

基于大孔树脂的黄芪中黄芪甲苷提取液纯化工艺研究*

陈开周 静李敏 张宇燕 金伟锋 李晓红 虞立[△]
(浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R289.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1881-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.001

【摘要】目的 从3种大孔树脂中筛选出最适合黄芪甲苷提取液中黄芪甲苷纯化的大孔树脂,并对其进行静态、动态吸附-解吸工艺条件优化。**方法** 以吸附及解吸附能力为指标,比较D101、D201及AB-8 3种大孔树脂对黄芪甲苷的吸附效率,通过单因素实验考察吸附流速、上样样品pH值、静态吸附时间、洗脱溶剂浓度及洗脱流速对提取黄芪甲苷含量的影响,优选树脂的动态吸附及解吸附条件,并评价纯化后得到黄芪甲苷的纯度。**结果** 黄芪甲苷采用AB-8大孔树脂进行吸附,最佳吸附pH值为5,最佳吸附速率为1 BV/h,静态吸附8 h,采用50%的乙醇洗脱,最佳洗脱速度为1 BV/h。**结论** 上述所建立的大孔树脂纯化黄芪甲苷的吸附和解吸附效果最好,得到的黄芪甲苷含量较高。

【关键词】 黄芪 黄芪甲苷 大孔树脂 纯化

Study on Purification Process of Astragaloside IV in Astragalus Membranaceus Based on Macroporous Resin CHEN Kai,ZHOU Jing,LI Min,et al. Zhejiang Chinese Medical University,Zhejiang,Hangzhou 310053,China.

【Abstract】Objective: To select the most suitable macroporous resin for the purification of astragaloside in astragaloside extract from three kinds of macroporous resins, and optimize it by static and dynamic adsorption-desorption process. **Methods:** Static adsorption and desorption performance of three kinds of macroporous adsorption resins (D101, D201 and AB-8) for astragaloside IV from astragaloside extract were investigated to screen the optimal resin. The adsorption flow rate, sample pH value, adsorption time, elution solvent concentration and elution flow rate were tested by single factor experiment to enrich the content of astragaloside IV. The dynamic adsorption and desorption condition of resin were optimized, and the purity of astragaloside IV was evaluated in the end. **Results:** AB-8 macroporous resin was chosen as the optimal resin. As a result, adsorption pH of 5, adsorption time of 8 h, ethanol elution of 50%, adsorption rate of 1 BV/h and elution speed of 1 BV/h were derived as optimal conditions. **Conclusion:** The process about adsorption and desorption of astragaloside IV mentioned above was the best method. And it can get a higher content of astragaloside IV.

【Key words】 Astragalus membranaceus; Astragaloside IV; Macroporous resin; Purification

黄芪分为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.) Bge.var.mongholi-cus (Bge.)Hsiao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge.的干燥根,具有补气升阳,固表止汗,利水消肿,行滞通痹等功效^[1-2]。黄芪主要成分包括了皂苷类、黄酮类、多糖等^[3-5]。黄芪甲苷在黄芪药材中含量较高^[6],活性较强^[7]。黄芪甲苷对治疗心脑血管疾病^[8-10]具有显著疗效。本课题在前期通过

醇提法优化提取黄芪甲苷的基础上,利用不同型号大孔树脂对醇提后的黄芪甲苷进行纯化工艺参数(吸附流速、上样样品pH值、静态吸附时间、洗脱溶剂浓度及洗脱流速)研究,为黄芪甲苷的工业生产进一步开发和利用提供了一定的理论和实验基础。

1 资料与方法

1.1 试药与仪器

黄芪药材:购自浙江中医药大学中药饮片有限公司,批号:140401,经鉴定为蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus*(Fisch.)Bge.var.mongholi-cus (Bge.)Hsiao 的根,符合2015年版《中国药典》(一部)“黄芪”项下有关规定^[11];黄芪甲苷对照品:购自上海源叶生物科技有限

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473587);浙江省自然科学基金项目(LR16H270001);浙江省中医药科技计划项目(2017ZB024);浙江省教育厅科研项目(Y201534584)

[△]通信作者(电子邮箱:yuli9119@126.com)

公司,批号:CJ0101QA14;大孔树脂D201、大孔树脂AB-8 大孔树脂 D101;均购自天津市海光化工有限公司;其余均为分析纯。电子天平:XS205,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;紫外可见分光光度计:UV-2800/2802/2802S,上海恒科仪器有限公司;电热恒温水浴锅:HWS26 型,上海恒科仪器有限公司。

1.2 方法与结果

1.2.1 黄芪甲苷含量测定 1)对照品溶液制备。黄芪甲苷对照品干燥至恒重,称取 2.36 mg。将其完全转移到 25 mL 容量瓶中,加入 75%甲醇溶解,定容到刻度线。得到黄芪甲苷含量为 0.0944 mg/mL 的溶液,作为贮备液。2)标准曲线与线性范围^[12]。分别吸取黄芪甲苷对照品贮备液 0.5、1.0、1.5、2.0、2.5 mL,分装入 10 mL 的具塞试管中。将试管放在水浴锅中蒸干,保证完全蒸干。分别向试管中加入 0.2 mL 5%香草醛-冰醋酸,再小心加入高氯酸溶液 0.8 mL,轻微振荡混匀,水浴,70 °C,15 min。保持试管在冰浴中,分别向样品中缓慢加入 5 mL 纯的冰醋酸溶液,取出,摇匀,冷却至室温检测。将检测波长设定为 585 nm(见图 1,黄芪甲苷在 585 nm 波长处有最大吸收),依次按质量浓度进行检测,记录实验结果,计算得回归方程: $y=0.2701x+0.0209$ ($r^2=0.9997$),在 0.0472~0.236 mg/mL 范围内线性关系良好。

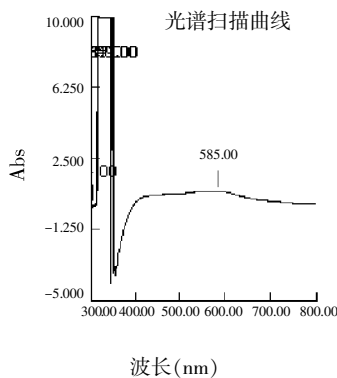


图 1 黄芪甲苷最大吸收 UV 图

1.2.2 样品溶液的制备 采用前期优化提取条件:85%的乙醇提取黄芪甲苷,料液比为 1:5,回流 2 h 提取 2 次。提取液过滤,去除残渣,浓缩至一定体积,测定黄芪甲苷的含量,其质量浓度为 0.18 mg/mL,4 °C 冷藏备用。

1.2.3 大孔树脂的预处理^[13] 取大孔吸附树脂,浸泡 24 h(95%乙醇),除去悬浮物及杂质。采用湿法装柱,用 95%乙醇洗涤,洗脱液与水按照 1:2 混合,不产生浑浊,则洗涤完成。再用水洗至无醇味,备用。

1.2.4 大孔吸附树脂型号的筛选^[14-16] 见表 1。取预处理好的 D101,AB-8,DA201 大孔吸附树脂各 10 mL,分别装于同一规格的层析柱中。取样品溶液 40 mL,以

3 BV/h 流速进行动态吸附,完全吸附后静置 2 h。用水洗后,再用 100 mL 70%的乙醇进行洗脱,收集乙醇洗脱液,按照紫外分光光度法测定黄芪甲苷的含量,计算转移率:转移率(%)=100%×醇洗脱液中黄芪甲苷的量/样液中黄芪甲苷的量。

表 1 各型号大孔吸附树脂的转移率(%)

型号	D101	D201	AB-8
	7.63	13.57	21.00
转移率(%)	8.57	10.60	28.97
	8.21	11.86	26.67

1.2.5 上样量的确定 见表 2 和图 2。取预处理好的树脂装柱,将体积为 200 mL 的“1.2.2”项中的样品溶液,以 3 BV/h 的流速进行动态吸附,收集流出液,每 20 mL 收集 1 份,测定每份中黄芪甲苷的含量。计算黄芪甲苷的泄露百分率,绘制泄露曲线。结果确定 1 mL 树脂上样量为 5 mL 样品。

表 2 泄露百分率分析表

流份数	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
泄露百分率(%)	7.45	22.45	24.93	30.82	28.44	29.01	28.25	26.98	29.43	30.34	7.45	22.45

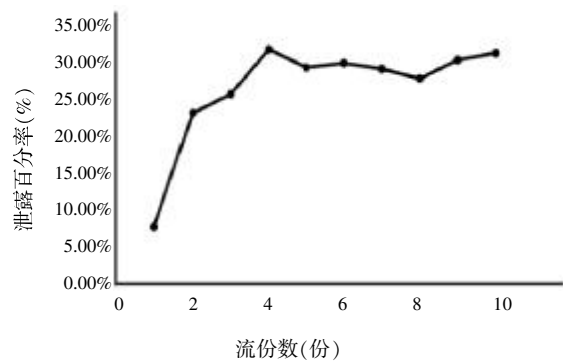


图 2 泄露百分率分析图

1.2.6 大孔树脂吸附黄芪甲苷最佳工艺的建立 1)吸附流速的考察。取预处理好的大孔吸附树脂 5 份,每份 10 mL 装柱,样品溶液 50 mL,分别按 1、2、3、4、5 BV/h 进行动态吸附,完全吸附后静置 2 h。收集吸附后的原液,测定黄芪甲苷的含量,计算转移率。结果表明最佳吸附流速为 1 BV/h,见图 3。2)上样样品 pH 值考察。取预处理好的大孔吸附树脂 5 份,每份 10 mL 装柱,样品溶液 50 mL,将原液分别调成 pH 为 3、4、5、6、7、8 进行吸附,完全吸附后静置 2 h。收集吸附后的原液,测定黄芪甲苷的含量。结果表明最佳吸附 pH 值为 5,见图 4。3)静态吸附时间的考察。取预处理好的大孔吸附树脂 5 份,每份 10 mL 装柱,样品溶液 50 mL,按 3 BV/h 进行动态吸附,吸附时间分别为 2、3、4、5、6、7、

8、9、10 h。收集吸附后的原液,测定其含量,计算转移率。结果表明最佳吸附时间为 8 h,见图 5。4)洗脱溶剂浓度的考察。取预处理好的大孔吸附树脂 5 份,按优化的动态吸附条件完全吸附,静置 2 h。先用水洗,再分别依次用 10%、30%、50%、70%、90%的乙醇各 100 mL 进行洗脱,洗脱流速为 3 BV/h,收集各洗脱液,测定黄芪甲苷的含量,计算转移率。结果表明最佳洗脱溶剂浓度为 50%,见图 6。5)洗脱流速的考察。取预处理好的大孔吸附树脂 5 份,按优化的动态吸附条件完全吸附,静置 2 h。先用 200 mL 水洗脱,100 mL 20%乙醇除杂,再用 100 mL 70%乙醇进行洗脱,洗脱流速分别为 1、2、3、4、5 BV/h,收集醇洗脱液,测定黄芪甲苷的量,计算转移率。结果表明最佳洗脱流速为 1 BV/h,见图 7。

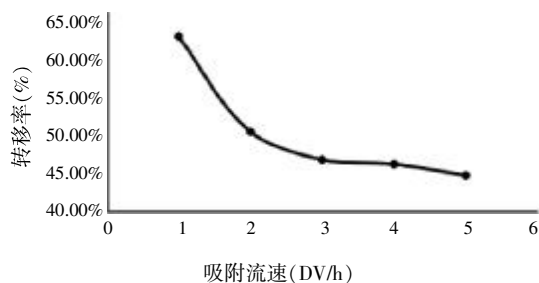


图3 吸附流速对吸附的影响

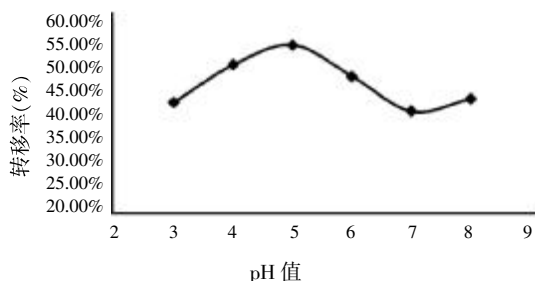


图4 上样样品 pH 对吸附的影响

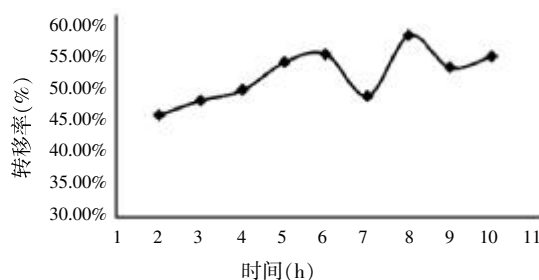


图5 上样时间对吸附的影响

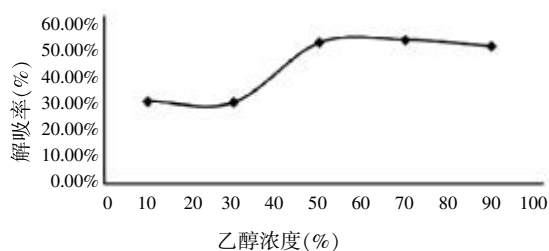


图6 洗脱浓度对解吸的影响

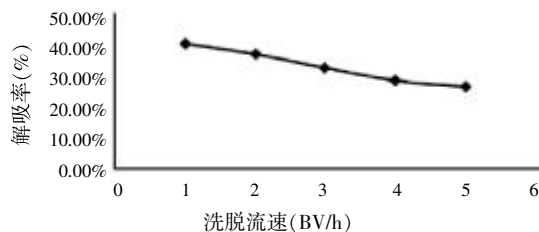


图7 洗脱流速对解吸的影响

1.2.7 最佳纯化工艺验证 见表 3。按照上述最佳工艺条件(上样流速 1 BV/h,上样 pH 5,静态吸附 8 h,乙醇浓度 50%,洗脱速度 1 BV/h)进行纯化,得到黄芪甲苷,按照含量测定的上述方法测定其得率,平均转移率为 76.38%。

表3 黄芪甲苷得率

编号	黄芪甲苷得率(%)
1	75.00
2	74.51
3	76.67
4	78.31
5	77.40

3 结论

黄芪甲苷纯化采用 AB-8 树脂进行纯化,采用单因素实验,考察了上样 pH 值、流速和静态吸附时间等 5 个单因素。考虑实验的时间和节约能源,最终选择上样流速为 1 BV/h,上样 pH 为 5,静态吸附 8 h,乙醇浓度为 50%,洗脱速度为 1 BV/h 的纯化条件,得到高得率、高含量的黄芪甲苷。

本文利用黄芪甲苷与显色剂结合在特定的波长下具有吸收光波的特性,采用紫外分光光度法对其进行检测。相对于高效液相法,其操作时间短,流程简便,更适用于大规模工业化检测。

参考文献

- [1] 左军,张文钊,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.
- [2] 范颖,乔铁,滕飞. 黄芪功效主治的衍化及其应用与发展[J]. 中华中医药杂志,2010,25(8):1164-1167.
- [3] 张蕾,高文远,满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(21):3203-3207.
- [4] 段亚丽,谢梅冬. 黄芪化学成分及其有效成分黄芪甲苷含量测定的研究现状[J]. 中国兽药杂志,2005,39(3):35-38.
- [5] 李锐,付铁军,及元乔,等. 膜黄黄芪与蒙古黄芪化学成分的高效液相色谱-质谱研究[J]. 分析化学,2005,33(12):1676-1680.
- [6] 李欢欣,郝桂明,赵春杰,等. 反相高效液相色谱法测定黄芪中黄芪甲苷的含量[J]. 中国药学杂志,2003,38(3):212-213.

(下转第 1925 页)

锦红汤保护脓毒症早期心肌损伤的临床研究*

孙丽华¹ 叶苗青¹ 宋景春² 刘月¹ 俞志刚¹ 阿里木江·牙生¹ 陈振翼¹ 方邦江^{1△}
(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2.中国人民解放军第九四医院,江西 南昌 330000)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1884-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.002

【摘要】 目的 观察锦红汤对脓毒症早期心肌损伤的保护作用。方法 60 例患者分为对照组与治疗组各 30 例,对照组给予西医常规治疗抗感染、液体复苏、营养支持、对症支持治疗和重要脏器功能支持治疗等。治疗组在西医常规治疗基础上加用锦红汤治疗。疗程 1 周。检测两组治疗前及治疗后血清心肌肌钙蛋白 I (cTn I)、心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B 型脑利钠肽(BNP)、血清降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平,以及 APACHE II 评分、SOFA 评分。结果 两组治疗前 APACHE II、SOFA 评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后两组 APACHE II、SOFA 评分与治疗前比较值均有不同程度下降(均 $P < 0.05$),且治疗组 APACHE II、SOFA 评分下降更明显(均 $P < 0.05$)。治疗前,两组外周血 cTnI、CK-MB、BNP 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。经过 7 d 治疗,治疗组 cTn I、BNP 水平与治疗前比较均降低(均 $P < 0.05$);但对对照组 cTn I 和 BNP 值与治疗前比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后治疗组 cTnI、BNP 水平优于对照组(均 $P < 0.05$)。两组治疗后 CK-MB 水平相较治疗前差别不大(均 $P > 0.05$)。治疗前,两组外周血 PCT、hs-CRP 水平比较,差异不明显(均 $P > 0.05$)。两组 PCT、hs-CRP 与治疗前比较均降低(均 $P < 0.05$),且治疗后治疗组 PCT、hs-CRP 水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。结论 锦红汤在西药常规治疗的基础上可以有效保护脓毒症早期出现的心肌损伤,改善患者的心脏功能。

【关键词】 脓毒症早期 cTn I CK-MB BNP PCT hs-CRP 锦红汤

Clinical Study on Protective Effect of Jinhong Decoction on Early Myocardial Injury in Sepsis SUN Lihua, YE Miaqing, SONG Jingchun, et al. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the protective effect of *Jinhong Decoction* on patients with early myocardial injury in sepsis. **Methods:** 60 patients with sepsis were randomly divided into the treatment group ($n = 30$) and the control group ($n = 30$). Both groups were treated with conventional therapy including anti-inflammation treatment, transfusion for resuscitation, nutritional support, symptomatic and supportive treatment and supportive treatment for keeping vital organ function. The treatment group was given *Jinhong Decoction* based on the conventional therapy with the course of 7 days, taking orally or nasal feeding twice a day. Before and after treatment, the peripheral blood concentrations of cTnI, CK-MB, BNP, PCT, hs-CRP, APACHE II and SOFA were detected. **Results:** Compared with before treatment, the treatment group decreased the levels of cTn I and BNP, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, cTn I and BNP values of the control group were not significantly different from those before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the treatment group was superior to the control group in reducing the level of cTn I and BNP, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). The CK and-MB levels were slightly decreased in the two groups after treatment, compared with those before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Compared with before treatment, the two groups could reduce the PCT and hs-CRP values, with statistical significance ($P < 0.05$). But after treatment, the treatment group was better than the control group in reducing the level of PCT and hs-CRP, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). There was no significant difference in APACHE II and SOFA scores between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, APACHE II, SOFA score values of the two groups decreased in varying degrees, but the treatment group decreased

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81573783;81273923)

△通信作者(电子邮箱:fangbj@163.com)

more significantly, and the difference between the two groups was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** *Jinhong Decoction* based on the conventional medical treatment can effectively protect against the myocardial damage in the early stage of sepsis, and improve the patient's cardiac function.

【Key words】 Sepsis in the early stage; cTn I; CK-MB; BNP; PCT; hs-CRP; *Jinhong Decoction*

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征, 发病率和病死率极高, 随病情进展可导致感染性休克和多器官功能障碍综合征, 而心肌损伤则是脓毒症重要并发症。脓毒症早期即存在心肌损伤, 包括心肌收缩和舒张功能障碍、射血分数降低以及心肌细胞超微结构的改变等等^[1-2], 其出现使得病情更加复杂, 临床治疗更加棘手。笔者在2016年1月至2017年5月间应用锦红汤治疗脓毒症早期心肌损伤患者30例, 取得良好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准均符合2008年ACCP/SCCM联席会提出的脓毒症诊断标准、2009年ACC/AHA成人心肌损伤诊断标准以及2011年脓毒症中西医结合诊治指南标准。排除既往有心脏病基础的患者; 合并其他可导致心肌受损的心脏疾病患者; 合并肿瘤及自身免疫性疾病的患者; 在入院前接受过心肺复苏术的患者; 有慢性肾功能不全病史者; 入院后24 h内死亡的患者; 妊娠或哺乳期妇女; 合并应激性溃疡伴消化道出血者; 不能正常进食且留置胃管失败者; 对本研究药物过敏者。

1.2 临床资料 选取2016年1月至2017年5月上海中医药大学附属龙华医院急诊住院(包括急诊E-ICU)符合脓毒症心肌损伤纳入标准的患者60例, 采用随机数字表法将患者随机分为对照组与对照组各30例。治疗组男性20例, 女性10例; 年龄64~75岁, 平均69.70岁。对照组男性19例, 女性11例; 年龄63~74岁, 平均68.63岁。两组性别、年龄差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组根据《2012年国际严重脓毒症和脓毒性休克治疗指南》^[3]给予西医常规治疗, 包括抗感染、液体复苏、营养支持、对症支持治疗和重要脏器功能支持治疗等。治疗组在西医常规治疗基础上加用锦红汤(生大黄9 g, 红藤15 g, 蒲公英30 g)治疗, 每日1剂, 水煎取汁200 mL, 分2次口服或鼻饲。两组疗程均为7 d。

1.4 病情评估 采用SOFA评分与APACHE II评分表评价疾病严重程度, 分数越低, 疾病严重程度越低。

1.5 观察指标 分别于治疗前后采用ELISA法检测血清心肌肌钙蛋白I(cTn I)、心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)、B型脑利钠肽(BNP)水平; 采用免疫单扩散试验法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平, 采用半定量固相免疫测定法测定降钙素原(PCT)水平。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较用配对t检验, 组间比较用独立样本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APACHE II评分与SOFA评分比较 见表1。结果示, 两组治疗前APACHE II、SOFA评分差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗后两组APACHE II、SOFA评分与治疗前比较均有不同程度下降(均 $P < 0.05$), 且治疗组APACHE II、SOFA评分下降更为明显(均 $P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后APACHE II评分与SOFA评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	APACHE II评分	SOFA评分
治疗组 (n=30)	治疗前	19.23±1.81	9.57±1.21
	治疗后	8.92±1.67 [△]	2.18±0.04 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	18.96±1.27	9.62±1.10
	治疗后	13.72±2.06*	6.19±1.86*

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 两组治疗前后外周血cTnI、CK-MB、BNP水平比较 见表2。结果示, 治疗前两组外周血cTn I、CK-MB、BNP水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。经过7 d治疗, 治疗组cTn I、BNP水平与治疗前比较均降低(均 $P < 0.05$); 但对照组cTn I和BNP值与治疗前比较, 差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 治疗后治疗组cTn I、BNP水平优于对照组(均 $P < 0.05$)。两组治疗后CK-MB水平相较治疗前差别不大(均 $P > 0.05$)。

表2 两组治疗前后cTn I、CK-MB、BNP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	cTn I (ng/mL)	CK-MB (ng/mL)	BNP (pg/mL)
治疗组 (n=30)	治疗前	1.62±1.34	3.33±0.91	739.98±1080.20
	治疗后	0.08±0.07 [△]	2.64±0.79	216.37±222.04 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	1.65±3.20	3.13±0.82	756.89±1117.26
	治疗后	1.56±3.16	2.91±0.84	943.70±1298.36

2.3 两组治疗前后外周血PCT、hs-CRP水平比较 见表3。结果示, 治疗前两组外周血PCT、hs-CRP水平比较, 差别均不大(均 $P > 0.05$)。治疗后两组PCT、hs-CRP与治疗前比较均降低(均 $P < 0.05$), 且治疗组PCT、hs-CRP水平低于对照组(均 $P < 0.05$)。

3 讨论

脓毒症是由一系列炎性、免疫细胞及其衍生的多

表 3 两组治疗前后 PCT、hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	PCT(ng/mL)	hs-CRP(mg/L)
治疗组 (n=30)	治疗前	23.10±2.00	54.81±24.57
	治疗后	2.80±0.50 [△]	12.84±7.63 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	22.90±1.80	50.47±20.38
	治疗后	4.10±0.30 [*]	17.46±9.89 [*]

种炎症介质、细胞因子、凝血物质、氧自由基等参与的错综复杂且具有网络特征的病理生理反应过程,可使多个器官系统发生功能障碍或衰竭,其中心脏为易损器官之一^[4-6]。脓毒症时心功能极易受损,发病机制主要有循环中心肌抑制物、线粒体功能障碍、心肌细胞内钙稳态失衡及心肌细胞凋亡^[7]。脓毒症时快速大量液体复苏治疗使心室充盈压力和心肌张力急剧升高,也可导致心肌细胞受损^[8]。血清学指标 cTn I、CK-MB、BNP、PCT、hs-CRP 等均是判断脓毒症心肌损伤,判断心功能预后的常用实验室指标^[9]。

上海中医药大学已故著名中医学专家顾伯华教授遵循“六腑以通为用”的理论,自创锦红汤治之,临床每获良效。方中大黄别名锦纹,味苦寒,《神农本草经》载“破癥瘕积聚,留饮宿食,荡涤肠胃,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”,是清热通下之要药,为方中之君;红藤长于清热解毒、消痈止痛,与大黄配伍,能增强大黄的清热泻火之功,为臣药(锦红之名即由方中君、臣药而来);蒲公英长于清热解毒散结,与大黄、红藤合用,既可增加全方的清热通下功效,又能弥补大黄、红藤利湿方面的相对不足。诸药合用,共奏清热解毒、通里攻下之功。从药理学来看,锦红汤具有直接抑杀细菌、降低内毒素含量、防治细菌移位、调整免疫功能、保护肝肾功能等药理作用^[10-14]。

脓毒症早期 hs-CRP 能够诱发炎症因子高表达,加剧炎症反应,引起心肌缺血、缺氧,造成凝血系统激活,进一步恶化心功能,加重心衰^[15]。PCT 作为最准确的脓毒症诊断血清学指标,一些并发症如器官衰竭的出现,提示疾病已至进展期。因此早期通过 PCT 测定来确诊全身性炎症和脓毒症非常重要。两组均可降低 PCT、hs-CRP 水平,锦红汤在降低脓毒症早期患者 PCT、hs-CRP 水平方面优于西药常规治疗,可能与其能抑制内皮细胞分泌、表达炎症趋化因子和黏附分子,减轻炎症反应,保护血管内皮功能,减轻心肌缺血缺氧损伤和保护心功能有关。

cTn I 是被公认为能够反映心肌损伤的严重程度的“金标准”,脓症患者出现 cTn I 水平进行性升高可以提示病情进行性加重,可能存在心脏能障碍和预后不良。脓毒症时导致 cTn I 升高的机制包括心肌缺血再灌注损伤和内毒素、炎症因子、氧自由基对心肌细胞的直接损伤^[16]。BNP 是心衰定量标志物,近年来研

究证实 BNP 也可用作衡量脓毒症时的心肌功能障碍的指标,动态监测 BNP 有助于脓毒症心肌损伤的早期诊断和预测预后。脓毒症时 BNP 升高的主要机制有内毒素和炎症因子介导,心室容量过重或心室扩张^[17]。

本研究结果显示在为期 1 周的治疗时间内,治疗组在改善脓毒症早期 cTnI、BNP 水平方面优于西药基础治疗组,表明锦红汤通过积极抑制内毒素和炎症反应,减轻心肌细胞损伤,改善心室扩张和容量负荷过重。锦红汤对于脓毒症早期的心肌保护作用,改善心功能,为脓毒症病情进展到多脏器功能障碍或休克期起到了早期截断作用。两组在治疗后 CK-MB 水平相较治疗前差别不大(均 $P>0.05$),推测由于心肌损伤指标 cTn I 的特异性和敏感性优于 CK-MB,因此在治疗期间未能体现优势,可能随之治疗时间延长有所体现。

APACHE II 评分与 SOFA 评分均与病情严重程度密切相关,病情越重其分值越高,两组治疗前 APACHE II、SOFA 评分差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后两组 APACHE II、SOFA 评分与治疗前比较均有不同程度下降(均 $P<0.05$),且治疗组 APACHE II、SOFA 评分下降更明显(均 $P<0.05$)。但后续动态观察其变化对于严重脓毒症患者的病情变化及判断预后更有意义。

综上所述,锦红汤联合西药常规治疗可以降低脓毒症早期 cTnI、BNP、PCT、hs-CRP 水平,改善 APACHE II 和 SOFA 评分,优于单用西药常规治疗,表明锦红汤联合西药常规治疗可以改善减轻炎症反应,保护心肌损伤,改善患者心功能。

参 考 文 献

- [1] Pulido JN. Clinical spectrum, Frequency, and significance of myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock [J]. Mayo Clinic Proceedings, 2012(7):620-628.
- [2] L, L., et al. Role of mitochondrial damage during cardiac apoptosis in septic rats [J]. Chin Med J (Engl), 2013(10): 1860-1866.
- [3] Romero Bermejo FJ, Ruiz Bailen M, Gil Cebrian J, et al. Sepsis-induced cardiomyopathy [J]. Curr Cardio Rev, 2011, 7(3):163.
- [4] Muller Werdan U, Buerke M, Ebel H, et al. Septic cardiomyopathy: A not yet discovered cardiomyopathy [J]. Exp Clin Cardiol, 2006, 11(3):226.
- [5] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis-campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):580.
- [6] Krishnagopalan S, Kumar A, Parrillo JE. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis [J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 8(5):376-388.

消风宣窍汤联合鼻用激素治疗变应性鼻炎 近期疗效及对血清EOS、CSF水平和 免疫细胞功能的影响*

史 军¹ 刘 玉^{2△}

(1.江苏省中医院,江苏 南京 210029;2.江苏省南京市中西医结合医院,江苏 南京 210029)

中图分类号:R765.21 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1887-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.003

【摘要】目的 观察消风宣窍汤联合鼻用激素治疗变应性鼻炎(AR)近期疗效及其血清嗜酸粒细胞(EOS)、集落刺激因子(CSF)水平和免疫细胞功能的影响并探讨其机制。**方法** 130例AR患者按照随机数字表法分为观察组和对照组各65例,两组均给予健康教育、饮食指导等基础干预,对照组另予鼻用激素治疗,观察组在对照组基础上联合消风宣窍汤治疗。比较两组中医证候积分和生活质量评分、临床疗效,检测血清EOS、CSF水平和免疫细胞功能。**结果** 治疗后两组中医证候积分,生活质量评分显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组总有效率92.31%显著高于对照组80.00%($P<0.05$);治疗后两组血清EOS、CSF水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),两组CD8⁺水平显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 消风宣窍汤联合鼻用激素可有效改善AR患者血清EOS、CSF水平和免疫细胞功能,提高临床疗效和生活质量。

【关键词】 变应性鼻炎 消风宣窍汤 鼻用激素 嗜酸粒细胞 免疫细胞功能

Short-term Effect of Xiaofeng Xuanqiao Decoction Combined with Nasal Hormone on Allergic Rhinitis and Influence on Serum EOS, CSF Levels and Immune Cell Function SHI Jun, LIU Yu. Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, China.

【Abstract】Objective: To observe short-term effect of Xiaofeng Xuanqiao Decoction combined with nasal hormone in treatment of allergic rhinitis (AR) and influence on serum eosinophils (EOS), colony stimulating factor (CSF) levels and immune cell function. **Methods:** 130 cases of patients with AR were selected as the study objects, and were divided into the observation group and the control group according to random number table method, 65 cases in each group. Both groups were given basic intervention, such as health education and diet guidance. On the basis, the control group were given nasal hormone therapy, and the observation group were combined with Xiaofeng Xuanqiao Decoction on the basis of the control group. TCM symptom scores, quality of life score, and clinical efficacy were observed, and serum EOS, CSF levels and immune cell function were detected in the two groups. **Results:** After treatment, TCM symptoms scores and quality of life score were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 92.31%, significantly higher than that of the control group (80.00%) ($P<0.05$). After treatment, serum EOS and CSF levels were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). CD8⁺ level was significantly higher than that before treatment in the two groups ($P<0.05$), and that in the observation group was significantly higher

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81674035);中国博士后科学基金第59批面上资助项目(2016M591892);江苏省中医药局科技项目(LZ13055)

△通信作者(电子邮箱:liuyu19685@sina.com)

than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiaofeng Xuanqiao Decoction combined with nasal hormone can effectively improve serum EOS, CSF levels and immune cell function of patients with AR, and improve clinical efficacy and quality of life.

【Key words】 Allergic rhinitis; Xiaofeng Xuanqiao Decoction; Nasal hormone; Eosinophils; Immune cell function

变应性鼻炎(AR)属于耳鼻咽喉科常见疾病,临床表现为鼻痒、流清涕、嗅觉功能障碍等,其发病率呈上升趋势。有资料显示^[1],在人群中 AR 发病率高达25%,如不能及时控制,可诱发中耳炎、支气管哮喘以及鼻窦炎等疾病,严重影响患者生活质量。目前西医多采用激素吸入法治疗该病,糠酸莫米松鼻喷雾剂是较为常见的鼻用激素,能够缓解临床症状,但长期使用可破坏鼻黏膜,引起头痛、鼻出血等不良反应,停用后易复发,整体治疗效果欠佳^[2]。中医强调辨证治疗,并从整体出发对临床症状进行深入研究,在改善和治疗 AR 方面具有独特优势^[3]。基于此,本研究在糠酸莫米松鼻喷雾剂基础上联合消风宣窍汤治疗 AR 患者,旨在为此类患者临床治疗方案的选择提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《变应性鼻炎诊断和治疗指南》^[4]中关于 AR 的诊断标准。中医诊断标准参考《中医耳鼻咽喉口腔科学》^[5]中关于 AR 诊断标准,结合临床表现拟定。纳入标准:符合西医、中医诊断标准;年龄 ≥ 18 岁;经医院伦理委员会批准,患者均知情同意;依从性好,配合本次研究者。排除标准:对本研究所用药物过敏者;患有心、脑、肾、肝等原发性疾病;妊娠及哺乳期妇女;严重酒精或药物滥用史;特异性、血管运动性或其他类型鼻炎;近4周内接受抗炎、糖皮质激素等药物治疗者;患有视听、失语、认知等功能障碍;近半年内接受免疫治疗者;合并呼吸道感染或其他过敏性疾病。

1.2 临床资料 选取2016年4月至2017年3月笔者所在医院收治的130例AR患者作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组各65例。观察组男性37例,女性28例;年龄18~65岁,平均(32.59 \pm 10.14)岁;病程1~7年,平均(3.69 \pm 1.12)年;疾病分类为间歇性、持续性分别为46例、19例;轻度、中度、重度分别为30例、25例、10例。对照组男性34例,女性31例;年龄20~64岁,平均(32.68 \pm 10.25)岁;病程1~8年,平均(3.79 \pm 1.15)年;疾病分类为间歇性、持续性分别为44例、21例;轻度、中度、重度分别为31例、23例、11例。两组性别、年龄、病程、疾病分类和分度等基础资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予健康教育和饮食指导等基础干预,具体包括详解介绍 AR 发病机制、治疗状况、预后以及相关注意事项,忌食辛辣、油腻、刺激性食物,补充微量元素。对照组另予鼻用激素治疗,即

糠酸莫米松鼻喷雾剂(规格:50 μ g/揆,国药准字:H20113481,浙江仙琚制药股份有限公司)于晨间每侧鼻孔均喷2次,200 μ g/d,疗程4周,持续治疗2个疗程。观察组在对照组基础上联合消风宣窍汤:辛夷花、乌梅、广地龙、五味子、胆南星各6g,炙麻黄、桂枝各3g。上述药物加水500 mL并浸泡2 h,大火煮沸后改为文火煎煮0.5 h,分早晚饭后温服,每日1剂。疗程4周,持续治疗2个疗程。

1.4 观察项目 1)临床症状。对上述主症和次症进行积分,分别于治疗前、治疗后按照症状正常、轻度、中度、重度将主症和次症依次记为0~6分、0~3分,分值越高,则提示症状越严重。2)生活质量。分别于治疗前、治疗后参照鼻结膜炎生存质量量表(RQLQ)^[6]进行评估,内容包括活动受限、眼部症状以及睡眠、眼部、鼻部问题等7个维度共28个项目,每个维度均为0~6分,分值越高,则提示该维度病情越严重。3)血清嗜酸粒细胞(EOS)、集落刺激因子(CSF)水平。分别于治疗前、治疗后对血清EOS、CSF水平进行检测,具体为采集患者清晨时外周静脉血2 mL,其中EOS采用全自动血液分析仪检测,CSF严格按照试剂盒说明书采用酶联免疫吸附试验法检测。4)免疫细胞功能。分别于治疗前、治疗后采用全自动生化分析仪检测患者细胞免疫功能,具体是CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7],并结合中医证候疗效指数进行判定。临床控制:鼻塞、鼻痒、流涕等临床症状完全消失,疗效指数 $>95\%$ 。显效:鼻塞、鼻痒、流涕等临床症状显著改善,擤鼻次数 ≤ 4 次,疗效指数为65%~95%。有效:鼻塞、鼻痒、流涕等临床症状有所缓解,擤鼻次数为5~9次,疗效指数为26%~65%。无效:未达到上述标准(疗效指数 $<26\%$)或病情加重。总有效率=临床控制+显效+有效/总例数。

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,用 t 检验;计数资料用率描述,用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分和生活质量比较 见表1。治疗后两组中医证候积分、生活质量评分显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后血清EOS、CSF水平比较 见表2。治疗后两组血清EOS、CSF水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后中医证候积分和生活质量评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	中医证候积分	生活质量评分
观察组 (n=65)	治疗前	23.37±5.19	35.46±6.38
	治疗后	10.42±3.11* [△]	14.28±4.16* [△]
对照组 (n=65)	治疗前	23.49±5.21	35.67±6.54
	治疗后	12.65±3.12*	19.39±4.20*

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

表2 两组治疗前后血清EOS、CSF水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	EOS(%)	CSF(ng/L)
观察组 (n=65)	治疗前	5.78±1.36	42.58±7.34
	治疗后	3.17±1.01* [△]	21.54±4.26* [△]
对照组 (n=65)	治疗前	5.94±1.23	42.65±7.46
	治疗后	3.65±1.12*	29.73±4.51*

2.3 两组治疗前后免疫细胞水平比较 见表3。治疗后两组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平显著低于治疗前(P<0.05), 且观察组显著低于对照组(P<0.05); 两组CD8⁺水平显著高于治疗前(P<0.05), 且观察组显著高于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后免疫细胞水平比较(% , $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 (n=65)	治疗前	73.49±10.18	56.32±7.24	23.51±3.39	1.81±0.34
	治疗后	62.54±9.25* [△]	47.65±6.32* [△]	35.46±4.28* [△]	1.14±0.21* [△]
对照组 (n=65)	治疗前	73.52±10.23	56.28±7.35	23.64±3.25	1.76±0.35
	治疗后	67.26±9.31*	51.62±6.27*	29.86±4.27*	1.45±0.30*

2.4 两组临床疗效比较 见表4。观察组总有效率为92.31%, 显著高于对照组的80.00%(P<0.05)。

表4 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	65	16	35	9	5	60(92.31) [△]
对照组	65	4	30	18	13	52(80.00)

与对照组比较, [△]P<0.05。

3 讨论

AR 多由 IgE 介导, 由于机体接触变应原, 从而激发大量递质进入血液, 再加上细胞因子的参与, 从而引发免疫反应^[8]。在免疫反应中, 嗜酸性粒细胞、淋巴细胞等炎症细胞均具有重要参与作用, 其中 T 淋巴细胞作用最为关键, CD4⁺、CD8⁺是其亚群, 前者具有辅助和诱导作用, 通过释放淋巴因子从而加快免疫反应进程, 其功能增强时可引起超敏反应^[9]。后者对细胞毒具有抑制作用, 其功能增强表明机体出现免疫缺陷, 在健康机体中, CD4⁺/CD8⁺处于动态平衡状态, 变应原进入机体后, 可引起强烈免疫反应, 进而产生组胺、白三

烯等生物活性因子, 引发 AR 产生^[10]。此外在 AR 的免疫学基础中, Th1、Th2 细胞间免疫失衡, 后者可刺激 B 细胞产生抗体, 从而分泌 CSF, 导致免疫应答异常, 进而诱发 I 型变态反应^[11]。大量研究证实^[12], AR 的发生伴随 EOS 聚集, 在发病过程中, EOS 增多并通过与趋化因子作用, 向鼻黏膜浸润并大量聚集, 加剧变态反应。EOS 不仅可以反映炎症状态, 还能反映病情严重程度^[13]。由此可见, 改善患者血清 CSF、EOS 水平, 提高其免疫细胞功能, 对于预防和治疗 AR 具有重要意义。

目前糠酸莫米松鼻喷雾剂是治疗 AR 常用药物, 其能够快速作用于鼻黏膜局部, 病变部位药物浓度高, 生物利用度较小, 并能抑制炎症介质合成, 减轻鼻塞、鼻痒等临床症状^[14]。但单纯使用作用靶点单一, 不能有效阻断白三烯合成, 长期使用易成瘾, 还可引起鼻干、鼻出血等不良反应, 甚至造成药物性鼻炎, 安全性欠佳^[15]。

中医学将 AR 归于“鼻鼽”范畴, 认为该病与肾、肺、脾等有关, 《灵枢·本神》指出: 肺气虚则鼻塞不利、少气; 《素问·宣明五气论篇》论述: 五气所病, 肾为欠为嚏; 《明医指掌·鼻证》指出: 肺热, 鼻塞流清水; 《素问·玉机真藏论》中论述: 中央土以灌四傍……则令人九窍不通。中医认为该病病机是先天禀赋不足、脏腑虚损、腠理疏松、外感六淫、卫表不固; 正气亏损、外邪侵袭、脾失健运、浊阴扰窍、肾气不足、津液不化、脾虚胃弱、气化乏源、津液内停、痰浊互结、上扰鼻窍、发为鼻鼽^[16]。中医治疗该病原则为清宣肺气、滋肝补肾、益气健脾、活血化瘀^[17]。消风宣窍汤属于经验方剂, 方中乌梅性平, 归于脾经和肺经, 具有敛肺涩肠、生津活血之功效; 五味子性温, 归于肺经和肾经, 可宁心安神、敛肺滋肾; 广地龙性寒, 对于肝、肾、膀胱三经, 善清热息风、舒经通络; 炙麻黄性温, 具有宣肺平喘、辛温散寒之功效; 桂枝性温, 可透营达卫、活血化瘀; 辛夷花性温, 善发散风寒、通鼻利窍; 胆南星性凉, 具有息风祛痰、清热解毒之功效。上述药物共奏通络宣窍、疏风解表、调和营卫之功效。现代药理研究表明^[18], 炙麻黄中有效成分麻黄碱能够促进鼻黏膜血管收缩, 改善鼻通气, 并可引流分泌物, 其挥发油也具有较强抗炎作用。此外麻黄水提物能够抑制过敏介质释放, 兴奋 A-肾上腺素受体, 减轻鼻黏膜水肿, 从而预防和治疗 AR。桂枝具有抗过敏作用, 对 IgE 介导的肥大细胞脱颗粒具有抑制作用^[19]。辛夷花对过敏介质具有拮抗作用, 能够抑制肥大细胞脱颗粒, 并减少过敏物质释放。广地龙中有效成分次黄嘌呤具有免疫抑制作用, 并能够对抗组胺, 减少血清 IgE 抗体形成^[20]。乌梅能够对抗蛋白质过敏性, 并能够对抗组胺休克。五味子能够抑制过敏反应, 并能够有效调节 T 淋巴细胞功能。

本研究结果显示, 观察组中医证候积分、生活质量

评分改善优于对照组,提示采用消风宣窍汤联合鼻用激素可有效改善AR患者临床症状,提高生活质量。本研究对与疾病相关的血清EOS、CSF水平进行检测,结果显示:观察组EOS、CSF水平改善优于对照组,提示二者联合使用能够有效改善血清EOS、CSF水平。分析原因与消风宣窍汤中有效成分能够抑制过敏反应,并具有较强抗炎作用有关。AR属于免疫系统疾病,本研究采用全自动生化分析仪检测患者免疫细胞功能,结果显示:观察组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平改善优于对照组,提示二者联合使用能够改善AR患者免疫细胞功能。分析原因与消风宣窍汤中的五味子、广地龙具有调节T淋巴细胞作用有关。本研究对临床疗效进行观察,结果显示观察组总有效率高于对照组,提示二者联合使用可提高治疗效果。

综上所述,采用消风宣窍汤联合鼻用激素治疗AR患者,能够有效改善临床症状,提高生活质量,改善血清EOS、CSF水平和CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平,提高临床疗效。但由于本研究样本数量较少,再加上治疗时间较短,未对远期疗效进行观察,研究结果存在不足之处,今后将扩大样本数量进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 张东晓,王赛.健脾止鼾汤治疗变应性鼻炎脾气虚弱证临床研究[J].中医学报,2017,35(8):1543-1546.
 [2] 贾明辉,陈晓云,张悦,等.鼻用激素联合氯雷他定或孟鲁司特钠治疗变应性鼻炎的疗效分析[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,31(5):369-373.
 [3] 蔺婷,胡晶,田道法,等.益气止鼾汤联合鼻用激素治疗变应性鼻炎的临床观察[J].辽宁中医杂志,2017,44(3):516-518.
 [4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编委会.变应性鼻炎诊断和治疗指南[J].中国临床医生,2010,38(6):67-68.
 [5] 王永钦.中医耳鼻咽喉口腔科学[M].北京:人民卫生出版社,2001.
 [6] 罗秋兰.鼻结膜炎生存质量量表中文版本的临床应用及评价[D].广州:广州中医药大学,2008.
 [7] 中华人民共和国卫生部.中医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.
 [8] 高小平,周宇,冯宇宇,等.鼻用糖皮质激素结合鼻腔冲洗治疗变应性鼻炎的疗效观察[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(9):702-706.
 [9] 王丽丽.苍耳洗剂治疗肺气虚寒型鼻鼾(变应性鼻炎)效果及T淋巴细胞亚群变化观察[J].白求恩医学杂志,2016,14(4):471-472.
 [10] 沈红娟.消敏方合雷火灸辅助布地奈德吸入治疗变应性鼻炎临床观察[J].中国中医急症,2016,25(3):548-550.
 [11] 吴晴伟,王珮华,洪宾,等.生理海水辅助鼻用激素治疗常年性变应性鼻炎的疗效观察[J].中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志,2015,23(6):408-410.
 [12] 宁学松,侯琳琳.辛芩颗粒联合氯雷他定用于变应性鼻炎的临床评价及对患者血清EOS、CSF、TNF-α水平的影响[J].中国生化药物杂志,2017,37(4):81-83.
 [13] 朱立新.丙酸氟替卡松联合枸地氯雷他定治疗对变应性鼻炎患者血清EOS、CSF和IL-5水平的影响[J].临床和实验医学杂志,2016,15(24):2405-2408.
 [14] 冯韶燕,樊韵平,李磊,等.白三烯受体拮抗剂联合鼻用激素治疗变应性鼻炎的系统评价[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,29(3):207-211.
 [15] 谢晓红,胡志邦,宋盼盼,等.舌下含服粉尘螨滴剂联合鼻用激素治疗变应性鼻炎疗效观察[J].山东大学耳鼻喉眼学报,2014,28(5):34-37.
 [16] 魏肖云,李萌,汪受传,等.汪受传教授以消风法为主治疗小儿变应性鼻炎的经验[J].时珍国医国药,2015,26(1):214-215.
 [17] 陶嘉磊,汪受传,姜茗宸,等.消风宣窍汤对小鼠变应性鼻炎模型效应机制研究[J].南京中医药大学学报,2017,33(2):212-216.
 [18] 罗恬,吴秦川,王乃平.桂枝加黄芪汤对肺气虚寒型变应性鼻炎的疗效及部分机制分析[J].世界中医药,2016,11(12):2584-2587.
 [19] 朱宏伟.消风宣窍汤治疗儿童变应性鼻炎30例临床观察[J].亚太传统医药,2015,11(22):125-127.
 [20] 张志敏,李国义,陈向军,等.小青龙汤联合布地奈德鼻喷剂治疗变应性鼻炎临床研究[J].河南中医,2015,35(8):1743-1745.

(收稿日期 2017-07-27)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

100例急性心梗患者中医体质与证候的相关性研究*

肖蕾¹ 欧洋² 李京³ 王建华¹ 杨关林^{1△}

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110032;2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110034;3.沈阳军区总医院,辽宁 沈阳 110016)

中图分类号:R542.2+2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1891-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.004

【摘要】目的 观察100例急性心肌梗死(AMI)患者的生活习惯,中医体质类型分布和证候特点及二者的相关性。**方法** 采用流行病学横断面调查法,对100例AMI患者进行中医体质及生活习惯的问卷调查,参照王琦“体质九分法”并结合中医理论最终得出体质辨识结果,并根据中医四诊资料进行证候诊断,采用Pearson相关分析法探讨中医体质类型和证候的相关性。**结果** 生活习惯调查结果显示,多数患者有嗜食油腻、大量饮酒、思虑过度、缺乏运动、精神紧张、急躁易怒等不良生活习惯,前3位分别为:嗜食油腻42例(42.00%)、思虑过度25例(25.00%)、缺乏运动24例(24.00%)。100例患者中,平和质3例,特禀质1例,其余96例全部为病理体质,如果兼杂质者按每种体质出现频次统计,则最常见者为脾虚质,其次为痰湿质、气郁质、湿热质、气虚质、阴虚质、血瘀质、阳虚质、平和质、异禀质;中医辨证结果显示最常见的证型是痰浊瘀阻证,占39.00%,其次为气阴两虚证(22.00%),气虚血瘀证(18.00%),气滞血瘀证(11.00%),阴寒凝滞证(6.00%),阳气虚衰证(4.00%)。主要偏颇体质类型与证候相关分析显示,脾虚质与痰浊瘀阻证、气虚血瘀证、气阴两虚证呈正相关;痰湿质与痰浊瘀阻证、气滞血瘀证呈正相关;气郁质与气滞血瘀证、痰浊瘀阻证呈正相关;湿热质与痰浊瘀阻证呈正相关;气虚质与气阴两虚证、气虚血瘀证呈正相关;阴虚质与气阴两虚证呈正相关;血瘀质与气滞血瘀证、气虚血瘀证、气阴两虚证呈正相关;阳虚质与阴寒凝滞证、阳气虚衰证呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** AMI患者体质类型以脾虚质、痰湿质最为常见,证候特点以痰浊瘀阻证最为常见,体质类型与AMI的证候具有明显的相关性,是其高危因素和重要特质。其中脾虚质多为痰浊瘀阻证、气虚血瘀证、气阴两虚证;痰湿质表现为痰浊瘀阻证、气滞血瘀证。这些体质和证候的形成可能与嗜食油腻、思虑过度、缺乏运动等现代人的不良生活习惯相关。

【关键词】 急性心肌梗死 脾虚 中医体质 证候 生活习惯 相关性

Correlation between TCM Constitution and Syndrome in 100 Patients with Acute Myocardial Infarction

XIAO Lei, OU Yang, LI Jing, et al. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, China.

【Abstract】 Objective: To explore the living habits of 100 patients with acute myocardial infarction (AMI), the distribution of TCM constitution type and syndrome characteristics, and the correlation between the two. **Methods:** Epidemiological cross-sectional survey was used to investigate the TCM constitution and living habits of 100 AMI patients. The patients' TCM constitution was identified according to TCM theory combined with the "Nine kinds of TCM constitution" which came from Wang Qi, and the syndrome was diagnosed according to the diagnostic information of traditional Chinese medicine, to explore the relationship between TCM Constitution and syndrome by using Pearson correlation analysis. **Results:** Living habits survey showed that the majority of patients had addicted to greasy food, excessive drinking, excessive thinking, lack of exercise, mental stress, irritability and other bad habits. The top three were: eating greasy food in 42 cases (42.00%), excessive thinking in 25 cases (25.00%), lack of exercise in 24 cases (24.00%). Among the 100 patients, 3 were mild and 1 were special. The remaining 96 cases were all pathological. If the frequency of each physical constitution was different, the most common one was spleen deficiency, followed by phlegm dampness, Qi depression, damp heat, Qi deficiency, Yin

*基金项目:国家重点基础研究发展计划("973"计划)(2013CB532004);辽宁省自然科学基金(20170540622)

△通信作者(电子邮箱:fuxuan15@163.com)

deficiency, blood stasis, Yang deficiency, Qi and Yin, gentle quality, and exceptional quality. According to the results of TCM syndrome differentiation, the most common type was phlegm and blood stasis syndrome, accounted for 39.00%, followed by Qi and Yin deficiency syndrome (22.00%), Qi deficiency and blood stasis syndrome (18.00%), and Qi stagnation and blood stasis syndrome (11.00%), Yin cold stagnate syndrome (6.00%), and syndrome of deficiency of Yang Qi (4.00%). The main biased constitution type and Syndrome Correlation analysis showed that spleen deficiency and phlegm turbidity stasis syndrome, Qi deficiency and blood stasis syndrome, Qi and Yin deficiency syndrome were positively correlated; phlegm dampness and phlegm turbidity stasis syndrome, Qi stagnation and blood stasis syndrome were positively correlated; there was a positive correlation between Qi stagnation and Qi stagnation and blood stasis syndrome and phlegm turbidity stasis syndrome; there was a positive correlation between dampness heat and phlegm turbidity and blood stasis syndrome; there was positive correlation between Qi deficiency and Qi Yin two deficiency syndrome and Qi deficiency and blood stasis syndrome; Yin deficiency and Qi deficiency and blood stasis were positively correlated; Qi stagnation and blood stasis, Qi deficiency and blood stasis, Qi and Yin deficiency was positively correlated; Yang deficiency and stagnation of Yin cold, Yang Qi deficiency syndrome was positively correlated ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Spleen deficiency and phlegm dampness are the most common type of the constitution type of AMI patients, and syndrome characteristics are most common in phlegm and blood stasis syndrome, and the type of constitution has obvious correlation with syndrome of AMI, which is the high risk factor and important characteristics. Among them, the spleen deficiency is mostly phlegm and blood stasis syndrome, Qi deficiency and blood stasis syndrome, and syndrome of deficiency of both Qi and Yin; phlegm dampness is manifested as stagnation of phlegm and blood stasis and stagnation of Qi and blood stasis. The formation of these constitutions and syndromes may be related to unhealthy habits such as eating greasy food, excessive thinking, lack of exercise and so on.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Spleen deficiency; TCM constitution; Syndrome; Life habit; Correlation

急性心肌梗死(AMI)为心肌供需不平衡引起心肌组织损伤所致的临床综合征^[1]。AMI 目前已成为当今社会严重危害人类健康、影响人们生活质量的最常见心血管疾病之一,是全球范围内致残、致死最主要的疾病之一。美国每年约 100 万人患心肌梗死(MI),600 万人因怀疑 MI 入院,46 万人死于与冠脉相关的疾病^[2]。近些年,随着我国生活方式的改变和饮食结构的变化,AMI 的发病率和病死率日益增长^[3]。根据中医体质学所述,体质是人群中的个体,禀受于先天,受后天影响,在其生长、发育和衰老过程中所形成的与自然、社会环境相通应的相对稳定的人体个性特征^[4]。这种特质可以反映人群与人群之间的生命状态的异同,并对疾病的易感性其所产生病变类型的倾向性及疾病的传变产生影响。本研究旨在探索急性心肌梗死(AMI)患者的生活习惯,中医体质类型分布和证候特点及二者的相关性,充分发挥中医“治未病”优势,为从人群角度预防 AMI 提供中医特色的手段和方法。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:符合 2012 ESC/ACCF/AHA/WHF 心肌梗死第 3 次全球统一定义。心脏坏死标志物及心肌酶谱:以肌钙蛋白为首要观察指标,病发 6~48 h 内可有肌酸磷酸激酶(CPK),谷草转氨酶(GOT),乳酸脱氢酶(LDH)显著增高。症状:疼痛(最先出现的症状);发热,出汗,心动过速等;胃肠道反应;心律失常;心力衰竭等。体征:主要见于心脏浊音界轻度或中度扩大,心尖区第一心音减弱等。出现宽而深的 Q 波

(病理性 Q 波);S-T 段抬高呈弓背向上,T 波倒置。超声心电图:心肌振幅呈节段性降低。实验室检查:白细胞增多,血沉加快,血和尿肌红蛋白增高。标准参照《中医病证诊断疗效标准》^[5]拟定,AMI 中医辨证可分为以下类型:痰浊瘀阻证、气阴两虚证、气虚血瘀证,气滞血瘀证,阴寒凝滞证,阳气虚衰证。纳入标准:诊断符合 2012 ESC/ACCF/AHA/WHF 心肌梗死第 3 次全球统一定义;愿意接受并能完成问卷调查。排除标准:年龄 ≥ 85 岁;陈旧性心肌梗死;有严重的精神疾患(精神分裂症,老年痴呆,神经症等)者;未经治疗即死亡者;脑出血;急性脑梗死;严重肝肾疾患。

1.2 调查方法 采用连续抽样调查法,对就诊于辽宁中医药大学附属医院的 AMI 患者进行面对面调查。本研究调查问卷共包括 3 个部分,第 1 部分为一般资料,包括患者的个人资料、生活方式、西医传统危险因素等;第 2 部分为中医体质分类与判定表,参照中华中医药学会《中医体质分类与判定》(ZZYXH/T157-2009)制定;第 3 部分为医生接诊记录,包括生命体征、体态、主要症状、舌象、脉象,医师主观体质判定结果等。

1.3 中医体质分型及判定方法 采取 3 次体质辨识法,第 1 次体质辨识由临床流调的医生根据中医理论进行体质判定。第 2 次体质辨识,由课题组成员根据流调表的内容参照中华中医药学会《中医体质分类与判定》(ZZYXH/T157-2009)^[6]进行体质判定(以下简称“体质九分法”)。第 3 次体质辨识是由 1 名主任医师级别的治未病专家根据流调表的内容,结合前两次体质

辨识的内容进行综合分析,给出最终的体质辨识结果,可以有兼杂体质。

1.4 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较体质类型特点以 χ^2 检验或非参数分析,等级资料以率(%)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不良生活习惯分布情况 见表1。多数患者有嗜食油腻、大量饮酒、思虑过度、缺乏运动、精神紧张、急躁易怒等不良生活习惯,其中嗜食油腻出现频率最高,其次为思虑过度、缺乏运动。

表1 100例AMI患者不良生活习惯分布情况

不良生活习惯	频次	百分比(%)	不良生活习惯	频次	百分比(%)
嗜食油腻	42	42.00	大量饮酒	16	16.00
思虑过度	25	25.00	精神紧张	15	15.00
缺乏运动	24	24.00	急躁易怒	15	15.00

2.2 主要体质类型分布情况 见表2。本研究100例患者中,平和质3例,特禀质1例,其余96例全部为病理体质,如果兼杂质者按每种体质出现频次统计,则最常见者为脾虚质,其次为痰湿质、气郁质、湿热质、气虚质、阴虚质、血瘀质、阳虚质、平和质、异禀质。

表2 100例AMI患者主要体质类型分布情况

体质类型	频次	百分比(%)	体质类型	频次	百分比(%)
脾虚质	64	64.00	阴虚质	8	8.00
痰湿质	53	53.00	血瘀质	3	3.00
气郁质	42	42.00	阳虚质	3	3.00
湿热质	15	15.00	平和质	3	3.00
气虚质	9	9.00	异禀质	1	1.00

2.3 主要证候分布情况 见表3。在此次研究中,根据中医理论辨证AMI,以痰瘀互结证最常见,高达39.00%,其次为气阴两虚(22.00%),气虚血瘀证(18.00%),气滞血瘀证(11.00%),阴寒凝滞证(6.00%),阳气虚衰证(4.00%)。

表3 100例AMI患者主要证候分布情况

证候类型	频次	百分比(%)	证候类型	频次	百分比(%)
痰浊瘀阻证	39	39.00	气滞血瘀证	11	11.00
气阴两虚证	22	22.00	阴寒凝滞证	6	6.00
气虚血瘀证	18	18.00	阳气虚衰证	4	4.00

2.4 中医体质类型与证候的相关性 见表4。中医体质类型与证候相关数据表明,脾虚质与痰浊瘀阻证、气虚血瘀证、气阴两虚证呈正相关;痰湿质与痰浊瘀阻

证、气滞血瘀证呈正相关;气郁质与气滞血瘀证、痰浊瘀阻证呈正相关;湿热质与痰浊瘀阻证呈正相关;气虚质与气阴两虚证、气虚血瘀证呈正相关;阴虚质与气阴两虚证呈正相关;血瘀质与气滞血瘀证、气虚血瘀证、气阴两虚证呈正相关;阳虚质与阴寒凝滞证、阳气虚衰证呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表4 AMI患者中医体质类型与证候的相关性分析(r)

证候	脾虚质	痰湿质	气郁质	湿热质	气虚质	阴虚质	血瘀质	阳虚质
痰浊瘀阻证	0.921	0.823	0.196	0.245	-0.078	-0.021	-0.057	-0.042
气阴两虚证	0.145	-0.076	-0.018	-0.021	0.459	0.857	0.231	-0.012
气虚血瘀证	0.262	-0.046	-0.047	-0.079	0.346	-0.013	0.865	-0.091
气滞血瘀证	-0.011	0.112	0.859	-0.083	-0.019	-0.024	0.878	-0.059
阴寒凝滞证	-0.029	-0.049	-0.032	-0.027	-0.026	-0.017	-0.059	0.261
阳气虚衰证	-0.037	-0.078	-0.065	-0.076	-0.042	-0.028	-0.059	0.732

3 讨论

AMI属于现代医学病名,中医对此并无记载。其临床表现与急危重症中“胸痹”“心痛”“真心痛”颇为相似,如若发病,致死率高且病后恢复欠佳^[7]。《灵枢·厥病》云“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”,因此,AMI重在预防。现代医学针对AMI的危险因素、易患人群已经有了较为明确的认识,但是中医学尚无此方面的研究^[8]。体质是在先天遗传和后天获得基础上形成的,因此生活习惯对体质的影响极为重要。本研究结果显示,多数患者有嗜食油腻、大量饮酒、思虑过度、缺乏运动、精神紧张、急躁易怒等不良生活习惯,其中嗜食油腻出现频率最高,其次为思虑过度、缺乏运动。AMI的发病与不良的生活习惯有着密切的关系,《内经》中有“脾为生痰之源”“肥人多痰湿”,现代医学证实,AMI与肥胖、高血脂,高血压、高血糖密切相关,发病以中老年人群为主,该阶段人群脾胃运化欠佳,受纳水谷,腐熟水谷功能失常,针对痰湿体质人群,体内脂质代谢紊乱频发,对于动脉粥样硬化形成具有促进作用。脾胃失调是产生痰浊的最主要原因。脾胃为后天之本,气血生化之源,现代人社会压力增高,思虑过度,损伤脾胃之气,或精神紧张、急躁易怒,肝郁乘脾,致使脾失健运,气血生化乏源,宗气匮乏,血脉失养故出现胸中憋闷、疼痛;纵食肥甘厚腻,酗酒伤及脾胃,致使功能失调,可产生痰、湿、饮等病理产物,痰随气生,气因痰阻,上犯于肺,横犯于心;痰阻气机,导致气滞,继而血瘀,气滞血瘀痰浊相互搏结,壅塞心脉,不通则痛,故“心痛彻背,背痛彻心”。体质学说涵盖了现代医学的生理、病理、诊断、治疗等多角度,多层面,对中医体质学的发展产生巨大的推动作用。体质因素决定着个体对某些病邪的易感性及耐受性,反映了机体自身生理范围内的阴阳寒热的盛衰偏颇,而体质类型正

是个体在未病状态下所表现的阴阳精气血津液偏颇状态的描述^[9],因此机体对于外界的刺激的反应性、亲和性、耐受性不同,正所谓“同气相求”。体质在形成过程中先天因素、后天因素、社会因素等都对体质的形成产生重要影响^[10]。本研究体质调查结果显示,AMI患者体质以脾虚质、痰湿质最为常见,所占比例高达64.00%和53.00%。中医学认为,脾虚和痰湿密切相关,且二者均与心脉痹阻相关。“脾为后天之本,气血生化之源”,且“脾为生痰之源”,脾主运化,包括运化水谷和运化水湿两方面,若脾虚失运,则生化乏源,气血不足,运化失职,经脉通行不畅,导致血脉瘀阻;脾胃受损,虚而生湿,聚而成痰,痰阻心脉,可致心脉痹阻,若日久成瘀,痰瘀互结于心脉更易致心脉痹阻不通^[11]。除此之外,气虚、阳虚可导致行血无力,血液瘀滞;气阴两虚者,气虚无以行血,阴虚脉络不利;“气为血之帅”“气行则血行”,气郁者,气机失于条达,血行不畅,以上体质均易导致心脉痹阻不通。中医体质学认为,个体体质存在差异性,而每个个体的体质具有相对的稳定性,同时也具有一定的可变性和可调性。发病学说认为,发病与否取决于致病因素及体质因素两方面,包括致病因素的强弱和机体对于刺激的敏感度,可谓“同气相求”,互为根本方能致病,这便为中医学从人群体质特征角度预防疾病提供了理论基础。

中医证候研究是将宏观与微观、定性与定量的研究方式相结合的一种研究证候学的手段,作为选择中医治疗方法主要依据之一。体质与证候两者关系密切,是辨证的基础^[12]。证候因体质发生变化,体质是导致发病类型异同的关键,论治原则则注重体质,体质的特异性决定着发病后出现的临床证候群,正如“证”的概念中所述,疾病基于体质^[13-14]。该研究相关分析显示,急性心梗患者的证候特点以痰浊瘀阻证最为常见,其中脾虚质与痰瘀互结证、气虚血瘀证、气阴两虚兼血瘀证呈正相关;痰湿质与痰瘀互结证、气滞血瘀证呈正相关。提示体质与证候之间具有密切关系,体质类型与AMI的证候具有明显的相关性,是其高危因素和重要特质,体质类型的差异性可能对于发病及病后所出现的特异性证候起决定性作用^[15]。故而,将辨体质与辨证视为整体,对于提高临床准确辨证正确施治具有积极引导作用,良好的遵循中医理论当中“整体观念”与“辨证论治”。

本研究通过对100例AMI患者体质类型的研究,对AMI患者的常见体质类型以及成因做了初步的探索,提示脾虚质、痰湿质可能是AMI的易患人群,嗜食

油腻、大量饮酒、思虑过度、缺乏运动等不良生活习惯在AMI患者中常见,但由于样本量较小、研究中心单一,可能会造成一定程度上的选择性偏倚,希冀随着医学的迅速发展,针对临床流行病学的调查能采取严格的大样本且多中心的考证,更深层次地研究AMI患者体质的形成规律,指导该体质类型人群建立良好的生活习惯等,为从中医体质角度预防AMI提供明确的思路和方法。

参 考 文 献

- [1] 胡大一. 心血管内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:316.
- [2] 赵冬,吴兆苏,千薇,等. 北京地区1984-1997年急性冠心病事件发病率变化趋势(中国MONICA方案的研究)[J]. 中华心血管病杂志,2000,28(1):14.
- [3] 中国医师协会中西医结合医师分会,中国中西医结合学会心血管病专业委员会,中国中西医结合学会重症医学专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心脏介入专家委员会,中国中西医结合杂志社,365心血管网. 急性心肌梗死中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):641-645.
- [4] 王琦. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:2.
- [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:1994.
- [6] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京:中国中医药出版社,2009.
- [7] 李旭,陈岩,杨关林,等. 急性心梗中医辨证分型规律及与cTnI和血脂水平的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2009,52(5):693-695.
- [8] 项耀祖,商洪才,张伯礼. 心肌梗死二级预防及中医药应用前景[J]. 医学综述,2007,13(4):263-265.
- [9] 苏倩. 冠心病中医证型及体质类型与客观指标相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学,2004.
- [10] 朱燕波,王琦,邓棋卫,等. 中医体质类型与高血压的相关性研究[J]. 中西医结合学报,2010,8(1):40-45.
- [11] 李峥,杨关林. 杨关林教授治疗胸痹心痛痰瘀互结证从脾胃论治临床经验总结[J]. 中华中医药学刊,2016,34(3):569-571.
- [12] 田金洲,王永炎,时晶,等. 证候的概念及其属性[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(5):6-8.
- [13] 王琦,高京宏. 体质与证候的关系及临床创新思维[J]. 中医药学刊,2005,23(3):389-393.
- [14] 田松,赵丽娟,梁晓葳,等. 500例冠心病患者中医体质分布特点及其与证候的关系[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(6):21-23.
- [15] 武月萍. 体质及体质因素与中医辨证[J]. 中华中医药学刊,2007,25(10):2122-2123.

(收稿日期 2017-07-25)

头穴透刺对 JNK 通路抑制后脑出血大鼠脑组织 p-STAT3 影响的研究*

孔莹¹ 段洪超² 刘洋¹ 王策¹ 谭元奇^{3△}

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨 150001;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江哈尔滨 150040;3.北京市石景山区中医院,北京 100043)

中图分类号:R245.3 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1895-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.005

【摘要】 目的 针刺急性期脑出血模型大鼠百会透曲鬓穴,观察 JNK 通路被抑制后其下游通路蛋白 p-STAT3 的表达变化及头针对脑组织是否起到保护作用。方法 选用雄性 SD 大鼠 84 只随机分为空白组与假手术组各 6 只,模型组、针刺组(模型+针刺组)与 SP600125(模型+抑制剂组)各 24 只;造自体血脑出血模型,选择针刺百会穴透曲鬓穴的方法,在头部一针贯穿顶额颞三区。于造模成功后针刺,在 6 h,1 d,3 d,7 d 4 个时间点取材,采用免疫组化分析法(IHC)观察脑组织内 p-STAT3 的阳性细胞灰度值。结果 针刺百会透曲鬓穴可以减轻模型动物神经缺损症状,提高评分。p-STAT3 在大鼠脑出血后 6 h 表达开始增多,1 d 表达相对最多,3 d 达高峰后迅速减少,7 d 仍有表达。针刺组各时间点阳性细胞灰度值均比模型组降低,具有显著差异。针刺组与 SP600125 组比较差异有统计学意义。结论 针刺百会透曲鬓穴能够减轻大鼠神经功能缺损程度评分,并降低 p-STAT3 蛋白的表达,表明针刺在脑出血的治疗中起到了脑保护作用。

【关键词】 脑出血 百会透曲鬓 p-STAT3

Study of Penetration Acupuncture on p-STAT3 of Cerebral Hemorrhage Rats' Brain Tissues after JNK Pathway Inhibition KONG Ying, DUAN Hongchao, LIU Yang, et al. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150001, China.

【Abstract】 Objective: To observe the expression variation of JNK pathway's downstream of molecule-p-STAT3, after JNK pathway inhibition by acupuncture penetrating Baihui(GV20) and Qubin(GB7) on acute cerebral hemorrhage model rats, and to observe whether acupuncture had protection on brain tissues. **Methods:** 84 male SD rats were randomly divided into 5 groups: blank groups, sham operation group, the model group, acupuncture group(model and acupuncture group) and inhibitor group(SP600125). Each group had 24 rats. The model rats of autologous blood cerebral hemorrhage were made, and after modeling success, they were acupunctured through the three parts of frontal, parietal and temporal with one needle by the method of acupuncture penetrating Baihui(GV20) and Qubin(GB7). After successful modeling, acupuncture was taken at four points: 6 h, 3 d and 7 d, and the gray value of p-STAT3 positive cells in brain tissue was observed by immunohistochemistry (IHC). **Results:** Acupuncture penetrating Baihui (GV20) and Qubin (GB7) could reduce the nerve defect symptoms and improve the score of model animals. The expression of p-STAT3 began to increase in the six hours after intracerebral hemorrhage in rats, and the expression was the most in the first day, and decreased rapidly after reaching the peak on the third day, and still expressed on the seventh day. The gray value of the positive cells in the acupuncture group was lower than that in the model group at each time point, and the difference was significant. There was statistical significance between acupuncture group and SP600125 group. **Conclusion:** Acupuncture penetrating Baihui(GV20) and Qubin(GB7) can reduce the degree of neurologic impairment and reduce the expression of p-STAT3 protein in rats, which indicates that acupuncture plays a neuroprotective role in the treatment of intracerebral hemorrhage.

【Key words】 Cerebral hemorrhage; Acupuncture penetrating Baihui(GV20) and Qubin(GB7); p-STAT3

* 基金项目:黑龙江中医药大学博士创新基金(2017bs05);黑龙江省教育厅科学技术研究项目(12531633);黑龙江省博士后资助项目(LBH-Z12249);黑龙江省中医药大学附属第二医院科研基金资助面上项目(YM-201701)

△通信作者(电子邮箱:damwaongi123@aliyun.com)

脑出血(ICH)是指非外伤性脑实质内血管破裂引起的出血,ICH和蛛网膜下腔出血(SAH)占所有卒中的20%。脑出血的发病率有种族差异:黑种人、西班牙人和亚洲人的发病率较高,白种人发病率较低,西方以缺血性脑卒中为主,而中国人更易发生出血性脑卒中,中国人出血性脑卒中与缺血性脑卒中的发病率相当^[1]。JAK/STAT细胞内信号转导途径是由JAKs蛋白家族和STATs蛋白家族组成,JAKs活化后可以募集细胞浆内相应的信号传导和底物STATs,从而使STATs活化,转变为磷酸化的STATs,即p-STAT。p-STAT以二聚体(同源或异源)的存在方式移向核内,作用于目的基因的启动子,直接激活目的基因表达^[2]。许多研究发现JAK/STAT信号转导途径可以诱导细胞的增殖、分化或凋亡过程,而STAT3与神经细胞密切相关。本课题观察JNK通路被抑制剂后,针刺百会透曲鬓穴疗法对不同组大鼠p-STAT3表达的影响,探讨本针刺方法对脑出血急性期后继发性损伤的神经保护机理及与大鼠脑组织中p-STAT3免疫组化表达的相关性。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康清洁级雄性SD大鼠,8周龄,体质量(300±20)g,购于哈尔滨兽医研究所,动物许可证号:SCXK(吉)-2013-0002。饲养1周后开始造模,造模前给予光照周期12h,黑暗12h,禁食12h,禁水6h。

1.2 试剂与仪器

立体定位仪,成都市仪器厂,ST-5ND-C;台式牙钻机,上海市齿科医械厂,307-6型;组织包埋机,天津市久圣医疗电子仪器有限公司,JBM-A;自动脱水机,天津市航空机电公司,TSJ-1型;石蜡展片机,天津航空机电公司,ZPJ-1型;50 μL微量注射器,上海市高鸽仪器厂;1.5寸针灸针,安迪牌;SP600125,碧云天生物;DMSO,Sigma美国中国分装;p-STAT3免疫组化试剂盒,碧云天生物;多聚甲醛,天津博迪化工分析纯;羊抗兔IgG,武汉博士德;PV-6001二步免疫组化检测试剂,北京中衫金桥生物;PV-6002二步免疫组化检测试剂,北京中衫金桥生物;DAB显色试剂盒,北京中衫金桥生物。

1.3 模型制备

首先腹腔麻醉大鼠,使其固定于立体定位仪上,头部矢状位切皮,根据大鼠脑立体定位图谱^[3]确定右侧尾壳核位置,参照邹氏法和Rosenberg BG方法^[4]制作脑出血大鼠模型。暴露前囟及冠状缝,确定了前囟Bregma点,用牙科钻头在其右侧旁开3.5 mm,后0.2 mm钻直径约为1.0 mm的圆孔至硬脑膜后停止。用微量注射器取自体血(断尾)50 μL注射,注射后留针约5 min。造模过程中的数量大于84只,如有死亡,每个

时间点均可以补充。待麻药代谢后大鼠转为清醒状态,采取Berderson^[5]评分法选择符合标准的模型。

1.4 分组与干预

将健康雄性SD大鼠随机选取12只:空白组6只大鼠,假手术组6只大鼠。其余造模,分为模型组、针刺组、SP600125组,此3组每组24只。空白组不作任何处理。假手术组:颅骨钻孔,术后缝合,不注入自体血。模型组随机选取24只大鼠,按时相分为6h,1d,3d,7d 4个时间点,每个时间点6只大鼠,于造模成功后相应时间点取材。针刺组随机选取24只大鼠,按时相分为6h,1d,3d,7d 4个时间点,每个时间点6只大鼠,于脑出血造模后6h,1d,3d,7d分别给予针刺治疗。根据华兴邦的大鼠穴位图谱针刺患侧百会透曲鬓穴。参照针灸技术操作规范^[6](头针部分)操作:大鼠针刺部位用75%的酒精消毒,由中心区向外擦拭,将1.5寸针灸针迅速刺入帽状腱膜下层,针体与皮肤呈30°角进针,每次进针0.8寸,操作者肩肘腕关节和拇指固定不动,保持毫针固定,食指第一、二节呈半屈曲状,用拇指食指持住针柄,食指掌指关节做屈伸运动,以200 r/min速度捻转。各时间点给予针刺1次,留针30 min,期间捻转3次,每次3 min(同一人操作)。SP600125组随机选取24只大鼠,按时相分为6h,1d,3d,7d 4个时间点,每个时间点6只大鼠。配置的DMSO质量浓度为10 mL/L,SP600125质量浓度为3 g/L。使SP600125溶于DMSO溶液,取10 μL,于脑出血造模前10 min给药,注入侧脑室,造模同模型组。

1.5 标本采集与检测

造模成功后在相应时相点,腹腔注射水合氯醛进行麻醉,麻醉后快速用多聚甲醛灌注,待大鼠双肺呈白色,躯体如板状后,断头取脑。以注射自体血针道为中心做厚度约5 mm冠状切片。部分标本将其放入4%多聚甲醛/0.1 mol/L PBS固定液中固定用于HE染色,按常规步骤进行脱水、浸蜡、包埋,最后制成厚度大约为5 μm的石蜡切片。

1.5.1 HE染色 石蜡切片,脱蜡水化,苏木精5 min,然后水洗。经过20 s的盐酸酒精分化后水洗,水洗要求充分。用弱氨水返蓝,再次持续20 s。然后用水浸泡10 min后,给予伊红染色,用酒精和二甲苯分别脱水,透明,中性树胶封片。

1.5.2 p-STAT3的IHC测定 首先切片常规脱蜡至水,置于3%双氧水中充分在室温下浸泡孵育后,热抗原修复至自然冷却与室温一致,滴加一抗(适当稀释的p-STAT3多克隆抗体1:200),4℃孵育过夜,用0.01 mol/L PBS冲洗。然后滴加生物素化二抗工作液30 min,再次用0.01 mol/L PBS冲洗,清洗后DAB显色5~30 min,镜下控制显色时间,并用蒸馏水充分冲洗,苏木素复染并用中性树胶封片。

1.5.3 图像分析 显微镜下,DAB显色阳性细胞呈棕黄色或褐色,利用 Motic image 3.2 图像采集系统采集图像并进行分析在 Motic-BA 400 倍显微镜视野下观察。

1.6 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件。计量数据以($\bar{x}\pm s$)表示,使用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 排除大鼠应激反应造成的神经功能缺损

大鼠造模苏醒后,不排除会出现应激反应,所以本实验经过评分后筛选造模成功(成模标准:提尾倒挂大鼠患侧前肢紧贴胸壁或活动时向对侧倾倒,甚至不能行走)大鼠。如果是应激反应造成神经功能的缺损,随着时间的延长(3 d内),大鼠症状会减轻,而本实验造模成功的大鼠,神经缺损症状会加重,评分增高。

2.2 各组大鼠不同时间点和不同干预方法下的神经功评分情况

见表 1。大鼠平均在术后 30 min 苏醒,空白组大鼠和假手术组无神经功能缺损,大鼠活动能力与之前无明显差异。而造模成功后大鼠出现了不同程度的神经功能缺损症状。脑出血病灶对侧肢体出现了爬行时划圈和与人类相似的前肢屈曲回收于腹下,后肢外展的症状。造模后的大鼠 6 h 即有上述症状,3 d 时受损情况最为明显,随后逐渐减轻。针刺组与 SP600125 组大鼠的临床表现优于模型组大鼠,针刺组与模型组比较,6 h,1 d 评分差异有统计学意义($P<0.05$),3 d,7 d 评分有显著差异 ($P<0.01$)。SP600125 组与模型组比较有明显差异($P<0.01$),而针刺组与 SP 600125 组比较,在各时间点均有显著差异($P<0.01$)。

表 1 各组大鼠神经功能缺损体征评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	6 h	1 d	3 d	7 d
空白组	6	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
假手术组	6	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	24	2.17±0.72	2.25±0.44	2.83±0.83	1.75±0.44
针刺组	24	1.53±0.48 [△]	1.75±0.45 [△]	2.15±0.44 ^{**△}	1.08±0.50 ^{**△}
SP600125 组	24	1.12±0.75 ^{**}	1.38±0.60 ^{**}	1.50±0.62 ^{**}	0.63±0.60 ^{**}

与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$; 与 SP600125 组比较, [△] $P<0.01$ 。下同。

2.3 各组大鼠不同时间点 p-STAT3 的表达

见表 2。空白组和假手术组大鼠脑组织神经细胞结构及形态正常,未见 p-STAT3 阳性细胞表达,故未计入统计范围内。p-STAT3 主要表达于细胞核和胞质中,胞质内表达量较少。表达在大鼠脑出血 1 d 后增多,3 d 达高峰后迅速减少,7 d 仍有表达。p-STAT3 在大鼠脑出血后 6 h 表达开始增多,1 d 表达相对最多,3 d 达高峰后迅速减少,7 d 仍有表达。针刺组各时间

点阳性细胞灰度值均比模型组降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。针刺组与 SP600125 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠不同时间点 p-STAT3 灰度值比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	6 h	1 d	3 d	7 d
空白组	6	2.67±0.82	2.67±0.82	2.67±0.82	2.67±0.82
假手术组	6	3.17±0.75	3.17±0.75	3.17±0.75	3.17±0.75
模型组	24	8.25±0.93	45.56±5.41	32.63±4.02	17.50±1.51
针刺组	24	7.33±1.75 ^{*△}	39.17±4.23 ^{*△}	28.00±1.79 ^{*△}	14.18±1.47 ^{*△}
SP600125 组	24	5.45±0.84 ^{**}	31.67±4.75 ^{**}	24.92±3.88 ^{**}	10.50±2.88 ^{**}

2.4 各组大鼠脑组织形态学观察

光镜下可见,空白组和假手术组标本神经元细胞和胶质细胞饱满,未见炎性浸润,血管内皮结构正常,胞内核仁清晰,核染色质分布均匀,组脑组织结构完整。术后 6 h,组织内血肿带出现,且边界混乱不清晰,部分神经细胞表现出核固缩,炎性细胞开始表现出浸润,胶质细胞发生了肿胀改变,组织细胞间隙可见条索状等不规则空泡,脑组织液化,开始出现坏死。1 d 逐渐加重,3 d 表现比其他时间点明显,7 d 后,血肿组织缩小,胶质细胞在增生后回缩,细胞层次混乱不清。针刺组和 SP600125 组较模型组损害减轻。

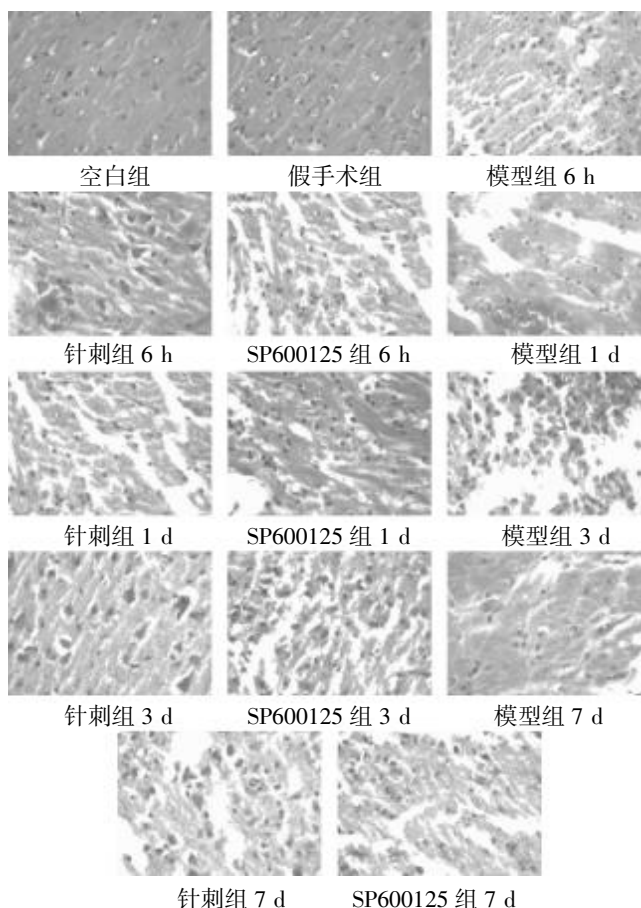


图 1 脑组织形态学的光镜观察(HE 染色,400 倍)

3 讨论

JNK 家族是促分裂原活化蛋白激酶家族的成员之一, JNK 信号通路可被细胞因子、生长因子、应激等多种因素激活, 在细胞增殖与分化、细胞凋亡、应激反应等多种细胞调控方面起着至关重要的作用^[7]。其主要作用是参与了细胞的凋亡过程。SP600125 通过可逆性竞争 ATP 抑制 JNK 磷酸化, 选择性抑制 JNK-1、2、3, 从而起到抑制 JNK 信号转导通路的作用^[8]。同时, SP600125 参与了抑制细胞活化和分化, 并且影响炎症基因的表达, Bennett 等通过实验证实 SP600125 具有抑制细胞凋亡的发生和对细胞免疫调节起到良性作用^[9]。STAT3 作为 JNK 下游的 JAK/ STAT3 信号转导通路蛋白, 参与了细胞的增殖, 分化, 凋亡等多个生理病理过程^[10], 有研究显示大鼠在脑出血和脑缺血时, JAK/STAT3 信号通路可立即被引发激活, 而抑制本条通路的激活可以通过减少神经元死亡而起到脑保护作用^[11-12]。本实验选取百会透曲鬓穴进行针刺, 此两穴是治疗中风效果较为理想的经验效穴, 现代研究证明^[13-17]可以减轻水肿程度、影响自噬相关蛋白, 抑制或减轻炎性反应, 抑制细胞凋亡, 从而保护了受损的神经, 起到对脑的良性调节作用。古代医学认为百会位于头巅顶部, 属督脉, 是手足三阳、足厥阴、督脉诸经之会, 功能祛风、醒脑、宣闭、开窍、泄热, 且是为诸阳之会, 百脉之宗。其穴位解剖位置在浅表皮肤层布有枕动、静脉吻合网及额神经和枕大神经, 脑内深层布有大脑皮质运动区、旁中央小叶和动静脉网, 针刺百会穴通过神经体液调节可以达到改善神经缺损症状^[18-19]。曲鬓位于足少阳经, 是足太阳和足少阳之会, 其解剖位置在颞肌中, 有颞浅动、静脉, 耳颞神经颞支分布。此种针刺方法跨过了顶、额、颞 3 区, 同时督脉、足太阳、足少阳 3 经贯穿, 这一穴区经脉从头至足纵贯全身, 起到统调一身之阳气、醒脑开窍的功能。在百会至曲鬓穴区进行透刺, 其现代解剖位置同样与本病相符合, 再施以快速捻转手法, 可以鼓动头部经气的运行, 通达全身经络系统。

从本实验观察到脑出血造模成功后, p-STAT3 的表达即开始升高, 针刺组 p-STAT3 的表达同样升高, 但是低于模型组, 且与抑制剂的作用方向一致, 表明本针刺方法抑制了 p-STAT3 的表达, 起到了脑保护作用, 为临床中医治疗脑出血提供了实验基础。

参 考 文 献

[1] 白永怿. L-精氨酸影响动脉内皮功能的荟萃分析及脑卒中的遗传易感性研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2009.

[2] 谢惠芳. JAK/STAT 信号转导通路在局灶性脑缺血再灌注损伤中作用的研究[D]. 广州:第一军医大学, 2007.

[3] 包新民, 舒斯云. 大鼠脑立体定位图谱[M]. 北京:人民卫生出版社, 1991: 35-40.

[4] Rosenberg GA, Mun-Bryce S, Wesley M, et al. Collagenase-induced intracerebral hemorrhage in rats[J]. Stroke, 1990, 21(5): 801-807.

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

[6] 针灸技术操作规范[J]. 中国针灸, 2009, 12(29): 1004-1007.

[7] 黎增辉. JNK 信号通路[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(3): 273-276.

[8] 张霞, 钱涛, 高维娟, 等. JNK 通路促进大鼠脑缺血再灌注海马神经元凋亡[J]. 中国病理生理志, 2012, 28(8): 1431-1435.

[9] Bennett BL, Dennis T, Sasaki B, et al. SP600125, an anthracycline inhibitor of Jun N-terminal Kinase[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(24): 13681-13686.

[10] 王绪常. JAK2-STAT3 信号通路在大鼠脑出血模型中作用机制的研究[D]. 锦州:辽宁医学院, 2015.

[11] 袁志俊, 李小刚, 何晓英. JAK/STAT3 通路介导热休克蛋白对脑出血的神经保护作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2016, 17(1): 14-18.

[12] 陈真珍, 王凯华, 黄龙坚. JAK2/STAT3 信号传导通路在脑缺血再灌注损伤中的作用研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 10(16): 29-32.

[13] 邹伟, 王珑, 孙晓伟, 等. 头针透刺对脑出血大鼠脑组织 IL-6 表达影响的研究[J]. 中医药学报, 2012, 40(1): 81-83.

[14] 牛明明, 邹伟, 于学平. 百会透曲鬓针刺法对脑出血大鼠自噬相关蛋白 LC3A/B 的影响研究[J]. 中医临床研究, 2016, 8(12): 15-18.

[15] 关瑞桥. 针刺“百会”透“曲鬓”对脑出血大鼠血清中 CD62P 的表达影响及相关性的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2016.

[16] 包宇. 针刺“百会”透“曲鬓”对脑出血急性期大鼠 PI3K、P-AKT、Bax 影响的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2015.

[17] 李大信. 基于炎症反应及 PKA/CR 巧通路研究针刺对脑出血大鼠的脑保护化机制[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2016.

[18] 韦羨萍, 姚宝农, 李仕光, 等. 艾灸百会穴治疗急性脑梗死的疗效及对超敏 C-反应蛋白和 D-二聚体的影响[J]. 中国当代医药, 2013, 20(23): 118-119.

[19] 石学敏. 针灸学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2006: 108-109.

(收稿日期 2017-07-24)

培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病临床疗效的 Meta 分析*

王益斐[△] 郇岳 周杨 马黄钢 李国法
(浙江省诸暨市中医医院, 浙江 诸暨 311800)

中图分类号: R563.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1899-05
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.006

【摘要】 目的 系统评价培土生金法在治疗慢性阻塞性肺疾病(COPD)中的临床疗效。方法 通过计算机检索数据库 Pubmed、Embase、The Cochrane library、中国知网和万方数据库,检索年限为2008年1月至2016年12月,同时查阅会议摘要和相关网站,按纳入与排除标准筛选文献,并根据改良Jadad量表评价文献质量并提取资料,运用Review Manager 5.3软件进行Meta分析。结果 最终纳入14篇文献,其中英文2篇,共包含1049例患者。Meta分析的结果显示,培土生金法治疗可以明显提高COPD患者的总有效率[优势比(OR)=5.15,95%可信区间(95%CI)(3.08,8.61), $P < 0.00001$],增加白蛋白(ALB)水平[SMD=0.57,95%CI(0.36,0.77), $P < 0.00001$],前白蛋白(PALB)[SMD=0.70,95%CI(0.45,0.94), $P < 0.00001$],生存质量评分[SMD=-0.64,95%CI(-0.90,-0.39), $P < 0.00001$],并能明显改善肺功能的部分指标。各指标的漏斗图显示各研究没有发表偏倚。结论 培土生金法治疗可明显提高COPD(肺脾气虚证)患者的疗效、营养状况、生存质量及肺功能。纳入文献数量偏少,有些文献质量偏低,仍需要更多更好的随机、双盲、对照试验予以证实。

【关键词】 培土生金 慢性阻塞性肺疾病 Meta分析 随机对照试验

A Meta Analysis: Effectiveness of the Method of Strengthening Earth to Generate Metal on Chronic Obstructive Pulmonary Disease WANG Yifei, LI Yue, ZHOU Yang, et al. Zhuji Hospital of TCM in Zhejiang Province, Zhejiang, Zhuji 311800, China.

【Abstract】 Objective: To systematically evaluate the clinical effectiveness of the method of strengthening earth to generate metal in treatment of chronic obstructive pulmonary. **Methods:** Relevant literature was searched in PubMed, Embase, the Cochrane Library, CNKI and Wanfang database from 2008-01 to 2016-12. At the same time, the abstracts and related websites were searched. The literature was screened according to inclusion and exclusion criteria, and the quality of the literature was assessed and extracted by modified Jadad scale. Meta-analysis was conducted by Review Manager 5.3 software. **Results:** The final inclusion of 14 articles, including 2 in English, containing a total of 1049 patients. The results of meta-analysis showed that the method of strengthening earth to generate metal improved the total effective rate in the treatment of COPD patients [(OR)=5.15, 95% confidence interval (95% CI) (3.08, 8.61), $P < 0.00001$], the level of ALB [SMD=0.57, 95% CI (0.36, 0.77), $P < 0.00001$], PALB [SMD=0.70, 95% CI (0.45, 0.94), $P < 0.00001$], and score of life quality [SMD=-0.64, 95% CI (-0.90, -0.39), $P < 0.00001$], and could significantly improve some of the indicators of the lung function. The index of the funnel map showed that there was no publish bias in studies. **Conclusion:** The method of strengthening earth to generate metal can obviously improve the curative effect, nutritional status, quality of life and pulmonary function of COPD patients with syndrome type of Qi deficiency of lung and spleen. The number of included literature is too small, and some literature quality is low, still needing more and better randomized, double-blind, controlled trials to be confirmed.

【Key words】 Strengthening earth to generate metal; COPD; Meta Analysis; Randomized controlled trials

慢性阻塞性肺疾病(COPD)具有病情缠绵、迁延难愈、高致病率、高死亡率的特点^[1-2]。目前COPD的西医

治疗主要有支气管舒张药物、祛痰药、吸入性糖皮质激素等,在急性期疗效尚可,但远期疗效欠显著。近年来中医药在治疗COPD中取得了较大进展,中医认为COPD多为本虚标实之证,早期病位在肺,之后传之脾脏,且中焦脾土的病变是此病传变或恶化的关键。陈

* 基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(2016ZA197)
[△]通信作者(电子邮箱:doctor_wyf1120@163.com)

士铎《石室秘录》所云“治肺之法,正治甚难,当转治以脾,脾气有养,则土自生金”^[3]。临床所见脾肺两虚,以培土生金法治之。但是,此类研究普遍存在研究样本量偏少,医学证据不足的问题。本研究就培土生金法对提高 COPD 患者的临床疗效,改善其营养、生存质量、肺功能等指标进行 Meta 分析,为培土生金法治疗 COPD 的临床推广提供更加有力的证据。

1 资料与方法

1.1 文献检索

主要检索的数据库有 Pubmed、Embase、The Cochrane library、中国知网和万方数据库,检索年限为 2008 年 1 月至 2016 年 12 月,同时查阅会议摘要和相关网站。英文主题词检索词包括:“strengthening earth to generate metal”“reinforcing earth to generate metal”“strengthening metal by way of reinforcing earth”“ridging raw gold”“Chronic Obstructive Pulmonary Disease”;中文主题词检索词包括“培土生金”“健脾益肺”“补脾益肺”“肺脾气虚”“慢性阻塞性肺疾病”。

1.2 选择标准

纳入标准:研究类型为随机对照研究;研究对象符合西医诊断标准^[4]及中医肺脾气虚证^[5];治疗组为培土生金法+西医常规治疗,对照组为单纯西医常规治疗(包括安慰剂治疗)。排除标准:动物实验、综述、医案分析、个案报道者;无法获取全文的文献者;非随机对照研究者;文献资料不完整或重复发表的文献。

1.3 疗效标准

主要指标:总有效率、营养指标。COPD 生存质量评分包含:慢性呼吸系统疾病问卷(CRQ)、圣-乔治呼吸疾病问卷(SGRQ)、成人 COPD 生存质量量表(COPD-QOL)。肺功能包含:用力肺活量(FVC),1 秒钟用力呼气量(FEV1),FEV1/FVC,FEV1%,最大通气量(MVV)。

1.4 质量评估与数据提取

由 2 名研究员按检索策略分别独立筛选文献,当有分歧时,由第三者协商解决。采用 Cochrane 协作网的偏倚风险评估工具进行评估^[6]。根据关键词初筛文献,通过阅读摘要和全文查找初筛纳入的文献。资料提取内容包括作者、研究设计情况(随机方法、分配隐藏、盲法、失访、安全性评价)、研究对象基线特征、结局指标、组间可比性等。

1.5 统计学处理

采用 RevMan5.3 软件对所收集的数据进行 Meta 分析。其中二分类变量采用优势比(OR)表示,连续性变量采用均数差(MD)或标准化均数差(SMD)表示,并均以 95% 的置信区间(CI)表示。采用 χ^2 检验分析统计学异质性,当各研究间异质性统计学结果 $P \geq 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 时,采用固定效应模型进行 Meta 分析。当各研

究间异质性统计学结果 $P < 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$,采用随机效应模型进行分析,并对可能导致异质性的因素进行亚组分析,若异质性过大则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选结果

原始文献筛选流程见图 1。对初筛的 1565 篇文献和 103 篇硕博学位论文。运用 Endnote 软件剔除重复文献后,纳入 875 篇。排除 COPD 无关的文献,初步获得 70 篇。根据纳入、排除标准严格评价,最终纳入 14 篇,其中英文文献 2 篇,共包含 1049 例 COPD 患者。所有试验均在国内完成,均明确了纳入、排除标准;有 2 篇文献采用盲法和分配隐藏,其余均未提及是否采用盲法,未说明分配隐藏。根据 Cochrane 协作网对文献进行评价,对 C 级高度偏倚的文献予以剔除。表 1 为纳入研究的 14 篇文献资料基线特征和文献质量评价。

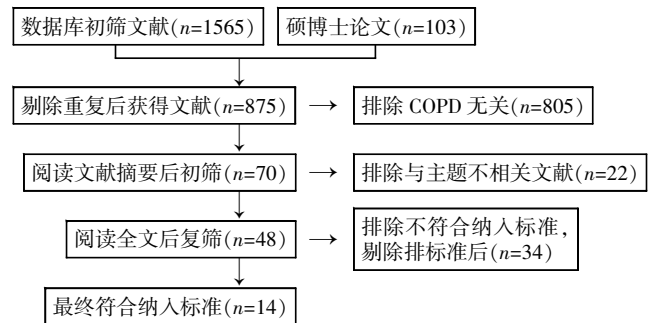


图 1 原始文献筛选流程

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 总有效率 见图 2。6 篇文献共计 491 例患者提及有效率,各研究之间无异质性,采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示,培土生金治疗组可以提高 COPD 患者的治疗效率 (OR=5.15, 95%CI=3.08~8.61, $P < 0.00001$)。



图 2 两组患者疗效评估的 Meta 分析结果

2.2.2 白蛋白(ALB) 见图 3。6 篇文献共计 370 例患者提及 ALB,各研究之间无异质性,采用固定效应模式进行 Meta 分析。结果显示,培土生金治疗组可以增加 COPD 患者的 ALB 值 (SMD=0.57, 95%CI=0.36~0.77, $P < 0.00001$)。

2.2.3 前白蛋白(PALB) 见图 4。4 篇文献共计 276 例患者提及 PALB,各研究之间异质性低,采用固定效

表1 纳入研究的14篇文献资料基本特征

纳入研究	n (T/C)	年龄 (T/C)	性别(n) (男/女)	治疗方法		评价时间	主要结局指标	安全性评价	研究类型
				治疗组	对照组				
余燕 2011 ^[7]	26/26	66/68	34/18	1	4+5+6	4周	C	未描述	前瞻性
冯林焰 2016 ^[8]	40/40	66.78±12.21/69.98±9.04	65/15	2	4+5+6	12周	C	未描述	前瞻性
官静 2011 ^[9]	30/30	67.4±6.8/68.4±6.2	36/24	3	思力华, 1吸, 每日1次	6月	A,B,C,D	未描述	前瞻性
易小烈 2014 ^[10]	48/48	67.4±6.3/68.1±5.7	53/43	1	4+6+7	3月	C,D	未描述	前瞻性
许茶香 2015 ^[11]	55/55	65.2±2.3	78/32	1	5+6+7	1月	A,B	未描述	前瞻性
潘素琼 2016 ^[12]	51/43	68.7±8.1	49/45	1	4+5+6+7	14d	B,C	描述	前瞻性
汪靖羽 2015 ^[13]	32/31	64±4.8	35/28	2	6+7	50d	A,C	未描述	前瞻性
张双胜 2007 ^[14]	20/20	70.2/69.5	33/7	1	安慰剂; 6+4+7	20d	B,C	未描述	前瞻性
谢民栋 2015 ^[15]	50/50	53.9/56.5	48/52	1	4+5+6+7	4周	C,D	未描述	前瞻性
凌小浩 2015 ^[16]	52/52	52.5±14.5/53.5±14.5	66/38	1	4	14d	A,C	未描述	前瞻性
官静 2015 ^[17]	30/32	65±8.27/64.91±8.26	47/15	1	6	3月	B,C	未描述	前瞻性
许银姬 2008 ^[18]	30/30	66.34±10.28	42/18	3	安慰剂, 4+5+6	1月	B	未描述	前瞻性
刘俊沛 2012 ^[19]	30/30	65.77±6.17/66.97±5.99	44/16	1	舒利迭 50/250 μg, 1吸, 每日2次	3月	A,B,C,D	描述	前瞻性
孔祥文 2011 ^[20]	32/36	67.26±8.94	47/21	1	4+5+6	3月	A,D	未描述	前瞻性

注: T为治疗组; C为对照组; 1代表培土生金自拟方, 2代表培土生金针灸疗法, 3代表培土生金口服液/冲剂, 4代表茶碱制剂, 5代表沐舒坦, 6代表β₂受体激动剂吸入, 7代表糖皮质激素; A代表疗效; B代表营养指标; C代表肺功能; D代表生存质量评分

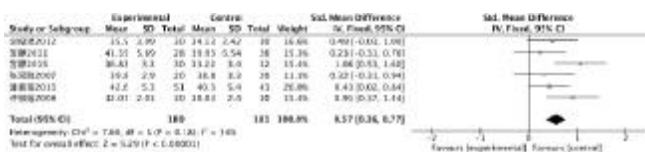


图3 两组患者ALB的Meta分析结果

应模式进行 Meta 分析。结果显示, 培土生金治疗组可以增加 COPD 患者的 PALB 值 (SMD=0. 70, 95% CI=0.45~0.94, P<0.00001)。

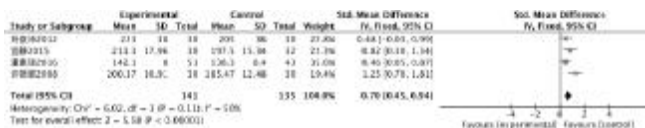


图4 两组患者PALB的Meta分析结果

2.2.4 COPD 生存质量评分 见图5。6篇文献共计440例患者提及COPD生存质量评分, 各研究之间异质性偏高, 故采用随机效应模式进行 Meta 分析。结果显示, 培土生金治疗组可以降低 COPD 患者的生存质量

评分(SMD=-0.64, 95%CI=-0.90~-0.39, P<0.00001)。

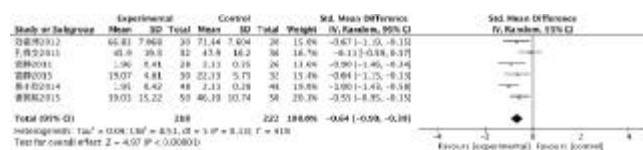


图5 两组患者生存质量评分的Meta分析结果

2.2.5 呼吸功能改善情况 见表2。9篇文献分别对治疗前后肺功能相关指标进行统计学分析。其中7篇文献对FEV1/FVC值进行统计学分析, 6篇文献对FEV1值进行统计学分析, 9篇文献对FEV1%进行统计学分析, 7篇文献对FVC值进行统计学分析, 3篇文献对MVV值进行统计学分析。所有指标研究治疗前差异均无统计学意义(P>0.05)。Meta分析结果显示: FVC、MVV这两指标研究结果之间的异质性低, 故采用固定效应模式进行分析, 治疗后培土生金治疗组能显著改善FVC、MVV值, 差异有统计学意义(P<0.05)。而FEV1/FVC、FEV1、FEV1%研究结果之间存在较高的异质性,

表2 相对文献对两组患者肺功能指标的Meta分析结果

结局指标	研究数量(n)	病例数(n)	统计方法	效应值	P	异质性分析
FEV1/FVC	7	590	Mean Difference(IV, Random, 95%CI)	5.49[2.06, 8.93]	0.002	Chi=49.57, P<0.00001, I=88%
FEV1	6	477	Mean Difference(IV, Random, 95%CI)	0.31[0.13, 0.48]	0.0006	Chi=43.27, P<0.00001, I=88%
FEV1%	9	684	Mean Difference(IV, Random, 96%CI)	5.17[4.18, 6.15]	<0.00001	Chi=140.45, P<0.00001, I=94%
FVC	7	524	Mean Difference(IV, Fixed, 95%CI)	0.32[0.20, 0.45]	0.00001	Chi=11.81, P=0.07, I=49%
MVV	3	168	Mean Difference(IV, Fixed, 95%CI)	7.88[4.20, 11.56]	<0.0001	Chi=0.29, P=0.87, I=0%

故均采用随机效应模式进行分析,差异有统计学意义。故对其进行亚组分析,结果显示异质性仍高。对异质性高的原因进行分析,主要考虑临床异质性,研究人群方面,COPD 患者急性、慢性期不同,干预措施存在差异,统计学异质性使得每个研究获得的效应量不同,故造成了 FEV1/FVC、FEV1、FEV1%等指标研究结果的异质性。

2.2.6 安全性情况 除有 2 篇文献报道了安全性及不良反应外,其余所纳入的文献均未报道不良反应的发生情况。

2.2.7 发表偏倚 文献筛查时已采用 Cochrane handbook 的偏倚风险评估工具进行评估,剔除了 C 级高度偏倚的文献。之后分组分析的文献数量均小于 10 篇,未做漏斗图评估,有一定的局限性,有存在偏倚的可能性。

3 讨论

COPD 呈反复发作、进行性加重的特点,严重影响患者的劳动能力,生活质量下降,社会经济负担沉重,已成为广受关注的社会公共卫生问题。中医学将 COPD 归属于“咳嗽”“喘证”“肺胀”范畴。中医病机认为肺病日久,子病及母,至脾土虚弱,运化失健、气血生化乏源,最终脾主肌肉的功能受到影响而致肌肉瘦削。与此同时,脾虚而水谷精微无法上输布于肺,加重肺气虚,使得卫气更弱,外邪乘虚而反复发病。本研究所采用的培土生金法具有补脾益肺功效,通过补益脾气达到补益肺气的目的,使脾气健运,生化有源,气血充肌润肤,因而可纠正营养不良、肌肉无力的情况;脾为生痰之源,脾气健则痰无以生,脾气健旺则肺气充盛,卫表得固,邪不得侵,故能防止反复感染。故在多项研究中显示培土生金法对改善患者临床症状、提高生活质量方面具有一定的优势。欧雅丽等^[21]的系统评价资料显示培土生金法能有效改善 COPD 患者临床症状和肺功能指标,改善病情预后,提高患者生存质量。

本 Meta 分析共纳入 14 篇文献,共 1049 例患者。其中 6 篇文献描述了临床整体疗效,Meta 分析结果显示,与对照组比较,培土生金法可明显提高 COPD 患者的总有效率。6 篇文献描述了 COPD 生存质量评分,因测评工具不同,评分标准有差异,导致异质性偏高,故效应量采用标准均数差(SMD),随机效应模型,结果显示:与对照组比较,能明显降低治疗后的 COPD 生存质量评分。营养指标研究分析,与对照组相比,培土生金法能有效提高血液中 ALB、PALB 值,针对血红蛋白(HB),总白蛋白(TP)等指标,涉及文献数量较少,不能进行合并分析研究。对于改善肺功能方面,包括 FVC、MVV、FEV1/FVC、FEV1、FEV1%差异均有统计学意义。结果显示 FEV1/FVC、FEV1、FEV1% 3 项指标研究间

的异质性较高,可能与纳入研究患者所处病情状态(急性期、稳定期)不同,针对疾病的不同时期作进一步亚组分析,结果显示异质性仍高。考虑原因可能与所使用的仪器敏感度、测定方法等的不同有关,因原文献中未阐明,故不能作进一步分析。

本研究存在一定的局限性:1)Meta 分析是基于原始数据的二次合并,而中医药高质量的 RCT 研究数量甚少,且质量不高,缺乏多中心、随机、双盲、隐藏及安全性的临床验证,故首先应提高纳入文献的质量;2)纳入研究数目较少,各研究样本量相对较小,各临床事件发生率较低,随访时间较短,可能影响了结论的可靠性;3)纳入研究的治疗组多采用培土生金自拟方,受医师经验、药物来源地、炮制方法等影响,临床实践中难以统一标准,难以重复。由于存在上述方面局限,纳入研究有明显的临床异质性,盲目进行合并分析,影响了 Meta 分析结果的稳定性和局限性。

综上所述,培土生金法治疗 COPD(肺脾气虚证)可明显提高患者的临床疗效,但今后需要通过更多更合理的大样本、多中心、采用盲法及 ITT 分析的 RCT,并尽可能多地统计 COPD 生存质量评分、营养指标、肺功能指标以及治疗相关的安全性、不良反应等,以更好地验证该法的疗效及安全性,为临床治疗提供循证学依据。

参 考 文 献

- [1] 郑晓梅,代宏勋,林火真,等.疏肝培土生金法治疗慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁临床观察[J].辽宁中医杂志,2014,41(1):100-101.
- [2] Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease—implications for future research[J]. *Jama*, 2001, 285(5): 535.
- [3] 陈士铎.石室秘录[M].北京:人民军医出版社,2009:112-114.
- [4] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组.慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(4):255-266.
- [5] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南(2011版)[J].中医杂志,2012,53(2):80-84.
- [6] Gs HJP. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 (updated March 2011)[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie*, 2014, 5(2): S38.
- [7] 余燕,刘森雄,陈生,等.培土生金化痰方对慢性阻塞性肺疾病稳定期肺功能的影响[J].中国老年保健医学,2011,9(1):30-31.
- [8] 冯林焰,陈志斌,黄玉兰,等.培土生金穴位贴敷法在 COPD 稳定期肺脾气虚证患者肺康复中的应用[J].中医药临床杂志,2016,28(7):966-969.

参麦注射液对脓毒症临床指标影响的 Meta 分析*

张晓忠¹ 杨 广² 李 健^{2Δ}

(1.广州中医药大学,广东 广州 510504;2.广东省中医院,广东 广州 510006)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1903-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.007

【摘要】目的 分析参麦注射液在临床上对脓毒症(Sepsis)临床指标的影响,为中西医临床研究和实践提供参考。**方法** 通过计算机检索中外文献数据库,汇集有关参麦注射液治疗脓毒症的随机对照试验(RCTs),应用修改后的Jadad量表对纳入文献进行质量评价,应用RevMan 5.3软件对纳入文献进行Meta分析。**结果** 共纳入10篇文献研究,共651例患者。Meta分析结果显示,参麦注射液能有效降低脓症患者血清的肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、C反应蛋白水平及APACHE II评分,其差异具有统计学意义。**结论** 参麦注射液在临床上对脓毒症具备积极的治疗作用,优于仅应用西医常规治疗。

【关键词】 脓毒症 参麦注射液 临床指标 Meta分析

A Meta Analysis: Effect of Shenmai Injection on Clinical Indices of Sepsis ZHANG Xiaozhong, YANG Guang, LI Jian. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510504, China.

【Abstract】Objective: To analyze the effect of Shenmai Injection on clinical indicators of sepsis, and to provide reference for clinical research and practice of traditional Chinese and Western medicine. **Methods:** Chinese and English databases were searched with computer. Randomized controlled trials (RCTs) about Shenmai Injection in patients with sepsis were collected. The quality of included literature was evaluated with Jadad scale and Meta-analysis of included literature was performed with RevMan 5.3. **Results:** Ten studies involving 651 patients were included. Meta-analysis showed that Shenmai Injection could effectively decrease serum TNF- α level, serum IL-6 level, serum CRP level and APACHE II score in sepsis patients, and the difference was statistically significant. **Conclusion:** Shenmai Injection is superior to the conventional treatment alone in the treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; Shenmai Injection; Clinical indexes; Meta-analysis

脓毒症是指由感染引起的全身炎症反应综合征(SIRS),最新指南提出脓毒症是针对感染失调的宿主反应引起的危及生命的器官功能障碍^[1]。脓毒症的发病率以每年1.5%的速度上升,在ICU中发病率高达10%~40%,是欧美国家ICU中除冠状动脉疾病外的首要致死因素^[2]。西医对脓毒症缺乏特异的治疗方法,其治疗主要集中于早期液体复苏、控制感染、血管活性药的应用、保护性通气策略和血液净化等^[3],但治疗效果欠佳,未能有效地改善脓毒症患者的预后。中医多将脓毒症归属于“脏竭病”“神昏病”“外感热病”等范畴,并认为正气不足是脓毒症发病的内在根基^[4]。参麦注射液是一种能益气生津、养阴固脱、扶助正气的中药制剂,近年来普遍用于脓毒症的治疗。目前国内有应用参麦注射液治疗脓毒症的研究,取得一定的成果,但因其观察指标不一致,目前暂缺乏系统的评价。本研究汇

集有关参麦注射液治疗脓毒症的随机对照试验,就其临床疗效应用Meta分析的方法进行评价,为中西医临床研究和实践提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献选择 文献纳入标准:研究对象符合脓毒症诊断标准^[5]的患者;治疗方法对照组仅运用西医常规治疗。治疗组在西医常规治疗的基础上加用参麦注射液治疗,给药方式不限,且未联合其他治疗手段,如电针、穴位贴敷等,疗程至少为7d;结局指标肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)、APACHE II评分及病死率。排除标准:非随机对照实验或动物实验;同一项研究数据多次发表,仅保存其中数据最全的1篇;无需要的结局指标或结局指标数据不完整。

1.2 文献检索 应用计算机检索中外文献数据库,包括中国知网(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、维普(VIP)、万方(WANFANG)、The Cochrane Library、PubMed。关键词为脓毒症、严重脓毒症、脓毒

*基金项目:广东省省级科技计划项目(2014A020212279)

Δ通信作者(电子邮箱:lujian426@126.com)

症休克、参麦注射液、Sepsis、Severe sepsis、Septic shock、Shenmai Injection, 并对所检索文献的参考文献进行检索。检索时限从建库至 2017 年 4 月。

1.3 资料提取与质量评价 由 2 位经培训人员根据纳入与排除标准筛选文献, 并对文献进行质量评价及资料提取, 必要时请第三方专家介入共同讨论。提取的基本信息包括作者与发表年份、样本量、性别、年龄、干预措施与主要结局指标等。应用修改后的 Jadad 量表对文献进行质量评价, 评价内容包括随机序列的产生、随机化隐藏、盲法、撤出与退出等。最后评分 1~3 分为低质量, 4~7 分为高质量。

1.4 统计学处理 采用 Cochrane 协作网提供的 RevMan 5.3 软件对结局指标进行统计学分析。本研究结局指标均为连续型变量, 对于结局指标单位相同的研究, 采用均数差(MD)进行分析, 对于结局指标单位

不一致的研究, 采用标准化均数差(SMD)进行分析, 二者均以 95%可信区间(CI)表示。对纳入研究进行异质性检验, 若 $I^2 \leq 50\%$, 提示研究间同质性较好, 采用固定效应模型进行分析; 若 $I^2 > 50\%$, 提示研究间具有明显的异质性, 采用随机效应模型进行分析, 并进行敏感性分析。

2 结果

2.1 文献基本信息 阅读全文后最终符合纳入标准的合格文献 10 篇^[6-15], 全部为中文文献, 共 651 例患者。所纳入的 10 篇文献经过评分后, 其中 1 篇 3 分, 9 篇 2 分, 所有文献均为低质量。所有研究均有提及使用随机化, 但仅有 1 项研究^[12]明确提到使用随机数字表法, 其余研究均未具体提及随机方法, 所有研究均缺乏对随机分配方案隐藏、盲法的实施、退出与失访病例的描述。

表 1 纳入研究的基本情况

作者/发表年份	样本量(男/女)	年龄(岁)	治疗组干预措施	疗程(d)	主要结局指标	Jadad评分
黄增峰 2010 年	T:30(18/12) C:30(17/13)	T:61.5±8.7 C:60.8±9.2	参麦注射液 50 mL 静脉滴注	7	APACHE II 评分、TNF-α、IL-6 等	2
宁小平 2011 年	T:30 C:30(39/21)	56.9±2.3	参麦注射液 60 mL 静脉滴注	7	APACHE II 评分等	2
宁小平 2012 年	T:30 C:30(35/25)	58.2±3.6	无低血压:参麦注射液 60 mL 静脉滴注; 低血压:参麦注射液 100 mL 静脉滴注	7	TNF-α、CRP 等	2
刘琳琳 2012 年	T:31(22/9) C:32(19/13)	T:75 C:74	参麦注射液 40 mL 静脉滴注	7	APACHE II 评分等	2
曾岛 2013 年	T:25 C:25(28/22)	50±2.5	无低血压:参麦注射液 60 mL 静脉滴注; 低血压:参麦注射液 100 mL 静脉滴注	10	TNF-α、IL-6、CRP 等	2
申丽旻 2014 年	T:23(19/4) C:23(21/2)	T: 67.2±8.1 C:65.5±7.9	参麦注射液 100 mL 静脉滴注	7	APACHE II 评分等	2
包继峰 2015 年	T:56 C:56(68/44)	60.34±4.31	无低血压:参麦注射液 60 mL 静脉滴注; 低血压:参麦注射液 100 mL 静脉滴注	7	TNF-α、IL-6、CRP 等	3
徐小云 2015 年	T:40 C:40(44/36)	60.8±9.0	参麦注射液持续泵入	7	CRP、TNF-α、IL-6 等	2
周袁申 2016 年	T:25 C:25(33/17)	72.62±12.53	参麦注射液 50 mL 静脉滴注	7	APACHE II 评分等	2
余利美 2016 年	T:35(19/16) C:35(18/17)	T:58.31±3.21 C:59.12±3.32	参麦注射液 40 mL 静脉滴注	7	IL-6、CRP 等	2

T:治疗组;C:对照组。对照组均仅运用西医常规治疗, 治疗组均是对照组基础上加用参麦注射液。

2.2 Meta 分析结果 1)血清 TNF-α 水平。见图 1。纳入的其中 6 项研究报道了参麦注射液对脓毒症患者血清 TNF-α 水平的影响, 异质性检验结果 $P < 0.00001$, $I^2=96\%$, 故采取随机效应模型。各研究结局指标的单位不一致, 故采用 SMD 进行分析。Meta 分析结果显示: 参麦注射液治疗组的血清 TNF-α 水平低于对照组, 其差异具有统计学意义[SMD=-2.71, 95%CI(-4.03, -1.38), $P < 0.0001$]。2)血清 IL-6 水平。见图 2。纳入的其中 5 项研究报道了参麦注射液对脓毒症患者血清 IL-6 水平的影响, 异质性检验结果为 $P = 0.007$, $I^2=72\%$, 故采取随机效应模型。各研究结局指标的单位不一致, 故采

用 SMD 进行分析。Meta 分析结果示, 参麦注射液治疗组的血清 IL-6 水平低于对照组, 其差异具有统计学意义[SMD=-2.42, 95%CI(-2.94, -1.90), $P < 0.00001$]。3)血清 CRP 水平。见图 3。纳入的研究有 5 项报道了参麦注射液对脓毒症患者血清 CRP 水平的影响, 异质性检验结果为 $P < 0.0001$, $I^2=86\%$, 故采取用随机效应模型。各研究结局指标的单位不一致, 故采用 SMD 进行分析。Meta 分析结果示, 参麦注射液治疗组的血清 CRP 水平低于对照组, 其差异具有统计学意义[SMD=-5.42, 95% CI(-6.61, -4.23), $P < 0.00001$]。4) APACHE II 评分。见图 4。纳入的其中 5 项研究报道了

参麦注射液对脓毒症患者 APACHE II 评分的影响,异质性检验结果为 $P < 0.00001, I^2 = 91%$,故采取用随机效应模型。结局指标的单位相同,故采用 MD 进行分析。Meta 分析结果显示,参麦注射液治疗组的 APACHE II 评分低于对照组,其差异具有统计学意义 [MD=-4.08, 95%CI(-7.51, -0.64), $P=0.02$]。5)病死率。纳入的其中 3 项研究报道了参麦注射液对脓毒症患者病死率的影响,申丽旻的研究^[11]发现两组的 7 d 病死率差异无统计学意义 ($P > 0.05$);周袁申的研究^[14]发现治疗组的 28 d 病死率低于对照组 ($P=0.019$);余利美的研究^[15]发现治疗组的 28 d 病死率低于对照组 ($P < 0.05$),因未能获得原始数据故不进行统计学分析。6)敏感性分析。见表 2。对 TNF- α 、IL-6、CRP、APACHE II 评分变换不同的效应模型及统计方法进行敏感性分析,结果提示 Meta 分析无产生实质性的变化,表明 Meta 分析结果比较稳定。7)偏倚分析。因为本研究最终纳入文献数较少,故不考虑进行漏斗图分析。由于纳入研究较少,且均为国内医疗机构进行的研究,因此可能导致一定程度的发表偏倚。

结局指标	变换前	变换效应模型后	变换统计方法后
TNF- α	RE SMD=-2.71, 95%CI(-4.03, -1.38), $P < 0.0001$	FE SMD=-2.10, 95%CI(-2.36, -1.84), $P < 0.0001$	RE MD=-55.88, 95%CI(-90.83, -20.94), $P=0.002$
IL-6	RE SMD=-2.42, 95%CI(-2.94, -1.90), $P < 0.00001$	FE SMD=-2.36, 95%CI(-2.63, -2.09), $P < 0.00001$	RE MD=-51.32, 95%CI(-71.57, -31.06), $P < 0.00001$
CRP	RE SMD=-5.42, 95%CI(-6.61, -4.23), $P < 0.00001$	FE SMD=-5.18, 95%CI(-5.62, -4.74), $P < 0.00001$	RE SMD=-39.76, 95%CI(-62.24, -17.29), $P=0.0005$
APACHE II 评分	RE MD=-4.08, 95% CI(-7.51, -0.64), $P=0.02$	FE MD=-3.26, 95%CI(-4.24, -2.28), $P < 0.00001$	RE SMD=-0.79, 95%CI(-1.45, -0.13), $P=0.02$

RE:随机效应模型;FE:固定效应模型。

力,减轻炎症反应;调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,下调应激反应;促进细胞与组织修复,改善微循环,有助于减少脓毒症对机体的损害。

脓毒症发病机制复杂,与感染后触发的一系列炎症反应失控及免疫功能紊乱密切相关,其中 TNF- α 、IL-6 是参与脓毒症发生发展的重要炎症因子。TNF- α 对炎症的发展起主导作用,通过促进中性粒细胞聚集和促进其他细胞因子释放,诱发炎症级联反应,导致细胞损伤与器官功能障碍,促进脓毒症发展,甚至引起多器官功能障碍综合征,其升高的水平与脓毒症患者的死亡率呈正相关^[17]。IL-6 在感染早期就能产生,能促进多种急性期蛋白的产生,并通过细胞因子间的相互作用导致炎症加重及组织损伤,与脓毒症的病死率具有相关性^[18-19]。因此,控制脓毒症患者的 TNF- α 、IL-6 水平有利于降低病死率。CRP 是临床常用的判断脓毒症感染情况的标志物,其升高的水平与机体的感染程度呈正相关,随着感染的控制,血清 CRP 水平也逐渐下降^[20]。APACHE II 评分是针对患者的急性生理和慢性健康状况进行综合评价的评分系统,是临床上动态评估脓毒症患者病情危重程度的重要参考标准,其评分越高,提示患者病情越重,病死风险越高,具有较好的临床预测能力^[21]。因此,血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平及 APACHE II 评分的下降能从一定程度上反映脓毒症患者炎症反应的控制及病情的改善。

本研究是国内首篇关于参麦注射液对脓毒症患者临床指标影响的系统评价,本文共纳入 10 篇文献研究 651 例患者,得出的结论显示,与西医常规治疗相比,参麦注射液能显著降低患者的血清 TNF- α 、IL-6、CRP 水平及 APACHE II 评分,改善脓毒症患者的全身炎症反应,降低病死率,对脓毒症具备积极的治疗作用。

本研究尚有不足之处,主要为以下几点:1)本研究

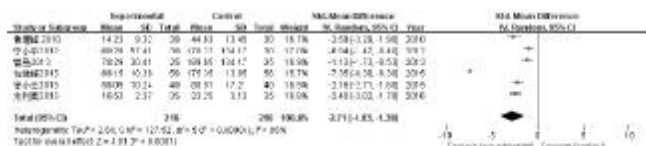


图 1 参麦注射液对脓毒症患者血清 TNF- α 水平的影响

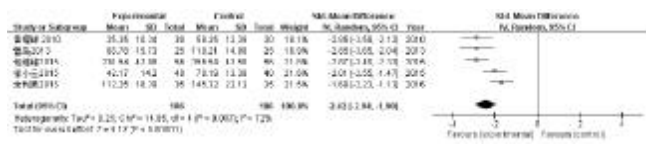


图 2 参麦注射液对脓毒症患者血清 IL-6 水平的影响



图 3 参麦注射液对脓毒症患者血清 CRP 水平的影响



图 4 参麦注射液对脓毒症患者 APACHE II 评分的影响

3 讨论

参麦注射液源自《症因脉治》中的参冬饮,具备益气生津,养阴固脱,扶助正气的效用。主要成分为人参皂苷、人参多糖及麦冬皂苷等,现代药理发现^[15-16]参麦注射液能抑制 TNF- α 的过度合成及释放,提高免疫

纳入的文献数量偏少,质量偏低,Jadad评分3分仅有1篇,其余均为2分,对研究方案设计描述偏少,不能根据研究方案判断其合理性;2)不同研究间患者的年龄、基础疾病都不完全一致,各研究的干预措施,如药物的剂量、给药途径与周期等不完全一致;3)所有研究均为国内研究,缺乏外国研究,影响了结论的外推性;4)多为实验室检查等间接结局指标,缺乏对住院时间、生存率等更能反映临床疗效的直接结局指标,部分文献报道了病死率,但未提供具体数据,无法进行统计学分析。

虽然该系统评价尚有不足之处,但对今后临床研究和实践仍有一定的参考意义,有待更高质量、更大规模的临床研究来进一步验证参麦注射液对脓毒症的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 商娜,周荣斌. 脓毒症流行病学研究[J]. 中国急救医学, 2013, 33(1): 8-12.
- [3] 孙树印,刘云海,陈玉国. 脓毒症的治疗进展[J]. 医学综述, 2013, 19(3): 499-501.
- [4] 李志军,刘清泉,沈洪,等. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中国危重病急救医学, 2013, 4(25): 194-197.
- [5] 姚咏明,盛志勇,林洪远,等. 2001年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645.
- [6] 黄增峰,方春,黄学仄,等. 参麦注射液对脓症患者血清炎症介质释放的影响[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(12): 2601-2603.
- [7] 宁小平. 参麦注射液对脓毒症患者的保护作用[J]. 河北医学, 2011, 17(6): 789-791.
- [8] 宁小平,王金莉,何东阳,等. 参麦注射液对脓毒血症患者血清细胞因子及超敏C反应蛋白的影响[J]. 药物与临床, 2012, 19(18): 78-79.
- [9] 刘琳琳. 参麦注射液干预老年脓毒症贫血及预后的疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学, 2012.
- [10] 曾岛,吴娟环,黄岸佳,等. 参麦注射液对脓毒血症临床疗效研究[J]. 中国实用内科杂志, 2013, 33(S1): 118-121.
- [11] 申丽旻,杜全胜,赵鹤龄. 参麦注射液对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 临床合理用药, 2014, 7(1A): 67-68.
- [12] 包继峰. 参麦注射液在脓毒症患者治疗中的应用研究[J]. 中国医药导刊, 2015, 17(11): 1130-1131.
- [13] 徐小云,张朝晖,瞿星光. 参麦持续泵入辅助治疗脓毒症40例[J]. 山东医药, 2015, 55(35): 43-45.
- [14] 周袁申,陈昱志,李婷,等. 参麦注射液对气阴两虚型血瘀证脓毒症患者凝血功能障碍的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23(3): 240-244.
- [15] 余利美,刘享平,郑坤华. 参麦注射液联合胰岛素强化治疗脓毒血症患者应激性高血糖的临床研究[J]. 健康研究, 2016, 36(4): 407-409.
- [16] 郭海雷,赵遵江,方林森,等. 参麦注射液对脓毒症保护作用的实验研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2008, 17(35): 5431-5433.
- [17] 王永芹,李治国. 血清脂联素、TNF- α 、CRP在脓毒症患者中的临床应用价值分析[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(4): 528-530.
- [18] Oda S, Hirasawa H, Shiga H, et al. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis [J]. Cytokine, 2005, 29(4): 169-175.
- [19] Dong WJ, Lee SY, Lee J, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis [J]. Diagnostic Microbiology & Infectious Disease, 2013, 75(4): 342-347.
- [20] 黄小兵,冯丽春,覃志坚. 血清CRP作为感染性标志的临床应用研究[J]. 右江民族医学院学报, 2002, 24(2): 271-272.
- [21] 陈洁茹,陈伟燕,熊旭明. APACHE II评分系统在综合ICU中的应用[J]. 广东医学, 2013, 34(1): 86-89.

(收稿日期 2017-06-27)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

血必净注射液联合参麦注射液对脓毒症急性肺损伤患者疗效及血清 HMGB1、sTREM-1 的影响*

顾梅 朱娇玉[△]

(上海市浦东新区公利医院,上海 201209)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1907-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.008

【摘要】目的 观察血必净注射液联合参麦注射液对脓毒症急性肺损伤患者疗效及血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1(sTREM-1)的影响并探讨其机制。**方法** 将 78 例脓毒症急性肺损伤患者随机分为两组,对照组 39 例给予血必净注射液治疗,研究组 39 例给予血必净注射液联合参麦注射液治疗,均连续治疗 7 d。比较两组治疗后临床疗效,记录两组治疗前后全身性感染相关器官功能衰竭(SOFA)评分和急性生理学与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分,检测两组治疗前后血气分析指标以及血清 HMGB1、sTREM-1 水平。**结果** 治疗后,研究组临床治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$);两组 SOFA 评分和 APACHE II 评分均显著降低($P<0.05$),且研究组均显著低于对照组($P<0.05$);两组动脉血氧饱和度(SaO_2)、动脉氧分压(PaO_2)和氧合指数(PaO_2/FiO_2)水平均较治疗前显著升高($P<0.05$),且研究组均显著高于对照组($P<0.05$);两组血清 HMGB1、sTREM-1 水平均较治疗前显著降低($P<0.05$),且研究组均显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 血必净注射液联合参麦注射液治疗脓毒症急性肺损伤,疗效显著,同时能明显降低血清 HMGB1、sTREM-1 水平。

【关键词】 血必净注射液 参麦注射液 脓毒症 急性肺损伤 高迁移率族蛋白 B1 可溶性髓系细胞触发受体-1

Curative Effects of Xuebijing Injection Combined with Shenmai Injection and the Influence on Serum HMGB1 and sTREM-1 of Patients with Acute Lung Injury Caused by Sepsis GU Mei,ZHU Jiaoyu. Gongli Hospital of Pudong New Area in Shanghai,Shanghai 201209,China.

【Abstract】Objective: To observe the curative effect of Xuebijing Injection combined with Shenmai Injection and the influence on serum HMGB1 and sTREM-1 in patients with acute lung injury caused by sepsis. **Methods:** 78 cases of patients with acute lung injury caused by sepsis were randomly divided into two groups: 39 cases in the control group were given Xuebijing Injection treatment; 39 cases in the study group were given Xuebijing Injection combined with Shenmai Injection treatment, and the two groups were treated for 7 days. Clinical efficacy after treatment was compared in the two groups. Systemic infection correlated organ failure (SOFA) score and acute physiology and chronic health status II (APACHE II) score before and after treatment were recorded in the two groups. Blood gas analysis index, serum HMGB1 and sTREM-1 levels before and after treatment were detected in the two groups. **Results:** After treatment, the total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). SOFA score and APACHE II score were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), and the study group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). Arterial oxygen saturation (SaO_2), arterial oxygen partial pressure (PaO_2) and oxygenation index (PaO_2/FiO_2) levels were significantly increased in the two groups ($P<0.05$), and the study group were significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Serum HMGB1 and sTREM-1 levels were significantly decreased in the two groups ($P<0.05$), and the study group were significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Xuebijing Injection combined with Shenmai Injection on the patients with acute lung injury caused by sepsis has a sig-

* 基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(15ZR1460900)

△通信作者(电子邮箱:gumei19781@126.com)

nificant effect, and can obviously reduce serum HMGB1 and sTREM-1 levels.

[Key words] Xuebijing Injection; Shenmai Injection; Sepsis; Acute lung injury; High mobility group box protein B1; Soluble myeloid cell triggering receptor-1

脓毒症是内外科危重疾病常见并发症，其最易损伤的靶器官是肺脏，进而引发急性肺损伤，多以进行性低氧血症、呼吸窘迫和非心源性肺水肿为主要临床表现，病死率极高，严重威胁患者生命安全^[1]。目前，现代医学治疗脓毒症急性肺损伤多以积极控制原发病和针对各系统器官功能的支持治疗为主，但未能有效降低本病死亡率，治疗效果受限^[2]。研究发现，中医药辅助治疗本病经验丰富，注重“阴平阳秘”和“整体观念”，在活血、通腑、抗炎等方面具体显著优势，疗效满意^[3]。本研究观察了血必净注射液联合参麦注射液对脓毒症急性肺损伤患者的疗效及血清高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1)、可溶性髓系细胞触发受体-1 (sTREM-1) 的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合《2013 脓毒症中西医结合诊治专家共识》中脓毒症诊断标准^[4]，急性肺损伤符合 1994 年欧美联席会议制定的诊断标准^[5]。中医诊断标准符合《中医病证诊断疗效标准》中“暴喘”诊断标准^[6]。纳入标准：所有患者均符合脓毒症、急性肺损伤以及暴喘诊断标准，并经肺动脉楔压、胸部 X 线、血气分析等检查确诊；年龄 18~80 岁；发病时间 12~48 h；均自愿签署知情同意书。排除标准：排除近期使用免疫抑制剂、化疗治疗或合并严重免疫功能障碍者；妊娠及哺乳期妇女；各种原因致使不能口服、灌肠和鼻饲中药者；合并恶性肿瘤、艾滋病、其他严重躯体疾病者；氧合指数 (PaO₂/FiO₂) ≤ 200 mmHg；过敏体质者；脑死亡者；放弃积极抢救或拒绝使用西医基础生命体征支持、常规基础治疗者。

1.2 临床资料 选取本院 2015 年 10 月至 2017 年 4 月诊治的 78 例脓毒症急性肺损伤患者，应用随机数字表法分为两组。对照组 39 例，男性 23 例，女性 16 例；年龄 23~79 岁，平均 (51.28±6.44) 岁；合并基础疾病为高血压病 16 例，冠心病 9 例，糖尿病 8 例，慢性阻塞性肺疾病 6 例；感染灶情况为消化系统感染 13 例，呼吸系统感染 11 例，泌尿系统感染 10 例，其他 5 例。研究组 39 例，男性 21 例，女性 18 例；年龄 24~80 岁，平均 (52.01±6.58) 岁；合并基础疾病高血压病 14 例，冠心病 10 例，糖尿病 7 例，慢性阻塞性肺疾病 8 例；感染灶情况为消化系统感染 12 例，呼吸系统感染 12 例，泌尿系统感染 8 例，其他 7 例。两组资料差异无统计学意义 (P>0.05)。

1.3 治疗方法 两组给予常规基础治疗，包括积极控制原发病、机械通气、限制性液体管理、应用抗生素、维

持水电解质平衡、营养支持治疗等。对照组另予血必净注射液治疗 (国药准字：Z20040033，天津红日药业股份有限公司，规格：10 mL/支) 50 mL 兑入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静脉滴注，每日 2 次。研究组在对照组治疗基础上加用参麦注射液 (国药准字：Z13020887，河北神威药业有限公司，规格：50 mL/支) 50 mL 兑入 0.9% 氯化钠注射液 100 mL 静滴，每日 2 次。两组均持续治疗 7 d。

1.4 观察指标 记录两组治疗前后全身性感染相关器官功能衰竭 (SOFA) 评分和急性生理学与慢性健康状况 II (APACHE II) 评分。应用全自动血气分析仪检测两组治疗前后血气分析指标水平，包括动脉血氧饱和度 (SaO₂)、动脉氧分压 (PaO₂) 和 PaO₂/FiO₂。两组治疗前后清晨空腹抽取 5 mL 外周静脉血，置于肝素管内，以 2500 r/min 速度离心 15 min，收集上层血清，并置于 -80 °C 冰箱中待测，应用双抗体夹心 ELISA 法检测血清 HMGB1、sTREM-1 水平。

1.5 疗效标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》中相关标准^[7]，临床控制：临床症状与体征消失或基本消失，呼吸平稳，呼吸频率 15~20 次/min，胸部 X 线片结果显示正常，或斑片阴影、肺纹理增粗均已吸收，血气分析结果显示 PaO₂/FiO₂>400、PaO₂>12 kPa (90 mmHg)。有效：临床症状与体征明显减轻，呼吸频率 21~28 次/min，胸片表明大部分原斑片阴影已吸收，血气分析结果显示 PaO₂/FiO₂ 为 300~400、PaO₂ 为 8~12 kPa (60~90 mmHg)。无效：临床症状与体征变化不明显，呼吸频率>28 次/min，胸片表明原斑片状阴影未吸收，血气分析结果显示 PaO₂/FiO₂<300、PaO₂<8 kPa (60 mmHg)；死亡。治疗总有效率=临床控制+有效比例之和。

1.6 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以 (x̄±s) 描述，组内或组间比较行 t 检验，计数资料行 χ² 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。研究组临床治疗总有效率显著高于对照组 (P<0.05)。

表 1 两组临床疗效比较 (n)

组别	n	临床控制	有效	无效	死亡	总有效 (%)
研究组	39	9	22	7	1	31(79.49) ^Δ
对照组	39	6	14	16	3	20(51.28)

与对照组比较，^ΔP<0.05。

2.2 两组治疗前后 SOFA 评分和 APACHE II 评分比

较 见表 2。治疗后,两组 SOFA 评分和 APACHE II 评分均显著降低($P < 0.05$),且研究组均显著低于对照组($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗前后 SOFA 评分和 APACHE II 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SOFA 评分	APACHE II 评分
研究组 (n=39)	治疗前	4.97±0.63	23.89±2.14
	治疗后	1.44±0.28 [△]	9.30±0.86 [△]
对照组 (n=39)	治疗前	5.03±0.70	24.06±2.25
	治疗后	2.96±0.34 [*]	14.47±1.32 [*]

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 两组治疗前后血气分析指标比较 见表 3。治疗后,两组 SaO_2 、 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平均较治疗前显著升高($P < 0.05$),且研究组均显著高于对照组($P < 0.05$)。

表 3 两组治疗前后血气分析指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	SaO_2 (%)	PaO_2 (kPa)	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$
研究组 (n=39)	治疗前	87.32±3.46	8.41±0.75	232.16±15.44
	治疗后	98.29±4.18 ^{*△}	11.85±1.33 ^{*△}	376.97±18.26 ^{*△}
对照组 (n=39)	治疗前	88.04±3.51	8.59±0.78	235.41±15.87
	治疗后	93.70±3.83 [*]	9.72±1.06 [*]	310.28±16.75 [*]

2.4 两组治疗前后血清 HMGB1、sTREM-1 水平比较 见表 4。治疗后,两组血清 HMGB1、sTREM-1 水平均较治疗前显著降低($P < 0.05$),且研究组降低幅度大于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清 HMGB1、sTREM-1 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	HMGB1	sTREM-1
研究组 (n=39)	治疗前	288.76±16.50	358.12±18.37
	治疗后	179.48±13.36 ^{*△}	287.53±15.20 ^{*△}
对照组 (n=39)	治疗前	291.04±16.72	356.88±18.04
	治疗后	215.69±14.55 [*]	324.63±16.49 [*]

3 讨论

脓毒症急性肺损伤多是由机体大量炎性细胞渗出,炎症反应失控,损伤肺泡上皮细胞和毛细血管内皮细胞,使两者形态和功能发生改变,造成弥散性肺间质和肺泡水肿,增加肺毛细血管基底膜通透性,引发一系列肺部病理生理改变^[8]。在脓毒症疾病肺损伤过程中,机体炎症反应失控具有核心作用,研究发现, HMGB1 作为一种晚期炎症介质,与本病有密切联系,不仅能促进炎性细胞活化,并刺激中性粒细胞、巨噬细胞等合成与分泌多种炎症因子,进而加速炎症反应进程,还能参与氧化应激反应,加重肺损伤,其水平与本病病情严重程度呈正相关^[9]。sTREM-1 是与炎症反应有关的免疫

球蛋白家族成员,其基本表达在成熟的单核细胞、中性粒细胞和巨噬细胞表面,会触发并扩大炎症反应,同时抑制抗炎介质表达、增加炎症介质分泌量,进而激活并放大炎症级联反应,在机体受到感染时,sTREM-1 会被释放至体液和血液中,能准确地反映出脓毒症急性肺损伤患者机体炎症程度^[10]。故本研究通过监测血清 HMGB1、sTREM-1 水平来判断本病临床治疗效果和评估预后情况。

根据脓毒症急性肺损伤临床症状可将其归属于中医学“暴喘”“喘脱”“结胸”等范畴,《灵枢·热病》有载“热病已得汗出,而脉尚躁,喘且复热,勿刺肤,喘甚者死”。强调热病致喘的严重性,与现代医学中脓毒症所致急性肺损伤类似;《女科百问》提到“喘急之病,皆系营卫之气流行失度,气经于脏而脏不能受,诸气上并于肺,肺管隘而气争,故令喘急”,指出本病发生与营卫之气异常密切相关^[11]。现代中医认为,本病多因温热毒邪犯肺,宗气受损,肺失宣肃,血运行不畅,转化为水,瘀血、水饮壅滞于肺络,与肠中积滞相结,造成大肠邪毒秽浊不能下趋,阻碍气化,继而水液内停,二脏失于通降,致使邪毒上扰攻及心肺,出现恶性循环,引发暴喘^[12]。故在临床治疗中泻肺通腑、清热解毒、补益宗气、活血利水为基本治疗原则。血必净注射液是由活血化瘀类中药红花、川芎、赤芍、当归和丹参组成的纯中药制剂,其主要有效成分有红花黄素 A、川芎嗪、芍药苷、阿魏酸、丹参素和原儿茶醛等,能发挥扶正固本、活血化瘀、清热解毒等功效,多用于临床治疗脓毒血症、肺心病急性加重期及多脏器功能衰竭综合征等疾病^[13]。现代药理研究表明,血必净注射液不仅能对内源性炎性介质白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 的释放过程起到抑制作用,从而减轻机体炎症反应,还具有调节免疫、拮抗内毒素、增加纤维蛋白原和血小板数量等作用,有利于保护和修复因机体应激状态损伤的器官^[14]。血必净注射液侧重活血化瘀、清热解毒,故本研究在此基础上加用参麦注射液,以增加补气养阴之功效,参麦针即参麦注射液,是由麦冬和人参制作的中药提取制剂,以麦冬皂苷、麦冬黄酮和人参皂苷为主要成分,具有益气固脱、养阴生津之功效^[15]。现代药理研究表明,参麦注射液能明显改善脓毒症患者细胞免疫功能受抑状态,起到有效调节免疫功能作用,还具有降低炎症反应、抑制炎症介质的过度释放、增强机体抗应激能力,改善血液流变、抗心律失常和抗休克等多重作用^[16]。

本研究结果显示,研究组临床治疗总有效率显著高于对照组;SOFA 评分和 APACHE II 评分均显著低于对照组; SaO_2 、 PaO_2 和 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 水平均显著高于对照组;血清 HMGB1、sTREM-1 水平均显著低于对照组。提示血必净注射液联合参麦注射液治疗脓毒症急性肺损伤,能明显提高临床治疗总有效率,降低 SOFA

评分和 APACHE II 评分,改善血气分析指标,降低血清 HMGB1、sTREM-1 水平。

参 考 文 献

[1] 秦学东,杜爱书,周立平,等.严重脓毒症合并急性肺损伤患者渗漏指数与预后的关系[J].临床合理用药杂志,2015,8(34):144-146.

[2] 沈国锋,李响,倪金迪,等.低分子肝素治疗对 ICU 脓毒症患者急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的影响[J].中国急救医学,2016,36(12):1130-1132.

[3] 汪海慧,熊旭东,沈晓红.脓毒症急性肺损伤的中医药治疗进展[J].世界中西医结合杂志,2016,11(7):1024-1027.

[4] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会.脓毒症中西医结合诊治专家共识[J].中华危重病急救医学,2013,25(4):194-197.

[5] Bernard GR,Artigas A,Brigham KL,et al. Report of the American-European consensus conference on acute respiratory distress syndrome: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Consensus Committee[J]. J Crit Care,1994,9(1):72-81.

[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,1994:11.

[7] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].北京:人民军医出版社,2002:126.

[8] Mulchandani N,Yang WL,Khan MM,et al. Stimulation of brain AMP-activated protein kinase attenuates inflammation and acute lung injury in sepsis[J]. Mol Med,2015,21(1):

637-644.

[9] Sodhi CP,Jia H,Yamaguchi Y,et al. Intestinal epithelial toll-like receptor-4 activation is required for the development of acute lung injury after trauma/hemorrhagic shock via the release of HMGB1 from the gut[J]. J Immunol,2015,194(10):4931-4939.

[10] 曾玉蓉,贾金虎.可溶性髓系细胞触发受体 1 在脓毒症诊疗中的研究新进展[J].中国综合临床,2016,32(3):279-281.

[11] 刘明.凉膈散回味方治疗脓毒症急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征的临床观察[D].石家庄:河北医科大学,2014.

[12] 彭志允,彭环庆,林辉文,等.补气养阴活血法对脓毒症患者急性肺损伤的影响[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(12):168-170.

[13] 秦学东,杜爱书,周立平,等.血必净对严重脓毒症合并肺损伤患者血管外肺水的影响[J].临床合理用药杂志,2016,9(1):118-119.

[14] 王靓,郑云辉.血必净注射液药理研究进展[J].临床医药实践,2016,25(7):542-544.

[15] 周袁申,陈昱志,李婷,等.参麦注射液对气阴两虚型血瘀证脓毒症患者凝血功能障碍的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(3):240-244.

[16] 何聪,王显雷,王志刚,等.参麦注射液联合中药大黄制剂对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响[J].中国医院药学杂志,2015,35(19):1759-1761.

(收稿日期 2017-07-30)

(上接第 1902 页)

[9] 宫静,林周胜,张伟,等.培土生金法对慢性阻塞性肺疾病稳定期生存质量与营养状态的影响[J].山西中医,2011,27(1):13-16.

[10] 易小烈.中西医结合治疗对慢性阻塞性肺疾病 48 例生存质量的影响[J].中国民族民间医药,2014(22):48.

[11] 许茶香.培土生金化痰方治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 55 例[J].湖南中医杂志,2015,31(5):39-40.

[12] 潘素琼,蓝飞燕,叶仿武,等.益肺健脾汤联合空肠内营养支持在慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并营养不良中的临床作用[J].中医药导报,2016(15):91-93.

[13] 汪靖羽,俞万钧.培土生金针灸灸法改善慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者呼吸肌疲劳的临床观察[J].中国中医急症,2015,24(4):728-730.

[14] 张双胜,程荣健,程道胜,等.健脾补肺法和固肾益肺法对稳定期慢性阻塞性肺疾病患者营养状况、TNF-α 及肺功能影响的临床研究[J].中国中医药科技,2007,14(2):70-71.

[15] 谢民栋,梁剑凌,朱霞.健脾益肺法治疗脾肺气虚型慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(19):2068-2070.

[16] 凌小浩,陈少藩,卢育明,等.补中益气汤治疗脾肺气虚型慢性肺疾病患者疗效观察[J].中医临床研究,2015,7(6):17-19.

[17] 宫静,陈宁,郝小梅,等.培土生金方对慢性阻塞性肺疾病稳定期患者营养状态和免疫功能的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(5):534-536.

[18] 许银姬,林琳,何德平,等.培土生金法对慢性阻塞性肺病稳定期患者营养状况及血清瘦素的影响[J].新中医,2008,40(8):29-30.

[19] 刘俊沛.香砂六君子汤治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期营养不良(脾肺气虚型)的临床观察[D].成都:成都中医药大学,2012.

[20] 孔祥文,刘洪伟.培土生金汤治疗慢性阻塞性肺病稳定期 32 例临床观察[J].浙江中医药大学学报,2011,35(6):862-865.

[21] 欧雅丽,许坚.培土生金法治疗 COPD 临床研究的系统评价[J].世界科学技术:中医药现代化,2015,17(12):2632-2639.

(收稿日期 2017-06-21)

小青龙汤加味联合布地奈德雾化吸入治疗 小儿毛细支气管炎(风寒闭肺证)临床研究*

刘 锋¹ 李 丽¹ 陈荣娥¹ 杨子江² 张 鹏³

(1.湖北省十堰市太和医院武当山分院,湖北 十堰 442714;2.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;3.湖北省中医院,湖北 武汉 430000)

中图分类号:R725.6 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1911-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.009

[摘要] 目的 观察小青龙汤加味联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎(风寒闭肺证)临床效果并探讨其机制。方法 选取本院收治的毛细支气管炎(风寒闭肺证)患儿 110 例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组各 55 例,两组均给予吸氧、止咳、退热、化痰等对症治疗,对照组另予布地奈德雾化吸入治疗,观察组在对照组基础上联合小青龙汤加味治疗。比较两组临床疗效、中医证候积分、咳嗽、发热、喘憋、肺部湿啰音以及哮鸣音消失时间,同时检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)水平,并检测 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群水平。结果 观察组总有效率 94.55%,显著高于对照组 81.82%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组中医证候积分显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);观察组咳嗽、发热、喘憋、肺部湿啰音以及哮鸣音消失时间显著短于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后两组 TNF- α 、hs-CRP、PCT 水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$);治疗后两组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群水平显著高于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著高于对照组($P < 0.05$),两组 CD8⁺亚群水平显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。结论 采用小青龙汤加味联合布地奈德雾化吸入能够有效缓解毛细支气管炎(风寒闭肺证)患儿临床症状,改善血清炎症因子和 T 细胞亚群水平,提高临床疗效。

[关键词] 毛细支气管炎 小青龙汤 布地奈德 风寒闭肺型

Clinical Study of Variant *Xiaoqinglong Decoction* Combined with *Budesonide* Inhalation on Children with Capillary Bronchitis of Wind Cold Closed Lung Type LIU Feng, LI Li, CHEN Rongge, et al. Wudangshan Branch of Taihe Hospital of Shiyan, Hubei, Shiyan 442714, China.

[Abstract] Objective: To explore clinical effect of variant *Xiaoqinglong Decoction* combined with *budesonide* inhalation in treatment of children with capillary bronchitis of wind cold closed lung type. **Methods:** 110 cases of children with capillary bronchitis of wind cold closed lung type were selected as the study objects, and were divided into the observation group and the control group according to random number table method, 55 cases in each group. All the two groups were given oxygen, cough, fever, phlegm and other symptomatic treatment. The control group were given budesonide inhalation therapy on the basis of that, and the observation group were combined with variant *Xiaoqinglong Decoction* on the basis of the control group. Clinical effect, symptom scores, cough, fever, wheezing, pulmonary rales, wheezing disappearance time were observed in the two groups. Tumor necrosis factor- α (TNF- α), high sensitivity C reactive protein(hs-CRP), and procalcitonin(PCT) levels were examined, and meanwhile, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ subgroups levels were tested. **Results:** The total effective rate of the observation group was 94.55%, significantly higher than that of the control group (81.82%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, TCM symptom scores were significantly lower than that before treatment in the two groups ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). Cough, fever, wheezing, pulmonary rales, wheeze disappeared time in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). After treatment, the levels of TNF- α , hs-CRP and PCT in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the

* 基金项目:湖北省自然科学基金资助项目(2016CDB306)

levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group were significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The level of CD8⁺ subgroup in the two groups was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was significantly lower than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Variant *Xiaoqinglong Decoction* combined with *budesonide* inhalation can effectively relieve clinical symptoms of children with wind cold closed pulmonary capillary bronchitis, and improve the levels of serum inflammatory cytokines and T cell subsets. It can improve clinical effect.

[Key words] Capillary bronchitis; *Xiaoqinglong Decoction*; *Budesonide*; Wind cold closed lung type

毛细支气管炎属于临床儿科常见呼吸道感染性疾病,其主要发病人群是2岁以下婴幼儿,多由细菌和病毒感染所致,感染病毒后,可导致毛细支气管出现水肿或充血症状,黏膜上皮细胞脱落后可堵塞管腔,从而引起肺不张^[1]。该病临床症状表现为肺部湿啰音、喘憋、发热、咳嗽等,治疗不及时可造成病情反复,引发多器官重症并发症,严重影响患儿发育^[2]。目前临床多采用抗病毒或抗感染药物治疗该病,但缓解症状较为缓慢,复发率高,整体治疗效果不理想^[3]。布地奈德属于糖皮质激素药物,在临床中广泛用于治疗毛细支气管炎,能够有效缓解咳嗽、痰多等临床症状,但由于病程长,长期使用易成瘾^[4]。中医从整体出发,并采用辨证论治方式对病因进行追本溯源,在治疗毛细支气管炎方面具有独特优势^[5]。本研究采用小青龙汤加味联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎(风寒闭肺证),以期为此类患儿临床治疗方案提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》^[6]中关于毛细支气管炎诊断标准。中医诊断标准参考《中医儿科学》^[7],结合毛细支气管炎(风寒闭肺证)患儿临床表现,拟定中医诊断标准。纳入标准:1)符合西医、中医诊断标准;2)年龄 ≤ 2 岁;3)经医院伦理委员会批准,患儿家属知情同意。排除标准:1)对本研究所用药物过敏者;2)病程 > 3 d;3)先天性肺发育不良或喉喘鸣、支气管异物者;4)严重呼吸衰竭或全身性感染者;5)严重心、肝、肾等器质性疾;6)入院前接受抗病毒治疗者;7)严重脱水或代偿性酸中毒;8)重症肺炎、重度营养不良。

1.2 临床资料 选取2016年1月至2017年4月笔者所在医院收治的毛细支气管炎(风寒闭肺证)患儿110例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组各55例。观察组男性29例,女性26例;年龄2~11个月,平均(6.38 \pm 1.24)个月;病程1~2 d,平均(1.64 \pm 0.21) d;发热16例,腹泻14例,气喘18例;病情程度为轻度12例,中度34例,重度9例。对照组男性31例,女性24例;年龄3~14个月,平均(6.46 \pm 1.32)个月;病程1~3 d,平均(1.58 \pm 0.24) d;发热19例,腹泻15例,气喘17例;病情程度为轻度13例,中

度35例,重度7例。两组性别、年龄、病程、临床症状、病情程度资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患儿均给予基础治疗,包括平喘、止咳、化痰、抗感染等。对照组给予布地奈德雾化(天津医药集团津康制药有限公司,国药准字:H20093794)治疗,每次0.5 mg,氧驱雾化吸入,每日2次,每次10 min。持续治疗1周。观察组在对照组基础上联合小青龙汤加味:麻黄、炙甘草各4 g,桂枝、干姜各3 g,法半夏9 g,白芍8 g,细辛1 g,黄芪、党参各6 g,五味子2 g。痰黄、肺热加入鱼腥草、生石膏各10 g,黄芩9 g;表寒严重适当增加麻黄与干姜剂量;胸闷、气喘加入地龙5 g,枳壳6 g;鼻塞、流涕加入防风、苍耳子各5 g;便溏、体虚加入茯苓、神曲各8 g。上述药物加水浸泡4 h,大火煮沸后改为文火煎。年龄 ≤ 6 个月,每日60 mL;年龄 > 6 个月,每日60~100 mL。每日1剂,分3~5次口服。持续治疗1周。

1.4 观察项目 1)中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]对患儿治疗前、治疗后证候积分进行记录,按照正常、轻度、中度、重度依次记为0分、2分、4分、6分,分别计算主症和次症积分。2)临床症状缓解时间。观察并统计患儿咳嗽、发热、喘憋、肺部湿啰音以及哮鸣音消失时间。3)血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)。分别于治疗前、治疗后抽取患儿空腹时肘静脉血3 mL,离心后分离血清,采用全自动生化分析仪,并采用酶联免疫吸附试验法进行测定,其中PCT采用双抗夹心免疫化学发光法测定,严格按照试剂盒说明书操作。4)T细胞亚群水平。分别于治疗前、治疗后采用流式细胞分析仪检测CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群水平。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[9]进行评估,其中采用尼莫地平法计算疗效指数。临床痊愈:咳嗽、喘憋等临床症状基本消失,肺部哮鸣音消失,肺部病灶完全吸收,疗效指数 $> 95\%$ 。显效:咳嗽、喘憋等临床症状显著改善,肺部哮鸣音明显减轻,肺部病灶少量未被吸收,疗效指数70%~95%。有效:咳嗽、喘憋等临床症状有所改善,肺部哮鸣音有所减轻,肺部病灶未完全吸收,疗效指数30%~70%。无效:不符合上述标准或病情加重。总有效率:临床痊愈、显效、有效之和的百分比。

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述, t 检验;计数资料用“率”描述,用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组临床痊愈36例,显效12例,有效4例,无效3例,总有效率94.55%;对照组临床痊愈21例,显效16例,有效8例,无效10例,总有效率81.82%。治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表1。治疗后两组中医证候积分显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	55	22.89±4.35	10.53±2.39* [△]
对照组	55	23.49±4.26	13.28±2.46*

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TNF- α 、hs-CRP、PCT水平比较 见表2。治疗后两组TNF- α 、hs-CRP、PCT水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后血清TNF- α 、hs-CRP、PCT水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α (ng/L)	hs-CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)
观察组 (n=55)	治疗前	134.48±31.25	6.45±1.18	0.92±0.22
	治疗后	107.62±20.36* [△]	3.42±1.05* [△]	0.43±0.11* [△]
对照组 (n=55)	治疗前	136.79±32.41	6.59±1.27	0.98±0.21
	治疗后	116.98±21.75*	5.41±1.04*	0.57±0.15*

2.4 两组治疗前后T细胞亚群水平比较 见表3。治疗后两组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群水平显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$),两组CD8⁺亚群水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组 (n=55)	治疗前	36.97±6.52	27.68±3.55	1.39±0.24
	治疗后	45.67±7.28* [△]	22.45±2.36* [△]	1.89±0.41* [△]
对照组 (n=55)	治疗前	37.42±6.24	28.64±3.42	1.34±0.26
	治疗后	42.65±7.19*	24.51±2.30*	1.65±0.32*

2.5 两组临床症状缓解时间比较 见表4。观察组咳嗽、发热、喘憋、肺部湿啰音以及哮鸣音消失时间显著短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表4 两组临床症状缓解时间比较(d, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	咳嗽	发热	喘憋	肺部湿啰音	肺部哮鸣音
观察组	55	4.26±1.15 [△]	2.76±0.53 [△]	4.28±1.06 [△]	4.35±1.31 [△]	4.19±1.17 [△]
对照组	55	5.13±1.20	3.46±1.02	5.39±1.18	5.47±1.24	5.64±1.22

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

毛细支气管炎属于临床儿科特殊类型的肺炎,其发生与毛细支气管的解剖特点存在密切联系,由于患儿气管管腔较为狭窄,再加上平滑肌薄弱,因而黏性分泌物、水肿等可堵塞管腔,从而引起窒息。有研究表明^[10],由免疫系统介导的气道炎症反应在毛细支气管炎的发展过程中起着重要作用。患儿受到细菌感染后,可引起全身炎症反应,导致PCT水平升高。hs-CRP属于急性时相反应蛋白,其水平可于机体出现炎症后5h内快速提高。TNF- α 属于多肽调节因子,具有广泛生物活性,主要由单核巨噬细胞产生。大量资料证实^[11],TNF- α 与毛细支气管炎病情呈正相关。病毒可刺激肺泡巨噬细胞合成TNF- α ,从而导致其水平升高。有研究表明^[12],毛细支气管炎患儿广泛存在免疫功能异常。T辅助和抑制细胞与临床具有密切联系,其具有免疫调节和应答作用。作为T辅助细胞,CD4⁺能够促使细胞和体液发生免疫,而CD8⁺对其反应具有抑制作用,在健康机体内CD4⁺/CD8⁺比值平衡,是对免疫系统内环境稳定性的反映。

目前布地奈德是临床治疗毛细支气管炎常用药物,作为可吸入糖皮质激素,其能够对支气管内痰液进行稀释,从而有效缓解支气管痉挛^[13]。其局部抗炎作用较强,能够刺激平滑肌扩张,增强内皮细胞稳定性,并抑制机体发生免疫反应,减少支气管收缩。此外通过雾化泵动力吸入,可降低气道阻力,提高并延长药物在气道中作用浓度与时间,抑制炎症因子释放,从而缓解咳嗽、喘憋等症状,消除肺部湿啰音和哮鸣音^[14]。但该病程较长,长期使用布地奈德易成瘾,导致病情反复。

中医学将毛细支气管炎归属于“肺炎喘嗽”范畴,认为该病发病机制为外感风邪,《景岳全书·咳嗽》中论述“外感之嗽,必因于风寒”。风寒犯肺,阳气内藏,肺脏较弱,卫外不固,阳失输布,则发热。肺失宣降,水失输化,凝液成痰,蕴于气道,肺气上逆,则喘憋^[15];治疗原则是化痰止咳、消痰散结。小青龙汤源自《伤寒论》,方中麻黄为君药,具有祛邪散寒之功效;细辛善解表温里^[16];白芍性微寒,可养血敛阴;法半夏具有和胃化痰之功效;五味子善敛肺止咳,地龙善清热利尿、平喘止痉;鱼腥草具有清热解毒、利尿消肿之功效;甘草性温,善调和营卫。现代药理研究表明^[17],麻黄中有效成分麻黄碱通过松弛支气管平滑肌,从而缓解痉挛症状;其水提物能够抑制炎症反应,并能抑制病毒。党参通过刺激

淋巴细胞能够增强免疫力,并具有抗病毒和抗应激作用^[18]。白芍能够抑制T淋巴细胞异常增殖,提高细胞耐受性,从而发挥免疫调节作用^[19]。甘草可增强特异性免疫功能,直接作用或干扰各种病毒,且能通过提高巨噬细胞活性,增强机体免疫力,从而发挥广谱抗病毒作用^[20]。

本研究结果显示,观察组总有效率高于对照组,中医证候积分改善优于对照组,咳嗽、发热、喘憋、肺部湿啰音以及哮鸣音消失时间均短于对照组,提示二者联合使用能够显著改善患儿症状,提高治疗效果。观察组TNF- α 、hs-CRP、PCT水平改善优于对照组,提示二者联合使用能够有效抑制患儿支气管炎症。观察组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺亚群水平改善优于对照组,提示二者联合使用能够显著改善患儿免疫力。

综上所述,采用小青龙汤加味联合布地奈德雾化吸入治疗毛细支气管炎(风寒闭肺证)患儿,能够有效改善临床症状,改善炎性因子水平,提高机体免疫力和临床疗效。但本研究尚存不足之处,如受到研究样本数量限制,未进行长期随访等,今后将针对不足之处进一步研究。

参 考 文 献

[1] 徐浩岑,刘秋海,钱雄,等. 小儿推拿联合雾化吸入治疗毛细支气管炎(风寒闭肺证)40例[J]. 浙江中医杂志,2017,52(1):34.
 [2] 彭信平. 加味小青龙汤治疗小儿毛细支气管炎临床疗效观察[J]. 亚太传统医药,2015,11(15):139-140.
 [3] 陈楷正. 布地奈德联合特布他林雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的疗效[J]. 实用临床医学,2015,16(7):67-68.
 [4] 王健,严争. 布地奈德混悬液联合沙丁胺醇雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的疗效分析[J]. 北方药学,2015,12(12):12-13.
 [5] 李军文,陈凜凜. 中西医结合治疗婴幼儿毛细支气管炎69例疗效体会[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(9):1571-1573.
 [6] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京:人民

卫生出版社,2012:126-129.
 [7] 江育仁,张奇文,俞景茂,等. 实用中医儿科学[J]. 上海:上海科学技术出版社,2005.
 [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,2002:228-229.
 [9] 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,1994:37.
 [10] 李静. 布地奈德联合复方异丙托溴铵雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效观察及其对血清PCT、hs-CRP的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(19):1641-1643.
 [11] 邱双凤,黄从付. 盐酸氨溴索联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效观察[J]. 中国药物经济学,2015,10(5):35-37.
 [12] 林桂坤. 小青龙汤加减治疗小儿毛细支气管炎44例临床观察[J]. 当代医学,2013,19(34):153-154.
 [13] 杨玮. 特布他林联合布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎的临床研究[J]. 黑龙江医药,2016,29(2):298-299.
 [14] 李延琪,王立军. 异丙托溴铵联合沙丁胺醇及布地奈德雾化吸入治疗小儿毛细支气管炎疗效观察[J]. 儿科药理学杂志,2013,19(2):12-14.
 [15] 陆广利,陈仪新,邓家刚. 中医外治疗法防治慢性支气管炎研究进展[J]. 世界中医药,2015,10(9):1464-1467.
 [16] 栾大丽,马桐生. 中西医结合治疗毛细支气管炎研究进展[J]. 河南中医,2016,37(1):179-181.
 [17] 孙海宁,何晓敏,王桂枝,等. 青金栀汤对小儿急性毛细支气管炎肺功能及炎症因子水平的影响[J]. 中医学报,2017,32(2):190-193.
 [18] 朱惠琴,孙莉. 小青龙汤加味联合小剂量甲泼尼龙琥珀酸钠治疗小儿毛细支气管炎40例[J]. 河南中医,2015,36(6):1221-1223.
 [19] 管发军,笱晓葵. 小青龙汤辨证加减佐治婴幼儿毛细支气管炎的临床研究[J]. 临床合理用药杂志,2012,5(26):72-73.
 [20] 杜建波,陆艳燕,王艳会. 小青龙汤联合雾化吸入布地奈德混悬液治疗小儿急性支气管炎的疗效观察[J]. 检验医学与临床,2016,13(20):2970-2971.

(收稿日期 2017-07-31)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

泻火平肝汤对急性脑出血患者血清 D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 的影响*

米秀娟 陶文强 李陈渝 冷静 孙科 闫俊峰
陈静 李金容 冉丽 蓝晓芳 陈倩 唐军 Δ
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R743.34 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1915-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.010

【摘要】目的 观察泻火平肝汤对急性脑出血患者血清 D-二聚体(D-D)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、神经源烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。**方法** 选取脑出血患者 60 例为研究对象,按入院顺序编号,分配选取的随机数字,并对随机数字进行处理,分为对照组和观察组各 30 例。对照组给予西医常规综合治疗,观察组给予西医常规治疗上加服泻心平肝汤。观察治疗前、治疗 7 d、治疗 14 d D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 、血肿体积、神经功能缺损评分(NIHSS)情况,并评价临床疗效。**结果** 治疗前两组 D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 、血肿体积、NIHSS 评分比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗 7 d 及 14 d,两组 D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平较治疗前显著下降($P<0.05$),治疗 14 d,血肿体积大小、NIHSS 评分也较治疗前明显降低($P<0.05$),且观察组在各时间点上述指标较对照组降低更明显($P<0.05$)。观察组总有效率 90.00%,显著高于对照组的 76.66%($P<0.05$)。**结论** 泻火平肝汤能降低脑出血患者 D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平,提高治疗疗效。

【关键词】 急性脑出血 泻火平肝汤 D-二聚体 超敏 C 反应蛋白 神经源烯醇化酶 肿瘤坏死因子- α

The Observation of Xiehuo Pinggan Decoction on Acute Intracerebral Hemorrhage MI Xiujuan,TAO Wenqiang,LI Chenyu,et al. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine,Chongqing 400021,China.

【Abstract】Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of Xiehuo Pinggan Decoction on acute intracerebral hemorrhage. **Methods:** 60 patients with intracerebral hemorrhage(ICH),as the research objects,according to admission order,were randomly divided into the control group and the observation group,30 cases in each. The control group were given conventional Western medicine comprehensive treatment,while the observation group were given conventional Western medicine treatment and Xiehuo Pinggan Decoction. The neurological deficit scores (NIHSS),the daily living ability scale (Barthel index),the volume of hematoma and the changes of TCM symptom scores were observed before and after treatment,and the clinical efficacy and safety were evaluated. **Results:** Before treatment,there were no statistically significant differences in NIHSS score,Barthel index,hematoma volume and TCM symptom score between the 2 groups ($P>0.05$). After treatment,the NIHSS score,hematoma volume and TCM symptom score of the 2 groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$),and the observation group decreased more significantly ($P<0.05$);after treatment,the Barthel index of the 2 groups were improved ($P<0.05$),and compared with the control group,the daily life ability of the observation group was improved more significantly ($P<0.05$). Compared with the control group,the effective rate of the observation group was better than that of the control group in clinical efficacy and symptoms of traditional Chinese Medicine ($P<0.05$). There was no serious adverse reaction in the course of treatment. **Conclusion:** Xiehuo Pinggan Decoction combined with Western medicine routine treatment on cerebral hemorrhage has high clinical value in imaging objective index,curative effect,symptom improvement,neurological impairment and activity score of daily living.

【Key words】 Acute Intracerebral Hemorrhage;Xiehuo Pinggan Decoction;D-D;hs-CRP;NSE;TNF- α

* 基金项目:重庆市基本科研业务费计划项目
(cstc2015jbky330025005)

Δ 通信作者(电子邮箱:40621694@qq.com)

脑出血是急危重症,具有发病率高、致残率高、病死率高的特点。本研究认为出血性中风的病位在心,而非在肝,五行系统中应属火的异常,而非是风。火之异常,表现为太过与不及。太过则宣通过度,脑血管破裂发为脑出血;认为心火的太过是出血性中风的总病机,而非肝风。在前期个案报道中以此立法遣方,疗效显著^[1]。本研究旨在通过观察脑出血患者临床NIHSS评分、血清D-二聚体(D-D)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、神经源烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)含量的动态变化,探讨泻火平肝汤治疗急性脑出血的疗效及作用机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参见《中国脑血管病防治指南(试行版)》^[2];中医中风病诊断标准参见《中药新药临床研究指导原则》^[3]。辨证属于心火暴亢伴肝风内动;往往具有突发起病、偏瘫失语、神昏谵语、躁扰不宁、心烦易怒、声高气粗或口唇干红、面红目赤或气促口臭、发热、便秘溲赤、舌红苔黄、脉滑数。纳入标准:符合出血性中风病急性期中西医诊断标准;均有保守治疗指征,无需手术治疗;发病时间 ≤ 24 h。排除标准:蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、硬膜外出血、出血性梗死、脑肿瘤所致出血者;有脑疝形成者;有外科手术指征;合并有肝、肾、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病,精神病患者;妊娠或哺乳期妇女,对本药物成分过敏者。

1.2 临床资料 选取2015年6月至2017年5月重庆市中医院脑病科收治的发病24 h内的脑出血患者60例为研究对象,按入院顺序编号,分配选取的随机数字,并对随机数字进行处理,分为对照组和观察组各30例。对照组男性17例,女性13例;年龄(67.15 \pm 10.85)岁;发病时间(8.52 \pm 4.73)h;出血量(16.92 \pm 6.48) mL;出血部位为基底节出血23例,丘脑出血5例,小脑出血2例;合并高血压28例,糖尿病19例。观察组男性18例,女性12例;年龄(64.37 \pm 8.94)岁;发病时间(11.26 \pm 6.23)h;出血量(17.53 \pm 6.65) mL;出血部位为基底节出血25例,丘脑出血4例,小脑出血1例;合并高血压26例,糖尿病16例。本研究经医院伦理委员会批准通过,患者或家属均知情同意并签署知情同意书。两组患者在性别、年龄、发病时间、出血量及出血部位、合并症等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者入院后均给予降颅内压、止血、营养神经、对症、预防感染等常规综合治疗,合并高血压及糖尿病者进行降压、降糖等治疗。对照组患者在西医常规综合治疗基础上给予加服泻火平肝汤:黄连10 g,黄芩15 g,大黄10 g,淮牛膝30 g,水牛角30 g,

夏枯草30 g,白芍20 g,甘草5 g。方药按照统一处方由药剂科统一制制成口服制剂,每次20 mL,每日3次。疗程为14 d。

1.4 观察指标 1)血肿体积及神经功能缺损(NIHSS)评分。血肿体积于治疗前和治疗后14 d后采用头颅CT扫描测定,参照多田氏公式($V = \pi/6 \times \text{长} \times \text{宽} \times \text{层面数}$)测量具体容积。NIHSS量表包括11项目15个向度,各个向度内评分有3~5个等级,评分0~42分,评分越高代表神经功能受损越严重^[4]。2)实验室指标。发病24 h内、治疗7 d、治疗14 d留取静脉血测定D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平:血标本放入无菌EDTA试管中,在20 $^{\circ}\text{C}$ 、3000 r/min离心2 min,储存在-70 $^{\circ}\text{C}$ 环境中待检。均采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分析,试剂盒购于美国RB生物科技有限公司,操作严格按照试剂盒说明进行。结果分别以mg/L(D-D、hs-CRP)、ng/mL(NSE)、pg/mL(TNF- α)表示。

1.5 疗效标准 根据NIHSS评分进行疗效评定^[5]。痊愈:NIHSS评分较治疗前减少 $>90\%$ 。显著进步:NIHSS评分较治疗前减少 $>45\%$ 且 $\leq 90\%$ 。进步:NIHSS评分较治疗前减少 $>17\%$ 且 $\leq 45\%$ 。无效:NIHSS评分较治疗前减少 $\leq 17\%$ 。总有效率=(痊愈+显著进步+进步)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示,先行正态性和方差齐性检验,计量资料两组样本均数比较采用 t 检验分析,多组计量资料样本均数比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平比较 见表1。治疗7 d及14 d,两组血清D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平均明显改善($P < 0.05$),观察组改善程度均优于对照组($P < 0.05$)。

表1 两组治疗前后血清D-D、hs-CRP、NSE、TNF- α 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	D-D(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	NSE(ng/L)	TNF- α (pg/L)
观察组 (n=30)	治疗前	1.67 \pm 0.62	21.53 \pm 1.96	5.45 \pm 0.68	21.34 \pm 3.20
	治疗7 d	0.82 \pm 0.43 ^{*Δ}	7.34 \pm 0.64 ^{*Δ}	9.32 \pm 0.79 ^{*Δ}	30.56 \pm 4.41 ^{Δ}
	治疗14 d	0.58 \pm 0.31 ^{*Δ}	1.52 \pm 0.09 ^{*Δ}	4.63 \pm 0.56 ^{*Δ}	17.55 \pm 2.98 ^{Δ}
对照组 (n=30)	治疗前	1.71 \pm 0.68	20.42 \pm 1.85	6.62 \pm 0.73	20.88 \pm 3.01
	治疗7 d	1.12 \pm 0.56 [*]	15.76 \pm 0.98 [*]	14.75 \pm 0.89 [*]	35.64 \pm 4.83
	治疗14 d	0.97 \pm 0.47 [*]	4.31 \pm 0.27 [*]	7.82 \pm 0.63 [*]	24.32 \pm 3.37

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较, ^{Δ} $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后血肿体积及NIHSS评分比较 见表2。两组治疗后较治疗前血肿体积、NIHSS评分均下降($P < 0.05$),且观察组较对照组变化更为明显($P <$

0.05)。

表2 两组治疗前后血肿体积及NIHSS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	血肿体积(mL)	NIHSS评分(分)
观察组 (n=30)	治疗前	17.53±6.65	9.80±3.94
	治疗后	6.63±4.22* [△]	4.17±3.13* [△]
对照组 (n=30)	治疗前	16.90±6.85	9.96±3.69
	治疗后	9.13±4.73*	5.97±3.07*

2.3 两组临床疗效比较 见表3。结果显示观察组临床疗效显著优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
观察组	30	5	15	7	3	27(90.00) [△]
对照组	30	2	7	15	7	23(76.67)

与对照组比较, [△] $P<0.05$ 。

3 讨论

脑出血属于中医中风范畴。全国中风病科研协作组通过大量临床资料分析,认为中风病是在气血阴阳亏虚基础上,风、火、痰、瘀等多种因素作用,导致脏腑功能失调,气血逆乱于脑发生^[6]。而我们通过长期的临床观察,认为出血性中风的病位应该在心,而非在肝,五行系统中应该属火的异常,而非是风。火之太过则宣通过度,脑血管破裂发为脑出血;心火太过是出血性中风的总病机,而非肝风。在治则中应以清泻心火为本,这类患者平素往往急躁易怒,“气有余便是火”,肝气上逆可化火生风,风助火势,风火相煽,故而又柔肝、平肝、敛肝以治其标。自创泻火平肝汤清泄心火,平息肝风。方由黄连、黄芩、大黄、淮牛膝、水牛角、夏枯草、白芍、甘草组成。该方取前人精华,以三黄泻心火为君,直折火势,治其本;芍药甘草汤柔肝合夏枯草、菊花平肝为臣,治其标;水牛角清热凉血为佐,淮牛膝引血下行为使。全方放弃以前方剂中重镇滋腻之品。

现代药理研究提示,黄连有降血脂、降血糖、抗血小板聚集等药理作用,能改善神经损伤^[7],具有一定抗小鼠脑缺血缺氧作用^[8],对大鼠有显著而稳定的降压作用^[9]。黄芩具有抗炎和自由基的消除作用,还能够保护心脑血管、免疫系统^[10]。大黄能使血液黏度下降,从而增强微循环,达到活血的目的^[11];降低总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、极低密度脂蛋白及过氧化脂质水平;主要作用于大肠泻下,基本不妨碍小肠对营养成分的吸收^[12]。水牛角对大鼠均有明显的镇静作用,可明显降低大鼠毛细血管通透性,但其缩短凝血时间,增加血小板数^[13]。淮牛膝能降低大鼠血清总胆固醇、三酰甘油和低密度脂蛋白胆固醇,显著提升高密度脂蛋白胆固醇;对糖尿病大鼠降糖效果良好^[14]。夏枯草能改善糖

尿病小鼠糖耐量、增加肝糖原合成作用^[15];稳定病态下的家兔血压^[16]。白芍具有镇痛、镇静、抗惊厥作用;抑制炎症局部致炎因子;具有降低红细胞压积,全血高切黏度和低切黏度,抑制血小板聚集的作用,从而改善血液流变性;降低自由基及提高耐缺氧作用^[17]。甘草具有抗自由基,减少人血浆中胆固醇和三酰甘油的含量;减轻大鼠再灌注损伤;具有抗血栓形成及减小血栓体积;增强鼠的学习和记忆能力^[18]。同时,上述药物均有一定程度抗炎,调节免疫作用。综合诸味药物药理来看,可能具有降压,抗自由基,减轻免疫损伤,降脂降糖,改善血流等作用。

脑出血后继发性脑损伤的病理生理机制极为复杂,其中有多种细胞因子参与、相互影响,又有着各自独特的作用。D-D 纤溶系统激活过程中水解交联蛋白时产生的一种纤维蛋白水解产物,是特异性的高凝及纤溶过程标记物,脑出血后脑细胞局部损害及出血-凝血-纤溶等变化,可引起 D-D 升高^[19]。脑出血后血肿内和血肿周围存在明显的炎症反应,多种细胞因子和黏附分子显著表达和补体系统激活^[20]。hs-CRP 是灵敏的炎症反应标志物,研究发现出血性脑血管病发生时,由于机体的免疫损伤、刺激机体分泌大量细胞因子,可以引起 hs-CRP 含量的增高^[21]。TNF- α 是一种具有广泛生物学效应的细胞因子,参与机体免疫应答和炎症反应^[22]。TNF- α 在脑出血的病理生理机制中有重要的作用,参与神经细胞的凋亡、血脑屏障的破坏、脑水肿、局部脑血流下降以及炎症反应等继发性脑损伤^[23]。NSE 主要存在于大脑神经元和神经内分泌细胞的胞浆中,当神经元损伤时,神经元细胞膜完整性破坏,NSE 从细胞内漏到细胞外进入细胞间隙并可跨过血脑屏障进入血管内从而进入外周循环,致血液 NSE 水平升高,因此 NSE 是神经元损害的标志酶。本研究显示,泻火平肝汤可以在一定程度上降低脑出血患者血清 D-D 含量,表明其可以改善患者的纤维蛋白溶解功能。同时还发现泻火平肝汤可以降低脑出血后 NSE 含量,表明具有一定的神经保护作用,还可降低 hs-CRP 及 TNF- α 含量,表明保护机制可能与减少 TNF- α 合成和(或)释放,干预 TNF- α 所致炎症反应等病理、生理环节有关。

综合上述,急性期脑出血患者加用泻火平肝汤治疗可减少血肿体积,降低凝血活性因子、炎性反应因子及神经元损伤标志物的表达,促进神经功能改善,说明泻火平肝汤治疗急性脑出血具有一定的有效性。但是本组研究样本量较少,机制研究探讨不深入,因此还需要更多大样本前瞻性研究对泻火平肝汤应用于急性期脑出血的价值做深入探讨。

参 考 文 献

[1] 闫俊峰. 中西药合用治疗出血性中风 2 例体会 [J]. 实用

中医药杂志,2016,32(10):987.

[2] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南(试行版)[C]. 全国第5次脑血管病会议,2005:88.

[3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:68-72.

[4] 王平平,高颖,刘璐,等. NIHSS绝对值变化与NIHSS变化率对脑梗死患者残疾能力的比较研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2011,28(2):156-158.

[5] 王宏盛,陈正楼,胥敏,等. 高压氧联合神经节苷酯辅助治疗高血压脑出血术后效果分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(20):25-26.

[6] 中华全国中医学会内科学会. 中风病中医诊断、疗效评定标准[J]. 中国医药学报,1984,1(1):56-57.

[7] 王睿,顾月荣. 黄连降糖胶囊与二甲双胍治疗对2型糖尿病疗效比较[J]. 中医药学刊,2003,21(7):1189-1190.

[8] 徐静华,于庆海,蔡爽,等. 黄连解毒汤对小鼠急性脑缺血、缺氧的影响[J]. 沈阳药科大学学报,2003,2(3):132-134.

[9] 李运伦. 黄连清降合剂对自发性高血压大鼠影响的实验研究[J]. 山东中医杂志,2002,21(7):421-425.

[10] 战渤玉,高明,李东霞,等. 中药材黄芩的研究进展[J]. 中医药信息,2012,18(15):136-137.

[11] 李强. 大黄药理与临床应用[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(22):2740.

[12] 吕金胜,何凤慈. 大黄素对回肠收缩的影响[J]. 中国药业,2000,9(11):25.

[13] 陈赤. 水牛角的研究与应用[J]. 广西中医学院学报,2004,7(4):73-74.

[14] 胡婷婷,张振凌. 中药牛膝化学成分、药理作用及储藏保管[J]. 中国老年学杂志,2016,36(13):3321-3322.

[15] 刘保林,朱丹妮,王刚. 夏枯草醇提物对小鼠血糖的影响[J]. 中国药科大学学报,1995,326(1):44.

[16] 何晓燕,赵淑梅,宫汝淳. 夏枯草对家兔降压作用机理的研究[J]. 通化师范学院学报 2002,323(5):100.

[17] 张利. 白芍的药理作用及现代研究进展[J]. 中医临床研究,2014,29(6):25-26.

[18] 田庆来,官月平,张波,等. 甘草有效成分的药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2006,18(6):343-347.

[19] Lively S,Schlichter LC. SC 1/ hevin identifies early white matter injury after ischemia and intracerebral hemorrhage in young and aged rats[J]. J Neuropathol Exp Neurol,2012,17(6):480-493.

[20] Del Zoppo GJ,Becker KJ,Hallenbeck JM. Inflammation after stroke: is it harmful[J] Arch Neurol,2001,58(4):669-672.

[21] Hua Y,Xi G,Keep RF,et al. Complement activation in the brain after experimental intracerebral hemorrhage[J]. J Neurosurg,2000,92(6):1016-1022.

[22] Castillo J,Davalos A,Alvarez-Sabin,et al. Molecular signatures of brain injury after intracerebral hemorrhage[J]. Neurology,2002,58(4):624-629.

[23] 金凡,侯博儒. 肿瘤坏死因子与脑出血后继发性脑损伤[J]. 中国临床神经外科杂志,2010,15(9):569-572.

(收稿日期 2017-07-04)

(上接第 1886 页)

[7] 许强,张健,王士雯. 老年重度脓毒症合并心肌抑制患者心肌损伤标记物变化及价值[J]. 山东医药,2005,45(4):15-17.

[8] 张晓帆,李莉. 脓毒症心肌抑制研究和治疗进展[J]. 中华急诊医学杂志,2015,124(3):339-341.

[9] Charpentier J,Luyt CE,Fullayetal. Brain natriuretic peptide: a marker of myocardial dysfunction and prognosis during severe sepsis[J]. Crit Care Med,2004,32(3):660-665.

[10] 章学林,张静喆,顾宏刚,等. 大鼠梗阻性胆管炎细胞免疫功能降低及中药锦红片的影响[J]. 世界华人消化杂志,2007,15(18):2050-2053.

[11] 许文捷,朱培庭,高炬,等. 早期肠内营养联合锦红汤对重症急性胰腺炎患者血浆中炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合外科杂志,2014,20(4):346-349.

[12] 朱玲,赵平,李萍,等. 加味锦红汤联合西医常规疗法治疗脓毒症临床研究[J]. 上海中医药杂志,2014,48(10):57-59.

[13] 张静喆,章学林,高炬,等. 锦红片对胆管炎大鼠胸腺的影响[J]. 中西医结合学报,2007,5(2):174-178.

[14] 朱培庭,张静喆,高炬,等. 锦红片对急性胆道感染大鼠细胞因子调节和肠黏膜屏障保护作用的实验研究[J]. 上海中医药杂志,2001,35(4):39-42.

[15] 邓晓波. 心力衰竭患者超敏C反应蛋白、N末端脑钠肽前体和尿酸检测及临床意义[J]. 中国实验诊断学,2015,19(3):392-394.

[16] 李振华,董磊,王国兴. 脑利钠肽、肌钙蛋白T和I监测对重症脓毒症和脓毒症休克预后的意义[J]. 中华急诊医学杂志,2012,21(9):1016-1021.

[17] 金花,申捷,刘国平. N末端前体脑钠肽在诊断脓毒症合并心肌损伤中的意义[J]. 中国临床医学,2012,19(3):232-233.

(收稿日期 2017-07-24)

益气降浊颗粒对冠心病(痰浊血瘀型)家兔血脂、miR-21及TGFβR II表达的影响*

王莹威^{1△} 刘蕾² 张瑶² 魏明慧³

(1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150036;3.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1919-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.011

【摘要】目的 观察益气降浊颗粒对冠心病(痰浊血瘀型)家兔血管内 microRNA-21(miR-21)和 TGFβR II mRNA 表达水平的影响。**方法** 本实验采用冠心病(痰浊血瘀型)家兔模型作为研究对象,运用荧光定量 PCR 技术观察 miR-21 和 TGFβR II mRNA 在家兔主动脉的表达情况。**结果** 实验中空白组、中药组、模型组中 TGFβR II 的表达与 miR-21 具有相关性($r=-0.564, P<0.05$),而中药干预下的动脉硬化模型家兔 TGFβR II 的表达水平较模型组显著降低,同时可使血脂 TC、TG、LDL-C 降低,HDL-C 的指标水平升高($P<0.05$)。**结论** 益气降浊颗粒可以显著降低血管中 miR-21 和 TGFβR II 的表达,益气降浊颗粒可能通过调节 miR-21 和 TGFβR II 的表达发挥其稳定斑块的作用。

【关键词】 冠心病 益气降浊颗粒 miR-21 TGFβR II

Effect of Yiqi Jiangzhuo Granule on Expression of miR-21 and TGFβR II in Coronary Heart Disease Rabbits with Phlegm and Blood Stasis Type WANG Yingwei, LIU Lei, ZHANG Yao, et al. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effect of *Yiqi Jiangzhuo Granule* on the expression of microRNA-21(miR-21) and TGFβR II mRNA in coronary heart disease rabbits with phlegm and blood stasis type. **Methods:** The rabbit model of coronary heart disease with phlegm and blood stasis was selected as the study objects. The expression of miR-21 and TGFβR II mRNA in the blood vessels was observed by fluorescence quantitative PCR. **Results:** The expression of TGFβR II was significantly correlated with miR-21 in the blank group, Chinese medicine group and the model group ($r=-0.564 P<0.05$), and the expression of TGFβR II in the atherosclerosis model group reduced more significantly than that in the model group. The levels of TC, TG and LDL-C were decreased and HDL-C was increased ($P<0.05$). **Conclusion:** *Yiqi Jiangzhuo Granule* can significantly reduce the expression of miR-21 and TGFβR II in the blood vessel, and *Yiqi Jiangzhuo Granule* may play its role as a stable plaque by regulating the expression of miR-21 and TGFβR II.

【Key words】 CHD; *Yiqi Jiangzhuo Granule*; miR-21; TGFβR II

冠心病(CHD)是心血管疾病中极为常见一类炎性病变,冠状动脉的粥样硬化是其特征之一,严重威胁到人类的生命、健康、以及生活质量。研究发现,microRNA(miRNAs)是一类非编码的单链RNA,其中miR-21与心血管疾病关系密切,而TGFβR II同时作为其靶基因,深受学者广泛关注。多项研究证实,miR-21和TGFβR II的表达与炎症反应^[1]及心血管疾病^[2-3]方面存在一定的相关性,而炎症与动脉斑块的稳定与否密

切相关。近代研究中中药干预下对冠心病的治疗取得一定的疗效,前期的临床研究中,益气降浊汤在临床上对于冠心病的治疗已取得成效^[4]。本实验通过高脂饲料饮食喂养,构建冠心病痰浊血瘀型家兔,观察血管中血脂、miR-21及TGFβR II的变化情况,意在探究益气降浊颗粒对冠心病(痰浊血瘀型)家兔血管中miR-21及TGFβR II的影响,通过抑制miR-21及TGFβR II的表达,明确中药制剂对冠心病的疗效,进一步探索益气降浊颗粒是否有稳定斑块的作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 常规喂养2周的4~5月龄健康新西

* 基金项目:黑龙江省自然科学基金(H201460);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目
△通信作者(电子邮箱:13836113901@163.com)

兰大白兔 30 只, 雄性, 清洁级, 体质量 3.0~3.8 kg, 平均(3.27±1.35) kg, 由黑龙江中医药大学实验动物中心提供。动物生产许可证号: SCXK(2015)-0026。

1.2 试药仪器 益气降浊颗粒由黄芪、苦参、当归、莪术、川芎药物组成, 由黑龙江中医药大学附属第一医院制剂室制备。miR-21 和 TGFβR II 的引物, 来自上海生物工程有限公司; 兔免疫组化试剂盒, (批号 030403), 来自北京博奥森公司; 胆固醇(TC)、甘油三酯(TG), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C) 测定试剂盒(批号分别为 111221, 114751, 110421, 113753), 由中北北控生物科技股份有限公司提供。

1.3 分组与给药 将 30 只兔分为两组, 一组 10 只喂普通饲料为空白组作对照; 另一组 20 只持续喂养 8 周高脂饲料(配方: 胆固醇 1%, 蛋黄粉 15%, 猪油 15%, 基础饲料 79%), 构建冠心病痰浊血瘀模型。造模过程中, 1 只兔死于感染。造模成功后, 将 19 只兔随机分为模型组 9 只、中药组 10 只。中药组以益气降浊颗粒溶于 150 mL 生理盐水灌胃 2 周, 同时模型组以等容积的生理盐水灌胃, 实验结束后气体栓塞法处死动物。给药过程中, 1 只兔(中药组)意外猝死。

1.4 标本采集与检测 血浆中血脂指标(TC, TG, LDL-C, HDL-C), 从实验开始进行检测, 第 8 周再测一次, 发现模型组相关血脂水平平均达到正常组的 6~10 倍, 预测造模成功, 实验第 10 周, 对 3 组兔颈动脉插管进行取血, 观察血脂、miR-21 及 TGFβR II 的表达。取血成功后, 继续抽血待兔血液抽尽, 剖腹, 取出定位并分离主动脉弓, 取主动脉弓 3、4、5 段行 miR-21 及 TGFβR II 的荧光定量 PCR 检测。

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, 组间比较采用成组 *t* 检验, PCR 数据以 Pearson 法进行分析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 空白组与模型组第 8 周血脂水平比较 见表 1。与空白组比较, 模型组 TC、TG、LDL-C 水平明显升高, HDL-C 水平明显降低 (*P* < 0.05), 差异具有统计学意义, 提示造模成功。

表 1 空白组与模型组第 8 周血脂水平比较(mEq/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC	TG	HDL-C	LDL-C
空白组	10	2.57±2.15	0.67±0.41	1.75±0.49	1.62±1.21
模型组	19	30.17±6.31 [△]	1.73±1.15 [△]	0.71±0.61 [△]	18.65±5.08 [△]

与空白组比较, [△]*P* < 0.05。

2.2 各组治疗 2 周后血脂变化及 miR-21、TGFβR II 表达水平比较 见表 2。与空白组比较, 模型组 TC、TG、LDL-C 的指标明显升高, HDL-C 明显降低 (*P* <

0.05); 与模型组比较, 中药组 TC、TG、LDL-C 水平明显降低, HDL-C 水平明显升高 (*P* < 0.05)。

表 2 各组治疗 2 周后血脂变化及 miR-21、TGFβR II 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	TC(mEq/L)	TG(mEq/L)	HDL-C(mEq/L)	LDL-C(mEq/L)	miR-21	TGFβR II
空白组	10	2.79±1.96	0.87±0.62	1.93±0.54	1.49±1.37	20.15±10.52	0.08±0.05
中药组	9	22.16±5.24	1.47±1.26	1.08±0.69	15.36±5.74	51.21±15.48	0.13±0.04
模型组	9	32.59±8.58	1.93±1.31	0.57±0.59	27.28±8.45	80.42±32.21	0.20±0.08

与空白组比较, [△]*P* < 0.05; 与中药组比较, [▲]*P* < 0.05。

2.3 各组 miR-21 及 TGFβR II 的表达水平比较 见表 2。与空白组比较, 模型组 miR-21、TGFβR II 的表达水平明显升高 (*P* < 0.05); 与模型组比较, 中药组 miR-21、TGFβR II 的表达水平明显降低 (*P* < 0.05)。miR-21 和 TGFβR II 的相关性研究: 行 Pearson 相关分析, 统计结果为 *r* = -0.564, *P* < 0.05, 有统计学意义。

3 讨论

冠心病在中医范畴属“胸痹”, 属于本虚标实之证, 主要病机为心脉瘀阻, 其痰浊血瘀证型逐渐占领冠心病致病因素的主导, 成为临床重要证型之一^[5-6]。近年越来越多的中药制剂对动脉粥样硬化的疗效显著^[7-9]。笔者曾运用益气降浊汤改善冠心病的心肌缺血症状^[10], 尤其是痰瘀互结的胸痹心痛取得较好疗效。益气降浊颗粒由益气降浊汤变换剂型而来。此颗粒制作简单, 易于服用, 价格低廉。益气降浊颗粒由黄芪、苦参、当归、莪术、川芎组成, 其中黄芪补脾益气为君, 气行则营卫和, 莪术破血行气, 苦参清利痰湿, 川芎辛散温通, 燥湿行气, 与苦参相合, 活血祛瘀止痛共为臣药, 再佐以当归养血活血, 亦有防莪术破血伐气之力太过之功效。诸药配伍, 使痰饮化, 瘀血散, 脉道畅, 胸阳展, 从而能够明显改善冠心病(痰浊血瘀型)所引起的心脏不适症状。现代药理研究显示, 黄芪具有抗氧化作用, 抑制炎症反应^[11]; 苦参能够明显改善高脂血症的水平^[12]; 川芎具有抑制炎症反应, 改善脂质代谢, 稳定斑块等作用^[13]; 莪术具有抗炎抗氧化、抗动脉硬化的作用^[14]。

多项研究显示, 冠心病的发病机制为动脉粥样硬化, 动脉粥样硬化与 miR-21、TGFβR II 息息相关^[15-16], miR-21 具有调控基因的表达, 改善动脉的粥样硬化, 而 miR-21 和 TGFβR II 同时参与调节细胞生长、分化、增殖、凋亡等变化过程, 与心血管疾病的演变密切相关^[17], 在炎症和免疫反应调节等方面也被认为发挥了重要作用^[18], 同时冠心病又是一种炎症病变, 在其演变过程中, miR-21 和 TGFβR II 分子水平出现了异常的升高。相关资料显示, 通过抑制 miR-21 和 TGFβR II 的表达, 可纠正炎症病变, 调控心肌细胞, 从而改善冠心病冠脉的病变程度^[19]。经调查得知, miRNA 与冠心病

的发生发展密切相关,但在中医证候类型上却少有研究^[20]。本实验从冠心病(痰浊血瘀型)家兔模型着手,建立其近似于临床冠心病的病理学改变。研究表明,miR-21和TGF β R II参与了动脉粥样硬化的过程,在炎性细胞、心肌细胞中存在不同程度的表达。本实验数据显示,中药组与模型组比较,miR-21和TGF β R II表达显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),从而证明益气降浊颗粒能显著降低兔血浆中miR-21、TGF β R II的水平。

因此,益气降浊颗粒对于冠心病家兔血管中miR-21和TGF β R II表达有显著的降低作用,尤其是对痰浊血瘀型冠状动脉病变有明显的疗效。同时益气降浊颗粒能够改善冠心病斑块中的脂质水平,调控炎症反应过程,进而对稳定斑块有一定的作用。然而当代对血管中miR-21和TGF β R II的表达抑制,采用中医药治疗方案却少有报道,这很有可能成为未来临床治疗冠心病的又一研究方向。

参 考 文 献

- [1] SCHROEN B, HEYMANS S. Small but smart-mi-cromas in the centre of inflammatory processes during cardiovascular diseases, the metabolic syndrome, and ageing[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 93: 605-613.
- [2] SCHOBFR A, THUM T, ZERNECKE A. Micror-nas in vascular biology-metabolism and atherosclerosis[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107: 603-604.
- [3] 刘咏梅, 虞桂, 王阶. microRNA与心血管疾病[J]. *中国分子心脏病学杂志*, 2011, 11(6): 380-384.
- [4] 王莹威, 张瑶, 魏明慧, 等. 益气降浊汤对冠心病不稳定型心绞痛患者MMP-3与TIMP-1的影响[J]. *云南中医中药杂志*, 2015, 36(10): 19-21.
- [5] 李峥, 杨关林. 藜香丹通心颗粒对冠心病稳定型心绞痛痰浊血瘀证患者生活质量的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2016, (2): 437-440.
- [6] 刘建勋, 林成仁, 任建勋, 等. 痰瘀同治方对痰瘀互结证冠心病小型猪心肌组织的保护作用[J]. *中国中药杂志*, 2014, (4): 726-731.
- [7] 张璐, 孙晴, 郭书文, 等. 调脂通脉中药对动脉粥样硬化兔模型炎症因子表达的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2014, (3): 171-174, 189, 3.
- [8] 高莹, 杨积武. 栝蒌薤白半夏汤合丹参饮对痰浊血瘀型冠心病患者血脂及血小板功能的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, (2): 307-308.
- [9] 都基莎, 何小丽, 顾宁. 益气活血方宁心痛颗粒治疗冠心病心绞痛的研究思路初探[J]. *时珍国医国药*, 2013, 24(1): 180-181.
- [10] 王莹威, 杨光, 林林, 等. 益气降浊汤对于冠心病不稳定型心绞痛患者MMP-1、MMP-2的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2014, 41(2): 230-231.
- [11] 孙萍. 甘温与苦寒药对冠心病炎症反应干预作用的临床研究[D]. 济南: 山东大学, 2009.
- [12] 王登科, 田兴仓, 王小萍. 苦参碱对高脂血症大鼠血脂代谢和抗氧化能力的影响[J]. *青海医学院学报*, 2008, 29(4): 260-262.
- [13] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 活血中药对ApoE基因缺陷小鼠血脂及动脉粥样硬化斑块炎症反应的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2005, 25(4): 345-349.
- [14] 覃欢. 醋温莪术的化学成分及抗氧化活性研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2010.
- [15] 黄植槟, 陈金水, 吴天敏, 等. 苏子油对兔动脉粥样硬化模型的微小RNA21和基质金属蛋白酶9基因表达的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2016, 32(15): 1414-1417.
- [16] 罗程, 吉庆伟, 刘伶, 等. 冠心病患者血浆白细胞介素-35、白细胞介素-10及转化生长因子- β 1水平的变化和意义[J]. *临床心血管病杂志*, 2012, 28(12): 919-921.
- [17] 阮志敏, 武力勇, 朱国富, 等. microRNA-21与冠心病的相关性研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(1): 50-53.
- [18] 汪南平, 郝广华. 微小RNA及其心血管病理生理学作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2010, 74(4): 391-397.
- [19] 刘媛圆, 杨新春, 蔡军. microRNA在心血管系统中的表达和功能[J]. *国际心血管病杂志*, 2010, 37(2): 101-104.
- [20] 王阶, 虞桂. microRNA与冠心病中医证候研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 31(11): 1562-1565.

(收稿日期 2017-08-09)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

心痛方对急性心肌梗死大鼠 MMP-9 mRNA 及 TIMP-1 mRNA 表达的影响*

谢荣苑¹ 范金茹^{2Δ} 周斐然² 陈彤² 王建湘² 欧阳过¹ 廖建萍² 刘志云¹

(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: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1922-04
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.012

【摘要】目的 通过观察心痛方对大鼠急性心肌梗死(AMI)后基质金属蛋白酶-9(MMP-9) mRNA 和金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)mRNA 表达及对心肌形态学的影响,探讨心痛方治疗 AMI 的疗效机制。**方法** 80 只 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组、心痛方组、双抗组(阿司匹林+氯吡格雷),冠脉结扎法制备 AMI 模型,灌胃给药 7 d 后处死大鼠,运用 RT-PCR 法测定心肌组织 MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA 表达,心肌细胞 HE 染色观察形态学改变。**结果** 心痛方能使 AMI 大鼠心肌内 MMP-9 mRNA 表达减少 ($P < 0.01$);TIMP-1 mRNA 表达升高 ($P < 0.01$);MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值降低 ($P < 0.01$);心肌损伤程度及心梗面积与 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值呈正直线相关。**结论** 心痛方对 AMI 缺血心肌具有保护作用,其作用机制可能与增加 TIMP-1 mRNA 表达,降低 MMP-9 mRNA 表达,从而调节 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 的平衡有关。

【关键词】 急性心肌梗死 心痛方 MMP-9 mRNA TIMP-1 mRNA

Effect of Xintong Decoction on the Expression of MMP-9 mRNA and TIMP-1mRNA in Acute Myocardial Infarction Rats XIE Rongyuan, FAN Jinru, ZHOU Feiran, et al. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China.

【Abstract】Objective: To investigate the effect of Xintong Decoction on the expression of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) mRNA and effects on myocardial morphology in acute myocardial infarction (AMI) rats, and to explore the therapeutic mechanism of Xintong Decoction on AMI. **Methods:** 80 SD rats were randomly divided into sham operation group (A group), the model group (group B), Xintong Decoction group (group C), and Dual anti-platelet group (aspirin+clopidogrel, group D). AMI model was established by coronary artery ligation method. Rats were killed 7 days after intragastric administration. Expression of MMP-9 mRNA and TIMP-1 mRNA in myocardium were observed by RT-PCR, and morphological changes were observed by HE staining. **Results:** Xintong Decoction could reduce the expression of MMP-9 mRNA ($P < 0.01$), increase the expression of TIMP-1 mRNA ($P < 0.01$), and decrease the ratio of MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA in AMI rats ($P < 0.01$). The degree of myocardial injury and the area of myocardial infarction were positively correlated with MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA ratio. **Conclusion:** Xintong Decoction has protective effects on AMI ischemic myocardium, and its mechanism may be related to increasing the expression of TIMP-1 mRNA, reducing the expression of MMP-9 mRNA and thus regulating the balance of MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA.

【Key words】 Acute myocardial infarction; Xintong Decoction; MMP-9 mRNA; TIMP-1 mRNA

细胞外基质(ECM)是心脏和心血管壁的主要成分,基质金属蛋白酶(MMPs)和金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)与多种心血管疾病的发生与发展过程相关,在动脉粥样硬化性心血管疾病(CVD)的发病机制中起重要作用^[1]。

MMPs 是炎症活动的产物,炎症细胞因子可激活巨噬细胞使 MMPs 产生增多,同时某些细胞因子下调 TIMPs 的产生,使 MMPs/TIMPs 的比例失衡^[2]。本研究通过观察心痛方对急性心肌梗死(AMI)大鼠心肌组织 MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA 的表达以及对心肌组织结构改变的影响来探讨心痛方的疗效机制。

* 基金项目:湖南省教育厅科学研究项目(16A159)
Δ 通信作者(电子邮箱:fanjr218@sina.com)

1 材料与方

1.1 实验动物

SPF级SD雄性大鼠80只,体质量200~250g,鼠龄8~10周,购自长沙市天勤生物技术有限公司,许可证号:SCXK(湘)2014-0011。

1.2 试剂与仪器

心痛方(组方:柴胡10g,瓜蒌10g,川芎10g,桃仁10g,蒲黄10g,白芥子10g,郁金10g,九香虫5g,甘草5g),购于湖南中医药大学第一附属医院中药房,由湖南中医药大学心血管实验室统一煎制成浓缩汤剂(含生药0.652g/mL)。阿司匹林(拜耳医药保健有限公司生产,批号:BJ33812);氯吡格雷(深圳信立泰药业股份有限公司生产,批号:FF17090);RNA提取试剂Trizol Reagent(由Invitrogen Life Technologies公司提供,批号:15596-026);荧光定量PCR仪(上海宏石医疗科技有限公司);PCR试剂盒、PCR引物(武汉谷歌生物试剂有限公司提供)。

1.3 分组及造模

按体质量分层,再按随机表随机分组,分为假手术组、模型组、心痛方组、双抗组(阿司匹林+氯吡格雷),各20只。根据改进的大鼠AMI模型制备法^[3]对模型组、心痛方组及双抗组大鼠进行造模。以左心室前壁颜色变白和运动减弱且心电图显示II导联ST段弓背向上抬高 ≥ 0.1 mV或出现病理性Q波为结扎成功的标志(S-T段无改变者淘汰)。假手术组仅开胸,不结扎。术后7d假手术组存活17只,模型组存活13只,心痛方组存活15只,双抗组存活14只。

1.4 给药方法

造模(或假手术)后2h开始给药,以60kg人临床用药量为标准,参照剂量-体表面积换算方法计算大鼠给药量,药物浓度按1mL/100g体质量配制。心痛方组予心痛方6.52g/kg,双抗组予阿司匹林13.05mg/kg、氯吡格雷26.10mg/kg,模型组和假手术组分别予等量生理盐水灌胃。每日1次,连续7d。

1.5 标本采集与检测

1.5.1 心肌病理组织学检测并心肌损伤程度评分及心梗面积测定 灌胃给药7d后处死大鼠,取各组大鼠心肌梗死区组织,将组织浸没于4%多聚甲醛中24h固定,取出固定材料常规脱水、透明、浸蜡包埋、切片,进行苏木素-伊红(HE)染色。观察心肌病理学变化,并于光镜下根据心肌形态学改变进行心肌损伤程度评分^[4]:心肌纤维排列整齐、无炎症细胞浸润、无坏死记0分;心肌纤维凝固性坏死并出现轻度炎症细胞浸润记1分;大量心肌纤维出现凝固性坏死并重度炎症细胞浸润记2分。用计算机图像分析系统测定每张HE染色切片上的梗死区面积,计算心梗部分占心肌横断面面积的百分比。

1.5.2 逆转录PCR(RT-PCR)检测心肌MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA表达水平 取100mg心肌组织加入Trizol试剂1mL,按产品说明步骤提取心肌总RNA。引物序列如下。MMP-9(283bp):上游5'-GCAAAC-CCTGCGTATTTCCATT-3';下游5'-GCGATAACCAT-CCGAGCGAC-3'。TIMP-1(326bp):上游5'-TAAAGC-CTGTAGCTGTGCC-3';下游5'-CATAACGCTGGTA TAAGGTGGTC-3'。GAPDH(482bp):上游5'-TTCC-TACCCCAATGTATCCG-3',下游5'-CATGAGGTC-CACCACCCTGTT-3'。RT-PCR反应体系:10 \times PCR Buffer 2.5 μ L,25mol/L MgCl₂ 1.5 μ L,10mmol/L dNTP 1 μ L,Taq酶0.2U,cDNA 2 μ L,引物量10pmol。总体系25 μ L。反应条件:94 $^{\circ}$ C 5min,然后进入PCR循环,94 $^{\circ}$ C预变性30s,分别于60 $^{\circ}$ C和58 $^{\circ}$ C退火30s,72 $^{\circ}$ C延伸45s,循环33次后再延伸5min。取PCR产物5 μ L于1.5%琼脂糖凝胶电泳,然后在凝胶成像系统上扫描,测定各目的基因和GAPDH扩增产物的吸光度值,分别计算其比值。

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,多组间均数比较用单因素方差分析,率的比较采用 χ^2 检验,双变量相关分析采用积差相关和等级相关法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠心肌组织MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA检测结果 见表1。结果示,假手术组MMP-9 mRNA表达最少($P < 0.01$)。模型组MMP-9 mRNA表达较假手术组明显升高($P < 0.01$)。与模型组比较,心痛方组、双抗组MMP-9 mRNA表达显著降低($P < 0.01$)。与假手术组相比,心痛方组、双抗组MMP-9 mRNA表达升高($P < 0.01$)。心痛方组、双抗组比较,双抗组MMP-9 mRNA表达升高($P < 0.01$)。与模型组比较,心痛方组、双抗组TIMP-1 mRNA表达显著增高($P < 0.01$),且心痛方组更有优势($P < 0.01$)。与假手术组相比,模型组MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA的比值明显增高($P < 0.01$),TIMP-1 mRNA的比值明显降低($P < 0.01$)。与假手术组相比,心痛方组、双抗组MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA

表1 各组大鼠心肌组织MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA表达比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MMP-9 mRNA	TIMP-1 mRNA	MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA
假手术组	17	0.47 \pm 0.04	1.30 \pm 0.07	0.36 \pm 0.02
模型组	13	1.23 \pm 0.05 [△]	1.32 \pm 0.05	0.93 \pm 0.01 [△]
心痛方组	15	0.71 \pm 0.04 ^{△*}	1.58 \pm 0.05 ^{△*}	0.45 \pm 0.01 ^{△*}
双抗组	14	0.84 \pm 0.03 ^{△*}	1.47 \pm 0.05 ^{△*}	0.57 \pm 0.01 ^{△*}

与假手术组比较,[△] $P < 0.01$;与模型组比较,^{*} $P < 0.01$;与心痛方组比较,^{*} $P < 0.01$ 。下同。

的比值升高($P < 0.01$)。心痛方组、双抗组比较,双抗组 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 的比值升高($P < 0.01$)。

2.2 各组大鼠心肌组织病理形态学改变、心肌损伤程度评分及心梗面积测定 见图1,表2。如图1示,假手术组心肌纤维着色均匀,排列整齐、规则,胞界清楚,间质未见异常;模型组大鼠心肌纤维出现大量凝固性坏死并伴有重度嗜中性粒细胞点状浸润,心肌纤维水肿,肌浆疏松、淡染;心痛方组、双抗组心肌纤维坏死程度及嗜中性粒细胞点状浸润较模型组明显减轻,只有部分心肌纤维水肿。如表2示,与假手术组比较,模型组、双抗组心肌形态学评分增高($P < 0.01$),心痛方组差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,心痛方组、双抗组评分明显降低($P < 0.01$);与心痛方组比较,双抗组差异无统计意义($P > 0.05$)。各给药组心梗面积与模型组相比均缩小($P < 0.01$),心痛方组在缩小心梗面积上较双抗组更有优势($P < 0.05$)。

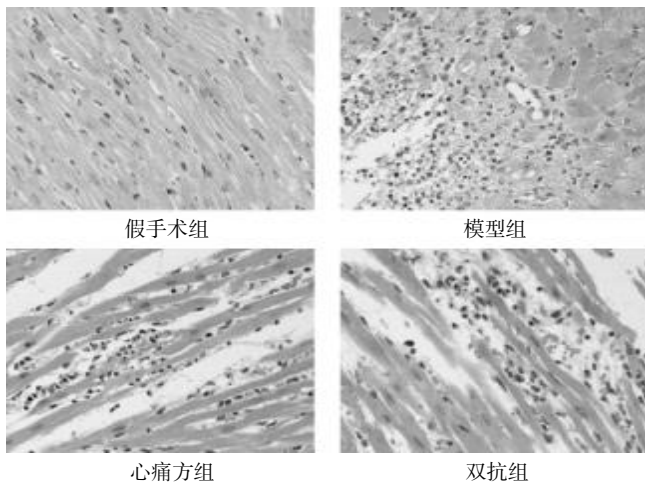


图1 各组大鼠心肌组织病理形态学改变(HE染色,400倍)

表2 各组大鼠心肌细胞形态学改变评分及心梗面积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	心肌形态学评分(分)	心梗面积(%)
假手术组	17	0.18±0.39	
模型组	13	1.69±0.48 [△]	35.43±1.44
心痛方组	15	0.60±0.63 [#]	22.12±0.96 [*]
双抗组	14	0.93±0.73 [△]	23.19±0.89 [#]

2.3 各组大鼠心肌 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与心肌细胞形态学改变相关性分析 见表3。大鼠 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与各组大鼠对应心

表3 大鼠 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与心肌细胞形态学改变相关性分析

n	MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA	心肌形态学改变评分(分)	r	P
59	0.56±0.21	0.80±0.78	0.684	0.00

$r > 0, P < 0.01$ 关系呈正直线相关。下同。

肌形态学评分呈正直线相关($r = 0.684, P = 0.00$)。

2.4 大鼠心肌 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与心梗面积相关性分析 见表4。大鼠 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与模型组、心痛方组、双抗组对应心梗面积呈正直线相关($r = 0.975, P = 0.00$)。

表4 大鼠 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 比值与心梗面积相关性分析

n	MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA	心梗面积(%)	r	P
42	0.64±0.20	26.60±6.10	0.975	0.00

3 讨论

研究发现, MMPs 和 TIMPs 共同参与了许多心血管疾病的发生发展过程, 合理调控 MMPs 的活性与表达有利于心血管疾病的治疗。而动脉粥样硬化是公认的在几个不同疾病阶段发生的炎症反应过程, 其中有许多是与 MMPs 的活性改变有关。正常生理情况下, MMPs/TIMPs 保持动态平衡状态。血管细胞外基质成分如胶原蛋白、弹性蛋白能够被这些激活的 MMPs 降解, 从而导致血管的老化以及动脉粥样硬化的形成^[5]。MMP-9 是基质金属蛋白酶家族的主要成员, 也是冠心病的一个重要炎症因子, 可以促进炎症细胞的渗出, 并与 ACS 的发生发展有重要关系^[6]。研究表明, ACS 早期炎症活动较显著, AMI 患者 MMP-9 水平明显升高^[7]。在 AMI 发生后, MMP-9 的活性增加, 从而促进胶原蛋白的降解^[8-9]。且 MMP-9 的表达与心肌受损程度相关^[10], 其对 AMI 患者的不良预后有一定的预测价值^[11-12]。而 TIMP-1 是 MMP-9 的特异性抑制物, 通过与 MMP-9 特异性结合, 能够抑制 MMP-9 的活性, 减少 MMP-9 对细胞外基质的降解^[13], 从而维持 ECM 的动态平衡。本研究发现, 造模后实验组 MMP-9 mRNA 表达较假手术组明显升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 心痛方组及双抗组 MMP-9 mRNA 表达减少($P < 0.01$), TIMP-1 mRNA 表达增加($P < 0.01$), 提示大鼠心肌梗死后发生了 MMP-9 mRNA、TIMP-1 mRNA 活性变化, 心痛方组及双抗组可降低 MMP-9 mRNA 表达, 增加 TIMP-1 mRNA 活性, 从而调节 MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA 的平衡。

心肌梗死属中医学“胸痹心痛”“真心痛”等范畴, 其可由寒邪内侵、饮食不节、情绪失调、劳逸失节、年迈体虚等相互作用所致, 病机总概括为“不荣而痛”与“不通而痛”共存, 其中心络不畅或不通为其病机之基础, 气血不荣为疼痛之理。其发病与痰瘀密切相关, 痰瘀互结证为其常见证候, 也是急性心肌梗死发病的重要病理因素。心痛方根据疏肝化痰豁痰立法, 由柴胡、瓜蒌、川芎、桃仁、蒲黄、白芥子、郁金、九香虫、甘草组成, 主治痰瘀互结气郁证胸痹心痛, 化痰与祛瘀并举, 冀除

络通畅,气血安和,心痛之疾可瘥,因而临床疗效确切。现代药理研究亦表明,心痛方中多味中药对于冠心病均有良好疗效,如柴胡具有抗氧化、抗血小板凝集等诸多作用^[14];川芎中酚酸类化合物具有抑制血小板聚集、抗动脉粥样硬化、清除自由基等药理活性^[15];桃仁石油醚提取物可能对心肌缺血损伤有改善作用,并对急性心肌梗死有较好的防治作用^[16];九香虫具有明显的抗凝血作用,其虫体水煎液体外可抑制家兔血小板聚集^[17]。通过本研究发现,心痛方能使AMI大鼠心肌组织MMP-9 mRNA表达减少,增加TIMP-1 mRNA的表达,有效减少AMI大鼠心肌梗面积,使心肌损伤程度降低,提示心痛方对急性缺血缺氧后心肌具有明显保护作用。心痛方治疗AMI的作用机制之一可能是对MMP-9 mRNA及TIMP-1 mRNA活性表达的有效调控,通过调节MMP-9 mRNA/TIMP-1 mRNA的平衡来实现,但具体机制尚未明确,尚需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Hopps E, Caimi G. Matrix metalloproteinases in metabolic syndrome[J]. Eur J Intern Med, 2012, 23: 99-104.
- [2] Kpbayashi N, Hata N, Kume N, et al. Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome[J]. Circ J, 2011, 75(12): 2853-2861.
- [3] 陈学娟, 范金茹, 廖建萍, 等. 冠脉结扎法大鼠心肌梗死模型的改进[J]. 中国中医急症, 2014, 23(10): 1806-1807.
- [4] 吴海游, 邱楚群, 梁美婷, 等. 人参辅酶 Q10 防晒霜对紫外线损伤小鼠的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2016, 24(6): 601-606.
- [5] Wang M, Kim SH, Monticone RE, Lakatta E.G. Matrix metalloproteinases promote arterial remodeling in aging, hypertension, and atherosclerosis [J]. Hypertension, 2015, 65: 698-703.
- [6] 马清峰, 李建军, 熊亮, 等. 血脂康胶囊对老年颈动脉粥样硬化患者 CIMT、血脂、CD40/CD40L、MMP-9 的影响[J]. 山东医药, 2013, 53(33): 9-11.
- [7] 李俊, 王丽岳, 李焯, 等. 不同剂量阿托伐他汀对经皮冠状动脉介入治疗术后基质金属蛋白酶-9 和高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(9): 627-629.
- [8] 许道营, 王爱芹, 张秀洲, 等. 急性心肌梗死患者血清 MMP-9、TIMP-1、hs-CRP 的变化及其与心室重构的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2013, 23(34): 93-97.
- [9] 冉斌, 王欢, 胡厚祥, 等. 急性心肌梗死后 MMP-9 与心室重构的相关性[J]. 西部医学, 2015, 27(3): 327-330.
- [10] 赵龙, 张超越, 徐京育. 芪桂益脉灵对大鼠心肌缺血再灌注损伤基质金属蛋白酶 9 及 c-Jun 氨基末端蛋白激酶表达的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(2): 264-267.
- [11] Berezin AE, TA. Prognostic value of biological markers in myocardial infarction patients [J]. Asian Cardiovasc Thorac Ann, 2013, 21: 142-150.
- [12] Fertin M, Dubois E, Belliard A, et al. Usefulness of circulating biomarkers for the prediction of left ventricular remodeling after myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2012, 110: 277-283.
- [13] Jaenisch RB, Bertagnoli M, Borghi Silva A, et al. Respiratory muscle training improves diaphragm citrate synthase activity and hemodynamic function in rats with heart failure [J]. Braz J Cardiovasc Surg, 2017, 32(2): 104-110.
- [14] 吕晓慧, 孙宗喜, 苏瑞强, 等. 柴胡及其活性成分药理研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 1(12): 105-107.
- [15] 王振, 刘新泳, 王静, 等. 川芎嗪阿魏酸类化合物药理作用的研究进展[J]. 齐鲁药事, 2011, 30(11): 665-667.
- [16] 耿涛, 谢梅林, 彭少平. 桃仁提取物抗大鼠心肌缺血作用的研究[J]. 苏州大学学报: 医学版, 2005, 25(2): 238-240.
- [17] 高源, 陈建伟, 李鹏, 等. 九香虫抗凝血作用的研究[J]. 现代中药研究与实践, 2010, 24(3): 34-36.

(收稿日期 2017-08-10)

(上接第 1883 页)

- [7] 孙豪栋, 庞晓斌, 李继扬. 黄芪甲苷生物活性研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(7): 657-661.
- [8] 杨龙, 韩冬. 黄芪甲苷对局灶性脑缺血再灌注损伤大鼠氧化应激的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(5): 799-803.
- [9] Wang WT, Zhao HY, Han YM, et al. Effects of astragaloside IV derivative on heart failure in rats [J]. Chinese Herbal Medicine, 2012, 2(1): 48-53.
- [10] 刘天一, 何观虹, 姚丽. 黄芪甲苷治疗心血管疾病研究进展[J]. 中医药信息, 2013, 30(2): 117-120.
- [11] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2015: 302.
- [12] 蔡君. 紫外分光光度法测定黄芪总皂苷口腔黏附缓释片中总皂苷的含量[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(7): 786-790.
- [13] 李源君, 姜成忠, 吴宝财. 中药纯化过程中大孔树脂的预处理与再生[J]. 黑龙江科技信息, 2004, 8(11): 200.
- [14] 贾存勤, 李阳春, 屠鹏飞, 等. D-101 型大孔吸附树脂预处理方法的研究[J]. 中草药, 2006, 37(2): 193-196.
- [15] 张华, 冉黄桥, 杨玲, 等. 大孔吸附树脂的不同预处理对贝母多糖纯化效果影响[J]. 2017, 42(7): 195-199.
- [16] 何珺, 何照范, 张勇民, 等. DA201 型大孔吸附树脂分离银杏叶提取物中银杏内酯 A、B、C 和白果内酯的研究[J]. 中草药, 2004, 35(12): 1359-1360.

(收稿日期 2017-06-15)

增率复脉颗粒治疗病态窦房结综合征临床研究*

张晓华 于德洵 钱 锋 刘淑荣

(吉林省中医药科学院第一临床医院, 吉林 长春 130021)

中图分类号: R541.7⁺4 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1926-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.013

【摘要】目的 观察增率复脉颗粒治疗病态窦房结综合征的临床疗效并探讨其机制。**方法** 入组病态窦房结综合征患者 180 例, 随机分为治疗组 120 例和对照组 60 例。治疗组给予增率复脉颗粒, 1 袋, 每日 2 次口服; 对照组给予心宝丸, 每次 5 粒, 每日 3 次口服。疗程均为 4 周。比较两组中医证候积分、24 h 动态心电图疗效。**结果** 治疗后两组中医证候积分均降低, 组间比较无明显差异, 组内比较治疗组心悸、胸闷、气短喘息、口唇青紫积分较治疗前降低 ($P < 0.05$)。两组动态心电图 24 h 总心搏数、平均心率、最高心率、最低心率较治疗前均升高; 治疗组治疗前后在 24 h 总心搏数、平均心率、最高心率、最低心率方面均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组在 24 h 总心搏数、最慢心率疗效优于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 增率复脉颗粒可改善病态窦房结综合征患者的临床症状、提升心率。

【关键词】 病态窦房结综合征 增率复脉颗粒 心宝丸 心动过缓

Zenglv Fumai Granule on 120 Cases of Sick Sinus Syndrome ZHANG Xiaohua, YU Dexun, QIAN Feng, et al. The First Clinical Hospital of Jilin Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Jilin, Changchun 130021, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Zenglv Fumai Granule on sick sinus syndrome. **Methods:** 180 patients with sick sinus syndrome were randomly divided into the treatment group (120 cases) and the control group (60 cases). The treatment group was given Zenglv Fumai Granule, 1 bag, twice daily; the control group was given Xinbao Pill, 5 capsules once, 3 times a day for 4 weeks. TCM syndrome score and curative effect of 24 hours dynamic ECG were recorded. **Results:** After treatment, TCM syndrome score of two groups decreased, and there was no statistical difference between groups. The scores of palpitation, chest tightness, shortness of breath and cyanosis of lips in the treatment group were lower than those before treatment, and there was statistical difference ($P < 0.05$). The total heart rate, mean heart rate, maximum heart rate and minimum heart rate in 24 hours dynamic ECG of the two groups were higher than those before treatment. There were statistically significant differences in total heart rate, average heart rate, maximum heart rate and minimum heart rate in 24 hours before and after treatment in the treatment group ($P < 0.05$). The treatment group was better than the control group in the total heartbeat rate and the slowest heart rate at 24 hours, with statistical difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Zenglv Fumai Granule can improve the clinical symptoms and heart rate of sick sinus syndrome patients.

【Key words】 Sick sinus syndrome; Zenglv Fumai Granule; Xinbao Pill; Bradycardia

病态窦房结综合征(简称病窦、SSS 综合征)是心血管科比较常见的疾病,临床多发,主要是窦房结的器质性病变或功能性障碍,造成起搏和传导功能失常,常有不同程度房室结功能损害(双结病变),甚至累及整个传导系统(全传导系统病变)以致产生一系列的心律紊乱、血流动力学障碍和心功能受损,严重者可发生阿斯综合征或猝死,临床上以心动过缓、传导阻滞最为常见。目前现代医学对于病窦(心动过缓、传导阻滞)的药

物治疗主要选择异丙肾上腺素、阿托品对症处理,但这些药物不能作为长期治疗。患者只能在发展至严重的阶段时行人工心脏起搏治疗。中医药治疗本病有很好的疗效,副作用少,易耐受,在临床广泛应用。增率复脉颗粒是名老中医于作盈教授治疗病态窦房结综合征(心动过缓、传导阻滞)的临床经验方,临床应用 30 余年,目前正在研发院内制剂。本研究采用心宝丸为对照药,观察增率复脉颗粒治疗病态窦房结综合征的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断标准与中医诊断

* 基金项目:吉林省科技厅重点科技攻关项目(20160204024YY);吉林省中医药管理局中医药专题研究项目(2016041)

标准参照 1995 年《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗病态窦房结综合征的临床研究指导原则”制定^[1]。中医辨证属心阳瘀阻证:心悸胸闷,短气喘息,心痛时作,唇甲青紫,舌见瘀点和瘀斑,脉涩或结代。排除标准:药物、神经及代谢功能紊乱等引起的窦房结冲动形成及传导障碍者;年龄在 18 周岁以下或 70 周岁以上者,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对本药过敏;合并有其他心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等的严重原发性疾病,精神病患者;不符合纳入标准,未按规定用药,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.2 临床资料 根据院内制剂研发临床应用病例不少于 100 例的要求,采用 SAS 统计软件包,产生 180 个随机编号,按 2:1 比例分配,治疗组 120 例和对照组 60 例。所有病例均来自 2016 年 1 月至 2017 年 5 月吉林省中医药科学院第一临床医院心病科门诊及于作盈名老中医传承工作室门诊。治疗组 120 例,男性 57 例,女性 63 例;年龄 35~69 岁,平均(64.7±4.13)岁;平均病程(28.26±21.14)个月。对照组 60 例,男性 32 例,女性 28 例;年龄 41~69 岁,平均(65.9±3.29)岁;平均病程(32.98±18.96)个月。两组性别、年龄、病程分布上差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组 120 例,实际完成 112 例,脱落 8 例,对照组 60 例,实际完成 56 例,脱落 4 例。

1.3 治疗方法 在治疗基础疾病的基础上(不使用影响心率的药物),治疗组给予增率复脉颗粒(本院配方颗粒药房提供,药物组成:人参、桂枝、黄芪、淫羊藿、丹参、麦冬、川芎、黄精),1 袋,每日 2 次口服。对照组给予心宝丸(广东心宝药业科技有限公司,规格:60 mg/丸),每次 5 粒,每日 3 次口服。疗程均为 4 周。

1.4 观察指标 中医证候疗效:观察两组患者治疗前后心悸、胸闷、气短喘促、胸痛、唇甲青紫的证候积分。24 h 动态心电图:观察治疗前后 24 h 总心搏数、平均心率、最低心率、最高心率,由动态心电图报告读出。

1.5 疗效标准 参照 1995 年《中药新药临床研究指导原则》中“中药新药治疗病态窦房结综合征的临床研究指导原则”制定^[1]。

1.6 统计学处理 应用 SAS8.2 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验及 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 1。治疗 4 周后,治疗组心悸、胸闷、气短喘息、唇甲青紫记分较治疗前降低,差异有统计学意义($P<0.05$),胸痛记分较治疗前降低,差异比较无统计学意义($P>0.05$)。治疗组气短喘息、胸痛时作改善优于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后 24 h 动态心电图比较 见表 2。治

表 1 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	心悸	胸闷	气短喘息	胸痛时作	唇甲青紫
治疗组 (n=112)	治疗前	3.55±1.28	3.41±1.13	1.55±0.79	1.30±0.77	1.23±0.78
	治疗后	2.41±1.55*	2.59±1.51*	1.29±0.75* [△]	1.18±0.73 [△]	0.98±0.68*
对照组 (n=56)	治疗前	3.23±1.03	3.50±1.21	1.39±0.80	1.60±0.80	1.32±0.80
	治疗后	2.75±1.01	3.01±1.23	1.00±0.63	1.61±0.81	1.01±0.65

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。

疗组治疗 4 周后在 24 h 总心搏数、平均心率、最高心率、最低心率较治疗前均升高,有明显差异($P<0.05$)。治疗组在 24 h 总心搏数、最慢心率疗效优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 24 h 动态心电图比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	总心搏数(次)	平均心率(次/min)	最快心率(次/min)	最慢心率(次/min)
治疗组 (n=112)	治疗前	78467±8476	52.12±4.15	79.42±7.14	38.42±3.41
	治疗后	86513±6749 [△]	59.43±6.23*	84.69±5.49*	42.65±3.97 [△]
对照组 (n=56)	治疗前	81245±7412	54.32±5.46	81.45±9.84	37.56±4.56
	治疗后	83679±7012*	57.98±5.98*	83.21±4.17*	40.12±3.14*

3 讨论

中医学无“病态窦房结综合征”的病名,根据其临床症状及脉象表现,多将其归属于心悸、迟脉证、脉结代。对其病机,《素问·阴阳别论篇》曰“迟者为阴”。元·滑寿在《诊家枢要》述“迟为阴胜阳亏之候,为寒为不足”。《濒湖脉学》云“迟来一息至惟三,阳不胜阴气血寒……迟而无力定虚寒;动而中止不能还,复动因而作代看……代脉都因元气虚;结脉缓而时一止,独阴偏胜欲亡阳……结脉皆因气血凝,老痰结滞苦沉吟”;可见其病机与虚寒、寒凝、气血滞、痰结等有关。名老中医于作盈教授行医 50 年,对病态窦房结综合征的病因病机及治疗有着深刻的认识。心脏的正常搏动,中医学认为主要依赖于心气,心气充沛,才能维持正常的心力、心率、心律。于老认为心气不足,心肾阳虚,阳损及阴,阴不敛阳,寒凝血脉为其主要病机,应用补心气益心阳法治疗病窦,重视补心气。近 10 年来在临床中发现病窦多发于老年人,其心阴虚损、瘀血内阻者兼见,故滋阴、活心血不可少,益心气,温心阳,滋心阴,活心血为其基本治则,心之体用俱治,标本同治,临床效显^[2-4]。

增率复脉颗粒由人参、桂枝、黄芪、淫羊藿、丹参、麦冬、川芎、黄精组成。方中人参大补元气、复脉固脱;桂枝温经通脉,助阳化气;心气旺则心阳复,血脉通,共为君药。黄芪补卫气实表,益元气温中,助人参补气之功;淫羊藿补肾壮阳,强筋壮骨,与桂枝同用,上助心阳以通行血脉,下补肾阳以益火之源;丹参长于行血,为心经血分之药,丹参一味,功同四物,在活血同时可补血,通血中之瘀滞,补血中之虚涩,通不伤正,补而化瘀;麦冬滋阴养血,润肺清心;共为臣药。川芎为血中气

药也,虽入血分,又能去一切风、调一切气,行气开郁,活血止痛,助丹参活血而不伤正气,养血而不壅滞;黄精补诸脏虚损,填精髓,助参、芪、麦冬益气滋阴之功;共为佐使药。全方共奏益气温阳、活血化瘀、滋阴通脉之功。

现代药理研究提示,人参^[5-6]主要成分人参皂苷 R_{g1}可明显提高急性心肌缺血大鼠血清 SOD 和 GSH-Px 活性,降低丙二醛的含量,起到保护心肌的作用;同时对心肌缺血再灌注时的外周血内皮祖细胞数量及血清 VEGF 水平均有升高,减轻心肌缺血再灌注时的损伤。桂枝^[7]的主要化学成分有:桂皮醛、肉桂酸、香豆素、β-谷甾醇、多聚体糖苷及多种二萜类化合物,具有扩血管、抗氧化、降血脂等心血管药理活性。黄芪^[8-9]有效成分黄芪苷 IV 可明显提高豚鼠离体乳头肌收缩力,呈正性肌力作用;同时可使阿霉素损伤的心肌细胞 MTT 代谢率提高,MDA 含量减少,NOS 活性降低,游离 Ca²⁺浓度降低,对受损伤的心肌细胞具有明显的保护作用。淫羊藿总黄酮^[10]注射液可不同程度缩小心肌梗死面积,降低血清肌酸磷酸激酶、乳酸脱氢酶活性和丙二醛水平,同时升高血清超氧化物歧化酶活性,对冠脉结扎所致大鼠心肌梗死模型有抗心肌缺血的作用。丹参^[11]药理作用比较广泛:主要心血管作用为保护心肌,扩张血管,保护血管内皮细胞,抗动脉粥样硬化,控制和解除血小板的聚集,改善外周循环等。川芎^[12]中的主要成分有川芎嗪与阿魏酸等,具有抗血小板凝聚、清除氧自由基、扩血管等作用,其中川芎嗪可改善心肌收缩能力,清除氧自由基,可提高机体内源性清理自由基酶的活性,减少氧自由基带来的功能性损害,减少再灌注时氧自由基的产生,起到保护心肌的作用。麦冬^[13-14]的主要有效成分麦冬多糖具有改善左心室功能,显著减少心脏梗死面积,促进内皮血管内皮细胞的生成等作用。病窦目前认为与衰老相关,黄精^[15]通过增强机体抗氧化物质如超氧化物歧化酶(SOD)及某些酶的活性,清除体内自由基,增加衰老启动因子端粒酶活性的表达等抗氧化及抗衰老的作用。综上所述,从现代药理角度来看,增率复脉颗粒可保护心肌、改善心肌供血、扩张血管、保护血管内皮,对病态窦房结综合征患者是有益的。

从临床研究的结果可以看出应用增率复脉颗粒治疗后动态心电图的总心搏数、平均心率、最快心率、最慢心率均较治疗前升高,同时心悸、胸闷、气短喘息等症状也好转,有明显差异。与心宝丸组比较 24 h 总心搏数、最慢心率疗效更优。目前我们正在进行增率复脉颗粒的药学研究及质量标准等方面的动物实验研究^[16],并开展院内制剂研发。在本课题研究的过程中我们

发现一个现象,对于已经结束试验的部分患者停药 1 个月、2 个月复查动态心电图其心率虽较试验刚刚结束时有所降低,但其维持心率的程度较服用心宝丸组,对于此现象我们考虑为增率复脉方中即有益心气、温心阳以助心用之品,又有滋心阴以补心体之药,标本同治,故停药后可很好的维持疗效。下一步我们对于此现象将继续进行观察,扩大样本量,系统全面的进行统计分析,以期探索本药的疗效及最佳疗程。

参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第2辑)[M]. 北京:中国医药科技出版社,1995:96-97.
- [2] 钱锋,于清华,张晓华. 于作盈教授治疗病态窦房结综合征经验[J]. 中国中医急症,2013,22(10):1711-1729.
- [3] 于作盈. 通阳复脉汤治疗病态窦房结综合征 20 例[J]. 吉林中医药,1986,8(3):20
- [4] 刘淑荣,孙颖. 于作盈名老中医学术经验传承专辑[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:51-60.
- [5] 张庆勇,陈燕萍,刘芬,等. 人参皂苷 R_{g1} 对大鼠急性心肌缺血抗氧化损伤指标及超微结构的影响[J]. 中国循环杂志,2015,30(2):164-167.
- [6] 周芹,王晔,王龙. 人参皂苷 Rh2 对高脂膳食大鼠心肌缺血再灌注时内皮细胞的影响[J]. 实用药物与临床,2016,19(1):1-6.
- [7] 刘萍,张丽萍. 桂枝化学成分及心血管药理作用研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(10):1926-1927.
- [8] 伍伟培. 黄芪有效成分黄芪苷 IV 强心作用实验研究[J]. 中药材,2005,28(7):591-592.
- [9] 高卫真,康毅,姜建石,等. 黄芪苷 IV 对心肌细胞氧化损伤的保护作用[J]. 中国心血管杂志,2005,10(6):166-169.
- [10] 黄秀兰,王伟,周亚伟. 淫羊藿总黄酮注射液对大鼠实验性心肌缺血的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志,2006,14(1):68-71.
- [11] 蔡琳,彭鹏,郭甜. 丹参药理作用及临床研究进展[J]. 山东化工,2016,45(17):51-52.
- [12] 周时. 中药川芎中有效成分的药理作用研究[J]. 内蒙古中医药,2015,34(5):157-158.
- [13] Gui Lan Su, Xiao Lin, Lan Shen, et al. Mono-PEGylated radix ophiopogonis polysaccharide for the treatment of myocardial ischemia[J]. European journal of Pharmaceutical Sciences, 2013,49:629-636.
- [14] 王硕,沈岚,冯怡,等. 麦冬多糖对血管内皮细胞及鸡胚绒毛尿囊膜的促血管生成作用[J]. 上海中医药大学学报,2011,25(4):2596-2602.
- [15] 刘洋洋,安莹莹,秦文娟,等. 黄精多糖药理作用研究进展[J]. 泰山医学院学报,2014,35(9):967-970.
- [16] 张大军,张晓华,王兆华. 正交试验法优选增率复脉颗粒水提工艺[J]. 山东化工,2016,45(12):28-30.

(收稿日期 2017-07-29)

电针配合补肾健髓汤对脊髓损伤后神经病理性疼痛的影响*

赵泽金 祁同宁[△] 白冰

(河北省承德市中心医院,河北承德 067000)

中图分类号:R245.9⁷ 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1929-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.014

【摘要】目的 观察电针配合补肾健髓汤治疗脊髓损伤(SCI)后神经病理性疼痛的疗效及对血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)的影响并探讨其机制。**方法** 选取本院收治的SCI后神经病理性疼痛患者122例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组各61例,两组均给予饮食、运动、健康教育等基础干预,对照组另予电针治疗,观察组在对照组基础上配合补肾健髓汤治疗。比较两组疼痛情况、临床疗效、神经功能缺损程度、日常生活能力以及血清IGF-1、IL-6、IL-10水平。**结果** 治疗后两组VAS、PPI、PRI评分显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);观察组总有效率91.80%显著高于对照组77.05%($P<0.05$);治疗后两组NIHSS评分显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),两组ADL评分显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$);治疗后两组IL-6水平显著低于治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$),两组IGF-1、IL-10水平显著高于治疗前($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 电针配合补肾健髓汤能够有效减轻SCI后神经病理性疼痛患者的疼痛程度,改善血清IGF-1、IL-6、IL-10水平。

【关键词】 脊髓损伤 神经病理性疼痛 电针 补肾健髓汤 胰岛素样生长因子-1

Observation on Curative Effect of Electro Acupuncture Combined with Bushen Jiansui Decoction on Neuropathic Pain after Spinal Cord Injury ZHAO Zejin, QI Tongning, BAI Bing. Chengde Central Hospital, Hebei, Chengde 067000, China.

【Abstract】Objective: To observe curative effect of electro acupuncture combined with *Bushen Jiansui Decoction* on neuropathic pain after spinal cord injury and influence on serum IGF-1, IL-6 and IL-10. **Methods:** 122 cases with neuropathic pain after SCI were selected as the study objects, and were divided into the observation group and the control group, according to random number table method, 61 cases in each group. Both groups were given diet, sports, health education and other basic intervention, and on the basis of that, the control group were given electro acupuncture treatment, and the observation group were combined with *Bushen Jiansui Decoction* on the basis of the control group. Pain status, clinical effect, neurologic impairment, daily living ability, and serum IGF-1, IL-6 and IL-10 levels were observed in the two groups. **Results:** After treatment, the scores of VAS, PPI and PRI were significantly lower than those before treatment in the two groups ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 91.80%, significantly higher than that of the control group (77.05%) ($P<0.05$). NIHSS score was significantly lower than that before treatment in the two groups ($P<0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). ADL score was significantly higher than that before treatment ($P<0.05$), and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, IL-6 was significantly lower than that before treatment in the two groups ($P<0.05$), and that in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). IGF-1 and IL-10 levels were significantly higher than those before treatment in the two groups ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Electro acupuncture combined with *Bushen Jiansui Decoction* can effectively alleviate the pain of neuropathic pain pa-

* 基金项目:河北省自然科学基金项目(H2015206138)

[△]通信作者(电子邮箱:zhaozejing1978@163.com)

tients after SCI, and improve serum IGF-1, IL-6 and IL-10 levels.

[Key words] Spinal cord injury; Neuropathic pain; Electro acupuncture; Bushen Jiansui Decoction; Insulin-like growth factor -1

脊髓损伤(SCI)在临床中较为常见,疼痛是其重要并发症,其中以神经病理性疼痛最为常见,有资料显示^[1],SCI后神经病理性疼痛所占比例高达30%,严重影响患者生活质量。目前临床多采用抗癫痫药、三环类抗抑郁药等治疗SCI后神经病理性疼痛,能够缓解疼痛,但副作用较大,停药后易反复,整体治疗效果不理想^[2]。电针也是临床常用治疗方法,属于特色理疗,能够舒经活络,改善气血循环,并能有效止痛^[3]。中医根据SCI后神经病理性疼痛发病机制,采用辨证论治方式,从整体出发进行治疗,在改善疼痛等临床症状方面具有独特优势^[4]。基于此,本研究在电针治疗基础上配合补肾健髓汤治疗SCI后神经病理性疼痛患者,以期为此类患者临床治疗方案的选择提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《脊髓损伤神经学分类国际标准》^[5]中关于SCI诊断标准和《神经病理性疼痛》^[6]中关于神经病理性疼痛的诊断标准。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]中关于SCI后神经病理性疼痛的诊断标准。纳入标准:符合西医、中医诊断标准;年龄 ≥ 30 岁;依从性好,配合本次研究;经医院伦理委员会批准,患者自愿签署知情同意书。排除标准:针灸部位皮肤破损或出现严重感染;软组织炎症性或功能障碍性疼痛;妊娠及哺乳期妇女;带状疱疹神经痛、癌性疼痛;肌痉挛、肌强直相关疼痛;严重心、肝、肾等功能障碍;严重过敏性体质或自身有传染性疾;患有视听、失语等躯体功能障碍;老年痴呆、抑郁症等精神系统疾病。

1.2 临床资料 选择2015年7月至2017年3月本院收治的SCI后神经病理性疼痛患者122例作为研究对象,按照随机数字表法分为观察组和对照组,每组61例。其中观察组男性35例,女性26例;年龄32~67岁,平均(54.29 \pm 10.21)岁;病程1~3个月,平均(2.34 \pm 0.29)个月;损伤部位为颈髓损伤12例,胸髓损伤22例,腰髓损伤27例;致伤原因为交通事故24例,高处坠落21例,摔伤16例;完全损伤27例,不完全损伤34例。对照组男性38例,女性23例;年龄31~65岁,平均(54.32 \pm 10.14)岁;病程1~4个月,平均(2.41 \pm 0.35)个月;损伤部位为颈髓损伤14例,胸髓损伤21例,腰髓损伤26例;致伤原因为交通事故27例,高处坠落20例,摔伤14例;完全损伤24例,不完全损伤37例。两组性别、年龄、病程、损伤部位、致伤原因等一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予健康宣教、饮食、运动等基础干预,包括详细介绍SCI后神经病理性疼痛发病机制、治疗方法、预后等相关知识,坚持合理运动,忌食辛辣、刺激性食物。对照组给予电针治疗。选穴:病变节段夹脊穴、督脉经穴。使用酒精对针灸部位进行常规消毒,采用75 mm毫针直刺,行平补平泻手法,连接电针治疗仪,使用疏密波,强度以患者耐受为宜,每次30 min,每日1次,1周为1疗程,持续治疗2个疗程。观察组在对照组基础上配合补肾健髓汤:黄芪30 g,熟地黄20 g,枸杞子、丹参各15 g,当归、桃仁、川芎、延胡索、人参、乳香、淫羊藿、没药各10 g,红花、三七粉、紫河车粉、桂枝各6 g。每日1剂。上述药物加水600 mL并浸泡4 h,大火煮沸后改为文火煎至300 mL,早晚饭后温服。1周为1疗程,持续治疗2个疗程。

1.4 观察指标 1)疼痛程度。分别于治疗前、治疗后采用视觉模拟评分法(VAS)^[8]进行评估。2)疼痛强度。分别于治疗前、治疗后采用现存疼痛强度(PPI)进行评估,3)疼痛分级。分别于治疗前、治疗后采用疼痛分级指数(PRI)进行评估。4)神经功能缺损程度。分别于治疗前、治疗后采用神经功能缺损评分(NIHSS)^[9]进行评估。5)日常生活能力。分别于治疗前、治疗后采用日常生活能力量表(ADL)^[10]进行评估。6)胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10)。分别于治疗前、治疗后检测IGF-1、IL-6、IL-10水平,采集患者空腹时外周静脉血5 mL,离心后分离血清,按照试剂盒说明书进行操作,其中IGF-1采用双抗体夹心法测定,其余均采用酶联免疫吸附试验法检测。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[11],疼痛积分采用尼莫地平法计算。痊愈:疼痛等临床症状和阳性体征完全消失,疼痛积分减少 $>95\%$ 。显效:疼痛等临床症状和体征显著改善,疼痛积分减少70%~95%。有效:疼痛等临床症状和体征有所缓解,疼痛积分减少50%~70%。无效:疼痛积分减少 $<50\%$,或病情加重。总有效率=痊愈、显效、有效之和与总例数比值。

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述, t 检验;计数资料用“率”描述,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 两组治疗前后疼痛情况比较 见表1。治疗后两组VAS、PPI、PRI评分显著低于治疗前($P < 0.05$),且观察组显著低于对照组($P < 0.05$)。

2.2 两组治疗前后NIHSS、ADL评分比较 见表2。

表1 两组治疗前后疼痛情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	VAS	PPI	PRI
观察组 (n=61)	治疗前	5.42±1.31	2.11±0.32	23.48±2.25
	治疗后	1.54±0.20* [△]	0.95±0.21* [△]	8.49±1.26* [△]
对照组 (n=61)	治疗前	5.37±1.24	2.19±0.34	23.51±2.16
	治疗后	2.61±0.22*	1.38±0.23*	10.35±1.30*

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。

治疗后两组NIHSS评分显著低于治疗前(P<0.05),且观察组显著低于对照组(P<0.05);两组ADL评分显著高于治疗前(P<0.05),且观察组显著高于对照组(P<0.05)。

表2 两组治疗前后NIHSS、ADL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	NIHSS	ADL
观察组 (n=61)	治疗前	15.52±3.15	63.74±8.45
	治疗后	8.49±2.06* [△]	83.65±9.20* [△]
对照组 (n=61)	治疗前	15.46±3.26	63.57±8.34
	治疗后	10.32±2.11*	76.56±9.18*

2.3 两组治疗前后血清IGF-1、IL-6、IL-10水平比较见表3。治疗后两组IL-6水平显著低于治疗前(P<0.05),且观察组显著低于对照组(P<0.05);两组IGF-1、IL-10水平显著高于治疗前(P<0.05),且观察组显著高于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后血清IGF-1、IL-6、IL-10水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IGF-1(μg/L)	IL-6(μg/L)	IL-10(pg/mL)
观察组 (n=61)	治疗前	93.51±26.30	125.63±21.33	21.75±5.46
	治疗后	117.56±30.18* [△]	103.57±18.35* [△]	32.49±6.15* [△]
对照组 (n=61)	治疗前	92.34±26.21	125.34±21.26	21.62±5.34
	治疗后	106.48±30.29*	112.68±18.74*	28.68±6.27*

2.4 两组临床疗效比较 见表4。观察组总有效率91.80%,显著高于对照组的77.05%(P<0.05)。

表4 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	61	12	34	10	5	56(91.80) [△]
对照组	61	3	29	15	14	47(77.05)

与对照组比较,[△]P<0.05。

3 讨论

神经病理性疼痛属于慢性疼痛,是SCI后的常见并发症,主要表现为自发性疼痛、痛觉敏感等,其发病机制较为复杂,多认为与感觉神经异常放电、交感神经兴奋、高位中枢敏感化、脊髓的解剖重构、钙离子通道改变、神经功能损伤等因素有关^[12]。大量研究

证实^[13],炎症因子在SCI后神经病理性疼痛中起着重要作用。组织损伤后,可分泌大量炎症因子,加剧疼痛刺激,进而改变神经元所分泌化学递质的数量。此外促炎因子可引起神经源性炎症,促使伤害性感受器敏化。IL-6属于促炎细胞因子,由单核细胞、T淋巴细胞等产生,可增加钙离子通道,提高神经元兴奋性,从而加剧疼痛程度^[14]。其通过改变介导疼痛递质的细胞因子,参与神经病理调控,从而释放调节疼痛。此外神经损伤可有效刺激胶质细胞,增加IL-6分泌量,导致神经炎性反应,从而产生神经病理性疼痛。IL-10属于抗炎细胞因子,由Th2细胞产生,在维持机体稳定、炎症反应等方面起着重要作用,其可抑制IL-6合成与释放,降低促炎因子水平,有效调控疼痛中的炎症反应。IGF-1属于内源性神经营养因子,可抑制血-脊髓屏障受到破坏,减轻对神经细胞损害,从而保护损伤脊髓。此外对神经胶质酸性蛋白活性具有抑制作用,同时抑制髓磷脂碱性蛋白降解,保护神经元,维护损伤脊髓形态。

中医学将SCI后神经病理性疼痛归于“痛证”范畴,认为该病与脏器存在密切联系。《临证指南医案·痰》指出:肝肾脾胃四经之病;《痹论》中论述:风寒湿三气杂至,合而为痹;《素问》指出:邪之所凑,其气必虚。外感六淫,经络不通,气血失调,筋脉失养。先天禀赋不足,正气亏虚,营卫失调,发为痛证^[15]。痰浊内蕴,血脉痹阻,痰瘀互结,气机紊乱,闭塞经络,肢体僵硬,发为痛证。肾为先天之本,肾亏肝损,脾气亏损,生化乏源,筋脉失养,气滞血瘀,不通则痛。该病为标本虚实之症,治疗原则为活血化瘀,疏经通络,消肿止痛。电针属于中医特色疗法,实施夹脊电针治疗,可有规律刺激病变深处肌肉,促使其收缩与松弛,改变血液循环,加速机体新陈代谢^[16]。行平补平泻手法,并采用疏密波,能够有效促进血液循环,激发脑啡肽、内啡肽等镇痛物质释放,阻断疼痛神经传导通路,改善局部微环境,抑制中枢敏化,最终达到止痛效果。针灸督脉经穴可疏通督脉,调节五脏六腑气血,疏经通络,改善疼痛症状^[17]。补肾健髓汤属于经验方剂,具有活血化瘀、补肾健髓、疏经通络等功效。方中黄芪可益气补血、培本固元;熟地黄善补肾益精、清热泻火;枸杞子具有滋肝补肾、活血明目之功效;丹参可活血化瘀、舒筋止痛;当归善调经止痛、益气补血;桃仁可活血化瘀;川芎善行气止痛;延胡索具有活血散瘀、行气止痛之功效^[18];人参可补脾益肺、通畅血脉;乳香善行气止痛、消肿生肌;淫羊藿可补肾益气、活血助阳;没药可散瘀定痛;红花善活血化瘀;桂枝可温经通络。上述药物共奏行气止痛、活血化瘀、疏经通络、补肝益肾之功效。现代药理研究表明^[19],黄芪中含有黄芪多糖、黄酮等多种成分,其水煎液可提高机体免疫力,改善肾功能,并具有抑菌和抗病毒作用。熟地黄中地黄多糖可提高机体免疫力,其水煎液

可抑制上皮细胞分裂,并具有抗衰老作用。当归具有抗炎作用,能够抑制机体炎症反应,并能保护缺血损伤,促进细胞增殖,且具有保肝、抗肺纤维等作用。桃仁主要成分有糖类和苷类,其水煎提取物可保护肝脏。延胡索中有效成分延胡索乙素可抑制缺血再灌注脑损伤,对中枢神经系统具有较强镇痛作用^[20]。乳香、没药提取物具有抗炎、镇痛作用。红花可改善局部微循环,减轻神经组织病理性损害,并具有改善肝功能作用。

本研究结果显示,观察组VAS、PPI、PRI评分改善优于对照组,总有效率高于对照组,提示电针配合补肾健髓汤能够有效减轻SCI后神经病理性疼痛患者的疼痛程度,提高临床疗效。观察组NIHSS、ADL评分优于对照组,提示二者联合可有效改善患者神经功能,提高日常生活能力。观察组IGF-1、IL-6、IL-10水平优于对照组,提示二者联合可有效改善患者血清IGF-1、IL-6、IL-10水平。

综上所述,采用电针配合补肾健髓汤能够有效减轻SCI后神经病理性疼痛患者的疼痛程度,改善神经功能,提高日常生活能力,并改善血清IGF-1、IL-6、IL-10水平,提高临床疗效。由于样本数量限制和随访时间较短,本研究未对远期疗效进行观察,今后将重视扩大样本数量进行深入研究。

参 考 文 献

[1] 王晓倩,高云,高松. 针灸联合康复治疗对不同程度脊髓损伤患者神经功能的影响[J]. 世界中医药,2017,12(4): 896-898.

[2] 王丽春. 普瑞巴林治疗脊髓损伤后神经病理性疼痛的临床观察[J]. 中国临床研究,2015,28(5):619-621.

[3] 邓聪,老锦雄. 夹脊穴电针治疗不完全性脊髓损伤疗效观察[J]. 山西中医,2012,28(5):30-31.

[4] 杨洸. 中西医结合治疗脊髓损伤后神经痛临床观察[J]. 光明中医,2017,32(3):413-414.

[5] 于生元. 神经病理性疼痛[J]. 中国现代神经疾病杂志,2010,

10(6):597-598.

[6] 李建军,周红俊,孙迎春,等. 脊髓损伤神经学分类国际标准[J]. 中国康复理论与实践,2008,14(7):693-698.

[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,2002:228-229.

[8] Aitken RCB. Visual Analogue Scales(VAS)[S]. 1969.

[9] 张磊,刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表[J]. 中华神经外科杂志,2014,30(1):79.

[10] Lawton, Brody. Activity of Daily Living Scale, ADL[S]. 1969.

[11] 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.

[12] 王颖,谢朝晖,鲁雅琴,等. 曲马多联合电针对神经病理性疼痛大鼠模型的治疗及对脊髓IL-1 β 和IL-10的影响[J]. 中国老年保健医学,2011,9(2):37-39.

[13] 游言文,徐玉英,任秀花,等. JNK信号转导通路在丹参酮II A抗大鼠神经病理性疼痛中的作用[J]. 中医学报,2016,31(6):838-841.

[14] 陈增,洗庆林,刘晓艳,等. 电针督脉经穴治疗脊髓损伤后中枢性疼痛临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(1):150-152.

[15] 刘金辉,易满. 脊髓损伤中医病因病机及认识[J]. 新疆中医药,2014,32(5):116-119.

[16] 樊留博,马利中,王韵. 电针夹脊穴治疗脊髓损伤后中枢性疼痛疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2011,30(3):149-150.

[17] 王希文,孙振丰,王振宇,等. 针刺治疗脊髓疾病继发神经病理性疼痛临床观察[J]. 上海针灸杂志,2013,32(12):1041-1043.

[18] 赵晶,周厚勤,李彦杰. 补肾健髓汤对脊髓损伤康复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,23(23):213-216.

[19] 方洁,张婉涛,刘玲. 加味四物汤治疗神经病理性疼痛体会[J]. 河南中医,2013,33(12):2218-2219.

[20] 杨幸华,阮静,周信杰,等. 中西医结合治疗脊髓损伤后神经性疼痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(31):3455-3456.

(收稿日期 2017-08-02)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

蟾蜍灵对人胶质瘤细胞 U87MG 及其成球细胞增殖和凋亡影响的研究*

刘佳¹ 孔令凯² 孙舒岚³ 李晓曦³ 张桂荣³ 朴浩哲^{3△}

(1. 辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110032; 2. 大连医科大学肿瘤干细胞研究院, 辽宁 大连 116044; 3. 中国医科大学肿瘤医院, 辽宁省肿瘤医院中心实验室, 辽宁 沈阳 110042)

中图分类号: R289.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1933-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.015

【摘要】目的 观察蟾蜍灵对人胶质瘤细胞系 U87MG 及 U87MG 成球细胞增殖和凋亡作用的影响。方法 取对数生长期的 U87MG 细胞,制成细胞悬液,分别向细胞悬液中加入不同浓度的蟾蜍灵,另设 DMSO 作为对照组,MTT 检测细胞存活情况;克隆形成 2 周后,观察不同浓度蟾蜍灵对细胞增殖的影响;蟾蜍灵处理 U87MG 细胞 12 h 和 48 h 后,流式细胞仪检测细胞凋亡情况;Western blot 检测蟾蜍灵处理 U87MG 细胞 48 h 后凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase-3 和 Cleaved-PARP 表达水平;分别用成球培养基和含有蟾蜍灵的成球培养基培养 U87MG 细胞 7 d,显微镜下观察细胞是否成球及其形态、成球体积大小变化和数量变化;成球的 U87MG 细胞加入不同浓度蟾蜍灵 72 h 后,PI 避光染色 1 h,荧光显微镜下观察细胞死亡情况。**结果** 加入蟾蜍灵处理的 U87MG 细胞生存率较空白对照组和 DMSO 组明显下降,24 h、48 h 和 72 h 的 IC₅₀ 分别为 85 nmol/L、34 nmol/L 和 22 nmol/L。蟾蜍灵处理后克隆形成数量低于空白对照组。U87MG 细胞经蟾蜍灵处理后,细胞凋亡比例增加,并存在药物浓度时间依赖性;凋亡相关蛋白 Cleaved-caspase-3 和 Cleaved-PARP 表达量较空白对照组增加;U87MG 细胞在成球培养基中培养后可以成球;加蟾蜍灵干预后,细胞成球体积明显比空白对照组小,且数量减少。PI 染色观察到随药物浓度增加,细胞球死亡比例增加。**结论** 蟾蜍灵可以抑制 U87MG 细胞生长和增殖,并能促进其凋亡;蟾蜍灵可以抑制胶质瘤 U87MG 成球,并能杀伤干细胞。

【关键词】 蟾蜍灵 胶质瘤 凋亡 肿瘤干细胞

Effect of Bufalin on Proliferation and Apoptosis of Human Glioma Cell Line U87MG and U87MG spheroids LIU Jia, KONG Lingkai, SUN Shulan, et al. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, China.

【Abstract】Objective: To study the effects of bufalin on proliferation and apoptosis of human glioma cell line U87MG and U87MG spheroids. **Methods:** The logarithmic growth phase of U87MG cells were used to make cell suspensions. The cells were treated with different concentrations of Bufalin, and a DMSO control group was set up. Cell survival level of U87MG was detected by MTT. The effect of different concentrations of bufalin on cell proliferation for 2 weeks was measured by colony formation. U87MG cells were treated with Bufalin for 12 and 48h, and apoptosis was assessed by flow cytometric analysis using Annexin V and propidium iodide (PI) double-staining. Western blot detected the expression of cleaved-caspase-3 and cleaved-PARP in U87MG cells after treated with Bufalin for 48 h. The U87MG cells were cultured in serum-free medium with or without Bufalin for 7 days. Then whether U87MG cells can be spheroids, the morphology of the cells, the change of the size and quantity of the spheroids were observed by microscope. U87MG spheroids were infected with Bufalin for 72h and stained with PI away from light for 1 hour. Subsequently, cells were visualized by fluorescence microscopy that red fluorescing cells were indicative of cell death. **Results:** The survival rate of U87MG cells which treated with Bufalin were significantly decreased than the control group and DMSO group, and the IC₅₀ of 24 h, 48 h and 72 h was respectively 85 nmol/L, 34 nmol/L and 22 nmol/L. The number of clones treated with bufalin is lower than the control group, and the apoptosis ratio increased with the concentration and time dependent. The expression of cleaved-caspase-3 and cleaved-PARP were higher than control group. U87MG cells maintained in serum-free medium

* 基金项目:辽宁省临床能力建设重大项目(LNCCC-B04-2015)

△通信作者(电子邮箱:pzpy@163.com)

can generate spheroids. The spheroids after treated with bufalin were significantly smaller than the control group, as well as the number of spheroids. PI staining was observed that cell death ratio increased with the increase of Bufalin's concentration. **Conclusion:** Bufalin can inhibit the growth and proliferation of U87MG cells and promote apoptosis. Bufalin can also inhibit and kill the U87MG spheroids.

【Keywords】 Bufalin; Glioma; Apoptosis; Cancer stem cell

胶质瘤是神经系统肿瘤中发病率最高的原发性恶性肿瘤,具有病死率及复发率高的特点,总体预后较差。肿瘤干细胞是肿瘤细胞中的一小部分,这些细胞负责肿瘤的转移能力,并产生耐药性^[1]。如今,虽然经过传统治疗后,部分肿瘤瘤体可以缩小,但多数在治疗后会再次复发,这是由于肿瘤干细胞可以使肿瘤细胞再生所致^[2-3]。因此,寻找杀伤肿瘤干细胞的药物对治疗恶性肿瘤起到至关重要的作用。蟾毒灵是中药蟾酥的主要成分之一,是从中华大蟾蜍或黑眶蟾蜍分泌的毒液中提取的^[4]。蟾酥主要含蟾蜍灵、华蟾酥毒基、酯蟾毒配基 3 种蟾毒单体,具有强心、麻醉和调节血压的作用^[5],并且这 3 种单体都能影响肿瘤细胞周期进程,诱导细胞凋亡^[6],其中以蟾蜍灵的抗癌活性最强,属于强心苷类物质^[7]。强心苷类是强有力的肿瘤生长抑制剂^[8]。因此,近些年蟾蜍灵的抗肿瘤作用机制成为研究热点,结果证明蟾蜍灵对多种肿瘤细胞都有作用,如前列腺癌、肺癌、肝癌、卵巢癌、结肠癌、胶质瘤等^[9-15]。蟾蜍灵在其他恶性肿瘤中作用相对明确,但在胶质瘤上的作用研究较少,对胶质瘤来源的肿瘤干细胞的作用尚无报道。胶质瘤 U87MG 细胞经成球培养基培养后可以成球,而成球后的细胞具有较强的干细胞性质^[16]。本实验旨在观察蟾蜍灵对胶质瘤 U87MG 细胞及其成球后细胞增殖和凋亡作用的影响。

1 材料与方法

1.1 研究材料

人胶质瘤细胞系 U87MG 购自 ATCC 细胞库,由本实验室培养传代;蟾蜍灵购自 Sigma-Aldrich 公司,纯度为 98%,用二甲基亚砜(DMSO)充分溶解后,调整浓度为 16 mmol/L 储存,使用前用细胞培养基稀释成所需浓度。

1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 U87MG 细胞培养于含 10%胎牛血清、1%青链霉素的 DMEM 培养基中,置于 37 °C,CO₂ 浓度为 5%的培养箱中。取对数生长期的细胞待用,细胞每 2~3 日用含 EDTA 的胰酶以 1:3~1:5 传代。

1.2.2 MTT 检测 U87MG 细胞生存率 取对数生长期的胶质瘤细胞系 U87MG 细胞,制成细胞悬液,接种于 3 个 96 孔板中,每孔约 5000 个细胞,100 μL/孔,细胞贴壁后,分别向孔板中加入蟾蜍灵(0、10、20、40、80、160 nmol/L),另外设定 DMSO 对照组,共 7 组。每组实验设立 6 复孔,于 37 °C 培养箱中分别培养 24 h、48 h

和 72 h 后,每孔加入 10 μL MTT 液混匀,培养 3~4 h 后,弃掉培养基,每孔各加 100 μL MTT 专用 DMSO,混匀 10 min 充分溶解结晶后,用双波长测定 490 nm 处吸光度(OD 值)。实验重复 3 次。计算细胞生存率,制作标准生长曲线。

1.2.3 克隆形成观察细胞增殖水平 正常消化细胞后,细胞计数,取每孔约 1000 个细胞铺于 6 孔板,每孔 2 mL,细胞过夜贴壁后,各孔加不同浓度蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L),37 °C 培养箱中培养 2 周左右,待出现肉眼可见克隆时,弃掉培养基,PBS 洗两次,每孔加多聚甲醛 1 mL 固定液固定细胞 15~20 min,固定结束后弃掉固定液,每孔加 1 mL GIMSA 染色液染色 10~30 min 后,用流水缓慢清洗掉染色剂,空气中自然干燥。

1.2.4 流式细胞仪检测细胞凋亡 取对数生长期的细胞,制成细胞悬液后接种于 24 孔板中,1 mL/孔,待细胞贴壁后分别向孔板中加入蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L),置于 37 °C 培养箱中分别培养 12 h 和 48 h 后,用 PBS 小心清洗 1 次,每孔加入 200 μL 不含 EDTA 的胰酶消化细胞,1 min 后加 1 mL 含血清培养基终止消化,轻轻吹打成细胞悬液,1000 r/min 离心 5 min,弃上清。每个样品加 300 μL 的 Binding Buffer 轻轻吹打混匀,加入 3 μL Annexin V 和 3 μL PI 染色,混匀后避光 15 min,300 目过滤网过滤后,应用流式细胞仪检测各组细胞凋亡情况。

1.2.5 Western Blot 检测凋亡蛋白表达水平 向细胞培养基中加入不同浓度蟾蜍灵(0、20、40、80 nmol/L) 48 h 后,提取总蛋白制样。向电泳槽中加入 Running Buffer 浸没胶板。拔掉梳子后向胶板小槽中加样开始电泳。电泳结束后,将夹好的转模板放入电泳槽中,加入 Trans Buffer,盖上盖子冰浴转膜。转膜结束后,NC 膜用丽春红染液染色,铅笔标记 Marker,切膜。用预冷的 PBS 洗去染液。加入 4 mL 封闭液慢摇床上室温封闭 1.5~2.5 h。弃掉封闭液,用预冷的 PBS 洗 1~2 遍,加入一抗稀释液,慢摇床上 4 °C 孵育过夜(12 h)。次日早回收一抗。用预冷的 TBST 洗膜。加入二抗封闭液,常温慢摇床上摇 1 h。弃掉封闭液,再用预冷的 TBST 2 μL 洗 3 遍,最后用 PBS 清洗 1 次浸泡,凝胶成像系统显影。

1.2.6 胶质瘤细胞成球 U87MG 细胞正常消化后,用完全培养基悬浮细胞,1000 r/min 离心 5 min,弃上清,用 DMEM-F12 重悬,再离心 1 次,弃上清,用成球培养

基(无血清 DMEM-F12 培养基、10 ng/mL bFGF、20 ng/mL EGF、2%的 b27)重悬,细胞计数后铺板培养(低黏附孔板)7 d后,显微镜下观察细胞形态。

1.2.7 蟾蜍灵对成球细胞的影响 U87MG 细胞加入含有不同浓度蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L)的成球培养基,置于低黏附细胞培养板中培养 7 d,细胞成球后,电子显微镜下观察细胞成球大小并计数成球数。成球后的细胞球加入不同浓度的蟾蜍灵(0、5、10、40 nmol/L)处理 72 h后,加入 PI(10 μg/mL)避光染色 1 h,荧光显微镜下观察细胞球死亡情况(细胞死亡部分显示红色荧光)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,进行单因素方差分析和 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各时间点蟾蜍灵对胶质瘤细胞 U87MG 生存率的影响

见表 1,图 1。与空白对照组、DMSO 组比较,U87MG 细胞经蟾蜍灵处理后的细胞生存率逐渐下降,并存在时间浓度依赖性,处理 48 h 和 72 h 后的细胞生存率明显低于 24 h 组($P < 0.05$)。

表 1 各时间点蟾蜍灵对胶质瘤细胞 U87MG 生存率的影响(%)

组别	CON	DMSO	10 nmol/L	20 nmol/L	40 nmol/L	80 nmol/L	160 nmol/L
24 h	100.00	97.22	72.34	67.94	62.69	56.99	40.54
48 h	100.00	88.56	61.07	52.98	46.92	39.83	30.54
72 h	100.00	85.05	54.36	45.05	38.19	27.24	19.39

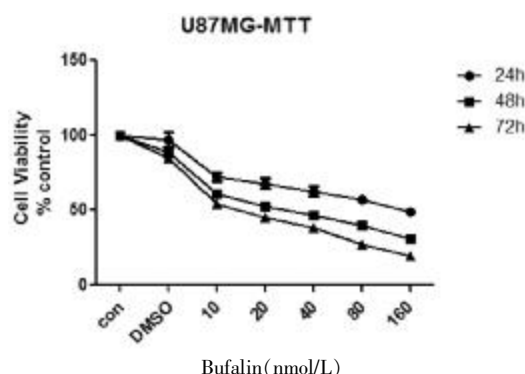


图 1 蟾蜍灵处理 U87MG 细胞后的细胞生长增殖情况

2.2 各时间点蟾蜍灵对胶质瘤细胞 U87MG 增殖的影响

见图 2。蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L)处理 2 周后的 U87MG 细胞增殖作用与空白对照组相比明显被抑制,在 10 nmol/L 蟾蜍灵处理的 U87MG 细胞组就可看到细胞增殖有所减少,在 20 nmol/L 时抑制作用显著。

2.3 各时间点蟾蜍灵对 U87MG 细胞凋亡的影响

见表 2,图 3。蟾蜍灵处理后的胶质瘤细胞 U87MG

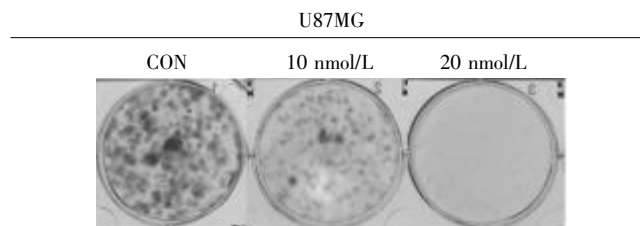


图 2 U87MG 细胞经不同浓度蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L)处理 2 周后,细胞克隆形成情况

早期凋亡和晚期凋亡比例与空白对照组相比均有升高,其中 48 h 处理的凋亡比例高于 12 h 凋亡比例,并与药物浓度呈正相关,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 各时间点蟾蜍灵对 U87MG 细胞凋亡的影响(%)

组别	0 nmol/L	10 nmol/L	20 nmol/L
12 h	3.8	6.1	8.6
48 h	5.0	20.9	46.6

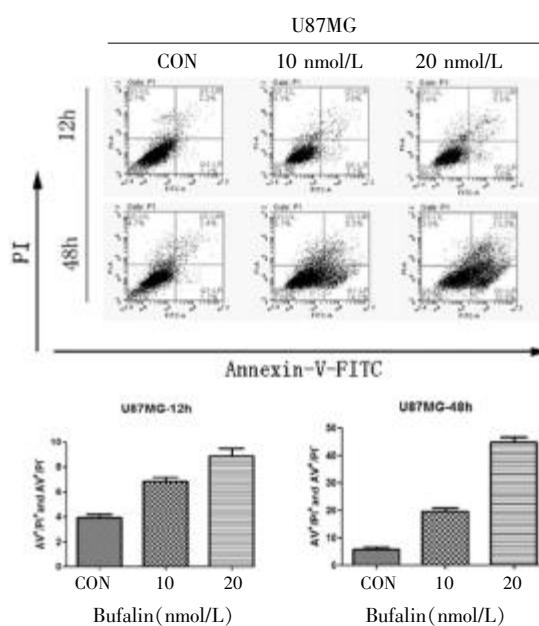


图 3 蟾蜍灵对 U87MG 细胞凋亡的影响

蟾蜍灵(0、10、20 nmol/L)处理 U87MG 细胞 12 h、48 h 后,流式细胞仪检测细胞凋亡情况及细胞的凋亡比例,实验独立重复 3 次,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 蟾蜍灵对胶质瘤细胞 U87MG 凋亡蛋白表达的影响

见表 3,图 4。凋亡蛋白 Casepase-3 的裂解活化表达量在蟾蜍灵 20 nmol/L 时与空白对照组相比有少量增加,而在 40、80 nmol/L 时表达量明显增加;裂解的 PARP 蛋白表达水平同样随蟾蜍灵浓度的增加而增加。

2.5 U87MG 细胞成球

见图 5。U87MG 细胞在普通培养基中正常贴壁生长,而在成球培养基中培养 7 d 后,显微镜下观察到 U87MG 细胞在低黏附的细胞培养板中形成多细胞聚集的球体,悬浮于培养基中。

表3 各时间段蟾蜍灵对胶质瘤细胞U87MG凋亡蛋白表达的影响(%)

组别	0 nmol/L	20 nmol/L	40 nmol/L	80 nmol/L
Caspase-3(35 kD)	1.0	0.95	0.90	0.82
Cleaved-caspase-3(19 kD)	1.0	2.25	7.72	11.17
Cleaved-caspase-3(17 kD)	0.63	0.86	1.84	2.25
PARP(116 kD)	1.0	0.69	0.75	0.57
Cleaved-PARP(89 kD)	0	1.58	1.70	2.21
GAPDH(37 kD)	1.0	0.90	0.84	0.78

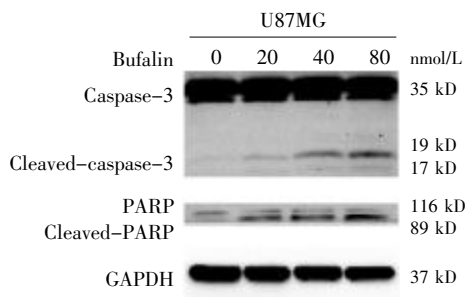


图4 Western blot 检测蟾蜍灵(0、20、40、80 nmol/L)处理U87MG细胞48 h后凋亡相关蛋白Cleaved-caspase-3及Cleaved-PARP的表达水平

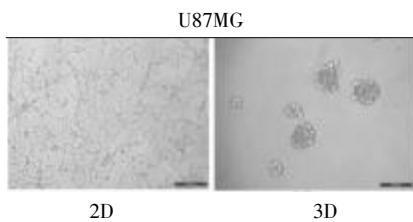


图5 U87MG细胞经成球培养基培养后成球

U87MG细胞在含有成球培养基的低黏附培养板中培养7 d后,显微镜下观察细胞成球(比例尺=200 μm)。

2.6 蟾蜍灵对成球细胞的影响

见图6。U87MG细胞在加入蟾蜍灵(0、5、20 nmol/L)的成球培养基中成球培养7 d,细胞成球体积与空白对照组相比明显减小(取5个视野,测量细胞球大小计算平均值,依次为空白对照组210 μm,5 nmol/L组105.5 μm,20 nmol/L组78 μm),成球数量也有减少;蟾蜍灵(0、5、10、40 nmol/L)处理细胞球72 h后PI染色结果显示,细胞在不同浓度处理后的死亡情况不同,加入蟾蜍灵10、40 nmol/L后的细胞死亡比例与空白对照组及蟾蜍灵5 nmol/L组相比有明显增加,并与蟾蜍灵浓度正相关。

3 讨论

胶质瘤是神经系统中发病率最高的原发性恶性肿瘤,多呈侵袭性生长,与正常脑组织界限不清,手术彻底切除肿瘤组织难以实现^[17],由于血脑屏障的存在,治疗胶质瘤的药物很难起到百分之百的作用,但随着科

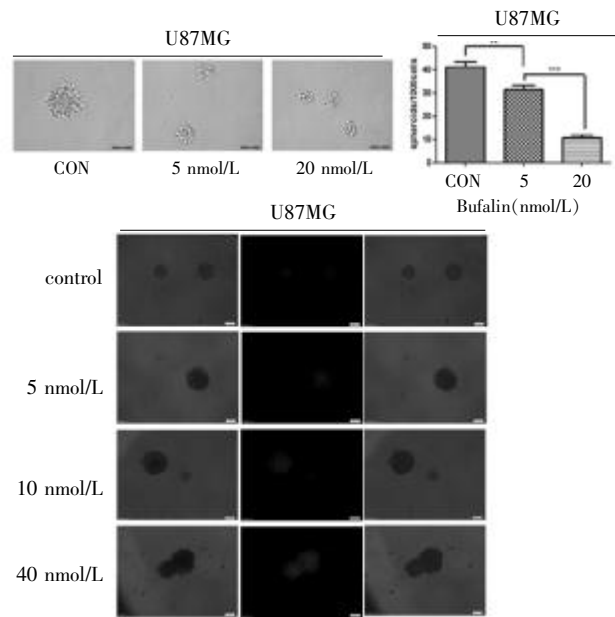


图6 蟾蜍灵对U87MG细胞成球的影响

加入蟾蜍灵(0、5、20 nmol/L)后成球培养5 d后,显微镜下观察细胞球大小(比例尺=100 μm);细胞球数/1000个细胞(** $P < 0.01$,*** $P < 0.001$)。U87MG成球细胞经蟾蜍灵(0、5、10、40 nmol/L)处理72 h后PI染色,细胞死亡部分荧光显微镜下显示红色荧光(比例尺=50 μm)。

技的发展,新的给药途径的出现,未尝不可达到提高局部药物浓度、降低毒性的效果,如从供应肿瘤血液的血管注入药物,提高局部组织药物浓度等^[18],因而,寻求新的具有良好抗胶质瘤作用的药物,仍具有重要意义。近年来中医药在治疗胶质瘤方面取得了一定的进展,特别是中西医结合治疗在提高生存率,改善放疗后的毒副作用方面,显示出其独有的优势。笔者发现中药蟾酥的提取物蟾蜍灵,在多种肿瘤细胞中有明确的抑制作用^[9-15]。有研究表明 Na^+-K^+-ATP 酶很可能是蟾蜍灵抑制肝癌细胞增殖的靶点之一^[19]。蟾蜍灵通过活化ERK通路Raf/MEK/ERK,抑制ERK通路的过度激活,从而抑制食管癌细胞的增殖迁移^[20]。蟾蜍灵在很多肿瘤细胞中作用及机制相对明确,但在胶质瘤上的作用报道较少,有研究报道蟾蜍灵可引起胶质瘤细胞凋亡与自噬,其机制可能是通过Caspase-3及PARP的裂解活化表达、下调Bcl-2蛋白表达、上调Bax蛋白表达、释放细胞色素C来完成的,并提出二者与内质网应激有密切关系^[15]。近年来,有研究证明蟾蜍灵能抑制胰腺癌和骨肉瘤来源的肿瘤干细胞的分化和增殖^[21-23],但蟾蜍灵对胶质瘤干细胞的作用研究还未见报道。

笔者研究结果提示,蟾蜍灵处理胶质瘤U87MG细胞后,细胞生存率明显低于空白对照组及DMSO组,存在浓度时间依赖性,并能抑制细胞增殖,促进细胞凋亡,这与Shuying Shen等^[15]研究结果相符。笔者随后按照先前研究^[24]的方法进行了胶质瘤细胞成球实

验,结果提示胶质瘤细胞可以成球。经过蟾蜍灵处理后,成球体积及数量明显减少;分离出的细胞球经蟾蜍灵处理72 h后,PI染色发现细胞死亡比率与空白对照组相比明显升高,说明蟾蜍灵对胶质瘤U87MG来源的肿瘤干细胞有明显的杀伤作用,并随药物浓度的升高杀伤作用增强。

总之,蟾蜍灵抑制U87MG细胞生长及增殖,并促进其凋亡,对成球后的细胞也有一定的杀伤作用,这为蟾蜍灵在临床治疗胶质瘤提供了新的理论依据,并为胶质瘤的实验研究提供了新的科研思路。

本实验研究存在一定的局限性,到目前为止我们只进行了蟾蜍灵对胶质瘤U87MG及其成球后细胞的杀伤现象研究,对于机制研究尚未进行,另外还尚未在动物模型中开展实验,其临床疗效还有待评估。笔者将在后续的实验继续深入。

参 考 文 献

- [1] Li C, Heidt DG, Dalerba P, et al. Identification of pancreatic cancer stem cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67: 1030-1037.
- [2] Costello RT, Mallet F, Gaugler B, et al. Human acute myeloid leukemia CD34+/CD38- progenitor cells have decreased sensitivity to chemotherapy and Fas-induced apoptosis, reduced immunogenicity, and impaired dendritic cell transformation capacities[J]. *Cancer Res*, 2000, 60: 4403-4411.
- [3] Dean M, Fojo T, Bates S. Tumour stem cells and drug resistance[J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5: 275-284.
- [4] Liang Y, Liu AH, Qin S, et al. Simultaneous determination and pharmacokinetics of five bufadienolides in rat plasma after oral administration of Chansu extract by SPE-HPLC method[J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2008, 46: 442-448.
- [5] Lenaerts C, Demeyer M, Gerbaux P, et al. Analytical aspects of marinobufagenin[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 421: 193-201.
- [6] Zhang DM, Liu JS, Tang MK, et al. Bufotalin from *Venenum Bufonis* inhibits growth of multidrug resistant HepG2 cells through G2/M cell cycle arrest and apoptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 692(1-3): 19-28.
- [7] 陈小义, 韩景田, 王刚. 蟾蜍灵对白血病小鼠的保护作用[J]. *中国药物与临床*, 2015, 5(1): 35-36.
- [8] Wang Y, Lonard DW, Yu Y, et al. Bufalin is a potent small-molecule inhibitor of the steroid receptor coactivator SRC-3 and SRC-1[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(5): 1506-1517.
- [9] Yeh JY, Huang WJ, Kan SF, et al. Effects of bufalin and cinobufagin on the proliferation of androgen dependent and independent prostate cancer cells [J]. *Prostate*, 2003, 54: 112-124.
- [10] Jiang Y, Zhang Y, Luan J, et al. Effects of bufalin on the proliferation of human lung cancer cells and its molecular mechanisms of action[J]. *Cytotechnology*, 2010, 62: 573-583.
- [11] Qi F, Inagaki Y, Gao B, et al. Bufalin and cinobufagin induce apoptosis of human hepatocellular carcinoma cells via Fas- and mitochondria-mediated pathways[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102: 951-958.
- [12] Takai N, Ueda T, Nishida M, et al. Bufalin induces growth inhibition, cell cycle arrest and apoptosis in human endometrial and ovarian cancer cells [J]. *Int J Mol Med*, 2008, 21: 637-643.
- [13] Wang J, Chen C, Wang S, et al. Bufalin inhibits HCT116 colon cancer cells and its orthotopic xenograft tumor in mice model through genes related to apoptotic and PTEN/AKT pathway[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 457193.
- [14] Wang H, Zhang C, Xu L, et al. Bufalin suppresses hepatocellular carcinoma invasion and metastasis by targeting HIF-1 α via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7: 20193-20208.
- [15] Shen S, Zhang Y, Wang Z, et al. Bufalin induces the interplay between apoptosis and autophagy in glioma cells through endoplasmic reticulum stress[J]. *Int J Biol Sci*, 2014, 10(2): 212-224.
- [16] Joana B, Diana M, Luiz G, et al. The expression of connexins and SOX2 reflects the plasticity of glioma stem-like cells[J]. *Translational Oncology*, 2017(10), 555-569.
- [17] Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, et al. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma[J]. *CA Cancer Clin*, 2010, 60(3): 166-193.
- [18] Sathomsuntee S, Rich JN. New approaches to primary brain tumor treatment[J]. *Anticancer Drugs*, 2006, 17(9): 1003-1016.
- [19] Li H, Wang P, Gao Y, et al. Na⁺/K⁺-ATPase α 3 mediates sensitivity of hepatocellular carcinoma cells to bufalin [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(3): 825-830.
- [20] 苏丽宏. Bufalin 对人食管癌细胞 ERK 的影响[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [21] Wang H, Ning Z, Li Y, et al. Bufalin suppresses cancer stem-like cells in gemcitabine-resistant pancreatic cancer cells via Hedgehog signaling[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 1907-1914.
- [22] Chang Y, Zhao Y, Gu W, et al. Bufalin inhibits the differentiation and proliferation of cancer stem cells derived from primary osteosarcoma cells through Mir-148a[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2015, 36(3): 1186-1196.
- [23] Chang Y, Zhao Y, Zhan H, et al. Bufalin inhibits the differentiation and proliferation of human osteosarcoma cell line hMG63-derived cancer stem cells[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(2): 1075-1082.
- [24] Hu L, Sun S, Wang T, et al. Oncolytic newcastle disease virus triggers cell death of lung cancer spheroids and is enhanced by pharmacological inhibition of autophagy[J]. *Am J Cancer Res*, 2015, 5(12): 3612-3623.

(收稿日期 2017-08-08)

肾病 I 号方对单侧输尿管梗阻大鼠 Wnt 通路 Wnt4 和 β -catenin 表达的影响*

林文博¹ 程锦国^{1△} 陈建欧¹ 武亚丹¹ 李 晓²

(1.浙江中医药大学附属温州中医院,浙江 温州 325000;2.浙江中医药大学附属第三医院,浙江 杭州 310005)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1938-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.016

【摘要】目的 研究肾病 I 号方对 Wnt 通路中 Wnt4 和 β -catenin 表达的影响及肾病 I 号方抗肾纤维化的机理。**方法** 雄性 SPF 级 SD 大鼠 108 只,随机分为假手术组、模型组、西药组(盐酸贝那普利)、肾病 I 号方高、中、低剂量组,每组 18 只。假手术组仅游离左侧输尿管,其余 5 组行左侧输尿管结扎术,于术后第 2 天灌胃。各组分别于灌胃后第 7、14、21 天随机选取 6 只大鼠留取 24 h 尿液,检测 24 h 尿蛋白(24 h UP);心脏取血,检测血肌酐(Scr)和尿素氮(BUN);处死大鼠,取肾脏组织行 Masson 染色,光学显微镜下观察肾脏组织病理改变,免疫组化方法观察 Wnt4 和 β -catenin 在肾间质的阳性表达情况。**结果** 模型组和给药组大鼠血 Scr 和 BUN 较假手术组显著升高 ($P < 0.05$),24 h UP 无统计学差异 ($P > 0.05$),Masson 染色示蓝色胶原组织增多,Wnt4 和 β -catenin 表达增加($P < 0.05$)。西药组和肾病 I 号方高、中、低剂量组大鼠血 Scr 和 BUN 较模型组显著降低 ($P < 0.05$),24 h UP 差异无统计学意义 ($P > 0.05$),Masson 染色示蓝色胶原组织减少,Wnt4 和 β -catenin 表达降低($P < 0.05$)。与西药组比较,肾病 I 号方高、中、低剂量组大鼠各检测指标无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 肾病 I 号方可保护肾小管,并可能通过降低肾小管上皮细胞中 Wnt4 和 β -catenin 的表达,减少细胞外基质堆积,从而达到抗肾纤维化的作用。

【关键词】 肾病 I 号方 单侧输尿管梗阻 肾纤维化 Wnt4 β -catenin

Effect of Nephropathy 1st Decoction on Expression of Wnt4 and β -catenin in Wnt Signaling Pathway of Unilateral Ureteral Obstruction Rats LIN Wenbo, CHENG Jinguo, CHEN Jianou, et al. Affiliated Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Wenzhou 325000, China.

【Abstract】Objective: To study the effect of *Nephropathy 1st Decoction* on the expression of Wnt4 and β -catenin in Wnt pathway and the mechanism. **Methods:** The male Sprague-Dawley (SD) rats (108 cases) were randomly divided into the sham-operated group, the model group, benazepril hydrochloride group, high-, med-, low-dose *Nephropathy 1st Decoction* groups (HN, MN, and LN groups), 18 in each group. In the sham operation group, only the left ureter was free; the remaining 5 groups underwent left ureteral ligation, and the gastric lavage was performed on the second day after operation. On days 7, 14, 21, 6 rats in each group were randomly sacrificed. 24 h urine protein (24 h UP), serum blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (Scr) were tested. Also their left surgery renal tissues were collected for pathological examination. The pathological changes of the obstruction renal tissue were examined by Masson staining. The protein expression of Wnt4 and β -catenin was detected by immunohistochemical staining. **Results:** Compared with the sham-operated group, serum levels of BUN and Scr in other groups were increased ($P < 0.05$); there was no significant difference in 24 h UP ($P > 0.05$). Masson staining showed that the number of blue collagen increased, and protein expression level of Wnt4 and β -catenin increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, after the treatment, serum levels of SCr and BUN in rats decreased significantly in other groups ($P < 0.05$); there was no significant difference in 24 h UP ($P > 0.05$). Masson staining showed that blue collagen was decreased, and the expression of Wnt4 and β -catenin was decreased ($P < 0.05$). Compared with benazepril hydrochloride group, there were no significant differences in the in-

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

dexes of high, medium and low dose groups of *Nephropathy 1st Decoction* ($P>0.05$). **Conclusion:** *Nephropathy 1st Decoction* may protect renal tubules, and may reduce the accumulation of extracellular matrix by reducing the expression of Wnt4 and β -catenin in renal tubular epithelial cells, so as to achieve the role of anti-renal fibrosis.

【Key words】 *Nephropathy 1st Decoction*; Unilateral ureteral obstruction; Renal interstitial fibrosis; Wnt4; β -catenin

近年来,慢性肾脏病(CKD)患病率和死亡率不断升高,严重威胁人类生命和健康。最新研究表明,高收入国家的CKD患病率一直在11%左右^[1],我国CKD患病率为10.8%^[2],并且逐年增高。大多数CKD最终都发展为肾脏纤维化^[1],肾纤维化以肾间质中炎性细胞浸润和细胞外基质(ECM)积聚为主要特点,伴肾小球硬化、肾小管萎缩和扩张,肾单位进行性破坏等病变。中医药在预防和治疗肾纤维化上具有明显优势。肾病I号方为温州市中医院自拟方,具有疏利三焦,祛三焦邪浊之功效。临床实践证明,肾病I号方抗肾纤维化体现较好的疗效^[3]。本研究以单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠为研究对象,探究肾病I号方对UUO模型大鼠肾纤维化的改善作用,观察其对Wnt通路中Wnt4和 β -catenin表达的影响。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 108只清洁级雄性健康SD大鼠,体重(200±20)g,购于上海斯莱克实验动物有限责任公司,许可证号:SCXK(沪)2012-0002。

1.2 药物与试剂 肾病I号方(柴胡、黄芩、半夏、白芍、土茯苓、半枝莲、菝葜、漏芦等)经常规煎煮、过滤、水浴蒸发等步骤,浓缩至生药含量分别为0.75、1.5、3g/mL规格,由浙江中医药大学饮片厂炮制中心提供;盐酸贝那普利片(产品批号:X2342,北京诺华制药有限公司);抗Wnt4抗体(abcam);抗 β -catenin抗体(Cell Signaling Technology);Masson染色试剂盒(北京索莱宝生物科技公司);DAB显色试剂盒、超敏二步法免疫组化检测试剂盒(北京中杉金桥公司)。BX51光学显微镜,日本Olympus公司;微量加样枪,德国Eppendorf公司;Coulter AU5800全自动生化分析仪,美国Beckman公司。

1.3 分组与造模 实验大鼠适应性喂养1周后随机分为假手术组18例和造模组90例。实验采取单侧输尿管结扎术建立实验动物模型^[4];称体质量,10%水合氯醛3.5mL/kg腹腔注射麻醉,取右侧卧位,手术区备皮。从背部脊柱距离左侧肋脊角1.5cm处做切口,开腹暴露左侧肾脏,游离输尿管,于约肾盂处和输尿管上1/3处双重结扎,回纳肾脏并逐层缝合。造模组随机分为模型组,西药组,肾病I号方高、中、低剂量组,每组9只。

1.4 给药方法 造模后第2日开始灌胃,假手术组、模型组给予10mL/kg 0.9%氯化钠注射液。肾病I号方

给药体积为10mL/kg。肾病I号方高、中、低剂量分别按照体质量为60kg的成人每日生药剂量的20、10、5倍(灌胃生药剂量分别为3、1.5、0.75g/mL的浓缩液)计算。西药组给予盐酸贝那普利0.8mg/kg(0.08mg/mL)^[5]。每日早晚灌胃各1次。

1.5 标本采集 每组大鼠分别于灌胃第7、14、21日后随机选取6只处死。处死前放入代谢笼中收集24h尿液,记录尿量,离心沉淀后取上清液检测24h尿蛋白。采用10%水合氯醛3.5mL/kg腹腔注射麻醉大鼠,采血针心脏取血3mL,离心后取血清保存于-20℃冰箱。摘取大鼠梗阻肾,去包膜,分切肾组织,一部分于4%多聚甲醛溶液中固定,其余肾脏组织置于液氮速冻保存。

1.6 标本检测 1)血尿生化指标。将收集的24h尿液采用免疫比浊法测24h尿蛋白。心脏取血收集的血液送检至温州市中医院检验科,检测血肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)。2)肾脏病理学检测方法。肾组织经4%多聚甲醛溶液固定24h,常规脱水、透明、浸蜡、包埋,制成3 μ m石蜡切片,按常规方法进行Masson染色,光镜下观察肾组织病理学改变。3)免疫组化检测方法。石蜡切片常规脱蜡水化,双氧水室温静置10min后高压热修复,滴加山羊血清封闭液(室温封闭20min),滴加一抗,抗Wnt4(1:400)、 β -catenin(1:200),4℃过夜。根据超敏二步法免疫组化检测系统滴加二抗,室温静置15min。DAB显色水洗、苏木素复染、脱水、透明、封片。400倍光镜下观察,每张切片随机选取5个非重叠视野,拍照;采用Image Pro Plus 6.0软件对采集图像进行平均累积光密度值(IOD值)分析,以反映Wnt4和 β -catenin表达量。

1.7 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多个样本均数比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著差法(LSD),方差不齐时采用Dunnnett T3检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血、尿生化检测结果比较 见表1,表2。模型组和各处理组大鼠血清Scr和BUN浓度明显高于假手术组($P<0.05$)。西药组和中药组大鼠血清Scr和BUN浓度显著低于模型组($P<0.05$)。肾病I号方高、中、低剂量组之间比较,血清Scr和BUN差异无统计学意义($P>0.05$)。24h尿蛋白各组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 各组大鼠血清 Scr 和 BUN 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Scr($\mu\text{mol/L}$)			BUN(mmol/L)		
	7 d	14 d	21 d	7 d	14 d	21 d
假手术组	17.67±2.08	19.67±2.52	19.33±3.21	5.38±0.61	5.08±0.49	5.78±0.42
模型组	38.00±3.61*	40.00±1.41*	42.67±6.43*	8.42±0.74*	10.89±0.53*	11.73±0.62*
西药组	27.00±5.66 [△]	29.00±3.61 [△]	30.33±4.04 [△]	6.61±0.68 [△]	7.07±0.24 [△]	9.00±0.37 [△]
中药高剂量组	28.33±4.73 [△]	29.00±6.93 [△]	30.67±2.08 [△]	7.38±0.46 [△]	8.54±1.25 [△]	9.42±0.75 [△]
中药中剂量组	27.33±4.16 [△]	28.33±1.53 [△]	31.33±2.08 [△]	7.34±0.29 [△]	8.79±1.12 [△]	9.51±0.34 [△]
中药低剂量组	28.67±2.08 [△]	29.67±2.08 [△]	32.33±1.53 [△]	6.61±0.31 [△]	8.05±1.23 [△]	9.85±0.26 [△]

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

2.2 各组大鼠肾脏组织病理变化 见图 1。Masson 染色结果显示,假手术组肾脏组织仅有微量蓝染胶原组织;

表 2 各组大鼠 24 h 尿蛋白水平比较($\text{mg/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	7 d	14 d	21 d
假手术组	277.6±136.57	493.67±55.37	624.67±78.65
模型组	581.3±131.80	638.50±139.30	881.33±131.80
西药组	326.00±69.30	541.33±335.40	607.67±131.61
中药高剂量组	448.6±215.23	277.33±260.77	478.67±209.48
中药中剂量组	460.0±238.43	338.00±178.55	457.33±223.72
中药低剂量组	338.6±235.77	489.00±346.00	526.33±368.80

而造模组肾脏组织可见大量蓝染胶原组织,且梗阻时间越长,蓝染组织越多,提示肾纤维化进行性加重。与假手术组比较,西药组和肾病 I 号方组肾脏蓝染胶原组织增加;而与模型组比较,西药组和肾病 I 号方组肾脏

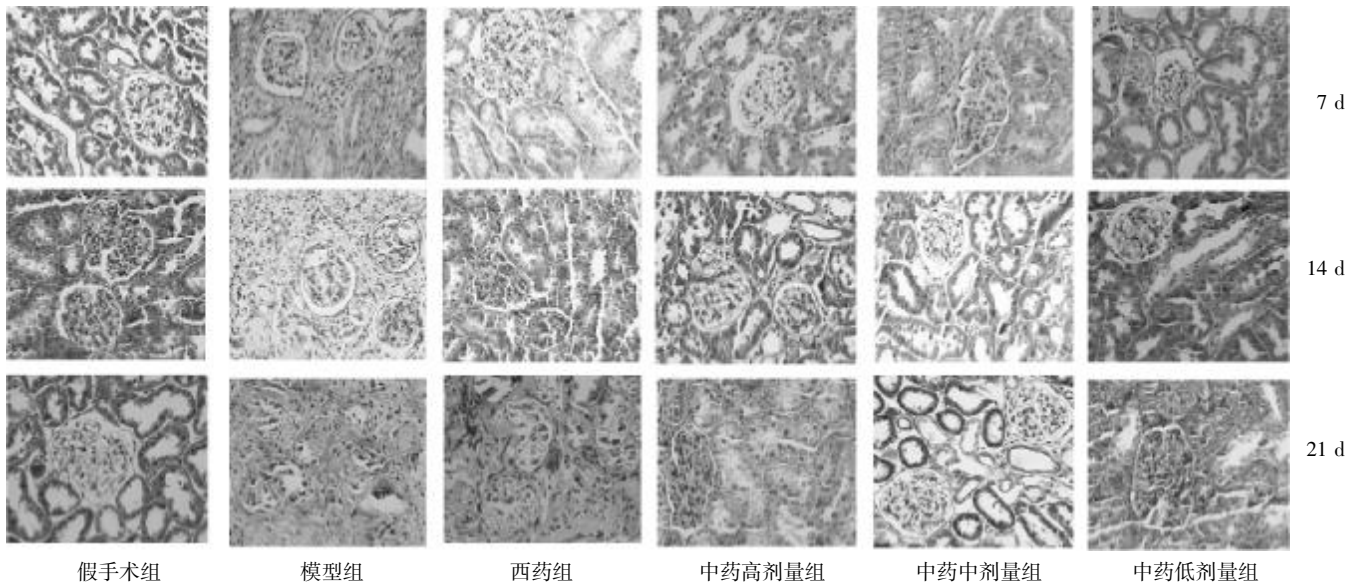


图 1 各组大鼠肾脏组织病理学改变(Masson 染色,400 倍)

组织蓝色胶原纤维减少,说明肾纤维化程度减少。

2.3 各组肾脏组织 Wnt4 阳性表达水平比较 见图 2,表 3。假手术组,Wnt4 在肾组织内不表达或有微量表达。与假手术组比较,各造模组在肾小管上皮细胞胞质和肾小球内 Wnt4 阳性表达量显著升高($P < 0.05$),且

表 3 各组大鼠肾脏组织 Wnt4 和 β -catenin 蛋白在不同时间表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	Wnt4			β -catenin		
	7 d	14 d	21 d	7 d	14 d	21 d
假手术组	18.99±2.60	25.01±3.49	31.97±5.71	11.66±2.73	20.32±8.57	28.79±9.21
模型组	117.37±5.60*	152.35±21.43*	227.94±18.53*	107.71±16.17*	136.85±12.36*	181.70±9.51*
西药组	36.07±4.98 [△]	59.30±9.03 [△]	89.90±19.53 [△]	31.97±3.48 [△]	52.42±9.73 [△]	74.90±6.64 [△]
中药高剂量组	40.94±7.98 [△]	67.20±5.53 [△]	95.68±16.52 [△]	32.23±9.10 [△]	47.19±13.37 [△]	77.48±6.71 [△]
中药中剂量组	47.19±4.96 [△]	73.58±12.39 [△]	90.35±13.18 [△]	32.81±9.91 [△]	53.43±9.20 [△]	76.49±10.06 [△]
中药低剂量组	52.83±9.39 [△]	76.08±11.30 [△]	112.71±12.03 [△]	39.07±6.78 [△]	60.33±7.45 [△]	85.34±10.10 [△]

与中药低剂量组比较, * $P < 0.05$ 。

梗阻 3 周内,梗阻时间与阳性表达量呈正相关。与模型组相比,肾病 I 号方各组和西药组 Wnt4 表达量均有降低($P < 0.05$)。

2.4 各组肾脏组织 β -catenin 阳性表达变化比较 见图 3,表 3。假手术组肾脏组织中可见 β -catenin 的微量表达。与假手术组比较,各造模组在肾小管上皮细胞胞质和细胞核内 β -catenin 表达量明显升高($P < 0.05$),且梗阻时间越长, β -catenin 表达量越多。与模型组相比,肾病 I 号方各组和西药组 β -catenin 表达量均有降低($P < 0.05$)。

3 讨论

肾纤维化是 CKD 进展至终末期肾脏病的主要病理特征和共同通路。其由多种细胞因子介导、多种信号通路转导,导致 ECM 在肾间质大量堆积、肾脏组织结构破坏及功能丧失的病理过程^[6]。近年来研究证实,Wnt 信号通路在纤维化疾病过程中发挥着重要作用^[7-8]。

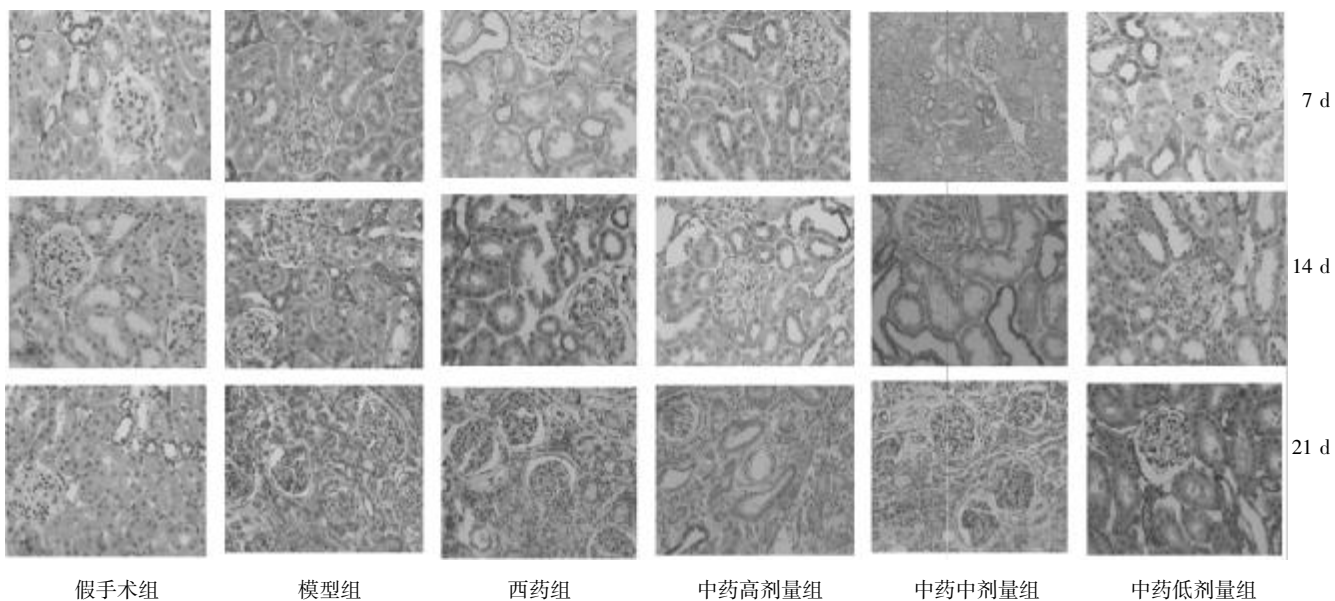


图2 Wnt4 免疫组化结果(400 倍)

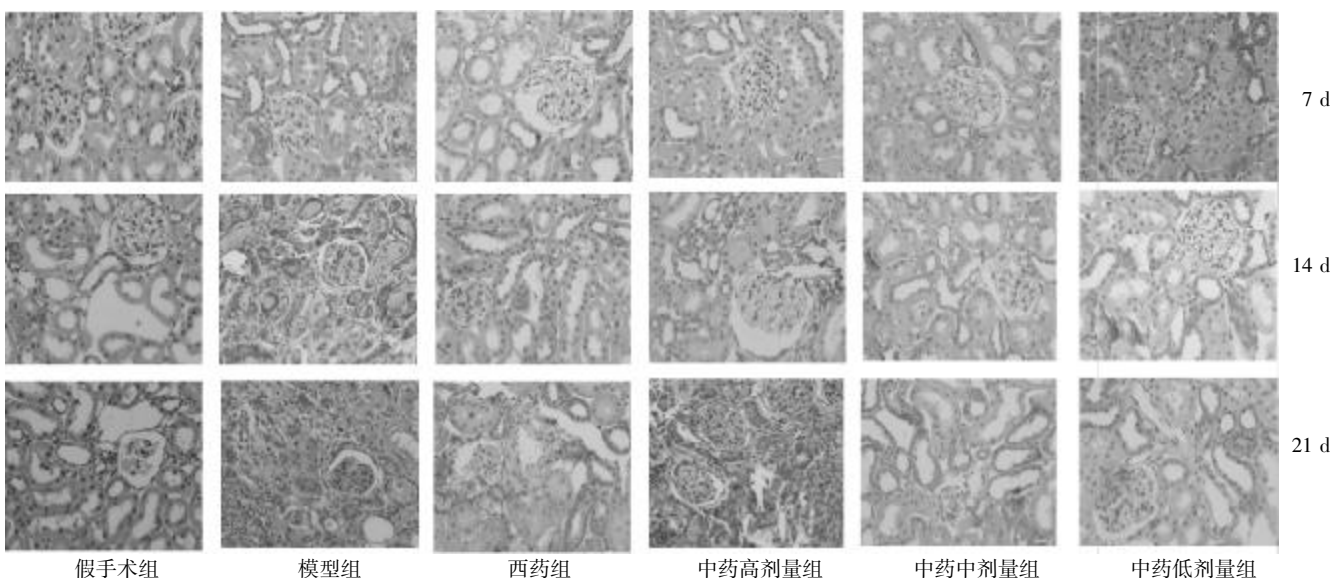


图3 β -catenin 免疫组化结果(400 倍)

Wnt/ β -catenin 通路是 Wnt 信号通路中的经典通路。该通路由分泌蛋白 Wnt 家族、胞膜受体卷曲蛋白(FZD)家族、胞浆内 β -catenin(连环链蛋白)等多种蛋白分子和细胞核内 T 细胞因子(TCF)/淋巴样增强因子(LEF)转录因子家族等组成^[7]。

目前,在多种动物体内发现了包括 Wnt4 在内的 19 种 Wnt 蛋白^[9]。Wnt 信号通路激活使得 Wnt 蛋白异常表达^[10]。Nguyen 等^[11]首次在 UUO 大鼠模型中发现 Wnt4 的表达,并且 Wnt4 与肾纤维化程度呈正相关。同样在 UUO 模型中,Surendran 等^[12]发现在肾脏组织集合管中有 Wnt4 的阳性表达,并且随着纤维化的出现,间质成纤维细胞中 Wnt4 呈现高水平阳性表达,梗阻期间可持续升高 4 周。由此可以推断,肾纤维化的发

生和进行性发展可能与 Wnt4 异常表达有关。在 Wnt 途经中, β -catenin-TCF/LEF 复合体是 Wnt 途经的枢纽。Wnt 信号激活后,Dishevelled 蛋白通过抑制糖原合成激酶 3 β (GSK-3 β)等蛋白形成的 β -catenin 降解复合物的降解活性,使细胞质中游离的 β -catenin 蛋白增多。胞浆中积累的 β -catenin 进入细胞核,与 TCF/LEF 转录因子家族结合,启动下游靶基因的转录^[13-15],激活纤维化相关基因的表达,促进肾纤维化的发生。

肾纤维化可归属于中医学“水肿”“腰痛”“溺毒”等范畴,其病因错综复杂,但根本病机为本虚标实,虚实夹杂。《难经》云“三焦者,水谷之道路”并“主持诸气”;《内经》云,三焦可通调水道,为人体决渎之官。脾肾虚损和湿热、瘀血、浊毒等阻碍三焦通行诸气、运化水液,

使三焦枢机不利;反过来,三焦枢机不利又会损耗人体正气,加重湿热、瘀血等病邪,故以疏利三焦,祛三焦邪浊立肾病 I 号方^[16]。肾病 I 号方为温州市中医院自拟方,以小柴胡汤主药柴胡、半夏、黄芩为君,主入三焦,疏利三焦,调畅三焦气血水液,配以土茯苓、半枝莲清热除湿解毒,菝葜解毒散瘀,白芍扶正补虚,共奏畅三焦枢机、祛三焦邪浊、扶正补虚之功。课题组前期研究表明,肾病 I 号方可下调 IL-6 mRNA 表达,抑制肾小球系膜细胞增殖,进而减少 ECM(主要是 FN)的产生,从而达到抗肾纤维化的作用^[3]。

本研究结果表明,肾病 I 号方可降低肾纤维化大鼠 Scr 和 BUN,降低肾小管上皮细胞中 Wnt4 和 β -catenin 的表达,一定程度上改善大鼠肾脏组织的病理表现,保护肾小管,减少 ECM 堆积,从而达到抗肾纤维化的作用。但肾纤维化的信号通路较多,发生发展的机制复杂,肾病 I 号方对其他信号通路及机制的影响需要进一步探索。

参 考 文 献

[1] Webster AC, Nagler EV, Morton RL, et al. Chronic kidney disease[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1238-1252.
 [2] Zhang L X, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
 [3] 胡振奋,程锦国,董飞侠,等. 肾病 I 号方对大鼠系膜细胞增殖及 IL-6 和 FN 表达的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 21-24.
 [4] Yuan XP, Liu LS, Fu Q, et al. Effects of ligustrazine on ureteral obstruction-induced renal tubulointerstitial fibrosis [J]. Phytother Res, 2012, 26(5): 697-703.
 [5] 罗婷,程锦国,简怡娟,等. 清化固肾排毒方对UUO 大鼠上皮细胞转分化的影响[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(11):

71-78.
 [6] 李明亮,杜洁,戴英波. 肾纤维化信号通路的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(18): 3275-3278.
 [7] 罗婷,董飞侠. Wnt 信号通路在肾纤维化中作用的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志, 2015, 35(2): 301-305.
 [8] He W, Dai C, Li Y, et al. Wnt/beta-catenin signaling promotes renal interstitial fibrosis [J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(4): 765-776.
 [9] Chien AJ, Conrad WH, Moon R. A Wnt survival guide: from fliesto human disease [J]. J Invest Dermatol, 2009, 129(7): 1614-1627.
 [10] Polakis P. Wnt signaling and cancer [J]. Genes Dev, 2000, 14(15): 1837-1851.
 [11] Nguyen HT, Thomson AA, Kogan BA, et al. Expression of the Wnt gene family during late nephrogenesis and complete ureteral obstruction [J]. Lab Invest, 1999, 79(6): 647-658.
 [12] Surendran K, McCaul SP, Simon TC. A role for Wnt4 in renal fibrosis [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2002, 282(3): 431-441.
 [13] Hung H, He X. Wnt/beta-catenin signaling: new (and old) players and new insights [J]. Curr Opin Cell Biol, 2008, 20: 119-125.
 [14] Hertig A, Vefine J, Mougnot B, et al. factors for early epithelial to mesenchymal transition in renal grafts [J]. Am J Transplant, 2006, 6(12): 2937-2946.
 [15] He W, Tan R, Dai C, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 is a transcriptional target of the canonical pathway of Wnt/beta-catenin signaling [J]. J Biol Chem, 2010, 285(32): 24665-24675.
 [16] 王亚辉. 肾病 I 号方总皂苷对单侧输尿管结扎大鼠肾纤维化的影响[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2017.

(收稿日期 2017-05-23)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

论“急性虚证”理论及其在急救临床的应用*(中)

方邦江¹ 孙丽华¹ 卜建宏² 陈 森³ 宋景春⁴ 吴秋成⁵ 黄建华⁶

(1.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2.上海市中医医院,上海 200071;3.上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092;4.南昌大学附属长城医院,江西 南昌 330000;5.长春中医药大学附属医院,吉林 长春 130033;6.复旦大学附属华山医院中西医结合研究所,上海 200031)

中图分类号:R25 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1943-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.017

5 常见“急性虚证”疾病举例

5.1 脓毒症 脓毒症是由感染失控引起的宿主反应导致的危及生命的器官功能障碍。中医古代文献中并无此病记载。但在中医的“伤寒”“温病”“喘病”“关格”“急黄”“血证”“脱证”等病证的发生发展过程中,呈现脓毒症的临床特征。脓毒症早期以外感热病为特征。《伤寒论》云“凡厥者,阴阳气不相顺接,便为厥。厥者,手足逆冷是也”“伤寒六七日,脉微,手足厥冷,烦躁,灸厥阴,厥不还者死”“伤寒发热,下利,厥逆,躁不得卧者,死”。清代叶天士创卫气营血辨证,著《温热论》云“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”。严重脓毒症(继发于感染的急性器官功能障碍)、脓毒症休克(严重脓毒症伴经液体复苏仍难以逆转的低血压状态),以厥脱为主要表现,均为临床急危重症^[5]。本病属于中医“脓毒流注”“疔疮走黄”“热毒内陷”等病证范围。基本病机是正虚毒损、毒热、瘀血、痰浊壅滞脉络、气机逆乱、脏腑受损,其发生主要责之于正气不足,邪毒尤盛,内侵化热,毒热炽盛,耗气伤阴;正气暴虚,毒邪内蕴,内陷营血,络脉气血营卫运行不畅,导致毒热、瘀血、痰浊内阻,壅滞脉络,进而各脏器受邪而损伤,引发本病。根据其临床表现可分为虚实两类:病变的初期以实证为主,表现为“正盛邪亦盛”的病理变化;随着病情的不断深入发展病变表现为“虚实夹杂”的复杂证候;极期突出在“正衰邪盛”及“正衰邪衰”的状态,由脏器的功能失调最终发生“脏器衰竭”的局面;恢复期多表现为正虚邪恋的状态。

脓毒症常见的“急性虚证”病因病机是外感六淫、戾气、虫兽、金刃、毒物等侵袭机体,正邪交争,耗伤正气,邪毒阻滞,正虚邪实,气机逆乱,脏腑功能失调。

脓毒症的发生主要责之于正气虚弱,邪毒入侵,正邪相争,入里化热,热毒炽盛,耗气伤阴;正气不足,毒邪内蕴,内陷营血,络脉气血营卫运行不畅,导致毒

热、瘀血、痰浊内阻,瘀滞脉络,进而令各器官受邪而损伤,引发本病。其基本病机是正虚毒损,毒热、瘀血、痰浊瘀滞脉络,气机逆乱,脏腑功能失调,邪实未去,正气已虚;病机特点为本虚标实。

5.2 多器官功能障碍综合征 多器官功能障碍综合征(MODS)是指机体受到严重感染、严重创伤、严重烧伤、休克等打击后,在相关急性致病因素所致机体原发病变的基础上,相继引发2个或2个以上器官同时或序贯出现的可逆性功能障碍的临床综合征^[1]。其恶化的结局是多器官功能衰竭(MOF)。MODS具有高发病率、高病死率、高耗资和持续增加的特点,是当前重症患者中后期死亡的主要原因。MODS和MOF是当前重症医学所面临的重大挑战。随着现代危重医学科学技术的进步与发展,使MODS/MOF危重患者的生存时间不断延长,MODS/MOF是20世纪70年代以后出现的新课题。中医学历代医书中没有相应的固定病名论述,故直接使用“多器官功能障碍综合征”这一病名。历代文献相关证候表现散见于如“喘促”“关格”“虚劳”“厥证”“脱证”“急性热病重症(温病、伤寒变证)”等论述中,与“亡阴亡阳”“闭脱并见”“气血俱衰”等脏气衰败而导致的“急性虚证”的逆传危候多有相似之处。MODS常见的“急性虚证”病因病机有以下几种^[1]。

1)外感或内生邪毒、外感热毒、暑湿、疫戾之邪,或毒邪直中,或误治内陷,发生变证,或内生邪毒,正邪交争,邪热内盛而耗气、伤津、动血,邪气严重可遏阻经脉,从而导致气机郁闭逆乱,邪盛正衰,络脉瘀滞,气虚阴伤阳损,伤及脏真而引发MODS。2)严重创伤、严重烧/烫/冻伤、大手术、急性药物或毒物中毒。此类原因多直接伤及气血津液阴阳,造成正气大亏,痰水瘀血内生,脏腑间丧失其本来的生克平衡,出现乘侮逆乱,耗伤脏真,阻滞经脉,引发MODS。3)各种原因导致的猝死复苏后正气严重亏虚,阴阳不相包涵,渐致阴阳将离的脱证,或阴阳暴然离决而气不得接续而呈现

临床死亡,经心肺复苏得以阴阳继相维持的,多接近孤阴孤阳状态下的生化顿失,阴阳初得续时必有邪气滞留,气机逆乱,脏真受损,引发 MODS。

5.3 休克 休克又称急性循环衰竭,是指各种原因导致机体有效循环血量明显下降,引起组织器官灌注不足,细胞代谢紊乱和器官功能障碍的临床病理生理过程,它是一个由多种病因引起的综合征。临床常表现为:意识障碍、呼吸表浅、肢体湿冷或皮肤花斑、尿量减少、血压下降等。临床上各种急危重症均可出现休克。休克在中医学里的记载可溯于中医“脱证”的论述^[15]。“脱”之名源自《灵枢·血络论》篇。《景岳全书·厥逆》云“气并为血虚,血并为气虚,此阴阳之偏败也。今其气血并走于上,则阴虚及于下,而神气无根,是即阴阳之气相离之候,故致厥脱而暴死”。清·吴鞠通进一步认识到温热病出现厥脱则预后不良,如《温病条辨》九十七条云“春温内陷,下痢,最易厥脱”。休克的“急性虚证”常见病因病机有以下几种。1)外感六淫。外感六淫邪气,尤其是火热暑邪,最易炽盛猖獗而耗散正气,亡竭津液而致脱证,本证多见于感染引起的分布性休克。2)脉络受损。外伤或脏腑病变导致的脉络受损,血溢脉外,量多不止,亡失阴血,气随血脱失精而致脱证,本证多见于外伤失血引起的容量不足性休克。3)大汗大下。病邪势盛,或正气不固,或过用发汗吐下,致使津液亡失,气无所载而致脱证,本证多见于各种原因脱水引起的容量不足性休克。4)情志刺激:大怒、大恐、惊恐、疼痛等强烈刺激亦可导致脱证。本证多见于分布性休克。

5.4 脑出血 脑出血据其症状和体征一般可归属于中医学“中风”范畴^[2]。有关脑出血认识的记载可追溯到《黄帝内经》,如《素问·生气通天论》中描述“大怒则形气绝,而血菀于上”、《素问·调经论》云“血之于气并走于上,使人大厥”。脑出血发生固然与积损正衰有关,但大多数脑出血患者先实后虚,因实致虚,甚至导致阳气欲脱的危急虚候。引起脱证,其主要的“急性虚证”病因病机为:阳浮于上,阴竭于下,阴阳有离决之势,正气虚脱,心神颓败,故见突然昏仆,不省人事,目合、口张、鼻鼾、手撒、舌痿、二便失禁等五脏败绝之危症。呼吸低微,多汗不止,四肢厥冷,脉细弱而微等均是阴精欲绝,阳气暴脱之症。治宜益气回阳、救阴固脱。

笔者十分推崇王清任及其创立的补阳还五汤,补阳还五汤重用黄芪,常用至 150 g,甚或更大剂量。对于气虚者,若煎水代茶,疗效亦佳。黄芪具有双向调节血压的作用,临床用量小时为升血压,重用黄芪则降血压,故笔者建议不必拘于血压高低,辨证为气虚者,大剂量用之,必获良效。针对中风病导致快速的元气耗损,笔者提出了以大量人参复元醒脑治疗脑出血的方法,取得良好的临床疗效。进一步印证了脑出血的“急性虚证”理论的可靠性。

5.5 猝死 猝死(即卒死)是指各种内外因素导致心之脏真脏器受损,阴阳之气突然离决,气机不能复返,心搏接近停止跳动或刚刚停止跳动而表现为发病疾速,忽然神志散失,寸口、人迎、阴股脉搏动消失,呼吸微弱或绝,全身青紫,瞳仁散大,四肢厥冷等一系列临床病象的危重疾病。猝死之名始见于《灵枢·五色》,该书云“人不病而猝死,何以知之?黄帝曰:大气入于脏,不病而猝死矣”。葛洪《肘后备急方·猝死论》云“猝死……皆天地及人身自然阴阳之气,忽有承离否隔,上下不通,偏竭所致”。

猝死相当于现代医学的心跳呼吸骤停,即心脏射血功能的突然停止,临床上表现为心音消失、脉搏不能触及,血压测不出,呼吸不连续,甚至停止,瞳孔散大,意识丧失。本病短时间内可致死亡,预后极差,是对生命具有极大危害的突发急危重症^[10]。

猝死心脏骤停属中医学“卒死”范畴,是指各种内外因素导致心、肺、脑等重要脏器受损,阴阳之气突然离决,气机不能复返的危象。“卒死”之名始见于《灵枢·五色》,该书云“人不病卒死,何以知之?黄帝曰:大气入于脏腑者,不病而卒死矣”。晋·葛洪《肘后备急方》云“卒死……皆天地及人身自然阴阳之气,忽有乖离否隔上下不通,偏竭所致”。其病因病机为邪实气闭。瘀浊内闭心脉,或气逆血冲致心神大乱或伏遏不行,开合之枢机骤停,脑髓突被痰瘀、邪毒所闭,脑气与脏真之气不相顺接,枢机闭塞,气道为异物梗阻,肺气内闭而衰绝等,均导致心气骤损、肺气耗散、脏腑气机阻隔,升降之机闭塞,伏而不行,气息不用,神机化灭而发生猝死。从中医临床角度来看,其基本病机为气机逆乱,出入闭阻,阴阳之气相互离决。病机有虚实之分,病位主要在五脏(心肝脾肺肾)。常见的猝死“急性虚证”的病因病机有以下几个方面。1)七情内伤。七情内伤,气逆为病,以因大怒而猝死者多。若所愿不遂,肝气郁结,肝气上逆,或大怒而气血并走于上等,以致阴阳之气不相维系。2)瘀血阻滞:血总统于心,化生于脾,藏受于肝,宣布于肺,施泄于肾。五脏功能障碍,气机运行失常,都能导致瘀血内生。瘀血内阻,闭阻经络,瘀塞心窍,使营卫不通,加之情志刺激,阴阳气血突然离决而形成猝死。3)痰邪内伏。多见于形盛气弱之人,嗜食酒酪肥甘,脾胃受伤,运化失常,以致聚湿生痰,痰阻中焦,气机不利。如遇恼怒气逆,痰随气升,清阳被阻,心窍为之蒙蔽,神机失用则可发为本病。4)亡血伤津:如因大汗吐下,气随液耗,或因创伤出血,或产后大量失血等,以致气随血脱,阳随阴消,神明无主,均可出现猝死。5)外邪侵袭。感受六淫或秽恶之邪,使气机逆乱,阴阳之气难以接续,即可发为猝死。此即《素问·缪刺论》“邪客于手足少阴、太阴、足阳明之络……五络俱竭,令人身脉皆动,而形无知也,其状如尸,或曰尸厥”。六淫致死,其中

以中寒、中暑导致元气耗伤、阳气暴脱比较多见。总之,无论外感内伤,均导致机体的急性阳气暴脱,进而发生猝死是其共同的发病机制。

5.6 急性左心衰 急性左心衰在中医学归属“暴喘”“心水”“心衰”等病范畴,是指心体受损,脏真受伤,心脉“气力衰竭”,无力运血行气所导致的常见危重急证^[1]。主要有外邪侵袭、过度劳倦或久病伤肺、情志失调、饮食不节等内外二因交互作用于心体,造成心体受损,心气衰耗,血脉失用而成。病机以心阳虚衰为本,每因感受外邪、劳倦过度、情志所伤等诱发。病变脏腑以心为主,涉及肝、脾、肺、肾,同时与气(阳)、血、水液关系密切。病性为本虚标实、虚实夹杂。虚证以气虚、阴虚、阳虚为主,重则为气脱、阴脱、阳脱,造成心之阳气日渐耗损,心之运血行脉之功受累,发生心衰;实者为痰饮内停、瘀血内阻,甚则寒水射肺、水气凌心,均可导致心体受损,心之“气力衰竭”而成心衰。国医大师颜德馨认为心衰是本虚标实之证,与气血失常关系密切,“气为百病之长,血为百病之胎”,心衰的病机观点是心气阳虚,心虚瘀阻。在临床上将心衰分为心气阳虚、心血瘀阻^[3]。心气阳虚为主者,温运阳气是重要法则;心血瘀阻为主者,行气活血是关键。治疗以麻黄附子细辛汤加减,佐活血化瘀,行气益气等药味为主,畅利气机,净化血液,具扶正祛邪、固本清源的作用,具备多方面的双向调节功能的作用。

5.7 外感热病 外感热病是感受六淫之邪或温热疫毒之气,导致营卫失和、脏腑阴阳失调,出现病理性体温升高,伴有恶寒、面赤、烦躁、脉数等的一类外感病证,是发热时人体对于致病因子的一种全身反应。外感高热主要见于急性感染性疾病、急性传染病等,多属卫气同病之候^[4]。“毒”“疔”是外感发热的致病因素,晋·葛洪重点论述了“毒”“疔”的概念,认为“毒”“疔”与“六淫”不同,“不能如自然恶气治之”。提出了“疔”具有传染性丰富了中医学“毒”的范围。外感热病主要病理特点是伤阴耗血,导致“急性虚证”。邪自内发,病初即见里热证;病情复杂多变,易闭窍、动风、动血;易耗伤阴液,后期多肝肾阴伤。如温热病邪病位深而邪热重,故极易耗伤阴液。初起可见烦渴、尿短赤、便秘等症;病程中阴伤见症突出,病程后期,多耗伤肝肾之阴,出现低热、颧赤,口燥咽干,神倦,或手足蠕动,舌干绛而萎缩,脉虚等症。正气素虚,无力束邪,毒邪入血,弥漫血络而为毒瘀证;阻格阴阳为厥为脱;衰耗脏气易伤及心阳,造成心之“气力衰竭”,而发心衰、心悸等证。

笔者认为,外感热病应以六经、卫气营血及三焦统一的辨证体系为基础,突破原有的辨证理论框架,构建更加全面的“外感热病三维辨证观”非常必要。据临床观察,外感热病的证候及其病理变化都是由病期、病位和病性三大基本要素组成。病期反映的是外感热病疾

病过程中各个层次或阶段,其体现出一一般外感热病发展过程中的顺序和规律,可划分为卫分期、气分期、营血分期、正衰期、恢复期;病位指的是病变所在部位,反映了邪正相争的主要场所,一般会出现此部位功能失调的一系列证状,大致可分为邪在肌表、邪在半表半里、邪在脏腑、邪恋经络;病性是指病变的性质,包括了病变的正虚邪实状况、寒热属性以及病邪性质等,笔者提出的“外感热病三维辨证观”学术思想得到其他学者的印证。在治疗外感热病过程中,立足于病期、病性及病位的外感热病三维辨证方法,提倡“从风立论”,表里双解,养阴生津,顾护胃气,并善用虫类药物,疗效颇佳。治疗包括传染病在内的感染性疾病的“脓毒症”,意在“早期截断,防治传变”;经临床证明,对“禽流感”“猪流感(H1N1)”“非典”等有明显疗效^[5]。

5.8 暴吐 暴吐是指邪毒犯胃,胃气不宁,暴逆上冲而引起的急性呕吐的病证。国医大师张镜人认为暴吐病是夏秋二季多发病、常见病^[3]。炎暑之际,人体内正处于外盛内衰的生理状态。所谓内衰者,是言阴气盛于内,阳气弱于中,脾胃为中气之源,因中阳外趋,中气随之也外达,造成外强内弱的生理状态。在此状态下,邪毒容易内侵为病。外有所感,内邪招引外邪内入,致使胃乏腐熟下降之功,脾失磨化上升之能,引发升降功能障碍,运化功能呆滞,中焦痞塞,毒邪内逆,激惹胃气上逆而成暴吐之疾。因此治则拟温中和胃,降逆止呕法。总之,不论外感寒湿秽浊之气,抑或猝受暑热疫毒之邪,一旦壅迫胃腑,失却和降,即可夹食夹痰上逆外涌为患。暴吐后,短时间大量失液而阴竭,导致气随液脱,阳无以附而亡阳。然暴吐既为势急之呕吐,无疑更多的是因于邪实,少数才因于正虚,正如《景岳全书·呕吐》所说“所谓邪者,或暴伤寒凉,或暴伤饮食,或因胃火上冲,或因肝气内逆,或以痰饮水气聚于胸中,或以表邪传里聚于少阳、阳明之间,皆有呕证,此皆呕之实邪也;所谓虚者……必胃虚也”。

5.9 暴泻 暴泻是以突然暴迫下注如水,腹痛肠鸣,甚或抽搐、厥脱为主要临床表现的一类疾病^[4]。四季皆可发病,但以夏秋季节多见。病因病机不外乎外感湿邪,或饮食内伤,或由脾肾虚寒,脾胃运化失权,大肠传导失职,水谷与糟粕混杂而下,发为暴泻。暴泻病位在脾胃和大肠、小肠,与肝肾关系密切。病性以邪实为主^[9]。暴泻后,短时间大量失液而阴竭,导致气随液脱,阳无以附而亡阳。国医大师邓铁涛认为暴泻病位在中焦脾胃,因脾胃损伤,不能转输水谷,致使脾胃成为受邪之官,毒生之所,又是邪毒转移之枢^[3]。中气虚不能束邪,邪毒下注于大小肠,潜藏于肠内之脂膜,成为发病之源。就其并行而论,多以实者为要,但亦有虚中夹实者。治疗上拟定理脾、和胃、分利清浊、止泻保津、固气防脱等治法。

5.10 急性出血 急性出血是指出血量较大, 出血势较急, 以及有广泛出血倾向的一类血症^[8]。本病发病急, 病情重, 病情变化迅速, 并发证多(常见血脱、窒息等), 不及时处理可危及生命。临床上急性出血主要见于咯血、呕血、便血。急性出血属中医“血症”范围, 乃血液不循常道, 上溢于口鼻诸窍, 下泄于二阴或渗出于肌肤所形成的疾患。早在《内经》中就有“血溢”“血泄”等记载。

咯血属中医学“血症”之“咳血”范畴, 是因损伤肺及气道脉络而引起痰血相兼、唾液与血液同出的病证。肺为娇脏, 脏腑之华盖, 喜润恶燥, 喜清恶浊, 不耐寒热。内外之邪扰肺, 肺气上逆则为咳, 损伤肺络血溢脉外则为咳血。与肝脾密切相关。国医大师朱良春推崇仲景“柏叶汤”合刘鸿恩“独梅汤”化裁治支扩咯血、或肺癆咯血急证, 其用药特点为“温不伤阴”。朱老认为风心之咯血, 一方面是气虚不能帅血归经, 一方面是瘀阻而新血难守。虚实错杂, 殊难措手。选唐容川氏治“瘀血乘脾, 喘逆喘促”之“参苏散”加味, 消瘀宁络治咯血, 益气固本寓其中, 每收速效^[12]。

呕血属中医“血症”中“吐血”范畴, 是血由胃而来, 经呕吐而出, 颜色黯红或咖啡色, 多夹有食物残渣, 并常伴有脘肋胀闷疼痛的病证。呕血主要属脾胃病变。胃为水谷之海, 多气多血之腑, 脾主运化统摄。病因多与外感病邪、饮食不节、情志不和、劳倦过度、脾胃虚弱等因素均可使胃的脉络损伤, 而见吐血。若失血甚则气血不足, 可见神疲乏力, 头晕心悸等, 倘若出血量大, 可致气随血脱, 乃见昏厥、汗出肢冷等危象。国医大师邓铁涛认为上消化道出血证候辨证时首分虚实, 实证为火热气盛, 胃络受损, 迫血妄行; 久病多虚, 失血失液过多, 气随血脱, 阳气虚衰, 气虚不摄^[13]。

“便血”属于中医“血症”范畴。便血的基本病机为外感湿热、饮食不节、情志失调、劳倦内伤等导致胃肠积热、胃肠脉络受损, 或瘀血阻络、血不循经, 或气不摄血, 血液下溢入肠道由肛门排除体外^[6]。

总之, 急性出血的病因病机有虚实之别, 实证责之于各种原因导致的火热熏蒸, 迫血妄行, 虚证责之于气虚不摄, 血溢脉外, 以及阴虚火旺, 迫血妄行。实证和虚证虽各有不同的病因病机, 但在疾病发展变化的过程中, 又常常发生实证向虚证的转化。往往疾病的早期多表现为火盛气逆, 迫血妄行之实证, 但反复出血则会导致阴血亏损, 虚火内生; 或因出血过多, 其无所附, 以致气虚阳衰, 不能摄血。另外出血之后, 离经之血不能及时排出体外, 留积体内而为瘀血, 瘀血又妨碍新血的产生和气血的正常运行, 形成瘀血致血虚, 血虚加重瘀血的恶性循环。

5.11 中暑 中医认为中暑是在长夏季节感受暑热之邪, 伤津耗气而骤然发生的以高热、汗出、烦渴、乏力或

神昏抽搐等为主要临床表现的一种急性热病。对暑病的论述始于《素问·刺志论》, 称之为“伤暑”。发病具有明显的季节性, 多发于长夏季节。病因病机乃外感暑热之邪, 内兼正气虚弱, 正邪相争而成。轻者耗气伤津, 气津两伤; 重者可致暑热内闭, 或内陷心包, 蒙蔽心神, 或暑热乖张, 引动肝风, 或暑热伤阴, 阳亢风动, 发为暑风。病位在肺、心与心包络, 累及肝、脾、肾诸脏, 病性虚实夹杂, 既有暑热内盛, 又有气阴两虚。

5.12 小儿肺炎喘嗽 肺炎喘嗽是小儿时期常见的肺系疾病之一。重证肺炎喘嗽又被称之为肺炎喘嗽变证, 在病程中突然出现面色苍白或青紫, 呼吸浅促, 甚而神昏抽搐, 是肺炎喘嗽的急危重证, 发病较急, 来势凶猛, 迅速出现心阳虚衰、内陷厥阴证候, 常可危及患儿生命。本病四季皆有, 而以冬春两季尤为多见, 好发于婴幼儿, 年龄越小发病率越高, 病情越重。肺炎喘嗽的外因责之于感受风邪, 内因责之于小儿肺脏娇嫩, 形气未充。主要病机是外邪袭肺而致肺气闭塞, 病理产物是痰热。其病位在肺, 但与他脏互有关联, 特别是肺炎喘嗽之重证的病理演变可累及脾、心、肝。若热邪炽盛, 热从火化, 内陷厥阴, 则出现邪热内迫肝经, 内陷心包之实证。若正不胜邪, 肺气闭塞, 则心血瘀阻, 心失所养, 心气不足, 而致心阳虚衰之虚证。同时心阳不振则血脉不得温运, 亦会加重血瘀和肺气闭塞, 病理上的恶性循环最终会导致阳气暴脱^[7]。

5.13 崩漏 崩漏是指由于冲任不固, 不能制约经血而引起的妇女不在行经期间, 阴道突然大量出血, 或淋漓出血不断者。一般来势急, 突然出血, 量多者, 称之为“崩”; 来势缓, 出血淋漓, 量少者, 称之为“漏”^[6]。两者在疾病发展的过程中常常相互转化, 呈现崩漏交替, 缠绵难愈, 为妇科临床常见的急重证。崩漏的发病机制主要是冲任不固, 不能制约经血, 胞宫蓄溢失常, 经血非时而下。崩漏病因有血热、肾虚、脾虚、血瘀等, 但由于损血耗气, 日久均可以转化为气血两虚或气阴两虚, 或阴阳俱需, 失血过多则气随血脱。无论病起何脏, 但其本在肾, 即“四脏相移, 必归脾肾”, “五脏之伤, 穷必伤肾”。崩漏发病机制复杂, 病程较长, 常是因果相干, 气血同病, 多脏受累。

5.14 毒蛇咬伤 毒蛇咬伤是指被毒蛇咬伤后, 蛇毒侵入机体引起的一种急危重证^[17]。该病起初在肌肤, 但可迅速侵袭神明、营血、脏腑, 造成严重的全身症状, 甚至死亡。中医学认为蛇毒系风火二毒, 风者善行数变, 火者生风动血, 耗伤阴津。风毒偏盛, 每多化火; 火毒炽盛, 极易生风。风火相煽则邪毒鸱张, 必客于营血或内陷厥阴、或闭肺或伤肾, 导致急性的正气虚损, 形成严重的全身性中毒症状。

(未完待续)

刘建秋教授从体质论治支气管哮喘*

李美霞¹ 李竹英^{2△}

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

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1947-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.018

【摘要】 支气管哮喘是难治性疾病之一,病程迁延难愈,反复发作。刘建秋教授认为治疗支气管哮喘,除发作期的祛邪治疗外,更应重视缓解期的扶正治本,并指出缓解期以正虚为主,其治疗,从根本上即为调控患者体质的偏颇,因人而异,从本而治,以减少或预防哮喘发作。

【关键词】 支气管哮喘 刘建秋 体质 治本

刘建秋教授为黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科主任医师,硕士、博士研究生导师,第5批全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师,中国中西医结合学会呼吸专业委员会委员,从事40余年的临床、教学、科研工作,临床经验丰富,尤其擅长治疗支气管哮喘,见解独特,疗效好。笔者有幸师从刘建秋教授学习,故将其治疗哮喘临床经验总结如下,以供参考。

1 病因病机

1.1 宿痰伏肺 支气管哮喘^[1]属于中医学“哮病”范畴,是由内伏之痰,遇感而发,痰随气升,气因痰阻,相互搏结,壅塞气道,肺失宣降,肺气上逆所致的发作性疾病。《丹溪心法》^[2]首创哮喘病名,有“哮喘必薄滋味,专注于痰”,认为本病病理因素以痰为主。刘师认为,宿痰伏肺为哮病夙根,且贯穿疾病的始终,是哮病反复发作、迁延难愈的根源。痰是津液在体内运化输布失常停聚于体内的病理产物,脏腑的气化功能正常则是水液正常代谢的保障。外感六淫,或七情内伤,或饮食不节,或病后体弱等,导致脏腑气机失调,气化不利,水液停聚则生痰。其中主要相关脏腑为肺脾肾,肺脾肾与体内水液代谢密切相关。“肺主行水”,肺失宣降,津液不布,水道不利,则聚水而生痰;“脾为生痰之源”,脾主运化水液,脾失健运,水湿内生,凝聚生痰;《诸病源候论》有“劳倦之人,脾胃虚弱,不能克消水浆,故为痰饮也”^[3]。“肾主水”,肾阳不足,则水液不得蒸化,停聚生痰。《医贯》说“肾阴虚弱,津液不降,败浊为痰”^[4]。痰由水液代谢失常而成,性重浊黏腻,表现为病势缠绵,迁延难愈,故痰伏藏于肺,则为哮病发病的夙根。

1.2 “内伤外感,本虚标实”成喘 清代中医学家李用粹认为“内有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合闭拒气道,搏击有声发为哮”^[5]。哮病的病因复杂,多由外感六淫、内伤七情、久病体虚所致,病机变化多端,多责于邪气壅肺、气失宣降及精气不足、肺肾出纳失常。刘师认为哮喘的病因以肺、脾、肾虚不足为本,以风、寒、热、痰、瘀为标,发作期以实证表现为主,缓解期则以虚证表现居多。哮喘患者素有宿痰内伏,多为肺、脾、肾诸脏阳气虚损有关。如现代医学家朱佳认为,哮喘以风、痰为标,病机关键为气郁、气逆,病在肺,涉及脾、肾、心、肝,而以肝郁不解,气逆乘肺,或者阴血不足、木火刑金,皆可使痰气交阻、肺失宣降,最终导致哮喘^[6]。魏江萍认为肾失闭藏、纳摄,肺不纳气、痰积胃中,伤于外感,均可致喘^[7]。张世文认为哮喘在急性期,病机为本虚标实,标实为风、痰、气、瘀,本虚为肺气阴血亏虚,所以认为痰阻、气逆、瘀血是哮喘持续存在的病理因素,而肺、脾、肾不足是哮喘发生的内在根本,因不足而虚,因虚外加众多病理因素的参与终成哮喘^[8]。徐艳玲认为哮喘是内、外因共同作用的结果,因于痰者,病变主要在肺,发病与肺脾肝诸脏密切相关,经久则必由实转虚^[9]。哮喘发作时邪盛于肺,但疾病的根源与脾肾有关,因肺是贮痰之器,脾是生痰之源,如果脾虚失其健运,则聚液成痰,上阻于肺。肺主一身之气,司呼吸,但气的根本在肾,肾虚不能纳气而哮喘作。若肺气虚,则腠理不固,外邪可由口鼻而入,六淫客于肌表而诱发肺气上逆,呼吸不利,痰随气升,气因痰阻,相互搏结,壅塞气道,肺气宣降失常而致痰鸣气促。哮喘初发,多由外感所致,以邪实为主,病位主要在肺。由于体质差异及诱因不同,证有寒热虚实之分,若素体阳虚,复受风寒外束,发为冷哮;若外邪袭表,痰从热化,发于热哮;痰浊伏肺,肺气壅实,风邪触发者,发为风痰哮。

*基金项目:全国名老中医药专家传承工作室建设项目(2013)
△通信作者(电子邮箱:lizhuying6808@126.com)

哮喘病的病机为痰阻气机,气机不畅,影响血液运行,久则出现气滞血瘀,痰瘀互阻,久病入络,使疾病缠绵难愈。哮喘病长期反复发作,迁延不愈,寒痰伤及脾肾之阳,痰热耗伤肺肾之阴,由实转虚,病位由肺,累及脾、肾,表现为肺、脾、肾等脏气虚弱之候,故支气管哮喘缓解期病机关键是肺脾肾亏虚、风痰伏肺。如《证治心得》中有“虚喘有二,一者出乎脾肺,夫肺为气之主,而脾则肺之母,脾肺有亏则气化不足,不足则短促而喘;一者由乎肝肾,夫肾为气之根,而肝为肾之子,肝肾有亏则气不摄纳,不纳则浮散而喘”。故认为哮喘病是以内有肺脾肾不足为本,致伏痰于肺,复感风、寒、热等外邪而触发成哮喘病,久病则出现痰瘀互阻于肺。

2 体质与哮喘

2.1 中医学的体质 体质是指由后天与先天因素所决定的表现在生理机能、形态结构和活动方面的人类个体在生命过程中的一种相对稳定的特性^[10]。古代中医体质学说源于《内经》。刘师认为体质实际上是由脏腑经络、精气血津液的盛衰偏颇而形成的个体特性,可以通过人体的形态、功能、心理的差异性将脏腑精气阴阳之偏颇表达出来。如现代医学家王琦根据脏腑精气阴阳之偏颇的不同提出9分法,认为体质可分为平和质、阳虚质、阴虚质、气虚质、气郁质、痰湿质、湿热质、瘀血质、特禀质9种基本类型^[11]。如《灵枢·寿夭刚柔》所说“人之生也,有刚有柔,有弱有强,有短有长,有阴有阳”。一个人体质的强弱决定着其感不感受邪气。体质壮实者,脏腑功能旺盛,气血充足,正气旺盛则不容易发病。如《灵枢·五变》以斧斤伐木比喻体质“木之阴阳,尚有坚脆,坚者不入,脆者皮弛,至其交节,而缺斤斧焉”。把树皮的坚脆比作禀质,阐明人体感邪发病像伐木一样,脆者易折,坚者不入,而人的先天禀赋因人而异。体质因素还决定着个体对某些病邪的易感性及耐受性。偏阳质者易感风、热、暑之邪而耐寒;偏阴质者,易感寒湿之邪而耐热。如《医理辑要·锦囊觉后编》所说“要知易风而病者,表气素虚;易寒为病者,阳气素虚;易热为病者,阴气素虚;易伤食者,脾胃亏虚;易劳伤者,中气必损”。如《灵枢·五变》提到“肉不坚,腠理疏,则善病风……五脏皆柔弱者,善病消病……粗理而肉不坚者,善病痺”。而《伤寒论》则有“病有发热恶寒者,发于阳也;无热恶寒者,发于阴也”^[12]。故刘师认为根据不同体质对外邪的易感性不同,临床上表现出来疾病性质也不同。

2.2 体质与辨证 刘师认为体质类型是对人体未病状态下,气血津液及阴阳偏颇状态的一种描述,如气虚质等;而对人体疾病状态下的脏腑气血阴阳的盛衰及其病因、病位的概述即为证型,如肺脾气虚证,肺肾两虚证等。刘师认为哮喘患者体质类型以气虚质、阳虚质、

痰湿质最多见,气虚中又以肺脾气虚证、阳虚中以肺肾两虚证最常见。体质是形成证候的内在基础,而体质的偏颇是临床辨证的重要依据。体质因素决定疾病的易感性与倾向性。如清代石沛南《医原》所说“六气伤人,因人而化,阴虚体质最易化燥;阳虚体质最易化湿”^[13],说明不同体质的易感性不同,且体质不同病态发展过程中的倾向性也不同,因而形成了不同的证。首先,同一种病或者感受同一病邪,由于阴阳寒热虚实的体质偏颇不同可以表现出不同的证型,即所谓的同病异证。如《灵枢·五变篇》说“夫同时得病,或病此,或病彼”。如哮喘患者,感受寒邪,阳虚体质者,可表现为冷哮,症见咯白痰,身疼,畏寒,舌苔白滑,脉浮紧;阴虚阳热体质者,肺热素盛,外感寒邪,则可表现为寒包热哮,症见胸膈烦闷,咯痰不爽,痰黏色黄,发热,恶寒,舌尖边红,舌苔黄腻,脉浮数。其次,不同的病或者感受不同的病因,由于体质的偏颇相同,也可以表现为同一种的证型,即所谓的同症异病。如阳热体质的哮喘患者,感受热邪表现为热哮,而感受寒邪,郁久化热亦可以表现为热哮。故认为哮喘病的发病,病因于热,或素体阴虚者,痰从热化者,发为热哮;病因于寒,或素体阳虚,痰从寒化者,则发为冷哮;而发作迁延不愈,正气耗伤者则表现为虚哮。

2.3 治体与治本 哮喘的基本治疗原则为“发时治其标,平时治其本”。刘师认为哮喘发作时当以邪实为主,有寒、热、寒包热、风痰、虚哮之分,固治疗应攻其邪气,祛痰利气;缓解期以正虚为主,应辨阴阳之偏虚,区别脏腑之所属,了解肺、脾、肾的主次,或补肺、或健脾、或益肾,扶助正气,治疗疾病根本。如叶天士的《临证指南》提到治哮“以温通肺脏,下护及肾为主,久发中虚遂又必补益中气”^[14]也强调缓解期补肺、健脾、益肾之要。如《王旭高·痰喘》曰“喘哮气急……治之之法,在上治肺胃,在下治脾肾,发时治上,平时治下”^[15]。且刘师还提出“痰邪留伏、结成窠臼、潜伏于内”,认为在哮喘在缓解期伏痰依然存在,且是哮喘反复发作、迁延难愈的根本,所以其临床治疗上在予以扶正固本的同时,还应当适当的兼顾祛邪,才能有效减少或控制哮喘的发作。而临床上哮喘缓解期的扶正治本,从某种意义上就是调控患者的体质偏颇。体质调控^[16]是对哮喘患者进行体质分型,然后再针对不同体质类型进行相应的调养、治疗,通过后天因素来逐步改善患者的体质,纠正阴阳气血的偏颇状态,将疾病消除在初始或萌芽发病阶段。体质既是相对稳定的,又是动态可变和连续可测的,具有后天可调性。所以对于哮喘患者,除在发作期的祛邪治标外,还应当缓解期对患者进行体质分型,针对不同体质类型,采用不同的中药干预,进行相应的调养,改善哮喘患者体质的偏颇,治疗疾病的根本,从而预防或减少哮喘的发作。因哮喘患者体质类型以气虚质、阳

虚质、痰湿质最多见,且肺脾肾不足的体质状态密切相关。故临床上对于哮喘患者,气虚质者:宜益气,忌辛散之品;阳虚质者,宜补阳,忌寒凉;痰湿质者,宜化痰利湿健脾;肺不足者,以补肺之品;脾不足者,宜健脾;肾不足者,则益肾。

3 验案举隅

患某,女性,25岁,2016年10月17日初诊。患者从5岁时即发哮喘,初起发作轻微,后来愈发愈频,且自小易感冒、乏力,爱出汗,劳累后易腰膝酸痛。每逢气候变化时哮喘发作,冬季发作频繁。此次因外出受风寒后哮喘发作,呼吸急促,气短,喉有哮鸣音,伴有胸膈满闷,咳嗽,咯稀白痰,腰膝酸胀,动则喘盛,出汗,咳则胸痛。舌白苔滑,脉沉弦细。辨证为寒痰阻肺,肺肾不足,治以宣肺化痰平喘,补肺益肾纳气。予射干麻黄汤加减:射干10g,炙麻黄10g,生姜6g,桂枝10g,细辛6g,法半夏10g,紫菀6g,款冬花6g,五味子3g,蛤蚧3g,甘草10g。7剂,水煎,早晚分服。10月24日二诊:呼吸急促、咳嗽明显改善,胸痛续作。舌白苔滑,脉沉弦细。继以原方加味治之:射干10g,炙麻黄10g,生姜6g,川贝母6g,桂枝10g,细辛6g,桃仁6g,法半夏10g,紫菀6g,款冬花6g,五味子3g,蛤蚧3g,甘草10g。7剂,水煎,早晚分服。11月1日三诊:哮喘已平,胸痛已减。舌淡苔薄,脉沉细。予熟地黄20g,紫河车5g,冬虫夏草10g,五味子10g,党参6g,麦门冬6g,黄芪10g,白术10g,蛤蚧10g,牡蛎10g,甘草10g,桃仁10g;上訴方药作散剂,每次2g,每日2次,嘱患者哮喘未发时服用,若哮喘发作时则服用一诊方,交替服用。半年后复诊,患者自述服半年来哮喘发作次数明显较前减少,喘促程度皆较前减轻,且服药期间未感冒,出汗、腰膝酸软明显减轻。

按:刘师认为在哮病发作期当分或寒或热,治有温化宣肺、清化肃肺的不同。此患者哮喘病史20余年,此次因受寒后发作,喘促,动则盛,伴咳嗽,咯稀白痰,腰膝酸软,舌苔白滑,脉沉弦细。故刘师辨证为寒痰阻肺,肺肾不足。发作期治以温肺化痰平喘为主,射干、炙麻黄宣肺平喘化痰,生姜、桂枝辛散风寒,细辛、半夏温肺化饮降逆,紫菀、款冬花化痰止咳,五味子、蛤蚧补肺益肾纳气,甘草调和诸药;二诊:呼吸急促、咳嗽明显改善,胸痛续作,舌白苔滑,脉沉弦细,故原方加川贝母、

桃仁以活血化瘀。三诊:诸症已除,宜缓则治本,巩固治疗。刘师根据此患者平素易感冒、乏力、出汗,辨为气虚体质,且患者有喘促、动则盛,腰膝酸软等症状,为哮喘反复发作,病久及肾,致肺肾两虚,故哮喘缓解时用熟地黄、紫河车、冬虫夏草、五味子、蛤蚧以补肾纳气,党参、黄芪、白术、麦门冬、甘草益肺行气化痰,牡蛎敛汗,加少量桃仁活血化瘀,从治本入手。这样标本缓急交替使用,从而减少哮喘发作。

参 考 文 献

- [1] 张伯礼,薛博瑜. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:39.
- [2] 朱震亨. 中国医学名著·丹溪心法[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,2008:27.
- [3] 巢元方. 临床经典名著·诸病源候论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:20.
- [4] 赵献可. 中医临床必读丛书·医贯[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:64.
- [5] 李用粹. 中医经典文库·证治汇补[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:164.
- [6] 洪日,徐艳玲. 徐艳玲从肺脾肾论治哮喘缓解期[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(7):19-21.
- [7] 唐诚,朱佳. 朱佳以调肝理肺法治疗哮喘的经验[J]. 江苏中医药,2013,45(6):6-7.
- [8] 魏江萍. "医学衷中·参西录"喘证论治[J]. 实用中医内科杂志,2006,20(1):28.
- [9] 张世文. 延年半夏汤加减治疗支气管哮喘42例总结[J]. 湖南中医杂志,2004,20(4):15-16.
- [10] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2007:195.
- [11] 王琦. 9种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J]. 北中医药大学学报,2005,28(4):1-8.
- [12] 王庆国. 伤寒论选读[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:31.
- [13] 石沛南. 医话名著注释丛书·医原[M]. 上海:上海浦江教育出版社,2011:87.
- [14] 叶天士. 中医经典文库·中医临证指南医案[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:321.
- [15] 王泰林. 临床经典读本·王旭高临证医案[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:91.
- [16] 黄静. 中医体质与哮喘的相关性[J]. 河南中医,2011,31(6):601-602.

(收稿日期 2017-05-13)

林季文主任中医师治疗小儿鞘膜积液学术经验*

杜洪煊¹ 杨文海² 杨京华^{2△}

(1.广州中医药大学,广东 广州 510405;2.广东省中医院,广东 广州 510120)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1950-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.019

【摘要】 鞘膜积液是小儿时期的外科疾患。林季文主任中医师认为该病病机为脾肾虚寒,水湿下陷;基本治则为温阳化气,逐水利湿;临证以五苓散为基础拟方治疗小儿水疝,取得较好的疗效。

【关键词】 水疝 林季文 鞘膜积液 中医药疗法 儿童

鞘膜积液(Hydrocele)是一种因过多的腹腔液体在鞘膜腔内积聚导致的疾病,临床表现为腹股沟或阴囊一侧或两侧出现囊性包块,是小儿时期的外科疾患^[1-2]。考虑到积液长期存在可影响睾丸形态,进一步则影响生殖功能,现代医学建议对2岁及以上的该病患者采用手术治疗^[3]。然而外科处理存在出血、感染、损伤临近脏器风险,且具有一定的术后复发率,往往较难为患儿及家长所接受。鞘膜积液归属于中医学“水疝”“偏坠”等范畴^[4],临床实践和文献研究^[5-15]表明,中医药在治疗小儿水疝方面有一定疗效和独特的优势。

林季文主任中医师现为广东省中医院名老中医,出生于中医世家,曾师从岭南名医文子源先生,从事中医临床近60年,对治疗小儿水疝尤有独到见解,其立方精简、疗效卓著。笔者有幸跟师学习,受益匪浅。现结合验案将林老治疗小儿水疝的学术经验介绍如下。

1 水疝源流

中医学对水疝有诸多论述,具备丰富的理论基础。描述首载于《黄帝内经》。《灵枢·刺节真邪第七十五》曰“饮食不节,喜怒不时,津液内溢,乃下留于睾,水道不通,日大不休,俯仰不便,趋翔不能,此病荣然有水,不上不下,铍石所取,形不可匿,裳不得蔽,故命曰去爪”。首提阴囊囊性肿大的病机为津液内溢,下聚睾丸,症状表现为阴囊日渐肿大,治疗可用“去爪”刺法(刺关节支络)。病名首载于金朝《儒门事亲》,该书曰“水疝,其状肾囊肿痛,阴汗时出,或囊肿而状如水晶,或囊痒而燥出黄水,或少腹中按之作水声”。自此水疝被定义为一种独立的疾病,展开研讨。小儿水疝载于明代《婴童百问》,该书曰“又有水疝……小儿生下亦有如此者,不疼

不痛,此皆不需攻击,不治而愈”,指出小儿水疝多不同于成人,多为先天性疾病,且有一定的自愈概率。

2 病因病机

林老研究中医古籍,并结合多年临床体会,提出诸病气源理论,认为小儿诸病与气的充盈或亏损,以及气机紊乱等密切相关,而小儿鞘膜积液的发病则与肝、脾、肾密切相关。

2.1 肾阳虚寒,不能温煦为病之根源 肾为先天之本,寓真阴而涵真阳。五脏六腑依肾阳以温养,故肾阳为全身诸阳之根,《景岳全书》言其“五脏之阳气,非此不能发”。林师认为,小儿为稚阴稚阳之体,肾常不足,水疝患儿先天禀赋尤为不足,寒湿邪气易趁虚而入,损伤阳气。若肾阳虚寒,不能温煦,则导致脏腑机能减退,肺脏虚寒不能主治节,脾脏虚寒不能主运化,三焦虚寒不能主气化,水液代谢失常,内停为患。加之肝气虚寒,气不疏水,升发不及,下陷肝经,则发为水疝。由此可见肾阳虚寒,不能温煦为鞘膜积液的发病根源。

2.2 脾阳虚寒,水湿结聚为病之基础 脾为后天之本,居中属土,主运化,对水液代谢起枢纽作用。《素问·至真要大论》言“诸湿肿满,皆属于脾”。林师认为,小儿脾常不足,水疝患儿兼有下元不足,因火不暖土,中土更为虚寒。脾阳虚寒,不能散布水液至全身组织,不能回收水液以供肾气化,则导致水液代谢失衡,化生水湿、痰饮等病理产物。湿为阴邪,更伤阳气,以致虚虚之境;湿邪其性趋下,故所袭病位在下。由此可见脾阳虚寒,水湿结聚为鞘膜积液的发病基础。

2.3 肝木不升,水湿下陷为病之关键 厥阴肝木为人身最大的升机,肝主疏泄,对水液代谢起调节作用。《儒门事亲》言“岂知诸疝,皆归肝经”。林师认为,肾中元阳失温煦,则水寒不涵木,中土虚薄,则土不载木,风木失二者涵养、承载,遂发生厥阴下陷。又有肝主疏泄,能畅达气机,木气升发有序则气行津布,肝木不升则气

*基金项目:广东省中医院中医药科学技术研究专项资助(YK2013B2N18);文子源儿科学术流派传承工作室
△通信作者(电子邮箱:741189683@qq.com)

机升发失序、水湿痰饮停于体内。小儿形气未充,若阴邪停聚,随厥阴下陷则发为水疝。由此可见肝木不升,水湿下陷为鞘膜积液的发病关键。

综上,林老认为小儿鞘膜积液病位在肝经,与脾、肾相关。肾阳虚寒,不能温煦脏腑,是水湿内停的根本原因;脾阳虚寒,水液运化失常,是水湿结聚的重要基础;肝木不升,阴邪停聚随厥阴下陷,是鞘膜积液的直接原因。病性总属本虚标实,病机总属脾肾虚寒,水湿下陷。

3 治疗特色

林老针对小儿鞘膜积液“脾肾虚寒,水湿下陷”的病机,提出“温阳化气,逐水利湿”的主要治则。临证基础方用五苓散,于原方基础上易桂枝为肉桂。同时,处方用药兼顾气机调理,灵活加减;临床结合生活护理,重视健康宣教。

3.1 古方化裁,溯本求源 林老认为,小儿鞘膜积液治当攻补兼施,以温阳化气,逐水利湿为主要治则。基础方用五苓散,并易桂枝为肉桂。五苓散出自汉代《伤寒论杂病论》,医家评其“五苓散者,通行津液,克伐水邪,以行治节之令也”,是化气行水的代表方。林师解读认为,原方中泽泻、猪苓利尿渗湿,散已聚之水;白术、茯苓健脾渗湿,绝生湿之源;饮为阴邪,非温不得化,故佐以桂枝助阳化气,通利水道。而林师处方易桂枝为肉桂,则是治疝关键所在。肉桂味辛、甘,性大热,归肾、脾、心、肝经,功能补火助阳,散寒止痛,温经通脉^[16]。桂枝、肉桂同为肉桂树的药用部分,桂枝为其干燥嫩枝,性温,质轻走上;肉桂为其干燥树皮,性大热,质沉入下。桂枝助阳而不能补阳,功在解表通脉,适用于寒凝经脉的病证;肉桂能温补命门之火,功在补火助阳、益阳消阴,适应于阳虚类的病证。鞘膜积液病机基础为肾阳虚寒,是来源不足而非动力不足,药用肉桂比桂枝更为切合。《本草求真》评肉桂能“大补命门相火,益阳治阴”。若命门火旺,诸脏得温,脾土可运,肝木可升,则水湿可散,疝肿自消。

3.2 兼顾理气,处方灵活 针对小儿鞘膜积液的治疗,林师处方用药亦重视气机调理,符合《景岳全书》“治疝必先治气”的观点,也切合该病厥阴下陷,气机紊乱的病机关键。常用药为小茴香、柴胡、升麻、川楝子、荔枝核、橘核等,气陷者举之,气结者破之,气虚者益之。处方随症变化,灵活应用:湿重者加苍术、薏苡仁以利水渗湿;寒重者加吴茱萸、干姜以温阳散寒;久病夹瘀者加丹参、桃仁以活血化瘀;湿郁化热者加通草、石韦、白茅根以清热利尿。

3.3 结合生活,重视宣教 林老还强调,服药期间,忌生冷、避风寒,以免复感外邪;避免剧烈哭闹、活动,及时治疗便秘以免腹压剧增诱发疝内容物突出。若有先

天性巨大疝囊或发生黏连的难复疝及疝肿嵌顿等外科急症,应及时复位,并配合西医外科治疗。疝肿消散后,仍需巩固治疗一段时间以加强疗效。林老临症近60年,治疗小儿鞘膜积液多例,屡治屡效,轻症可纯用中药治愈。

4 结语

鞘膜积液是小儿时期的常见外科疾患,对于该病,临床医学以手术治疗为主要干预手段,但往往较难为患儿及家长所接受,而中医药在治疗小儿鞘膜积液方面有一定疗效和独特的优势。林老提出诸病气源理论,认为小儿鞘膜积液病位在肝经,与脾、肾相关。肾阳虚寒,不能温煦脏腑,是水湿内停的根本原因;脾阳虚寒,水液运化失常,是水湿结聚的重要基础;肝木不升,阴邪停聚随厥阴下陷,是鞘膜积液的直接原因。病性总属本虚标实,病机总属脾肾虚寒,水湿下陷,并提出“温阳化气,逐水利湿”的主要治则。临证基础方用五苓散,于原方基础上易桂枝为肉桂。同时,处方用药兼顾气机调理,灵活加减;临床结合生活护理,重视健康宣教,治疗效果卓著。

5 典型病案

患某,男性,4岁6个月,2016年8月8日因“发现左侧阴囊囊性肿大1年余”初诊。症见:左侧阴囊肿大,约鹌鹑蛋大小,局部无溃疡、皮疹;患儿平素易烦躁,纳一般,眠不安,大便溏,小便偏黄。舌淡红,苔厚腻,脉弦。查体:外观左侧阴囊明显大于右侧,质软,透光实验(+),触痛(-)。泌尿系彩超提示:左侧精索鞘膜积液(交通型)。家长对手术治疗有所顾虑,故求诊于中医。中医诊断:水疝(脾肾不足,寒湿下陷);治法:温阳化气,逐水利湿。方药:肉桂1.5g(焗服),茯苓、猪苓、泽泻各10g,白术、小茴香、柴胡、川楝子、通草、石韦、丹参各5g,甘草3g,麦芽15g。12剂,每日1剂,水煎,分3次温服。2016年8月20日二诊:患儿左侧阴囊肿物较前明显缩小,烦躁减,多汗,仍纳欠佳,眠可,小便调,舌淡红,苔白腻,脉细滑。方药:肉桂1.5g(焗服),茯苓、猪苓、泽泻、荔枝核、山药、浮小麦各10g,白术、小茴香、丹参、黄芪各5g,甘草、陈皮各3g。15剂,每日1剂,水煎,分3次温服。2016年9月10日三诊:患儿左侧阴囊肿物进一步缩小,出汗稍减,无烦躁,纳眠可,二便调,舌淡,苔白微腻,脉滑。方药:肉桂1.5g(焗服),茯苓、猪苓、泽泻、荔枝核、山药、浮小麦各10g,白术、丹参、黄芪各5g,甘草、陈皮各3g,莲子15g。15剂,每日1剂,水煎,分3次温服。随访至2016年10月,患儿共治疗8周后,两侧阴囊大小基本对称。

按:案例中患儿肾阳不足,火不暖土,中土虚寒,水湿结聚,加之水不涵木,土不载木,阴邪下陷肝经,发为

刘石坚教授辨证论治咳嗽经验*

谭静 宁为民[△]

(广州中医药大学附属东莞市中医院,广东 东莞 523000)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1952-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.020

【摘要】 介绍刘石坚教授治疗咳嗽的经验,分析其辨证思路及论治用药特点。刘老认为治疗咳嗽要重视望咽、闻咳声、问痰及辨脏腑,有外感者应先治外感,注意时令季节气候的变化,选方用药时宜重视肺的宣降,脏腑气机的调畅,体虚久病者则补脾胃,并应兼顾通鼻窍、利咽喉。

【关键词】 咳嗽 名医经验 刘石坚

咳嗽是指肺失宣降、肺气上逆作声、咯吐痰液而言,为肺系疾病的主要证候之一,有声无痰为咳,有痰无声为嗽^[1]。咳嗽病因复杂,容易复发,治疗颇为棘手,故《症因脉治》云“百病惟咳嗽难治”^[2]。刘石坚教授,全国第3批老中医专家学术经验传承工作指导老师,东莞市名中医,从事中医临床工作50余载,在熟读古典医籍以及谙熟前人经验基础上,借鉴现代中药药理的研究结果,形成了治疗咳嗽的独特理论和用药经验。现将刘老辨证论治咳嗽的经验总结整理,以飨同道。

1 辨证要点

1.1 必望咽喉,问鼻通咽痒否 刘老认为鼻咽喉是脾胃之门户,鼻咽喉部之异常感觉为肺之气机失于宣畅、脏腑功能失常的表现。如鼻咽干痒,多属风寒或肺燥,其中风寒证则表现为鼻涕清稀、咽喉不红肿,而肺燥证则多见鼻干,少涕,或鼻涕中夹血丝,咽喉部充血,局部可见滤泡;若鼻痛、出热气、鼻涕黄脓,咽喉部红肿疼痛,多数风热。

1.2 注重闻咳声 刘老接诊咳嗽患者,必留意听其咳嗽声音,即便患者当时无咳嗽,也要求患者当即咳嗽数声,认为声哑者多属风热;声轻浅者,多为风寒或肺燥,病位多在咽喉;阵发性咳嗽,以痉咳为主,多为肝肺不和;声粗浊,多属风热或痰热;晨起咳嗽,咳声重浊,痰出咳减,多为脾虚痰湿。

1.3 细辨痰,必问痰 包括辨痰的来源及色、质、量、味。患者因种种原因表述不清者,可要求患者当面咳痰查看,以探究竟。刘老认为伴有胃脘不适、嗝气,先有恶心呃逆后咳出之痰,病变多在胃;鼻窍不通、时觉有物自上滴落咽喉处或需从鼻后部抽引而出的痰,提

示病变多在鼻;咳而少痰者,多属外感、燥热或阴虚咳嗽;痰多者常属湿痰、痰热、痰饮,甚则触之后背震手者(婴幼儿多见)多属热痰壅盛,痰浊上涌,阻塞肺络;痰白而稀多属寒、虚;痰白而黏多属阴虚、燥热;痰黄质黏难咯多属痰热、阴虚或燥热;痰白而稀,量多,呈泡沫状多属寒、属饮。

1.4 久咳重辨脏腑 刘老认为咳嗽的主要病变部位在肺,其他脏腑的病变也可影响到肺而发生咳嗽。一些顽固性咳嗽,常规方法治疗无效或易复发,需从辨脏腑着手,调畅脏腑之气才能获得满意效果。即所谓“五藏六腑皆令人咳,非独肺也”^[3]“见咳休止咳”之意。干咳,或痰少稍有血丝,咳时面潮红并多伴肋痛,耳鸣,气躁,舌红口苦,脉搏细数等,多与肝相关;咯清稀泡沫样痰,胸闷咳喘,面水肿,夜间阵发性呼吸困难,劳力性呼吸困难,嘴唇指甲青紫色,舌暗红等,多与心相关;痰多,痰清稀,便溏,伴胸闷,腹胀等,多与脾相关;反复发作性咳嗽,久咳不愈,夜间咳嗽加剧,咳清稀泡沫样痰,气短,端坐呼吸,体虚力弱,肢冷畏寒者多与肾相关。

2 论治用药经验

2.1 先治外感,注重时令季节气候的变化 咳嗽病因复杂,大致可分为外感、内伤两大类。外感咳嗽与内伤咳嗽常互为因果、相互影响而为病。外感六淫之邪皆能致咳,常表现为咽痒即咳,咳嗽痒止。内伤咳嗽者因多少存在某个或某些脏腑气机功能失调,患者机体功能下降,易外感,故多表现为内伤夹外感。正如王纶《明医杂著·论咳嗽证治》云“治法须分新久虚实,新病风寒则散之,火热则清之,湿热则泻之;久病便属虚、属郁,气虚则补气,血虚则补血,兼郁则开郁,滋之、润之、敛之,则治虚治法也”^[4]。故刘老认为治疗咳嗽,首先要审证求因,分清引起咳嗽的原因是外感、内伤还是内伤夹外感。提倡治疗咳嗽患者只要有外感,就要先治外感。刘

*基金项目:广东省东莞市市属公立医院重点专科建设补助项目
△通信作者(电子邮箱:lesleytan@126.com)

老指出虽然广东地区气候炎热,四季不甚分明,但治外感也要注重“天人相应”,注意季节、气候变动的影 响。夏季宜感热邪、湿邪,可用桑菊饮之类加减;秋季易感燥邪,可予桑杏汤、杏苏散之类加减;冬季易感寒邪,宜予三拗汤之类加减。刘老临床上常用止嗽散,认为其适合一切新旧咳嗽,咯痰不易之外感咳嗽尤为适宜。风寒初期,头痛鼻塞者加防风、苏叶、生姜;暑气伤肺,口渴心烦溺赤者加黄连、黄芩、花粉;湿气生痰者加法半夏、茯苓、桑白皮、生姜;燥火伤金,干咳无痰者加瓜蒌仁、知母。

2.2 注重肺的宣降 咳嗽多因肺失宣降,肺气上逆作声,咯吐痰液。肺主气,司呼吸,主宣发肃降。如肺的功能异常,可出现咳嗽等症状。刘老认为调理咳嗽时,要注重肺的宣降,辨别何时宜宣发,何时宜肃降。如在咳嗽初起之时,要帮助肺的宣发,用宣肺的药物(如麻黄等)散邪,不要重用降的药物(如枇杷叶或止咳糖浆、克咳等中成药),以免妨碍肺气宣发,导致邪气恋卫入肺,引起久咳。咳嗽中期,人体气机升降紊乱,需要宣肺和降肺药物合用调整气机升降。后期残余一点咳嗽时,需再次助肺宣发,把邪气彻底散出去,这个时期可用些升散的药物。最后,如果正气实在不足,导致肺不纳气,所致的咳喘,才用补肾纳气(如蛤蚧、白果、核桃肉等)之药,让气机得降。

2.3 必治痰 虞抟《医学正传》云“欲治咳嗽者,当以治痰为先”^[5]。刘老认为外邪袭肺,不论是寒是热,必然聚湿痰,痰经热灼蒸,则更胶结,阻气机之肃化,碍治节之下行,气不得降,必然为咳。至于脏腑功能失调,气机不畅,布津不利,亦必蓄水停饮,成痰湿,肺气不得下降,同样为咳为喘。治咳而不善化痰,其效果不佳。刘老认为化痰可以二陈方为通用方,痰多加白芥子、杏仁,即六安煎;兼热者加黄芩、贝母、海浮石、海蛤壳等。消痰用白芥子、莱菔子;豁痰用枳实、郁金、远志;清痰用竹沥、竹茹;涤痰用皂荚丸、葶苈大枣汤等(用此法需注意患者体质强弱,虚弱年老者慎用)。同时痰为有形之物,妨碍气机,故有“不治痰而治气”“不治痰而治血”之说,治痰需善用理气或活血之法,气行则痰消,痰清则咳止。常用的理气化痰药有半夏、陈皮、瓜蒌、贝母、橘红等。

2.4 兼通鼻窍、利咽喉 肺为娇脏,不能耐受寒热,容易被邪气侵袭。鼻为肺之外窍,与喉相通,是呼吸系统的 第一道关口;所以外邪侵袭肺脏时,多从鼻喉而入,表现为鼻塞、流涕等,这都是引起久咳不愈的主要原因。临床常见一些病情看似简单的咳嗽患者,却久治不愈,查其之前所用方药,多为清肺止咳之品,然而取效欠佳,细问病史,患者多伴有鼻咽部不适(如鼻塞、流涕、咽痒、咽痛或咽喉异物感等),与现代医学中过敏性鼻炎、慢性鼻(窦)炎、鼻后滴漏综合征、慢性咽炎等症

状一致,可见咳嗽之原因在此,疗效不佳为未宣通鼻窍、清利咽喉、抗过敏所致,故刘老遇此类患者,常酌加辛夷、浮萍、白蒺藜、苍耳子等通鼻窍、利咽祛邪、抗过敏之品^[6]。

2.5 调脏腑气机,重视调脾胃 《医学三字经》说“肺为脏腑之华盖,呼之则虚,吸之则满,只受得本脏之正气,受不得外来之客气,客气干之则呛而咳矣;亦只受得脏腑之清气,受不得脏腑之病气,病气干之,亦呛而咳矣”^[7]。刘老认为人体各脏腑系统之间在生理上相互联系,病理上相互影响。任何脏腑功能失调,都可能影响肺的宣肃功能,引起咳嗽。如脾虚不运,聚湿生痰,上渍于肺,可致湿痰咳嗽,正所谓“脾为生痰之源,肺为贮痰之器”,用药首选陈皮、半夏、茯苓、苍术、厚朴。寒饮上干于肺,可致寒饮咳嗽,宜用小青龙汤加减。肾阴不足,虚火上炎,可致阴虚咳嗽,百合固金丸适用;肾主纳气,为气之根,肺肾虚,肾不纳气,气上逆而咳喘,宜用五味子、蛤蚧、白果、核桃肉等滋肾纳气,补肺定喘^[8]。木郁化火,刑金灼阴,泻白散与黛蛤散相合。肺与大肠互为表里,热病腑气不通,肠道浊热上攻,咳喘不宁,需通腑泄热,可用宣白承气汤加味。久病入络,瘀血阻滞,痰瘀互结,面黑、口唇发紫、舌暗,脉涩,治疗中需加入地龙、桃仁、皂刺等。“咳嗽难医”正因为其病因病机复杂,与多脏腑相关,寒热虚实皆有,相互夹杂为患。临床上刘老治疗难治性咳嗽,常注重调理脏腑气机,从他脏入手,直寻发病之本因,审因论治,有时不用一味止咳药,而治愈咳嗽,正体现出“治病必求其本”的中医精髓。

同时刘老认为脾胃为后天之本,久咳不愈之患者多被投用了大量抗生素或苦寒之品,败坏了脾胃阳气,阳虚无以温养肺金而见咳嗽频发。脾胃虚弱,运化失调,易致痰多。经云“邪之所凑,其气必虚”。若脾阳亏虚不能化生水谷精微,则致阳微卫薄。卫阳虚弱不能顾护肌表,易为六淫邪气所中,而致咳嗽反复发作迁延不愈。这也是反复呼吸道感染的重要因素。故治久咳患者尤重视调脾胃,治以益气温中,荣养营卫。方选六君子汤、小建中汤、黄芪建中汤加减,药用黄芪、饴糖温补中焦、益气建中;桂枝、白芍调和营卫;生姜、大枣补脾益气;炙甘草益气和中、调和诸药。伴形瘦纳差、汗出气短者加人参、五味子大补气阴、敛肺止汗。伴形寒肢冷、面白汗多、咳而不得平卧者加附子、茯苓温化寒饮,助阳行气。咳嗽治愈后又建议患者药膳补养脾胃,如煲汤时加用莲子、山药、扁豆等健脾益胃,杜生痰之源,防病再发。

2.6 虫类药的应用 临床上常见过敏体质之人接触不洁之物或进食过敏食物导致喉痒、阵发性连声咳、鼻塞流涕、气促或呼吸不畅,或伴皮肤瘙痒,舌质红,苔白,脉浮。刘老认为其特点与风邪的特性相符合,正所

谓“风性善行而数变”“无风不作痒”。且此类咳嗽多反复发作,迁延不愈,“久病入络”。治疗此种咳嗽时常应用蝉蜕、僵蚕、全蝎、蜈蚣、地龙等虫类药物,从祛风解痉、逐瘀通络等方面入手,获得了较好的临床疗效。现代医学研究^[9]也显示虫类药物能缓解支气管痉挛,具有抗过敏、扩张支气管、抗凝、抗血栓、促纤溶、促进淋巴细胞转化的作用,以解除气道挛急,通利气道,提高机体免疫力,从而达到止咳平喘的目的。

2.7 岭南特色药物芒果核的应用 据记载^[10],芒果核性酸、涩,有健胃消食、化痰行气功效,可用于饮食积滞、食欲不振、咳嗽、疝气等症。芒果核在1999年就曾有用于治疗肺气支原体感染,取得良好效果的报告^[11]。近期也有用于配伍后治疗儿童反复上呼吸道感染^[12]及成人治疗慢性胃炎^[13]取得良好效果。现代医学研究^[14-15]显示,芒果核提取物对多种体外受试菌(表皮葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌、伤寒杆菌等)均有一定的抑制作用。刘老认为,芒果核性味甘、酸、涩、平,入肺、脾胃经,有健脾、行气、止咳、化痰、消积之效。在岭南一带的沿海城市,气候湿热,人们易感湿热,复加饮食不节,过食肥甘,脾胃运化失司,湿痰与食积交结不解,壅阻肺络,咳嗽痰鸣,痰白而稠,胃脘不舒,纳呆,大便黏腻不爽,夜卧不安,舌质红,苔白厚腻,脉弦或滑。此种外感咳嗽兼夹食滞情况多见(儿童尤甚)。芒果核化痰消滞,配合茯苓健脾渗湿而断其生痰之源,脾健运,肺肃降,痰病就会加速治愈。在治疗咳嗽症见咳声重浊,或痰多难咳,伴腹胀、胃纳欠佳等兼夹食滞表现时选用上述药对,疗效甚佳。

3 验案举隅

患某,男性,39岁,身高170 cm,体质量90 kg。2016年3月22日初诊。主诉:感冒后咳嗽1月余。咳嗽阵作,声重浊,痰多,色白而稠,可咯出,自觉喉痒,咽稍红,有滤泡。胸脘不舒,活动后气短汗多,纳呆,时有饱胀不适感,口干饮不多,大便溏泄不爽,舌质暗红边有齿印,苔白厚腻,脉细弦滑。实验室检测:血常规未见明显异常,肺炎支原体(-)。胸片:双肺纹理稍粗,余未见明显异常。中医诊断:咳嗽,痰食阻肺证。西医诊断:支气管炎。辨证:考虑患者肥胖,素体湿痰内蕴,复加饮食不节,食积与湿痰交结不解,壅阻肺络,故见咳嗽痰鸣,痰白而稠,胸脘不舒,胃纳呆,大便溏泄不爽等症。舌质暗红边有齿印,苔白厚腻根部稍黄,脉细弦滑为痰湿内蕴之象。治法:和中消积,祛痰止咳。自拟方药物组成:莱菔子15 g,厚朴8 g(后下),神曲15 g(后下),鸡内金15 g,谷芽30 g,枳壳10 g,杏仁15 g,浙贝母12 g,天竺黄10 g,橘红5 g(后下),茯苓15 g,芒果核15 g,鱼腥草15 g。5剂,每日1剂,水煎取汁300 mL。2016年3月27日二诊:咳嗽咯痰好转,但晨起有咳嗽胸闷,

咯出较多白痰后,症状好转,仍有活动后气短汗多,胃纳增,进食稍多有胃部饱胀不适感,苔腻稍化,脉象同前。考虑脾失健运,肺失所养,宣肃失令。治以健脾理气,化痰止咳。方拟:陈夏六君子汤加减,药物组成:党参15 g,白术15 g,茯苓15 g,甘草5 g,陈皮5 g,法半夏10 g,莱菔子15 g,葶苈子15 g,北杏仁15 g,浙贝母15 g,砂仁5 g(后下),款冬花10 g。5剂。后咳嗽治愈,胸脘不舒胸闷症状明显减轻,自觉消化功能较前好转,大便成形。后嘱常服参苓白术丸,节制饮食,加强体育锻炼。

4 结语

随着自然环境和生活方式的变化,咳嗽发病率日渐上升,病因复杂,其误诊及误治率相当高,给人们带来了较大的困扰,尤其是慢性咳嗽,迁延难愈,严重影响生活工作及睡眠,有人甚至因此焦虑抑郁,临床治疗棘手。中医学对治疗咳嗽有大量的文献记载,积累了丰富的临床经验,刘老推崇清代医家程钟龄的观点,认为“肺体属金,譬若钟然”“钟非叩不鸣”。风、寒、暑、湿、燥、火等六淫之邪,“自外击之,则鸣”;劳欲、情志、饮食、炙焯之火,“自内攻之,则亦鸣”。而医者不知“去其鸣钟之具”,反时常“磨铍”其钟,将钟损坏,则“声嘶而鸣”也^[16]。刘老认为对咳嗽的治疗效果,最能检验医者的水平和技能。需要细致观察,四诊合参,辨证求因,审因施治。若辨证准确,治法得当,选药对症,用量适宜,则可获良效。这些都体现了中医整体观和辨证论治的思想,也正是中医治病优势所在。

参 考 文 献

- [1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社, 2007:70.
- [2] 秦景明. 症因脉治[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:59.
- [3] 王冰,林亿,校正补注. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,1963:214-215.
- [4] 王纶. 明医杂著[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:35.
- [5] 虞抟. 医学正传[M]. 北京:中医古籍出版社,2002:108.
- [6] 刘慧卿. 刘石坚主任医师治疗咳嗽经验[J]. 中国中医急症,2005,14(7):662-663.
- [7] 陈修园. 医学三字经[M]. 北京:中医古籍出版社,1991:25-30.
- [8] 王文辉. 刘石坚主任医师治疗老年喘证经验介绍[J]. 新中医,2008,40(7):11.
- [9] 张继喜,王海平,吕芳,等. 中药地龙药用分析及研究进展[J]. 药物与人,2014,27(3):16.
- [10] 江苏新医学院. 中药大辞典:上册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1977:1534-1535.
- [11] 何灿森. 芒果核汤治疗支原体肺炎40例[J]. 中国民间疗法,1999,7(5):34.

张骝教授治疗小儿急性咳嗽的临床经验

吴姗姗¹ 指导 张 骝^{2△}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学第三附属医院, 江苏 南京 210001)

中图分类号: R249.8 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1955-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.021

【摘要】 张骝教授在小儿咳嗽的中医药诊治方面有丰富的经验,认为小儿急性咳嗽与“风”“痰”相关,根据自身对小儿病因病机的认识,以疏风宣肺,降气化痰为基本治法,并自拟方药,随症而治,临床每多获效。

【关键字】 小儿急性咳嗽 张骝 经验 中医药

张骝教授是南京市名中医,儿科主任中医师、教授,曾师从中医儿科名医江育仁先生,从事中医及中西医结合儿科医、教、研工作近30余年,积累了丰富的临床诊治经验,在诊治发热、咳嗽、肺炎、哮喘、反复呼吸道感染、多汗、厌食、积滞、腹泻、腹痛等儿科常见病、多发病方面及小儿多动症、抽动症等疑难杂病,见解独到,疗效显著,尤其擅长中医药诊治。曾主编学术专著多部,获多项市科技进步奖。

咳嗽是小儿常见的一种肺系病症,一年四季均可发生,以冬春二季发病率高。小儿急性咳嗽多指咳嗽时间少于3周,最常见的病因为普通感冒及急性支气管炎^[1]。现代医学对于小儿咳嗽的治疗以抗感染类药物、支气管扩张剂为主,虽有临床疗效,但抗感染药物的反复使用,会产生耐药性。张师善于运用中医理论,并总结小儿咳嗽经验方药,在临床中得到明显疗效。现将张教授治疗本病的经验介绍如下。

1 病因病机

张骝教授认为小儿急性咳嗽不外乎外感、内伤,以外感为主,病因与“风”“痰”相关,以“风”为主,二者常相兼为患,邪犯于肺,肺失宣降肺气上逆,而为咳嗽^[2]。较之成人,小儿肺脾常有不足,稚阴稚阳之体,邪易化热。

1.1 外感风邪 张师认为生理系统功能发育不完善,外感风邪,发为咳嗽,常与肺有不足内因密切相关,内经中有云“邪之所凑,其气必虚”。小儿肺脏较弱,卫外防御机制不全,加之冷暖不能自调,易于感受风邪,如万全《育婴家秘·五脏证治总论》所言“天地之寒热伤人也,感则肺先受之”。风邪犯肺,肺失宣降,肺气上逆,而出现咳嗽、咯痰、或恶风、发热、鼻塞流涕、咽痒、咽痛等

症^[3]。张师认为临床上风邪多与寒邪、热邪、燥邪相兼为患,则表现为风寒、风热、风燥型咳嗽^[4]。“六气皆令人咳,风寒为主”,风寒袭肺,其可症见咳嗽声重,鼻塞流清涕,咳吐清稀白痰,或见恶寒发热,头痛身痛等症,治以疏风散寒,化痰止咳^[5]。张师认为因小儿有“脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热”的体质特点,小儿风寒之证易化热,临床小儿单纯风寒证咳嗽较少见,寒热错杂证候较之常见^[6],寒热错杂证候治疗时,采用温清并进,寒热共用法。风热犯肺,其症可见咳嗽频作,咯吐黄痰,鼻塞黄涕,或见恶风发热,咽喉肿痛,舌红苔薄黄,脉浮滑或浮数等,治以疏风清热,降气化痰止咳。风燥咳嗽,有寒燥和温燥之分,其症可见咳嗽痰黏难咯,或痰中带血,鼻塞咽干,口渴,舌红少苔或无苔,脉细数^[7]。小儿阳常有余,邪易化热,加之燥为阳邪,可伤津耗液,因此可见阴亏或水亏火旺之表现,张师在风燥型咳嗽治疗每多加养阴润燥、养阴清热之品。

1.2 内伤咳嗽 内伤型咳嗽喂养不当是重要外因,内因责之于脾胃功能系统发育不健全,脾常不足。小儿脾胃之体薄弱,而又偏食肥甘厚腻,乳食不知自节,更加影响脾胃消化功能^[8],可进一步损伤脾胃之气,导致脾失健运,聚湿生痰,如《育婴家秘》中指出“水谷之寒热伤人者,感则脾先受之”。“脾为生痰之源,肺为储痰之器”^[9],痰湿蕴结于肺,表现为痰湿蕴肺性咳嗽,可见咳嗽重浊、咯吐白痰、纳呆乏力、舌淡苔白腻、脉滑,治以健脾行气,化痰止咳^[10];饮食偏嗜,喜食辛辣刺激,内生痰湿,郁久易化热,痰热壅结于肺,肺失宣降,肺气上逆,表现为痰热型咳嗽^[11],可见咳嗽声重,咯吐黄痰,或伴发热口渴,小便色黄量少,大便干结,舌质红苔黄腻或指纹青紫。

除此以外,张师以为,肝主疏泄,体阴而用阳,而小儿肝常有余,肝阳易亢,木火刑金,上犯于肺,发为刺激

△通信作者(电子邮箱:1103710771@qq.com)

性呛咳咳嗽,治以清肺平肝,止咳平喘^[12]。

2 治则治法及方药

治则治法上张师推崇《小儿药证直诀·咳嗽》中“盛即下之,久即补之,更量虚实,以意增损”^[13],注重虚实论治,分清阴阳,善于随症而治。《内经》中“观其脉证,知犯何逆,随症治之”,拟小儿治疗以疏风宣肺、降气化痰为基本治法,注重风痰的论治。疏风宣肺可包括疏风散寒、疏散风热、疏风润燥。疏风散邪时,注重肺气的调节,注重升降相因;对于化痰之法,宣肺化痰与降气化痰同用,同时注重健脾与行气,脾健则痰无生成之源,气行则痰无所聚。根据小儿“纯阳”“易虚易实,易寒易热”体质特点,用药偏凉。

张师根据自身多年临证经验,自拟方药宣化止咳汤加减,基本药物组成:桑叶 10g,炙桑白皮 10g,杏仁 10g,紫苏子 9g,桔梗 6g,白前 10g,前胡 10g,金银花 10g,连翘、陈皮 6g,炙甘草 5g。方义分析:桑叶性寒,味甘苦,可疏散风热,清肺润燥;炙桑白皮甘寒入肺经,善清肺中之热,二者常同用既可疏风热又可清肺热,泻肺平喘力强;杏仁、紫苏子合用可降气化痰止咳平喘;桔梗既可宣肺去痰,又可行咽;白前、前胡都可降气化痰,二者和桔梗升降肺气,升降相因,共同调节肺气宣降功能;金银花可疏风散热,常和连翘同用;陈皮燥湿化痰,又可理气健脾减少生痰之源,如《幼科发挥》有云“治痰咳,先化其痰,欲化其痰者,先理其气”“气聚则痰凝,气行则痰消”,小儿咳嗽治疗可酌加理气健脾之品,使脾健则无生痰之源^[14],诸药共用,共奏疏风宣肺,降气化痰,止咳平喘之效。

随症加减:鼻塞流涕、打喷嚏者,加苍耳子、白芷、辛夷花等疏风通窍之品;咽喉不利,可加利咽药,利咽可分如炒黄芩、射干、山豆根等清热利咽,连翘、蝉蜕等疏风利咽,如玄参、麦冬、木蝴蝶等养阴利咽。《仁斋直指方论》有云“痰因火动,治火为先;火因气生,理气为本……寒痰温之,热痰清之,湿痰燥之,燥痰润之,风痰散之”,咯痰根据痰的颜色性质,辨别阴阳虚实。化痰之时除了化痰药,可加理气、健脾之品,理气药如炒枳壳、青皮等,使气行则痰消,痰无所聚,健脾药如木香、茯苓等,使脾健则无生痰之源;不同性质的痰选择不同化痰药,燥痰痰黏难咯者,如佛耳草、紫菀、浙贝母、炙百部等润肺化痰;湿痰痰白易咯者,加燥湿化痰如法半夏等;热痰痰黄质稠者,可加清热化痰之品,其药物多性味甘寒或苦寒,如炒黄芩、浙贝母、竹茹、瓜蒌皮等;口干少饮者,可加芦根、天花粉、玄参等生津止渴;易汗者,可加五味子、炒白芍、柏子仁养阴敛汗,炙黄芪、浮小麦等固表止汗,煅龙骨、煅牡蛎等收敛固涩之品;食欲欠佳,纳谷不香者,可加焦山楂、焦神曲、炒谷芽、炒麦芽等健胃助运;大便干结难解者,可加瓜蒌仁、柏子

仁、火麻仁等润肠通便;干咳少痰、呛咳,表现为痉挛性咳嗽者,可加蝉衣、地龙、制僵蚕等平肝熄风通络之品。咳嗽伴时有喘息者,可加炙麻黄宣肺平喘、葶苈子泻肺平喘。

3 预防调护

张师在临床对小儿咳嗽中医药诊治具有独到的心得,同时注重生活饮食调护。明代《万密斋》中有云“若要小儿安,常带三分饥与寒”^[15],《小儿病源方论·养子真诀·养子调摄》中“养子若要无病,在于摄养调和。吃热、吃软、吃少,则不病;吃冷、吃硬、吃多,则生病”。小儿饮食不知自节、不能自主根据气温调节衣物,家长根据小儿个体差异,因时而异,减衣或保暖,帮助小儿养成良好的生活饮食习惯,定时就餐,少吃零食,不宜过饱。小儿脾胃功能不健全,脾常不足,辛辣刺激、过冷、甜食之品,会刺激咽喉,加重咳嗽的症状,使脾失健运,加重痰湿的形成,同时使内生痰湿易于郁而化热,不利于咳嗽的预后。

4 验案举隅

患某,2016年8月6日初诊。主诉:咳嗽两日。患者2d前因受凉出现咳嗽咯痰,白天咳甚,阵咳痰黏,色白难咯,咽痒不适,无恶寒发热,无咽痛,无鼻塞流涕,无恶心呕吐,无腹痛腹泻,活动后汗多,纳可寐安,二便调。舌边尖红,苔薄黄,脉浮数。查体:咽部充血,肺部听诊,呼吸音粗。拟疏风宣肺,降气化痰为主。方药为桑叶 10g,桑白皮 10g,杏仁 10g,紫苏子 9g,炙甘草 5g,蝉蜕 6g,制僵蚕 6g,连翘 10g,白前 10g,前胡 10g,辛夷花 6g,陈皮 6g,浙贝母 10g,干地龙。4剂,每日1剂,水煎取汁300mL,每日2次。二诊:咳嗽减轻,咯痰减少,咽痒已除,拟原法治疗,上方去连翘、辛夷花,加射干 10g,瓜蒌皮 10g,佛耳草 10g。3剂,服用方法同上。

5 结语

张师在小儿咳嗽中医药诊治方面方法独到,疗效显著。辨证首分外感、内伤,分阴阳虚实。病位以肺脾为主。临床上小儿咳嗽多夹痰夹滞,根据患儿的症状及舌苔脉象辨别^[16]。咳嗽咯痰,化痰、理气、健脾三者皆可运用;脾气亏虚,饮食不知自节,易于夹滞,可酌加消食和胃之品。治疗上以疏风宣肺,降气化痰为主,疏风宣肺多用于外感,降气化痰多用于内伤咳嗽,临证之时,辨证论治,随症加减。临证之时,辨证论治,因人、因时制宜。同时生活饮食的调整,其对小儿咳嗽的预后及发展,亦有不可忽视的作用。

参 考 文 献

- [1] 齐永福. 清宣止咳颗粒治疗小儿急性咳嗽病(风热证)疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学, 2015, 2(7): 62-63.
- [2] 司振阳, 张骝. 张骝治疗小儿咳嗽的经验[J]. 北京中医药,

- 2009,2(28):98-99.
- [3] 王新月. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:76-81.
- [4] 朱景维,张骝. 张骝教授治疗小儿咳嗽经验[J]. 光明中医,2016,2(31):487-488.
- [5] 梁燕,李艳红,邢潇,等. 高玉琚教授治疗小儿咳嗽经验介绍[J]. 中国中医急症,2016,25(1):76-79.
- [6] 陈鲁. 李安源主任医师治疗小儿咳嗽的经验[J]. 中医中药,2011,8(12):155.
- [7] 许济群,王绵之. 方剂学[M]. 上海科学技术出版社(重印),2013:171-172.
- [8] 娄悦恒. 朱丽霞主任医师治疗小儿咳嗽经验[J]. 中医儿科杂志,2015,1(11):3-5.
- [9] 郭小燕. 程万里治疗小儿咳嗽经验举要[J]. 内蒙古中医药,2013,32(4):54.
- [10] 韩新民. 中医儿科学[M]. 北京:高等教育出版社,2008:94-99.
- [11] 李红燕,隆红艳. 张骝教授诊治小儿咳嗽变异性哮喘经验[J]. 长春中医药大学学报,2015,2(31):53-55.
- [12] 孙轶秋,叶进. 曹颂昭治疗小儿咳嗽经验[J]. 江苏中医,1993,38(6):5-6.
- [13] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:25-29.
- [14] 高学敏. 中药学[M]. 2版. 北京:中国中医药出版社,2011:346.
- [15] 甘国进. 范绍荣主任医师治疗小儿咳嗽经验[J]. 中医儿科杂志,2011,3(7):9-10.
- [16] 侍鑫杰. 王霞芳治疗小儿咳嗽经验[J]. 中医儿科杂志,2007,9(3):1-2.

(收稿日期 2017-04-05)

(上接第 1951 页)

鞘膜积液。平素易烦躁,脉弦为肝气不调之象;纳一般,大便溏,舌苔厚腻,为中土虚寒,湿浊内停之象;湿郁化热,故虽肾气虚寒,但见小便偏黄,为本寒标热之象。首诊方以五苓散加减。方用肉桂温阳化气;茯苓、白术、猪苓、泽泻渗湿利水;配合小茴香温升厥阴,柴胡升阳解郁,川楝子行气散结;湿郁化热,加用通草、石韦以清热利尿;脾虚夹滞,加用麦芽消食化积;久病夹瘀,加用丹参活血化瘀,疏通水道。二诊患儿诸症改善,新见自汗,考虑为土不生金,肺卫气虚,腠理开泻之象,处方于前方基础上去麦芽、川楝子、柴胡以防耗散之弊,去通草、石韦以防寒凉伤阳,加用荔枝核辛温行气,山药、陈皮培土生金,黄芪、浮小麦益气固表。三诊患儿疝囊进一步缩小,邪实渐消,故以补益虚损为主,患儿兼具肺脾肾虚弱,遂去小茴香、丹参,加用党参、莲子,以五苓散合四君子汤合玉屏风散加减善后。本案中患儿疗程中出现自汗,体现小儿生理肺脾肾常不足,病理易寒易热,易虚易实的特点。林老处方用药,体现出“选药灵活、切中病机”的遣药理念和处方特色。

参 考 文 献

- [1] Jay L.Grosfeld, James A. O'Neill, Jr, Eric W.Fonkalsrud, et al. 小儿外科学[M]. 6版. 吴晔明等,译. 北京:北京大学出版社,2008:1213.
- [2] 黄澄如,孙宁,张潍平,等. 实用小儿泌尿外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:395.
- [3] International Pediatric Endosurgery Group (IPEG). IPEG guidelines for inguinal hernia and hydrocele[J]. Journal of laparoscopic & advanced surgical techniques, 2010,20(2):X-XIV.
- [4] 谭新华,陆德铭. 中医外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:492.
- [5] 郑文通,卢穗万,彭明建,等. 消水汤治疗小儿鞘膜积液临床研究[J]. 亚太传统医药,2017,13(4):141-142.
- [6] 罗智浩,曹继刚. 曹继刚运用“温阳化气”法治疗水疝经验[J]. 湖北中医杂志,2017,39(1):22-24.
- [7] 师会娟,秦艳虹,李梦娇,等. 贾六金主任补消同用治疗小儿鞘膜积液[J]. 中国中西医结合儿科学,2016,8(5):550-551.
- [8] 郭思远,李岚. 俞景茂教授诊治小儿鞘膜积液经验[J]. 中医儿科杂志,2015,11(3):1-2.
- [9] 邢彦伟. 辜丸鞘膜积液液验[N]. 中国中医药报,2015-04-13(004).
- [10] 牛章杰,李松原,冯太和,等. 中药外用治疗小儿鞘膜积液22例[J]. 河南中医,2013,33(11):1977-1978.
- [11] 吴爽,陈以国. 雷火灸治疗小儿辜丸鞘膜积液10例疗效观察(英文)[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2014,24(1):58-60.
- [12] 汪蕾,李建,杜捷. 宋祚民治疗小儿疝气的经验[J]. 中国临床医生杂志,2016,44(2):103-105.
- [13] 鲁以明. 四逆散合五苓散加减治疗辜丸鞘膜积液98例[J]. 光明中医,2014,29(1):63-64.
- [14] 原睿. 儿疝消汤治疗小儿辜丸鞘膜积液举隅[J]. 中医儿科杂志,2011,7(5):32-33.
- [15] 张文光. 水疝汤外洗加艾灸阳池穴治疗辜丸鞘膜积液33例[J]. 中国民间疗法,2008,16(12):20-21.
- [16] 陈蔚文,钟贛生,郭忻,等. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:200.

(收稿日期 2017-04-06)

中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒呕吐理论初探*

田翰林¹ 石慧青² 常 柏^{2△}

(1.天津中医药大学,天津 300193;2.天津医科大学代谢病医院,天津 300070)

中图分类号: 文献标志码: 文章编号:1004-745X(2017)11-1958-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.022

【摘要】 恶心、呕吐是糖尿病酮症(DK)或酮症酸中毒(DKA)失代偿期的常见表现,此类急症的处理通常都以西医为主。中医方法参与相关治疗的指导理论几乎空白。本文通过对DKA呕吐的现代研究以及中医病因病机、针药治疗方法作出初步探讨以丰富中医理论的发展。并思考认为:发挥中西医结合优势治疗此类病症可拓宽中医药现代运用的治疗范围,或加速病情好转以减轻患者痛苦,同时也是对中医理论自信的体现。

【关键词】 糖尿病酮症 呕吐 中西医结合 针灸

A Preliminary Study on the Theory of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine in the Treatment of Diabetic Ketoacidosis with Vomiting TIAN Hanlin, SHI Huiqing, CHANG Bai. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China.*

【Abstract】 Nausea and vomiting is a common manifestation of decompensated diabetic ketosis (DK) or ketoacidosis (DKA), and such emergencies are mainly treated with Western medicine. The guiding theory of traditional Chinese medicine participating in related treatment is almost blank. This paper makes a preliminary discussion on the modern research of DKA vomiting, the etiology and pathogenesis of TCM, and the methods of acupuncture and medicine therapy to enrich the development of TCM theory. And taking full advantage of integrated traditional Chinese and Western medicine will be broaden the treatment scope of TCM in modern stage. It accelerates the improvement of the disease to alleviate the pain of patients, and also reflects the confidence of the theory of traditional Chinese Medicine.

【Key words】 Diabetic Ketosis; Vomiting; Integrated traditional Chinese and Western medicine; Acupuncture

我国糖尿病发病人数高达2.2亿,居全球首位。糖尿病酮症酸中毒(DKA)是糖尿病最为危急的并发症之一,如处理不当可危及生命^[1-2]。美国每年因此而住院的患者约10万人,占糖尿病住院人数的2%~9%。依据体内酮体水平及代偿能力又分为单纯糖尿病酮症和糖尿病酮症伴代谢性酸中毒两个阶段。在其失代偿阶段常以食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、烦躁等症状为主要表现^[2-3]。长期呕吐如不及时处理可加重机体脱水、电解质代谢失衡等继而导致乳酸中毒或碱中毒使DKA病情复杂化。同时剧烈呕吐本身也可能引起胃、食道黏膜损伤与食管破裂和穿孔的Mallory-wiss综合征或Boerhaave综合征从而导致高死亡率^[4-5]。因DKA危急性,临床治疗长期以西医学为主。笔者对其中医治疗理论做初步探讨以提供新的治疗思路。现报告如下。

1 病因病机

1.1 现代机制研究 机体胰岛素绝对或相对不足,升糖激素等激素水平上升,葡萄糖(Glu)抑制胰高血糖素分泌的能力丧失,继而导致肝肾Glu生成增多,以及Glu利用障碍,加剧高血糖,同时脂肪分解代谢增强,血中游离脂肪酸(FFA)增加,FFA在肝脏氧化分解旺盛,在体内蓄积故而出现DK或DKA。如未及时治疗,2~4d病情恶化而致失代偿期的恶心、呕吐等症状^[4,6]。其通路为血液中酮体及其代谢产物蓄积或血液酸碱度改变,位于第四脑室底部后极区的化学感受器触发区(CTZ)感受到该信号刺激,激活呕吐中枢,并通过传出神经将呕吐信号传到相关效应器官,完成呕吐过程^[7-9]。

1.2 中医理论对DKA呕吐的认识 传统中医理论无“酮体”这一概念,对DKA所致呕吐类似症状古代中医典籍仅有零星记载。其中《金匱要略·消渴小便不利淋病脉证并治第十三》的描述最为相似“厥阴之为病,消渴气上冲心,心中疼痛,饥而不欲食,食即吐,下之不肯

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473622;81273914)

△通信作者(电子邮箱:changbai1972@126.com)

止”。《四圣心源》中黄元御也有“消渴者，足厥阴之病也”之说。但DKA毕竟是西医学概念，可属“消渴及消渴急症”范畴，DKA失代偿期表现又可根据其具体症状归属于呕吐、昏厥等中医病证，但其机制不能简单等同于传统中医对呕吐的认识。针对消渴急症及其恶心、呕吐等症状的机制可综合为“阴虚燥热”为纲，已成“消渴”。复加以湿热、外感、药食不当等诱因，浊邪秽毒内蓄，燥热内盛，耗伤气血津液，营血受煎，加之气虚无，气化失常，清阳不升，浊阴不降，浊毒内盛，糖毒秽浊而成^[10]。肾阴受伤，阴虚内热而肝旺其气横逆而犯脾胃，肾不能主一身之气以致油毒化生，又而阻滞气机，故见呕逆^[11]。

2 治疗

古代一些医家在解读张仲景之厥阴病时有“厥阴主热”“邪愈深者，其热愈甚”“此皆厥阴之自病之热证，并非传经之热邪……不得以伤寒正病视之”等认识^[12-14]。从中看出已有医家认识到此类“厥阴病”的呕吐等症表现随“热邪”加深而加重，并且此之“热邪”乃自己产生的，不能用常规外感来解释。由于古代科技的限制，无法对此“热邪”有精确认识，如把“酮体”当做此类厥阴病的“热邪”，就可以很好解释这一现象。故此时之“热邪”，既有部分热邪特征之本意，也有广义“邪气”的“象”^[15]之概念。结合现代研究“胰岛素缺乏、酮体蓄积”可谓“消渴变症”呕吐病因之“本”，若此“本”不除，以古人的清泄攻下之治疗方法即使短期见效，大多也会出现仲景所言“下之不肯止”。而西医学相应“纠酮补液”治疗方法已较好解决了这一问题。此类呕吐原因之“标”可归结于“胃气上逆、胃热内盛、肝气横逆”。而且DKA所致呕吐是CTZ触发所致，几乎无胃肠刺激型呕吐对机体的保护功能，反而使病情复杂化，且久吐必气虚，故此呕吐须止。因而其治则治法理应围绕“急治其标，与标本同治”为大原则，“清热益气，养阴生津，排毒，和胃降逆止呕”为治法而展开。

2.1 西医治疗 DKA呕吐治疗，无论有无中医药参与，抑制酮体产生，加速酮体代谢与排出都是抢救基础，去除诱因、胰岛素参与的“纠酮补液”、维持电解质平衡的治疗是必备条件^[16]。常用镇吐药物有：甲氧氯普胺，能有效阻断CTZ的多巴胺受体，中枢镇吐作用较强，对DM性胃轻瘫有较好疗效，价格低廉，但长期大剂量可能导致胆碱能受体相对亢进导致锥体外系反应^[17]；昂丹司琼，对5-HT₃受体有高选择的拮抗作用，有强止吐作用且无锥体外系反应，缺点价格高昂，过量无特异解毒药物等^[18]。

2.2 中医方药治疗 加速酮体代谢的方药：陈丽娟以52例患者随机分为单纯西药治疗对照组与基础治疗加玉女煎加增液汤化裁方治疗组（方药组成：生石膏

15g，生地黄15g，知母10g，山药20g，荔枝核15g，黄连10g，鬼箭羽15g，薏苡仁30g，麦冬10g，玄参10g，天花粉10g。兼恶心呕吐者加吴茱萸6g，生姜10g）。结果治疗组总有效率高于对照组；降尿酸、血糖控制、酸中毒纠正、呕吐减轻的时间均少于对照组^[19]。刘南等将42例DKA患者随机分为清酮解毒汤（院内制剂主要组成：大黄、生地黄、黄连、丹参、草薢、葛根等）加常规西药治疗组，对照组用常规西药治疗。对比显示清酮解毒汤明显降低生长激素水平，增加胰岛素生物效应，减少酮体生成，降低复发率^[20]。罗东在常规西医治疗基础上加用益气温阳通络方（玄参、丹参、山药、黄芪各10g；地骨皮、五味子、杜仲、葛根各15g）对DKA治疗疗效显著，患者临床症状可明显改善，有利于预后恢复^[21]。王德学采用旋覆代赭汤加减（旋覆花、炙甘草、法半夏各9g，生姜15g，人参、代赭石各6g，大枣4枚）胃脘部中药塌渍治疗DM胃轻瘫患者可使恶心、呕吐症状明显改善^[22]。中成药保济丸具有祛湿、和中、解表的功效。主治吐泻腹痛，恶心呕吐，噯酸噫食，肠胃不适等症，现代研究表明其对胃肠动力改善具有双向调节功能，对糖尿病胃轻瘫也具有一定疗效^[23]。常用单味具有止吐功效的药物甘草、陈皮、丁香、白术、藿香、干姜、厚朴、茯苓、半夏、生姜等亦可随症加减选用^[24]。

2.3 针灸治疗 当呕吐剧烈时口服药物治疗呕吐相关疾病常存在因患者服药困难或药物尚未起效就吐出而影响疗效^[22]。如针灸外治优势使用得当，或可取的较好效果。取穴原则可根据前述病因病机辨证取穴与经验用穴相结合选取：内关，通于阴维脉，八脉交会穴之一，厥阴经之络穴。可宣通上中二焦气机，也是呕吐用穴规律分析中的高频用穴^[25]。中脘、足三里，分别为足阳明胃经募穴与下合穴，“六腑有疾，多取之募”，二者“合治六腑”，又为循阳明胃经取穴之意，三者共奏疏通气机，和胃降逆之功；三阴交为阴经交汇之穴，调理阴液，平衡阴阳，《针灸集成·呕吐》有“呕吐中脘内关并针三阴交留针神效”之说；胃俞与中脘相配为俞募配穴，以调理脾胃，使中气振奋；阳陵泉，有疏肝解郁之功，可解肝气乘脾之逆；胰俞，为“消渴”经验用穴，对其相关变症有正向调节作用等。但孙思邈在《千金要方》中有云“凡消渴病经有百日以上者，不得灸刺”，提示糖尿病日久易发感染，故不可化脓灸，针刺也应严格注意消毒过程^[11]。

3 典型病例

患某，女性，47岁，农民。患者因“糖尿病史8年，乏力、恶心、反复呕吐2d”于2016年7月25日收入天津医科大学代谢病医院中西医结合科治疗。入院前患者以“门冬30胰岛素联合二甲双胍、阿卡波糖”降糖

治疗(用药不规律)。7 d前无明显诱因患者出现鼻塞、流涕、咳嗽、体温 37.5℃,自服“头孢类抗生素(具体不详)”治疗,症状改善。两天前患者无明显诱因出现腹部痞满、食欲差、恶心、反复呕吐,呕吐物为内容物,时而剧烈难忍,全身乏力明显,家属搀扶入院。中医四诊:面色苍白,舌红,舌苔黄略腻,脉细略数;体征 T 36.5℃,P 84次/min,R 18次/min,BP 125/80 mm/Hg,BMI 29.3 kg/m²,腰臀比:1。随机血糖 17.1 mmol/L,尿酮体(++++),尿糖(++++),电解质:K 3.84 mmol/L,Na⁺ 132.2 mmol/L,Cl⁻ 96.1 mmol/L,CO₂结合力 21.3 mmol/L。HbA1c 11.0%,FMN 0.624 mmol/L,淀粉酶 59 U/L。肝功能,肾功能,心肌酶,血常规,凝血功能大致正常。心电图:正常心电图。西医诊断:2型糖尿病合并酮症;胃轻瘫;电解质紊乱等。中医诊断:消渴,呕吐,痞证。患者入院当日经“纠酮补液”,维持电解质平衡等抢救后,并针对患者反复干呕给予甲氧氯普胺及维生素 B₆止吐,奥美拉唑静滴抑制胃酸,保护胃黏膜。9 h后复查尿酮体转阴。但患者仍呕吐反复剧烈(经天津医科大学总医院诊查除外胰腺炎等急腹症)。后 2 d在原方案上增加马来酸曲美布汀西,瑞巴派特不效,患者恶心、干呕依旧,难以忍受,无缓解迹象,尿酮体反复。甲氧氯普胺多次注射至极量(每日 0.5 mg/kg)仅短暂轻度缓解。经患者同意在西医治疗上增加针灸每日 2次与口服中成药保济丸 3.7 g,每日 3次治疗,方案为针灸处方:中脘、内关、足三里、三阴交、内廷、胃俞、阳陵泉、胰俞、少商。四肢取穴皆取双侧,其中少商三棱针点刺放血,足三里、三阴交行补法,余行平补平泻法,留针 20 min,10 min行针 1次,刺激强度稍大,至患者有明显针感。治疗效果:首次针灸治疗起针后,患者自述胸中有轻松之感,干呕明显缓解,两次呕吐间隔时间延长,进食服药方面也有好转。合用中医方法后 2 d患者呕吐、恶心症状改善明显加速,到行针药第 3日恶心、呕吐症状基本停止。停呕吐相应西医治疗方案,次日针灸巩固治疗 1次,患者恶心、呕吐症状完全消失,精神恢复如常。经胰岛素及口服降糖药等常规降糖治疗至血糖达标,住院 12 d出院。

按语:患者因降糖药使用不规律,又遇暑夏发病,有暑湿感冒之迹,此乃 DKA 发病之诱因,其舌脉,亦湿热困脾之象,故给予其中成药保济丸,其具有“祛湿和中、解表”的功效。既用其恶心呕吐,噯酸噫食之主治,又用其解表之功进一步解除外感诱因;针灸内关宣通上中二焦气机,与中脘、足三里疏通气机,和胃降逆之功;三阴交调理阴液,平衡阴阳;胃俞与中脘相配以调理脾胃,使中气振奋;阳陵泉可疏肝解郁,以解肝气乘脾之逆;胰俞为“消渴”经验用穴,对其相关变症有正向调节作用;少商放血可清虚热,引邪外出;患者呕吐多日,故手法刺激可稍重,以保证针灸疗效,亦取“重剂起

沉疴”之意。诚然,西医“纠酮补液”等治疗是抑制酮体产生,促进其代谢之基础,亦是 DKA 呕吐治疗不可缺少之环节。

4 结语

樊代明院士提到医学实现了国际化,但一药、一理论包打天下,是做不到的,它忽视了医学的民族性。因为不同的民族、不同地区的情况不一样,即使是同一种病也不完全一样^[26]。张伯礼院士在 2017 年整合医学大会上讲到:“整合医学是未来医学的方向,但中国的整合医学离不开中医,世界的整合医学也离不开中医”。故发挥中医优势与现代医学研究相结合治疗 DKA 呕吐等急症,不仅发展了中医药理论,而且使此类病症的治疗多一种选择,或加速病情好转以减轻患者痛苦。诚然,当今复杂医患关系之下即使只是中医药参与急症的辅助治疗都要医者有所担当,但若医生能在排除急腹症等情况下,准确运用中医药减轻患者痛苦,这不仅拓宽了中医药现代运用的治疗范围,也是对中医理论自信的体现。

参 考 文 献

- [1] 刘子琪,刘爱萍,王培玉. 中国糖尿病患病率的流行病学调查研究状况[J]. 中华老年多器官疾病杂志,2015,14(7):547-550.
- [2] Nickerson HD,Dutta S. Diabetic complications: current challenges and opportunities[J]. Journal of Cardiovasc Trans Res, 2012,5:375-379.
- [3] 母义明,陆菊明,潘长玉,等. 解放军总医院临床内分泌代谢病学[M]. 北京:人民军医出版社,2014:523-524.
- [4] Shlomo Melmed,Kenneth S.Polonsky, P.Reed Larsen, et al. Williams textbook of endocrinology[M]. 13th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders,2016:1453-1455.
- [5] Patel D, Bhattarai R, Danilewitz M. Etiology and outcome of patients with diabetic ketoacidosis (DKA) and upper gastrointestinal bleeding (UGIB)[J]. American Journal of Gastroenterology, 2014, 109(S2):S650.
- [6] Perry, Rachel J, Peng Liang, Abulizi. Mechanism for leptin's acute insulin-independent effect to reverse diabetic ketoacidosis[J]. Journal of Clinical Investigation, 2017, 127(2):657-669.
- [7] 林三仁,钱家鸣,周丽雅,等. 消化内科学高级教程[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2016:46-47.
- [8] Thomas F, Blake Willis, Diann M. Acute intractable vomiting and severe ketoacidosis secondary to the dukan diet[J]. The Journal of Emergency Medicine, 2014, 47(4):e109-e112.
- [9] Mohammad Bashashati, Richard W. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorder[J]. European Journal of Pharmacology, 2014, 722(5):79-94.

虚劳(重症迁延期)用药特色*

范铁兵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:R25 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1961-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.023

【摘要】 虚劳(重症迁延期)是多数临床重症患者的必经阶段,恰当的治疗措施是促进疾病康复的必要手段。针对虚劳(重症迁延期)的治疗,用药平和,注重脾肾,善用食疗。同时,根据脏腑阴阳气血虚损情况选用针对性对药或角药加强疗效。

【关键词】 虚劳 重症迁延期 用药特色

Drug Characteristics of Consumptive Disease (Severe Persistent Period) FAN Tiebing, YANG Zhixu.
China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China.

【Abstract】 Consumptive disease (severe persistent period) is the necessary stage for most clinical critically ill patients, and appropriate treatment is a necessary means of promoting disease rehabilitation. For the treatment of consumptive disease (severe persistent period), medication is safe; spleen and kidney should be paid attention to; diet is made good use of. At the same time, according to the deficiency of Yin, Yang, Qi and blood in Zangfu organs, the therapeutic effect was strengthened by targeted drugs or angular drugs.

【Key words】 Consumptive disease; Severe persistent period; Drug characteristics

虚劳(重症迁延期)是重症监护病房的常见病和多发病,转归及预后与体质强弱、脾肾盛衰、治疗当否等因素具有密切关系^[1],其中恰当的治疗措施是促进疾病康复的必要手段。因此,总体用药原则及具体药物选取对治疗具有重要意义。现将虚劳(重症迁延期)用药特色简述如下。

1 总体用药原则

1.1 用药平和 虚劳(重症迁延期)重在虚损,倡导补益、调和与平衡。补益时,在全面认识药物四气五味及功效的基础上,百般斟酌,多选用药性平和之品,或使药物之间相互配合、佐制,如寒热并用、升降相宜、渗敛相合、温通并举^[2],使之调和^[3]与平衡^[4]。临床若盲目峻补,容易出现“虚不受补”之象^[5-6],阻碍疾病康复,或促使疾病恶化,所以补益要采用相应的策略^[7],用药宜平和。诚如《医醇賸义》云“不足者,补之以复其正;有余者,去之以于平,是即和法也,缓治也。毒药治病去其五,良药治病去其七,亦即和法也,缓治也。天下无神奇之法,只有平淡之法,平淡之极,乃为神奇;否则眩异标新,用违其度,欲求近效,反速危亡,不和不缓故也”。

1.2 注重脾肾 脾为后天之本^[8],气血生化之源,气机升降之枢。脾胃健运,五脏六腑、四肢百骸方得以滋养。肾为先天之本^[9],寓元阴元阳,为生命的本元。《理虚元鉴》有“脾为百骸之母,肾为性命之根”的记载,亦是强调了脾肾在治疗虚劳中的重要性。因脾肾为后天之本,五脏间存在相互滋生和制约整体联系,在病理情况下可相互影响。具体而言,虚劳(重症迁延期)病变部位可涉及五脏,因致病因素不同,多脏同病时仍有主次之分,相互间的转化或影响也会存在差异,但终离不开后天之本。因此,他脏之病尚未及脾胃时,要时时顾护脾胃,避免寒凉攻伐、滋腻碍胃之品损及运化,夏季暑湿盛行之时防湿碍脾,同时增强脾胃功能,做到未病先防,增强机体抗病能力,促进疾病康复。他脏之病传至脾胃时,当急固脾胃,否则脾胃衰败,气血无以生化,预后不良。治肾重在益气温阳,填精生髓,稳固下元,防止“下损及上”以致危亡。

1.3 善用食疗 民以食为天,恰当的食疗有助于增进脾胃功能,促进气血的生化,更好发挥药物疗效。虚劳(重症迁延期)大多已存在食欲减退、消化不良等功能障碍,因此食疗中食材的选择尤为重要。在食材的选择上应遵循易于消化、营养丰富、取材方便、价格低廉的基本原则,如米汤、糜粥、面汤、鸡蛋汤、鱼汤等,既能发挥食疗的积极作用,又能减轻患者经济负担。亦可选

* 基金项目:国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目
(国中医药医政发[2012]2号)

△通信作者(电子邮箱:yangzhixu@sohu.com)

用具有针对性补益作用的药物与适宜的食材煲汤服用,如补气之黄芪、党参煲老鸡汤,补血之当归、莲子肉煲鲫鱼汤,滋阴之石斛、百合煲乳鸽汤,温阳之肉桂、小茴香煲羊肉汤。这对于虚劳(重症迁延期)的治疗与康复具有积极作用,临床效果较好。

2 对药配伍

对药是临床用药中两味药配伍相对固定的用药形式,是复方的最小组成单位,可以涵盖相须、阴阳、动静、补泻、散敛、升降、寒热等多种形式,合理应用能够增强遣方用药的针对性和合理性,提高临床疗效^[10-12]。

2.1 炙黄芪、生晒参 炙黄芪味甘,性温,功善益气补中升阳,可用于气虚乏力及食少便溏等,具有补而不燥、补而不滞的特点。《医学衷中参西录》云“能补气,兼能升气,善治胸中大气(即宗气)下陷”。生晒参较红参缓和,不温不燥,既可补气、又可生津,具有气阴双补的功效,能够有效避免燥烈之性,防止“虚不受补,火性上炎”。《神农本草经》云“补五脏,安精神,定魂魄,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”。炙黄芪侧重于健脾补中,生晒参侧重补益元阴元阳。炙黄芪配伍生晒参,相须为用,显著增强补气之功,兼能取生晒参生津之效,具有脾肾双补,气阴同益而不燥的特点。

2.2 生姜、大枣 生姜味辛,微温,具有发汗解表,温中止呕,温肺止咳的功效。《药性赋》云“味辛,性温,无毒。升也,阳也。其用有四:制半夏有解毒之功,佐大枣有厚肠之说。温经散表邪之风,益气止胃翻之嘔”。大枣味甘,微温,具有补中益气,养血安神的作用。李东垣谓“温以补脾经不足,甘以缓阴血,和阴阳,调营卫,生津液”。生姜性温升散,侧重温中健脾,温肺止咳,从药物动静属性来划分,属于动药。大枣侧重于补益阴血,从药物动静属性来划分,其属于静药。生姜配伍大枣,动静相合,功善调和脾胃,具有补而不滞,升而不散的特点。

2.3 白芍、川楝子 白芍味苦酸,微寒凉,具有养血调经,敛阴止汗,柔肝止痛,平抑肝阳的作用,常用于阴血亏虚所致各类疾病。《注解伤寒论》云“芍药之酸收,敛津液而益荣”“酸,收也,泄也;芍药之酸,收阴气而泄邪气”。川楝子味苦,性寒,有小毒,具有泻肝行气止痛功效,临床常用于肋肋疼痛为主要表现的疾病。《医林纂要》云“泻心火,坚肾水,清肺金,清肝火”。白芍侧重于酸甘化阴,善收敛,从药物动静属性来划分,属于静药。川楝子侧重于苦寒清泻,善清泻,从药物动静属性来划分,属于动药。白芍配伍川楝子,敛泻并用,功善清肝泻火,养阴生津,具有清泻不伤正,养阴不敛邪的特点。

2.4 丹参、玄参 丹参味苦、微辛,微寒,具有养血活血,凉血消肿,清心除烦的作用。“一味丹参饮,功同四物汤”即表明丹参功善养血活血,逐瘀生新。《本草汇

言》云“补血生血,功过归、地,调血敛血,力堪芍药,逐瘀生新,性倍芍药”。玄参味甘、苦,性微寒,具有清热凉血,泻火解毒,滋阴生津的作用。《本草纲目》云“肾水受伤,真阴失守,孤阳无根,发为火病,法宜壮水以制火,故玄参与地黄同功”。丹参入心经,善于养心血,去瘀血。玄参善于滋补肾水,防止心火过旺。丹参配伍玄参,养心血,滋肾水,具有上下同补,交通心肾的特点,避免“上损及下,下损及上”。

2.5 补骨脂、龟板胶 补骨脂味苦、辛,性温,具有补肾助阳,纳气平喘,温脾止泻的作用,临床常用于肾阳不足及脾肾亏虚所致疾病。《本草经疏》云“其主五劳七伤,盖缘劳伤之病,多起于脾肾两虚,以其能暖水脏、补火以生土,则肾中真阳之气得补而上升,则能腐熟水谷、蒸糟粕而化精微。脾气散精上归于肺,以荣养乎五脏,故主五脏之劳”。龟板胶,味甘、咸,性偏平和,具有滋阴潜阳、益肾健骨、补血止血的作用,常用于肾阴不足所致疾病。补骨脂重在温补脾肾阳气,从药物阴阳属性来划分,属于阳药。龟板胶重在滋补肾阴,从药物阴阳属性来划分,属于阴药。补骨脂配合龟板胶,肾阳肾阴并补,促进阴阳相互滋生,改善虚劳状态。

3 角药配伍

角药的基本理论源自《黄帝内经》,是基于中医基础理论及辨证论治以提高临床疗效为目的,将3味药相对固定的用药配伍形式,可相互促进,亦可相互制约^[13-15]。

3.1 黄芪、当归、生地黄 黄芪味甘,微温,性质平和,具有益气固表、敛汗固脱、托疮生肌、利水消肿之功效。李东垣谓“黄耆既补三焦,实卫气,与桂同功,特比桂甘平,不辛热为异耳。但桂则通血脉,能破血而实卫气,耆则益气也”。当归味甘、辛,微温,功善补血活血,调经止痛,润肠通便之功。《本草正》云“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也”。生地黄味甘、苦,性寒,具有清热凉血,养阴生津功效。《本草汇言》云“生地,为补肾要药,益阴上品,故凉血补血有功,血得补,则筋受荣,肾得之而骨强力壮”。黄芪益气健脾,当归养血活血,生地养阴生津,三者相合达到补气、养血、生津功效。该配伍由三才汤化裁而来,以黄芪取代人参补气之壅滞,以当归取代天冬之凉润。

3.2 附子、肉桂、小茴香 附子味辛、甘,性大热,有毒,具有回阳救逆,补火助阳,散寒止痛的作用,为“回阳救逆第一品药”,临床用于阳虚及寒凝重症。《本草正义》云“外则达皮毛而除表寒,里则达下元而温痼冷,彻内彻外,凡三焦经络,诸脏诸腑,果有真寒,无不可治”。肉桂味辛、甘,大热,具有补火助阳,引火归源,散寒止痛,活血通经的作用。《本草汇》云“散寒邪而利气,下行

而补肾,能导火归原以通其气,达子宫而破血堕胎,其性剽悍,能走能守之剂也”。小茴香味辛、甘、温,具有温肾散寒,和胃理气的作用,临床常用于寒邪内侵所致病证。附子温阳峻品,肉桂温阳而能走能守,小茴香温阳理气,诸药相配,显著增强温阳之功,同时取小茴香理气之效,防止峻补壅滞。

3.3 石菖蒲、远志、酸枣仁 石菖蒲味辛、苦,性温,具有化湿开胃,开窍豁痰,醒神益智的作用,临床常用于痰湿阻滞诸症。《本经逢原》云“心气不足者宜之,《本经》言补五脏者,心为君主,五脏系焉”。远志味苦、辛,微温,具有安神益智,祛痰,消肿的作用。临床常用于失眠多梦者。《本草正义》云“味苦入心,气温行血,而芳香清冽,又能通行气分。其专主心经者,心本血之总汇,辛温以通利之,宜其振作心阳”。酸枣仁味甘,性平,具有宁心安神,养肝敛汗的作用,临床常用于失眠多梦、自汗盗汗等。《本草汇言》云“敛气安神,荣筋养髓,和胃运脾”。用于治疗心之病证,石菖蒲长于温通开窍,启闭心神;远志能够通心脉,行气血;酸枣仁味酸,善于收敛心气、心血、心神。三药相合,石菖蒲、远志重在“通”,酸枣仁重在“收”,实为“两通一收”,通收并用,通心脉而安心神。

3.4 益智仁、石楠叶、熟地黄 益智仁味辛,性温,具有温脾止泻摄唾,暖肾固精缩尿的作用,临床常用于脾肾气虚所致诸症。《本草求实》云“气味辛热,功专燥脾温胃,及敛脾胃气逆,藏纳归源,故又号为补心补命之剂”。石楠叶味辛、苦,性平,具有祛风,通络,益肾的作用,临床常用于肾气亏虚者。《神农本草经》云“养肾气,内伤阴衰,利筋骨皮毛”。熟地黄味甘,微温,具有补血养阴,填精益髓的作用,临床常用于阴血亏虚所致诸疾。《本草纲目》云“填骨髓,长肌肉,生精血。补五脏内伤不足,通血脉,利耳目,黑须发”。益智仁温补脾肾,药力和缓,药性属阳;石楠叶重在益肾通络,性质平和,药性属阳;熟地黄填精益髓,滋补肾阴,药性属阴。三者相伍,实为“两阳一阴”,体现了“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷;善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭。”

3.5 半夏、瓜蒌、厚朴 半夏味辛,性温,有毒,具有燥湿化痰,降逆止呕,消痞散结的作用,常用于痰饮所致诸症。《药性论》云“消痰涎,开胃健脾,止呕吐,去胸中痰满,下肺气,主咳结”。瓜蒌味甘,性寒,具有润肺化痰,散结消肿,润肠通便的作用,用于痰热内扰所致诸疾。《医学衷中参西录》云“栝楼,能开胸间及胃口热痰,故仲景治胸结有小陷胸汤,栝楼与连、夏并用”。厚朴味苦、辛,性温,具有行气消积,燥湿除满,降逆平喘,常用

于痰气交阻、食积气滞等病症。《本草汇言》云“厚朴,宽中化滞,平胃气之药也”。半夏化痰开胸散结,瓜蒌宽胸化痰散结,厚朴宽中降气化痰,三者相须为用,显著增强治疗虚中夹实之痰浊痹阻心胸之证。

4 结 语

通过对虚劳(重症迁延期)总体用药原则及具体对药、角药选取的论述,将临床中治疗该病的用药体会进行了阐释,形成了自身的用药特色。在把握总体用药原则的基础上,善于运用对药、角药实现协同增效、减毒增效、扩大药物使用范围等,发挥了执简驭繁的作用,为深入研究药物配伍及运用中医药治疗虚劳(重症迁延期)作了有益的探索。

参 考 文 献

- [1] 范铁兵, 杨志旭. 从虚劳论治重症迁延期的理论探讨及虚劳(重症迁延期)概念的提出[J]. 中国中医急症, 2017, 26(5): 819-822.
- [2] 宋元明. 杨志旭教授用药特色[J]. 中医学报, 2013, 28(10): 1479-1480.
- [3] 范铁兵, 王婷婷, 杨志旭. 和法在虚劳(重症迁延期)中的运用[J]. 中国中医急症, 2016, 25(12): 819-822.
- [4] 邱实, 杨志旭. 杨志旭中医诊疗思路体会[J]. 中国中医急症, 2012, 21(7): 1079.
- [5] 房玉涛, 李璐璐, 张振鹏. “虚不受补”内涵初探[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(11): 98.
- [6] 唐光华, 周仙仕. 论“虚不受补”及状态辨治策略[J]. 环球中医药, 2015, 8(5): 561-564.
- [7] 周仙仕, 姚红, 唐光华. 论“虚不受补”的补益策略[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(9): 154-157.
- [8] 高锋, 王米渠, 吴斌. “肾为先天之本”理论与孕育相关应用探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(1): 23-24.
- [9] 张文军, 孙升云. 从表观遗传学探讨中医“肾为先天之本、脾为后天之本”理论[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(3): 559-561.
- [10] 杨俊, 江胜. 常用对药及其临床应用[J]. 河南中医, 2013, 33(2): 277-280.
- [11] 刘明. 中药对药配伍探析[J]. 四川中医, 2009, 27(10): 48-49.
- [12] 杨牧, 王静, 马祖斌. 施今墨对药临床应用举隅[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(2): 188-190.
- [13] 王建茹, 刘萍. 浅谈经方“角药”在胸痹(冠心病)中的应用[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(1): 82-84.
- [14] 姜良铎, 刘清泉. 三态论证急症与角药配伍[J]. 中国中医药现代远程教育, 2010, 8(18): 173-175.
- [15] 纪雯婷, 闫军堂, 刘敏. 经方中附子“角药”的配伍特点与临床应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(5): 173-175.

(收稿日期 2017-07-15)

气阳虚弱为慢性阻塞性肺疾病急性加重期的内因理论思考

李修元[△] 彭素岚 唐倩

(西南医科大学附属中医医院, 四川 泸州 646000)

中图分类号: R563.9 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1964-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.024

【摘要】 关于慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)的病机论述,目前大多主张以肺脾肾虚为本,以痰浊水饮血瘀为病理因素,感外邪诱使病情发作或加剧,主张慢阻肺急性加重以痰热蕴肺或痰浊阻肺为主,对急性期虚证的认识则不足,扶正固本的重要性认识亦不够。本文作者认为气阳虚弱,卫气不足是慢阻肺急性加重期的根本内因,主张益气温阳贯穿慢阻肺急性加重期治疗始终。慢阻肺在不同阶段有肺气阳虚、脾阳虚弱、肾阳虚弱,心阳虚衰的侧重不同,在不同阶段,益气温阳考虑肺脾肾气阳亏虚的侧重性,其疗效卓著。

【关键词】 慢阻肺 急性加重期 气阳虚弱 益气温阳

慢性阻塞性肺疾病(慢阻肺)以咳、痰、喘、满、闷、肿、绀为主要表现。目前,对于慢阻肺急性加重期,多认为以痰热蕴肺、痰浊阻肺、水饮内停、血瘀内阻,脏腑功能失调为主要病机。以清热化痰、祛痰利水为临床常治之法,但经过长期临床验证及观察,疗效有限,甚至会出现变证、坏证。

笔者倡导气阳虚弱是慢阻肺急性加重期的重要内因,主张益气温阳贯穿慢阻肺急性加重期治疗始终^[1]。在慢阻肺不同阶段有肺气阳虚、脾阳虚弱、肾阳虚弱、心阳虚衰侧重不同,益气温阳要辨证肺、脾、肾、心具体何脏气阳亏虚,并进行针对性的温补或论治^[2]。笔者从以下几个方面思考。

1 肺气阳虚为慢阻肺形成的初始

慢阻肺是因多种肺系疾病反复罹患,迁延不愈,耗损肺之阳气,最终出现肺气胀满,久则伤脾及肾、心,终则气不能敛降,发为以咳、喘、满、闷、肿、绀为主要表现的病证^[3]。先天禀赋不足,或后天长期吸烟、环境污染、工作粉尘及有毒颗粒吸入等伤肺,致肺气虚弱,卫外不固,邪气常由外袭,入里反复损肺,致使肺宣降失常,治节不利而出现咳嗽、咯痰、胸闷气喘等症。病情长期反复发作,一则气虚损及阳虚;二则六淫邪气以风寒为主,风寒为阴邪,反复感受风寒之邪,易伤及阳气,导致阳虚,最终出现肺气阳虚。肺气阳虚,肺失治节,津凝为痰,久则生瘀,有形质的痰瘀之邪内伏,作为病理产物进一步伤及阳气,进而更易感受外邪,出现恶性循环。巢元方《诸病源候论·咳嗽病诸候·咳逆短气候》云

“肺虚为微寒所伤,则咳嗽,嗽则气还于肺间,则肺胀,肺胀则气逆,而肺本虚,气为不足,复为邪所乘,壅痞不能宣畅,故咳逆短气也”;《灵枢·经脉》云“肺手太阴之脉……是动则病肺胀满膨膨而喘咳”。以上都体现肺气阳虚对慢阻肺的发生及发展的影响。因此肺气阳虚是慢阻肺形成的重要初始。

2 脾阳虚为慢阻肺病情恶化的关键

痰浊、水饮、瘀血互为影响,兼见同病,是慢阻肺发病的重要病理因素。笔者认为慢阻肺患者,久病肺虚,治节不利,布津失常,津聚痰生,病久及脾,盗其母气,脾阳虚弱,运化失司,气不化津,饮浊内生,迫肺凌心,泛溢肌肤,停留胸腹^[3]。故有“肺为贮痰之器”“脾为生痰之源”之说。痰饮内生,壅阻于肺,反亦伤肺,肺气阳虚,不可辅心运血,瘀血自生。痰饮瘀血,窠臼沉痾,伏着于肺,肺气失利,气还肺间,肺胀气满,不可敛降,肺胀自成。痰可孕瘀,瘀亦可酿痰生水,形成恶性循环,而本于脾阳虚弱。气阳虚弱,痰瘀胶结,为慢阻肺急性发作的夙根,每因感受外邪等多种因素而诱发^[4]。痰瘀伏肺,阻滞气机,一遇外感引触,则“痰随气升”,咳喘加重^[5]。正如《丹溪心法》所云“肺胀而咳,或左或右不得眠,此痰夹瘀血碍气而病”“痰夹瘀血,遂成窠囊”。而痰饮所成,从仲景所云“病痰饮者,当以温药和之”中亦可探究出脾阳虚弱为痰饮内生的关键因素。

3 肾阳虚为慢阻肺发生发展的根本

慢阻肺的形成,为诸多肺系疾患迁延不愈,长期反复发作,耗损肺气,肺气敛降失司,胸膈满胀的病证^[3]。笔者经过多年临床观察及总结发现,机体反复罹患肺

[△]通信作者(电子邮箱:511871986@qq.com)

系疾病的原因,似为肺气素虚,实则本于肾阳不足,因肺气阳根于肾阳也^[2]。先天禀赋不足或后天多因损伤,致肺气虚弱,肺虚日久,金不生水,肾气阳虚,肾气阳不足,肺失温煦,肺气阳更虚,卫外不固,反复罹患外邪,损伤肺之气阳,形成恶性循环。肺不主气,肾不纳气,出现嗽咳,气胀,满闷,喘息,气促,肿胀,绀紫,气短难续。慢阻肺的急性加重多于夜间为常见,而且对气温的变化非常敏感,对骤冷、骤热的气候变化的调节能力明显减弱,稍有不慎即伤风感冒,诱发慢阻肺发作或加重。这恰恰是肺气阳虚弱,卫外不固的表现,其根本源于肾气阳虚,命门火虚。如《三十六难》曰“命门者,诸神精之所舍,原气之所系也”,《证治汇补·咳嗽》云“肾虚水枯,肺金不敢下降而胀”,清·陈士铎,《石室秘录》指出“命门,先天之火也……肺得命门而治节,无不借助命门之火而温养之”。慢阻肺反复发作,以痰浊、水饮、血瘀为病理因素,其产生的原因为肺不布津,脾失健运所生,但最终本于肾阳虚弱,如《医学从众录·痰饮》云“痰之本水也,源于肾;痰之动湿者,主于脾;痰之末饮也,贮于肺”。

4 心阳气虚为慢阻肺发展中的重症阶段

宗气贯于心肺,心阳根于肾火,肺脾肾气阳虚,宗气匮乏,病及于心,损伤心阳,心阳气虚,而现喘脱危象^[3]。如《灵枢·邪客》云“宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉,而行呼吸焉”。《医门法律》中提出“其所以统摄营、卫、脏腑、经络而令充周无间,环流不息,通体节节皆灵者,全赖胸中宗气之主持”。慢阻肺反复发作,久则肺脾肾阳气虚弱,宗气不得充养,宗气虚亏,充养心阳不足;肾脉络心,心阳根于肾阳,久病肾阳亏虚,心阳亦虚^[6]。肺气阳虚,肺失治节,脾阳气虚,水失运化,肾气阳虚,蒸化无力,津聚成痰,痰阻气滞,血瘀自生。痰瘀内停,耗伤心阳,心脉瘀阻,久致心阳更虚。心阳虚衰,或心阳痹阻,心肾不交,心阳大亏,心阳浮越而暴脱。临床慢阻肺患者出现心阳衰竭,鼓动血脉无力而见唇甲紫绀,面色晦暗;心阳暴脱,则见喘息气促、心悸烦乱、大汗淋漓、四肢厥冷、脉浮大无根等危候,是慢阻肺病久病不愈的重症阶段。

5 气阳虚弱是慢阻肺急性加重的首要内因

目前,针对慢阻肺急性加重期,常常主张以痰热蕴肺、痰浊阻肺、水饮内停、血瘀内阻为主要证型,主张以清热化痰、祛瘀利水为临床常治之法。更有甚者,将西医学的“炎症或感染”等同于中医学的“痰热”,认为痰热蕴肺为慢阻肺急性加重的基本证型,不经辨证,全程清热化痰治疗慢阻肺急性加重,临床疗效甚微,甚至出现变证、坏证、死证。笔者通过总结前人经验及临证观察,认为气阳虚弱是慢阻肺急性加重的首要内因^[2],倡导益气温阳为治疗慢阻肺急性加重期的基本方法。《内

经》云“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“邪不得虚,邪不能独伤人”,《丹溪心法》谓“气血冲和,百病不生”。外感六淫、饮食劳倦、疫戾邪气等,多在正气虚弱时,才可致病。临床中,慢阻肺急性加重期确实表现为痰浊阻肺、痰热蕴肺、痰瘀阻肺等实证、热证,但痰浊、痰热、瘀血、水饮等“实证”形成的内在前提是肺脾肾气阳虚。神疲体倦、气短汗出、少气懒言、纳差乏力,易患外感等气阳虚弱的证候存在于慢阻肺急性加重的整个病程中,即为重要佐证。气阳虚弱才是急性加重的根本原因,过多的清热化痰、活血祛瘀,更加损伤机体阳气,导致疾病进一步加重,而益气温阳才能从根本上解决气阳虚弱的重要内因。

笔者认为慢阻肺患者气阳虚弱,卫表不固,外邪易袭,引动伏邪,诱发慢阻肺急性加重,同时,由于肺脾肾气阳虚弱,津液运化失常,痰瘀内生,痰瘀俱为阴邪,可进一步损伤气阳。气阳虚弱存在于慢阻肺整个病程中,因邪气侵袭而进一步损伤,但容易被标实证候所掩盖^[7]。李建生等^[8]也主张气阳虚弱不仅仅只存在于慢阻肺稳定期患者,有很多的慢阻肺急性加重期患者,特别是年迈体衰者,也常存在气阳虚弱或相应脏腑虚损表现,而呈现为虚实并见之象。重视这一点具有重要意义。

综上所述,气阳虚弱为慢阻肺急性加重的首要内因,气阳虚弱,痰瘀内生,再伤阳气,形成恶性循环,导致机体抵御外邪和调节能力低下而容易反复感受外邪,病情不断恶化。

6 气阳虚弱是慢阻肺本虚的中心证候

慢阻肺的病性为本虚标实,本虚为其发病内在原因,气阳虚弱是慢阻肺本虚的核心,气阳虚弱,卫阳不固。邪气反复侵袭,导致阳气逐渐虚损,阳气虚弱,藩篱凌破,邪气反复损伤气阳,形成恶性循环。武维屏教授^[9]认为本病由多种肺系疾病迁延不愈所致,本虚为其病理根基,初始以气虚、气阴两虚多见,随着疾病进展,气虚及阳,或阴损及阳,导致阴阳两虚、气血失调、脏腑失和,导致痰、瘀内生,虚、痰、瘀三者互为因果,贯穿于慢阻肺始终。《灵枢·本脏》云“卫气者,所以温分肉,充皮肤,肥腠理,司开阖者也”,清·陈士铎,《石室秘录》指出“命门,先天之火也……肺得命门而治节,无不借助命门之火而温养之”。慢阻肺属于慢性迁延性疾病,随着疾病的发展,由气虚逐渐发展到气阳虚弱,病位由肺累及心脾肾,气阳虚弱、甚或肾阳亏虚是本虚的主要方面,对本病的发病发展有着不可替代的重要作用。正如洪广祥教授^[10]认为气阳虚弱不仅是本病发生发展的基本病机,也是急性加重的重要内在因素,贯穿慢阻肺始终,认为气阳虚弱既是慢阻肺的病机核心,也是慢阻肺本虚的中心证候,同时它也是导致急性加重的根本条件。

7 慢阻肺急性加重的治疗中重视气阳虚弱

针对慢阻肺急性加重期的中医治疗,不可唯“攻”或独“补”,单纯攻邪则正气愈虚,独用温阳则邪恋难除,充分把握其本虚标实的病机,在精准辨证处方的同时,配合适当的益气温阳,对于改善慢阻肺急性加重期症状,缓解病情有至关重要作用。笔者认为对于慢阻肺急性加重的患者,即使存在热象也不随便投以苦寒清热药,必须在温化、温通及温补的基础上配合使用,才能使患者气阳渐复、痰瘀消除,最终邪热自清^[11-12]。并且即使有痰邪化热,甚至有阴液损伤表现的慢阻肺急性加重期患者,对益气温阳方药的适应性也较强^[13]。

综上,气阳虚弱是贯穿于慢阻肺急性加重期的中心病机,在慢阻肺急性加重时痰瘀实邪壅塞于肺,导致气阳愈加虚损^[14]。《灵枢·胀论》记载“肺胀者,虚满而喘咳”,说明慢阻肺患者的咳、喘、闷等症状可能并不全因邪气壅肺所致,正气虚损也占有重要地位。治疗中采用温阳补肾、纳气平喘,一方面可以通过温肾助阳,推动膀胱气化,从而有助于改善肺卫阳虚证候;另一方面能够助阳气运化,使胸中阳气得以舒展,壅痞之邪得以消散,肺中之气得以下潜,从而有助于喘、满症状得以缓解^[15-16]。笔者主张气阳虚弱为慢阻肺急性加重的重要内因,存在慢阻肺病程演变的始终,是慢阻肺本虚的中心证候。在慢阻肺的防治中,时时注意扶阳气,益气温阳是慢阻肺急性期的重要治疗方法。

参 考 文 献

[1] 于凌军, 陈宪海. 浅叙慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医病因病机研究[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(3): 117-118.

[2] 张元兵, 王丽华. 国医大师洪广祥教授诊治肺系疾病学术思想荟萃[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3824-3826.

[3] 张伯礼. 中医内科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 9.

[4] 王爱民. 温阳益气为主治疗慢性阻塞性肺疾病激素依赖[J]. 使用中西医结合临床, 2010, 6(25): 121-122.

[5] 张英兰, 吴银根. 吴银根补虚泻实辨治肺系顽疾[J]. 使用中医内科杂志, 2017, 31(1): 4-6.

[6] 杨玉萍. 对洪广祥教授关于气阳虚弱为哮喘发病内因理论思考[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4437-4438.

[7] 张琪, 石克华. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期研究进展[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(7): 59-60.

[8] 李建生. 正虚积损为慢性阻塞性肺疾病的主要病机[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(8): 1710-1711.

[9] 武维屏. 肺胀病 228 例临床治疗回顾[J]. 中国医药学报, 1991, 6(1): 20.

[10] 李晗. 益气温阳法治疗慢阻肺的探讨[J]. 临床医学工程, 2010, 17(9): 129-130.

[11] 郝正华, 张虹. 慢性阻塞性肺疾病中医治疗进展[J]. 中华中医药杂志, 2015, 42(6): 1376-1377.

[12] 陈炜. 温阳化饮在肺系疾病中的应用研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2014, 31(1): 57-60.

[13] 张元兵, 王丽华, 洪广祥. “治肺不远温”理论临证验案[J]. 江西中医药, 2009, 11(11): 323.

[14] 张伯叟. 中医内科学[M]. 5版. 上海: 上海科学技术出版社, 1990.

[15] 洪广祥. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病的几点思考[J]. 中华中医药学报, 2005, 20(11): 16.

[16] 彭怀文, 徐庆. 温阳化痰法联合无创呼吸机治疗慢性肺急性加重期合并呼衰的临床观察[J]. 中医药导报, 2017, 9(2): 88-90.

(收稿日期 2017-07-17)

(上接第 1954 页)

[12] 段娟, 李宜瑞. 复感宁方防治广州地区小儿反复呼吸道感染的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(1): 25-29.

[13] 张学斌, 刘丰, 余绍源, 等. 益胃饮治疗慢性胃炎(胃阴不足及气阴不足证)60 例疗效观察[J]. 新中医, 2006, 38((1): 38-40.

[14] 陈仪新, 卫智权, 陆广利, 等. 芒果不同部位化学成分和药

理作用的研究近况[J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(2): 102-104.

[15] 莫武桂, 黄维真, 贝为武. 芒果核提取物体外抑菌作用的研究[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(5): 417.

[16] 程国彭. 医学心悟[M]. 北京: 人民军医电子出版社, 2011: 79.

(收稿日期 2017-05-28)

中医急诊,大有作为

黄汉超

(广东省第二中医院,广东 广州 510000)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1967-06

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.025

【摘要】 回顾近30年的中医急诊发展道路,一系列突破性的急诊成果都源于坚持走“病证合参,洋为中用,古为今用,优势互补”的道路,笔者结合自己的临床实践,提出了今后中医急诊可能存在突破的六大领域。

【关键词】 中医急诊 危重症评分 心肺复苏 疾病预测

中医治疗急症历史悠久,理论体系完整而独特,曾在世界医学史上长期处于领先地位。近代由于现代医学的传入和战乱等原因,中医药以及中医急诊的发展一度停滞不前,时至今日,许多人对中医急诊的发展仍有不少的质疑与争议。笔者回顾中医急诊事业发展历程,结合自己的观点,就中医急诊的发展方向、科研方向作了深入思考和探讨,欲以此抛砖引玉,鸣锣开道,为中医急诊的发展贡献自己的微薄之力。

1 近代中医急诊发展启示录

上世纪80年代开始,不少中医院都陆续开设了急诊科,国家中医药管理局医政司也制定了相应的发展计划^[1]:如成立全国中医急症协作组、促进学术交流、制定中医急救中成药目录、出版相应的急诊专著及刊物等,这些措施都有力地促进了中医急诊的发展,但现时一些数据统计显示中医院急诊之中有意义的中医抢救手段只占30%左右,虽说中医急诊是中西医并重,但中医已实质上沦为了一个配角,许多急诊中医师对中医自信心不足。回顾这30年的中医急诊发展道路,笔者发现有不少的有意义的临床研究^[2-4]:温病的截断疗法、活血化瘀法治疗DIC、“三证三法”防治多器官功能衰竭、从瘀毒立论治疗急性脑血管病等。仔细观察可以发现,老前辈们之所以能取得系列突破性的成果,在于他们坚持走“病证合参,洋为中用,古为今用,优势互补”的发展道路,笔者认为,这条道路对于中医急诊的发展有很重要的实践指导意义,坚持走这条道路,中医急诊将会有更大的突破,并将逐渐形成自己独立的体系。

2 中医急诊临床六个新方向

2.1 以传统色脉诊为基础,建立中医危重症评分体系

随着急诊临床医学的发展,目前已出现了越来越多的评分系统,例如英国国家早期预警评分(NEWS评分)、序贯器官衰竭评估评分(SOFA评分)、急性生理

与慢性健康评分(APACHE II评分)等,这些评分能较为客观而准确地反映患者的病情,对于迅速分级处理、判断预后很有意义。评分体系的制定过程是通过筛选、比较各种临床观点并通过实践检验后进一步升华形成的,这点对于发掘整理、发展传统中医理论很有意义。上述提到的各种评分体系虽然有客观化、标准化的特点,但由于过分依赖仪器检测,常会有一些干扰因素:院前由于患者颤抖、救护车或病床摇晃等情况,虽患者已有休克的表现如脉搏细数无力、出冷汗、意识不清等表现,但电子血压计有时仍显示为正常血压值;由于误抽静脉血、标本溶血等因素,血液检查结果时会受影响。相比之下中医对急危重症其实亦有丰富的论述,尤其以脉诊、色诊论述得比较多,由于不用借助机器检测,只要光线充足,反而能更快捷、方便、客观地获取数据。笔者就以《内经》《医宗金鉴》中有关的色脉诊理论构建了国内首个中医危重症评分系统^[5],结果表明中医危重症评分5~7分者,20、30 d内死亡率显著增高,和2~4分组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),评分>7分者,总死亡率超过80%,其曲线拟合度和与西医NEWS评分曲线拟合度高度一致,表明中医危重症评分同样具有很好的预测效能。笔者认为中医危重症评分如能纳入发病时节与所病脏腑的生克关系、病脉生克关系等信息,或将更能有效预测疾病的预后。

2.2 以“心脑同治”为方向,打造有中医特色的心肺复苏理论

心肺复苏是常用的急救技能之一,笔者在临床急救中发现,基础生命支持之中如能在每次静推肾上腺素时同步静推大剂量(1.6 mg以上)纳洛酮,对于提高心肺复苏的成功率很有意义,国内一些临床与实验研究也支持在心肺复苏早期应用纳洛酮^[6-7]。但是由于大剂量使用纳洛酮可能会诱发恶性心律失常,因此目前对心肺复苏早期使用纳洛酮依然存在一定的争议,故具体的用量与时机仍未有定论。既往的中医临床

研究表明中医针刺例如内关、百会、人中、神门等穴位对催醒、脑复苏及改善心肌缺血有一定的作用^[8-10],但是由于传统针灸补泻运针操作耗时且不能多个穴位同步刺激,加之心肺复苏抢救时空间有限,故针刺作为一种传统的抢救手段一直未能真正用起来,中医的急救优势尚未能完全发挥出来。如能优化设计针灸器材,通过一系列严谨的临床研究进行观察,可能会有更大的发现。

2.3 以“固阳通窍”为方向,提高急性血栓性疾病的救治成功率 急性心肌梗死、急性脑梗死、急性肺栓塞3种血栓栓塞性疾病是急诊科常见的急危重症之一,在伺机行PCI或药物溶栓时,部分患者容易出现大汗淋漓、低血压、气促等阳气虚脱的表现,因此抢救时必须重视固阳法的应用,而且笔者发现倘若阳气得固,接下来的系列溶栓、取栓治疗成功率会提高,恶性事件发生率也会相应减少,但目前中医急诊固阳法的体现多局限在静滴参附针、参麦针、黄芪针上,一些有特色的固阳疗法例如温灸关元、命门等疗法由于操作不便、火源近氧气等因素,尚难以实施,中医固阳理论未能完全体现出来。另外在解除栓塞的急救诊疗中,除了针刺特定穴位外^[11],还应重视通窍法的使用,因为官窍之间有密切的联系,而且西医的理论研究也表明舌、鼻等脏器布有丰富的神经和血管通路。舌底含服硝酸甘油是传统的改善急性心肌缺血方法,不仅如此,舌下给药由于吸收效率高、无首过效应,在很多急救之中都有应用^[12-13]。经鼻腔给药对于改善脑缺血很有意义。由此可见官窍给药法也是有一定的理论和实践依据^[14-16],但舌下含服药片在急救时有一定的不便,如能开发合适的中成药喷雾剂进行舌下或鼻腔给药,对开通血管、争取抢救时间或许会有积极的作用功效。

2.4 以运气学为基础,构建中医疾病预测理论 中医的五运六气理论是中医学的精髓,能体现天人合一思想的整体理论,对于疾病的大体预测尤其是烈性传染病的预测有一定的指导意义,但是对于具体时节的疾病的预测并无太多的实践总结记载。笔者把这套理论运用到急诊年度疾病的预测上,发现这是一套很有意义的预测理论^[17]。以2014年为例,是年广州市出现了登革热流行的情况。疫情的流行发生于二火加临之时(三之气,5月份左右),成于湿土当令之日(四之气,当年的8月底)而盛于风火相炽之际(五之气,当年的9月中下旬)。到当年的10月中下旬,随着临近在泉金运,燥气来复,加之寒水运太过,之前赖以流行的木运,火气被克,疫情受到控制。分析烈性传染病的流行多有发生、发展、盛行3个阶段。一般来说在温暖、湿润的季节是万物生长最佳时刻,因此气运之中如有客主叠加的火、湿的时刻,加之时运有太过相助之时,可能就是瘟疫发生、发展的绝好时机,当遇到木运太过、风木当

令之时,瘟疫便会达峰。又如今年2017年是丁酉年,步入春分二之气后,运与气均为火,因此外感病邪很容易传里化热,一些体虚的患者一旦合并感染更容易出现感染性休克的情况,都是和火热之邪致病有关的。对运气理论的深入观察和思考有助于构建中医特色的疾病预测系统,发掘整理并重新阐释运气学理论。

2.5 以经络学为基础,打造内外结合的中西医急症处理方案 传统的中医治病以口服中药为主,由于口服药物存在煎药费时、口感一般等问题,不利于凸显中药治疗急症的优势,民间素有“一针二灸三服药”的说法,因此笔者认为中医处理急症应该依托经络学,大力发展中医的外治法,配合西药,对于迅速缓解症状,稳定生命体征都很有意义。笔者临床发现中医的放血疗法对于急性化脓性扁桃体炎以及咽喉肿痛、外感发热有较好的辅助疗效^[18],如能配合西药抗感染治疗,对于缩短病程有积极作用;又如对于急性疼痛诸症,除了传统的针刺特效穴和辨证选穴外^[19],浮针、平衡针、腹针等对某些类型的疼痛也有比较显著的止痛效果^[20-22];支气管哮喘发作时若能同时配合合适的穴位注射,对于平喘将很有帮助^[23]。又如急诊常见的突发高血压情况,这时如能在口服或静滴降压药物的同时配合耳尖放血或耳穴贴压,对于平稳降压有一定的帮助^[24-25];对于急性吐泻的患者,常合并出现阳虚、正气不足的情况,这时予温灸法对于固护阳气很有帮助^[26],但温灸法实施有一定难度,能否改进有关的工艺?如果温灸法能成为中医急诊最有价值的外治法之一,对于提高整体抢救疗效将极具意义。

2.6 以临床辨证以及疗效为导向,进一步开发和提纯中成药针剂 中药针剂是急诊中医疗效体现的重要手段之一,目前中医的针剂有不少,但是存在与临床证型不够配套的特点。例如对于外感病,常见的有喜炎平、炎琥宁、双黄连、热毒宁等数个风热类针剂,但对于风寒证的针剂却几乎没有,又如对于心脑血管病,活血化瘀类的针剂有十多个品种,但疏肝理气、化痰类的针剂却几乎没有,根据临床辨证需要开发新型中成药针剂潜力空间还很大。另外,中成药针剂由于原料药质量、制剂工艺、不合理选择溶剂配伍等原因^[27],临床不良事件屡见不鲜,有关统计数据显示中成药针剂的不良事件占了中成药不良事件的3/4,因此,以临床疗效为导向对中药针剂的深入提纯研究很有必要。笔者认为,提纯中药针剂不仅关系到急诊用药安全,而且对于开发新药也很有意义。例如笔者在抢救休克患者时,使用黄芪针联合去甲肾上腺素较单纯用去甲肾上腺素更能有效地提升血压,患者神志恢复情况也会有改善,这种效果比回阳救逆的代表药参附针还要好。从中医的角度来看,黄芪的主要功效是升阳、固脱,在感染性休克、心源性休克的时候,心肌往往受到损伤,其机制可

能与心肌细胞膜的破损及溶酶体破裂有关,黄芪这时候能与去甲肾上腺素发挥协同作用是否与稳定细胞膜有关,也即是所谓的“固”有关?这背后真正起作用的是黄芪的哪一种成分?这是很值得研究的,如果能研究下去,或者能开发出新的抗休克、抗心衰新药。

近年来国家对中医的重视程度有增无减,特别是2016年年底《中华人民共和国中医药法》的颁布,使得中医药的发展有了法律的保障,可以说中医药的发展已站在了一个新的历史高度,中医急诊医生们应该重拾自信,只要坚持走正确的临床方向,中医急诊的明天必将是美好的。

参 考 文 献

- [1] 孙菊光,奚肇庆. 21世纪的中医急诊路在何方[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):63-64.
- [2] 姜良铎,张永生. 热病的中医研究评述[J]. 中国中医急症,2002,5(10):389-391.
- [3] 王今达. 开展中西医结合治疗急性危重病的思路和方法[J]. 中国中西医结合急救杂志,2000,7(6):323-324.
- [4] 晁恩祥,姜良铎,王承德,等. 中医急诊学科发展研究报告[J]. 中国中医药远程现代教育,2010,8(17):164-166.
- [5] 黄汉超. 中医危重症评分的临床应用评价[J]. 河北中医,2017,39(2):199-202.
- [6] 崔小锋. 常规心肺复苏加用纳洛酮救治心脏骤停体会[J]. 右江民族医学院学报,2000,22(3):403-404.
- [7] 谷莉娜,董均树,余剑华,等. 不同剂量纳洛酮对心跳骤停大鼠脑复苏的影响[J]. 中华医学全科杂志,2004,3(11):11-12.
- [8] 陈素辉,孙华,徐虹,等. 针刺百会和足三里穴对脑缺血再灌注损伤大鼠双侧脑组织白细胞介素-6表达的影响[J]. 针灸临床杂志,2014,30(1):42-46.
- [9] 申鹏飞,石学敏. 醒脑开窍针刺法改善超早期脑梗死患者脑氧代谢的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2009,27(6):1192-1193.
- [10] 林冬群,林宇,胡佳心. 电针内关、神门穴对冠心病冠脉旁路移植术后心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(9):2241-2242.
- [11] 魏坤,付怀成. 因时循经针刺联合尿激酶溶栓治疗急性心肌梗死36例[J]. 上海针灸杂志,34(12):1227.
- [12] 张卫权,黎武军,梁瑞川. 美托洛尔与卡托普利舌下含服治疗高血压亚急性疗效观察[J]. 宁夏医学杂志,2013,35(2):157-158.
- [13] 付永勇,何贤省. 间苯三酚舌下含服治疗急性胃肠痉挛性腹痛疗效分析[J]. 中国全科医学,2009,12(2B):305-306.
- [14] 郭琦,王利胜,石宗丰,等. 芎冰微乳抗脑缺血再灌注损伤保护作用研究[J]. 中药新药与临床药理,2010,21(5):477-450.
- [15] 叶勇,晏亦林,周莉玲,等. 微透析法进行芎冰喷雾剂鼻腔给药的脑内药动学研究[J]. 中华中医药杂志,2012,27(1):187-189.
- [16] 周德生,吴兵兵,胡华,等. 脑窍理论及其临床应用[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(12):96-98.
- [17] 黄汉超. 运用五运六气学说预测广州市2014年疾病特点与真实发病的对比研究[J]. 江西中医药,2016,47(399):46-48.
- [18] 刘希茹,张蕴佳,沈卫东. 少商穴点刺放血治疗急性扁桃体炎[J]. 中国针灸,2011,31(12):1126.
- [19] 黄春元,张威. 田维柱教授针灸治疗头痛病经验[J]. 中华中医药学刊,2014,32(9):2073-2075.
- [20] 陆瑾,孙建华,符仲华,等. 浮针治疗肩周炎的即刻疗效及安全性[J]. 中国针灸,2008,28(6):414-416.
- [21] 韩笑,马文珠,王文远. 平衡针改善椎间盘突出症疼痛的随机对照研究[J]. 针刺研究,2013,38(1):57-63.
- [22] 赵铭峰,王聪,陈秀华. 薄氏腹针治疗原发性痛经34例临床观察[J]. 新中医,2014,46(10):175-177.
- [23] 梁万增,俞淑花. 654-2定喘穴注射治疗支气管哮喘急性发作32例[J]. 河北中医,2004,26(11):860.
- [24] 罗建昌,郎伯旭. 针刺配合耳尖放血对高血压病的即时降压疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2011,30(12):838-840.
- [25] 李成成,于慧娟,李承家,等. 耳穴贴压与按摩对高血压即时降压效应的对比观察[J]. 上海针灸杂志,2012,31(8):553-555.
- [26] 罗振江. 大艾炷隔姜重灸脐及脐四边穴治疗腹泻临床观察[J]. 中医学报,2010,25(5):149-150.
- [27] 田慧,吴仁辉,杜玲,等. 中药制剂不良反应的原因分析及预防[J]. 时珍国医国药,2006,17(8):1588-1589.

(收稿日期 2017-05-24)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

微课程结合案例教学在重症医学住院医师规范化培训临床教学中的研究*

赖芳 曾瑞峰 杜炯栋 麦舒桃 翁燕娜 张燕 谢东平 周耿标 韩云[△]

(广州中医药大学第二附属医院,广东省中医院,广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510120)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1970-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.026

【摘要】目的 观察以微课程(ML)结合案例学习(CBS)应用于重症监护病房(ICU)临床教学的效果。方法 将2015年9月至2017年2月在广东省中医院芳村医院ICU轮训的规培住院医师按入科时间分组,实验组33例采用ML+CBS教学模式,对照组36例采用传统讲授式教学。对比两组轮训后考试成绩差异,并对实验组进行问卷调查。数据采用SPSS18.0处理,计量资料采用 t 检验,方差不齐采用秩和检验。结果 实验组考试病例分析[实验组(76.94±8.25)分,对照组(72.64±8.54)分]、操作考核[实验组(82.18±3.80)分,对照组(78.08±5.01)分]成绩优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),理论考试成绩两组差异无统计学意义($P>0.05$)。实验组问卷调查提示,ML+CBS教学方便了学生自主闲暇学习,有助于加深对学习内容的理解运用。结论 ML+CBS的教学模式在ICU住院医师规范化培训带教中的应用,有一定优势。

【关键词】 重症医学 规范化培训 微课程 案例学习法

Application of Microlecture plus Case-based-study Mode in ICU Standardized Clinical Training LAI Fang, ZENG Ruifeng, DU Jiandong, et al. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, the Second Clinical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510030, China.

【Abstract】 Objective: To observe effects of microlecture (ML) plus case-based study (CBS) teaching mode in intensive care unit (ICU) standardized clinical training. **Methods:** Standardized-training residents from ICU of Fangcun Branch Hospital of Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine from September 2015 to February 2017 were divided into the experimental group (33 cases, with ML+CBS teaching mode) and the control group (36 cases, with traditional teaching mode). Scores of the two groups were compared and analyzed. Questionnaire survey was conducted in the experimental group. Data was processed by SPSS 18.0 statistical software. Measurement data was compared by t -test. Data of heterogeneous variance was compared by rank-sum test. **Results:** The experimental group got better scores in case-analyzing examination [the experimental group (76.94±8.25), the control group (72.64±8.54)] and the operating examination [the experiential group (82.18±3.80), the control group (78.08±5.01)], and the difference was statistical significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in scores of theory examination between the two groups ($P>0.05$). Trainees found it more convenient to use spare time for learning and to integrate theory with practice with the ML+CBS teaching mode. **Conclusion:** ML+CBS teaching mode has certain advantages in ICU standardized clinical training for residents.

【Key words】 Critical care medicine; Standardized training; Microlecture; Case-based study

重症医学临床应用性强,在一个危重患者身上可同时多个系统疾病并存。规培住院医师(规培生)通过在重症医学科(ICU)的轮训,学习在矛盾当中权衡

重利弊的评估方法、思维整合以及处治手段,是将医学理论升华为临床运用的极佳途径,在临床教学当中有非常重要的作用。微课程(ML)在我国主要指以短视频为载体记录微型化的教学内容^[1],要求视频形象地高度凝练教学重点,以便学习者利用片断闲暇时间进行学习^[2]。而案例学习法(CBS)则是指以案例为基本教材让学习者尝试在分析具体案例中运用所学知识独立

*基金项目:中医药高等教育学会临床教育研究会临床教学科学研究课题

[△]通信作者(电子邮箱:hy660960@126.com)

地作出判断和决策的一种教学方法^[3]。结合重症医学教学和医学临床工作,笔者在广东省中医院芳村医院ICU尝试了ML+CBS模式的临床教学。现将结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 对象及分组 2015年9月至2017年2月在广东省中医院芳村医院ICU轮训的规培生,按入科时间为分组标准,2015年9月至2016年5月的轮训规培生为对照组,采用传统教学模式;2016年6月至2017年2月的轮训规培生为实验组,采用ML+CBS模式教学;共纳入规培生69人。实验组33人,其中男性15人,女性18人;博士学历规培3人,硕士学历规培24人,本科学历规培6人。对照组36人,其中男性17人,女性19人;博士学历规培5人,硕士学历规培26人,本科学历规培5人。

1.2 对照组教学方法 采用传统临床教学模式,每周进行1次理论课学习,由带教教师讲授,结合实际病例系统讲解感染性休克、急性呼吸窘迫综合征的诊治以及颈内静脉置管术、心肺复苏术等,教材采用广东省中医院ICU专科自编教材。

1.3 实验组教学方法 对感染性休克、急性呼吸窘迫综合征采用ML+CBS的教学模式。1)ML。(1)疾病诊治学习:周一至周六每日进行1次床旁主题微课学习,分别针对“感染性休克”以及“急性呼吸窘迫综合征”的诊治,将两种疾病的相关知识点拆分为多堂微课进行床边微课,每次微课时间不多于10 min,课后将相关知识点内容微信平台推送教学群供课后复习。(2)技能学习:规培生入组后予安排“颈内静脉置管术”“心肺复苏术”等微课程集中观看并现场讲解,鼓励自行安排业余时间学习,同时在日常实际工作针对本技术,通过微课形式的进行临床讲解。微课程技术操作视频由北京协和医院急诊科精益求精APP提供。2)CBS。(1)案例选择及学习目标制定:由临床及教学经验丰富的专业教师执笔,多人讨论挑选编写真实的典型案例,设置3~4个明确的学习目标,选取重要的病理生理知识、抢救操作、仪器使用的主题若干。(2)讨论前准备:讨论前1周将病例内容下发,布置任务。(3)病例讨论时就典型病案的关键判断和决策问题让学生进行分析讨论,学生讨论完毕由教师总结讨论中的共性问题及对争议大的疑难问题进行分析。轮训期间共安排2次病例讨论。

1.4 评价方法 对两组规培生结束轮训时进行相关章节的考试测评,实验组进行教学方法的问卷调查等多方面综合测评办法,实施积分制及数字化统计。考试包括传统理论考试、操作考试和病例分析,分别满分100分。问卷调查内容包括该教学模式是否有利于利用空隙时间学习、加深理论知识的认识、激发学习兴

趣、培养学习能力、分析及解决问题能力、临床思维能力、语言表达能力、优于传统教学方法、是否提高自身成就感等,设置有、无、不确定3种选项。

1.5 统计学处理 应用SPSS 18.0统计软件。计量资料采用 t 检验,方差不齐用秩和检验,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示;计数资料用数值和百分比表示。两组考试成绩行两样本均数 t 检验,检验水准 $\alpha=0.05$;统计调查问卷中的各因子百分比。

2 结果

2.1 考试测评 见表1。实验组病例分析和操作考试得分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组理论考试成绩差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组考核结果比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	理论考试	病例分析	操作考试
实验组	33	79.02±5.47	76.94±8.25 [△]	82.18±3.80 ^{△△}
对照组	36	79.78±4.47	72.64±8.54	78.08±5.01

与对照组比较,[△] $P<0.05$,^{△△} $P<0.001$ 。下同。

2.2 问卷调查 见表2。对实验组33名规培生发出问卷,全部收回。

表2 实验组问卷调查情况 n(%)

评价项目	有	不确定	无
是否有利于利用空隙时间学习	30(90.91)	3(9.09)	0(0)
是否有利于理论知识的认识	30(90.91)	3(9.09)	0(0)
能激发学习兴趣	33(100.00)	0(0)	0(0)
能帮助培养学习能力	32(96.97)	1(3.03)	0(0)
能否提高分析及解决问题能力	24(72.73)	8(24.24)	1(3.03)
能否培养临床思维能力	25(75.76)	7(21.21)	1(3.03)
能否提高语言表达能力	25(75.76)	7(21.21)	1(3.03)
是否优于传统教学方法	25(75.76)	7(21.21)	1(3.03)
是否提高自身成就感	31(93.94)	1(3.03)	1(3.03)

3 讨论

3.1 规培教育的特点以及困难 规范化培训的住院医师教育,与成人教育有类似的特点^[4-5]:1)规培生希望通过进一步的学习,更新专业知识与能力,并能在工作中发挥作用;2)医疗工作需要24 h不停运转,具有较大的随机性,导致难以保证规培生的学习时间;3)规培生在长期的学习过程中已经形成了自己的一套学习习惯,这种习惯具有个人特点和倾向,与学习能力、学习风格密切相关。

目前规培教育的组织形式、教学手段相对单一,缺乏多样性、灵活性,仍以课堂教学与临床带教为主。规培生的课堂教学到课率低,即便出席的规培生也是带着工作的疲惫,参与度不高,效果不理想^[6]。因此,传统

的学习习惯和教学方法已经不适应新形势发展的需要。

3.2 ICU 规培临床教学的现状 重症医学知识涉及多个重要学科领域,需要掌握多种相关急救技能,知识涉及面广且深。有效的教学培训是保证规培生提高处置危重症能力的重要措施。然而,目前大多数的医学院校理论课教育并没有设置“重症医学”的专业课,缺乏系统的理论教学过程。多数重症医学科的规培生轮训时间亦如专科病房一样设置为2~3个月,部分规培基地甚至将重症医学科设置为通科培训的首发培训地。

学习难度大、临床任务重、学习时间短暂而零碎是ICU规培医生轮训中的学习难点。如何充分利用ICU丰富的临床教学资源,在有限的时间内获得最大的进步是教学难题之一。

3.3 ICU 规培临床教学中开展 ML+CBS 教学模式的优势 ML相对常规课来说是一种微小的课程,用来讲授某个知识点或突破某个教学问题。ML最早由戴维·彭罗斯于2008年提出,他认为普通课堂中讲授的几十分钟甚至几小时的内容可压缩成60s内的“知识脉冲”(Knowledge Burst)^[1]。由于ML具有知识内容少、教学时间短、方便利用碎片化时间、满足个性化需求等特色,较传统教育模式有其特有的优势^[7]。但是ML也存在自身的缺点:1)需要在短时间内说明一个知识点,对老师的业务要求很高;2)由于时间短,微课只适合于单个知识点的介绍,不适于形成体系的大段内容的讲述;3)由于缺乏教师的监管,微视频学习对一些自控能力较差的学生不合适。

CBS则是1870年美国哈佛大学法学院院长兰德尔首创,以案例为基本教材,将抽象的理论概念置于具体情况下加以阐述,让学生尝试在分析具体案例中独立地作出判断和决策,培养学生运用所学理论解决实际问题能力的一种教学方法^[3]。CBS引入医学教育亦获得较良好的效果^[8-9]。

在中医院ICU的规培带教中,要让规培医生一时间掌握如此大的信息量,仅通过传统的密集式填鸭式教学模式,具有一定困难,更难于培养中西医危重症临床思维。综合ML及CBS的优缺点,笔者将ML与CBS相结合,达到优势互补,将知识点在日常临床工作中通过ML进行点状学习,再通过提供ICU常见危重症形成的典型案例进行集中式病例讨论,将ML的点状知识进行整合,可为规培生提供多种危重案例而不受时间及空间的限制,形成理论与实践相结合,达到培养分析与解决实际问题的能力效果。

3.4 ICU 规培临床教学中开展 ML+CBS 教学模式的成果 通过ML+CBS结合与传统的教学模式的教学成果对比发现,两组规培生在理论考核的成绩无明显差异,而在技能以及病例分析的考核中,实验组较对照组成绩更优。

通过ML将知识点化整为零,多次短暂的知识脉冲,调动规培生的主动积极性,通过CBS结合实际情况的动手能力以及疾病分析能力,通过病例讨论最终将碎片时间所得进行整合,经过反复学-反复练-反复用-遇到问题再学习这样的过程,从而提高自身业务水平。这可能是ML+CBS的教学模式培训优于传统教学模式效果的原因。

实验组的规培生轮训反馈中显示,ML+CBS的教学模式增加了他们的学习兴趣,激发了其分析、解决问题的动力。93.94%(31/33)的学生通过该模式学习提高了自身成就感,一定程度上反映了ML+CBS与传统教学相比更能带动规培生自主学习,从而提高学习效率。

3.5 ML+CBS 教学模式的困难与对策 与传统讲授、临床实习带教相比,ML+CBS对教师有着更高的要求。良好的微课,要求教学内容短而精,富有趣味,深入浅出的剖析问题,同时保持知识点的深度,同时需要教师时刻准备进行床旁微课带教,这往往需要教师付出更多的时间、精力备课;经典案例的选择和构建、关键问题的设置、讨论的引导、引导式的反馈、学生参与度的掌控都是教师实施CBS教学需要解决的问题^[10]。

因此ML+CBS的教学模式,是以教学团队为单位进行教学。首先要求教学团队不能草率备课,不能对规培生学习情况采取不关心、冷漠的态度;其次要求教学团队明确教学目标,针对不同水平的规培生制定不同的大纲、教案,进行床旁ML时,努力做到既深入浅出又通俗易懂、既重点突出又生动活泼,让学生易理解、易接受。但是,在临床任务繁重的情况下,仅靠主观能动性要求教师乐于奉献亦不甚现实,合理的激励措施、管理政策对教学的倾斜有重要意义^[11-12]。

此外,ML的形式不应该固化,仅限于视频的形式。对于ICU的中常用的深静脉管放置、气管插管放置、呼吸机管道连接、针刺、穴贴、穴位放血等操作性强、多有涉及物件的空间组合的教学内容,采用视频的形式可让学习者一目了然,但对于疾病的诊断、处治规范、病因病机、用药特点等更适合于文字记忆、理解的教学内容,以视频的形式展现并不能带来更好的效果,反而需要耗费更多的流量和浏览时间。因此,微课应强调的是短时间内主题明确的教学方式,而非强调视频的形式,教师可以根据教学内容的特点、传播有效性而采取文本、图文、录音、歌诀等形式^[13-14],或仅是一次简短、主题明确的、利用片段时间讲授的教学活动过程。

当前为资讯迅速发展的时代,所有教学内容自行制作工作量大,比较耗时,且条件有限,产品质量参差不齐、难有保证,应鼓励构建平台资源有偿共享,可通过付费购买或上传优质资源供共享的形式获得代币以购买他人上传的资源。当前现代医学相关的网络资源

(下转第1989页)

冠脉结扎术制备大鼠慢性心衰模型的实验改良*

李文佳¹ 王冰梅¹ 蔺禹帆¹ 王星焯² 郭迪¹ 王迪^{1△}

(1.长春中医药大学基础医学院,吉林 长春 130000;2.长春中医药大学临床医学院,吉林 长春 130117)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1973-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.027

[摘要] 目的 改良冠脉结扎术制备大鼠慢性心衰模型。方法 60只SD大鼠随机分为假手术组10只和手术组50只,大鼠麻醉后,经口气管插管,连接呼吸机,开胸,结扎左侧冠状动脉前降支(假手术组只穿线不结扎),关胸缝合,6周后观察两组大鼠的心电图变化、存活率、心体比、血流动力学及心肌组织结构的变化。结果 手术组50只大鼠6周后存活39只,存活率为78.00%;术后手术组心电图ST段明显抬高;6周后手术组较假手术组左室收缩压(LVSP)和最大上升速率(+dp/dt_{max})均下降,左室舒张末压(LVEDP)和最大下降速率(-dp/dt_{max})均上升($P<0.05$);HE染色及心肌组织电镜可见手术组心肌结构发生明显变化。结论 改良冠脉结扎术提高了术后大鼠的存活率,在一定程度上为成功制备慢性心衰模型提供了更大的可能。

[关键词] 冠脉结扎 大鼠 慢性心衰 存活率

Experimental Improvement of Chronic Heart Failure Model Induced by Coronary Artery Ligation in Rats LI Wenjia, WANG Bingmei, LIN Yufan, et al. Changchun University of Chinese Medicine, Jilin, Changchun 130117, China.

[Abstract] **Objective:** To establish a rat model of chronic heart failure by modified coronary artery ligation. **Methods:** 60 SD rats were randomly divided into sham operation group ($n=10$) and the operation group ($n=50$). After anesthesia, the rats were intubated by mouth, connected to the ventilator, opened the chest and ligated the anterior descending branch of the left coronary artery (the sham group's line was not ligated), and layered closed chest. After 6 weeks, the changes of ECG, survival rate, ratio of heart to body, hemodynamics and myocardial tissue structure were observed in the operation group and sham operation group. **Results:** After 6 weeks, only 39 survived in 50 SD rats in the operation group; the survival rate was 78.00%. ECG of the operation group showed ST-segment elevation. After 6 weeks, compared with the sham group, both left ventricular systolic pressure (LVSP) and the maximum rise rate (+dp/dt_{max}) decreased in the operation group; both left ventricular end diastolic pressure (LVEDP) and the maximum decline rate (-dp/dt_{max}) increased ($P<0.05$). HE staining and myocardial tissue electron microscopy showed significant changes in myocardial tissue structure of the operation group. **Conclusion:** The improved coronary artery ligation improves the survival rate of rats after operation, and provides a greater possibility for the successful preparation of chronic heart failure models.

[Key words] Coronary ligation; Rat; Chronic heart failure; Survival rate

慢性心力衰竭(CHF)是一种极其复杂的临床综合征,是各种心血管疾病发生发展的终末阶段,是导致心血管疾病死亡的主要原因^[1]。欧洲调查结果显示,心衰患者占其总人口的0.4%~2.0%,其中大约一半的患者在4年内死亡^[2]。我国50家医院住院病例调查显示,慢性心衰的住院率占同期心血管病的20%,死亡却占40%^[3]。可见慢性心力衰竭已成为严重影响人类健康的一大疾病。研究及开发出治疗慢性心衰新型药物也

迫在眉睫。实验室建立及制备慢性心衰动物模型能为临床药物研究提供有效的动物实验模型。冠脉结扎法是制备慢性心衰模型的重要方法。该方法制备的相关模型与临床相关疾病的病理发展过程及发生机制有很高的相似性,因而得到广泛应用^[4]。但其造模方法难度较高,过程复杂,易受多种因素影响从而导致存活率及成模率高低不一^[5-6]。本文针对上述问题查阅近10年相关文献,综合各方经验,在实验过程中不断摸索总结,改进实验方法,提高了大鼠冠脉结扎术后的存活率,从而为提高相关模型制备的成功率提供了参考。现报告如下。

*基金项目:吉林省科技厅国际合作项目(20140414054GH)

△通信作者(电子邮箱:wangdi0606@126.com)

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF 级雌性 SD 大鼠 60 只, 体质量(200±20) g, 辽宁长生生物技术有限公司提供, 动物合格证号: 211002300013347, 许可证号: SCXK(辽)2015-0001, 适应性喂养 2 周后随机分为假手术组 10 只, 手术组 50 只。

1.2 试剂与仪器 10%水合氯醛(水合三氯乙醛 1.0 g 加 0.9%氯化钠注射液 10 mL, 无菌微孔针式过滤器过滤, 封瓶备用); 注射用青霉素钠 160 万 U/支(哈药集团制药总厂, 产品批号: 15110403-2); 2.5%戊二醛(吉林大学电镜室提供)。HX-100E 小动物呼吸机(成都泰盟软件有限公司)、PowerLab 八通道生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司)、手术器械(均高温灭菌)。

1.3 动物麻醉 手术前 1 h 禁食, 不禁水。术前称体质量, 左下腹碘伏消毒, 10%水合氯醛 0.3 mL/100 g 腹腔注射^[7]。麻醉完全后, 将大鼠固定在大小适中的鼠板上, 连接心电图, 心电图正常者继续实验, 不正常者淘汰。

1.4 气管插管 将鼠板垂直放置, 大鼠呈头高脚低位, 止血钳夹住舌尖自然垂下暴露口腔, 左手执 LED 压舌板伸入舌根部下压, 可见一张一合呈呼吸节律的声门, 待声门张开时右手执气管插管插入气道, 插入时有卡顿感, 连接呼吸机(设置潮气量为 6 mL/min, 呼吸时比为 1:1^[8], 呼吸频率为 70 次/min, 通入气体为空气), 可见胸廓上下起伏即可确定进入气管。插管成功后用胶布固定以防术中脱出。

1.5 冠脉结扎 大鼠取仰卧位, 备皮区域纵向为左胸 2~5 肋, 横向为胸骨至腋前线之间, 局部碘伏消毒, 铺一次性无菌洞巾。纵行切开皮层, 逐层钝性分离胸大肌和前锯肌, 显露肋骨, 在心脏搏动最明显的肋间隙(3~4 肋间)用弯钳轻轻扎破肋间肌及胸膜, 张开弯钳将心脏拉钩插入, 暴露视野可见心脏及随呼吸机频率收缩及舒张的左侧肺叶。为避免挤出心脏时损伤肺叶, 故在心脏与左肺之间放一带线的无菌棉球(生理盐水浸湿, 用前将棉球挤至无水)将肺压向左侧胸腔。用弯镊子轻轻滑过心尖将心包膜挑破, 用心脏拉钩轻轻将心脏挤出, 可见左心耳及肺动脉圆锥。以 6/0 缝合线于左心耳根部下方约 2 mm 处进行结扎^[9], 进针深度约 0.5~1 mm, 宽约 1~2 mm^[10]。结扎后将心脏小心送回胸腔, 拉出带线棉球, 观察心电图变化。假手术组只在左心耳根部下方进针穿线, 不结扎, 其他步骤与手术组相同。

1.6 关胸及术后处理 大鼠心脏节律规整后缝合肋骨, 注射器吸取胸腔内气体及血液, 恢复胸腔负压, 逐层缝合肌层及皮层, 每层均敷适量青霉素钠粉, 无菌纱布包扎。撤掉呼吸机, 胸外按压辅助恢复自主呼吸, 待

呼吸、心率平稳后拔下气管插管。观察 3~5 min 无异常将大鼠放入单笼中室温饲养。术后第 2 天每只大鼠给予腹腔注射青霉素 4 万 U/d, 连续注射 3 d 以预防术后感染。

1.7 观察指标 1)结扎前后心电图变化:取大鼠冠脉结扎前及结扎后 5 min 的心电图, 心电图显示标准肢体 II 导联 ST 段明显抬高(≥0.1 mV), 表明冠脉结扎成功。2)术后 6 周存活率:观察并统计手术组及假手术组术后 6 周大鼠的存活情况, 计算存活率。3)血流动力学改变:术后正常喂养 6 周后从手术组中采取抽签法随机选取 9 只大鼠, 与假手术组大鼠均禁食不禁水 1 h 后称体质量麻醉, 进行右侧颈动脉插管术, 操作方法参照文献^[11]并稍作改进, 记录 LVSP、LVEDP、+dp/dt_{max}、-dp/dt_{max}, 统计并分析大鼠血流动力学变化。4)心体比:血流动力学指标检测完毕后取心脏称重, 计算心体比, 心脏质量(mg)/体质量(g)=心体比。5)病理切片鉴定:术后 6 周取心脏, 结扎部位下 2 mm 处进行横切, 结扎端甲醛固定, 石蜡包埋切片, 病理切片厚度均为 4 μm, HE 染色后光镜下观察。6)心肌微观结构观察:取心尖组织用 2.5%戊二醛固定, 切片, 电镜下观察心肌细胞结构。

1.8 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 手术前后心电图变化 见图 1, 图 2。术中观察心电图变化, 可见冠脉结扎后心电图 ST 段明显抬高(如箭头所示)。假手术组心电图无明显变化。可证明手术组结扎成功。

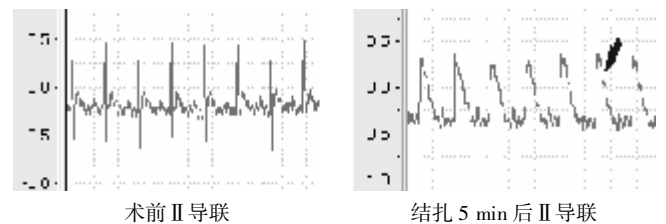


图 1 手术组大鼠术前后 II 导联变化

2.2 两组术后 6 周存活率比较 本实验手术组选用雌性 SD 大鼠 50 只, 术中心室颤动死亡 4 只, 呼吸衰竭死亡 2 只, 术后 2 h 因呼吸道阻塞死亡 1 只, 术后 1 d 因心衰死亡 1 只, 呼吸道阻塞死亡 1 只, 术后 15、16 d 因慢性心衰分别死亡 1 只, 术后 6 周总存活率为 78.00%。假手术组术中因心律失常死亡 1 只, 术后 6 周存活率为 90.00%。

2.3 两组心体比及血流动力学改变比较 见表 1。与假手术组相比, 手术组心体比明显增高, LVSP 与 +dp/dt_{max}

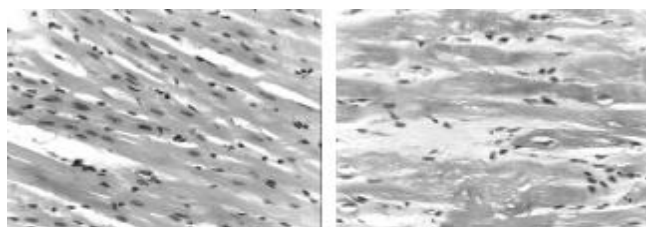
明显降低, LVEDP 与 $-dp/dt_{max}$ 明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。从心体比及血流动力学指标可见手术组造模成功。

表1 两组心体比及血流动力学改变比较($\bar{x} \pm s$)

组别	心体比(mg/g)	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)	+dp/dt _{max} (mmHg/s)	-dp/dt _{min} (mmHg/s)
手术组	3.38±1.03 ^Δ	109.08±10.96 ^Δ	10.58±8.41 ^Δ	4233.74±1571.66 ^Δ	-3779.19±1215.21 ^Δ
假手术组	2.88±0.25	125.80±9.55	-0.07±6.32	5973.54±1290.89	-5530.00±664.00

与假手术组比较, ^Δ $P < 0.05$ 。

2.4 两组心肌细胞石蜡切片 HE 染色结果 见图2。假手术组石蜡切片 HE 染色可见肌丝排列整齐, 有分叉, 肌纤维无断裂扭曲, 细胞着色均匀, 细胞核位于细胞的中央, 核大小及形态正常。手术组切片可见肌丝排列紊乱交织成网状, 部分肌纤维扭曲断裂, 细胞着色不均匀, 部分细胞核固缩, 核周围可见空白区。

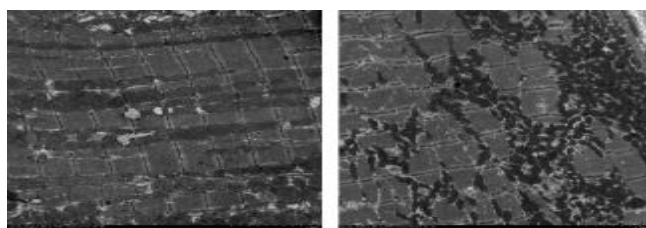


假手术组

手术组

图2 两组心肌细胞比较(HE染色, 40倍)

2.5 两组心肌细胞电镜结果 见图3。假手术组可见肌丝排列紧密整齐, 肌节明显, 明暗带清晰, 肌丝间可见单排线粒体排列整齐, 形态规则, 无肿胀。手术组可见肌丝排列疏松紊乱, 部分肌丝断裂, 肌丝间线粒体数目明显增多, 排列紊乱, 线粒体形态不规则, 部分线粒体固缩变小。



假手术组

手术组

图3 心肌组织电镜(1000倍)

3 讨论

通过实验发现, 综合优化实验大鼠选择、术中通气管理、术中处理、脱机管理等可提高冠脉结扎大鼠存活率。

3.1 实验大鼠选择 在进行正式实验前进行预实验, 发现大鼠适应性喂养天数与造模存活率有一定的相关性。实验过程中均采用 SPF 级雌性 SD 大鼠, 体质量

(200±10) g。手术起初新进大鼠适应性喂养 3 d, 术中发生室性心动过速, 心脏骤停, 心室颤动者居多, 死亡率较高。术后也易发生呼吸衰竭、心功能衰竭导致死亡。适应性喂养 1 周, 术中大鼠耐受性较前增强, 恶性心律失常风险下降, 术后猝死率降低, 但术中及术后存活率仍不理想。为观察大鼠适应性喂养时间与手术存活率的关系, 将大鼠分别适应性喂养 10、14 d 后行冠脉结扎术, 发现适应性喂养 14 d 后大鼠术中及术后存活率均提高, 术中心律失常风险亦明显下降。本实验发现适应性喂养 2 周, 体质量(250±10) g 时进行冠脉结扎术存活率最高(见表2)。有鉴于此, 本实验均采用适应性喂养 2 周的大鼠进行结扎。

表2 适应性喂养天数及死亡关系

适应性喂养天数(d)	体质量(g, $\bar{x} \pm s$)	手术数量(n)	室速(n)	室颤(n)	呼衰(n)	死亡(n)	死亡率(%)
3	210±10	6	4	3	1	3	50.00
7	230±10	6	3	2	1	3	50.00
10	240±10	7	2	1	2	2	28.57
14	250±10	14	1	2	0	2	14.29

3.2 术中通气管理 以往研究表明, 术中呼吸管理大致采用 3 种方法, 不插管、有创插管、经口腔无创插管。李贻奎等采用术中不插管, 从开胸、结扎到缝合要求在 10 s 左右完成, 对术者手法要求较高, 且存活率不能保证^[12]。有创插管分气管切开和注射针头直接刺入气管^[13]两种, 气管切开法插管虽然直观、准确, 但容易出现气道出血和分泌物过多而导致窒息, 术后气管切口缝合不当还容易造成气管狭窄或气管瘘, 术后肺部感染的风险性增大^[14]; 注射针头直接插入气管虽可降低因气管切开所致的分泌物增多阻塞呼吸道的风险, 但两者同样颈部切开增加了大鼠感染的几率, 延长了术后大鼠恢复的时间。

经口腔无创插管, 对大鼠气道创伤小, 术中通气稳定, 术后易恢复, 但口腔内光线暗, 不易观察到气管, 影响插管成功率, 王学文等^[15]采用颈部强光照射经口腔插管, 但发现口腔视野仍较差, 不直观, 不能准确判断气管位置。本实验采用 LED 压舌板, 可直观清晰的看到气管位置, 声门开合, 在声门打开时将气管插管插入气道, 大大提高了气管插管的成功率。

3.3 术中处理 文献中实验开胸后为预防伤及肺叶多采用普通棉球或纱布放置于心脏与左肺之间, 将心脏放回胸腔后容易将棉球及纱布遗留在胸腔内; 在用镊子或止血钳将棉球拿出时亦容易损伤心脏、血管及肺叶, 故本实验采用带线棉球, 可在结扎结束后直接将棉球拉出, 避免了上述问题, 方便省时且安全, 亦可提高手术的成功率。

3.4 脱机管理 因开胸缝合后胸内负压不能完全恢复,脱机后难以自行恢复自主呼吸,本实验采用试探性脱机后胸外按压刺激大鼠恢复自主呼吸,多数大鼠可恢复自主呼吸^[16]。若脱机后动物出现呼吸表浅缓慢及呼吸骤停,则立即重新连接呼吸机辅助呼吸,并配合胸外按压,必要时反复脱机以促使恢复自主呼吸,实验证实操作可行。

综上所述,本实验通过以上方法的改进有效地提高了冠脉结扎术后大鼠的存活率,且饲养 6 周后各项观察指标均达到慢性心衰诊断标准,为提高慢性心衰模型制备的成功率提供了参考。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

[2] Remme WJ,Swedberg K. Comprehensive guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology [J]. Eur J Heart Fail,2002,4(1):11-22.

[3] 顾东风,黄广勇,何江,等. 中国心力衰竭流行病学调查及其患病率[J]. 中华心血管病杂志,2003,31(1):3-6.

[4] 李金轶,钟国强,韦卓,等. 大鼠心肌梗死模型的建立及梗死后心电图生理及左室功能的变化[J]. 生物医学工程杂志,2009,26(6):1291-1294.

[5] 肖骏,余强,罗开良,等. 大鼠慢性心肌梗死模型制备的改

进[J]. 四川动物,2008,29(3):396-398.

[6] 雷娟,伍卫,薛声能,等. 大鼠急性心肌梗死动物模型的建立和评估[J]. 中国实用医药,2009,4(2):1-3.

[7] 高玲. 强心活力方对慢性心衰大鼠的保护作用及干预炎症反应的作用机理研究[D]. 长春:长春中医药大学,2016.

[8] 尹倪,陈胜喜,罗万俊,等. 冠状动脉前降支结扎法制作大鼠急性心肌梗死模型[J]. 中国医师杂志,2006,8(9):1193-1195.

[9] 陈剑,黄穗花,柯剑婷,等. 不同部位结扎冠状动脉对心肌梗死后交感神经重构的影响[J]. 广东医学,2012,33(12):1712-1715.

[10] 周文武,林玲,陈军,等. 冠脉结扎法制作大鼠心肌缺血模型[J]. 中国实验动物学报,2004,4(12):226-230.

[11] 杨婷. 强心活力方对慢性心力衰竭大鼠的保护作用及作用机理研究[D]. 长春:长春中医药大学,2016.

[12] 李贻奎,宁可永,梁嵘,等. 大鼠冠状动脉结扎心肌缺血模型方法的改进[J]. 中国新药杂志,2005,14(4):427-428.

[13] 周敏,章薇,李成文,等. 简易冠状动脉结扎法制作大鼠心肌梗死模型方法的探讨[J]. 湖南中医药大学学报,2014,34(12):1-3.

[14] 刘开宇,田海,孙露,等. 标准化大鼠心肌梗死模型的制作[J]. 哈尔滨医科大学学报,2007,41(6):531-534.

[15] 王学文,徐善慧,张宁坤,等. 改良冠脉结扎法提高大鼠心肌梗模型存活率方法探讨[J]. 山西医科大学学报,2011,42(11):931-934.

[16] 陈学娟,范金茹,廖建萍,等. 冠脉结扎法大鼠心肌梗死模型的改进[J]. 中国中医急症,2014,10(23):1806-1807.

(收稿日期 2017-06-28)

(上接第 1960 页)

[10] 蔡恩照,陈玉,张强,等. 糖尿病酮症酸中毒中医证治初探[J]. 中国中医急症,2015,24(9):1566-1567.

[11] 方朝晖,丁雷,牛云飞,等. 中西医结合糖尿病学[M]. 北京:学苑出版社,2011:189.

[12] 柯韵伯. 伤寒来苏集[M]. 上海:上海科学技术出版社,1986:143.

[13] 尤在泾. 伤寒贯珠集[M]. 北京:学苑出版社,2009:141-142.

[14] 吴坤安. 伤寒指掌[M]. 上海:上海卫生出版社,1957:28.

[15] 田翰林. “取象思维”在解释与认识中药效用中的常见模式[J]. 江西中医药,2015,46(9):13-14.

[16] 刘佳,李丽静,崔一民,等. 中药辅助治疗糖尿病酮症酸中毒疗效的系统评价[J]. 世界中医药,2015,10(6):924-927.

[17] 张蕾,王磊,李永军. 甲氧氯普胺致锥体外系反应 1 例[J]. 人民军医,2016,59(10):1054.

[18] Jaclyn R,David D,Tom J. Nelson,et al. Risk of ventricular arrhythmias and association with ondansetron[J]. The Journal of Pediatrics,2016,179(e1):113.

[19] 陈丽娟,洪兵,于一江. 玉女煎加增液汤化裁方治疗糖尿病酮症酸中毒临床观察[J]. 中华中医药学刊,2014,32(5):

235-237.

[20] 刘南,左俊岭,张瑜. 清酮解毒汤治疗糖尿病酮症酸中毒的临床研究[J]. 新中医,2003,35(2):36-38.

[21] 罗东. 益气温阳通络方配合急救治疗糖尿病酮症酸中毒 62 例[J]. 陕西中医,2014,35(8):1013-1014.

[22] 王德学. 中药塌渍治疗糖尿病胃轻瘫 36 例疗效观察[J]. 中国民间疗法,2017,25(1):22-23.

[23] 吴君,韩芸,吴清和,等. 保济丸对胃肠运动功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(18):229-231.

[24] 杜秀伟,王欣,聂克. 《中医方剂大辞典》中治疗呕吐方剂的用药规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(23):197-201.

[25] AN Qi,CHEN Bo,GUO Yi,et al. A preliminary discussion on rules of clinical acupoint selection of acupuncture for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion,2015,25(2):39.

[26] 樊代明. 整合医学的内涵及外延[J]. 医学与哲学,2017,38(1):7-13.

(收稿日期 2017-07-18)

银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤大鼠保护作用的研究

孟剑锋

(河北省邢台市人民医院,河北 邢台 054031)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1977-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.028

【摘要】 目的 观察银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤大鼠的保护作用并初步探讨其可能的作用机制。方法 采用夹闭左冠状动脉前降支的方法制备大鼠心肌缺血再灌注模型;设假手术组、模型组和银杏内酯 B (15、30、60 mg/kg)组,每组 20 只。监测各组大鼠心电图波动变化;通过高频率超声影像系统检测舒张末期左室内径(LVIDd)和收缩末期左室内径(LVIDs)、短轴缩短率(FS)、射血分数(EF)、每搏输出量(SV);TTC 染色法检测心肌梗死面积,生化分析法测定血清中心肌酶含量;HE 染色法观察心肌组织病理变化;末端标记法(TUNEL)观察细胞凋亡状况。**结果** 与模型组比较,银杏内酯 B(15、30、60 mg/kg)组心电图明显改善,以银杏内酯 B 60 mg/kg 组最为显著;银杏内酯 B(30、60 mg/kg)组 LVIDd、LVIDs 显著减小($P<0.05$),FS 显著提高($P<0.01$),EF、SV 显著升高($P<0.01$);心肌组织梗死面积显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),血清心肌酶(AST、CPK、LDH)含量显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$);心肌组织病变明显改善,心肌组织凋亡细胞数明显减少、凋亡指数(AI)显著降低($P<0.01$)。**结论** 银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。

【关键词】 银杏内酯 B 心肌缺血再灌注 心电图 超声 凋亡

银杏叶为我国传统中药品种,《本草纲目》和《中药志》中均有记载,其性味甘,苦,涩平,具有益心敛肺、化湿止泻之功效。现代药学研究发现,萜内酯类化合物为银杏叶的主要有效成分,包括银杏内酯 A、B、C、M 和白果内酯。研究表明银杏内酯为血小板活化因子(PAF)拮抗剂,活性最强的为银杏内酯 B(GB),既往研究发现银杏内酯 B 具有抗凋亡、抗氧化等多种药理学作用^[1-4]。本实验通过建立心肌缺血再灌注损伤大鼠模型,通过监测心电图波动、血液流变学、梗死面积、心肌酶含量、组织病变以及细胞凋亡等指标变化,探讨银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤的保护作用。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 实验用大鼠品系 SD 大鼠,清洁级,雄性,鼠龄 8 周龄,体质量 220~260 g,购自河北省实验动物中心,动物许可证号:SCXK(冀)2013-1-003。

1.2 药物与试剂 银杏内酯 B 购自美国 Sigma 公司;TTC 购自美国 Sigma 公司;TUNEL 试剂盒购自南京建成生物工程研究所;AST、CPK、LDH 试剂盒购自北京博奥森生物技术有限公司。

1.3 分组与造模 将 100 只实验用大鼠随机分为假手术组,模型组,银杏内酯 B(15、30、60 mg/kg)组,每组 20 只。参照徐叔云等^[5]报道的实验方法,通过夹闭左冠状动脉前降支 30 min 的方法建立心肌缺血再灌

注损伤大鼠模型,实验过程实施心电图监测,心电图示 ST 段抬高或 T 波高耸为心肌缺血,夹闭 30 min 后恢复血流灌注,抬高的 ST 段降低或高耸的 T 波得以恢复表示心肌再灌注成功。假手术组行手术通路但不夹闭冠状动脉。

1.4 给药方法 银杏内酯 B(15、30、60 mg/kg)组腹腔注射给药治疗,每日 1 次,疗程 7 d。假手术组,模型组同步腹腔注射生理盐水,每日 1 次。各组均造模后即刻给药。

1.5 标本采集与检测 1) 超声检测。各组随机取 10 只大鼠,采用 Vevo770 高分辨率超声影像系统于取材前行超声检测。于左侧胸骨旁取左室乳头肌水平短轴切面,测量舒张末期左室内径(LVIDd)、收缩末期左室内径(LVIDs)、短轴缩短率(FS)、射血分数(EF)、每搏输出量(SV),所有检测指标均取连续 3 个心动周期的平均值。2) TTC 染色法测定心肌组织梗死面积。取心脏组织置-20℃冻存 20 min 后切片,2% TTC 溶液(恒温 37℃、避光)孵育 15 min,灰白色为梗死区,采用医用图像分析系统分析心肌组织梗死面积。3) 血清中心肌酶含量的测定。经腹主动脉取血并离心(1500 r/min, 10 min)取血清,通过生化分析仪测定血清中心肌酶(AST、CPK、LDH)含量。4) 心肌组织病变及心肌细胞凋亡的观察。取心脏组织并置于 4%多聚甲醛溶液中 72 h 进行固定,经常规脱水、石蜡包埋、切片和脱蜡水化处

理后,HE 染色并通过倒置光学显微镜观察心肌组织病变,TUNEL 染色后通过倒置光学显微镜观察各组大鼠心肌细胞凋亡状况。凋亡指数(AI)计算:每张 TUNEL 染色切片选取不重叠的 6 个视野,分别计数每个视野中的细胞总数和凋亡细胞数,各组取平均值后计算 AI;AI(%)=(阳性细胞数/细胞总数)×100%

1.6 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间均数两两比较采用 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组心电图监测结果比较 与假手术组大鼠比较,模型组及银杏内酯 B 各剂量组大鼠结扎左冠状动脉前降支后出现左心室前壁呈灰白,而后逐渐呈现紫绀的症状,心电图示 ST 段抬高或 T 波高耸,提示急性心肌梗死大鼠模型造模成功。经银杏内酯 B 干预治疗 7 d 后,缺血再灌注损伤大鼠心电图波形明显改善,其中银杏内酯 B 60 mg/kg 组心电图波形基本恢复正常。见图 1。

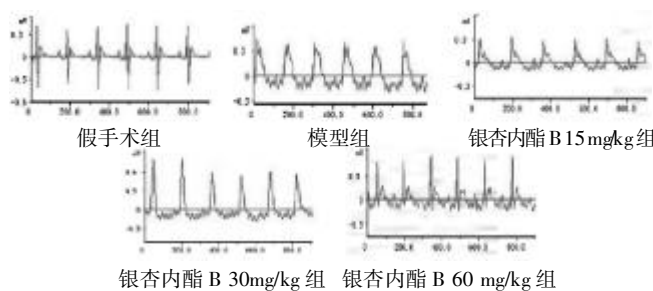


图 1 各组大鼠心电图

2.2 各组大鼠超声检测结果比较 见表 1。与假手术组大鼠比较,模型组大鼠 LVIDd、LVIDs 显著升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01),FS、EF、SV 显著降低(*P*<0.01);而与模型组比较,银杏内酯 B 30、60 mg/kg 组 LVIDd、LVIDs 显著减小 (*P*<0.05),FS 显著提高 (*P*<0.01),EF、SV 显著升高(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 1 各组大鼠超声检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	LVIDd(mm)	LVIDs(mm)	FS(%)	EF(%)	SV(μL)
假手术组	10	6.68±0.25	3.90±0.28	42.95±7.16	72.81±7.34	190.25±24.80
模型组	10	7.23±0.27*	6.18±0.39**	15.34±3.28**	29.37±4.50**	78.14±17.65**
银杏内酯 B 15 mg/kg 组	10	7.01±0.30	5.92±0.43	18.71±4.15	33.74±4.83	86.40±19.27
银杏内酯 B 30 mg/kg 组	10	6.87±0.22 ^Δ	5.47±0.35 ^Δ	26.08±5.42 ^{ΔΔ}	36.29±5.16 ^Δ	107.53±18.24 ^Δ
银杏内酯 B 60 mg/kg 组	10	6.74±0.26 ^Δ	5.03±0.31 ^{ΔΔ}	28.62±5.83 ^{ΔΔ}	46.03±7.24 ^{ΔΔ}	119.02±21.51 ^{ΔΔ}

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

2.3 各组心肌组织梗死面积测定结果比较 见表 2。模型组心肌组织梗死面积较假手术组显著升高(*P*<0.01);银杏内酯 B 30、60 mg/kg 组梗死面积与模型组比较,

显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

表 2 各组大鼠血清心肌酶含量及心梗面积比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	AST(U/L)	CPK(U/L)	LDH(U/L)	心肌组织梗死面积(%)
假手术组	10	278.36±54.02	529.29±85.08	619.54±94.16	0
模型组	10	583.63±109.51**	1085.70±244.26**	1084.57±186.47**	43.92±6.12
银杏内酯 B 15 mg/kg 组	10	543.71±102.75	934.83±190.46	1084.57±186.49	39.71±6.48
银杏内酯 B 30 mg/kg 组	10	439.07±85.16 ^Δ	840.50±183.42 ^Δ	815.32±120.73 ^Δ	32.04±6.13
银杏内酯 B 60 mg/kg 组	10	393.46±78.40 ^{ΔΔ}	781.32±169.15 ^Δ	762.93±108.24 ^{ΔΔ}	21.83±4.89

2.4 各组心肌酶含量比较 见表 2。模型组血清心肌酶(AST、CPK、LDH)含量较模型组均显著升高(*P*<0.01);与模型组比较,银杏内酯 B 30、60 mg/kg 组血清 AST、CPK、LDH 含量均显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

2.5 各组心肌组织病变观察结果比较 见图 2。经 HE 染色后观察病理切片,假手术组心肌组织结构、细胞形态均未见明显异常;模型组心肌组织呈现肌原纤维断裂、排列紊乱,心肌细胞呈空泡变性,细胞质着色不均,胞核深染等病理性改变;与模型组比较,银杏内酯 B 15、30、60 mg/kg 组心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌组织病变呈现不同程度改善,以银杏内酯 B 60 mg/kg 组效果最为显著。

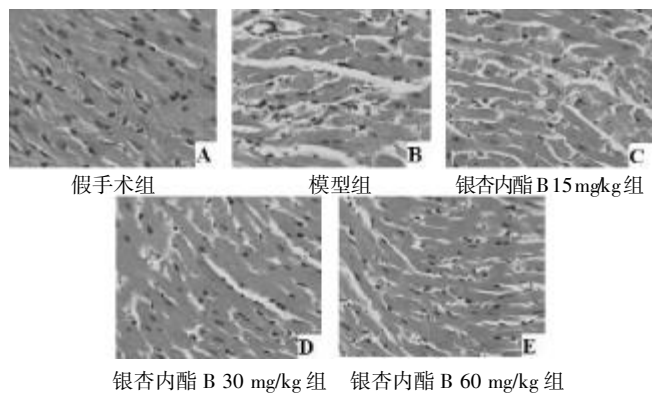


图 2 各组大鼠心肌组织形态(HE 染色,200 倍)

2.6 心肌细胞凋亡状况观察结果 经 TUNEL 染色后观察,模型组心肌细胞凋亡数量较假手术组明显增多;与模型组比较,银杏内酯 B 15、30、60 mg/kg 组心肌细胞凋亡数量明显减少,以银杏内酯 B 60 mg/kg 组最为显著,见图 3。模型组心肌细胞 AI[(57.42±9.76)%]较假手术组 AI(0)显著升高(*P*<0.01);银杏内酯 B 15、30、60 mg/kg 组 AI 分别为 (46.08±7.93)%、(39.32±7.58)%、(26.72±5.89)%;与模型组比较,银杏内酯 B 30、60 mg/kg 组 AI 显著降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。

3 讨论

随着高血压、高血脂等基础疾病发病率的提高,冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)以及由其所引发的急

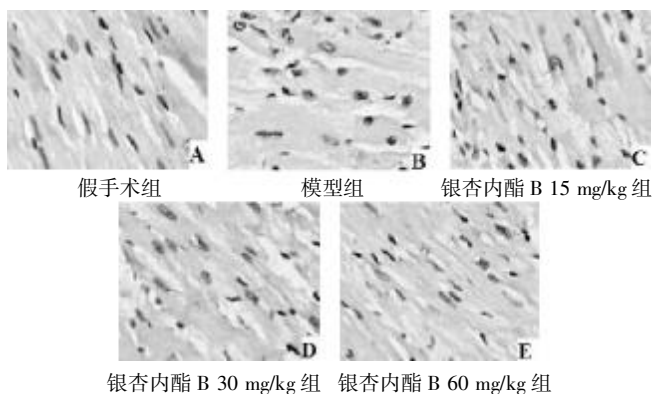


图3 各组大鼠心肌细胞凋亡状况(TUNEL,400倍)

性心肌梗死(AMI)发病率逐年升高,严重危害着人类的生命健康^[6-7]。及时通过药物或介入手术溶栓以实现血流恢复灌注是目前临床上治疗 AMI 的主要方案,但缺血再灌注损伤并发症严重影响着 AMI 预后。缺血再灌注损伤病理机制非常复杂,既往研究发现心功能异常、氧化应激损伤、炎症反应以及继发性心肌细胞凋亡是缺血再灌注损伤发生发展的重要病理机制^[8-12],这也为我们研发能够有效降低缺血再灌注损伤的新型药物提供了思路。

心电图 ST 段抬高或 T 波高耸是急性心肌梗死的典型表现,本研究采用结扎左冠状动脉前降支的方法制备急性心肌梗死大鼠模型,造模过程全程实施心电图监测,发现结扎左冠状动脉前降支后出现左心室前壁呈灰白、紫绀的症状,心电图示 ST 段抬高或 T 波高耸,提示造模成功。该造模方法操作简单、成功率高且与临床 AMI 症状接近,是目前 AMI 动物实验研究常用的造模方法^[13]。银杏内酯 B 是我国传统中药银杏叶的主要活性成分之一,具有抗凋亡、抗氧化、抗炎等多种药理学作用^[1-4,14-15]。本实验研究发现:经银杏内酯 B 治疗能够有效改善心肌缺血再灌注损伤大鼠心电图波形,有效降低 LVIDd 和 LVIDs,提高 FS、EF、SV;显著降低血清心肌酶(AST、CPK、LDH)含量,改善心肌组织病变,减小心肌组织梗死面积,提示银杏内酯 B 对心肌缺血再灌注损伤具有一定的保护作用。

参 考 文 献

[1] Nie ZG,Peng SY,Wang WJ. Effects of Ginkgolide B on lipopolysaccharide - induced TNFalpha production in mouse

peritoneal macrophages and NF-κB activation in rat pleural polymorphonuclear leukocytes[J]. Acta Pharm Sin,2004,39: 415-418.

[2] Zhou LE,Wang WJ,Bai JY,et al. Effects of Ginkgolide B on arachidonic acid metabolizing enzymes and level of intracellular calcium in rat polymorphonuclear leukocytes[J]. Acta Pharm Sin,2001,36(2):92-95.

[3] Kitamoto S,Egashira K. Endothelial dysfunction and coronary atherosclerosis[J]. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord,2004,4(1):13-22.

[4] 郝莉,徐玉英,田新红,等. 银杏内酯 B 对阿尔茨海默病大鼠海马 c-fos、Caspase-3 和 Caspase-8 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):798.

[5] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2002:45.

[6] 张苏明,郭冠军,彭钰,等. 高血压患者非杓型心率与冠心病发病率的关系[J]. 心血管康复医学杂志,2016,25(1):150.

[7] 詹美恩,陈开,汤文信,等. 188 例早发冠心病患者危险因素及冠脉病变特点临床分析[J]. 现代生物医学进展,2013,13(6):1137.

[8] 李娟莉,苏式兵. 三七总皂苷对大鼠急性心肌梗死的保护作用[J]. 中药药理与临床,2013,29(1):68-72.

[9] 任宏强,赵利,王忠,等. 复方丹参滴丸对急性心肌梗死大鼠心肌细胞凋亡和凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2013,21(12):1084-1088.

[10] 张卫萍,邓杨阳,任建勋,等. 淫羊藿总黄酮对大鼠心肌急性缺血再灌注损伤氧化应激干预机制的研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(18):3400-3405.

[11] 吴锦波,吴平生. 心肌缺血/再灌注损伤与细胞凋亡[J]. 医学综述,2011,17(19):2961-2963.

[12] 郭庆军,王桂敏,张秀秀. 淫羊藿苷预处理对心肌缺血再灌注损伤炎症反应的影响[J]. 中国病理生理杂志,2013,29(11):2034-2038.

[13] 许官学,石蓓,盛瑾,等. 改良大鼠急性心肌梗死模型的制备方法[J]. 中国老年学杂志,2013,33(14):3367-3370.

[14] 孙文佳,孙杰,陈北冬,等. 银杏内酯 B 抑制高糖诱导内皮细胞 TLR4 及炎症蛋白表达[J]. 中国药理学通报,2015,31(5):636.

[15] 刘永刚,李芳君,王婧,等. 银杏内酯 B 对大鼠脑缺血-再灌注损伤炎症反应的影响[J]. 中药材,2010,33(4):578-580.

(收稿日期 2017-05-06)

近五年中医药治疗非糜烂性胃食管反流病 临床与实验研究进展*

郭 一 李晓红[△]

(北京中医药大学东方医院, 北京 100078)

中图分类号: R573.7 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-1980-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.029

【摘要】 非糜烂性胃食管反流病属于中医学“吐酸”“嘈杂”等范畴, 目前其发病机制尚不十分明确, 质子泵抑制剂作为其临床治疗首选药物, 疗效并不理想。本文就近五年中医药在治疗非糜烂性胃食管反流病(NERD)方面取得的成就进行归纳、总结。

【关键词】 非糜烂性胃食管反流病 中医药 研究进展

非糜烂性胃食管反流病(NERD)是指存在典型胃食管反流症状管反流症状, 而内镜下无可见黏膜损伤的反流病, 又称内镜阴性反流病, 其是胃食管反流病的重要组成部分, 约占胃食管反流病的 50%~70%^[1-2]。目前 NERD 的治疗以质子泵抑制剂(PPI)作为首选药, 但部分患者对 PPI 的反应性差, 研究表明: 应用 PPI 仅能治愈 50% NERD 患者的反流症状^[3]。临床上, 对 PPI 反应差的患者, 即使换用多种 PPI, 仍不能有效控制症状, 对于伴有焦虑抑郁状态的患者尤为明显。而以个体化治疗为主要特点的中医药针对 NERD 患者复杂的症状表现起到了全面调节作用, 疗效明确。现综述如下。

1 临床研究

王纪云等医家分别应用半夏泻心汤作为基础方加减, 进行 NERD 的临床研究, 与 PPI 比较, 两者在改善患者反流症状方面差异并不明显, 但在改善生活质量、缓解焦虑抑郁情绪等方面, 半夏泻心汤具有一定优势^[4-7]。张秀莲等从肝失疏泄, 肝气犯胃的角度, 采用疏肝和胃方(柴胡、炒枳壳、黄连、吴茱萸、焦山栀、旋覆梗、代赭石、川楝子、延胡索等)治疗 60 例 NERD 患者, 以奥美拉唑作为对照, 治疗周期为 8 周, 通过 Zung 氏焦虑抑郁自评量表以及 SF-36 量表评估后结果发现, 本方与对照组比较, 在改善患者生存质量, 且可缓解焦虑抑郁状态具有优势($P < 0.05$)^[8-11]。王睿等采用《医学心悟》验方清中汤(山栀子 10 g, 川黄连 3 g, 青皮 6 g, 陈皮 6 g, 茯苓 10 g, 法半夏 6 g, 苍术 10 g, 白术 10 g, 厚朴 10 g, 浙贝母 10 g)为主方加减治疗 104

例 NERD 患者, 以埃索美拉唑联合莫沙必利作为对照, 疗程 4 周, 结果发现治疗组的反流性疾病问卷(RDQ)积分及中医证候积分优于对照组($P < 0.05$)^[12]。傅睿等分别采用自拟宁神清胆汤(炒柴胡、炒黄芩、姜半夏、炒枳实、延胡索各 10 g, 炒黄连 6 g)加减与黄连温胆汤加味(黄连 10 g, 法半夏 10 g, 竹茹 15 g, 枳实 10 g, 甘草 5 g, 陈皮 5 g, 茯苓 20 g, 柴胡 10 g, 郁金 15 g, 佛手 15 g, 代赭石 15 g, 白芍 15 g)治疗 NERD, 与 PPI 对照治疗 8 周后发现中药不仅可有效改善 NERD 患者临床症状, 且在半年随访周期中, 中药相较于 PPI 可降低该病复发率^[13-14]。此外, 半夏厚朴汤、枳术汤、乌梅丸、四逆散在治疗 NERD 中也有一定疗效^[15-18]。

中成药与中药复方汤剂比较, 具有服用方便、价格便宜的优势, 沈雯雯等分别在 PPI 的基础上加用枳术宽中胶囊以治疗 NERD, 疗程 8 周, 结果发现实验组在临床症状的改善, 尤其是在缓解 NERD 患者焦虑状态方面, 较对照组有一定优势^[19-20]。孙莎莎等临床收集 52 例 NERD 患者, 采用六味安消治疗, 以莫沙必利作为对照药物, 疗程 4 周, 发现六味安消可以有效改善 NERD 患者的反流症状, 改善食管蠕动功能并减少酸反流; 与对照组差别不大^[21]。李保双等采用院内制剂(紫苏梗、香附、黄连、吴茱萸、炒枳壳、乌贼骨等)与奥美拉唑进行对照, 治疗 NERD 肝胃不和证患者 128 例, 发现实验组在改善患者反酸症状, 缓解焦虑抑郁情绪方面优于对照组^[22]。

针刺在 NERD 的治疗中也起到了重要作用, 刘谦等采用自身前后对照的方法, 针刺内关、太冲、公孙、中脘、足三里治疗 32 例 NERD 患者, 疗程 4 周, 结果发现针刺可有效改善 NERD 患者临床症状, 且通过高分辨率食管测压发现针刺可部分改善食管运动障碍^[23]。

* 基金项目: 北京中医药大学自主选题中青年教师项目 (2015-JYB-JSMS-117)

[△] 通信作者(电子邮箱: lxhsmile@163.com)

丰金香等采用督脉经针刺法,取脉经阳性反应点,大椎,百会针刺治疗60例NERD患者,以雷贝拉唑作为对照,治疗4周后发现针刺可有效地改善NERD患者泛酸、烧心、非心源性胸痛、反食等临床症状,且对改善患者焦虑、抑郁状态以及生活质量也有明显作用,疗效优于雷贝拉唑^[24]。此外,电针结合推拿在NERD的临床治疗中也有一定作用^[25]。

2 名家经验

杨靖等总结李培教授经验,认为在NERD的临床治疗中应病证结合,而七情内伤、素虚过劳、饮食偏嗜引起的肝郁、脾虚、湿热三者相兼为病是NERD的病机核心。中土虚弱,运化无力,津液失于输布,则停聚为湿;木失条达,郁结不疏,则气机停滞。久郁则从热化,化热之气与湿搏结,遂成湿热。湿热内蕴于中焦,更碍斡旋之力,气滞为甚,一则肝郁难解,二则湿浊难消,湿困脾甚。此外,土虚则木乘,木旺则抑土,总归气机不调,失于运化升降,肝郁脾虚互为因果。针对此病机自拟柴胡香附方(柴胡15g,香附25g,茯苓25g,炒白术25g,川楝子15g,延胡索25g,炙甘草6g,陈皮15g,黄连6g,枇杷叶15g,枳实25g,法半夏15g,竹茹15g,射干15g,肉桂5g,苏梗15g)加减治疗NERD,疗效显著^[26]。

张秀莲等总结朱生樾教授临床经验,认为NERD病位在食管,与肝脾胃关系密切,而肝郁是本病的发病关键,肝木失于疏泄,或木乘脾土,脾胃受伤,胃失和降、胃气上逆,临证中以“疏肝理气、和胃降逆”治疗大法,强调“肝脾同调”,临床中善用四逆散加减,并注重寒温并用治疗NERD^[27]。邱新萍等总结马万千教授临证经验,针对病位与疾病相关脏腑发表了相似的认识,但其认为“胃气上逆,浊邪上泛”为NERD病机关键,临证中善用柴胡疏肝理气,枳实、厚朴和胃降逆,肝脾同调;以黄连清脾胃之火,栀子泄三焦之热,佩兰芳香化浊,开胃和中,陈皮健脾顺气,苍术燥湿健脾、清热化浊、脾胃分治;临床亦注重寒温并用在NERD治疗中的作用^[28]。杜义斌等在总结龙祖宏教授治疗NERD经验时发现:龙教授在常规应用疏肝和胃法治疗NERD的同时,重视养血与活血的辨证关系;脾胃肝胆病久患者常血虚与血瘀同见,血虚多因脾失运化,气血生化不足,肝无血藏所致,血瘀则是肝脾功能失调的结果;因此临证中多选用丹参、当归等药物,活血而不伤正气,此外宗当归补血汤方意,在其中配伍太子参、黄芪、党参等益气生血^[29]。

3 基础研究

目前,NERD发病机制尚不明确,目前认为与食管内脏高敏感性、食管动力异常、食管黏膜抵抗力下降等多种因素有关^[30]。而缺乏稳定公认的NERD模型是目

前制约其基础研究开展的首要问题,中医药关于NERD的基础研究较少,张秀莲等通过基础致敏联合酸关注法建立NERD的食管-内脏高敏感性模型,以疏肝和胃方灌胃治疗两周,结果发现本方可分别降低脑、脊髓背角ncNOS、c-Fos蛋白表达以及食管组织中P物质及CGRP表达,从而影响中枢以及外周敏感性机制,达到改善食管-内脏高敏感性的目的^[31-32]。

4 结语与展望

近年来,诸多医家对NERD的病因病机进行了研究,虽然不同医家对其病因病机有不同的认识,但多种致病因素伤及脾胃,导致脾不升清,胃失和降,胃气上逆已经成为诸多医家对NERD的病机共识,本病与肝、脾、胃诸脏关系密切,以痰、湿、热为主要的病理因素,但值得注意的是,由于人群生活水平的不断提高以及饮食结构的不断变化,寒热错杂证在NERD中所占的比例已不容忽视。临床研究方面,中医药在改善NERD患者反流等临床症状,缓解焦虑抑郁情绪,以及降低复发率等方面具有一定的优势^[33],但目前仍缺乏针对中医药治疗NERD的大样本、多中心的随机对照研究,证据等级不足。实验研究方面,中医药针对NERD的作用机制尚不明确,而缺乏稳定可靠的动物模型是面临的重要问题。迄今为止,NERD尚无确切的临床诊断标准,而泛酸、烧心的临床症状是NERD诊断的重要参考指标^[34],这也为NERD动物模型的建立与疗效评价带来了困难^[35]。因此进一步明确中医药在NERD治疗中的应用范围,优化提高证据等级,建立科学稳定的NERD动物模型是今后中医药治疗NERD的研究方向。

参 考 文 献

- [1] Savarino E, De Bortoli N, De Cassan C, et al. The natural history of gastro-esophageal reflux disease: a comprehensive review[J]. *Diseases of the Esophagus*, 2017, 30(2): 1-9.
- [2] 张弓羽, 张振玉. 胃食管反流病的流行病学[J]. *世界华人消化杂志*, 2010, 18(24): 2552-2557.
- [3] Lee KJ. Underlying mechanisms and management of refractory gastroesophageal reflux disease[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2015, 66(2): 70-74.
- [4] 王纪云. 半夏泻心汤加减对非糜烂性反流病症状和生活质量的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2014, 20(11): 1562-1564.
- [5] 王纪云, 耿嘉蔚. 半夏泻心汤加减对非糜烂性反流病症状和生活质量的影响[J]. *中药材*, 2014, 37(1): 166-168.
- [6] 何慧, 韩旭丰. 半夏泻心汤治疗非糜烂性反流病肝胃郁热证临床观察[J]. *浙江中医杂志*, 2016, 51(1): 27-28.
- [7] 杨勤, 李军祥, 李晓红. 半夏泻心汤加减对非糜烂性反流病症状和生活质量的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(4): 280-285.
- [8] 张秀莲, 朱生樾, 刘春芳, 等. 疏肝和胃方改善非糜烂性胃

食管反流病主要症状的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(2): 622-625.

[9] 张秀莲, 朱生樑, 程艳梅. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病患者焦虑抑郁情况的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(9): 2112-2114.

[10] 张秀莲, 朱生樑, 程艳梅. 疏肝和胃方改善非糜烂性胃食管反流病患者生活质量的疗效观察[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(4): 882-884.

[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, 47(6): 48-49.

[12] 王睿, 邹晓华, 查安生, 等. 清中汤加味治疗非糜烂性反流病湿热中阻证疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(7): 692-693.

[13] 傅睿, 李亚平. 宁神清胆汤治疗胆热扰胃型非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 新中医, 2016, 48(10): 60-63.

[14] 符滨, 杨艳娜, 刘敏. 中西药结合治疗脾胃湿热型非糜烂性胃食管反流病的临床观察[J]. 光明中医, 2013, 28(4): 778-780.

[15] 李庭, 徐奔, 谭远忠. 加味半夏厚朴汤联合穴位注射治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(12): 56-57.

[16] 张铮铮, 纪意纯, 谢娟娟. 枳术汤治疗非糜烂性反流病及对5-羟色胺影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 17(8): 126-128.

[17] 周燕, 李保良, 姚李吉, 等. 乌梅丸改善非糜烂性胃食管反流病主要症状的临床观察[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1169-1172.

[18] 王海燕, 邓素萍. 四逆散加味治疗非糜烂性胃食管反流病肝胃郁热型临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(11): 36-37.

[19] 沈雯雯, 张玫. 枳术宽中胶囊联合质子泵抑制剂和氟哌噻吨美利曲辛治疗非糜烂性胃食管反流病42例[J]. 河南中医, 2015, 35(9): 2153-2155.

[20] 张亚梅, 华鹏, 崔翔, 等. 枳实宽中胶囊辅助治疗非糜烂性胃食管反流病伴焦虑状态疗效观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2013, 21(10): 546-548.

[21] 孙莎莎, 张翠萍, 张琪, 等. 六味安消对非糜烂性反流病患者食道动力及酸反流的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(5): 249-252.

[22] 李保双, 张丽颖, 彭珍婷, 等. 通降颗粒干预非糜烂性反流病肝胃不和证疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(7): 915-919.

[23] 刘谦, 夏兴洲, 许晓芳, 等. 针灸对食管运动障碍NERD患者临床症状及食管动力的影响研究[J]. 重庆医学, 2013, 42(17): 1929-1931.

[24] 丰金香, 陈朝明. 督脉经导气针刺法治疗非糜烂性反流病的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(1): 138-140.

[25] 李娟. 电针推拿结合药物治疗非糜烂性胃食管反流病临床观察[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(3): 328-329.

[26] 杨靖, 杨艳, 何李君, 等. 李培教授治疗非糜烂性胃食管反流病经验[J]. 中医药信息, 2016, 33(2): 53-56.

[27] 张秀莲, 朱生樑, 程艳梅. 朱生樑教授辨治非糜烂性胃食管反流病经验[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(9): 2265-2266.

[28] 邱新萍, 周滔, 马万千. 马万千降逆清热化浊法治疗非糜烂性胃食管反流病经验[J]. 北京中医药, 2016, 35(1): 55-56.

[29] 杜义斌, 龙祖宏. 龙祖宏以和法诊治非糜烂性反流病经验介绍[J]. 新中医, 2016, 48(10): 177-179.

[30] Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations [J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2013, 10(6): 371-80.

[31] 程艳梅, 张秀莲, 王高峰, 等. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病模型大鼠内脏敏感性外周机制的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2147-2149.

[32] 张秀莲, 程艳梅, 孙永顺, 等. 疏肝和胃方对非糜烂性胃食管反流病发病中枢机制的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2012, 26(4): 67-70.

[33] 裴艳秋. 中药治疗非糜烂性胃食管反流病的Meta分析[J]. 中国卫生标准管理, 2015, 6(8): 73-74.

[34] 程正义, 张娇, 唐旭东, 等. 中医药治疗非糜烂性反流病的思路与优势分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3624-3627.

[35] 李军祥, 王允亮. 胃食管反流病的中医药疗效评价[J]. 中医杂志, 2016, 57(3): 212-215.

(收稿日期 2017-03-31)

欢迎投稿 · 欢迎订阅

社区获得性肺炎中医证治的进展综述

黄晓婷 熊旭东

(上海中医药大学附属曙光医院,上海 200011)

中图分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1983-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.030

【摘要】 随着社区获得性肺炎发病率和死亡率的升高,中医药在治疗此病方面受到了越来越多的关注。大量文献报道表明中医药可以明显改善社区获得性肺炎患者的临床表现和理化指标,为疾病的治疗提供了新的思路。

【关键词】 社区获得性肺炎 中医药 炎症指标 综述

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁,即广义上的肺间质)炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后潜伏期内发病的肺炎^[1]。临床主要以发热,咳嗽、咯痰,胸痛为主要表现。CAP是呼吸系统多发病,世界上的发病率和死亡率都很高,严重威胁着人们的身体健康^[2],但对于CAP死亡率高仍然没有一个明确的原因来解释,可能和患者本身有呼吸和心血管系统或肿瘤等慢性疾病有关^[3]。近年来随着抗生素的滥用,抗生素耐药率的增加,临床疗效较前明显下降,治疗不仅给人民群众生活带来困扰,而且带来了巨大的经济负担^[4]。随着中医药的发展,中医药在CAP治疗中得到了广泛的关注,且取得了较好的疗效。中医学没有与之相对应的病名。《素问·刺热篇》云“肺热病者,先淅然厥,起毫毛,恶风寒,舌上黄,身热。热争则喘咳,痛走胸膺背,不得太息,头痛不堪,汗出而寒”;《温热经纬·外感温病篇》云“温为病,春月与冬季居多,或恶风,或不恶风,必身热,咳嗽,烦渴”。因肺热病、风温病的临床表现与CAP相似,现代许多医家多将“风温”和“肺热病”合称为“风温肺热病”。近年来随着中医对CAP的研究逐渐深入,人们热衷于使用中药制剂治疗CAP^[5]。

现代医学诊断CAP有多种手段,常用的有影像学检查、微生物学检查。影像学检查早期临床表现不明显;微生物培养结果要求时间较长,且一次的培养不一定可以准确反映真正的致病菌,有可能会耽误疾病的治疗时机。为尽早对CAP做出合理诊断,近年来国内外研究发现,体液炎症介质的变化,在一定程度上反应了机体在感染或应激情况下的炎症状态,因此炎症介质指标在肺部感染中起着重要的作用,常用来作为肺部感染程度、感染范围及其治疗预后的重点参考指标。

我们可以充分利用西医诊疗手段来帮助检验和证

实中医药在治疗CAP方面的疗效。研究结果表明^[6-8],中医药的确可以改善CAP的临床表现及炎症指标。

1 改善临床表现

CAP临床主要表现为发热,咳嗽、咯痰,胸痛。CAP通过中医药的治疗,其临床症状可以得到明缓解,如许越将62例CAP分为头孢组(头孢呋辛每次2g,每日2次,静脉注射,共7d)30例,痰热清组(头孢组基础上加用痰热清注射液每次20mL,每日1次,静脉滴注,共7d)32例,观察14d。结果显示:两组最终治愈率差异无统计学意义($P>0.05$),但痰热清组可缩短发热、咳嗽时间,显著改善患者的临床表现,缩短住院时间^[9]。陶芳将94例辨证属于痰热壅肺证的老年CAP随机分为对照组(头孢呋辛钠0.75g,静脉滴注,每日3次)和研究组(在对照组基础上加用痰热清注射液20mL,静脉滴注,每日1次),每组47例,连续用药10d。结果表明:治疗后研究组在退热时间、咳嗽、咳痰和对照组比较时间缩短($P<0.05$)^[10]。

2 改善炎症指标

炎症因子的升高降低可以帮助诊断CAP。患者症状的缓解可以说明治疗有效,但是还可以通过炎症因子升高降低的程度,来判断药物是否对治疗CAP有效。下面简要概述中医药对CAP部分炎症因子的影响。

2.1 肿瘤坏死因子(TNF- α) TNF- α 主要为单核巨噬细胞分泌的多肽类细胞因子,生理状态下适量的TNF- α 具有调节免疫应答、抗感染、促分化及抗肿瘤等生理功能。在各种致炎因素刺激下,TNF- α 是分泌最早的炎症介质,可激活IL-6、IL-1 β 等次级炎症介质的产生,促进T细胞传递信号而启动炎症反应,是一种促炎因子^[11]。程森等将112例非重症社区获得性肺炎(痰热壅肺证)随机分为对照组56例(常规抗感染治疗),治疗组55例(对照组基础上+院内制剂解毒清肺

合剂 35 mL,口服,每日 3 次,维持 1 周)。结果显示:用药后治疗组和对照组的 TNF- α 水平明显下降,差异有统计学意义,表明解毒清肺合剂可配合抗生素发挥更好的抗炎作用^[12]。苏庆珠等将 60 例 CAP 随机分为治疗组和对照组,治疗组在对照组(头孢哌酮舒巴坦钠)基础上加用急支汤(杏仁 25 g,炙甘草 20 g,桑叶 20 g,菊花 30 g,荆芥 20 g,淡豆豉 20 g,知母 15 g,生石膏 40 g,双花 20 g,连翘 20 g,桔梗 20 g,川贝母 20 g,每日 1 剂,早晚分服)。结果显示:治疗组和对照组两组在治疗后均较治疗前降低,且治疗组较对照组降低更明显^[13]。

2.2 降钙素原(PCT) PCT 存在于肺的神经内分泌细胞和甲状腺 C 细胞中,是由 116 个氨基酸组成的无激素活性糖蛋白,是降钙素的前体物质,基因定位于第 11 号染色体上的单拷贝基因,在细菌感染情况下会大量分泌且持续^[14-15]。张春玲将 91 例 COPD 合并 CAP 的患者随机分为观察组和对照组,对照组给予常规治疗方案治疗,观察组则在对照组基础上给予穿琥宁(有效成分为穿心莲内酯琥珀酸单脂单钾盐)注射液(600 mg 兑入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静滴,每日 2 次)治疗,治疗时间 2 周。结果显示:观察组 PCT 下降幅度明显优于对照组,差异有统计学意义^[16]。田鲜美将 98 例 CAP 随机分为治疗组和对照组,对照组给予西医常规治疗,治疗组采用加用麻杏石甘汤[生石膏 30 g(先煎),杏仁 10 g,麻黄 8 g,黄芩 10 g,桔梗 10 g,芦根 30 g,浙贝母 10 g,炙百部 10 g,款冬花 10 g,炙甘草 6 g。水煎取汁,每次约 100 mL,每日 2 次,疗程 14 d]联合莫西沙星注射液治疗。结果显示:两组治疗后均较治疗前降低,且观察组优于对照组^[17]。

2.3 肺表面活性蛋白 A (SP-A) 肺表面活性物质(SP)是一种磷脂-蛋白复合物,主要分布于肺泡上皮内侧,其主要由肺泡 II 型上皮细胞和呼吸性细支气管上的 Clara 细胞合成及分泌,具有降低肺泡表面张力、维持肺泡稳定性等作用^[18]。现发现的肺表面活性物质有 4 种,分别是大分子亲水性肺表面活性蛋白 A(SP-A)、肺表面活性蛋白 D(SP-D)和小分子疏水性肺表面活性蛋白 B(SP-B)、肺表面活性蛋白 C(SP-C)^[19]。而最具临床意义的为 SP-A 和 SP-D,其中 SP-A 占 SP 总量的 50%~70%,是最先发现且强烈表达、信号最丰富的蛋白,且有肺部特异性^[20-21]。研究表明,SP-A 是一种敏感、准确的生物特异性指标,对疾病的诊断有辅助作用,且在 CAP 病情程度和预后中具有重要的评估价值^[22-23]。隋美娇等将 60 只 Wistar 大鼠(雌雄各半,体质量 80~100 g)随机分为 6 组,每组 10 只。分别为空白组、模型组、阳性药(阿奇霉素)组(第 1 日为 45 mg/kg,第 2~5 日为 22.5 mg/kg)、桔梗总皂苷高、中、低(分别为 56、28、14 mg/kg)剂量组。除空白组外,将含 1.0×

10⁶ CCU/mL 肺炎支原体培养液 50 μ L 缓缓滴入鼻孔内,后连续给药 5 d。结果显示:桔梗总皂苷对 MP 感染大鼠肺部组织的 SP-AmRNA 表达起到上调作用,从而使 SP-A 表达量升高,且与用药剂量成正相关^[24]。

2.4 可溶性髓系细胞触发受体 (sTREM-1) 髓样细胞触发受体(TREM-1)是一种与炎症级联放大密切相关的免疫球蛋白超家族成员,主要表达于中性粒细胞及成熟的单核细胞、巨噬细胞表面,在炎症感染过程起着重要作用。sTREM-1 是 TREM-1 的一种分泌亚型^[25]。研究表明,sTREM-1 在感染时会显著升高,且水平的高低反映了感染的程度^[26-27]。张志亮将 86 例重症肺炎随机分为对照组和实验组,对照组与抗炎化痰常规治疗,实验组在对照组基础上加用热毒宁,治疗 7~10 d 后,观察两组治疗后 sTREM-1 的变化水平。结果显示:实验组患者 sTREM-1 下降水平明显优于对照组,且有统计学意义^[28]。程真梅等将 80 例支原体肺炎患儿随机分为对照组和治疗组,对照组单纯给予阿奇霉素(用 3 d 停 4 d)序贯疗法,治疗组在对照组基础上加用痰热清(7 d 为 1 个疗程),连续给予治疗 2 个疗程。结果显示:两组治疗后 sTREM-1 水平均低于治疗前,且治疗组比对照组下降更为明显,有统计学差异^[29]。

2.5 其他炎症因子 CAP 除了引起上述几种炎症因子改变外,还可以引起其他诸多炎症因子及 T 淋巴细胞亚群指标的改变。张克将 52 例 CAP 患者随机分为对照组(基础治疗)和治疗组(对照组基础上加用痰热清),观察 TGF- β 1 的变化。在治疗第 3 日,治疗组下降明显优于对照组,痰热清可以明显减少炎症因子的释放^[30]。田玉恒通过观察莫西沙星联合喜炎平治疗 CAP,得出喜炎平可以增强莫西沙星改善 CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺等 T 淋巴细胞亚群指标,提高临床疗效^[7]。

3 结语

随着 CAP 的发生率和病死率的上升,抗生素耐药率的升高,中医药越来越受到人们的重视,同时也取得了不错的成绩。中药不仅可以改善临床症状,还可以从理化指标上看出中医药发挥的作用,我们可以充分利用现代诊疗技术,使中医药发挥更大的临床作用;而且药理研究表明,单用中药即有抗炎、解热、镇痛的作用。中医一直强调整体观念和辨证论治,可以通过辨证论治,运用扶正祛邪,另外配合具有抗炎作用的中药治疗,缩短住院时间,尚可以减少并发症的发生。中医药在治疗疾病方面有很大的优势,我们可以在以后多研究和抗感染有关的中药,减轻抗生素产生的不良反应,使中医药得到更多人的认可和使用。

参考文献

- [1] 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[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(4): 253-

- 279.
- [2] Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe[J]. *Thorax*, 2012, 67(2): 71-79.
- [3] Holter Jan C, Ueland Thor, Jenmun Pal A, et al. Risk factors for long-term mortality after hospitalization for Community-acquired Pneumonia: A 5-year prospective follow-up study[J]. *Plos One*, 2016, 11(2): e0148741.
- [4] 邸明芝, 曹迎, 黄辉, 等. 248例成人社区获得性肺炎病例疾病负担调查[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(14): 2560-2562, 2584.
- [5] Takakura A, Katono K, Harada S, et al. Two cases of rapidly progressive community-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2015, 89(1): 56-61.
- [6] 唐上意. 麻杏石甘汤和千金苇茎汤加减治疗社区获得性肺炎的疗效观察[J]. *中国医药指南*, 2013, 11(13): 293.
- [7] 田玉恒, 郑有光, 王彤兵, 等. 莫西沙星联合喜炎平对社区获得性肺炎老年患者血清炎症因子水平及T淋巴细胞亚群的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(15): 3389-3391.
- [8] 易安纯. 清热化痰类中药配合西药治疗社区获得性肺炎的疗效观察[J]. *临床医药文献杂志*, 2017, 4(3): 550-552.
- [9] 许越. 痰热清联合头孢呋辛治疗青壮年社区获得性肺炎的临床疗效评价[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(4): 139-140.
- [10] 陶芳. 痰热清注射液联合抗生素对老年社区获得性肺炎患者血清炎症因子水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(2): 159-161.
- [11] 谢崇伟, 李伟峰, 李理, 等. 早期监测血清INF- α 、IL-1 β 、IL-10在社区获得性肺炎中的临床意义[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(10): 1310-1312.
- [12] 程森, 王静, 李德莹, 等. 解毒清肺合剂对非重症社区获得性肺炎患者血清炎症因子的影响[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(12): 2226-2228.
- [13] 苏庆珠, 杨艳华, 王雪飞, 等. 急支汤治疗社区获得性肺炎(痰热壅肺证)的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(8): 1370-1372.
- [14] 匡红, 刘书蓉, 周琳瑶, 等. 降钙素原在呼吸系统相关疾病中的应用探讨[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(9): 1198-1199.
- [15] 卢冠男, 李大鹏, 孙宏, 等. 降钙素原在呼吸系统疾病中的应用[J]. *吉林医药学院学报*, 2016, 37(3): 195-196.
- [16] 张春玲, 潘殿柱, 孟晓皓. 穿琥宁注射液对COPD合并CAP患者血浆IL-33、PCT及hs-CRP水平的影响[J]. *中国生化药物杂志*, 2017, 37(3): 279-281.
- [17] 田鲜美, 王兰, 刘丽杰, 等. 加味麻杏石甘汤联合莫西沙星注射液治疗社区获得性肺炎(痰热壅肺证)的临床疗效观察[J]. *现代中医临床*, 2017, 24(1): 18-22.
- [18] King RJ, Clements JA. Surface active materials from dog lung I. Method of isolation[J]. *Am J Physiol*, 1972, 223(3): 707-714.
- [19] Arika S, Nishitani C, Kuroki Y. Diverse functions of pulmonary collections in host defense of the lung[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2012, 2012: 532071.
- [20] Chroneos ZC, Sever Chroneos Z, Shepherd VL. Pulmonary Surfactant; an immunolocal perspective[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, 25(1): 13-26.
- [21] 王妍亭, 颜浩, 韩娟, 等. 肺表面活性蛋白A与肺部疾病关系的研究进展[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2016, 24(6): 1-4.
- [22] 刘毅军, 刘占国, 吴峰, 等. 肺表面活性蛋白A和社区获得性肺炎预后的相关性研究[J]. *解放军医药杂志*, 2014, 26(10): 74-77.
- [23] 张辉果, 王晓利, 董志巧, 等. 感染性肺炎患儿血清及灌洗液中肺表面活性蛋白及炎症介质水平的变化研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(3): 663-666.
- [24] 隋美娇, 姚琳, 隋文霞, 等. 桔梗总皂苷对肺炎支原体感染大鼠肺组织SP-A的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(9): 156-159.
- [25] Mahdy AM, Lowes DA, Galley HF, et al. Production of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells by lipopolysaccharide-stimulated human neutrophils involves de novo protein synthesis[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2006, 13(4): 492-495.
- [26] Doi A, Iwata K, Takegawa H, et al. Community-acquired pneumonia caused by carbapenem-resistant *Streptococcus pneumoniae*; re-examining its prevention and treatment[J]. *Int J Gen Med*, 2014, 7: 253-257.
- [27] 农贤刚, 程卫萍. 中性粒细胞CD64和血清sTREMS-1在老年社区获得性肺炎中的诊断价值探讨[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(6): 871-874.
- [28] 张志亮, 张艳琴, 袁晓梅. 热毒宁对重症肺炎患者血浆可溶性髓系细胞触发受体1、白细胞介素10水平变化与相关性研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(8): 1681-1683.
- [29] 程真梅, 曹梅, 吉山宝. 阿奇霉素序贯疗法联合痰热清对小儿支原体肺炎患者内在作用机制研究[J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(6): 789-792.
- [30] 张克. 痰热清注射液对社区获得性肺炎血清中TNF- α 、TGF- β 1水平的影响[J]. *医药论坛杂志*, 2011, 32(6): 148, 150.

(收稿日期 2017-08-04)

针灸治疗面肌痉挛的临床研究进展*

张 苗¹ 鲁 海¹ 张春红^{2△} 指导 武连仲²

(1.天津中医药大学,天津 300193;2.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

中图分类号:R246 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1986-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.031

【摘要】 通过收集近几年关于面肌痉挛的针灸治疗方法的文献,从传统针灸疗法、现代针灸疗法、特色针灸疗法方面论述,发现现代及特色针灸疗法治疗面肌痉挛的运用越来越广泛。例如火针、雷火神针、梅花针叩刺、耳针、刺络拔罐等,其疗效均尚可。但也存在不足之处,对于面肌痉挛的治疗效果对比缺乏相应的大样本的机理研究,有待进一步改进。

【关键词】 面肌痉挛 传统针灸疗法 现代针灸疗法 特色针灸疗法 综述

面肌痉挛,又称面肌抽搐或偏侧面肌痉挛症,是一种无痛性、间歇性、不自主、无规律的同侧面神经支配范围内的肌肉强直或阵挛发作。临床起病早期多见一侧眼轮匝肌的抽搐,后逐渐扩散至同侧面其他肌肉,例如口轮匝肌的不自主的痉挛收缩,严重者可累及到同侧的颈项肌,且多伴有头痛、眩晕、耳鸣、烦躁等症状。临床症状多呈进行性加重,每因情绪紧张、疲劳等原因诱发或加剧。本病缠绵难治,容易反复,重症患者可致患侧面肌挛缩,患侧眼裂变小,面肌扭曲变形,严重影响患者工作及生活质量^[1]。临床发病率为9.8/10万,平均发病年龄为44岁^[2]。目前西医普遍认为^[3]:原发性面肌痉挛潜在的病因是颅后窝的面神经出脑干区(REZ)即面神经中枢段受到血管压迫所致。面肌痉挛属于中医学“痉证”“风证”“筋急”的范畴,常因风邪闭阻面部经络,风阳上扰清窍,阴虚阳亢而发为本病。目前面肌痉挛的治疗方法很多,其中中医针灸优势突出^[4]。笔者总结近几年来针灸治疗面肌痉挛的文献,对其传统、现代及特色针灸治疗进行概述。

1 传统针灸疗法

传统针灸主要是单纯针刺或针艾结合,其中临床上治疗面肌痉挛的主要针刺方法是对面部穴位进行直刺、毛刺、缪刺、扬刺、齐刺、透刺。

1.1 直刺 直刺法是指针身与皮肤呈90°垂直刺入。临床上直刺法治疗面肌痉挛主要是直刺面部的穴位配合远端肢体穴位,其中王鹏^[5]用常规毫针治疗面肌痉挛60例,取丝竹空、下关、颊车、四白、风池、太冲、太溪、合谷穴。面部穴位行平刺泻法,太冲、太溪、合谷行

直刺补法。每日1次,10次为1个疗程。治疗68例,显效51例,有效10例,无效7例,总有效率为89.7%。

1.2 毛刺 毛刺是针灸中刺法之一,源自《灵枢·官针》“七曰毛刺,毛刺者,刺浮痹于皮肤也”,主要治疗病位较浅的疾病。贾翠霞等^[6]采用患侧毛刺针法(治疗组)治疗对比患侧局部采用肉毒杆菌注射(对照组)治疗。选穴:针对痉挛明显的部位进行针刺。对照组治愈9例,好转7例,无效3例,总有效率为84.2%,治疗组治愈10例,好转8例,1例无效,总有效率为94.7%。李立群等^[7]采用毛刺面部患侧局部穴位治疗84例面肌痉挛患者,治愈37例,占44.0%;显效23例,占27.4%;好转20例,占23.8%;无效4例,占4.8%;总有效率为95.2%。其认为临床上此类患者对疼痛的敏感性较高,针感过强或进针疼痛均使其神经兴奋性增强,加重痉挛症状,故采用多针浅刺,不要求传统的得气感。刘蓉^[8]用患侧毛刺加健侧巨刺法治疗面肌痉挛35例,其中治疗痊愈19例,占54.3%;显效8例,占22.9%;有效6例,占17.1%;无效2例,占5.7%;总有效率为94.3%。

1.3 缪刺 《素问·缪刺论》云“邪客大络者,左注右,右注左,上下左右与经相干而布于四末,其气无常处,不人于经俞,命曰缪刺”。缪刺,顾名思义,缪者,荒谬、错误之意。这里是指不针刺患侧,反而针刺健侧的一种针刺方法。马宁^[9]认为面肌痉挛属脉络典型病证,用缪刺法可祛络中之风而调理气血,从而达到治疗效果,在临床上用缪刺法治疗面肌痉挛33例,其中对照组患者采用常规患侧取太阳、合谷、风池、翳风、太冲穴针刺治疗,观察组患者采用缪刺法治疗。对照组总有效率69.7%,观察组为87.9%,观察组疗效优于对照组。龚丹等^[10]用缪刺法配合双侧合谷太冲穴治疗面肌痉挛总有效率达92.5%。林红^[11]采用缪刺法对比常规针刺

*基金项目:武连仲全国名中医传承工作室
△通信作者(电子邮箱:drzch1113@163.com)

治疗面肌痉挛 30 例,治疗组总有效率达 93.3%。臧婷^[12]用缪刺法治疗面肌痉挛 40 例,结果痊愈 11 例,显效 21 例,好转 6 例,无效 2 例,总有效率 95%。

1.4 扬刺、齐刺 扬刺、齐刺法出自《灵枢·官针》中的十二刺法,“凡刺有十二节,以应十二经……四曰齐刺,齐刺者,直入一,傍入二,以治寒气小深者,或曰三刺,三刺者治痹气小深者也。五曰扬刺,扬刺者,正内一,傍内四,而浮之,以治寒气之博大者也”。主治寒气稽留引起的痹证。扬刺、齐刺针法,采用五针、三针齐下,互相协同,可增强针感,疏通局部气血,加快气血运行,使邪气得以通泻、经络通畅,从而达到祛风止痉、活血化痰,标本同治的作用。孙钰等^[13]取翳风穴、阿是穴采用扬刺齐刺法治疗面肌痉挛 34 例。治疗组患者取阿是穴和翳风穴,阿是穴采用扬刺针法,翳风穴采用齐刺针法,对照组常规针刺治疗。治疗组显著改善率为 88.2%,对照组为 50.0%。扬刺和齐刺是传统针灸中一种特殊的针刺方法,采用多针齐下,进而增强针感,提高疗效。

1.5 透刺 透刺法最早见于元代,主要特点为针刺少,而刺激的穴位多。一方面可以减少针刺的痛苦,另一方面两穴透刺能达到协调治疗的作用。郭宇鹏等^[14]采用的透刺疗法,是以一针作用于两穴或多穴,采用不同的针刺方向、角度和深度进行治疗的一种刺法,不仅加强了表里经及邻近经脉沟通,而且在头部穴位透刺可以改善动脉供血,调整交感神经功能,缓解血管痉挛,促进经络气血运行,从而达到治愈疾病的目的。在临床上其比较头穴透刺配合局部针刺与常规局部针刺治疗面肌痉挛的疗效,透刺组改善临床症状总有效率为 96.4%,优于对照组总有效率 88.9%。其总有效率优于单纯局部针刺治疗。

1.6 针艾结合 传统艾灸具有温经散寒、扶阳固脱、消瘀散结、防病保健的作用。其中牛桦等^[15]采用针刺配合艾条灸治疗面肌痉挛,有效率达 93.3%。刘鹏等^[16]采用毛刺配合艾条悬起温和灸对比一般针刺治疗面肌痉挛,治疗组 20 例中 13 例痊愈,3 例显效,1 例好转,3 例无效,总有效率为 85%;对照组 20 例,9 例痊愈,3 例显效,1 例有效,7 例无效,总有效率为 65%。邱蕊等^[17]认为浅刺配合雷火神针能有效缓解面肌紧张度,起到温经活络,舒筋止痛的作用。严宏达等^[18]采用毫火针点刺配合雷火灸治疗面肌痉挛对比西药组口服苯妥英钠片联合甲钴胺片治疗,治疗组痊愈 7 例,好转 2 例,无效 1 例,总有效率 90%;对照组痊愈 3 例,好转 3 例,无效 4 例,总有效率 60%。治疗组疗效优于对照组。张瑜等^[19]在传统针刺基础上加上雷火灸治疗面肌痉挛对比常规西药组,针灸组的总有效率为 90%,西药组为 66.67%,雷火灸联合针刺治疗面肌痉挛的临床疗效明显优于单纯口服卡马西平。

2 现代针灸疗法

现代针灸在发展传统针灸的基础上出现电针、热敏灸等。

2.1 电针 研究表明^[20],不同频率电针刺刺激对面肌痉挛患者治疗效果是不一样的,其中高频电针刺刺激治疗效果最好。采用高频密波,不仅可以增加刺激强度,也能抑制感觉神经和运动神经,缓解肌肉和血管痉挛,故而达到治疗面肌痉挛的目的。李龙芬^[21]发现用电针颈夹脊配合常规针刺治疗面肌痉挛患者比单纯针刺治疗面肌痉挛疗效更佳。沈锐^[22]采用电针透刺配合面部刮痧治疗面肌痉挛 43 例对比西药卡马西平组,治疗组总有效率为 83.7%,对照组总有效率 60.5%,可知对面肌痉挛患者应用电针透刺配合面部刮痧治疗,临床疗效优于常规口服卡马西平片治疗。

2.2 耳针 耳穴疗法^[23]可治疗多种病症,并取得一定的疗效。耳穴定位与耳廓神经支配密切相关,支配耳廓皮肤的各神经来源之间有丰富的吻合支。耳穴的分布规律为,内脏代表区域主要由面神经、舌咽神经及迷走神经耳支支配,躯体代表区域则主要由耳颞神经、耳大神经及枕小神经耳支支配。曹阳等^[24]观察针刺配合耳穴贴压治疗面肌痉挛的临床疗效。将 56 例面肌痉挛患者随机分为治疗组和对照组,每组 28 例。治疗组采用针刺配合耳穴(眼、面颊、口、肝、神门、皮质下、内分泌及反应点)贴压治疗,对照组采用常规针刺治疗,比较两组临床疗效。治疗组总有效率为 89.3%,对照组为 67.9%,得出针刺配合耳穴贴压是一种治疗面肌痉挛的有效方法。耳穴疗法临床操作相对简单,值得临床推广。

2.3 热敏灸 热敏灸是在传统灸法的基础发展起来的。热敏灸主要选取对艾热敏感的穴位,激发经气传导,对外界相关刺激呈现“小刺激大反应”的穴位,并施以个体化的饱和消敏灸量,大幅度提高艾灸疗效的一种新疗法。夏玮等^[25]观察腹针结合风池穴热敏灸治疗面肌痉挛的临床疗效,通过选取面肌痉挛患者 80 例,随机分为对照组和治疗组各 40 例。治疗组给予腹针结合风池穴热敏灸治疗,对照组给予针刺结合 TDP 治疗。结果治疗组有效率 95.0%,对照组有效率 77.5%,表明腹针结合风池穴热敏灸治疗面肌痉挛疗效显著。曾晓智等^[26]观察热敏灸法配以穴位注射等综合方法治疗面肌痉挛的疗效。结果观察组、针灸组、穴注组总有效率为 92.5%,62.5%,70.0%,观察组总有效率明显高于针灸组和穴注组。

2.4 针罐结合 拔罐法,古称角法,早在《五十二病方》中就有记载,起初作为外科治疗疮疡时,用来吸血排脓,现用法和治疗范围越来越广。刘鹏等^[27]认为在面部采用闪罐法能温经散寒,通调面部经脉,经气通

畅,筋能濡养,阴阳平衡。其采用毛刺法配合闪罐法对比常规针刺治疗面肌痉挛^[28],认为交通任督二脉闪罐法既能调和阴阳脏腑、疏通经脉气血,又能镇静安神熄风、扶正固本祛邪,使经筋得以濡养而止痉,用此法配合针刺治疗面肌痉挛和常规针刺对比疗效,治疗组总有效率为91.7%,对比组总有效率为75.0%。

3 特色针灸疗法

3.1 火针 火针疗法的论述最早见于《内经》,在治疗痹证、寒证、经筋病、骨病方面效果突出。近年来贺普仁老师运用火针治疗面部疾病,特别强调治疗面肌痉挛非火针莫属。《灵枢·官针》中提到的“燔针”“焮刺”即为火针。旷秋和^[29]单纯采用火针治疗对比常规针刺观察火针治疗面肌痉挛的效果。治疗组主穴:阿是穴(面部颤搐最强烈的点)、四白、颧髎、翳风、肝俞、合谷、太冲。治疗组总有效率为93.33%,对照组总有效率为66.67%。得到火针刺法治疗面肌痉挛的临床疗效优于单纯毫针刺法的结论。钱洁等^[30]选择面肌痉挛患者60例,其中30例采用火针温通法治疗,另30例采用单纯针刺,发现运用火针温通法治疗面肌痉挛的疗效优于单纯针刺治疗。

3.2 梅花针 程燕^[31]认为梅花针扣刺能改善局部血液循环,对于面肌痉挛的患者局部气血瘀滞,用梅花针配合毫针效果明显,在治疗面肌痉挛患者30例中,显效率为60%,有效率为40%。续百红^[32]认为面肌痉挛多因风寒之邪客于肌表,或因阴虚阳亢而致风阳上扰。局部穴位梅花针叩刺,直接作用于皮部,改善了局部微循环,面神经得以滋养,有“血行风自灭”之意。认为梅花针叩刺简单易且收效良好。

4 结语

目前面肌痉挛的治疗方法很多,西医大多为卡马西平等安定药物治疗,或者注射A型肉毒素为主,严重者手术治疗,但疗效不佳,副作用多^[33]。针灸疗法因其简便、安全、高效等优点,现被广泛用于治疗面肌痉挛。

全国名老中医武连仲教授在临床上采用调神针法配合局部皮部刺法及下眼睑攀刺治疗该病,调神熄风止痉。主穴为百会、四神聪、患侧面部、患侧眼睑缘、健侧巨髎、颌厌、郄门(双)、通里(双)、复溜(双)。武老在临床治疗上注重调神的作用,认为针刺的首要在于治神,形神具备、形神合一才是针刺最终的目的。《素问·宝命全形论》云“凡刺之真,必先治神”。武氏治神针法以“形”为施术对象,以“神”为调理对象。“心者,君主之官也,神明出焉”,“神任者为明也”,心主神明,为全身主宰,起主导支配作用。“脑为元神之府”“脑为精明之府以任物也”,肾为先天之本,肾藏精,脑髓需要肾精的化生和滋养,心主血脉,脑神需要心血的营养鼓舞。因

此武老治神针法强调“心、脑、肾同治”,治疗上大多选用心经、心包经、督脉、肾经穴为主,多取各经的郄穴、合穴、原穴居多。武老在局部采用皮部刺法(即为毛刺法)和下眼睑攀刺(一手按紧睑皮,一手持针轻轻针刺睑缘,动作快,一针一针地点刺前进,切勿出血),取其疏风散邪,调和营卫,养营柔筋之意。健侧取巨髎和颌厌,为巨刺之意。巨髎,足阳明胃经在面部的穴位,巨者威也,此穴位面部精气气血最旺盛的穴位之一。颌厌,为胆经的最高点,称为头角。足少阳胆经有维筋相交的原理,头部的腧穴和经络与肢体起交叉支配的作用,因此巨刺健侧的巨髎和颌厌达到调节全身气机,疏通经络的作用。治疗面肌痉挛,武老辨面肌痉挛为痉证的范畴,多为外邪侵袭面部,经脉拘急或阳亢生风、阴虚风动。在治疗过程中强调治神和整体辨证的重要性,辨证论治,辨证选穴,不拘泥于固有治法。

治疗面肌痉挛除了运用传统常规针灸,目前现代及特色针灸疗法运用的也越来越广泛,而且临床疗效明显。其中耳针、梅花针叩刺、雷火神针和拔罐操作相对简单,火针要求相对更加严格规范,临床医师可以因地制宜。通过收集近几年针灸治疗面肌痉挛的方法,也发现存在一些不足。第一,针灸治疗面肌痉挛的文献中以临床报道的多见,机理研究和实验研究的较少。在今后的研究中,可多进行大样本,多中心的随机对照试验,进一步更有效的指导临床实践。第二,大量针灸治疗面肌痉挛的文献均未体现后期随访,仅观察针灸治疗该病的近期疗效,未对远期疗效进行观察,随访不足,尚缺乏对停止针灸治疗后该病复发率的研究。

参 考 文 献

- [1] 贾建平. 神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:341-342.
- [2] 周慧玲,位振清. 偏侧面肌痉挛的诊治进展[J]. 大连医科大学学报,2016,38(4):397-400.
- [3] 周慧玲,张璇. 偏侧面肌痉挛的神经电生理研究进展[J]. 中国微侵袭神经外科杂志,2016,21(10):470-472.
- [4] 郝强,贾红玲. 针刺治疗面肌痉挛选穴的临床进展[J]. 河南中医,2014,34(12):2477-2478.
- [5] 王鹏. 针刺治疗面肌痉挛68例[J]. 上海针灸杂志,2011,38(8):567.
- [6] 贾翠霞,丁庆余. 毛刺针法治疗面肌痉挛的临床研究[J]. 中医学报,2012,27(7):916-917.
- [7] 李立群,徐云. 多针浅刺加电针治疗原发性面肌痉挛84例[J]. 上海针灸杂志,2011,38(8):566-566.
- [8] 刘蓉. 毛刺加巨刺治疗面肌痉挛35例[J]. 上海针灸杂志,2010,29(2):73.
- [9] 马宁. 缪刺法治疗面肌痉挛33例[J]. 河南中医,2015,36(9):1637-1638.
- [10] 龚丹,郑建刚. 缪刺法配双侧合谷、太冲治疗面肌痉挛的疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2015,34(2):165.
- [11] 林红. 缪刺法治疗面肌痉挛30例[J]. 上海中医药杂志,

- 2010,44(11):59-60.
- [12] 臧婷. 缪刺法与体针结合治疗面肌痉挛 40 例[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(4): 65-66.
- [13] 孙钰. 齐刺、扬刺治疗面肌痉挛疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(3): 205-207.
- [14] 郭宇鹏, 戚秀杰. 头穴透刺配合局部针刺治疗面肌痉挛临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2013, 32(8): 657-659.
- [15] 牛桦, 何晓华. 针刺加艾条灸治疗面肌痉挛疗效观察[J]. 内蒙古中药, 2014, 3: 43-44.
- [16] 刘鹏, 邹伟. 毛刺悬灸法治疗面肌痉挛的临床观察[J]. 中医临床研究, 2015, 7(11): 31-32.
- [17] 邱蕊. 针刺结合雷火灸治疗面肌痉挛疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2014, 30(7): 648.
- [18] 严宏达, 赵明华, 张志强. 毫火针点刺配合雷火灸治疗面肌痉挛 10 例[J]. 中医外治杂志, 2016, 25(4): 28-29.
- [19] 张瑜. 雷火灸联合针刺治疗面肌痉挛[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(8): 30-32.
- [20] 曹莲英, 张伟, 沈特立, 等. 不同频率电针治疗面肌痉挛临床疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2010, 29(6): 372-373.
- [21] 李龙芬. 电针颈夹脊治疗面肌痉挛疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(4): 341-342.
- [22] 沈锐. 电针透刺合面部刮痧治疗面肌痉挛 43 例[J]. 云南中医中药杂志, 2015, 35(4): 55-56.
- [23] 王建渝. 耳针与副交感神经系统关系的探讨[J]. 中华中西医杂志, 2006, 7(7): 629-630.
- [24] 曹阳, 张森, 王文君. 针刺配合耳穴压豆治疗面肌痉挛疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(9): 839-840.
- [25] 夏玮, 李振. 腹针结合风池穴热敏灸治疗面肌痉挛 40 例[J]. 河南中医, 2015, 35(12): 3171-3172.
- [26] 曾晓智, 彭庆. 热敏灸为主治疗面肌痉挛[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(4): 239-240.
- [27] 刘鹏, 邹伟. 毛刺散罐法治疗面肌痉挛临床观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(34): 543-544.
- [28] 郭霞, 李新华. 交通任督法闪罐配合针刺治疗面肌痉挛临床观察[J]. 山西中医, 2016, 32(7): 37-38.
- [29] 旷秋和. 毫针火针刺法治疗面肌痉挛 30 例疗效观察[J]. 中医临床研究, 2015, 23: 45-47.
- [30] 钱洁, 徐文琦. 火针温通法治疗面肌痉挛临床观察[J]. 中国针灸, 2015, 35(12): 1221-1224.
- [31] 程燕, 程敏. 梅花针及毫针治疗面肌痉挛 30 例临床观察[J]. 临床中医实践, 2011, 20(7): 553-553.
- [32] 续百红. 梅花针叩刺为主治疗面肌痉挛[J]. 中医民间疗法, 2012, 20(11): 9.
- [33] 毕相楠, 强宝全. 中西医结合治疗原发性面肌痉挛的研究进展[J]. 河南中医, 2015, 35(3): 659-661.

(收稿日期 2017-07-02)

(上接第 1972 页)

相对丰富, 当中不乏制作精美、内容精炼而丰富者^[15], 但中医药、中西医结合的相关资源则非常少, 这需要所有中医工作者勤于思考、善于总结、不懈努力进行构建。

综上所述, 在 ICU 的规培生带教中, 以 ML+CBS 的教学模式是微课为基础、典型病案为平台、以学生为主体、以教师为导向的整合式、启发式教育, 其特点是打破时间、空间的限制, 让学生更好地利用零碎闲暇时间学习知识, 并在指导下在模拟实践中将点状知识整合、转化为自身经验, 从而可更有效地充分利用 ICU 的丰富学习资源短期内提高。其应用在 ICU 规培带教中有一定的优势。

参 考 文 献

- [1] 李小刚, 王运武, 马德俊, 等. 微型学习视野下的微课程设计及教学应用研究[J]. 现代教育技术, 2013, 23(10): 31-35.
- [2] 胡铁生, 黄明燕, 李民. 我国微课发展的三个阶段及其启示[J]. 远程教育杂志, 2013, 31(4): 36-42.
- [3] 崔炳权, 何震宇, 王庆华, 等. PBL 教学法的研究综述和评价[J]. 中国高等医学教育, 2009, 24(7): 105, 118.
- [4] 吴岳达, 王海波, 孙立新. 医学院成人教育班级管理的方式论述[J]. 中国药物经济学, 2014, 9(2): 329-330.
- [5] 聂政, 田慧敏. 成人医学教育中人体解剖学与组织学胚胎学教学的探索和实践[J]. 解剖学杂志, 2014, 37(6): 835-836.
- [6] 徐文慧. 医学成人教育教学管理模式改革的探索与实践[J]. 卫生职业教育, 2015, 33(16): 34-35.
- [7] 余和芬, 程杉. 微课在成人教育医学生物化学教学中的应用探索[J]. 继续医学教育, 2016, 30(12): 51-53.
- [8] Jamkar A, Yemul V, Singh G. Integrated teaching programme with student-centered case-based learning[J]. Medical Education, 2006, 40(5): 458-489.
- [9] Owen C, Ryall MA, Corrigan G. Case-based learning: developing patient-and student-centered learning[J]. Medical Education, 2007, 41(5): 508-509.
- [10] 韩云, 赖芳, 张燕, 等. PBL 合并 CBS 在 ICU 临床教学中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志, 2013, 12(12): 1242-1244.
- [11] 王喜梅, 杨红. 网络时代下微课应用于高校课程教学的几点思考[J]. 中国医学教育技术, 2017, 31(1): 9-11.
- [12] 董雁南, 汪洋, 曾妙, 等. 微信辅助教学模式在中医学教学中的应用构建[J]. 中医教育, 2016, 35(1): 75-77.
- [13] 黎加厚. 微课的含义与发展[J]. 中小学信息技术教育, 2013, 12(4): 10-12.
- [14] 丁海华. 浅议“微课”在课堂教学及教研活动中的价值[J]. 中学生物学, 2016, 32(6): 77-78.
- [15] Falagas ME, Karveli EA, Panos G. Infectious disease cases for educational purposes: open-access resources on the internet[J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 45(4): 495-500.

(收稿日期 2017-07-24)

针灸治疗化疗相关性腹泻临床研究综述*

程怀锦¹ 崔光卫¹ 施 舍¹ 郭 晟² 陈 颢³ 蒯 乐^{1△}

(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海市第六人民医院,上海 201203;3.复旦大学附属肿瘤医院,上海 200032)

中图分类号:R246 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1990-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.032

【摘要】 检索 CNKI、重庆维普 VIP 数据库、万方医学网和 Pubmed 等数据库,收集近 5 年国内外针灸治疗化疗相关性腹泻(CID)的相关研究文献。从实验设计、治疗方法、疗效评价等方面进行综合分析。结果表明针灸治疗 CID 有一定疗效,能保护肠黏膜屏障,缓解腹泻症状,其中以温和灸法应用最广。然而,临床 CID 的诊断及疗效评价缺乏统一标准,且高质量的临床随机对照试验较少。还需进一步深入研究,更科学地证实针灸治疗 CID 的有效性并筛选出更优化的针灸治疗方案。

【关键词】 化疗相关性腹泻 针灸 文献综述

化疗相关性腹泻(CID)是化疗常见的副作用,不仅直接影响患者的健康,而且也可能影响化疗进程,如不及时控制,可能给患者的生活质量和治疗结果带来负面影响^[1]。目前引起 CID 的化疗药物中以 5-Fu 及伊立替康为主。西医一般为对症治疗^[2],临床常应用抗生素、谷氨酰胺等,近年来,亦有奥曲肽^[3]或益生菌等临床应用的报道,但防治 CID 作用有限,且某些西药服用剂量不当可能会导致不良事件^[4],这种现状为针灸治疗 CID 提供了广阔的发展空间。大量研究文献显示针灸治疗腹泻应用非常广泛^[5-6],近年来针灸治疗 CID 方面的临床报道也越来越多,现将近 5 年的文献综述如下。

1 灸 法

灸法,又称灸焫,是指利用艾叶等易燃物或药物,点燃后在腧穴或患处进行烧灼或熏熨,借温热性刺激及药物的作用,温通气血、扶正祛邪,以达到防病治病目的的一种外治方法^[7]。《灵枢·官能》提到“针所不为,灸之所宜”,指出灸法的主治范围、作用与针法有所不同。灸法长于治疗虚证、寒证、陷下证等。灸法种类较多,其中,临床上艾灸以艾炷灸、艾条灸为主。

1.1 温和灸法 温和灸法为艾条灸中悬起灸的一种。操作时将艾卷的一端点燃,对准施灸腧穴部位或患处,距离皮肤 2~3 cm,进行熏烤,使患者局部有温热感而无灼痛为宜,一般每穴灸 10~15 min,致皮肤红晕为度。温和灸临床应用广泛,适用于一切灸法的病证。李

倩等^[8]将 70 例拟接受含伊立替康或氟尿嘧啶化疗方案的肿瘤患者随机分成艾灸+化疗治疗组(36 例)与化疗对照组(34 例),两组均化疗 2 个周期。治疗组化疗前 1 d 起用艾条温和灸关元、神阙、足三里穴,灸 20~30 min,每日 1 次,直至化疗结束后 7 d。结果治疗组 CID 发病率低于对照组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。应坚等^[9]将 60 例接受伊立替康化疗方案(直)肠患者随机分为艾灸+化疗组(观察组)和单纯化疗组(对照组)各 30 例,观察组在接受含伊立替康化疗方案(FOLFIRI)基础上,选取双侧天枢、足三里和神阙穴进行悬灸,每穴施灸 10 min。化疗前 1 d 开始,每日 1 次,7 次为 1 个疗程。对照组单纯接受 FOLFIRI 方案。结果显示,观察组迟发型腹泻发生率、严重腹泻发生率均低于对照组($P < 0.05$)。郝智慧^[10]将 61 例化疗患者随机分为治疗组(温和灸+化疗)31 例和对照(化疗)组 30 例,治疗组选用神阙、足三里为主穴,行温和灸,每次每穴 15 min,每周治疗 6 次。对照组只化疗不灸。结果显示温和灸能明显减轻肿瘤患者化疗后腹泻的症状。

1.2 灸法结合药物 孙思邈主张针灸和药物并用,提出“针灸不药,药不针灸,尤非良医”,临床常见灸法与药物同用。1)温和灸结合中药。朱莲玉^[11]将 120 例 CID 患者随机分为 4 组:对照组、观察 1 组(中药保留灌肠)、观察 2 组(灸法)和观察 3 组(灸法加中药保留灌肠)。观察 1 组采用中药保留灌肠。观察 2 组选足三里等穴于化疗前 1d 行温和灸 20~30 min。观察 3 组采用中药保留灌肠加灸法。对照组口服盐酸洛哌丁胺胶囊治疗。结果观察 3 组治愈率高于其他 3 组,对照组的总有效率低于其他 3 组($P < 0.05$)。观察 3 组的不良反应

* 基金项目:上海市加快中医药事业发展三年行动计划(ZY3-CCCX-3-3031);上海中医药大学预算内科研项目(2015YSN11)
△通信作者(电子邮箱:happykuai2004@126.com)

腹胀及腹泻明显低于其他3组($P < 0.05$)。谭智威^[12]将52例接受FOLRIRI或FOLFOX化疗方案的胃癌及结肠(直)肠癌患者随机分为治疗组和对照组各26例。对照组采用辨证中药内服,治疗组在内服中药的基础上加用温和灸神阙、气海、足三里等穴治疗。结果治疗组CID的发生率低于对照组,治疗组及对照组在症状积分的总体改变情况上差异具有明显的统计学意义($P < 0.05$)。2)温和灸结合西药。包婷婷等^[13]将化疗并发生CID的120例患者随机分为治疗组和对照组各60例。两组均给予洛哌丁胺口服采用常规治疗。治疗组在常规治疗基础上采用艾条温和灸神阙与天枢穴,每次灸10~15 min,每日1次,7 d为1疗程。结果显示,治疗组治疗腹泻的总有效率高于对照组76.7%($P < 0.05$)。陈彩凤^[14]将36例化疗过程中出现腹泻的癌症患者随机分为治疗组和对照组,各18例。对照组患者每日服用易蒙停进行常规性治疗。治疗组进行常规性治疗外,对关元、气海、足三里和太阳穴进行温和灸,每日2次,每次20 min。两组的疗程均为14 d。结果显示,治疗组治疗腹泻的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。3)隔盐灸结合西药。隔盐灸又称神阙灸,用于脐窝部施灸,用干燥纯净的食盐末适量,将脐窝填平,上置艾柱,用火点燃。如患者感到灼痛即用镊子移去残柱,换另一柱再灸,灸满规定的壮数为止,一般可灸5~7壮,本法可治疗急性腹痛、泄泻、痢疾、风湿痹证及阳气虚脱证^[15]。蒋云姣^[16]将84例盐酸伊立替康方案所致1~2级腹泻的结肠直肠癌患者按住院号单双数分为对照组和治疗组,每组各42例。对照组口服盐酸氯苯哌酰胺。治疗组在口服盐酸氯苯哌酰胺的同时,每日神阙穴行隔盐灸,灸大艾柱3壮,每日3次,15次为1个疗程,共1疗程。结果显示,治疗组治疗腹泻的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

2 针刺法

针刺、灸法、汤药并列为中医3大疗法,是中医学的重要组成部分。针灸疗法历史悠久,目前已有100多个国家将针灸疗法广泛应用于临床治疗多种疾病。

2.1 毫针刺法 毫针属于古代“九针”之一,因其可通用于全身各部穴位,所以适应范围最广,是目前临床应用最广的针具。沈宝玉等^[17]将60例胃肠肿瘤患者按照随机数字法分为治疗组和对照组。对照组患者采用格拉司琼治疗,于化疗前30 min注射;治疗组采用足三里、内关穴针刺联合格拉司琼治疗,每日2次。评价患者化疗第3天恶心呕吐、腹胀腹痛、腹泻、便秘、口腔炎等情况。结果显示,患者化疗后腹泻控制有效率高于对照组($P < 0.05$)。

2.2 电针法 电针法是指在毫针针刺得气的基础上,应用电针仪输出脉冲电流,通过毫针作用于人体一定

部位以达到防治疾病的一种针刺方法。因电针疗效肯定,其刺激参数稳定、可调,能够量化,故电针法在针灸临床治疗方面有着广泛的发展前景。陈孟等^[18]将132例胃肠道肿瘤患者按照随机数字法分为观察组和对照组,每组66例。对照组给予盐酸格拉司琼,观察组在对照组治疗的基础上给予电针治疗,针刺双侧内关穴、足三里和天枢穴,足三里和内关穴接电针刺刺激,早晚各1次。结果显示,观察组腹泻控制有效率高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 穴位注射

穴位注射疗法是针刺穴位和药物相结合的一种方法,在经络、腧穴或压痛点、皮下阳性反应点上,适量注射液体药物,以防治各类疾病的方法。其应用范围几乎扩大到临床各科的各类疾病,所用药物也几乎扩大到所有可注射的各类中西药^[19-20]。

3.1 中药注射液穴位注射 陈麒阳^[21]将60例化疗患者随机分穴位注射配合化疗的治疗组和常规化疗的对照组,各30例。治疗组足三里穴位注射黄芪注射液,每日1次,双侧交替,从患者化疗前1 d至化疗结束后1 d为1个疗程。结果治疗组腹泻分值小于对照组($P < 0.05$),治疗组较对照组更能改善患者腹泻情况。

3.2 西药穴位注射结合灸法 陈志坚^[22]将80例结肠癌化疗患者随机分为两组,各40例。治疗组采用涌泉穴艾灸联合足三里注射甲氧氯普胺治疗,每日1次,疗程为2周。对照组采用西药格拉司琼注射,疗程为2周。结果显示,治疗组防治腹泻的总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

4 结语

中医学中无CID之病名,但依其临床表现,属“泄泻”的范畴。《景岳全书·泄泻》云“泄泻之本,无不由于脾胃”。肿瘤患者患病日久,久病伤气,加之化疗药物损伤人体正气,致使脾气受损,气血生化乏源,周身难以充养,从而导致虚证发生^[23]。同时清气不升,浊气下降注大肠,大肠传导功能失常而发病^[24-25]。故针灸治疗化疗相关性腹泻以运脾化湿,理肠止泻为主。

本文纳入的文献中,取穴以局部取穴和循经取穴为主,选用足三里、神阙、天枢和关元穴等为多,其中以足三里使用频次最高。足三里作为足阳明胃经之合穴和下合穴,有强健脾胃、调气和胃、固肠止泻的作用。神阙为局部选穴,用灸法可温阳散寒除湿,为治疗泄泻的要穴。天枢是大肠经之募穴,多用来治疗腑病,可调理肠胃,健脾化湿,解痉止痛^[26]。关元为任脉与足三阴的交会穴,为阴中之阳穴,艾灸关元穴可补摄下焦元气,扶助机体元阴元阳。

文献中针灸治疗CID的刺灸方法中,主要有灸法、毫针刺法、电针法和穴位注射法等,或单独治疗或

结合西药,而其中以温和灸治疗法最多。一般在化疗前 1 d 开始或化疗的同时行温和灸,每穴约灸 10~15 min,治疗周期以化疗结束为止。温和灸缓和而持续的温阳、补益作用,可调理气血、强健脾胃,提高化疗患者的免疫机能,从而产生改善化疗导致的虚性腹泻的良好作用。

近 5 年针灸治疗 CID 的临床研究表明,针灸有较好的疗效。但不同疗法之间以及穴位的配伍等缺乏比较研究,可在临床上开展此方面的深入研究,从而制定出针灸治疗 CID 的优化的标准化治疗方案,以提高临床疗效。

针灸治疗 CID 的临床报道有逐年增多的趋势,但仍缺少高质量的临床随机对照试验。目前,CID 的等级评判标准不统一、临床疗效判定缺乏统一的标准,而标准的差异性降低了试验结果的可比性。今后的研究建议采用 CID 广泛使用的美国国立癌症研究所制定的 NCI CTC V3.0 关于本病的分级标准进行腹泻分级^[27],并根据此分级的腹泻发生率来比较疗效。同时,大部分针灸治疗 CID 之临床研究缺乏随访,针灸治疗的不良反应之有无较少提及,故缺乏对针灸治疗的长期疗效及安全性评估。未来可开展大样本、多中心、随机对照的试验研究。同时规范随机化方法及盲法、增加随访和安全性评估。以便更好地证实针灸治疗 CID 的疗效,为临床提供更多有效的治疗方法。

临床研究表明针灸能改善化疗患者腹泻症状和增强患者机体体质,但其机理仍不十分明确,而且针灸治疗 CID 的动物实验为数不多^[28]。未来可开展相关的动物实验和临床机制研究,为临床针灸治疗 CID 的临床应用提供科学的实验依据。

参 考 文 献

[1] Robertson JP,Wells CI,Vather R,et al. Effect of diversion ileostomy on the occurrence and consequences of chemotherapy-induced diarrhea[J]. Diseases of the Colon & Rectum, 2016,59(3):194-200.

[2] Koselke E,Kraft S. Chemotherapy-induced diarrhea: options for treatment and prevention[J]. Journal of Hematology Oncology Pharmacy,2013,2(4):143.

[3] Van DHB,Peeters M,Hendlisz A,et al. Long-acting octreotide as secondary prevention of chemotherapy-induced diarrhea: proof of concept[J]. Minerva Chirurgica,2016,71(2).

[4] 杨剑霞,刘青青. 易蒙停致麻痹性肠梗阻 1 例[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2003,24(6):715.

[5] 王烨林,孙建华. 疏肝健脾针法治疗腹泻型肠易激综合征概要[J]. 中国中医急症,2012,21(3):415-416.

[6] 王慧芹,王振云. 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、

CCRP 的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(9):1802-1804.

[7] 方剑乔,王富春. 刺法灸法学[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:61.

[8] 李倩,蔡小丽. 艾灸防治化疗相关性腹泻的临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(2):331-332.

[9] 应坚,苟春雁. 悬灸预防含伊立替康化疗方案所致延迟性腹泻临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(5):794-796.

[10] 郝智慧. 温和灸对肿瘤化疗患者免疫功能的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.

[11] 朱莲玉,王红,李育军,等. 灸法联合中药保留灌肠对胃肠道恶性肿瘤患者化疗相关性腹泻的护理研究[J]. 护士进修杂志,2016,31(13):1201-1202.

[12] 谭智威. 艾灸配合辨证中药防治化疗相关性腹泻的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.

[13] 包婷婷,肖尧. 艾灸联合洛哌丁胺治疗化疗相关性腹泻的临床观察[J]. 湖北中医杂志,2014,36(9):55.

[14] 陈彩凤. 艾灸法治疗癌相关性腹泻 18 例[J]. 中国中西医结合消化杂志,2012,20(11):514-515.

[15] 王富春,马铁明. 刺法灸法学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:55-56.

[16] 蒋文姣. 隔盐灸治疗化疗相关腹泻疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(8):66-67.

[17] 沈宝玉,杨法根,杨育林. 足三里、内关穴针刺治疗胃肠肿瘤化疗后胃肠道反应的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2013,31(1):91-93.

[18] 陈孟,邓明. 针灸联合药物治疗胃肠肿瘤化疗患者胃肠道反应疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(15):1664-1666.

[19] 李镛. 穴位注射疗法临床大全[M]. 北京:中国中医药出版社,1996:68.

[20] 范刚启,陆斌,吴旭,等. 穴位注射疗法研究的现状及展望[J]. 中国针灸,2001,21(7):437.

[21] 陈麒阳. 黄芪注射液穴位注射足三里提高紫杉醇类化疗后肿瘤患者生存质量的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.

[22] 陈志坚. 艾灸联合穴位注射减轻结肠癌化疗患者胃肠道副反应的临床观察[J]. 针灸临床杂志,2016,32(9):38-40.

[23] 明亮. 调气止泻方预防氟尿嘧啶类化疗相关性腹泻的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.

[24] 崔仁明,宋博. 参苓白术散治疗化疗所致泄泻 41 例[J]. 中国社区医师:综合版,2004,6(5):46-47.

[25] 石轶群. 佐金平木、抑木扶土法治疗肺癌化疗后腹泻探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(9):1019-1020.

[26] 周思远. 针刺天枢穴双向调节肠道功能的中枢响应机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2014.

[27] 贾立群. 肿瘤化疗不良反应[M]. 北京:科学文献出版社,2004:44.

[28] 叶毅君,陆虞荪,周雪,等. 针刺对 5-氟尿嘧啶所致肠黏膜屏障破坏大鼠的保护作用[J]. 针刺研究,2016,41(2):95-99.

(收稿日期 2017-06-16)

PICCO 监测下参附注射液对脓毒症休克早期血流动力学的影响*

刘 阳¹ 孔 立² 范开亮^{2△} 冯 凤² 张飞虎²

朱孟娜¹ 金灵燕¹ 刘委宏¹ 谢 娜¹

(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:R631⁺.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-1993-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.033

【摘要】目的 观察参附注射液对脓毒症休克患者早期容量复苏的血流动力学影响。方法 将 60 例脓毒症休克患者按随机数表法分为参附治疗组和标准治疗组各 30 例,标准治疗组按照指南给予标准治疗,参附治疗组给予标准治疗加用参附注射液治疗。在早期容量复苏治疗过程中,应用 PICCO 监测仪观察患者 6 h 和 24 h 的血流动力学指标 (CI,SVV,SVRI,GEDI,ELWI,MAP),并监测患者第 0、6、24 小时的血气指标(Lac,BE,DO₂,VO₂,ScvO₂)。结果 治疗后参附治疗组患者 6 h 的 CI,SVRI,MAP,BE,ScvO₂ 均较标准治疗组明显升高 ($P < 0.01$),SVV,Lac,DO₂,VO₂ 较标准治疗组明显下降 ($P < 0.01$),治疗后 24 h 的 CI,SVI,SVRI,MAP,BE,ScvO₂ 均较标准治疗组升高 ($P < 0.05$),SVV,Lac,DO₂,VO₂ 较标准治疗组下降 ($P < 0.05$),但两组患者治疗后 GEDI,ELWI 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 参附注射液在脓毒症休克早期容量复苏治疗中对血流动力学有明显的改善作用。

【关键词】 脓毒症休克 参附注射液 血流动力学 PICCO 监测

Effect of Shenfu Injection on Hemodynamics in Early Stage of Septic Shock by PICCO Monitor LIU Yang,KONG Li,FAN Kai-liang. Shandong University of Traditional Chinese Medicine,Shandong,Jinan 250000, China.

【Abstract】 Objective: To observe the effects of Shenfu Injection on septic shock in the early resuscitation on hemodynamics. **Methods:** 60 patients were enrolled who were diagnosed as septic shock following the criteria of SSC guide, and they were randomly divided into two groups with 30 cases in each group. The control group were given standard treatment, while Shenfu group were given standard treatment plus Shenfu Injection. In the early volume resuscitation course of treatment, patients were observed with hemodynamic indexes (CI, SVI, SVV, SVRI, GEDI, ELWI, MAP) at 6 h and 24 h by PICCO monitor, and were observed with blood gas (Lac, BE, DO₂, VO₂, ScvO₂) at 0 h, 6 h, 24 h. **Results:** After the treatments, the CI, SVI, SVRI, MAP, BE and ScvO₂ of Shenfu group at 6 h were significantly higher than those of the standard treatment group ($P < 0.01$), and SVV, Lac, DO₂ and VO₂ were significantly lower than those of the standard treatment group ($P < 0.01$). Besides, CI, SVI, SVRI, MAP, BE and ScvO₂ at 24 h were significantly higher than those of the standard treatment group ($P < 0.05$), and SVV, Lac, DO₂ and VO₂ were significantly lower than those of the standard treatment group ($P < 0.05$). But there was no statistical difference in GEDI and ELWI between the two groups after the treatments. **Conclusion:** Shenfu Injection can improve the hemodynamic of patients with septic shock significantly in the early resuscitation.

【Key words】 Septic shock; Shenfu Injection; Hemodynamic; PICCO monitor

脓毒症(Sepsis)是指宿主对感染的反应失调,引起的危及生命的器官功能损害^[1]。脓毒症休克是指脓毒

症伴由其所致的低血压,虽经液体治疗后仍无法逆转^[2]。根据脓毒症休克的典型临床表现和特征,应属于中医学中“厥脱证”范畴。参附注射液系从古方“参附汤”化裁而来,具有回阳救逆、益气固脱的功效,主要用于厥脱之证。本研究应用参附注射液治疗脓毒症休克,运用 PICCO 监测仪观察其对患者早期容量复苏过程中血流动力学的影响。现报告如下。

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81503543);山东省自然科学基金资助项目(2015ZR14327);山东省中医药科技发展计划项目(2013-080,2011-095);山东省医药卫生科技发展计划面上项目(2013WS0250);山东省科技发展计划项目(2012YD19011)

△通信作者(电子邮箱:fankailiang@126.com)

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：参照 2012 年由 SCCM、ESICM 及国际脓毒症论坛制定的《国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南》^[3]即 SSC 指南中的诊断标准。纳入标准：年龄为 18~80 岁；符合脓毒症休克诊断标准；知情同意的患者。排除标准：过敏体质或有过敏史的患者；患者合并影响 PICCO 监测的基础疾病，心内分流、主动脉瘤、主动脉狭窄者及肺叶切除和体外循环手术，股动脉移植和穿刺部位严重烧伤；患者合并影响组织灌注判定指标的疾病，糖尿病酮症酸中毒、严重肝病的患者；资料不全的患者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 4 月入住山东省中医院 ICU 并符合 2012 年《国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南》^[3] 诊断标准的患者 60 例，按随机数字表法分为参附治疗组和标准治疗组各 30 例。其中参附治疗组男性 18 例，女性 12 例；平均年龄(66.73±5.78)岁。标准治疗组男性 20 例，女性 10 例；平均年龄(66.57±5.49)岁。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 标准治疗组按 2012 年《国际严重脓毒症和脓毒症休克治疗指南》^[3]进行标准治疗。所有人组对象，按照早期目标指导性治疗(EGDT)进行早起容量复苏，于 6 h 内达到下列目标：中心静脉压(CVP) 8~12 mmHg；平均动脉压(MAP) ≥65 mmHg；尿量 ≥0.5 mL/(kg·h)；中心静脉血氧饱和度 ≥70%，或混合静脉血氧饱和度 ≥65%。参附治疗组在标准治疗的基础上予参附注射液（药物含量为每毫升注射液相当于生药红参 0.1 g，附子 0.2 g，购自雅安三九药业有限公司）100 mL 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL 静滴，间隔 12 h 1 次，标准治疗组给予等量 0.9%氯化钠注射液治疗。

1.4 观察指标 观测患者的一般生命体征，使用血气分析仪监测患者入住 ICU 0 h、6 h 和 24 h 的血流动力学及组织灌注参数：血乳酸(Lac)、剩余碱(BE)、氧输送(DO₂)、氧耗(VO₂)、中心静脉氧饱和度(ScvO₂)。监测患者 6 h、24 h 平均动脉压(MAP)、心指数(CI)、每搏变异度(SVV)、系统血管阻力指数(SVRI)、全舒张末容积指数(GEDI)、血管外肺水指数(ELWI)等血流动力学指标。

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，采用 t 检验；计数资料采用百分比表示，采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后血流动力学指标比较 见表 1，图 1。结果示与标准治疗组比较，参附治疗组患者治疗后 6 h 的 CI、SVRI、MAP 均明显升高($P<0.01$)，SVV 明显降低($P<0.01$)；治疗后 24 h 的 CI、SVRI、MAP 均

升高($P<0.05$)，SVV 降低($P<0.05$)；治疗后 6 h、24 h 的 GEDI、ELWI 差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1 两组治疗前后 PICCO 血流动力学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CI[L/(min·m ²)]	SVV(%)	SVRI(dyn·s)	GEDI(mL/m ²)	ELWI(mL/kg)	MAP(mmHg)
参附治疗组 (n=30)	6 h	3.05±0.41 ^{△△}	11.17±2.83 ^{△△}	1300.80±104.15 ^{△△}	677.90±25.55	9.00±1.64	73.33±5.31 ^{△△}
	24 h	3.53±0.46 [△]	8.90±1.73 [△]	1416.43±109.96 [△]	713.40±27.18	8.40±1.50	81.52±4.44 [△]
标准治疗组 (n=30)	6 h	2.65±0.46	13.03±2.08	1231.77±103.25	678.53±26.11	8.40±1.50	70.23±4.13
	24 h	3.22±0.50	9.83±1.51	1355.33±99.00	710.10±27.93	8.60±1.54	79.14±4.57

与标准治疗组比较，[△] $P<0.05$ ，^{△△} $P<0.01$ 。下同。

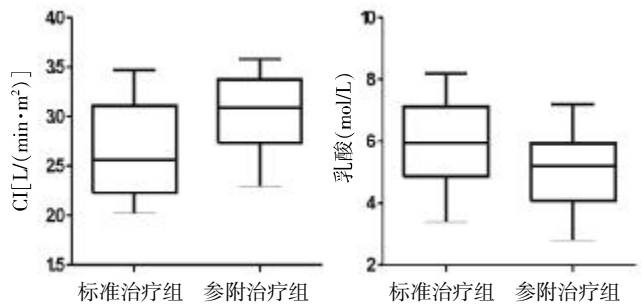


图 1 两组治疗 6 h CI 比较 图 2 两组治疗 6 h Lac 比较

2.2 两组患者治疗前后血气分析指标比较 见表 2，图 2。结果示两组患者治疗前的 Lac、BE、DO₂、VO₂、ScvO₂ 指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)；与标准治疗组相比，参附治疗组患者治疗后 6 h、24 h 的 Lac、VO₂、DO₂ 均明显下降 ($P<0.01$)，BE、ScvO₂ 均明显升高($P<0.01$)。

表 2 两组治疗前后血气分析指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Lac(mmol/L)	BE(mmol/L)	DO ₂ [mL/(min·m ²)]	VO ₂ [mL/(min·m ²)]	ScvO ₂ (%)
参附治疗组 (n=30)	0 h	7.13±1.56	-7.92±1.31	1239.29±91.90	230.18±14.40	57.77±7.08
	6 h	5.15±1.19 ^{△△}	-5.10±1.64 ^{△△}	937.37±60.20 ^{△△}	177.96±17.66 ^{△△}	68.13±6.30 ^{△△}
	24 h	2.86±1.02 ^{△△}	-3.23±1.39 ^{△△}	741.91±68.02 ^{△△}	157.14±26.16 ^{△△}	70.93±5.15 ^{△△}
标准治疗组 (n=30)	0 h	7.12±1.67	-7.92±1.28	1228.10±107.78	230.97±15.99	57.53±5.99
	6 h	6.01±1.35	-6.08±1.45	980.49±55.71	188.44±14.06	64.37±5.70
	24 h	3.48±1.01	-3.89±0.67	775.94±69.32	168.96±7.80	67.70±5.69

3 讨论

脓毒症是一种临床常见疾病，发病原因和机制复杂，是导致危重患者死亡的重要原因^[4-5]。脓毒症休克早期表现为全身炎症反应综合征，机体反应强烈，主要的病理生理特征为血流动力学的改变，体现在以下两方面：一是外周循环小动脉张力降低，体循环阻力下降，导致低血压；二是对心脏的影响，随着外周循环阻力下降，导致心脏后负荷降低，但心脏每搏输出量不变，心率明显增快，因而心排量增加^[6]。随着病情进展，进入微循环扩张期，机体小静脉张力降低，毛细血管前阻力降低而后阻力降低不明显，毛细血管床广泛

开放,造成血液瘀滞,有效循环血量减少,导致血压急剧下降,组织灌注不足,很快进入“冷休克”状态。目前感染性休克的治疗主要是抗感染、扩容、改善血流动力学,但其死亡率仍然居高不下,仍有患者因疗效不佳而死亡^[7]。

中医学认为,脓毒症属于“厥脱证”的范畴,发病原因或为人体受外邪侵袭^[8-9],此外邪或为疫毒、或为温邪、或为寒邪,外邪入里,毒陷营血,从而导致营阴耗伤、正气亏虚;或因自身疾病亡血失精,因外伤、毒物、药物使用不当引起耗气伤阴;或者因素体本虚,复感外邪、情志刺激、饮食失宜等原因,更加损伤脏腑气血,从而导致正气耗竭。脓毒症患者往往都会出现意识淡漠,四肢厥冷,面白无力,脉微欲绝或者不能触及等气脱和阳脱的症状,其主治方为参附汤。

参附汤能够大补元气、回阳固脱。参附注射液则是参附汤化裁而来,主要含有附子、人参的有效成分。其中附子,有回阳救逆的作用。人参能够大补元气,治疗元气虚脱等症。附子配伍人参可增强其固本之力,并能减少其毒性^[10]。参附注射液中主要含有乌头碱和人参皂苷两种有效成分。有研究证明,人参皂苷能够减轻心肌细胞的缺血再灌注损伤,且与乌头碱联用后还能增加心肌细胞糖原含量^[11-13]。同时两者均能兴奋 α 、 β 受体,缓解血管痉挛,降低外周血管阻力,双向调节心肌功能,稳定血流动力学,从而发挥强心、升压、稳压的作用。

临床研究表明,西药常规治疗加用参附注射液,能提高心衰患者的左心射血分数,降低左心舒张末期容积和血清BNP、TNF- α 、IL-6水平,且能动员骨髓干细胞的功能^[14-16]。药理研究表明,参附注射液还具有抗休克作用,可以保护脏器功能^[17]。实验研究证明,在恢复自主循环后,使用参附注射液可降低猪的血清肌钙蛋白I、乳酸水平及左心室丙二醛含量,增加HO-1、Na⁺-K⁺-ATP酶和Ca-ATP酶的活性。心肌超微结构检查也进一步证实了其对心肌具有保护作用,并通过能量代谢和抗氧化能力的有益影响以减轻复苏后的心肌功能障碍^[18]。

结果显示,治疗后两组的血流动力学和血气分析参数均较前好转,但参附组明显优于对照组,治疗后6h组间比较有显著差异($P < 0.01$)。治疗过程中两组患者ELWI及GEDV变化不显著。研究结果表明参附注射液能够增加脓毒症患者心输出量,改善血流动力学,增加组织灌注,保护脏器功能,因此参附注射液对脓毒症休克早期血流动力学的改善及降低患者死亡率具有重要的临床意义。

参 考 文 献

[1] Mervyn Singer MD, Clifford S, Deutschman MD, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic

- shock[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.
- [3] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guideline for management of sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637.
- [4] Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, et al. ICON Investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the Intensive Care Over Nations (ICON) audit[J]. Lancet Respir Med, 2014, 2(5): 380-386.
- [5] Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015.
- [6] 韦艳萍, 龚冀荣, 黄勤英. 小剂量酚妥拉明对感染性休克患者乳酸清除率的影响[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(9): 1183-1184.
- [7] 明自强, 俞林明. 乌司他丁对胆道感染性休克患者血流动力学的影响[J]. 浙江医学, 2015, 14(5): 1123-1124.
- [8] 周学平. 厥脱证病机特征探析[J]. 中国中医急症, 1994, 3(3): 129.
- [9] 皮持衡. 中医内科急症手册[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 1995: 25.
- [10] 张广平, 朱晓光, 杨海润, 等. 药性理论指导的附子配伍减毒试验研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(2): 129-131.
- [11] 杨秋娅, 李晓宇, 刘皋林. 人参皂苷 Rb1 的药理作用研究进展[J]. 中国药学杂志, 2013, 48(15): 1233-1237.
- [12] GUAN L, LI WZ, LIU ZX. Effect of ginsenoside-Rb 1 on cardiomyocyte apoptosis after ischemia and reperfusion in rats[J]. J Huazhong U Sci-Med, 2002, 22(3): 212-215.
- [13] 张雪, 赵炳祥, 宋玉琴, 等. 乌头碱配伍人参皂苷 Rb1 对原代培养心肌细胞能量代谢的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(9): 1785-1789.
- [14] Hou YZ, Mao JY, Wang XL, et al. Shenfu injection for patients with heart failure: a systematic review[J]. Chin J Evid Based Med, 2011, 11: 292-299.
- [15] Wu HJ, Duan SW. Clinical study of Shenfu injection for heart failure of coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis, 2009, 7: 505-507.
- [16] Hu YH, Wu HQ, Qi X, et al. Influence of Shenfu injection on heart function and bone marrow stem cell mobilization in patients with chronic heart failure of coronary heart disease[J]. Chin J Integr Med, 2009, 29: 309-312.
- [17] 于淑慧. 瑞替普酶联用参附注射液治疗 120 例 AMI 合并心力衰竭的临床疗效评价[J]. 中国伤残医学, 2015, 23(8): 26-27.
- [18] Ji XF, Yang L, Zhang MY, et al. Shen-fu injection attenuates postresuscitation myocardial dysfunction in a porcine model of cardiac arrest[J]. Shock, 2011, 35(5): 530.

(收稿日期 2017-05-29)

中药熏蒸联合体外冲击波治疗膝骨关节炎急性期临床观察*

陈红梅 杨勇萍 桂 琴
(江苏省中医院,江苏 南京 210029)

中图分类号:R684.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-1996-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.034

【摘要】目的 观察中药熏蒸联合体外冲击波治疗膝关节骨性关节炎的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将患者 61 例按随机数字表法分为治疗组和对照组,治疗组采用中药熏蒸联合体外冲击波治疗,对照组采用单纯冲击波治疗,治疗 8 周。比较治疗前后 Lysholm 膝关节评分及视觉模拟量表(VAS)评分以评价临床疗效,并采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 治疗后患者疼痛缓解,两组患者 VAS 评分均较治疗前明显降低,治疗组低于对照组($P < 0.05$);Lysholm 膝关节评分均较治疗前升高,治疗组高于对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组血清 TNF- α 和 IL-6 水平均较治疗前降低($P < 0.05$)。对照组血清 TNF- α 较治疗前降低但差异无统计学意义($P > 0.05$),血清 IL-6 水平较治疗前降低($P < 0.05$);与对照组相比,治疗组 TNF- α 和 IL-6 水平均降低($P < 0.05$)。**结论** 中药熏蒸联合体外冲击波治疗能显著缓解骨性关节炎患者疼痛,改善关节功能,优于单纯体外冲击波治疗。

【关键词】 膝骨关节炎 中药熏蒸 体外冲击波治疗 炎症细胞因子

The Clinical Effect of Traditional Chinese Medicine Fumigation Combined with Extracorporeal Shock Wave Therapy on TNF- α and IL-6 of Patients with Knee Osteoarthritis CHEN Hongmei, YANG Yongping, GUI Qin. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu, Nanjing 210029, China.*

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of traditional Chinese medicine fumigation combined with extracorporeal shock wave therapy on knee osteoarthritis. **Methods:** 61 patients with osteoarthritis were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group was treated with traditional Chinese medicine fumigation combined with extracorporeal shock wave. The control group was treated with shock wave, each for 8 weeks. The Lysholm knee score and VAS score were used to evaluate the clinical efficacy. The levels of TNF- α and IL-6 were detected by ELISA. **Results:** After treatment, the pain relief was observed in both groups. The VAS scores of the two groups were significantly lower than those before treatment. The treatment group was lower than the control group ($P < 0.05$). The Lysholm knee scores were significantly higher than those before treatment, and the treatment group was higher than the control group ($P < 0.01$). After treatment, the levels of serum TNF- α and IL-6 in the treatment group were lower than those before treatment ($P < 0.05$). The level of serum TNF- α in the control group was significantly lower than that before treatment, but the difference was not significant ($P > 0.05$). IL-6 levels were decreased ($P < 0.05$). Compared with the control group, the levels of TNF- α and IL-6 decreased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Chinese medicine fumigation combined with extracorporeal shock wave therapy can significantly relieve the pain in patients with knee osteoarthritis and improve the joint function, which is superior to simple extracorporeal shock wave therapy.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Chinese herbal fumigation; Extracorporeal shock wave therapy; Inflammatory cytokines

膝关节骨性关节炎(KOA)是临床高发病,60岁以上老人发病率达 78.5%^[1],女性高于男性^[2],其要临床表现为关节的疼痛、红肿、积液和活动受限^[3]。KOA 急性发作易使患者丧失劳动力并对患者心理产生负面影

响,导致病程延长并增加致残几率,严重阻碍患者康复^[4]。因此 KOA 急性期迅速缓解症状和促使功能恢复是 KOA 治疗的关键^[5]。中药熏蒸是临床常用的传统康复方法,起效迅速、疗效稳定。江苏省中医院康复中心运用中药熏蒸联合体外冲击波疗法(ESWT)治疗 KOA 急性期体现出一定的优势。现报告如下。

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81473748;81273839);
国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项(JDZX2012154)

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:年龄 45~75 岁;性别不

限;符合美国风湿病学会(ACR)诊断标准^[6];4周内未接受过药物治疗;签署知情同意书;通过南京中医药大学附属医院伦理委员会审查。2)排除标准:代谢相关的关节炎(痛风、血色素沉着症)者;有关节创伤史(如膝关节半月板损伤,关节手术)者;存在炎症反应性疾病(如类风湿关节炎)者;合并有心脑血管、肝、肾和造血系统等严重危及生命原发性疾病以及精神病患者)者;孕妇及哺乳期妇女;依从性差不能按规定完成研究计划者。

1.2 临床资料 选取2016年3月至2017年3月期间江苏省中医院针灸康复科门诊KOA患者61例。采用计算机软件产生随机数字,患者依据入组顺序领取随机数字,随机分入对照组30例和治疗组31例。所有入组患者均符合膝关节骨关节炎的诊断标准,有与诊断相符的影像学检查资料,并由专科医生确认诊断;所有患者治疗前进行心理精神评估,无明显异常。两组患者年龄、性别、病程分布、身体质量指数(BMI)等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 两组患者临床资料比较

组别	n	性别(男/女)(n)	平均年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程(月, $\bar{x}\pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)
治疗组	31	13/18	58.18±12.27	19.63±14.09	25.47±3.45
对照组	30	11/19	55.90±14.30	23.70±17.78	24.71±3.84

1.3 治疗方法 对照组单纯采用冲击波治疗。根据患者疼痛部位,对痛点行发散式体外冲击波治疗(瑞士EMS体外冲击波治疗仪,规格型号Dolor Clast),探头选择15MM,治疗能量1~1.5bar,冲击疼痛区域,冲击次数1000~2000次,冲击频率5~7Hz。每周2次,治疗8周。治疗组予中药熏蒸治疗配合上述体外冲击波治疗。中药熏蒸:采用苏州好博医疗器械公司产智能中药熏蒸机(HB-4000型)。中药熏蒸方:鸡血藤20g,海桐皮20g,川芎15g,伸筋草20g,威灵仙15g,寻骨风15g,炒桑枝20g,桂枝15g,红花10g,艾叶20g,炒没药10g,路路通20g,当归尾15g,延胡索10g,乳香10g。上述中药装入布袋放入内置容器,加水3000mL煮沸,仪器预设温度40℃,将蒸汽出汽孔对准患关节喷射,距离患处皮肤30~50cm,以患者有温热感为宜,每周2次,治疗8周。

1.4 观察项目 1)疼痛视觉模拟评分(VAS)。治疗前、后分别对患者疼痛行VAS测试总分10分,按照世界卫生组织(WHO)通用标准:0分为无痛;3分以下为有轻微的疼痛,能忍受;4~6分为患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7~10分为患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲,影响睡眠。2)Lysholm膝关节评分。由专业康复医师观察、评定和记录,于治疗前后分别评定1次,评定内容包括跛行、下蹲、支撑、上下楼梯、绞痛、肿

胀、关节不稳定及疼痛等8个项目,满分100分,代表膝关节健康。患者评分越高表示该项目的功能表现越好。3)血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)检测。样本采集:上午8点至9点之间采取患者血液样,EDTA采血管抽取患者2mL静脉血。冰上静置15min,然后4℃,1600g离心15min。血清分装,-80℃冰箱冻存待测。指标检测:血清IL-6、TNF- α 测定采用酶联免疫吸附测定法(ELISA),使用人IL-6及TNF- α ELISA检测试剂盒(Sigma公司,美国),严格按照说明书进行定量检测(样本保存及检测均于江苏省中医院中心实验室进行)。

1.5 疗效标准 临床疗效参照《中医病证诊断疗效标准·骨痹》^[7]。治愈:关节疼痛、肿胀消失,活动功能恢复正常,实验室检查正常。好转:关节疼痛、肿胀减轻,活动功能好转。未愈:关节疼痛及肿胀无变化。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,并行t检验,计数资料采用百分比表示并进行 χ^2 检验,均以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准。 $P<0.05$ 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。结果显示治疗组有效率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	好转	未愈	有效率(%)
治疗组	31	10	14	7	24(77.42)
对照组	30	6	11	13	17(56.67)

2.2 两组疼痛及关节功能比较 见表3。治疗前,两组VAS评分、Lysholm膝关节评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组VAS评分均降低,治疗组低于对照组($P<0.05$);Lysholm膝关节评分均较治疗前升高,治疗组高于对照组($P<0.01$)。

表3 两组治疗前后VAS积分、Lysholm膝关节评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	VAS	Lysholm 膝关节评分
治疗组 (n=31)	治疗前	6.40±2.24	38.67±13.61
	治疗后	2.64±0.72** Δ	71.41±13.16** $\Delta\Delta$
对照组 (n=30)	治疗前	6.42±1.94	43.60±11.48
	治疗后	3.08±0.94**	61.77±12.11**

与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$ 。下同。

2.3 两组治疗前后血清IL-6、TNF- α 比较 见表4。治疗前,两组血清TNF- α 和IL-6水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组血清TNF- α 和IL-6水平均较治疗前显著降低($P<0.01$)。对照组

TNF-α 较治疗前降低,但差异无统计学意义($P>0.05$); IL-6 水平较治疗前降低($P<0.05$)。治疗后,与对照组相比,治疗组 TNF-α 和 IL-6 水平均降低($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF-α(pg/mL)	IL-6(ng/L)
治疗组 (n=31)	治疗前	41.11±7.92	28.89±9.17
	治疗后	24.59±7.41**△	16.88±8.93**△△
对照组 (n=30)	治疗前	39.59±13.79	26.57±12.00
	治疗后	33.48±11.05	21.42±7.56*

3 讨论

KOA 发病机制复杂,当前普遍认为无菌性炎症反应和组织血管新生参与的软骨化骨过程是 KOA 发病的主要机制^[8]。近年来,对 KOA 病理性质的理解发生了从“退行性”到“炎症性”的转变^[9]。研究表明 KOA 急性期患者血清 IL-6、TNF-α 水平高于健康人,并且与症状相关^[10-11],此现象与患者急性期的红、肿、热、痛的临床表现相一致。本研究结果表明,中药熏蒸联合 ESWT 治疗能抑制血清炎症因子的表达,从而改善急性期症状、延缓 KOA 病理进程,中药熏蒸联合 ESWT 治疗优于后者单独应用。

膝关节骨性关节炎属中医学“痹证”范畴,中医理论认为其病机为人体肝肾亏虚,外感风寒湿邪侵入机体,痹阻关节肌肉筋络,气血不畅,不通则痛。依据“通则不痛”的原则,以活血化瘀、行气止痛为治疗大法,应用鸡血藤、海桐皮、伸筋草均可利风湿强筋骨;川芎、当归、艾叶同用,温经活血化瘀,路路通利水渗湿、消除局部水肿,延胡索、乳香、没药活血止痛。现代药理学研究证实当归、川芎等药物中的有效成分具有广泛抗炎、镇痛、调节免疫、促进细胞凋亡的作用^[12-15]。上述药物直接作用于局部发挥药效,起效迅速,且熏蒸过程产生温热刺激激发皮肤下丰富的血管神经,加速血液循环,起到促进渗透、增强吸收的作用。

ESWT 在治疗以疼痛为主要表现的骨骼、肌肉疾病中广泛应用,临床研究表明 ESWT 可调节炎症介质表达、促进新生血管形成和肌肉骨骼组织的再生与修复、改善局部缺血状态,从而达到缓解局部疼痛、消除水肿、恢复膝关节功能的目的^[16-17]。ESWT 与中药熏蒸的联合应用可通过增强循环方式促进中药有效成分的吸收及利用,从而提高疗效。

本研究将传统中医外治法与现代康复技术相结合,观察到中药熏蒸联合 ESWT 疗效总体优于单纯 ESWT,二者联合应用在镇痛、抗炎和改善关节功能方面独具优势,临床疗效显著。本研究尚存在样本量小、未严格设盲和观察周期较短等问题,今后研究中可进一步扩大样本规模、更科学合理的设计研究方案以进一步验证疗效,

创建具有中医药特色优势的综合治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 邓玉金, 谢芳. 热敏灸联合中药外敷治疗膝关节骨性关节炎临床研究[J]. 中医学报, 2017, 33(3): 473-476.
- [2] 赵昌盛, 钟群杰, 林剑浩. 中国膝关节骨关节炎流行病学调查现状[J]. 广东医学, 2016, 54(13): 2050-2052.
- [3] 马碧涛, 金立伦, 滕蔚然, 等. 急慢性膝骨关节炎的红外热像图特征及与 VAS 评分的相关性研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2017, 25(2): 28-31.
- [4] Carlesso LC, Segal NA, Curtis JR, et al. Knee pain and structural damage as risk factors for incident widespread pain: data from the multicenter osteoarthritis study [J]. Arthritis Care Res (Hoboken), 2016, 18(6): 181-188.
- [5] 沈佳怡, 金红婷, 徐涛涛, 等. 补肾活血方联合耳穴疗法治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(3): 477-479.
- [6] Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and therapeutic criteria committee of the American rheumatism association [J]. Arthritis Rheum, 1986, 29(8): 1039-1049.
- [7] 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: 36-38.
- [8] 李广恒, 戴冠戎. 膝关节骨性关节炎分子发病机制和治疗展望[J]. 郑州大学学报: 医学版, 2015, 59(2): 149-152.
- [9] Daghestani HN, Kraus VB. Inflammatory biomarkers in osteoarthritis [J]. Osteoarthritis Cartilage, 2015, 23(11): 1890-1896.
- [10] Min S, Wang C, Lu W, et al. Serum levels of the bone turnover markers dickkopf-1, osteoprotegerin, and TNF-alpha in knee osteoarthritis patients [J]. Clin Rheumatol, 2017, 63(250): 16-20.
- [11] 陈亮, 杨晓凌. 骨关节炎患者血清中炎症因子 IL-1β、IL-6 和 COX-2 的表达 [J]. 中国临床医学, 2016, 23(1): 61-62.
- [12] 李伟霞, 唐于平, 郭建明, 等. 比较评价当归川芎配伍对急性血瘀大鼠血液流变学及凝血功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(6): 806-811.
- [13] 董晴, 陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展 [J]. 亚太传统医药, 2016, 12(2): 32-34.
- [14] 白洁, 陆洋, 杜守颖, 等. 川芎提取物经皮给药后体内外相关性的研究 [J]. 中国中药杂志, 2013, 59(3): 422-426.
- [15] 秦建鲜, 黄锁义. 鸡血藤药理作用的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2014, 15(1): 180-183.
- [16] Wang CJ, Sun YC, Wong T, et al. Extracorporeal shockwave therapy shows time-dependent chondroprotective effects in osteoarthritis of the knee in rats [J]. J Surg Res, 2012, 178(1): 196-205.
- [17] Notarnicola A, Moretti B. The biological effects of extracorporeal shock wave therapy (eswt) on tendon tissue [J]. Muscles Ligaments Tendons J, 2012, 2(1): 33-37.

(收稿日期 2017-07-11)

白牛宣肺汤治疗感染后咳嗽的临床观察*

马荣 高荣林[△] 齐文升 杨秀捷 杨忆熙

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

中图分类号: R256.11 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-1999-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.035

【摘要】目的 观察白牛宣肺汤治疗感染后咳嗽的临床疗效。**方法** 70 例患者随机分为中药组 33 例和对照组 32 例。中药组采用白牛宣肺汤和孟鲁司特钠片模拟剂口服, 对照组采用白牛宣肺汤模拟剂和孟鲁司特钠片口服, 疗程均为 7 d。比较两组患者止咳疗效。**结果** 两组治疗前日间、夜间、VAS 咳嗽症状积分比较差别不大 ($P > 0.05$)。经治疗 7 d 后中药组日间、夜间、VAS 咳嗽症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.001$), 且经治疗后中药组日间、VAS 咳嗽症状积分均较对照组明显改善 ($P < 0.05$)。中药组日间和夜间止咳的总有效率 90.91%、87.88%, 分别高于对照组的 68.75%、56.25% (均 $P < 0.05$)。治疗后中药组止咳起效时间明显短于对照组 ($P < 0.001$), 咳嗽缓解时间和咳嗽痊愈时间明显短于对照组 (均 $P < 0.01$)。整个观察过程中未发生与研究药物有关的不良事件。**结论** 白牛宣肺汤治疗感染后咳嗽止咳疗效满意, 且安全性好。

【关键词】 感染后咳嗽 随机对照试验 中医药疗法 白牛宣肺汤

Clinical Observation on the Effects of Bainiu Xuanfei Decoction on Cough after Infection MA Rong, GAO Ronglin, QI Wensheng, et al. Guanganmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China.

【Abstract】Objective: To observe curative effect of post infectious cough treated with *Bainiu Xuanfei Decoction*. **Methods:** 70 patients with post infectious cough were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group were treated with *Bainiu Xuanfei Decoction* and Montelukast sodium tablets simulants; the control group were treated with *Bainiu Xuanfei Decoction* simulants and Montelukast sodium tablets. Treatment course lasted for seven days. The antitussive effect was assessed after treatment. **Results:** The cough score of daytime, nighttime and VAS in the Treatment group were significantly decreased after treatment ($P < 0.001$). The cough score of daytime and VAS in the treatment group were significantly improved compared with the control group ($P < 0.05$). The total effective rate of daytime and nighttime cough in the treatment group were 90.91%, and 87.88%, respectively. The total effective rate of daytime and nighttime cough in the control group were 68.75%, 56.25%, respectively. The results showed that the treatment group was superior to the control group, with statistical significance ($P < 0.05$). The onset time of cough in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P < 0.001$). The cough remission time and cough recovery time in the treatment group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** The curative effect of *Bainiu Xuanfei Decoction* treatment on post-infectious cough is satisfactory, and the security is good.

【Key words】 Post-infectious cough; Randomized controlled trials; Chinese medicine treatment; *Bainiu Xuanfei Decoction*

感染后咳嗽是指病毒、细菌、支原体等病原体导致的上呼吸道感染, 在感染得到有效控制后, 咳嗽仍迁延不愈, 病程可持续 3~8 周, 甚至更长时间。其发病率约为 11%~25%, 在流行季节可达 25%~50%^[1]。有研究显示在亚急性、慢性咳嗽患者中, 感染后咳嗽最常见, 约占 35.8%^[2], 是急诊科就诊患者中最常见主诉之一。虽然本病有一定的自愈性, 但长时间的剧烈咳嗽不但会影响患者的生活质量, 而且会引发其他并发症, 严重的甚至会危及生命。清代徐灵胎云“诸病之中, 惟咳嗽之

病因各殊, 而最难治愈, 或稍误即遗害无穷”。本病患者人数多、病程迁延难愈、复发率高、治疗棘手, 目前现代医学尚缺乏公认有效的治疗药物, 而中医药治疗本病有优势和特色。笔者在前期临床观察的基础上发现感染后咳嗽的证型多为内有郁热、外邪未尽, 故本研究采用随机、双盲、双模拟、阳性药物和安慰剂的临床研究设计, 评价白牛宣肺汤治疗感染后咳嗽的临床疗效和安全性。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《咳嗽的诊断与治疗指南(2015 版)》和美国 2006 年《Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP Evidence-

* 基金项目: 中国中医科学院基本科研业务自主选题课题(ZZ0908006)
△ 通信作者(电子邮箱: mr2015doctor@sina.com)

Based Clinical Practice Guidelines》制定^[3-4]。中医辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》2012 年版^[5]及《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案·肺病科中医诊疗方案·咳嗽(感冒后咳嗽或感染后咳嗽)诊疗方案》(合订本试行版)^[6]并结合临床实际证型(内有郁热、外邪未尽)特点制定。2)纳入标准:符合诊断标准;年龄 18~65 岁;病程在 3~8 周;经笔者所在医院伦理委员会批准,签署知情同意书者。3)排除标准:血常规白细胞总数 $>10 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞 $>80\%$;重症心脑血管病,肝肾功能不全,血液系统疾患及精神病者;慢性支气管炎、嗜酸粒细胞性支气管炎、咳嗽变异性哮喘、胃食管反流病等引起的咳嗽或其他肺部疾病者;过敏体质或对本研究应用药物过敏者;妊娠期、哺乳期或意向妊娠妇女;怀疑或确有烟草、酒精、药物滥用史者;近 3 个月内服用过 ACEI 类降压药;1 个月内参加过其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 1 月中国中医科学院广安门医院急诊门诊及咳嗽专题门诊符合感染后咳嗽(内有郁热、外邪未尽证)患者 70 例,随机盲法设计将患者随机分配至中药组和对照组各 35 例,其中剔除病例 2 例(中药组 1 例,对照组 1 例),脱落病例 3 例(中药组 1 例,对照组 2 例),共完成合格病例 65 例。中药组 33 例,女性 21 例,男性 12 例;年龄 20~63 岁,平均 (41.51 ± 10.24) 岁;病程 22~46 d,平均 (26.09 ± 11.56) d。对照组 32 例,女性 18 例,男性 14 例,年龄 23~63 岁,平均 (43.40 ± 13.78) 岁;病程 22~45 d,平均 (25.84 ± 13.40) d。两组性别、年龄、病程比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 中药组给予白牛宣肺汤(炙麻黄 10 g,僵蚕 10 g,蝉蜕 10 g,牛蒡子 10 g,桃仁 9 g,杏仁 9 g,前胡 10 g,荆芥穗 9 g,薄荷 9 g,蜜紫菀 10 g,蜜百部 10 g,芦根 30 g,桑白皮 10 g,甘草 6 g)加孟鲁司特钠片模拟剂(由淀粉、糊精及食用色素组成,模拟外观、质量与孟鲁司特钠片相似)。对照组给予白牛宣肺汤模拟剂(由水和白牛宣肺汤原药物的 1/10 组成,内服汤药外观和治疗药一致)加孟鲁司特钠片(由杭州默沙东制药有限公司提供,国药准字 J20130047)。以上中药汤药及模拟剂制成每剂 2 袋,每袋 200 mL 规格,密封保鲜包装,均由中国中医科学院广安门医院药剂科制作。中药组口服白牛宣肺汤每次 200 mL,每日 2 次,孟鲁司特钠片模拟剂 10 mg,每日 1 次。对照组口服白牛宣肺汤模拟剂每次 200 mL,每日 2 次,孟鲁司特钠片 10 mg,每日 1 次。两组疗程均为 7 d。若患者既往有慢性病如高血压、冠心病、糖尿病等可继续服用相关疾病治疗用药。在试验期间,不得使用其他治疗感染后咳嗽的药物。

1.4 观察方法 对初诊患者填写病例报告表,填写基本信息,测量生命体征,进行胸片、心电图、血常规、二

便常规、血清 IgE、肝肾功能检测并记录结果;观察医生按每位患者就诊顺序和药物编号发放药品,记录病例报告表后,由患者带日志卡回家按要求填写,每 3 日电话随访 1 次,填写病例报告表相关内容;7 d 后(第 8 天)复诊,复查血象、二便常规、肝肾功能等项目,记录病例报告表内容并结束药物治疗;治疗结束后,电话随访 7 d,填写病例报告表相关内容,观察结束。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》(2002 年版)^[7]制定咳嗽疗效标准。1)止咳疗效:咳嗽症状积分^[8]分为日间和夜间咳嗽症状积分;视觉模拟咳嗽症状积分^[8](VAS,采取 100 mm 法),VAS 改善率(尼莫地平法) $= (\text{疗后 VAS} - \text{疗前 VAS}) / \text{疗前 VAS} \times 100\%$ 。临床痊愈:为治疗后咳嗽积分为 0 分。显效:为治疗后咳嗽积分减少 >1 分,咳嗽症状没有消失。有效:为治疗后咳嗽积分减少 1 分,咳嗽症状没有消失。无效:为治疗后咳嗽积分没有减少或咳嗽症状加重。2)止咳时间:止咳起效时间,VAS 积分改善 30%以上即为起效,起效所需最短时间即为起效时间;咳嗽缓解时间,从服药开始至达到咳嗽缓解的时间(日间或夜间咳嗽症状评分 ≤ 2 ,持续 48 h);咳嗽痊愈时间,从服药开始到咳嗽症状消失的时间。总有效率 $(\%) = (\text{痊愈例数} + \text{显效例数}) / \text{总例数} \times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件。所有统计检验均采用双侧检验。定性资料用频数和百分比进行统计描述,组间比较采用 χ^2 检验。定量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 进行统计描述,当数据为正态分布时采用两独立样本 t 检验,非正态分布者采用 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后咳嗽症状积分比较 见表 1。结果显示,两组治疗前日间、夜间、VAS 咳嗽症状积分比较差别不大 ($P > 0.05$)。经治疗 7 d 后中药组日间、夜间、VAS 咳嗽症状积分均较治疗前降低 ($P < 0.001$),且经治疗后中药组日间、VAS 咳嗽症状积分均较对照组明显改善 ($P < 0.05$)。

表 1 两组咳嗽症状积分和 VAS 积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	日间咳嗽积分	夜间咳嗽积分	VAS 积分
中药组 (n=33)	治疗前	3.72±0.71	3.61±1.39	6.69±1.51
	治疗后	0.30±0.52*** [△]	0.48±1.60***	0.54±1.00*** [△]
对照组 (n=32)	治疗前	3.41±0.87	3.38±1.36	6.15±1.05
	治疗后	0.81±0.99***	0.56±1.07***	1.31±1.71***

与本组治疗前比较,*** $P < 0.001$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 两组咳嗽症状积分疗效比较 见表 2~3。结果显示,中药组日间和夜间止咳的总有效率高于对照组(均 $P < 0.05$)。

表2 两组日间咳嗽症状积分疗效比较 n(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
中药组	33	22(66.67)	8(24.24)	2(6.06)	1(3.03)	30(90.91) [△]
对照组	32	11(34.38)	11(34.38)	7(21.88)	3(9.38)	22(68.75)

与对照组比较, [△]P<0.05。下同。

表3 两组夜间咳嗽症状积分疗效比较 n(%)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
中药组	33	23(69.70)	6(18.18)	3(9.09)	1(3.03)	29(87.88) [△]
对照组	32	14(43.75)	4(12.50)	10(31.25)	4(12.50)	18(56.25)

2.3 两组止咳疗效比较 见表4。结果示,治疗后中药组止咳起效时间明显短于对照组(P<0.001),咳嗽缓解时间和咳嗽痊愈时间亦明显短于对照组(均P<0.01)。

表4 两组止咳疗效比较(d, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	止咳起效时间	咳嗽缓解时间	咳嗽痊愈时间
中药组	33	2.84±0.66 ^{△△△}	3.66±1.21 ^{△△}	6.15±1.69 ^{△△}
对照组	32	5.09±2.56	6.06±3.44	8.31±3.85

与对照组治疗后比较, ^{△△}P<0.01, ^{△△△}P<0.001。

2.4 安全性评价 研究结果示中药组和对照组用药后生命体征、实验室理化检查均在正常范围内。在整个临床观察过程中未发生与研究药物有关的不良事件,表明在正常剂量下两组药物基本无毒副作用,有较好的安全性。

3 讨论

笔者经前期感染后咳嗽患者证候信息的调查,对其症状特点进行了总结分析,发现内有郁热、外邪未尽之证居多。考虑现代人受全球气候的变暖、空气污染的日益加重、生活饮食习惯和社会生活方式的改变等诸多不良因素影响,气机升降功能失司,气滞气郁,化火生热,从而易于导致郁热内生。身有郁热之人,感受外邪后,正邪相争,正气驱邪无力,外邪稽留于肺,病程迁延日久,可使肺气因之开阖不利,宣肃失职,肺气闭郁;若外邪引动体内郁热之邪,两邪相引,外邪闭肺,郁热之邪不能透达,两邪扰于肺,肺气上逆发为感染后咳嗽。治疗上遵循“火郁发之”的原则,采用透法宣肺透邪兼以清透郁热,通其郁闭,宣其气机,使邪向外透达,以顺其性。

白牛宣肺汤是作者之一高荣林的自拟经验方,制方精炼简洁,在临床上用于治疗喉源性咳嗽已近十余年^[9],并在此方基础上化裁用于治疗各种难治性咳嗽,疗效显著^[10]。方中以僵蚕、蝉蜕、牛蒡子、炙麻黄宣肺散邪、化痰止咳为君;杏仁、桃仁、前胡下气祛痰止咳为臣;荆芥、薄荷、紫菀、百部祛风散邪、利咽止咳为佐;芦根、桑白皮以宣肺清肺,清透热邪而不伤正,甘草调和诸药为使。本方配伍特点一是辛凉之中反佐少量辛温

之品,既有利于透邪,又有助于宣畅气机;二是宣散外邪与清透郁热,清透宣散之品相配,具有透邪解表、透散郁热,兼以升降气机之功。现代药理学研究表明僵蚕水提液具有抗炎作用,能减少炎症细胞因子的浸润^[11]。麻黄提取物麻黄碱具有β-肾上腺素能作用,能扩张支气管平滑肌,并可抑制麻醉诱导期间芬太尼所诱发的咳嗽反射^[12]。前胡可舒张气管平滑肌,有止咳、祛痰及抗病毒作用^[13-14]。白花前胡为前胡的一种,其主要有效成分白花前胡丙素可以增强小鼠气管排泌酚红,说明其有化痰效果^[15]。桑白皮提取物具有显著镇咳、消炎、抗菌的作用,可显著改善肺功能,提高肺组织的缺氧状态^[16-17]。

本研究结果示,中药组治疗日间和夜间咳嗽症状总有效率90.91%,87.87%均分别高于对照组的68.75%,56.25%(均P<0.05);中药组止咳起效时间为(2.84±0.66)d短于对照组的(5.09±2.56)d(P<0.001),中药组咳嗽缓解时间为(3.66±1.21)d和咳嗽痊愈时间为(6.15±1.69)d亦分别短于西药对照组的(6.06±3.44)d和(8.31±3.85)d(均P<0.01)。

综上所述,白牛宣肺汤治疗感染后咳嗽临床疗效显著,且在止咳方面有一定优势,明显改善了患者的生活质量,同时还具有安全、低廉等特点,值得推广使用。

参 考 文 献

- [1] 曹照龙. 感冒后咳嗽[J]. 中国临床医生杂志, 2007, 35(1): 13-14.
- [2] Ryttila P, Metso T, Helkinen K, et al. Airway inflammation in patients with respiratory symptoms suggestion asthma but with normal lung function[J]. Eur Respir J, 2000, 16(5): 824-830.
- [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(2015版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [4] Sidney S. Braman, MD, FCCP. Postinfectious cough ACCP Evidence-based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2006, Jan, 129(S1): 138-146.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准(中华人民共和国中医药行业标准)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 17.
- [6] 国家中医药管理局医政司. 24个专业105个病种中医诊疗方案(合订本试行版)[S]. 2012: 71-78.
- [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: 54-58.
- [8] 时旭, 彭秋凤, 孔灵菲, 等. 影响慢性咳嗽患者生活质量的相关因素分析[J]. 中华内科杂志, 2011, 50(8): 672-675.
- [9] 刘凯军. 白牛宣肺汤治疗喉源性咳嗽[J]. 北京中医, 1999, 18(1): 18-19.
- [10] 卢建新, 提桂香, 章波. 高荣林治疗咳嗽经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2011, 18(8): 82-83.
- [11] 曾建辛, 蔡小静, 黄泽青. 僵蚕水提液对哮喘豚鼠引喘潜伏期及其行为学评分的影响[J]. 中医临床研究, 2012, 17(4):

- 35-36.
- [12] 张志永, 谢彬, 虞雪融. 麻黄碱联合丙泊酚抑制芬太尼咳嗽反射的临床研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(9): 1052-1056.
- [13] 吴皓, 周超凡, 吕爱平. 前胡咳痰汤药理作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2003, 9(6): 26-29.
- [14] 关福兰. 白花前胡甲素对高钾乙酰胆碱预收缩的离体家兔气管平滑肌的作用[J]. 中国医科大学学报, 1994, 23(6): 549.
- [15] 刘元, 李星宇. 白花前胡丙素和紫花前胡苷祛痰作用研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1049.
- [16] 冯冰虹, 苏浩冲, 杨俊杰. 桑白皮丙酮提取物对呼吸系统的药理作用[J]. 广东药学院学报, 2005, 21(1): 4749.
- [17] 张传名, 苑俊卿, 杨青海, 等. 中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热郁肺型疗效观察[J]. 中国民康医学, 2012, 24(22): 2725.

(收稿日期 2017-04-10)

参附注射液联合新活素治疗急性左心衰竭疗效观察

代兵 郝涛 刘艳茹[△]

(河北省保定市第一中心医院西院, 河北 保定 071000)

中图分类号: R541.6⁺1 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2002-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.036

【摘要】 目的 观察参附注射液联合新活素治疗急性左心衰竭(ALHF)的临床疗效。方法 将 126 例 ALHF 患者按照随机数字表法分为治疗组与对照组各 63 例, 均予镇静、氧气吸入、利尿、扩血管等抗心衰基础治疗, 对照组给予新活素治疗, 治疗组给予参附注射液联合新活素治疗。比较两组治疗前后血浆人脑利钠肽(BNP)、半乳糖凝集素-3(Gal-3)和内皮素-1(ET-1)含量及肾功能指标血浆肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)含量, 以及心功能指标左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)和左室短轴缩短率(LVFS), 并比较两组治疗总有效率和低血压反应发生率。结果 治疗后治疗组血浆 BNP、Gal-3、ET-1、Cr、BUN 含量均低于对照组($P < 0.01$), 治疗组 LVEF、LVFS 高于对照组, LVEDD 低于对照组($P < 0.01$), 治疗总有效率高于对照组($P < 0.05$), 低血压反应发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论 参附注射液联合新活素可有效改善心功能, 降低血浆 BNP、Gal-3 及 ET-1 含量, 保护肾功能, 治疗 ALHF 疗效确切。

【关键词】 急性左心衰竭 参附注射液 新活素

急性左心衰竭(ALHF)是指急性发作或急性加重的左心功能异常, 并在短时间内导致心肌收缩力降低、心排出量降低不足以维持组织、器官代谢而产生的临床综合征^[1]。ALHF 多在慢性心力衰竭的基础上发展而来, 是心内科急危重症, 病情进展快, 病死率高是本病的主要特点。ALHF 的治疗主要以利尿、扩血管及正性肌力药物为主。新活素即基因重组人脑利钠肽与人体内产生的脑利钠肽氨基酸序列相同, 空间结构和生物学活性也相似^[2], 可有效降低心脏前、后负荷, 近年来逐渐应用于 ALHF 的临床治疗。参附注射液是由中药红参、附子经现代工艺加工而成, 在心力衰竭(心肾阳虚、阳气欲脱证)的临床治疗中广泛应用^[3]。但上述 2 种药物联合应用治疗 ALHF 的研究国内开展不多, 本研究旨在探讨参附注射液联合新活素治疗 ALHF 的可能机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准: 符合《急性心力衰竭诊断和治疗指南》诊断标准^[4]; 年龄 < 80 岁; NYHA 心功能分级 III~IV 级; 病程 < 24 h; 同意参加本次研究并签署协议书。排除标准: 严重的心脏瓣膜病、肥厚性或限制性心肌病、心包填塞等心脏疾病; 休克; 收缩压 < 90 mmHg; 肺动脉高压、肺心病或需要机械通气患者; 严重的肝肾功能不全; 合并神经精神系统疾病难以交流; 合并严重创伤、感染、恶性肿瘤或结缔组织疾病; 过敏体质。

1.2 临床资料 选择本院急诊科 2014 年 1 月至 2016 年 6 月收治的 ALHF 患者 126 例, 按照数字随机表法分为治疗组与对照组各 63 例。治疗组男性 35 例, 女性 28 例; 年龄 54~78 岁, 平均(66.20±8.90)岁; NYHA 心功能分级^[5]为 III 级 27 例, IV 级 36 例; 体质量指数(23.1±3.8) kg/m²; 收缩压(132.8±11.4) mmHg, 舒张压(98.9±9.6) mmHg; 心率(115.8±16.9)次/min; 原发病为缺血性心肌病 38 例, 高血压心脏病 19 例, 扩张型心肌病 6 例。对照组男性 30 例, 女性 33 例; 年龄 56~77 岁, 平

[△]通信作者(电子邮箱: 13582361221@163.com)

均(66.9±9.4)岁;NYHA 心功能分级为Ⅲ级 29 例,Ⅳ级 34 例;体质量指数(23.5±3.6) kg/m²;收缩压(130.6±11.0) mmHg,舒张压(99.4±10.1) mmHg;心率(112.8±17.5)次/min;原发病为缺血性心肌病 41 例,高血压心脏病 18 例,扩张型心肌病 4 例。两组性别、年龄、体质量指数、NYHA 分级、血压等资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究获得保定市第一医院伦理委员会批准、备案,所有患者均在知情同意基础上签署协议书。

1.3 治疗方法 两组均采用卧床休息、镇静、氧气吸入、纠正酸碱平衡紊乱及利尿、扩血管、强心、控制心律失常等药物治疗,对照组同时给予冻干重组人脑利钠肽(成都迪诺康生物制药有限公司生产,批号:20131208)静注,首先给予负荷剂量 1.5 μg/kg,然后以 0.0075 μg/(kg·min)的速度持续静脉泵入,维持 72 h。如出现低血压反应时可适当减慢滴速或减少其他扩血管药物的用量,或加用升压药物。治疗组在对照组治疗基础上给予参附注射液(雅安三九药业有限公司生产,批号:20131107)100 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 静滴,每日 1 次,连用 3 d。

1.4 观察项目 1)实验室检查。治疗前级治疗 3 d 后以 EDTA 抗凝管采集空腹静脉血 6 mL,室温下以 3000 r/min 的速度离心 10 min,分离血浆置于-20℃冰箱内待测。应用双抗夹心免疫荧光法检测血浆人脑利钠肽(BNP)水平,仪器和试剂盒美国博适公司生产的 Triage 诊断仪和配套试剂盒。应用酶联免疫吸附试验测定血浆半乳糖凝集素-3(Gal-3)和内皮素-1(ET-1)含量,试剂盒购自宝日生物技术有限公司。应用日本岛津 CL-7200 全自动生化分析仪检测两组肾功能指标肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)含量。2)心功能检测。应用美国 GE 公司生产的 VIVID 型彩色多普勒超声诊断仪检测左室射血分数(LVEF)、左室舒张末内径(LVEDD)和左室短轴缩短率(LVFS)。3)低血压反应发生情况。用药期间患者收缩压<90 mmHg 或较用药前下降>30%诊断为低血压反应^[6]。

1.5 疗效标准 参照纽约心脏病学会相关标准拟定^[7]。显效,心功能提高≥Ⅱ级,肺部湿啰音消失,心率恢复正常,呼吸困难症状明显缓解或消失,尿量增加。有效:心功能提高≥Ⅰ级,上述症状和体征较前缓解。无效:心功能无明显改善,上述症状和体征无缓解或加重。显效、有效例数之和为总有效例数。

1.6 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,血浆 BNP、Gal-3、ET-1 含量及心功能、肾功能指标的组间比较采用 t 检验,计数资料以例表示,治疗总有效率、低血压反应率的组间采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。治疗组总有效率高

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(%)
治疗组	63	21	38	4	59(93.65) [△]
对照组	63	17	34	12	51(80.95)

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后血浆 BNP、Gal-3 及 ET-1 含量比较 见表 2。治疗后两组血浆 BNP、Gal-3 及 ET-1 含量均较治疗前显著下降($P < 0.01$),且治疗组低于对照组($P < 0.01$)。

表 2 两组治疗前后血浆 BNP、Gal-3 及 ET-1 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	BNP(pg/mL)	Gal-3(μg/L)	ET-1(ng/L)
治疗组 ($n=63$)	治疗前	1159.17±241.68	9.09±2.19	80.46±17.61
	治疗后	862.81±176.49 ^{*△△}	4.67±1.63 ^{*△△}	42.42±9.77 ^{*△△}
对照组 ($n=63$)	治疗前	1116.38±212.61	8.86±2.12	78.90±17.08
	治疗后	933.70±184.27 [*]	6.76±1.85 [*]	58.65±11.21 [*]

与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

2.3 两组治疗前后血浆 LVEF、LVFS、LVEDD 值比较 见表 3。与治疗前比较,治疗后两组 LVEF、LVFS 升高($P < 0.01$),LVEDD 降低($P < 0.01$);与对照组比较,治疗组 LVEF、LVFS 升高($P < 0.01$),LVEDD 降低($P < 0.01$)。

表 3 两组治疗前后血浆 LVEF、LVFS、LVEDD 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	LVEF(%)	LVEDD(mm)	LVFS(%)
治疗组 ($n=63$)	治疗前	38.69±5.82	59.04±7.40	24.94±3.16
	治疗后	49.11±6.38 ^{*△}	49.63±4.78 ^{*△}	30.28±4.23 ^{*△}
对照组 ($n=63$)	治疗前	39.40±6.18	58.18±7.62	24.47±3.38
	治疗后	43.47±5.64 [*]	54.29±6.11 [*]	27.76±3.69 [*]

2.4 两组治疗前后血浆 Cr、BUN 水平比较 见表 4。治疗后治疗组血浆 Cr、BUN 水平显著降低($P < 0.01$),并低于对照组($P < 0.01$),对照组血浆 Cr、BUN 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4 两组治疗前后血浆 Cr、BUN 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
治疗组 ($n=63$)	治疗前	97.22±20.37	6.07±1.78
	治疗后	88.30±19.69 ^{*△△}	5.11±1.62 ^{*△△}
对照组 ($n=63$)	治疗前	98.56±21.48	5.82±1.71
	治疗后	101.65±21.61	6.04±1.65

2.5 两组低血压反应发生率比较 治疗期间对照组 16 例(25.40%)发生低血压反应,而治疗组仅 2 例(3.17%)发生低血压反应,组间比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,临床以急性左心衰竭最为常见,ALHF发作时心输出量减少,外周循环灌注不足,血浆渗透压降低,机体交感神经兴奋性增强,肾素-血管紧张素-醛固酮系统被激活,增加水钠重吸收,导致水钠潴留,利尿、改善心脏前负荷是缓解心衰症状的关键^[8]。

BNP是由心室肌细胞分泌的内源性多肽,在心室压力增加或容量增大时分泌增多,对心室容积和压力负荷的增加具有代偿性保护作用,是一种具有抗心衰作用的保护性激素^[9],也是评价心衰疗效和预后的重要指标。新活素是一种由基因重组技术合成的B型利钠肽,与心室肌产生的BNP具有相同的氨基酸序列和生物学活性,可与机体的BNP受体结合,降低循环血容量和心脏前负荷,并可提高肾小球滤过率,产生利尿作用,在急性心衰的治疗中效果明显^[10]。参附注射液具有回阳救逆、益气固脱的功效,其主要成分为人参皂苷和乌头生物碱类^[11]。人参皂苷可增强心肌收缩力,促进心肌能量代谢,与强心苷具有相似的强心效果,并可清除心肌内氧自由基,保护心肌功能^[12]。去甲乌头碱具有类似肾上腺素的功能,可增加心肌收缩力,改善房室传导延迟,增加冠脉血流量^[11]。参附注射液具有改善微循环,增强心肌收缩力,降低心肌耗氧量,增强血液输出量,恢复血管功能,改善心脏功能不全^[13]。

本研究发现治疗后两组心功能指标、血浆BNP含量均显著改善,治疗组改善情况均优于对照组,表明新活素和参附注射液在ALHF的治疗中可发挥协同作用,较单用新活素能更有效改善心脏功能。在急性心衰的发生和进展过程会激活多种细胞因子,加重心肌细胞损伤,进而产生大量氧自由基,对机体的内环境产生不良影响。Gal-3是凝集素家族成员之一,与左心室质量呈正相关,可促进巨噬细胞和肥大细胞的迁移,促进纤维细胞的增殖和胶原基质的形成、黏连及沉积,并明显加速心力衰竭的发展^[14]。ET-1是目前研究发现的作用最强的缩血管物质,可促进成纤维细胞增殖、心肌细胞肥大,进而导致心肌肥厚,加重心力衰竭^[15]。本研究发现治疗组血浆Gal-3、ET-1下降情况优于对照组,表明新活素和参附注射液可能通过某种机制降低了Gal-3和ET-1分泌,减少了Gal-3介导的促心衰效应,阻止基质降解和心室重构;另外ET-1下调可抑制心肌细胞的激活和增殖,减轻心肌细胞的损伤。本研究还发现治疗组Cr和BUN较治疗前明显降低,对照组上述指标治疗前后差异不大,新活素和参附注射液联合应用可有效避免新活素的潜在升高Cr的作用,保护肾脏功能。另外,治疗组低血压反应发生率低于对照组,参附注射液可改善微循环,起到稳压和升压作用,降低了新活素的主要副作用之一——低血压的发

生率。

综上所述,参附注射液联合新活素可有效改善心功能,降低血浆BNP、Gal-3及ET-1含量,并可有效保护肾功能,减少低血压反射的发生。

参 考 文 献

- [1] 李蕾. 急性左心衰竭有创机械通气治疗撤机困难的原因分析[J]. 江苏医药, 2016, 42(5): 586-587.
- [2] 张慧, 张晔, 李丹丹, 等. 新活素对老年急性心肌梗死患者心率变异性及内皮功能影响[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2016, 8(5): 596-598.
- [3] 侯双双, 杜武勋, 张美玉, 等. 参附注射液的成分及其对心力衰竭作用机制的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(8): 89-92.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2010, 28(3): 195-208.
- [5] Dayer M, Cowie MR. Heart failure: diagnosis and health care burden[J]. Clin Med, 2004, 4(1): 13-18.
- [6] 杨铁骊, 张卉, 张小方, 等. 参附注射液联合重组人脑利钠肽治疗急性左心衰竭 102 例疗效观察[J]. 中成药, 2016, 38(8): 1875-1877.
- [7] 姚光辉. 高龄急性心力衰竭患者入院早期中性粒细胞/淋巴细胞比值与近期心血管不良事件的相关性研究[J]. 中国急救医学, 2015, 35(5): 437-441.
- [8] 储毓舜, 孙婧, 张梅, 等. 托伐普坦联合冻干重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的临床观察[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(24): 4126-4128.
- [9] Logeart D. Role of BNP in heart failure diagnosis [J]. Rev Prat, 2010, 60(7): 923-923.
- [10] Fajardo J, Heywood JT, Patterson JH, et al. Natriuretic peptides for the treatment of acute heart failure: a focus on nesiritide in recent clinical trials [J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2015, 13(7): 743-751.
- [11] 叶淑萍. 参附注射液治疗急性心力衰竭疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(13): 1449-1451.
- [12] Zachura M, Sadowski M, Janion-Sadowska A, et al. Acute myocardial infarction due to coronary embolism originating from left ventricle thrombus in a patient with dilated cardiomyopathy and sinus rhythm [J]. Postepy Kardiologii Interwencyjnej, 2016, 12(1): 73-74.
- [13] Brooks GC, Lee BK, Rao R, et al. Predicting persistent left ventricular dysfunction following myocardial infarction: the PREDICTS study [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(10): 1186-1196.
- [14] de Boer RA, van der Velde AR, Mueller C, et al. Galectin-3: a modifiable risk factor in heart failure [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2014, 28(3): 237-246.
- [15] 郝艳敏, 滑俊峰, 王宇彤, 等. 重组人脑利钠肽对急性心力衰竭患者血浆半乳糖凝集素-3、内皮素-1、胱抑素C水平及心功能的影响[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(6): 462-465.

(收稿日期 2017-04-15)

自拟清热泻火汤联合康复新液治疗疱疹型复发性阿弗他溃疡疗效观察*

黄尘瑶 吴洁如 陈学琴

(浙江省温州市中心医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R781.5+9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2005-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.037

【摘要】 目的 观察自拟清热泻火汤联合康复新液治疗疱疹型复发性阿弗他溃疡的临床疗效。方法 将101例疱疹型复发性阿弗他溃疡患者随机分为治疗组58例与对照组43例,均予西医对症治疗,治疗组另予康复新液与自拟清热泻火汤治疗;两组治疗均5d为1个疗程,共治疗3个疗程,跟踪随访6个月。结果 从近期疗效(局部主要症状变化、临床疗效、中医证候疗效)和远期疗效(疾病复发例数和疾病复发程度)等方面比较,治疗组均优于对照组。结论 采用自拟清热泻火汤联合康复新液治疗疱疹型复发性阿弗他溃疡的临床疗效显著。

【关键词】 复发性阿弗他溃疡 清热泻火汤 康复新液 中西医结合

Curative Effect Observation on Qingre Xiehuo Decoction Combined with Kangfuxin Decoction on 58 Cases with Recurrent Aphthous Ulcer of Herpes Type HUANG Chenyao, WU Jieru, CHEN Xueqin. Wenzhou Central Hospital, Zhejiang, Wenzhou 325000, China.

【Abstract】 Objective: To discuss the clinical curative effects of Qingre Xiehuo Decoction combined with Kangfuxin Decoction on 58 cases with recurrent aphthous ulcer of herpes type. **Methods:** 101 cases with recurrent aphthous ulcer of herpes type, according to the criteria of treatment, were divided into the combination group (58 cases) and the basic group (43 cases). On the basis of the treatment standard of recurrent aphthous ulcer of herpes type, the basic group was given symptomatic Western medicine treatment; the combination group, apart from the treatment of the basic group, received Qingre Xiehuo Decoction combined with Kangfuxin Decoction. The treatment course lasted for 5 day, and there were 3 courses. After treatment was over, the patients were followed up for 6 months. **Results:** The combination group was better than the basic group from the short-term (local main symptom change, clinical curative effect, TCM syndrome curative effect) and from long-term effects (the number of disease recurrence and the degree of disease recurrence). **Conclusion:** Qingre Xiehuo Decoction combined with Kangfuxin Decoction on recurrent aphthous ulcer of herpes type has a remarkable clinical curative effect.

【Key words】 Recurrent aphthous ulcer; Qingre Xiehuo Decoction; Kangfuxin Decoction; Clinical research

复发性阿弗他溃疡(RAU)是口腔黏膜疾病中发病率最高的一种疾病,可达到20%左右^[1],而其中以疱疹型复发性阿弗他溃疡最为急骤^[2]。其病因尚不明确,但经研究发现,可能与免疫系统、遗传因素、消化系统疾病、病毒感染等问题有关^[3]。中医学认为,疱疹型复发性阿弗他溃疡归属于“口疮”的心脾积热证范畴,其病因病机主要是由于内因与外因相互搏结而致病,而现代医学的治疗方式是以治疗其主要的外在临床表现为重,往往忽略了素体根本的内在发病基础,所以导致虽有多种治疗方式,但对于疱疹型复发性阿弗他溃疡的临床疗效均不甚满意^[4]。基于此种原因,笔者于2016年至2017年,开展了自拟清热泻火汤联合康复新液治疗疱疹型复发性阿弗他溃疡临床疗效观察的研究。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参照《口腔黏膜病学(第4版)》^[5]制定。中医诊断标准(参照《中医耳鼻咽喉口腔科学(第2版)》^[6]制定。纳入标准:1)两组病例符合西医与中医的诊断标准;2)有RAU病史1年以上,且1年内发病次数不少于2次,或溃疡每月发作1次以上者;3)本次溃疡发作在48h内,且易于检查和治疗者;4)年龄在18岁以上者;5)溃疡直径在5mm²以上者;6)近1周内未使用任何可能影响本研究的药物者;7)患者及家属自愿加入本项临床试验,且签订临床试验知情同意书。排除标准:1)属于其它溃疡范畴者,包括癌性溃疡、白塞病等;2)合并有明显的抑郁症或严重的嗜酒、吸毒、滥用精神性药物等精神状态异常的患者;3)合并有严重的传染性疾病的患者;4)合并有

* 基金项目:温州市科技局计划项目(Y20160199)

严重的呼吸系、心脏、内分泌、消化等系统原发性疾病或严重感染的患者;5)孕妇及哺乳期妇女;6)患有糖尿病或高血压,且未得到控制者;7)过敏性体质或多种药物过敏的患者。

1.2 临床资料 选取2016年6月至2017年5月就诊于我院口腔科的重型RAU患者101例,按随机数字表法将其分为治疗组58例与对照组43例。两组病例在性别、年龄、病程等一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 两组一般情况比较

组别	n	男性(n)	女性(n)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	病程(年, $\bar{x}\pm s$)
治疗组	58	19(32.76)	39(67.24)	38.44±19.34	7.12±5.65
对照组	43	16(37.21)	27(62.79)	37.91±20.12	6.29±6.14

1.3 治疗方法 两组患者的一般调护注意:1)禁食辛辣、油腻、坚硬、粗糙等食物;2)每日保证饮用适量温开水;3)刷牙时应使用软毛牙刷;4)在饮食过后,用温水漱口;5)保证适量体育锻炼和心情舒畅。对照组给予复方氯己定含漱液(江苏短源药业有限公司生产,国药准字:H32026694,规格为150 mL),每日3次,每次10 mL含漱5 min,直到溃疡面愈合;口服复合维生素(21金维他或金施尔康等),每日1次,直到溃疡面愈合;若患者有体温升高,血常规检查显示有感染者,可口服头孢克肟胶囊(广州白云山制药有限公司广州白云制药总厂生产,国药准字:H20030048,规格为100 mL),每次0.1 g,早晚各1次。治疗组另予康复新液(四川好医生攀西药业有限责任公司生产,国药准字:Z51021834,规格为100 mL)进行治疗,每日3次,每次10 mL含漱5 min,同时口服自拟清热泻火汤,药物组成:生石膏20 g,白薇10 g,连翘15 g,人参15 g,没药10 g,生地黄10 g,紫花地丁15 g,蒲公英15 g,灯心草5 g,淡竹叶10 g,牛膝10 g,甘草9 g。每日1剂,水煎浓缩200 mL,早晚各服1次,每次100 mL,漱口1~2 min后服下。两组患者均以5 d为1个疗程,共治疗3个疗程,在治疗前和每个疗程结束后分别设立1次随访,共4次随访。

1.4 观察指标 观察两组患者的近期疗效,在溃疡面痊愈时,停用局部药物,以基础药物持续调理至全部疗程结束;在治疗结束后1个月、3个月、6个月分别设立1次随访,共3次随访,观察两组患者的远期疗效。详细记录和分析治疗前与治疗后每个疗程的临床症状及体征变化;详细记录和分析每组患者在治疗结束后1个月、3个月、6个月时疾病的复发频次与严重程度;局部主要症状治疗前后变化的评分(包括:平均溃疡期、疼痛指数^[7]、溃疡面积^[8]等);中医证候疗效判定^[9];对疱疹型复发性阿弗他溃疡患者的近期疗效与远期疗效

的影响。其中西医诊断及治疗由口腔科医师完成,中医诊断及治疗由中医科医师完成。远期疗效判定标准:经治疗后RAU的复发频次与严重程度的评价指标。复发频次:记录随访时各时间段内,患者RAU的复发次数;复发严重程度:记录随访时各时间段内,患者RAU复发时的平均溃疡期、疼痛指数等指标变化。

1.5 疗效标准 参照文献[8-9]制定疗效标准。临床疗效评价指标分级:显效为平均溃疡期缩短,且疼痛指数有所减少;有效为平均溃疡期缩短,但疼痛指数无改变,或平均溃疡期无改变,但疼痛指数有所减少;无效为平均溃疡期和疼痛指数均无改变。中医证候疗效判定标准:临床痊愈为在用药3 d内,症状和体征明显减轻,在用药5 d内,症状和体征基本消失;显效为在用药5 d内,症状和体征明显减轻,积分减少 $\geq 70\%$;有效为在用药5 d内,症状和体征有所减轻,积分减少 $\geq 30\%$, $<70\%$;无效为在用药5 d内,症状和体征无明显改善,甚至加重,积分减少不足30%。

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,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 两组在不同时间的局部主要症状评分比较 见表2。结果示两组患者的各项评分均较治疗前有显著改善($P<0.01$);且在完成相同疗程后,治疗组患者相较于对照组,各项评分均有显著地提高($P<0.01$)。

表2 两组不同时间的局部主要症状评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	平均溃疡期(d)	疼痛指数(分)	溃疡面积(mm ²)
治疗组 (n=58)	治疗前	10.36±2.97	8.15±2.03	5.72±3.16
	第1疗程结束后	3.96±1.87 [△]	1.98±1.67 [△]	1.09±2.35 [△]
	第2疗程结束后	0.00±0.00 [△]	0.00±0.00 [△]	0.00±0.00 [△]
对照组 (n=43)	治疗前	9.94±2.58	8.07±2.09	5.64±2.98
	第1疗程结束后	7.79±1.68	4.76±2.05	3.87±2.66
	第2疗程结束后	4.13±1.37	2.63±1.69	2.19±2.13
	第3疗程结束后	1.44±1.28*	1.18±1.23*	1.07±1.97*

与本组治疗前比较,* $P<0.01$;与对照组治疗后同时间比较,[△] $P<0.01$ 。

2.2 两组第1疗程结束后临床疗效比较 见表3。结果示治疗组总有效率89.66%,对照组为58.14%,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。

表3 两组第1疗程结束后临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	58	35	17	6	52(89.66) [△]
对照组	43	5	20	18	25(58.14)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组第1疗程结束后中医证候疗效比较 见表4。结果显示治疗组总有效率93.10%,对照组为51.16%,治疗组疗效亦优于对照组($P < 0.05$)。

表4 两组患者第1疗程结束后中医证候疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	58	31 [△]	15	8	4	54(93.10) [△]
对照组	43	2	10	10	21	22(51.16)

2.4 两组不同时间段内远期疗效的比较 见表5。在复发例数方面,对照组相较于治疗组,在经治疗后1个月,其差异无统计学意义($P > 0.05$),在经治疗后3个月,有一定增多($P < 0.05$),治疗后6个月,有显著增多($P < 0.01$);而在平均溃疡期、疼痛指数、溃疡面积方面,对照组在不同时间段内与治疗组相比,均有显著升高($P < 0.01$)。

表5 两组患者不同时间段内远期疗效比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	复发例数[n(%)]	平均溃疡期(d)	疼痛指数(分)	溃疡面积(mm ²)
治疗组 (n=58)	治疗后1个月	0(0.00)	0.00±0.00 ^{**}	0.00±0.00 ^{**}	0.00±0.00 ^{**}
	治疗后3个月	1(1.92) [*]	1.28±1.38 ^{**}	1.05±1.26 ^{**}	0.97±1.57 ^{**}
	治疗后6个月	2(3.45) ^{**}	3.42±1.87 ^{**}	1.78±1.47 ^{**}	1.19±2.35 ^{**}
对照组 (n=43)	治疗后1个月	3(12.00)	4.13±1.37	2.63±1.69	2.19±2.13
	治疗后3个月	9(36.00)	7.94±1.68	4.83±2.14	3.88±2.46
	治疗后6个月	13(52.00)	9.73±2.56	8.17±2.19	5.49±2.78

与对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

3 讨论

RAU 因其周期性、复发性、自限性等特点,严重影响患者的正常生活,常常因为治疗不及时或不彻底,而导致反复发作,甚至形成组织缺损,同时因其病因尚不明确,导致目前西医在对 RAU 的治疗只能以消炎止痛、促进溃疡愈合为主,并不能根除病因,往往会导致其反复发作^[10]。而中医学认为,虽然心脾积热型口疮是生于口腔内的局部区域,但其实质是与脏腑经络和气血功能失调密切相关,其病因病机主要多是由于内因与外因相互搏结而成,而其中内因是指过食辛辣厚味或嗜酒醇甘,以致内热集聚于心脾,内热日久而化火,循心脾二经上攻于口腔,日久终致黏膜溃疡而发病;其外因是指口腔不洁等问题,致使黏膜有所损伤,卫外不固,毒邪趁机入侵,居于局部,终致肌膜腐烂而发病。所以其治法应以扶正祛邪为主,二者缺一不可,只有二者并举,才能使其病情不易反复发作^[11]。

自拟清热泻火汤的中药组方中,以生石膏和白薇为君药,生石膏味辛而甘寒,有清热泻火、除烦止渴之效,白薇苦寒而咸,有清热凉血、解毒疗疮之功,两药合用以达清实热、退虚热的作用。以连翘、人参、没药、生地黄、紫花地丁、蒲公英为臣药,不仅可以增强君药清

实热,退虚热,解疮毒之效,又可扶助正气以鼓邪外出,以达补气生津、生肌敛疮之效,再者可以用人参温热之性,以防所用寒凉之药,凝聚气血,而致气滞血瘀。以灯心草、淡竹叶、牛膝为佐药,不仅可以兼清心胃之火,以清心脾之经,而且可以导热下行,利尿泄热,以降热邪上炎之性。以甘草为使药,即可调和诸药之药性,又可缓解诸药毒烈之性。本方诸药相互配合使用,共奏清热泻火、解毒敛疮、升阳举陷、补气固表、消肿止痛之功^[12]。同时经现代药物学研究发现,牛膝中的有效成分,具有抗炎、镇痛、提高机体免疫力等作用^[13];生地黄中的有效成分可调节免疫功能、减少类固醇激素的毒副作用、抗炎降温等作用^[14];连翘具有抗炎、抗病毒、抗真菌、解热、中和内毒素等作用^[15];甘草中的有效成分具有抗炎、抗菌、调节机体免疫功能、促进新陈代谢、改善微循环、修复损伤组织等作用^[16];诸药合用,起到抑菌、抗炎、增强免疫力、改善微循环、修复溃疡面等作用。

在治疗效果上,治疗组采用的自拟清热泻火汤联合康复新液的治疗方式,相较于对照组,不论是近期疗效(局部主要症状变化、临床疗效、中医证候疗效等),还是远期疗效(疾病复发例数和疾病复发程度),均有一定地改善,说明中西医结合的方式治疗疱疹型 RAU,相较于单纯的西医更能有效地提高患者的治疗质量和恢复状况。因中药的毒副作用较小,适用范围较广,辨证条理化等诸多优点,使其临床应用的价值逐渐被人们所重视,但也存在着诸如辨证不清,药量难以把握,中药药物化学成分复杂,缺少大样本数据研究等问题,需要更进一步研究与探索。

参 考 文 献

- [1] Karakus N, Yigit S, Rustemoglu A, et al. Effects of interleukin (IL)-6 gene polymorphisms on recurrent aphthous stomatitis[J]. Arch Dermatol Res, 2014, 306(2): 173.
- [2] 苏涛, 马旭东. 口腔解毒汤治疗复发性阿弗他溃疡临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 185-187.
- [3] 程旺, 陈双双, 陈仁寿. 复发性阿弗他溃疡中医证型和用药规律文献分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015, 6(6): 135-138.
- [4] 王雨, 许娟, 王晓东. 中医辨证治疗复发性阿弗他溃疡 63 例临床观察[J]. 当代医学, 2010, 16(13): 152-153.
- [5] 陈谦明. 口腔黏膜病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- [6] 王永钦. 中医耳鼻咽喉口腔科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [7] Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain[J]. J Psychosom Res, 1972, 16(3): 173-178.
- [8] 中华口腔医学会口腔黏膜病专业委员会. 复发性阿弗他溃疡疗效评价试行标准[J]. 临床口腔医学杂志, 2001, 17(3):

- 209.
- [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.
- [10] 冯靳秋,吴岚,葛姝云,等. 西吡氯铵口含片治疗复发性阿弗他溃疡临床疗效评价[J]. 口腔医学,2012,32(5):290-293.
- [11] 裴景春. 中医五官科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:42.
- [12] 高学敏. 中药学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:54.
- [13] 沈舒,王琼,李友宾. 牛膝的化学成分和药理作用研究进展[J]. 海峡药学,2011,23(11):1-6.
- [14] 王朴. 生地黄的现代药理研究与临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2008,6(8):25.
- [15] 李双,王东强,李志军. 连翘主要有效成分的提取与药理作用[J]. 黑龙江中医药,2011,2:46-48.
- [16] 高雪岩,王文全,魏胜利,等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志,2009,34(21):2695-2700.

(收稿日期 2017-08-29)

血必净注射液联合乌司他丁在重症肺炎并脓毒症患者中的应用观察

陈彬 万兴富 王家焕

(海南省琼海市中医院,海南 琼海 571400)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2008-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.038

【摘要】 目的 观察血必净注射液联合乌司他丁注射液在重症肺炎并脓毒症患者中的临床疗效。方法 选取60例重症肺炎并脓毒症患者为研究对象,采用随机数字表分组法分为研究组和对照组各30例,均给予西医常规治疗,对照组另予乌司他丁注射液,研究组在对照组基础上给予血必净注射液。两组疗程均为14d。比较两组患者的临床疗效、血气分析(氧分压、血氧饱和度、二氧化碳分压)、血清炎症指标变化(超敏C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、降钙素原)及不良反应。结果 研究组临床总有效率93.33%,高于对照组的73.33%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组血气分析和炎症指标值均较治疗前改善,但研究组改善更为显著,两者具有明显差异($P < 0.01$);治疗过程中,两组患者均未发生严重药物不良反应。结论 血必净联合乌司他丁治疗重症肺炎并脓毒症患者的疗效良好且安全性高,能改善患者的血气分析,降低炎症反应。

【关键词】 血必净注射液 乌司他丁 重症肺炎 脓毒症

脓毒症是由于感染因素导致致病微生物侵入机体,进而产生的全身炎症反应综合征(SIRS),是发展到脓毒症休克、多脏器功能衰竭的主要原因。重症肺炎作为脓毒症重要的基础病因,由于自身免疫力的低下,感染后细菌释放过多的内毒素产生了大量炎症介质,并通过级联反应诱发SIRS,造成脓毒症的发生、发展。重症肺炎合并脓毒症的常规治疗手段以控制原发病、抗感染、营养支持等对症处理,但疗效欠佳。乌司他丁作为广谱蛋白酶抑制剂,具有清除氧自由基,稳定细胞膜及溶酶体膜,抑制炎症介质的释放,提高免疫力的作用。近年来乌司他丁在治疗急性肺损伤、脓毒症中已取得了一定效果^[1]。而血必净注射液具有拮抗内毒素、调节免疫反应、改善微循环、抑制炎症反应及保护内皮细胞等多重功效,亦被推荐在脓毒症治疗中应用^[2]。本研究针对重症肺炎并脓毒症患者的治疗,首次联用血必净注射液及乌司他丁注射液,以期临床治疗此病提供更多安全、有效的方案。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁,且 ≤ 70 岁;(2)西医诊断参考中华医学会制定的重症肺炎^[3]及国际脓毒症诊断标准^[4]。中医辨证参考《中药新药临床研究指导原则》中符合瘀血内阻证^[5];(3)患者依从性好,患者或家属愿意签署知情同意书。2)排除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)存在严重肝肾功能障碍、恶性肿瘤、恶性心律失常或急性心肌梗死者;(3)近2周存在消化道出血、脑出血或出血倾向者;(4)对研究药物乌司他丁或血必净过敏者。

1.2 临床资料 选取2015年4月至2016年10月在琼海市中医院呼吸科及重症医学科收治的60例重症肺炎并脓毒症患者作为研究对象,按照随机数字表法分为研究组和对照组各30例。研究组男性21例,女性9例;年龄56~70岁;平均年龄(68.70 \pm 4.36)岁;病程7~22年,平均病程(15.80 \pm 4.57)年。对照组男性23例,女性7例;年龄58~70岁,平均年龄(67.60 \pm 5.42)岁;病程6~24年,平均病程(14.30 \pm 5.28)年。两组患者的

性别、年龄、病程等基础资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者均参考2014版《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》^[6]和中国2016年版《社区获得性肺炎指南》^[7]进行规范化治疗,给予吸氧、抗感染、止咳化痰、维持水、电解质、酸碱平衡,必要时予以辅助通气等处理,治疗中根据痰培养或血培养的药敏结果调整抗生素。对照组患者给予乌司他丁注射液(广东天普生化医药股份有限公司生产,国药准字H19990134)20万IU加入0.9%氯化钠注射液100mL静滴1h,每日2次,疗程14d。研究组在对照组的基础上加用血必净注射液(天津红日药业股份有限公司生产,国药准字Z20040033)50mL加入0.9%氯化钠注射液100mL静滴30min,每日3次,疗程为14d。

1.4 观察指标 分别记录治疗前和治疗后第14日两组患者血气分析值(氧分压、血氧饱和度、二氧化碳分压)、血清炎症指标[超敏C反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)]以及治疗过程中的药物不良反应等指标。

1.5 疗效标准^[8] 痊愈:患者体温、呼吸、心率及白细胞计数都恢复正常。显效:患者病情显著好转,上述痊愈指标中有1项未正常。有效:患者病情较前有所好转,但上述痊愈指标恢复不显著。无效:患者病情无变化或病情恶化。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数 \times 100%。

1.6 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。计数资料以率/构成比形式表示,采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)形式表示,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。结果显示研究组总有效率93.33%,对照组为73.33%,治疗组疗效优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
研究组	30	13	12	3	2	28(93.33) [△]
对照组	30	8	13	1	8	22(73.33)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组血气分析指标比较 见表2。两组治疗前血气分析指标氧分压、血氧饱和度、二氧化碳分压值经比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后,上述3项血气指标均较治疗前有统计学意义($P<0.01$),但研究组患者改善更显著($P<0.01$)。

2.3 两组炎症指标比较 见表3。两组治疗前hs-CRP、TNF- α 和PCT比较均差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组治疗前后血气分析指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	氧分压(mmHg)	二氧化碳分压(mmHg)	血氧饱和度(%)
研究组 (n=30)	治疗前	56.80 \pm 4.60	65.20 \pm 5.40	81.20 \pm 7.30
	治疗后	83.70 \pm 6.20 [△]	45.20 \pm 4.30 [△]	94.80 \pm 5.30 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	57.20 \pm 5.70	66.30 \pm 5.90	80.50 \pm 6.80
	治疗后	78.30 \pm 6.50*	58.30 \pm 4.60*	89.50 \pm 4.60*

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

表3 两组治疗前后炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	TNF- α (ng/L)	PCT(ng/mL)
研究组 (n=30)	治疗前	53.20 \pm 8.50	97.30 \pm 13.70	7.40 \pm 1.50
	治疗后	19.80 \pm 3.50 [△]	55.20 \pm 8.70 [△]	1.80 \pm 0.30 [△]
对照组 (n=30)	治疗前	51.60 \pm 9.30	98.50 \pm 12.50	7.60 \pm 1.30
	治疗后	26.40 \pm 5.30*	68.40 \pm 9.50*	3.20 \pm 0.50*

治疗后,两组患者TNF- α 、hs-CRP和PCT原值均较前改善,且研究组上述指标改善更为显著($P<0.01$)。

2.4 两组不良反应情况比较 本研究中,对照组患者出现1例皮肤轻微瘙痒,2例恶心欲呕,发生率为10.00%;研究组出现2例皮肤轻微瘙痒,1例口干渴,1例转氨酶轻度升高,发生率13.33%。两组患者不良反应较轻微,对症处理后均得到好转,无患者因此不良反应退出研究。

3 讨论

重症肺炎属于呼吸系统疾病的危急重症,可产生全身炎症反应发展至多脏器功能衰竭。同时,重症肺炎也是发生脓毒症的主要病因之一。脓毒症的原发感染部位在肺部,约占28.7%。脓毒症可发生在每个年龄段的肺炎患者中,但以老年人多见,其中65岁以上老年患者约占肺炎并脓毒症病例的64.9%,其病死率亦和年龄呈正相关,年龄越大,病死率越高^[9]。

血必净注射液主要成分是从川芎、红花、芍药、当归及丹参中提取而来,其具备活血化瘀、扶正固本、清热解毒的功效。王靓等^[10]通过对血必净注射液近十年来的药理研究总结发现,血必净具备降低炎症反应、抗氧化应激反应、调节免疫功能、改善凝血功能、清除内毒素的作用。同时,朱明锦等^[11]通过Meta分析结果亦阐述了血必净注射液在重症肺炎患者治疗中的临床有效性。乌司他丁注射液作为广谱的胰蛋白酶抑制剂,自1909年被Reich和Beuer从人体尿液中发现后逐渐应用于临床。相关研究发现^[12],乌司他丁能够调节肿瘤坏死因子- α 及NF- κ B的表达,使炎症趋化因子释放减少,从而避免了炎症细胞对气道的过度浸润,提高了机体细胞免疫功能,达到提高重症肺炎和(或)全身炎症反应综合征患者的缓解率,并降低其病死率。本研究联用血必净和乌司他丁治疗重症肺炎并脓毒症患者,二者功效相辅相成,效果更加显著。血必净组临床总有

效率 93.33%, 明显高于单纯乌司他丁组的 73.33%, 且血必净组血气分析值均较单纯乌司他丁组得到显著改善 ($P < 0.05$), 从而改善肺通气功能, 促进患者康复, 提高临床疗效。本研究成果与姜丽萍、安宇等人的研究大致相符^[13-14]。

重症肺炎并脓毒症的发生、发展都伴随着促炎反应及抗炎反应的交替出现。因此炎症介质的检测能够早期了解机体炎症反应状态, 以便及时弄清病情的预后转归。本研究通过对 TNF- α 、CRP、PCT 3 项炎症指标监测, 旨在为评估预后、指导治疗提供依据。当细菌感染导致脓毒症时, 机体内的内毒素大量分泌 TNF- α , 它可以与血管内皮细胞上的 TNFR 结合, 激活自由基和蛋白酶, 从而破坏血管内皮, 其水平的多少与患者病死率呈正相关^[15]。CRP 虽然特异性不高, 但其浓度水平与炎症出现及炎症损伤的程度存在相关性, 可作为早期炎症反应的灵敏指标。而 PCT 作为降钙素的前体, 在病毒感染、局部感染或慢性非特异性炎症及自身免疫性疾病中浓度升高不明显, 但对于全身性细菌性感染浓度明显提高, 可用来评估感染严重程度。林诗杰的研究表明了肺炎合并脓毒症时, PCT 的特异性优于 CRP, 能更好说明脓毒症的严重程度^[16]。由表 3 结果可知, 血必净注射液组的炎症指标 TNF- α 、CRP、PCT 水平值均较对照组降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 提示血必净注射液联合乌司他丁能更有效地控制机体的炎症反应。分析其原因与血必净注射液联合乌司他丁能更有效地清除氧自由基, 同时抑制 TNF- α 、白介素-6 等炎症因子的释放, 从而稳定了溶酶体膜, 改善血液微循环, 促进血管内皮再生, 缓解了脓毒症对心肌的进一步损伤, 使炎症得以控制, 疾病趋向康复^[17]。

同时, 本研究在对两组患者的不良反应观察中, 均未见严重不良反应, 提示血必净联合乌司他丁在治疗中的安全性佳。

综上所述, 血必净注射液联合乌司他丁治疗重症肺炎并脓症患者, 能够有效调控炎症介质释放, 使 SIRS 得到缓解, 提高了临床疗效, 值得临床借鉴应用。

参 考 文 献

[1] 肖敏, 刘冰琪, 万勇, 等. 国内乌司他丁治疗脓毒症的疗效

的系统评价[J]. 中国药房, 2013, 24(36): 3401-3404.

[2] 吴江莹, 刘晓新. 血必净注射液的抗炎作用机制研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(15): 2030-2032.

[3] 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]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.

[4] 姚咏明. 2001 年国际脓毒症定义会议关于脓毒症诊断的新标准[J]. 中国危重病急救医学, 2006, 18(11): 645-646.

[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: 383-385.

[6] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014)[J]. 全科医学继续教育, 2015, 13(4): 365-367.

[7] 胡明冬, 李琦, 隆云. 重症社区获得性肺炎的临床识别——中国 2016 年版 CAP 指南对临床的启示[J]. 中国医刊, 2016, 51(7): 23-25.

[8] 杨海玲, 何少平, 庞永诚, 等. 血必净注射液治疗重症肺炎并脓毒症 20 例[J]. 中国中医急症, 2011, 20(5): 792.

[9] Martin, GS, D.M. Mannino, M. Moss. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis [J]. Crit Care Med, 2006, 34(1): 15-21.

[10] 王靓, 郑云辉. 血必净注射液药理研究进展[J]. 临床医药实践, 2016, 25(7): 542-543.

[11] 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.

[12] 陈美莲. 血必净注射液和乌司他丁治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并全身炎症反应综合征的对比研究[D]. 福建: 福建中医药大学, 2013.

[13] 姜丽萍, 张丹, 罗丽, 等. 乌司他丁联合血必净治疗脓毒症临床疗效的系统评价[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(10): 1290-1294.

[14] 安宇, 何敬远, 王义兴, 等. 乌司他丁联合血必净治疗重症脓毒症的研究[J]. 中国老年学杂志, 2011, 11(15): 2898-2900.

[15] 李新爱. 血必净注射液治疗 AECOPD 合并脓毒症的临床评价[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.

[16] 林诗杰. 肺炎合并脓毒症患者检测血清降钙素原、超敏 C 反应蛋白的临床意义[D]. 广州: 暨南大学, 2011.

[17] 单洁龄. 乌司他丁联合血必净注射液对脓毒性休克患者心肌损伤的保护作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11): 1166-1171.

(收稿日期 2017-04-14)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

补肾泄浊法对慢性肾脏病3-5期患者中医证候及矿物质骨代谢的影响*

胡振奋[△] 黄蔚霞 吴睿轩 邵思思 吴芊葭

(浙江省温州市中医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R256.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-2011-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.039

【摘要】目的 观察补肾泄浊法对慢性肾脏病3-5期患者中医证候及矿物质骨代谢的影响并探讨其机制。**方法** 将患者71例采用随机数字表法分为中药组和对照组,分别观察两组患者治疗前后中医证候积分。同时采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法测定外周血中Klotho蛋白水平,免疫放射法测定甲状旁腺激素、25羟维生素D₃。血液中BUN、Scr、Ca、P、AKP采用BECKAN-800全自动生化分析仪测定。**结果** 在CKD3-4期,与治疗前比较,中药组中医证候积分显著降低($P<0.05$),对照组中医证候积分虽较前降低趋势,但差异无统计学意义($P>0.05$)。在CKD5期患者中,中药组及对照组在治疗前后其中医证候积分无明显变化($P>0.05$)。在CKD3-4期,与治疗前比较,中药组的P、PTH水平较治疗前显著下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$),Ca、Klotho及25(OH)D₃水平较治疗前显著升高($P<0.05$);对照组P水平较治疗前显著下降($P<0.05$),Ca、25(OH)D₃较治疗前显著升高($P<0.05$),AKP、PTH、Klotho水平变化差异无统计学意义($P>0.05$)。在CKD5期,中药组的Klotho与25(OH)D₃较治疗前显著升高($P<0.05$),以及AKP水平较治疗前显著下降($P<0.05$),而Ca虽较前有上升趋势、P、PTH虽有下降趋势,但差异均无统计学意义。对照组25(OH)D₃水平较治疗前显著下降($P<0.05$),而Ca、P、PTH、AKP、Klotho水平变化均无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 补肾泄浊方可能通过调节CKD3-5期患者血中钙、磷代谢水平,提高Klotho、25(OH)D₃水平,降低PTH的表达,从而改善患者矿物质和骨代谢紊乱,同时可减轻患者中医证候临床积分。

【关键词】 补肾泄浊法 慢性肾脏病 矿物质和骨代谢紊乱 中医证候 Klotho

Effect of Bushen Xiezhuo Method on TCM Syndrome and MBD of Patients in Stage 3-5 of Chronic Kidney Disease HU Zhenfen, HUANG Weixia, WU Ruixuan et al. Wenzhou Hospital of TCM, Zhejiang, Wenzhou 325000, China.

【Abstract】Objective: To investigate the effect of *Bushen Xiezhuo* method on TCM syndrome and MBD of patients in stage 3-5 of chronic kidney disease. **Methods:** 71 patients with chronic kidney disease in stage 3-5, in line with the United States 2002 K/DOQI chronic kidney disease diagnostic criteria and staging criteria, as well as of 2009 KDIGO CKD-MBD defined standards, were divided into the Chinese medicine group and the control group by random number table, according to the designed treatment plan, and the TCM syndrome scores of each group before and after treatment were observed. Double antibody sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to determine the level of Klotho protein in peripheral blood, determination of parathyroid hormone and 25 hydroxyvitamin D₃ by radioimmunoassay. BUN, Scr, Ca, P and AKP in blood were determined by BECKAN-800 automatic biochemical analyzer. **Results:** 1) In the CKD3-4 stage, compared with before treatment, TCM syndrome scores significantly decreased in Chinese medicine group ($P<0.05$). The TCM syndrome score of the control group was lower than before, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). In stage CKD5 patients, there was no significant change in TCM syndrome scores before and after treatment in the Chinese medicine group and the control group. 2) In the CKD3-4 stage, compared with before treatment, P and PTH levels of Chinese medicine group decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$). Ca, Klotho and 25(OH)D₃ levels, compared with those before treatment, increased significantly ($P<0.05$). Compared with before treatment, P level of the control group was decreased significantly ($P<0.05$); Ca and 25(OH)D₃, compared with those before treatment, increased significantly ($P<0.05$). The differences in AKP, PTH and Klotho level had no statistical significance ($P>0.05$). 3) In the CKD3-4 stage, Klotho and 25(OH)D₃ levels, compared with those before treatment, increased significantly ($P<0.05$). Compared with before treatment, AKP level of Chinese medicine group

* 基金项目:浙江省中医药科学研究基金项目(2015ZA198);温州市中医药科研课题(2014ZA001)

[△]通信作者(电子邮箱:doctorhuzhenfen@163.com)

decreased significantly ($P < 0.05$). Although Ca had an upward trend, P and PTH had a downward trend, but the difference was not statistically significant. The level of 25 (OH)D3 in the control group was significantly lower than that before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference in the levels of Ca, P, PTH, AKP and Klotho ($P > 0.05$). **Conclusion:** *Bushen Xiezhuo* may improve the Klotho and 25(OH)D3 levels, and reduce PTH expression by adjusting the calcium and phosphorus metabolism level of patients with CKD-MBD in stage 3-5, so as to improve the disorder of mineral and bone metabolism in patients, and reduce the clinical integral of TCM syndromes.

[Key words] *Bushen Xiezhuo*; Chronic kidney disease; MBD; TCM; Klotho

2009年,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)颁布了慢性肾脏病-矿物质和骨代谢紊乱(CKD-MBD)的临床实践指南,将CKD-MBD定义为慢性肾病患者中,系统性矿物质和骨代谢紊乱。矿物质及骨代谢紊乱在CKD3期即可出现,而在CKD4-5期,就会呈现出显著的高磷、高PTH,进行透析替代治疗的患者几乎都被影响,患者如未得到及时的诊断和治疗,将最终出现代谢性骨病,且与该类患者心血管钙化、并发症及死亡率有直接关系^[1]。补肾泄浊方是本院临床用于治疗肾虚兼有湿浊证型CKD病的常用药,临床证实本药对降低血肌酐、尿素氮以及延缓慢性肾脏病的进展等均有明显效果。笔者近年观察补肾泄浊方对CKD患者矿物质和骨代谢紊乱的治疗作用及其对klotho蛋白的水平的影响。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准。西医诊断标准依据美国2002年NKF-K/DOQI慢性肾脏病临床实践指南进行定义及分期标准^[2]以及2009年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)颁布的CKD-MBD临床实践指南的定义^[3]拟定。中医辨证分型标准采用中华中医药学会肾病分会《慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)》^[4]的脾肾气虚兼湿浊证(简称肾虚湿浊证)。2)纳入标准:符合西医诊断标准和中医诊断分型标准中CKD3-5期的具有MBD且属于肾虚湿浊证的患者;年龄25~80岁;签署知情同意书;获得本院医学伦理委员会批准。3)排除标准:纳入前1个月内曾有过创伤史、手术史或合并肿瘤史;实验室检查显示感染指标呈强阳性者;疾病为急性肾功能不全,以及存在有导致肾功能有可逆性倾向的因素,如未控制的高血压,血容量不足,感染等;有严重的心律失常,严重心功能不全, NYHA分级Ⅲ级以上者(纽约心脏协会分级Ⅲ、Ⅳ的证据);准备接受肾移植患者;妊娠期、哺乳期患者,精神病患者和不同意加入本临床试验者;以及其他不能按要求用药,难以判定效果者。

1.2 临床资料 选取2014年12月至2016年7月温州市中医院肾科住院及门诊CKD3-5期患者71例,其中CKD3-4期38例,CKD5期33例,采用随机数字表法分为中药组与对照组。中药组37例,男性20例,女

性17例;年龄25~70岁,平均(47.76±12.72)岁。对照组34例,男性15例,女性19例;年龄28~65岁,平均(46.94±13.35)岁。两组临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组均给予基础治疗,包括1)低盐、低脂、低磷、优质蛋白饮食;2)控制血压、血糖,纠正贫血、抗感染,纠正水/电解质及酸碱平衡紊乱等对症治疗。对照组在基础治疗的同时使用罗盖全胶丸(骨化三醇片,0.25 μg/片,上海罗氏制药有限公司)每次0.25 μg,每日1次,口服。中药组在基础治疗方案上加服补肾泄浊方中药:石斛12g,熟地黄15g,杜仲9g,干姜3g,补骨脂3g,骨碎补15g,海螵蛸12g,大黄6g,泽泻15g。另外按患者所属CKD分期在基本方进行加减:属于CKD3-4期者加忍冬藤15g,山茱萸肉9g,牛膝9g,白术12g;属于CKD5期者加附子3g,川续断15g,薏苡仁15g,龙骨30g。以上中药均由医院药房统一制备,每袋150 mL,每日2袋,餐后30 mL口服。停用其他中药治疗。两组疗程均为4周。

1.4 观察指标 中医证候积分:根据本研究要求,制订出相应的中医证候研究调查表。于研究开始前及观察4周后分别填写临床证候观察表。对每个症状进行轻、中、重量化评分,分别计为1分、2分和3分,无症状则记为0分。分别于治疗前后检测两组患者的血钙、血磷、血碱性磷酸酶、甲状旁腺素、25羟基维生素D3、Klotho蛋白等指标。其中,利用BECKAN-800全自动生化分析仪测定:血钙、血磷、血碱性磷酸酶;采用免疫放射法测定甲状旁腺激素、25羟基维生素D3,ELISA方法检测Klotho蛋白。

1.5 统计学处理 应用SPSS16.0统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 t 检验;计数资料比较采用Wilcoxon W秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组中医证候疗效情况 见表1。与治疗前相比,CKD3~4期中药组经过治疗后中医证候积分显著降低($P < 0.05$);对照组经过基础治疗后中医证候积分虽较前降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。在CKD5期患者中,中药组及对照组在治疗前后其中医证候积分无明显变化。

表1 两组CKD3-4期和5期治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	CKD 3-4期	n	CKD 5期
中药组	治疗前	20	9.67±3.61	17	9.65±3.10
	治疗后		7.33±3.08*		9.53±3.32
对照组	治疗前	18	9.22±4.39	16	10.13±3.40
	治疗后		7.17±3.33		9.06±3.04

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组检测指标比较 在CKD3-4期,与治疗前比较,中药组的P、PTH水平较治疗前显著下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),Ca、Klotho及25(OH)D3水平较治疗前显著升高($P < 0.05$),而AKP水平虽有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组P水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),Ca、25(OH)D3较治疗前显著升高($P < 0.05$),AKP、PTH、Klotho水平变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周后,与对照组比较,中药组P、AKP显著下降($P < 0.05$),25(OH)D3显著升高($P < 0.05$)。见表2。在CKD5期,中药组的Klotho与25(OH)D3较治疗前显著升高($P < 0.05$),以及AKP水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),而Ca虽较前有上升趋势、P、PTH虽有下降趋势,但差异均无统计学意义。对照组25(OH)D3水平较治疗前显著下降($P < 0.05$),而Ca、P、PTH、AKP、Klotho水平变化均无显著差异($P > 0.05$)。与对照组比较,治疗4周后,中药组P、AKP显著下降($P < 0.05$),Klotho显著升高($P < 0.05$)。见表3。

表2 两组CKD3-4期患者治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Ca(mmol/L)	P(nmol/L)	AKP(ng/L)	PTH(ng/L)	25(OH)D3	Klotho(mg/L)
中药组	治疗前	1.82±0.33	1.63±0.45	148.90±88.64	105.89±53.92	19.71±7.29	490.53±61.28
	治疗后	2.00±0.33'	1.35±0.42 [△]	122.00±56.37 [△]	73.04±46.89 [*]	24.12±7.12 [△]	524.75±63.62'
对照组	治疗前	1.79±0.36	1.70±0.43	145.27±80.02	101.91±73.22	17.93±7.87	511.23±52.80
	治疗后	1.96±0.27'	1.49±0.45'	140.78±72.02	72.91±47.70	20.26±6.51'	527.53±55.52

与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与对照组同时期比较, [△] $P < 0.05$ 。下同。

表3 两组CKD5期患者治疗前后各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Ca(mmol/L)	P(nmol/L)	AKP(ng/L)	PTH(ng/L)	25(OH)D3	Klotho(mg/L)
中药组	治疗前	1.94±0.36	1.26±0.47	166.99±84.63	231.04±59.22	10.11±5.69	243.54±101.01
	治疗后	2.00±0.30	0.98±0.30 [△]	129.42±54.73 [△]	175.82±72.38	13.41±5.51'	304.43±84.57 [△]
对照组	治疗前	1.75±0.33	1.38±0.60	188.24±82.51	220.38±70.61	10.51±3.46	266.65±110.01
	治疗后	1.82±0.31	1.20±0.42	173.18±79.51	182.54±87.13	12.66±4.84'	271.88±89.99

3 讨论

依据传统医学中“肾主骨”理论,可将CKD-MBD可归于中医“骨痿”“虚劳”“骨痹”等范畴。CKD-MBD病因病机复杂,具有“正虚、邪浊并存”的病理特点,病机可归为脾肾衰败,正虚邪实,寒热错杂之证。本研究

的补肾泄浊方由浙江省名中医程锦国依据CKD-MBD的中医病机创立,在临床实践中得以应用并获得良效。它由石斛、熟地黄、杜仲、干姜、补骨脂、骨碎补、海螵蛸、大黄、泽泻组成。现代药理研究表明,海螵蛸作为磷结合剂,能有效的降低血磷、钙磷乘积、血PTH水平,同时对血钙的影响不明显^[5],对钙磷代谢紊乱有较好的治疗作用^[6]。大黄可以提高尿磷的排出,改善CKD患者的肾功能。马克昌等发现经骨碎补干预钙、磷沉积显著提高^[7]。胡江平等采用主要成分为骨碎补总黄酮的强骨胶囊治疗发现强骨胶囊可以提高肾性骨病患者骨密度、骨钙素,明显改善患者肾阳虚的症状^[8]。

本研究显示,补肾泄浊方可显著降低CKD3-4期患者中医证候积分。因此,补肾泄浊方可通过益肾壮骨、通腑泄浊、活血化痰作用改善肾虚湿浊型慢性肾脏病矿物质和骨代谢紊乱患者的症状,进一步验证了“肾主骨”理论,为其理论研究提供现代医学证据。

近年在CKD的研究发现中,Klotho蛋白能通过调节钙、磷代谢及抗氧化、抗衰老等作用,发挥肾脏保护作用^[9]。首先,Klotho蛋白具有调节肾脏排磷的作用。Klotho蛋白不仅可依赖于成纤维细胞生长因子23(FGF23)的促进肾脏排磷作用。同时它还可作为一种体液因子可独立发挥促进肾脏排泄磷的作用^[10],循环中的Klotho可以存在于尿液、血液、脑脊液等^[11]。Klotho高表达的转基因小鼠和野生型小鼠相比,其尿磷排泄分数较高,血磷浓度较低。其次,有研究表明Klotho基因敲除的大鼠可表现为血钙及软组织钙化,生命周期缩短;Klotho基因的过表达则能抑制动物的血管钙化,延长其生命周期;动物实验证明,Klotho蛋白不仅可以抑制活性维生素D及PTH的合成,同时还可以直接作用于肾小管上皮细胞促进其尿磷的排泄,这可能是Klotho蛋白抑制血钙钙化的原因^[12]。第三,Klotho参与CKD患者的继发性甲状旁腺功能亢进。实验研究表明,上调Klotho表达可抑制CKD小鼠PTH分泌,通过单侧肾切除、对侧肾缺血再灌注损伤,并予2.0%的高磷饮食制备的CKD小鼠模型中,高表达Klotho的转基因小鼠,其血浆PTH水平明显低于野生型CKD模型小鼠^[13]。由此可见,Klotho蛋白具有广泛的生物学效应,Klotho蛋白在CKD-MBD发生发展过程中起着重要的作用^[14-15]。本研究中,在CKD3~4期的补肾泄浊组的P、PTH水平较治疗前显著下降,Ca、25(OH)D3、Klotho水平较治疗前显著升高,说明本研究的补肾泄浊方可能通过上调慢性肾脏病3~4期患者Klotho蛋白表达,促进25(OH)D3的分泌,进而改善患者血钙、血磷以及PTH水平。

因此,综上所述,补肾泄浊法可通过调节Klotho蛋白、25羟维生素D3,进而改善钙磷代谢及继发性PTH功能亢进,从而改善CKD患者矿物质和骨代谢紊

乱及中医证候积分。

参 考 文 献

- [1] Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8):2209-2215.
- [2] National Kidney Foundation. K /DOQI. Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1):S1-S266.
- [3] 梅长林. 2009年KDIGO慢性肾脏病矿物质和骨异常(CKD-MBD)临床实践指南解读[J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(1):63-66.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2006, 40(8):8-9.
- [5] 郭艳香. 降磷散粉(海螵蛸)治疗腹膜透析患者高磷血症的研究[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(9):1236.
- [6] 刘连升, 胡岗. 海螵蛸对25例尿毒症血液透析患者血磷和甲状旁腺素的影响[J]. 中医杂志, 2005, 46(11):837-838.
- [7] 马克昌, 高子范, 冯坤, 等. 骨碎补提取液对小鸡骨发育的促进作用[J]. 中医正骨, 1990, 2(4):7.
- [8] 胡江平, 罗方. 强骨胶囊治疗肾性骨病临床观察[J]. 中国卫生产业, 2012, 13:79.
- [9] Ming Chang Hu, Makoto Kuro-o, Orson W. Moe. The emerging role of Klotho in clinical nephrology[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27:2650-2657.
- [10] John GB, Cheng CY, Kuro-o M, et al. Role of Klotho in Aging, Phosphate Metabolism, and CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58:127-134.
- [11] Aline Martin, Valentin David, Darryl Quarle L, et al. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways[J]. Physiol Rev, 2012, 92:131-155.
- [12] de Oliveira RB, Okazaki H, Stinghen AE, et al. Vascular calcification in chronic kidney disease: a review[J]. J Bras Nefrol, 2013, 35(2):147-161.
- [13] Ming chang Hu, Mingjun Shi, Jianning Zhang, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22:124-136.
- [14] Krajisnik T, Olauson H, Mirza MA, et al. Z. Parathyroid klotho and fgf-receptor 1 expression decline with renal function in hyperparathyroid patients with chronic kidney disease and kidney transplant recipients[J]. Kidney Int, 2010, 78(10):1024-1032.
- [15] Komaba H, Goto S, Fujii H, et al. Depressed expression of klotho and fgf-receptor 1 in hyperplastic parathyroid glands from uremic patients[J]. Kidney Int, 2010, 77(3):232-238.

(收稿日期 2017-03-09)

针刺耳穴配合颈夹脊穴治疗神经根型颈椎病的疗效观察

王 菲

(湖北中医药高等专科学校, 湖北 荆州 434020)

中图分类号:R245.32*3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2014-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.040

【摘要】目的 观察针刺耳穴配合颈夹脊穴对神经根型颈椎病的治疗效果。**方法** 将90例神经根型颈椎病分为两组,各45例。研究组采用针刺耳穴配合颈夹脊穴治疗。对照组采用常规针刺治疗。对比两组临床症状变化情况。采用疼痛视觉模拟评分(VAS)评估患者治疗前后疼痛改善情况。**结果** 研究组治愈率28.89%,对照组为17.78%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);研究组总有效率91.11%,显著高于对照组的71.11%($P<0.05$)。两组治疗后中医症状评分、VAS评分显著降低($P<0.05$);研究组治疗后中医症状评分、VAS评分显著低于对照组治疗后($P<0.05$)。**结论** 针刺耳穴配合颈夹脊穴能显著改善神经根型颈椎病的临床症状,减轻患者疼痛。

【关键词】 神经根型颈椎病 针刺 耳穴 颈夹脊穴

神经根型颈椎病是由于椎间盘骨质增生、肌肉萎缩、关节错位、化学刺激等因素引起颈部神经根受压出现颈项部或上臂疼痛、活动受限等症状的病变,是临床的常见病,约占颈椎病的60%,对患者的生活、工作造成严重影响^[1]。目前临床治疗该症尚无特效疗法,西药、物理牵引、手术等常规治疗方法仅能减轻患者的临床

症状,无法取得根治疗效,且疗程长、病情易反复、远期疗效不理想^[2]。与之相比,中医针刺在治疗神经根型颈椎病疗效显著,操作简便,经济,患者更易接受。针刺耳穴能发挥显著的镇痛效果,已在临床得到了广泛运用。根据多年临床实践发现,与常规针刺相比,针刺耳穴配合颈夹脊穴对神经根型颈椎病的疗效更佳^[3]。本研究

对45例神经根型颈椎病患者采用针刺耳穴配合颈夹脊穴治疗,取得较满意的治疗效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 中医诊断标准:符合《中药新药临床研究指导原则》中相关诊断标准^[4],表现为典型神经根型刺激症状,如麻木、疼痛等,有颈部劳损或损伤史,病程长,反复发作,时重时轻,可急性发病。影像学结果显示,颈椎曲度发生变化,不稳或有骨刺,椎间孔狭窄,韧带钙化。西医诊断标准:符合《颈椎病》中相关诊断标准^[5],神经根型的麻木、疼痛症状,椎间孔挤压试验或臂丛牵拉试验表现为阳性,影像学表现为椎间孔狭窄,有骨刺等症状。纳入标准:符合中医及西医的神经根型颈椎病诊断标准;年龄30~68岁;全部患者自愿签订知情同意书。排除标准:影像学结果异常但无明显临床表现者;其他原因引起的颈椎病;肩周炎等其他病变引起的颈肩部麻木、疼痛者;骨结核、椎体融合或滑脱者;心、肝、肾、肺等严重疾病患者;有手术适应证,需立即进行手术者;30 d内接受其他相关治疗研究者。

1.2 临床资料 选取2015年3月至2016年7月湖北中医药高等专科学校附属医院收治的神经根型颈椎病患者90例。按照随机数字表法分为研究组与对照组各45例。研究组男性31例,女性14例;年龄31~68岁,平均(40.28±7.32)岁;病程10~52个月,平均(32.41±6.39)个月。对照组男性30例,女性15例;年龄30~67岁,平均(40.15±7.46)岁;病程7~50个月,平均(33.16±6.54)个月。两组患者男女比、平均年龄、病程对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 研究组采用针刺耳穴配合颈夹脊穴治疗。选取心、膀胱、肩、颈椎、皮质下耳穴及颈夹脊穴为主穴,根据患者症状加穴,以手背、上肢桡侧和拇食指症状为主,加耳迷根穴、大肠穴;以上肢、手掌尺侧和无名指、小指、中指症状为主,加心穴、肝穴,全身均有症状,加肾穴;头痛者,加神门穴。针刺耳穴操作,患者取坐位,采用华佗牌一次性针,在穴位处常规消毒后,进针2~3分,以刺入耳廓软骨层为度,留针30 min。颈夹脊穴操作,患者取仰卧位或坐位,常规消毒后,在后正中中线旁的颈夹脊穴C3~C7上,向内斜进针,以患者有酸、麻、痛、胀为度,进针0.7寸,得气后15 min后,行平补平泻法,再留针30 min。每周治疗3次,连续治疗3周。对照组采用常规针刺法,根据《经络腧穴学》上相关治疗建议^[6],选取风池、合谷、肩井、天柱、外关、颈夹脊穴,操作:患者取仰卧位,采用华佗牌一次性针,常规消毒后进针1寸,得气后15 min,行平补平泻法,留针30 min。每周治疗3次,连续治疗3周。

1.4 疗效标准 采用中医症状评分法评估患者治疗前后评分变化,主要症状包括疼痛、麻木、活动受限、生

活能力。疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分×100%。参照《中药新药临床研究指导原则》中相关疗效标准拟定^[4]。临床治愈:临床主要症状均全部消失,颈肩部等活动恢复正常,肌肉恢复正常,日常活动、工作恢复正常,疗效指数>90%。显效:临床主要症状明显减轻,疼痛明显减轻,肢体活动功能明显恢复,疗效指数为≥60%,<90%。有效:临床主要症状有所改善,疼痛缓解,日常工作较受影响,疗效指数≥30%,但<60%。无效:上述标准未达到,甚至病情加重,疗效指数<30%。总有效率=临床治愈率+显效率+有效率。

1.5 观察指标 采用疼痛视觉模糊评分(VAS)评估患者疼痛变化,分值越大表明疼痛越剧烈。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对 t 检验;计数资料采用百分率表示,两两对比行 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。研究组治愈率28.89%,对照组为17.78%,组间差异无统计学意义($P>0.05$);研究组总有效率91.11%,显著高于对照组的71.11%($P<0.05$)。

表1 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(%)
研究组	45	13(28.89)	19	9	4	41(91.11) [△]
对照组	45	8(17.78)	12	12	13	32(71.11)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后中医症状评分及VAS评分比较 见表2。两组治疗后中医症状评分、VAS评分显著降低($P<0.05$);研究组治疗后中医症状评分、VAS评分显著低于对照组治疗后,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后中医症状评分及VAS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	中医症状评分	VAS评分
研究组 (n=45)	治疗前	11.08±1.84	6.13±1.39
	治疗后	6.28±1.46 ^{*△}	3.11±0.94 ^{*△}
对照组 (n=45)	治疗前	10.97±2.05	6.08±1.47
	治疗后	7.53±1.75 [*]	4.76±1.15 [*]

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

中医学尚未对神经根型颈椎病进行命名,许多专家认为,神经根型颈椎病属于中医“痹证”的范畴,其病机在于风、寒、湿邪侵入机体,并在关节筋骨处集聚,引起气血运行不畅,经络痹阻;或者劳损过度、急性外伤

等因素损伤机体颈肩部,出现气血不畅,经络痹阻;或者本身机体气血不足,肝肾亏虚,后天失于养护,外邪趁虚而入,出现血脉瘀滞,筋骨松懈,引起颈椎病变。该病为本虚标实证,本在于肝肾亏虚、气血不足,标在于外邪入侵、血脉瘀滞。经络、气血不通可引起颈项部疼痛,活动受限,同时可累及经络所经部位^[7]。目前中医治疗该证的手段包括推拿按摩、活血化瘀中药、穴位注射、针刺等。针刺是治疗神经根型颈椎病的最主要手段之一,具有止痛迅速、操作简便、副作用低、疗效确切、经济等优势。根据中医经脉学说发生,神经根型颈椎病与手足太阳经、阳明经、少阳经及督脉等关系密切^[8]。

夹脊穴是临床常用的奇穴,位于脊柱两侧,与太阳经、督脉等经气相通,直接与经络脏腑相互流注的腧穴。针刺夹脊穴可有效疏通太阳经、督脉,发挥调和诸阳的作用。现代病例研究表明,针刺夹脊穴能刺激脊柱旁的脚杆神经和脊神经,通过影响缓激肽、 β -内啡肽、五羟色胺等物质的释放,调节神经功能^[9-10]。颈椎病的针刺治疗普遍会选择颈夹脊穴,其临近督脉、足太阳经,针刺颈夹脊穴可振奋全身阳气,疏通气血,通则不痛,能显著减轻疼痛症状。

耳穴是指耳廓表面皮肤与机体五脏六腑、四肢百骸相互连通,可反应人体病理、生理变化。当机体出现病变时,相应耳穴可出现变色、变形、脱屑等阳性反应,可伴有结节、压痛点等触感^[11-12]。目前认为针刺耳穴的作用原理包括免疫学说、生物控制论生物电学说、德尔他反射学说等。针刺耳穴,可发挥双向调节的作用,促使机体失衡状态恢复,发挥止痛的作用。有研究表明,针刺耳穴(颈椎、肩、枕部等对应)能直达病所,刺激皮质下穴可通过调节中枢神经,迅速发挥止痛作用,针刺心穴能宁心安神、镇静止痛^[13-15]。有研究表明,刺激耳穴可改善细胞膜功能,缓解细胞内钙离子超载,清除肌肉组织的乳酸,减轻神经细胞损伤^[16]。有研究表明,刺激耳穴能调节椎-基底动脉血液循环,有助于促进颈椎病恢复^[17]。本研究结果显示,两组治愈率对比差异无统计学意义,结果表明针刺耳穴配合颈夹脊穴与常规针刺对神经根型颈椎病的疗效确切。但研究组的总有效率显著高于对照组。结果提示,针刺耳穴配合颈夹脊穴的疗效更为显著。本研究结果发现,研究组治疗后中医症状评分及疼痛积分降低程度均显著优于对照组。结果表明,与常规针刺相比,针刺耳穴配合颈夹脊穴能

更好的改善临床症状,减轻患者疼痛^[14]。

参 考 文 献

- [1] 王维明. 温针灸治疗神经根型颈椎病的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(11): 2713-2714.
- [2] 李波, 李建华, 吴涛, 等. 针刺对神经根型颈椎病患者颈部肌肉表面肌电信号的影响[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(5): 395-397.
- [3] 景福权, 袁红丽, 马晓丽, 等. 针刺结合火龙灸法治疗 30 例神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(7): 641-643, 648.
- [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: 186-189.
- [5] 李平华, 孟祥俊, 吕刚. 颈椎病[M]. 5 版. 北京: 人民军医出版社, 2014: 59.
- [6] 胡玲. 经络腧穴学[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 46-153.
- [7] 陈学明, 冯世庆, 许崧杰, 等. 神经根型颈椎病椎间孔内神经根受压的原因分析及减压方式选择[J]. 中国脊柱脊髓杂志, 2015, 25(2): 103-108.
- [8] 万碧江, 黄伟, 张压西, 等. 透刺电针治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2013, 35(8): 650-651.
- [9] 路阳, 黄钰玲, 倪瑛, 等. 电针刺激颈夹脊穴为主治疗神经根型颈椎病[J]. 四川医学, 2013, 34(5): 707-708.
- [10] 徐雯, 金成宪. 针刺治疗神经根型颈椎病的机理研究概况[J]. 针灸临床杂志, 2013, 29(6): 80-81.
- [11] 陈晓英, 但小红, 李明波, 等. 针刺“下颈夹脊穴”治疗神经根型颈椎病的临床观察[J]. 中国医药导报, 2014, (36): 75-78.
- [12] 李明, 徐天舒, 阮建国, 等. 针刺颈夹脊结合推拿治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2014, 7(9): 24-27.
- [13] 田洪昭, 孙忠人, 张秦宏, 等. 颈夹脊电针治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(6): 1050-1052.
- [14] 林海瑞. 针刺配合耳针沿皮透刺为主治疗神经根型颈椎病的临床观察[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(5): 25-28.
- [15] 李曙明, 尹战海, 王莹, 等. 神经根型颈椎病的影像学特点和分型[J]. 中国矫形外科杂志, 2013, 21(1): 7-11.
- [16] 谭惠民, 高维滨, 秦继红, 等. 夹脊电针治疗神经根型颈椎病的临床研究[J]. 吉林中医药, 2013, 33(1): 86-87.
- [17] 景福权, 牛相来, 汪秀梅, 等. 透灸法结合电针治疗风寒痹阻型神经根型颈椎病的临床观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 8(4): 367-369.

(收稿日期 2017-03-13)

青白灌肠液治疗急性期溃疡性结肠炎的多中心随机对照研究*

黄娟^{1△} 袁星星² 王炳予² 梁浩² 陆振华³

(1.北京大学国际医院,北京 102206;2.黑龙江省中医药科学院南岗分院,黑龙江 哈尔滨 150006;3.黑龙江省中医药科学院三辅分院,黑龙江 哈尔滨 150036)

中图分类号:R574.62 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-2017-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.041

【摘要】目的 观察青白灌肠液对湿热蕴结型活动急性期左半结肠型溃疡性结肠炎的临床疗效。**方法** 按照多中心随机对照研究的方法,按照 1:1 的比例将 180 例符合标准的患者随机分为对照组和治疗组。对照组给予美沙拉嗪灌肠液治疗,治疗组在对照组的基础上给予青白灌肠液治疗。两组疗程均为 4 周。比较两组患者治疗前后 Mayo 疾病活动指数、Boran 肠镜积分及血清血沉(ESR)、D 二聚体(D-D)、C 反应蛋白(CRP)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)水平,并评价两组患者的临床疗效。**结果** 治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.01$);两组治疗后 Mayo 疾病活动指数及 Boran 肠镜积分均较本组治疗前显著降低($P<0.01$),且治疗组均明显优于对照组($P<0.01$);两组治疗后血清 ESR、D-D、CRP 及 SOD、MDA 较本组治疗前均显著降低($P<0.01$),且治疗组均明显优于对照组($P<0.01$)。治疗组不良反应发生率为 4.44%,明显优于对照组的 16.67%($P<0.01$)。**结论** 青白灌肠液不仅能够明显缓解湿热蕴结型急性期左半结肠型溃疡性结肠炎患者的临床症状,降低疾病活动指数和肠镜积分,且能显著降低血清 ESR、D-D、CRP 及 SOD、MDA 水平,临床疗效显著。

【关键词】 溃疡性结肠炎 青白灌肠液 湿热蕴结型 急性期

A Multicenter Randomized Controlled Study of Qingbai Enema Decoction on Acute Ulcerative Colitis

HUANG Juan, YUAN Xingxing, WANG Bingyu, et al. International Hospital of Peking University, Beijing 102206, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of Qingbai Enema Decoction on acute ulcerative colitis of left hemicolon type with damp-heat accumulation. **Methods:** According to the multicenter randomized controlled study, 180 patients, meeting the diagnostic criteria and inclusion criteria, were divided into the control group and the treatment group randomly according to the proportion of 1:1. The control group was treated with Mesalazine enema and the treatment group was treated with Qingbai Enema Decoction on the basis of the control group. Both groups were treated for 8 weeks. The changes of Mayo disease activity index, Boran enteroscopy score and the levels of serum Erythrocyte sedimentation rate, D-Dimer, C reactive protein, Superoxide dismutase, Malondialdehyde were observed before and after treatment, and to evaluate the clinical efficacy of the two groups after treatment. **Results:** The total effective rate in the treatment group was 88.89%, and the treatment group was significantly better than the control group ($P<0.01$). Mayo disease activity index and Boran enteroscopy scores were reduced significantly compared with before treatment in both groups ($P<0.01$), and the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P<0.01$). Serum ESR, D-D, CRP, SOD and MDA were decreased significantly, compared with before treatment in both groups ($P<0.01$), and the treatment group was significantly lower than the control group ($P<0.01$). Adverse reaction rate was 4.44% in the treatment group. The treatment group was significantly better than the control group ($P<0.01$). **Conclusion:** Qingbai Enema Decoction can not only relieve clinical symptoms of patients with acute ulcerative colitis of left hemicolon type with damp-heat accumulation, but also can reduce disease activity index, enteroscopy score and the levels of serum Erythrocyte sedimentation rate, D-Dimer, C reactive protein, Superoxide dismutase, Malondialdehyde, with an obvious curative effect.

【Key words】 Ulcerative colitis; Qingbai Enema Decoction; Damp-heat accumulation; Acute

溃疡性结肠炎(UC)是一种发病机制尚不明确的

非特异性的肠道炎症性疾病,该病主要累及结肠和直肠的黏膜及黏膜下层,其中以直肠和乙状结肠最为常见^[1]。其临床以腹痛、腹泻、黏液脓血便或伴有里急后重感等为主要表现,同时也可伴有肠道以外其他系统病变,如肝胆管疾病、肠病相关性关节炎及皮肤损伤

* 基金项目:黑龙江省中医药科研项目(ZHY16-046)

△通信作者(电子邮箱:hj15901354883@163.com)

等^[2]。近年来,随着结肠镜检查的普及和诊断水平的提升,UC 的发病率呈现逐渐升高的趋势,其中我国 UC 的发病率高达 11.6/10 万,而且以 20~40 岁的青年人群多发^[3-4]。目前临床治疗本病多以氨基水杨酸类、糖皮质激素为主,然而其药物依赖性和肝肾毒性等问题给患者带来很大的困扰。对于左半结肠型 UC(包括降结肠、乙状结肠及直肠),局部治疗不仅可以直接作用于病变部位,有效地提高局部药物浓度,而且副作用小,在临床已逐渐形成共识^[5]。本课题组前期研究发现,青白灌肠液能够显著下调血清炎症因子水平,从而改善湿热蕴结型 UC 的临床症状。为进一步扩大样本量,本研究采用多中心随机对照研究的方法,通过观察两组患者血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、D-二聚体(D-D)、超氧化物歧化酶(SOD)及丙二醛(MDA)水平的变化,以进一步验证青白灌肠液对急性期 UC 的有效性。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断标准参照中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组 2012 年广州《炎症性肠病诊断与治疗的共识意见》^[6]中急性期 UC 相关标准;湿热蕴结证参照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》^[7]中相关标准。纳入标准:符合 UC 西医诊断标准及中医湿热蕴结证诊断标准者;病变部位位于左半结以下,包括降结肠、乙状结肠和直肠者;病情程度为轻、中度的初发型或慢性复发型的患者;年龄 18~65 岁;签署知情同意书者。排除标准:年龄>65 岁或<18 岁;慢性持续型或者急性爆发型;病情程度为重度的 UC 患者;感染性肠炎、克罗恩病、放射性结肠炎或缺血性结肠炎等;合并心、肝、肾等严重功能障碍者;伴有恶性肿瘤或者严重精神系统疾病者;既往有水杨酸制剂过敏史者;妊娠期或哺乳期女性。剔除标准:不符合纳入标准,或者符合排除标准者而未被排除者;患者依从性差,自行停药或加药者;资料不全,无法统计者。脱落标准:临床试验过程中因各种原因而退出者;研究过程中发生严重的不良反应,不宜继续参加试验者;随访失访者。

1.2 临床资料 预计选取 180 例湿热蕴结证 UC 患者,病例分别来自北京大学国际医院(01)、黑龙江省中医药科学院南岗分院(02)、黑龙江省中医药科学院三辅分院(03)。按照 SAS 9.0 软件编程,采用中心分层的区组随机化方法,以 1:1 的比例随机分为对照组(A)和治疗组(B),每个中心分配 60 个连续的编号,对照组和治疗组各 30 例,随机分配方案的隐藏采用顺序编码的密封不透光的信封,3 个研究中心按照患者就诊的顺序顺次抽取信封,获得随机号和治疗信息。

1.3 治疗方法 对照组按照《2010 年世界胃肠病学组

织关于炎症性肠病诊断和治疗的实践指南》^[8]中确立的治疗方案,给予美沙拉嗪灌肠液(莎尔福,德国福克药厂,批准文号:H20100253,每支 4 g),每次 4 g,每日 1 次,保留灌肠。治疗组在对照组的基础上给予青白灌肠液(方由青黛 3 g,白头翁 12 g,白及 9 g,地榆 9 g,棕榈炭 9 g,血竭 6 g,三七 3 g,冰片 0.3 g 组成)保留灌肠。灌肠液由各中心中药制剂室统一熬制,每袋 200 mL。每次 200 mL,每日 1 次,保留灌肠。两组患者疗程均为 4 周,疗程结束后随访 4 周。

1.4 观察指标 临床疗效:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]中相关疗效标准。临床缓解为中医症状和体征较治疗前明显改善,疗效指数 $\geq 95\%$;显效为中医症状和体征较治疗前改善,疗效指数 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$;有效为中医症状和体征较治疗前有所改善,疗效指数 $\geq 50\%$ 且 $< 70\%$;无效为中医症状和体征较治疗前无明显改善,甚至加重,疗效指数 $< 50\%$ 。疗效指数= $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分})\div\text{治疗前积分}]\times 100\%$ 。Mayo 疾病活动指数:采用改良 Mayo 评分系统^[10]评价两组患者治疗前、后疾病活动指数。Mayo 评分系统包含排便次数的异常程度、便血情况、内镜病情发现及医师总体评价(腹部不适情况、总体幸福感和其他表现)。每项评分按照无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分,评分越高,临床症状越重。Boran 肠镜积分:按照 Baron 评分方法^[11]评价两组患者治疗前、后肠镜积分。0 分为血管纹理清晰,无接触性或自发性出血;1 分为肠道黏膜无出血,但存在病损;2 分为肠道黏膜重度接触性的出血;3 分为自发性出血伴明显溃疡形成。实验室指标检测:分别于治疗前、后收集两组患者清晨静脉血,ESR、D-D、CRP 采用全自动血液分析仪检测,SOD 采用氧化酶法,MDA 采用色比法,测定方法严格参照试剂盒说明书执行。不良反应:分别记录两组患者用药过程中不良反应的发生情况,并观察两组患者血常规、尿常规、肝功、肾功及心电图的变化,以评价两组药物的安全性。

1.5 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,符合正态分布采用 t 检验,不符合正态分布采用非参数秩和检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验或 Radit 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料比较 见表 1。两组患者性别、年龄、病程、病情及发病部位等一般情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 见表 2。治疗组总有效率 88.89%,明显高于对照组的 73.33%($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后 Mayo 及 Boran 积分比较 见表 3。两组治疗后 Mayo 疾病活动指数及 Boran 肠镜积分均

表1 两组患者一般情况比较

组别	n	性别(n) (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (月, $\bar{x}\pm s$)	病情(n) (轻/中)	发病部位(n)			发病类型(n) (初发/复发)
						降结肠	乙状结肠	直肠	
治疗组	90	60/30	38.48±4.11	44.33±31.12	29/61	19	42	29	31/59
对照组	90	53/37	39.41±4.28	45.87±27.42	32/58	24	35	31	28/62

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床缓解	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	90	31	35	14	10	80(88.89) ^{△△}
对照组	90	21	26	19	24	66(73.33)

与对照组比较, ^{△△}P<0.01。

较本组治疗前显著降低(P<0.05);两组治疗后组间比较,治疗组均明显低于对照组(P<0.01)。

表3 两组治疗前后 Mayo 及 Boran 积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Mayo 疾病活动指数	Boran 肠镜积分
治疗组 (n=90)	治疗前	7.42±0.97	2.14±0.57
	治疗后	2.90±0.91 ^{**△△}	0.98±0.56 ^{**△△}
对照组 (n=90)	治疗前	7.28±1.21	2.13±0.66
	治疗后	4.18±1.05 ^{**}	1.56±0.64 ^{**}

与本组治疗前比较, ^{**}P<0.01;与对照组治疗后比较, ^{△△}P<0.01。下同。

2.4 两组治疗前后 ESR、D-D、CRP 水平比较 见表4。两组治疗后血清 ESR、D-D、CRP 较本组治疗前均显著降低(P<0.01);两组治疗后血清 ESR、D-D、CRP 组间比较,治疗组均明显低于对照组(P<0.01)。

表4 两组治疗前后血清 ESR、D-D、CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ESR(mm/h)	D-D(μ g/L)	CRP(mg/L)
治疗组 (n=90)	治疗前	22.50±7.52	835.86±93.70	44.83±10.94
	治疗后	11.04±3.45 ^{**△△}	570.32±60.37 ^{**△△}	7.09±3.19 ^{**△△}
对照组 (n=90)	治疗前	21.31±6.99	817.08±88.99	43.81±9.24
	治疗后	16.60±3.97 ^{**}	673.91±68.68 ^{**}	16.20±5.30 ^{**}

2.5 两组治疗前后 SOD、MDA 的比较 见表5。两组治疗后血清 SOD、MDA 水平较本组治疗前均显著降低(P<0.01);两组治疗后血清 SOD、MDA 水平组间比较,治疗组均明显低于对照组(P<0.01)。

表5 两组治疗前后 SOD、MDA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	SOD(U/mL)	MDA(μ mol/L)
治疗组 (n=90)	治疗前	7.23±1.04	2.19±0.57
	治疗后	2.72±0.92 ^{**△△}	1.00±0.49 ^{**△△}
对照组 (n=90)	治疗前	7.10±1.16	2.19±0.72
	治疗后	4.08±1.06 ^{**}	1.51±0.62 ^{**}

2.6 两组不良反应比较 见表6。两组治疗过程中均无病例剔除及脱落。治疗组不良反应发生率为4.40%,

明显低于对照组的不良反应发生率 16.70%(P<0.01)。两组患者治疗前后血常规、尿常规、肝功、肾功及心电图均未出现明显变化。

表6 两组不良反应比较(n)

组别	恶心	乏力	腹部不适	头疼	头晕	消化不良	失眠	发热	不良反应(%)
治疗组	0	0	1	1	0	0	1	1	4(4.44) ^{△△}
对照组	1	2	3	0	2	2	2	3	15(16.67)

3 讨论

UC 最常见于左半结肠,包括降结肠、乙状结肠和直肠,据国外调查发现,左半结肠型 UC 约占 UC 总数的 44.60%^[12],而国内研究调查发现,左半结肠型 UC 约占 UC 的 41.20%^[13]。美沙拉嗪属于 5-氨基水杨酸制剂(5-ASA),为治疗 UC 的一线药物,其能够有效抑制炎症介质产生和炎症细胞的活化,清除活性氧和抑制前列腺素的合成、释放^[14]。虽然美沙拉嗪能够快速诱导 UC 的缓解,然而其诱导缓解和维持巩固方面失败的患者也日益增多,而且该药价格昂贵、不良反应较多,故寻找新的治疗方法也成为治疗左半结肠型 UC 的关键。

UC 属于中医学“便血”“肠澼”“久痢”等范畴,本病多由过食肥甘厚味,或外感湿热之邪,致使脾胃运化失常,聚湿生热。湿热蕴结壅滞肠道,郁化而为热毒,熏灼肠壁,肠络受损,致使气机失畅,血行壅阻,肠道传导失司,故见腹痛、痢下赤白、里急后重,可见热毒、血瘀为本病的主要病理变化。青白灌肠液具有清热解毒、止血化瘀之功效,方中以青黛、白头翁为主药,青黛性寒、味咸,善于清肠胃之湿热,具有清热泻火、凉血解毒之功效。白头翁性寒、味苦,清热解毒、凉血止痢,既能清肠道之湿热,又能入血分,两者共为君药。白及止血化瘀,地榆凉血止血、解毒敛疮,棕榈炭收敛止血,血竭活血止痛、止血生肌,共为臣药。三七化瘀止血,既能协助臣药增强止血之功,而且止血不留瘀、活血不伤新,为佐药。冰片散郁火,性走不守,生肌止痛,为使药。全方共奏清热解毒、收敛止血、化瘀生肌之效。

近年来研究发现,随着 UC 患者炎症活动度的逐渐加重,体内 ESR 及 CRP 的表达也呈现逐渐增高的趋势^[15]。D-D 作为纤溶酶水解交联纤维蛋白降解后的产物,随着肠道内皮细胞的缺氧及酸中毒等病理改变的加重,体内 D-D 的表达逐渐升高^[16]。本研究结果发现,青白灌肠液联合美沙拉嗪能够显著降低急性期 UC 患者血清 ESR、D-D、CRP 的水平,明显低于对照组,说明青白灌肠液既能够达到抗炎的疗效,还能达到预防和治疗 UC 肠道黏膜微血栓的形成。氧自由基与 UC 的炎症反应关系密切,当机体抗氧化能力降低或自由基产生过多,致使肠道黏膜组织上的氧化作用

增强, 激活炎症介质, 引起肠道黏膜组织的损伤^[17]。SOD 是一种重要的抗氧化酶, 能够通过歧化反应催化超氧化物形成过氧化氢和氧气, 从而抑制肠道组织中的脂质过氧化反应, 清除氧自由基, 达到稳定细胞膜的作用^[18]。MDA 是脂质过氧化代谢的最终产物, 能够导致组织中蛋白质的变性和交联, 从而释放大量的炎症介质加重组织的损伤, 能够间接反映细胞受自由基损伤的程度^[19]。本研究中, 两组患者治疗后血清 SOD、MDA 水平均显著降低, 且治疗组显著优于对照组, 说明青白灌肠液能够显著降低急性期 UC 患者的氧化应激水平。

综上所述, 青白灌肠液联合美沙拉嗪灌肠液能够明显缓解急性期左半结肠型 UC 患者的临床症状, 改善肠道黏膜形态, 降低疾病活动指数, 其作用机制可能是通过抗炎、抑制肠道脂质过氧化及清除自由基达到的。

参 考 文 献

[1] 徐洋洋, 蔡皓, 段煜, 等. 白术芍药散治疗溃疡性结肠炎研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(5): 856-862.

[2] 李军祥, 谭祥, 毛堂友. 溃疡性结肠炎中西医结合治疗策略[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(4): 398-400.

[3] 何东凌. 康复新液联合美沙拉嗪灌肠液保留灌肠治疗远段结肠溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 临床医学, 2015, 35(3): 27-29.

[4] 王一清, 段培蓓, 杨丽华, 等. 我国溃疡性结肠炎病人生存质量文献分析[J]. 护理研究, 2015, 29(4): 1348-1350.

[5] 刘淑艳, 霍丽娟. 美沙拉嗪灌肠液治疗轻中度远段溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 当代医学, 2012, 18(13): 25-27.

[6] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见 (2012 年·广州)[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12): 763-781.

[7] 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.

[8] Charles N. Bernstein, Michael, et al. 2010 年世界胃肠病学

组织关于炎症性肠病诊断和治疗的实践指南[J]. 胃肠病学, 2010, 15(9): 548-558.

[9] 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: 129-134.

[10] D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2007, 132(2): 763-786.

[11] 欧阳钦, 苗新普. 炎症性肠病评估指标的临床应用[J]. 中华消化杂志, 2009, 29(3): 209-212.

[12] Arinze TL, Peter SJ, Archambault MP, et al. Allogeneic mesenchymal stem cells regenerate bone in a critical-sized canine segmental defect[J]. J Bone Joint Surg, 2003, 85-A(10): 1927-1935.

[13] 中国炎症性肠病协作组. 3100 例溃疡性结肠炎住院病例回顾分析[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(6): 368-372.

[14] 施嫣红, 汤茂春, 虞卫华, 等. 美沙拉嗪治疗轻中度溃疡性结肠炎的临床疗效研究[J]. 同济大学学报: 医学版, 2015, 36(6): 103-107.

[15] 刘丹, 周磊. 溃疡性结肠炎患者血小板、C 反应蛋白、血沉的临床意义[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(18): 13-15.

[16] 褚杨芳. 血清 C 反应蛋白和 D-二聚体联合检测在溃疡性结肠炎病情活动性判断中的价值[J]. 中国实用医药, 2016, 11(22): 87-88.

[17] 柳越冬, 陶弘武. 加味通腑汤对溃疡性结肠炎大鼠超氧化物歧化酶和丙二醛影响的研究[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 775-778.

[18] 李斌, 谷松. 乌梅丸及其拆方对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织 SOD 与 MDA 影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2015(5): 48-50.

[19] 谢中华, 汪铁军, 郑元秀, 等. 舒血宁注射液联合常规疗法治疗活动期溃疡性结肠炎患者疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(10): 1164-1167.

(收稿日期 2017-07-25)

针灸联合中药内服治疗膝骨性关节炎的疗效观察

欧正龙¹ 曾祥永^{2Δ}

(1. 重庆市第十三人民医院, 重庆 400053; 2. 重庆市南岸区中医院, 重庆 400060)

中图分类号: R246.2 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2020-03
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.042

【摘要】目的 观察针灸联合中药内服治疗膝骨性关节炎的疗效并探讨其机制。**方法** 将患者 92 例按照随机数字表法分为观察组与对照组各 46 例, 对照组给予西医基础治疗, 同时服用中药; 观察组在对照组基础上结合针灸治疗。两组疗程均为 4 周。**结果** 观察组治疗总有效率(95.65%)高于对照组(78.26%)($P < 0.05$); 两组

Δ通信作者(电子邮箱: yanggheart@qq.com)

患者治疗1周和4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分较治疗前降低,且治疗4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分较治疗1周降低($P<0.05$);观察组患者治疗1周和4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分低于同期对照组($P<0.05$);两组患者治疗1周和4周红细胞沉降率(ESR)较治疗前降低,且治疗4周ESR较治疗1周降低($P<0.05$);观察组患者治疗1周和4周ESR低于同期对照组($P<0.05$)。结论 针灸联合中药内服治疗膝骨性关节炎患者疗效明显。

【关键词】 针灸 中药内服 膝骨性关节炎

骨关节炎主要是关节软骨的一种非炎症性退行性变薄,且在关节边缘有骨赘形成,可产生关节畸形、关节活动受限以及关节疼痛等症状,而膝骨性关节炎是常见的一种风湿性疾病^[1-2]。近年来膝骨性关节炎发病率呈不断上升趋势,严重影响人们生活质量^[3]。目前,临床上主要采用外科手术、补钙、糖皮质激素、软骨保护剂以及非甾体抗炎镇痛药物等,但长期服用毒副反应较大。随着中医中药的不断研究,寻找安全有效的膝骨性关节炎方法治疗尤为重要^[4-6]。故而,本研究旨在观察针灸联合中药内服治疗膝骨性关节炎患者疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合西医诊断标准^[7]及中医寒湿痹阻证诊断标准^[8];年龄40~75岁;签订知情同意书;获得本院医学伦理委员会审核通过。排除标准:类风湿性关节炎、膝关节结核及膝关节肿瘤者;合并肺、肾、肝等功能严重异常者;精神疾病者;过敏体质者。

1.2 临床资料 选取我院于2015年6月至2016年12月期间收治的膝骨性关节炎患者92例,按照随机数字表法分为观察组与对照组各46例。观察组男性19例,女性27例;年龄43~73岁,平均(61.34±3.46)岁;病程3个月至8年,平均(3.56±1.03)年。对照组男性17例,女性29例;年龄41~75岁,平均(60.57±3.71)岁;病程5个月至7年,平均(3.60±1.08)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:给予基础西医治疗,包括静滴复方骨肽注射液(生产厂家为常州方圆制药有限公司;国药准字H20065416)50 mg加100 mL的5%葡萄糖注射液,口服萘普生缓释胶囊(生产厂家为江苏恩华药业股份有限公司;批准文为国药准字H10960018)每次0.5 g,每日1次。同时服用中药汤剂:独活15 g,牛膝15 g,杜仲15 g,桑寄生15 g,秦艽10 g,当归10 g,川芎10 g,制草乌10 g,制川乌10 g,干姜10 g,附子10 g,甘草6 g。每日1剂。诸药水煎取汁300 mL,分2次服用。观察组在中药汤剂基础上结合针灸治疗,具体方法如下:取患者患侧内膝眼、外膝眼、足三里、阳陵泉、阴陵泉、鹤顶、梁丘、血海,其中阴陵泉、足三里、鹤顶给予温针灸,使用汉医牌一次性无菌针0.25 mm×40 mm,取患者患侧穴位,用平补、平泻手法,使针感向下传导至上诸穴,留针30 min,每周5次。两组疗程均

为4周。

1.4 观察指标 1)观察两组患者治疗前、治疗1周、治疗4周关节肿胀指数、关节压痛指数变化。关节肿胀指数评价标准:根据严重程度分别计分为0~2分,其中以患者无肿胀为计分0分,以患者软组织肿胀为计分1分,以患者软组织肿胀且伴关节积液为计分2分;关节压痛指数评价标准:根据严重程度分别计分为0~3分,其中以患者无疼痛为计分0分,以患者中度力量局部按压有疼痛无不适表现为计分1分,以患者中度力量局部按压有疼痛且患者有不适表现为计分2分,以患者按压时重度不适感为计分3分。2)观察两组患者治疗前、治疗1周、治疗4周后红细胞沉降率(ESR)变化。

1.5 疗效标准 根据文献^[9]拟定。基本治愈:患者疼痛等症状消失,且患者关节活动正常。显效:患者疼痛等症状明显改善,且患者关节活动不受限。有效:患者疼痛等症状有所改善,且患者关节活动轻度受限。无效:患者有疼痛等症状以及患者关节活动无改善。总有效率=(基本治愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用SPSS16.0统计软件。采用Microsoft Excel建立数据库,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两两比较采用 t 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疗效比较 见表1。结果显示观察组治疗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	基本治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	46	18	18	8	2	44(95.65) [△]
对照组	46	12	15	9	10	36(78.26)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后关节肿胀指数、关节压痛指数评分比较 见表2。两组患者治疗前关节肿胀指数、关节压痛指数评分比较无统计学差异($P>0.05$);两组患者治疗1周和4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分较治疗前降低,且治疗4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分较治疗1周降低($P<0.05$);观察组患者治疗1周和4周关节肿胀指数、关节压痛指数评分低于同期对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后关节肿胀指数、关节压痛指数评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	关节肿胀指数评分	关节压痛指数评分
观察组 (n=46)	治疗前	1.64±0.31	2.08±0.46
	治疗1周	0.73±0.24* [△]	0.81±0.27* [△]
	治疗4周	0.32±0.08** ^{△△}	0.57±0.12** ^{△△}
对照组 (n=46)	治疗前	1.66±0.38	2.10±0.51
	治疗1周	1.32±0.32*	1.34±0.38*
	治疗4周	0.79±0.13**	0.98±0.21**

与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与本组治疗1周比较,** $P < 0.05$;与对照组同期比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.3 两组治疗前后 ESR 水平比较 见表3。两组患者治疗前 ESR 水平相当($P > 0.05$);两组患者治疗1周和4周 ESR 较治疗前降低,且治疗4周 ESR 较治疗1周降低($P < 0.05$);观察组患者治疗1周和4周 ESR 低于同期对照组($P < 0.05$)。

表3 两组治疗前后 ESR 水平比较(s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗1周	治疗4周
观察组	46	9.83±1.15	7.48±0.79*	6.13±0.67** ^{△△}
对照组	46	9.46±1.18	8.39±0.86*	7.35±0.83**

3 讨论

膝骨性关节炎属中医学“骨痹”“痹证”等范畴。膝为筋之府,中医理论认为寒湿痹阻型膝骨关节炎多由于正气亏虚,湿、寒、风邪乘虚外侵引起,客于经络,经络阻塞,血道不通,从而使得关节经脉气血失于健运,逐渐造成骨萎肢软,经脉闭阻作痛^[10-13]。本研究采用中药服用,独活具有祛风除湿、散寒止痛功效;牛膝具有通经散瘀、活血通经、补肝肾、强筋健骨功效,杜仲具有强筋健骨、补肝肾功效,桑寄生具有祛风除湿、强健筋骨、补肝肾功效,秦艽具有祛风湿、舒筋络功效,当归具有活血补血、调经止痛功效,川芎具有活血止痛、祛风行气功效,制草乌具有祛风止痛、通利关节功效,制川乌具有祛风除湿、温经止痛功效,干姜具有回阳通脉、温中散寒功效,附子具有回阳救逆、散寒止痛功效,甘草具有调和诸药。纵观全方可奏祛风除湿、散寒止痛功效。针灸取内膝眼、外膝眼、足三里、阳陵泉、阴陵泉、鹤顶、梁丘、血海,其中阴陵泉、足三里、鹤顶具有疏通经络、通经止痛,且体现了中医学“寒者热之”原则,加强局部活血祛瘀、温经散寒作用,从而增强了针刺治疗作用^[14]。温针灸阴陵泉可祛风除湿散寒,针灸足三里还

能健脾益胃、温阳益气。针刺与温针灸配合,能够达到通经止痛、祛风除湿、温经散寒及调和气血功效^[15]。本研究表明,观察组治疗总有效率高于对照组,提示针灸联合中药内服可提高治疗疗效;两组患者治疗后关节肿胀指数、关节压痛指数评分降低,且观察组患者治疗后关节肿胀指数、关节压痛指数评分低于对照组,提示针灸联合中药内服可减轻患者关节肿胀、关节压痛;两组患者治疗后 ESR 降低,且观察组患者治疗后 ESR 低于对照组,提示针灸联合中药内服可降低红细胞沉降率。

综上所述,针灸联合中药内服治疗膝骨性关节炎患者疗效明显,具有重要研究意义。

参考文献

- [1] 尤笑迎,杨红梅.膝骨性关节炎的发病机制及降钙素的治疗作用[J].江苏医药,2012,38(9):1004-1007.
- [2] 刘加钱,牛维.膝骨关节炎病因及发病机制研究进展[J].长春中医药大学学报,2008,24(3):344-345.
- [3] 刘华,李化光.膝关节骨关节炎流行病学研究进展[J].中国矫形外科杂志,2013,21(5):482-485.
- [4] 靳春兰,张建坡.中医药治疗膝骨关节炎[J].长春中医药大学学报,2016,32(1):81-83.
- [5] 肖国文.补肾调肝法治疗膝骨性关节炎的疗效观察[J].中医临床研究,2011,3(22):101-102.
- [6] 董军格,刘京,吕哲,等.中西医结合治疗膝骨性关节炎疗效研究[J].河北中医药学报,2014,29(4):23-25.
- [7] 中华医学会风湿病学组.临床诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2005:18.
- [8] 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,1994:18.
- [9] 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,2002:349-353.
- [10] 张天禄,张丽霞.独活寄生汤加减治疗膝骨性关节炎68例疗效观察[J].云南中医中药杂志,2015,36(8):50-51.
- [11] 马治国.强筋祛痹汤熏洗治疗膝骨性关节炎疗效观察[J].陕西中医,2011,32(12):1631-1632.
- [12] 杨文祥.祛风除湿通痹汤配合针灸治疗寒湿痹阻型膝骨性关节炎的临床效果[J].深圳中西医结合杂志,2016,26(15):60-61.
- [13] 张丽.温针灸联合独活寄生汤加减治疗膝骨关节炎44例[J].中医研究,2016,29(5):65-66.
- [14] 马生吉,杨科,李凤奇.温针灸治疗膝骨关节炎54例临床观察[J].浙江中医杂志,2015,50(10):751.
- [15] 封百玉,侯书伟.温针灸治疗膝骨性关节炎的临床研究[J].湖北中医药大学学报,2015,17(1):83-84.

(收稿日期 2017-04-18)

双藤消痹汤治疗类风湿关节炎急性期的临床观察*

戚盈杰 蔡俊 郑光磊 沈晓强 顾晓民[△]
(杭州师范大学附属医院,浙江 杭州 310000)

中图分类号:R593.22 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2023-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.043

【摘要】目的 观察双藤消痹汤对类风湿关节炎急性期的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将收治的80例患者随机分为观察组和对照组各40例,对照组予西医常规治疗,观察组予西医常规治疗联合双藤消痹汤;比较两组治疗前后DAS28、ESR、CRP、RF评分情况。**结果** 两组DAS28、ESR、CRP、RF水平均较治疗前明显改善($P < 0.05$);治疗后观察组在DAS28、ESR、CRP、RF水平均较对照组低($P < 0.05$);观察组治疗总有效率为87.50%,与对照组的85.00%相近($P > 0.05$)。**结论** 双藤消痹汤对类风湿关节炎急性期疗效显著。

【关键词】 类风湿关节炎 双藤消痹汤 痹证 急性期

The Clinical Study of Shuangteng Xiaobi Decoction on Acute Stage of Rheumatoid Arthritis QI Yingjie, CAI Jun, ZHENG Guanglei, et al. Department of orthopedics, the Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Zhejiang, Hangzhou 310000, China.

【Abstract】Objective: To observe the clinical effect of *Shuangteng Xiaobi Decoction* on the acute stage of rheumatoid arthritis. **Methods:** 80 patients were randomly divided into the experimental group and the control group, 40 cases in each group. The control group received routine Western medicine treatment, and the experimental group received routine Western medicine treatment combined with *Shuangteng Xiaobi Decoction*. The changes of DAS28, ESR, CRP and RF scores before and after treatment were observed in the two groups, and the curative effect was evaluated in the two groups. **Results:** The scores of DAS28, ESR, CRP and RF in the two groups were changed compared with before treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the scores of DAS28, ESR, CRP and RF in the experimental group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The total effective rate was 87.50% in the experimental group and 85.00% in the control group. There was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** *Shuangteng Xiaobi Decoction* has a significant curative effect on acute phase of rheumatoid arthritis, worthy of clinical promotion.

【Key words】 Rheumatoid Arthritis; *Shuangteng Xiaobi Decoction*; Bi Syndrome; Acute stage

类风湿关节炎是自身免疫性疾病,主要表现为对称性、进行性关节炎及关节外病变。该病急性期严重影响患者的生活和工作,如治疗不及时会影响关节的功能甚至导致关节畸形等。中医将类风湿关节炎归属于“痹证”范畴,查阅近年来相关文献,发现临床上中医药治疗类风湿关节炎已取得不错的疗效,但中医药治疗类风湿关节炎急性期相关文献较少。本研究旨在观察双藤消痹汤对类风湿关节炎急性期的临床疗效,为临床寻找一种疗效肯定且毒副作用较小的方法,以为临床治疗类风湿关节炎急性期提供新思路。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断参照1987年美国风湿病学

会制定的类风湿性关节炎诊断标准^[1]。中医证候诊断参照2002年《中药新药临床研究指导原则》^[2]痹病中寒湿阻络证的诊断标准。类风湿关节炎急性期诊断标准按照《风湿性疾病诊断流程及治疗策略》^[3]。纳入标准:符合类风湿关节炎及类风湿关节炎急性期的诊断标准;符合中医痹病中寒湿阻络证的诊断标准;年龄20~70岁;神智清楚、生命体征正常平稳;签署知情同意书。排除标准:不符合纳入标准而被误纳入者;孕妇及哺乳期的患者;合并心、肺、肝、肾等消化造血系统等严重疾病;有精神疾病;合并其他自身免疫性疾病。

1.2 临床资料 选取笔者所在医院于2016年2月至2017年6月收治的80例类风湿关节炎急性期患者为研究对象,随机分为观察组和对照组各40例。观察组男性18例,女性22例;年龄47~70岁;病程4~120个月;对照组男性16例,女性24例;年龄44~68岁;病程

*基金项目:杭州市卫生计生科技计划项目(2016A16)
[△]通信作者(电子邮箱:xmguosteo@126.com)

6~86个月。所有患者的性别、年龄、病程上差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组予来氟米特片 20 mg, 每日 1 次, 口服; 试验组在对照组基础上同时予双藤消痹汤: 络石藤 20 g, 青风藤 20 g, 桑枝 10 g, 桂枝 10 g, 甘草 5 g, 木瓜 10 g, 川芎 10 g, 三七 10 g, 羌活 15 g, 独活 15 g, 茯苓 15 g。每日 1 剂, 水煎取汁, 早晚观察, 饭后口服。两组均治疗 2 周。治疗期间每周复查肝肾功能。

1.4 观察指标 1) DAS28 评分。采用目前国际通用的 DAS28 评分标准, 包括触痛关节数(28 个关节)、肿胀关节数(28 个关节)。2) 实验室检查。血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)。

1.5 疗效标准 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[12]进行有效率评定。治愈: 关节疼痛、肿胀消失, 关节功能完全或基本恢复。好转: 关节疼痛、肿胀减轻, 关节活动功能改善。无效: 症状无改善。总有效率=(治愈+好转)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.6 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 计数资料用率或构成比表示。 P 值取双侧值, $P<0.05$ 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。结果显示观察组总有效率与对照组相近($P>0.05$)。

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	40	18	17	5	35(87.50)
对照组	40	11	23	6	34(85.00)

2.2 两组患者治疗前后 DAS28 评分比较 见表 2。两组患者分治疗后 DAS28 评分明显改善($P<0.05$), 观察组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后 DAS28 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	40	5.24 \pm 1.12	2.82 \pm 0.81 ^{*△}
对照组	40	5.38 \pm 1.22	3.52 \pm 1.31 [*]

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 ESR、CRP、RF 比较 见表 3。两组治疗后 ESR、CRP、RF 水平均明显改善($P<0.05$), 观察组改善程度优于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

类风湿关节炎是一种系统性、异质性、炎症性的自身免疫性疾病, 其主要症状为晨僵、关节肿胀、疼痛甚至活动障碍等^[4-5]。其主要病理变化是关节滑膜细胞增生, 淋巴细胞等炎症细胞浸润, 血管翳形成, 最终侵蚀

表 3 两组治疗前后 ESR、CRP、RF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)	RF(IU/mL)
观察组 ($n=40$)	治疗前	48.22 \pm 23.59	38.32 \pm 28.03	152.90 \pm 140.29
	治疗后	21.87 \pm 12.97 ^{*△}	11.82 \pm 8.13 ^{*△}	70.84 \pm 90.92 ^{*△}
对照组 ($n=40$)	治疗前	49.13 \pm 24.30	39.84 \pm 30.16	145.89 \pm 129.73
	治疗后	24.28 \pm 14.52 [*]	16.54 \pm 12.71 [*]	68.71 \pm 89.94 [*]

人体的软骨及骨组织。现代医学对类风湿关节炎的病因尚未明确, 目前多认为与遗传、环境、感染、内分泌等因素相关^[6]。

类风湿关节炎属于中医“痹证”范畴, 中医学对该病的认识由来已久, 最早可追溯至《黄帝内经》。《素问·痹论》首次提出“痹”之病名, 并详细论述了痹证的病因病机: “风寒湿三气杂至, 合而为痹也”“逆其气则病, 从其气则愈, 不与风寒湿气合, 故不为痹”^[7], 并根据其病因病机的不同, 将其分为行痹、痛痹、着痹。随后对痹病的研究更加深入, 历朝历代分别将其称为“风湿、历节、历节风、白虎风”等, 至朱丹溪则将该病成为“痛风”。在病因方面, 中医学认为该病是内外因相互作用的结果。内因主要为正气不足, 外因主要为外感邪气、跌扑损伤等。病机则可概括为年老体衰, 肝肾不足、气血虚损, 筋骨失于濡养, 加之长期劳累, 或露卧受凉, 寒凝筋膜而致。日久则筋脉粘连, 不能活动。对于痹证的描述, 清代王清任将其概况为: 凡肩痛、臂痛、腰痛、腿痛或周身疼痛总名曰痹证。现在我们对痹证的概念出自田德禄主编的《中医内科学》^[8]“痹病是指由于人体正气不足, 卫外不固, 感受风、寒、湿、热等外邪, 致使经络痹阻, 气血运行不畅, 引起以肌肉、筋骨、关节发生疼痛、痠楚、麻木、重着、屈伸不利, 甚或关节肿大变形为主要临床表现的病证”。

中医学认为, 类风湿关节炎急性发作多与寒湿密切相关。寒湿邪气可留滞于人体肌肉、筋骨、关节等部位, 导致经络闭阻, 不痛则痛, 故见关节疼痛; 湿邪重着黏滞, 侵犯人体可致肢体酸楚、困倦、重着, 另一方面, 湿易困脾, 则脾失健运, 易生痰湿, 如此形成恶性循环。痹病日久不愈, 则气血运行不畅, 而致瘀血闭阻。故治疗该病时以“散寒除湿, 活血通络”为原则。

双藤消痹汤药物组成为络石藤、青风藤、桑枝、桂枝、甘草、木瓜、川芎、三七、羌活、独活、茯苓。方中络石藤尤其善于通络中之滞, 《要药分剂》载“络石之功, 专于舒筋活络, 凡病人筋脉拘挛, 无屈伸者、服之无不效”, 《滇南本草》记载青风藤可“治筋骨疼痛, 风湿寒痹, 麻木不仁, 瘫痪痿软, 湿气流痰”, 故方中双藤相使, 祛风除湿, 通络止痛, 共为君药。配伍桑枝、木瓜、羌活、独活祛风除湿、茯苓健脾除湿, 加强君药除湿之功。羌活“主遍身百节疼痛, 肌表八风贼邪, 除新旧风湿”(《本草品汇精要》), 独活可“理下焦风湿, 两足痛痹, 湿痒拘

挛”(《本草正》),《日用本草》认为“木瓜治脚气上攻,腿膝疼痛”,桑枝能去风气挛痛,佐以桂枝温阳通络,川芎、三七活血化瘀,甘草调和诸药。

关节肿胀、疼痛及功能障碍等与关节细胞增生、炎性渗出及血管翳相关。现代药理学中,青风藤中含有青藤碱,青藤碱通过抑制局部前列腺素的释放,从而达到消炎、镇痛的作用^[9],可选择性抑制环氧化酶-2(COX-2)的活性^[10]。相关研究^[11]认为,络石藤中有多种木质素类成分,发挥治疗抗风湿作用,有文献^[12-13]认为其通过减少 NO、IL-1、TNF- α ,从而达到消炎止痛功效。本方中,其他药物成分也有消炎镇痛作用,如有关报道认为独活可能通过抑制 COX-1 及 COX-2 而发挥治疗抗风湿作用^[14]。现代药理表明,活血化瘀类药物能扩张血管,促进结缔组织的代谢,进而改善人体的血液循环^[15]。张栓平^[16]认为配伍川芎、三七等活血化瘀药一定程度上可以抑制血管增生,其不仅能改关节滑膜的炎症反应和血管翳的形成,另一方面也阻止了骨破坏。三七的主要活性成分之一的三七总皂苷能抑制 IL-1、IL-6 和 TNF- α 的产生^[17]。沈映君^[18]认为,桂枝通过提高 IL-1 和 IL-6 的抑制作用来达到消炎的作用。木瓜通过抑制 PGE2 和 TNF- α 而达到治疗类风湿关节炎的作用^[19]。

本研究从临床疗效、DAS28、ESR、CRP、RF 评分对两组进行比较,结果表明两组在临床疗效方面有可比性;两组患者治疗后 DAS28、ESR、CRP、RF 评分均较治疗前下降,说明两组对类风湿关节炎急性期均有不错的疗效;治疗后,对两组进行组间 DAS28、ESR、CRP、RF 评分比较,结果显示观察组疗效优于对照组。综上所述,观察组在改善 DAS28、ESR、CRP、RF 评分方面均优于对照组,值得临床推广。

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,2010:852.
[2] 国家中医药管理局.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,2002:116-119.

[3] 张缪佳.风湿性疾病诊断流程及治疗策略[M].北京:科学出版社,2007:12.
[4] Gibofsky A. Overview of epidemiology, pathophysiology, and diagnosis of rheumatoid arthritis[J]. Am J Manag Care, 2012, 18(13 Suppl):S295-302.
[5] 尹谢添,杨德才.补肾壮骨汤治疗类风湿关节炎临床观察[J].湖北中医药大学学报,2011,13(2):18-20.
[6] 张成,韦嵩.双乌宣痹颗粒治疗急性期类风湿关节炎临床观察[J].中国中医急症,2014,23(10):1786-1788.
[7] 赵心华,鲍计章,周国琪.浅析《内经》中痹证的辨证方法[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(11):824-825.
[8] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2005:368.
[9] 吴宗群,解建国,滕杰.青风藤治疗类风湿关节炎的近况[J].时珍国医国药,2006,17(7):1301-1302.
[10] 王文君,王培训.青藤碱对环氧化酶2活性的选择性抑制作用[J].广州中医药大学学报,2002,19(1):46-47.
[11] 景玲,于能江,赵毅民,等.络石藤中微量化学成分的分离及结构鉴定[J].中国中药杂志,2012,37(11):1581-1585.
[12] Ming Jyh Sheena, Pei Yu Choub, Hsu Chen Cheng, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of a water extract of *Chaenomeles jasminoides* [J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 126:332-338.
[13] 李金生,张茜,张涛,等.中药络石藤的研究进展[J].河北中医药学报,2016,31(2):55-58.
[14] 周刚,马宝花.中药独活的研究进展[J].中国当代医药,2012,19(16):15-16.
[15] 宋艾云.活血化瘀在类风湿关节炎治疗中的应用[J].中医药临床杂志,2004,416(2):159-160.
[16] 张栓平.从瘀论治类风湿性关节炎的探讨[J].陕西中医学院学报,2005,28(4):3.
[17] 姚茹冰,郭郡浩,赵智明,等.三七总皂苷对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞产生炎症细胞因子的影响[J].中国微循环,2007,11(5):330-332.
[18] 沈映君.中药解表方药研究[M].北京:中国医药科技出版社,2004:200-216.
[19] Wang N, Dai M, Wang H, et al. Antinociceptive effect of glucosides of *Chaenomeles speciosa* [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2005, 19(3):169-174.

(收稿日期 2017-08-20)

中西医结合治疗急性痛风性关节炎临床疗效及对血清炎症因子的影响

黄 阳 董文霞

(江苏省无锡市第四人民医院,江苏 无锡 214000)

中图分类号:R589.7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)11-2025-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.044

【摘要】目的 观察急性痛风性关节炎患者采用中西医结合治疗疗效及对患者炎症因子影响,并探讨其机制。

方法 将患者 98 例按随机数字表法分为观察组与对照组各 49 例。对照组口服双氯芬酸钠缓释片,观察组在对照组基础上结合中药汤剂治疗。两组疗程均为 10 d。**结果** 观察组总有效率(95.92%)高于对照组(79.59%) ($P < 0.05$);关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分两组治疗后降低($P < 0.05$);关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分观察组治疗后低于对照组($P < 0.05$);血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平两组治疗后均降低($P < 0.05$);血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平观察组治疗后低于对照组($P < 0.05$);观察组不良反应发生率低于对照组,但无统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 中西医结合治疗急性痛风性关节炎患者临床疗效显著,且可降低炎症因子血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平,具有重要研究意义。

【关键词】 中西医 急性痛风性关节炎 疗效 炎症因子

痛风性关节炎主要是因体内嘌呤代谢紊乱或者尿酸排泄降低,从而造成尿酸在体内关节等处沉积所致的晶体性关节炎^[1]。近年来痛风性关节炎发病率呈不断上升趋势,严重影响人们身心健康和生活质量,且给患者和社会带来沉重负担^[2]。痛风性关节炎按照病程分为急性期、间歇期和慢性期。常在诱发因素作用下痛风性关节炎急性发作,发作时表现主要为关节局部红肿热痛,有时疼痛呈进行性加重^[3]。近年来中医药在辨证论治基础上应用于急性痛风性关节炎患者取得良好疗效^[4-6]。故而,本研究旨在观察急性痛风性关节炎患者采用中西医结合治疗效果。及对炎症因子影响并探讨其机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合《2011 年欧洲抗风湿联盟痛风和高尿酸血症最新诊治指南》^[7] 中相关诊断标准;急性发病,且发病 48 h 内;年龄 24~75 岁;知情同意并签署知情同意书;获得本院医学伦理委员会审核通过。排除标准:系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎及类风湿关节炎等疾病所致的关节病变者;精神疾病者;合并痛风石和骨质破坏者;合并肺、肾、肝等功能严重异常者;哺乳期或者妊娠期妇女。

1.2 临床资料 选取本院于 2014 年 12 月至 2016 年 12 月期间门诊治疗的急性痛风性关节炎患者 98 例。按照随机数字表法分为观察组与对照组各 49 例。观察组男性 47 例,女性 2 例;年龄 24~73 岁,平均(50.48 \pm 4.78)岁;发作时间 3~46 h,平均(20.38 \pm 3.14) h。对照组男性 46 例,女性 3 例;年龄 25~75 岁,平均年龄(50.93 \pm 5.13)岁;发作时间 4~45 h,平均(19.84 \pm 3.26) h。两组临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者均嘱避免进食高、中等量嘌呤饮食,严格戒酒,每日饮水 2000 mL 以上。对照组:口服双氯芬酸钠缓释片每次 0.1 g,每日 2 次。观察组在口服双氯芬酸钠缓释片基础上结合中药汤:薏苡仁 30 g,萆薢 30 g,牛膝 20 g,苍术 20 g,赤芍 20 g,黄柏 20 g,茯苓 20 g,蒲公英 10 g,秦艽 10 g,茵陈 10 g,甘草 6 g。每日 1 剂,水煎取汁,每次 150 mL,每日 2 次温服。两组疗程均为 10 d。

1.4 疗效标准 完全缓解:患者红、热、肿、痛症状消

失,以及患者关节功能正常。部分缓解:患者红、热、肿、痛症状改善,以及患者关节功能明显改善。无效:患者红、热、肿、痛症状以及关节功能无改善。

1.5 观察指标 1)观察关节疼痛、关节肿胀、关节压痛评分两组治疗前后变化。(1)关节疼痛评分。采用视觉模拟量表(VAS)评分 0~10 分,评分越高疼痛越明显。(2)关节肿胀:0~3 分,其中以无肿胀为 0 分,患者皮肤纹理变浅且关节骨标志仍明显为 1 分,患者皮肤纹理基本消失且骨标志不明显为 2 分,患者明显肿胀且皮肤紧和骨标志消失为 3 分。(3)关节压痛:以无压痛为 0 分,以患者在关节边缘或触及韧带时重压有压痛为 1 分,以患者重压时称有压痛且皱眉表示不适为 2 分,以患者重压时称有压痛且退缩为 3 分。2)观察血清炎症因子两组治疗前后变化,分别于治疗前后抽取患者 3 mL 外周静脉血,以离心半径 15 cm,转速 3000 r/min,分离血清,置于-20 $^{\circ}$ C 条件下检测。3)观察两组不良反应情况。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验及 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果示观察组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	完全缓解	部分缓解	无效	总有效(%)
观察组	49	29	18	2	47(95.92) ^Δ
对照组	49	20	19	10	39(79.59)

与对照组比较, ^Δ $P < 0.05$ 。

2.2 两组关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分比较 见表 2。结果示关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分两组治疗后均降低($P < 0.05$);治疗后关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分观察组低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组炎症因子水平比较 见表 3。结果示血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平两组治疗后降低 ($P < 0.05$);血清 IL-1 β 和 TNF- α 水平观察组治疗后低于对照组($P < 0.05$)。

2.4 两组不良反应比较 对照组治疗期间出现 3 例

表2 两组关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	关节疼痛	关节肿胀	关节压痛
观察组 (n=49)	治疗前	7.94±1.68	2.04±0.49	2.13±0.57
	治疗后	0.41±0.12 [△]	0.37±0.08 [△]	0.40±0.12 [△]
对照组 (n=49)	治疗前	8.05±1.75	2.09±0.51	2.14±0.62
	治疗后	1.49±0.27 [*]	0.94±0.18 [*]	1.02±0.31 [*]

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

表3 两组炎症因子水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-1 β	TNF- α
观察组 (n=49)	治疗前	56.89±6.17	74.67±6.39
	治疗后	43.27±3.86 [△]	53.24±4.08 [△]
对照组 (n=49)	治疗前	57.15±5.83	75.13±6.57
	治疗后	50.45±4.23 [*]	65.78±5.23 [*]

皮疹、2例胃肠道反应, 不良反应发生率为10.20%; 观察组治疗期间出现1例皮疹、1例胃肠道反应, 不良反应发生率为4.08%。两组不良反应发生率差异无统计学意义(P>0.05)。

3 讨论

中医学认为痛风性关节炎属“痹症”“热痹”范畴, 认为多由于饮食失宜、嗜食肥甘厚腻, 湿热内生, 久而化热, 热蕴成毒, 下注关节, 经脉瘀滞; 或者由于禀赋不足, 正气亏虚, 从而使得卫外不固, 外感六淫之邪, 痹阻关节, 不通则痛, 进一步引起痛风^[8-12]。故而, 临床上应以祛湿化痰解毒为主要治法。本研究采用中药汤剂治疗, 方中薏苡仁健脾渗湿、止泻功效, 萆薢祛风除湿功效, 牛膝通经散瘀、活血通经、强筋健骨功效, 苍术燥湿健脾、祛风散寒功效, 赤芍清热凉血、活血散瘀功效, 黄柏清热燥湿、泻火解毒功效, 茯苓利水消肿功效, 蒲公英清热解毒、消肿散结功效, 秦艽祛风湿、舒筋络、清虚热功效, 茵陈清湿热、退黄疸, 甘草调和诸药。纵观全方, 可奏祛湿化痰解毒之功。本研究结果表明, 总有效率观察组高于对照组, 关节疼痛、关节肿胀及关节压痛评分观察组治疗后低于对照组, 说明中西医结合可提高疗效, 减轻患者关节疼痛、关节肿胀和关节压痛。

现代医学认为, 急性痛风性关节炎突出特点主要为大量微晶型尿酸钠盐沉积于结缔组织结构和尿酸血症, 致使滑膜内皮细胞活化, 使单核巨噬细胞渗出、黏附、吞噬尿酸盐微晶体以后, 产生免疫细胞因子, 诱发免疫反应, 从而致使关节红、热、肿、痛等急性炎症^[13]。其中IL-1 β 主要由单核巨噬细胞产生, 为一种调节炎症的始动因素, 能够促进粒细胞和巨噬细胞的活性, 刺激单核/巨噬细胞等合成TNF- α 与IL-6等表达, 增强炎性反应, 且能够诱导软骨细胞外基质降解,

进而致使关节功能障碍, 故而对急性痛风性关节炎的关节破坏尤为重要^[14]。TNF- α 在急性痛风性关节炎具有重要作用, 能够激活淋巴细胞和中性粒细胞, 增加血管内皮细胞通透性, 以及调节其他组织代谢活性且诱导其他细胞因子合成和释放^[15]。本研究结果表明, 血清IL-1 β 和TNF- α 水平观察组治疗后低于对照组, 说明中西医结合可降低血清IL-1 β 和TNF- α 水平。

综上所述, 中西医结合治疗急性痛风性关节炎患者临床疗效显著, 且可降低炎症因子血清CRP和TNF- α 水平, 具有重要研究意义。

参 考 文 献

- [1] 何清. 高尿酸血症和痛风的诊断与治疗: 高尿酸血症和痛风的病因与流行病学[J]. 中国临床医生, 2009, 37(1): 11-13.
- [2] 何清. 高尿酸血症和痛风的病因与流行病学[J]. 中国临床医生杂志, 2009, 37(1): 11-13.
- [3] 李迎春, 徐建华. 急性痛风性关节炎的发病机制及研究进展[J]. 安徽医学, 2013, 34(1): 96-98.
- [4] 张丽伟, 荆庆. 中西医结合治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(1): 44-45.
- [5] 谢广松. 中西医结合内服外敷治疗急性痛风性关节炎的临床疗效[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(23): 19-20.
- [6] 尹磊, 林丽雅, 李学峰. 急性痛风性关节炎中西医结合治疗研究进展[J]. 河北医药, 2017, 39(5): 751-756.
- [7] 王伟, 赵东宝. 2011年欧洲抗风湿联盟痛风和高尿酸血症最新诊治指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2012, 16(11): 781-782.
- [8] 周明倩, 李海昌, 温成平. 急性痛风性关节炎中西医结合治疗浅析[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 450-452.
- [9] 刘婷, 李玉姣. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎的疗效观察及护理[J]. 内蒙古中医药, 2015, 34(8): 70-71.
- [10] 张萍. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 中国实用医药, 2016, 11(18): 173-174.
- [11] 徐龙, 曹岐新. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎68例[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(3): 210-210.
- [12] 范海霞, 刘健, 黄传兵, 等. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(7): 987-989.
- [13] 徐晓辰, 丁焕发, 刘淑娟, 等. 血清IL-1 β 、IL-6、IL-18及TNF- α 水平在急性痛风性关节炎镇痛治疗不同时间动态变化的研究[J]. 中国医学创新, 2016, 13(24): 4-10.
- [14] 钱华春. 益肾蠲痹丸联合加味四妙散治疗急性痛风性关节炎的研究及对炎症因子的影响[J]. 全科医学临床与教育, 2016, 14(4): 443-445.
- [15] 徐莎婷, 荣誉, 吴杨, 等. 当归拈痛汤及其拆方对急性痛风性关节炎大鼠血尿酸值、IL-1 β 、TNF- α 、COX-2的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2013, 33(9): 44-47.

(收稿日期 2017-06-14)

凉膈散干预治疗对急性胰腺炎患者血清相关 miRNAs 水平的影响*

郑峰 陈波 汪易岚 叶宏伟[△]
(江苏省常熟市第一人民医院, 江苏 常熟 215500)

中图分类号: R576 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-2028-04
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.045

【摘要】目的 观察中医药经典汤剂凉膈散干预治疗对急性胰腺炎患者血清相关 miRNAs 水平的影响并探讨其机制。**方法** 连续性收录 2014 年 1 月至 2016 年 12 月本院重症医学科收治的中重症/重症急性胰腺炎 (MSAP/SAP) 患者共 46 例, 随机数字表法分为凉膈散组和对照组。两组患者分别于入组前和治疗后第 10 日检测 miR-216 和 miR-92 水平, 并进行 APACHE II 评分和 Ranson 评分, 评估病情危重程度。**结果** 在治疗后第 10 日, 两组患者血清 miR-216 和 miR-92 均明显下降 ($P < 0.05$), 凉膈散组患者 miR-216 和 miR-92 均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后凉膈散组患者 APACHE II 评分明显下降 ($P < 0.05$)。凉膈散组患者 APACHE II 评分和 Ranson 评分均明显低于对照组 ($P < 0.05$)。凉膈散干预治疗与 miR-216 和 miR-92 呈正相关。**结论** 凉膈散干预治疗可以明显降低 MSAP/SAP 血清 AP 相关 miR-216 和 miR-92 浓度, 改善患者临床预后。

【关键词】 急性胰腺炎 凉膈散 微小 RNA-216 微小 RNA-92

Effect of Intervention Treatment of Liangge Decoction on Serum Related miRNAs Levels in Patients with Acute Pancreatitis ZHENG Feng, CHEN Bo, WANG Yilan, et al. *The First people's Hospital of Changshou City, Jiangsu, Changshu 215500, China.*

【Abstract】Objective: To evaluate the effect of *Liangge Decoction* on serum pancreatitis related miRNA in patients with moderate/severe acute pancreatitis (MSAP/SAP). **Methods:** 46 patients with MSAP/SAP were enrolled in this study and divided into two groups equally and randomly: LGS group and the control group. The levels of miR-216 and miR-92 were measured on admission day (T0) and ten days after treatment (T1). APACHE II and Ranson score were used for disease assessment. **Results:** The contents of miR-216 and miR-92 in both LGS group and the control group were significantly reduced on T1. The levels of miR-216 in LGS group were lower than those in control group on T1 ($P < 0.05$). The levels of Δ miR-216 ($P < 0.05$) and Δ miR-92 ($P < 0.05$) in LGS group were higher than those in control group. The levels of APACHE II in LGS group were significantly decreased on T1 ($P < 0.05$). Both Δ APACHE II ($P < 0.05$) and Δ Ranson ($P < 0.05$) in LGS group were higher than those in the control group. Correlation analysis showed that *Liangge Decoction* treatment was positively associated with Δ miR-216 ($r = 0.688, P < 0.05$) and Δ miR-92 ($r = 0.613, P < 0.05$). Cox regression analysis suggested that *Liangge Decoction* might reduced the 28 day mortality in MSAP/SAP patients. **Conclusion:** *Liangge Decoction* may improve the prognosis of MSAP/SAP patients by reducing serum levels of miR-216 and miR-92 related to serum AP.

【Key words】 Acute pancreatitis; *Liangge Decoction*; miR-216; miR-92

随着我国经济的飞速发展, 人民群众生活水平和方式逐步改变, 急性胰腺炎 (AP) 的发病率逐年提高^[1]。根据严重程度不同, AP 可以分为轻症, 中重症 (MSAP) 和重症 (SAP)。MSAP 和 SAP 主要的区别为器官功能衰竭持续时间和严重程度的不同, 后两者是内科常见急危重症, 治疗方案类似, 均具有发病急剧, 病情复杂, 并发症高以及预后差等特点^[2]。荟萃分析证实早期

MSAP/SAP 更适合内科保守治疗, 包括液体复苏、器官功能维持、抗感染、营养支持以及中药治疗^[3]。凉膈散是我国经典的传统中药汤剂, 出自《太平惠民和剂局方》, 具有泻火解毒, 清上泄下功用, 主治上中焦邪郁生热证。研究发现凉膈散可以有效抑制脓毒症小鼠体内血小板的活化, 同时下调多种炎症因子, 具有明显的抗炎和改善凝血功能作用^[4]。本课题组前期发现在常规内科治疗的基础上, 加用凉膈散可明显缩短 MSAP/SAP 患者病程及治疗费用, 同时减少并发症的发生, 但是其中的机理尚未深入研究。微小 RNA (miRNA) 是一组内源性高度保守非编码单链 RNA, 由 20~22 个核糖

* 基金项目: 江苏省常熟市科技发展计划 (CS201510); 苏州市科教卫项目 (LCZX201319)

[△] 通信作者 (电子邮箱: yehongwei2016@sina.com)

核苷酸组成,调控上游基因表达和下游蛋白翻译过程,参与体内多种病理和生理反应^[5]。目前已有部分研究发现了数个 AP 相关 miRNAs^[6],而关于凉膈散对于这些 miRNAs 水平影响的报道极少。本研究选择 miR-216 和 miR-92 两个已报道的 AP 相关 miRNA 作为切入点^[6],综合分析46例 MSAP/SAP 患者经凉膈散治疗后上述两种 miRNA 的改变情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合2013年美国胃肠病学学会急性胰腺炎治疗指南中重度/重症胰腺炎(MSAP/SAP)的诊断标准^[7];年龄18~80岁;签署知情同意书。排除标准:伴有胃肠穿孔、肠梗阻、化脓性胆囊炎等及其他原因无法内科保守治疗,必须急诊外科手术患者;妊娠或哺乳期妇女;入组后3d内死亡,或治疗期间放弃治疗或转院造成临床数据不全者;严重休克,需大剂量血管活性药物患者;持续意识障碍患者;无法完成鼻饲或灌肠治疗的患者。

1.2 临床资料 本研究连续性收录2014年1月至2016年12月本院重症医学科收治的MSAP/SAP患者46例,按照随机数字表法分为凉膈散组和对照组各23例。凉膈散组男性13例,女性10例;平均年龄(48.2±8.5)岁;BMI(26.9±1.3) kg/m²;吸烟11例,饮酒8例;心率(110.1±9.1)次/min;平均动脉压(68.4±7.1) mmHg;氧合指数(205.5±22.6);血清肌酐(243.7±19.8) μmol/L,血清尿素氮(14.6±1.3) μmol/L,血乳酸(3.1±0.3) mmol/L;冠心病2例,高血压5例,糖尿病6例;诱发因素为胆源性11例,暴饮暴食7例,高脂血症3例,其他2例。对照组男性12例,女性11例;平均年龄(44.6±7.1)岁;BMI(25.8±1.7) kg/m²;吸烟10例,饮酒9例;心率(108.4±8.9)次/min;平均动脉压(70.1±5.2) mmHg;氧合指数(215.9±17.6);血清肌酐(231.8±24.5) μmol/L,血清尿素氮(13.3±1.2) μmol/L,血乳酸(2.8±0.2) mmol/L;冠心病3例,高血压4例,糖尿病5例;诱发因素为胆源性13例,暴饮暴食6例,高脂血症2例,其他2例。两组患者资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患者给予常规内科治疗,包括液体复苏、器官功能维持、抗感染、营养支持等,同时维持酸碱及水电解质平衡。治疗组在常规内科治疗的基础上加用凉膈散:连翘15g,栀子、竹叶、薄荷叶、黄芩各10g,大黄、玄明粉各9g,甘草6g。每日1剂,水煎取汁400mL,分成200mL各1份,1份行胃管注入,1份行保留灌肠,每日1次,疗程10d。

1.4 观察项目 1)miRNA检测。两组患者分别于入组前和治疗后第10日留取静脉血15mL左右,用于检测miR-216和miR-92。患者血液样本于4℃3000 r/min条件下离心30 min,留取上清液置于-80℃冰箱中冻

存待检。通过Trizol法提取血清总RNA,通过逆转录-聚合酶链反应合成相应miRNA的cDNA,并通过7600型(ABI公司)序列检测系统检测其含量。以U6作为内参,miR-16标准品建立标准曲线,计算血清miRNA的绝对含量。2)所有患者分别于入组时和治疗后第10天进行APACHE II评分和Ranson评分。

1.5 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料比较采用t检验,计数资料采用 χ^2 检验。通过Pearson和Spearman相关性分析比较凉膈散与不同miRNAs水平变化的相关性比较。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 AP 相关 miRNAs 水平和临床评分比较 见表1。在治疗后第10日,两组患者血清miR-216和miR-92均明显下降($P<0.05$),凉膈散组患者miR-216和miR-92均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗后凉膈散组患者APACHE II评分明显下降($P<0.05$)。凉膈散组患者APACHE II评分和Ranson评分均明显低于对照组($P<0.05$)。

表1 两组患者 AP 相关 miRNAs 水平和临床评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	miR-216(fm/L)	miR-92(fm/L)	APACHE II评分(分)	Ranson评分(分)
凉膈散组 (n=23)	治疗前	843.1±98.4	333.7±28.5	19.2±2.5	7.1±0.8
	治疗后	665.2±93.7 [△]	210.8±13.5 [△]	12.4±1.1 ^{*△}	5.1±0.5 [△]
对照组 (n=23)	治疗前	931.8±112.6	368.9±22.6	18.0±2.9	6.8±0.7
	治疗后	795.4±102.8 [*]	284.8±16.6 [*]	14.3±1.8 [*]	5.8±0.6 [*]

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

2.2 相关性分析 见表2。以相关系数 $r>0.6$ 为基准,Pearson和Spearman相关性分析提示凉膈散干预治疗与miR-216和miR-92水平呈正相关($P<0.05$)。

表2 凉膈散、miRNA 和临床评分三者相关性分析 (相关系数 r/P 值)

组别	ΔmiR-216	ΔmiR-92	ΔAPACHE II评分	ΔRanson评分
凉膈散	0.688/0.002	0.613/0.005	0.589/0.008	0.533/0.010
ΔmiR-216	-	0.129/0.044	0.544/0.009	0.508/0.013
ΔmiR-92	0.129/0.044	-	0.516/0.011	0.492/0.018

2.3 死亡风险评估 见表3。通过cox回归分析显示MSAP/SAP患者使用凉膈散治疗后,第7日、21日和28日死亡率分别减少2%、4%和10%,而第14日死亡率增加4%,但除了28d死亡率外,其他均未发现统计学差异($P>0.05$)。

3 讨论

目前的循证医学提示 AP 患者早期更适合内科保守治疗,包括液体复苏、抗感染、营养支持等,而中医药是内科治疗的重要组成部分。传统中医药汤剂可以明

表 3 凉膈散使用者和非使用者死亡风险比较

时间	风险比	置信区间	P 值
7 d	0.98	0.41~1.89	0.125
14 d	0.96	0.56~1.94	0.106
20 d	1.04	0.79~1.87	0.119
30 d	0.90	0.16~0.99	0.041

显提高内科治疗疗效,改善临床症状,减少死亡率。本课题组前期发现通过鼻饲和灌肠给药经典方剂凉膈散,可以明显改善患者临床症状,降低炎症指标并减少住院时间。本研究则进一步选择了 miR-216 和 miR-92 两种 AP 相关 miRNA 作为观察点,结果发现凉膈散干预治疗后可以明显降低血清 miR-216 和 miR-92 水平。

miRNA 是近十年来的研究热点,是一种内源性的非编码单链小分子 RNA,通过与靶点 mRNA 的 3' 非翻译区特异性的结合,形成静默复合物抑制靶点 mRNA 翻译或促进靶点 mRNA 的降解^[8]。在大鼠胰腺和人类胰腺标本中均已证实 miR-216 在胰腺组织中高特异性表达^[9-10]。在 AP 时胰腺组织损伤坏死,细胞内 miR-216 大量入血,导致循环中 miR-216 浓度升高^[11]。因此,血清 miR-216 水平是反映胰腺损伤的生物学标记物。本研究发现凉膈散组和对照组患者治疗 10 d 后 miR-216 水平均明显下降,而凉膈散组更加明显。体外实验发现 miR-216 作为胰腺特异性 miRNA,在胰腺受到损伤时可以沉默 PTEN 和 Smad7 基因的转录翻译,进而调控 PI3k/Akt 信号通路,上调转录生长因子 β 表达,参与 AP 病理生理学过程。因此,可以猜测凉膈散可能是通过调控 miR-216 表达,进而改善 PI3K/Akt 信号通路激活程度,进而改善 AP 患者临床预后。

miR-92 是本研究选择的另一个 AP 相关 miRNA,也是胰腺组织中高特异性表达的 miRNA^[12]。研究发现 miR-92 和 miR-17 之间可以形成群集结构,共同调控胰腺 β 细胞对于体内糖代谢的反馈和适应,调控胰岛素的合成和释放^[13]。本研究发现凉膈散组和对照组患者治疗 10 d 后 miR-92 水平均明显下降,而凉膈散组更加明显。动物实验发现,AP 时凋亡的胰腺细胞中 miR-92 水平明显高于正常胰腺细胞,提示 miR-92 可能参与胰腺细胞凋亡的病理过程。通过过表达和沉默 miR-92 进一步证实 miR-92 是 AP 时胰腺细胞凋亡的重要因子^[14]。而凉膈散也可能是通过抑制 miR-92 的表达进而减少胰腺细胞凋亡,进而改善患者临床症状和预后。

凉膈散作为传统中药经典方剂,主治上中焦邪郁生热证,即为现代医学中的重症胰腺炎等。目前对于凉膈散的临床疗效和药物机理研究甚少,主要是对凉膈散中的单味中药(连翘、黄芩、栀子、大黄和芒硝等)进

行研究。有学者通过大鼠 SAP 模型发现,连翘能显著降低核因子 κ B 的活性及肝脏组织中核因子 κ B 和 Foxp3 的 mRNA 表达,从而减轻 SAP 肝损伤的严重程度^[15]。研究证实黄芩对 SAP 大鼠肝损伤有预防和治疗作用,可以有效减轻肝、胰组织损伤程度^[16]。在去氧胆酸造成的 SAP 大鼠模型中可以观察到栀子苷能提高谷胱甘肽、超氧化物歧化酶的浓度,并且降低丙二醛含量,从而抑制氧化应激反应^[17]。大黄和芒硝是研究较多的治疗 SAP 的中药,临床研究发现大黄和芒硝均可显著改善 SAP 患者炎症指标和住院时间^[18]。中医传统辨证思维强调整体观念,上述研究均为凉膈散中的单味中药研究,缺乏对于凉膈散整体疗效和药理的研究。

综上所述,本课题组在前期工作的基础上,进一步研究发现传统中药汤剂凉膈散干预治疗可以明显降低 MSAP/SAP 血清 AP 相关 miR-216 和 miR-92 浓度,进而改善患者临床预后,其中的具体机制需要进一步实验研究证实。

参 考 文 献

- [1] 余贤恩. 急性胰腺炎流行病学及严重性预测评估研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015, 24(2): 234-237.
- [2] Kubiliun NM, Adams MA, Akshintala VS, et al. Evaluation of pharmacologic prevention of pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a systematic review[J]. Clinical Gastroenterology & Hepatology, 2015, 13(7): 1231.
- [3] 孙备, 苏维宏. 急性胰腺炎诊治的现状与进展[J]. 临床外科杂志, 2015, 23(2): 168-170.
- [4] 张静姝, 王勇强, 王兵, 等. 加味凉膈散对脂多糖刺激小鼠血小板活化标志物及炎症因子释放的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2015, 23(2): 133-137.
- [5] 裴颖皓. miRNA 在急性心肌梗死诊断中的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(4): 616-618.
- [6] Liu P, Xia L, Zhang WL, et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2014, 14(3): 159-166.
- [7] 钱安瑜, 张茂. 美国胃肠病学会急性胰腺炎临床处理指南(2013 版)[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(12): 1324-1325.
- [8] 吴金雁, 金士毛, 王小云, 等. 急性胰腺炎相关 microRNA 研究进展[J]. 国际消化病杂志, 2014, 21(6): 386-388.
- [9] Endo K, Weng H, Kito N, et al. MiR-216a and miR-216b as markers for acute phasid pancreatic injury [J]. Biomedical Research, 2013, 34(4): 179-188.
- [10] 傅冬阳, 黄元林, 陈建洪. miRNA 在急性胰腺炎诊断和评估病情严重程度的作用[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(14): 1398-1401.
- [11] Zhang XX, Deng LH, Chen WW, et al. Circulating microRNA 216 as a marker for the early identification of severe acute pancreatitis[J]. American Journal of the Medical Sciences, 2017, 29(2): 178-186.
- [12] Jun Yu, Ang Li, Seung-Mo Hong, Ralph H. Hruban, Michael

- Goggins. MicroRNA alterations of pancreatic intraepithelial neoplasms (PanINs)[J]. *Clinical Cancer Research*, 2011, 18(4):981.
- [13] Chen Y, Tian L, Wan S, et al. MicroRNA-17-92 cluster regulates pancreatic beta-cell proliferation and adaptation [J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2016, 437(C):213-223.
- [14] Yang J, Zeng Y. Identification of miRNA-mRNA crosstalk in pancreatic cancer by integrating transcriptome analysis [J]. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 2015, 19(5):825.
- [15] 范晓彬, 李文星, 陈炳合, 等. 连翘对重症急性胰腺炎大鼠肝组织中 NF- κ B 和 Foxp3 表达的影响[J]. *临床肝胆病杂志*, 2013, 29(7):503-507.
- [16] 金琦, 蔡天蕊, 黄朔, 等. 黄芩对急性重症胰腺炎大鼠肝损伤的预防及治疗作用研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(1):18-23.
- [17] 司立洲, 卓越. 栀子苷对大鼠急性胰腺炎胰腺组织 GSH、SOD 含量改变的研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2015, 29(8):1101-1102.
- [18] 苟宇. 重用生大黄和芒硝治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2016, 23(5):475-478.

(收稿日期 2017-04-26)

痰热清注射液雾化治疗支气管扩张急性发作的疗效观察

顾咸斌 吴吉锋 陈建建 李新爱 涂长英 罗来恒 曹祖清
(江西省南昌市中西医结合医院, 江西 南昌 330003)

中图分类号:R562.2*2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2031-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.046

【摘要】 目的 观察痰热清注射液治疗支气管扩张证急性发作临床症状改善情况。方法 将患者 90 例按随机单盲设计方法分为治疗组与对照组各 45 例, 两组皆用西医常规治疗, 对照组另用盐酸氨溴索雾化吸入治疗, 治疗组予以痰热清雾化吸入治疗; 两组疗程均为 7 d。比较两组治疗后痰液降钙素原(PCT)、肺功能(FEV1、FVC 及 PEF)、诱导痰 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标变化。结果 在临床疗效方面及痰液降钙素原(PCT)、肺功能(FEV1、FVC 及 PEF)、诱导痰 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等改善方面, 治疗组优于对照组($P < 0.05$), 治疗组临床有效率明显高于对照组。结论 痰热清注射液雾化吸入对治疗支气管扩张(痰热郁肺证)疗效显著, 具有较好的临床参考价值。

【关键词】 支气管扩张 急性发作 痰热清注射液 雾化吸入 痰热郁肺 中医治疗

支气管扩张症在形态上是指支气管管壁的增厚和支气管体积的扩张, 具有不可逆性, 临床多见慢性咳嗽, 咳吐大量脓痰和咯血^[1], 属于中医学“肺痈”“咳嗽”“咯血”等范畴, 后期亦可归属于“肺痿”“劳嗽”等病证^[2]。痰热郁肺证是支扩急性发作期最常见的证型。西医治疗通常在使用足够抗生素的基础上加用化痰药物(氨溴索等)治疗, 使痰液变稀薄易于排出, 但支扩是一种反复感染, 随着病情的发展及抗生素的频繁使用, 容易产生耐药菌, 治疗往往达不到理想效果^[3-4]。笔者在常规治疗下加用痰热清注射液雾化吸入治疗支扩急性发作(痰热郁肺证), 取得满意效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合实用内科学西医诊断标准^[5], 且经中医辨证符合痰热郁肺证^[6], 排除合并严重心肺功能不全者及精神病患者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 6 月到 2017 年 6 月南昌市中西医结合医院呼吸内科住院部支气管扩张患者

90 例, 按随机单盲设计方法分为两组。治疗组 45 例, 男性 31 例, 女性 14 例; 年龄 33~81 岁, 平均(53.27 \pm 1.62)岁; 病程 1.2~5.5 年, 平均病程(3.65 \pm 0.63)年; 急性加重(4.21 \pm 0.45) d。对照组 45 例, 男性 29 例, 女 16 例; 年龄 32~74 岁, 平均(52.23 \pm 2.18)岁; 病程 1.3~5.6 年, 平均(3.52 \pm 0.72)年; 急性加重(4.33 \pm 0.22) d。两组性别、年龄、病程等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 两组在治疗前先观测痰液降钙素原(PCT)、肺功能(FEV1、FVC 及 PEF)、诱导痰 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标并记录。两组均根据痰培养及药敏试验选择合适抗生素治疗及对症处理。对照组另予盐酸氨溴索注射液(上海勃林格翰药业有限公司生产)5 mL 加入 5 mL 0.9%氯化钠注射液雾化吸入, 早晚各 1 次。治疗组予以痰热清注射液(上海凯宝药业股份有限公司生产)5 mL 加入 5 mL 0.9%氯化钠注射液雾化吸入, 早晚各 1 次。两组疗程均为 7 d, 7 d

后观察两组血清痰液 PCT、肺功能 (FEV1、FVC 及 PEF)、诱导痰 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标变化。PCT 检测方法采用免疫荧光分析法。

1.4 观察指标 诱导痰收集、检测:收集前先用灭菌注射用水漱口,清除口腔及鼻腔异物,以减少标本污染;将 3%氯化钠溶液 10 mL 加入超声雾化装置中(欧姆龙 NE-C25S 医用雾化机),在固定的时间间隔内雾化吸入进行痰液诱导,收集诱导痰 2 mL;用 0.9%氯化钠注射液 10 mL 冲洗,清除唾液后,在收集的痰液标本中加入 2 mL 痰液消化酶,充分震荡、摇匀,并将其放置在 37 ℃水浴恒温器中 20 min,让其完全溶解,溶解后予 3000 r/min 离心 5 min (上海安亭/飞鸽牌 DL-5000B-Ⅱ 台式低速冷冻多管数显医用离心机),提取离心后诱导痰上清液 2 mL,再予低速离心(1000 r/min) 5 min,弃上清液,加入 40 μL 抗体(CD3⁺/CD4⁺/CD8⁺抗体),充分混匀后静置于室温避光处孵育 15 min,上机分析,CD3/CD4/CD8 三色荧光单克隆抗体由美国 BD 公司生产(生产批号:51947);流式细胞检测仪(型号:BDFACSCalibur)。

1.5 疗效标准 1) 临床症状疗效评定标准参照卫生部《中药新药临床研究指导原则》^[7]。显效:主要临床症状消失,体温正常,肺部啰音消失,胸部 X 线检查肺部病灶吸收,白细胞计数恢复正常。有效:主要临床症状减轻,肺部啰音好转,胸部 X 线检查肺部病灶未完全吸收,白细胞计数较前好转。无效:症状、体征及胸部 X 线检查、白细胞计数无改善或加重。2) PCT 结果评定标准。PCT 值分为 4 个等级分别为: <0.5 ng/mL、≥0.5 ng/mL、>2.0 ng/mL、≥10.0 ng/mL。≥0.5 ng/mL 即为阳性。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用率、构成比表示,比较用 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(%)
治疗组	45	16	17	12	33(73.33) [△]
对照组	45	12	18	15	30(66.67)

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 两组痰液 PCT 阳性率比较 见表 2。两组治疗后痰液 PCT 阳性率均有下降($P < 0.05$),而治疗组明显低于对照组($P < 0.05$)。

2.3 两组治疗前后肺功能状态指标比较 见表 3。两组治疗前肺功能状态指标差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组治疗后肺功能均有改善($P < 0.05$),治疗组

表 2 两组治疗前后痰液 PCT 阳性率比较(n)

组别	n	治疗前痰液 PCT(ng/mL)			治疗前 阳性率(%)	治疗后痰液 PCT(ng/mL)			治疗后 阳性率(%)
		≥0.5	>2.0	≥10.0		≥0.5	>2.0	≥10.0	
治疗组	45	24	13	8	100.00	3	2	0	11.11 [△]
对照组	45	25	12	8	100.00	9	5	0	31.11 [*]

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

表 3 两组治疗前后肺功能状态指标(FEV1、FVC 及 PEF)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FEV1(L)	FVC(L)	PEF(L/s)
治疗组	治疗前	1.10±0.12	1.65±0.11	2.81±0.24
(n=45)	治疗后	1.98±0.23 ^{*△}	2.39±0.25 ^{*△}	4.27±0.33 ^{*△}
对照组	治疗前	1.09±0.13	1.64±0.12	2.83±0.22
(n=45)	治疗后	1.49±0.14 [*]	1.87±0.18 [*]	3.73±0.25 [*]

改善明显优于对照组($P < 0.05$)。

2.4 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较 见表 4。治疗前两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均有改善,CD8⁺均有下降($P < 0.05$);治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺改善明显优于对照组($P < 0.05$)。

表 4 两组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	59.93±4.58	23.98±6.32	27.29±9.82	1.42±0.73
(n=45)	治疗后	65.21±6.13 ^{*△}	30.52±5.27 [△]	18.54±5.88 ^{*△}	2.95±0.57 ^{*△}
对照组	治疗前	60.29±4.23	24.22±5.38	27.84±9.15	1.51±0.67
(n=45)	治疗后	61.12±5.68 [*]	27.10±4.74 [*]	22.54±7.88 [*]	2.17±0.58 [*]

3 讨论

临床上支扩患者急性发作期以痰热郁肺证多见,临床表现为咳嗽,咯大量脓痰,咳嗽气息粗促,或喉中有痰声,痰多质黏厚或稠黄等,故笔者选取痰热郁肺型支扩患者具有一定的代表性。既往中医药在治疗支气管扩张方面做了大量的工作,具有了一定的特色和优势,但是传统注射或口服的给药方式对支气管扩张的治疗存在一定局限性。尚且缺少中医药雾化吸入在对支气管扩张痰液排出、气道保护等方面的系统研究,故本课题通过对雾化吸入痰热清注射液治疗前后痰液降钙素原、肺功能、诱导痰 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标的变化,来说明本方法可能通过对多种细菌的抑制和杀灭作用,扩张毛细血管、促进外周白细胞的吞噬作用,促进免疫球蛋白的形成,从而提高机体免疫力的功能。

痰热清注射液包括黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘提取物,方中黄芩有清热燥湿功能,能散肺中湿郁而透肺中之郁热、郁火,熊胆粉、山羊角除了助黄芩清热之外,主要有化痰、解痉镇痛之功效,对于支扩患者

咳嗽胸满闷、胸痛、咳而上气尤为适用,金银花、连翘助上药加强化痰燥湿之功效,银翘更有清热散结之功效。从中医病机上讲,支扩痰热郁肺证有气郁痰结于肺中,银花、连翘散气分之痰结功效显著^[8]。从西医病理上看,支扩是由于支气管不可逆的扩张和管壁的增厚,银花、连翘具有化痰散结之功效,能使气道内的痰浊易于消散,畅通气道,有助于痰液的排出,进而能够减缓支气管扩张的进一步发展,诸药共奏清热燥湿,化痰散结之功效^[9]。现代药理研究证实,方中黄芩、金银花、连翘等提取物具对多种细菌有杀灭及抑制作用,能抗氧化,有解热、镇痛等功效,并能提高机体免疫力^[10-11]。

PCT是临床用于诊断感染性疾病的敏感性生化指标,健康人PCT<0.05 ng/mL,当PCT≥0.5 ng/mL时提示细菌感染,尤其是化脓性炎症^[12];现代研究发现PCT水平与疾病感染程度呈正相关,它的指标变化有助于指导治疗和判断预后^[13],本次研究结果发现治疗组PCT下降程度较对照组更显著,具有统计学意义,说明本方法对多种细菌具有杀灭及抑制作用。

免疫过程中CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺是由T淋巴细胞分化而来,CD8⁺可直接杀灭并消除靶细胞,其计数下降,可反映细菌、病毒等病原微生物的侵袭性得到控制^[14],CD3⁺、CD4⁺的数量能反映外周血T淋巴细胞数,而T细胞可以分泌细胞因子,调节或者协助免疫反应,CD4⁺/CD8⁺也间接反映机体免疫力的强弱,即免疫调节指数^[15]。本研究通过检测诱导痰CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等计数,以了解痰热清注射液雾化吸入治疗对支气管扩张患者气道局部免疫情况,结果发现CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺显著改善,CD8⁺较治疗后显著下降,表明本方法能显著改善气道局部免疫功能。

痰热清注射液雾化吸入治疗支气管扩张(痰热郁肺证),使药物的有效成分迅速吸收,经由呼吸道直达病所,且雾化过程中融合氧气的吸入,能有效改善患者的呼吸功能及缓解郁热过盛产生的气闭和气短。且雾化水汽分子小,人体易吸收,产生效应快,作用面积广,疗效迅速稳定,能较快的改善患者临床症状,整体疗程短,治疗费用低。将中医辨证论治与雾化装置对支气管扩张的研究相结合,操作简单,患者更容易接受,同时

体现出中医药治疗的特色。本研究结果表明,痰热清注射液雾化吸入从痰液PCT、肺功能(FEV1、FVC及PEF)、诱导痰CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺等指标改善方面表明此疗法在对支气管扩张(痰热郁肺型)的治疗上具有肯定、显著的疗效,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 陈灏株,林果.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:1712-1713.
- [2] 何梦甜.自拟清肺化痰汤治疗支气管扩张症(痰热壅肺型)的临床观察[D].武汉:湖北中医药大学,2013.
- [3] 欧阳莉,王利民,孙勇,等.痰热清注射液辅治支气管扩张76例观察[J].实用中医药杂志,2012,28(8):662.
- [4] 陈长会,许丹.痰热清注射液治疗儿童急性呼吸道感染临床体会[J].中国中医急症,2009,18(11):1880.
- [5] 陈灏株,林果.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013:1712-1713.
- [6] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国中医药出版社,2012:2.
- [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:中医药科技出版社,2002.
- [8] 王琴,潘静.痰热清注射液的药理作用和临床应用[J].华北国防医药,2010,22(1):41-42.
- [9] 刘春鹏.痰热清注射液的药物分析及临床应用[J].中医临床杂志,2013,25(1):8-9.
- [10] 王雅芳,李婷,唐正海,等.中药黄芩的化学成分及药理研究进展[J].中华中医药学刊,2015,33(1):206-211.
- [11] 辛文好,宋俊科,何国荣,等.黄芩素和黄芩苷的药理作用及机制研究进展[J].中国新药杂志,2013,22(6):647-653.
- [12] Suberviola B, Castellanos-Ortega A, González-Castro A, et al. Prognostic value of procalcitonin, C-reactive protein and leukocytes in septic shock [J]. Med Intensiva, 2012, 36(3):177-184.
- [13] 孙萍,王东强,刘伟,等.脓毒症患者白细胞计数及血清降钙素原和C反应蛋白的动态变化[J].中华危重病急救医学,2014,26(7):516-518.
- [14] 胡旭,刘红霞,段金霞.老年患者上呼吸道感染病原菌与药敏结果分析[J].中华医院感染学杂志,2014,16:3925-3927.
- [15] 庄玉梅,张青.头孢克肟颗粒治疗老年急性细菌性上呼吸道感染72例疗效观察[J].山东医药,2010,50(11):30.

(收稿日期 2017-08-01)

电针联合早期活动在 ICU 有创机械通气患者早期肺康复中的疗效观察*

耿艳霞 陈 栋 蒋 华 刘志敏 张海东 王 醒[△]

(南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

中图分类号: R245.9⁺7 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2034-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.047

【摘要】目的 观察电针联合早期活动对重症医学科(ICU)中有创机械通气患者预后的影响。**方法** 将患者 51 例按随机数字表法分为对照组 25 例与观察组 26 例, 观察组患者每日进行 2 次电针及床上/床旁活动, 活动时间和强度根据患者病情调整, 早期活动包括被动全范围关节活动、被动/主动足蹬式下肢活动锻炼、床旁坐位、床旁站立和床旁行走。比较两组患者的首次床旁坐位时间、机械通气时间、ICU 住院时间、住院病死率、出 ICU 时握力和 Barthel 指数。**结果** 两组患者住院病死率差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组首次床旁坐位时间、机械通气时间、ICU 住院时间均明显短于对照组($P<0.05$), 观察组患者出 ICU 时握力和 Barthel 指数明显高于对照组($P<0.05$), 电针及早期活动施行期间未发生严重不良事件。**结论** 机械通气患者在 ICU 住院期间进行早期肺康复安全可行, 可明显改善患者预后。

【关键词】 肺康复 电针 早期活动 有创机械通气

Clinical Study of Electroacupuncture Combined with Early Activity in Early Lung Rehabilitation in Intubated ICU Patients GENG Yanxia, CHEN Dong, JIANG Hua, et al. *Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Jiangsu, Nanjing 210029, China.*

【Abstract】Objective: To investigate the effects of electroacupuncture combined with early activity on the prognosis of patients with invasive mechanical ventilation in intensive care unit (ICU). **Methods:** 51 patients were randomly divided into the control group (25 cases) and the observation group (26 cases). Patients in the observation group were given electroacupuncture and bed or bedside activities twice per day. The activity time and intensity were adjusted according to the patients' condition. Early activities included passive full-range joint activity, passive or active pedal movement, bedside sitting, bedside standing and bedside walking. Days out of bed for the first time, mechanical ventilation time, ICU hospitalization time, hospital mortality, grip strength, and Barthel index were compared between two groups. **Results:** There was no significant difference in the hospital mortality between two groups. The first out of bed time, mechanical ventilation time and ICU stay time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). In the observation group, grip strength and Barthel index were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There were no serious adverse events during electroacupuncture and early activity. **Conclusion:** It's safe and feasible for patients with mechanical ventilation to carry out early lung rehabilitation during ICU hospitalization, which can significantly improve the prognosis of patients.

【Key words】 Lung rehabilitation; Electroacupuncture; Early activity; Invasive mechanical ventilation

ICU 危重症后的康复是缓慢而艰难的, 多数患者尤其是呼吸衰竭有创机械通气的患者, 即便出院后仍存在肌无力和功能受损, 其可能原因有长时间呼吸机应用及制动导致的呼吸机依赖、气道损伤、呼吸机相关性肺炎(VAP)、呼吸机废用性肌萎缩等多种并发症, 导致撤机困难或延迟撤机, 严重影响患者康复, 成为有创机械通气的临床难点之一^[1]。因此, 危重症后的早期康

复尤其是肺康复极其重要。国内外多项研究表明, 对 ICU 机械通气患者实施早期躯体活动是安全可行的^[2]。本研究运用床上足蹬式锻炼器, 设计了从少量到复杂、从床上到离床、从被动到主动的早期序贯活动方案。同时, 笔者前期研究表明, 电针刺激可防止脓毒症/MODS 机械通气患者肌肉萎缩及肌无力的发生, 对肌肉恢复和再生方面具有较好的疗效^[3]。基于以上背景, 本研究尝试通过电针联合早期康复活动的中西医结合手段实现有创机械通气患者在 ICU 中的早期肺康复, 从而缩短机械通气时间并减少机械通气相关并发症, 提高患者出院时生活自理能力, 为患者及其家庭减少疾病负

* 基金项目: 江苏省自然科学基金(BK20151044); 江苏省中医院课题(Y17013)

[△] 通信作者(电子邮箱: wangxing1964@163.com)

担。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:年龄 ≥ 18 岁,性别不限;呼吸衰竭需要有创机械通气且接受机械通气 48 h 内;预计存活时间大于 7 d, 预计 ICU 滞留时间大于 3 d;知情同意, 自愿受试, 镇静或无意识患者由近亲属签署知情同意。排除标准:孕妇;安装临时或永久起搏器患者;精神障碍或情绪激动, 不能配合者;明确的神经肌肉疾病, 如重症肌无力、格林-巴利综合征、肌萎缩侧索硬化等, 或入 ICU 前已无法运动 5 d 以上者;妨碍骑行运动的疾病, 如腿、骨盆或腰椎的外伤或手术, 腹部开放伤口, 极度肥胖(体质量指数 $\geq 35 \text{ kg/m}^2$), 严重褥疮或静脉溃疡者。

1.2 临床资料 初选 2016 年 1 至 12 月在本院重症医学科行机械通气的患者 56 例, 后脱落 5 例, 最终入选 51 例。按随机数字表法分为两组, 其中对照组 25 例, 男性 15 例, 女性 10 例;平均年龄(65.9 ± 14.7)岁; Barthel 指数评分(5.2 ± 4.9)分;急性生理与慢性健康(APACHE II)评分(20.0 ± 4.6)分;入院诊断为 ARDS 7 例, COPD 急性发作 3 例, 吸入性肺炎 4 例, 脓毒症 5 例;心肺复苏术后 2 例, 出血 2 例, 其他 2 例。观察组 26 例, 男性 18 例, 女性 8 例;平均年龄(69.0 ± 13.0)岁; Barthel 指数评分(7.5 ± 5.7)分; APACHE II 评分(20.1 ± 4.9)分;入院诊断为 ARDS 8 例, COPD 急性发作 3 例, 吸入性肺炎 3 例, 脓毒症 6 例, 心肺复苏术后 3 例, 出血 1 例, 其他 2 例。两组患者临床资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.3 方法 1) 人员培训。科室成立早期活动康复训练小组, 成员 11 人, 包括病区护士长 1 名, ICU 医生 3 名(包括主任医师 1 名, 副主任医师 1 名, 管床医师 1 名), ICU 护士 4 名(管床护士 2 名, 责任护士 1 名, 呼吸治疗师 1 名), 康复治疗师 1 名, 护工 2 名。其中管床医师与管床护士随床位变动而变动, 其余人员自研究开始不再变动, 研究者对全科室医护人员进行宣教, 并按照早期活动方案对诊疗小组成员进行相关知识及技能培训, 确保理念一致、方法统一。2) 治疗方案。对照组患者给予机械通气常规治疗护理。包括(1)严密的病情观察:严密监测患者呼吸、脉搏、血压、血氧饱和度等参数变化, 根据各参数指标评估患者呼吸衰竭改善程度, 及时调节机械通气参数, 每日评估撤机可能。(2)一般气道护理:气道湿化, 卧电动翻身气垫床, 床头抬高 30° 以上, 协助患者每 2 小时翻身拍背 1 次, 定时吸痰, 严格执行洗手制度, 预防感染发生。(3)尽量减少镇静剂使用, 镇静患者每日唤醒, 条件许可时鼓励患者床上自主活动。(4)振动排痰机穴位排痰:取心腧、肺腧、膈腧, 使用 YS8002 多频振动治疗仪, 每日治疗 2 次, 每

次治疗 20 min, 治疗后 5~10 min 吸痰。(5)气压泵治疗:双下肢气压泵治疗 15 min, 每日 1 次, 有下肢深静脉血栓者禁用。(6)心理护理:向患者解释机械通气治疗的必要性和重要性, 增加患者信心, 取得患者的积极配合。(7)其他治疗:积极治疗原发病, 抗感染, 化痰解痉, 消化道溃疡的预防, 脏器功能维护, 维持电解质平衡, 适度控制血糖, 尽量肠内营养支持等。观察组患者在对照组处理的基础上, 给予电针治疗和早期活动。(1)电针治疗:患者仰卧位, 取双侧上肢肩髃穴、曲池穴, 双侧下肢髌关穴、足三里穴, 双侧中府及膻中。患者侧卧位, 取双侧肺腧、心腧、膈腧、肾腧, 其中肺腧、心腧、膈腧针刺时, 注意斜向脊柱方向。各穴位采用 0.3 mm \times 40 mm 一次性无菌针灸针针刺, 留针 30 min, 同侧曲池及足三里穴位进针得气后接电针治疗仪, 选用断续波, 每日电针两次。若病情/体位不允许, 背俞穴针刺可延迟至可行时。(2)早期活动及康复:每日由诊疗小组内 3 名医生和 2 名护士共同评估运动耐受力, 确定患者的运动量, 根据活动预期分为 5 级^[4]。①无意识或镇静患者:由康复治疗师实施被动全范围关节活动, 上下肢每个关节左右屈伸至少重复 5 次, 每日 3 次, 若病情或体位不允许, 肩关节和髋关节的伸展活动可延迟至可行时。②清醒患者:在①级活动基础上, 逐步抬高床头至 65° 以上, 床上应用足蹬式下肢活动锻炼器进行被动下肢功能锻炼, 每次 10~20 min, 每日 2 次。③能举臂的清醒患者:当患者能做举臂动作时, 进行主动下肢功能锻炼, 每次 10~20 min, 每日 2 次, 同时由家属及专科护士协助床边坐位 10~20 min, 每日 2 次。④能抬腿的清醒患者:当患者能做抬腿动作时, 在③级活动基础上, 由家属及专科护士协助患者床边站立或离床坐在椅子上, 每日 20 min。⑤能行走的清醒患者:在④级基础上, 由家属及专科护士协助行走 5~10 min。实施过程中, 至少有 2 名护士、1 名医师在旁陪同, 注意固定好气管插管及其他各种管道, 防止意外脱出。床边坐位时患者双手抱胸, 双肘支撑于床旁桌上, 肘下及脚下垫软枕, 注意保暖^[5]。患者如出现下列不稳定状态, 则暂停康复活动, 次日给予再次评估:(1)生命体征波动显著:SBP 低于 90 mmHg 或高于 180 mmHg, 心率小于 50 次/min 或大于 130 次/min, 呼吸频率小于 6 次/min 或大于 40 次/min, 或新出现的心律失常。(2)出现明显人机对抗, 或 SpO₂ 明显降低。(3)患者感到痛苦、易激惹, 或通过手势、表情等表示不舒适的。

1.4 观察指标 治疗起点为气管插管或入 ICU 时, 治疗终点为转出 ICU 时。1) 观察两组患者机械通气时间、ICU 滞留时间、首次离床时间、住院病死率。2) 出 ICU 时日常生活活动能力:Barthel 指数评分; 出 ICU 时握力测试:采用握力测量器, 患者按左右手分别测 3 次最大握力, 取平均值。3) 观察并记录呼吸机相关性肺

炎(VAP)、深静脉血栓形成、压疮等并发症;观察晕针、断针、气胸等电针相关不良事件,以及意外拔管,营养管、尿管、引流管、动静脉置管等管道脱落,跪倒/跌倒,关节脱位,骨折等早期活动相关不良事件。

1.5 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者机械通气时间、ICU住院时间、首次床旁坐位时间、出ICU时握力及Barthel指数比较 与对照组相比较,观察组患者出ICU时握力及Barthel指数明显增高($P<0.05$),其机械通气时间、ICU住院时间及首次床旁坐位时间明显缩短($P<0.05$)。见表1。两组患者VAP发生率、深静脉血栓发生率、病死率无明显差异($P>0.05$),观察组患者压疮发生率明显低于对照组($P<0.05$)。见表2。

表1 两组患者机械通气时间、ICU住院时间、首次床旁坐位时间、出ICU时握力及Barthel指数比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	机械通气时间(d)	ICU住院时间(d)	首次床旁坐位时间(d)	出ICU握力(kg)	出ICU Barthel指数
观察组	26	7.46 \pm 2.75 ^A	9.65 \pm 2.77 ^A	4.65 \pm 1.47 ^A	18.50 \pm 5.02 ^A	35.19 \pm 5.38 ^A
对照组	25	9.65 \pm 3.01	13.08 \pm 3.50	11.52 \pm 3.55	15.08 \pm 4.28	31.60 \pm 6.57

与对照组比较,^A $P<0.05$ 。下同。

表2 两组VAP、深静脉血栓、压疮发生率及病死率比较 $n(\%)$

组别	n	VAP	深静脉血栓	压疮	病死率
观察组	26	4(15.38)	1(3.85)	2(7.69) ^A	3(11.54)
对照组	25	8(32.00)	3(12.00)	8(32.00)	4(16.00)

2.2 不良反应 在观察组26例患者中,未发生断针、气胸、重要管道脱出、骨折等严重不良事件。有1例胃管脱出,1例患者出现体位性低血压,平卧后症状缓解。

3 讨论

随着重症医学的发展,危重症患者的病死率显著下降,生存患者的功能状态和生存质量逐渐成为医护人员关注的焦点。事实上,这类患者的康复是缓慢而艰难的,其面对的最大问题是神经肌肉功能失调和神经心理障碍^[6]。以往医务人员更多关注的是机械通气重症患者的临床救治,采用制动及使用镇静剂等,使得机械通气顺利实施,事实上,随着机械通气时间的延长,神经肌肉的恢复也延迟了,且恢复不全。研究显示,这些患者出院后存在功能受限的比例高达65%^[7]。Herridge等在对ARDS存活患者的队列研究中发现,肌无力和功能受损在第1年很常见,即便到出院后5年,躯体功能障碍的康复也不完全;5年评估时,6 min

行走测试结果仅达到预计值的70%^[8]。

机械通气患者长期制动会导致肌肉蛋白合成减少及肌肉分解增加,影响神经及肌肉的营养供应,引起呼吸机废用性肌萎缩,是产生呼吸机依赖导致撤机困难或延迟撤机的主要原因之一。根据其肌无力表现,应归属于中医“痿证”的范畴,指肢体筋脉迟缓,软弱无力,不能随意运动,或伴有肌肉萎缩的一种病证。《素问·痿证》指出其主要病机是“肺热叶焦”,肺燥不能输精于五脏,因而五体失养,肢体痿软。针刺治疗是治疗痿证的重要方法,既往研究表明,肌肉电刺激及电针刺能提高严重脓毒症机械通气患者的肌力,防止肌肉萎缩及肌无力^[3,9]。本项目根据“治痿独取阳明”的原则,取四肢肩髃穴、曲池穴、髀关穴、足三里穴,肺俞、中府俞募配穴补肺理气,膻中、心俞、膈俞行气活血,肾俞补肾纳气。同时联合肺康复方法,进行早期运动训练,包括康复治疗师及通过足蹬式锻炼器实施的主动或被动的关节活动锻炼。足蹬式锻炼器是卧床患者早期活动的有效手段,可以为没有足够意识配合的患者提供被动运动练习,为有脚踏能力的患者提供有阻力的运动练习。相关研究也发现,接受踏车训练的患者脱离病床更快,住院时间更短,出院时肌力增强,身体机能改善,远期康复也更好^[10]。目前很少有ICU能真正对机械通气患者实施早期康复计划^[11-12],其最大阻碍在于缺乏多学科的团队合作。本案创新性地引入了电针中医治疗手段,在ICU特殊的治疗环境中,开展以床上及床边活动为主的西医康复计划,通过综合性手段早期干预,缩短了危重症机械通气患者的机械通气时间,减少了呼吸机相关并发症,提高了患者出院时生活自理能力,这与类似的研究结果是一致的^[13-15]。

本项目的关键和难点在于患者每日活动程度和运动量的确定,ICU中重症患者每日的治疗项目繁多,如CRRT治疗、各项穿刺置管等,以维护重要脏器功能,康复活动的实施须在重要治疗间期、且生命体征相对稳定的前提下进行。即使项目组成员已经对早期康复活动的原则达成了共识(如较低剂量血管活性药物的使用不再是运动训练的禁忌),各医师仍可能就每日活动的时机、程度、强度等存在分歧。故康复活动的进阶须由研究小组中3名医师一致同意后方可进行,以保证安全。本研究结果表明,机械通气患者早期活动是安全可行的,未发生严重的不良反应。电针联合早期活动能够实现ICU中有创机械通气患者的早期肺康复,对危重症后患者早日回归社会、为患者家庭及社会减少疾病负担具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Sellares J, Ferrer M, Cano E. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(5): 775-784.

- [2] Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al. Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients[J]. Crit Care Med, 2007, 35(1): 139-145.
- [3] 杨挺伟, 王醒, 戴林峰, 等. 电针刺激对脓毒症/多器官功能障碍综合征机械通气患者肌无力的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(11): 2025-2027.
- [4] Morris PE, Goad A, Thompson C, et al. Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure[J]. Crit Care Med, 2008, 36(8): 2238-2243.
- [5] 黄海燕, 王小芳, 罗健, 等. ICU机械通气患者早期四级康复训练效果[J]. 护理学杂志, 2016, 31(15): 1-5.
- [6] Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2011, 364: 1293-1304.
- [7] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2009, 373: 1874-1882.
- [8] Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2003, 348: 683-693.
- [9] 蒋华, 周江, 鲁俊, 等. 肌肉电刺激对严重脓毒症机械通气患者肌无力的影响[J]. 现代医学, 2012, 40(6): 657-660.
- [10] Kress JP, and Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness[J]. N Engl J Med, 2014, 370(17): 1626-1635.
- [11] Hedgin KE, Nordon -Craft A, McFann KK, et al. Physical therapy utilization in intensive care units: Results from a national survey[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 561-568.
- [12] 周兴强, 徐治波, 李汶静, 等. 早期肺康复训练对有创机械通气重症肺炎患者的影响[J]. 遵义医学院学报, 2016, 39(5): 503-507.
- [13] 董泽华, 于帮旭, 孙运波, 等. 早期康复训练对机械通气的患者的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22(10): 1153-1156.
- [14] Sosnowski K, Lin F, Mitchell ML, et al. Early rehabilitation in the intensive care unit: an integrative literature review [J]. Aust Crit Care, 2015, 28(4): 216-225.
- [15] Gruther W, Pieber K, Steiner I, et al. Can early rehabilitation on the general ward after an intensive care unit stay reduce hospital length of stay in survivors of critical illness: a randomized controlled trial [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2017, 96(9): 607-615.

(收稿日期 2017-04-14)

三拗青金汤联合雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎临床观察

林华仙 何晓燕

(浙江省常山县人民医院, 浙江 常山 324200)

中图分类号: R725.6 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2037-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.048

【摘要】目的 观察三拗青金汤联合雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎疗效及对肺通气功能、炎性细胞因子的影响并探讨其机制。**方法** 研究小儿急性毛细支气管炎患儿共 100 例,按随机数字表法分为对照组与观察组各 50 例,分别采用雾化吸入单用和在此基础上加三拗青金汤辅助治疗;比较两组患儿临床疗效,治疗前后中医证候积分、肺通气功能指标、炎性细胞因子及不良反应发生率等。**结果** 观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患儿治疗后泛吐痰涎、喘憋气促、咳嗽、咽赤口干及烦躁发热评分均显著低于对照组($P < 0.05$);观察组患儿治疗后 FVC、FEV1 及 FEV1/FVC 水平均显著高于对照组($P < 0.05$);观察组患儿治疗后 TNF- α 、IL-4 及 IL-8 水平较显著低于对照组($P < 0.05$);同时两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 三拗青金汤联合雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎可显著缓解相关症状体征,提高肺部通气功能,降低全身炎症反应水平,且未增加不良反应发生风险。

【关键词】 小儿急性毛细支气管炎 中医药 肺通气功能 炎性细胞因子

小儿急性毛细支气管炎好发于 2 岁以内婴幼儿^[1];患儿起病急骤,可在短时间内出现咳嗽、喘憋及低氧血症,如未进行及时治疗可诱发呼吸衰竭及心力衰竭,严重威胁生命安全^[2]。目前西医治疗小儿急性毛细支气管炎并无特效治疗手段,多采用降低气道阻塞程度、提高肺部通气功能等对症干预,但存在总体症状缓解效

果一般,长期应用疗效下降及不良反应明显等问题^[3]。近年来相关实验及临床研究证实,以中药方剂为代表的中医药疗法用于小儿急性毛细支气管炎治疗较单纯西医疗法更有助于控制病情进展和改善远期预后^[4]。本研究采用雾化吸入单用和在此基础上加三拗青金汤辅助治疗,观察三拗青金汤联合雾化吸入治疗小儿急

性毛细支气管炎的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 符合《儿科学》西医诊断标准^[5]和《中医呼吸病学》风寒闭肺-肺炎喘嗽中医诊断标准^[6], 年龄 ≤ 24 个月, 方案经医院伦理委员会批准, 患儿家长签署知情同意书; 同时排除入组前 8 周应用研究相关药物, 支气管异物, 支气管扩张, 结核, 先天性心脏病, 肝肾功能障碍、免疫系统疾病及临床资料不全者。

1.2 临床资料 选取我院 2016 年 3 月至 2017 年 3 月收治小儿急性毛细支气管炎患儿共 100 例, 入选患儿随机分为对照组和观察组各 50 例。对照组患儿中男性 28 例, 女性 22 例; 年龄 2~21 个月, 平均年龄(8.78 \pm 1.23)个月; 病程 2~9 d, 平均病程(5.19 \pm 1.40) d。观察组患儿中男性 26 例, 女性 24 例; 年龄 2~22 个月, 平均年龄(8.91 \pm 1.27)个月; 病程 2~10 d, 平均病程(5.33 \pm 1.46) d。两组资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组患儿给予雾化吸入单用治疗, 包括硫酸沙丁胺醇(鲁南贝特制药有限公司生产, 国药准字 H20060409)200 μ g/次, 每日 3 次; 布地奈德(瑞典 Astra Zeneca AB 生产, 注册证号: H20080249)100 μ g/次, 每日 2 次。观察组患儿在对照组基础上加用三拗青金汤: 麻黄 3 g, 杏仁 6 g, 甘草 3 g, 桔梗 10 g, 青蒿 10 g, 金银花 10 g。加水 200 mL 煎至 100 mL, 早晚分服, 每日 1 剂。两组患儿治疗时间均为 1 周。

1.4 观察指标 1) 中医证候积分^[6]指标包括泛吐痰涎、喘憋气促、咳嗽、咽赤口干及烦躁发热, 每项分值 0~6 分, 分值越高提示病情越严重。2) 肺通气功能指标 FVC、FEV1 及 FEV1/FVC, 检测仪器采用上海欧启 MSA-70 型全自动肺功能检测仪。3) 炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-4(IL-4)及白细胞介素-8(IL-8), 检测仪器采用瑞士罗氏生产 Cobas C312 型全自动生化分析仪。4) 记录患者治疗过程中消化道不适、嗜睡及皮肤瘙痒发生例数, 计算百分比。

1.5 疗效标准 参照文献^[7]拟定。显效: 相关症状体征明显减轻, 中医证候积分减分率 $>70\%$ 。有效: 相关症状体征减轻, 中医证候积分减分率为 40%~70%。无效: 未达上述标准。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验, 以百分比(%)表示。 $P<0.05$ 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。观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。观察组患儿治疗后泛吐痰涎、喘憋气促、咳嗽、咽赤口干及

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	25	22	3	47(94.00) [△]
对照组	50	17	20	13	37(74.00)

与对照组比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	泛吐痰涎	喘憋气促	咳嗽	咽赤口干	烦躁发热
观察组	治疗前	3.90 \pm 0.82	3.84 \pm 0.63	3.89 \pm 0.67	4.00 \pm 0.70	3.93 \pm 0.84
	($n=50$) 治疗后	0.73 \pm 0.17 ^{*△}	0.70 \pm 0.18 ^{*△}	0.67 \pm 0.10 ^{*△}	0.77 \pm 0.16 ^{*△}	0.68 \pm 0.11 ^{*△}
对照组	治疗前	3.96 \pm 0.84	3.89 \pm 0.66	3.95 \pm 0.70	4.06 \pm 0.72	3.99 \pm 0.89
	($n=50$) 治疗后	1.39 \pm 0.30 [*]	1.26 \pm 0.31 [*]	1.24 \pm 0.33 [*]	1.32 \pm 0.36 [*]	1.20 \pm 0.32 [*]

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。

烦躁发热评分均显著低于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后肺通气功能指标水平比较 见表 3。观察组患儿治疗后 FVC、FEV1 及 FEV1/FVC 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后肺通气功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	FVC(mL)	FEV1(mL)	FEV1/FVC(%)
观察组	治疗前	3.02 \pm 0.36	1.51 \pm 0.35	50.07 \pm 3.57
	($n=50$) 治疗后	4.59 \pm 0.68 ^{*△}	2.10 \pm 0.68 ^{*△}	59.12 \pm 5.91 ^{*△}
对照组	治疗前	2.96 \pm 0.34	1.46 \pm 0.32	49.35 \pm 3.60
	($n=50$) 治疗后	3.70 \pm 0.44 [*]	1.78 \pm 0.50 [*]	54.70 \pm 4.42 [*]

2.4 两组治疗前后炎性细胞因子水平比较 见表 4。观察组患儿治疗后 TNF- α 、IL-4 及 IL-8 水平显著低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后炎性细胞因子水平比较(μ g/L, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α	IL-4	IL-8
观察组	治疗前	1.62 \pm 0.44	0.69 \pm 0.11	0.68 \pm 0.12
	($n=50$) 治疗后	0.86 \pm 0.17 ^{*△}	0.26 \pm 0.04 ^{*△}	0.22 \pm 0.04 ^{*△}
对照组	治疗前	1.59 \pm 0.40	0.64 \pm 0.09	0.70 \pm 0.14
	($n=50$) 治疗后	1.21 \pm 0.26 [*]	0.44 \pm 0.07 [*]	0.47 \pm 0.08 [*]

2.5 两组患儿不良反应发生率比较 见表 5。两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组患儿不良反应发生率比较(n)

组别	n	消化道不适	嗜睡	皮肤瘙痒	不良反应发生率(%)
观察组	50	3	1	2	12.00
对照组	50	2	1	1	8.00

3 讨论

相较于成年人, 婴幼儿呼吸道管腔较为狭窄, 纤毛摆动能力更弱, 故更易发生呼吸系统疾病。流行病学报道显示, 小儿急性毛细支气管炎主要由病毒感染导致,

主要包括腺病毒、流感病毒、副流感病毒及呼吸道合胞病毒^[8]。小儿急性毛细支气管炎患儿可见气管充血水肿,平滑肌持续痉挛收缩及过量气道分泌物形成等多种症状^[9]。目前医学界对于小儿毛细支气管炎发病机制尚未完全阐明,大部分学者认为炎性细胞因子异常合成分泌在疾病发生发展过程中发挥着关键作用;其水平与患儿肺通气功能及死亡风险均具有明显相关性^[10]。以 TNF- α 、IL-4 及 IL-8 为代表炎性细胞因子可显著刺激中性粒细胞局部趋化,导致血管内皮细胞损伤,提高细胞外基质降解速率,从而能够进一步加重肺部炎症反应和实质损伤程度^[11];同时炎症反应级联放大亦具有加重气道黏膜水肿程度,刺激腺体分泌及降低气道纤维化水平等作用^[12]。

中医学将小儿毛细支气管炎归于“哮喘”范畴,小儿属纯阳体质,因脏腑娇嫩,腠理疏松,外邪易内侵化热,热生痰浊,阻于肺脏以致宣降失序^[13];同时小儿诸脏腑发育不全,津液更易阻肺而发为喘憋、痰鸣诸症^[14];故治疗以解毒清热,散结疏风为主。本研究所用三拗青金汤组方中,麻黄发汗散寒,宣肺平喘;用杏仁宣降肺气,止咳化痰,散中有涩,使不过于宣;甘草不炙,乃取其清热解毒,协同麻、杏利气祛痰。诸药相配,共奏疏风宣肺,止咳平喘之功,另加青蒿清热解表,金银花疏风解毒,甘草则调和诸药以共奏清毒,散风邪之功效。现代药理研究表明金银花具有广谱抗感染及镇静作用^[15];而青蒿中蒿乙醚及双氢青蒿素均可有效提高机体免疫力,发挥良好镇痛解热及抗病毒效应^[16]。

本次研究结果中,观察组患儿临床治疗总有效率显著高于对照组;观察组患儿治疗后泛吐痰涎、喘憋气促、咳嗽、咽赤口干及烦躁发热评分均显著低于对照组、治疗前;观察组患儿治疗后 FVC、FEV₁ 及 FEV₁/FVC 水平均显著高于对照组、治疗前;观察组患儿治疗后 TNF- α 、IL-4 及 IL-8 水平较显著低于对照组、治疗前;同时两组患儿不良反应发生率比较差异无统计学意义。综上所述,三拗青金汤联合雾化吸入治疗小儿急性毛细支气管炎可显著缓解相关症状体征,提高肺部通气功能,降低全身炎症反应水平,且未增加不良反应发生风险。

参 考 文 献

[1] Hough JL, Pham TM, Schibler A. Physiologic effect of high-

- flow nasal cannula in infants with bronchiolitis[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15(5):e214-e219.
- [2] 陈娟,蔡盈.肺功能检查在毛细支气管炎诊治中的应用[J]. *中医学报*, 2014, 29(3):434-435.
- [3] 王浩,尚云晓.雾化吸入药物对毛细支气管炎患儿发作期治疗的机制研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2013, 40(5):450-453.
- [4] 姚漂.小儿毛细支气管炎中医治疗进展[J]. *中医儿科杂志*, 2011, 7(5):54-57.
- [5] 沈晓明,王为平.儿科学[M].北京:人民卫生出版社,2011:321-328.
- [6] 欧阳忠兴,柯新桥.中医呼吸病学[M].3版.北京:中国医药科技出版社,2006:453-454.
- [7] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:301-303.
- [8] Raza K, Larsen T, Samaratunga N, et al. MSC therapy attenuates obliterative bronchiolitis after murine bone marrow transplant[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10):e109034-e109034.
- [9] Samuel N, Hershkovitz T, Brik R, et al. Diagnosing heart failure in children with congenital heart disease and respiratory syncytial virus bronchiolitis[J]. *Am J Emerg Med*, 2014, 32(12):1510-1512.
- [10] Miller MJ, Walz AJ, Zhu H, et al. Design, synthesis, and study of a mycobactin-artemisinin conjugate that has selective and potent activity against tuberculosis and malaria[J]. *J Am Chem Soc*, 2011, 133(7):2076-2079.
- [11] 冯益真.实用小儿呼吸病学[M].2版.北京:中国协和医科大学出版社,2006:323.
- [12] Kugelman A, Raibin K, Dabbah H, et al. Intravenous fluids versus gastric-tube feeding in hospitalized infants with viral bronchiolitis: a randomized, prospective pilot study[J]. *J Pediatr*, 2013, 162(3):640-642.
- [13] 李涇渭.双黄汤配合点刺大椎穴出血泄热治疗小儿急性支气管炎 30 例[J]. *陕西中医*, 2013, 34(10):1345-1346.
- [14] 胡义保,冯敏,王庆军,等.中西医结合治疗小儿毛细支气管炎 36 例疗效观察[J]. *中医儿科杂志*, 2012, 8(2):16-18.
- [15] 宋亚玲,王红梅,倪付勇,等.金银花中酚酸类成分及其抗炎活性研究[J]. *中草药*, 2015, 46(4):490-495.
- [16] 李琛琛,尹昆,李敏,等.青蒿琥酯联合头孢曲松钠对铜绿假单胞菌抗菌作用研究[J]. *中国病原生物学杂志*, 2015, 10(10):883-887.

(收稿日期 2017-07-03)

电针头穴早期干预对急性缺血性脑卒中(气虚血瘀证)患者炎症因子和血液流变学指标的影响

胡英华[△] 王 燕 蒋雪玲 张丽洁 梁振湖
(河北省临西县人民医院,河北 临西 054900)

中图分类号:R245.9*7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2040-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.049

【摘要】 目的 观察电针头穴早期干预治疗对急性缺血性脑卒中(气虚血瘀证)患者炎症因子和血液流变学指标的影响。方法 90 例急性缺血性脑卒中(气虚血瘀证)患者随机分为治疗组和对照组各 45 例,均给予内科常规治疗,治疗组早期加用电针头穴治疗,共治疗 2 周。结果 治疗 2 周后,治疗组在血清炎症因子水平、血液流变学指标、FMA 评分和 MBI 评分等方面与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。结论 对急性缺血性脑卒中(气虚血瘀证)患者早期电针头穴干预治疗可抑制缺血造成的炎症反应,改善血液流变学指标,提高治疗效果。

【关键词】 急性缺血性脑卒中 电针 头穴 炎症因子 血液流变性

急性缺血性脑卒中(AIS)是由于脑的供血动脉发生狭窄或闭塞,由于供血不足导致脑神经细胞坏死而发生神经功能缺损综合征。及时恢复或改善脑组织缺血区血供,减轻因缺血造成的神经细胞损害是最为有效的治疗措施,在一定时间窗内可挽救处于缺血坏死区边缘的濒死脑细胞,因此早期的干预治疗对其转归和愈后至关重要,是减轻残疾程度、降低致死率的关键^[1]。超早期(6 h 内)静脉溶栓治疗是极为有效的治疗手段,但治疗时间窗非常短暂,存在出血、脑水肿和血管再闭塞等并发症,使其临床应用受到限制^[2]。头针治疗可改善 AIS 不同时期的症状和体征,具有药物不可替代的优势^[3]。本研究采用电针头穴早期干预治疗 AIS (气滞血瘀证)患者,观察对炎症因子和血液流变学指标的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断符合《中国脑卒中防治指南》AIS 的诊断标准^[4];中医诊断符合《中医内科学》中风的诊断标准,辨证为气虚血瘀证^[5]。纳入标准:符合 AIS 中西医诊断标准,辨证为气虚血瘀证;年龄 45~75 岁;病程 ≤ 24 h,为初次发病;中医诊断为中经络,患者意识清晰,生命体征平稳;签署知情同意书。排除标准:卒中中脏腑,伴意识障碍,生命体征不平稳者;除气虚血瘀外其他证型 AIS 患者;出现肺炎、消化道出血等严重并发症,可能影响检验结果者;重要脏器功能不全,存在内分泌、造血等系统原发疾病者;短暂性脑缺血发作、腔隙性脑梗死及合并脑肿瘤者。退出标准:依从性

差未按预定方案完成治疗者;治疗期间出现晕针等不良反应难以继续治疗者;病情加重需改变基础治疗方案者;未按规定完成资料统计者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 3 月至 2016 年 9 月临西县人民医院神经内科住院治疗的 AIS(气虚血瘀证)患者 90 例,采用随机数字法分为治疗组和对照组各 45 例,治疗组 1 例患者退出(依从性差),对照组 2 例患者退出(病情加重),余 87 例患者完成治疗。两组患者临床资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	n	男/女(n)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	梗死体积($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)	发病时间(h, $\bar{x} \pm s$)
治疗组	45	24/21	63.41 ± 3.32	4.53 ± 1.26	15.42 ± 3.64
对照组	45	25/20	62.86 ± 3.64	4.62 ± 1.41	14.92 ± 3.49

1.3 治疗方法 两组患者均给予内科基础治疗,合并高血压、糖尿病者给予降压、降糖治疗,给予阿司匹林口服抗血小板聚集,给予阿托伐他汀钙口服稳定血管粥样斑块,给予胞二磷胆碱静点营养脑神经。治疗组在此基础上给予电针头穴治疗,取穴按《头皮针穴名国际标准化方案》^[6]取顶颞前斜线和顶颞后斜线(患侧肢体对侧),操作方法:患者取患侧卧位,常规酒精消毒头皮,选取 0.35 mm × 13 mm 一次性不锈钢毫针,沿治疗线两端采用指切法对向刺入,刺入时针体与头皮呈 30°左右夹角,快速捻转进针抵达帽状腱膜下层(指下阻力减少)时,针身改为与头皮平行稍推进,待出现热、麻、胀、抽等针感后,连接韩氏电针仪(南京济生医疗器械有限公司 WQ1002 型),电极连接于治疗线两端针柄上,采用疏密波,频率 2/100 Hz,强度为 10~15 mA,

[△]通信作者(电子邮箱:hyh8405@sina.com)

逐步调大强度以患者感受到跳动而无明显疼痛感为度,电针时间为20 min,每日治疗1次,每周治疗5次,治疗2周后评估治疗效果。

1.4 观察指标 炎症因子指标:患者于治疗前后健侧肘静脉采血5 mL,3000 r/min离心后取上清液置于-20℃冰箱备集中检测,血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)试剂盒由武汉伊莱生物科技有限公司提供,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白细胞介素6(IL-6)试剂盒由武汉优尔升科技股份有限公司提供,均采用双抗体夹心ELISA法测定,酶标仪购自德国Benchmark公司,波长设定为450 nm,严格按说明书完成操作过程。血液流变学指标:于治疗前后采健侧肘静脉血,全自动血流变分析仪(泰安市康宇器械有限公司,LB-2A型)检测全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积及纤维蛋白原等指标水平。临床疗效:采用Fugl-Meyer运动功能评分(FMA)评测患侧肢体运动功能,采用改良Barthel指数(MBI)评测患者日常生活活动能力^[7],记录治疗前后评分变化情况。

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,比较采用t检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表2。治疗2周后,两组患者hs-CRP、TNF-α和IL-6等指标与治疗前相比明显下降($P < 0.01$),治疗组优于对照组($P < 0.01$)。

表2 两组治疗前后血清炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
治疗组 (n=44)	治疗前	7.42±1.26	141.24±18.43	22.42±10.62
	治疗后	2.15±0.53* [△]	51.42±11.53* [△]	4.15±1.04* [△]
对照组 (n=43)	治疗前	7.56±1.19	143.15±17.62	23.31±11.26
	治疗后	3.85±0.64*	86.41±12.72*	9.23±1.26*

与本组治疗前比较,* $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[△] $P < 0.01$ 。下同。

2.2 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。治疗2周后,治疗组在全血黏度(高切、低切)、红细胞压积和纤维蛋白原等指标改善与对照组相比具有显著差异($P < 0.01$)。

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	全血黏度(mPa·s)		红细胞压积(%)	纤维蛋白原(g/L)
		高切	低切		
治疗组 (n=44)	治疗前	7.22±0.54	9.76±1.13	55.42±2.48	5.46±1.35
	治疗后	5.14±0.24* [△]	6.12±0.83* [△]	42.28±1.54* [△]	2.86±0.46* [△]
对照组 (n=43)	治疗前	7.34±0.63	9.62±1.04	55.58±2.62	5.64±1.14
	治疗后	6.28±0.48*	7.83±0.96*	50.32±1.43*	3.25±0.35*

2.3 两组治疗前后FMA评分与MBI评分比较 见表4。治疗2周后,两组患者FMA评分和MBI评分与治疗前相比明显改善($P < 0.01$),治疗组优于对照组($P < 0.01$)。

表4 两组治疗前后FMA评分与MBI评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	FMA评分	MBI评分
治疗组 (n=44)	治疗前	27.24±11.62	43.12±9.24
	治疗后	70.53±10.15* [△]	61.38±10.21* [△]
对照组 (n=43)	治疗前	26.36±10.83	42.82±8.61
	治疗后	52.24±9.61*	54.52±11.25*

3 讨论

3.1 AIS的中医病机和气虚血瘀证的治疗原则 AIS属中医“中风”范畴,患者多在脏腑阴阳失调、内伤积损的情况下,遇饮食不节、情志不遂、劳逸失度等外邪侵袭,致气血逆乱上犯于脑,脑脉经络瘀阻不畅,脑失濡养而引发诸症。如年老体衰,元气虚弱,久而伤气,气虚不能鼓动血脉运行,血行乏力致经脉失养,脉络瘀阻不畅则构成AIS气虚血瘀证。其病位在脑,基本病机为气虚血滞,阻滞脑窍。AIS气虚血瘀治疗应以益气活血通络为则^[8]。

3.2 现代医学对AIS缺血半暗带和炎症反应的认识 脑缺血发生后,中心梗死灶内的神经细胞发生不可逆转的变性坏死,在其周围存在的有梗死倾向而细胞结构尚完整的可逆性脑组织损伤区称为缺血半暗带^[9],此区神经细胞可因干预血流再通恢复为正常脑细胞,亦可进展为凋亡细胞。炎症反应在AIS进程中占有重要地位,缺血/再灌注损伤产生促炎作用的细胞因子,激活自身免疫应答,产生炎症级联反应,促进活化的白细胞浸润脑组织,导致脑细胞凋亡加重引起不可逆转的梗死灶形成^[10]。现代医学中,改善脑部血液循环挽救缺血半暗区的濒死脑细胞、抑制缺血/再灌注损伤后炎症级联反应导致脑细胞凋亡成为目前的研究热点。

3.3 电针头穴治疗AIS的机理 现代头针疗法是将传统的经络理论与大脑皮层功能定位在头皮投影相结合,选取特定穴位或治疗区进行针刺治疗的方法,对脑源性疾病具有独特的疗效^[11]。1984年《头皮针穴名国际标准化方案》的制定体现了按分区定经、经上取穴的特点,增加了头针治疗的科学性和实用性。头针治疗可对AIS患者从脑部血流、生化指标、免疫学和神经生理学等角度起到良性调节作用。李晓宁等^[12]对AIS大鼠选取百会和大椎穴进行头针电刺激治疗,发现可使Bax和Bcl-2蛋白表达差值最大化,从而抑制缺血区脑细胞的凋亡,对缺血半暗区脑细胞表现出良好的保护作用。传统的头针治疗多注重后遗症期肢体运动功能的恢复,未考虑急性期缺血半暗带的病理变化和炎

性反应的重要性,治疗开始时间相对较晚,刺激量偏小,影响了临床疗效。

1) AIS 气虚血瘀证头针取穴的原则。本研究选取顶颞前斜线和顶颞后斜线作为治疗线,顶颞前斜线自前神聪穴至悬厘穴,相当于大脑皮质中央前回区在头皮的投影,控制对侧肢体的运动功能^[13],前神聪穴具有醒脑开窍、镇静安神之功效,悬厘穴具有疏通经络、降浊分清之功效。顶颞后斜线自百会穴至曲鬓穴,相当于大脑皮质中央后回区在头皮的投影,控制对侧肢体的感觉功能^[13],百会穴位居颠顶正中,为诸阳之会,可升阳举陷、通络安神,曲鬓穴可降浊除湿。研究选治疗线跨越顶、额、颞3区,对 AIS 气虚血瘀证患者具有振奋阳气、调畅气血、醒脑开窍之功效。

2) 电针头穴操作手法的特点。头针因其特殊部位关系,多采取用多针透刺、接力排刺等刺法,长针、多刺入点、长针在帽状腱膜推进和捻转时产生的疼痛感易导致患者产生晕针感,行针多采用捻转手法而非提插手法以防出血,刺激量相对较小,施针人员捻转频率差异较大。本研究选取 0.5 寸毫针,沿治疗线两端相对而刺,针尖刺入帽状腱膜且不过度前行以减少疼痛感,针尖并不相抵,辅以电刺激以达治疗所需刺激量。研究表明短针针刺头穴更为患者接受,采用电针辅助刺激较之捻转手法刺激更加稳定持久,可逐步提高刺激强度从而加大刺激量,同时也减少了施针者的工作强度。

3) 治疗时间窗的选择。现代研究显示,早期针刺干预治疗可在一定程度抑制缺血造成的炎症级联反应,挽救缺血半暗带的濒死脑细胞^[14]。缺血半暗带自缺血发生后 1 h 出现,发展到梗死的时间窗为 24 h 左右,随着时间的延长,缺血半暗带存活的脑细胞越来越少^[15]。在此时间窗内,采取积极措施挽救缺血半暗带,使其向正常组织转化或稳定不再恶化。针刺治疗在急性期的即刻效应明显,因此发病后针刺治疗时间愈早,临床症状改善愈明显。刘勇等^[16]研究 2 h、72 h 等不同时间点介入针刺治疗对 AIS 大鼠的疗效,发现越早介入针刺治疗效果越好,存在最佳治疗时间窗。本研究吸取以上经验结合实际情况,对 AIS 气虚血瘀证患者入院 3 h 内(发病 24 h 内)即开始给予电针头穴治疗,取得良好治疗效果。

3.4 研究思路与存在不足 本研究针对 AIS 气虚血瘀证患者依据国际标准化头针取穴进行电针治疗,强调了早期治疗(入院 3 h/发病 24 h 内)的重要性,在操作方法上选取 0.5 寸毫针对向针刺,辅以电针治疗保证治疗刺激量,观察到患者炎症因子和血液流变学指标改善明显,说明电针头穴可能通过抑制炎症反应,改善血液黏度和凝滞性以挽救缺血半暗带濒死脑细胞而发挥治疗作用。

治疗中发现头穴治疗线多相互交叉,采用电针辅助时穴位的选取受到一定限制,研究仅从缺血造成的炎症反应和血液流变学角度进行了检测,未对其他相关指标进行检测,头针治疗 AIS 的机制涉及多角度、多学科,需要进一步深入探索。

参 考 文 献

- [1] 姚红,倪光夏. 基于“治疗性血管新生”理论探讨针灸治疗缺血性脑卒中的机制[J]. 吉林中医药, 2016, 36(5): 521-525.
- [2] 张小雪,张京芬,李锐铭,等. 急性缺血性脑卒中低溶栓率的原因分析[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(11): 863-867.
- [3] 肖良,赵杨,范刚启. 头针治疗急性缺血性脑卒中针刺方法研究[J]. 中国中医急症, 2014, 23(9): 1685-1688.
- [4] 饶利明. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 30-32.
- [5] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 269-279.
- [6] 徐远红,王俊华,李海峰,等. 头针联合康复训练对脑卒中后痉挛期患者运动功能及日常生活能力的影响[J]. 中国康复, 2015, 30(2): 120-121.
- [7] 梁振湖,张红蕾,祁德波,等. 头、体针辅助治疗急性缺血性脑卒中肢体运动功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2360-2361.
- [8] 王凯华,黄龙坚,黄建民,等. 气虚血瘀型急性缺血性脑卒中的 TOAST 分型及中西医结合治疗的临床研究[J]. 陕西中医, 2016, 37(2): 145-148.
- [9] 李桥,何慧瑾. “一站式”CT 评价急性缺血性脑卒中缺血半暗带的研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2014, 37(6): 523-527.
- [10] 任玥,曹文峰,吴晓牧. 缺血性脑卒中与免疫相关因子表达关系的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(2): 146-149.
- [11] 王金海,赵敏,鲍英存. 头穴透刺对急性脑梗死患者血清超敏 C 反应蛋白及炎症反应因子水平的影响[J]. 针刺研究, 2016, 41(1): 80-84.
- [12] 李晓宁,綦雪巍,王振宇. 头针电刺激对急性脑梗死大鼠 Bax 与 Bcl-2 蛋白的影响[J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(1): 64-67.
- [13] 陈晓娟. 头针联合董氏九里穴刺法配合倒马针法治疗中风后遗症 20 例[J]. 中医外治杂志, 2016, 25(3): 45-46.
- [14] 王琳,曹奕,宋祖贤. 针灸对缺血性脑卒中炎症细胞因子影响研究概述[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(4): 386-387.
- [15] 祝林,曾宏,余帮龙,等. 存在半暗带的急性脑梗塞超时间窗溶栓治疗的价值[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 25(14): 3124-3126.
- [16] 刘勇,王洪,赵军,等. 针刺介入时机对缺血性中风大鼠神经功能评分和 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 环球中医药, 2014, 7(8): 581-586.

(收稿日期 2017-03-09)

消化性溃疡中医证型与血清胃蛋白酶原的相关性研究

毛卫玲 姚民武

(广州中医药大学, 广东 广州 510405)

中图分类号: R573.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-2043-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.050

【摘要】 目的 观察消化性溃疡活动期患者不同中医证型与血清胃蛋白酶原 I、II 的相关性。方法 94 例患者采用胶乳增强免疫比浊法检测(脾胃虚寒证组 61 例,肝胃不和证组 17 例,脾胃湿热证组 16 例)血清胃蛋白酶原 I、PG II 水平及采用 ¹³C 尿素呼气试验检测受试者的幽门螺杆菌水平并分析比较其相关性。结果 消化性溃疡活动期(A)患者主要分布为脾胃虚寒证(64.89%)、肝胃不和证(18.09%)和脾胃湿热证(17.02%);消化性溃疡全部患者中多伴有 Hp 感染(74.47%)。胃溃疡、十二指肠溃疡与复合性溃疡的胃蛋白酶原 I、II 水平两两比较均差别不大(均 $P > 0.05$)。消化性溃疡的胃蛋白酶原 I、II 水平均高于对照组(均 $P < 0.05$)。不同证型的胃蛋白酶 I 含量比较,基本趋势为肝胃不和证组 > 脾胃虚寒证组 > 脾胃湿热证组。本研究中无论 Hp 阳性与阴性,脾胃虚寒证组胃蛋白酶 I 含量均高于脾胃湿热证组(均 $P < 0.05$)。肝胃不和证组胃蛋白酶 I 含量均高于脾胃湿热证组(均 $P < 0.05$)。无论 Hp 阳性与阴性,肝胃不和证组与脾胃虚寒证组 PG I 含量均较高,两型间比较差别不大(均 $P > 0.05$)。不同证型的胃蛋白酶 II 含量比较,基本趋势为脾胃虚寒证组 > 脾胃湿热证组 > 肝胃不和证组。本研究中在 Hp 阳性组或全部患者中,脾胃虚寒证组胃蛋白酶 II 含量均高于脾胃湿热证组(均 $P < 0.05$)。而在 Hp 阴性组,脾胃虚寒证组胃蛋白酶 II 含量与脾胃湿热证组比较差别不大($P > 0.05$)。在全部患者中,肝胃不和证组胃蛋白酶 II 含量高于脾胃湿热证组($P < 0.05$)。而在 Hp 阳性或者 Hp 阴性组,肝胃不和证组胃蛋白酶 II 含量与脾胃湿热证组比较均差别不大(均 $P > 0.05$)。无论 Hp 阳性与阴性,肝胃不和证组与脾胃虚寒证组 PG II 含量较高,两型间比较差别不大($P < 0.05$)。结论 1)血清 PG I、II 升高对诊断消化性溃疡疾病具有一定意义。2)消化性溃疡各证型的 PG II 水平和 Hp 感染与否提示存在显著差异,而消化性溃疡各证型的 PG I 水平和 Hp 感染与否未提示存在显著性差异。3)无论 Hp 阳性或者阴性,血清 PG I、II 含量升高可作为提示消化性溃疡中医辨证分型为脾胃虚寒证或肝胃不和证的临床依据之一。

【关键词】 消化性溃疡 中医证型 胃蛋白酶原 脾胃虚寒

消化性溃疡(PU)是消化系统的常见病,本病的病程较长,易反复发作,若未及时治疗可导致上消化道出血、穿孔、狭窄、癌变等并发症,严重影响人体健康^[1]。胃蛋白酶原(PG)是胃蛋白酶的无活性前体,可分成 PG I、PG II 两个亚群。研究表明,血清 PG 水平的变化可反映胃黏膜的形态和功能状态,对诊断胃部疾病具有重要意义^[2]。本研究以消化性溃疡为研究对象,并将其进行中医辨证分型,检测血清胃蛋白酶原 I、II 水平,以探讨消化性溃疡中医证型与血清胃蛋白酶原的相关性,以期为临床辨证论治提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:所有消化性溃疡患者均有上腹隐痛病史,可伴有泛酸、嗝气、上腹胀等症状,均经电子胃镜确诊。内镜下溃疡分期参考日本崎田隆夫分期法,分为活动期(A)、愈合期(H)、疤痕期(S)。2)排除标准:有特殊原因的消化性溃疡,如胃泌素瘤、肝硬化等;胃镜证实为穿凿性溃疡、巨大溃疡或合并重度异型增生者;合并胃或十二指肠肿瘤等肿瘤病史;合并穿孔、狭窄、癌变等并发症且需 1 周内进行手术者;合并

胃部分或全切除者;合并心、肝、脑、肾和免疫系统等严重原发疾病者;妊娠、哺乳期妇女;年龄小于 18 岁,或者大于 70 岁。3)纳入标准:符合诊断标准又不具有排除标准任何 1 项的消化性溃疡活动期(A)患者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 8 月期间就诊于广东省中西医结合医院消化内科门诊或者住院治疗的消化性溃疡活动期(A)患者 94 例,其中男性 62 例,女性 32 例;年龄在 18~70 岁,平均(53.33±13.07)岁;病程 1 周至 3 年,平均为 3.5 个月;其中胃溃疡为 15 例,十二指肠溃疡为 57 例,复合性溃疡为 22 例;Hp 阳性者 71 例, Hp 阴性者 23 例。参考《消化性溃疡中医诊疗共识意见》^[3]的证候分类标准对 94 例消化性溃疡患者进行辨证分组为脾胃虚寒证组、肝胃不和证组、脾胃湿热证组 3 组。其中脾胃虚寒证组 61 例,男性 39 例,女性 22 例;Hp 阳性者 45 例, Hp 阴性者 16 例。肝胃不和证组 17 例,男性 10 例,女性 7 例;Hp 阳性者 15 例, Hp 阴性者 2 例。脾胃湿热证组 16 例,男性 13 例,女性 3 例;Hp 阳性者 10 例, Hp 阴性者 6 例。由于胃阴不足证及胃络瘀阻证的患者数极少,无法进行

统计,故仅统计了上述3种证型组的患者。各组患者在性别、年龄、病程等方面差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。另设健康对照组20例,均为广东省中西医结合医院健康成年体检者,排除有心、肝、脑、肾和造血系统等严重疾病者,其中男性12例,女性8例,年龄18~70岁;平均(54.35±12.55)岁。

1.3 观察指标及方法 1)血清胃蛋白酶原检查(胶乳增强免疫比浊法):清晨空腹采集患者外周静脉血2 mL,标本均送往本院检验科,由专职医师进行检测,严格按试剂盒说明书进行。胃蛋白酶原I、II检测试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司。2)幽门螺杆菌(Hp)的检测:由笔者所在医院专职医师进行¹³C尿素呼气试验,详细记录Hp的检测结果。¹³C尿素呼气试验设备(YH04E幽门螺杆菌检测仪)购自安徽普和医疗器械设备有限公司。

1.4 统计学处理 数据录入运用Excel表,数据分析均应用SPSS22.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验或者方差分析。计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验。不符合正态分布及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 各中医证型与Hp感染的统计情况比较 见表1。结果示,消化性溃疡活动期(A)患者主要分布为脾胃虚寒证(64.89%)、肝胃不和证(18.09%)和脾胃湿热证(17.02%);消化性溃疡全部患者中多伴有Hp感染(74.47%)。

表1 消化性溃疡中医证型与Hp感染的统计情况(n)

中医证型	Hp 阳性	Hp 阴性	合计(%)
脾胃虚寒证	45	16	61(64.89)
肝胃不和证	15	2	17(18.09)
脾胃湿热证	10	6	16(17.02)
合计(%)	70(74.47)	24(25.53)	94(100.00)

2.2 胃溃疡、十二指肠溃疡与复合性溃疡的胃蛋白酶原I、II水平比较 见表2、表3。结果示,胃溃疡、十二指肠溃疡与复合性溃疡的胃蛋白酶原I、II水平两两比较均差别不大(均 $P>0.05$)。消化性溃疡组的胃蛋白酶原I、II水平均高于健康对照组(均 $P<0.05$)。

表2 各类消化性溃疡的胃蛋白酶原水平比较($\text{ng/mL}, \bar{x}\pm s$)

分类	n	PG I	PG II
胃溃疡	15	146.57±84.45	52.45±35.97
十二指肠溃疡	57	143.22±71.47	47.07±35.94
复合性溃疡	22	149.62±80.21	41.50±34.95

2.3 不同证型的胃蛋白酶I、胃蛋白酶II含量比较

表3 消化性溃疡组与健康对照组的胃蛋白酶原水平比较($\text{ng/mL}, \bar{x}\pm s$)

分类	n	PG I	PG II
消化性溃疡组	94	145.25±74.90 [△]	46.62±35.50 [△]
健康对照组	20	65.11±24.80	24.54±11.70

与健康对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

见表4。1)不同证型的胃蛋白酶I含量比较,基本趋势为:肝胃不和证组>脾胃虚寒证组>脾胃湿热证组。本研究中无论Hp阳性与阴性,脾胃虚寒证组胃蛋白酶I含量均高于脾胃湿热证组(均 $P<0.05$)。肝胃不和证组胃蛋白酶I含量均高于脾胃湿热证组(均 $P<0.05$)。无论Hp阳性与阴性,肝胃不和证组与脾胃虚寒证组PG I含量均较高,两型间比较差别不大(均 $P>0.05$)。2)不同证型的胃蛋白酶II含量比较,基本趋势为:脾胃虚寒证组>脾胃湿热证组>肝胃不和证组。本研究中在Hp阳性组或全部患者中,脾胃虚寒证组胃蛋白酶II含量均高于脾胃湿热证组(均 $P<0.05$)。而在Hp阴性组,脾胃虚寒证组胃蛋白酶II含量与脾胃湿热证组比较差别不大($P>0.05$)。在全部患者中,肝胃不和证组胃蛋白酶II含量高于脾胃湿热证组($P<0.05$)。而在Hp阳性或者Hp阴性组,肝胃不和证组胃蛋白酶II含量与脾胃湿热证组比较均差别不大(均 $P>0.05$)。无论Hp阳性与阴性,肝胃不和证组与脾胃虚寒证组PG II含量较高,两型间比较差别不大($P>0.05$)。

表4 消化性溃疡不同中医证型的胃蛋白酶原水平比较($\text{ng/mL}, \bar{x}\pm s$)

中医证型	Hp 阳性	Hp 阴性	全部患者
脾胃虚寒证 ($n=61$)	PG I	154.56±73.08 [△]	175.62±65.91 [△]
	PG II	50.44±36.29 [△]	54.33±40.68
肝胃不和证 ($n=17$)	PG I	156.43±79.69 [△]	224.50±2.97 [△]
	PG II	48.65±39.89	61.65±26.38
脾胃湿热证 ($n=16$)	PG I	69.28±19.37	66.73±16.78
	PG II	22.83±11.53	26.98±5.74

与脾胃湿热证比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

胃蛋白酶原主要由胃主细胞合成和分泌,并转化成具有分解蛋白质和多肽能力的胃蛋白酶。PG在核糖体上合成,由高尔基体分泌出细胞,被盐酸激活后变成胃蛋白酶。根据生化性质、免疫原性、细胞来源及组织内分布可分成PG I、PG II两个亚群;PG I仅由胃底腺的主细胞和颈黏液细胞产生,而PG II由上述两种细胞分泌外,泌酸腺的黏液颈细胞,贲门腺和胃窦的幽门腺和十二指肠上段的Brunner腺分泌。胃蛋白酶原无活性,只有在酸性环境中才能发挥作用, $\text{pH}>6$ 就会失去活性;在 $\text{pH}=2$ 时优先作用于天然蛋白质; $\text{pH}=4$ 时能

消化某些特异性的肽^[4]。胃蛋白酶原 I 和 II 作为胃蛋白酶的前体,由胃黏膜产生并释放到胃腔和外周循环,约 1%可透过胃黏膜毛细血管进入血液循环,在血液中非常稳定,可在一定程度上反映胃黏膜外分泌功能。血液中血清 PG 水平的变化可反映胃黏膜的形态和功能状态,血清 PG I 和 PG II 也可用于反映胃黏膜腺体和细胞的数量。当胃腺体萎缩、主细胞减少,则 PG I 含量下降;当萎缩性胃炎伴有肠化、胃窦腺向胃体延伸、胃体腺假幽门腺化生,则 PG II 含量随之增高。因此胃黏膜不同部位的病变和严重程度可由 PG I 和 PG II 的变化反映出来,检测血清 PG 的含量及 PG I/PG II 的变化对胃部疾病诊断具有一定意义。国内外很多研究^[5-12]表明 PG I 及 PG I/PG II 比值明显下降与胃癌发生密切相关,对检测早期胃癌具有重要的临床意义,可作为胃癌筛查的一项血清学指标。

文献研究表明 PG II 的水平与 Hp 的定植密度的水平呈正相关,在 Hp 感染的慢性胃炎患者和消化性溃疡患者中 PG 水平升高,尤以 PG II 升高的水平更显著,如唐燕萍等^[13]研究认为, Hp 阳性组与 Hp 阴性组血清 PG II 值、PG I/PG II 值进行比较有显著性差异。同时,许多研究认为过高的血清 PG I、PG II 水平可作为消化性溃疡疾病的一项血清学指标,对提示诊断消化性溃疡病有重要的临床意义。马颖杰等^[14]发现消化性溃疡患者血清 PG I 及 PG II 升高($P < 0.05$),在溃疡组的分层研究中,血清 PG I 及 PG II 升高在活动组更为明显,而在愈合组变化无统计学意义。

目前西医治疗消化性溃疡主要以抗酸药来解除胃酸对溃疡面的刺激和腐蚀,使胃蛋白酶失去活性来修复溃疡面,用药后患者症状可迅速缓解,溃疡的近期愈合也取得良好的疗效,但临床上多发生病情反复、药物副作用多、停药后易复发等问题。大量的研究表明中医药治疗消化性溃疡已取得显著进展,近期研究表明中医药在治疗该病方面具有复发率低、副作用小等优势,特别是近年来中医药在治疗难治性消化性溃疡及预防消化性溃疡复发方面具有很大的优势。但临床上中医药在辨证分型及用药方面个人主观因素较多,难以形成统一的行业标准,后学者难以掌握及继承前人宝贵的经验,故规范的辨证分型对临床疗效的提高具有重要意义。本研究通过探寻消化性溃疡中医证型与血清胃蛋白酶原的相关性,以期利用西医客观的检查手段,从不同角度着手,为中医辨证分型提供客观化指标,从而提高中医治疗该病的诊疗水平。

本研究表明消化性溃疡活动期患者以脾胃虚寒证、肝胃不和证、脾胃湿热证多见,其中脾胃虚寒证最多,这对消化性溃疡活动期患者进行中医辨证论治具有一定的临床意义。无论是胃溃疡还是十二指肠溃疡患者的血清 PG I、PG II 均升高,与文献报道结果一

致^[14-15],故对血清 PG I、PG II 水平升高者,应特别注意其是否存在消化性溃疡的可能性,对于临床上无症状溃疡的鉴别具有重要意义。消化性溃疡不同证型间血清 PG I、PG II 水平具有显著性差异,这可能与消化性溃疡不同证型的胃黏膜的形态与功能状态相关,目前并未报道过此方面相关的研究,具体更确切的原因有待进一步研究。消化性溃疡各证型的 PG II 水平和 Hp 感染与否提示存在显著性差异,与文献报道结果一致^[13],而消化性溃疡各证型的 PG I 水平和 Hp 感染与否未提示存在显著性差异,这可能与幽门螺杆菌感染后可刺激主细胞,通过增加主细胞内钙离子流、cAMP 和磷酸肌醇浓度而刺激 PG(主要分泌 PG II)的合成分泌相关^[16]。无论 Hp 阳性或者阴性,消化性溃疡肝胃不和证组与脾胃虚寒证组 PG I、PG II 含量较高,提示血清 PG I、PG II 含量升高可作为中医辨证分型为脾胃虚寒证或肝胃不和证的临床依据之一。因此进行血清胃蛋白酶原检测,对诊断消化性溃疡疾病及消化性溃疡患者中医辨证分型具有重要的临床参考价值。

参 考 文 献

- [1] American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of endoscopy in the management of patients with peptic ulcer disease[J]. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2010, 4(71):663-668.
- [2] 谷敬丽. 血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义[J]. *河南大学学报:医学版*, 2007, 16(4):46-48.
- [3] 屈苗苗, 白雪峰. 消化性溃疡的发病机制及其治疗的新观念[J]. *延安大学学报:医学科学版*, 2007, 5(2):17-18.
- [4] 王北宁, 杨剑, 徐东. 胃蛋白酶 I、II 的酶免疫分析[J]. *标记免疫与临床*, 2006, 13(3):162-163.
- [5] Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, et al. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24:37-41.
- [6] Ho June S, Se Jin J, Sung-Cheol Y, et al. Low levels of pepsinogen I and pepsinogen I/II ratio are valuable serologic markers for predicting extensive gastric corpus atrophy in patients undergoing endoscopic mucosectomy [J]. *Gut Liver*, 2010, 4:475-480.
- [7] Leja M, Cine E, Rudzite D, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection and atrophic gastritis in latvia [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 24:1410-1417.
- [8] Venerito M, Kohrs S, Wex T, et al. Helicobacter pylori infection and fundic gastric atrophy are not associated with esophageal squamous cell carcinoma: a case-control study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23:859-864.
- [9] Bornschein J, Selgrad M, Wex T, et al. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer [J]. *BMC Gastroenterol*, 2012, 12:10.
- [10] Daugule I, Sudraba A, Chiu HM, et al. Gastric plasma biomarkers and operative Link for gastritis assessment gastritis stage [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23:302-307.

[11] 费凤英,王金金,祝新华,等.血清胃蛋白酶原检测在胃部疾病诊断中的意义[J].检验医学,2012,27(1):57-59.

[12] 张愷,吴银萍,侯龙敏.血清胃蛋白酶原检测在胃肠疾病诊断中的意义[J].医药论坛杂志,2007,28(5):92-93.

[13] 唐燕萍,李振文.胃蛋白酶原与幽门螺杆菌感染相关性研究[J].标记免疫分析与临床,2010(5):280-282.

[14] 马颖杰,王惠吉,武抗美.血清胃蛋白酶原与良、恶性溃疡[J].临床和实验医学杂志,2007(5):24-26.

[15] 蒋叶华,黄飏,王翌,等.血清胃蛋白酶原与胃疾病相关性的分析[J].临床荟萃,2007,22(10):689-691.

[16] 黄象谦.幽门螺杆菌感染与胃肠激素的联系[J].世界华人消化杂志,2000,8(4):1079-1083.

(收稿日期 2017-03-09)

芳香开窍药嗅吸对急性脑梗死患者意识障碍的促醒作用

黄年平 谭支文 莫家鹏 章伟 黄信全
(湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院,湖北 恩施 445000)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2046-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.051

【摘要】 目的 观察芳香开窍中药雾化嗅吸对急性脑梗死患者意识障碍的促醒作用及对脑组织血供、血液流变学的影响。**方法** 将患者 42 例按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 21 例。对照组给予常规治疗,治疗组在对照组基础上加用芳香开窍中药嗅吸。两组治疗前后均使用经颅多普勒检测患者大脑中动脉(MCA)、基底动脉(BA)平均血流速度,抽静脉血测定全血黏度高、低切变值、血浆黏度变化,行格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分进行疗效评定。**结果** 治疗前两组 MCA 及 BA 平均血流速度比较差别均不大(均 $P>0.05$)。治疗 10 d 后两组平均血流速度较治疗前增快(均 $P<0.05$),且治疗组在改善脑血流方面均优于对照组(均 $P<0.05$)。治疗前两组全血黏度高、低切变值、血浆黏度差别均不大(均 $P>0.05$)。治疗 10 d 后,两组全血黏度高、低切变值、血浆黏度值均较治疗前降低(均 $P<0.05$);且治疗组均较对照组变化更明显(均 $P<0.05$)。治疗前两组 GCS 评分差别不大($P>0.05$)。治疗 10 d 后,两组 GCS 评分较治疗前升高(均 $P<0.05$);且治疗组 GCS 评分高于对照组($P<0.05$)。两组均无明显不良反应。**结论** 芳香开窍药嗅吸可以提高急性脑梗死意识障碍患者的脑血流速度,改善血液的浓黏凝聚状态,降低血黏度,尽早促进患者神志恢复,提高生存率,减轻后遗症。

【关键词】 脑梗死 意识障碍 芳香开窍 促醒

急性脑梗死(ACI)是指局限性脑组织缺血、缺氧导致的坏死或软化,神经支配区域出现功能缺损,约占全部脑血管病的 70%^[1]。脑梗死意识障碍患者病情危重,意识障碍时间越长神经功能恢复越差预后则越差。因此尽早促进患者神志恢复,有利于降低病死率与致残率。传统保守治疗多为静脉、肌肉及口服用药,由于胃肠液的降解、肝脏首过效应及血脑屏障的存在,到达中枢神经系统(CNS)发挥作用的药效有效,且药物作用的靶向性不强。意识障碍时间长者部分伴有消化道出血,鼻饲给药亦受限。中药雾化嗅吸疗法是药物能快速高效吸收的给药方式,是取代口服注射给药的较为理想的给药途径,且药物直达脑脊液进而进入 CNS 而发挥药效^[2]。芳香开窍中药具有开窍醒神的功效,主治闭窍神昏证。本研究采用芳香开窍中药雾化嗅吸治疗 ACI 意识障碍患者,通过 TCD 检查脑血流变化,抽血检测血液流变学了解血液黏稠状态,GCS 评分评价其促醒作用并研讨其机制。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参照《神经病学》^[3]有关脑梗死诊断标准制定,并经头颅 CT 和(或)MRI 证实。所有患者均存在不同程度的意识障碍,GCS 评分在 4~8 分的中重型病例。与患者家属签署知情同意书。排除标准:癫痫发作者;脑水肿明显需行去骨瓣减压术者;过敏体质者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 12 月湖北省恩施州中心医院收治的 ACI 意识障碍患者 42 例,随机数字表法分为治疗组和对照组各 21 例。治疗组男性 12 例,女性 9 例;年龄 35~78 岁,平均(58.72±6.10)岁;GCS 评分(6.54±2.07)分。对照组男性 13 例,女性 8 例;年龄 36~80 岁,平均(58.80±6.52)岁;GCS 评分(6.58±1.89)分。两组性别、年龄、入院时 GCS 评分方面比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组避免躁动,保持呼吸道通畅,清除口腔异物,给予吸痰、吸氧、部分患者头部冷敷;根

据病情酌情给予脱水降颅内压、改善脑代谢、扩管、抗血小板、抗自由基、降脂、抗感染、预防并发症等治疗。治疗组在对照组常规治疗基础上加用芳香开窍中药雾化嗅吸治疗,方药组成:石菖蒲 10 g,人工牛黄 0.5 g,薄荷脑 8 g,白芷 20 g,细辛 3 g,川芎 10 g,辛夷 15 g,苍术 15 g,没药 10 g。上述中药水煎,取汁浓缩至 40 mL,麝香 0.5 g、冰片 5 g 研粉加入,分成 2 袋。将冷却后的中药汤剂 20 mL 加至雾化杯,雾化用面罩置于患者口鼻处,氧流量 5~7 L/min,形成喷雾,每次 30 min,每日 2 次。治疗 10 d 观察疗效。

1.4 观察指标 两组治疗前后均使用 SONARA-TEK 型经颅多普勒仪检测患者 MCA、BA 平均血流速度,抽清晨空腹肘静脉血检测全血黏度高、低切变值、血浆黏度,并行 GCS 评分。

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 两组治疗前后脑血流速度比较 见表 1。治疗前两组 MCA 及 BA 平均血流速度比较差别均不大(均 $P>0.05$)。治疗 10 d 后两组平均血流速度较治疗前增快(均 $P<0.05$),且治疗组在改善脑血流方面均优于对照组(均 $P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后脑血流速度比较(cm/s, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	MCA	BA
治疗组 (n=21)	治疗前	74.85±7.58	25.25±6.98
	治疗后	91.65±5.05 [△]	36.88±5.62 [△]
对照组 (n=21)	治疗前	75.02±6.50	26.02±1.58
	治疗后	82.87±6.24 [*]	31.05±3.85 [*]

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 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表 2。治疗前两组全血黏度高、低切变值、血浆黏度差别均不大(均 $P>0.05$)。治疗 10 d 后,两组全血黏度高、低切变值、血浆黏度值均较治疗前降低(均 $P<0.05$);且治疗组均较对照组变化更明显(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后血液流变学指标比较(mPa/s, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	全血黏度低切变值	全血黏度高切变值	血浆黏度
治疗组 (n=21)	治疗前	10.80±2.05	7.48±3.57	2.42±3.54
	治疗后	7.42±1.50 [△]	5.54±1.53 [△]	1.62±0.87 [△]
对照组 (n=21)	治疗前	10.76±4.56	7.50±1.35	2.43±2.59
	治疗后	8.84±2.41 [*]	6.22±0.98 [*]	1.94±1.65 [*]

2.3 两组治疗前后 GCS 评分比较 见表 3。结果显示,治疗前两组 GCS 评分差别不大($P>0.05$)。治疗 10 d

后,两组 GCS 评分较治疗前升高(均 $P<0.05$);且治疗组 GCS 评分高于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 GCS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	21	6.54±2.07	10.78±6.70 [△]
对照组	21	6.58±1.89	8.54±5.62 [*]

2.4 两组不良反应情况 两组均无明显不良反应。

3 讨论

中医学认为,中药雾化嗅吸属于“鼻疗法”范畴,鼻与五脏六腑及经脉都有着密切的联系。现代医学认为,鼻腔分为鼻前庭、呼吸区和嗅区,嗅区面积约 10 cm²,主要为支持细胞构成,嗅神经分布其中,嗅神经细胞的中央轴突穿过骨板上的筛孔,与大脑的嗅球连接,周围充满着脑脊液,药物可由此吸收进入脑脊液,从而绕过血脑屏障直接进入 CNS 发挥靶向治疗作用;呼吸区黏膜富含毛细血管,此处吸收的药物可进入体循环^[4]。嗅觉刺激疗法亦有明确的促醒作用。当气味物质吸附于鼻腔黏膜,结合嗅细胞上的气味受体而产生动作电位,信息通过嗅神经、嗅球再传递到嗅前核、梨状前皮质、杏仁核、下丘脑、内侧嗅皮质,再由嗅中枢传递至海马,构成了完整的嗅觉感受和传导路线^[5]。意识障碍患者给予频繁的嗅觉刺激,能提高上行网状激活系统的活动水平,改善卧床不起造成的感觉剥夺,促使中枢神经功能恢复,有利于神经元树突生长和增加突触的连通,增加觉醒程度,促使患者意识恢复^[6]。

急性脑梗死意识障碍属中医学“中风-中脏腑”范畴,因风、火、痰、瘀等结聚脑府,气机逆乱,气血不和,脑失神明,而致神识昏蒙或不省人事。气血逆乱,脑窍郁闭是其病机,“心窍通则神明有主,神志清醒”,故此笔者提出开窍醒神。芳香开窍药具有开窍醒神、辛香走窜、引药上行的作用。“开窍醒神”表现为对 CNS 具有醒脑护脑与镇静安神双向调节作用,在脑内发挥药效,促进清醒;“辛香走窜”表现为吸收分布快而迅速,在脑内有较高浓度的分布且停留时间长,并具有调节血脑屏障通透性的作用,善升浮而通脑窍,从鼻腔给药,能直达病所而获效;“引药上行”表现为药物本身能进入脑组织发挥作用外,还能促进其他药物透过血脑屏障,更好地发挥药效^[7]。方中麝香辛温芳香,走窜力强,能通关开窍,启闭醒神,为治疗神昏窍闭之要药;冰片辛香走窜,助麝香通诸窍,清热解毒;牛黄解毒辟秽,和豁痰开窍;白芷、细辛、辛夷祛风散寒,开窍止痛;石菖蒲、苍术开窍宁神、化湿辟秽,可胜四时不正之气,且能总解诸郁;薄荷脑芳香清凉,可醒神开窍、清热止痛;川芎行气开郁,活血止痛,并可引药上行;没药活血通络止痛。现代研究表明,麝香能直接作用于大脑皮质,增强

皮质电生理活动发挥唤醒作用,增强对缺氧的耐受能力,显著延长急性呼吸停止后脑电波存在时间,减少谷氨酸转运体 EAAC1 逆向转运,保护缺血缺氧的脑组织,并呈量效关系,能明显改善颅脑损伤后脑水肿和脑缺氧状况,还有抗炎和类激素样作用,促进清醒和神经功能的恢复^[8-10]。麝香、冰片兴奋中枢神经,可反射性兴奋呼吸和血管运动中枢,使得脑损伤后的水肿和缺氧明显改善,还能够调控中枢神经系统平衡能力和提高组织细胞对缺氧的耐受力^[11]。冰片配石菖蒲,能降低脑组织内皮素含量,明显升高降钙素基因肽含量,舒张脑血管,改善脑供血^[12]。石菖蒲可减少一氧化氮含量,增高抗氧化酶 SOD 含量,清除氧自由基,抑制由缺血-再灌注诱导的神经细胞凋亡,减轻脑组织损伤^[10,13]。石菖蒲挥发油还可降低 AchE 活性,阻止 AchE 催化乙酰胆碱的裂解反应,对抗乙酰胆碱分解,有效传递神经信号,从而增强记忆能力^[14]。川芎抗血小板聚集,改善脑循环,对抗神经缺血损伤,改善学习记忆,抑制神经细胞炎症反应,保护脑组织^[8]。姜涛等通过磁共振波谱分析脑内不同区域代谢变化发现,经鼻雾化吸入芳香开窍药可达到改善脑代谢的作用从而促进神经功能恢复^[15]。窦云龙等^[16]研究认为芳香物质嗅吸可通过嗅觉通路增强了海马的中枢神经递质,进而改善认知功能。

本研究使用芳香开窍药嗅吸治疗 ACI 意识障碍患者,治疗 10 d 后,患者血液流变性(全血黏度高、低切变值、血浆黏度)较对照组明显下降,表明芳香开窍药嗅吸能达到降低血黏度,改善微循环,减轻因血黏度升高引起的脑缺血缺氧。通过 TCD 监测 MCA、BA 平均血流速度可以看出,治疗 10 d 治疗组 MCA、BA 平均血流速度较对照组明显增快,证实了芳香开窍药嗅吸可改善脑血流。治疗 10 d 后患者 GCS 积分明显高于治疗前,治疗组较对照组比较改善明显,表明芳香开窍药嗅吸能明显改善急性脑梗死患者昏迷状况,有良好的促醒作用,有利于患者早期恢复。

综上所述,芳香开窍药嗅吸可以提高 ACI 意识障碍患者脑血流速度,改善血液浓黏凝聚状态,降低血黏度,尽早促进患者神志恢复,提高生存率,减轻后遗症,且无明显副作用。其促醒的作用机制可能与兴奋中枢、改善脑血流、降低血黏度、保护脑细胞及嗅觉通路刺激有关,其机制还有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 姜远飞. 通窍活血汤治疗脑梗死急性期临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 549-550.
- [2] 姜涛, 蒋剑平, 周水晶, 等. 芳香开窍药嗅吸剂对急性颅脑创伤患者脑组织血供情况的影响及预后[J]. 浙江中医药大学学报, 2013, 37(12): 1400-1402.
- [3] 吴江, 贾建平, 崔丽英, 等. 神经病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 152-166.
- [4] 杨莉, 高颖昌, 赵志刚. 鼻腔给药的研究进展[J]. 中国药理学杂志, 2006, 22(11): 1685-1688.
- [5] 王冬, 高晓平, 李光武. 迷迭香嗅吸在脑梗死后认知障碍中的近期效果观察[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(8): 781-783.
- [6] 吴漳益, 金心, 蔡钟钦, 等. 芳香开窍药经鼻给药对脑损伤昏迷患者脑血流速度及脑血流量的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(11): 1003-1006.
- [7] 马云枝, 余振全, 沈晓明. 醒脑开窍法在脑血管病中的运用[J]. 中医研究, 2014, 27(7): 8-10.
- [8] 刘强. 通腑开窍汤治疗脑梗死急性期昏迷的临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(10): 1859-1861.
- [9] 靳利利, 赵锋利, 陈镜合, 等. 复苏饮对急性脑血管病患者意识障碍的促醒作用[J]. 福建中医药, 2005, 36(3): 14-15.
- [10] 龚磊, 许洁, 龚其海, 等. 石菖蒲挥发油改善氯化锂-匹鲁卡品致痫大鼠行为学的抗氧化机制探讨[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(14): 2082-2085.
- [11] 王昕, 常诚. 石菖蒲在血管性认知功能障碍中的运用[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(3): 472-475.
- [12] 方永奇, 邹衍衍, 李羚, 等. 芳香开窍药和祛痰药对中枢神经系统兴奋的影响[J]. 中医药研究, 2002, 18(3): 40-42.
- [13] 吴树靖, 孝金萍, 孙艳. 高压氧联合复方麝香注射液对弥漫性轴索损伤的临床应用[J]. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2016, 23(2): 104-106.
- [14] 邓敏贞, 黄丽平, 方永奇, 等. 石菖蒲挥发油联合人参总皂苷对 D-半乳糖联合氯化铝致阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及脑组织细胞凋亡的影响[J]. 中药材, 2015, 38(5): 1018-1023.
- [15] 姜涛, 蒋剑平, 周水晶, 等. 1H 磁共振波谱分析芳香开窍药嗅吸剂对颅脑创伤患者脑代谢的影响[J]. 浙江临床医学, 2014, 16(3): 350-352.
- [16] 窦云龙, 高晓平, 李光武. 芳香物质嗅吸改善认知功能的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3499-3501.

(收稿日期 2017-02-09)

清热疏风通络方治疗急性脑梗死疗效观察

吴立国¹ 马民凯¹ 秦 维²

(1. 河北省唐县人民医院, 河北 唐县 072350; 2. 河北省保定市传染病医院, 河北 保定 071000)

中图分类号: R743.9 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2049-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.052

【摘要】目的 观察清热疏风通络方对急性脑梗死患者血清炎症因子白介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的临床疗效。**方法** 80例患者随机分为观察组和对照组各40例。对照组给予西医常规治疗;观察组在对照组基础上加用清热疏风通络方治疗。两组疗程均为15d。观察比较两组治疗前后IL-6、TNF- α 、hs-CRP水平及临床疗效。**结果** 治疗组总有效率82.50%,高于对照组的70.00% ($P < 0.05$)。两组治疗前神经功能缺损积分比较差别不大 ($P > 0.05$)。治疗后两组神经功能缺损积分均较治疗前降低 (均 $P < 0.01$),且治疗后治疗组神经功能缺损积分低于对照组 (均 $P < 0.01$)。两组治疗前hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较差别不大 ($P > 0.05$)。治疗后两组IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低 (均 $P < 0.05$),治疗后治疗组IL-6、TNF- α 水平均低于对照组 (均 $P < 0.05$)。**结论** 清热疏风通络方加减能明显改善急性脑梗死患者临床症状、神经功能缺损积分和血清IL-6、TNF- α 、hs-CRP。

【关键词】 急性脑梗死 清热疏风通络方 血清C反应蛋白

脑梗死又称缺血性脑卒中,主要是由于各种原因所致局部脑组织供血障碍,脑部缺血、缺氧坏死,具有高度致残及死亡率的一类疾病^[1]。对于轻型急性脑梗死,经系统治疗可获较好预后,而重者则可造成永久性器质性损伤和机体功能障碍,甚至死亡^[2]。病发6h内进行溶栓是西医有效治疗方法,但由于民众认识不足,多错过了溶栓的机会,导致疗效不满意。笔者采用清热疏风通络方治疗急性脑梗死患者,取得较好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均符合诊断标准。1)西医诊断标准根据中华医学会全国第4届脑血管病学术会议的脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准制定^[3]。2)中医辨证标准:临床症见半身不遂,口舌歪斜,言语不利,感觉减退甚消失,头痛目眩,咯痰或痰多,腹胀便秘,舌暗红,苔黄腻,脉弦滑。

1.2 临床资料 选取2015年10月至2016年10月河北省唐县人民医院中西医结合科符合诊断标准^[3]的脑梗死住院患者80例,随机分为观察组和对照组各40例。观察组男性22例,女性18例;平均年龄(61.26 ± 5.21)岁;平均病程(41.90 ± 9.24)h;神经功能缺损程度评分为(21 ± 3)分;其中合并高血压者12例,2型糖尿病患者15例,高脂血症者17例。对照组男性21例,女性19例;平均年龄(60.24 ± 5.32)岁;平均病程(40.32 ± 8.26)h;神经功能缺损程度评分为(22 ± 4)分;其中合并高血压者13例,2型糖尿病患者16例,高脂血症者15例。两组年龄、性别、病程及合并症比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组给予西医常规治疗。阿司匹林肠溶片抗血小板聚集、阿托伐他汀分散片调脂稳定斑块,胞磷胆碱钠注射液营养脑细胞、依达拉奉注射液清除自由基等,并给予降压、降糖等治疗,15d为1疗程。观察组在上述治疗的基础上联合清热疏风通络方:秦艽15g,独活20g,羌活20g,川芎15g,当归20g,丹参20g,赤芍15g,桃仁10g,红花10g,防风10g,白芷15g,黄芩15g,熟地黄20g,生地黄20g,苍术15g,炙甘草10g。水煎取汁300mL,分2次口服,每日1剂。15d为1疗程,疗程结束后进行评价。

1.4 观察指标 血清炎症因子检测:患者入院24h内及住院15d时采取患者全血5mL,离心后分离血清,采用免疫透射比浊法测定超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平;采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)水平(试剂盒由海恒远生物科技有限公司提供)。

1.5 疗效标准 参照相关文献^[3]拟定。基本痊愈:神经功能缺损评分减少91%~100%,病残为0级。显著进步:神经功能缺损评分减少46%~90%,病残为1~3级。进步:神经功能缺损评分减少18%~45%。无效:神经功能缺损评分减少0%~17%或神经功能缺损评分较治疗前增加。总有效包括基本痊愈、显著进步及进步。

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。计数资料以率或构成比表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。结果示,治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
治疗组	40	16	9	8	7	33(82.50) [△]
对照组	40	11	7	10	12	28(70.00)

与对照组比较, [△]P<0.05。

2.2 两组神经功能缺损积分比较 见表 2。结果显示, 两组治疗前神经功能缺损积分比较差别不大(P>0.05)。治疗后两组神经功能缺损积分均较治疗前降低(均 P<0.01), 且治疗后治疗组神经功能缺损积分低于对照组(均 P<0.05)。

表 2 两组神经功能缺损积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	40	35.42±10.36	15.58±5.61 ^{*△}
对照组	40	35.86±11.24	22.75±8.75 [*]

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 两组血清炎症因子水平比较 见表 3。结果显示, 两组治疗前 hs-CRP、IL-6、TNF- α 水平比较差别不大(P>0.05)。治疗后两组 IL-6、TNF- α 水平均较治疗前降低(均 P<0.05), 治疗后治疗组 IL-6、TNF- α 水平均低于对照组(均 P<0.05)。

表 3 两组血清炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
治疗组 (n=40)	治疗前	13.56±4.67	23.38±5.06	35.82±5.64
	治疗后	13.56±4.67	11.24±2.56 ^{*△}	7.95±2.53 ^{*△}
对照组 (n=40)	治疗前	13.38±4.82	22.81±4.92	36.01±4.21
	治疗后	13.56±4.67	15.57±4.84 [*]	10.75±3.07 [*]

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。

3 讨论

急性脑梗死是由于各种因素所致脑部供血障碍, 局部脑组织缺血和缺氧而引发不可逆的损伤^[4], 近年来其发病率呈上升趋势。现代医学认为动脉粥样硬化是其最常见病因, 有研究表明血清炎症因子在动脉斑块破裂时显著升高, 炎症指标的高低与斑块的不稳定性具有显著的相关性。研究证实, 急性脑梗死的疾病发生和进展过程中炎症反应发挥了重要作用, 许多炎症因子参与其中, 其水平变化与急性脑梗死进展同步^[5]。张作念等研究表明急性脑梗死患者其颈动脉粥样硬化斑块性质与许多炎症因子呈正相关, 颈动脉易损斑块组血清炎症因子水平高于稳定斑块组^[6]。hs-CRP 是一种常见炎症标志物, 一般当机体正常生理状态时血清中 CRP 含量较少, 而若机体出现炎性病变, CRP 量合成增加^[7]。TNF- α 主要由单核-巨噬细胞分泌, 其参与脑梗死发生、发展, 可促进白细胞和血管内皮细胞黏附

因子表达, 加重脑组织局部炎症反应, 还能够促进血栓素合成及释放, 促进血栓的形成^[8]。IL-6 可通过促进斑块内巨噬细胞对于低密度脂蛋白的摄取来诱导泡沫细胞的产生而促进粥样硬化斑块的形成^[9], 说明炎症因子在脑梗死的发生、发作过程中具有重要的作用。

清热疏风通络方由秦艽、独活、川芎、当归、丹参、赤芍、桃仁、红花、防风、白芷、黄芩、生地黄、熟地黄、苍术、炙甘草等组成, 其中秦艽、独活、防风、白芷疏散风邪, 当归、川芎、赤芍活血化瘀, 生、熟地黄养血等, 全方具有疏风通络、清热养血的功效。王玮等^[10]研究显示大秦艽汤具有抗凝血、抗血小板黏附、聚集的作用。羌活水煎醇沉液能够抑制血小板聚集、纤维蛋白血栓形成, 使体外血栓形成时间延长。川芎嗪能促进神经元的增殖, 对脑功能自身恢复发挥重要作用。研究证实赤芍总苷可显著降低血小板和红细胞聚集, 降低全血黏稠度, 降低血栓的生成。当归及其有机酸成分阿魏酸具有抗动脉粥样硬化的作用, 阿魏酸钠可抑制血小板聚集^[11-12]。乐智卿^[13]研究表明, 当归醇水提液可抑制 TC(LDL-C 升高, 延缓 AS 形成。药理研究表明, 丹参所含的丹参素可抵制体外血栓的形成, 抑制血小板聚集, 而增加血小板的流动性^[14]。红花注射液可改善脑梗死患者血液黏滞度、对抗红细胞聚集、分解血浆纤维蛋白原及阻止血小板凝聚, 对治疗及预防脑梗死再发具有重要作用。脑缺血再灌注损伤氧自由基变化使用红花注射液可以得到改善^[15-16]。

本研究结果显示观察组血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 与对照组比较改善。同时, 患者神经功能缺损积分降低, 说明清热疏风通络方治疗急性脑梗死具有较好的临床疗效, 能有效改善患者的神经功能缺损积分, 同时可降低血清炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平, 改善患者预后, 值得进一步临床推广。

参 考 文 献

- [1] 王鹏飞, 岳新颖. 化痰通络组方联合依达拉奉对脑梗死患者血清 IL-6、IL-13 及 TNF- α 表达水平的影响[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(18): 31.
- [2] 庞超, 尹磊. IL-6、TNF- α 、hs-CRP 联合检测在急性脑梗死临床诊断中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志[J], 2015, 18(20): 57-58.
- [3] 中华医学会全国第 4 届脑血管病学术会议. 脑卒中病人临床神经功能缺损程度评分标准 (1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.
- [4] 许云鹤, 刘永刚, 赵小妹, 等. 丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的疗效及对血清 sTRAIL、OPGTNF- α 的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(13): 3-4.
- [5] 庞超, 尹磊. IL-6、INF- α 、hsCRP 联合检测在急性脑梗死临床诊断中的应用[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 10(18): 57-58.
- [6] 张作念, 王志晔, 顾伟. 急性脑梗死患者血清炎症因子与颈

- 动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(10):1376.
- [7] 于广周. 脑梗死患者超敏C反应蛋白、纤维蛋白原的检测及其临床意义[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(20):41-42.
- [8] 齐红双, 薛士鹏, 段冰杰, 等. 急性脑梗死患者血清白细胞介素-8、肿瘤坏死因子- α 、超敏C-反应蛋白的动态监测及临床意义[J]. 吉林医学, 2016, 37(9):2227-2228.
- [9] 常伟东. 阿托伐他汀强化降脂对急性脑梗死患者血清CRP和IL-6水平的影响[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(15):101.
- [10] 王玮, 邓庚, 陈利达, 等. 大秦芩汤对脑缺血大鼠凝血及血小板黏附、聚集功能的影响[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(2):116-117.
- [11] 邱芬, 刘勇, 张蓬勃, 等. 川芎嗪对成体大鼠局灶性脑缺血后皮质和纹状体半暗带细胞增殖的作用[J]. 中药材, 2006, 29(11):1196.
- [12] 王停, 韩玲, 荆鲁. 中药(天然药物复方口服制剂临床前拆方研究中的问题[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15):1299.
- [13] 乐智卿. 当归补血汤及黄芪、当归提取物对动脉粥样硬化大鼠血脂及斑块的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2009.
- [14] 蔡琳, 彭鹏, 郭甜. 丹参药理作用及临床研究进展[J]. 山东化工, 2016, 45(17):51.
- [15] 万先惠, 秦亚利, 颜涛. 红花注射液药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2011, 39(6):109.
- [16] 王淑君, 王万铁, 熊建华, 等. 红花注射液对家兔脑缺血再灌注损伤时氧自由基变化的影响[J]. 温州医学院学报, 2003, 33(3):153-155.

(收稿日期 2017-01-28)

活血化瘀汤对冠状动脉支架植入术后再狭窄患者的影响

朱玲

(煤炭总医院, 北京 100028)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2051-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.053

【摘要】目的 观察活血化瘀汤对冠状动脉支架植入术后再狭窄患者的影响。方法 80例患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,各40例。对照组给予西医治疗,治疗组在西医治疗基础上口服活血化瘀汤治疗。观察两组术后1个月的胸闷、胸痛、心悸气短和舌苔证候积分,ELISA法检测血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、C反应蛋白(CRP)和白介素-8(IL-8)水平及可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)和基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,术后12月的再狭窄发生率。结果 术前两组胸闷、胸痛、心悸气短和舌苔中医证候积分比较差别均不大(均 $P>0.05$)。术后1月两组胸闷、胸痛、心悸气短和舌苔中医证候积分均低于术前,且治疗组均低于对照组(均 $P<0.05$)。术前两组TNF- α 、CRP和IL-8水平比较,差别均不大(均 $P>0.05$)。术后1月两组血清TNF- α 、CRP和IL-8低于术前,且治疗组均低于对照组(均 $P<0.05$)。术前两组sICAM-1和MMP-9比较差别均不大(均 $P>0.05$)。术后1月两组患者sICAM-1和MMP-9低于术前,且治疗组低于对照组(均 $P<0.05$)。术后12月观察组术后再狭窄发生率15.00%低于对照组45.00%($P<0.05$)。结论 活血化瘀汤可降低综合征患者冠状动脉支架植入术后的再狭窄发生率,改善中医证候,减轻炎症反应,降低sICAM-1和MMP-9表达。

【关键词】 冠心病 术后再狭窄 活血化瘀汤 炎症因子 sICAM-1 MMP-9

冠心病易并发动脉血管发生炎症反应,是中老年患者死亡主要原因,严重威胁人类健康^[1]。冠状动脉支架植入术后再狭窄导致患者心肌缺血、缺氧,阵发性前胸痛或不适,影响介入治疗效果,增加患者负担^[2-3]。西医常规药物治疗对冠状动脉支架植入术后再狭窄患者效果欠佳,寻找防治冠状动脉支架植入术后再狭窄的药物是亟待解决的问题^[4-5]。具有活血化瘀、理气止痛功效的活血化瘀汤,对冠心病具有较好的临床疗效^[6]。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均符合瘀血阻络型冠脉综

合证诊断标准^[7],证属瘀血阻络者,且符合《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[8]适应证。排除标准:痰湿壅肺等其他证型患者,血流动力学不稳定或恶性肿瘤患者,心肌梗死溶栓试验血流分级 >2 级者,血液系统疾病、肝肾功能不全者,拒绝药物治疗或对治疗药物过敏者,心肌梗死溶栓试验血流分级 >2 级患者,严重精神疾病者,不愿参加本研究者。

1.2 临床资料 选取2015年3月至2016年2月笔者所在医院收治的冠状动脉支架植入的冠脉综合征患者80例,随机数字表法分为对照组与治疗组各40例。对照组男性27例,女性13例;年龄(63.31 \pm 6.15)岁;

并发糖尿病者 17 例,高血压者 19 例,高血脂者 20 例。治疗组 40 例,男性 28 例,女性 12 例;年龄(63.54±6.27)岁;并发糖尿病者 19 例,高血压者 16 例,高血脂者 17 例。两组性别、年龄、并发症等临床资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 所有患者入院均行经皮冠状动脉腔内成形术冠心病介入治疗,对照组给予调脂、降压、抗血小板聚集、降糖等综合性西医常规治疗。观察组在西医常规治疗基础上加用活血化瘀汤:当归 10 g,川芎 10 g,赤芍 10 g,桃仁 10 g,红花 10 g,柴胡 10 g,枳壳 10 g,牛膝 10 g,瓜蒌 15 g,薤白 10 g,元胡 10 g,党参 15 g,桂枝 10 g。加水煎煮至 300 mL,分 2 次服用,每日 1 剂,每周 5 剂。两组均连续治疗 1 个月。

1.4 观察指标 分别于术前和术后 1 月,参考《中药新药临床研究指导原则》^[9]对胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候进行积分,每项最低 0 分,最高 2 分,分值越高,病情越严重。空腹抽取患者血液 5 mL,3000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用 ELISA 法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-8(IL-8)和血清 C 反应蛋白(CRP)和可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)水平,试剂盒均购于南京建成生物科技公司,严格按照试剂盒说明书操作。

1.5 术后评估 术后 12 月采用 Seldinger 方法穿刺,造影导管经主动脉送至左右冠状动脉口,碘普罗胺 370 推注入冠状动脉,进行冠状动脉造影,评估冠脉血管各造影角度最狭窄处的狭窄程度:100%为完全闭塞;90%~99%为重度狭窄;50%~89%为轻中度狭窄;<50%为无狭窄。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以率或构成比($n, \%$)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 1。结果显示,术前两组胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候积分比较差别均不大(均 $P>0.05$)。术后 1 月两组胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候积分均低于术前,且治疗组均低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	胸闷	胸疼	心悸气短	舌苔
治疗组 (n=40)	治疗前	1.71±0.29	1.78±0.22	1.66±0.25	1.63±0.33
	治疗后	0.71±0.34 [△]	0.65±0.31 [△]	0.71±0.23 [△]	0.74±0.21 [△]
对照组 (n=40)	治疗前	1.73±0.27	1.76±0.24	1.65±0.28	1.61±0.26
	治疗后	1.39±0.41*	1.20±0.38*	1.27±0.36*	1.01±0.32*

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 两组治疗前后炎症因子水平比较 见表 2。结果

示,术前两组 TNF- α 、CRP 和 IL-8 水平比较,差别均不大(均 $P>0.05$)。术后 1 月两组血清 TNF- α 、CRP 和 IL-8 低于术前,且治疗组均低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	TNF- α	CRP	IL-8
治疗组 (n=40)	治疗前	254.81±13.27	40.67±6.23	80.23±11.65
	治疗后	91.27±9.67 [△]	21.27±5.61 [△]	44.23±8.547 [△]
对照组 (n=40)	治疗前	257.25±13.43	40.03±6.02	79.86±11.25
	治疗后	161.87±10.21*	33.55±5.72*	59.89±9.37*

2.3 两组治疗前后 sICAM-1 和 MMP-9 表达水平比较 见表 3。结果显示,术前两组 sICAM-1 和 MMP-9 表达比较差别均不大(均 $P>0.05$)。术后 1 月两组 sICAM-1 和 MMP-9 表达低于术前,且治疗组低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 sICAM-1 和 MMP-9 比较($\mu\text{g/L}, \bar{x}\pm s$)

组别	时间	sICAM-1	MMP-9
治疗组 (n=40)	治疗前	412.35±22.89	36.23±5.68
	治疗后	259.27±19.68 [△]	24.05±4.85 [△]
对照组 (n=40)	治疗前	414.43±23.37	35.27±5.47
	治疗后	342.76±21.81*	30.02±4.67*

2.4 两组术后再狭窄比较 见表 4。结果显示,术后 12 月观察组术后再狭窄发生率 15.00%低于对照组 45.00%($P<0.05$)。

表 4 两组术后 12 月再狭窄比较 $n(\%)$

组别	n	完全闭塞	重度狭窄	中度狭窄	无狭窄	总狭窄(%)
观察组	40	0(0.00)	2(5.00)	4(10.00)	34(85.00)	6(15.00) [△]
对照组	40	2(5.00)	4(10.00)	12(30.00)	22(55.00)	18(45.00)

与对照组比较,[△] $P<0.05$ 。

3 讨论

冠心病发病机制与冠状动脉斑块破裂、血栓形成密切相关,炎症反应在工程动脉动脉硬化中发挥重要作用,炎性反应是导致冠心病心肌梗死节心绞痛的主要原因,严重危害人类健康^[10]。冠心病患者经介入治疗后,支架植入术后可进一步造成血管壁急性损伤引起炎症反应,发生心绞痛不良反应^[11]。

冠心病属中医“胸痹”血瘀证范畴,血瘀痰阻、气阴两虚为冠心病基本病机,可伴有气虚、痰阻、寒凝等证,介入治疗后在心气虚的基础上,损伤络脉,痹阻心络^[12]。炎症因子参与冠状动脉支架植入术后再狭窄发病机制,与易损斑块相关,MMP-9 在斑块破裂中起重要作用,而 sICAM-1 参与发病的多个环节^[13]。笔者临床发

现活血化癥汤可改善冠心病患者的胸闷、胸疼等症状。

本研究发现,术后1月两组患者的胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候积分均低于术前,且治疗组均低于对照组,说明活血化癥汤可降低综合征患者支架植入后中医证候积分。活血化癥汤减弱心肌收缩力,增加冠脉流量,保护心肌缺血性损伤,活血化癥、理气止痛,改善胸闷、胸疼、心悸气短等症状^[14]。两组患者的血清TNF- α 、CRP和IL-8低于术前,且治疗组均低于对照组,说明活血化癥汤可降低患者炎症反应。活血化癥汤由当归、川芎、赤芍、桃仁等组成,方中当归、川芎、赤芍、桃仁、红花活血化癥,柴胡、枳壳疏肝理气,调畅气机;党参、桂枝、薤白益心气、温心阳,瓜蒌可祛痰瘀,元胡理气止痛,该方可降低心肌再灌注损伤^[15]。两组患者sICAM-1和MMP-9低于术前,且治疗组低于对照组,说明活血化癥汤可降低患者sICAM-1和MMP-9表达。与活血化癥汤扩张冠状动脉、减轻微血管阻力,增加冠状动脉血流量,增加心肌抗缺氧能力,改善心肌缺血缺氧等有关^[16]。且术后12月治疗组再狭窄发生率低于对照组,降低患者再狭窄发生率。

综上所述,活血化癥汤可降低综合征患者冠状动脉支架植入后的再狭窄发生率,改善中医证候,减轻炎症反应,降低sICAM-1和MMP-9表达。

参 考 文 献

- [1] 王越越,汪琦瑛,韩国鑫,等.青年冠心病患者临床特点及危险因素分析[J].中华急诊医学杂志,2015,24(4):386-390.
- [2] 王波,王临池,赵翼洪,等.2009-2013年苏州20岁及以上居民冠心病发病率变化趋势及类型分析[J].中国全科医学,2015,18(24):2952-2956.
- [3] 龙邦媛,卢小军,王庆平,等.64排128层螺旋CT冠脉成像与冠状动脉造影在老年冠心病患者冠状动脉狭窄病变诊断中的对比[J].中国老年学杂志,2016,36(16):4040-4041.
- [4] 宋小英,张伟,高波,等.冠心病介入术后再狭窄危险因素的多因素 Logistic 分析[J].湖南师范大学学报:医学版,2016,13(4):65-67.
- [5] 卢峰,乔福斌,张成军,等.疏通注射液预防冠状动脉支架植入术后再狭窄效果观察[J].现代中西医结合杂志,2015,24(7):715-717.
- [6] 吴荣,王阶.名老中医运用活血化癥诸法治疗冠心病经验[J].中医研究,2016,29(4):25-26.
- [7] 中华中医药学会.中医内科常见病诊疗指南(西医疾病部分)冠心病心绞痛[J].中国中医药现代远程教育,2011,09(18):143-145.
- [8] 高润霖.遵循指南进一步规范冠心病介入治疗—中国经皮冠状动脉介入治疗指南2012解读[J].中国循环杂志,2012,27(z1):3-5.
- [9] 中华人民共和国卫生部.中医新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:139-143.
- [10] 尹虹,孙景春,陈晓庆,等.同型半胱氨酸、C反应蛋白和B型利钠肽联合检测在冠心病患者诊疗中的价值[J].中国实验诊断学,2014,18(12):2036-2037.
- [11] 陈森,武星,王国兴,等.AGEs对冠心病患者支架术后再狭窄的影响[J].中国实验诊断学,2016,20(8):1289-1292.
- [12] 顾晓晶.冠心病PTCA术后再狭窄的中医证候分布调查及影响因素分析[J].中国中医急症,2016,25(10):1900-1901.
- [13] 王晓丽,刘丽军,马燕霞,等.冠心病心绞痛患者血浆MCP-1和MMP-9变化及其临床意义[J].临床误诊误治,2013,26(1):59-61.
- [14] 张发艳.活血化癥法治疗冠心病心绞痛的研究进展[J].光明中医,2016,31(17):2595-2596.
- [15] 何晓玲,何刚,刘傲霜,等.活血化癥通络汤对冠心病不稳定心绞痛患者C反应蛋白及血流动力学的影响[J].湖北中医药大学学报,2016,18(5):41-43.
- [16] 张志勇.分析活血化癥法在冠心病治疗中的运用[J].中医临床研究,2016,8(7):70-71.

(收稿日期 2017-03-21)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

药物穴位注射联合夹脊督脉电针对脊髓损伤患者运动功能障碍改善的疗效观察

朱斌 王策 徐青青

(浙江省温州市中西医结合医院, 浙江 温州 325000)

中图分类号: R246 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2054-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.054

【摘要】 目的 观察甲钴胺穴位注射联合夹脊督脉电针对脊髓损伤患者运动功能障碍改善的影响。方法 将 150 例脊髓损伤患者随机分为观察组和对照组, 各 75 例。观察组和对照组患者均在外科术后 8 h 内接受标准甲基强的松龙冲击疗法, 2 周内接受常规治疗根据脊髓损伤患者个体情况配合一定的运动疗法并给予对症支持治疗。观察组在此基础上给予甲钴胺穴位注射联合夹脊督脉电针治疗, 对照组不进行特殊处理。每日 1 次, 1 周 5 次, 2 周为 1 个疗程, 每个疗程之间间隔 1 周, 治疗方案要求 2 个疗程。结果 经过不同手段的干预后观察组与对照组病情均有所好转, 观察组患者脊髓残存分级 A 级、B 级、C 级人数减少, D 级、E 级人数增多, ASIA 运动量表评分增加, ADL 能力评分显著增加, 且与对照组相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 甲钴胺穴位注射联合夹脊督脉电针干预治疗脊髓损伤运动功能障碍疗效确切, 明显优于传统脊髓损伤治疗手段。

【关键词】 脊髓损伤 药物穴位注射 夹脊穴联合督脉 电针 运动功能障碍

脊髓损伤在临床常见于胸椎段损伤和腰椎段损伤, 具有高致残率、高死亡率、高风险性的特点, 虽然医学不断发展与进步, 脊髓损伤治疗技术不断更新, 只要能得到充分的治疗, 患者康复可能性较大, 但脊髓损伤患者进行康复治疗昂贵的费用以及康复效果仍然严重困扰着广大患者的日常生活^[1], 亟需探索一种经济有效的治疗方法, 促进脊髓损伤后恢复, 减轻脊髓损伤康复家庭的负担。脊髓康复的预期目标根据康复的不同程度据分为运动恢复、功能独立性、回归社会和生存质量 4 个维度。中医认为, 针刺可促进脊髓损伤患者功能恢复, 针药结合康复对外伤性脊髓损伤有确切的运动功能恢复作用^[2]。穴位注射疗法是将中医辨证论治、针灸治疗结合西医药物注射治疗的一种诊疗技术。督脉为“阳脉之海”, 主统摄一身诸阳, 在全身的经络系统中起主导作用, 夹脊穴调理阴阳平衡^[3]。本研究采用甲钴胺穴位注射联合夹脊督脉电针治疗共同干预脊髓损伤患者, 观察其临床治疗效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例参照 2011 年版《脊髓损伤神经学分类国际标准》结合美国脊髓损伤学会 (ASIA) 脊髓残存分级标准^[4]。纳入标准: 1) 车祸、高处坠落或其他外伤性原因所致, 并经临床确诊为脊髓损伤, 病程 2 周至 1 年; 2) 年龄大于或等于 18 岁; 3) 患者认知功能与年龄相符合, 可正确理解本研究目的, 签署知情同意书并能配合不同的治疗方案。排除标准: 1) 意识障碍及焦虑抑郁等精神状态不佳或伴合并有其他严重外伤、其他严重心脑血管疾病、肝肾病变, 病情不稳定有

凶险病灶者; 2) 晕针、甲钴胺注射液过敏、存在语言沟通、通讯障碍、有严重听力、视力障碍, 不能配合临床研究; 3) 合并有严重周围神经病变, 肌肉严重萎缩或痉挛者。

1.2 临床资料 选取 2014 年 12 月至 2016 年 12 月在本院住院治疗的 150 例脊髓损伤患者纳入研究, 采用随机数字表法将所有脊髓损伤患者随机分为观察组和对照组各 75 例。观察组男性 50 例, 女性 25 例; 平均年龄为 (43.62 ± 3.75) 岁; 文化程度小学 11 例, 初中 22 例, 中专及以上 42 例; 职业分布农民 20 例, 工人 35 例, 职员 11 例, 其他 9 例; 根据致伤不同原因, 车祸导致的脊髓损伤患者 15 例, 高处坠落患者 46 例, 其他原因 14 例。对照组男性 49 例, 女性 26 例; 平均年龄为 (43.57 ± 3.65) 岁; 文化程度小学 10 例, 初中 24 例, 中专及以上 41 例; 职业分布农民 17 例, 工人 37 例, 职员 10 例, 其他 11 例; 根据致伤不同原因, 车祸导致的脊髓损伤患者 13 例, 高处坠落患者 47 例, 其他原因 15 例。观察组与对照组性别、年龄、文化程度、职业分布、居住地、致伤原因等一般情况比较差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者符合临床试验基本条件。

1.3 治疗方法 手术后, 两组脊髓损伤患者都在 8 h 内接受标准甲基强的松龙冲击疗法, 2 周内接受一定的运动疗法以及神经妥乐平、甲钴胺或 B 族维生素营养神经、银杏叶提取物、丹参注射液及单硝酸异山梨酯等扩血管的对症支持治疗。对照组除这些基础治疗外不再进行特殊处理。观察组在此基础上给予甲钴胺夹脊穴穴位注射联合夹脊督脉电针治疗。75% 酒精消毒

局部消毒,取穴包括脊髓损伤段及相邻椎体夹脊穴以及督脉的大椎穴和命门穴,使用注射器抽取甲钴胺注射液(批准文号:国药准字 H20044740;执行标准:国家食品药品监督管理局标准 YBH12342004;福建金山生物制药股份有限公司,规格 1 mL:0.5 mg)进行穴位注射,将已抽取甲钴胺注射液的注射器迅速垂直皮肤表面进针,得气后回抽注射器无血再将甲钴胺垂直缓慢推入穴位中,每个穴位分别注射甲钴胺 1 mL,轮流注射单侧和对侧夹脊穴,每天注射一侧,大椎穴和命门穴每天进行注射。电针所选穴位与穴位注射穴位一致,采用长城 KWD-808 II 电针仪,30 号 1.5 寸或 1 寸华佗牌一次性使用无菌针灸针(批号 120189),波形选用密波,输出频率选择 100 Hz,具体输出强度根据使用过程中患者实际耐受度为标准。留针 30 min。每天 1 次,每周 5 次,2 周为 1 个疗程,每个疗程之间间隔 1 周,治疗方案要求 2 个疗程。评价方法:分别于治疗前(入院时)、治疗 1 个疗程后,治疗 2 个疗程后对患者脊髓残存分级变化、美国脊髓损伤学会(ASIA)运动量表(Motor Score)评分、日常生活活动(ADL)能力评分进行测定、记录及分析。1)脊髓残存分级参照文献[4],将脊髓损伤分为 A、B、C、D、E 共 5 个等级,A 级为完全性损伤,骶部(S4-5)无任何感觉或运动;B 级为(感觉)不完全性损伤,神经平面以下有感觉无运动,并且包括骶部(S4-5);C 级为不完全性损伤,神经平面以下有运动功能,并且神经平面以下一半以上关键肌肌力小于 3 级;D 级为不完全性损伤,神经平面以下有运动功能,并且神经平面以下至少一半关键肌肌力大于等于 3 级;E 级为正常,所有感觉、运动都正常。2)ASIA 运动量表评分^[5]:运用美国脊髓损伤学会制定运动评分量表,根据上下肢共 20 块关键肌(上肢左右各 5 块、下肢左右各 5 块)进行综合徒手肌力评分,按照 Levett 肌力标准(0~5 级肌力评估)评分,每块肌肉满分 5 分,满分为 100 分,分数越高,即疗效越好。3)日常生活活动(ADL)能力评分:采用改良 Barthel 指数进行评定,分别从大便(0~10 分)、小便(0~10 分)、修饰(0~5 分)、用厕(0~10 分)、吃饭(0~10 分)、转移(0~15 分)、活动(0~15 分)、穿衣(0~10 分)、上楼梯(0~10 分)、洗澡(0~5 分)10 个方面进行评分,满分为 100 分。0~20 分提示极严重功能障碍,患者的日常生活完全依赖他人;25~45 分提示严重功能障碍,日常生活明显依赖他人;50~70 分提示中度功能缺陷,日常生活需要一定的帮助;75~95 分提示轻度功能缺陷,但日常生活基本能够自理;100 分提示 ADL 自理,患者各项基本生活能力良好,不需要依赖他人。ADL 评分分值越高,表示日常生活活动能力越好,依赖性越小;分值越低,表示日常生活活动能力越差,依赖性越大。

1.4 观察指标 分别于治疗前(入院时)、治疗 1 个疗

程后,治疗 2 个疗程后对患者脊髓残存分级变化、美国脊髓损伤学会(ASIA)运动量表评分、ADL 能力评分进行测定、记录及分析。

1.5 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 *t* 检验,不符合正态分布则采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者脊髓残存分级情况比较 见表 1。干预前,观察组和对照组 ASIA 脊髓残存分级比较差异无统计学意义($P > 0.05$),经药物穴位注射联合夹脊督脉电针治疗后,观察组脊髓残存分级明显好转,A 级、B 级、C 级人数减少,D 级、E 级人数增多,且与对照组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 两组患者脊髓残存分级情况比较 $n(\%)$

组别	时间	AIS A	AIS B	AIS C	AIS D	AIS E
观察组 ($n=75$)	干预前	6(8.00)	13(17.33)	45(60.00)	11(14.67)	0(0.00)
	干预后	0(0.00) [△]	6(8.00) [△]	8(10.67) [△]	38(50.67) [△]	23(30.67) [△]
对照组 ($n=75$)	干预前	7(9.33)	12(16.00)	46(61.33)	10(13.33)	0(0.00)
	干预后	3(4.00)	7(9.33)	18(24.00)	33(44.00)	9(12.00)

与对照组干预后比较,[△] $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者 ASIA 运动量表评分、ADL 能力评分情况比较 见表 2。干预前,观察组和对照组 ASIA 运动量表(Motor Score)评分、ADL 能力评分比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);经药物穴位注射联合夹脊督脉电针治疗后,观察组随着疗程的延续,运动评分、ADL 能力评分逐渐增高,观察组患者脊髓残存分级 ASIA 运动量表评分、ADL 能力评分与对照组相比,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 两组 ASIA 运动量表评分、ADL 能力评分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	Motor Score 评分	ADL 能力评分
观察组 ($n=75$)	治疗前	64.75±10.83	60.23±7.45
	治疗 1 个疗程后	68.56±9.85 [△]	65.69±7.32 [△]
	治疗 2 个疗程后	83.06±4.31 [△]	74.39±7.35 [△]
对照组 ($n=75$)	治疗前	64.39±10.25	59.98±7.69
	治疗 1 个疗程后	67.25±9.72	64.07±7.11
	治疗 2 个疗程后	76.51±4.57	67.38±8.22

与对照组同时间段比较,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

中医学中关于“体惰”的描述与脊髓损伤非常相似,《医宗金鉴·正骨心法要诀》中也指出“伤损腰痛,脊痛之症,或因坠堕,或因打扑,瘀血留于太阳经中所致”。体惰病位在督脉、太阳经,病因多为外伤,病机为督脉受损,经气不利,瘀血内停,经脉不通,脏腑不利,

气血难达四末,筋脉肌肉失于气血濡养,肌肉痿废不用而发痿证^[6]。病变部位在筋脉肌肉,累及五脏,且可相互传变。中医治疗认为早期宜活血化瘀,疏通经脉,中后期提倡补益气血、温通经脉^[7]。督脉为“阳脉之海”,主统摄一身诸阳,在全身的经络系统中起主导作用,夹脊穴即督脉之旁络,与膀胱经背俞穴相通,可调节脏腑阴阳,尤其是可改善脊髓损伤段局部的气血运行^[8];电针具有针刺和电刺激的双重治疗作用,将电针刺激作用于督脉及夹脊穴,能够促进经脉气血的运行,调整阴阳,扶正祛邪^[9]。穴位注射是中医辨证论治、穴位和针灸与西医药物注射的有机结合,将药液通过注射器注入穴位,药物对既定穴位产生缓慢而持久的效果,通过经络的引导及传递使药物到达既定的地方。

运动、感觉、膀胱功能、自主神经系统功能障碍是脊髓损伤的临床表现,损伤早期偶发脊髓休克,出现脊髓功能完全缺失。目前关于电针干预脊髓损伤的机制主要集中于对神经干细胞的影响、对脊髓微循环环境的影响(包括自由基、内皮素和血栓素 A₂、一氧化氮合成酶(NOS)及一氧化氮(NO)、脊髓神经营养活性物质等)、对蛋白质表达的影响[包括长相关蛋白-43(GAP-43)、层黏连蛋白、热休克蛋白 70、胶质酸性纤维蛋白(GFAP)及 Nogo-A 蛋白等],对细胞凋亡的影响(包括 Bax、B 淋巴瘤细胞因子 2 (Bel-2)、胱氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3)等)、对脊髓组织结构的影响。夹脊和督脉电针都可以提高受损脊髓 N-甲基-D-天冬氨酸受体亚基(NR2b)、脑源性神经营养因子(BDNF)、神经营养因子 3(NF3)的表达,抑制神经胶质瘢痕,减轻氧自由基对细胞的损伤^[10-14]。现代药理研究^[15]表明,甲钴胺具有保护神经细胞,促进神经细胞轴突及髓鞘再生,提高神经纤维兴奋性等作用,能够修复受损的周围神经。穴位注射将针刺、腧穴、药物结合起来,联系中医辨证取穴、针灸及药物治疗起到运气活血化瘀的作用^[16]。

本研究采用药物穴位注射联合夹脊督脉电针治疗脊髓损伤,结果发现观察组患者脊髓残存分级 A 级、B 级、C 级人数减少,D 级、E 级人数增多,ASIA 运动量表评分增加,ADL 能力评分显著增加,且与对照组相比差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明将甲钴胺的营养神经的疗效与中医辨证取穴、针灸、电针等有机结合可以将药物及针灸疗效增强,穴位注射可能有助于药物的吸收及循经络到达既定病所,电针可以进一步增强机体对药物的敏感度,起到更好的临床效果。最后笔者得出结论认为甲钴胺穴位注射联合夹脊督脉电针治

疗脊髓损伤运动较常规治疗手段具有更好的临床疗效,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] MAHDI SA, VAFA RM. Hospital-based incidence of traumatic spinal cord injury in tehran, iran[J]. Iran J Public Health, 2014, 43(3): 331-341.
- [2] 何建青, 赵欣. 针药结合康复治疗外伤性脊髓损伤水平以下肌力恢复 20 例[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2): 336-338.
- [3] 彭冬青. 金伯华教授学术思想与临床经验及金氏针法治疗强直性脊柱炎肾虚督寒证的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [4] 李建军, 王方永. 脊髓损伤神经学分类国际标准(2011 年修订)[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(10): 963-972.
- [5] 宁广智. 天津市脊髓损伤流行病学调查研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [6] JUAN WANG, ZE-HONG ZOU, HONG-LIN XIA, et al. Strengths and weaknesses of immunotherapy for advanced Non-Small-Cell lung cancer: a Meta-analysis of 12 randomized controlled trials[J]. PLoS One, 2012, 7(3): e32695.
- [7] 王剑歌, 李岩, 徐家淳, 等. 针刺治疗脊髓损伤的临床与机理研究进展[C]. 中国针灸学会临床分会 2014 年年会暨第 21 次全国针灸临床学术研讨会论文集, 2014: 4.
- [8] 张尧, 邱有波, 杨拯, 等. 不同波形电针对脊髓损伤大鼠运动功能恢复的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(12): 1097-1101.
- [9] 宋良玉. 不同电针对脊髓损伤 14 天后大鼠再生修复的机理研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [10] 张丽, 林海燕, 屠文展, 等. 电针对慢性期脊髓损伤大鼠功能恢复及神经营养因子表达的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29(4): 311-315.
- [11] 蒋松鹤, 林海燕, 何蓉, 等. 督脉、夹脊电针对脊髓损伤大鼠功能恢复的影响[J]. 中华针灸电子杂志, 2015, 4(2): 7-1.
- [12] Liu ZS, Wang WM, Wu JN, et al. Electroacupuncture improves bladder and bowel function in patients with traumatic spinal cord injury: results from a prospective observational study [J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2013, 4: 1-9.
- [13] 张永进, 丁建强, 李建华. 甲钴胺在神经系统疾病中的应用[J]. 中国医药科学, 2012, 2(14): 19-21.
- [14] Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism[J]. Diabetes, 2005, 54(6): 1615-1625.
- [15] 叶水林, 黄怀, 沈丹彤, 等. 华佗夹脊穴穴位注射治疗外伤性脊髓损伤临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(4): 116-118.
- [16] 刘金辉, 易满. 脊髓损伤中医病因病机及认识[J]. 新疆中医药, 2014, 32(5): 116-119.

(收稿日期 2017-05-05)

理气化痰汤治疗胸腰椎压缩骨折并发腹胀的疗效观察

郝连升¹ 韩 铭² 黄 峰¹

(1.山东省聊城市中医医院,山东 聊城 252000;2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250000)

中图分类号:R274.13 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2057-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.055

【摘要】目的 观察理气化痰汤治疗胸腰椎压缩骨折并发腹胀的临床疗效。**方法** 将70例患者按随机数字表法分为对照组与观察组各35例,对照组采用温开塞露液灌肠,观察组口服理气化痰汤;治疗6h后评价两组患者的体征及症状变化。**结果** 治疗6h后观察组各项临床症状、体征积分优于对照组($P<0.05$),观察组总有效率为94.29%,高于对照组的71.43%($P<0.05$)。**结论** 理气化痰汤能有效改善胸腰椎骨折腹胀症状,且无不良反应,是临床治疗上的一项有效措施。

【关键词】 胸腰椎 骨折 理气化痰汤 腹胀

随着交通工具、建筑行业的发展,胸腰椎骨折数量也在不断升高,据统计胸腰椎骨折发生率占全身骨折的5%~6%^[1]。老年患者常伴随骨质疏松,在轻微暴力下可导致骨折,在胸腰椎骨折中胸腰段骨折是最常见的骨折类型^[2],因为此处处于胸腰椎交界地方,应力集中部分,所以最容易发生骨折。

胸腰椎骨折后最常见并发症为腹胀,同时合并便秘,一般在骨折后12h左右出现,甚至可以持续3~7d,给患者带来痛苦,影响生活质量^[3]。胸腰椎骨折腹胀主要表现为腹部胀满和疼痛及肛门停止排气等,当患者发生胀气后,其将会压迫膈肌及胸腔而致患者出现呼吸困难等症状,甚至还会致患者腹内压升高及下腔静脉回流受阻,从而形成下肢深静脉血栓^[4]。长期腹胀还会导致患者出现头晕目眩、焦虑等,如不及时有效处理不仅会增加其痛苦,还会影响患者骨折恢复。随着临床对胸腰椎骨折腹胀的深入研究,人们开始认识促进胃肠功能恢复可有效改善患者腹胀等症状,中医治疗具有显著疗效且无不良反应。本研究通过应用理气化痰汤于胸腰椎骨折腹胀患者中,目的在于改善临床症状,减轻患者痛苦。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参照脊柱外科学诊断标准^[5]执行。中医诊断符合《中医内科学》^[6]有关腹胀标准,属阳明腑实证。纳入标准:符合诊断标准;新鲜骨折并保守治疗;入院前未行相关药物治疗;知情同意,并签署知情同意书;获得本院医学伦理委员会批准。排除标准:非外伤引起的病理性骨折以及陈旧骨折者;合并其他部位损伤或者粉碎性骨折以及脊神经损伤者;内科疾病如消化不良、肠易激综合征以及其他功能性疾病,并排除其他病变及肠道器质性疾病引起的

腹胀,便秘;妊娠或者哺乳期患者;对本实验药物过敏或者可能过敏患者。

1.2 临床资料 选取2015年10月至2016年12月笔者所在医院胸腰椎骨折腹胀患者70例,按随机数字表法分为观察组与对照组各35例。观察组男性25例,女性10例;年龄42~78岁,平均(50.13±4.68)岁;受伤至入院时间1.5~3.1d,平均(1.5±0.34)d;胸椎骨折13例,腰椎骨折22例。对照组男性21例,女性14例;年龄40~76岁,平均(52.17±5.12)岁;受伤至入院时间2.1~2.8d,平均(1.2±0.41)d;胸椎骨折10例,腰椎骨折25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 对照组予温开塞露液灌肠,配备比例为肥皂(40~60mL)/温生理盐水(100mL)的灌肠液,患者取左侧卧位,备灌肠液200mL,温度为40℃,灌肠时灌肠液距离肛门大约20cm,插入深度为18cm,灌肠液在输液器内10min内灌完。观察组予理气化痰汤治疗(组成:大黄12g,芒硝6g,枳实12g,乌药10g,桃仁10g,红花12g,川芎15g,赤芍10g,当归10g,人参12g,甘草6g),每日1剂,水煎取汁400mL,早晚温服200mL,治疗周期为3~5d。

1.4 观察指标 在治疗后6h评价两组临床症状、体征积分变化,并做统计学分析,同时记载不良反应。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[7]评价患者临床症状、体征积分,以0~6分表示,其中0分为无症状,6分为腹部疼痛、腹胀等症状严重且无法忍受。临床疗效根据尼莫地平法计算,改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。痊愈:治疗后中医症状、体征改善率较治疗前改善≥90%。显效:治疗后中医症状、体征改善率较治疗前改善≥70%,且<90%。有效:治疗后中医症状、体征改善率较治疗前

改善≥30%,且<70%。无效:治疗后中医症状、体征改善率较治疗前改善<30%。总有效=痊愈+显效+有效^[8]。
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;计数资料采用百分比表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗6h后各项临床症状及体征积分比较 见表1。结果示治疗6h后观察组各项临床症状、体征积分改善优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗6h后各项临床症状及体征积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	n	排气、排便	腹胀	肠鸣音	腹部膨隆	腹部疼痛
观察组	35	2.21±1.38 ^Δ	1.94±0.59 ^Δ	2.27±1.02 ^Δ	2.08±0.51 ^Δ	2.35±0.22 ^Δ
对照组	35	1.42±0.19	1.36±0.27	1.75±0.94	1.14±0.21	1.78±0.15

与对照组比较,^Δ $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组临床疗效比较 见表2。结果示观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

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	35	21	7	5	2	33(94.29) ^Δ
对照组	35	14	7	4	10	25(71.43)

3 讨论

在脊柱损伤中,胸腰段骨折占脊柱损伤的66.40%左右,骨折后局部血肿会刺激交感神经引起消化道紊乱,造成腹胀、腹痛、便秘等并发症^[9]。中医学认为,跌仆损伤,离经之血内积,气血运行不畅通,“不通则痛”,故腹痛,气血瘀积,腑气不通,故腹胀,气血瘀滞,日久化热,热邪入里,灼伤津液,肠道失润,燥屎内结,故腹部脐处疼痛拒按,大便秘结,舌质红,苔紫暗或黄腻,脉实^[10]。胸腰椎骨折后腹胀,尤其是老年患者,要及时有效处理,治疗不及时会导致电解质紊乱、患者恢复延迟等^[11]。理气化痰汤为大承气汤与桃红四物汤加减,组成为大黄、芒硝、枳实、乌药、桃仁、红花、川芎、赤芍、当归、人参、甘草。本方中大黄、芒硝祛瘀通便、凉血清热、解毒通经,川芎、红花、当归以活血行气、化痰止痛,川芎为血中之气药,赤芍即能活血又能凉血,桃仁活血祛瘀、润肠通便,枳实、乌药、槟榔理气止痛,人参补虚祛邪,达到祛邪不伤正之效果,甘草缓急止痛、调和诸药。诸药合用,以通腑理气为主,化痰止痛为辅,达到泻下不伤正,化痰兼去热之功效,能有效缓解腹胀、腹痛、便秘等症状。在临床上应用时不应该拘泥于实证,对于老年患者存在气虚、阴虚等症候时,要灵活辨证运用。

通过现代研究发现,胸腰椎骨折后出现腹胀、便秘等症状的原因以下两个方面:1)腹膜后为疏松结缔组织,当胸腰椎骨折后可出现出血,血可以在腹膜后广泛

浸润,淤血进而可渗透到肠系膜之间,刺激交感神经引起肠麻痹,造成肠蠕动减慢,肛门括约肌及直肠排便反射消失,造成肠内容物排泄速度减慢,与此同时水分逐渐被吸收,大便逐渐干结,导致便秘的发生。2)骨折后患者需要卧床,活动量减少的同时胃肠蠕动减慢,卧床后有效血流量减慢,胃肠血运量减少,胃肠蠕动减慢,造成腹胀、便秘等症状。而方剂中大黄能刺激肠壁收缩,增加肠蠕动而促进排便。经现代药理学研究,大黄能刺激肠下神经丛、增加肠运动、促进排便,枳实增加胃肠收缩节律^[12]。桃仁中含有较多脂肪油能软化大便,促进大便排出;枳实、乌药等可以让迷走神经兴奋,增加肠蠕动的频率^[13-14]。此外,大黄、川芎、当归、桃仁、赤芍、红花等有降低血液黏稠度、扩张血管、防凝血、止痛等作用,还可以促进骨折愈合,减轻局部血肿,有效改善血液循环^[15],人参扶正固本,促进体能及免疫力恢复,改善患者预后^[16]。

理气化痰汤是中医辨证论治的体现,病因同治,胸腰椎骨折后一般出现的是急症、实证,但要顾及老年患者虚证,病因采用活血化瘀、行气止痛,症状取通腑泻下,同时顾正而不伤正,提高临床治疗效果,避免并发症的发生。

参 考 文 献

- [1] 奥沛源,罗勋,傅江涛,等.四磨汤口服液对稳定性胸腰椎骨折胃肠功能障碍的临床研究[J].现代生物医学进展,2015,15(21):4077,4115-4117.
- [2] 刘尚礼.重视胸腰段骨折治疗[J].中华创伤杂志,2006,22(1):5-7.
- [3] 陈海青,张胜军.大黄消胀凝胶外敷神阙穴治疗胸腰椎骨折患者腹胀的疗效观察[J].中国药物与临床,2014,14(4):484-485.
- [4] 罗灏,刘君.四磨汤加减辨治急性胃肠功能障碍60例[J].河南中医,2014,34(12):2418-2419.
- [5] 赵定麟.脊柱外科学[M].上海:上海科学技术文献出版社,1996:429-432.
- [6] 司徒娇.艾灸联合腹部按摩治疗胸腰椎骨折后腹胀便秘疗效观察[J].上海针灸杂志,2013,32(12):1039-1040.
- [7] 黄月娟,何芬琴,谢浩洋,等.中药敷贴配合坎离砂热熨神阙穴治疗胸腰椎骨折腹胀37例[J].中国中医药科技,2013,20(4):429-430.
- [8] 吴利亚.豆蔻粉敷脐治疗胸腰椎骨折术后腹胀疗效观察[J].上海针灸杂志,2014,33(4):360-361.
- [9] 王天宇,孙波,李瓦里.胸腰椎压缩性骨折后腹胀便秘中医治法探究[J].中国中医骨伤科杂志,2011,19(3):62-64.
- [10] 胡军,程宗敏.大承气汤加味治疗胸腰椎骨折后早期腹胀、便秘的临床观察[J].湖北中医杂志,2016,38(2):51-52.
- [11] 程杰.中西医结合治疗胸腰椎骨折后腹胀临床观察[J].中国中医急症,2012,21(1):110.
- [12] 应帮智,张卫华,李张振凌.中药芒硝药理作用的研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(13):170.
- [13] 黄超平,尹亚东,刘书红.术后腹胀的中医药治疗[J].中国

中医急症, 2014, 23(5): 870-871.
 [14] 晏润纬, 花金红. 乌药根挥发油对 HepG2 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 南昌大学学报: 理科版, 2014, 38(5): 483-487.
 [15] 钱秀凤. 理气逐瘀方对胸腰椎骨折后并发腹胀便秘疗效观

察[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(1): 15-16.
 [16] 王明亮, 罗来升. 补中益气汤参与治疗重症患者急性腹胀临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 341-342.
 (收稿日期 2017-01-15)

白头翁汤加减对急性期溃疡性结肠炎患者促炎因子及 NF-κB mRNA 表达的影响

史萍慧 温翔

(云南省个旧市人民医院, 云南 个旧 661000)

中图分类号: R574.62 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)11-2059-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.056

【摘要】目的 观察白头翁汤对比柳氮磺胺吡啶对急性期溃疡性结肠炎患者促炎因子及 NF-κB mRNA 表达的影响。**方法** 将患者 126 例随机分为观察组与对照组各 63 例, 观察组患者使用白头翁汤加减灌肠方进行治疗, 对照组患者使用柳氮磺胺吡啶进行治疗, 两组患者均治疗 6 周。比较两组患者结肠黏膜的出血、糜烂、水肿、溃疡等的变化情况, 以及黏膜组织中白介素细胞-8(IL-8)和 NF-κB mRNA 的表达情况。**结果** 观察组患者总有效率达 93.65%, 高于对照组的 74.60% ($P < 0.05$); 两组患者中医证候的积分都有明显的降低, 且观察组患者比对照组降低的更多 ($P < 0.05$); 观察组患者黏膜病情的改善情况明显优于对照组 ($P < 0.05$); 两组患者组织内 NF-κB mRNA 和 IL-8 表达均有下降 ($P < 0.05$), 治疗后两组患者组织内 NF-κB mRNA 和 IL-8 表达差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 白头翁汤对急性期溃疡性结肠炎患者的疗效显著, 副作用较少, 通过降低患者黏膜组织中 NF-κB mRNA 表达, 以降低促炎因子和 IL-8 产生与释放, 从而来治疗 UC 患者。

【关键词】 白头翁汤 急性期溃疡性结肠炎 柳氮磺胺吡啶

溃疡性的结肠炎(UC)是炎症性质的肠病, 其病症变化多样, 包含里急后重、腹部疼痛、黏液脓血便和腹泻等, 还伴随有其他系统的病变。主要的病变部位在黏膜及下层中, 以直肠与远端结肠的表现最为突出, 还会伤及到全结肠和横、降结肠。当前, 社会经济的不断发展, 人们的饮食习惯和生活的方式也发生了改变, UC 的发病率也在逐年增加^[1-2]。西医对于 UC 的治疗一般包含对症支持的疗法、皮质类的固醇和免疫抑制剂等, 近些年来介入的疗法、干细胞的移植等技术也得到应用, 这些治疗可以缓解患者的病情, 但患者的不良反应比较多, 治疗后的复发率亦很高, 特别是对于重症型的 UC 和复发型的 UC 仅依靠西医治疗不能取得较好的效果^[3]。而中医治疗的白头翁汤具有毒副作用少、疗效更显著的特点, 因此, 本文对比研究白头翁汤和柳氮磺胺吡啶对急性期溃疡性结肠炎患者的临床疗效, 以及对患者促炎因子及 NF-κB mRNA 表达的影响, 为临床患者的治疗提供一些新的思路。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准: 依据中华医学会的消化病学分会制定的《炎症性肠病的诊疗共识意见》^[4], 结合患者的临床、组织病理和内镜综合诊断。中医证型的诊断标准: 依据《中药新药的临床研究指导准则》^[5]

和《溃疡性的结肠炎中西医结合的诊疗共识》^[6]。纳入标准: 患者年龄 15~76 岁; 符合中医证候和西医的诊断准则; 患者为轻、中度程度的病情, 分期是活动期; 患者临床的类型是慢性的复发型或初发型; 发病的部位在左半结肠或直肠; 知情并同意参与本研究的患者。排除标准^[8]: 有较重并发症, 比如肠穿孔、直肠息肉、肠梗阻和直肠癌等者; 合并有肝肾、造血系统、内分泌系统、心等原发性疾病者; 处于怀孕期或哺乳期者; 患有感染性的结肠炎、缺血性的肠炎和放射性的肠炎等者; 对本研究所使用的药物过敏者; 不同意参与本研究者。**1.2 临床资料** 选取 2014 年 6 月至 2016 年 6 月在本院接受治疗的急性期溃疡性结肠炎患者 126 例, 随机分为观察组与对照组各 63 例。两组患者临床资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较

组别	n	男/女 (n)	平均年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	病程 (年, $\bar{x} \pm s$)	临床类型(n, %)	
					初发型	慢性复发型
观察组	63	28/35	49.35±13.18	3.05±4.17	34(53.97)	29(46.03)
对照组	63	30/33	48.16±15.07	3.17±4.67	27(42.86)	36(57.14)

1.3 治疗方法 观察组使用白头翁汤加减灌肠方进行治疗, 其配方组成: 生黄芪 18 g, 白头翁 13 g, 枯矾

8 g, 黄柏 8 g, 五倍子 8 g, 黄连 5 g, 儿茶 8 g, 秦皮 8 g, 煅石膏 8 g, 地榆 8 g, 白及 8 g, 红藤 8 g, 人中白 8 g, 槐花 6 g, 制乳香 8 g, 没药 8 g, 三七粉 5 g。先将药物进行浸泡 30 min 以上, 每剂药物煎煮 2 次, 每剂 100 mL, 每晚睡觉前灌肠 1 次。对照组予 1 g 柳氮磺胺吡啶(由上海三维制药公司生产) 加入 100 mL 1.0% 的氯化钠注射液中进行灌肠, 每日 2 次。两组患者均治疗 6 周。

1.4 观察指标 安全性指标检测: 包括血常规、心电图、肝肾功能和不良的反应等。结肠镜的检测: 察看患者结肠黏膜的出血、糜烂、水肿、溃疡等治疗前后的变化情况。结肠的黏膜组织内 NF- κ B mRNA 表达的情况: 使用 RT-PCR 的方法^[9]察看两组患者治疗前后 NF- κ B mRNA 的表达情况。结肠黏膜组织内白细胞介素-8(IL-8)表达的情况: 使用免疫组化法^[10]察看治疗前后两组患者组织中 IL-8 的表达情况。

1.5 疗效标准 中医证候的疗效判定标准: 治愈为患者症状明显好转, 治疗指数 $\geq 90\%$; 显效为患者症状改善情况明显, $65\% \leq$ 疗效指数 $< 90\%$; 有效为患者症状有好转, $35\% \leq$ 疗效指数 $< 65\%$; 无效为患者症状没有明显变化或病情加重, 疗效指数 $< 35\%$ 。黏膜的治疗效果判定标准: 依据 Mayo 肠镜的分级发。I 级为 0 分: 没有活动性的病变。II 级为 3 分: 轻度的病变, 如出现红斑、轻度的易脆等。III 级为 6 分: 中度的病变, 如糜烂、红斑明显等。IV 级为 9 分: 重度的病变, 如形成溃疡、出血等。

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; 计数资料采用百分比表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的安全性情况 两种患者均未发生明显不良的反应, 肝肾功能、血常规和心电图在治疗前后均无明显变化。

2.2 两组治疗后中医证候疗效比较 见表 2。结果显示观察组的总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 2 两组治疗后中医证候疗效比较 (n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效 (%)
观察组	63	19	26	14	4	59(93.65) [△]
对照组	63	7	15	25	16	47(74.60)

与对照组比较, [△] $P < 0.05$ 。

2.3 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 3。结果显示两组治疗后中医证候积分均较前改善 ($P < 0.01$), 观察组改善优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.4 两组黏膜病情改善情况比较 见表 4。结果显示观察组患者黏膜病情改善优于对照组 ($P < 0.05$)。

2.5 两组治疗前后黏膜组织内 IL-8 表达比较 见表

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	63	22.94 \pm 6.21	5.34 \pm 5.97 ^{△△}
对照组	63	21.93 \pm 6.72	10.96 \pm 5.82 [*]

与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ 。下同。

表 4 两组黏膜病情改善情况比较 (n)

组别	时间	0分	3分	6分	9分
观察组 ($n=63$)	治疗前	0	4	16	43
	治疗后	16 ^{*△}	39 ^{*△}	8 ^{*△}	0 [*]
对照组 ($n=63$)	治疗前	0	4	18	41
	治疗后	8 [*]	27 [*]	28 [*]	0 [*]

5。结果显示两组治疗后黏膜组织内 IL-8 表达较治疗前改善 ($P < 0.05$), 观察组与对照组比较无差异 ($P > 0.05$)。

表 5 两组治疗前后黏膜组织内 IL-8 表达比较 (n)

组别	时间	阴性	弱阳性	阳性	强阳性
观察组 ($n=63$)	治疗前	4	8	27	24
	治疗后	18 [*]	27 [*]	18 ^{*△}	0 [*]
对照组 ($n=63$)	治疗前	0	15	21	27
	治疗后	10 [*]	31 [*]	22 [*]	0 [*]

2.6 两组治疗前后黏膜组织内 NF- κ B mRNA 表达比较 见表 6。结果显示两组治疗后黏膜组织内 NF- κ B mRNA 表达较治疗前改善 ($P < 0.05$), 观察组与对照组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 6 两组治疗前后黏膜组织内 NF- κ B mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	63	0.537 \pm 0.304	0.248 \pm 0.093 ^{**}
对照组	63	0.503 \pm 0.241	0.267 \pm 0.105 [*]

3 讨论

中药的灌肠是中药外治的一种类型, 是治疗急性期 UC 很有效的一种手段。其治疗效果显著, 且毒副作用很小, 有以下几个特点: UC 的病变部位主要在左半结肠, 而且急性期的主要是湿热瘀毒, 使用中药灌肠可以直接作用在发病的部位, 祛瘀解毒、清热化湿, 加速病情的缓解, 是溃疡得以愈合^[11]。灌肠一般可入肛门 30 cm, 特别适合治疗左半结肠的患者, 对中轻度 UC 患者一般使用中药灌肠就可痊愈。中药灌肠可以绕开肝脏首过的消除作用, 减低药物的损失, 使药物直接作用在发病部位, 维持一定血药的浓度^[12]。

本配方由生黄芪、白头翁、枯矾、黄柏、五倍子、黄连、儿茶、秦皮、煅石膏、地榆、白及、红藤、人中白、槐花、制乳香、没药、三七粉组成, 其中白头翁是主药, 具

有苦寒降泄的功效;黄柏和黄连味道苦性寒,具有清热燥湿、解毒泻火的功效;秦皮性寒,具有收涩止痢的功效;地榆味道苦且酸涩,有解毒凉血的功效;红藤和槐花性寒,具有活血化瘀、清热解毒的功效^[13-14];人中白性寒,具有化瘀止血,清热解毒的功效;白及味道较涩,有消肿、收敛止血的功效;煅石膏和五倍子都有收湿止血、敛疮生肌的功效;枯矾和儿茶有涩肠止泻、收敛止血的功能;生黄芪性温,可以托毒生肌、益气健脾。本方针对患者的病机与病理,共同作用具有祛瘀解毒、清热化湿和敛疮生肌的效果,使用中药灌肠可以让药物直接作用在患病部位,加速溃疡的好转^[15]。当前,关于UC的发病机制不太明确,可能有遗传、环境、免疫和感染等多种原因,患者体内的免疫功能不正常,致使细胞的因子失去平衡,炎症细胞开始活化,黏附的分子表达出现异常,不断产生、释放炎症的因子,致使肠道的慢性炎症的反应。本研究发现,经过治疗后两组患者的中医证候积分均有明显的下降,但试验组降低的更多,且试验组中医证候疗效的总有效率达93.65%,远高于对照组的74.60%,说明在改善患者溃疡方面,试验组效果更好。研究显示,在患者的黏膜病情的改善方面,试验组的情况也优于对照组;关于患者黏膜组织中IL-8和NF- κ B mRNA的表达情况来看,经过治疗后两组患者的IL-8和NF- κ B mRNA表达均有降低,治疗后两组关于IL-8和NF- κ B mRNA表达的降低情况对比无差异。

综上所述,白头翁汤对急性期溃疡性结肠炎患者的疗效显著,副作用较少,通过降低患者黏膜组织中NF- κ B mRNA表达以降低促炎因子和IL-8产生与释放,从而治疗UC患者。

参 考 文 献

- [1] Wang X, Fan F, Cao Q. Modified Pulsatilla decoction attenuates oxazolone-induced colitis in mice through suppression of inflammation and epithelial barrier disruption[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(2): 1173-1179.
- [2] Zhao G. Wenyang jiedu and huayu decoction combined with sulfasalazine pyridine in treatment of 80 cases of ulcerative colitis[J]. *China Continuing Medical Education*, 2016, 26(3): 1-8.
- [3] Wang GQ, Wei WH, Yang J. Effects of gancao xiexin decoction on serum levels of IL-17 and IL-23 in patients with ulcerative colitis[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 15(1): 125-131.
- [4] Tao M, Wang X, Wang A, et al. Effect of jiaweiwumel decoction on regulatory T cells and interleukin-10 in a rat model of ulcerative colitis [J]. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 35(3): 312-315.
- [5] Liu Z, Gu H, Yang L. An approach of ionic liquids/lithium salts based microwave irradiation pretreatment followed by ultrasound-microwave synergistic extraction for two coumarins preparation from cortex fraxini[J]. *Journal of Chromatography A*, 2015, 89(7): 1417-1420.
- [6] Yang L, Meng X, Yu X, et al. Simultaneous determination of anemioside B4, phellodendrine, berberine, palmatine, obakunone, esculin, esculetin in rat plasma by UPLC-ESI-MS/MS and its application to a comparative pharmacokinetic study in normal and ulcerative colitis rats[J]. *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, 2016, 13(4): 284-291.
- [7] Zhao YI, Lai XD, Zheng-Rong YE, et al. Study on antioxidant and anti-inflammatory mechanism of Gegen Qinlian Decoction in rats with ulcerative colitis[J]. *China Journal of Traditional Chinese Medicine & Pharmacy*, 2016, 47(6): 85-92.
- [8] Yang Z, Sun X, Xiang MU, et al. Effects of polysaccharides from pulsatilla decoction on glycocalyx sugar chains of microvascular endothelial cells[J]. *Journal of Beijing University of Agriculture*, 2016, 10(1): 347-385.
- [9] Xie F, Li W, Jin Z, et al. Clinical observation on treatment of chronic enteritis with modified paste pulsatilla decoction enema[J]. *Journal of Chengdu Medical College*, 2016, 20(3): 47-50.
- [10] Zhang Y, Yang G, Qiong LI, et al. Study on pharmacodynamics of radix pulsatillae compound oral liquid[J]. *Journal of Beijing University of Agriculture*, 2016, 66(8): 211-221.
- [11] 刘建华. 美沙拉嗪联合白头翁汤灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效及对患者血清C反应蛋白的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(7): 129-131.
- [12] 张炳群. 白头翁汤联合针灸治疗溃疡性结肠炎29例观察[J]. *实用中医药杂志*, 2015, 31(2): 92-93.
- [13] 刘长生, 张后振, 木合塔尔·阿尤甫. 加味白头翁汤保留灌肠治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. *新疆中医药*, 2015, 33(1): 17-18.
- [14] 戴高中, 陈晨, 范先靖, 等. 白头翁汤加灌肠方治疗左半结肠型急性期溃疡性结肠炎17例临床观察[J]. *中医杂志*, 2015, 56(21): 1862-1866.
- [15] 冀文敏. 用柳氮磺胺吡啶治疗溃疡性结肠炎的效果探析[J]. *当代医药论丛*, 2016, 15(15): 79-80.

(收稿日期 2017-02-04)

清热药在痛风急性期的应用*

张琨 孙静 谢志军[△]

(浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053)

中图分类号: R589.7 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-2062-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.057

【摘要】 痛风属于代谢性风湿病的范畴,有明确的临床分期,临床表现分为无症状高尿酸血症期、急性关节炎期、痛风石及慢性关节炎期和肾脏病变期。在急性关节炎期西药以非甾体抗炎药、秋水仙碱、糖皮质激素为主,非急性发作期以降尿酸药为主。西药治疗有一定的局限性,一经使用,停用不当,易引起尿酸波动,痛风反复发作。中医药在改善临床症状和阻止病情进展方面有强大的优势,本文拟从清热药入手探讨治疗痛风急性期的临床应用。

【关键词】 痛风 急性期 清热药

痛风是由于嘌呤代谢紊乱,尿酸盐沉积在骨关节、肾脏、皮下等部位引起的炎症反应及病损^[1],且随着病情的进展,逐渐侵害靶器官。因遗传和环境因素易患此病,后期易致残致畸,严重危害人类健康。现代西医认为,尿酸在肾的排泄约占66.6%,在肠道的排泄占33.3%^[2],且高尿酸血症是痛风发病的病理基础。临床流行病学认为痛风好发中老年人群,形体丰腴,或有饮酒史,喜进膏粱肥甘者居多。目前西药治疗痛风副作用较大,对消化系统胃肠道反应、血液系统骨髓抑制、皮肤及肝肾功能均有一定的影响,易复发。2011年袁红宇等^[3]对中药治疗痛风的临床研究进行Meta分析,结果显示中药有良好的疗效且不良反应低,在痛风急性期就采用中药治疗,可明显改善关节症状和降低血尿酸,促进体内尿酸排泄。笔者在临床中也观察到血尿酸过高和过低都易发痛风,故临床医师运用中药使血尿酸稳定在一定水平是治疗痛风的一个重要方面。

1 中医对痛风病因病机分型的认识

痛风最具代表性的记载是元代朱丹溪《格致余论》,其中设痛风专篇“痛风者,因血受热已沸腾,其后或涉水或立湿地……寒凉外搏,热血得寒,寒浊凝滞,所以作痛,夜则痛甚”。痛风者,素体阳盛,复感寒邪;或体内湿邪化热,复感外邪;最终湿热蕴结血分,血行不畅,酿生瘀毒。在近代,名中医^[4-6]皆重视内外因共同致病的理念。笔者在前辈的基础上提出痛风病因也无外乎两个方面:外因为感受风寒水湿,寒湿之邪侵入皮肉筋骨和关节,外邪郁久而化热;内因是平素过食肥甘厚

腻,或饮酒无节,脾胃运化失常,湿热内生。中医痛风常见以下证型^[7]:湿阻型、热毒型、气虚型、痰浊型、血瘀型、阴虚型。此外还可以从气血津液角度、肝脾肾脏腑角度、虚实角度、毒的角度等对痛风病因病机进行临床分型论治。各家学说认识角度虽不同,但内在本质是一致的。在痛风急性发作期,往往湿浊瘀滞较甚,以标急为主,治当利湿化痰泄浊,通络止痛治其标;缓解期当从脾主运化,肾主气化入手,以调理脾肾功能为主,佐以化痰泄浊,“盖土旺则能渗湿,而气足自无顽麻也”。也映证了路老提出的“源于中焦,病于关节,起于脾胃,终于肝肾”的病理特点^[8]。

2 湿热毒扰痛风急性期

急性关节炎期,患者多在夜间或清晨突然起病,大多为第一跖趾关节、足背、踝、膝、指或腕关节的红肿热痛,数小时内受累关节红肿热痛和功能障碍,难以忍受,昼轻夜甚。受累关节局部皮肤脱屑和瘙痒,可伴有高尿酸血症,少数患者有低热、头痛、乏力、白细胞升高、血沉增快,舌质红,苔黄腻,脉滑数或弦滑。患者体型偏胖,喜肥甘厚腻,后期多会导致肝肾功能受损。西医认为本病为嘌呤代谢紊乱引起,主要是尿酸排泄障碍。中医学认为湿邪阻滞经络,湿为阴邪,易与水聚,久之化热。从疾病的发展角度来看,痛风急性期并非单纯的湿邪为患,往往要根据患者体质的不同和饮食嗜好,辨别寒湿或湿热,对症给药治疗。此外湿热交蒸,邪气深入久之成毒。而毒的概念,在明清时期逐渐清晰:外邪若未能及时消散,日久郁成毒邪为外毒;脏腑功能失调产生的一系列病理产物,如痰浊、水湿、瘀血等日久不化,郁而成毒邪则为内毒。2006年国家973项目将“毒”列为重点研究项目之一,现阶段在大量试验和临

*基金项目:浙江省自然科学基金项目(LQ16H270004)

[△]通信作者(电子邮箱:xzj575@163.com)

床的基础上做出深度总结^[9-12],认为“毒”是病理产物,是由邪气郁而不解久蕴而成。本病痛风急性期无疑是湿热日久成毒后引起的一系列病理反应。

3 清热药运用于痛风急性期的辨证和治疗

清热药性寒凉,具有清热、泻火、燥湿、解毒、凉血及清虚热等功效。治疗热性疾病,投以寒药。正体现中医“正治”法,即采用与疾病的证候性质相反的中药治疗的一种原则。清热药中用于痛风急性期的主要有:清热泻火的生石膏、知母、天花粉;清热燥湿的黄芩、黄连、黄柏;清热凉血的赤芍、牡丹皮、生地黄;清热解毒的金银花、连翘、蒲公英、紫花地丁、重楼、垂盆草、土茯苓、山慈菇等;清虚热的地骨皮等。清热药种类很多,药效也不同,故痛风辨证必须遵循其病因病机和病变规律,认清标本缓急,分期辨证,方可奏效。临床上常用宣痹汤^[13]、四妙散^[14]、五味消毒饮^[15]加减治疗痛风急性发作,这是清热利湿解毒的经典方剂,中药以甘寒凉之品为主,清热除湿解毒,调畅气血。方中宣痹汤病机属湿热蒸于经络。主治湿热痹证,症见寒战发热、骨节烦疼、面色萎黄、小便短赤、舌苔黄腻或灰滞。其中防己祛风除湿、通络止痛;杏仁开宣肺气、通调水道;滑石清热利湿,赤小豆淡渗利湿;半夏、蚕砂和胃化浊;达到宣上、畅中、渗下的功效。四妙散病机属湿热下注,主治两足麻痺肿痛,或湿热带下,或下部湿疮,小便短黄,舌苔黄腻。苍术配黄柏清热燥湿,牛膝利水通淋、滑利下行;薏苡仁清热利湿。五味消毒饮病机属火毒结聚的痛疮疔肿,主治局部红肿热痛或发热恶寒,舌红,苔黄,脉数。金银花、野菊花清热解毒消肿;蒲公英利尿散结;紫花地丁清热解毒利湿消肿;紫背天葵清热解毒消肿散瘀等。且有研究^[16-20]表明清热利湿解毒方剂可明显降低患者血尿酸、血沉、白细胞计数等指标,从而达到抗炎、解热、镇痛、稳定血尿酸作用。

4 验案举隅

患某,男性,59岁,体型偏胖,喜肥甘厚味。2017年3月15日左脚趾关节红肿疼痛,某西医院诊断为痛风,发作期服用消炎止痛药好转,4月19日来中医门诊就诊。自诉:双掌指关节疼痛肿胀,尤以左脚趾第一关节红肿痛甚,肤温偏高,饮食可,小便黄,大便偏干,夜眠欠安,舌质暗红苔厚腻脉弦。本病属痛风急性发作,辨证为湿热蕴结,拟清热除湿解毒治疗。方用:土茯苓30g,汉防己15g,杏仁12g,山慈菇10g,豨莶草15g,青风藤12g,炒黄柏12g,金银花15g,知母20g,生地黄15g,桑寄生15g,威灵仙15g,陈皮12g,甘草6g。共7剂。患者定期复诊1月,关节疼痛症状明显缓解。嘱患者低嘌呤饮食,禁食动物内脏、辛辣食品、戒烟酒等。

按语:根据患者体型、饮食偏嗜、症状和体征,可辨

证为中医热痹。本病患者脾胃升降失司,湿浊内生,久蕴不解,酿生尿酸浊毒。方中土茯苓除湿解毒,通利关节;汉防己、杏仁祛风渗湿;山慈菇、炒黄柏、金银花清热解毒;青风藤、威灵仙祛风湿,通经络;知母、生地清热生津;桑寄生、豨莶草强筋骨;陈皮理气健脾;甘草缓急止痛,调和诸药。本方以清热药为主,祛风湿强筋骨行气药为辅,使湿从小便去,胃气和、气血通,共奏清热除湿解毒之效。本病例需紧守病因病机,不可心切,因为疾病发展有一定的过程,相应的药物也需要时间显效,方向正确,疗效渐显。在临床中,若遇到血瘀甚者加丹参、红花活血止痛;五心烦热者加秦艽、地骨皮清退虚热;湿浊较重者加苍术、茯苓燥湿化浊等,正体现中医整体观念、辨证施治、随证治之的思想。

中医药博大精深,在辨证正确,用药合乎证的前提下,发挥中医药的独特优势,中药疗效显著且毒副作用少,治疗后定会收到满意的效果。在临床中我们不难发现,虽然清热药多用于痛风急性期,只要病机涉及湿热毒邪均可使用,并酌加祛风湿药效果更佳。在精准医疗的大背景下,多数学者运用当代先进技术检测中药有效成分,为明确中药通过何种具体途径产生治疗作用发挥了巨大作用,并指导临床规范精确治疗。

参 考 文 献

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.
- [2] Cameron MA, Sakhaee K. Uric acid nephrolithiasis[J]. Urol-Clin North Am, 2007, 34(3): 335-346.
- [3] 袁红宇,何苗,欧宁. 中药治疗痛风临床疗效 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3): 666-670.
- [4] 石瑞舫. 路志正治疗痛风痹经验[J]. 河北中医, 2011, 33(7): 965-966.
- [5] 李冰, 王德惠. 刘文峰教授治疗急性痛风性关节炎医案 1 则[J]. 吉林中医药, 2013, 33(10): 1063-1064.
- [6] 沈佳红,周富明. 周富明痛风性关节炎辨治要诀[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(6): 464-465.
- [7] 潘碧琦,潘建科,刘军,等. 痛风辨证分型与痛风危险因素的相关性研究[J]. 新中医, 2013, 45(7): 33-36.
- [8] 石瑞舫. 路志正治疗痛风痹经验[J]. 河北中医, 2011, 33(7): 965-966.
- [9] 蒋莉,周京国,青玉凤,等. Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 及其信号通路在原发性痛风性关节炎发病机制中的作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 300-304.
- [10] 梁翼,李敏,吴晓惠,等. IL-1 β , IL-6, TNF- α 与急性痛风性关节炎的相关性研究[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2014, 22(9): 14-16.
- [11] 张露,高天舒. 毒邪致病理论与痛风病因病机[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 20(1): 177-178.
- [12] 考希良. 从毒邪角度探讨痛风性关节炎中医病因病机[J]. 环球中医药, 2011, 4(6): 460-461.
- [13] 刘裕平. 宣痹汤治疗急性痛风性关节炎疗效观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(6): 95.

浅谈中风偏瘫的针灸治疗思路

李 健

(广州中医药大学, 广东 广州 510080)

中图分类号: R246 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)11-2064-02

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.058

【摘要】 中风偏瘫表现为患侧肢体一侧弛缓、另一侧痉挛,这种特征性表现可概括为阳缓阴急。本文根据中医理论,以中风偏瘫的病机及临床表现为切入点,提出针灸治疗中风的思路和方法,强调以调理气机、补虚通塞为中风偏瘫的治疗原则。

【关键词】 中风 调理气机 平衡阴阳 针灸

中风,又称为卒中,是以突然昏倒,不省人事,伴口角喎斜、语言不利、半身不遂,或不经昏仆仅以口喎、半身不遂为主要表现的病证。“中风”病名首见于医圣张仲景的《金匮要略》中“夫风之为病,半身不遂,或但臂不遂者,此为痹,脉微而数,中风使然”^[1]。认为中风是由外风侵袭所致,并将中风按病邪深浅划分为中经络、中脏腑。随着后世医家对中风病的认识不断加深,现代中医^[2]认为中风的病位在脑,与心、肝、脾、肾相关。其病机可概括为“气、风、火、痰、瘀、虚”。中风后4周内,约70%~80%的患者出现不同程度的肢体痉挛^[3],表现为筋脉收缩拘急,屈伸不利,严重阻碍患者运动功能的恢复。目前治疗中风偏瘫的方法有很多,传统医学中包括针灸、中药、推拿等,现代治疗方法包括药物、康复训练、外科手术等,但临床疗效并未能令人满意。为提高中风偏瘫的治疗效果,本文从中医理论角度,针对中风偏瘫的病机及临床表现为切入点,浅谈针灸结合治疗中风偏瘫的思路与方法。

1 “气血逆乱于上”为中风病最重要的病理环节

中风病因繁多,如内伤七情、饮食不节、劳倦过度、气候变化等,以致气血逆乱,经络受阻,表现为神志昏蒙、猝然昏倒、口角喎斜、语言不利、半身不遂等症状。病机可由肝风内动或肝阳上亢,迫血上涌,上犯神窍以致昏迷;可由心火炽盛,迫血妄行,心神失守致昏迷;可由痰浊内蒙,痰湿阻络,痰蒙清窍致神志昏蒙;血液瘀滞、阻塞脉络,使脑络受梗,神志昏迷,经络瘀阻,肢体瘫痪。然无论何种病因、病机,其最重要的病理环节为“气血逆乱”^[4]。《素问·六微旨大论》有云“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”^[5]。说明气的正常运行包括升降出入,其中任何环节出现问题,皆可发生疾病,甚者“神机化灭”。《素问·生气通天论》有云“阳气者,大怒而形气绝,而血菀于上使人薄厥”^[5]。指出中风(薄厥)的病理重要环节为气血逆乱。气血逆乱于上以致脑络受损,表现出口喎、半身不遂等一系列症状。现代医学认为卒中包括缺血性卒中与出血性卒中,以突然

发病、迅速出现局限性或弥散性脑功能缺损为共同临床特征,是一类器质性脑损伤导致的脑血管疾病^[6]。现代中医与西医在对中风病的认识上已渐趋一致。

2 “阳缓阴急”是中风偏瘫的主要表现

中风偏瘫是上运动神经元性瘫痪^[6],表现为一是肌力减弱,上肢的伸肌群瘫痪程度较屈肌群瘫痪程度重,外旋肌群比内收肌群重,手的曲肌比伸肌重,下肢则是屈肌群比伸肌群重。二是肌张力增高,上肢呈屈曲旋前,下肢则伸直内收。从中医角度来看,内、腹侧属阴,外、背侧属阳。《素问·金匮真言论》有云“夫言人之阴阳,则外为阳,内为阴。言人身之阴阳,则背为阳,腹为阴”^[5]。弛缓与痉挛相对,弛缓属阴,痉挛属阳。《素问·阴阳别论》曰“静者为阴,动者为阳”^[5]。故中风偏瘫的表现可精炼概括为“阳缓阴急”。

3 针刺是治疗中风偏瘫的重要手段

针刺作为穴位刺激方法之一,具有激发经气、疏通经络、调理气血、平衡阴阳、补虚泻实的作用。《素问·生气通天论》中记载“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”^[5]。阐述了阴阳动态平衡的重要性,一旦阴阳动态平衡被打破,则百病由此而生。中风偏瘫上肢屈曲旋前、下肢伸直内收的表现,正是阴阳失衡的表现。《灵枢·根结》指出“用针之要,在于知调阴阳”^[7]。古代医著中有许多关于针刺治疗中风的记载。如《百证赋》曰“半身不遂,阳陵远达于曲池”。《标幽赋》云“中风环跳而宜刺”。还有元代针灸方专著《磐石金直刺秘传》中记载“中风半身不遂,左瘫右痪,先于无病手足针,宜补不宜泻;次针其有病手足,宜泻不宜补”。可以看出针刺治疗中风偏瘫古已有之。现代医家在古法上推陈出新,如靳瑞教授的“靳三针”疗法^[8]、石学敏教授的“醒脑开窍法”^[9]治疗中风偏瘫都取得了不错的疗效,受到广大临床医生的欢迎。

4 灸法对中风偏瘫治疗的优势

艾叶,味苦辛,性微温,无毒。时珍曰“(艾叶)苦而

辛,生温熟热,可升可降,阳也。入足太阴、厥阴、少阴经”。《本草纲目》^[10]中,艾叶主治“灸百病。可作煎……利阴气,生肌肉,辟风寒”。《灵枢·官能》曰“针之不及,灸之所宜”。《扁鹊心书》云“医之治病用灸,如做饭需薪”。灸法具有调阴阳,通经络,扶正气,驱病邪等作用。对中风各类证型皆可随证应用。如因肝火或心火所致的中风,运用灸法有“从治”之意,《医学入门》^[11]有云“热者灸之,引郁热之气外发,火就燥之义也”。阐述了灸法能以热引热,使热外出,促通经络治疗中风的原理;若因痰湿所致的中风,痰属阴邪,艾灸属热,可温化痰邪,温通经脉,扶正祛邪;若因血液凝滞,艾灸发挥可疏通经络、活血行气、调和气血的作用。若因阴虚风动以致中风,艾灸亦可起到引火归元的效果,同时辨证选取三阴经及膀胱经上的穴位可激发经气,调节膀胱气化功能,利用特定穴的特性如太溪、三阴交、照海亦能起到滋阴的功效。由此可见,从中医理论而言,艾灸对中风患者肢体偏瘫的治疗有利,具有一定的优势。

5 调理气机、补虚通塞为治疗大法

气是推动和调控脏腑机能活动的动力,对维系生命进程起重要作用。通过气机升降出入,完成了气、血、津液的化生及其在五脏六腑、四肢百骸的输布。气为血之帅,血为气之母,气行则血行,气滞则血瘀,气停则血凝。《素问·调经论》记载“人之所有者,血与气耳”^[6]。龚廷贤《寿世保元》“气血乃人生之根本”。在认识到中风的重要病理环节是气血逆乱于上后,调理气机以解除气血逆乱这一病理状态是治疗中风的关键所在。《素问·阴阳应象大论》曰“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也,治病必求于本”。既然中风偏瘫主要表现为阳缓阴急,那么治疗中风偏瘫的治则之一当属平衡阴阳。患肢弛缓侧正气不足,故肌肉弛缓无力;拘急侧邪气留住,经络不通,故肢体拘急。治疗原则在调理气血,补弛缓侧正气不足而通拘急侧壅塞之经络。选穴(均为患侧)上肢阴侧穴组:极泉、尺泽、内关、大陵;下肢阴侧穴组:血海、阴陵泉、三阴交、照海;上肢阳侧穴组:肩髃、曲池、手三里、外关;下肢阳侧穴组:梁丘、阳陵泉、足三里、悬钟、昆仑。阴侧穴组常规针刺,行提插捻转泻法,强刺激,以患者能接受为度,不留针。阳侧穴组常规针刺,行提插捻转补法后,选取适当穴位如肩髃、曲池、手三里、梁丘、阳陵泉、悬钟等行温针灸。先刺阴侧穴组,再刺阳侧穴组。另外,四关穴常规针刺,行平补平泻手法后留针30 min。每日治疗1次,30次为1个疗程。此法已于临床实践观察中取得不错的疗效。

综上所述,在运用针灸治疗中风病时,重点抓住“气血逆乱于上”这一病理特征,通过仔细的四诊,发

现中风偏瘫肢体“阳缓阴急”的特点,分析这一表象背后的内涵,以调理气机、补虚通塞为治则,制定有针对性的治疗策略,运用合适的刺激手法取得疗效。然而单靠针灸治疗仍不能明显改善患者生存质量,综合治疗是现代医疗的发展趋势,除针灸疗法外,其他中医疗法如中药^[12]、拔罐^[13]、刺络放血^[14]、推拿^[15],以及康复治疗^[16]等多种治疗方式相结合,能使患者的体位姿势早日改善,缩短病程,肢体功能得到最大程度的恢复,减少患者家庭的经济负担。相信在广大同行的共同努力下,不久的将来必定能制定一套最优的治疗中风偏瘫的综合治疗方案,减少患者的痛苦,获得令人满意的疗效。

(本文作者李健为广州中医药大学2015级针灸推拿专业硕士研究生)

参 考 文 献

- [1] 张仲景,王叔和.新编金医要略方略[M].上海:商务印书馆,1955:15.
- [2] 张伯礼.中医内科学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2002:114-115.
- [3] 吴兆苏,姚崇华,赵冬.我国人群脑卒中发病率、死亡率的流行病学研究[J].中华流行病学杂志,2003,24(3):71-74.
- [4] 李衍滨,李春红.试谈中风急性期与气血逆乱[J].陕西中医,2004,25(7):668-669.
- [5] 田代华(整理).黄帝内经素问[M].北京:人民卫生出版社,2005.
- [6] 贾建平.神经病学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2013:81-170.
- [7] 田代华.灵枢经[M].刘更生,整理.北京:人民卫生出版社,2005.
- [8] 庄礼兴.靳瑞学术思想及靳三针疗法经验集成[M].北京:人民卫生出版社,2016:10.
- [9] 石学敏.“醒脑开窍”针刺法治疗脑卒中[J].中国临床康复,2003,7(7):1057-1058.
- [10] 明·李时珍.本草纲目[M].刘衡如,刘永山,校注.北京:华夏出版社,2002:237-238.
- [11] 明·李时珍.医学入门[M].北京:中国中医药出版社,1997:199.
- [12] 杨标,曲建平.中药内服外用对脑卒中后痉挛性偏瘫的疗效观察[J].辽宁中医杂志,2006,33(11):1430.
- [13] 丁邦友,崔毅军.针罐结合治疗中风偏瘫关节挛52例[J].上海针灸杂志,2000,19(3):28.
- [14] 刘华,刘仲杰.刺络放血法治疗中风偏瘫麻木症疗效观察[J].上海针灸杂志,2006,26(5):337-338.
- [15] 吴文刚,孙丽华.穴位推拿治疗脑梗塞偏瘫56例[J].针灸临床杂志,2012,28(1):53-55.
- [16] 张小丽,齐瑞,严隽陶.中风后偏瘫中西医结合优化康复方案的临床研究[J].中国针灸,2013,33(12):1113-1117.

(收稿日期 2017-05-24)

临床护理路径在中风急性期患者中的应用研究*

蔺诗玲¹ 杨婵娟¹ 韩睿² 潘娟^{1△}

(1.重庆市中医院,重庆 400021;2.重庆医科大学附属第二医院,重庆 400000)

中图分类号:R248.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)11-2066-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.059

【摘要】目的 观察临床护理路径在中风急性期患者中的应用效果。**方法** 将 120 例中风急性期患者随机分为对照组和观察组各 60 例,对照组患者给予常规护理,观察组患者给予临床护理路径的护理模式;两组患者实施护理干预后比较其健康知识掌握程度、自理能力,住院时间以及住院费用。**结果** 观察组患者实施临床护理路径的护理干预方式后,和对照组比较,健康知识评分和自理能力评分明显较高,住院时间明显较短,住院费用和对照组比较明显较少,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 临床护理路径在中风急性期患者中应用效果显著。

【关键词】 中风 急性期 临床护理路径 应用

Application of Clinical Nursing Pathway in Acute Apoplexy Patients LIN Shiling, YANG Chanjuan, HAN Rui, et al. *Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400012, China.*

【Abstract】Objective: To investigate the application effect of clinical nursing pathway in acute apoplexy patients. **Methods:** 120 acute apoplexy patients were divided into the control group and the observation group, which had 60 patients respectively. The control group was given traditional mode. The observation group was given clinical nursing path teaching mode. We compared the effects of two groups in patients' knowledge, self-care ability, hospitalization days and hospitalization expenses. **Results:** In the observation group, the score of patients' knowledge and self-care ability were higher; hospitalization days were down; hospitalization expenses were reduced, with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion:** The application effect of clinical nursing pathway in acute apoplexy patients is significant.

【Key words】 Apoplexy; Acute; Clinical nursing pathway; Influence factor; Application

中风在临床上较为多发,虽然医疗技术的不断进步使脑中风得到了明显的治疗效果,但致残率仍然较高,严重影响患者生活质量。临床护理路径是标准化的医疗护理模式,强调以患者为中心,规范诊疗和护理行为,包含循证医学、整体护理、质量保证以及持续改进的标准化护理方法^[1]。为了进一步深入研究中风患者急性期的治疗方法和护理措施,本院针灸科基于《22个专业 95 个病种中医临床路径》中“中风病(脑梗死)急性期中医临床路径”编制中风(急性期)中医护理临床路径,对 60 例中风急性期患者进行护理健康教育,护理效果较为明显^[2]。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 本组随机抽取 2015 年 8 月至 2016 年 8 月在重庆市中医院针灸科接受治疗的中风急性期

患者 120 例为研究对象。所有患者符合中风急性期的中、西医诊断标准^[3-4],经头颅 CT 或 MRI 检查确诊。根据数字表法将 120 例患者随机分为观察组和对照组各 60 例。对照组男性 38 例,女性 22 例;年龄 40~76 岁,平均(57.41±6.83)岁。观察组男性 37 例,女性 23 例;年龄 41~75 岁,平均(57.55±4.29)岁。两组患者发病时间均在 24 h 内,发病后未接受任何治疗,有自主意识,此次研究排除心肺、肝肾严重功能障碍患者及一过性缺血发作患者。两组患者性别、年龄方面差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组人员均对本组研究目的和护理方法知情同意,均签署了知情同意书,两组人员的临床资料均不公开,保证患者的隐私性。

1.2 护理方法 对照组与观察组主要以中风病(脑梗死)急性期中医临床路径为依据,在相同专科诊疗方案的基础上^[2-4],对照组患者依据温敏、胡谷冰等^[5-6]研制的中医护理方案给予护理干预,主要内容包括根据医嘱服用相关药物,定期注意患者病情变化,对患者进行运动和饮食等方面的指导。中风急性期中医护理临床

* 基金项目:国家中医重点专科项目(22090101L1);重庆市中医药科技项目(ZY20150233)

△ 通信作者(电子邮箱:641191445@qq.com)

路径主要是依据2010年发布的《22个专业95个病种中医临床路径》中“中风病(脑梗死)急性期中医临床路径”所编制,主要以患者为中心,包括入院指导,基础护理、治疗和检查,心理和健康教育,活动和饮食指导、康复指导和出院计划等^[2]。观察组患者实施临床护理路径的护理模式,组成护理小组,依据患者实际情况制定表格的个性化护理方案。具体为:患者入院后第1~2日,给予入院宣传,告知卧床休息的重要性,告知肢体正确摆放,给予饮食指导和心理疏导;第2~3日,给患者讲解脑中风的基本知识、用药方法及注意事项,对患者进行语言和非语言训练,介绍辅助检查的基本知识;第3~6日,进行健康生活指导,告知患者戒烟戒酒,进行预防便秘及其他合并症的健康宣教;第7~14日,进行肢体康复训练,指导患者进行自我病情观察,告知患者复查的重要性和注意事项;出院前,教会患者自测血压,指导患者及其家属做好自我护理和家庭护理,做好出院和预防措施指导等。患者病情评估要在责任护士每班次接班时和患者入院初进行,依表格完成计划内容,每完成一项进行打勾和签名。在护理记录中要对患者所发生的病情变化及干预措施给予记录,在患者出院时将其路径表收集好,对实施效果进行评价,对护理干预中出现的问题要及时进行调整。

1.3 观察指标 对比两组患者实施护理干预后的健康知识掌握程度、日常生活活动能力,住院时间以及住院费用。健康知识掌握程度评价方法根据患者出院前用本院自制的调查表来检验患者是否能够复述疾病相关知识和康复操作训练的掌握情况,满分为100分。日常生活活动能力采用Barthel指数进行评价,20分以下表示功能缺陷极为严重,完全依靠他人才能生活;20~40分表示生活需要很大帮助;40~60分表示生活需要帮助;60分以上代表生活基本自理。

1.4 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验及 t 检验,采用双侧检验所有统计分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者护理干预后健康知识和自理能力评分比较 见表1。观察组患者实施临床护理路径的护理干预方式后,健康知识评分、自理能力评分和对照组比较明显较高($P < 0.05$)。

表1 两组护理干预后健康知识和自理能力评分比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	健康知识掌握程度	自理能力
观察组	60	85.26±6.54 [△]	61.64±4.02 [△]
对照组	60	63.25±4.39	40.58±3.74

与对照组比较,[△] $P < 0.05$ 。下同。

2.2 两组患者住院时间和住院费用比较 见表2。实施临床护理路径干预后,观察组患者住院时间和对照组比较明显较短,住院费用和对照组比较明显较少($P < 0.05$)。

表2 两组住院时间和住院费用比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	n	住院时间(d)	住院费用(元)
观察组	60	16.33±2.12 [△]	8643.29±367.19 [△]
对照组	60	22.54±3.67	12363.51±654.28

3 讨论

中风发病率在近几年随年龄、高血压、糖尿病、动脉粥样硬化等致病因素的增加而不断上升,虽然一部分患者度过危险期但均会留有不同程度偏瘫、失语等后遗症。多项研究显示^[7-8],临床护理路径模式是较为有效的护理方式,临床护理路径模式以患者为中心,以康复为主题,以患者结果为导向,通过图表(表格)形式来提供服务内容。护理人员严格按表格执行,避免出现遗漏和失误,对患者病情进行系统评估与反馈,实施个性化护理,以达到预期效果。

本组研究主要首先依据2010年发布的《22个专业95个病种中医临床路径》中“中风病(脑梗死)急性期中医临床路径”编制中风急性期中医护理临床路径,主要以患者为中心,包括入院指导,基础护理、治疗和检查,心理和健康教育,活动和饮食指导、康复指导和出院计划等^[2],其次组建中风(急性期)护理小组,对小组成员进行相关教育培训,最后对患者实施本临床护理路径并进行效果评价。研究结果显示,观察组患者实施临床护理路径的护理干预方式后,健康知识评分、自理能力评分明显较高,住院时间明显较短,住院费用明显较少。这与段筱妍等研究结果类似^[7-8]。

分析相关研究并结合本科实施临床护理路径的实际经验,本组认为临床护理路径具有以下几个方面的意义:1)护理人员在记录文字方面所花费的时间减少,工作效率提高。护理活动变得程序化和标准化,避免护理差错发生,降低护理风险^[9]。2)护理人员的主动参与性提高,能对疾病进行有预见性地护理,不再机械执行医嘱,使护理质量得到提高。3)合理规范健康教育内容,使患者及其家属能系统、连续性的掌握疾病知识,提高了相关知识的知晓率^[10]。4)患者及其家属参与的积极性提高,疾病改善,促进患者康复,住院时间缩短,有利于患者早日回到工作岗位^[11]。5)降低医疗费用,减轻患者负担,节约卫生资源,防止医疗费用增长过快^[12]。6)医护人员与患者及其家属的交流和沟通增加,减少医疗纠纷,增强患者对医护人员的信任感^[13-14]。

总之,中风急性期患者采用临床护理路径的服务模式,护理人员知识水平提高、沟通能力增强,主动配

合治疗,促进身体和心理康复,缩短住院时间、降低住院费用,对提高患者生活质量具有重要临床价值。今后可从以下 3 方面对中风(急性期)临床护理路径进行进一步地考虑:1)可将临床护理路径以中风(急性期)症状为主,进行细分,使其更具有针对性。如以半身不遂为主的临床护理路径、以吞咽障碍为主的临床护理路径、以言语障碍为主的临床护理路径等;2)在临床护理路径健康教育这一方面,可采取多种方式结合,以“思维导图”为工具,使健康教育以图文并茂的形式呈献给患者及家属,将更有助于提高健康教育的依从性和满意度^[15-16];3)可加入辨证施护相关内容,为临床护理路径提供充分的循证支持。

参 考 文 献

[1] 裴小玲. 临床护理路径对脑血管疾病患者生活习惯及健康状况的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(16): 136, 137.

[2] 国家中医药管理局医政司. 22 个专业 95 个病种中医临床路径[M]. 北京:中国中医药出版社, 2010:3-8.

[3] 国家中医药管理局脑病急症科研协作组. 中风病中医诊断疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1):55-56.

[4] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南[J]. 北京:中华神经科杂志, 2010, 43(2): 147-148.

[5] 胡谷冰. 早期中医康复治疗与护理干预对急性缺血性脑卒中患者的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2009, 12(25): 16-

18.

[6] 温敏. 中医护理方案应用中风(脑出血急性期)病人对的效果观察[J]. 中医临床研究, 2015, 28(7): 136-137.

[7] 张黎,姜曼,冯雪艳. 临床护理路径在急性缺血性脑卒中患者康复中的应用效果研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(6):671-673.

[8] 段筱妍,周粉峰,张军. 中风病急性期中医护理路径实施观察[J]. 2014, 16(28): 1976-1977.

[9] 符赞琼. 中西医结合康复护理应用于中风患者肢体功能恢复的效果分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(17): 1920, 1922.

[10] 吴孝相. 社区护理干预对于脑中风患者预后生活质量的影响[J]. 中国保健营养, 2015, 22(14): 215-217.

[11] 叶红苑. 临床护理路径结合中西医治疗对脑中风急性期患者的护理效果[J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(3): 96-97.

[12] 杨秋平,钱满芹,王秀梅,等. 综合护理干预对脑血管病患者遵医行为和生活质量的影响[J]. 河北医学, 2014, 12(11): 1923-1925.

[13] 柏晓玲,王天兰,石国风,等. 临床护理路径在脑梗死患者健康教育中应用效果的 Meta 分析[J]. 中华医院管理杂志, 2016, 32(2): 158-160.

[14] 郝美静. 综合康复护理干预在脑中风患者治疗中的应用与效果评价[J]. 右江民族医学院学报, 2014, 23(7): 302-304.

[15] 李莉, 赵莉. 思维导图在小儿白血病健康教育中的满意度评价[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 10: 129-132.

[16] 醋爱英,梁莉娟,杨欣萍. 表格式专病辨证施护护理记录单的设计与应用[J]. 护理学杂志, 2016, 20(31): 50-53.

(收稿日期 2017-04-17)

(上接第 2063 页)

[14] 李幼玲. 四妙散加味治疗急性痛性关节炎 64 例观察[J]. 现代临床医学, 2012, 38(2): 113-114.

[15] 赵明波. 五味消毒饮加味治疗痛风急性发作 62 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(5): 55-56.

[16] 李海峰. 宣痹汤加减治疗痛风性关节炎 73 例临床观察[J]. 中医药导报, 2012, 18(3): 83-84.

[17] 平凡,李成荫,朱丰林,等. 宣痹汤加减治疗痛风性关节炎临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21): 193-196.

[18] 杜明瑞,郭志忠,冯福海. 四妙散为主方治疗痛风性关节炎疗效与安全性的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(13): 212-216.

[19] 赵明波. 五味消毒饮加味治疗痛风急性发作 62 例临床观察[J]. 新中医, 2013, 45(5): 55-56.

[20] 杨宏静,陈瑛,方应权. HPLC 法同时测定五味消毒饮中 4 种成分[J]. 中成药, 2015, 37(4): 778-781.

(收稿日期 2017-06-04)