

电针“曲池”“足三里”穴对缺血再灌注损伤大鼠纹状体 DARPP-32 磷酸化的影响*

林云娇^{1,2,3} 王露露^{1,2,3} 吴洁^{1,2,3} 黄佳^{1,2,3} 宋长明^{1,2,3}

林冰冰^{1,2,3} 柳维林^{1,2,3} 陶静^{1,2,3} 陈立典^{1,2,3,4△}

(1.福建中医药大学康复医学院,福建 福州 350122;2.福建省康复技术重点实验室,福建 福州 350122;3 福建康复产业研究院,福建 福州 350122;4.国家中医药管理局中医康复研究中心,福建 福州 350122)

中图分类号:R245.9⁷ 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1645-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.001

【摘要】目的 观察电针“曲池”“足三里”穴对脑缺血再灌注损伤局灶性大鼠中动脉闭塞模型(MCAO)大鼠神经行为学的变化及多巴胺和环磷酸腺苷调节的蛋白(DARPP-32)磷酸化的影响。**方法** 将25只雄性SD大鼠随机分为假手术组(6只)、手术组(19只)。手术组采用 Longa 线栓法制备左侧左侧大脑中动脉栓塞(MCAO)大鼠模型,将造模后符合纳入标准的12只大鼠随机分为模型组、电针组,各6只。电针组取“曲池”和“足三里”穴,电针干预14 d,假手术组和模型组在同等条件下抓取及固定,不予任何干预。通过神经功能评分判断大鼠的神经功能缺损情况;小动物磁共振仪(MRI)扫描观察脑梗死体积,Western blot 检测纹状体 DARPP-32、p-Thr75-DARPP-32 的表达情况。**结果** 与模型组相比,电针组大鼠神经功能评分降低($P<0.05$),脑梗死体积减少($P<0.05$),纹状体 p-DARPP-32-Thr75/DARPP-32 比值增高($P<0.05$)。**结论** 电针“曲池”和“足三里”穴可改善 MCAO 大鼠神经功能缺损症状,其机制可能与促进缺血纹状体的 DARPP-32 在 Thr75 位点的磷酸化有关。

【关键词】 脑缺血 电针 DARPP-32 p-DARPP-32-Thr75

Effects of Electroacupuncture at Quchi(LI11) and Zusanli(ST36) on DARPP-32 Phosphorylation in Rat Striatum after Cerebral Ischemia-reperfusion LIN Yunjiao, WANG Lulu, WU Jie, et al. College of Rehabilitation Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian, Fuzhou 350122, China.

【Abstract】Objective: To observe the effect of electro-acupuncture at Quchi(LI11) and Zusanli(ST36) on the change of neurological deficit, and the phosphorylation of dopamine and cyclic adenosin 3',5'-monophosphate regulated phosphoprotein (DARPP-32) in rat after cerebral ischemia reperfusion injury. **Methods:** 25 male SD rats were randomly divided into the sham operation group ($n=6$) and the operation group ($n=19$). The operation group were under the operation of the left middle cerebral artery occlusion(MCAO) by the modified Longa' methods, and 12 qualified rats were randomly divided into the model group ($n=6$) and the electro-acupuncture group ($n=6$). The electro-acupuncture group received electro-acupuncture at Quchi(LI11) and Zusanli(ST36) for 14 days. The neurological deficit was assessed; the cerebral infarct volume was scanned with animal magnetic resonance imaging (MRI) machine. The protein expression of DARPP-32 and p-Thr75-DARPP-32 were detected by Western blotting technique. **Results:** Compared with the model group, the neurological deficit score in the electro-acupuncture group was improved ($P<0.05$). The size of infarct volume was significantly reduced ($P<0.05$). The ratio of p-DARPP-32-Thr75/DARPP-32 in corpus striatum in electro-acupuncture group was higher than that in the model group ($P<0.05$). **Conclusion:** The electro-acupuncture at Quchi(LI11) and Zusanli(ST36) can promote the recovery of neurologic deficit symptom, which may be associated with promoting the phosphorylation of DARPP-32 on Thr75.

【Key words】 Cerebral ischemia; Electro-acupuncture; DARPP-32; p-DARPP-32-Thr75

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273835;81373778);福建省卫生厅青年科研课题(2014-1-70)

△通信作者(电子邮箱:cld@fjtc.edu.cn)

在我国,脑卒中后幸存患者中70%~80%遗留不同程度的功能障碍^[1],严重影响患者的生存质量,同时也带来沉重的经济负担^[2]。脑缺血时纹状体神经细胞外兴奋性氨基酸(EAA)和多巴胺(DA)含量明显升高并参与纹状体神经元局部缺血损伤的进展^[3-4],而多巴胺和环磷酸腺苷调节的蛋白(DARPP-32)与这两类的神经元递质功能调节有关。有研究证明大鼠脑缺血后纹状体区DARPP-32在Thr34(苏氨酸残基)位点上的磷酸化水平与缺血后神经功能缺损程度相一致^[5-6]。进一步研究发现,通过周期性依赖蛋白激酶(Cdk5)磷酸化的DARPP-32(Thr75)是环磷酸腺苷依赖性蛋白激酶(PKA)的抑制剂^[7],可产生神经保护作用。前期临床和基础研究表明电针“曲池”和“足三里”穴可以有效改善缺血性脑卒中后运动功能障碍^[8-9]。因此本课题组通过观察电针曲池、足三里穴是否通过影响DARPP-32在Thr75(苏氨酸残基)位点的磷酸化水平来治疗脑缺血再灌注损伤,改善大鼠脑缺血后的神经功能缺损症状及运动功能障碍。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性SD大鼠25只,体质量200~250 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供[生产许可证号:SCXK(沪)2012-002],由福建中医药大学实验动物中心饲养(动物使用许可证号:2014-001)。动物饲养于SPF级动物实验室,随机分笼饲养,维持室温20~22℃,模拟标准日夜系统,所有试验均遵照国际动物保护和使用指南的规定实施。

1.2 试剂与仪器 DARPP-32 (Abcam, England)、Phospho-DARPP-32 (Thr75) (Cell Signaling Technology, USA)、 β -actin 一抗及辣根过氧化物酶二抗 (Cell Signaling, Beverly, MA, USA)、BCA 蛋白浓度测定试剂盒(赛默飞世尔,美国)、异氟烷(瑞沃德,中国)、动物步态分析系统 (CatWalk XT 10.0, Noldus, Holland)、疲劳转棒测试仪 (Rat Rota-Rod, UGO BASILE, ITALY)、7.0T 小动物磁共振仪 (Pharmascan, microMRI, Bruker, Germany)、10%水合氯醛。

1.3 分组与造模 将25只SD大鼠按随机数字表法随机分为假手术组($n=6$)和手术组($n=19$),所有大鼠术前禁食12 h,称体质量后,用10%水合氯醛3 mL/kg经腹腔注射麻醉。麻醉后,手术组采用Longa^[10]法制备左侧大脑中动脉栓塞(MCAO)模型,仰卧固定大鼠,颈部皮肤消毒备皮后,沿前正中线切开颈部皮肤,以此分离左侧颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉;用结扎线依次结扎颈动脉近心端,用显微血管夹夹住颈内动脉,在距颈总动脉分叉处约1.0 cm处用显微剪刀剪一切口,将直径为0.2 mm的鱼线从切口处缓慢进入颈内动脉,松开血管夹,当鱼线头端到达大脑中动脉起始端处(从颈

外动脉与颈内动脉分叉处起计算插入约18~22 mm)即可。固定线栓,缝合切口。手术结束后,动物置于室温环境下苏醒。2 h后缓慢退出鱼线至分叉处,从而形成缺血再灌注模型。假手术只分离左侧颈总、颈内、颈外动脉,不予插线栓。实验全过程和动物苏醒期间注意保暖,保持室温在25℃左右,直至大鼠重新恢复活动。手术后,大鼠予正常进食及饮水。大鼠苏醒后,根据Longa^[10]评分法对其进行神经功能缺损评分,用以判断模型是否成功:无神经功能缺损,0分;提尾时右前肢内收,不能完全伸展,1分;自发行走时向右侧转圈,2分;行走时身体向右侧倾倒,3分;不能自发行走,有意识丧失,4分。0分及4分者给予剔除。最终18只大鼠纳入研究,假手术组、模型组、电针组各6只。

1.4 干预措施 电针组大鼠在造模后第1天即进行电针干预。根据《实验针灸学》^[11]的大鼠取穴方法,取大鼠右侧曲池、足三里穴。用0.5寸毫针(华佗牌30号),直刺2~3 mm,接电针仪(G6805型),电压峰值为6 V,疏密波,频率1~20 Hz,以大鼠肢体轻微抖动为度,治疗时间为每次30 min,每日1次,疗程为14 d。假手术组及模型组于同一时间用同样方法固定30 min,每日1次,固定时程为14 d,但不给予电针干预。

1.5 观察项目 1)Longa评分:缺血再灌注后2 h及造模14 d后,对模型组和电针组大鼠分别进行两次Longa神经功能缺损评分。该评估由一名对本研究不知情的观察者完成。2)小动物磁共振仪扫描:造模后14 d后,将大鼠用3%的异氟烷在1:4的氧气和空气混合气体中诱导麻醉5 min后。扫描时将大鼠仰卧于小动物磁共振扫描床上。扫描过程中用混在氧气和空气的0.2%异氟烷经鼻导管来维持麻醉,并维持扫描环境稳定,同时使用动物生理检测仪检测大鼠体温、血氧饱和度及呼吸、心率,并通过温控及通风系统维持整个实验过程中生理状态的稳定。解剖结构像扫描应用RARE技术显示T2WI图像,扫描参数如下:TE/TR=60 ms/1200 ms,FOV 32 mm×32 mm,层间距0,层厚=1 mm,层数=21,矩阵256×256,翻转角90°。T2WI所获得的原始数据通过Image J软件进行脑梗死体积的计算。方法为:计算每层脑梗死的体积(每层脑梗死的面积×1 mm),每个脑组织的脑梗死总体积即所有层面脑梗死体积之和,脑梗死百分比为脑梗死体积与全脑体积之比。

1.6 标本采集与检测 造模14 d后,在行Longa评分及采集T2WI图像后,立即将各组大鼠用10%的水合氯醛经腹腔注射麻醉后,快速断头取脑,于冰上剥离出左侧(正常组大鼠)或缺血侧(模型组及电针组大鼠)纹状体,置于EP管中,-80℃冰箱保存准备进行Western blot检测。严格按照组织总蛋白的提取和浓度测定说明书操作,取纹状体样本各约100 mg放入匀浆器,加入

RIPA 裂解液 1 mL,于冰上充分研磨后,4 °C,14000 r/min 离心 10 min,缓慢吸取上清液。采用 BCA 法测定各样本蛋白浓度。100 °C加热 5 min,使蛋白充分变性后,取 50 μg 样品蛋白经 12%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转移到聚偏二乙烯膜后,用 5%脱脂奶封闭 2 h,分别加入抗β-actin(1:8000)、抗 DARPP-32(1:5000)、P-DARPP-32(1:1000)一抗,4 °C孵育过夜,经 TBST 洗膜后,用辣根过氧化物标记的二抗(1:5000)孵育 60 min。将 PVDF 膜放在图像扫描仪上,避光配置显色液并覆盖 PVDF 膜,反应 1min,成像;应用 Image lab 软件设计计算蛋白条带光密度进行分析处理。

1.7 统计学处理 实验数据采集采用统计软件 SPSS 20.0 处理,计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时用 LSD 方法,不齐时用 Games-Howell 方法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 电针对 MCAO 大鼠神经行为学的影响 见表 1。脑缺血再灌注后 2 h,与假手术组大鼠相比,模型组及电针组大鼠 Longa 评分升高($P<0.05$),但模型组与电针组之间无显著差异($P>0.05$)。电针治疗 14 d 后,电针组 Longa 评分低于模型组($P<0.05$),说明电针“曲池”和“足三里”穴可改善缺血性脑卒中大鼠的神经缺损症状。

表 1 各组大鼠 Longa 评分、梗死体积百分比、DARPP-32(β-actin)、p-DARPP-32-Thr75 蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Longa 评分		造模 14 d 梗死 体积百分比(%)	DARPP-32 /β-actin	p-DARPP-32- Thr75/DARPP-32
		造模 2 h	造模 14 d			
假手术组	6	0	0	0	0.934±0.019	0.934±0.022
模型组	6	2.50±0.22*	2.16±0.17	15.51±0.018	0.932±0.012	0.361±0.038**
电针组	6	2.33±0.21†	1.50±0.22△	9.56±0.008△	0.948±0.016	0.702±0.016**△△

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

2.2 电针对 MCAO 大鼠脑梗死体积的影响 见图 1,表 1。脑缺血再灌注后 2 h,模型组与电针组之间 Longa 评分无显著差异($P>0.05$),因此可推测模型组与电针组大鼠之间的梗死体积也无显著差异。电针治疗 14 d 后,如图 1 所示,磁共振 T2 加权成像,模型组、电针组均可看到高信号,即为梗死区域。电针组大鼠比模型组大鼠脑梗死体积明显降低($P<0.05$),说明电针“曲池”和“足三里”穴可减少缺血性脑卒中大鼠的脑梗死体积。

2.3 电针对 MCAO 大鼠纹状体 DARPP-32、p-DARPP-32-Thr75 表达的影响 见图 2,表 1。假手术组、模型组、电针组 DARPP-32 蛋白的表达均无明显差异($P>0.05$);模型组大鼠纹状体区的 p-DARPP-32-Thr75 蛋

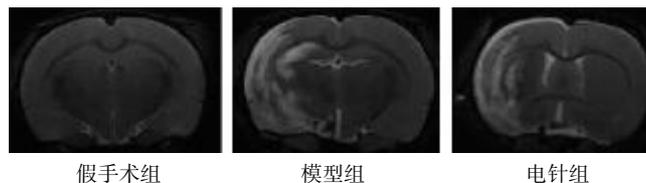


图 1 各组大鼠造模 14 d 后磁共振 T2 加权成像

白的表达低于假手术组($P<0.05$),而电针组大鼠纹状体区的 p-DARPP-32-Thr75 蛋白的表达高于模型组($P<0.05$),说明电针“曲池”和“足三里”穴可促进大鼠脑缺血后纹状体区 p-DARPP-32-Thr75 的表达。

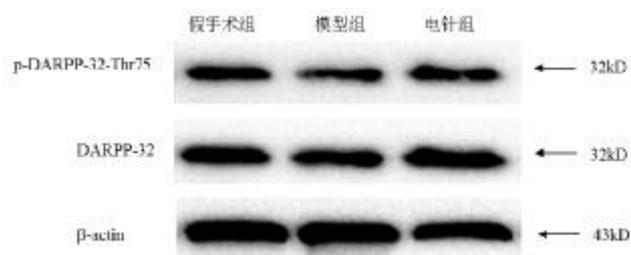


图 2 各组大鼠缺血纹状体 DARPP-32、p-DARPP-32-Thr75 蛋白表达情况

3 讨论

脑卒中在中医学中属于“中风”范畴,脑卒中发生后会导致气血阴阳失调,经脉闭阻,偏身经气,尤其是阳经经气受阻,经脉失养,而发偏瘫。因此治疗脑卒中当以调整气血、平衡阴阳、疏通经脉为主要治疗原则。历代文献已有对中风疗法治疗的记载,《素问·痿论篇》提出了“治痿独取阳明”的基本治则。曲池穴是手阳明大肠经的合土穴,足三里穴是足阳明胃经的合穴和胃经的下穴,因此针刺曲池和足三里穴可通调腹气,使气机条畅,气血调和,进而能达到活血化瘀的功效。两个穴位的临床及基础研究均显示疗效显著^[7-9,12-14]。本研究发现,电针“曲池”和“足三里”穴能有效改善脑缺血再灌注损伤后的神经功能缺损症状。

目前研究表明,纹状体是中枢神经系统中对缺血比较敏感的部位^[15]。且纹状体的中型多棘神经元是反馈和运动系统以及多巴胺神经支配的重要部分,这些神经元表达高水平的特异性信号蛋白,其中包括 DARPP-32 以及蛋白磷酸酶-1 调节的亚基-1B (PPP1R1B),是多种细胞外信号调节的多种信号通路的枢纽^[16-17]。其中 DARPP-32 是在纹状体中型多极神经元高度密集的胞质蛋白,并且是纹状体处多巴胺激活腺苷环化酶(cAMP)的主要靶^[18-19]。多巴胺转化,增强或抑制 PKA 通路的功能,取决于它磷酸化的状态。研究表明,纹状体在静息状态下,Cdk5 磷酸化 DARPP-32 上的 Thr75 位点来抑制多巴胺信号通路的

效应,而多巴胺通过其 D1 受体诱导 cAMP 依赖蛋白 (PKA) 的激活,以此来减小纹状体 DARPP-32 在 Thr75 位点上的磷酸化程度来消除这个抑制作用^[20]。而脑缺血时,纹状体神经细胞外过量释放的 EAA 和 DA 是造成其缺血性损伤的重要因素^[21];EAA 主要是指谷氨酸(Glu),它的兴奋毒作用可引起细胞损伤,而 DARPP-32 是 Glu 和 DA 发生直接作用的唯一结点。DA 作用于 D1 受体使 PKA 活性增加,从而磷酸化 DARPP-32(Thr34),转化为蛋白磷酸酶 1(PP-1)的强效抑制剂,使 PP-1 的活性受到抑制,造成胞内一些蛋白质磷酸化程度增加^[22],从而对细胞造成损伤。有研究表明,脑缺血后 DARPP-32 在纹状体中的蛋白表达没有差异性^[23]。缺血时,释放大量多巴胺,激活 PKA,促进纹状体 DARPP-32 在 Thr34 的磷酸化水平升高^[24-25],且该磷酸化水平与纹状体损伤程度相平行,相反地,DARPP-32 在 Thr75 的磷酸化水平下降。

综上所述,本研究证实电针“曲池”“足三里”穴可改善缺血再灌注损伤鼠行为缺损症状,减小梗死体积,其机制可能与促进 DARPP-32 在 Thr75 位点上的磷酸化程度,抑制 PKA 减弱多巴胺通路效应,减小对细胞的损伤,从而缓解脑缺血再灌注损伤及产生神经保护作用有关。本实验的结果并不能完全阐释电针改善 MCAO 大鼠的学习记忆功能的具体机制,其效应机制还有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 姚滔涛,王宁华,陈卓铭. 脑卒中运动功能训练的循证医学研究[J]. 中国康复医学杂志,2010,25(6):565-570.
 [2] 费利军. 中医药治疗中风后遗症近况[J]. 云南中医中药杂志,2006,27(2):51-53.
 [3] Chang CJ, Ishii H, Yamamoto H, et al. Effect of cerebral ischemia on regional dopamine release and D1 and D2 receptors[J]. J Neurochem, 1993, 601: 1483-1490.
 [4] Hirota I, Mayumi O, Shigenobu S, et al. Effects of transient forebrain ischemia on long-term enhancement of dopamine release in rat striatal slices[J]. Brain Res, 1995, 671: 95-99.
 [5] Jin H, Xi G, Keep RF, et al. DARPP-32 to quantify intracerebral hemorrhage-induced neuronal death in basal ganglia[J]. Translational Stroke Research, 2013, 4(1): 130-134.
 [6] Hua Y, Schallert T, Keep RF, et al. Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat[J]. Stroke, 2002, 33(10): 2478-2484.
 [7] Gao Y, Lin Z, Tao J, et al. Evidence of timing effects on acupuncture: A functional magnetic resonance imaging study[J]. Experimental & Therapeutic Medicine, 2015, 9(1): 59-64.
 [8] 郑慧,柳维林,上官豪,等. 电针对局灶性脑缺血再灌注大鼠缺血周围皮质与纹状体区波形蛋白表达的影响[J]. 中国康复医学杂志,2016,31(1):14-19.
 [9] 陶静,柳维林,黄佳,等. 基于 Notch1 信号通路观察电针对脑缺血再灌注损伤大鼠缺血周边皮质与 SVZ 区神经干细

胞增殖的影响[J]. 康复学报,2015,25(3):23-34.
 [10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.
 [11] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007: 242.
 [12] Jing T, Xie-Hua X, Li-Dian C, et al. Electroacupuncture improves neurological deficits and enhances proliferation and differentiation of endogenous nerve stem cells in rats with focal cerebral ischemia [J]. Neurological Research, 2010, 32(2): 198-204.
 [13] 廖少钦,江征,卓丽萍,等. 针刺“曲池”“外关”穴位促进脑卒中手功能恢复临床研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(22): 60-62.
 [14] Chen A, Lin Z, Lan L, et al. Electroacupuncture at the Quchi and Zusanli acupoints exerts neuroprotective role in cerebral ischemia-reperfusion injured rats via activation of the PI3K/Akt pathway[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2012, 30(4): 791-796.
 [15] Ren Y, Li X, Xu ZC. Asymmetrical protection of neostriatal neurons against transient forebrain ischemia by unilateral dopamine depletion [J]. Experimental Neurology, 1997, 146(1): 250-257.
 [16] Svenningsson P, Nishi A, Fisone G, et al. DARPP-32: an integrator of neurotransmission[J]. Annual Review of Pharmacology & Toxicology, 2004, 44(1): 269-296.
 [17] Yger M, Girault JA. DARPP-32, Jack of all trades master of which[J]. Frontiers in Behavioral Neuroscience, 2011, 5(1): 108-115.
 [18] Belkhir A, Zaika A, Pidkivka N, et al. Darpp-32: a novel antiapoptotic gene in upper gastrointestinal carcinomas [J]. Cancer Research, 2005, 65(15): 6583-6592.
 [19] Walaas SI, Aswad DW, Greengard P. A dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions[J]. Nature, 1983, 301(5895): 69-71.
 [20] Nishi A, Bibb JA, Snyder GL, et al. Amplification of dopaminergic signaling by a positive feedback loop[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000, 97(23): 12840-12845.
 [21] Hirota I, Mayumi O, Shigenobu S, et al. Effect of transient forebrain ischemia on long-term enhancement of dopamine re-lease in rat striatal slices [J]. Brain Res, 1995, 671: 95-99.
 [22] Wozniak E, Oldziej S, Ciarkowski J. Molecular modeling of the catalytic domain of serine/threonine phosphatase-1 with the Zn²⁺ and Mn²⁺ nuclear ion centers in the active site [J]. Comput Chem, 2000, 24: 381-390.
 [23] SUN Ya-Feng, TANG Fang-Ming, DING Yun-Min, et al. Effect of dopamine depletion on DARPP-32 protein in ischemic rat striatum [J]. Acta Pharmacologica Sinica, 2001, 22(3): 243-248.

冠心病不稳定型心绞痛患者冠状动脉 Gensini 积分与中医证候的相关性研究*

邓冬 赵慧辉 陈静 李雪丽 乔灏祯 陈坤 王娟 王伟[△]
(北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1649-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.002

【摘要】目的 观察冠心病不稳定型心绞痛患者中医证型与冠状动脉 Gensini 积分之间的联系,寻求疾病辨证分型的客观化指标。**方法** 对 212 例冠心病不稳定型心绞痛患者进行临床调查,整理中医分型和冠状动脉造影检查结果,按中医虚实辨证及血瘀辨证分型,同时用 Gensini 积分的形式来表达冠状动脉病变程度,并且分析中医证候与冠状动脉 Gensini 积分二者之间的关系。**结果** Gensini 积分平均值呈现实证(53.45±50.3)>虚实夹杂证(50.19±50.76)>虚证(47.44±43.53)的趋势。血瘀证积分为(52.82±51.14)分,非血瘀证组为(47.24±41.26)分。**结论** 冠状动脉 Gensini 积分与中医虚实辨证及血瘀证之间存在相关性,中医证型在 Gensini 积分表达上实证>虚实夹杂证>虚证;血瘀证高于非血瘀证,对冠状动脉病变程度判断有极大的指导意义。

【关键词】 冠心病不稳定型心绞痛 Gensini 积分 中医证候

Investigation of Correlation between Gensini Scores and TCM Syndromes with Unstable Angina in Coronary Heart Disease DENG Dong, ZHAO Huihui, CHEN Jing, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

【Abstract】Objective: To observe the relationship between TCM syndrome type and coronary Gensini integral of patients with coronary heart disease (CHD) instability angina for objective indicators of clinical syndrome differentiation type. **Methods:** 212 patients with coronary heart disease(CHD) instability angina were clinically investigated; meanwhile, TCM syndrome type and coronary angiography results were processed. The relationship between the TCM syndrome and coronary Gensini integral were analyzed comparatively. **Results:** The severity of coronary lesions in different syndrome types was expressed in the form of Gensini integral. The research showed that the average Gensini integral of each groups displayed a trend of excess syndrome (53.45±50.3) > mixed syndrome (50.19±50.76) > deficiency syndrome (47.44±43.53). The value of blood stasis integral was (52.82±51.14) while for non-blood stasis syndrome the value was (47.24±41.26). **Conclusion:** There is a correlation between Gensini integral of the coronary arteries and TCM Deficiency and excess syndrome and blood stasis syndrome. TCM syndrome type in Gensini integral expression shows excess syndrome > mixed syndrome > deficiency syndrome; blood stasis syndrome is higher than non-blood stasis syndrome, which is of great significance on judgments of severity of coronary artery disease.

【Key words】 Unstable angina pectoris; Gensini integral; TCM syndrome

冠心病不稳定型心绞痛是常见的冠状动脉粥样硬化性心脏病之一,是介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死、猝死之间的一组临床心绞痛综合征,具有进行性恶化的趋势,易恶化为急性心肌梗死或猝死。冠状动脉(简称“冠脉”)造影是目前公认诊断冠心病的“金标准”。用冠脉造影对中医证候进行佐证,有助于阐明中医证候的实质。目前冠脉造影的评价指标主要有冠

脉病变支数、冠脉病变积分和冠脉狭窄程度等^[1]。冠脉造影结果主要应用冠脉病变支数与狭窄程度等指标,在一定程度上反映了冠脉病变的情况。因此制定精确的标准,将冠脉造影与中医证候结合,量化冠脉病变程度的相关指标,仍需进一步深入研究。本文将从衡量冠状动脉冠脉狭窄程度的 Gensini 积分切入,探讨冠心病不稳定型心绞痛患者 Gensini 积分与中医证候的相关性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 冠心病不稳定型心绞痛诊断标准参照

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(8130214)

[△]通信作者(电子邮箱:wangwei@bucm.edu.cn)

美国心脏病学院(ACC)/美国心脏学会(AHA)/美国医师学院及美国内科学会 ACP-ASIM 联合议定的《慢性稳定型心绞痛诊疗指南(1999年)》^[2],以及中华医学会心血管病分会 2000年制订的《不稳定型心绞痛诊断和治疗建议》^[3]。冠状动脉造影的诊断标准采用 Judkin's 方法做冠状动脉造影(CAG)检查,由专业的有经验的心内科医生完成,结果由有经验的心内科医生 2人以上共同完成阅片出具报告。根据冠状动脉造影结果,病变至少在 2个 X线投影位置上均能看到冠状动脉分支,段狭窄 $\geq 50\%$ 即可诊断为冠心病。冠状动脉病变严重程度评判根据 Gensini 的方法计算积分值^[4]。中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。纳入标准:住院患者,年龄 45~75岁;符合冠心病不稳定型心绞痛诊断标准;且行冠状动脉造影证实冠状动脉至少有 1支血管显著狭窄($\geq 50\%$)。排除标准:急性心肌梗死、心肌炎、心包疾病、心脏神经官能症、肋间神经痛、更年期症候群及严重颈椎病引起胸痛者;其他疾病引起的心绞痛,如风湿热、梅毒、先天性冠状动脉畸形、肥厚型心肌病、主动脉瓣狭窄或关闭不全者;合并有脑中风、糖尿病、肺部感染、肾炎、肾衰、泌尿系感染、风湿病、重度心律失常、心衰、肿瘤、肝、肾、造血系统、内分泌系统等严重原发性疾病;高血压病史血压未经控制或经控制后仍收缩压 ≥ 180 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg 者;妊娠期或哺乳期妇女,过敏体质患者(纳入时非过敏状态者除外),精神病患者。

1.2 临床资料 所有病例来源于 2010年10月至 2011年3月的首都医科大学附属北京安贞医院心内科,共计 212例。男性 142例,女性 70例;男女比例约为 2:1;年龄 38~75岁,平均(59.51 \pm 8.07)岁。

1.3 研究方法 1) 临床调查。依据课题组需要设计 CRF 表草案,课题组在文献研究的基础上,结合临床专家的建议初步制定出冠心病不稳定型心绞痛临床横断面信息采集表的基本框架结构,并进行 2轮 60名全国 9家三甲医院、从事中医、中西医结合的副主任医师以上专家的问卷调查,采用德尔菲评价法综合专家问卷调查结果确定中医四诊信息条目。通过优化和调整采集表在某些结构或内容上存在的一些问题,确定纳入不稳定型心绞痛主要证候要素诊断的四诊信息,形成了不稳定型心绞痛临床横断面信息采集表的正式表。课题组召集参研人员进行 CRF 表格填写的专业培训,培训内容包括明确数据表的填写流程和方法。所有人选病例根据实际情况填写 CRF 表。2) 数据库的建立与运行。以 Epidata3.0 为基础,本着易用性和可操作性的原则建立调查数据库。数据采用双录入方式,两次录入所有数据汇总合并后经差异逻辑法,如存在错误数据,核查 CRF 表格及原始病例数据进行校正。

1.4 统计学处理 由课题组专业人员负责进行数据

的整理。应用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,一般资料采用描述性分析(频数分布法),计量资料进行 *F* 检验,双组计量资料进行 *t* 检验,多组资料进行方差分析。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医虚实辨证分型情况及中医虚实辨证与 Gensini 积分的关系 见表 1。212 例冠心病不稳定型心绞痛患者中,中医诊断均属于“胸痹”范畴。中医证候要素包括血瘀、气滞、痰浊、寒凝、气虚、阴虚、阳虚等,中医证型呈现了 14 种。按照中医虚实辨证分类,实证 106 例,主要涉及血瘀证、痰阻证、气滞证、寒凝证;虚证 59 例,主要涉及气虚证、阴虚证、阳虚证;虚实夹杂证 47 例。将不同证型的冠脉病变程度用 Gensini 积分的形式表达。研究显示,不稳定型心绞痛患者积分呈现实证>虚实夹杂证>虚证的趋势。

表 1 中医虚实辨证分布频数及 Gensini 积分与中医虚实辨证关系

证型	<i>n</i>	所占比例(%)	Gensini 积分(分, $\bar{x}\pm s$)
实证	106	50.00	53.45 \pm 50.30
虚证	59	27.83	47.44 \pm 43.53
虚实夹杂	47	22.17	50.19 \pm 50.76

2.2 中医血瘀证分型情况及与 Gensini 积分的关系

见表 2。按照中医证候分型,将 212 例不稳定型心绞痛分为血瘀证组和非血瘀证组,血瘀证组包括单纯的血瘀证,血瘀兼气滞证,血瘀兼痰浊证,气虚血瘀证,阴虚血瘀证,气阴两虚兼血瘀证等,共计 149 例;非血瘀证包括以上证型外的寒凝心脉证,痰阻心脉证,阳气亏虚证,心气不足证,气阴两虚证等,共计 63 例。按照 Gensini 积分原则,分别将血瘀证与非血瘀证的冠脉病变程度用积分的高低来表达,血瘀证积分为(52.82 \pm 51.14)分,非血瘀证积分为(47.24 \pm 41.26)分,两组证型之间比较差异显著(*P*<0.05)。

表 2 中医血瘀证与非血瘀证分布频数及与 Gensini 积分关系

证型	<i>n</i>	所占比例(%)	Gensini 积分(分, $\bar{x}\pm s$)
血瘀证	149	70.28	52.82 \pm 51.14
非血瘀证	63	29.72	47.24 \pm 41.26

3 讨论

3.1 胸痹的病机演变与中医虚实辨证及冠脉狭窄程度、Gensini 积分之间的联系 冠心病不稳定型心绞痛属于中医“胸痹”的范畴,对不稳定型心绞痛的病机,目前较一致的看法为本病属本虚标实之证,标实以血瘀、气滞、痰浊、寒凝为主,本虚以气虚、阴虚、阳虚为主。本病标本互为因果,引起心脉阻滞,以致不通则痛,不荣

则痛^[6]。在本病的形成和发展过程中,胸痹在急性发作期大多属于实证,在疾病慢性发展变化的阶段,转化成虚实夹杂证,久病损伤人体正气,致气血阴阳皆虚之本虚证。冠心病不稳定型心绞痛患者选择冠脉造影,多数是在急性发作期,即实证期,临床症状明显,冠脉狭窄严重,Gensini积分高;之后患者接受一定的中西医治疗后,临床症状随着冠脉狭窄得到控制而缓解减轻,此时中医证候会呈现虚实夹杂证,由于该病本身无法治愈,病久自然损伤人体的正气,最终导致本虚标实,Gensini积分根据冠脉造影结果而降低。

3.2 Gensini积分与冠脉病变的关系及意义 冠状动脉 Gensini 积分反映的是斑块的负荷情况,但没有涉及分叉、钙化和扭曲病变特征。它是目前公认用于衡量冠脉狭窄程度的指标,冠状动脉病变严重程度评判根据 Gensini 的方法计算积分值。每支冠脉血管病变狭窄程度根据造影结果进行定量评定,狭窄程度以最严重处为标准各病变支得分总和,即为每位患者冠脉病变的 Gensini 总积分;不仅可以量化地反映不稳定型心绞痛冠状动脉的病变程度,深入研究中医证候与 Gensini 积分的关系,而且为中医证候的量化研究提供了新的研究路径。

3.3 目前已有文献中的研究成果 已有许多研究证实中医证型与冠状动脉造影结果的相关性,其中很多关于运用 Gensini 积分来判断冠状动脉狭窄程度与中医证候之间的联系。任毅、张鹏等^[7-8]发现 Gensini 分数随着中医证型兼夹证的增多而增大,非痰非瘀证、痰浊证、血瘀证、痰瘀相兼证的 Gensini 积分逐渐升高。孙晓磊等^[9]认为冠心病 Gensini 积分、冠状动脉狭窄程度与气虚证、痰浊证呈正相关。冠心病发病后,随着气虚证、痰浊证的出现,其 Gensini 积分、冠脉狭窄程度会随之增加,提示其冠脉病变程度会趋于严重;随着阳虚证的出现,其冠脉病变支数会随之增多,提示其冠脉病变范围会趋于增加。杜健鹏等^[10-11]发现血瘀证患者冠状动脉病变长度与 Gensini 评分的数值均高于非血瘀证者。血瘀兼痰浊患者均高于非血瘀证者。林钦等^[12-14]认为 Gensini 积分阴寒凝滞证>心血瘀阻证>阳气虚衰证>痰阻心脉证>气阴两虚证>气虚血瘀证>心肾阴虚证>气滞血瘀证。提示其中医病理变化依气滞→血瘀→痰浊次序由轻到重发展,标实证由滞到瘀,继而蕴久化浊;本虚方面,以阴虚→气虚→气阴两虚→阳虚顺序,冠状动脉病变程度逐渐加重,本虚证由阴虚、气虚逐渐耗伤阳气而向阳虚发展。综上所述,前人研究已经发现不稳定型心绞痛冠脉 Gensini 积分与中医证候关系密切,随着疾病的发展演变,冠脉 Gensini 积分虚证比实证高,血瘀证高于非血瘀证。

3.4 本文的研究成果 本次研究结果表明,患者的中医证型以实证最为多见,血瘀证是冠状动脉异常者最

常见证候。冠状动脉 Gensini 积分呈现实证>虚实夹杂证>虚证的趋势,说明实证的患者冠状动脉 Gensini 积分高,提示病变支数多,病变程度较重。因为实证主要考虑发生于不稳定型心绞痛的急性发作期或者症状明显期,则冠脉狭窄严重,Gensini 积分高。而症状缓解期或继而发展成慢性期,中医辨证多属虚实夹杂或虚证,急性期过后经药物治疗诸症减轻,且 CTA 结果提示的虚实辨证及血瘀证的分辨对冠状动脉病变判断存在一定的指导。

运用现代化西医检查手段冠脉造影,CTA 结果按照 Gensini 积分客观标准化计算疾病的病变程度,以量化病情,再结合中医临床辨证论治,中西医合参治疗冠心病不稳定型心绞痛,即西医的先进检查技术辅助中医临床辨证论治,具有极大指导意义。如程鹏等^[15]提出冠脉造影结果及血脂水平与中医证型有一定的相关性。因此,中医临床研究也已不再局限于传统的中医四诊,而是在“病证结合”原则指导下,充分利用 CAG 使中医望诊深入到机体的冠脉内部,作为中医望诊手段的延伸,逐步使 CHD 中医辨证论治体系更加客观化和规范化,对 CHD 的中医辨证研究具有重大意义。并且中西医合参信息的整合,对于临床大部分疾病选择治疗方案都非常重要^[16]。

综上所述,由于冠状动脉 Gensini 积分是目前公认用于衡量冠脉狭窄程度的指标,不仅可以量化地反映不稳定型心绞痛冠状动脉的病变程度,有助于深入研究中医证候与 Gensini 积分的关系,而且为中医证候的量化研究提供了新的研究路径。

参 考 文 献

- [1] 王建国,龚培培,李琳,等. 冠心病中医证型与冠状动脉造影的相关性研究进展[J]. 湖南中医药大学学报,2014,10:16.
- [2] 廖晓星,马虹. 慢性稳定型心绞痛诊疗指南(1999年)——美国心脏病学院(ACC)/美国心脏学会(AHA)/美国医师学院及美国内科学会 ACP-ASIM 联合议定[J]. 岭南心血管病杂志,2000,6(3):215-216.
- [3] 陈纪林,宁田海,朱文玲. 不稳定型心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(6):409-412.
- [4] Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease[J]. The American Journal of Cardiology, 1983, 51(3):606.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:41.
- [6] 周仲英. 新世纪全国高等中医院校规划教材:中医内科学[J]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:142-144.
- [7] 任毅,陈可冀,张敏州,等. 405例冠心病患者冠状动脉造影结果与中医证型的相关性[J]. 中医杂志,2010,51(8):725-728.

基于数据挖掘丁氏内科黄文东流派治疗 溃疡性结肠炎用药规律分析*

王志敏 戴彦成[△] 张亚利 郑烈[△] 陈璇 陈得良 戴悦婷 唐志鹏
(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200126)

中图分类号:R574.62 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1652-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.003

【摘要】 本文通过对上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科 2010 年至 2014 年近 5 年溃疡性结肠炎(UC)住院患者的病史进行回顾性分析,采用数据挖掘技术(Weka 3.6.3),从各证型基本方、组方规律等多角度研究分析海派中医丁氏内科黄文东流派治疗 UC 的用药经验,以期做好传承与创新。

【关键词】 溃疡性结肠炎 数据挖掘 黄文东 用药规律

Data Mining Analysis on the Medication Rules of Ding's Internal Medicine HUANG Wendong Schools on Ulcerative Colitis WANG Zhimin, DAI Yancheng, ZHANG Yali, et al. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200126, China.

【Abstract】 By analyzing the hospital medical history of ulcerative colitis patients in Longhua Hospital affiliated to Shanghai University of TCM between 2010 and 2014, the aim of this paper is to make data mining analysis with Weka 3.6.3 on the medication rules of Ding's Internal Medicine HUANG Wendong Schools on ulcerative colitis through aspects, such as the basic formula of each TCM syndromes and the law of prescription composing, with the hope of inheritance and innovation.

【Key words】 Ulcerative colitis; Data mining; HUANG Wendong; Medication rules

溃疡性结肠炎(UC)是一种以腹痛、腹泻、黏液脓血便、里急后重等为主要表现的自身免疫性疾病,病变主要累及黏膜及黏膜下层,病情迁延难愈,症状易反复,一定程度上影响患者的身心健康^[1-3]。研究人员通过分析流行病学文献资料发现,UC的发病率和癌变率均有逐年增高的趋势,值得引起重视^[4-5]。UC隶属于中医学“泄泻”“痢疾”“下利”等范畴。中医药不仅在改善 UC 患者的临床症状方面具有很好的疗效,在缓解和预防复发上也具有很大的优势^[6]。龙华医院脾胃病科创始人黄文东先生,系海派中医丁氏内科的第一代传人,精研《金匱要略》《脾胃论》及叶天士学说,尤为推崇李东垣“脾胃为后天之本”“内伤脾胃,百病由生”学说,治疗脾胃病见解独特,其效如桴鼓。数据挖掘是从数据库中提取隐含的具有潜在应用价值的信息或模式的一种方法,研究者将其引入中医药研究领域,力求寻找最佳的临床用药组合与用药规律。本

文采用回顾性分析的方法,通过收集我院脾胃病科住院 UC 患者的病史资料,分析其中药处方用药特点,期望能更好总结 UC 的诊治规律,做好传承与创新的工作。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 收集 2010 年 1 月 1 日至 2014 年 12 月 31 日期间,上海中医药大学附属龙华医院脾胃病科符合 UC 诊断标准的住院病例。西医诊断标准按照《我国炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[7],中医证型诊断标准参照《溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见》^[8],中医辨证证型可分为:大肠湿热证、脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证、脾肾阳虚证、阴血亏虚证。

1.2 病历资料收集和数据的预处理 计算上述时间内 UC 住院总例数时,多次入院者算 1 例,其中计算每年例数时,若同年多次入院,算 1 例;若不同年份入院则各算 1 例。收集、整理、记录住院 UC 患者的基本资料,及入院首次处方用药,相关资料填入《UC 病例观察表》中,研究内容录入 Excel,建立数据库。根据患者的入院症状表现及中药用药特点,参考上述中医辨证标准,对住院患者进行辨证分型,研究入院后的首次处

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81403355;81573892);上海市卫计委杏林新星计划(ZY3-RCPY-2-2001);海派中医流派(丁氏内科)传承研究项目(ZY3-CCCX-1-1001)
[△]通信作者(电子邮箱:daiyancheng2005@sohu.com)

方用药,对不同炮制方法的中药、中药的别名进行统一规范化处理(如:米仁-薏苡仁)^[9]。研究资料经整理、核对无误后,录入 Excel,建立数据库。

1.3 数据挖掘方法 观察指标采用 Weka 3.6.3 数据挖掘软件,使用 Associate 中的 Apriori 算法进行药对与药组之间的关联规则分析。其中支持度表示药物组合在所选处方中出现的频次。置信度表示药对或药组中,左边为 A,右边为 B,当 A 药出现时 B 药出现的概率(A 出现后,本参数越接近 1,B 出现的概率越高)。提升度=1 时表示 A 和 B 独立。数值越大(> 1),表明 A 和 B 有较强的关联度。观察 UC 患者中医证型分布及中药处方用药特点,包括中医证型分布、常见中医证型的处方用药特点以及该病整体处方用药特点。通过分析药物的频次、药物关联规则,归纳出常用药对、药组、核心药物以及常见中医证型的用药规律。

1.4 统计学处理 采用数据挖掘软件进行分析,首先对数据进行清理,将每首处方作为一条记录,每味中药作为一个变量,根据该处方中药物的出现与否赋值为“T”或“?”,选择保留用药频次≥15 的药物,保存备用。关联性分析采用 Weka 3.6.3 数据挖掘软件,使用 Associate 中的 Apriori 算法进行药对与药组之间的关联规则分析。设置筛选置信度≥80%的前 200 对药组或药对,可以得到 200 对药对/药组与其中每种药物/药组的出现频次,利用该结果计算支持度与提升度进行进一步的筛选,筛选置信度≥90%,支持度≥40%,提升度>1 的药对和药组。核心药物分析通过统计药方中所有药组的频次,筛选出现频次≥100 的药组,作为核心药物与配伍。使用 Cytoscape 3.2.1 软件显示网络并进行分析,输入药组分别作为 Source Interaction 与 Target Interaction,频数为 Edge Attributes,选择 Edge 的 Label 的 Column 为频数,Mapping type 为 Passthrough Mapping,得到 12 种核心药物与其配伍网络图。

2 结果

2.1 中医辨证分型分布 入选的 258 例患者,按照本课题采用的中医辨证分型标准,在我科 2 位副主任医师的指导下,结合患者入院时症状表现,患者舌脉及处方用药,对住院患者进行中医辨证。发现中医证型所占比例由大到小依次为:脾虚湿蕴证(108 例,41.86%)、大肠湿热证(62 例,24.03%)、肝郁脾虚证(39 例,15.12%)、脾肾阳虚证(25 例,9.69%)、寒热错杂证(20 例,7.75%)、阴血亏虚证(4 例,1.55%)。中医证型以虚实夹杂证(脾虚湿蕴证、寒热错杂证、肝郁脾虚证)为主,占 64.73%,其次是实证(大肠湿热证)占 24.03%,虚证(脾肾阳虚证、阴血亏虚证)占 11.24%

2.2 UC 患者的中药用药特点分析

2.2.1 主要证型的高频用药分析 分析患者入院时的

首次处方对主要证型的 UC 住院患者的中药用药特点进行分析如下:脾虚湿蕴证患者中,总共出现中药 1774 次,使用频次排名前 15 的中药见表 1。大肠湿热证患者中,共出现中药 974 次,使用频次排名前 15 的中药见表 2。肝郁脾虚证 UC 患者中共出现中药 582 次,使用频次排名前 15 的中药见表 3。

表 1 脾虚湿蕴证中的高频使用药物

中药	频次	总频次	百分比(%)	类别	功效
地榆	99	1774	5.58	凉血止血药	凉血止血
白术	99	1774	5.58	补气药	健脾燥湿
茯苓	98	1774	5.52	利水渗湿药	健脾渗湿
党参	96	1774	5.41	补气药	益气健脾
马齿苋	95	1774	5.36	清热解毒药	利肠止泻
木香	83	1774	4.68	理气药	行气止痛
陈皮	73	1774	4.11	理气药	理气健脾
甘草	71	1774	4.00	补气药	益气补中
白芍	56	1774	3.16	补血药	柔肝止痛
黄连	56	1774	3.16	清热燥湿药	清热燥湿
黄芪	49	1774	2.76	补气药	补气和
熟薏苡仁	46	1774	2.59	利水渗湿药	健脾止泻
白及	45	1774	2.54	收敛止血药	收敛止血
山药	43	1774	2.42	补气药	健脾补肾
三七	42	1774	2.37	化瘀止血药	化瘀止血

表 2 大肠湿热证中的高频使用药物

中药	频次	总频次	百分比(%)	类别	功效
地榆	59	974	6.06	凉血止血药	凉血止血
马齿苋	58	974	5.95	清热解毒药	利肠止泻
黄连	53	974	5.44	清热燥湿药	清热燥湿
茯苓	50	974	5.13	利水渗湿药	健脾渗湿
甘草	50	974	5.13	补气药	益气补中
木香	48	974	4.93	理气药	行气止痛
黄芩	47	974	4.83	清热燥湿药	清热燥湿
白术	43	974	4.41	补气药	健脾燥湿
白芍	39	974	4.00	补血药	柔肝止痛
白及	33	974	3.39	收敛止血药	收敛止血
熟薏苡仁	32	974	3.29	利水渗湿药	健脾止泻
三七	30	974	3.08	化瘀止血药	化瘀止血
陈皮	29	974	2.98	理气药	理气健脾
侧柏叶	27	974	2.77	凉血止血药	凉血止血
苍术	24	974	2.46	化湿药	燥湿健脾

2.2.2 整体用药特点分析 分析患者入院时的首次处方共出现中药 166 味,出现的总频次为 4117 次。使用频次≥15 的药物如表 4 所示,药物的平均剂量都在常用剂量范围之内。

表3 肝郁脾虚证中的高频使用药物

中药	频次	总频次	百分比(%)	类别	功效
马齿苋	35	582	6.01	清热解毒药	利肠止泻
白术	35	582	6.01	补气药	健脾燥湿
党参	34	582	5.84	补气药	益气健脾
茯苓	32	582	5.50	利水渗湿药	健脾渗湿
地榆	29	582	4.98	凉血止血药	凉血止血
白芍	27	582	4.64	补血药	柔肝止痛
木香	26	582	4.47	理气药	行气止痛
甘草	25	582	4.30	补气药	益气补中
黄芪	20	582	3.44	补气药	补气和
陈皮	19	582	3.26	理气药	理气健脾
白及	19	582	3.26	收敛止血药	收敛止血
防风	17	582	2.92	解表药	胜湿止痛
熟薏苡仁	16	582	2.75	利水渗湿药	健脾止泻
山药	16	582	2.75	补气药	健脾补肾
三七	15	582	2.58	化瘀止血药	化瘀止血

表4 常用药物统计表

中药	频次	平均剂量(g)	中药	频次	平均剂量(g)
马齿苋	226	27.41	防风	60	9.90
地榆	223	26.93	白扁豆	57	11.68
茯苓	220	13.90	秦皮	55	10.85
白术	213	12.75	半夏	54	8.22
木香	194	7.94	茜草	54	18.44
党参	191	12.58	枳壳	45	16.73
甘草	181	6.12	芡实	37	13.62
陈皮	154	8.61	生薏苡仁	35	24.43
白芍	148	15.77	益智仁	32	11.81
黄连	135	4.60	炮姜	31	6.73
熟薏苡仁	115	24.81	乌梅	29	6.00
白及	113	5.42	补骨脂	28	14.89
黄芪	107	20.55	地锦草	28	17.68
三七	107	7.35	仙鹤草	25	19.08
山药	105	22.49	葛根	21	15.43
苍术	71	12.21	槐米	20	16.65
黄芩	71	10.06	石榴皮	18	15.50
侧柏叶	70	22.07	莲子	17	14.65
焦六曲	68	15.31	藕节炭	16	30.00
砂仁	68	4.85	鸡冠花	15	15.00
焦山楂	64	15.19	荆芥	15	9.40
大腹皮	63	16.05	延胡索	15	11.80

2.2.3 常用药对和药组关联规则 采用 Weka 3.6.3 筛选出置信度 $\geq 90\%$,支持度 $\geq 40\%$,支持度 >1 的药对和药组,其中药对配伍按置信度由大到小排名前3的

依次为白及-马齿苋,白及-地榆,白术-茯苓,见表5。3位中药的药组关联分析结果按照置信度由大到小排名依次为地榆-黄连-马齿苋,地榆-陈皮-马齿苋,地榆-白芍-马齿苋,见表6。

表5 常用药对关联规则分析结果

编号	药对	置信度(%)	支持度(%)	提升度
1	白及 马齿苋	92.92	40.70	1.06
2	白及 地榆	92.92	40.70	1.08
3	白术 茯苓	91.55	75.58	1.07
4	地榆 马齿苋	91.48	79.07	1.04
5	黄连 马齿苋	91.11	47.67	1.04
6	白芍 马齿苋	90.54	51.94	1.03
7	马齿苋 地榆	90.27	79.07	1.04
8	陈皮 马齿苋	90.26	53.88	1.03

表6 常用药组关联规则分析结果

编号	药对	置信度(%)	支持度(%)	提升度
1	地榆 黄连 马齿苋	95.80	44.19	1.09
2	地榆 白芍 马齿苋	95.31	47.29	1.09
3	地榆 陈皮 马齿苋	94.70	48.45	1.08
4	马齿苋 甘草 地榆	94.19	56.59	1.09
5	茯苓 黄连 马齿苋	93.86	41.47	1.07
6	白术 甘草 茯苓	93.38	54.65	1.10
7	地榆 木香 马齿苋	92.94	61.24	1.06
8	地榆 茯苓 马齿苋	92.71	68.99	1.06

2.2.4 核心药物与配伍 258例UC患者的核心用药12味,包括马齿苋、地榆、熟薏苡仁、白术、党参、茯苓、木香、陈皮、白芍、甘草、黄连、白及。具体核心药物配伍网络关系见图1。

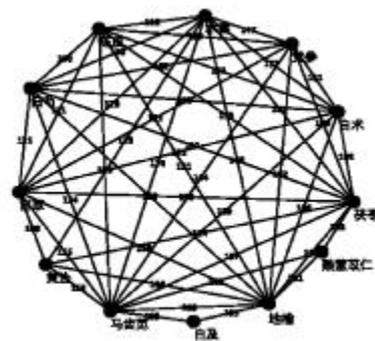


图1 核心药物与配伍网络图

3 讨论

传统医学认为感受外邪、饮食不洁(节)、情志内伤和素体脾肾亏虚与UC的发生尤为相关,病位虽然在大肠,但涉及肝、脾、肾、肺诸脏。脾气亏虚是UC的主

要基础,湿热蕴肠、气滞络瘀是基本病机,瘀血阻脉贯穿疾病的整个过程,内疡形成是局部的病理表现。因此本次课题研究发现,UC患者中脾虚湿蕴证、大肠湿热证、肝郁脾虚证所占比例最大。

脾胃虚弱是UC的发病之根本,正如《诸病源候论》所云“凡痢皆由荣卫不足,肠胃虚弱,冷热之气乘虚入客于肠间,虚则泄,故为痢也”。本研究表,我科在治疗脾虚湿蕴证UC以香砂六君子汤加减为基础方,加上薏苡仁、黄连等健脾化湿,地榆、白及、三七等凉血、化瘀、收敛止血。临床治疗上注重健脾化湿,以助脾运,佐以凉血及止血药,标本兼顾。

明·吴崑《医方考·卷二·痢门第十一》认为“痢,滞下也。患病大都责于湿热,热伤气,故下白;热伤血,故下赤;热伤大肠,则大肠燥涩,故里急后重”。本研究表,我科在治疗大肠湿热证UC上以芍药汤加减为基础方,加上茯苓、苍术、白术、薏苡仁等化湿药增强祛湿力度,加上地榆、侧柏叶、白及、三七等凉血、化瘀、收敛止血,止血不留瘀。体现了我科在治疗大肠湿热证UC患者中注重清热化湿,气血并调,正所谓“行血则便脓自愈,调气则厚重自除”。

陈无择指出脏气郁结是痢疾的内因之一,他认为“因脏气郁结,随其所发,便利脓血,作青黄赤白黑之不同者,即内所因也”。本研究表,我科在治疗肝郁脾虚证UC中主要以痛泻要方为基础方,补脾柔肝,加上党参、黄芪、茯苓、山药、熟薏苡仁等增强补脾之力,马齿苋、地榆、白及、三七等凉血止血,化瘀止血与收敛止血同用,止血不留瘀,减轻患者黏液脓血便的症状。

频率 ≥ 15 的中药中,不同类别中药的使用频率依次为:止血药、清热解毒药、补气药、理气药、化湿药、利水渗湿药、柔肝止痛药、消食药、补阳药、解表药、收敛止泻药和活血止痛药。常见的药物配伍与药组关联分析体现了我科在治疗上UC标本兼顾,清热解毒,凉血、收敛止血并用,兼顾健脾的特点,且与我科活动期UC患者以黏液脓血便为主的临床症状相符合。海派中医丁氏黄文东流派在治疗泄泻上首重辨别虚实,强调健运脾胃与清肠化湿的配伍应用,认为脾胃虚弱是泄泻发病之根本,在处方用药中注意顾护脾胃之气,强调慎用以防苦寒伤胃,认为久泻即使肠中湿热症状比较明显,但仍有脾胃亏虚的一面,强调在使用苦寒之药清热燥湿时,应与木香、炮姜炭、肉桂等温里药相佐使用,使苦寒不致伤胃,清热不致伤阳^[10]。

马贵同教授系丁氏内科的第二代传人,师从黄文东先生,其在治疗UC上的经验主要如下。1)详查病机,提出脾胃虚损为本病之本,湿热瘀滞为致病之标。2)健脾化湿,贯穿始终。3)辨证与辨病相结合,在疾病的活动期,以邪实为主,主张祛邪为主,扶正为辅,清热除湿为主,辅以健脾益气,方常选用芍药汤、葛根芩连

汤或白头翁汤合四君子汤加减;对于久病或缓解期患者,强调以虚为主,治疗上主张健脾益气或温补脾肾,方常选用参苓白术散、小建中汤、六君子汤加减。在治疗UC的过程中,尤为强调脾虚在发病及转归中的主导地位,处方用药健脾益气药使用较多。4)舒畅情志,调摄饮食。临床上,UC的病程迁延难愈,给患者生活和精神上带来困扰,部分UC患者可伴有焦虑、忧郁、胸胁胀闷、喜叹息等情志欠畅的临床表现。既可能是因郁致病,又可能是因病致郁。在临床诊治UC合并情志抑郁的患者时,马老一方面给予患者心理疏导,另一方面处方用药中常加用甘麦大枣汤、合欢皮、柴胡等解郁安神。除了舒畅情志外,马老还注重嘱咐患者饮食上的禁忌,如海鲜、奶制品、粗纤维食物等应禁食,以防疾病诱发,重视做好未病先防的预防工作,这也是马老多年的经验总结^[11-15]。

本课题所录入的2010至2014年治疗UC的中药处方,系丁氏内科黄文东流派第二代传人马贵同教授和第三代传人唐志鹏、龚雨萍主任,朱凌云、费晓燕、李凯副主任的处方用药。从总体用药特点上看,我科在治疗UC处方用药中,主要以健脾化湿、凉血止血为主,较多的使用健脾益气药,注重顾护后天脾胃之气,使正复邪去,也恰好传承了黄老和马老对于痢疾的认识及治疗经验。除此之外,处方用药还有4大特色。1)消食药:善用焦山楂、焦六曲等消食药助脾运,减轻脾胃运化的负担。2)柔肝药:注重情志在UC发病中的作用,擅于从肝脾论治,抑肝扶脾,善用白芍柔肝补脾,通过柔肝间接补脾,达到止泻的作用。3)解表药:擅长使用解表剂中的风药如荆芥、防风达到祛风胜湿止泻的作用,以及一些升阳止泻药如葛根等。4)利水渗湿药:常用茯苓、薏苡仁之类健脾渗湿药渗湿于下^[16-17]。我院脾胃病科从脾论治UC的传承经验可供临床参考。

参 考 文 献

- [1] Jelsness-Jørgensen LP, Bernklev T, Henriksen M, et al. Chronic fatigue is associated with increased disease-related worries and concerns in inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(5):445-452.
- [2] Mawdsley JE, Ramp ton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications [J]. Gut, 2005, 54(10): 1481-1491.
- [3] 李孝镇,唐志鹏,谢建群. 溃疡性结肠炎患者的生存质量分析 176例 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(32): 3486-3492.
- [4] Russel MG. Changes in the incidence of inflammatory bowel disease what does it mean [J]. Eur J Intern Med, 2000 (11): 191-196.
- [5] Jiang XL, Cui HF. An analysis of 10218 ulcerative colitis cases in China [J]. World J Gastroenterol, 2002(8):158-161.
- [6] 王新月. 溃疡性结肠炎中西医治疗优势与对策 [J]. 中国中

模拟手法压力刺激对颈性眩晕血瘀证患者血清损伤后内皮细胞的影响*

傅品来¹ 范志勇^{2△} 张竞之³ 李黎² 彭志允¹ 田宁¹ 苏碧莹¹ 吴栓¹

(1.广东省中西医结合医院,广东 佛山 528200;2.广东省中医院,广东 广州 510120;3.广州医科大学附属第二医院,广东 广州 510260)

中图分类号:R255.3 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1656-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.004

【摘要】目的 观察模拟手法压力刺激对颈性眩晕血瘀证患者血清损伤的人脐静脉内皮细胞的影响及机制。**方法** 将培养的颈性眩晕血瘀证患者血清损伤的人脐静脉内皮细胞(HUVEC-C)分为血瘀证组(DMEM+10%患者血清+0 mmHg)、低压组(DMEM+10%患者血清+90 mmHg)和高压组(DMEM+10%患者血清+180 mmHg),健康对照组(DMEM 培养液细胞+10%健康人血清+0 mmHg),于相应压力干预实验后,倒置显微镜下观察其形态学变化,MTT法检测其活性,硝酸还原酶法检测一氧化氮(NO)浓度,放射免疫分析技术测定内皮素(ET)。**结果** 经过低压力刺激干预后细胞形态有一定变化,细胞活性有所提高,增加NO释放、抑制细胞ET释放,而高压力刺激则无显著影响。**结论** 颈性眩晕血瘀证患者血清可以损伤血管内皮细胞,适当的压力刺激能增强细胞的活性和维持细胞的形态结构,压力刺激调节血管内皮细胞血管舒缩活性物质ET、NO合成释放,这可能是手法发挥活血化瘀功效的细胞生物学机制之一。

【关键词】 推拿手法 压力刺激 颈性眩晕 内皮细胞

Effect of Stress Stimulation of Manipulation on Endothelial Cells with Serum Induced Injury in Patients with Blood Stasis Syndrome of Cervical Vertigo FU Pinlai, FAN Zhiyong, ZHANG Jingzhi, et al. *Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Guangdong Provincial, Guangdong, Foshan 528200, China.*

【Abstract】Objective: To study the effect and mechanism of stress stimulation of manipulation on endothelial cells with serum induced injury in patients with blood stasis syndrome of cervical vertigo. **Methods:** The cultivated HUVEC-C of injury induced by the serum of the patient of blood stasis syndrome (BSS) were divided into blood stasis syndrome group (DMEM+10% serum of the patient+0 mmHg), low pressure group (DMEM+10% serum of the patient+90 mmHg), high pressure group (DMEM+10% serum of the patient+180 mmHg) and healthy control group (DMEM cell of nutrient solution+10% healthy human serum+0 mmHg). After corresponding stress intervenes in the experiment, the change of its configuration was put upside down under the microscope and observed, and its activity was tested by MTT assay, nitric reductase assay to measure NO concentration and radioimmunoassay (RIA) to measure ET. **Results:** After intervention of low stress stimulation, the cell configuration had some changes. Cell activity increased. It could increase NO release and inhibit release of ET. However, there was no obvious effect under the high stress stimulation. **Conclusion:** The serum of the patient of blood stasis syndrome (BSS) can injure the vascular endothelial cell. Appropriate stress stimulation can increase the cell activity and maintain the cell configuration. Stress stimulation can regulate the synthetic release of ET and NO of vascular active substances in vascular endothelial cell, which may be one of mechanisms of cell biology through technique effects of activating blood circulation to dissipate blood stasis.

【Key words】 Manipulation maneuver; Stress stimulation; Cervical vertigo; Endothelial cell

血管内皮细胞损伤在颈性眩晕及和血瘀证发病中

起到重要作用,中医推拿通过调控血管内皮功能治疗颈性眩晕具有良好效果,推拿起效往往又通过手法操作时产生的活血化瘀效应。从目前研究看,推拿治疗颈性眩晕产生活血化瘀效应的研究多着眼于颈部软组织、骨关节等层面,如松解痉挛的颈部肌群、纠正错缝

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373520);广东省自然科学基金(2015A030313345);广东省建设中医药强省科研立项(20141038);广东省佛山市科技局医学类科技攻关项目(201308177)
△通信作者(电子邮箱:fzystrong@163.com)

关节,增加椎动脉血流量等,这些研究毕竟属于宏观层面的研究,缺少细胞分子等微观层面的探讨,给临床、教学、科研带来了诸多不便,严重制约中医推拿的发展。要想在细胞分子等微观层面探讨推拿活血化瘀效应的细胞力学机制,那么构建推拿对细胞的力学加载模型必不可少^[1-2]。本课题利用颈性眩晕血瘀证患者血清损伤培养的正常脐静脉内皮细胞建立血管内皮损伤模型,采用能屏蔽体内各种干扰因素的体外细胞生物学实验为研究手段,实施压力刺激模拟一维推拿力学手法,形成具有病证结合特点的推拿对损伤细胞的力学加载模型,观察血管内皮细胞形态学变化及合成释放血管舒缩活性物质内皮素(ET)和一氧化氮(NO)的变化,为手法机械力学刺激“活血化瘀”理论提供细胞生物力学方面的基础。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 细胞来源及试剂 人脐静脉内皮细胞株(HUVEC-C)购自武汉大学中国典型培养物保藏中心。DMEM培养基为Gibco公司产品;南美胎牛血清为Gibco公司产品;胰蛋白酶、四甲基偶氮唑蓝(MTT)、二甲基亚砷(DMSO)为Sigma公司产品;NO试剂盒(南京建成生物工程研究所);ET放免试剂盒(北京东亚免疫技术研究所),其他试剂如碳酸氢钠、氯化钠、氯化钾、磷酸氢二钠、磷酸二氢钾、葡萄糖均为国产分析纯。

1.2 病例选择 收集2015年8月至2015年11月广东省中西医结合医院康复科门诊及住院确诊,颈性眩晕血瘀证患者20例为患者组。颈性眩晕的诊断标准参照全国第2届颈椎病专题座谈会制定的诊断分型标准^[3]及《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定。1)发病常与颈部体位改变有关;2)头痛,发作性或慢性头痛,头痛位于枕部;3)后颈部触诊检查,患者棘突多有病理性移位,相应的关节囊部位肿胀、压痛;4)仰头或转头试验阳性,作该试验可诱发眩晕,恶心,耳鸣,视力减退,或卒倒;5)可伴发神经根症状;6)X线平片可见正位片双侧钩椎关节变尖,侧方增生,棘突移位偏向一侧;侧位片生理曲度消失、变直,椎间隙狭窄,项韧带钙化;斜位片可见椎间孔变小,钩椎关节骨质增生;7)经颅多普勒超声(TCD),一侧或双侧椎-基底动脉血流速度降低,脑血流量相对减少(一部分为流速加快)。血瘀证诊断参照1986年修订的诊断标准^[5]。选择2015年8月至2015年9月广东省中西医结合医院招募健康志愿者20例为对照组。

1.3 血清收集 患者组及对照组均空腹取血,置入无菌带帽不抗凝干燥试管,自凝后离心(4℃,2000 r/min,15 min),取上清液置无菌EP管,冻存于-20℃,备用^[6-7]。酶标仪680型为美国Bio-rad公司产品。倒置相差显微镜及摄影装置为德国Leica公司等。

1.4 细胞培养 取人脐静脉内皮细胞株人脐静脉内皮细胞株(HUVEC-C),所有操作均采用对数生长期细胞。解冻复苏后以含10%胎牛血清的DMEM培养基培养,以0.25%胰酶消化传代。用于共聚焦显微镜观察的细胞种于0.5×0.5 cm²的盖玻片上,所有操作均采用对数生长期细胞。

1.5 细胞损伤模型的建立及传代培养 静态培养颈性眩晕血瘀证血管内皮细胞:参考相关文献及预实验^[7-9]拟定。取颈性眩晕血瘀证患者血清(含体积分数为10%的CV患者血清培养液),干预人脐静脉内皮细胞(取对数生长期),造成颈性眩晕血瘀证引起的血管内皮细胞损伤。传代培养:倒置相差显微镜镜下观察和记录细胞形态变化,细胞成铺路石样,单层生长、多形性、多棱形镶嵌排列,每2~3日更换1次培养基,当细胞长满瓶壁的80%以上时传代。

1.6 细胞加力前培养^[10-11] 取对数生长期细胞,弃培养液,加入0.25%胰酶+0.1%EDTA混合消化液消化细胞,约3~5 min;当瓶底出现针孔样透明时,用含10%小牛血清的DMEM终止消化细胞,调整细胞密度,按2×10⁵/mL接种于6孔培养板;显微镜下见细胞完全贴壁生长后,继续培养72 h;弃含10%小牛血清的DMEM培养液,准确更换含5%小牛血清的DMEM培养液3 mL,再培养24 h,使细胞同步化,备用。

1.7 分组 将实验血管内皮细胞样本随机分组,1)健康组:9000 μL DMEM+1000 μL 健康人血清+0 mmHg压力刺激。2)血瘀组:9000 μL DMEM+1000 μL 血瘀证患者血清+0 mmHg压力刺激。3)低压力组:9000 μL DMEM+1000 μL 血瘀证患者血清+90 mmHg压力刺激。4)高压力组:9000 μL DMEM+1000 μL 血瘀证患者血清+180 mmHg压力刺激。比较力学刺激对血管内皮细胞生物学状况的影响。

1.8 细胞力学加载方法 1)低压力组及高压力组:将压力刺激组的血管内皮细胞置于压力装置中,然后移入37℃含5% CO₂ 孵箱中,通过进气阀向高压锅内持续供应气体以调节压力稳定在预定的水平。维持压力装置内的压力分别达到90 mmHg和180 mmHg,每组每次加压时间都为2 h,两次加力间隔24 h,共加力2次,加力完成后取出细胞培养板,观察并提取细胞上清液或固定盖玻片上培养细胞以备检测。2)健康组及血瘀证组:将血管内皮细胞置于37℃含5% CO₂ 孵箱中,不施加压力刺激,于压力组实验开始同步培养,实验结束后取出细胞培养板,提取细胞培养液以备检测。

1.9 指标检测 1)细胞的形态观察:HUVEC-C细胞经过干预后于倒置相差显微镜下观察各组细胞的形态。2)MTT法检测细胞活性:将用不同条件培养基干预的每组8个复孔内皮细胞分别加入20 μL MTT(5 mg/mL),孵育4 h,倾去上清液,每孔加二甲基亚砷

(DMSO)150 μ L, 振荡 10 min, 使蓝紫色结晶充分溶解, 实验结束后, 在全自动酶标仪 570 nm 波长处测定各孔的 OD 值。3) 对细胞内分泌功能的影响: 细胞培养液中 NO 的测定采用硝酸还原酶法测定各组细胞培养上清液中 NO 含量, 按试剂盒操作步骤进行; 细胞培养液中 ET 的测定采用放射免疫分析技术检测。各组取上清液 500 μ L, 用高速冷冻离心机制成干粉, 然后稀释成 100 μ L 的待测样品进行实验。按 ET 测定试剂盒所述的均相竞争法和非平衡法处理样品, 利用放射免疫 γ 计数器测定样品中 ET 含量^[12]。

1.10 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 样本均数间的比较采用 t 检验; 与对照组的比较用单因素方差分析和组间 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组细胞形态比较 倒置相差显微镜下观察如图 1。1) 健康组: 细胞呈扁平状、长梭形、多角形或椭圆形, 镶嵌状紧密排列, 细胞核居中稍微隆起, 部分细胞轮廓亦不清。2) 血瘀证组: 细胞多呈多角形或椭圆形, 部分甚至呈圆形, 细胞间隙变宽, 部分细胞轮廓不清, 大多细胞胞浆中有暗色颗粒, 细胞碎片较多。3) 低压力组: 细胞呈长梭形、多角形或椭圆形, 镶嵌状紧密排列, 部分细胞胞浆中有暗色颗粒, 部分细胞轮廓亦不清。4) 高压力组: 多数细胞收缩变形, 部分呈椭圆形, 细胞碎片较多, 部分细胞轮廓不清, 细胞间隙变宽, 大多细胞胞浆中有暗色颗粒。

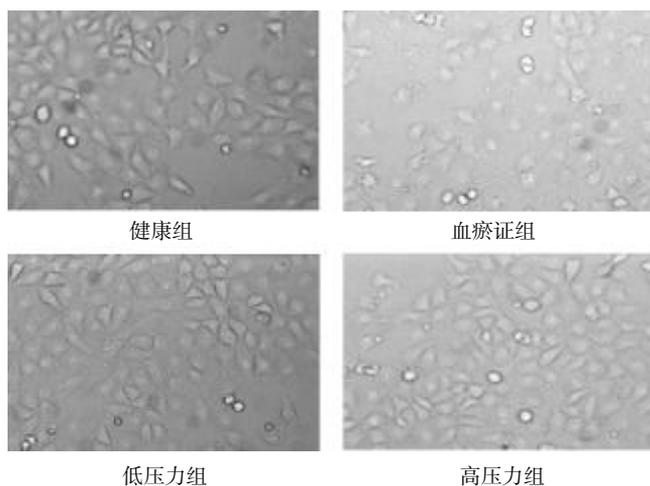


图 1 倒置相差显微镜下观察(200 倍)

2.2 MTT 法检测细胞活性 见表 1。血瘀证组与健康组比较, 细胞活性差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 加不同压力刺激干预后, 低压力组与血瘀证组相比, 细胞活性差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 高压力组和与血瘀证组相比, 细胞活性差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高低压力组比较细胞活性差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 1 各组患者血清对细胞活性及内分泌功能影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OD 值	ET (pg/mL)	NO (μ mol/L)
健康组	8	0.435 \pm 0.011 ^{△△}	126.409 \pm 3.744 ^{△△}	71.276 \pm 8.693 ^{△△}
血瘀证组	8	0.226 \pm 0.013	218.320 \pm 17.908	27.023 \pm 3.893
低压力组	8	0.332 \pm 0.036 ^{△△▲}	178.833 \pm 40.856 [△]	41.065 \pm 9.372 ^{△▲}
高压力组	8	0.252 \pm 0.039	204.380 \pm 32.822	27.466 \pm 3.733

与血瘀证组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; 与高压力组比较, [▲] $P < 0.01$ 。

2.3 对细胞内分泌功能的影响 见表 1。1) 血瘀证组与健康组比较, ET 含量差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 加不同压力刺激干预后, 低压力组与血瘀证组相比, ET 含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高压力组与血瘀证组相比 ET 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高低压力组比较 ET 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2) 血瘀证组与健康组比较, NO 含量差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 加不同压力刺激干预后, 低压力组与血瘀证组相比, NO 含量差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。高压力组和与血瘀证组相比 NO 含量差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。高低压力组比较 NO 含量差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3 讨论

血瘀证见于临床多科疾病, 血管内皮损伤为其共同的病理基础。因此临床同样要重视血管内皮功能损伤在颈性眩晕发病中的作用。目前中药的活血化瘀效应已经得到很好的研究共识, 而推拿疗法虽然疗效确切, 但许多机制尚未明确, 而尤其是推拿活血化瘀效应还缺少微观上的探讨, 因此本次研究以推拿对颈性眩晕血瘀证患者血清诱导的血管内皮细胞损伤模型作为研究的突破口, 然后运用细胞生物力学技术模拟推拿力学刺激对损伤模型进行干预, 因此有可能从微观角度阐明推拿治疗颈性眩晕的活血化瘀效应是由手法机械刺激改变血管内皮细胞功能的调节作用所致^[13-15]。

本次研究从血管内皮细胞形态学变化、细胞活性、细胞内分泌功能分析了压力刺激对颈性眩晕血瘀证患者血清诱导的血管内皮细胞损伤模型的机制。从细胞形态学看: 颈性眩晕血瘀证患者的血管内皮损伤的程度明显, 和健康组、压力刺激组有明显区别; 从细胞活性看: 和健康组相比, 颈性眩晕血瘀证患者血清可以降低血管内皮细胞的活性, 而经过低压力刺激后细胞的 OD 值明显提高, 但是和健康组相比还是有较大差异, 同时表明适当的力学干预能增强细胞的活性和维持细胞的形态结构; 从细胞内分泌功能看: 采用了最常用的血管舒缩因子 ET 及 NO 进行检测, NO 是最主要的血管舒张因子, 而 ET 是迄今所知的最强力的血管收缩因子, ET 和 NO 的平衡对维持正常的血管内皮功能起到至关重要的作用, 本次实验也表明低压力刺激在一

定程度增加 NO 释放,而抑制细胞 ET 释放,这些均表明一定的低压力刺激对损伤的血管内皮细胞具有一定的修复作用。

当然推拿作为机械力刺激的一种,不仅仅表现为压力刺激,手法在作用时往往还包括了牵张力、剪切力的多种形式,而且还存在不同力学动力学参数的组合,如力学刺激的力量、频率、时间,不同的发力形式、不同手法力学参数的组合势必对损伤的血管内皮细胞模型产生不同的影响结果,这些均值得我们作进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 范志勇,查和萍,陈利国,等. 病证结合思维对细胞推拿模型构建的启示[J]. 按摩与康复医学杂志,2012,3(11):69-70.
- [2] 范志勇,查和萍,陈利国,等. 细胞推拿模型的构建及作用机制研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2011,34(5):42-43.
- [3] 孙宇,陈琪福. 第二届颈椎病专题座谈会纪要[J]. 中华外科杂志,1993,31(8):472-474.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:349.
- [5] 第二届全国活血化瘀研究学术会议. 血瘀证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志,1987,7(3):129.
- [6] 张竞之,陈利国,贾会欣,等. 高血压病血瘀证患者血清对 HUVEC-C 形态、活性的影响[J]. 辽宁中医杂志,2011,38(2):206-208.
- [7] 张竞之,陈小忆,金伟孝,等. 丹皮酚对高血压病血瘀证患者血清损伤的 HUVEC-C 形态学、活性的影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2012,14(6):29-31.
- [8] 陈利国,胡小勤. 论病证结合血瘀证血管内皮细胞损伤模型的建立[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(3):267-269.
- [9] 彭志允,陈利国,范志勇,等. 丹参酮 II A 对血管内皮细胞损伤后 vWF 和 TM mRNA 的表达的影响[J]. 中华中医药杂志,2014,29(3):708-710.
- [10] 江瑜,陈波,李程,等. 体外压力刺激对血管内皮细胞 ET-1、PGI₂、IFN- β 和 TNF- α 合成释放影响的研究[J]. 按摩与康复医学,2015,6(18):134-136.
- [11] 李程,江瑜,陈磊,等. 动态力学刺激对血管内皮细胞血管舒缩活性物质 ET-1 和 PGI-2 合成释放影响的研究[J]. 时珍国医国药,2014,1(1):封2.
- [12] 李眺,陈利国,李权,等. 川芎嗪配伍黄芪多糖对血管内皮细胞的保护作用[J]. 中华中医药杂志,2011,26(11):2672-2674.
- [13] 范志勇,陈利国,张志坚,等. 从细胞力学的角度探讨手法力学刺激所致细胞应力效应[J]. 中国康复,2013,28(3):216-218.
- [14] 范志勇,吴山,林应强,等. 基于微观血瘀探讨血管内皮细胞损伤在颈性眩晕中的发病机制[J]. 成都中医药大学学报,2014,37(3):124-126.
- [15] 陈波,江瑜,张小珊,等. 机体非神经组织力学敏感细胞的研究与针推治疗作用机理的新思考[J]. 贵阳中医学院学报,2012,34(1):9-12

(收稿日期 2016-06-20)

(上接第 1651 页)

- [8] 张鹏,王伟,徐伟建,等. “痰瘀”分析 368 例冠状动脉造影确诊冠心病患者与中医证型的相关性[C]//中华医学会第 11 次心血管病学术会议论文摘要集,2009.
- [9] 孙晓磊. 冠心病患者中医证候与冠状动脉造影结果的相关性研究[D]. 济南:山东中医药大学,2010.
- [10] 杜健鹏,史大卓,李田昌,等. 冠心病稳定期血瘀证与冠状动脉病变特点的相关性[J]. 中西医结合学报,2010,8(9):848-850.
- [11] 周小青,梁昊,孙翔,等. 冠心病中医血瘀证型与冠状动脉造影结果相关性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2012,12(12):1470-1477.
- [12] 林钦,陈立新,房玉涛,等. 胸痹和不稳定型心绞痛中医证型与冠状动脉造影的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(8):893-895.
- [13] 宋晓龙,宋俊,王益新,等. 胸痹心痛病中医病性证素与冠状动脉 CTA 结果的相关性[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(6):1093-1122.
- [14] 刘华峰,程伟,李玉红. 冠心病患者中医证型与冠状动脉 Gensini 积分,病变支数的相关性研究[J]. 湖北中医学院学报,2006,8(2):10-12.
- [15] 程鹏,陈泽奇,王东生. 冠心病主要中医证型与冠脉造影结果及血脂的相关性研究[J]. 中国中医急症,2011,20(10):1584-1586.
- [16] 史载祥,谷万里. 冠状动脉造影与冠心病中医辨证研究探讨[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(1):76-79.

(收稿日期 2016-06-02)

熄风静宁颗粒对 Tourette 综合征模型大鼠行为活动及脑纹状体多巴胺递质的影响*

李 燕¹ 王新征² 康珈宁³ 孙 婷¹ 王俊宏^{1△}

(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;2.北京市朝阳区常营社区卫生服务中心,北京 100024;3.河南省南阳市中医院,河南 南阳 473000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1660-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.005

【摘要】目的 观察熄风静宁颗粒对 Tourette 综合征(TS)模型大鼠行为活动,及脑纹状体多巴胺(DA)、血清高香草酸(HVA)含量的影响。**方法** Wistar 雄性大鼠 42 只随机分为正常组、模型组、氟哌啶醇组、熄风静宁颗粒低剂量组[1.2 g/(kg·d)],熄风静宁颗粒中剂量组[2.4 g/(kg·d)],熄风静宁颗粒高剂量组[4.8 g/(kg·d)],每组 7 只,采用亚氨基二丙腈(IDPN)腹腔注射建立 TS 大鼠模型,造模后,正常组和模型组给予蒸馏水灌胃,其余 4 组分别予相应药物灌胃,连续给药 6 周后,观察比较各组大鼠的行为活动,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测小鼠纹状体内 DA、血清 HVA 含量。**结果** 熄风静宁颗粒中、高剂量组及氟哌啶醇组可以减轻 TS 模型大鼠抽动行为,与模型组比较均存在明显差异。模型组大鼠脑纹状 DA 含量明显低于正常组 ($P < 0.05$)。熄风静宁颗粒中、高剂量组能增加大鼠脑纹状体 DA 含量,与模型组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);熄风静宁颗粒高剂量组大鼠血清 HVA 含量较低剂量组偏高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 熄风静宁颗粒可以降低中枢神经兴奋性,其治疗作用可能是通过调节突触后多巴胺受体敏感性或其他的药物作用靶位实现。

【关键词】 熄风静宁颗粒 Tourette 综合征 多巴胺 高香草酸

Effects of Xifeng Jingning Decoction on Behavior and Dopamine Neurotransmitter of Striatum in Rat Model of Tourette Syndrome LI Yan, WANG Xinzheng, KANG Jianing, et al. Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China.

【Abstract】 Objective: To observe effects of Xifeng Jingning Decoction on the behavior, content of striatum dopamine (DA), and homovanillic acid (HVA) in rats model of Tourette syndrome. **Methods:** Male Wistar rats ($n = 42$) were randomly divided into the blank group, the model group, the haloperidol group, low-dose [1.2 g/(kg·d)] of Xifeng Jingning Decoction group, middle-dose [(2.4 g/(kg·d))] of Xifeng Jingning Decoction group, and high-dose [(4.8 g/(kg·d))] of Xifeng Jingning Decoction group (each $n = 7$). The Tourette syndrome model was established in rats by intraperitoneal injection of iminodipropionitrile (IDPN). After modeling, the blank group and the model group were given normal saline solution intragastrically and other groups were given relevant medicines for 6 weeks. The behavior was compared in all groups, and the content of striatum DA and HVA were detected by using enzymelinked immunosorbent assay (ELISA). **Results:** Middle-dose group and high-dose group of Xifeng Jingning Decoction, and haloperidol group lessened the stereotyped behavior in rats model of Tourette syndrome with a significance difference, compared with the model group. The content of DA decreased in model group compared with that in blank group ($P < 0.05$). Compared with the model group, there were differences in the content of striatum DA in middle-dose and high-dose of Xifeng Jingning Decoction groups ($P < 0.05$). The content of HVA increased in high-dose of Xifeng Jingning Decoction group, compared with that in low-dose of Xifeng Jingning Decoction, with a significance difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xifeng Jingning Decoction can reduce the excitability of central nerve. The therapeutic effect of Xifeng Jingning Decoction may be implemented regulating the sensitivity of postsynaptic dopamine receptors or other drug targets.

【Key words】 Xifeng Jingning Decoction; Tourette syndrome; Dopamine; Homovanillic acid

* 基金项目:高等学校博士学科点专项科研基金项目(20120013120011)

△通信作者(电子邮箱:jhwang3158@126.com)

Tourette 综合征(TS)又称多发性抽动症,或抽动-秽语综合征,是一种复杂的神经精神障碍性疾病,以多种不自主运动性抽动为主要表现,可伴有发声抽动^[1]。发作期急性症状严重者可影响患儿的学习及生活。TS病因及发病机制目前尚不十分清楚,而多巴胺系统功能异常被广泛认为本病发病的主要病理学基础^[2]。熄风静宁颗粒是我国著名中医儿科专家刘弼臣教授的经验方,临床证实疗效显著,而且无明显副作用^[3-4]。但其作用靶点尚不明确,为进一步探求熄风静宁颗粒治疗该病的作用机制,笔者进行了如下研究。

1 材料与方

1.1 实验动物 Wistar 大鼠 42 只,清洁级,雄性,4 周龄,体质量 80~100 g。购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号:SCXK(京)2007-0001。分笼喂养,自由摄食饮水,温度(22±2)℃,湿度 50%~70%,通风。

1.2 试药和仪器 氟哌定喘片(2 mg/片,宁波大红鹰药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H33020585,生产批号 131003);熄风静宁颗粒(组成:辛夷花 10 g,苍耳子 3 g,元参 10 g,板蓝根 10 g,木瓜 10 g,清半夏 10 g,伸筋草 20 g,钩藤 15 g,菊花 15 g,白芍 15 g,全蝎 3 g,珍珠母 30 g,酸枣仁 30 g,炙甘草 10 g,由北京康仁堂药业有限公司制备)。亚氨基二丙腈(IDPN)购自美国 Sigma 公司;ELISA 试剂盒,多巴胺(DA,批号 20150309),高香草酸(HVA,批号 20150309),均购自上海蓝基生物科技有限公司。全自动多功能酶标仪(MULTISKAN MK3,Thermo,USA);电热恒温培养箱(DH4000A,天津泰斯特);MINI shaker,MH-1(kylin-Bell Lab Instruments QILINBEIER)。

1.3 分组与造模 适应性喂养 1 周后,42 只大鼠采用随机数字法分为正常组、模型组、氟哌啶醇组、熄风静宁颗粒低、中、高剂量组,每组 7 只。除正常组外,其余 5 组小鼠腹腔注射 IDPN 150 mg/(kg·d),正常组腹腔注射等体积 0.9%氯化钠溶液,每日 1 次,连续 7 d。造模 7 d 后,观察模型鼠的行为活动。包括:嗅、咬、舔(不包含理毛)、迅速移位、挖洞、急速跳跃等。由熟练掌握大鼠刻板行为并能准确评分但不熟悉组别的实验人员每天观察动物行为并评分。评分≥1 分可判定造模成功。评分标准参考 Napier 等报道^[5]。

1.4 干预措施 造模 7 d 后,正常组与模型组灌胃蒸馏水 10 mL/(kg·d)。熄风静宁颗粒低、中、高剂量组灌胃熄风静宁颗粒 1.2、2.4、4.8 g/(kg·d)(熄风静宁颗粒配成混悬液,低、中、高剂量各组质量浓度分别为 1 mL 含 0.12 g、0.24 g、0.48 g 中药颗粒),氟哌啶醇组灌胃氟哌啶醇 0.5 mg/(kg·d)(氟哌定喘片配成混悬液,质量浓度为 1 mL 含 0.05 mg 药物),每日 1 次,各组均连

续灌胃 6 周。

1.5 标本采集与检测 1)动物行为评分:各组给药后 3 周、6 周均由实验人员对动物行为进行评分,评分标准参考 Napier 等报道^[5]。2)血清 HVA、纹状体 DA 的含量测定:血液标本采集在末次给药 24 h 后,腹主动脉取血 5 mL,2000 r/min 离心 10 min,分离血清,-20℃保存待检测。纹状体标本采集在末次给药 24 h 后,断头取脑,冰上迅速剥离纹状体,电子天平称质量,于冰水中充分匀浆,低温离心机 4℃,3000 r/min 离心 10 min,吸取上清液,-20℃保存待检测。使用酶联免疫吸附法(ELISA 法)分别测定血清 HVA、纹状体 DA 的含量。严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 软件包,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用单因素方差分析,方差齐以 LSD 检验;方差不齐以 Games-Howell 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计意义。

2 结果

2.1 各组 TS 模型大鼠行为活动评分比较 见表 1。给药 3 周后氟哌啶醇组大鼠刻板行为活动评分,与模型组比较存在明显差异($P<0.05$);给药 6 周后大鼠行为活动评分,氟哌啶醇组、熄风静宁颗粒中剂量组与模型组比较存在差异($P<0.05$),熄风静宁颗粒高剂量组与模型组比较存在显著差异($P<0.01$)。

表 1 各组 TS 模型大鼠行为活动评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	造模后	给药 3 周后	给药 6 周后
模型组	7	3.29±0.76	3.14±0.69	3.00±0.58
氟哌啶醇组	7	3.57±0.54	2.86±0.89	2.29±0.76 [△]
熄风静宁颗粒低剂量组	7	3.43±0.54	3.29±0.49	2.43±0.54
熄风静宁颗粒中剂量组	7	3.86±0.38	3.43±0.54	2.29±0.49 [△]
熄风静宁颗粒高剂量组	7	3.71±0.49	3.57±0.54*	2.14±0.38 ^{△△}

与氟哌啶醇组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.01$ 。

2.2 各组 TS 模型大鼠脑纹状体 DA 含量比较 见表 2。与正常组比较,模型组大鼠脑纹状 DA 含量低于正

表 2 各组 TS 模型大鼠脑纹状体 DA、血清 HVA 含量比较 (ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	纹状体 DA	血清 HVA
正常组	7	19.93±7.04	28.01±8.20
模型组	7	12.01±3.01*	26.49±8.64
氟哌啶醇组	7	18.07±7.88	27.67±7.80
熄风静宁颗粒低剂量组	7	13.96±4.63	25.40±11.13
熄风静宁颗粒中剂量组	7	19.95±7.35 [△]	30.15±12.94
熄风静宁颗粒高剂量组	7	18.66±4.45 [△]	36.35±8.64 [▲]

与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,[△] $P<0.05$;与熄风静宁颗粒低剂量组比较,[▲] $P<0.05$ 。

常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);熄风静宁颗粒中、高剂量组大鼠脑纹状体 DA 含量与模型组比较,具有统计学差异($P < 0.05$),氟哌啶醇组和熄风静宁颗粒各组比较无明显差异($P > 0.05$)。

2.3 各组 TS 模型大鼠血清 HVA 含量比较 见表 2。熄风静宁颗粒高剂量组大鼠血清 HVA 与低剂量组比较存在明显差异($P < 0.05$)。

3 讨论

TS 发现至今已有 200 多年的历史,其病因及发病机制目前尚不十分清楚,但普遍认为其发病与遗传因素、中枢神经递质失衡、神经生化异常和精神因素等诸多方面有关^[6]。但 TS 患者纹状体内多巴胺神经过度支配或突触后受体超敏感是目前公认的 TS 发病的神经生物化学因素^[7]。HVA 是中枢神经系统中 DA 的主要代谢产物,通常被作为判断脑内 DA 含量的主要指标^[8-9]。IDPN 是一种中枢神经毒素,抽动的造模机制主要是通过破坏了锥体外系的 DA 系统,产生持久的降低 DA 浓度的效应,使动物在生长发育过程中出现 DA 受体超敏现象,导致刻板行为出现^[10]。

本实验应用 IDPN 成功地诱导出大鼠鼻嗅、仰头、摆头等类似 TS 症状行为。在对 TS 模型大鼠脑纹状体 DA 含量的影响测定中,实验结果显示模型组大鼠脑纹状体 DA 的含量较正常组下降,这与相关文献报道基本一致^[10-12],推测原因可能是模型组小鼠脑组织存在多巴胺受体超敏感,通过负反馈机制抑制突触前多巴胺释放,提示了 IDPN 诱导的大鼠抽动行为可能与突触间隙 DA 含量增加无关,而是由于多巴胺受体敏感性增强,导致多巴胺系统功能亢进造成。

本实验结果显示中药颗粒可以显著减轻 TS 模型的抽动症状,同时在对 TS 模型大鼠脑纹状体 DA 含量和血清 HVA 含量影响的实验中,结果显示熄风静宁颗粒中、高剂量能增加 TS 模型大鼠脑纹状体 DA 含量,及 TS 模型大鼠中药高剂量组较低剂量组血清 HVA 的含量有增多的趋势。这些结果结合 IDPN 致使多巴胺受体敏感性增强引起抽动的造模机制,提示熄风静宁颗粒药物干预作用可能是通过调节突触后多巴胺受体敏感性或其他的药物作用靶位实现的。导致中药颗粒能增加 IDPN 诱导的 TS 模型大鼠脑纹状体 DA 含量,和组间比较血清 HVA 的含量有增多趋势这一结果的原因,推测可能是由于突触后超敏的 DA 受体被阻断或药物的作用靶位被调节,启动反馈机制,使得触前神经元释放更多的 DA,从而也增加相应的代谢产物。

TS 根据其眨眼、挤眉、皱鼻、摇头等临床表现特点,现代医家常将本病归于“癔癔”“慢惊风”“抽搐”肝风证“等范畴,治疗多从肝、风入手^[13-15]。然而我国著名

中医儿科专家刘弼臣教授独辟蹊径,从肺论治本病,成为 TS 中医药治疗的一面旗帜。从肺论治 TS,在改善 TS 主要的病理因素风、痰、气方面具有重要的意义。熄风静宁颗粒即是从肺调肝治疗 TS 的代表方,临床中在改善抽动症状、控制病情发展、副作用少等方面有着显著的优势。本实验结果显示,在给药 3 周后,氟哌啶醇组 TS 模型大鼠行为活动的改善优于熄风静宁颗粒高剂量组,提示氟哌啶醇在改善 TS 症状时间上较熄风静宁颗粒起效时间早。但最终西药氟哌啶醇及熄风静宁颗粒均可改善 IDPN 所致 TS 模型大鼠的刻板运动及兴奋性活动,提示了熄风静宁颗粒具有氟哌啶醇类似的作用,能够降低模型大鼠中枢兴奋性,改善异常活跃的抽动行为,这一结果也佐证了熄风静宁颗粒临床疗效的显著性。氟哌啶醇常作为治疗 TS 的第一选择,但是长期应用后的副作用,甚至还出现抑郁症状,让治疗难以持久,而中药熄风静宁颗粒临床副作用少,疗效确切的优点,更体现了它的临床价值。

熄风静宁颗粒方中辛夷花、苍耳子宣肺通窍;玄参、板蓝根清热解毒利咽喉,祛邪护肺,防止外风引动内风;天麻、钩藤、白芍、全蝎平肝熄风;伸筋草,归肝脾肾诸经,有祛风、舒筋活血之功;木瓜,入肺、脾、肝诸经,理脾舒筋;甘草调和诸药。综观全方,调肺巧配平肝,相得益彰^[16],疗效显著。

综上所述,本研究显示熄风静宁颗粒可以改善中枢神经兴奋性,抑制 TS 模型大鼠的异常行为活动,其作用机制可能是通过调节突触后多巴胺受体敏感性或其他的药物作用靶位实现的,但这一结论在本实验中没有获得直接实验依据的支持,需要以后更进一步的研究证实。

参 考 文 献

- [1] Swedo SE, Leonard HL, Garvey MA, et al. Pediatric autoimmune neuro psychiatric disorders associated with streptococcal infections; clinical description of the first 50 cases [J]. *Am J Psychiatry*, 1998, 155(2): 264-271.
- [2] Wong DF, Bras JR, Singer HS. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in tourette syndrome: Clues from an In ViVo neurochemistry study with PET [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33: 1239-1251.
- [3] 冯刚, 马丙祥, 李华伟. 熄风静宁汤加减治疗小儿多发性抽动症 63 例临床总结 [J]. *四川中医*, 2005, 23(5): 64-65.
- [4] 王俊宏, 肖和印, 尹丹. 熄风静宁冲剂治疗抽动-秽语综合征的临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2002, 25(5): 67-68.
- [5] Napier TC, Istre ED. Methamphetamine-Induced sensitization includes a functional upregulation of ventral pallidal 5-HT2A/2C receptors [J]. *Synapse*, 2008, 62: 14-21.
- [6] 刘智胜. 小儿多发性抽动症 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 32-74.

加味苓桂术甘方对酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织 ADRP、PPAR- γ 和 Sir 2 蛋白表达的影响*

晁旭^{1,2} 王越月² 杜静² 赵家荣¹ 安庆玲¹ 李磊磊¹

(1.陕西中医药大学基础医学院,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学第二附属医院,陕西 咸阳 71200)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1663-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.006

【摘要】目的 研究加味苓桂术甘方对酒精性脂肪肝大鼠肝脏组织脂肪分化相关蛋白(ADRP)、过氧化物酶体增殖活化物受体 γ (PPAR- γ)和沉默信息调控子 2(Sir2)蛋白表达的影响。**方法** SD 雄性大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只。50 只给予含乙醇灌胃,同时饲喂高脂饲料,制备酒精性脂肪肝模型。实验组动物给予不同剂量的加味苓桂术甘灌胃 6 周。然后采用生化分析仪检测血样中总胆固醇(CHOL)、甘油三酯(TG)、脂肪酸(FFA)的含量;利用实时荧光定量聚合酶链式反应(RT-PCR)和免疫印迹(Western blot)技术,检测酒精性脂肪肝大鼠模型肝脏组织中 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 的 mRNA 和蛋白表达。**结果** 与模型组相比,给药 6 周后加味苓桂术甘方中剂量和大剂量组大鼠血清中 TG、CHOL 和 FFA 水平均有明显下降($P < 0.05$);加味苓桂术甘方可显著下调肝脏组织中 ADRP、PPAR- γ 的表达,而上调 Sir2 的表达。**结论** 加味苓桂术甘方可通过改变肝脏组织 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 的表达,从而抑制酒精性脂肪肝的发生。

【关键词】 酒精性脂肪肝 加味苓桂术甘方 ADRP PPAR- γ Sir2

Effects of Jiawei Linggui Zhugan Decoction on Expression of ADRP, PPAR- γ and Sir 2 Protein in Liver Tissues in Rat Model with Alcoholic Fatty Liver CHAO Xu, WANG Yueyue, DU Jing, et al. The College of Preclinical Sciences, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi, Xi'an 712046, China.

【Abstract】Objective: To study effects of Jiawei Linggui Zhugan Decoction on expression of ADRP, PPAR- γ and Sir 2 protein in liver tissues in rat model with alcoholic fatty liver. **Methods:** 60 male SD rats were randomly divided into 6 groups with 10 rats in each group. 50 rats were fed with high fat diet and ethanol fed to establish the experimental model of alcoholic fatty liver. The animals of the experimental group were treated with different doses of Jiawei Linggui Zhugan Decoction and ethanol gavage. The total cholesterol (CHOL), triglyceride (TG) and fatty acid (FFA) in blood of animals were measured with biochemical analyzer. The expressions of ADRP, PPAR- γ and Sir2 mRNA and proteins in liver tissues were analyzed through RT-PCR and western blot. **Results:** Compared with the model group, the levels of TG, CHOL and FFA in serum of rat models, treated with Jiawei Linggui Zhugan Decoction with medium-dosage and the high for 6 weeks, were significantly lower ($P < 0.05$). Jiawei Linggui Zhugan Decoction could significantly decrease the expression of ADRP, PPAR- γ , and up-regulated the expression of Sir 2 in liver tissue. **Conclusion:** Jiawei Linggui Zhugan Decoction can change the expression of ADRP, PPAR- γ and Sir 2 in liver tissue, thereby inhibiting the occurrence of fatty liver.

【Key words】 Alcoholic fatty liver; Jiawei Linggui Zhugan Decoction; ADRP; PPAR- γ ; Sir2

酒精性脂肪肝(AFL)是指由于长期酒精摄入过量而导致的肝脏疾病^[1]。随着生活水平的提高,我国酒精性脂肪肝患者急剧增长^[2]。AFL 在早期是可以逆转的,经戒酒和治疗后,肝损害可逐渐得以改善^[3]。如果不及时治疗,则演变为不可逆转肝纤维化^[4]。因此,在积极戒酒之外寻找疗效可靠的药物就显得尤为重要^[5]。脂

肪肝在中医上归属于“胁痛”“肥气”“肝着”“痰浊”“积聚”的范畴。嗜酒食肥甘厚味,伤及脾胃;加之久坐,体丰痰盛,或情志失常,长期忧思郁怒,感受湿热疫毒等,均可导致肝失疏泄,脾失健运,水湿停聚,痰浊郁结,气滞血瘀,最终形成湿痰瘀阻互结,痹阻肝脏脉络而成。加味苓桂术甘方临床用于治疗酒精性脂肪肝,效果良好^[6],但对其具体的分子机理尚未见报道。本研究以酒精性脂肪肝大鼠模型为研究对象,通过 RT-

* 基金项目:陕西省咸阳市科技计划项目(2014K04-02)

PCR和Western blot技术检测给药前后动物肝脏组织中脂肪分化相关蛋白(ADRP)、过氧化物酶体增殖活化受体 γ (PPAR- γ)和沉默信息调控子2(Sir2)mRNA和蛋白的水平,从分子水平探讨加味苓桂术甘方对酒精性脂肪肝治疗作用的机理。

1 材料与方

1.1 实验动物 SD雄性大鼠60只,购自西安交通大学医学院实验动物中心,体质量(200±20)g,合格证号:2015A023,实验室温度控制在20℃~25℃,相对湿度50%~70%,光暗周期为12h。

1.2 药物与试剂 加味苓桂术甘方:山楂15g,决明子10g,茯苓12g,泽泻20g,术10g,桂枝10g,荷叶10g,甘草8g,丹参15g,姜黄10g,桃仁10g,川芎10g,葛花10g。所有药材均购自陕西中医药大学第二附属医院中药房,并经陕西中医药大学中药教研室鉴定。所有药物称量好后,加注射用水400mL,煎煮20min后,取滤液浓缩至75mL(2g/mL),4℃冰箱保存、备用。Trizol RNA提取试剂盒购自美国Invitrogen公司、逆转录聚合酶链式反应试剂盒购自大连宝生物工程有限公司、二甲基亚硝酸胺及其他试剂购自Sigma-Aldrich(中国)公司,PCR引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.3 分组与造模 大鼠随机分为6组,分别为正常对照组,模型对照组,加味苓桂术甘方小剂量组、加味苓桂术甘方中剂量组、加味苓桂术甘方大剂量组,阳性对照组,每组10只。实验室适应性喂养1周后,正常对照组动物饲喂正常饲料;另外50只实验开始第1~3天按15mL/(kg·d)给予含乙醇体积分数为15%的白酒灌胃;第4天起按15mL/(kg·d)给予含乙醇体积分数为52%的北京二锅头白酒灌胃。同时饲喂自制的富含脂肪的饲料(普通饲料与猪油比例为85:15,硫酸亚铁含量15g/kg饲料),自由饮水,连续6周。

1.4 给药方法 正常对照组动物饲喂普通饲料,自由进食。模型对照组大鼠给予每日1次生理盐水灌胃,每次4mL,自由进食。加味苓桂术甘颗粒小、中、大剂量组分别给予质量浓度为0.5、1、2g/mL加味苓桂术甘汤灌胃,每次4mL,每日1次,自由进食。阳性对照组,按20mL/kg体质量灌服美他多辛溶液,每日1次,自由进食。连续给药6周。

1.5 标本采集与检测

1.5.1 血脂含量检测 给药结束后,动物禁食12h,称体质量,取腹主动脉血液2mL,置于抗凝管内。静置2h后,3000r/min离心10min,取上清液得血清。按照血脂检测试剂盒的说明书操作,利用生化分析仪检测血样中总胆固醇(CHOL)、三酰甘油(TG)、脂肪酸(FFA)的含量。

1.5.2 RT-PCR检测肝脏组织ADRP、PPAR γ 和Sir2的mRNA水平 给药结束后,处死动物,取0.3g肝组织,用Trizol试剂提取细胞的总RNA,经逆转录反应得到cDNA。将逆转录得到的cDNA分别按1、10、100和1000的倍数稀释,然后按照TaKaRa反转录和PCR试剂盒的说明,在ABI7300Real-timePCR仪(Applied Biosystems)进行PCR反应。反应引物序列为:ADRP:5'-CTTGTGTCCTCCGCTTATGTCAGT-3',5'-CTGCTCCTTTGCTCTTATCCACCA-3';PPA- γ :5'-ATTCTGGCCCACCAACTTCGG-3',5'-TGGAAGCCTGATGCTT-TATCCCCA-3';Sir2:5'-TGGCGGAGAGGCAGAGATGAC-3',5'-GGCGGATGAAGTAGTGGCAGATGG-3'; β -actin:5'-CAGTAA CAGTCCGCCTAGAA-3',5'-GATTACTGCTCTGGCTCCTA-3'。反应完后,计算各组样品中mRNA的平均Ct值,再进行归一化处理,得到 $\Delta\Delta$ -Ct,最后用相对定量法($RQ = 2^{-\Delta\Delta Ct}$)计算给药前后各基因表达的差异。

1.5.3 免疫印迹肝脏组织PPAR- γ 、ADRP和Sir2蛋白表达 所有动物连续给药6周后处死,摘取全部肝脏,取100mg肝脏组织,用蛋白提取试剂盒提取肝脏组织的总蛋白。然后取含有100 μ g总蛋白的细胞裂解产物进行SDS-PAGE电泳;电泳后将蛋白转移到PVDF膜上,用含有5%脱脂奶粉的PBST溶液封闭PVDF膜1h后,加入一抗,4℃孵育过夜,TBST洗膜3次,每次15min,二抗稀释液室温孵育1h,TBST洗膜3次,每次15min,ECL显影,暗室曝光。

1.6 统计学处理 应用SPSS13.0软件包处理数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,组间比较采用单因素方差分析,计数资料采用率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血脂含量比较 见表1。结果显示,与正常组比较,造模6周后,模型对照组大鼠血清TG、CHOL和FFA水平均明显升高;与模型对照组相比,给药6周后加味苓桂术甘方中剂量和大剂量组大鼠血清中TG、CHOL和FFA水平均有明显下降($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠血清中TG、CHOL和FFA含量比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	TG	CHOL	FFA
正常对照组	10	1.86±0.23*	2.14±2.47*	0.48±0.12**
模型对照组	10	2.54±0.22 [△]	3.22±0.56 [△]	1.38±0.47 ^{△△}
加味苓桂术甘方小剂量组	10	2.28±1.23	3.24±0.89	1.23±0.47
加味苓桂术甘方中剂量组	10	2.12±0.46*	2.32±0.57*	0.63±0.23*
加味苓桂术甘方大剂量组	10	1.94±0.76*	2.21±0.76*	0.52±0.25**
阳性对照组	10	1.88±0.49*	2.18±0.48*	0.51±0.24**

与模型对照组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与正常对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

2.2 各组大鼠肝脏 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 mRNA 水平比较 见表2。与正常对照组比较,造模6周的模型大鼠 ADRP、PPAR- γ mRNA 表达明显升高。给予中剂量和大剂量加味苓桂术甘方灌胃6周后,加味苓桂术甘方大剂量组大鼠 ADRP、PPAR- γ mRNA 表达显著下降,Sir2 mRNA 的表达水平显著上升。

表2 各组大鼠肝脏 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ADRP/ β -actin	PPAR- γ / β -actin	Sir2/ β -actin
正常对照组	10	0.21 \pm 0.16*	0.26 \pm 0.12*	0.71 \pm 0.26**
模型对照组	10	0.48 \pm 0.21 ^Δ	0.68 \pm 0.23 ^Δ	0.38 \pm 0.19 ^Δ
加味苓桂术甘方小剂量组	10	0.42 \pm 0.17	0.52 \pm 0.17	0.46 \pm 0.17
加味苓桂术甘方中剂量组	10	0.29 \pm 0.19*	0.35 \pm 0.09*	0.55 \pm 0.29*
加味苓桂术甘方大剂量组	10	0.23 \pm 0.28*	0.32 \pm 0.17*	0.62 \pm 0.27**
阳性对照组	10	0.22 \pm 0.11*	0.29 \pm 0.11*	0.69 \pm 0.21**

2.3 各组大鼠肝脏 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 蛋白表达的影响 见图1。Western blot 分析显示,与正常对照组大鼠相比,造模6周后的 AFL 大鼠肝脏组织中 ADRP 和 PPAR- γ 蛋白表达水平明显升高。模型组动物给予中剂量加味苓桂术甘方灌胃6周后,ADRP 和 PPAR- γ 的蛋白表达有明显下降,Sir2 蛋白表达相对含量明显高升高。

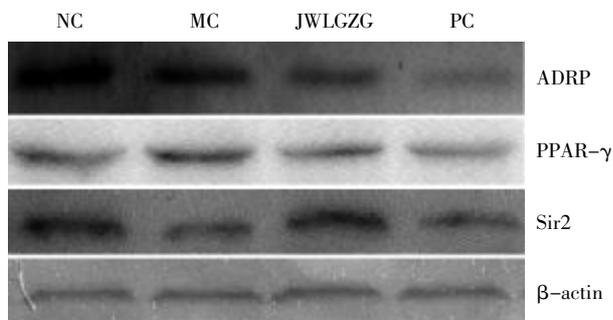


图1 各组大鼠肝脏 ADRP、PPAR- γ 和 Sir2 蛋白表达

3 讨论

随着我国人们生活水平的提高和饮食结构的改变,酒精消耗量也在逐年增加,AFL 的发病率在我国亦逐年增高,女性每日酒精饮用量超过 10~20 g,男性超过 20~40 g 即可形成^[5]。AFL 的发病机制可能与乙醇及其代谢产物对肝脏的损伤以及氧化应激、脂质过氧化、脂质代谢紊乱和脂肪细胞因子等因素有关^[6-7]。脂肪分化相关蛋白(ADRP)是一种存在于灵长类脂肪细胞的相对分子量为 48 KD 的蛋白质,是脂肪细胞早期分化及脂质积聚的标志^[8-9]。过氧化物酶体增殖物激活受体(PPARs)是一类由配体活化的核转录因子。PPARs 是调节脂质代谢、脂肪生成、胰岛素敏感、炎症

反应以及细胞生长和分化的重要因子^[10],长链脂肪酸可引起 PPAR γ 信号传导的异常,促进 ADRP 的表达^[11-12]。其中,PPAR- γ 可刺激前脂肪细胞分化为脂肪细胞,PPAR- γ 的高表达可诱导肝细胞脂肪酸重新合成,引起脂质蓄积^[13]。沉默信息调控子 2(Sir2)是一种高度保守,具有烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)依赖性的组蛋白去乙酰基转移酶^[14]。Sir2 通过抑制 PPAR- γ 活性,从而调控甘油三酯在细胞中的积累,下调脂肪储存相关基因的转录^[15]。Sir2 蛋白过度表达可减少脂肪形成,降低体内脂质过氧化积累,对 Sir2 进行 RNA 干涉可以增加脂肪形成^[16-17]。研究表明,在非酒精性脂肪肝(NAFLD)大鼠体内,Sir2 表达明显降低^[18]。

加味苓桂术甘方是临床上治疗 AFL 的方剂,方中茯苓、泽泻、苍术健脾渗湿为君药;桂枝通阳化气,桃仁、红花和姜黄活血行气化瘀,川芎、赤芍养血柔肝,缓急止痛,使肝气条达,血脉通畅,为臣药;山楂消食化积、散瘀行滞,决明子清肝明目,润肠通便,为佐药;葛花解酒醒脾。甘草调和诸药为使药。全方共奏化痰解毒,逐瘀化积之功。研究表明,加味苓桂术甘汤对代谢综合征模型大鼠的血浆 TC、TG 升高有一定调节作用,并使之趋于正常^[19]。

本研究结果显示,酒精性脂肪肝大鼠灌胃加味苓桂术甘方6周后,ADRP、PPAR γ 的 mRNA 表达下降,而 Sir2 mRNA 的表达升高。Western blot 分析显示,与模型对照组大鼠相比,加味苓桂术甘方给药6周后 AFL 模型大鼠 ADRP 和 PPAR γ 蛋白表达水平明显下降,Sir2 蛋白表达水平明显升高。综上所述,加味苓桂术甘方对 AFL 大鼠有一定防治作用,其可能的作用机制是加味苓桂术甘方通过上调 Sir2,从而进一步抑制 ADRP 和 PPAR- γ 的表达,改善脂质代谢紊乱作用,调节炎症因子以及抗脂质过氧化作用,从而抑制肝脏中脂肪的堆积。但有关加味苓桂术甘方对 AFL 脂质代谢影响的作用机制还有待于进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Susman S, Dent CW, Skara S, et al. Alcoholic liver disease (ALD): a new domain for prevention effort [J]. Subst Use Misuse, 2002, 37(14): 1887-1904.
- [2] Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SI-L. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference [J]. Hepatology, 2003, 37(5): 1202-1219.
- [3] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南 [J]. 肝脏, 2010, 2(4): 49-53.
- [4] 牛术仙, 仲云, 李勇. 肝脂清治疗酒精性脂肪肝大鼠的实验研究 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 97.
- [5] Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16: 4905-4912.
- [6] Schaffert CS, Duryee MJ, Hunter CD, et al. Alcohol metabo-

lites and lipopolysaccharide; roles in the development and/or progression of alcoholic liver disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2009, 15(20):1209-1218.

[7] Xiong S, She H, Zhang AS, et al. Hepatic macrophage iron aggravates experimental alcoholic steatohepatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2008, 29(5):512-521.

[8] 黄峰. 加味苓桂术甘颗粒治疗酒精性脂肪肝痰瘀互结证 30 例[J]. *陕西中医*, 2012, 33(2):180-182.

[9] 徐斌, 赵慧颖. 脂肪分化相关蛋白在动脉粥样硬化脂质蓄积中的作用[J]. *牡丹江医学院学报*, 2009, 30(6):60-63.

[10] Tsochatzis EA, Papatheodoridis GV, Archimandritis AJ. Adipokines in nonalcoholic steatohepatitis; from pathogenesis to implications in diagnosis and therapy[J]. *Mediators Inflamm*, 2009, 3:1-8.

[11] Byun JS, Jeong WI. Involvement of hepatic innate immunity in alcoholic liver disease[J]. *Immune Netw*, 2010, 10:181-187.

[12] Hines IN, Wheeler MD. Recent advances in alcoholic liver disease III. Role of the innate immune response in alcoholic hepatitis[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2004, 287(2):310-314.

[13] Moya M, Gomez -Lechon MJ, Castell JV, et al. Enhanced steatosis by nuclear receptor ligands: a study in cultured human hepatocytes and hepatoma cells with a characterized nuclear receptor expression profile[J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(3):376-387.

[14] Stepan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes[J]. *Nature*, 2001, 409:307-312.

[15] Lebensztejn DM, Wojtkowska M, Skiba E, et al. Serum concentration of adiponectin, leptin and resistin in obese children with non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Adv Med Sci*, 2009, 54:177-182.

[16] Donohue TM, Jr. Alcohol-induced steatosis in liver cells[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(3):4974-4978.

[17] Albano E, Vidali M. Immune mechanisms in alcoholic liver disease[J]. *Genes Nutr*, 2010, 5(2):141-147.

[18] Qin Y, Tian YP. Preventive effects of chronic exogenous growth hormone levels on diet-induced hepatic steatosis in rats[J]. *Lipids Health Dis*, 2010, 9:78.

[19] 杜亚明, 黄江荣, 李祥华, 等. 味苓桂术甘汤对代谢综合征大鼠体质量、血压和脂代谢的影响[J]. *中药药理与临床*, 2013, 29(1):111-113.

(收稿日期 2016-04-16)

(上接第 1662 页)

[7] Matt JN, Elaine CJ, Robert TW. Identification and characterization of ANKK1; a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1 [J]. *Hum Mutat*, 2004, 23:540-545.

[8] Cohen DJ, Shaywitz BA, Young JG, et al. Central biogenic amine metabolism in children with the syndrome of chronic motile tics of Gilles de la Tourette's syndrome; norepinephrine, serotonin and dopamine[J]. *J Am acad child psychiatry*, 1979, 19:320.

[9] Butler IJ, Koslow SH, Seifers WEJ, et al. Biogenic amine metabolism in Tourette's syndrome[J]. *Ann neurol*, 1979, 6:37-39.

[10] Diamond BI, Reyes MG, Borison R. A new animal model for Tourette syndrome[J]. *Adv Neural*, 1982, 35:221-225.

[11] 王道涵, 王素梅, 卫利芳. 健脾止动汤对多发性抽动症模型小鼠纹状体多巴胺及受体含量的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 35(7):452-455.

[12] 车立纯. 抽动障碍动物模型的比较研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2014.

[13] 陈祺. 宣桂琪名老中医治疗小儿抽动-秽语综合征[J]. *中医学报*, 2009, 37(3):43-45.

[14] 赖东兰, 李宜瑞. 李宜瑞教授治疗儿童抽动-秽语综合征经验述要[J]. *中医学刊*, 2004, 22(7):1176.

[15] 陈要金. 郑健治疗小儿抽动-秽语综合征经验[J]. *中医药临床杂志*, 2009, 21(5):390-391.

[16] 于作洋, 王基鑫. 熄风静宁汤治疗小儿多发性抽动症临床观察[J]. *中日友好医院学报*, 2006, 20(2):124.

(收稿日期 2016-05-11)

祛痰通络汤对糖尿病肾病大鼠肾组织内质网应激的影响*

王丽华¹ 刘丽秋^{2△} 杨鹏鹏² 王福荣¹ 于俊生¹ 郑燕¹ 李平海³ 李淑秀¹

(1.青岛大学附属海慈医院,山东 青岛 266003;2.青岛大学附属医院,山东 青岛 266000;3.中国人民解放军91286部队门诊部,山东 青岛 266000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1667-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.007

【摘要】目的 观察祛痰通络汤对糖尿病肾病大鼠肾组织中内质网应激相关蛋白 GRP78、Caspase12 的影响。**方法** 高糖高脂饲料联合腹腔注射 STZ 制备糖尿病肾病模型,随机分为正常对照组、模型组、祛痰通络汤组、四苯基丁酸组,干预 8 周。观察各组 24 h 尿蛋白定量、肌酐、肾脏病理学变化;免疫组化和 Western blot 检测肾组织内质网应激相关蛋白 GRP78、Caspase-12 的表达。**结果** 经过祛痰通络汤治疗后,大鼠体质量上升,24 h 尿蛋白定量、糖化血红蛋白、肌酐下降;病理改变减轻;模型组肾组织的 GRP78、Caspase12 表达明显升高;祛痰通络汤组 GRP78、Caspase-12 表达明显降低(均 $P < 0.05$)。**结论** 糖尿病肾病大鼠肾脏中内质网应激反应明显增强,祛痰通络汤降低内质网应激,可能是其肾脏保护作用的重要机制。

【关键词】 糖尿病肾病 祛痰通络汤 内质网应激

Effect of Qutan Tongluo Decoction on Protein Expression of Endoplasmic Reticulum Stress in Renal of Diabetic Nephropathy Rats WANG Lihua, LIU Liqiu, YANG Pengpeng, et al. Haici Hospital Affiliated of Qingdao University, Shandong, Qingdao 266003, China.

【Abstract】Objective: To investigate the effects of Qutan Tongluo Decoction on the expression of endoplasmic reticulum stress-related molecules GRP78 and Caspase12 in renal of diabetic nephropathy rats. **Methods:** The diabetic nephropathy rat model was induced by feeding high-glucose high-fat diet in combination with intraperitoneal injection of STZ. Wistar rats were randomly divided into 4 groups: the normal control group, the model group, Qutan Tongluo Decoction group, and 4-phenyl butyric acid treatment (PBA group). At the end of 8 weeks, 24-hour urinary protein excretion, serum creatinine (Scr) and renal pathological changes were determined; the expression of glucose-regulated protein 78 (GRP78) and Caspase-12 were examined by immunohistochemistry and western blotting respectively. **Results:** Qutan Tongluo Decoction treatment raised body mass of rats, reduced 24-hour urinary protein excretion, glycosylated hemoglobin, and serum creatinine, and relieved pathological changes. The expressions of GRP78 and Caspase12 proteins in the model group was significantly higher; The expressions of GRP78 and Caspase12 proteins in Qutan Tongluo Decoction group dropped significantly ($P < 0.05$). **Conclusion:** Endoplasmic reticulum stress is abundantly expressed in the kidneys of diabetic nephropathy rats. Qutan Tongluo Decoction decreases ER stress, which may be an important mechanism in renal protective effects.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Qutan Tongluo Decoction; Endoplasmic reticulum stress

糖尿病肾病是糖尿病常见的微血管并发症,是导致终末期肾病(ESRD)的重要原因,发展为 ESRD 的比例高达 20%~40%^[1],目前其发病机制尚未完全阐明,缺乏有效的治疗手段。多数人认为肾脏血流动力学改变、血糖、蛋白质及脂肪代谢紊乱是糖尿病肾病的病变基础。目前越来越多的证据表明^[2],持续高糖和蛋白尿

诱导内质网应激,内质网应激是糖尿病肾脏病的重要发病机制^[1]。“脾肾气虚,痰瘀阻络”是糖尿病肾病的重要病机,为此拟定了以祛痰通络法为主的中药复方,我们前期研究已明确其降低尿蛋白,具有保护足细胞、改善糖尿病早期肾脏损伤的作用^[3],而其机制仍不十分明确。本研究观察祛痰通络汤对糖尿病大鼠肾组织中内质网应激的影响,为糖尿病肾病的治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 50 只成年雄性 Wistar 大鼠,8 周龄,

*基金项目:山东省青岛市中医局计划项目(2015-ZYY005)

△通信作者(电子邮箱:liuliqiu@medmail.com.cn)

体质量 200~220 g[由青岛市动物研究所提供,动物许可证号 SCXK(鲁)201300001]。室温 23~25 ℃,湿度 40%~60%,12 h 交替照明,大鼠自由进食和饮水。

1.2 试药与仪器 祛痰通络汤组成:当归 12 g,川芎 12 g,赤芍 12 g,白术 15 g,土茯苓 30 g,制大黄 10 g,瓦楞子 30 g,僵蚕 30 g,海藻 15 g,葫芦巴 15 g。由青岛市中医医院制剂室制成灭菌浓煎密封制剂,药物相对密度为 1.0 g/L,生药含量为 1.5 g/mL。链脲佐菌素(STZ)、4-苯基丁酸(4-PBA)(美国 Sigma 公司);兔抗鼠 GRP78 抗体,兔抗鼠 Caspase-12 抗体(abcam 公司);PV-9000 二步法免疫组化试剂(北京中杉生物技术有限公司);BCA 蛋白定量试剂盒(碧云天公司)。全自动生化分析仪(日本 olympus AU640);RM2135 型石蜡切片机(LEICA,美国);显微 BMJ-III 型病理组织包埋冷冻台(常州中威电子仪器厂);凝胶成像系统(美国 UVP 公司)。

1.3 分组与造模 50 只成年雄性 Wistar 大鼠,适应性喂养 1 周后,按随机数字表法抽取 10 只为正常对照组,余 40 只建立糖尿病肾病大鼠模型。正常对照组予以普通颗粒饲料喂养;其余大鼠均予高糖高脂饲料喂养,喂养 8 周后,禁食 12 h,将 STZ 溶于 0.1 mmol/L 的枸橼酸缓冲液(pH 4.3)中,腹腔注射 STZ 30 mg/kg,72 h 后尾静脉取血,检测血糖 ≥ 16.7 mmol/L,为糖尿病大鼠造模成功^[1]。造模同时,正常对照组给予等体积 0.1 mmol/L 的枸橼酸缓冲液腹腔注射。40 只造模大鼠中,2 只大鼠血糖不符合糖尿病诊断标准被剔除,死亡 4 只。继续高糖高脂饲料喂养 6 周,4 只大鼠不符合糖尿病肾病标准(24 h 尿蛋白定量大于 20 μ g/min)被剔除,余 30 只糖尿病肾病大鼠随机分为模型组(10 只)、祛痰通络汤组(10 只)、4-PBA 组(10 只)。

1.4 干预措施 祛痰通络汤组大鼠按 2 mL/100 g 剂量灌胃,4-PBA 组大鼠按 1 g/kg 的剂量每日灌胃,治疗 8 周。正常对照组和模型组予等量生理盐水灌胃。干预过程中模型组、祛痰通络汤组、4-PBA 组大鼠各死亡 2 只。

1.5 标本采集与检测 1)24 h 尿蛋白定量:第 8 周末,收集各组大鼠第 8 周末的 24 h 尿液,ELISA 法检测 24 h 尿蛋白定量。各组大鼠禁食 12 h,处死取材,具体如下:以 10%水合氯醛(4 mL/kg)腹腔麻醉试验大鼠,腹主动脉取血 6 mL,分别置于 EDTA 抗凝管 3 mL 检测糖化血红蛋白和促凝管内 3 mL 检测肌酐。2)免疫组化检测:大鼠血液采集后,取出双侧肾脏,生理盐水洗净,左右肾各取 1/2 放入 10%甲醛中固定,作免疫组织化学检测。采用 SP 法。2 μ m 肾组织切片,常规脱蜡至水,一抗 GRP78(1:200),CHOP(1:100)稀释,PBS 代替一抗作阴性对照,DAB 染色,显微镜控制下显色,棕黄色颗粒为阳性。3)Western blot 检测:剩余 1/2 肾

脏放入 EP 管置于 -80 ℃保存,行 Western blot 检测。内质网应激相关蛋白 GRP78, Caspase12 的表达。取 -80 ℃保存肾脏组织,提取并测定蛋白含量;取样品加入 loading buffer,配制 SDS-PAGE 胶,取样品上样蛋白 20 μ g,100 V 电泳;0.22 μ m PVDF 膜(甲醛处理),40 min,脱脂牛奶封闭 1 h,加入一抗(1:1000),4 ℃过夜,TBST 清洗 3 次,每次 5 min;加入二抗(1:30000),室温 1 h,TBST 清洗 3 次,每次 5 min,显影,所得结果以内参 GAPDH 校正。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,成组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠一般状况比较 见表 1。模型组大鼠出现典型的多饮、多尿、多食、体质量减轻等糖尿病症状,毛色暗淡,血糖持续 ≥ 16.7 mmol/L。祛痰通络汤组大鼠体质量增加最多,明显高于模型组(*P* < 0.05),祛痰通络汤组与 4-PBA 组大鼠体质量相比,无明显差别(*P* > 0.05)。与正常对照组相比,模型组糖化血红蛋白、肌酐水平明显升高(*P* < 0.05);祛痰通络汤组的肌酐较模型组明显下降(*P* < 0.05),与 4-PBA 组相比差异无统计学意义(*P* > 0.05),4-PBA 组糖化血红蛋白较模型组及祛痰通络汤组明显下降(*P* < 0.05)。

表 1 各组大鼠一般情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量(g)	糖化血红蛋白(%)	肌酐(μ mol/L)
正常对照组	10	427.18 \pm 9.56*	2.62 \pm 0.33	23.8 \pm 2.56
模型组	8	370.04 \pm 12.27	6.97 \pm 0.65 [▲]	55.9 \pm 5.7 [▲]
祛痰通络汤组	8	434.54 \pm 9.38*	6.60 \pm 0.31 ^{▲△}	34.6 \pm 4.38 ^{▲*}
4-PBA 组	8	425.60 \pm 7.27*	4.67 \pm 0.58 ^{▲*}	31.9 \pm 2.27 ^{▲*}

与正常对照组比较,▲*P* < 0.05;与模型组比较,**P* < 0.05;与 4-PBA 组比较,△*P* < 0.05。下同。

2.2 各组大鼠干预前后 24 h 尿蛋白定量比较 见表 2。治疗前,模型组、祛痰通络汤组及 4-PBA 组的 24 h 尿蛋白定量较正常对照组明显升高(*P* < 0.05),模型组及治疗组的 24 h 尿蛋白定量无明显差别(*P* > 0.05)。治疗 8 周后,祛痰通络汤组 24 h 尿蛋白量较模型组明显下降 (*P* < 0.05),与 4-PBA 组相比无明显差别 (*P* >

表 2 各组大鼠干预前后 24 h 尿蛋白定量比较(μ g/min, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	干预前	干预后
正常对照组	10	3.70 \pm 0.56	3.72 \pm 0.41
模型组	8	20.58 \pm 2.31 [▲]	26.35 \pm 7.31 [▲]
祛痰通络汤组	8	21.48 \pm 2.48 [▲]	16.78 \pm 3.65 ^{▲*}
4-PBA 组	8	20.31 \pm 3.68 [▲]	17.19 \pm 2.29 ^{▲*}

0.05),正常对照组的24 h尿蛋白定量无明显变化($P > 0.05$)。

2.3 各组干预后 GRP78、Caspase12 免疫组化结果 见图1,图2。在正常对照组,GRP78在肾小管上皮细胞中少量表达;模型组肾小管表达显著增多,肾小球呈阳性表达;祛痰通络汤组及4-PBA组肾小球及肾小管表达明显低于模型组。Caspase12主要位于肾小管上皮细胞内,正常对照组表达弱,模型组表达明显增强($P < 0.05$),祛痰通络汤组及4-PBA组较模型组明显降低($P < 0.05$)。祛痰通络汤组与4-PBA组相比无明显差别。

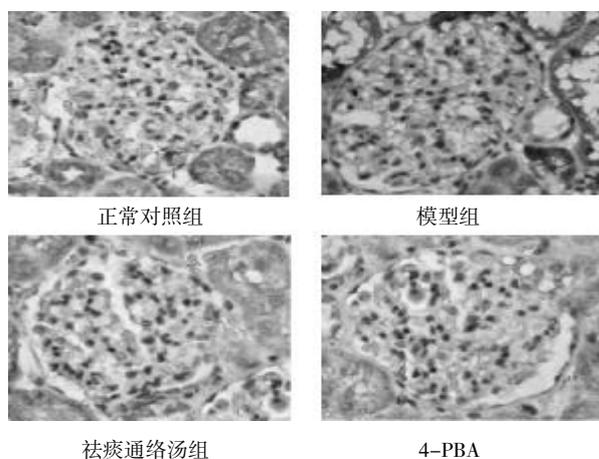


图1 各组大鼠第8周 GRP78 免疫组化图片(DAB染色)

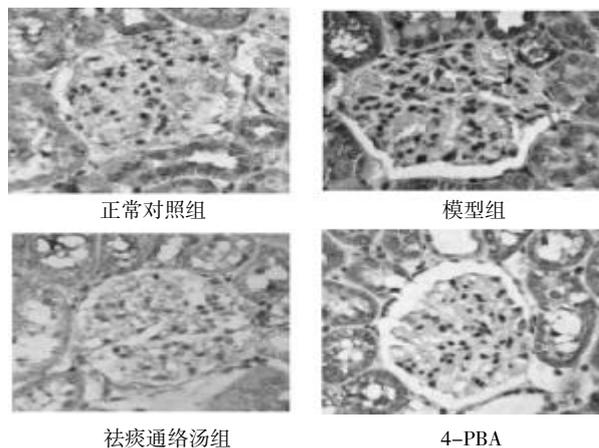


图2 各组大鼠第8周 Caspase12 免疫组化图片(DAB染色)

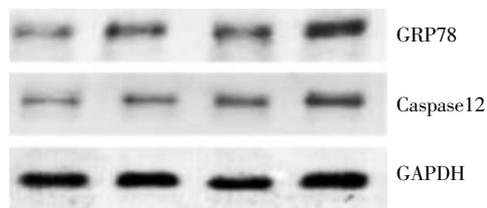
2.4 各组干预后 Western blot 检测结果比较 见表3,图3。与正常对照组相比,模型组 GRP78、Caspase12 表达明显升高($P < 0.05$)。祛痰通络汤治疗后,GRP78 蛋白及 Caspase12 蛋白表达较模型组明显降低 ($P < 0.05$)。祛痰通络汤组与4-PBA组相比无明显差别。

3 讨论

越来越多的证据表明,内质网应激可能是肾脏发

表3 各组大鼠第8周末 GRP78,Caspase12 蛋白表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	GRP78/GAPDH	Caspase12/GAPDH
正常对照组	10	0.30±0.03	0.24±0.05
模型组	8	1.04±0.20 [▲]	0.84±0.20 [▲]
祛痰通络汤组	8	0.46±0.11 ^{▲*}	0.51±0.11 ^{▲*}
4-PBA组	8	0.47±0.08 ^{▲*}	0.52±0.10 ^{▲*}



正常对照组 祛痰通络汤组 4-PBA组 模型组

图3 各组干预后 GRP78,Caspase12 蛋白表达电泳图

病的一个重要机制。内质网应激与肾小球疾病的蛋白尿有关^[4];糖尿病肾病中,PERK/eIF2 α 和 IRE1/JNK 途径被激活,内质网应激反应上调^[5]。内质网应激主要通过激活内质网上的3种跨膜蛋白:双链RNA依赖的蛋白激酶样ER激酶、活化转录因子6和跨膜蛋白激酶1^[6],这3种膜蛋白也被称为内质网感受器^[7]。正常情况下,与内质网葡萄糖调节蛋白78(GRP78)结合,处于无活性状态,当未折叠蛋白或错误折叠蛋白在内质网腔蓄积时,这3种蛋白可与GRP78解离,下游的信号通路被激活。

GRP78^[8]又称免疫球蛋白重链结合蛋白,是热休克蛋白70 kDa 家族成员之一,是内质网中重要的分子伴侣,帮助蛋白质的折叠和成熟,其表达增高是内质网应激发生和存在的标志^[9]。Fukami等^[10]发现,AGEs引起大鼠足细胞 GPR78 表达上调,通过一系列反应诱导内质网应激,最终导致足细胞凋亡。Chen等^[11]对糖尿病肾病小鼠的研究发现,小鼠肾组织 GRP78 水平及尿蛋白水平显著增高,并伴有显著肾小球硬化,与我们的研究一致。Caspase-12 属于半胱天冬酶家族,位于内质网外膜,是介导内质网应激凋亡的关键蛋白酶,是内质网应激诱导细胞凋亡特有的^[12]。Marie L等^[13]发现20周龄糖尿病 db/db 小鼠近端小管 Caspase-12 的 mRNA 表达明显升高,蛋白表达上调。本研究发现糖尿病肾病大鼠模型组 Caspase-12 蛋白表达水平明显升高($P < 0.05$),其分布范围和表达强度明显高于正常对照组。祛痰通络汤可降低 Caspase-12 蛋白表达水平。

中医学认为本病多属于“消渴”“水肿”“尿浊”“胀满”“癃闭”“关格”的范畴。糖尿病肾病与“痰瘀”有密切关系,痰瘀是糖尿病肾病进展过程中的必然产物^[14],并形成恶性循环,影响肾的气血运行和津液输布。消渴日久,缠绵不愈,毒邪入络,伏藏不去,毒自内生,损害肾

脏,络脉瘀阻,故拟定祛痰通络汤以活血通络治疗。该方由当归芍药散为基础方加减而来,以当归、川芎、赤芍活血通络为君,以瓦楞子、僵蚕、海藻消痰软坚,白术健脾补脾,葫芦巴温肾祛湿,共为臣药,佐以赤芍除血痹,破坚积;大黄、土茯苓解毒排毒,泄浊通络。以通为补,祛邪为务,缓攻缓补,使泄而不伤正,补而不滞邪,共奏祛痰通络、邪祛正安之功效。

本研究应用高糖高脂饲料联合腹腔注射 STZ 制备糖尿病肾病模型,随机分为正常对照组、模型组、祛痰通络汤组、4-PBA 组。4-PBA 酸能够稳定蛋白构象,改善内质网折叠能力,降低内质网应激,目前已广泛用于动物模型^[15-16]。我们应用免疫组化和 Western blot 对糖尿病肾病大鼠的内质网应激相关分子研究,发现模型组 GRP78 蛋白表达水平明显升高 ($P < 0.05$),提示糖尿病肾病大鼠肾组织内质网应激发生,4-PBA 抑制内质网应激,改善肾功能,降低尿蛋白,与以往的研究一致。祛痰通络汤治疗后,GRP78 水平较模型组明显降低 ($P < 0.05$),说明祛痰通络汤能够改善糖尿病肾病内质网应激,免疫组化与 Western-blot 的研究结果一致,与以往的研究一致^[17];模型组 Caspase-12 的表达明显增强 ($P < 0.05$),祛痰通络汤干预后,其蛋白表达明显降低 ($P < 0.05$);治疗前,模型组及治疗组的 24 h 尿蛋白定量较对照组明显升高,治疗 8 周后,祛痰通络汤组 24 h 尿蛋白量较模型组明显下降 ($P < 0.05$)。

本研究发现祛痰通络汤能够降低尿蛋白,改善肾功能指标,降低内质网应激相关蛋白 GRP78、Caspase12 的表达,说明祛痰通络汤可以减轻糖尿病肾病大鼠肾组织中的内质网应激,延缓糖尿病肾病大鼠肾功能的进展。

参 考 文 献

- [1] Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M, et al. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(11):2225-2236.
- [2] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7):519-529.
- [3] 王丽华,陶璐,孙云山,等.祛痰通络汤对早期糖尿病肾病大鼠足细胞 podocin 表达的影响[J].*中华中医药学刊*,2013, 31(4):876-878.
- [4] Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2010, 77(3):187-193.
- [5] Cunard R, Sharma K. The endoplasmic reticulum stress response and diabetic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300(5):1054-1061.
- [6] Glembotski CC. The role of the unfolded protein response in the heart[J]. *J Mol Cell Cardio*, 2008, 44(3):453-459.
- [7] Ron D, Walter P. 2007. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2007, 8(7):519-529.
- [8] David A, Ojeiru E. Gene expression in primary cultured astrocytes affected by aluminum: alteration of chaperons involved in protein folding[J]. *Environm Heal Prevent Med*, 2011, 16(1):16-24.
- [9] Arisa H, Eric C. Redox signaling loops in the unfolded protein response[J]. *Cellul Signal*, 2012, 24(8):1548-1555.
- [10] Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, et al. Role of AGEs in diabetic nephropathy[J]. *Curt Pharm Des*, 2008, 14(10):946-952.
- [11] Chen Y, Liu CP, Xu KF, et al. Effect of taurine-conjugated ursodeoxy cholic acid on endoplasmic reticulum stress and apoptosis induced by advanced glycation end products in cultured mouse podocytes[J]. *Am J Nephrol*, 2008, 28(6):1014-1022.
- [12] Sergeev I N. Genistein induces Ca²⁺-mediated, calpain/caspase-12 dependent apoptosis in breast cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 321:462-467.
- [13] Marie-Luise Brezniceanu, Cara J, Lau, Nicolas Godin, et al. Reactive oxygen species promote Caspase-12 expression and tubular apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(6):943-954.
- [14] 于俊生. 痰瘀相关学说与疑难病治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:280.
- [15] Ayala P, Montenegro J, Vivar R, et al. Attenuation of endoplasmic reticulum stress using the chemical chaperone 4-phenylbutyric acid prevents cardiac fibrosis induced by isoproterenol[J]. *Exp Mol Pathol*, 2012, 92:97-104.
- [16] Park CS, Cha H, Kwon EJ, et al. The chemical chaperone 4-phenylbutyric acid attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy by alleviating endoplasmic reticulum stress[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421:578-584.
- [17] 齐伟, 牟娇, 叶自林, 等. 4-苯基丁酸钠对大鼠糖尿病肾病的治疗作用[J]. *中国糖尿病杂志*, 2010, 18(10):781-783.

(收稿日期 2016-05-12)

结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭的 Meta 分析*

徐艳¹ 张涛^{2△} 熊焰¹ 雍苏南²

(1. 湖南中医药大学, 湖南长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南长沙 410007)

中图分类号: R575.3 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1671-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.008

【摘要】目的 利用 Meta 分析结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭的临床疗效及安全性。**方法** 电子检索及手工检索 1996 至 2016 年相关文献, 采用 Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2 中的方法进行文献质量评价和资料分析。**结果** 共纳入 14 个研究, 进行 Jadad 评分。采用 Rev Man4.2 进行荟萃(Meta)分析: 结肠透析机中药灌肠对肝衰竭患者的总体疗效、凝血酶原活动度(PTA)、总胆红素(TBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、白蛋白(ALB)、血氨(NH₃)、内毒素(ET)的 Meta 分析结果。**结论** 结肠透析机中药灌肠可改善肝衰竭患者的总体状况、凝血功能、肝功能, 降低 NH₃ 从而减低发生肝性脑病的风险, 降低 ET 从而减低发生内毒素血症的风险, 但不能改善肝脏合成 ALB 的能力。

【关键词】 肝衰竭 结肠透析机 中药灌肠 Meta 分析

Meta-analysis of Traditional Chinese Medicine Enema with Colon Dialysis Machine on Liver Failure

XU Yan, ZHANG Tao, XIONG Yan, et al. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China.

【Abstract】Objective: To Meta-analyze clinical efficacy and safety of traditional Chinese medicine enema with colon dialysis machine on liver failure. **Methods:** Literature quality evaluation and data analysis of relevant documents from 1996 to 2016 by Electronic retrieval and manual retrieval were taken with the method of Cochrane Reviewer's Handbook 4.2.2. **Results:** 14 researches were included and Jadad scored. Meta-analysis was taken with Rev Man4.2 to detect following data: total curative effect of traditional Chinese medicine enema with colon dialysis machine on liver failure, PTA, TBIL, ALT, ALB, NH₃ and ET. **Conclusion:** Traditional Chinese medicine enema with colon dialysis machine can improve the overall status of patients with liver failure, blood coagulation function and liver function, lower NH₃ to reduce the risk of hepatic encephalopathy, and reduce ET to reduce the risk of endotoxin, but can't improve the ability of the liver to synthesize ALB.

【Key words】 Liver failure; Colon dialysis machine; Traditional Chinese medicine enema; Meta-analysis

肝衰竭具有发病急、传变迅速、变症多、病死率高等特点^[1], 属临床危急重症, 其病死率高达 50%~70%^[2], 目前尚无特效治疗方法。近年来, 中西医结合治疗肝衰竭在临床上应用广泛, 尤其是结肠透析机中药灌肠对肝衰竭患者的治疗研究越来越多。但结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭证据是否充足, 能否被推荐为常规治疗尚不肯定, 基于此本文的目的是采用 Meta 分析的方法, 全面收集相关临床试验研究, 以客观评价结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭的临床疗效。现报告如下。

* 基金项目: 中医药部门公共卫生专项“中医药防治重大疑难疾病服务能力建设项目”(2100409); 湖南中医药大学第一附属医院国家中医临床基地中医药防治重症肝炎临床防治中心开发基金项目资助(ZZGY14)

△通信作者(电子邮箱: hello_zhangtao@aliyun.com)

1 资料与方法

1.1 文献选择标准 根据国际循证医学/Cochrane 协作网工作手册标准制定。1) 试验采用随机对照设计方案(RCT), 无论是否采用分配隐藏或盲法; 设有平行对照组有可比性; 2) 治疗组采用结肠透析机中药灌肠; 3) 依据公认、权威的肝衰竭诊断标准。西医诊断标准: 根据 2000 年全国传染病与寄生虫病学术会议修订的诊断标准^[3]或《慢重肝诊疗指南》《肝衰竭诊疗指南》^[4]制定。

1.2 文献来源 根据 Cochrane 工作网的手册标准用电脑查阅中国生物医学文献数据库(1996 年至 2016 年)、中国优秀博硕士学位论文全文数据库(1996 年至 2016 年)、中国期刊全文数据库(1996 至 2016 年)、维普资源系统(1996 至 2016 年)、中文科技期刊中医学

文献索引(1996至2016年)、检索中国重要会议论文全文数据库。以“肝衰竭”“重型肝炎”“结肠透析”“中药灌肠”为检索词。在临床试验报告论文或综述的参考文献中追踪查阅。计算机检索无法查到全文者,改用手检检索相关文章。

1.3 文献质量评价 采用Jadad^[5]评分标准评价纳入研究文献质量。得分3~5分为高质量文献,得分小于3分为低质量文献。

1.4 统计学处理 采用Cochrane协作网提供的RevMan 4.2进行荟萃(Meta)分析。首先进行各试验结果间的异质性检验(检验水准为 $\alpha=0.05$),当试验结果出现异质性时,使用随机效应模型(Random Effects Model),反之则采用固定效应模型(Fixed Effects Model)。潜在的发生偏倚用漏斗图分析(Funnel Plot Analysis)。连续变量采用加权均数差值(WMD)作为测量指标,分类变量用比值比(OR)作为测量指标。上述结果均给出95%可信区间(CI)。

2 结果

2.1 文献检索结果 见表1。检索各数据库,共检获相关文献322篇,剔除重复文献和动物实验,筛选出122篇文献,均为中文文献。通过阅读文题、摘要排除明显不符合标准的文献得到64篇需要进一步筛选的文献,阅读全文排除非随机对照实验、综述、调查研究、干预措施不符的文献后通过Jadad评分最终纳入14个RCT^[6-19],其中高质量RCT 6篇(3分3篇,4分3篇),低质量RCT 8篇(均为2分)。12篇文献给出了总体疗效,6篇文献给出了凝血酶原活动度(PTA),11篇文献

给出了总胆红素(TBIL),7篇文献给出了谷丙转氨酶(ALT),4篇文献给出了血浆白蛋白(ALB),6篇文献给出了血氨(NH₃),5篇文献给出了内毒素(ET)。总共纳入1166例患者,其中灌肠组597例,对照组569例。

2.2 Meta分析结果

2.2.1 总有效率分析结果 见图1。经筛选的14篇文献,其中12篇文献依据《中药新药临床研究指导原则》及各指南治疗总有效率观察选取观察数据进行分析。Meta分析结果见图2。总有效率比较的12项纳入研究具有同质性(异质性检验=14.26, $P=0.22$),因此合并效应量OR采用固定效应模型,OR并=2.72,其95%可信区间为(2.05, 3.60),说明该OR值有统计学意义,可认为结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭有效。

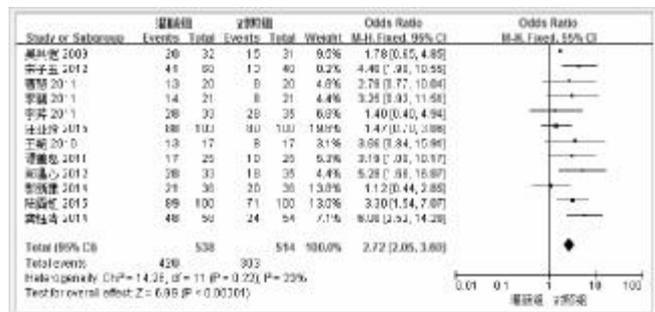


图1 总体疗效森林图

2.2.2 PTA分析结果 见图2。6篇文献进行了PTA的比较,各研究间存在统计学异质性(异质性检验=28.27, $P=0.02$),因此,采用随机效应模型,OR并=5.13,其95%可信区间为(0.64, 9.61),说明该OR值有统计学意义,可认为结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭可升高PTA,如表3所示。以上结果进行敏感性分析,发现逐个剔除纳入研究时OR值变化较大,但不会影响统计分析结果。

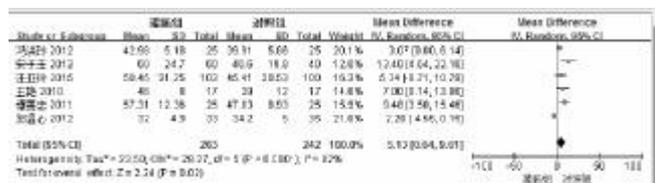


图2 PTA森林图

2.2.3 TBIL分析结果 见图3。12篇文献进行了TBIL统计分析,各研究间存在统计学异质性(异质性检验=167.4, $P<0.001$),12项研究逐个剔除后其结果差异较大(其原因可能与部分研究采用人工肝或血浆置换术而另一部分研究未采用有关),剔除部分研究后,保留5项研究,仍存在统计学异质性(异质性检验=21.74, $P=0.002$),再逐条剔除后其结果差异小,不会影

表1 纳入文献的基本特征

作者 年份	病例数 (T/C)	干预措施		结局指标	Jadad
		灌肠组	对照组		
曹慧 ^① 2011	20/20	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①	2
郑温心 ^② 2012	33/35	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②③④⑥⑦	2
谭善忠 ^③ 2011	25/25	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②③	2
汪亚玲 ^④ 2015	103/100	内科+人工肝+结肠透析机中药灌肠	内科+人工肝	①②③④⑥⑦	3
宋子玉 ^⑤ 2012	60/40	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②③⑥	4
龚钰清 ^⑥ 2014	58/54	内科+血浆置换+结肠透析机中药灌洗	内科+血浆置换	①②⑤⑦	3
吴其恺 ^⑦ 2009	32/31	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②④⑥	2
李智 ^⑧ 2011	21/21	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②④⑤	2
王艳 ^⑨ 2010	17/17	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①②③④⑤⑥	4
冯洪玲 ^⑩ 2012	25/25	内科+血浆置换+结肠透析机中药灌洗	内科+血浆置换	②③⑤⑦	4
郭新建 ^⑪ 2014	21/36	内科+结肠透析机中药灌肠	内科	①	2
吴筱萍 ^⑫ 2009	34/30	内科+中药结肠灌洗	内科	②⑤	2
李芹 ^⑬ 2011	33/35	内科+中药结肠灌洗	内科	①②④⑥⑦	3
陆霓虹 ^⑭ 2015	100/100	内科+人工肝+结肠透析机中药灌肠	内科+人工肝	①⑥	2

注:①总体疗效;②TBIL;③PTA;④ALB;⑤NH₃;⑥ALT;⑦ET

响统计分析, 固采用随机效应模型, OR 并=-61.06, 其 95%可信区间为(-91.07, -31.05), 说明该 OR 值有统计学意义。故还能认为结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭对降低 TBIL 有效。

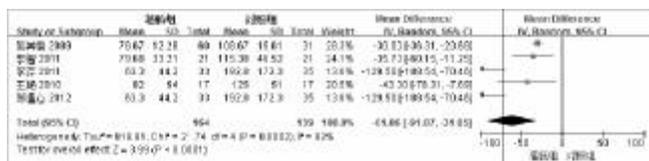


图3 TBIL 森林图

2.2.4 ALB 分析结果 6 个研究对治疗前后 ALB 进行分析, 各研究间具有异质性(异质性检验=24.45, $P < 0.001$), 因此, 合并效应量 OR 采用随机效应模型, OR=1.64, 其 95%可信区间为(-0.14, 3.41), 该 OR 值无统计学意义, 说明结肠透析机中药灌肠在改善肝脏合成蛋白的能力并不优于对照组。

2.2.5 NH₃ 分析结果 见图 4。纳入报告有 NH₃ 有 6 篇文献, 具有高度异质性($I^2=90%$), 采用随机效应模型, 综合结果 OR=-29.8995% 置信区间(-43.66, -16.11) ($P < 0.00001$), 差异有统计学意义, 说明结肠透析机中药灌肠在降低血氨方面优于对照组。

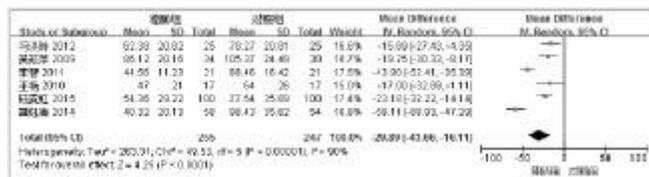


图4 NH₃ 森林图

2.2.6 ALT 分析结果 见图 5。14 篇报告中报告 ALT 的有 7 篇, 存在异质性, 采用随机效应模型, 综合结果 OR=-29.80 置信区间 (-42.99, -16.60) ($P < 0.00001$), 差异有统计学意义, 说明结肠透析机中药灌肠在降低 ALT 方面优于对照组。

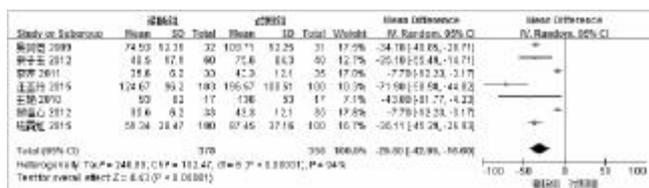


图5 ALT 森林图

2.2.7 ET 分析结果 见图 6。14 篇报告中报告 ALT 的有 7 篇, 存在异质性, 采用随机效应模型, 综合结果 OR=0.18, 置信区间(-0.31, -0.06) ($P < 0.00001$), 差异有统计学意义, 说明结肠透析机中药灌肠在降低 ET 方面优于对照组。

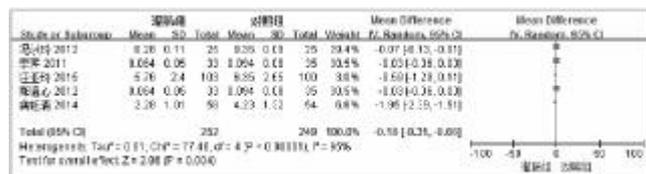


图6 ET 森林图

2.3 偏倚检查 见图 7。将纳入的 14 篇文献应用 Rev Man5.2.4 分析软件绘制的漏斗图来检测文献的偏倚情况。结果纳入文献倒置漏斗图(Funnel Plot)形状尚算规则, 可以为文献存在发表偏倚的可能性较小, 结论可靠。

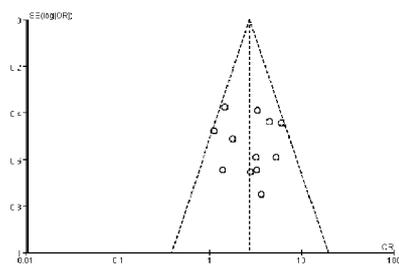


图7 结肠透析机中药灌肠治疗肝衰竭总体疗效漏斗图

2.4 敏感性分析 本研究相关文献较少, 时间跨度较短, 纳入文献不多。所有研究未能详细描述盲法及分配隐藏方法, 故未进行敏感性分析。

3 讨论

现代医学认为, 肝衰竭是以肝细胞坏死为主, 由病毒、缺血、药物、毒物及酒精等多种原因引起的严重肝功能障碍, 以腹胀、食欲不振、乏力、凝血机制障碍、腹水等为主要临床表现。结肠透析机中药灌肠能使中药充分与肠黏膜接触, 发挥局部治疗作用, 中药制剂可显著改善肝性脑病、肝肾综合征等短期内增加急性肝衰竭患者死亡风险的影响因素^[20-22]。

中医学并无肝衰竭之病名, 观其证候, 本病可归属于“黄疸”之“急黄”“瘟黄”范畴, 合并出血、腹水、肝性脑病时, 则分属“血证”“臌胀”及“肝厥”等范畴^[23]。湛宁生认为该病“毒”为致病之因, “毒瘀交结”为其基本病机^[24]。该病的病因亦不外乎毒、湿、热、瘀、虚, 其病位在肝胆、脾胃, 可累及肾、心、脑、三焦等。该病病机可概括为感受疫毒, 正虚邪陷, 三焦不利, 清窍受蒙, 脉络瘀阻, 热迫心营, 痰火交攻, 痰毒内闭, 毒热炽盛, 其主要病理位置在肝, 下涉于肾, 上行于脑及心包, 三焦俱病血脉受损。

中药灌肠疗法属中医外治法之一^[25]。王冰注《素问·五常政大论篇》云“夫毒者, 皆五行标盛暴烈之气所为也”。热毒极者, 当以清热解毒为其正治, 然其要者, 一务使热、毒分离; 二务使热毒外泄, 均须通腑。肝衰竭

时,肝脏的功能严重受损其解毒功能障碍,代谢产物和毒素蓄积于体内和肠道,即为中医学所言之“毒”。而灌肠方剂多以清热解毒通腑为法,且可利用中药的高渗状态发挥“透析样作用”排出毒素,在局部发挥通腑排毒作用,清除胃肠道内细菌和毒素,促进毒邪排出,给毒邪以出路,符合中医急则治其标之治则。肝衰竭时肝脏体用俱损,气机失调,浊毒上攻、神明被扰,引起肝性脑病。如《素问·六微旨大论》所云“出入废则神机化灭”,肝衰竭时采用中药灌肠能促进血氨从肠道排出,减轻脑代谢和脑功能障碍,使肝性脑病患者日趋见好。对于未发生肝性脑病的患者而言,采用中药灌肠治疗又符合中医既病防变之思路。此外,《医学入门》指出“肝与大肠相通,肝病宜疏通大肠”。六腑以通为用,不通(畅)则变(病)。肺与大肠相表里,药物自大肠吸收通过经脉上输于肺,肺通过朝百脉的功能将药物输布于全身,发挥整体的治疗作用^[26]。灌肠的中药通过肠腔内灌药达到治疗的目的,使中药的靶向性更强,生物利用度更高,故提高了中药的临床疗效^[27-28]。

本系统评价纳入研究质量较低,高质量文献6篇,8篇低质量文献;多数文献仅描述为随机对照试验,仅有2篇文章明确提出由中央随机系统编号^[10,16];对随机分配的描述不够清晰,多数文献随机分配方案未隐藏,大多数文献未采用盲法,造成治疗组疗效的可信度不高。肝衰竭属临床危急重症,文献中内科综合治疗方法不尽相同,多视患者情况而定,且结肠透析液的成分及透析机型号和中药灌肠液成分不完全一致,因此可能存在一定的偏倚性。纳入文献的样本量偏小,尚需设计严密实施科学的大样本研究进一步证实。

本研究结果提示,结肠透析机中药灌肠与对照组治疗肝衰竭的临床总有效率、PTA、TBIL、ALT、ALB、NH₃、ET的Meta分析结果显示结肠透析机中药灌肠可改善肝衰竭患者的凝血功能、肝功能,降低NH₃从而减低发生肝性脑病的风险,降低ET以减低发生内毒素血症的风险,但并不能改善肝脏合成ALB的能力。由于仅有2篇文献报道治疗前后病死率,但其结果相互矛盾(宋子玉灌肠组病死率31.6%,对照组40%, $P=0.392$,吴筱平则为23.53%,50%, $P<0.05$),所有研究均未报道治疗前后患者生存质量、治疗后随访情况,因此无法判断其对肝衰竭患者的生存质量、病死率的影响。有2篇^[12,18]文献共65位患者采用结肠透析机中药灌肠疗法后24例出现便意感或腹泻,3例出现痔疮出血,16例出现腹胀腹痛,无其他不适报道,经调整透析液及对症处理后症状减轻或消失。因此,可认为其安全性尚可。14项研究中有4项研究^[9,14-15,18]报道了肝衰竭相关并发症的发生例数,其中灌肠组共178例患者,其中肝性脑病、感染、消化道出血、肝肾综合征的发生例数分别为39(21.9%)、47(26.4%)、23(12.9%)、14

(7.9%);对照组共177例患者,肝性脑病、感染、消化道出血、肝肾综合征的发生例数分别为58(32.8%)、65(36.7%)、49(27.7%)、28(15.8%),灌肠组并发症的发生例数相对较少,百分比相对较低,但结肠透析机中药灌肠能否有效降低肝衰竭患者发生并发症的发生率尚需其他临床试验来证实。

参 考 文 献

- [1] Rajiv J, Pere G, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure[J]. Journal of Hepatology, 2012, 57(6): 1336-1348.
- [2] 杨绍基. 传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 129.
- [3] 中华医学会传染病、寄生虫病学分会, 肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- [4] Higgins JP, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.0.0[J]. Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 2009, 210(2): 38.
- [5] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary[J]. Controlled Clinical Trials, 1996, 17(1): 1-12.
- [6] 曹慧, 谭善忠, 谢碧红, 等. 结肠透析机中药高位保留灌肠治疗慢性乙型肝炎肝衰竭早期的疗效分析[J]. 临床肝病杂志, 2011, 27(5): 485-487.
- [7] 郑温心, 林翠琴, 郑文娟. 中药灌肠治疗慢性乙型肝炎肝衰竭的作用机制探讨[J]. 海峡药学, 2012, 24(7): 99-100.
- [8] 谭善忠, 谢碧红, 常家宝, 等. 中药高位保留灌肠联合西药治疗慢性乙型肝炎肝功能衰竭湿热发黄证患者近期疗效[J]. 中医杂志, 2011, 52(13): 1119-1121.
- [9] 汪亚玲, 王丽萍, 李晖, 等. 非生物型人工肝与中药结肠透析优化治疗肝衰竭的临床研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 94-99.
- [10] 宋子玉, 张琴, 卓蕴慧, 等. 大黄煎剂治疗病毒性肝炎乙型所致肝衰竭的临床研究 [C]. 第21次全国中西医结合肝病学术会议论文汇编, 2012.
- [11] 龚钰清, 盛国光. 中药结肠灌洗联合血浆置换对慢性重型乙型肝炎患者血清肿瘤坏死因子- α 、白介素-18及内毒素水平的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2014, 16(1): 30-32.
- [12] 吴其恺, 徐晓婧, 郑燕群, 等. 结肠透析联合中药灌肠治疗慢性重型乙型肝炎的临床观察[J]. 中西医结合肝病杂志, 2009, 19(5): 269-270.
- [13] 李智, 樊和斌, 徐礼通, 等. 结肠透析配合中药灌肠治疗慢性重型肝炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(34): 4333-4334.
- [14] 王艳, 邓卫平, 柯昌征, 等. 结肠透析联合中药灌肠治疗慢性重型肝炎[J]. 郟阳医学院学报, 2010, 29(3): 266-267.
- [15] 冯洪玲. 序贯结肠透析联合人工肝治疗慢性重型肝炎疗效研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [16] 郭新建, 党东. 结肠灌洗联合加味茵陈蒿汤保留灌肠治疗慢性乙型肝炎肝衰竭36例[J]. 陕西中医, 2014, 35(7): 858.
- [17] 吴筱萍, 王爱平. 结肠灌洗配合中药高位保留灌肠治疗重型肝炎的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2009, 31(8): 45-46.

黄芪多糖对 H₂O₂ 所致乳鼠心肌细胞损伤保护作用的研究*

沈玉珏[△] 刘津军 陈丁莉 田洪森 苗毅 陈慧敏 霍燕飞 樊蔚 温芳华 葛亚肖
(河北省邯郸市中心医院,河北 邯郸 056001)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1675-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.009

【摘要】目的 观察黄芪多糖(APS)对 H₂O₂ 所致乳鼠心肌细胞损伤的保护作用机制。**方法** 无菌条件下分离并培养乳鼠心肌细胞 72 h 后分为空白对照组、H₂O₂ 组、APS(20、40 和 80 μmol/L)+H₂O₂ 组,每组设 10 个复孔。给药干预 24 h 后,观察比较各组细胞形态、细胞存活率、细胞中抗氧化酶(SOD、GSH-Px、CAT)活性和丙二醛(MDA)含量、培养液中心肌酶(AST、CPK、LDH)活性、细胞凋亡状况及细胞凋亡率情况。**结果** 倒置光学显微镜下,空白对照组呈单层簇状生长,且伪足多而饱满,搏动明显,节律一致;H₂O₂ 组细胞胞浆空泡、伪足少,细胞脱落、悬浮、溶解坏死,搏动弱且频率低、节律不齐等;APS 各治疗组与 H₂O₂ 组比较,心肌细胞形态不同程度好转,且以 APS(80 μmol/L)+H₂O₂ 组改善效果最明显。H₂O₂ 组心肌细胞存活率与空白对照组比较降低($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂ 组细胞存活率与 H₂O₂ 组比较升高($P < 0.01$)。H₂O₂ 组乳鼠心肌细胞 SOD、GSH-Px、CAT 活性与空白对照组比较降低,MDA 含量则升高($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂ 组 SOD、GSH-Px、CAT 活性与 H₂O₂ 组比较均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MDA 含量则降低($P < 0.01$)。H₂O₂ 组乳鼠心肌细胞培养液中 AST、CPK、LDH 活性与空白对照组比较均升高(均 $P < 0.01$)。APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂ 组 AST、CPK、LDH 活性与 H₂O₂ 组比较均降低(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Flow Cytometry 检测空白对照组仅存在少量凋亡细胞,H₂O₂ 组凋亡细胞数量较空白对照组增多;与 H₂O₂ 干预组比较,APS 干预 24 h 可明显改善 H₂O₂ 诱导损伤乳鼠心肌细胞凋亡状况,其以 APS(80 μmol/L)+H₂O₂ 组效果最明显。H₂O₂ 组乳鼠心肌细胞凋亡率与空白对照组比较升高($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂ 组细胞凋亡率与 H₂O₂ 组比较则降低($P < 0.01$)。**结论** APS 可通过有效改善细胞生存状态、提高细胞存活率、降低氧化应激损伤、抑制细胞凋亡而发挥对 H₂O₂ 乳鼠心肌细胞损伤的保护作用。

【关键词】 黄芪多糖 H₂O₂ 心肌细胞 保护

Protective effects of Astragalus Polysaccharides on Neonatal Rat Cardiocytes Impaired by H₂O₂ SHEN Yujue, LIU Jinjun, CHEN Dingli, et al. Handan Central Hospital, Hebei Province, Hebei, Handan 056001, China

【Abstract】Objective: To investigate the protective effects of Astragalus Polysaccharides on neonatal rat cardiocytes impaired by H₂O₂. **Methods:** Cardiocytes of neonate rat was cultivated for 72 hours and divided into six groups: normal control group, H₂O₂ group, APS(20, 40, 80 μmol/L)+H₂O₂ groups ($n = 10$). Twelve hours after the drugs were given, the morphology changes was observed; the survival rate was detected by MTT; the activity of SOD, GSH-Px, CAT and the content of MDA in cardiomyocytes were determined; the activity of AST, CPK, LDH in culture medium were detected; the cardiomyocytes apoptosis was observed by flow cytometry and the apoptosis rate was calculated. **Results:** Compared with H₂O₂ group, the morphology of neonatal rat cardiocytes in APS groups were significantly improved; the survival rate in APS(40, 80 μmol/L)+H₂O₂ groups were significantly increased; the activity of SOD, GSH-Px, CAT in cardiomyocytes were significantly increased and the content of MDA were significantly decreased; the activity of AST, CPK, LDH in culture medium were significantly decreased; the cardiomyocytes apoptosis were improved and the apoptosis rate were significantly decreased, all of the difference were significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** APS can effectively improve neonatal rat cardiocytes morphology, improve the activity of antioxidase and depress oxidative stress, improve the survival rate and decrease the apoptosis rate, suggesting that APS had protective effects on neonatal rat cardiocytes impaired by H₂O₂.

【Key words】 Astragalus Polysaccharides; H₂O₂; Cardiomyocytes; Protection

* 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:zhjkhg@163.com)

黄芪为我国传统中药之一,首见于《神农本草经》,其味甘性微温,可益气补虚。现代药学研究发现,黄芪多糖(APS)是中药黄芪的主要活性成分之一,具有抗氧化、抗凋亡、抗肿瘤等多种作用^[1-3]。本研究观察采用APS干预H₂O₂所致乳鼠心肌细胞损伤获得了较好保护效果。现报告如下。

1 材料与方 法

1.1 药物与试剂 黄芪多糖由西安沃森生物科技有限公司提供(批号20131205);DMEM培养基、胎牛血清,由美国Gibco公司提供;二甲基亚砜(DMSO)、甲基四唑蓝(MTT)由美国Sigma公司提供;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,由北京博奥森生物技术有限公司提供;谷草转氨酶(AST)、磷酸肌酸激酶(CPK)、乳酸脱氢酶(LDH)试剂盒,由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司提供;AnnexinV-FITC细胞凋亡检测试剂盒,由碧云天生物技术有限公司提供。

1.2 动物 清洁级雄性SD 1~3 d乳鼠^[4],由河北省实验动物中心提供,许可证号:SCXK(冀)2008-1-003,合格证号:150513004。

1.3 主要仪器 SW-4T-2F 洁净工作台,由上海博讯实业有限公司医疗设备厂生产;NU-4850E型CO₂培养箱,美国Nu Aire公司生产;VCX750型超声波细胞破碎仪,由美国SONICS公司生产;UV762型紫外-可见分光光度计,由上海楚定分析仪器有限公司生产;BS-300型全自动生化分析仪,由深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司生产;iMark型酶标仪、FACS Aria型流式细胞仪,由美国BD公司生产。

1.4 乳鼠心肌细胞分离、培养与分组^[4] 无菌环境下乳鼠开胸剪取心室组织,剪碎、加0.1%胰酶于37℃6 min振荡消化,去上清、沉淀,0.1%胰酶继续于37℃6 min振荡消化,如此反复至组织碎块完全消化,收集消化上清液,1500 r/min离心10 min,取沉淀,加入心肌细胞培养基(10%胎牛血清DMEM,内含10⁵U/L的青霉素和链霉素),吹打均匀,壁立1.5 h。收集未贴壁细胞,调整细胞至6×10⁸个/L,接种于35 mm培养皿中(37℃、5% CO₂、湿度100%),培养72 h,将状态良好的原代乳鼠心肌细胞随机分为:空白对照组、H₂O₂(200 μmol/L)组、APS(20、40、80 μmol/L)+H₂O₂(200 μmol/L)组,每组设10个复孔;经药物干预24 h后,检测各指标。

1.5 观察指标 1)细胞形态:药物干预24 h后弃培养液,经PBS溶液冲洗2次后,去离子水洗涤至显微镜下细胞间隙清晰止,晾干、倒置光学显微镜下观察细胞形态并拍照保存。2)细胞存活率:参照王知斌等^[5]报道的实验方法测定,药物干预24 h后,将细胞接种于96

孔培养板(n=6),每孔加20 μL MTT溶液(5 mg/mL),37℃孵育4 h后弃上清,每孔加150 μL二甲基亚砜(DMSO),振荡15 min,酶标仪490 nm处检测OD值,计算其细胞存活率。细胞存活率(%)=(实验组OD值/空白对照组OD值)×100%。3)细胞中SOD、GSH-Px、CAT活性和MDA含量:药物干预24 h后弃培养基,每孔加入2 mL PBS溶液、冰浴中破碎处理30 s,低温离心取上清,紫外-可见分光光度计测定各组SOD、GSH-Px、CAT活性和MDA含量。4)培养液中AST、CPK、LDH活性:药物干预24 h后,分别取各组培养液并按各自试剂盒方法操作,全自动生化分析仪测定各组细胞AST、CPK、LDH活性。5)细胞凋亡及细胞凋亡率:药物干预24 h后,0.25%胰酶进行消化,离心弃上清,PBS液冲洗2次,严格按AnnexinV-FITC细胞凋亡检测试剂盒操作处理,避光孵育10 min后行Flow Cytometry检测,观察各组细胞凋亡状况;计算凋亡率,左上象限(Q1)表示碎片或损伤细胞,左下象限(Q3)表示正常细胞,右上象限(Q2)表示凋亡晚期细胞或坏死细胞,右下象限(Q4)表示早期凋亡细胞。

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,组间比较采用单因素方差分析。计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组乳鼠心肌细胞形态比较 见图1。倒置光学显微镜结果示,空白对照组呈单层簇状生长,且伪足多而饱满,搏动明显,节律一致;H₂O₂组细胞胞浆空泡、伪足少,细胞脱落、悬浮、溶解坏死,搏动弱且频率低、

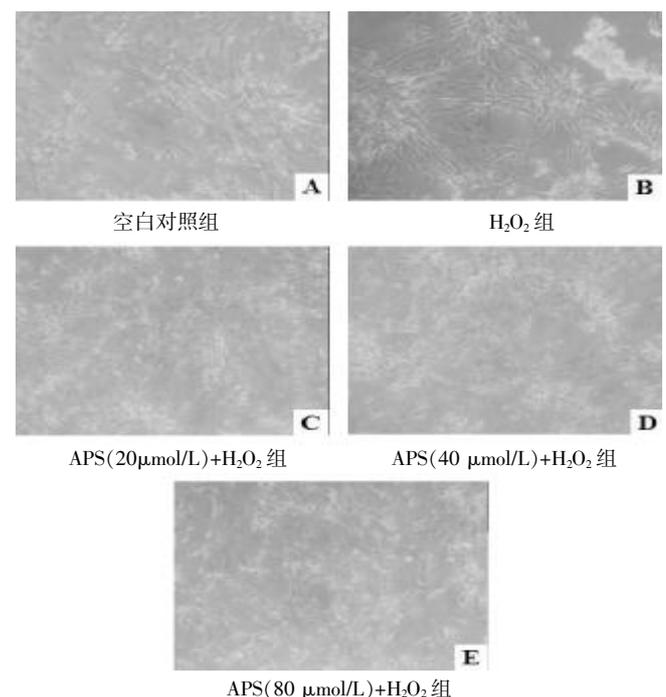


图1 各组乳鼠心肌细胞形态的比较

节律不齐等;APS各治疗组与H₂O₂组比较,心肌细胞形态不同程度好转,且以APS(80 μmol/L)+H₂O₂组改善效果最明显。

2.2 各组乳鼠心肌细胞存活率比较 见表1。MTT法检测结果示,H₂O₂组心肌细胞存活率与空白对照组比较降低($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂组细胞存活率与H₂O₂组比较升高($P < 0.01$)。

表1 各组乳鼠心肌细胞存活率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	存活率(%)
空白对照组	10	97.4±4.7
H ₂ O ₂ 组	10	43.5±6.3 ^{△△}
APS(20 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	49.0±7.2
APS(40 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	67.1±9.3 ^{**}
APS(80 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	83.5±11.7 ^{**}

与H₂O₂组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与空白对照组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

2.3 各组乳鼠心肌细胞SOD、CAT、GSH-Px活性和MDA含量比较 见表2。结果示,H₂O₂组乳鼠心肌细胞SOD、GSH-Px、CAT活性与空白对照组比较降低,MDA含量则升高($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂组SOD、GSH-Px、CAT活性与H₂O₂组比较均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),MDA含量则降低($P < 0.01$)。

表2 各组乳鼠心肌细胞SOD、CAT、GSH-Px活性和MDA含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)	GSH-Px(U/mg)	MDA(nmol/mg)
空白对照组	10	109.5±16.4	32.0±6.3	3.76±0.95	6.24±1.38
H ₂ O ₂ 组	10	65.7±13.2 ^{△△}	18.7±4.5 ^{△△}	1.88±0.74 ^{△△}	11.27±2.04 ^{△△}
APS(20 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	70.9±15.1	20.8±5.3	2.07±0.76	9.03±1.81
APS(40 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	84.2±16.8 [*]	25.7±6.4 ^{**}	2.43±0.82 [*]	8.42±1.65 ^{**}
APS(80 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	100.7±19.5 ^{**}	28.5±7.0 ^{**}	2.61±0.85 [*]	6.73±1.49 ^{**}

2.3 各组乳鼠心肌细胞培养液中AST、CPK、LDH活性比较 见表3。结果示,H₂O₂组乳鼠心肌细胞培养液中AST、CPK、LDH活性与空白对照组比较均升高(均 $P < 0.01$)。APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂组AST、CPK、LDH活性与H₂O₂组比较均降低(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表3 各组乳鼠心肌细胞培养液中AST、CPK、LDH活性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	AST(U/mL)	CPK(U/mL)	LDH(U/L)
空白对照组	10	21.8±3.6	1.42±0.35	530.7±64.9
H ₂ O ₂ 组	10	34.1±6.2 ^{△△}	2.67±0.58 ^{△△}	925.4±127.3 ^{△△}
APS(20 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	30.5±5.8	2.43±0.60	871.6±115.3
APS(40 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	26.4±5.1 [*]	1.91±0.45 ^{**}	773.5±96.1 [*]
APS(80 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	23.7±4.3 ^{**}	1.64±0.42 ^{**}	645.9±82.4 ^{**}

2.4 各组乳鼠心肌细胞凋亡情况比较 见图2,表4。结果示,Flow Cytometry检测空白对照组仅存在少量凋亡细胞,H₂O₂组凋亡细胞数量较空白对照组增多;与H₂O₂干预组比较,APS干预24 h可明显改善H₂O₂诱导损伤乳鼠心肌细胞凋亡状况,其以APS(80 μmol/L)+H₂O₂组效果最明显。H₂O₂组乳鼠心肌细胞凋亡率与空白对照组比较升高($P < 0.01$);APS(40、80 μmol/L)+H₂O₂组细胞凋亡率与H₂O₂组比较则降低($P < 0.01$)。

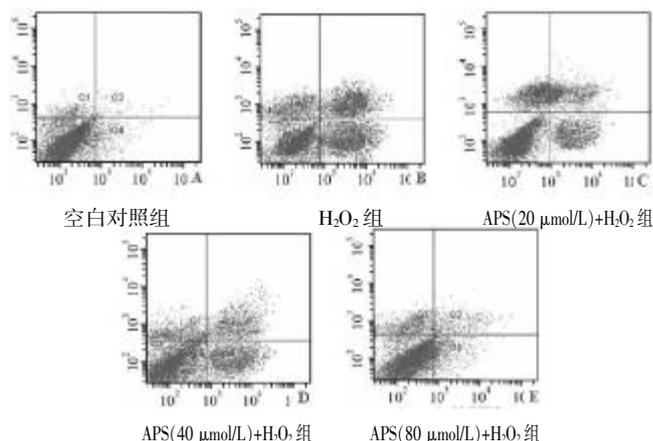


图2 各组乳鼠心肌细胞凋亡比较

表4 各组乳鼠心肌细胞凋亡率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	凋亡率(%)
空白对照组	10	4.4±1.8
H ₂ O ₂ 组	10	53.6±8.3 ^{△△}
APS(20 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	47.5±7.7
APS(40 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	34.9±6.1 ^{**}
APS(80 μmol/L)+H ₂ O ₂ 组	10	16.3±4.2 ^{**}

3 讨论

冠状动脉粥样硬化性心脏病及其所诱发的急性心肌梗死严重危害人类的生命健康,目前其治疗主要通过溶栓、介入手术等措施及时恢复血供,可极大地缓解缺血症状并降低死亡率,但“再灌注损伤”并发症的存在严重影响着患者愈后。近年来研究发现,再灌后伴随氧的大量进入、氧自由基大量生成并过剩而诱发广泛的氧化应激损伤及继发细胞凋亡,是缺血再灌注损伤发生发展的重要机制^[5-6]。

正常状态下,体内氧自由基(ROS)的生成与清除处于动态平衡。在ROS的还原清除过程中有多种抗氧化酶参与,其中SOD被称为体内防御ROS损伤的第一道屏障,其可提供氢原子配体而催化还原ROS生成H₂O₂,并在GSH-Px或CAT的进一步催化下生成对人无害的H₂O和O₂^[7-8],所以SOD、GSH-Px、CAT的活性能够直接反映机体抗氧化能力;MDA为脂质过氧化最终产物,其含量可间接反映心肌细胞损伤程度。正常状

态下,血清中心肌酶含量极低,但当细胞膜受氧自由基攻击受损后可导致细胞中心肌酶 (AST、CPK、LDH)等迅速释放入血而致血清中 AST、CPK、LDH 活性突然增高,因此血清 AST、CPK、LDH 的活性水平可敏感反映心肌细胞受损的程度。细胞凋亡是一种有多种基因参与调控的程序化死亡过程,陈良金等研究发现氧化应激损伤是细胞凋亡最重要的诱发因素之一^[9-15]。

本研究结果显示,与空白对照组比较,经 APS 干预 24 h 可有效提高 H₂O₂ 诱导损伤乳鼠心肌细胞存活率,改善 SOD、GSH-Px、CAT 活性,降低 MDA 含量和培养液中 AST、CPK、LDH 活性,抑制细胞凋亡,表明 APS 可保护 H₂O₂ 诱导损伤乳鼠心肌细胞,其机制可能与 APS 能有效改善抗氧化酶活性、降低氧化应激损伤有关。

参 考 文 献

[1] 李红法,郭松波,满淑丽,等.乙醇分级沉淀提取黄芪多糖及其理化性质和抗氧化活性研究[J].中国中药杂志,2015,40(11):2112-2116.

[2] 于胜男,曹琼丹,鲁美丽,等.黄芪多糖对糖尿病大鼠心肌细胞凋亡的影响[J].中药药理与临床,2015,31(4):102-105.

[3] 巢蕾,周杰,朱莹莹,等.黄芪多糖对人胃癌细胞系 MKN45 的生长抑制作用及细胞周期的影响[J].中华中医药学刊,2012,30(11):2474-2477.

[4] 李澎,王建农,卢树杰,等.山楂叶原花青素对乳鼠心肌细胞缺血再灌注损伤的保护作用[J].中国中药杂志,2009,34(1):96-99.

[5] 王知斌,翟亚东,苏晓琳,等.二氢槲皮素对 H₂O₂ 诱导 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用[J].中医药信息,2014,31(4):16-19.

[6] 杨翠,任建勋,吴红金,等.人参皂苷 Rb1 经 ERK1/2 对 H₂O₂ 诱导的乳鼠心肌细胞损伤的保护作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):207-209.

[7] 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.

[8] Jin Y, Liu K, Peng J, et al. Rhizoma dioscoreae nipponicae polysaccharides protect HUVECs from H₂O₂-induced injury by regulating PPAR γ factor and the NADPH oxidase/ROS-NF- κ B signal pathway[J]. Toxicol Lett, 2014, 232(1):149-158.

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

[10] Taniguchi M, Uchinami M, Doi K, et al. Edaravone reduces ischemia reperfusion injury mediators in rat liver[J]. J Surg Res, 2007, 137(1):69-74.

[11] Kawamura E, Yamakana N, Tomoto F, et al. Response of plasma and tissue endothelin-1 to liver ischemia and its implication in ischemia-reperfusion injury[J]. Hepatology, 1995, 21(4):1138-1143.

[12] Wided K, Hassiba R, Mesbah L. Polyphenolic fraction of algerian propolis reverses doxorubicin induced oxidative stress in liver cells and mitochondria[J]. Pak J Pharm Sci, 2014, 27(6):1891-1897.

[13] Sairam RK, Singhd V, Srivaatava GC. Changes in activities of antioxidant enzymes in sunflower leaves of different age[J]. Biol Plant, 2003, 47(1):61-66.

[14] Ogunro PS, Olujombo FA, Ajala MO, et al. The effect of a membrane dialyzer during hemodialysis on the antioxidant status and lipid peroxidation of patients with end-stage renal disease[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(6):1186-1193.

[15] 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.

(收稿日期 2016-03-30)

(上接第 1655 页)

西医结合杂志,2008,28(9):779-780.

[7] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年,广州)[J].中华内科杂志,2012,51(10):818-831.

[8] 中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J].中华中医药杂志,2010,25(6):891-895.

[9] 沈洪,叶柏,张露,等.基于数据挖掘的溃疡性结肠炎核心药物及配伍分析[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(5):926-931.

[10] 陈伟,黄文东,胡建华.黄文东教授治疗慢性泄泻的经验[J].上海中医药杂志,1981,15(7):2-4.

[11] 陈江.马贵同诊治溃疡性结肠炎经验拾零[J].江苏中医药,2005,26(9):6-7.

[12] 胡鸿毅,郑红斌.马贵同教授治疗脾胃病经验[J].新中医,

2000,32(12):10-12.

[13] 郑红斌,胡鸿毅.马贵同治疗溃疡性结肠炎经验[J].中医杂志,1999,40(12):718-719.

[14] 陈江,龚雨萍.马贵同治疗溃疡性直肠炎验案 1 则[J].上海中医药杂志,2006,40(4):28.

[15] 龚雨萍,唐志鹏.马贵同治疗胃肠病验案 3 则[J].上海中医药杂志,2005,39(9):24-25.

[16] 张亚利,唐志鹏,戴彦成.马贵同教授从脾论治溃疡性结肠炎临证举隅[J].中国中西医结合消化杂志,2011,19(5):323-324.

[17] 戴彦成,张亚利.唐志鹏用“和”法治溃疡性结肠炎经验拾萃[J].江西中医药,2007,38(11):46-47.

(收稿日期 2016-06-08)

芪红水煎液对免疫肝纤维化大鼠肝功能及肝纤维化标志物的影响*

杜宇琼 车念聪 张秋云 高连印 王金光 李文新

(首都医科大学中医药学院,中医络病研究北京市重点实验室,北京 100069)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1679-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.010

【摘要】目的 观察芪红水煎液对猪血清诱导的免疫肝纤维化模型大鼠的肝功能及血清肝纤维化标志物的影响。**方法** 模型制备采用腹腔注射无菌猪血清,每周2次,连续12周。成模后,用芪红水煎液干预治疗,秋水仙碱对照。实验结束血液生化检测肝功能,放射免疫法检测大鼠血清肝纤维化指标。**结果** 与正常组大鼠比较,模型组大鼠血清ALT、AST、ALP水平均显著升高(均 $P < 0.01$),说明造模成功。秋水仙碱组ALT、AST、ALP水平与模型组大鼠相比较差别均不大(均 $P > 0.05$);而芪红水煎液组大鼠血清ALT、AST、ALP水平与模型组比较均改善(均 $P < 0.01$)。与正常组大鼠比较,模型组大鼠HA、LN、PCⅢ、IV-C明显升高(均 $P < 0.01$),说明造模成功。秋水仙碱组血清HA、LN、IV-C、PCⅢ与模型组比较,均有不同程度降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),IV-C则差别不大($P > 0.05$)。芪红水煎液组血清HA、LN、IV-C、PCⅢ也有不同程度降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。**结论** 提示芪红水煎液可以减轻肝细胞损伤,改善肝功能,保护肝组织,并降低肝纤维化程度,对肝纤维化有一定的防治作用。

【关键词】 肝纤维化 芪红水煎液 药效学 大鼠

Effect of Astragalus Root Combined with Polygonum Orientale L. Decoction on Liver Function and Hepatic Fibrosis Index of Rats with Immunological Liver Fibrosis DU Yuqiong, CHE Niancong, ZHANG Qi-yun, et al. School of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing Key Laboratory of TCM Collateral Disease Theory Research, Beijing 100069, China.

【Abstract】Objective: To explore the influence of Astragalus root combined with Polygonum Orientale L. decoction on liver function and hepatic fibrosis index of rats with immunological liver fibrosis. **Methods:** A rat model of hepatic fibrosis was constructed by using abdominal injection with pig serum, and treated with Astragalus root combined with Polygonum Orientale L. decoction. Liver function was measured with automatic bio-chemical analyzer, and serum hepatic fibrosis index in rats was detected by radioimmunoassay. **Results:** ALT, AST, HA, LN, IV-C and PC-III increased obviously in hepatic fibrosis rats ($P < 0.05$). Serum liver fibrosis indexes in Astragalus root combined with Polygonum Orientale L. decoction decreased obviously ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Astragalus root combined with Polygonum Orientale L. decoction has definite prevention to immune hepatic fibrosis, and can reduce fibrosis degree; meanwhile, it can effectively decrease liver cell injury and improve liver function.

【Key words】 Hepatic fibrosis; Astragalus root combined with Polygonum Orientale L. decoction; pharmacodynamics; Rats

肝纤维化是由多种原因导致的肝内纤维结缔组织异常沉积后,出现的肝脏功能或结构改变的一种病理状态,急性肝损害治疗不及时往往后遗肝纤维化。芪红水煎液是在肝病“虚、瘀”并存的病机^[1]及钱英教授治疗肝病必“体用同调”的理论指导下^[2],采用计算机系统辅助分析,选用钱老抗肝纤维化方剂核心配伍水红花子、黄芪进行组方。前期动物实验发现水红花子

及黄芪单独应用具有一定的抗肝纤维化作用,但通过其联合应用,能否达到减毒增效的作用有待进一步的研究。本研究以大鼠免疫肝纤维化模型为研究对象,给予芪红水煎液治疗,并与秋水仙碱治疗组进行比较,观察芪红水煎液的抗肝纤维化作用,为临床用药提供理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠 40 只,雌雄各半,体质

* 基金项目:北京市教委科研计划项目(KM201610025012)

量 180~220 g, 鼠龄 45 d, 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 许可证号: SCXK(京)2012-0001。饲养于首都医科大学实验动物室, 恒温恒湿, 自由进食进水, 标准饲料喂养, 温度(21±3) °C, 湿度(50.2±2.0)%, 12 h/12 h 昼夜交替。

1.2 药物与试剂 猪血清: 由北京平睿生物有限公司提供, 生产批号 20140713。秋水仙碱: 购于首都医科大学附属北京友谊医院, 生产批号 400617, 将秋水仙碱溶于蒸馏水配成 1 mg/100 mL 的溶液。水红花子、黄芪均由同仁堂药店提供, 水煎制备成 100% 浓缩液, 4 °C 保存备用。血清丙氨酸转氨酶(ALT)、谷氨酰转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(ALP)试剂盒: 由英科新创(厦门)科技有限公司提供。血清层粘连蛋白(LN)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、透明质酸(HA)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)试剂盒: 由北方生物研究所提供。

1.3 主要仪器 日本奥林巴斯株式会社全自动生化分析仪 AU400、Biofuge 15r 低温高速离心机(HER-AEUS)、HTEMRO 超低温冰箱(美国 BEKCMAN 公司)、XH6080 放免仪。

1.4 造模及分组 正常组大鼠 10 只注射等量生理盐水, 时间同造模组。造模组大鼠 30 只腹腔注射猪血清 0.5 mL, 每周 2 次, 共 12 周。造模结束后, 随机抽取大鼠 1 只, 处死并取肝组织进行病理观察, 判定免疫肝纤维化模型是否成功^[3]。

1.5 分组及给药 40 只大鼠进行 1 周适应性喂养后随机分为正常组、模型组、秋水仙碱组、芪红水煎液组。正常组予 0.3 mL/100 g 体质量生理盐水腹腔注射, 每周 2 次, 共 12 周; 模型组不给予治疗药物, 每日灌服蒸馏水 1 mL/100g, 连续 12 周。治疗组于造模的第 2 天开始灌服药物, 连续 12 周, 其中秋水仙碱组, 每日上午灌服秋水仙碱 1 次(0.1 mg/kg); 芪红水煎液组每日上午灌服水煎浓缩液 1 次(2.5 g/kg)。

1.6 标本采集与检测 大鼠 0.5% 氯胺酮腹腔注射麻醉后, 心尖部纵向刺入心室腔采血, 4 °C 静置 30 min 后, 4 °C 3000 r/min 离心 30 min, 分离血清, 分装, -20 °C 保存。全自动生化仪检测 ALT、AST、ALP。放免法检测血清纤维化 4 项指标 HA、LN、Ⅳ-C、PCⅢ, 按检测要求进行严格操作^[4]。

1.7 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 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 各组大鼠血清肝功能指标比较 见表 1。结果显示, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠血清 ALT、AST、ALP 水平均显著升高(均 $P < 0.01$), 说明造模成功。秋水仙碱组 ALT、AST、ALP 水平与模型组大鼠相比较差别均

不大(均 $P > 0.05$); 而芪红水煎液组大鼠血清 ALT、AST、ALP 水平与模型组比较均改善(均 $P < 0.01$)。

表 1 各组大鼠血清肝功能指标比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT	AST	ALP
正常组	8	42.60±4.93	109.38±37.19	69.30±27.24
模型组	8	66.76±16.70 ^{△△}	145.00±35.73 ^{△△}	91.20±27.00 ^{△△}
秋水仙碱组	8	68.70±8.27	168.20±44.61	88.70±21.55
芪红水煎液组	8	43.50±8.21 ^{**}	99.61±22.32 [*]	61.10±15.07

与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常对照组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

2.2 各组大鼠血清肝纤维化指标比较 见表 2。结果显示, 与正常组大鼠比较, 模型组大鼠 HA、LN、PCⅢ、Ⅳ-C 明显升高(均 $P < 0.01$), 说明造模成功。秋水仙碱组血清 HA、LN、Ⅳ-C、PCⅢ与模型组比较, 均有不同程度降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$), Ⅳ-C 则差别不大($P > 0.05$)。芪红水煎液治疗组血清 HA、LN、Ⅳ-C、PCⅢ也有不同程度降低($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠血清肝纤维化指标含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	HA(μg/L)	LN(ng/mL)	Ⅳ-C(μg/L)	PCⅢ(μg/L)
正常组	8	97.59±4.25	120.31±8.64	98.35±16.74	113.11±11.36
模型组	8	119.87±19.22 ^{△△}	139.56±16.89 ^{△△}	132.27±25.60 ^{△△}	123.49±17.20 [△]
秋水仙碱组	8	95.38±13.26 ^{**}	105.64±24.26 ^{**}	131.79±14.89	112.71±25.35 [*]
芪红水煎液组	8	84.07±8.38 ^{**}	115.69±10.87 ^{**}	105.87±11.19 ^{**}	131.84±31.81 [*]

3 讨论

慢性肝病中肝细胞的炎症损伤是导致多种细胞、细胞因子参与肝纤维化的形成与发展的重要因素, 所以有效保护肝细胞功能、抑制炎症细胞浸润, 是目前已获公认的抗肝纤维化治疗的有效策略之一。血清 HA、LN、Ⅳ-C 及血清 PCⅢ是肝内胶原组织的降解产物, 能够反映肝纤维化的增生活度、估计肝脏组织损害的程度^[5]。近年来临床研究表明血清肝纤四项检查已被认为是理想的诊断慢性肝病病情发展状况和治疗效果, 其变化是临床衡量炎症活动情况、纤维化水平、评价疗效及预后的重要参考依据^[6]。HA 是肝纤维化变化中最为敏感的指标之一, 在肝纤维化早期其他指标尚未升高时就会升高, 且其含量情况与肝纤维化水平呈正相关, 对判断肝纤维化活动性及预后具有重要意义^[7]。LN 是反映肝损害严重程度及判断有无活动性肝纤维化的指标之一, 主要与肝窦毛细血管化和汇管区纤维化情况相关, 且在肝纤维化晚期的升高尤其明显^[8]。Ⅳ-C 是一类反映肝基底膜胶原变化的可靠指标, 与门脉高压的程度密切相关^[9-10]。PCⅢ血清含量可以反应Ⅲ型胶原的代谢情况^[11]。秋水仙碱是目前公认的具有抗炎、抗肝纤维化^[12]有效药物, 临床试验表明该药可以

增加肝硬化患者的生存率。

黄芪味甘,性微温,入脾肺二经,其富含黄芪皂苷,黄芪多糖,异黄酮类化合物及硒元素,含有21种氨基酸,参与机体的多种代谢,具有广泛药理作用。临床上用于增强机体免疫力、利尿、抗衰老、护肝、降压、抗病毒等^[13],黄芪在肝病早期可起到延缓肝功能损害及纤维化的作用^[14]。实验研究报告^[15],黄芪可以减少总胶原及I、II、III胶原在大鼠肝脏中的病理性沉积,使胶原含量明显下降,对实验性肝纤维化具有明显的治疗作用。实验还进一步提示,黄芪抗肝脏纤维化的作用机制与其能够抑制星状细胞I型胶原mRNA表达水平有关^[16-17],还有学者^[18]认为,黄芪抑制肝组织ICAM-1的表达,从而抑制肝纤维化时的免疫反应可能是其抗肝纤维化的重要机制之一。学者^[19]应用黄芪注射液治疗慢性乙型肝炎,结果表明其具有明显抗纤维化作用,其抗肝纤维化作用可能与其调节免疫,改变细胞因子活性有关。水红花子,又名荜草实(《本草纲目》),咸、微寒,入肝、胃、脾经,可化痞散结,清热止痛,常用于痞块腹胀、肝脾肿大、颈淋巴结、消渴、胃痛等病的治疗,临床配伍用水红花子消癥破积,健脾利湿主,治胁腹痞块、肿瘤、水鼓、食少腹胀、痰核瘰疬,取得了较好效果^[20]。有研究表明,水红花子可有效降低肝纤维化血清学指标(HA、LN、IV-C、PCⅢ)水平,作用优于秋水仙碱^[21]。

本研究以免疫肝纤维化大鼠模型作为研究对象,观察芪红水煎液对模型大鼠的抗肝纤维化作用,经过治疗后,发现芪红水煎液治疗组的免疫肝纤维化实验大鼠的血清ALT、AST、ALP含量等临床常用的反映肝细胞功能的重要血清生化指标的水平均有不同程度改善,证明芪红水煎液对免疫肝纤维化大鼠的肝细胞功能具有明确保护作用,且优于秋水仙碱组,说明芪红水煎液可以通过保护肝细胞、抑制炎症反应发挥其抗肝纤维化作用。芪红水煎液可降低模型组大鼠HA、LN、IV-C水平,且优于秋水仙碱,与相关报道结果类似^[21],证明芪红水煎液具有较好抗肝纤维化作用,并对肝内胶原的多个环节均有干预作用。

综上所述,芪红水煎液对肝纤维化有一定的防治作用,可减轻肝细胞损伤,改善肝功能,保护肝组织,并降低肝纤维化程度。但在肝纤维化复杂的病理过程,芪红水煎液的具体药理机制和作用靶点值得进一步实验研究与临床探索。

参 考 文 献

[1] 杜宇琼,宋乃光,车念聪,等.“络病”理论指导下的肝纤维化治疗思路研究[J].中华中医药杂志,2010,25(10):1604-1606.
[2] 杜宇琼,车念聪,张秋云,等.钱英教授“养血柔肝法”治疗

肝纤维化经验初探[J].2012,22(6):366-367.

- [3] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].中华肝脏病杂志,2006,14(11):866-870.
[4] 林利静,徐列明.肝纤维化四项血清标志物是否存在可信诊断价值[J].肝脏,2012,17(6):433-435.
[5] Jamall IS, Finelli VN, Que Hee SS. A simple method to determine nanogram levels of 4-hydroxyproline in biological tissue[J]. Analytical Biochemistry, 1981, 112:70-73.
[6] 王军.血清肝纤维化四项检测在慢性肝病诊断中的意义[J].实用医药杂志,2013,30(7):590-592.
[7] 李红娟,李庆.血清肝纤维化四项检查在肝硬化诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(12):1532-1533.
[8] 陆燕婷,汪太松,顾欣.血清肝纤维化指标在各型肝病诊断中的应用[J].标记免疫分析与临床,2010,17(6):350-353.
[9] 刘杰,王吉耀,陆晔.血清纤维化指标对肝纤维化诊断价值的研究[J].中华内科杂志,2006,45(6):475-477.
[10] 黄莉霞,甘绍军.血清肝纤维化四项检测在慢性肝病中的临床分析[J].世界最新医学信息文摘,2015,15(1):134-135.
[11] Macwellp R, Flisiak R. Change in serological biomarkers of liver function and connective tissue turnover in chronic hepatitis B during lamivudine therapy [J]. Biomarkers, 2005, 10(6):475-484.
[12] Kershehobich O. Colchine in the treatment of cirrhosis of the liver[J]. N Engl J Med, 1988, 318:1709-1714.
[13] 杨李,文晔,王晓昆,等.芪莲汤对2型糖尿病大鼠治疗作用的实验研究[J].华南国防医学杂志,2008,22(3):10-13.
[14] 梁棋,陈坚,徐三荣,等.黄芪防治实验性肝纤维化和肝硬化形成的再探讨[J].中华现代内科学杂志,2008,5(8):673-676.
[15] 马红,王宝恩,陈翌阳,等.黄芪对肝纤维化治疗作用的实验研究[J].中华肝脏病杂志,1997,5(1):32-33.
[16] 马雪梅,阴宏,马红,等.黄芪对HSC-T6细胞Col-I、TIMP1 mRNA影响表达的研究[J].中医药学刊,2002,20(1):99-100.
[17] 马红,王宝恩,马雪梅.黄芪抑制大鼠肝星状细胞增殖及胶原分泌的研究[J].中国中医药信息杂志,2001,8(4):35-36.
[18] 王要军,权启镇,孙自勤,等.黄芪对实验性肝纤维化组织ICAM-1表达影响的免疫组化研究[J].中国临床药理学和治疗学,2000,5(1):49-51.
[19] 程鹏,刘素侠,孙晋浩,等.黄芪抗肝纤维化的作用与转化生长因子β1和干扰素γ的关系[J].临床军医杂志,2000,28(3):22-23.
[20] 孙维娜.方和谦和解法治疗肝纤维化的经验[J].北京中医,2004,23(3):143-145.
[21] 杜宇琼,赵晖,张秋云,等.水红花子对免疫肝纤维化大鼠肝功能及血清肝纤维化标志物的影响[J].中国中医急症,2011,20(9):1433-1434.

(收稿日期 2016-06-07)

续断水提液对小鼠胫骨骨折愈合影响的实验研究*

武春明^{1,2} 袁慧敏^{1,2} 杨迪^{3△} 刘魏^{1,2} 毛矛^{1,2}
邹斌杰^{1,2} 苏彪^{1,2} 胡伟龙^{1,2} 刘晋闽^{1,2}

(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053;2.浙江省中医院,浙江 杭州 310006;3.浙江省人民医院,浙江 杭州 310014)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1682-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.011

【摘要】目的 观察续断水提液对小鼠胫骨横行骨折愈合过程的影响。**方法** 选用12周龄C57小鼠70只,无菌条件下实施胫骨干横形骨折髓内钉固定术,胫骨X线正侧位片剔除不合格小鼠,余下随机分为模型组、治疗组,每组再随机分为5个不同时间点。治疗组予续断水提液灌胃,模型组给予同体积生理盐水,分别于造模后第4天、7天、10天、14天、21天取样,固定后X线观察骨折愈合大体情况,Micro-CT测量ROI总体积(TV)、骨痂总体积(BV)、骨体积分数(BV/TV)和骨小梁相关参数,同时通过组织形态学HE染色评估续断水提液对小鼠骨折愈合过程的形态学影响。**结果** X线显示两组在骨折愈合早期(4、7、10 d)两组骨折线多较清晰,而在骨折愈合中后期(14、21 d)治疗组骨折线模糊程度高于模型组($P < 0.05$);Micro-CT显示两组间BV、BV/TV、Tb.Pf和SMI在术后14 d、21 d差异均具有统计学意义($P < 0.05$),而TS两组间在各时间点差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);术后7 d和10 d时,骨痂多为软组织,14 d和21 d则逐渐向骨性转化。在术后14 d和21 d两个时间点,治疗组骨痂骨量明显多于模型组,而且治疗组骨痂的形状也更为规则,与皮质骨贴合更为紧密。**结论** 依据X线、Micro-CT及组织形态学HE染色发现续断水提液可促进小鼠胫骨横行骨折的愈合,且其作用时间点为小鼠骨折愈合中后期。

【关键词】 骨折 Micro-CT 续断 骨折

Experimental Study on Promoting Effect of Radix Dipsaci Extract on Tibial Fracture Healing in Mice under Micro-CT WU Chunming, YUAN Huimin, YANG Di, et al. Zhejiang Chinese Medicine University, Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

【Abstract】Objective: To explore the promoting effect of Radix Dipsaci extract on tibial fracture healing in mice. **Methods:** 12-week-old C57BL/6 mouse were chosen for the experiment, and made a unilateral open tibiae transverse fracture with intramedullary needle fixation model. After the operation, they were divided into 2 groups for 5 time points randomly. The treatment group and the model group were given Teasel root extract and saline respectively. The samples were taken on 4th, 7th, 10th, 14th and 21st day. 3 days later, X-ray was used to observe the general situation of fracture healing, and the characteristics of bone volume of ROI (TV), volume of callus (BV), bone volume fraction (BV/TV) and Trabecular related indexes were detected with Micro-CT. At the same time, histological staining (HE) was used to assess the morphological effect of Radix Dipsaci extract on fracture healing process of mice. **Results:** X-ray showed that in the early fracture healing (4th, 7th, 10th day), most of fracture lines of two groups were clear, but in the late stage of fracture healing (14th, 21st day), the fuzzy degree of the treatment group was higher than that of the model group. Micro-CT showed that there were statistical differences in BV, BV/TV, Tb.Pf, and SMI between the treatment group and the model group on 14th day and 21st day after the operation ($P < 0.05$). TS showed no statistical differences among all time points. Morphological HE staining showed that 10th, 14th and 21st day after operation, callus quantity, shape and direction of the treatment group were better than those of the model group. **Conclusion:** Radix Dipsaci extract has a promoting effect on tibial fracture healing in mice and the promoting effect focuses on the middle and late period.

* 基金项目:浙江省中医药科技计划一般项目(2014ZB008)
△通信作者(电子邮箱:Dean_yd@hotmail.com)

[Key words] Fracture; Micro-CT; Radix Dipsaci

骨折是指骨的连续性与完整性被破坏,骨的机械性能超生理负荷的结果。近年来,骨折发生逐年上升^[1],骨不连、延迟愈合等骨折并发症也显著增多,严重威胁人们的健康和劳动能力^[2]。因此,如何促进骨折愈合,缩短骨折愈合时间,减少患者并发症的发生,是广大创伤骨科医生非常关心的问题之一。骨折愈合是一个复杂的生物学修复过程,而中医药在治疗骨折方面历史悠久,疗效肯定,且方便易行、成本低廉、毒副作用低,已被广泛运用于骨折治疗中。本研究通过建立小鼠胫骨横行骨折模型,运用X线、Micro-CT和组织形态方法观察中药续断水提物对小鼠胫骨骨折愈合的影响。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康正常12周龄C57BL/6J SPF级小鼠70只,由浙江中医药大学动物实验中心提供,合格证号:ACXK(沪)2013-0016,雌雄不拘,体质量20~25g,饲养于浙江中医药大学动物实验中心,所有小鼠均用标准的啮齿类动物饲料喂养。实验过程对动物的处置符合浙江中医药大学实验动物伦理学标准。

1.2 试药与仪器 续断水提液的制备:称取续断(由浙江中医药大学药厂提供),10倍超纯水浸泡1h后,大火煮沸后调小至微沸,以药液刚好沸腾为宜,煎熬1.5h,反复提取3次,3次药液混合后经旋蒸仪(杭州大卫)浓缩至质量浓度0.45g/mL后待用。戊巴比妥钠,中国医药集团上海化学试剂公司生产,批号F20020915;青霉素,华北制药股份有限公司生产,批号F3117217;络合碘,杭州朗索医用消毒剂有限公司生产,批号20150720。庆大霉素,宜昌人福药业有限责任公司生产,批号:5150126C。组织脱水机,Sakura,Tissue-Tek VIP5Jr;轮转式切片机,Thermo,HM325;全自动石蜡包埋机,Thermo,EC350-1;Micro-CT,BRUKER MICROCT N.V,型号Skyscan1176。

1.3 模型制备 小鼠实验前适应性饲养1周。腹腔注射0.3%戊巴比妥钠(0.2mL/10g),待小鼠丧失意识,刮毛器刮除右侧胫骨前方体毛。小鼠取仰卧位,络合碘常规消毒,消毒面积近端达腹股沟,远端至足趾。无菌孔巾覆盖小鼠,仅暴露右后肢。沿右侧胫骨纵轴做一切口,暴露皮下组织和胫骨前缘。取27号注射器针头1枚,沿胫骨骨髓腔纵轴插入至约1/2胫骨总长度时,拔除针头。肉眼寻找胫骨前外侧向前凸起最高点,取11号刀片,在此凸起最高点后约3mm垂直缓慢戳入胫骨,刀片基本与操作台同一水平时,用小锤子垂直敲击刀片基部,直至听到“啪”声,刀片尖戳入泡沫板;移除刀片,轻轻侧方移位活动以确认骨折构建成功。取一枚

25号注射器针头,复位固定;用钢丝钳横行剪断针头;络合碘消毒皮肤,间断缝合皮肤^[3]。

1.4 分组与给药 依据术后正侧位X线片,只选择发生胫骨中部单发横形骨折的小鼠进行分组^[4],剔除不符合者后,60只小鼠随机分为两组:模型组30只,治疗组30只,每组再随机均分成4、7、10、14、21d 5个时间段^[5]。术后肌肉注射青霉素4万U和庆大霉素1万U,以预防感染,连续2d。治疗组在术后24h开始灌胃给药续断水提液(质量浓度4.5g/mL,0.4mL),模型组则给予0.4mL生理盐水灌胃,每日1次。

1.5 样本采集与检测 造模后4、7、10、14、21d予0.3%戊巴比妥钠0.3mL/10g注射处死小鼠,取整个胫骨。10%中性甲醛固定标本后,10%乙二胺四乙酸(EDTA)中性脱钙液中脱钙4周后,脱水机脱水处理,石蜡包埋,连续切取厚度为3 μ m组织切片,60 $^{\circ}$ C烤片过夜,待制备组织切片。1)X线:取两组5个时间段的骨折样本,4%多聚甲醛固定72h后,Skyscan1176进行X线扫描,得到骨折侧位二维图像。此外,通过3名不同的实验员(采用盲法)对X线骨折线模糊程度进行评价。2)Micro-CT:取各实验组5个时间段的骨折样本,运用Skyscan1176进行扫描分析。电压42kV、电流555 μ A,滤光片Al 0.2mm,分辨率8.73 μ m,扫描角度360 $^{\circ}$,获取连续的平面CT图像。选出横行骨折端上下各200张图片作为感兴趣区域(ROI),运用机载软件进行骨折端骨痂三维图像重建与分析。主要检测参数如下:骨体积(BV)、相对骨体积或骨体积分数BV/TV、骨痂表面积(TS)、骨小梁模式因子(Tb.Pf);结构模型指数(SMI)^[5]。3)HE染色:将切好的载玻片,60 $^{\circ}$ C烤片2h后进行HE染色,步骤如下:二甲苯脱蜡3次,每次5min,之后酒精梯度脱水,脱蜡脱水完成后,纯水洗2次,每次3min,苏木精染液染色1min,纯水漂洗3次,每次3min,PBS溶液浸泡1min,纯水漂洗3次,每次3min,直至充分蓝化,伊红溶液染色1min,随后依次置于95%酒精3次、100%酒精2次、二甲苯3次,每次1min,中性树脂封片^[6]。

1.6 统计学处理 应用SPSS.19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。计数资料以率或构成比表示,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 两组骨折线二维影像分析 见图1,表1。通过X线获得小鼠胫骨二维图片,比较两组间骨折线模糊程度^[3],发现两组6只小鼠术后第4天、7天骨折线依旧

清晰,未见任何骨性连接影像。术后第10天,两组多数小鼠骨折线依然清晰可见,但在骨痂周围可见少许骨性连接影像。术后第14天两组小鼠骨折线多数已模糊,可见较多骨性连接影像在骨痂周围。术后第21天治疗组非常模糊比例达83.33%,而模型组仍有50%的小鼠处于模糊。

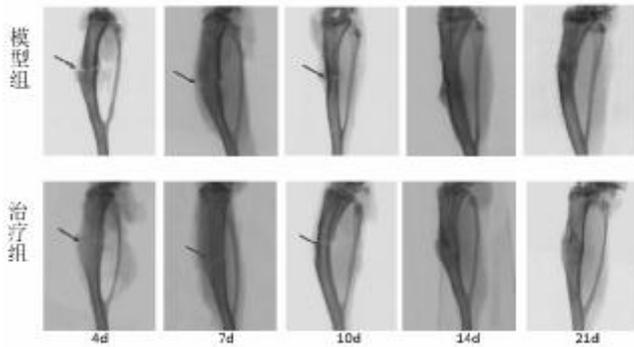


图1 胫骨骨折线X线平面图

表1 小鼠骨折线模糊程度观察(n)

组别	时间	清晰	模糊	非常模糊
治疗组 (n=6)	4 d	6	0	0
	7 d	6	0	0
	10 d	4	1	1
	14 d	1	4	1
	21 d	0	1	5
模型组 (n=6)	4 d	6	0	0
	7 d	6	0	0
	10 d	5	1	0
	14 d	1	5	0
	21 d	0	3	3

2.2 续断提取液对骨折端骨痂形成的影响 见图2。骨折端骨痂三维图像重建,从图中可以发现术后4 d,骨折端骨痂都较稀少;术后7 d骨痂的总量明显增多,多数分布在骨折端骨膜附近;而在术后第10天治疗组

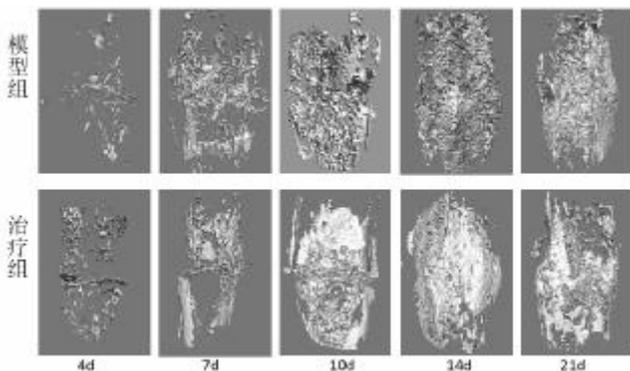


图2 胫骨骨折端ROI区域骨痂3D图

骨痂骨量较模型组多,且骨痂较多已经爬过骨折线;在术后14 d骨痂总量都达到峰值,治疗组中骨痂网状骨减少,可能已转化为板状骨,而模型组中仍然存在较多的网状骨痂;在术后21 d模型和治疗组骨痂均被吸收,与模型组不同,治疗组中骨痂多数已转化为致密的板状。

2.3 两组 Micro-CT 检测参数比较 见表2。通过 Micro-CT 分析软件进行骨痂微观结构分析,得到相关参数。从表中可见在骨折术后14 d、21 d,治疗组 BV, BV/TV 比值高于模型组,组间差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$);而扫描区域组织 TS 在治疗组和模型组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);此外, Tb.Pf 与 SMI 两组指标同样在骨折术后14 d、21 d 两组间比较,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。

表2 两组 Micro-CT 检测参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BV(mm ³)	BV/TV	TS(mm ²)	Tb.Pf(mm ⁻¹)	SMI
治疗组 (n=6)	4 d	0.12±0.03	0.05±0.01	85.77±4.45	46.42±1.74	2.53±0.08
	7 d	0.63±0.05	0.18±0.03	76.79±1.19	21.02±3.39	2.18±0.13
	10 d	1.53±0.13	0.29±0.01	71.81±1.12	13.39±1.06	1.81±0.08
	14 d	2.78±0.17 [△]	0.42±0.01 [△]	70.11±1.39	9.82±1.82 [△]	1.63±0.05 [△]
	21 d	1.60±0.12 [△]	0.31±0.02 [△]	69.72±0.47	7.80±1.06 [△]	1.50±0.06 [△]
模型组 (n=6)	4 d	0.10±0.00	0.04±0.00	87.22±3.27	48.85±2.41	2.59±0.05
	7 d	0.57±0.03	0.17±0.01	75.82±0.87	23.02±6.73	2.25±0.17
	10 d	1.42±0.07	0.27±0.01	71.58±1.06	14.82±1.08	1.84±0.11
	14 d	1.75±0.13	0.28±0.02	69.78±0.45	13.01±1.21	1.84±0.05
	21 d	1.36±0.03	0.25±0.02	70.49±0.35	11.51±1.55	1.74±0.06

与模型组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.4 两组 HE 染色比较 见图3。骨折术后7、10、14和21 d 样本 HE 染色结果,考虑到骨折术后4 d 组织多为水肿,在骨痂形态学上本研究在术后4 d 并未进行比较。由图3可见,术后7 d 和10 d 时,骨痂多为软组织,14 d 和21 d 则逐渐向骨性转化。在术后14 d 和21 d 两个时间点,治疗组骨痂骨量明显多于模型组,而且治疗组骨痂的形状也更为规则,与皮质骨贴合更为紧密。

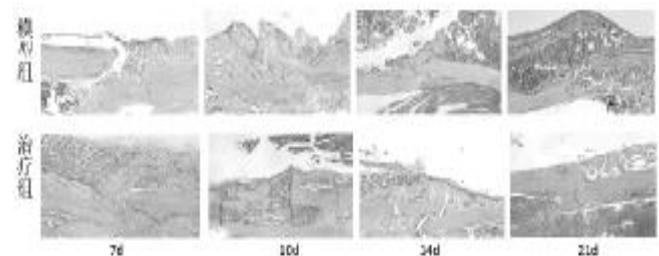


图3 两组术后7、10、14、21 d HE 染色比较(50倍)

3 讨论

骨折愈合是指骨折断端间的组织修复反应,以恢复骨的正常结构与功能,骨折愈合过程是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学及生物力学的动态过程^[7]。治疗中除采用手术、手法复位、夹板固定、练功活动等方法外,配合药物治疗也至关重要,而中医药治疗骨折主要遵循骨折3期辨证施治原则。早期,骨折移位,软组织损伤,组织充血水肿,肿胀明显,治疗主要以活血化瘀、行气止痛药物为主;中期,局部血肿吸收,水肿缓解、骨痂开始形成,而局部肿胀、疼痛仍然未尽,治疗以接骨续筋类药物为主;后期,骨折已临床愈合,但气血耗损,筋骨松软,本研究治疗以补益肝肾、强筋壮骨为主^[8-9]。

续断因其续筋接骨功效而得名^[10]。本品性味苦、甘、辛,微温,归肝肾经,具有补肝肾,强筋骨,行血脉,疗伤续折功效,为补肝肾疗骨伤之要药,广泛运用在骨伤科疾病治疗中,而续断具体的作用机理也被所更多关注。程志安等^[10]在体外实验中,发现续断能有效促进大鼠成骨细胞增殖、分化,抑制凋亡,这也被武密山等^[11]证实,此外他们还发现续断具有促进骨髓间充质干细胞增殖与向成骨细胞分化的作用。段卫华等^[12]认为续断能纠正局部肿胀,促进血肿的吸收、机化,加速胶原合成,改善胶原结构和排列来加速骨折愈合。而相关临床试验也发现,续断可缩短骨折愈合时间,对老年骨折及骨折迟缓愈合有效果明显^[13],其机理是续断能促进骨折部位骨基质钙沉积,提高骨痂质量,促进相关生长因子的分泌,加快骨折愈合这一复杂的生物学过程^[14]。

Micro-CT技术是一种能全面、立体、精确、无创测量骨微结构手段,可精确计量标本整体骨量参数,准确描述结构的3D分布和形态特征,可补充X线、病理切片等二维观测方法的不足^[15]。Micro-CT检测中,BV、BV/TV是观察骨性骨痂的指标,是评价骨折愈合重要依据^[16-17]。本研究结果表明治疗组和模型组BV、BV/TV值随着时间逐渐升高,在术后14d时达到高峰,而术后21d均不同程度的降低,这可能与在骨折愈合后期骨痂的吸收有关^[18]。骨折术后14、21d治疗组BV、BV/TV比值高于模型组($P < 0.05$),提示续断水提液可在骨折愈合中后节点增加骨性骨痂的生成,促进骨折愈合,这可能与补肾中药促进成骨分化相关基因的上调作用发生在骨折愈合中后节点有关^[19],这也与组织形态学染色所现一致。Tb.Pf为骨小梁模式因子提示的是骨痂内骨小梁凸凹面的程度,其值变小表示骨小梁由杆状向板状变化,力学特性增强^[20]。两组在骨折术后Tb.Pf值逐渐变小,而在术后14d、21d治疗组Tb.Pf值显著低于模型组,说明续断水提液在小鼠骨折愈合中后期可对骨痂再塑形,恢复骨的力学特性。SMI为骨

痂的结构模型指数,反映骨痂内骨小梁板状、杆状的程度,趋近于0时骨小梁多为板状,反之趋近3时骨小梁转向杆状,而在骨量减少相关疾病中SMI值常接近3^[21]。在本实验中,术后第14、21天治疗组SMI均显著低于模型组,说明续断水提液在骨折愈合中后节点可使新生骨痂中力学强度较差的网状、杆状骨小梁向板状转化,而Tb.Pf、SMI值所提示的新生骨痂生物力学特性上的恢复,在HE染色中也有所体现,在术后14d和21d治疗组骨痂的外形、方向都趋于恢复。

综上所述,续断作为代表性的续筋接骨药,续断水提液可以增加骨性骨痂的生成,同时又可对新生骨痂再塑形,加快恢复新生骨的生物力学特性,而且这些作用主要集中在骨折愈合的中后期。

参 考 文 献

- [1] Elizabeth M Curtis, Robert van der Velde, Rebecca J Moon, et al. Epidemiology of fractures in the United Kingdom 1988–2012: Variation with age, sex, geography, ethnicity and socioeconomic status[J]. *Bone*, 2016, 87(6): 19–26.
- [2] Carl Bergdahl, Carl Ekholm, David Wennergren, et al. Epidemiology and patho-anatomical pattern of 2,011 humeral fractures: data from the Swedish Fracture Register[J]. *BMC Musculoskel Dis*, 2016, 17(1): 159.
- [3] Hongting Jin, Baoli Wang, Jia Li, et al. Anti-DKK1 antibody promotes bone fracture healing through activation of β -catenin signaling[J]. *Bone*, 2015, 71(2): 63–75.
- [4] Liping Wang, Edward C Hsiao, Shirley Lieu, et al. Loss of GiG-Protein-Coupled receptor signaling in osteoblasts accelerates bone fracture healing[J]. *Journal of Bone and Mineral Research*, 2015, 30(10): 1896–1904.
- [5] Kevin R O'Neill, Christopher M Stutz, Nicholas A Mignemi, et al. Micro-computed tomography assessment of the progression of fracture healing in mice[J]. *Bone*, 2012, 50(6): 1357–1367.
- [7] KL Lauing, S Sundaramurthy, RK Nauer, et al. Exogenous activation of Wnt/ β -catenin signaling attenuates binge alcohol-induced deficient bone fracture healing[J]. *Alcohol and Alcoholism*, 2014, 49(4): 399–408.
- [6] Saravana K Ramasamy, Anjali P Kusumbe, Lin Wang, et al. Endothelial Notch activity promotes angiogenesis and osteogenesis in bone[J]. *Nature*, 2014, 507(7492): 376–380.
- [8] Shuifen Ye, Yong Gu, Yihui Xu, et al. Bushen Huoxue decoction improves cognitive decline in rats with cerebral hypoperfusion [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2014, 10: 1635–1641.
- [9] DC He, JJ Xiao, Y Zhang, et al. Effect of the Jianpi Bushen Prescription on the expression of SHP-1, Wnt3a, and AP-1 proteins in chemically damaged mice[J]. *Genetics and Molecular Research*, 2014, 13(2): 3201–3208.
- [10] 程志安, 吴燕峰, 黄智清, 等. 续断对成骨细胞增殖、分化、凋亡和细胞周期的影响[J]. *中医正骨*, 2004, 12(16): 1–3.

丹参酮 II A 磺酸钠对高血压模型犬冠状动脉螺旋条舒缩功能的实验研究*

黄萍¹ 吴胜英² 江雪莲^{1△}

(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.湖北医药学院病理生理教研室,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)09-1686-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.012

【摘要】目的 观察丹参酮 II A 磺酸钠对高血压模型模型犬冠状动脉螺旋条舒缩作用的影响,探讨其作用机制。**方法** 犬 6 只,于左肾动脉上 0.5 cm 处行腹主动脉环扎缩窄术,造成心脏后负荷增加而复制犬腹主动脉狭窄型高血压动物模型,8 周以后麻醉处死后分别取冠状动脉并制成宽 2 mm,长 5 mm 的 18 条冠状动脉螺旋条,将动脉螺旋条标本随机分为对照组、酚妥拉明组、丹参酮 II A 磺酸钠组,用 1% 去甲肾上腺素分别加入两组标本中预激使之达到最大收缩峰值,在每组依次加入 10^{-5} ~ 10^{-1} mol/L 相应药物,测定其对犬冠状动脉螺旋条舒缩张力,计算其半抑制浓度(IC₅₀)及量效曲线。**结果** 10^{-3} ~ 10^{-1} mol/L 的丹参酮 II A 磺酸钠可明显抑制去甲肾上腺素预激引起的犬冠状动脉螺旋条收缩张力,IC₅₀ 值及量效曲线最大反应明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 10^{-3} ~ 10^{-1} mol/L 的丹参酮 II A 磺酸钠可抑制去甲肾上腺素引起的冠脉收缩,其作用机制可能与 α 受体阻断剂酚妥拉明类似,具有阻断 α 受体及外钙内流、抑制平滑肌细胞内钙释放而降低冠状动脉收缩的作用。

【关键词】 丹参酮 II A 磺酸钠 高血压模型犬 冠状动脉 舒缩功能 钙通道

Experimental Research of Sodium Tanshinone II A Sulfonate on Diastolic Function of Coronary Artery Strips in Hypertension Model Dog HUANG Ping, WU Shengying, JIANG Xuelian. *Dermatologist of Taihe Hospital of Shiyan (Hubei Medical College Affiliated Hospital), Hubei, Shiyan 442000, China.*

【Abstract】Objective: To establish the model of canine hypertension, and to observe the effect and mechanism of Sodium tanshinone II A sulfonate on diastolic function of coronary artery strips in Hypertension model dog. **Methods:** 6 dogs were given the left renal artery for 0.5 cm at the abdominal aorta constriction caused by cerclage to copy canine abdominal aortic stenosis hypertension animal model of increased cardiac load. 8 weeks later, animals were anaesthetized and taken into the coronary artery to make 18 coronary arterial strips 2 mm wide and 5 mm long. Arterial strips were randomly divided into the control group, phentolamine group, tanshinone II A sodium sulfonate group. 1% norepinephrine was added in two groups for pre-excitation to achieve maximum systolic peak, followed by 10^{-5} ~ 10^{-1} mol/L of sodium tanshinone A sulfonate, and determined the tension of canine coronary artery, calculate the half inhibitory concentration (IC₅₀) and dose effect curve. **Results:** 10^{-3} ~ 10^{-1} mol/L tanshinone II a sulfonate sodium inhibited norepinephrine preexcitation caused by canine coronary artery contraction tension, with IC₅₀ values of and dose-response curve of maximum response decreased significantly, and compared to the control group ($P < 0.05$), the differences were statistically significant. **Conclusion:** 10^{-3} ~ 10^{-1} mol/L tanshinone II a sulfonate sodium can inhibit the norepinephrine induced coronary artery contraction, whose mechanism may be similar to alpha receptor blocking agent phentolaminer, with a blocking alpha receptors and extracellular calcium flow, inhibition of smooth muscle cell intracellular calcium to release and reduce coronary artery systolic function.

【Key words】 Sodium tanshinone II A sulfonate; Hypertension model dog; Coronary artery; Diastolic function; Calcium channel

* 基金项目:湖北省教育厅重点项目(D20092404)

△ 通信作者(电子邮箱:chends1226@163.com)

丹参酮ⅡA磺酸钠是由中药丹参、红花配伍,经现代工艺提取、纯化、精制而成的中药酮类化学物质^[1]。《吴普本草》言丹参“味辛性凉、治心腹痛”。《药品化学》言红花“味辛性温、善通利经脉”^[2]。未纯化前的丹参主要有效成分包括丹参酚酸、丹参酮、红花黄素、黄酮类化合物等,两药合用具有“凉血消痈、调经镇痛、活血通经、散瘀镇痛,益气固脱,养阴生津生脉之功效”^[3]。现代医学实验证实丹参酮ⅡA磺酸钠主要药理作用为扩张冠脉,增强心肌收缩力的作用^[4]。以往对丹参酮ⅡA磺酸钠的研究多局限在整体动物或临床应用方面,而对离体实验特别是离体冠状动脉舒缩功能的影响及其作用机制却鲜有报道,本实验以去甲肾上腺素预激犬离体冠状动脉螺旋条,系统观察丹参酮ⅡA磺酸钠及 α -受体阻断剂酚妥拉明对犬离体冠状动脉螺旋条的影响,分析丹参酮ⅡA磺酸钠与 α -受体及钙通道的相互关系,为临床用药提供实验及理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 普通级健康成年杂种犬6只,雌雄兼用,体质量10~12 kg,由湖北医药学院实验动物房提供,实验动物设施使用许可证号:SYXK(鄂)2011-0031,实验动物生产许可证号:SCXK(鄂)2011-0008。

1.2 试剂与仪器 BL-420F生物信号采集记录系统(成都泰盟电子有限公司,型号BL-420F);HV-4离体组织器官恒温灌流仪(成都泰盟电子有限公司,型号HV-4);大鼠尾动脉血压计(成都泰盟电子有限公司,型号Medlab-u/4c501);Tripette(100~1000 μ L)移液器;酚妥拉明(扬州制药有限公司,批号H20063706);去甲肾上腺素(武汉远大制药集团有限公司,批号080203);戊巴比妥钠(北京化学试剂公司,批号061222);Krebs-Henseleit(KH)营养液,用1 mol/L HCl调pH至7.4,通混合气体(95% O₂+5% CO₂)。丹参酮ⅡA磺酸钠(菏泽步长制药有限公司,批号Z20026866)。

1.3 模型制备 参照文献[5],腹腔注射3%戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉犬,仰位固定后用碘伏胸腹部消毒,腰椎4~6左侧切口暴露左肾动脉及腹主动脉,将8号针头与腹主动脉平行放置并用线结扎,使腹主动脉内径减少1/2,然后抽去针头,关闭腹腔碘伏消毒,20 mg/100 g肌肉注射庆大霉素,连续用药1周预防感染。造模8周后用无创尾动脉血压计测定模型犬血压,以 ≥ 20 kPa为造模成功。本组实验动物全部造模成功。术后动物福利:饲养要求满足实验动物伦理^[6],饲养环境要求动物房恒温(22 $^{\circ}$ C,湿度65%~75%),单笼饲养以防止咬伤,交替光照;自由饮水,高脂饲料喂养,观察动物饮水进食情况,及时清理粪便^[7]。

1.4 标本采集与检测 参照文献[8],8周后用3%戊

巴比妥钠麻醉造模成功犬,开胸取出心脏,置于4 $^{\circ}$ C,95% O₂+5% CO₂混合气体充气30 min的饱和KH氏营养液中,迅速分离犬心左冠状动脉前降支,剔除结缔组织,剪成宽成宽2 mm,长5 mm的动脉螺旋条18条,采用随机数字表,将制备的犬离体冠状动脉前降支螺旋条标本随机分为对照组、丹参酮ⅡA磺酸钠组、酚妥拉明组,每组6例。将丹参酮ⅡA磺酸钠组标本悬挂于37 $^{\circ}$ C 20 mL KH氏营养液的恒温浴槽中,一端接张力转感器与BL-420F生物信号采集系统相连,一端固定于恒温浴槽通气钩上,标本均加1 g的前负荷,恒温浴槽充95% O₂+5% CO₂混合气体,气体流量1 mL/min。将犬冠状动脉血管螺旋条在KH氏液中平衡温孵30 min,加入去甲肾上腺素预激,待收缩幅度达峰值后用移液器准确按10⁻⁵~10⁻¹ mol/L依次加入不同浓度的丹参酮ⅡA磺酸钠100 μ L,采用BL-420F生物信号采集系统记录以上标本的收缩、舒张张力(g)。对照组加入等体积生理盐水,酚妥拉明组依次加入10⁻⁵~10⁻¹ mol/L的酚妥拉明100 μ L,其余处理同丹参酮ⅡA磺酸钠。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件处理。数据以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较差异采用Dunnett *t*检验,不同浓度丹参酮ⅡA磺酸钠(10⁻⁵~10⁻¹ mol/L)对冠状动脉血管螺旋条的影响采用重复测量方差分析对数据进行分析。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组半抑制浓度(IC₅₀)值比较 见表1,酚妥拉明组IC₅₀在10⁻⁴ mol/L,丹参酮ⅡA磺酸钠组的IC₅₀为10⁻³,并且其在10⁻³~10⁻¹ mol/L之间可以剂量依赖性抑制去甲肾上腺素引起的犬离体冠状动脉螺旋条的收缩。

表1 各组IC₅₀值比较(mol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	10 ⁻⁵	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻²	10 ⁻¹
对照组	6	96.39±8.97	85.63±7.29	65.43±6.91	53.19±5.20	14.18±1.24
酚妥拉明组	6	94.30±8.48	51.24±5.32 ^Δ	41.53±4.39 ^Δ	30.02±5.20 ^Δ	26.82±1.35 ^Δ
丹参酮ⅡA磺酸钠组	6	92.48±8.01	80.54±7.05	50.03±5.13 ^Δ	42.54±4.61 ^Δ	37.23±0.75 ^Δ

与对照组比较,^Δ*P*<0.05。下同。

2.2 各组量效曲线(%)比较 见图1。对照组对去甲肾上腺素致外源性钙收缩张力无明显影响,量效曲线无下移。酚妥拉明组10⁻⁴、10⁻³、10⁻²、10⁻¹ mol/L均可明显使量效曲线明显下移。丹参酮ⅡA磺酸钠组10⁻³、10⁻²、10⁻¹ mol/L 3个浓度明显降低去甲肾上腺素引起的外源性钙收缩张力,其最大反应压低、量效曲线明显下移,与对照组比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。

2.3 各组犬冠状动脉收缩张力比较 见表2。对照组、酚妥拉明组、丹参酮ⅡA磺酸钠组3组犬离体冠状动脉螺旋条,在以去甲肾上腺素灌流预激后很快达到最

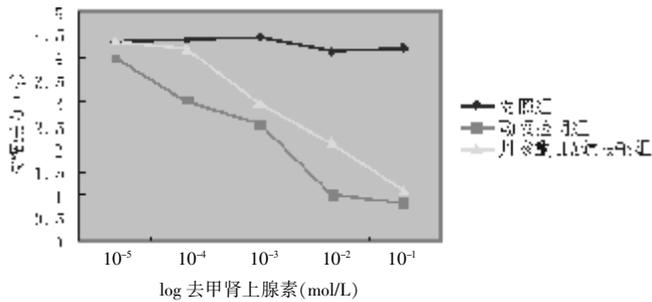


图1 冠状动脉环收缩张力量效曲线图

大收缩峰值，与预激前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明离体冠状动脉螺旋条活性及反应性均正常。对照组在给药后收缩张力无明显变化，与预激前比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。酚妥拉明组加入酚妥拉明后，收缩张力明显降低，与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。丹参酮 II A 磺酸钠组在加入 10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} mol/L 3 个浓度后平均收缩张力明显降低，与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明丹参酮 II A 磺酸钠可抑制去甲肾上腺素预激冠状动脉螺旋条平滑肌细胞的内钙释放，降低冠状动脉收缩张力。其作用与 α -受体阻断剂酚妥拉明类似。

表2 各组犬冠状动脉收缩张力比较(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
对照组 (n=6)	预激前	4.46±0.23	4.42±0.30	4.37±0.24	4.16±0.27	4.27±0.28
	给药后	4.32±0.21	4.37±0.22	4.43±0.22	4.11±0.23	4.18±0.19
酚妥拉明组 (n=6)	预激前	4.40±0.30	4.25±0.26	4.34±0.29	4.15±0.41	4.19±0.31
	给药后	3.53±0.22 ^Δ	3.24±0.17 ^Δ	2.52±0.18 ^Δ	1.02±0.09 ^Δ	0.82±0.09 ^Δ
丹参酮 II A 磺酸钠组 (n=6)	预激前	4.42±0.36	4.39±0.28	4.11±0.45	4.37±0.53	4.26±0.33
	给药后	4.40±0.21	3.33±0.21	2.97±0.16 ^{Δ▲}	2.11±0.11 ^{Δ▲}	1.08±0.12 ^{Δ▲}

与预激前比较，^Δ $P < 0.05$ 。

2.4 组犬冠状动脉舒张张力比较 见表3。丹参酮 II A 磺酸钠组在加入 10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} mol/L 3 个浓度后平均舒张张力明显降低，与对照组比较，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表3 各组犬冠状动脉舒张张力比较(g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}
对照组	6	2.02±0.21	2.10±0.22	2.03±0.21	2.01±0.19	2.09±0.20
酚妥拉明组	6	2.06±0.23	1.03±0.14 ^Δ	0.85±0.12 ^Δ	0.57±0.10 ^Δ	0.29±0.07 ^Δ
丹参酮 II A 磺酸钠组	6	2.04±0.22	1.72±0.11	1.21±0.09 ^Δ	1.03±0.12 ^Δ	0.91±0.10 ^Δ

3 讨论

高血压是老年常见心血管疾病，发病率有随年龄增长而增高的趋势，40 岁以上者发病率高，2005 年高血压调查显示有至少 1.6 亿人罹患高血压，患病率达

18.8%^[9]，故积极防治高血压心脏病尤其重要。高血压治疗方案多以单独或者联合使用噻嗪类利尿剂、 β 受体阻滞剂等，现在大量中药及其制剂应用于临床治疗心血管疾病取得了肯定疗效。有研究表明丹参酮 II A 磺酸钠有抑制去甲肾上腺素引起家兔离体动脉收缩、降低冠脉阻力及动脉血压、增加冠脉流量的作用^[10-11]。

观察发现， 10^{-3} ~ 10^{-1} mol/L 丹参酮 II A 磺酸钠可剂量依赖性地抑制去甲肾上腺素引起的犬离体冠状动脉螺旋条的收缩舒张功能，其收缩张力及舒张张力均明显下降， IC_{50} 为 10^{-3} mol/L 处，其最大反应压低、量效曲线平行后移。实验中随丹参酮 II A 磺酸钠浓度增高，其以上反应更加明显，说明丹参酮 II A 磺酸钠对去甲肾上腺素引起的犬离体冠状动脉螺旋条收缩具有拮抗作用，且丹参酮 II A 磺酸钠可剂量依赖性地抑制去甲肾上腺素对外源性钙内流(KH 液中的 Ca^{2+})所引起的犬冠状动脉螺旋条的收缩。分析认为，丹参酮 II A 磺酸钠有 Ca^{2+} 拮抗作用，可减少 Ca^{2+} 内流。去甲肾上腺素是 $\alpha 1$ 受体激动剂，可促进血管平滑肌细胞膜上的钙通道开放，并通过第 2 信使 IP3 的作用使细胞内钙释放^[12]，促进 KH 液中的 Ca^{2+} 内流引起肌张力升高^[13]。由于犬冠状动脉螺旋条平滑肌细胞上分布有交感缩血管纤维，其末梢释放去甲肾上腺素，故其冠脉螺旋条收缩也是通过增加平滑肌细胞内的 Ca^{2+} 实现，如细胞内钙释放和外钙内流^[14-15]。故本研究以 $\alpha 1$ 受体激动剂去甲肾上腺素预激使犬冠状动脉螺旋条平滑肌收缩，以观察丹参酮 II A 磺酸钠对血管平滑肌细胞钙通道与外钙内流和内钙释放对血管收缩功能的影响。实验中当 KH 液中加入去甲肾上腺素时可激活冠状动脉螺旋条平滑肌上分布的 $\alpha 1$ 受体， $\alpha 1$ 受体激动时可引起平滑肌细胞释放 Ca^{2+} ，促进细胞膜上的钙通道开放并通过第 2 信使 IP3 的作用使细胞内钙释放引起肌张力升高，故标本在加入去甲肾上腺素预激均可使犬冠状动脉螺旋条平滑肌收缩张力增强。在依次加入 10^{-5} 、 10^{-4} 、 10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} mol/L 的丹参酮 II A 磺酸钠后， 10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} mol/L 3 个浓度能抑制去甲肾上腺素预激引起的冠状动脉螺旋条收缩， IC_{50} 为在 10^{-3} mol/L，其最大反应压低、量效曲线平行后移。说明丹参酮 II A 磺酸钠对去甲肾上腺素可能存在拮抗作用。实验量效曲线显示丹参酮 II A 磺酸钠可剂量依赖性地抑制去甲肾上腺素对外源性钙内流所引起的冠状动脉螺旋条的收缩。提示丹参酮 II A 磺酸钠抑制冠脉收缩张力的作用可能与其降低外钙内流相关，这进一步揭示丹参酮 II A 磺酸钠可能具有阻断 $\alpha 1$ 受体效应。

综上所述，丹参酮 II A 磺酸钠可抑制去甲肾上腺素引起的冠脉收缩，其作用机制可能与 α 受体阻断剂酚妥拉明类似，具有阻断 α 受体，抑制平滑肌细胞内钙释放及外钙内流而降低冠状动脉收缩的作用。

参 考 文 献

- [1] 朱杰. 丹参酮ⅡA 磺酸钠注射液联合贝那普利治疗原发性高血压的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2015, 12(4): 409-412.
- [2] 仲蕾, 徐立平, 钱先中, 等. 丹参对 SMMC-7721 肝癌细胞的促凋亡作用[J]. 医药导报, 2014, 33(5): 565-566.
- [3] 潘菊华, 王彦云, 张永超, 等. 丹参抗抑郁作用新探[J]. 环球中医药, 2014, 7(6): 489-490.
- [4] 林绍彬, 谢玲芳, 郑伯仁, 等. 血栓通联合丹参注射液治疗老年非 ST 段抬高型急性心肌梗死的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2008, 6(7): 838-839.
- [5] 陈德森, 李莉, 郭俐宏, 等. 腹主动脉狭窄致左室肥厚动物模型制备[J]. 山西医科大学学报, 2004, 35(6): 627-628.
- [6] 杨国斌. 生物医学研究中实验动物伦理学问题的思考[J]. 中国医学伦理学, 2010, 23(3): 10-13.
- [7] 贾自力, 张萍萍. 漫议动物福利与动物卫生[J]. 中国动物检疫, 2015, 32(5): 45-46.
- [8] 陈德森, 赵万红, 朱克刚, 等. 川芎提取物对大鼠血压及血流动力学的影响[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1675-1678.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中国高血压病防治指南(2005年修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 29-30.
- [10] 王向春, 许东升. 丹参注射液治疗慢性充血性心力衰竭临床研究[J]. 中医学报, 2012, 27(8): 1020-1021.
- [11] Rhyu MR, Kim EY, Kim B. Nitric oxide-mediated vasorelaxation by *Rhizoma Ligustici wallichii* in isolated rat thoracic aorta[J]. *Phytomedicine* NE, 2004, 11(1): 51-55.
- [12] 吴晓冬. 药理学[M]. 南京: 东南大学出版社, 2014: 217-219.
- [13] 于影, 宝云龙, 杨莉, 等. 磷酸肌酸钠及丹参酮ⅡA 磺酸钠对阿霉素心肌病大鼠心室肌细胞单通道钙电流作用研究[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2014, 10(6): 1149-1152.
- [14] 鲁春鹤, 乔国芬, 侯云龙, 等. 丹参提取物对犬离体冠状动脉环的作用及其机制[J]. 黑龙江医学, 2008, 32(2): 121-122, 125.
- [15] 周晓敏, 陶谢鑫, 杨洋, 等. 黄芪总黄酮与丹参酮ⅡA 磺酸钠对病毒性心肌炎小鼠心肌细胞内质网伴侣蛋白及 L-型钙通道表达的作用[J]. 临床心血管病杂志, 2015, 10(3): 254-256.

(收稿日期 2015-10-26)

(上接第 1685 页)

- [11] 武密山, 赵素芝, 任立中, 等. 川续断皂苷 VI 诱导大鼠骨髓间充质干细胞向成骨细胞方向分化的研究[J]. 中国药理学通报, 2012; 28(2): 222-226.
- [12] 段卫华, 牛彦兵, 崔茗婉, 等. 杜仲丸不同配比对去卵巢大鼠骨质疏松症的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(7): 130-133.
- [13] 何国萍. 续断的药理作用与临床应用[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2010, 16(2): 120-122.
- [14] Zhao Y M, Shi Y P. Phytochemicals and biological activities of *dipsacus* species[J]. *Chem Biodivers*, 2011, 8(3): 414-430.
- [15] G Kochi, S Sato, H Ebihara, et al. A comparative study of microfocus CT and histomorphometry in the evaluation of bone augmentation in rat calvarium[J]. *J Oral Sci*, 2010, 52(2): 203-211.
- [16] Elise F Morgan, Zachary D Mason, Karen B Chien, et al. Micro-computed tomography assessment of fracture healing: Relationships among callus structure, composition, and mechanical function[J]. *Bone*, 2009, 44(2): 335-344.
- [17] Michael A Gentile, Do Y Soung, Carlyle Horrell, et al. Increased fracture callus mineralization and strength in cathepsin K knockout mice[J]. *Bone*, 2014, 66: 72-81.
- [18] Chuanyong Lu, Neema Saless, Xiaodong Wang, et al. The role of oxygen during fracture healing[J]. *Bone*, 2013, 52(1): 220-229.
- [19] 华臻, 杨俊锋, 潘娅岚, 等. 补肾中药促进骨髓间充质干细胞成骨分化的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3222-3226.
- [20] Nurul Izzah Ibrahim, Mohd Fadhli Khamis, Mohd Faridz Mod Yunoh, et al. Targeted delivery of lovastatin and tocotrienol to fracture site promotes fracture healing in osteoporosis model: Micro-computed tomography and biomechanical evaluation[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(12): e115595.
- [21] Haitao Xu, Zichao Xue, Haoliang Ding, et al. Callus formation and mineralization after fracture with different fixation techniques: minimally invasive plate osteosynthesis versus open reduction internal fixation[J]. *PLOS ONE*, 2015, 10(10): e140037.

(收稿日期 2016-06-16)

心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛有效性及安全性的 Meta 分析*

闫薇薇 艾清 秦玲 徐国良[△]
(吉林大学第一医院二部,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)09-1690-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.013

【摘要】目的 应用 Meta 分析的方法分析心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛的疗效及安全性。**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 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 101 篇文献,根据选取标准共有 7 文献符合。从症状疗效来分析: $\chi^2=8.85, df=6, P=0.18$, 合并 $OR=3.06, 95\%CI[2.01, 4.68], Z=5.18(P<0.00001)$;从心电图疗效来分析: $\chi^2=7.20, df=6, P=0.30$, 合并 $OR=1.95, 95\%CI[1.41, 2.71], Z=4.02(P<0.0001)$ 。**结论** 心脑舒通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更好,且无明显不良反应。

【关键词】 心脑舒通胶囊 冠心病 心绞痛 Meta 分析

A Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Xinnao Shutong Capsule on Unstable Angina YAN Weiwei, 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 Xinnao Shutong 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 101 articles were found, 7 of which were finally included. Therapeutic effects of angina pectoris were selected as the study indices: $\chi^2=8.85, df=6, P=0.18, OR=3.06, 95\%CI [2.01, 4.68], Z=5.18(P<0.00001)$. ECG were selected as the study indices: $\chi^2=7.20, df=6, P=0.30$, and $OR=1.95, 95\%CI [1.41, 2.71], Z=4.02(P<0.00001)$. **Conclusion:** Xinnao Shutong Capsule is effective and safe on unstable angina and relief of symptoms and improvement of electrocardiogram, without obvious adverse reactions.

【Key words】 Xinnao Shutong Capsule; Coronary heart disease; 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。心绞痛是临床上最常见的分型,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]。心绞痛绝大多数是由于冠状动脉存在不稳定的斑块。因此防止斑块破裂,扩张冠状动脉,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]。心脑舒通胶囊能使血液的黏稠度降低、红细胞的变形有所改变、也能抑制血小板聚集、使血液中的纤维蛋白原降低、使冠心病的

心绞痛症状缓解,心电图改善^[3-4],本研究运用 Meta 分析的方法研究心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛,旨在为心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床疗效和安全性提供证据。

1 材料与方法

1.1 纳入标准 选取国内外研究心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛的随机对照试验(RCT),各文献研究方法相似,有综合的统计指标,一般资料齐全。研究对象符合 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]。研究为 RCT,心脑舒通胶囊组在常规治疗基础上加用心脑

* 基金项目:吉林省科技厅项目(200905138)
[△]通信作者(电子邮箱:250682926@qq.com)

舒通胶囊, 对照组为常规治疗。评价标准为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。

1.2 排除标准 RCT 的文献但资料不全及非 RCT 文献。

1.3 文献资料来源 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)。

1.4 检索策略 应用人工查找有关文章, 汉语查找为: 心脑舒通胶囊、冠心病、心绞痛, 英语检索词为“Xinnaoshutong”“Coronary Heart Disease”“Angina”。根据查找到文章的参考文献再次查找作为补充。本研究由 2 名研究员分别阅读查找的文献。

1.5 文献质量评价 对纳入研究的文献质量采用 Cochrane 系统评价手册的方法及 Jadad 质量记分法进行评分^[9]; 具体如下: 随机(叙述了随机为 1 分, 描述了具体随机方法加 1 分); 盲法(叙述了盲法为 1 分, 描述了具体盲法方法加 1 分); 分配隐藏(叙述了分配隐藏为 1 分, 描述了具体分配隐藏方法加 1 分); 失访病例(若描述了失访及失访原因为 1 分)。总分为 5 分, 1 分或 2 分的试验被视为低质量研究, 分数 ≥ 3 分为高质量。

1.6 统计学处理 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。根据文章选取的资料, 运用 RevMan 5.3 描述的漏斗图进行分析。

2 结果

2.1 文献检索结果 总共查找出文章 101 篇经过核对后 7 篇文章达到入选条件^[10-16]。选入的文章都为 RCT; 选入文章的研究没有人群退出试验或失去访问; 根据 Jadad 评分所有文章都为 2 分。文献的研究方案、临床效果和发生的不良反应见表 1。

2.2 心脑舒通胶囊对心绞痛症状改善情况 见图 1, 图 2。根据 $\chi^2=8.85, df=6, P=0.18, I^2=0\%$, 说明选入的文章存在同质性, 所以应用固定模型对文章数据进行处理, 合并 $OR=3.06, 95\%CI[2.01, 4.68]$; CI 区间 >1 , 说明文章中的数据一起分析具有意义, $Z=5.18 (P <$

表 1 入选文献的研究方案、结果及 Jadad 评分

研究者/年份	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		
黄伟民等 ^[10]	随机	治疗组	30	0	XNST, 3 粒, tid	30	90.0	86.6	0	2
2012	对照	对照组	30	0	常规治疗		66.7	63.3	0	
陈瑀 ^[11]	随机	治疗组	40	0	XNST, 3 粒, tid	28	82.5	87.5	0	2
2011	对照	对照组	34	0	常规治疗		58.8	61.8	0	
林进 ^[12]	随机	治疗组	79	0	XNST, 3 粒, tid	30	94.9	65.8	0	2
2010	对照	对照组	76	0	常规治疗		73.7	44.7	0	
林秋燕等 ^[13]	随机	治疗组	80	0	XNST, 3 粒, tid	28	96.3	68.8	0	2
2011	对照	对照组	83	0	常规治疗		86.7	62.7	0	
赵坚等 ^[14]	随机	治疗组	42	0	XNST, 3 粒, tid	28	88.0	59.5	0	2
2010	对照	对照组	32	0	常规治疗		90.6	56.3	0	
彭伟等 ^[15]	随机	治疗组	33	0	XNST, 3 粒, tid	28	72.7	84.9	0	2
2007	对照	对照组	27	0	常规治疗		70.4	85.2	0	
王立波等 ^[16]	随机	治疗组	110	0	XNST, 3 粒, tid	21	85.4	52.7	0	2
1994	对照	对照组	30	0	常规治疗		60.0	30.0	0	

XNST 为心脑舒通胶囊; tid 为日 3 次。

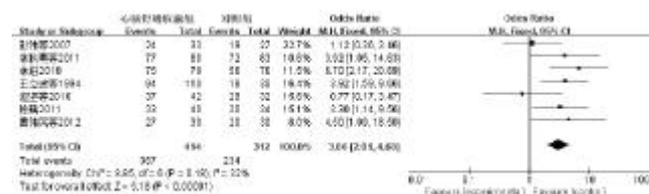


图 1 心脑舒通胶囊组对心绞痛症状改善的森林图

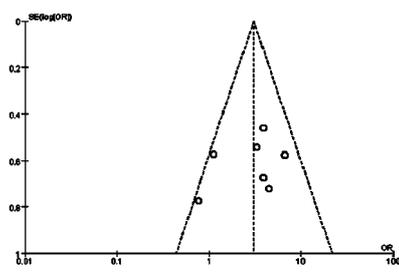


图 2 心脑舒通胶囊组对心绞痛症状改善的漏斗图

0.00001), 表明心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛在心绞痛改善方面更具有疗效。

2.3 心脑舒通胶囊对心电图的改变 见图 3, 图 4。根据 $\chi^2=7.20, df=6, P=0.30, I^2=17\%$, 说明选取的文章具有同质性, 选取固定模型对文章数据进行处理, 合并 $OR=1.95, 95\%CI[1.41, 2.71]$, CI 上下限均 >1 , 说明文章中的数据一起分析具有意义, $Z=4.02 (P < 0.0001)$, 表明心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛在心电图改变方面更具有疗效。

2.4 选取文章发生的不良反应 所选取的 7 篇文章中均未发生不良反应, 说明心脑舒通胶囊在临床应用安全。

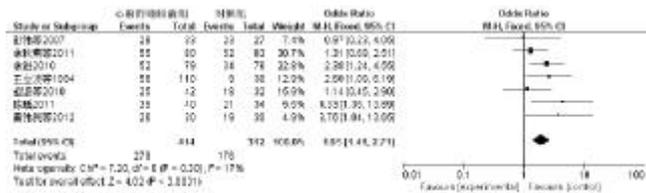


图3 心脑舒通胶囊组对心电图改变的森林图

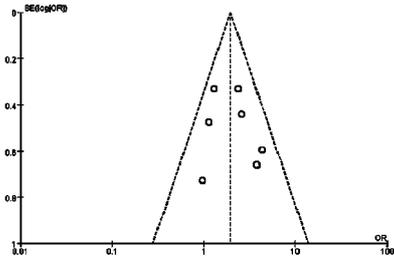


图4 心脑舒通胶囊组对心电图改变的的漏斗图

3 讨论

对 Meta 分析方法选取的文章进行数据处理,根据 $Z = 5.18 (P < 0.00001)$,表明心脑舒通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 $Z = 4.02 (P < 0.0001)$,表明心脑舒通胶囊对心电图改变方面更具有疗效,说明在治疗冠心病心绞痛心脑舒通胶囊更有效,并且比较安全。

本研究选取的文章 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,虽然应用了随机方法,但如何随机都没有叙述,根据提供的方案不能分析是不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 分析的结果说明心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛安全有效,可是 Meta 分析这种方法也存在一定的缺点。因为 Meta 分析是对所选取的文章进行的再次数据统计处理,有可能出现偏倚。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。本文采用 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^[17-18]。因此临床研究中充分掌握 Meta 分析的方法并科学地应用于临床^[19]。

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] 李元桂,汪世灏,杨卫兵. 心脑舒通对肺心病急性血液流变学、凝血象及血栓弹力图的影响[J]. 临床荟萃,1998,13(10):461-462.
 [4] 浦波,陈影,曹艳华. 心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 第四军医大学吉林军医学院学报,2005,26(2):85-87.
 [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: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] 黄伟民,王雪鸿. 心脑舒通片治疗冠心病心绞痛 60 例疗效观察[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(5):860-862.
 [11] 陈瑀. 心脑舒通胶囊治疗冠心病不稳定型心绞痛 40 例疗效观察[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(4):618-619.
 [12] 林进. 心脑舒通胶囊治疗冠心病心绞痛的临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(1):28-29.
 [13] 林秋燕,曹木根,王彦蕊. 心脑舒通片治疗冠心病心绞痛 80 例临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1039-1040.
 [14] 赵坚,贾雪莲,甘爱芳,等. 心脑舒通胶囊治疗老年冠心病心绞痛的临床观察[J]. 吉林中医院,2010,30(8):672-673.
 [15] 彭伟,王振裕,刘红旭,等. 心脑舒通胶囊治疗心绞痛血瘀证的临床观察[J]. 北京中医,2007,26(3):165-167.
 [16] 王立波,张景泰,李艳美,等. 心脑舒通治疗冠心病心绞痛 110 例疗效观察[J]. 佳木斯医学院学报,1994,17(4):54-55.
 [17] Matthias Egger, George Davey Smith, Martin Schneider, et al. Bias in Meta-analysis detected by a simple, graphical test[J]. British Medical Journal, 1998, 315:629-634.
 [18] 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, 57:349-357.
 [19] Tonelli MR. The limits of evidence based medicine[J]. Respir Care, 2001, 46(12):1435-1440.

(收稿日期 2016-04-09)

阎小萍教授辨治风湿病发热的临床经验*

金笛儿 指导 阎小萍[△]

(中日友好医院,北京 100029)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1693-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.014

【摘要】 本文总结阎小萍教授治疗风湿病发热的经验。风湿病发热的病因病机可分外感内伤,要注意外感内伤并存和内生痰饮、瘀血、湿浊导致发热的情况。其辨证论治,先定病位、病性,再辨病机,依有无表证使用伤寒六经辨证或温病的卫气营血辨证。最后结合3个验案来具体分析阎老师治疗风湿病发热的经验。

【关键词】 风湿病 发热 中医 阎小萍

阎小萍教授是全国第4批名老中医药专家学术继承工作指导老师,是中医治疗风湿病的名家,在风湿病诊疗方面学验颇丰,临床中发热是风湿免疫类疾病最常见的症状之一,即可见于系统性红斑狼疮、皮炎等系统性疾病,也可见于类风湿关节炎、反应性关节炎、风湿热等炎性关节病,有时疾病活动的伴随症状,有时就是疾病的主症,比如成人斯蒂尔病。风湿病的发热常常顽固难以处理,阎老师在多年的临床实践中逐渐形成了一套辨治风湿病发热的诊疗经验,常常能获得良效。本人在跟师学习的过程中受益良多,现就阎老师治疗风湿免疫病发热的经验做一初步总结。

1 风湿病发热的病因病机特点

风湿病发热的病因病机复杂,阎老师在临床中将其常见病因归纳为外感、内伤。外感发热一般有明确的诱因,起病较急,有明显的恶寒、咽痛、流涕等肺卫受邪的症状。内伤发热一般起病较缓,恶寒等表证不明显,热势缠绵不愈。但风湿病患者病程较长,由于疾病的长期消耗,正气较弱,常常是外感引动内伤,外感内伤发热交作。内伤发热的病机,主要是脏腑气血的虚损和阴阳失衡,但亦应注意内生病理产物引起的发热,比如痰饮、瘀血、湿浊皆可引起发热^[1]。

此外,对于风湿病发热的诊疗要注重中西结合,第一,风湿病患者有时长期服用免疫抑制剂造成免疫力低下,会导致结核、卡氏肺囊虫、真菌等少见菌感染^[2],在中医辨治的同时要积极查找病原,加以针对性的治疗。第二,风湿病患者的肿瘤发病率明显高于健康人,在患者风湿病不典型或消耗症状较重时要注意除实体肿瘤(包括血液病)的可能。

2 风湿病发热的辨证论治

2.1 辨病位 即辨明发热主要涉及的脏腑经络。比如关节炎的发热,首先根据病机确定脏腑归属,因为肾主骨生髓,肾虚则骨髓失养,风寒湿热等外邪乘虚深侵盘踞关节则发热,故脏腑定位首先在肾。其次,阎老师注重循经辨证^[1],人体的脏腑肢节都由经络系统沟通协调,某一脏腑病可以表现在其经络循行的部位上,某一经络循行部位的病变也可以从其归属的脏腑入手治疗^[1],比如脊柱关节病辨为督脉和膀胱经的病变,进一步由于此二经属肾,故可从肾治,髋关节病因肝经“过阴器,抵小腹”(《灵枢·经脉篇》)循行于腹股沟部位,故可从肝治。正如《灵枢·卫气篇》所说“能别阴阳十二经者,知病之所生”。

2.2 辨病性 即辨明病变的阴阳、寒热、表里、虚实等属性,同时注意是否存在痰饮、瘀血、湿浊等病理产物。阳证、热证发热为常见证、顺证,阴证、寒证发热为少见证、逆证。风湿病患者常有全身畏寒而关节发热,或关节局部抚之发热而患者自觉畏寒,其中情况可以是寒热错杂,也可以是寒湿之邪久聚化热或阴盛格阳的假热。寒热错杂证常见全身畏寒而关节发热,患处抚之热而患者亦自觉此处热,舌脉有时可见舌红苔黄等热象;而阴盛格阳的假热,关节处虽略热但温差不大,患者虽有燥热感但不敢脱衣、不能饮冷水、易腹泻,舌脉不见热象,多为舌淡苔白甚至苔灰黑水滑。此外,阎老师治疗风湿病很重视活血化瘀,在多种风湿性关节炎的治疗中总配合活血化瘀的药物^[1]。瘀血可造成发热,这在王清任的《医林改错》中有明确生动的描述,如“入暮潮热”“心里热(名曰灯笼病)”等等,这里体现出阎老师的勤求博采,她曾两次赴上海跟随颜德馨教授学习,对颜教授的活血化瘀法深有体会。阎老师在治疗风湿病发热的时候,夜间热常责之血瘀,加用赤芍、牡丹皮、郁金

* 基金项目:国家临床重点专科基金支持项目(0017)

[△]通信作者(电子邮箱:yanxiaoping1688@126.com)

等清热活血药就是受颜德馨教授^[1]的影响。

2.3 辨病机 因为风湿病发热的病因病机较为复杂,单独使用中医传统的发热辨证体系常常力有未逮,故阎老师常常是按实际情况使用伤寒的六经辨证或温病的卫气营血辨证,有时是二者结合使用。大致的规律可总结如下,首先,可按照患者有无表证,分为两大类。有表证的无论病程长短都应以解表为先,用伤寒六经辨证法,此类患者常有恶寒高热,寒热往来,发热前有明显恶寒或寒战,发热时头身痛,口苦咽干,口渴喜饮,大便不稀,小便黄,舌淡略红,苔白,脉弦或浮紧,辨证为三阳合病。正如《医宗金鉴》中《伤寒心法要诀》中所说“此皆三阳热盛,津液枯竭之证,设使脉浮,禁不可汗,脉大亦不可下,惟宜用白虎加人参,益气生津清热可也。若未经汗下,津液未伤,三阳合病,轻证惟宜柴葛解肌汤,清解三阳可也”。阎老师此时常用柴葛解肌汤合白虎汤加减治疗。无明显畏寒表证的,但热不寒的,用温病的卫气营血辨证法。这里又可分气分热证,和气血两燔血热发斑的血分热证。气分热证常见但热不寒,恶寒较轻或无,发热较重,面红声粗,口燥咽干,口渴喜饮,自汗出而热不退,常以银翘散合白虎汤加减。血分热证则按发热和斑疹情况分类,发热斑疹皆重的,患者发热前恶寒不明显,发热时面赤声,皮疹隐隐,疹色鲜红,咽痛干呕,舌色红绛或暗红,口唇焦干,脉浮大而数。此为但热不寒,用温病法辨治,属气血两燔,以清瘟败毒饮加减,发热轻斑疹重的以清营汤加减。下面结合典型病例分别说明。

3 典型案例

案1: 患某,男性,24岁。主因腰背痛2年,恶寒发热3个月来诊。患者2年前开始出现腰背痛,凌晨时明显,需起床活动方可缓解。查骶髂关节CT:双侧骶髂关节虫蚀样变。诊为强直性脊柱炎,给予柳氮磺胺吡啶片治疗,因效果不佳而自行停药。间断服用止痛药物治疗。近3个月来,腰背痛加重,并出现每日午后恶寒发热,体温最高39.1℃,颈项痛头痛加重,需使用消炎痛栓方可退热。来诊时见:每日午后渐出现恶寒发热,近期体温38℃左右,颈项腰背痛,纳差食少,精神不振。舌淡红苔白,脉弦略紧。中医诊断:大瘵,三阳合病,肾虚标热轻证。西医诊断:强直性脊柱炎。治法:清热解肌、补肾壮骨。药用:骨碎补20g,补骨脂12g,桑寄生20g,羌活15g,独活12g,葛根30g,桂枝10g,白芍12g,狗脊20g,知母15g,制延胡索20g,白芷15g,柴胡10g,炒黄芩10g,秦艽20g,防风15g,伸筋草25g,片姜黄15g,青风藤20g,海风藤15g。复诊:患者服药后颈项腰背痛和寒热都开始缓解,两周后已减轻近一半,近几日开始尝试不用消炎痛栓,体温最高37.7℃。上方去柴胡、黄芩、海风藤,加川断20g,炒杜

仲20g,徐长卿15g。2周后复诊,患者发热基本缓解,仍有腰背痛,较前亦明显减轻,中药继续调整服用。

按: 本案患者有明显的恶寒和头项强痛,寒热往来而定时,热度较高体温最高时可超过39℃,故辨证为三阳合病,用柴葛解肌汤加减。用桂枝汤合羌活、白芷外解太阳经之邪,兼散寒止痛;因目前热势较前减退,且无口渴引饮等阳明热盛的依据,故未用生石膏;用柴胡、黄芩以燮理少阳枢机,治疗寒热往来定时发热。阎老师治疗此类可能因关节炎疾病活动引起的发热,常辨为肾虚标热,常常先治标证,缓解后再转扶正固本。因为在阎老师的风湿病辨治的观念中,时刻不离的主线是“肾虚为本”^[3],因此骨碎补、补骨脂、桑寄生这样的补肾壮骨药物是不能少的。这里提示我们清热时要顾及肾虚为本,清标热只可中病而止,在标热渐清,本虚渐显之时,要转以补肾固本为主^[3]。

案2: 患某,女性,41岁,多关节肿痛反复发作6年,加重伴发热半年来诊。患者6年前无明显诱因出现关节肿痛,累及关节有双手指腕关节、双膝关节,逐渐出现关节发热、活动受限,曾查RF 762I U/L,抗CCP 369,CRP 7.98 mg/dL,X线片示:双手符合类风湿改变。诊断类风湿关节炎。曾短期使用激素、生物制剂等药物治疗,短期效果好,停药复发甚至症状反弹。近半年来症状加重并出现发热,体温最高39℃,发热前无明显恶寒。来诊时见:双手指腕关节肿胀,双膝关节肿胀,关节局部发热,全身亦发热,体温38.5℃,面部潮红,咽干口渴,食纳一般,大便干,小便黄。舌略红,薄白苔,脉弦细数。中医诊断:尪痹,肾虚标热重证。西医诊断:类风湿关节炎。治法:清热利节、补肾壮骨。药用:生石膏30g,知母15g,秦艽20g,青风藤20g,金银藤25g,连翘30g,淡豆豉12g,牛蒡子10g,防风15g,桑枝30g,骨碎补20g,补骨脂12g,茯苓30g,玄参15g,生牡蛎30g,炙延胡索25g,土茯苓25g,土贝母20g,生地黄20g,络石藤30g。复诊:2周后患者全身发热明显好转,现仅有低热。关节痛亦见减轻。阎老师指示:药已中病,不可过剂伤正,上方去生石膏、知母、淡豆豉、牛蒡子,加伸筋草30g,海桐皮15g,改生地黄25g,土茯苓15g。

按: 患者其来诊时气分热盛,故阎老师给予白虎汤合银翘散,白虎汤可清气分热直折其火势,银翘散可清透邪气入卫分而外解,金银藤代银花除可清热透邪外,还可清热利节^[4]。如前一验案按中所说,阎老师此时多认为患者属“肾虚标热”,在清热透邪、补肾壮骨的基础上配合凉性的补肾药物生地黄、玄参;凉性的清利关节药络石藤、秦艽;味苦辛,性平的祛风湿药青风藤。其中青风藤和秦艽还有类激素样作用^[4],是阎老师治疗类风湿关节炎的常用药。在两周后全身发热基本后,阎老师即转入补肾治本,尽管关节仍有发热,仍去掉白虎汤

以防伤正气,保留金银藤、连翘清热。

案3:患者,男性,36岁。主因关节痛2年,加重伴发热皮疹1个月来诊。现病史:患者2年余前出现双膝、踝、肩、腕关节疼痛,在当地医院查:APF(+)。查X线示:双腕、腕间、腕掌、近端指间关节及双足跗骨间隙略变窄。诊断为类风湿关节炎。1月前患者因上呼吸道感染再次出现发热皮疹,关节疼痛加重,主要在双肩、膝、腹股沟疼痛,于我科住院治疗,诊为成人斯蒂尔病可能性大。现症见:发热,最高39.6℃,已持续近1个月,伴颈前三角区及双手背部暗红色皮疹,发热前有明显恶寒,咽痛,易汗出,面红目赤,气息急促,精神不振,双肩、双膝、双腹股沟疼痛,日轻夜重,晨僵,无活动不利,纳少,眠差,二便正常。体格检查:舌略红,苔薄白,脉细弦。中医诊断:发热,气血两燔证。西医诊断:成人斯蒂尔病。治法:清热解毒、退热止痛。处方:金银花20g,连翘20g,板蓝根30g,生地黄15g,白薇12g,生石膏30g,知母15g,荆芥穗12g,葛根25g,牡丹皮12g,玄参12g,赤芍12g,防风15g,牛蒡子10g,薄荷10g,青蒿15g,炙鳖甲30g,黄芩15g,柴胡15g,羚羊粉0.60g。分2次冲服。复诊:服药后热势有下降,最高38.5℃,皮疹关节痛有好转,咽痛好转,畏寒减轻。上方改葛根30g,去板蓝根、牛蒡子、薄荷,加焦栀子10g,继服7剂。患者服药后,体温逐渐恢复正常,皮疹渐退,关节痛减轻。

按:本案体现了发热的真实复杂情况,恶寒发热斑

疹兼见,故阎老师用清瘟败毒饮合银翘散,气血双清,兼辛凉解表。清瘟败毒饮原方为白虎汤、犀角地黄汤、黄连解毒汤3方加减而成。本案中用白虎汤清气分之热;羚羊角粉、牡丹皮、生地黄、赤芍清血分热,凉血解毒化瘀退斑。银翘散辛凉解表兼散邪外出。此案体现阎老师的临床经验是:用羚羊角粉代替水牛角粉,取其善清肝热兼能止痉,药力强于水牛角粉^[5];加入清退虚热的青蒿、鳖甲,协同清利肝胆湿热的柴胡、黄芩,取其能清利少阳肝胆半表半里之地,四药相合可使邪气内清外透,枢机得变。如患者口渴明显时,加芦根30g,取银翘散的煎药法生津止渴。如果关节肿痛明显,特别是下肢关节肿痛发热的,用寒水石易生石膏,取其入肾经,能清下焦之邪热。

参 考 文 献

- [1] 张伯臾. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1985:276.
- [2] 葛英. 结缔组织病与发热[J]. 中国临床医生, 2012, 40(10): 23-24.
- [3] 陶庆文, 徐愿, 孔维萍, 等. 基于名老中医经验传承寒热辨治强直性脊柱炎的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(7): 730-733.
- [4] 孙志平, 马宁宁, 丁樱, 等. 丁樱教授配伍应用鸡血藤和忍冬藤经验[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(6): 503-504.
- [5] 苏章轩, 姚梁浩, 徐万帮. 羚羊角及其替代品退热效果的实验对比研究[J]. 北方药学, 2014, 11(1): 195.

(收稿日期 2016-03-28)

(上接第 1674 页)

- [18] 李芹, 刘政芳, 潘晨, 等. 早期结肠透析中西医结合治疗慢性重型肝炎的临床研究[C]. 选举会议, 2011.
- [19] 陆霓虹, 汪亚玲, 李晖. 生大黄肠道透析联合非生物型人工肝治疗急性肝衰竭临床疗效分析[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(6): 1418-1419.
- [20] 江宇泳. 健脾解毒凉血方对肝衰竭肠功能障碍的影响[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.
- [21] 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭, 等. 慢性重型肝炎患者肠道定植抗力变化的研究[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 329-331.
- [22] Wang X, Soltész V, Axelson J, et al. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure[J]. Digestion, 1996, 57(1): 67-72.
- [23] 席奇, 李日向. 中医药治疗重型肝炎现状[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(11): 1252-1254.
- [24] 黄慧琴, 陈斌, 湛宁生, 等. 湛宁生教授治疗中晚期慢性重型肝炎经验[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(2): 25-26.
- [25] 杨海滨, 沈勤康. 中药灌肠疗法在急危重症中的应用[J]. 中医药信息, 2011, 28(5): 118-119.
- [26] 赵旭, 崔应麟, 赵君颖, 等. 中医灌肠疗法研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(8): 1052-1054.
- [27] 毛德文, 黄古叶, 龙富立, 等. 慢性重型肝炎的中医外治法研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2010, 29(2): 260-262.
- [28] 刘华新, 刘慧玲. 大黄在重症肝炎中的应用[J]. 湖北中医杂志, 2007, 29(1): 40-41.

(收稿日期 2016-04-06)

基于复杂网络方法对谌宁生教授治疗黄疸用药规律的研究*

林 熾 熊 焰[△] 张 涛 指导 谌宁生 董志良 银思涵 雍苏南 徐 艳
(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1696-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.015

【摘要】目的 探讨湖南中医药大学第一附属医院谌宁生教授治疗黄疸用药规律。**方法** 基于中医临床科研信息一体化平台,收集谌宁生教授门诊黄疸医案,采用复杂网络分析方法,挖掘谌宁生教授中医药治疗黄疸的用药、配伍规律。**结果** 共收集有效处方 123 首,用药 102 味,通过 Liquorice2015 复杂网络软件进行分析,得出谌宁生教授治疗黄疸常用药物主要有茵陈、赤芍、大黄、甘草、栀子、白花蛇舌草、丹参、郁金等,核心处方为茵陈、赤芍、大黄、白花蛇舌草、牡丹皮、栀子、丹参、郁金、石菖蒲、枳壳、连翘、甘草等,核心药物配伍有茵陈与赤芍、赤芍与白花蛇舌草、茵陈与大黄、茵陈与栀子、茵陈与白花蛇舌草、赤芍与丹参、赤芍与大黄、赤芍与栀子等。**结论** 本研究运用复杂网络分析方法探索挖掘了谌宁生教授运用中医药治疗黄疸的用药配伍规律,其核心用药主要为利湿退黄药、清热解毒药、活血化瘀药等,与其“重在解毒,贵在化瘀”的治疗原则相符。

【关键词】 数据挖掘 复杂网络 黄疸 用药规律 名医经验

谌宁生教授从事医、教、研工作 60 余年,为湖南省首批名中医,国家人事部、卫生部及国家中医药管理局批准的全国第 2 批名老中医药专家学术经验传承工作指导老师。其主攻方向为肝病的中西医结合治疗,为国家肝病中医医疗中心学术带头人,对中医药治疗黄疸,尤其是难治性黄疸颇有心得。由于中医临床处方数据零散,其规律总结具有模糊性和经验性,如何利用好零散的医疗数据,挖掘其中内在隐含的规律,成为当今医学大数据研究的难点。而复杂网络(complex network)把领域科学问题建模成以节点与边表示的网络模型^[1],其分析方法可以帮助我们发现现实世界的复杂系统中各因素之间的交互规律。针对中医处方的复杂性和复杂网络方法的可视性,基于复杂网络方法的网络医学已经成为大数据时代的研究热点^[2]。因此,本研究基于中医临床科研信息一体化平台和中医药防治重大疑难疾病临床服务能力建设项目平台,以湖南中医药大学第一附属医院谌宁生教授运用中医药治疗黄疸的有效病例为基础,采用复杂网络分析方法挖掘分析处方数据,以探索总结谌宁生教授治疗黄疸的用药配伍规律。

1 资料与方法

1.1 选择标准 诊断标准根据国家中医药管理局颁

布的《中医病证诊断疗效标准》^[3]中黄疸的诊断及分型标准。纳入标准:符合诊断标准者;就诊 2 次或 2 次以上,且复诊时显示有效者;验案中四诊资料齐全,主证明确,辨证思路明确,方药清晰者。排除标准:表现为黄疸的肝胆外科疾病(如梗阻性黄疸)者;验案资料记载不完整,缺乏明确诊断、舌脉及具体方药者;验案中夸大疗效或疗效不佳者。

1.2 资料来源 来源于湖南中医药大学第一附属医院搭建完成的中医药防治重症肝炎技术库中所收录谌宁生教授治疗黄疸门诊验案,时间跨度为 2006 年 1 月至 2015 年 12 月,共搜集处方 146 首,有效处方 123 首,总用药 102 味。

1.3 处方录入与核对 依据全国中医药高等教育规划教材《中药学》^[4]和《中华人民共和国药典》^[5]对所收集处方中的药物进行规范化处理,如将“西茵陈”“茵陈蒿”“绵茵陈”等中药名均规范为“茵陈”。应用 Microsoft Excel 表录入数据,建立规范的药物数据库,所有数据由 2 人 2 机分别输入,完成后交叉核对,如不统一处进行讨论解决。

1.4 分析方法 中医临床科研信息共享系统是由中国中医科学院领导开发的一款能基于临床数据开展科研课题研究的软件。本研究基于此系统,利用数据前处理软件对人口学资料、方药等数据进行规则、转换和加载。利用 Oracle 10 g 数据库查询语言(SQL)工具对药物使用情况进行了频数分析。处方用药规律采用

*基金项目:中医药部门公共卫生专项——中医药防治重大
疑难疾病临床服务能力建设项目(2100409)

△通信作者(电子邮箱:xiongyan878@126.com)

Liquorice2015 复杂网络软件进行挖掘分析。以处方为基础,处方中药物为节点,药物间配伍联系为边,边值表示药物配伍的频度,建立中药核心网络。采用多尺度骨干(multiscale backbone)网络分析方法^[6]抽取核心中药复杂网络图,采用复杂网络紧密度、节点度分析技术^[7]得出中药核心处方,同时用点式互信息方法^[8]计算药物的互信息值,分析常用药对配伍规律。最后采用“人机结合,以人为主”的方法分析得出谌宁生教授治疗黄疸的用药配伍规律。

2 结果

2.1 单味药物频数统计 见表1。总收集有效处方123首,涉及用药102味,用药总频率1758味次。使用频率前20位中药依次为:茵陈、赤芍、大黄、甘草、栀子、白花蛇舌草、丹参、郁金、石菖蒲、虎杖、木通、枳壳、牡丹皮、半枝莲、茯苓、葛根、地耳草、白豆蔻、生地黄、白术。此20味中药,使用频率达999次,占总使用频率的56.83%。

表1 使用率最高的前20味中药

排名	中药	使用频次	排名	中药	使用频次
1	茵陈	101	11	木通	40
2	赤芍	88	12	枳壳	40
3	大黄	70	13	牡丹皮	36
4	甘草	69	14	半枝莲	33
5	栀子	68	15	茯苓	33
6	白花蛇舌草	68	16	葛根	31
7	丹参	65	17	地耳草	29
8	郁金	60	18	白豆蔻	28
9	石菖蒲	49	19	生地黄	27
10	虎杖	41	20	白术	23

2.2 处方用药规律复杂网络分析 1)复杂网络分析。采用 Liquorice2015 复杂网络软件,选择多尺度骨干网(Multiscale backbone)算法,该算法是一种基于统计模型的显著边发现方法,得出谌宁生教授治疗黄疸核心中药复杂网络分析图。结果见图1。2)复杂网络紧密度、节点度分析。采用 Liquorice2015 复杂网络软件,使用紧密度、节点度来衡量药物的关联性,确定核心处方。紧密度是应用节点之间的权值来计算节点间的关联性,节点之间交流越频繁,紧密度就越高。所谓节点度是指该节点的连接数,即节点的边数。在本文中,紧密度、节点度表示为药物之间的相关性,分析得出关联度最高的核心药物茵陈、赤芍、牡丹皮、栀子、茯苓、大黄、丹参、生地黄、连翘、石菖蒲、黄芩、白豆蔻、甘草、白花蛇舌草、滑石、枳壳、麦冬、郁金、黄柏、白术。结果见表2。3)点式互信息方法分析。利用点式互信息方法分析了谌宁生教授治疗黄疸的药对之间配伍的关联强

度,互信息积分越大说明两个药物之间的关联强度越大。结合药物配伍频度和药物互信息值大小可知谌宁生教授治疗黄疸病例处方以茵陈与赤芍、赤芍与白花蛇舌草、茵陈与大黄、茵陈与栀子、茵陈与白花蛇舌草、赤芍与丹参、赤芍与大黄、赤芍与栀子等配伍为主。结果见表3。

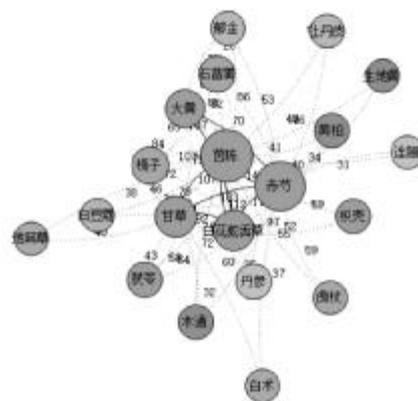


图1 核心中药复杂网络分析图

表2 复杂网络紧密度、节点度分析核心药物

排名	紧密度	节点度	节点度加权	节点
1	0.022264	108	2145	[茵陈]
2	0.020408	99	1993	[赤芍]
3	0.019584	95	756	[牡丹皮]
4	0.019377	94	1430	[栀子]
5	0.019171	93	906	[郁金]
6	0.019171	93	1416	[大黄]
7	0.018347	89	1280	[丹参]
8	0.018141	88	640	[生地黄]
9	0.017934	87	483	[连翘]
10	0.01711	83	1057	[石菖蒲]
11	0.016491	80	334	[黄芩]
12	0.016491	80	621	[白豆蔻]
13	0.016079	78	1566	[甘草]
14	0.015873	77	1593	[白花蛇舌草]
15	0.015667	76	520	[滑石]
16	0.015255	74	895	[枳壳]
17	0.015048	73	189	[麦冬]
18	0.014842	72	1118	[茯苓]
19	0.014842	72	626	[黄柏]
20	0.014842	72	535	[白术]

3 讨论

3.1 重在解毒,贵要化痰,为黄疸治疗关键 本研究通过复杂网络分析方法,得出谌宁生教授治疗黄疸常

表3 点式互信息方法分析中药配伍

节点一	节点二	频度	互信息值	节点一	节点二	频度	互信息值
茵陈	赤芍	142	25.45051	茵陈	丹参	87	9.899378
赤芍	白花蛇舌草	117	19.64751	茵陈	郁金	82	9.476498
茵陈	大黄	107	16.3638	白花蛇舌草	栀子	79	9.032799
茵陈	栀子	107	16.26537	茵陈	石菖蒲	78	8.948326
茵陈	白花蛇舌草	112	15.96958	白花蛇舌草	丹参	75	8.749159
赤芍	丹参	97	14.80951	栀子	石菖蒲	65	8.347454
赤芍	大黄	98	13.57081	白花蛇舌草	大黄	75	7.775465
赤芍	栀子	97	13.08059	白花蛇舌草	半枝莲	63	7.578432
栀子	大黄	84	12.76461	石菖蒲	大黄	62	7.287772
赤芍	郁金	86	11.79726	丹参	郁金	61	7.116551
郁金	大黄	72	10.40048	赤芍	石菖蒲	70	6.980658

用药物有茵陈、赤芍、大黄、甘草、栀子、白花蛇舌草、丹参、郁金、石菖蒲、虎杖、木通、枳壳、牡丹皮、半枝莲、茯苓、葛根、地耳草、白豆蔻、生地黄、白术等,主要为利湿退黄、清热解毒、活血化瘀药。其中茵陈苦、辛,微寒,归脾、胃、肝、胆经,功能清利湿热,利胆退黄,使湿热之邪从小便而出,是中医临床治疗黄疸的最常用药物之一。赤芍味苦,微寒,入肝经,善清热凉血、活血化瘀,众多学者如汪承柏等^[9-10]临床科研和湛宁生教授长期临床实践证明赤芍对退黄有显著疗效,能改善肝脏血液循环,促进肝功能恢复。大黄性味苦寒,功能泻火解毒,通便逐瘀,为湛宁生教授常用退黄要药之一,对于难治性黄疸毒邪亢盛或热结腑实或瘀热相结之际,使用大黄有釜底抽薪、急下存阴、推陈出新之功。湛宁生教授认为黄疸病因病理不外乎“瘀、毒”二字,毒为病变之因,瘀为病变之本,故难治性黄疸治疗原则为:重在解毒、贵要化瘀,为治疗关键。

3.2 自拟解毒化瘀汤加减 本研究通过复杂网络分析方法,结合图1、表2结果,得出湛宁生教授治疗黄疸核心处方为茵陈、赤芍、大黄、白花蛇舌草、牡丹皮、栀子、丹参、郁金、石菖蒲、枳壳、连翘、甘草。其中茵陈、栀子、大黄等同用,为《伤寒论》中茵陈蒿汤,与中医经典理论的阐述具有较好的吻合度,适用于黄疸身目发黄、小便短赤之阳黄证,为治疗黄疸常用基础方。核心处方中茵陈清利湿热、利胆退黄,赤芍清热解毒、化瘀退黄、凉血活血,大黄既能泄热通腑退黄、又凉血解毒利湿,白花蛇舌草、栀子、连翘加强清热解毒退黄之效,丹参、郁金、牡丹皮活血化瘀退黄,石菖蒲芳香化湿,枳壳行气宽胸,甘草调和诸药,全方共奏清热解毒、凉血活血、化瘀退黄之功。通过人机结合的方法分析得出:此核心处方为湛宁生教授自拟解毒化瘀汤[白花蛇舌草、绵茵陈、赤芍药、田基黄、紫丹参、生栀子、生大黄、广郁金、生枳壳、石菖蒲、木通、生甘草]加减,临床研究

表明自拟解毒化瘀汤治疗热毒黄疸重症、重型肝炎、肝衰竭、高胆红素血症有显著疗效^[11-12]。湛宁生教授认为“急黄”“瘟黄”者,病因病机为湿热毒盛,极易传变,形成“毒瘀互结”之症,病情凶险,应尽早用解毒化瘀汤,采取“快速截断其传变”的果断措施,扭转病机。

3.3 配伍规律 通过复杂网络分析发现,除了上述核心处方中药物之间配伍的关联强度较高外,结合药物配伍频度和药物互信息值大小可知湛宁生教授治疗黄疸处方中茵陈与赤芍、赤芍与白花蛇舌草、茵陈与大黄、茵陈与栀子、茵陈与白花蛇舌草、赤芍与丹参、赤芍与大黄、赤芍与栀子等配伍也有较高的关联强度。其中茵陈与赤芍、赤芍与白花蛇舌草是最常用配伍。茵陈功能清利湿热、利胆退黄,赤芍善清热凉血、活血化瘀,二者均性味苦,微寒,同归肝经,两者配伍既相须为用增强清热之功,又互为补充行利湿退黄、活血化瘀之效。白花蛇舌草味苦、甘,性寒,功效清热解毒、利湿通淋,与赤芍配伍既能增强清热之力,又能解毒、凉血活血,二药合用,尤能清热解毒、化瘀退黄,对瘀毒较重者甚为适宜。

值得一提的是,本研究采用的复杂网络分析方法,为计算机自动生成结果,虽然有助于发现中医处方用药的复杂规律,但是在分析研究结果时需人机结合,以人为分析,参照临床实际情况,如复杂网络分析结果提示甘草是湛宁生教授治疗黄疸核心药物,对此结果需慎重,甘草常作为调和药,故在配伍网络中出现频度较高,但对退黄不是有针对性的药物,故在表3结果中已人为剔除与甘草配伍的药对。

本研究基于“中医临床科研信息一体化技术平台”,采用Liquorice2015复杂网络软件,对湖南中医药大学第一附属医院搭建完成的中医药防治重症肝炎技术库中所收录湛宁生教授治疗黄疸123首有效处方进行挖掘分析,研究其用药规律,真实临床海量数据的数据挖局研究,其结论更可靠,科研效率更高^[13]。本研究的结果与湛老治疗黄疸的临床经验和学术思想相印证,且复杂网络方法的运用一定程度地使湛老治疗黄疸的部分隐性知识显性化、可视化,让临床诊疗经验中的内容变得“可意会,可言传,可解释,可验证”,有利于湛老临证经验和学术思想的总结与传承,同时也为临床医生提供了新的处方思路和治疗方案。但由于研究数据和研究者等方面的因素,本研究结果只能体现湛宁生教授治疗黄疸某一方面的特色,不能作为完全替代。核心处方的运用也应当结合具体病症以辨证论治。此外,随着近20年来国家对中医药传承与创新发展的予以高度重视,数据挖掘技术的应用成为名老中医经验传承研究的新趋势^[14],然而以大数据为基础的医学数据挖掘是一门涉及面广、技术难度大的新型交叉学科^[15],

(下转第1713页)

陶凯教授应用紫菀汤治疗重症肺间质纤维化的经验*

王宏宇¹ 马君^{2△}

(1.山东中医药大学,山东 济南 250000;2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250000)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1699-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.016

【摘要】肺间质纤维化属于中医学“肺痿”范畴,西医目前对于肺纤维化尚缺乏有效的治疗手段,陶凯教授喜用《三因极一病证方论》中的紫菀汤治疗肺虚火乘证的重症纤维化患者,取得不错的疗效,并附一重症病案,为临床工作者提高临床疗效、开拓思路提供方法。

【关键词】肺间质纤维化 肺痿 重症 五运六气 紫菀汤

陶凯教授从事中医药工作44年,系国家名老中医专家,曾任山东中医药大学附属医院肺病科主任医师,山东中医药大学内科教研室教授,山东中西医结合学会呼吸病专业委员会主任委员。曾任香港中文大学客座教授、香港东华三院广华医院香港中文大学中医药研究服务中心顾问中医师。自2004至2013年先后被省卫生厅聘为省SARS、禽流感、H1N1及H7N9防治专家组成员、副组长多次参与重症患者中西医结合治疗抢救。自1993年研制的国家新药金贝口服液(曾用名肺通),是我国第一个治疗肺纤维化的进行性临床研究的中药新药(2002年获国家药监局批准,由北京西苑医院牵头,天津中医二附院、河北省立医院、山东齐鲁医院、济南市中心医院进行临床研究)现已通过临床审查,在审批工作程序中。肺间质纤维化是当今的常见病和多发病,是由多种原因引起的肺间质的炎症性疾病,病变主要累及肺间质,可分为病因明确和病因不明两类,愈后不佳,严重威胁着人类的健康。西医目前对于肺纤维化尚缺乏有效的治疗手段,中医治疗本病优势明显。陶教授在治疗肺间质纤维化方面中医药经验丰富,现撰文于下供大家参考借鉴。

1 肺痿的基本理论认识

肺间质纤维化,其表现为纤维化、蜂窝状改变,间质性炎症和正常肺组织并存,致密的纤维斑痕区伴散在的成纤维细胞灶^[1]。本病临床上多表现为进行性呼吸困难伴有刺激性干咳,双肺闻及Velcro音,常有杵状指(趾),胸部X线示双肺弥漫性网状阴影,肺功能

为限制性通气障碍^[2]。肺间质纤维化是西医病名,中医古籍中没有与之完全对应的名称,中医学根据该病病机和症状的不同,将其归属于“肺痹”“肺痿”“喘证”“肺胀”“短气”范畴^[3]。近年来学界逐渐达成共识,多以“肺痿”命名^[4]。“肺痿”^[5]一名首见于东汉末年张机的《金匮要略》中,医圣仲景创造性的将“肺”与“痿”二字组合,并阐述了完善的病机与治疗原则。仲圣将肺痿分为虚寒与虚热两种类型,并分别采用甘草干姜汤和麦门冬汤以治疗。至于其病因,仲圣则认为是由重亡津液而得之。纵观古代文献、现代文献所论,肺痿乃系咳喘日久不愈,津液耗伤,肺气亏损,致使肺叶焦枯,痿弱不用,临床表现以咳喘短气、咯吐浊唾涎沫,或痰中带血丝、胸痛、形体羸瘦为主,与现代PF(间质性肺炎)气短、胸闷憋喘、干咳或咳吐痰涎,或有咯血,肺间质发生逐渐硬化(纤维化)过程的临床表现吻合^[6]。明末清初名医俞嘉言则发扬仲圣之论,在其《医门法律》中言道“肺痿者,其积渐已非一日,其寒热不只一端,总由胃中津液不输于肺,肺失所养,转枯转燥,然后成之”^[7]。

2 陶凯教授的肺痿治疗经验

陶凯教授遵仲景法,将肺间质纤维化大体分为虚寒肺痿与虚热肺痿两类,虚寒者培补阳气以祛寒,虚热者益气养阴以清热。陶凯教授认为肺间质纤维化发病年龄大多在50岁之后,故多属中医虚证的范畴。肺间质纤维化不论急性、亚急性或慢性期,均属于本虚标实证。而问题的根本是本虚,本虚主要是肺气虚。标实主要是痰浊、瘀血、火热^[3]。陶凯教授在治疗肺间质纤维化方面心得颇多,中西医结合运用,陶凯教授认为急性期应当急则治其标为要,慢性期则当缓则治其本为主,遵循“急病急治,缓病缓治”原则,探索出一条高效治疗

* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2013-049);

陶凯全国名老中医药专家传承工作室项目2014

△通信作者(电子邮箱:majun_2005@163.com)

肺间质纤维化的中西医结合道路。患者在慢性、亚急性过程当中会因为某些诱因比如感冒、环境因素、劳累等导致病情急性加重。“急病急治,缓病缓治”这一原则主要是针对糖皮质激素的用药、剂量和疗程。病情较重者(平地走动即感呼吸困难者)则根据病情适当加大剂量,甲泼尼龙片 12 mg,每日 2 次。对严重急性加重患者采用静脉治疗,甲泼尼龙 40~80 mg,每日 2 次(病情好转减量)。连续用药 6 个月至 1 年后根据临床肺功能评价、胸部 X 线、肺功能检查明显改善者即可继续减量至停药。在患者急性进展阶段,激素的正确使用常常会使患者转危为安。但也有很多例外,陶凯教授认为,有以下几种情况,应该尽量不用或尽快、尽早减量,才会使患者病情得到控制:1)慢性间质性肺疾病急性发作阶段,不易过久过度的用药;2)亚急性间质性肺炎反复发作,特别是处于相对稳定期的患者,也不宜大剂量应用;3)老年人、体质差、食入热量少的患者;4)合并症多,高血压、冠心病、糖尿病患者。“切忌慢病急治”,慢性稳定阶段积极给予过度治疗,常常使患者不能获益。特别对于急危重症患者,陶凯教授认为患者五脏俱虚,痰瘀互结,病属晚期,以气虚阴亏为主,干咳气急,喘急气促,短气汗出,动则喘甚,心悸,憋闷异常,羸弱消瘦,唇甲紫绀。舌红或红绛,少苔,脉细弱或细数。治则以益气养阴,祛痰化瘀。处方以三才汤加味,西洋参、人参(单炖)、天门冬、生地黄、川贝母、桔梗、五味子、砂仁、当归。伴咳嗽气急者,可加沙参、浙贝母、瓜蒌;胃脘疼痛,干呕者可加香附、焦山栀、苏叶。陶凯教授平素喜用运气学说指导临床,认为五运六气对疾病的产生及演变有重要影响,对临床用药更是有宝贵的指导意义。它是以《黄帝内经》天人相应整体观为指导思想,以阴阳五行为理论基础,以古代天文历法气象知识为科学依据,以天干地支为推演方法,来研究六十年为一个甲子周期的气候变化与人体疾病发生相关性的理论^[8]。五运是指木运、火运、土运、金运、水运,分别与天干相配,六气是指风、热、火、湿、燥、寒,分别与地支相配。运气学说主要以“天人相应”的整体观为理论基础,探讨自然气候变化与人体健康、疾病发生和发展的相互关系^[9]。

陶凯教授认为 2015 乙未年,中运是岁金不及,上半年太阴湿土司天,下半年太阳寒水在泉,气化运行后天,故易出现岁金不及,火热乘肺之证。正如《素问·气交变大论》所曰“岁金不及,炎火乃行,生气乃用,长气专胜”^[10],而紫菀汤是陈无择十六首运气方之中专为六乙年岁运少商金不及而设立的专方,由紫菀、杏仁、人参、黄芪、桑白皮、地骨皮、白芍、甘草、生姜、大枣组成。陈氏在讲紫菀汤时道“遇六乙之年,从革之纪,岁金不及,炎火盛行,民病肩背脊重,鼽嚏……发热,口疮,心痛”^[11]。所以,陶凯教授在属火热乘肺、虚热肺痿的肺间

质纤维化中喜用宋代陈无择《三因极一病证方论》中的运气方紫菀汤,中西医结合疗效颇佳。陶凯教授认为紫菀汤的运用之关键有两点。第一,应用原则上,辨证属于“肺虚火乘”,乙未年中运岁金不及甚合此证,但临床应用应该灵活,无论何年何时,但见“肺虚火乘”之象,便可大胆放手用之。就像金元四大家之张从正所云“病如不是当年气,看与何年气相同,只向某年求活法,方知都在至真中”。第二,处方遣药上,紫菀为君药,用量宜大。病情较重者多感胸中憋闷异常,自感痰多不能咳出,胸闷气急不得缓解,此为痰浊壅滞上逆,予瓜蒌、薤白、半夏、桂枝、干姜、细辛、黄芩以辛开苦降,开胸豁痰;若口干咽燥、烦渴者为热痰郁滞,重用黄芩,加猫眼草、蒲公英;若见舌紫暗、杵状指加用丹参、当归、干地黄;重症患者烦渴、气急,应加大人参用量或者予人参煎浓汁与鲜生地、鲜石斛、鲜芦根、鲜麦冬、梨煎汁混合频服,以益气养液,急救其阴;轻症、慢性期患者则可减量应用人参,或者用党参代替,缓补元气以治本。

清代名医王旭高解紫菀汤曰“肺位高原,职司下降,肺虚而火热乘之,则反苦气上逆。经曰:肺苦气上逆,急食苦以泄之,故用紫菀、杏仁之苦以降气。损其肺者益其气,故用人参、黄芪以补气。咳逆汗多是肺气耗散矣,散者收之,故用白芍以收肺,收之亦以补之也。肺之所畏者火,而所赖以生者土也,故用甘草泻心而除烦,补脾而生气,金有所恃矣。然恐火郁之久,金伤特甚,不能受补,而反壅气,故用骨皮、桑皮清之泻之。益知肺虚热甚之证,降气补肺,清金泻火,每相须为用也”。

方中紫菀温肺下气,消痰止咳为君,人参大补元气,补脾益肺为臣。紫菀归肺经,主治咳嗽痰喘等呼吸道系统疾病。现代药理学研究表明,紫菀不单具有止咳化痰、宣肺平喘的作用,还具有抗肿瘤、抗菌、抗氧化活性以及利尿通便等作用^[12]。紫菀主要成分是萜类(紫菀酮)、肽类、甾醇类、黄酮类、萜醌类、香豆素类等,其中紫菀酮是紫菀祛痰止咳的主要活性成分^[13]。人参为《本草经》上品药,主补五脏,通过对大量文献的阅读及文中对人参强心实验的研究表明,人参起强心作用的主要为皂苷类成分^[14]。人参(红参、西洋参)为药中之上品,大补中气,健脾益肺,生津安神,救虚固脱,在治疗一些重危急症病中,应用得当,常可收到意想不到的功效,能补西医急救之不足^[15]。

3 典型病案分析

初诊:2015年11月25日。患某,女性,67岁,40 d前感冒,后出现咳嗽,咯痰,胸闷伴胸痛,于当地医院CT检查示肺间质纤维化,当地医院予以抗感染、抗炎、激素等治疗,现症见咳嗽剧烈,咯吐黄痰,胸闷气急,动则气喘,刻下血氧饱和度为 84%,乏力明显,懒言,眠

可,小便黄赤,大便调,舌淡苔黄腻,脉虚数。治以补肺清金、益气养阴、祛瘀化痰,方以紫菀汤加减:紫菀 24 g,人参 24 g,炒苦杏仁 12 g,生黄芪 30 g,桑白皮 15 g,地骨皮 12 g,白芍 15 g,焦栀子 12 g,酒黄芩 15 g,猫眼草 9 g,蒲公英 20 g,浙贝母 12 g,清半夏 15 g,甘草 9 g。7剂。水煎服,每日2次。复诊:2015年12月3日。患者咳嗽、咯痰、胸痛明显减轻,仍略胸闷,刻下血氧饱和度:91%,食欲增,体力增,小便由黄赤转清,大便调,舌淡苔薄黄,脉虚数。药病相应,遂守方治疗。紫菀 24 g,人参 15 g,炒苦杏仁 12 g,生黄芪 30 g,桑白皮 12 g,地骨皮 9 g,白芍 12 g,焦栀子 9 g,酒黄芩 9 g,蒲公英 15 g,浙贝母 12 g,清半夏 12 g,炙甘草。14剂,水煎服,每日2次。三诊:2015年12月18日。患者诸症悉减,咳痰喘明显改善,体力可,复查胸部CT示病变明显好转,遂激素减量,中药以肺脾同调,健脾益气,培土生金。坚持与小量激素维持治疗。紫菀 20 g,党参 15 g,炒苦杏仁 9 g,生黄芪 30 g,桑白皮 9 g,地骨皮 9 g,白芍 12 g,焦栀子 9 g,酒黄芩 9 g,蒲公英 12 g,浙贝母 12 g,清半夏 9 g,炙甘草 9 g,鸡内金 12 g,焦山楂 12 g,山药 20 g,砂仁 9 g,薏苡仁 15 g。14剂。水煎服,每日2次。

按:此患者为一重症肺间质纤维化患者。咳嗽吐黄痰、胸闷、乏力、苔黄腻、脉虚数为肺虚火乘之象,又乙未年岁金不及,故导致肺虚火乘。方中紫菀、生黄芪补肺降逆,人参大补元气,桑白皮、地骨皮降气除火,白芍敛降在上之相火,杏仁、半夏、浙贝母以降肺胃之气,正应《素问·咳论》中咳嗽“此皆聚于胃,关于肺”之病机,栀子、黄芩、猫眼草、蒲公英清金化痰,诸药共奏清热止咳平喘之功。本例是中西医结合治疗危重间质性肺炎患者的典型病案,患者病情危重,单纯用大量激素、抗生素效果不佳,中医辨证认为热病后加药毒损伤存在气阴两虚,痰瘀热结之变,证属火热乘肺之虚热肺痿,所以治疗急于益气养阴,祛瘀化痰,予以紫菀汤加减,而病情好转后,正虚邪恋,余热未清,以益气、清热、化痰、解瘀为法,待病情稳定,修复期治疗更需时时顾护脾胃,健脾益气,培土生金,精微输布全身,机体逐渐康复。该病例治疗过程中,大剂量激素迅速撤减,患者病情有效得以控制,逐渐恢复如常人,说明中医药良好的

增效减毒作用。陶凯教授认为间质性肺炎缓解后,应长期应用中药,可减轻激素的副作用,并减少纤维化的形成,患者得以带病长期生存,值得我们思考。

举上述经验与医案同大家分享,望给临床工作者在今后遇到证属肺虚火乘之肺痿的肺间质纤维化患者时提供参考借鉴,中西医结合以缩短病程,发挥中医优势以提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 魏路清,董彦,陈萍,等.肺纤维化发病机制和治疗策略的新观念[J].国外医学呼吸系统分册,2003,23(1):38-41.
- [2] 宋明臣,何冰,邱忠民,等.肺纤维化大鼠肺泡Ⅱ型细胞中细胞因子的表达[J].中华结核和呼吸杂志,1998,21(4):221-223.
- [3] 葛均波,徐永健.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:90.
- [4] 钟南山.临床诊疗指南·呼吸病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2015:102-103.
- [5] 关天宇,焦扬,孙海燕.中医对肺间质纤维化的认识[J].中华中医药学刊,2007,26(5):1000-1001.
- [6] 马君.常见呼吸疾病临证解惑:陶凯教授40年经验总结[M].济南:山东科学技术出版社,2013:122.
- [7] 肖小花,李戎,梁繁荣,等.论中医“肺痿”一名与“肺纤维化”最为相侔[J].辽宁中医杂志,2012,55(6):1045-1047.
- [8] (清)喻昌.医门法律[M].北京:人民卫生出版社,2007:384.
- [9] 苏颖.五运六气探微[M].北京:人民卫生出版社,2014:1.
- [10] 聂金娜,蔡万德.从“天人相应”角度谈整体诊治观在运气学中的体现.中华中医药学会.中华中医药学会中医运气学学术研讨会论文集[C].中华中医药学会,2009:4.
- [11] 田代华.黄帝内经素问[M].北京:人民卫生出版社,2013:141.
- [12] (宋)陈言.三因极一病证方论[M].北京:人民卫生出版社,2010:98.
- [13] 彭文静,辛蕊华,任丽花,等.紫菀化学成分及药理作用研究进展[J].动物医学进展,2015,36(3):102-107.
- [14] 王丽.人参中强心活性部位的筛选[D].吉林农业大学,2012.
- [15] 王占华.急重症应用人参的经验举隅.中国中西医结合学会急救医学专业委员会.2005年全国危重病急救医学学术会议学术论文集[C].中国中西医结合学会急救医学专业委员会,2005:1.

(收稿日期 2015-12-06)

高玉琮教授治疗小儿高热经验介绍*

梁燕¹ 李艳红² 王艳君^{2Δ} 邢潇³ 崔林华³

(1.河北省石家庄市中医院,河北 石家庄 050021;2.河北省中医院,河北 石家庄 050011;3.河北省人民医院,河北 石家庄 050011)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1702-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.017

【摘要】 本文从辨证论治、选穴处方、预防调摄等方面,较为详细的介绍了“燕赵高氏针灸学术流派”主要传承者之一高玉琮教授治疗“小儿高热”的临床经验。其遵循泻热祛邪,调理脏腑的选穴组方原则,运用子午流注针法,并善于针药结合以提高临床疗效。

【关键词】 小儿高热 针灸 名医经验 高玉琮 燕赵高氏针灸学术流派

高玉琮(1930-)教授是燕赵高氏针灸学术流派的主要继承人^[1],16岁起跟随父亲学习中医,其父高季培(1908年-1987年)早年师从京津名医肖龙友、郭眉臣、王春园,尽得其传,擅长采用针灸治疗中风等内外妇儿常见病多发病,疗效显著,在长期的临床实践中逐渐形成“燕赵高氏针法”。高玉琮教授承袭父业,继承高季培老师多年针灸临床经验,形成“燕赵高氏针灸学术流派”的学术思想和特色针法。现将高玉琮教授针灸治疗小儿高热经验总结如下。

临床中,小儿腋温超过38.5℃判定为小儿高热。高热是小儿疾病中常见的病症,发病容易,传变迅速。小儿出生后,脏腑娇嫩,“稚阳未充,稚阴未长”,正是由于小儿“稚阴未长”,故易呈阴伤阳亢的特点。高玉琮教授认为小儿外感发热多由六淫及疫毒之邪所致,入里化热,或温热之邪,由表及里,或脏腑功能失调,郁热化火,热势较重;内伤发热多因脏腑之阴阳气血失调,郁而化热,热势高低不一。小儿发热应及时诊疗,否则易变生他证。针对小儿高热,高玉琮教授在传统中医学外感发热、内伤发热分类的基础上,根据多年临床经验,提出了风寒、风热、肺热、胃热、热扰心神5种证型,并指出5证均以实热为主,治疗则应以泻热为首,根据不同证型,提出不同的泻热之法。

1 辨证论治

高玉琮教授认为小儿高热的病因病机复杂多变,发病容易,传变迅速,根据中医理论“急则治其标”的原则,故治疗应以清热祛邪为先,这也符合名老中医朱良春“先发制病,早用通利”的治疗原则。然后再进行综合

分析和概括,以区分病程阶段、辨别病变部位、归纳证候类型、判断病机本质、决定治本之法。在本病选穴治疗方面,多选用点刺放血疗法,刺血的作用主要是通过决“血实”、除“宛陈”而达到治愈疾病的目的。因此多用于实证、热证。故本证应用点刺放血疗法以达到清热祛邪的目的,使热邪去而达到气血调和、阴阳平衡、正气恢复的良好状态。然应用刺血疗法,应充分考虑患者体质的强弱、气血的盛衰以及疾病的虚实属性、轻重缓急等情况,做到有的放矢。风寒型:先风门、肺俞两穴闪罐;后针刺大椎、风池、曲池、合谷或鱼际。风热型:先大椎、耳尖放血;后针刺大椎、尺泽、合谷。肺热型:先大椎、耳尖、少商、商阳放血;后针刺大椎、定喘、尺泽、合谷。胃热型:先大椎、耳尖、十宣放血,后针刺中脘、天枢、足三里或上巨虚,四缝。热扰心神型:大椎、十二经井穴依次放血(双少商、双商阳、双厉兑……双大敦)。在针刺手法上,高玉琮教授重视押手的功能,取穴要求位置准确,对于小儿高热则认为以邪实为主,故针刺行泻法治疗。建议应用采血针点刺放血,痛苦小、出血量大,以7滴为宜。

总之,在小儿疾病的针刺手法上,她认为根据小儿生理特点应采用快针法,随刺随取,不行提插捻转,点到为止,不留针。如果小儿可以留针,也可用提插捻转手法,行补泻治疗。另高玉琮教授十分重视以子午流注针法在临床的应用,如时穴与本病、本证有关则采纳之,反之不用,这也是其针灸治疗特色之一。

2 治疗特色

高玉琮教授在临床治疗中,选穴精炼,往往也就选择三、五穴而已,治疗方式多样,除针刺外,也经常用到拔罐、放血、耳针等治疗。临床疗效显著,究其原因应该说是与高玉琮教授的治疗特色有密切关系。

*基金项目:河北省中医药管理局基金资助项目(2014038)

Δ通信作者(电子邮箱:wangyj8055@sina.com)

2.1 取穴准确 人体的腧穴,除了阿是穴无固定的部位之外,十四经腧穴和经外奇穴都有固定的位置。或在“筋骨之侧,陷下为真”,或在“郅国之间,动脉相应”。取穴之法,有骨度法、同身寸法以及利用体态自然标志取穴等等。按法取穴,才能自然准确而不致差讹^[2]。高玉琮教授亦认为针灸治病其效果的好坏,除了与辨证、治法、选穴、手法等因素有关,还与所刺腧穴的位置准确与否有极大关系。此外还指出,在治疗小儿疾病时,应嘱咐患儿家长在摆好体位的情况下,固定好小儿的肢体,防止小儿乱动、挣扎,以免影响针刺取穴的准确性。医生更应该精神集中,控制好针具,除了稳、准取穴外,还要尽量迅速,以缩短小儿哭闹时间,减少不适。

2.2 选穴相应 高玉琮教授针灸时非常重视穴与证相应,穴与穴相应,穴与时相应,特别重视五输穴的临床应用,认为五输穴的分布排列是标本、根结理论的具体体现。针对小儿高热,实热证型选用点刺放血疗法,取穴大椎、耳尖、十宣、十二井穴放血,大椎属督脉,为诸阳之会,总督一身之阳,可清阳明之里,启太阳之开,和解少阳以驱邪外出而主治全身热病及外感之邪;耳尖为多条经脉循行而过之处,故可治风也可以治表;十二井、十宣皆在四末,为阴阳经交接之处,四末点刺,具有明显的退热祛邪作用。风寒型:选用风门、肺俞两穴闪罐以起到宣肺解表,祛风散寒之功效。其次选用大椎、风池、曲池、鱼际。早在《诸病源候论》就提出“小儿常须慎护风池,谚云:戒养小儿,慎护风池。风池在颈项筋两辘之边,有病乃治之”。故取风池祛风解表。诸穴配伍共奏祛风解表散寒之功效。针对风热型,先行放血疗法,给邪以出路后,再针刺大椎、尺泽、合谷起到疏风清热的作用。肺热型患儿,除给予大椎、耳尖放血外,再刺少商、商阳放血,此二穴均为井穴,可泻肺经及大肠经之热,尤善治疗咽喉肿痛,可起到立竿见影之功效。在治疗上焦病时,高玉琮教授曾说过“上焦有病,不治中下二焦”,这与吴鞠通所创立三焦辨证治疗大法中“治上焦如羽,非轻不举”的治则一致,故肺热型选取的穴位皆在上焦。放血后针刺大椎、定喘、尺泽、合谷起到宣肺祛邪、定喘止咳的功用。小儿高热胃热型临床也很常见,仍先行放血后,再针刺中脘、天枢、足三里或上巨虚、四缝,其中中脘、天枢均为募穴,“六腑实满,取相应腹募以泻之”,足三里、上巨虚均为下合穴,“治府者,治其合”共同起到健脾和胃、通腑泄热的疗效。热扰心神属小儿高热中急重症,急则治其标,先给予大椎、十二经井穴依次接替放血(双少商、双商阳、双厉兑……双大敦)以开窍醒神,清热泻火。后再针对病因治疗,临床应视病情而定,如病情危重,即建议转往上级医院继续治疗。

2.3 强调针刺顺序 现代医家符文彬教授认为^[3]“针刺顺序是针灸处方的重要组成部分,在某些疾病中行

针顺序甚至会直接决定治疗效果。先针主穴,后针配穴,先治标后治本等是其一般治疗规律”。高玉琮教授在临床治疗实践中也非常重视进针顺序及出针顺序,强调进针出针的先后顺序应与患者的气机升降出入相结合。高老师认为“治疗时要以针领气,气随针动。针刺的顺序就是引导气血运行的方向”,针对本病,一定先放血,再针刺,每一证型又有其相应针刺顺序,以起到标本兼顾的治疗目的。另老师临床常运用子午流注针法,在选用开穴时,亦强调针刺顺序十分重要,因所开之穴气血旺盛,故针刺皆从开穴起,起到以针领气的目的。

2.4 重视小儿调摄 天地之气行于四时,亦有四气。四气者,风寒暑湿之气。人在气中,体虚易感。故春伤风,夏伤暑,秋伤湿,冬伤寒。此四时之正气病。小儿嫩弱失其调理,尤易感之,四时调理之法,春宜食凉不可犯温,夏宜食寒不可犯热,秋宜食温不可犯凉,冬宜食热不可犯寒。小儿调摄不当,则易生病患。《幼科发挥》指出“小儿方术,号曰哑科,口不能言,脉无所视,唯形色以为凭,竭心思而施治。故善养子似养龙以调护,不善养子者,如舐犊之爱惜,爱之愈深,害之愈切”^[4]。高玉琮教授认为小儿发病多与大人关系密切,如春季乍暖还寒之时,小儿不能触冒寒气,而病伤寒者,多由大人解脱之时久、或衣着过薄、减衣过快,故另寒气伤之,小儿发病。其在治疗小儿疾病过程中,特别重视与患儿家属的交流与沟通,每次治疗皆叮嘱家属,小儿勿贪凉、过热,应注意饮食,不可过饥过饱,拒绝零食糖果,油炸膨化。只有患儿家属积极配合,小儿疾病治疗才能彰显其效果。并指出,医者也应根据小儿生理、病理特点调和药性,勿寒、勿燥。针对本证,用清热泻火治法,不要忘记顾护气津,以免高热耗气伤津,应清热养阴并用,做到祛邪不伤正,扶正不敛邪。故祛邪之中常辅以太子参、石斛、花粉、芦根等清热养阴之品。

2.5 治疗方法多样 高玉琮教授临床针灸治疗时,治疗方法多种多样,不拘一格。总能根据患者病情,选择最适合的治疗方法。除普通针刺外,高教授还开展头针、耳针、火针、皮肤针、灸法、拔罐、推拿、放血等疗法。如用耳针治疗急性胃痛,皮肤针、拔罐加针刺治疗带状疱疹,治疗效果颇佳。针对小儿高热,除针刺外,还用到了拔罐、放血疗法,这两种方法皆偏于泻法。特别指出应用放血疗法时必须根据患者的体质状态、气质特点及神气盛衰等情况,确定相应的治疗法则。根据人体的高矮、肥瘦、强弱、十二经气血的多少及运行情况来决定刺血的深浅手法及出血量的多少,以免祛邪伤正。高玉琮教授对每一种治疗方法都有自己独特的见解,正所谓“尺有所短,寸有所长”,根据患者具体情况,来确定相应治疗法则,将多种治疗方法灵活有效的应用于临床实践,做到扬长避短,充分发挥其各有特色,只

有这样治疗才能得到良好的疗效。

3 典型验案

案1:患某,男性,1岁4个月,主因间断发热5 d伴口腔溃疡2 d于2014年7月28日就诊,患儿5 d前无明显诱因,傍晚出现高热39℃,夜间给予布洛芬滴剂口服,热退,第2日晨起37.8℃,查看扁桃体存在滤泡,查血常规未见明显异常,后给予中药灌肠,间断高热。第3日查看患儿口腔,舌面溃疡多处,患儿纳差,精神尚可,舌苔厚腻,大便偏干量少,给予刮痧、拔罐治疗,仍间断发热,寻求中药治疗,给予清热利湿免煎中药,仍间断高热。第4日继续口服中药,仍间断高热,体温最高达39.5℃。第5日前来就诊。查患儿体态适中,精神尚可,面色微黄,舌面及口腔溃疡多处,近几日纳差,大便少,体温39℃,指纹已临近气关,颜色深红。详细询问病史,患儿平素食量较大,不爱吃蔬菜水果,大便量少偏干。诊断:小儿高热。证候类型:胃热型。先予大椎、耳尖、十宣放血,后针刺中脘、天枢、上巨虚、四缝,均为点刺,不留针。四缝穴点刺后挤出少量黄白色透明样黏液或出血,四指皆有。针刺完毕后,嘱患儿家属,近日以小米稀粥为主,减少奶粉、鸡蛋摄入。隔日复诊,患儿热势较前减低,体温波动在36.8~37.6℃之间,未予放血,因于上午辰时来诊,根据子午流注纳支法,此时开厉兑,高师认为“如用泻法开井穴时,可用荣穴来代替,如用补法开井穴时,可用合穴来代替”。故本案,高师采用内庭穴泻胃经实热,予内庭、中脘、天枢、足三里、四缝点刺。继续饮食控制。隔日三诊,患儿已不发热,继续给予上述穴位针刺。后随访,患儿痊愈。

按:患儿平素食量偏大,无节制的饮食是伤害脾胃最常见的病因。“饮食自倍,脾胃乃伤”。过饱、过食肥甘厚味及不洁的饮食,无规律的饮食均易伤及脾胃,引起食滞、湿阻、气滞等,而食滞、湿阻、气滞日久均可化热。故本病临床表现为高热、口腔溃疡、大便干量少、指纹已临近气关,颜色深红等一派胃实热征象。治疗给予大椎、耳尖、十宣放血以泻热,给予中脘、天枢、上巨虚、三里、四缝等穴既能通腑泄热,又可顾护脾胃,起到了釜底抽薪之功效,治疗效果良好。

案2:患某,女性,5岁,主因高热2 d伴咽痛1 d于2008年8月10日就诊,患儿2 d前,无明显诱因突发高热,鼻塞流浊涕,头痛、咽痒、口渴喜饮,体温39.8℃,自行口服健儿清解液,并用小儿退热栓肛纳,患儿体温下降,症状未缓解。第2日下午,患儿热势上升,体温40℃,咽痛明显,出现咳嗽声重,无痰,大便干,小便黄,重复上述治疗,热退,但子时后热势开始上升。于发病第3日来诊,查看患儿可见扁桃体红肿,咽部充血,不恶风反恶热,舌苔薄黄或黄厚,舌质红、脉浮而快,体温38.9℃。诊断:小儿高热。证候类型:风热

型。随即给予大椎、耳尖、少商、商阳点刺放血,后针刺大椎、尺泽、合谷。随证给予中药汤剂银翘散加生石膏、知母、蚤休口服。并嘱患儿家属,勿使患儿贪凉,也不要过热,饮食宜消化为主。隔日复诊,患儿体温正常,咽痛症状消失,偶有咳嗽,查看扁桃体红肿较前减轻。考虑余邪未尽,再次给予针刺大椎、尺泽、合谷1次,并嘱继续口服汤药2剂巩固治疗。后痊愈。

按:患儿发病正值长夏之季,此时夏季室外闷热,室内空调较为凉爽,室内室外温度不定,也易感受风热邪气而患病。《诸病源候论·风热候》云“风热病者,风热之气,先从皮毛入于肺也。肺为五脏上盖,候身之皮毛,若肤腠虚,则风热之气,先伤皮毛,乃入肺也”。故见鼻部堵塞流浊涕,咳嗽声重,或有黏稠黄痰,头痛、口渴喜饮、咽红、咽干或痛痒等证,治宜辛凉解表,发散风热。针对本证,除选用大椎、耳尖放血以疏风清热退热,还选用少商、商阳放血以泻热治疗咽喉肿痛,后给予大椎、尺泽、合谷共奏发散风热、宣肺解表。并给予中药汤剂口服以加大疏风清热之功效,事实证明治疗效果颇佳。

4 体会

小儿高热是小儿临床疾病中常见的症状,既可作为一种疾病单独发作,也可作为其他多种急慢性疾病的兼证出现。就传统医学来说,自古至今,对于小儿高热治疗,方法多样,如现代医家张士卿教授运用达原饮治疗小儿发热^[5],卫彦等^[6]运用走罐法治疗小儿发热,耿梅等^[7]应用安宫牛黄丸保留灌肠治疗小儿高热都取得了很好的临床疗效。针灸治疗小儿高热多以放血为主,如赵桂兰^[8]运用刺血疗法治疗小儿发热,陈丽芸等^[9]耳尖放血辅助治疗小儿外感发热亦取得显著临床疗效。然历代针灸医家对于小儿高热的针刺临床经验论述不多,难有经验可鉴。

高玉琮教授善治小儿疾病,尤其善于针药并用治疗小儿疾病。针对小儿高热来讲,认为尽管小儿高热的病因病机复杂多变,但治法都应以治泻热祛邪为主。并强调急则治其标,缓则治其本的原则。在辨证方面有自己独特的认识,选穴组方时除泻热,重视对脏腑阴阳平衡的调理。提倡使用子午流注针法,重视针刺顺序与人体气机的配合,临床治疗效果明显。高玉琮教授至今已从事针灸临床60余年,不断总结创新,逐渐形成“燕赵高氏针灸学术流派”的特色针法。以上所总结的高玉琮教授对小儿高热的针灸治疗经验,只是其众多的临床治疗经验之一,将其记录整理下来,以资各位学者学习借鉴参考。

参 考 文 献

- [1] 王艳君,崔林华,袁军.高玉琮治疗面瘫经验摘要[J].中国针灸,2015,35(5):479-482.

(下转第1745页)

郑红斌教授辨治肠易激综合征经验

钱贇达 指导 郑红斌

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

中图分类号: R249.8 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1705-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.018

【摘要】 总结郑红斌教授中医诊治肠易激综合征(IBS)经验,分析其对本病中医病因病机的认识,以及临证辨治经验和诊疗特色,重点对肝郁脾虚、上热下寒、脾虚湿滞、脾肾阳虚证型治疗,并对升阳止泻、健运脾胃、活血化痰、舒畅情志等临证用药特色进行探讨,旨在提高本病中医治疗效果。

【关键词】 肠易激综合征 辨证施治 学术经验

郑红斌教授为浙江中医药大学基础医学院院长、硕博生导师,早年师从于上海中医药大学已故著名脾胃病专家马贵同教授,毕业后回浙江从事中医教学、科研与临床工作,二十余年来在中医脾胃病诊治方面积累了较丰富经验。笔者有幸投师其门下,侍诊左右,感悟较多,不揣浅陋,就其论治肠易激综合征的经验进行总结,以飨同道。

1 病因病机

肠易激综合征是临床上常见的一组以腹痛、腹胀伴排便习惯改变,粪便性状异常,且以腹泻为主要临床表现的胃肠道功能紊乱性疾病^[1]。本病发生多以中、青年人为主,且女性多于男性^[2],患病率约为3%~25%^[3],是胃肠门诊的常见病多发病。本病属中医学“泄泻”“腹痛”等范畴,病变部位在肠,病因可为外感邪气、情志失调、饮食不节、素体脾虚或年老体弱,而病机多与脾胃、肝、肾功能失常相关。郑红斌教授认为,本病发生与肝气郁结,肝失疏泄,肝气横逆乘脾,以及脾失健运,湿从中生,内湿停滞关系密切,如病变日久则可致脾阳不足,肾阳虚损,而致脾肾阳虚之证。本病病程较长,情志失调、饮食失节是本病发病的重要病因,肝脾失调、脾虚湿滞为本病的最重要病变机制,而病变发展致脾肾阳虚则是本病日久的必然转归。

中医理论认为,肝主疏泄,调畅气机,脾主运化,升清为健,脾的正常运化有赖于肝的疏泄调达,若情志不遂、抑郁愤懑、失眠、过度紧张焦虑等,致使肝气乘脾,木旺乘土,则可致脾胃升降失司,清浊不分,水湿并走肠间而泄泻,导致腹痛、肠鸣、飧泄完谷不化,甚至水样便等临床表现。如《景岳全书·泄泻》^[4]曰“凡遇怒气便作泄泻者,必先以怒时夹食,致伤脾胃”。

脾主运化,以升为健,胃主腐熟,以降为和,若饮食不节、起居不时、劳倦过度、素体虚弱等,可致脾胃虚

弱,无以运化水谷精微,水湿内停,小肠失于分清泌浊,大肠失于传化,终致泄泻,如《景岳全书·泄泻》^[4]中记载“若饮食失节,起居不时,以致脾胃受伤,则水反为湿,谷反为滞,精华之气不能输化,乃至合污下降而泻痢作矣”。

肾为先天之本,水火之宅,肾主温煦,能温运脾土,推动运化水谷,四散精微,如若肾阳虚衰,下焦虚寒,无以温煦中土,脾运失健,肠道传导失司,引发泻下清冷、肾阳不固等久泻症状。故有“久病及肾”“久泻无火”之说。郑红斌教授指出,随着经济社会发展,生活节奏加快、竞争激烈、压力增大、熬夜加班、饮食不洁与不节等不良生活习惯增多,罹患本病者逐年增加,而久之伤脾及肾以致脾肾阳虚者势难避免。

2 辨治经验

郑红斌教授依据对本病的中医病因病机分析,强调对于本病的辨治有必要综合患者致病因素、临床表现、舌苔脉象等进行全面分析,重视辨病与辨证相结合进行遣方用药,在致力于缓解患者腹痛、腹泻等腹部不适症状,减少腹泻次数及改善粪质性状的基础上,通过中医整体治疗达到邪去正安,控制发作的目的。在临床具体应用时,主要可区别肝郁脾虚、脾虚湿盛、脾肾阳虚、上热下寒等证型加以辨治。

2.1 肝郁脾虚型 多因忧思恼怒、情志不遂、工作压力导致肝气郁滞,气机失调,致使木郁乘脾,出现脘腹胀满,两肋肋疼痛,暖气则舒,不欲饮食,肠鸣矢气,情志大变后易发,舌红苔薄白,脉弦细等症。治疗予以疏肝健脾法,疏肝泻木与健脾补土并用,疏肝柔肝旨在疏泄横逆之木,勿使脾土受其犯逆;健脾补脾旨在滋养中焦,培养脾土以助运化,使脾运有健,升清止泻。方用痛泻要方、四君子合四逆散等加减。如《医方考》中记载“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,

故令痛泻”。方中白术、茯苓、甘温补土，味苦燥湿；柴胡、芍药疏肝柔肝；陈皮、枳实理气宽胸，健脾燥湿；党参、甘草调补中焦，缓急止痛；防风辛能散肝，甘能健脾，风能胜湿，为理脾引经要药。临证时若见肝郁气滞为甚者，酌加香附、香橼、佛手；肝火偏旺者酌加丹皮、栀子、黄芩；脾土尤虚加用淮山药、米仁；泄泻次数较多者加用收涩药如乌梅、五味子、芡实。

2.2 上热下寒型 上部气机逆乱而生郁热，下部脾胃虚寒无以健运，肾虚无以固涩敛肠，症见腹痛或肠鸣，便下黏腻不畅、或夹泡沫，烦闷不欲饮食，恶冷喜暖，四肢厥冷，口干多热饮，舌红或淡红，苔黄腻或黄腻，脉弦滑。治疗用清上温下法，清上焦之热和温下焦之寒并用，使脾枢运转，全身气机条畅，上下二焦寒热平调。方用乌梅汤、干姜黄芩黄连人参汤等。乌梅收敛固涩止泻，生津止渴；蜀椒、细辛、附子、桂枝、干姜辛热，温中祛寒；当归、人参补气养血，合桂枝养血通脉，以解四肢厥冷；黄连、黄芩、黄柏清解气机逆乱所致之热。临证时若见下焦虚寒甚，加用补骨脂、吴茱萸、肉豆蔻等温阳药；若见呕而下利，肠鸣，心下痞硬，不欲饮食，可酌情加用半夏泻心汤；若脾虚纳呆食积不化可加用消食健脾药。

2.3 脾虚湿滞型 多因素体脾虚、过度劳倦或过食肥甘厚腻所致脾土运化失健，气机升降失调，内停水湿，症见纳呆恶心，四肢困倦，头晕不适，面目萎黄，口淡多涎，舌淡苔白腻，舌质胖大边有齿痕，脉濡滑。治疗用健脾渗湿法，甘温健脾和淡渗利湿并用。甘补中焦，温补脾阳，以助脾运、升清气，使水谷精微运化全身，水湿正常敷布三焦，从而达到健脾运湿之效。方用参苓白术散加减，其中四君子汤健脾和中，补土健运；薏苡仁淡渗利湿，培补脾土；莲子、山药补脾，兼平补脾肺，故而使中土达而傍四方；砂仁芳香燥湿，理下焦止泻，桔梗上浮保肺清气，两药芳香化湿兼理上下之气。临证时若脾虚甚者加黄芪、党参；湿盛泻下加用车前子、泽泻。如湿盛阳微，中阳不振，又可取《金匱要略》“当以温药和之”之法，在方中参入温中运脾之肉桂、吴茱萸、干姜等；若脾虚纳呆见有食积不化，则可加用健胃消食之品如山楂、神曲、谷芽、麦芽、莱菔子等。

2.4 脾肾阳虚型 多因饮食劳倦、素体虚弱、迁延不愈所致，脾阳不振，运化无力可致肾阳虚衰，而下焦虚寒，无以温煦脾土，又可加重脾阳损伤，终致脾肾两虚。症见腹部冷痛，隐隐不适，四肢不温，腰膝酸软，小便清长，口淡无味，舌淡苔薄白，脉沉细弱，尤以尺脉甚。治疗用益火补土，暖脾补肾法，用甘温培补中焦脾土，温肾阳以培补命门之火，兼以收敛固涩，促使小肠分清泌浊，大肠传导气化。方用理中丸、四神丸、附子理中丸等。附子、肉桂、干姜温肾暖脾，温补脾土及命门之火；补骨脂、肉豆蔻、吴茱萸温补肾阳，温肾暖脾；五味子涩

肠止泻。临证时见泄泻日久致肾阳虚衰甚，肉桂、附子等加大用量；若久泻不止加用乌梅炭、荆芥炭收涩止泻；若见舌质淡暗，舌下脉络曲张，脉弦涩等瘀血症状，常小剂量加用丹参、赤芍、三七粉等活血化瘀；若年老体衰中气下陷者则加用补中益气汤，取其益气升阳收敛之意。

3 诊疗特色

3.1 升阳止泻，兼护脾胃 《素问·阴阳应象大论》中记载“清气在下，则生飧泄”^[5]。脾以升清为健，胃以降浊为顺，清气不升，出现大便泄泻清稀，或完谷不化现象。故张景岳曰“泄泻之本，无不由脾胃”。中焦脾胃失运，中阳不振，升清降浊乏力乃为本病病机要点，故临证治疗需运用升阳止泻，兼护脾胃为其重要方法。郑红斌教授对此在处方中加入葛根、升麻等升阳之品，使中焦气机宣畅，枢转机制恢复，常能取得清阳得升而飧泄不作之效。升阳之药多属解表宣发之品，辛味风药居多，按《素问·风论》云“久风入中，则为肠风飧泄”^[5]，可知风能胜湿止泻，升发阳气，又能振奋胃气，调节脾胃运化功能，还可祛除肠中之风^[6-9]。其中葛根味甘性辛凉，善入脾胃经，能升阳止泻；升麻味微甘，性辛、微寒，入肺、脾胃、大肠经，亦有升举阳气作用，又有引经上升功效。临证时，如见清阳不升，泻下清稀，甚而兼见神疲乏力，纳少便溏者，也常取补中益气汤意，参用柴胡以加强升提中气之力。

此外，依据《素问·平人气象论》所云“平人之常气秉于胃。胃者，平人之常气也。人无胃气曰逆，逆者死”^[5]。认为脾胃为人体气血生化之源，后天之本，脾胃升发阳气，必须以脾胃运化为其前提条件，脾胃健方能清阳升，所以，郑师在运用升阳止泻法时，又多应用兼护脾胃之品，常用党参、黄芪、白扁豆、薏苡仁、甘草、大枣等健旺脾运，顾护胃气，以巩固后天之本。

3.2 淡渗利湿，健运中宫 《素问·阴阳应象大论》云“湿盛则濡泻”^[5]。湿邪为本病的主要发病因素。湿易困脾伤脾，脾虚又可生湿，内外湿邪相互交杂，终致脾胃中土运化失健，湿浊内生，泄泻始作。故陈修园《医学三字经》云“湿气胜，五泻成”。据此，郑师在临证时多采用“利小便实大便”之法，药用车前子、泽泻、猪苓、茯苓、枳壳、白术、苏梗等健脾淡渗、畅通气机之品，既给外湿以出路，又使内湿不再生，湿气去而阳气通，气机利而脾阳运。同时，郑师在临证时还注意健脾化湿与运脾胜湿的灵活运用，如临床以脾虚为主，中宫虚弱者则加大党参、白术、淮山药等培补中土药的用量；而如症状表现以湿盛为主，致使清浊不分，则以运脾胜湿为要，加用藿香、苍术、白扁豆、厚朴、砂仁、豆蔻、陈皮等宣畅中焦，芳香胜湿。

3.3 收涩止泻，温阳补肾 《景岳全书·泄泻》^[4]云“凡

脾泄久泻证,大多与前治脾弱之法不相远……久泻无火,多因脾肾之虚寒也”。久泄则知脏腑虚而失于固摄,尤其是肾阳虚而温煦无力。故郑红斌教授在治疗本病慢性迁延之久泻时多加用温肾健脾,涩肠止泻之品,且主张根据不同脏腑部位区分用药品种和用量。如脾虚失固,运用淮山药、芡实、莲子为主;若脾阳虚衰,则并用炮姜炭、干姜温中收涩;肾失固摄,则用五味子、金樱子、益智仁;若肝郁久泄,则用香附炭、乌梅、白芍;大肠久泻,运用诃子炭、石榴皮、禹余粮、赤石脂;尤其是久泻伤阳,脾肾阳虚者,临床证多用补骨脂、肉豆蔻、乌梅炭、肉桂等。同时指出,运用涩肠止泻药需在辨证的基础上使用,讲求法度,不可盲目收涩,防止闭门留寇。

3.4 活血化痰,疏通经脉 《素问·痹论》曰“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏”^[5]。随着本病病程的长久反复,病邪容易深入体内经络,尤其是一些长期腹痛患者,病变反复发作后,久之可能出现疼痛固定不移,夜间加重,舌质暗,舌下脉络曲张,脉弦涩等瘀血症状。故郑师在辨证施治的基础上常适当予活血化痰药改善其症状,如三七研末吞服,或加用赤芍、当归、丹参、红花等,对于久病入络患者,常能收到较好的治疗效果。

3.5 舒畅情志,调达气机 快节奏生活、巨大的工作压力、高强度的熬夜加班等不良生活习惯是本病发生的常见病因,也是本病肝郁脾虚发病的主要病机之一。临床上,多数肠易激综合征患者存在焦虑、抑郁等心理问题,当不良情场刺激时其临证表现也随之加重^[10-12]。故对于兼有失眠、焦虑、烦躁者,郑师常选用甘麦大枣汤、柴胡疏肝散、越鞠丸,适时参用炒枣仁、夜交藤等疏肝解郁、安神舒心之品,并在调护方面嘱其戒烟忌酒、畅达情志,以及饮食当清淡,忌食油腻、生冷、辛辣等刺激性食物,并保持心情愉悦,注意休息,避免过度紧张及压力,适当锻炼身体以舒缓情绪,有利病情好转^[13-15]。

4 验案举隅

患某,男性,32岁,2015年11月12日就诊。患者平素大便不调,日行2~3次,粪质偏烂不成形,工作压力大或情绪紧张时症状加重,四肢不温,腰膝酸软,口淡无味,舌淡红,边有齿痕,苔薄白,脉弦细,尺脉偏沉弱。郑红斌教授详询病史后,予方:陈皮10g,芡实15g,炙黄芪15g,炒党参15g,炒白术12g,苍术10g,炒白芍30g,木香6g,茯苓15g,肉豆蔻10g,吴茱萸5g,炮姜6g,补骨脂15g,五味子6g,五倍子6g,煨诃子15g,蒲黄炭10g(包煎),焦山楂12g。服药7剂

后,患者诉症状明显改善,大便日行1~2次,粪质偏烂但可成形,腰膝酸软症状稍有改善,效不更方,继服7剂,大便日行1~2次,成形,质地柔软,腰膝酸软症状明显好转,故老师运用补肾健脾法巩固治疗。

按语:肝主疏泄,调畅气机,脾主运化,升清为健,肝脾不调,肝气乘脾,致使升降失司,清浊不分,水湿并走肠间而见泄泻,久则损伤肾阳,导致出现四肢不温、腰膝酸软等肾阳虚损的临床表现。郑师运用痛泻药方合四神丸,加用黄芪、苍术、茯苓、木香等理气健脾,渗湿止泻药,芡实、蒲黄炭、煨诃子、五倍子等固肠收涩止泻药物,既能疏肝健脾,又能温脾暖肾,终获速效。

参 考 文 献

- [1] Longstreth GF, Thompson WG, Chevy WD, et al. Functional bowel disorders[J]. Gastroenterology, 2006, 130(5):1480-1491.
- [2] 刘新光. 肠易激综合征与罗马Ⅲ诊断标准[J]. 胃肠病学, 2006, 11(12):736-738.
- [3] 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 肠易激综合征诊断和治疗的共识意见[J]. 中华消化杂志, 2008, 28(1):38-40.
- [4] 张景岳. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991.
- [5] 黄帝内经素问. 梅花版[M]. 北京:人民卫生出版社, 1963: 32, 238, 109-110, 34, 245.
- [6] 韩金凤. 陈宝贵名老中医治疗慢性腹泻经验[J]. 吉林中医药, 2013, 33(6):567-568.
- [7] 郭军雄. 风药治疗溃疡性结肠炎机理探究[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(6):99-100.
- [8] 刘月红. 风药治疗慢性腹泻浅谈[J]. 北京中医药, 2009, 28(5):378-379.
- [9] 纪鹏, 张新. 祛风药在脾胃病中的应用[J]. 中国中药杂志, 2003, 28(10):992-993.
- [10] 李柏群, 王恩元, 王奎. 李邦生教授治疗肠易激综合征经验[J]. 中医研究, 2014, 27(1):36-38.
- [11] 柳红盼. 田振国教授治疗肠易激综合症经验总结[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2008.
- [12] 周福生, 罗琦, 祝淑贞. 肠易激综合征与体质的相关性研究[J]. 中医学刊, 2005, 23(8):1359-1361.
- [13] 张声生, 李乾构, 魏玮, 等. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7):1062-1065.
- [14] 张北华, 高蕊, 李振华, 等. 中医药治疗肠易激综合征的专家经验挖掘分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 757-760.
- [15] 谢地. 肠易激综合征肝主疏泄功能异常相关因素及证型指标相关性分析[D]. 广州:广州中医药大学, 2014.

(收稿日期 2016-03-28)

涂晋文教授论治偏头痛经验*

张蓓蓓¹ 陈俊² 丁砚兵^{2△} 指导 涂晋文²

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

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1708-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.019

【摘要】偏头痛是临床上常见的疾病,现代医学在其发病机制的认识上仍未有一个统一的解释,治疗上仍无法根治。而中医药治疗有其独特的优势,涂晋文教授在治疗偏头痛上积累了丰富的经验,在偏头痛的病因病机及治疗上总结出自己的鲜明特色,值得后学借鉴。

【关键词】偏头痛 涂晋文 老中医经验

偏头痛是一种神经血管性疾患,可发生于任何年龄,首次发病多于青春期。偏头痛对生活质量的很大影响,超过 1/2 的患者的头痛会影响工作或学习,近 1/3 的患者可因头痛而缺工或缺课。世界卫生组织(WHO)发布的 2001 年世界卫生报告将常见疾病按健康寿命损失年进行排列,偏头痛位列前 20 位,并将严重偏头痛定为最致残的慢性疾病,类同于痴呆、四肢瘫痪和严重精神病^[1]。中医认为偏头痛病因病机复杂,症见多端,不外外感与内伤两大类,多因脏腑功能失调,复感外邪而诱使发病,导致清阳不升,浊阴不降,甚至气机逆乱,湿邪流注,痰浊内蕴,瘀血阻络,寒凝气滞,脑脉失养,气机不畅而发为头痛^[2]。其病位在脑,可涉及肝、脾、肾等多个脏腑。中医药治疗偏头痛效果显著,在改善症状和预后方面独具优势。

涂晋文教授,主任医师,博士研究生导师,首届湖北中医大师,享受国务院政府特殊津贴,国家中医药管理局优秀中医临床人才专家指导委员会秘书组组长,第 3、第 4 批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,曾担任湖北省人民政府参事。涂晋文教授从事中医临床、教学和科研工作 50 余年,临床用药善于运用经方、验方,且不拘泥于常法,根据疾病的发展、转归灵活选方用药,每获良效,对于偏头痛治疗已具独到经验。笔者有幸跟随老教授门诊,现将自己的临证心得总结如下。

1 偏头痛的病因病机

目前,对偏头痛的病因病机认识尚未统一,概括而言,不外乎风、火、痰、瘀、虚诸端,但对各因素在发病中所占地位有不同的认识^[3]。涂教授指出,偏头痛的病因

病机十分复杂,其病因有外感与内伤之分,而以内伤居多,外感多为诱发因素。外感头痛有风寒、风湿、风热之分,其多因感受风寒湿热等外邪,上犯于头目,清阳之气被遏,气血运行不畅,络脉不通而发为头痛。外邪中又以风邪为主,因“风为百病之长”、六淫之首,常挟寒、湿、热邪侵袭脑络。风邪挟寒,寒为阴邪伤阳,清阳受阻,寒凝血滞,络脉绌急而痛;若挟热邪,风热上炎,上扰清空,气血逆乱而痛;若挟湿邪,湿性黏滞,湿蒙清阳,头为“清阳之府”,清阳不布,气血不畅而疼痛。

偏头痛是一类慢性复发性疾病,以内伤为主,涉及肝脾肾。偏头痛患者长期精神紧张忧郁、睡眠质量差、生活满意度差,肝郁气滞,肝失疏泄,肝脉失于条达而拘急头痛。若从经络论,偏头痛的发病主要责之于肝^[4-5]。《临证指南医案·卷八·头痛》云“头为诸阳之会,与厥阴肝脉会于巅,诸阴寒邪不能上逆,为阳气窒塞,浊邪得上踞,厥阴之风火乃能逆上作痛”。现代人工作学习压力大,生活不规律,情志、睡眠、饮食失节而导致脾胃受损,脾失健运,痰湿内生,阻碍气机,痰浊蒙蔽清窍而发为头痛。饮食伤脾,气血化生不足,气血不足,脑海不充,亦为头痛之病因病机。久病不愈,或劳欲伤肾,阴精耗损,或年老气血衰败,肾精久亏,髓海空虚失养而致头痛,亦可阴损及阳,肾阳衰微,清阳不升,而发为头痛。

涂晋文教授指出内伤头痛以肝风内动、痰瘀阻络、肝肾不足为主,风、痰、瘀、虚是头痛的四大致病因素,它们常常夹杂致病,互相转化。内风是偏头痛的致病主因,痰浊是发病的主要病机,瘀血是头痛的发病关键^[6]。偏头痛初期临床辨证主要从风、痰、瘀入手,其发病多伴随情志失调、睡眠障碍、饮食不节等临床表现,而女性尤多。内风证多是肝风与痰相搏,上蒙清窍,走窜经络;而外风为病可直中脑络,亦可因外邪引动内风^[7]。《黄帝内经》云“高巅之上,惟风可到”“伤于风者,

*基金项目:国家中医药管理局涂晋文全国名老中医药专家传承工作室建设项目

△通信作者(电子邮箱:13886058258@163.com)

上先受之”“风者,百病之长,至其变化乃为它病”。偏头痛与情志失调、外界环境、忧思劳累等因素密切相关,肝失疏泄,郁而化火,上扰清空,脾失健运,痰湿受之”“风者,百病之长,至其变化乃为它病”。偏头痛与情志失调、外界环境、忧思劳累等因素密切相关,肝失疏泄,郁而化火,上扰清空,脾失健运,痰湿内生,上蒙清窍,肝脾失调,易行成痰火、痰湿之邪,正如《丹溪心法·头痛》云“头痛多主于痰”。久病入络则络行不畅,血瘀气滞,脉道不利,络失养,瘀阻脑络而易致头痛^[8]。王清任《医林改错》中说“使周身之气通而不滞,血活而不瘀,气通血活,何患疾病不除”。涂晋文教授还强调偏头痛辨证需明确头痛部位、性质、发作时间、发作诱因及有无先兆等,如此才能从整体上把握偏头痛的复杂病机。

2 偏头痛的治疗方法

2.1 从急缓论治 偏头痛发作时,直接影响患者的生活工作,人久患头痛疾病,性格发生变化,往往性情变得暴躁。涂晋文教授认为此时重在急治其标,提倡运用中医整体思维与西医辨病思维相结合,可选用西药非甾体抗炎药或曲坦类药物加中药治疗,往往能立刻缓解患者症状,并减少头痛发作频率。偏头痛急性期,病多在气血,以风、痰、瘀为主,实邪滞络、痹阻脑脉。涂晋文教授在辨证治疗上,主张祛风止痛,活血化痰,多能截断病程,缓解症状。中药多选用川芎、白芍、甘草、白芷、柴胡、当归、全蝎、天麻、细辛、羌活等。偏头痛缓解期,此时重在治本,去痰瘀之邪,补肝肾之不足。多用法夏、胆南星、僵蚕、陈皮、竹茹、当归、川芎、桃仁、红花、丹参、赤芍、生地黄、白芍、枸杞子等。

2.2 从风痰瘀论治 涂晋文教授指出偏头痛辨证需抓住内风、痰湿、瘀血三个重要环节,治疗关键在于祛风、化痰、活血。内风或肝风上犯脑络,阻遏络道,清阳被扰,气血不畅,发为“头风”;脾失健运,痰湿内生,上蒙清窍,发为头痛;久病入络,痰瘀互结,夹杂上扰清空,头部昏蒙刺痛。涂晋文教授自拟头痛方随证加减,主方为当归、天麻、川芎、生地黄、白芍、白芷、葛根、胆南星、僵蚕、全蝎、甘草;肝阳上亢者加煅牡蛎、煅龙牡、石决明、天麻、钩藤等;痰浊重者加法半夏、陈皮、竹茹、石菖蒲等;肝肾不足者加杜仲、菟丝子、怀牛膝、枸杞子等。涂晋文教授善用虫类药物以及引经药,头痛日久,久病入络,非虫类药不能搜分透络,正如叶天士所说“风邪留于经络,须以虫蚁收剔”,可用僵蚕、全蝎、地龙等虫类药搜风通络,搜剔络道,以达止痛作用^[9]。同时根据经络循行特点,巧用羌活、防风、蔓荆子、川芎、白芷、知母、葛根、柴胡、黄芩、吴茱萸、藁本、细辛、苍术等引经药,引诸药直达病所。

2.3 从睡眠、情志论治 涂晋文教授认为以往传统的

医学模式使医生只注意到患者头痛症状的控制,而未注意偏头痛患者多伴有郁证及睡眠障碍。偏头痛患者多伴较高的焦虑、抑郁以及睡眠障碍,相关危险因素较多,对其生活质量有较大影响^[10],特别是偏头痛发作前有视觉性、感觉性或语言性先兆的患者往往伴有情志障碍。痰、瘀是偏头痛患者重要的致病因素,痰阻气机,气机不畅,以致肝气郁结而成气郁;气为血帅,气行则血行,气滞则血瘀,气郁日久,影响血行,使血液运行不畅而形成血郁,而瘀血作为病理产物,又进一步阻滞气的运行,两者互相影响,互为因果;气郁日久可化火,则肝火上炎,而形成火郁;脾失健运,津液运行不畅,凝聚成痰,则形成痰郁。情志所伤或由情志不遂,肝气郁结,肝郁化火,邪火扰动心神,心神不安而不寐。或由思虑太过,损伤心脾,心血暗耗,神不守舍,脾虚生化乏源,营血亏虚,不能奉养心神,即《类证治裁·不寐》曰“思虑伤脾,脾血亏损,经年不寐”。涂晋文教授认为临床上治疗偏头痛时,应积极关注患者的心理健康状况,长期发作的偏头痛从心理及身体上折磨着患者,严重影响患者的情绪,易并发焦虑抑郁。同时偏头痛患者大多伴有睡眠障碍,而且睡眠障碍有效控制率低,能有效改善睡眠质量,有望减少及减轻患者偏头痛的发作^[11]。在辨证治疗上,涂晋文教授善用郁金、香附、柴胡、佛手、黄连、栀子、酸枣仁、柏子仁、远志、合欢皮等,配合化痰、祛瘀之法,往往能收效颇丰。涂晋文教授还指出,还应重视偏头痛患者各方面的教导,偏头痛是目前无法根治但可以有效控制的疾患,应教育患者保持健康的生活方式,注意避免各种头痛诱发因素;还应建议患者勤锻炼、调情志、慎起居,节饮食。

3 病案举隅

患某,女性,54岁。2014年10月23日初诊。主诉:间断性头痛2年,加重2d。患者近2年来经常感头痛,近2d头痛加重,以左侧及前额头部疼痛明显,呈搏动样头痛,伴头部昏沉感,头痛发作前多有视物模糊及闪光点,发作时有畏光畏声,无恶心呕吐,伴失眠,易早醒,醒后不易再入睡,容易发脾气,纳差,经常容易口干口苦,大小便正常,舌暗红苔黄腻,脉弦。既往体健。神经系统查体:无明显阳性体征;头颅MRI无明显异常。涂教授辨证为痰瘀阻络证,方选自理头痛方加减:当归15g,天麻15g,川芎15g,生地黄10g,白芍10g,白芷10g,柴胡8g,葛根10g,胆南星10g,僵蚕8g,全蝎8g,黄连10g,香附10g,茯苓20g,神曲10g,酸枣仁15g,柏子仁15g,远志10g,枳壳10g,甘草6g。加西药欧立停(苯甲酸利扎曲普坦片)每次1~2片,头痛缓解停用;3d后二诊,患者头痛明显缓解,嘱患者停用西药,中药原方继续服用,1月后三诊,患者近1月头痛未发,口干口苦消失,纳可,脾气及睡眠改

善,舌红苔薄腻,脉弦,原方减黄连、柴胡、全蝎,加黄芪30 g,枸杞子10 g,继续口服14剂。随访1年,期间对症轻微调整药方,头痛未再复发,其他症状均好转。

按:本案患者系肝风内动,痰瘀阻络之偏头痛,涂教授以自理头痛方加减。患者以左侧及前额头部疼痛明显,呈搏动样头痛,舌暗红,是脑脉瘀阻之征。纳差,苔黄腻,脉弦,说明脾胃失运,痰浊内盛,上蒙清窍,清阳之气被遏;痰瘀阻滞气机,气郁化火,肝风内动,则患者表现为容易发脾气,失眠,经常容易口干口苦。患者急性起病,故治疗当以西药加中药急治其标,症状缓解后则兼顾其本。方中川芎入肝胆二经,疏肝开郁,为血中气药,上行头目,为治疗偏头痛第一要药,善于祛风活血止痛,长于治少阳、厥阴经头痛;此外,川芎还可疏散外风,对于感受风邪而诱发的偏头痛,亦能发挥祛邪防患的作用。天麻、胆南星、僵蚕、茯苓平肝息风化痰;天麻还具有养阴滋液,而息内风之功,与川芎配伍,具有气血并调,平肝通络止痛的作用。僵蚕、全蝎搜风通络止痛,虫类药物具有很强的搜风剔络之效,往往能起沉痾痼疾。风类药物在临证治疗偏头痛时,要进行相应的配伍才易取效,如风药与活血药配伍,祛风以活血;与滋阴药物配伍,滋阴以潜阳;与白芍、生地黄等配伍,可养阴柔肝,刚柔相济;与枳壳等配伍,升降并用^[12]。当归、生地黄、胆南星、茯苓有活血祛瘀,涤痰通络之效,瘀清痰去,经络通畅方能达到通则不痛的目的^[13]。佐以葛根、白芍、甘草柔肝舒筋止痛;白芷具有祛风止阳明头痛,具有破宿血之功;加柴胡、香附疏肝解郁,加酸枣仁、柏子仁、远志以安神止痛,通过改善患者情志失调、睡眠障碍以治疗偏头痛;黄连清热燥湿,神曲消食和胃以解食郁,诸药共奏祛风化痰,活血通络之功。偏头痛缓解期,原方加黄芪以增补气活血通络之功,加枸杞子以滋肝肾之阴,标本具治,扶正祛邪并举。

4 结 语

我国18~65岁人群偏头痛年患病率为9.3%,不仅因频繁发作和严重头痛导致患者的学习和工作能力下降、生活质量降低,而且与脑卒中、情感障碍等多种疾病相关,2012年世界卫生组织将偏头痛定为第7位致残的疾病^[14]。现代医学仍在探索本病的发病的机制,虽然开发了很多新药,但是目前仍无法根治^[15]。涂教授在中医药治疗偏头痛上具有丰富的经验。涂教授认为偏头痛在外感与内伤之中,内伤头痛居多,外感往往为诱发因素。风、痰、瘀、虚为偏头痛的四大致病因素,同时偏头痛与情志失调、睡眠障碍关系密切,其互为因果。

在治疗上,涂教授首先从疾病的急缓程度,尽快改善患者的临床症状,而当症状缓解后则着手偏头痛的病因治疗,主要从风痰瘀虚等方面论治,自拟头痛方祛风化痰,活血止痛,标本兼治,并审证求因,因人而异,随证加减。

另外,涂晋文教授还提出,现代人学习工作压力大,生活节奏快,偏头痛患者伴情志失调、睡眠障碍、饮食失节十有八九,故治疗上涂教授从调节情志、睡眠、饮食入手,每每疗效颇佳;同时涂教授还重视从心理诱导、健康教育等方面综合治疗,并形成了治疗偏头痛的独到经验。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会疼痛学分会. 中国偏头痛诊断治疗指南[J]. 中国疼痛医学杂志, 2011, 17(2): 65-86.
- [2] 吴林, 李鹏. 偏头痛的中医病因病机分析[J]. 长春中医药大学学报, 2009, 25(2): 238-239.
- [3] 杨洪军. 偏头痛病因病机·治法与方药的相关研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2002.
- [4] 李金博, 田琳, 宋飞飞, 等. 血管神经性头痛从肝论治[J]. 长春中医药大学学报, 2008, 24(1): 94.
- [5] 周文娜, 李荣俊. 吴中朝刺络放血从肝论治偏头痛经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(9): 734-736.
- [6] 董永书, 田中华. 邱保国老中医辨治偏头痛经验及验案举隅[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 13(18): 2141-2142.
- [7] 林菊珊. 陈美华老师以“风”论治神经系统疾病的经验[J]. 福建中医药, 2015, 46(4): 35-36.
- [8] 杨肖, 陈炯华. 符为民教授“络病”理论治疗偏头痛经验撷萃[J]. 河北中医, 2015, 37(8): 1129-1132.
- [9] 郭海峰. 浦家祚教授论治头痛经验[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1645-1646.
- [10] 赵娜, 任凤龙. 偏头痛并发焦虑抑郁等精神心理症状的相关因素分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(1): 82-83.
- [11] 朱洲, 周冀英, 范小平, 等. 头痛门诊偏头痛患者睡眠质量及影响因素分析[J]. 重庆医学, 2012, 41(12): 1145-1147.
- [12] 陈绍红, 高学敏, 钟赣生. 偏头痛的用药规律探讨[J]. 中华医药杂志, 2009, 4(S1): 55-56.
- [13] 冯霞, 刘玉静, 张若曦, 等. 活血通窍止痛汤治疗偏头痛临床疗效探讨与评价[J]. 河北中医药学报, 2015, 30(4): 16-18.
- [14] 刘鸣, 谢鹏. 神经内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 197.
- [15] 马晓晶. 冯兴华教授痹证学术思想及从肝论治痹证法治疗偏头痛的临床研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.

(收稿日期 2015-12-05)

从“瘀”论治社区获得性肺炎及肺实变*

薛艳英¹ 崔娜² 李俊芳¹ 牛满平¹ 李志梅³

(1.河北省大城县中医医院,河北大城 065900;2.河北省廊坊市中医医院,河北廊坊 065000;
3.河北省大城县妇幼保健站,河北大城 065900)

中图分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1711-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.020

【摘要】社区获得性肺炎是常见的感染性疾病之一,肺实变作为社区获得性肺炎最常见的并发症,多与炎症因子浸润,肺泡腔内浆液、纤维蛋白、细胞成分积聚,肺血管扩张、血管通透性增高、毛细血管微循环障碍有关,这与中医学痰、瘀理论相吻合。本文从古籍及现代医学对社区获得性肺炎及肺实变和血瘀的关系,以及活血化瘀法在社区获得性肺炎及肺实变中的应用,探讨二者之间的关系。

【关键词】社区获得性肺炎 社区获得性肺炎肺实变 血瘀证 活血化瘀法

Discussion on the Treatment of Community-acquired Pneumonia and Pulmonary Consolidation from the "Blood Stasis" XUE Yanying, CUI Na, LI Junfang, et al. Dacheng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei, Dacheng 065900, China.

【Abstract】Community-acquired pneumonia(CAP) is one of common infectious diseases. The lung consolidation as the most common complication of community-acquired pneumonia is always connected to the inflammatory factor, alveolar cavity grout, fibrous protein, cell composition accumulation, pulmonary vasodilation and increased vascular permeability, and capillary microcirculation dysfunction, which is also coincided with the motherland medical theory of phlegm and stasis. From this article, we will explore the relationship by looking over the ancient and modern medicine for community-acquired pneumonia and dialectical relationship of consolidation of the lung, and blood stasis, and promoting blood circulation to remove blood stasis therapy in community-acquired pneumonia and pulmonary consolidation.

【Key words】Community-acquired pneumonia; Pulmonary consolidation; Blood stasis; Methods of activating blood circulation

社区获得性肺炎是指在医院外由病毒、细菌、支原体等多种微生物感染所引起的一种感染性疾病,其主要临床表现为咳嗽、咯痰、胸痛等。肺实变作为社区获得性肺炎最常见的并发症,多与炎症因子浸润,肺泡腔内浆液、纤维蛋白、细胞成分积聚,致使肺泡含气量变少、肺实质变致密有关。在社区获得性肺炎的西医治疗中,主要以抗感染、止咳化痰、对症治疗为主^[1-2],但抗生素副作用、疗程及患者个体差异异常制约着抗生素的临床疗效;而中医治疗更具有个体化效应,在社区获得性肺炎的中医治疗中,疏风散寒、清热化痰、降逆止咳等治法发挥着重要作用^[3-5],但在近年的临床观察及实验研究中,活血化瘀法及活血化瘀药的应用在社区获得性肺炎尤其是伴肺实变治疗中的作用越来越受到人们的认可^[6-8]。

1 古籍对社区获得性肺炎及肺实变和血瘀的认识

古代中医文献中无社区获得性肺炎及肺实变病名的记载,本病属于中医学“咳嗽”“发热”“喘病”等范畴,皆归属于肺。《诸病源候论》“触冒风雪寒毒……血气凝涩”,《金匱要略》“热之所过,血为之凝滞”等,古人认为风寒、风热、气滞、痰浊等均可致瘀。

笔者翻阅古籍及结合多年临床经验,认为肺病与血瘀关系密切。正如《丹溪心法》中云“肺胀而咳,左或右,此痰夹瘀碍气为病”,王清任在《医林改错》中说“血管无气,必停留而瘀”,《医学入门》中亦云“痰乃津血所成,随气升降,气血调合,则流行不聚。内外感伤,则壅逆为患”,不仅阐明了肺病以血瘀为病的观点,进一步指出了气血失调、痰瘀致病的机理。唐容川在《血证论》里进一步论述了肺气与血瘀的关系,“盖人身气道,不可有壅滞,内有瘀血,则阻碍气道,不得升降,是以壅而为咳”。意指肺主气的功能正常发挥,气机通畅则血流亦顺畅,即“气行血行”“气通血流”;若肺气失司,气机

* 基金项目:河北省廊坊市科技局课题(2015013066)

不畅,血瘀不行,或血瘀阻碍气道,则“咳嗽吐痰气血乱矣”。又因“痰乃津血所成,随气升降,气血调和,则流行不聚,内外感伤,则壅道为患”,痰瘀同源,皆为津血所生,故其治疗多在化痰基础上配伍活血化瘀药,正如在《血证论》卷六中言“喘息之恙,若内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘者,亦宜上三味,加当归、白芍、桃仁、丹皮治之”,指出咳嗽喘息之证应用活血化瘀药的重要性。

2 中西医对血瘀与社区获得性肺炎及肺实变关系的认识

社区获得性肺炎伴肺实变的重要病理表现为炎症因子损伤毛细血管内皮细胞,微血栓形成,微循环障碍,同时可伴有血浆纤维蛋白原、血黏度增高等^[9-10],致使升降失职,瘀血内停而成实变。中医认为此为“瘀血”征象,且久病必瘀,痰瘀互结,故社区获得性肺炎伴肺实变多有瘀血阻络之证。瘀是构成社区获得性肺炎肺实变的病理基础,其包括血瘀和瘀血,前者指血行不畅、血停为瘀,后者是指血行不畅的病产物。血瘀日久可致瘀血,瘀血阻滞又可导致血行不畅,正如《寿世新编》中说“肺气和,则血脉利;肺气病,则血脉瘀;血脉瘀,则肺病益甚”,指出肺病与血瘀可互为因果、相互促进,因此我们说“瘀”贯穿于社区获得性肺炎伴肺实变一病之始终。李贵教授^[11]认为肺炎肺实变等大片病灶多为血瘀证,其病机为痰湿留伏于肺,气道受其阻遏若遇风寒外感,内袭于肺,致痰阻气滞、寒凝血瘀,故其治疗时常配伍活血化瘀药,以解除支气管平滑肌的痉挛,改善血液循环,促进炎症吸收消散,使气血运行畅通,气机升降恢复正常。

3 治法采用活血化瘀法

3.1 活血化瘀法的临床应用 古代医家非常重视活血化瘀法在肺炎中的治疗应用,认为血瘀与咳、热、喘关系密切。如唐容川在《血证论》中就有“瘀血乘肺,咳逆喘促”及“内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘”等因瘀致病的记载,主张此病论治从瘀着手。现代医家多从肺炎日久不愈易因病致瘀的特点,在辨证基础上配伍应用活血化瘀药进行治疗^[12-13],如风寒致瘀者在祛风散寒基础上配伍丁香、红花以温肺化瘀;风热致瘀者在清热宣肺基础上加白茅根、侧柏叶以凉血化瘀等;痰浊致瘀者在化痰降浊基础上加瓜蒌、桃仁以化痰散结等;而无明显瘀血表现时也可酌情配伍丹参、水蛭、地龙等活血通络药,治疗效果突出。部分医家从分期论治角度出发,以活血化瘀思想贯穿社区获得性肺炎治疗始终,如李燕宁教授^[14]治疗社区获得性肺炎尤其是小儿肺炎的治疗,初期注重辛温活血通络药物及辛寒清热凉血药物的使用,有利于炎症的消散。肺炎初期偏寒多以温经通络之桂枝配伍桃仁活血祛瘀、止咳平喘;偏热时多配伍玄参、赤芍以清热润燥、凉血活血;中期痰、瘀、

热交织为患,易出现心血瘀阻或心阳虚衰的变证,故常注重清热化痰、解毒活血药物的使用,多配伍虎杖、地龙等药物,既有利于患者病情的恢复,又可以防止病情变化发生变证;后期多因虚致瘀,故常在补气滋阴的基础上配伍活血药促进炎症的吸收,多以首乌、黄芪、丹参配伍或熟地黄、阿胶、白芍配伍。

3.2 现代药理研究及临床研究活血化瘀中药对社区获得性肺炎及肺实变的作用 有研究表明,活血化瘀中药通过以下作用发挥的社区获得性肺炎及肺实变的治疗作用^[15]:1)增加肺毛细血管血流灌注,改善微循环障碍,增加肺的换气功能,减轻机体缺氧;2)抑制血小板聚集,预防弥散性血管内凝血的发生;3)减少肺泡毛细血管的损伤,减轻肺泡及间质水肿,促进肺泡气体交换;4)减轻循环内红细胞瘀滞及白细胞阻塞。因此,活血化瘀是治疗社区获得性肺炎的重要治则。芮婷等^[16]治疗社区获得性肺炎肺实变(右上肺实变影大小约32 mm×24 mm,可见充气支气管像),前期应用宣肺止咳、清热解毒中药,复查效果欠佳,后期配伍活血化瘀通络之泽兰、红景天、全蝎,复查实变吸收良好。李玉花等^[17]应用中医药治疗社区获得性肺炎肺实变痰瘀互结证,在清热化痰基础上配伍清热凉血、活血化瘀之赤芍、桃仁,加快了疾病治愈时间,缩短了肺实变吸收疗程,效果良好。李桂伟等^[18]应用活血化瘀中药红花提取物联合抗生素治疗社区获得性肺炎伴肺实变,发现治疗组较单纯抗生素组发热好转时间及肺实变吸收时间明显缩短,考虑红花提取物对社区获得性肺炎的治疗作用与其改善肺内血瘀、促进实变吸收有关。

4 小结及展望

血瘀是造成社区获得性肺炎尤其是肺实变的重要病机,因此,活血化瘀法是治疗社区获得性肺炎及肺实变的重要法则。近年来,中医药在治疗社区获得性肺炎及肺实变效果中呈现出一定的优势,但到目前为止尚无一个全国性的中医辨证分型标准,阻碍了中医药防治社区获得性肺炎及肺实变的进程。笔者认为在社区获得性肺炎早期应用活血化瘀法既可以消退炎症因子也有助于预防肺实变的发生。对已经发生肺实变的患者来说,活血化瘀药的应用既可以改善咳嗽、咳痰、胸闷等临床症状,也可以加快疾病治愈时间,缩短实变吸收疗程。活血化瘀法在社区获得性肺炎及肺实变中的应用,既符合中医“未病先防”“既病防变”的传统理论,也再次验证了血瘀与社区获得性肺炎及肺实变间的联系。活血化瘀法已广泛应用于社区获得性肺炎及肺实变临床治疗,且收效良好,在治疗社区获得性肺炎及肺实变中具有广阔的发展前景。

参 考 文 献

[1] 陈刚,徐永芳,徐长青,等. 亚胺培南/西司他丁治疗重症医

- 院获得性肺炎临床观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(7): 1498-1499.
- [2] 任丽娜. 抗生素序贯治疗社区获得性肺炎临床研究[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(6): 170-171.
- [3] 申明月. 痰热清注射液联合抗生素治疗老年社区获得性肺炎疗效观察[J]. 中国中医急症, 2010, 19(2): 203.
- [4] 梅晓萍, 吴毓敏, 窦武山, 等. 辛凉(寒)透泄法治疗风温肺热病 35 例疗效观察[J]. 新中医, 2007, 39(6): 13-14.
- [5] 郭瑶瑶, 朱佳. 清肺止咳法治疗社区获得性肺炎咳嗽疗效观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(9): 1516-1517.
- [6] 艾军, 汪受传. 从热郁痰瘀论治小儿病毒性肺炎的理论研究[J]. 中医儿科杂志, 2009, 3(2): 1-4.
- [7] 姜之炎, 姜永红, 李文, 等. 清肺通络汤治疗儿童肺炎支原体肺炎临床观察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(11): 1582-1584.
- [8] 朱明锦, 张庚, 胡马洪, 等. 化瘀解毒之血必净注射液治疗重症肺炎疗效的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2014, 14(4): 462-468.
- [9] 阎田玉. 病毒性肺炎与血瘀证[J]. 中医杂志, 1991, 41(4): 48.
- [10] 熊符, 骆芦娟, 汪凡军. 血液流变学在常见几种疾病检测中的临床意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2002, 12(1): 62-64.
- [11] 刘晓红, 李贵. 李贵教授诊治小儿咳喘经验[J]. 中国临床医生, 2011, 39(8): 71-76.
- [12] 李建生. 老年人社区获得性肺炎中医辨证治疗概要[J]. 中医学报, 2010, 25(3): 439-441.
- [13] 阎海, 胡红林, 任慧利. 活血化瘀法在哮喘治疗中的应用[J]. 现代中医药, 2015, 35(5): 41-43.
- [14] 周朋, 吴金勇, 刁娟娟, 等. 李燕宁教授运用活血化瘀药治疗小儿肺炎的经验[J]. 中国中西医结合儿科学, 2010, 2(5): 409-410.
- [15] 侯安存. 肺炎支原体肺炎与血瘀证[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(33): 4369-4371.
- [16] 芮婷, 侣庆帅, 国钰妍, 等. 社区获得性肺炎验案及辨治体会[J]. 中医杂志, 2014, 55(6): 517-519.
- [17] 李玉花, 陈楠. 中医药治疗社区获得性肺炎的体会[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1): 178-179.
- [18] 李桂伟, 孙宏源. 应用红花黄色素注射液辅助治疗社区获得性肺炎分析[J]. 天津中医药, 2014, 31(5): 263-265.

(收稿日期 2016-05-17)

(上接第 1698 页)

目前数据挖掘技术与中医药学的交融尚处于发展阶段, 要求我们在实践研究中不断改进与创新。期待在接下来的临床科研工作中, 能够扩大数据样本量, 改进数据挖掘方法, 继续将名老中医的临床经验进行挖掘、探讨和总结, 促进名老中医学术思想和临证经验的有效传承和大数据时代中医药的创新与发展。

参 考 文 献

- [1] Newman M. Networks: an introduction[M]. Oxford: Oxford University Press, 2010: 135-140.
- [2] Barabási AL, Gulbahce N, Loscalzo. Network medicine: a network - based approach to human disease[J]. Nature Rev Genetics, 2011, 12(1): 56-68.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994.
- [4] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009.
- [5] 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.
- [6] Serrano MA, Boguá M, Vespignani A. Extracting the multi-scale backbone of complex weighted networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(16): 6483-6488.
- [7] 宋观礼, 刘保延, 王映辉. 基于中医临床科研信息一体化技术平台的冠心病诊治规律研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1247-1252.
- [8] 罗静, 徐浩, 周雪忠. 基于复杂网络的不稳定型心绞痛中药配伍应用规律研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(12): 1420-1424.
- [9] 朱云. 汪承柏教授重剂治黄经验介绍[C]. 中华中医药学会方药量效研究分会, 第四次方药量效关系与合理应用研讨会暨方药用量培训班论文汇编, 2013: 2.
- [10] 朱云. 汪承柏教授重用行气活血药治疗重度黄疸肝病经验[J]. 中西医结合肝病杂志, 2011, 21(2): 105-108.
- [11] 胡金满, 刘尚贵, 湛宁生. 解毒化瘀汤治疗病毒性肝炎高胆红素血症 30 例临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2004, 14(1): 3-5.
- [12] 胡金满, 湛宁生, 谢静. 解毒化瘀汤治疗肝炎高胆红素血症并发内毒素血症的临床研究[J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(2): 29-30.
- [13] 宋观礼, 张润顺, 刘保延. 真实世界中医临床诊疗信息数据化实施与质量控制[J]. 中医杂志, 2015, 56(3): 198-201.
- [14] 潘文, 程涛, 牛崇信. 大数据时代中医药信息的应用[J]. 中国中医药图书情报杂志, 2014, 38(1): 2-4.
- [15] 秦文哲, 陈进, 董力. 大数据背景下医学数据挖掘的研究进展及应用[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(1): 55-60.

(收稿日期 2016-05-23)

从筋骨力学平衡理论探讨林氏颈椎定点旋转扳法治疗急性颈性眩晕的理论来源及诊疗方法*

李黎¹ 王金玲¹ 指导 吴山² 林应强² 范志勇^{2Δ}

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

中图分类号: R255.3 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1714-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.021

【摘要】 岭南名医林应强教授将中医整体观融入于筋骨整体观中, 结合颈椎筋与骨的解剖和现代生物力学的筋骨力学平衡理论, 通过多年临床总结逐渐形成了以爆发力为手法核心的徒手正骨手法, 以“筋骨并重, 重在正骨理筋, 恢复筋骨力学平衡”为治疗思路, 强调接诊时注意首先排除手法禁忌证, 然后按照触诊定位、先理筋再正骨理筋的诊疗步骤进行。本文从筋骨力学平衡理论介绍林氏颈椎定点旋转扳法治疗急性颈性眩晕的理论来源及诊疗方法, 以飨同道。

【关键词】 颈性眩晕 筋骨 力学平衡 定点旋转扳法

Brief Discussion of Treatment Thoughts on Acute Cervical Vertigo from Theory of Mechanical Balance between Soft Tissue and Bone LI Li, WANG Jinling, WU Shan, et al. *The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510405, China.*

【Abstract】 Acute cervical vertigo is a common orthopedic disease. Famous doctor Lin in Linnan summed up a set of mechanical balance of soft tissue and bone approach from forty years of clinical practice, which provides new ideas and direction for setting manipulation. Professor Lin stressed "both soft tissue and bone" at the same time, and more focused on "treatment focuses on tendons to restore mechanical balance of soft tissue and bone".

【Key words】 Cervical vertigo; Soft tissue and bones; Mechanical balance; Treatment thoughts

急性颈性眩晕多由椎动脉受机械性压迫引起椎动脉狭窄或颈交感神经受刺激引起椎动脉痉挛导致脑组织供血不足引起, 颈部旋转或屈曲动作多可诱发或加重眩晕, 导致颈性眩晕的急性发作, 以眩晕为主要临床表现, 亦或伴有颈肩部疼痛、头痛、恶心、呕吐甚至猝倒, 一般持续数秒或数分钟^[1]。本病属中医学“眩晕”范畴。林应强教授将中医整体观融合入于筋骨整体观, 结合西医解剖、生理、病理、生物力学, 通过多年临床总结逐渐形成了以爆发力为特点的徒手正骨推拿技术^[2], 其中颈椎定点旋转扳法治疗颈椎相关疾病疗效显著, 现从筋骨力学平衡理论探讨林氏颈椎定点旋转扳法治疗急性颈性眩晕的理论来源及诊疗方法。

1 中西医理论分析

1.1 “筋骨力学平衡”中医理论溯源 中医学认为筋骨肉为一个整体, 《说文解字》云“筋, 肉之力也; 腱, 筋之本, 附着于骨”。《说文》曰“肉之力也。从肉从力从竹。竹, 物之多筋者”。说明筋附于骨, 骨连着筋, 筋与骨相互衔接、相辅相成、相互统一。筋对骨的作用体现在 3 个方面, 首先是“束骨”即连接、约束关节, 且都聚集在关节周围。正如《杂病源流犀烛·筋骨皮毛发病源流》指出“筋也者, 所以束节络骨, 为一身之关纽, 利全体之运动者也”。《素问·五藏生成篇》中“诸筋者皆属于节”。其次, 《灵枢·经脉》“骨为干, 脉为营, 筋为刚, 肉为墙”, 《素问·痿论篇》“宗筋主束骨而利关节”, 体现了筋的第 2 个功能即“利机关”控制关节运动, 筋附于骨上, 通过筋收缩与弛张, 对骨骼产生约束, 产生各种运动。第三, 《类经》曰“筋有刚柔, 刚者所以束骨, 柔者所以相维, 亦犹经之有略, 纲之有纪, 故手足项背直行附骨之筋皆盛大, 而胸腹头面支别横络之筋皆柔细也。但手足十二经之筋又各有不同者, 如手足三阳行于外, 其筋多刚, 手

* 基金项目: 广东省自然科学基金项目(2015A030313345); 广东省科技厅课题(2014A020221043); 岭南林氏正骨推拿流派建设项目; 2015 年度建设中医药强省专项广东省首批省名医师承项目(粤中医函[2015]20 号)

Δ 通信作者(电子邮箱: fzystrong@163.com)

足三阴行于内,其筋多柔”。指出了人体不同部位经筋的刚柔特性不同,行于手足外侧之筋多刚,内侧之筋多柔,内柔外刚,阴阳相济,相互协作共达“束骨而利关节”之效。由此可见,筋具有力学性能,骨靠筋的收缩和伸展实现位移,筋靠骨的承载和支撑协助完成身体各种运动,筋对“全体之运动”起着主导作用。生理状态下“筋”与“骨”处于一种平衡状态,即“筋骨平衡”。若被各种内外界因素打破这种状态,则形成“筋骨失衡”的病理状态。

1.2 “筋骨力学平衡”现代理论溯源 中医筋伤学认为,颈部的“筋”主要是指筋膜、肌肉、肌腱、腱鞘、韧带、关节囊、滑膜囊、椎间盘、周围神经及血管等软组织,颈部的“骨”主要指椎体及小关节等骨组织^[3]。从现代医学来看,颈部正常的生理活动及稳定必须依靠动力平衡和静力平衡共同协调完成,内源静力平衡系统主要包括椎体、小关节及部分韧带等,外源动力平衡系统主要包括周围肌群及其他软组织等,所以“筋”与“骨”分别起到动力平衡和静力平衡的作用,“筋”与“骨”的统一不仅体现在结构上的相互连接,更体现在功能上的相互协调,力通过软组织即“筋”作用于骨,则筋影响着在关节转输的平衡。“筋”与“骨”作为一个整体,一旦任何一方受到刺激失去原有的力学平衡,会引发颈椎内外应力分布不均,“筋伤”会引发关节退变、骨赘增生等“骨伤”病变,“骨伤”如寰枢关节错缝则引起肌肉痉挛“筋伤”病变,形成恶性循环,进而出现眩晕的临床症状。引发眩晕的病因病机尚未得到高度一致,常见病因为颈椎病变、颈椎失稳、颈部软组织病变、血管病变、颈交感神经等^[4],不外乎是“筋”的因素如血管、神经、软组织病变,以及骨的因素,尤其是软组织等“筋”的因素是生物力学失衡的主要原因,在急性颈性眩晕发病中越来越关键。筋的因素包括肌肉、韧带软组织张力过高、颈椎交感神经紊乱、椎动脉硬化等,骨的因素包括了骨刺及小关节紊乱,尤其是寰枢关节错缝,因此,调整筋骨力学失衡成为手法治疗的关键,通过手法的理筋整复,恢复颈椎内外失衡是根本^[5]。

2 推拿的治疗思路

治疗思路应该跳出“筋骨并重”的常规思维,升华为以“筋骨并重,重在正骨手法理筋,恢复筋骨力学平衡”^[6]为原则,治疗的关键在于首先运用点按、弹拨等手法进行疤痕组织的松解,然后运用正骨手法的快速扳动技术结合缓扳技术,快速扳动起到正骨的作用,缓扳起到理筋的作用,共同起到正骨及理筋效应。Brandt T等^[7]也明确提出治疗急性颈性眩晕应选择与治疗颈椎病相同的手法治疗,故林氏颈椎定点旋转扳法可以治疗颈源性相关疾病。

2.1 理筋手法 理筋手法不仅可以放松痉挛僵硬的

颈部肌群,促进局部的血液循环,达到疏通经络、宣通气血、解痉镇痛的作用,也可帮助诊断,通过触诊来检查颈椎周围软组织是否紧张、有无压痛、结节或条索,对病情进行初步判断。具体操作方法:患者取坐位,医师立于患者身后,一手掌扶患者下颌,以固定头部;另一手以拇指指腹及余4指触摸患者所伤之处,询问患者证候的同时配合现代临床辅助检查(X线、CT、MRI),并结合视诊(肤色改变、有无肿胀),同时手下觉其筋是强是柔、是歪是正、是热是寒、是新伤还是旧患,找到这些痛点或病灶阳性点等“筋结点”后使用大拇指顺病变或所累及肌腱走向部位的经筋线进行全线按、揉、点、推、弹拨、挑刮等,做“十”字状分筋理筋手法,力量从轻到重,刚中有柔,柔中有刚,刚柔相济^[8]。但林氏理筋手法主要还是通过颈椎定点旋转扳法的缓扳技术的作用力,使寰枕关节及寰枢关节产生旋转运动,从而调节椎体周围的肌肉、肌腱等的紧张度^[9]。

2.2 理筋手法的作用机制 推拿理筋手法通过点按、弹拨等手法放松颈部痉挛僵硬的肌群等,改变软组织内外应力分布不均,消除软组织的异常应力,重建椎体及软组织的力学平衡,达到“松则通,通则不痛”的目的。吴山^[10]认为林氏弹筋理筋手法更能够松解粘连,恢复软组织的韧性和弹性。朱清广等^[11]也认为所有的理筋手法均可以改善患者颈椎椎体周围肌群收缩力量、做功效率,改善屈肌群和伸肌群的协调能力,提高伸肌群的放电频率,有利于恢复脊柱病患者肌群的力学性能和缓解肌群的疲劳,恢复筋的动力平衡,从而消除临床症状及体征,这就是“骨病治筋”。

2.3 林氏颈椎定点旋转扳法(快速扳动技术结合缓扳的运用) 前期的理筋手法为异常节段的整复手法实施创造了有利条件,通过改善周围肌群力学性能,减轻了眩晕及疼痛等症状的基础上,林氏正骨手法重点在于运用“爆发力”纠正椎体矢状面移位和失稳,改善和恢复颈椎生理弧度和曲度。林氏颈椎定点旋转扳法具体操作方法如下^[12]:颈椎屈曲约5°,并向左侧旋转约45°。以颈椎上段病变(C₂~C₃)为例,患者端坐于治疗椅上,目光向前平视,双臂自然放松下垂,同时双手拉住治疗椅下部,施术者站立于患者后面偏左,右手拇指压住患者右侧C₂/C₃间隙旁,其余4指环扣颈椎,固定患处,左手手臂环过患者下颌,手指略撑开,环抱患者枕后部,并固定,使患者左侧颞部贴近施术者胸前,借助施术者自身脊柱的旋转带动患者颈椎向左向后旋转,逐渐增大角度,感觉有阻力感时,给予一个快速稳重的力,此时可听到“咔嚓”的声响,或手下有关节移动感后,然后运用缓扳技术,操作动作形态同快扳技术,反复运用缓力进行旋转拉伸6~7次,手法结束。

2.4 林氏颈椎定点旋转扳法的作用机制 林氏手法是利用杠杆力学原理,在头部向一侧转动到极限时,突

然发力,使头部在瞬间发生快速扳动,纠正颈椎不稳造成的异常位置关系^[13]。有研究证实^[14]在实施牵引手法后椎体、椎间盘、小关节及项韧带的应力会下降,而刚度则上升,从而调整了颈椎的静力性平衡,增强了颈部的稳定性。扳动手法前的理筋手法及快速扳动和缓慢扳动都可以恢复肌肉的正常张力,从而解除动力性失稳因素。因此通过林氏手法可直接纠正椎间关节的失稳状态,逐步恢复颈椎的正常生理曲度,恢复颈椎动静力学平衡,从而达到治疗目的。颈椎定点旋转复位可以准确地纠正单或多个椎体的位移,恢复正常的脊柱位置,减少椎动脉的压迫和刺激,释放缺血的前庭迷路,消除眩晕症状^[15]。

3 治疗思路的讨论

3.1 治疗的禁忌证 对于急性颈性眩晕的患者,首先应排除急性脑血管病、耳源性疾病、神经系统疾病等。尤其对于脑血管疾病,予以确诊后转诊,以免耽误病情。

3.2 临证诊治的步骤 1)首先保证生命体征平稳,尽快排除致命性疾病引起的眩晕,其次是排除有明确时间治疗窗需紧急处理的疾病,综合病史、查体、实验室检查、影像学检查等逐步明确以免误诊,对于病情复杂者,必要时请专科会诊,协助诊断。2)对于颈性眩晕急性期的治疗需要建立“以筋为先”理念。“先”的含义之一是“首先”之意,治疗时间在先,二是“首要”之意,治疗过程中要以理筋手法为重。先放松周围肌肉等软组织,解除紧张痉挛的前提下,再进行骨的调整,才更容易,效果更好^[16]。也减少神经、血管、肌肉及周围软组织等经筋系统的损伤。3)急性颈性眩晕的病变部分多在上颈段,如寰枕关节、寰枢关节、C₂、C₃ 错位等,而旋转手法对上颈段的影响较大,特别是寰枢关节,因为 C₁、C₂ 为人体的旋转中心,因此在手法复位时更加谨慎,保证手法的安全性,要重视颈椎的生理解剖,尤其是亚生理区的手法操作,定点尽量准确,同时注意旋转的角度和力度,上颈段病变控制在 0~10°内,如怀疑下颈段病变控制在屈 15~30°内,林氏手法的特点是爆发力,但爆发力的使用则因人因部位而异,主要应把握方向和力度。具体应用为:老年人用力要轻,骨质疏松患者用力要更轻,严重骨质疏松者则不使用爆发力^[17]。4)正骨手法的运用关键要把握好快扳技术和慢扳技术的结合,快扳是快速扳动所要整复的关节,慢扳是利用缓力将颈部的深部挛缩的肌群松解,共同起到理筋整复之效,这就是我们所说的正骨手法的理筋效应。5)对于手法治疗完毕后,眩晕症状缓解不明显者,可考虑综合治疗方案,例如药物静滴、封闭治疗、颈部熨烫、中药、针灸等。6)最后嘱患者树立“自我治疗”意识,注意休息,严重者当卧床休息,清淡饮食,畅情志,避风寒,适当锻炼增强体质,避免突然、剧烈的体位改变和头颈

运动。

4 典型病案

患某,女性,38岁,公司职员,2016年1月15日上午9:30就诊,主诉:颈项痛8年,加重伴眩晕1d。患者于8年前开始出现颈项部疼痛,当时无头晕、头痛、恶心、呕吐等不适,在广东省中医院总院门诊诊断为“颈椎病”,行针灸、理疗治疗后症状可缓解,期间颈项痛仍反复发作,2016年1月14日蹲起、转颈体位后出现眩晕,持续时间约10s,枕项部疼痛加重,无头痛、无视物模糊、无恶心呕吐、无四肢乏力麻木。查体:颈部触诊发现颈椎生理曲度变直,颈2和颈3关节错位,且棘突向左侧偏歪,枕项部肌肉僵硬,两侧紧张度不对称,右侧紧张度较左侧更甚,C₂、C₃棘突和双侧风池穴压痛明显,旋颈试验阳性。颈椎DR显示:1)颈椎生理曲度变直;2)颈椎C₂/C₃椎间盘膨出。中医诊断:眩晕。西医诊断:急性颈性眩晕。根据患者症状、体征、影像学检查首先排除急性脑血管病、耳源性疾病、神经系统疾病等禁忌证,确诊后制定合理的治疗方案,通过手下触诊及影像学资料明确病变部位位于上颈段,在C₂和C₃周围行理筋手法,经过理筋手法待周围软组织放松后再运用林氏颈椎定点旋转扳法,第一治疗后患者反映疼痛眩晕症状明显缓解,连续治疗3d后,患者复诊,眩晕及颈项部疼痛基本消失,体格检查转阴。

按语:患者长期伏案工作使用电脑,加之平常低头玩手机姿势不当,导致颈项部胸锁乳突肌、斜方肌等肌肉群劳损,属中医学筋伤范畴。《难经》云“四伤于筋,五伤于骨”,筋骨相连,筋伤则骨伤,筋伤不能束骨,导致骨错位,则出现“筋骨力学失衡”的眩晕症状,治疗上既要两者兼顾,又要分清先后,案例中影像学资料未能显示椎体关节位移的改变,但通过触诊可触及上颈段骨错缝,明确病变部位,从而确定定点旋转手法的定点部位,力的大小和方向,进而提高手法的安全性和有效性。同时注意手法治疗时应使病变节段处于旋转中心,使之受到最大的作用力,而无关部位应尽量远离旋转中心,减少对力量的缓冲^[18]。

5 结论

林应强教授认为治疗急性颈性眩晕可遵循“筋骨并重,重在正骨手法理筋,恢复筋骨力学平衡”的新思路,理筋手法为治疗之先,治疗之重,在理筋手法改善周围肌群力学性能,减轻眩晕及疼痛等症状的基础上,再施以正骨手法纠错位正关节,从而恢复“筋骨力学平衡”,实现内外源动静力平衡,就是中医的“筋柔骨正,骨正筋柔”理论的体现。

参 考 文 献

[1] 刘成,卡索. 颈性眩晕的发病机制与诊断及治疗[J]. 内蒙

(下转第1719页)

从风论治前庭性偏头痛的思考

康真真 郎雅丽 张丽萍[△]

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

中图分类号: R277.7 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1717-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.022

【摘要】现代中医学者多将前庭性偏头痛归于“头风”“眩晕”及“头痛”范畴。笔者认为本病的发生发展与风邪致病密切相关,从风论治,祛邪扶正,对前庭性偏头痛的预防及治疗有重要的临床意义。

【关键词】前庭性偏头痛 头风 从风论治 辨证论治

前庭性偏头痛(VM)作为一类特殊的临床综合征,曾被称为偏头痛关联性眩晕/头晕、偏头痛相关性前庭病、偏头痛性眩晕,是最常见的前庭疾病之一,在头晕门诊患者中高达11%^[1],其年患病率高达3.2%^[2]。临床表现为偏头痛与反复发作性的异质性前庭性眩晕及头部活动诱发的头晕伴恶心,可伴随畏光、畏声和视觉先兆等症状,症状的严重程度必须为中重度,急性发作的持续时间必须在5 min至72 h内。目前该疾病主要根据临床症状诊断,发病机制尚不十分明确,故西医治疗方案与偏头痛治疗无明显差异,故疗效不十分显著,大多数是在前庭性偏头痛急性发作时进行阻断性治疗,不能有效的降低发作频率或脱离药物治疗。

随着对VM临床表现的深入认识,中医学多将其归于“头风”“眩晕”及“头痛”范畴,结合历代医家对头风的认识及现代学者对前庭性偏头痛的深入探究,风邪致病与前庭性偏头痛的发生发展密切相关,临床上从此角度论治该病,收效亦多。

1 从风论治与前庭性偏头痛理论探讨

“风”原意指自然界的气候现象之一,中医学将具有善行多变、动摇不定等空气流动之风特性的致病邪气,取类比象命名为“风邪”,且又根据产生不同分为“外风”和“内风”。外风为人体感受外界的异常气候,由皮毛腠理入侵,从而导致外风病证。内风又称“肝风”,是自身发生病理改变后产生的现象。

前庭性偏头痛的诊断建立在反复发作的前庭症状、有偏头痛病史,且二者具有时间相关性并排除其他可导致前庭症状的病因;其病位在头窍。中医学认为,头为诸阳之会,脑为清阳之府,又为髓海所在,六腑清阳之气与五脏阴精之血,皆汇聚于巅顶,故凡六淫之邪上扰清空,或肝阳上亢、痰浊、血瘀、血虚、肾虚等内伤

诸疾皆可引起头晕、头痛的发生。在偏头痛的病因中,历代医家皆重视风邪在本病中的作用。中医学认为,风为阳邪,其性清扬,易袭阳位,故高巅之上,唯风可达,如《素问·太阴阳明论》曰“伤于风者,上先受之”。且风为百病之长,六淫之首,常挟他邪上袭,如《素问·风论》指出“风为百病之长,至其变化乃为他病”。《临证指南医案》言“盖六气之中,惟风能全兼五气,如兼寒则曰风寒,兼暑则曰暑风,兼湿则曰风湿,兼燥则曰风燥,兼火则曰风火”。故眩晕、头痛病因虽多,但首责于风,如《素问·风论》言“首风之状,头面多汗,恶风,当先风一日则病甚,头痛不可以出内”。且该病病程久,发作无规律,与风善行数变的特性相符;发作时感天旋地转,或自身摇摆不定,或呈搏动性头痛,其临床特征与“风性主动”一致。

前庭性偏头痛的发作不仅与风邪密切相关,与内风也关系密切^[3]。《素问·至真要大论》谓“诸风掉眩,皆属于肝”,内风的形成主要归因于肝的功能失调。足厥阴肝经的上行支循喉咙,连目系,上出额至巅顶,肝经之气血与脑脉直接相通,肝经之邪气亦可循经上犯至脑。肝为风木之脏,为刚脏,主疏泄,喜调达而恶抑郁,情志刺激可引起肝木失和,肝阳亢逆无制而化风,风阳循肝经上扰则致眩晕、头痛。肝主藏血,营养头面诸窍与髓海,肝血不足,清窍失养而致头痛;肝血亏虚,虚风内动,而致眩晕。

外风致病多为实证、表证,内风致病多为里证、虚证或虚实夹杂证,本病为慢性发作性疾病,多表现为本虚标实或虚实夹杂^[4]。虚者因髓海不足或气血亏虚致清窍失养;实者为风、痰、瘀上扰清空,故该病之风邪多属内风,遇风诱发或加重,故可见此病由外风引动内风,二者紧密关联,不可单一而论。总之,本病病位在头窍,主因风邪致病,与肝、脾、肾密切相关,风、痰、虚为其常见病理因素。

[△]通信作者(电子邮箱:ZLphmx@163.com)

2 从风论治以防治前庭性偏头痛的临床应用

现代医学对于前庭性偏头痛的治疗主要分为4条大纲,避免偏头痛诱因、药物治疗(预防性治疗、急性期治疗)及前庭功能康复训练。过度的压力、睡眠障碍、焦虑、吸烟、低血糖、雌激素的波动、某些特定的食物常常是VM的诱发因素^[5]。红酒、谷氨酸钠可立即引发,巧克力、奶酪第2日可能引发^[6]。关于药物治疗,急性期主要依靠阻断性药物治疗,多选择5-羟色胺受体激动剂,如已被临床证实的曲坦类药物^[7];预防性治疗推荐具有A级证据的 β -受体阻滞剂(仅限于普萘洛尔和美托洛尔)、钙通道阻滞剂(仅限于氟桂利嗪)和抗痫剂(仅限于丙戊酸和托吡酯)^[8-9],各药间疗效差异不显著,但不良反应谱不同,应结合患者个体情况选择。自古医学名家对前庭性偏头痛机制有“痰扰清窍”“痰瘀互结”“痰饮致眩”之阐述^[10-11],常用治法为祛痰、活血化瘀、养血、祛风等。而笔者认为风邪致病贯穿前庭性偏头痛发生发展的整个过程,其各阶段中均应从风论治,且急性期应注重“风药”的运用。

2.1 前庭性偏头痛的缓解期治疗 前庭性偏头痛为慢性发作性疾病,多属本虚标实或虚实夹杂,缓解期时疼痛及眩晕等症状较轻,不影响患者的日常生活,如《素问·标本病传论》言“急则治其标,缓则治其本”。故此阶段多为针对疾病本质治疗,用药多侧重于扶正。如明代李中梓《医宗必读卷十·痹》言“治风先治血,血行风自灭”。故血虚风动者以养血为主,佐以活血、行气药,川芎、当归为一经典药对,宋《太平惠民和剂局方》记载的当归与川芎配伍的“芎归汤”,具有养血活血,化瘀止痛的功效,临床上对脑供血不足引起头晕、头痛有明显疗效,能有效缓解脑动脉痉挛并保护脑血管^[12],其作用机制与前庭性偏头痛的发病机理符合。脑为髓之海,《灵枢·海论》谓“髓海有余,则轻劲多力,自过其度;髓海不足,则脑转耳鸣,胫酸眩冒,目无所见,懈怠安卧”。故髓海不足亦为其常见病因之一,而肾主骨生髓,故髓海不足者多以补肾为主,填精益髓、大补肾水以息内风,以熟地黄、山茱萸肉多用。本阶段虽侧重扶正固本,亦可兼治标,痰浊内生者辅以化痰;血瘀气滞者辅以行气化痰。

2.2 前庭性偏头痛的急性期治疗 根据疼痛分级,前庭性偏头痛的头痛为中、重度疼痛,影响患者的日常生活,严重者必须靠止痛剂缓解症状。故该病急性发作时应以治风止痛为主。金元四大家中的李东垣承其老师张元素之言,明确“风药”^[13],历代医家又对其进行归纳总结,认为风药可祛风息风、行气解郁、升清引经^[14-16]等作用。清代汪昂《医方集解》中明言“头痛必用风药者,以巅顶之上,惟风药可达也”“羌活治太阳头痛,白芷治阳明头痛,川芎治少阳头痛,细辛治少阴头痛,防风为风药卒徒”。如叶天士《临证医案指南》所言“病初

在经在气,病久入络入血,气血阻痹而头痛者,用虫蚁搜逐血络”。故该阶段常大剂量应用虫类药物,如地龙、僵蚕、全蝎、蜈蚣等搜风剔络之药,且内风多与肝风相关,故用天麻、钩藤等平息肝风。大多数患者多由感受风邪引发,内风宜熄,外风宜祛,常加用荆芥、防风、白蒺藜、蔓荆子以祛风利窍。

3 病案举隅

患某,女性,55岁,收银员,初诊(2015年7月7日),以“发作性头晕头痛伴视物旋转3年,加重10h”为主诉。患者3年前无明显诱因突发头痛,以左侧为主,搏动感,伴视物旋转、恶心,无呕吐,发作时畏声,2d左右症状可缓解。近3年来,上述症状偶有发作,无明显规律,遇风时症状可加重,劳累或失眠时易发。近3月来发作频繁,共发作4次,昨晚夜班后再发,疼痛及头晕持续未缓解,现症见:头痛头晕,伴视物旋转、恶心,体力劳动后加重,畏声恶风,神疲乏力,面色少华,偶感四肢麻木,夜寐多梦心烦,大便干结,小便可,舌淡苔白,脉虚涩。头颅MRI+MRA未见明显异常。中医诊断:头痛(血虚头痛)。西医诊断:前庭性偏头痛。患者平素体虚,肝血亏虚,头窍失养,久则虚风内生上扰清空,而发头痛头晕。治宜养血调血、息风通络。拟方:当归15g,川芎30g,白芍15g,熟地黄15g,生地黄12g,桃仁3g,肉苁蓉12g,荆芥9g,防风9g,蜈蚣9g,全蝎9g,酸枣仁15g,淡豆豉9g。二诊(2015年7月14日),患者诉服药后疼痛程度较前减轻,症状持续时间较前明显缩短,夜寐偶有心烦多梦,大便较前改善,舌淡苔薄白,脉虚涩。方药有效,辨证加减,上方去荆芥、防风,加制首乌15g,党参15g,龙眼肉10g。三诊(2015年7月21日),患者服药期间症状未再发,诉乏力、心烦多梦较前改善,二便调,舌淡苔薄白,脉虚。以二诊为基础方,蜈蚣、全蝎改为3g,继服14剂。嘱患者疗程结束后如未有头晕头痛不适症状发作可停药;若再发以此方为基础制成丸剂巩固疗效。3月后随访,患者诉偶有头晕发作,持续数分钟,程度较前明显减轻,嘱患者继服丸剂。

按:本患者头晕头痛互见,神疲少寐,遇劳加重,面色少华,大便干结,舌淡苔白,脉虚涩,属中医内伤头痛之血虚头痛,因血行不足,脑髓空虚,虚火上逆而至。故治以养血调血,祛风通络,以四物汤为基础方,加小剂量桃仁活血不破血,生地黄、苁蓉养阴润肠,荆芥、防风与蜈蚣、全蝎配伍祛外风并息内风,酸枣仁、淡豆豉养心安神。待患者头痛与眩晕症缓,去祛外风药(荆芥、防风),加制首乌、党参、龙眼肉以养血滋阴息风,诸药合用则头晕头痛自除。

4 结语

风邪为六淫之首,引起病症多样,且临床表现复

杂,贯穿于前庭性偏头痛的发生发展过程,不但关系到VM患者的病因病机,也可影响临床疗效。所以,无论VM患者的急性期或缓解期治疗以何为侧重点,从风论治应贯彻始终,丰富完善前庭性偏头痛的治疗思路,从而提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 华驾略,李焰生,Lempert T,等.前庭性偏头痛:诊断标准——Barany学会及国际头痛学会共识文件[J].神经病学与神经康复学杂志,2013,10(3):176-178.
- [2] Hannelore K. Neuhauser. Epidemiology of Vertigo[J]. Current Opinion in Neurology, 2007, 20:40-46.
- [3] 赵永烈,王谦,王良叶,等.风与头风(偏头痛)[J].中医文献杂志,2013,31(5):23-25.
- [4] 许可可,王新志.王新志从风论治前庭性偏头痛经验[J].中医药通报,2015,14(6):27-28.
- [5] Neuhauser H, Leopold M, von Brevern M, et al. The interrelations of migraine, vertigo, and migrainous vertigo[J]. Neurology, 2001, 56:436-441.
- [6] 刘洪宇,卢伟.偏头痛性眩晕[J].听力学及言语疾病杂志,2012,20(4):394-397.
- [7] 张莉,栾勇,孙成春.曲坦类药物治疗偏头痛的临床应用进展[J].解放军药学报,2012,28(6):551-553,557.
- [8] 邹静,李颖,冯智英,等.循证指南更新:成人发作性偏头痛预防的药物治疗[J].神经病学与神经康复学杂志,2012,9(2):89-95.
- [9] 郑丽玲,高旭光.偏头痛发作期治疗的研究进展[J].中国全科医学,2013,16(9C):3167-3169.
- [10] 宓丹.马智教授治疗眩晕经摭拾[J].实用中医内科杂志,2008,22(1):14.
- [11] 郭亚红.陶根鱼辨治眩晕经验介绍[J].陕西中医学院学报,2008,31(1):22.
- [12] 周鸿,黄含含,张静泽,等.川芎—当归药对研究进展[J].中成药,2015,38(1):184-188.
- [13] 崔淑兰.东垣运用风药探析[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(5):142-143.
- [14] 牛学恩,李振华.风药运用新识[J].时珍国医国药,2014,25(11):2741-2743.
- [15] 张秋霞,赵晖.风药作为头面部的引药探讨[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(6):50-51.
- [16] 崔俊波.风药临床应用研究概述[J].江西中医药,2012,43(8):72-74.

(收稿日期 2016-04-24)

(上接第 1716 页)

- [1] 古医学杂志,2005,37(5):433-443.
- [2] 范志勇,李振宝,郭汝松,等.岭南林氏正骨推拿流派学术渊源、传承脉络及主要学术成就[J].广州中医药大学学报,2016,33(3):440-442.
- [3] 詹红生,马勇.中医筋伤学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2012:5-6.
- [4] Zhong Z, Hu J, Zhai J, et al. Therapeutic effect and mechanism of the surgical treatment for cervical vertigo with cervical spondylosis[J]. Journal of Plant Nutrition, 2015, 29(9):1649-1661.
- [5] 范志勇,吴山,赖淑华,等.林氏正骨推拿治疗颈性眩晕所致咔哒声响与即时镇晕疗效的相关性研究[J].新中医,2016,48(1):76-78.
- [6] 范志勇,赖淑华,吴山,等.林应强教授辨治筋伤病的学术思想[J].中华中医药杂志,2010,25(6):863-865.
- [7] Brandt T, Huppert D. A new type of cervical vertigo: Head motion-induced spells in acute neck pain[J]. Oceans.mastering the Oceans Through Technology proceedings, 2016, 2(6):666-671.
- [8] 吴山.林应强筋伤学术经验撷英[M].北京:人民卫生出版社,2015:44-45.
- [9] 郭汝松,林伟锋,吴山.定点旋转手法治疗40例颈源性枕大神经痛[J].广东医学,2010,31(16):2168-2169.
- [10] 吴山,马友盟,霍焕婵.推拿治疗椎动脉型颈椎病210例的疗效分析[J].按摩与导引,2005,21(10):3-4.
- [11] 朱清广,房敏,沈国权,等.手法对颈椎病患者颈肌力学性能及疲劳程度影响研究[J].中国骨伤,2012,25(1):18-21.
- [12] 范志勇,吴山,郭汝松,等.林应强教授辨治筋伤病的特色正骨手法介绍[J].江苏中医药,2008,40(2):19-20.
- [13] 何秋茂,田强,吴山.颈椎定点旋转手法治疗退行性下颈椎不稳症的疗效观察[J].颈腰痛杂志,2008,29(4):395-396.
- [14] 姜宏,施杞,王以进.牵引对颈椎生物力学影响的实验研究[J].中华实验外科杂志,1999,16(5):468-469.
- [15] Fang J. Observation of curative effect on fixed point spin reduction of spinal manipulation therapy for cervical vertigo[J]. China Journal of Orthopaedics and Traumatology, 2010, 23(2):99-101.
- [16] 林应强,马友盟,陈红蕾.运用扳法治疗椎动脉型颈椎病的临床体会(附50例疗效观察总结)[J].按摩与导引,1998,14(4):6-7.
- [17] 吴山.林应强教授诊治脊柱病经验介绍[J].新中医,2006,38(4):19-20.
- [18] 马友盟,吴山,赖淑华.林氏定位旋转斜扳法治疗神经根型颈椎病67例疗效观察[J].新中医,2004,36(11):34-35.

(收稿日期 2016-05-26)

中医学“治未病”思想在脓毒症防治中的运用

曹蕊¹ 林新锋²

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

中图分类号: R631 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1720-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.023

【摘要】从“治未病”思想的内涵出发,结合脓毒症的病因病机、发病形式及变化规律,从扶正、解毒、祛瘀、宣肺、通腑5个方面分层阐述“治未病”既病防变思想在脓毒症防治中的运用。笔者认为,运用“治未病”既病防变思想指导脓毒症的防治,可有效预防脓毒症的发生,控制其发展,截断其传变。

【关键词】脓毒症 治未病 既病防变 分层论治

脓毒症是由于各种致病微生物或其毒素侵袭机体后诱发的全身性炎症反应(SIRS),是临床严重创伤、烧伤、休克、大手术等危急症患者常见并发症之一,严重可致多脏器功能障碍综合征(MODS)^[1]。据统计,脓毒症的病死率达到30%~70%,已经超过急性心肌梗死,成为重症监护病房内患者死亡的主要原因^[2]。目前,针对脓毒症的研究已成为危重病医学领域的热点,但单纯西医治疗脓毒症并未能取得进展性疗效,因此积极探索中医药干预治疗日益受到重视。

“治未病”最早在《黄帝内经》被提及,它是我国传统医学的精髓,包括未病先防,已病早治,既病防变,愈后防复4层含义^[3],其中以既病防变对临床疾病的治疗意义更大,此关键阶段根据疾病的发生发展规律和变化趋势给予积极干预可使疾病得到有效控制。基于脓毒症的临床表现是一个连续的动态发展过程,故应尽早截断脓毒症的发生、发展以力挽沉疴,逆转病变,这与中医学“治未病”既病防变的思想有着很多契合点,本文从扶正、解毒、祛瘀、宣肺、通腑5个方面分层阐述“治未病”既病防变思想的在脓毒症防治中的运用。

1 扶正固本,防邪突入

中医学中无脓毒症病名,但依据其临床症状和演变过程看,脓毒症与《伤寒论》和温病著作中所论及的大量温热病有诸多相近之处,其可归属于中医学“热病”范畴,脓毒性休克和多脏器功能障碍则可归属于“厥证”“脱证”范畴^[4]。中医认为脓毒症是毒邪入里,正邪剧烈交争,毒邪亢盛的一种综合表现,其病因主要包括正气不足和毒邪内蕴两大方面。毒邪分为内、外两毒,其中外毒包括外感六淫、疫气、虫兽等,内毒多为病理产物蓄积日久所化生。人体内、外毒密不可分,外毒

侵袭人体,脏腑功能失常,瘀浊内蕴,可生内毒,而内毒可耗伤正气,正气虚衰,卫外力弱,又易致外毒侵袭,二者互生互存,相互影响,共同毒害机体^[5]。正如《内经》所云“邪之所凑,其气必虚”,“正气存内,邪不可干”,故提高机体的正气是治疗脓毒症的根本。扶正祛邪并不等同于一般支持疗法,其主要是调动机体自身抗病能力抵御邪毒,尤其危急时刻,可提升机体自身保护能力和抗邪能力,截断邪毒纵深发展。目前认为脓症患者免疫功能存在障碍,采用免疫功能调节药物治疗脓毒症是最重要手段之一^[6],这与中医学“正气”概念相类同。从另一个方面讲,对脓毒症的发病病机不仅要注重外因,内因也不可忽视。综合脓毒症病因病机,秉承既病防变的思想,及时准确运用扶正固本,防邪突入,防止脓毒症进一步发展、演变为多器官功能衰竭(MSOF)。

2 祛瘀通络,防邪滞留

脓毒症发病机制复杂,目前认为各种致病微生物可引发机体炎症级联反应放大,而引发全身性炎症反应综合征^[7]。炎性介质过度释放,造成组织及弥漫的微血管受损,弥漫性血管内凝血,进而导致脓毒性休克和MODS。为阻止脓毒症进一步发展和恶化,抗凝治疗已成为行之有效的治疗手段^[8]。络脉是营卫气血津液输布贯通的枢纽,且络体较细,分支多,分布广,故病邪一旦直中,即可随络脉中气血的运行而进入全身各个脏腑,影响各脏腑正常机能^[9]。有形之邪阻于络中而致清·喻嘉言《医门法律》中所指出的“势不能出于络外,故经盛入络,络盛返经,留连不已”的恶性循环,其后果正如叶天士《临证指南医案》也指出的“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络,多年气衰,延至废弃沉疴”和《张聿青医案》所云“邪既入络,易

入难出,势不能脱”,这些都表明络病胶痼难愈的特点。脓毒症病位在于络,为血分的深层次,所以脓毒症一旦起病就可很快波及多个脏腑、器官。其治疗过程中单纯的活血祛瘀治疗方法并不能完全奏效,惟有从络论治,疏通络中毒邪,方可立竿见影。陈浩等^[10]通过研究发现祛瘀通络法能改善脓症患者病情,减轻炎症反应。

3 清热解毒,防入营血

脓毒症临床表现多样,其早期生命体征和实验室检查指标常无异常表现或变化很小^[11],故传统的诊断指标体温、白细胞计数、红细胞沉降率等均已难以满足临床需要,而临床常用的诊断金标准——血培养,因需反复多部位取材才能提高阳性率,且耗时久,使结果具有一定的滞后性,不利于早期诊断和治疗^[12]。此时结合中医“整体观念”及“辨证论治”显得尤为重要。以卫气营血辨证的证候分析,与脓毒症发生发展过程有着相似的层次性、连续性。叶天士《温热论》谓“温邪上受,首先犯肺,逆传心包。”毒邪最先由肺卫内传,既可顺传,郁于胸膈或阳明,亦可内陷心营,扰动营血^[13]。临床虽一时未出现神昏谵语、身热躁扰、斑疹等热入营血表现,但需考虑到患者症状及病势发展经早期治疗可能得到了一定控制,而基本病机不变、传变规律犹在,治疗稍不慎,即可热入营血、血热毒相互搏结,灼营耗阴,迫血损络,险象环生,病情急转直下,也由此形成脓毒症气阴两虚的病理基础,此也是 MODS 发病重要病机。“热者寒之”是温病的治疗原则,有研究表明,清热解毒方能有效拮抗和降低内毒素的致炎作用,减轻脓毒症对主要脏器的损害,降低脓毒症患者的死亡率^[14]。因此,清热解毒法也是中医治疗脓毒症的特色优势。

4 宣通表里,防邪壅遏

肺为华盖,其位最高,主皮毛,开窍于鼻,在全身经络脏腑中处于重要地位。外邪从口鼻或皮毛而入,首先犯肺,随后波及他脏。因此肺脏是最易受损的靶器官^[15]。肺主气之宣发肃降,通过肺脏,人之清气与大自然清气相合而聚于胸中,并以弥散方式进入毛细血管网内,同时交换出浊气,并通过肺之宣发呼出体外。宗气和浊气的交换是肺主气、心主血功能共同完成的。而肺又主治节,朝百脉,助心行血,且根据十二经流注规律,手太阴肺经为起始经脉,所以全身气血水的通利有赖于肺功能正常调节,若其功能失调就会发生气滞、血瘀、燥火、水湿、痰浊等病邪,而这些邪毒可直接深入经络,进而影响全身,令病势日趋恶化。肺脏是唯一接受全部心排出量的器官,而也最易受循环中炎性细胞和介质损伤,“不论是原发性或继发性 MODS,常是较早的出现肺脏的损害。急性肺损伤与急性呼吸窘迫综合征(ARDS)在 MODS 的发生发展中具有关键作用”^[16]。中医学认为肺与大肠相表里,大肠主传导、排泄糟粕功能的正常,必

有赖于肺的肃降功能正常。若浊邪不能自肠排出,毒邪大量聚于肠中损伤肠道,又成为疾病进展的重要因素。脓症患者早期即可出现喘息、呼吸困难,故早期予宣通表里,防止邪毒的壅遏,可截断病势的发展。

5 通腑攻下,防邪伤阴

胃肠道不仅是一消化器官,同时也是一免疫器官,作为体内最大的“储菌库”和“内毒素库”,它参与着危重症病理生理过程^[17]。脓毒症时累及肠道,使肠黏膜屏障功能损伤,肠免疫功能受到抑制,易并发感染并发症,肠道内细菌和内毒素经过门静脉和肠系膜进入体循环而发生细菌移位,使 SIRS 加剧、失控,终致 MODS。研究认为胃肠道是 SIRS 的始动器官,是脓毒症和多器官功能障碍综合征的枢纽器官^[18]。因此尽快恢复急危重症患者胃肠道功能,不仅可有效改善其营养状态,而且对于防止病情恶化,避免序贯性的器官功能损害、降低病死率都具有重要意义。中医认为,胃肠位于中焦,归属阳明经,阳明为多气多血之经,温热邪毒传入阳明,极易化燥化热,伤及阴津,腹满胀痛,大便燥结,腑气不通,热毒与肠中糟粕互结,形成阳明腑实证,日久酿成全身气血紊乱,甚至浊热循经上扰心窍而发神昏谵语^[19],此时通腑攻下是治疗脓毒症的措施之一,适时攻下以打断炎性介质与器官损害间的恶性循环,迅速排泄热毒,涤荡里结、保津存阴,防止病邪的深入或传变。温病大师叶天士即告诫“留得一分阴液,便存得一分生机”,其深刻认识到阴液在温热病治疗中的重要,因此在 SIRS 的临证中应让“存津液”的治疗方针贯彻始终,始终注意养阴生津,以达到阴阳平衡。

6 病案举隅

患某,女性,74岁,主因“突发气促、发热3d,加重伴意识不清1h”于2015年7月21日入住ICU。刻症见:神志不清,呈嗜睡状态,发热、气促,痰多色黄质稠,腹胀,大便2d未行。患者既往有慢性支气管炎病史,2014年7月行右股骨头骨折内固定术后长期卧床为主。体温38.0℃,脉搏92次/min,血压86/61mmHg,呼吸25次/min,SpO₂87%。查体口唇发绀,脊柱侧凸、胸廓畸形,双肺呼吸音粗,双肺可闻及干湿啰音,以干啰音为主;肠鸣音减弱,1~2次/min。血液分析白细胞总数9.40×10⁹/L、中性粒细胞总数8.81×10⁹/L、中性粒细胞百分数93.7%、血小板总数356×10⁹/L,乳酸3.7mmol/L,C反应蛋白59.4mg/L,降钙素原9.75ng/mL。血气分析pH7.32、PaO₂39.7mmHg、PaCO₂58.2mmHg, D-二聚体2176ng/mL。胸片示:1)考虑右下肺实变影,考虑右下肺感染,右下肺肺不张及右侧胸腔少量积液可能。老年性肺气肿;2)左心室增大,动脉硬化;3)脊柱侧弯畸形。诊断:脓毒性休克,重症肺炎、呼吸衰竭、右中下肺肺不张,慢性支气管炎伴肺气肿,右股骨头骨

折内固定术后,脊柱侧弯畸形。治疗上予气管插管接呼吸机辅助通气,液体复苏,血管活性药物,抗凝,抗感染,抑酸护胃,胃肠减压,肠外营养支持等,联合中成药血必净注射液清热解毒、活血化瘀。中医辨证为痰热腑实证,依据“肺与大肠相表里”,治宜清热化痰、降气平喘。以麻杏石甘汤合桑白皮汤为主方加减:桑白皮 10 g,黄芩 10 g,紫苏子 10 g,苦杏仁 10 g,浙贝母 15 g,法半夏 10 g,生姜 6 g,麻黄 5 g,生石膏 10 g,甘草 6 g,大黄 5 g(后下)。每日 1 剂,水煎至 150 mL,鼻饲,早晚各 1 次温服。5 d 后,患者腹胀缓解,肠鸣音恢复至 3~4 次/min,尝试给予少量肠内营养液缓慢注入(能全力,500 mL/瓶,纽迪西亚制药有限公司生产,国药准字 H20010284),并定期监测胃残余量。随着休克的纠正、感染的控制,抗生素降级使用,拔除气管插管,维持鼻导管吸氧。中药改为健脾和胃、行气通便为法,以参苓白术散为主方加减:党参 15 g,茯苓 15 g,白术 15 g,炙甘草 6 g,陈皮 10 g,山药 15 g,砂仁 10 g(后下),桔梗 10 g,木香 10 g,苦杏仁 10 g。每日 1 剂,水煎至 150 mL,鼻饲,早晚各 1 次温服。患者肠内营养可耐受,逐渐加量至 1000 mL,1~2 d 可排便 1 次,肠鸣音 5~6 次/min,于 2015 年 8 月 9 日转至呼吸科病房常规治疗。

7 结 语

“治未病”思想源远流长,是中医学的特色优势,乃国医之宝,我们应该努力传承与创新,古为今用。近年来,中医药防治脓毒症的研究方兴未艾,因此全面认识和掌握脓毒症发病的病因、发病形式、病机特点和变化规律具有重要意义,同时将“治未病”既病防变思想贯穿于脓毒症的防治,做到早期诊断,动态监测,早期治疗,可及时阻断该病的进一步发展。

参 考 文 献

[1] 陶珮. 乌司他丁对老年脓毒症患者肠屏障功能的保护作用[D]. 广州:暨南大学,2015.
 [2] 罗洋. 中医药治疗脓毒症血症研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2014,36(2):77-79.
 [3] 孙瑛蔚. 浅谈中医“治未病理念”具有重大的现实意义[J].

医学美学美容旬刊,2013(10):216-217.
 [4] 何森,熊旭东. 脓毒症中医药研究进展[J]. 中国中医急症, 2012,21(4):608-609.
 [5] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医,2007,26(4):198-200.
 [6] 高玉雷,柴艳芬,姚咏明. 脓毒症免疫功能障碍机制及血必净注射液的调节效应[C]. 第 10 届全国烧伤救治专题研讨会暨福建省第八次烧伤外科学术研讨会,2013.
 [7] 韩磊,任爱民. 脓毒症胃肠功能损伤机制及保护修复的研究进展[J]. 中国中西医结合急救杂志,2009,16(5):314-317.
 [8] 李鑫,马晓春. 脓毒症疗程中的抗凝治疗[J]. 中国实用内科杂志,2015(11):897-899.
 [9] 吴以岭,贾振华. 中医络病理论指导血管病变防治研究的思路探讨[J]. 第二军医大学学报,2007,28(7):748-752.
 [10] 陈浩,田雨,方邦江,等. 祛瘀解毒益气方对脓毒症患者炎症细胞因子的影响[J]. 上海中医药杂志,2011,45(5):60-62.
 [11] 刘相德. 脓毒症和感染性休克治疗进展[J]. 创伤与急危重病医学,2014,2(1):14-17.
 [12] 丁爽,闫玲,李若倩,等. PCT 和 CRP 对菌血症的诊断价值比较[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(7):892-893.
 [13] 张云松,朱晓林. 从毒瘀虚论治脓毒症[J]. 山西中医,2012,28(7):1-3.
 [14] 刘洪斌,吴咸中,李东华,等. 清热解毒方对脓毒症大鼠的治疗作用[J]. 中国中西医结合外科杂志,2008,14(6):580-584.
 [15] 张洪波,曹樟全. 从“肺与大肠相表里”浅谈急性肺损伤[J]. 中外健康文摘,2012,9(4):23-24.
 [16] 王今达. 90 年代多脏衰综合征: SIRS 与 MODS[J]. 中国危重病急救医学,1995,7(6):324-328.
 [17] 刘海亮,周荣斌. 肠功能障碍的发病机制认识[J]. 中国急救医学,2007,27(10):940-942.
 [18] 屠伟峰,肖光夏. “休克肠”与多脏器功能障碍[J]. 中华麻醉学杂志,2002,22(2):125-128.
 [19] 张经文,陈海龙,张桂信,等. 阳明腑实证时肠道屏障损伤与肺损伤相关性的研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(11):699-702.

(收稿日期 2016-04-27)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

从中医急症角度浅谈中医药传承博士后建设项目*

范铁兵¹ 朱晓博¹ 顾东黎¹ 杨志旭^{2△}

(1.中国中医科学院,北京 100700;2.中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1723-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.024

【摘要】 中医药传承博士后培养工作是探索中医药人才与博士后培养相结合的新模式,属于中医药高层次人才培养项目,具体实施方案包括理论学习、学术访谈、临床实践三个部分。本文从中医急症传承角度浅谈中医药传承博士后建设项目,切实将中医药传承落到实处,化作具体的学科传承方式,实现人才培养与理论创新。

【关键词】 中医急症 传承 博士后 教育

中医急症是中医学重要的临床学科,自古以来发挥着维护人类健康的重要作用,同时也促进了中医学的飞跃与发展。东汉末年疾病流行,病情危重,“其死亡者,三分有二”,仲景所创六经辨证为危重症的治疗提供了辨证思路,促成了中医学的首次飞跃^[1]。明清温病学说兴起,创立卫气营血辨证和三焦辨证论治温病即各种烈性传染病,中医学再次实现理论突破与飞跃^[2]。中医药传承博士后建设项目以通过传承名老中医药学家学术思想与临床经验,培养高层次中医药人才,实现中医药理论创新为目的。目前中医急诊学及中医药传承项目存在众多薄弱环节,亟需加强相关建设^[3-4]。因此笔者从中医急症角度浅谈中医药传承博士后建设项目,以为其他中医药学科的传承发展提供借鉴。

1 理论学习

中医急症理论学习是凝炼导师学术思想,创新学术理论的基础。系统研究中医学急症形成与发展的经典文献、现代文献及合作导师的著述,在此基础上梳理合作导师学术思想形成与发展的学术脉络,把握导师学术特色创新点的理论背景,为深入凝炼与发展导师学术思想,实现中医药理论创新奠定基础。

1.1 古代经典著作学习 中医急症属于中医学临床学科,其发展、创新与中医古代经典著作密不可分。通过对经典著作的学习,可以明确中医急症的形成与发展过程,掌握学科发展脉络,有利于深入学习并从中汲取精华以升华理论,指导临床。春秋战国时期的《黄帝内经》系统论述了中医学基础理论,提出了“阴阳五行

学说”“藏象学说”“病因学说”等,是中医急症形成与发展的基础。《灵枢·厥病》指出“真心痛,痛如锥刺其心”,对急症真心痛的典型症状做了描述。东汉末年《伤寒杂病论》创立六经辨证体系,论述了高热、急性出血、急性脘腹痛、厥逆等病因病机和理法方药。晋代《肘后备急方》是中医第一本急救手册,其中青蒿素治疗疟疾的记载。唐朝《千金要方》记载葱管导尿法,早于现代医学导尿术。宋朝《和剂局方》使用苏合香丸、紫雪丹、至宝丹治疗神志昏迷,具有较好疗效。明清时期温病学兴起,《瘟疫论》等温病学专著众多,创立了卫气营血和三焦辨证理论体系,推动了中医急症及中医学理论与临床的飞跃。

1.2 现代期刊文献学习 改革开放以来,政府加强了中医急症建设,召开中医急症工作会议、成立中医急症协作组、创建中医急症期刊,均在不同层面促进了中医急症的发展。中医急症相关的期刊有《中国中医急症》《中国中西医结合急救杂志》《中国急救医学》等,从实验研究、临床研究等角度,阐述着疾病的病因病机、治则治法、遣方用药等学术内容,为中医急症进行专题研究,形成“百花齐放,百家争鸣”的学术环境创造了条件。如对胸痹的治疗上,路志正从脾胃论治,认为脾胃功能失常则出现气血失和、气机失司、湿浊痹阻、瘀血阻滞而发为胸痹,故采用健脾益气、祛湿化浊、宽胸散结等治法^[5];姚祖培从肝论治,认为心与肝为母子关系,存在相互资生、促进关系,肝藏血,主疏泄,与心血之间关系密切,肝血虚或失于疏泄,则心血虚或血瘀而致胸痹,故采用疏肝解郁,调心宁志,活血化瘀治法^[6];沈水杰从肾论治,认为胸痹以肾虚为根本,肾虚可致气滞、寒凝、痰浊、瘀血、心虚等病理产物的形成与蓄积,痹阻心脉,发为胸痹,故以补肾为主,兼顾行气、散寒、

* 基金项目: 国家中医药管理局中医药传承博士后建设项目 (ZYGL-2014-RJB-001)

△ 通信作者(电子邮箱: yangzhixu@sohu.com)

化痰、活血等方法^[7]。

1.3 导师著述立说学习 博士后合作导师在数十年的工作经历中,总结了大量内容详实的经验与方法,在其所撰写的著作、论文中均有具体体现,通过对导师著述立说的深入学习,能够了解和掌握导师对学科发展现状的评价、学科发展方向的掌握及学科发展存在的问题与建议等,有助于梳理导师学术思想与学术特色,能够明晰导师学术思想形成与发展过程,为凝练导师学术思想,提出创新性理论储备理论素材,同时有助于确定自身传承研究方向和靶点。如传承博士后合作导师陈绍宏主审的《中医急诊学》《中医急诊危重病学》《中医急诊内科学》等学术著作,副主编的“十五”“十一五”国家规划教材《中医急诊学》等,展现了导师关于中医急诊诊疗与发展的相关认识。同时对临床常见急症的中医治疗、实验研究等做了有益探索,如《论出血性中风急性期的中医治疗》、《参七复脉汤对气虚血瘀型急性心梗斑块研究》《中风醒脑液对大鼠缺血再灌注的研究》等。

2 学术访谈

学术访谈是凝练导师学术思想,创新学术理论的关键。学术访谈要按照深度学术访谈方法学要求进行,紧密结合导师临床特色,优化中医临床实施方案^[8]。针对研究内容主线列出访谈提纲,然后探根寻底,层层深入,反复剖析,分析与总结导师学术思想与思维规律,以发掘导师创新性理论,实现中医药传承博士后项目建设的预期目标。

2.1 以导师为访谈对象 导师是临床实践、学术思想、思维规律形成的主体,通过对导师的深度访谈,层层深入,可以直观的了解和掌握第一手信息,为总结、凝练和升华导师学术思想获取内容丰富、详实的资料。辨病与辨证相结合的病证结合诊疗模式在中医急症领域运用较广,充分发挥中西医优势^[9]。可针对导师在临床中对该模式的运用进行深度访谈,需提前预设提纲,各层次之间的问题要环环相扣,紧密结合,力求探寻问题的本质。具体问题设置,如中医急症特点下的辨病与辨证的具体内涵是什么?辨病与辨证的具体关系是什么?辨病与辨证如何具体运用,是否存在矛盾?临床对于无证可辨的疾病如何处理?通过对病证结合诊疗模式的访谈,就能够较充分的认识到导师在中医急症领域如何理解、运用该诊疗模式的详实内容。在此基础上针对某一具体急症进行问题设计与访谈,如上消化道大出血如何具体运用辨病与辨证相结合的诊疗模式,各证候之间的特异性指征及治法、方药、预后之间的差异。进而针对导师的治法、方药、预后进行问题设置,如为何善用大黄治疗上消化道出血等具体药物使用问题。通过围绕一条主线,层层深入设计问题,终能

探寻问题本质。

2.2 以导师同道为访谈对象 选取在中医急症领域与自己合作导师相熟悉或善于运用同类方法治疗临床疾病的名老中医药专家进行访谈,通过对导师熟悉的同道进行访谈,多年的从医生涯与相识,同道对导师的认识较为深入,能够较为鲜明的指出导师独树一帜的特色,进而可以侧面印证和弥补与导师访谈过程中欠缺的问题,进一步丰富导师对问题的认识与理解。对善于运用同类方法治疗疾病的专家进行访谈,如针对病证结合诊疗模式,可以在访谈过程中剖析同道专家在运用病证结合诊疗疾病过程中与导师所认识的病证结合之间的共同点与不同点,治疗上消化道出血善用药物的差异等,针对导师与众不同的认识,再次回访导师,进行深入问诊,寻求老师独特的理解认识。

2.3 以导师学生为访谈对象 博士后合作导师大多学生众多,桃李满天下,不同的学生对导师看待疾病与学科发展的认知程度和角度存在不同程度的差异,通过对导师学生的访谈可以从多个角度、多个层次来了解和领悟导师的学术特色。如针对中医急症善用的病证结合,对于导师在临床中的具体运用,有些人可能认为辨证为主,有些人认为以辨病为主,有些人认为辨病与辨证均等对待。针对不同学生的认识,要进一步深入设置问题进行访谈,对于认为以辨证为主者,可设置如下问题:为什么认为导师以辨证为主?以辨证为主时善于治疗哪些疾病?不同的疾病善于运用哪些方剂配伍或药对组合?运用这些方剂及药对基于哪些理论考虑?在临床过程中是如何形成这些理论认识的?

3 临床实践

临床实践是凝练导师学术思想,创新学术理论的保障。跟师学习,总结导师临床病案,升华实践经验。自身将老师经验运用到临床,指导自己临床实践,深入揣摩、领悟导师经验的真谛。跟师学习与自身实践均要围绕拟研究的中医急症问题进行探索、总结,分析其中蕴含的特色理论、思维规律等深层次的独具特色的学术思想,进而结合临床实践深化学术思想内涵,进行理论创新。

3.1 跟师临床实践,整理导师经验 导师在临床中处理急症问题的实践活动是其对具体急症认识的体现。跟随导师临床处理急症问题,能够在实践中印证和加深对导师认识急症问题的理解,将导师处理中医急症较为完善的实践活动整理为临床经验,培养中医急症临床思维,切实提高自身对中医急症的理论认识与临床实践能力,有助于实现“学师像师”,并为他人处理类似急症问题提供借鉴与参考。如针对中医急症之胸痹心痛,王新陆教授提出血浊理论,创造性的从脾络浊血

芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的 Meta 分析

田野¹ 顾健霞^{2△}

(1. 安徽中医药大学, 安徽 合肥 230000; 2. 安徽中医药大学第一附属医院, 安徽 合肥 230000)

中图分类号: R541.4 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1725-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.025

【摘要】目的 系统性评价芪参益气滴丸联合常规西药治疗冠心病心衰的有效性及安全性。**方法** 利用计算机检索中国知网、万方数据库、中国医学学术会议论文数据库、维普数据库、PubMed 数据库自建库至 2016 年 1 月发表的关于芪参益气滴丸联合常规西药治疗冠心病心衰的临床随机对照试验 (RCT); 提取数据后运用 Cochrane 协作网提供的 RevMan5.1 软件进行统计学分析。**结果** 共纳入 15 个随机临床对照试验, 共 1614 例, 运用 Jadad 评分后 1 篇为 3 分, 3 篇为 2 分, 其余 11 篇均为 1 分。Meta 分析结果显示, 常规西药加芪参益气滴丸与单纯西药治疗比较能显著改善心衰患者各项指标, 对心功能改善效果显著 ($P < 0.01$); 增加左室射血分数的作用优于对照 ($P < 0.01$); 降低血脑钠肽浓度方面优于对照组 ($P < 0.01$); 并增加 6 分钟步行实验距离 ($P < 0.01$)。此外, 在纳入的研究文献中, 未有研究报道在服用芪参益气滴丸期间出现明显不良反应。**结论** 芪参益气滴丸联合常规西药较单纯西药能更好改善冠心病心力衰竭患者各项指标, 临床运用有效并且安全。由于纳入的文献质量相对较低, 以后需更大样本量、质量更高, 设计更加严格的 RCT 进一步论证。

【关键词】 冠心病心力衰竭 芪参益气滴丸 Meta 分析

慢性心力衰竭^[1]是心血管疾病的终末期表现和最主要的死因, 是 21 世纪心血管领域的两大挑战之一。心衰患者 4 年死亡率高达 50%。在导致慢性心衰的众多病因中, 冠心病占 57.1% 居首位。无论在中国还是西方发达国家, 冠心病都已成为慢性心衰的最主要病因。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香等配伍组成, 临床广泛用于冠心病心绞痛、慢性心功能不全的治疗。目前, 以芪参益气滴丸疗效为观察对象的试验论文逐年增多, 但是对其疗效进行系统评价的文献很少见。本研究拟通过严格文献纳入, 系统评价芪参益气滴丸治疗冠心病心衰的有效性和安全性, 为临床应用研究提供较为可靠的参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献选择 纳入标准: 1) 公开发表的芪参益气滴丸治疗冠心病心衰的临床随机对照试验研究。2) 研究对象: 冠心病心力衰竭人群。3) 各文献研究方法相似。对照组: 常规西药治疗 (依据慢性心力衰竭治疗指南, 包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、洋地黄制剂、ACEI 或 ARB、硝酸酯类、醛固酮受体拮抗等); 治疗组: 常规西药治疗基础上加用芪参益气滴丸。4) 试验前对各组基本资料做统计学计算, 各组间无统计学差异。5) 结局指标: RCT 中至少含有下列 1 项结局指标: 治疗结束后

临床疗效 (分为显效、有效、无效 3 个层次, 显效及有效合为有效); 心功能改善指标 (包括 LVEF、BNP、6MWT)。排除标准: 干预措施、结局指标和分组策略不符合纳入标准的临床研究、自身对照、个案报道、动物实验和机制研究、综述等文献。

1.2 检索方法 计算机检索中国知网、万方数据库、中国医学学术会议论文数据库、维普数据库、PubMed 数据库。中文检索词为: 芪参益气滴丸、冠心病心力衰竭。英文检索词为“QiShen YiQi”。检索时间为自建库至 2016 年 1 月。

1.3 观察指标 观察相关临床疗效、心功能改善指标 (包括 LVEF、BNP、6MWT)、不良反应发生率。

1.4 文献筛选和资料提取 根据相关检索词检出的文献, 由 2 名研究者独立阅读文献标题和摘要, 剔除明显不符合纳入标准的文献, 对于可能符合纳入标准的文献通过仔细阅读全文再进行评估文献是否符合纳入标准。对于最后符合纳入标准的文献提取文献中的信息: 文献的第一作者、年份、随机方法、干预方法、临床疗效、心功能改善指标、不良反应、退出及失访等。如双方遇到分歧, 则交由第三方通过全文阅读后决定是否最终纳入。

1.5 质量评价 对纳入研究的文献质量采用 Jadad 质量记分法^[2]进行评分。具体如下: 随机 (叙述了随机为 1 分, 描述了具体随机方法加 1 分); 盲法 (叙述了盲法为

△通信作者 (电子邮箱: 850755146@qq.com)

1分,描述了具体盲法方法加1分);分配隐藏(叙述了分配隐藏为1分,描述了具体分配隐藏方法加1分);失访病例(若描述了失访及失访原因为1分)。总分为5分,1~2分为低质量研究,3~5分为高质量研究,剔除评分为0分的研究。

1.6 统计学处理 采用 RevMan5.1. 软件进行统计学分析。对于二分类资料采用相对危险度(RR)和 95% CI 表示;对于连续性资料采用加权均数差(WMD)和 95%CI 表示。首先运用 χ^2 进行异质性的检验,若 $P > 0.05, I^2 < 50%$ 则采用固定效应模型进行 Meta 分析;若 $P < 0.05, I^2 \geq 50%$ 则首先对纳入的文献给予异质性分析,去除异质性较大的研究后用固定效应模型分析,对无临床异质性的则运用随机效应模型进行 Meta 分析,必要时进行亚组分析;对是否存在发表偏倚用漏斗图表示。此外,对于分析结果的稳定性则采用敏感性分析检测方法。

2 结果

2.1 文献检索情况 见表 1。结果为一共检索到 1158 篇文献,通过阅读题目、摘要及全文后最终符合纳入标准的共有 15 篇文献^[3-17]。实验组均为芪参益气滴丸联合常规西药,对照组为单纯西药;合计纳入病例数 1614 例,试验组 815 例,对照组 799 例。所有纳入的文献均报道了治疗前试验组与对照组基线情况一致,两组资料均具有可比性。结局指标中 12 篇^[3,5,7-8,10-17]采用了临床综合疗效为评价,12 篇^[3-8,10-11,14-17]采用左室射血分数(LVEF)为评价指标,4 篇^[3-5,10]采用血清脑钠肽

表 1 文献检索情况

作者	n		疗程	治疗方法		观察指标
	实验组	对照组		实验组	对照组	
赵桂华 ^[3] 2014	39	39	4周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②③④⑤
秦春红 ^[4] 2013	60	54	8周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	②③④⑤
张捷 ^[5] 2012	79	79	4周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②③④⑤
解飞 ^[6] 2015	36	36	12周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	②④⑤
项素珍 ^[7] 2015	43	43	4周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②④⑤
时阳成 ^[8] 2012	42	42	2月	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②④
顾明峰 ^[9] 2014	65	65	2周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	④
尹伟 ^[10] 2014	20	20	6月	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②③④
王冬 ^[11] 2010	89	76	1年	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②
曹莉芳 ^[12] 2012	64	65	4周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①
王伟东 ^[13] 2011	40	40	2月	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①
谢尔霞 ^[14] 2011	38	40	1年	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②⑤
武天坤 ^[15] 2015	120	120	12周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②④⑤
余承云 ^[16] 2015	40	40	8周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②④⑤
贾海莲 ^[17] 2012	40	40	8周	芪参益气滴丸(0.5g tid po)+常规西药治疗	常规西药治疗	①②④⑤

注:①为临床疗效;②:左室射血分数;③:血 BNP 水平;④:6 分钟步行实验(6MWT);⑤:不良反应。tid:3 次/d;po:口服。

(BNP)水平为评价指标,11 篇^[3-10,15-17]采用 6MWT 为评价指标,9 篇^[3-7,14-17]观察了不良反应。

2.2 纳入文献的方法质量学评价 所有纳入 15 篇文献均采用了“随机分组”的方法,仅有 3 篇^[6,14,17]报道采用了随机数字表法,其余均为说明具体随机方式。1 篇^[12]描述使用双盲,但未说明设盲对象;1 篇^[14]提及有失访情况。15 篇文献中有 1 篇^[14]Jadad 评分为 3 分,3 篇^[6,12,17]为 2 分,其余均为 1 分。

3 Meta 分析结果

3.1 心功能疗效评价 见图 1~3。纳入文献中有 12 篇采取临床疗效这一评价指标,各研究之间不存在统计学差异性($P > 0.05$),故采用固定效应模型进行 Meta 分析,结果显示芪参益气滴丸可以改善患者心功能,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)(见图 1)。对该指标的漏斗图分析显示左右不对称,提示存在发表偏倚的可能性(见图 2)。纳入的 12 篇文献中,有 3 篇 Jadad 评分 ≥ 2 分,故对该指标分析结果进行敏感性分析,排除评分=1 分的文献后,重新估计合并效应量,显示如下(见图 3),对结果的 RR 值无影响,表明本研究的结果稳健性较好。

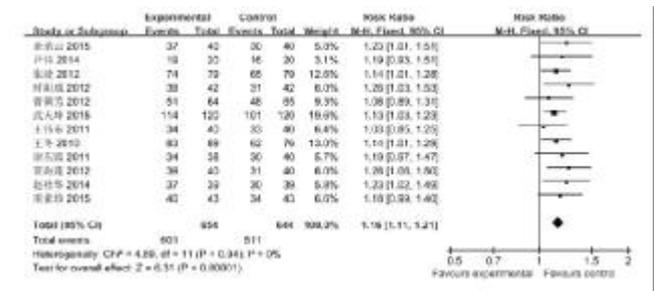


图 1 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的综合临床疗效比较

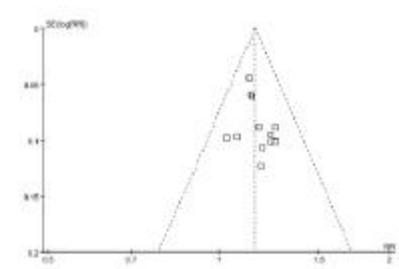


图 2 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的综合临床疗效比较的漏斗图

3.2 左室射血分数(LVEF)评价 见图 4。结果显示共有 12 篇文献将 LVEF 作为评价指标,治疗组与对照组之间进行同质性检验($P < 0.05$),提示存在低度异质性,考虑与对患者采用的干预措施、观察疗程的长短以及测量过程中采用的方法测量者个人习惯和所采用的机器不同有一定的关系,故采用随机效应模型进行 Meta 分析,结果显示芪参益气滴丸可以提高患者 LVEF,与

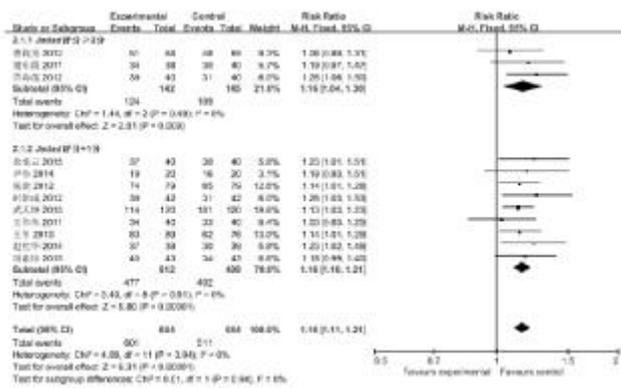


图3 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的综合临床疗效的敏感性分析

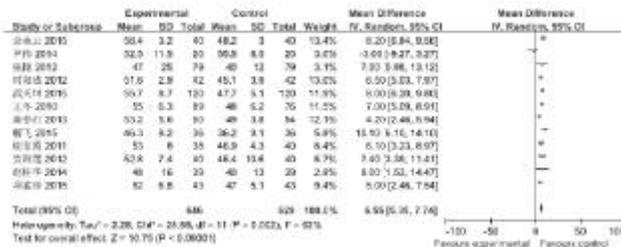


图4 芪参益气滴丸对患者LVEF改善情况的比较

对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3.3 血脑钠肽(BNP)评价 见图5。共纳入4个研究,治疗组与对照组之间有统计学异质性($P < 0.05$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示使用芪参益气滴丸比对照组能有效降低血BNP浓度,差异有统计学意义($P < 0.01$)。



图5 芪参益气滴丸对患者血BNP浓度改善情况的比较

3.4 6MWT评价 见图6。结果为共纳入11个研究,各研究结果间有统计学异质性($P < 0.01$),故采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示使用芪参益气滴丸比对照组能有效提高6MWT距离,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

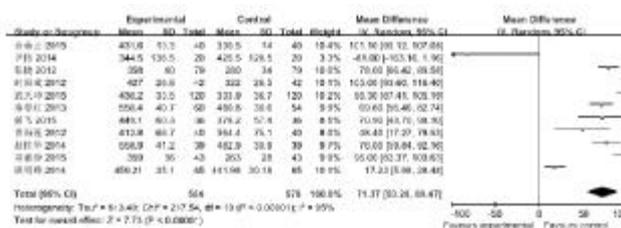


图6 芪参益气滴丸对患者6分钟步行试验改善情况的比较

3.5 不良反应 纳入文献中有9篇观察了用药的安全性或不良反应,其中1篇^[12]报道对照组出现不良反应2例(口干1例,恶心1例);其余均未报道有不良反应出现。表明运用芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭有较高安全性。

4 讨论

中医学并没有“心衰病”病名,根据其病因、发病机制和临床表现可将“心衰”归属于中医学“心悸”“怔忡”“咳喘”“痰饮”“水肿”等范畴。中医理论认为冠心病心力衰竭的主要发病机制为气虚血瘀。芪参益气滴丸主要成分为黄芪、丹参、三七、降香等,方中黄芪有补中益气、利水消肿之效;丹参与三七协同活血化瘀通脉;降香辛温,具有芳香温通、行气活血止痛的作用。诸药联用,共奏扶正祛邪,益气活血之功效。现代研究显示^[18],芪参益气滴丸能有效抑制患者心肌梗死炎症反应,抑制左室舒张末内径扩张,具有抗心室重构的作用;同时可提高患者心脏血流量及供氧量,清除患者氧自由基,提高微循环,有效保护患者心肌细胞和血管内皮细胞。

本系统评价主要针对冠心病心力衰竭患者在常规西药治疗基础上加用芪参益气滴丸来治疗心衰,从而探索出一条中西医结合治疗心力衰竭的新思路,使中医药能够发挥更大的作用。通过本研究评价发现芪参益气滴丸能够显著改善患者心功能,提高LVEF,降低血BNP浓度及增加6MWT距离。此外,在所有观察不良反应的试验中芪参益气滴丸治疗组的患者并没有出现突出的不良反应,这说明芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭有效并且安全。

由于本系统评价纳入的多数研究未对随机方法、分配隐藏、盲法实施等具体详细描述,影响了文献质量评价,且一些或有阴性结果的文章未纳入,使得本系统评价存在发表性偏倚,因而降低了本Meta分析结果的证据强度。因此,芪参益气滴丸对于冠心病心衰的疗效仍需要更多大样本、高质量、多中心的临床试验加以验证,以便将来更有利于指导临床。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008;251-266.
- [2] Jadad A R, 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.
- [3] 赵桂华. 芪参益气滴丸治疗缺血性心脏病心力衰竭疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(17): 96-97.
- [4] 秦春红,付亚洲. 芪参益气滴丸治疗缺血性心脏病心衰60例[J]. 中国民间疗法, 2013, 9(21): 39-40.
- [5] 张捷,邓涛,陈本发,等. 芪参益气滴丸治疗缺血性心脏病

浅析伤寒阳明病与温病阳明病的异同*

陈良¹ 李修元² 王琦^{3△} 王谦¹ 韦庆波¹ 赵凡¹ 董珍珍¹ 姜锦¹

(1.南京中医药大学翰林学院,江苏泰州 225300;2.西南医科大学附属中医医院,四川泸州 646000;3.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

中图分类号:R22 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1728-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.026

【摘要】 伤寒与温病探讨的都是外感病,然而两种学术体系的形成跨越近千年,学术思想却联系紧密,均为不断丰富与完善中医辨证与诊治体系做出了巨大贡献。阳明病在伤寒与温病中均有发生,但其病因病机、诊治、预后转归却明显不同,本文拟从以上几个角度探讨同为阳明病,伤寒与温病的异同。

【关键词】 阳明病 伤寒 温病

Analysis of Similarities and Differences of Yangming Disease between Treatise on Febrile Disease and Febrile Disease Theory CHEN Liang, LI Xiuyuan, WANG Qi, et al. Hanlin College of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Taizhou 225300, China.

【Abstract】 Treatise on Febrile Disease and febrile disease theory are all got from exogenous factor. The formation of the two academic systems spans nearly a thousand years, which enriches and improves the TCM syndrome differentiation and diagnosis and treatment system while this two academic thoughts are closely related. Yangming disease can occur in Treatise on febrile disease school and febrile disease theory, but their etiology, diagnosis, treatment and prognosis are significantly different. From the aspects of these factors, this paper aims to take a look at the differences between Treatise on Febrile Disease and febrile disease theory.

【Key words】 Yangming disease; Treatise on Febrile Disease; Febrile disease theory

伤寒学派与温病学派的学术思想追本溯源都源于《黄帝内经》。温病学术的发展同样与伤寒有密切的联系,一定程度上可以认为温病学是在伤寒学术体系的基础上的又一次提高,两者均丰富了外感病的辨证诊治体系。本文试从比较外感病共有的阳明病阶段的角度,初探伤寒与温病学术思想的异同。

1 病因

《伤寒杂病论》成书于东汉末年,按其外感病与内伤杂病的内容现多分为《伤寒论》和《金匮要略》。其中《伤寒论》以六经辨证体系为主,探讨的是以感受寒邪为主导致人体发病的预防、辨证、诊治过程。自形成起,近千年的发展与实践检验,疗效确切,显示了其在中医学中的重要地位。伤寒学说又经过众多医家的不断继承、创新、总结,加上整理有关温病的理论与经验,到明清时期,温病学术思想不断丰富,也逐步发展成为一门独立的学科。而温病学主要探讨外感温热邪气导

致人体发病的一类病证。这与两种学术流派形成的历史年代的政治、气候、经济、文化等社会背景是密切相关的^[1-2]。具体而言,同为外感病,伤寒以感受寒邪发病为主,温病以感受温热邪气为主。由于风性清扬,居六淫之首,为百病之长,故在发病过程中,伤寒初起以风寒为主,而温病初起以风热为主。

2 病位、病机与发病

2.1 阳明病前后期病位、病机的差异 由于外感病因性质的不同,其病机与发病亦随之不同。寒为阴邪,易伤人体阳气,太阳主一身之表,故伤寒初起,寒邪多先侵犯太阳经,病位在皮肤;由于寒性凝滞、收引的致病特点,伤寒初起寒邪束表,阳气郁闭,故可见恶寒重,发热轻,无汗或少汗等症状。随着病情的进展,由表及里,可由太阳往少阳、阳明转化。由于阳明多气多血,在阳明病阶段,正邪交争剧烈,故出现高热、口渴、出汗多、脉洪大等症状。若正不敌邪,则进一步入里往三阴经转变^[3]。

热为阳邪,其性炎上,易伤津耗气。肺主皮毛,开窍于鼻,卫气通过肺的宣发作用,布达于肌表,起护卫肌

* 基金项目:国家自然科学基金项目(H2708-81473659)

△通信作者(电子邮箱:13910977162@139.com)

表的作用。温病初起,邪气可从皮毛、口、鼻入侵,导致人体卫外失司,症见发热重,恶寒轻,咳嗽,口微渴,脉浮数等;由于热性开泄,导致皮肤腠理疏松,邪由表入里相对容易,由肺卫表证可快速向肺气分证转化,症见身热,汗出,烦渴,咳喘等;也可由上焦肺传至中焦胃,症见壮热,汗大出,面红目赤,渴喜冷饮等胃热壅盛证,亦称之为阳明热炽,继续发展则灼伤大肠津液,可出现阳明腑实证,后期多损伤肺胃阴液;若素体阴虚,或温热病性较甚,病情严重者可侵袭下焦肝肾,导致肝血肾精亏耗^[4]。

综上,伤寒与温病在阳明病阶段临床表现、病机一致,但在阳明病前期、后期表现却明显不同。伤寒强调邪从皮肤入侵,而温病亦强调邪从口、鼻侵袭;两者初起病均在表,然后入里传变,但伤寒以六经辨证,初起邪袭太阳,继则少阳、阳明、太阴、厥阴、少阴;温病则以卫气营血及三焦辨证,初起邪袭肺卫,继则气分证、营分证、血分证,两者既有联系又有区别^[5]。

2.2 阳明病中“热”的生成 在阳明病阶段中均有“热”的产生,温邪病性属温,随着病情进展,温邪入里或正邪交争表现为“热”性并不难理解;然而伤寒中寒邪入里为何会变为热,其热继续发展是否与温病后期的病机及证治一致,这也是学者存在不同看法的学术问题之一,也是困扰学生学习的难题。一般认为,伤寒初起,外邪侵袭,寒邪束表,人体需要调动人体的卫气(卫属阳,亦称阳气)到体表祛邪外出,又由于寒邪凝滞,皮肤腠理密闭,气机不畅,阳气被郁闭在体表之内,可产生发热;此时,由于阳气被调集到肌表,脏腑内部阳气则相对亏虚,一旦邪气较盛、正气相对亏虚则可导致伤寒由表入里进展。

随着病情进展,由于失治、误治等因素,可导致伤寒出现“热”像,大体原因有:1)过用辛温药,发汗太多,或机体素往阳盛,饮食不当,使寒从热化;2)正气亏虚或误下导致邪气入里,在正邪交争中出现“热”;3)在疾病进展过程中导致气机不畅,气郁从而化热;4)素体阴虚内热,邪气入里,使邪热化;5)邪气较盛,很快由表入里,正气亦不虚,正邪交争亢盛。

3 邪气传变与疾病转归

伤寒由太阳传至阳明的过程中,可出现太阳阳明、正阳阳明、少阳阳明的不同阶段,在此过程中可不断消耗人体阳气,同时也不同程度损伤津液。由于足阳明胃与手阳明大肠相联系,胃热可传至大肠,导致无形之热与有形燥屎相结合,从而出现日晡潮热,大便秘结不通,腹部胀满硬痛,口渴,苔老黄而燥,脉沉实有力等阳明腑实证。由于阳明多气多血,邪在阳明,正邪交争亢盛,也是疾病的转折点,若正能胜邪,可见汗出肤冷,脉静身凉等表现;若患者素体虚弱,或正气不能抵抗邪

气,可导致邪气进一步入里发展,往三阴经传变,出现虚寒证,甚者出现亡阳厥逆的表现。

温热邪气常从口、鼻、皮毛侵袭人体,初起在肺卫,进一步往肺、胃、大肠气分证转化,在此过程中同样损伤人体阳气与津液,但以津液损伤为主。由于阳明多气多血,正邪交争剧烈,症见壮热,大汗出,大渴,脉洪大等与伤寒阳明经一致的表现。与伤寒不同的是温病进一步发展,则侵袭下焦肝肾,损伤肝血肾精,出现虚热证,甚者出现亡阴脱液的表现;另一点不同在于,肺与心包位置居上,由于热邪传变较快,可逆传心包,出现危重症。

由此可见,伤寒与温病在疾病发展过程中同为阳明病,但其发生发展与转归却有不同。

4 治疗

4.1 阳明经病证治 在阳明病阶段,正邪交争较盛,围绕阳明无形之热充斥,治疗以辛寒清气为主,方用白虎汤加减,这是被普遍接受的认识,这是伤寒与温病在阳明病阶段功用的治法。但在阳明病的发生发展先后过程中,前后治疗则显著不同。

伤寒初起,寒邪束表,阳气郁闭,治以辛温发汗、解表达邪外出,药用麻黄、桂枝、生姜、羌活等,方如麻黄汤、桂枝汤加减;兼见少阳病时,以小柴胡汤加减;阳明病后期可产生变证,如发黄证用茵陈蒿汤、栀子柏皮汤等,血热证用抵挡汤等^[6];病情严重者可进一步入里往三阴经发展,损伤人体阳气和阴津,但以阳气损伤更甚,治以温里散寒,药用附子、干姜、肉桂等药物。

温病初起,邪郁卫表,导致人体卫外失司或宣肺宣降,由于病性属热,治以辛凉轻解,注重疏邪外达,药用银花、连翘、薄荷、竹叶等质地轻、性味辛凉的药物,方如银翘散、桑菊饮加减;在阳明阶段后期,津气损伤,尤以津液不足较著,病轻者以肺胃阴伤明显,选用沙参、玄参、麦冬、天花粉、芦根等甘寒药物以生津;病情严重者可发展至下焦,导致肝血肾精不足,产生虚热证,选用生地、阿胶、鸡子黄、牡蛎、龟板等咸寒之品以滋养。

综上,伤寒与温病初起都强调透邪外达,但伤寒通过辛温发汗的形势祛邪,温病以药性轻清的药物透邪外出;后期出现气津不足,但伤寒以阳气损伤为主,而温病以津液、甚则精血损伤为主,故治疗各异。

4.2 阳明腑病证治 阳明腑病是继阳明经病后热邪灼伤大肠津液,出现腹部胀满,大便秘结难下,苔黑燥,脉沉实有力,甚则神昏谵语的证候。在伤寒与温病中均可出现。伤寒中出现阳明腑实证^[7],治以大承气汤等攻下方剂以通腑泄热、急下存阴;温病更加注重使邪有出路,在继承伤寒攻下法的同时,结合患者体质及病情发展进一步发挥^[8],如阳明热结兼阴液亏损用增液承气

热毒宁调节 MCMV 感染的肺炎模型小鼠肺组织内 IFN- γ 和 IL-4 水平的研究*

张文辉 左丽娜 孙思 顾翔 陈玉玲

(徐州医学院附属医院,江苏 徐州 221002)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1730-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.027

【摘要】目的 观察热毒宁对鼠巨细胞病毒(MCMV)感染小鼠肺组织干扰素- γ (IFN- γ)和白介素-4(IL-4)细胞因子水平的影响及其抗 MCMV 作用机制。**方法** 40 只 BALB/c 鼠随机分 5 组,每组 8 只,A 为空白对照组,B 为免疫低下对照组,C 为 MCMV 肺炎模型组,D 为热毒宁治疗组,E 为更昔洛韦治疗组。HE 染色观察小鼠肺组织的病理改变,荧光定量 PCR 检测肺组织 MCMV DNA 的变化,酶联免疫试验(ELISA)法检测肺组织中 IFN- γ 和 IL-4 的变化。**结果** 1)与 A 组相比,C 组肺组织病理染色显示肺泡壁内有大量炎性细胞浸润,肺泡壁增宽,部分肺泡腔内有蛋白渗出;MCMV DNA 含量升高,肺组织中炎症因子 IFN- γ 和 IL-4 明显增多($P < 0.05$);2)与 C 组相比,给予药物干预后,D、E 组肺组织病理改变较前减轻,MCMV DNA 含量降低,炎症因子 IFN- γ 和 IL-4 明显下降($P < 0.05$);而 D、E 两组相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 热毒宁干预后,肺组织的病理改变较前减轻,抑制 CMV DNA 的复制,IFN- γ 和 IL-4 明显下降;此效应可能是通过抑制 CMV 的复制周期并干预下游细胞因子从而发挥抗病毒作用。

【关键词】 热毒宁 更昔洛韦 巨细胞病毒 IFN- γ IL-4

The Effect of Reduning Decoction on the Expression of IFN- γ and IL-4 of Lung Tissue in Pneumonia Model Mice with MCMV Infection ZHANG Wenhui,ZUO Lina,SUN Si,et al. The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College,Jiangsu,Xuzhou 221002,China.

【Abstract】Objective: To investigate the effect and its anti-MCMV mechanism of Reduning Decoction on the expression of IFN- γ and IL-4 of lung tissue in pneumonia model mice with MCMV infection. **Methods:** 40 BALB/c mice were randomly divided into five groups,8 in each; the normal control group(A),immunosuppressive control group(B),MCMV infection group(C),Reduning decoction group(D),and ganciclovir group(E). The pathological changes of lung tissue in mice were observed by HE staining. Real time PCR was used to analyze expression of MCMV DNA;the expression of IFN- γ and IL-4 was detected by ELISA. **Results:** Compared with the normal control group,the pathological changes of the lung tissue of the mice in the model group showed alveolar interstitial edema,alveolar wall wider and a large number of inflammatory cells;the number of MCMV DNA increased;the expression of IFN- γ and IL-4 also increased significantly ($P < 0.05$). Compared with the mice in the model group,the pathological changes of the lung tissue of drug groups showed the inflammatory cells decreased; the number of MCMV DNA decreased,and the expression of IFN- γ and IL-4 also decreased significantly ($P < 0.05$). At the same time,the expression of IFN- γ and IL-4 was no statistically significant between group D and E ($P > 0.05$). **Conclusion:** After Reduning Decoction's intervention,pathological changes of lung tissue decreased; the replication of CMV DNA was inhibited,and FN- γ and IL-4 also decreased significantly. This effect may be achieved by inhibiting the replication cycle of CMV and intervening downstream cytokines to exert antiviral effects.

【Key words】 Reduning Decoction;Ganciclovir;Cytomegalovirus;IFN- γ ;IL-4

巨细胞病毒(CMV)属 β -疱疹病毒亚科,是一组可以在宿主细胞中建立终身潜伏感染的特异性的疱疹病

毒。CMV 易感染免疫缺陷患者的器官、组织,同时它也是导致移植患者移植物丧失的主要原因^[1-2]。目前已有研究证实,不论是在巨细胞病毒感染的潜伏或活化期,肺部都是一个最主要的感染器官。由于目前可用的抗病毒药物有限以及长期低剂量的使用,以至于目前还

* 基金项目:徐州医学院附属医院内科研课题(XYFY2013018)

没有有效的药物以阻止 CMV 感染的炎症反应。热毒宁是新型中药制剂, 目前已成为国内治疗病毒性疾病的一线用药。国内大量的临床研究已证实, 热毒宁对病毒性肺炎有一定的治疗作用^[3-4], 但它对 CMV 肺炎的作用以及对干扰素- γ (IFN- γ)和白介素-4(IL-4)细胞因子的影响尚不明确。通过检测热毒宁对 MCMV 感染模型小鼠肺组织中 IFN- γ 和 IL-4 细胞因子表达强度的影响, 从整体水平上探讨热毒宁对 MCMV 感染小鼠肺组织 IFN- γ 和 IL-4 细胞因子水平的影响及其抗 MCMV 作用机制。现报告如下。

1 材料及方法

1.1 实验动物 选择 40 只 SPF 级 BALB/c 雄性小鼠为研究对象, 年龄均为 8 周龄(由徐州医学院试验动物中心提供), 体质量 23~27 g, 平均(25.23±1.84) g, 所有动物均在实验室内行标准化饲养。

1.2 药物与试剂 MCMV 株由山东省医学科学院微生物研究所提供。DNA 提取试剂盒购自北京天根生物有限公司, IFN- γ 、IL-4 的 ELISA 试剂盒购自上海依科赛生物制品有限公司, PCR 引物均由上海生物工程技术服务有限公司合成。

1.3 分组与给药 BALB/c 鼠随机分 5 组, 每组 8 只, A 为空白对照组, B 为免疫低下对照组, C 为 MCMV 肺炎模型组, D 为热毒宁治疗组, E 为更昔洛韦治疗组。A 组腹腔注射成纤维细胞 0.8 mL/只, C 组腹腔注射 MCMV 悬液 0.8 mL/只; D 组腹腔注射热毒宁 7.2 mL/kg, E 组腹腔注射更昔洛韦 60 mg/kg(每日 1 次, 均连续给药 7 d), A 组、B 组、C 组分别予以同体积的 0.9%氯化钠注射液腹腔注射。上述剂量均按人与动物用药量折算系数表计算用药量。

1.4 标本采集与检测 1) 肺组织病理学。留取肺组织, 甲醛固定, 石蜡包埋、切片, 行苏木精-伊红(HE)染色, 光镜下观察组织病理学改变($\times 400$)。2) 实时荧光定量 PCR 检测 MCMV DNA。将肺组织匀浆, 离心后留取沉淀, 按照 DNA 试剂盒说明分别提取肺组织中的 MCMV-DNA。上游引物: 5'-TCAGCCATCAACTCTGCTACCAAC-3', 下游引物: 5'-ATCTGAAACAGCCGTA TATCATCTTG-3'。反应体系为 10 μ L, DNA 模板 2 μ L, 上游引物 0.5 μ L, 下游引物 0.5 μ L, ddH₂O 7 μ L, 反应条件为 95 $^{\circ}$ C 15 s, 95 $^{\circ}$ C 5 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 72 $^{\circ}$ C 10 s, 40 个循环。行琼脂糖凝胶电泳, 于紫外灯下观察结果、拍照。3) ELISA 法检测 IFN- γ 及 IL-4 的表达。将肺组织匀浆离心, 留取上清液, 严格按照 ELISA 说明行 IFN- γ 、IL-4 的检测。

1.5 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件分析。所有计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示, 用单因素方差分析检验其差异性, 组间两两比较用 SNK 检验完成。P<0.05 为差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠行为学异常表现情况比较 A 组和 B 组小鼠在实验期间未表现出行为异常, C、D、E 3 组的小鼠在 MCMV 3 d 后表现出嗜睡、活动减少、毛发脱落等异常。给药后, D、E 组小鼠用药 7 d 时行为异常表现有所减轻, 与 C 组相比明显改善。

2.2 光镜下的病理学改变 见图 1。A、B 组未表现出明显的病理改变, C 组小鼠肺泡壁和支气管周围肺间质内有大量的炎症细胞存在, 主要表现为肺泡壁增宽, 肺泡腔内有大量蛋白渗出, 肺间质内大量单核细胞浸润表达。D 组小鼠经热毒宁干预后, 肺组织病理改变较 C 组减轻; 且 E 组减轻较 D 组更明显。

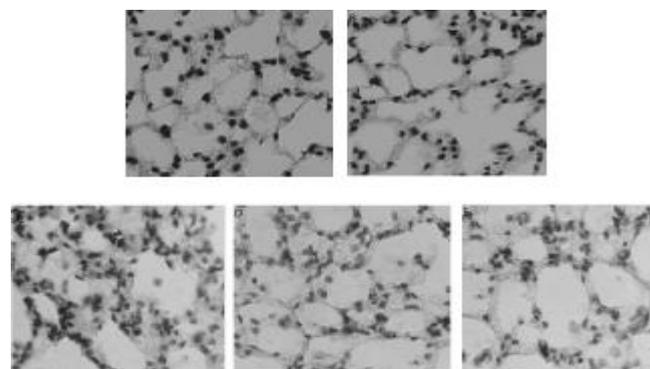


图 1 各组小鼠肺组织病理变化(HE 染色, 400 倍)

2.3 各组小鼠 ELISA 检测 IFN- γ 和 IL-4 水平比较 见表 1。与 A 组比较, C 组 IFN- γ 和 IL-4 明显升高, 差异具有统计学意义(P<0.05); B 组无明显变化(P>0.05); D、E 组 IFN- γ 和 IL-4 明显少于 C 组(P<0.05), 且 E 组下降较 D 组更明显(P<0.05)。

表 1 各组肺组织 IFN- γ 和 MCP-1 表达的比较(pg/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	IFN- γ	IL-4
A 组	8	21.37±4.49	28.57±3.86
B 组	8	23.14±3.32	29.75±5.75
C 组	8	275.57±17.45 [△]	11.86±3.95 [△]
D 组	8	104.64±23.47*	20.65±4.36*
E 组	8	98.72±19.57* [▲]	21.63±4.58* [▲]

与 A 组比较, [△]P<0.05; 与 C 组比较, *P<0.05; 与 D 组比较, [▲]P<0.05。下同。

2.4 各组小鼠荧光定量 PCR 检测 MCMV-DNA 表达比较 见表 2。与 B 组比较, C、D、E 组的 MCMV-DNA 明显升高(P<0.05); 经药物干预后 MCMV-DNA 较前下降(P<0.05); 提示通过热毒宁干预后, MCMV 的浓度显著降低。

表2 各组肺组织 CMV-DNA 的表达(Ig/mL, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	CMV-DNA
A组	8	1
B组	8	1
C组	8	4.52±1.13 [#]
D组	8	2.37±0.44 ^{#*}
E组	8	1.72±0.11 ^{#*}

3 讨论

CMV 是一种普遍存在的机会性致病菌,是目前已知的人类最大的病毒之一。虽然免疫功能正常的个体感染 CMV 后无明显临床症状出现,但它可在体内建立终身潜伏感染^[5]。而在免疫缺陷患者中,如移植接受者、HIV 患者感染 CMV 后可导致严重的后果^[6]。理解 CMV 是如何引起并损害机体免疫反应的,对有效治疗 CMV 具有重要作用。

研究显示^[7-8],机体受到 MCV 感染后发生免疫紊乱的机制十分复杂,目前主要认为与细胞因子作用和细胞因子的表达失衡有着重要关系。细胞因子作为机体内免疫细胞分泌的对细胞功能具有调节作用的小分子多肽类物质,是调控细胞间相互作用、调节细胞生长和分化的主要功能性物质,细胞因子水平和功能的失衡则决定了细胞功能特别是免疫功能的状态^[9-10]。机体中,Th 作为主要的免疫细胞,其主要分化形式为 Th1 细胞和 Th2 细胞,Th1 细胞主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- β 等因子,是介导细胞毒性和局部炎症的关节因子,广泛参与细胞的免疫反应。相对应 Th1 细胞而言,Th2 细胞则主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-10 等白介素因子,主要功能是刺激 B 细胞分泌大量的免疫蛋白,调控免疫功能的形式以参与体液免疫反应为主^[11]。正常机体状态中,Th1 和 Th2 细胞功能处于动态平衡,这两种细胞因子的表达水平一旦失衡,将会导致机体发生免疫功能紊乱及自身免疫性疾病等,保持这两种细胞因子的平衡是保障机体体液免疫和细胞免疫功能正常的重要原因^[12-13]。有临床研究指出,CMV 感染可导致机体 Th1/Th2 平衡失调,而 Th1/Th2 平衡状况又在 CMV 感染和其致病机制中具有十分重要的意义^[14]。机体遭受病毒感染后,细胞因子在病毒感染过程中,可同时发挥宿主介导的病毒复制过程的参与者和病毒破坏免疫系统的重要的因子,可通过双重作用促进机体免疫功能的紊乱和自身免疫的失调。

研究显示^[15],机体遭受 CMV 感染后,被活化的 NK 细胞可产生大量的 IFN- γ ,可同时发挥抑制病毒复制和抑制炎症反应的双重作用,被认为是 Th1 亚群中抑炎作用较强的因子。IL-4 作为 Th2 细胞亚群所分泌重要细胞因子,被认为对 CMV 感染的炎症反应有着

重要促进作用,所以临床上常选择 IFN- γ /IL-4 来反映 Th1 和 Th2 的优势应答状态^[16]。在本研究发现,小鼠感染 MCMV 后,肺组织内的 IFN- γ 水平明显升高,而 IL-4 水平则显著降低,提示 Th1/Th2 处于失衡状态且 Th1 抵抗 MCMV 的能力占优势地位,有利于机体通过免疫防御机制调节消除病原体。IL-4 表达水平下降程度有限,无法发挥强大的拮抗 IFN- γ 分泌的作用,对 IFN- γ 介导的肺组织的改善作用比较有限,可认为机体免疫调节功能失衡是造成 MCMV 感染相关肺组织损伤加重的重要因素之一。

本研究中,应用热毒宁及更昔洛韦干预后,IFN- γ /IL-4 的值均较模型小鼠明显增大,其中 IFN- γ 的表达下调,IL-4 水平升高,MCMV-DNA 表达减少,上述指标在两治疗组的变化趋势相同,与更昔洛韦相似。热毒宁通过调节 IFN- γ 及 IL-4 的表达,纠正 CMV 感染所致的 Th1/Th2 的失衡,可能是通过诱导 Th1 分化,造成 Th1 优势反应状态,从而增强了特异性细胞免疫功能,使机体提前进入恢复期,缩短病程,更有利于机体清除病毒,减轻这些炎症因子引起的肺部炎症损伤,保护肺组织。此效应可能与热毒宁发挥抗病毒作用有关。本实验是以小鼠模型为基础,热毒宁在临床上的具体治疗作用仍需大量的临床实验来证实,同时 MCMV 肺炎的具体机制及信号转导通路尚待进一步的研究来明确。

参 考 文 献

- [1] Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle[J]. Clin Invest, 2011, 121(5): 1673-1680.
- [2] Britt W. Manifestations of human cytomegalovirus infection: proposed mechanisms of acute and chronic disease[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2008, 325: 417-470.
- [3] 车向前, 林育红. 热毒宁联合抗生素治疗社区获得性肺炎的效果观察[J]. 中国药导报, 2012, 19(32): 89-91.
- [4] 左丽娜, 陈玉玲, 张文辉. 巨细胞病毒肺炎肺泡灌洗液中 IFN- γ /IL-6 的水平观察[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(11): 1979-1981.
- [5] Jarvis MA, Nelson JA. Human cytomegalovirus persistence and latency in endothelial cells and macrophages[J]. Curr Opin Microbiol, 2002, 5(4): 403-407.
- [6] Boeckh M, Geballe AP. Cytomegalovirus: pathogen, paradigm, and puzzle[J]. Clin Invest, 2011, 121(5): 1673-1680.
- [7] 李灵芝, 常国良. 养阴清肺汤对巨细胞病毒性肺炎模型小鼠的保护作用[J]. 中国药房, 2015, 14(16): 2196-2198.
- [8] 倪德群, 赵纪强, 张玮, 等. MCMV 感染同种异型皮肤移植小鼠间质性肺炎模型的建立[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(6): 509-514.
- [9] 左丽娜. 热毒宁注射液治疗鼠巨细胞病毒肺炎的实验研究[D]. 徐州医学院, 2013.
- [10] Yi ES, Kim YJ. Cytomegalovirus infection according to cell source after hematopoietic cell transplantation in pediatric pa-

- tients[J]. Yonsei Med J, 2012, 53(2): 393-400.
- [11] McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Developmentally distinct Th cells control plasma cell production in vivo[J]. Immunity, 2004, 20(2): 231-242.
- [12] Lenzo JC, Mansfield JP, Sivamoorthy S, et al. Cytokine expression in mice cytomegalovirus-induced myocarditis: modulation with interferon therapy[J]. Cell Immunol, 2003, 223(1): 77-86.
- [13] 胡廷雪. 热毒宁注射液治疗小儿病毒性肺炎的 Meta 分析[J]. 长江大学学报自然科学版: 医学旬刊, 2013, 10(6): 87-90.
- [14] Corinna La Rosa, Don J Diamond. The immune response to human CMV[J]. Future Virol, 2012, 7(3): 279-293.
- [15] Alcendor DJ, Charest AM, Zhu WQm. Infection and upregulation of proinflammatory cytokines in human brain vascular pericytes by human cytomegalovirus[J]. Neuroinflammation, 2012, 18(9): 95.
- [16] 赵凯株, 鲁继荣, 乔红梅, 等. 病毒性心肌炎患儿血清 IL-4 和干扰素- γ 含量变化的临床意义[J]. 吉林大学学报: 医学版, 2003, 29(3): 322-325.

(收稿日期 2016-04-09)

(上接第 1729 页)

汤, 阳明腑实兼气阴两虚用新加黄龙汤, 兼小肠热结用导赤承气汤加减治疗, 肺热腑实用宣白承气汤, 热入心包兼阳明腑实用牛黄承气汤, 热与血结用桃仁承气汤, 这在临床呼吸^[9]、消化^[10]、神经系统^[11]疾病中有广泛应用。

由此可见, 同为阳明腑实证, 温病在继承伤寒攻下法的深刻内涵的前提下, 又不断创新了多种承气类方剂治疗临床不同腑实兼证, 丰富了临床治疗手法^[12], 为中医学的不断深入发展做出了巨大贡献。

5 结 语

伤寒与温病在阳明病阶段的表现及证治相似, 但在病因、病位、病机、发生与发展、预后转归、治疗等方面既有联系, 又有差别, 两种学术体系相互联系与补充^[13-14], 不断丰富了中医理论内涵。

伤寒与温病两种学术流派, 间隔千年, 通过不断深入比较不同中医学学术流派间的异同, 可以使我们在学习过程中洞察中医理论知识体系的演变过程, 挖掘出学术知识的深刻内涵。需要强调的是伤寒并非只有寒证无热证, 温病并非只有热证无寒证, 其转变亦有越经传变、逆传等非非常规顺序发展的, 此外, 对伤寒六经传变学术界也存在不同的理解与认识^[15]。因此, 通过比较异同, 有利于我们更好地把握各学术流派间的优势与不足, 以更好地指导临床实践, 提高临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 张再良. 思考《伤寒论》成书的疾病背景[J]. 上海中医药杂志, 2012, 58(10): 20-23.
- [2] 段润章. 温病学派兴起历程的再解读[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2014.
- [3] 全选甫. 伤寒传变“阳去入阴”辨[J]. 河南中医, 1987, 12(6): 43-44.
- [4] 戴春福, 翁晓红. 温病传变因素及其防治新探[J]. 甘肃中医学院学报, 2000, 17(3): 7-8.
- [5] 郭治安. 叶天士温病“逆传”是与伤寒六经传变相对而言[J]. 吉林中医药, 1987, 9(5): 36.
- [6] 李培生, 成肇仁. 伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006.
- [7] 张国骏. 论阳明病热证与实证之兼夹与转化[J]. 山东中医杂志, 2004, 23(4): 195-196.
- [8] 刘涛. 阳明病苦寒攻下法的应用及其对温病治法理论的影响[J]. 西部中医药, 2000, 13(1): 1-3.
- [9] 闫丽娜, 傅强, 杜超, 等. 阳明腑实证合并急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者预后因素分析: 附 206 例多中心报告[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(7): 548-551.
- [10] 方国栋, 魏霞. 大承气汤一方两法治疗重症急性胰腺炎[J]. 江苏中医药, 2016, 61(1): 61-63.
- [11] 方剑锋, 黄海. 浅谈阳明病中脑部神经症状[J]. 陕西中医, 2004, 25(11): 1055-1056.
- [12] 张全会, 李琤. 论温病下法的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(8): 105-107.
- [13] 赵绍琴. 温病治法是《伤寒论》治法的补充与发展[J]. 中医杂志, 1986, 36(11): 48-49.
- [14] 蒋礼明, 黄家诏, 刘芹. 吴鞠通对《伤寒论》阳明病篇继承和发展研究概况[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(10): 5-7.
- [15] 王庆国, 李宇航, 王震. 《伤寒论》六经研究 41 说[J]. 北京中医药大学学报, 1997, 39(4): 23-30.

(收稿日期 2016-03-30)

大黄对百草枯中毒大鼠肺损伤的保护作用

龙 勇 姜 英 李长罗 谢 明 丁 宁

(湖南省长沙市中心医院,湖南 长沙 410000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1734-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.028

【摘要】目的 探讨大黄灌胃对百草枯中毒大鼠肺损伤保护作用的可能机制。**方法** 将SD大鼠60只按照随机数字法分为对照组、中毒组与大黄干预组各20只。中毒组和大黄干预组一次性给予百草枯灌胃(80 mg/kg)制造百草枯中毒模型,对照组给予等量生理盐水灌胃。大黄干预组在百草枯灌胃24 h后持续每日给予生大黄300 mg/kg灌胃治疗。第7日末次灌胃后12 h统一处死大鼠,抽血并留取肺组织测定谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)浓度。**结果** 对照组血浆及肺组织中GSH-Px和SOD含量明显高于中毒组和大黄干预组,大黄干预组血浆及肺组织中GSH-Px和SOD含量明显高于中毒组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。对照组血浆及肺组织中MDA水平明显低于中毒组和大黄干预组,大黄干预组血浆及肺组织中MDA水平明显低于中毒组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 大黄对百草枯中毒大鼠急性肺损伤保护作用的机制可能与减轻了肺组织的脂质过氧化反应有关。

【关键词】 百草枯 大黄 中毒 肺损伤

百草枯是一种高效、非选择性除草剂,化学名称为1-1-二甲基-4-4-联吡啶阳离子盐,是一种快速灭生性除草剂。百草枯在我国仍然是一种使用相当广泛的除草剂,百草枯中毒时有发生,因毒力强,无特效解毒药,致死率达31%~97%^[1-2],它是人类急性中毒死亡率最高的除草剂。百草枯中毒早期主要表现为急性肺损伤,晚期出现肺纤维化导致不可逆性呼吸衰竭是百草枯中毒的主要死亡原因。中药大黄已经广泛应用于临床,对脓毒症、重症胰腺炎患者的肺损伤均有保护作用^[3],本研究应用大黄治疗百草枯中毒大鼠,观察其治疗效果并探讨可能机制。现报告如下。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 健康成年Sprague-Dawley(SD)大鼠60只,7~8周龄,体质量210~230 g,由中南大学实验动物中心提供,动物合格证号:SCXK(湘)2011-0003。

1.2 试剂及仪器 谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。20%百草枯(周口先达化工有限公司)。生大黄(长沙中仁生物科技有限公司)。迈瑞Mindray全自动生化分析仪BS-180(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司)。

1.3 分组与造模 将SD大鼠60只按照随机数字法分为对照组20只,中毒组20只,大黄干预组20只。中毒组和大黄干预组一次性给予百草枯灌胃(80 mg/kg体质量)建立百草枯中毒模型,对照组给予等量0.9%氯化钠注射液灌胃。

1.4 干预方法 大黄干预组在百草枯灌胃24 h后给予生大黄300 mg/kg体质量灌胃,此后持续每日给予生大黄300 mg/kg体质量灌胃治疗。连续7 d。

1.5 标本采集与检测 第7日末次灌胃后12 h,大鼠用质量分数为10%水合氯醛(400 mg/kg体质量)腹腔注射麻醉后处死,处死前切开颈动脉采血5 mL,以3000 r/min离心10 min取上清液,-70℃保存待测。留取左上肺组织用灭菌的生理盐水冲洗3次并制做肺组织匀浆。采用化学比色法测定血清及肺组织中GSH-Px、SOD、MDA水平。标本测定的操作步骤严格按试剂盒说明进行。

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,采用单因素方差分析,组间两两比较用 q 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组中毒后大鼠表现与存活情况 百草枯灌胃2 h后,中毒组和大黄干预组大鼠逐渐出现活动减少,步态不稳,肢体震颤,呕吐,呼吸增快,心跳加速,进食减少等中毒症状。中毒组第2、4、5、6日各死亡1只,大黄干预组第3、4、6天各死亡1只,对照组无死亡。

2.2 各组血清GSH-Px、SOD及MDA水平比较 见表1。中毒组及大黄干预组血清GSH-Px及SOD明显低于对照组,大黄干预组高于中毒组($P < 0.05$)。中毒组及大黄干预组血清MDA明显高于对照组,大黄干预组明显低于中毒组($P < 0.05$)。

表1 各组血清 GSH-Px、SOD 及 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GSH-Px(U/mL)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
对照组	20	471.06±25.38	272.65±22.73	2.36±0.45
中毒组	16	308.49±31.43 [△]	163.62±13.87 [△]	4.57±0.74 [△]
大黄干预组	17	387.33±40.73 ^{*△}	214.79±31.84 ^{*△}	3.48±0.32 ^{*△}

与中毒组比较, *P<0.05; 与对照组比较, [△]P<0.05。下同。

2.3 各组肺组织 GSH-Px、SOD 及 MDA 水平比较

见表2。中毒组及大黄干预组 GSH-Px 及 SOD 明显低于对照组, 大黄干预组明显高于中毒组(P<0.05)。中毒组及大黄干预组 MDA 明显高于对照组, 大黄干预组明显低于中毒组(P<0.05)。

表2 各组肺组织 GSH-Px、SOD 及 MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GSH-Px(U/mg)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
对照组	20	1.49±1.13	92.61±2.94	4.21±0.22
中毒组	16	1.06±0.38 [△]	33.66±4.83 [△]	8.51±0.16 [△]
大黄干预组	17	1.33±0.78 ^{*△}	68.86±2.18 ^{*△}	5.98±0.16 ^{*△}

3 讨论

中药大黄有许多用途, 已经广泛应用于临床。大黄对整个结肠具有加强电活动, 增加肠蠕动, 增高肠内渗透压而具有泻下作用。其可促进胆红素及胆汁酸分泌, 保护肝脏功能。降低胰液淀粉酶活性, 对胰腺炎患者具有保护作用。既有止血作用又有活血化瘀作用。同时可以通过抑制肿瘤坏死因子、白介素-1、白介素-2 等炎性介质保护重要脏器功能, 特别是对肺的保护^[4-7]。

百草枯中毒途径绝大部分为口服, 吸收速度快但总吸收量较低。消化道不同部位吸收百草枯的能力不同, 有研究表明大鼠消化道对百草枯的吸收能力由强到弱分别是: 空肠、回肠、结肠、十二指肠、胃及食管。在人体, 百草枯主要在小肠吸收。空腹经口中毒后 4 h 内达到血浆峰浓度, 之后迅速下降, 中毒后 5~6 h 血浆百草枯浓度下降达 90%^[8-9]。经 6~12 h, 毒物大部分进入血液并分布至全身, 进入组织。因上述原因, 在本实验中, 大鼠于空腹 12 h 后灌胃中毒, 考虑立即予以大黄灌胃会导致腹泻等原因而直接降低百草枯的吸收, 降低百草枯血药浓度, 所以在中毒后 24 开始以大黄灌胃治疗, 排除百草枯中毒量的不可比性。

肺是百草枯中毒的主要靶器官, 主要因为百草枯是电子受体, 吸收后可分布于各组织器官, 由于百草枯的结构和多胺相似而被肺泡细胞主动摄取, 特别是在 I 型、II 型肺泡上皮细胞和 Clara 细胞膜上存在多胺摄取系统而导致百草枯蓄积^[10], 所以, 百草枯中毒后以肺脏内浓度最高, 达血药浓度的 10~90 倍^[11]。同时, 血浆峰浓度直接决定肺组织的浓度, 肺组织浓度达峰时间要迟于血浆峰浓度时间。进入机体后百草枯先被

NADPH 转化, 再与 O₂ 作用并在 SOD 的作用下, 转化为 H₂O₂, 透过细胞膜, 在由铁催化的 Fenton 型 Haber-Weiss 反应中, 迅速形成羟自由基, 引起脂质过氧化等一系列连锁反应, 生成大量自由基, 使体内 SOD 含量减少, 直接影响机体的抗氧化能力, 诱导脂质过氧化反应, 使蛋白交联失活, DNA 损伤, 诱导细胞凋亡。氧自由基还可以导致细胞内外钙失衡, 细胞内钙超载, 引起细胞能量缺乏, 线粒体破坏, 细胞损伤。另外, 百草枯还可以导致 NADPH 大量氧化消耗, 干扰呼吸链电子传递, 影响氧化磷酸化, 造成能量合成障碍, 细胞衰竭。百草枯中毒基本病变是增殖性细支气管炎和肺炎, 肺泡渗出物机化、单核细胞聚集、成纤维细胞增生, 肺泡间质增厚, 肺组织广泛纤维化, 形成蜂窝状肺及细支气管炎, 称之为百草枯肺(parapuet lung)^[12-15]。本实验中, 肺组织 MDA 水平明显高于血浆含量, 提示肺脏是百草枯中毒受损最为严重的靶器官。

SOD 是生物体内清除自由基的首要物质。GSH-Px 是体内重要的还原性物质, 能够迅速清除氧自由基, 减轻氧自由基对组织细胞的损害。MDA 是氧化应激过程中的重要产物之一, MDA 的量常可反映机体内脂质过氧化的程度, 间接反映出细胞损伤的程度^[16-18]。所以在本实验中选择 GSH-Px、SOD 及 MDA 作为观察的指标, 实验结果显示中毒组及大黄干预组血清及肺组织 GSH-Px 和 SOD 水平明显降低, MDA 水平显著增高提示百草枯对机体的损伤机制与氧化应激相关, 而大黄干预后血清及肺组织 GSH-Px 和 SOD 水平较中毒组显著增高, MDA 水平较中毒组有所降低, 提示大黄有抗氧化应激作用。

综上所述, 百草枯对机体的损伤机制还未彻底明了, 它包含了直接侵蚀, 氧化应激, 炎性爆发等诸多方面。因此, 对百草枯中毒的治疗是集束化处理。大黄含有多种有效成分, 多个作用靶点, 并有双向调节作用, 对多种疾病, 多个脏器功能均有保护作用, 对百草枯中毒所致的肺损伤具有保护作用, 可能与大黄抗氧化应激有关, 但大黄药理作用复杂, 更多可能的作用机制有待于进一步去研究和探索。

参 考 文 献

- [1] Yoon SC. Clinical outcome of paraquat poisoning[J]. Korean J Intern Med, 2009, 24(2): 93-94.
- [2] Yin Y, Guo X, Zhang SL, et al. Analysis of paraquat intoxication epidemic (2002-2011) within China[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(6): 509-512.
- [3] 谢明坤. 大黄在急危重症中的应用进展[J]. 中国中医急症, 2011, 20(9): 1465-1467.
- [4] 丁丽, 邹宇, 李智永. 大黄的药理与临床应用[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(4): 165-166.
- [5] 郑世华, 全巧云, 朱宗耀, 等. 不同途径注入大黄对重症急

性胰腺炎患者细胞因子的影响研究[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(7): 437-438.

[6] 路晓光, 康新战, 丽彬, 等. 大黄附子汤对失血性休克急性肺损伤患者的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12): 1383-1387.

[7] 刘芙蓉, 田英平, 佟飞, 等. 大黄药理及其在农药中毒抢救中的应用研究[J]. 临床荟萃, 2008, 22(22): 1661-1663.

[8] Smith LL Mechanism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment[J]. Hum Toxic, 1987, 6: 31-36.

[9] Hung SY, Yang JO, Lee EY, et al. Effect of haemoperfusion on plasma paraquat concentration in vitro and in vivo[J]. Toxicol Ind Health, 2003, 19: 17-23.

[10] Dinis -Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez -Nzvarro A, et al. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment [J]. Crit Rev Toxicol, 2008, 38(1): 13-71.

[11] Chen JG, Eldridge DL, Lodeserto FJ, et al. Paraquat ingestion: challenging diagnosis[J]. Pediatres, 2010, 125(6): 1505-1509.

[12] Takeyama N, Tanaka T, Yabuki T, et al. The involvement of p53 in paraquat-induced apoptosis in human lung epithelial-

like cells[J]. Intey Toxicol, 2004, 23(1): 33-40.

[13] 篙崑, 时璐. 百草枯中毒肺内改变的临床及 CT 表现[J]. 医学影像学杂志, 2014, 24(1): 44-50.

[14] Liu S, Liu K, Sun Q, et al. Consumption of hydrogen water reduces paraquat-induced acute lung injury in rats [J]. J Biomed Biotechnol, 2011: 305086.

[15] Kim H, Lee SW, Baek KM, et al. Continuous hypoxia attenuates paraquat-induced cytotoxicity in the human A549 lung carcinoma cell line [J]. Exp Mol Med, 2011, 43(9): 494-500.

[16] 张锡刚, 鲁晓霞, 何跃忠. 甲泼尼龙联合环孢素 A 对百草枯中毒的防治[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(4): 351-356.

[17] 杨春燕, 陈安保, 段宇珠, 等. 血必净对急性百草枯中毒大鼠 MDA、SOD 和 GSH-Px 的影响[J]. 浙江临床医学, 2009, 11(6): 564-566.

[18] 孟潇潇, 刘刊, 谈玖婷, 等. 百草枯中毒大鼠肺纤维化与内质网应激的关系[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(6): 331-334.

(收稿日期 2016-04-21)

(上接第 1724 页)

人手,将胸痹分为心血瘀阻证、痰阻心脉证、饮凌心肺证、心阳暴脱证等十余种证型,辨证选用子午丸、强心利水饮等方剂,并结合现代药理研究成果提出援药概念,以提高临床疗效^[10]。

3.2 自己临床实践,继承创新理论 通过跟师临床实践,整理导师临床经验,将其运用到自己临床实践过程中,以验证自己传承导师临床经验的效果,并对自身临床实践中的成功与失误之处进行分析与总结,以加深对导师临床经验的认识,对经验认识欠缺之处再加以弥补。通过“实践-认识-再实践”的循环往复过程,将导师的临床经验内化为自身的本领,在自身反复实践过程中,基于导师的临床经验及自身体会,提出创新性理论。如卢云通过跟师临床实践,总结陈绍宏治疗中风的临床经验,将其运用于临床取得了较好的效果,并将导师临床经验升华为“从虚论治”中风的学术思想,较传统“从风论治”实现了中风的理论创新^[11]。

综上所述,通过从中医急症角度阐述中医药传承博士后项目建设的具体实施,有助于为培养中医急症高层次人才,实现中医急症理论创新,同时为其他专业学科进行中医药传承提供借鉴,以促进中医药学的整体发展与理论创新。

参 考 文 献

[1] 刘清泉. 重新认识中医急诊学[J]. 环球中医药, 2008, (1): 11-13.

[2] 姜树民. 浅谈中医急诊医学[J]. 中国中医急症, 2009, 18(12): 1933-1934.

[3] 罗广来. 中医急诊学的发展渊源及当代薄弱环节研究[J]. 光明中医, 2015, 30(5): 925-928.

[4] 范铁兵, 朱晓博, 顾东黎. 中医药传承博士后培养现状及问题思考[J]. 中医杂志, 2015, 56(17): 1524-1526.

[5] 肖璐, 隋歌船, 冯玲. 路志正教授调理脾胃法治疗胸痹经验举隅[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(8): 1066-1068.

[6] 张丽雯, 姚祖培. 姚祖培从肝论治胸痹经验[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(9): 1245-1247.

[7] 沈水杰. 从肾论治胸痹的理论源流探析[J]. 山西中医, 2015, 31(5): 1-2.

[8] 廖星, 谢雁鸣. 定性访谈法在中医临床研究中的应用[J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 119-123.

[9] 张瑞, 许红峰, 王左. 中医急症发展的思考[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(3): 742-743.

[10] 车伯琛, 王新陆. 王新陆教授从血浊入手治疗心悸、胸痹经验[J]. 天津中医药, 2013, 30(2): 70-71.

[11] 卢云, 张晓云. 中西医结合综合方案治疗 24 例脑出血后脑积水的临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 271-273.

(收稿日期 2015-12-27)

白头翁汤及拆方对模型小鼠抗炎作用的实验研究

杨昌文

(三峡大学第一临床附属医院,湖北省宜昌市中心人民医院,湖北 宜昌 443000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1737-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.029

【摘要】目的 研究白头翁汤及组方药物对小鼠二甲苯耳廓肿胀的抗炎作用,比较几种抗炎效果的差异,为临床提供试验依据。**方法** 采用常规的炎症模型,主要为二甲苯造模进行药效学观察。取昆明种小鼠70只,随机分成7组,分别灌胃白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁水提物,以阿司匹林为阳性对照,以生理盐水为空白对照。各组于末次给药前测量小鼠右耳厚度,给药后0.5 h在小鼠右耳涂20 μ L致炎,分别在涂后0.5、1、2、3、4 h测量小鼠右耳厚度,计算肿胀值差异进行组间比较。取小鼠60只,分为白头翁汤组、黄连组、黄柏组、秦皮组、白头翁组、模型对照组,腹腔注射大肠杆菌复制腹泻模型。观察6 h内小鼠的腹泻情况。**结果** 白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁分别具有一定的抗炎作用。在对抗二甲苯所致的小鼠炎性反应中,其抗炎时间从长到短分布顺序为白头翁汤、黄连>黄柏>秦皮、白头翁。白头翁汤组稀便率及平均腹泻次数均低于各拆方组。**结论** 白头翁汤在抗炎方面作用佳,且以黄连、黄柏为主要抗炎物质发挥较好抗炎效果。白头翁汤抗腹泻能力优于各拆方组。

【关键词】 白头翁汤 大黄拆方 抗炎 腹泻 小鼠 二甲苯

《伤寒论》中白头翁汤主要组成为白头翁、黄连、黄柏、秦皮。全方清热解毒,凉血止痢,为热毒血痢之首选。方中白头翁为君药,性苦寒,归大肠经,效在清热解毒、凉血止痢,其清肠胃之湿热与血分之热毒效甚佳,为治疗热毒血痢之要药^[1]。黄连泻火解毒,燥湿厚肠,配合黄柏清热燥湿,两药为臣药,助白头翁以发挥清热解毒治痢之效^[2]。秦皮性苦涩而寒,入大肠经,为佐药,既助上述3药清热燥湿,又起收涩止痢之功。另外,白头翁汤中包含的小檗碱、药根碱、巴马汀、白头翁素、秦皮甲素乙素等物质有明确的杀菌、抗炎、解热镇痛及抗癌效果^[3]。近年来,随着全方及拆方对治疗尚未溃破的淋巴结核、神经性皮炎、坏死性肠炎、降血糖、抗肿瘤等方法的不断深入研究,本试验对白头翁汤及拆方的抗炎作用进行了初步探讨,为白头翁汤的临床应用提供试验依据。

1 材料与方

1.1 实验动物 昆明种小鼠,普通级,共130只,雌雄各半,体质量18~22 g,来源于三峡职业技术学院医学院实验动物中心。

1.2 实验药物 白头翁汤中白头翁15 g,黄连6 g,黄柏12 g,秦皮12 g。其余各单药组为白头翁50 g,黄连30 g,黄柏50 g,秦皮50 g。回流水提法进行两次提取:第1次,30 min,纱布过滤;第2次,20 min,纱布过滤。

滤液合并静置,取上清液加热浓缩并水浴蒸干。再80 $^{\circ}$ C真空干燥,获得干浸膏备用。最终各组的得膏率为:白头翁汤15.0%,白头翁14.6%,黄连17.7%,黄柏9.8%,秦皮18.0%。最终配制为每种药物1 mL溶液中含有1 g生药。所有药材均源于安徽亳州沪谯中药饮片厂,批号:20050922。

1.3 试剂与仪器 二甲苯(蚌埠化学试剂厂,分析纯,批号030519);复方阿司匹林肠溶片(南京白敬宇制药有限公司,国药准字H32026500)。HH.S-D电热恒温水浴锅,上海跃进医疗器械厂;FA-1004N电子天平,上海天平仪器厂;2K-82B型真空干燥器,上海试验仪器总厂;千分卡尺等。

1.4 白头翁汤及拆方对小鼠二甲苯性耳廓肿胀的作用

1.4.1 分组与给药 小鼠称体质量后随机编号,分成7组,每组各10只。分别是白头翁汤组、黄连组、黄柏组、秦皮组、白头翁组、模型对照组以及阿司匹林组。前5组中药组分别按10g生药/kg灌胃。模型对照组小鼠则予等容积生理盐水灌胃,阳性对照组予以阿司匹林(0.3 g/kg)灌胃。每日1次,共3 d。

1.4.2 观察指标 小鼠右耳厚度应用千分卡尺测3次取平均值作为正常值。末次给药后30 min,每只小鼠右耳背均匀涂抹二甲苯20 μ L,再计时,于涂二甲苯后0.5、1、2、3、4 h准时测量每只小鼠右耳厚度3次,取平

均值记录。以肿胀度表示炎症程度:肿胀值=肿胀后右耳厚度-肿胀前右耳厚度。肿胀值为致炎前后厚度差。

1.5 白头翁汤及拆方对小鼠大肠杆菌致腹泻的作用

1.5.1 分组与给药 60只小鼠称体质量后随机编号,每组各10只,分别为白头翁汤组、黄连组、黄柏组、秦皮组、白头翁组、模型对照组。各组按10g生药/kg灌胃药物,白头翁汤组灌胃全方药液,黄连组灌胃单方黄连药液、黄柏组灌胃单方黄柏药液、秦皮组灌胃单方秦皮药液、白头翁组灌胃单方白头翁药液、模型对照组灌胃生理盐水。每日1次,共3d。

1.5.2 大肠杆菌致腹泻模型 参照赵荣山等的方法,末次给药后禁食水12h后,每只小鼠按0.2mL/10g体质量腹腔注射108个/mL的大肠杆菌菌液,以建立大肠杆菌致腹泻模型。造模4h后开始动物开始出现腹泻症状,致泻率100%。

1.5.3 观察指标 造模后将小鼠入铺有滤垫纸的单独动物笼内,观察6h内小鼠的腹泻情况,每30分钟更换一次滤垫纸,计数滤垫纸上粪便次数。小鼠粪便分为5种:(1)正常粪便;(2)粪便基本成形,含水多;(3)不成形粪便;(4)水样便;(5)血液便。(1)(2)判定为正

常,(3)(4)(5)判定为腹泻。计算各组小鼠腹泻数及稀便率。稀便率(%)=每只小鼠稀便数/每只小鼠总便数×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,组间采用t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁提取物对小鼠二甲苯性耳廓肿胀的作用比较 见表1。据表中数据统计分析可见,白头翁汤组、黄连组在4h的实验中与对照组相比较,均差异显著($P<0.01$)。阿司匹林组和黄柏组持续在2h内与对照组相比较,差异极显著。在第3小时差异显著($P<0.05$ 或 $P<0.01$),到第4小时差异不显著($P>0.05$)。秦皮组和白头翁组在1h内与对照组相比较,差异极显著。第2小时时差异显著($P<0.01$),之后差异不显著($P>0.05$)。结果表明,白头翁汤组、黄连组、黄柏组、秦皮组、白头翁组,均有抗炎作用。白头翁汤组、黄连组抗炎作用持续较长,黄柏组与阳性对照组抗炎作用相似,持续时间较短。秦皮组、白头翁组抗炎持续时间低于阳性对照组。

表1 白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁提取物对小鼠二甲苯性耳廓肿胀的作用($\mu\text{m}, \bar{x}\pm s$)

组别	n	剂量(g/kg)	正常耳厚度	二甲苯致小鼠耳廓肿胀值				
				0.5 h	1 h	2 h	3 h	4 h
模型对照组	10	-	238.82±22.81	106.52±19.87	114.87±29.96	80.87±21.17	66.63±19.54	42.57±22.43
阿司匹林组	10	0.3	240.45±23.73	56.75±24.62**	50.28±30.54**	40.18±13.32**	34.86±32.74*	32.97±29.87*
白头翁汤组	10	10	238.75±22.73	60.05±18.90**	44.54±18.42**	30.54±19.47**	30.23±17.87**	24.43±15.86**
黄连组	10	10	234.08±21.73	58.27±33.54**	40.19±16.37**	32.93±14.76**	28.37±27.86**	24.32±18.35**
黄柏组	10	10	236.78±18.45	54.91±25.57**	42.75±17.54**	38.39±17.50**	32.34±28.68*	28.27±17.5
秦皮组	10	10	238.44±22.45	58.67±40.45**	54.67±13.59**	42.85±28.61**	3.66±32.06	32.34±14.86
白头翁组	10	10	232.81±21.54	66.78±19.41**	54.37±19.94**	42.87±37.45**	38.07±22.46	30.23±17.53

与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。

2.2 白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁提取物对小鼠大肠杆菌致腹泻的作用比较 见表2。白头翁汤组

稀便率及平均腹泻次数均低于各拆方组($P<0.05$)。

3 讨论

白头翁汤由白头翁、黄连、黄柏以及秦皮组成。方药简洁,但各药配伍严谨,临床疗效经历年来验证,屡试不爽^[4]。白头翁汤现代多项研究表明其具有较好的抗炎止痢作用。部分研究者将其进行体外抑菌研究,结果证实白头翁汤在治疗痢疾中的作用佳,主要抑制痢疾杆菌,包括志贺氏、施氏、福氏以及宋内氏菌^[5]。而也有研究证实,其在抑制金黄色葡萄球菌、表皮葡萄球菌的作用方面效果也极佳^[6]。其抗炎作用即表现在对大鼠多种实验性浮肿及肉芽消炎效果显著。炎症是机体应对创伤进行的防御反应,主要由血管与细胞的应答组成。旨在消灭与清除损伤出现的各种致炎因子,

表2 白头翁汤、黄连、黄柏、秦皮、白头翁提取物对小鼠大肠杆菌致腹泻的作用比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	稀便率(%)	平均腹泻次数		
			2 h	4 h	6 h
模型对照组	10	78.20	6.51±2.01	8.23±3.10	12.19±3.99
白头翁汤组	10	50.78*	3.53±0.2*	4.88±1.08*	6.26±2.17*
黄连组	10	59.91 [△]	5.88±1.18	6.51±2.34 [△]	7.29±2.97 [△]
黄柏组	10	62.13 [△]	5.56±1.07	6.37±2.78 [△]	8.90±3.23 [△]
秦皮组	10	67.85 [△]	6.01±1.25	7.55±2.34 [△]	10.21±3.17 [△]
白头翁组	10	58.23 [△]	4.59±0.98*	6.02±2.01 [△]	8.74±3.00 [△]

与模型对照组比较,* $P<0.05$;与白头翁汤比较,[△] $P<0.05$ 。

帮助损伤修复^[7]。

炎症是机体应对创伤进行的防御反应,主要由血管与细胞的应答组成。旨在消灭与清除损伤出现的各种致炎因子,帮助损伤修复。二甲苯炎性造模的机制为:二甲苯可促进组织中肥大细胞等释放组胺、5-羟色胺等血管活性胺类,局部组织出现中微血管扩张,通透性增加。同时,机体其他来源的细胞和血浆中炎症介质,可进一步增加血管活性,造成组织液外渗,出现水肿。此外,炎症发生过程中血管内皮细胞自身损伤,可造成部分血液外渗,进一步加重肿胀程度。炎症、感染以及败血症的发生均与 NO 合酶相关,损伤的血管表达 NO 合酶,可引发 NO 的大量产生,致使血管扩张通透性增加而水肿。白头翁汤中主要提取成分有白头翁素、小檗碱和秦皮乙素。研究显示白头翁素和小檗碱在抑制 NO 水平方面效果最佳。而黄连、黄柏中提取物以小檗碱、药根碱为主,在抑制 NO 的同时,也可抑制对组胺引起的小鼠皮肤毛细血管通透性增加,是有效的抗炎成分。秦皮中含有的七叶苷、秦皮苷类也具有抗炎作用,其中秦皮乙素可在调控微血管功能方面发挥作用,可有效降低 NO 生成以及阻碍细胞间黏附分子,从而在抗炎方面作用较佳^[8-10]。

本试验中采用的白头翁汤中白头翁清热解毒,黄柏泻火除蒸、黄连泄火解毒、秦皮可收涩止痢。复方中的白头翁、黄柏对腹泻均有一定的抑制效果。但白头翁清热解毒,凉血治痢,对腹泻的抑制效果相比黄柏更为显著,在复方中起到了君药的作用,而黄柏清热燥湿、泻火解毒,在复方中作为白头翁的臣药起到辅助白头翁抗腹泻的作用,因此复方中的各味中药通过配伍加强了白头翁原有的抗腹泻作用,能够有效抑制大肠杆菌引起的腹泻。

本试验综合比较可以得出,对抗二甲苯所致的小鼠炎性反应中,各药物组的抗炎时间由长至短顺序为:

白头翁汤、黄连>黄柏>秦皮、白头翁。因此,可初步得出本实验研究中白头翁汤抗炎作用的发挥主要依赖于黄连、黄柏的作用。

本项试验中为公正评定各种药物的抗炎作用,单用时采用同等剂量。试验过程中发现黄连在此剂量时可导致实验后多数小鼠死亡,其机理有待进一步研究,也说明黄连在白头翁汤中剂量最小是有一定道理的。

参 考 文 献

- [1] 范文昌,梅全喜,欧秀华,等. 12种广东地产清热解毒药材的抗炎作用研究[J]. 中国药业,2011,20(8):28-30.
- [2] 周鹏志,刘凤斌,罗琦,等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道 miR-19a 表达的影响[J]. 南方医科大学学报,2012,32(11):1597-1599.
- [3] 胡屹屹,穆祥,胡元亮,等. 白头翁汤及其主要成分对 LPS 诱导内皮细胞分泌 NO、E-selectin 和 IL-8 的影响[J]. 畜牧兽医学报,2012,43(1):145-151.
- [4] 王瑞锋,王雪. 白头翁汤的药理作用与临床应用[J]. 中医学报,2010,25(2):270-271.
- [5] 谢梅,徐春红,胡正波,等. 管碟法比较盐酸小檗碱和黄连药材对金色葡萄球菌的抑菌效力[J]. 中国药业,2012,21(19):9-11.
- [6] 刘丽梅,柏冬,王瑞海,等. HPLC-ELSD 联用检测白头翁汤中白头翁皂苷 B4 的含量[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):70-72.
- [7] 时维静,俞浩,孙海明,等. 白头翁汤及其拆方抗腹泻、抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医药科技,2007,14(4):257-258.
- [8] 张保国,梁晓夏,刘庆芳,等. 白头翁汤现代药效学研究[J]. 中成药,2009,31(4):607-608.
- [9] 刘海峰,陈有明,赵军,等. 白头翁汤加减治疗痢疾体会[J]. 中国中医急症,2014,23(1):180-181.
- [10] 孙俊颖,彭新宇,魏光伟,等. 白头翁汤的药理作用研究进展[J]. 广东农业科学,2010,37(12):112-113.

(收稿日期 2015-05-14)

(上接第 1648 页)

- [24] 孙亚锋,唐放鸣,王然,等. 缺血引起沙土鼠纹状体 DARPP-32 磷酸化状态的变化[J]. 生理学报,2001,53(2):108-110.
- [25] Jin H, Xi G, Keep RF, et al. DARPP-32 to quantify intracere-

bral hemorrhage-induced neuronal death in basal ganglia[J]. Translational Stroke Research, 2013,4(1):130-134.

(收稿日期 2016-05-27)

功能性肛门直肠痛的治疗*

沈彬慧 赵学理 郭修田[△]

(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

中图分类号:R266 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1740-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.030

【摘要】 目前,肛门直肠痛的治疗手段主要分为西医和中医治疗。其中西医分为药物治疗、物理疗法、生物反馈训练法和其他疗法,中医又主要分为针灸治疗和中药治疗。笔者通过查阅及对比大量文献,得出结论:各种治疗方法都有一定的临床疗效,但缺乏临床试验对照研究,很多文章限于少量病例简单报道,具体疗效有待进一步研究探索。

【关键词】 肛门直肠痛 西医治疗 中医治疗

功能性肛门直肠痛(FAP)是肛门直肠部位的非器质性疾病,属于功能性胃肠疾病,由于肛门直肠的运动感觉生理变化及其神经支配障碍而产生的一系列临床症状,以肛门直肠部位的疼痛为最突出表现,是临床常见病及难治病。罗马Ⅲ中,将FAP分为慢性肛痛和痉挛性肛痛,两者常同时存在,以疼痛持续时间、频率、特征等加以区分^[1-2]。在除外慢性炎症、肿瘤、直肠肛门部病变、妇科、泌尿科等病变后,现临床普遍认为与盆底肌功能异常及张力增高、边缘系统障碍、脑-肠轴调节异常等因素相关^[3]。因其治疗方式多样,临床疗效各异,现对近年来中医及西医对本病的治疗方法做一综述。

1 西医治疗

1.1 药物治疗 可分为口服用药,吸入用药以及外用用药。口服用药主要是通过松弛平滑肌、解痉、止痛等作用达到缓解疼痛的目的。比如钙离子拮抗剂硝苯地平、地尔硫卓^[4],可以使得内括约肌舒张,肛内压力降低,从发作密度和发作的强度上都有改善FAP的作用。还有骨骼肌松弛剂安定等也被应用于该症。口服用药方便,患者接受度较高,因此有较高的适用性。吸入用药是近年来的一种新兴药物治疗法,有着不通过消化道直接吸收的优势。针对FAP的症状,有报道使用β受体激动剂沙丁胺醇^[5],可以有效缩短疼痛的持续时间,尤其对疼痛时间长于20 min的患者效果尤为明显。封闭治疗一直是止痛常用的手段,对于FAP也有用混合药物进行药物封闭,Langford等^[6]用布比卡因和

利多卡因以及氟羟强的松龙在局部封闭盆地,有效率高达72%。另外还有局部涂抹硝酸甘油软膏^[7],利用硝酸甘油产生的NO抑制内括约肌收缩,达到松弛肌肉,缓解疼痛的效果。注射用药目前较为成熟的是肉毒杆菌毒素局部肌注,肉毒毒素作为肌肉松弛剂能直接作用盆底肌肉群,缓解其过度痉挛引起的疼痛。

1.2 物理疗法 主要有温水坐浴和肌肉电刺激的治疗方法。温水坐浴疗法^[8]是患者在40℃恒定水温中坐浴,以有效降低肛管静脉压,达到缓解疼痛的作用。肌肉电刺激(EGS)在1982年由Sohn^[9]介绍到临床用于肛提肌综合症的治疗,通过特殊设计的直肠探针在直流电浴盆中进行刺激。通过电刺激使得肌肉产生自发性收缩,使得肌肉在痉挛后产生疲劳,从而达到放松肌肉和减轻疼痛的作用。但缺点是长期的电刺激使得快反应易疲劳的I型纤维向着慢反应抗疲劳的II型纤维转变^[10],最终影响盆底肌肉群的功能。还有有使用扩肛的方式使得肛门括约肌得到松弛,从而降低疼痛,其机理和肌肉电刺激法类似。

1.3 生物反馈疗法(BF)^[11] 此疗法在目前已经相当普及,对于疾病的康复以及功能的恢复有着极其重要的作用。临床上运用该法治疗慢性疼痛疾病的研究十分广泛。针对FAP,该法主要指的是让患者以一定的规律来进行收放肛门肌肉的训练方式。利用电子仪器将肌电、脑电、皮温、心率和血压等转化为可见的视觉信号,通过专业医师的指导和自己的训练,让患者随着这些可视信号训练和治疗,使得患者自己矫正自己的功能障碍。但临床上因为个体差异较大,患者对于该法的敏感度差异也较大,治疗有效率不太理想^[12],常配合其他疗法共同治疗。

1.4 其他疗法 目前有手术疗法,李永奇采用后位内括约肌挑断术治疗18例患者,经手术治疗后症状完全

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81573977);上海市市级医院适宜技术项目(SHDC12014201)

[△]通信作者(电子邮箱:guoxiutian@163.com)

消失,随访1年无复发^[13]。该术的应用较少,可能引起肛门松弛等后遗症。还有骶神经刺激疗法。它是利用一种短脉冲刺激电流持续加于特定的骶神经,人为的兴奋或者抑制神经通路,干扰异常的骶神经反射弧。早期主要用于神经源性尿失禁的治疗,后来逐步应用于其他比如便秘大小便失禁的治疗,也有研究指出该疗法能改善患者的疼痛,提高生活的质量^[14]。此外还有心理疗法。Carter 研究发现,500例慢性肛门直肠痛患者中80%有心理问题。抑郁是引起疼痛最主要的原因,可以通过心理疏导改善许多轻度患者因疼痛带来的抑郁和焦虑不安等情绪。若语言不能有效地开导患者思想情绪,必要时结合抗抑郁、抗焦虑药物增强疗效^[15]。

2 中医治疗

2.1 针刺治疗

针灸作为中医治疗的一大精华,在大量的文献及临床实践中证实针灸具有良好的镇痛作用,而在肛门直肠痛的治疗上也有其优势。中医将疼痛分为实证之不通则痛,虚证之不荣则痛。病机上实证者常属气滞血瘀,虚证者常属气血不足。两者均以通调气血、痛经活络为治,选穴以督脉及膀胱经穴位为主,配以止痛要穴宁心穴位及阿是穴。针灸一方面消除和纠正产生疼痛的病理因素,另一方面有效阻断产生疼痛不愉悦感的循环。例如长强作为肛门部疾病要穴,有良好的效果,有学者采用长强穴注射封闭治疗肛门直肠痛,疗效显著^[16]。八髎穴位于骶尾部,为盆腔内脏器官的神经血管会聚之处,是调节人一身的气血的总开关,曹建葆通过针灸八髎穴治疗盆底疾病,包括肛门直肠痛,临床疗效明显^[17]。现代生理学认为针刺的过程能调节身体神经体液和免疫系统,刺激皮肤肌肉乃至血液循环系统,使得局部血液循环改善,通畅经脉,病灶部位新陈代谢增强,供氧情况改善,消除疼痛的起因,可从根源上治疗肛门直肠痛。

2.2 中药治疗

FAP可归属于中医学“大肠疼痛”“谷道痛”,因与情志相关,属郁证、脏躁范畴。症见肛门直肠疼痛,坠痛,胀痛,排便异常,多呈阵发性,可见情绪抑郁或急躁多语。在中医临床上有同病异治的情况,而针对FAP,在症状表现上为同一病症。然而临床上在辨证论治当中常发现因为患者个体的身体状况不同,发病机理不同,发病时间不同,可分为实证和虚证。脏腑辨证可归为脾脏、肝脏,乃至其他五脏。中医学多认为慢性肛门直肠痛多归为虚证,可能与脾失健运、中气下陷有关。用药治疗应以补中益气,升阳举陷为方针,糜凯君等用补中益气汤作为主方对30例慢性FAP患者进行治疗,VAS评分有显著性效果^[18]。另外由于中医有不通则痛和不荣则痛两种说法,对于实证,有学者^[19]根据不通则痛,脏腑以通为用的原理,以脏腑辨证法用调脏汤,以疏肝理气,行气止痛,皆有润肠通便为用,与

对照组相比,VAS评分有显著差异。此外由于本病多发于女性,也常归为郁症,多因情志抑郁所致,肝气郁结发病,病位始发于肝,临床上可用逍遥散加减,柴胡加龙骨牡蛎汤加减等方辨证论治。FAP采用同病异治,根据患者个体情况实者泻之,虚者不之,郁者疏之,可发挥中医学宝库的优势以克服这一现代疾病难题。

3 结语

FAP是临床常见的功能性疾病。有数据显示^[20],FAP发病率高达7.7%,女性发病率更高。目前对该疾病的诊断和治疗仍存在困难,原因在于该病的发病机理尚未明确,导致国内外治疗方法手段繁多,疗效各异,众说纷纭。目前主流说法认为该病是由于盆底肌痉挛引起局部缺血,导致中枢神经系统疼痛信号的传达发生异常引起。有研究表明^[21]FAP患者的盆底肌在静息状态下的肌电显著高于正常人,说明患者有长期的盆底肌受压和供血困难。而盆底肌痉挛导致骶髓到大脑皮层传入信号大大增强,间接影响盆底区域传出信号的发出,使得盆底疼痛发生。而国内外均报道本病与精神压力过大,紧张焦虑等精神状况有很大的关系。随着现代人节奏加快,压力增大,该病发病率有升高趋势^[22]。目前治疗比较多采用生物反馈法为主,也有以此法结合其他疗法,如心理疗法,针刺疗法,中药汤剂疗法等,生物反馈法运用最广泛,治愈率较高,其缺点在于治疗时间长,要3周以上的时间,每日都要配合治疗^[23],且治疗有效率不太理想。而中医针刺疗法对于疼痛缓解的有效率较高,配合汤药,有报道称可达93.3%^[24],缺点在于中医药治疗FAP,尤其是汤药方面需要辨证论治,同病异治,对于医生的辨证能力要求较高。因而结合我国国情,笔者认为应该结合中医药的优势特色,内外结合,中西医结合,多手段同治,可加快患者康复,提高生活质量。

参 考 文 献

- [1] 罗马委员会. 功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 12(2): 137-140.
- [2] 林琳, 林征, 朱芬芬. 功能性肛门直肠病与罗马Ⅲ[J]. 胃肠病学, 2006, 11(12): 750-752.
- [3] 陆铤, 薛雅红, 丁曙晴, 等. 针刺治疗慢性肛门直肠痛[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(7): 951-955.
- [4] Celik AF, Katsinelos P, Read NW, et al. Hereditary proctalgiafugax and constipation: Report of a second family[J]. Gut, 1995, 36: 581-584.
- [5] Wright JE. Inhaled salbutamol for proctalgiafugax[J]. Lancet, 1985, 2: 659-660.
- [6] Langford CF, Udvari NS, Ghoniem GM. Levatorani triggerpoint injections An underutilized treatment for chronic pelvic pain [J]. Neurourol Urodyn, 2007, 26(1): 592.
- [7] Lowenstein B, Cataldo PA. Treatment of proctalgiafugax with topical nitroglycerin: report of a case [J]. Dis Colon Rectum,

1998, 41: 667-668.

[8] Ng CL. Levatorani syndrome—a case study and literature review[J]. Aust Fam Physician, 2007, 36: 449-452.

[9] Sohn N, Weinstein MA, Robbins RD. The levators syndrome and its treatment with high Voltage electrogal vanic stimulation[J]. Am J Surg, 1982, 144: 580.

[10] 黄华, 季立江, 翁立平. 生物反馈结合心理疏导治疗功能性肛门直肠痛的临床研究[J]. 结直肠肛门外科, 2014, 20(2): 94-96.

[11] Oyama IA, Rejba A, Lukban JC, et al. Modified Thiele massage as therapeutic intervention for female patients with interstitial cystitis and high-tone pelvic floor dysfunction [J]. Urology, 2004, 64(5): 862-865.

[12] Criner JA. Urinary incontinence in a vulnerable population: older women[J]. Semin Perioper Nurs, 2001, 10(1): 33-37.

[13] 李永奇. 后位内括约肌挑断术治疗神经性肛痛症 18 例[J]. 中国肛肠病杂志, 2002, 22(9): 39.

[14] 江从舟. 肛门直肠痛辨治体会[J]. 江西中医药, 1999, 40(30): 30.

[15] Carter JE. Surgical treatment for chronic pelvic pain[J]. JSLS, 1998, 2: 129-139.

[16] 张西平, 刘鑫. 长强穴封闭治疗肛门直肠神经官能症 48 例[J]. 河南中医, 2002, 22(4): 50.

[17] 曹建葆. 针灸八髎穴在盆底疾病中的应用举隅[J]. 江苏中医, 2012, 44(5): 58-59.

[18] 糜凯君, 尹江荣. 补中益气汤配合微波腔内理疗治疗功能性肛门直肠痛 30 例[J]. 浙江中医杂志, 2014, 8(49): 580.

[19] 董波. 中药汤剂联合骶管阻滞治疗慢性肛门直肠痛对照观察[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(9): 56-57.

[20] Boyce PM, Talley NJ, Burke C, et al. Epidemiology of the functional gastrointestinal disorders diagnosed according to Rome II criteria: an Australian population-based study [J]. Internal Medicine Journal, 2006, 36(1): 28-36.

[21] 薛雅红, 丁曙晴. 功能性肛门直肠痛患者盆底表面肌电的检测及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(11): 1803-1805.

[22] 吴天福, 耿学斯. 功能性肛门直肠痛的治疗研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2015, 32(2): 80-82.

[23] 陈振宇, 刘长宝. 针刺联合生物反馈训练法治疗盆底痉挛综合征 50 例观察[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(3): 43-46.

[24] 王继英, 于淑英. 肛门直肠痛的中医辨证治疗[J]. 中国医疗前沿, 2011, 6(7): 26.

(收稿日期 2016-03-01)

(上接第 1727 页)

心力衰竭患者的临床观察[J]. 当代医学, 2012, 18(14): 77-78.

[6] 解飞. 芪参益气滴丸治疗缺血性心肌病心功能不全的综合疗效评价[J]. 陕西中医, 2015, 36(7): 814-815.

[7] 项素珍, 董晓雁. 芪参益气滴丸治疗缺血性心肌病心功能不全的临床观察[J]. 中西医结合研究, 2015, 7(1): 20-22.

[8] 时阳成, 郭晓玲, 孙顺祥. 芪参益气滴丸治疗缺血性心肌病的临床分析[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2012, 4(6): 566-567.

[9] 顾明峰. 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭临床疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(16): 103-104.

[10] 尹伟, 杜廷海. 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭患者的临床观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(3): 170-171.

[11] 王冬, 王岩. 芪参益气滴丸治疗冠心病心力衰竭的临床观察[J]. 吉林医学, 2010, 31(16): 2418-2419.

[12] 曹莉芳, 霍本良, 王立旗. 芪参益气滴丸治疗冠心病慢性心力衰竭的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, 10(25): 442-443.

[13] 王伟东. 芪参益气滴丸治疗冠心病慢性充血性心力衰竭临床观察[J]. 中医药信息, 2011, 28(4): 83-84.

[14] 谢东霞, 毛秉豫. 芪参益气滴丸对心肌梗死后气虚血瘀证患者室室重构及心功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1): 193-195.

[15] 武天坤, 杨宏辉, 乔军辉. 芪参益气滴丸对缺血性心肌病心力衰竭及左心室重构的研究[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(1): 137-139.

[16] 余承云. 芪参益气滴丸对缺血性心肌病心力衰竭患者的效果[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(21): 30-31.

[17] 贾海莲, 张克清. 芪参益气滴丸对缺血性心肌病心力衰竭患者心功能及 NT-proBNP 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(2): 228-230.

[18] 罗建华. 芪参益气滴丸治疗无症状性心力衰竭疗效观察[J]. 中国临床实用医学, 2010, 1(4): 68-69.

(收稿日期 2016-04-27)

活血化瘀法治疗急性胰腺炎研究概况*

张东玲¹ 杨国红^{2△}

(1.河南中医药大学,河南 郑州 450000;2.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000)

中图分类号:R576 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1743-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.031

【摘要】 通过查阅近5年文献,对有关活血化瘀法治疗急性胰腺炎(AP)的理论研究及临床应用进行综述。活血化瘀法治疗AP有助于缓解临床症状、减少并发症,改善预后,提高临床有效率等。活血化瘀法治疗AP的作用机制为改善胰腺微循环障碍;抑制炎症介质释放、拮抗炎症介质;保护肠黏膜屏障,阻止细菌移位。但其作用机制研究尚有不足,有待进一步研究。

【关键词】 急性胰腺炎 活血化瘀 微循环障碍

急性胰腺炎(AP)是消化系统的危重疾病,具有发病急、进展快、死亡率高的特点。胰腺的炎症反应诱发的全身炎症反应、微循环障碍参与了疾病的发生发展过程^[1]。临床治疗的关键在于如何控制其发展,而活血化瘀法治疗AP经过长期临床实践,疗效得到肯定。本文就近5年来活血化瘀法治疗AP进行概述。

1 “瘀”贯穿AP发病过程的始终

AP是多种病因导致胰酶被激活,胰腺的自身消化、坏死,产生大量的致炎因子,形成瀑布样反应,导致全身炎症反应综合征与多器官功能障碍综合征的发生^[1]。而胰酶被激活后产生一系列病理生理过程均可引起胰腺的血管损伤、血管壁渗透性增高、微血栓形成造成胰腺微循环障碍,胰腺组织缺血、缺氧及坏死。AP时TXA₂浓度上升而PGI₂浓度下降,且其比值与胰腺血流量呈负相关^[2]。胰腺微循环障碍作为一种持续性损害机制贯穿于AP的整个过程^[3]。

AP的主要临床症状是腹痛,中医认为诸暴痛症,必有瘀血阻滞经络,不通则痛,不论气滞、湿蕴、热结均可影响血液运行而致瘀,瘀血阻络进一步影响气机运行而见腹痛胀满等。AP的常见证型有肝郁气滞证、肝胆湿热证、胃肠热结证。但不论哪种证型,都存在有热毒血瘀互结的本质^[4]。瘀血形成又可导致“瘀而化热、络瘀化毒”的恶性循环,最终导致气血逆乱,阴阳亡失变生他证,危及生命^[5]。刘朝国认为AP的治疗在应用芒硝、番泻叶等清热解毒通腑之品的基础上,必须重视一个“瘀”字,加用丹参、大黄等活血化瘀中药以达到治病求本^[6]。

2 活血化瘀法贯穿AP治疗的始终

AP的治疗强调“通则不痛”,临床应用以活血化瘀、通腑泄热为主,瘀去则热清,瘀散血行而痛消,通过攻下使邪毒有出路,瘀能通散^[7]。林伟根等将96例患者随机分为对照组和治疗组各48例,对照组采用单纯西医治疗,治疗组在西医常规治疗上加用活血中药浓煎液鼻饲,其总有效率为95.83%,明显高于对照组83.33%。同时治疗组在症状缓解、体征恢复时间,血、尿淀粉酶及C反应蛋白复常时间明显短于对照组,差异有统计学意义^[8]。敖大勇通过观察中西医结合治疗急性轻型胰腺炎32例,复元活血汤口服或经胃管注入联合中药保留灌肠,可提高治愈率和有效率^[9]。李柏等发现在常规西医治疗的基础上,中药通腑行气活血方保留灌肠,在腹痛、腹胀、反跳痛消失及血淀粉酶恢复时间明显优于甘油灌肠剂保留灌肠组,AP痊愈时间明显缩短^[10]。蒋益泽等^[11]将120例AP患者随机分为2组各60例,对照组采用西药治疗,治疗组采用西医治疗联合自拟桃红承气汤,治疗组总有效率为91.67%,对照组为83.33%,两组比较差异显著。裴宏文等将176例患者随机分为两组,对照组给予单纯西药治疗,治疗组给予丹参注射液配合清胰汤联合西药治疗,治疗组总有效率为94.3%,明显高于对照组83.0%,在腹胀、腹痛缓解时间、血尿淀粉酶恢复时间等方面明显优于对照组^[12]。以活血化瘀中药为提取物的血必净注射液在改善症状,改善胰腺微循环,改善预后等方面也有重要作用。血必净具有调节免疫性炎症介质的作用,可使SAP患者腹痛腹胀缓解时间明显缩短,血淀粉酶、白细胞明显下降,使患者预后改善,生活质量提高^[13]。血必净在改善胰腺的炎症及微循环方面具有显著的效果,发展成重症及出现并发症的几率明显下降^[14]。王

* 基金项目:河南省中医药科研专项课题(2014ZY02099)

△通信作者(电子邮箱:yangguohong123@126.com)

宇亮等认为,AP病机之关键是实热血瘀,治疗当以通腑泄热、活血化瘀为治疗大法^[15]。庄伟认为临床上应用化瘀通腑疗法可改善胰腺的微循环,同时可促进肠蠕动,保护肠黏膜屏障,提高机体的免疫功能,避免AP的恶化^[16]。游绍伟等认为AP治疗以行气通腑为主,辅以活血清热,活血化瘀药物可以改善胰腺及胃肠道血液循环,解除血液运行障碍,与泻下药配伍对肠道炎症和腹部瘀血病证治疗效果佳,方用加味承气汤(口服及灌肠)取得满意效果^[17]。吴海棠认为AP治疗上需要调畅气机,活血化瘀,治疗组在常规治疗基础上给予柴芍承气汤鼻注总有效率90.0%,对照组为63.3%;两组患者在血清脂肪酶、淀粉酶,改良Marshall评分下降方面,治疗组优于对照组;治疗组腹痛、腹胀症状改善程度明显优于对照组,器官损伤情况明显少于对照组,CTSI评分明显优于对照组^[18]。

3 作用机制探讨

3.1 改善胰腺微循环障碍 现代观点认为胰腺微循环紊乱不仅是重症胰腺炎的始动因子而且是持续损害因子,通过改善胰腺微循环有可能延缓或阻断这种“恶性循环”^[19]。现代药理研究表明:活血化瘀药物可改善血液黏稠度,提高胰腺局部血供,减轻胰腺微循环障碍,纠正胰腺组织缺血、缺氧,防止胰腺坏死^[20]。1)动物实验研究。血必净注射液能改善AP大鼠坏死区胰腺局部微循环和血液流变性,降低毛细血管通透性,保护细胞膜,调节组织修复与再生,对重要脏器的缺血-再灌注损伤有较好的保护作用^[21]。丹参注射液应用于AP大鼠,能降低血清ET-1的含量,能减少血清内MDA,提高保护因子SOD水平,改善微循环障碍程度,减轻胰腺的病理损害,预防水肿型胰腺炎向坏死性胰腺炎转化^[22-23]。2)临床研究。王友帆等应用丹参注射液辅助治疗SAP时可显著降低患者的血黏度,进而改善包括胰腺等重要脏器的微循环障碍^[24]。李江华等发现丹参川芎嗪注射液、丹参治疗重症AP,可下降TXA₂,升高PGI₂,使T/P下降,维持TXA₂和PGI₂之间的平衡,改善胰腺微循环^[25-26]。郑文娟观察重症胰腺炎合并肾损伤患者120例,认为丹参川芎嗪注射液能改善重症急性胰腺炎肾损伤患者的内皮功能以及血液循环状态,缓解肾损伤的进展^[27]。

3.2 抑制炎症介质释放、拮抗炎症介质 动物实验及临床观察发现活血化瘀可通过降低AP患者炎症因子水平进而阻止瀑布式炎症反应,减轻病情严重程度。1)动物实验。复方丹参注射液通过降低血清肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)及血小板活化因子而有效治疗实验性AP^[28]。血必净可以在发病早期降低AP大鼠血清炎症性细胞因子TNF-α、IL-1和IL-6的浓度,缓解AP级联反应中炎症反应的程

度,降低局部胰腺组织损伤程度,降低机体炎症反应,促进早期恢复^[29-30]。2)临床研究。丁炜通过选取急性胰腺炎患者90例,通过观察IL-1、IL-6与TNF-α等指标,发现血必净可有效降低血清炎症因子,清除氧自由基^[31]。邵建伟等发现血必净可降低SAP血清内毒素水平,抑制炎症因子的释放,进而减轻SAP病情严重程度^[32]。赵相等发现复方丹参可有效降低AP患者血清TNF-α和IL-6水平,改善胰腺局部及全身的炎症反应^[33]。龚建娥等发现丹参川芎嗪注射液有抑制抑制炎症介质释放的作用,有利于阻止AP瀑布式炎症反应的发展^[34]。

3.3 保护胃肠黏膜屏障,阻止细菌移位 AP发生时,肠黏膜的屏障功能紊乱,患者出现严重的腹胀、腹痛、肠鸣音减退、排便障碍等,肠黏膜缺血、缺氧,进一步导致肠黏膜上皮的损伤,肠通透性增加。肠屏障的破坏,易继发细菌感染,应用活血化瘀中药治疗可改善肠黏膜血液循环,保护肠黏膜屏障,抑制肠道细菌过度繁殖和减轻内毒素的吸收。黄勇等发现,血必净能调节肠道血管通透性,维护肠道屏障的完整^[35]。舒道等通腑清胰方能调节AP患者血浆TXA/PGI比例,抑制微小血栓形成,改善肠黏膜血液循环,进而减轻肠黏膜缺血再灌注损伤^[36]。降低肠道细菌、内毒素移位从而降低ARDS、MODS的发生率。孔婧等发现清下化瘀方治疗AP,对AP患者的胃肠道及免疫功能有良好的保护作用^[37]。白宁发现通下活血汤可有效改善AP患者肠屏障功能和微循环障碍,临床效果确切^[38]。

4 结论

活血化瘀法治疗AP疗效确切。但目前对其治疗作用机制的研究尚有不足,且没有形成统一的治疗规范,相关的动物实验,临床观察也难以遵循多中心、大样本、双盲法的原则。活血化瘀法治疗AP作用机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 夏敏,沈美琴,陈卫昌.血清促炎细胞因子水平与急性胰腺炎严重程度的相关性研究[J].中华消化杂志,2011,31(6):401-404.
- [2] 洪广秋,叶飞,林浩.AP患者外周血TXA₂、PGI₂、TNF-检测的临床意义[J].放射免疫性杂志,2010,23(1):16-18.
- [3] 王扬,沈云志,范辉,等.丹红注射液对急性胰腺炎患者胰腺血流灌注的影响[J].中华胰腺病杂志,2011,11(3):211-213.
- [4] 陈斌,周鹏志,熊文生,等.中西医结合治疗急性胰腺炎100例疗效分析[J].辽宁中医杂志,2011,38(4):694-695.
- [5] 井平贵,吴芳.活血化瘀治疗急性胰腺炎理论探讨[J].中国社区医师:医学专业,2012,14(27):173.
- [6] 刘朝国.活血化瘀通腑治疗急性胰腺炎62例[J].中国中医药现代远程教育,2009,7(3):99-100.
- [7] 王宇亮,王光昀,王颖方,等.中西医结合治疗急性胰腺炎

- 60例[J]. 河南中医, 2011, 31(1): 67-68.
- [8] 林伟根, 曾灏, 王少丽. 鼻饲活血化瘀中药浓煎液治疗轻型急性胰腺炎疗效分析[J]. 新中医, 2014, 10(46): 73.
- [9] 敖大勇. 中西医结合治疗急性轻型胰腺炎 32例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 1(9): 72.
- [10] 李柏, 田同儒, 茹淑瑛, 等. 通腑行气活血方灌肠在急性胰腺炎治疗中的作用[J]. 现代中医药, 2015, 35(4): 24.
- [11] 蒋益泽, 罗波, 王邵明, 等. 桃红承气汤配合西药治疗急性胰腺炎 120例[J]. 四川中医, 2011, 29(7): 63.
- [12] 裴宏文, 张小玉. 丹参注射液配合清胰汤联合西药治疗急性胰腺炎 88例[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(2): 194.
- [13] 朱克东. 血必净治疗重症急性胰腺炎临床上疗效观察[J]. 2013, 11(7): 1054-1055.
- [14] 白艳华, 梁玉萍. 血必净治疗急性胰腺炎 50例临床分析[J]. 中外医疗, 2015, 36(10): 114-116.
- [15] 王宇亮, 王光响, 王颖方, 等. 中西医结合治疗急性胰腺炎 60例[J]. 河南中医, 2011, 31(1): 67-68.
- [16] 庄伟. 中西医结合治疗急性胰腺炎 46例疗效分析[J]. 临床荟萃, 2012, 27(15): 1339-1340.
- [17] 游绍伟, 詹亚梅, 赵琦. 中西医结合治疗急性胰腺炎 34例临床观察[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(1): 44-45.
- [18] 吴海棠. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(1): 169-170.
- [19] 汪文峰, 方茂勇. 急性胰腺炎微循环障碍的治疗进展[J]. 临床医学, 2012, 32(5): 117.
- [20] 黄海华. 中西医结合治疗急性水肿型胰腺炎疗效观察[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(21): 99.
- [21] 张云民. 血必净对大鼠急性胰腺炎保护作用机制探讨[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(7): 438-439.
- [22] 于忠行, 姚常柏, 董印权, 等. 急性胰腺炎不同阶段应用丹参注射液对大鼠血清内皮素变化的研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 14(4): 97-98.
- [23] 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): 24-25.
- [24] 王友帆, 罗良坚. 丹参注射液对重症急性胰腺炎患者的治疗作用及对血黏度的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(6): 296-298.
- [25] 王媛媛, 康利民, 舒敏. 丹参对重症急性胰腺炎微循环紊乱干预的临床研究[J]. 中华全科医学, 2010, 8(5): 552-553.
- [26] 李江华, 陈刚, 施正雄, 等. 丹参川芎嗪对重症急性胰腺炎微循环紊乱干预的临床研究[J]. 哈尔滨医药, 2015, 35(3): 212-213.
- [27] 郑文娟. 丹参川芎嗪对重症急性胰腺炎肾损伤患者内皮功能及血液流变学的影响研究[J]. 新中医, 2014, 46(6): 79.
- [28] 张家墉, 贾红英, 王少辉. 复方丹参注射液对急性胰腺炎大鼠血清 TNF- α 、IL-6、IL-8 和 PAF 水平的影响[J]. 中西医结合研究, 2012, 4(3): 139-141.
- [29] 徐伟松, 范辉, 刘玉峰, 等. 血必净对急性胰腺炎大鼠血清中 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 浓度的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(29): 2777-2781.
- [30] 刘作良, 杨明施. 血必净对重症急性胰腺炎大鼠热休克蛋白 70 的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(2): 180-183.
- [31] 丁炜, 何蓉, 王金华. 血必净对急性胰腺炎患者血清炎症因子及氧自由基的影响[J]. 当代医学, 2015, 21(23): 134.
- [32] 邵建伟, 周伟君, 盛慧球, 等. 血必净注射液对重症急性胰腺炎治疗中炎症因子的影响[J]. 中国新药与临床杂志, 2013, 32(5): 379-380.
- [33] 赵相, 贾玉东, 刘海涛. 复方丹参联合乌司他汀治疗急性胰腺炎[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(19): 317-318.
- [34] 龚建娥, 方云斌, 汤维新. 丹参川芎嗪注射液对急性胰腺炎临床疗效的影响[J]. 医学研究杂志, 2015, 44(1): 135-138.
- [35] 曾志宇. 急性胰腺炎肠屏障功能障碍的研究现状[J]. 医学综述, 2013, 19(20): 3737-3739.
- [36] 舒道, 董京文, 杨海峰, 等. 通腑清胰方辅助治疗重症胰腺炎的疗效及对肠黏膜屏障功能的保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(21): 280-281.
- [37] 孔婧, 王晓素, 姜清宇, 等. 清下化瘀方对急性胰腺炎胃肠道及免疫功能的保护作用[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(5): 245.
- [38] 白宁. 通下活血汤治疗急性胰腺炎 40例[J]. 中国中医药, 2015, 13(8): 51-53.

(收稿日期 2016-03-09)

(上接第 1704 页)

- [2] 徐绿萍. 浅论取穴准确性的重要性[J]. 针灸临床杂志, 2001, 17(11): 50-51.
- [3] 姜硕, 狄中. 浅论针灸处方中针刺顺序问题[J]. 中医杂志, 2012, 53(7): 620-622.
- [4] 万全. 幼科发挥[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 225-226.
- [5] 王小荣, 张昶, 刘光伟, 等. 张士卿教授运用达原饮治疗小儿发热验案举隅[J]. 中医儿科杂志, 2015, 11(5): 6-7.
- [6] 卫彦, 张睿英, 苏苏, 等. 走罐法治疗小儿发热的临床研究[J]. 中国民间疗法, 2015, 23(8): 23-24.
- [7] 耿梅, 封文南, 梅建娟. 安宫牛黄丸保留灌肠治疗小儿高热的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(9): 59-60.
- [8] 赵桂兰. 刺血疗法治疗小儿发热 100例[J]. 针灸临床杂志, 1996, 13(1): 34.
- [9] 陈丽芸, 王恩杰. 耳尖放血辅助治疗小儿外感发热(风热型)50例的临床观察[J]. 光明中医, 2014, 29(2): 333-334.

(收稿日期 2016-03-28)

针刺百会、四神聪配合康复训练对卒中后疲劳的疗效观察*

尹洪娜¹ 郭玉怀² 李 全^{2Δ}

(1.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1746-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.032

【摘要】目的 观察针刺百会、四神聪配合康复训练对卒中后疲劳患者的临床疗效。方法 60例患者随机分为治疗组和对照组两组各30例。治疗组给予针刺百会、四神聪配合康复训练,对照组给予单纯康复训练,共治疗4周。治疗前及治疗4周后采用疲劳严重程度量表(FSS)及脑卒中专用生活质量量表(SS-QOL)进行评估。结果 治疗组总有效率96.67%优于对照组的80.00%($P < 0.05$)。两组治疗前FSS量表评分、SS-QOL精力部分评分差别不大($P > 0.05$)。治疗后两组FSS量表评分、SS-QOL精力部分评分与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。结论 针刺百会、四神聪配合康复训练可以有效改善卒中后疲劳患者的疲劳状态。

【关键词】 中风后疲劳 针刺 康复

Clinical Observation of Acupuncture at Baihui(GV20) and Sishencong(Ex-hn1) Combined with Rehabilitation Training on Patients of Post Stroke Fatigue YIN Hongna, GUO Yuhuai, LI Quan. *The Second Hospital Affiliated to Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150001, China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of acupuncture at Baihui (GV20) and Sishencong (Ex-hn1) combined with rehabilitation training on the patients of post stroke fatigue. **Methods:** 60 patients are randomly divided into two groups, the treatment group 30 cases and the control group 30 cases. The treatment group were treated with acupuncture at Baihui (GV20) and Sishencong (Ex-hn1) combined with rehabilitation training. The control group were treated with only rehabilitation training. The therapeutic course for both was 4 weeks. All patients were assessed with Stroke Specific Quality of Life Scale (SS-QOL) and Fatigue Severity Scale (FSS) before treatment and 4 weeks after treatment. **Results:** After treatment, the scores of SS-QOL increased and FSS decreased in both groups, especially in the treatment group, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Acupuncture at Baihui (GV20) and Sishencong (Ex-hn1) combined with rehabilitation training on the patients of post stroke fatigue can improve the state of post stroke fatigue.

【Key words】 Post stroke fatigue; Acupuncture; Rehabilitation

卒中后疲劳(PoSF)从上世纪七八十年代开始引起人们的广泛注意。1999年,Ingles等^[1]对卒中后疲劳进行了首次系统的临床研究,将它与卒中后心理情感后遗症相区别,并且对其进行单独评价。专家们将卒中后疲劳定义为“在精神活动中早期出现的一种精力竭感,伴疲劳、缺乏活力和欲望”^[2]。脑卒中后的功能

缺损可以诱发疲劳,PosF直接影响了康复训练水平,进而直接影响到中风后肢体功能恢复、日常活动能力及生活质量的提高。笔者采用针刺百会、四神聪配合康复训练治疗PosF患者60例,观察针刺对PosF患者疲劳程度及生活活动能力的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)中医诊断标准。按1993年在全国急症脑病协作组第2次会议上通过的《中风病辨证诊断标准》^[3]。2)西医诊断标准。根据2005年卫生部疾病控制司、中华医学会神经病学分会制定的《中国脑血管

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81473761);黑龙江省博士后资助课题(LBH-Z13207);黑龙江中医药大学中青年科技攻关项目;黑龙江中医药大学博士创新基金
Δ通信作者(电子邮箱:13304513027@163.com)

病防治指南》制定的关于脑卒中的诊断标准^[4]。3)PoSF的诊断标准^[5]。1月中有2周以上几乎天天出现明显的疲劳症状:(1)疲劳程度与劳累程度不符;(2)疲劳需要休息;(3)休息后体能没有得到恢复;(4)有活动欲望但效率下降;(5)需要努力说服自己来克服不活动的状态;(6)自觉疲劳而难以完成和维持日常生活;(7)劳累后数小时不能缓解疲劳;(8)自身疲劳关注过度。第1条、第2条再加第3~8条中任意3条即可诊断为疲劳。4)纳入标准。性别不限,年龄在40~80周岁;符合脑卒中的中西医诊断标准(包括脑梗死及脑出血),6个月 \geq 病程 \geq 1个月;有疲劳症状,疲劳严重程度量表(FSS) $>$ 36分,中风生存质量量表(SS-QOL)中精力部分积分 \leq 9分;神志清醒,可配合问卷的回答或在医师指导之下可自行填写量表;同意加入此研究并签署书面知情同意书。5)排除标准 伴中度以上抑郁:SS-QOL中情绪部分积分 $>$ 15分;意识不清或合并因较严重认知障碍及完全性失语而不能配合者;合并有严重心、肝、肾疾病及中重度感染者;合并AIDS、贫血、癌症、糖尿病、心衰、甲状腺功能减退、重症肌无力等引起疲劳的疾病;蛛网膜下腔出血、颅脑手术后;既往有脑卒中病史且遗留有功能障碍;患者近3个月内曾参加其他临床试验;恶性肿瘤患者。

1.2 临床资料 选取2014年7月至2015年7月黑龙江中医药大学附属第二医院住院经CT或MRI确诊符合纳入标准的脑卒中患者60例,随机数字表法将符合入选条件的患者分为治疗组、对照组各30例。治疗组男性16例,女性14例;平均年龄(61.16 \pm 8.2)岁;平均病程(3.01 \pm 1.56)个月。对照组男性17例,女性13例;平均年龄(62.23 \pm 8.0)岁;平均病程(2.95 \pm 1.55)个月。两组性别、年龄、病程等资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>$ 0.05)。

1.3 治疗方法 对照组由康复评定师评定后制定不同康复计划^[6],由康复治疗师进行康复训练。康复训练分为生理康复、心理康复两方面。1)生理康复:物理疗法,有氧运动30 min,每天治疗1次,每周治疗5 d,共治疗4周;2)心理康复:认知治疗、心理重塑、家庭心理30分,每天治疗1次,每周治疗5 d,共治疗4周。治疗组选用规格0.30 mm \times 40 mm安迪牌针灸针。取百会、四神聪,向百会透刺,行捻转手法,每分钟200转左右,每针捻针2 min。每日针刺1次,留针30 min,每周治疗5 d,共治疗4周。

1.4 观察指标 治疗前及治疗4周后评价FSS、SS-QOL精力部分评分,所有患者由2名未参与治疗的康复治疗师进行评定。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床指导原则》^[7]制定疗效评定标准。1)临床症状按轻、中、重程度分级。疲劳症状评分标准,0分:无疲劳感。2分(轻度):有疲劳感

但仍能坚持康复训练。4分(中度):有疲劳感,康复训练量减少。6分(重度):疲劳明显,难以继续坚持康复训练。2)临床疗效评定标准。显效:临床症状明显改善,症状积分减少2/3以上。有效:临床症状减轻,症状积分减少1/3以上。无效:临床症状无改善或加重,积分减少不足1/3。

1.6 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,若数据满足正态分布且方差齐性条件,采用 t 检验,两组组间比用成组 t 检验,组内治疗前后比用配对 t 检验;若不满足正态分布且方差齐性条件,则用秩和检验。计数资料用 χ^2 检验,等级资料用Ridit检验进行分析。 $P<$ 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。结果示,治疗组总有效率优于对照组($P<$ 0.05)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	16	13	1	29(96.67) [△]
对照组	30	10	14	6	24(80.00)

与对照组比较,[△] $P<$ 0.05。

2.2 两组治疗前后FSS量表评分比较 见表2。结果示,两组治疗前FSS量表评分差别不大($P>$ 0.05)。治疗后两组FSS量表评分与治疗前比较均改善(均 $P<$ 0.05),且治疗组优于对照组($P<$ 0.05)。

表2 两组治疗前后FSS量表评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗4周后
治疗组	30	42.13 \pm 12.90	32.78 \pm 5.53 ^{*△}
对照组	30	41.88 \pm 13.08	36.13 \pm 6.26 [*]

与本组治疗前比较,^{*} $P<$ 0.05;与对照组治疗4周后比较,[△] $P<$ 0.05。下同。

2.3 两组治疗前后SS-QOL精力部分评分比较 见表3。结果示,两组治疗前SS-QOL精力部分评分差别不大($P>$ 0.05)。治疗后两组SS-QOL精力部分评分与治疗前比较均改善(均 $P<$ 0.05),且治疗组优于对照组($P<$ 0.05)。

表3 两组治疗前后SS-QOL精力部分评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗4周后
治疗组	30	5.90 \pm 1.73	9.18 \pm 2.25 [△]
对照组	30	6.16 \pm 2.91	7.95 \pm 2.13 [*]

3 讨论

中医学认为PoSF的病位在脑,主要病机为阳气虚弱,瘀血阻滞^[8]。脑为元神之府,脑健则精神振奋、思维敏捷,与督脉关系密切。《难经·二十八难》载“督脉

者,起于下极之俞……入属于脑”,督脉统领一身之阳脉,为阳脉之海,总督诸阳,头为诸阳之会。百会穴,位居巅顶,手足三阳经与督脉及肝经的交会穴,又名三阳五会,是升阳益气醒神的要穴^[9]。《备急千金要方》记载“烦闷恍惚,喜怒无常……灸百会一处七壮”。《针灸大成》中记载“百会主心烦闷……心神恍惚”。马蒔在《黄帝内经集解》中指出“脑为髓之海,其输穴在于其盖,即督脉之百会穴。”现代学者用 fMRI 技术探讨针刺百会穴对脑功能的影响,结果提示针刺百会穴具有调节情绪、改善睡眠等作用^[10]。四神聪在百会穴前后左右各 1 寸处,是经外奇穴,可以调节阴阳、充养脑髓,具有健脑醒神之功,《太平圣惠方》最早载“神聪四穴,理头风目眩,狂乱疯痫”,目前临床四神聪被广泛应用于治疗失眠、眩晕、头痛、小儿遗尿、抑郁症等多方面,治疗精神疾病疗效尤为突出。四神聪具有调节脑供血,改善皮质功能的作用^[11]。研究表明,梅花针叩刺百会穴、四神聪可以健脑醒神,明显提高脑梗死急性期患者日常生活能力和认知记忆,对提高卒中后患者生活质量具有重要意义^[12]。也有研究表明百会、四神聪久留针可达到持续降压的作用,百会与四神聪皆为经脉之气汇聚之所,其穴性也皆属阳性,对疏通经脉气血、调和脏腑阴阳起重要作用^[13]。大量文献也说明,百会、四神聪可以有效改善患者失眠,提高睡眠质量。

PoSF 自从首次报导后,疲劳问题也逐渐从卒中后精神情绪障碍中区分出来。疲劳症状和抑郁症状在卒中及其他一些脑外伤患者中,甚至在亚健康人群中都存在一定的相关性,认为二者之间既存在相互交叉部分,但又相互独立^[14]。Tang 等也发现卒中后抑郁是 PoSF 的独立危险因素,既存在不伴疲劳的抑郁,也存在不伴有抑郁的单纯疲劳^[15]。因此在本研究中排除中重度抑郁,主要研究针刺对疲劳的影响。FSS 偏向于评价卒中后患者的疲劳状况(体力疲劳和精力疲劳)^[16],是单维度量表,填写相对来说比较便捷,易被患者接受,是目前国内外比较常用的 PoSF 评价工具。本研究结果表明,治疗后治疗组 SS-QOL 精力量表积分均较治疗前增加,FSS 积分较治疗前积分下降;且治疗组优于对照组,表明针刺百会、四神聪配合康复训练能较好缓解 PoSF 患者的疲劳程度,提高其精力及生活质量的作用。

目前 PoSF 已经引起了西方世界的广泛重视,然而在国内 PoSF 仍然没有得到医护人员的足够重视,且就本研究而言,首先因现代医学对其机制不完全明确,尚无特效药物,亦缺乏研究对照金标准。康复训练虽然疗效比较确切,因其个体化比较强,作为对照组的

参考性略显不足;其次,PoSF 的量化评价是依据患者的主观因素决定的,为保证其相对客观性,需进行大样本评估。本研究表明,针刺百会穴可益气升阳、醒神开窍,四神聪又可发挥改善睡眠,缓解疲劳的效果,两者相辅相成;头针具有简便快捷、易操作的优点;针刺与康复训练均为绿色疗法,值得进一步推广。

参 考 文 献

- [1] Ingles JL, Eskes GA, Phillips SJ. Fatigue after stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1999, 80(2): 173-178.
- [2] Staub F, Bogousslavsky J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue [J]. Cerebrovasc Dis, 2001, 12(2): 75-81.
- [3] 国家中医药管理局脑病急症科研组. 中风病辨证诊断标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1994, 17(3): 64-66.
- [4] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 35.
- [5] De Groot MH, Phillips SJ, Eskes GA. Fatigue associated with stroke and other neurologic conditions: implications for stroke rehabilitation [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2003, 84: 1714-1720.
- [6] 郭丽云, 史长青, 王潞萍, 等. 运动疗法对脑卒中后疲劳患者运动功能和日常生活活动能力的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26(7): 676-678.
- [7] 冯玲, 何玲燕, 茹文亚, 等. 补中益气汤对卒中后疲劳的疗效观察[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(4): 375-376.
- [8] 蓝燕红, 陈仰昆, 陈凤兰, 等. 脑卒中后疲劳中医证候分布特点研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(8): 117-118.
- [9] 谢宗亮, 曹奕. “百会”穴针灸治疗临床体会[J]. 中医药临床杂志, 2008, 20(1): 29-31.
- [10] 陈华德, 殷光磊, 蒋飏, 等. 用 fMRI 技术探讨针刺百会穴对脑功能的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2006, 30(6): 656-659.
- [11] 石涛, 韩东岳, 李铁, 等. 四神聪穴的现代应用规律总结[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(4): 695-696.
- [12] 宋书昌, 卢智, 陈华, 等. 梅花针叩刺百会、四神聪治疗急性期脑梗死合并认知功能障碍的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2014, 30(1): 26-28.
- [13] 董永书, 行书丽. 百会、四神聪穴久留针对高血压患者血压的影响[J]. 针刺研究, 2012, 37(3): 233-236.
- [14] Abu Sanad A, Warsi A, Michel RP, et al. Long-term remission after autologous stem-cell transplantation for relapsed histiocytic sarcoma[J]. Curr Oncol, 2012, 19(4): e289-291.
- [15] Tang WK, Chen YK, Mok V, et al. Acute basal ganglia infarcts in poststroke fatigue: an MRI study[J]. J Neurol, 2010, 257(2): 178-182.
- [16] 吴春薇, 王得新. 疲劳严重度量表中译本应用于脑梗死患者的临床与评价[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2007, 29(9): 608-611.

(收稿日期 2016-05-27)

温针灸结合体位调整护理法治疗椎间盘源性下腰痛临床观察*

程秋平¹ 刘晓瑜¹ 谢 慰¹ 严 森¹ 刘芝俐¹ 田 园² 张 洁² 蒋学余^{1△}

(1. 湖南省岳阳市中医院, 湖南 岳阳 414000; 2. 湖南中医药大学针推学院, 湖南 长沙 410208)

中图分类号: R246 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1749-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.033

【摘要】目的 观察温针灸结合体位调整护理法治疗椎间盘源性下腰痛的临床疗效。**方法** 将 80 例患者随机分为观察组和对照组, 各 40 例。观察组患者采用温针灸结合体位调整护理法进行治疗, 对照组则采用常规护理结合温针灸进行治疗, 每日 1 次, 10 d 为 1 个疗程。连续治疗 3 个疗程后, 两组患者分别进行疼痛程度、Oswestry 功能障碍指数评分、临床疗效比较。**结果** 椎间盘源性下腰痛观察组患者与对照组治疗后临床疗效、Oswestry 功能障碍指数及疼痛积分改善率比较均差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 温针灸结合体位调整护理法疗效优于温针灸结合常规护理法。

【关键词】 椎间盘源性下腰痛 体位调整护理 温针灸

Clinical Observation of Needle Warming Moxibustion Combined with Posture Adjustment Nursing on Discogenic Low Back Pain CHENG Qiuping, LIU Xiaoyu, XIE Wei, et al. Yueyang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hunan, Yueyang 414000, China.

【Abstract】Objectives: To explore the optimal treatment scheme of discogenic low back pain by investigate the clinical curative effect of needle warming moxibustion combined with posture adjustment nursing. **Methods:** 80 cases of patients were randomly divided into 2 groups. 40 cases in the observation group were treated with needle warming moxibustion combined with posture adjustment nursing. Another 40 cases in the control group were treated with routing nursing combined with needle warming moxibustion. Two groups were treated once a day. One treatment course was 10 days. After 3 courses of treatment, the two groups were respectively evaluated in the degree of pain and the Oswestry disability index. The effect indexes were compared before and after treatment between groups. **Results:** The difference was statistically significant between the observation group and the control group in the degree of pain, Oswestry disability index and improvement rate of pain score ($P < 0.05$). **Conclusion:** Needle warming moxibustion combined with posture adjustment nursing has a better clinical effect than routing nursing combined with needle warming moxibustion. So posture adjustment nursing has a high clinical practical value and application significance in the clinical treatment on discogenic low back pain.

【Key words】 Discogenic low back pain; Posture adjustment nursing; Needle warming moxibustion

椎间盘源性下腰痛是除外腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄等的椎间盘退行性疾病, 其源于椎间盘自身的疼痛, 有别于椎间盘突出压迫神经根所带来的根性痛^[1]。其主要临床症状为不过膝的下腰部及腰腿部的非放射性牵扯痛。椎间盘源性下腰痛的发病率呈逐年上升的趋势, 而且发病年龄也存在着年轻化的趋势。目前临床已进行了大量有关其发病机制以及诊断方法的研究, 同时也提出了各种中西医治疗措施, 都存在着一一定的效果, 但是少有合理科学的护理方法治疗腰椎间源性下腰痛以及改善症状的相关文献报道。因此, 本

课题组从上述基础出发, 探索温针灸结合体位调整护理治疗椎间盘源性下腰痛的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2014 年 7 月到 2015 年 9 月期间湖南中医药大学附属医院岳阳市中医医院收治的 80 例椎间盘源性下腰痛患者, 病程均在 2 周内。将所患者按就诊的先后顺序获得选取的随机数字, 再对随机数字进行处理分组, 分为观察组和对照组, 各 40 例。观察组男性 23 例, 女性 17 例; 平均年龄(45.25±6.46)岁; 平均病程(6.43±1.61) d。对照组观察组男性 26 例, 女性 14 例; 平均年龄(44.55±5.15)岁; 平均病程(6.28±1.23) d。两组患者年龄、病程、性别及性别构成比比

* 基金项目: 湖南省科技厅课题(2013sk3095)

△通信作者(电子邮箱: 346252900@qq.com)

较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.2 诊断标准^[2-8] 1)临床症状:(1)以下腰部脊柱中线区域的非放射性牵扯痛为主要表现,疼痛牵扯部位以膝关节以上的腰骶部、臀部、大腿外侧部多见,少数患者可伴有下肢痛,疼痛部位与典型神经根型疼痛定位分布不符。(2)可有或无外伤史,疼痛反复发作,病程多超过半年,疼痛性质难定,以沉重感或下坠感多见,程度轻重不一,症状在患者劳累后或久坐后以及腹压增高时加重,且疼痛在卧床休息后难以立刻缓解。2)体征:以下腰部脊椎棘突部深压痛为主,坐骨神经牵拉实验多为阴性,直腿抬高试验及加强实验为阴性或仅出现腰痛或腰部疼痛明显大于腿痛;且多无明显神经根损害的体征,无下肢肌力及肌张力的改变。3)影像学表现:(1)腰椎 X 线片多作为排除性初筛检查,CT 平扫多无特殊表现,MRI 检查患者通常显示有椎间盘变性,即所谓的“黑椎间盘综合征”;典型表现为 T2W 1 上的单节段低信号以及部分纤维环后部出现圆形或卵圆形的高信号区改变。(2)椎间盘造影表现为椎间盘退变,纤维环轻度破裂,造影剂有少量外溢,能诱发与平时一样的疼痛等阳性特征,而至少 1 个邻近节段椎间盘为阴性对照。4)可通过关节突关节封闭方法排除由关节突退行性变引起的相关疼痛。

1.3 纳入、排除标准 纳入标准:1)符合椎间盘源性下腰痛的诊断标准;2)年龄 18~70 岁;3)常规生化检查(包括 3 大常规、肝肾功能)及心电图检查基本正常者;4)自愿参加该临床研究,签署知情同意书并能积极配合完成实验研究者。排除标准:1)不符合纳入标准;2)2 周之内接受过与本病相关的其他治疗措施者;3)腰椎骨折、椎体滑脱诊断明确者;4)合并有腰椎肿瘤及结核者;合并有严重心脑血管、消化系统和造血系统等疾病及严重糖尿病患者、精神疾病患者;5)未按规定进行系统治疗,无法判断疗效或资料不全以及不配合临床观察等影响疗效判断者。

1.4 治疗方法 两组均给予温针灸治疗。材料用具:华佗牌 SDZ-II 型电子针灸治疗仪(苏州医疗用品厂有限公司),纯艾灸条[北京同仁堂(亳州)饮片有限公司],0.30 mm×40 mm 一次性华佗牌针灸针(苏州医疗用品厂有限公司)。患者取俯卧位,取病变节段椎体及上下椎体的夹脊穴(双侧)、大肠俞(双侧)、膀胱俞(双侧)、腰阳关、委中穴(患侧),上述诸穴常规消毒后,垂直进针刺入约 1 寸,捻转行针得气后连接电针仪;电针刺刺激参数为:连续波 10 Hz、强度从小到大,以患者耐受为准,时间为 30 min;接好电针仪后,取长短为 2 cm 的艾柱段,取双侧大肠俞及腰阳关穴,使 3 穴的毫针针柄从艾柱条正中穿过并用双指捏紧艾柱条使之稳固,从艾柱条上端点燃,用厚纸片垫于皮肤之上用,防止烫伤。每次 1 壮,每日 1 次,10 d 为 1 疗程。1)观察组:采

用体位调整护理方法^[9]。首先对该组患者治疗前进行疼痛分期评估、疼痛程度评估、功能障碍指数及相关体格检查测评;其次治疗期间对该组患者采用体位调整护理:采用针灸推拿科护理常规,绝对卧床休息,并定期对患者进行心理疏导与健康教育;急性期首先采用人工牵引持续牵拉患肢 10 min,然后予红外线治疗仪(TDP)神灯局部照射 15 min;并嘱患者采用患侧在上侧卧位,屈髋屈膝,双手抱膝,让膝盖靠近胸部,至疼痛减轻,并保持体位每次至少 30 min 督促 1 次,每日 3 次。缓解期采用低枕仰卧位休息,并嘱患者注意腰部保暖。2)对照组:采用针灸推拿科护理常规,绝对卧床休息,并定期对患者进行心理疏导与健康教育;上述护理观察均 10 d 为 1 疗程,共治疗 3 个疗程。观察疗程结束后再次对患者进行疼痛程度、功能障碍指数和相关体格检查测评。

1.5 观察指标 1)疼痛评分指标:采用中华医学会疼痛学会监制的视觉模拟评分法(VAS)结合语言评价量表法(VRS)综合评估。10cm 记为总分 10 分。无疼痛为 0 分,10 分表示为最严重的疼痛。2)swestry 功能障碍指数(CODI):选用改编后简体中文版的 Fairbank JC 的“腰痛病情计分表”^[10],采用问卷调查的方式,由医生与患者配合,从疼痛强度、生活情况、提物、行走、坐位、站位、睡眠、社交、出游 9 项分别对患者的腰痛情况进行评价计分。

1.6 疗效标准 疼痛积分改善率:采用 VAS 加权值(尼莫地平法)分析疼痛严重程度变化幅度,评价所有患者的治疗疗效。VAS 加权值=(治疗前 VAS 评分-治疗后 VAS 评分)/治疗前 VAS 评分×100%。治愈:VAS 加权值≥75%,显效:VAS 加权值在 50%~75%;有效:VAS 加权值在 24%~49%;无效:VAS 加权值小于 25%。

1.7 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,计量资料比较采用两独立样本 t 检验或单向方差分析,当数据偏离过大、不满足正态性分布或方差不齐时采用非参数检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用 Radit 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后 VAS 疼痛评分比较 见表 1。两组治疗前后疼痛评分比较差异有统计学意义,且观察组疗效优于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后 Oswestry 功能障碍指数比较 见表 1。两组治疗前后 Oswestry 功能障碍指数差异有统计学意义,且观察组疗效优于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后疼痛积分改善比较 见表 2。观察组疗效优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P <$

表1 两组治疗前后VAS疼痛评分及Oswestry功能障碍指数比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VAS疼痛评分	Oswestry功能障碍指数
观察组 (n=40)	治疗前	5.60±0.88	21.07±5.22
	治疗后	2.35±0.74	7.30±1.37
对照组 (n=40)	治疗前	5.20±0.93	22.35±5.54
	治疗后	3.35±0.70*	10.40±2.31*

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

表2 两组治疗前后疼痛积分改善比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%) [△]
观察组	40	9	23	5	3	37(92.50) [△]
对照组	40	5	18	12	5	35(87.50)

与对照组比较, [△]P<0.05。

0.05)。

3 讨论

中医学将本病归为“痹证”之范畴,认为腰为肾之府,腰痛的根源则之于肾。《素问·病能论》曰“少阴脉贯肾络肺,今得肺脉,肾为之病,故肾为腰痛之病也”。本病的病因多与外感风寒湿邪、内伤劳损、跌仆外伤和肝肾不足等因素有关,病理变化涉及脏腑、经脉、气血等多个层面。本病可分为寒(痰)湿痹阻、气滞血瘀、脾肾阳虚、气血不足和肝肾亏虚5个证型,其病机本质以虚实夹杂,虚证为主^[11]。

椎间盘源性下腰痛的治疗方法多种多样,各具优势,主要分为保守治疗和手术治疗两种^[12]。近年来关于传统针灸疗法治疗椎间盘源性下腰痛的不不断取得新的进展。李述新等^[13]认为温针灸治疗椎间盘源性下腰痛不仅可改善局部血液循环、促进疼痛相关炎症介质与细胞因子的吸收,还能调整免疫功能,消除组织间隙水肿从而解除机械性压迫而治愈疾病^[14]。灸法主要通过热效应干扰、减弱对疼痛的感觉,改善局部血液循环,使局部营养和代谢得到改善^[15]。

在临床治疗过程中,疾病护理一直是一项促进疾病向愈重要辅助手段,一定程度反映了临床医疗的质量与水平高低,甚至影响了疾病的整体疗效与恢复时间;但这往往得不到临床医师和患者的重视。因此,在椎间盘源性下腰痛的治疗过程中,探索如何将疾病的护理与温针灸疗法有效的结合,是当前所有临床医师值得关注的一个重要问题。温针灸疗法虽然具有提高痛阈、促进炎症吸收和退变组织修复等疗效,但存在着止痛效果不够持久等缺点。本研究通过结合体位调整护理方法,将疼痛患者分期护理,通过持续人工牵引、红外线理疗,体位调整等护理方法,可有效的拉开腰椎椎体之间的距离,屈髋屈膝体位的选择减少了椎间盘突出程度,减轻对窦椎神经的机械刺激;同时通过

TDP热疗作用,进一步改善病变椎间盘内部的微循环、促进炎症物质的吸收从而使患者在治疗两次治疗间歇期达到较为持久的止痛效应。

通过此次研究的临床观察与总结,对于椎间盘源性下腰痛患者采用体位调整法和温针灸相结合的综合治疗方案相较于传统的常规护理法和温针灸疗法具有更好的临床疗效。护理工作是临床医疗工作的重要组成部分,疾病的治疗与护理是一个不可分割的整体,良好科学的护理方法不仅可以提高患者的治疗配合度,也可使患者获得良好的心情,甚至提高临床疗效。因此本研究从上述基础出发,将温针灸疗法与体位调整护理法有效结合,不仅使患者获得全面的治疗,让患者的临床疗效得到较好的提升,综合疗效更为显著,更是中医护理法中整体观念的体现。但本次研究也存在着研究样本例数较少,研究时间较短,具体作用机制阐述不明、疗效评价指标等不足。因此关于本病的规范化、标准化,多中心、大样本以及远期综合疗效的进一步研究,是下一步探索椎间盘源性下腰痛最佳治疗方案与诊疗手段的重点与关键。

参 考 文 献

- [1] 杨惠林. 全国腰椎退行性疾病座谈会会议纪要[J]. 中华骨科杂志, 2006, 26(10): 711-716.
- [2] 张继东, 夏群, 苗军. 椎间盘源性腰痛的诊断方法及其临床价值[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(3): 217-220.
- [3] Jaffray FD, O'Brien JP. Isolated intervertebral disc resorption a source of mechanical and inflammatory back pain [J]. Spine, 1986, 23(11): 297-401.
- [4] 郭钧, 陈仲强, 杨民. 椎间盘源性下腰痛的临床研究进展[J]. 中国矫形外科杂志, 2003, 6(3): 331-333.
- [5] Merskey H, Bogduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of chronic pain syndrome and definitions of pain terms [J]. Seattle: IASP Press, 1994, 16(3): 180-181.
- [6] 彭宝淦. 椎间盘源性腰痛的诊疗进展[J]. 中国疼痛医学杂志, 2015, 21(5): 321-326.
- [7] Peng B, Hou S, Wu W, et al. The pathogenesis and clinical significance of a high-intensity zone (HIZ) of lumbar intervertebral disc on MR imaging in the patient with discogenic low back pain [J]. Eur Spine J, 2006, 6(15): 583-587.
- [8] 夏群, Steffen S, 胡永成, 等. 椎间盘源性腰痛的诊断与治疗初步报告[J]. 中华骨科杂志, 2007, 27(3): 162-166.
- [9] 程秋平, 庞海燕, 蒋学余. 体位调整结合三维正骨推拿法治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(11): 98-100.
- [10] 郑光新, 赵晓鸥, 刘广林, 等. Oswestry功能障碍指数评定腰痛患者的可信性[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2002, 12(1): 13-15.
- [11] 马建, 张中, 江中潮, 等. 椎间盘源性腰痛中医辨证分型研究[J]. 中国运动医学杂志, 2013, 32(3): 221-225.
- [12] 杨名胜, 吴叶. 椎间盘源性腰痛的治疗进展[J]. 中国疼痛

医学杂志,2013,19(5):300-304.
 [13] 李述新,姚啸生,李洪久.温针灸治疗椎间盘源性下腰痛的临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(6):166-167.
 [14] 田小刚.穴位埋线合拔罐治疗巨大型腰椎间盘突出症 37

例[J].中国针灸,2007,27(9):684.
 [15] 丁元香.针刺合中药热敷治疗腰椎间盘突出症[J].现代中西医结合杂志,2004,13(20):2746.
 (收稿日期 2016-03-24)

侧卧位直腿牵拉法治疗腰椎间盘突出症疗效观察

刘向龙¹ 刘猛^{2Δ} 余爱民³ 左玉芝¹ 杨玲⁴ 于明克¹

(1.解放军第二五一医院,河北张家口075000;2.解放军66188部队医院,河北宣化075100;3.解放军66455部队门诊部,河北张家口075000;4.河北省张家口市第二医院,河北张家口075000)

中图分类号:R681.5⁺3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1752-03
 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.034

【摘要】目的 观察侧卧位直腿牵拉法对腰椎间盘突出症的治疗效果和对 SF-36 生活质量的影响。方法 将 90 例符合纳入标准的病例按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组常规推拿按摩法配合侧卧位直腿牵拉法治疗,对照组应用常规推拿按摩法治疗。每周 2 次,每次按摩 30 min,10 次为 1 疗程。在治疗前、后腰椎 JOA 评估、SF-36 生活质量和治疗效果进行评分和记录。结果 治疗组总有效率要优于对照组($P < 0.05$);在对腰椎 JOA 评估的评价中,治疗组改善腰背疼痛、臀及下肢痛和/或麻木、步行能力、压痛和/或按压时放射痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1 h)坐位具有较好作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);且治疗组对改善腰背疼痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1 h)坐位的效果优于对照组 ($P < 0.05$)。在对 SF-36 生活质量评分的评价中,治疗组改善生理功能、生理职能、躯体疼痛、情感角色、精神健康具有较好作用($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);且治疗组对改善生理功能、生理职能、总体健康比对照组好($P < 0.05$)。结论 侧卧位直腿牵拉法治疗腰椎间盘突出症疗效显著。

【关键词】 腰椎间盘突出症 侧卧位直腿牵拉法 中医疗法

椎间盘突出症主要病因是椎间盘劳损变性、纤维环破裂或髓核脱出等,刺激或压迫脊神经、脊髓等引起的一系列症状群,临床主要以腰背疼痛、下肢疼痛或麻木为主要表现^[1-4]。本病归属于中医“腰痛”“腰腿痛”范畴^[4]。中医应用推拿疗法对椎间盘突出引起的下肢疼痛麻木具有独特疗效^[4-6],其治疗方法延绵至今,并得到后世医家诸多改进和创新。本研究以中医理论为指导,通过从生物力学角度采用侧卧位直腿牵拉法对椎间盘突出症进行了较为系统的临床治疗和跟踪观察。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断参照《中国整脊学》^[2]。纳入标准:符合椎间盘突出症诊断标准;同意参加本临床试验并签署知情同意书;年龄 18~55 周岁,性别不限;影像学符合 CT 或 MRI 片子上椎间盘突出压迫相应的脊髓者;腰部疼痛并伴下肢有疼痛或麻木者。排除标准:椎间盘髓核脱出或突出严重者、脊柱急性损

伤、重度骨质疏松、已手术治疗者;未控制的高血压、心和造血系统等严重原发性疾病、合并有严重神经、精神心理因素者或不愿加入本研究者;不能排除腰椎结核、肿瘤者;妊娠及哺乳期妇女;近 3 个月内参加过其他临床试验者。

1.2 临床资料 选择 2012 年 5 月至 2014 年 5 月在我院门诊就诊的椎间盘突出症患者共 90 例。应用随机数字表法将 90 例患者分为治疗组与对照组。治疗组 45 例,女性 21 例,男性 24 例;年龄 29~52 岁,平均(41.73±10.84)岁;病程 4~28.5 年,平均(19.45±14.73)年。对照组 45 例,女性 23 例,男性 22 例;年龄 27~53 岁,平均(40.57±12.49)岁;病程 3.5~27 年,平均(16.69±11.45)年。两组资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用掌根推法进行放松;术者站在患侧,对膀胱经及胆经的走向部位用掌根着力,手法力度做到轻而不浮,重而不滞地呈单方向的直线推动由上至下,反复 3 次,以达到使臀部及下肢的肌肉得到有效紧张的目的。治疗手法上常用 4 种按摩手法交

Δ通信作者(电子邮箱:321loveme@163.com)

替进行。1)点穴法:术者对患侧下肢的承扶、委中、承山、跗阳、阿是穴及,下肢各肌肉压痛点用双大拇指点按。2)揉捻法:术者用双拇指指腹交替对患侧膀胱经和胆经回旋揉捻,顺经脉巡行自上而下,对于压痛或者肌肉痉挛僵硬部位,可根据情况加重手法和延长按摩时间。3)滚动法:术者用四指背侧及其掌指关节着力于患侧的治疗部位,术者肘关节微屈曲,以四指掌指关节背侧为支点,腕关节屈伸和前臂的旋转,顺着膀胱经、胆经自上而下滚动,反复2次,且保证术者产生的力持续地作用在肌肉。4)侧扳法:嘱患者健侧卧位,健肢伸直在下,上肢置于胸前。患肢屈曲在上,上肢置于身后。术者立于患侧,一手扶住患者健侧肩前,另一手的前臂尺侧顶住患者臀后。术者通过两手相对用力,逐渐加大对患者腰部的旋转角度,当达到最大限度时用力旋转。治疗组所采用的侧卧位直腿牵拉手法,在常规治疗腰椎手法之后,针对患者下肢疼痛麻木实行牵拉法,主要操作过程为:术者在患者前侧,患者患侧下肢在上。将患者健侧大腿伸直,术者用右手固定患者健侧大腿防止松动及屈膝,患者患侧大腿保持直线的状态,将患侧大腿向患者的头部方向连续牵拉10次,直至让患者后大腿感到牵拉感。每周2次,每次按摩30min,10次为1疗程。

1.4 疗效评价 1)参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]。治愈:腰腿痛症状消失,腰部活动功能正常,直腿抬高试验阴性,能恢复正常活动及工作,疗效率>90%。显效:腰腿痛症状明显减轻,腰部活动功能基本正常,直腿抬高试验>70°,能恢复正常活动及工作,疗效率>70%。有效:腰腿痛症状减轻,腰部活动功能较治疗前

明显改善,直腿抬高试验>60°,生活可自理,疗效率>30%。无效:主要症状、体征无好转,疗效率<30%。2)采取日本腰椎JOA评分标准评价症状积分^[7],于治疗前后进行评估,评价腰椎间盘突出症患者临床症状的改善情况。3)应用健康调查简表(SF-36)评价患者生活质量。4)记录治疗期间出现的不良事件。

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,两组治疗前后比较采用配对样本t检验,两组间比较采用独立样本t检验;计数资料两组总体疗效评价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。治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	45	2	24	19	0	45(100.00) [△]
对照组	45	0	17	21	7	38(84.44)

与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后腰椎JOA评分比较 见表2。治疗后,治疗组改善腰背疼痛、臀及下肢痛和/或麻木、步行能力、压痛和/或按压时放射痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1h)坐位具有较好作用($P<0.05$);对照组的腰背疼痛得到有效改善($P<0.05$),其余症状虽有改善,但与治疗前比较无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组改善腰背疼痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1h)

表2 两组治疗前临床症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腰背疼痛	臀及下肢痛和/或麻木	步行能力	压痛和/或按压时放射痛	直腿抬高试验	感觉障碍	肌力	膝或跟腱反射	睡觉翻身/站立/行走	弯腰	长时间(1h)坐位	举物
治疗组 (n=45)	治疗前	4.73±1.72	4.37±1.88	2.26±1.81	4.21±1.62	4.09±1.25	0.41±0.84	0.23±0.64	0.48±1.09	4.10±1.06	4.23±1.38	4.03±1.29	4.25±1.51
	治疗后	5.91±1.42 [△]	5.29±1.38 [*]	2.83±1.04 [*]	4.88±1.47 [*]	4.48±1.52	0.29±0.74	0.10±0.47	0.76±0.92	4.92±0.96 [△]	4.50±1.03	3.38±1.00 [△]	4.52±1.37
对照组 (n=45)	治疗前	4.69±1.62 [*]	4.65±1.59	2.31±1.65	4.25±1.53	4.11±1.27	0.40±1.01	0.21±0.70	0.50±0.86	4.21±1.02	4.40±1.12	4.10±1.39	4.30±1.57
	治疗后	5.31±1.74	4.93±1.55	2.51±1.74	4.53±1.73	4.31±1.91	0.32±0.87	0.10±0.49	0.70±0.91	4.31±1.30	4.40±1.44	3.97±0.75	4.40±1.59

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。

坐位的效果优于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组患者治疗前后生活质量评分比较 见表3。治疗后,治疗组改善生理功能、生理职能、躯体疼痛、情

感角色、精神健康具有较好作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$);对照组的生理功能、生理职能、总体健康得到明显改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),其余躯体疼痛、情感角色、精神

表3 两组患者治疗前后生活质量评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	生理功能	社会功能	躯体疼痛	活力	生理职能	精神健康	情感角色	总体健康
治疗组 (n=45)	治疗前	60.69±6.38	24.76±7.62	39.41±12.73	31.31±6.28	48.09±6.37	51.06±10.83	43.69±7.47	56.84±7.95
	治疗后	82.53±11.72 ^{**△}	41.38±12.70 ^{**△}	48.34±8.61 [*]	37.72±6.31 [*]	56.81±7.84	59.32±7.38	51.39±8.04 [*]	68.52±9.53 [△]
对照组 (n=45)	治疗前	61.37±9.52	24.58±6.83	40.07±9.58	30.47±5.89	50.18±6.97	52.19±8.52	42.81±6.74	58.05±10.42
	治疗后	71.27±11.51	37.26±8.06	45.51±7.92	35.62±7.43	51.09±10.84	56.72±9.31	48.82±9.03	63.71±11.76

健康、活力、社会功能虽有改善,但与治疗前比较无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组对改善生理功能、生理职能、总体健康较对照组好($P<0.05$)。

2.4 安全性评价 治疗组与对照组均未出现明显不良反应或中途退出治疗研究。

3 讨论

多年来有关腰椎间盘突出症的主要发病机制以机械压迫和化学性神经根炎的学说被广泛接受^[1-4,7],而有关为腰屈伸肌力的改变是导致腰椎间盘突出症发作、迁延反复或加重的重要机制之一^[8-10]。躯干肌力平衡对腰椎生物学稳定性具有重要意义,依据这一特性,通过减轻神经根的压迫,从而有利于减轻受压迫神经根周围的炎症和充血水肿,故认为治疗腰椎间盘突出症的关键在于通过增强腰部肌肉力量,使腰椎的正常生理形态,维持腰椎、脊椎的生物力学平衡^[11-12]。

中医推拿手法通过几千年的演变和传承,至今对本病的治疗起到主要作用^[13-15]。现代医学认为中医推拿可以通过放松腰臀部肌肉痉挛,牵拉使腰椎间隙增宽,以降低椎间盘内压力,增加椎间盘外在压力,以调节后关节,使粘连的关节得以松解,减轻关节、神经根和椎间盘周围的炎症水肿。本研究结果显示,治疗组总有效率要优于对照组($P<0.05$);在对腰椎 JOA 评估的评价中,治疗组改善腰背疼痛、臀及下肢痛和/或麻木、步行能力、压痛和/或按压时放射痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1 h)坐位具有较好作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$);且治疗组对改善腰背疼痛、睡觉翻身/站立/行走、长时间(1 h)坐位的效果优于对照组($P<0.05$)。在对 SF-36 生活质量评分的评价中,治疗组改善生理功能、生理职能、躯体疼痛、情感职能、精神健康具有较好作用($P<0.05$ 或 $P<0.01$);且治疗组对改善生理功能、生理职能、总体健康比对照组好($P<0.05$)。在对结果的分析中,笔者认为本研究通过独特的侧卧位直腿牵拉法,利用机械力量,以骨骼作为杠杆,两边关节作为支点,从恢复失衡的人体力学结构出发,通过术者对腰背肌肉的牵拉,使腰背肌肉得到松解,增强腰椎深部韧带、椎间盘等脊柱关节的稳定性、恢复椎间盘周围的正常间隙,减少压迫,且通过机械锻炼腰背肌肉,可以促进腰背肌肉、脊柱关节周围血液循环,改善充血水肿,降低炎症反应,从而增强肌力协调性和平衡功能,

减少椎间盘的进一步损伤,恢复腰椎及椎间盘周围组织的正常生理形态和生物力学的平衡模式。

总之,侧卧位直腿牵拉法治疗腰椎间盘突出症疗效显著,这一推拿手法的治疗作用主要与通过调整腰椎顺应性,缓解痉挛;改善突出髓核与神经根的相对位置,以达到减轻或解除对神经根压迫;并通过牵拉以松解粘连,被动运动以促进血液循环,减轻神经根周围炎症、水肿,以缓解腰背、下肢的麻木、疼痛不适。从而为今后临床有效治疗腰椎间盘突出症拓展新思路、新方法。

参 考 文 献

- [1] 胡有谷. 腰椎间盘突出症[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:221.
- [2] 韦以宗. 中国整脊学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:410.
- [3] 裘法祖. 外科学:腰椎间盘突出退变和突出症[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:843-849.
- [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,1994:186.
- [5] 商强强. 腰椎间盘突出症的研究进展[J]. 中国实用医药,2008,3(5):104-106.
- [6] 刘洪波. 沈国权与脊柱微调手法[J]. 按摩与导引,2007,23(1):3-4.
- [7] 刘云鹏, 刘沂. 骨与关节损伤和疾病的诊断分类及功能评定标准[M]. 北京:清华大学出版社,2002.
- [8] 翁文水, 沈国权. 推拿治疗腰椎间盘突出症的机理探讨—多源性卡压学说[J]. 按摩与导引,2008,24(1):15-16.
- [9] 徐灵聪, 马海琴. 短杠杆微调法治疗颈源性头痛的临床报道[J]. 颈腰痛杂志,2006,27(4):227-228.
- [10] 聂永全. 牵引推拿针灸治疗腰椎间盘突出症疗效分析[J]. 实用中医药杂志,2013,29(12):1039-1040.
- [11] 徐宏光, 王辉, 靳松, 等. 腰椎间盘突出症髓核内一氧化氮和白介素-6 的检测意义[J]. 颈腰痛杂志 1999,20(1):3-4.
- [12] 李静. 推拿对腰椎间盘突出症患者血液流变学的影响[J]. 山东中医杂志,2010,29(8):545-546.
- [13] 赵炎. 针灸结合推拿治疗腰椎间盘突出症临床研究[J]. 吉林中医药,2011,31(4):344-345.
- [14] 谭燕泉, 林波. 推拿配合针刺综合治疗腰椎间盘突出症的临床疗效[J]. 江苏医药,2013,39(24):3047-3048.
- [15] 赵彬元, 刘强, 颜旺军, 等. 推拿联合蜡疗治疗腰椎间盘突出症 60 例疗效观察[J]. 甘肃中医学院学报,2013,30(4):51-54.

(收稿日期 2016-01-13)

痰瘀同治法对不稳定型心绞痛疗效及血 FINS、hs-CRP 影响的临床观察*

靳宏光¹ 李俊² 李延吉² 郭家娟^{1△}

(1. 长春中医药大学附属医院, 吉林 长春 130021; 2. 长春中医药大学, 吉林 长春 130017)

中图分类号: R541.4 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1755-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.035

【摘要】目的 探讨痰瘀同治法对冠心病不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 72例患者随机分为治疗组和对照组各36例。对照组给予西医规范化治疗,治疗组在对照组基础上加服具有痰瘀同治功用的参红化浊通络方,疗程为2周。观察两组试验前后的心绞痛计分、西雅图心绞痛调查量表(SAQ)积分、血胰岛素(FINS)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)变化,并进行统计分析。**结果** 治疗后两组的心绞痛计分与治疗前比较均明显下降(均 $P<0.01$),且治疗组优于对照组($P<0.05$)。两组治疗前SAQ中5个维度积分组间比较差别不大(均 $P>0.05$)。治疗后SAQ中5个维度积分较治疗前均明显增加(均 $P<0.05$),且治疗组在活动受限程度、心绞痛发作情况及治疗满意度方面均优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗后,两组FINS、hs-CRP水平与治疗前比较均有不同程度改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且治疗组均优于对照组(均 $P<0.05$)。两组治疗过程中安全性指标监测均未见异常,亦未见明显不良反应。**结论** 痰瘀同治法对冠心病不稳定型心绞痛具有良好疗效。

【关键词】 不稳定型心绞痛 痰瘀同治 血胰岛素 超敏C反应蛋白

Clinical Study of Phlegm and Blood Stasis Method on Unstable Angina Pectoris and the Influence on Blood FINS and Hs-CRP JIN Hongguang, LI Jun, LI Yanji, et al. Affiliated Hospital of Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Jilin, Changchun 130021, China.

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy of phlegm and blood stasis in patients with unstable angina pectoris. **Methods:** 72 patients were randomly divided into the treatment group and the control group, 36 cases in each. The control group was given western medicine standardized treatment, while the treatment group was given *Shenhong Huazhuo Tongluo Decoction*. The treatment lasted for 2 weeks. The angina scores, Seattle Angina Questionnaire (SAQ) scores, blood insulin (FINS), and high sensitive C reactive protein (hs-CRP) changes of two groups were observed before and after treatment, and then a statistical analysis was made. **Results:** After treatment, the scores of angina pectoris in the two groups decreased significantly compared with those before treatment ($P<0.01$); and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was little difference between 5 dimensional integration in the SAQ ($P>0.05$). After treatment, 5 dimension scores were significantly increased compared with those before treatment ($P<0.05$). And the treatment group was better than the control group in the degree of activity limitation, as well as angina attack and treatment satisfaction ($P<0.05$). Before treatment, there was little difference between the two groups in hs-CRP and FINS levels ($P>0.05$). After treatment, there were varying degrees of improvement in the levels of hs-CRP and FINS in the two groups compared with those before treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the treatment group were better than the control group ($P<0.05$). In the treatment process, there were no abnormal safety indicators and no obvious adverse reactions found in either group. **Conclusion:** Phlegm and blood stasis method has a good curative effect on unstable angina pectoris. **【Key words】** Unstable angina pectoris; Phlegm and blood stasis; Blood insulin; High sensitive C reactive protein (hs-CRP)

不稳定型心绞痛(UA)是介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的中间临床综合征,以不稳定动脉粥样硬化斑块为主要特征^[1-2],易形成冠状动脉血栓,进

而引起心肌血流灌注急剧减少,进展为心肌梗死几率较高,严重威胁生命安全^[3]。笔者应用痰瘀同治法治疗UA,收到较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1) 西医诊断标准:参照《缺血性心脏病的命名及诊断标准》^[4]及2011年ACC/AHA《不稳定

* 基金项目:吉林省中医药管理局项目(2014-ZC50)

△通信作者(电子邮箱:7420465@qq.com)

型心绞痛/非 ST 段抬高性心肌梗死的诊断和治疗指南》^[5]。2) 中医诊断标准: 参照《中药新药治疗胸痹(冠心病心绞痛)的临床研究指导原则》^[6]及《冠心病中医辨证标准》^[7]。中医辨证为气虚痰瘀阻络证者, 主症胸闷或痛、乏力; 次症气短、脘腹胀满、肥胖、口黏、困倦; 舌脉舌质隐青或瘀暗, 苔腻; 脉滑或涩。具备主症及次症 2 项, 结合舌脉即可诊断。3) 纳入标准: 符合中西医诊断与中医辨证标准者; 年龄 18~70 岁; 签署知情同意书。4) 排除标准: 稳定型心绞痛、急性心肌梗死、重度神经官能症、颈椎病所致胸痛者; 患者合并严重感染、肝肾功能不全、免疫性疾病、凝血纤溶障碍及骨关节病者; 妊娠期或哺乳期患者和过敏体质患者。5) 中止试验的标准: 受试者不愿继续临床试验而中途退出者; 患者在试验期间出现过过敏反应等不良事件, 研究者认为有必要终止本项研究者; 试验期间患者病情加重恶化, 有发生危险事件的可能, 应停止临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2014 年 12 月至 2015 年 7 月期间笔者所在医院符合纳入标准的 UA 住院患者 72 例, 随机分为对照组和治疗组各 36 例。对照组男性 17 例, 女性 19 例; 年龄(60.20±5.30)岁; 病程(7.1±2.9)年。治疗组男性 16 例, 女性 20 例; 年龄(61.60±6.10)岁; 病程(7.8±3.6)年。两组治疗前在性别、年龄、心绞痛计分、中医证候积分等方面差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用西医规范化治疗, 包括抗血小板、抗凝、 β 受体阻滞剂、他汀类、ACEI/ARB 等; 治疗组在对照组基础上加用参红化浊通络方(人参 10 g, 红景天 10 g, 瓜蒌 20 g, 法半夏 10 g, 丹参 15 g, 水蛭 5 g, 降香 10 g 等组成, 新绿色中药配方颗粒), 每次 1 袋, 每日 2 次, 温水冲服, 治疗 2 周。

1.4 观察指标 1) 疗效性指标: 观察两组患者试验前后的心绞痛计分、西雅图心绞痛调查量表(SAQ)积分、血胰岛素(FINS)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)。2) 安全性指标: 血、尿、便常规, 肝、肾功能。

1.5 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计学软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 满足正态性及方差齐性时, 采用 t 检验, 不满足正态性或方差齐性时, 采用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心绞痛计分比较 见表 1。结果示, 治疗后两组的心绞痛计分与治疗前比较均明显下降(均 $P < 0.01$), 且治疗组优于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组 SAQ 积分情况比较 见表 2。两组治疗前 SAQ 中 5 个维度积分组间比较差别不大(均 $P > 0.05$)。治疗后 SAQ 中 5 个维度积分较治疗前均明显增加(均 $P < 0.05$), 且治疗组在活动受限程度、心绞痛

表 1 两组心绞痛计分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	n	治疗后
治疗组	36	11.82±2.38	34	5.11±1.31** Δ
对照组	36	12.13±2.97	31	7.69±1.63**

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。下同。

表 2 两组 SAQ 积分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	活动受限程度	心绞痛稳定状态	心绞痛发作情况	治疗满意程度	疾病认识程度
治疗组	36	治疗前	50.11±11.53	38.17±12.52	40.13±10.57	44.28±15.12	40.22±13.35
		治疗后	75.32±18.91** Δ	49.77±17.65**	69.26±19.96** Δ	65.27±18.61** Δ	62.81±19.63**
对照组	36	治疗前	49.15±10.87	36.39±13.06	38.02±8.78	41.79±13.64	42.13±14.78
		治疗后	61.76±15.73**	46.18±15.46**	50.63±17.33**	54.10±16.27**	59.29±18.55**

发作情况及治疗满意度方面均优于对照组(均 $P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后 FINS、hs-CRP 情况比较 见表 3。两组治疗前 FINS、hs-CRP 水平组间比较差别不大($P > 0.05$)。治疗后, 两组 FINS、hs-CRP 水平与治疗前比较均有不同程度改善($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 且治疗组均优于对照组(均 $P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后 FINS、hs-CRP 水平比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	FINS	hs-CRP
治疗组	36	治疗前	17.69±3.98	5.19±1.39
		治疗后	10.93±2.57** Δ	2.28±0.83** Δ
对照组	36	治疗前	18.34±4.17	5.62±1.58
		治疗后	14.08±2.88*	3.36±1.05*

2.4 安全性评价 两组治疗过程中安全性指标监测均未见异常, 亦未见明显不良反应。

3 讨论

UA 属急性冠脉综合征范畴, 是急性心脏事件的一种。现代研究表明其发病机制主要与炎症、胰岛素抵抗及脂质代谢紊乱有关。hs-CRP 是体内炎症反应的敏感标记物, 与脂蛋白结合, 通过经典途径激活补体, 释放各种炎症因子, 导致斑块不稳定, 并可反映冠心病患者冠状动脉病变的严重程度^[8]。血胰岛素水平亦可作为预测冠脉病变程度的参考指标之一^[9]。同时笔者前期研究中已证实, hs-CRP、FINS 水平在痰瘀证组明显高于非痰瘀证组, 表明 hs-CRP、FINS 均可为冠心病痰瘀证辨证分型提供客观依据^[10]。

UA 具有胸闷胸痛反复发作、经久不愈的特点, 符合中医“久病入络”和“久痛在络”的基本特征。笔者总结已故国医大师任继学教授提出的伏邪理论并结合前期研究认为, 在本虚的基础上, 伏邪(伏痰、伏瘀等)是

冠心病心绞痛发生发展过程中的重要病理因素。目前的研究认为动脉粥样硬化斑块与中医的痰瘀具有相关性,而斑块的不稳定是UA的主要病理基础,因此有效干预痰瘀伏邪亦是治疗UA的有效方法。

参红化浊通络方根据伏痰、伏瘀伏于人体至虚之处的特点,由人参、红景天、瓜蒌、丹参等药物组成,具有益气化痰、活血通络之效。本研究显示,治疗组在心绞痛计分、SAQ积分方面均优于对照组($P < 0.05$),在改善hs-CRP、FINS水平方面亦优于对照组($P < 0.05$)。表明痰瘀同治法对冠心病UA具有良好疗效,并可明显改善血FINS、hs-CRP水平,为该病的防治提供了新思路和方法。

参 考 文 献

- [1] SCHWARTZ RS, BURKE A, FARB A, et al. Microemboli and microvascular obstruction in acute coronary thrombosis and sudden coronary death relation to epicardial plaque histopathology [J]. J Am Coll Cardiol, 2009, 54(23): 2167-2173.
- [2] 田双雁. 高校教师不稳定型心绞痛的血流变观察及通心络治疗作用[J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 23(2): 389-391.
- [3] 徐珠屏. 中西医结合治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(19): 91-94.
- [4] 国际心脏病学会和协会及世界卫生组织临床命名标准化联合专题组. 缺血性心脏病的命名及诊断标准[J]. 中华心血管病杂志, 1981, 9(1): 75.
- [5] 2011 ACC/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline) [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(19): 1920-1959.
- [6] 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: 68-73.
- [7] 中国中西医结合学会心血管专业委员会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志, 1991, 11(5): 257.
- [8] 刘东, 刘增长, 董军, 等. 冠心病患者C反应蛋白的临床意义及阿司匹林的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2000, 16(2): 64-65.
- [9] 蔡琳, 刘汉雄, 燕纯伯, 等. 胰岛素抵抗与冠状动脉狭窄严重程度的关系[J]. 中华心血管病杂志, 2001, 29(9): 538-541.
- [10] 靳宏光, 齐锋. 冠心病痰瘀证客观指标的临床研究[J]. 世界科学技术杂志-中医药现代化, 2013, 15(5): 1032-1036.

(收稿日期 2015-12-11)

当归活血合剂联合四黄液治疗急性痛风疗效观察

欧传双¹ 翟明玉¹ 余翔²

(1. 深圳平乐骨伤科医院, 广东 深圳 518010; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405)

中图分类号: R589.7 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1757-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.036

【摘要】目的 观察当归活血合剂联合四黄液治疗急性痛风的临床疗效。**方法** 将40例急性痛风患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各20例。对照组予别嘌醇、秋水仙碱常规口服治疗; 治疗组予当归活血合剂联合四黄液涂擦连续治疗1周。分别记录两组治疗前后疼痛缓解时间和痛视觉模拟评分(VAS); 检测两组治疗前后血沉(ESR)、C反应蛋白(CPR)、血尿酸(UA)水平。**结果** 两组患者经治疗后疼痛缓解明显, 治疗组的疼痛缓解时间较对照组短($P < 0.05$); 两组VAS评分差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后两组患者ESR、CPR、UA水平均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗组有效率90.00%, 对照组有效率80.00%, 因样本量有限未做统计学分析。**结论** 当归活血合剂联合四黄液能有效缓解急性痛风患者疼痛症状, 降低ESR、CPR、UA水平, 短期疗效确切, 且无明显不良反应。

【关键词】 急性痛风 当归活血合剂 四黄液

痛风属代谢紊乱所致的疾病, 是嘌呤代谢紊乱、尿酸排泄减少所引起的一种尿酸盐沉积所致的晶体相关性关节炎。随着人们饮食结构和生活水平的改变, 痛风在我国的发病率日趋增高^[1]。当尿酸产生过多或排泄过少时, 血液中尿酸盐就会超过正常的饱和度, 出现高尿酸血症, 易导致尿酸盐结晶沉积在关节内外, 由此引

起痛风石的形成^[2]。现代医学通常应用秋水仙碱、别嘌醇等^[3]药物治疗, 疗效虽可, 但副作用较为明显。痛风属于中医学“历节”“热痹”“脚气”等范畴, 中医药治疗痛风临床效果较好^[4]。笔者应用深圳平乐骨伤科医院传统制剂——当归活血合剂联合四黄液, 治疗急性痛风伴痛风石, 临床疗效满意。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:西医诊断符合《常见风湿病诊断标准指南》^[5]中有关痛风的诊断标准者;中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》^[6]中有关湿热瘀阻证的诊断标准者;知情同意并签署知情同意书,且获得本院医学伦理委员会批准者。排除标准:年龄<18岁或>65岁者;对本药过敏者;合并脑血管、心血管、肝、肾及造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;晚期关节炎重度畸形、僵硬、丧失劳动力者;妊娠期、哺乳期妇女;不符合纳入标准,未按规定用药,或资料不全等影响疗效者。

1.2 临床资料 选取2013年9月至2015年9月在深圳平乐骨伤科医院就诊的急性痛风(湿热瘀阻证)患者40例,均符合上述病例选择标准。按照随机数字表法分为对照组和治疗组。其中对照组20例,男性17例,女性3例;年龄33~60岁,平均(49.50±7.70)岁;平均病程(5.10±2.20)年;痛风石部位在第一跖趾关节15例,膝关节2例,踝关节3例。治疗组患者20例,男性18例,女性2例;年龄31~62岁,平均(52.70±6.20)岁;平均病程(4.90±1.90)年;痛风石部位在第一跖趾关节17例,膝关节1例,踝关节2例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 1) 治疗组内服当归活血合剂联合外涂药四黄液(深圳平乐骨伤科医院院内制剂)。(1)内服药。当归活血合剂:当归20g,生地黄20g,赤芍15g,牛膝10g,续断15g,丹参10g,甘草10g,香附(醋制)10g,羌活10g,鸡血藤15g,桂枝10g,木瓜10g,制陈皮10g,连翘15g,红花15g,泽兰10g,蒲公英36g,紫花地丁10g,金银花15g。水煎,每日1剂,早晚分服。(2)外用药:四黄液(大黄、黄连、黄芩、黄柏),痛风石患处涂擦,每日3次。2)对照组给予秋水仙碱1.0mg口服,12h内服用5mg,控制病情后改服别嘌醇,每日3次,每次50mg口服。两组均以7d为1个疗程。两组患者治疗期间停用其他治疗痛风的药物,忌食鸡肉、动物内脏、海产品、香菇等高嘌呤食物,戒酒,多运动,保持每日饮水2000mL以上。治疗1周后观察疗效,并观察不良反应。

1.4 观察指标 观察两组患病关节在用药后疼痛缓解时间,两组治疗前后视觉模拟量表(VAS)评分,并分别检测两组治疗前后血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、尿酸(UA)水平。

1.5 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]制定。显效:临床症状和体征明显改善,实验室指标基本正常。有效:症状和体征及实验室指标均有好转。无效:治疗后临床症状和体征及实验室指标改善不明显或加重。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件处理。正

态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)进行统计描述。治疗前后及组间对照组采用两独立样本比较 t 检验,同组数据组内比较采用配对 t 检验。两组治疗后有效率比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疼痛缓解时间及VAS评分比较 见表1。结果示治疗组疼痛缓解时间较对照组短($P<0.05$)。两组治疗前后VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$),组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组疼痛缓解时间及VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	疼痛缓解时间(h)	VAS评分(分)	
			治疗前	治疗后
治疗组	20	17.70±12.70 [△]	7.90±1.02	1.95±1.93 [*]
对照组	20	35.90±25.20	7.55±1.10	3.65±1.93 [*]

与治疗组比较,[△] $P<0.05$;与本组治疗前比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.2 两组ESR、CRP、UA水平比较 见表2。两组治疗后ESR、CRP和UA水平较治疗前均显著降低($P<0.01$);组间差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组治疗前后ESR、CRP、UA比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	UA(μ mol/L)
治疗组 (n=20)	治疗前	33.45±6.95	24.65±9.92	533.20±104.60 [*]
	治疗后	8.60±4.90 [*]	9.40±3.42	312.30±50.40 [*]
对照组 (n=30)	治疗前	33.10±9.87	30.30±10.70	545.00±95.10
	治疗后	10.95±4.60 [*]	12.14±5.00	345.00±66.60 [*]

与本组治疗前比较,^{*} $P<0.01$ 。

2.3 两组临床疗效比较 见表3。因样本量有限,未做统计学分析。

表3 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	20	13	5	2	18(90.00)
对照组	20	9	7	4	16(80.00)

2.4 不良反应 治疗组有1例服药2d后出现轻微腹泻,无其他不适,未经处理症状自行消除,未影响治疗。对照组8例出现不同程度恶心、腹部不适等消化道反应,予对症处理。

3 讨论

早在《内经》《金匱要略》中就有“痹证”的记载^[8]。《医学正传》谓“肢节肿痛,痛属火,肿属湿,兼受风寒而发动于经络之中,湿热流注于肢节之间”。《格致余论》谓“痛风者,因血受热已沸腾,其后或涉冷水,或立湿地,或扇风取凉,或卧地当风,寒凉外搏,热血得寒,污

浊凝涩所以作痛,夜则痛甚,行于阴也”。《太平圣惠方》中记载“夫白虎风病者,是风寒暑湿之毒,因虚所起,将摄失理,受此风邪,经脉结滞,血气不行,蓄于骨节之间”。《格致余论·痛风》中指出“肢节肿痛,脉涩数者,此是瘀血”。中医学认为,痛风的病因主要是湿、热、痰,主要病机湿热瘀痹,治当清热利湿,活血化瘀,通络止痛^[9]。王刚等以湿热、浊毒、瘀滞为病机,清热利湿,化浊解毒,散瘀止痛为法,治疗急性痛风性关节炎及高尿酸血症46例,效果明显^[10]。张攀科等以清热利湿,活血化瘀为主要法则治疗急性痛风性关节炎39例,疗效明确^[11]。在此原则指导下,通过长期临床筛选验证,笔者采用深圳平乐骨伤科医院传统制剂——当归活血合剂^[12]联合四黄液治疗急性痛风患者疗效确切。

痛风患者多属湿热,本研究根据辨证,选取了40例痛风(湿热证)患者纳入研究。当归活血合剂治当清热解毒、活血化瘀、消肿止痛。瘀而在热,则关节局部红肿热痛,亦有感受外邪所致,治当清热祛风,消肿止痛。故方中首选当归、红花化瘀行血为主药;赤芍、丹参、泽兰活血止痛,凉血;香附、陈皮理气止痛;生地黄清热养阴;紫花地丁、蒲公英清热解毒,消肿散结;川牛膝、续断补肝肾,壮筋骨;连翘、金银花祛风散热,消肿止痛共为辅药。桂枝湿经通阳,引药达肢;鸡血藤、木瓜补血行血,舒筋活络;羌活祛风消肿、止痛,共为佐药。甘草缓急止痛,调和诸药是为使药。诸药伍用,共奏清热解毒、活血化瘀、消肿止痛之功效。结合四黄液(大黄、黄连、黄芩、黄柏)局部外涂擦,大黄、黄连、黄芩三药清热解毒,黄柏清热利湿^[13]。当归活血合剂联合四黄液,内外兼治,共奏清热、活血、止痛之作用。

从研究结果可以看出,两组患者经治疗后疼痛缓解明显;两组患者ESR、CPR、UA水平均较治疗前降低;治疗组有效率90.00%,对照组有效率80.00%,说明两种方法对于缓解痛风患者临床症状均有效。治疗组的疼痛缓解时间较对照组短,说明采用当归活血合剂联合四黄液治疗痛风可以更快缓解病情。秋水仙碱和别嘌醇治疗痛风虽疗效好,但副作用较大,常见的不良反应有恶心、呕吐等胃肠道不适^[14]。本研究中,对照组共有8例出现不同程度恶心、腹部不适等消化道反应。相比西药对照组,治疗组患者服药期间未见明显不良反应,说明治疗组使用中药制剂在达到治疗效果的同时能明显降低不良反应。本研究结果显示当归活血合剂联合外涂药四黄液有一定程度的降低尿酸作

用,并可使急性痛风性关节炎患者血液中ESR、CPR、UA等炎症指标明显下降,揭示其起效的机制^[15]可能是通过降低尿酸,溶解尿酸结晶,抑制炎症从而起到缓解疼痛的作用。本临床研究结果表明,当归活血合剂联合四黄液治疗痛风40例疗效观察能迅速缓解急性痛风患者的红、肿、热、痛等症状,降低痛风患者ESR、CPR、UA水平,具有和西药相当的治疗作用,且安全无明显毒副作用,患者容易接受。本研究也存在一些有待改进的问题,如本研究纳入病例不够多,随访时间不够长,其长期疗效及确切治疗机制有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 石白,殷海波,张锦花. 痛风现代流行病学及其发病机制研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2012,1(6):51-55.
- [2] 曾学军. 2012年中国痛风临床诊治指南解读[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(6):438-441.
- [3] 徐娜,陈海. 治疗痛风药物研究进展[J]. 药学实践杂志,2013,31(1):15.
- [4] 张磊,刘维,吴沅峰. 中医药治疗痛风近况[J]. 世界中医药,2012,10(10):1631-1634.
- [5] 蔡青,韩星海. 常见风湿病诊断标准指南[M]. 上海:第二军医大学出版社,2001:42.
- [6] 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,1994:31-32.
- [7] 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,2002:28.
- [8] 朱婉华,张爱红,顾冬梅. 痛风性关节炎中医证候分布规律探讨[J]. 中医杂志,2012,53(19):1667-1670.
- [9] 吴蕊,王镁. 中医药治疗痛风实验研究简况[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(1):99-100.
- [10] 王刚,陈晓,丁培东. 利湿通络方治疗急性痛风性关节炎及高尿酸血症46例[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(1):181-184.
- [11] 张攀科,杨科朋,张国胜,等. 定痛汤治疗急性痛风性关节炎39例临床观察[J]. 中国医药科学,2013,3(5):108-109.
- [12] 朱美艳,李郑林. 当归活血合剂的质量标准研究[J]. 中医正骨,2007,19(6):3.
- [13] 袁博. 四黄汤外用辅助治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 河南中医,2014,34(9):1743.
- [14] 朱深银,周远大,杜冠华. 防治痛风药物的研究进展[J]. 医药导报,2006,25(8):803-805.
- [15] 鄢斌. 痛风病的中药治疗及其机制研究进展[J]. 亚太传统医药,2010,6(11):164-166.

(收稿日期 2016-01-17)

“二联法”治疗椎间盘型腰椎管狭窄症的临床研究*

杨轶 姚冰 张艳平 刘光锋 郑陶 汪凯 熊彦青
(河北省唐山市中医医院,河北唐山 063000)

中图分类号:R681.5+7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1760-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.037

【摘要】目的 观察叶氏正骨十步手法联合射频热凝靶点治疗椎间盘型腰椎管狭窄症的临床疗效。**方法** 将患者60例随机分为治疗组和对照组各30例,治疗组采用叶氏正骨十步手法联合射频热凝靶点治疗方法,对照组采用叶氏正骨十步手法治疗方法。治疗30d后比较两组患者的症状体征及临床疗效、脊髓功能状态及生活质量评分。**结果** 两组治疗后症状体征综合评分、脊髓功能评分、生活质量评分差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组临床疗效总有效率86.67%,高于对照组的73.33%($P < 0.05$)。**结论** 叶氏正骨十步手法联合射频热凝靶点这种“二联法”治疗椎间盘型腰椎管狭窄症优于单纯正骨疗法,为临床治疗椎间盘型腰椎管狭窄症提供更优的治疗方法。

【关键词】 腰椎管狭窄症 正骨手法 射频热凝靶点

Clinical Study of Duplex Process on Lumbar Spinal Stenosis of Intervertebral Disc YANG Yi, YAO Bing, ZHANG Yanping, et al. Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei, Tangshan 063000, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Ye's ten-step bone-setting manipulation combined with radiofrequency thermocoagulation and target on lumbar spinal stenosis of intervertebral disc. **Methods:** 60 qualified patients with lumbar spinal stenosis of intervertebral disc were randomly divided into the treatment group (30 cases) and the control group (30 cases). The treatment group received Ye's ten-step bone-setting manipulation combined with radiofrequency thermocoagulation target treatment, while the control group received only Ye's ten-step bone-setting manipulation. 30 days after treatment, the symptoms and signs of the two groups were compared, as well as the clinical effect, functional status of the spinal cord and the quality of life scores. **Results:** After treatment, the comparison of symptoms and signs scores, spinal cord function scores, quality of life scores of two groups had significant difference ($P < 0.05$). The total effective rate of clinical efficacy of the treatment group was 86.67%, the control group 73.33%, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Duplex process of Ye's ten-step bone-setting manipulation combined with radiofrequency thermocoagulation targets on lumbar spinal stenosis of intervertebral disc is superior to simple manipulation, providing a better treatment for the clinical treatment of lumbar spinal stenosis of intervertebral disc.

【Key words】 Lumbar spinal stenosis; Bone setting manipulation; Radiofrequency thermocoagulation

椎间盘型腰椎管狭窄症(LSS)是以神经根受压为特征的临床综合征,原因为椎间盘退化、劳损造成腰椎管结构的异常狭窄所致。本病常发生在老年人,严重影响老年患者的日常生活及生活质量^[1]。目前治疗包括保守治疗及手术治疗。无论保守治疗还是手术治疗,各研究报道疗效不尽相同,手术适应证的标准存在争议。射频热凝靶点微创手术日益受到重视^[2]。本研究以叶氏正骨十步手法联合射频热凝靶点治疗LSS取得较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合腰椎管狭窄症的诊断

标准^[3-4];年龄18~70岁;选择保守治疗,未过传统手术治疗;签署知情同意书。排除标准:合并严重心、肝、肾功能不全、血液病、精神系统疾病患者;小于18岁或大于70岁者,妊娠期妇女;强直性脊柱炎、腰椎骨转移瘤、先天性椎管狭窄,腰椎管肿瘤、结核,椎体滑脱Ⅱ度以上者。

1.2 临床资料 选取2014年1月至2015年11月就诊于唐山市中医医院针灸科病房及门诊符合LSS诊断标准的患者。按照患者的就诊顺序,采用简单数字表随机分为治疗组和对照组,各30例。治疗组男性19例,女性11例;平均年龄(49.13±7.32)岁;平均病程(12.45±5.25)个月;病变部位在L₄₋₅的24例,在L₅~S₁的4例,在L₄~S₁的2例。对照组男性21例,女性9例;平均年龄(50.36±8.08)岁;平均病程(12.95±5.83)

* 基金项目:河北省中医药管理局科学技术课题(2016114)

个月;病变部位在 L₄₋₅ 的 25 例,在 L₅~S₁ 的 4 例,在 L₄~S₁ 的 1 例。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 治疗组给予“二联法”,即叶氏正骨十步手法联合射频热凝靶点治疗。叶氏十步正骨手法(揉背、封腰、放通、搬按、牵抖、斜搬、滚送、宣泄、压牵、起伏),揉背:根据正骨手法的不同分别采用俯卧位,侧卧位及仰卧位,嘱患者放松肌肉,配合操作者完成正骨手法。射频热凝靶点治疗:患者俯卧于介入床上,骨盆前方垫薄枕,结合临床症状及体征,确定射频热凝靶点,按常规消毒、铺巾、根据术前设计的穿刺途径在 C 型臂 X 光机(北京北琪科技有限公司生产的 R-2000B 温控射频器及配套的穿刺针以及 C 型臂 X 线机)定点并标记。穿刺针经安全三角入路选用 20 G/144 mm/0.91 mm/5 mm 的穿刺针,侧隐窝入路选用 22 G/97 mm/0.71 mm/5 mm 的穿刺针。通过标记点,刺入靶点,并经 X 线机证实。然后打开射频器,显示阻抗 150~250 Ω 之间,用 100 Hz,0.8~1.0 mA,10 Hz,2.0~3.0 mA 刺激无异常反应后,依次用 50 $^{\circ}\text{C}$ 、60 $^{\circ}\text{C}$ 、70 $^{\circ}\text{C}$ 各治疗 30 s,80 $^{\circ}\text{C}$ 治疗 60 s。对照组:采用单纯叶氏十步正骨手法治疗,方法同上。治疗组先采用叶氏正骨十步手法治疗 20 d,每日 1 次;20 d 后给予射频热凝靶点治疗,治疗 10 d 后统计临床疗效。对照组叶氏正骨十步手法每日 1 次,治疗 30 d。两组疗程均为 30 d。

1.4 观察指标 参照日本骨学会腰痛评定新标准对腰腿痛、间歇性跛行、下肢麻木无力、体格检查、其他症状等出现的严重程度和频次进行评分^[5]。参照日本骨科学会制定的对颈腰脊髓病患者的脊髓功能评分标准,分别就下肢运动功能、感觉、膀胱功能等脊髓功能状态进行评分)。生活质量,采用世界卫生组织生存质量简表对患者治疗前后的生活质量(一般生活能力、情志变化、身体整体状况等方面)进行评分^[6]。

1.5 疗效标准 症状体征、脊髓功能状态、生活质量在治疗前、治疗后、治疗后 1 个月分别给予评分^[7]。将治疗后评分减去治疗前评分的等级差值进行综合评估,以判断疗效。治愈:症状消失或治疗前后症状等级差值=3。显效:主要症状基本消失或治疗前后症状等级差值=2。好转:治疗前后症状等级差=1。无效:治疗前后症状等级差=0。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件分析。组内治疗前后功能评分比较采用配对 t 检验,组间治疗前、治疗后评分比较,采用独立样本 t 检验。两组临床疗效比较,采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状、体征综合评分比较 见表 1。结果

示两组治疗后症状、体征综合评分均较治疗前明显降低($P<0.05$),治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组患者症状、体征综合评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗后 1 个月
治疗组	30	11.43 \pm 1.56	5.43 \pm 1.25	5.05 \pm 1.01* [△]
对照组	30	11.88 \pm 2.01	7.53 \pm 1.31	7.67 \pm 1.71*

与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后同时期比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组患者脊髓功能评分比较 见表 2。两组治疗后脊髓功能评分均较治疗前改善($P<0.05$),治疗组改善更明显($P<0.05$)。

表 2 两组患者脊髓功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗后 1 个月
治疗组	30	4.74 \pm 1.56	7.67 \pm 1.99	7.15 \pm 1.24* [△]
对照组	30	5.03 \pm 1.61	6.24 \pm 1.76	5.98 \pm 1.35*

2.3 两组患者生活质量评分比较 见表 3。两组治疗后生活质量评分均较治疗前改善($P<0.05$),治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组患者生活质量评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗后 1 个月
治疗组	30	83.63 \pm 7.26	55.71 \pm 7.05	57.49 \pm 7.31* [△]
对照组	30	82.98 \pm 8.05	67.95 \pm 7.35	69.97 \pm 7.92*

2.4 两组临床疗效比较 见表 4。治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	好转	无效	总有效(%)
治疗组	30	13	10	3	4	26(86.67) [△]
对照组	30	9	6	7	8	22(73.33)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

腰椎管狭窄是以神经根受压为特征的临床综合症,原因为先天或后天原因造成腰椎管结构的异常狭窄所致,主要症状为腰痛、腿痛。中医学认为该病与先天肾气不足和肾气衰退劳役伤肾有关^[8]。临床上常见于中老年人,常见症状为神经源性间歇性跛行,下腰痛,足底感觉异常等。腰椎管狭窄在老年患者中发病率逐步升高,患者需要面对疼痛的折磨,社会功能严重下降,影响其生活质量^[9]。对本病治疗不但要缓解疼痛,而且还需恢复患者正常的功能,提高患者生活质量,外科手术在缓解疼痛优势明显,但是它破坏了正常的生

理解剖结构,会导致生理功能下降,影响生活质量,内科保守虽然有效,但是发挥疗效缓慢^[10]。因此临床中需要探索既不破坏生理解剖结构,而且起效快,疗效稳定,无复发的治疗方法。本研究在反复的临床实践中,针对椎间盘型腰椎管狭窄症患者,选取了具有中医代表性的叶氏十步正骨手法,和西医微创手术当中的神经射频热凝技术,以此二项治疗做为腰椎管狭窄症的基础治疗,称之为“二联法”治疗。

本研究显示“二联法”治疗椎间盘型腰椎管狭窄症优于单纯正骨疗法。叶氏十步正骨手法是叶希贤主任所创,正骨推拿可以起到理筋调曲,改善椎管容积,通过“筋柔”,达到“骨正”的目的^[11]。而神经射频热凝治疗则是根据临床需要由医生控制仪器发出的刺激或热凝电流的大小,选用不同直径长短的穿刺电极针,形成计划性的精确局限热凝灶,来阻断或改变神经传导,减轻盘性压迫,达到解除疼痛的目的^[12]。此疗法对正常的髓核组织很少累及,对纤维环有修补作用,减轻了椎管内的炎性反应。射频靶点消融可以直接把突出的髓核变性、凝固、解除压迫,从而缓解了椎管的狭窄^[13]。这项治疗可用于对保守治疗无效,不能应用或不能耐受药物治疗,不能手术或不愿接受手术治疗的慢性疼痛患者。这两种方法的有机结合,能大大提高此病的治疗有效率和临床治愈率。

总之,“二联法”临床探索了一条治疗椎间盘型腰椎管狭窄症的新思路和新方法。

参 考 文 献

- [1] 宋娟,吴毅文. 腰椎管狭窄症的非手术治疗—89例临床疗效观察[J]. 颈腰痛杂志, 2015, 36(1): 39-42.
- [2] 寇福新,孙常太. 退行性腰椎管狭窄症的研究进展[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2013, 23(8): 756-759.
- [3] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 3版. 北京:人民军医出版社, 2005: 1687-1711.
- [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: 201-202.
- [5] Japanese Orthopedic Association. Assessment of surgical treatment of low back pain[J]. Jpn Orthop Assoc, 1984, 58: 1183-1187.
- [6] Fayers PM, Asron NK, Bjordal K. On behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. The EORTC QLQ-C30 scoring manual[M]. 3rd ed. Brussels: EORTC, 2001: 6-7.
- [7] 陆伟峰,口锁堂,倪菁琳. 温通针法治疗腰椎管狭窄症远期疗效观察[J]. 中国针灸, 2012, 32(1): 17-20.
- [8] 包志英. 浅谈中医治疗骨性关节炎的体会[J]. 世界新医学信息文摘, 2015, 15(4): 123.
- [9] 黎华,李荣祝,韦建勋. 腰椎后路融合手术473例围手术期并发症分析[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(3): 215-219.
- [10] 夏群,梁威. 椎间盘源性腰痛的诊治进展[J]. 天津医药, 2015, 43(11): 1244-1249.
- [11] 郝军. 筋病理论探析[J]. 中医正骨, 2013, 25(1): 70-73.
- [12] 刘晓燕,彭凯润,杨红军. 射频技术在疼痛性疾病中的应用[J]. 颈腰痛杂志, 2010, 31(5): 378-380.
- [13] 郭德,何书平. 射频靶点消融术治疗腰椎管狭窄症的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(1): 116-117.

(收稿日期 2016-03-09)

京万红软膏对糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤的影响

张艳玲 张 迪 高媛媛

(河北省秦皇岛市第一医院,河北 秦皇岛 066000)

中图分类号:R589.7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1762-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.038

【摘要】目的 探讨京万红软膏对糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤的干预效果。**方法** 随机数字表格法将100例糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤患儿分为观察组与对照组各50例,对照组采取氧化锌软膏干预,观察组则给予京万红软膏干预,比较两组干预效果、干预前后皮损面积评分、皮肤损伤愈合时间及并发症情况。**结果** 观察组治愈率、总有效率分别为72.00%、90.00%显著高于对照组的52.00%、74.00%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组干预5d平均皮损面积评分较干预前均明显下降($P < 0.05$),且观察组下降幅度明显大于对照组($P < 0.05$)。观察组皮肤损伤愈合时间、干预5d平均睡眠时间分别为(4.12±0.67)d、(38.46±1.68)h,较对照组的(6.10±0.40)d、(32.37±2.02)h差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 京万红软膏干预糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤效果明显,能快速促皮肤损伤愈合,进而改善患儿睡眠质量。

【关键词】 京万红软膏 糖尿病母亲 婴儿急性皮肤损伤

糖尿病母亲一种指的是婚育前已患有糖尿病,另一种则是女性妊娠期间首次出现糖尿病,即妊娠期糖尿病,均表现出血糖升高特点,除了影响母亲机体代谢功能外,还可能导致胎儿出生后出现相关并发症^[1-3],如新生儿急性皮肤损伤,这与新生儿特殊皮肤结构、高糖环境、新生儿相关并发症等多种因素有关,对部分特殊部位皮肤损伤患儿来说,若处理不当可能造成功能障碍,严重时甚至引发骨髓炎^[4-5]。为此,重视并采取有效措施防治糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤至关重要。京万红软膏具有活血止痛、祛腐生肌功效,适用于皮肤损伤等病症^[6]。基于此,本研究加以京万红软膏干预糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤,探讨其疗效。报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 抽取本院 2015 年 1 月至 2016 年 5 月收治的糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤患儿 100 例,妊娠糖尿病的诊断标准为^[7]:采用 75 g 葡萄糖负荷进行口服葡萄糖耐量试验(OGTT),空腹、1 h、2 h 血糖值分别为 5.1、10.0、8.5 mmol/L (92、180、153 mg/dL),任何一项血糖值达到或超过上述界值,即可诊断。糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤纳入标准:1)急性皮肤损伤诊断依据《实用儿科学》^[8]相关标准;2)婴儿出生时间 28 d 内;3)表现出急性皮肤潮红症状,严重者伴皮疹或皮肤溃破脱皮;4)患儿监护人知情同意。排除肝肾功能异常、凝血系统疾病、患有病毒感染性皮肤病、相关药物过敏等患儿。随机数字表格法将患儿分为观察组与对照组,各 50 例。观察组中男性 26 例,女性 24 例;胎龄 30~46 周,平均(40.0±3.5)周;其中早产儿 30 例,足月儿 20 例。并发症:低血糖 15 例,新生儿高胆红素血症 6 例。皮肤损伤部位:臀部 20 例,皮肤褶皱处 12 例,皮肤受压部 18 例。对照组中男性 30 例,女性 20 例;胎龄 31~47 周,平均(40.2±3.6)周;其中早产儿 26 例,足月儿 24 例。并发症:低血糖 17 例,新生儿高胆红素血症 7 例。皮肤损伤部位:臀部 22 例,皮肤褶皱处 10 例,皮肤受压部位 18 例。本次研究经院伦理委员会批准,患儿家属知情同意,对比两组患儿性别、并发症、皮肤损伤部位等资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 治疗方法 所有患儿均接受常规护理干预,包括帮助患儿翻身、每天洗浴、擦爽身粉、保持皮肤干燥、纸尿裤更换后清水清洗臀部、并发症对症处理等内容。除此之外对照组加以氧化锌软膏(天津金耀药业有限公司生产,国药准字 H2020849)干预,皮肤损伤部位通过婴儿湿巾擦拭(动作轻柔)、自然风干后,利用无菌棉签蘸一定量氧化锌软膏于损伤皮肤处,厚度 1 mm 左右,3~4 次/d。观察组在常规护理干预基础上加以京万红软膏(天津达仁堂京万红药业有限公司生产,国药准字 Z12020440)外涂,无菌棉签蘸一定量京万红软膏于皮

肤损伤部位,涂抹厚度 1 mm 左右,3~4 次/d。两组均干预 5 d。

1.3 观察指标 1)干预 5 d 后评价疗效,治愈:急性皮肤红肿等症状消失,皮肤恢复正常;有效:急性皮肤红肿等症状明显改善,皮损基本愈合;无效:治疗 5 d 后皮肤损伤症状不变或加重。总有效率=治愈率+有效率。2)观察记录两组患儿干预前、干预 3 d、干预 5 d 皮损面积评分,采取 7 等级评分法,0 分表示皮损面积<10%(即患儿手掌面积),6 分表示皮损面积 90%~100%;另外记录患者皮肤损伤愈合时间及干预 5 d 平均睡眠时间。3)观察患儿用药期间并发症情况,包括轻微感染,表现为患处发红,甚至糜烂、溃疡等;瘙痒,表现为婴儿哭闹,搔抓等。

1.4 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件分析。计数资料以例数(百分比)表示,比较采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组干预 5 d 后疗效比较 见表 1。观察组治愈率 72.00%,总有效率 90.00%,较对照组的 52.00%、74.00%差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组干预 5 d 后疗效比较 $n(\%)$

组别	n	治愈	有效	无效	总有效
观察组	50	36(72.00)	9(18.00)	5(10.00)	45(90.00) [△]
对照组	50	26(52.00)	11(22.00)	13(26.00)	37(74.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组干预前后平均皮损面积评分比较 见表 2。干预前两组平均皮损面积评分比较差异无统计学意义;干预后,观察组干预 3、5 d 平均皮损面积评分均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组干预前后平均皮损面积评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	干预前	干预 3 d	干预 5 d
观察组	50	2.25±0.15	0.46±0.08 [△]	0.16±0.06 [△]
对照组	50	2.23±0.17	1.00±0.13	0.84±0.18

2.3 两组皮肤损伤愈合时间、干预 5 d 平均睡眠时间比较 见表 3。观察组皮肤损伤愈合时间明显短于对照组,干预 5 d 平均睡眠时间明显大于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组皮肤损伤愈合时间、干预 5 d 平均睡眠时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	皮肤损伤愈合时间(d)	干预 5 d 平均睡眠时间(h)
观察组	50	4.12±0.57 [△]	38.46±3.68 [△]
对照组	50	6.10±0.60	32.37±3.12

2.4 两组不良反应比较 观察组轻微感染 2 例(4.00%)、瘙痒 1 例(2.00%),对照组轻微感染 4 例(8.00%)、瘙痒 2 例 (4.00%), 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

相比健康母亲新生儿, 糖尿病母亲新生儿发生急性皮肤损伤风险高。根本原因在于母亲机体高血糖水平致使新生儿各系统生理功能变化^[9]。有研究^[10]表明糖尿病母亲新生儿急性皮肤损伤发生原因较多, 主要包括高血糖环境、新生儿皮肤 pH 值高、机体免疫功能低下、妊娠期高血糖引发较多母婴并发症等, 为此除了基础护理干预外, 给予药物外涂加快皮肤损伤愈合至关重要^[11]。

糖尿病母亲新生儿急性皮肤损伤根据中医理论可归纳为“浸淫疮”“胎疮”, 等其病机主要是热毒浸淫, 风湿侵袭。因此相应的治疗大法则应清热解毒、燥湿。为京万红软膏作为临床一种常见外用中药制剂, 含有黄连、地榆、木瓜、栀子、半边莲、白芷、黄芩、土鳖虫、穿山甲、乳香、赤芍、冰片、没药等 30 种中药成分。其中黄连具有清热解毒、燥湿功效, 适用于黄疸、湿疮等病症, 现代药理学研究表明黄连对肺炎球菌、金黄色葡萄球菌、皮肤真菌等多种病菌有抵抗作用。地榆性寒, 味苦, 具有清热解毒、消肿敛疮功效。木瓜性温, 主要功效为和胃化湿, 对多种肠道菌、葡萄球菌有较强的抵抗作用。栀子主要功效为凉血解毒、清热利湿, 适用于湿热黄疸等病症, 外用能加快软组织愈合。半边莲具有解毒、消肿作用。白芷具有活血排脓、生肌止痛功效; 黄芩具有清热燥湿、解毒功效; 土鳖虫主要功效为破瘀血、消肿止痛; 穿山甲活血散结。乳香主要作用为活血止痛; 赤芍清热泻火、活血化瘀; 冰片消肿止痛; 没药止痛生肌。诸药共奏清热解毒、抗炎消肿、止痛生肌功效^[12]。本研究观察组糖尿病母亲婴儿皮肤损伤患儿经京万红软膏外用 5 d, 其平均皮损面积较干预前明显下降, 且观察组皮肤损伤愈合时间明显比对照组短。表明相比氧化锌软膏, 京万红软膏能更好的改善皮肤损伤症状, 加快皮肤损伤愈合, 这与京万红软膏清热解毒、止痛生肌功效密切相关。动物实验^[13]表明, 京万红软膏能有效促进大鼠皮肤溃疡创面愈合。皮肤损伤红肿、痒、疼痛等症状对患儿睡眠质量造成一定的影响, 本研究结果显示京万红软膏干预后患儿急性皮肤损伤症状明显改善, 有利于其睡眠时间增多, 反映出患儿睡眠质量提高。另

外, 京万红软膏使用后并发症少, 以轻微感染、瘙痒为主, 经对症处理后均可好转^[14-15]。

综上所述, 京万红软膏能明显改善糖尿病母亲婴儿急性皮肤损伤症状, 安全有效。

参 考 文 献

- [1] 汪家安, 王慧琴, 张舒, 等. 150 例糖尿病母亲婴儿早期并发症分析[J]. 安徽医药, 2014, 18(11): 2135-2136.
- [2] Moyer VA. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement [J]. Annals of Internal Medicine, 2014, 160(6): 414-20.
- [3] Crane M, Bain E, Tieu J, et al. Diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015, 4(4).
- [4] 王欣, 高玉先, 李春艳, 等. 糖尿病母亲新生儿皮肤损伤的原因分析及护理对策[J]. 护理学杂志, 2012, 27(13): 31-32.
- [5] Hedderson MM, Xu F, Darbinian JA, et al. Prepregnancy SHBG concentrations and risk for subsequently developing gestational diabetes mellitus [J]. Diabetes Care, 2014, 37(5): 1296-303.
- [6] 张世川, 国大亮, 刘文伟, 等. 京万红软膏临床应用进展[J]. 药学研究, 2014, 12: 718-720.
- [7] Schmidt MI, Matos MC, Reichelt AJ, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus—do the new WHO criteria make a difference [J]. Diabetic Medicine A Journal of the British Diabetic Association, 2000, 17(5): 376-380.
- [8] 胡亚美, 江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 2322, 2341.
- [9] 赵亚玲, 马润玫, 梁琨, 等. 母孕期高血糖及相关因素对新生儿体成分的影响[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(4): 289-292.
- [10] 王欣, 高玉先, 李春艳, 等. 糖尿病母亲新生儿皮肤损伤的原因分析及护理对策[J]. 护理学杂志, 2012, 27(13): 31-32.
- [11] 邵梅芳. 局部氧疗配合过氧化脂肪酸脂液外用治疗新生儿红臀的疗效[J]. 解放军护理杂志, 2011, 28(15): 72, 74.
- [12] 王景文. 京万红软膏治疗皮肤损伤的临床应用研究进展[J]. 药物评价研究, 2014, (37)4: 375-380.
- [13] 张密霞, 王景文, 张德生, 等. 京万红软膏对烫伤及创伤大鼠创面愈合、瘢痕形成的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 3007-3010.
- [14] 徐燕飞. 京万红软膏联合蛋清和蜂蜜治疗重度压疮疗效分析[J]. 安徽医学, 2009, 30(9): 1076-1078.
- [15] 魏贤芹, 李颜, 魏凌云. 京万红软膏在褥疮疮面换药中的应用[J]. 中医杂志, 2006, 47(1): 44.

(收稿日期 2016-06-15)

祛瘀补肾利水方联合微创手术治疗急性期 腰椎间盘突出症的临床观察*

曹秦辉¹ 郎 娜^{2△}

(1.河北省唐山市第二医院,河北 唐山 063000;2.中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

中图分类号:R681.5*3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1765-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.039

【摘要】目的 观察祛瘀补肾利水方联合微创手术治疗急性期腰椎间盘突出症的临床疗效。**方法** 将64例急性期腰椎间盘突出症患者随机分为对照组与治疗组各32例,对照组给予椎间孔镜微创手术治疗,治疗组给予祛瘀补肾利水方联合椎间孔镜微创手术治疗,14d后进行临床评价。**结果** 两组治疗后临床症状、体征、视觉模拟量表(VAS)、日本骨科协会评估治疗评分(JOA)及ODI评分较治疗前均有改善($P<0.05$),治疗组改善程度优于对照组($P<0.05$);治疗组临床总有效率高于对照组($P<0.05$)。**结论** 祛瘀补肾利水方联合微创手术治疗急性期腰椎间盘突出症,能够显著改善临床症状、体征及VAS、JOA、ODI评分,提高临床疗效。

【关键词】 腰椎间盘突出症 祛瘀补肾利水方 椎间孔镜 急性期

Clinical Observation of *Quyū Bushen Lishuǐ Decoction* Combined with Minimally Invasive Surgery on Acute Lumbar Disc Herniation CAO Qinhui, LANG Na. *The Second Hospital of Tangshan, Hebei, Tangshan 063000, China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of *Quyū Bushen Lishuǐ Decoction* combined with minimally invasive surgery on acute lumbar disc herniation. **Methods:** 64 patients with acute lumbar disc herniation were randomly divided into the control group and the treatment group, 32 cases in each group. Foraminal mirror minimally invasive surgery was given to the control group, while the treatment group received *Quyū Bushen Lishuǐ Decoction* combined with foraminal mirror minimally invasive surgery. Clinical efficacy was analyzed after 14 days. **Results:** The clinical symptoms and signs and scores of VAS, JOA and ODI of both groups were improved compared before treatment ($P<0.05$), and the treatment group was better than the control group ($P<0.05$); the total efficacy was higher than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** *Quyū Bushen Lishuǐ Decoction* combined with minimally invasive surgery can improve the symptoms and signs and scores of VAS, JOA and ODI of acute lumbar disc herniation, with a better clinical efficacy.

【Key words】 Lumbar disc herniation; *Quyū Bushen Lishuǐ Decoction*; Foraminal mirror minimally invasive surgery; Acute period

腰椎间盘突出症是脊柱骨科的常见病和多发病,急性期则是由于各种原因导致腰部小关节紊乱,腰部疼痛剧烈,甚至不能行走,属于临床急症范畴,以脱水消肿为主要治疗手段,但停药后易反复发作,严重影响患者的生活与工作^[1]。目前,腰椎间盘髓核微创摘除术在快速消除神经根的机械压迫与腰椎疼痛,提高患者生活质量等方面具有不可替代的作用,且具有损伤小、恢复快等优势,但术后仍会遗留不同程度的腰腿痛等症^[2]。本研究采用祛瘀补肾利水方联合腰椎间盘微创摘除术治疗急性期腰椎间盘突出症,取得了较满意的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所有入选本研究方案的患者,均符合

相应研究标准。诊断标准:西医急性期腰椎间盘突出症诊断标准参照《实用骨科学》^[3]和《外科学》^[4]制定;中医腰痛及痰瘀阻滞、肾气亏虚证诊断标准参照《中医内科学》^[5]制定。纳入标准:符合中西医疾病和证候诊断标准,经过正规保守治疗无效,年龄18~70岁,患者或家属签署知情同意书者。排除标准:存在椎管狭窄、椎体不稳、脊柱结核、肿瘤及强直性脊柱炎等腰椎原发性疾病者,合并出凝血功能障碍者,孕妇或患有精神障碍性疾病者,预期不能按照研究方案规律服药者,正在参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取2014年6月至2015年12月收住我院的急性期腰椎间盘突出症患者64例,采用SPSS随机方法,按照1:1随机原则将其分为对照组与治疗组各32例。对照组中男性19例,女性13例;年龄25~68岁,平均(39.56±7.82)岁;病程2~9d,平均

*基金项目:河北省唐山市科学技术局计划项目(13130247B)

△通信作者(电子邮箱:langna96@126.com)

(5.30±3.64) d; 病变部位中 L₃/L₄ 突出 2 例, L₄/L₅ 突出 24 例, L₅/S₁ 突出 5 例, L₄/L₅/S₁ 突出 1 例; 腰腿痛 VAS 评分为 5~10 分, 平均(8.27±1.41)分。治疗组中男性 20 例, 女性 12 例; 年龄 22~70 岁, 平均(40.13±7.69)岁; 病程 1~9 d, 平均(5.43±3.58) d; 病变部位中 L₃/L₄ 突出 2 例, L₄/L₅ 突出 23 例, L₅/S₁ 突出 6 例, L₃/L₄/L₅ 突出 1 例; 腰腿痛 VAS 评分为 5~10 分, 平均(8.35±1.47)分。两组性别、年龄、病程、病变部位及疼痛程度等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组给予椎间孔镜行经皮髓核微创摘除术治疗, 术后卧床休息、伤口换药、腰背功能锻炼等。治疗组在对照组基础上术后给予祛瘀补肾利水方: 茯苓 20 g, 泽泻 15 g, 陈皮 12 g, 白术 15 g, 苍术 15 g, 川芎 12 g, 延胡索 10 g, 黄芪 30 g, 仙茅 15 g, 巴戟天 20 g, 狗脊 15 g, 鸡血藤 15 g, 牛膝 15 g, 酒萸肉 12 g。每日 1 剂, 水煎至 300 mL, 早晚各服 150 mL。治疗周期 14 d。

1.4 观察指标 观察并记录治疗前后症状与体征评分^[6]、疼痛视觉模拟评分(VAS 评分)、日本骨科协会评估治疗评分(JOA 评分)、腰痛 ODI 评分, 治疗后评价临床疗效及不良反应。

1.5 疗效标准 参照《骨科临床疗效评价标准》^[7]中腰痛手术评定标准制定临床疗效判定标准。治愈: 临床症状消失或基本消失, 腰椎活动度、直腿抬高试验及神经功能恢复, 工作与生活不受影响。显效: 临床症状明显缓解, 劳累时有轻微症状, 腰椎活动度、直腿抬高试验及神经功能基本恢复, 工作与生活基本不受影响。有效: 临床症状有所缓解, 椎活动度、直腿抬高试验及神经功能部分恢复, 工作与生活受到影响。无效: 临床症状、腰椎活动度、直腿抬高试验及神经功能无缓解或加重, 工作与生活受到明显影响。

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, 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 两组治疗前后症状与体征积分比较 见表 1。结果显示两组治疗后腰部疼痛、步行困难、腰椎活动度及直腿抬高试验较治疗前均有改善($P<0.05$), 治疗组对

表 1 两组治疗前后症状与体征积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腰部疼痛	步行困难	腰椎活动度	直腿抬高试验
治疗组 (n=32)	治疗前	4.76±1.20	2.03±0.96	2.34±0.63	4.32±1.49
	治疗后	0.83±0.24 [△]	0.26±0.05 [△]	0.61±0.18 ^{*△}	0.81±0.57 ^{*△}
对照组 (n=32)	治疗前	4.81±1.25	1.98±1.01	2.32±0.67	4.40±1.53
	治疗后	1.97±0.32 [*]	0.57±0.19 [*]	1.28±0.23 [*]	1.79±0.86 [*]

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。

其改善程度优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后 VAS、JOA 及 ODI 评分比较 见表 2。结果显示两组治疗后 VAS、JOA 及 ODI 评分较治疗前均有改善($P<0.05$), 治疗组对其改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 VAS、JOA 及 ODI 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VAS	JOA	ODI
治疗组 (n=32)	治疗前	6.39±2.40	11.79±3.26	49.83±10.16
	治疗后	2.26±0.83 ^{*△}	23.84±5.60 ^{*△}	20.05±6.42 ^{*△}
对照组 (n=32)	治疗前	6.41±2.37	11.48±3.32	50.11±11.30
	治疗后	3.98±1.04 [*]	18.10±5.27 [*]	28.96±8.25 [*]

2.3 两组临床疗效比较 见表 3。结果显示治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	32	21	8	2	1	31(96.88) [△]
对照组	32	14	5	9	4	28(87.50)

与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.4 两组不良反应比较 结果显示两组患者在治疗过程中均未发生明显不良反应。

3 讨论

腰椎间盘突出症的病因和发病机制较为复杂, 目前尚未阐述清楚, 其发病与腰椎退行性病变、椎间盘自我修复能力差、外力长期反复刺激、自身免疫、细胞因子以及突然负重、坐姿不当、腹压增高、受寒与受湿等因素相关, 其发病机制多认为与机械压迫学说、化学性神经根炎学说及自身免疫学说有关^[8-9]。通过椎间盘突出症的病因病机可以看出, 腰腿疼痛、步行困难等临床症状的出现不只是局部机械压迫刺激的结果, 而是多种因素共同作用的产物, 包括局部微循环障碍、炎性因子刺激、机体免疫反应等^[10]。因此, 椎间盘突出的髓核对神经的压迫刺激不是导致腰腿疼痛、步行困难等临床表现的唯一原因, 单纯手术摘除突出的髓核后不能解决全部问题, 部分患者术后仍会出现腰腿痛等不适症状^[11]。基于此, 应加强腰椎间盘突出症微创手术与中医药的联合治疗, 运用手术治疗手段消除髓核对神经的机械压迫, 改善局部微循环, 运用中医药治疗手段调节机体免疫, 减少局部炎症刺激, 促进神经功能恢复。

中医认为腰椎间盘突出症属于“腰痛”“痹证”等范畴, 传统理论认为病因常见于禀赋不足, 肾亏腰府失养, 或风、寒、湿、热诸邪痹阻经脉, 或劳力扭伤, 气血瘀滞, 经脉不通。病机为经脉痹阻, 腰府失养。杨雨果等认

为腰椎间盘突出之髓核属于津液范畴,其病因病机与痰瘀互结理论密切相关^[12]。结合中医传统理论,现代医家认识及既往研究结果,笔者认为痰瘀阻滞、肾气亏虚证是急性期腰椎间盘突出症的主要证候,当以活血化瘀,消痰利水,温补肾气为治疗大法,并运用自拟祛瘀补肾利水方进行治疗。方中茯苓、泽泻相伍,利水渗湿,祛痰化饮,茯苓兼能健脾宁心,并和黄芪益气健脾,以助气血生化之源。川芎、延胡索、牛膝相配,善于活血行气止痛,牛膝兼能补肝肾,强腰膝。鸡血藤活血补血,调经止痛,舒筋活络。仙茅、巴戟天、狗脊相配,补益肝肾,温补肾阳,强壮腰膝。陈皮、白术、苍术相合,燥湿化痰,陈皮兼能调理气机,有助于推动气、血、津液的运行,以助祛痰化瘀之功。酒萸肉滋补肾阴,以防方中温补、活血、祛湿之品损耗阴津。全方共奏活血化瘀、补肾利水之功。

综上所述,祛瘀补肾利水方联合椎间孔镜微创手术治疗急性期腰椎间盘突出症,能够显著改善腰部疼痛、步行困难、腰椎活动度及直腿抬高试验等临床症状与体征以及VAS、JOA、ODI评分,提高患者生活质量及临床疗效,值得临床推广。

参 考 文 献

[1] 张迎春,陈太声.小针刀辅助桃仁四物汤治疗急性期腰椎间盘突出症临床研究[J].四川中医,2016,34(1):165-167.

- [2] 茅义鹏,周英杰.黄芪桂枝五物汤联合椎间孔镜治疗腰椎间盘突出症临床研究[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(4):94-96.
- [3] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].3版.北京:人民军医出版社,2005:1697.
- [4] 陈孝平.外科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:1050-1054.
- [5] 周仲英.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007:496-502.
- [6] 孙广江,姚啸生,杨鹤祥,等.止痛散外用辅助治疗腰椎间盘突出症疗效分析[J].中华中医药学刊,2016,34(2):438-441.
- [7] 蒋协远,王大伟.骨科临床疗效评价标准[M].北京:人民卫生出版社,2005:103-118.
- [8] 曾祥宏,刘兵.腰椎间盘突出症的病因及其机制分析[J].长江大学学报:自然科学版,2010,7(3):56-57.
- [9] 谢艳艳.腰椎间盘突出症发病机理探讨[J].中医学报,2013,28(9):1388-1389.
- [10] 陈卫明,徐鸽,金若敏.腰椎间盘突出症病因病机的研究进展[J].时珍国医国药,2007,18(6):1502-1504.
- [11] 张大通,孙壮.椎间孔镜微创手术配合中药治疗腰椎间盘突出症疗效观察[J].新中医,2011,43(2):72-73.
- [12] 杨雨果,节晓光.关于腰椎间盘突出症的中医病因病机新思考[J].贵阳中医学院学报,2008,30(1):4-6.

(收稿日期 2016-03-21)

醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗急性脑梗死临床研究

陆舒雯

(浙江中医药大学,浙江 杭州 311400)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1767-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.040

【摘要】目的 观察醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗急性脑梗死临床疗效。**方法** 将102例按患者照随机数字表法分为观察组与对照组,各51例。对照组采用神经保护剂常规治疗,观察组在对照组基础上结合醒窍化痰汤加减辅助治疗。两组疗程均为14d。比较两组患者临床疗效,治疗前后神经功能缺损程度(NIHSS)评分、日常生活活动能力评分(ADL)评分、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-8(IL-8)、N-末端脑钠素原(NT-proBNT)、血浆内皮素-1(ET-1)、S100β蛋白、Copeptin水平变化。**结果** 观察组总有效率为90.20%,高于对照组的70.59%($P<0.05$);两组NIHSS评分治疗后明显降低,ADL评分治疗后明显增加($P<0.05$);观察组NIHSS评分治疗后低于对照组,ADL评分高于对照组($P<0.05$);两组血清hs-CRP、IL-8、NT-proBNT水平治疗后明显降低($P<0.05$),且观察组改善优于对照组($P<0.05$);两组血浆ET-1、S100β蛋白、Copeptin水平治疗后明显降低($P<0.05$);且观察组改善优于对照组($P<0.05$);两组均未见严重不良反应。**结论** 醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗急性脑梗死临床疗效明显,安全可靠。

【关键词】 急性脑梗死 醒窍化痰汤 脑神经保护剂

急性脑梗死是临床上一种神经内科疾病。病理学显示脑梗死病灶由周围缺血半暗带及中心坏死区组

成,并且中心坏死区脑细胞严重缺血,其功能完全丧失,缺血半暗带仍有侧支循环与尚存活神经元^[1-5]。

根据流行病学调查研究发现急性脑梗死发病率随着生活水平及社会压力的上升而升高,且于脑梗死急性期随着病情的严重程度也相应出现言语不清以及肌力进行性下降,严重者很可能出现意识障碍等症状,使得患者生命健康和生活质量受到严重影响^[6]。目前,西医常应用脑神经保护剂治疗,但其疗效并不十分理想。近年来随着中医药的不断发展及辨证施治,取得明显的疗效^[7-8]。笔者应用醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗急性脑梗死。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合《第4次全国脑血管学术会议制定》^[9]的关于脑梗死诊断标准;均经CT或MRI证实为脑梗死;发病至入院48h内;均已经医院伦理委员会批准者;签订知情同意书。排除标准:脑卒中、出血性脑梗死等器质性病变者;对本研究应用药物过敏者;严重精神功能障碍者;哺乳期或者妊娠期妇女。

1.2 临床资料 选取2013年6月至2015年6月我院住院急性脑梗死患者102例,均符合上述病例选择标准。依据随机数字表法分为观察组与对照组,各51例。其中观察组男性31例,女性20例;年龄42~73岁,平均(57.83±10.28)岁;病程1~45h,平均(19.87±3.56)h。对照组男性30例,女性21例;年龄41~76岁,平均(58.34±9.79)岁;病程1~46h,平均(20.53±3.72)h。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组应用基础治疗,包括脑神经保护剂、降脂、脑循环、抗血小板、抗凝等,对颅内压上升以及脑水肿以脱水治疗;观察组在基础治疗上醒窍化痰汤加减治疗,组方:郁金15g,栀子15g,法半夏15g,当归10g,川芎10g,石菖蒲10g,水煎服,每日分早晚2次温服,每次服用150mL。两组疗程均为14d。

1.4 疗效标准 基本治愈:患者神经功能缺损程度(NIHSS)评分降低90%~100%,以及患者病残程度0级。显著进步:患者NIHSS评分降低46%~89%,以及患者病残程度1~3级。进步:患者NIHSS评分降低18%~45%。无效:患者NIHSS评分降低17%以下,甚至加重^[10]。总有效率=(基本治愈例数+显著进步例数+进步例数)/总例数×100%。

1.5 观察指标 1)观察两组患者治疗前后NIHSS评分和日常生活活动能力(ADL)评分变化;2)观察两组患者治疗前后血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-8(IL-8)、N-末端脑钠素原(NT-proBNT)水平变化。两组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血5mL,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;3)观察两组患者治疗前后血浆内皮素-1(ET-1)、S100β蛋白、和肽素(Copeptin)水平变化,两组患者均于治

疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血5mL,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,3000r/min离心10min,分离血浆,置于-20℃保存待测;4)观察两组不良反应发生情况。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件处理。计数资料和计量资料分别采用百分率和($\bar{x}\pm s$)表示。采用 χ^2 检验计数资料,组间采用独立样本 t 检验、组内采用配对 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 见表1。结果显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	好转	无效	总有效(%)
观察组	51	27	19	5	46(90.20)
对照组	51	15	21	15	36(70.59)

2.2 两组NIHSS评分和ADL评分比较 见表2。两组NIHSS评分治疗后明显降低,ADL评分治疗后明显增加($P<0.05$);观察组NIHSS评分治疗后低于对照组,ADL评分高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组NIHSS评分和ADL评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NIHSS评分	ADL评分
观察组 (n=51)	治疗前	15.31±3.41	32.31±6.92
	治疗后	4.51±1.07 ^{*△}	61.34±9.83 ^{*△}
对照组 (n=51)	治疗前	15.67±3.56	33.09±7.20
	治疗后	6.58±1.46 [*]	49.78±8.47 [*]

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 两组血清hs-CRP、IL-8、NT-proBNT水平比较 见表3。两组血清hs-CRP、IL-8、NT-proBNT水平治疗后均明显降低($P<0.05$),观察组改善优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组血清hs-CRP、IL-8、NT-proBNT水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-8(μmol/L)	NT-proBNT(pmol/L)
观察组 (n=51)	治疗前	16.56±2.17	27.13±5.46	398.21±43.28
	治疗后	7.65±1.41 ^{*△}	12.12±2.30 ^{*△}	145.31±27.35 ^{*△}
对照组 (n=51)	治疗前	16.41±2.25	27.40±5.61	387.51±51.41
	治疗后	12.28±2.98 [*]	20.62±4.34 [*]	231.46±37.58 [*]

2.4 两组血浆ET-1、S100β蛋白、Copeptin水平比较 见表4。两组血浆ET-1、S100β蛋白、Copeptin水平治疗后明显降低($P<0.05$),观察组改善优于对照组($P<0.05$)。

表4 两组血浆 ET-1、S100 β 蛋白、Copeptin 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ET-1(ng/L)	S100 β 蛋白(μ g/L)	Copeptin(pmol/L)
观察组 (n=51)	治疗前	87.45 \pm 8.76	1.47 \pm 0.28	7.84 \pm 1.42
	治疗后	66.43 \pm 7.14 [△]	1.08 \pm 0.17 [△]	2.57 \pm 0.49 [△]
对照组 (n=51)	治疗前	89.04 \pm 8.91	1.50 \pm 0.30	7.65 \pm 1.47
	治疗后	75.43 \pm 7.57*	1.29 \pm 0.21*	4.46 \pm 1.13*

2.5 不良反应 两组均未见严重不良反应。

3 讨论

中医学认为急性脑梗死属“中风病”范畴。中医学理论认为脑梗死是由于气血素虚,加之情绪忧怒、劳倦内伤及饮酒饱食,从而使瘀血阻滞,痰热内蕴,导致脑脉痹阻,最终出现昏仆不遂,发为中风^[11-12]。临床应以醒神开窍、清热化痰、活血通络为主。笔者本研究采用醒窍化痰汤加减治疗,方中郁金具有行气解郁、开窍化痰、行气活血功效;栀子具有清热泻火解毒、清热凉血功效;法半夏具有燥湿化痰、消痞散结、降逆止呕功效;当归、川芎具有活血通络功效;石菖蒲具有开窍醒神、化湿功效。笔者本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,观察组 NIHSS 评分治疗后低于对照组、ADL 评分高于对照组,提示醒窍化痰汤辅助治疗可明显提高治疗疗效,改善患者日常生活能力及减轻患者神经功能缺损。

ET 作用机理主要是能够激活钙离子通道,从而促使钙离子向细胞内部内流,引起血管平滑肌的收缩。当机体内皮受到损伤时,可促进 ET 的合成以及释放,使机体内 ET 浓度迅速升高,与血管平滑肌上的受体相互结合,调节血管紧张度促使血管的收缩^[13]。S-100 β 蛋白是一类小分子钙结合蛋白,主要位于机体中枢神经少突胶质细胞以及星形胶质细胞的内部,同时 S-100 β 也是一种神经胶质细胞的标记蛋白,其在脑梗死患者周围区域广泛分布,在患者梗死面积扩大以及神经功能恢复缓慢的过程中起到了非常重要的作用^[14]。急性脑梗死患者其病情变化与缺血再灌注以及机体的急性炎症反应之间具有着重要的联系,而在机体炎症反应中,主要的炎症因子包括有 IL-8、hs-CRP 以及 TNF- α ^[15]。有报道显示,copeptin 以及 NT-proBNT 水平是目前发现的两种新的脑血管疾病生物学指标^[16]。其中血清 copeptin 水平与脑血管疾病不良预后之间具有着正相关关系,copeptin 含量的增加将加重机体神经细胞的损伤,并进一步促进脑水肿的发生;而 NT-proBNT 作为 BNT 的一种裂解产物,在脑内有较高的含量,NT-proBNT 水平与机体脑梗死的发生具有明显相关性。本研究结果表明,观察组血清 hs-CRP、IL-8、

NT-proBNT 水平治疗后低于对照组,观察组血浆 ET-1、S100 β 蛋白、Copeptin 水平治疗后低于对照组,提示醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗可通过降低血清 hs-CRP、IL-8、NT-proBNT 水平及血浆 ET-1、S100 β 蛋白、Copeptin 水平,减轻症状。

综上所述,醒窍化痰汤加减辅助脑神经保护剂治疗急性脑梗死临床疗效明显,安全可靠。

参 考 文 献

- [1] 孙建. 抗栓治疗在急性脑梗死治疗中的应用分析[J]. 医药卫生:文摘版,2015,4(14):33-33.
- [2] 顾学兰,丁新生,狄晴,等. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. 中国新药与临床杂志,2005,34(2):113-116.
- [3] 郭毅,周志斌,姜昕,等. 急性脑梗死患者颈动脉斑块与血清 C 反应蛋白及白细胞计数的关系[J]. 临床神经病学杂志,2003,16(5):266-268.
- [4] 贺茂林,陈清棠. 急性脑梗死的溶栓治疗时间窗及其病理生理[J]. 中国危重病急救医学,2000,12(5):315-317.
- [5] 兰天,呼日勒特木尔. 脑卒中流行病学现状及遗传学研究进展[J]. 疑难病杂志,2015,14(9):986-989.
- [6] 刘国权,王四安,梁昌华. 基层医院急性脑梗死流行病学特点及预后分析[J]. 右江医学,2013,41(9):555-556.
- [7] 于翔,罗俊超. 中医辨证施护对急性脑梗死患者神经功能缺损和日常生活能力的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):247-248.
- [8] 陈萍. 中西医结合治疗急性脑梗死 58 例[J]. 河南中医,2015,35(7):1537-1538.
- [9] 中华医学会全国第 4 次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 临床荟萃,1988,29(8):367-368.
- [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,2002:99-101.
- [11] 张景江,丁为国,王颖,等. 中西医结合治疗急性脑梗死的临床观察[J]. 河南中医学院学报,2013,24(5):84.
- [12] 千玲玲,贾奎. 醒脑静注射液对急性脑梗死患者脑保护作用及白介素-6、白介素-8 水平的影响[J]. 中成药,2013,35(8):1633-1636.
- [13] 戴文卓,石静萍,葛剑青,等. 厄贝沙坦对急性脑梗死患者血浆溶血磷脂酸、内皮素-1 和血清一氧化氮含量的影响[J]. 临床神经病学杂志,2007,20(2):81-83.
- [14] 黄建辉,吴海雄. 急性脑梗死患者血清 hs-CRP 和 S-100 β 蛋白水平动态检测及其临床意义[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(20):9-10.
- [15] 袭祥印. ACI 患者血清 hs-CRP、IL-6、IL-8、TNF- α 水平检测及分析[J]. 山东医药,2011,51(3):83-84.
- [16] 陈胜会,李春鹏,俞娟,等. 阿加曲班注射液对急性脑梗死患者血清 copeptin、NT-proBNP 水平及临床疗效的影响[J]. 中国生化药物,2015,35(3):150-152.

(收稿日期 2016-03-33)

中药干预重症患者胃肠功能障碍的临床观察*

郭淋[△] 杨宇 黄柏文 高天野 覃进 杨俊
覃江 柯海航 陈雪波 指导 赖跃进
(广西壮族自治区柳州市中医院,广西 柳州 545001)

中图分类号:R574.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1770-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.041

【摘要】目的 研究中药干预对重症患者胃肠功能障碍的临床疗效。**方法** 80例患者随机分为治疗组(中药+西药常规干预)、对照组(西药常规干预)各40例。观察周期为7d。观察两组APACHE II评分、潜血试验、腹腔内压、是否有创通气、肠内营养是否达标、是否存在胃潴留、是否存在腹泻等指标的变化。**结果** 治疗组总有效率92.50%优于对照组的70.00%($P<0.05$)。治疗组治疗第7日APACHE II评分、胃肠功能评分和膀胱内压水平与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),对照组治疗第7日胃肠功能评分和膀胱内压水平与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),而APACHE II评分与治疗前比较差别不大($P>0.05$)。治疗组第7日APACHE II评分、胃肠功能评分和膀胱内压水平均优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗组腹泻发生率17.50%、胃潴留发生率5.00%均低于对照组的40.00%、25.00%($P<0.05$)。治疗组肠内营养达标率85.00%亦优于对照组的55.00%。治疗后治疗组潜血阳性率47.50%、有创通气率37.50%均分别优于对照组的80.00%、67.50%(均 $P<0.05$)。**结论** 在常规西药干预治疗的基础上合中药干预,对重症患者胃肠功能障碍疗效确切,并可提高患者肠内营养耐受性。

【关键词】 胃肠功能障碍 中药干预 肠内营养

Clinical Research of Interventing of Traditional Chinese Medicine on Severe Concurrent Gastrointestinal Dysfunction GUO Lin, YANG Yu, HUANG Bowen, et al. Liuzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangxi Zhuang Autonomous Region, Liuzhou 545001, China.

【Abstract】Objective: To research the effect of TCM on patients with gastrointestinal dysfunction in ICU, and evaluate its relevance to the tolerance of gastrointestinal nutrition. **Methods:** 80 patients with severe concurrent gastrointestinal dysfunction were randomly divided into two groups: A group (TCM& conventional Western medicine group) and B group (conventional Western medicine group). The observe period was 7 days. The evaluating indicators included: gastrointestinal function score, APACHE II scores, occult blood test, intra-abdominal pressure, whether invasive ventilation occurred, whether the Intestinal nutrition was up to the standard, whether gastric retention or diarrhea occurred. **Results:** In the aspect of clinical curative effect, APACHE II scores, gastrointestinal function scores, intra-abdominal pressure, occult blood test and the efficacy of enteral nutrition compliance rate, A group was superior to B group. Patients who were from tracheotomy, gastric retention or diarrhea in A group were less than those in B group. **Conclusion:** On the basis of conventional treatment combined with traditional Chinese medicine treatment, it can improve the gastrointestinal dysfunction and the tolerance of gastrointestinal nutrition in

【Key words】 Gastrointestinal dysfunction; Intervention of traditional Chinese medicine; Enteral nutrition

胃肠功能障碍与衰竭是多器官功能障碍综合征和多器官功能衰竭发生发展的一个重要影响因素,胃肠道被认为是多器官功能衰竭始动器官,因为肠道是全身性菌血症和毒血症的触发器,也是炎性介质的始动器^[1-2]。重症患者胃肠道功能障碍发生率高。多个研究证实,高达62%的ICU患者发生胃肠道症状。越来越多的证据表明重症患者中胃肠道疾病的发展与预后不良密切相关。早期制定目标导向治疗方案可以改善重症患者器官功能和预后^[3-4]。笔者在广西名中医赖跃进

教授带领下应用泻胃化痰止血糊剂治疗及预防重症患者并发应激性溃疡^[5]的基础上,采用益气健脾、升清降浊,行气消痞、健脾和胃等消补并行之整体调节方法,进一步探讨中医药治疗重症患者胃肠功能障碍的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:1)诊断标准。参照中华医学杂志编委会制订的《关于重修多脏衰病期分期诊断及严重程度分期标准》,其中对胃肠道功能障碍诊断标准如下:腹部胀气,肠鸣音减弱,诊断为1分;腹部高度胀气,肠鸣音接近消失,诊断为2分;麻痹性肠梗阻或应激性溃疡

*基金项目:柳州市科技局基金项目(2010030705)
[△]通信作者(电子邮箱:dr.guo2001@163.com)

出血,诊断为3分;以上评分 ≥ 3 分即可诊断为胃肠道功能障碍。王今达等认为胃肠功能不全属中医学“腹胀满、呕血、便血、肠痹”范畴,应用疾病诊断及评分可以作出诊断:1分,腹部胀气,肠鸣音减弱;2分,高度腹部胀气,肠鸣音近于消失;3分,麻痹性肠梗阻,应激性溃疡出血(具有1项即可诊断)^[6-7]。2)纳入标准。符合诊断标准;18岁 \leq 年龄 \leq 80岁;患者或家属自愿参与本次临床实验,并签署知情同意书。3)排除标准。存在消化性溃疡出血、肝硬化食管胃底静脉曲张破裂出血者;存在幽门梗阻、机械性肠梗阻、消化道肿瘤者;慢性消耗性疾病终末期;因死亡、出院中止治疗者。

1.2 临床资料 选取2010年1月至2015年6月笔者所在医院符合纳入标准的胃肠功能障碍重症患者80例,随机分为治疗组和对照组,各40例。治疗组男性23例,女性17例;年龄(46.0 \pm 2.2)岁;原发病急性脑卒中12例,重型颅脑损伤8例,脓毒症休克10例,重症肺炎4例,重症胰腺炎6例;胃肠功能评分(2.23 \pm 0.97)分;膀胱内压(13.93 \pm 5.17) cmH₂O;大便次数(0.45 \pm 0.82)次;APACHE II评分(19.28 \pm 7.48)分;潜血实验阳性23例,潜血实验阴性17例;有创通气28例,未有创通气12例。对照组男性21例,女性19例;年龄(44.0 \pm 2.8)岁;原发病急性脑卒中13例,重型颅脑损伤9例,脓毒症休克8例,重症肺炎5例,重症胰腺炎5例;胃肠功能评分(2.35 \pm 0.86)分;膀胱内压(13.90 \pm 5.55) cmH₂O;大便次数(0.53 \pm 0.75)次;APACHE II评分(18.15 \pm 7.60)分;潜血实验阳性22例,潜血实验阴性18例;有创通气29例,未有创通气11例。两组在性别、年龄、入院第1日APACHE II评分,胃肠功能评分、膀胱内压、潜血实验等方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组干预方法:1)药物口服干预^[8],包括枸橼酸莫沙必利片、奥美拉唑钠、磷酸铝凝胶、双歧杆菌三联活菌胶囊;2)积极治疗原发疾病,避免和消除诱发因素;3)维持生命脏器的支持疗法,如呼吸支持、血管活性药物使用等;4)加强营养支持,行肠内营养治疗^[9]。干预周期均为7 d。治疗组干预方法:基础干预方法同对照组,另加用中药治疗。胃潴留为主者(脾胃气滞),以行气导滞为治则,以枳实消痞汤为基本方:党参15 g,白术12 g,茯苓15 g,半夏12 g,枳实15 g,厚朴12 g,麦芽15 g,黄连10 g,炙甘草6 g,生姜6 g;若伴大便秘结者加生大黄8 g;气滞重者加广木香10 g,砂仁10 g。腹泻为主者,且辨证符合脾胃气虚者,以补气健脾为治则,以参苓白术散为基本方:党参15 g,炒白术12 g,茯苓15 g,炙甘草10 g,山药15 g,扁豆12 g,薏苡仁10 g,砂仁10 g(后下),桔梗10 g,若伴水样便加石榴皮12 g,诃子12 g,赤石脂10 g。每剂加水500 mL后浓煎至100 mL,分早晚两次予适温鼻饲胃

内灌注,干预周期均为7 d。

1.4 观察指标 胃肠功能评分;APACHE II评分;潜血试验;腹腔内压;是否气管插管;24 h胃潴留量;腹泻情况;肠内营养达标情况。纳入后第1日至第7日,每日观察1次。

1.5 疗效标准 显效:胃肠功能障碍严重程度改善3分者。有效:胃肠功能障碍严重程度改善1分,但不及3分者。无效:胃肠功能障碍严重程度改善不足1分者或加重者。

1.6 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,组间不同时间点采用重复测量数据的方差分析。计数资料以率或构成比表示,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,治疗组总有效率优于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	40	10	27	3	37(92.50) [△]
对照组	40	4	24	12	28(70.00)

与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后APACHE II评分、胃肠功能评分和膀胱内压水平比较 见表2。治疗组治疗第7日APACHE II评分、胃肠功能评分和膀胱内压水平与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),对照组治疗第7日胃肠功能评分和膀胱内压水平与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),而APACHE II评分与治疗前比较差别不大($P > 0.05$)。治疗组第7日APACHE II评分、胃肠功能评分和膀胱内压水平均优于对照组(均 $P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后APACHE II、胃肠功能评分和膀胱内压比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APACHE II(分)	胃肠功能(分)	膀胱内压(cmH ₂ O)
治疗组 (n=40)	治疗前	19.28 \pm 7.48	2.23 \pm 0.97	13.93 \pm 5.17
	治疗第7日	14.10 \pm 5.70 [△]	0.60 \pm 0.87 [△]	7.08 \pm 3.54 [△]
对照组 (n=40)	治疗前	18.15 \pm 7.60	2.35 \pm 0.86	13.90 \pm 5.55
	治疗第7日	17.83 \pm 8.48	1.25 \pm 1.21*	8.70 \pm 3.62*

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组同期比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。下同。

2.3 两组腹泻、胃潴留发生率与肠内营养达标率比较 见表3。结果显示,治疗组腹泻、胃潴留发生率均低于对照组(均 $P < 0.05$)。治疗组肠内营养达标率亦优于对照组($P < 0.05$)。

2.4 两组潜血阳性率、有创通气率比较 见表4。结果显示,治疗前两组潜血阳性率、有创通气率差别不大(均

表3 两组腹泻、胃潴留发生率、肠内营养达标率比较 n(%)

组别	n	腹泻	胃潴留	肠内营养达标
治疗组	40	7(17.50) [△]	2(5.00) [△]	34(85.00) [△]
对照组	40	16(40.00)	10(25.00)	22(55.00)

表4 两组潜血阳性率、有创通气率比较 n(%)

组别	时间	潜血阳性	有创通气
治疗组	治疗前	23(57.50)	28(70.00)
(n=40)	治疗第7日	19(47.50) ^{*△}	15(37.50) ^{*△}
对照组	治疗前	22(55.00)	29(72.50)
(n=40)	治疗第7日	32(80.00)	27(67.50)

$P>0.05$)。治疗后治疗组潜血阳性率、有创通气率均优于对照组(均 $P<0.05$)。

3 讨论

胃肠功能障碍在危重症患者中极为常见,处理胃肠功能障碍也就成为当代处理危重症的一个重点^[10-15]。中医理论认为胃肠功能衰竭主要是由于脾胃受损、脏腑气机逆乱、升降失常所致,最终阴阳离绝,发为“脏竭”。中医学认为,胃肠道运动功能主要以胃纳脾运为基本形式,所谓“胃主纳且降浊,脾主运且升清”,脾胃气机的升降运动对饮食的消化、吸收、排泄发挥着主要作用,脾胃健运则消化功能正常,脾胃运化失常则消化功能紊乱而出现胃肠道运动功能障碍。姜树民等提出将“保胃气”思想贯穿于治疗始终,取得了良好的临床疗效^[16]。李东垣《脾胃论》提出“内伤脾胃,百病由生”,其认为脾胃是人体生、长、寿、养的根本,人体生命活动的延续以及心肺肝肾诸脏均依赖于脾胃所化生之水谷精微。故一旦脾胃受损,人体所需的气、血、精、津、液必然受害,从而影响人体正常的生命活动。因此,脾胃功能正常,则元气得充,脏腑功能正常,疾病不由内生。参苓白术散(《和剂局方》)中人参、白术、茯苓、甘草、山药、扁豆、莲子、薏苡仁补其脾,茯苓、薏仁渗其湿,砂仁芳化湿浊,醒脾利气,合参、术、苓、草暖胃补中,并能克服诸药的呆滞,使其补而不滞;扁豆功能化清降浊,配合桔梗升清,薏仁、茯苓降浊,清气得升,浊阴得降,则呕吐、泄泻等证可愈^[17]。枳实消痞丸(《兰室秘藏》)由仲景半夏泻心汤合枳术汤化裁,方中重用枳实、厚朴行气宽胀,畅其气机;半夏、干姜振奋脾阳,祛其湿浊;麦芽消化磨积,助其运化;黄连苦寒燥湿,清其郁热,俾气畅、湿除、积化,则滞塞自开。气滞湿阻,咎由脾虚,故配人参、白术、茯苓、甘草补气健脾,共呈消补并行之法。脾胃健运,湿滞得化,水谷精微生化恢复,则衰弱的机体可以逐步好转。

本研究结果显示,在加用中药干预治疗后在临床疗效,APACHE II评分,胃肠功能评分及胃液潜血阳性率

等与治疗前比较均改善,在胃肠内营养达标率上治疗组高于对照组,说明益气健脾、升清降浊法以及行气消痞、健脾和胃等法治疗重症患者胃肠功能障碍,通过益气健脾、升清降浊,行气消痞、健脾和胃等消补并行之整体调节效应,促进胃肠道平滑肌的蠕动和推进,并改善胃肠壁血液循环,降低胃肠道微血管通透性,减轻组织水肿,促使坏死组织排出,抑制肠道细菌移位和肠道中内毒素的吸收,清除氧自由基,拮抗系统炎症反应,保护胃黏膜和肠道屏障功能。

中医药在危重症胃肠功能障碍中的应用广泛,疗效显著,有着极其广阔的前景,但防治胃肠功能障碍的理论研究尚不成熟。这就要求除致力于临床研究,更应重视胃肠功能障碍中医病因、病机、辨证分型以及辨病论治等的研究探索,制定胃肠功能障碍的中医辨证分型、辨病论治的治则,病证结合等,为中医药治疗胃肠功能障碍的研究打下坚实的基础。

参考文献

- [1] Sekimv I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gutmicrobiotain healthand disease[J]. *Physiol Ray*, 2010, 90(3): 859-904.
- [2] 黎介寿. 对肠功能障碍的再认识[J]. *肠外与肠内营养*, 2008, 15(6): 321-322.
- [3] Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems[J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(3): 384-394.
- [4] 王吉文, 张茂 编译. 欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21(8): 812-814.
- [5] 赖跃进, 罗洪勇, 覃进. 泻胃化痰止血糊剂预防应激性溃疡出血的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2010, 30(4): 440-441.
- [6] 王今达, 王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. *中国危重病急救医学*, 1995, 7(6): 346-347.
- [7] 曹书华, 王今达, 李银平. 从“菌毒共治”到“四证四法”——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(11): 641-643.
- [8] Nguyen N, Ching K, Fraser R, et al. The relationship between blood glucose control and intolerance to enteral feeding during critical illness[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(12): 2085-2092.
- [9] 中华医学会重症医学分会. 危重病人营养支持指导意见(2006)[J]. *中国实用外科杂志*, 2006, 26(10): 721-732.
- [10] 林锋. 危重症患者的营养支持[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2010, 13(3): 167-169.
- [11] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 665.
- [12] Susan RR, Donald A, Deanna KK, et al. Nutrition support in the intensive care unit[J]. *Nutr Crit Care*, 2005, 23(6): 49-

- 57.
- [13] Souba WW. Nutritional support [J]. N Engl J Med, 1997, 336 (1): 41-48.
- [14] Middleton MH, Nazarenko G, Nivison SI, et al. Prevalence of malnutrition and 12-month incidence of mortality in two sydney teaching hospitals [J]. Intern Med J, 2001, 31 (8): 455-461.
- [15] 王宝恩, 张文淑. 急性胃肠功能障碍与衰竭[M]. 北京: 清华大学出版社, 2008: 9-10.
- [16] 姜树民, 王宇, 王哲. 以“保胃气”治疗多器官功能障碍综合征[J]. 中国中医急症, 2012, 21(1): 29-30.
- [17] 陈黎, 蔡敏, 李红. 加减参苓白术散治疗机械通气患者肠内营养不耐受临床观察 [J]. 中国中医急症, 2008, 17(12): 1682-1683.

(收稿日期 2016-03-27)

中药熏蒸联合穴位注射治疗急性湿疹患者的疗效观察

高俊明¹ 王晶¹ 李建凤¹ 于东¹ 胡旭²

(1. 辽河石油勘探局康复医院, 辽宁 兴城 125100; 2. 辽河油田总医院, 辽宁 兴城 125100)

中图分类号: R758.23 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1773-02

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.042

【摘要】目的 观察采用中药熏蒸联合穴位注射治疗急性湿疹患者的临床疗效。**方法** 将急性湿疹患者 80 例随机分为对照组和治疗组, 各 40 例。对照组给予中药熏蒸治疗, 治疗组采用穴位注射联合中药熏蒸治疗。两组疗程均为 30 d。**结果** 治疗组总有效率为 95.00%, 对照组为 80.00%, 两组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗前, 两组的 EASI 和 VAS 评分无统计学差异 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组的评分均降低 ($P < 0.05$), 治疗组改善程度优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 中药熏蒸联合穴位注射治疗急性湿疹临床效果显著。

【关键词】 湿疹 穴位注射 中药熏蒸

急性湿疹是一种在皮肤浅层具有明显伸出倾向的炎症性疾病, 其发病迅速, 患者皮肤常密集出现潮红、红斑、丘疱疹、小水疹、小丘疹等。西医学认为, 急性湿疹多数是由于体内外因素发生过敏反应所致, 临床采用抗过敏方法, 常用药物为皮质类固醇药物联合应用对症治疗, 没有从根源上对疾病进行治疗^[1]。中医学认为, 阴虚质, 特禀质是湿疹患者的重要治病体质, 阴虚体质与患湿疹呈正相关^[2]。急性湿疹主要是内有新化, 外有湿热, 内外夹攻而为病^[3], 治疗主要以清热燥湿, 敛疮止痒为主。中药汽疗又称为中药熏蒸, 是用药物蒸汽熏蒸人体来治病的外治疗法^[4]。急性湿疹若治疗不当或不及时, 易转变成慢性, 反复发作, 不仅严重影响患者的身心健康、降低其生活质量^[5]。笔者采用中药熏蒸联合穴位注射治疗急性湿疹临床效果显著, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例标准参照《临床皮肤病学》^[6]中湿疹的诊断标准。纳入标准: 符合上述西医诊断明确的湿疹的急性、亚急性、慢性期的患者。排除标准: 1) 皮损广泛, 全身感染、外伤; 2) 严重心、肝、肾疾病及精神疾病患者。

1.2 临床资料 选取 2011 年 1 月到 2015 年 12 月来

我院就治急性湿疹患者 80 例, 按随机数字表法将其分为对照组和治疗组, 各 40 例。治疗组男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 20~72 岁; 病程 3 个月至 3 年; 对照组男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 18~70 岁; 病程 3 个月至 3 年。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 治疗组采用穴位注射联合中药熏蒸的治疗方法。将醋酸曲安奈得溶液注射于足三里、曲池、肺俞穴位, 每穴注入药液 1 mL 左右, 隔半月注射 1 次, 每月注射 2 次。中药熏蒸治疗, 每日 1 次, 每次 20 min, 基本方剂: 苍耳子、苦参、地肤子、黄柏、白藜皮、荆芥、防风。对照组采用中药熏蒸治疗方法, 每日 1 次, 每次 20 min。两组疗程均为 30 d。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前后临床疗效以及湿疹严重度和面积指标评分 (EASI) 和瘙痒程度模拟评分 (VAS)。治疗前湿疹严重程度和湿疹面积评分 (EASI)^[7], 根据皮疹的受累面积: 0~6 分, 皮损的严重程度、瘙痒程度进行评估。红斑, 浸润或丘疹; 糜烂, 苔藓化, 瘙痒程度, 每个特点用 0~3 分评价: 0=无; 1=轻度; 2=中度; 3=重度。瘙痒程度模拟评分 (VAS)^[8]: 无为 0 分, 每日 4 次以内为 1 分, 每日 4~8 次为 2 分, 每日 > 8 次为 3 分。

1.5 疗效标准 参照文献^[9]制定, 分痊愈、显效、有效、无效 4 级。评价治疗 30 d 后症状、体征改善程度。

下降程度=(治疗前 EASI-治疗后 EASI)/治疗前 EASI×100%。痊愈:EASI分下降至少90%。显效:下降程度60%~90%。有效:下降程度30%~60%。无效:总积分下降小于30%。由痊愈和显效计算总有效率。

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。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。治疗组总有效率为95.00%,对照组为80.00%,两组比较,差异有统计学意义(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(%)
治疗组	40	14	12	12	2	38(95.00) [△]
对照组	40	10	16	6	8	32(80.00)

与对照组比较, [△]P<0.05。

2.2 两组治疗前后 EASI 和 VAS 评分比较 见表2。结果为治疗前,两组的 EASI 和 VAS 评分差异无统计学意义(P>0.05);治疗后,两组的评分均降低(P<0.05);两组比较,治疗组改善程度优于对照组(P<0.05)。

表2 两组治疗前后 EASI 和 VAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	EASI	VAS
治疗组 (n=40)	治疗前	8.05±1.23	7.90±3.82
	治疗后	4.00±1.35 ^{*△}	3.07±0.98 ^{*△}
对照组 (n=40)	治疗前	7.89±1.50	8.00±1.43
	治疗后	5.12±1.27 [*]	5.84±1.72 [*]

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

湿疹是由多种内外因素引起的瘙痒剧烈的一种皮肤炎症反应。分急性、亚急性、慢性3期^[10]。研究发现应用中医临床路径管理急性湿疹患者,在保证疗效的同时,能有效降低住院费用、缩短住院时间,有效提高患者健康知识掌握度及患者满意度^[11]。中医穴位注射法是目前临床广泛应用的具有中医特色的中医外治法,是按照穴位本身的主治功能和药物的药理作用,采用小剂量中西药注入穴位以治疗疾病的方法^[12]。肺俞穴在背部,肺主一身之气。因此,肺俞穴就具有调补肺气,补虚清热的功效。中医有“肺主皮毛”一说,肺气调补后,皮肤变得滋润,毛发变得有光泽。研究发现采用火针通过腧穴将热直接导入人体,在人体内可直接激发阳气,温通气血,鼓舞气血运行^[13]。足三里是胃经合穴,胃下合穴,能够调理脾胃^[14],具有有调节机体免疫力、增强抗病能力、调理脾胃、补中益气、通经活络、疏

风化湿、扶正祛邪的作用。曲池穴为手阳明大肠经的合穴,功善清热滋阴、行气活血,且善治皮肤疾患如瘙痒、皮疹等。中药熏蒸治疗能促进能量代谢、促生长和杀菌的作用,能增强皮肤防御能力、加速皮损愈合,可调节神经和机体的功能,镇痛止痒、镇静安神、减轻痛痒征象^[15]。中药组方中,苦参能清热燥湿,杀虫止痒,黄柏对细菌既有较强的抑制作用,又有抗迟发性超敏的作用,全方具有清热解毒、疏风除湿、抑菌止痒之功效。本研究中发现对照组临床疗效为80.00%,治疗组临床疗效为95.00%,两组比较差异有统计学意义(P<0.05);治疗组可显著改善患者患者丘疹,瘙痒,糜烂等症状,改善EASI和VAS评分,与对照组比较有明显差异(P<0.05)。综上所述采用中药熏蒸联合穴位注射治疗急性湿疹患者临床效果显著,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 吴有为. 自拟中药汤剂与常规西药方法治疗湿疹的对比观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(8): 132.
- [2] 刘毅, 龚娟. 湿疹患者中医体质调查研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(3): 466.
- [3] 李双宏, 卢益萍. 中药内服熏洗配合西药治疗急性湿疹临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2016, 29(1): 81-83
- [4] 钟家鸿, 吴波, 程孝顶, 等. 中药汽疗联合西药治疗急性泛发性湿疹40例护理体会[J]. 中医药导报, 2012, 18(8): 116-117.
- [5] Ahmed A, Leon A, Butler DC, et al. Quality-of-life effects of common dermatological diseases [J]. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 2013, 32(2): 101-109.
- [6] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2010: 726.
- [7] 赵辨. 湿疹面积及严重程度指数评分法[J]. 中华皮肤科杂志, 2004, 37(1): 3-4.
- [8] Watanabe S, Koyama K. Visual analogue pain scale with convenient digitizer[J]. Anesthesiology, 1989, 71: 481-485.
- [9] 马亚莉, 刘明莉. 中药汽蒸疗法治疗泛发性湿疹疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2013, 36(2): 151, 145.
- [10] 姜春燕, 谭勇, 赵宁, 等. 湿疹证候分类及中药用药规律分析[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(11): 2397-2399.
- [11] 龚娟, 戚东卫, 刘毅, 等. 急性湿疹中医临床路径实施的应用评价[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 610-612.
- [12] 赵永娇, 马红英, 蔡德光, 等. 穴位埋线及穴位注射的临床和机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(7): 784-787.
- [13] 焦召华, 高晖, 田苑, 等. 火针点刺联合三棱针刺络治疗慢性湿疹的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(6): 20-24.
- [14] 王煜明, 赵吉平, 陈晟, 等. 针刺从心脾论治亚急性湿疹的临床观察[J]. 中国临床医生, 2013, 41(7): 71-73.
- [15] 马亚莉, 刘明莉. 中药汽蒸疗法治疗泛发性湿疹疗效观察[J]. 滨州医学院学报, 2013, 36(2): 151.

(收稿日期 2016-03-01)

化痰活血颗粒对急性冠脉综合征痰瘀互结患者炎症凝血因子的干预研究*

林超 詹萍 李翠云 郑峰 乔建峰 熊尚全[△]
(福建中医药大学附属人民医院,福建 福州 350004)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1775-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.043

【摘要】目的 从炎症凝血角度探讨化痰活血颗粒对冠心病急性冠脉综合征(ACS)痰瘀互结证的相关作用机制。**方法** 将100例ACS痰瘀互结证患者按随机数字表法分为对照组和观察组。对照组参照指南给予抗血小板、抗凝、调脂治疗和抗心肌缺血治疗等,观察组西医治疗同对照组,并加用化痰活血颗粒,每日2次,疗程4周。分别于第1天和第31天抽血检测高敏C反应蛋白(hs-CRP)、P选择素(PS)和纤维蛋白原(FIB)水平,同时分别评估治疗前后中医症状体征积分。**结果** 治疗4周后,两组hs-CRP、PS、FIB水平均比治疗前明显下降($P<0.05$),观察组下降幅度比对照组更为显著($P<0.05$);两组中医症状积分在治疗后,均比治疗前明显下降($P<0.05$),观察组下降幅度比对照组更为显著($P<0.05$)。**结论** 化痰活血颗粒治疗急性冠脉综合征痰瘀互结证患者,能降低hs-CRP、PS、FIB水平,可能是其发挥抗炎、抗血小板作用、稳定斑块的重要机制之一,同时可以减轻临床心肌缺血症状,有助于改善患者预后。

【关键词】 急性冠脉综合征 化痰活血颗粒 炎症凝血因子

Intervention of Huatan Huoxue Decoction on Acute Coronary Syndrome Patients of Phlegm and Blood Stasis with Inflammatory Phlegm Coagulation Factors LIN Chao, ZHAN Ping, LI Cuiyun, et al. *Cardiovascular Medicine of People's Hospital Affiliated to Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian, Fuzhou 350004, China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effect of *Huatan Huoxue Decoction* on acute coronary syndrome(ACS) of phlegm and blood stasis from the perspective of the inflammation coagulation mechanism. **Methods:** 100 patients with ACS diagnosed phlegm and blood stasis syndrome were randomly divided into the control group and the observation group. The control group, according to the guidelines, were given antiplatelet and anticoagulation, lipid-lowering therapy and anti-myocardial ischemia treatment, while the observation group was added Western medicine treatment combined with *Huatan Huoxue Decoction*, 2 times/day for 4 weeks. Respectively on 1st day and 31st day, blood was drawn to test high sensitive C reactive protein(hs-CRP), p-selectin(PS) and fibrinogen(FIB). At the same time, TCM symptoms and signs were assessed before and after treatment. **Results:** 4 weeks after treatment, hs-CRP, PS and FIB levels in both groups dropped compared with those before treatment ($P<0.05$); the observation group declined more significantly than the control group($P<0.05$); TCM symptom scores of the two groups, compared with those before treatment, decreased significantly($P<0.05$); the observation group declined more significantly than the control group($P<0.05$). **Conclusion:** *Huatan Huoxue Decoction* on acute coronary syndrome of phlegm and blood stasis syndrome can reduce hs-CRP, PS and FIB level, which is one of the important mechanisms of anti-inflammatory and antiplatelet effect, stable plaque. Meanwhile, it can relieve the clinical symptoms of myocardial ischemia, helpful to improve the prognosis of the patients.

【Key words】 Acute coronary syndrome; *Huatan Huoxue Decoction*; Inflammation and coagulation factor

急性冠脉综合征(ACS)发病机制十分复杂,目前公认的病理基础是冠脉粥样斑块破裂,引起冠脉痉挛或急性血栓形成,血管狭窄或急性闭塞,继而导致急性心血管事件的发生。研究证实炎症与冠状动脉粥样硬化的发生、发展有密切关系^[1-2],此外促炎因子还可促

进ACS的发生和发展。C反应蛋白(CRP)由肝细胞合成,目前可以检测到质量浓度低于1mg/L的水平,又称为高敏C反应蛋白(hs-CRP)。P选择素(PS)可促进中性粒细胞的聚集,进一步诱导炎性或血栓性疾病,是血小板活化的特征性标志物之一^[3]。在ACS中医证候中,痰浊、瘀血是常见的致病因素。前期的研究表明^[4-5],在福建地区,临床以痰瘀(热)互结证最为多见。因此,本研究围绕炎症、凝血这一目前研究热点,应用化痰活血

*基金项目:福建省教育厅课题(JB14045);福建省卫生厅重点课题(zlcn01, zlcn08)

[△]通信作者(电子邮箱:xiangshangquan@aliyun.com)

颗粒治疗 ACS 痰瘀互结证患者,进一步揭示其相关作用机理。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本研究选择 2014 年 6 月至 2015 年 6 月在福建中医药大学附属人民医院心内科住院的 100 例患者作为研究对象,均经冠脉造影证实,诊断为 ACS。采用 SPSS 系统软件按随机数字表法分为对照组和观察组各 50 例。观察组中男性 28 例,女性 22 例;年龄(62.24±9.30)岁;高血压 38 例,糖尿病 31 例,高血脂 34 例,吸烟 28 例;行 PCI32 例;单支血管病变 15 例,双支血管病变 25 例,3 支血管病变 10 例。对照组中男性 26 例,女性 24 例;年龄(61.58±9.20)岁;高血压 36 例,糖尿病 30 例,高血脂 36 例,吸烟 27 例;行 PCI31 例;单支血管病变 16 例,双支血管病变 23 例,3 支血管病变 11 例。两组一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2 诊断标准 1) 西医诊断标准:ACS 的诊断参照 2012 年发布的第 3 版《心肌梗死全球统一定义》^[6]和 2007 年中国《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》^[7]。ACS 涵盖 ST 段抬高型心肌梗死、非 ST 抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。2) 痰瘀互结证辨证标准:参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[8]进行辨证,胸部刺痛或闷痛、气短喘促、身体困重、心悸、舌质淡黯或紫暗、脉弦滑数,或沉涩,或结代。3) 纳入标准:符合 ACS 西医诊断标准;符合中医辨证者;年龄 30~80 岁。4) 排除标准:合并严重肝、肾功能不全;各种出血性疾病或出血倾向患者或凝血功能异常者;合并急性心力衰竭者;晚期肿瘤患者;同时服用其他中药影响疗效判定者;不符合纳入标准,无法判断或资料不全者。

1.3 治疗方法 两组均给予常规治疗,包括双联抗血小板聚集、低分子肝素、ACEI 类药物、他汀类药物、β受体阻滞剂等药物,疗程为 30 d。观察组在上述药物治疗基础上,加用化痰活血颗粒,组成:瓜蒌 18 g,薤白 9 g,法半夏 9 g,竹茹 10 g,郁金 9 g,陈皮 6 g,茯苓 15 g,石菖蒲 10 g,丹参 15 g,川芎 9 g,甘草 3 g。由本院制剂科制成中药颗粒剂型,真空包装。服用前用 37℃ 温水 200 mL 冲服,每日 2 次,疗程为 30 d。

1.4 观察指标 1) 血浆炎症凝血因子水平测定。包括 hs-CRP、PS 和纤维蛋白原(FIB)。所有患者于第 1 日和第 31 日清晨采集静脉血 5 mL 测定。hs-CRP 和 PS 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,FIB 采用凝血酶比浊法测定,并经 2 名高级医师认定。2) 冠心病中医症状体征分级:分别于第 1 日和第 31 日参照 2002 年《中药新药临床研究指导原则》^[8]进行评价,并经 2 名高级医师认定。根据症状分级量化表中所列举的症状,包括胸痛、胸闷、心悸、气促症状,根据其程度无、

轻、中、重,分为 0 分、1 分、2 分、3 分。

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,组间比较采用 t 检验,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 hs-CRP、PS、FIB 水平比较 见表 1。治疗后,两组 hs-CRP、PS、FIB 水平均比治疗前明显下降(P<0.05),观察组比对照组下降更明显(P<0.05)。

表 1 两组患者治疗前后 hs-CRP、PS、FIB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	PS(μ g/L)	FIB(g/L)
观察组 (n=50)	治疗前	5.96±3.49	46.81±6.58	4.15±0.73
	治疗后	4.74±2.23 ^{*△}	20.65±3.71 ^{*△}	3.21±0.40 ^{*△}
对照组 (n=50)	治疗前	7.47±4.05	45.82±6.92	4.12±0.58
	治疗后	6.92±3.82 [*]	27.49±3.83 [*]	3.68±0.62 [*]

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 两组患者中医症状评分比较 见表 2。治疗后,两组中医症状积分均比治疗前明显下降(P<0.05),观察比对照组下降更为明显(P<0.05)。

表 2 两组患者治疗前后中医症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	胸痛	胸闷	心悸	气促	总分
观察组 (n=50)	治疗前	2.56±0.64	2.46±0.68	2.20±0.68	1.90±0.51	20.31±4.41
	治疗后	1.65±0.52 ^{*△}	1.56±0.56 ^{*△}	1.28±0.66 ^{*△}	1.23±0.44 ^{*△}	11.74±3.19 ^{*△}
对照组 (n=50)	治疗前	2.54±0.68	2.44±0.66	2.25±0.70	1.88±0.50	19.76±4.25
	治疗后	2.01±0.60 [*]	1.98±0.58 [*]	2.02±0.68 [*]	1.52±0.48 [*]	14.37±3.52 [*]

3 讨论

现代医学治疗 ACS 药物治疗采用双联抗血小板、抗凝、调脂、扩张冠脉血管等治疗,作用靶点相对单一,存在脏器出血、脏器损害、药物抵抗等副作用。应用中药物治疗冠心病 ACS 研究广泛,中药具有多靶点、多环节、多层次的作用机制,中药制剂在改善患者症状及预后、提高生存质量方面具有一定优势^[1,9-10],且临床使用无明显副作用。

ACS 属中医“胸痹”“真心痛”等病证范畴,血瘀证贯穿冠心病的始终已得到公认。在南方地域,气候炎热潮湿,冠心病多夹杂痰证,痰证病久易从火化热,痰(热)瘀互结,痰、瘀是长期、慢性的病理改变。当受到饮食不节、情志不调、外感六淫等因素诱发时,发生急性的痰瘀改变,炎症反应加重,凝血系统激活,冠脉痉挛,血栓形成,诱发 ACS 的发生。笔者临床采用化痰活血颗粒是在瓜蒌薤白半夏汤的基础上,结合现代药理学而成的组方。经现代制药技术提取、浓缩、分离、干燥、制粒而成的纯中药制剂,临床使用多年,方便安全有效。

方中瓜蒌、薤白化痰通阳、开痹散结;半夏化痰祛浊,丹参合郁金,活血行气、祛瘀止痛。现代研究表明^[11-12],瓜蒌有抗炎、扩冠的作用,且对缺血心肌有保护作用,动物实验表明可减少脂质斑块面积和厚度;薤白可抑制动脉平滑肌细胞增生,促进纤维蛋白溶解,还可以阻断TXA₂的合成,增加PGA₂的含量,起到抗血小板聚集的作用^[13];丹参可抑制内皮素的合成和释放,增加内皮细胞一氧化氮的释放,促进血管内皮细胞迁移^[14]。

本研究应用化痰活血颗粒联合西医一体化治疗ACS痰瘀互结证患者,可以降低hs-CRP、PS和FIB炎症凝血因子水平,与对照组相比,能更显著降低上述炎症凝血因子,提示化痰活血颗粒一方面能下调炎症因子,抑制患者体内的炎症反应,达到稳定斑块的目的;另一方面能抑制血小板活性,起到抗血小板聚集的作用,降低血液的高凝状态,改善血液流变学,因此对血栓的形成和发展有防治作用。而对冠心病中医症状积分评价而言,两组治疗均可以降低ACS临床症状积分,与对照组相比,中药治疗组积分下降更明显,说明其可进一步缓解临床症状,有助于改善临床预后,提高生活质量。综上所述,化痰活血颗粒能降低hs-CRP、PS、FIB水平,可能是其发挥抗炎、抗血小板作用、稳定斑块的重要机制之一,同时能够缓解临床症状,有助于改善临床预后,为临床治疗ACS提供更加充分的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy[J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(6): 5126-5134.
- [2] Zhang Y C, Tang Y, Chen Y, et al. Oxidized low-density lipoprotein and C-reactive protein have combined utility for better predicting prognosis after acute coronary syndrome[J]. *Cell Biochem Biophys*, 2014, 68(2): 379-385.
- [3] Etulain J, Martinod K, Wong SL, et al. P-selectin promotes neutrophil extracellular trap formation in mice[J]. *Blood*, 2015, 126(2): 242-246.
- [4] 熊尚全, 林超, 郭进建, 等. 化痰活血方对不稳定性心绞痛痰证患者血浆hs-CRP、FIB和血脂水平的影响[J]. *光明中医*, 2007, 22(7): 17-19.
- [5] 林超, 郭进建, 林青等. 高敏C反应蛋白与不稳定型心绞痛中医证型相关性研究[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(10): 1221-1223.
- [6] Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. The writing group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the universal definition of myocardial infarction. Third universal definition of myocardial infarction[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(20): 2551-2567.
- [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. 不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. *中华心血管病杂志*, 2007, 35(4): 295-305.
- [8] 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: 121-122.
- [9] Vandendries ER, Furie BC, Furie B. Role of P-selectin and PSGL-1 in coagulation and thrombosis[J]. *Thromb Haemost*, 2004, 92(3): 459-466.
- [10] 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.
- [11] 周菁, 张焱, 张倩. 瓜蒌薤白半夏汤对心肌梗死后大鼠的心肌保护作用研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(2): 410-412.
- [12] 张娟, 程志清. 从痰瘀互结论冠心病的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25(4): 764-765.
- [13] 魏明, 叶萍, 王居新, 等. 瓜蒌薤白半夏汤加减治疗不稳定型心绞痛[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2009, 7(10): 1218-1220.
- [14] 白青. 丹皮酚联合丹参素对糖尿病大鼠的内皮功能及血流变学的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(3): 110-113.

(收稿日期 2016-04-05)

三仁汤加味治疗急性痛风性关节炎疗效观察

尹学永¹ 王志文² 汪福东³ 唐异梅³ 刘冬梅¹

(1.河北省秦皇岛市第二医院,河北 昌黎 066600; 2.华北理工大学附属医院,河北 唐山 063000; 3.河北省玉田县医院 河北 玉田 064199)

中图分类号: R589.7 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1777-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.044

【摘要】目的 观察三仁汤加味联合西药治疗急性痛风性关节炎的临床疗效。方法 将112例患者按随机数字表法分为两组,各56例,对照组给予依托考昔片口服,治疗组在对照组的基础上给予三仁汤加味口服,疗程1周。结果 治疗组治疗后关节症状评分改善优于对照组($P < 0.05$);血沉、C反应蛋白、尿酸水平亦低于对照组($P < 0.05$);治疗组临床总有效率89.29%,明显高于对照组的76.79%($P < 0.05$)。结论 三仁汤加味治疗急性痛风性关节炎安全有效。

【关键词】 急性痛风性关节炎 三仁汤 依托考昔片

痛风是因嘌呤代谢紊乱和(或)尿酸排泄障碍致血尿酸升高引起的一组异质性疾病,以高尿酸血症、急性关节炎发作、痛风石形成为临床特点,并可累及肾脏,导致尿酸盐肾病^[1]。随着生活水平的提高及饮食结构的改变,痛风在我国已经成为多发病^[2],严重影响患者生活质量。笔者采用三仁汤加味治疗急性痛风性关节炎,取得了较好的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准:痛风性关节炎诊断参照美国风湿病学会急性痛风性关节炎分类标准^[3]。中医证候标准:参照《实用中医风湿病学》^[4]制订湿热蕴结证的诊断标准。纳入标准:符合上述诊断标准;年龄在18~65岁;就诊前2周内未服用其他治疗药物并未参加其他临床试验;知情同意,自愿接受治疗且临床资料完整的患者。排除标准:由其他原因所致继发性痛风性关节炎者;其他疾病所引起的关节病变者,如类风湿关节炎、骨关节炎、银屑病关节炎、反应性关节炎等;对治疗药物过敏者;有严重精神疾患不能配合治疗者;孕期及哺乳期妇女;合并消化性溃疡、感染、糖尿病、心脑血管疾病、肾功能不全、甲状腺功能异常、血液病等影响疗效观察者;治疗期间随意中止或更换治疗者。

1.2 临床资料 112例患者按照随机数字表法分为两组。治疗组56例,男性54例,女性2例;年龄24~65岁,平均(40.60±4.80)岁;本次急性发病病程1~5 d,平均(1.80±1.30) d。对照组56例,男性53例,女性3例;年龄21~64岁,平均(42.10±5.30)岁;本次发病病程1~6 d,平均(1.90±1.40) d。两组性别、年龄、病程等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对患者进行健康教育,全部患者均戒酒,卧床休息,避免负重,低嘌呤饮食,多饮水,保持尿量2000 mL以上。对照组口服依托考昔片(杭州默沙东制药有限公司,批准文号国药准字J20130133),每次120 mg,每日1次,疗程1周。治疗组在对照组的基础上,予三仁汤加味:杏仁10 g,白蔻仁8 g,薏苡仁30 g,法半夏10 g,厚朴8 g,滑石15 g,通草6 g,竹叶6 g,丹参20 g,山慈菇15 g,徐长卿30 g,马鞭草20 g。上药每日1剂,水煎取汁300 mL,分早晚2次水煎服,疗程1周。

1.4 观察指标 1)关节症状、体征 关节疼痛:采用客观、敏感的视觉模拟量表评分法(VAS)评估患者服药前及治疗1周后疼痛评分。关节肿胀:无肿胀记0分,轻度肿胀、未超过骨突部记2分,中度肿胀、与骨突部齐平记4分,高度肿胀、超过骨突部记6分。2)治疗前后血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、血尿酸(UA)水平。3)安全性评价:两组治疗前后血、尿、便常规及肝肾功能变化并记录可能发生的不良反应情况及其严重程度。

程度。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]拟定。临床治愈:临床症状完全消失,关节功能恢复正常,血尿酸水平降至正常。显效:临床症状明显改善,关节功能基本恢复,血尿酸水平明显下降。有效:临床症状减轻,关节功能有所改善,血尿酸水平下降。无效:临床症状无改善或加重,血尿酸水平无改善。

1.6 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,进行 t 检验,计数资料采用百分率表示,进行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后关节症状、体征评分比较 见表1。两组治疗后关节疼痛、压痛及肿胀评分与治疗前比较均降低($P<0.05$),且治疗组低于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后关节症状、体征评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	关节疼痛	关节压痛	关节肿胀
治疗组 (n=56)	治疗前	8.12±2.36	4.47±1.56	4.51±1.47
	治疗后	2.80±1.12* [△]	2.02±0.34* [△]	1.75±0.29* [△]
对照组 (n=56)	治疗前	8.35±2.23	4.51±1.45	4.34±1.50
	治疗后	4.64±1.67*	3.45±0.61*	3.43±0.72*

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 两组治疗前后ESR、CRP、UA水平比较 见表2。两组治疗后ESR、CRP、UA与治疗前比较均降低($P<0.05$),且治疗组低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后ESR、CRP、UA水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	UA($\mu\text{mol/L}$)
治疗组 (n=56)	治疗前	34.37±7.55	26.78±5.59	538.14±49.58
	治疗后	13.68±3.91* [△]	10.05±2.44* [△]	346.69±35.64* [△]
对照组 (n=57)	治疗前	35.62±8.12	25.34±6.23	525.87±53.36
	治疗后	22.89±5.46*	17.82±4.37*	437.39±42.53*

2.3 两组临床疗效比较 见表3。结果示治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	56	33	11	6	6	50(89.29) [△]
对照组	56	26	12	5	13	43(76.79)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.4 安全性评价 两组在治疗前后血、尿、便常规及肝肾功能均未出现与痛风治疗用药相关的异常变化。对照组2例出现上腹部疼痛不适,2例出现腹胀。治疗组1例出现恶心,1例出现上腹疼痛不适,2例出现腹胀,但均程度较轻,经对症处理,症状消失,未影响后续

治疗及安全性评定。

3 讨论

痛风性关节炎是由于尿酸持续高浓度或急剧波动时,呈过饱和状态的尿酸盐形成微结晶沉积在关节滑膜、软骨及其周围组织而引起的局部急性炎症反应,以关节红肿热痛、功能障碍为主要临床特征,反复发作可出现关节致残^[6]。西医治疗以秋水仙碱、糖皮质激素及非甾体类抗炎药对症治疗为主,但因骨髓抑制、肝肾毒性、胃肠道不适等不良反应的存在,临床应用受到限制^[7]。

该病属于中医学“白虎历节”“热痹”“痛痹”等范畴,多见于痰湿体质之人。平素饮食失节,恣啖膏粱厚味,致津液运化失司,三焦气化不利,湿气不化,排泄减缓则浊毒内生,留滞经脉,积渐日久,郁久化热,湿热浊毒胶结,凝滞于关节,复因劳累、暴饮暴食及外感风寒而致关节肿痛反复发作,多伴见身热不扬、胸闷不舒、溲赤便黏、苔腻、脉滑等一派湿热之象。正如《丹溪心法》曰“肥人肢节痛,多湿与痰饮流注经络而痛”。病机之关键在于三焦气机不畅、湿热浊毒之邪内蕴,故治疗应以宣畅气机、清热化湿、排浊解毒为法。三仁汤出自《温病条辨》,由杏仁、白蔻仁、薏苡仁、法半夏、厚朴、通草、竹叶、滑石组成,原为湿温初起,邪在气分而设,该方以清热利湿,宣畅气机见长,切合痛风关节炎湿浊、热毒内伏之病机,方用以杏仁宣畅上焦肺气,以气化助湿化;白蔻仁芳香理气,温通中焦湿滞,化浊醒脾;薏苡仁甘淡渗湿,疏利下焦,使湿热从下而去;法半夏、厚朴行气除湿,消痞散满;通草、竹叶、滑石淡渗利湿清热。诸药合用,使三焦气机畅达,湿热之邪分消而解。笔者在此基础上,加用山慈菇清解热毒以增散结消肿之功,加用丹参、马鞭草散瘀利水以助排解湿浊之力,加用徐长卿活血解毒以增除湿镇痛、通利关节之效。诸药合用,共奏利湿热、化浊毒、消肿痛之功,另可使三焦气机条畅以绝湿浊内生之源,利于减少疾病的发作。现代药理研究证实,山慈菇内含秋水仙碱样物质,可显著改善痛风性关节炎关节红肿热痛症状^[8-9];丹参具有抗炎、镇痛作用,能够有效改善血液流变学和局部微循环,保护血管内皮细胞^[10-11];法半夏总生物碱对二甲苯所致小鼠耳廓肿胀、醋酸致小鼠毛细血管通透性的增加以及大鼠棉球肉芽肿的形成均有明显抑制作用^[12];徐长

卿含有丹皮酚及 C₂₁ 甾体化合物,其提取液能明显抑制大鼠足跖肿胀及棉球肉芽肿,具有显著的抗炎、镇痛作用^[13-14];薏苡仁含有薏苡仁内酯,有一定的镇静、镇痛、降温及解热的作用^[15],表明该方治疗痛风性关节炎具有良好的药理作用基础。

本研究结果显示,治疗组关节 VAS 疼痛评分、压痛及肿胀评分及 ESR、CRP、UA 水平低于对照组,总体疗效显著高于对照组,未出现明显不良反应,表明以三仁汤加味联合应用西药治疗急性痛风性关节炎,在有效缓解临床症状的同时,能够明显降低 UA 水平及炎症指标,疗效肯定,安全性高,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会内分泌学分会. 高尿酸血症和痛风治疗的中国专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(11): 913-920.
- [2] 吴东海, 王国春. 临床风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 531-540.
- [3] 古洁若, 陶怡. 临床风湿病学教程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 208-213.
- [4] 王承德, 沈丕安, 胡荫奇. 实用中医风湿病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 434-439.
- [5] 中华人民共和国中医药行业标准. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 31-32.
- [6] 张晓慧, 张卓莉. 痛风诊断和治疗的新建议[J]. 中华风湿病学杂志, 2013, 17(9): 631.
- [7] 闫小萍, 张焯, 翁习生. 常见风湿病及相关骨科疾病中西医结合诊治[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 81-91.
- [8] 范海洲. 山慈菇药理研究[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(2): 74-75.
- [9] 管伦兴, 储益平. 云南丽江山慈菇品种考证及有效成分秋水仙碱含量的研究[J]. 中药与临床, 2015, 6(3): 1-3.
- [10] 张廷模, 陈先难, 周祯祥, 等. 临床中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 391.
- [11] 赵春娟, 马玉清, 郭杨志, 等. 丹参提取物药理作用研究进展[J]. 光明中医, 2014, 29(9): 2013-2015.
- [12] 周倩, 吴皓, 王倩如, 等. 半夏药材中总生物碱部位抗炎作用的研究[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(2): 86-88.
- [13] 赵丽萍. 徐长卿研究进展[J]. 中国药业, 2011, 20(2): 79-80.
- [14] 金贤兰. 徐长卿药理作用及临床应用研究进展[J]. 现代医药卫生, 2010, 26(19): 2947-2948.
- [15] 韩旭, 高洁, 韩冰冰. 中药薏苡仁现代临床研究进展[J]. 陕西中医, 2014, 35(9): 1270-1271.

(收稿日期 2016-01-08)

通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗脊柱术后下肢深静脉血栓形成的临床观察*

部 一

(河北省唐山市第二医院,河北 唐山 063000)

中图分类号:R543.6 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1780-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.045

【摘要】目的 观察通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗脊柱术后下肢深静脉血栓形成的临床疗效。**方法** 将60例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组各30例,对照组给予低分子肝素钙治疗,治疗组给予通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗,14 d后评价临床疗效。**结果** 两组治疗后髌骨上方15 cm处腿围差、胫骨粗隆下方10 cm处腿围差、视觉模拟量表(VAS)评分、凝血功能及血液流变学指标(全血黏度低切、全血黏度高切、血浆黏度、红细胞压积)较治疗前均有改善(均 $P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组(均 $P<0.05$);治疗组总有效率93.33%高于对照组的80.00%($P<0.05$)。两组在治疗过程中均未发生不良反应。**结论** 通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗脊柱术后下肢深静脉血栓形成,可改善凝血功能和血液流变学指标,减轻患肢肿胀、疼痛程度,提高临床疗效。

【关键词】 下肢深静脉血栓形成 脊柱手术 通脉活血汤 低分子肝素钙

Clinical Observation of Tongmai Huoxue Decoction Combined with Low Molecular Weight Heparin Calcium on Lower Extremity Deep Venous Thrombosis after Spinal Surgery BU Yi. *The Second Hospital of Tangshan, Hebei, Tangshan 063000, China.*

【Abstract】Objective: To observe clinical effect of *Tongmai Huoxue Decoction* combined with low molecular weight heparin calcium on lower extremity deep venous thrombosis after spinal surgery. **Methods:** 60 cases were randomly divided into the control group and the treatment group, 30 cases in each. Low molecular weight heparin calcium was given to the control group, while the treatment group received *Tongmai Huoxue Decoction* combined with low molecular weight heparin calcium. Clinical effect was analyzed after 14 days. **Results:** After treatment, circumference differences of 15 cm above the patella and 10 cm below the tibia, VAS scores, coagulation function and blood rheology indexes (whole low viscosity, whole high viscosity, plasma viscosity, hematocrit) were improved, compared with before treatment ($P<0.05$), and the improvement degree of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the treatment group was 93.33%, higher than that of the control group 80.00% ($P<0.05$). There were no adverse reactions in both groups during the course of treatment. **Conclusion:** *Tongmai Huoxue Decoction* combined with low molecular weight heparin calcium on lower extremity deep venous thrombosis after spinal surgery can improve coagulation function and blood rheology indexes, reduce limb swelling and pain, and improve clinical efficacy.

【Key words】 Lower extremity deep venous thrombosis; Spinal surgery; *Tongmai Huoxue Decoction*; Low molecular weight heparin calcium

深静脉血栓形成(LDVT)是血液在深静脉内异常凝聚而引起的静脉回流障碍性疾病,好发于下肢,临床主要表现为患肢疼痛、肿胀,其中50%~70%可继发肺栓塞,甚至导致死亡^[1]。LDVT形成是骨科术后常见的并发症,属于急重症范畴,对此应采取积极有效治疗措施,降低继发疾病风险。对于骨科术后下肢LDVT,国内外学者普遍推荐溶栓和抗凝治疗,但溶栓存在较多禁忌症且易造成自发性出血。近期(3个月内)行脊柱手术者,为溶栓禁忌症^[2]。为提高临床疗效,本研究采

用通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗脊柱术后LDVT取得了较好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:下肢LDVT诊断标准参照《周围血管疾病诊断与疗效标准》^[3]制定;中医股肿及血脉瘀阻证诊断标准参照《中医外科学》^[4]制定。2)纳入标准:脊柱术后2个月内新发下肢LDVT者;符合上述诊断标准且经下肢血管超声证实者;年龄18~80岁者;病程小于4周者;术前无凝血功能障碍者;患者或家属签署知情同意书者。3)排除标准:2周内使用过治疗本病的相关药物者;妊娠或哺乳期妇女者;合并严

* 基金项目:河北省唐山市科学技术局计划项目(13130247B)

重心、脑、肾等器官功能障碍者;患有精神障碍性疾病者;对试验药物过敏者;正在参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取2013年3月至2015年12月笔者所在医院行脊柱手术后并发下肢LDVT患者60例,按照随机数字表法分为对照组与治疗组各30例。对照组男性17例,女性13例;年龄26~75岁,平均(62.38±9.62)岁;病变部位在左肢者19例,在右肢者11例;病理分型为中央型4例,周围型21例,混合型5例;视觉模拟量表(VAS)评分5~10分,平均(7.52±2.36)分。治疗组男性16例,女性14例;年龄25~72岁,平均(63.45±9.87)岁;病变部位在左肢者18例,在右肢者12例;病理分型为中央型4例,周围型20例,混合型6例;VAS评分5~10分,平均(7.48±2.41)分。两组性别、年龄、病位、分型及疼痛程度等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组给予低分子肝素钙4000 IU皮下注射,每日1次,术后5~7 d鼓励患者下床活动。治疗组在对照组基础上给予通脉活血汤:黄芪60 g,丹参20 g,川芎15 g,当归15 g,延胡索12 g,白术15 g,苍术15 g,黄芩12 g,黄柏15 g,牛膝15 g,狗脊15 g,路路通12 g,柴胡12 g,地龙12 g。水煎至300 mL,早晚分服150 mL,每日1剂。治疗14 d。

1.4 观察指标 治疗前后患侧腿围与健侧腿围差值,分别测量两侧髌骨上方15 cm处腿围和胫骨粗隆下方10 cm处腿围;VAS评分;凝血功能指标:D-二聚体(D-Dimer)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。血液流变学指标:全血黏度低切、全血黏度高切、血浆黏度、红细胞压积;治疗后临床疗效及不良反应。

1.5 疗效标准 参照《周围血管疾病诊断与疗效标准》^[3]制定临床疗效判定标准。治愈:站立20~30 min,行走1500 m后,无明显肿胀疼痛、沉重感、压痛,下肢浮肿明显消退或完全消退,两侧腿围相差小于2 cm,血管完全再通。显效:站立15~20 min,行走1000 m后,疼痛、肿胀明显好转,下肢浮肿明显减轻,两侧腿围相差小于3 cm,血管大部分再通。有效:站立10 min,行走500 m后,疼痛、肿胀有所好转,下肢浮肿减轻,患侧腿围较治疗前好转,血管部分再通。无效:临床症状与体征无改善或加重,或并发肺栓塞者。

1.6 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,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 两组治疗前后腿围差值与VAS评分比较 见表1。结果显示,两组治疗后髌骨上方15 cm处腿围差、胫骨粗隆下方10 cm处腿围差以及患者疼痛程度评分较治

疗前均有改善(均 $P<0.05$),治疗组改善程度优于对照组(均 $P<0.05$)。

表1 两组治疗前后腿围差值与疼痛评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	髌骨上15 cm 腿围差(cm)	胫骨粗隆下10 cm 腿围差(cm)	VAS(分)
治疗组 (n=30)	治疗前	5.89±1.26	4.74±1.03	7.15±2.23
	治疗后	2.30±0.63 [△]	1.90±0.57 [△]	2.05±0.86 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	5.92±1.31	4.78±1.10	7.12±2.25
	治疗后	3.24±0.97 [*]	2.59±0.74 [*]	3.34±1.03 [*]

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 两组治疗前后凝血功能指标比较 见表2。结果显示,两组治疗后D-dimer、FIB、PT、APTT较治疗前均有改善(均 $P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组(均 $P<0.05$)。

表2 两组治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	D-Dimer($\mu\text{g/L}$)	FIB(g/L)	PT(s)	APTT(s)
治疗组 (n=30)	治疗前	1.41±0.37	4.84±0.62	7.57±2.30	16.49±4.63
	治疗后	0.33±0.12 [△]	2.37±0.43 ^{*△}	13.85±3.43 ^{*△}	34.76±5.76 ^{*△}
对照组 (n=30)	治疗前	1.43±0.41	4.82±0.59	7.61±2.37	16.53±4.59
	治疗后	0.72±0.15 [*]	3.45±0.47 [*]	10.34±3.22 [*]	27.31±5.44 [*]

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。结果显示,两组治疗后全血黏度低切、全血黏度高切、血浆黏度、红细胞压积较治疗前均有改善(均 $P<0.05$),且治疗组改善程度优于对照组(均 $P<0.05$)。

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	全血黏度低切(10/s)	全血黏度高切(200/s)	血浆黏度(mPa·s)	红细胞压积(%)
治疗组 (n=30)	治疗前	12.83±2.34	5.61±1.73	1.87±0.43	54.63±12.37
	治疗后	7.45±1.67 [△]	3.74±0.95 [△]	1.36±0.29 [△]	39.26±8.63 ^{*△}
对照组 (n=30)	治疗前	12.87±2.29	5.58±1.69	1.90±0.45	54.58±12.44
	治疗后	10.52±1.96 [*]	4.36±1.12 [*]	1.67±0.32 [*]	48.35±9.89 [*]

2.4 两组临床疗效比较 见表4。结果显示,治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表4 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	7	16	5	2	28(93.33) [△]
对照组	30	5	9	10	6	24(80.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应比较 两组在治疗过程中均未发生不良反应。

3 讨论

下肢LDVT是静脉回流障碍性疾病,脊柱手术后下肢LDVT的发病率为5.3%~15.5%,病因主要是手术创伤、机体应激性损伤及术后制动等因素所导致的血管内膜损伤、血液高凝状态和血流缓慢,常可继发下肢深静脉功能不全、肺栓塞等疾病,是骨科常见而严重的并发症^[5-6]。目前,临床针对下肢LDVT多采用抗凝、溶栓、血栓清除术、下腔静脉滤器及血栓弹力袜等方式治疗,但存在禁忌证较多、手术技术要求高等限制性因素^[7-8]。

中医学认为下肢LDVT属于“股肿”“脉痹”“血痹”等范畴。《素问·痹论》云“痹在骨则重,在于脉则血凝而不留”。《血证论·肿胀》云“瘀血流注,亦发肿胀,乃血变成水之证”“有瘀血肿痛者,宜消瘀血”“瘀血消散,则肿痛自除”。张志明^[9]认为脉络阻塞是下肢深静脉血栓的基本病机;金文银^[10]认为“瘀”字贯穿于本病始终。因此,瘀血阻络是本病的基本病机,活血化瘀通脉是本病治疗大法。通脉活血汤方中重用黄芪以大补营卫经脉之气,推动血行,以利于消除瘀滞,化生新血,取“气能生血、行血”之意,诚如《日华子本草》云“黄芪,助气……补血”,《本草逢原》云“黄芪,能调血脉”。丹参祛瘀生新,行血而不破血;川芎善于活血、行气,为“血中之气药”,配伍延胡索增强活血行气之功,兼能止痛;当归性质和缓,功善活血补血,具有活血不伤正,补血不敛邪之功;路路通、牛膝、地龙相伍,具有活血通络之功。诸活血、通络、化瘀之品相互配合,药宏力专,能够显著增强活血化瘀,通经活络止痛的功效。柴胡疏肝解郁,调畅情志,兼能引药直达病所。白术、苍术健脾燥湿;狗脊补肝肾,强腰膝,通督脉;黄柏泻火坚阴,兼能制约黄芪、狗脊之温燥。现代药理研究表明:黄芪具有保护血管内皮细胞,促进血管内皮增生,降低血液黏稠度,提高机体纤溶活性,延长PT、APTT,发挥抗凝、抗血栓及改善微循环的作用,同时能够减轻炎症因子释放,抑制氧自由基生成,发挥抗炎镇痛作用^[11-12]。川芎、丹参、当归可以抑制血小板聚集,降低血液黏稠度,增强机体抗凝及纤溶活性,抗血栓形成,改善微循环^[13-16]。诸药相合,通过多靶点的协同增效作用,共奏活血通脉、化瘀止痛之功。

综上所述,通脉活血汤联合低分子肝素钙治疗脊柱术后下肢LDVT,能够改善凝血功能和血液流变学

指标,减轻患肢肿胀、疼痛程度,提高临床疗效。但本研究存在观察病例及研究指标较少等局限性,研究结果有待深入探讨。

参 考 文 献

- [1] 张洪斌,郑淑梅,李永民,等. 脊柱外伤及手术后并发下肢深静脉血栓的预防[J]. 中国矫形外科杂志,2005,13(4):252-254.
- [2] 王深明,武日东. 下肢深静脉血栓形成治疗指南与实践[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(12):1264-1266.
- [3] 周围血管疾病诊断及疗效标准. 全国第4届中西医结合治疗周围血管疾病学术会议论文选编[M]. 济南:山东科学技术出版社,1995:154.
- [4] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:284-286.
- [5] 刘立云,邢庆胜,张晓东,等. 补中益气汤预防下肢骨折患者围手术期深静脉血栓形成的临床研究[J]. 中国中医急症杂志,2015,24(10):1798-1800.
- [6] 岳志丰,陈继营,柴伟. 脊柱手术后并发下肢深静脉血栓的影响因素分析[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(13):5840-5843.
- [7] 高骏,刘建勇. 超声引导下腔静脉滤器置入在急性下肢深静脉血栓形成治疗中的意义[J]. 中国中西医结合外科杂志,2016,22(1):70-72.
- [8] 林鹏,王文辉. 下肢深静脉血栓形成的治疗现状及进展[J]. 中国老年保健医学杂志,2014,12(4):60-62.
- [9] 张志明. 中西医结合治疗下肢深静脉血栓形成103例[J]. 中国中医急症,2002,11(2):146.
- [10] 金文银,左世东,王朝生,等. 中西医结合治疗急性下肢深静脉血栓形成45例[J]. 中国中西医结合外科杂志,2002,6(6):400-401.
- [11] 徐军,齐法莲. 黄芪对心血管疾病的药用价值及作用机制[J]. 放射免疫学杂志,2004,17(2):135-136.
- [12] 左军,张文创,胡晓阳,等. 黄芪现代药理及临床研究进展[J]. 中医药信息,2014,31(1):111-112.
- [13] 曹桑,陈应隆. 清热利湿活血法联合尿激酶、肝素钙及肠溶性阿司匹林治疗下肢深静脉血栓的临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(11):2108-2110.
- [14] 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.
- [15] 李丽,李艳红,王宁生. 当归、红花与硫酸氢氯吡格雷抗血小板聚集的相互作用[J]. 中药新药与临床药理,2009,20(1):14-17.
- [16] 赵健嫦. 中药川芎中有效成分川芎嗪的药理作用研究[J]. 海峡医学,2015,27(8):145-146.

(收稿日期 2016-03-23)

针刺五泉穴联合穴位按摩治疗卒中后 吞咽困难并发肺感染疗效观察*

李鞍英

(河北省唐山市中医医院,河北 唐山 063000)

中图分类号:R246.6 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1783-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.046

【摘要】目的 观察针刺五泉穴联合穴位按摩治疗脑卒中后吞咽障碍并发肺感染的临床效果。**方法** 将患者72例按随机数字表法分为对照组和治疗组。对照组36例采用脑卒中的常规基础治疗,治疗组36例加用针刺五泉穴联合穴位按摩护理。**结果** 治疗组吞咽障碍与肺部感染总有效率均高于对照组($P<0.05$),洼田分级饮水试验亦优于对照组($P<0.05$)。**结论** 针刺五泉穴联合穴位按摩护理能有效控制脑卒中患者吞咽困难、肺部感染等症状,提高其生存质量。

【关键词】 脑卒中 吞咽困难 肺部感染 五泉穴 穴位按摩

Wuquan Point Acupuncture Combined with Acupoint Massage on Dysphagia after Stroke Complicated with Pulmonary Infection Li Anying. Tangshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei, Tangshan 063000, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Wuquan point acupuncture combined with acupoint massage on dysphagia after stroke complicated with pulmonary infection. **Methods:** 72 patients with dysphagia complicated with pulmonary infection were randomly divided into the control group and the treatment group. The control group (36 cases) received routine treatment of stroke, while the treatment group (36 cases) added Wuquan point acupuncture combined with acupoint massage. **Results:** The clinical effects were significantly different between the treatment group and the control group on swallowing disorders and pulmonary infection ($P<0.05$), but the treatment group was better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Wuquan point acupuncture combined with acupoint massage can effectively control the symptoms of stroke patients, such as dysphagia and pulmonary infection and improve the quality of life.

【Key words】 Stroke; Dysphagia; Pulmonary infection; Wuquan point; Acupoint massage

脑卒中后吞咽困难容易导致饮水呛咳,从而形成吸入性肺炎、窒息等。肺部感染又加重了吞咽障碍及脑卒中,二者形成恶性循环。吞咽障碍和肺部感染是脑卒中患者常见的并发症。脑卒中后吞咽障碍综合康复治疗,对于降低死亡率、促进脑卒中的康复及预防肺部感染防治措施,减少患者肺部感染的机会,提高患者的生活质量,改善预后,可以整体提高脑卒中临床治疗水平。笔者采用针刺五泉穴联合穴位按摩治疗脑卒中后吞咽障碍并发肺感染,取得较好临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1) 西医诊断标准:脑卒中诊断标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》^[2];吞咽障碍诊断标准参照窦祖林《吞咽障碍评估与治疗》^[3],肺感染诊断参照叶任高主编的《内科学》^[4]。2) 纳入标准:(1)符合脑卒中、吞咽障碍、肺感染的诊断标准;(2)年龄30~75

岁;(3)病情基本平稳;(4)体温 $<38.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。3) 病例剔除标准:(1)有精神神经类疾病患者或神志不清的患者;(2)吞咽障碍伴严重认知功能受损;(3)有严重并发症的患者;(4)对针刺刺激过度敏感或晕针者;(5)其他原因导致的吞咽障碍的患者。

1.2 临床资料 选取唐山市中医医院老年病科2015年1月至2015年12月收住的患者72例,均符合病例选择标准。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各36例。其中治疗组男性23例,女性13例;平均年龄(52.98 ± 4.93)岁;平均病程(13.65 ± 5.25)d;脑梗死29例,脑出血7例。对照组男性24例,女性12例;平均年龄(53.61 ± 4.81)岁;平均病程(12.53 ± 6.16)d;脑梗死30例,脑出血6例。两组患者在性别、年龄、病性、病程方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组进行脑卒中的常规基础治疗包括:吞咽训练、物理降温、振动排痰、营养脑细胞、调节血压和血糖、翻身拍背等对症处理。疗程为2周。治疗组予针刺五泉穴联合穴位按摩护理。在脑卒中的常

* 基金项目:河北省中医药管理局科研计划课题(2015168)

规基础上选五泉穴包括:廉泉、上廉泉、夹廉泉、水泉(扶突穴)、阳陵泉。治疗前针刺者用手同时触摸患者一侧的人迎和寸口,以辨出两者的大小,然后在触摸另一侧人迎和寸口。如果两侧结果不一致以左侧为主。当人迎大于寸口时,选穴廉泉(补法)、水泉(泻法)、阳陵泉(泻法)、上廉泉(平补平泻)、夹廉泉(平补平泻)。当寸口大于人迎时,选穴廉泉(泻法)、水泉(补法)、阳陵泉(补法)、上廉泉(平补平泻)、夹廉泉(平补平泻)。补法针刺选择烧山火法,将针刺入腧穴深度的上 1/3(天部),得气后行捻转补法,再将针刺入中 1/3(人部),得气后行捻转补法,然后将针刺入下 1/3(地部),得气后行捻转补法,即慢慢地将针提到上 1/3,如此反复操作 3 次,即将针紧按至地部留针 15 min。泻法选择透天凉法,将针刺入腧穴应刺深度的下 1/3(地部),得气后行捻转泻法,再将针紧提至上 1/3(天部),得气后行捻转泻法,然后将针紧提至上 1/3(天部),得气后行捻转泻法,将针缓慢地按至下 1/3,如此反复操作 3 次,将针紧提至上 1/3 即可留针 15 min。每日 1 次,左右对称的穴位交替针刺,疗程为 2 周。同时配合穴位按摩,穴位为肺俞、胸部夹脊穴,两侧穴位同时进行穴位按摩,按摩以点按为主,每对穴位按摩 2 min,每日 1 次,疗程为 2 周。

1.4 疗效评价 使用洼田饮水试验^[5]进行吞咽功能分级。患者端坐,喝下 30 mL 温开水,观察所需要时间和呛咳情况。1 级:能顺利地 1 次将水咽下。2 级:分次以上,能不呛咳地咽下。3 级:能 1 次性咽下,但有呛咳。4 级:分 2 次以上咽下,但有呛咳。5 级:频繁呛咳,不能完全咽下。

1.5 疗效标准 1) 吞咽障碍的疗效标准参考 1982 年日本学者洼田氏提出的洼田饮水试验。治愈:让患者在坐位状态下饮 30 mL 的常温水,患者在 30 s 内完成 3 次吞咽,呛咳消失。好转:让患者在坐位状态下饮 30 mL 的常温水,患者饮水时间延长、偶有呛咳。无效:让患者在坐位状态下饮 30 mL 的常温水,患者饮水呛咳、吞咽困难没有明显改善。2) 肺部感染的疗效标准参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[6]拟定。痊愈:临床症状、体征、病原学检查及实验室检查均完全恢复正常。显效:上述 4 项中仍有 1 项未完全恢复正常。有效:病情有所改善,但疗效不显著。无效:治疗后上述指标无改善甚至加重。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件分析。计量资料用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后洼田饮水试验法分级情况比较 见表 1。两组患者治疗前洼田饮水试验法分级情

况差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后洼田饮水试验法分级情况差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后洼田饮水试验法分级情况比较(n)

组别	时间	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
治疗组 (n=36)	治疗前	0	1	13	14	8
	治疗后	5	12	13	5	1
对照组 (n=36)	治疗前	0	1	15	13	7
	治疗后	1	5	15	11	4

2.2 两组患者吞咽障碍总体疗效比较 见表 2。治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组患者吞咽障碍总体疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	36	15	14	4	3	33(91.67) [△]
对照组	36	9	13	7	7	29(80.56)

与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。下同。

2.3 两组患者肺部感染情况疗效比较 见表 3。治疗组总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组患者肺部感染情况疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	36	17	8	9	2	34(94.44) [△]
对照组	36	12	7	10	7	29(80.56)

3 讨论

脑卒中所致吞咽障碍,属中医学“喉痹”范畴。由于患者往往年龄大,长期卧床,常伴发肺部感染,肺部感染如不能及时处理,可能导致病情加重,甚至呼吸衰竭。而吞咽障碍导致的饮水呛咳、进食困难、咳痰无力等,可加重肺部感染。现代研究显示,脑卒中吞咽困难并发肺部感染综合康复方案包括:积极治疗原发病、切断感染途径、提高患者的抵抗力、加强护理工作、治疗基础疾病等^[7-8]。我院经过多年的临床实践,在常规治疗的基础上采用针刺五泉穴联合穴位按摩护理治疗脑卒中后吞咽障碍并发肺感染,取得较好临床效果。

五泉穴的选择体现辨经论治的思想。人体经脉中有 14 条经络或其络脉循行于咽喉^[9]。五泉穴中廉泉是任脉上的腧穴,水泉(扶突穴)归属于手阳明大肠经,阳陵泉归属于足少阳胆经,涌泉归属于足少阴肾经,而任脉、大肠、胆经这 3 条经脉循行都经过颈部,正所谓“经脉所过,主治所及”。根结理论是《内经》的重要思想和贡献,广泛应用于古代和现代临床中。阳陵泉都是位于“结”的部位。吞咽障碍是位于“根”的部位,根结理论强调根与结的对应关系。临床上,最常用的是“根”的部位

的膻穴治疗“结”的疾病,因此阳陵泉都能治疗咽喉障碍^[10]。水泉穴是主要治疗肺系疾病,吞咽困难的常选膻穴,临床常用于治疗咽部及肺脏疾病^[11-12]。选用廉泉、上廉泉、夹廉泉可加强膻穴近治作用。阳陵泉穴是筋会,可以治疗脑卒中后神经运动障碍^[13],吞咽障碍从根本上属经筋病的一种。华佗夹脊穴循行于腰背两侧,乃诸阳经会聚之处,取之有振奋一身阳气,疏通经络脏腑气机之功效。肺俞为足太阳膀胱经循行路线上位于背部的背俞穴之一,是治疗肺脏疾病的要穴,按摩此穴位用于治疗肺系疾患如感冒、咳嗽、气喘等。按摩胸部夹脊穴及肺俞可以增强患者的抵抗力,有利于肺感染的治疗^[14]。针刺时按《内经》脉诊要求诊其人迎、寸口,分辨两脉之大小以明确经脉的虚实,人迎大于寸口,是阳盛阴虚,阳经膻穴用泻法,阴经膻穴用补法,寸口大于人迎是阴盛阳虚,阳经膻穴用补法,阴经膻穴用泻法^[15]。

总之,由于单一中医方法治疗很难兼顾脑卒中后吞咽障碍并发肺感染的所有症状及病机,影响治疗效果,故需要多种方法结合治疗,针刺五泉穴联合穴位按摩理,即解决了吞咽困难,也解决了肺部感染的治疗,二者有机结合,为临床探索了一条中医多种方法联合治疗的新思路和新方法。

参 考 文 献

- [1] 李爱东,张志,周国强,等.早期咽喉障碍管理对预防脑卒中患者肺炎的临床研究[J].中华医药感染学杂志,2010,20(11):1542-1544.
[2] 全国第4届脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要

- 点[J].中国实用内科杂志,1997,17(5):312-315.
[3] 窦祖林.吞咽障碍评估与治疗[M].北京:人民卫生出版社,2009:243-251.
[4] 叶任高.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2000:62.
[5] 张通.脑卒中的功能障碍与康复[M].北京:科学技术文献出版社,2006:447-449.
[6] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].2版.北京:人民军医出版社,1999:57-60.
[7] 刘淑兰.护理干预对伴发吞咽障碍及肺部感染老年卒中患者的影响[J].齐鲁护理杂志,2014,20(13):34-35.
[8] 袁为群.老年脑卒中后并发吞咽障碍及肺部感染的护理干预[J].护士进修杂志,2010,25(14):1285-1286.
[9] 王开龙,黄永,周宾宾,等.头颈面部穴位按摩治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效[J].中国康复理论与实践,2014,20(3):209-271.
[10] 余鸿斌,于柏清,杜振欢,等.涌泉穴烧山火针法治疗脊髓损伤临床观察[J].上海针灸杂志,2015,34(8):773-774.
[11] 沈王明.扶突穴为主治疗脑卒中假性球麻痹[J].针灸临床杂志,2008,25(3):17-18.
[12] 王丽媛,于天洋,尹雅平,等.扶突、肺俞穴注射蝎毒对急性咽炎大鼠的疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻喉科杂志,2014,22(3):165-168,211.
[13] 舒丽华,蔡伟.阳陵泉透刺阴陵泉治疗脑卒中后下肢痉挛状态的临床观察[J].中医临床研究,2012,4(2):54-55.
[14] 王文章,郑彩霞,张念志.穴位贴敷法治疗慢性阻塞性肺疾病90例临床观察[J].中国中医急症,2009,18(2):186-187.
[15] 黄月莲.诊寸口脉判断十四经脉虚实法[J].针灸临床杂志,2013,29(8):61-63.

(收稿日期 2016-01-08)

升清养阴汤联合西医常规疗法对糖尿病肾病蛋白尿患者尿蛋白定量和肾功能的影响

刘 颖

(中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110000)

中图分类号:R587.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1785-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.047

【摘要】目的 观察自拟升清养阴汤联合西医常规疗法治疗糖尿病肾病蛋白尿的临床疗效。**方法** 将60例糖尿病肾病蛋白尿患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。对照组用西医常规疗法,观察组在对照组基础上加用院内自拟升清养阴汤治疗。**结果** 治疗后两组尿蛋白定量和血清清蛋白水平平均较治疗前改善($P<0.05$),观察组改善更加明显($P<0.05$)。两组血清肌酐和尿素水平平均较治疗前改善($P<0.05$),观察组改善更加明显($P<0.05$)。观察组治疗后临床总有效率为96.67%,明显高于对照组的76.67%($P<0.05$)。**结论** 升清养阴汤联合西医常规疗法治疗糖尿病肾病蛋白尿疗效优于单纯西医疗法。

【关键词】 糖尿病肾病 蛋白尿 升清养阴汤

糖尿病肾病(DN)是微血管、肾小球发生的病变,因此又称为糖尿病肾小球硬化症,能够引起肾损伤及功能不全^[1]。他国统计研究证实,现在DN已被公认为

是造成晚期肾病(ESRD)的首位病因,糖尿病患者并发DN的病死率为未并发DN者的30倍^[2]。随着我国国民生活方式改变及人口结构逐步趋向老龄化等因素的

影响,糖尿病已经成为同癌症、心脑血管疾病一样危害严重的慢性病,它虽然不具有传染性但是影响着人们的身体健康,威胁着人们的生命。DN主要的临床表现是出现蛋白尿, DN的病情变化影响着蛋白尿的水平。DN在临床上最初的表现是轻微的白蛋白尿,若未及时治疗轻微白蛋白尿,病情就会加重,出现明显的蛋白尿,更严重的出现大量、持续性的蛋白尿^[3]。尿中长时间出现蛋白,同时DM患者原本就蛋白质代谢异常,因此容易造成低蛋白血症、逐步演变为肾病综合征,严重者出现氮质血症,最终成为危害生命的尿毒症。临床上,蛋白尿是病情发展和恶化的主要因素,同时它也是糖尿病肾病诊断的重要指标^[4]。本研究采用院内自拟升清养阴汤治疗DN取得明显治疗效果。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 所选病例临床西医诊断符合糖尿病西医临床诊断标准^[5];中医诊断符合中医药学会发布的DN诊断标准^[6]。纳入标准:1)符合西医DN的诊断,或近3年内三级甲等医院或指定的研究单位肾活检明确病理诊断;2)24 h尿蛋白排泄>3.09/24 h,血肌酐<440 μmol/L。排除标准:1)不符合诊断标准和纳入病例标准者;2)出现糖尿病酮症的患者或者有酮症酸中毒症状者,或者由于种种原因出现应激反应的患者;3)并发脑、心脏、肝脏等疾病,精神病患者、残疾人、甚至某些原发性疾病的患者;4)癌症患者、妊娠期和哺乳期的妇女;5)年龄在25周岁以下或85周岁以上者;6)有其他肝肾疾病及白细胞低于 $3.5 \times 10^9/L$ 。

1.2 临床资料 选取2015年1月至2016年1月我院治疗的DN蛋白尿患者60例,按照随机数字表法分为观察组和对照组,各30例。观察组男性15例,女性15例;平均年龄(58.54 ± 7.24)岁;平均病程(9.85 ± 2.44)年。对照组男性16例,女性14例;平均年龄(59.52 ± 6.79)岁;平均病程(9.51 ± 2.53)年。两组患者性别、年龄、病程等差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组行基础治疗。1)血糖控制:空腹血糖应该控制6.1 mmol/L以下,应用胰岛素进行降糖;餐后血糖应<8.01 mmol/L。2)饮食上采用低蛋白:蛋白质标准是优质的蛋白0.6~0.89 kg/d。3)控制高血压:血压尽量控制在<130/85 mmHg,首选ACEI类或ARB类。4)调节血脂。5)对症治疗。6)多休息,适度锻炼。观察组在基础治疗后加用升清养阴汤:黄芪30 g,党参15 g,白术15 g,山药15 g,法半夏12 g,苏梗12 g,郁金15 g,川芎15 g,当归15 g,莪术20 g,石韦20 g,益母草30 g,厚杜仲20 g,怀牛膝15 g,僵蚕15 g。水肿较甚者,加茯苓20 g;血尿明显者,加大蓟、小蓟20 g;口干、口苦者,加麦冬20 g,石斛20 g。每日1剂,每日2次。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床症状与体征变化情况,观察两组治疗前后24 h尿蛋白定量、血清清蛋白、血清肌酐、尿素氮。

1.5 疗效标准 参考《慢性肾功能衰竭的疗效标准》^[7]制定疗效标准。无效:临床症状没有好转反而加重,血肌酐变多,内生肌酐清除率明显下降。有效:临床症状好转并且减少,血肌酐下降,内生肌酐的清除率提高。显效:临床症状明显减少并好转,血肌酐降低明显,内生肌酐的清除率提高明显。

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 两组治疗前后24 h尿蛋白定量和血清清蛋白水平比较 见表1。结果为治疗后两组尿蛋白定量和血清清蛋白水平均较治疗前改善($P < 0.05$);两组比较,观察组改善更加明显($P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后24 h尿蛋白定量和血清清蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	24 h尿蛋白定量	血清清蛋白
观察组 (n=30)	治疗前	637.53±52.69	31.09±2.78
	治疗后	153.24±16.67* [△]	39.86±1.97* [△]
对照组 (n=30)	治疗前	642.82±40.98	30.56±2.65
	治疗后	196.43±22.68*	33.2±2.17*

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 两组治疗前后血清肌酐和尿素氮水平变化比较 见表2。结果为治疗后两组血清肌酐和尿素水平均较治疗前改善($P < 0.05$);两组比较,观察组改善更加明显($P < 0.05$)。

表2 两组治疗前后血清肌酐和尿素氮比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	肌酐	尿素氮
观察组 (n=30)	治疗前	196.13±5.61	11.09±4.78
	治疗后	153.24±16.67* [△]	8.86±1.93* [△]
对照组 (n=30)	治疗前	195.21±4.28	12.56±2.65
	治疗后	183.43±22.68*	10.26±1.18*

2.3 两组治疗后临床疗效比较 见表3。结果为观察组治疗后临床总有效率明显高于对照组($P < 0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	30	4	25	1	29(96.67) [△]
对照组	30	9	14	7	23(76.67)

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

3 讨论

临床实验表明,在不同原因引起的肾病中,肾脏受损的程度及病情发展的速度影响着蛋白尿的水平^[8]。DN是糖尿病最严重的并发症之一,不同种族的发病率分析和家族聚集性研究显示遗传因素是DN发生、发展的重要因素^[9]。DN一旦出现蛋白尿,其进一步向肾功能衰竭的进程将不可逆转^[10]。DN在晚期有大量蛋白尿或者少许白蛋白尿形成,尿中出现大量的蛋白对DN的发展十分危险^[11]。所以,预防DN及阻止其进展的前提是减少蛋白尿^[12]。若不进行相应干预阻止,那么DN会发展演变成尿毒症^[13]。随着医学水平不断提升,胰岛素相关药物与降糖药被大量使用,随着新的降压药物使用,血压与血糖的控制上有了大的改善^[14]。可是临床试验表明,仅依靠血压和血糖的控制还不能够从根本上防止DN的发生,也达不到逆转病情的发展,特别是中、晚期DN患者肾脏受损,蛋白尿大量出现,这些病情及症状对目前医学水平来说还是一个难题。在降低血糖方面传统中药治疗不占优势,可是中药可以从多个角度、全面的对人体的各脏器、组织等起作用^[15]。中药能够扶助正气,大大缓解DN患者在治疗中的临床症状,患者的抵抗力明显提高,从而减少DN的并发症^[16]。

本院自拟的升清养阴方中,党参、黄芪、怀山药、炒白术皆有健脾益气之功效。其中,党参味甘,性平和,可补中益气;白术味甘,性苦温,可益补脾气;黄芪味甘,性温,可益补卫气,三药相配伍,可补中益气,益补脾气。厚杜仲味甘辛,性温,素有“补肝益肾之要药”之称;怀牛膝味苦酸,性平和,有强骨补肾之功效,此二药相配伍,可同补肝肾之虚弱,适用于长期糖尿病导致的腰膝酸软等症。苏梗、六月雪、法半夏、土茯苓等药归属于清利药范畴。苏梗,味甘辛、性微温,可理气止痛,素有安胎之功,法半夏味燥辛、性微温,可通达血气,有顺气降逆之功效;以上二药相配伍,可调和气血,顺气降逆,尤其适用于胃胀不适、呃逆呕吐者。六月雪,味微辛,性寒凉,可清热解表、疏风利湿;土茯苓,味甘淡平,性温和,可解毒利湿,以上二药相配伍,有清热利湿、解毒泄浊之功效,尤其适用于肾脏病中尿酸、升高显著者。广郁金、川芎、炒当归等药物归属于活血化瘀类药物。广郁金,味辛,性寒苦,有理气化痰止痛之功效。川芎,味辛,性温,可行气活血,素有“血中之气药”之称。两药配伍,可理气止痛,行气活血,两药作用于肝胆,不仅可以活血,也可以行气。

本研究观察结果为常规西医疗法配合升清养阴汤可以有效降低尿蛋白,减少肌酐和尿素氮,可以得出升

清养阴汤对西医常规疗法治疗DN蛋白尿患者具有增效协同作用。

参 考 文 献

- [1] Mandeep Kumar A, Umesh Kumar S. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update [J]. *Vascular Pharmacology*, 2013, 58(4): 259-271.
- [2] Beatriz FF, Alberto O, Carmen GG, et al. Therapeutic approaches to diabetic nephropathy—beyond the RAS [J]. *Nature Reviews Nephrology*, 2014, 10(6): 325-346.
- [3] Mooyaart AL. Genetic associations in diabetic nephropathy [J]. *Clinical & Experimental Nephrology*, 2014, 18(2): 197-200.
- [4] Borja Q, Gema FJ, José L. Combined angiotensin inhibition in diabetic nephropathy [J]. *New England Journal of Medicine*, 2014, 370(8): 777-779.
- [5] Levitt NS, Unwin NC, Bradshaw D, et al. Application of the new ADA criteria for the diagnosis of diabetes to population studies in sub-Saharan Africa. *American diabetes association* [J]. *Diabetic Medicine*, 2000, 17(5): 381-385.
- [6] 栗德林. 糖尿病肾病诊断标准 (讨论稿) [C]//中华中医药学会内科分会消渴病学术研讨会. 2003.
- [7] 陈五星, 罗玮, 叶超英. 灯盏细辛注射液治疗慢性肾功能衰竭 24 例疗效观察 [J]. *中国全科医学*, 2003, 6(4): 330.
- [8] Sato A. The necessity and effectiveness of mineralocorticoid receptor antagonist in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Hypertension Research Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*, 2015, 38(6): 280.
- [9] 王凤丽, 陈志强, 王月华, 等. 益气养阴消癥通络方治疗早期糖尿病肾病临床观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(1): 35-38.
- [10] 李俊燕, 谭英姿, 冯国鄞, 等. 糖尿病肾病遗传学研究进展 [J]. *遗传*, 2012, 34(12): 1537-1544.
- [11] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344-349.
- [12] 李泽宇, 刘栋, 袁文明, 等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究 [J]. *中国全科医学*, 2014, 17(20): 2325-2328.
- [13] Mcknight AJ, Duffy S, Maxwell AP. Genetics of diabetic nephropathy: a long road of discovery [J]. *Current Diabetes Reports*, 2015, 15(7): 1-11.
- [14] 李惠秀, 曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(21): 2545-2547, 2568.
- [15] 周鑫. 基于中医药干预方案的糖尿病肾病生存质量研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [16] 代晓颖, 张燕, 易静, 等. 中医药降低早期糖尿病肾病蛋白尿水平疗效的 Meta 分析 [J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(2): 52.

(收稿日期 2016-01-09)

丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病合并急性脑梗死疗效观察*

严胜利 易 莲 杨丽辉 孙亚威
(河北省邯郸市第一医院,河北 邯郸 056002)

中图分类号:R587.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1788-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.048

【摘要】目的 观察丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀治疗 2 型糖尿病(T2DM)合并急性脑梗死的临床疗效。**方法** 将 106 例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组各 53 例,对照组在常规治疗基础上给予瑞舒伐他汀口服,治疗组在对照组治疗基础上给予丹参多酚酸盐静脉滴注,比较两组治疗前后总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、S100 β 水平和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,并比较两组治疗总有效率和不良反应发生率。**结果** 治疗 2 周后,治疗组的总有效率 92.45% 优于对照组的 77.36% ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 TC、TG、LDL-C、TNF- α 、IL-6、hs-CRP、S100 β 和 NIHSS 评分均低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),HDL-C 高于对照组 ($P < 0.01$);两组不良反应发生率差别不大 ($P > 0.05$)。治疗前后两组肝肾功能检测均正常。**结论** 丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀可有效改善血脂状况、降低炎症因子水平、改善神经功能,治疗 T2DM 合并急性脑梗死疗效显著,安全性好。

【关键词】 2 型糖尿病 急性脑梗死 丹参多酚酸盐 瑞舒伐他汀

Curative Effect Observation of Salvianolate Combined with Rosuvastatin on Type 2 Diabetes Mellitus Complicated with Acute Cerebral Infarction YAN Shengli, YI Lian, YANG Lihui, et al. *The First Hospital of Handan, Hebei, Handan 056002, China.*

【Abstract】Objective: To investigate the clinical curative effect of salvianolate combined with rosuvastatin on type 2 diabetes mellitus (T2DM) complicated with acute cerebral infarction. **Methods:** 106 patients with T2DM complicated with acute cerebral infarction were divided into two groups according to digital random table method, 53 cases in each group. The control group was treated with rosuvastatin based on the conventional treatment, while the treatment group were treated with salvianolate given by intravenous infusion based on the treatment of the control group. The following data was compared: the total cholesterol(TC), three acyl glycerin(TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor alpha(TNF alpha), interleukin 6 (IL-6), high-sensitivity c-reactive protein (hs-CRP), S100 β and NIHSS scores before and after treatment, and the total effective rate and incidence of adverse reactions of the two groups were compared, too. **Results:** After 2 weeks of treatment, the total effective rate of the treatment group was 92.45%, better than that of the control group 77.36% ($P < 0.05$). After treatment, TC, TG, LDL-C, TNF- α , IL-6, hs CRP, S100 β and NIHSS scores of the treatment group were lower than those of the control group ($P < 0.05$, or $P < 0.01$). HDL-C was higher than that of the control group ($P < 0.01$). There were no statistical significant differences in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Salvianolate combined with rosuvastatin can effectively improve blood lipid, lower levels of inflammatory factors, improve nerve function, and has an obvious therapeutic effect and good safety on T2DM complicated with acute cerebral infarction.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Acute cerebral infarction; Salvianolate; Rosuvastatin

近年来 2 型糖尿病(T2DM)发病率在我国呈增加趋势。T2DM 患者由于糖脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应等多种因素长期存在,促进了动脉粥样硬化的发生和发展^[1-2]。因此,T2DM 是脑梗死的独立危险因素,糖尿病患者发生脑梗死的概率为糖耐量正

常人群的 2~4 倍^[3],且 T2DM 合并脑梗死患者的神经功能损伤更为严重,致残率、病死率更高,对患者的生命和健康产生严重威胁。神经内科对于 T2DM 合并脑梗死的治疗方案较多,但尚未形成统一标准,临床疗效也不尽一致。丹参多酚酸盐是从中药丹参中提取的多酚酸盐类化合物,具有活血化瘀的功效,近年来逐渐应用于缺血性脑血管疾病的治疗^[4]。瑞舒伐他汀是近年

* 基金项目:邯郸市科学技术研究与发展计划项目(1523108126)

应用于临床的降脂药物,可有效改善机体的血脂状况^[5]。本研究旨在探讨两种药物联合应用治疗 T2DM 合并急性脑梗死的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 本研究经邯郸市第一医院伦理委员会批准、备案。1)纳入标准:符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版)》^[6]中 T2DM 的诊断标准;符合全国第 4 届脑血管病会议制定的脑梗死的诊断标准^[7];CT 或 MRI 检查确定责任病灶;发病至就诊时间<48 h;年龄>40 岁,<80 岁;同意参加本次研究,并签署协议书。2)排除标准:出血性脑血管疾病或短暂性脑缺血发作;合并脑血管畸形、脑肿瘤等中枢神经系统疾病;入组前曾进行溶栓治疗;伴有意识障碍或交流障碍;合并心肝肾等严重器质性疾病、神经精神系统疾病或血液系统疾病;过敏体质或对本研究所用药物过敏。

1.2 临床资料 选取邯郸市第一医院神经内科收治的 T2DM 合并急性脑梗死患者 106 例,按照随机数字表法分为对照组和治疗组各 53 例。治疗组男性 29 例,女性 24 例;年龄 42~78 岁,平均(60.80±8.90)岁;体质指数(23.5±1.2) kg/m²;脑梗死发病时间(9.6±2.2) h;T2DM 病程(5.5±1.8)年;病变部位:多发性脑梗死 9 例,基底节区脑梗死 23 例,腔隙性脑梗死 21 例。对照组男性 31 例,女性 22 例;年龄 43~77 岁,平均(61.50±9.20)岁;体质指数(23.2±1.1) kg/m²;脑梗死发病时间(9.2±1.8) h;T2DM 病程(5.8±1.5)年,病变部位:多发性脑梗死 8 例,基底节区脑梗死 25 例,腔隙性脑梗死 20 例。两组年龄、性别、发病时间、T2DM 病程、体质指数、病变部位等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组根据病情给予脱水、降压、控制血糖、抗凝、改善微循环、维持水/电解质平衡等基础治疗,同时给予瑞舒伐他汀(阿斯利康制药有限公司生产,国药准字:J20120006)口服,每次 20 mg,每日 1 次,连续治疗 2 周。治疗组在对照组治疗基础上给予丹参多酚酸盐(上海绿谷制药有限公司,国药准字 Z20050249)静脉滴注,每次 200mg,每日 1 次,连续治疗 2 周。

1.4 观察指标 1)实验室检查:治疗前后抽取清晨空腹静脉血 5 mL,高速离心后分离血清,应用日本 OZYMDUS AU400 型全自动生化分析仪测定血脂各项指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),试剂盒购自柏定生物工程(北京)有限公司;采用酶联免疫法进行肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和 S100 β 水平测定,炎症因子试剂盒购自北京爱迪博生物科技有限公

司,S100 β 试剂盒购自上海研域化学试剂有限公司。2)神经功能缺损评分:治疗前后采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分评价两组患者神经功能缺损情况,NIHSS 评分越低说明神经功能缺损症状越严重。3)安全性指标:记录治疗期间与用药有关的不良反应发生情况,治疗前后对两组进行肝肾功能检测,比较两组治疗前后不良反应发生率,观察治疗前后两组肝肾功能变化情况。

1.5 疗效评定 治疗结束后依据 NIHSS 评分变化情况 & 病残等级进行疗效评价。基本痊愈:NIHSS 评分减少 $\geq 90\%$,病残程度 0 级。显著进步:NIHSS 评分减少 $\geq 45\%$,且 $<90\%$,病残程度 1~3 级。进步:NIHSS 评分减少 $\geq 18\%$,且 $<45\%$,病残程度 4~5 级。无变化:NIHSS 评分减少或增加 $<18\%$ 。恶化:NIHSS 评分增加 $\geq 18\%$ 。基本痊愈、显著进步和进步均判断为有效。

1.6 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件处理。计量资料符合正态分布,以($\bar{x}\pm s$)表示,血脂、炎症因子、血清 S100 β 水平及 NIHSS 评分的组间、组内比较采用 t 检验,组间治疗总有效率、不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果显示,治疗 2 周后,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效(%)
治疗组	53	23	18	8	3	1	49(92.45) [△]
对照组	53	15	14	12	8	4	41(77.36)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后血脂情况比较 见表 2。结果显示,两组治疗前血脂各项指标差别不大(均 $P>0.05$)。治疗后两组 TC、TG、LDL-C 与治疗前比较均降低(均 $P<0.01$),HDL-C 则升高($P<0.01$),且治疗组 TC、TG、LDL-C 低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL-C 高于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后血脂指标比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TC	TG	HDL-C	LDL-C
治疗组	治疗前	5.39±0.79	1.71±0.59	1.03±0.19	3.75±0.64
	治疗后	3.73±0.76 ^{*△}	1.29±0.35 ^{*△}	1.41±0.31 ^{*△}	2.28±0.35 ^{*△}
对照组	治疗前	5.48±0.85	1.68±0.54	1.06±0.22	3.69±0.61
	治疗后	4.28±0.81 [*]	1.47±0.38 [*]	1.19±0.26 [*]	2.86±0.43 [*]

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 两组治疗前后炎症因子水平比较 见表 3。治疗后两组 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 水平均下降($P<0.01$),且治疗组均低于对照组(均 $P<0.01$)。

表3 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6(ng/L)	hs-CRP(mg/L)
治疗组 (n=53)	治疗前	4.36 \pm 0.47	18.71 \pm 2.89	15.52 \pm 2.41
	治疗后	2.69 \pm 0.30* Δ	12.04 \pm 2.18* Δ	6.49 \pm 1.08* Δ
对照组 (n=53)	治疗前	4.29 \pm 0.45	18.43 \pm 2.48	15.40 \pm 2.33
	治疗后	3.08 \pm 0.32*	13.36 \pm 2.25*	8.17 \pm 1.14*

2.4 两组治疗前后 NHSS 评分、S100 β 水平比较 见表 4。治疗前两组 NHSS 评分、S100 β 水平差异无统计学意义 (均 $P>0.05$)。治疗后两组 NHSS 评分、S100 β 水平均降低 (均 $P<0.01$), 且治疗组均低于对照组 (均 $P<0.01$)。

表4 两组治疗前后 NHSS 评分、S100 β 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NIHSS 评分(分)	S100 β (g/L)
治疗组 (n=53)	治疗前	16.51 \pm 2.54	0.64 \pm 0.15
	治疗后	7.68 \pm 1.53* Δ	0.15 \pm 0.06* Δ
对照组 (n=53)	治疗前	16.38 \pm 2.36	0.61 \pm 0.14
	治疗后	11.52 \pm 1.94*	0.27 \pm 0.08*

2.5 两组安全性指标比较 见表 5。治疗组不良反应发生率差别不大 ($P>0.05$)。治疗前后两组肝肾功能检测均正常。

表5 两组安全性指标比较(n)

组别	n	胃肠道反应	头晕	发热	合计(%)
治疗组	53	3	1	1	5(9.43)
对照组	53	2	0	0	2(3.77)

3 讨论

T2DM 患者长期高血糖状态和糖代谢紊乱可造成肾、心血管和神经等器官和系统功能损害,并紊乱脂类代谢,恶化机体的血脂状况,促进动脉粥样硬化的发生,是脑梗死发病的独立危险因素^[8]。糖尿病患者存在能量代谢障碍,并且持续高血糖还可导致细胞内外钠离子、钙离子失衡、一氧化氮生物利用度过高,亚硝酸盐生成过多,这些因素均可加重急性脑梗死患者脑组织水肿和神经功能损害,因此 T2DM 合并急性脑梗死患者较非糖尿病脑梗死患者病情更为严重,致残率和致死率更高^[9]。对于本病的治疗目前尚无统一方案,在有效控制血糖、血压的基础上,积极改善患者的神经功能缺损症状是治疗的重点。

丹参是临床常用的活血化瘀中药,目前在冠心病和缺血脑血管疾病的治疗中广泛应用。丹参多酚酸盐是从中药丹参中提取的水溶性化合物,其主要成分为丹参乙酸镁,除了具有中药丹参的活血祛瘀功效外,还可具有抗氧化、抑制炎症反应、保护血管内皮细胞功能

等功能^[10]。蒋玉凤等研究表明丹参多酚酸盐可有效减小实验性脑缺血小鼠的脑梗死范围,减轻脑组织水肿,改善神经功能缺损症状^[11]。现代药理学证实丹参多酚酸盐可在不影响正常供血区血流量的情况下有效改善缺血脑组织的血流量,并可清除氧自由基,保护缺氧导致的线粒体损伤,调节细胞内钙离子和钠离子浓度,抑制细胞凋亡^[12]。作为近年用于临床的调脂药物,瑞舒伐他汀是羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶抑制剂,通过抑制 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 向为甲戊酸盐胆固醇前体转化而发挥降低胆固醇作用^[13]。瑞舒伐他汀还可促进 LDL-C 的分解、抑制极低密度脂蛋白的合成,从而降低内源性胆固醇的合成,调节机体的血脂水平,抑制动脉粥样硬化的发生和进展^[14]。

研究表明 T2DM 及其并发症均为炎症反应性疾病,同时存在着脂类的代谢紊乱^[15]。本研究结果显示治疗组血脂各项指标和 TNF- α 、IL-6、hs-CRP 3 项炎症因子改善情况均优于对照组,治疗总有效率高于对照组,表明在常规治疗基础上,应用丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀,较单用瑞舒伐他汀能更有效改善 T2DM 合并急性脑梗死患者的血脂状况,降低炎症反应,提高临床疗效。S100 β 是一种钙结合蛋白,主要在中枢神经组织的星状胶质细胞和雪旺细胞内分布,生理状态下血液内含量极少,也不能通过血脑屏障,当脑组织发生创伤、缺氧等损伤后,血脑屏障遭到破坏,星状胶质细胞释放 S100 β 进入血液循环,血 S100 β 含量增加,因此,血 S100 β 水平是反应脑组织损伤程度的有效指标^[16]。本研究结果显示,治疗后治疗组血 S100 β 水平和 NIHSS 评分改善情况均优于对照组,表明丹参多酚酸盐和瑞舒伐他汀联用更有效改善 T2DM 合并急性脑梗死患者的脑氧代谢功能和神经功能,缓解临床症状,疗效更好。两组治疗期间不良反应发生率差别不大,治疗后未出现肝肾功能损伤,表明两种药物联用具有较好安全性。

综上所述,丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀可有效改善血脂状况、降低炎症因子水平、改善神经功能,治疗 T2DM 合并急性脑梗死疗效显著,安全性好,但本研究纳入病例数较少,丹参多酚酸盐联合瑞舒伐他汀对 T2DM 合并急性脑梗死患者的长期疗效有待于扩大样本量、延长随访时间进一步验证。

参 考 文 献

- [1] Sandhu RK, McAlister FA. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: improving but not perfect yet [J]. Heart, 2013, 3(21): 235-237.
- [2] Zhao L, Hu FX. α -pipoic acid treatment of aged type 2 diabetes mellitus complicated with acute cerebral infarction [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(23): 3715-3719.
- [3] 王洋,冯伟华,王家豫. 2 型糖尿病合并脑梗塞与血清同型

- 半胱氨酸的相关性[J]. 海南医学, 2016, 27(1): 114-115.
- [4] 曾明, 邸晓辉, 王金萍. 注射用丹参多酚酸盐治疗缺血性脑卒中疗效与安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(5): 25-229.
- [5] Ichiro D, Yohsuke H, Takeshi H, et al. Effects of rosuvastatin on serum lipids and arteriosclerosis in dyslipidemic patients with cerebral infarction[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(8): 2007-2011.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版)[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(1): 1-37.
- [7] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [8] Kyoung JK, Eun JL, Min KK, et al. Diabetes augments cognitive dysfunction in chronic cerebral hypoperfusion by increasing neuronal cell death: Implication of cilostazol for diabetes mellitus-induced dementia[J]. Neurobiol Dis, 2015, 73(1): 12-23.
- [9] 李明初, 廖长琦, 杨晓平. 血塞通注射液联合阿托伐他汀钙治疗糖尿病合并脑梗死疗效及对患者神经功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 31(11): 49-52.
- [10] Wei Lu, Dong Xu, Ranran Tu, et al. Morphology of platelet Golgi apparatus and their significance after acute cerebral infarction[J]. Neural Regeneration Research, 2013, 23(8): 2134-2143.
- [11] 蒋玉凤, 王秋华, 刘智勤, 等. 丹酚酸 B 对缺血小鼠脑能量代谢和脑水肿的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2300-2303.
- [12] 赵丽艳, 左立艳, 王泽静, 等. 丹参多酚酸盐联合依达拉奉治疗进展性脑梗死的疗效观察[J]. 中国中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 185-187.
- [13] 董晓柳, 朱丽霞, 徐士军. 普罗布考联合瑞舒伐他汀对脑梗死合并糖尿病患者颈动脉粥样硬化斑块、血脂及炎症因子的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2016, 24(2): 177-181.
- [14] Yuji U, Kazuo Y, Yasutaka T, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial[J]. Atherosclerosis, 2015, 239(2): 476-482.
- [15] Wieser V, Moschen AR, Tilg H. Inflammation, cytokines and insulin resistance: a clinical perspective[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2013, 61: 119-125.
- [16] 董晓柳, 朱丽霞, 徐士军, 等. 丹参多酚酸对急性脑梗死患者脑源性神经营养因子 S100 β 炎症因子认知功能的影响[J]. 山西医药杂志, 2015, 44(23): 2816-2818.

(收稿日期 2016-03-02)

速刺法针刺对重型颅脑损伤昏迷患者的促醒作用

王志杰 刘朝晖[△] 彭细娟

(第四军医大学唐都医院, 陕西 西安 710038)

中图分类号: R246 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1791-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.049

【摘要】目的 观察速刺法针刺对重型颅脑损伤昏迷患者的促醒作用。方法 将100例重型颅脑损伤昏迷患者随机分为针刺组和对照组各50例。对照组给予常规治疗, 针刺组在对照组治疗基础上配合速刺法针刺治疗。比较两组患者治疗3周后 Glasgow(GCS)评分、脑电图(EEG)及脑干听觉诱发电位(BAEP)的变化情况。结果 治疗3周后, 针刺组的GCS评分及苏醒率分别为(11.14±3.46)分、52.00%, 明显高于对照组(8.80±3.21)分、24.00% ($P < 0.05$); 针刺组的EEG以及BAEP的改善效果亦显著优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 速刺法针刺可改善脑神经电生理活动、促进重型颅脑损伤昏迷患者苏醒。

【关键词】 重型颅脑损伤 昏迷 针刺 速刺法

颅脑损伤是指因暴力直接或间接作用于头部引起的损伤^[1]。可分为轻、中、重、特重4种类型, 其中重型颅脑损伤已成为神经外科最常见的急重症之一^[2]。近年来, 由于多种医疗手段的应用, 重型脑损伤患者的存活率得到明显提高, 但仍然有极大部分出现长期昏迷, 生活质量严重下降。因此, 重型颅脑损伤患者能否苏醒已成为治疗的突破点^[3]。目前国内外对重型颅脑损伤

昏迷患者的促醒治疗, 效果并不确切^[4]。大量研究表明, 针刺对颅脑损伤有较好疗效, 被认为是颅脑损伤后昏迷患者的重要促醒手段之一^[5-8]。但目前针刺多采用留针法和电针法, 笔者采用速刺法针刺治疗重型颅脑损伤昏迷患者, 现将情况报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2013年6月至2015年12月第四军医大学唐都医院神经外科和重症监护中心住院的符合诊断及纳入标准的患者100例。按照随机数字表

[△]通信作者(电子邮箱: 190075157@qq.com)

法将患者分为针刺组和对照组各 50 例。其中针刺组男性 37 例, 女性 13 例; 病程 (14.72±11.08) d; 年龄 (42.36±16.11) 岁; 损伤原因包括: 车祸 30 例, 坠跌 11 例, 其他原因 9 例; GCS 评分 (5.90±1.53) 分。对照组男性 37 例, 女性 13 例; 病程 (13.98±11.56) d; 年龄 (43.10±15.33) 岁; 损伤原因包括: 车祸 28 例, 坠跌 10 例, 其他原因 12 例; GCS 评分 (5.98±1.60) 分。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 选择标准 1) 诊断标准: 符合 1978 年南京第 2 届全国神经精神科学学术会议修订的“急性闭合性颅脑损伤的分型”中的重型颅脑损伤的诊断标准^[9]。2) 纳入标准: (1) 符合重型颅脑损伤的诊断标准, 并经 CT 或 MRI 检查证实; (2) 有明显的颅脑外伤史和原发昏迷史; (3) GCS 评分 3~8 分, 伤后昏迷在 3 d 以上或伤后 24 h 内意识恶化, 再次昏迷 3 d 以上; (4) 患者颅内活动性出血停止、生命体征平稳、神经学症状未再发展超过 48 h; (5) 患者家属愿意接受针灸治疗并签署知情同意书。3) 排除标准: (1) 既往有颅脑外伤史、脑卒中史、脑炎史; (2) 有严重的心、肺、肾脏及血液疾病; (3) 植入各种起搏器者; (4) 昏迷时间超过 60 d 或年龄大于 75 岁者。4) 脱落标准: 未满足疗程、中途死亡、出院或转院者。

1.3 治疗方法 对照组: 按照神经外科常规治疗, 包括吸氧、亚低温疗法、呼吸道处理 (必要时行气管切开和呼吸机辅助呼吸)、脱水降颅压、营养脑神经、预防脑血管痉挛、防治感染、营养支持、防止水/电解质与酸碱平衡紊乱及其他对症处理, 并常规监测各项生命体征及血氧饱和度等。连续治疗 3 周后评价疗效。针刺组: 在上述常规治疗基础上配合速刺法针刺治疗。1) 取穴 (1) 经穴: 内关、人中、三阴交、委中、合谷、太冲、完骨; (2) 董氏奇穴^[10]: 其门 (手背朝上, 在手腕横纹桡骨上缘正中央上 2 寸靠内侧 1 寸处)、其角 (其门上 2 寸处)、其正 (其门上 4 寸处)。2) 方法: 穴位常规消毒后, 根据穴位需要选用 0.35 mm×40 mm 或 0.35 mm×25 mm 规格的“天协牌”无菌针灸针, 参考石学敏“醒脑开窍”针刺法^[11]进行操作。先刺双侧内关, 直刺 0.5~1.0 寸, 采用提插捻转结合的泻法, 施手法 1 min; 继刺人中, 向鼻中隔方向斜刺 0.3~0.5 寸, 采用重雀啄手法, 以流泪或眼球湿润为度; 再刺三阴交, 沿胫骨内侧缘与皮肤呈 45°斜刺 1.0~1.5 寸, 采用提插补法, 下肢抽动 3 次为度; 再刺委中, 抬高下肢, 刺入穴位后, 针尖向外斜 15°, 进针 1.0~1.5 寸, 用提插泻法, 下肢抽动 3 次为度; 再刺合谷, 沿第二掌骨桡侧中点向后溪穴方向透刺, 进针 1.5~2.0 寸, 施用提插泻法, 以握固的手指自然伸展或食指不自主抽动 3 次为度。再刺太冲, 向足心方向斜刺, 进针 1.0~1.5 寸, 用提插捻转泻法, 下肢抽动 3 次为度。最后刺完骨、其门、其角、其正, 均使用捻转提插

泻法, 每穴施术 1 min。除人中外, 均双侧取穴; 所有穴位均采用速刺法针刺, 达到要求刺激量后, 立即出针, 均不留针。每日治疗 1 次, 每周治疗 5 次, 连续治疗 3 周后评价疗效。

1.4 观察及评价指标 两组患者分别于治疗前和治疗 3 周后进行综合评价。1) Glasgow (GCS) 评分: 参照 1996 年 4 月南京会议制定的 PVS 疗效评价标准^[12], GCS 评分 ≥ 12 分为基本治愈 (苏醒); GCS 评分提高 6~11 分, 但 < 12 分为显效; GCS 评分提高 1~5 分, 但仍 < 12 分为有效; 无变化、恶化或死亡为无效。2) 脑电图 (EEG): 头皮电极安放采用国际 10~20 系统, 单、双极导连描, 每次记录 30 min。根据 Hockaday (1965) 意识障碍 EEG 分级标准将入选患者的 EEG 进行分析^[13]。3) 脑干听觉诱发电位 (BAEP): 因 BAEP 的 I~III 波形态在正常人中较为恒定, 而部分人群中 II、IV 波形分化不清晰, 且 BAEP 的波幅变化较大, 难以进行比较^[3], 故本研究绝对潜伏期以 I、II、III 波记录, 峰间潜伏期以 I~III 波、III~V 波记录。

1.5 统计学处理 应用 SPSS V21.0 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 两组治疗前后 GCS 评分及苏醒情况比较 治疗前两组 GCS 评分无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗 3 周后, 针刺组 GCS 评分为 (11.14±3.46) 分, 苏醒 26 例, 苏醒率 52.00%; 对照组 GCS 评分为 (8.80±3.21) 分, 苏醒 12 例, 苏醒率 24.00%。两组 GCS 评分较治疗前均有明显提高, 且针刺组 GCS 评分及苏醒率显著高于对照组 ($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后 EEG 比较 见表 1。治疗前两组的 EEG 无显著性差异 ($P > 0.05$); 治疗 3 周后两组的 EEG 均较治疗前显著改善, 且针刺组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后 EEG 比较 (n)

组别	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
针刺组 (n=50)	治疗前	2	5	20	19	4
	治疗后	15	14	11	7	3
对照组 (n=50)	治疗前	3	4	22	17	4
	治疗后	7	11	16	12	4

2.3 两组治疗前后 BAEP 潜伏期比较 见表 2。两组治疗前绝对潜伏期及峰间潜伏期各波形差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 治疗 3 周后两组均显著降低, 且针刺组明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

现代医学认为, 颅脑损伤患者的昏迷状态是因外

表2 两组治疗前后BAEP潜伏期比较(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	绝对潜伏期			峰间潜伏期	
		I波	II波	III波	I~III	III~V
针刺组 (n=50)	治疗前	2.19±0.11	4.51±0.23	6.71±0.24	2.83±0.20	2.57±0.27
	治疗后	1.70±0.13 [△]	3.94±0.24 [△]	5.79±0.22 [△]	2.22±0.15 [△]	1.89±0.16 [△]
对照组 (n=50)	治疗前	2.17±0.10	4.49±0.21	6.73±0.26	2.81±0.19	2.56±0.21
	治疗后	1.79±0.12 [*]	4.38±0.18 [*]	6.34±0.25 [*]	2.48±0.21 [*]	2.14±0.18 [*]

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

伤产生的原发性或继发性病理改变影响了脑干上行网状激活系统轴索的传导,使丘脑弥散投射系统和大脑皮质间维持正常觉醒状态功能不能有效联系所致^[14]。中医理论认为“脑为髓海,为“诸阳之会”,一旦头颅受损,则可造成脑络损伤,瘀血闭阻脑窍,致脑髓失养,窍闭神匿,神不导气,元神无所附,“神明”失其作用,而昏迷不醒。而针刺在促醒方面则有独特的优势。现代研究表明,针刺能激活脑干-网状系统功能,增加椎动脉供血,缩短脑缺血、缺氧,使网络系统、脑干等部位氧分压相对增高,促使其恢复正常的生理功能,提高神经细胞的兴奋性,使处于抑制状态的脑细胞重新苏醒^[15]。有研究显示,刺激周围神经尤其是正中神经(内关穴),有促进苏醒作用^[16],针刺可缩小脑损伤模型大鼠脑组织坏死面积、减少脑细胞凋亡^[17]。亦有实验证实,刺激人中穴对颅脑损伤大鼠意识障碍的恢复及脑电图的改善优于对照组^[18]。

笔者将十二经穴与董氏针灸具有较好促醒作用的穴位联合应用,以奏醒脑调神,启闭开窍之效。其中人中为督脉、手足阳明经之交会穴。督脉起于胞中,上行入脑达巅,故泻人中可调督脉,开窍启闭,健脑醒神;内关为心包经络穴,八脉交会之穴,具有养心安神、疏通气血之功;三阴交系足三阴经之交会,针刺之能滋阴补肾生髓,以补脑醒神开窍;合谷、太冲合称“四关穴”,意即人体生命的关口,两穴合用,上疏下导,开关宣窍,调畅气机,活血通络。另有中医医家认为通腑泻下法与醒脑开窍法联合运用可发挥协同作用,能更好地促进昏迷患者意识恢复^[19-20]。其门、其角、其正合称“三其穴”,属手阳明大肠经,为董氏针灸促醒效穴^[10],刺之可通腑泻下、祛瘀泄浊,与醒脑经穴合用,发挥协同促醒作用。总之,诸穴合用,体现了既注重局部又重视整体,以脏腑经络辨证为指导,标本兼治,协同发挥醒脑调神,启闭开窍之作用,最终促进昏迷患者神志复苏。

本研究结果显示,西医综合治疗配合速刺法针刺能显著改善重型颅脑损伤昏迷患者的脑神经电生理活动,缩短昏迷时间,提高患者的苏醒率。虽然两组患者治疗3周后与治疗前相比,在GCS评分、苏醒率及脑神经电生理活动等方面均有改善,但针刺组明显优于对照组(P<0.05)。提示速刺法针刺在节约治疗时间

的同时,仍可在短期内对重型颅脑损伤昏迷患者起到良好的促醒作用。其远期疗效也值得我们进一步观察研究。

参 考 文 献

- [1] 毕堃,陆斌,伊文伟,等. 重型颅脑损伤肺部感染因素分析[J]. 中华医院感染病学杂志,2015,25(10):2303-2304.
- [2] 袁莉. 钠代谢紊乱对重型颅脑损伤患者病情及预后评价临床应用研究[J]. 中国实验诊断学,2015,19(6):903-905.
- [3] 李春雨. 右正中神经电刺激对重型脑外伤患者促醒作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(19):2109-2110.
- [4] 陈永斌. 活血开窍醒神法治疗重型颅脑挫裂伤昏迷22例疗效观察[J]. 中医杂志,2007,48(1):32.
- [5] 张毅敏. 针灸治疗颅脑损伤及其后遗症的概况[J]. 中国临床康复,2006,10(7):135-137.
- [6] 赵永烈,史海霞. 近年来针灸治疗颅脑损伤的研究概况[J]. 甘肃中医学院学报,2002,19(3):465-468.
- [7] 陈丽萍,申永涛,刘娟. 电项针配合醒脑开窍针法促醒持续植物状态30例疗效观察[J]. 中国医药指南,2008,6(2):207-208.
- [8] 彭璠,陈泽奇,罗杰坤. 持续电针为主促醒重型颅脑外伤昏迷患者疗效观察[J]. 中国针灸,2010,30(6):465-468.
- [9] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1998:377.
- [10] 王敏. 董氏奇穴精要整理[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2011:43,112.
- [11] 石学敏. 脑卒中与醒脑开窍[M]. 北京:科学出版社,2007:401-407.
- [12] 中华医学会高压氧医学分会脑复苏专业组. 持续植物状态诊断标准和临床疗效评分量表[J]. 中华航海医学与高压氧医学杂志,2011,18(5):319.
- [13] Greenberg RP, Hyatt MS, et al. Prognostic implications of early multimodality evoked potentials in severely head-injured patients. A prospective study[J]. J Neurosurg, 1981,55(2):227-236.
- [14] 许凯声,宋建华,黄迢华,等. 针刺素髻为主对重型颅脑损伤昏迷促苏醒的临床疗效观察[J]. 中国针灸,2014,34(6):529-533.
- [15] 杨博,滕进忠,黄春玲. 高压氧配合针刺治疗重型颅脑损伤昏迷患者的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2011,22(1):23-24.
- [16] 徐彬彬,王中. 正中神经刺激对颅脑损伤后昏迷病人苏醒作用的临床观察[J]. 中国校医,2006,20(1):14-16.
- [17] 张毅敏,唐纯志,程少兵,等. 针刺对脑挫伤大鼠脑组织坏死面积及脑细胞凋亡的影响[J]. 中医杂志,2010,51(6):528-530.
- [18] 韩震,周岱,俞光第,等. 神经电刺激治疗对大鼠中脑损伤后意识障碍的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志,2001,23(1):11-12.
- [19] 刘向哲. 通腑排毒治疗中风病急性期探讨[J]. 山东中医杂志,2004,23(6):326-327.
- [20] 原金隆. 通腑醒脑法抢救中风神昏机制的探讨[J]. 中西医结合实用临床急救,1998,5(2):95-96.

(收稿日期 2016-01-12)

电针刺刺激足三里穴对脓毒证患者炎症反应和免疫功能的影响*

吴凡伟

(广东省深圳市宝安区松岗人民医院,广东 深圳 518105)

中图分类号:R245.9*7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1794-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.050

【摘要】目的 观察电针刺刺激足三里穴对脓毒症患者炎症反应及免疫功能的影响。**方法** 将 50 例脓毒症患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 25 例,对照组参照 2008 年国际拯救脓毒症指南推荐的治疗方案,治疗组在对照组基础上加用电针刺刺激双侧足三里穴。分别于入院前及入院 3 d、7 d 后记录患者的急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、CD4⁺、CD8⁺等指标数值,并比较两组患者的住院期间多器官功能障碍综合征(MODS)发生率和 28 d 死亡率。**结果** 与治疗前比较,两组患者治疗后每个时点的 APACHE II 评分、CRP、PCT、Lac 水平均有不同程度的下降,CD4⁺、CD8⁺含量均有不同程度的上升,组间比较,治疗组优于对照组($P < 0.05$);对照组和针刺组 MODS 发生率分别为 36.00%和 24.00%,差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组 28 d 死亡率为 28.00%,明显高于针刺组的 8.00%($P < 0.05$)。**结论** 电针足三里穴具有减轻脓毒症患者的促炎和抗炎反应,从而调节体内抗炎与促炎反应趋向平衡,其机制与减少体内促炎和抗炎介质的释放相关。同时电针足三里穴还能降低 MODS 的发生率和病死率,改善脓毒症预后。

【关键词】 脓毒症 电针 足三里穴 炎症反应 免疫调节

Effect of Electro-acupuncture upon Zusanli on Inflammatory Response and Immune Function in the Patients of Sepsis WU Fanwei. People's Hospital in Baoan district, of Shenzhen city in Guangdong province, Guangdong, Shenzhen 518105, China

【Abstract】Objective: To investigate the clinical effect of inflammatory response and immune function in septic patients by electro-acupuncture upon zusanli. **Methods:** 50 septic patients were divided into two groups with 25 in each group. Both groups were treated based on the therapeutic regimen suggested by the Guideline of Surviving Sepsis Campaign 2008, while the experimental group took an supplement treatment of electro-acupuncture on bilateral acupoint of Zusanli (ST36). The score of APACHE II and the values of observation indexes such as CRP、PCT、Lac、IL-6、IL-10、CD4⁺、CD8⁺ prior to and 3 d、7 d after admission were recorded and analysed, the incidence of Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) in hospitalization and mortality of 28 d were also traced. **Results:** The score of APACHE II and the values of observation indexes such as CRP、PCT、Lac、IL-6、IL-10 decreased in varying extents and the concentration of CD4⁺、CD8⁺ increased in varying extents in different time point in the two groups after treatment. However, the electro-acupuncture group changed more greatly with statistically significance ($P < 0.05$). The incidence of MODS in hospitalization in the control group and experimental group were 36.00% and 24.00% each, while the mortality of 28 d were 28.00% and 8.00% each. And there were statistically significance between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion:** Electro-acupuncture upon Zusanli (ST36) can ameliorate pro-inflammatory and anti-inflammatory responses, modulate the equilibrium of the two, reduce the release of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators, ameliorate the injury to the body by the mediators, mitigate the inflammatory reaction, regulate the immune function of patients with sepsis, lower the incidence of MODS and mortality, improve the prognosis of the disease, so it worth to be popularized and applied clinically.

【Key words】 Sepsis; Electro-acupuncture; Zusanli (ST36); Inflammatory reaction; Immunoregulation

脓毒症由于其高发病率、高死亡率及高治疗费用,已成为急危重症领域难以攻克的瓶颈,虽然经过数十年的基础及临床研究,但脓毒症的发病率和致死率仍然居高不下。有报道指出,严重脓毒症的死亡率平均

为 25%~30%,脓毒性休克甚至可达 40%~70%^[1]。面对如此之高的病死率,国际脓毒症防治组织在世界范围内遴选数十名极负盛名的权威专家制定了《严重脓毒症和脓毒症休克拯救国际指南》,但至今仍未发现能降低脓毒症发病率和死亡率的有效方法^[2-4]。近来大量基础及临床研究证据显示:炎症反应及免疫失衡是脓毒

* 基金项目:深圳市卫生计生系统科研项目(201402118)

症重要的发病机制,抑制炎症反应的进展及适当的免疫调理对脓毒症患者预后的改善具有一定帮助。中医学的针灸疗法特别是针灸治疗足三里穴具有良好的抑炎及免疫调理效应,但针刺疗法对脓毒症患者是否有效及具体效应如何,相关的临床报道并不多,本研究通过临床试验探索电针治疗足三里穴对脓毒症患者炎症反应及免疫系统的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 脓毒症的诊断依据国际脓毒症拯救指南(2008)^[3]定义的标准。纳入标准:1)符合脓毒症的诊断标准;2)年龄 ≥ 18 岁;3)患者及其家属的知情同意;4)获得医院伦理委员会的批准。排除标准:1)入院后24 h内死亡者;2)患者或其家属拒绝参加者;3)患者同时参加其他临床试验或接受其他干预措施;4)合并急性心梗、急性肺栓塞、急性肠梗阻、急性消化道出血等急性致命疾病。

1.2 临床资料 选取2012年1月至2015年6月在深圳市宝安区松岗人民医院中医科及急诊科收治的脓毒症患者50例。按照随机数字表法将患者分为对照组和针刺组各25例。其中对照组男性13例,女性12例;平均年龄(67.30 ± 15.20)岁;肺部感染11例,肠道感染6例,尿道感染4例,胆道感染1例,烧伤感染2例,其他或不明1例。针刺组男性12例,女性13例;平均年龄(63.60 ± 14.80)岁;肺部感染10例,肠道感染7例,尿道感染4例,胆道感染2例,烧伤感染1例,其他或不明1例。两组患者的一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者均按照国际脓毒症拯救指南(2008)^[3]推荐的治疗方案:采用集束化复苏策略(Surviving bundles)。联合EGDT(Early goal directed therapy)[使中心静脉压维持在8~12 mmHg(1 mmHg \approx 0.133 kPa);平均动脉压 > 65 mmHg;尿量 > 0.5 mL/(kg \cdot h);中心静脉氧饱和度 $> 70\%$];应用早期广谱抗生素及抗生素降阶梯疗法;控制感染源;液体复苏(先用1000 mL晶体液补液至少30 min,再根据患者反应情况调整补液量及速度,必要时则选用胶体);血管活性药物、升压药、正性肌力药的联合应用;有指征时则适当选用机械通气、类固醇激素、血液制品、镇静药物、肾脏替代等治疗措施。针刺组在上述治疗的基础上加用电针刺刺激足三里穴。操作方法:患者取仰卧位,取双侧足三里,常规消毒,以28号华佗牌针灸针垂直刺入,深度为约1~2寸,得气后,将XYD-I电针治疗仪(安阳市翔宇医疗设备有限责任公司提供)与针柄连接,将频率调至连续波,打开电源开关,调整电流至患者可以耐受强度范围,留针30 min,然后关闭电源,出针,稍用力按压针刺部位10 min。每日2次,疗程为7 d。

1.4 观察指标 分别测定治疗前及治疗后3 d、7 d后两组患者的急性生理与慢性健康(APACHE)评分,白细胞数(WBC),C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、血乳酸(Lac)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)、CD4⁺、CD8⁺等指标水平。其中WBC采用贝克曼库尔特AU5800系列全自动血细胞分析仪自动检测,CRP使用免疫定量分析仪采用免疫荧光法进行测定(使用南京普朗医疗设备有限公司的FIA8000型),PCT采用免疫发光分析法测定(试剂盒购自德国BRAHMS Diagnostica GmbH公司),Lac采用血乳酸分析仪(YSI1500,SPORT美国血乳酸分析仪)分析,IL-6、IL-10采用放射免疫分析法测定(试剂盒购自中国同位素公司北方免疫试剂研究所),T细胞亚群CD4⁺、CD8⁺采用流式细胞仪(Beckman Coulter,美国)进行测定。

1.5 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件处理与分析。定性资料采用频数(百分比)来表示,定量资料以($\bar{x} \pm s$)表示。两组间均数比较若方差齐性采用独立样本 t 检验,方差不齐则采用独立样本 t' 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析,频数分布组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后APACHE II评分、CRP、PCT水平比较 见表1。两组患者治疗后每个时程的APACHE II评分、CRP、PCT含量均较前一时程下降,差异有统计意义($P < 0.05$),其中针刺组较对照组同一时程的APACHE II评分、CRP、PCT含量明显下降,针刺组下降更明显($P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后APACHE II评分、CRP、PCT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APACHE II评分	CRP(mg/L)	PCT(μ g/L)
针刺组 (n=25)	治疗前	26.9 \pm 3.6	200.3 \pm 50.9	26.8 \pm 14.3
	治疗3 d后	16.7 \pm 2.7** $\Delta\Delta$	106.1 \pm 20.7* $\Delta\Delta$	4.1 \pm 2.3* $\Delta\Delta$
	治疗7 d后	8.9 \pm 2.5** $\Delta\Delta$	21.5 \pm 13.9** $\Delta\Delta$	0.8 \pm 0.2* Δ
对照组 (n=25)	治疗前	28.1 \pm 4.3	203.2 \pm 51.4	26.5 \pm 5.3
	治疗3 d后	22.5 \pm 3.0**	129.7 \pm 23.2*	6.8 \pm 3.2*
	治疗7 d后	12.6 \pm 3.0**	61.1 \pm 17.2**	2.0 \pm 1.1*

与本组上一时点比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同一时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ 。下同。

2.2 两组患者治疗前后Lac、IL-6、IL-10水平比较 见表2。两组患者治疗后各时程Lac含量均较前一时程明显下降($P < 0.05$),同时针刺组Lac含量也明显低于对照组($P < 0.05$)。IL-6含量方面:对照组仅在治疗7 d后有显著下降($P < 0.05$),而针刺组IL-6含量在治疗后3 d、7 d均有显著下降($P < 0.05$),并且明显低于对照组($P < 0.05$)。IL-10含量方面:两组患者均无统计学意义的下降($P > 0.05$),但针刺组IL-10呈现逐步下

降的趋势,而对照组却显示为先降低后升高的趋势。

表2 两组治疗前后 Lac、IL-6、IL-10 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Lac(mmol/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
针刺组 (n=25)	治疗前	5.0±2.1	90.1±30.1	46.0±28.2
	治疗3 d后	2.9±1.3**	60.4±18.7 [△]	40.3±25.4
	治疗7 d后	0.8±0.5 [△]	39.8±11.9 ^{**△△}	38.4±21.7
对照组 (n=25)	治疗前	4.9±1.7	90.1±29.2	45.2±22.2
	治疗3 d后	3.5±1.5**	78.1±25.3	41.9±19.1
	治疗7 d后	1.6±1.0**	60.3±18.2*	45.3±21.4

2.3 两组患者治疗前后 CD4⁺、CD8⁺水平比较 见表3。两组患者治疗后各时程 CD8⁺含量均较前一时程明显上升($P<0.05$),同时针刺组 CD8⁺上升幅度明显高于对照组($P<0.05$)。CD4⁺含量方面:对照组仅在治疗7 d才明显上升($P<0.05$),而针刺组 CD4⁺含量各个时程均较前一时程上升,且上升幅度高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后 CD4⁺、CD8⁺水平比较(%、 $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺	CD8 ⁺
针刺组 (n=25)	治疗前	33.1±6.1	15.3±6.9
	治疗3 d后	41.3±5.0 ^{**△△}	28.2±4.3 ^{**△△}
	治疗7 d后	49.3±4.2 ^{**△△}	37.9±5.5 ^{**△△}
对照组 (n=25)	治疗前	32.7±6.3	16.1±7.3
	治疗3 d后	35.5±5.9	22.7±4.9**
	治疗7 d后	39.7±4.7**	30.3±5.7**

2.4 两组患者治疗期间 MODS 发生率及随访 28 d 死亡率比较 见表4。治疗期间内,两组 MODS 发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),针刺组的 28 d 死亡率明显低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗期间 MODS 发生率及随访 28 d 死亡率比较 n(%)

组别	n	MODS 发生数	28 d 死亡率
针刺组	25	6(24.00)	2(8.00) [△]
对照组	25	9(36.00)	8(32.00)

与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

3 讨论

目前脓毒症存在发病率高、死亡率高、复发率高、治疗费用高、病情急重等特点,已然成为人类健康的重要威胁之一。现代专家普遍认为脓毒症的启动同促炎细胞因子的瀑布样级联释放有密切关系,过度的促炎反应会造成机体脏腑、组织、系统等不可逆的损害,这在机体主要表现为炎症指标如 CRP、PCT、IL-6 的急剧升高^[5-6]。本研究表明通过常规治疗[国际脓毒症拯救指南(2008)推荐的方案]或常规治疗联合针刺足三里

治疗后患者促炎指标均迅速下降,说明促炎阶段启动已得到明显干预。同时针刺组较比对照组,炎症指标下降更明显,说明针刺足三里具有减轻促炎反应,降低炎症介质水平的作用。现在研究还认为,在经历促炎介质大量释放阶段之后,机体马上进入抗炎阶段,抗炎介质如 IL-10 开始大量释放,机体逐渐由促炎阶段逐渐过渡为抗炎阶段,此时如果抗炎反应过于亢进,则抗炎介质会大量攻击机体的正常细胞,导致机体脏腑或系统受损,造成比促炎阶段更严重的脏腑及系统损伤^[5-7]。因此抗炎阶段是决定脓毒症患者预后的关键。本研究显示,经过常规治疗后,患者体内抗炎介质如 IL-10 水平虽然有短暂的下降,但之后又立即上升,说明常规治疗措施并不能逆转抗炎介质继续上升的趋势。而针刺组则呈现逐步下降趋势,证实针刺足三里不仅能截断抗炎介质的继续上升趋势,甚至能下调机体的抗炎介质水平,减轻抗炎介质对机体的损伤,进一步说明了针刺足三里不仅能干预体内促炎介质的启动和释放过程,还能调节机体的促炎-抗炎反应平衡,减少抗炎介质的释放,减少炎症因子对机体的损伤,这可能也与近来提出的针刺足三里可能通过激活胆碱能抗炎神经通路发挥抑炎作用的基础研究证据相符合^[8-10]。

本研究还发现,经过针刺足三里治疗后,脓毒症患者的体内 CD4⁺及 CD8⁺含量明显上升,提示脓症患者免疫功能得到相应增强。T 淋巴细胞是最重要的免疫细胞,也是细胞免疫的主要效应细胞,其亚群在免疫调节中发挥着重要作用。而针灸过程本身就具有免疫调节作用,针灸可选择性激活人体的免疫系统,调节细胞免疫及体液免疫,增强人体的正气^[11]。而足三里为胃经之合穴,具有理脾胃、调气血、补虚弱、宣畅气机等诸多功效^[12]。还可通过调节人体的神经-内分泌-免疫网络系统发挥调节免疫的效用^[13]。不仅如此,研究^[12]还发现,足三里穴不仅可能增强患者免疫力,治疗免疫低下或免疫缺陷疾病,还同时具有双向良性调整作用,故还可用于治疗免疫亢进疾病。而脓毒症的发病过程,往往要经历从由免疫亢进向免疫抑制转变的以急性虚证为表现的连续过程,因此无论处于脓毒症的任何阶段,皆可应用电针治疗足三里穴这一手段来干预并调节脓毒症患者的免疫功能^[14-15]。

综上所述,电针足三里穴可减轻脓毒症患者的促炎和抗炎反应,从而调节体内抗炎与促炎反应趋向平衡,其机制与减少体内促炎和抗炎介质的释放,减少炎症因子对机体的损伤,减轻炎症反应相关。同时电针足三里穴能调节脓毒症患者的免疫功能。此外,电针足三里穴还能降低 MODS 的发生率和病死率,改善脓毒症预后。

参 考 文 献

- [1] Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis[J]. British Medical Journal, 2007, 335(7625): 879-883.

- [2] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(3): 858-873.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. Intensive Care Medicine, 2013, 39(2): 165-228.
- [4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008[J]. Critical Care Medicine, 2008, 36(4): 1394-1396.
- [5] Osuchowski MF, Welch K, Siddiqui J, et al. Circulating cytokine/inhibitor profiles reshape the understanding of the SIRS/CARS continuum in sepsis and predict mortality [J]. Journal of Immunology, 2006, 177(3): 1967-1974.
- [6] Martinet O, Delabranche X, Aghajanian M, et al. SIRS, Sepsis, CARS, ARDS: Understanding different aspects of the inflammatory response in intensive care patients[J]. Nutrition Clinique Et Metabolisme, 2009, 23(4): 185-191.
- [7] Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS[J]. Critical Care Medicine, 1996, 24(7): 1125-1128.
- [8] Tracey KJ. The inflammatory reflex[J]. Nature, 2002, 420(6917): 853-859.
- [9] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang MH, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. Nature, 2000, 405(6785): 458-462.
- [10] 袁翔, 李建国, 黄越, 等. 电针足三里激活胆碱能抗炎通路抗大鼠感染性休克[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2007(02): 203-206.
- [11] 李洁, 崔建美, 包巨太, 等. 针灸效应与现代免疫的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(8): 2058-2059.
- [12] 施茵, 吴焕淦. 足三里穴在免疫功能调节中的应用[J]. 现代中医药, 2003, 23(3): 3-6.
- [13] 施茵, 周珊玲. 足三里穴对神经-内分泌-免疫网络的调节作用[J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(2): 37-39.
- [14] 李俊, 曾瑞峰, 奚小土, 等. 急性虚证与脓毒症[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 22(3): 225-226.
- [15] 肖秋生, 马明远, 张兴胜, 等. 针刺对脓毒症患者免疫功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 783-786.

(收稿日期 2016-01-30)

针刺结合中药透药治疗中风后肩手综合征临床观察

王 栋¹ 倪光夏^{2△}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210017; 2. 南京中医药大学附属第二医院, 江苏 南京 210017)

中图分类号: R246 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1797-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.051

【摘要】目的 探讨针刺结合中药透药治疗中风后肩手综合征的临床疗效。方法 61例患者随机分为治疗组31例和对照组30例。在常规治疗和康复训练基础上, 治疗组予针刺结合中药透药湿敷, 对照组仅予针刺治疗。评价治疗前后根据简化Fugl-Meyer运动功能评分、疼痛量表(VAS)评分及临床疗效。结果 两组治疗后Fugl-Meyer运动功能评分及VAS评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 且治疗组治疗后评分明显优于对照组($P < 0.05$)。治疗组总有效率93.55%明显优于对照组70.00%($P < 0.05$)。结论 针刺结合中药透药疗法的综合疗法能够显著改善肩手综合征症状。

【关键词】 肩手综合征 针刺 中药透药

中风后肩手综合征是中风后常见并发症之一, 表现为中风后病发的肩手疼痛、功能障碍^[1-4]。其近年来随着脑卒中发病率逐年升高而递增, 发病率约为12.5%~74.1%^[5], 严重影响患者的生存质量。目前中风后肩手综合征发病机制仍不清晰, 但是交感神经系统功能障碍是中风后肩手综合征认同较多的机制之一。患者脑卒中后引起患侧脑血管运动神经麻痹, 会使提高交感神经的兴奋从而过度促使血管痉挛, 导致了血液循环、

血流回流障碍, 最终出现了局部组织营养不良。进而出现局部组织的水肿和疼痛, 并且疼痛刺激的信号会传到脊髓, 提高脊髓中间神经的兴奋性, 形成一个恶性循环的异常血管运动和淋巴、血液流动障碍^[6-7]。笔者采用针刺结合中药透药的综合疗法治疗中风后肩手综合征, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2014年1月至2015年2月南京中医药大学第二附属医院针灸康复科中风后肩手综合征患者61例。所有患者按随机数字表法分为治疗组

△通信作者(电子邮箱: xgn66@163.com)

和对照组。治疗组 31 例,男性 23 例,女性 8 例;年龄(65.45±8.05)岁;病程(3.35±1.50)个月。对照组 30 例,男性 21 例,女性 9 例;年龄(66.47±8.17)岁;病程(3.03±1.47)月。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择 1)纳入标准。(1)符合中风病的诊断标准^[8]并具有肩手综合征的症状:肩部静止或活动时出现疼痛;手和腕部水肿;手部血管舒缩功能改变;腕、掌指关节、指间关节触痛。影像学检查:头颅 CT 或 MRI 证实有脑部的梗死或出血病灶。(2)意识清醒,能配合检查治疗和完成相关实验。(2)排除标准。(1)其他疾病导致的肩手综合征患者。(2)合并严重的心、肝、肾、造血系统、内分泌系统疾病者。(3)已使用肉毒素注射或近期持续服用具有镇静作用的中、西药或肌肉松弛剂患者。(4)意识不清者。3)剔除标准:因故不能判定疗效;发现符合排除标准;发现误诊;因故违反方案规定。4)研究终止标准:出现严重不良事件;出现严重的合并症和并发症;患者依从性差,拒绝继续治疗;患者所使用的治疗方案与实验方案不符;未能按时接受针灸治疗。

1.3 治疗方法 两组均行常规中风治疗,根据病情予脱水、抗凝、降纤、抗血小板聚集、营养神经等药物治疗,禁用患手输液。同时配合康复训练,康复训练在良姿位摆放的基础上,以 bobath 技术为主,包括体位治疗与主、被动运动,中频治疗,气压治疗。为了防止康复治疗偏倚,本研究康复治疗师至少有 2 年以上临床经验,并统一培训后方可参与治疗。1)对照组。选择百会、风池、完骨、天柱、下极泉、内关、外关、肩前、肩髃、肩贞、尺泽、手三里、合谷、曲池、委中、髀关、伏兔、血海、阳陵泉、阴陵泉、足三里、丰隆、悬钟、三阴交、太冲、足临泣穴。应用醒脑开窍针刺法治疗中风,用人中雀啄法泻法,行泻法刺内关 1 min,行补法刺三阴交可滋补肝肾,行泻法刺下极泉、尺泽、委中疏通经络,行补法刺风池、完骨、天柱补益脑髓,行泻法刺丰隆化痰,刺曲池、太冲等穴以祛风通络^[9]。留针 30 min,10 min 行针 1 次,针刺治疗每日 1 次,每周 5 次,10 次为 1 疗程,共治疗 2 个疗程。2)治疗组。在对照组基础上加用中药透药湿敷,组方:防风 20 g,川牛膝 20 g,羌活 20 g,独活 20 g,白芷 10 g,苍术 20 g,桂枝 20 g,威灵仙 20 g,制川乌 20 g,制草乌 20 g,川芎 20 g,当归 20 g,伸筋草 20 g,延胡索 20 g,红花 20 g,苏木 20 g,麻黄 5 g。操作步骤:将煎好的药汤乘热倒入盆内,用离子导入仪(NPD-4AS 型,南京炮苑电子技术研究所)专用极板套浸湿药液,轻轻绞干,以不滴水为度,再将极板套套进极板,趁热敷在患处,连接好以后把塑料薄膜盖在电极板上,用沙包和绷带固定。将离子导入仪输出端调节到“0”位,接通电源,缓慢增至预定的电流强度。每次

20 min,每日 1 次,21 d 为 1 疗程。

1.4 观察项目及疗效标准 根据简化 Fugl-Meyer 运动功能评分及疼痛量表(VAS)进行疗效评定。治愈:VAS 减少 ≥ 6 分,肩关节疼痛消失,主被动运动基本正常,手浮肿消失,无手部小肌肉萎缩;显效:VAS 减少 ≥ 3 分,肩关节疼痛减轻,关节活动轻度受限,手浮肿明显减轻,无手部小肌肉萎缩;有效:VAS 减少 <3 分,关节疼痛稍好转,关节活动受限明显,仍有水肿,手小肌肉萎缩不明显;无效:VAS 无减少,症状无明显改善,手部小肌肉萎缩逐渐加重。

1.5 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,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 两组简化 Fugl-Meyer 运动功能评分及 VAS 评分比较 见表 1。两组治疗后 Fugl-Meyer 运动功能评分及 VAS 评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),且治疗组治疗后评分明显优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组简化 Fugl-Meyer 运动功能比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Fugl-Meyer 运动功能评分	VAS 评分
治疗组 (n=31)	治疗前	38.20±0.71	8.10±1.69
	治疗后	52.60±0.97 [△]	4.23±1.04 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	37.50±0.68	8.57±1.52
	治疗后	44.07±1.08*	6.10±0.84*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组临床疗效比较 见表 2。治疗组总有效率明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	31	6	14	9	2	93.55 [△]
对照组	30	1	15	5	9	70.00

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

根据肩手综合征肩手功能障碍,肌肉萎缩,疼痛、水肿的疾病特点,可归为中医学“偏枯”“偏风”“风偏”“痹证”“痿证”范畴。针灸治疗肩手综合征有独到的镇痛效应。针刺治疗的信息可以直接传递到大脑功能区域,从而调节大脑功能间接影响其他系统。针刺效应能同时涉及突触后抑制及突触前抑制。因为针刺过程中脊髓中的 5-羟色胺、内啡肽、肾上腺素、P 物质及生长抑素等均可能参与针刺镇痛效应。针刺治疗的效应可能是通过针刺带来的伤害信息以及针刺本身的信号在中枢系统和脊髓水平的周围神经系统的相互作用的综合结果,从而调节相关递质的释放,实现针刺镇痛的效

应机制^[9]。其次针刺可改善肩-手功能障碍。针刺能明显改善患者神经功能缺损,改善肩手功能恢复。据研究表明针刺特定穴位时,大脑功能区特定位置的血流量、葡萄糖代谢率、大脑电磁图会发生一定的变化。同时这种变化和针刺具有高度相关性,与被激活的脑区域和被针刺穴位的治疗作用相关密切。可以使用针刺不同程度的激活受损脑细胞,改善神经功能缺损,并使受损脑组织的功能恢复或促进脑代偿机制的出现,促进中枢与周围神经的联系,最终促使偏瘫肩手功能的恢复或改善^[10]。

本次研究笔者选用了我国著名针灸学家石学敏院士创立的醒脑开窍针刺方法^[11]。它是目前较流行的治疗脑卒中的针刺方法之一。本研究中选择下极泉、内关、合谷作为治疗肩手综合征的主穴。《针灸大成》记载“主臂时厥寒,四肢不收……悲愁不乐。《普济方·针灸》曰“穴极泉,治手臂肘挛急”。现代医学研究,臂丛神经主干通过下极泉的下方。据研究表明,下极泉穴的治疗作用可能是针刺能直接作用于臂丛神经的后外以内侧束,正中神经、桡神经、尺神经受到针刺信号的影响,支配上肢的屈肌和伸肌的运动^[12]。内关穴络三焦,通阴维,为八脉交会穴之一,为络穴属心包,可调理心气,有养心安神,促进气血运行,疏通气血之功,正如《针灸大成》所述“主手中热,矢志,心痛,支满肘挛”。现代研究表明,针刺内关配合针刺手三阳经(以阳明为主),不但促进局部血液循环而且加快肌肉和神经的修复,同时还改善了手指功能恢复速度,从而提高疗效^[12]。外关在《铜人》中提到“外关治肘臂不得屈伸,手五指尽痛不能握物,耳聋无所闻”。研究表明针刺外关可以镇痛,其作用机理为:针刺引起背侧丘脑和颞叶、小脑、枕叶等的激活,其产生的镇痛效果,是通过多个脑功能区的相互作用形成的^[13]。同时有研究表明针刺外关穴配合康复治疗能较好改善脑卒中后手功能障碍^[14]。

本研究中“中药透药”方法是国家中医药管理局中医诊疗技术合作项目使用“中医定向透药疗法”。此方法既有中药湿敷的疗效,通过微孔技术定向靶位透药治疗人体局部病变组织,提高通过皮肤透入深部病变组织的药物效率。改善了患侧肢体的静脉回流,还阻止局部组织的血液瘀滞,能有效改善局部水肿、缓解疼痛等症状。而且通过其特有双重作用(理疗与药疗),改善了运动功能、提高了日常生活能力,增强了康复治疗的疗效。因此,中医定向透药的疗法,不但可对多种原因引起的机体疼痛有显著疗效^[15],还可以明显提高患者生活质量。

综上所述,现在治疗中风后肩手综合征的治疗方案中以针刺为核心的疗法机理清晰、研究较多、效果较好,患者较为认可,而且针刺疗法副作用小,价格相对便宜,契合了社会需求。因为双向调节以及整体性调节

是针刺的特点,所以可以用针刺整体治疗脑卒中后肩手活动障碍,又可在局部治疗肩手疼痛。本课题采用的针刺结合中药透药的方法不但重视针刺手法量化,而且结合了中药的药疗,电刺激的理疗,康复的治疗^[15]。由于基于伦理因素对于肩手综合征有效的方法都不能随意抛弃。本研究中两组均采用康复疗法。所以在康复基础上针灸结合中药透药的复合疗法临床疗效佳,是目前公认的且较为新颖、有效的治疗中风后肩手综合征的治疗方案之一。

参 考 文 献

- [1] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *The Lancet Global Health*, 2013, 1(5): e259–e281.
- [2] Tsai CF, Thomas B, Sudlow CL. Epidemiology of stroke and its subtypes in Chinese vs white populations: a systematic review [J]. *Neurology*, 2013, 81(3): 264–272.
- [3] GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age–sex specific all–cause and cause–specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study [J]. *Lancet*, 2013, PMID: 25530442
- [4] Ward AB. Hemiplegic shoulder pain [J]. *J Neurol Neuro-surg Psy Jchiatry*, 2007, 78: 789.
- [5] 陈立典, 田永胜. 偏瘫后肩手综合征的综合康复 [J]. *中华理疗杂志*, 1997, 20(1): 33–35.
- [6] 蔡亦强, 余兢兢. 肩–手综合征康复治疗疗效观察 [J]. *中国康复理论与实践*, 2005, 11(4): 304
- [7] 常娜, 赵雪英. 肩手综合征的诊断与康复治疗 [J]. *实用神经疾病杂志*, 2005, 8(4): 46–47.
- [8] 佚名. 各类脑血管疾病诊断要点 [J]. *中华神经科杂志*, 1996, 29(6): 60–61.
- [9] 张吉, 张宁. 针刺镇痛机制的探讨 [J]. *中国针灸*, 2007, 27(1): 72–75.
- [10] 邵广瑞, 宋磊, 张伟. 针灸足三里穴中枢调节机制的 PET/CT 脑功能成像的实验研究 [J]. *实用放射学杂志*, 2007, 23(7): 890–892.
- [11] 石学敏. 中风病与醒脑开窍针刺法 [M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1995: 5.
- [12] 向诗余, 许佳一, 吕皓月, 等. 针刺下极泉及内关穴治疗中风后手功能障碍疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2011, 20(4): 529–530.
- [13] 迟旭, 孙申田. 针刺外关穴的脑功能性磁共振成像研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2007, 26(2): 30.
- [14] 程先宽, 王征美, 孙岚, 等. 针刺中渚、外关治疗脑卒中后手功能障碍 [J]. *世界针灸杂志: 英文版*, 2011, 21(3): 15–19.
- [15] 张晟豪, 李源莉, 王俊, 等. 中医定向透药疗法联合针刺治疗偏瘫后肩手综合征的疗效观察 [J]. *中国实用医药*, 2013, 8(30): 10–12.

(收稿日期 2016–01–24)

喉源咳方治疗喉源性咳嗽(风邪犯肺证)疗效观察

刘晓静 刘玉洁[△]

(华北理工大学,河北 唐山 063000)

中图分类号:R256.11 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1800-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.052

【摘要】目的 观察喉源咳方治疗喉源性咳嗽(风邪犯肺证)的临床疗效。**方法** 将82例患者按随机数字表法分为两组各41例,对照组采用酮替芬联合咳必清治疗,治疗组采用喉源咳方治疗,疗程均为14 d。**结果** 治疗组临床综合疗效总有效率及咽痒、干咳、咽干、咽部异物感、大便干结、咽部充血等单项症状与体征总有效率均高于对照组($P<0.05$);两组咽痒、干咳、咽部异物感及咽部充血等症状、体征治疗后较治疗前均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),治疗组对其改善程度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 喉源咳方治疗喉源性咳嗽(风邪犯肺证)能够改善临床症状,提高临床疗效。

【关键词】 喉源性咳嗽 喉源咳方 风邪犯肺证

喉源性咳嗽是已故中医耳鼻喉科创始人、国医大师干祖望教授提出的病名,以咽痒作咳为主要特征,具有发病率高、病程漫长、频繁发作的特点,严重者短时间内急剧咳嗽,呈痉挛状,严重影响患者的工作和学习^[1]。目前,对喉源性咳嗽多采用镇咳药、抗生素等治疗,但效果欠佳^[2]。笔者采用全国老中医药专家、河北省首届名中医刘玉洁教授的经验方喉源咳方治疗喉源性咳嗽(风邪犯肺证),取得了较满意的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合喉源性咳嗽及风邪犯肺证诊断标准^[3-4],且自愿参加本研究,签署知情同意书,并获得本院伦理委员会批准。排除其他原因所致咳嗽者、合并心脑血管等严重原发性疾病者、正在参加其他药物临床试验者。

1.2 临床资料 选取2012年10月至2014年6月就诊于本院门诊的82例喉源性咳嗽患者,均符合上述病例选择标准。按随机数字表法分为两组各41例。其中对照组男性17例,女性24例;年龄19~63岁,平均(40.82±6.87)岁;病程1~14个月,平均病程(8.15±4.76)个月。治疗组男性18例,女性23例;年龄18~65岁,平均(41.05±7.12)岁;病程1~16个月,平均病程(8.33±4.59)个月。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用酮替芬1 mg口服,每日2次,咳必清25 mg口服,每日2次。治疗组口服喉源咳方:防风10 g,青果10 g,金果榄6 g,蝉蜕10 g,炙麻

黄6 g,荆芥10 g,仙鹤草20 g,金银花15 g,炙甘草6 g,炙百部10 g,马勃10 g,旋覆花6 g(包煎),桔梗10 g,川贝母6 g。水煎200 mL,每日1剂,分3次服。两组疗程均为14 d。

1.4 观察指标 咽痒、干咳、咽部异物感及咽部充血等临床症状与体征变化情况,根据主次症权重赋分,咽痒、干咳按照轻重程度分为0、2、4、6分,咽部异物感、咽部充血按照轻重程度分为0、1、2、3分;单个症状疗效、临床综合疗效及不良反应。

1.5 疗效标准 参照文献^[4]制定疗效评价标准,以临床症状及体征改善情况为主要指标。1)临床综合疗效。治愈:临床症状、阳性体征基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$,且 $<95\%$ 。有效:临床症状、体征均有好转,证候积分减少 $\geq 30\%$,且 $<70\%$ 。无效:临床症状、体征无改善或加重,证候积分减少 $<30\%$ 。2)单个症状、体征疗效。治愈:单个症状或阳性体征基本消失,单个症状或体征积分减少 $\geq 95\%$ 。显效:单个症状或体征明显改善,单个症状或体征积分减少 $\geq 70\%$,且 $<95\%$ 。有效:单个症状或体征有好转,单个症状或体征积分减少 $\geq 30\%$,且 $<70\%$ 。无效:单个症状或体征无改善或加重,单个症状或体征积分减少 $<30\%$ 。

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,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床综合疗效比较 见表1。结果显示治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

[△]通信作者(电子邮箱:1833138765@qq.com)

表1 两组临床综合疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	41	27	6	4	4	37(90.24) [△]
对照组	41	15	10	7	9	32(78.05)

与对照组比较, [△]P<0.05。

2.2 两组单项症状、体征疗效比较 见表2。结果显示咽痒、干咳、咽干、咽部异物感、大便干结、咽部充血等单项症状与体征总有效率均高于对照组(P<0.05)。

表2 两组单项症状、体征疗效比较(n)

组别	疗效	咽痒	干咳	咽干	咽部异物感	大便干结	咽部充血
治疗组 (n=41)	治愈	25	27	24	21	19	23
	显效	9	6	8	7	11	9
	有效	4	4	4	9	5	4
	无效	3	4	5	4	6	5
	总有效	38(92.68) [△]	37(90.24) [△]	36(87.80) [△]	37(90.24) [△]	35(85.37) [△]	36(87.80) [△]
对照组 (n=41)	治愈	14	16	11	14	10	15
	显效	12	11	7	6	8	6
	有效	7	5	13	9	12	11
	无效	8	9	10	12	11	9
	总有效	33(80.49)	32(78.05)	31(75.61)	29(70.73)	30(73.17)	32(78.05)

2.3 两组治疗前后症状、体征积分比较 见表3。结果显示两组咽痒、干咳、咽部异物感及咽部充血等症状、体征治疗后较治疗前均有改善(P<0.05或P<0.01),治疗组对其改善程度优于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后症状、体征积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	咽痒	干咳	咽部异物感	咽部充血
治疗组 (n=41)	治疗前	4.59±1.22	4.26±1.32	2.21±0.57	2.06±0.39
	治疗后	0.63±0.16 ^{***△}	0.59±0.10 ^{**△}	0.75±0.22 ^{**△}	0.81±0.14 ^{*△}
对照组 (n=41)	治疗前	4.68±1.19	4.33±1.36	2.18±0.60	2.10±0.35
	治疗后	1.32±0.24 ^{**}	1.15±0.13 ^{**}	1.46±0.20 [*]	1.55±0.12 [*]

与本组治疗前比较, *P<0.05, **P<0.01;与对照组治疗后比较, [△]P<0.05。

2.4 两组不良反应比较 两组治疗过程中均未见不良反应。

3 讨论

喉源性咳嗽好发于冬末春初或秋末冬初,发病率呈逐年增高趋势,肺部检查多无异常,但可见咽部充血或咽喉壁淋巴滤泡增生,其发病机制主要是咽喉部局部炎性刺激咳嗽感受器,兴奋舌咽迷走神经,引起咽痒、干咳、咽部异物感及咽部充血等症状与体征^[5-6]。中医学认为喉源性咳嗽属于“咳嗽”“喉痹”“咽痒”等范畴,病因不外乎外感六淫与内伤,其中以外感六淫中风

邪最为常见,病位在咽喉,“喉连于气道,通于肺,为肺之系”。《素问·宣明五气论篇》云“五气所病,肺为咳”,故与肺密切相关。病邪性质以风邪为主,病位在咽喉,与肺密切相关,故当以祛风利肺为治疗大法。

笔者采用刘玉洁教授的经验方喉源咳方治疗喉源性咳嗽(风邪犯肺证)取得了较好疗效。方中炙麻黄开泄腠理、透发毛窍、宣发肺气、散风除邪,以复肃降之常,故善止咳。荆芥、防风性质平和,为治风通用药,善于发散风邪,固护肌表;蝉蜕长于疏风利咽,三者相合疏风利咽功效强。炙百部、炙甘草均为蜜炙之品,长于润肺止咳,炙甘草兼能和缓急、调和诸药。马勃清肺利咽;桔梗开宣肺气、祛痰利咽,兼能引诸药上达病所;仙鹤草解毒、收敛;川贝母清热润肺、化痰止咳;旋覆花降气化痰止咳。金银花、金果榄、青果清热解毒利咽,青果兼能生津润肺。现代药理研究表明:麻黄能够抑制过敏介质的释放,对多种细菌具有抗菌作用,发挥抗炎、抗菌、抗过敏作用,同时能抑制咳嗽反射,发挥明显镇咳作用^[7]。荆芥、防风能够抑制炎症介质释放,发挥抗炎、抗过敏作用,二者配合,具有协同增效作用^[8-9]。炙甘草、蝉蜕能够延长咳嗽潜伏期,减少咳嗽频次,抑制过敏介质释放,发挥镇咳、抗过敏及调节机体免疫功能,炙甘草尚能抗呼吸道病原体^[10-11]。马勃、桔梗具有抑制咳嗽反射、抗炎、抗机体变态反应等作用,延长咳嗽潜伏期,减少咳嗽次数^[12-13]。青果具有利咽止咳,抗过敏及抗炎作用^[14]。金果榄具有抗炎、抗菌作用,能够减轻咽喉黏膜充血及肿胀程度^[15]。全方配伍,诸药协同,共同发挥宣肺、肃肺、疏风、止咳功效。

综上所述,运用喉源咳方治疗喉源性咳嗽,能够改善咽痒、干咳、咽部异物感及咽部充血临床症状与体征,提高单项症状、体征疗效和临床综合疗效,减轻患者痛苦,且治疗过程中未见相关不良反应。

参 考 文 献

- [1] 张珺郡, 滕磊, 忻耀杰. 清金养营法治疗喉源性咳嗽的临床应用探析[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1148.
- [2] 孙晓春, 陈敏. 疏风降气汤治疗喉源性咳嗽的疗效观察[J]. 临床合理用药, 2012, 5(5C): 103.
- [3] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2009年版)(二)[J]. 全科医学临床与教育, 2009, 7(6): 573-575.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 233-237.
- [5] 杨雯轩. 喉源性咳嗽病因病机和初探[J]. 四川中医, 2015, 33(1): 33-34.
- [6] 刘红芸, 王晓良. 加味桑菊饮治疗喉源性咳嗽临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(6): 1019-1020.
- [7] 杨昕宇, 肖长芳, 张凯熠, 等. 麻黄临床应用于药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(12): 2874-2877.
- [8] 泽仁拉姆, 普珍, 卓玛东智, 等. 荆芥的化学成分和药理作

用[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(2): 215-217.

[9] 王长林, 王秀君, 浦仕飞. 荆芥与防风的药理作用试验研究[J]. 郑州牧业工程高等专科学校学报, 2009, 29(1): 6-8.

[10] 徐树楠, 张美玉, 王永梅, 等. 蝉蜕镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(12): 1678-1679.

[11] 张玉龙, 王梦月, 杨静玉, 等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 99-102.

[12] 郭晶, 姜蔚新, 范明松. 马勃化学成分及药理研究进展[J]. 现代医药卫生, 2013, 29(3): 386-389.

[13] 金欣, 陈勤. 桔梗的药理作用研究新进展[J]. 现代中医药研究与实践, 2015, 29(2): 79-82.

[14] 陈碧琼, 聂咏飞, 涂华. 中药青果的化学成分及药理作用研究进展[J]. 广州化工, 2012, 40(21): 16-18.

[15] 叶方, 杨光义, 王刚. 金果榄药理作用及临床应用研究综述[J]. 中国药师, 2011, 14(1): 132-134.

(收稿日期 2016-01-20)

针刺疗法联合中药治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)患者临床疗效及对外周血5-HT、NPY、CGRP的影响

王慧芹¹ 王振云²

(1. 鲁中矿业有限公司医院, 山东 莱芜 271113; 2. 山东省莱芜市中医医院, 山东 莱芜 271199)

中图分类号: R574.4 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2016)09-1802-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.053

【摘要】目的 观察针刺疗法联合中药对腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)患者临床疗效及对血清中5-羟色胺(5-HT)、神经肽Y(NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)水平的影响。**方法** 将患者90例按随机数字表法分为观察组与对照组各45例。两组患者均口服补脾益肠丸, 逍遥颗粒, 观察组在此基础上给予针灸治疗, 2周为1个疗程, 均连续治疗2个疗程。**结果** 观察组临床有效率为88.89%, 明显高于对照组的80.00% ($P < 0.05$)。治疗后两组患者腹部不适、大便频次、大便性状、有无黏液、有无排不尽感相关症状积分较治疗前明显下降 ($P < 0.05$), 且观察组积分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者血清中5-HT、NPY、CGRP的水平均有所下降 ($P < 0.05$), 且观察组血清中5-HT、NPY、CGRP的水平下降幅度大于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者不良反应发生率相当 ($P > 0.05$)。**结论** 针刺疗法联合中药治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)患者临床疗效显著, 可以有效改善患者临床症状, 并降低患者外周血中5-HT、NPY、CGRP, 且无明显不良反应发生, 安全性较高。

【关键词】 肠易激综合征 腹泻型 针刺疗法 肝脾同调 神经递质 临床疗效

肠易激综合征^[1]是肠道功能紊乱性疾病, 高发于中青年女性, 患者可出现腹部不适、腹胀痛并伴随出现排便异常, 以及大便性状发生改变等临床表现^[2]。影响IBS发病和患病率的因素包括: 心理、饮食、年龄、性别、胃肠道感染史、情绪压力、职业、服药史等^[3]。肠易激综合征主要表现为腹痛、腹胀不适以及大便次数增多、粪质稀薄等腹泻表现, 或大便难排、粪质干结等便秘表现, 或者腹泻与便秘交替出现等^[4]。有学者认为本病的发生与患者遗传因素、生活环境、工作压力、胃肠道紊乱、内脏敏感性改变、肠道微生物环境失调及脑-肠轴代谢异常等有关^[5]。患者行相关检查多未见肠道器质性改变或者血清学指标改变, 因此, 本病多被认为与胃肠道微环境、神经因素相关, 属于胃肠功能紊乱范畴^[6-7]。随着生活节奏加快, 本病发病率逐年升高, 中医学范畴对本病没有固定病名, 常以患者不同表现分类,

其中腹泻型肠易激综合征属于中医学“泄泻”范畴^[8], 病位在肠, 病性属虚实夹杂之证, 受累脏腑多见肝脾肾三脏, 中医认为肝主疏泄, 调畅情志, 脾主水湿之运化, 可升降气机, 肝脏受累可邢克脾脏, 导致脾胃运化失常, 发为泄泻^[9]。针刺疗法在本病治疗上具有一定优势, 通过调节肝脾发挥渗湿止泻之功, 本文研究旨在分析运用针刺疗法联合中药治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证), 观察患者临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床西医诊断符合2006年罗马Ⅲ肠易激综合征诊断标准^[10]。中医诊断符合中华中医药学会脾胃分会发布的《肠易激综合征中医诊疗共识意见》中肠易激综合征(肝郁脾虚证)诊断标准。纳入标准: 1) 所有患者均符合, 就诊前半年内频繁出现腹部不适、疼痛等, 最近3个月中每月至少发作3 d, 并

伴有2个或更多的以下症状;2)行常规实验室检查及腹部B超、电子肠镜等均未见明显异常;3)所有患者均同意本项研究并签署知情同意。排除标准:1)经检查证实为肠道病毒或寄生虫感染、全身性疾病、食物中毒、恶性肿瘤等引起的腹泻;2)不具备肝郁脾虚证主要表现;3)既往行消化道手术,合并严重的心脑血管、肝肾、造血系统等严重原发疾病;4)入组前使用相关治疗药物其或影响本研究结果药物;5)处于妊娠或哺乳期;6)合并精神类疾病依从性较差,对本组治疗药物过敏患者。

1.2 临床资料 选取2015年1月至12月本院收治的腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)90例,按随机数字表法将其分为对照组以及观察组,各45例。两组患者年龄、性别、病程、体质量指数等一般资料比较,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

组别	n	性别 n(%)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (月, $\bar{x}\pm s$)	体质量指数 ($\bar{x}\pm s$)
		男	女			
观察组	45	19(42.22)	26(57.78)	40.9±2.6	10.9±2.4	21.9±1.8
对照组	45	20(44.44)	25(55.56)	40.2±2.3	10.9±2.4	22.1±1.7

1.3 治疗方法 两组患者均餐前口服补脾益肠丸(广州白云山陈李济药厂有限公司,规格72g,国药准字Z44022627),每次1袋,每日3次;同时饭后口服逍遥颗粒(太极集团重庆中药二厂,规格15g,国药准字Z51020256),每次1袋,每日3次。观察组在此基础上采用针刺疗法,取穴为双侧天枢穴、双侧上巨虚穴、双侧足三里穴、双侧三阴交穴、双侧太冲穴、百会、印堂;嘱患者取平卧位,常规皮肤消毒,快速进针,针刺深度约20mm左右,进针后可见周围皮肤出现轻微红晕,示为得气,施捻转提插补泻法,患者以局部酸胀麻感甚至向腹部放射为度;得气后留针30min,每周5次。两组均为2周为1疗程,连续2个疗程。

1.4 观察指标 记录两组患者临床疗效,症状评分以及治疗前后外周血中5-羟色胺(5-HT)、神经肽Y(NPY)和降钙素基因相关肽(CGRP)的水平变化,观察记录患者在治疗过程中出现的不良反应。临床症状评分:根据腹部不适、大便频次、大便性状、有无黏液便、有无排不尽感来进行评分,其中腹部表现根据轻中重程度计分,0~3分;大便次数1~2次/d记0分,>2次且<5次记1分,≥5次且<10次记2分,≥10次记3分;大便性状根据成形、不成形、糊样、水样计分,0~3分;有无黏液便及排便不尽感,无上述症状记0分,偶有记1分,时常出现记2分,每次排便均出现记3分。总分15分。所有患者均在治疗前后,空腹采集静脉血,以2000 r/min低温离心,收集血清,于-20℃保存备检

测,采用ELISA测定患者血清中5-HT、NPY和CGRP的表达,操作严格按照说明书进行。观察并记录两组患者在治疗过程中的不良反应。

1.5 疗效标准 根据文献[11]制定疗效标准。痊愈:腹部相关症状消失,大便通畅,性状正常成形,日行1~2次。显效:腹部相关症状明显好转,大便次数明显减少,大便性状接近正常。有效:腹部相关症状得到改善,排便间隔时间较治疗前有所延长,大便性状得到改善。无效:临床症状均无改善甚至加重。总有效率=(痊愈+显效+有效)/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 两组临床疗效比较 见表2。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	45	10	16	14	5	40(88.89) [△]
对照组	45	8	13	15	9	36(80.00)

与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后临床症状评分 见表3。结果为治疗前,两组患者腹部不适、大便频次、大便性状、有无黏液、有无排不尽感等各方面症状积分水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者症状积分均显著下降($P<0.05$);两组比较,观察组积分低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患者治疗前后临床症状评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腹部不适	大便频次	大便性状	有无黏液	有无排不尽感
观察组 (n=45)	治疗前	2.52±0.79	2.98±1.00	2.91±0.86 [*]	2.97±0.83	2.71±0.73
	治疗后	0.96±0.22 ^{△*}	0.43±0.11 ^{△*}	0.34±0.12 ^{△*}	0.25±0.08 ^{△*}	0.31±0.03 ^{△*}
对照组 (n=45)	治疗前	2.47±0.79	2.96±1.01	2.88±0.76	2.96±0.84	2.68±0.63
	治疗后	1.23±0.22 [*]	1.01±0.32 [*]	0.97±0.20	0.75±0.21	0.85±0.09

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 两组患者治疗前后外周血中5-HT、NPY、CGRP的水平比较 见表4。治疗后两组患者血清中5-HT、

表4 两组患者治疗前后外周血中5-HT、NPY、CGRP水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	5-HT(ng/mL)	NPY(pg/mL)	CGRP(pg/mL)
观察组 (n=45)	治疗前	102.36±21.37	143.50±35.16	102.19±28.19
	治疗后	86.83±11.21 ^{△*}	120.36±23.20 ^{△*}	92.21±21.94 ^{△*}
对照组 (n=45)	治疗前	102.25±21.27	143.42±34.22	102.06±27.24
	治疗后	94.21±12.09 [*]	130.20±28.36 [*]	96.03±22.12 [*]

NPY、CGRP 的表达较治疗前均下降($P < 0.05$);且观察组血清中 5-HT、NPY、CGRP 的表达低于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组患者不良反应 两组患者均各发生 1 例腹痛,1 例便秘,未见明显其他不良反应,两组患者不良反应发生情况相似,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

腹泻型肠易激综合征患者^[12]常沿肠管出现间歇性、持续性不适或者疼痛,每次发作持续数分钟甚至数小时,临床症状多在排气排便后缓解,大便频次显著增多,大便性状多不成形,为水样便,排便时可伴有粘液便及排不尽感。本病好发于青年女性,有研究^[13]显示患者发病多与情绪相关,生活习惯发生改变后易刺激本病加重,部分学者认为既往急性肠道急性感染患者可因治疗不当而转化为本病,临床上针对腹泻型肠易激综合征多采取对症治疗。近年来不断有学者患者脑-肠轴代谢及精神情志引发本病提出新理论。根据胃肠-神经病学理论表明,内脏感觉可影响胃肠动力,而中枢神经与支配内脏感觉及活动的肠神经相互作用,因此某种程度上证明了中枢神经可支配胃肠动力,而这种关系被称为脑-肠互动,而 5-HT、NPY、CGRP 等神经递质在中枢神经与胃肠活动互相作用反馈的环节发挥了重要作用,有研究表明多数肠易激综合征或胃肠功能紊乱患者的外周血中 5-HT、NPY、CGRP 均呈异常高表达。

中医认将腹泻型肠易激综合征列入“泄泻”范畴^[14],病位在脾,与肝、肾相关,外邪侵犯、饮食不洁、情志不调均是诱发本病的外因,患者素体脾气虚损,导致痰湿积聚胃肠,患者发病前多情志异常,而肝主情志,疏泄不当则肝气郁滞,横逆害脾,故见脾气虚弱,不能运化水湿、痰湿中阻,发为此病。因此本病应扶正为主,调节脏腑气机,疏肝健脾为法,逍遥颗粒具有疏肝散肝之功可舒畅情志,补脾益肠丸具有调节胃肠,补气健脾之功,两药一散以补,调节肝脾,可奏寓疏止泻之功,针对肝郁脾虚患者结合针灸治疗,采用天枢穴、足三里穴、上巨虚穴、三阴交穴、太冲穴、百会、印堂。部分取穴为肝经脾经要穴,疏肝健脾,相互作用可促进脾胃升降,涩肠止泻,而上巨虚都是止泻要穴,可起文痞涩肠止泻作用。而患者长期腹泻易出现精神心理障碍,针刺疗法还具有心身同治的整体调节作用,因此在肠易激综合征的治疗中有明显的优势^[15]。

本研究结果显示,观察组临床有效率显著高于对照组,且观察组的症状评分均高于对照组,差异均具有

统计学意义。治疗后,两组患者外周血中 5-HT、NPY、CGRP 相比治疗前均下降,提示三者在本病发病机制中具有一定作用,这与前期研究相吻合,而观察组患者外周血中 5-HT、NPY、CGRP 经治疗后低于对照组,提示针刺疗法联合中药治疗本病有可能是通过调节外周血中神经递质发挥治疗本病的作用。且治疗后,未见明显不良反听,提示了针刺疗法联合中药治疗本病的安全性。

综上所述,针刺疗法联合中药治疗腹泻型肠易激综合征,临床疗效显著,可以有效改善患者临床症状,并降低患者外周血中 5-HT、NPY、CGRP,且无明显不良反应发生,安全性较高。

参考文献

- [1] 罗小雨,钟良. 肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 国际消化病杂志,2010,30(6):321-324,342.
- [2] 李晓青,常敏,许东,等. 中国肠易激综合征流行病学调查现状分析[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2013,22(8):734-739.
- [3] 赵炜. 肠易激综合征证候规律与脑肠肽相关性的临床研究[D]. 广州中医药大学,2013.
- [4] 裴丽霞,张新昌,孙建华,等. 针灸治疗肠易激综合征 Meta 分析[J]. 中国针灸,2012,10:957-960.
- [5] 张声生,李乾构,魏玮,等. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志,2010,25(7):1062-1065.
- [6] 郝靖欣,段丽萍. 肠黏膜屏障功能与肠易激综合征发病关系研究进展[J]. 中华消化杂志,2010,30(11):861-864.
- [7] 施晓萍,顾勤. 腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的研究进展[J]. 环球中医药,2013,6(12):948-951.
- [8] 崔立红,李超,王晓辉,等. 肠易激综合征临床症状学及分型研究[J]. 解放军医药杂志,2014,26(2):1-2,6.
- [9] 谢地. 肠易激综合征肝主疏泄功能异常相关因素及证型指标相关性分析[D]. 广州中医药大学,2014.
- [10] 王玮,王天. 肠易激综合征的诊断及治疗进展[J]. 中国全科医学,2009,12(6):474-476.
- [11] 孔素平,王文琴,肖宁,等. 针刺配合隔姜灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 上海针灸杂志,2014,32(10):895-898.
- [12] 陈长贵. 痛泻宁颗粒联合抗抑郁药物治疗腹泻型肠易激综合征 50 例[J]. 中国药业,2012,21(20):99-100.
- [13] 薛梅,李柏群,王恩元,等. 风芍六君子汤治疗脾虚腹泄型肠易激综合征 42 例[J]. 中国药业,2013,22(16):104-105.
- [14] 赵迎盼,王风云,杨俭勤,等. 基于脑-肠互动异常的肠易激综合征发病机制的研究进展[J]. 中华医学杂志,2015,95(8):637-640.
- [15] 张正利,蔡淦. 肠易激综合征中医论治溯源[J]. 中国中医基础医学杂志,2001,7(7):48-50.

(收稿日期 2016-03-05)

麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗重症肺炎疗效观察

徐国亮

(福建中医药大学附属厦门市中医院,福建 厦门 361009)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1805-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.054

【摘要】目的 观察麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗重症肺炎的临床疗效。**方法** 将60例重症肺炎患者随机分为治疗组和对照组各30例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组基础上配合麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗。比较两组患者的临床疗效及APACHE II评分、白细胞、降钙素原、氧合指数、呼吸机支持时间及30 d病死率情况。**结果** 治疗组总有效率为90.00%,明显高于对照组之63.33%($P<0.05$);治疗组APACHE II评分、白细胞、降钙素原、氧合指数等改善情况明显优于对照组($P<0.05$);呼吸机支持时间及30 d病死率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味配合西医常规治疗可有效提高重症肺炎的临床疗效,有利于提高重症肺炎的临床效果,减少呼吸机支持时间,从而降低病死率。

【关键词】 重症肺炎 麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味

重症肺炎是临床常见的由病原微生物导致的肺炎炎症性疾病,可引起呼吸系统、循环系统等多系统功能障碍或衰竭,甚则危及生命^[1]。随着社会老龄化发展,其发病率不断升高^[2]。目前西医的治疗主要是抗病原微生物、呼吸机支持、营养支持等手段为主,虽然抗菌药物不断推陈出新,但是细菌的耐药问题仍然困扰着临床,且病毒致病亦不断增多,重症肺炎的病死率仍居高不下^[3]。笔者在西医治疗的基础上配合麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗,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 符合重症肺炎的西医诊断标准^[4]及中医辨证分型属痰热壅肺证者^[5]。研究经我院伦理委员会审核同意。排除标准:1)年龄大于80岁或小于18岁的患者;2)怀孕或处于哺乳期的患者;3)合并有恶性肿瘤、严重肝病、肺结核及免疫系统疾病的患者;4)过敏体质的患者;5)重度营养不良;6)患者及其家属拒绝签署知情同意书的患者。

1.2 临床资料 选取本院2014年3月至2015年9月收治的60例重症肺炎患者,采用简单随机数字表法将其分为治疗组与对照组各30例。其中治疗组男性19例,女性11例;年龄32~78岁,平均56岁;APACHE II评分(21.79±4.61)分。对照组男性20例,女性10例;年龄33~79岁,平均58岁;APACHE II评分(22.02±4.31)分。两组患者临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予常规西医治疗,包含抗感染、化痰、有创/无创呼吸机支持、营养支持、抗炎、气道

管理及维持水/电解质酸碱平衡等治疗。治疗组在常规西医治疗基础上加用麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味鼻饲。处方如下:麻黄5g,杏仁10g,石膏30g,芦根15g,桃仁10g,薏苡仁25g,冬瓜仁10g,黄芩10g,浙贝母10g,桔梗10g,枇杷叶10g,甘草3g。每日1剂,加水500 mL,煎成200 mL药液,共2遍,混匀分2次,早晚各半,鼻饲,治疗14 d。

1.4 观察指标 1)临床疗效。经治疗症状明显改善,肺部啰音消失或基本消失,氧合指数明显改善,胸部CT检查基本正常,为显效;经治疗症状缓解,肺部啰音减少,氧合指数改善,胸部CT提示肺部病灶部分吸收,为有效;经治疗症状、体征及相关辅助检查无改善或恶化,为无效。2)治疗前、治疗第3日、治疗第7日、治疗第14日APACHE II评分、白细胞(WBC)、降钙素原(PCT)、氧合指数(OI)情况。3)观察两组有创/无创呼吸机支持时间情况。4)30 d病死率情况(两组均随访30 d,如提前出院则详细记录出院日期)。

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,比较采用 t 检验,计数资料以 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,治疗组总有效率优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	17	10	3	27(90.00) [△]
对照组	30	11	8	11	19(63.33)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组 APACHE II 评分、WBC、PCT、OI 情况比较见表 2。结果显示,与治疗前比较,治疗后两组的 APACHE II 评分、WBC、PCT 均逐步下降,OI 逐步回升,但治疗组的改善情况优于对照组,差异有显著性($P < 0.05$)。

表 2 两组 APACHE II 评分、WBC、PCT、OI 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APACHE II(分)	WBC($\times 10^9/L$)	PCT(ng/mL)	OI
治疗组 (n=30)	治疗前	21.79±4.61	18.32±8.54	9.44±3.88	161.78±26.89
	第 3 日	18.61±4.32	12.88±7.67*	4.70±2.12*	233.09±30.19*
	第 7 日	12.34±3.65 [△]	10.09±6.03 [△]	2.13±0.84 [△]	271.56±26.12 [△]
	第 14 日	9.55±2.09 [△]	8.45±5.68 [△]	0.87±0.65 [△]	312.11±24.22 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	22.02±4.31	19.01±8.34	8.93±4.03	160.59±26.43
	第 3 日	20.15±4.20	14.31±7.97	7.12±2.49	171.78±25.76
	第 7 日	16.21±3.21*	12.11±7.23*	5.10±2.39*	211.32±25.11*
	第 14 日	12.36±2.87*	10.15±4.98*	2.45±1.38*	276.32±23.77*

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

2.3 两组有创/无创呼吸机支持时间比较 治疗组治疗期间呼吸机支持时间为(9.2±4.8) d,明显短于对照组的(14.9±5.4)d,差异有显著性($P < 0.05$)。

2.4 两组 30 d 病死率情况 观察 30 d,治疗组死亡 2 例(6.67%),对照组死亡 8 例(26.67%),治疗组死亡率明显低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

中医认为,重症肺炎属于“肺热病”“咳嗽”“喘病”范畴。其基本病机在于机体正气本为不足,感受外邪,虚体热化,邪毒旺盛,痰阻气道,引发患者脏腑功能障碍,甚则邪盛正衰,正不胜邪,正气外脱导致死亡。因于患者起居不慎,或为感受外邪,或为口腔秽浊、宿食从口而入,诸邪犯肺,导致患者肺失宣发肃降,津液疏布失常,津聚成痰,蕴而化热,痰热阻肺而发咳嗽咯痰,痰黄质脓;痰热内蕴,里热熏蒸,故见高热不退;痰热之邪内扰心神,神明不宁,患者表现为神志不清;热伤血络,血溢脉外则见咯血;痰热蕴肺,肺气上逆则气喘;邪气侵袭,正气渐虚,正不胜邪,当外邪内陷,邪胜正衰,会引发患者出现四肢冰冷、呼吸短促、发绀等症状。

麻杏石甘汤方中麻黄味辛性温,开宣肺气而平喘;石膏辛甘寒,具有清泄肺热之效,二者合用,既能宣肺气又能泄肺热。杏仁味苦降肺气,止咳平喘,全方共奏辛凉宣泄,清肺平喘之效。而千金苇茎汤为治疗肺痈的首选方剂。方中芦根为治疗肺痈之要药,具有宣通肺气、清热化痰的功效,以助石膏清泄肺热、杏仁止咳平喘之效;冬瓜仁祛痰排脓、淡渗湿热;桃仁具有解毒活

血的功效。两方合用,可起到清热宣肺,化痰平喘之效。再配合黄芩、浙贝母、桔梗、枇杷叶等清热化痰之品,以加强清化痰热之效,促进痰液引流;甘草调和诸药,补气益脾,缓和辛凉之品伤胃之性,兼顾正虚之本。全方共奏清热化痰,宣肺止咳之效,使痰热之邪清解,外来之邪祛散,肺气宣降正常,咳嗽咯痰气喘发热诸症自除。现代药理研究表明,麻杏石甘汤在退热、抗炎、止咳方面作用显著,且对肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌感染有显著抑制作用,对流感病毒、副流感病毒感染有一定的抑制作用^[6]。而千金苇茎汤具有抗炎、改善肺功能和气道黏液纤毛清除功能、止咳、平喘、解热、保护血管内皮系统、增强机体免疫等作用,从而达到对病原菌的抑制作用^[7]。二方合用配合西医治疗重症肺炎,能更好的清除炎症介质及内毒素,消灭病原菌,促进炎症的吸收。

本组观察结果提示,在常规西医治疗基础上,治疗组加用麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗后能够更快的降低 APACHE II 评分,更有效的改善重症肺炎患者的病情,在 WBC、PCT 等炎症指标方面,配合麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗后治疗组的下降速度优于对照组,提示该方能更快的清除炎性介质,纠正呼吸衰竭,从而有效提升氧合指数水平,减少呼吸机支持的时间,提高重症肺炎救治的总有效率,降低病死率。

参 考 文 献

- [1] Ansarie M, Kasmani A. Community acquired pneumonia in Pakistan: an analysis on the literature published between 2003 and 2013[J]. J Pak Assoc, 2014, 64(12): 1405.
- [2] Sibila O, Meduri GU, Mortensen EM, et al. Improving the 2007 Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society severe community-acquired pneumonia criteria to predict intensive care unit admission[J]. J Crit Care, 2013, 28(3): 284.
- [3] 卢才义, 玉示雯, 赵玉生, 等. 肺部感染与老年多脏器功能衰竭研究[J]. 中国实用内科杂志, 2006, 26(4): 259-261.
- [4] Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Disease Society of America/American Thoracic Society Consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44 Suppl 2: S27.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 68.
- [6] 马以泉, 王仁忠, 曹灵勇. 麻杏石甘汤药物作用研究[J]. 药物研究, 2005, 15(4): 32-33.
- [7] 张保国. 苇茎汤现代药效学研究及临床运用[J]. 中药, 2010, 32(12): 2147-2150.

(收稿日期 2016-01-18)

季德胜蛇药片联合超激光疼痛治疗仪治疗 带状疱疹急性期神经痛临床观察

黄年平 李学杰

(湖北省恩施土家族苗族自治州民族医院,湖北 恩施 445000)

中图分类号:R752.1+2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1807-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.055

【摘要】目的 观察季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪照射治疗带状疱疹急性期神经痛的疗效。**方法** 将患者 84 例按随机数字表法随机分为对照组和治疗组各 42 例。对照组给予常规抗病毒、营养神经、止痛治疗,治疗组在对照组基础上加用季德胜蛇药片配合超激光疼痛治疗仪局部照射治疗,比较其临床疗效及止痛效果。**结果** 治疗组治愈率 66.67%,总有效率 97.62%;对照组治愈率 35.71%,总有效率 80.95%,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$);治疗组疱疹愈合时间明显短于对照组,视觉模拟评分(VAS)低于对照组($P<0.05$)。**结论** 季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪照射治疗带状疱疹急性期神经痛疱疹愈合时间明显缩短,疼痛缓解明显,疗效确切,后遗症少。

【关键词】 带状疱疹 神经痛 季德胜蛇药片 超激光疼痛治疗仪

带状疱疹(HP)是潜伏于感觉神经节的疱疹病毒遇机体免疫力下降而导致的以受累神经及相应皮肤区疱疹为特征的病毒感染性疾病^[1]。一般呈撕裂样或烧灼样疼痛,疼痛剧烈往往难以耐受。治疗目的是积极控制病毒感染,缓解急性期疼痛,避免带状疱疹后神经痛(PHN)的发生^[2-3]。本研究对我院收治的带状疱疹急性期神经痛患者在常规治疗基础上加用季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪局部照射治疗,获得满意疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:发病在 72 h 内;初诊时未经任何治疗;局限性皮疹,无全身泛发;所有患者均有神经痛。与患者及其家属签署知情同意书者。排除标准:合并严重心、肝、肾及造血系统等功能异常者;过敏体质者;妊娠或哺乳期妇女。

1.2 临床资料 选取恩施州民族医院神经科 2012 年 10 月至 2015 年 11 月带状疱疹急性期神经痛患者 84 例,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,各 42 例。其中治疗组男性 25 例,女性 17 例;年龄 18~82 岁,平均 42.50 岁;病变部位头面部 18 例,胸背部 10 例,腰腹部 8 例,颈部 4 例,手臂 2 例;视觉模拟量表(VAS)评分(8.30 ± 1.80)分。对照组男性 23 例,女性 19 例;年龄 18~80 岁,平均 43.50 岁;病变部位头面部 17 例,胸背部 12 例,腰腹部 7 例,颈部 3 例,手臂 3 例;VAS 评分(8.40 ± 1.70)分。两组患者在性别、年龄、发病部位、VAS 评分方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用常规治疗,静脉滴注注射用阿昔洛韦 0.5 g/次,每日 2 次;维生素 B₁、腺苷钴胺针肌注,每日 1 次;合并感染者加用罗红霉素胶囊或头

孢类抗生素口服;疱疹处均用 0.9%氯化钠注射液清洁皮肤,水疱明显者用无菌针头刺破,外涂阿昔洛韦软膏;口服普瑞巴林胶囊。治疗组在对照组基础上加用季德胜蛇药片(南通精华制药股份有限公司生产)5~10 片(药量视疱疹范围大小而定)碾成粉末,白酒拌成糊状外涂于带状疱疹局部,取消毒纱布覆盖后再用敷贴固定,每日换药 1 次,连用 10 d;在换药取掉纱布后使用 HA-550 型超激光疼痛治疗仪局部照射。其主要步骤:将筒状的辐射器对准患部,角度垂直,与患者体表距离为 5 cm 左右,功率调整为 20 W。根据患者的疼痛部位,实施分区照射,任一区域照射时间为 10~15 min,每日 1 次,连续使用 10 d。在照射的过程中要注意保护眼部等关键部位。治疗期间饮食清淡,避免辛辣、肥腻之品,戒酒。治疗前后均查血、尿常规及肝肾功能。

1.4 疗效评定 痊愈:为疱疹全部干涸结痂,疼痛消失,局部仅留色素沉着或干燥痂皮>95%以上。显效:疱疹消退干涸结痂,疼痛基本消失 70%~94%。有效:无新发疱疹,疱疹消退干涸结痂,局部痛减轻在 40%~70%。无效:止痛、止疱效果不明显,疼痛减轻<40%,另有新疱疹出现^[4]。观察两组患者止疱、结痂、痊愈天数,进行统计学处理。两组患者在治疗前及治疗后第 5 日、第 10 日采用 VAS 疼痛评分对患者的疼痛程度进行评定,分为 0~10 分,0 分为无痛,10 分为剧痛。

1.5 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 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 两组临床疗效比较 见表 1。结果显示治疗组痊愈率 66.67%,总有效率 97.62%,对照组治愈率 35.71%,

总有效率 80.95%。经统计学处理,组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

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	28(66.67) ^{△△}	8	5	1	41(97.62) [△]
对照组	42	15(35.71)	12	7	8	34(80.95)

与对照组比较, $^{\Delta}P < 0.05$, $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。下同。

2.2 两组患者止疱、结痂、痊愈天数比较 见表2。治疗组患者止疱、结痂、痊愈天数均短于对照组($P < 0.05$)。

表2 两组在止疱、结痂、痊愈天数方面比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	止疱	结痂	痊愈
治疗组	42	2.06 \pm 0.64 [△]	4.68 \pm 1.06 [△]	6.10 \pm 0.81 [△]
对照组	42	3.42 \pm 1.22	6.15 \pm 1.43	8.62 \pm 1.12

2.3 两组 VAS 评分比较 见表3。结果示治疗前两组 VAS 评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 VAS 评分均较治疗前降低,治疗组低于对照组($P < 0.05$)。

表3 两组 VAS 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后 5 d	治疗后 10 d
治疗组	42	8.31 \pm 1.82	4.12 \pm 1.54 ^{*△}	1.34 \pm 0.91 ^{*△}
对照组	42	8.42 \pm 1.73	6.70 \pm 0.42 [*]	3.32 \pm 1.20 [*]

与本组治疗前比较, $^*P < 0.05$; 与对照组治疗后同时时间段比较, $^{\Delta}P < 0.05$ 。

2.4 不良反应 两组患者均无明显不良反应。

3 讨论

带状疱疹属于中医学“蛇串疮”“缠腰火丹”“蛇丹”“火带疮”等范畴,多因正气不足合并肝胆湿热、实火、外感风热、气滞血瘀所致^[5]。故治疗以化瘀止痛、行气通络、清热除湿泄火为原则。季德胜蛇药片由重楼、蟾蜍皮、蜈蚣、地锦草等组成。方中重楼清热解毒、消肿止痛、凉肝定惊,尚有抗菌、抗炎及抗氧化作用等;蟾蜍皮解毒止痛、利尿消肿,有明显镇痛、抗炎作用;蜈蚣攻毒通络、散结止痛,其与蟾蜍皮均起到以毒攻毒而消疮肿的作用;地锦草清热解毒,凉血止血,又能活血散瘀,有抗病原微生物和对多种致病性球菌及杆菌有明显抑制作用^[6-7]。诸药合用,共奏清热解毒、消肿止痛、活血化瘀功效;此外还具有收敛干燥、保护创面、对抗病毒、化腐生肌的作用^[8-9]。夏忠诚认为,季德胜蛇药具有局部抗炎、拮抗水肿、减少血管通透性渗出的作用,这些功效可能是该药物具有显著的局部治疗作用的原因,并且病变部位局部用药起效快、疗效确切、能够减少全身不良反应^[10]。现代研究表明^[11],季德胜蛇药片具有显著的抗疱疹病毒作用,可能与该药组分中含有黄酮类

和甾体皂苷有关,可作为单纯疱疹病毒,尤其是水痘带状疱疹病毒感染的治疗用药。用高度白酒调制蛇药片,可使药物有效成分溶解,提高渗透性,从而在外敷时提高药效,白酒外用本身亦有活血凉血、镇痛清热之功效,两者混合调制后外敷可使药效直达病所。

HA-550 型超激光疼痛治疗仪是一种高功率的直线偏振光近红外线治疗仪,由碘灯发出经光学滤过器选出波长 600~1600 nm 的光,对组织具有较好的穿透力,可深达机体内 5 cm。可改善血管的通透性,减轻炎性渗出,减轻充血和水肿,同时具有扩张局部血管、加速血液循环促进炎性渗出物吸收及炎性细胞浸润扩散、消除肉芽水肿促进肉芽与上皮细胞的生长,加快患者体内细胞新陈代谢速度,提高组织的再生能力,促进伤口愈合^[12-13]。此外还能有效降低神经兴奋性,使患者体内的疼痛物质能够在短时间完成代谢与清理,提高患者自身免疫力,缓解患者因疱疹而产生的疼痛,防止出现神经痛^[14-15]。

在本研究中,治疗组治愈率 66.67%,总有效率 97.62%,对照组治愈率 35.71%,总有效率 80.95%,组间比较治愈率差异有统计学意义,总有效率差异亦有统计学意义,治疗组在止疱、结痂、痊愈天数 3 个方面亦明显少于对照组,说明季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪照射对带状疱疹疗效确切,皮肤愈合快,能明显降低后遗症。通过对两组治疗前及治疗后 5 d、10 d 行 VAS 评分,治疗组治疗后 VAS 评分较对照组同时段明显降低,组间比较差异明显,说明季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪照射对带状疱疹急性期神经痛有明显抑制作用,患者主观舒适度上升。总之,季德胜蛇药片外用联合超激光疼痛治疗仪照射治疗带状疱疹急性期神经痛,能明显缩短病程,减轻疼痛症状,很少遗留后遗症,疗效确切,操作方便,无明显不良反应,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 薛乘风. 中西医结合治疗带状疱疹临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(2): 357-358.
- [2] 赵国利, 孙永海, 陆桂军, 等. 盐酸曲马多缓释片联合普瑞巴林治疗卒中后丘脑痛的临床观察[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2015, 14(6): 415-417.
- [3] 牛智领, 陈颖, 李倩男, 等. 普瑞巴林联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗丘脑出血后肢体疼痛的临床研究[J]. 中国临床实用医学, 2015, 6(3): 46-47.
- [4] 蔡中民. 皮肤性病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 35-36.
- [5] 唐娜, 唐容, 吴凤, 等. 中西医结合治疗带状疱疹 46 例观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(9): 842.
- [6] 朱惠军. 中西医结合治疗毒虫咬伤 73 例[J]. 实用中医药杂志, 2010, 26(11): 783.
- [7] 金旭园. 蛇药片外用治疗皮肤型带状疱疹体会[J]. 中国社

- 区医师,2015,31(13):96.
- [8] 何燕,罗君,杜国琴,等.季德胜蛇药片加利多卡因治疗老年带状疱疹疗效观察[J].中国中医急症,2012,21(11):1840.
- [9] 蒋玲俐,叶兴蓉,沈国玉,等.蛇药片加黄酒治疗老年带状疱疹疗效观察[J].西南军医,2011,13(1):68-69.
- [10] 夏忠诚.季德胜蛇药片治疗急性痛风性关节炎举隅[J].江苏中医药,2010,42(1):49.
- [11] 何静,杨占秋,刘媛媛,等.季德胜蛇药片体外抗疱疹病毒的药效学研究[J].山东中医药大学学报,2006,30(3):258-259.
- [12] 伊建霞.超激光与TDP治疗带状疱疹的疗效观察[J].当代医学,2015,21(4):78-79.
- [13] 李鹏鸟.应用超激光疼痛治疗仪治疗类风湿关节炎的效果观察及护理措施[J].中国实用医刊,2015,42(16):102-103.
- [14] 张云红,刘宏伟,盖赵辉,等.HA-550型超激光疼痛治疗仪联合阿昔洛韦治疗带状疱疹的临床研究[J].检验医学与临床,2014,11(10):1391-1392.
- [15] 唐丽英,陈莉娟,毛金荣.HA-550型超激光疼痛治疗仪联合阿昔洛韦治疗带状疱疹44例临床观察[J].中国皮肤性病学杂志,2006,20(4):248-249.

(收稿日期 2016-01-19)

清肺定喘泻热法对呼吸机相关性重症肺炎(痰热壅肺型)肺功能、中医证候积分和炎症因子的影响

邹外龙 刘仲楠 周绍文
(航天中心医院,北京 100049)

中图分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2016)09-1809-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.056

【摘要】目的 观察清肺定喘泻热法治疗痰热壅肺型呼吸机相关性重症肺炎的临床效果。**方法** 选择呼吸机相关性重症肺炎患者60例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,各30例,对照组给予抗生素治疗,观察组在对照组的基础上给予清肺定喘泻热方治疗,比较两组患者治疗后机械通气时间、住院天数和中医证候评分,采用电子肺功能仪检查肺活量(VC)、最大自主分钟通气量(MVV)及1秒用力呼气容积(FEV1),测定C反应蛋白(CRP)、白细胞计数(WBC)及降钙素原(PCT)。**结果** 治疗组机械通气时间和住院天数均明显低于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组患者的体征、症状、舌象、脉象积分均降低,VC、MVV及FEV1较治疗前增加,WBC、PCT及CRP水平均降低,且观察组优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 清肺定喘泻热汤治疗痰热壅肺型呼吸机重症肺炎,可降低机械通气时间、住院天数及中医证候评分,改善肺功能,抑制炎症反应。

【关键词】 痰热壅肺型 呼吸机重症肺炎 清肺定喘泻热汤 中医证候积分 炎症因子

呼吸机相关性肺炎指机械通气治疗后撤掉呼吸机48 h内发生的新的肺实质感染性炎症,可延长住院时间,增加医疗费用,使病情恶化,严重影响患者的预后和生活质量^[1-2]。临床上采用抗菌药物进行解痉、平喘、抗感染、化痰等治疗是目前主要的治疗方式,但临床中抗菌药物过量或不合理应用,易导致耐药性的增加,甚至增加患者的病死率^[3]。笔者采用清肺定喘泻热方治疗ICU呼吸机相关性重症肺炎(痰热壅肺型),取得良好的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:参考《呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南》的诊断标准^[4-5],符合呼吸机相关性重症肺炎临床症状,患者经胸部X线或CT检查确诊,中医辨证后确诊为痰热壅肺型,表现为咳嗽,咯痰黄稠而量多,胸闷,气喘息粗,高热不退,烦躁不

安,发热口渴,胸痛,大便秘结,舌红苔黄腻,脉滑数。2)排除标准:呼吸衰竭,气营两燔型、毒热内陷型等其他证型,合并自身免疫性疾病、急性传染性疾病或精神系统疾病,伴心肝肾严重疾病并发症。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。

1.2 临床资料 选择2013年10月至2015年6月在我院接受治疗的呼吸机相关性重症肺炎患者60例为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组。其中对照组男性17例,女性13例;年龄24~61岁,平均(45.2±5.3)岁;糖尿病15例,脑血管疾病8例,高血压4例,慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭1例,急性心肌梗死合并心源性休克1例,重症肌无力1例。治疗组男性18例,女性12例;年龄24~59岁,平均(44.9±5.7)岁;糖尿病13例,脑血管疾病9例,高血压4例,慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭2例,急性心肌梗死

合并心源性休克1例,重症肌无力1例。两组性别、年龄及原发病等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 所有患者常规使用哌拉西林他唑巴坦、头孢他啶、亚胺培南、舒巴坦、左氧氟沙星、头孢哌酮等抗生素,采用平喘、祛痰、止咳、解痉药进行对症治疗。观察组在对照组的治疗基础上,加用清肺定喘泻热方治疗,清肺定喘泻热方组方为:生石膏 20 g,杏仁 10 g,瓜蒌皮 15 g,大黄 10 g,黄芩 10 g,桑白皮 10 g,鱼腥草 10 g,芦根 10 g,葶苈子 10 g,浙贝母 10 g。药材加水煎煮至 300 mL,每日 2 次,连续治疗 14 d。

1.4 观察指标 观察患者机械通气时间和住院天数。呼吸机脱机条件及方法参照《机械通气临床应用指南(2006)》^[6]。观察治疗前后患者的体征、症状、舌象、脉象中医证候积分^[7-8],积分标准 1 项记 2 分,分值越高,病情越严重。采用电子肺功检测仪进行肺活量(VC)、最大自主分钟通气量(MVV)、1 秒用力呼气容积(FEV1)评定肺功能。抽取患者肘静脉血 5 mL,室温下 3000 r/min 离心,分离血清,-80 °C 冰箱保存。采用化学发光法检测白细胞计数(WBC)及降钙素原(PCT)水平,采用免疫透析比浊法测定 C 反应蛋白(CRP)。

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。计数资料应用 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组机械通气时间和住院时间比较 见表 1。治疗后,治疗组机械通气时间和住院天数均明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组机械通气时间和住院天数比较($d, \bar{x}\pm s$)

组别	n	机械通气时间	住院天数
观察组	30	8.67±3.51 [△]	10.27±3.14 [△]
对照组	30	12.58±3.17	14.34±3.65

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组中医证候积分比较 见表 2。治疗前两组患者的体征、症状、舌象、脉象积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的体征、症状、舌象、脉象积分均降低,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	体征	症状	舌象	脉象
观察组 (n=30)	治疗前	1.64±0.36	1.72±0.28	1.80±0.20	1.84±0.16
	治疗后	0.71±0.39 ^{*△}	0.78±0.46 ^{*△}	0.86±0.43 ^{*△}	0.87±0.44 ^{*△}
对照组 (n=30)	治疗前	1.62±0.39	1.71±0.29	1.78±0.22	1.83±0.17
	治疗后	1.02±0.46 [*]	1.13±0.41 [*]	1.24±0.41 [*]	1.12±0.37 [*]

与本组治疗前比较, $*P<0.05$;与对照组同期比较, $\Delta P<0.05$ 。下同。

2.3 两组肺功能比较 见表 3。治疗前两组患者的 VC、MVV 及 FEV1 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 VC、MVV 及 FEV1 较治疗前增加,且治疗组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组肺功能指标、CRP、WBC 及 PCT 比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VC(%)	MVV(%)	FEV1(%)	WBC($\times 10^9/L$)	PCT(ng/L)	CRP(mg/L)
观察组 (n=30)	治疗前	52.89±14.12	54.69±14.11	50.81±14.39	13.07±2.51	3.71±1.49	32.16±12.36
	治疗后	69.13±16.02 [△]	70.38±16.23 [△]	66.43±15.28 [△]	6.41±1.66 [△]	2.57±1.26 [△]	15.76±4.83 [*]
对照组 (n=30)	治疗前	53.42±14.38	54.11±13.27	50.13±13.47	13.17±2.53	3.63±1.38	31.85±12.03
	治疗后	61.35±15.13 [*]	61.02±15.61 [*]	57.32±14.63 [*]	9.73±1.34 [*]	1.86±0.97 [*]	21.11±6.78 [△]

2.4 两组 CRP、WBC 及 PCT 比较 见表 3。治疗前两组患者的 WBC、PCT 及 CRP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组患者的 WBC、PCT 及 CRP 水平均降低,且治疗组优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

重症肺炎属中医“肺炎喘嗽”,属于“伤寒”“痰饮”“肺胀”“肺痈”等范畴^[9]。《温病经纬》曰“温邪上受,首先犯肺”,邪犯肺卫,肺气不宜,可见发热,咳嗽等肺卫表征,入气分后肺失宣降,可见高热、咳喘、口渴等症状。发病机理是由于机械通气后正气不足,防御机能减退,风热病邪袭或寒邪入侵,邪淫太过而发病,首先犯肺,顺传于胃,逆行上犯心包^[10]。呼吸机相关性肺炎西医治疗主要采用抗菌药物,部分患者出现耐药菌株,感染难以控制,增加了治疗难度。中医药根据其病因病机,辨证治疗,可有效改善临床症状,提高治疗效果。清肺定喘泻热方具有清肺定喘、泻热通便的功效,适用于治疗痰热壅肺型呼吸机相关性肺炎。

清肺定喘泻热方由生石膏、杏仁、瓜蒌皮、大黄、黄芩、桑白皮、鱼腥草、芦根、葶苈子、浙贝母等组成。其中生石膏清热泻火、除烦止渴,用于中风寒热,心下逆气惊喘,口干舌焦,可除胃热肺热,散阴邪,缓脾益气^[11];杏仁苦,微温,止咳平喘,润肠通便;瓜蒌皮清肺化痰,开胸宽中降气为主,适用于痰热壅阻肺络胸膈,咳嗽胸闷、胸痹胁痛,可配浙贝母使用;大黄具有攻积滞、清湿热、泻火、凉血、祛瘀、解毒等功效^[12];黄芩清热燥湿、泻火解毒,主治温热病、上呼吸道感染、肺热咳嗽、肺炎等症,临床抗菌性比黄连好,而且不产生抗药性;桑白皮具有较强的抗菌作用;鱼腥草清热解毒、利尿除湿、清热止痢、健胃消食,用于治实热、热毒、湿邪为患的肺痈等^[13];具有抗菌、抗病毒、提高机体免疫力等作用;芦根用于热病烦渴、肺热咳嗽、肺痈吐脓等^[14];葶苈子泻肺降气,祛痰平喘,主治痰涎壅肺之喘咳痰多和肺痈;浙贝母清热化痰,散结解毒,治风热咳嗽,肺痈喉痹等。全方共奏清肺定喘、泻热通便功效^[15]。

本研究发现,清肺定喘泻热法联合抗生素治疗患者的机械通气时间和住院天数均明显低于抗生素治疗患者,且能降低患者的体征、症状、舌象、脉象积分。说明清肺定喘泻热法联合抗生素治疗痰热壅肺型呼吸机相关性重症肺炎,临床疗效显著。可能与清肺定喘泻热方提高患者机体正气,抵御邪气入侵,增加机体的免疫功能有关。

参 考 文 献

- [1] 李跃东,付贵峰. 丁胺卡那霉素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗呼吸机相关肺炎的疗效[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(10): 1786-1788.
- [2] 姜琦,姜利,朱波,等. 血清降钙素原对重症监护病房机械通气的肺炎患者中的评价[J]. 现代预防医学, 2012, 39(10): 2590-2593.
- [3] 高岩,李宁,赵庆华,等. 重症监护室发生呼吸机相关性肺炎的因素与对策[J]. 中华医院感染学杂志, 2005, 15(10): 1198-1200.
- [4] 孙先义. 丁胺卡那霉素联合头孢哌酮/舒巴坦治疗老年呼吸机相关肺炎的有效性和安全性探讨[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(17): 2701-2704.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 呼吸机相关性肺炎诊断、预防和治疗指南(2013)[J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 524-543.
- [6] 中华医学会重症医学分会. 机械通气临床应用指南解读(2006)[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(2): 65-72.
- [7] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [8] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会与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.
- [9] 陆益民, 奚肇庆. 白虎人参汤合复方薤白胶囊治疗风湿热病(重症肺炎)的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(35): 3981-3983.
- [10] 曹洪波. 中西医结合对重症肺炎机械通气患者的脱机疗效观察[J]. 临床肺科杂志, 2014, 19(3): 467-469.
- [11] 蒋劲柏, 李福英. 中医药辅助治疗对重症肺炎患者预后及血清降钙素原、C反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(8): 878-879.
- [12] 黄光举, 张慧玉, 田玲, 等. C反应蛋白、降钙素原在重症肺炎诊断中的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(4): 641-642.
- [13] 林化, 马春林, 王荣辉, 等. 血清前清蛋白、C反应蛋白及载脂蛋白A1对重症肺炎患者预后评估的价值[J]. 重庆医学, 2014, 43(5): 529-531.
- [14] 蔡卓夫, 周舍典, 邓白荔, 等. 动态监测老年重症肺炎患者血清降钙素原水平对抗菌药使用的影响[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(1): 25-27.
- [15] 谌洪俊, 刘良丽. 清肺保元汤联合西医治疗对重症肺炎患者外周血淋巴细胞分类计数的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(5): 27-30.

(收稿日期 2016-01-28)

中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛的临床观察

蔡晓盛^{1,2} 潘景业^{3△}

(1.温州医科大学,浙江 温州 325000; 2.浙江省温州市中心医院,浙江 温州 325000; 3.温州医科大学附属第一医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R542.2*2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1811-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.057

【摘要】目的 观察中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛疗效及对患者血液流变学水平和血脂水平的影响。**方法** 118例患者按照随机分组法分为治疗组和对照组两组各59例。治疗组采用中西医结合治疗,对照组仅采用西药治疗。两组疗程均为2周。对比分析两组心绞痛症状、心电图疗效,治疗前后血液流变学水平和血脂水平变化及不良反应发生情况。**结果** 治疗组心绞痛症状总有效率93.22%、心电图总有效率86.44%均分别高于对照组的76.27%、69.49%(均 $P < 0.05$)。两组治疗前血液流变学各指标水平差别不大(均 $P > 0.05$)。治疗后,治疗组血液流变学各指标水平与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),且治疗组血液流变学各指标水平优于对照组(均 $P < 0.05$)。两组治疗前TG、TC、LDL-C水平差异不大(均 $P > 0.05$)。治疗后,两组TG、TC、LDL-C水平与治疗前比较均改善(均 $P < 0.05$),且治疗组改善优于对照组(均 $P < 0.05$)。两组治疗前心绞痛发作次数及持续时间比较差异不大(均 $P > 0.05$),治疗后治疗组心绞痛发作次数少于对照组($P < 0.05$),持续时间亦短于对照组($P < 0.05$)。两组均未见明显不良反应。**结论** 中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛疗效显著,可改善血液流变学水平,同时还能够降低血脂水平。

【关键词】 急性心肌梗死 心绞痛 中西医结合 血液流变学 血脂

△通信作者(电子邮箱:pangjingye@wzhospital.cn)

急性心肌梗死后心绞痛属于不稳定型心绞痛范畴,该病主要是指急性心肌梗死后48h至1个月内复发的心绞痛^[1]。临床上若不能采取及时治疗,预后可能极差。目前,临床上主要给予常规抗心绞痛药物或者小剂量尿激酶治疗,但其疗效并不十分理想^[2]。随着中医药的不断发展,中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛取得了明显的临床效果^[3-4]。本研究旨在分析中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛疗效分析及对患者血液流变学水平和血脂水平的影响,为临床提供一定的指导价值。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均依据《临床诊疗指南·急诊医学分册》^[5]和《中医病证诊断疗效标准》^[6]中相关标准。1)纳入标准:均已经医院伦理委员会审核者;发病至入院时间48h内;年龄30~80岁;签署知情同意书者。2)排除标准:不符合上述标准者;妊娠或者哺乳期妇女;过敏体质者以及精神疾病者。

1.2 临床资料 选取2013年6月至2015年1月期间笔者所在医院收治的118例急性心肌梗死后心绞痛患者入118例,其中男性75例,女性43例;年龄30~80岁,平均(56.30±9.42)岁;病程1~48h,平均病程(19.48±5.47)h。按照随机分组法分为治疗组和对照组两组各59例。治疗组男性39例,女性20例;平均年龄(55.47±10.03)岁;平均病程(19.16±5.61)h。对照组男性36例,女性23例;平均年龄(56.87±9.13)岁;平均病程(19.97±5.26)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 对照组给予常规治疗,包括吸氧、消心痛等药物,且给予硝酸酯类药物,按照患者心功能情况,提高β受体阻滞剂用量。治疗组在对照组基础上结合中药汤剂:桃仁30g,红花20g,生地黄20g,当归20g,赤芍15g,桔梗15g,川芎15g,枳壳15g,柴胡10g,甘草10g。每日1剂,水煎分两次温服,取汁350mL。两组疗程均为2周。

1.4 疗效标准^[7] 1)心绞痛症状疗效标准。显效:心绞痛不发作或者基本不发作,疼痛消失。有效:心绞痛发作次数降低50%~80%,并且疼痛明显缓解。无效:心绞痛发作次数及疼痛无改善。2)心电图疗效标准。显效:心电图ST段T波倒置基本恢复。有效:心电图ST段回升0.05mV,并且倒置T波变浅50%或由平坦变为直立。无效:心电图无改善。

1.5 观察指标 观察两组心绞痛症状显效例数、有效例数及无效例数;观察两组心电图显效例数、有效例数及无效例数;观察两组血液流变学水平变化,包括全血黏度、纤维蛋白原以及血浆黏度;观察两组血脂水平变化,分别于治疗前后采集外周静脉血3mL,离心,分离血浆,于-20℃下保存待测,操作严格根据试剂盒说明

书;观察两组心绞痛发作次数及持续时间;观察不良反应发生。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.0统计学软件。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。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组心绞痛症状疗效比较 见表1。结果显示,治疗组心绞痛症状总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组心绞痛症状疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	59	30	25	4	55(93.22) [△]
对照组	59	21	24	14	45(76.27)

与对照组比较,△ $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组心电图疗效比较 见表2。结果显示,治疗组心电图总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表2 两组心电图疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	59	27	24	8	51(86.44) [△]
对照组	59	18	23	18	41(69.49)

2.3 两组血液流变学水平比较 见表3。结果显示,两组治疗前血液流变学各指标水平差别不大(均 $P>0.05$)。治疗后,治疗组血液流变学各指标水平与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),且治疗组血液流变学各指标水平优于对照组(均 $P<0.05$)。

表3 两组血液流变学水平比较($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	全血黏度	纤维蛋白原	血浆黏度
治疗组 (n=59)	治疗前	6.39±0.73	3.82±0.35	2.53±0.25
	治疗后	5.49±0.56 ^{*△}	3.21±0.31 ^{*△}	1.83±0.29 ^{*△}
对照组 (n=59)	治疗前	6.58±0.68	3.90±0.38	2.49±0.28
	治疗后	6.47±0.64	3.78±0.34	2.43±0.17

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 两组血脂水平比较 见表4。结果显示,两组治疗前TG、TC、LDL-C水平差别不大(均 $P>0.05$)。治疗后,两组TG、TC、LDL-C水平与治疗前比较均改善(均 $P<0.05$),且治疗组治疗后TG、TC、LDL-C水平优于对照组(均 $P<0.05$)。

表4 两组血脂水平比较(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TG	TC	LDL-C
治疗组 (n=59)	治疗前	2.34±0.48	6.17±0.85	3.74±0.45
	治疗后	1.89±0.34 ^{*△}	5.26±0.59 ^{*△}	3.09±0.38 ^{*△}
对照组 (n=59)	治疗前	2.38±0.53	6.27±0.78	3.70±0.51
	治疗后	2.10±0.49 [*]	5.80±0.73 [*]	3.31±0.49 [*]

2.5 两组心绞痛发作次数及持续时间比较 见表5。结果示, 两组治疗前心绞痛发作次数及持续时间比较差别不大(均 $P > 0.05$)。治疗后治疗组心绞痛发作次数少于对照组($P < 0.05$), 持续时间亦短于对照组($P < 0.05$)。

表5 两组心绞痛发作次数及持续时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	发作次数(次)	持续时间(min/次)
治疗组 (n=59)	治疗前	2.58±0.52	8.49±1.24
	治疗后	0.68±0.21* [△]	2.95±0.79* [△]
对照组 (n=59)	治疗前	2.63±0.57	8.61±1.30
	治疗后	1.23±0.34*	4.72±1.18*

2.6 不良反应 两组均未见明显不良反应。

3 讨论

急性心肌梗死是因冠状动脉粥样斑块破裂, 血栓形成造成冠状动脉突然闭塞引起。而心肌梗死后心绞痛为再梗死或者梗死后延展前兆。中医学认为急性心肌梗死后主要是由于瘀血内阻胸部以及气机郁滞引起。胸中为血之所聚, 气之所宗。血瘀胸中, 气机阻滞, 清阳郁遏不升而发病, 故而临床应以活血化瘀为主^[8-10]。本研究采用中药方剂治疗, 方中桃仁活血祛瘀、润肠通便; 红花活血散瘀止痛; 生地黄清热生津、凉血止血; 当归活血止痛, 补血; 赤芍散瘀止痛, 清热凉血; 桔梗清热解毒、宣肺祛痰; 川芎活血止痛行气; 枳壳破气行痰, 消积; 柴胡疏肝解郁; 甘草调和诸药^[11-12]。诸药合用, 可奏活血化瘀之功效。现代药理研究表明, 当归具有抗血栓、抗血小板聚集功效, 并且还可改善微循环; 红花能够轻度兴奋心脏与增加冠脉流量, 同时还能够增加纤维蛋白溶解与抑制血小板聚集, 对血流阻滞行障碍有一定的改善作用; 川芎具有扩张血管、改善微循环功效^[13-15]。

本研究结果表明, 治疗组心绞痛症状总有效率、心电图总有效率均高于对照组; 治疗组 TG、TC、LDL-C 治疗后低于治疗前及对照组治疗后; 治疗期间两组均未见明显不良反应; 治疗后治疗组血液流变学各指标水平高于对照组, 治疗后治疗组心绞痛发作次数、持续

时间均短于对照组, 提示中西医结合治疗可明显提高心绞痛症状和心电图疗效, 降低血脂水平, 改善血液流变学, 且用药安全性良好。

综上所述, 中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛疗效显著, 可改善血液流变学水平, 同时还能够降低血脂水平。

参 考 文 献

- [1] 吴宁. 急性心肌梗死后心绞痛临床病理及治疗研究[J]. 中国卫生产业, 2012, (3): 126.
- [2] 董海丽. 拜阿司匹林联合氯吡格雷治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 吉林医学, 2008, 29(11): 935-936.
- [3] 于长金, 李存洲. 中西医结合治疗急性心肌梗死溶栓后心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2008, 24(9): 579-580.
- [4] 徐群威. 中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效观察[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(4): 484-485.
- [5] 中华医学会. 临床诊疗指南·急诊分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 204.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[J]. 南京: 南京大学出版社, 1994, 5(2): 18.
- [7] 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: 68-73.
- [8] 郭玉凡. 血府逐瘀汤加味治疗急性心肌梗死后心绞痛 30 例临床观察[J]. 中医临床研究, 3(18): 56-57.
- [9] 肖进. 血府逐瘀汤加减治疗急性心肌梗死后心绞痛 45 例[J]. 河南中医, 2015, 35(6): 1245-1247.
- [10] 熊永泉, 覃晓岚, 邹淑开. 中西医结合治疗老年不稳定型心绞痛临床分析[J]. 中外医学研究, 2013, 11(12): 36-37.
- [11] 陈颖, 邓悦, 崔英子, 等. 中西医结合治疗冠心病稳定性心绞痛疗效评价[J]. 吉林中医药, 2013, 33(8): 797-798.
- [12] 邓悦, 吴宗贵, 陈颖, 等. 痰瘀伏络是心血管疾病链的主要机制[J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1733-1735.
- [13] 赵磊. 血府逐瘀汤加减治疗冠心病心绞痛临床观察[J]. 中国中医急症, 2013, 22(8): 1415-1416.
- [14] 万志全. 血府逐瘀汤加减治疗冠心病心绞痛 48 例的临床观察[J]. 按摩与康复医学, 2012, 3(8): 181-182.
- [15] 徐群威. 中西医结合治疗急性心肌梗死后心绞痛的疗效观察[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014, 22(4): 484-485.

(收稿日期 2015-08-13)

祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎活动期(脾虚湿热证)临床观察

陈 迪

(温州医科大学附属第二医院, 浙江 温州 325000)

中图分类号: R574.62 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1813-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.058

[摘要] 目的 观察祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎活动期(脾虚湿热证)的临床疗效。方法 将活

活动期溃疡性结肠炎患者 94 例随机分为观察组与对照组,各 47 例。对照组采用美沙拉嗪治疗,观察组在美沙拉嗪治疗基础上结合祛毒益气方治疗。两组疗程均为 2 个月。**结果** 观察组总有效率为 93.62%,高于对照组的 72.34%($P<0.05$);两组腹痛、腹泻、脓血便及里急后重积分治疗后明显降低($P<0.05$),观察组低于对照组($P<0.05$);观察组血浆 IL-4 水平明显增加,而 IL-17、TNF- α 水平治疗后明显降低($P<0.05$);观察组血浆 IL-4 水平高于对照组,而 IL-17、TNF- α 水平低于对照组($P<0.05$);两组肠镜表现积分治疗后比较均明显降低($P<0.05$);观察组肠镜表现积分治疗后低于对照组($P<0.05$);两组均未见严重不良反应。**结论** 祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎活动期脾虚湿热证临床疗效显著,安全可靠。

【关键词】 溃疡性结肠炎 祛毒益气方 美沙拉嗪 脾虚湿热证

溃疡性结肠炎是以腹痛、黏液脓血便、腹泻、里急后重等症状为特征的一种慢性结肠疾病^[1],病变多位于乙状结肠和直肠,也可延伸至降结肠,甚至整个结肠^[2]。本病见于任何年龄,但 20~30 岁最多见^[3]。流行病学调查研究发现,溃疡性结肠炎发病呈不断上升趋势,易反复发作,预后较差^[4]。目前,西医治疗溃疡性结肠炎尚无特效的治疗药物,主要采用氨基水杨酸制剂、抗菌药物等控制疾病,但其效果并不十分理想^[5]。近年来中医辨证治疗溃疡性结肠炎患者取得了良好的临床疗效^[6-7]。研究旨在分析祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎活动期(脾虚湿热证)临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例西医诊断参照《内科学》^[8]。中医诊断标准依据《中药新药临床研究指导原则》^[9],辨证属脾虚湿热证。纳入标准:1)符合诊断标准;2)年龄 20~65 岁;3)签订知情同意书者。排除标准:1)伴直肠息肉、肠梗阻、直肠癌、结肠癌等严重并发症;2)合并肺、肾、肝、心等功能严重异常者;3)伴肠结核、阿米巴痢疾、菌痢等特异性感染性结肠炎者;4)对本研究应用方案过敏者;5)哺乳期或者妊娠期妇女者。

1.2 临床资料 选取 2014 年 6 月至 2015 年 12 月期间我院收住的活动期溃疡性结肠炎患者 94 例。按随机数字表法随机分为观察组与对照组,各 47 例。观察组中男性 28 例,女性 19 例;年龄 22~65 岁,平均(41.82±6.42)岁;病程 1~12 年,平均(5.72±1.34)年;病情程度轻度 21 例,中度 24 例,重度 2 例。对照组中男性 27 例,女性 20 例;年龄 20~61 岁,平均(42.39±6.71)岁;病程 1~13 年,平均(5.49±1.27)年;病情程度轻度 20 例,中度 26 例,重度 1 例。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 对照组给予美沙拉嗪(国药准字 H19980148,由葵花药业集团佳木斯鹿灵制药有限公司生产)每次 2 g,口服,每日 2 次。观察组在美沙拉嗪治疗基础上结合祛毒益气方,组方:黄芩 6 g,苦参 15 g,败酱草 15 g,仙鹤草 20 g,厚朴 10 g,党参 15 g,黄芪 30 g,延胡索 10 g,甘草 6 g。水煎服,每日 1 剂,每次 150 mL,分早、晚两次温服。两组疗程均为 2 个月。

1.4 观察指标 观察两组患者临床疗效。两组患者主

要症状包括腹痛、腹泻、脓血便、里急后重,按照病情严重程度分为无、轻、中、重,评分分别为 0、1、2、3 分。两组患者均于治疗前、后清晨空腹抽取肘静脉血检测血浆细胞因子水平变化,包括白介素-4(IL-4)、白介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)。观察两组患者肠镜表现:0 分为正常黏膜图像;3 分为轻度变化,血管纹理模糊以及黏膜充血;6 分为中度病变,黏膜呈颗粒样变化;9 分为重度病变,黏膜溃疡且自发性出血。分别于治疗前后检测心电图、血常规、尿常规、肝肾功能。

1.5 疗效标准 根据文献[8-9]制定疗效标准。治愈:症状消失,肠镜检查黏膜恢复正常。显效:患者症状明显改善,肠镜检查黏膜基本恢复正常。有效:患者症状有所改善,肠镜检查黏膜病变有所好转。无效:症状及肠镜检查无改善。

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。结果示观察组总有效率优于对照组,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

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	47	13	24	7	3	44(93.62) [△]
对照组	47	5	20	9	13	34(72.34)

与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.2 两组主要症状积分比较 见表 2。结果示治疗后两组腹痛、腹泻、脓血便及里急后重积分均较治疗前明显降低($P<0.05$),两组比较,观察组各项症状积分治

表 2 两组主要症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	腹痛	腹泻	脓血便	里急后重
观察组	治疗前	1.42±0.28	1.37±0.26	1.31±0.20	1.35±0.21
	治疗后	0.12±0.03 ^{*△}	0.15±0.03 ^{*△}	0.20±0.04 ^{*△}	0.17±0.05 ^{*△}
对照组	治疗前	1.39±0.29	1.40±0.27	1.34±0.21	1.36±0.22
	治疗后	0.59±0.12 [*]	0.68±0.19 [*]	0.61±0.14 [*]	0.51±0.12 [*]

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。

疗后低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后血浆细胞因子水平比较 见表3。结果显示, 治疗后观察组血浆 IL-4 水平明显增加, 而 IL-17、TNF- α 水平明显降低($P < 0.05$); 观察组血浆 IL-4 水平高于对照组, 而 IL-17、TNF- α 水平低于对照组($P < 0.05$)。

表3 两组血浆细胞因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-4(ng/L)	IL-17(ng/L)	TNF- α (ng/mL)
观察组 (n=47)	治疗前	2.34 \pm 0.49	13.28 \pm 3.41	59.72 \pm 7.31
	治疗后	4.47 \pm 0.98 ^{*Δ}	7.62 \pm 1.45 ^{*Δ}	24.18 \pm 4.51 ^{*Δ}
对照组 (n=47)	治疗前	2.30 \pm 0.51	12.97 \pm 3.28	61.03 \pm 7.56
	治疗后	2.41 \pm 0.59	13.12 \pm 3.41	60.61 \pm 6.89

2.4 两组肠镜表现积分比较 观察组与对照组肠镜表现积分治疗后分别为 (3.81 \pm 0.79) 分、(4.97 \pm 0.85) 分, 分别低于治疗前的(6.71 \pm 1.87)分、(6.83 \pm 1.94)分, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组比较, 观察组肠镜表现积分治疗后低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

中医学将溃疡性结肠炎归为“脏毒”“肠风”“泻泄”等范畴, 中医理论认为该病并未在大肠, 与五脏相关^[10]。发病主要是由于禀赋不足、感受外邪、情志失调、饮食不节等因素, 造成脾胃运化失司, 下不能降浊, 上不能升清, 水湿内停, 湿热蕴结, 气滞血瘀, 肠道传导失常^[11]。本研究以祛毒益气为治疗法则, 方中黄芩清热燥湿、泻火解毒, 苦参清热燥湿、利尿杀虫, 败酱草清热解毒、祛瘀排脓, 仙鹤草解毒止血、收敛止痢, 厚朴行气消积、燥湿除满, 党参补中益气、健脾、强心, 黄芪益气固表、补气养血、脱毒敛疮, 延胡索活血散瘀、理气止痛, 甘草调和诸药。纵观全方, 可奏清热解毒、健脾益气功效。美沙拉嗪可通过对前列腺素的合成抑制, 降低结肠黏膜中前列腺素 E2 的合成, 而其中前列腺素 E2 是参与炎症反应的主要物质, 通过控制其含量, 能够抑制黏膜炎症反应的发生^[12-15]; 还可降低血小板活动因子的合成, 进一步降低炎症反应的发生, 具有良好的保护肠黏膜作用, 是预防以及治疗溃疡性结肠炎的一种有效药物^[16]。

本研究结果表明, 观察组总有效率高于对照组, 提示祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗可明显提高治疗疗效; 两组腹痛、腹泻、脓血便及里急后重积分治疗后明显降低, 观察组低于对照组, 提示祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗可明显改善患者症状。观察组血浆 IL-4 水平

高于对照组, 而 IL-17、TNF- α 水平低于对照组, 提示祛毒益气方可明显减轻患者炎症反应。观察组肠镜表现积分治疗后低于对照组, 提示祛毒益气方联合美沙拉嗪可明显改善患者肠镜表现。

综上所述, 祛毒益气方联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎活动期(脾虚湿热证)临床疗效显著, 安全可靠。

参 考 文 献

- [1] 王新月, 刘果, 盛益华. 溃疡性结肠炎流行病学特点与中医病因病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(5): 481-482.
- [2] 张声生. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 891-895.
- [3] 周滔, 张声生, 崔超, 等. 中医药分期二步法治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(2): 172-175.
- [4] 王新月, 王建云. 溃疡性结肠炎中医药治疗的关键问题与优势对策[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(2): 263-267.
- [5] 桑力轩, 刘汉立, 姜敏. 溃疡性结肠炎发病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2007, 15(20): 2249-2254.
- [6] 王鹏. 溃疡性结肠炎的中医证候学研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] 孙勇, 丁彦青. 溃疡性结肠炎患者肠道菌群与病理变化关系的探讨[J]. 现代消化及介入诊疗, 2009, 14(1): 26-28.
- [8] 陈灏珠. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 41-57.
- [9] 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.
- [10] 康丽红, 尹学永, 王志文, 等. 益气升阳解毒方择时服药治疗活动期溃疡性结肠炎 60 例[J]. 中国中医急症, 2015, 24(12): 2242-2244.
- [11] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. 胃肠病学, 2007, 12(8): 488-495.
- [12] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指南(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 129-134.
- [13] 周位远. 愈疡消溃方治疗溃疡性结肠炎活动期 30 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(23): 31-32.
- [14] 徐大志, 王艳, 张维, 等. 清肠化湿法治疗 87 例活动期溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 16(11): 820-823.
- [15] 张慧, 张苗, 王佳林, 等. 美沙拉嗪联合丹参酮胶囊对活动期溃疡性结肠炎疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 9(34): 6704-6707.
- [16] 陈曦, 夏兴洲, 孙霞, 等. 双歧杆菌三联活菌联合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎效果分析[J]. 中华全科医师杂志, 2014, 13(3): 223-225.

(收稿日期 2016-03-30)

麻黄附子细辛汤联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛疗效观察

黄玉龙¹ 丁培杰^{2△} 马福云¹ 李枝锦¹

(1. 海南省海口市中医医院, 海南 海口 570216; 2. 河北联合大学中医学院, 河北 唐山 063000)

中图分类号: R747.2 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1816-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.059

【摘要】目的 观察麻黄附子细辛汤治疗偏头痛的疗效。方法 共60例符合偏头痛诊断标准的患者采用数字表法随机分为治疗组(麻黄附子细辛汤+盐酸氟桂利嗪胶囊)和对照组(盐酸氟桂利嗪胶囊), 疗程4周。头痛程度使用NRS评分进行评定。结果 治疗后, 两组患者的疼痛评分均降低, 同组治疗前后比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 治疗后治疗组患者的疼痛评分显著低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组疼痛缓解率为83.33%, 对照组疼痛缓解率为66.67%, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者的QOL评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 治疗组QOL评分均小于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 麻黄附子细辛汤联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛疗效优于单纯使用盐酸氟桂利嗪胶囊。

【关键词】 偏头痛 麻黄附子细辛汤 中药 盐酸氟桂利嗪胶囊

偏头痛是一种神经血管性疾病, 流行病学调查表明, 我国人群的偏头痛患病率为9.3%^[1]。偏头痛虽然不能治愈, 大量研究证实规范治疗可显著降低头痛发作频率、提高生活质量、降低经济负担^[2]。盐酸氟桂利嗪胶囊是临床指南首选一线治疗药物, 但其可能引起变态反应、嗜睡、乏力等不良反应^[3], 因此寻求中西医结合治疗偏头痛, 降低西药副作用, 成为目前需要解决问题。偏头痛属于中医“头风”“偏头痛”“偏头风”范畴。明《普济方·头门》云“今人之体气虚弱者, 或为风寒之气所侵, 邪气相搏, 伏留不散, 发为偏正头疼, 其脉多浮紧者是也”^[4]。认为阳气不足, 外感风寒为其致病的关键因素, 风寒束表为重要病机, 温经散寒解表为其重要治法, 为麻黄附子细辛汤治疗偏头痛提供理论依据。笔者根据名老中医付汝梅经验, 采用麻黄附子细辛汤联合盐酸氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛患者取得了较好的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1) 西医诊断标准。参照国际头痛协会2004年制定的无先兆偏头痛诊断标准^[5]。中医诊断标准依据《中药新药临床研究指导原则》(试行)^[6]并结合临床辨证为寒凝血瘀证, 证见头痛, 经久不愈, 固定不移, 畏寒肢冷, 恶心, 呕吐清水痰涎, 舌质紫黯, 或有瘀斑、瘀点, 苔薄白, 脉沉细或细涩。2) 纳入标准: (1) 符合中西医诊断标准; (2) 偏头痛反复发作, 发作频率 ≥ 2 次/月; (3) 年龄18~65岁; (4) 签署知情同意书者均纳

人为观察对象。3) 排除标准: (1) 服用预防偏头痛发作的药物如 β -受体阻断剂、钙离子通道阻断剂和抗癫痫药物等; (2) 服用止痛药物者; (3) 有严重肝肾心脏疾病史、癫痫、中风及精神病史; (4) CT及MRI影像学检查发现有器质性病变患者^[7]。

1.2 临床资料 60例研究对象均来自于2012年6月至2014年7月海口市中医医院的门诊或住院患者。采用数字表法随机分为治疗组与对照组30例。其中治疗组男性12例, 女性18例; 年龄28~65岁, 平均(38.8 \pm 9.2)岁; 病程14~38个月, 平均(25.7 \pm 8.2)个月。对照组男性10例, 女性20例; 年龄24~63岁, 平均(36.7 \pm 8.8)岁; 病程12~39个月, 平均(24.2 \pm 8.8)个月。两组资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗期间, 两组均无脱落病例。

1.3 治疗方法 对照组口服盐酸氟桂利嗪胶囊(西安杨森制药有限公司, 国药准字H10930003, 5 mg \times 20粒)10 mg, 每日1次。治疗组在对照组治疗方案的基础上, 联合麻黄附子细辛汤口服治疗。麻黄附子细辛汤方组成: 炙麻黄10 g, 炮附子(先煎)15 g, 辽细辛10 g。水煎取200 mL, 温服100 mL, 早晚各1次, 每日1剂。两组患者均连续治疗4周。

1.4 观察指标 治疗前后疼痛评分变化, 疼痛缓解率比较, 治疗前后生存质量评价。

1.5 疗效标准 1) 疼痛缓解疗效评价^[8]: 依据NRS法, 疼痛减轻程度及百分数=(用药前评分-用药后评分)/用药前评分 $\times 100\%$, 可分为0度: 未缓解(疼痛未减轻, $< 24\%$)。1度: 轻度缓解(疼痛减轻1/4以上, 25%~49%)。2度: 中度缓解(疼痛减轻1/2以上, 50%~74%)。

△通信作者(电子邮箱: 16044476@qq.com)

3度:明显缓解(疼痛减轻3/4以上,75%~99%)。4度:完全缓解(疼痛消失,即100%)。总有效率=(中度缓解+明显缓解+完全缓解)/入组总例数。2)生存质量(QOL)评价^[9]:参照简明疼痛调查表(BPI)中文版记录有关QOL的项目分数。用日常生活、情绪、行走能力、日常工作、与他人关系、睡眠、生活兴趣7个指标进行评价,每个指标分为0~10分,0分指无影响,10分指完全影响。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0统计学软件进行统计学处理。计数资料比较采用 χ^2 检验,正态分布、方差齐性的两组计量资料用 t 检验,方差不齐的用 t' 检验,偏态分布的资料用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后疼痛评分变化比较 治疗组治疗前疼痛评分为(7.92±0.76)分,治疗后为(3.75±0.76)分;对照组治疗前为(7.79±0.73)分,治疗后为(4.79±0.64)分。治疗后,两组患者的疼痛评分均降低($P<0.05$),治疗后治疗组患者的疼痛评分显著低于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组疼痛缓解率比较 见表1。治疗组疼痛缓解率为83.33%,对照组疼痛缓解率为66.67%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组患者疼痛缓解程度比较(n)

组别	n	无缓解	轻度缓解	中度缓解	明显缓解	完全缓解	总有效(%)
治疗组	30	2	3	3	7	15	25(83.33) ^Δ
对照组	30	5	5	4	6	10	20(66.67)

与对照组比较, ^Δ $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后生存质量评分改善比较 见表2。治疗后两组患者的QOL评分均较治疗前降低,比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后,治疗组各项评分均小于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组患者治疗前后生存质量评分改善比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	日常生活	情绪	行走能力	日常工作	与他人关系	睡眠	生活兴趣
治疗组 (n=30)	治疗前	6.74±1.33	7.68±1.28	4.03±0.79	6.93±1.35	4.36±1.09	6.91±1.26	7.23±1.08
	治疗后	3.14±0.82 ^Δ	3.38±0.73 ^Δ	1.67±0.82 ^Δ	3.31±0.99 ^Δ	2.02±0.76 ^Δ	2.82±0.86 ^Δ	3.20±0.65 ^Δ
对照组 (n=30)	治疗前	6.89±1.31	7.73±1.17	3.98±0.94	6.88±1.42	4.28±1.14	6.86±1.32	7.17±1.21
	治疗后	4.01±0.97 [*]	4.16±0.68 [*]	2.22±0.74 [*]	4.24±1.05 [*]	2.99±0.86 [*]	3.73±0.99 [*]	4.35±0.79 [*]

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

3 讨论

现代医学^[10]对偏头痛的病因至今仍未完全阐明,但已知许多血管活性物质和神经递质如5-羟色胺、组织胺、儿茶酚胺、前列腺素及神经肽等都可能与血管的

异常舒缩有关,或成为血管壁内致痛物质,女性较男性易患偏头痛,在女性患者中,月经前期或月经来潮时易出现偏头痛发作,妊娠期或绝经后发作减少或停止说明内分泌因素也是本病的一种因素。

偏头痛属中医“头风”“偏头痛”“偏头风”范畴。该病病机为素体不足,肾气早伤,阳气虚损,病在少阴,复感外邪而发头痛;少阴阳虚,不能温煦周身,阳气不振,则形寒肢冷,面色不华;阳气失于敷布,寒邪客于经络,则头痛且寒。正如《素问·五脉生成篇》云“头痛巅疾,下虚上实,甚则入肾”,故治宜温阳散寒,通络止痛。

麻黄附子细辛汤出自《伤寒论》。该方剂为伤寒太少两感而立,然非专治太少两感,在辨证基础上,还可用于外感内伤头身疼痛诸证^[11]。方中麻黄辛温入太阳散表寒,附子辛温助阳温里,细辛辛温入太阳、少阴,三药合用温阳通经络,通络止痛。麻黄主要成分为麻黄碱、伪麻黄碱,具有解热、镇痛和抗炎作用^[12];附子主要有效成分为乌头碱类生物碱,具有抗炎、镇痛、调节体温等功效^[13]。细辛大剂量应用有显著的镇痛效果,其镇痛强度与安替比林相当^[14]。以上3味药物均有止痛作用。盐酸氟桂利嗪胶囊为钙离子通道阻滞剂,研究表明钙拮抗剂与细辛合用可以增加细辛的镇痛作用^[15]。以上药理研究为麻黄附子细辛汤治疗偏头痛提供药理基础。

目前偏头痛发病率有逐渐上升趋势,西医尚无特效药物根治偏头痛,只能缓解症状。本研究表明麻黄附子细辛汤联合氟桂利嗪胶囊治疗偏头痛有增效作用,但本研究样本量偏小,需进行大样本研究,为偏头痛的防治提供更确切的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Yu S, Liu R, Zhao G, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey[J]. Headache, 2011, 52: 582-591.
- [2] Brown JS, Papadopoulos G, Neumann PJ, et al. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment [J]. Headache, 2005, 45: 1012-1022.
- [3] 周晓坤, 刘有福, 艾国峰, 等. 盐酸氟桂利嗪不良反应[J]. 中国医药指南, 2013, 11(13): 393-394.
- [4] 朱橐. 普济方·头门[M]. 上海: 上海古籍出版社, 1991: 740.
- [5] Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The international classification of headache disorders [J]. Cephalalgia, 2004, 24(Suppl 1): 24-37.
- [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: 105-109.
- [7] Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in clinical features and disability according to the frequency of medication Use in patients with chronic migraine [J]. J Clin Neurol, 2012, 8(3): 198-203.

[8] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:258-260.

[9] 元建华,赵清梅,廖燕,等. 复方苦参注射液联合硫酸吗啡缓释片治疗中重度癌痛的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,21(1):79-80.

[10] 李新春. 麻黄附子细辛汤合桂枝茯苓丸治疗偏头痛 32 例疗效观察[J]. 河北中医,2013,35(2):225-226.

[11] 段小毛,李茯梅,卢新华,等. 麻黄细辛附子汤镇痛药理效应研究[J]. 光明中医,2006,21(5):26-27.

[12] 戴贵东,闫琳. 伪麻黄碱镇痛、抗炎作用的研究[J]. 陕西医学杂志,2003,32(7):641-625.

[13] 彭波,杨华元. 乌头、附子及其主要生物碱的研究进展[J]. 华西药学杂志,1993,8(3):158-161.

[14] 冯素萍. 对细辛药理学作用及应用中有关问题的讨论[J]. 中医正骨,1999,11(2):4142-4127.

[15] 陈超,郑卫红,熊素兵,等. 细辛与 verapamil 镇痛协同作用的实验研究[J]. 中国药理学通报,2003,19(3):337-339.

(收稿日期 2016-04-05)

疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床疗效

魏 兵 周玉涛 陈 玉 张 威 赵松林 张 霖
(首都医科大学宣武医院,北京 100053)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1818-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.060

【摘要】目的 评价疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床疗效和安全性。方法 将 120 例的社区获得性肺炎非重症患者随机分成治疗组与对照组,各 60 例。对照组给予莫西沙星静脉滴注;治疗组在对照组治疗基础上加口服疏风解毒胶囊。两组疗程均为 7 d。结果 两组治疗后临床疗效比较,结果为治疗组总有效率为 96.67%,高于对照组的 83.33%($P<0.05$)。两组治疗后中医证候疗效比较,结果为治疗组的总有效率为 95.00%,高于对照组的 80.00%($P<0.05$)。两组患者退热时间比较,治疗组起效时间、消失时间明显低于对照组($P<0.05$);两组患者咳嗽时间比较,治疗组咳嗽起效时间、消失时间明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组胸部 DR 完全吸收情况明显优于对照组 ($P<0.05$),C 反应蛋白和降钙素原在治疗后 3 d、7 d 较对照组均有显著差异($P<0.05$)。结论 疏风解毒胶囊在治疗社区获得性肺炎疗效明显,安全性好。

【关键词】 社区获得性肺炎 疏风解毒胶囊 莫西沙星 安全性

社区获得性肺炎是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症^[1-2]。主要临床症状是咳嗽、伴或不伴咯痰和胸痛,前驱症状主要有鼻炎样症状或上呼吸道感染的症状,如鼻塞、鼻流清涕、喷嚏、咽干、咽痛、咽部异物感、声音嘶哑、头痛、头昏、眼睛热胀、流泪及轻度咳嗽等^[3]。并非每一个社区获得性肺炎患者都会有前驱症状,其发生率依病原体不同一般在 30%~65%之间。而且现在发病的几率呈快速上升的趋势,也是研究的热点^[4]。近年来由于病原体的变迁,不合理的使用抗生素,耐药菌增加,单纯的使用抗生素治疗社区获得性肺炎,越来越来难取得理想的临床疗效^[5]。中医学在治疗瘟疫病,抵御外邪,提升正气方面均有很好理论基础和临床效果^[6]。笔者在社区获得性肺炎抗生素常规治疗的基础上,配以疏风解毒胶囊治疗,同时考察其安全性。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按照 2013 年版《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》^[7]的诊断

标准。中医诊断标准参考《社区获得性肺炎中医诊疗指南》^[8]拟定。入选标准:1)符合西医诊断标准;2)符合中医辨证风热袭肺证;3)病程 72 h 以内,未经任何治疗的患者;4)签署知情同意书。排除标准:1)既往有慢性呼吸系统疾病或者现伴有其他系统严重疾病;2)对喹诺酮类药物和疏风解毒胶囊过敏者;3)有精神病史和吸毒史者;4)就诊前 1 周以内有使用过抗生素的;5)妊娠或哺乳期妇女。

1.2 临床资料 选取我院 2014 年 9 月至 2016 年 2 月收治的 CAP 患者 120 例。按随机数字表法将其分为治疗组和对照组,各 60 例。治疗组男性 32 例,女性 28 例;平均年龄(57.64±7.35)岁。对照组男性 31 例,女性 29 例;平均年龄(56.84±8.13)岁。两组患者病程均不超过 72 h。两组患者年龄、性别、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 两组均给予止咳、物理降温等对症处理。对照组采用莫西沙星(拜耳制药)0.4 g/d,静脉滴注;治疗组在对照组治疗基础上,加口服疏风解毒胶囊

(安徽济人药业有限公司),每次4粒,每日3次。两组疗程均7d。

1.4 观察指标 观察治疗前与治疗后3d、7d的退热时间,临床总有效率、中医证候疗效情况,主要临床症状和体征、实验室相关指标、胸部DR的情况,同时考察两组不良反应以评价其安全性^[9]。

1.5 疗效标准^[10] 痊愈:以发热消退、咳嗽、咯痰等主要症状、体征均恢复正常或偶有咳嗽,胸部DR病灶完全吸收消散,生物学标记物恢复正常。显效:主要症状、体征明显缓解,胸部DR病灶吸收消散在50%以上,生物学标记物恢复正常。有效:主要症状、体征有减轻,胸部DR病灶吸收消散在50%以下。无效:主要症状、体征无变化或加重,胸部DR病灶无吸收或扩大。中医证候疗效判断标准如下。痊愈:证候累计分值下降≥90%。显效:证候累计分值下降70%~90%。有效:证候累计分值下降30%~70%。无效:证候累计分值下降不足30%。

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。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。结果为治疗组总有效率为96.67%,对照组为83.33%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	60	27	24	7	2	58(96.67) [△]
对照组	60	18	22	10	10	50(83.33)

与对照组比较,△ $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组中医证候疗效比较 见表2。结果为治疗组的总有效率为95.00%,对照组为80.00%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组中医证候疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	60	21	30	6	3	57(95.00) [△]
对照组	60	12	26	10	12	48(80.00)

与对照组比较,△ $P<0.05$ 。

2.3 两组患者退热时间、咳嗽时间比较 见表3。结果为两组患者退热时间比较,治疗组起效时间、消失时间明显低于对照组($P<0.05$)。

2.4 两组胸部DR吸收变化情况比较 见表4。两组患者胸部DR吸收变化情况比较,治疗组胸部DR完全吸收情况明显优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患者退热、咳嗽起效时间和消失时间比较($d, \bar{x}\pm s$)

组别	n	退热起效时间	发热消失时间	咳嗽起效时间	咳嗽消失时间
治疗组	60	1.34±1.23 [△]	2.08±1.79 [△]	3.31±2.31 [△]	5.71±1.91 [△]
对照组	63	1.96±1.52	2.67±1.89	3.86±2.52	6.49±1.73

表4 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	60	25	33	2
对照组	60	13	38	9

2.5 两组治疗前后感染生物学标记物变化情况分析 见表5。结果为治疗组的CRP和PCT分别在治疗后3d、7d后,较对照组有显著差异($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后感染生物学标记物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP(mg/L)	PCT(ng/L)
治疗组 (n=60)	治疗前	44.8±7.8 [△]	5.6±0.9 [△]
	治疗后3d	18.2±6.8 [△]	2.7±0.8 [△]
	治疗后7d	8.2±4.7 [△]	0.42±0.03 [△]
对照组 (n=60)	治疗前	44.2±8.3	5.4±1.1
	治疗后3d	24.2±7.3	3.4±0.9
	治疗后7d	11.2±5.3	0.61±0.04

2.6 安全性观察 对照组有1例出现腹痛,可能与莫西沙星副作用相关,治疗组有2例出现恶心症状,患者均能耐受,均未采取相应治疗措施后,次日后症状自行消失。

3 讨论

疏风解毒胶囊是以虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根、甘草组成,是目前清热解毒药中唯一以虎杖作为君药的中成药。虎杖性苦平,具有祛风利湿,散瘀定痛,止咳化痰之功效,《药性论》论述虎杖有“治大热烦躁,止渴,利小便,压一切热毒”的功效,现代药学研究也表明其具有抗菌、抗病毒作用。连翘、板蓝根两药作为臣药,均具有清热解毒之功效,现代药学研究表明两药具备抗菌、抗病毒、抗炎良好作用。佐药用柴胡、败酱草、马鞭草、芦根共奏清热解毒、凉血润肺功效。使以甘草调和诸药,解毒之功用^[11-14]。

总之,预防社区获得性肺炎是重要的有效方法。社区获得性肺炎患者发病的原因除了外界细菌及病毒等感染因素引起发病外,另外与患者自身免疫力低下,身体长期处于亚健康状态密不可分,在疾病诊治过程中,提高患者机体免疫力,对疾病的治疗和预后也有非常重要作用。文献研究表明疏风解毒胶囊除了具备很好的抗菌、抗病毒、抗炎的作用外,同时具有很好的提高机体免疫力的作用。所以疏风解毒胶囊在治疗社区获

得性肺炎时,除了有明显的抗菌、抗病毒、抗炎作用外,还同时提高患者的自身免疫力,以获得良好临床治疗效果^[15]。

从本次临床研究表明,疏风解毒胶囊在治疗社区获得性肺炎时,在退热时间、咳嗽、咯痰等症状,临床痊愈率、总有效率均显著优于对照组,未出现明显不良反应。因此可以得出疏风解毒胶囊在治疗社区获得性肺炎疗效明确,安全性好,值得推广使用。

参 考 文 献

- [1] 陈灏珠. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:41-57.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4):253-279.
- [3] 王炜,李鸿雁,孙海清,等. 老年社区获得性肺炎的临床特征分析[J]. 华西医学, 2012, 27(6):863-865.
- [4] 余洪亮,伦志勇,戴剑红. 社区获得性肺炎诊断及治疗[J]. 当代医学, 2012, 18(18):79-80.
- [5] 刘向欣,尹素凤,刘运秋. 医院与社区获得性肺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(23):4469-4471.
- [6] 李得民. 加味星萎承气汤治疗脑卒中后遗症患者社区获得性肺炎的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2014.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2013, 20(2):11-15.
- [8] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(21):1883-1888.
- [9] 苏巧云,杨风啸. 血清降钙素原与C反应蛋白对感染性疾病的诊断价值[J]. 河北医学, 2013, 19(7):1109-1111.
- [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, 2002:260-263.
- [11] Yanyan Bao, Yingjie Gao, Xiaolan Cui. Effect of Shufeng Jiedu capsules as a broad-spectrum antibacterial[J]. BioScience Trends Advance Publication, 2016, 10(1):74-78.
- [12] 刘颖,崔晓兰,时瀚,等. 疏风解毒胶囊防治流感体内药理学实验研究[J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(1):35-39.
- [13] Zhenggang Tao, Jingyan Gao, Guoliang Zhang, et al. Shufeng Jiedu Capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NFκB pathway[J]. Bio Science Trends, 2014, 8(1):45-51.
- [14] 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, Epub, 2013(7):1439-1457.
- [15] 邓伟吾. 正确理解与合理使用“社区获得性肺炎诊断和治疗指南”[J]. 上海交通大学学报:医学版, 2008, 28(9):1057-1061.

(收稿日期 2016-04-11)

自拟中药方治疗急性前列腺炎临床观察

孙 彦

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

中图分类号:R697.33 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1820-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.061

【摘要】目的 观察自拟中药方治疗急性前列腺炎临床疗效及对患者血清PSA水平的影响。**方法** 125例患者随机分为观察组68例与对照组57例。对照组给予抗感染西药治疗,观察组在对照组基础上给予自拟中药方治疗,比较两组临床疗效、血尿常规白细胞计数、血清PSA、IFN- γ 、白介素-10(IL-10)水平变化情况及不良反应。**结果** 观察组患者治疗总有效率92.65%高于对照组的80.70%($P<0.05$)。治疗后两组血、尿白细胞计数与治疗前比较均降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);两组血清PSA、IFN- γ 以及IL-10与治疗前比较均降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。观察组不良反应发生率11.76%低于对照组的42.11%($P<0.05$)。**结论** 自拟中药方联合左氧氟沙星治疗急性前列腺炎能够有效提高临床疗效,降低不良反应发生率,并改善患者血清PSA水平及患者机体炎症状态。

【关键词】 急性前列腺炎 前列腺特异性抗原 中医药

急性前列腺炎是成年男性泌尿系统较为常见的疾患之一,一般于中青年较为多发,且流行病学调查研究显示^[1],近些年来急性前列腺炎的发病率呈逐年上升的趋势,其可能与现代社会压力增大以及饮食不规律、过度劳累等因素有关^[2]。对于急性前列腺炎,目前主要

采取西医抗生素治疗方案,但单纯的抗生素治疗部分患者难以痊愈,转变成慢性前列腺炎,因此单纯的西医疗效并不让人满意^[3-4]。本研究探讨自拟中药方治疗男性前列腺炎的临床临床疗效,并分析治疗对患者血清前列腺特异抗原(PSA)水平的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]中急性前列腺炎相关诊断标准:患者出现明显的尿频、尿急、尿痛症状,且会阴部出现不适感、沉重或坠痛,疼痛可放射至腰骶部;指肛检查患者前列腺肿大,且有明显触痛感;患者发热寒颤或恶寒发热,小腹出现胀满疼痛;血常规检查显示患者白细胞计数水平明显升高,尿常规检查可见红、白细胞,且前列腺液镜检可见成堆白细胞。1)纳入标准:患者年龄20~60岁;符合急性前列腺炎相关诊断标;病程1~7d;近3个月内未服用对肝、肾功能有影响的药物。2)排除标准:由于附睾炎、精索静脉曲张、鞘膜积液等基本所引起的疼痛不适者;合并严重肝肾功能不全者;对本研究药物过敏者。

1.2 临床资料 选取2013年10月至2015年10月笔者所在医院收治的急性前列腺炎患者125例,年龄28~60岁,平均(47.39±8.43)岁;病程1~7d,平均(4.38±1.22)d。随机数字表法将125例患者随机分为观察组68例与对照组57例。观察组平均年龄(48.52±10.22)岁;平均病程(4.67±1.30)d。对照组平均年龄(46.55±7.24)岁,平均病程(4.10±1.04)d。两组年龄、病程比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组给予0.5g盐酸左氧氟沙星(东北制药集团沈阳第一制药有限公司,H20065048)静脉滴注,每日1次。观察组在对照组患者治疗基础上给予自拟中药方:滑石30g,龙胆草15g,车前子15g,瞿麦12g,赤芍12g,栀子12g,黄柏12g,大黄6g,木通6g,甘草5g。水煎服,每日1剂。两组均以治疗2周为1个疗程。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效;比较两组治疗前后血常规、尿常规白细胞计数值;比较两组患者治疗前后血清PSA、IFN- γ 、白介素-10(IL-10)水平;观察两组用药期间药物相关不良反应情况。

1.5 疗效标准^[6] 治愈:患者治疗后临床症状完全消失,无触痛且局部肿胀消退,连续进行3次以上前列腺液检查结果均正常。有效:患者治疗后临床症状有所改善,但是前列腺液检查未达到治愈标准。无效:患者治疗后症状、体征均无明显改善。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验。计数资料以率或构成比表示,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。结果显示,观察组治疗总有效率优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后血、尿白细胞计数比较 见表2。治疗前两组血、尿白细胞计数比较差别不大(均 $P>$

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	有效	无效	总有效(%)
观察组	68	46	17	5	63(92.65) [△]
对照组	57	25	21	11	46(80.70)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

0.05)。治疗后两组血、尿白细胞计数与治疗前比较均降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。

表2 两组治疗前后血、尿白细胞计数比较($\times 10^9/L, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	血白细胞计数	尿白细胞计数
观察组 ($n=68$)	治疗前	13.48±4.03	35.29±10.78
	治疗后	6.94±1.51 ^{*△}	5.61±1.03 ^{*△}
对照组 ($n=57$)	治疗前	14.61±4.22	33.78±9.64
	治疗后	10.26±2.36 [*]	9.75±2.41 [*]

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PSA、IFN- γ 、IL-10水平比较 见表3。治疗后两组血清PSA、IFN- γ 以及IL-10与治疗前比较均降低(均 $P<0.05$),且观察组低于对照组(均 $P<0.05$)。

表3 两组治疗前后血清PSA、IFN- γ 、IL-10水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	PSA($\mu g/L$)	IFN- γ (pg/mL)	IL-10($\mu g/L$)
观察组 ($n=68$)	治疗前	5.63±0.73	33.96±9.38	236.59±67.34
	治疗后	1.95±0.41 ^{*△}	16.42±5.04 ^{*△}	148.76±33.63 ^{*△}
对照组 ($n=57$)	治疗前	5.33±0.82	35.37±10.24	251.21±70.83
	治疗后	3.18±0.67 [*]	23.85±7.21 [*]	187.64±52.10 ^{*△}

2.4 两组安全性比较 见表4。结果显示,观察组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组安全性比较(n)

组别	n	恶心呕吐	腹痛腹泻	转为慢性前列腺炎	总合计(%)
观察组	68	5	1	2	8(11.76) [△]
对照组	57	13	5	6	24(42.11)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

急性前列腺炎其发病机制主要是由于劳累过度、机体抵抗能力的降低,导致病原菌侵入机体前列腺而引起急性化脓性病变。常见致病微生物包括大肠杆菌以及金黄色葡萄球菌^[7]。若患者治疗不积极,或未能治愈,可能转变成为慢性前列腺炎^[8-9]。因此,急性前列腺炎患者的积极治疗,对患者的预后具有着重要的影响。急性前列腺炎的治疗,西医主张采取抗生素抗感染治疗。盐酸左氧氟沙星作为一种广谱抗生素,对淋

球菌、大肠杆菌等革兰阴性菌以及链球菌、葡萄球菌等革兰阳性菌均具有着良好的抗菌效果^[3]。但是在急性前列腺炎的治疗过程当中,需要长时或大剂量用药,因此易导致机体的消化道刺激症状或导致某些细菌的耐药性而使病情发展成为慢性前列腺炎^[10]。

急性前列腺炎可归属于中医学“淋病”范畴,其多因湿热聚集于下焦所致,宜以“清热解毒、行气通络”为主要治疗原则。本研究采用笔者所在医院自拟方与左氧氟沙星相结合,方中木通、车前子、瞿麦具有显著的利尿以及抗感染功效,龙胆草、栀子则可泻三焦湿热从而起到辅助抗感染作用,大黄以及赤芍能够降火泄热、通经活络,而滑石则具有着改善尿路刺激症状之功效,诸药合用,共奏清热解毒、行气通络之功效。

本研究结果显示,观察组临床疗效高于对照组,观察组药物不良反应发生率低于对照组,提示采取中西医结合方案治疗急性前列腺炎,能够有效提高患者的临床疗效并降低其不良反应发生率。多项研究结果显示^[11-13],前列腺炎患者其血清 PSA 水平显著升高,且PSA水平为临床预后的指标之一。治疗后两组血清 PSA、IFN- γ 、IL-10 水平均较治疗前降低,且观察组降低程度优于对照组,表明采取中西医结合疗法能够有效改善患者血清 PSA 水平,并能显著降低患者机体炎症水平,从而改善患者临床症状。

综上所述,采用笔者所在医院自拟中药方联合左氧氟沙星治疗急性前列腺炎能够有效提高临床疗效,降低不良反应发生率,并改善患者血清 PSA 水平及患者机体炎症状态,值得临床推广运用。

参 考 文 献

[1] 孙秀斌,陈凯,徐光玉,等.前列腺炎样症状与血清免疫球蛋白的关系[J].中华实验外科杂志,2015,32(6):1306-1309.

[2] 苗佩宏,胡忠杰,成杰,等.左氧氟沙星序贯治疗Ⅲa型前

列腺炎的药物经济学分析[J].中国临床药理学杂志,2015,2(11):1056-1059.

[3] 谭然,周丽娟.克淋通胶囊治疗急性前列腺炎的临床疗效评价[J].中国临床药理学杂志,2015,1(5):351-353.

[4] 陈江川.Ⅲ型前列腺炎的疼痛机制研究[J].重庆医学,2013,42(16):1902-1904.

[5] 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,1995:28.

[6] 单立峰.中西医结合治疗急性前列腺炎临床观察[J].中国中医急症,2013,22(4):658-659.

[7] Dikov D,Bachurska S,Staikov D,et al. Intraepithelial lymphocytes in relation to NIH category IV prostatitis in autopsy prostate[J]. Prostate,2015,75(10):1074-1084.

[8] 何东林,林川,谢辉,等.慢性前列腺炎患者生活质量调查及其影响因素分析[J].中国男科学杂志,2012,26(1):32-36.

[9] 张红双,李杨亮,陆佳,等.急性前列腺炎患者血清前列腺特异性抗原的变化及其意义[J].蚌埠医学院学报,2014,7(5):627-629.

[10] Rees J,Abrahams M,Doble A,et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome:a consensus guideline [J]. BJU Int, 2015,116(4):509-525.

[11] 王书侠,张家明,吴凯,等.前列腺炎患者前列腺按摩液320例病原体分析及其与血清PSA的关系[J].中华男科学杂志,2014,20(8):715-718.

[12] 陈健,王飞,康新立,等.生物反馈电刺激盆底肌肉训练治疗ⅢB型慢性前列腺炎疗效观察[J].海南医学院学报,2012,18(2):217-220.

[13] 陈曦,莫林键,汪小明,等.Ⅲa型前列腺炎患者EPS中锌离子、PSA浓度变化及其临床意义[J].山东医药,2015,55(45):22-25.

(收稿日期 2016-05-12)

黄芪注射液辅助治疗在早期高危子宫内膜癌化疗增效减毒的研究

常培江 张国英 栾福玉
(山东省青岛市胶州中心医院,山东 胶州 266300)

中图分类号:R730.59 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1822-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.062

【摘要】目的 观察黄芪注射液辅助治疗在早期高危子宫内膜癌化疗增效减毒的作用及对CA125与HE4的影响。**方法** 收集我院2014年1月至2015年5月确诊为早期高危子宫内膜癌患者109例,按随机数字表法分为2个组别,即化疗组51例和黄芪辅助化疗组58例。**结果** 化疗前,两个组别血清CA125和HE4、骨髓抑制状况、KPS评分和生活质量无显著差异($P>0.05$),化疗后,两个组别的血清CA125和HE4均有降低($P<0.05$),骨髓抑制增高($P<0.05$),KPS评分和生活质量降低($P<0.05$),与化疗组比,黄芪辅助化疗组血清

CA125 和 HE4 降低明显($P<0.05$),骨髓抑制减轻($P<0.05$),胃肠道不良反应明显降低($P<0.05$),KPS 评分和生活质量增高($P<0.05$)。结论 黄芪注射液辅助化疗早期高危 EC 不仅可通过降低外周血 CA125 和 HE4 水平达到抗癌作用,还可以通过提高患者对化疗的耐受,降低化疗不良反应,达到提高患者生存质量的作用。

【关键词】 早期高危子宫内膜癌 黄芪注射液 化疗 CA125 HE4

子宫内膜癌(EC)是指原发在子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,其中子宫内膜腺体的腺癌最常见,不到女性全身恶性肿瘤的10%,为女性生殖道恶性肿瘤1/3,绝经后的中老年妇女是EC的高发人群。国际妇产科联盟依据手术病理分期和复发的危险程度,将早期EC划分为低危、中危和高危3种。目前临床治疗EC方式主要依赖手术,借鉴化疗在晚期或复发肿瘤治疗有明显优势,早期高危EC患者术后辅助化疗可明显收益,术后辅助化疗早期高危EC患者5年无病生存期与总生存期显著高于单纯手术组,所以早期高危EC术后行辅助化疗得到较多关注和研究^[1-3]。以往研究发现黄芪注射液在一些恶性肿瘤辅助化疗中获得了较好的效果^[4-5],本课题拟采用癌抗原(CA125)、人附睾蛋白4(HE4)^[6-7]及骨髓抑制程度评估黄芪注射液辅助化疗的疗效。同时观察两组不良反应。现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择胶州中心医院2014年1月至2015年5月确诊为早期高危EC患者109例。试验程序经胶州中心医院医学伦理委员会批准。所有患者按照随机数字表法将患者分为化疗组51例,黄芪辅助化疗组58例。化疗组年龄(62.31±10.72)岁,体质量指数(22.43±0.91) kg/m²。临床分期:Ⅰa10例,Ⅰb13例,Ⅱa15例,Ⅱb13例。黄芪辅助化疗组年龄(63.00±9.04)岁,体质量指数(22.74±1.12) kg/m²。临床分期:Ⅰa13例,Ⅰb14例,Ⅱa15例,Ⅱb16例。两组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 病例选择 EC诊断标准:绝经后阴道流血或围绝经期患者以不规则阴道流血、经期延长或经量增多;疼痛呈顽固性及进行性加重,伴有下腹坠胀痛或腰骶部酸痛;分段诊刮术、吸取内膜取样或宫腔镜检查证实;超声诊断子宫内膜厚度≥5 mm。排除标准:1)精神异常,存在心理或认知功能障碍者;2)合并严重的心、脑、肾和肝功能障碍者,合并其他恶性肿瘤者;3)不接受治疗者,资料不完整者;4)哺乳或孕妇。化疗相关的纳入标准:1)年龄>18岁;2)签署知情同意书,依从性良好并自愿合作者;3)预期生存期≥3个月;4)化疗前血常规WBC≥4×10⁹/L,血小板≥10×10⁹/L,血红蛋白≥80 g/L;无化疗禁忌症者。

1.3 治疗方法 两组患者均采用两期手术治疗。Ⅰ期行筋膜外子宫切除+双附件切除术+盆腔淋巴结清除术,Ⅱ期行广泛性子宫切除+双侧附件切除术+盆腔淋

巴结清除术。化疗组根据患者病情和经济状况给予环磷酰胺+阿霉素+顺铂、环磷酰胺+顺铂及紫杉醇+卡铂,其中环磷酰胺500 mg/m²(静脉推注)、阿霉素506 mg/m²(静脉推注)、顺铂65 mg/m²(静脉滴注)、紫杉醇140 g/m²(溶解到0.9%氯化钠注射液500 mL中3 h滴注完毕)和卡铂350 mg/m²(溶解到0.9%氯化钠注射液500 mL中滴注),7~8 d为1个疗程,间隔4~5周开始下1个疗程。黄芪辅助化疗组在化疗组基础上给予黄芪注射液(批号20140201,神威药业集团有限公司生产,10 mL/支),每日静脉滴注20 mL(取20 mL溶解至250 mL的0.9%氯化钠注射液),化疗开始的第1日使用,连续应用2个月。两个组别的化疗3~6个疗程。

1.4 观察项目及评定标准 分别在化疗前和末次化疗后第9日采用化学发光微粒子免疫分析法检测血清CA125和HE4,骨髓抑制,世界卫生组织生活质量量表(KPS)^[8]。KPS分数越低提示生活质量越低,100分正常,0分死亡。FACT-P生活质量量表^[9]以问卷调查的方式对患者的7项身体状况、6项感情状况、7项社交/家庭状况、7项功能状况以及与医生关系等进行评估,每个问题分别用0~4分回答。0:一点也不;1:有一点;2:有些;3:相当;4:非常,身体状况、感情状况越低越好;社交/家庭状况、功能状况和与医生的关系越高越好。骨髓抑制程度判断标准^[10]:依据血红细胞、白细胞、粒细胞、血小板和出血情况将骨髓抑制分为5个级别,即0~Ⅳ级,判断标准可见表1。

表1 骨髓抑制程度

项目	0度	I度	II度	III度	IV度
血红蛋白(g/L)	≥11.0	9.5~10.9	8.0~7.9	6.5~7.9	<6.5
白细胞	≥4.0	3.3~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
粒细胞	≥2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5
血小板	≥100	75~99	50~74	25~49	<25
出血	无	轻微	中度	重度	威胁生命

1.5 统计学处理 应用SPSS7.0统计软件处理。计量资料以($\bar{x}±s$)表示,计数资料采用 χ^2 检验,组间比较采用 χ^2 或 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组化疗前后血清CA125和HE4比较 见表2。化疗前,两个组别血清CA125和HE4无显著差异($P>0.05$),化疗后,两个组别的血清CA125和HE4均有降低($P<0.05$),与化疗组比,黄芪辅助化疗组血清

CA125 和 HE4 降低明显($P < 0.05$)。

表2 两组化疗前后血清 CA125 和 HE4 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CA125(U/mL)	HE4(pmol/L)
黄芪辅助化疗组 (n=58)	化疗前	53.82±7.61	557.45±99.42
	化疗后	24.50±8.72* [△]	345.10±140.02* [△]
化疗组 (n=51)	化疗前	52.15±10.17	523.45±105.84
	化疗后	34.22±10.41*	401.54±134.21*

与本组化疗前比较,* $P < 0.05$;与化疗组化疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组化疗前后的骨髓抑制程度比较 见表3。化疗前,两组的骨髓抑制状况差异无统计学意义($P > 0.05$),化疗后,两组的骨髓具有不同程度的损害($P < 0.05$)。与化疗组比,黄芪辅助化疗组化疗后骨髓抑制为0度的患者例数较多($P < 0.05$),Ⅱ度损害的例数较少($P < 0.05$)。

表3 两组化疗前后骨髓抑制程度比较(n)

组别	时间	0度	I度	Ⅱ度	Ⅲ度	Ⅳ度
黄芪辅助化疗组 (n=58)	化疗前	56	2	0	0	0
	化疗后	40	15	1	2	0
化疗组 (n=51)	化疗前	48	3	0	0	0
	化疗后	25	10	9	7	0

2.3 两组化疗后的胃肠道不良反应比较 见表4。化疗前,两个组别没有明显的胃肠道不良反应,化疗后,两个组别均出现不同程度的胃肠道不良反应。与化疗组比,黄芪辅助化疗组的胃肠道不良反应明显降低($P < 0.05$)。

表4 两组化疗后胃肠道不良反应比较(n)

组别	n	呕吐	发热	恶心	食欲降低	腹泻/便秘
黄芪辅助化疗组	58	18	23	28	22	24
化疗组	51	26	30	35	29	31

2.4 两组化疗前后的生存质量 KPS 评分和 FACT-P 生活质量量表评分 见表5。化疗前,两个组别的 KPS 评分和生活质量无显著差异($P > 0.05$),化疗后,两个组别的 KPS 评分和生活质量均有不同程度的降低($P <$

表5 两组化疗前后生存质量 KPS 评分及 FACT-P 生活质量量表比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	KPS 评分	身体状况	感情状况	社交/家庭状况	功能状况	与医生关系
黄芪辅助化疗组 (n=58)	化疗前	95.01±7.42	18.94±1.77	5.31±1.73	14.40±3.07	12.24±2.15	8.26±1.51
	化疗后	84.71±7.62 [△]	11.37±2.11 [△]	7.52±1.13 [△]	13.80±2.84 [△]	11.52±1.33 [△]	7.94±0.95 [△]
化疗组 (n=58)	化疗前	94.65±8.13	9.13±1.02	5.54±1.53	14.72±2.03	12.04±1.53	8.48±1.92
	化疗后	80.7±11.6 [△]	12.1±1.5 [△]	8.0±1.3 [△]	12.4±1.5 [△]	10.2±1.8 [△]	7.4±1.5 [△]

0.05)。但与化疗组比,黄芪辅助化疗组化疗后的 KPS 评分和生活质量较高($P < 0.05$)。

3 讨论

CA125 是糖蛋白的一种,主要表达在胸膜、心包膜和腹膜等体腔上皮细胞,自细胞内合成,分泌进入体腔。CA125 是目前研究较深入的血清肿瘤标志物,血清 CA125 升高较肿瘤检测阳性最早可近 6 个月,因此 CA125 常用于大规模筛查高危人群、恶性肿瘤病情监测和化疗效果评估等^[11-13]。

HE4 是分泌性糖蛋白,HE 基因主要在附睾、输卵管、子宫内膜和宫颈的上皮组织表达。本课题结果显示 HE4 在早期高危 EC 患者血清中高表达,可能受到子宫内膜癌组织特异性因子的影响诱发了 HE4 基因转录活性异常,或 HE4 可能与天然免疫有关,恶性肿瘤降低了机体的免疫功能。与 CA125 相似,HE4 也作为筛查高危人群、恶性肿瘤诊断和化疗效果评估的重要生物学指标,而且也有临床研究显示,CA125 和 HE4 与子宫内膜癌的病理分期、肌层浸润深度和淋巴结转移密切相关,分期越高、肌层浸润越深和淋巴结转移者的外周血清的 CA125 和 HE4 水平越高。因此,常有研究将两者联合诊断恶性肿瘤,评估放化疗方案^[13-15]。

本课题结果显示黄芪注射液在辅助化疗中,可明显降低早期高危 EC 外周血的 CA125 和 HE4 水平,提示黄芪注射液辅助治疗早期高危 EC 具有明显的增效作用,与文献结果相似^[16-18]。体外试验也显示黄芪可明显降低腹膜间皮细胞的 CA125 水平,与黄芪保护腹膜结构和功能及减轻腹透液对巨噬细胞的抑制作用相关,另外也存在黄芪具有直接抗癌效应的机理^[19-20]:1) 黄芪富含硒,硒具有明确的抑制癌细胞氧化磷酸化作用,激活增强 SOD 活性,刺激免疫球蛋白和抗体产生;2) 黄芪中的黄酮可降解细胞脂质过氧化物,阻断自由基链式反应,降低过氧化物损伤细胞和致突变作用,抑制癌变过程;3) 黄芪通过参与调控免疫系统和细胞因子网络,如诱导淋巴细胞产生 IL-2 与 IFN,调节机体免疫,达到杀灭癌细胞或诱导肿瘤细胞凋亡。

另一方面,减轻化疗的骨髓抑制和胃肠道不良反应是肿瘤研究的关键问题,对早期高危 EC 术后化疗也不例外。中医认为肿瘤发生发展的病理基础为正虚,如《内经》所述“正胜则邪退,邪盛则正衰”。早期高危 EC 虽然没有出现乏力,但已有食少、舌淡和脉虚的症状,而且化疗是热毒之品,再加上手术损伤等也可损伤正气,降低抵抗力,导致正气亏损,容易招致外邪侵袭。黄芪,性味甘、温,可入肺和脾经,作为补气养血之品,含有黄芪多糖、黄芪皂苷、黄酮和氨基酸等多种有效成分,因此具有多种功效,如补气固表,增强免疫力,增强食欲,促进骨髓造血功能恢复和利尿排毒的作用,已有

大量文献显示黄芪在辅助化疗减轻化疗的不良反应,如李惠等^[20-24]使用黄芪注射液或含有黄芪的中药汤剂联合化疗治疗胃癌、中晚期非小细胞肺癌等恶性肿瘤患者。结果显示,与单独化疗组比,联合化疗组的治疗效果明显提高,且联合化疗组的毒副作用明显降低,患者的生活质量明显改善。黄芪注射液在降低化疗的骨髓抑制和胃肠道不良反应的可能机理具体表现在以下几方面^[19-23]:1)在补血方面,黄芪具有促进血细胞生成、发育和成熟作用,与黄芪促进细胞内 cAMP 水平增加有关,cAMP 可促进骨髓细胞分裂分化;2)黄芪具有抑制血小板聚集效果,通过抑制血小板钙调蛋白,抑制磷酸二酯酶的活性,增加血小板内 cAMP 数量,cAMP 可抑制血小板聚集;3)黄芪的多糖成分可明显促进机体抗体生成,促进淋巴细胞转化,增强自然杀伤细胞细胞毒功能;4)黄芪具有明显的正性肌力作用,直接扩张外周血管与冠状动脉,增加心脏输出量;5)黄芪中的黄芪皂苷和黄酮可升高白细胞,黄芪皂苷和多糖也可增高血红蛋白和红细胞;6)黄芪还可保护肝和肾,稳定肝肾肾功能,防止肝糖原减少及防止肝脏受化疗药物和肝炎病毒损害的作用,降低化疗对肝肾的损害。

综上所述,黄芪注射液辅助化疗早期高危 EC 具有两方面的作用,不仅可通过降低外周血 CA125 和 HE4 水平达到抗癌增效的作用,还可以通过提高患者对化疗的耐受,降低和减轻了化疗的不良反应,保护骨髓造血功能,达到提高了患者生存质量的作用。因此,黄芪注射液辅助化疗有助于提高早期高危 EC 化疗效果,减轻不良反应,值得进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 丁银花,马悦兵.早期高危子宫内瘤术后辅助化疗临床分析[J].中华肿瘤防治杂志,2009,16(23):1892-1893.
- [2] 杨钦灵.顺铂辅助化疗在早期高危子宫内瘤中的应用观察[J].医学综述,2013,20(15):2830-2831.
- [3] 施春明.高危早期子宫内瘤术后辅助放疗与化疗的疗效比较[J].现代肿瘤医学,2013,21(9):2066-2068.
- [4] 王涛.黄芪注射液联合胸腺五肽对胃癌辅助化疗患者外周血 T 细胞亚群和 NK 细胞的影响[D].兰州:兰州大学,2013.
- [5] 吴成军,王锡英.黄芪多糖在晚期胃癌新辅助化疗中的作用[J].中国中西医结合外科杂志,2013,20(5):542-543.
- [6] 林莺莺,陈燕,胡敏华,等.术前 HE4 单项及联合 CA125 检测在子宫内瘤中的临床价值[J].现代免疫学,2014,34(1):47-51.
- [7] 潘姿女,丁金旺,王克义,等.血清人附睾蛋白 4、CA125 和 CA19-9 联合检测在子宫内瘤诊断中的临床价值[J].中国卫生检验杂志,2014,24(11):1600-1603.
- [8] Verlaan JJ,Choi D,Versteeg A,et al. Characteristics of patients who survived <3 months or >2 years after surgery for spinal metastases; Can we avoid inappropriate patient selection[J]. J Clin Oncol,2016 Jul 11. pii: JCO651497.
- [9] Wong CK,Choi EP,Tsu JH,et al. Psychometric properties of functional assessment of cancer therapy-prostate (FACT-P) in Chinese patients with prostate cancer[J]. Qual Life Res, 2015,24(10):2397-2402.
- [10] Lin HH,Hwang SM,Wu SJ,et al. The osteoblastogenesis potential of adipose mesenchymal stem cells in myeloma patients who had received intensive therapy[J]. PLoS One,2014,9(4): e94395.
- [11] 孙盛梅,肖晓超,张丹凤. CA125 和 HE4 联合监测在子宫内瘤诊断中的临床价值[J].黑龙江医药科学,2014,43(3):2-3.
- [12] 王慧儒,王焕妮,莫凌昭. CA125 和 HE4 在子宫内瘤临床中的应用[J].中国癌症防治杂志,2014,31(2):198-201.
- [13] 林莺莺,陈燕,胡敏华,等. HE4、CA125 和 CA19-9 单项和联合检测在子宫内瘤诊断中的价值[J].临床检验杂志,2014,32(6):471-473.
- [14] 吴飞,周慧芹,崔满华.联合检测 CA125 与 HE4 在子宫内瘤诊断中的价值[J].中国妇幼保健,2011,26(10):1559-1561.
- [15] 杨胜晗. HE4 在子宫内瘤患者血清中的表达及其与 CA125 联合检测的临床意义[D].蚌埠:蚌埠医学院,2011.
- [16] 陈华兴.参茸扶正注射液辅助化疗治疗恶性肿瘤的临床疗效分析[J].肿瘤药理学,2013,3(2):143-146.
- [17] 张红梅,范颖,林庶茹.黄芪有效部位干预化疗贫血小鼠模型的药效学研究[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(8):74-76.
- [18] 杨金泉,何海波.黄芪的药理作用研究进展[J].医学理论与实践,2010,(2):48-150.
- [19] Wang X,Wang S,Li Y,et al. Sulfated Astragalus polysaccharide can regulate the inflammatory reaction induced by LPS in Caco2 cells[J]. Int J Biol Macromol,2013,51(60):248-252.
- [20] 李惠,李建成,李静,等.黄芪注射液联合化疗治疗胃癌的临床观察[J].科技信息,2012,29(28):456.
- [21] 陈玉超,刘沈林,王瑞平,等.“健脾养正消症汤”改善晚期胃癌患者化疗后生活质量 84 例临床研究[J].江苏中医药,2013,45(6):18-20.
- [22] Lu S,Chen KJ,Yang QY,et al. Progress in the research of Radix Astragali in treating chronic heart failure: effective ingredients,dose-effect relationship and adverse reaction [J]. Chin J Integr Med,2011,17(6):473-477.
- [23] 田翠丽,赵博雅,田翠霞,等.减毒增效升白汤联合化疗改善恶性肿瘤患者生活质量的临床观察[J].当代医学,2010,(6):9-10.
- [24] Ligibel JA,Cirincione CT,Liu M,et al. Body mass index, PAM50 subtype, and outcomes in node-positive breast cancer: CALGB 9741 (Alliance)[J]. J Natl Cancer Inst,2015,107(9):179.

(收稿日期 2016-01-08)

参附注射液对腹部大手术后下肢深静脉血栓形成的预防治疗作用

朱军华 肖志英 李智英

(湖北省第三人民医院,湖北 武汉 430033)

中图分类号:R543.6 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1826-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.063

【摘要】目的 观察参附注射液对腹部大手术后下肢深静脉血栓形成的预防治疗作用。**方法** 将220例腹部大手术后患者随机分为治疗组与对照组,各110例。对照组给予术后常规护理及治疗,治疗组在对照组基础上给予参附注射液静滴,两组治疗均于术后第1天开始,连用7d。**结果** 治疗组患者平均血小板体积明显小于对照组,平均凝血酶原时间明显长于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组发生下肢深静脉血栓12例,发生率为10.91%,治疗组发生下肢深静脉血栓4例,发生率为3.64%,两组发生率比较有显著性差异($P<0.05$);参附注射液治疗14d后,治疗组下肢肿胀消退情况明显优于对照组。**结论** 参附注射液对腹部大手术后下肢深静脉血栓形成的预防治疗疗效显著,能够明显改善下肢深静脉血栓形成后的微循环,促进侧支循环形成。

【关键词】 参附注射液 腹部大手术后 下肢深静脉血栓形成

腹部大手术后易并发下肢深静脉血栓形成,有引起致命性肺栓塞风险^[1]。血液高凝状态、静脉血流缓慢和血管壁损伤状态是下肢深静脉血栓的主要原因,而外科手术是下肢深静脉血栓的最常见诱因^[2-3]。下肢深静脉血栓的发生率左下肢血栓形成远远高于右下肢,特别是原发性髂-股静脉血栓形成^[4-5]。有时下肢静脉血栓还可以向心性延伸至下腔静脉,甚至堵塞肾静脉而引起肾功能衰竭从而威胁生命下肢深静脉血栓形成是腹部大手术后较常见且较严重的并发症之一^[6]。参附注射液能够防治静脉血栓的形成,笔者在腹部大手术后给患者静脉注射参附注射液,观察其防治下肢静脉血栓形成的效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均为腹部大手术患者。排除标准:1)不同意本试验者;2)合并心肺肝肾等其他并发症患者。3)术前有血栓性基础疾病或凝血功能异常。

1.2 临床资料 选取2011年1月至2015年1月我院220例腹部大手术患者,其中男性100例,女性120例;年龄30~80岁。手术方式包括复杂胆道手术40例,胃肠道肿瘤手术80例,肝脏手术30例,胰腺手术20例,脾脏手术50例,手术时间均在2h以上。按随机数字表法将所有患者随机分为治疗组和对照组,各110例,两组患者基础资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 所有患者均给予预防腹部术后血栓形成的常规护理及治疗,包括以下措施:1)术后卧床期间,定时变换体位,每天至少翻身2次,主动或被动锻炼;2)加强足踝的被动和主动运动,可促进股静脉的血

液回流;3)腓肠肌按摩和股四头肌的收缩练习,发挥小腿肌肉泵作用,促进血液回流,减轻静脉淤滞;4)病情许可情况下,鼓励患者早期下床活动;5)术后早期禁食患者,应积极静脉补液,维持水/电解质酸碱平衡,保持充足的血容量,能够进食后,嘱患者多喝水,每日饮水量保持在1500~2000 mL,保证足够的液体量,防止血液浓缩。治疗组在此基础上于术后第1天起给予参附注射液(雅安三九医药公司生产)60 mL静滴,连用7d。对于出现深静脉血栓并发症的病例,指导患者绝对卧床休息,抬高患肢,告知患者家属禁忌挤压、按摩及热敷患肢,以防止血栓脱落导致肺栓塞,然后均给予溶栓,抗凝及祛聚等常规治疗,治疗组患者延长参附注射液治疗时间至14d。

1.4 观察指标 观察两组深静脉血栓患者下肢肿胀消退情况。血管彩超了解两组患者患肢血栓再通情况。抽血检测两组患者平均血小板体积及凝血酶原时间,并进行比较,观察两组患者下肢深静脉血栓形成的例数,并计算百分比,对于出现深静脉血栓形成的病例测量治疗前后患肢周径。

1.5 统计学处理 应用SPSS13.0统计软件分析,计量资料比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验进行比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血小板体积及凝血酶原时间比较 见表1。结果示治疗后,治疗组平均血小板体积明显小于对照组,平均凝血酶原时间明显长于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组深静脉血栓发生率比较 结果为对照组发

生下肢深静脉血栓 12 例,发生率为 10.91%,治疗组发生下肢深静脉血栓 4 例,发生率为 3.64%,两组发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组患肢肿胀消退情况 结果为治疗组、对照组下肢深静脉血栓患者治疗后前患肢平均周径为(40.00±1.62) cm、(47.00±1.23) cm, 分别低于治疗前的(53.00±1.96)cm、(52.00±1.80) cm,均具有统计学意义($P < 0.05$);两组治疗后比较,治疗组肿胀消退情况优于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组血小板体积及凝血酶原时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	血小板体积(FL)	凝血酶原时间(s)
治疗组 (n=110)	治疗前	12.80±1.36	12.9±1.28
	治疗后	8.62±1.15 [△]	12.5±1.62
对照组 (n=110)	治疗前	11.90±0.75	11.9±0.84
	治疗后	16.18±0.66 [△]	12.6±0.83

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 两组深静脉血管通畅率比较 治疗组患者平均深静脉血管通畅率达到 90.35%,对照组达到 60.78%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

下肢深静脉血栓形成是血液在下肢静脉系统内,由于受各种因素的影响,由液体转化固体,导致静脉血液回流受阻,从而引起静脉壁的炎性改变,亦称血栓性静脉炎^[7-8]。以下肢肿胀及疼痛为主要表现,血管彩超可明确诊断。实验室检查对判断深静脉血栓形成风险有一定的帮助,目前研究发现^[9],平均血小板体积对其风险判断有一定价值,发生血管疾病时平均血小板体积往往会升高,血小板体积越大,活性越高,聚集越迅速,深静脉血栓发生的风险增加。腹部术后发生下肢深静脉血栓,轻者导致患者术后住院恢复时间延长,增加患者痛苦及医疗费用,重者可导致肺栓塞发生猝死,相关文献报道发生率在 3%~28%,手术创伤越大,发生率越高^[10]。在我们的观察中显示,治疗组术后深静脉血栓发生率为 3.63%,与国内外资料相仿^[11]。

如何降低腹部术后下肢深静脉血栓发生率,避免患者因此而遭受不必要的痛苦,成为了目前研究的热点^[12-14]。本研究中我们选择观察中药参附注射液预防及治疗腹部围手术期下肢深静脉血栓的疗效。参附注射液参附是由红参、附子的提取物制成,二者合用具有益气温阳,活血化瘀之功。药理研究证实^[15],参附注射液中含有多种生物活性物质,如人参皂苷、乌头类生物碱等,具有恢复血管功能,改善血液循环和组织代谢,抑制炎症反应,增强组织缺氧耐受力,消除血栓形成的危险因素,能够预防和治疗静脉血栓形成。本观察中发

现,参附注射液对腹部大手术后下肢深静脉血栓形成的预防和治疗有明显疗效,可改善下肢血液循环,减轻血栓形成的临床症状,促进血栓再通及侧枝循环建立,缩短术后恢复和治疗时间,参附注射液用药方法简便,临床疗效显著,值得在腹部大手术围手术期推广应用。

参 考 文 献

- [1] 万圣云,徐周纬,潘升权,等. 下肢深静脉血栓形成的病因及诊断的研究进展[J]. 当代医学,2009,15(34):25-27.
- [2] 刘霞,陆云. 手术后患者下肢深静脉血栓的预防研究进展[J]. 护理管理杂志,2011,11(8):567-569.
- [3] 邓明扬,杨景柯,张广森,等. 378 例下肢深静脉血栓形成患者获得性危险因素分析[J]. 临床血液学杂志,2010,23(3):266-268.
- [4] 赵利民. 中西药物预防人工髋关节假体置换后下肢深静脉血栓形成[J]. 中国组织工程研究,2013,17(22):4130-4136.
- [5] 袁旭,何明菊. 骨科手术患者下肢深静脉血栓形成的预防及护理体会[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(29):277-278.
- [6] 张婉,史振宇,符伟国,等. 住院高危患者下肢深静脉血栓形成的患病率调查[J]. 中华医学杂志,2009,95(45):3176-3178.
- [7] 邱贵兴,戴魁荣,杨庆铭,等. 预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议[J]. 中华骨科杂志,2010,30(28):636-640.
- [8] McRae S. Pulmonary embolism[J]. Aust Faro Physician,2010,39(9):462-466.
- [9] 郎春法,方建飞,应群贞,等. 平均血小板体积和 D-D 测定在疑似深静脉血栓患者中的应用[J]. 放射免疫学杂志,2013,26(2):209-210.
- [10] Saxena A, Mittal A, Arya SK, et al. Safety and efficacy of low-molecular-weight heparins in prophylaxis of deep vein thrombosis in postoperative patients; A comparative study[J]. J Nat Sci Biol Med,2013,4(1):197-200.
- [11] 赵忠文,刘晓林,陈瑜,等. 腹部手术后并发急性下肢深静脉血栓形成 21 例临床分析[J]. 重庆医学,2010,39(14):1875-1876.
- [12] Wright A, Newman J, Meecham L, et al. The Role of Thrombectomy in the Management of Deep Vein Thrombosis[J]. E-JVES Extra,2013,26(4):39-40.
- [13] Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study; a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patient with proximal deep vein thrombosis [J]. Am Heart J,2013,165(4):523-530.
- [14] 何青青,沈美华,肖光华,等. 参附注射液的应用概况[J]. 中国中医急症杂志,2012,21(11):1808-1811.
- [15] 王利华,黄利群,吕红博,等. 参附注射液的药理作用与临床应用[J]. 华北国防医药,2010,22(6):535-536.

(收稿日期 2016-07-27)

半夏泻心汤治疗胃食管反流病的临床观察

王家平 周文涛 顾仁艳 宋国宏[△] 刘慧敏
(新疆医科大学第五附属医院,新疆 乌鲁木齐 830011)

中图分类号:R573 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2016)09-1828-02
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.064

【摘要】目的 观察半夏泻心汤治疗胃食管反流病的临床效果。方法 将胃食管反流病患者 100 例按随机数字表法分为对照组和观察组,各 50 例。对照组采用西医常规治疗,观察组采用半夏泻心汤加减治疗。疗程均为 14 d。结果 观察组的临床总有效率为 96.00%,明显高于对照组的 80.00%($P<0.05$)。与治疗前相比,两组患者治疗后的症状评分均明显改善($P<0.05$),观察组的症状评分明显更优($P<0.05$)。结论 在胃食管反流病的临床治疗中,采用半夏泻心汤进行加减治疗,具有显著的临床疗效。

【关键词】 胃食管反流病 半夏泻心汤 中医

胃食管反流病是一种临床上多见的消化道疾病,主要是指胃内的胃酸或十二指肠内的胆汁发生反流,流入食管中,导致食管内黏膜层出现损伤,甚至溃疡、糜烂性病变,对患者的生活造成严重的影响^[1]。因此,临床上应对胃食管反流病进行积极有效的治疗。笔者近年来采用半夏泻心汤治疗胃食管反流病取得了良好的临床疗效。现报告如下。

1 资料和方法

1.1 病例选择 所选病例临床西医诊断符合文献[2],中医诊断符合文献[3]。

1.2 临床资料 选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月本院收治的胃食管反流病患者 100 例,按随机数字表法将其分为对照组与观察组,各 50 例。对照组男性 27 例,女 23 例;年龄 21~69 岁,平均(45.17±15.62)岁;患病时间 6 个月至 5 年,平均(2.93±1.09)年。观察组男性 28 例,女性 22 例;年龄 20~70 岁,平均(45.29±15.86)岁;患病时间 5 个月至 6 年,平均(3.07±1.14)年。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 对照组进行西医常规治疗,包括给予患者雷贝拉唑,每日 2 次,每次剂量为 20 mg;给予患者枸橼酸莫沙必利,每日 3 次,每次剂量为 5 mg。观察组采用半夏泻心汤加减治疗,药材组成为清半夏 12 g,白芍 10 g,枳实 10 g,柴胡 10 g,大枣 6 g,黄连 6 g,黄芩 10 g,干姜 9 g,太子参 15 g,甘草 6 g。用水煎服,每日 1 剂(300 mL),分早晚 2 次温服。肝胃气滞者加用香附 10 g,郁金 10g;寒邪犯胃者减去黄连和黄芩,并加用香附 10 g,高良姜 10 g,吴茱萸 10 g;胃阴亏虚者加用石斛 10 g,麦冬 10 g,北沙参 10 g;胃热炽盛者加用蒲公英 10 g,炒山栀 10 g;食滞胃肠者加用山楂 10 g,神曲 10 g,鸡内金 30 g;瘀阻胃络者加用赤芍 10 g,降

香 10 g,丹参 10 g;脾胃虚寒者减去黄连和黄芩,并加用饴糖 10 g,桂枝 6 g。两组疗程均为 14 d。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床总有效率,采用 RDQ 症状评分减分率对疗效进行评价,比较两组患者治疗前后的症状评分。

1.5 疗效标准 根据文献[2-3]制定疗效标准。显效:RDQ 症状评分减分率 $\geq 70\%$ 。有效:RDQ 症状评分减分率 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。无效:RDQ 症状评分减分率 $<30\%$ 。临床总有效率=(显效+有效)/总例数 $\times 100\%$ 。

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 两组患者临床疗效比较 见表 1。观察组的临床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(%)
观察组	50	27	21	2	48(96.00) [△]
对照组	50	18	22	10	40(80.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后的症状评分比较 见表 2。与治疗前相比,两组患者治疗后的症状评分均明显改善($P<0.05$);治疗后观察组的症状评分较之对照组改善

表 2 两组治疗前后症状评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	烧心	反酸	反食	胸痛
观察组 (n=50)	治疗前	4.25±1.05	6.85±0.89	5.72±0.51	6.79±0.38
	治疗后	2.25±0.45 ^{*△}	4.35±0.89 ^{*△}	3.96±0.45 ^{*△}	4.52±0.41 ^{*△}
对照组 (n=50)	治疗前	4.18±1.25	6.35±0.69	5.89±0.54	6.89±0.14
	治疗后	3.12±0.55 [*]	5.98±0.78 [*]	4.56±0.89 [*]	5.01±0.44 [*]

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

[△]通信作者(电子邮箱:wangjiaping1983@126.com)

更加明显($P<0.05$)。

3 讨论

胃食管反流病是指胃肠内容物反流进入食管引起的临床综合征,临床表现以反酸、烧心为主,对患者的生活质量造成严重影响^[4]。有关调查数据显示,未经治疗或治疗效果欠佳的胃食管反流病患者生活幸福指数仅低于心绞痛和心衰患者,而随着病情的加重,患者的生活幸福指数还会出现下降^[5]。因此,临床上应针对胃食管反流病的临床特点进行有针对性的治疗,以减轻患者的临床症状,减缓疾病的进展,改善患者的生活质量。

目前,西药治疗主要是通过抑制胃酸的分泌来达到缓解胃食管反流病临床症状的目的^[6]。常用药物有5-羟色胺4受体激动剂和质子泵抑制剂,其中5-羟色胺4受体激动剂多被用于治疗功能性消化不良,对胃酸的分泌不会产生较为显著的影响。因此,该类药物仅适用于治疗轻中度的胃食管反流病,常见的药物有莫沙必利^[7];而质子泵抑制剂对胃食管反流病的治疗效果较为显著,常用的质子泵抑制剂主要有奥美拉唑、雷贝拉唑、兰索拉唑、埃索美拉唑、泮托拉唑等药物^[8],但这类药物长期使用会增加胃部癌变的风险,诱发胃腺癌,存在一定的局限性^[9]。因此,临床上应对胃食管反流病的临床治疗方案进行积极的探讨,以寻求一种更加安全、更加有效的治疗方案。

近年来,中医在胃食管反流病的临床治疗方面取得了较大的进展^[10]。胃食管反流病属于中医学“吐酸”“食管瘴”范畴^[11]。病机为肝胆疏泄不畅、脾失健运、胃失和降,而致胃气上逆、上犯食管^[12]。临床注重以中医辨证为基础,结合西药治疗^[13]。现代医学认为,抗反流防御机制的减弱和反流物对食管的攻击作用增强是该病发生的主要机制,治之以抑酸为主,并促进胃肠动力、胃肠黏膜保护等^[14]。中医治疗原则以活血化瘀、疏肝解郁、清热化痰为主^[15]。本研究中的观察组采用中药方半夏泻心汤加减治疗,药方组成为清半夏、白芍、枳实、柴胡、大枣、黄连、黄芩、干姜、太子参、炙甘草。清半夏可清热化痰,白芍、柴胡可疏肝解郁,枳实可行气止痛,大枣、太子参可益气活血化瘀,黄芩、黄连可清热祛湿、凉血息风,炙甘草可调和诸药药性,诸味药材合用,组方严谨,并根据证型进行辨证加减治疗,可共奏活血化瘀、清热化痰、疏肝解郁之功效^[16]。

本研究结果显示,与西医规范治疗的对照组相比,

采用半夏泻心汤加减治疗的观察组其临床总有效率明显更高,且其治疗后的症状评分明显更优,说明半夏泻心汤可有效缓解胃食管反流病患者的临床症状,提高疗效。

综上所述,在胃食管反流病的临床治疗中,采用半夏泻心汤进行加减治疗,具有显著的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 殷利娜. 半夏泻心汤加味治疗胃食管反流病 60例[J]. 陕西中医, 2012, 33(9): 1135-1136.
- [2] 袁耀宗, 邹多武, 汤玉茗. 胃食管反流病的蒙特利尔定义和分类—基于循证医学的全球共识[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(10): 686-689.
- [3] 中华医学会脾胃病分会. 胃食管反流病中医诊疗共识意见(2009, 深圳)[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(11): 651-654.
- [4] 李俊玲. 半夏泻心汤治疗 113 例胃食管反流患者的临床疗效观察[J]. 中医临床研究, 2014, 6(3): 109-110.
- [5] 陈延欣. 半夏泻心汤治疗 58 例胃食管反流病临床疗效评价[J]. 中医临床研究, 2014, 6(12): 20, 22.
- [6] 段晓芳. 半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病 72 例疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2011, 4(35): 69-70.
- [7] 谭宗祥. 半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病 43 例[J]. 中国药业, 2013, 22(24): 90-92.
- [8] 禚少敏, 吴东南, 雷红芳, 等. 半夏泻心汤加味之临床运用探析[J]. 江西中医学院学报, 2013, 25(1): 11-13.
- [9] 孙晓红, 牛然, 杨俭勤, 等. 辛开苦降法治疗胃食管反流病 60 例临床观察[J]. 环球中医药, 2013, 6(z1): 76-77.
- [10] 徐淑琴. 旋复代赭汤合温胆汤化裁联合西药治疗胆胃不和型胃食管反流病临床观察[J]. 2015, 47(10): 57-58.
- [11] 程艳梅, 张秀莲, 刘春芳, 等. 疏肝和胃方治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2013, 59(6): 48-49.
- [12] 孙梅, 詹小萍, 金晨宇, 等. 温胆汤加味合奥美拉唑治疗胃食管反流病临床观察[J]. 中国中药杂志, 2008, 54(4): 447-448.
- [13] 陆维宏, 程胜平, 周水英, 等. 中西医结合治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(6): 69-70.
- [14] 李妍, 刘华一. 分型论治胃食管反流病临床观察[J]. 新中医, 2012, 44(9): 49-51.
- [15] 叶木彬. 半夏泻心汤加减对胃食管反流病的观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2013, 34(5): 671-672.
- [16] 周佩明. 半夏泻心汤加减治疗胃食管反流病反酸症状 48 例[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(4): 47-48.

(收稿日期 2016-01-08)

中医护理干预和集束化护理联合应用急性重症胰腺炎疗效观察*

肖怀芳 冯银琼 陈代兴 李 倩[△]

(重庆市中医院, 重庆 400021)

中图分类号: R248.1 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2016)09-1830-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.065

【摘要】目的 探讨中医护理干预联合集束化护理在救治急性重症胰腺炎患者中的效果。**方法** 将 84 例急性重症胰腺炎患者随机分为对照组和观察组, 各 42 例, 对照组患者采用常规护理, 观察组采用集束化护理和中医护理干预。**结果** 观察组总有效率为 90.48%, 高于对照组总的 73.81% ($P < 0.05$); 观察组患者住院费用及住院时间均明显少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者的护理满意度高于对照组患者的护理满意度, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 护理干预后, 两组患者的实验室检查结果均得到改善, 且观察组各指标恢复正常的时间显著少于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 中医护理干预联合集束化护理可以有效提高急性重症胰腺炎临床疗效, 并节约医疗成本, 提升患者满意度。

【关键词】 中医护理干预 集束化护理 急性重症胰腺炎

Effect Observation of Traditional Chinese Medical Nursing Intervention Combined with Cluster of Nursing on Severe Acute Pancreatitis XIAO Huai-fang, FENG Yin-qiong, CHEN Daixing, et al. *Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China.*

【Abstract】Objective: To discuss the application effect of traditional Chinese medicine (TCM) nursing intervention combined cluster on patients with severe acute pancreatitis. **Methods:** 84 cases of acute severe pancreatitis, were randomly divided into the control group and the observation group, 42 cases in each. The control group received routine nursing, while the observation group took the cluster nursing and nursing intervention of traditional Chinese medicine. The curative effect of two groups, hospitalization expenses, length of hospital stay and nursing satisfaction were summarized, and the results of laboratory tests were compared between the two groups. **Results:** The total effective rate of the observation group was higher than that of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Hospitalization expenses and length of hospital stay of the observation group were significantly less than those of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The nursing satisfaction of the observation group was higher than that of the control group; the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After nursing intervention, laboratory results of two groups were improved, and the time each index of the observation group returned to normal was significantly less than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** TCM nursing intervention in combination with cluster of nursing can effectively improve the clinical curative effect of acute severe pancreatitis, save health care costs, and improve patient satisfaction, worthy of clinical popularization and application.

【Key words】 Traditional Chinese medical nursing intervention; Cluster of nursing; Severe acute pancreatitis

集束化护理旨在提高护理质量, 通过针对性制定一系列有循证支持的联合护理措施, 能够明显提高护理效果, 降低疾病病死率^[1-2]。急性重症胰腺炎(SAP)具有病因复杂、起病急骤、进展迅猛且并发症多等诸多特点, 短时间内极易造成全身多系统、多脏器功能损害,

病死率可达 20%~30%^[3-4]。目前保守治疗是治疗 SAP 的主要方式, 因而护理干预显得更为重要^[5]。本研究探讨中医护理干预联合集束化护理在 SAP 患者中的应用效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例西医诊断标准符合 2004 中华医学会消化病分会制定的《中国急性胰腺炎诊治指南》^[6]中的相关诊断标准。纳入标准: 符合 SAP 诊断相

* 基金项目: 重庆市科委基金项目 (cstc2015jbky330025004)

[△] 通信作者 (电子邮箱: 9411303@qq.com)

关标准且具备相关临床表现及生化改变;局部并发症(假性囊肿、胰腺坏死及胰腺脓肿);器官衰竭;APACHE评分 ≥ 8 分;Ranson评分 ≥ 3 分;D、E级CT分级。排除入院72h内死亡的患者。

1.2 临床资料 选取2014年6月至2015年12月本院收治的SAP患者84例,按随机数字表法分为观察组与对照组,每组42例。男性47例,女性37例;年龄44~76岁,平均(55.62 \pm 12.71)岁。平均发病至入院时间为(24.43 \pm 6.81)h。84例患者中,因酗酒引起的患者24例,高血脂引起的患者22例,因胆结石引起的患者26例,其余12例。所有患者均表现为恶心、呕吐、腹胀、烦躁、上腹部疼痛或上腹部压痛等症,实验室检查结果显示血、尿淀粉酶均超过500IU, B超或彩超显示胰腺肿大,胰周存在液体暗区。本研究通过医院伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。两组一般资料差异无统计学意义($P < 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者均行常规对症治疗加护理。常规治疗^[7]主要包括维持水电解质平衡、胃肠减压、禁食禁水、抑酸、镇静止痛、抗感染、中药灌肠等。常规护理措施^[8]主要包括术前护理、营养支持、心理护理、引流管(腹腔引流管、尿管等)护理等方面,另外护理人员要叮嘱患者严格卧床休息,建立多个静脉通路,保持病房整洁安静等。观察组在上述基础上采取中医护理联合集束化护理:由经验丰富的护理人员成立护理小组,优化护理设计,合理安排护理措施。密切观察患者的生命体征、意识等变化情况,发现异常,及时处理。及时了解患者社会支持系统,做好患者及其家属的沟通工作,加强心理干预。中医护理:1)中药胃管注入护理。给药前严格核对药物,制定个体化的适宜给药量及给药时间,定时观察药物疗效及患者的病情变化,预防不良反应;2)中药鼻饲护理。使用大柴胡汤加减^[9]对患者行鼻饲护理,具有疏肝理气、通腑攻下之功效,但需密切观察患者的水电解质情况,观察有无腹膜炎的体征,发现异常,即刻处理;3)中药灌肠护理。采用大承气汤加减^[10]缓解患者腹胀的临床症状,嘱患者灌肠前排空大小便,肛管插入深度约25cm,药液面距离患者肛门20cm,滴速以45滴/min为宜。护理人员行灌肠时,注意嘱患者深呼吸,注意观察患者是否出现心慌、大量出汗及腹部剧烈疼痛等现象,如有异常,立刻停止灌肠。

1.4 观察指标 观察两组治疗后临床疗效、住院费用、住院时间、护理满意度以及护理干预前后两组患者实验室检查结果比较。采用护理满意度调查表进行满意度调查;观察两组患者主要临床指标恢复至正常所需时间。

1.5 疗效标准 显效:患者临床症状、体征显著好转或痊愈为;有效:患者临床症状、体征明显好转;无效:患者临床症状体征无明显好转。

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,采用*t*检验,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。结果示观察组总有效率为90.48%,对照组总有效率为73.81%,两组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(*n*)

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	42	33	5	4	38(90.48) [△]
对照组	42	28	3	11	31(73.81)

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组患者住院时间及住院费用比较 见表2。结果示观察组患者住院时间较对照组明显减少($P < 0.05$),观察组患者住院费用亦明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表2 两组患者住院时间及住院费用比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	住院时间(d)	住院费用(万元)
治疗组	42	16.37 \pm 2.26 [△]	4.23 \pm 0.76 [△]
对照组	42	19.25 \pm 3.82	5.97 \pm 0.33

2.3 两组患者护理满意度比较 见表3。结果示观察组满意度高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 两组患者护理满意度比较(*n*(%))

组别	<i>n</i>	非常满意	满意	不满意	总满意度
观察组	42	29(69.05)	13(30.95)	0(0.00)	42(100.00) [△]
对照组	42	20(47.62)	18(42.86)	4(9.52)	38(90.48)

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.4 两组临床指标比较 见表4。结果示护理干预后,两组患者的实验室检查结果均得到改善,且观察组各指标恢复正常的时间显著少于对照组($P < 0.05$)。

表4 两组临床指标恢复至正常的时间比较(*d*, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血淀粉酶 恢复正常时间	血脂肪酶 恢复正常时间	尿胰蛋白酶 恢复正常时间	白细胞恢复 正常时间
观察组	42	4.12 \pm 0.63 [△]	3.82 \pm 0.53 [△]	4.53 \pm 1.07 [△]	3.55 \pm 1.12 [△]
对照组	42	7.09 \pm 1.10	6.86 \pm 1.22	8.07 \pm 1.43	7.34 \pm 0.82

3 讨论

SAP属于中医学“胃脘病”“脾心痛”等^[11],主要病机为^[12]因外邪侵袭、情志失畅、饮食不节、蛔虫内积及创伤等外因导致湿热积滞中焦,而致气滞血瘀、瘀凝不

通、郁久化热、致脾胃实热、肝胆失疏而发病。因此SAP的中医治疗原则为清热解毒、疏肝理脾、清热利湿等方法。中医认为,胃肠热结为SAP急性期主要病机之一,外感邪气致肝胆湿热,而清热解毒、清热利湿可以使肠胃气机通畅,祛除积滞,邪去则正复。有医家认为,肝郁气滞引起的肝胃不和、肝脾不和是SAP早期及恢复期主要病机之一,疏肝理脾使气机升降出入协调,胆汁胰液排泄通畅,则病可愈,中医辨证整体疗法可以达到“一加一大于二”的效果,有利于SAP的治疗。

因为SAP病情较重在治疗的同时配合护理干预是必不可少的。且有报道指出采用中西医结合治疗急性胰腺炎,配合护理干预,可以取得患者的主动配合,疗效更佳且护理并发症减少^[13]。而采取集束化护理的重要目标是帮助医护人员对患者提供系统全面的优质护理服务,从而积极改善患者的预后,目前临床上已证实可以有效提升护理质量^[14-15]。本研究表明,中医护理干预联合集束化护理下观察组的总有效率、患者护理总满意度均明显高于对照组,且观察组患者住院时间、住院费用均明显低于对照组,观察组患者临床指标恢复时间明显短于对照组,由此说明采用中医护理干预联合集束化护理可以有效改善SAP患者的临床症状,提高了临床疗效及护理满意度,且可以节约医疗成本。

中医护理干预联合集束化护理可以提高临床疗效,增强患者治疗及护理依从性,进而改善临床症状,提高治疗效果,体现了其临床应用价值;行中医护理干预联合集束化护理的患者住院时间、住院费用相对减少,医疗成本降低,减轻了患者的经济负担,使家庭与社会获益,体现了其现实意义;中医护理干预联合集束化护理过程中实施具有人文关怀的心理护理模式,进一步提升了患者治疗的依从性,使护理满意度大为提升,体现了其社会意义^[16]。总而言之,中医护理干预联合集束化护理可以有效提高SAP治疗效果,节约了医疗成本,提升了护理满意度,值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] Chien CY, Lin CH, Hsu RB. Intensive nursing to prevent methicillin-resistant staphylococcus aureus sternal wound infection after off pump coronary artery bypass[J]. Am J Infect

Control, 2014, 42(5): 562.

- [2] Hiramatsu T, Sugiyama M, Kuwabara S, et al. Effectiveness of an outpatient preoperative intensive nursing in preventing postoperative pneumonia among esophageal cancer patients [J]. Am J Infect Control, 2014, 42(4): 385.
- [3] 吴永红, 高丽琴, 李琴. 集束化护理管理在重症急性胰腺炎患者早期护理的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(20): 45-47.
- [4] Cui HX, Xu JY, Li MQ. Efficacy of continuous renal replacement therapy in the treatment of severe acute pancreatitis associated acute respiratory distress syndrome [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(17): 2523-2526.
- [5] 陈丽华. 集束化护理联合中医护理干预在重症急性胰腺炎中的效果分析[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(6): 1340-1342.
- [6] 王兴鹏, 许国铭, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(草案)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2007, 43(3): 236-238.
- [7] 关博林, 张玉升. 中西医结合治疗ICU重症急性胰腺炎临床疗效观察[J]. 中国临床医生, 2013, 41(1): 50-51.
- [8] 韩斌如, 王欣然, 张琰, 等. 33例暴发性重症急性胰腺炎患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2005, 40(7): 514-516.
- [9] 陈剑. 中西医结合治疗重症急性胰腺炎临床研究[J]. 河南中医学报, 2005, 20(2): 35-36.
- [10] 李航, 薛育政, 刘宗良, 等. 大承气汤治疗重症急性胰腺炎的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(4): 374-375.
- [11] 何英. 中医综合治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 医学理论与实践, 2014, (10): 1318-1319.
- [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] 孙波, 孙士梅, 蔡娟. 中西医结合治疗急性胰腺炎的护理干预[J]. 中国中医急症, 2013, 22(7): 1261-1262.
- [14] Zhu B, Zheng F, Liu N, et al. Diagnostic value of surfactant protein in severe acute pancreatitis induced acute respiratory distress syndrome [J]. Med Sci Monit, 2014, 20: 1728-1734.
- [15] 滕越, 吴建华, 王传琨, 等. 早期个体化护理干预在微创手术治疗重症胰腺炎中的应用[J]. 中华现代护理杂志, 2012, 18(29): 3542-3544.
- [16] 王丽娜, 宋敏, 柏玲, 等. 集束化护理干预在急性重症胰腺炎肠内营养中的应用[J]. 中华全科医学, 2015, 13(9): 1534-1536.

(收稿日期 2016-05-23)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅