119.80±93.18	8.51±4.27
	治疗后	13.19±6.04 [*]	202.33±49.70 [*]	5.51±1.24 [*]

3 讨论

对于该类病症的病患来说, 最初的临床病症表现为出血或是贫血, 出现的位置集中于口腔、鼻部、皮下及胃黏膜等。其基本诱因是肝脏凝血性能受损, 脾功能亢奋, 血小板凝血能力下降, 最后出现出血, 末期患者存在贫血问题^[6-9]。例如 SAAG 可以全面反馈病患门静脉高压的状况, 是血清白蛋白和同一天测量到的腹水白蛋白之差; LDH 是肝实质细胞受损的酶类。有报道^[10-11]指出, 在这类病患身体中, 糖代谢出现紊乱, GLU 也对应的提高。本结果表明治疗后两组患者 LDH、GLU、SAAG 均得到改善; 观察组 GLU、SAAG 较对照组改善明显。目前诊治该病的基本手段是服用利尿剂和补充白蛋白^[12]。该病末期腹水严重, 笔者基于此拟定的逐水汤化裁于防己黄芪汤^[13], 切中肝郁脾虚, 水湿内停的病机。方中黄芪, 甘、温补气利水。现代研究表明, 黄芪为治疗肝硬化腹水的常用药。防己, 味辛、苦, 寒凉, 可排出湿气。白芍能够通畅血脉, 用于调节肝之疏泄。茯苓与白茅能够排水祛湿, 苍术燥湿健脾, 3种药结合起来不仅能够消除湿气, 还能够有利于脾虚症状, 对于由此造成的腹水诊治效果显著。清·薛乙确切的指明“久病必瘀”^[14]。肝硬化病患脸色乌青, 肋下痞块, 腹部经脉凸显, 这是瘀阻的明显表现。药方当中的益母草, 不仅可以排水消除水肿, 还可以活血化瘀, 特别适用于水瘀互结导致的肿胀。当归能够补血、活血, 且不会造成阻滞。药方当中的牛膝是将

上面的药剂引经下行, 利用排尿的形式清出身体^[15]。各种药物互相结合, 共同起到疏肝健脾, 活血利水的效果。

综上所述, 中医方剂治疗肝硬化腹水患者能有效提高患者临床疗效, 改善检测指标 LDH、GLU、SAAG 水平, 其作用机制值得进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Eker HH, Ramshorst GHV, Goede BD, et al. A prospective study on elective umbilical hernia repair in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. Surgery, 2011, 150(3):542-546.
- [2] 俞晓芳, 林立, 宋宇晨. 中药多途径疗法联合西药治疗肝硬化腹水临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9):1692-1694.
- [3] Charalabopoulos K, Peschos D, Zoganas L, et al. Alterations in arterial blood parameters in patients with liver cirrhosis and ascites[J]. International Journal of Medical Sciences, 2007, 4(2):94-97.
- [4] Bojana M, Goran B, Aleksandar N, et al. Spontaneous bacterial peritonitis as a complication in adult patients with liver cirrhosis and ascites[J]. Acta Facultatis Medicae Naissensis, 2009, 26(3):165-172.
- [5] 章关根. 宣肺消臌汤治疗肝硬化腹水 76 例 [J]. 中国医药科技, 2008, 15(1):51.
- [6] Zhang Y, Jing LI. Progress in treatment of liver cirrhosis with ascites[J]. Journal of Liaoning Medical University, 2012.
- [7] Gao Fengq. Curing Effect Observation on wenyanglishui methods in treating liver cirrhosis and ascites [J]. Zhejiang Journal of Integrated Traditional Chinese & Western Medicine, 2005.
- [8] Daniel A. Treatment of ascites, hyponatremia and hepatorenal syndrome in liver cirrhosis [J]. Therapeutische Umschau, 2009, 66(11):747-751.
- [9] López-Ortega ME, Santiago-Luna E, Salazar-Púramo M, et al. Water immersion for adjuvant treatment of refractory ascites in patients with liver cirrhosis [J]. Cirugia Y Cirujanos, 2007, 75(5):337-341.
- [10] Shalimov AA, Nia K, Kotenko OG, et al. Surgical treatment of ascites in cirrhosis of the liver [J]. Khirurgiia, 1990, 64(1):53-60.
- [11] 小松, 信俊, 坂本, 等. Pathophysiology and treatment of ascites in decompensated liver cirrhosis [J]. Fluid Management Renaissance, 2015, 5:113-121.
- [12] Chao LV, Wang YT. Progress in the treatment of chylous ascites caused by liver cirrhosis [J]. International Journal of Digestive Diseases, 2008.
- [13] 谢旭善. 肝硬化腹水的中医药治疗 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 16(6):377-378.
- [14] 贺香毓. 肝硬化腹水的中西医结合治疗进展 [J]. 中医药导报, 2002, 8(11):644-649.
- [15] 刘成海, 邢枫. 肝硬化腹水的中西医结合治疗现状 [J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(4):253-256.

(收稿日期 2016-01-23)

大黄牡丹汤保留灌肠治疗急性胰腺炎的 临床效果分析

邢佑美

(山东省枣庄市中医医院, 山东 枣庄 277100)

中图分类号: R576 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)08-1634-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.061

【摘要】目的 观察大黄牡丹汤保留灌肠治疗急性胰腺炎(AP)的治疗效果。**方法** 101例患者按随机数字表法分为研究组50例和对照组51例(最终纳入统计50例),对照组采用常规治疗联合0.9%氯化钠注射液保留灌肠,研究组采用常规治疗联合大黄牡丹汤保留灌肠。观察两组治疗效果,以及两组血淀粉酶、白细胞、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL)-6和IL-10水平变化。**结果** 研究组的总有效率88.00%优于对照组的64.00%($P < 0.05$)。治疗后5d和7d,两组血淀粉酶和白细胞水平与纳入时比较均明显下降(均 $P < 0.01$),且研究组与对照组比较下降更明显(均 $P < 0.01$)。两组TNF- α 和IL-6水平与纳入时比较均明显下降,IL-10则升高($P < 0.01$),且研究组与对照组比较更明显(均 $P < 0.01$)。**结论** 采用大黄牡丹汤保留灌肠治疗AP可降低促炎因子和炎症因子水平,提高抗炎因子,提高治疗效果。

【关键词】 急性胰腺炎 大黄牡丹汤 保留灌肠 炎症因子

急性胰腺炎(AP)发病率仅次于急性阑尾炎,主要病理生理表现为胰酶在诱因作用下激活,作用于胰腺组织导致自身消化、水肿、出血甚至坏死的急性炎症反应^[1]。AP发病机制目前尚未完全阐明,但AP局部和全身炎症均与炎症介质的过度生成有关,炎症介质在AP的发病中发挥着重要的作用已成为共识^[2]。基础研究^[3]显示,大黄牡丹汤可促进AP动物模型抗炎因子白细胞介素-10(IL-10)表达,抑制促炎因子肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达,并可通过抑制核因子 κ B(NF- κ B)表达发挥抑制多种炎症因子表达。但目前大黄牡丹汤治疗AP随机对照研究报道较少,临床应用效果尚需要进一步研究。本研究中笔者采用大黄牡丹汤保留灌肠治疗AP,探讨大黄牡丹汤在AP中的应用价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)研究设计:本研究为随机对照的前瞻性试验,评价大黄牡丹汤对AP的治疗效果及对AP并发症发生率的影响,采用完全分配方案隐藏方法即顺序编码、密封、不透光信封,医生在拆开信封前不知道患者分组情况。2)纳入标准:有上腹部疼痛、发热、恶心、呕吐等症体征,有血尿淀粉酶升高,B超、CT等提示胰腺肿胀,符合AP诊断标准^[4];首次确诊为AP者;符合《中医消化病诊疗指南》中瘀热互结证的辨证标准^[5];发病后48h内入院治疗;年龄 ≥ 18 岁但 ≤ 70 岁,性别不限;患者肝肾无严重异常;患者对研究知情并签署知情同意书。本研究经医院伦理委员会批准并全程跟踪。3)排除标准:有胃肠穿孔、胆道梗阻、肠梗阻等明确外科手术指征者;合并晚期恶性肿瘤患者;过敏

体质或有药物过敏史者;依从性差,不能配合研究者;孕期、哺乳期妇女;准备纳入其它临床研究。4)剔除标准:不符合纳入标准误纳入组者;患者要求退出者;研究中出现严重不良反应,需要中止研究者;研究中病情急性加重,需要改变治疗方案者。

1.2 临床资料 选取2015年1月至2015年12月笔者所在医院就诊的AP患者102例,其中1例被剔除,剩余的101例患者采用简单随机化法分为研究组50例和对照组51例,研究组50例患者均纳入最终统计,对照组1例治疗后第2日强烈要求退出研究,共纳入统计50例。研究组50例,男性26例,女性24例;年龄(36.38 \pm 14.05)岁;病程(20.14 \pm 6.18)h;白细胞(15.50 \pm 2.14) $\times 10^9/L$;淀粉酶(1465 \pm 438)U/L;胆源性32例,酒精13例,暴饮暴食4例,其他因素4例;轻度AP(MAP)16例,中度AP(MSAP)29例,重度AP(SAP)5例。对照组50例,男性31例,女性19例;年龄(37.65 \pm 13.14)岁;病程(21.42 \pm 5.49)h;白细胞(15.93 \pm 2.43) $\times 10^9/L$;淀粉酶(1408 \pm 541)U/L;胆源性28例,酒精14例,暴饮暴食6例,其他因素2例;MAP13例,MSAP30例,SAP7例。两组一般资料比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 基础治疗参照《中国急性胰腺炎诊治指南(2013,上海)》中方案^[4],包括禁饮食,胃肠减压,营养支持治疗,纠正患者水/电解质紊乱,应用生长抑素、激素等,并适当采用对症支持治疗。对照组:在基础治疗的基础上采用温0.9%氯化钠注射液100mL保留灌肠,留置液体30min,每日2次。研究组在基础治疗的基础上,采用大黄牡丹汤保留灌肠,大黄牡丹汤组

方:大黄 10 g(后下),牡丹皮 10 g,桃仁 12 g,芒硝 9 g,冬瓜子 30 g。每日 2 剂,水煎浓缩至 200 mL,每次 100 mL,保留灌肠 30 min,每日 2 次。

1.4 观察指标 1)症状体征:记录患者腹痛、恶心、呕吐等症及腹部压痛、反跳痛等体征的恢复时间。2)实验室检查指标:监测患者血白细胞、淀粉酶的水平变化,观察恢复正常的时间;入组后、治疗开始后 5 d、7 d 抽取患者静脉血,ELISA 法测定 TNF- α 、IL-10 和白细胞介素-6(IL-6)水平,试剂盒均购自盛世中方(北京)生物科技有限公司。

1.5 疗效标准 参照《中医消化病诊疗指南》中 AP 的治疗标准^[5]制定。按照主要症状、体征基本消失、实验室检查恢复等 3 项全部恢复为恢复标准,5 d 内恢复为痊愈;7 d 内恢复为显效;10 d 内为有效;超过 10 d 未恢复为无效。痊愈加显效例数占总例数比例为总有效率。

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,采用 *t* 检验,组间不同时间点采用重复测量数据的方差分析。计数资料采用百分率表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用非参数秩和检验。 $P<0.05$ 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。结果显示,研究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	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
研究组	50	9	35	5	1	44(88.00) [△]
对照组	50	4	28	13	5	32(64.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组白细胞、血淀粉酶水平比较 见表 2。结果显示,治疗后 5 d 和 7 d,两组血淀粉酶和白细胞水平与纳入时比较均明显下降(均 $P<0.01$),且研究组与对照组比较下降更明显(均 $P<0.01$)。

表 2 两组血白细胞、血淀粉酶水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	血淀粉酶(U/L)	血白细胞($\times 10^9/L$)
研究组 (<i>n</i> =50)	纳入时	1408 \pm 541	15.93 \pm 2.43
	第 5 日	316 \pm 105 ^{**$\Delta\Delta$}	8.43 \pm 1.08 ^{**$\Delta\Delta$}
	第 7 日	105 \pm 32 ^{**$\Delta\Delta$}	7.28 \pm 1.81 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组 (<i>n</i> =50)	纳入时	1465 \pm 438	15.50 \pm 2.14
	第 5 日	564 \pm 230 ^{**}	11.09 \pm 1.32 ^{**}
	第 7 日	174 \pm 63 ^{**}	9.08 \pm 1.05 ^{**}

与本组纳入时比较,^{**} $P<0.01$;与对照组同期比较,[△] $P<0.01$ 。下同。

2.3 两组炎症因子水平比较 见表 3。结果显示,治疗后 5 d 和 7 d, 两组 TNF- α 和 IL-6 水平与纳入时比较均

明显下降,IL-10 则升高(均 $P<0.01$),且研究组与对照组比较更明显(均 $P<0.01$)。

表 3 两组炎症因子水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α	IL-6	IL-10
研究组 (<i>n</i> =50)	纳入时	114.63 \pm 10.32	120.67 \pm 10.08	11.80 \pm 2.05
	第 5 日	41.36 \pm 8.47 ^{**$\Delta\Delta$}	39.98 \pm 6.56 ^{**$\Delta\Delta$}	78.67 \pm 6.18 ^{**$\Delta\Delta$}
	第 7 日	19.25 \pm 3.19 ^{**$\Delta\Delta$}	26.54 \pm 6.17 ^{**$\Delta\Delta$}	106.71 \pm 7.17 ^{**$\Delta\Delta$}
对照组 (<i>n</i> =50)	纳入时	109.32 \pm 9.46	118.46 \pm 9.72	12.69 \pm 2.45
	第 5 日	52.47 \pm 6.66 ^{**}	51.05 \pm 5.69 ^{**}	62.33 \pm 6.36 ^{**}
	第 7 日	29.15 \pm 7.08 ^{**}	34.28 \pm 6.82 ^{**}	92.18 \pm 8.23 ^{**}

3 讨论

中医学无 AP 病名,依据其症状体征等可归于“胃脘痛”“脾心痛”“胃心痛”和“腹痛”等范畴。近年来随着中医的发展,众多中医学者根据临床实践和病症结合的原则,指出毒瘀互结是 AP 发生发展关键,认为“毒”是 AP 的基本病机,血瘀为病机演变的病理必然,AP 发病的根本为毒瘀互结,治宜化瘀攻下、清热解毒^[6]。大黄牡丹汤出自中医经典名著《金匮要略》,方由大黄、牡丹皮、桃仁、芒硝、冬瓜仁组成,方中大黄、牡丹皮可凉血逐瘀、荡涤热毒瘀滞,桃仁可活血破瘀,冬瓜仁具有清肠化湿、导滞排脓的功效,芒硝可软坚散结,导热下行,全方具化瘀攻下、清热解毒之功效,是临床上治疗急腹症的常用方剂^[7]。现代研究^[8]显示,大黄牡丹汤可增加 AP 动物胰腺组织中的 NO 含量和 iNOS 活性,诱导胰腺腺泡细胞凋亡,酶原物质自腺泡细胞内转移至腺泡细胞外,减轻 AP 的严重程度。大黄可抑制胰酶分泌,调控 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平,刺激肠蠕动,保护肠黏膜的完整性,还可刺激 TGF- β 1 的表达,对胰腺细胞的修复和再塑有促进作用^[9]。牡丹皮中的丹皮酚具有广谱抗菌作用,并可抑制 TNF- α 、IL-6 的水平^[9]。桃仁提取物可降低 AP 模型动物小肠组织 HMGB1 mRNA 的表达和蛋白水平,保护 AP 动物模型的肠道黏膜,降低肠道黏膜通透性,还可降低 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的水平^[10]。芒硝的主要成分为硫酸根离子,可形成肠道的高渗状态,对肠道形成机械性刺激,促进肠道蠕动和功能恢复^[11]。故大黄牡丹汤无论从中医辨证还是从现代药理学研究方面,均对 AP 具有治疗作用。

AP 治疗基础为禁饮食,通过禁饮食减少对胰腺的刺激,采用保留灌肠既可通过中药与肠道黏膜的充分接触发挥治疗作用,还可避免刺激胰腺分泌导致病情进展^[12]。因此本研究笔者采用大黄牡丹汤保留灌肠治疗 AP。结果显示,研究组治疗效果优于对照组,第 5 日、7 日白细胞、血淀粉酶下降程度均优于对照组,说明大黄牡丹汤辅助治疗 AP 可提高疗效。IL-10 为抗炎

从气机失调论治冠心病

崔仲秋¹ 张薇薇^{2△}

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

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)08-1636-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.062

【摘要】 冠心病是 21 世纪威胁人类健康的最主要疾病之一, 根据其症状表现, 现代中医学者多将其归于“胸痹”“真心痛”等范畴。本病的发生发展与气机失调有关, 从气机失调论治, 调畅气机, 对冠心病的预防及治疗有重要的临床意义。

【关键词】 气机失调 冠心病 辨证论治

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)指冠状动脉的生理性和(或)功能性发生改变, 导致的心肌缺血缺氧或坏死的心脏病, 其主要临床表现为胸闷气短、心绞痛、甚至心肌梗死及猝死, 在威胁人类健康的心系病症中居首位。随着现代医家对冠心病本质认识的深入, 其病因病机和主要症状可归属传统中医学“胸痹”“心痛”范畴。结合历代医家对胸痹的认识及现代学者对冠心病的深入探究, 气机失调与冠心病的发生发展相关, 临床上从此角度论治冠心病, 收效亦多。

1 气机与冠心病理论关系探讨

气的运动称为气机, 主要形式为升、降、出、入, 人体生命活动依赖于气机, 但气机本身却又是无形的, 主要通过脏腑经络的生理活动体现。朱丹溪曾曰“人以气为主, 一息不运则机絀穷, 一毫不续则穹壤判”。人们常说的气机调畅, 如对五脏而言, 心肺在上, 宜降; 脾居中位, 为升降枢纽, 肝肾在下, 宜升, 以顺为畅。所谓的气机失调一般指气的异常升降出入所引起的气滞、气逆、气闭、气陷和气脱的病理变化。

1.1 病因病机 在中医古籍中, “心痛”“真心痛”“厥心痛”“胸痹”等病症的临床表现与冠心病相似, 大致可归为一类^[1]。《黄帝内经》云“邪在心, 则病心痛”。《难经·六十经》曰“心之病, 有厥痛, 有真痛, 何谓也? ……其五脏气相干, 名厥心痛……其痛甚, 但在心, 手足清者, 即名真心痛。真心痛, 发病迅速, 生死在旦夕之间。《金匱要略》曰“胸痹心中痞, 留气结在胸, 胸满, 胁下逆抢心, 枳实薤白桂枝汤主之; 人参汤亦主之”, 其病因病机为阴寒痰浊上乘, 气逆上冲心胸, 以致胸中和胃脘痞塞不通^[2]。临床上, 冠心病以胸闷、胃部不适为首发症状的患者亦常见。《金匱要略》曰“胸痹, 胸中气塞, 短气

……; 橘枳姜汤亦主之”。气塞、气短均由饮停气滞引起。肝主疏泄, 肝之生理特性是主升主动主散, 其疏泄功能可调节气的运动, 使气的运行通而不滞。气的运行不畅, 主要由于情志不遂或因痰湿、食积等阻滞, 影响了气的正常运行, 阻滞于局部或全身的气机导致某些脏腑经络的功能障碍, 可引起局部的胀满或疼痛, 气机不畅, 不能运行血脉^[3]。正所谓气为血之帅, 血为气之母, 气对血起助行推动作用, 气行则血行, 气滞则血瘀, 气推动血液在脉管内循行, 气机阻滞, 则不能促进血液的正常运行, 稽滞脉中, 瘀阻心脉, 从而引发为胸痹心痛。此外, 气滞可存在于冠心病各期各阶段, 贯穿冠心病的整个发病过程, 堪称冠心病主要证候要素之一^[4]。气闭多因由痰浊、湿热等(无论是外邪还是内生)深陷脏腑或郁闭经络, 以致某一隧窍不通。如胸肺气闭, 则见胸痹结胸, 发为气喘等。张璐谓“今阴乘阳位, 阻其阳气布息呼吸往来之道, 若喘若呕若哕, 心舍神者也”。痰浊湿秽蒙闭心包, 可见胸痛作呕, 每欲作神识昏闭。心阳被阻, 气血遂乱, 则气闭难出, 神明失用, 昏厥不语^[5]。气陷主要特征为气的升举失力, 不升反降的病理变化。多数老年人因饮食失宜、劳倦久伤, 久病迁延, 累及脾胃, 以致脾胃虚弱、中气不足以下陷, 进而导致心气不足, 不能推动心血运行, 久积成瘀, 不通则痛而发病。临床症状多伴自汗、乏力、气短等, 现代介入治疗后症状反加重, 患者自觉心中坠感加重。气脱是气虚至极度而有脱失消亡之危的一种病理变化。气脱包括虚脱和暴脱, 精气渐耗而致脏腑功能极度衰竭为虚脱, 心气虚脱则可心神浮越, 脉微欲绝, 甚或厥脱, 包括亡阳、亡阴(相当于心源性休克)、阴阳俱脱, 最后阴阳互相离决。急性心梗急性发作期, 如果血运重建不及时或多支病变, 病情凶险, 最终可致休克甚至死亡。在气机失调中, 气滞、气逆、气陷三者与冠心病的病因病机及临床症状

△通信作者(电子邮箱: 552712966@qq.com)

的相关性更为紧密。

1.2 气机与冠心病危险因素的相关性 高脂血症是心血管疾病最主要的危险因素之一, 主要因血脂异常可引起动脉粥样硬化, 继而引发冠脉的供血障碍, 临床上主要表现为冠心病。脂代谢异常是“痰浊”的物质基础之一, 血液流变学异常可作为“痰瘀痹阻”的客观指征。研究指出总胆固醇、三酰甘油及低密度脂蛋白的升高是高脂血症痰浊的主要特征和生化物质基础^[6]。肝主疏泄, 气机调畅, 可促进脾胃运化输布津液, 升清降浊。反之, 气滞则津停痰阻, 痰浊瘀滞则发病。《素问·通评虚实论》云“凡治消痒仆击, 偏枯痿厥, 气满发逆, 甘肥贵人, 则高粱之疾也”, 高粱之疾可理解为现代医学的高脂血症, 泛指体内的肥脂之气蓄积过多, 致肝失疏泄, 脾失健运, 气机失调, 津液无以化生, 湿聚脂积, 气血阻滞导致高脂血症^[7-8]。

高血压是影响冠心病事件发生和预后的独立危险因素之一, 高血压和脉压是心血管疾病事件的重要预测指标^[9]。高血压的主要临床症状是头晕, 头痛, 视力模糊等。大致对应中医的“眩晕”。《素问·至真要大论》中关之病机有言“诸风掉眩, 皆属于肝”。肝气郁结时, 气机疏泄不通, 日久气滞血瘀; 抑或气滞湿阻, 络脉不畅, 拘急而挛缩, 致血壅经脉, 从而血压升高, 脉象呈现为弦劲有力^[10]。肝阳上亢, 血随气逆, 上冲之头, 神识昏蒙不清, 发为晕厥。《素问·举痛论》中云“百病生于气也。怒则气上, 喜则气缓, 悲则气消, 恐则气下……惊则气乱……思则气结”。现代生活节奏快, 压力大, 情志在引发高血压的诸多因素中越来越突出。

2 调畅气机法预防及治疗冠心病的临床应用

当代中医医家们治疗冠心病的思路多从活血化瘀、祛痰通络、益气温阳等治法着手, 而调畅气机法多不在主流治疗手段中。笔者认为气机失调贯穿冠心病发生发展的整个过程, 其各阶段治疗中均应调畅气机。

2.1 冠心病早初期及预防 可以从控制危险因素、调畅情志入手, 主要防治冠状动脉粥样硬化, 保护血管内膜^[11]。肝郁气滞, 疏泄不及, 脾主运化功能失常, 以致水谷精微过多积于脉道, 部分通过受损脉络之膜(内皮损伤)入脉壁之中, 可用调肝通脉汤加减治疗缓解动脉粥样硬化^[12]。高脂血症是机体气机阻滞、血瘀痰阻、痹阻脉络而成, 属于中医学“痰证”“瘀证”“脉痹”的早期表现, 证属气滞肝郁, 选方柴胡疏肝散加减或大柴胡汤加味以疏肝解郁, 证属痰瘀阻滞, 方用半夏白术天麻汤以豁痰下气, 祛痰通络。高血压, 相当于中医之“眩晕”, 《杂病广要》中眩晕八法中云“一曰降气, 缘上盛下虚, 气升不降, 血随气上, 越出上窍, 法以苏子、沉香之类顺其气, 气降而血自归经矣”。高血压, 证属肝阳上亢, 天麻钩藤饮以平肝降逆。

2.2 冠心病中后期 《金匱要略》中, 张仲景采用调理中焦气机法治胸痹心痛, 胸痹偏气滞者, 择用橘枳姜汤, 使气机升降有序, 气血畅行则痹痛可除。气机不畅是冠心病心绞痛发病的主要原因^[13], 明代汪机的《医学原理》有言“心痛未有不由气滞而致者, 古方皆用行气散气之剂, 治而愈之”。脾属土, 居中焦, 为气机升降之枢纽。若脾胃受损, 中气不足, 清阳下陷, 多选用补中益气汤加减治疗, 以益气补中, 举陷升阳^[14]。正气不足, 邪必所凑, 冠心病介入术损伤正气, 在冠心病介入术后中期出现浊瘀内蕴所致的中气下陷证时, 临床治疗着重健脾以升举阳气, 补正气, 多选用白术、山药、茯苓等^[15]。冠心病后期发展为慢性心衰, 胸痛多伴气短, 喘促, 水肿。《杂病广要》云“虚炎阴阳不升降, 下虚上盛, 气促喘急, 宜苏子降气汤去前胡, 下黑锡丹或养正丹……短乏者, 下气不接上气, 呼吸不来, 语言无力, 宜补虚四柱饮, 木香减半, 加黄芪、上药各一钱”。

2.3 冠心病急性发作 若痰浊蒙闭心神, 可见剧烈胸痛, 甚至昏迷。心阳被遏, 气血逆乱, 则可致气闭、昏厥。元代危亦林《世医得效方》用苏合香丸芳香温通开闭治卒暴心痛, 现今苏合香丸亦可缓解冠脉痉挛。疾病后期, 如若久病迁延不愈, 耗伤正气, 加之外邪入侵, 可致气脱之证, 可选独参汤或生脉散以补气固脱。

3 病案举例

患某, 男性, 52岁。初诊(2015年5月7日), 以“阵发性胸闷痛1年, 加重伴气短乏力1周”为主诉。患者1年来反复发作胸闷痛, 自服冠心苏合滴丸可缓解。近1周, 患者上述症状加重, 伴气短乏力, 现症见: 胸闷痛时作时止, 气短, 乏力, 喜叹气, 纳可, 寐差, 小便可, 大便不成形, 舌暗苔薄腻, 脉细涩。血压130/75 mmHg。心肺听诊未见异常。心电图示: V1~V4导联ST段下移 ≥ 0.05 mV, 伴T低平, 律齐, 心率83次/min。中医诊断: 胸痹(气滞心胸证)。西医诊断: 冠心病; 不稳定型心绞痛。患者平素情绪压抑, 肝失疏泄, 气机郁滞, 心脉不合, 不通则痛, 而发胸痹。拟方: 柴胡15g, 白芍20g, 炙甘草10g, 枳壳15g, 丹参20g, 郁金20g, 百合20g, 延胡索20g, 柏子仁20g, 远志20g, 石菖蒲20g, 白术20g, 茯苓20g。柴胡、白芍、炙甘草、枳壳、郁金用以疏肝解郁, 调畅气机, 柔肝理脾, 丹参、延胡索活血止痛, 柏子仁、远志、石菖蒲以养心宁心安神、辛通散郁, 白术、茯苓补中健脾化湿和胃。二诊(2015年5月27日), 上方服用期间, 胸痛发作1次, 疼痛程度较前减轻, 睡眠改善, 大便略成形, 苔薄腻, 脉仍弦。方药有效, 辨证加减, 上方去柏子仁、远志, 白术、茯苓改为各30g, 加山药30g, 芡实15g, 防风10g, 陈皮20g用以舒调气机, 健脾祛湿。三诊(2015年6月8日), 患者服药期间各症状均较前明显缓解, 胸痛未再发, 大便基本成

形,苔薄脉弦缓。予中成药逍遥丸,嘱患者调畅情志,适量运动。

患者秦某,女性,76岁。初诊(2015年9月16日),患者冠心病史10余年,慢性心衰2年,胸闷气短伴乏力,纳寐差,便秘,舌质暗,苔白腻,脉细,双下肢轻度浮肿。中医诊断:心衰病(气虚兼痰瘀互结)。西医诊断:冠心病、心功能不全(心功能II级)。患者年老体弱,久病累及脾胃,心脾属母子相生关系,心气虚久病必累及脾,脾虚生痰,中焦气机升降失常:既可阻滞气机,使心络闭阻,瘀血内停,又可使水谷精微不化,酿生痰浊。痰浊和淤血等病理产物可进一步阻遏气机,如此反复。治法:补气健脾祛湿,利水化痰通便,兼行气。拟方:党参30g,白术30g,茯苓20g,炙甘草20g,猪苓10g,黄芪10g,红花20g,当归30g,益母草30g,郁李仁15g,桃仁15g,陈皮20g,郁金10g,香附10g。二诊(2015年9月30日):患者自述上述症状均见好转,但睡眠仍差,水肿已消。原方去益母草、猪苓、黄芪、桃仁、另加莲子15g,柏子仁10g,牡蛎10g,麦芽5g。服用15剂后,病情稳定。

4 结 语

气机失调影响人体整体的精神生命活动,贯穿于冠心病的发生发展过程,不但关系到冠心病的病因病机/危险因素,也可影响临床疗效。故无论冠心病患者各阶段的治疗以何法为主,调畅气机应并行始终,丰富完善冠心病的治疗思路,从而提高临床疗效。

参 考 文 献

[1] 赵志宏,王阶.胸痹心痛与冠心病的病证结合及辨证论治[J].中西医结合心脑血管病杂志,2009,7(9):590-592.

[2] 谢盈彘,张军平,李明,等.阮士怡从脾肾立论治疗冠心病经验[J].中医杂志,2016,3(57):193-195.

[3] 张艳,赵殿臣,刘晓蕾.调理气机经方治疗心血管疾病临床体会[J].辽宁中医杂志,2011,38(6):1027-1028.

[4] 张明雪,常艳鹏,吴东宁,等.“气滞”在冠心病发病中的作用[J].世界中西医结合杂志,2009,4(7):486-489.

[5] 叶攀,敖杰男.浅析“通”法在冠心病中的应用[J].时珍国医国药,2006,17(9):1798-1799.

[6] 刘卫红,张琪,颜贤忠,等.高脂血症及动脉粥样硬化痰瘀演变的代谢组学研究[J].中医杂志,2008,49(8):738-741.

[7] 张金生.高脂血症从肝而论[J].新中医,2006,38(11):6-9.

[8] 何嘉莉,孙晓泽,罗广波.高脂血症中医药治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2010,3(12):195-197.

[9] Franklin SS,Lopez VA,Wong ND,et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease: the framingham heart study[J]. Circulation,2009,119(2):243-250.

[10] 张明亮,汪晓芳.“诸风掉眩,皆属于肝”对中医治疗原发性高血压的指导意义[J].河北中医,2014,12(36):1876-1877.

[11] 王令淳,李七一.冠心病内皮功能紊乱的中医药诊治进展[J].南京中医药大学学报,2009,3(25):238-239.

[12] 李祥国.调肝通脉汤消退冠状动脉粥样硬化斑块探讨[J].中医杂志,2014,55(19):1699-1701.

[13] 薛鹏,陈晓虎.理气法在冠心病心绞痛治疗中的运用[J].中医杂志,2015,11(56):919-921.

[14] 张征,李晓.李晓老师补中益气汤治疗冠心病经验举隅[J].云南中医中药杂志,2014,7(35):3-4.

[15] 杨萃,张军.冠心病介入术后大气下陷证与中气下陷证探析[J].中国中医基础医学杂志,2009,9(15):680-681.

(收稿日期 2016-01-10)

从不同年龄阶段论治崩漏

包红桃 刘双萍 董娟娟 武权生[△]
(甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000)

中图分类号:R271.12 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)08-1638-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.063

【摘要】 本文从不同年龄阶段分二期(青春期、围绝经期)论治崩漏,灵活应用塞流、澄源、复旧三法,补肾调周,因时制宜,标本兼治,止崩善调周,调周重视脾肾恢复正常月经,即二期三法,各有偏重,急则中西医结合塞流,临床应用疗效显著,对临床有一定的指导意义。

【关键词】 崩漏 二期 三法 论治

崩漏是月经的周期、经期、经量发生严重失常的病证,是指经血非时暴下不止或淋漓不尽,前者谓之崩

中,后者谓之漏下^[1]。《诸病源候论》说“血非时而下,淋漓不断,谓之漏下”“忽然暴下,谓之崩中”^[2]。其临床表现虽有所不同,但在病机发展过程中常可互相转化^[3]。“久崩不止,气血耗竭,必致成漏,久漏不止,病势日进,

[△]通信作者(电子邮箱:wqslanzhou@126.com)

亦将成崩”。两者互为因果,互相转化,不易截然分开,故在临床上常以崩漏并称^[4]。相当于西医学“无排卵型功能性子宫出血”,临床多见于青春期和围绝经期的女性,属中医妇科疑、难、重、急之证是常见病、多发病^[5],严重影响妇女的生活、工作和学习质量。

1 精研经典,谨察病机,求病因之所在

崩漏的发病是肾-天癸-冲任-胞宫轴的严重失调^[6]。而其病理变化与年龄关系最为密切,一般青春期的崩漏多属于虚证,多属脾肾气血不充或阳气不足;围绝经期妇女的崩漏又以虚证、热证居多^[7]。青春期^[8]任通冲盛,月事应以时下,若见崩漏,肾气未盛,天癸甚微,冲任未充,阴阳尚未平衡,气血尚未充实,肾-天癸-冲任-胞宫生殖轴功能不稳定所致,脾肾为先后天之脏,先后天相互滋生,精血生化之源充盛,治宜脾肾同调,侧重补肾益脾,温养气血而止崩;围绝经期^[9]包括绝经前期、绝经期、绝经后期,正值七七之年,肾气渐虚,冲任二脉虚衰,天癸渐竭,也是卵巢功能减退的过渡时期,经血日亏,此时出血之变,多系肾的功能失常,阴阳失和,因“肾水阴虚,不能镇守胞络相火,故血崩而走也”,故这段时期处于一种肾阴不足、阳失潜藏的症状,诸如阴阳失调、脾失统血等错综复杂的病机,自宜补肾健脾,然在脏腑功能衰退之时,不能单补肾气,尤需借助于滋补肾阴,与青春期治疗相比更侧重于滋阴清热,补肾健脾,则事半功倍。

综上所述,崩漏之因,青春时期,着重在脾肾,阳气、气血要充,故脾肾同调,补肾温阳,温养气血,阴阳和调;围绝经期则偏重于注重滋阴补肾,健脾养血,此为一般规律,但有常则有变,则宜治脾与肾,温养为主;年老而肾虚突出者,则又重在补肾而兼扶脾,气血同调,滋阴为主。

2 遣方用药,灵活多变,注重不同年龄分期

2.1 总体来说,崩漏虚证多,实证少;因热者多,因寒者少。故治疗此病,不离塞流、澄源、复旧三法,临床应遵循整体观念和辨证论治的基本原则,灵活加以运用。塞流是急则治其标的措施,但止血绝非一味固涩,而要根据发病的缓急和出血的新久,必须权衡常变,辨证施治。必要时,以“中医为主,西医为辅,中西医结合”灵活治病,如出血时间长、出血量大者,服用中药的同时静滴止血敏、止血芳酸、维生素C针剂等,帮助止血^[10]。对于老年妇女围绝经期崩漏时,应重视西医的检查和诊断,根据患者的具体情况权衡服药与手术的利弊,并不是一味地坚持服中药进行保守治疗。

2.2 青春期 患者纠其病机实质^[11],诸脏之中脾肾虚衰为其本,按治病求其本的原则,本应以补肾健脾以治本,固冲调经以治标。《景岳全书·妇人规》指出“调经之要,贵在补脾胃资血之源;养肾气以安血之室,知斯二

者,则尽善矣”。予以塞流、澄源、复旧服经自调,对本病病因病机提出“先损脾胃,次及冲任”“穷必及肾”^[12]。

出血之时用气血两虚方加减以补气摄血,固经止崩为主,达到澄源之功,具体方药及分析如下:本着“凡血脱等症,必当以甘药先补脾胃,以益生发之气,盖甘能生血,甘能养营,使脾胃气强,则阳生阴长,而血自归经矣”故用炙黄芪、党参、炒山药、炒白术、炒白芍健脾益气以摄血;巴戟天、熟地黄、杜仲温补肾阳以调理冲任止血,加以少量升麻升提阳气,固摄止血;海螵蛸、煅龙骨、煅牡蛎固涩冲任止血,摄纳元气;墨旱莲、地榆凉血止血;血余炭、仙鹤草收敛止血;茜草炭、焦蒲黄化瘀止血;艾叶炭、炮姜温经止血;化瘀止血以防止血留瘀,则脾肾气血得以充养,血自止。

经净后用温肾暖官方加减,以温肾健脾,充养气血,阳气充足再难复发,即所谓澄源、复旧,具体方药及分析如下:方中以黄芪、党参、白术、陈皮、茯苓、山药、甘草健脾益气充养气血,熟地黄、白芍、酒萸肉柔肝养血;巴戟天、淫羊藿、菟丝子、补骨脂、杜仲温肾助阳;羌活、鹿角霜启动督脉阳气;干姜温腹散寒。全方配伍严密,善从根本调治,不落肤浅,则肾-天癸-冲任-胞宫轴正常,经自调。肾气盛,天癸至冲任调,血才能循经而行且无崩漏之虑。

2.3 围绝经期 患者脾肾阴阳失调^[13],气血不足,阴虚者居多,出现失眠多梦,手足心烧等阴虚症状,遵循“止崩之药不可独用,必须于补阴之中行止崩之法”。故止血之时偏重于补阴,故处以气阴两虚方以滋阴固气止崩,更达塞流之效,具体方药及分析如下:方以气阴两虚方加以调整,易熟地黄为生地黄,以清热凉血滋阴;加五味子、远志以安五脏,益心神;墨旱莲滋补肝肾,凉血止血;减艾叶炭、炮姜加棕榈炭收敛止血;加以椿皮清热凉血涩血,全方共奏滋阴清热凉血止血之功。谓补养气血澄其源,后用补肾健脾还其旧^[14],效佳。

经净后,倾向于补肾健脾,以澄源、复旧。围绝经期患者虚热较重,运用温养之品易破血妄行,故不宜用,宜加入平补肾健脾,益气养血之品,补肾健脾方疗效可达,具体方药及分析如下:方中黄芪、党参、陈皮、甘草、白术补养脾气,脾气充足,固摄之力尤甚;焦三仙以顾护脾胃,则气血生化有源;生地黄、滋阴清热;鹿角胶滋补肝肾,益精养血;龟板胶、阿胶滋阴养血补血;山萸肉补益肝肾;少佐泽泻热,给热以出路,巴戟天、菟丝子以阳中求阴;少量升麻以升举阳气,固摄升提。全方以调周为重,用药强调阴阳调和,无太过及不及,所谓“阴平阳秘,以平为期”。如此则脾肾气血安宁,故血止之后就应当重新建立月经周期,方能防止下一次出血。

总之,遵循“二期三法”,青春期、围绝经期采取不同的塞流澄源复旧药物,足以看出,不拘泥于理论,用药灵活,体现了治疗崩漏之固、调、补的治疗原则和方

法,标本兼治,以固调为主,即固血调冲,兼以益气温阳;后以调补为主,即补肾健脾,兼以固涩。固、调、补三法,相辅相成,分寸掌握十分精当,效果显著。

3 辨证论治,气血同调,临床疗效显著

案1。患某,女性,17岁,2015年5月14日初诊,以阴道不规则出血1个月就诊,患者诉自月经13岁初潮后,周期紊乱,每两月或三月来1次,持续2周左右,量中等,近半月因复习考试,劳累过度,阴道出血1个月,量少有血块,并觉疲乏头昏、心慌、腰痛,腹部冰凉不适,纳差,便溏。诊见面色白,精神萎靡,舌质淡,苔白略腻,脉沉细。西医诊断:无排卵型功血,中医诊断:崩漏。辨证:脾肾气虚阳虚。此为青春期“肾精未实、肾气未充”,经讯无常,每逢考试,劳脑萦心,损耗心阳或劳倦伤气,导致脾阳不振,造成脾肾阳虚,冲任失摄,胞中之血遂走而崩。治以益气固肾、摄血止血,予气血两虚方加减6剂,每日1剂,水煎,早晚分服。2014年5月25日二诊,自述7d后血止,疲乏头昏、心慌,面色白,精神萎靡症状明显改善,舌质淡,苔白润,脉沉细,故予以温肾暖宫方7剂,2015年6月20日三诊:诉末次月经6月12日,持续5d,量可,腰痛,腹部冰凉不适,纳差,便溏症状消失,鉴于患者处于青春期感情细腻,敏感多疑,容易受到心理因素,给予心里疏导,温肾暖宫方7剂,连续调治3个月,经期、经量正常。后经停药随访,疗效巩固。

案2。患某,女性,43岁,职员,2015年2月15日初诊。因月经周期紊乱伴量多10d来诊。患者诉末次月经1月15号见血,量中等,1月20日干净,本次2月5日复见阴道流血,且量多不止,遂到某医院门诊检查,未见器质性病变,予宫血宁胶囊口服,血量较前有所减少,但仍淋漓不尽,现已流血10d,故来就诊。详细问诊,患者除月经不调外,尚有疲乏无力,腰腿酸困,手脚心热,睡眠不佳,心悸,盗汗,便秘全身不适症状。舌红无苔,脉细数。西医诊断:无排卵型功血,中医诊断:崩漏,辨证属气阴两虚。治以益气养阴,固冲止血。予气阴两虚方,加炒枳实、厚朴以通腹泻热,6剂,每日1剂,水煎,早晚分服。2月25日二诊,自述阴道流血已止,疲乏无力,腰腿酸困,手脚心热,心悸,盗汗,便秘症状诸症较前好转,但仍觉眠差,疲乏无力,舌质淡红,少苔,脉细。故予补肾健脾方以补气养血,健益肾,7剂,水煎服,早晚分服。3月6日三诊,自诉3月5号见血,量中等,余无特殊不适,故予气阴两虚方减枳实、厚朴5剂于经期第3日服,经后继服补肾健脾方以巩固疗效。随访3个月未复发。

4 体会

崩漏病因病机复杂,以年龄判断肾气、天癸盛衰,脾肾气血的不足,依据该患者年龄所处的生理状态及

就诊时的临床具体表现,治疗应知常达变,在辨证论治指导下,分期施治,活用治崩三法。在接诊中,一定要详细问诊,全面收集病情资料,排除器质性病变及其他恶性病,注重二期三法。治崩三法^[15]应知常而变通,不可拘泥,在实际临床上,应根据患者的年龄、体质、病因以及不同的发病阶段而采取不同的治疗方法,塞流时首需止血。但塞流、澄源、复旧之方法方药尚须根据不同年龄阶段选取气血两虚方、气阴两虚方及复旧时是温肾暖宫方还是补肾健脾方需灵活应用。虽中医中药在治疗本病中有一定的优势,但是,如果由于本病导致重度贫血时及血崩难止时一定要建议患者住院治疗,配合中西医疗法以达到调整月经周期,恢复正常的目的。中医有“既病防变”之说,及早治疗月经过多等疾病可以预防崩漏发生。《内经》亦有“正气存内,邪不可干”之说,故加强锻炼,增强体质可预防崩漏复发。再者,重视经期卫生,注意饮食调理,避免进食过多寒凉之品对预防崩漏复发亦有重要作用,保持心情舒畅,注意劳逸结合,医患密切配合,更有利于疾病向愈。

参 考 文 献

- [1] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 2002:106-107.
- [2] 马爱华, 吴玉联. 熟地山萸汤治疗肾阴虚型绝经过渡期崩漏临床观察[J]. 北京中医药, 2010, 3: 201-203.
- [3] 齐群艳. 自拟止血汤加减配合耳穴埋籽治疗血瘀型崩漏临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 5: 672-674.
- [4] 施雪平. 从血瘀肾虚论治崩漏临床观察[J]. 四川中医, 2007, 8: 77-78.
- [5] 贺丰杰, 牛锐, 李小宁. 崩漏从瘀论治[J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(4): 5-6.
- [6] 丛春雨. 近现代25位中医名家妇科经验[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012: 234.
- [7] 范晓霞. 王金权治疗崩漏的临床证经验[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(11): 8-9.
- [8] 冷杨阳, 满玉晶, 康艳南, 等. 青春期功血中西医发病机制探讨[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(16): 33-34.
- [9] 王琴. 围绝经期综合征的中西医结合治疗[J]. 西南军医, 2014, 12(5): 938-940.
- [10] 毛海燕. 武权生教授诊治功能失调性子宫出血的经验[J]. 四川中医, 2013, 13(9): 3-4.
- [11] 徐屏. 青春期功能失调性子宫出血的中医药治疗近况[J]. 中医药临床杂志, 2012, 17(4): 415-416.
- [12] 骆凉月, 刘琳, 秦见君. 举元煎加减治疗崩漏一例[J]. 黑龙江中医药, 2014, 1: 19-20.
- [13] 刘杰, 陈霞. 从肝脾肾论治围绝经期综合征的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2010, 12(2): 116-117.
- [14] 王祖龙, 李晖, 孙红. 褚玉霞治疗崩漏用药经验分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(7): 766-767.
- [15] 师师. 浅议崩漏治疗三法[J]. 陕西中医学院学报, 2011, 34(2): 12-13.

(收稿日期 2015-12-21)

中医特色护理干预对急性白血病患者 护理效果及生活质量的影响*

胡 冰 刘明兴

(中国医科大学附属盛京医院, 辽宁 沈阳 110004)

中图分类号:R248.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)08-1641-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.08.064

【摘要】目的 观察中医特色护理干预对急性白血病患者护理效果及生活质量的影响。**方法** 将急性白血病患者 170 例按照随机数字表法分为研究组和对照组,各 85 例,对照组给予常规护理,研究组在对照组的基础上给予中医特色护理干预,应用世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)评价患者的生活质量,应用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评价患者焦虑和抑郁情况,并比较感染情况、临床症状改善情况。**结果** 护理前两组躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能以及社会功能评分差异无统计学意义($P>0.05$),护理后两组躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能以及社会功能评分均显著升高,且研究组显著高于对照组($P<0.05$);护理前两组 SAS 评分和 SDS 评分差异无统计学意义($P>0.05$),护理后两组 SAS 评分和 SDS 评分显著改善,且研究组显著优于对照组($P<0.05$);研究组白细胞、血小板和血红蛋白恢复正常时间显著短于对照组($P<0.05$);研究组食欲改善、乏力减轻、虚汗减少比例显著高于对照组($P<0.05$);研究组呼吸道感染、泌尿系感染、口腔感染的发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 中医特色护理干预可以提高急性白血病患者生活质量,改善患者症状,降低感染发生率。

【关键词】 急性白血病 中医特色护理干预 生活质量

The Effect of Nursing Intervention with TCM Characteristics on Nursing Effect and Quality of Life of Patients with Acute Leukemia HU Bing, LIU Mingxing. Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Liaoning, Shenyang 110004, China.

【Abstract】Objective: To study the effect of nursing intervention with TCM characteristics on nursing effect and quality of life of patients with acute leukemia. **Methods:** 170 cases were randomly divided into the observation group and the control group, 85 cases in each. The control group received conventional nursing care, while the observation group added nursing intervention with TCM characteristics. WHOQOL-BREF was used to evaluate the quality of life of patients, SAS and SDS to evaluate anxiety and depression in patients, and infection status and the improvement of clinical symptoms were compared. **Results:** There was no statistical significance in the scores of physical function, role function, cognitive function, emotional function and social function before nursing ($P > 0.05$). After nursing, all the scores significantly increased, and the observation group was significantly higher than the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Before nursing, there was no statistical significance in the scores of SAS and SDS ($P > 0.05$). After nursing, the scores of SAS and SDS significantly improved, and the observation group was significantly better than the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Returning to normal time of white blood cell, platelet and hemoglobin in the observation group was significantly shorter than those of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The proportion of appetite improvement, fatigue relief and sweating decrease in the observation group was significantly higher than that of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of respiratory tract infection, urinary tract infection and oral infection in the observation group was significantly lower than that of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Nursing intervention with TCM characteristics can improve quality of life of Patients with acute leukemia, better the symptoms of the patient, and reduce the incidence of infection.

【Key words】 Nursing intervention with TCM characteristics; Acute leukemia; Quality of life

* 基金项目:沈阳市科技计划项目(20151405)

急性白血病是造血干细胞恶性克隆性的疾病,该病发病比较迅速,死亡率也较高。据统计,急性白血病是引起35岁以下人群死亡的第一位疾病,给患者生命健康带来较大威胁^[1-3]。患者常伴随食欲下降、乏力、虚汗过多等不适症状,给日常生活带来较大影响。患者抵抗力也会显著下降,感染的几率会显著增加^[4]。中医特色护理干预能根据患者的情况进行辨证护理,进而有效改善患者的情况,提高治疗效果。同时可以显著提高患者的生活质量,改善患者的不适症状。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取本院2013年5月到2015年5月期间收治的170例急性白血病患者为研究对象,所有患者均经骨髓穿刺确诊为急性白血病,且排除合并其他严重内科疾病,严重肝肾功能异常以及不配合治疗者。按照随机数字表法将患者分为两组。研究组85例,男性43例,女性42例;年龄19~55岁,平均(29.30±5.70)岁;中医辨证分型为热毒炽盛证32例,瘀毒壅滞证24例,痰火郁结证29例。对照组85例,男性42例,女性43例;年龄19~55岁,平均(29.40±4.90)岁;中医辨证分型为热毒炽盛证31例,瘀毒壅滞证25例,痰火郁结证29例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 护理方法 对照组具体护理方法如下。1)常规护理。保持室温25℃左右,定期开窗通风,对空气定期进行紫外线消毒,保持适度适宜,白血病患者多抵抗力低下,指导患者日常注意预防感染,少去人员密集场所,外出佩戴口罩,饮食宜清淡,食用纤维素含量高的食物,保持定期排便的习惯,肛周皮肤黏膜出现不适时及时用0.9%氯化钠注射液冲洗。2)维持电解质平衡。白血病患者多食欲较差,尤其化疗后容易出现恶心、呕吐等症状,因此较容易出现电解质紊乱,嘱咐患者饮食多样性,食用易于消化、纤维素高,注意少食多餐,定期复查电解质,若有不适及时就诊,防止因电解质紊乱带来的危害。3)对症护理,防止意外的发生,患者出现紫绀则给予吸氧,必要时给予输血。研究组在对照组的基础上给予中医特色护理干预。1)一般护理。严密观察患者的病情变化,若患者存在出血则及时给予止血,应用棉棒蘸取薄荷油擦拭鼻腔防止鼻黏膜出血,若患者存在少量出血,则给予云南白药喷剂,必要时给予油沙条压迫止血,指导患者如何清理口腔,避免口腔感染,若患者存在消化道出血,则及时给予止血,并且严密观察患者生命指标,其中热毒炽盛证患者给予清开灵灌肠,冰敷物理降温,应用鲜白茅和鲜生地黄等榨汁服用解毒凉血,白花蛇草煎煮溶液漱口,多喝水。瘀毒壅滞证者给予自制四黄水密散外敷于瘀痕或者痞块来软坚散结,应用土茯苓、田七等煲汤活血解毒,同时鼓励患者

适当活动,促进血液流通。痰火郁结证者给予患者山药、萝卜、黄芪等煲汤健脾开胃,化痰除湿,嘱咐患者少食用肥甘食物降低痰湿的生成。2)预防感染。肺主气,开窍于鼻子,机体与周围环境相互一体,因此应该保持周围清洁,温度和湿度适宜,限制亲属探访,定期对环境进行消毒,降低接触性感染的机率。正气足则邪不可侵,提高患者的免疫能力,配合艾灸激活患者的免疫能力,若患者存在口腔溃疡,则定期应用治疗溃疡药物进行涂擦,促进患者溃疡愈合。3)贫血预防。贫血在中医学上被称为血虚,需要健脾行气,进行艾灸或者针灸调节气血来活血生肌,指导患者注意食用活血、补血食物,指导患者多休息,注意外伤。4)胃肠道不适护理。根据中医学“有胃气则生”和“脾为后天之本”等理论,指导患者多食用容易消化的食物,少食多餐,禁食不洁食物,多喝水,少食用辛辣刺激食物。帮助患者按摩足三里、三阴交、胃俞和脾俞等穴位促进患者消化,根据患者的爱好和口味给予合理饮食,比如荠菜粥、凉拌黄瓜、银耳汤、百合粥、大枣桂圆粥等;同时给与患者红枣、枸杞以及黄芪浸泡饮用,并且根据患者营养情况给予适当的营养物质。5)其他不适症状护理。急性白血病还会出现其他不适症状,比如失眠、疼痛、脱发等,可以根据患者的情况进行中药浸泡,嘱咐患者可以根据自己的喜好选择娱乐项目,降低患者对不良反应的注意力。6)心理干预。由于白血病患者病情较重,预后较差,患者会存在焦虑、抑郁、恐惧等不良心理,且化疗期间患者不良反应较多,会增加患者的不良情绪,因此应给与心理护理,医护人员多与患者交流,了解患者的心理需求,根据患者的情况进行综合宣教,向患者讲述成功的案例,增强患者治疗的信心,降低不良情绪。

1.3 评价指标 应用世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)评价患者的生活质量,主要包括躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能以及社会功能等方面,每个方面最高分100分,分数越高表示生活质量越高^[5]。应用焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评价患者焦虑和抑郁情况,分数越高表示情况越差;并比较感染(呼吸道、口腔和泌尿系)情况、临床症状(食欲、乏力、虚汗)改善情况。

1.4 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,计数资料应用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组生活质量比较 见表1。护理后两组躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能以及社会功能评分均显著升高,且研究组显著高于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组焦虑和抑郁情况比较 见表2。护理后两组SAS评分和SDS评分显著改善,且研究组显著优于对

表1 两组 WHOQOL-BREF 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能
研究组 (n=85)	护理前	52.30±6.20	47.30±5.90	48.90±6.30	46.80±5.40	49.50±5.30
	护理后	78.20±1.50 [△]	72.40±4.80 [△]	68.20±5.50 [△]	62.10±5.70 [△]	67.30±6.20 [△]
对照组 (n=85)	护理前	51.90±7.80	47.20±5.80	48.50±3.70	46.90±6.30	48.90±5.60
	护理后	62.30±5.30*	58.40±6.30*	58.90±5.40*	54.30±2.90*	53.50±4.80*

与护理前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,△P<0.05。下同。

表2 两组焦虑和抑郁情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SDS 评分	SAS 评分
研究组 (n=85)	护理前	69.4±5.4	67.5±6.4
	治疗后	46.4±8.7 [△]	45.3±5.8 [△]
对照组 (n=85)	护理前	68.9±4.9	66.9±7.5
	治疗后	55.3±8.3*	56.4±4.6*

对照组(P<0.05)。

2.3 两组血液指标恢复时间比较 见表3。研究组白细胞、血小板和血红蛋白恢复正常时间显著短于对照组(P<0.05)。

表3 两组血液指标恢复正常时间(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	白细胞	血小板	血红蛋白
研究组	85	19.53±5.47 [△]	17.47±6.42 [△]	14.94±6.45 [△]
对照组	85	25.34±6.09	24.35±5.05	23.74±5.21

与对照组比较,△P<0.05。下同。

2.4 两组临床症状改善情况比较 见表4。研究组食欲改善、乏力减轻、虚汗减少比例显著高于对照组(P<0.05)。

表4 两组临床症状改善情况比较 n(%)

组别	n	食欲改善	乏力减轻	虚汗减少
研究组	85	53(62.35) [△]	56(65.88) [△]	49(57.65) [△]
对照组	85	26(30.59)	27(31.76)	25(29.41)

2.5 两组感染情况比较 见表5。研究组呼吸道感染、泌尿系感染、口腔感染的发生率显著低于对照组(P<0.05)。

表5 两组临床症状改善情况比较 n(%)

组别	n	呼吸道感染	泌尿系感染	口腔感染
研究组	85	8(9.41) [△]	7(8.24) [△]	11(12.94) [△]
对照组	85	19(22.35)	27(31.76)	25(29.41)

3 讨论

白血病是一种恶性血液系统疾病,患者以出血、贫血以及感染为主要临床表现,患者也会存在免疫功能异常。急性白血病是白血病的一种,该类型发病速度较快,具有较高的死亡率^[6]。临床上治疗急性白血病以

化疗为主,但是化疗的疗程较长,其副作用也较高,患者会出现脱发、食欲减退以及乏力等,给患者带来较大困扰,患者生活质量往往较低。且患者长期化疗具有较大的心理负担,患者会对治疗丧失信心^[7]。除此之外,化疗也会杀灭正常细胞,给患者免疫功能带来较大影响,会显著增加患者感染的几率。因此,如何改善患者的不适症状,增强患者的免疫能力具有重要的意义^[8]。

中医特色护理干预相比普通护理具有较大的优势,能应用中医辨证论治的特色来根据患者的情况进行护理,在常规护理的基础上加用中医特色护理干预可以增加临床治疗效果,改善患者的情况^[9-10]。白血病的中医辨证可分为热毒炽盛证、瘀毒壅滞证、痰火郁结证3种类型,其中热毒炽盛证给予清热、解毒等护理,可以显著改善患者的情况,瘀毒壅滞证则给予解毒、软坚和散结等护理,痰火郁结证则给予健脾开胃,化痰除湿,总体上进行全面护理,从而增强患者的机能^[11-14]。本研究发现,护理后两组躯体功能、角色功能、认知功能、情绪功能以及社会功能评分均显著升高,且研究组显著高于对照组,说明中医特色护理干预能显著改善急性白血病患者情况,提高患者的生活质量。白血病患者在得知病情后较容易出现焦虑和抑郁情绪,当患者接受化疗后或者长期治疗会给患者带来痛苦,加重患者焦虑和抑郁情绪。给予患者中医特色护理能显著改善患者的情况,进而改善患者的焦虑和抑郁情绪。本研究显示,护理后两组 SAS 评分和 SDS 评分显著改善,且研究组显著优于对照组,说明中医特色护理能显著改善患者焦虑和抑郁情况。中医特色护理能显著提高治疗效果,进而改善患者的病情,本研究显示,研究组白细胞、血小板和血红蛋白恢复正常时间显著短于对照组,且研究组食欲改善、乏力减轻、虚汗减少比例显著高于对照组,呼吸道感染、泌尿系感染、口腔感染的发生率显著低于对照组,说明中医特色护理干预对急性白血病患者具有较好的护理效果,能显著改善患者的临床症状,缩短患者血液系统恢复正常的时间,改善患者的不良情况,降低患者感染的发生率。

综上所述,中医特色护理干预对急性白血病具有较好的护理效果,能显著改善患者的临床症状,降低患者感染的发生率,且能显著提高患者的生活质量。

参 考 文 献

[1] 杨真丽, 杨涛. 中西医结合护理干预在术后膝关节功能恢复中的应用研究[J]. 四川中医, 2014, 33(12): 180-182.
 [2] 夏红梅, 胡东辉. 中医特色护理干预酒精性肝病酒戒断综合征的疗效观察[J]. 中医药导报, 2014, 21(1): 145-147.
 [3] 王琰荔, 魏丽芳, 段文静, 等. 中医护理对甲状腺切除术围手术期患者的影响[J]. 河北中医, 2015, 37(8): 1249-1251.
 [4] Zhou JD, Yao DM, Zhang YY, et al. GPX3 hypermethylation

serves as an independent prognostic biomarker in non-M3 acute myeloid leukemia [J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(6): 2047-2055.

[5] 兰恒平, 吕玲, 朱振华, 等. 个性化护理干预对急性白血病患者化疗依从性的影响[J]. *安徽医学*, 2014, 42(6): 846-847.

[6] D'Angelo V, Iannotta A, Ramaglia M, et al. EZH2 is increased in paediatric T-cell acute lymphoblastic leukemia and is a suitable molecular target in combination treatment approaches [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34(1): 83.

[7] 杜琳, 项丽娟. 优质护理理念在儿童急性白血病护理中的应用及效果[J]. *安徽医药*, 2014, 42(4): 786-788.

[8] Chi HT, Ly BT, Vu HA, et al. Synergistic effect of all trans retinoic acid in combination with protein kinase C 412 in FMS-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia cells [J]. *Mol Med Rep*, 2015, 11(5): 3969-3975.

[9] 杨慧, 艾智慧, 张琰, 等. 针对性的心理干预对儿童白血病

化疗患者预后的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(5): 731-733.

[10] 姚素玉. 白血病化疗后感染护理干预效果的研究[J]. *中华全科医学*, 2013, 11(8): 1304-1305.

[11] Farsi Z, Dehghan Nayeri N, Negarandeh R. The perceived threat in adults with leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Nurs Midwifery Stud*, 2013, 2(2): 226-233.

[12] 鲍珍. 综合护理干预减轻急性白血病化疗患者胃肠道反应的研究[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2014, 21(3): 349-351.

[13] Allen SB. The nurse-patient assignment: purposes and decision factors [J]. *The Journal of nursing administration*, 2015, 45(12): 628-635.

[14] Ewing G, Austin L, Diffin J, et al. Developing a person-centred approach to carer assessment and support [J]. *British Journal of Community Nursing*, 2015, 20(12): 580-584.

(收稿日期 2016-01-02)

(上接第 1635 页)

症因子,由 Th-2 细胞分泌,可以抑制 TNF- α 、IL-2 和 IL-3 的等炎症因子的合成,对 AP 导致的损伤有保护作用^[13]。TNF- α 是促炎症因子,水平升高可促进炎症因子 IL-6、IL-8 的分泌,产生瀑布级联反应,导致 AP 炎症扩散病情进展,甚至出现全身炎症综合征和多器官功能衰竭^[14]。本研究结果显示,研究组 TNF- α 和 IL-6 的降低程度优于对照组,研究组 IL-10 升高的水平优于对照组,说明大黄牡丹汤可降低 AP 患者体内促炎症因子和炎症因子的水平,提高抗炎症因子水平,减轻 AP 相关炎症反应损伤。

综上所述,大黄牡丹汤保留灌肠可提高 AP 的治疗效果,降低促炎症因子和炎症因子水平,提高抗炎症因子水平可能是其发挥作用重要机制。本研究的不足之处在于纳入病例数较少,加之目前相关临床研究报道较少,结论有待进一步纳入更多病例、开展多中心随机对照研究证实;本研究中仅就炎症因子的调控进行了研究,大黄牡丹汤治疗 AP 的详细机制尚有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Yang N1, Zhang DL, Hao JY. Coagulopathy and the prognostic potential of D-dimer in hyperlipidemia-induced acute pancreatitis [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2015, 14(6): 633-641.

[2] 徐毅晖, 陈昱, 崔淑兰, 等. 促炎和抗炎因子在急性胰腺炎发病机制中的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(18): 1912-1918.

[3] 张艳霞, 张延英, 舒畅, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎大鼠的保护作用[J]. *中医研究*, 2015, 28(2): 55-58.

[4] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,《中华胰腺病杂

志》编辑委员会,《中华消化杂志》编辑委员会. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013, 上海) [J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(7): 530-535.

[5] 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 175-180.

[6] 杨晗, 李宁, 赵婧, 等. 中西医结合治疗急性胰腺炎临证体会 [J]. *河南中医*, 2009, 29(9): 903-905.

[7] 宋俊生, 薛晓焕, 熊俊, 等. 大黄牡丹汤及其加减方治疗阑尾周围脓肿的系统评价 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(12): 2273-2278.

[8] 张延英, 汪永锋, 张艳霞, 等. 大黄牡丹汤组方对急性胰腺炎大鼠胰腺细胞凋亡的影响 [J]. *吉林中医药*, 2014, 34(10): 982-984.

[9] 周娟娟, 郑国荣. 大黄治疗急性胰腺炎作用机制的研究进展 [J]. *中医药导报*, 2014, 20(1): 105-106.

[10] 杨正生, 彭振辉, 姚青海, 等. 丹皮酚的药理作用研究进展 [J]. *中国药物与临床*, 2011, 11(5): 545-547.

[11] 王桂华, 兰涛, 吴向军, 等. 桃仁提取物对急性胰腺炎大鼠肠道屏障功能及炎性反应的影响 [J]. *中药材*, 2014, 37(12): 2267-2270.

[12] 田继云, 陈亚峰, 奉典旭, 等. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎的进展 [J]. *时珍国医国药*, 2010, 21(7): 1755-1757.

[13] 陈良夏, 蒋兰英, 林军梅. 中药保留灌肠治疗急性胰腺炎临床观察 [J]. *新中医*, 2015, 47(5): 95-97.

[14] Chen ZQ, Tang YQ, Zhang Y, et al. Adenoviral transfer of human interleukin10 gene in lethal pancreatitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2004, 10(20): 3021-3025.

[15] Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basis to clinical evidence [J]. *Shock*, 2007, 28(2): 130-140.

(收稿日期 2016-02-20)