急性脑梗死不同中医证型与 NIHSS 评分时相性演变的相关性研究*

陈振翼 方邦江△ 刘 月 阿里木江·牙生 (上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1129-05 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.001

【摘要】 目的 观察急性脑梗死不同中医证型与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分时相性演变的相关性,为急性脑梗死诊治提供新思路。方法 将符合纳入标准的 192 例急性脑梗死患者进行辨证分型;采用 NIHSS 评分量表分别记录各证型患者入院 0~1 d、3~4 d、7~8 d、13~14 d 神经功能缺损程度;采用 K-means 聚类分析法对各证型患者进行 4 个时段 NIHSS 评分聚类分析。结果 1)急性脑梗死中医证型分布:风痰瘀阻证>风痰火亢证>痰热腑实证=阴虚动风证>气虚血瘀证>风火上扰证>痰湿蒙神证。2)总 NIHSS 评分聚类中心点动态演变规律:0~3 d NIHSS 聚类中心点变化不明显,在 3~4 d之后下降明显,8 d之后下降趋势平稳。3)风痰瘀阻证重度 NIHSS 评分聚类中心点在 4~8 d 时线形图斜率最大,评分下降速度最快。结论 急性脑梗死不同中医证型与 NIHSS 评分时相性演变规律密切相关,其结论对针对不同证型脑梗死患者在不同时相的辨证治疗具有一定的指导意义。

【关键词】 急性脑梗死 中医证型 NIHSS 评分 相关性

Study on the Correlation between Different TCM Syndromes of Acute Cerebral Infarction and the Time Evolution of NIHSS Score CHEN Zhenyi, FANG Bangjiang, LIU Yue, et al. Longhua Hospital of Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China.

[Abstract] Objective: To explore the correlation between TCM syndromes of acute cerebral infarction and NIHSS score. Methods: 192 patients with acute cerebral infarction according to the inclusion criteria were divided into syndrome types. Each patients was scored by NIHSS and neurologic impairment was recorded in different days. K-means cluster analysis was used to analyze the NIHSS scores in four periods of each syndrome type. Results: 1)TCM syndrome distribution of acute cerebral infarction: wind phlegm stasis syndrome>wind phlegm fire hyperactivity syndrome>phlegm heat syndrome=yin deficiency dynamic wind syndrome>qi deficiency blood stasis syndrome>syndrome of phlegm-damp clouding orifices. 2)NIHSS score dynamic evolution: in 0~3 days, NIHSS clustering center point change was not obvious, but after 3-4 days, it decreased significantly, and after 8 days, the downward trend was stable. 3)Wind phlegm stasis syndrome NIHSS score clustering center point in 4~8 days declined fastest. Conclusion: Different TCM syndromes of acute cerebral infarction are closely related to the temporal evolution of NIHSS score. The conclusion is of some significance for different syndromes of patients with different syndromes of cerebral infarction.

[Key words] Acute cerebral infarction; TCM syndromes; National institutes of health stroke scale; Correlation

急性脑梗死属于中医学"中风"范畴,辨证分型是中风病辨证论治的核心。美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分对脑梗死患者神经功能缺损程度的评判具有十分重要的意义,但目前对 NIHSS 评分聚类中心点在急性脑梗死不同证型中的演变规律鲜有报道。本研究对 192 例脑梗死患者急性期不同时段进行评

分,旨在了解不同中医证型与 NIHSS 评分时相性演变的相关性,为急性脑梗死的诊治提供新思路。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考 1995 年全国第 4 次脑血管病学术会议^[1]标准;中医诊断标准参考《中风病中医诊断疗效评定标准》^[2];中风病各证型辨证标准参考《中风病辨证诊断标准(试行)》^[3]。纳入标准:符合中医中风病诊断标准及西医急性脑梗死病诊断标准:

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81273725,81573923) \triangle 通信作者(电子邮箱:fangbji@163.com) 经临床诊断及头颅 CT/磁共振成像(MRI)证实存在新发梗死灶;发病时间在 72 h内;自愿配合完成脑梗死中医证候及其相关资料完整采集的患者。排除标准:临床体征及头颅 CT/磁共振成像(MRI)未能证实存在新发梗死灶;出血性脑卒中、蛛网膜下腔出血及短暂性脑缺血发作;因颅脑外伤、颅内肿瘤、颅内感染、神经系统变性、寄生虫导致的神经系统病变;发病≥72 h者;合并有严重的心血管疾病、消化系统疾病、呼吸衰竭、严重的肝肾功能不全、恶性肿瘤等;不能配合完成本实验相关资料采集者。

1.2 研究方法 收集 2015 年 11 月至 2016 年 12 月上海中医药大学龙华医院急诊科符合急性脑梗死西医诊断标准的患者共 192 例,按照龙华医院急诊科急性脑梗死患者基本资料汇总表进行基本信息登记,同时对患者进行辨证分型,由 2 位副主任医师分别独立对患者进行辨证分型,结果一致取辨证结论;辨证结果不一致再有第 3 位副主任及以上职称中医医师进行辨证,取与 2 位辨证相同的结果得出辨证分型。准确记录纳入患者 0~1 d、3~4 d、7~8 d、13~14 d 神经功能缺损程度评分,采用 NIHSS 评分标准。

1.3 统计学处理 应用 SPSS21.0 统计软件。计量资料描述服从正态分布的数据以($\bar{x}\pm s$)表示;不符合正态分布的用中位数、最小值、最大值或四分位间距。符合正态分布、方差齐的两组间数据比较实用两组数据间独立 t 检验,不符合正态分布、方差不齐的两组数据比较使用两组独立样本的非参数检验(Mann-Whitney U)。数据中"构成比"或"率"的差异统计学分析采用 χ^2 检验。采用 K-means 聚类,将所收集病例各不同证型脑梗死患者 NIHSS 评分分别按轻、中、重聚为 3 类,得出 NIHSS 评分在不同证候的中心点的值和轻中重程度划分的边界值。分别取患者入院后病情演变的 4 个时段:0~1 d、3~4 d、7~8 d、13~14 d,采用 K-means 聚类分别在 4 个时间段进行聚类分析。

2 结 果

2.1 急性脑梗死患者各证型性别及年龄比较 见表 1。本研究共收集病例 192 例,辨证分型分为 7 型:统 计单元格中 28.6%的期望值少于 5,因此采用 fisher 精确检验,经检验各组差异无统计学意义(P>0.05)。各证型年龄比较,各组年龄不符合正态分布和方差齐性,采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,经检验各组差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 中医证型分布 本研究共收集病历资料 192 例, 风痰火亢证 51 例,占 26.56%;风火上扰证 9 例,占 4.69%;痰热腑实证 16 例,占 8.33%;风痰瘀阻证 76 例,占 39.58%;痰湿蒙神证 4 例,占 2.08%;气虚血瘀 证 10 例,占 5.21%;阴虚动风证 16 例,占 8.33%。

表 1 急性脑梗死患者各证型性别及年龄比较

 证型	20	性别(n)		左松/史)
	n	男	女	年龄(岁,x±s)
风痰火亢证	51	29	22	67.84±8.122
风火上扰证	9	7	2	72.89±7.373
痰热腑实证	16	9	7	71.75±5.961
风痰瘀阻证	86	47	39	69.59±6.297
痰湿蒙神证	4	3	1	68.50±6.952
气虚血瘀证	10	5	5	67.70±7.056
阴虚动风证	16	10	6	71.95±5.719

2.3 急性脑梗死患者各证型 NIHSS 评分聚类中心点 结果及轻中重程度划分 见表 2,表 3,图 1。对 NIHSS 评分轻、中、重程度的划分的边界值分别是:轻度 0~5分,中度 6~14分,重度≥15分。这与以往研究结果相符合[⁴-5]。

表 2 急性脑梗死患者各证型 NIHSS 评分聚类中心点

证型	轻度	中度	重度
风痰火亢证	3.68	9.19	15.96
风火上扰证	2.53	8.69	13.88
痰热腑实证	3.91	8.69	14.08
风痰瘀阻证	4.39	10.40	18.43
痰湿蒙神证	4.60	9.00	13.29
气虚血瘀证	3.69	8.88	15.60
阴虚动风证	3.27	8.19	14.27

表 3 急性脑梗死患者各证型 NIHSS 评分聚类边界值

700 10 10 10 11	C 910 11 11 11	1111100 1 1 1/4 1/10	70.071
证型	轻度	中度	重度
风痰火亢证	0~6	7~12	>13
风火上扰证	0~5	6~11	>12
痰热腑实证	0~6	7~12	>13
风痰瘀阻证	0~5	6~13	>14
痰湿蒙神证	0~5	6~14	>14
气虚血瘀证	0~5	6~13	>14
阴虚动风证	0~5	6~13	>14

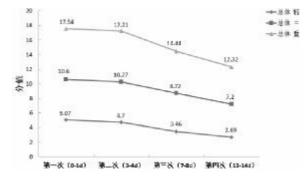


图 1 不同时段总 NIHSS 聚类中心点变化

2.4 急性脑梗死患者不同时段总 NIHSS 评分聚类中心点演变规律 见表 4,图 1。在 0~4 d 的时间段中,轻度、中度、重度NIHSS 评分聚类中心点无明显变化;在 4~8 d 时间段中,轻度、中度、重度聚类中心点下降明显;在 8~14 d 时间段中,轻度、中度、重度聚类中心点下降较明显。其中又以重度聚类中心点在 4~14 d 时间段中变化最为明显。

表 4 急性脑梗死患者不同时段 NIHSS 评分聚类中心点

时段	轻度	中度	重度
0~1 d	5.07	10.6	17.54
3~4 d	4.7	10.27	17.21
7~8 d	3.46	8.72	14.44
13~14 (d 2.69	7.2	12.32

- 2.5 急性脑梗死患者各证型不同时段 NIHSS 评分聚 类中心点演变
- 2.5.1 风火上扰证 见表 5,图 2。风火上扰证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移迅速下降,在发病 7~8 d 后,下降趋势趋于平稳;其中在 4~8 d 时,中度、重度 NIHSS 评分的聚类中心点下降趋势最明显。

表 5 风火上扰证 NIHSS 评分聚类中心点

时段	轻度	中度	重度
0~1 d	3	10.5	16
3~4 d	2	8.5	14.5
7~8 d	1.67	7.25	12.5
13~14 d	1.33	6.25	11

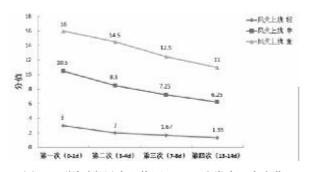


图 2 不同时段风火上扰证 NIHSS 聚类中心点变化

- 2.5.2 风痰火亢证 见表 6,图 3。风痰火亢证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移缓慢下降,在发病 3~4 d 后,下降趋势加快;其中在 4~14 d 时,中度、重度 NIHSS 评分的聚类中心点下降较快。3种 NIHSS 聚类中心点中中度、重度聚类中心点变化较为明显。
- 2.5.3 风痰瘀阻证 见表 7,图 4。风痰瘀阻证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移变化

表 6 风痰火亢证 NIHSS 评分聚类中心点

时段	轻度	中度	重度
0~1 d	4.88	10.75	17.33
3~4 d	4.54	9.69	16.11
7~8 d	3.35	8.44	14
13~14 d	2.62	6.5	11.56

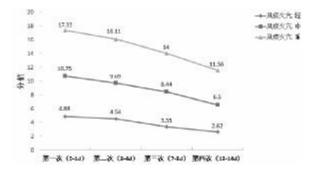


图 3 不同时段风痰火亢证 NIHSS 聚类中心点变化

不明显,在发病 0~4 d 时稍有上升;在发病 3~4 d 后,轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点开始下降,其中以重度 NIHSS 评分聚类中心点下降最为迅速;在 8~14 d 时,轻度、中度、重度 NIHSS 评分的聚类中心点下降趋势趋于平稳。

表7 风痰瘀阻证 NIHSS 评分聚类中心点

•		1 - 7 - 7 - 7 - 7	• • •
时段	轻度	中度	重度
0~1 d	5.84	11.41	19.13
3~4 d	6	11.72	19.63
7~8 d	4.35	9.72	15.75
13~14 d	3.39	8.1	13.75

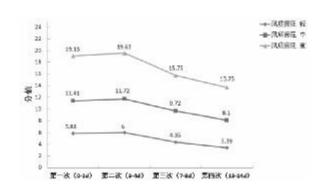


图 4 不同时段风痰瘀阻证 NIHSS 聚类中心点变化

- 2.5.4 气虚血瘀证 见表 8,图 5。气虚血瘀证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移变化不明显,在发病 0~4 d 中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点逐渐下降;在发病 3~4 d 后,轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点下降趋势较明显。
- 2.5.5 痰热腑实证 见表 9,图 6。痰热腑实证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移逐渐

表 8 气虚血瘀证 NIHSS 评分聚类中心点

时段	轻度	中度	重度
0~1 d	3.5	9.6	16.7
3~4 d	3.5	8.4	15.67
7~8 d	2.5	6.8	14.33
13~14 d	2	5.8	13

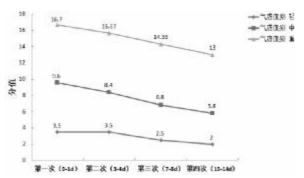


图 5 不同时段气虚血瘀证 NIHSS 聚类中心点变化

下降;在发病 3~4 d 后,重度 NIHSS 评分聚类中心点下降明显,轻度、中度 NIHSS 评分聚类中心点下降较缓;在 8~14 d 时,轻度、中度、重度 NIHSS 评分的聚类中心点下降趋势趋于平稳。

表 9 痰热腑实证 NIHSS 评分聚类中心点

10.3	χxxη χ μ IIII	55 7 7 水天 1	.0,55
时段	轻度	中度	重度
0~1 d	3.67	9.44	15.57
3~4 d	3	8.33	14.25
7~8 d	2.67	7.11	12
13~14 d	2	5.67	11.25

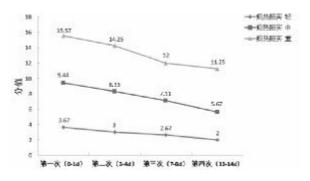


图 6 不同时段痰热腑实证 NIHSS 聚类中心点变化

2.5.6 阴虚动风证 见表 10,图 7。阴虚动风证轻度、中度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移逐渐下降;轻度、中度 NIHSS 评分聚类中心点在发病过程中下降速率较为平稳,重度 NIHSS 评分聚类中心点在发病 3~4 d 后下降速度较快。

3 讨论

3.1 中风病辨证分型的现代研究 现代医家仍沿用

表 10 阴虚动风证 NIHSS 评分聚类中心点

时段	轻度	中度	重度
0~1 d	3.67	9.44	15.57
3~4 d	3	8.33	14.25
7~8 d	2.67	7.11	12
13~14 d	2	5.67	11.25

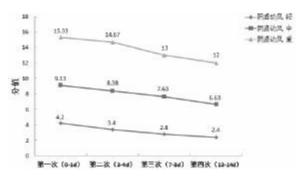


图 7 不同时段阴虚动风证 NIHSS 聚类中心点变化

以中经络中脏腑作为辨证分型的纲领,对中风病的辨证分型进行了大量深入的研究发现,中风病的证型多以兼杂证多见,单一证少见[6-12]。本研究对脑梗死急性期患者进行中医证型分布研究,发现急性脑梗死中以风痰瘀阻证患者最多,分布由高到低依次为:风痰瘀阻证>风痰火亢证>痰热腑实证=阴虚动风证>气虚血瘀证>风火上扰证>痰湿蒙神证。

3.2 中风病与 NIHSS 评分聚类中心动态演变规律的 分析 目前.对 NIHSS 评分聚类中心点在急性脑梗死 不同证型中的演变规律鲜有报道。本研究中,急性脑梗 死总NIHSS 评分聚类中心点在 0~4 d 的时间段无明显 变化;在 4~8 d 时间段下降最明显;在 8~14 d 时间段 下降较明显。这主要与脑梗死的发病过程有关。在超 早期(1~6 h)病变脑组织变化不甚明显,此时患者病情 仍在发展过程中;急性期(6~24 h)脑组织开始出现明 显的缺血性改变,患者神经功能缺损症状愈加明显;坏 死期(24~48 h)脑组织出现明显的组织水肿,此期患者 神经功能缺损症状最为严重。因此在患者入院后前3d. 随着脑水肿程度的加重,患者神经功能缺损症状有可 能会持续加重,NIHSS评分值随之增高。随着时间的演 变,患者脑水肿程度逐渐降低,神经功能缺损程度亦 随之减轻,NIHSS评分逐步降低。本研究中前3d患者 NIHSS 评分无明显降低, 这与以往研究相符合[13-15]。但 NIHSS 评分在前 3 d 亦无明显升高,考虑到与患者入院 时间有关,本试验患者纳入时间为72 h以内,患者脑 水肿程度已达到或接近最高峰, 此时患者神经功能缺 损评分亦达到或接近最高峰,这与本实验结果相符合。

中风病的发生具有起病突然、发病迅速、变化快的 特点,这与风邪"善行而数变"的致病特点相符合。中风 病的病因与情志因素密切相关,"五志过极皆为热",导 致心火暴甚、肝阳暴亢,气血上冲于脑,则发中风,这与 火邪"易生风动血"的致病特点相符。风火上扰证 NIHSS 评分聚类中心点在 0~7 d 内变化较大, 体现了 风邪、火邪的致病特点。风痰火亢证为复合证候,痰饮 致病易于阻滞气血、蒙蔽心神,易于挟风、挟热,上犯清 窍。痰饮属于湿邪,湿性黏腻,难以祛除,故在疾病发病 初期,风痰火亢证 NHISS 评分并不能出现快速下降。 风痰瘀阻证 3 组 NIHSS 评分聚类中心点在 0~4 d 有 所上升,这与中风病病脑水肿的发展过程密切相关。 中风病在发病初期患者脑水肿程度并不明显,于发病 数小时后脑水肿程度逐步上升,患者神经功能缺损加 重,至2~3 d 脑水肿程度达到高峰,此时神经功能缺损 程度最重,故风痰瘀阻 NIHSS 评分聚类中心点在 0~3 d 可呈上升趋势。风痰瘀阻证重度 NIHSS 评分聚类中心 点在 4~8 d 时线形图斜率最大,评分下降速度最快,这 与在发病3d之后经治疗患者脑水肿程度明显下降, 缺血区恢复组织供血有关。"气为血之帅",气虚日久, 气不行血,则导致气虚血瘀证的产生。瘀阻于脑,致脑 络不通。气虚血瘀产生并非一日之功,对气虚血瘀证的 改善并非是立竿见影的事, 因此气虚血瘀证轻度、中 度、重度 NIHSS 评分聚类中心点随着时间的推移变化 不甚明显。以重度 NIHSS 聚类中心点变化较为明显, 其在 4~8 d 时线形图斜率最大。"痰"与"火"(热)为中 风病常见致病因素, 当痰与热胶结内阻, 致使内风旋 动,上扰清窍,清阳不升,脑脉痹阻,气血逆乱,下则腑 气不通。故痰热腑实证 NIHSS 评分聚类中心点下降较 为缓慢。中风病阴虚动风证患者多为素体阴虚,阴虚的 产生是一个长期的过程,因此纠正亦十分困难。本研 究中阴虚动风证重度 NIHSS 评分聚类中心点在发病 3~4 d 后下降速度较快,这与临床中应用脱水剂相关。 随着脱水剂的使用,患者的阴液随之减少,阴虚症状加 重,因此在一周之后患者 NIHSS 评分聚类中心点下降 较慢。

通过本研究可以发现,中风病的聚类中心点在 0~3 d 时变化相对不明显,甚至有上升趋势,说明中风病在发病前 3 d 有加重趋势,临床治疗中需引起重视;而 4~8 d 时,患者 NIHSS 评分聚类中心点下降迅速,其中尤其以风痰瘀阻证重度 NIHSS 评分聚类中心点在 4~

8 d 时线形图下降速度最快。说明这个阶段为中风病疾病转归的关键时期,临床治疗过程中要对这个关键的时刻进行时时辨证分型,随证更方,方随证变、方证相应。在 8~14 d 时,患者 NIHSS 评分聚类中心点下降相对缓慢,此时应继续监测患者病情,给予对应治疗,以防病情复发加重。

参考文献

- [1] 全国第 4 次脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 379-380.
- [2] 国家中医药管理局急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [3] 国家中医药管理局急症科研组. 中风病辨证诊断标准 (试行)[J]. 北京中医药大学学报,1994,17(3):63-64.
- [4] 徐俊峰. 缺血性中风证候组合规律及方证相应的初步研究[D]. 北京:北京中医药大学,2006.
- [5] 冯丽洁, 沈洪. 第 34 例——急性脑卒中溶栓治疗和脑保护 (Internet 网上专题讨论)[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(8): 506-508.
- [6] 郭捷婷, 黄燕, 蔡业峰, 等. 急性缺血性中风的证型分布研究[J]. 中医学报, 2015, 31(1): 130-132.
- [7] 马晓玲. 62 例进展性脑梗死的中医辨证分析[D]. 杭州:浙 江中医药大学,2015.
- [8] 魏千程. 中风的辨证分型及治疗浅识[J]. 实用中医内科杂志,2007,21(4):39-40.
- [9] 崔光豪,李长慧,何春珂. 经络辩证在针灸治疗中风中的应用效果观察[J]. 中医中药,2015,13(33):190-191.
- [10] 宋云霞. 2 型糖尿病合并脑梗死常见中医证型及其 FPG_HbA1c 分析[J]. 临床合理用药,2017,10(2):20-21.
- [11] 高洁,陶文强,唐军,等.从"动-定序贯"学术思想谈中风病病机证候及组方研究[J].中国中医急症,2016,25(1):87-88,109.
- [12] 李颖骥,李东永,谭秀芬,等. 中医药治疗出血性中风临床研究进展[J]. 湖南中医杂志,2015,31(6):174-176.
- [13] 耿赟,方邦江,陈振翼. 复元醒脑汤治疗急性缺血性中风的临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(11):1970-1972.
- [14] 凌丽,沈俊逸,耿赟,等. 方邦江教授序贯防治中风病学术思想撷英[J]. 世界中医药,2014,9(11):1512-1514.
- [15] 黄金阳,王宏,方邦江.复元醒脑汤对糖尿病脑梗死大鼠血脑屏障干预作用的实验研究[J].江苏中医药,2013,45(8):68-70.

(收稿日期 2017-04-13)

欢迎投稿·欢迎订阅

芎芷地龙汤不同时间预防给药对偏头痛动物模型 $PKC\gamma$ 、 $PKC\varepsilon$ mRNA 的影响*

胡 坤1 王永丽1 赵永烈1,2公 岳广欣3

(1.北京中医药大学第三附属医院,北京 100029;2.北京中医药大学东方医院,北京 100078;3.中国中医科学院,北京 100053)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1134-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.002

【摘要】 目的 观察芎芷地龙汤不同时间预给药对偏头痛动物模型 PKC γ 、PKC ϵ mRNA 表达的影响。方法将健康雄性 SD 大鼠 36 只,随机分为生理盐水组、模型组、舒马普坦组、芎芷地龙汤 1 d、3 d、7 d 预给药组,每组6 只。按照预定给药,造模结束后 2 h 取材,real-time PCR 法测定三叉神经节、三叉神经脊束核丘脑、硬脑膜PKC γ 、PKC ϵ mRNA 表达情况。结果 与生理盐水组比较,模型组 PKC γ mRNA 在三叉神经节、三叉神经脊束核、硬脑膜表达水平明显升高,在丘脑表达水平明显降低(P<0.01),给药干预后,三叉神经节、三叉神经脊束核、硬脑膜 PKC γ mRNA 表达水平均降低,其中以预防给药 7 d 组和舒马普坦组降低明显(P<0.01);丘脑PKC γ mRNA 表达水平有所升高,以 1 d 组、3 d 组、舒马普坦组明显((P<0.05 或 P<0.01)。与生理盐水组比较,模型组 PKC ϵ mRNA 在硬脑膜、三叉神经节、三叉神经脊束核表达水平明显升高(P<0.01),在丘脑表达水平降低(P<0.01);给药干预后,PKC ϵ mRNA 在三叉神经节、三叉神经脊束核表达水平降低,以预防给药7 d 组和舒马普坦组降低明显(P<0.01),在硬脑膜表达水平降低,以 3 d 组和舒马普坦组(均 P<0.01)较 1 d 组和 7 d 组(均 P<0.05)明显;PKC ϵ mRNA 在丘脑表达水平升高,各组升高水平均有统计学意义(P<0.01)。结论 芎芷地龙汤预防给药可以减少 NTG 诱发的三叉神经节、三叉神经脊束核 PKC γ mRNA,PKC ϵ mRNA 表达,而以预防给药 7 d 效果好于预防给药 3 d、1 d。

【关键词】 偏头痛 芎芷地龙汤 预防给药 PKCγ mRNA PKCε mRNA

Effects of Xiongzhi Dilong Decoction Preadministration on PKCγ and PKCε mRNA in Migraine Animal at Different Time HU Kun, WANG Yongli, ZHAO Yonglie, et al. The Third Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

[Abstract] Objective: To study the effect of Xiongzhi Dilong Decoction predministration on PKCy and PKCe mRNA in migraine animal at different time. Methods: 36 healthy male SD rats were randomly divided into six groups; saline group (n=6), migraine model group (n=6), sumatriptan group (n=6), 1 day preadministration group (n = 6), 3 day preadministration group (n = 6), 7 day preadministration group (n = 6). The drug was administered. Tissues were collected 2 h after successful modeling. The expression of PKCγ and PKCε mRNA in trigeminal ganglion, spinal trigeminal nucleus, thalamus and dura mater were assayed with real-time PCR method. Results: Compared with saline group, the expression of PKCγ mRNA in the model group increased significantly in trigeminal ganglion, spinal trigeminal nucleus and dura mater, and decreased significantly in thalamus (P < 0.01). After drug intervention, the expression of PKCy mRNA decreased in trigeminal ganglion, spinal trigeminal nucleus and dura mater, and the preadministration of 7 days group and sumatriptan group decreased significantly (P <0.01). The expression of PKC γ mRNA increased in thalamus, and the preadministration of 1days group (P < (0.01), 3 days group (P < 0.05) and sumatriptan group (P < 0.01) increased significantly. Compared with saline group, the expression of PKCs mRNA in the model group increased significantly in trigeminal ganglion, spinal trigeminal nucleus and dura mater (P < 0.01), and decreased significantly in thalamus (P < 0.01). After drug intervention, the expression of PKCs mRNA decreased in trigeminal ganglion and spinal trigeminal nucleus, and the preadministration of 7days group and sumatriptan group decreased significantly (P < 0.01). The expression of

△通信作者(电子邮箱:yongy3@126.com)

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373591)

PKC ε mRNA decreased in dura mater, and the preadministration of 3days group(P<0.01) and sumatriptan group (P<0.01) decreased more significantly than preadministration 1days group(P<0.05) and 7 days group(P<0.05). The expression of PKC ε mRNA increased in thalamus, and the increase of all groups was statistically significant (P<0.01). **Conclusion:** Preadministration of Xiongzhi Dilong Decoction can reduce the expression of PKC γ mRNA and PKC ε mRNA in trigeminal ganglion, spinal trigeminal nucleus and dura mater which are induced by NTG. The prevention of 7days is better than that of 3days and 1days.

Key words Migraine; Xiongzhi Dilong Decoction; Preadministration; PKCγ mRNA; PKCε mRNA

偏头痛是一种常见的神经血管性疾病,其病情特征为反复发作、一侧或双侧搏动性的剧烈头痛且多发生于偏侧头部,可合并自主神经系统功能障碍如恶心、呕吐、畏光和畏声等症状,约 1/3 的偏头痛患者在发病前可出现神经系统先兆症状^[1]。药物治疗包括头痛发作期治疗和头痛间歇期预防性治疗^[2],对患者进行预防性治疗的目的是降低发作频率、减轻发作程度、减少失能、增加急性发作期治疗的疗效^[3]。本课题组前期研究了应用芎芷地龙汤预防给药对偏头痛模型痛阈及血管活性物质的影响^[4],为更深入探讨相应机理,本实验拟研究芎芷地龙汤不同时间点预防给药后,三叉神经血管系统中三级神经元中 PKCγ、PKCε mRNA 表达情况。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级成年雄性 SD 大鼠,体质量(200±20) g;由维通利华实验动物技术有限公司提供。动物许可证号: SCXK(京)2012-0001。

1.2 药物与试剂

芎芷地龙汤(川芎、白芷、生石膏、地龙、延胡索)由北京中医药大学东方医院制剂室提取(每毫升含生药2.0g);硝酸甘油注射液,5 mg/mL,北京益民药业有限公司生产;琥珀酸舒马普坦片,25 mg/片,海南先声药业有限公司生产;DEPC(焦碳酸二乙酯),购于北京欣经科生物技术有限公司;氯仿(三氯甲烷),购于北京化工厂;异丙醇,购于无锡县化学试剂厂;TRIZOL Reagent (Invitrogen);High Pure RNA Tissue Kit (Roche REF12033674001);Go Taq 2 -Step RT -qPCRsystem (Promega A6010);Go TaqqPCR Master Mix (Promega A6002)。

1.3 实验仪器

手持电动匀浆器,KONTES;分光光度计,Nano Vue plus;三用电子恒温水箱,SHH.W21,北京中兴伟业器仪有限公司;高速低温离心机,SIGMA 3K15;恒温震荡金属浴,Bioer,MB-102;PCR 仪,Bio-RAD CFX96 Real-Time System。

1.4 造模及给药

SD 大鼠随机分为 6 组: 生理盐水组、模型组、舒马普坦组、芎芷地龙汤 1 d 预给药组(1 d XZDLT)、芎芷

地龙汤 3 d 预给药组(3 d XZDLT)、芎芷地龙汤 7 d 预给药组(7 d XZDLT)。生理盐水组:给予 10 mL/(kg·d)生理盐水灌胃 7 d,普通饲养,末次灌胃 30 min 后颈背部皮下注射 2 mL/kg生理盐水。模型组:给予 10 mL/(kg·d)生理盐水灌胃 7 d,末次灌胃 30 min 后颈背部皮下注射 10 mg/kg(5 mg/mL)硝酸甘油。芎芷地龙汤组:给予 10.8 g/(kg·d)芎芷地龙汤灌胃(1 d,3 d,7 d),末次灌胃 30 min 后颈背部皮下注射 10 mg/kg(5 mg/mL)硝酸甘油。舒马普坦组:给予琥珀酸舒马普坦 6 mg/(kg·d)灌胃 7 d,末次灌胃 30 min 后颈背部皮下注射 10 mg/kg(5 mg/mL)硝酸甘油。舒马普坦组:给予琥珀酸舒马普坦 6 mg/(kg·d)灌胃 7 d,末次灌胃 30 min 后颈背部皮下注射 10 mg/kg(5 mg/mL)硝酸甘油。

1.5 标本采集

于造模结束后 2 h,用 2%戊巴比妥钠腹腔注射进行深度麻醉(40 mg/kg),迅速断头,在超净台内冰上取脑,分别剥离出丘脑,三叉神经节、三叉神经脊束核、硬脑膜分别放入 1.5 mL 灭菌的离心管中,埋入液氮中迅速冷冻,-70 ℃冰箱保存备用。

1.6 大鼠组织总 RNA 的提取和含量的测定

1.6.1 总 RNA 的提取 按试剂盒 (High Pure RNA Tissue Kit)说明书严格操作:盛有标本组织的离心管中各加 400μL Trizol 裂解细胞,之后依次加入适量氯仿、异丙醇、75%的预冷乙醇、DEPC 水,分别纯化、沉淀、洗涤、溶解总 RNA。微量分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度。根据 A260 的值计算 RNA 浓度(μg/μL),并根据 A260/A280 比值计算其纯度,要求为 1.8~2.0,比值低于 1.6 者弃去。

1.6.2 逆转录反应(RT)步骤 按试剂盒说明书严格操作,20 μL 反应体系,步骤如下:取 1.5 mL 离心管配制模板,加入:RNA 11 μL,引物 (Random Primer)1 μL,加入总 RNA 量 1.1 μg;放入震荡型恒温金属浴,70 ℃ 5 min,迅速转至冰上至少 1 min;离心使液体收集于管底,加入:5×Reaction buffer 4 μL,MgCl₂ 25 mM 2 μL,PCR,Nucleotide Mix 10 mmol/L 1 μL,RNase Inhibitor 0.5 μL,GoScrpt RT 0.5 μL;RNA 引物混合液 12 μL 与逆转录混合液 8 μL 充分混合,放入震荡型恒温金属浴,25 ℃ 5 min,放入三用恒温电子水箱,42 ℃ 1 h,放入震荡型恒温金属浴,70 ℃ 15 min,冷却;立即 PCR 反应,放入—20 ℃冰箱保存。

1.6.3 PCR 引物设计 根据 Genebank 的序列和文献 参考,设计 PKCγ、PKCε、GAPDH 的引物序列。引物委

托生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列如 F:PKCγ-F:5'TGTGGAACGAGACCTTCGTG 3',PKCγ-R:5'CCCATCCGCACTCTCTCATAC3',扩增长度:289bp。 PKCε-F:5'GAATGTTCACCGTCGATGCG 3', PKCε-R: 5'GTTCCTGGTCACAAGGGGAG 3', 扩增长度: 233 bp。 GAPDH-F:5'GTTACCAGGGCTGCCTTCTC 3', GAPDH-R:5'GATGGTGATGGGTTTCCCGT3', 扩增长度:177 bp。 1.6.4 实时荧光定量聚合酶链式反应(real-time PCR) 等量的 RT 反应产物、分别扩增 PKCγ、PKCε、GAPDH 基因。5 倍稀释 RT 反应产物 cDNA: Nuclease-Free Wa ter 40 μL,cDNA 原液 10 μL;real-time PCR 体系 (20 μL 反应体系): cDNA 稀释液 4 μL, primer F (20 pmol/ μ L)0.5 μ L, primer R (20 pmol/ μ L)0.5 μ L, Mix 10 μL,加 Nuclease-Free Water 至 20 μL;轻轻混 匀,2000 r/min 离心 20 s 后进行 PCR 扩增; 在 95 ℃ 30 s,95 ℃ 10 s,60 ℃ 30 s,15 ℃ 30 s 下扩增共 40 个 循环。反应结束后,读取每份样品中的相应目的基因的 Ct 值, 减去 GAPDH 的 Ct 值, 得出相对 Ct 值作为 n 值,再作 1/2" 运算,得到每份样品中目的基因的相对 表达量即 Quantity(目的基因/GAPDH),校正后得到每 份样品中目的基因 $PKC\gamma$ 、 $PKC\varepsilon$ 的相对表达量。

1.7 统计学处理

应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用单因素方差分析(ANOVA)进行统计处理,组间比较采用 LSD-t 检验。P<0.05 为差异存在统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠三叉神经节、三叉神经脊束核、丘脑、硬脑膜的 pPKCy mRNA 的表达

见表 1。与生理盐水组比较,模型组 pPKC γ mRNA 在三叉神经节、三叉神经脊束核、硬脑膜表达水平明显升高,在丘脑表达水平明显降低(P<0.01)。给药干预后,三叉神经节、三叉神经脊束核、硬脑膜 pPKC γ mRNA 表达水平均降低,其中以预防给药 7 d 组和舒马普坦组降低明显(P<0.01);丘脑 pPKC γ mRNA 表达水平有所升高,以 1 d 组、3 d 组、舒马普坦组明显(P<0.05 或 P<0.01)。

表 1 各组大鼠不同组织中 pPKC γ mRNA 表达水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别	n	三叉神经节	三叉神经脊束核	丘脑	硬脑膜
生理盐水组	6	1.0050±0.0357**	1.2183±0.1822**	2.0000±0.1300**	0.7333±0.0414**
模型组	6	2.8933±0.0602 ^{△△}	$2.5950{\pm}0.2166^{\vartriangle\vartriangle}$	$0.9167 {\pm} 0.1099^{\triangle\triangle}$	1.3467±0.0324 ^{△△}
芎芷地龙汤 1 d	6	2.1683±0.0774**△△	1.7117±0.1551**	1.5683±0.1037**△	1.2550±0.0170**
芎芷地龙汤 3 d	6	2.0600±0.1001**△△	1.5667±0.0931**	1.2583±0.1388*△△	1.1467±0.0382**△△
芎芷地龙汤7d	6	1.2783±0.0468**△△	1.2667±0.0660**	1.0567±0.0371 ^{△△}	0.7167±0.0251**
舒马普坦组	6	1.0667±0.0548**	1.2483±0.1338**	1.3300±0.0478**△△	0.6933±0.0204**

与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01;与生理盐水组比较,*P<0.05,*P<0.01。下同。

2.2 各组大鼠三叉神经节、三叉神经脊束核、丘脑、硬脑膜的 PKCε mRNA 的表达

见表 2。与生理盐水组比较,模型组 PKCs mRNA 在硬脑膜、三叉神经节、三叉神经脊束核表达水平明显 升高(P<0.01),在丘脑表达水平降低(P<0.01)。给药干预后,PKCs mRNA 在三叉神经节、三叉神经脊束核表达水平降低,以预防给药 7 d 组和舒马普坦组降低 明显(P<0.01),在硬脑膜表达水平降低,以 3 d 组和舒马普坦组(均 P<0.01)较 1 d 组和 7 d 组明显(均 P<0.05);PKCs mRNA 在丘脑表达水平升高,各组升高水平均有统计学意义(P<0.01)。

表 2 各组大鼠不同组织中 PKC ε mRNA 表达水平比较($x\pm s$)

组 别	n	三叉神经节	三叉神经脊束核	丘脑	硬脑膜
生理盐水组	6	0.9800±0.0686**	0.9100±0.0423**	0.9233±0.0581**	0.5217±0.0542**
模型组	6	1.7100±0.0772 ^{△△}	$1.8067 {\pm} 0.0406^{\triangle\triangle}$	$0.6367 {\pm} 0.0570^{\triangle\triangle}$	$0.7833 \pm 0.0311^{\triangle\triangle}$
芎芷地龙汤 1 d	6	1.4700±0.1302 ^{△△}	1.4650±0.0784**△△	1.3067±0.0789**△△	0.5833±0.0656*
芎芷地龙汤 3 d	6	1.2817±0.1189*	$1.1800{\pm}0.0901^{**{\vartriangle}}$	1.1567±0.0727**△	0.4233±0.0327**
芎芷地龙汤 7 d	6	0.9667±0.1354**	1.1600±0.0398**△△	0.9983±0.0633**	0.6017±0.0813*
舒马普坦组	6	0.5667±0.1198**△	1.0400±0.0608**	0.9800±0.0635**	0.5483±0.0546**

3 讨论

偏头痛发病机制复杂,目前对三叉神经血管系统研究较多^[5]。蛋白激酶 C(PKC)是位于调节疼痛解剖部位的家族酶,在调节疼痛中发挥着重要的作用。PKC是一种磷脂依赖性的丝氨酸/苏氨酸激酶家族,PKCγ对 Ca²+和甘油二酯均依赖,属于经典型 PKC,PKCε对 Ca²+不依赖而对甘油二酯依赖,属于新型 PKC^[6]。其中PKCγ亚单位为脑、脊髓所独有,在疼痛信号处理及中枢敏感化诱导和维持中起重要作用^[7-9]。

在 PKC 家族的各亚型中,PKCε 被报道主要和特定的参与痛觉敏化过程,在初级伤害感受器和机械痛觉敏化中起重要作用[10-13]。研究表明,应用 PKC 阻滞剂会抑制痛觉敏化和异常性疼痛[14],同时也抑制硬脑膜 PKCε 和 PKCγ的磷酸化表达的增加。在 NO 供体诱发的偏头痛模型中,PKCγ、PKCε 的表达增加,其磷酸化水平也在给予硝酸甘油或硝普钠后大量升高[15]。

本实验研究观察到,注射硝酸甘油后,PKCγ (Thr514) mRNA 在硬脑膜、三叉神经节和三叉神经脊束核表达水平明显升高,与既往研究结果[9]相一致。给药干预后 PKCγ mRNA 在硬脑膜、三叉神经节和三叉神经脊束核表达水平降低,以预防给药 7 d 组和舒马普坦组下降明显。注射硝酸甘油后,PKCε (Ser729) mRNA 在硬脑膜、三叉神经节和三叉神经脊束核表达水平明显升高。给药干预后 PKCε mRNA 在三叉神经节和三叉神经脊束核表达水平均降低,以预防给药 7 d

(下转第 1144 页)

荷丹片对动脉粥样硬化 ApoE(-/-)小鼠血清 $IL-1\beta$ 和 $TNF-\alpha$ 表达的影响 *

孙龙飞1,2 徐风燕¹ 葛振嵘¹ 沈祥礼¹ 安冬青2,3△

(1.新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000;2.新疆医科大学中医学院,新疆 乌鲁木齐 830000; 3.新疆名医名方与特色方剂学重点实验室,新疆 乌鲁木齐 830000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1137-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.003

【摘要】 目的 观察荷丹片对载脂蛋白 E 基因敲除 [ApoE(-/-)]小鼠血清中白细胞介素-1β(IL-1β)和肿瘤 坏死因子- α (TNF- α)表达的影响,探讨荷丹片防治动脉粥样硬化(AS)的可能机制。方法 48 只 8 周龄 ApoE (-/-)小鼠分为正常对照组(12 只,给予普通饲料室温饲养),高脂饲料复合气候箱干预组(36 只)。喂养 12 周后,成功复制 ApoE(-/-)小鼠动脉粥样硬化秽浊痰阻证模型后,分为 3 组:模型组、荷丹片组、阿托伐他汀组。12 周后处死各组小鼠,采集标本,HE 染色光镜下观察主动脉病理学变化,并测定斑块面积(PA)与管腔面积(LA)之比;酶联免疫双抗夹心(ELISA)法检测血清中 IL-1β 和 TNF- α 含量。结果 模型组主动脉 PA/LA 比值大于正常对照组(P<0.01),荷丹片组、阿托伐他汀组 PA/LA 比值则小于模型组(均 P<0.01),荷丹片与阿托伐他汀组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。模型组血清中 IL-1β 和 TNF- α 表达水平均高于正常对照组(均 P<0.01),荷丹片组、阿托伐他汀组血清中 IL-1β 和 TNF- α 表达水平均低于模型组(均 P<0.01),荷丹片组与阿托伐他汀组比较,差异均无统计学意义(均 P>0.05)。结论 荷丹片具有防治 AS 的作用,其机制可能与其降低炎症因子 IL-1β 和 TNF- α 的表达,抑制炎症反应有关。

【关键词】 荷丹片 动脉粥样硬化 白细胞介素-1β 肿瘤坏死因子-α

The Effect of Hedan Decoction on the Expression of Interleukin- 1β and Tumor Necrosis Factor- α of Atherosclerotic in ApoE(-/-) Mice SUN Longfei, XU Fengyan, GE Zhenrong, et al. Coronary Care Unit, Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, China.

[Abstract] Objective: To observe the effect of Hedan Decoction on the expression of Interleukin-1\beta (IL-1\beta) and Tumor necrosis factor- $\alpha(TNF-\alpha)$ in serum in apolipoprotein E gene knock-out [ApoE(-/-) mice], and to explore the possible mechanism of Hedan Decoction in the prevention and treatment of atherosclerosis. Methods: 48 ApoE (-/-) mice of 8 weeks' old were divided into two groups: 12 ApoE (-/-) mice in the normal control group fed with normal diet, and 36 in the intervention group with high fat diet in artificial climate box. 36 ApoE(-/-)mice were fed for 12 weeks to duplicate the model of atherosclerosis huizhuotanzu syndrome. Thereafter, they were randomized into three groups: the model group, HDP group and Atorvastatin group. After 12 weeks, the mice were killed and the samples were collected. The pathological changes of aorta were observed under light microscope with HE staining, and the ratio of plaque area and lumen area were measured. Serum IL-1 β and TNF- α levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Results: The ratio of aortic plaque area/lumen area in the model group was higher than that in the normal control group (P < 0.01). Compared with the model group, the ratio of a ortic plaque area/lumen area in HDP group and atorva statin group were decreased (P < 0.01); there was no statistically significant difference between HDP group and atorvastatin group (P > 0.05). Levels of serum IL-1 β and TNF- α in the model group were significantly higher than those of the normal control group (P< 0.01). Compared with model group, serum IL-1β and TNF-α levels in HDP group and Atorvastatin group reduced obviously (P < 0.01); there was no statistically significant difference between HDP group and atorvastating group (P>0.05). Conclusion: Hedan Decoction can prevent atherosclerosis, whose mechanism may be related to the reduction of inflammatory factor IL-1 β and TNF- α , so as to reduce the inflammatory response.

[Key words] Hedan Decoction; Atherosclerosis; Interleukin-1β; Tumor necrosis factor-α

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助课题(81160428) △通信作者(电子邮箱:326468701@qq.com)

荷丹片是传统调脂中成药,由荷叶、丹参、补骨脂、山楂及番泻叶组方而成,具有升清降浊、化痰祛瘀、补益肝肾之功效,已在临床应用多年,取得了良好的临床疗效。近年来研究表明荷丹片能够减少动脉粥样硬化(AS)的发生率,但其防治 AS 的机制目前尚不完全明确。课题组在对新疆动脉粥样硬化性疾病的研究过程中,发现荷丹片对新疆特殊的动脉粥样硬化秽浊痰阻证疗效显著,课题组在成功建立动脉粥样硬化秽浊痰阻证动物模型的基础上,进一步研究荷丹片防治 AS 的可能机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

48 只健康雄性,8 周龄,体质量 16~20 g,C57BL/6J 品系,无特定病原体的 ApoE(-/-)小鼠,购于北大医学部,许可证号:SCXK(京)2011-0012。饲养于新疆医科大学第一附属医院医学动物实验中心(已通过《AAALAC International》《实验动物许可证管理办法》和《美国实验动物质量管理办法》认证),本实验通过新疆医科大学第一附属医院动物伦理委员会批准。

1.2 药物与试剂

荷丹片由南昌济顺制药有限公司生产(批号: 20091210),阿托伐他汀片由辉瑞公司生产(批号: 03171,规格 20 mg/片),苏木素伊红(HE)染液由新疆医科大学第一附属医院病理科提供;胆固醇(美国AMRESCO公司);猪胆盐(上海蓝季科技发展公司);丙硫氧嘧啶片(RIEMSER Arzneimittel AG公司);小鼠白细胞介素 -1β (IL -1β)、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF $-\alpha$) ELISA 试剂盒(eBioscience,美国)。

1.3 主要仪器

MIC400人工气候箱(上海博讯实业有限公司医疗设备厂);石蜡溶蜡箱,型号 PM-401(SAKURA,日本);组织包埋机,型号 5235(SAKURA,日本);LKB-V 切片机(瑞典 LKB 公司);自动控温拷片炉(德国莱卡公司);病理图像分析软件 Image-Pro Plus Version 6.0(Ipp6.0);光学显微镜(LEICA DM 2500 德国);低温高速离心机(Eppendrof,德国);多功能酶标仪(Type:1500,Thermo美国);超净工作台(苏州净化设备厂)。

1.4 分组与造模

将 48 只 8 周龄 ApoE(-/-)小鼠适应性饲养 1 周后,分为正常对照组(12 只,给予普通饲料室温饲养,温度 20~24 ℃,相对湿度 40%~70%),余下 36 只 ApoE (-/-)小鼠给予高脂饲料并放在人工气候箱中饲养[高脂饲料饲养和人工气候箱干预以模拟新疆特殊的饮食习惯及气候特征,将 ApoE(-/-)小鼠每天上午 10:00时定时放入人工气候箱,晚上 21:00 时取出放回室温环境],建立 AS 秽浊痰阻证模型□,喂养 12 周后,随机

从正常对照组抽取 2 只、造模组抽取 6 只 ApoE(-/-) 小鼠,处死,取主动脉根部,HE 染色光镜下观察,造模组可见主动脉内膜中膜增厚,平滑肌细胞增生排列紊乱,大量泡沫细胞、巨噬细胞、胆固醇结晶及粥样斑块形成,管腔明显狭窄,ApoE(-/-)小鼠活动明显减弱,对外界刺激反应迟钝,喜静少动,倦怠嗜睡,皮毛干枯无光泽,饮食饮水较正常对照组明显减少,体质量增加不明显,大便呈条形而黏腻,舌质青紫有瘀斑,舌苔厚而浊腻,证实造模组 ApoE(-/-)小鼠 AS 秽浊痰阻证模型已制备成功。将正常对照组剩余的 10 只 ApoE(-/-)小鼠仍作为正常对照组,造模组剩余 30 只 ApoE(-/-)小鼠仍作为正常对照组,造模组剩余 30 只 ApoE(-/-)小鼠随机分为模型组、荷丹片组[0.67g/(kg·d)]及阿托伐他汀组[6.1 mg/(kg·d)],每组 10 只。

1.5 给药方法

药物剂量均根据成人临床常规用量等效换算,小鼠实验用药量 [g/(kg·d)]=9.1×成人临床用药量 [g/(kg·d)]^[2],将药物溶于蒸馏水,灌胃给药,每日 1次,每周按体质量调整给药量。正常对照组和模型组均给予蒸馏水灌胃 0.2 mL/d,各组小鼠均自由饮水饮食,不限制活动。正常对照组继续置于室温,给予普通饲料喂养;模型组、荷丹片组和阿托伐他汀组继续人工气候箱干预及给予高脂饮食(高脂饲料配方:基础饲料72.5%,猪油 10%,分析纯 10%,猪胆盐 0.2%,胆固醇2%,丙硫氧嘧啶片剂 0.12%,鸡蛋黄 5%,21 金维他片剂 0.1%)。人工气候箱系统温度设定为(6±2) ℃,相对湿度控制在 25%~32.8%^[3]。

1.6 标本采集与检测

各组 ApoE(-/-)小鼠于灌胃第 12 周末禁食不禁水 12 h 后,进行以下操作:1)麻醉后摘眼球取血,将置于 EP管中,3000 g,4℃,离心 10 min,分离血清,-80℃保存备检测。2)打开胸腹腔,无菌条件下取主动脉根部至髂肾动脉分支处动脉组织,生理盐水冲洗,在主动脉根部取一段长约 0.5 cm,用 10%甲醛固定,用于 HE 染色及斑块面积分析。

1.6.1 HE 染色及斑块面积分析 甲醛固定的主动脉组织经脱水、透明、浸蜡、包埋后,进行切片,每个组织连续切片 5 μm,40 张每间 5 张取 1 张, 共取 8 张切片; HE 染色后在光镜下观察主动脉形态学变化,用Image G 多功能图像分析软件进行病理形态学测量分析。计算主动脉斑块面积 (PA) 和主动脉管腔面积(LA),测各组 ApoE(-/-)小鼠主动脉 PA/LA,取 PA/LA均值进行统计学分析。

1.6.2 血清中 IL-1β、TNF-α 水平测定 采用 ELISA 法检测血清中 IL-1β、TNF-α 浓度,实验步骤按照试剂 盒说明书操作。用酶标仪在 450 nm 波长处测定各孔 吸光度值,以浓度值为横坐标,各标准吸光度值为纵坐标,绘制标准曲线,利用标准曲线计算出相应的浓度值。

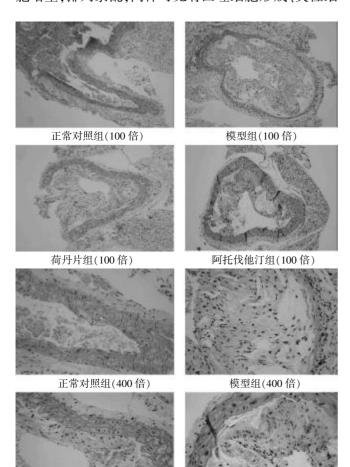
1.7 统计学处理

应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以 $(x\pm s)$ 表示, 多组比较采用单因素方差分析,两两比较用 LSD 法。 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 ApoE(-/-)小鼠主动脉病理形态学的变化

见图 1。1)正常对照组主动脉内膜中膜见少量平 滑肌细胞增生,排列整齐,无泡沫细胞、巨噬细胞形成, 炎性细胞浸润不明显,胆固醇结晶形成不明显,管壁几 乎无脂质沉积,管腔无明显狭窄。2)模型组主动脉内 膜平滑肌细胞增生,排列紊乱,大量泡沫细胞及巨噬细 胞形成,炎性细胞浸润,大量胆固醇结晶形成,管壁有 脂质沉积,管腔明显狭窄甚至闭塞,斑块与管壁黏附不 紧密,有脱落与破裂的斑块。3)荷丹片组主动脉内膜 中膜见平滑肌细胞增生,排列紊乱,巨噬细胞形成,炎 性细胞浸润,胆固醇结晶形成,管壁脂质沉积,管腔局 部狭窄,未见闭塞,病变程度较模型组减轻,斑块与管 壁粘附紧密,未见斑块脱落与破裂。4)阿托伐他汀组 可见主动脉管壁厚薄不均,中膜、内膜增厚,平滑肌细 胞增生,排列紊乱,同样可见有巨噬细胞形成、炎性细



阿托伐他汀组(400倍)

图 1 各组 ApoE(-/-)小鼠主动脉病理形态学变化(HE 染色)

荷丹片组(400倍)

胞浸润、胆固醇结晶、脂质沉积、斑块形成,管腔狭窄, 未见闭塞,斑块与粘附于管壁,未见斑块脱落与破裂。 2.2 各组 ApoE(-/-)小鼠主动脉管腔狭窄程度的比 较 见表 1。与正常对照组比较、模型组小鼠主动脉 PA/LA 比值上升(P<0.01),与模型组比较,荷丹片组、 阿托伐他汀组的小鼠主动脉 PA/LA 比值减小 (P< 0.01), 荷丹片组与阿托伐他汀组比较,PA/LA 比值差 异无统计学意义(P > 0.05)。

表 1 各组 ApoE(-/-)小鼠主动脉根部斑块面积/管腔面积 比值比较(%,x±s)

组 别	n	PA/LA
正常对照组	8	0.02±0.01
模型组	8	0.67±0.19*
荷丹片组	8	0.25 ± 0.1
阿托伐他汀组	8	0.26±0.15 [△]

与正常对照组比较,*P<0.01;与模型组比较,^ΔP<0.01。下同。

2.3 各组 ApoE(-/-)小鼠血清 IL-1β 和 TNF-α 表达 水平比较

见表 2。与正常对照组相比较,模型组 IL-1β、 TNF- α 水平均高于正常对照组(均 P < 0.01);与模型 组相比较, 荷丹片组、阿托伐他汀组 IL-1 β 、TNF- α 水 平均低于模型组(均 P<0.01);荷丹片组和阿托伐他汀 组相比较,荷丹片组 IL-1β、TNF-α 水平略高于阿托伐 他汀组,但差异无统计学意义(均P > 0.05)。

表 2 各组 ApoE(-/-)小鼠血清中 IL-1β、TNF-α 水平比较 $(pg/m, \bar{x}\pm s)$

组 别	n	IL–1β	TNF-α
正常对照组	8	12.33±2.09	8.26±5.04
模型组	8	35.39±1.56*	61.74±8.06*
荷丹片组	8	25.14±1.91 [△]	$28.14{\pm}6.74^{\vartriangle}$
阿托伐他汀组	8	24.60±1.29 [△]	24.24±6.74 [△]

3 讨论

2015年中国心血管病报告显示[4],心血管疾病占 居民疾病死亡构成的40%以上,为我国居民的首位死 因,且患病率及死亡率仍处于上升阶段,成为严重危害 人类健康的主要疾病之一。AS 是其主要的病理基础, 在 AS 的发生发展的过程中始终存在炎症反应,而炎 性因子介导的炎症反应是 AS 病理形成过程的关键环 节之一[5]。早在20世纪末, Ross 教授提出了"AS是一 种慢性炎症性疾病"的概念[6]。各种炎性细胞因子和炎 症介质参与 AS 的形成与发展[7-8]。白细胞介素-1(IL-1)主要由活化的单核巨噬细胞产生,是一个非常重要 的前炎症因子, 在炎症免疫损伤机制中起着主要的调 节作用^[9],IL-1 主要以 IL-1α 和 IL-1β 两种不同的分 子形式存在,其中 IL-1β 参与 AS 的形成和发展^[10]。 TNF-α 具有广泛的生物学活性,是介导炎症反应和免疫反应的重要的前炎症因子,能够调节脂质代谢,并刺激自身及 IL-1、IL-6、细胞黏附分子的表达,发挥促炎作用^[11-12],加速 AS 的形成和发展,在 AS 病理变化中起到重要作用。因此,通过降低炎性因子表达,抑制炎症反应是防治 AS 的基本机制之一。

新疆地区动脉粥样硬化性疾病的发病率较我国其 他省区偏高,这主要与当地地域气候环境以及居民生 活饮食习惯密切相关[13]。本文作者、著名中西医结合心 血管专家安冬青教授从上世纪90年代始,针对新疆特 殊地域气候环境和居民饮食特点,开展大样本、多中心 流行病学调查,运用循证医学的研究方法,总结出秽浊 痰阻证是新疆地区动脉粥样硬化性疾病的的主要证 型。安冬青教授认为新疆地处我国西北、气候干燥寒 冷,居民喜食肥甘厚腻、辛辣烤炙之品。此类食品易使 脾胃运化失常,脾虚湿盛,燥伤津液,炼液成痰;痰邪凝 结成块,壅滞脉络;寒邪入侵,气机闭塞,则血运不畅, 瘀血内生,演变成以脾虚为本,痰瘀湿浊为标的秽浊痰 阻证[14]。本研究利用气候箱和高脂饲料干预并成功建 立了动脉粥样硬化秽浊痰阻证 ApoE(-/-)小鼠动物模 型[2]。ApoE(-/-)小鼠由于 ApoE 基因敲除后,造成血 浆含胆固醇丰富的残粒清除受阻,可出现高胆固醇血 症,并自发地形成纤维斑块和复合斑块,是进行 AS 发 病机制和防治研究可靠的动物模型。有研究结果显示 荷丹片能够治疗动脉粥样硬化性疾病[15-16]。

本研究通过建立动脉粥样硬化秽浊痰阻证动物模型,给予不同干预,研究表明荷丹片能够抑制泡沫细胞及巨噬细胞形成,减轻炎性细胞浸润,抑制斑块形成,减轻管腔狭窄程度,降低血清中炎性因子 IL-1β 和 TNF-α 的表达水平,提示荷丹片防治 AS 机制与其能够调节炎性因子表达,控制炎症反应有关。

参考文献

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理学实验方法[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2002; 809-810.
- [2] 古丽加玛力·尼亚孜,安冬青,李梅,等. 动脉粥样硬化秽浊 痰阻证动物模型的研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,

- 19(13):265-269.
- [3] 高振,阿地力江·阿布力米提,哈木拉提·吾甫尔,等.关于西北寒燥证证候动物模型建立的思考[J].中国中医药信息杂志,2010,17(1):6-7.
- [4] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2015》概要[J]. 中国循环杂志,2016,31(6):521-528.
- [5] Li YJ, Yang Q, Zhu XX. TCM anti-inflammation: An effective app roach for treating atherosclerosis [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mat Med, 2007, 9(2):6.
- [6] Ross R. Atherosclerosis is an inflammatory disease [J]. Am Heart J, 1999, 138(5Pt2); S419–420.
- [7] Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352:1685–1695.
- [8] 孙龙飞,安冬青.炎性信号通路在动脉粥样硬化中的机制与中医药干预作用研究进展[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(11):1177-1181.
- [9] Latkovslds G, Licis N, Kalnms U. C reactive protein levels and common polymorphisms of the interleukin–1 gene cluster and interleukin–6 gene in patients with coronary heart disease [J]. Eur J Immunogenet, 2004, 31(5):207–213.
- [10] Dubravec DB, Spriggs DR, Mannick JA, et al. Circulating human peripheral blood granulocytes synthesize and secrete tumor necrosis factor alpha[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1990, 87:6758-6761.
- [11] Popa C, Netea MG, van-Riel PL, et al. The role of TNF-αlpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk [J]. Journal of Lipid Research, 2007, 48(4):751-762.
- [12] Zhang H, Park Y, Wu J, et al. Role of TNF-αlpha in vascular dysfunction[J]. Clin Sci(Lond), 2009, 116(3):2119-2130.
- [13] 赵明芬,安冬青.新疆胸痹秽浊痰阻证初步调查及防治探讨[J].新疆中医药,2008,26(5):84-86.
- [14] 安冬青,赵明芬,郑静,等. 新疆胸痹秽浊痰阻证探源[J]. 新疆中医药,2007,25(2):1-2.
- [15] 李敬伟. 荷丹片对血脂异常患者脂代谢与 C 反应蛋白的 影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(6):665-666.
- [16] 周玉娟,于柏青,刘春颖,等. 荷丹片对 APOE-/-小鼠血脂、炎症因子及形态学变化的影响[J]. 中成药,2015,37 (3):497-500.

(收稿日期 2017-04-15)

欢迎投稿·欢迎订阅

复心汤对心衰大鼠 DAG-PKC 信号通路的影响*

薛一涛1 刘 鹏2 焦华琛1 刘广志2 陈 炜2

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

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1141-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.004

【摘要】 目的 通过观察复心合剂对阿霉素诱导的心衰大鼠 DAG/PKC 信号通路表达的影响,探讨 DAG/PKC 信号通路与心衰的关系。方法 采用阿霉素诱导建立心衰大鼠模型,造模成功后给予复心汤、卡托普利药物干预 4 周,比较不同组别大鼠心肌细胞内 DAG、PKC 的表达量。结果 心衰大鼠心肌细胞中 DAG、PKC 表达量增高;复心汤能够降低心衰心肌细胞中 DAG、PKC 表达量。结论 复心汤能够改善心衰大鼠一般状态,抑制心衰心肌细胞中 DAG/PKC 信号通路的过度表达。

【关键词】 复心汤 DAG PKC 心衰

Effect of Fuxin Decoction on DAG-PKC Signaling Pathway in Rats with Heart Failure XUE Yitao, LIU Peng, JIAO Huachen, et al. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250000, China.

[Abstract] Objective: To investigate the relationship between DAG/PKC signaling pathway and heart failure by observing the effect of Fuxin Decoction on the expression of DAG/PKC signaling pathway in rats with Adriamycin induced heart failure. Methods: The model of rats with heart failure was induced by Adriamycin. After successful modeling, the rats were treated with Fuxin Decoction and captopril for 4 weeks. The expressions of DAG and PKC in the myocardial cells of different groups were compared. Results: The expression of DAG and PKC in cardiac myocytes increased in heart failure rats. Fuxin Decoction could reduce the expression of DAG and PKC in heart failure heart muscle cells. Conclusion: Fuxin Decoction can improve the general state of rats with heart failure and inhibit the over expression of DAG/PKC signaling pathway in heart failure cells.

[Key words] Fuxin Decoction; DAG; PKC; Heart failure

心力衰竭是指各种病理因素导致各种心脏结构改变或功能障碍,出现心脏充盈及(或)射血功能受损而引起的一组临床综合征 [1-4]。有研究表明蛋白激酶 C (PKC)存在于心脏所有的细胞内 [5],当发生心衰时,不同亚型的 PKC 表达提高,引起心肌细胞的肥大。临床已证明复心汤能够改善患者心衰症状 [6]。本文旨在通过探讨复心汤是否通过影响DAG-PKC 信号通路来改善心衰,推进心衰功能障碍机理的研究,开辟治疗心衰的一条新路。

1 材料和方法

1.1 实验动物 SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠 75 只, 体质量 180~220 g。实验动物购于山东大学实验动物中心,实验动物许可证号: Sexk(鲁)20130009。饲养于温度湿度恒定、人工光照明暗各 12 h 的清洁级动物饲养室内,标准饲料和无菌水自由饮食。

1.2 试药与仪器 1)药物:复心合剂(由山东中医药

大学附属医院药剂科提供,配制批号:20130509,规格: 250 mL/瓶。组成:制附子 30 g,仙灵脾 30 g,葶苈子 30 g, 泽泻 20 g, 当归 15 g, 黄柏 15 g)、盐酸阿霉素(上 海华蓝生物科技有限公司;规格:100 mg/瓶;产品批 号:25316-40-9)、卡托普利片(中美上海施贵制药有 限公司;规格:12.5 mg×20 片/盒;批准文号:国药准字 H31022986)、0.9%氯化钠注射液(山东洁晶药业有限公 司;规格:500 mL/瓶;批准文号:国药准字H37021260)。 2)试剂:TRIZOL RNA 试剂盒(北京康为世纪生物科技 有限公司)、大鼠脑钠肽(BNP)ELISA 检测试剂盒(上 海研吉生物科技有限公司)、2x Tag Master Mix (北京 康为世纪生物科技有限公司)、Oligo dT、RNA 酶抑制 剂、dNTP、M-MLV[均购自普洛麦格(北京)生物技术 有限公司],RNA抑制剂、Taq酶、5×RT buffer(均购自上 海生工生物有限公司),琼脂糖:美国 Promaga 公司。其 余试剂均由山东省中医院中心实验室提供。3)主要仪 器:MP200-I型电子天平(上海第二天平仪器厂),紫外 分光光度仪(ND-1000,型号 JCS0112,Gene Company,

*基金项目:国家自然科学基金 (81273703)

美国),PCR 扩增仪 (T-Gradient,Biometra,Germany), 凝胶成象分析系统 (Alpha 2200,美国),MICROMAX RF 型高速低温离心机(Thermo IEC 美国),725 型超低 温冰箱 (Thermo Forma 美国),ULTRA-TURRAX 匀浆 机 T-25 basic 型(德国 IKA 公司)。SW-CJ-1F 型超净 工作台(苏州安泰技术有限公司)。

1.3 分组与造模 1)实验分组:健康成年 Wistar 雄性 大鼠 75 只,按随机数字表法分为空白组、卡托普利组、 模型组、复心合剂低剂量组、复心合剂高剂量组,其中 空白组 11 只,其余各组各 16 只。2)模型制备:采用腹 腔注射阿霉素诱导大鼠心衰的造模方法复制动物模 型。模型制备开始前,配置于实验开始后取 Wistar 大 鼠分别称质量,配制浓度为 1 mg/mL 的阿霉素溶液备 用。实验组按 3 mg/(kg·d)的剂量腹膜内注射阿霉素溶 液,每周1次,共6周,累计总量为18 mg/kg。空白组给 予腹腔内注射与阿霉素等体积的生理盐水,每周1次, 共6周,实验周期及注射次数同各实验组。实验第6周 给药后随机选取空白对照组与模型组大鼠各5只,麻 醉后取腹主动脉血液,测 BNP,进行统计学评价,模型 组与空白对照组相比有统计学意义者为造模成功。3) 药物干预:将卡托普利 100 mg 粉碎,过 200 目筛,溶于 160 mL 生理盐水中备用。各组于最后一次阿霉素注射 24 g 后开始灌胃,空白组和模型组每天上午给予同体 积比生理盐水 2 mL/次灌胃; 复心合剂低剂量组每天 按 4 mL/kg 剂量给予复心合剂灌胃;复心合剂,高剂量 组每天按 6 mL/kg 灌胃给予复心合剂灌胃;卡托普利 组给予卡托普利 6.25 mg/kg 的剂量开始灌胃。各组干 预 4 周。

1.4 观察指标及测定方法 1) 大鼠行为体征及死亡 情况的观察: 密切观察大鼠的一般情况, 包括进食水 量、体质量、呼吸、活动情况、精神状态、大小便、外观毛 色、爪甲口唇、有无血性分泌物等,同时统计大鼠的死 亡情况。2)血浆 BNP 的测定:药物干预 6 周实验结束 后,各组实验动物于最后一次给药禁食 12 h 后,分别 于模型组、对照组随机取5只大鼠,腹腔注射3%戊巴 比妥钠(30 mg/kg)麻醉,剖开腹腔,于腹主动脉取血, 放置离心机(3000 r/min)离心 15 min,测 BNP 水平,用 SPSS17.0 进行 t 检验,模型组与对照组相比较有统计 学意义为造模成功。3)RT-PCR 法检测心肌细胞中 DAG-β mRNA、PKC-α mRNA、PKC-ε mRNA 表达量。 (1)RNA 提取与分析:采用 TRizol 一步法提取组织总 RNA, ND-1000 分光光度计检测 A260/A280 比值, 验 证 RNA 纯度和浓度。(2)RTRT 反应体系为:采用 oligo dT 为 RT 反应引物, 总反应体系为 60 μL, 包括 4 μg 的总 RNA,5×RT buffer 12 μL、RNA 酶抑制剂 120 U, 10 mM dNTP 6μL, M-MLV 600U, DEPC 水调总体积至 60 μL,70 °C 5 min,37 °C 5 min,42 °C,1 h,70 °C,10 min_o (3) 引物均由上海博尚生物技术有限公司设计与合成 (详见表 1)。(4) PCR 扩增: PCR 总反应体积 25 μ L,包括 2x Taq MasterMix 12.5 μ L,cDNA 4 μ L,目的基因上下游引物(10 μ M)各 1 μ L,补 DEPC 水至 25 μ L,进行 PCR 扩增。循环参数: 94 ℃预变性 5 min, 94 ℃ 1 min, 58~60 ℃ 1 min,72 ℃ 1 min,2630 个循环后,72 ℃延长 10 min。(5)目的基因表达水平分析: PCR 产物经 1.5%琼脂糖凝胶电泳,后 Alpha 凝胶成像分析,计算条带灰度值反应表达情况。系统分析图像: 以 GAPDH 为内参照,计算各基因与同步 GAPDH 灰度值的比值作为相对表达量,比值越大,表达水平越高,反之则越低。

表1 引物序列及 PCR 产物长度

引物	引物序列 (5'→3')	PCR 产物长度(bp)
GAPDH	sense; TCC CTC AAG ATT GTC AGC AA	308
Ombn	antisense: AGA TCC ACA ACG GAT ACA TT	300
DAG-β	Forward: ACA TCA GAA ACC TTC TCA GCCA	275
P	Reverse: TCC AGT AGC TGG TCA CTC AGA	-,-
PKC-ε	Forward: GAA TGT TCA CCG TCG ATG CG	233
	Reverse: GTT CCT GGT CAC AAG GGG AG	
PKC-α	Forward: TAG CTG GGC AGC TTA TGA CC	200
	Reverse; CTG CCC TCG TGT GAA GAA CT	

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,多组间比较采用完全随机设计的单因素方差分析(One-Way-ANOVA),组间两两比较采用SNK 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验动物一般状态观察 造模过程中,与空白组比较,实验组大鼠全部出现体质量增长缓慢,一般状态差,精神萎靡,活动量减少,进食进水量减少,蜷卧,呼吸急促,口周及鼻腔可见少量出血,背毛发黄,皮毛稀疏,大便稀薄,造模过程中高剂量组死亡1只。6周后药物干预阶段,模型组大鼠一般状态进行性下降,死亡3只;复心合剂组与卡托普利组大鼠精神状态较模型组改善,低剂量组死亡1只。对死亡大鼠尸体解剖发现死亡大鼠存在胸腔、腹腔积液,肝脾肿大。

2.2 造模 BNP 评价 见表 2。药物干预 6 周后,测定模型组大鼠血浆 BNP 水平明显显著高于空白对照组, 差异具有统计学意义(*P*<0.01)。

表 2 两组大鼠血浆 BNP 水平比较(x±s)

组 别	n	BNP
空白对照组	5	333.917±40.97
模型组	5	827.352±84.17**

与空白对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。

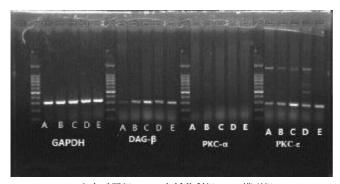
2.3 各组大鼠心肌细胞中 DAG-β、PKC-α、PKC-ε

mRNA 表达量 见表 3 和图 1。实验中未在心肌组织中未检测到 PKC- α mRNA 的表达。与空白对照组比较,模型组大鼠心肌细胞中 DAG- β mRNA、PKC- ϵ mRNA 表达量明显增高,差异具有统计学意义(P < 0.01)。与模型组比较,复心合剂高剂量组、卡托普利组、复心合剂低剂量组大鼠心肌细胞中 DAG- β mRNA、PKC- ϵ mRNA 表达量明显降低(均 P < 0.01)。复心合剂高剂量组与卡托普利组比较,大鼠心肌细胞中DAG- β mRNA、PKC- ϵ mRNA 表达量均未见明显变化,差异无统计学意义(P > 0.05);复心合剂高剂量组与低剂量组比较,大鼠心肌细胞中DAG- β mRNA、PKC- ϵ mRNA 表达量有显著差异(P < 0.01)。复心合剂低剂量组大鼠心肌细胞中DAG- β mRNA、PKC- ϵ mRNA 表达量明显高于卡托普利组(P < 0.01)。

表 3 各组大鼠心肌细胞中 \overline{DAG} - β 、 \overline{PKC} - ϵ 相对表达量比较 $\overline{(x+s)}$

组 别	n	DAG-β 相对表达量	PKC-ε 相对表达量
空白对照组	10	0.357±0.0168*	0.549±0.032*
模型组	10	0.409 ± 0.035	0.749 ± 0.054
复心合剂高剂量组	10	$0.358 \pm 0.019^{\triangledown}$	$0.535 \pm 0.031^{* \triangledown}$
复心合剂低剂量组	10	0.389±0.015* ^{\circ}	0.614±0.019*\cdot
卡托普利组	10	0.354±0.023*	0.520±0.021*

与模型组比较,*P<0.01;与卡托普利组比较,*P<0.01;与复心合剂低剂量组比较,*P<0.01。



A.空白对照组 B.卡托普利组 C.模型组 D.复心合剂高剂量组 E.复心合剂低剂量组

图1 RT-PCR 分析 DAG- β 、PKC- ϵ 在心衰大鼠心肌中的表达

3 讨论

在心脏所有细胞中都有PKC 的存在,在成人心肌中可以检测到 9 种 PKC 异构体,在成年大鼠心肌中大约有 10 种 PKC 异构体表达,其中 75%是 cPKC。cPKC 主要存在于膜、胞浆和核-细胞骨架 3 部分。在正常成熟鼠心中证实存在 α 、 δ 、 ϵ -PKC, ξ PKC 只存在于非肌细胞中 $^{[7]}$, β -PKC 是否存在尚有争论。与新生鼠比较,成年鼠心中 α 、 δ -PKC 表达都有所降低,但 ϵ -PKC 无明显变化。 α -PKC 存在于膜、胞浆和核-细胞骨架, δ -

PKC 只存在于核细胞骨架部分。ε-PKC 存在于所有 3 个部分。与正常心肌细胞比较,心衰肌细胞中 PKC 的 活性明显增加[8]。不同的心衰类型,PKC 通路发生不同 的作用,研究显示在充血性心力衰竭中,分布在膜、 核-细胞骨架部分的主要表现为 ε 、 β 1 和 β 2-PKC 活 性明显增加[9]。在扩张性心肌病和缺血性心肌病引起 的导致的心衰中,α、β1 和 β2-PKC 活性提高更明显, ε-PKC 未见明显改变^[10]。过去普遍认为 ε-PKC 被认为 参与在心肌缺血预处理过程中具有心肌保护作用的调 节。然而,最近研究表明 ε-PKC 还参与了心室增厚与 心衰的发病过程[11-12]。在本次实验中,空白组及实验各 组中都未检测到 α-PKC mRNA 的表达,可能为成年 Wister 雄性大鼠心肌组织中无 α-PKC。模型组与空白 组比较,大鼠心衰症状较重,心肌细胞中 DAG-β mR-NA、PKC-ε mRNA 表达量显著增高,表明在心肌细胞 衰亡过程DAG/PKC 信号通路过度激活,与众多学者研 究结果相符。

在心衰与肥大心肌细胞中 PKC 过度表达,激活转 录基因,细胞内蛋白合成量都增加[13],但在肥大心肌细 胞中以收缩蛋白为主[14],在发生衰竭的心肌细胞中合 成的蛋白以结构蛋白为主[15]。本实验中笔者观察到:模 型组大鼠心肌组织中 DAG-β mRNA、PKC-ε mRNA 表达量明显高于其余各组(P<0.01),说明在心肌细胞 发生衰亡的过程中 DAG/PKC 信号通路处于过度激活 状态。复心汤高低剂量组与卡托普利组大鼠心肌细胞 中 DAG-β mRNA、PKC-ε mRNA 表达量较模型组有 明显减低(均P<0.01),表明复心汤及卡托普利能够抑 制心衰细胞中 DAG/PKC 信号通路的表达,来发挥抗 心力衰竭的作用, 其中高剂量组与低剂量组在抑制该 通路表达方面差异存在统计学意义(P<0.01),提示在 一定剂量范围内,复心合剂在抑制 DAG-PKC 信号通 路的表达方面呈现剂量依赖性,剂量越高疗效越好。复 心合剂高剂量组与卡托普利组在抑制 PKC 表达方面 未见明显差异(P>0.05),前期已有学者研究发现 A-CEI 能够降低 PKC- ε 表达,提示复心合剂高剂量在改 善心衰,抑制心室肥厚,改善心衰心室重构的某些方面 与卡托普利具有等同效果。

参考文献

- [1] 周岩,孙兰军,徐强. 慢性心力衰竭大鼠模型研究进展[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(8):18.
- [2] 林鑫. 复心汤对心衰大鼠模型 TNF-a 及心肌细胞凋亡的 影响[D]. 济南:山东中医药大学, 2012.
- [3] 张然. PKC 调节心肌细胞无负荷收缩功能[D]. 西安:第四军医大学,2005.
- [4] 中华医学会心血管分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭(心衰)诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2014,42(2):98-122.

- [5] Azzi A, Boscoboinik D, Hensey C. The protein kinase C family [J]. Eur J Biochem, 1992, 208(3): 547–557.
- [6] 薛一涛,焦华琛,刘鹏. 中医药调控心衰细胞 PKC 信号通路的现状及思考[J]. 中国中医急症,2016,25(12):2298-2300,2307.
- [7] Vitalyi 0, Peter MB, Susan FS. PKC-λis the atypical protein kinase C isoform [J]. Expressed by immature ventricle. Am J physiol, 1997, 4(2); H1636.
- [8] 陈文政. 蛋白激酶 C(PKC)与心衰[J]. 解剖科学进展,2001,7(2):141.
- [9] Gu X, Sanford PB. Increased protein kinase C and isozyme redistribution in pressure oberbad cardiac hypertrophy in the rat[J]. Circ Res, 1994(75);926.
- [10] Nancy B, Richard A, Walsh MDD, et al. Increased protein kinase C activity and expression of Ca²⁺-senditive isoforms in failing human heart[J]. Circulation, 1999, 26(3):384.
- [11] Inagaki K, Iwanaga Y, Sarai N, et al. Tissue an giotensin II

- during progression or ventricular hypertrophy to heart failure in hypertensive rats; differential effects on PKC epsilon and PKC beta[J]. J Mel Cell Cardiol, 2002, 34(10):1377–1385.
- [12] 高玖鸣. 腺病毒介导的心肌蛋白激酶 Cε 基因转移导致心肌损害[J]. 生物医学工程与临床, 2006, 10(4): 249.
- [13] Liu Q, Chen X, Macdonnell SM, et al. Protein kinase $C\alpha$, but not PKC β or PKC γ , regulates contractility and heart failure susceptibility: implications for ruboxistaurin as a novel therapeutic approach[J]. Circ Res, 2009, 105(2):194–200.
- [14] 王云英. 蛋白激酶 C 对自发性高血压大鼠肥大心肌细胞 无负荷收缩功能的调节[J]. 生理学报 2008, 60(2):197-204
- [15] Sabri A, Steinberg SF. Protein kinase C isoform-selective signals that lead to cardiac hypertrophy and the progression of heart failure [J]. Mol Cell Biochem, 2003, 251(1-2):97-101.

(收稿日期 2017-04-11)

(上接第1136页)

组和舒马普坦组下降明显,而在硬脑膜处以预防给药 3 d 组和舒马普坦组下降最明显。而 PKCγ mRNA 和 PKCε mRNA 在丘脑部位的表达与在硬脑膜、三叉神经节、三叉神经脊束核部位的表达不一致,这可能和丘脑所介导的痛觉感知和调控中的重要作用有关。在生理状态下,其调控作用为"非紧张性存在",在病理生理状态下其对痛觉内源性下行易化和抑制作用的强弱并不是恒定、不变的^[16]。因此丘脑可能在偏头痛的痛觉传递过程中起着复杂的作用。本研究表明,芎芷地龙汤预防给药可以减少硝酸甘油诱发的硬脑膜、三叉神经节、三叉神经脊束核 PKCγ mRNA、PKCε mRNA 表达,而且预防给药 7 d 的效果好于预防给药 3 d、1 d。

参考文献

- [1] Mehrotra S, Gupta S, Chan KY, et al. Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2008, 378(4):371– 394.
- [2] 中国偏头痛防治指南[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(10): 721-727.
- [3] 于生元,陈敏. 成人偏头痛的药物治疗策略[J]. 中国新药杂志,2014,23(14):1631-1636.
- [4] 赵永烈,刘金民,岳广欣,等. 芎芷地龙汤不同时间预防给药对偏头痛动物模型痛阈及血管活性物质的影响[J]. 中医药学报,2016,44(5):28-35.
- [5] Ferrari MD, Klever RR, Terwindt GM, et al. Migraine pathophysiology: lessons from mouse models and human gen- etics[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(1):65-80.
- [6] Way KJ, Chou E, King GL. Identification of PKC-isoformspecific biological actions using pharmacological approa –

- ches[J]. Trends Pharmacol Sci, 2000, 21(5): 181-187.
- [7] Mellor H, Parker PJ. The extended protein kinase C superfamily [J]. Biochem J, 1998, 332 (Pt 2): 281–292.
- [8] Nishizuka Y. Protein kinase C and lipid signaling for sustained cellµLar responses[J]. FASEB J, 1995, 9(7):484–496.
- [9] 赵永烈,胡坤,岳广欣. 芎芷地龙汤对偏头痛模型三叉颈复合体 PKCγ、NMDAR1 作用的研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(19):2248-2251.
- [10] Shirai Y, Adachi N, Saito N. Protein kinase Cepsilon: function in neurons[J]. FEBS J, 2008, 275(16): 3988–3994.
- [11] Joseph EK, Levine JD. MμLtiple PKCepsilon -dependent mechanisms mediating mechanical hyperalgesia [J]. Pain, 2010, 150(1):17-21.
- [12] 李思颉,谢娜,邵国,等. 偏头痛模型大鼠三叉神经脊束核神经元兴奋性增高及蛋白激酶 Cε 膜转位增加[J]. 中国疼痛医学杂志,2013,25(10):604-608.
- [13] Ferrari LF, Araldi D, Levine JD. Distinct terminal and cell body mechanisms in the nociceptor mediate hyperalgesic priming [J]. J Neurosci, 2015, 35(15):6107-6116.
- [14] Galeotti N, Ghelardini C. Inhibition of the PKCgamma-epsilon pathway relieves from meningeal nociception in an animal model: an innovative perspective for migraine therapy [J]. Neurotherapeutics, 2013, 10(2):329-339.
- [15] Galeotti N, Ghelardini C. St. John's wort relieves pain in an animal model of migraine [J]. Eur J Pain, 2013, 17 (3): 369-381.
- [16] 雷静,尤浩军. 丘脑:痛觉内源性调控作用的"启动子"[J]. 中国疼痛医学杂志,2015,27(6):401-403.

(收稿日期 2017-04-07)

青白灌肠液对活动期溃疡性结肠炎患者临床疗效及炎性因子、黏附因子的影响*

杨 磊¹ 李 莹² 袁星星¹ 李丹丹¹ 王炳予¹ 刘长发¹ 张雅丽¹ (1.黑龙江省中医药科学院南岗分院,黑龙江 哈尔滨 150001;2.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)07-1145-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.005

【摘要】目的 观察青白灌肠液对活动期溃疡性结肠炎的临床疗效及对血清炎性因子、黏附因子的影响。方法 选取符合诊断和纳入标准的活动期左半结肠型溃疡性结肠炎患者 59 例,按照随机数字表法分为两组,其中对照组给予美沙拉嗪肠溶片口服治疗,治疗组在对照组的基础上联合中药青白灌肠液治疗,两组疗程均为 6 周。分别观察两组患者临床疗效、Baron 肠镜积分、结肠组织病理评分及血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)的水平。结果治疗组总有效率为 93.33%,明显高于对照组的 82.76%(P<0.05);治疗组够明显改善结肠 Baron 内镜及组织病理评分(P<0.01),明显优于对照组(P<0.01);治疗组治疗后血清 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 较治疗前均显著降低(P<0.01),治疗后组间比较,治疗组明显优于对照组(P<0.01)。结论 青白灌肠液联合美沙拉嗪能够显著改善湿热蕴结型活动期溃疡性结肠炎的临床症状及肠道黏膜评分,下调 IL-1 β 、TNF- α 、ICAM-1、VCAM-1 水平,疗效显著。

【关键词】 青白灌肠液 活动期溃疡性结肠炎 炎性因子 黏附因子

Effects of *Qingbai Enema* on Inflammatory Factors and Adhesion Factors in Patients with Active Ulcerative Colitis YANG Lei, LI Ying, YUAN Xingxing, et al. Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Nangang District, Heilongjiang, Harbin 150001, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical effect of Qingbai Enema in patients with active ulcerative colitis and its influence on serum inflammatory cytokines and adhesion factors. Methods: 59 patients with active left colonic ulcerative colitis of accumulated damp-heat type were divided into the control group (29 cases) and the treatment group (30 cases) according to random number table. The control group was treated with Mesalazin enteric-coated tablets and the treatment group was treated with Mesalazin enteric-coated tablets combined with Qingbai Enema; the course of treatment was 6 weeks in both groups. The clinical efficacy, Baron endoscopic score and colon tissue pathology score were observed; ELISA method was used to detect the levels of serum inflammatory factors (IL-1 β ,TNF- α) and adhesion factors (ICAM-1,VCAM-1). **Results:** The total effective rate of the treatment group was 93.3%, the control group 82.76%; the difference was statistically significant (P < 0.05). Baron endoscopic score and colon tissue pathology score were improved in the treatment group after treatment (P <0.01), obviously better than the control group (P < 0.01). After treatment, the serum IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 and VCAM-1 were significantly lower in the treatment group (P < 0.01), obviously better than the control group (P < 0.01)0.01). Conclusion: Oingbai Enema combined with Mesalazin enteric-coated tablets can obviously improve the clinical symptoms, Baron endoscopic score and colon tissue pathology score of patients with active ulcerative colitis of accumulated damp-heat type, down-regulation of the level of IL-1 β , TNF- α , ICAM-1 and VCAM-1, with an obvious curative effect.

[Key words] Qingbai Enema; Active ulcerative colitis; Inflammatory factor; Adhesion factor

^{*}基金项目:国家中医药管理局科学技术专项课题(2016ZX05);黑龙江省博士后科研启动基金 (LBH-Q13156)

[△]通信作者(电子邮箱:zhangyl_2013@sina.com)

溃疡性结肠炎是一种病因及发病机制尚不清楚的 以侵犯结肠和直肠的黏膜及黏膜下层为主要特征的非 特异性炎症。病变呈连续性、弥漫性分布,多从直肠开 始,逐渐累及全结肠甚至回肠末端,其临床表现为持续 或者反复发作的腹痛腹泻、黏液样脓血便、里急后重和 不同程度的周身症状[1-2]。经调查发现,我国轻中度溃 疡性结肠炎的病变以左半结肠为主, 因此局部治疗起 着重要的作用[3]。中医药在治疗溃疡性结肠炎方面富 有特色,特别是中药保留灌肠,作为一种治疗轻中度活 动期溃疡性结肠炎的重要手段, 尤其适用于左半结肠 型溃疡性结肠炎,不仅疗效显著而且无明显的不良反 应,已被广泛运用于临床[4-5]。青白灌肠液为本院消化 科治疗溃疡性结肠炎的经验方,不仅能够明显抑制血 管通透性,还有显著的镇痛和止泻的作用,临床疗效显 著[6-7]。本研究通过探讨青白灌肠液对活动期左半结肠 溃疡性结肠炎患者炎性因子及黏附因子的影响,进一 步明确其作用机制,为临床治疗提供新思路。现将研 究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《炎症性肠病诊断 与治疗的共识意见(2012年・广州)》[8]中活动期溃疡性 结肠炎相关诊断标准;中医诊断标准参考《溃疡性结肠 炎中医诊疗共识意见》[9]中湿热蕴结证。纳入标准:符 合活动期溃疡性结肠炎西医诊断标准和湿热蕴结证中 医辨证标准:病变部位位于左半结肠,包括降结肠、直 乙结肠、直肠;年龄20~65岁;签署临床伦理研究知情 同意书者。排除标准:缓解期、爆发性溃疡性结肠炎;病 变部位位于右半结肠或者全结肠者;3个月内应用糖 皮质激素、水杨酸制剂、止泻药等溃疡性结肠炎治疗 者;克罗恩病、放射性结肠炎、缺血性结肠炎或肠结核 者等:伴严重并发症或胃、十二指肠溃疡、肝功能异常、 消化系恶性肿瘤者:伴有呼吸、循环、泌尿、内分泌、神 经系统严重疾病;既往有水杨酸制剂过敏史者;妊娠 期、准备妊娠及哺乳期妇女。剔除标准:患者依从性差, 自行加药或停药者;资料不全影响疗效,影响安全性 者:患者在临床试验中因各种原因而不愿意继续者:发 生严重的并发症,不官继续参加本试验者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 5 月至 2016 年 12 月于 黑龙江省中医药科学院南岗分院消化科门诊及住院处 就诊的溃疡性结肠炎患者 59 例,按照就诊先后顺序编 号,采用随机数字表法,分为对照组 29 例与对照组 30 例,两组患者性别、年龄、病程、发病类型、程度及发病 部位等一般资料差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。 1.3 治疗方法 对照组给予美沙拉嗪肠溶片(国药准 字 H19980148,葵花药业集团有限公司)口服,每次 1 g, 每日 4 次。治疗组在对照组基础上给予青白灌肠液(组

表 1 两组患者一般资料比较

组别	性别(n)		年龄			程度(n)	发病部位(n)		
组 加	n	(男/女)	(岁,x±s)	(年,x±s)	(初/复)	(轻/中)	直肠	直乙结肠	降结肠
治疗组	30	16/14	37.12±8.22	5.47±2.27	12/18	13/17	7	17	6
对照组	29	15/14	39.23±7.90	5.62±2.18	13/16	11/18	6	16	7

成:青黛 5 g,白头翁 15 g,白及 10 g,血竭 10 g,地榆炭 10 g,血余炭 5 g,三七 5 g,冰片 0.3 g)保留灌肠,由本院中药制剂室统一熬制,每次 300 mL,睡前灌肠,两组疗程均为 6 周并随访 8 周。

1.4 观察项目 1)肠镜检查评分。分别于治疗前、后给予两组患者结肠镜检查,并采用 Baron 评分方法[10]。 2)结肠组织病理评分。分别于治疗前、后取结肠组织进行病理检查,以黏膜固有层有少量中性粒细胞浸润计0分;黏膜固有层有明显中性白细胞浸润,累及50%以上隐窝者计2分;黏膜固有层大量中性粒细胞浸润,伴隐窝脓肿计4分;黏膜固有层有明显急性炎症伴溃疡形成计6分。3)炎性因子及黏附因子。分别于治疗前、后收集两组患者清晨空腹静脉血,室温环境凝固30 min后以2500 r/min离心10 min,上清液于-20 ℃保存。采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)法检测白细胞介素-1β(IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管内皮细胞黏附分子-1(VCAM-1)的浓度,检测步骤严格按照试剂盒说明书。

1.5 疗效标准 参照《溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)》中疗效标准[11]。完全缓解:临床症状消失,肠镜显示黏膜病变基本消失或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低≥95%。显效:临床主要症状明显缓解,肠镜显示黏膜病变明显减轻或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低≥70%,<95%。有效:临床主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低≥30%,<70%。无效:经治疗后临床症状、内镜及病理检查结果均无改善或加重,或主要症状及肠黏膜病变活动指数总分值降低≥30%。

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,两组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

- 2.1 两组临床疗效比较 见表 2。治疗组总有效率明显高于对照组(*P*<0.05)。
- 2.2 两组黏膜内镜及组织病理评分比较 见表 3。两组治疗后 Baron 内镜及组织病理评分较治疗前均降低 (P<0.05 或 P<0.01),治疗组均优于对照组(P<0.01)。
- 2.3 两组治疗前后炎性因子比较 见表 4。两组治疗

表 2 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	10	9	9	2	28(93.33) [△]
对照组	29	3	7	14	5	24(82.76)

与对照组比较,△P<0.05。

表 3 两组黏膜内镜及组织病理评分比较(分,x±s)

组 别	时间	Baron 内镜评分	结肠组织病理评分
治疗组	治疗前	6.43±2.07	4.93±1.97
(n=30)	治疗后	1.31±1.28**△△	1.29±1.01**△△
对照组	治疗前	5.93±1.94	5.21±2.02
(n=29)	治疗后	3.66±1.72*	3.15±1.56*

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,* $^{\triangle}P$ <0.01。下同。

后 IL-1 β 、TNF- α 较治疗前均降低(P<0.05 或 P<0.01),治疗组均优于对照组(P<0.01)。

表 4 两组治疗前后炎性因子比较(ng/mL,x±s)

组 别	时间	IL−1β	$TNF-\alpha$
治疗组	治疗前	1.30±0.37	4.95±1.21
(n=30)	治疗后	$0.66\pm0.22^{**}$	1.59±0.83**△△
对照组	治疗前	1.23±0.34	4.71±1.02
(n=29)	治疗后	1.07±0.38*	3.15±1.16*

2.4 两组治疗前后黏附因子比较 见表 5。两组治疗后 ICAM-1、VCAM-1 较治疗前均降低(P<0.05 或 P<0.01),治疗组均优于对照组(P<0.01)。

表 5 两组治疗前后黏附因子比较(ng/mL,x±s)

			(0 / /
组 别	时 间	ICAM-1	VCAM-1
治疗组	治疗前	68.38±6.17	74.95±21.25
(n=30)	治疗后	47.16±4.22**△△	43.15±11.17**△△
对照组	治疗前	65.73±5.74	73.71±23.01
(n=29)	治疗后	57.07±4.98*	61.59±16.82*

2.5 不良反应 两组治疗过程中均无病例退出、失 访,且无明显不良反应事件发生。对照组随访复发 7 例, 复发率 24.14%,治疗组随访复发 3 例,复发率 10.00%, 两组复发率组间比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种原因尚不明确的肠道非特异性炎性病变,其病机可能与遗传、环境、免疫等多因素参与有关,而细胞因子的调控失衡是引起肠道黏膜免疫反应异常和慢性炎症的主要原因。NF-κB信号通路的活化是多种炎症介质作用机制的共同通道,由 NF-κB 调控的前炎性因子 IL-1β、TNF-α等细胞因子在溃疡性结肠炎的发生发展过程中起着举足轻重的作

用[12]。近年来的研究发现, $IL-1\beta$ 、 $TNF-\alpha$ 与溃疡性结 肠炎的疾病活动度、Baron 积分及组织病理学分级呈 明显正相关,活动期溃疡性结肠炎患者血清 IL-18 水 平明显高于缓解期, 重度溃疡性结肠炎患者血清 IL-18 水平明显高于轻、中度患者[13-14]。另由中性粒细胞、 巨噬细胞和内皮细胞所分泌的 IL-1β 一方面能够促 进炎症细胞的聚集与活化,另一方面还能通过刺激其 他炎症介质产物、细胞因子上调炎症反应,参与溃疡性 结肠炎黏膜的炎症反应[15]。且由巨噬细胞、T 细胞和单 核细胞所产生的 TNF-α 能够作用于中性粒细胞产生 大量的氧自由基,其一方面通过协调 INF-y 改变肠上 皮的屏障特性和形态结构、增加肠道黏膜的通透性从 而诱导肠上皮的细胞凋亡,另一方面能够通过吞噬补 体的片段和细胞的产物,引起间质中蛋白质的破坏、细 胞坏死和黏膜水肿的发生[16]。黏附分子(AMS)是一类 具有多种生物功能的糖蛋白, 能够介导细胞与细胞基 质、细胞与细胞间的相互作用并参与免疫与炎症反应, 其中的 ICAM-1、VCAM-1 与溃疡性结肠炎的发生和 维持关系最为密切[17-18]。研究发现,炎症刺激可以促进 ICAM-1 和VCAM-1 的表达, 而黏附因子的表达有可 以进一步刺激并活化 NF-кB,由此形成的反馈循环使 得炎症不断加重[19-20]。

现代医学对溃疡性结肠炎的治疗缺乏行之有效的 根治方法, 临床上主要采氨基水杨酸制剂、糖皮质激 素、免疫抑制剂等药物对症治疗,但病情控制情况及预 后均欠佳[21]。美沙拉嗪目前己经广泛应用于溃疡性结 肠炎的治疗中[22]。中医学认为溃疡性结肠炎属于"泄 泻""肠癖"等范畴,本病多因饮食不节或不洁,嗜食辛 辣刺激之物,导致湿浊蕴结脾胃,困阻中焦,瘀而化热, 湿热下注大肠,阻滞气机以致血瘀,故湿热、血瘀交杂 贯穿本病全过程,湿热交杂缠绵不愈,反复发作,病程 较长。青白灌肠液具有清热利湿、凉血解毒、化瘀止痛 的功效,方中青黛味咸,性寒,归肝经,具有清热解毒凉 血的功效,为君药。通过体内及体外研究发现,青黛能 够显著改善溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜炎症,还能够 显著降低体内及细胞内的的炎性因子[23]。白头翁性苦、 寒,归胃、大肠经,清热解毒、凉血止痢,既能清胃肠之 湿热,又能清血分之热毒,白及味苦、甘、涩,性微寒,归 肝、胃经,收敛止血、消肿生肌,血竭味甘、咸,性平,祛 瘀定痛,止血生肌,地榆炭味苦、酸、涩,性微寒,凉血止 血,解毒敛疮,以上诸药共为臣药。研究发现,地榆、白 及能够通过降低 IL-1β,升高 IL-10 水平,下调 NF-κB p65 蛋白活性,从而抑制 NF-κB 活性改善溃疡性结肠 炎模型大鼠的肠道形态损伤及肠组织病理学评分[24]。 血余炭、三七止血化瘀,能够协同血竭、地榆炭增强止 血的功效,作为止血之药而不留瘀,共为佐药。实验研 究发现,三七提取物能够促进肠道溃疡面的愈合[25]。冰 片清热止痛,《医林纂要》中云"冰片主散郁火,催生,性走而不守,亦能生肌止痛"。现代研究证明,通过局部应用冰片轻微刺激感觉神经,能够达到一定的抑菌抗炎、止痛、防腐的作用^[26]。本研究发现,青白灌肠液联合美沙拉嗪能够明显改善活动期左半结肠型溃疡性结肠炎Baron 内镜及组织病理评分,明显优于对照组,且总有效率明显优于对照组。治疗后两组血清 IL-1β、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1 较治疗前均降低,其中青白灌肠液联合美沙拉嗪与本组治疗前比较,差异均具有显著统计学意义。两组治疗过程中均无病例退出、失访,且无明显不良反应事件发生。治疗组复发率明显低于对照组。

综上所述,青白灌肠液联合美沙拉嗪能够显著改善湿热蕴结型活动期溃疡性结肠炎的临床症状及肠道黏膜评分,其作用机制可能是通过下调 IL-1β、TNF-α、ICAM-1、VCAM-1 水平,抑制 NF-κB 通路的活化实现的,其疗效显著,复发率低,值得临床进一步研究。

参考文献

- [1] 张声生,赵鲁卿. 溃疡性结肠炎的中医治疗策略和思考[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(6):411-413.
- [2] 刘海荣,马露,唐方,等.木香对溃疡性结肠炎大鼠干预作用的影响[J].世界华人消化杂志,2016,24(33):4467-4473.
- [3] 潘燕, 欧阳钦. 八味锡类散灌肠对溃疡性结肠炎的治疗作用及其机制研究[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34(1):27-30
- [4] 戴高中,陈晨,范先靖,等. 白头翁汤加减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.
- [5] 陈新林,张长荣,王丹丹,等. 溃疡性结肠炎证候分布的文献研究[J]. 中华中医药学刊,2017,35(2):378-381.
- [6] 潘洋,段玉敏,吴屹波,等.青白栓治疗溃疡性结肠炎的药效学研究[J].黑龙江中医药,2006,35(6);24-26.
- [7] 潘洋,于春光,战晶玉.青白灌肠液治疗溃疡性结肠炎 60 例临床观察[J].中国中医药科技,2002,9(4):220.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 欧阳钦,苗新普. 炎症性肠病评估指标的临床应用[J]. 中华消化杂志,2009,29(3):209-212.
- [11] 陈治水,危北海,张万岱,等. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗指南(草案)(中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会,2010 西昌)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2011,19(1);61-65.
- [12] 姬培震,张怡,李雪萍,等. 附子理中汤灌肠对脾肾阳虚型

- 溃疡性结肠炎大鼠 NF-κB、TNF-α、IL-1β 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(14): 124-128.
- [13] 周勇. 检测血清 IL-1β、IL-6、IL-8 水平对于评估溃疡性结 肠炎患者病情的应用价值分析[J]. 中国中西医结合消化 杂志,2015,23(4):286-287.
- [14] 王亚军,吕永慧,董晶,等. 溃疡性结肠炎中医辨证分型与 $TNF-\alpha$ 的相关性研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014, 22(9);525-528.
- [15] 原皓,赵雪曼,王鹤鸣,等. 红花注射液对溃疡性结肠炎大鼠 IL-4 和 IL-1 β 表达的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2012,20(36):3678-3682.
- [16] Schinzari F, Armuzzi A, De PB, et al. Tumor necrosis factoralpha antagonism improves endothelial dysfunction in patients with Crohn's disease [J]. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2008, 83(1);70.
- [17] 余欣,邱明义,胡继鹰,等.乌梅丸对溃疡性结肠炎大鼠肠组织核转录因子-κB及细胞间黏附分子1的影响[J].中国中西医结合消化杂志,2008,16(3):172-175.
- [18] 卢健,王凌志,马骥,等. 四逆散对溃疡性结肠炎大鼠 I-CAM-1 和 VCAM-1 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013, 19(20):208-211.
- [19] Minami T, Abid M R, Zh ang J, et al. Thrombin stimulation of vascular adhesion molecule-1 in endothelial cells is mediated by protein kinase C(PKC)-delta-NF-kappa B and PKC-zeta-GATA signaling pathways[J]. J Biol Chem, 2003, 278(9): 6976.
- [20] Tamanini A, Rolfini R, Nicolis E, et al. MAP kinases and NF-kappaB collaborate to induce ICAM-1 geneex pression in theearly phase of adenovirus infection[J]. Virology, 2003, 307 (2):228.
- [21] 龚镭,陆健. 抗菌药物治疗溃疡性结肠炎临床疗效再评价—Meta 分析[J]. 实用临床医药杂志,2010,14(15):20-27.
- [22] 刘翼超,易珂苇,李娜. 美沙拉嗪对活动性溃疡性结肠炎的 疗效观察[J]. 上海医药,2014,35(15);25-27.
- [23] 刘丽娟, 王志斌, 王允亮, 等. 青黛对实验性结肠炎抗炎作用的体内外研究[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(10): 691-695.
- [24] 郑子春,沈洪,朱萱萱,等. 黄柏、地榆、白及对溃疡性结肠 炎大鼠组织中 NF-кB 和细胞因子表达的影响[J]. 中国中 医急症,2010,19(3):469-472.
- [25] 朱凌宇,顾贤,马贵同,等.三七提取物对三硝基苯磺酸诱导溃疡性结肠炎大鼠结肠血管生成的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2008,16(2):99-102.
- [26] 林榕. 冰硼愈疡汤保留灌肠治疗以左半结肠病变为主的溃疡性结肠炎 28 例[J]. 中国中医急症,2010,19(11):1966–1967.

(收稿日期 2017-04-05)

青藤碱对大鼠小肠移植后缺血/再灌注损伤的 保护作用*

周 利¹ 杨莎莎¹ 吴胜英 2△

(1.湖北省十堰市太和医院,湖北医药学院附属医院 湖北 十堰 442000;2.湖北医药学院基础医学院,湖北 十堰 442000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1149-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.006

【摘要】 目的 观察青藤碱对同种异体大鼠小肠移植后缺血/再灌注损伤的影响,研究其保护机制。方法 将小肠移植后的 40 只受体 SD 大鼠随机分为缺血/再灌注组和青藤碱干预组,另取 16 只 SD 大鼠为对照组。术后青藤碱干预组用 10%青藤碱[10 mL/(kg·d)]灌胃干预性治疗 14 d,对照组及缺血/再灌注组按[10 mL/(kg·d)]灌 0.9%氯化钠注射液。采用 EnVision 二步法检测小肠黏膜组织 CC 趋化因子受体 5(CCR5)和 β-抑制蛋白 2 (β-arrestin 2)和 β-arrestin 2-mRNA 的表达,ELISA 试剂盒检测小肠组织一氧化氮(NO)、一氧化氮合成酶(NOS)、总超氧化物歧化酶(T-SOD)和丙二醛(MDA)。 结果 青藤碱可降低大鼠小肠组织 NO 和 MDA,提高T-SOD,且青藤碱干预组小肠黏膜 β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 高表达,CCR5 低表达,与缺血/再灌注组和同组干预前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。 结论 青藤碱可明显抑制小肠移植后脂质过氧化反应、并通过影响 β-arrestin 2 和 CCR5 的表达来调节小肠移植后局部免疫反应,对同种异体大鼠小肠移植后缺血/再灌注损伤有保护作用。

【关键词】 青藤碱 同种异体小肠移植 CC 趋化因子受体 5 β-抑制蛋白 2 缺血/再灌注

Protective Effects of Sinomenine on Ischemia/Reperfusion Injury Following Small Bowel Transplantation in Rats ZHOU Li, YANG Shasha, WU Shengying. Taihe Hospital of Hubei University of Medical, Hubei, Shiyan 442000, China.

[Abstract] Objective: To observe the effect of sinomenine on ischemia / reperfusion injury in rats following intestinal transplantation, and study its protective mechanism. **Methods:** 40 receptor SD rats after small bowel transplantation were randomly divided into ischemia/reperfusion group and sinomenine intervention group (n = 20), the other 16 SD rats as the control group. After operation, the sinomenine intervention group was treated with 10% sinomenine $[10 \text{ mL/(kg} \cdot d)]$ for 14 days, and the control group and the ischemia / reperfusion group received Sodium Chloride injection $[10 \text{ mL/(kg} \cdot d)]$. CCR5 and the expression of β -arrestin 2 and β -arrestin 2-mRNA in intestinal mucosa tissue were detected with EnVision two step method; NO, NOS, T-SOD and MDA in intestinal tissue were detected with ELISA Kit. **Results:** Sinomenine could reduce NO and MDA in intestinal tissue of the rat, increase T-SOD. In the invention group, there was the high expression of β -arrestin 2 and β -arrestin 2-mRNA in intestinal mucosa tissue and the low expression of CCR5. Compared with the ischemia/reperfusion group and the same group before intervention, the difference was statistically significant (P<0.05). **Conclusion:** Sinomenine can inhibit lipid peroxidation after intestinal transplantation and modulate the local immune response after intestinal transplantation by affecting the expression of beta -arrestin 2 and CCR5. It has protective effects on ischemia / reperfusion injury after allograft transplantation in rats.

Key words] Sinomenine; Colon allograft transplantation; CC chemokine receptor 5; β-arrestin 2; Ischemia/reperfusion

氧自由基可诱导脂质过氧化反应, 其分解产物丙二醛(MDA)对机体产生损害作用,超氧化物歧化酶

(SOD)作为特异性抗氧化酶,可清除超氧阴离子,减轻脂质过氧化产物 MDA 对机体产生损害而起细胞保护作用[1]。近年来研究发现氧自由基及一氧化氮(NO)与肠道炎症及肿瘤的发生发展有一定的相关性,NO 作为神经毒性因子,在超氧阴离子存在时会产生毒性作

^{*}基金项目:湖北省教育指导项目(B2016125) △通信作者(电子邮箱:huangminjobhm@163.com)

用,加剧缺血/再灌注损伤,一氧化氮合成酶(NOS)是合成 NO 的酶,与 NO 呈正相关^[2]。CC 趋化因子受体 5 (CCR5)可诱导白细胞向肠道组织内迁移、聚集、浸润,导致肠黏膜发生炎症性损害^[3]。β-抑制蛋白 2(β-arrestin 2)为细胞内一种可溶性蛋白质,可与磷酸化活化的 CCR5 结合,介导 CCR5 的脱敏与内化,参与肠道免疫反应过程^[4]。β-arrestin 2 和 CCR5 参与小肠肠道免疫反应进程^[4]。β-arrestin 2 和 CCR5 参与小肠肠道免疫反应调节和炎症反应过程,有明显的负相关特点,在有炎症浸润时,肠道黏膜 CCR5 高表达,β-arrestin 2 低表达^[5]。本研究先建立同种异体 SD 大鼠小肠移植模型,观察青藤碱在移植后对缺血/再灌注损伤的影响,研究其保护机制。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物 雄性 SD 大鼠 96 只, SPF 级, 鼠龄 8 周, 体质量(165±10) g, 实验动物生产许可证[SCXK(鄂)2013-0008], 实验动物设施使用许可证[SYXK(鄂)2013-0031]。

1.2 药品与试剂 青藤碱 (烟台鲁银药业有限公司, 批号 2016052320); 肝素钠(上海第一生化药业有限公司, 批号 1631022051); 水合氯醛(上海展云化工有限公司, 批号 H0160212)、乳酸林格氏液(杭州民生药业有限公司, 批号 H01633020035); MDA、NO、NOS 及 T-SOD ELISA 试剂盒(南京建成生物工程研究所,编号061125,061127,X061241,X061273)。

1.3 造模与分组 参照文献[6],取供体 SD 大鼠 40 只,分别称质量,按 0.35 mL/100 g 的剂量,用 10%水合 氯醛腹腔注射麻醉。麻醉后仰卧位固定, 碘伏消毒备 皮,切开腹部皮肤,充分暴露腹腔。自回盲部开始,分 别分离结扎结肠系膜血管,使结肠与十二指肠分离。小 心分离结扎肠系膜前动静脉、淋巴管,理顺肠道,切开 十二指肠,用 0.9%氯化钠注射液 5 mL 灌肠,然后沿腹 腔干分离门静脉与肠系膜动脉并结扎脾静脉。分离肾 下腹主动脉并结扎腹主动脉,用4℃肝素乳酸林格氏 液灌注 2~5 min, 待肠管变白后剪腹主段小肠约 5 cm, 置于4℃乳酸林格氏液冰盒备用。取受体 SD 大鼠 40 只,受体手术同供体,但不灌注小肠,在切与供体相同 部位的小肠后, 在双目连续变倍体视显微镜下吻合小 肠平滑肌、小肠动、静脉、淋巴管,然后用缝合腹壁肌层 各皮肤,消毒,庆大霉素注射液(每次 10 mg)肌肉注射 1周预防感染。40只SD受体大鼠造模后随机分为缺 血/再灌注组和青藤碱干预组,每组20只,另取16只 大鼠为对照组,对照组不实施移植手术作为空白对照。 1.4 治疗方法 术后青藤碱干预组用 10% 青藤碱 [10 mL/(kg·d)]灌胃干预性治疗 14 d,对照组及缺血/ 再灌注组按[10 mL/(kg·d)]灌 0.9%氯化钠注射液。本 实验在干预性治疗14 d后,缺血/再灌注组大鼠存活 14 只,青藤碱干预组大鼠存活 18 只。

1.5 检测指标 取治疗前大鼠 8 只和干预 14 d 时所有存活大鼠,处死,切取小肠组织 2 cm,放入浓度为 1 mmoL/L 的 HCL 液 100 mL 中研磨混匀,制小肠组织匀浆液,4℃低温离心 10 min(3000 r/min)。取上清液于-70℃液氮中保存待检。测定前将标本置于冷水中复融,再次 4℃低温离心 10 min(3000 r/min),然后取上清液,按试剂盒说明用 ELISA 试剂盒检测小肠组织匀浆液中 NO、NOS、T-SOD 和 MDA [7];采用 EnVision二步法检测小肠 β -arrestin 2、 β -arrestin 2-mRNA 和 CCR5 的表达 [8]。

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,各组指标比较采用单因素方差分析,组间和两样本两两比较采用 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠治疗前后 NO、NOS、T-SOD 和 MDA 水平比较 见表 1。对照组大鼠 NO、NOS、T-SOD 和 MDA 治疗前后无明显变化,与同组干预前比较,差异无统计学意义(P>0.05)。缺血/再灌注组 T-SOD 在治疗前后保持低水平,NO、NOS 和 MDA 高水平,与对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05)。青藤碱干预组T-SOD 明显升高,NO、NOS 和 MDA 降低,与缺血/再灌注组和同组干预前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 1 各组大鼠治疗前后 NO、NOS、T-SOD 和 MDA 水平比较(x±s)

组 别	时间	$\text{NO}(\mu\text{mol/mL})$	$NOS(\mu mol/mL)$	$\text{T-SOD}(\mu\text{mol/mL})$	$\mathrm{MDA}(\mathrm{nM/mL})$
对照组	治疗前	28.67±3.19	19.59±1.17	108.67±13.19	2.59±0.37
(n=16)	治疗 14 d	27.63±4.12	20.57±1.76	107.603±11.12	2.07±0.22
缺血/再灌注组	治疗前	44.02±5.57	33.82±4.18	74.71±9.23	21.82±0.98
(n=20)	治疗 14 d	45.94±2.30*	35.70±2.18*	69.97±7.31*	23.74±2.18*
青藤碱干预组	治疗前	43.67±4.40	34.85±3.46	77.64±5.45	2.75±0.24
(n=20)	治疗 14 d	29.42±3.47 [△]	19.14±1.42 [△]	109.42±13.42 [△]	2.14±0.12 [△]

与对照组比较,*P<0.05,与同组干预前比较, $^{\triangle}P$ <0.05,与缺血/再灌注组比较, $^{\triangle}P$ <0.05。下同。

2.2 各组大鼠治疗前后 CCR5、β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 水平比较 见表 2。对照组大鼠 β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 高表达、CCR5 低表达,治疗前后比较,差异无统计学意义(P>0.05)。缺血/再灌注组治疗前后均为 β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 低表达、CCR5 高表达,与对照组和同组干预前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。 青藤碱干预组相反,β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 高表达,CCR5 低表达,与缺血/再灌注组和同组干预前比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

3 讨论

在肠移植后,随着血管吻合再通,常伴随有缺血/

表 2 各组大鼠治疗前后 CCR5、β-arrestin 2和 β-arrestin 2-mRNA 水平比较(x±s)

组 别	时间	CCR5(%)	β-arrestin 2(%)	β-arrestin 2-mRNA
对照组	治疗前	8.07±0.49	26.59±1.17	19.43±0.92
(n=16)	治疗 21 d	7.63±1.12	27.07±2.19	18.52±2.36
缺血/再灌注组	治疗前	24.79±2.29	9.87±1.28	7.82±0.88
(n=20)	治疗 21 d	27.94±2.38*	11.74±2.08*	9.77±1.52*
青藤碱干预组	治疗前	22.61±2.35	10.80±1.55	8.15±1.12
(n=20)	治疗 21 d	8.45±0.92 [△]	28.53±1.92 [△]	23.75±2.18 [△]

再灌注损伤,研究证实,术后缺血预处理可增强 T-SOD 活性,减少脂质过氧化产物 MDA 对移植小肠的 损害,提高移植小肠存活率^[9]。为减轻缺血/再灌注损伤,可在术后进行药物干预,促进移植肠功能恢复。青藤碱是单体生物碱,防己科植物青风藤中提取^[10]。具有镇痛、抗炎、免疫抑制等作用,临床用于类风湿性关节炎、关节炎等自身免疫性疾病,对结肠癌、肝癌、肺癌、宫颈癌及炎症性肠病(IBD)等均有治疗作用^[11]。

T-SOD 是机体清除氧自由基的一种重要酶,其活 性的高低直接反映机体清除氧自由基的能力, 并且间 接反应组织缺血/再灌注损伤的程度[12-13]。从实验结果 来看,缺血/再灌注组 T-SOD 在治疗前后保持低水平, MDA 高水平,与对照组比较有显著差异,说明缺血/再 灌注组存在氧化代谢方面异常, 氧自由基脂质过氧化 反应增强,有严重的组织损害现象。而青藤碱干预组 T-SOD 明显升高, MDA 降低, 与缺血/再灌注组和同组 干预前有显著差异,说明青藤碱干预性治疗可提高 T-SOD 的活性,减少脂质过氧化产物 MDA 对移植小肠 的损害。NO 是由 NOS 催化 L-精氨酸后生成,正常生 理性刺激可引起小量NO合成而发挥保护血管内皮、 调节血压和传递神经信息等作用。NOS诱导酶通过催 化 L-精氨酸后生成 NO,参与巨噬细胞的非特异性免 疫,NO 过量合成会对组织造成损伤[14-16]。本实验中,缺 血/再灌注组证实了这一现象,NO和NOS高于对照 组。青藤碱干预组 NO、NOS 和 MDA 则明显降低,提示 青藤碱可能参与 NOS 参与催化 L-精氨酸后生成 NO 的过程,青藤碱可能先抑制 NOS 的活性,间接降低 NO 合成,降低其对血管内皮造成的损伤。研究发现,CCR5 参与肠道免疫反应, 促进肠道 Th1 细胞分化增殖、参 与肠道炎症时的免疫应答,在大鼠结肠炎的实验中,肠 黏膜 CCR5 表达明显上调(阳性表达率提高), CCR5 对 单核细胞、淋巴细胞、肥大细胞、中性粒细胞、巨噬细胞 可能有趋化作用,参与肠黏膜的炎症性损伤[17-18]。而 β-arrestin 2 是 CCR5 的上游调控蛋白,可介导受体脱 敏与内化、调节 CCR5 的内化和脱敏过程及蛋白信号 转导通路,通过负调节来影响免疫细胞的趋化和免疫 应答[19-21]。这在本实验缺血/再灌注组治疗前后均CCR5 高表达, β -arrestin 2 和 β -arrestin 2-mRNA 低表达。青藤碱可使 β -arrestin 2 和 β -arrestin 2-mRNA 高表达,CCR5 低表达,这一现象提示青藤碱通过调控 β -arrestin 2 来降低 CCR5 阳性表达,减轻肠黏膜的 Th1 细胞介导的免疫应答,降低免疫性损伤,达到降低缺血/再灌注后恢复期炎症损伤,提高小肠移植存活的作用。

综上所述,青藤碱可抑制小肠移植后缺血/再灌注时的脂质过氧化反应、降低脂质过氧化产物 MDA 对移植小肠的损伤,并通过提高 β-arrestin 2 和 β-arrestin 2-mRNA 来降低 CCR5,通过这种负调节机制来降低小肠移植后局部炎症反应,对同种异体大鼠小肠移植后缺血/再灌注损伤起到保护作用。

参考文献

- [1] 王立明,郑灵,秦荣,等. 小肠癌细胞中氧自由基含量的临床测定[J]. 重庆医学,2005,34(2):265-266.
- [2] 陈华东,丁克,史玫,等.胃肠道恶性肿瘤患者一氧化氮与氧自由基的变化及其意义[J].中国肿瘤临床与康复,1998,5(2):27-28.
- [3] 叶小研,钟英强. CCR 与炎症性肠病[J]. 胃肠病学,2014, 19(1):50-53.
- [4] Whalen EJ, Rajagopal S, Robert J, et al. Potential of B-arrestin and G protein-biased agonists [J]. Trends Mol Med, 2011,17(3);126-139.
- [5] 叶小研,刘思雪,胡梅,等. CCR5 在炎症性肠病患者肠黏膜的表达及其与 β -arrestin 2 表达的关系[J]. 中国病理生理杂志,2016,32(4):713-718.
- [6] 张文,宋红丽,杨洋,等.大鼠异位小肠移植模型手术技术的优化[J].天津医科大学学报,2013,19(5):377-379.
- [7] 王红军,庄贵华,郑见宝,等. 缺血预处理对大鼠小肠移植后肠黏膜的保护作用[J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2012,33(2);186-189.
- [8] Tokuyama H, Ueha S, Kurachi M, et al. The simultane -ous blockade of chemokine recep tors CCR2, CCR5 and CXCR3 by a non-peptide chemokine receptor antagonist protects mice from dextran sodium sulfate-mediated colitis [J]. Int Immunol, 2005, 17(8):1023-1034.
- [9] Romanque P, DI AZ A, TAPIA G, et al. Delayed is chemicpreconditioning prot –ects against liveris chemia–reperfusion injury[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5):1569–1575.
- [10] Qian L, Xu Z, Zhang W, et al. Sinom enine, anatural dextrom tatory morphinan analog, is anti-inflammatory and neuroprotecdve through inhibition of micreglial NADPH oxidase [J]. J Neuroinflam-mation, 2007(4):23-27.
- [11] 陈伟毅,秦春宏,银晓刚,等.青藤碱抗肿瘤作用研究进展[J].中国药师,2013,16(10):1902-1903.
- [12] 田建华,张肖楠,吴军,等. 结肠癌患者手术前后血清 MDA 含量和 Cu、Zn、SOD 活性变化[J]. 中国肿瘤临床与康复, 1997,4(4);4-7.
- [13] 范玲玲,侯明星,都义日,等. 乌司他丁对肠缺血-再灌注损

(下转第1159页)

加味大承气汤对急性胰腺炎模型大鼠血清 炎症因子及细胞凋亡的影响*

郁义超1 赵 佳2

(1.辽宁省沈阳市骨科医院,辽宁 沈阳 110044;2. 辽宁电力中心医院,辽宁 沈阳 110006)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1152-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.007

【摘要】目的 观察加味大承气汤对急性胰腺炎模型大鼠血清炎症因子及细胞凋亡的影响。方法 50 只 SD 大鼠随机分为 5 组,每组 10 只,分别为空白对照组、模型对照组、加味大承气汤低、中、高剂量组,经胰胆管逆行注射牛磺胆酸钠建立急性胰腺炎大鼠模型。空白对照组和模型对照组给予蒸馏水灌胃,加味大承气汤低中高剂量组给予相应剂量中药煎煮液灌胃。灌胃 24 h 后观察胰腺组织病理学变化,比较大鼠小肠黏膜厚度、绒毛高度和上皮损伤指数,血清炎症因子白介素-1β(IL-1β)、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平,大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶含量,苷酸结合寡聚化结构域样模式识别受体(NLRP3)和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)表达和胰腺细胞凋亡指数。结果 与空白对照组比较,模型组大鼠胰腺组织充血、水肿、坏死及出血,中性粒细胞浸润,腺泡结构不完整,与模型组比较,加味大承气汤组大鼠损伤胰腺组织均减轻。加味大承气汤组小肠黏膜厚度和绒毛高度显著升高,上皮损伤指数显著降低,且有明显的量效关系,差异均有统计学意义(P<0.05);加味大承气汤组太鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶含量均降低,有明显的量效关系,差异均有统计学意义(P<0.05);加味大承气汤组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶含量均降低,有明显的量效关系,差异均有统计学意义(P<0.05);加味大承气汤组大鼠 NLRP3 和 ASC 表达均显著降低,而胰腺细胞凋亡指数升高,差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 加味大承气汤可减轻急性胰腺炎模型大鼠胰腺组织损伤,保护肠道屏障功能,减少血清炎症因子,改善微循环,促进胰腺胞细胞凋亡。

【关键词】 加味大承气汤 急性胰腺炎 炎症因子 肠道屏障 细胞凋亡

Effect of *Modified Dachengqi Decoction* on Serum Inflammatory Factors and Cell Apoptosis in Rats with Acute Pancreatitis XUN Yichao, ZHAO Jia. Shenyang Orthopedic Hospital, Liaoning, Shenyang 110044, China.

[Abstract] Objective: To study the effect of Modified Dachengai Decoction on serum inflammatory factors and cell apoptosis in rats with acute pancreatitis. Methods: 50 SD rats were randomly divided into 5 groups, 10 in each, namely the blank control group, the model control group, low dose group of Modified Dachengqi Decoction, middle dose group of Modified Dachengqi Decoction and high dose group of Modified Dachengqi Decoction, respectively. Rat model of acute pancreatitis was established by retrograde injection of sodium taurocholate into the pancreatic duct. The blank control group and model control group were given distilled water to the stomach; the Modified Dachenggi Decoction groups were given traditional Chinese medicine decoction lavage. After 24 h, the pathology of pancreatic tissue was observed; intestinal mucosal thickness of rats, the villus height and epithelial damage index were compared; the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α , the abdominal water, expression of NLRP3, ASC and pancreatic cell apoptosis index were also compared. Results: Compared with the blank control group, congestion, there was edema and necrosis and hemorrhage, neutrophil infiltration, and gland bubble structure was not complete in pancreatic tissue in the model group. Compared with the model group, the injury of pancreatic tissue were relieved in Modified Dachengqi Decoction groups. The small intestinal mucosa thickness and villus height were significantly increased, and the epithelial injury index decreased significantly in Modified Dachengqi Decoction groups, and there was a significant dose effect; the differences were statistically significant (P < 0.05). The levels of IL-1β, IL-6 and TNF-α were significantly reduced in Modified Dachengqi Decoction groups, and there was a significant dose effect; the differences were statistical significant (P < 0.05). The amount of ascites, serum amylase and lipase decreased in Modified Dachengqi Decoction groups, and there was a significant dose

^{*}基金项目:辽宁省科技发展计划重点项目(2015225008-9)

effect; the differences were statistical significant (P < 0.05). The expression of NLRP3 and ASC were significantly lower in *Modified Dachengqi Decoction* groups, and the apoptosis index of pancreas increased; the differences were statistical significant (P < 0.05). **Conclusion:** The *Modified Dachengqi Decoction* can alleviate pancreatic tissue injury in the rats with acute pancreatitis, protect the intestinal barrier function, reduce serum inflammation factors, improve microcirculation, and promote apoptosis of pancreatic acinar cells.

[Key words] Modified Dachengqi Decoction; Acute pancreatitis; Inflammation factors; Intestinal barrier; Cell apoptosis

急性胰腺炎是一种病情急、死亡率高的急腹症,伴有其他器官坏死、脓肿或假性囊肿等并发症,是临床常见危急重症,严重影响患者生活质量甚至威胁生命[1-2]。肠道是急性胰腺炎发生应激反应的中心器官,胰腺炎发病与全身炎症反应综合征密切相关,缺氧性病理生理改变可导致炎症因子升高,胰腺微环境障碍,加剧细胞凋亡[3-4]。加味大承气汤可减轻急性胰腺炎患者的腹痛程度、缩短肠道恢复时间,对急性重症胰腺炎有较好治疗作用,但其作用机制尚不明确[5-6]。因此,本研究以胰胆管逆行注射牛磺胆酸钠法建立急性胰腺炎大鼠模型,旨在探讨加味大承气汤对急性胰腺炎模型大鼠血清炎症因子及细胞凋亡的影响,为临床治疗提供参考。

1 材料与方法

- 1.1 实验动物 50 只健康清洁级 SD 大鼠由北京维通利华实验动物技术有限公司提供[许可证号: SCXK(京)2011-0011], 雌雄各半, 体质量(250±20) g。自然光线, 以标准饲料和无菌蒸馏水喂养。
- 1.2 药物与试剂 加味大承气汤:生大黄 6 g,芒硝 9 g, 厚朴 15 g,枳实 15 g,丹参 10 g,川芎 10 g,赤芍 10 g,甘草 10 g。药材均由本院中药房提供,加水煎煮,浓缩为质量浓度 1 g/mL,4 °C冰箱保存备用。戊巴比妥(国药集团化学试剂有限公司),牛磺胆酸钠(美国 Sigma公司),白介素-1β(IL-1β)、白介素 6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF $-\alpha$)试剂盒(上海生工技术有限公司),血清淀粉酶和脂肪酶(兰州硕达生物技术有限公司),血清淀粉酶试剂盒和脂肪酸试剂盒(武汉博士德公司),苷酸结合寡聚化结构域样模式识别受体(NLRP3)和凋亡相关斑点样蛋白(ASC)抗体(美国 Santa Cruz公司),凋亡试剂盒(北京中杉金桥生物技术有限公司)。
- 1.3 主要仪器 13R 离心机[力康集团力新仪器(上海)有限公司],Biotek aQuant 型酶标仪(上海坤肯生物化工有限公司),OLYMPUSAU5400全自动生化分析仪(日本奥林巴斯有限公司),NI500显微镜(日本尼康公司)。
- 1.4 造模与给药 50 只 SD 大鼠,随机取 10 只为空白对照组,剩余 40 只 SD 大鼠 3%戊巴比妥麻醉后,开腹行胃造瘘术,经胃造口置入内径 1.0 mm 硅胶管于空

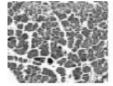
肠上段 2.0 cm 处,关腹。向胰周被膜内匀速注射 3.5% 牛磺胆酸钠 1 mL,整个胰腺均匀隆起。术后 20 min 限制饮水,笼中自由活动。成模大鼠再随机分为模型对照组、加味大承气汤低、中、高剂量组,每组 10 只。术后 2 h,空白对照组和模型对照组给予蒸馏水灌胃,加味大承气汤低、中、高剂量组分别给予 0.50、1.00、2.00 mL/kg的加味大承气汤灌胃。

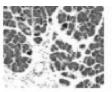
1.5 标本采集与检测 灌胃给药 24 h 后, 处死各组 大鼠,切取胰腺标本,甲醛固定,24 h后,经酒精脱水 和二甲苯透明后,石蜡包埋,连续切片,切片间距 5 mm, HE 染色,树胶封片后,光学显微镜观察视网膜结构。 取幽门 10 cm 处小肠,甲醛固定后进行光镜检查,测定 小肠绒毛高度、黏膜厚度和上皮损伤指数。取血液 2 mL, 自然凝固后,3000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用 ELISA 法检测血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平、试剂 盒购于上海生工技术有限公司,严格按说明书操作。 棉球吸附大鼠腹水,计算腹水量。血清淀粉酶试剂盒和 脂肪酶试剂盒检测血清淀粉酶和脂肪酶含量,严格按 照说明书操作。采用免疫荧光法检测大鼠 NLRP3 和 ASC 表达,严格按照试剂盒说明书操作。取8个切片, 每切取8个阳性细胞数最多的高倍视野,每个视野计 数 100 个细胞和凋亡细胞, 凋亡指数=阳性细胞数/ 800×100%₀

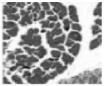
1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验比较组内和组间差异,计数资料以 n(%)表示,应用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

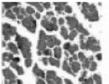
- 2.1 各组大鼠胰腺组织病理学变化 见图 1。空白对照组胰腺组织结构清晰,偶见少量炎细胞浸润;模型对照组大鼠胰腺组织充血、水肿、坏死及出血,中性粒细胞浸润,腺泡结构不完整;加味大承气汤低剂量组胰腺组织充血、水肿、坏死及出血减轻,炎细胞浸润减少,腺泡结构不完整;加味大承气汤中剂量组胰腺组织充血、水肿、坏死及出血明显减轻,可见炎细胞浸润和不完整腺泡结构;加味大承气汤高剂量组胰腺组织充血、水肿、坏死及出血显著改善,偶见炎细胞浸润,腺泡结构相对完整。
- 2.2 各组小肠黏膜厚度、绒毛高度和上皮损伤指数比

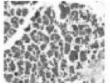






加味大承气汤低剂量组





加味大承气汤中剂量组

加味大承气汤高剂量组

图1 各组大鼠胰腺组织病理学变化(HE 染色,400 倍)

较 见表 1。与空白对照组比较,模型对照组大鼠小肠 黏膜厚度、绒毛高度显著降低,上皮损伤指数显著升 高;与模型对照组比较,加味大承气汤组大鼠加味大承 气汤组小肠黏膜厚度和绒毛高度显著升高,上皮损伤 指数显著降低,且有明显的量效关系,差异均有统计学 意义(P<0.05)。

表 1 各组大鼠小肠黏膜厚度、绒毛高度和上皮损伤指数比较 (x+e)

		(113)		
组 别	n	小肠黏膜厚度(μm)	绒毛高度(μm)	上皮损伤指数
空白对照组	10	656.38±22.37	436.79±25.12	0.81±0.15
模型对照组	10	286.32±14.86*	181.39±23.03*	6.82±0.26*
加味大承气汤低剂量组	10	$327.81{\pm}16.12^{*{\vartriangle}}$	243.52±22.75* ^Δ	$6.04{\pm}0.23^{\vartriangle}$
加味大承气汤中剂量组	10	394.56±18.63 ^{*∆#}	291.57±23.86 ^{*∆#}	5.11±0.22*△#
加味大承气汤高剂量组	10	524.47±21.75 ^{△#♦}	361.59±24.13 ^{△#♦}	3.89±0.21 ^{△#♦}

与空白对照组比较, *P<0.05; 与模型对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05; 与加味 大承气汤低剂量组比较,*P<0.05;与加味大承气汤中剂量组比较,^P< 0.05。下同。

2.3 各组大鼠血清炎症因子水平比较 见表 2。与空 白对照组比较,模型对照组大鼠血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平显著升高;与模型对照组比较,加味大承 气汤组大鼠血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平显著降 低,有明显的量效关系,差异均有统计学意义(P < 0.05)。

表 2 各组大鼠血清炎症因子水平比较(pg/mL,x±s)

组 别	n	IL–1β	IL-6	TNF-α
空白对照组	10	46.12±6.24	143.27±12.33	65.38±13.07
模型对照组	10	175.14±15.37*	376.15±23.17*	273.35±18.81*
加味大承气汤低剂量组	10	135.62±12.45 ^{*∆}	$311.78\pm21.34^{*\triangle}$	$215.26{\pm}16.56^{*{\vartriangle}}$
加味大承气汤中剂量组	10	98.74±9.67 ^{*∆#}	251.07±17.47 ^{*△#}	$143.66{\pm}15.60^{*{\vartriangle}\#}$
加味大承气汤高剂量组	10	62.71±8.21 ^{△#♦}	201.35±15.65 ^{△#♦}	101.44±14.61 ^{△#◊}

2.4 各组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶含量比较 见表 3。与空白对照组比较,模型对照组大鼠腹水量、

血清淀粉酶和脂肪酶含量均显著升高;与模型对照组 比较,加味大承气汤组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪 酶含量均降低,有明显的量效关系,差异均有统计学意 义(P < 0.05)₀

表 3 各组大鼠腹水量、血清淀粉酶和脂肪酶含量比较(x±s)

组 别	n	腹水量(mL)	淀粉酶(U/mL)	脂肪酶(U/mL)
空白对照组	10	0.84±0.51	2.42±0.12	6.11±0.54
模型对照组	10	2.41±0.62*	6.86±0.34*	12.32±0.53*
加味大承气汤低剂量组	10	2.01±0.59*△	5.79±0.31 ^{*∆}	11.05±0.57 ^{*∆}
加味大承气汤中剂量组	10	1.64±0.57*△#	4.71±0.26 ^{*△#}	9.68±0.61 ^{*△#}
加味大承气汤高剂量组	10	1.21±0.55 ^{△#♦}	3.42±0.24 ^{△#♦}	7.98±0.57 ^{△#◊}

2.5 各组大鼠 NLRP3、ASC 表达和胰腺细胞凋亡指数 比较 见表 4。与空白对照组比较、模型对照组大鼠 NLRP3 和 ASC 表达和胰腺细胞凋亡指数显著升高:与 模型对照组比较,加味大承气汤组大鼠 NLRP3 和 ASC 表达均显著降低,而胰腺细胞凋亡指数升高,剂量密切 相关,差异均有统计学意义(P<0.05)。

表 4 各组大鼠 NLRP3、ASC 表达和胰腺细胞凋亡指数比较 $(\%, \overline{x} \pm s)$

		(70,11=0	/	
组 别	n	NLRP3	ASC	胰腺细胞凋亡指数
空白对照组	10	6.34±2.18	7.97±2.17	0.81±0.14
模型对照组	10	87.46±9.32*	112.61±12.24*	3.12±0.81*
加味大承气汤低剂量组	10	71.75±8.27 ^{*∆}	82.09±9.22*△	5.71±0.95 ^{*∆}
加味大承气汤中剂量组	10	47.64±7.25 ^{*∆#}	51.60±7.21*△#	7.82±1.077*△#
加味大承气汤高剂量组	10	18.81±5.217 ^{△#◊}	13.23±4.197 ^{△#◊}	8.67±1.577 ^{△#♦}

3 讨论

急性胰腺炎是外科急症之一, 可不同程度累及胰 腺周围组织和全身相关脏器系统, 胰腺腺泡及组织广 泛坏死,出血自溶,并发症多,常并发全身炎症反应综 合征和多器官功能障碍综合征[7-8]。急性胰腺炎发病机 制与微循环紊乱、炎症反应、胰腺细胞缺氧、代谢障碍 等密切相关,改善胰腺血流灌注,减轻炎症反应是治疗 的目的[9]。急性胰腺炎属中医学"腹痛""膈痛""胃脘 痛"等范畴,以气滞血瘀、毒瘀互结为病理特点,免疫 细胞过度激活-炎性因子过度释放是其发病的关键环 节[10-11]。中医治疗急性胰腺炎具有优势,具有通里攻 下、清热解毒、活血化瘀功效的加味大承气汤,对急性 重症胰腺炎有较好治疗作用,但其作用机制尚不明确。

本研究发现,加味大承气汤组大鼠损伤胰腺组织 均减轻,加味大承气汤组小肠黏膜厚度和绒毛高度显 著升高,上皮损伤指数显著降低,且有明显的量效关 系,差异均有统计学意义。说明加味大承气汤可减轻急 性胰腺炎模型大鼠胰腺组织损伤,保护肠道屏障功能。 加味大承气汤中生大黄、芒硝共奏泄热通腑,厚朴、枳 实行下气通滞除满,消癌除胀,川芎、丹参、赤芍活血祛 瘀、清热凉血散瘀,防止实热进入血分,阻止血热互结 有关[12]。加味大承气汤组血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 水平显著降低,有明显的量效关系,差异均有统计学意 义。说明加味大承气汤可减轻急性胰腺炎模型大鼠血 清炎症因子。大黄蒽醌清热解毒、抗菌消炎等作用,保 护胃肠黏膜机械屏障、增加肠蠕动,减少肠道内细菌及 内毒素的易位:芒硝增强大黄泻下导滞之效,抑菌,利 于肠道的恢复,且能减少细菌移位,减轻炎症级联反应 有关[13-14]。加味大承气汤组大鼠腹水量、血清淀粉酶和 脂肪酶含量均降低,有明显的量效关系。说明加味大承 气汤可改善急性胰腺炎模型大鼠微循环。厚朴调整胃 肠道运动功能,松弛血管平滑肌:枳实调节胃肠平滑肌 活动,缓解小肠痉挛,抗变态反应;丹参改善血液流变 性,抑制血管内凝血、激活纤溶、促进纤维蛋白降解,改 善微循环等作用密切相关,加味大承气汤改善胰腺毛 细血管灌注,减轻胰腺水肿或缺血,有改善急性胰腺炎 大鼠胰腺微循环的作用[15-16]。加味大承气汤组大鼠 NLRP3 和 ASC 表达均显著降低,而胰腺细胞凋亡指数 升高,差异均有统计学意义。说明加味大承气汤可促 进急性胰腺炎模型大鼠胰腺腺泡细胞凋亡。NLRP3 为 固有免疫的重要组成部分,主要存在于细胞内,ASC 是 NLRP3 与 Caspase-1 的桥梁,参与 Caspase-1 的活 化,将 IL-1β 的前体裂解为 IL-1β,与 IL-1 受体结合 引起炎症反应,大黄蒽醌抑制急性胰腺炎模型大鼠早 期过激的免疫反应发挥作用,减轻多器官功能损伤,川 芎嗪解除血管痉挛,降低血管阻力,增加血流量,改善 氧供,减少血循疲滞状态;赤芍抑制血小板聚集作用, 抗炎止痛作用有关[17-18]。

综上所述,加味大承气汤可减轻急性胰腺炎模型 大鼠胰腺组织损伤,保护肠道屏障功能,减少血清炎症 因子,改善微循环,促进胰腺腺泡细胞凋亡。

参考文献

- [1] 许利剑, 汪宝林. 急性胰腺炎全身炎症反应综合征与急性 胰腺炎预后关系的分析[J]. 南京医科大学学报:自然科学 版,2002,22(4):346-347.
- [2] 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组,中华胰腺病杂志编辑委员会,中华消化杂志编辑委员会,等.中国急性胰腺炎诊治指南(2013年,上海)[J].中华消化杂志,2013,33(4);217-222.
- [3] 钱进,钱孝先,田尧,等.急性胰腺炎严重程度与急性肾功

- 能损害及肾周间隙受累的关系[J]. 广东医学,2016,37(19): 2939-2942.
- [4] 吴娟,张强,邓明明,等. 高脂血症性急性胰腺炎大鼠胰腺组织 NCX1、LC3 Ⅱ、Beclin-1、Caspase-3 及 Caspase-9 蛋白表达观察[J]. 山东医药,2016,56(39):27-29.
- [5] 蔡玲. 大承气汤对改善重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(1):155-156.
- [6] 黄定鹏,陈健,赵亚刚,等.加味大承气汤联合西药对急性胰腺炎患者疗效、微炎性反应状态、血清淀粉酶及血清钙影响[J]. 世界中医药,2016,11(11):2259-2262.
- [7] 刘建,李非. 急性胰腺炎患者的诊治及预后[J]. 中华肝胆外科杂志,2016,22(10):714-718.
- [8] 金伟,钟娟,李情洁,等. 中药治疗急性胰腺炎并发急性胃肠损伤的系统评价[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016,18(4);699-708.
- [9] 李满. 急性胰腺炎胰腺组织修复机制的研究进展[J]. 中国普通外科杂志,2016,25(3):430-434.
- [10] 张玉, 邵建国, 卞兆连, 等. 中医药通过影响JAK-STAT 信号通路治疗急性胰腺炎的机制[J]. 南通大学学报: 医学版, 2016, 36(2): 144-147.
- [11] 王晓瑜,张国华,苏振政,等.大承气汤对急性胰腺炎患者 SOD 水平影响的研究[J].中国中西医结合消化杂志,2014, 22(5):275-276.
- [12] 沈银峰,金文银,廖恒祥,等.大承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠道免疫屏障的保护作用[J]. 湖北中医药大学学报,2015,17(1):9-12.
- [13] 陈立,范玲,谭小勇,等. 大黄游离蒽醌对重症急性胰腺炎大鼠肠道免疫功能的影响及其作用机制[J]. 山东医药, 2016,56(24):13-16.
- [14] 杨宝晶,尤胜义,张志远,等.大黄素治疗重症急性胰腺炎 肺损伤机制研究[J].中国全科医学,2016,19(24):2943-2947.
- [15] 党琳,张晓芹,刘芳,等. 柴芩承气汤对重症急性胰腺炎并 肝损伤大鼠肝组织氧化应激的影响[J]. 新乡医学院学报, 2015,32(12):1059-1063.
- [16] 苏振政,张国华,王晓瑜,等.大承气汤治疗急性胰腺炎肠 屏障功能障碍[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(6): 1104-1105.
- [17] 刘瑞霞,齐文杰.大黄素治疗重症急性胰腺炎的作用与机制研究进展[J].临床和实验医学杂志,2016,15(2):193-195.
- [18] 史玉,郭永泽,王建华,等. 川芎嗪对重症急性胰腺炎大鼠的治疗作用及其机制[J]. 山东医药,2016,56(1):33-34. (收稿日期 2017-04-19)

膝痹消熏洗颗粒药效学研究*

郭 亮¹ 郭剑华¹ 刘渝松¹ 李 卿² 马善治¹ 王 健¹ 谢 辉¹ (1.重庆市中医骨科医院,重庆 400010;2.重庆市中药研究院,重庆 400065)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1156-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.008

【摘要】目的 观察膝痹消熏洗颗粒的药效学作用。方法 给大鼠涂抹膝痹消熏洗颗粒,以大鼠急性抗炎镇痛和急性血瘀为模型,观察其药理作用。结果 膝痹消熏洗颗粒高剂量组(16.0 mg 生药/cm²)对棉球肉芽肿增生程度、二甲苯所致小鼠耳肿胀以及冰醋酸所致小鼠扭体反应有明显的抑制作用,同时对二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性增高有明显的抑制作用,并且能明显降低大鼠的全血黏度、血浆黏度及高切还原黏度的作用。结论 膝痹消熏洗颗粒对急性炎症有较强的抗炎镇痛作用,同时还具有一定活血化瘀作用。

【关键词】 膝痹消熏洗颗粒 药效学

Pharmacodynamics of Xibixiao Smoked and Washed Granule GUO Liang, GUO Jianhua, LIU Yusong, et al. Chongqing Osteology and Traumatology Hospital of TCM, Chongqing 400010, China.

[Abstract] Objective: To observe the pharmacodynamic action of Xibixiao smoked and washed granule. Methods: The rats were treated with Xibixiao smoked and washed granule, and the acute anti-inflammatory, analgesic and acute blood stasis models of rats were used as the model to observe their pharmacological effects. Results: Xibixiao smoked and washed granule 16.0 mg crude drug/cm had an obvious inhibitory effect on the proliferation degree of cotton pellet granuloma, mouse ear edema induced by dimethylbenzene, writhing reaction induced by acetic acid in mice and increased capillary permeability induced by dimethylbenzene in mouse skin. Besides, it could significantly reduce the blood viscosity, plasma viscosity and high-shear reduction viscosity. Conclusion: Xibixiao smoked and washed granule has a strong anti-inflammatory and analgesic effect on acute inflammation, and also has the effect of promoting blood circulation and removing blood stasis.

[Key words] Xibixiao smoked and washed granule; Pharmacodynamics

膝痹消熏洗颗粒是临床上膝痹病的外用熏洗经验方,通过优化处方和剂型改良为外用熏洗颗粒,其功能主治为活血化瘀、通调气血、祛风祛湿、消肿止痛,临床用于治疗膝关节骨性关节炎。本研究拟通过动物试验,观察膝痹消熏洗颗粒抗炎镇痛和活血化瘀的药理作用,为临床用药提供参考依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

KM 小鼠,SPF 级,雌雄各半,体质量 18~22 g,中国人民解放军第三军医大学实验动物中心提供。实验动物生产许可证号:SCXK(军)2012-0011。动物合格证号:0020231。KM 小鼠,SPF 级,雌雄各半,18~22 g,由重庆市中药研究院实验动物研究所提供,实验动物生产许可证号 SCXK(渝)2012-0006,动物合格证号0002231。SD 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体质量 120~160 g,由重庆市中药研究院实验动物研究所提供,实验动物

生产许可证号 SCXK (渝)2012-0006, 动物合格证号 0002221。SD 大鼠,SPF 级,雌雄各半,体质量 200~260 g,由中国人民解放军第三军医大学实验动物中心提供,实验动物生产许可证号 SCXK(军)2012-0011,动物合格证号 0020251。

1.2 药物与试剂

冰醋酸:重庆川东化工(集团)有限公司化学试剂厂生产,批号 20150901。0.9%氯化钠注射液:太极集团西南药业股份有限公司生产,批号 16041016。戊巴比妥钠:SIGMA 公司生产,批号 908M031。注射用青霉素钠:太极集团西南药业股份有限公司,批号 151007。二甲苯:重庆川东化工(集团)有限公司生产,批号 20131101。丙酮:重庆川东化工(集团)有限公司生产,批号 20150501。依文思兰:北京鼎国昌盛生物技术有限责任公司生产,批号 111D0316。硫酸钠:重庆川东化工(集团)有限公司生产,批号 20150501。氯化钠:重庆川东化工(集团)有限公司生产,批号 20150501。盐酸肾上腺素注射液:重庆迪康长江制药有限公司生产,批

^{*}基金项目:重庆市卫生和计生委课题(ZY20150228)

号 160801。HCT:济南希森美康医用电子有限公司生产,批号 G5365。膝痹消熏洗颗粒:由重庆市中药研究院药化研究所提供,每毫升相当于 2.4 g 药材,批号 160602。双氯芬酸二乙胺乳胶剂(扶他林):北京诺华制药有限公司生产,批号 VP0345。EDTA 一次性真空采血管:河北鑫乐医疗器械科技股份有限公司生产,批号 16109002。肝素钠一次性真空采血管:河北鑫乐医疗器械科技股份有限公司生产,批号 16078802。

1.3 仪器与设备

UW-4200S 电子天平: 岛津国际贸易有限公司生产。BSA3202S 电子天平:赛多利斯科学仪器(北京)有限公司生产。BS224S 电子天平:北京赛多利斯仪器系统公司生产。Allegra X-12 离心机:美国贝克曼库尔特有限公司生产。FASCO-3010B 全自动血液流变快测仪:重庆大学维多生物工程研究所提供。756PC 型紫外可见分光光度计:上海舜宇恒平科学仪器有限公司生产。XT-2000i 全自动动物血液分析仪:日本希森美康株式会社生产。LDZM50 立式压力蒸汽灭菌器:上海申安医疗器械厂。

2 方法与结果

2.1 膝痹消熏洗颗粒抗炎镇痛作用[1-5]

2.1.1 各组对大鼠棉球肉芽肿增生的影响 1)实验方 法。SD 大鼠 50 只,雌雄各半,待检疫及适应饲养期结 束后,采用随机区组法(以体质量为主要关键字、随机 数字为次要关键字)分为5组,每组10只,即溶媒对照 组(纯化水)、膝痹消熏洗颗粒高、中、低剂量组(16.0、 8.0、4.0 mg 生药/cm²)和阳性对照组(双氯芬酸二乙胺 乳胶剂 0.5 mg/cm²)。各组于给药前 1 d 备皮,用 6%的 硫化钠脱毛剂将动物背部脊柱两侧毛发脱去, 去毛范 围约 4 cm×10 cm。将各样品均匀涂抹于整个脱毛区,在 上面用二层灭菌纱布覆盖 (溶媒对照品用灭菌纱布吸 附后贴敷于脱毛区),再用胶布固定,6 h后,去除覆盖 物,用温水去除残留的各样品。给药体积为 2.0 mL/只, 每日1次,连续7次。SD大鼠分组后腹腔注射45 mg/kg 戊巴比妥钠麻醉, 在每只大鼠的左右蹊部用碘酊消 毒,75%酒精棉球脱碘后,切1 cm 切口,用眼科镊子将 20 mg 的高压灭菌棉球 (经氨苄青霉素 0.2 mL 浸泡、 烘干),从切口处分别植入左右皮下,随即缝合皮肤。从 手术当日开始记做给药第1天,连续给药7d。第8 日,动物麻醉后,打开原切口,将棉球连同周围结缔组 织一起取出,剔除脂肪组织后,以70℃烘干并称质量。 将称得的质量剪去棉球原质量,即肉芽肿质量,比较各 组肉芽肿质量差异。2)结果。见表 1。与溶媒对照组比 较,膝痹消熏洗颗粒高剂量组的肉芽肿增生程度明显 降低(P<0.01),提示膝痹消熏洗颗粒对炎性增生有明 显的抑制作用。

2.1.2 各组对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响 1)实验方

表 1 各组对大鼠棉球肉芽肿增生的影响(mg,x±s)

			. 0, ,
组 别	剂量(mg 生药/cm²)	n	肉芽肿(mg)
溶媒对照组	/	10	89.62±5.86
阳性对照组	0.5	10	51.74±5.60**
高剂量组	16.0	10	67.85±9.47**
中剂量组	8.0	10	80.70±8.54
低剂量组	4.0	10	81.00±11.71
		•	•

与溶媒对照组比较,*P<0.05,**P<0.01。下同。

法。KM 小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只,即溶媒对照组、膝痹消熏洗颗粒高、中、低剂量组 (16.0、8.0、4.0 mg 生药/cm²)、阳性对照组(双氯芬酸二 乙胺乳胶剂 0.4 mg/cm²)。各组于给药前 1 d 备皮,用6% 的硫化钠脱毛剂将动物背部脊柱两侧毛发脱去, 去毛 范围 3 cm×3 cm。将各样品均匀涂抹于整个脱毛区,在 上面用二层灭菌纱布覆盖 (溶媒对照品用灭菌纱布吸 附后贴敷于脱毛区),再用胶布固定,6 h 后,去除覆盖 物,用温水去除残留的各样品。给药体积均为 0.4 mL/只, 每日1次,连续给药5d。末次给药后1h,于小鼠右耳 涂抹二甲苯 0.02 mL/只,20 min 后脱颈处死动物,打孔 器打下动物左右耳,精密称取耳片质量,计算耳肿胀度 (右耳质量-左耳质量), 耳肿胀抑制率=(溶媒对照组 平均肿胀度-给药组平均肿胀度)/溶媒对照组平均肿 胀度×100%。2)结果。见表 2。与溶媒对照组相比,膝 痹消熏洗颗粒高、中剂量组的肿胀度明显降低(P<0.05). 提示膝痹消熏洗颗粒对二甲苯所致小鼠耳肿胀有明显 的抑制作用。

表 2 各组对二甲苯致小鼠耳肿胀的影响

				·
组 别	剂量(mg生药/cm²)	n	肿胀度(mg, x±s)	抑制率(%)
溶媒对照组	/	10	28.60±4.73	/
阳性对照组	0.4	10	12.96±5.55**	54.69
高剂量组	16.0	10	16.51±9.47**	42.27
中剂量组	8.0	10	21.21±4.23*	25.84
低剂量组	4.0	10	22.93±4.01	19.83

2.1.3 各组对小鼠镇痛作用的影响(扭体法) 1)实验方法。KM 小鼠 50 只,雌雄各半,随机分为 5 组,每组 10 只,即溶媒对照组、膝痹消熏洗颗粒高、中、低剂量组(16.0、8.0、4.0 mg 生药/cm²)、阳性对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂 0.4 mg/cm²)。各组于给药前 1 d 备皮,用6%的硫化钠脱毛剂将动物背部脊柱两侧毛发脱去,去毛范围 3 cm×3 cm。将各样品均匀涂抹于整个脱毛区,在上面用二层灭菌纱布覆盖(溶媒对照品用灭菌纱布吸附后贴敷于脱毛区),再用胶布固定,6 h 后,去除覆盖物,用温水去除残留的各样品。给药体积均为 0.4 mL/只,每日 1 次,连续给药 5 d。末次给药后1 h,各组小鼠均

腹腔注射 0.8%冰醋酸 0.2 mL/只,记录注射冰醋酸后 20 min 内小鼠出现扭体反应(腹部内凹,伸展后肢,臀部抬高)的次数及潜伏期,并计算扭体抑制率(%)=(对照组平均扭体次数-给药组平均扭体次数)/对照组平均扭体次数×100%。2)结果。见表 3。与溶媒对照组相比,膝痹消熏洗颗粒高、中剂量组的扭体潜伏期明显延长,扭体次数明显减少(P<0.05 或 P<0.01),提示膝痹消熏洗颗粒对冰醋酸所致小鼠扭体反应有明显的抑制作用,镇痛效果明显。

表3 各组对小鼠镇痛作用的影响(扭体法)(x±s)

组 别	剂量(mg 生药/cm²)	n	潜伏期(s)	扭体次数(次)	抑制率(%)
溶媒对照组	/	10	3.81±0.80	22.52±11.20	/
阳性对照组	0.4	10	9.62±4.21**	3.90±3.80**	82.71
高剂量组	16.0	10	7.21±3.52**	11.31±8.72*	49.82
中剂量组	8.0	10	6.51±3.40**	12.10±8.34*	46.20
低剂量组	4.0	10	4.82±2.16	16.83±8.12	25.32

2.2 膝痹消熏洗颗粒活血化瘀作用[6-8]

2.2.1 各组对二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性增 高的影响 1)实验方法。KM 小鼠 50 只,雌雄各半,随 机分为5组,每组10只,即溶媒对照组、膝痹消熏洗颗 粒高、中、低剂量组(16.0、8.0、4.0 mg 生药/cm²)、阳性 对照组(双氯芬酸二乙胺乳胶剂 0.4 mg/cm²),各组于 给药前 1 d 备皮.用 6%的硫化钠脱毛剂将动物背部脊 柱两侧毛发脱去,去毛范围 3 cm×3 cm,同时将小鼠腹 部正中部位备皮,去毛范围 2 cm×2 cm。将各样品均匀 涂抹于整个背部脱毛区,在上面用二层灭菌纱布覆盖 (溶媒对照品用灭菌纱布吸附后贴敷于脱毛区),再用 胶布固定.6 h 后,去除覆盖物,用温水去除残留的各 样品。给药体积均为0.4 mL/只,每日1次,连续给药3d。 末次给药后 1 h 于小鼠尾静脉注入 0.5%的伊文思蓝 生理盐水溶液(0.1 mL/10 g体质量),随即于小鼠腹部 正中去毛部位正中滴二甲苯 30 μL/只,20 min 后小鼠 脱颈椎处死,剥下腹部皮肤,翻转后贴于盘上,根据各 蓝斑的颜色深浅将其分为 10 个级别,1 个级别记 1 分。记好评分后,将每块皮肤用手术剪剪碎,投入具塞

玻璃试管内,倒人丙酮-硫酸钠溶液 10 mL,于暗处放置,每日轻轻摇动该试管 2~3 次,3 d 后 2000 r/min 离心 10 min,取上清液于 590 nm 处测定吸光度(OD值),以未浸泡皮肤的丙酮-硫酸钠溶液校零,计算抑制率。抑制率=(对照组平均 OD值-给药组平均 OD值)/对照组平均 OD值×100%。2)结果。见表 4。与溶媒对照组比较,膝痹消熏洗颗粒各剂量组的皮肤蓝斑色泽深浅评分(级)和吸光度值均有明显下降(P<0.01),提示膝痹消熏洗颗粒对二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性有明显的抑制作用。

表 4 各组二甲苯致小鼠皮肤毛细血管通透性的影响(x±s)

组 别	剂量(mg 生药/cm²)	n	蓝斑色泽(级)	OD 值	抑制率(%)
溶媒对照组	/	10	9.32±0.80	0.579±0.039	/
阳性对照组	0.4	10	2.51±1.04**	0.286±0.053**	73.12
高剂量组	16.0	10	2.91±1.23**	0.304±0.049**	68.84
中剂量组	8.0	10	4.86±0.61**	0.414±0.041**	48.40
低剂量组	4.0	10	6.73±0.80**	0.470±0.045**	28.00

2.2.2 各组对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响 1)实验方法。SD 大鼠 60 只,雌雄各半,待检疫及适应 饲养期结束后,随机分为6组,每组10只,即溶媒对照 组、模型组、膝痹消熏洗颗粒高、中、低剂量组(16.0、 8.0、4.0 mg 生药/cm²)和阳性对照组(双氯芬酸二乙胺 乳胶剂 0.5 mg/cm²)。各组于给药前 1 d 备皮,用 6%的硫 化钠脱毛剂将动物背部脊柱两侧毛发脱去, 去毛范围 约为 4 cm×10 cm。将各样品均匀涂抹于整个脱毛区, 在上面用2层灭菌纱布覆盖(溶媒对照品用灭菌纱布 吸附后贴敷于脱毛区),再用胶布固定,6 h后,去除覆 盖物,用温水去除残留的各样品。给药体积为 2.0 mL/只, 每日1次,连续7次。末次给药后1h,除溶媒对照组 外,其余各组均按 0.08 mL/100 g 体质量皮下注射 0.1% 的盐酸肾上腺素注射液,2 h 后将动物置于 4 ℃冰水 中浸泡 5 min,于首次注射后 4 h 再次给予同等剂量相 同途径的盐酸肾上腺素注射液,禁食不禁水 18 h。次 日取血测定红细胞压积(HCT),再分别用 1%肝素抗凝 的试管采血,肝素抗凝血测定全血黏度,再将血离心,

表 5 各组对急性血瘀模型大鼠血液流变学的影响(x±s)

				A 1 41 P							
组 别	剂量			全血黏度		_ 血浆黏度	红细胞压积	高切	中切	低切	红细胞
组 別	(mg 生药/cm²)	n	高切(200/s)	中切(30/s)	低切(3/s)	$(mpas \! \cdot \! s)$	(L/L)	还原黏度	还原黏度	还原黏度	刚性指数
溶媒对照组	1	10	4.97±0.61**	6.29±0.74**	12.54±1.07**	0.77±0.09**	0.40±0.02	11.81±1.71**	14.96±2.05**	29.69±4.14**	14.87±1.66**
模型组	1	10	8.04±1.47	9.58±1.62	15.57±1.57	1.34±1.19	0.39±0.02	17.95±3.43	21.89±3.79	37.23±3.92	19.91±4.07
阳性对照组	0.5	10	5.21±0.60**	6.37±0.73**	12.24±0.99**	0.98±0.30	0.38 ± 0.02	11.03±1.51**	14.07±1.82**	29.51±2.60**	11.86±2.68**
高剂量组	16.0	10	6.24±0.78**	7.78±1.05*	13.93±1.45*	1.32±0.26*	0.39±0.02	14.37±2.14*	18.49±3.80	33.80±4.07	17.54±3.36
中剂量组	8.0	10	7.77±0.64*	9.03±0.84	15.37±1.21	1.18±0.20*	0.38±0.01	17.54±3.15	21.50±3.77	37.19±2.96	19.66±3.23
低剂量组	4.0	10	7.96±0.56	9.52±0.56	15.51±0.91	1.25±0.19	0.39±0.02	18.04±2.56	21.84±3.26	37.35±2.69	19.80±3.10

测定血浆黏度。2)结果。见表 5。与溶媒对照组比较,模型组大鼠全血黏度,血浆黏度,高、中、低切还原黏度和红细胞刚性指数均明显升高(P<0.01)。与模型组比较,膝痹消熏洗颗粒高剂量组能明显降低大鼠的全血黏度、血浆黏度及高切还原黏度(P<0.05);中剂量组亦明显降低大鼠的全血黏度(高切)和血浆黏度(P<0.05)。提示痛膝痹消熏洗对大鼠急性血瘀模型有一定的活血化瘀作用。

3 讨论

膝痹消熏洗颗粒是郭剑华主任中医师所创的经验 熏洗方,其功能主治为活血化瘀、通调气血、祛风祛湿、 消肿止痛,临床用于膝关节骨性关节炎的治疗^[9-11]。本 文主要从以下两个方面对膝痹消熏洗颗粒进行药效学 评价。

3.1 抗炎镇痛作用

膝痹消熏洗颗粒高剂量组对大鼠棉球肉芽肿的增生程度明显降低,对二甲苯所致小鼠耳肿胀的肿胀度明显降低,对冰醋酸所致小鼠扭体反应的扭体潜伏期有明显延长作用,并能明显减少扭体次数;中剂量组亦明显降低对二甲苯所致小鼠耳肿胀的肿胀度[12-13],并且能明显延长对冰醋酸所致小鼠扭体反应的扭体潜伏期和减少扭体次数的作用。提示膝痹消熏洗颗粒有明显的抗炎镇痛作用。

3.2 活血化瘀作用

膝痹消熏洗颗粒高、中、低剂量组对二甲苯所致小鼠皮肤毛细血管通透性增高的皮肤蓝斑色泽深浅评分(级)和吸光度值均有明显降低作用^[14];膝痹消熏洗颗粒高剂量组能明显降低大鼠全血黏度、血浆黏度及高切还原黏度,中剂量组亦对大鼠的全血黏度(高切)和血浆黏度有明显降低作用^[15]。提示膝痹消熏洗颗粒一定的活血化瘀作用。

上述药效学研究结果表明, 膝痹消熏洗颗粒对急性炎症有较强的抗炎镇痛作用, 同时还具有一定活血

化瘀作用,为膝痹消熏洗颗粒临床应用提供了一定的 药理学依据。

参考文献

- [1] 彭华毅, 阙慧卿, 钱丽萍, 等. 雷公藤内酯醇贴剂抗炎、镇痛作用研究[J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(9): 1037-1041.
- [2] 魏伟,吴希美,李元健. 药理实验方法学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2010;748.
- [3] 杨凡, 谭正怀, 石锦萍, 等. 蛇黄乳膏止痒功效相关机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(18): 210-213.
- [4] 张晗,杨巧丽,李寅,等.芩榆烧伤液治疗烧烫伤的主要药效学研究[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(15):152-156.
- [5] 朱亚丽. 复方水杨酸洗剂药效学研究[J]. 中国药业,2012,21(11):7-8.
- [6] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版 社,2006:298-299.
- [7] 李伟霞, 黄美艳, 唐于平, 等. 大鼠急性血瘀模型造模方法的研究与评价[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(27): 1761-1765.
- [8] 李丽明,齐耀群,李阿荣,等. 脉复生对急性血瘀模型大鼠血液流变学及凝血功能的影响[J]. 广州中医药大学学报,2016,33(3);353-357.
- [9] 王为,刘渝松,马善治,等. 温针灸膝四穴配合消肿利水方 熏洗治疗膝关节创伤性滑膜炎的临床研究[J]. 中国中医 急症,2015,24(7):1165-1168.
- [10] 郭亮,吴春宝. 郭剑华治疗膝关节骨性关节炎验案[J]. 实用中医药杂志,2014,30(7):657.
- [11] 刘渝松,王为,马善治,等. 温针灸膝四穴配合消肿利水方 熏洗治疗膝关节创伤性滑膜炎临床观察[J]. 实用中医药 杂志,2014,30(9):804-806.
- [12] 谷捷,李鑫,余黄合,等.二甲苯致小鼠耳肿胀急性炎症模型的建立[J].湖南中医药大学学报,2016,28(5):32-35.
- [13] 仲晓宁,柴世庆,李明举,等.清乳通贴膜剂对二甲苯致小鼠耳肿胀抑制作用研究[J].中兽医医药杂志,2015,34(5):50-51.
- [14] 杨昌文. 白头翁汤及拆方对模型小鼠抗炎作用的实验研究[J]. 中国中医急症,2016,25(9):1737-1739.
- [15] 李伦,刘琳,李传钰,等.3 种活血化瘀药对实验性血瘀型大鼠作用的比较研究[J].中医药学报,2011,39(6):37-39.

(收稿日期 2017-04-14)

(上接第1151页)

伤大鼠血清 SOD 活性及 MDA 水平的影响[J]. 山东医药, 2014,54(10):39-40.

- [14] 沈守荣,冯德云,张晓梅,等. iNOS 与结肠癌及其相关疾病关系的初步探讨[J]. 中国内镜杂志,2000,6(5):32-33.
- [15] CH0 WS, CHAE C. Expression of cyclooxygenase –2 and nitri coxide synthase 2 in swine u lcerative colitis caused by salmonella typhimurium[J]. Vet Pathol, 2004, 41(4):419–423.
- [16] 牛琼,王爱丽,王伟,等. 谷氨酰胺预处理对大鼠肠缺血再灌注损伤的保护作用及其对 enos-NO 通路的影响[J]. 天津医药,2015,43(3);252-255.
- [17] Oki M, Ohtani H, Kinouchi Y, et al. Accumulation of CCR5 T cells around RANT ES granulomas in Crohn' sdisease; a pivotal site of Th1-shifted immune response [J]. Lab Invest,

2005, 85(1):137-145.

- [18] Ajuebor MN, Hogaboam CM, Kunkel SL, et al. The ehe mokine RANTES is a crucial mediator of the progression from acute to chronic colitis in the rat [J]. J Inmuno1, 2001, 166 (1):552-558.
- [19] Kendall RT, Luttrell LM. Diversity in arrestin function [J]. Cell Mol Life Sci, 2009, 66(18):2953-2973.
- [20] 钟武,江志远,钟世彪,等. 结直肠肿瘤组织中 LAPP+CD4+ T淋巴细胞的表型特征[J]. 中华肿瘤杂志,2016 年,6(8): 596-601.
- [21] 张文君,杨贵波. 肠黏膜 Th17 细胞在 HIV/AIDS 病理过程中的作用[J]. 国际病毒学杂志,2013,10(2):81-85.

(收稿日期 2017-03-20)

泄浊排毒方对慢性肾脏病大鼠模型蛋白结合型 尿毒症毒素清除的影响*

戴铭卉 孔 薇

(江苏省南京市中医院,江苏 南京 210001)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1160-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.009

【摘要】 目的 观察泄浊排毒方对慢性肾脏病模型大鼠代谢毒素尤其是蛋白结合型毒素的影响及优势。方法 将 32 只 SD 大鼠随机分为 4 组:空白组、模型组、腹膜透析组、泄浊排毒方组,各组按相应药物剂量灌胃,腹透;造模第 8 周末检测各组血清尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C 含量,运用高效液相色谱—荧光检测法检测血清硫酸吲哚酚含量。结果 与空白对照组相比,模型组血清尿素、肌酐含量明显升高(P<0.05);与模型组相比,泄浊排毒方组尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C 含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方组尿素、脱抑素 C、尿酸含量明显降低(P<0.05);与模型组相比,泄浊排毒方组硫酸吲哚酚含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方流酸吲哚酚含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方流酸吲哚酚含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方而食则哚酚含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方而食则、

【关键词】 泄浊法 慢性肾脏病 尿毒症毒素

Effects of Xiezhuo Paidu Decoction on Protein Bound Uremia Toxin in Rats with Chronic Kidney Disease DAI Minghui, KONG Wei. Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu Province, Jiangsu, Nanjing 210001, China.

[A bstract] Objective: To study the regulatory effects and advantages of Xiezhuo Paidu Decoction on protein bound uremia toxin in rats with chronic kidney disease. Methods: 32 SD rats were divided in to the blank group, the model group, peritoneal dialysis group and Xiezhuo Paidu Decoction group. Each group received gavage and peritoneal dialysis according to the corresponding dose. After 56 days' treatment, serum urea, creatinine, uric acid, Cystatin C were measured, and the content of indoxyl sulfate in serum was determined by HPLC-MS. Results: Compared with the blank control group, the serum urea and creatinine levels in the model group increased significantly (P < 0.05). Compared with the model group, the contents of urea, creatinine, uric acid and cystatin C decreased significantly in Xiezhuo Paidu Decoction group, the contents of urea, cystatin C and uric acid decreased significantly in Xiezhuo Paidu Decoction group(P < 0.05). Compared with the model group and the peritoneal dialysis group, the content of indoxyl-sulfate decreased obviously in Xiezhuo Paidu Decoction group(P < 0.05). Conclusions: Xiezhuo Paidu Decoction can clear uremic toxins and delay the progression of renal damage, which may be related to the elimination of protein bound metabolic toxins.

[Key words] Xiezhuo Method; Chronic kidney disease; Uremia toxin

慢性肾脏病是多种因素引起的肾脏功能障碍和(或)结构改变所导致的一系列临床综合征。近年来成为严重损害人类健康的慢性杀手[□]。慢性肾脏病患者的肾功能不断减退,具有毒性的代谢产物因无法排出而潴留在机体内,导致各种病理改变。这些代谢废物通称为尿毒症毒素,主要分为4类:小分子毒素、中分子毒素、与蛋白结合的小分子化合物、蛋白质等。肾替代是慢性肾脏病的常用治疗手段,如血液透析,腹透透

析等,成本均较高,且对于蛋白结合型毒素清除率较低,易影响患者生活质量。传统中医典籍中并无慢性肾脏病病名的记载,临床症状散见于"水肿""癃闭""关格"等病证中。慢性肾脏病最重要病机是浊毒内蕴,也是影响预后的主要因素。因此笔者根据《黄帝内经》中"开鬼门,洁净府,去菀陈莝"的理论为治则,予泄浊排毒方治疗慢性肾脏病,清除硫酸吲哚酚等蛋白结合型尿毒症毒素取得良好疗效。本研究通过观测泄浊排毒方对各类型尿毒症毒素的影响差异,探索中医药治疗慢性肾脏病的作用靶点,为临床治疗提供新思路。

*基金项目: 江苏省南京市科技发展计划项目(201503032) \triangle 通信作者(电子邮箱: kw-9009@163.com)

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级雄性 SD 大鼠 32 只,体质量(180±30) g,由南京中医药大学动物实验中心提供,动物许可证号: SCXK(浙)2014-0001。

1.2 药物与试剂

泄浊排毒方(组成:生大黄、生牡蛎、蒲公英、生槐米、六月雪、附子,为江阴天江药业有限公司生产的中药颗粒剂);2.5%腹膜透析液(广州百特医疗用品有限公司);硫酸吲哚酚标准品(美国 Sigma 公司);腺嘌呤(美国 AMRESCO 公司);甲醇(山东瑞星化工有限公司);乙腈(德国 Merck 公司);三氟乙酸(济南瑞福化工有限公司);

1.3 主要仪器

Waters515 型高效液相色谱仪,配 717 型自动进样器、2475 型荧光检测器(美国 Waters 公司)、BDS Hy-Persil C18 色谱柱(大连依利特)、METTLER TOLEDO AL-204 电子分析天平(梅特勒仪器上海有限公司)

1.4 分组与造模

按照随机数字表随机分为空白组、模型组、泄浊排毒方组、腹透组。每组8只,于温度、湿度恒定的动物房中适应性饲养1周。从实验第1天开始,除了空白对照组,其余各组大鼠每日上午灌服腺嘌呤,剂量200 mg/(kg·d),至第4周结束。第4周末,每组随机抽取2只大鼠,目内眦取血,检测肌酐、尿素水平,提示造模成功^[2]。从第5周开始除了空白组,其余各组大鼠隔日上午灌服腺嘌呤,剂量200 mg/(kg·d),至第7周结束。第8周开始各组均停止腺嘌呤灌服。整个实验过程所有大鼠进水及饮食均不受限制。

1.5 给药方法

实验开始后第 1 天根据分组分别给予相应药物干预,根据药理学实验动物给药方法,均以成人剂量(70 kg/d)的 6.3 倍药量,即泄浊排毒方颗粒剂(生大黄2.31 g/d,附子 0.56 g/d,生槐花 2.1 g/d,六月雪 0.35 g/d,蒲公英 1.4 g/d,生牡蛎 0.175 g/d)。以上中药颗粒溶于80 mL 蒸馏水中制成混悬液,予泄浊排毒方组大鼠灌胃 10 mL/d,连续 8 周。腹透组大鼠右下腹注人 2.5%腹膜透析液,20 mL/d,连续 8 周^[3]。模型组大鼠自实验开始的第 1 天,予蒸馏水 10 mL/d 灌胃,每天 1 次,连续 8 周。空白组大鼠自实验开始的第 1 天,予蒸馏水 10 mL灌胃,每天 2 次,至第 4 周末。自第 5 周开始,隔日上午予蒸馏水 10 mL灌胃,每天下午予蒸馏水 10 mL灌胃,至第 7 周末。第 8 周予每天下午蒸馏水 10 mL灌胃,

1.6 标本采集与检测

第8周末采集标本,提前禁食、禁水12 h。0.3 mL/100 g 10%水合氯醛腹腔注射麻醉,随后予腹主动脉采血,保存于无肝素采血管中,静置20 min,3000 r/min离

心 10 min 后送检;采血结束后摘取肾脏,矢状面剖开, 4%中性甲醛固定 24 h,制作病理切片,HE 染色备用。 1.6.1 生化检测 大鼠尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C 委 托南京中医药大学第三附属医院检验科检测。

1.6.2 硫酸吲哚酚检测 采用高效液相色谱-荧光分析法。1) 标准品储存液的制备。甲醇溶解并定容硫酸吲哚酚钾盐对照品 23.71 mg,配得硫酸吲哚酚浓度为800 μg/mL 的贮备液,用乙腈稀释成最终质量浓度分别为80,40,20,10,5,0.5,0.1 μg/mL 的贮备液备用。2)色谱条件。流动相为磷酸二氢钠缓冲液(0.1%=氟乙酸,pH2.5)—乙腈(92:8);流速 1.0 mL/min;柱温 30 ℃;样品温度 6 ℃;检测波长: λ ex=280 nm, λ em=390 nm。3) 样品处理方法:3000 r/min 离心 10 min 分离血清,-20 ℃保存。小心吸取血清 100 μ L 于干净试管中,加入 300 μ L 0.2%三氟乙酸—乙腈(10:90)沉淀蛋白,漩涡混匀 30 s 后离心(12000 r/min,8 min,4%),吸取上层清液 200 μ L,微孔滤膜滤过后进行分析。

1.6.3 肾小管间质纤维化指数(TIFI) TIFI 根据纤维化程度分为 4级(0~3级)。具体评分方法如下(20倍目镜下)。1)0级,表示无明显小管间质病变;2)1级,表示病变程度小于 25%;3)2级,即灶状损伤,病变程度25%~75%;4)3级,即多灶状损伤,代表病变程度大于75%。分值由低到高,提示肾小管间质纤维化由轻到重。以上分析均由未知分组的南京中医药大学第三附属医院病理科完成。TIFI=[(1×X1+2×X2+3×X3)/10](X表示病变肾小管间质视野数)

1.7 统计学处理

应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较方差齐采用 LSD 法,方差不齐采用 Dunnett's T3 法。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠一般情况

空白组大鼠动作敏捷,无脱毛,体质量增长正常, 尿量少,色淡黄,大便成形偏硬,饮水饮食正常,实验过程中死亡1只。模型组大鼠渐出现精神萎靡,反应迟钝,活动迟缓,皮毛无光泽,毛量偏少,食欲差,饮水量多,尿量多,大便稀,体质量增长缓慢。实验过程中死亡2只。腹透组整体状况与模型组相比有改善,实验过程死亡2只。泄浊排毒方组在毛色、精神状态、活动性、体质量方面较模型组明显改善。实验过程死亡2只。

2.2 各组大鼠生化指标

见表 1。与空白组相比,模型组血清尿素、肌酐含量明显升高(P<0.05);与模型组相比,腹透组尿素、肌酐、胱抑素 C含量明显降低(P<0.05);与模型组相比,泄浊排毒方组尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C含量明显降低(P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方尿素、胱抑素

C、尿酸含量明显降低(P<0.05)。

表 1 泄浊排毒方对慢性肾脏病大鼠尿素、肌酐、尿酸及 胱抑素C的影响(x±s)

组 别	n	尿素(mmol/L)	肌酐(µmol/L)	尿酸(μmol/L)	胱抑素 C(mg/L)
空白组	6	5.55±0.55	30.00±2.92	-	-
模型组	6	50.21±7.84*	211.00±41.71*	173.50±50.59	1.97±0.27
泄浊排毒方组	6	$26.36{\pm}3.91^{\vartriangle}$	$108.16 {\pm} 18.10^{\vartriangle}$	99.83±7.35 [△]	1.26±0.14 [△]
腹透组	6	34.54±10.27 [△]	137.50±31.04 [△]	150.50±4.96 [△]	1.64±0.19 [△]

与空白组比较,*P<0.05;与模型组比较, $^{\Delta}P$ <0.05:与泄浊排毒方组比较, $^{\Delta}P$ <0.05。下同。

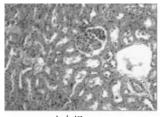
2.3 各组大鼠硫酸吲哚酚测定结果比较 见表 2。与模型组相比,泄浊排毒方组硫酸吲哚酚含量明显降低 (P<0.05);与腹透组相比,泄浊排毒方硫酸吲哚酚含量明显降低(P<0.05)。

表 2 各组大鼠硫酸吲哚酚测定结果比较(x±s)

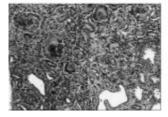
组 别	n	IS
模型组	6	44.15±16.41
泄浊排毒方组	6	$18.14{\pm}4.90^{\triangle}$
腹透组	6	37.28±10.03▲

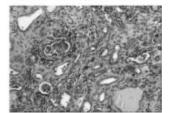
2.4 各组大鼠肾脏病理指标

2.4.1 肉眼观察 空白组大鼠肾脏蚕豆大小,暗红色,质韧光滑。其余组大鼠肾脏明显肥大,色白,粗糙不平。2.4.2 光镜观察 见图 1。光镜下空白组大鼠未见硬化肾小球;其余各组大鼠肾脏产生腺嘌呤异物肉芽肿,大量炎症细胞浸润,肾间质。纤维化,肾小管囊性扩张,毛细血管数量减少,大量管腔闭塞,系膜增生明显,以上变化符合腺嘌呤模型大鼠肾脏病理变化^[4]。模型组大鼠肾脏病理改变最明显。



空白组





模型组

透析组

泄浊排毒方组

图 1 各组大鼠肾脏组织(HE 染色,200 倍)

2.4.3 各组大鼠 TIFI 比较 见表 3。泄浊排毒方组和 腹透组 TIFI 均较模型组低(均 *P*<0.05)。

表3 各组大鼠 TIFI 比较(x±s)

组 别	n	TIFI
模型组	6	25.33±1.21
泄浊排毒方组	6	12.00±0.89 [△]
腹透组	6	18.00±0.63 [△]

3 讨论

临床近半数的慢性肾脏病患者首诊于消化科,原因是此类患者通常会出现腹痛腹胀,食欲不振,大便稀溏等症状。根据辨证,属于湿浊、浊毒范畴。因此,及时予以药物泄浊排毒,清除肠道毒素蓄积是治疗慢性肾脏病的关键。

本方紧扣"浊毒"病机以大黄为君药,共襄清热泄浊利湿之举。大黄是清热泻下的要药,现代药理研究发现,大黄可降低血氨及肝脏荷尔蒙生成;机体氮质的再利用率也可因大黄增强谷氨酰胺合成酶的活性而提高;大黄可以抑制炎症浸润,抑制促纤维化因子,延缓肾组织纤维化,下调残肾代谢率[5-7]。同时,牡蛎有收敛固涩的功效;附子能促进血尿素氮的排泄,改善电解质紊乱;槐花清热凉血;蒲公英、六月雪清热解毒利湿;诸药合用,附子燥热得制,大黄无泻下过度之虞。实验显示,泄浊排毒方组较模型组,硫酸吲哚酚含量有明显差异,提示泄浊排毒方可降低大鼠血清中硫酸吲哚酚含量。表明泄浊排毒方对此类蛋白结合型尿毒症毒素的清除具有一定优势。体现了标本并治的原则,达到延缓肾损害进展的目的。

当前尿毒症毒素研究的难点与热点是蛋白结合型 毒素,这类毒素因为可与白蛋白紧密结合而使得常用 的血液透析等治疗方法难以将其清除, 随着疾病的发 展不断于机体内累积,造成一系列的临床症状及多系 统受累。硫酸吲哚酚属于吲哚类蛋白结合型毒素的代 表之一。机体摄入的食物中含有色氨酸,这类氨基酸是 硫酸吲哚酚的来源。肠道与肝脏是机体合成硫酸吲哚 酚最主要的两个脏器。吲哚酚是色氨酸侧链被大肠埃 希菌在结肠中氧化后的产物。结肠把大量此类氧化产 物重新吸收,进入肝脏,硫酸盐酯化吲哚酚后生成硫酸 吲哚酚。健康人群血清硫酸吲哚酚浓度通常不大于 1.9 μmol/L。肾脏是硫酸吲哚酚最主要的排泄器官。模 型组大鼠肾脏病理示严重肾脏间质纤维化。根据近期 研究结论,慢性肾脏病的进展速度,肾脏功能的损伤程 度,均与肾间质纤维化正相关。肾小管上皮细胞中得细 胞因子基因表达上调,促进转化生长因子,单核细胞趋 化和激活因子诱导肾小管上皮细胞产生转化,细胞外 基质沉积增多。硫酸吲哚酚正是通过活化肾脏局部多 种炎症细胞浸润, 从而达到加速间质纤维化的肾毒性 作用[8]。此外,硫酸吲哚酚亦能遏制促红细胞生成素的

(下转第1171页)

清肺方对类风湿性关节炎相关间质性肺炎模型大鼠的 TGF-β₁ 作用的实验研究*

钱 康¹ 范永升 2△

(1.浙江中医药大学附属杭州第一医院,浙江 杭州 310000;2.浙江中医药大学,浙江 杭州 310000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1163-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.010

【摘要】 目的 通过博来霉素诱导建立类风湿性关节炎相关间质性肺炎大鼠模型,探讨清肺方对间质性肺炎大鼠的作用及其对 $TGF-\beta_1$ 的作用。方法 清洁级 SD 大鼠 48 只,雄性,体质量为 160~180 g,适应性饲养 1 周后,通过气管内灌注 3 mg/mL 博来霉素诱导建立大鼠间质性肺炎动物模型,分为清肺方组,间质性肺炎模型组,正常对照组,强的松组 4 组,各 12 只。用药 28 d 后,对比清肺方组与间质性肺炎模型组、强的松组、正常对照组之间的肺组织染色及纤维化评分,肺组织染色测量胶原面积,碱水解法检测肺组织含量,检测血清及肺组织 $TGF-\beta_1$ 。结果 1)清肺方组大鼠肺组织纤维化程度、羟脯氨酸浓度均显著低于间质性肺炎模型组(P<0.01)。 2)清肺方组大鼠血清 $TGF-\beta_1$ 浓度低于间质型肺炎模型组(P<0.01)。 3)清肺方组大鼠肺组织匀浆 $TGF-\beta_1$ 浓度低于间质性肺炎模型组(P<0.01)。 3)清肺方组大鼠肺组织匀浆 $TGF-\beta_1$ 浓度低于间质性肺炎模型组(P<0.01)。 3)清肺方对博来霉素诱导的大鼠间质性肺炎、肺纤维化有抑制作用。 2)清肺方对博来霉素诱导的大鼠间质性肺炎的抑制作用机制可能与 $TGF-\beta_1$ 有关。

【关键词】 清肺方 类风湿关节炎 间质性肺炎 转化生长因子β1

Experimental Study on the Effect of *Qingfei Decoction* on TGF- β_1 in Rats with Rheumatoid Arthritis Associated Interstitial Pneumonia *QIAN Kang, FAN Yongsheng. Hangzhou First People's Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University*, *Zhejiang*, *Hangzhou* 310000, *China.*

[Abstract] Objective: To establish a rat model of rheumatoid arthritis associated interstitial pneumonia induced by bleomycin, and to explore the effect of *Qingfei Decoction* on interstitial pneumonia and its effect on TGF- β 1. Methods: 48 male SD rats, weight 160~180 g, were fed adaptively for one week and the rat model of interstitial lung disease were established by means of pour 3 mg/kg BLM into trachea and divided into 4 groups: *Qingfei Decoction* group, the interstitial pneumonia model group, the normal control group and predmisone group, 12 in each. After 28 days' medication, lung tissue staining and fibrosis scores were compared among all groups. The area of collagen was measured by lung staining, and the content of lung tissue was detected by alkaline hydrolysis. TGF- β 1 in serum and lung tissues were detected. Results: 1)The degree of fibrosis and hydroxyproline concentration in lung tissue in *Qingfei Decoction* group were obviously lower than those of the interstitial pneumonia model group (P<0.01). 2)Concentration of serum TGF-beta1 in *Qingfei Decoction* group was lower than that of the interstitial pneumonia model group (P<0.01). 3)Concentration of TGF-beta 1 of Lung homogenate in *Qingfei Decoction* has an inhibitory effect on bleomycin induced interstitial pneumonia and pulmonary fibrosis in rats. 2)The treatment mechanism of *Qingfei Decoction* to BLM-ILD may be related to TGF- beta1.

[Key words] Qingfei Decoction; Rheumatoid Arthritis; Interstitial lung Disease; TGF-β1

间质性肺炎是类风湿性关节炎并发症,增加了类风湿性关节炎 6%的死亡率[1]。其临床表现主要为进行性呼吸困难和刺激性干咳,预后不良,诊断后的中位生存时间为 3~5 年。大部分患者因肺纤维化导致肺动脉

高压、呼吸困难、肺源性心脏病和右心衰竭死亡。目前 还缺乏特异有效的治疗手段。糖皮质激素仍作为首选 药物广泛用于临床,但其疗效不确切,且副作用大。因 此研究治疗具有非常重要的意义。

在探索类风湿性关节炎相关间质性肺疾病治疗的 实验研究中,合适的动物模型是成功的重要条件。研究

*基金项目:浙江省杭州市卫生科技计划项目(2017A02) △通信作者(电子邮箱:fyszjtcm@163.com) 表明,类风湿性关节炎相关间质性肺疾病最常见的病理类型是普通型间质性肺炎(UIP)^[2-3]。在实验造模中常参考肺间质纤维化的动物模型。笔者在前期实验研究中研究了多种建立间质性肺炎动物模型的方法,并使用气管内灌注博来霉素成功建立间质性肺炎动物模型。本实验研究清肺方对博来霉素诱导的大鼠间质性肺炎的作用,并初步探讨其可能的作用机制,为临床治疗提供新的角度和思路。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 大鼠 48 只,雄性,体质量 $160\sim180$ g。 实验动物许可证号 SYXK(浙)2016-0115。饲养于浙江中医药大学实验动物中心。饲养环境:温度 $24\sim26$ $^{\circ}$ C,湿度 $50\%\sim60\%$, 24 h 循环光照,每个标准饲笼 6 只,大鼠自由进食饮水,饲料均为普通清洁饲料。

1.2 试药与仪器

1) 试药: 盐酸博来霉素 (日本化药株式会社, H20090885)、强的松(西安利君沙制药股份有限公司 生产,090302)、清肺方(组成为太子参、麦冬、沙参、冬 瓜子、桃仁、莪术、山慈菇、浙贝母、僵蚕、石见穿、芦根、 蒲公英,浙江中医药大学药剂室提供)、羟脯氨酸测试 盒(南京建成生物工程研究所)、Masson 染色试剂盒 (南京建成生物工程研究所)、10%水合氯醛(浙江中医 药大学校附属医院提供, 浙药制字 H020100240)、大鼠 TGF-β₁ ELISA 试剂盒(Ebioscience 公司)。2)仪器:血 生化仪器 (日立 7020 全自动生化分析仪,05007905)、 冰冻切片机(德国 Leica 公司, CM 1850)、全自动干燥 箱 (杭州蓝天公司, DHG-9640C)、数显恒温水浴锅, (常州澳华仪器有限公司,HH-2)、台式高速离心机(长 沙湘智离心机仪器有限公司,TG-16W)、低温高速离 心机(日本日立公司, CR21 G II)、旋涡混合器(海门其 林贝尔仪器制造有限公司,QL-901)、超低温冰箱(北 京天地精仪科技有限公司,T11-86-340-LA)、超薄切 片机(瑞典 BROMMA 公司 LKB-V)、激光共聚焦荧光 显微镜(日本 Olmpus 公司)、电子天平(上海梅特勒一 一托利多仪器有限公司,PL203)、高压蒸汽灭菌锅(常 州诺基仪器有限公司,YXQ-LS-75G)。

1.3 造模及分组

1)造模 腹腔注射 10%水合氯醛 0.35 mL/100 g体质量麻醉大鼠,气管插管后,向套管针内注射 3 mg/mL的博莱霉素溶液,剂量为 3 mg/kg 体质量,即 1 mL/100 g体质量,正常对照组气管内灌注 1 mL/100 g体质量生理盐水,注射后立即将大鼠直立并旋转,使药物能够均匀地分布于大鼠的肺内。大鼠清醒后随意进食。2)分组 适应性饲养 1 周后,将大鼠按照随机数字表法抽出 12 只为正常对照组,其余大鼠用博莱霉素造模后,按照随机数字表法,将动物随机分为间质性肺炎模型

组、强的松组、清肺方组,每组各12只。经单因素标准差检验分析,各组大鼠体质量差异无统计学意义。

1.4 干预方法

造模 24 h 后开始灌胃给药,每日 1 次。成人每日中浓度清肺方用量为生药 208 g,人体质量按 60 kg 计算,大鼠剂量按照成人剂量的 6 倍计算,大鼠的等效剂量为每日 20.8 g/kg。按照大鼠每日灌胃 1 mL/100 g 的体积计算,清肺方中药浓度为 2.08 g/L,故将 208 g 生药煎煮 2 次,混合浓缩至 100 mL。强的松组中强的松经生理盐水溶解后依照 6 mg/kg 的剂量 1 mL/100 g 体质量灌胃,每日 1 次。间质性肺炎模型组及正常对照组分别予 1 mL/100 g 体质量生理盐水灌胃,每日 1 次。连续灌胃给药 28 d。

1.5 取材及病理标本制作

造模后连续灌胃给药 28 d, 末次给药后禁食不禁水。末次给药后 24 h,采用腹腔注射 10%水合氯醛麻醉大鼠,剂量为 0.35 mL/100 g体质量。麻醉后,大鼠心尖部取血,离心分离血清,置于 -80 ℃冰箱保存,以备后续检测。取出并完整分离出双肺,生理盐水冲洗后,右肺置于-80 ℃冰箱保存,以备后续检测;左肺用 10% 福尔马林固定后,准备病理切片染色。

1.6 观察项目

1)肺组织羟脯氨酸测定:采用碱水解法,根据南京建成生物科技有限公司羟脯氨酸检测试剂盒说明书操作。低温下精确称取湿质量 80 mg 肺组织并水解,调节pH值,稀释,活性炭吸附,离心,加入各检测试剂,于波长 550 nm 处测定各管 OD 值。根据以下公式计算各组大鼠肺组织中羟脯氨酸的含量:

羟脯氨酸含量 $(\mu g/mg$ 湿质量)= <u>测定 OD 值</u>-空白 OD 值 \times 标准品浓度 $(5 \mu g/mg) \times$ 标准 OD 值 \times 标准品浓度 $(5 \mu g/mg) \times$

 $\frac{\chi_{\text{Mix}} \otimes \text{Mix}(4 \text{ mL})}{\text{组织湿质量(mg)}}$ 。2)血清及肺组织转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)浓度的测定:血清及肺组织匀浆 TGF- β_1 浓度的测定:血清及肺组织匀浆 TGF- β_1 浓度的测定按照 objectiones 公司太陽 TCF-Bata 试剂食

度的测定按照 ebiosciencs 公司大鼠 TGF-Bata 试剂盒 说明书中的操作步骤操作。于测量波长 450 nm,参比 波长 630 nm 波长处各个孔吸光度,根据标准孔的 OD 值及浓度,使用 Curve Expert1.3 拟合标准曲线,求得公式,代入各样品孔的 OD 值,计算浓度,并乘以稀释倍数,求得样本浓度。

1.7 统计学处理

应用 SPSS18.0 统计软件。检验数据正态性,符合正态分布,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示。组间比较用单因素的方差分析(One-way ANOVA)。方差齐时用 LSD-t 检验组间两两比较分析,方差不齐时用 Dunnett's T3 检验比较分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组肺组织病理染色比较

2.1.1 HE 染色 见图 1。正常对照组大鼠肺组织病理 HE 染色可见肺泡结构清晰完好,肺泡间隔细且均匀,无明显炎性细胞浸润、充血及水肿。间质性肺炎模型组大鼠组织病理 HE 染色可见明显淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及巨噬细胞浸润,肺泡结构破坏,肺泡间隔明显增宽增粗,肺间质纤维化明显,可见实变病灶,局部有充血。清肺方组及强的松组大鼠肺组织病理 HE 染色均可见肺泡间隔增粗,少量炎性细胞浸润,肺泡结构破坏,肺组织轻度纤维化,无实变病灶。说明清肺方及强的松均能抑制大鼠肺间质纤维化。

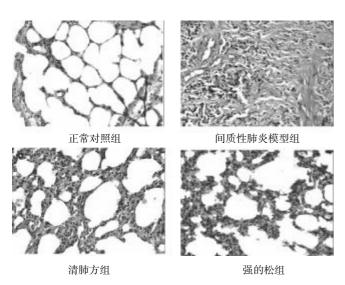


图1 各组肺组织 HE 染色比较(HE 染色,400 倍)

2.1.2 Masson 染色 见图 2。光镜下可见正常对照组大鼠肺组织病理 Masson 染色未见肺组织纤维化,肺泡间隔无明显增宽,肺泡结构尚正常。间质性肺炎模型组大鼠肺组织病理 Masson 染色可见肺组织胶原纤维明显增多,肺泡结构明显破坏甚至消失。清肺方组及强的松组肺组织病理 Masson 染色可见肺组织胶原纤维

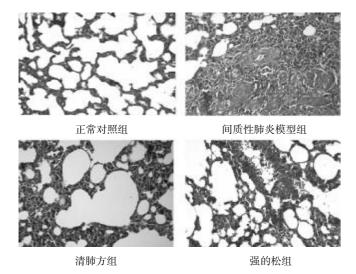


图2 各组肺组织 Masson 染色比较(Masson 染色,400 倍)

较正常对照组增多,肺泡间隔增粗,部分肺泡结构破坏。可见清肺方及强的松均能抑制博来霉素诱导的大鼠肺间质纤维化。

2.2 各组肺组织羟脯氨酸含量比较

见表 1。与正常对照组比较,各模型组大鼠肺组织 羟脯氨酸含量明显升高,且差异有显著统计学意义 (P<0.01)。与间质性肺炎模型组相比,清肺方组、强的 松组大鼠肺组织羟脯氨酸含量明显降低,且差异有统计学意义(P<0.01)。清肺方组与强的松组大鼠肺组织 羟脯氨酸含量差异无统计学意义(P>0.05)。说明清肺 方及强的松均能抑制博来霉素诱导的大鼠间质性肺纤维化。

表 1 各组大鼠肺组织羟脯氨酸含量、血清及肺组织 TGF-β₁浓度比较(x±s)

组别	n	羟脯氨酸含量(μg/mg)	血清 TGF-β ₁ 浓度(pg/mL)	肺组织 TGF-β ₁ 浓度(pg/mL)
正常对照组	8	0.196±0.034**	16731.605±7321.278**	29874.679±5871.298**
间质性肺炎模型组	8	$0.578\pm0.049^{\triangle\triangle}$	80822.431±8279.551 ^{△△}	68532.547±7954.322 ^{△△}
强的松组	8	0.407±0.057**△△	53180.451±9897.463** ^Δ	47987.633±9856.567* ^{ΔΔ}
清肺方组	8	$0.419\pm0.036^{**}$	54597.823±9832.716**\d	48036.524±8766.597**∆

与间质性肺炎模型组比较,*P<0.05,**P<0.01;与正常对照组比较, $^{\Delta}P$ <0.05, $^{\Delta}P$ <0.01。

2.3 各组 TGF-β₁ 浓度比较

见表 1。1)血清 TGF-β₁浓度比较:与正常对照组 比较,清肺方组、强的松组大鼠血清 TGF-β,浓度明显 升高,差异具有显著统计学意义(P<0.01);与间质性 肺炎模型组比较,清肺方组、强的松组大鼠血清 TGF- β ,浓度明显降低,差异有统计学意义(P < 0.01)。清肺 方组与强的松组之间差异均无统计学意义(P>0.05)。 说明清肺方及强的松均能抑制博来霉素诱导的间质性 肺炎大鼠的血清 TGF-β₁,其抑制大鼠肺纤维化的作用 机制与血清 TGF-β₁ 有关。2) 肺组织 TGF-β₁ 浓度比 较:与正常对照组比较,清肺方组、强的松组大鼠肺组 织匀浆 TGF-β₁浓度明显升高,且差异具有统计学意 义(P<0.05)。与间质性肺炎模型组比较,清肺方组、强 的松组 TGF-β₁浓度均明显降低,且差异有统计学意 义 (P<0.01)。清肺方组与强的松组之间肺组织匀浆 $TGF-\beta$, 浓度差异无统计学意义(P>0.05)。可见清肺 方及强的松均能抑制博来霉素诱导的间质性肺炎大鼠 的肺组织 TGF-β₁,其抑制大鼠肺纤维化的作用机制与 肺组织 TGF-β₁有关。

3 讨论

类风湿关节炎并发间质性肺炎的发病机制尚不明确,可能与类风湿关节炎患者的免疫异常有关。美国胸科协会推荐肺纤维化的治疗方案是糖皮质激素加免疫抑制剂。但长期大量应用激素伴有显著、不可逆的毒性

作用,包括高血糖、骨质疏松、肌肉萎缩、血管缺血性坏 死、诱发和加重感染和胃肠道勃膜损伤等。同时,激素 治疗仍缺乏循证医学证据,也有研究者认为,单独应用 激素既不能改善病程,也不能提高生存率。当代多数医 家认为, 类风湿关节炎合并间质性肺炎可以归为中医 "肺痹""肺痿"的范畴[4]。清肺方是根据陈湘君教授在 临床治疗风湿病并发间质性肺炎的经验中总结出的方 剂,以"培土生金"为主要治法,太子参归脾、肺经,以太 子参为君药,益气健脾,生津润肺;麦冬归心、脾、肺经, 养阴润肺,益胃生津;沙参归肺、胃经,养阴清肺,益胃 生津;冬瓜子归肝经,润肺化痰,消痈利水;三者共为臣 药,补益肺胃,养阴生津。桃仁归心、肝、大肠经,活血祛 瘀,止咳平喘;莪术入肝、脾经,破血行气,消积止痛;山 慈菇归肝、脾经,清热解毒,化痰散结;浙贝母归肺、心 经,清热散结,化痰止咳;僵蚕归肝、肺、胃经,息风止 痉,祛风止痛,化痰散结;诸药合用化痰散结,活血祛 瘀。石见穿归肝经,活血化瘀;清热利湿;散结消肿;芦 根归肺经、胃经,清热生津,除烦止呕,利尿;蒲公英人 肝、胃经,清热解毒,利尿散结;三药共用清热解毒,利 水消肿。全方共奏益气养阴、活血祛瘀、化痰散结之效。 正切类风湿关节炎相关间质性肺疾病气阴两虚, 痰瘀 互结之病机。在临床研究中, 风湿性关节炎相关间质 性肺疾病患者应用清肺方治疗后,临床症状及肺部 CT 表现明显改善,治疗效果显著。现代药理研究证明,太 子参[5]、北沙参[6]、麦冬[7]、冬瓜子[8]、桃仁[9]等均具有一 些明显的抗氧化作用的成分,抑制肺纤维化的形成。

气管内插管灌注博来霉素是建立间质性肺炎动物模型公认的造模方法[10]。轻脯氨酸是胶原纤维中的特有成分,它能直接反应组织胶原纤维的含量变化情况,可作为衡量其胶原组织代谢的重要指标。本实验中清肺方组大鼠肺组织病理结果明显轻于间质性肺炎模型组,且清肺方组大鼠肺组织羟脯氨酸含量低于间质性肺炎模型组,说明清肺方可抑制大鼠肺组织纤维化。

TGF-β₁ 是具有广泛功能的细胞因子,能诱导肌成纤维细胞表型转换,合成细胞外基质(ECM)蛋白如胶原、糖蛋白、纤维结合素产生,调节炎症反应及免疫功能,在肺纤维化发生发展发挥了重要作用^[11]。同时,TGF-β₁ 和氧化损伤、炎症因子密切相关^[12]。一项研究报道^[13],TGF-β₁ 可刺激上皮细胞转化为间质细胞(EMT),从而促进纤维化发展。而且,在TGF-β₁等细胞因子的刺激下,成纤维细胞分化形成肌成纤维母细胞(myofibroblast),不仅仅使产生胶原的能力大大提高,合成大量胶原蛋白,而且具有收缩性,造成 ECM 调节失衡^[14],使肺组织结构破坏^[15]。因此抑制 TGF-β₁ 可以抑制肺纤维化的形成及发展^[16]。在实验中,清肺方组血清及肺组织 TGF-β₁ 浓度低于间质性肺炎模型组,说明清肺方对博来霉素诱导的大鼠间质性肺炎的作用

机制与血清及肺组织 TGF-β₁浓度有关。

参考文献

- [1] Bonbartz T, Nannini C, Medina Velasquez YF, et al. Incidence and mortality of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis: a population-based study[J]. Arthritis Rheum, 2010 (62):1583-1591.
- [2] Lee H, Kim DS, Yoo B, et al. Histopathologic pattern and Clinical features of rheumatoid arthritis—associated interstitial lung disease [J]. Chest, 2005 (127): 2019–2027.
- [3] Tanaka N, Kim JS, Newell JD, et al. Rheumatoid arthritis-related lung diseases: CT findings[J]. Radiology, 2004(232): 81-91.
- [4] 崔红生,邱冬梅,武维屏. 肺间质纤维化从络病辨治思路[N]. 中国中医药报,2004-06-03.
- [5] 余国奠,刘峻,陈喻,等.6个不同产地的太子参对超氧自由基清除作用的研究[J].中国野生植物资源,2000,19(4):7-9,19.
- [6] Ng TB, Liu F, Wang HX. The antioxidant effects of aqueous and organic extract of panaxquin quefolium, panaxnotogiseng, codonopsis pilosula, pseudostellaria heterophylla and glehnia littoralis[J].J Ethno, 2004, 93(2);285–288.
- [7] 袁春丽,孙立,袁胜涛,等. 麦冬有效成分的药理活性及作用机制研究进展[J]. 中国新药杂志,2013,22(21):2496-2502.
- [8] 周清,江浩,高云涛,等.冬瓜籽水提物抗氧化作用研究[J]. 微量元素与健康研究,2010,27(5):22-23.
- [9] 王亮. 桃仁多糖对 OH 及 O²-的清除研究[J]. 大连民族学院学报,2009,11(1);96.
- [10] Teixeira KC, Soares FS, Rocha LCD, et al. Attenuation of bleomycin-induced lung injury and oxidative stress by N-acetylcysteine plus deferoxamine [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2008,21(2):309-316.
- [11] Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus[J]. Chest, 2007, 132(4): 1311-21.
- [12] 振娟,朱楷,王学彬,等.类风湿关节炎合并间质性肺炎的临床分析[J].青岛医药卫生,2014,46(5):347-349.
- [13] Camara J, Jarai G. Epithelial-mesenchymal transition in primary human bronchial epithelial cells is Smad-dependent and enhanced by fibronectin and TNF-alpha[J]. Fibrogenesis Tissue Repair, 2010, 3(1); 2.
- [14] 杨雅茹, 黄艳, 李俊. TGF-β1 介导的 Smads 与 ERK 通路 在肺纤维化中的作用及相互关系[J]. 中国药理学通报, 2010,25(5):561-563.
- [15] Phan SH. Biology of fibroblasts and myofibroblasts [J]. Proc Am Thorac Soc, 2008, 5(3): 334–337.
- [16] Aytemur ZA, Hacievliyagil SS, IRAZM, et al. Effects of iloprost on bleomycin-induceol pulmonary fibrosis in rats compaied with methy-prednisolome[J]. Rev Port Preumol, 2012, 18(6):272-277.

(收稿日期 2017-05-05)

·研究报告·

纤维环穿刺结合 TNF-α 注射构建大鼠 尾椎间盘退变模型的实验研究*

夏炳江 $^{1,2\Delta}$ 张 磊 2 胡松峰 1 王 宁 1 侯明生 1 (1.浙江省绍兴市中医院,浙江 绍兴 312000; 2.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1167-05 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.011

【摘要】 目的 观察 X 线透视下纤维环穿刺结合肿瘤坏死因子— $\alpha(TNF-\alpha)$ 椎间盘内注射构建大鼠尾椎间盘退变模型的可行性。方法 取 3 月龄清洁级 SD 大鼠 96 只,随机分为空白对照组(A 组)、对照组(B 组)和实验组(C 组)各 32 只。C 组大鼠在 X 线透视辅助下,利用 0.6 mm 穿刺针穿刺尾椎 5~6 椎间隙(Co5/6),穿刺成功后,以微量注射器向椎间盘内注入 $TNF-\alpha(10 \text{ ng/}\mu\text{L})25 \mu\text{L}$ 。B 组大鼠在椎间盘穿刺成功后注入 25 μL 生理盐水,A 组大鼠不做任何处理。采用 50%机械性撤足阈值、椎间隙相对高度、椎间盘组织学改变及椎间盘聚蛋白聚糖和 II型胶原基因表达评价大鼠尾椎间盘退变情况。结果 造模后,C 组大鼠 50%机械性撤足阈值明显降低,椎间隙相对高度逐渐下降,HE 染色显示椎间盘出现明显退变表现,椎间盘蛋白聚糖及 II型胶原 mRNA表达下降,表明模型构建成功,与 B 组大鼠相比,C 组大鼠诱发的椎间盘退变过程出现更早,进展更快,程度更重。结论 X 线透视下纤维环穿刺结合 $TNF-\alpha$ 椎间盘内注射是一种可行的建立大鼠尾椎间盘退变模型的方法,其所诱发的椎间盘退变过程出现更早,进展更快,程度更重。

【关键词】 椎间盘退变 TNF-a 动物模型 针刺

An Experimental Study of the Construction of Caudal Intervertebral Disc Degeneration Model in Rats by Anulus Fibrosus Puncture Combined with TNF-α Injection XIA Bingjiang, ZHANG Lei, HU Songfeng, et al. Shaoxing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Shaoxing 312000, China.

[Abstract] Objective: To study the feasibility of the construction of caudal intervertebral disc degeneration model in rats by anulus fibrosus puncture combined with TNF- α injection. Methods: 96 SD rats were divided randomly into the blank group (group A, n = 32), the control group (group B, n = 32) and the experimental group (group C, n = 32). In group C, the coccygeal intervertbral discs in rats at Co5-6 were punctured by 0.06 mm needle and received 25 μ L of TNF- α (10 ng/ μ L). In group B, the coccygeal intervertbral discs in rats at Co5-6 were punctured by 0.06 mm needle and received 25 μ L normal saline. In group A, no interventions were taken. The caudal intervertebral disc degeneration was evaluated by 50% mechanical withdrawal threshold, intervertebral disc relative height, intervertebral disc histological changes and intervertebral disc proteoglycan and collagen type II gene expression. Results: After modeling, the 50% mechanical withdrawal threshold decreased; intervertebral disc relative height reduced; intervertebral disc histological changed, HE staining showed visible disc degeneration; the gene expression of proteoglycan and collagen type II intervertebral disc degeneration in group C appeared earlier, faster, and more serious. Conclusion: In X-ray fluoroscopy, anulus fibrosus puncture combined with TNF- α injection is a feasible method for the establishment of caudal intervertebral disc degeneration model in rats. The process of intervertebral disc degeneration model in rats. The process of intervertebral disc degeneration model in rats. The

(Key words) Intervertebral disc degeneration; TNF-α; Animal model; Needle puncture

椎间盘退变性疾病(DDD)因椎间盘退变的病因和 病理生理机制尚未完全阐明,故目前尚无理想的治疗 方法。建立一种合理、规范的椎间盘退变动物模型能够为研究椎间盘退变发生及发展机制提供有利条件,同时为验证各种干预措施修复退变椎间盘有效性提供良好的实验载体。目前,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)作为一种具有多种生物学效应的细胞因子,在椎间盘退变发生发展中的作用越来越受到重视。大量文献证实,

△通信作者(电子邮箱:xiabj2006@163.com)

^{*}基金项目:浙江省绍兴市科技计划项目(2015B70060); 浙江省中医药科技计划项目(2016ZB132)

退变椎间盘组织中 TNF-α 表达明显增高^[1-2],且与人类盘源性腰痛的发生密切相关^[3]。故本研究拟采用传统的纤维环针刺法结合外源性 TNF-α 椎间盘内注射的方法构建大鼠尾椎间盘退变模型,并采用行为学、放射学、组织学及分子生物学等方法评价椎间盘退变情况,以期建立一种稳定,可重复,且与人类椎间盘退变具有类似表现的动物模型。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

清洁级 SD 大鼠 96 只,12 周龄,体质量(220±20)g,所有 SD 大鼠均由浙江中医药大学实验动物中心提供(实验动物号:SYXK-浙-2008-0115),每笼 4只,喂食普通颗粒饲料,室温(20±2) $^{\circ}$ C,自然光照,保持良好通风,自由进水进食。

1.2 试剂与仪器

Von Frey 纤毛仪(美国 Stoelting),多光谱小动物活体成像仪(美国 Carestream Health),全自动组织脱水机(日本樱花),轮转式切片机(德国 Leica),显微镜及显微拍摄系统(德国 Leica),BI-2000 医学图像分析系统(成都泰盟科技有限公司),TNF-α(上海生工),Trizol 提取液(上海生工),反转录试剂盒(TAKARA,大连),定量试剂盒(TAKARA,大连),定量试剂盒(TAKARA,大连),

1.3 分组与造模

将 96 只大鼠,按随机区组设计原则,随机分为空白对照组(A 组)、对照组(B 组)和实验组(C 组)各 32 只。C 组大鼠在 X 线透视下,采用传统的纤维环针刺法结合外源性 TNF-α 椎间盘内注射的方法构建尾椎间盘退变模型,具体方法如下:所有 SD 大鼠术前禁食6 h,利用 10%水合氯醛(0.3 mL/100 g)腹腔注射麻醉。取仰卧位,在 X 线透视引导下,利用 0.6 mm 穿刺针穿刺尾椎 5/6 椎间隙(Co5/6)。当穿刺针进至椎间盘中心后,以微量注射器向椎间盘内注入 TNF-α(10 ng/μL) 25 μL,停留约 10 s 后出针。术后肌肉注射青霉素10000 U 预防感染,持续 3 d,分笼常规饲养,自由活动。B 组大鼠在椎间盘穿刺成功后注入 25 μL 生理盐水,其他干预措施同 C 组大鼠。A 组大鼠不做任何处理。

1.4 标本采集及检测

分别于造模前及造模后相应时间点每组各取 8 只大鼠测定 50%机械性撤足阈值、椎间盘相对高度、椎间盘组织学改变及聚蛋白聚糖与Ⅱ型胶原(Col2)mR-NA 表达水平。

1.4.1 50%机械性撤足阈值测定 采用经典 "Up-Down" 方法测定大鼠造模前及造模后 1 d、3 d、1 周、2 周、4 周、6 周 50%机械性撤足阈值,判定其是否产生病理性疼痛,该阈值与疼痛呈负相关^[4]。为消除心理环境因素的干扰,测试前先将大鼠置于测试装置内 1 h,

使其适应环境,等待大鼠完全安静后开始试验。采用不同强度的 von Frey hairs 分别对大鼠后足足趾施加机械性刺激,测试时保持 von Frey hairs 垂直、微弯曲,刺激时间为 6 s,期间若大鼠出现快速撤足即为阳性反应。若撤足反应为阴性,则增加 1 级刺激强度,若撤足反应为阳性,则将刺激强度减小 1 级。如此反复,以第 1 个转折点的前 1 点为起点,连续 6 次的刺激结果为最终的撤足反应模式。通过特定的程序将撤足反应模式转换为相应的撤足阈值。

1.4.2 椎间盘相对高度测量 在造模前及造模后第 2、4、6 周将大鼠麻醉后,行尾椎 X 线检查 (距离 6.59 英寸;曝光时间 19 s;电压 50 kV)。检查时将大鼠尾保持平直,检测后即时数字化成像,将影像学资料输入计算机系统,采用双盲法对其进行处理。Co5/6 椎间盘相对高度测量方法[5]:将椎间盘宽度四等分,测量中点及其两侧各位点相邻椎体及椎间盘的高度,计算椎间盘高度指数 (DHI)=椎间盘高度平均值/椎体高度平均值,以 DHI 变化率(DHI%)代表椎间盘高度的变化,即 DHI%=术后 DHI%/术前 DHI%×100%。

1.4.3 椎间盘组织学观察 在造模前及造模后第 2、4、6 周将大鼠 Co5/6 椎间盘(连同上、下部分椎体)用 10%磷酸盐缓冲液甲醛固定 72 h,14%EDTA 液脱钙 14 d,按常规脱水、透明、包埋、石蜡切片,厚约 3~4 μm, 行常规 HE 染色,光镜下观察椎间盘髓核、纤维环以及交界区的组织学形态。根据纤维环与髓核的退变程度,各自评分(0~3分)。评分标准参考文献[6]执行。其中 1 分为轻度退变,2 分为中度退变,3 分为重度退变。1.4.4 椎间盘聚蛋白聚糖及 II 型胶原 mRNA 表达水平检测 完整切取大鼠 Co5/6 椎间盘,利用液氮迅速冷冻后将其研磨成粉。利用 Trizol 提取液提取总 RNA,逆转录成 cDNA,再以合成的 cDNA 作为模板进行PCR 扩增。PCR 所需引物序列[7]见表 1。以 GAPDH 基因作为内参照,测量聚蛋白聚糖及 II 型胶原 mRNA 的

表 1 RT-PCR 引物序列

表达。上述指标均重复测量2次,取其平均值。

项目		引物序列
聚蛋白聚糖	正向	5-TCCGCTGGTCTGATGGACAC-3
(Aggrecan)	反向	5-CCAGATCATCACTACGCAGTCCTC-3
Ⅱ型胶原(Col2)	正向	5-TCCTAAGGGTGCCAATGGTGA-3
	反向	5-GGACCAACTTTGCCTTGAGGAC-3

1.5 统计学处理

应用 SPSS 13.0 统计软件。多组间的差异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 动物一般情况

本试验中所有 SD 大鼠均存活, 无意外死亡等情况发生。所有 SD 大鼠造模前均行 X 线检查,以排除先天性尾椎畸形及椎间隙狭窄等情况存在。

2.2 各组大鼠造模前后各时间点 50%机械性撤足阈值测定结果比较

见表 2。造模前各组大鼠 50%机械性撤足阈值比较无统计学意义 (P>0.05)。造模后各相应时间点,A组大鼠 50%机械性撤足阈值,与基础阈值比较,均无明显改变(P>0.05)。B组大鼠 50%机械性撤足阈值在造模后第 1 天下降,造模后第 3 天有所回升,7 d后维持在稳定水平至造模后 6 周,与 A组大鼠同时间点阈值相比,差异有统计学意义(P<0.05)。C组大鼠 50%机械性撤足阈值从造模后第 1 天开始下降,至第 7 天降至最低,并保持在低水平至造模后 6 周,与 A组及B组大鼠同时间点阈值相比,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 2 各组大鼠造模前后各时间点 50%机械性撤足阈值比较 (x±s)

				(. /			
和 則 生物品 1 1				造植	 其后			
组 别 n 造模前	担保削10	1 d	3 d	1周	2周	4周	6周	
A组	8	22.32±8.39	23.12±7.43	21.56±8.22	22.54±7.25	23.02±9.34	22.35±8.72	23.48±9.38
B组	8	24.67±9.79	8.34±2.37*∆	9.16±3.03*∆	14.34±3.13*∆	15.76±2.74* [∆]	14.66±3.13*∆	14.17±3.55*∆
C组	8	23.02±8.62	5.32±1.11 ^{₩Δ}	4.33±1.45*#∆	$2.04\pm0.75^{*\#}$	3.02±0.72*#∆	$2.36\pm0.64^{*\#}$	2.53±0.88*#∆

与 A 组比较, *P<0.05; 与 B 组比较, *P<0.05; 与造模前 1 d 比较, *P<0.05。下同。

2.3 各组大鼠造模前后各时间点 Co5/6 椎间盘 DHI% 测量结果比较

见表 3。造模前各组大鼠 DHI 比较无统计学意义 (P>0.05)。造模后各相应时间点,A 组大鼠 DHI%,与造模前比较,均无明显改变(P>0.05)。B 组大鼠 DHI% 在造模后逐渐下降,与 A 组大鼠同时间点 DHI%相比,差异有统计学意义(P<0.05)。C 组大鼠 DHI%在造模后明显下降,与 A 组及 B 组大鼠同时间点 DHI%相比,差异有统计学意义(P<0.05)。

表 3 各组大鼠造模前后各时间点 Co5/6 椎间盘 DHI%比较 $(\%,\bar{x}\pm s)$

4日 日1		选措前 1 J		造模后	
组 加	п	造模前 1 d	2周	4周	6周
A 组	8	100	100	100	100
B组	8	100	$80.76{\pm}10.32^{*{\vartriangle}}$	70.66±13.16*△	$70.17 \pm 14.22^{* \triangle}$
C组	8	100	$60.35 \pm 10.72^{*\# \triangle}$	52.33±9.23*#△	50.19±10.29*#△

2.4 各组大鼠造模前后各时间点 Co5/6 椎间盘组织 学观察比较

见表 4。A 组大鼠在造模后第 2、4、6 周 Co5/6 椎间

盘组织形态学无明显异常改变,纤维环胶原纤维排列有序,髓核与纤维环界限清晰,髓核组织中间可见较多的脊索细胞和类软骨细胞,分布均匀。B组大鼠在造模后2周,Co5/6椎间盘组织HE染色呈大致正常椎间盘组织学表现。造模后4周,开始出现纤维环板层状结构被破坏,髓核呈皱缩状,髓核细胞数量减少,但髓核内仍可见细胞结构和规律的细胞。C组大鼠在造模后2周即开始出现纤维环排列紊乱、裂隙及断裂,纤维环与髓核交界区变窄,髓核组织被破坏,其中部分髓核组织被成纤维结缔组织取代。

表 4 各组大鼠造模前后各时间点 Co5/6 椎间盘 HE 染色 评分比较(分, x±s)

40 Ed		造模前 1 d		造模后	
组 刑	п	坦铁則 1 0	2周	4周	6周
A组	8	0	0	0	0
B组	8	0	$1.00{\pm}0.71^{*\vartriangle}$	$2.40{\pm}0.89^{*\vartriangle}$	$3.00{\pm}1.22^{*\vartriangle}$
C组	8	0	3.24±0.83*#△	3.84±0.84*#△	4.80±1.30*#△

2.5 各组大鼠造模前后各时间点 Co5/6 蛋白聚糖及 Ⅱ型胶原 mRNA 表达水平检测结果比较

见表 5。造模前各组大鼠 Co5/6 椎间盘蛋白聚糖及 II 型胶原 mRNA 比较差异无统计学意义(P>0.05)。造模后第 2、4、6 周,B 组与 C 组大鼠蛋白聚糖及 II 型胶原 mRNA,与造模前比较,均有明显下降(P<0.05),其中 C 组大鼠蛋白聚糖及 II 型胶原 mRNA 下降更明显,与 B 组大鼠同时间点相比,差异有显著统计学意义(P<0.05)。

表 5 各组大鼠 Co5/6 椎间盘蛋白聚糖及Ⅱ型胶原 mRNA 表达比较(x±x)

组 别	造模前 1 d	造模后				
组 加	担保刊 1 0	2 周	4周	6周		
A组	1.10±0.20	1.13±0.28	1.22±0.25	1.18±0.23		
(n=8)	1.05 ± 0.08	1.10±0.10	1.11±0.09	1.07±0.11		
B组	1.21±0.24	$0.70{\pm}0.07^{*{\vartriangle}}$	$0.74{\pm}0.05^{*\vartriangle}$	$0.62{\pm}0.03^{*\vartriangle}$		
(n=8)	1.08±0.07	$0.74{\pm}0.06^{*\vartriangle}$	$0.63{\pm}0.07^{*\vartriangle}$	$0.61 {\pm} 0.02^{* \triangle}$		
C组	1.02±0.21	$0.54 \pm 0.02^{*\# \triangle}$	$0.50{\pm}0.04^{*\#\triangle}$	$0.52 \pm 0.03^{*\# \triangle}$		
(n=8)	1.11±0.11	$0.48{\pm}0.05^{*\#\triangle}$	$0.40 \pm 0.06^{*\# \triangle}$	0.42±0.02*#△		

3 讨论

3.1 椎间盘退变模型构建方法

建立的椎间盘退变动物模型要求与人类的椎间盘退变具有相似性和可比性,应能再现椎间盘退变的客观规律,可重复,且所选动物的解剖结构与生理特点尽可能与人类接近,同时,应考虑经济因素和操作可行性^[8]。目前利用大鼠建模较多,价格相对低廉、饲养方

便,虽然其椎间盘较小,但解剖结构及生化成份与人类椎间盘相近^[9]。在本实验中,作者采用 SD 大鼠来构建椎间盘退变模型。

纤维环损伤法是目前最常采用的椎间盘退变造模方法,其中以针刺纤维环造模法应用较广泛 $^{[10]}$ 。目前, TNF- α 表达增高是椎间盘退变及下腰痛的重要病理生理学特征 $^{[11-12]}$ 。

本研究采用在 X 线透视下纤维环穿刺联合外源性 TNF-α 椎间盘内注射的方法来建立大鼠尾椎间盘 退变模型。该法建立的椎间盘退变模型最大的特点是使用存在于退变椎间盘内的细胞因子 TNF-α,能够更好的模拟椎间盘退变的病理生理过程,与单纯纤维环穿刺法相比更接近椎间盘退变的客观规律。

3.2 模型退变的效果评估

- 3.2.1 疼痛行为学 与椎间盘正常生理性衰老不同,病理性椎间盘退变的重要特征是可诱发疼痛,故对椎间盘退变模型进行疼痛评估,显得非常重要。在本研究中,笔者发现造模大鼠 50%机械性撤足阈值从造模后第1天开始下降,至第7天降至最低,并保持在低水平至造模后6周,与A组及B组大鼠同时间点阈值相比,差异有统计学意义。由此,我们认为模型大鼠疼痛阈值降低,与临床椎间盘退变诱发疼痛现象类似,故该模型有助于研究和评估新药物或治疗技术缓解盘源性疼痛的疗效。
- 3.2.2 影像学指标 椎间盘组织在 X 线上虽然无法直接显示,但仍可通过间接观察椎间隙高度及椎缘骨质改变来推测椎间盘的变化,以判断椎间盘退变的严重程度^[13]。既往研究已证明在 X 线片上测量到的椎间隙高度改变与椎间盘的组织病理学、免疫组织化学检测结果有较高的相关性^[14]。在本研究中,笔者观察到大鼠椎间隙在造模后明显下降(P<0.05),提示造模后椎间盘出现明显退变。与单纯穿刺法相比,C 组大鼠椎间隙高度丢失更早、更快及更严重,提示 X 线透视下纤维环穿刺结合 TNF-α 椎间盘内注射是一种可行的建立大鼠尾椎间盘退变模型的方法,其所诱发的椎间盘退变过程出现更早,进展更快,程度更重。
- 3.2.3 组织形态学 通过 HE 染色和其他不同的特殊 染色对椎间盘组织进行评价分析是目前评估椎间盘退 变最准确的方法。当椎间盘发生退变时,纤维环,髓核及软骨终板均会出现相应的病理改变[15]。在本研究中,大鼠在造模后 2 周即开始出现纤维环排列紊乱、裂隙及断裂,纤维环与髓核交界区变窄,髓核组织被破坏,其中部分髓核组织被成纤维结缔组织取代,提示椎间盘退变模型建立成功。此外,我们研究亦发现,与单纯穿刺法相比,联合应用 TNF-α 椎间盘内注射可更快诱导椎间盘出现退变。
- 3.2.4 分子生物学 研究表明,椎间盘退变是由细胞

外基质的合成代谢与分解代谢的动态平衡被打破造成的,其中分解代谢因素更重要[16]。聚蛋白聚糖是椎间盘中蛋白多糖的主要类型。聚蛋白聚糖的降解,被认为是软骨退变早期的重要指标。聚蛋白聚糖降解可致后续的Ⅱ型胶原纤维降解,后者在稳定椎间盘自身结构及对抗外界压力负荷上具有重要的作用[17]。本研究发现,造模大鼠聚蛋白聚糖及Ⅱ型胶原 mRNA 明显下降,与对照组大鼠同时间点相比,差异有显著统计学意义,这些改变与人类椎间盘退变的病理过程与生化改变规律类似。

参考文献

- [1] Chen S, Huang Y, Zhou ZJ, et al. Up –regulation of tumor necrosis factor–α and ADAMTS–5 but not ADAMTS–4 in human intervertebral cartilage endplate with modic changes [J]. Spine(Phila Pa 1976), 2014, 39(14); E817–825.
- [2] You C, Zhu K, Liu X, et al. Tumor necrosis factor-alphadependent infiltration of macrophages into the dorsal root ganglion in a rat disc herniation model [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2013, 38(23): 2003-2007.
- [3] 姜世峰,申才良. 腰椎 Modic 改变中炎性细胞因子的效应[J]. 中国组织工程研究,2012,16(17):3213-3217.
- [4] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. J Neurosci Methods, 1994, 53(1):55-63.
- [5] Keorochana G, Johnson JS, Taghavi CE, et al. The effect of needle size inducing degeneration in the rat caudal disc; evaluation using radiograph, magnetic resonance imaging, histology, and immunohistochemistry [J]. Spine J, 2010, 10 (11):1014-1023.
- [6] Sobajima S, Kompel JF, Kim JS, et al. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by MRI, X-ray, and histology [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(1):15–24.
- [7] Liang QQ, Cui XJ, Xi ZJ, et al. Prolonged upright posture induces degenerative changes in intervertebral discs of rat cervical spine[J]. Spine, 2011, 36(1): E14–E19.
- [8] Masuda K. Biological repair of the degenerated intervertebral disc by the injection of growth factors[J]. Eur Spine J, 2008, 17(Suppl 4):441-451.
- [9] Rufai A, Ralphs JR, Benjamin M. The development of fibrocartilage in the rat intervertebral disc[J]. Anat Embryol, 1995, 192(1):53–62.
- [10] Li D, Yang H, Huang Y, et al. Lumbar intervertebral disc puncture under C-arm fluoroscopy: a new rat model of lumbar intervertebral disc degeneration [J]. Exp Anim, 2014, 63(2): 227-234.
- [11] 廖家新,王宸,吴小涛,等. 退变腰椎终板 MRI 表现与其 $TNF-\alpha$ 的表达及临床疗效的相关性研究[J]. 现代医学, 2008,36(3);201-203.
- [12] Weiler C, Nerlich AG, Bachmeier BE, et al. Expression and distribution of tumor necrosis factor alpha in human lumbar

- intervertebral discs: a study in surgical specimen and autopsy controls [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2005, 30(1):44–53.
- [13] Brayda-Bruno M, Tibiletti M, Ito K, et al. Advances in the diagnosis of degenerated lumbar discs and their possible clinical application [J]. Eur Spine J, 2014(3):S315-323.
- [14] Issy AC, Castania V, Castania M, et al. Experimental model of intervertebral disc degeneration by needle puncture in Wistar rats[J]. Braz J Med Biol Res, 2013, 46(3):235-244.
- [15] Daly C, Ghosh P, Jenkin G, et al. A review of animal models of intervertebral disc degeneration: pathophysiology, regenera-

- tion, and translation to the clinic [J]. Biomed Res Int, 2016, (2016):5952165.
- [16] Wang F, Jiang JM, Deng CH, et al. Expression of Fas receptor and apoptosis in vertebral endplates with degenerative disc diseases categorized as Modic type I or II [J]. Injury, 2011, 42(8):790-795.
- [17] Nagase H, Kashiwagi M. Aggrecanases and cartilage matrix degradation[J]. Arthritis Res Ther, 2003, 5(2):94–103.

(收稿日期 2017-03-29)

(上接第1162页)

生成,加重肾性贫血。慢性肾脏病患者致死的首要并发症是心血管意外。多数蛋白结合型尿毒症毒素同时具有心血管毒性,其中便包括硫酸吲哚酚^[9]。其诱使全身氧化应激反应是机体动脉硬化的中心环节^[10]。严重影响慢性肾脏病患者的远期预后。泄浊类中药因具有导泻、吸附^[11]、活血、排毒等功效而被经常用于慢性肾脏病的中医临床治疗中。大黄作为其中应用最为广泛的一味中药,除具上述作用外,更因其富含多糖等数种益肾成分^[12],成为治疗慢性肾脏病的要药及研究热点。

然而, 中医药改善肾脏功能的机制长久以来缺乏 系统深入的研究, 多从治疗经验以及药物性味推导而 来。实验结果显示泄浊排毒方在降低慢性肾脏病大鼠 血清肌酐水平方面与腹膜透析无明显差异, 但对于降 低硫酸吲哚酚的作用却优于腹膜透析, 提示对于蛋白 结合类毒素的有效清除可能是泄浊排毒方延缓肾损害 的原因。可能与以下机制相关:1)大黄可改善消化道微 循环,增加局部血流灌注,提高血浆渗透压,降低毛细 血管通透性,降低肠道缺血性损伤的发生率。2)抗自由 基,防止多脏器功能衰竭。3)大剂量大黄作用于胃肠黏 膜引起强烈的人工炎症,导致肠膜黏上皮细胞大量增 生,绒毛融合,大量炎细胞浸润,肠腔内黏液的分泌功 能增强, 在胃肠黏膜表面形成保护膜促进肠黏膜杯状 细胞的增生[13]。4)大黄能够抑制大肠杆菌等肠道条件 致病菌和肠球菌等有害菌,显著降低体内内毒素水平。 大黄作为清热泻下的代表药物,可刺激肠蠕动,增强胃 肠道运动功能[14]。

实验以腹膜透析作为对照组。腹膜透析是终末期肾脏病患者肾替代治疗常用治疗手段,具有易于操作,对血流动力学影响较小的优势,对蛋白结合类毒素具有一定的清除效果,毒素代谢的方式是可能原因[15]。

泄浊排毒方可以降低慢性肾脏病大鼠尿毒症毒素 水平,尤其在硫酸吲哚酚的清除方面具有一定优势,也 为中药清除蛋白结合型毒素提供了新的思路。

参考文献

[1] 赖玮婧,刘芳,付平.慢性肾脏病评估及管理临床实践指南

- 解读——从 K/DOQI 到 KDIGO[J]. 中国实用内科杂志, 2013,33(6):448-450.
- [2] Zaerie M, De Vriese AS, Hekking LH, et al. Immuno -Pa tholoical changes in a uraemic rat model for peritoneal dialys IS[J]. Ne Phrol Dial Trans Plant, 2005, 20(7):1350-1361.
- [3] 郭小云,夏天. VEGF 在腹膜透析模型大鼠中的表达及意义[J].河北北方学院学报:医学版,2010,27(4):9-11.
- [4] 郑平东,朱燕俐,丁名城,等. 用腺嘌呤制作慢性肾功能衰竭动物模型[J]. 中华肾脏病杂志,1989,5(6):342-344.
- [5] 苏健,殷立平,张鑫,等.大黄酸对慢性移植肾肾病大鼠肾组织抗纤维化因子表达的影响[J].中国临床药理学与治疗学,2011,16(10):1114-1120.
- [6] 张丽萍,尚春娥. 尿毒清颗粒治疗慢性肾衰竭疗效观察[J]. 中国中医急症,2006,15(3):250-257.
- [7] 何东元,王笑云,王宁宁,等. 大黄酸抑制肾成纤维细胞激活的试验研究[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(2);95-108.
- [8] Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidneyfibrosis by activating intrarenal rennin -angiotensin -aldosteronesystem associated ePithelial -to -mesenchymal transition [J]. Plo Sone, 2012, 7(3):e34026
- [9] Jourde-Chiche N, Dou L, Cerini C. Protein-bound toxins-up-date 2009[J]. Seminars in Dialysis, 2009, 22(4):334.
- [10] Shimizu H, Hirose Y, Goto S, et al. Indoxyl sulfate en-hances angiotensin II signaling through uPregulation of epidermal-growth factor receptor expression in vascular smooth musclecells[J]. Life sciences, 2012, 91(5-6):172.
- [11] 彭涛,胡昭. 中药灌肠在慢性肾衰竭中的治疗作用[J]. 江 西医药,2005,40(3);130-131.
- [12] 林茵绿,杜顺福,蔡元坤.大黄对重症急性胰腺炎大鼠肠道 屏障功能保护的实验研究[J].河北中医,2002,24(11): 875-878.
- [13] 王娴. 中药灌肠治疗慢性肾功能衰竭的研究进展[J]. 护理研究,2008,22(3):587-589.
- [14] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2009: 38-40.
- [15] Pham NM, Recht NS, Hostetter TH, et al. Removal of theprotein-bound solutes indican and P cresol sulfate by Peritonealdialysis [J]. Clinical Journal of the American Society of NePhrology, 2008, 3(1);85.

(收稿日期 2017-04-19)

·研究报告·

白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤保护作用的研究*

史晴晴 1 杜 欢 2 于红梅 1 黄 宁 1 郭洋洋 1 (1.河北省廊坊市第四人民医院,河北 廊坊 065700; 2. 河南省三门峡市中心医院,河南 三 门峡 472000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1172-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.012

【摘要】 目的 观察白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤的保护作用并初探其机制。方法 采用四血管夹闭 20 min 的方法制备大鼠全脑缺血再灌注模型,白芍总苷(50、100、200 mg/kg)术前 30 min 灌胃给药。再灌注 6 h 后,记录各组大鼠翻正反射恢复时间和脑电恢复时间,检测脑组织含水量,HE 染色法观察大脑海马 CA1 区神经元形态结构变化,TUNEL 法观察海马 CA1 区神经元凋亡状况;测定海马组织中炎症细胞因子含量,抗氧化酶活性和丙二醛(MDA)含量。结果 中、高剂量白芍总苷能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠翻正反射和脑电恢复时间并降低脑组织含水量(P<0.05 或 P<0.01),明显改善海马 CA1 区神经元病理性改变和凋亡状况,显著降低凋亡指数(P<0.01),显著降低炎症细胞因子(IL-1β、IL-6、 $TNF-\alpha$)含量(P<0.05 或 P<0.01),显著改善抗氧化酶(SOD、CAT、GSH-Px)活性并降低 MDA 含量(P<0.05 或 P<0.01)。结论 白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用,可能与其保护海马 CA1 区神经元、抑制氧化应激和炎症反应有关。

【关键词】 白芍总苷 全脑缺血再灌注 细胞凋亡 炎症 氧化应激

Protective Effect of Total Glucosides of Paeony on Global Cerebral Ischemia—reperfusion Injury SHI Qingqing, DU Huan, YU Hongmei, et al. The Fourth People 's Hospital of Langfang, Hebei, Langfang 065700, China.

[Abstract] Objective: To study the protective effect of total glucosides of paeony on cerebral ischemia reperfusion injury in rats and explore its mechanism. Methods: A rat model of global cerebral ischemia reperfusion was prepared by clamping four vessels with 20 min. Total glucosides of paeony (50,100,200 mg/kg) were administered by intragastric administration 30 min before operation. Six hours after of reperfusion, the recovery time of righting reflex and the recovery time of EEG were recorded, and the water content of brain tissue was measured. HE staining method was used to observe the morphological changes of neurons in CA1 region of hippocampus. The apoptosis of hippocampal CA1 neurons was observed by TUNEL, and the content of inflammatory cytokines, the activity of antioxidant enzymes and the content of malondialdehyde (MDA) in hippocampus were measured. Results: 100,200 mg/kg total glucosides of paeony can significantly reduce the righting reflex and the recovery time of brain electricity and reduce the water content of brain tissue in rats with global cerebral ischemia and reperfusion (P<0.05 or P<0.01); it could obviously improve the pathological changes and apoptosis of neurons in CA1 region of hippocampus, and significantly reduce the apoptotic index (AI)(P<0.01); it significantly reduced the levels of inflammatory cytokines (IL-1β, IL-6, TNF-α) (P<0.05 or P<0.01); it significantly improved antioxidant enzymes (SOD, CAT, GSH-Px) activity and decreased MDA content (P < 0.05 or P < 0.01). Conclusion: Total glucosides of paeony have a protective effect on global cerebral ischemia reperfusion injury, which may be related to the protection of neurons in the hippocampal CA1 region and the inhibition of oxidative stress and inflammatory response. [Key words] The total glucosides of paeony; Global cerebral ischemic-reperfusion; Apoptosis; Inflammation; Oxidative stress

局灶性脑缺血和全脑缺血是缺血性脑血管病的两

种类型,前者多由脑血管栓塞所致,而全脑缺血多与心脏骤停、休克、窒息、外科手术所致低压低氧等有关[1-2]。 及时恢复血流供应是挽救脑缺血患者的关键,紧急药物溶栓和介入手术是临床上的常用技术手段,但血液

*基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划项目(2016013151) \triangle 通信作者(电子邮箱:lfsysqq@163.com)

灌流恢复后往往出现脑缺血损伤进一步加重的现象,即脑缺血再灌注损伤,病理生理学研究发现炎症反应和氧化应激损伤是导致神经元继发性死亡的主要原因[3-4],因此以抑制炎症反应和氧化应激损伤为切入点,研发有效抑制再灌注损伤的新型药物或许是改善脑缺血疾病治疗效果的有效途径。白芍总苷为传统中药白芍的主要活性成分之一,具有抑制自身免疫、抗炎、抗氧化等多种活性[5],但白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤是否具有保护作用的研究报道尚不多见。本实验拟通过制备全脑缺血再灌注大鼠模型并给予白芍总苷进行干预治疗,研究白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤的影响并初步探讨其作用机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

健康清洁级 SD 大鼠 (雌雄不限)100 只, 体质量 200~240 g, 由河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号; SCXK(冀)2013-1-003。

1.2 试药与仪器

白芍总苷胶囊(宁波立华制药有限公司)。TUNEL 试剂盒 (北京博奥森生物技术有限公司);白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)试剂盒(美国 CST 公司);超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、丙二醛(MDA)试剂盒(安徽欣乐生物技术有限公司)。

1.3 分组与给药

将大鼠随机分为假手术组、模型对照组和白芍总苷低、中、高剂量(50、100、200 mg/kg)组,每组 20 只。术前 30 min,白芍总苷各剂量组分别灌胃给药,假手术组和模型对照组大鼠均给予等体积 0.9%氯化钠注射液。精确称量适量白芍总苷加入适量 0.9%氯化钠注射液制备浓度为 40 mg/mL 的白芍总苷溶液,并依次稀释制备浓度为 20 mg/mL、10 mg/mL 的白芍总苷溶液;各组给药剂量为 5 mL/kg。

1.4 模型制备

腹腔注射 10%水合氯醛(3.0 mL/kg)麻醉后,参照 Pulsinelli WA 等^[6]报道的四动脉夹闭的方法制备全脑缺血大鼠模型,以脑电图波幅下降到原来的 1/4 以下,翻正反射消失,瞳孔颜色变得灰白为全脑缺血成功标志,缺血 20 min 后恢复血流灌注;假手术组行手术通路,但不做夹闭血管处理。

1.5 标本采集与检测

1.5.1 记录翻正反射和脑电恢复时间 观察并记录翻正反射恢复时间;通过生物机能实验系统 (BL-420E型,成都泰盟科技有限公司)监测脑电振幅,达到正常振幅的 75%即可认定为脑电恢复,记录所需的时间。

1.5.2 脑含水量的测定 每组随机取6只大鼠,麻醉

后断头取脑,去除小脑和低位脑干后称大脑组织质量,即湿质量(W);110℃恒温烘烤48h后称重为干质量(D);脑含水量(%)=「(W-D)/W]×100%。

1.5.3 大脑海马 CA1 区神经元形态及凋亡状况的观察 每组随机取 6 只大鼠,参照 1.5.2 的方法取大脑组织,于 4%多聚甲醛溶液中固定 72 h,然后行石蜡包埋、切片、展片和脱蜡水化处理,行常规 HE 染色后通过倒置光学显微镜观察大脑海马 CA1 区神经元形态;行 TUNEL 染色观察海马 CA1 区神经元凋亡状况,每张图片随机选取互不重叠的 5 个视野并分别计数细胞总数和凋亡细胞数,然后计算凋亡指数(AI),AI(%)=(凋亡细胞数/细胞总数)×100%。

1.5.4 炎症细胞因子含量、抗氧化酶活性和 MDA 含量的测定 每组取剩余的 8 只大鼠,参照 1.5.2 的方法取大脑并剥取海马组织,加入适量冷裂解液行研磨匀浆,离心(3000 r/min,10 min)取上清液,按 ELISA 试剂盒步骤处理后通过酶标仪测定海马组织匀浆液中炎症细胞因子(IL-1β、TNF-α、IL-6)含量;分别按照试剂盒方法步骤处理后通过紫外-可见分光光度计测定SOD、CAT、GSH-Px 活性和 MDA 含量。

1.6 统计学处理

应用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间两两比较采用 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 各组大鼠翻正反射和脑电恢复时间的影响

见表 1。模型对照组大鼠翻正反射和脑电均基本恢复需 35 min;经中高剂量白芍总苷干预治疗能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠翻正反射和脑电恢复时间,差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。模型对照组含水量较假手术组显著升高(P<0.01);经中、高剂量白芍总苷干预治疗能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠脑组织含水量(P<0.05 或 P<0.01)。

表 1 各组大鼠翻正反射和脑电恢复时间、脑含水量结果比较 (x±s)

		()		
组 别	n	翻正反射恢复时间(min)	脑电恢复时间(min)	脑含水量(%)
假手术组	20	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	76.81±0.48
模型对照组	20	27.13±7.58**	25.11±7.28**	79.87±0.81**
白芍总苷低剂量组	20	25.27±8.18	22.34±7.49	79.09±1.13
白芍总苷中剂量组	20	21.93±7.52 [△]	18.02±6.57 ^{△△}	78.64±0.79 [△]
白芍总苷高剂量组	20	18.64±5.93 ^{△△}	15.67±5.28 ^{△△}	78.02±0.41 ^{△△}

与假手术组比较, **P<0.01; 与模型对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05, $^{\triangle\triangle}P$ <0.01。下同。

2.2 各组大鼠大脑海马 CA1 区神经元形态的影响

见图 1。假手术组海马 CA1 区神经元未见异常: 层次清晰(3~5 层),排列整齐,形态完整,胞质染色均 匀,核膜、核仁清晰。模型对照组海马 CA1 区神经元形态结构呈现明显异常:层次紊乱,神经元数量减少、排列稀疏、间隙增大,胞体肿胀变形,部分神经元胞核固缩或溶解,核仁消失等。与模型对照组比较,白芍总苷各剂量干预治疗组海马 CA1 区神经元病变呈不同程度减轻,该药理学作用呈现一定的剂量依赖性,以白芍总苷高剂量组效果最为显著。

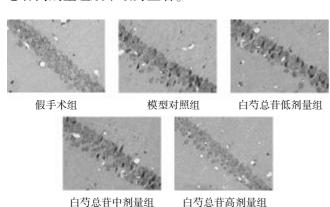


图 1 各组大鼠大脑海马 CA1 区神经元形态(HE 染色,400 倍)

2.3 各组大鼠大脑海马 CA1 区神经元凋亡的影响

见图 2。假手术组大鼠大脑海马 CA1 区仅见少量 凋亡细胞(TUNEL 染色阳性着色:细胞核黄褐色);模型对照组海马 CA1 区神经元凋亡细胞数较假手术组明显增多;与模型对照组比较,白芍总苷各剂量干预组海马 CA1 区凋亡细胞数呈不同程度减少,以白芍总苷高剂量组最为显著。计算并比较各组大鼠大脑海马CA1 区神经元凋亡指数(AI):假手术组 AI 为(2.7±1.1)%,模型对照组 AI 为(64.9±8.6)%,白芍总苷低、中、高剂量组 AI 分别为(59.3±10.4)%、(41.1±6.8)%、(15.6±3.5)%;模型对照组 AI 较假手术组显著升高(P<0.01),经中高剂量白芍总苷干预治疗能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠海马 CA1 区神经元 AI(P<0.01)。

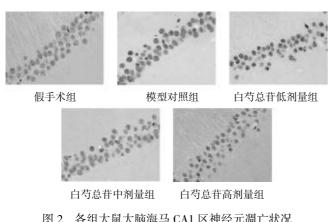


图 2 各组大鼠大脑海马 CA1 区神经元凋亡状况 (TUNEL 染色, 400 倍)

2.4 各组大鼠脑组织炎症细胞因子含量的影响 见表 2。模型对照组炎症细胞因子(TNF-α、IL-1β、IL-6)

含量显著升高(P<0.01);经中高剂量白芍总苷干预治疗能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠炎症细胞因子含量(P<0.05或 P<0.01)。

表 2 各组大鼠脑组织炎症细胞因子含量比较(nmol/L,x±s)

组 别	n	IL-1β	IL-6	TNF-α
假手术组	8	512.78±36.69	101.48±14.17	24.83±4.94
模型对照组	8	928.13±94.03**	216.27±25.69**	56.18±7.09**
白芍总苷低剂量组	8	873.47±91.72	192.79±28.64	50.63±6.41
白芍总苷中剂量组	8	716.38±70.76 [△]	171.36±23.47 [△]	$44.08{\pm}6.68^{\vartriangle}$
白芍总苷高剂量组	8	684.18±69.22 ^{△△}	135.17±17.80 ^{△△}	37.47±5.88 ^{△△}

2.5 各组大鼠脑组织抗氧化酶活性和 MDA 含量的影响 见表 3。模型对照组抗氧化酶活性较假手术组显 著降低且 MDA 含量显著升高(P<0.01);经中高剂量 白芍总苷干预治疗能够显著提高抗氧化酶(SOD、CAT、GSH-Px)活性并明显降低 MDA 含量(P<0.05 或 P<0.01)。

表 3 各组大鼠脑组织抗氧化酶活性和 MDA 含量比较(x±s)

组 别	n	SOD(U/mg)	CAT(U/mg)	GSH-Px(U/mg)	$\text{MDA}(\mu\text{mol/g})$
假手术组	8	173.27±8.86	5.10±1.42	20.41±4.08	16.76±3.49
模型对照组	8	139.15±8.22**	2.71±1.04**	9.79±2.73**	30.73±4.28**
白芍总苷低剂量组	8	144.02±8.60	3.04±1.17	11.28±3.47	26.41±4.08
白芍总苷中剂量组	8	148.57±9.02 [△]	3.54±1.54 [△]	12.58±3.21 [△]	19.77±3.86 [△]
白芍总苷高剂量组	8	156.68±9.32△△	4.01±1.68 ^{△△}	15.11±3.96 ^{△△}	17.46±3.17 ^{△△}

3 讨论

芍药分为赤芍和白芍, 均来源于毛茛科芍药属植 物的干燥根[7-8],二者功能主治与临床应用具有一定的 差异[9]。但既往王飞等[10]和徐红梅等[11]研究发现,赤芍 和白芍均能通过提高体内一氧化氮(NO)并降低内皮 素(ET)含量而对血瘀大鼠血液流变学异常具有良好 的改善作用,杨煜等[12]发现白芍总苷缩短大鼠体外血 栓长度, 改善血瘀大鼠血液黏度的药理学作用与赤芍 总苷类似, 并且白芍对血小板聚集功能的作用优于赤 芍[13]。白芍总苷为白芍的主要活性成分,具有多种生 物学活性, 但白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤是否具 有保护作用及其可能的作用机制尚未见文献报道。本 实验参照的 Pulsinelli WA 等[6]报道的四动脉夹闭法是 目前国际公认的全脑缺血动物模型制备方法之一[14], 该方法制备的动物模型病理与人脑急性缺血性病变接 近,且重复性强、成功率高。脑组织是对缺血缺氧最为 敏感的器官,阻断血流后几分钟即可出现无氧酵解而 大量生成乳酸,导致酸中毒,其中海马是对脑缺血最敏 感的区域之一,而海马 CAI 区的锥体细胞层最为敏

(下转第1185页)

·研究报告·

黄芪保心汤对心肌缺血大鼠的血流动力学和 凋亡作用的研究*

潘勇军 ¹ 方邦江 ² 俞志刚 ² 王佑华 ² 曹 敏 ² (1.鄂东医疗集团市中医医院 ,湖北 黄石 435000; 2.上海中医药大学附属龙华医院 ,上海 200000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1175-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.013

【摘要】 目的 观察黄芪保心汤对冠状动脉结扎大鼠的血流动力学、凋亡及 Bax、Bcl-2, Caspase-3 蛋白表达的影响。方法 雄性 SD 大鼠 48 只,随机分为空白组、假手术组、模型组、黄芪保心汤组,除空白组、假手术组外,结扎冠状动脉造成大鼠心肌缺血损伤模型,假手术组只开胸不结扎,各组予相应药物干预 4 周后,观察黄芪保心汤对冠状动脉结扎大鼠心肌缺血血流动力学、左室质量指数、心肌细胞凋亡以及 Bax、Bcl-2, Caspase-3 蛋白表达。结果 黄芪保心汤能改善心肌缺血大鼠血流动力学、减少凋亡、降低 Bax、Caspase-3 水平,升高Bcl-2 水平,具有显著差异(P<0.05 或 P<0.01)。结论 黄芪保心汤具有良好的抗心肌缺血作用,其作用机理与减轻心肌细胞凋亡,降低 Bax、Caspase-3 表达,升高 Bcl-2 表达相关。

【关键词】 黄芪保心汤 血流动力学 凋亡

Effect of Astragalus Heart-Protecting Decoction (AHPD) on Hemodynamic and Apoptosis in Myocardial Ischemia Rats PAN Yongjun, FANG Bangjiang, YU Zhigang, et al. Chinese Medicine Hospital of Hubei Medical Group, Hubei, Huangshi 435000, China.

[Abstract] Objective: To investigate the effect of AHPD on hemodynamic, apoptosis and expression of Bcl-2, Bax and Caspase-3 in myocardial ischemia induced by ligation of coronary artery (LCA). Methods: 48 male SD rats were randomly divided into four groups: the blank group, the sham operation group, the model group and AHPD group. Except the blank group and the sham operation group, myocardial ischemia injury model was induced by ligation of coronary artery in rats. In the sham operation group, only thoracotomy was not performed. The effects of AHPD on myocardial ischemia, hemodynamics, left ventricular mass index, myocardial cell apoptosis, and expression of Bax, Bcl-2 and Caspase-3 proteins in coronary artery ligated rats were observed 4 weeks after corresponding drug intervention. Results: AHPD could improve the hemodynamics, reduce apoptosis, decrease the levels of Bax and Caspase-3, and increase the level of Bcl-2 in rats with myocardial ischemia, which had significant difference (P < 0.05, or P<0.01). Conclusion: AHPD has a good effect on anti-myocardial-ischemia, and its mechanism is related to the reduce of myocardial apoptosis and the expression of BAX and Caspase-3, and the increase of the expression of Bcl-2.

[Key words] A stragalus Heart-Protecting Decoction; Hemodynamic; Apoptosis

冠状动脉粥样硬化性心脏病是由于冠状动脉血管 发生病变而引起血管腔狭窄或者阻塞,造成心肌缺血、 缺氧或坏死而导致的心脏病,是危害人们健康的常见 疾病,而心肌缺血是其常见类型。尽管现代医学在改 善血供、缓解心绞痛方面取得了长足的进展,但如何预 防心肌缺血的发生、发展,仍缺乏有效对策,中医中药 在防治心绞痛方面有一定优势。本课题组在辨证论治 的基础上,运用黄芪保心汤干预心绞痛,取得良好的效果^[1-2]。本实验在前期研究基础上,进一步探讨黄芪保心汤对心肌缺血大鼠血流动力学以及凋亡的影响。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 雄性大鼠 48 只,SPF 级,体质量(230±20) g,动物许可证号:SCXY(京)2012–001。由上海中医药大学附属龙华医院实验动物中心提供,饲养环境:室温22~24 $^{\circ}$ 0,相对湿度 50%~60%,12 h/12 h 明暗,自由进

*基金项目:上海中医药大学中西医结合高原学科面上项目 △通信作者(电子邮箱:28679028@qq.com) 水和进食,6只/笼饲养。

1.2 试药与仪器

黄芪保心汤(黄芪 30 g, 丹参 15 g, 蒲黄 12 g, 水蛭 12 g, 白芥子 15 g等药物。药材煎煮后,制得含生药含量相当于 1.5 g/mL 的药液备用)、凋亡试剂盒(南京建成生物工程有限公司)、戊巴比妥钠(中国医药集团上海化学试剂公司),配成 3%水溶液。Powerlab 8 导电生理记录仪(AD Instrument)、DH-150 型动物人工呼吸机(浙江大学医学仪器厂)。

1.3 模型制备

将 48 只 SD 大鼠随机分为 4 组,即黄芪保心汤组、空白组、假手术组、模型组,每组 12 只。除空白组外,其余各组大鼠均进行心肌缺血模型制备,具体操作步骤如下:以 3%戊巴比妥钠行腹腔麻醉,剂量为 45 mg/kg,麻醉后予 18 号针行气管插管,连接呼吸机,参数设置为潮气量 20~22 mI/min,吸呼比为 1:2。然后于 SD 大鼠胸骨左侧剃毛,剑突上约 1.0 cm,旁开约 0.5 cm 切开皮肤,分离皮下组织、肌肉,剪断第 3 根肋骨,剥离心包膜,暴露心脏,于左心耳下方约 1~2 mm,0/5 号线结扎冠状动脉左前降支,宽度为 0.1~0.2 cm,深度 0.1 cm 左右,心尖部心肌呈灰白色为模型制备成功标志。缝合胸腔,饲养 1 周后予相应药物干预,假手术组只穿线不接扎。

1.4 给药方法

黄芪保心汤组以黄芪保心汤 1mL/100 g 灌胃,而空白组、假手术组和模型组均以 1 mL/100 g 生理盐水灌胃,各组大鼠每日给药 1次,共 4周。

1.5 标本采集与检测

- 1.5.1 血流动力学变化 将大鼠麻醉进行气管切开术并给予机械通气,分离右侧颈总动脉并做一切口,将连接 PowerLab 数据分析处理系统的 PE-50 聚乙烯管插入颈动脉,逐步进入左心室,检测左室内压最大上升速率(+dP/dt_{max})、左室内压最大下降速率(-dP/dt_{max})、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末期压力(LVEDP)。
- 1.5.2 左室质量指数 处死大鼠,摘取心脏,置于生理 盐水中漂洗去血液,剪去血管、左右心房、右心室及左右心耳,分别称取各组 SD 大鼠左心室质量(LVW)并记录,并计算左心室质量(LVW)/体质量(BW)比值,此即为左心质量指数(LVMI),计算出左心质量指数后,将心肌组织采用 4% 中性甲醛固定。
- 1.5.3 TUNEL 法检测心肌细胞凋亡指数 取出固定的心肌组织,予梯度酒精脱水后,取左心室中部矢状面切片,切片厚度约为 5 μm,石蜡包埋,然后进行TUNEL 法染色,记录每个视野染色阳性细胞数,阳性细胞所占百分比即为凋亡指数,计算各组病理切片凋亡指数。
- 1.5.4 Bax、Caspase-3、Bcl-2 蛋白表达 采用 Western blot 法,具体步骤简述如下:将提取好的心肌组织蛋白

样品与上样缓冲液混合,煮沸后进行 SDS-PAGE 电泳,蛋白转膜后,分别加入 Bax、Caspase-3、Bcl-2 一抗孵育过夜,完成二抗孵育后进行显示处理,分析光密度,最终结果以 Bax、Caspase-3、Bcl-2 和 β-actin 的光密度比值表示。

1.6 统计学处理

应用 SPSS 22.0 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 各组大鼠一般情况比较

实验大鼠共 48 只,因手术意外死亡的有 3 只(结扎后严重心律失常或灌流过程中死亡),死亡率为 6.25%。其中空白组、假手术组无死亡,模型组 1 只,死亡率为 8.33%,黄芪保心汤组 2 只,死亡率为 16.67%。

2.2 各组大鼠血流动力学变化比较

见表 1。各组大鼠心率无明显差异(P>0.05),与空白组、假手术组相比,模型组及黄芪保心汤组+dp/dt、-dp/dt、LVSP、LVEDP均有明显差异(P<0.01),而空白组与假手术组比较无明显差异(P>0.05),与模型组相比,黄芪保心汤组差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表1 各组大鼠血流动力学变化比较(x±s)

组 别	HR(BPM)	$+ dp/dt_{max}(mmHg/s)$	$-dp/dt_{max}(mmHg/s)$	LVSP(mmHg)	LVEDP(mmHg)
空白组	340.72±36.58	4176.34±713.62	-3011.47±506.53	135.85±11.74	20.12±6.34
假手术组	348.42±43.21	3946.52±682.77	-2901.35±561.79	130.67±11.24	22.36±5.94
模型组	352.35±54.26	2531.68±702.54**	-2126.62±479.78***	120.34±8.57***	10.85±3.747***
黄芪保心汤组	347.62±39.87	3154.72±602.39****	-2545.32±520.83*****	128.44±9.2****	16.42±6.08****

与空白组比较, *P <0.05, $^{^*A}P$ <0.01;与假手术组比较, *P <0.05, $^{^**P}$ <0.01;与模型组比较, *P <0.05, **P <0.01。下同。

2.3 各组大鼠左心室质量指数比较

见表 2。各组大鼠体质量无明显差异(P>0.05),模型组左室质量高于空白组和假手术组(P<0.05),其余各组无明显差异(P>0.05),模型组左心室质量指数(LVWI=LVW/BW)高于空白组、假手术组和黄芪保心汤组(P<0.05 或 P<0.01)。

表 2 各组大鼠心肌细胞左心室质量指数比较(x±s)

组 别	BW(g)	LVW(g)	LVWI(mg/g)
空白组	369.48±35.52	0.85 ± 0.07	2.30±0.19
假手术组	355.64±41.39	0.82 ± 0.08	2.31±0.22
模型组	337.00±37.94	1.06±0.12 ^{▲*}	3.15±0.29▲▲**
黄芪保心汤组	362.42±38.74	0.96±0.08	2.65±0.16 [▲] **

2.4 各组大鼠心肌细胞凋亡情况比较

见表 3。空白组与假手术组无显著差异 (P>0.05),模型组、黄芪保心汤组明显高于空白组和假手术组(P<0.05 或 P<0.01),模型组高于黄芪保心汤组

表3 各组大鼠心肌组织凋亡指数比较(x±s)

组 别	凋亡指数(%)
空白组	3.62±0.75
假手术组	3.41±0.67
模型组	23.46±6.43 ^{**}
黄芪保心汤组	12.54±3.65 ^{**} **

(P < 0.05或P < 0.01)。

2.5 各组大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2、Caspase-3 表达水平比较

见表 4。Bax 空白组与假手术组无显著差异(P>0.05),模型组、黄芪保心汤组组明显高于空白组和假手术组(P<0.01),模型组高于黄芪保心汤组(P<0.01)。Bel-2 黄芪保心汤组明显高于空白组、假手术组和模型组(P<0.01),空白组、假手术组和模型组3组之间无明显差异(P>0.05)。Caspase-3模型组明显高于空白组、假手术组和黄芪保心汤组(P<0.01),空白组、假手术组和黄芪保心汤组(P<0.01),空白组、假手术组和黄芪保心汤组3组之间无明显差异(P>0.05)。

表 4 各组大鼠心肌组织 Bax、Bcl-2, Caspase-3 表达水平比较 (x±s)

组 别	Bax	Bcl-2	Caspase-3
空白组	0.36±0.05	0.68±0.09	0.32±0.02
假手术组	0.41 ± 0.07	0.59 ± 0.07	0.39 ± 0.03
模型组	0.84±0.13 ^{**}	0.66±0.11	0.69±0.08 ^{**}
黄芪保心汤组	0.67±0.11 ^{***}	1.56±0.25▲▲**★	0.37±0.03**

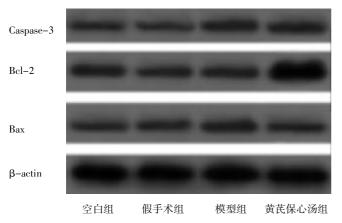


图1 各组 Bax、Caspase-3、Bcl-2 蛋白电泳图

3 讨论

细胞凋亡是在细胞外部因素刺激下由基因调控的主动性死亡过程,目前认为心肌细胞凋亡参与心肌缺血过程,心肌细胞凋亡是心肌缺血损伤的重要形式[3-7],因此干预心肌细胞凋亡对缺血损伤中心肌细胞的保护具有重要的作用。凋亡的发生与基因调节有关,凋亡基因与抗凋亡基因的相互协调作用决定了凋亡的启动或抑制,常见的与凋亡有关的调控基因有 Bcl-2、Bax 和

Caspase-3 基因。Bcl-2 主要分布在线粒体外膜,Bcl-2 高表达可抑制内质网释放,阻止超氧化物的产生和作用,可以调节膜通透性,抑制细胞凋亡;Bax 基因与Bcl-2 基因具有高度的同源序列,二者可相互结合形成结合体,当Bax 高表达时,其可与Bcl-2 结合形成异二聚体,抑制Bcl-2 活性,改变线粒体膜的通透性,引起线粒体损伤,促进凋亡^[8]。Caspase 作为一种特异天冬氨酸的半胱氨酸蛋白酶,在细胞凋亡信号途径中居于重要位置,Caspase 可通过死亡受体途径、线粒体途径和内质网介导的凋亡通路,参与凋亡过程。Caspase-3 是Caspase 家族中重要的亚型,Caspase-3 表达增加、刺激激活是凋亡信号传导通路中的重要环节,是参与调节和执行细胞凋亡最重要的蛋白酶之一^[9-10]。

黄芪保心汤由黄芪、生蒲黄、水蛭、丹参、白芥子等 药物组成,方中黄芪大补元气,用以为君,实取"气为血 之帅,气行则血行"之意。蒲黄、水蛭能行血祛瘀,丹参 活血通脉,白芥子"能搜剔胁下及表里膜外之痰",诸药 合用,共奏益气活血、祛痰化浊之功效。前期研究表明, 黄芪保心汤能显著提高缺血心肌中降钙素基因相关肽 水平、清除自由基,改善心肌缺血后血管内皮损伤,减 轻缺血心肌超微结构损伤,尤其是线粒体肿结构损伤, 从而起到保护心肌的作用[11-14]。且黄芪保心汤中之黄 芪能改善心肌能量代谢,增强心肌收缩力,改善心肌缺 血[15]。本实验通过冠状动脉结扎造成心肌缺血模型,从 血流动力学、病理学以及生物化学角度上综合评价黄 芪保心汤对大鼠心肌缺血的保护作用, 结果显示, 黄 芪保心汤可改善心肌缺血大鼠+dp/dt、-dp/dt、LVSP、 LVEDP,从而改善血流动力学;黄芪保心汤能够降低 心肌缺血大鼠左室质量指数,减少心肌细胞凋亡,其减 少凋亡机制可能与降低心肌缺血大鼠心肌组织 Bax、 Caspase-3 蛋白表达,增加 Bcl-2 蛋白表达相关。

参考文献

- [1] 陈世宏,叶耘,尚正录,等.黄芪保心汤对缺血心肌心功能及心肌细胞超微结构的影响[J].中华中医药学刊,2008,26(2):376-378.
- [2] 陈世宏,叶耘,尚正录,等. 黄芪保心汤抗心肌缺血与血管内皮保护作用研究[J]. 中药药理与临床,2005,21(5):43-44.
- [3] Vladimirskaia TE, Shved IA, Krivorot SG. Apoptosis cells of coronary artery wall as developing and progressing factor of coronary sclerosis [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013, (9):22-26.
- [4] Armstrong SC. Protein kinase activation and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. Cardiovasc Res, 2004, 61(3): 427–436.
- [5] Barauskaite J, Grybauskiene R, Morkuniene R, et al. Tetramethylphenylenediamine protects the isolated heart against is-

(下转第 1193 页)

·迷 评·

黄星垣研究员辨治内科高热急症思想探析*

王成虎 李延萍△ 李群堂 (重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R249 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1178-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.014

【摘要】 黄星垣提出了内科高热急症的"热毒"学说,高热、伤阴、厥脱"三关"的学术思想,并研制出"清气解毒针""增液针"和"养阴针""参麦针",克服了传统中医辨治不足,提高了临床疗效,其研究经验值得借鉴。 【关键词】 高热 急症 中医辨治 黄星垣

Summary of *Huang Xingyuan's* Research Experience Internal Heat Emergency Treatment with Traditional Chinese Medicine WANG Chenghu, LI Yanping, LI Quntang. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China.

[Abstract] Huang Xingyuan put forward toxic heat theory of internal heat emergency and the "three" academic thought, including High fever, impairment of yin and reversal desertion. Besides, he developed three kinds of Chinese medicine intravenous injection, including Qingqi Jiedu Injection, Zengye Injection and Yangyin Injection, which overcomes the shortcomings of traditional Chinese medicine, and improves clinical curative effect, and the study experience is worth learning.

[Key words] Hyperthermia; Emergency; Traditional Chinese medicine; Huang Xingyuan

黄星垣,名茂和,字亚申,中西医结合临床学家,享受国家特殊津贴专家,重庆市中医研究院已故名老中医,多年从事中医治疗内科热性病和急症的研究。上世纪60年代,他就热病急症中医内科治疗提出了"热毒"学说,高热、伤阴、厥脱的"三关"学术思想,并针对"三关"治疗,研制出相应的"清气解毒针""增液针"和"养阴针"(增液针和养阴针均由生地黄、麦冬、玄参按不同比例制成,被视为同类增液注射针剂)、"参麦针"[1],提高了中医治疗高热急症的临床疗效。

中医认为急症是指疾病急暴、病情危重、变化迅速的一系列病证^[2]。它具有大虚大实,邪正消长多变;多脏同病,但有主次先后;多病同证,但又同中有异^[3]。它不是一个孤立的临床症状,而是概括其病因病机、病势发展和正邪消长的临床综合诊断。黄星垣指出中医传统辨证论治过程中"病""证""症",三者关系密切。"辨病"是对疾病全过程的综合诊断;"辨证"则反映疾病本质某一阶段性的诊断;而"辨症"则是集中分析、归纳"证"中某一突出症状或危急症状的具体诊断^[4]。急症辨治是分析和解决病程中的突出矛盾。而黄星垣对高热急症中医辨治研究经验,对现在中医急症研究仍具有较强指导意义。现总结如下。

1 急症研究历史背景

中医对于急症治疗从《五十二病方》《黄帝内经》《伤寒杂病论》《肘后备急方》《备急千金要方》到近代《医学衷中参西录》等都做了详细的记载和论述^[5],基本上是围绕着急症辨证论治、急救技术研究、急救方药改进3个方面进行^[6]。

近百年来,由于各种因素的影响,中医药事业的发展明显滞后,特别是中医治疗急症的阵地日趋缩小,其宝贵经验逐渐湮没,形成了"西医治疗急性病,中医治疗慢性病"的印象^[2]。如果传统辨证论治没有反映新近科技竞争需求的创新和突破,是较难固守中医急症阵地的,因此要提升中医诊治急症水平,就必须进行急救理论、急救技术的突破和创新。1983年,卫生部中医司在重庆召开中医急症座谈会上就提出了《关于加强中医急症工作的意见》^[7],并组织了高热、胸痹心痛、胃痛、厥脱、中风、血症、剂改协作组,黄星垣及其团队是对高热研究的协作组之一。

2 辨证论治优缺点

2.1 辨证论治优点 传统辨证论治是中医临床疾病 诊治方法,其特点是对同一证候或疾病,因人、因时、因 地制宜,既注意局部,又重视整体;既注意祛邪,又重视 扶正;其主要治疗手段之一为中药,传统剂型如:膏、丹、丸、散、锭、煎剂等,对于个体疾病治疗具有明显

^{*}基金项目:重庆市社会民生科技创新专项(cstc2016shmszx130049) △通信作者(电子邮箱:840051779@qq.com)

优势[8]。

2.2 辨证论治不足 1)辨证理论局限,对于多数、群体共性辨证不足。学习和总结前人疑难个案的证治规律、经验,是古代中医临床治疗研究常用的方法。但疑难个案总结,是从众多成功和失败的病例中,经过人为挑选的个性经验,较难全面反映多数病例的共性证治规律^[8]。2)辨证方法有限,对理化指标改变辨证困难。传统辨治处理中医传统病证及西医理化检查无阳性结果疾病,可获得良好效果,仅凭中医四诊,难以作出确切辨证,如高血压、糖尿病、早期深部肿瘤等^[8]。3)急救治疗手段缺乏,难以适应急症急、危、变的特点。中药传统剂型在急救时,常常受限,如体积和容积过大,吸收慢而不完全,使用不方便等,较难达到速效、高效的要求,尤其对昏迷或小儿或不能进食患者,口服中药难以实施^[9]。

3 辨证论治的突破创新

3.1 寻高热规律,辨证理论创新 黄星垣从临床实际 及提高疗效出发,总结出常见高热急症不同病种,同证 多数群体病例共性共同的辨证规律,集中优势、协作攻 关,突破一点。1)温热急症规律。外感高热急症以温热 病居多,其证候特点有以下几点。(1)发热一症,贯穿全 程。热浅者为卫;热盛者转为气,炽伤营阴,出现厥、闭、 脱或动血出血者为入营入血。(2)病原不同,见证有异。 病毒为病,卫分多见;急性细菌性感染,较快出现气分 高热;宿疾并发感染,气分和营血分均为常见。(3)病位 不同,症状有别。若犯肺系,常见咳喘、咯吐痰涎,热甚 痰稠、脓痰,热轻痰稀;热侵胃肠,则呕恶泄泻;热蕴肝 胆,则腹痛、发黄;热滞大肠,则里急后重,便带脓血;热 袭膀胱或肾,则腰痛尿频、血尿癃闭。(4)逆传变证,多 起于气分,由卫分直接逆传营血者较少见[13]。2)热由毒 生。黄星垣在温热病的病因上提出的"毒随邪人",在病 机上提出的"热由毒生,毒不去,热不除,变必生",以解 毒清热法贯穿温病卫气营血的全程,不仅对治疗温病 的总则提出了新的认识,而且对探讨温病的病因病机, 也将产生深远的影响[10]。3)温热急症三关。"高热""厥 脱"和"救阴增液"这"三关",是多种温病发展到一定阶 段以后的共性病理过程,也是病情急危、加重的时机。 因此,若能把握"三关",多数温病的急症治疗,就会迎 刃而解[1]。

3.2 以毒论治,辨治方法创新 临床实践中以中医传统辨证为基础,结合现代药理研究和医学理化检查阳性结果为参考依据,以提高辨证论治水平,观察中医疗效,探索其理法方药和证治经验^[7],创新辨治方法。1)清热解毒方药现代研究。研究提示,许多无抗生作用的方药,确有良好的临床效果,这一现象表明,清热解毒有效方药的综合生物效应是与现代医学完全不同的

非抗生效应。其能广泛应用于温热病的卫、气、营、血各 个病程阶段,其药效既有抗菌、抗病毒、抗炎和灭活内 毒素等作用,又能增强机体免疫功能,以达到扶正解毒 的目的[11]。2)对治高热,解毒为主。由"毒"所致的发热, 是高热急症主要的病机。及早正确地祛邪解毒、顿挫高 热,正是存阴保津、防止病情恶化、杜其逆传的关键[12], 这与温热病致病之因, 及病后以高热为主的卫气营血 见证和温毒热邪所带来的损伤正气(伤津耗气)紧紧相 扣。3)重用清热解毒方药,截断扭转病情。急性感染的 病势逆传,较为常见,多由卫分证直入营血,逆传心包, 出现高热并见痉、厥、闭、脱、出血等危急的变证。一旦 先兆出现, 应采取果断措施, 选用具有特殊功效的方 药,先证后治,阻止病邪深入,截断病势逆传[13]。其要点 有三:其一,重用清热解毒。其二,早用苦寒攻下;其三, 及时凉血化瘀[14]。这3点均是在重用清热解毒方药的 基础上进行的。

3.3 研制中药针剂,急救手段创新 1)发挥中医急症 药效学优势。筛选具有整体药效特色的急救专方,如 阳明高热证的白虎汤,通腑泻热急下的承气汤,治疗温 病高热并发昏迷、抽搐"三宝"(安宫、至宝、紫雪)等;改 进急救中药的剂型及其投药途径,如气雾剂、注射剂、 合剂、舌下含片、大输液等,其中复方静脉注射剂的系 列新制剂,更具有优势;深化中医急救症治法原理药效 学研究,把中医急症从临床验证治疗和观察分析,逐渐 向实验研究延伸,印证中医的医理,再指导临床实践。 这种治法原理的药效学研究,是提高中医药急症研究 质量的有效路子和方法[15]。2)研制系列配套的静脉新 制剂。提高内科急症的疗效,主要靠速效高效的药物治 疗,要遵循中医理论体系,以现代工艺保证质量与安 全,逐步形成如"清热解毒针""益气固脱针""回阳救逆 针""醒脑开窍针""镇肝熄风针""凉血止血针""涤痰复 苏针""行水利尿针"和"救阴增液大输液"等静脉给药 的新制剂。打开中医复方静脉注射剂这一禁区,为中医 内科急症的急救病种扩大范围,提供新的"武器",为提 高中医治疗内科急症的疗效,开拓新的途径[16]。

4 验证临床,成果斐然

4.1 定型方剂,退热显效 在急性热病的某一阶段,抓住主要矛盾,根据中医理法,筛选出定型方剂。如黄芩、柴胡、大青叶、石苇等药组方的柴芩汤治疗急性肾盂肾炎;五味消毒三黄汤(自拟方由银花藤、紫花地丁、蒲公英、黄芩、黄连等药组成)治疗败血症;蚤休汤[该方由蚤休(即虫蒌)、大青叶、鱼腥草、黄芩等药组成]治疗肺炎;银花藤、水黄连等制成的银连合剂对痢疾及肠炎等引致的发热有较好疗效[17]。

4.2 中药针剂, 开辟蹊径 黄星垣及团队针对温热危

·薪火传承·

傅志泉教授论治胃食管反流病经验*

周敏杰¹ 李苗华² 指导 傅志泉 (上海中医药大学附属上海市中西医结合医院,上海 200082)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1180-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.015

【摘要】 介绍傅志泉教授治疗胃食管反流病经验。傅志泉教授认为胃食管反流病当属中医"吐酸""嘈杂""反胃"的范畴。诊治上,强调寒热错杂、肝郁气滞、肝火犯胃、脾胃虚弱是该病的主要病机;治疗上,主张以消痞调胃为治,理气和胃为要,清肝护胃取效,补气益胃建功等治法;选方用药上,惯用药对配伍,别有独到,效如桴鼓;并阐述了胃食管反流病诊治调护之经验,附验案分析一则以飨同道。

【关键词】 名医经验 傅志泉 胃食管反流病 中医治法

胃食管反流病(GERD)是指胃十二指肠内容物反流人食管引起烧心等症状,可引起反流性食管炎,以及咽喉、气道等食管邻近的组织损害①。根据其临床表现,当属于中医学中的"吐酸""嘈杂""反胃"的范畴。傅志泉教授系上海中医药大学附属上海市中西医结合医院消化内科主任、主任中医师、硕士研究生导师、杭州市名中医,也是全国名老中医金亚城主任医师的学术继承人,从事中医药临床、科研、教学工作 30 余年,学验俱丰,擅长脾胃病疑难病症的临床诊治[2-3]。他重视脾胃病从肝论治,通过病证结合治疗胃食管反流病具有丰富的临床经验。笔者有幸从师并侍诊于左右,受益匪浅,现就傅师论治胃食管反流病之临床经验总结于下,与同道共飨。

1 溯本探源,阐述病因病机

中医虽无胃食管反流病一词,但与中医学中"吐酸""嘈杂""反胃"的诊治描述相吻合。《灵枢·四时气》[4]记载"邪在胆,逆在胃,胆液泄则口苦,胃气逆则呕苦,故曰呕胆",可见中医学对泛酸的认识源远流长。傅师认为,纵然胃食管反流病之病因复杂,病机盘根错节,但中焦气机不利,脾胃升降失调是胃食管反流病发病的病理基础所在,胃失和降、浊气上逆是其基本病机,本虚标实是其病机特点,本虚者为脾胃虚弱,功能失调使然;标实者当气滞、湿热、血瘀为患,且该病基本病位在食管,与脾胃及气血运行关系密切,亦与肝、肺等脏的气机失调相关。清末唐容川在《血证论》[5]指出"木之性主于疏泄,食气入胃,全赖肝木之气以疏泄之,而水谷乃化"。若饮食不节、嗜食肥甘,损伤胃气而致胃

失和降,脾不升清,浊气上逆则胃酸上犯;因于情志抑郁失于舒畅,肝气升发疏泄失常,肝气失和,横逆犯胃,失于和降而反酸;脾胃的升降运化亦赖肺气之调畅敷布,肺气失于肃降,影响脾气散精上归于肺的功能及胃气降浊的功能,可致脾不升清、胃不降浊,证见反酸、腹胀。故临床上,寒热错杂、肝郁气滞、肝火犯胃、脾胃气虚是胃食管反流病常见的证型。傅师临证治疗各型胃食管反流病,用药平和,喜用药对,多无峻猛之剂,认为只要用药精确,恰到好处,每每屡获效验。

2 审证求因,强调辨证论治

2.1 寒热错杂,消痞调胃为治 胃食管反流病多因嗜 食烟酒及辛甘肥腻,或劳累过度,日久湿邪内伤,脾胃 失运,中气不和。脾气不升则寒从内生,脾病多为虚证, 亦为"寒化"之基础:胃气不降则热从内起.胃病多为实 证,常为"热化"之基础。当喜燥恶湿之脾与喜润恶燥之 胃,两者同病,则为寒热错杂之证。临床证见吞酸频发, 上腹满闷不适,按之不痛,空若无物,食欲不振,或伴呕 吐、恶心,舌质红,或边尖红,苔白腻或黄腻,或黄白相 兼,脉濡。若单用温热药,则热邪不消,有助火之弊;如 单用寒凉药,则寒邪难除,且有伤阳之忧。故治宜寒热 平调,消痞散结,方用半夏泻心汤加减。半夏泻心汤出 自《金匮要略·呕吐哕下利病脉证治第十七》[6]"呕而肠 鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之"。该方选干姜、半夏涤 饮以散痞气;黄芩、黄连清肃以泄痞热;因中虚失运,故 党参、大枣甘温益气以补其虚:甘草调和诸药。诸药合 用,寒热互用以和其阴阳,苦辛并进以调其升降,补泻 兼施以顾其虚实。李时珍曾盛赞其药物运用之寒热相 伍"此皆一冷一热,一阴一阳,寒因热用,热因寒用,君 臣相佐,阴阳相济,最得制方之妙,所以有成功而无偏 胜之害也"。见大便不畅者,加枳壳、枳实,东垣云"枳壳

^{*}基金项目:上海市自然科学基金项目(16ZR1433800) △通信作者(电子邮箱:miaohua918@hotmail.com)

治高,枳实治下",王好古曰"枳壳治气,枳实治血",两药配伍,则气血两调,直通上下;若失眠多梦,加茯神、茯苓,茯苓入脾肾之用多,茯神入心之用多,两者相须为用,则补益心脾,宁心安神;若见胸闷纳少,加砂仁、寇仁,砂仁香窜而气浊,擅专于中、下二焦,寇仁芳香而气清,擅专于中、上二焦,合用则有宣畅三焦之气机;若见呃逆,加丁香、柿蒂,丁香以升散为主,柿蒂以收敛为要,一散一敛,一升一降,和胃降逆。

2.2 肝郁气滞, 理气和胃为要 胃食管反流病之发 病,除常见之饮食不节所诱发,其所兼夹之精神因素亦 不容忽视[7],患者常因受到精神刺激或情志不遂,阻遏 肝经,肝气郁结,失于疏泄,横逆乘脾犯胃,影响胃的升 降纳化。《临证指南医案》[8]也指出"肝病必犯土,是侮 其所胜也"。肝胃之气相通,一荣俱荣,一伤俱伤。患者 证见胃失和降之症状:吞酸、嗳气、胃脘部痞满不适.痛 及两胁,无饥饿感,食后不适加重,嗳气频多,情志不畅 时更甚,舌质淡红,苔薄白,脉弦。治宜疏肝解郁,行气 止痛,方用柴胡疏肝散加减。该方首载于《证治准绳》, 以四逆散为基础,加香附、陈皮、枳壳、川芎,去枳实而 成。该方疏肝理气以复条达之性,运脾和胃以复升降之 能。方中柴胡为君,疏肝解郁,《神农本草经》[9]指出,柴 胡"主心腹肠胃中结气、饮食积聚、寒热邪气,推陈致 新";以香附、川芎为臣,行气活血止痛;陈皮、枳壳导畅 气机;芍药柔肝养血;甘草调和诸药,诸药合用,疏肝兼 以养肝,理气兼以调血,使胃气得以和降。胸脘满闷甚 者,加苍术、白术,傅师临证多用炒品,增强其健脾之 效,白术守而不走,苍术走而不守,故白术善补,苍术善 行,一散一补,中焦得健,脾胃运化恢复正常;眩晕、虚 烦不眠者,加半夏、竹茹,取温胆汤之意,理气化痰以和 胃,胃气和降则胆郁得舒;肢冷畏寒者,加桂枝,桂枝、 芍药相伍,调和营卫,柔肝和中;腹胀甚者,加大腹皮、 莱菔子,理气消胀;若肠鸣腹痛者,用炒白术、防风取痛 泻要方之意,脾健肝柔,补脾胜湿而止泻,柔肝理气而 止痛。

2.3 肝火犯胃,清肝护胃取效 胃食管反流病每每证情复杂,病程迁延,多易致情志激动过度[10],或肝失疏泄日久,气郁化火,横逆犯胃,胃失和降。临床证见吞酸时作,嗳腐气秽,胃脘闷胀,两胁胀满,心烦易怒,口干口苦,咽干口渴,舌红,苔黄,脉弦数。治宜清泻肝火,和胃降逆,《素问·至真要大论》[4]曰"诸逆冲上,皆属于火""诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热",火热当清,气逆当降,故方用左金丸加减,左金丸见于《丹溪心法·卷一火六》[11]"左金丸,治肝火。一名回令丸",具有清泻肝火,降逆止呕之功效,用以治疗胸脘痞闷、胁肋胀痛、呕吐口苦、嘈杂吞酸、嗳气少食等为表现的肝火犯胃证。该方组成仅有黄连(6份)、吴茱萸(1份)两味中药,药味精简,配伍得当,黄连苦寒,清泄胃热,开泄肝郁,调

和肝胃;配以少量吴茱萸,既制黄连之寒,又疏肝、降逆、止呕,二药一升一降,调畅气机之升降平衡,共奏辛开苦降,肝胃同治之功,泻火而不至凉遏,降逆而不碍火郁,相反相成,使肝火得清,胃气得降。《医方集解》认为:"此足厥阴药也。肝实则作痛,心者肝之子,实则泻其子,故用黄连泻心清火为君,使火不克金,金能制木,则肝平矣;吴茱萸辛热,能入厥阴肝,行气解郁,又能引热下行,故以为反佐,一寒一热,寒者正治,热者从治,故能相济以立功也。胁肋疼痛甚者,加延胡索、川楝子,即金铃子散,清热除湿,行气活血,理气止痛;泛酸甚者,加乌贼骨、浙贝母,即乌贝散,制酸止痛之功显著;呃逆甚者,加旋覆花、代赭石,前者下气消痰,降逆,后者性沉降,镇冲逆,共降上逆之胃气;胸闷、有痰者,加苏子、苏梗、理气宽胸、降逆祛痰;咽喉梗阻者,加半夏、厚朴,取半夏厚朴汤之意,理气化痰,和胃降逆。

2.4 脾胃气虚,补气益胃建功 胃食管反流病之病 起,亦多因于素体脾胃羸弱或因工作劳累,忽略了自身 调养,当来诊治之时,常常病程已久。傅师云,凡脾胃病 日久不愈,则脾胃必虚,故临床以脾胃气虚者最为多 见:同样,胃食管反流病在诊治后,邪去正虚,脾胃亦易 受损而虚弱。临床证见泛酸、饮食减少、少气懒言、大便 稀溏,舌淡,苔薄,脉细者。治宜补中益气,方用补中益 气汤加减,全方甘温调补脾胃,益气补中,则利于气机 升降的正常,脾胃升降协调,生化有源,邪祛正存,则药 到病除。饥不思食者,加陈皮、石菖蒲,以芳香化浊,开 窍醒脾;兼见烦躁、焦虑者,加栀子、豆豉,栀子味苦性 寒,泄热除烦,降中有宣,香豉体轻气寒,升散调中,宣 中有降,二药相合,共奏清热除烦之功;腹胀甚、腑气不 通者,可加生白术、枳实,取枳术汤之意,两药相配,一 消一补,一急一缓、相互制约为用,则补而不滞,消不伤 正,共收调补脾胃、通便之效;咳嗽、呃逆、嗳气频繁者, 加杏仁配桔梗,一升一降,宣降肺气,调整肺胃气机;胸 脘痞闷者,加枳壳、陈皮,增强理气和胃之功效。

3 权衡整体,诊治调护结合

临床上,表现为单一证型的胃食管反流病患者较为少见,多为数证夹杂,故在辨证时要精辨病机,用药时要紧抓主证,权衡整体,综合考虑。并在此基础上,注意诊治调护结合,以提高胃食管反流病诊治的整体疗效。

3.1 慎饮食,忌辛辣刺激 饮食因素作为胃食管反流病患者发病及诱发因素,已受到了古今临床普遍的关注^[12]。早在《吕氏春秋·尽数》^[13]云"凡食无强厚味,无以烈味重酒,是以谓之疾首。食能以时,身必无灾";又曰"凡食之道,无饥无饱,是之谓五脏之葆"。傅师则强调:时食以养,即有规律的进食;淡食以养,即清淡饮食;和食以养,即进食要有度。尤其是胃食管反流病患者更应

养成良好的饮食习惯,戒烟禁酒、忌食辛辣刺激及肥甘 厚味的食物,保持肠道畅通,每天大肠经当令之时(卯时)养成良好的排便习惯。

- 3.2 畅情志,重心理疏导 胃食管反流病患者病程迁延日久,普遍存在焦虑,甚者抑郁之情绪,且此情绪的不良程度与胃食管反流症状的严重程度相关,这种心理社会因素与胃食管反流病的密切关联,已在相关的研究报道中得以证实[4]。同时,也与中医经典《素问·上古天真论》[4]说的"精神内守,病安从来"的观点不谋而合。傅师诊治胃食管反流病患者之时,每每强调脾胃病从肝论治,疏肝理气,调畅情志,耐心倾听患者的诉说,反复向患者解释病情,帮助患者抛弃顾虑、树立信心,医患配合,常常可以提高临床疗效[15]。
- 3.3 强体魄,倡劳逸结合 适度的运动可以促进胃肠的蠕动,增强胃食管反流病患者的体质,正如中医所谓的"正气存内,邪不可干",患者可以通过参加气功、太极拳、步行、慢跑、骑自行车等运动来达到调节脾胃功能的目的。傅师常建议患者清晨做腹式深呼吸,《素问·上古天真论》提到"恬淡虚无,真气从之""呼吸精气,独立受神",此法可调畅三焦之气机,改善脾胃的升降功能;同时,做到早睡早起,保持充足的睡眠时间,劳逸结合,从而达到提高胃食管反流病患者治疗的临床疗效。

4 验案举隅

患者,女性,48岁,2016年2月3日初诊。因反复胸骨后疼痛,烧心感1年余,加重2个月就诊,曾于当地胃镜查示:反流性食管炎;慢性萎缩性胃炎伴糜烂,并一直以西药制酸、促动力等治疗,症状无明显缓解。2个月前因工作与领导发生争执后,胸痛加剧,并出现吞酸时作,嗳腐气秽,胃脘不适,痛及两胁,肠鸣腹痛,大便溏薄,时有腹泻。就诊时,诉其不顺之时,如泣如诉。诊时除上述症状描述外,见其舌质淡胖,边有齿痕,苔薄白,脉弦细。辨证为脾虚气滞、肝胃不和,治宜疏肝理气和胃。药用:柴胡6g,香附12g,川芎6g,枳壳9g,白芍9g,炙甘草6g,苍术9g,炒白术15g,美半夏6g,陈皮6g,竹茹12g,防风15g,玫瑰花9g,海螵蛸12g。服用2周后,诸症缓解,食欲仍不振,加鸡内金

12 g, 麦芽 15 g。同时鼓励患者调整心态, 并嘱坚持服药, 守方 4 周后, 诸症皆除, 神清气平。

按:本案患者由于脾胃素虚,肝胃不和,加之与人争执,气机郁滞,阻遏肝经,肝失疏泄,整个机体气机失畅,影响胃的升降纳化,临床可见患者出现气郁不通之痛证,以及胃失和降之症状。胸痛、嗳腐吞酸、胃脘不适、痛及两胁、腹痛便溏,舌淡胖边有齿痕,苔薄白,脉弦细皆为其证。本方在柴胡疏肝散的基础之上,加入温胆汤、痛泻要方,以和胃利胆、补脾柔肝;佐以二术健脾行气,海螵蛸制酸止痛,鸡内金、麦芽启脾开胃,则药到病除,效如桴鼓。

参考文献

- [1] 刘文忠. 2013 年美国胃肠病学院胃食管反流病诊断[J]. 胃肠病学,2013,18(4):193-199.
- [2] 洪彩娟,李珍,傅志泉. 傅志泉主任医师治疗肝硬化难治性 腹水经验[J]. 中国中医急症,2012,21(12):1930,1964.
- [3] 程时峰,吴娜. 傅志泉治疗慢性萎缩性胃炎经验[J]. 中国中医药信息杂志,2011,12(6):95-97.
- [4] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京:中华书局,2011:16,275,1041.
- [5] 唐宗海. 血证论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:37.
- [6] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:245.
- [7] 谢晶日,张立宏,梁国英.论情志因素与脾胃疾病的相关性[J].中华中医药学刊,2012,12(12):2601-2602.
- [8] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:
- [9] 吴少祯. 神农本草经疏[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:112.
- [10] 陈正,王庆其. 510 例脾胃病与情志关系调研[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,12(6):439-440,444.
- [11] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:61.
- [12] 郝坤艳,林琳,李学良,等. 老年胃食管反流病患者临床特征分析[J]. 中华消化杂志,2010,30(6):382-385.
- [13] 吕不韦. 吕氏春秋[M]. 北京:中华书局,2011:882.
- [14] 高晓伟. 胃食管反流病患者的临床特征及其影响因素分析[J]. 胃肠病学与肝病学杂志,2014,23(11):1267-1270.
- [15] 于波. 中医情志护理对功能性消化不良患者中肝气郁结证 患者的疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,12(11): 208-209.

(收稿日期 2016-11-10)

欢迎投稿·欢迎订阅

·薪火传承·

朱生樑教授论治非糜烂性胃食管反流病 经验总结*

徐亭亭1,2 指导 朱生樑1

(1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;2.上海中医药大学,上海 201203)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1183-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.016

【摘要】 本文对朱生樑教授论治非糜烂性胃食管反流病的经验进行总结。主要从该病的病因病机、辨证论治及经验方方面进行论述。朱教授认为肝失疏泄、胃失和降为该病病机,以疏肝理气,和胃降逆为原则,自拟疏肝和胃方进行治疗。

【关键词】 非糜烂性胃食管反流病 经验 朱生樑

胃食管反流病是成人中常见的慢性疾病,在胃肠道疾病中排名第 4 位,但却是花费最高的疾病[1]。非糜烂性胃食管反流病为该病的一个亚型,主要表现为烧心、反酸、胸痛等症状,但内镜下未见黏膜损伤。有研究发现,约 50%~70%有烧心或者酸反流相关性症状的患者存在非糜烂性胃食管反流病[2]。绝大多数患者对该疾病不甚了解,同时发病率高,复发率高,导致患者生活质量下降,部分患者甚至产生担忧情绪[3-4]。西医治疗以质子泵抑制剂为主,辅以促动力药物,但无法达到满意效果[5]。

朱生樑教授从事中医治疗脾胃病近 40 年,勤求古训,博采众长,尤其在胃食管反流病方面颇有建树。在治疗方面运用疏肝和胃方、通降和胃方治疗胃食管反流病的临床疗效已达到国内领先水平[6-8],先后入选为上海市中医特色专科、上海市中医临床优势专科、国家中医药管理局"十一五""十二五"脾胃病重点专科。笔者有幸随师待诊,获益匪浅,现将导师临床经验总结如下。

1 对病名及病因病机认识

中医学中无非糜烂性胃食管反流病的病名,根据临床症状,将其归入"吐酸""嘈杂""胸痛"等范畴。由于非糜烂性胃食管反流病症状繁多,单用某一症状作为病名并不全面。朱师认为该病病名当属"食管瘅"为妥。瘅者,热也,食管瘅即指感受内外热邪,使食管受损,引起烧心、嘈杂等症状的一种疾病[9]。该病名既指出病位所在,又指出该病的病因主要因热而起。《证治汇补·吞酸》也提及"大凡积滞中焦,久郁成热,则木从火化,因而作酸者,酸之热也"。《素问·至真要大论》曰"诸呕吐酸,暴注下迫,皆属于热"[10]。

味中主酸,主疏泄,喜条达恶抑郁。肝气调和,通而不 滞,散而不郁,则脾升胃降,促进脾胃运化功能。若肝气 郁滞,失于疏泄,木郁制酸,横逆伤及脾胃,脾胃升降失 常,胃气当降不降,则上逆吐酸。或素体脾胃虚弱,土不 生金,金弱无法克木,亢而为害矣,则木乘脾土,清阳不 升,浊阴不降,胃气上逆则出现烧心、咽喉梗阻感等症 状。除此之外,朱师认为该病的发生与情志有关。情志 失调,气机郁滞或气郁化火,肝气犯胃,胃失和降。《丹 溪心法》亦云"气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生 焉"。在经络上,肝胆互为表里,脉络相通;在生理上,胆 汁乃肝之余气所化生,肝主疏泄,条畅气机,有利于胆 汁的排泄,若肝不随脾升,胆不随胃降,肝胆失于疏泄, 胆热犯胃,胃气上逆,则出现口苦、口干等症状。《沈氏 尊生书:呕吐哕源流》云"呕苦水则由邪在胆,胆上乘 胃,故逆而吐胆汁,以致所呕为苦水也"[11]。 1.2 脾升胃降,升降相因 朱师认为脾胃在五行中属

1.1 肝主疏泄,木疏土达 朱师认为该病病位虽在食

管,属胃所主,但与肝胆关系密切。肝五行中属木,五

1.2 脾升胃降,升降相因 朱师认为脾胃在五行中属土,位居中焦,气血化生之源,脾升胃降,促进水谷精微的输布。若饮食不节,恣食肥甘厚腻之品,痰浊内阻,或脾胃虚弱,运化乏力,湿邪内蕴,升降失常而化酸作腐。《脾胃论》提出"内伤脾胃,百病由生"。脾虚日久,斡旋无力,气虚血瘀,瘀血阻络,不通则痛,发为胃痛、胸痹等病症。《伤寒论》曰"中焦不治,胃气上冲,脾气不转,胃中为浊,荣卫不通,血凝不流"。该病主要与肝胆、脾胃相关,病机为肝失疏泄、胃失和降,治疗以疏肝理气,和胃降逆为原则,"土木并调,兼顾虚实"需贯穿辨证论治的始终。

2 对证型的认识

朱师认为肝脏体阴而用阳,五行中木克土,故易化

*基金项目:上海市科委科技支撑重大项目(13401902801)

火伤及脾胃,临床中多见肝胃郁热或胆热犯胃证。胃为阳明燥土,喜润而恶燥,主通降,脾为太阴湿土,喜燥而恶湿,主运化,若胃气不降,阻于中焦,脾失运化,湿邪困脾,则致气郁痰阻。若脾胃气虚,胃气不降反升则导致中虚气逆。久病入络,瘀血内停,但临床中比较少见。故将该病分为5个证型,分别为肝胃郁热证、胆热犯胃证、中虚气逆证、气郁痰阻证及瘀血阻络证,并得到同行认可[12]。

3 对经验方阐释

基于以上论述,根据多年临床经验总结,朱师自拟 疏肝和胃方。该方根据旋覆代赭汤加减而成,主要有旋 覆梗 12 g,柴胡 9 g,延胡索 9 g,黄连 3 g,吴茱萸肉 3 g, 煅瓦楞 30 g, 枳壳 12 g, 生姜 3 g, 焦山栀 9 g, 黄精 15 g,厚朴 9 g,香附 12 g,甘草 6 g。君药:旋覆梗。效同 旋覆花,又名金沸草,归肺、胃两经。《本草汇言》曰"旋 复花,消痰逐水,利气下行之药……咸以软坚散痞鞭, 性利以气行痰水,消实伐之药也"。旋覆梗功善降气,降 胃气而止吐酸、嗳气,为君药。臣药:柴胡、枳壳。柴胡味 苦、辛,微寒。归肝胆经。《神农本草经》"主心腹胃肠结 气,饮食积聚,寒热邪气,推陈致新"。枳壳善消积破气, 化痰除痞。《本草纲目》提及柴胡可治阳气下陷,枳壳功 能利气。柴胡善于疏肝理气、条畅气机,可升脾阳;枳壳 宽中理气,可降胃气,二药合用,一升一降,恢复脾胃升 降功能,又可疏肝理气,助脾胃运化,为臣药[13]。佐药: 黄连、吴茱萸、焦山栀、香附、厚朴。 黄连、吴茱萸取自 《丹溪心法》之左金丸。黄连苦、寒,大苦大寒,可清热 燥湿、泻火解毒:吴茱萸辛、苦、热,辛散苦泄,能疏肝解 郁、降逆止呕,性热又可制约黄连寒凉之性,两药相合, 一寒一热,一阴一阳,用量轻盈体现了"治中焦如衡,非 平不安"的思想;焦山栀苦寒清降,清泻三焦火邪;香附 归肝经,可疏肝行气止痛,诸药合用,疏肝清热,通降胃 气,防肝火横逆犯胃,共为佐药。使药:黄精、生姜、煅瓦 楞、延胡索、厚朴、甘草。黄精性甘、平,《本草便读》云 "药味甘如饴,性平质润,为补养脾阴之正品"。黄精可 防辛散燥热之品伤及脾阴,又可益气健脾,以防木侮; 生姜辛散温通,可温胃散寒、和中降逆止呕,并引诸药 入经。同时生姜有解毒功效,可降低药物毒副作用;煅 瓦楞咸、平,可制酸止痛;延胡索行气活血止痛;厚朴降 气除满,甘草可调和诸药。随症加减:烧心、反酸症状明 显者加煅牡蛎、乌贼骨制酸止痛;呕恶痰涎、胸膺满闷 不适者加半夏、生姜,取自小半夏汤,理气化痰,降逆止 呕;胸痛者加川芎、当归,行气活血,气行则血行,化瘀 通积;大便秘结者加虎杖、大腹皮泻下通便;失眠者加 川芎、夜交藤,一动一静,养心安神。

4 验案举隅

田某,女性,40岁,2014年4月初诊,主诉:反复烧

心、反酸半年余。患者半年前无明显诱因出现烧心、反酸,严重时可反酸至口鼻,伴有口干口苦,胃脘部胀满不适,食后加重,偶有胃痛、嗳气,夜寐一般,大便干结不通畅,小便调。舌红苔薄,脉弦细。近期胃镜示:慢性萎缩性胃炎,病理示:肠化生(++),异型增生(++)。经服雷贝拉唑后症状稍有好转,但停药后易反复。经人介绍求医于朱师。中医诊断:食管瘅,肝胃郁热证。西医诊断:非糜烂性胃食管反流病,慢性萎缩性胃炎。处方:上方加乌贼骨、蒲公英、八月札、虎杖、大腹皮。二诊:患者诉烧心、反酸已无症状,胃脘胀满较前好转,因担心异型增生日后癌变,夜寐欠安。舌红苔薄,脉弦。上方减乌贼骨,加川芎、夜交藤。并告知患者不要过于担心,定期复查即可。1月后电话随访,烧心、反酸等反流症状未再复发,夜寐较前好转。

按:因患者烧心、反酸症状明显,加用乌贼骨制酸止痛。八月札既能理气和胃解郁,又能破气散结化瘀;蒲公英清热解毒,散结消壅,二者合用,防癌之变[4]。朱师认为大肠的传导是胃主通降的延续,若肝火犯胃或饮食积滞,停于胃脘,胃失和降,上至反酸、烧心,下至大便秘结不通,故应行气消积。虎杖清热化湿,泻下通便,大腹皮行气导滞,二者通腹消积。因二诊时,患者烧心反酸症状缓解,故减乌贼骨。川芎行气活血,能引清气上行,夜交藤养心血,安心神,二者一静一动,养血不滞血[15]。诸药合用,疏肝泻热,降气和胃,制酸止痛,配伍精当,疗效卓著。

参考文献

- [1] Bor S, Lazebnik LB, Kitapcioglu G, et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease in Moscow[J]. Dis Esophagus, 2015(29):159-165.
- [2] Zou D, He J, Ma X, et al. Epidemiology of symptom-defined gastroesophageal reflux disease and reflux esophagitis: the Systematic Investigation of Gastrointestinal Diseases in China (SILC)[J]. Scand J Gastroenterol, 2011(46):133-141.
- [3] 吴欢,陈芷珉,孙晓红. 反流性食管炎和非糜烂性反流病患者的疾病认知和既往诊治情况调查[J]. 胃肠病学,2010,14(4):200-204.
- [4] Yang XJ, Jiang HM, Hou XH. Anxiety and depression in patients with gastroesophageal reflux disease and their effect on quality of life [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21 (14): 4302-4309.
- [5] 牛小平. 非糜烂性反流病患者血清 P 物质、降钙素基因相 关肽的表达及意义[J]. 皖南医学院学报,2014,33(3): 205-206.
- [6] 刘春芳,郭召平,曹会杰.通降和胃方治疗胃食管反流病咳嗽 60 例[J]. 环球中医药,2013,7(6):539-541.
- [7] 张秀莲,朱生樑,刘春芳.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.
- [8] 张秀莲,朱生樑,程梅梅. 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]. 时珍园医国药,2014,25(4):882-884.
- [9] 应海峰,朱生樑. 胃食管反流病中医病名的探讨[A]. 第 21 届全国脾胃病学术交流论文集[C],2009 年.
- [10] 李亚楠. 中医药治疗胃食管反流病[J]. 吉林中医药,2012, 32(8):784-785.
- [11] 魏晓霞,张闯. 中药辨证治疗反流性食管炎的疗效观察[J]. 中国伤残医学,2014,22(8):78-79.
- [12] 中华中医药学会脾胃病分会. 胃食管反流病中医诊疗共识

- 意见(2009,深圳)[J]. 中医杂志,2010,51(9):844-847.
- [13] 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.
- [14] 王宏伟,马淑颖,周秉舵.朱生樑治疗胃食管反流病用药撷 菁[J]. 山西中医,2010,26(10):11-12.
- [15] 王宏伟. 朱生樑应用对药治疗反流性食管炎经验举隅[J]. 山西中医,2008,24(4):8-10.

(收稿日期 2016-10-29)

(上接第1174页)

感^[15],所以本研究选择大脑海马 CA1 区为观测区域。 炎症细胞因子(TNF-α、IL-1β、IL-6)是临床上监测炎 症反应的常用指标。正常生理状态下,体内生产的氧 自由基(ROS)在 SOD 和 CAT、GSH-Px 的催化作用下 最终被还原为对人体无害的 H₂O 和 O₂^[16-17];不饱和脂 肪酸是细胞膜的主要组成之一,极易被ROS 攻击而氧 化最终生成MDA,因此 MDA 的含量水平能够间接反 应机体氧化应激损伤程度^[18]。

本研究结果显示,中高剂量白芍总苷干预治疗能够显著降低全脑缺血再灌注大鼠翻正反射恢复时间和脑电恢复恢复时间、降低脑组织含水量、抑制海马CA1 区神经元病变并抑制其凋亡;降低海马组织炎症细胞因子(TNF-α、IL-1β、IL-6)含量,改善抗氧化酶(SOD、CAT、GSH-Px)活性并降低 MDA 含量;提示白芍总苷对全脑缺血再灌注损伤具有一定的保护作用,其作用机制可能与白芍总苷保护海马 CA1 区神经元、抑制氧化应激和炎症反应有关。

参考文献

- [1] Culman J, Nguyen Ngoc M, Glatz T, et al. Treatment of rats withpioglitazone in the reperfusion phase of focal cerebral ischemia: Apreclinical stroke trial [J]. Exp Neurol, 2012, 238 (2):243-253.
- [2] Harukuni I, Bhardwaj A. Mechanisms of brain injury after global cerebral ischemia [J]. Neurol Clin, 2006, 24(1):1-21.
- [3] 张予阳,刘岩,付守廷. 脑缺血与炎症反应[J]. 中国药理学 通报,2006,22(1):5-9.
- [4] 刘超,刘敬霞,任非非,等.中医药保护脑缺血再灌注损伤的实验研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(2):481-484
- [5] 蒋午峻,王巧,李小娜,等. 白芍总苷的药理作用和质量控制方法研究进展[J]. 河北医科大学学报,2006,27(5):500-502.
- [6] Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanestized rat[J]. Stroke, 1979, 10 (3):267-272.

- [7] Zheng Z, Yenari MA. Post-ischemic inflammation; molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. Neurol Res, 2004,26(8):884-892.
- [8] 杨柳,许舜军,吴金雄,等. 白芍、赤芍的比较研究概况[J]. 中药新药与临床药理,2011,22(5):577-580.
- [9] 张建军,李伟,王丽丽,等. 赤芍和白芍品种、功效及临床应用述评[J]. 中国中药杂志,2013,38(20):3595-3601.
- [10] 王飞,伍文彬,徐世军,等. 赤白芍对血瘀证动物模型内皮功能及血液流变学的影响[J]. 中药药理与临床,2009,25(4):40-42.
- [11] 徐红梅,刘青云,戴敏,等.赤芍总苷对大鼠血液流变学的影响[J].中国中医药信息杂志,2002,9(11):17-20.
- [12] 杨煜,吕文伟,宋瑛士,等. 白芍总苷抗血栓形成作用[J]. 中草药,2006,37(7):1066-1068.
- [13] 杨琪伟,杨莉,熊爱珍,等. 赤芍和白芍抗血小板凝聚作用的 UPLC-MS 代谢组学初步研究[J]. 中国中药杂志,2011,36(6):698-701.
- [14] 赵勇,崔淑芳,汤球. 血管性痴呆动物模型研究进展[J]. 上海实验动物科技学,2005,25(1):54-58.
- [15] 赵晴,杜建时,韩雪梅,等.大鼠急性全脑缺血再灌注损伤后细胞凋亡及红花保护作用研究[J].中国实验诊断学,2004,8(1):21-23.
- [16] Jin Y, Liu K, Peng J, et al. Rhizoma dioscoreae nipponicae polysaccharides protect HUVECs from H2O2-induced injury by regulating PPARγ factor and the NADPH oxidase/ROS-NF-κB signal pathway [J]. Toxicol Lett, 2014, 4274 (14): 1378-1382.
- [17] Lartigue A, Burlat B, Coutard B, et al. The Megavirus chilensis Cu, Zn-superoxide dismutase; the first viral structure of a typical cellular copper chaperone-independent hyperstable dimeric enzyme[J]. J Virol, 2015, 89(1);824-832.
- [18] Kwiecien S, Magierowska K, Magierowski M, et al. Role of sensory afferent nerves, lipid peroxidation and antioxidative enzymes in the carbon monoxide-induced gastroprotection against stress ulcerogenesis [J]. J Physiol Pharmacol, 2016, 67 (5):717-729.

(收稿日期 2017-04-27)

·薪火传承·

毛得宏教授治疗鼻衄经验探析

厍红红¹ 彭 川¹ 指导 毛得宏²

(1.成都中医药大学,四川 成都 610075;2.重庆市永川区中医院,重庆 402160)

中图分类号:R248.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1186-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.017

【摘要】 鼻衄系多种原因引起的鼻腔出血,属中医血证范畴,为临床常见急症之一。毛得宏教授治疗鼻衄重视脏腑辨证,从热(火)、瘀、虚论治鼻衄每有良效。本文浅析毛得宏教授临证思路及用药特点。

【关键词】 鼻衄 脏腑辨证 热(火)瘀虚 毛得宏教授

毛得宏教授系重庆市永川区中医院主任医师,硕士研究生导师,重庆市名中医,从事中医、中西医结合耳鼻喉科工作 30 年,擅长辨病辨证相结合治疗各种五官科疾病,尤其在治疗鼻衄方面创立了自己独特的治疗经验。笔者随师临诊,发现导师治疗鼻衄经验丰富,从热(火)、瘀、虚立论辨治鼻衄多有良效。笔者有幸跟诊左右,获益良多,特择其要介绍如下。

1 对鼻衄的认识

鼻衄最早见于《内经》,如《灵枢·百病始生》中记载有"阳络伤则血外溢,血外溢则衄血",古人根据鼻出血的病因及症状不同有不同的命名,如红汗、鼻大衄、倒经、鼻洪、惊衄[1]。鼻衄,即鼻出血,《诸病源候论·卷二十九》曰"衄者,鼻出血也"[2]。鼻出血是临床常见症状之一,可因鼻腔鼻窦疾病引起,也可因某些全身性疾病所致,前者较为多见,可单侧出血,亦可双侧出血。可表现为反复间歇性出血,亦可为持续性出血。出血较轻者仅涕中带血或倒吸血涕,重者出血可达数百毫升以上。鼻出血的部位多在鼻中隔前下方的易出血区(利特尔动脉丛或克氏静脉丛)[3]。鼻出血的治疗原则是"先治标,后治本",即首先尽快把血止住,然后施以病因治疗。其治疗方法很多,包括填塞、烧灼、压迫、选择性血管栓塞等[4]。

2 毛得宏教授的学术思想

2.1 重视脏腑辨证 毛教授在治疗鼻衄过程中,本着 "急则治标,缓则治本"的原则,对于急性鼻出血的患者 予以填塞、压迫、烧灼等止血方式止血^[5]。迅速控制出血以治其标;出血暂时停止后再审证求因,辨证治疗以治其本,防止再次出血。

鼻位于颜面中央,为全身脏腑气血汇集之所,能反映脏腑气血的盛衰变化;所谓"有诸内,必行诸外",脏腑之虚实盛衰必将反映到鼻腔局部,因此,诊察鼻腔局部结构异常在一定程度上可知脏腑之变化^[6]。

毛教授认为鼻衄病位在肺,涉及心、肝、脾、肾脏。 鼻为肺之门户,肺开窍于鼻,肺之精气上注濡养鼻窍。 如《严氏济生方·鼻门》所载"夫鼻者,肺之所主,职司清 也,调适得宜,则肺脏宣畅,清道自利"[7]。若肺气不利 则宣发肃降无权,肺之津液不能上荣鼻窍,鼻膜干涸则 鼻衄。心主血脉,鼻与心通过血脉贯通,若心血失司,血 溢脉外,则为鼻衄。肝主疏泄,血藏于肝,肝木条达,则 气行血通;肝体阴而用阳,肝血充足,则肝木柔达。若肝 之疏泄条达失职,则血证变生[8]。脾主统血,脾胃居于 中焦,是气血生化之源,正如《灵枢·决气》曰"中焦受气 取汁,变化而赤,是谓血",若脾气亏虚,一则气血生化 乏源,二则脾不统血,血溢脉外则为衄,鼻膜脆弱,易于 出血,故致鼻衄。肾为先天之本,受五脏六腑之精气而 藏之, 鼻窍得肾阴濡润、肾阳温煦才能发挥其正常功 能,若肾精不足,则鼻膜失养而发鼻衄。可见五脏功能 失和与鼻衄发生有密切关系。正如《三因极一病证方 论·卷九》云"病者积怒伤肝,积忧伤肺,烦思伤脾,失志 伤肾,暴喜伤心,皆能动血,蓄聚不已,停留胸间,随气 上溢,入清气道中,发为鼻衄,名五脏衄"[9]。毛教授将 调和五脏视为治疗鼻衄的根本,同时要重视鼻衄的局 部望诊,验鼻衄之血色,辨脏腑之虚实。

2.2 多以热、瘀、虚立论

2.2.1 热(火)邪致衄 对于热邪所致鼻衄,历代医家早有认识[10],如《素问·气逆论》曰"脾移热于肝,则为惊衄"。指出鼻衄与脏腑之热的关系。亦有《外台秘要·伤寒衄血》提出"伤寒鼻衄者,此为五脏热结所为也"[11]。毛教授在中医临床与实践中,发现鼻衄热证有肺经风热、胃热炽盛。肺经风热者多伴有鼻腔干燥,灼热感,鼻塞涕黄,口干等症,系外感风寒入里化热,或直接冒受风热之邪,热邪循经上扰鼻窍,导致鼻膜干燥出血。胃热炽盛者大多为突然发作,出血量多,血色鲜红,鼻黏膜色深红而干,伴有口渴喜冷饮,口气秽臭,大便秘结等症状。因过食辛燥之品或食积日久化热。胃属足阳

明之经,起于鼻翼旁(迎香穴),挟鼻上行,左右交会于鼻根部,与足太阳经相交,向下沿鼻柱外侧^[12]。胃热炽盛则循经上行于鼻,热迫血妄行致衄。毛教授认为火邪亦可致鼻衄,火为热之极,临床以心火上炎、肝火旺盛,皆因火邪循经上扰,灼伤脉络致衄。

2.2.2 因瘀致衄 《血证论》曰"一切不治之症,总由不善去瘀之故,凡治血者,必先以去瘀为要"。唐容川还提出"血瘀"中出血和凝血两大方面有着密切的联系。血凝不通往往会引起出血,而出血又是造成凝血的常见原因。故有"瘀血为失血之根"以及"盖血初离经,清血也,鲜血也,然既是离经之血,虽清血,鲜血亦是瘀血"之论[13]。毛教授研读古籍,亲身实践,意识到反复鼻衄的患者,必有瘀血作祟。气为血之帅,血为气之母,血液正常运行,有赖于气的推动。气结则血凝,气虚则血脱,是故气病可致血瘀,血瘀又可影响气机通畅。鼻为多气多血之窍,《血证论》云"血既止以后,其经脉中已动之血,有不能复还故道者"。因此,反复鼻衄必有离经之瘀血,故在辨治鼻衄时,瘀血既是鼻衄的病理产物,亦是不可忽视的致病因素。

2.2.3 因虚致衄 毛教授临证时经常倡导"正气存内, 邪不可干",嘱患者避风寒,节饮食,调情志,加强身体 锻炼,方可有效抵抗邪气。善于辨患者体质之强弱,邪 气之盛衰。鼻窍要维持正常呼吸功能和嗅觉功能,需依 赖五脏六腑所化生的气、血、津液的温煦、滋润。若脏腑 虚弱,气、血、津液化源不足,则鼻膜失于濡养。鼻衄日 久者必有阴血亏虚。《血证论》曰"气为血之帅,血随之 而运行;血为气之守,气得之而静谧"。可见鼻衄血溢脉 外之时, 气随血而走, 日久导致气虚之证。除此之外, 鼻 衄的发生与阴阳关系密切,如《医贯·血证论》云"凡血 证,先分阴阳。有阴虚,有阳虚。阳虚补阳,阴虚补阴"。 古籍记载房劳过度所致阴精亏虚而发鼻衄者,如《医学 正传》云"因房劳过度,以致阴火沸腾,血从火升,故错 经而妄行也"。《景岳全书》亦谓"房劳伤肾,阴精不足, 水中火发……阴血随火上升,错经妄行,则内伤衄血之 证作矣"。毛教授临证发现阳气虚亦可致鼻衄,此类患 者多有鼻鼽病史,因反复擦拭鼻涕而擦伤鼻黏膜,出血 量少,血色淡红,查体多见鼻黏膜苍白水肿。同时因凉 药是治疗鼻衄是最常见的治法,在诸多鼻衄患者,尤其 是反复发作鼻衄的患者,多存在着不同程度的阳虚,其 虚阳上浮,损伤脉络,而引起衄[14]。故辨治鼻衄时,莫忘 调补气血阴阳,气为血帅,气虚不能摄血,血液流散脉 外,用益气固摄止血[15]。气血调则鼻血止,阴阳和则鼻 道通利。

3 用药经验

3.1 自拟鼻衄停汤

方药组成: 白茅根 30 g, 白及 10 g, 茜草炭 10 g, 生地黄 10 g, 麦冬 10 g, 牡丹皮 10 g, 赤芍 10 g, 枇杷叶

10 g,辛夷 10 g,甘草 3 g。白茅根甘、寒,归肺胃膀胱经,凉血止血,白及收敛止血,二药相配,共奏凉血止血之功,茜草炭散瘀止血,凉血而不遏血;生地黄清热凉血,养阴生津,麦冬养阴润肺,益胃生津,二药相合,滋阴润肺;牡丹皮、赤芍等药活血化瘀,止血而不留瘀;枇杷叶清肺气,降肺火,辛夷味辛,取其辛散之意,祛在表之邪,又能通鼻窍,有驱邪外出之意;甘草补益中焦,培土生金。共奏凉血化瘀止血之功。

3.2 随症加减

肺经风热者,治疗此类病症,毛教授则妙用汗法, 血汗同源,皆属于阴,正如《灵枢·营卫生会》篇曰"夺血 者无汗,夺汗者无血"。经常鼻子出血者,多会血亏,若 误汗或妄汗则阴血更亏[16]。自古就有"衄家不可发汗" 之说,但毛教授认为对于鼻衄伴有外感者,必须使邪气 从汗而解,予以微微发汗,同时适当予以补益之剂,祛 邪安正后,则鼻衄自愈。鼻衄停汤去白及、生地黄、麦 冬,加桂枝、荆芥、防风等药以微微发汗,给邪气以出 路。邪气解除则加白术、党参等药以健中焦,使气血生 化有源;胃热炽盛者,则予以清热泻火,凉血止血,用鼻 衄停汤去麦冬、枇杷叶、甘草,加石膏、知母以清胃火, 大小蓟以加强凉血止血之功,加牛膝引血下行。投之 热清则血不妄行,血凉则鼻衄自止:心火上炎者则用鼻 衄停汤加黄连、竹叶等清心火,肝火旺盛则用鼻衄停加 龙胆草、黄芩、栀子等清泻肝胆实火,火息则血安;因瘀 所致鼻衄者或反复鼻衄而见瘀证者,毛教授则巧用化 瘀止血之法,鼻衄停汤去麦冬、枇杷叶、辛夷,加桃仁、 红花等药活血化瘀,加川芎、香附等行气之药,气行则 血行,加强化瘀之功;临证见鼻衄虚证者,则根据其症 状体征,辨清气、血、阴、阳之虚实,鼻衄气虚者喜用黄 芪、党参、白术等药益气摄血。鼻衄血虚者酌加红景天、 当归、阿胶等药补血止血。鼻衄阴虚者擅用熟地黄、麦 冬、生地黄等药滋阴止血。鼻衄阳虚者则用干姜、肉桂、 吴茱萸等温阳止血。

4 病案举隅

梁某,男性,46岁,干部。2015年11月10日初诊。 因反复鼻腔出血3周就诊。患者自述人秋感冒,鼻塞流清涕伴头痛恶寒发热。私人诊所予感冒药(康泰克)、头孢安卞青霉素及散利痛后感冒症状逐渐消失,但仍有干咳。3周前运动后出现鼻腔出血,按压鼻腔后血止,但此后经常睡觉发热后鼻出血,时多时少,或干咳痰中带血。私人诊所予头孢克洛和云南白药减轻。之后又反复鼻出血。遂到毛教授门诊,查双鼻腔干燥,李氏区黏膜糜烂,有少量活动出血,色鲜红,鼻底有血块凝结,鼻甲不大,鼻中隔不偏也无嵴突,去除血块鼻腔通气良好,各鼻窦口无脓性分泌物,鼻咽部有血迹无新生物。

(下转第 1196 页)

·证治探讨·

系统性红斑狼疮慎用"附桂"临床证治探析*

周志强 李倩倩 李海昌 温成平△ (浙江中医药大学基础医学院,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R593.24+1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1188-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.018

【摘要】 系统性红斑狼疮(SLE)是一种临床表现多样、病情复杂多变且迁延反复的自身免疫性疾病。临床多使用糖皮质激素和免疫制剂治疗,但副作用和并发症较为明显。近年来,中医药在控制和稳定 SLE 病情以及减少西药治疗毒副作用上,取得了较为显著的效果。但疾病不同时期的证候特点各有偏侧,且中药成分复杂、药用多样、配伍原则精细,故组方遣药对于 SLE 的治疗具有十分重要的意义。笔者从 SLE 之病机本质:"毒""瘀""虚"出发,结合附子、肉桂的药用特点,及其在 SLE 治疗中的功过分析,来探讨治疗初期、中期、后期不同阶段的 SLE,应慎用附子、肉桂。

【关键词】 系统性红斑狼疮 组方遣药 慎用 附子 肉桂

Clinical Governance Analysis of Careful Use of Fugui on Systemic Lupus Erythematosus (SLE) ZHOU Zhiqiang, LI Qianqian, LI Haichang, et al. School of Basic Medical Sciences of Zhejiang Chinese Medicine University, Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

[Abstract] Systemic lupus erythematosus (SLE) is a complex autoimmune disease characterized by various immunological abnormalities. SLE can be treated with immunosuppressant drugs and corticosteroids. These medical treatments can alleviate inflammatory reaction, but a prolonged therapy may also cause systematic side effects. In the past few years, traditional Chinese medicine (TCM) has been proved to be effective in controlling and stabilizing SLE as well as reducing the side effects of Western medicine. However, since the manifestation of disease varies in different periods and the composition of TCM formulas is diversiform, it is important to realize the precision of prescription in different stage of SLE. Based on the pathogenesis essence of SLE, namely poison, blood stasis and virtual, and the herbal function of aconite, we discourage doctors from using aconite and cinnamon in whole stages of SLE.

[Key words] Systemic lupus erythematosus; Prescription; Careful use; Fuzi; Rougui

系统性红斑狼疮(SLE)是累及多系统、多脏器的自身免疫性疾病,属中医学"阴阳毒""蝴蝶斑"等范畴。从病机来看属本虚标实,肾阴亏虚为本,热毒血瘀为标。疾病进展常表现出病变脏腑及相关脏腑的阴阳虚实变化,导致五脏俱损,劳损发热,变证丛生^[1]。SLE 的西医治疗多以激素及免疫抑制剂为主导,但长时间或大剂量应用毒副作用大,且医从性差。中医药治疗,优势明显,毒副作用小。但解毒祛瘀滋阴法不是治疗 SLE 的唯一方法,临证时应根据辨证进行组方遣药,不可一法到底^[2]。由于 SLE 初期、中期、后期的证候各有偏颇,故此应全面分析并把握 SLE 的证候特点,在辨证论治的同时结合现代药理知识,拓宽临床用药思路。

△通信作者(电子邮箱:674185309@qq.com)

1 SLE 的病证特点及治疗原则

1.1 病证特点 初中期以热毒、血瘀为主要表现,后期常见肾虚之象。SLE 的临床表现复杂,本病初期症状为发热、皮肤红斑及关节疼痛;继而不规律出现脱发、光过敏、黏膜溃疡,四肢雷诺现象;以及 SLE 中后期病机进一步发展而致血管炎,所引起四肢及皮肤大量瘀点、青紫斑;血液系统异常表现,如血小板减少、白细胞和贫血等,都是 SLE 较常见的热毒、血瘀之征[3]。 SLE 所累及的内脏系统中,以肾损害即肾虚最为常见,其临床表现为畏寒肢冷、面浮肢肿、疲乏、小便不利、腰膝酸软、面白无华等。

1.2 治疗原则 本病以肾阴亏虚、血络瘀滞、热毒火毒为主,三者并存、互为因果。肾阴亏虚,血虚络阻,则邪毒易于蕴结热毒;热毒燔灼真阴,耗伤阴血,则肾虚阴亏更甚;邪毒火热搏结于血分,血脉瘀滞则为瘀血,正所谓"热更不泄,抟血为瘀"[4]。毒、瘀、虚三者相互影

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373633);国家 公益性行业科研专项(201507001-4);浙江省重大科研专 项计划项目(2014C03062)

响,最终导致本虚标实,虚实夹杂之证。故治疗以滋阴解毒祛瘀为大法。但临床上亦可见 SLE 阳虚患者,故运用中医药治疗 SLE 时,大辛大热之药亦用之,如附子、肉桂。

2 中医学认识

2.1 中医功效特点 附子味辛,性热,有大毒。功善回阳救逆、补火助阳、散寒止痛。上能温煦心阳以通经脉,中能振奋脾阳以助健运,下能补助肾阳益命门之火,是治阳虚诸证的要药。肉桂味辛甘,性大热。有补火助阳、散寒止痛、温通血脉、引火归原的功效。考《本草汇言》云"附子,回阳气,散阴寒,逐冷痰,通关节之猛药也"。《本草求真》有言肉桂"大补命门相火,益阳治阴。凡沉寒痼冷……目赤肿痛,因寒因滞而得者,用此治无不效"[4]。由此可见,附子、肉桂为温阳气之品,"祛寒"之力甚强;且附子止痛、通关节功效显著。故可用于阳虚证、关节疼痛等症的治疗。

2.2 现代药理特点 从现代药理研究分析来看,附子水煎液对免疫功能有调节作用,表现为增强脾细胞功能、产生抗体[5];此外,乌头碱能增强巨噬细胞表面 Ia 抗原的表达,提高其提交抗原的能力,并且能显著刺激脾淋巴细胞分泌 IL-2,从而增强其免疫应答能力[6]。综上说明附子具有增强机体免疫力和良好的抗炎镇痛能力。而肉桂中桂皮醛能明显提高小鼠对热刺激的痛阈,并能显著抑制乙酸所致的小鼠扭转次数,桂皮水提取物能显著延缓热刺激痛觉反应时间;肉桂的热水提取物中分离的鞣酸样物质有明显的抗炎活性,其炎性机制主要是通过抑制 NO 的生成而发挥抗炎作用[7]。说明肉桂也有抗炎镇痛和增强机体免疫力的作用。所以,附子、肉桂均有改善机体免疫功能的作用。故附子、肉桂可以运用于免疫功能异常的 SLE 患者的治疗,但需始终顾及 SLE 病之本源为肾阴亏虚这一病机特点。

2.3 临床应用特点 从附子、肉桂的功效来讲,通过严谨的中医辨证是完全能用于 SLE 患者出现阳虚症状时的治疗;从对其药理作用的研究来看,附子肉桂均有抗炎镇痛和提高机体免疫力的能力,运用它们治疗 SLE 疾病过程中出现的关节炎和关节肿痛是具有针对性的。但不可见症即用,必须进过精细的辨证后谨慎用之;反之,则会使疾病恶化、复杂化。

3 附子、肉桂在 SLE 治疗中的功用探讨

3.1 从"毒"分析论治 SLE 总用附子、肉桂 SLE 发病初期,瘀毒内蕴为致病之标。《金医要略·心典》云"毒,邪气蕴结不解之谓"。毒从阳化,则为阳毒;毒从阴化,则为阴毒。现代研究发现,SLE 的发病与"毒"密切相关^[8]。SLE 中的自身抗体、免疫复合物及其产生的一系列细胞因子和炎症介质,都可看成为内生之热毒^[9]。《金匮要略》将本病分为阴毒、阳毒,强调了"毒"邪为患

的病理关键。毒邪为病,有外感与内生之别,属外感者多是感受温热之邪侵袭,病毒、紫外线等属此类外感病邪。而饮食劳倦、情志过极又可化火而为内生热毒,如恣食发物,或服药不当,以致阴阳气血紊乱,可蕴生热毒;劳倦过度,阴血精气耗损,脏腑功能失调,则虚火内生;五志过极,郁而化火,阴血耗伤,导致肝肾阴亏,血热火盛等[10]。此时患者表现为高热,面部鲜艳红斑,或有紫癜、瘀点、出血斑,严重者出现神昏谵语、唇干口渴、舌红绛、苔黄燥、脉弦滑数等症状。此期为实火之象,其中高热、面部鲜红红斑、唇干口渴、苔黄燥属热极;紫癜、瘀点、出血斑、舌红绛均为热迫血溢于脉外。故治疗时多以滋阴解毒清热药为主,如炙鳖甲、知母、肉治疗时多以滋阴解毒清热药为主,如炙鳖甲、知母、青蒿、白花蛇舌草、紫草等。附子、肉桂,其性辛温燥烈,均有补火助阳之力,此时用之犹如火上浇油,故于热毒期禁用附子、肉桂。

3.2 从"瘀"分析论治 SLE 慎用附子、肉桂 SLE 中 期,热邪无以消泄,导致热毒之邪煎灼津液,津液亏虚 血行受阻或血受煎熬而成瘀或由于热迫血行, 离经之 血而为瘀。外感六淫之邪,结于血分,郁而化毒,《医林 改错·积块论》云"血受热,则煎熬成块"。《瘟疫论》曰 "邪热久羁,无由以泄,血为热搏,留于经络,败为紫 血"。血瘀可以因邪阻而致瘀,也可以因虚不运而致瘀, 瘀既是病理产物,也是其发病病机。SLE 具有明显的微 循环障碍、血液流变学异常及组织病理学改变等[11]。循 环免疫复合物(CIC)沉积于肾、心及皮肤等部位的毛 细血管壁和基底膜,损伤血管内皮细胞,引起的血管炎 是本病的基本病理改变:同时血管内皮细胞损害,促使 血小板及红细胞聚集、纤维蛋白沉积,形成血栓,造成 微循环障碍而更有利于 CIC 的沉积,这些均为中医瘀 血证之微观病理改变[12]。临床证候中有诸多血瘀证的 表现,如舌质青紫、舌体瘀点、瘀斑、关节疼痛,各种皮 肤紫癜、瘀斑等,以及毛细血管扩张,肝脾肿大,月经异 常等。遣方用药时,多以活血化瘀兼抗炎止痛药物,如 全蝎、水蛭、蜈蚣、穿山甲等虫类药物及蚤休、白花蛇舌 草等抗炎药为主,兼顾护中焦脾胃组方。附子,性奔窜 而有毒;肉桂,温经通脉;二者合用,肉桂借助附子奔窜 之力其通脉活血之力得以增强; 但基于本病之本在于 肾阴亏乏,临床治疗用药时需始终考虑病机本源,误用 则会加重病情的发展。故此期当谨慎使用有抗炎止痛 药理作用,但药性属大辛大热之附子、肉桂。

3.3 从"虚"分析论治 SLE 慎用附子、肉桂 SLE 后期,病久则阴阳互损。本课题组在长期研究中发现 SLE 在活动期、慢性缓解期等大部分阶段,均以肝肾阴虚为本,以热、毒、瘀为标,滋阴解毒祛瘀法为其根本大法[13]。但临床上也不乏 SLE 阳虚患者,故运用中医治疗此类型病患时大辛大热之药亦用之,如附子、肉桂。然而阳虚仅是 SLE 病程中的一个阶段,故运用附子、肉桂时

当严格掌握其适应证,其主要原因有二:一是长期使用激素类药物停减所导致的。由于中医学认为激素是助阳生热之品,作用于人体后,虽能改善某些症状,但有生热耗津之弊,久用导致肾阴虚[14]。停减激素时,肾阴封蛰日久,阴液渐亏至阴损及阳,使肾阳不振,肾之动态平衡失调,阴阳消长由肾阴虚-肾阳虚-阴阳俱虚[15]。二是久病伤阳。SLE 病程较长久且易反复,日久必虚,久则脏腑亏虚,可表现为无皮损或皮损不明显,畏寒,面色㿠白或萎黄,腰膝酸软,面部虚浮,乏力自汗、纳差,动辄气喘,舌质胖嫩或有齿痕,苔白滑,脉濡细等脾肾阳虚的症状。

4 验案举隅

杜某,女性,44岁。2016年10月初诊。患者自述于 2年前开始,全身皮肤不明原因出现红色丘疹,后又四 肢关节疼痛,伴有乏力严重、纳差等症。多处治疗无效, 2015年初开始出现经常性发热恶寒症状,发热时体温 高达39℃。后在某医院做肝功能、免疫因子、组织病检 查等多项检查,确诊为 SLE,并在该医院住院治疗。医 院予以激素治疗,病情好转后出院。后病情反复,又多 次住院。由于长期服用激素,病人出现全身浮肿、血压 升高等不良反应。诊时患者面部及双手有数处淡红色 丘疹,颜面及双下肢浮肿,全身多处关节疼痛,精神萎 靡,舌暗红,边有齿痕,苔少,脉细软。辨证:风湿内守, 酿热成毒,血脉瘀阻,脾肾虚损,阳虚水泛。治法:补肾 益气,清热解毒,祛瘀通络,温阳利水。药用:淫羊藿 20 g, 黄芪 30 g, 猪苓、茯苓各 10 g, 紫草 20 g, 白花蛇 舌草 20 g, 半枝莲 20 g, 蚤休 10 g, 丹参 20g, 鸡血藤 20 g,制附片 9 g,肉桂 9 g,炙甘草 6 g。服药 1 周后,诸 症悉减。又以上方加减,再服用3个月,患者诸症悉除, 各项实验室检查均为阴性。

按:SLE 病程较长,长期服用激素、免疫抑制剂等药物,虽多能缓解症状,但不能从根本上祛除疾病。其病机多为本虚标实、虚实夹杂。急性活动期主要呈现毒热内盛、瘀热痹阻的证候特点;缓解期往往兼有肝肾阴虚,疾病绵延日久,肾阴亏损损及肾阳,最终将出现阴阳两虚。治以解毒、祛瘀、滋阴为主,疾病后期尚需兼顾温阳。SLE 治疗以瘀热为关键,同时需密切把握病机发展,以达缓解病情之目的。

5 结 语

从 SLE 本虚标实的基本病机和临床表现的多样性来看,在临床治疗中需遵病之本源,依证之偏弊,不可过用温补之品。在治疗虚寒证时,运用附子、肉桂亦应谨遵基本病机,恪守肾阴亏虚为其根本,以免病情转化、迁延;同时,尚不可忽视 SLE 多兼夹热毒、血瘀,所

以对于 SLE 的治疗更应慎重使用附子、肉桂。临床运用附桂治疗 SLE 时,主要有以下两个指征:一是证候为脾肾阳虚型,其主症为红斑紫暗或皮损不明显,畏寒肢冷,形体浮肿,面色㿠白,并长期伴有腹水、胸水,腹胀纳差,舌苔薄白或腻,脉沉细或濡弱;二是长期服用激素出现不能戒断而必须减量者。故 SLE 治疗过程中应谨守病机,结合证型特点,谨慎运用与本病病机根本、药性相反的附子、肉桂之属,从而扩展用药思路,以提高用临床疗效。

参考文献

- [1] 宋绍亮. 运用甘温理论治疗系统性红斑狼疮探讨[J]. 山东中医杂志,2004,23(12):707-708.
- [2] 卞华,温成平,范永升.解毒祛瘀滋阴法治疗系统性红斑狼疮机理与临床应用[J]. 江西中医学院学报,2004,16(4): 33-35.
- [3] 刘真. 经方治疗系统性红斑狼疮的临床研究[D]. 武汉:湖北中医学院,2008-06-02.
- [4] 金培志. 滋阴狼疮胶囊治疗阴虚内热型 SLE 的疗效评价 及对 GC、GRmRNA 的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2005.
- [5] 陈玉春. 人参、附子与参附汤的免疫调节作用机理初探[J]. 中成药,1994,16(8):30-31.
- [6] 马健,樊巧玲. 阳虚模型小鼠腹腔巨噬细胞 Ia 抗原表达及乌头碱的作用[J]. 中国中西医结合杂志,1995,15(9):544-546.
- [7] 李睿明,王明亮,雷朝霞,等. 附子汤合芍药甘草汤镇痛抗 炎作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2002,11(10):899-901.
- [8] 何昱君,杨燕青,谢志军,等.从"毒"探讨中医药治疗系统性红斑狼疮的特色[J].陕西中医药大学学报,2016,39(3):
- [9] 王丽萍,陈扬荣. 狼疮性肾炎从热瘀论治[J]. 中国中医药信息杂志,2008,15(6):92-93.
- [10] 何兴伟. 谢强教授以刺营法论治咽科急症的临床经验和学术思想研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.
- [11] 吴斌,严石林,王米渠. 浅谈系统性红斑狼疮的基本病机[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(12):1539-1540.
- [12] 吕娅萍. 系统性红斑狼疮血瘀证目征与血栓前状态关系探讨[D]. 南昌:南昌大学,2009.
- [13] 温成平, 唐晓颇, 范永升, 等. 解毒祛瘀滋阴法配合激素治疗系统性红斑狼疮及其对下丘脑—垂体—肾上腺轴的作用研究[J]. 北京中医药大学学报, 2007, 30(7): 494-497.
- [14] 张红梅. 中医对糖皮质激素副作用的认识及治疗现状[J]. 北京中医,2001,38(2):58-60.
- [15] 代喜平. 凉血清热升板方配合糖皮质激素治疗血热型 ITP 及 ITP 调节性 T 细胞研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014. (收稿 日期 2017-03-06)

·证治探讨.

基于心脾相关理论指导临床"从脾论治" 心系疾病的现状*

田 苗1,2 陈智慧1 张 哲2 王凤荣2

(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 110032)

中图分类号:R256.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1191-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.019

【摘要】 心脾相关理论是中医学五脏相关理论的重要组成部分。多有医家基于此理论探索"从脾论治"他脏疾病的诊疗思路。本文以"从脾论治"心系疾病为例,对其理论基础、应用现状和对现代临床的启发做出探讨。 【关键词】 心脾相关 从脾论治

The Review of The Therapeutic Principle "Treatment from spleen" on Heart Diseases Based on Heart—Spleen Interconnection Theory TIAN Miao, CHEN Zhihui, ZHANG Zhe, et al. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, China.

[Abstract] Heart-spleen interconnection theory is the vital component of five organ related theory, based on which, lots of Chinese physicians make efforts to explore the new diagnostic and therapeutic path of "Treatment from spleen" on other organs. This study takes "Treatment from spleen" on heart diseases as examples and is aimed at elucidate the theoretical basis, clinical application and value for modern clinical practices.

[Key words] Heart-Spleen interconnection; Treatment from spleen

整体观念和辨证论治是中医学的两大基本特点和文化精髓,在指导临床实践中有至关重要的作用。心脾相关理论是中医学五脏相关理论中的重要部分,其作为理论指导临床"从脾论治"心系疾病的研究和实践应用颇多。本文就目前的心脾相关理论指导临床"从脾论治"心系疾病的研究现状进行梳理总结,为其指导基础理论研究提供实践依据,也为其指导临床实践提供借鉴经验。

1 "心脾相关理论"理论基础

心脾相关理论发源于《黄帝内经》。《素问·玉机真脏论》云"五脏相通,移皆有次"。后世医家将心脾相关理论总结发挥,认为心脾相关体现在二脏母子相依、气血互济、经脉相贯、阴阳相承、病理互制等方面的密切关系^[1]。

1.1 母子相依 心在五行属火, 脾在五行属土, 心脾两脏在五行上存在着母子相生的关系。脾胃属土, 心属火, 若母病及子可因脾胃之疾病波及于心脏, 若子病犯母可以心系之疾病影响到脾脏。因此两者在五行上的相生关系也会使两者在病理上互相影响。

*基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务 建设科研专项课题(JDZX2015049)

- 1.2 气血互济 心主血脉, 脾为后天之本, 气血生化之源, 主运化水谷精微以营养五脏。《素问·经脉别论》云"食气人胃, 浊气归心, 淫精于脉"。《灵枢·营卫生会》"人受气于谷, 谷人于胃, 以传于肺, 五脏六腑, 皆以受气, 其清者为营, 浊者为卫, 营在脉中, 卫在脉外"。
- 1.3 经脉相贯 《灵枢·经脉》云"脾足太阴之脉也…… 其支者,复从胃,别上膈,注心中"。《素问·平人气象论》 云"胃之大络,名曰虚里,贯鬲络肺,出于左乳下,其动 应衣,脉宗气也"。脾胃居于中焦,心居于上焦,从解剖 上看,两者以膈为界,互不相连,但二者通过脾胃之支 脉、大络紧密联系,经气互通。
- 1.4 病理互制 基于心脾两脏母子相依、气血互济、经络相贯的生理相关性,心脾两脏在病理方面必然相互影响。心者,君主之官,为五脏六腑之大主,其主神明,又主血脉,心主神明之功能异常必然会出现母病及子,出现脾胃功能失常。而脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃功能失常也可能会出现子病犯母而引发心脏疾病,若脾胃气血生化乏源,则会出现心血不足,心失所养,导致心悸、胸痹、失眠等一系列病证。由此可见心脾相关理论的形成是基于心脾两脏五行火土相依,气血阴阳互济,解剖经络相关的生理基础的,而"从脾论治"心系疾病则是二者病理互制现状对于临床的有效指导。

2 "从脾论治"心系疾病的应用现状

基于心脾相关理论,中医学术界发展了"从脾论治"心系疾病的临床诊疗思路,其在临床应用中颇有疗效,为很多医家喜用。

2.1 "从牌论治"冠心病 张仲景时期已经开始有从调理脾胃的角度论治胸痹心痛的记载,《金匮要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》云"胸痹心中痞,留气结在胸,胸满,胁下逆抢心,枳实薤白桂枝汤主之;人参汤亦主之"。文中表述了胸胃同病的证侯,并且指出胸痹心痛的治疗要根据其证侯的偏虚偏实进行辨证选方,实证给以宣痹通阳、涤痰泄满,虚证治以健脾补中、振奋阳气之法,这是古代医家从脾胃论治胸痹心痛的临床实际体现。由此分析,仲景时期认为痰浊、气虚均可以导致胸阳不振,而引发胸痹心痛,通过涤痰、健脾、补中、益气等辨证施治则能收效,这既是同病异治理念的体现,也是"从脾论治"冠心病的早期记载。

国医大师邓铁涛教授基提出"心脾相关"理论、"痰瘀相关"理论,并将其应用到各类心系疾病的临床治疗中,其对于冠心病的治疗^[2]。邓老认为应做到调脾护心、益气化痰祛瘀,在临证实践中常常采用健运中气法、调脾养血法、醒脾化湿法、健脾涤痰法以及温阳理中法 5 种方法。由此分析,邓老在临证过程中认为胸痹的发生跟脾失健运相关,同时也与脾胃气血生化乏源导致气血亏虚而引发胸痹心痛相关。李德新认为在胸痹心痛的诊治过程中应采"调脾胃而安五脏"之理论精华,在临证以调理脾胃之方剂为基础方来治疗胸痹心痛^[3]。杨关林认为在冠心病心绞痛的治疗中应该重视脾虚失运,痰浊内生,痰浊闭阻于胸中则引发胸痹心痛,因此在临证过程中每每以健脾化痰祛瘀治法论治冠心病心绞痛痰瘀互结证^[4]。

总结各医家对于冠心病的治疗经验,可见冠心病 从脾论治的基础在于,病理因素与脾相关,无非气血亏虚、痰浊闭阻、湿邪困脾扰心、虚证日久成实、痰湿久酿 成瘀等等原由,因此在治疗法则上也便形成了健脾、益 气、养血、涤痰、化湿、祛瘀等法。

2.2 "从牌论治"慢性心衰 《素问.经脉别论篇》载"饮食入胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺;通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行,合于四时五脏阴阳,揆度以为常也"。可见在《黄帝内经》时期已经认识到脾在水液代谢中的重要调节作用;在《素问·至真要大论》载"诸湿肿满,皆属于脾"。中医认为慢性心力衰竭的病理因素多责之于阳气虚衰,致使水湿、痰饮内停,使水液运行障碍导致阳气通行受阻,进而引发气促、呼吸困难、端坐呼吸、胸水腹水、全身浮肿等临床表现,因此,多有医家以"从脾论治"之诊疗思路治疗慢性心衰,每获良效。

清·严用和《济生方》中载有实脾散一方,此方被认

为是古代方剂中从脾论治水肿的良方,有现代学者研究其治疗慢性心衰,发现实脾饮可以明显提高心衰患者的心功能,改善症状,认为采用实脾饮治疗脾阳虚型慢性心力衰竭有较好的有效性和安全性^[5]。由此分析,脾阳虚,水湿内停乃中医探讨慢性心衰从脾论治的重要病机依据。

国医大师邓铁涛^[6]教授在"五脏相关"理论、"痰瘀相关"理论的指导下,认为心衰的治疗应从"痰""瘀"病理产物入手,明晰痰浊内阻,血为之滞,停而为瘀,另一方面瘀血阻脉,则津液不化,变生痰浊乃导致心衰的重要因素,且"脾为生痰之源"。由此分析,痰、瘀乃是中医探讨慢性心衰从脾论治的重要病理产物依据。

2.3 "从牌论治"血脂异常 血脂异常是动脉粥样硬 化和心脑血管疾病的主要危险因素,因此血脂异常在 心血管疾病的诊治中有着十分重要的地位,其预防和 诊治也受到越来越多的重视。

中医学认为血脂即是血中膏脂,来源于脾胃所化生的水谷精微物质,正如《素问·经脉别论》云"饮食入胃,游溢精气……浊气归心,淫精于脉"。在生理情况下可以濡养人体经脉。然则,若嗜食膏粱厚味则会出现滋腻碍胃,使脾胃运化功能失常,导致脾虚,出现脾失健运,生湿生痰的表现。基于此,中医学对于血脂异常的治疗多从健脾祛痰化浊之法入手,且颇有收效。

周学文教授认为血脂异常的病机关键在于气虚精亏,痰瘀阻络,据"从脾论治,内清外柔"之思想,开展新药研究,为血脂异常及动脉粥样硬化性疾病的治疗开辟了中医药从脾论治血脂异常的新思路^[7]。肖艳皎等提出脾乃血脂正常代谢的关键脏器,中医药从脾论治血脂异常应从益气健脾、温阳健脾、运脾化湿、通腑降浊、燥湿化痰、祛痰活血等方面入手^[8]。苗凌娜等提出从脾虚、痰湿两种病理机制入手治疗血脂异常^[9]。

由此分析,中医学对于血脂异常的发生,认为其与 脾密切相关,因脾主运化、脾主湿、脾为生痰之源,若脾 脏一虚则不能运化饮食之肥甘厚味,使水湿、痰浊丛 生,而若嗜食肥甘厚味则反过来伤及脾胃,使脾胃受 损,健运失司,故出现疾病。

3 心脾相关理论对现代临床的启示

3.1 整体观念和辨证论治特色的体现 基于心脾相关理论"从脾论治"心系疾病是中医学整体观念的重要体现。以中医理论为指导治疗疾病的过程中就更加强调对于"人"的整体调节,而不单纯强调对于特定疾病的单一治疗。人体是一个有机的整体,是以五脏为中心,配以六腑,通过经络系统"内属于脏腑,外络于肢节"的作用而实现的。故《素问·玉机真脏论》云"五脏相通,移皆有次"。从五行生克制化的角度阐释了五脏相关。辨证论治的诊疗特色是中医取得临床疗效的另一法宝,异病同治理念在临床实践过程中得到了广泛的

应用。从脾论治心系疾病理论应用于临床恰恰是中医强调五脏为整体,注重辨证论治的重要体现^[13-14]。

3.2 "从牌论治"疗效机制与规律的研究仍待开展 "从牌论治"心系疾病的中医理论基础已经较为明晰,但是将其应用于现代临床,对于其该法疗效机制的探 寻仍然有待于进一步研究[15]。古语云"饷道一绝,万众立散,胃气一绝,百药难施"。《脾胃论》载"内伤脾胃,百病由生"。可见,脾胃后天之本、气血生化之源的地位不可小视。故"从脾论治"之法也绝不仅适用于心系疾病,其在胃肠疾病、血液系统疾病的治疗价值已经初见端倪,然其生物学机制的探索、科学内涵的解释、现代科学语言的诠释仍然有待于进一步的阐发。

参考文献

- [1] 李峰,毛萌,马捷. 心脾相关理论及其应用——脾胃学说传 承与应用专题系列(6)[J]. 中医杂志,2012,53(15):1265-1268.
- [2] 赵益业,林晓忠,张敏州,等.邓铁涛教授以心脾相关学说 诊治冠心病经验介绍[J].新中医,2007,39(4):5-6.
- [3] 胡婉申,李德新,于睿.李德新从脾胃论治冠心病不稳定型心绞痛经验撷萃[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(9):1775-1776.
- [4] 杨关林,张哲,张会永,等. 血脉病探要[J]. 辽宁中医杂志,

- 2007,34(11):1528-1529.
- [5] 陈辉. 实脾饮加减治疗心功能 IV 级慢性心力衰竭的临床疗效观察 [D]. 广州:广州中医药大学, 2014.
- [6] 葛鸿庆,赵梁,郝李敏.邓铁涛教授从脾论治慢性充血性心力衰竭之经验[J].上海中医药杂志,2002,34(4):9-10.
- [7] 周学文,李曦明,陈民,等. 以脾论治 内清外柔治疗动脉粥 样硬化[J]. 辽宁中医杂志,2007,34(2):146.
- [8] 肖艳皎,刘延祥. 试析高脂血症从脾论治[J]. 甘肃科技纵横,2007,36(4):194.
- [9] 苗凌娜,李文占. 高脂血症从脾论治[J]. 医学信息:中旬刊,2011,33(3):1123.
- [10] 李士瑾. 低颅压性头痛从心脾论治[J]. 新中医,2009,41 (6):118-119.
- [11] 赵国定. 学习袁家玑教授在冠心病治疗中运用调理脾胃法的体会[J]. 贵阳中医学院学报,1995,17(1):19-22.
- [12] 李峰,毛萌,马捷.心脾相关理论及其应用[J].中医杂志, 2012,53(15):1265-1268.
- [13] 玄瑞英,杨光金. 高脂血症的病因及证治探析[J]. 实用中医内科杂志,2006,20(1):32-33.
- [14] 周学文. 血脂异常中医病因病机探讨[J]. 中华中医药学刊,2007,25(2):125-127.
- [15] 蓝肇熙,高虹. 心脾关系辨析[J]. 四川中医,2006,24(7): 26-27.

(收稿日期 2017-04-06)

(上接第1177页)

- chaemia-induced apoptosis and reperfusion-induced ne-crosis [J]. Br J Pharmacol. 2011, 162(5):1136-1142.
- [6] Hill MF, Patel AV, Murphy A, et al. Intravenous glial growth factor 2 (GGF2) isoform of neuregulin-1beta improves left ventricular function, gene and protein expression in rats after myocardial infarction [J]. PLoS One, 2013, 8(2):e55741.
- [7] Santulli G, Campanile A, Spinelli L, et al. G protein-coupled receptor kinase 2 in patients with acute myocardial infarction [J]. Am J Cardiol, 2011, 107(8):1125-1130.
- [8] Mitupatum T, Aree K, Kittisenachai S, et al. mRNA Expression of Bax, Bcl-2, p53, Cathepsin B, Cas pase-3 and Caspase-9 in the HepG2 cell line following induction by a novel monoclonal Ab Hep88 mAb: Cross-Talk for paraptosis and apoptosis[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2016, 17(2):703-712.
- [9] Snigdha S, Smith ED, Prieto GA, et al. Caspase -3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death [J]. Neurosci Bull, 2012, 28(1):14-24.

- [10] Cakir E, Yilmaz A, Demirag F, et al. Prognostic significance of micropapillary pattern in lung adenocarcinoma and expression of apoptosis-related markers: Caspase-3, Bcl-2, and p53[J]. APMIS, 2011, 119(9):574-580.
- [11] 李小宁,卫新国,尚云,等. 黄芪保心汤对急性心肌缺血大鼠血浆 ET、CGRP 水平的影响[J]. 药学实践杂志,2001,19 (5):270-272.
- [12] 孙平龙,尚云,卫新国,等. 黄芪保心汤对实验性心肌缺血大鼠心肌组织 MDA、SOD 水平及心肌组织形态学的影响[J]. 上海中医药大学学报,2000,14(2):38-40.
- [13] 尚正录,尚云,卫洪昌. 黄芪保心汤预防实验性大鼠急性心肌缺血的研究[J]. 上海中医药杂志,2004,38(11):47-50.
- [14] 曹敏,王福波,于玲,等. 黄芪保心汤对急性心肌缺血大鼠的干预作用[J]. 中国中医急症,2011,20(10):1621-1622.
- [15] 曹敏,周端. 黄芪在心血管疾病中的应用举隅[J]. 辽宁中 医药杂志,2008,35(10):1-2.

(收稿日期 2017-04-25)

·证治探讨·

半夏泻心汤治疗脓毒症胃肠功能障碍探讨*

孔 立 田正云 张飞虎 郝 浩 (山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1194-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.020

【摘要】 脓毒症是急危重症领域的重大课题和难题,其治疗主要是控制感染和抑制炎症反应。抗生素的使用在控制感染方面取得了良好的疗效,但针对炎症反应还没有较好的方法,而中医在此方面则有明显优势。全身炎症反应的根本病机是气机逆乱,而中焦是气机逆乱的枢纽,因此笔者以中焦脾胃为突破口,运用半夏泻心汤辛开苦降,调理中焦气机,抑制炎症反应,进而改善胃肠功能。

【关键词】 脓毒症 胃肠功能障碍 炎症反应 气机逆乱 半夏泻心汤

Discussion of Banxia Xiexin Decoction on Sepsis Gastrointestinal Dysfunctiona KONG Li, TIAN Zhengyun, ZHANG Feihu, et al. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250014, China.

[Abstract] Sepsis is an important and difficult problem in the field of acute and severe diseases, and its treatment is mainly to control infection and inhibit inflammatory reaction. The use of antibiotics in the control of infection has achieved good results, but there is no better way for the inflammatory response, and Chinese medicine in this respect has obvious advantages. Basic pathogenesis of systemic inflammatory response is Qi-movement disturbance, and middle-jiao is hub of Qi-movement disturbance. Therefore, the author used middle-jiao and the spleen and stomach as a breakthrough, and Banxia Xiexin Decoction in acrid opening and bitter downbearing, regulated middle-jiao and Qi, inhibited inflammatory response, and thereby improved gastrointestinal function.

[Key words] Sepsis; Gastrointestinal dysfunction; Inflammatory reaction; Qi-movement disturbance; Banxia Xiex-in Decoction

脓毒症是机体对感染的一种全身性炎症反应,是严重感染、重度创伤、大手术后、重症急性胰腺炎和休克等常见的并发症,进一步发展可导致感染性休克以及多器官功能障碍综合征[1-2]。虽然抗感染治疗、外科技术、危重病监护和治疗技术取得很大进展,但脓毒症的病死率仍高达 29%~38%^[3];如何改善脓毒症患者的预后,是急危重症领域的重大课题和难题。

1 治疗脓毒症—胃肠功能很重要

脓毒症致死率较高,一方面是由于感染,另一方面是由于感染导致的炎症反应。Sepsis3 就指出炎症反应甚至比感染更严重,炎症反应诱导的多脏器功能衰竭是导致脓毒症高死亡率的一个重要原因[4]。胃肠道是脓毒症诱发多器官功能障碍时最易受损的靶器官,同时胃肠功能障碍在脓毒症的发病过程也发挥了重要作用,是脓毒症的启动器官[5]。胃肠功能障碍也往往贯穿

*基金项目:国家中医药管理局"张灿玾国医大师工作室"研究项目(国中医药人教发[2010]59号);山东省中医药科技发展计划项目(2009-099);国家中医药管理局科研专项(JDZX2015302)

于脓毒症发病的整个过程,因此防止胃肠功能损害,在预防脓毒症发生、降低脓毒症死亡率中有重要意义。

脓毒症的病因治疗是抗感染和抗过度炎症反应。抗生素的使用已在抗感染方面发挥了较好的疗效,而抗炎症反应目前还没有较好的方法和药物,只能针对炎症反应导致的靶器官损害进行对症处理。对于脓毒症胃肠功能障碍的治疗,西医目前主要通过早期肠内营养、质子泵抑制剂、促胃肠动力药以及服用益生菌等方法以保护肠道屏障功能和维持胃肠道微生物稳态,但临床疗效有限。

2 脓毒症的中医认识

对于脓毒症的病因病机,中医各家有许多不同的观点。王今达从"三证三法"对脓毒症辨证论治^[6];刘清泉认为脓毒症的基本病机是正虚毒损、络脉瘀滞^[7];丁红生等从毒瘀的角度阐述了脓毒症的病因,认为脓毒症属于中医温热病范畴^[8]。但众多医家只是针对脓毒症感染的问题进行辨证论治,而没有针对脓毒症过度的炎症反应进行探讨。

2.1 中焦气机斡旋失司,升降失常 脓毒症导致的炎

症反应就是中医所说的火热毒邪等导致的全身气机逆 乱[9]。脓毒症导致的气机逆乱是起于肺,乱于中,中焦 是气机逆乱的枢纽。脾胃居中, 是全身气机升降之枢 纽,上下交通之要道。脾气主升、胃气主降,肺气的宣发 肃降、肝气的疏泄升发、心火的下降、肾水的上腾皆依 赖于脾胃气机枢纽的维系,脾胃气机升降正常,则周身 气机协调,五脏安和。正如《四圣心源》所言"脾升则肾 肝亦升,故水木不郁;胃降则心肺亦降,故金火不滞。火 降则水不下寒,水升则火不上热。平人下温而上清者, 以中气之善运也"[10]。若中焦气机斡旋失司,脾胃升降 失常,气机运行不畅,闭阻不通,则导致气机郁滞,痰瘀 湿毒等病理产物骤生,病理产物的堆积进一步加重了 气机逆乱,导致恶性循环,加重病情。因此只有迅速恢 复中焦气机,脾得升清,胃得和降,三焦气机通畅,气血 津液才能正常化生输布,糟粕才能得以外排,所以说中 焦是逆转五脏气机的关键。

2.2 辛开苦降,复其升降之职 中医治疗脓毒症一方 面是祛除火、热、毒等邪气,另一方面要调理全身气机。 祛邪可采用清热、祛火、解毒等措施,这方面抗生素具 有明显优势, 而调理气机治疗气机逆乱则是中医所擅 长的。脓毒症胃肠功能紊乱的病机为中焦脾胃斡旋失 司,气机升降失常,进而导致全身的气机紊乱,正如黄 元御所言"中气衰则升降窒,肾水下寒而精病,心火上 炎而神病,肝木左郁而血病,肺金右滞而气病,神病则 惊怯而不宁,精病则遗泄而不秘,血病则凝瘀而不流, 气病则痞塞而不宣。四维之病,悉因于中气"[10]。因此治 疗时应重视中焦脾胃对气机的枢转作用。叶天士在《临 证指南医案》指出"脾胃之病,虚实寒热,宜燥宜润,固 当详辨,其于升降二字,尤为紧要"[11],并提出"辛以通 阳,苦以清降""苦与辛合,能降能通"。故治疗时应用辛 开苦降之法,调理脾胃气机之升降,使得脾气得升, 胃气得降,三焦气机通畅,五脏气机紊乱得以逆转,胃 肠功能得以恢复,全身炎症反应得以控制。以半夏泻 心汤为代表的方剂则是自古以来调理中焦气机的经典 方剂。

2.3 方药分析 半夏泻心汤出自《伤寒论》第 149条 "伤寒五六日,呕而发热者,柴胡汤证具,而以他药下之……但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤"[12],为小柴胡汤证误用下法出现变证所设的方剂。近代医家多用本方调理脾胃气机升降失常,治疗气机痞塞于中焦的诸多病证。方中以辛温之半夏为君,燥湿化痰,散结除痞,降逆和胃。臣以辛热之干姜,温中散寒,化饮和逆;苦寒之芩、连泄热燥湿开痞。君臣合用达辛开苦降、寒热平调、宣达结气之功效,体现了舍性取用的配伍特点。佐以人参、大枣、炙甘草甘温益气,补益脾胃,复其升降之职。诸药合用,苦辛并进调其升降,寒热互用和其阴阳,补泻兼施顾其虚实,共奏调节脾胃气

机升降之功效。中焦斡旋得力则三焦气机条畅,五脏安和,诸症自消。

2.4 药理研究 现代药理研究表明,半夏中的有效成 分β-谷甾醇对氧自由基有具有较强的抑制作用,并能 抑制呕吐中枢而发挥止呕作用:干姜的甲醇提取物具 有较好的镇痛、抗炎、止呕作用,黄芩提取物黄芩苷具 有抗感染、抗过敏、抗氧化、清除氧自由基等作用,黄连 有效成分小檗碱也具有较好抗细菌感染作用,同时还 有抑制溃疡的作用:人参皂苷具有良好的抗休克作用, 并能增强机体免疫力,人参还能抑制胃蛋白酶的活性, 减少胃酸分泌,保护胃黏膜;甘草亦能抑制胃酸分泌, 保护胃黏膜,缓解平滑肌痉挛。同时研究表明[13],半夏 泻心汤能促进胃肠道黏膜细胞损害的修复、抑制黏膜 坏死、减少炎性渗出、促进机体自由基的清除、降低脂 质过氧化反应、保障胃肠黏膜的血流供应,从而维护胃 肠黏膜的屏障作用。半夏泻心汤亦能促进胃肠蠕动,尤 其是苦降组药物能有效促进胃肠排空、增强胃肠动力[14]。 半夏泻心汤还能增强机体抗缺氧能力,降低机体的耗 氧量,增加应激状态下胃肠黏膜细胞对缺氧的耐受力。 2.5 加减化裁,随证施治 临床运用时可根据患者具 体情况进行加减化裁,脾胃气虚者可加用四君子汤益 气健脾,脾阳虚者可加用附子理中汤温补脾阳,胃阴虚 者可加用沙参麦冬汤养阴益胃,胃热腑实者可加用大 承气汤通腑泄热,湿热蕴脾者可加用王氏连朴饮燥湿 泄热等。

2.6 临床研究 临床选取 2014 年 6 月至 2016 年 2 月入住山东中医药大学附属医院 ICU 的脓毒症胃肠 功能障碍患者,共计80例,按随机数表法随机分为对 照组和治疗组,各40例。对照组给予西医常规治疗;治 疗组在西医治疗的基础上,每日给予中药半夏泻心汤加 减治疗,基本组成如下:半夏12g,黄芩9g,黄连6g, 人参 12 g,干姜 9 g,炙甘草 12 g,大枣 5 枚,中药可根 据患者具体情况进行加减化裁。两组疗程均为7 d。观 察患者治疗前后的胃肠功能障碍评分、APACHEⅡ评 分、中医症候积分以及降钙素原、C反应蛋白的变化情 况,并比较两组患者的治疗有效率。结果显示,治疗7d 后两组患者的各项指标均有所下降,治疗组下降更为 明显,且治疗组有效率明显高于对照组。研究结果表 明运用半夏泻心汤加减治疗脓毒症胃肠功能障碍,可 明显改善患者的胃肠功能和病情严重程度,抑制炎症 反应,提高脓毒症的治疗有效率[15]。

3 结 语

半夏泻心汤为伤寒论中的经典方剂,在调理中焦气机,抑制炎症反应,改善脓毒症胃肠功能方面取得了良好的疗效。随着科技的发展,半夏泻心汤的药理研究也在不断深入,但其具体药理机制及作用靶点尚未明

确,笔者也已经开展相关课题进行深入的研究,探讨半 夏泻心汤通过何种通路发挥作用,明确其具体作用机 制,以便更好指导临床用药。

参考文献

- [1] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guideline for management of sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2):580–637.
- [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] Levy MM, Rhodes A, Phillips, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study [J]. Crit Care Med, 2015, 43(1):3-12.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis -3) [J]. Jama the Journal of the American Medical Association, 2016, 315(8):801-810.
- [5] Liboni KC. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through IkappaB/NF-kappaBin human fetal and adult intestinalepithelium [J]. J Nutr, 2005, 135(13): 245-251.
- [6] 王今达,李志军,李银平.从"三证三法"辨证论治脓毒

- 症[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(11):643-644.
- [7] 刘清泉,张伟,姜良铎. 瘀毒伤络、阻络病机与脓毒症[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(17):199-200.
- [8] 丁红生,陈锋,陆树萍,等. 从血瘀"论治严重脓毒症[J]. 中国中医急症. 2013,22(1):71-72.
- [9] 孔立,卢笑晖,江涛. 全身炎症反应综合征的根本病机是气机逆乱[J]. 中国中西医结合急救杂志,2005,12(2):68-70.
- [10] 清·黄元御. 四圣心源[M]. 北京:人民军医出版社,2013: 52-53.
- [11] 清·叶天士. 临证指南医案[M]. 北京:人民卫生出版社,2013: 123
- [12] 汉·张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:59-60.
- [13] 赵建一. 半夏泻心汤现代药理研究浅述[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(19):73.
- [14] 李晋奇, 童荣生, 肖开春, 等. 半夏泻心汤促进胃肠运动的有效部位筛选研究[J]. 实用医院临床杂志, 2013, 10(6): 29-32.
- [15] 张飞虎,孙雨菡,孔立,等. 半夏泻心汤加减治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(7): 1367-1369.

(收稿日期 2017-04-13)

(上接第1187页)

患者述干咯痰黏痰少,痰中带血,口干咽燥,口臭,食欲可,爱吃辛辣,不饮酒,不吸烟,睡觉易醒多梦,大便秘结。舌质红,苔微黄,脉滑数。诊断:鼻衄。辨证:胃热炽盛、肺燥阴虚。治法:清热凉血止血、滋阴润燥。方用鼻衄停方加石膏 30 g,知母 10 g,黄芩 10 g,蒲公英 30 g。服7剂复诊。自述服药3剂出血明显减少,服5剂血止,口臭减轻,大便通畅。7剂服完后感觉干咳也明显减轻,痰中无血。按上方去石膏、黄芩、蒲公英加北沙参15 g,再服5剂病愈,随访至今未见复发。

5 结 语

重庆市名中医毛得宏教授治疗鼻衄经验丰富,辨证施治,从局部和全身出发,通过综合治疗达到治标和治本的目的,有效地结合中西医之优势,在问病、望舌、闻声、查色时从容揆度、缜密敏锐,能察本知末。善于临证辨证加减药物,其用药严谨,能切中病机,往往可收良效。

参考文献

- [1] 王士贞. 中医耳鼻咽喉科临床研究[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:7.
- [2] 张民庆. 诸病源候论译注[M]. 北京:中国人民大学出版社, 2010:8.
- [3] 田勇泉. 耳鼻喉头颈外科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:3.

- [4] 龙红兵. 鼻出血治疗方法的研究现状[J]. 右江医学,2011,39(3):359-362.
- [5] 罗克强,杨大章,王娜亚,等. 鼻内镜下动脉性鼻出血的综合治疗[J]. 中国耳鼻咽喉头颈外科,2007,14(5):295-297.
- [6] 谢慧,郭宏,张勤修.熊大经鼻病治验集成[M].成都:四川科学技术出版社,2014:35.
- [7] 严用和. 重辑严氏济生方[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007:9.
- [8] 高金金,杨金萍.《血证论》从肝论治血证浅析[J]. 山东中 医药大学学报,2010,34(6):480-481.
- [9] 陈无择. 三因极一病证方论[M]. 北京:中国医药科技出版 社,2011:15.
- [10] 李云英,吴艳华,陈海. 中医古籍论鼻衄证治[J]. 新中医. 1996,28(9).58-59.
- [11] 高文柱. 中医必读百部名著·外台秘要方[M]. 北京:华夏 出版社,2009:3.
- [12] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医出版社,2007:44.
- [13] 刘佳,李胜涛,罗永芬. 论离经之血--谈《血证论》中之血 療[J]. 辽宁中医药大学学报,2009,11(5):47-49.
- [14] 刘静,李蕾,赵文明. 李淑良主任医师从阳虚治疗鼻衄经验[J]. 中国中医急症,2011,20(2):245.
- [15] 臧朝平. 张重华教授治疗鼻衄的中医经验[J]. 中医耳鼻喉科学研究杂志,2009,8(1):13-16.
- [16] 张建宁.《金匮要略》"衄家不可发汗"条文之我见[J]. 江苏中医药,2012,44(7);67.

(收稿日期 2016-12-11)

·证治探讨·

从"浊毒"论治脓毒症*

朱海1周仙仕1,2叶烨1

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

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1197-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.021

【摘要】 脓毒症是具有较高发病率及死亡率的急危重症,中医药治疗本病有较好的疗效,笔者发现,本病与"浊毒"关系密切,"浊毒"既是脓毒症发生的主要病因和临床表现,也是决定本病预后转归的关键因素,从"浊毒"论治脓毒症,可为临床辨识脓毒症,提高脓毒症临床疗效提供新思路。

【关键词】 脓毒症 "浊毒" 辨证论治

Syndrome Differentiation and Treatment of Sepsis According to the Theory of "Turbid and Toxin" ZHU Hai, ZHOU Xianshi, YE Ye. Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, Guongdong, Guangzhou 510120, China.

[Abstract] Sepsis is an acute and severe disease with high morbidity and mortality, and traditional Chinese medicine (TCM) has a good effect on this disease. The authors of this article finds that sepsis has a close relationship with "turbid and toxin". "Turbid and toxin" was more than the main cause and clinical manifestations of sepsis, but also the key factor in affecting the prognosis and outcome of the disease, so the disease should be treated according to the theory "turbid and toxin", which can provide a new thought of recognizing and improving the clinical effects on the disease.

[Key words] Sepsis; "Turbid and Toxin"; Syndrome differentiation and treatment

脓毒症是严重危害人类健康的急危重症之一。其 发病率不断上升,全球每年约新增数百万脓毒症患者, 其中超过 25%的人会因此死亡[1]。目前现代医学对脓 毒症的发病机制认识尚未完全明确,治疗上存在一定 瓶颈。而本病属于中医的优势病种[2],中医药治疗措施 疗效确切。笔者通过理论溯源及临床实践发现:脓毒症 的发生与"浊毒"关系密切,"浊毒"是脓毒症发生及病 情演变的关键,而从"浊毒"论治脓毒症具有较好临床 疗效,故不揣简陋,简述成文以供同道分享,如有不当 之处望请同道雅正。

1 "浊毒"的含义及特点

1.1 "浊"之义 "浊"与"清"含义相对,即秽浊之意^[3], "浊者,不清也"。"浊"也指有形之物,"寒气生浊,热气 生清"(《素问·阴阳应象大论》),中"浊"即为"有形"之 意。"浊"也可指代"饮食、糟粕、体内代谢废物等",如 "食气入胃,浊气归心"(《素问·素问经脉别论》);"清阳 实四支,浊阴归六腑"(《素问·阴阳应象大论》);"浊"还 含有"秽浊"之意,如"清气在下,则生飧泄;浊气在上, 则生(旗)胀(《素问·阴阳应象大论》)^[4],由此可见"浊" 是因机体脏腑功能失调,气血津液循行异常,停留阻滞于组织器官中具致病性的有形病理产物的总称。人体最常见的"浊"邪有痰浊、瘀浊、湿浊、饮浊、溺浊、膏浊等,这些病理产物大多为有形之物,易困阻气机,因此可再次成为致病诱因,因此"浊"邪具有一定的毒性及致病性,但"浊"侧重于描述病邪的形质。

1.2 "毒"之义 "毒"是中医理论体系中含义较多的一个概念,众多医家虽有不同的观点看法,但归结起来不过以下 5 种[5]。1)具强烈致病性的病理因素:如"寒毒""热毒""火毒""温毒"等;2)非时之气,疫戾之邪:如"大风苛毒""风毒""疫毒"等;3)感染性病症:如"疮毒""疽毒""痈毒""疗毒"等;4)具强烈偏性或峻猛之性的药物:如"毒,厚也,害人之草"(《说文解字》),"大毒治病……常毒治病……小毒治病"等;5)邪气亢盛:"毒,邪气蕴结不解之谓"(《金匮要略心典》)。对这几种"毒"的含义加以汇总可知,"毒"是指药物或病邪的偏性、毒性或峻烈之性[6],因此"毒"更侧重于指病邪的强烈致病性。

1.3 "浊毒"的含义及特点 "浊"与"毒"相合后,就形成了"浊毒"。而在实际临证中,"浊"与"毒"往往难以分开,"浊"有浊质,"毒"有毒性,两者分别描述病邪的形态特质及致病特点,故分别对应病邪的体和用,而"体

^{*}基金项目:广东省科技厅项目(2015A020210093)

用一源,体用互根",故"浊毒"往往既具有"浊质",又有"毒性"。"浊"为阴体,"毒"为阳性,"毒"常为致病先导,"浊"则后随恶化病情,"毒"常诱发"浊体"产生,"浊"又极易酿生"毒性",故"毒""浊"常胶结为病,难分难舍,浊毒蕴结,弥漫三焦。因此"浊毒"往往具有以下致病特点[7]:1)易阻气机,易耗气血;2)致病广泛,弥漫三焦;3)缠绵难愈,病情危笃;4)常兼痰瘀,合而致病。正因"浊毒"这些致病特点,才使它成为目前许多疑难杂症如糖尿病、慢性萎缩性胃炎、慢性肾衰、溃疡性结肠炎、代谢综合征、冠心病、艾滋病等疾病的发病诱因和治疗关键所在,事实上"浊毒"也与脓毒症的病机及转归密切相关。

2 "浊毒"与脓毒症的病机

2.1 "毒"是脓毒症发病的重要诱因 脓毒症是由感 染诱发的全身炎症反应综合征(SIRS)[1],确定或可疑 的感染病灶是诊断脓毒症的必备条件。而感染多由细 菌、真菌、病毒等外来致病微生物引起,属于中医学"外 毒"范畴。这些"外毒"毒力峻猛,传变迅速,它们迅速侵 入机体,诱导机体免疫应答产生各种毒性物质(如炎症 细胞、促炎因子、抗炎因子、信号转导分子等)(即"内 毒"),这些内源性代谢产物蓄积,可急剧加重和恶化脓 毒症病情,从而使机体各脏器功能严重紊乱,脏器功能 紊乱又会导致各种内源性代谢产物的大量蓄积。由此 可见,脓毒症由外毒引动,进一步戕害脏腑功能导致内 毒的产生,内毒又会进一步加剧脓毒症病情的恶化。 2.2 "毒浊"是严重脓毒症的主要表现 脓毒症虽由 "毒"诱发,却以五脏功能紊乱所表现的五脏"毒浊"症 为主要表现。严重脓毒症与温病五死证的病机及表现 具有惊人的相似之处[8]。如"肺化源绝"之呼吸窘迫、鼻 翼煽动、口唇紫青、咯粉红色血水、面色青黑、PCO2增 高等肺系浊毒症:"心神内闭"之咯吐浊涎、神昏谵语、 大汗淋漓、四肢厥冷、脉微欲绝、心肌酶增高等心系浊 毒症;"阳明大实"之大腹胀满、烦躁不宁、大便燥结、热 结旁流等脾系浊毒症:"黄极而诸窍闭"之身目发黄、大 量腹水、面色青灰、肢体瘀斑、胆红素及转氨酶大量升 高等肝系浊毒症;"热灼津涸"之肌肤干燥、少尿或无 尿、神识萎靡、水液潴留、肌酐及尿素大量升高等肾系 浊毒症。由此可见,五脏功能受损,体内大量"毒浊"蓄 积是严重脓毒症的主要表现。

2.3 "浊"与"毒"互相作用是脓毒症演变的关键 在脓毒症的发病中,"浊"与"毒"并不是互相孤立的,而是互相作用,互为影响的,两者共同作用导致脓毒症的发生与演变。事实上机体存在大络、孙络、系络、缠络等各级络脉系统^[9],在生理状态下络脉系统互相联系,呈网状广泛分布于机体各组织结构,沟通联系整个机体。具有贯通营卫、循行经气、渗灌气血等重要生理功能。当

脓毒症发生时,"毒"邪迅速侵入机体络脉系统,不仅直接损害脏腑形质,而且"毒"多挟热,"毒"热煎灼津液而成瘀"浊",瘀"浊"困阻脏腑气机,转变为内"毒",内"毒"会使脏腑功能进一步恶化,又会导致瘀"浊"的产生,如此形成恶性循环,病情不断恶化,同时"毒"邪可由表浅阳络迅速侵入病位较深的阴络,"毒""浊"盘踞,导致病情缠绵难愈,在外"毒"的作用下极易复发。而毛细血管渗漏综合征也是脓毒症常见并发症[10],其发病机制是在炎症介质("毒")及血管壁损伤(瘀"浊")作用下,氧自由基、内毒素等毒性物质聚集(毒"浊"),血管通透性增高,血管内水分外渗导致胸腹腔积液、脏器水肿(痰"浊",水"浊"、饮"浊"、湿"浊"等形成),有效循环血量减少,机体组织和器官缺血、缺氧("毒"),进一步加剧脓毒症病情的恶化。由此可见"浊"与"毒"互相作用是脓毒症演变的关键。

3 "浊毒"与脓毒症的治疗

由于"浊毒"与脓毒症的发生及演变关系密切,因此要从"浊毒"入手论治脓毒症,笔者认为有以下治法可供大家参考。

3.1 避毒防毒 由前我们可知,"毒"邪是脓毒症发生的重要诱因,因此体虚之人尤其要避免感受外邪,同时也应加强锻炼增强自身体质,这样才能从源头上阻止脓毒症的发生,所谓"风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人……盖无虚。故邪不能独伤人,此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形"。(《灵枢·百病始生》),而脓毒症渐愈或已瘥患者也应积极避免外感以加重病情,所谓"炉烟虽熄,灰中有火也",脓毒症患者体内存留的伏邪也是我们不能忽视的。

3.2 解毒排毒 当"毒"邪侵入体内时,早期解毒排毒,截断毒邪深入,预防毒变生浊,防止毒浊互结显得尤为必要。而毒多挟其他病邪,其中又以热邪最为常见,毒热合病,变证万千,此时急需清热解毒,初期可应用银翘散,热盛可选白虎加人参汤,热极最宜清瘟败毒饮,同时可配伍适宜的抗生素应用。若属寒毒之邪为病,则宜参考伤寒六经辨治经旨,邪犯太阳宜桂枝汤及麻黄汤,邪郁少阳宜小柴胡汤,邪传阳明宜白虎及承气类,邪入太阴、厥阴、少阴则分别施以理中类、吴茱萸类方及四逆类方。若兼杂其他六淫之邪也宜根据实际情况辨证施治,总之以解毒排毒,防毒深入及毒与浊结为要。

3.3 祛瘀化浊 由于脓毒症的核心病机是"毒浊互结",其中又以瘀浊互结最为关键,因此防止"毒瘀互结"极其重要[11],所以宜在脓毒症初期应用活血化瘀之品以防"血与毒结"。初期[12]热盛瘀不显时可应用牡丹皮、生地黄、赤芍、丹参等活血祛瘀之品,或选用血必净、川芎嗪、复方丹参片等中成药;热瘀并重则可应用

紫草、桃仁、红花、白头翁等味凉血解毒;正欲衰脱时则宜在扶正固脱基础上加以大剂量的当归、鳖甲、生地黄、龟甲等养血活血之品。由于水浊、饮浊及湿浊等也是脓毒症常见的致病浊邪,"血不利则为水",因此可在活血祛瘀的同时,伍用利水祛瘀之品,如牛膝、泽兰、益母草、王不留行等[10]。总之以祛瘀浊,化湿浊,利水浊;防"毒浊互结""瘀水互结"为要。

3.4 通腑泻浊 腑气不通是脓毒症的重要证型[13],现代医学早已认识到:肠道不仅可以诱发 SIRS,它还是 ARDS 和 MODS 发病的始动因素[13]。肠道含有大量的浊邪(便浊),也蕴含大量的细菌("毒"库),它是体内最容易,也是最大的"毒浊互结"的器官。因此在脓毒症发病过程中极易出现腑气不通,大便秘结。"六腑以通为用",因此在脓毒症的治疗中,维护肠道的通降功能极其重要。但针对脓毒症的通腑泻浊法也应讲求一定策略,应逐步渐进,如轻度胃肠功能障碍时可仅施以足三里、大肠俞等穴位的针灸治疗;中度胃肠功能障碍则可应用升降散、小承气汤/调胃承气汤等通腑泻下汤剂口服治疗;当出现严重肠功能障碍或肠衰竭时则宜采用大承气汤类灌肠或中药汤剂内服、针灸治疗及承气汤类灌肠治疗等几种通腑手段联合应用的集束化调肠方案[14],总之以腑气通调,浊毒排出为要。

3.5 扶正化浊 以上介绍的仅仅只是祛邪解毒及祛邪化浊的方法,事实上扶正也可解毒,也可化浊。急性虚证作为脓毒症的重要证型[13,15],已逐渐引起人们的的重视,事实上"急性虚证"属于中医学的"虚毒"范畴,而扶正固本可补虚祛毒,改善脓毒症患者的预后[13,15],此为扶正解毒也。脓毒症患者常有咳嗽、痰多、气促、心悸、腹胀、纳呆、腹泻、黄疸、肢肿、小便不利等症,事实上这些均是脾失健运表现,脾主运化水谷及津液,脾失健运则水聚为湿,津聚为痰,痰随气动,上犯于上焦心肺则可见咳嗽、气促、痰多,心悸等症,蕴阻于中焦脾胃则见腹胀、纳呆、腹泻等症,凌于下焦肝肾则发为黄疸、肢肿、小便不利等症。故上述症状均为脾失健运,痰浊、水浊、湿浊、饮浊等浊邪泛滥的表现,而通过健运脾胃,水湿得化,浊邪得清,则上述诸症自除。由此可见扶正不但可以解毒,还能化浊。

4 结 语

"浊毒"与脓毒症关系密切:"毒"是脓毒症发病的

重要诱因,"浊毒"是严重脓毒症的主要表现,而"浊"与"毒"的互相作用是脓毒症病情演变的关键。因此从"浊毒"论治脓毒症极其重要,而避毒防毒、解毒排毒、祛瘀化浊、通腑泻浊、扶正化浊等具体治法可为我们从"浊毒"论治脓毒症提供重要参考。

参考文献

- [1] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学,2015,27(6): 401-426.
- [2] 刘清泉,张晓云,孔立,等. 高热(脓毒症)中医诊疗专家共识意见[J]. 中国中医急症,2014,23(11):1961-1963.
- [3] 李佃贵,刘小发. 浊毒研究进展[Z]. 中华中医药学会第7届李时珍医药论坛暨浊毒理论论坛,中国湖北鄂州:2014:7.
- [4] 艾志福,刘春援.《内经》清浊理论及其应用[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(1):71-74.
- [5] 冯玉斌,杨万胜,张培红.从"浊毒"论治代谢综合征[J].河 北中医,2011,33(11);1627-1628.
- [6] 张家炎. 浊毒致病论在现代中医病因学中的运用研究[J]. 中医临床研究,2012,4(4):53-54.
- [7] 徐伟超,贾蕊,李欣,等. 浊毒病机理论探微[J]. 新中医, 2015,47(9):1-3.
- [8] 李际强,李俊. 试论严重脓毒症与温病五死证的相关性及临床意义[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(7):1234-1236.
- [9] 李雅飞,尤可. 脓毒症中医病机及治则探讨[J]. 河南中医, 2009,29(3);236-237.
- [10] 赵馥,林新峰,罗苑苑,等. 脓毒症患者毛细血管渗漏综合征从"痰饮"论治探微[J]. 中国现代医生,2013(36):110-111.
- [11] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,编辑委员会中国中西医结合急救杂志. 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.
- [12] 丁红生,陈锋,陆树萍. 从"血瘀"论治严重脓毒症[J]. 中国中医急症,2013,22(1):71-72.
- [13] 曹书华,王今达,李银平.从"菌毒并治"到"四证四法"——关于中西医结合治疗多器官功能障碍综合征辨证思路的深入与完善[J].中国危重病急救医学,2005,17(11):7-9.
- [14] 谢东平,张燕,韩云. 韩云教授应用集束化调肠方案治疗脓毒症肠功能障碍经验介绍[J]. 新中医,2010,42(10):131-133.
- [15] 李俊,曾瑞峰,奚小土,等. 急性虚证与脓毒症[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(3):225-226.

(收稿日期 2017-03-02)

·证治探讨·

基于"胃气"思想应用益气通瘀法干预危重症 患者胃肠功能障碍的探析*

张 炎 ¹ 陈明祺 ² 姜建东 ¹ 陈亦晖 ¹ 张 俞 ¹ 周 江 ^{2 \triangle} (1.南京中医药大学第一临床医学院,江苏 南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

中图分类号: 文献标志码: 文章编号:1004-745X(2017)07-1200-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.022

【摘要】 本文从中医"胃气"思想出发,通过对危重症胃肠功能障碍发病机制、发生发展的认识,提出在危重症胃肠功能障碍的进程中,"正虚邪盛,瘀毒阻络"是其发生发展的关键,认为益气通瘀法在其防治过程中具有重要意义。

【关键词】 危重症 多器官障碍综合征 胃肠功能 "胃气" 益气通瘀

A cademic Research on Intervention of Gastrointestinal Dysfunction in Critically III Patients with the Method of Tonifying Qi and Dredging Stasis Based on "Stomach Qi" Theory ZHANG Yan, CHEN Mingqi, JIANG Jiandong, et al. First Clinical Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, China.

[Abstract] This article embarked from the Chinese medicine "stomach Qi" theory, through the understanding of the pathogenesis of gastrointestinal dysfunction in critically ill patients and its occurrence and development, and put forwards that in the course of gastrointestinal dysfunction in critically ill patients, "deficiency of vital energy, and stasis toxin blocking collaterals" was the key to its occurrence and development, and the method of tonifying Qi and dredging stasis had important meaning in its prevention and cure.

[Key words] Critical illness; Multiple organ dysfunction syndrome; Gastrointestinal function; Stomach qi; Blood stasis; Tonifying Qi and dredging stasis

随着现代医学研究的不断深入,胃肠道功能障碍的防治逐渐成为现代危重症医学关注的焦点。胃肠道被认为是多器官功能障碍综合征(MODS)和急危重病应激的"启动·中心器官"[1-3]。胃肠功能也是全身性菌血症毒血症以及炎症反应发生发展的关键[4-5]。现代流行病学调查统计表明,即便是在监测手段、脏器功能支持技术及基础治疗(如早期积极抗感染、液体复苏等)等取得重大进展的前提下,MODS患者胃肠功能损伤的发生率扔高达78.8%,病死率达61.7%,而入住ICU患者的28d病死率为58.9%[6]。因此,运用中医理论,早期介入干预危重症患者胃肠功能障碍具有一定临床意义。本文通过中医"胃气"思想的回顾与认识,总结和揭示危重症患者胃肠功能障碍病机关键,浅述"益气通瘀法"在危重症患者胃肠功能障碍防治中的理论基础和意义。

△通信作者(电子邮箱:1967chch@163.com)

1 中医关于"胃气"思想的理论认识

中医关于"胃气"的阐述最早出现于《素问·平人气 象论》云"平人之常气禀于胃。胃者,平人之常气也。人 无胃气曰逆,逆者死"。"顾护胃气"历来受到各代医家 的重视,其相关理论亦是中医学理论体系中的重要内 容。纵观《内经》全篇,"胃气"对于人体的重要性反复被 提及,"胃气"的内涵十分广泛,其对于人体受纳腐熟水 谷、升降脏腑枢机、揆度断判死生等方面均具有主要意 义。"胃气"亦多泛指脾胃之气,不仅作为物质形式被 理解, 更多的是作为脾胃功能运作的具体表现形式。 《伤寒杂病论》中张仲景着重于治病求本,审症求因,提 出"四季脾旺不受邪",将"胃气"的固护贯彻于辨证施 治的始终,书中亦多次在治疗误汗、误吐、误下法造成 各种变证时,强调顾护胃气的重要性,旨在祛邪而不伤 正,通腑而不伤阴。仲景提出的以承气汤类方为代表的 经方,在现今危重症患者的救治过程当中仍起到重要 作用。唐代孙思邈则在《千金要方》中提出"神者,水谷 精气也,五脏不足调于胃",认为在五脏虚衰治疗的关

^{*}基金项目:国家中医临床研究基地开放课题资助;江苏省中医药局科技项目(JD201501)

键在于调理脾胃。宋代《太平惠民和剂局方》所载四君子汤、参苓白术散等方为中医顾护调补脾胃的代表。李东垣著述《脾胃论》,认为"胃气"具有扶正抗邪的作用。明清则以叶天士在《临证指南医案·不食》形成"胃易燥""胃阴不足"等观点,"有胃气则生,无胃气则死"的明确提出,使"顾护胃气"成为不仅在当时,更是现今危重症患者施救中不可忽视的治疗原则。

2 "正虚邪盛,瘀毒阻络"是危重症患者胃肠功障碍发生发展的关键

中医学关于"胃肠功能障碍"目前尚无统一病名。 MODS 虽表现为多个器官功能损害或衰竭,但合并胃 肠功能障碍最为常见,临床表现多以腹胀、腹痛、呕恶、 腹泻等腹部症状为主,因此一般归属于中医学"腹胀" "痞满""脏厥"等范畴。辨证方面,通过回顾文献发现 目前中医临床对于危重患者胃肠功能障碍的认识亦尚 未形成统一的标准[7-8],究其缘由,多因危重患者多无 法主观表述,辨证分型的主要根据来自于不同医家的 临床经验。目前证型以气滞证、腑气不通证、脾胃虚弱 证、气滞血瘀证等多见,其病位则多在脾胃、大小肠、肝 肾。危重症胃肠功能障碍患者多因机体感染热毒或因 创伤导致正气虚衰,无力推动血行,脉络失于统摄,遂 致气滞血瘀、或气虚血瘀并存,而又因邪毒炽盛,内侵 与瘀互结,耗气伤津,气血津液输布失司,脾胃升降失 常,腑气不通,生化乏源,致使脏腑受累发而为病。因此 从危重症患者胃肠功能障碍发生发展的临床特征来 看,"正虚邪盛,瘀毒阻络"是其传变转化的关键。

2.1 正虚邪盛为其发病的根本 《内经》有云"正气存内,邪不可干",而李东垣《脾胃论》中指出"脾胃内伤,百病乃生"。关于 MODS 的发病机制,目前相对较多的观点认为全身炎症反应综合征是促使其发生的始动因素,即人体由创伤或感染引起全身性炎症反应,体内各类促炎与抗炎症细胞因子由被激活的免疫细胞释放,而当人体对炎症反应失去调控能力,被激活释放的促炎症细胞因子造成器官组织损伤发展成为 MODS。临床中 MODS 的发生既可是因患者体虚无力抵抗邪毒,亦可因为"正气虚于一时,邪气暴盛而突发"[9],即急慢性起病引起的"大实大虚"之候。

2.2 瘀毒阻络是其进展关键 "六腑以通为用,以降为顺""传化物而不藏"。危重症患者正气已虚,湿、热、瘀毒炽盛为标,内侵脏腑,又因机体气机壅遏,腑气不通,遂瘀毒内结,导致机体脏腑功能失调,而患者正气亏虚为本,阴阳俱损,不相顺接,本虚标实,互为因果,故传变迅速,牵连广泛。近年来,随着脓毒症和 MODS 研究的不断深入,作为人体最大"储菌库"和"内毒素库"的胃肠道,被认为是脓毒症和 MODS 的中心器官和发源地,危重症患者若发生胃肠道功能障碍往往提

示预后不良[10]。

3 "益气通瘀,扶正固本"是危重症患者胃肠功能障碍的主要治则

近年随着研究的不断深入,中医药对于危重症患者胃肠功能障碍的治疗取得了一定的效果。实验研究及临床观察均证实[13-19],以大承气汤为代表的通腑攻下法,在清除肠道内的细菌/内毒素、减少肠道内毒素和细菌移位、抑制炎症细胞因子的分泌、促进胃肠道功能的恢复、减轻肠黏膜损伤、保护胃肠黏膜屏障、平衡胃液酸碱度等方面有一定疗效。可改善 MODS 患者胃肠功能障碍、降低 MODS 发生率、有效减少胃肠功能衰竭的发生的作用。而亦有研究表明,健脾益气法对于危重症患者胃肠功能障碍的防治中也可起到一定作用[20-21]。如代表方参苓白术散,在西药基础上加用可以降低胃肠功能障碍发生率,促进患者胃肠道功能的恢复,有效降低胃肠功能障碍并发症的发生率,提高患者营养支持效果,促进疾病恢复。

"正虚邪盛, 瘀毒阻络"是危重症患者发生胃肠功能障碍的关键。危重症患者或因久病迁延正气已虚,或因邪毒炽盛正气不振,多以虚证或虚实夹杂证为主。脾胃作为"后天之本""气血生化之源", 脏腑皆赖脾胃之气以生。危重症胃肠功能障碍患者多为本虚标实, 瘀毒互结, 气虚(滞)血瘀并存, 若单以通腑攻下、泻下热结为主要治则, 易犯"虚虚"之戒。邪毒炽盛, 且在大剂量使用苦寒药物后胃气虚损更剧, 加之患者多卧床禁食, 气阴两伤而邪毒不尽, 阴阳俱损不相顺接。此时以"益气通瘀, 扶正固本"为则, 健脾益气, 使胃气得复, 气机升降如常, 脾胃腐熟, 运化水谷, 肠腑复可传化糟粕, 分清泌浊; 同时扶正固本, 鼓邪外出, 旨在"留得一分胃气,则留得一分生机", 而临床观察亦表明益气通瘀法可起到改善肠黏膜屏障功能、减轻全身炎症反应的

作用[22]。

中医"胃气"思想与现代医学提出的保护和维护肠道功能,早期实施肠内营养支持、提高患者免疫的治疗理念是相一致的。研究表明[23-25],给予早期肠内营养,对于刺激胃肠道激素的产生,维持肠黏膜完整性,防止细菌易位具有重要意义。通过保护胃肠黏膜屏障,调整肠道菌群,降低炎症因子水平,提高营养支持效果,改善患者胃肠功能障碍[26-31]。从而缩短患者胃肠功能障碍的持续时间,降低 MODS 的发生率及病死率,减少住院费用及住院时间,亦有提出而针药结合,对于促进患者胃肠功能恢复,肠内营养的有效实施起到积极作用[32-34],且治疗成本相对较低,接受程度高。

4 结 语

近年来胃肠功能障碍在危重患者病情进展中的重 要地位得到广泛肯定,早期防治是目前危重病学科重 点研究课题之一,但由于胃肠道特殊的解剖结构及复 杂的功能状态,现代医学疗效欠佳[35]。因此,近年来中 医药疗法得到越来越多的关注, 但仍有许多问题亟需 解决。危重症胃肠功能障碍患者表现多为大实大虚之 象,患者的主诉症状多不完备,需要临床医家通过望诊 和切诊来收集、观察患者的相关体征,同时结合现代医 学之实验室检查、影像等辅助手段,再辨证论治。另外, 中医在临床证型过于繁多,术语应用不尽规范,缺乏相 对统一的诊疗方案,更多是以经验治疗为主[9]。相较于 承气汤类方等攻下通腑的中药复方而言,益气通瘀法在 危重症治疗中起到作用机制的研究尚不完善, 病理生 理基础研究亦不完全明确, 需要逐步深化中医药对其 病因病机、治则治法、诊断与治疗的研究与探讨,以期 对防治危重症患者胃肠功障碍的研究起到促进作用。

参考文献

- [1] Rohit Mittal, Craig M. Coopersmith. Redefining the gut as the motor of critical illness [J]. Trends in Molecular Medicine, 2014, 20(4);214–223.
- [2] Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal cross-talk: a new paradigm for understanding the gut as the motor of critical illness[J]. Shock, 2007(28):384-393.
- [3] Liboni KC. Glutamine modulates LPS-induced IL-8 production through Ikappa B/NF Human fetal and adult intestinal ep-ithelium[J]. J NUTR, 2005, 135(13);245-251.
- [4] 陈雪萍,肖敏,曾跃红,等. 危重症患者胃肠道功能障碍评价研究进展[J]. 湖北医药学报,2012,31(6):439-443.
- [5] 李晶菁, 沈雁波. 胃肠功能障碍与脓毒症严重程度及预后相关性分析[J]. 交通医学,2013,27(4):337-341.
- [6] 林瑾,王海曼,李昂,等.多器官功能障碍综合征患者胃肠功能损伤流行病学调查[J].中国临床医学,2009,16(6):863-864.
- [7] 陈扬波,陈勇毅. 危重患者胃肠功能障碍中医证型及病位分布研究[J]. 中国中医急症,2014,23(7):1236-1238.

- [8] 吴国琳, 余国友. 余国友主任医师论治急危重症并发胃肠功能衰竭经验[J]. 中国中医急症,2015,24(1):85-87.
- [9] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医,2007,26(4):198-200.
- [10] 姬晓伟,谢波.重症患者合并急性胃肠功能障碍的病因及 其对预后的影响[J].全科医学临床与教育,2012,10(6): 656-658
- [11] Chang MC, Shapiro D, Joshi A, et al. Stress reactivity in traditional Chinese medicine-based subgroups of patients with irritable bowel syndrome [J]. J Altern Complement Med, 2014, 20(4): 276-283.
- [12] 刘晓兰. 大黄对危重病患者胃肠功能衰竭及多器官功能障碍综合征的防治研究 [J]. 中药药理与临床,2014,30(6): 172-174.
- [13] 李荣,段晖,梁正新.大承气汤对 35 例严重创伤患者胃肠功能障碍的治疗效果[J].上海医药,2016,37(5); 37-39.
- [14] 陈晓勤. 通腑泻下法对危重患者胃肠功能障碍的治疗效果评价[J]. 时珍国医国药,2014,25(5): 1163-1165.
- [15] 余丹凤,翁银燕,徐建,等.大承气汤对行机械通气严重脓毒症患者炎症反应和免疫调节功能的影响[J].中国中医药科技,2011,18(3):181-182.
- [16] 严晶晶. 大承气汤保留灌肠对脓毒症患者血清免疫学指标的影响[J]. 中西医结合研究,2013,5(3):113-115.
- [17] 刘艳红,张明鑫,关波,等.大承气汤通过抑制炎症反应来改善大鼠炎症相关性胃肠动力障碍[J]. 山西医科大学学报,2015,46(5):411-416.
- [18] 傅志泉,李珍,曹红燕,等. 大承气汤对急性胃肠损伤患者 免疫功能影响的临床评价[J]. 世界中医药,2016,11(9): 1707-1710.
- [19] 何运梯,李勇逵,张梅,等.大承气汤对危重症患者胃肠功能衰竭防治作用研究[J]. 黑龙江医学,2015,39(5):524-525.
- [20] 季晓亮, 高玉林. 参苓白术散对危重症患者胃肠功能障碍恢复作用的影响[J]. 中国中医急症, 2012, 21(6):983.
- [21] 吴玲,赵彦萍.参苓白术散联合西药防治重症患者胃肠功能障碍随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(8):81-83.
- [22] 周江,王醒,蒋华,等. 益气通瘀法对多器官功能障碍肠道 屏障保护作用临床研究[J]. 中国中医急症,2012,21(9): 1384-1386.
- [23] 朱雁飞,黎介寿. 肠道复苏:新概念及其临床应用[J]. 肠外与肠内营养,2009,16(4):247-249.
- [24] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010:662-666.
- [25] 吴丽,潘霞,容英,等. 早期肠道复苏对危重症病人急性胃肠功能障碍的防治作用[J]. 现代医院,2014,14(4):89-90.
- [26] 陈浩,张少言,田雨,等. 祛瘀解毒益气方对脓毒症患者胃肠功能障碍的影响[J]. 上海中医药杂志,2013,47(6):50-51
- [27] 陈浩,田雨,陈宝瑾,等. 祛瘀解毒益气方治疗严重脓毒症 多中心随机对照临床研究[J]. 上海中医药大学学报,2013, 27(1):37-39.

- [28] 杜立建. 通腹益气汤治疗脓毒症胃肠功能障碍患者的临床研究[J]. 四川中医,2013,31(11):53-55.
- [29] 刘秋江,赵丽芸,王同汉. 温牌理气通腑法治疗危重症患者 胃肠功能障碍 53 例[J]. 江西中医药,2015,46(388):28-89.
- [30] 韦刚,李海强,李勇. 早期肠内营养结合化瘀通腑方治疗重症急性胰腺炎的临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(4):704-706.
- [31] 季晓亮,高玉林.参苓白术散对危重症患者胃肠功能障碍恢复作用的影响[J].中国中医急症,2012,21(6):983.
- [32] 陈峰, 郁慧杰, 石留皓, 等. 手足同名经配穴对危重症患者胃肠功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(2): 297-

299.

- [33] 郁慧杰,朱建刚,沈鹏,等. 针刺对危重症病人胃肠及免疫功能作用的临床研究[J]. 肠外与肠内营养,2014,21(1): 16-23.
- [34] 唐晓,巫文刚,李军,等. 中药灌肠结合针刺疗法治疗 ICU 重症感染合并胃肠功能障碍 32 例临床观察[J]. 四川中医, 2014,32(5):115-117.
- [35] 李娟,李曙平,吴娜,等. 胃肠功能障碍和衰竭对老年危重 病患者临床预后的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(1):25.

(收稿日期 2017-04-11)

(上接第1179页)

重证"三关"(高热、伤阴、厥脱)研制出中药静脉针剂三 宝(清气解毒针""增液针""养阴针""参麦针),临床运 用取得良好效果。郑新观察"清气解毒针"为主治疗多 种细菌感染性高热疾病患者,其结果显示安全、有效。 免疫指标检测发现,该针有非常显著提高 IgM 的作用。 IgM 具有凝集素、调理素、溶解素、补体、促早出现抗体 等特性,可能有中和毒素、增强吞噬细胞的活性、促进 抗感染等效应:同时具有明显抗炎性渗出、兴奋垂体共 肾上腺皮质功能,解热、降低血清淀粉酶,改变血液的 黏滞度,降低血浆中纤维蛋白的含量,疏通瘀滞等[18]。 杜树明等对清气解毒针类在退热和临床疗效方面也有 类似报道[19]。田令群等对"增液针"和"养阴针"研究表 明,其对热病、杂病、吐泻、失血等所致的耗津伤阴均可 补充已亏耗的阴液,纠正其伤阴证候。用药后伤阴所导 致的口渴、尿少、便结、皮肤不润、舌燥少津及舌红等征 象,有明显改善。同时血中钾、钠、二氧化碳结合力用药 后也有明显提高。对高热、吐泻等患者,在伤阴前应用, 能起到较好的保津作用,避免伤阴的发生。对禁食或摄 入不足者,可滴入本品以维护阴液的平衡[20]。郑新等对 参麦针剂临床研究表明该药具有非常明显的解毒和抗 休克作用,可能通过激活网状内皮系统吞噬功能而解 毒;兴奋垂体-肾上腺皮质功能,促进分泌肾上腺皮质 激素而解毒两个方面来实现。此外参麦针还能使小白 鼠血浆 cAMP 水平降低,由于脓毒败血症、休克患者均 可见血浆的 cAMP 水平显著升高,因而参麦液的抗休 克作用,还可能与其对环核普酸的影响有关[21]。

参考文献

- [1] 冯涤尘. 论黄星垣高热急症学术成就[J]. 中国中医急症, 2001,10(3):121-122.
- [2] 路志正. 中医内科急症[M]. 山西: 山西人民出版社, 1985: 10.
- [3] 周仲英,金妙文.中医内科急症学精要[M].湖南:湖南科 学技术出版社,2004;3-4.
- [4] 黄星垣. 中医内科急症的证治要点探讨[J]. 上海中医药杂

志,1983,29(2):9-11.

- [5] 徐润. 实用中医内科急症学[M]. 北京:北京出版社,1992.
- [6] 黄星垣. 古代中医内科急症的发展简况[J]. 中国急教医学, 1985,5(6):32-39.
- [7] 中华全国中医学会武汉分会. 中医急症[M]. 湖北: 湖北科学技术出版社,1986:1.
- [8] 黄星垣. 辨证论治形式和应用的探讨[J]. 中医杂志,1985, 3(4):62-63.
- [9] 黄星垣. 内科急症的主要病机和治疗方法—记全国中医内科急症学习班的专题讨论[J]. 上海中医药杂志,1983,29 (11):13-1.
- [10] 黄星垣. 高热证治研究的讨论纪要[J]. 中医杂志,1981,27 (7):8-13.
- [11] 黄星垣. 卫气营血的证候及治疗研究进展[J]. 中医杂志, 1987,33(1):63-66.
- [12] 杜树明. 内科高热急症病机及治疗改革的探讨—附 1300 例分析报告[J]. 四川中医,1983,2(2);8-12.
- [13] 黄星垣,黄晓苏,黄晓岸. 中医药治疗急性感染的思路[J]. 中医杂志,1996,42(1):47-49.
- [14] 姜春华. 扭转截断重祛邪 先证而治勿因循[J]. 中国社区医师,2003,17(11):21-23.
- [15] 黄星垣,黄晓苏. 中医中药治疗急症的药效学特色[J]. 西南国防医药,1991,1(1):43-46.
- [16] 黄星垣. 急性感染的中西医结合治疗探讨[J]. 中西医结合杂志,1985,5(9):520-525.
- [17] 黄星垣. 中医内科急症治疗研究与探讨[J]. 云南中医,1981, (1):19-22.
- [18] 郑新. 清气解毒针剂为主治疗感染性高热的探讨—附 248 例病例分析[J]. 上海中医药杂志,1988,34(4);26-27.
- [19] 杜树明,郑新,徐有玲,等.清气解毒法治疗高热证的临床观察一附327例分析报告[J].四川中医,1987,6(11);7-9.
- [20] 田令群,黄德芬,黄星垣. 440 例伤阴病例的治疗观察[J]. 上海中医药杂志,1985,31(9):13-15.
- [21] 郑新,田令群,邓文龙.参麦针剂治疗感染性休克及其药理研究[J].上海中医药杂志,1982,28(6):12-15.

(收稿日期 2017-05-21)

·医籍研析·

《伤寒论》中针灸学治疗特色探讨*

王鹏1,2 沈燕3 王舒3△

(1.天津中医药大学研究生院,天津 300139;2.广东省深圳市宝安区人民医院,广东 深圳 518101;3.天津中医药大学第一附属医院针灸研究所,国家中医药管理局脑病针刺疗法重点 研究室,国家中医药管理局针刺量效关系三级实验室,天津市针灸学重点实验室,天津 300193)

中图分类号:R222.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1204-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.023

【摘要】《伤寒论》作为一部理法方药兼备的中医临床奠基之作,书中有着丰富的辨证论治内容。其中包含有"阳证宜针""阴证宜灸""热入营血宜刺络放血""针药并用""未病先防、既病防变"等针灸治疗学思想。本文通过对《伤寒论》中涉及针灸治疗内容的学习,总结和探讨针灸疗法在伤寒论中的应用规律,以期对现今临床的诊疗思维和治疗方法有所启迪。

【关键词】 伤寒论 针灸 针法 灸法 刺络放血

Discussion on Characteristics of Acupuncture and Moxibustion Treatment in Treatise on Febrile Diseases WANG Peng, SHEN Yan, WANG Shu. Graduate School, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300139, China.

[Abstract] Treatise on febrile diseases is a cornerstone of the clinical practice of traditional Chinese medicine, which has both theory and method, and has abundant content of dialectical treatment. Among them, there are acupuncture therapy thought, including "Yang syndrome should be treated with Acupuncture", "Yin Syndrome should be moxibustion", "Heat entering construction—blood, blood—letting puncture", "Combination of acupuncture and medication", "Preventing before disease, preventing change of disease", and so on. Through the study of the content of acupuncture treatment in *Treatise on Febrile Diseases*, this article summarizes and discusses the application law of acupuncture therapy in *Treatise on Febrile Diseases*, so as to inspire the current clinical diagnosis and treatment methods.

(Key words) Treatise on Febrile Diseases; Acupuncture and moxibustion; Acupuncture therapy; Moxibustion therapy; Blood-letting puncture

医圣张仲景所著《伤寒论》成书于东汉末年,是我国现存最早的理法方药完备的医学典籍,其所创立的辨证论治体系至今仍有效指导临床实践,故《医宗金鉴》称之为"启万世之法程,诚医门之圣书"。针灸作为中医治疗疾病的有效手段之一,仲景在书中亦多有论及。《伤寒论》中针灸主要用于疾病的诊断、治疗、预防及预后的判断^[1],在针灸学的发展史上上承《内经》《难经》,下启百家,起着承前启后的作用。针灸是中医学的主要学术内容和重要治疗手段,虽然仲景书中记述简略,但依然可以从中领悟其应用针灸的学术思想,及对临床实践重要的指导意义和参考价值。

1 随证施针

《伤寒论》全书共10卷,提及针灸方法的条文共计43条。其中,辨脉法篇1条,平脉法篇3条,痉湿暍篇1条,太阳病篇24条,阳明病篇4条,少阳病篇1条,太阴病篇无,少阴病篇5条,厥阴病篇4条。此处所指的针灸疗法内容主要包括针刺法、刺络放血法、灸法、火疗法、火针法、温针法、针药并用、灸药并用法和针灸的使用禁忌以及使用火疗、火针、温针等的变证及救治方法。笔者将其应用规律总结为7条:1)阳证多用针法;2)阴证多用灸法;3)热入营血多用刺法(刺络放血);4)急证多用针法、灸法、刺法;5)针药并用、灸药并用(治疗手段丰富多样,随证选用不拘一格);6)误用火疗易生变证;7)既病防变,未病先防(继承并发展了《内经》预防医学思想)。现分述如下。

1.1 阳证多用针法 病在三阳经者, 多为实证或热

^{*}基金项目:长江学者和创新团队发展计划资助项目(IRT1167) \triangle 通信作者(电子邮箱: wangs2008@163.com)

证,往往邪气盛,常宜针刺以疏通经络,驱邪外出,不宜 灸法助阳生热。《伤寒论》中涉及针刺治疗具体病证的 条文共12条。其中有9条载于三阳病篇,1条见于平 脉法篇用于治疗温病。仲景在用词上,除第8条用"针" 之外,其余皆用"刺"。这里所说的"针、刺"大部分可理 解为目前临床所用的毫针刺法;某些特殊病证治疗上 可看作刺络放血法(这一点将在1.3 详述)。如原文第 24条"太阳病,初服桂枝汤,反烦不解者,先刺风池、风 府,却与桂枝汤则愈",因太阳经表邪气亢盛,表气闭 阻,正邪斗争激烈而发烦。风池、风府位于后项部,正 是太阳经所过部位,针刺之既可外泻风邪,又可疏通太 阳经气之闭塞,如此能更好地与药物发挥协同作用。太 阳病篇原文第8条,"针足阳明"可以起到泻邪气与扶 正气的双重效果[2]。其他诸如,太阳病篇第 142、171 条 之刺大椎、肺俞、肝俞;平脉法篇治温病之刺五十九穴。 值得注意的是,少阴病篇第308条刺法治疗少阴热性 下利之便脓血,此病虽在三阴,但属于阳热证,故也可 用针刺治疗以泻邪热。综上可知,在《伤寒论》中阳证多 用针刺法。

1.2 阴证多用灸法 三阴经病证多虚多寒,治宜灸 法,温阳扶正,不宜针刺耗损正气。《伤寒论》使用灸法 治疗者共有6条.包含少阴病篇3条.厥阴病篇2条。 原文第292条主要用于少阴病急剧吐利后,脉一时难 以接续, 急灸太溪等少阴经穴以回阳复脉 [3]; 第 304 条,"背恶寒"提示少阴阳虚之证,背为阳之府,先以艾 灸急救阳气,防止病情进一步发展;第325条为少阴病 下利,阳气下陷,升举无力,当灸百会以升阳举陷。厥阴 病第343条"脉微,手足厥冷,烦躁",第349条"手足厥 逆"都是阳气衰微,不达四末所致手足逆冷,灸之以回 阳复脉散寒止厥逆。以上5条为仲景灸法治疗阴经病 证之例证。另有第117条,为使用烧针发汗不当,针处 被寒,引发奔豚,本病盖因少阴阳虚,寒邪引发冲气上 逆, 宜用艾灸法解除在外之寒邪。本条虽见于太阳病 篇,但病证仍属于阳虚寒证。因此,凡属虚证、寒证等 阴性病证,无论其属于阴经或阳经,仲景皆可用灸法治 疗,只是阴经病使用概率更高。

1.3 热盛入营血宜刺法(刺络放血法) 仲景运用"刺"法的条文众多,如阳明病篇"热入血室"及一些"热入营血"的刺法,可以看作是刺络放血疗法,理论依据为《素问·阴阳应象大论》之"血实宜夺之"^[4]。《伤寒论》此类条文共5条,平脉法篇1条,太阳病篇3条(第108条、142条、143条),阳明病篇1条(第216条);热邪亢盛,人体浅表静脉自行破裂,自衄而解,可以当作机体自我放血疗法,共计2条(第46、47条)。根据其病变特点可以归纳为4个方面。1)尸厥证。本证见于平脉法篇,病因为"宗气反聚,血结心下,阳气退下",成无己注"《内经》曰:厥气上行,满脉去形,刺期门者,以通心

下结血;刺巨阙者,以行胸中宗气,血气流通,厥气退"[5]。本病血结心下,宗气聚而不行,为气滞血瘀之证,故刺期门祛瘀生新。所以这里的刺法,应当看做刺络放血法。2)热入营血证。太阳病篇第 108 条、142 条所见谵语、脉浮紧、脉弦等症,均由于肝经热甚,扰乱心神,治法宜刺期门出血,清泻肝经邪热。3)热入血室证。该证见于太阳病篇第 143 条、阳明病篇第 216 条。本病由于太阳或阳明热邪随经入于血室,血中有热,影响心神,故见谵语等症。治疗宜刺期门出血,随其实而泻血热。4)自衄作解。太阳病中"衄而解"证见于第 46、47条。太阳表证在正常情况下,或经治疗,或正气恢复而自愈,往往汗出而解;特殊情况下,可以衄血而解。因汗血同源,后世医家称"自衄"为红汗。第 46、47条可以视为人体正气恢复后的自我放血疗法,笔者认为这是一种特殊的刺络放血法。

1.4 急症多用针法、灸法、刺法 平脉法篇的尸厥、温病;太阳病篇的肝乘脾所致的腹满谵语;烧针后,针处被寒而发作之奔豚;太阳与少阳并病,误用汗法导致的谵语;热人血室引起的谵语;少阴病吐利后,脉不至者;厥阴病,脉微,手足逆冷者等。以上各种病症可以反映出《伤寒论》中主要将针、刺、灸法应用于急症、重症的治疗,具有较高的临床指导意义。后世如明代医家张景岳的《景岳全书·杂证谟·喘促》记载"灸璇玑、气海、膻中、期门,背中骨节第七椎下穴,灸三壮,喘气立已,神效"[6]。现代经方大家江尔逊先生临证善于急则用针,倡导病情紧急时先施针灸"以解燃眉之急"[7],对针灸法治疗急症做了很好的继承和发展,值得借鉴。

1.5 针、炙、药并用 针药并用、灸药并用,是仲景在《伤寒论》所载治疗方案中有一大特色。太阳病篇有针刺风池、风府与桂枝汤同用;有灸法与桂枝加桂汤同用;阳明病篇有针刺与小柴胡汤同用;少阴病篇有灸法与附子汤同用等。《素问·移精变气论》曰"毒药治其内,针石治其外",如此便明确了针药的分工,张仲景"勤求古训,博采众方,撰用《素问》《九卷》"后继承、发扬了这种"针灸药物并用"的学术思想^[8]。针药、灸药并用,可以起到优势互补、增加疗效、缩短病程等作用。自仲景以降,历代医学大家如孙思邈、李东垣、杨继洲都擅于针灸药并用。这对于现今临床重药轻针,或重针轻药,或二者各自为战的现状有很大启示意义。针、灸、药并用,是中医学独有的特点^[9],多样的治疗方法是其优势所在,应该引起更多临床、科研工作者的重视、应用并进行深入研究。

1.6 误用火法易生变证 《伤寒论》对火法的描述并不具体,而是以"火"来统指艾灸、熏熨、温针、烧针等温热针灸方法[10]。关于火法误治的条文有辨脉法篇 1 条,辨痉湿暍 1 条,太阳病篇 13 条,阳明病篇、少阳病篇各 1 条,三阴病篇无。分析条文的分布可知,火疗的误治

引起变证多发生在三阳经。因为火性属阳,而阳经病证 多阳热有余,邪气盛实,用火法犯了"虚虚实实"之弊。 《伤寒论》用较多篇幅记述火疗导致的变证,告诫医师 火法是阳经病证、阴虚内热证的禁忌症。在临床实践 中应当严格掌握它的适应症,以免误用、过用火法使疾 病复杂化。

1.7 既病防变,未病先防 中医预防医学思想肇端于《黄帝内经》,称为治未病。《素问·四气调神大论》云"是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱;夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎"[11]。仲景作为《内经》学术的继承者,在著作中也论及未病先防,既病防变的预防学思想。《伤寒论》第8条"太阳病,头痛至七日以上自愈者,以行其经尽故也。若欲作再经者,针足阳明,使经不传则愈"。外感风寒,邪在太阳,再传阳明,若七日病不解,阳明正气不足,邪气就有传经深入的可能,此时针刺阳明经特定腧穴足三里,可以发挥扶助正气,截断病气,防止传经的目的。体现了治疗疾病的整体观念和未病先防、既病防变、先安未受邪之地的预防医学观念[12-13]。

2 临床验案举隅

患某,女性,27岁,学生。2015年1月29日,因月 经期进食香蕉、冰激凌等生冷食物导致痛经急性发作 电话邀笔者会诊。刻诊:腹痛难忍,以少腹为主,仰卧 位,面色苍白,冷汗出,面容痛苦,语声无力,舌淡红,苔 白稍腻,脉沉紧,既往偶有痛经史。辨证为寒邪阻滞胞 宫,经血留而不行,不通则痛;治疗以温经散寒、通络止 痛:取穴内关、合谷、足三里、阴陵泉、地机、三阴交,以 上腧穴均取双侧,采用捻转补泻手法,其中足三里用补 法,内关用泻法,其余皆用平补平泻法,诸穴均留针 30 min;针刺同时令助手在足三里、阴陵泉、地机、三阴 交等穴加用艾条灸法,每穴各 10 min。患者于针刺、艾 灸后 5 min 腹痛逐渐缓解,痛苦面容逐渐改善:针刺、 艾灸治疗 10 min 后患者腹痛大为缓解,面色由苍白逐 渐转为红润。至治疗结束时,患者腹痛已消失,面色红 润,谈笑自如,一改前之病态,起身感谢云云。此后一周 追访,痛经未再发作。嘱其平日及经期慎食生冷,厚衣 保暖,以防复发。此案针刺、艾灸两法并用,针刺以通经 止痛,艾灸以温经散寒,相得益彰,对于此类急性病症 收效甚捷。《灵枢·九针十二原》曰"效之信,若风之吹 云",此之谓也。通过本案,笔者也验证了"仲景针刺、艾 灸并用"治疗急症的方法在临床中的科学性和有效性。 中风作为中医"四大顽疾"之首,其病变部位在脑,多属 于急症,当代医家将其归属于中医脑病范畴[14-15]。本课 题组在针刺治疗脑病的研究中以"醒脑开窍"针刺法为

基础,并受到《伤寒论》治疗急症采用针刺、艾灸、放血等多种疗法的启迪,在针刺治疗脑病的基础与临床研究中也师法仲景,积极探索针灸、汤药、刺络放血等综合治疗手段相结合的优越性。

3 小 结

张仲景精于汤液,亦擅针灸,其医学思想博大精深,内容宏富,《伤寒论》提供了多样化的治疗思路和指导原则。其中针灸治疗总体上有着详于治疗思路,略于实践操作的写作特点。例如在书中多处只言针灸何经,未言具体腧穴。笔者认为,在其诸多治疗方法中,尤其以针灸药并用法、刺络放血法最具有启发意义,对于学习、运用针灸治疗临床各科疾病具有重要的指导价值。

参考文献

- [1] 王钟.《伤寒论》中针灸的运用[J]. 针灸临床杂志,2004,20 (9):5-6.
- [2] 郝万山. 郝万山伤寒论讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:32.
- [3] 刘渡舟. 刘渡舟伤寒论讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008:324.
- [4] 薛西林.《伤寒论》针灸疗法探析[J]. 安徽中医学院学报, 2005,24(1):1-2.
- [5] 汉·张仲景,金·成无己,等. 注解伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2012;30.
- [6] 明·张介宾,李继明.景岳全书[M].北京:人民卫生出版 社,2007:439-445.
- [7] 余国俊. 我的中医之路[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 35-36.
- [8] 林海波,李爱青.《伤寒论》针灸学术思想探讨[J]. 辽宁中 医杂志,2013,40(8):1577-1579.
- [9] 刘珊珊. 浅谈《伤寒论》的针药并用的方法[J]. 四川中医, 2011,29(11):41-42.
- [10] 程宾,董晓斌.《伤寒论》针灸禁忌探讨[J]. 中医学报,2011,26(7):794-795.
- [11] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:4.
- [12] 王洪彬,李晓泓,孙志芳,等.古代医家针灸治未病思想在内科疾病防治中的应用[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(12):1377-1378.
- [13] 潘佩光,徐俐平,周俊亮,等. 足三里、迎香穴在儿童体质保健中的作用[J]. 广州中医药大学学报,2011,28(5):554-557.
- [14] 袁梦果,李建香,过伟峰. 基于脑-肠轴浅探"脑病治肠"论 治中风的科学内涵[J]. 中国中医急症,2016,25(10):1894-1896
- [15] 赵亚伟. 醒脑开窍针刺法治疗中风病研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(8):907-910.

(收稿日期 2017-04-10)

· 急症教学研究 ·

中医院心肺复苏培训和实践中的误区及 对策探讨*

杨 石 何文锦△ 刘 凡 (重庆市中医院,重庆 400011)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1207-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.024

【摘要】 我国各级中医院广泛开展心肺复苏培训和临床实践,但存在下列理论认识和实践误区:过分强调指南版本的更新,忽略旧版本的合理内容;多参考国际指南,不能完全适应我国心肺复苏实践;规范的中西医结合心肺复苏尚处起步阶段,初步体现中医特色;执行单一的肺复苏流程,不能适应多种复苏环境;存在培训的形式化,情景真实性不足;对医护要求偏低,非医护人员缺乏急救意识和技能;忽略心肺复苏中诸多的细节问题。中医院在心肺复苏培训和实践中应立足指南,体现一定的中医特色,促进中医院急救水平的提高。

【关键词】 中医医院 心肺复苏

M isunderstandings and Countermeasures of Cardiopulmonary Resuscitation Training and Practice in Chinese Medicine Hospital YANG Shi, HE Wenjin, LIU Fan. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China.

[Abstract] The training and clinical practice of cardiopulmonary resuscitation (CPR) have been widely carried out in hospitals of traditional Chinese medicine at various levels, but there are following misunderstandings in the theory and practice: overemphasis on the update of the guide version, and ignoring the reasonable content of the old version; multi reference of international guidelines can't fully adapt to cardiopulmonary resuscitation practice in China; standardized traditional Chinese and Western medicine combined with cardiopulmonary resuscitation is still in its infancy, and initially reflects the characteristics of traditional Chinese medicine; the implementation of a single lung recovery process can't adapt to a variety of recovery environment; formal training, and lack of situational authenticity; the demand for doctors and nurses is low, and non-medical staff lack the awareness and skills of emergency treatment; ignore many details of CPR. In the training and practice of cardiopulmonary resuscitation, based on guidelines, TCM hospitals should reflect certain characteristics of traditional Chinese medicine, and promote the improvement of first-aid level in TCM hospitals.

[Key words] Traditional Chinese medicine hospital; Cardiopulmonary resuscitation

心肺复苏是每个医务工作者必须掌握的技术,中 医类别医护人员亦不能除外。目前各级中医院均高度 重视心肺复苏,危急重症诊疗水平不断提高,但在心肺 复苏培训和临床实践中存在一定误区,未在心肺复苏 中体现中医药特色,笔者为此进行调研并探讨对策。 现报告如下。

1 强调指南版本的更新,忽略旧版本的合理内容

10 余年来,《AHA 心肺复苏及心血管急救指南》 相继推出 2000 版、2005 版、2010 版和 2015 指南更新。 循证医学的指导性、时效性督促各级中医院主动及时 地按照最新版本的流程进行培训,这点值得肯定。但学

*基金项目:重庆市中医院院内培育课题资助项目(2012-3-4) \triangle 通信作者(电子邮箱:13883993050@163.com) 习时存在全盘接受新版本内容,武断认为旧版本内容过时而排斥的误区。需强调的是新版本部分更新并不能完全替代旧版本相关内容,即使2015指南更新也仅是"更新"而非对2010版全面修订。

心肺复苏指南的更替是循证医学发展的表现,应认识到即使新版本的高级别证据仍不多,很多实践中亟待回答的问题尚无高级别循证证据支持,甚至仅源于专家推荐。2015 指南更新中的所有建议也仅1%基于最高证据水平,25%的建议被认定为1级(强建议),大部分建议(69%)都只有最低证据水平的支持[1]。一些关键问题(如复苏的操作顺序、胸外心脏按压的深度和频率等)出现新的推荐,不能认为这是由错误到正确的质变,这是医学螺旋式自我完善的修正过程。如早期对胸外心脏按压的深度要求3~5 cm,后强调按压的有

效性而在 2010 版中要求胸外心脏按压的深度≥5 cm, 在随后的实践中发现存在按压过度而导致骨折, 故在 2015 指南更新中要求胸外心脏按压的深度至少是 5 cm, 不超过 6 cm。与此类似的是电除颤次数从连续 3次到1次,人工呼吸与胸外心脏按压比例从15:2到 30:2, 这些关键问题在各版本中的变迁是一脉相承的 完善过程,体现了循证证据在尽可能地接近真实临床 实践,强调治疗有效性和安全性,但不能认为既往指南 中推荐使用的治疗方法不安全或无效、只是新版本指 南不再推荐或不再强调而已。实际上每当 AHA 在推 出心肺复苏新版本时都会强调"当前的推荐并不意味 着以往指南中使用的治疗方法不安全或无效"。笔者认 为明智的方法是紧跟新指南,但不应排斥老版本中的 合理核心思想,应特别关注老版本中合理的技术细节。 中医院医护人员对各版本指南全文阅读和思考能力相 对欠缺,但仍应尽可能地加以学习提高。

2 实践多参考国际指南,不能完全适应我国心肺复苏实践

目前我国中医院心肺复苏培训和实践多直接参考《AHA心肺复苏及心血管急救指南》,但我国在急救医疗体系的完备性、效率性上尚与美国等发达国家有较大差距。如我国缺乏可进行基础生命支持操作的医疗急救员,更缺乏经过初步基础生命支持培训的普通群众,猝死者难以获得目击者早期有效的基础生命支持。我国公共场所未强制性配备昂贵的 AED(自动体外除颤仪),难以进行早期电除颤以挽救生命。我国医疗资源配置差异很大,不同地区存在明显的医疗技术水平差异,如某些基层中医院全院只有一台除颤仪,难以进行早期电除颤。指南推荐的血管加压素、r-tPA 在我国基层中医院尚难以推广。基层中医从业人员对指南的理解和掌握程度尚存疑问。

2009 年《中国心肺复苏指南(初稿)》^[2]发布,体现了 AHA 心肺复苏指南倡导的心肺复苏核心策略,但因我国所能提供的心肺复苏证据不足,难以体现我国国情和医疗实践。《2016 中国心肺复苏专家共识》^[3]发布,其"三预""三化"和"三生"原则体现了一定中国特色的心肺复苏整体方略与目标,其在医疗条件不足地区和基层医院的适用性尚待观察。各地中医院较同级西医院在人员医学背景、设备配置和管理理念上尚存一定差距,高质量的心肺复苏培训和实践存在更大难度,但应以此为契机,增强中医院危急重症处理能力。

3 规范的中西医结合心肺复苏尚处起步阶段

目前中医院强调危急重症中医药的参与,但在心肺复苏中如何体现中医特色和进行临床研究则是难点。2007年《心肺复苏与中西医结合急救指南(草案)》[4]发布,它是在《2005AHA心肺复苏及心血管急

救指南》的基础上融入了中医药内容,对中医院心肺复 苏工作具有指导性。该指南推荐在复苏中可使用生脉 注射液、参附注射液、清开灵注射液、脉络灵注射液、安 宫牛黄丸。但上述推荐的临床证据级别均不高,仅2篇 非严格随机对照试验研究参附和生脉注射液对复苏成 功率的影响[5-6]。部分药物证据并非源于心肺复苏运用 的研究,而是源于对缺血性心脏病、休克、心衰研究结 论的扩展[7-9]。2010年广东省中医院报道99例心肺复 苏病例中有29例应用中成药,占29.2%,其中应用最 多的中成药为参附注射液 24 例(24.2%),其次为参麦 注射液 3 例(3%), 另外还有生脉注射液和醒脑净注射 液各 1 例,各占 1%[10],提示心肺复苏中的中医辨证多 为厥脱,需益气回阳固脱为主。笔者认为中药注射液 应用是中医院心肺复苏抢救的一大特色, 但亟待高质 量循证证据支持。笔者还认为, 中医药的优势可能是 在自主呼吸循环恢复后的脑功能恢复、多器官功能衰 竭防治方面。目前已有研究提示中医药对复苏后多器 官功能障碍综合征具有多层次、多靶点影响[11]。早期针 刺治疗可改善心肺复苏后患者的神经功能状况, 促进 神经系统恢复,提高患者的生存质量[12]。应进一步开展 基础和临床研究,以证明中药、针灸等在心肺复苏中的 有效性,以获得国内和国际认可。

4 单一心肺复苏流程,不能适应多种复苏环境

《2010AHA 心肺复苏及心血管急救指南》提供通用的心肺复苏核心策略[13]:立即识别心脏骤停和启动紧急医疗救援系统;强调胸外心脏按压的早期 CPR;如有指征就迅速除颤;有效的高级生命支持;整合的心脏骤停后处理,但核心策略难以涉及各具体情况。2010年指南也指出推荐的方法并不适于各种场合下的所有抢救人员和全部患者。

笔者认为心脏骤停发生有多种病因 (心脏或非心脏因素)、各种情况(目击或非目击)、各样环境(院内或院外、院内不同科室)。因此心肺复苏流程就必然存在明显的差异,这使得应用指南推荐的单一复苏流程是不够的。应该结合医院、科室的具体情况而编写本院,不同科室的心肺复苏操作流程。如对大部分普通科室强调基础生命支持流程的掌握,对急诊、心内等科室进一步强调高级生命支持技能,对监护室还需强调心脏骤停后系统化管理能力。笔者在院内培育课题资助下编写出具有自己医院特色的院前急救、院内公共环境、院内普通病房、院内心内科病房、ICU病房的成人生命支持操作流程,体现了不同环境下心肺复苏的差异性、针对性。

心肺复苏指南的实践就是将指南本土化、本院化的过程,而不是不加区别地照搬。已有根据《2015AHA心肺复苏及心血管急救指南更新》制定院内心肺复苏

流程,从而提高院内心肺复苏抢救成功率的报道[14]。笔者建议应结合各个科室的病种特点、现有的急救水平、设备和药物,编写出属于自己科室的心肺复苏流程,这样的流程才最有效。如 CCU 病房患者被发现室颤导致猝死,医护心肺复苏第一步是识别室颤后手动除颤,而常规的胸外心脏按压。在心内科处理室颤、室速药物治疗应是指南优先推荐的胺碘酮,而非处于二线地位的利多卡因。溶栓时间窗内的急性心肌梗死或脑梗死,适宜指南推荐的溶栓药物 r-tPA,而非证据不足的尿激酶。在急诊科乌头碱中毒致猝死患者在复苏后可考虑大剂量甘草免煎颗粒经胃管鼻饲运用以解毒。实践中应该将指南个性化地运用到每一例心肺复苏抢救中去,尽可能结合中医药及针灸治疗。

5 存在培训的形式化,情景真实性不足

目前各种心肺复苏技能竞赛受到各级中医院关注,但技能竞赛具有一定的"表演性质",与临床实际心肺复苏差异甚大,绝不能以竞赛成绩代表心肺复苏培训与实践水平。此外,培训主管部门多注重心肺复苏培训人员数量,但对培训质量重视尚不够,受训医护人员仍难以真正进行临床心肺复苏抢救。

目前有条件的中医院心肺复苏培训采取视听培 训、高仿真模拟人方式,这值得推荐。但常规心肺复苏 培训最大的缺陷是情景性差、未真正模拟出真实抢救 环境。多数中医院心肺复苏培训只涉及双人基础生命 支持操作,实际培训中存在背诵复苏指令、机械进行流 程、例行公式化的缺陷,对更复杂,但更重要的多人团 队高级复苏重视不够, 人为将基础生命支持和高级生 命支持培训割裂,其培训效果堪忧。有鉴于此,笔者所 在的心内科将心肺复苏培训设置在真实病房, 以高仿 真模拟人安置在病床模拟患者, 医护人员从识别心脏 骤停开始,即以多人团队形式,在基础生命支持基础上 (尽量减少中断的持续高质量胸外心脏按压、气道开放 和球囊面罩辅助呼吸),高级生命支持早期介入和多环 节同时协同进行(早期手动除颤、高级气道建立、急救 药物早期应用),尽可能地模拟出真实的病房抢救环 境。已有研究发现对急诊科医护以团队形式(4人)实 施心肺复苏培训能提高复苏时效性, 增强医护人员的 急救意愿比例及其急救知识与技能评分[15],值得效仿。

还需注意的是,部分中医院由医务部、护理部分别对医生、护士进行心肺复苏培训,这不符合临床复苏实践中医护协作的真实情况。笔者在医院推行心肺复苏规培时以科室为单位对医护同时进行培训,避免了这一不足。指南还认为对医护人员心肺复苏定期考核和再培训很重要,但不加区别、不分层次地在新入职人员培训、年度三基考核、职称晋升、工资升级中单纯考核教条化的基础生命支持,以心肺复苏技能代替被考核

者的临床技能也是不恰当的,应尽可能地去除考核中行政化、例行公事化的缺点。

6 对医护要求偏低,非医护人员缺乏急救意识和技能

2010 版《AHA 心肺复苏及心血管急救指南》[13]基 础生命支持兼顾医学专业人士、非医学专业人士、导致 内容编排较混乱, 易造成误解而降低对医学专业人士 要求。如通过呼吸、动脉搏动情况判断心脏骤停的描述 易让医学专业人士造成误解。需注意的是2010版对医 学专业人士仍要求对呼吸进行评估,但删除"看、听和 感觉"方法。这就产生一个疑问,该采用何种方法进行 呼吸状况判断? 指南并未建议一种新的呼吸状况判断 方法,这无疑造成实践的疑惑。而且指南对动脉搏动判 断仅是"弱化",并非取消,切莫误解。2015 指南更新的 一大进步是将基础生命支持的内容分为医学专业人 士、非医学专业人士两部分,条理更清晰而减少误解。 笔者认为对专业医务人员仍宜强调对呼吸、动脉搏动 的判断。笔者在心肺复苏培训和实践中同时检查呼吸 和动脉搏动以节约宝贵时间,这恰好在2015指南更新 中也得到体现和推荐。

笔者认为所有医护人员均应掌握基础生命支持操作技术,猝死发生率高的科室医护人员更应主动地或强制地进一步掌握可除颤心电图识别、手动电除颤、高级气道建立、急救药物运用等技能,能随时、随地进行团队形式的复苏。

笔者发现心肺复苏培训和实践中存在对医生要求较高,但对护士要求偏低的现象,但指南并不认为心肺复苏中医护职责存在差异,这是我国传统医护地位差异使然。基础生命支持主要依靠施救者的双手行胸外心脏按压、气道开放、人工呼吸等简单的动作即可救命,并无高深的医学理论,无论医生或护士均可达到相同的复苏效果。经长期严格培训的 ICU 护理人员同样能掌握高级生命支持操作技能,有经验的护理人员同样能成为心肺复苏抢救的指挥者。

笔者还发现心肺复苏培训总遗忘特检放、药房、导医等医、药、护人员,所有医护人员均为猝死患者的抢救者。故笔者在在医院推行心肺复苏规培时对辅助科室部分医护人员进行基础生命支持培训。还需注意在医院的每个地点均可能发生猝死事件,笔者建议在二级以上中医院公共场所(门诊大厅、辅助科室、药房等)应放置球囊面罩和除颤仪,准备猝死急救预案。对医院行政后勤人员也应进行基础生命支持培训,强调对猝死的识别、呼救、心脏胸外按压、气道开放、球囊面罩人工呼吸,为进一步生命支持赢得时间。笔者还对所在科室的专业陪护人员、保洁人员进行简化版基础生命支持培训,包括猝死的识别、呼救和力所能及的心脏胸外按压,因为他们可能是猝死的第一目击者和施救者。

总之,医院的各类、各级人员均应是心肺复苏的积极参与者和实践者,而非不具备能力的旁观者。

7 忽略心肺复苏中的细节问题

目前中医院从业人员以中医类别为主,部分医护人员西医知识欠缺且老化,仍停留在指南前时代,如忽略高质量持续胸外心脏按压、早期电除颤的重要性,反而本末倒置地过早建立静脉通道或药物治疗。在抢救药物使用方面,部分医护人员仍习惯性静推"心三联"进行粗糙的药物抢救,难以在复苏中分析心律失常并针对性用药或电除颤。对无自主呼吸的患者反复使用呼吸兴奋剂,却未开放气道和人工呼吸,缺乏熟练使用球囊面罩辅助呼吸的能力。这说明中医院定期规范化培训心肺复苏,强化中医类别医护人员急救能力的重要性。

持续高质量的胸外心脏按压是最需要贯彻但又是最被忽略的环节,笔者发现胸外心脏按压往往被不必要的干扰多次中断,导致复苏成功率明显降低。干扰因素如下:过早建立静脉通路,反复检查心律/动脉搏动,不顺利的气管插管,连续多次电除颤,过长的胸外心脏按压轮换等,笔者认为应通过反馈机制和事后分析方法尽可能减少上述不必要干扰。

值得关注的是某些科室对人工胸外心脏按压操作 尚待提高,却跨越式地使用机械活塞装置行胸外心脏 按压,但这并不能改善心脏骤停患者的预后。部分医 务人员对气道开放关注不够,低估球囊面罩的呼吸辅 助作用,未掌握其使用技巧,或过早建立高级气道和过 度依赖机械通气,这并不利于心肺复苏成功率改善。

还有许多细节问题值得关注,如复苏时气垫床是否放气?当有床垫时是否放置复苏板?如何快速有效更换已疲劳的胸外心脏按压操作人员?病床床头板是否拆除以方便多人复苏操作、气道管理?心肺复苏时患者衣着厚衣物怎么办?胸外心脏按压的深度如何达到至少是5cm,不超过6cm的苛刻要求?未建立高级气道情况下多人(≥3人)进行成人心肺复苏,是否必须遵循胸外按压:通气比例30:2?诸如此类的细节问题还有很多值得关注,但指南的确无法回答心肺复苏中诸多细节问题,这需要中医院的医护人员在实践中运用已有知识合理扩展,从而较好地解决上述问题。

8 结 语

心肺复苏成功要素之一在于心肺复苏的技术、经验和自信心。笔者调查发现,尽管医护人员均多次参加心肺复苏培训,但技能掌握仍不足。笔者调查还发现中医院医护人员对心肺复苏掌握情况是:医生强于护士,二线医师并不明显强于一线医师,非内科医生普遍弱于内科医师。一些国家级重点学科医护人员心肺复苏

技能掌握令人堪忧。仅少数科室能完成基础和高级生命支持,建立了急救团队。各级中医院广大医护人员迫切希望真正掌握心肺复苏技术,希望各级中医院在心肺复苏培训和实践中避免上述误区,尽可能体现中医药特色,促进中医院急救水平的提高。

参考文献

- [1] Neumar RW, Shuster M, Callaway CW, et al. Part1: executive summary: 2015 American heart association guidelines update for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care[J]. Circulation, 2015, 132(18)(suppl 2).in press.
- [2] 中国心肺复苏指南学术委员会. 中国心肺复苏指南(初稿)[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志,2009,4(6):356-357.
- [3] 中国研究型医院学会心肺复苏学专业委员会. 2016 中国心肺复苏专家共识[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(12): 1059-1079.
- [4] 奚肇庆,邱海波,芮庆林,等.心肺复苏与中西医结合急救 指南(草案)[J].中国中医急症,2007,16(1):1-8.
- [5] 刘业清. 参附生脉注射液对肺脑复苏成功率的影响[J]. 辽宁中医杂志,2005,32(5):445-446.
- [6] 刘业清. 心搏骤停早期参附和生脉注射液联用对心脑肺复 苏成功率的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 25(10): 773-774.
- [7] 庄爱玲, 管恩聚, Jiang ZG. 生脉注射液对缺血性心脏病患者心脏功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 1997, 4 (7); 310-312.
- [8] 牟乃州,刘长运,牟鲁华,等. 生脉注射液治疗休克患者 40 例疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,1998,5(3): 138-139.
- [9] 耿小茵,林兴栋,王耀邦,等. 参附注射液治疗充血性心力衰竭临床研究[J]. 中国中医急症,2006,15(2):150-151.
- [10] 徐慧聪,陶兰亭,周红,等. 2010 年广东省中医医院大急诊科 99 例心肺复苏患者临床分析[J]. 时珍国医国药,2012,23(2):504-505.
- [11] 芮庆林, 奚肇庆. 中医药对复苏后多器官功能障碍综合征影响的研究进展[J]. 中国中医急症,2010,19(11):1926-1928
- [12] 刘学政,刘新桥.针刺对心肺复苏后早期神经功能影响的临床研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2011,9(9):1072-1073.
- [13] American Heart Association. 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care [J]. Circulation, 2010, 122 (suppl 3):S639–S870.
- [14] 李好华, 翁国芳. 以 2015 年国际心肺复苏最新指南为指导制订院内心肺复苏流程[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(9): 1295-1296.
- [15] 陈宁,曾艳,吴月丽. 新版心肺复苏指南指导下团队心肺复苏演练效果评价[J]. 护理研究,2015,29(8):2833-2866.

(收稿日期 2017-04-09)

· 急症建设管理 ·

中医院校心肺复苏教学中贯彻学以致用的 方法探索*

纪晓栋 刘诗怡 余 锋 朱 敏 (广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

中图分类号:R278 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1211-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.025

【摘要】 熟练掌握心肺复苏规范流程及动作要领的中医院校医学生,在临床工作中未能灵活应用所学。其原因跟学生的西医基础薄弱、"知其然而不知其所以然"及"实践"经验欠缺有关,可尝试增加教学的课时,注重相关原理的讲解,强调"用以促学",分享易犯错漏的临床案例,增加临床实操机会等改进措施,以期更好地贯彻学以致用。

【关键词】 中医院校 心肺复苏 教学 学以致用

Discussion on the Principle of "Study for the Purpose of Application" in Cardiopulmonary Resuscitation Teaching in TCM Colleges and Universities JI Xiaodong, LIU Shiyi, YU Feng, et al. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510405, China.

[Abstract] The medical students of TCM colleges and universities, who have mastered the procedures and essentials of CPR, have not been able to apply it flexibly in clinical work. The reasons are related to the weak foundation of Western medicine of the students, "Know it but not know why" and the lack of practical experience. We can try increasing the teaching hours, paying attention to the interpretation of related principles, emphasizing "Practice guides theory study", sharing fallibility clinical cases, and increasing the chance of clinical use, so as to carry out the principle "Study for the purpose of application" better.

[Key words] TCM colleges and universities; Cardiopulmonary resuscitation; Teaching; Study for the purpose of application

心肺复苏术(CPR)是每一位医护人员必须掌握并熟练应用的急救技术,也是中医院校学生重点学习的临床技能之一。近年来,针对大部分医学生在经过课堂理论学习阶段后,仍存在 CPR 实际操作的熟练程度不足及动作欠规范等薄弱环节。广州中医药大学第一附属医院继续教育科组织 CPR 带教导师组(笔者为成员之一)对将进入临床实习的学员(包括中医、中西医结合专业的本科实习生、研究生及住院医师规范化培训学员等)进行 CPR 岗前培训。现将结果报告如下。

1 培训方法

培训主要采取情境式模拟教学,模拟不同情景下对心脏骤停患者所采取的 CPR 操作流程,先由带教老师对操作流程及关键动作用分解的方法进行示教,并对 CPR 操作流程进行完整示范,让学生反复练习,之后逐一考核[1-2]。通过考核,以考促学,考核合格后方可进入临床实习阶段。CPR 技能培训结合督查考核方式

可在短期内提高 CPR 技能,减少差错的发生^[4-5]。考核的重点是考察学员有无掌握操作要领,即 CPR 操作流程的顺畅性及心脏按压手法的规范性和口对口人工呼吸的效果等,结束 CPR 岗前培训时,学员们基本均能以优秀成绩通过考核。

2 典型案例分析

通过观察已接受心肺复苏岗前培训的学员在临床工作中的综合表现,笔者发现以上单纯注重心肺复苏操作的动作规范性的教学不能很好地达到让学员学以致用的目的。从以下2个典型案例中,笔者尝试探讨其原因,从而进一步提出改进CPR教学的方法。

2.1 案例 1 学员进行晨间护理测指尖血糖时,发现某患者昏迷不醒,立即给患者测血压,血压测量不出,转而进行心脏听诊,仓促之间心音亦未能听清楚,遂呼叫其他医护人员抢救,判断大动脉搏动消失及呼吸停止后立即进行心肺复苏术。实际上,按照 CPR 流程,这位学员在发现患者"叫不醒"时,就应该进入抢救流程,立即呼救,与其他医护人员一起抢救,迅速将患者放置

^{*}基金项目:广东省首批名中医师承项目

于仰卧位,解开衣物,同时判断患者颈动脉是否有搏动及判定有无呼吸,如无,马上进行胸外心脏按压等^[6-7]。该学员可能没有意识到"叫不醒"就是意识丧失的表现,也没有遇到过类似的发生在病房里的心脏骤停的情景。学员之前接受培训时模拟的情境大多数是发生在户外环境的心脏骤停,如猝死、急性心肌梗死、窒息、电击、创伤、溺水等^[8-9],遇到病房患者意识丧失反而不知道怎么做了,而是习惯性地想通过测血压及心脏、呼吸听诊去判断患者病情。

2.2 案例 2 重症监护病房有一位危重病患突发心跳停止,学员发现后立即予以心脏胸外按压,当时旁边还站着其他几位实习医生,准备着轮流上去按压,随即带教老师指出不足之处并立刻上前给患者开放气道及予以球囊面罩辅助通气。患者心跳停止是在心电监护仪中被发现的,学员们自然想到马上应该进行心脏胸外按压,忘记应同时顾护气道情况及予以球囊辅助通气。这可能是没有充分理解心跳与呼吸之间关系的原因,虽然患者先是心跳停止,但随着心脏骤停,脑供血会马上减少,意识改变,气道可能阻塞,呼吸很快就会停止,所以在一学员进行胸外心脏按压时,另一学员就应该马上开放气道及予人工辅助通气。

上述 2 个案例体现了即使经考核熟练掌握 CPR 流程及标准动作的医学生,也没有很好的在临床实际工作中灵活应用,这跟 CPR 带教导师组进行岗前培训的初衷是不相符的。其深层次的原因,值得我们深思。

3 无法灵活应用的原因

- 3.1 西医基础薄弱 中医院校学生,同时要兼顾学习中医及西医知识,西医教学课程设置的学时有限,导致西医基础知识如人体解剖、病理生理及诊断学等相对薄弱[10],无法充分理解 CPR 的一些基本机理和原则,如心脏骤停时意识丧失的原理,心跳与呼吸的关系等等,这样必然导致无法牢固掌握这门技术。
- 3.2 "知其然而不知其所以然" CPR 带教导师组在 CPR 教学及考核时,过度强调操作流程的熟练程度、胸外按压及开放气道手法的规范性和人工呼吸的效果等,对于心肺复苏原理的讲解不够细化,导致学生在临床遇到心脏骤停事件时,可能只会机械性的按照流程去做,甚至没能马上判断所遇情形可能需要立即进行 CPR,从而延误了临床抢救时机,大大影响抢救效果,这就是"不知其所以然"的局限所在。任何技能的熟练掌握及灵活运用,必然来源于对该技能的深刻理解,浅尝辄止,流于皮毛的结果至多只会是"依葫芦画瓢",抓不住该技能的精髓,在面对实际临床工作的千变万化时,往往手足无措了。
- 3.3 实践经验欠缺 学员们进入临床后,真正接触及应用 CPR 的机会并不多,如只在一些慢性病病房轮转实习,可能一年都没有什么机会发挥 CPR 的技能,这

直接导致即使之前掌握的 CPR 技术变得生疏。医学是一门实践性非常强的学科,需要在临床实践中不断的积累经验才能真正做到理论与实践的完美结合。操作训练与真正的 CPR 尚存在一定差距,唯有真正做到在操作训练中准确熟练、过程连贯,才能保证在实际工作中进行 CPR 时临危不乱^[11]。

4 改进措施

- 4.1 增加 CPR 课时数 包括增加 CPR 理论学习及临床模拟训练课的学时。足够的课时数是保证 CPR 教学质量的前提,带教老师有更充分的时间进行深入讲解和示范,也有利于学生有更多机会进行反复练习,纠正自身不足。一般情况下,投入学习的时间跟收获是成正比的。
- 4.2 注重 CPR 原理的讲解,在理解中学习 在 CPR 教学过程中,结合 CPR 流程的操作步骤重点讲授"为什么",让学生明白进行心肺复苏的前提是发生心脏骤停,如何识别心脏骤停的三大表现——突然意识丧失、大动脉搏动消失、呼吸停止,解释这三者之间的逻辑关系;对 CPR 基本原理条分缕析,如胸外心脏按压的"胸泵"原理,通过对胸壁施加外力让胸廓起伏达到模拟心脏收缩及舒张的过程等。从过度强调"怎么做"到同时强调"为什么这样做",即所谓的"知其然亦知其所以然",学员们深入理解"为什么"之后,对实践操作也会有了更加直观的认识,自然容易记忆及熟练掌握 CPR的操作步骤及动作要领,才有可能在复杂多变的临床状况下灵活应用 CPR 知识。
- 4.3 强调"用以促学"教师的任务不单是传授知识和经验,更重要的是激发学生的学习兴趣、调动其积极性、提高学生的思维能力、培养自学能力和解决问题的能力,最主要的是培养学生的临床思维能力[12]。针对中医院校学生西医基础知识薄弱的情况,强调"用以促学",在进行 CPR 培训前,给学员们布置理论学习任务,复习 CPR 相关机理及原则。CPR 培训后,为达到让实践指导理论学习的目的,带教导师提出在临床中常见的 CPR 的实际问题,督促学生复习急救知识,查阅相关文献寻找答案,扩展知识面。通过建立微信群,与学员们实时互动,解答提问及讨论有关临床急救问题。这样更利于调动学生学习的积极性,促进知识的理解和运用,提高学生临床综合处理的能力,做到在理论中有实践,在实践中强化理论,真正贯彻"理实一体化"的教学理念[13]。
- 4.4 分享易犯错漏的临床案例 学员们临床经验不足,对老师所讲的很多理论只是停留在感性认识的层次,因此我们可以在 CPR 培训的理论讲授中及课后的通讯(邮箱、QQ 群、微信群等)互动中,着重将类似上

(下转第1228页)

·实验报告·

急性脊髓损伤后最佳干预时间窗的实验研究*

李晓宁! 单筱淳² 吴 磊² 梁雪松² 迟 蕾² 刘双岭¹ 梅继林² 李 诺² (1.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001;2.黑龙江中医药大学,黑龙江哈尔滨 150040)

中图分类号:R651.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1213-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.026

【摘要】 目的 观察急性脊髓损伤(ASCI)后大鼠神经细胞凋亡出现的最早时间,明确早期干预的时间点。方法 将 48 只雌性 Wistar 大鼠,随机平分为两组:假手术组(Sham)及急性脊髓损伤组(ASCI),每组各分为 4 个亚组即 1 h、3 h、6 h 和 8 h。于相应时间点进行造模后取材。HE 染色法观察大鼠脊髓组织病理学形态变化;TUNEL 染色法检测大鼠神经细胞凋亡情况,筛选出神经细胞凋亡出现最早时间点,确定早期干预的最佳时间点。结果 1)HE 染色结果显示,ASCI 组大鼠术后 1 h 和 3 h 可见灰质小灶性斑片状出血;术后 6 h 细胞形态明显变化,神经细胞出现凋亡;术后 8 h 细胞损伤加重,形态进一步变小,仅见残存的神经细胞。2)TUNEL检测显示,ASCI 组术后 6 h 细胞形态改变显著,可见凋散在凋亡神经细胞,与 Sham 组比较有显著差异(P<0.05);8 h 后神经凋亡细胞数量明显增多,与 Sham 组比较具有显著性差异(P<0.05)。结论 急性脊髓损伤后 6 h 内为本病最佳干预时间窗。

【关键词】 脊髓损伤 细胞凋亡 最佳干预时间窗

Experimental Study of the Proper Time Window of Intervention after Acute Spinal Cord Injury LI Xiaoning, SHAN Xiaochun, WU Lei, et al. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150001, China.

[Abstract] Objective: To observe the earliest time of neuronal apoptosis in rats after acute spinal cord injury (ASCI), and to determine the time of early intervention. Methods: 48 female Wister rats were randomly divided into the sham operation group(Sham) and acute spinal cord injury group(ASCI), and each group was divided into four subgroups: 1 h, 3 h, 6 h and 8 h. The rats were sacrificed at the corresponding time point after the model was made. HE staining was used to observe the pathological changes of the spinal cord in rats, and TUNEL staining was used to detect the apoptosis of rats to select the earliest time point of apoptosis and to determine the best time of early intervention. Results: 1)HE staining showed that 1 h and 3 h after operation, there was Gray matter focal patchy hemorrhage in ASCI group, and 6 h after operation, the cell morphology changed obviously, and the nerve cells showed apoptosis, and 8h after operation, cell morphological damage grew serious, further smaller, only surviving nerve cells. 2)TUNEL assay showed 6 h after operation, the morphological changes of the cells were obvious, and the apoptosis was found in the apoptotic neurons. There was a significant difference compared with the Sham group (P < 0.05). 8 h after operation, the number of apoptotic cells increased significantly. Compared with group Sham, the difference was significant (P < 0.05). Conclusion: The best intervention time window is within six hours after acute spinal cord injury.

[Key words] Spinal cord injury; Apoptosis; Proper time window of intervention

急性脊髓损伤(ASCI)是临床常见的严重疾病之一,年发病率约为 20~40/100 万,因其缺乏有效的治疗手段,ASCI 患者死亡率和致残率都很高口。其发病的病因及病机复杂,神经细胞凋亡是本病继发性损伤重要的病理机制之一^[2]。本研究通过观察急性脊髓损伤大鼠 1 h、3 h、6 h 和 8 h 4 个时间点相应的神经细胞

病理形态学变化及神经细胞凋亡情况,进而寻求对 ASCI 大鼠进行干预的最佳时间窗。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选取 48 只健康 Wistar 雌性大鼠(由辽宁长生生物技术有限公司提供),体质量(200±10) g。每日固定人工照明(12:12 光/暗周期),在实验室常规饲养 1 周。

1.2 试药与仪器 二甲苯 (国药, X112051); 苏木精

^{*}基金项目:国家自然科学基金(面上)项目(81373715)

(Solarbio, H8070);曙红 Y,醇溶(国药,S23025101);原位细胞死亡检测工具(罗氏,11684817910);过氧化氢(国药,10011218);DAB 显色液 (Solarbio,DA1010);Triton X-100(碧云天,ST795);打击器(美国 Impactor Model-Ⅲ spinal lord contusion system)。

1.3 分组与造模 1)动物分组:将 48 只大鼠依据随机数字表分为两组 4 个时间点,分别为假手术组(Sham组,24 只)和急性脊髓损伤组(ASCI组,24 只),每组又分为 1 h、3 h、6 h 和 8 h 4 个亚组,每组 6 只。Sham组:仅暴露脊髓,不撞击损伤,手术后常规饲养,不予任何处置。ASCI组:模型制备成功后,置于单笼饲养,同时不进行任何处置。2)模型制备:急性脊髓损伤模型制备[3-4],采用打击器打击制作大鼠 ASCI模型(T10,中度损伤)。用 10%水合氯醛腹腔麻醉,常规消毒,于 T10 行约 3 cm 的纵行切口,暴露 T9-11 棘突,锐性分离肌肉至关节突,充分暴露棘突和椎板,在 T10部位行椎板摘除术,但不破坏硬脊膜。暴露以 T10 为中心段脊髓,并以 10 g×50 mm 势能撞击脊髓,造成该段的急性脊髓中度损伤,冲洗伤口并缝合。

1.4 观察指标 HE 染色观察脊髓组织病理学形态变化,经切片脱蜡至水、染色、脱水、透明、封片、镜检等步骤进行 HE 染色并镜下观察。TUNEL 检测脊髓组织神经细胞凋亡,经透化、PBS 漂洗、封闭、Labeling、苏木素复染、脱水、透明、封片镜检等步骤观察神经细胞凋亡。1.5 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以(x±s)表示,先进行方差齐性检验。组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),多个样本均数之间的多重分析行 LSD-t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组脊髓组织病理形态学变化 见图 1。HE 染色结果显示,Sham 组大鼠脊髓组织灰质、白质、脊髓前角和后角、中央管结构清晰,细胞核形态正常,未见炎性细胞浸润及神经细胞变性。ASCI 组中 1 h 和 3 h 可见灰质小灶性斑片状出血,大部分细胞形态结构清晰,仅数个细胞萎缩,偶有神经元水肿;6 h 可见细胞形态

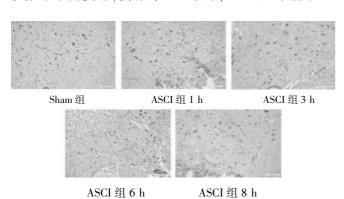


图1 各组大鼠脊髓组织病理形态学变化(HE 染色,200倍)

变化显著,胞体变小,胞核固缩碎裂,胞膜皱缩、浓染,神经细胞出现凋亡;8h较6h细胞损伤加重,仅见残存的神经细胞。以上结果表明,脊髓损伤后6h神经元出现凋亡形态改变。

2.2 各组 TUNEL 法检测脊髓组织神经细胞凋亡 表 1,图 2。TUNEL 检测中,标记的阳性细胞的细胞核 染色呈棕褐色,正常细胞核被苏木素复染成蓝色。检 测结果显示, Sham 组神经细胞形态正常, 结构清晰, 胞 质淡染,胞核蓝色,未见明显凋亡细胞;ASCI组1h时 未见神经细胞形态明显变化,胞核蓝染:3h神经细胞 形态略有变化,失去正常多角形,略变圆,偶见染色质 边集,呈斑片状聚集核膜周围,胞浆浓染,但细胞膜相 对较完整;6h神经细胞形态明显改变,多极形消失, 部分细胞核裂解,染色质分割成块状,可见凋亡小体出 现,见散在凋亡细胞,与假手术组相比,差异具有显著 意义(P<0.05);8 h细胞进一步固缩,细胞间隙变大, 残存的神经细胞减少,神经细胞凋亡明显增多,与 Sham 组比较差异显著(P<0.05)。以上结果表明,大鼠 ASCI后 6 h 脊髓组织出现神经细胞凋亡,结果与 HE 染色所见组织病理改变相符。

表 1 各组大鼠 TUNEL 法检测凋亡神经细胞数比较 $(x\pm s)$ 组 别 n 1 h 3 h 6 h 8 h Sham 组 6 1.50 \pm 0.84 0.83 \pm 0.75 0.67 \pm 0.52 1.00 \pm 0.63 ASCI 组 6 1.33 \pm 0.52 1.17 \pm 0.41 8.17 \pm 1.72 * 16.17 \pm 2.04 * $^{\triangle}$ 与 Sham 组比较, * P<0.05;与本组 6 h 时比较, $^{\triangle}$ P<0.05。下同。

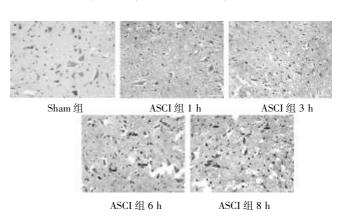


图 2 各组大鼠凋亡神经细胞(TUNEL法,400倍)

3 讨论

急性脊髓损伤后引发脊髓微环境系列变化的机制十分复杂,目前研究主要目标为组织神经细胞的凋亡,研究内容包括一系列的炎症反应和神经细胞凋亡^[5]、兴奋性氨基酸的毒性作用、线粒体途径产生的促凋亡蛋白等。万勇^[6]在研究中,将损伤后不同时间点腹腔注射重组人红细胞生成素(rHuEPO),观察大鼠后肢运动功能及脊髓神经细胞凋亡情况,发现对急性脊髓损伤(下转第 1223 页)

·实验报告·

推拿对压力性尿失禁大鼠耻尾肌肌纤维的影响*

吴致力! 王 缸! 易 锦! 陈 默2 王 虹3

(1.北京按摩医院治未病门诊部,北京 100010;2.北京中医药大学针推学院,北京 100010;3. 北京百奥易康科技有限公司,北京 100010)

中图分类号:R244.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1215-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.027

【摘要】 目的 观察推拿对压力性尿失禁大鼠耻尾肌肌纤维的影响,探讨推拿治疗女性压力性尿失禁的机理。方法 将产后 SD 大鼠 40 只随机分为推拿治疗组、模型对照组,另设健康未生育大鼠 20 只为空白对照组。选用阴道球囊扩张术加双侧卵巢切除术进行造模,对推拿组施以腰骶部和腹部手法治疗,每日 1 次,共30 次。然后处死所有大鼠,取耻尾肌组织,经 HE 染色,在光镜下采集并分析图像,比较各组耻尾肌肌纤维的差异。结果 推拿治疗组耻尾肌肌纤维宽度、面积、直径更接近空白对照组,与模型对照组比较,差异有统计学意义(P<0.001),推拿治疗组及空白对照组比较无显著性差异(P>0.05)。结论 推拿治疗组可使耻尾肌肌肉纤维增粗,从而使控尿能力有所提高,这为推拿治疗 SUI 提供了理论依据。

【关键词】 推拿 压力性尿失禁 大鼠 耻尾肌

Effect of Massage on Pubococcygeus Muscle Fibers of Stress Urinary Incontinence Rats WU Zhili, WANG Zheng, YI Jin, et al. Outpatient Department for Preventive Treatment of Diseases, Beijing Massage Hospital, Beijing 100010, China.

[Abstract] Objective: To observe the effect of massage on pubococcygeus muscle fiber of stress urinary incontinence rats, and to explore the mechanism of massage on female stress urinary incontinence. Methods: 40 postpartum SD rats were randomly divided into the massage treatment group and the model group, and 20 healthy rats without birth were used as the blank group. The models were made with the vaginal balloon dilatation plus bilateral oophorectomy. The massage treatment group was treated with manipulation of the lumbosacral region and abdomen, once a day, 30 times. Then all the rats were killed; the pubococcygal muscle tissue was taken. Pubococcygal muscle sections were stained with HE, and under the light microscope image collected and analyzed, and the differences of the pubococcygeus muscle fibers in all groups were compared. Results: The width, area and diameter of pubococcygeus muscle fiber of the massage treatment group were close to those of the blank group and compared with model group, the difference was statistically significant (P < 0.001). There was no significant difference between the massage treatment group and the blank group (P > 0.05). Conclusion: Massage can make the pubococcygeus muscle fiber thickening, so as to improve the urine control ability, and provide a theoretical basis for the massage treatment on SUI.

[Key words] Massage; Stress urinary incontinence; Rats; Pubococcygeus muscle

压力性尿失禁(SUI)[1]是女性常见疾病,在中老年女性中发病率较高,根据国际控尿协会(ICS)的定义,女性 SUI 是指腹压大于最大尿道压时,在没有膀胱逼尿肌节律收缩的状态下,尿液不自主地由尿道外口漏出,并常在腹压增高如(咳嗽、打喷嚏、大笑或运动)时发生。有很多学者研究发现 SUI 存在盆底神经损伤和肌肉的改变[2-3]。当盆底神经损伤后,周围尿道肌肉组织逐渐出现失神经支配状态,盆底肌群逐渐变得薄弱,并出现了肌纤维数量、密度和直径的下降[4-5],随之支

持力也下降,不能维持膀胱颈倾角,当腹压增加时无法有效地传递压力,使尿液溢出。中医推拿治疗 SUI 时对漏尿量和漏尿次数均有明显的改善,但缺乏相应的机理研究^[6]。在此基础上笔者对压力性尿失禁进行了初步的动物模型实验研究,观察推拿手法对大鼠盆底耻尾肌形态产生的影响,并为推拿治疗本病提供新的可能的理论依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 北京维通利华实验动物技术有限公司提供健康成年雌性 SD 大鼠 60 只,饲养于北京中医

^{*}基金项目:北京市自然科学基金资助项目(7143187)

药大学实验室动物中心(SPF 级实验室)。动物自由饮水进食,统一常规饲养。

1.2 分组与造模 1) 分组。将实验健康未生育雌性 SD 大鼠随机分为 3 组。 I 组为空白对照组(20 只),体 质量(346.44±34.15) g; Ⅱ 组为模型对照组(17 只),体 质量(346.38±51.55) g; Ⅲ组为推拿治疗组(18 只),体 质量(330.70±21.02) g。在实验过程中受大鼠 Y 型子宫 影响,造成造模术后流产共死亡5只(其中 I 组2只, Ⅱ组2只,Ⅲ组1只)。以上为存活并完成实验观察大 鼠数量情况。2)动物模型建立方法。除 I 组外,其他两 组按以下步骤进行造模[7]。(1)阴道球囊扩张:雌鼠产 后 1~3 d,以 10%水合氯醛(上海江莱生物科技有限公 司,规格 100 mL)腹腔注射(0.3 mg/kg)将大鼠麻醉,取 仰卧位,并将大鼠四肢固定,将 8 Fr 弗莱氏尿管插入 大鼠阴道 2~3 cm,气囊中注入 5 mL 无菌生理盐水,8 h 后取出水囊导尿管,局部消毒。(2)双侧卵巢切除:球囊 扩张 2 周后, 行双侧卵巢切除术。先以 10%水合氯醛 腹腔注射(0.3 mg/kg)麻醉,将大鼠俯卧位固定,备皮, 消毒取腰部(L3 水平)后正中线皮肤切口,分离肌肉及 周围组织,暴露坐骨直肠窝,分别找到双侧卵巢后结扎 并剪除,缝合,消毒。(3)术后处置:注射用青霉素钾(重 庆市先锋动物药业有限公司,规格 2.5 g/400 万单位), 每次8万U腹腔注射,每日1次,连续注射7d,并常 规饲养1个月。(4)动物模型:喷嚏试验[8]。先排空大鼠 膀胱,将硬膜外导管经尿道插入大鼠膀胱,用微泵(购 自长沙健源医疗科技有限公司)向膀胱内注入最大膀 胱容量一半的美蓝生理盐水。将胡椒粉撒入大鼠鼻孔 内,刺激出现喷嚏反射。仔细观察喷嚏时有无蓝色液体 从尿道口流出,有尿液溢出为阳性,无则为阴性。Ⅱ组 和Ⅲ组大鼠均为喷嚏试验阳性.Ⅰ组大鼠为阴性。

1.3 干预方法 Ⅲ组予推拿治疗:1) 大鼠取俯卧位,施术者的左手轻轻放至在大鼠后背部,以起到固定作用,右手持棉签置于大鼠下腹关元穴行震颤手法 3 min,然后用右手的中指和无名指顺时针方向按揉下腹部 5 min。2)施术者右手食指和中指顺时针方向按揉腰骶部 3 min,用棉签点按双侧次髎穴各 1 min,最后用食指、中指和无名指 3 指并拢在腰骶部做横行擦法 3 min。每日治疗 1 次,共治疗 30 次。 Ⅰ组和 Ⅱ组均进行普通饲料喂养,不予推拿治疗。

1.4 观察指标 取材与切片制备 Ⅲ组治疗 30 次结束后,将 3 组大鼠处死取材。取耻尾肌组织(0.5 cm× 0.5 cm)放置于 10.0%中性甲醛中固定 12 h,进行脱水,石蜡包埋,将 3 μm 厚切片裱于涂有多聚赖氨酸的清洁玻片上,并放置 80 ℃烤箱内 1 h,随后将其低温保存备用。HE 染色切片进行脱蜡至水,苏木素浸染 1 min,然后用盐酸酒精脱去多余的苏木素,并在饱和碳酸锂溶液浸泡 1 min,伊红染色 2 min;在 50%、75%、95%、

100%的酒精中分别浸泡 1 min 脱水,二甲苯两次脱水 总共 10 min,再用中性树脂封片,在光镜下进行观察。切片及染色由北京百奥易康科技有限公司协助。图像采集与分析:利用 OLYMPUS-DP72 显微镜数码成像系统,分别在 10×40 倍光镜下观察耻尾肌组织切片,采集图像,在纵切面测量耻尾肌肌纤维宽度,在横切面测量耻尾肌肌纤维宽度,在横切面测量耻尾肌肌纤维横截面积和直径。

1.5 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,均数间采用单因素方差分析判定组间差异性。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠耻尾肌肌纤维宽度比较 见表 1,图 1。通过观察Ⅲ组与Ⅰ组耻尾肌肌纤维组织更接近,镜下可见肌纤维平行排列较均匀,肌纤维紧密相连,染色较均匀,与Ⅰ组比较,肌纤维宽度差异无统计学意义(P>0.05);而Ⅱ组镜下可见耻尾肌肌纤维排列紊乱,宽度变窄,萎缩,着色不均,并可见部分肌原纤维走行有弯曲甚至断裂,Ⅲ组肌纤维宽度与Ⅱ组比较,差异有统计学意义(P>0.001);Ⅲ组与Ⅰ组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。

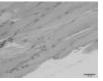
表 1 各组大鼠耻尾肌肌纤维宽度、横截面积和直径组织数据 比较(x+s)

组别	n	肌纤维宽度(μm)	肌纤维横截面积(μm²)	肌纤维直径(μm)
I组	20	51.63±9.08	2346.90±1224.49	209.81±69.84
Ⅱ组	17	42.24±6.52*	693.23±264.53*	116.03±20.05*
Ⅲ组	18	51.19±9.77	2458.84±866.26	215.36±47.02

与Ⅲ组比较,*P<0.001。







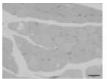
推拿组

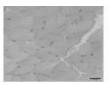
空白对照组

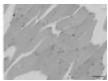
模型对照组

图 1 各组大鼠耻尾肌肌纤维比较(HE 染色,400 倍)

2.2 耻尾肌肌纤维横截面积和直径 见表 1,图 2。Ⅲ 组与 I 组肌肉组织的形态接近,镜下可见肌纤维为染色均匀的粉红色,细胞核位于肌纤维的周边,肌纤维横截面积及直径差异无统计学意义(P>0.05);Ⅱ组镜下可见耻尾肌肌纤维排列稀疏,着色不均匀,而且可见有







推拿组

空白对照组

模型对照组

图 2 各组肌纤维截面积(HE 染色,400 倍)

很多的核中心移位,横截面积变小,Ⅲ组与Ⅱ组比较,差异有统计学意义(P<0.001); Ⅰ组与Ⅱ组比较,差异有统计学意义(P<0.001)。

3 讨论

女性控尿机制包括主动机制、尿道黏膜闭合机制和盆底解剖结构支持。被多数专家认可的关于 SUI 发病机制"完整理论^[9]"和"吊床假说^[10]"都说明了盆底肌群在维持控尿过程中的重要作用。组成盆底肌群的重要部分为肛提肌,肛提肌收缩,向上牵拉"吊床结构"关闭了膀胱颈,而耻尾肌又是肛提肌的重要组成部分,所以当耻尾肌变得薄弱或出现萎缩时则会导致 SUI 的发生^[3]。

中医推拿手法,对 SUI 患者症状有很好的改善^[6],但理论研究匮乏。因此,本实验通过模拟分娩以及卵巢去势等女性 SUI 的发生机制,选用 SUI 大鼠模型耻尾肌作为观察对象,观察腰腹部推拿手法的干预对尿道组织形态变化的影响。实验结果表明,腰腹部推拿治疗后的 SUI 模型大鼠与 SUI 模型大鼠对照组相比,HE染色表现为耻尾肌肌纤维排列较齐,染色也较均匀,宽度、横截面积及直径指标更接近空白对照组,而未进行治疗的 SUI 模型大鼠对照组耻尾肌肌纤维排列紊乱,宽度变窄,着色不均,较多的核中心移位,横截面积及直径变小,提示推拿治疗对 SUI 大鼠耻尾肌组织形态有其改善作用。

进行腹部推拿治疗 SUI 时手法重点作用于关元穴 及下腹部。关元穴及下腹部均为任脉所过之处。任脉为 阴脉之海,禀受全身阴气,且主干循行于腹部,故在下 腹部采用补益类手法振法和顺时针揉法, 从而起到温 肾壮阳、补虚固摄之功用。进行腰骶部推拿时重点施 术区域位于足太阳膀胱经,足太阳膀胱经与膀胱的生 理、病理密切相关。因为本病是膀胱气化功能失调所 致,而这些膀胱之气输注于相应的膀胱经背俞穴,通过 对腰骶部手法治疗可调节膀胱的气化功能, 振奋膀胱 经阳气,通调下焦水道,从而使得膀胱得以开阖有制。 从现代医学神经肌肉组织解剖学来看,Barber等[11]认 为肛提肌神经支配来源于骶 3~5 的骶神经分支。现代 研究也表明,通过对骶部穴位的刺激可以兴奋骶神经 分支的阴部神经,改善控尿能力[12]。与储尿有关的交感 神经发出的神经冲动下传至腹下神经丛[13-14], 当对下 腹部进行有效刺激后,交感神经传出纤维通过下腹神 经和盆腔内脏神经传至膀胱和尿道, 并释放去甲肾上 腺素,兴奋 α 肾上腺能受体,使得盆底肌群肌肉节律 性收缩,尿道阻力随之增加,从而改善控尿能力[15]。所 以推测对腰骶部和腹部推拿治疗的 SUI 大鼠是通过改善耻尾肌纤维形态和功能从而增强了其控尿能力。

本研究分析了腰骶部及腹部推拿治疗对 SUI 组织形态学的影响,但肌肉取材标本例数有限,需进一步积累样本量进行论证,同时应设立尿动力学检测进行研究对比,进一步研究推拿对女性 SUI 的作用。

参考文献

- [1] 那彦群,叶章群,孙光. 2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:156.
- [2] 陈娟,郎景和,朱兰,等.压力性尿失禁及盆底组织膨出患者肛提肌形态学的观察[J].中华妇产科杂志,2004,52 (39):519-521.
- [3] 刘娅,王鲁文,苏玥辉,等.压力性尿失禁大鼠耻尾肌及泌尿生殖道结构和神经分布的变化[J].中国妇幼保健,2012,27(1):118-120.
- [4] Miller KL, Du Beau CE, Bergmann M, et al. Quest for a detrusor overactivity index [J]. J Urol, 2002, 167(2 Pt 1): 578–584.
- [5] Bremer RE, Barber MD, Coates KW, et al. Innervation of the levator ani and coccygeus muscles of the female rat [J]. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol, 2003, 275(1): 1031–1041.
- [6] 郑庆山,马乐,易锦,等. 推拿治疗女性压力性尿失禁临床疗效观察[J]. 北京中医药,2012,31(12);889-891.
- [7] 雷磊,玄英华,李萍.压力性尿失禁动物模型两种建立方法 比较[J].南京医科大学学报:自然科学版,2010,30(1):59-63.
- [8] Conway DA, Kamo I, Yoshimura N, et al. Comparison of leak pointpressure methods in an animal model of stress urinary incontinence[J]. IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2005, 16(5):359-363.
- [9] Madersbacher H. Neurourology and pelvic floor dysfunction [J]. Minerva Ginecol, 2004, 56(4):303-309.
- [10] Miller KL. Stress urinary incontinence in women; reviewan—dupdateon neurological control[J]. J WomHealth (Larchmt), 2005,14(7):595-608.
- [11] Barber MD, Bremer RE, Thor KB, et al. Innervation of levatoranimuscles in women [J]. Am J Obstet Gynecol, 2002, 187 (1):64-71.
- [12] 汪司右,陈国美,李丽会."骶四针"疗法治疗女性压力性尿失禁[J]. 上海针灸杂志,2006,25(5):15-17.
- [13] Madersbacher H. Neurourologyand pelvic floor dysfunc tion [J]. Minerva Ginecol, 2004, 56(4): 303–309.
- [14] Juenemann KP, Lue TF, Schmidt RA, et al. Clinical significance of sacral and pudendal nerve anatomy [J]. J Urol, 1988, 139:74–80.
- [15] Wejss BD. Selecting medicantions for the treatment of urinary incontinence[J]. Am Fam Physician, 2005, 71(2):315.

(收稿日期 2017-03-27)

・实验报告・

正交试验法优选和胃抗逆丸制备工艺*

刘洪伟 谢微杏△ (重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R289.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1218-02 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.028

【摘要】目的 优选并确立和胃抗逆丸的最佳制备工艺。方法 以和胃抗逆丸溶散时间为考察指标,采用正交试验法对丸剂制备过程中的药材粉碎度(A)、乙醇浓度(B)、干燥温度(C)、干燥时间(D)4 个因素进行优选研究。结果 和胃抗逆丸的最佳制备工艺为:药材粉碎成 60 目细粉,用 60%的乙醇泛丸,制成的丸剂在 70 ℃干燥 6 h。结论 该制备工艺科学合理,溶散时限短,为制备和胃抗逆丸的最佳工艺。

【关键词】 和胃抗逆丸 正交设计 工艺优化 溶散时限

Optimization of Preparation Process of *Hewei Kangni Decoction* **by Orthogonal Test** *LIU Hongwei*, *XIE Weiyao. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Chongqing* 400021, *China.*

[A bstract] Objective: To optimize and establish the best preparation process of *Hewei Kangni Decoction*. Methods: The dissolution time *Hewei Kangni Decoction* of was used as the index. The orthogonal test was used to optimize the 4 factors, including the degree of comminution (A), the concentration of ethanol (B), the drying temperature (C) and the drying time (D). Results: The best preparation process of *Hewei Kangni Decoction* was that the medicinal material was crushed into 60 mesh powder, and pills made from 60% ethanol pellets were dried for six hours under 70 °C. Conclusion: The preparation process is scientific and reasonable, and the dissolution time is short. It is the best process for *Hewei Kangni Decoction*.

[Key words] Hewei Kangni Decoction; Orthogonal design; Process optimization; Dissolution time limit

和胃抗逆丸是笔者从事临床多年的工作中总结,采用中药左金丸、和胃抗逆丸、枳术丸,3方组合,加以白及、海螵蛸、鸡内金、莪术、大黄而成的,具有疏肝理气,和胃降逆,活血通络,止酸祛痛之功效。临床用于气滞血瘀证的胃食管反流病。传统的制备方法采用纯化水作黏合剂,由于药材粉碎后的细粉吸湿性较强,粘性较大,故制成的丸剂溶散缓慢而影响其有效成分的溶出和释放[1-3],进而影响临床疗效。为了使该丸剂溶散时间缩短,制备工艺更科学规范,笔者选用不同浓度的乙醇作为黏合剂[4],采用正交设计试验法优选最佳制备工艺条件。

1 材料与方法

1.1 仪器与材料 ZB-1E智能崩解仪 (天津天大天发);FC-130型锤击式粉碎机;BY-800型调速糖衣锅 (长沙湘劲机械);ZS-350型漩涡振荡筛 (江苏瑰宝集团);CT-C-1型热风循环烘箱 (江苏省范群干燥设备厂);制剂用黄连 (批号:110422)、吴茱萸 (批号:110621)、柴胡(批号:120231)、枳实(批号:120314)、白

*基金项目:重庆市江北区科技计划资助项目(20120211) △通信作者(电子邮箱:464186359@qq.com) 芍(批号:120125)、白术(批号:120647)、丹参(批号:110546)、大黄(批号:120114)等由南京海昌中药饮片厂提供。

1.2 实验方法 取处方量中药饮片混合、干燥,粉碎并进行过筛,用调速糖衣锅喷洒少量水进行起模,加大成型时喷洒黏合剂,将丸粒制成梧桐子大小,进行整粒,盖面,干燥即得。溶散时限的测定:按照《中国药典》(2010年版一部)丸剂溶散时限方法测定。通过正交设计试验法对可能影响丸剂溶散的因素:药材的粉碎度、黏合剂、干燥温度、干燥时间等按照 L9(34)表的安排进行实验测定,并根据实际生产情况,每个因素设3个水平[5-8]。见表1。以丸粒的溶散时间(min)为考察指标,其中干燥方法按文献[9]采用间歇热风循环干燥法,干燥后的丸剂含水量均需符合药典规定。见表2。

2 结 果

本实验以和胃抗逆丸溶散时间为评定指标,由表2的R值看出,各因素对实验结果影响为B>A>C>D;通过表3分析表明,乙醇浓度、药材粉碎度对胆黄润肠丸溶散时间的影响差异有统计学意义,而干燥时间、干燥温度对丸剂溶散时间影响较小。从节能角度考虑,将

表1 试验中各因素水平表

因素水平	A(目)	В	$C(\mathcal{C})$	D(h)
1	40	40%乙醇	50	6
2	60	60%乙醇	70	8
3	80	80%乙醇	90	10

A:粉碎程度;B:黏合剂;C:干燥温度;D:干燥时间。

表 2 正交试验结果

		10. 2	正人风湿:	7	
试验组	A	В	С	D	溶散时间(min)
1	1	1	1	1	61.3
2	1	2	2	2	51.3
3	1	3	3	3	52.9
4	2	1	2	3	57.8
5	2	2	3	1	46.5
6	2	3	1	2	53.6
7	3	1	3	2	66.6
8	3	2	1	3	58.2
9	3	3	2	1	60.4
K1	55.167	61.900	57.700	56.067	CT=28741.55
K2	52.633	52.000	56.500	57.167	
К3	61.733	55.633	55.333	56.300	
R	9.100	9.900	2.367	1.100	

表 3 方差分析表

方差来源	离均差平方和	自由度	方差	F值	P值
SA	132.35	2	66.18	65.5	< 0.01
SB	150.48	2	75.24	74.5	>0.01
SC	8.40	2	4.20	4.16	>0.05
SD	2.02	2	1.01	1	>0.05
误差 SSe	2.02	2	2.367	1.100	

F0.05(2,2)=19, F0.01(2,2)=99

和胃抗逆丸最佳泛制工艺定为 A2B2C2D1, 即生产时 将饮片粉碎成 60 目细粉,用 60%的乙醇泛丸,制成的 丸剂在 70 $^{\circ}$ C干燥 6 h。

3 小 结

和胃抗逆丸的溶散时限与制备过程中诸多因素有关,其中药材的不同粉碎程度可影响饮片中毛细管的数量及孔径,影响水分渗透到丸粒内部的速度,从而影响到丸粒的溶散时限。通过正交试验考察,发现药材粉碎度因素: A2>A1>A3,用 60 目细粉泛制的丸粒其溶

散时间最短;制备过程中发现,糖衣锅的转速及上粉的 频率对丸粒的溶散时限都产生了影响,转速越慢,丸粒的滚动时间越长,使得丸粒挤压得更加紧密[10-13],制成的丸剂溶散时间延长,经过不同制备手法改进,将起模时糖衣锅的转速减慢,待丸粒成形放大时,将转速立即调快,并增加上粉的频率,使丸粒迅速增大,以制成合格的丸粒。最终本试验采用正交试验法确定和胃抗逆丸的最佳制备工艺:A2B2C2D1,即生产时将饮片粉碎成 60 目细粉,用 60%的乙醇泛丸,制成的丸剂在 70 ℃干燥 6 h,为和胃抗逆丸的大批量生产提供了数据基础及科学依据[14-15]。

参考文献

- [1] 赵霞,岳兴茹,赵烨. 中药水丸加工法[J]. 中国中西医结合 消化杂志,2006,14(1):62-63.
- [2] 王玉林. 小料水丸的手法泛制经验[J]. 云南中医中药杂志, 2005,26(5);13.
- [3] 王琰. 提高泛指水丸操作技术探讨[J]. 中国社区医师, 2009,11(23):27-28.
- [4] 赵家祥. 解决水丸溶散时限方法问题的探讨[J]. 山西医药 杂志,2011,40(7):719.
- [5] 沈烨. 干燥温度对重要丸剂溶散时限的影响[J]. 时珍国医国药,2003,14(10):609.
- [6] 林霞,刘峰. 干燥温度对中药丸剂溶散时限的影响探讨[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(10):113.
- [7] 李景丽. 对影响结肠炎丸溶散时限因素的探讨[J]. 陕西中 医函授,1997,11(6):18.
- [8] 杨洪林,朱春林. 正交试验法优选胆黄润肠丸制备工艺[J]. 中医药导报,2013,19(12):95-96.
- [9] 李守俊,王爱玲. 崩解仪挡板对中药片剂丸剂崩解和溶散时限的影响[J]. 山东中医杂志,2003,22(5);302.
- [10] 唐小辉. 院制补血生发丸的溶散时限及水份含量的最佳工艺条件控制[J]. 南华大学学报,2006,34(1):112-113.
- [11] 贾科雷, 刘维海. 正交设计优化加味逍遥丸塑制法生产工艺[J]. 现代中医药,2011,31(1):63-64.
- [12] 狄留庆,郭戎,谢辉. 加味逍遥丸体外溶出速率及其工艺规范化研究[J]. 中成药,1998,20(5):9-10.
- [13] 潘淑明. 中药水丸溶散时限的影响因素[J]. 中国中医药现代远程教育,2010,8(11):88.
- [14] 徐岩,于丽新,石晶,等. 影响中药丸剂溶散时限的因素及解决方法[J]. 中国冶金工业医学杂志,2007,24(1);25-27.
- [15] 陈天朝,康冰亚. 影响丸剂溶出度的因素探讨[J]. 中医研究,2009,22(2):21-23.

(收稿日期 2017-04-18)

·综 述·

开窍类中药增加血脑屏障通透性机制的 研究进展*

吴 超² 李新民^{1△} 张喜莲¹ 路岩莉¹ 房艳艳² 聂 坤¹ 刘 菁¹ (1.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193;2.天津中医药大学,天津 300193)

中图分类号:R931.7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1220-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.029

【摘要】 研究证实,多种芳香开窍中药均能增加血脑屏障通透性,协助多种药物直达脑组织治疗中枢神经系统疾病,但其机制尚未统一,文献内容分散且复杂。笔者查阅了近年各位学者对于开窍类中药增加血脑屏障通透性的机制的前沿研究,将他们的思路综述如下。

【关键词】 开窍 血脑屏障 P-糖蛋白 Ca2+ 5-HT

开窍类中药包括冰片、苏合香、石菖蒲、麝香等,性味辛香走窜,皆可入心经,具有通关开窍醒神之功效,常被用来治疗温病热人心包、痰浊壅闭心窍之神昏谵语,以及中风、癫痫等卒然昏厥,痉挛抽搐之症。开窍药在中药配伍中常以"引经药"的形式存在,吴瑭《医医病书》云"药之有引经,如人之不识路径者用向导",因其入心经,开脑窍,可协助其他药物从小肠吸收入血,进入脑组织的特定靶点,达到促吸收、策分布的效果而增强药物的疗效。前期研究已经证实,芳香开窍类中药可增强血脑屏障的通透性,其中尤以冰片举例的实验居多,但其具体机制为何,尚未统一。笔者现整理芳香开窍药增加血脑屏障通透性机制的研究进展,为临床探索与发掘提供思路。现综述如下。

1 开窍药与 P-糖蛋白

目前已有诸多文献研究表明,P-糖蛋白(P-gp)与血脑屏障的关系密不可分,它广泛存在于血脑屏障(BBB)、肝、肾、胎盘、小肠等屏障结构中,是一种主动外向型转运体[1]。在血脑屏障中,P-gp 主要表达与毛细血管内皮细胞的腔膜面,能与很多中枢性药物可逆性结合,随之依赖 ATP 水解释放能量,将药物的大部分从脑中泵回血液,使得药物在脑组织的含量下降很多,从而达不到有效的治疗浓度。所以,降低 P-gp 在血脑屏障中的表达,增加中枢性药物透过率,是治疗中枢神经系统疾病的关键。

陈艳明等制备了含有冰片的家兔血清,通过观察抗肿瘤药物长春新碱(VCR)对 Hela 和 MDCK 两种细胞系的细胞毒性作用,来判断冰片对 P-gp 的活性作

张娜等观察了冰片合用地西泮后对大鼠脑纹状体四种氨基酸类神经递质,包括兴奋性神经递质天门冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu),抑制性神经递质甘氨酸(Gly)和 γ-氨基丁酸(GABA)的影响,结果发现,冰片联合地西泮后可增加 Gly、GABA 的脑含量,说明冰片

细胞系,经常被用做 BBB 的体外模型,两者的细胞膜 上均有 P-gp 的表达: 而 VCR 作为细胞毒性药物,能够 被 P-gp 主动泵出细胞外, 使肿瘤细胞往往对 VCR 耐 药。实验结果显示,加入了含有冰片的血清后,VCR对 Hela 及 MDCK 的细胞毒性作用增强,抑制了 P-gp 的活 性[2]。相比于上述体外模型,占宏伟等用 99mTc-MIBI 有效在体评价了 P-gp 的功能。结果显示,使用冰片 后, 耐药 C6 脑胶质瘤摄取 99mTc-MIBI 明显增高,且 冰片单次应用与连续应用的作用相同,说明了冰片对 P-gp 的抑制作用[3]。LAN K 等同样支持了这一观点[4]。 杨洋等利用 Caco-2 细胞对苏合香、安息香以及石菖蒲 各自的有效成分安息香醛、香草醛和 β-细辛醚与 Pgp 的外排关系进行了研究。研究发现, 苏合香、安息香 和石菖蒲的有效成分均可以促进 P-gp 高表达的 Caco-2 细胞对 P-gp 底物罗丹明-123(Rho-123)的摄取, 使 P-gp 的结合位点被竞争性地抑制,抑制了 P-gp 的 外排功能^[5],另有丁洁等利用 KP 值(Rh123 在脑中浓 度与血中浓度的比值)观察了麝香、安息香和苏合香与 P-gp 功能的相关性,结果显示,只有苏合香提高了海 马区的 KP 值。又证明了苏合香的效应与抑制 P-gp 的 功能有关[6]。而对于麝香对 P-gp 功能的影响,并没有 明确的文献报道,有待以后进一步挖掘与探索。

用。Hela 是一种肿瘤细胞系,MDCK 是一种狗肾上皮

2 开窍药与神经递质

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373690) \triangle 通信作者(电子邮箱:titcmlxm@163.com) 可促进地西泮入脑,这可能与其增强了血脑屏障通透 性有关, 而氨基酸类神经递质影响血脑屏障通透性的 具体机制为何,此篇文献尚未言明[7]。刘亚敏等发现, 麝香同样可以升高脑缺血再灌注大鼠脑内 Glv/GA-BA,保护脑缺血后继发的神经元损伤[8]。又有研究表 明,单胺类神经递质如组胺(HA)、5-羟色胺(5-HT)含 量的变化能够影响血脑屏障通透性[9-10]。李伟荣等发 现,冰片可以升高大鼠下丘脑 HA、5-HT 的含量;其中 高剂量组冰片不比中低剂量组效果好,与 HA 受体的饱 和有关:高剂量组冰片升高 5-HT 的作用更持久[11]。同 样,石菖蒲亦可升高大鼠下丘脑的 5-HT 含量。另有文 献报道,冰片、5-HT 以及 P-gp 三者尚有关联,可能的 机制为,当冰片与P-gp结合以后,因其与P-gp的亲 和力较大,使得亲和力相对较小的 5-HT 难以与冰片竞 争 P-gp 的结合位点, 因此 5-HT 可以在细胞中堆积, 进入脑内的含量增加,从而介导血脑屏障的开放[12-13]。 另外, 苏合香增强血脑屏障通透性的机制可能还与儿 茶酚胺的分泌有关[14]。可见,开窍药增强血脑屏障通 透性的机制与神经递质的含量变化有一定关系。

3 开窍药与 Ca2+

有研究显示,Ca2+是神经细胞信号传递的重要的 第二信使,对调控神经细胞的正常代谢与具体功能意 义重大, 而神经细胞的功能的好坏必然影响血脑屏障 的功能, 因为血脑屏障组成的一部分包括神经胶质细 胞的足突。因此,Ca2+的含量高低与血脑屏障的功能关 系密切。但如果细胞内的 Ca2+的超载,就会引起脑组织 细胞的损伤,可能的机制包括:Ca2+依赖蛋白酶被激 活,破坏了正常的细胞骨架;激活磷脂酶 A2 和磷脂酶 C,产生细胞毒性物质;线粒体内 Ca2+过量,抑制 ATP 的生成,氧自由基生成增多,同时促进缺氧性酸中毒的 发生[15-16]。因此,降低 Ca²⁺的超载,维持细胞内 Ca²⁺浓度 的正常,对于脑细胞正常代谢,维持血脑屏障的正常功 能同样意义非凡。刘岩等用连二亚硫酸钠(Na₂S₂O₄)造 成 PC12 细胞拟缺血缺氧模型,观察对 PC12 细胞活力 的影响,测定细胞内的 Ca2+含量,结果麝香、冰片、苏合 香、安息香组细胞内的 Ca22+含量均低于模型组,说明 开窍药可以降低 Ca2+过度内流,减轻钙超载[17]。王丹丹 等用相似的实验方式再次证明了这一点[18]。有研究证 实,Ca2+作为细胞信使,如果它在细胞内外的平衡被打 破,会改变细胞膜的流动性、紧密连接的程度以及膜电 位等。文献显示,冰片可以降低 HaCaT 细胞内的 Ca2+ 浓度,增加细胞膜的流动性,降低膜电位,可以影响细 胞间的屏障作用,增加药物的促透吸收[19]。

4 开窍药与血脑屏障超微结构

血脑屏障由脑毛细血管内皮细胞、基膜和神经胶质膜构成,毛细血管内皮之间有紧密连接封闭,内皮外

由基膜及神经胶质膜 (星形胶质细胞突起的脚板)构成。其中,内皮细胞是构成血脑屏障的主要结构,而内皮细胞间的紧密连接则更是目前的研究热点。

葛朝莉等给予大鼠灌服冰片石蜡油溶液,通过电 镜观察给药后不同时间点大鼠血脑屏障超微结构的变 化,结果显示冰片能够限制影响毛细血管内皮细胞间 的紧密连接,与对照组相比,紧密连接的缝隙变宽,断 续且结构减少;并且给药后 48 h 紧密连接结构又恢复 正常,说明冰片改变紧密连接是可逆的,不会引起结构 的永久性损害。另外,本实验结果同时还发现了神经髓 鞘的异常, 此改变是否与冰片增强了血脑屏障通透性 相关,尚需要进一步研究[20]。俞斌等更是将中药与针灸 相结合,通过运用电针"百会""哑门"配合冰片来观察 其对血脑屏障通透性的影响,结果发现单用冰片组以 及电针联合冰片组均减少了内皮细胞的紧密连接,但 是单用电针组则未见明显改变, 说明针刺需与中药联 合方能发挥优势, 为中医针灸作用于中枢神经系统疾 病提供了新的思路,开辟了新的方法[21]。陈艳明等除了 观察冰片对细胞间紧密连接的影响以外, 还增加了对 细胞吞饮囊泡的观察。其利用 MDCK 作为血脑屏障的 体外模型,考察了冰片对于细胞吞饮囊泡结构的改变 的影响。结果发现,冰片可以引起吞饮小泡的数量增 多,体积变大,加速了经过细胞吞饮方式的物质转运, 而这一作用慢于冰片对紧密连接的作用,并且是可逆 的[22]。综上笔者认为,开窍药增加血脑屏障通透性的 作用机理不光与紧密连接有关,还与增加细胞的吞饮 有关。紧密连接属于细胞间,吞饮囊泡属于细胞内,改 变任意一个都可以增加血脑屏障的通透性。

另有文献研究显示,石菖蒲对血脑屏障超微结构同样有一定影响,它使细胞间紧密连接变得松弛,细胞壁变薄,局部缺损,星形胶质细胞足突水肿,结构变模糊,但紧密连接的基本结构较为完整,说明石菖蒲对血脑屏障的开放作用是生理性的,而非病理性损害^[23]。陈怡君给成年斑马鱼腹腔注射了冰片和麝香酮,观察两者对于斑马鱼血脑屏障超微结构及紧密连接蛋白 Claudins 表达的影响,结果发现两者均使紧密连接蛋白的表达下调,紧密连接疏松,基膜破坏,由此而开启了血脑屏障,并且此过程是生理性的,不会引起脑损害^[24]。

5 开窍药与一氧化氮(NO)

有文献指出,NO 在生理状态下可以调节微血管的通透性,机制为 1)通过使细胞内 Ca²+的浓度升高,激活催化生成 NO 的酶[NO 合酶(NOS)]来生成 NO; 2)组胺增加血管的通透性由 NO 介导,步骤为组胺与H1 受体相结合,再与 G 蛋白耦合后激活磷脂酶 C,磷脂酶 C 催化磷脂酰肌醇,使其分解产生甘油二酯和三磷酸肌醇,两者再兴奋磷脂酶 C 而激活 NOS,使 NO

含量增加,这是组胺诱发微血管通透性升高的关键。

赵保胜等用链菌素亲生物素-过氧化氢酶法(S-P法)染色以及抗 eNOS 抗体的免疫组化法,观察正常和脑外伤状况下服用冰片后的大鼠脑细胞中 eNOS 含量的变化,来讨论一氧化氮合成酶(eNOS)与冰片促进血脑屏障开放是否相关。实验结果表明,冰片可以增加生理及病理状态下微血管内皮细胞内 NO 的含量[25]。张赐安等研究了麝香、冰片对大鼠 NO 含量以及一氧化氮合酶内皮细胞型 (eNOS)、一氧化氮合成酶诱导性(iNOS)的表达量的影响,结果麝香及冰片可升高正常情况下即可表达、对 Ca²⁺有依赖性的 eNOS 的表达量,降低仅在病理状态下表达的 iNOS 的表达量,起到一定的脑保护作用。

6 开窍药与信号转导通路

近年"血肿瘤屏障"越来越受关注,其实质为血脑 屏障加上肿瘤细胞,但意义可能更加重大,因为屏障作 用更近了一步:肿瘤细胞的生命活动包括增殖、分化、 侵袭以及血管生成。这些活动必然使得在血脑屏障之 外,又增加了肿瘤细胞所生成的屏障作用,所以血肿瘤 屏障需要引起足够重视。

有研究显示, 天然冰片可以选择性地开放血肿瘤 屏障,提高抗肿瘤药物的透过率,提高药物的脑生物利 用度。其机制与可逆性下调紧密连接相关蛋白及其附 着蛋白(ZO-1),F-肌动蛋白(F-actin)有关[26],但调控 紧密连接相关蛋白表达的具体分子学机制,该文献并 未说明。于是,邢燕梅等对其具体分子机制做了研究, 他们用大鼠的 C6 脑胶质细胞和人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 共同建立了血肿瘤屏障体外模型,利用 Western blot 检测细胞外信号激酶(ERK)、磷酸化 ERK (P-ERK)、P38MAPK、磷酸化 P38MAPK(phosphor-P38, P-P38MAPK、氨基末端激酶(JNK)和磷酸化 JNK(P-JNK)的表达,结果得出,发现天然冰片增强了 MAPK/ ERK 通路上的 ERK 蛋白磷酸化, 而对于 P38MAPK、 P-38MAPK、JNK、P-JNK的表达无明显影响,说明了冰 片增加血肿瘤屏障的通透性, 从分子水平上看,与 MAPK 信号通路中的 EPK 亚型有一定的关系[27]。对于 其他开窍药对血肿瘤屏障是否有同样的影响,还需要 继续探讨。

7 讨论与展望

综上, 芳香开窍类中药对于血脑屏障通透性的影响的机制研究,主要还是集中在以上几部分,即 p-糖蛋白、Ca²+、神经递质、血脑屏障超微结构、一氧化氮、信号转导通路。当然。大多数的文献报道还是以冰片为主,对于剩余的几种开窍药虽有报道,但很分散且不全面,这使得整理起来较为困难;并且本综述的题目设定使得笔者只能查阅与开窍药增加血脑屏障通透性的

机制有关的文献,而与保护与增强血脑屏障功能有关的机制如抗炎与抗氧化等机制则无法描述,因此查阅领域变得较为局限,又因对于除冰片以外的开窍药的研究近些年才趋于深入,由此使得本文的参考文献较为贫乏。与其他类似研究进展相比,本次进展笔者省略了开窍药对血脑屏障作用的描述,而专注于对其开放血脑屏障机制的探讨,对机制的研究可能更加深入具体。

参考文献

- [1] 金雪红,包仕尧. p 糖蛋白与血脑屏障[J]. 国际脑血管病 杂志,2006,14(4):282-285.
- [2] 陈艳明,王宁生.冰片对 P-糖蛋白的影响[J]. 中药新药与临床药理,2004,14(2):96-99.
- [3] 占宏伟,刘洪彪,叶小娟,等.冰片对 P-糖蛋白影响的99mTc-MIBI 显像研究[J].中国现代药物应用,2012,6(22):1-3.
- [4] LAN Ke, HE Jian-lin, TIAN Yang, et al. Intra-herb pharmacokinetics interaction between quercetin and isorhamentin [J]. Acta Pharmacologica Sinca, 2008, 29(11): 1376-1382.
- [5] 杨洋,王世祥,房敏峰,等. 安息香醛、香草醛和 β-细辛醚 对 P-糖蛋白功能的影响[J]. 中成药,2012,34(7):1364-1366.
- [6] 丁洁,张莹,巫悦,等. 麝香、安息香和苏合香对血脑屏障脑 区特异性开放作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志,2015,35(4):279-282.
- [7] 张娜,刘萍,何新荣.冰片单用及合用西药地西泮后对大鼠脑纹状体 4 种氨基酸类神经递质含量的影响[J].中国中药杂志,2011,36(22);3180-3183.
- [8] 刘亚敏,张赐安,徐秋英.麝香、冰片对全脑缺血再灌注大鼠脑组织氨基酸类神经递质的影响[J].中药新药与临床药理,2002,13(4):231-233.
- [9] Sarker MH. The role of guanyly cyclases in the permeability response to inflammatory mediators in pial venular capillaries in the rat[J]. J Physiol, 2002, 540 (Pt 1) B209.
- [10] Sharma HS. p-Chlorophenylalanine, an inhibitor of serotonin synthesis reduces blood-brain barrier permeability, cerebral blood flow, edema formation and cell injury following trauma to the rat brain[J]. Acta Neurochir Supply, 2000, 76B91.
- [11] 李伟荣,姚丽梅,宓穗卿,等.冰片对下丘脑组胺、5-羟色胺含量的影响[J].中药材,2004,27(12):937-939.
- [12] 袁卓,张军平,刘养凤,等. P-糖蛋白与冰片促血脑屏障生理性开放的关系探讨[J]. 天津中医药,2006,23(3):261-262.
- [13] 吕旭潇,孙明江,孙凤志.冰片促进药物透过血脑屏障的研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(7);878-881.
- [14] 毛浩萍,高秀梅,赵粉荣,等.开窍中药对牛肾上腺髓质细胞儿茶酚胺分泌的影响[J].中国药学杂志,2008,17(20): 1555-1558.
- [15] 周宗元,王建,田徽,等. 艾片与合成冰片对脑缺血再灌注 损伤大鼠脑保护的比较研究[J]. 时珍国医国药,2014,25 (10):2349-2351.
- [16] Bicker PE, Gallego SM, Hansen BM. Development changes in

- intracelluar calcium regulation in rat cerebral cortex during hy poxia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1993, 13(5);811.
- [17] 刘岩,王建,姚洪武,等. 开窍药对缺血缺氧损伤 PC12 细胞的影响及其作用机制[J]. 中药药理与临床,2010,26(4): 35-38.
- [18] 王丹丹,王建,彭颖,等. 四味芳香开窍药的挥发性成分对 缺血缺氧 PC12 细胞及细胞内 Ca²⁺的影响[J]. 西安交通大 学学报:医学版,2012,33(3):379-373.
- [19] 傅大莉,雍小兰,刘德芳,等. 冰片对 HaCaT 细胞膜流动性 及膜电位的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2015,22(4):62-66.
- [20] 葛朝莉,韩漫夫,白润涛,等. 冰片促进血脑屏障开放的超 微结构研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2008,6(10): 1183-1185.
- [21] 俞斌,吕高红,孙永,等. 电针配合冰片对小鼠血脑屏障通 透性的影响[J]. 针刺研究,2011,36(5):335-340.

- [22] 陈艳明, 王宁生. 冰片对血脑屏障体外模型细胞间紧密连接和细胞吞饮囊泡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(7):632-634.
- [23] 胡园,袁默,刘屏,等. 石菖蒲对血脑屏障超微结构及通透性的影响[J]. 中国中药杂志,2009,34(3):349-351.
- [24] 陈怡君. 基于血脑屏障 Claudins 基因调控的冰片、麝香酮 "开窍"机制研究及安全性评价[D]. 北京:中国人民解放 军医学院,2014.
- [25] 赵保胜. 冰片促血脑屏障开放与一氧化氮含量改变的关系 初探[J]. 脑与神经疾病杂志,2001,9(4);207-209.
- [26] 段美美,曾武,陈浩,等. 天然冰片对顺铂在 C6 脑胶质瘤模型大鼠体内的药动学及脑组织分布的影响[J]. 中药药理与临床,2013,29(5):24-27.
- [27] 邢燕梅, 闫晓宁, 郭军治, 等. 冰片对血肿瘤屏障通透性的影响及机制[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 696-702. (收稿 日期 2017-03-22)

(上接第1214页)

后脊髓神经元保护作用的用药时间窗为 6 h。急性脊髓损伤后,会因迟发性神经细胞坏死及凋亡造成继发性损伤。研究表明[7],当急性脊髓损伤早期,会出现组织出血、水肿、坏死及神经细胞凋亡,随后炎性细胞和胶质细胞发生聚集,最后实质细胞萎缩、形成慢性坏死囊腔及胶质瘫痕[8]。因此在准确时间窗对大鼠 ASCI 后进行干预是减少神经细胞凋亡,降低急性脊髓损伤并发症的发生率,促进脊髓功能恢复的关键。

神经元丢失主要原因之一为细胞凋亡^[9],凋亡同样也是具有时间依赖性。王健等^[10]在研究中发现,急性脊髓损伤后 6 h 出现神经细胞大量凋亡,凋亡的高峰时间从损伤后 6 h 开始。由此得出:早期应用药物川芎嗪干预治疗,可有效抑制脊髓损伤后大鼠神经细胞凋亡。研究发现,早期电针干预能更好的减轻大鼠ASCI 细胞凋亡,可保护脊髓组织和神经元细胞,促进神经细胞的修复,保护部分运动功能^[11]。因此,明确大鼠 ASCI 后神经细胞凋亡发生的时间,最大限度挽救神经元,有助于促进损伤后的运动功能的恢复^[12-15]。本研究证实大鼠 ASCI 后明显的神经细胞凋亡出现在损伤后 6 h,其治疗的"最佳时间窗"应在损伤后 6 h 以内。

参考文献

- [1] 唐祎周,孙忠人,张翀. 夹脊电针对脊髓损伤大鼠内质网应 激相关因子 IRE1 影响的实验研究[J]. 针灸临床杂志, 2013,29(8);55-58.
- [2] 李晓宁, 王宁. 电针对大鼠脊髓损伤后细胞凋亡 PARP-1 全长影响的研究[J]. 针灸临床杂志,2011,27(5):57-59.
- [3] Alvarez Mejia L1, Morales J. Functional recovery in spinal cord injured rats using polypyrrole/iodine implants and treadmill training[J]. J Mater Sci Mater Med, 2015, 26(7):209.

- [4] Basso DM1, Beattie MS, Bresnahan JC. Graded histological and locomotor outcomes after spinal cord contusion using the NYU weight-drop device versus transection [J]. Exp Neurol, 1996, 139(2):244-256.
- [5] 张纪浩,张俐.中药对脊髓缺血再灌注损伤微环境的作用及机制研究[J].中华中医药杂志,2014,29(1):208-211.
- [6] 万勇,徐磊.重组人红细胞生成素治疗大鼠急性脊髓损伤的用药时间窗探讨[J].中国脊柱脊髓杂志,2010,20(9):760-761.
- [7] 孙福荣. 脊髓康对大鼠脊髓损伤后轴突再生微环境的作用机制研究[D]. 南京:南京中医药大学,2013.
- [8] 方超,徐祝军,杨民,等.不同时间点应用甲氨蝶呤对大鼠脊髓损伤后神经细胞凋亡的影响[J].中国修复重建外科杂志,2016,4(9):466-472.
- [9] 张林,孙忠人. 近 10 年电针治疗脊髓损伤机制的实验研究 进展[J]. 针灸临床杂志,2012,1(5):39-41.
- [10] 王健, 贾玉柱. 川芎嗪对急性脊髓损伤大鼠神经细胞早期 凋亡和 Caspase-3 mRNA 表达的影响[J]. 中华中医药学 刊,2011,29(12): 2662-2665.
- [11] 孙立明,李岩.火针对脊髓损伤模型大鼠凋亡相关蛋白表达的影响[J].针灸临床杂志,2010,12(3):36-37.
- [12] 刘亚东,陈学名.大鼠脊髓损伤后大脑运动皮质神经元凋亡的观察[J].中国脊柱脊髓杂志,2013,6(4):23-24.
- [13] 李一帆,陈东,薛辉,等.甲强龙、电针联合羊膜上皮细胞移植对脊髓损伤大鼠轴浆运输功能及 GFAP 表达的影响[J]. 吉林大学学报;医学版,2010,36(4);620-624.
- [14] DM Basso, MS Beattie, JC Bresnahan. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1):1-21.
- [15] 贾祎佳. 转 SHH 基因的骨髓间充质干细胞修复大鼠脊髓 损伤的实验研究[D]. 山西医科大学,2014.

(收稿日期 2017-03-25)

·综 选·

中医整脊法治疗腰椎间盘突出症进展*

冯 奇¹ 李文雄¹ 杨 锋1,2△

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712000;2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712083)

中图分类号:R274 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1224-05 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.030

【摘要】 中医整脊法治疗腰椎间盘突出症历史悠久,特色突出,疗效显著。笔者通过检索近 10 年中医整脊法治疗腰椎间盘突出症的文献,进行分析、总结,对中医整脊法治疗腰椎间盘突出症的研究进展做一综述,以期进一步指导临床。

【关键词】 中医整脊法 腰椎间盘突出症 综述

腰椎间盘突出症(LDH)的发病原因是腰椎间盘变性,变性的腰椎间盘纤维环破裂刺激或压迫神经根及马尾神经所展现的一种综合征^[1]。其发病机理为突出物压迫挤压神经根使局部造成无菌性炎症,从而使神经根充血肿胀、渗出物增多。腰椎间盘的退行性变以至于纤维环破裂、髓核突出是导致 LDH 的基本原因^[2]。中医学将 LDH 归属于"腰(脚)痛""痹证"范围,在《诸病源候论·腰脚疼痛候》中有所记载"肾气不足,受风邪之所为也,劳伤则肾虚,虚则受于冷风,冷风于正气交争,故腰脚痛"。中医学认为 LDH 与肝肾亏虚、劳损及风寒侵袭等有关^[3]。

在治疗方面,我国陆续开展的手术治疗方法得到广泛的普及,但由于手术的并发症多、感染率高、复发严重,并未完全解决脊柱伤病问题。据统计约 85%~90%的 LDH 患者通过积极适当的非手术治疗可取得较满意的结果,中医整脊法为保守治疗中一种疗效较佳的主流治疗方式,其治疗的特异性与其能量性质、输出形式及治疗应用剂量有密切的关系。结合 LDH 的基本病理改变,关节的解剖复位并非治疗必要,而是以增加关节活动幅度来达到为神经血管组织提供一个较为宽松的内环境为主要目标;整脊手法操作得当,即使没有达到完全的解剖整复,也会在短时间内使患者的临床症状及体征得到缓解[4]。

1 单一的手法治疗

△通信作者(电子邮箱:yangfengdudu@163.com)

消除黏连带来的疼痛。王兴顺选取 84 例 LDH 患者运 用滚揉放松法进行治疗。结果在84例患者中,通过治 疗后治愈 25 例,显效 40 例,好转 14 例,无效 5 例,总 有效率为94.05%[6]。刘丽华应用滚揉法对LDH进行了 治疗,在600 例病患中,治愈308 例,占到51.3%;显效 247 例, 占到 41.2%; 好转 32 例, 占 5.3%; 无效 13 例, 占 2.1%; 总有效率 97.8%[7]。崔育生通过对 100 例 LDH 患者进行按揉手法治疗后发现按揉手法有调理 体位,平衡阴阳,去瘀止痛,还可纠正腰椎小关节稳乱, 也能解除突出物对神经根的压迫从而使症状消失[8]。 1.2 按压脊及腧穴法 按压脊及腧穴法是通过按压 受损处的脊柱及腧穴使错位的脊柱及受损的组织得到 恢复和缓解[9]。郑晓斌等运用腰椎定点微调整脊法对60 例腰部疼痛患者进行临床治疗改善率达 93.33%[10]。王 程等使用单纯按压脊法医治 LDH 得出治愈率为 43.3%, 总有效率为 73.3%[11]。 倪春林等把 128 例 LDH 患者随 机分成两组,每组64例。给予治疗组以按压脊法松解 黏连,对照组以传统按摩手法。经过系统治疗后观察 组治疗总有效率为95.31%,对照组治疗总有效率为 71.87%[12], 证明按压脊法较传统按摩手法有很大优 势。时剑辉运用按压微调的方法对 323 例 LDH 患者进 行临床治疗观察,结果表明治疗组的恢复治疗总有效 率为96.1%[13]。余庆阳等通过对按压下极俞、阳关穴和 十七椎穴与华佗夹脊穴等穴位对腰椎间盘突出症患者 进行治疗得到较好结果[14]。王生林等在牵引下指压夹 脊穴治疗 LDH,按压环跳、委中、承扶、昆仑、申脉、血 海、风市等穴位。对照组只采取以上牵引方法,治疗组总 有效率96.1%,对照组总有效率81.2%,差异有统计学 意义[15]。康林林应用肘揉腰夹脊穴治疗 LDH,通过对 腰部第 1~5 腰椎夹脊穴进行治疗,总有效率为 100%[16], 证实压脊及按压穴位的方法对 LDH 有较好的疗效。

^{*}基金项目:国家中医药行业科研专项(201507006-01);国家自然科学基金项目(81102610,81473711);陕西省科技计划项目(2015SF072)

1.3 腰部扳法 腰部扳法作为治疗 LDH 的主流手法 可达到对受损的腰椎以纠正解剖位置, 具有解除嵌顿 使局部松弛、通畅的作用,通过手法加以纠正,使骨关 节复位筋肌归槽从而使相应的症状得到缓解和消除[17]。 吕立江等采用后伸扳法治疗 61 例 LDH 患者,取得满 意疗效 [18]。任维运用斜扳法对患者进行治疗研究,结 果 62 例患者中,治愈 35 例,好转 21 例,未愈 6 例,总 有效率为 90.32%^[19]。黄建文等把 120 例 LDH 患者随 机分为3组,每组40例。治疗组采用提拉旋转斜扳法 治疗,对照组1运用传统推拿法进行治疗,对照组2采 用普通电针疗法进行治疗, 结果发现治疗组总有效率 达 95.0%, 对照 1 组总有效率达 87.5%, 对照 2 组达 82.5%,治疗组明显优于对照 1、2 组。扳法较其他手法 更适用于 LDH^[20]。杜世华以腰部扳法为主腰方法治疗 LDH 134 例,临床治愈 80 例,好转 50 例,无效 4 例,总 有效率 97%^[21]。申博统在对腰椎扳法的研究中将 LDH 出入院患者 67 例,按照患者就诊意愿分为研究组 37 例,对照组30例进行资料回顾。研究组运用扳牵手 法+复方丹参注射静滴的方法对研究组进行治疗;对 照组采取理疗配合复方丹参注射液配合地塞米松的方 法进行治疗。结果研究组总有效率为91.9%,对照组总 有效率 80.0%[22],证明腰部扳法对 LDH 优于其他治疗 方法。

1.4 拔伸腰椎法 拔伸腰椎法主要针对于腰椎错位、 嵌顿后引起的疼痛等一系列症状。持续牵拉拔伸使长 时间受损形成的畸形组织得到恢复[23]。通过牵拉、振 颤、旋转等手法,改善突出物与受压神经根的关系,以 达到松解粘连、改善受压神经,以达到促进局部的血液 循环、解除肌肉痉挛的目的,反复施行拔伸是通过给肌 肉肌腱以持续的张力,在张力去除后肌肉、肌腱会发生 反射行松弛,使受损部位得到恢复[24]。李成山等通过对 6 具成人尸体腰段标本进行模拟拔伸按压手法研究发 现拔伸按压可以通过拔伸使椎间隙容积增大使椎间隙 产生负压差,从而减轻或消除了突出的髓核对神经根 的刺激,松解受压神经跟于周围组织之间的炎性粘连, 从而减轻或解除疼痛[25]。龚予建等通过端提拔伸腰部 复位法对 58 例 LDH 患者进行临床治疗研究。结果经 过治疗后,一次性治愈的患者达50例,占86.2%;显效 的患者有 6 例,占 10.3%;好转 2 转,占 3.5%;无 1 例 出现手法所致并发症或后遗症[26]。

2 手法配合其他治疗方法

2.1 针灸配合手法 针灸配合手法治疗 LDH 是综合治疗中较为常见且效果较佳的一种主流治疗方法,在手法对腰部肌肉松解的基础上对患者进行针刺取委中、阳陵泉、环跳、绝骨、昆仑等穴,用毫针直刺,当整个患肢出现麻胀感或放射感为佳。针刺时间为 10~

20 min, 姚军等运用针灸配合手法综合治疗的方法对 60 例 LDH 患者进行治疗,结果总有效率 93.33%,表明 综合疗法为治疗腰椎间盘的有效途径[24]。姚乃杰等随 机将 100 例 LDH 患者分为两组,每组 50 例。治疗组采 用针灸配合手法治疗,对照组仅运用手法治疗,在经过 治疗后通过比较两组患者腰痛、下肢麻木、下肢放射 痛、直腿抬高等4项指标疗效及总体疗效,结果治疗组 患者腰痛及下肢麻木改善程度优于对照组;治疗组患 者总体疗效优于对照组[27],发现针灸配合手法适用于 LDH。 周波将 60 例 LDH 患者分成两组, 分别给予牵引 治疗与针灸配合手法治疗,结果观察组总有效率 100%, 牵引组总有效率 80%[28]。 张义华在 112 例 LDH 患者中随机抽取 56 例为对照组给予单纯的针灸治疗, 另外 56 例为研究组行针灸配合手法治疗,对比两组患 者的临床治疗效果。结果研究组总效率 96.43%;对照 组总有效率为85.71%[29]。综上笔者认为,针灸配合手 法治疗法重点在于取针灸及手法治疗之长,补两者之 短,既考虑了局部病变,也体现了整体反应性,是治疗 LDH 较为有效的办法。

2.2 穴位注射配合手法 郑晓斌等在对腰椎夹脊穴 通过注射当归、川芎、红花 4 mL 配合手法治疗后疗效 满意[30]。吴国强等将93例腰腿痛患者作为研究对象. 随机分为对照组(45例)和观察组(48例),观察组给予 以中医手法配合分层穴位注射治疗, 对照组采用常规 方法治疗,经过治疗后进行疗效对比,结果发现观察组 治疗 3、6 个月后复发率明显低于对照组[31]。向大勇对 97 例 LDH 患者采用穴位注射配合手法治疗,穴位注 射疗法:使用当归注射液、维生素 B12 对环跳、承扶、足 三里、三阴交及阿是穴等穴位进行注射,并配合手法对 命门、肾俞、腰阳关等穴位进行手法治疗,肘压环跳、承 扶、委中等穴进行治疗。结果治愈患者67例,显效患者 33 例, 无效 4 例, 总有效率 95.88% [32]。 臧岩等将 58 例 LDH 患者随机分为治疗组(38 例)和对照组(20 例), 分别在阿是穴、腰眼穴和环跳穴给予祖师麻注射液 4 mL 和维生素 B₁₂ 1 mL 混合液穴位注射加推拿手法 给予对照组以相同的推拿手法。结果治疗组总有效率 94.7%;对照组总有效率为85%[33],证明穴位注射配合 推拿手法治疗 LDH 效果显著。

2.3 中药配合手法治疗 杨富坤等使用炮穿山甲 10 g, 红花 10 g,没药 10 g,乳香 10 g,血竭 20 g,三七 10 g, 大黄 6 g,每晚睡前黄酒送服,连服 5 d。第 6 日接服用 地龙 10 g,土鳖虫 10 g,全蝎 10 g,牛膝 15 g,桑寄生 20 g,当归 15 g,续断 10 g,制川乌 3 g,制草乌 3 g,独活 10 g,甘草 10 g,每日 1 剂,水煎服,1 日 2 次配合手法治疗 LDH 后得出治愈 86 例(67.19%),好转 42 例(32.81%),全部有效^[34]。郑达开用黄芪30 g,赤芍 15 g, 丹参 20 g,当归 10 g,川芎 6 g,桃仁10 g,红花 6 g,穿

山甲 10 g, 田七 6 g, 桑寄生 30 g, 延胡索 12 g, 常规煎 服配合手法治疗得出结论:症状完全消失患者达 153 例,症状大部分消失患者达 36 例,症状改善 11 例,无 改善有 12 例,优良率为 89.15%[35]。王福育把 120 例 LDH 患者随机分为治疗组与对照组,各 60 例。对照组 采用整脊手法治疗, 而治疗组在对照组整脊手法治疗 的基础上加用中药熏蒸治疗。结果对照组优良率为 83.3%,治疗组优良率为95.0%,表明整脊手法配合中 药熏蒸腰部在治疗 LDH 上有促进腰椎功能的恢复,缓 解疼痛的作用,有利于腰椎前屈力度的改善,从而提高 临床疗效[36]。秦登明通过运用独活寄生汤加手法治疗 LDH 于西医治疗进行对比发现独活寄生汤配合手法 治疗 LDH(寒湿证)临床疗效满意[37]。蔡慧珍将 80 例 LDH 患者随机分成两组, 其中 40 例为对照组给予单 纯手法治疗。另外 40 例患者联合中药外敷治疗设为治 疗组。经过治疗后,治疗组总有效率达95.0%,对照组 的总有效率达 82.5%。表明 LDH 患者可通过手法和中 药外敷的方案相配的治疗方法来有效提升临床疗效以 达到缓解痛苦的作用[38]。赖以毅在辨病辨证的基础上 采用中药配合手法治疗腰椎间盘突出症患者 60 例,通 过1个月的治疗后,治愈患者40例、好转15例、未愈 5例[39]。

2.4 牵引配合手法 牵引疗法根据牵引的持续时间 和牵引的重量将腰椎牵引分为慢性牵引和快速牵引, 所用牵引重量小且持续时间长的为慢性牵引, 在临床 使用较多。牵引疗法具有简便、经济等特点,在临床上 运用广泛,手法配合牵引治疗 LDH 在临床上均能取得 良好疗效[40]。黄华明将 100 例 LDH 患者分成两组分别 采用腰椎牵引配合手法治疗和单一手法进行治疗,结 果 100 例患者随访 6 个月,1 组总有效率为 74%,2 组 总有效率为 93%^[41]。施莱在对 LDH 研究中应用牵引 配合手法推拿治疗的方法对 156 例 LDH 患者进行治 疗后有效率达 93.59%[42]。 吴镇林对 80 例 LDH 患者进 行治疗,将采用单纯手法推拿治疗的40例患者为对照 组,其他40例患者采用牵引配合手法治疗为治疗组。 结果治疗组的总有效率 86.25%, 对照组的总有效率 75.00%^[43]。罗江随机的把 120 例 LDH 患者分为治疗组 与对照组,各60例。治疗组采取牵引配合推拿手法进 行复位治疗,而对照组采用单独牵引法治疗,通过对两 组患者的临床症状改善程度进行观察对比。结果治疗 组显效患者 15 例,好转 43 例,无效 2 例,总有效率达 到了96.67%;对照组显效患者9例,好转患者41例, 无效 10 例,总有效率达 83.33%,得出牵引配合手法对 LDH 患者效果更明显[44]。廖军对 76 例 LDH 患者进行 临床治疗,随机将其分为治疗组(牵引配合推拿手法治 疗)和对照组(单纯推拿治疗),每组38例,并观察两组 患者治疗前后康复效果。结果治疗组总有效率 97.36%

明显高于对照组 73.68%^[45]。杨磊探究腰椎牵引配合手法治疗 LDH 的临床效果中将 60 例患者根据病床单双号分为治疗组与对照组各 30 例,对照组运用传统腰椎牵引治疗,而治疗组在此基础上加用推拿手法治疗。在对两组患者的临床治疗效果进行观察比较后,结果治疗组总有效率 93.3%,对照组治疗有效率 73.3%^[46]。发现牵引配合手法治疗方法可以改善受压神经根与突出物的位置关系,有松解粘连,整复关节紊乱及加强局部循环的良好效果,对受损的神经根恢复和缓解腰部软组织的痉挛效果明确,从而达到解除临床症状。通过临床疗效比较,牵引配合手法治疗效果较其他方法治疗效果明显。

2.5 推拿手法配合物理因子疗法 物理因子有兴奋神经肌肉、镇痛消炎、促进组织再生和松解粘连等作用[47],临床上常见的治疗方式包括超短波、电脑中频、红外线、石蜡、温水浴等。毛杰用热磁电配合手法对300 例 LDH 患者进行治疗结果治愈 190 例,显效患者达86 例,好转患者 21 例,无效患者有 3 例[48]。苏忠寿等发现中频电疗、超短波、药物导入、频谱等对解除肌肉痉挛、促进水肿炎症吸收和止痛的效果较好[49]。孙武权等应用推拿配合理疗综合方法治疗 LDH 患者,发现推拿手法配合物理因子疗法对减轻因神经根受压而引起的疼痛、改善患部的微循环,减轻神经根水肿,缓解因神经刺激而引起的痉挛起着十分重要的作用[50]。

3 小 结

大部分 LDH 可在非手术治疗下减轻临床症状,整 脊手法在治疗上通过疏通经络、行气活血、理筋散结的 作用改善受损的椎间盘组织与受压神经根的相对位 置,从而减轻对神经根的压迫,使黏连的神经根得到松 解,消除神经根炎症以达到解除症状,打断疼痛-痉 挛-疼痛的恶性循环,恢复肌肉的支撑和保护脊柱稳 定性的作用。当今临床上的非手术治疗方法有很多并 且各有优势和特点。因此在治疗方法的选择上应根据 患者的病情特点采取不同的方法, 以提高治愈率和缓 解率,缩短疗程。但是,当今手法治疗方面扔存在很多 问题。1)目前手法治疗的临床和基础研究水平不高,在 临床研究中存在缺少必要的对照以及对研究对象的随 访,文章也往往缺乏客观性。2)当今手法治疗机制的 研究仍然缺乏一个令人信服的标准,如CT的检查很 难对受部位进行精确重复定位, 无法说明手法治疗后 患处细胞微结构的变化,而磁共振又因费用太高等原 因难以成为研究治疗等。3)目前整脊手法的命名杂乱 无章,从业人员的素质参差不齐。故将来手法治疗的研 究应在科学、严格统计学设计、多学科参与等方面进行 加强,提高从业人员专业素质,加强交流与管理,使手 法的治疗水平得到提高,整脊手法的治疗 LDH 的治疗

体系得到完善。

参考文献

- [1] 谢艳艳. 腰椎间盘突出症发病机理探讨[J]. 中医学报,2013,28(9):1388-1389.
- [2] 张兆振,杨豪,郭会卿. 腰椎间盘突出症的国内外研究进展[J]. 风湿病于关节炎,2013,2(6):70-71.
- [3] 乔欣. 中医治疗腰椎间盘突出症的经验及体会[J]. 上海中医药大学学报,2012,26(5):28-30.
- [4] 张启富. 腰椎间盘突出症非手术治疗综述[J]. 颈腰痛杂志,2008,29(5):477-478.
- [5] 吕立江. 五步复位法治疗腰椎间盘突出症[J]. 浙江中医药大学学报,2011,35(1):88-89.
- [6] 王顺兴. 非手术疗法治疗腰椎间盘突出症 84 例[J]. 河南中医,2013,33(1):100-101.
- [7] 刘丽华. 牵引、按摩、热敷综合治疗腰椎间盘突出症[J]. 按摩与引导,2007,24(3):43-44.
- [8] 崔育生. 按摩牵引手法治疗腰椎间盘突出症 100 例体会[J]. 按摩与康复医学,2008,24(5):36-37.
- [9] 隋孝忠,于文青,邵守训,等.中医整脊法治疗腰椎间盘突 出症临床观察[J].中外医学研究,2010,9(25):47-48.
- [10] 郑晓斌,林伟容,林远方.腰椎定点微调整脊法配合以宗四维牵引治疗腰椎管狭窄症临床观察[J].新中医,2016,48 (12):95-96.
- [11] 王程,屈玉疆.整脊结合腹部推拿治疗腰椎间盘突出症 60 例临床观察[J]. 新疆中医药,2016,34(1):26-28.
- [12] 倪春林,徐世平,李丹勇,等. 松解手法配合骶管滴注治疗 腰椎间盘突出症临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2015,34(5):130-131.
- [13] 时剑辉. 按压微调法治疗腰椎间盘突出症的临床分析[J]. 中国现代药物应用,2015,9(7):242-243.
- [14] 余庆阳, 林超杰. 中医手法治疗腰椎间盘突出症的理论依据[J]. 风湿病与关节炎,2016,5(2):36-37.
- [15] 王生林,宋改云.牵引下指压夹脊穴治疗腰椎间盘突出症 1000 例[J]. 职业与健康,2009,25(8);885-886.
- [16] 康林林. 肘揉腰夹脊穴合并摆腰法为主治疗腰椎间盘突出症的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2012.
- [17] 张军,韩磊,宋铁兵,等. 腰椎间盘突出症斜扳手法的操作规范[J]. 中国中医骨伤科杂志,2008,16(5):1-2.
- [18] 吕立江,柯雪爱,毛旭丹,等. 推拿后伸扳法治疗腰椎间盘 突出症临床观察[J]. 中国骨伤,2010,23(10);790-791.
- [19] 任维. 定点腰椎斜扳法治疗腰椎间盘突出症 62 例体会[J]. 浙江中西医结合杂志,2016,26(4):373-374.
- [20] 黄建文,张国山,谭沛帅,等. 提拉旋转斜扳法治疗腰椎间盘突出症40例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2015,31(8):62-64
- [21] 杜世华. 扳法为主治疗腰椎间盘突出症 134 例[J]. 中国民间疗法,2013,21(2);21.
- [22] 申博统. 扳牵手法对腰椎间盘突出的疗效研究[J]. 中国医学工程,2014,22(11);89.
- [23] 姚军,李建红. 针灸配合牵引治疗腰椎间盘突出症 60 例临床观察[J]. 中国民族民间医药,2010,11(2):167.
- [24] 张健,朱仲余.对中医拔伸法治疗腰突症的临床观察[J].

- 中国医学工程,2012,20(5):72-73.
- [25] 李成山, 张晓刚. 模拟拔伸按压手法对腰部结构生物力学变化的影响[J]. 中国中医骨伤科杂志,2013,21(3):16-17.
- [26] 龚予建,皇甫跃.端提拔伸腰部复位法治疗腰椎滑膜嵌顿58 例[J].中国民康医学,2004,16(11):689-689.
- [27] 姚乃捷,黄飞麒,许巧玲. 针灸配合手法治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 中医正骨,2010,22(12):3-4.
- [28] 周波. 针灸配合手法治疗腰椎间盘突出症的效果观察[J]. 中国卫生产业,2013,10(2):705-706.
- [29] 张义华. 针灸配合手法治疗腰椎间盘突出症的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2016,16(34): 125-126.
- [30] 郑晓斌,朱其广,林远方,等. 腰椎牵顿手法配合穴位注射 对腰椎间盘突出症的临床疗效及免疫水平的影响[J]. 中医临床研究,2016,8(2):15-16.
- [31] 吴国强,赵德义,吴桂龙,等.手法配合穴位注射对腰腿痛患者血液循环及治疗效果的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(5):1165-1167.
- [32] 向大勇. 穴位注射联合手法治疗腰椎间盘突出症 97 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(2):144-146.
- [33] 臧岩,刘红,贺丽红. 穴位注射配合推拿治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中西医结合研究,2012,4(4):196.
- [34] 杨富困,周雄,杨昌.手法配合中药治疗腰椎间盘突出症 128 例[J]. 实用中医药杂志,2011,27(5):304-305.
- [35] 郑开达. 综合治疗腰椎间盘突出症 212 例[J]. 中医药临床 杂志,2005,17(1):42-43.
- [36] 王福育. 整脊手法联合中药熏蒸治疗腰椎间盘突出症 60 例[J]. 河南中医, 2016, 36(1): 140-142.
- [37] 秦登明,谭漪,纪国志,等.独活寄生汤配合手法治疗寒湿型腰椎间盘突出症临床观察[J].四川中医,2016,34(8):193-194.
- [38] 蔡慧珍, 蔡亭羽. 正骨手法结合中药外敷治疗腰椎间盘突 出症的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子 期刊,2016,16(25):168-169.
- [39] 黄乐,曾思文. 中药联合手法治疗腰椎间盘突出症[J]. 中外医学研究,2014,12(7):129-130.
- [40] 鲍文,高晓平,吴毅文. 推拿手法配合相关非手术手法治疗 腰椎间盘突出症[J]. 颈腰痛杂志,2010,31(5):371-373.
- [41] 黄华明. 50 例腰椎间盘突出症牵引合并手法治疗效果[J]. 当代医学,2010,16(4):30-31.
- [42] 施莱. 牵引配合手法推拿治疗腰椎间盘突出症[J]. 辽宁中 医药大学学报,2010,12(1):162-164.
- [43] 吴镇林. 腰椎牵引配合手法推拿与单纯手法推拿治疗腰椎间盘突出症的疗效对比研究[J]. 时珍国医国药,2007,18 (10):2537-2538.
- [44] 罗江. 研究牵引配合推拿方法治疗腰椎间盘突出症的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘:连续型电子期刊,2016,16(42).
- [45] 廖军. 牵引配合推拿治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(18):35-36.
- [46] 杨磊. 腰椎牵引配合手法治疗腰椎间盘突出症的临床分析[J]. 吉林医学,2014,35(5):919-920.

- [47] 刘卫,李玲. 中枢性疼痛[J]. 中国临床康复,2002,6(12): 1707-1708.
- [48] 毛杰. 腰椎间盘突出症综合治疗的疗效观察[J]. 西部医学,2008,20(1):143-144.
- [49] 苏忠寿,刘淑娟,于洪波.综合康复治疗腰椎间盘突出症概

况[J]. 中国康复理论与实践,2005,11(12):1011.

[50] 孙武权,沈国权,房敏,等. 综合治疗腰椎间盘突出症术后 复发 43 例[J]. 中国康复,2002,17(2):113-114.

(收稿日期 2017-04-08)

(上接第1212页)

述两个典型案例的一些临床容易出现的错漏予以分享 及剖析,通过"站在巨人的肩膀上",引导学员思考其中 缘由,避免自己重复犯错。相信对"前辈"的经验总结, 对学员将来的临床工作有一定的指导作用。

4.5 增加学员的临床实操机会 一般临床科室 CPR 的临床实践机会少,相对而言,急诊科实践 CPR 的机 会是最多的。笔者分批安排学员参加急诊抢救室及 120 院前急救工作的跟值班, 学员们从对危重病患抢 救工作中得到临床经验的累积, 在临床实践中发现自 身不足之处并及时纠正提高,实践操作胸外按压及开 放气道、球囊面罩辅助通气等抢救技术,有助于进一步 熟练掌握及灵活应用各种抢救技能。临床急救工作往 往是多人分工合作完成的,整个抢救过程的流畅性及 抢救的成功率,取决于医护人员配合无间的团队抢救。 如案例2对心跳停止的患者抢救,就很需要多名医护 人员同时动起来,一人进行胸外按压,一人开放气道, 一人准备球囊面罩,一人去建立静脉通道,甚至需要有 人同时准备气管插管的物品等。学员通过亲身参与急 诊抢救工作,感受团队急救的气氛,更好的将团队协作 精神铭记于心并融入今后的临床工作中[14]。此外,良好 的心理素质是得心应手地参加临床抢救工作基础之 一,逐渐累积的临床急救工作经验可使学员们见多识 广,提高应对临床突发状况的心理素质。

5 小 结

在临床工作中,笔者发现熟练掌握 CPR 规范流程及动作要领并通过考核的中医及中西医结合专业的学生,未能充分灵活运用所学 CPR 技术,这与进行 CPR 岗前培训的预期有很大的差距。究其原因,可能跟学员的西医基础薄弱、"知其然而不知其所以然"及实践经验欠缺有关。在改进措施方面,包括增加 CPR 理论及模拟训练的课时;在培训中将 CPR 相关原理的讲清讲透,同时注重"怎么做"与"为什么这样做",更利于巩固所学;强调"用以促学",在实践中加深理论学习,分别于 CPR 培训前、后,布置学习任务,督促学员查阅相关文献,扩展知识面,实践证明这种学习方式弥补了课时少的不足,且能提高学生学习兴趣及检索文献、阅读外文资料的能力[15-16];通过分享临床案例中易犯的错漏,让学员思考及总结"前辈"的临床经验;安排学员在

急诊科跟师值班,实践 CPR 技能,积累实战经验,领会团队合作精神,磨练心理素质等。最终的目的就是希望学员们在接受 CPR 培训后,能够在临床上真正灵活运用这一至关重要的临床技能。

参考文献

- [1] 谭菲菲,王长远,孙长怡. 情景教学法结合 PBL 在心肺复 苏教学中的应用[J]. 中国误诊学杂志,2009,25(9):6082-6083
- [2] 陆晓华,王健,须玉红. PBL 教学法在"心肺复苏"教学方案设计中的应用[J]. 新疆医科大学学报,2008,31(5):632-633.
- [3] 杨建中,彭鹏,李文超.模拟情景式教学程序在心肺复苏教学中的应用[J].海南医学,2013,24(7):1072-1073.
- [4] 王春梅,覃秀川.强化模拟训练在急诊心肺复苏教学中的效果[J].中国循证心血管医学杂志,2013,5(3):296-298.
- [5] 刘丹桂,谈碧波.心肺复苏技能培训结合督查考核对急诊科护理人员心肺复苏技能的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(1);118-120.
- [6] 徐立琼,姜成军,刘桃.心肺复苏(CPR)的培训效果及分析[J]. 当代医学,2012,18(4):161-162.
- [7] 楼滨城,朱继红. 2015 美国心脏协会心肺复苏与心血管急救更新指南解读之一概述及基础心肺复苏[J]. 临床误诊误治,2016,29(1):69-74.
- [8] 郑进. 成人现场心肺复苏教学中学员常见错误及危害[J]. 中国急救医学,2008,28(7):654-656.
- [9] 郭春艳,梁金能,滕一星.心肺复苏临床见习教学方法研究[J].临床和实验医学杂志,2013,12(6):479.
- [10] 刘诗怡,辛莉.中医院校心肺复苏教学不足及改进方法浅探[J].中医药管理杂志,2010,18(2):177-178.
- [11] 高伟波, 薛晓艳, 朱继红. 如何做好心肺复苏教学[J]. 中国高等医学教育, 2010, 24(10): 32-33.
- [12] 梁瑞韵,江山平,蔡凤间. 内科见习教学中临床思维培养的 实践与思考[J]. 中山大学学报论丛,2007,27(9):96-99
- [13] 周艳荣. 浅谈 2015 版心肺复苏教学的体会[J]. 中华少年, 2016,24(8);239.
- [14] 肖波,赵晓华. 情景教学在社区急救培训中的应用体会[J]. 中华全科医学杂志,2009,7(2):183-184.
- [15] 余锋,刘南,赵静. 心肺复苏临床教学思路探讨[J]. 中国中医急症,2014,23(8):1496-1497.
- [16] 余锋,信梦雪,刘南.中医药院校研究生心肺复苏教学存在的问题及思考[J].中医教育,2016,35(6):52-55.

(收稿日期 2017-03-17)

·综 述·

中医舌诊在冠心病诊断中的应用研究阐述

孙静□ 李臻2

(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 150040)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1229-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.031

【摘要】 舌诊为中医望诊中的关键内容,通过舌诊的判断和归纳诊断冠心病在不同时期不同症型的不同表现情况,结合近年来临床对舌诊的研究报告探讨舌象与冠心病之间存在的关系和意义。

【关键词】 舌诊 冠心病 疾病辨识

舌诊是中医望诊中重要的诊疗手段之一,在心血管疾病领域有着很高的诊断价值。《素问·阴阳应象大论》谓"心主舌",心"在窍为舌"。《千金要方》载有"舌者心之官,故心气通于舌"。《灵枢·经脉篇》谓"手少阴之别……系舌本"。这都说明舌与心有着密切关系。匡调元认为,舌象具有生物全息性,与全身其他全息元具有队形的相似性[1]。中医通过辨舌质和舌苔来了解人体的脏腑的虚实,对诊断冠心病的病因病机、确立治法方药、判断预后与转归都有十分重要的意义。

冠心病^[2]是指冠状动脉发生严重粥样硬化或痉挛,或(和)冠状动脉狭窄或阻塞,以及血栓形成造成管腔闭塞,导致心肌缺血缺氧或梗死的一种心脏病,属于中医学"胸痹""心痛""厥心痛""真心痛"等范畴。由于"心之本脉系于舌根,脾之络脉系于舌旁,肝脉循阴器,络于舌本,肾之津液出于舌端,分布五脏,心实主之",因此舌质和舌苔的变化可以反映出全身的病变,尤其是心的气血阴阳变化。冠心病以心、脾、肾诸脏之虚为本,血瘀、痰浊为标,其在舌象上的变化是非常显著的,中医运用司外揣内的思维方式通过舌象的变化了解脏腑内在的病变,本文主要通过研究辨别舌象对冠心病诊断的意义.对近年来舌象研究的文献作一综述。

1 舌色在冠心病诊断中的应用

不同临床类型冠心病患者的舌色变化有所不同。 气血的流通运行在舌色上的反映较为明显。中医认为 心主血脉,心气不足则无法推动血脉生成,舌得不到血 脉濡养,则舌色偏淡色,反之心脉痹阻,血液无法正常 运行,阻滞于脉络,则舌色偏深。王萍等对冠心病血淤 症候的患者进行统计发现,大部分患者舌色发生由淡 色变为青紫色或暗色[3]。王建华等也认为,冠心病中痰 瘀互阻最为常见, 舌色发生颜色变深变暗具有统计学 意义[4]。陈涛对《中国现代名中医医案精华》中 4400 个 案例进行统计, 舌色类别共有9类: 淡白舌、淡红舌、鲜 红舌、舌尖舌、绛舌、绛紫舌、瘀斑瘀点舌[5]。临床上将 冠心病分为5型:无症状型、心绞痛型、心肌梗死型、缺 血性心肌病型、猝死型间。谷万里等指出舌的色泽表明 舌浅表血液的流量,从而可以体现出心血管的不同内 在状态[7]。杨红等对 60 名冠心病患者在不同的治法下 进行舌质观察,通过给予阿司匹林肠溶片等常规药物 的治疗组和在基础药物上给予 PTCA 治疗组的比较, 发现给予 PTCA 的治疗组舌质紫暗率明显下降。提示 舌质的变化可以反映心脏的变化,心与舌之间存在着因 果关系。舌质紫黯的深浅反映心脏淤血的严重程度[8]。 陈朝辉等通过对 336 例冠心病患者进行治疗前后舌色 观察,结果发现治疗前多数患者以紫红、紫黯为主,治 疗后以暗红和淡红为主,个体舌色治疗前后有明显差 异。说明舌质的变化是跟随治疗的进程变化的。也与自 身的体质有关,不同的舌色反映出同一疾病的不同严 重程度。另外患者的周围环境也是影响舌色的重要因 素之一[9]。邓露露等在对 140 例冠心病患者舌色诊查 中发现 30 例隐匿型与 110 例心绞痛患者中出现淡白 舌分别为 4 例和 10 例。说明冠心病会导致人体气虚 和阳虚,与冠心病中左心功能减退保持一致。表明淡 白舌也对诊疗冠心病有一定指导意义[10]。综上所述,冠 心病以血淤导致疼痛为主,舌色多为暗色。血脉不通, 气血无法濡养舌脉,当舌色由暗转淡时,则提示疾病的 转归。通过总结舌色的变化,从而便可推断血液的流 动情况,结合中医对心主血脉的认识,判断冠心病的发 展演变过程。

2 舌苔在冠心病诊断中的应用

舌苔的判断是舌诊中至关重要的一部分。中医学

认为:舌苔乃脾胃之气上熏、胃津上朝、聚集于舌面而 生[11]。脾胃为后天之本,诸脏腑均需要脾气的濡养,心 与脾为母子关心,脾气不足则会使心气亏耗过度以生 脾,导致心脏疾病的发生。陈燕等认为舌苔在辨证中 的价值重大,且察舌苔较为直观和客观,简便易行[12]。 李银昌认为冠心病的舌苔答题可归纳为薄白苔、薄黄 苔、白腻苔、黄腻苔,或舌光无苔之别[13]。李敬华等在对 200 例舌苔研究中把冠心病患者按照不同苔色和苔质 进行归类, 发现不同类型的色质在冠心病中医各型中 均有不同的变化。提示随着冠心病症型的变化, 舌苔 也会发生变化,而不是一成不变的[14]。林雪娟对 100 名 冠心病患者进行舌苔诊查, 发现不同证型间的舌苔分 布差异非常显著,痰瘀阻痹的患者舌苔成白厚苔>黄 厚苔>灰黑苔递减:气虚血瘀患者依次为白厚苔=薄白 苔>黄厚苔>薄黄苔递减; 阴虚血瘀患者依次为黄厚 苔>薄厚苔>薄白苔>白厚苔递减;气滞血瘀患者依次 为黄厚苔>白厚苔>薄黄苔>薄白苔递减:阳虚血瘀患 者依次为白厚苔>薄白苔>灰黑苔递减。从中可以得出 舌苔的变化反映了病邪和病证的性质。舌苔变厚、苔色 变黄或黑,提示疾病向复杂转变。舌苔变薄,苔色变淡, 提示疾病转归。观察舌苔对冠心病不同证型及其鉴证 的诊断有着重要的价值[15]。陈岩等分析了 136 例冠心 病(不稳定型心绞痛)患者的诊治舌苔变化,发现在治 疗之前后润苔数量增多,燥苔,腻苔数量均有不同程度 的减少,厚苔患者舌体相应变薄,正常舌体数量明显升 高,治疗前后有显著差异。提示,随着病情好转,气阴回 复,舌苔也就逐渐生长出来[16]。中医认为舌苔有判断疾 病邪气进退的效果, 赵地通过观察急性冠脉综合征发 现,病情的进退与舌苔的生长有很大的关系[17]。吴喜庆 等认为舌苔变化的评价指标在治疗前后有显著性差 异,能够准确反映出患者治疗前后的临床状态及疗效[18]。 通过观察舌苔的变化, 便可判断冠心病以上临床研究 表明舌苔在冠心病诊疗中有着提示病情演变的作用。 通过临床观察发现,舌苔变薄,苔色变淡提示冠心病病 情趋于好转。

3 舌形在冠心病诊断中的应用

舌形在舌诊中容易辨识,并且受外来因素(如食物、药剂等)的影响较少,因而望舌形在临床辨证中非常关键^[19]。王建华等^[3]在对102例冠心病(痰瘀互结型)患者进行舌形频数调查中发现,齿痕舌占31.43%,胖大舌占25.71%,舌形老占10.48%。从而得出结论,齿痕舌为冠心病(痰瘀互结症)患者的常见舌形,为临床痰瘀论治冠心病提供了一定的依据。孙德昭等在对50名从事心血管专业的专家进行问卷调查中发现,冠心病中齿痕舌出现率最高,达到70%^[20]。梁金凤等认为根据冠心病患者的心脉阻滞,临床常见舌质暗红、舌边有瘀点、有齿印,为痰浊和瘀血阻滞在心脉之中所

致^[21]。孔德昭等认为,舌形的判断与高血压合并冠心病患者的诊断有密切相关性^[22]。张剑等通过临床观察发现,大量冠心病患者舌形是以胖大、有齿痕为主。认为是脾虚的表现,脾虚则更加铸成痰湿内生导致心脉痹阻疼痛^[23]。以上研究表明舌形的变化可以对冠心病的诊治有很强的帮助作用。齿痕舌作为高频率出现的舌型,而齿痕舌又表明体内脾虚痰胜,后天之气不能濡养心脉,固然出现胸痹心痛等问题。提示在临床治疗中应高度重视补脾益气的治疗方法。

4 舌下脉络在冠心病诊断中的应用

舌下脉络是位于舌系带两侧纵行的大络脉。中医 学认为舌下络脉是脏腑经络通于舌体的直接脉络,与 脏腑、经络、气血具有直接联系。冠心病为我国老年高 发病,张平等认为随着年龄的增长,阳性舌下脉络的 比例明显增高,与老年性疾病有着关系[24]。高秀娟等 在对 110 例冠心病心绞痛患者舌下脉络的观察中发 现,冠心病患者的舌下脉络均有不同程度的改变即 长度、宽度超过正常范围,出现瘀血丝或瘀血点。舌下 脉络扩张的占总调查人数的100.00%, 舌下脉络扭曲 的占 86.40%[25]。《内经》中云"心痹者,脉不通",舌下脉 络的变化体现出人体脉络的瘀阻,与诊断冠心病血瘀 程度有密切的关系。王颖等在对139 例稳定心绞痛且 颈动脉有粥样硬化的患者进行治疗前后的对比观察, 发现舌根静脉呈树冠状改变提示: 有无症状心肌缺血 即要出现心绞痛或既往有缺血性心绞痛病史, 舌下脉 络呈串珠样、糖葫芦样改变,静脉外出现瘀点,表示动 脉粥样硬化将形成脑梗死, 舌下脉络2级瘀滞转为3 级,舌脉络外瘀点形态颗粒改变,提示脑梗死将要转变 为混合型脑中风[26]。近几年观察表明,舌下脉络外观改 变、颜色发暗已经成为提示冠心病发病的显著因素。林 成仁等通过动物实验观察,冠心病与舌下脉络紫胀、扭 曲有明显相关性[27]。中医认为不通则痛,心脉痹阻,血 流不畅。人的五脏六腑都需要靠心脉推动血液的作用 进行濡养。舌下脉络可以直观的反映血管内的变化,血 管不通畅、扭曲、暗红等都可导致"不通"。心主血脉,脉 不通则心不荣,故出现心痛的症状。

5 舌诊在急性病诊断中的应用

古人望舌知病,通过舌象的辨证分析,准确快速判断疾病的轻重缓急、转归与预后,使舌象在八纲辨证中占有很重要的地位,尤其是在某些危重病情中,如中风、昏仆、高热寒战,都可以通过望舌有效快速辨证。李海霞等通过观察急性心肌梗死病人的舌象变化发现,梗死的不同时期,舌象有不同的变化。通过舌象可提示急性病症本虚标实的特点,指导临床用药。各种特殊病变的舌象诊断可以快速使医者辨别出疾病的危急[28]。高秀梅等认为剥斑舌可能是由于冠状动脉急性

闭塞,心泵功能减退,各种酶类释放入血,影响到舌,即出现此种舌象。若有舌卷不能伸,多提示心肌梗死合并有心源性休克,病情危重^[29]。高书勤等认为舌象改变有一定规律,如舌形由正常→歪斜→卷缩→菱软为逆,反之为顺,舌卷缩、痿软者死亡了极高^[30]。池黯等对 16 头幼猪进行急性心肌梗死培育。经过观察发现,舌色紫暗程度越重,舌血流灌注量越低,提示心肌梗死的程度越严重。当今医疗对待急诊只是一味使用西医手段,很少运用中医四诊观察。但研究表明,舌诊可以预判冠心病的急性发病原因,尤其是对待急性心肌梗死的判断。该领域研究较少,有待进一步探究^[22]。

6 存在的问题与展望

舌诊为中医四诊中必不可少的一部分, 能实时反 映人体脏腑功能的变化, 对包括心血管在内的各个脏 腑的诊断起着很大的辅助作用。当今西医发展迅速, 很多专家学者在诊治疾病当中往往只依靠西医仪器诊 断病情,忽视舌诊的作用,轻视中医诊疗手段在人类医 学领域中的意义。其实,舌诊具有很强的实时性,能快 速直观的体现出当前患者情况。但就目前而言我们对 舌诊的存在着一些问题:1) 对舌诊的现代化诊疗手段 还不全面,应用当代手段,如反射光谱法、数字舌图等。 可以更细微的诊断舌象的变化, 发现不同舌象潜移默 化的差别。2)舌象发展不够迅速,依然维持着原有的舌 象分类, 更加精确的舌象测量和舌象临床辨证研究有 待发掘。3)对待危急病种的舌象诊疗判断运用不明显, 单纯依赖西医治疗手段诊治疾病, 而忽略中医四诊合 参。而今,中西医结合诊疗技术日新月异,运用现代科 技完善发展中医诊疗手段,进一步让舌诊更加全面的 体现出人体内在的脏腑功能和疾病的演变发展过程, 使舌诊在冠心病领域的诊治判断发挥重要作用, 才能 使舌诊在心血管领域有更好的发展空间。

参考文献

- [1] 匡调元. 舌象与体质[J]. 中西医结合学报,2004,2(4):264-287.
- [2] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:274.
- [3] 王萍,杨海燕,王丽萍,等.冠心病血瘀证症状体征的异质性及与遗传的关系[J].中华中医药杂志,2014,29(9):2913-2914.
- [4] 王建华,张哲,肖蕾,等. 舌脉指标在心病、脑病、心脑合病痰瘀互结证中的分布研究[J]. 2013,31(11):2401-2403.
- [5] 陈涛. 基于当代名医医案数据库的舌脉诊研究[D]. 北京: 北京中医药大学,2006.
- [6] 耿乃志,曹蕊. 冠心病舌象的现代研究进展[J]. 中医药信息,2010,27(3):131-133.
- [7] 谷万里, 史载祥. 心血管病的舌诊研究[J]. 中国中医药报, 2008, 2(4):1-2.
- [8] 杨红,池黠,周萍. 冠心病不同治法对舌质和舌体微循环的

- 影响[J]. 河北中医杂志,2012,5(5):661-679.
- [9] 陈朝晖,张宏生. 从九种舌诊浅谈对冠心病诊治的意义[J]. 中国医药指南,2009,7(19):110-112.
- [10] 邓露露, 丁成华, 孙悦. 淡白舌临床表征及意义探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2699-2701.
- [11] 程亚伟,何磊,王忆勤. 基于生物技术的病证舌苔信息研究 进展[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(3):483-486.
- [12] 陈燕,董国菊. 冠心病患者舌苔变化规律研究概况[J]. 现代诊断与治疗,2013,24(18);4109-4110.
- [13] 李银昌. 冠心病人的舌象变化与治疗[J]. 长春中医学院学报,2000,16(3):42.
- [14] 李敬华,翁维良. 冠心病舌诊定量研究[J]. 中国中医基础 医学杂志,2009,15(4):284-286.
- [15] 林雪娟. 心病血瘀证患者的舌象研究[C]//全国第 11 次中 医诊断学术年会论文集,2010:169-172.
- [16] 陈岩,杨关林,张会永,等. 136 例胸痹(气阴两虚兼血瘀证) 患者摄像观察[J]. 中华中医药学刊,2009,27(3):478-480.
- [17] 赵地. 清热解毒法对非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 冠脉介入治疗的干预研究[D]. 济南:山东中医药大学,2013.
- [18] 周海哲.李军教授从瘀论治齿痕舌经验介绍[J].新中医,2013,45(9):183-184.
- [19] 吴喜庆,陆小左. 冠心病中医客观化疗效评价方法研究[J]. 辽宁中医药杂志,2014,41(8):1574-1576.
- [20] 孙德昭,张哲,王洋,等. 运用德尔菲法对《冠心病稳定型心 绞痛脾虚痰浊证·中医证候计分表》条目筛选的研究[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(5):841-843.
- [21] 梁金凤,郑缨. 冠心病舌脉辨治讨论[J]. 陕西中医,2004, 25(2):189.
- [22] 孔德昭,张哲,王建华,等. 心脑合病血压与中医证型及中医四诊症状间的关系[J]. 中华中医药学刊,2013,31(11): 2409-2010.
- [23] 张剑,陈智慧,张哲,等. 982 例心脑合病患者舌象、脉象分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(6),61-63.
- [24] 张平,刘秀丽,林希哲,等. 西安地区 60 例以上老年人舌体 粘膜和舌下静脉的观察[J]. 西安医科大学学报,1997,18 (1):99-100.
- [25] 高秀娟,江春花. 冠心病患者舌象变化规率探讨[J]. 甘肃中医杂志,2011,24(5)25-26.
- [26] 王颖,高原,崔德成.辨舌下脉络诊治心脑血管病经验总结[C]//第8届国际络病学大会论文集,2012;302-304.
- [27] 林成仁,任建勋.痰瘀同治方对冠心病痰瘀互结证小型猪模型中医证候评分的影响[J].中国中药杂志,2013,38(24):4357-4358.
- [28] 李海霞,付建平.急性心肌梗死病人重度痰瘀互结证舌象变化 1 例分析[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1),106-107.
- [29] 高秀梅,张伯礼,徐宗卿,等. 急性心肌梗塞的特殊舌象[J]. 中医杂志,1994,35(3);365.
- [30] 池黯,王松坡,张存钧,等. 幼猪实验急性心肌梗死的舌血流与舌色变化[J]. 浙江中西医结合杂志,2003,13(11):673-674.

(收稿日期 2016-12-29)

·综 选·

冠心病患者 PCI 术后中医药治疗研究进展

潘振亚1 邓 旻2△

(1.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053;2.浙江省杭州市红十字会医院,浙江 杭州 310003)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1232-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.032

【摘要】 近年我国冠心病的发病率呈增长的趋势,并且死亡率远高于其他疾病。目前冠心病的治疗主要包括药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗、外科治疗等治疗方法。经皮冠状动脉介入术因其创伤较小、血管即时开通率高、并发症相对较少等优点,在临床上被广泛运用。但与此同时术后出现的如再狭窄、再发心绞痛、甚至再次 PCI 等事件严重影响患者的远期预后。而针对 PCI 术后的治疗以及并发症的防范,中医药具有依从性好、不良反应少、疗效良好等显著优势。故对中医药在冠心病 PCI 术后的应用进行论述。

【关键词】 冠心病 PCI 中医药 治疗

冠状动脉粥样硬化性心脏病是指冠状动脉发生粥 样硬化引起管腔狭窄或阻塞, 从而导致心肌缺氧缺血 甚至坏死而引起的心脏疾病,简称冠心病[1]。目前临床 上治疗冠心病均以降低心肌耗氧量、改善冠脉血供为 主要目标,主要包括药物治疗、经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)、外科血运重建治疗(冠状动脉旁路移植术)等方 法[2]。PCI 术是指通过心导管技术疏通冠状动脉,恢复 冠脉血供,尽可能拯救濒死心肌,从而改善胸闷、胸痛 等临床症状[3]。PCI术后常规使用抗血小板聚集、抗凝、 调脂等药物进行治疗[4]。但是,许多患者 PCI 术后再次 出现了胸闷、胸痛等症状,并且出现再狭窄、心功能不 全甚至猝死等严重并发症。另外阿司匹林、他汀类等 药物临床上常出现很多不良反应, 不利于患者的预 后。而中医药具有辨证分型、综合施治等特点,因此将 中医药应用于 PCI 术后的治疗成为当前一个新的选 择和思路。

1 病因病机

冠心病 PCI 术后患者如有胸闷、胸痛等临床表现,可归属于中医"胸痹""真心痛"等疾病范畴。其病因与寒邪侵袭、情志失节、劳倦内伤、饮食失调等相关。邓铁涛等认为本病属于本虚标实之证,冠脉介入术具有活血化瘀之功效,在介入术后胸痛已缓解,即标实得到解决,但仍需要以调脾护心法固本治疗,益气固本、标本同治是关键^[5]。而陈伯钧等认为虽然冠脉介入治疗在一定程度上改善了标实症状,其本虚标实的本质并没有被改变,术后瘀血仍是主要的病理产物,但病机出现新的变化,且由于手术对人体创伤导致气虚更甚,因此

PCI 术后病机特点是本虚为主,兼有实邪[6]。陈可冀等认为冠心病介入术后仍然是瘀血阻滞机体,但同时可伴有其他兼证,总体归结为血瘀证范畴[7]。综上所述,冠心病 PCI 术后的主要病机为气虚血瘀,本虚标实,其中以本虚为主,兼有瘀血、痰浊、气滞等,其病位在心,且与肝、脾、肺、肾等脏相关。

2 辨证论治

PCI 术后总体属本虚标实之证, 因此在辨证时应 辨别虚实,分清标本。标实以血瘀为主,但常伴有气滞、 痰浊、寒凝等相兼为病,本虚以气虚为主,同时可出现 阴阳精血等亏虚。目前对于 PCI 术后尚无统一的辨证 分型,现代临床医家有各自不同的见解。郗瑞席等[8]通 过对 1050 例介入术后冠心病患者采用诊断试验的评 价方法,证明了所制定的介入术后主要中医证候诊断 标准的准确性,也发现了患者的中医证型主要包括,气 虚证、血瘀证、痰浊证、心血瘀阻证、气虚血瘀证、痰瘀 互阻证。王阶等认为本病常见以下6种分型,气虚血 瘀、气阴两虚、阳虚血瘀、气阴两虚兼血瘀、气虚血瘀痰 浊、痰瘀互阻[9]。 孙春霞等通过对 924 例冠心病介入术 后患者中医证候调查发现实证中以心血瘀滞证最多 见,共有437例患者属本证,而在虚证中以阳虚最为多 见,共有383例患者,同时发现气虚、阴虚、阳虚等虚证 与血瘀、痰浊等标实证同时存在,虚实夹杂证的比例高 于单纯各病理因素存在的比例[10]。总的来说,冠心病 PCI 术后患者证型较为复杂,可出现多种兼夹证,因此 在进行临床辨证的过程中须结合患者具体情况进行综 合分析,辨证施治。

3 中医药治疗

临床上治疗冠心病 PCI 术后以"气虚血瘀"为主要

病机而进行论治,以"补虚通络、活血化瘀"为基本治法,根据不同的证候进行辨证施治。目前冠心病 PCI 术后的中医药治疗主要包括传统中药汤剂、中成口服药、中药注射液、中医康复等方法。

3.1 传统中药汤剂

龙卫平等应用益心饮治疗急性心肌梗死 PCI 术后 患者,将60例患者随机分为对照和试验组,对照组为 西医常规治疗,实验组为在对照组基础上加服益心饮 治疗,结果发现治疗组中医主症积分明显低于对照组, 并且在左室射血分数及每搏输出量等指标上治疗组较 对照组均有明显改善作用[11]。常孟洁等观察了延寿逐 瘀汤对 PCI 术后患者心绞痛临床疗效, 随访结果表明 使用延寿逐瘀汤后治疗组心绞痛发作次数、心绞痛持 续时间明显改善, 说明延寿逐瘀汤能改善患者心绞痛 症状[12]。 茹铁周在西医常规治疗基础上运用自拟补肾 活血方对冠心病 PCI 术后心绞痛患者治疗, 结果发现 治疗组心绞痛改善情况明显优于对照组[13]。田丹枫等 使用瓜蒌薤白半夏汤加味治疗 PCI 术后再发心绞痛且 证属痰瘀互结的患者,发现在中医证候疗效、心电图总 有效率方面,治疗组优于对照组[14],说明瓜蒌薤白半夏 汤加味对于 PCI 术后患者的治疗具有良好的疗效,标 本同治.从而改善临床症状。

3.2 中成口服药

目前中成口服药主要可分为胶囊、片剂、丸剂 3 大 类,临床上中成药的出现大大提高了中药的便捷性与 患者的依从性,为中医药治疗疾病提供了便利。

3.2.1 胶囊 李静等通过使用冠心舒通胶囊(主要药 物组成包括丹参、丁香、冰片、天竺黄、广枣)预防急性 心肌梗死 PCI 术后患者再狭窄的发生,将 156 例患者 随机分为治疗组和对照组,结果发现在术后1个月治 疗组在 CPR 和血清淀粉样蛋白 A 水平方面均显著低 于对照组,而在心绞痛复发率方面,治疗组明显低于对 照组[15]。王万梁等应用益心舒胶囊治疗急性冠脉综合 征 PCI 术后患者,观察其对血清炎症因子的影响,治疗 后治疗组 CRP、IL-6 血清水平显著降低[16]。 张晓毅等 研究了通心络胶囊对 PCI 术后患者血管内皮功能及脂 蛋白相关磷脂酶 A2 的影响,结果表明治疗组降低 Lp-PLA2 水平更为显著,而关于可溶性血管细胞黏附分 子-1(sVCAM-1)水平,对照组治疗前后比较无明显差 异,而治疗组治疗后 sVCAM-1 水平明显下降。实验表 明,通心络具有改善血管内皮功能、降低内皮损伤的功 效[17-18]。

3.2.2 片剂 李冬玉等将行 PCI 治疗的 65 例患者随机分为对照组 32 例和试验组 33 例,试验组在常规治疗基础上加用丹蒌片治疗,而对照组则给予等量的安慰剂,观察对患者 PCI 术后炎症反应的临床疗效,结果发现治疗后试验组患者的血清 CRP、PTX-3 指标较对

照组明显降低,并且试验组在中医临床症候积分的改善也明显优于对照组,说明丹蒌片能够明显改善临床症状,抑制炎症反应^[19]。王凯丽等运用护心康片干预PCI术后再狭窄的防治,结果发现治疗组冠脉再狭窄率较对照组明显降低,并且心电图及心绞痛方面差异均具有统计学差异,说明护心康片能降低再狭窄率,并能缓解患者的临床症状,改善生活质量^[20]。

3.2.3 丸剂 张小兰等研究了麝香保心丸对于 PCI 术后血清心肌损伤标志物及心功能的影响,研究结果发现治疗组在治疗 4 周后的左心室射血分数高于对照组,而 NT-proBNP 则明显低于对照组,并且在治疗期间观察组主要心血管不良事件发生率低于对照组^[21]。 贺青军等观察了益气舒心丸对冠心病 PCI 术后患者左心室舒张功能的影响并探讨相关机制,发现治疗组气虚证、血瘀证积分、内皮素-1、CRP 较对照组明显降低,而 NO 与对照组相比则明显升高,同时心导管测压各项指标亦明显改善,说明益气舒心丸可以改善患者血管内皮功能以及左心室舒张功能^[22]。

3.3 中药注射液 黎清华等观察参麦注射液对急性 心肌梗死患者 PCI 术后心肌的影响,结果发现治疗组 在术后左心室舒张末内径、收缩末内径、左心室射血分 数方面改善程度明显优于对照组,且不良事件发生率 低于对照组^[23]。危金松等使用疏血通注射液在常规抗 血小板聚集、抗凝、降脂等治疗基础上治疗冠心病 PCI 术后心绞痛,结果证明其能够有效的改善心绞痛情况,提高患者生活质量^[24]。

3.4 其他治疗

朱筱婧等采用中西医结合康复方法治疗 PCI 术后患者,其中对照组 35 例予常规西医治疗,观察组 35 例予中西医结合康复治疗,中医康复治疗包括取足三里、太冲、合谷、太溪、三阴交、内关等穴位进行针刺治疗以及太极拳、步行等低强度有氧运动,结果表明观察组患者左心室射血分数和代谢当量与治疗前和对照组相比有明显增加,并且主要心血管不良事件发生率较对照组明显降低,说明中医康复治疗 PCI 术后患者是有效的^[25]。在临床实践中中医药远远不止上述治疗方法,还包括穴位敷贴、推拿、艾灸等治疗方式。只有针对患者的具体病情综合辨证分析,选择最佳的治疗方式才是最有效的。

4 总结与展望

综上所述,基于中医学整体观念和辨证论治的特点,结合患者的具体情况进行辨证分析,坚持辨病与辨证相结合的诊治思路,使用中医药治疗冠心病 PCI 术后不仅可以有效的减少药物不良反应,改善患者的胸闷、胸痛等临床症状,还可以减少术后并发症的发生,提高患者生存质量,改善远期预后。研究表明,活血化

瘀类药物可以扩张血管,改善血管内皮细胞的功能,拮抗和溶解血栓形成、抑制血小板聚集等功能,从而增加血流量和降低血黏度^[26]。补气类药物可以提高细胞内超氧化物歧化酶活性,增强清除氧自由基能力,有抑制血小板聚集的功能,从而影响机体的血液流变学指标的变化。同时近年来的临床试验也表明中医药对于PCI术后的治疗及并发症的防治具有显著的疗效。

但是同时研究中也存在着一些不足,目前关于冠心病 PCI 术后的证候分型尚没有形成一致的共识,亦缺乏大样本、多中心的临床试验研究,同时缺乏中医药对于冠心病 PCI 术后患者远期预后的研究。因此对于今后的研究方向,希望可以基于辨证论治的原则下通过大样本、多中心的研究来形成中医诊治共识,并且可以进一步研究冠心病 PCI 术后患者的证型与相关检查指标、再狭窄率及其预后的相关性,进一步明确不同证型的患者之间预后的差异性,针对性给予不同的治疗措施,且可以结合现代先进工艺改进中医药治疗冠心病PCI 术后的疗效。

参考文献

- [1] 陈灏珠,钟南山,陆再英. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生 出版社,2013:227.
- [2] 韩雅玲. 2016 中国经皮冠状动脉介入治疗指南解读[J]. 临床军医杂志,2016,(5):441-443.
- [3] Montalescot G,Sechtem U,Achenbach S, et al. 2013 ESC guide-lines on the management of stable coronary artery disease: the task force on the management of stable coronary artery disease of the european society of cardiology [J]. Eur Heart J, 2013, 34(38):2949–3003.
- [4] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Car-diology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. Circulation, 2014, 130(25): e344-e426.
- [5] 乔志强,张敏州,程康林.邓铁涛治疗急性心肌梗死介入术后医案一则[J].中医杂志,2005,46(3):235-236.
- [6] 陈伯钧,潘宗奇,苏学旭,等. 冠心病介入治疗前后中医证型变化的研究[J]. 中国中西医结合杂志,2007,27(8):689-691.
- [7] 徐浩,鹿小燕,陈可冀,等.血瘀证及其兼证对冠脉造影所示病变及介入治疗后再狭窄的相关性研究[J]. 2007,27(1):8-13.
- [8] 郗瑞席.介入术后冠心病中医证候诊断标准的评价[C]//中国中西医结合学会心血管专业委员会.第3届全国中西医结合心血管病中青年论坛暨新疆中西医结合学会心血管专业委员会第2届学术研讨会论文汇编.中国中西医结合学会心血管专业委员会,2013:10.

- [9] 王师菡,王阶,何庆勇,等. 冠心病介入术后中医证候要素 分布规律及相关因素分析[J]. 世界科学技术-中医药现代 化,2008,10(6):11-15.
- [10] 孙春霞,胡晓贞,陈丽娟,等. 924 例冠心病介人术后患者中医证候分布调查[J]. 中国中医急症,2017,26(2):189-191,207.
- [11] 龙卫平,陈剑,何汉康,等. 益心饮对急性心肌梗死 PCI 术后患者中医证候及左心功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(5):78-80.
- [12] 常孟洁,范秀风,杨顒. 延寿逐瘀汤治疗冠心病 PCI 术后心 绞痛临床观察[J]. 陕西中医学院学报,2015,38(5):34-36.
- [13] 茹铁周,候洁.自拟补肾活血方对冠心病 PCI 术后心绞痛 的临床疗效观察[J].四川中医,2016,34(6):79-81.
- [14] 田丹枫,司国民,彭敏.加味瓜蒌薤白半夏汤治疗冠心病经皮冠状动脉介入术后再发心绞痛痰瘀互结证的临床研究[J].河北中医,2016,38(9):1361-1364.
- [15] 李静,王建榜,王西辉.冠心舒通胶囊预防急性心肌梗死 PCI 术后再狭窄的临床研究[J].现代药物与临床,2015,30(4):404-408.
- [16] 王万粮,王慧.益心舒胶囊对急性冠脉综合征患者 PCI 术后炎症因子的影响[J].中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(4):391-392.
- [17] 张晓毅,刘新灿,王红辉,等. 通心络胶囊对急性冠脉综合征患者 PCI 术后 Lp-PLA2 及血管内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(1):30-31.
- [18] 李红蓉,位庚,孙颖,等. 通络药物对血管内皮细胞与单核细胞黏附作用的影响[J]. 中国循环杂志,2016,31(5):480-483
- [19] 李冬玉,王保奇,轩静静. 丹蒌片对急性 ST 段抬高型心肌 梗死患者 PCI 术后炎症反应的临床疗效观察[J]. 世界复合 医学,2016,2(3):60-63.
- [20] 王凯丽,喻正科. 护心康片干预冠心病 PCI 术后再狭窄 32 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2016,32(12):7-9.
- [21] 张小兰, 关安平. 麝香保心丸对急性 ST 段抬高型心肌梗死行 PCI 术患者血清心肌损伤标志物及心功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(34): 3772-3775.
- [22] 贺青军,陈伟强,罗智敏,等. 益气舒心丸对冠心病 PCI 术后患者左心室舒张功能影响的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(12):1714-1716,1723.
- [23] 黎清华,邓行,周晓燕,等.参麦注射液对急性心肌梗死患者急诊 PCI 术后心肌的影响[J].河南中医,2016,36(3):430-433.
- [24] 危金松. 疏血通注射液治疗冠状动脉支架术后心绞痛 32 例[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(3): 32.
- [25] 朱筱婧. 中西医结合康复治疗在冠心病 PCI 术后 35 例中的应用[J]. 中国民族民间医药,2016,25(17):65-66,68.
- [26] 刘云升. 活血化瘀药物在心脑血管疾病治疗中的作用分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(10): 27-28, 30.

(收稿日期 2017-03-12)

・临床观察・

斜线超滤模式联合参附注射液对透析相关性 低血压预防作用的临床研究*

梁一鸣

(广东省佛山市中医院,广东 佛山 528000)

中图分类号:R544.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1235-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.033

【摘要】目的 观察斜线超滤模式联合参附注射液对透析相关性低血压(IDH)的预防作用,探讨其预防机制。方法 60 例容易在透析过程中出现低血压的患者随机分成直线超滤组、斜线超滤组和斜线超滤联合参附注射液组,各 20 例。观察 3 组患者治疗前后的血红蛋白(HGB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、钠尿肽前体(NT-proBNP)和治疗过程中低血压发生率,比较 3 组患者的临床疗效,追踪随访 3 个月内患者的心脑血管事件发生率。结果 3 组患者治疗前后的 BUN 和 Cr 水平差异无统计学意义(P>0.05)。斜线超滤模式联合参附注射液组治疗后的 HGB 水平显著高于其他两组(P<0.05),治疗后的 APACHE II 评分、NT-proBNP 低于直线超滤组、斜线超滤组(P<0.05),其心脑血管事件发生率显著低于直线超滤组(P<0.05)。斜线超滤模式联合参附注射液组的临床总有效率高于其他两组(P<0.05)。结论 斜线超滤模式联合参附注射液可改善透析患者的心功能,减少透析相关性低血压的发生率,同时减少心脑血管并发症。

【关键词】 斜线超滤模式 参附注射液 透析相关性低血压 临床疗效

Clinical Study of Oblique Ultrafiltration Model Combined with Shenfu Injection on Intradialytic Hypotension LIANG Yiming. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Foshan 528000, China.

[Abstract] Objective: To observe the preventive effect of oblique ultrafiltration and Shenfu Injection on intradialytic hypotension (IDH), and explore the prevention mechanism. Methods: 60 patients with hypotension during hemodialysis were randomly divided into three groups: the linear ultrafiltration model group, the oblique ultrafiltration model group and the group of oblique ultrafiltration model combined with Shenfu Injection, 20 cases in each. Hemoglobin (HGB), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and natriuretic peptide precursors (NT-proBNP) were measured before and after treatment in the 3 groups. The clinical efficacy was compared and the incidence of cardio cerebrovascular events in 3 months was followed up. Results: There was no significant difference in BUN and Cr among the 3 groups before and after treatment (P > 0.05). The levels of HGB were significantly higher in the group of oblique ultrafiltration model combined with Shenfu Injection after treatment than in the other two groups (P < 0.05). After treatment, the scores of APACHE II and the levels of NT-proBNP were lower than those of the linear ultrafiltration model group and the oblique ultrafiltration model group (P < 0.05). The incidence of cardio cerebral vascular events was significantly lower than that of the linear ultrafiltration model group. The total effective rate in the group of oblique ultrafiltration model combined with Shenfu Injection can improve the cardiac function of dialysis patients, and reduce the incidence of IDH and cardiocerebral vascular complication.

[Key words] Oblique ultrafiltration model; Shenfu Injection; Intradialytic hypotension; Clinical efficacy

随着人口老龄化和透析患者存活时间的延长,老年透析患者的比例逐年增加。透析相关性低血压 (IDH)发生率为 15%~50%^[1],而在老年透析发生率更高^[2]。IDH 不仅影响着透析能否顺利进行,也是引起透

析患者心血管事件的重要原因,严重影响透析患者的长期生存和生活质量。研究表明,斜线超滤模式能一定程度上降低 IDH 的发生率,但仍有部分年老体弱患者无法耐受[3]。参附注射液有人参、附子组成,具有回阳救逆和益气固脱的功效,可提高心输出量,从而改善血压[4]。本研究观察斜线超滤模式联合参附注射液对IDH

^{*}基金项目:广东省佛山市卫生局课题(2015286)

的预防作用。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;(2)符合慢性肾功能不全(尿毒症期)和 IDH 的诊断标准^[5];(3)透析时间>6个月,在近30次透析过程中发生低血压次数≥12次;(4)通过医院医学伦理委员会批准。2)排除标准:(1)有明显感染、肿瘤、心律失常、心肌梗死及营养不良患者;(2)参附注射液过敏者;(3)未能完成观察周期及数据不完整者。

1.2 临床资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月于 佛山市中医院血透中心行血液透析的 IDH 患者 60 例,所有患者均符合纳入标准和排除标准。按照随机数 字表法随机分为3组,每组20例。直线超滤组中男性 12 例,女性 8 例;平均年龄(51.44±12.25)岁;APACHE Ⅱ评分(13.02±2.81)分;平均透析年限(6.00±2.58)年; 病因组成为慢性肾小球肾炎8例,高血压性肾病4例, 糖尿病肾病 2 例,其他 6 例。斜线超滤组中男性 11 例, 女性 9 例;平均年龄(54.73±13.15)岁;APACHE Ⅱ评分 (12.42±2.73)分;平均透析年限(6.75±3.13)年;病因组 成为慢性肾小球肾炎6例,高血压性肾病7例,糖尿病 肾病 5 例,其他 2 例。斜线超滤模式联合参附注射液组 中男性 7 例,女性 13 例;平均年龄(52.82±12.79)岁; APACHE II 评分(13.57±2.94)分;平均透析年限(6.88± 3.24)年:病因组成为慢性肾小球肾炎 10 例,高血压性 肾病 3 例,糖尿病肾病 4 例,其他 3 例。3 组患者在性 别、年龄、APACHEⅡ评分、平均透析年限和病因组成 等比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 所有患者进行血液透析治疗(使用费森尤斯血透机,威高 F14 透析器,血流量 200 mL/min,采用流量 500 mL/min 碳酸氢盐透析液,设置透析液温度 36.5 ℃,钙 1.5 mmol/L),每周 3 次,每次 4 h,观察 10 周。直线超滤组采用钠 140 mmol/L 匀速超滤。斜线超滤组于起始阶段采取直线超滤(相同超滤量下)1.33倍超滤率,然后呈斜线下降至透析结束。而钠浓度呈斜线,从 145 mmol/L 降至结束 135 mmol/L。斜线超滤模式联合参附注射液组在斜线超滤组的基础上,在透析进行至 1.5 h,予 5%葡萄糖注射液 100 mL 加参附注射液 20 mL(雅安三九药业,批号 Z51020664,10 mL/支),每次透析治疗前按约 30 滴/min 静脉滴注,每周 3 次,10 周为 1 个疗程。

1.4 观察指标 治疗前后的血红蛋白(HGB)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、钠尿肽前体(NT-proBNP)。 HGB 为抽取外周全血,采用化学发光法进行检测,BUN 和 Cr采用全自动生化分析仪(Sirius BB)测定,NT-proBNP采用磁微粒酶免发光法测定。计算急性生理与慢性健康评分(APACHE II 评分)[5]。统计 3 个月患者的心脑血管事件发生率。

1.5 疗效标准 参照文献[6]制定。显效:低血压发生次数减少50%以上。有效:低血压发生次数减少20%~50%。无效:低血压发生次数减少20%以下。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,率比较采用 Ridit 分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 HGB、BUN、Cr、NT-proBNP 比较 见表 1。 各组患者治疗前后的 BUN、Cr 水平无统计学差异(P>0.05)。斜线超滤模式联合参附注射液组患者治疗后的 HGB 较治疗前明显升高(P<0.05),与直线超滤组、斜 线超滤组比较差异有统计学意义(P<0.05)。心功能指标 NT-proBNP 方面,斜线超滤模式联合参附注射液组 治疗后较治疗前显著降低 (P<0.05),且与直线超滤 组、斜线超滤组比较差异具有统计学意义(P<0.05)。

表 1 各组 HGB、BUN、Cr、NT-proBNP 比较(x±s)

组 别	时间	HGB(g/L)	BUN(µmol/L)	$\text{Cr}(\mu\text{mol/L})$	NT-proBNP(mmol/L)
直线超滤组	治疗前	90.40±11.54	15.92±8.35	322.67±147.53	5039.63±3749.87
(n=20)	治疗后	89.82±10.59	15.47±8.93	327.44±142.59	5370.22±4012.55
斜线超滤组	治疗前	89.87±12.15	15.72±8.24	330.12±149.86	5227.62±3901.78
(n=20)	治疗后	90.93±12.37	14.79±7.95	328.26±145.58	5260.46±3843.19
斜线超滤模式联合参附注射液组	治疗前	88.55±11.06	15.82±8.47	326.57±140.64	5298.45±4000.15
(n=20)	治疗后	98.65±13.29*△▲	14.22±8.55	320.73±141.82	3308.04±2003.08*△▲

与本组治疗前比较, $^*P<0.05$;与直线超滤组治疗后比比较, $^{\Delta}P<0.05$;与斜线超滤组治疗后比较, $^{\Delta}P<0.05$ 。下同。

2.2 各组临床疗效比较 见表 2。斜线超滤模式联合 参附注射液组患者的总有效率均高于其他两组 (P < 0.05),而 A 组和 B 组比较无明显差异(P > 0.05)。

表 2 各组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
直线超滤组	20	3	3	14	6(30.00)
斜线超滤组	20	4	5	11	9(45.00)
斜线超滤模式联合参附注射液组	20	9	7	4	16(80.00)△▲

2.3 各组治疗后的 APACHE II 评分、心脑血管事件发生率比较 见表 3。 C 组治疗后的 APACHE II 评分显著低于 A 组和 B 组(P<0.05),且心脑血管事件发生率亦低于 A 组(P<0.05)。

3 讨论

尽管近年来血液透析技术取得了有很大的改进,但 IDH 的发生率仍高不下。随着透析患者老龄化和糖尿病肾病在透析人群中所占比重的不断增长,IDH 的发生率越发严重,成为血液透析患者死亡的独立危险

表 3 各组治疗后的 APACHE II 评分、心脑血管事件发生率比较

组 别	n	APACHEⅡ评分(分,x±s)	心脑血管事件发生率[n(%)]
直线超滤组	20	12.57±2.56	6(30.00)
斜线超滤组	20	12.09±2.40	5(25.00)
斜线超滤模式联合参附注射液组	20	10.95±2.26△▲	1(5.00)△

因素[6]。关于 IDH 的发病机制尚未明确[7-10]。

斜率超滤模式是在透析的初始阶段采用高超滤率,治疗过程中超滤率呈现斜线下降,在透析后段进行低超滤。此种模式除了有效保证毒素的清除外,同时减少 IDH 的发生率[11]。国内研究发现斜线强化超滤模式进行血液透析治疗,发现斜线超滤模式能明显降低IDH 的发生率[12-13]。国外亦有研究[3]表明应用梯度钠模式较线性钠模式在预防 IDH 方面取得良好的效果。

透析患者大多数素体虚衰,以脾肾亏虚为主。IDH的主要临床表现为面色苍白、心悸、头晕、汗出、更甚则见神昏、四肢厥冷、脉微欲绝等,四诊合参,本病属中医学"厥证"的范畴,其病机为阳气虚脱多见[14]。故中医防治应以益气回阳固脱为法。参附注射液是由《校注妇人良方·卷九》的参附汤得来,经过现代工艺提取人参皂苷与乌头类生物碱制备而成,具有益气固脱、回阳救逆等功效,临床用于各种原因导致的厥脱症等[15-17]。

本文研究表明,3组患者治疗前后的BUN和Cr 水平无明显差异,与相关研究斜线超滤模式优于直线 超滤模式不太相符[3],主要考虑与透析患者干扰因素 大,BUN和Cr等指标未能真实反应其毒素清除效果。 斜线超滤模式联合参附注射液治疗组的心脑血管发生 率低于直线超滤模式组,与斜线超滤模式差异无统计 学意义,提示了斜线超滤模式对心功能具有一定的保 护作用[12]。而斜线超滤模式联合参附注射液治疗组患者 治疗后的 NT-proBNP 水平较治疗前明显降低,且显著 低于直线模式组和斜线超滤模式组,提示参附注射液 具有改善透析患者心功能作用。此外,其 HGB 水平亦 高于其他两组,考虑与红参具有益气生血之功效。由此, 斜线超滤模式联合参附注射液治疗组患者的临床总有 效率显著高于直线模式组和斜线超滤模式组, 可考虑 与患者的心功能改善、HGB 水平稳定有关。这与李朝 晖等研究提示参附注射液可提升 HGB 水平,有效维持 血浆渗透压,从而达到稳定血压的作用机理相近[18]。同 时,亦与赵先锋研究的研究吻合[19]。

斜线超滤模式联合参附注射液治疗可改善透析患者贫血,增强心功能,降低低血压的发生率。同时,其APACHE II 评分低于其它两组,亦表明该联合治疗可提高透析患者的生存和生活质量。

参考文献

[1] Sulowicz W, Radziszewski A. Dialysis induced hypotension—a serious clinical problem in renal replacement therapy[J]. Med

- Pregl, 2007, 60(2):14-20.
- [2] 叶任高,陆再英.内科学[M].5 版.北京:人民卫生出版社, 2004:151.
- [3] Hothi DK, Harvey E, Goia CM, et al. Evaluating methods for improving ultrafiltration in pediatric hemodialysis [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23:631–638.
- [4] 殷文朋,李春盛.参附注射液对实验犬心源性休克血流动力学及氧代谢的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(1):20-23.
- [5] 王质刚. 血液净化学[M]. 2版. 北京:科学技术出版社,2003: 144,409-415.
- [6] 陈凤玲,严春寅,李宏声,等. 老年尿毒症患者血液透析中发作性低血压的临床研究[J]. 苏州大学学报,2011,31 (1):144-145.
- [7] Santos SF, Peixoto AJ, Perazella MA. How should we manage adverse intradialytic blood pressure changes [J]. Adv ChronicKidney Dis, 2012, 19(3):158–165.
- [8] 丁虹. 血液血液透析中低血压的发生机制[J]. 医学综述, 2000,6(2):91-93.
- [9] Yamamoto K, Kobayashi N, Kutsuna T, et al. Excessive fall of blood pressure during maintenance hemodialysis in patients with chronic renal failure is induced by vascular mal-function and imbalance of autonomic nervous activity [J]. Ther Apher Dial, 2012, 16(3):219–225.
- [10] Xiaorong B, Guowei D. Analyze the risk factors of hemodialysis associated hypotension [J]. Clin Med J Chin, 2008, 15: 840-841.
- [11] Donauer J, Kolblin, Bek M, et al. Ultrafiltration profiling and measurement of relative blood volume as strategies to reduce hemodialysis relatedside effects [J]. Am J Kidney Dis, 2000, (36):115-123.
- [12] 阮彩霞, 李伟. 应用斜线强化超滤对维持性血液透析患者 心功能与血压节律的影响[J]. 中国血液净化,2013,12(3): 134-136.
- [13] 叶春. 应用斜线式超滤模式防止血液透析中低血压效果观察[J]. 现代临床医学,2007,33(6):443-445.
- [14] 曾莉,冼启经. 参附注射液治疗血液透析相关性低血压[J]. 广东医学,2007,28(12):2025-2026.
- [15] 王利华,黄利群,吕红博,等.参附注射液的药理作用与临床应用[J].华北国防医药,2010,22(6):535-536.
- [16] 黄琼,张新风. 参附注射液治疗心血管疾病的研究进展[J]. 时珍国医国药,2011,22(12):3050-3052.
- [17] 殷文朋,李春盛.参附注射液对实验犬心源性休克血流动力学及氧代谢的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2008,15(1);20.
- [18] 李朝晖,钟馨,何桂芳,等. 参附注射液和复方氨基酸注射液对尿毒症血液透析患者低血压的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2012,33(5);570-572.
- [19] 赵先锋. 参附注射液防治老年血透相关性低血压临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19(12):65-67.

(收稿日期 2016-09-17)

藿钩退热散直肠滴注治疗小儿外感发热 60 例 临床观察*

肖 韵 □ 周 可 □ 能梦颖 □ 杨维华 2△

(1. 湖南中医药大学,湖南 长沙 410006; 2. 湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙 410006)

中图分类号:R254.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1238-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.034

【摘要】 目的 观察对比藿钩退热散治疗小儿外感发热的疗效,并探讨其机制。方法 将患儿按随机数字表法 分为两组,治疗组予藿钩退热散直肠滴注,对照组予藿钩退热散口服,均以 3 d 为 1 个疗程。结果 两组总有效率差异无统计学意义(P>0.05)。结论 藿钩退热散直肠滴注法治疗小儿外感发热的疗效与口服法一致,且操作简便,解决了患儿口服中药的怕苦的难题,患儿及家属对本方法的接受度较口服法高。

【关键词】 小儿 外感发热 藿钩退热散 直肠滴注

Clinical Observation of *Huogou Tuire Decoction* on Exogenous Febrile Disease in Children XIAO Yun, ZHOU Ke, XIONG Mengying, et al. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410006, China.

[Abstract] Objective: To observe the curative effect of *Huogou Tuire Decoction* on exogenous febrile disease in children, and to compare the curative effect of oral and rectal instillation. **Methods:** The children were randomly divided into two groups. The treatment group was treated with rectal *Huogou Tuire Decoction*; the control group was given oral *Huogou Tuire Decoction*. **Results:** The total effective rate of the treatment group was 100%, and the cure rate was 73.33%; the total effective rate of the control group was 100%, and the cure rate was 76.67%. There was no significant difference in the total effective rate between the two groups (*P*>0.05). **Conclusion:** Rectal *Huogou Tuire Decoction* has the same effect as oral, simple and convenient. It solves the fear of oral medicine, and the acceptance rate of this method is higher than that of oral method.

[Key words] Children; Exopathogenic fever; Huogou Tuire Decoction; Rectal instillation

小儿外感发热在儿科发病率居首,亦是造成诸多变症,影响儿童生命质量的疾病之一[1-2]。故小儿外感发热的治疗,一直以来都是中西医儿科医师的重点研究对象[3-5]。藿钩退热散为本文作者杨维华教授治疗小儿外感发热的经验方。本方切合小儿外感发热风寒束表,内夹积热之病机,临床应用已取得良好疗效[6]。而直肠滴注疗法是一种具有中医特色的外治疗法,是一项新型给药途径,临床运用已取得确切疗效。笔者将二者联合运用于小儿外感发热外寒内热证的治疗,并使用藿钩退热散口服法与直肠滴注法两种治疗方法比较疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:参照《中药新药治疗小儿外感发热的临床研究指导原则》[7] 及人民卫生出版社《儿科学》教材第8版^[8]拟定,符合小儿急性上呼吸道感染西医诊断标准、西医临床分型及中医辨证属外

寒内热证者。2)纳入标准:(1)符合中医小儿外感发热 诊断标准,符合西医小儿急性上呼吸道感染诊断标准; (2)符合中医辨证为外寒内热证的诊断标准:(3)年龄 3 个月至 6 岁;(4)病程≤72 h;(5)不伴重度营养不良 或伴严重心血管、肝、肾和造血系统等严重疾病;(6)治 疗前 12 h 未服用任何解热镇痛类退热药物;治疗前后 均未使用糖皮质激素及抗生素类药物;(7)本实验已取 得患儿法定监护人知情同意,而且自愿受试。3)排除标 准:(1) 中医辨证不符合小儿外感发热外寒内热证的 诊断标准:(2)年龄在3个月以下,6周岁以上的小儿; (3)扁桃体已化脓者和/或合并有下呼吸道感染者;(4) 重度营养不良或伴有心血管、肝、肾和造血系统等严重 疾病者,精神病患者,对需要使用的药物过敏者;(5)有 肛肠局部病变者:(6)加用其他药物治疗,无法判定疗 效者,或用药不足 48 h,因不能坚持使用给药途径而 改换其他方法治疗者:(7)患儿家属不同意纳入临床研 究者。

1.2 临床资料 选择 2013 年 7 月至 2016 年 6 月在 湖南省中医药研究院附属医院儿科门诊的患儿 60 例。

^{*}基金项目:湖南省中医管理局基金课题(2014116) △通信作者(电子邮箱:zsyyy9@163.com)

按随机数字表法将患儿随机分为治疗组和对照组。治疗组 30 例,男性 19 例,女性 11 例;年龄 $4 \sim 72 \land P$ 月,平均 $(25.83\pm17.92) \land P$ 月;病程 $0.5 \sim 3$ d,平均 (1.52 ± 0.96) d;发热轻度 2 例,中度 18 例,重度 10 例。对照组 30 例,男性 17 例,女性 13 例;年龄 $5 \sim 70 \land P$ 月,平均 $(29.93\pm18.33) \land P$ 月;病程 3 h至 3 d,平均 (1.45 ± 0.86) d;发热轻度 9 例,中度 13 例,重度 8 例。两组患儿在年龄、性别、病程、体温分级方面比较,差异无统计学意义 (P > 0.05)。

1.3 治疗方法 对照组采用藿钩退热散口服治疗,予配方颗粒剂(广东一方制药有限公司生产),组成为:藿香 10 g,钩藤 10 g,地骨皮 10 g,天竺黄 10 g,石膏 10 g,苏叶 5 g,薄荷 3 g,青黛 3 g,蝉蜕 3 g,大黄 3 g。沸水冲泡。每日剂量为 1 岁以下 1/3 剂,1~3 岁 1/2~2/3 剂,3 岁以上 1 剂,不计次数,少量多餐喂服。治疗组采用藿钩退热散直肠滴注治疗,灌肠处方及每日剂量同对照组。灌肠方法为灌肠前嘱患儿排尽大小便,协助患儿取卧位或俯卧位,抬高臀部 10 cm,灌肠药液剂量为6个月至 1 岁每次灌肠 20~30 mL;1~3 岁每次灌肠40 mL;4~7 岁每次灌肠 50 mL。灌肠液温度为 35~40 ℃,

导管外涂润滑剂缓慢插入患儿肛门,插管深度为6个月至1岁者2.5~5 cm,1岁以上者7.5~12 cm。滴速为5 mL/min。灌毕协助患儿仍按原卧位静卧30 min以上,尽量将药液在肠道内保留一定时间。所有病例治疗均以3d为1个疗程,观察1个疗程,若1个疗程未完全退热者视为无效病例。

- 1.4 观察指标 观察两组患儿治疗前后临床症状的 改善情况、中医证候积分的变化及总有效率。
- 1.5 疗效标准 参照《中药新药治疗小儿外感发热的 临床研究指导原则》[^{7]}及疗效指数制定。
- 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,两组间均值的比较采用 t 检验,两组间疗效的比较采用等级资料的秩和检验,计数资料构成比之间的比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者用药前后体温比较 见表 1。两组治疗72 h 后体温值与就诊时比较,差异有统计学意义(P<0.01)。各时间段治疗组与对照组体温比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 1 两组患者用药前后体温比较(℃, x±s)

组别	n	就诊时	1 h	4 h	8 h	12 h	24 h	36 h	48 h	60 h	72 h
治疗组	30	38.83±0.53	38.38±0.37	37.72±0.31	37.09±0.29	36.89±0.42	36.91±0.55	36.87±0.56	37.49±0.66	36.84±0.38	36.69±0.11*
对照组	30	38.52±0.62	38.23±0.50	37.77±0.58	37.15±0.41	37.01±0.38	36.94±0.54	36.77±0.36	37.26±0.52	37.00±0.40	36.63±0.10*

与本组就诊时比较,*P<0.01。

2.2 两组患者退热起效时间、完全退热时间比较 见表2。两组退热起效时间差异明显(P<0.05)。两组治疗后完全退热时间相当(P>0.05)。

表 2 两组患者退热起效时间、完全退热时间比较(h,x±s)

	组 别	n	退热起效时间	完全退热时间
	治疗组	30	2.23±1.17 [△]	50.87±12.78
_	对照组	30	3.47±1.55	51.60±16.45

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。治疗组治疗前后积分比较差异有统计学意义(P<0.01),两组之间治疗后评分比较无明显差异(P>0.05),说明治疗组与对照组在改善中医证候方面无显著差异。

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较(分.x±s)

组 别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	17.60±4.68	1.20±2.22*
对照组	30	17.50±4.27	0.67±1.12

与本组治疗前比较,*P<0.01。

2.4 两组临床疗效比较 见表 4。两组疗效差异无统

计学意义(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	总有效率(%)	治愈率(%)
治疗组	30	22	6	2	0	100.00	73.33
对照组	30	23	7	0	0	100.00	76.67

3 讨论

内服藿钩退热散及直肠滴注疗法分别对小儿外感 发热的治疗具有确定的疗效。小儿外感发热多见寒热 错杂之证,而藿钩退热散经长期临床应用检验,切合小 儿外感发热病外寒内热之病性,重在治疗小儿外感发 热寒热之本,旨在祛在表之寒邪,清在内之热邪。《医精 经义》曰"大肠所以能传导者,以其为肺之腑;肺气下 达,故能传导"。肺病及肠,致腑气不畅,肺气不能肃降, 故发热难退。而直肠滴注法将药物作用与肠道局部,一 则通过肠道黏膜吸收药物治疗发热之本,二则荡涤肠 腑内宿积,已达通腑之效,肠腑通畅,则肺气可降,则发 热可退。若将两者联合使用,则可内外结合治疗本病, 理论上应比口服法疗效为优。临床多见辨证处方并直 肠滴注治疗小儿发热的研究^[9],但针对外寒内热证的 研究较少,本文通讯作者杨教授将二者联合运用,完善了中药直肠滴注疗法治疗小儿外感发热(外寒内热证)方面的治疗方式。

灌肠疗法最早见于东汉张仲景的《伤寒论》。中医 认为,肺与大肠相表里,大肠具有传化糟粕,吸收水液 之能,大肠吸收水液之时,亦能吸收药物,而肺朝百脉, 司通调水道之职,可将大肠吸收之药物输布全身,已达 治病疗疾的目的。国内研究报道[10],该理论具有确切疗 效并取得了实质性进展。现代医学认为肠道黏膜具有 吸收水分及药物成分的功能,且肠道吸收面积广,局部 血液循环丰富,药物可迅速吸收入血并发挥作用。直肠 给药主要经结肠及直肠吸收, 其静脉丛直接汇入髂内 静脉,不进入肝脏,避免了肝脏首过效应,提高了药物 的生物利用度[11]。还有研究发现,肠道血管活性肠肽 具有极强的抗炎免疫调节及支气管扩张作用[12].与呼 吸道免疫系统起到了相辅相成的作用。中药直肠滴入 疗法是基于灌肠疗法之上的一种改进疗法。该法可使 中药直达病所,通腑泄热,肃降肺气,是邪毒从下而出, 并可清洁局部肠道,给儿科治疗提供了一种全新的给 药方式,临床运用广泛[13],以治疗呼吸道、消化道类疾 病为主,但其他各个系统疾病亦有涉及。直肠滴注法 操作简便,患儿接受度高。直肠滴注法无论患儿清醒 或睡眠时均可进行,相比口服法,本法给药无须经口, 无味觉刺激,患儿反抗小,接受度相对高[14-15],无论从 喂药时间及喂药时的药物损耗均较口服法少;而直肠 滴注法操作简便,在具备所需器械的情况下,患儿家属 亦可轻松操作,且无其他不良后果。

综上所述, 藿钩退热散直肠滴注法治疗小儿外感 发热的疗效与口服法一致, 该法治疗小儿外感发热外 寒内热证疗效肯定, 且退热起效时间短; 在操作方法 上与口服法相比具有操作简便、给药快捷的优点, 且 有效解决了患儿口服中药怕苦的难题, 患儿及家属接 受度高。

参考文献

- [1] 杜春雁,杜洪哲.小儿发热的治疗概况[J]. 辽宁中医药大学学报,2007,9(3):224-225.
- [2] 谢立. 关于小儿发热的概述[J]. 现代诊断与治疗,2011,22 (2):125-126.
- [3] Baraff LJ. Management of fever without source in infants and children [J]. Ann Emerg Med, 2000, 36(6):602-614.
- [4] 倪军萍, 江小金. 2018 例发热门诊患儿临床情况分析[J]. 深圳中西医结合杂志, 2015, 25(23): 138-139.
- [5] 艾军,汪受传,赵霞,等. 小儿感冒中医诊疗指南[J]. 中医 儿科杂志,2009,5(1):1-3.
- [6] 杨维华. 藿钩退热配方颗粒与煎剂治疗小儿外感发热 120 例[J]. 中国中医急症, 2012, 21(2): 275-276.
- [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,2002:5.
- [8] 王卫平. 儿科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2015:3 (5).
- [9] 李妙媛,王宇宁. 中药灌肠疗法治疗外感发热的研究现状[J]. 中医外治杂志,2015,24(5);54-56.
- [10] 王丽娟. "肺与大肠相表里"实质研究[D]. 济南:山东中医 药大学,2008.
- [11] 孔华云,孙伟. 慢性肾衰中药灌肠方法及机理研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(4):136-138.
- [12] 柳树英,潘文,张丽君. 直肠滴注疗法的临床应用及实验研究进展[J]. 新中医,2009,41(2):116-118.
- [13] 李鸿涛. 肺肠相关理论在外感热病中的应用及其内涵研究[D]. 北京:北京中医药大学,2012.
- [14] 钟华. 中药保留灌肠治疗小儿外感发热疗效观察与护理. 直肠滴注"柴葛退热净"治疗小儿外感高热疗效观察[J]. 中国中医急症,2011,20(6):1026-1027.
- [15] 程光照,程瑞春. 直肠滴注"柴葛退热净"治疗小儿外感高热疗效观察[J]. 中西医结合实用临床急救,1998,5(11):519-520.

(收稿日期 2016-12-19)

不同组合治疗亨特氏面瘫疗效观察及对神经肌电图的影响*

郭 飞 谈 青 吴桂琴 刘 敏 陆亚康 谢 均 倪亚凤 (浙江省湖州市中心医院,浙江 湖州 313000)

中图分类号:R745.1⁺2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1240-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.035

【摘要】目的 观察不同组合治疗亨特氏面瘫患者的临床疗效及对面神经肌电图影响。方法 将患者 120 例按 随机数字表法分为 4 组, 即单纯针刺、单纯西药组、针刺加西药组、针刺加西药加功能锻炼组,均给予相应的

^{*}基金项目:浙江省湖州市科技局科研项目(2014GYB11)

治疗,疗程均为 4 周,于治疗前、第 10 日、第 20 日、第 30 日进行面神经肌电图检查及评价面神经功能。结果治疗 4 周后,4 组临床疗效对照,差异有统计学意义(P<0.01);4 组面神经电图 CMAP、NCV 差异均有统计学意义(P<0.01)。结论 针刺加西药加功能锻炼组治疗在亨特氏面瘫患者面神经电生理改善及面神功能恢复方面最优。

【关键词】 亨特氏面瘫 疗效 面神经肌电图

Effects of Different Combinations on Hunter's Facial Paralysis and its Influence on Nervous Electromyography GUO Fei, TAN Qing, WU Guiqin, et al. Central Hospital of Huzhou in Zhejiang Province, Zhejiang, Huzhou 313000, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical effects of different combinations on Hunter's facial paralysis and its influence on nervous electromyography. Methods: 120 patients were randomly divided into four groups: acupuncture group, Western medicine group, acupuncture plus Western medicine group, acupuncture plus western medicine plus functional training group. Each group was given the corresponding treatment, and the course of treatment was 4 weeks. Electromyogram of facial nerve and facial nerve function were detected before treatment, on 10th, 20th, and 30th in the treatment. Results: Four weeks after treatment, there was significant difference among the four groups in clinical effect, CMAP and NCV (P < 0.01). Conclusion: The electrophysiological improvement of facial nerve and the recovery of facial nerve function are the best in Acupuncture, Western medicine plus functional training group.

[Key words] Hunter's facial paralysis; Efficacy; Electromyogram of facial nerve

亨特氏面瘫即面瘫、外耳道疱疹及耳痛三联征,是一种少见的特殊的周围性而瘫 [1-2],临床治疗难度较大。该病虽不危及生命,但相当程度上影响了患者的工作和生活。目前,研究亨特氏面瘫的工作日益受到重视。电生理检查(瞬目反射、神经传导测定、面肌肌电图)对面神经损害的诊断在临床已经普遍应用,是判断神经损害的客观指标,其诊断的意义在各种文献中均有论述。本研究旨在一方面进行不同组合的疗效观察,寻找最佳的治疗方法,另一方面探寻不同组合对神经肌电图的影响,为临床选择合理的治疗方案提供循证依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断:参考《神经病学》亨特氏面瘫的诊断标准^[3]。中医诊断:参考中国中医药出版社《中医内科常见病诊疗指南西医疾病部分》中"特发性面神经麻痹"周围性面瘫的症状加风热症状。纳入标准:初次得病;病程≤3 d;年龄 18~65 岁。排除标准:中枢性或双侧面瘫者;核性及核上性面神经损害者;由肿瘤、术后等疾病引起的周围性面瘫者。病例剔除及脱落标准:纳入病例未按试验方案规定的方法治疗者予以剔除;纳入病例未完成整个疗程的病例,认为脱落。

1.2 临床资料 选取湖州市中心医院 2012 年 6 月至 2016 年 6 月针灸科、神经内科、五官科门诊及病房亨特氏面瘫患者 120 例。按照随机数字表法分单纯针刺组、单纯西药组、针刺加西药组、针刺加西药加功能锻炼组。单纯针刺组男性 16 例,女性 14 例;年龄 18~65 岁,平均(40.63±3.05)岁;病程 1~3 d,平均(1.01±1.05) d。单纯西药组男性 14 例,女性 16 例;年龄 19~

63 岁,平均(39.04±4.16)岁;病程 1~3 d,平均(1.00±1.56) d。针刺加西药组男性 15 例,女性 15 例;年龄 21~64岁,平均(41.57±2.34)岁;病程 1~3 d,平均(1.15±1.69) d。针刺加西药加功能锻炼组男性 15 例,女性 15 例;年龄 20~64岁,平均(39.00±4.38)岁;病程 1~3 d,平均(1.03±1.26) d。各组临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方案 1) 单纯针刺组: 取患侧面部穴位阳 白、四白、颧髎、颊车、地仓、翳风、合谷(双)、曲池(双); 抬眉困难加攒竹;鼻唇沟变浅加迎香;人中沟歪斜加水 沟;颈唇沟歪斜加承浆;恢复期加足三里。操作:选一寸 五华佗针,急性期(10 d内)进针 0.2~0.4 寸,手法宜 轻,平补平泻;急性期过后(10 d 后)上述穴位进针 0.3~0.8 寸,接通电针仪,以断续波刺激 10~20 min。2) 单纯西药组:给予西医治疗方案。起病至第10日予阿 昔洛韦针 0.5 g 静滴,每日 2 次;地塞米松针 10 mg,静 滴,每日1次,3d后减至5mg,静滴,每日1次,3d后 改口服强的松 20 mg,每日 1次,3 d后改口服强的松 10 mg,1次;弥可保针 0.1 mg,静推,每日 1次;呋喃硫 胺片 25 mg,每日 3 次。恩经复(鼠神经生长因子)每次 18 μg, 每日 1 次;外部疱疹区可喷昔洛韦乳膏适量外 涂,每日3次,必要时对症止痛治疗如普瑞巴林片, 75 mg,每日2次;起病第11日至第30日予弥可保片 5 mg, 口服, 每日 3 次; 呋喃硫胺片 25 mg, 每日 3 次。 3)针刺加西药组:针刺方案及西药方案同上,同时进 行。4)针刺加西药加功能锻炼组:予面部功能锻炼,于 患者发病后7d开始执行,由护士教患者,每日训练 2~3次,每个动作训练10~20次。嘱患者回家后自行训 练。具体训练方法如下。(1)抬眉训练:嘱患者上提健侧

与患侧的眉目。(2)闭眼训练:训练闭眼时,嘱患者开始时轻轻地闭眼,两眼同时闭合 10~20 次,如不能完全闭合眼睑,露白时可用食指的指腹沿着眶下缘轻轻的按摩一下,然后再用力闭眼 10 次。(3)耸鼻训练:有少数患者不会耸鼻运动,在训练时应注意往鼻子方向用力。(4)示齿训练:嘱患者口角向两侧同时运动,避免只向一侧用力练成一种习惯性的口角偏斜运动。(5)努嘴训练:进行努嘴训练时,用力收缩口唇并向前努嘴,努嘴时要用力。(6)鼓腮训练:鼓腮漏气时,用手上下捏住患侧口轮匝肌进行鼓腮训练。针刺方案及西药方案同上,同时进行。各组均以 10 d 为 1 个疗程,治疗 3 个疗程。3 个疗程后进行统计。

1.4 观察指标 1) 肌电图主要检测面神经的兴奋阈 值和复合肌肉动作电位(CMAP):对各组患者治疗前、 第10日、第20日、第30日共检测4次。2)神经电图主 要检测面神经的传导速度(NCV):对各组患者治疗前、 第10日、第20日、第30日共检测4次。具体方法:采 用丹迪公司产品 Medtmnic Keypoint 肌电诱发电位仪, 将室温保持在25℃左右,在铜网电屏蔽室内进行检 查。CMAP 检测(患侧):将表面记录电极固定于眼睑下 眼轮匝肌处及嘴角外侧,参考电极固定于外眦及颏下, 地线固定于腕部.用表面刺激电极于耳垂下(相当于面 神经出茎乳孔处)刺激面神经,以超强刺激获得结果, 记录肌肉复合动作电位(CMAP)波幅。NCV 检测(患 侧):在相当于面神经干穿出的茎乳孔处刺激。用表面 电极在口轮匝肌处记录。以刺激点至记录点距离(m), 除以面神经传导潜伏期(s),计算出面神经 NCV(m/s)。 1.5 疗效标准 拟采用国际上较公认的 House-Brackman(HB)评价系统[4]。面神经功能评价由同一医 师于各组第1次治疗前做次评估,3个疗程结束后做 次评估(该医师不参与治疗,且不知道分组情况)。痊 愈:症状、体征全部消失,HB分级 I级。显效:HB分级 Ⅱ级。有效:HB 分级由IV或 V 级变为Ⅲ级。无效:HB 分级治疗前后无变化,**₩**级以上^[5-7]。

1.6 统计学处理 应用 SPSS15.0 统计软件。参数检验用 t 检验或方差分析、 χ^2 检验。非参数检验采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组临床疗效比较 见表 1。各组愈显率由高到低依次是针刺西药功能锻炼组、针刺西药组、单纯针刺

表 1 各组临床疗效比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	愈显率(%)
单纯针刺组	30	8	7	7	8	15(60.00)
单纯西药组	30	7	6	5	12	13(43.33)
针刺加西药组	30	15	8	4	3	23(76.67)
针刺加西药加功能锻炼组	30	20	8	2	0	28(93.33)

组、单纯西药组,组间两两比较差异有统计学意义(P<0.01)。

2.2 各组治疗前后自身面神经肌电图 (20 mA 电刺激)比较 见表 2,表 3。各组治疗前自身面神经肌电图 差异无统计学意义(P>0.05)。各组组内比较,治疗前、第10 日、第 20 日、第 30 日差异有统计学意义 (P<0.05),可见相对于治疗前,同一组内 4 组第 10 日面神经 CMAP 波幅(眼轮匝肌、口轮匝肌)比较均降低到峰值,第 20 日逐渐好转,第 30 日最好。各组间第 30 日比较,自身面神经肌电图数值由高到低依次是针刺西药功能锻炼组、针刺西药组、单纯针刺组、单纯西药组,组间两两差异有统计学意义(P<0.01)。

表 2 各组治疗前后面神经 CMAP 波幅(眼轮匝肌)比较(mv,x±s)

组 别	n	治疗前	第 10 日	第 20 日	第 30 日
单纯针刺组	30	1.94±0.41	0.86±0.34*	1.97±0.30#	2.00±0.35 ⁴
单纯西药组	30	1.93±0.40	0.85±0.31*	1.96±0.20#	1.98±0.20▲◆
针刺加西药组	30	1.92±0.44	0.84±0.32*	2.01±0.25#	2.05±0.40 ^{▲◆}
针刺加西药加功能锻炼组	30	1.95±0.39	0.83±0.29*	2.04±0.40#	2.07±0.55▲◆

与本组治疗前比较,*P<0.05;与本组第 10 日比较,*P<0.05;与本组第 20 日比较,*P<0.05;各组间第 30 日两两比较,*P<0.01。下同。

表3 各组治疗前后面神经 CMAP 波幅(口轮匝肌)比较(mv,x±s)

组 别	n	治疗前	第 10 日	第 20 日	第 30 日
单纯针刺组	30	1.80±0.46	0.84±0.36*	1.87±0.25#	1.95±0.45**
单纯西药组	30	1.79±0.45	$0.86 \pm 0.37^{\circ}$	1.85±0.50#	1.90±0.30▲◆
针刺加西药组	30	1.81±0.47	0.87±0.35*	1.93±0.28#	2.10±0.57**
针刺加西药加功能锻炼组	30	1.78±0.49	0.88±0.34*	1.96±0.37#	2.13±0.60▲◆

2.3 各组治疗前后自身面神经神经电图比较 见表 4。各组组内比较,治疗前、第 10 日、第 20 日、第 30 日 差异有统计学意义(P<0.05),可见相对于治疗前,同一组内各组第 10 日面神经 NCV 均降低,第 20 日逐渐好转,第 30 日最好。各组组间第 30 日比较,面神经 NCV 水平由高到低依次是针刺加西药加功能锻炼组、针刺加西药组、单纯针刺组、单纯西药组,组间两两差异有统计学意义(P<0.01)。

表 4 各组治疗前后面神经 NCV 比较(m/s,x±s)

组 别	n	治疗前	第 10 日	第 20 日	第 30 日
单纯针刺组	30	15.01±3.65	5.01±4.03*	19.03±3.01#	24±0.36▲◆
单纯西药组	30	14.97±3.60	3.60±3.60*	17.06±2.41#	22±0.45▲◆
针刺加西药组	30	14.96±3.50	4.12±3.80*	25.05±3.01#	30.50±0.23▲◆
针刺加西药加功能锻炼组	30	15.00±3.70	4.08±3.70*	28.04±2.37#	32.90±3.76▲◆

3 讨论

目前,现代医学对本病的病因及发病机制尚未完全阐明,临床主要有微循环障碍学说、病毒感染学说及

免疫学说。病毒感染学说有关的论述最多: 薛维华等认为本病多是由水痘-带状疱疹病毒引起,免疫功能降低时,引起面神经炎症而出现周围性面瘫^[8]。

中医学认为本病属于"面瘫"范畴,或由风热之邪闭阻面部经络,或由肝郁化火,或过食辛辣厚味,复感火热时毒,浸淫肌肤、经络而发,或由脉络空虚,风邪乘虚侵入面部而成^[9-11]。治疗上都是以综合方法为主,其中中西医结合治疗最多。治疗上针灸方法不统一,西医也没有一个统一的治疗方案。西药治疗主要使用神经营养药、抗病毒制剂、激素。其中,神经营养药加速受损神经的修复,抗病毒制剂可以抑制病毒复制,改善耳痛症状、促进疱疹愈合。激素可促进神经水肿的吸收^[12-14]。临床上能见到以下与针灸相关联的治疗方法:针灸、针灸结合中药、针灸加推拿、中西医结合治疗。

神经电生理检测是当代医学评估面神经受损、功能状况和预后最确切的客观方式。亨特氏面瘫早期即有面神经髓鞘脱失甚至有受累膝状神经节神经细胞坏死,神经膜的渗透性增长,并有脱极征象[15]。CMAP波幅体现神经轴索传递功能,神经轴索受损后,由病变平面向远方发生变性,失去传导作用,神经干内神经轴索纤维损害越多,所查 CMAP波幅降低程度越大;可是神经脱髓鞘改变不可能引起远端变性,远端传导功能没有影响,CMAP波幅无改变。因此借助动态观察CMAP波幅降低程度方法能早期间接推断神经轴索受害程度。为临床选择合理方案提供有效依据,临床检查方面值得借鉴[16]。面神经 NCV 可作为判断面神经损害程度,也可帮助判断预后的一项指标。亨特氏面瘫患者面神经 NCV 下降程度和面神经功能状态、受损程度密切相关。面神经受损越重,将来预后越坏[17-18]。

本研究单纯西药组疗效最差,单纯针刺组其次,针刺西药组再次,针刺西药功能锻炼组最好。总结起来疗效和神经肌电图结合说明针刺西药功能锻炼组疗效最好。针刺以重在泻火解毒、利湿活络、行气活血。西药以抗病毒,抑制炎症反应,减轻水肿压迫,功能锻炼可以温通经络、解毒除邪。三者结合可以扩张局部血管,促进疱疹的消退和炎症水肿的吸收,提高局部痛阈从而止痛,提高机体免疫力,加强组织生长修复。3种疗法同时联用的中西医结合治疗,恢复最快最好。临床上应尽可能早期采用中西医联合治疗措施,可显著减轻神经变性,从而加快神经的恢复。中西医结合治疗是提高疗效,改变电生理的正确选择。中西医结合治疗

对加快而神经恢复,减少治疗时间,防范后遗神经痛有非常重要的意义。

参考文献

- [1] 张凤琴, 孙恺, 杨宇光. 针刺结合半导体激光照射治疗 Hunt 面瘫 32 例[J]. 河北中医, 2009, 31(11):1677-1679.
- [2] 封新荣,张梅,张秀芳,等. 针灸治疗 Hunt 综合征之面瘫疗效观察[J]. 针灸临床杂志,1999,15(8):18-19.
- [3] 李丽丽. 中西医结合治疗亨特氏面瘫的疗效研究[J]. 光明中医,2012,27(12):2501-2502.
- [4] House Jw, Bradkmann DE. Facial nervegrading systems [J]. 0tolaryngol Head Neck Surg, 1985, 93(6):146-147.
- [5] 梁丽嫦,聂玲辉,黄学成,等.热敏灸与隔姜灸治疗难治性周围性面瘫的疗效对比观察[J].广州中医药大学学报2015,32(4):694-698.
- [6] 张敏,邱玲,张吉. 针刺配合盒灸治疗 Hunt 面瘫疗效观 察[J]. 新中医,2010,42(8):102-103.
- [7] 薛维华,李梅. 针刺配合药物治疗 Hunt 面瘫 78 例[J]. 河 北中医,2010,32(6):896.
- [8] 李来兴,李英,陈麟. 针刺结合理疗治疗亨特氏面瘫 38 例[J]. 福建中医学院学报,2011,11(4):26.
- [9] 吴向农. 银翘散加减配合针灸治疗 Hunt 综合征疗效观察[J]. 云南中医学院学报,2011,34(2):36-37.
- [10] 张敏, 邱玲, 张吉. 针刺配合盒灸治疗 Hunt 面瘫疗效观 察[J]. 新中医, 2010, 42(8):102-103.
- [11] 刘哲枢. 枢针灸药物并用治疗 Hunt 综合征 32 例[J]. 实用中医内科杂志,2007,21(2):105.
- [12] 何建琼. 中西医结合治疗亨特氏面瘫 70 例[J]. 光明中医, 2015, 30(1); 123-124.
- [13] 郑会城. 复方倍他米松用于 Hunt 综合征效果分析[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(12):1303-1305.
- [14] 王蕾,苗旺,刘恒方,等. 更昔洛韦联合地塞米松局部加静脉应用治疗 Ramsay Hunt 综合征疱疹和神经痛研究[J]. 中国实用神经疾病杂志,2010,13(17):85-86.
- [15] 邵良,徐莎莎,赵菁,等. Hunt 综合征针灸治疗神经电生理的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2004,13(11):1500-1501.
- [16] 李归宿,刘秀峰,吴盛各,等. 面神经传导检测对早期判断 急性面神经炎神经损害程度及预后的分析[J]. 齐齐哈尔 医学院学报,2013,34(16):2404-2405.
- [17] 吴芳萍,周玲,李世滢. 急性面神经炎患者面神经传导速度研究[J]. 临床脑电学杂志,2000,9(3):153-154.
- [18] 郭红敏,曾莲意,刘素英,等.瞬目反射、双侧面神经传导速度、肌电图联合检测对面神经炎的诊断价值及预后判断[J].中国临床康复,2002,6(23):3517.

(收稿日期 2016-11-21)

中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病 急性加重期的临床观察*

李景攀! 田青! 张章! 黄顺贵?

(1.四川省成都市第一人民医院,四川 成都 610094;2.四川省成都市第六人民医院,四川 成都 610051)

中图分类号:R563.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1244-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.036

【摘要】 目的 观察中西医结合对慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效并探讨其机制。方法 对照组给予西药对症治疗,观察组在对照组的基础上加用痰热清注射液及清热化痰活血降气方剂。结果 治疗后观察组总有效率为 93.75%,明显高于对照组的 75.00%(P<0.05);治疗后观察组 CAT 评分及咳嗽、痰量、气喘症状体征积分均较对照组明显下降(P<0.05);治疗后两组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 均较前改善(P<0.05),且治疗组的 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 改善程度较对照组更显著(P<0.05)。治疗后两组 FIB、CRP 及 PCO2 均较治疗前明显下降(P<0.05),观察组 FIB、CRP 及 PCO2 较对照组有明显下降(P<0.05);治疗后两组 PO2 明显上升(P<0.05),观察组 PO2 较对照组上升明显(P<0.05)。结论 中西医结合治疗能更好地改善 AECOPD 患者的临床症状及生活质量、肺功能水平、炎症水平和高凝状态。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 头孢哌酮 纤维蛋白原 C 反应蛋白

Integrated Traditional Chinese and Western Medicine on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease LI Jingpan, TIAN Qing, ZHANG Zhang, et al. The First People's Hospital of Chengdu, Sichuan Province, Sichuan, Chengdu 610094, China.

[Abstract] Objective: To explore the curative effect of integrated traditional Chinese and Western Medicine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Methods: The control group was given symptomatic treatment, and the observation group was treated with Tanreqing injection and Chinese medicine of removing heatphlegm, invigorating the circulation of blood and sending down abnormally ascending. Results: After treatment, the total effective rate of the observation group was 93.75%, and that of the control group was 75.00%. The difference between the two groups was statistically significant (P < 0.05). After treatment, the scores of CAT, cough, sputum, asthma and other symptoms and signs in the observation group were significantly lower than those in the control group(P < 0.05). After treatment, FEV1, FEV1% and FEV1/FVC of both groups were improved(P < 0.05), and the improvement of the observation group was more significant, compared with that of the control group. After treatment, FIB, CRP and PCO₂ in both groups were evidently decreased compared with before treatment (P < 0.05). FIB, CRP and PCO₂ of the observation group were obviously decreased compared with the control group(P < 0.05). After treatment, PO₂ of both groups were significantly higher(P < 0.05), and the observation group's PO2 increased significantly compared with that of the control group (P < 0.05). Conclusion: The combination of traditional Chinese medicine and Western medicine can better improve the clinical symptoms, quality of life, pulmonary function, inflammatory level and hypercoagulability in patients with AECOPD.

[Key words] Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Cefoperazone; Fibrinogen; C-reactive protein

慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)是指COPD 患者咳嗽、咯痰、呼吸困难较平时明显加重,咯黏液脓性或脓性黄痰、发热等,多因病毒及细菌感染[1]。西医采用对症治疗处理 AECOPD,疗效不佳^[2]。笔者在临床上采用中西医结合治疗 AECOPD,取得较满意效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例西医诊断标准参照文献 [3],中医诊断标准参照文献[4]。纳入标准^[5]:病史、胸部 CT、肺功能、血常规、痰培养等辅助检查确诊的 AE-COPD 患者。患者年龄 63~90 岁,无其他严重并发症。所有患者知情同意并签署相关文件。排除标准:1)不符合诊断标准者;2)合并其他肺部疾病,如气胸、肺部肿瘤、肺纤维化等;精神或神志异常者;3)近 1 周使用

^{*}基金项目:四川省中医药管理局科研课题(2014SZ0152)

过中药者;4)活动性出血患者;5)其他不适宜参加研究者(如中药过敏、吸毒等)。

1.2 临床资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 11 月 间本院收治的 64 例 AECOPD 患者,按随机数字表法 将其分为对照组与观察组各 32 例。对照组男性 20 例,女性 12 例;64~70 岁 11 例,71~80 岁 17 例,81~84 岁 4 例;病程 6~25 年,中位病程 13 年,急性发作病程 2~14 d。观察组男性 19 例,女性 13 例;64~70 岁 15 例,71~80 岁 14 例,81~84 岁 3 例;病程 7~28 年,中位病程 15 年,急性发作病程 3~16 d。两组资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 对照组予头孢哌酮入液静滴抗感染,氧疗 (普通吸氧不能纠正的呼吸衰竭患者进行无创辅助通气),多索茶碱或沙丁胺醇扩张支气管,糖皮质激素选用甲强龙^[6]。观察组在对照组的基础上加用痰热清注射液及清热化痰活血降气方剂:丹参 30 g,赤芍15 g,苏子 10 g,桃仁 10 g,款冬花 10 g,杏仁 10 g,瓜蒌皮 10 g,浙贝母 10 g,黄芩 10 g,苦参 10 g,鱼腥草10 g。水煎服,每日 1 剂。两组均 15 d 为 1 个疗程。1.4 观察指标 观察两组患者总临床疗效,慢性阳塞

1.4 观察指标 观察两组患者总临床疗效、慢性阻塞性肺疾病测试(CAT)评分[2]、症状体征积分、肺功能进行比较分析。应用 CAT 问卷评分,患者的病情和该评分分数成正相关,即病情越重,评分越高。CAT 分值范围是 0~40。0~10 分为"轻微影响",11~20 分为"中等影响",21~30 分为"严重影响",31~40 分为"非常严重影响"。

1.5 疗效标准 参照文献[6]制定疗效标准。临床控制:症状和阳性体征完全消失。显效:症状和阳性体征明显消失,胸闷、喘息等症状得到缓解。有效:症状和体征部分消失,胸闷、喘息等症状部分缓解。无效:症状和体征没有消失,胸闷、喘息等症状没有缓解。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 来表示,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 两组患者临床疗效比较 见表 1。结果为治疗后 观察组总有效率为 93.75%, 对照组为 75.00%, 两组比较, 差异有统计学意义(*P*<0.05)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	32	8	16	6	2	30(93.75) [△]
对照组	32	4	10	10	8	24(75.00)

与对照组比较, △P<0.05。

2.2 两组患者治疗前后 CAT 评分及症状体征积分比较 见表 2。治疗后两组 CAT 评分及症状体征积分均

明显下降(P<0.05),观察组 CAT 评分及症状体征积分 (咳嗽、痰量、气喘)均较对照组明显下降(P<0.05)。

表 2 两组治疗前后 CAT 评分及症状体征积分比较(分,x±s)

组 别	时间	CAT 评分	症状体征积分			
组 加	11.11	CAI 开刀	咳嗽	痰量	气喘	
观察组	治疗前	23.94±6.68	4.29±1.25	5.22±0.99	3.91±1.52	
(n=32)	治疗后	14.21±4.86 ^{*∆}	$1.63{\pm}0.65^{*\vartriangle}$	$2.61{\pm}1.21^{*\vartriangle}$	$1.97 \pm 0.59^{* \triangle}$	
对照组	治疗前	22.91±7.56	4.37±0.97	5.14±1.05	3.72±1.46	
(n=32)	治疗后	17.45±5.33*	2.06±0.78*	3.30±1.33*	2.38±0.73*	

与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,^AP<0.05。下同。

2.3 两组患者治疗前后肺功能比较 见表 3。结果治疗后两组 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 均较前改善,差异有统计学意义(P<0.05),且治疗组的 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 改善程度较对照组更显著(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后肺功能比较(x±s)

组别	时间	FEV1(L)	FEV1%	FEV1/FVC
观察组	治疗前	1.03±0.24	42.08±4.82	52.33±8.71
(n=32)	治疗后	$1.62{\pm}0.35^{*\vartriangle}$	53.67±8.09*△	$61.45 \pm 6.56^{* \triangle}$
对照组	治疗前	1.01±0.22	41.23±5.91	52.14±8.95
(n=32)	治疗后	1.43±0.34*	46.13±7.25*	57.66±5.43*

2.4 两组患者治疗前后相关指标比较的比较 见表 4。结果治疗后两组 FIB、CRP 及 PCO₂ 均明显下降(P< 0.05);观察组 FIB、CRP 及 PCO₂ 较对照组有明显下降 (P< 0.05);治疗后两组 PO₂ 明显上升(P< 0.05),观察组 PO₂ 较对照组上升明显(P< 0.05)。

表 4 两组治疗前后相关指标比较(x±s)

组 别	时间	FIB(L)	CRP	$\mathrm{PO}_2(\mathrm{mmHg})$	PCO ₂ (mmHg)
观察组	治疗前	5.13±2.14	49.76±34.80	56.33±3.71	61.80±2.60
(n=32)	治疗后	2.62±1.25* ^Δ	23.65±8.19*△	67.90±5.40 ^{*∆}	$49.90{\pm}4.20^{*{\vartriangle}}$
对照组	治疗前	5.11±2.02	52.34±27.26	56.24±3.92	61.50±2.70
(n=32)	治疗后	3.53±1.74*	29.03±10.25*	65.10±4.80*	52.20±3.60*

3 讨论

COPD 是老年常见病和多发病,其特点是病情迁延,反复加重,肺功能进行性下降,进而引发呼吸衰竭,严重影响老年患者的生活质量,最终危及生命[7-8]。CAT评分对 COPD 患者生活质量、临床疗效及预后均能起到有效评估的作用[9]。

研究表明高凝状态与全身炎性反应共存于 AE-COPD 患者,且具有相关性[10]。FIB 在凝血过程的功能是作为凝血酶作用的底物,是能敏感判断血液高凝状态的检测项目。AECOPD 患者体内存在高凝状态和纤

溶亢进,一旦出现急性加重,FIB 会出现明显升高[11]。CRP 在健康人血清中的水平极低,是 COPD 重要的生物活性标志物之一,参与 COPD 病理生理改变及炎性反应等过程。CRP 的水平与 AECOPD 分级、病情的严重程度成正相关。还有研究表明,CRP 可反映老年下呼吸道感染患者和重症感染患者的病情严重程度。CAT 评分从 8 个方面对 AECOPD 患者身体损伤情况进行评估,可和临床症状评分互相补充,以反映临床症状的严重性,CAT 评分超过 2 分即提示具有临床意义。FEV1%可反映 AECOPD 患者肺功能损害的分级程度,是评估中、重度气流受限的较好指标,且变异性小。PCO2、PO2 可帮助判断 AECOPD 患者是否有呼吸衰竭及严重程度如何[12]。

中医学将慢性阻塞性肺疾病归属于"喘病""肺 胀",认为其病理机制本质为本虚标实,急性加重以标 实为主,而痰浊与血瘀则为标实的关键病理因素,且在 急性加重期表现得尤为明显[13]。痰瘀阻肺、肺气不降始 终是本病急性发作期的主要病理机制[14]。研究证实痰 和瘀均为 AECOPD 的基本证候因素。老年患者本就有 正气亏虚,感受外邪,化热入里,或素有痰瘀,郁久化 热,则热、痰、瘀合而为患。故治疗上必须清热、化痰、活 血、降气,这样才能针对 AECOPD 起到全面性的治疗, 迅速控制病情。黄芩清热泻火,苦参清热燥湿,浙贝母 苦,寒,归肺,心经。宣肺清热、化痰止咳,主治风热或痰 热咳嗽:瓜蒌皮清热涤痰散结,诸药合用,可清热宣肺 化痰。瓜蒌皮有清化热痰,利气宽胸的功效;款冬花润 肺下气,化痰止嗽,可治咳逆喘息;杏仁用于治疗痰瘀 郁久化热而致的肠燥便秘、咳喘。丹参能活血祛瘀,安 神宁心;赤芍清热凉血,散瘀止痛,二药合用能清热凉 血祛瘀。苏子具有除痰降气,止咳定喘,润心肺,治胸闷 气逆,大便不通功能;桃仁可活血祛瘀,润肠通便。诸药 并用,起到清热化痰、活血降气的治疗作用。痰热清注 射液主要成分是金银花、连翘、黄芩、山羊角及熊胆粉, 可清热解毒、化痰镇咳、平喘宣肺、抗菌解惊。本研究针 对 AECOPD 的主要病理机制和关键病理因素,清热化 痰活血降气四法并施,组方全面、严谨,使热清、痰消、 络通、气顺,急性期的症状即能更快缓解,更好地控制 急性加重期病情。从现代药理研究角度,痰热清和中药 煎剂可以在一定程度上抑制乙型溶血性链球菌、肺炎 链球菌等,减弱金黄色葡萄球菌、流感病毒的致死作 用,降低酵母、内毒素等对机体的制热作用,延长二氧 化硫、氨水的引咳潜伏期,还可抑制硝酸士的宁、戊四 唑等造成的惊厥[15]。

该治疗方法在显效率、临床症状评分、CAT 评分的改善上均优于对照组、通过肺功能的检测可以看出

观察组在 FEV1、FEV1%、FEV1/FVC 的改善上更为明显,此外加用中药对 FIB 及 CRP 的改善也更明显。

综上,中西医结合治疗能更好地改善 AECOPD 患者的临床症状及生活质量、肺功能水平、炎症水平和高凝状态。

参考文献

- [1] 叶长广. 慢阻肺治疗最新进展[J]. 北方药学, 2012, 9(5): 30-32.
- [2] 朱敏,安云霞,唐学义.沙美特罗替卡松吸入剂对稳定期 COPD 的疗效观察[J]. 医药论坛杂志,2011,32(20):22-27.
- [3] 中华医学会呼吸分会. 慢性阻塞性肺部疾病诊疗指南 (2013 年修订版)[J]. 中华呼吸与结核杂志,2013,36(4): 255-264.
- [4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:126.
- [5] 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(2007 年版)[J]. 中华结核和呼吸学杂志,2007,30(1):8-17.
- [6] 中华医学会呼吸病学会. 支气管哮喘防治指南[J]. 中华结核和呼吸杂志,2003,26(3):132-138.
- [7] 于文清. 无创正压通气在 COPD、支气管哮喘和左心衰竭中的临床应用[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(2): 331-333.
- [8] 骆健峰,赵建平,朱丹,等.无创正压通气对轻、中度支气管 哮喘急性发作患者的影响[J].实用医学杂志,2010,26(6): 412-414.
- [9] Eha J, Hoffmann EM, Pfeiffer N. Long –term results after transconjunctival resuturing of the scleral flap in hypotony following trabeculectomy [J]. Am J Ophthalmol, 2013, 155 (5): 864–869.
- [10] 朱卫华, 蓝芬, 严琼, 等. 慢性肺心病患者的心理障碍及其影响因素的分析[J]. 中华全科医学, 2012, 10(5):758-759.
- [11] Szmidt M. The influence of treatment with formoterol, formoterol with tiotropium, formoterol with inhaled glucocorticosteroid and tiotropium on lung functions, tolerance of exercise and simple, morning everyday activities in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Pneumonol Alergol Pol, 2012, 80(3):255-262.
- [12] 郑广阳,陈志成,林燕. 无创正压通气对重度哮喘的治疗效果评价[J]. 国际医药卫生导报,2011,17(4):1711-1713.
- [13] 张念,袁文胜,殷人易,等.清热化痰活血降气法治疗老年 热证慢性阻塞性肺疾病患者的疗效观察[J].重庆医学,2016, 45(32):1078-1079.
- [14] Magnussen H, Paggiaro P, Schmidt H, et al. Effect of combination treatment on lung volumes and exercise endurance time in COPD[J]. Respir Med, 2012, 106(10); 1413–1420.
- [15] 陈红,邓正旭,文艳梅,等. 痰热清注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(2): 300-302.

(收稿日期 2016-12-31)

佳贝咳喘宁2号治疗慢性喘息性支气管炎 急性发作期临床观察*

刘 琴 钱静燕 冯绍中 (上海市青浦区中医医院,上海 201700)

中图分类号:R562.2*1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1247-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.037

【摘要】 目的 观察佳贝咳喘宁 2 号治疗慢性喘息性支气管炎急性发作期(风热证)的临床疗效。方法 选取 162 例慢性喘息性支气管炎急性发作期(风热证)作为研究对象随机分为治疗组及对照组各 81 例,对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组的基础上配合佳贝咳喘宁 2 号治疗。比较两组的临床疗效。结果 两组总有效率相当(P>0.05),但治疗组临床控制率明显高于对照组(P<0.05)。治疗组咳嗽、咯痰、喘息症状改善情况优于对照组(P<0.05)。结论 佳贝咳喘宁 2 号配合西药治疗慢性喘息性支气管炎急性发作期(风热证)能明显改善患者症状,安全有效。

【关键词】 佳贝咳喘宁 2 号 慢性喘息性支气管炎 风热型

Clinical Observation of Jiabei Kechuanning No. 2 on Acute Episode of Chronic Asthmatic Bronchitis LIU Qin, QIAN Jingyan, FENG Shaozhong. Qingpu District Hospital of Traditional Chinese Medicine of Shanghai, Shanghai 201700, China.

[Abstract] Objective: To observe clinical curative effect of Jiabei Kechuanning No.2 on chronic asthmatic bronchitis in acute attack period(wind heat type). Methods: 162 cases of chronic asthmatic bronchitis in acute attack stage (wind heat type) were randomly divided into the treatment group and the control group, 81 cases in each. The control group received routine treatment. The treatment group was treated with Jiabei Kechuanning No.2 on the basis treatment of the control group. The clinical efficacy of the two groups was compared. Results: There was no significant difference between the two groups in the total efficiency (P > 0.05), but the clinical control rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (P < 0.05). The improvement of symptoms of cough, expectoration and wheezing was better than that of the control group, and the difference was statistically significant (P < 0.05). Conclusion: Jiabei Kechuanning No.2 combined with Western medicine on chronic asthmatic bronchitis in acute attack (wind heat type) can significantly improve the symptoms of patients, and the method is safe and effective, suitable for clinical application.

[Key words] Jiabei Kechuanning No.2; Chronic asthmatic bronchitis; Wind heat type

慢性喘息性支气管炎是以咳嗽、咯痰伴喘息为主要症状的气管、支气管黏膜和其周围组织的慢性非特异性炎症,本病主要见于老年人,由于病情迁延,呈进行性发展,严重影响患者生活质量[14]。佳贝咳喘宁是笔者临床治疗慢性咳喘性疾病的经验方。本研究运用佳贝咳喘宁2号治疗81例慢性喘息性支气管炎急性发作期(风热证)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 1)西医诊断标准:参照《临床疾病诊断及疗效判断标准》[5]。2)中医诊断标准:参照《中医病

*基金项目:上海市青浦区科学技术发展基金项目(青科发 2014-06);上海市中医药事业发展三年行动计划资助项目 (ZY3-RCPY-2-2075);上海市青浦区卫生计生系统学科建 设与人才培养项目(M2015-19) 证诊断疗效标准》^[6]。3)纳人标准:(1)符合"慢性支气管炎"的西医诊断标准及"咳嗽""喘息"的中医病证诊断标准;(2)人组患者的年龄在 40~75 岁;(3)患者近 1周内未使用过抗感染、糖皮质激素、支气管舒张剂、止咳化痰药物等药物。4)排除标准:(1)不符合上述西医诊断标准及中医病证诊断标准者;(2)年龄在 40 岁以下或 75 岁以上者;(3)合并有严重肺心病、呼吸衰竭和心功能衰竭等疾病者;(4)有肝肾功能严重障碍、肿瘤及精神病者;(5)妊娠期和哺乳期妇女;(6)对治疗药物有过敏史者;(7)依从性差,未能按规定用药或资料不全者。

1.2 临床资料 选择本院 2015 年 1 月至 2016 年 8 月期间收治的慢性喘息性支气管炎急性发作期 (风热证)162 例患者作为研究对象。按照随机数字表法将患者随机分为治疗组和对照组各 81 例。治疗组男性 45 例,女性 36 例;平均年龄(68.26±5.38)岁;平均病程

 (6.21 ± 2.80) 年。观察组男性 48 例,女性 33 例;平均年龄 (68.07 ± 5.60) 岁;平均病程 (6.40 ± 2.85) 年。两组患者的性别、年龄、病程等一般资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 两组患者均给予抗感染、平喘治疗。 予头孢唑肟钠 2 g 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,每日 2 次;盐酸氨溴素 120 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,每日 1 次;多索茶碱 0.3 g 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL,静脉滴注,每日 1 次。1)对照组在基础治疗以外,如喘息重者短时间给予甲强龙 40 mg,静脉推注,每日 1 次,共治疗 10 d。2)观察组在基础治疗的基础上辨证给予佳贝咳喘宁 2 号:僵蚕 6 g,贝母 10 g,地龙 10 g,麻黄 6 g,生石膏 30 g (先煎),杏仁 10 g,丹参 10 g,枳壳 10 g,甘草 6 g,桔梗 6 g,鱼腥草 30 g。水煎取汁,每次 200 mL,每日 2 次。共治疗 10 d。

1.4 观察指标 1)主要症状:咳嗽、咯痰、喘息、哮鸣。 2)相关症状:恶寒、发热、口干咽痛、气短乏力、易感冒、 纳便异常等。3)体征:体温、呼吸、脉搏、舌苔、脉象、肺 部体格检查。4)辅助检查:胸部 X 线检查,血常规,根 据需要进行肺功能、痰液病原菌学检查等。

1.5 疗效标准 参照中华人民共和国卫生部制定的《中药新药临床研究指导原则》^[7]慢性支气管炎的疗效判定标准。临床控制:咳、痰、喘及肺部哮鸣音恢复到急性发作前水平,其他客观指标基本正常。显效:咳、痰、喘及肺部哮鸣音显著减轻,但未恢复到急性发作前水平,其他客观检查指标明显改善。有效:咳、痰、喘及肺部哮鸣音有减轻,但程度不足显效者,其他客观检查指标有改善。无效:咳、痰、喘症状及哮鸣音无改变或加重,1个月内仍未恢复到发作前水平。总有效率=(临床控制例数+显效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。两组总有效率差异无统计学意义(P>0.05),治疗组临床控制率明显优于对照组(P<0.05)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	临床控制(%)	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	81	31(38.27)△	34	12	4	77(95.06)
对照组	81	20(24.69)	39	15	7	74(91.36)

与对照组比较,△P<0.05。

2.2 两组治疗前后中医症状评分比较 见表 2。因慢性喘息性支气管炎急性发作期以咳嗽、咯痰、喘息为主

要表现,因此主要比较两组患者这3类症状评分。治疗组治疗后痰量、喘息等主要中医症状评分均低于对照组,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比较(分,x±s)

组 别	时间	咳嗽	咯痰	喘息
治疗组	治疗前	4.62±1.43	4.23±1.53	4.22±1.55
(n=81)	治疗后	$1.11{\pm}1.22^{*\vartriangle}$	$0.79{\pm}1.25^{*\vartriangle}$	$0.67{\pm}1.26^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	4.69±1.23	4.25±1.43	4.62±1.37
(n=81)	治疗后	1.85±1.37*	1.19±1.37*	0.91±1.48*

与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,△P<0.05。

3 讨论

慢性喘息性支气管炎临床以发作性支气管痉挛, 且或伴可逆性气道阻塞为主要特征,以反复发作的咳嗽、咯痰、气喘为主要表现,严重危害人们的健康。本 病的发病率随年龄增长,老年人是该病的主要感染人 群¹¹。长期使用抗生素易导致相关副作用及细菌耐药 性的明显增加;老年患者因基础疾病及相关用药较多, 而常常使部分平喘药物的使用受收到限制。

慢性喘息性支气管炎属于中医学"咳嗽""喘证" "肺胀"等范畴。中医认为,本病的发生之本是由于痰 饮伏藏于肺,即"伏痰",是慢性喘息性支气管炎的夙 根;其标在于外邪侵袭、体虚劳倦、情志刺激等引动伏 痰,使慢性喘息性支气管炎急性发作。而气滞痰凝,久 病入络,痰瘀互生,易成痰瘀互结证,如朱丹溪提出了 "痰夹瘀血,遂成窠囊"的论点[2]。目前临床基本认为 "痰、风、瘀"贯穿发病始终。而肺之宿痰久留不去则易 郁滞而化火。万密斋云"盖人之有痰,犹木之有津,时令 大热,草木流津,痰自热生,此明验也"[34]。提出痰为水 火二气博结而成。综上所述,慢性喘息性支气管炎发病 虽以本虚为主,但其急性加重时多以痰、风、瘀、热等为 主要病理改变,故对急性发作期的慢性喘息性支气管炎 治疗应予祛风解表,清热化痰,活血祛瘀为主。正如朱丹 溪提出"肺胀而嗽,或左或右,不得眠,此痰挟瘀血,碍 气而病,宜养血以流动乎气,降火疏肝以清痰"[8]。

佳贝咳喘宁是本文作者冯绍中临床中治疗慢性咳喘性疾病的经验方。其中本研究所用的佳贝咳喘宁2号方是其在麻杏石甘汤基础上,参考中药药理研究报道,经多年临床实践经验总结、筛选而成。主要用于治疗风热型咳喘。方中麻黄性味辛温,宣肺解表而平喘,石膏性味辛甘大寒、清解肺胃之热,二者宣、清相合,温、寒相制共为君药,以理肺除邪,方中石膏量大于麻黄,故辛凉清肺之力显著;杏仁、浙贝母共为臣药,降利肺气而平喘;僵蚕、地龙、丹参、枳壳、桔梗、鱼腥草共佐君臣,祛风活血、行气化痰而平喘;炙甘草调和诸药。诸药合用,以增麻杏石甘汤清热化痰之功,补解毒祛瘀之

效。现代药理研究发现,麻杏石甘汤治疗具有抗病毒、抑菌、镇咳平喘等多重机制,可有效治疗呼吸系统疾病^[9-13]。选用僵蚕、丹参、地龙等药物不仅活血化瘀,而且祛风解痉,加强化痰平喘功效。《本草思辨录》记载:僵蚕劫痰湿而散肝风。有研究返现僵蚕可在祛风解痉的同时,发挥化痰止咳平喘的功用[14]。临床现代药理研究表明,僵蚕化痰平喘作用很大可能与其类激素样作用有关^[15]。地龙现代药理学研究表明对哮喘的相关症状也有很好疗效^[16-17]。研究提出地龙与僵蚕是小儿哮喘发作期时必选药物^[18]。故临床上两者配伍应用,以祛风通络祛顽痰。本研究数据显示,本研究观察组疗效优于对照组,咳嗽、咳痰、喘息等评分均低于对照组,提示佳贝咳喘宁2号具有显著的止咳化痰平喘之效。

参考文献

- [1] 艾民,何爽. 老年慢性支气管炎的治疗进展[J]. 中国老年 学杂志,2012,32(16):3616-3617.
- [2] 元·朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:
- [3] 明·万全. 幼科发挥·急惊风有三因[M]. 北京:中国中医药 出版社,2007:20.
- [4] 王至婉,李建生,余学庆,等.慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候及特征的临床调查研究[J].中华中医药杂志,2010,4(25):504-508.
- [5] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判断标准[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010:82-85.
- [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,1994:25.
- [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,2002:55-58.
- [8] 元·朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京:人民卫生出版社,2005: 84.
- [9] 马以泉,王仁忠,曹灵勇.麻杏石甘汤药物作用研究[J]. 药物研究,2005,15(4):32-33.
- [10] 张明发,沈雅琴. 浙贝母药理研究进展[J]. 上海医药,2007, 28(10):459-461.
- [11] 李婷,徐文珊,李西文,等. 中药桔梗的现代药理研究进展[J]. 中药药理与临床,2013,29(2):205-207.
- [12] 章斌,金剑,金芝贵,等. 枳壳的药理作用与临床应用进展[J]. 医药导报,2013,32(11):1462-1463.
- [13] 陈婧,方建国,吴方建,等. 鱼腥草抗炎药理作用机制的研究进展[J]. 中草药,2014,45(2):284-287.
- [14] 胡蝶,陈晶晶,张念志,等. 僵蚕及其配伍治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2013,22(14)49-50.
- [15] 张洁,崔应珉. 僵蚕治疗支气管哮喘[J]. 中医杂志,2009,50(8):724.
- [16] 李祥华,张德新,王文英,等. 地龙汤对豚鼠气道变态反应的影响[J]. 中国医院药学杂志,2007,27(8):1032-1034.
- [17] 王莉,刘毅,王芬,等. 地龙对哮喘模型小鼠肺组织 α -SMA 及纤维蛋白的抑制作用[J]. 中医病理生理学杂志,2009,25(10):1964–1968.
- [18] 李香玉,王永吉,王烈.王烈教授善用动物药治疗小儿哮喘 经验[J].中国中西医结合儿科学,2013,5(3):204-205.

(收稿日期 2017-02-14)

通络泄热方辅助西药治疗急性冠脉综合征 (血瘀热结证)临床研究

雷善

(湖北省崇阳县中医医院,湖北 崇阳 437500)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1249-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.038

【摘要】 目的 观察通络泄热方辅助西药治疗急性冠脉综合征(ACS)(血瘀热结证)的临床疗效并探讨其机制。方法 将 66 例 ACS 血瘀热结证患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 33 例,对照组患者给予西医常规对症治疗,治疗组在此基础上联合通络泄热方。结果 治疗组患者总有效率为 93.94%,显著高于对照组的 75.76%(P<0.05),两组患者治疗后胸痛、胸闷、心悸及气短等中医症状评分均显著降低(P<0.05),且治疗组治疗后的评分改善情况显著优于对照组患者 (P<0.05),两组患者经治疗后心功能指标包括射血分数(EF)、每搏量(SV)、每分钟心排血量(CO)、舒张早期值流速(EPFV)、舒张晚期峰值流速(APEV)均较治疗前升高(P<0.05),且治疗后治疗组患者各项指标高于对照组(P<0.05)。治疗后两组患者血流变指标(全血高切黏度、全血低切黏度、血浆比黏度及纤维蛋白原)均较治疗前降低(P<0.05),且治疗组患者治疗后各项指标低于对照组(P<0.05)。结论 通络泄热方辅助西药治疗 ACS 血瘀热结证临床疗效更加显著,可以有效改善患者的症状,心功能及血流变情况。

【关键词】 通络泄热方 西药 急性冠脉综合征 血瘀热结证 心功能 血流变

急性冠脉综合征 (ACS) 是一种严重心脑血管疾病,好发于中青年及老年人群[1]。ACS 通常病情较危急,变化迅速,部分患者可能会合并严重并发症而出现死亡的风险。因此对于 ACS 的有效治疗成为临床关注的重点[2]。目前临床上 ACS 的急救治疗方法日趋成熟,疗效可靠,极大降低了病死率[3]。而且部分医师还发现联合中医药综合治疗可以提高疗效,为诊疗方法提供更广阔的前景[4]。故此本院结合自身病例分析了中西医结合对 ACS(血瘀热结证)的辨证论治效果。现报告如下。

1 资料与方法

- 1.1 病例选择 1)纳入标准:(1)符合 2011ACC/AHA 制定急性冠脉综合征西医诊断标准^[5];(2)符合《胸痹心痛中医诊疗指南》中医诊断标准^[6];(3)患者及家属签署知情同意书。2)排除标准:(1)入组前 4 周应用研究相关药物;(2)严重心律失常;(3)意识障碍;(4)免疫系统疾病;(5)精神疾病;(6)心肝肺肾功能不全。
- 1.2 临床资料 选取我院 2013 年 5 月至 2015 年 12 月就诊 ACS(血瘀热结证)患者 66 例,按随机数字表法将其分为治疗组和对照组。治疗组 33 例,其中男性 19 例,女性 14 例;年龄 45~75 岁,平均(58.91±7.21)岁;不稳定型心绞痛(UA)患者 20 例,急性 ST 段抬高性心肌梗死患者(STEMI)8 例,急性非 ST 段抬高性心肌梗死患者(NSTEMI)5 例。对照组 33 例,其中男性 21 例,女性 12 例;年龄 45~75 岁,平均(59.22±6.58)岁;UA 患者 21 例,STEMI 患者 8 例,NSTEMI 患者 4 例。两组患者资料差异均无统计学意义(P>0.05)。
- 1.3 治疗方法 对照组患者给予西医常规对症治疗: 嘱患者绝对卧床休息,口服或静脉给予硝酸酯类药物、阿托伐他汀钙片、拜阿司匹林、氯吡格雷、低分子肝素钙,必要时给予尿激酶静脉溶栓及冠状动脉介入 PIC 手术等治疗方式。治疗组在此基础上联合通络泄热方: 全蝎 2 g, 蜈蚣 1 条, 丹参 15 g, 川芎 12 g, 当归 9 g, 红花 12 g, 桃仁 6 g, 赤芍 12 g, 玄参 9 g, 知母 6 g, 连翘 12 g。合并中气不足者酌情添加黄芪、党参;脾胃虚弱者可选白术、茯苓、甘草;阴虚较重者加麦冬、生地黄等,每剂加水 300 mL 煎至 100 mL, 早晚分服。
- 1.4 观察指标 观察两组患者疗效,治疗前后中医症状积分改善情况及心功能和血液流变学指标变化情况。中医症状积分评分参考^[6],主要包括胸痛,胸闷,心悸及气短。心功能检测指标:射血分数(EF)、每搏量(SV)、每分钟心排血量(CO)、舒张早期值流速(EPFV)、舒张晚期峰值流速(APEV)。血流变指标:全血高切黏度、全血低切黏度、血浆比黏度及纤维蛋白原。
- 1.5 疗效标准 参照文献[5]。显效:患者胸痛,胸闷, 心悸气短等心绞痛临床症状完全消失,心电图恢复正

常。有效:心绞痛等症状发作频率降低,持续时间变短,心电图 S-T 段的变化在 0.05 mV 以上,T 波变浅。无效:未达到上述目标。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。计量资料比较采用 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 两组临床疗效比较 见表 1。治疗组患者总治疗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	33	19	12	2	31(93.94)△
对照组	33	11	14	8	25(75.76)

与对照组比较,[△]P<0.05。

2.2 两组患者治疗前后中医症状积分比较 见表 2。 两组患者治疗后胸痛、胸闷、心悸及气短等中医症状评 分均显著降低,差异有统计学意义(P<0.05),且治疗 组患者治疗后的评分改善情况显著优于对照组患者 (P<0.05)。

表 2 两组患者治疗前后中医症状积分比较(分,x±s)

组 别	时间	胸痛	胸闷	心悸	气短
治疗组	治疗前	3.33±1.07	4.25±1.05	3.53±1.07	3.45±1.05
(n=33)	治疗后	1.44±1.06*△	$1.71 \pm 1.09^{* \triangle}$	$1.11{\pm}1.09^{*\vartriangle}$	$1.88{\pm}1.02^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	3.29±1.11	4.27±1.03	3.56±1.04	3.46±1.04
(n=33)	治疗后	2.25±1.05*	2.82±1.08*	2.62±1.08*	2.65±1.05*

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 两组患者治疗前后心功能指标比较 见表 3。两组患者经治疗后心功能指标包括 EF_{NSV} CO_{NEPFV} APEV 均较治疗前升高(P<0.05),且治疗后治疗组患者的各项指标高于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后心功能指标比较(x±s)

组 別 时 间 EF(%) SV(mL) CO(L/min) EPFV(m/s) APEV(m/s) 治疗组 治疗前 33.73±9.07 60.89±9.81 3.49±1.51 0.45±0.15 0.48±0.12 (n=33) 治疗后 55.64±9.06^{*△} 75.77±9.83^{*△} 4.89±1.51^{*△} 0.72±0.18^{*△} 0.57±0.13^{*△} 对照组 治疗前 32.74±9.06 60.93±9.77 3.48±1.52 0.46±0.14 0.47±0.13 (n=33) 治疗后 40.15±9.05^{*} 64.15±9.85^{*} 4.01±1.49^{*} 0.53±0.17^{*} 0.49±0.11^{*}

2.4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较 见表 4。治疗后两组患者全血高切黏度、全血低切黏度、血 浆比黏度及纤维蛋白原均较治疗前降低(*P*<0.05),且 治疗组患者治疗后的各项指标低于对照组(*P*<0.05)。

3 讨论

ACS 是在原有冠状动脉粥样硬化的基础上出现了

表 4 两组患者治疗前后血液流变学指标比较(x±s)

组别	时间	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)	血浆比黏度(mPa·s)	纤维蛋白原(g/L)
治疗组	治疗前	14.01±5.59	7.72±1.38	3.63±0.17	4.99±0.61
(n=33)	治疗后	7.93±5.57 ^{*∆}	4.19±1.41* [∆]	1.31±0.19*∆	2.14±0.66*∆
对照组	治疗前	13.97±6.03	7.73±1.37	3.59±0.21	4.98±0.62
(n=33)	治疗后	10.91±5.59*	6.52±1.38*	2.44±0.16*	4.93±0.67*

斑块的破裂,继发引起完全或不完全闭塞性的病理产物血栓形成[7]。因此西医对于 ACS 的认识在于病理解剖中发现的冠状动脉多发性血栓形成[8]。而 ACS 属于中医"胸痹""真心痛"的辨证范畴,基本病机为不通则痛,最常见的证型就是瘀阻经脉[9]。瘀血阻络,经络运行不畅,久而化热,热郁互结,发为胸痹,故患者出现胸痛,胸闷等瘀阻胸中的症状[10]。西医在治疗 ACS 时除绝对卧床休息外,强调一系列抗血小板聚集,抗凝及溶栓的综合治疗效果[11]。经过上述综合治疗后,部分患者可以达到临床好转效果。随着治疗方案的增多,学科交叉的普及,临床上部分医师发现在西医治疗的基础上联合中医药可以达到优势效果[12]。

中医在治疗疾病时,讲究辨证论治,结合证型,确 立治疗方案[13]。针对本次研究的常见证型血瘀热结证, 则采用化瘀通络,清热泻火的治疗原则。经过上述联合 治疗方案后, 研究结果发现通络泄热方组患者总治疗 有效率达 93.94%, 显著高于对照组的 75.76%, 结果报 道与杨帆医师的研究结果类似[14],说明联合组对于心 绞痛症状及心电图的改善效果更佳, 可以增强原来单 纯西药的治疗效果。且治疗组患者治疗后胸痛、胸闷、 心悸及气短等中医症状评分改善情况优于对照组,体 现了中医治疗的优势,辨证论治,症状出现的机理相 同,确立治法后,相同病机的症状可有效改善,相同的 机理研究同刘晓芳医师的报道[15];另外在辅助检查指 标中也发现通络泄热方组患者经治疗后心功能指标均 高于对照组,可能与较快的心肌细胞保护和修复相关。 在实验室指标中研究又发现治疗后通络泄热方组患者 血流变指标低于对照组,说明通络泄热方对于血液动 力学有一定的作用,可以降低血液黏度,提高血液流动 性,可能与其发挥快速的改善心绞痛症状和心电图变 化相关。通络泄热方中全蝎、蜈蚣以其走窜之性舒经 通络止痛,为气血运行开通脉路,同时可以肃清附壁瘀 血,共为君药;丹参、川芎、当归、红花、桃仁、赤芍凉血 活血化瘀,是为臣药,玄参、知母清热生津,是为使药, 而连翘一方面清热解毒,另一方面取其轻轻上扬之象, 协助各药通络行血,是为佐药。诸方合用,共奏化瘀通 络,清热泻火的治疗效果。

综上所述,通络泄热方辅助西药治疗 ACS(血瘀热结证)临床疗效更加显著,可以有效改善患者的症状,心功能及血流变情况。

参考文献

- [1] 姚亚丽,杨波,康宏,等.复方丹参滴丸对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入治疗术前/后血液流变学的影响[J].中华老年多器官疾病杂志,2015,14(9):678-682.
- [2] 易志刚,郭文安,吴娟,等.银杏叶滴丸联合低分子肝素钙治疗急性冠脉综合征的疗效及对患者心脏功能的影响[J].中国老年学杂志,2016,9(4):819-820.
- [3] 淡雪川,冯大超,王艳,等. 氯吡格雷对老年急性冠脉综合征患者血小板 P 选择素、血管性血友病因子的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(20);4981-4983.
- [4] 杨建芹. 中西医结合治疗急性冠脉综合征的疗效研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,5(9):79-80.
- [5] 孤竹国. 2011ACC/AHA 非 ST 段抬高型急性冠脉综合征 (NSTACS)指南与 ESC NSTACS 指南的比较[J]. 中国全科 医学,2012,15(8):829-830.
- [6] 中华中医药学会. 胸痹心痛中医诊疗指南[J]. 中国中医药 现代远程教育,2011,9(23):106-107.
- [7] 任利辉,叶慧明,曹世长,等. 急性 ST 段抬高型心肌梗死与非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者 PCI 后的长期死亡率比较[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(19):4673-4675.
- [8] 李彦粉,夏勇. 急性冠脉综合征患者血浆正五聚蛋白-3 和超敏 C 反应蛋白水平变化及其与近期预后的关系研究[J]. 中国全科医学,2013,16(14):1610-1613.
- [9] 张清奇. 血府逐瘀汤联合常规治疗对急性冠脉综合征患者的疗效及血清血管性假血友病因子和内皮素-1 水平的影响[J]. 中国药师,2014,17(8):1360-1362.
- [10] 赵凯. 通脉活血方联合西药对急性冠脉综合征 MCP-1、BNP 影响的临床研究[J]. 当代医学,2014,9(22):151-152.
- [11] 张辉,张杨,杨蓉,等. 丹参多酚酸盐对急性冠脉综合征患者炎症因子影响的相关研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013,33(5):598-601.
- [12] 崔海燕. 生脉养心方治疗气血两虚型急性冠脉综合征患者的临床疗效[J]. 中国卫生产业,2013,11(15):174-175.
- [13] 张蕾,王承龙,王培利,等. 益气活血中药干预急性冠脉综合征介入术后患者的3年随访观察[J]. 中国循环杂志,2014,31(z1):193-194.
- [14] 杨帆. 中西医结合治疗气血两虚型急性冠脉综合征的疗效 研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2014,5(18): 138-139.
- [15] 刘晓芳. 中西医结合治疗急性冠脉综合征的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(12):127-128.

(收稿日期 2016-06-30)

健脾清化汤治疗急性放射性肠炎的临床观察*

谷 丰[△] 李春耕 刘振生 陈伟丽 刘越军 (河北省唐山市中医医院,河北 唐山 063000)

中图分类号:R730.59 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1252-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.039

【摘要】目的 观察健脾清化汤治疗急性放射性肠炎的临床疗效。方法 将 76 例急性放射性肠炎患者随机分为对照与治疗组各 38 例,对照组采用左氧氟沙星胶囊联合蒙脱石散治疗,治疗组采用健脾清化汤治疗,疗程 4 周。结果 两组治疗后腹痛、腹泻、里急后重及脓血便等临床症状评分及 Hb、Het、PLT、KPS 评分较治疗前均有改善(P<0.05),治疗组改善程度优于对照组(P<0.05);治疗组 WBC 较治疗前升高(P<0.05),为疗组 WBC 较治疗前升高不明显(P>0.05),治疗组 WBC 高于对照组(P<0.05);治疗组总有效率为 89.47%,高于对照组的 65.79%(P<0.05)。结论 健脾清化汤治疗急性放射性肠炎,能够改善临床症状、纠正机体贫血状态、提高患者生活质量及临床疗效。

【关键词】 健脾清化汤 急性放射性肠炎 临床观察

Clinical Observation of Jianpi Qinghua Decoction on Acute Radiation Enteritis GU Feng, LI Chungeng, LIU Zhensheng, et al. Traditional Chinese Medicine Hospital of Tangshan City in Hebei Province, Hebei, Tangshan 063000, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical curative effect of Jianpi Qinghua Decoction on acute radiation enteritis. Methods: 76 cases with acute radiation enteritis were randomly divided into the control group and the treatment group, with 38 cases in each. The control group took the left Ofloxacin Capsules Montmorillonite powder treatment, while the treatment group were treated by Jianpi Qinghua Decoction. The course of treatment was 4 weeks. Results: Compared with before treatment, the clinical symptom score, such as abdominal pain, diarrhea, tenesmus and bloody purulent stool, Hb, Hct, PLT and KPS scores were improved in the two group after treatment (P < 0.05), and the treatment group was better than the control group (P < 0.05). WBC in the treatment group was higher than that before treatment (P > 0.05), and WBC in the control group was not significantly higher than that before treatment (P > 0.05), and WBC in the treatment group was higher than that in the control group (P < 0.05). Conclusion: Jianpi Qinghua Decoction on acute radiation enteritis can improve clinical symptoms, correct the anemia status, and improve the quality of life in patients and clinical efficacy.

[Key words] Jianpi Qinghua Decoction; Acute radiation enteritis; Clinical observation

急性放射性肠炎是指盆腔、腹腔及腹膜后恶性肿瘤接受放射治疗后引起的以腹痛、腹泻、里急后重及脓血便等为主要表现的急性肠道并发症,其继发率为10%~60%,严重影响着患者的生活质量,甚至导致患者死亡[1-2]。急性放射性肠炎归属于中医学"泄泻"范畴,临床可参照其辨证论治。笔者采用健脾清化汤治疗急性放射性肠炎取得了较满意的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:急性放射性肠炎诊断参照 《肿瘤放射治疗学》^[3]制定;泄泻及脾虚湿热证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]制定。纳入标准:符合急性放射性肠炎、泄泻及脾虚湿热证诊断标 准;年龄 18~75 岁;病程≤2 个月,预期生存期≥6 个月;功能状态(KPS)评分>60 分;患者或家属签署知情同意书。排除标准:对试验药物过敏者;其他原因所致急性肠炎,如细菌性痢疾、阿米巴痢疾、溃疡性结肠炎等者;合并心脑血管及肝肾等严重原发性疾病、精神障碍性疾病及传染性疾病者;孕妇及哺乳期妇女;正在参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2014 年 6 月至 2016 年 7 月就 诊于本院接受放射治疗的 76 例恶性肿瘤患者,利用 SPSS17.0 统计软件中随机数生成函数生成一系列随机数字,然后将随机数字从小到大编序号,按预先规定的序号 1~38 为对照组,39~76 为治疗组。对照组 38 例,男性 13 例,女性 25 例;年龄 38~71 岁,平均(55.62 ±8.49)岁; KPS 评分 62~73 分,平均(67.30±5.96)分;放射治疗剂量 45~70 Gy,平均(62.59±4.70) Gy;原发肿

^{*}基金项目:河北省中医药管理局指导研究项目(2014251) \triangle 通信作者(电子邮箱:gufeng198406@sohu.com)

瘤宫颈癌 16 例,结肠癌 10 例,直肠癌 7 例,子宫内膜癌 3 例,前列腺癌 2 例。治疗组 38 例,男性 11 例,女性 27 例;年龄 35~72 岁,平均(56.07±8.83)岁;KPS 评分 61~70 分,平均(65.82±6.35)分;放射治疗剂量 45~70 Gy,平均(64.27±4.53) Gy;原发肿瘤宫颈癌 18 例、结肠癌 11 例、直肠癌 5 例、子宫内膜癌 3 例、前列腺癌 1 例。两组性别、年龄、KPS 评分、放射治疗剂量及原发肿瘤类型等临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 对照组参照文献[4]采用左氧氟沙星胶囊(国药准字 H19990251,扬子江药业集团有限公司) 0.2 g 口服,每日 3 次;蒙脱石散[国药准字 H200000690,博福益普生(天津)制药有限公司] 3 g 口服,每日 3 次。治疗组采用健脾清化汤:党参 20 g,茯苓 30 g,白芍 30 g,炒白术 15 g,炒山药 20 g,当归 12 g,木香 10 g,黄连 9 g,黄芩 12 g,败酱草 15 g,三七粉 3 g(冲服),砂仁 10 g(后下),藿香 15 g(后下)。每日 1 剂,浓煎至 300 mL,早晚分服。两组均治疗 4 周,治疗期间根据患者病情变化,给予肠外营养、纠正水/电解质紊乱等对症处理,如脱水严重者增加补液量,便血严重者应用止血药。

- 1.4 观察指标 治疗前后腹痛、腹泻、里急后重及脓血便等临床症状评分^[5],血红蛋白(Hb)、红细胞比容(Het)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)及 KPS 评分,治疗后评价临床疗效。
- 1.5 疗效标准 参照文献[5]以症状、体征及证候积分改善情况制定疗效判定标准。治愈:症状、阳性体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%。显效:症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%且<95%。有效:症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%且<70%。无效:症状、体征无明显改善或加重,证候积分减少<30%。
- 1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后临床症状评分比较 见表 1。结果显示两组治疗后临床各症状评分较治疗前降低 (*P*<0.05),治疗组降低幅度优于对照组(*P*<0.05)。

表 1 两组治疗前后临床症状评分比较(分,x±s)

				` ′	
组 别	时间	腹痛	腹泻	里急后重	脓血便
治疗组	治疗前	1.86±0.98	1.94±0.85	1.79±1.01	1.72±0.67
(n=38)	治疗后	$0.55 \pm 0.77^{* \triangle}$	$0.62{\pm}0.81^{*\vartriangle}$	$0.50 \pm 0.96^{* \triangle}$	$0.46{\pm}0.59^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	1.89±1.03	1.92±0.78	1.85±1.13	1.69±0.73
(n=38)	治疗后	$0.90\pm0.74^*$	1.07±0.83*	1.10±0.87*	0.95±0.64*

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。

2.2 两组治疗前后 Hb、Hct、PLT、WBC 水平及 KPS 评

分比较 见表 2。结果显示两组治疗后 Hb、Hct 及 PLT 较治疗前升高(P<0.05),治疗组升高幅度优于对照组 (P<0.05);治疗组 WBC 较治疗前升高(P<0.05),对照组 WBC 较治疗前升高不明显(P>0.05),治疗组 WBC 高于对照组(P<0.05);两组治疗后 KPS 评分较治疗前均升高(P<0.05),治疗组升高幅度优于对照组(P<0.05)。

表 2 两组治疗前后 Hb、Het、PLT、WBC 水平及 KPS 评分比较 (x±s)

组别	时间	Hb(g/L)	Hct(%)	PLT(×10 ⁹ /L)	WBC(×10 ⁹ /L)	KPS评分(分)
治疗组	治疗前	81.56±12.38	25.47±6.23	128.63±7.50	3.23±0.52	65.82±6.35
(n=38)	治疗后	139.85±8.44*∆	42.13±4.77 ^{*∆}	163.47±5.25*△	$5.08{\pm}0.67^{*\vartriangle}$	86.63±9.70 ^{*∆}
对照组	治疗前	83.09±10.62	26.25±6.39	130.29±7.83	3.30±0.55	67.30±5.96
(n=38)	治疗后	117.42±8.80*	35.02±6.55*	145.51±6.36*	3.47±0.59	78.52±8.04*

2.3 两组临床疗效比较 见表 3。结果显示治疗组总 有效率高于对照组(P<0.05)。

表 3 两组临床疗效比较(n)

					• •	
组 别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	38	11	15	8	4	34(89.47)△
对照组	38	5	9	11	13	25(65.79)

与对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05。

3 讨论

放射性结肠炎是因放射治疗所致肠黏膜和血管结缔组织的损伤,急性病变为放射期或治疗后 2 个月内所发生的损伤[6]。放射性肠炎的发病机制尚未完全明确,但相关研究表明该病的发生与放射治疗所需剂量及放射线对肠道屏障的损伤有关[7]。目前对于放射性肠炎的治疗尚缺乏标准化方案,临床以营养支持、肠黏膜保护、高压氧等对症治疗为主,疗效欠佳[8]。急性放射性肠炎临床主要表现为腹痛、腹泻、里急后重及脓血便,KPS评分可有效反应患者的功能状态,通过对临床症状的量化评分及 KPS评分,有助于客观评价疾病严重程度及药物治疗效果。Hb、Het 及 PLT 的降低可反应机体贫血程度。因此,本研究将急性放射性肠炎主要临床症状、KPS评分、Hb 及 Het 等纳入观察指标,评价药物临床疗效。

中医学认为放射性肠炎属"泄泻"范畴,以正气亏虚为本,邪气盛实为标。张华等认为放射性肠炎的病机总属本虚标实,虚实夹杂^[9]。刘燕君等认为放射性肠炎本虚是肿瘤所致正气亏虚及放射线之热毒耗损正气,标实是癌毒结聚和正气亏虚所致痰瘀等病理产物^[10]。周冬枝认为放射性肠炎以脏腑虚损为本,火毒湿热为标,毒热湿阻滞肠络贯穿于本病始终^[11]。笔者认为放射性肠炎以脾气亏虚为主,水液代谢失运,痰湿凝聚,郁久化热,加之放射线"热毒"之助热,湿热乃成,故脾虚

湿热为主要病机,治宜健脾化湿,清热解毒。笔者据此 并结合临床经验, 自拟健脾清化汤治疗急性放射性肠 炎,取得了满意的疗效。方中党参、炒山药健脾益气,扶 助正气,促使脾气健运,以复水液运化之常,祛湿化浊 止泻。茯苓、砂仁、炒白术增强党参、山药健脾之功,兼 能化湿祛邪,且砂仁、炒白术具有止泻功效。黄芩、黄连 味苦性寒,长于清热燥湿解毒,以除病之标。败酱草清 热解毒,凉血,消痈排脓,祛瘀止痛。藿香芳香化湿,增 强茯苓、黄芩等祛湿之功。白芍养血和营,柔肝缓急止 痛,配以当归养血活血,体现了"行血则便脓自愈"之 义,且可兼顾湿热邪毒熏灼肠络,伤耗阴血之虑。木香 行气导滞,"调气则后重自除"。三七散瘀止血,消肿止 痛,促进受损肠络的恢复。现代药理研究表明,党参能 够增强机体免疫,清除氧自由基,抗氧化,调整胃肠运 动,增强机体造血功能,升高血红蛋白、白细胞及红细 胞数量[12]。砂仁具有胃肠保护作用,可修复脾气虚证 大鼠小肠 Caial 间质细胞和信号转导通路的损伤,改 善胃肠运动障碍,同时具有显著的镇痛、消炎及止泻作 用[13]。当归能够促进红细胞和血小板聚集,提高机体红 细胞及血红蛋白含量,增强机体免疫,发挥抗炎作用, 同时具有镇痛及抗肿瘤作用[14]。黄连具有抗菌、抗炎、 抗腹泻及抗肿瘤作用[15]。三七能够增加血液中凝血酶 含量、缩短凝血酶原时间,发挥止血作用,同时具有增 强机体免疫、抗炎及抗肿瘤作用[16]。研究结果表明,健 脾清化汤较常规西医治疗能够降低急性放射性肠炎腹 痛、腹泻等临床症状评分,提高 Hb、Hct、PLT 及 WBC 水平,增加 KPS 评分,改善机体功能状态。

综上所述,健脾清化汤能够改善急性放射性肠炎临床症状,纠正贫血状态,提高生活质量及临床疗效。但本研究存在样本量较少、观察指标缺乏远期疗效等不足,研究结果有待于深入探讨。

参考文献

- [1] 陈清梅,李燕,焦丽敏,等. 西黄丸防治宫颈癌放疗引起的 急性放射性肠炎临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(2): 199-200.
- [2] 李春耕,李淑娟,丛坤,等. 扶正解毒汤灌肠治疗放射性肠炎 90 例[J]. 河南中医,2013,33(6):918-919.
- [3] 殷蔚伯. 肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 协和医科大学出版 社,2008:1350.
- [4] 蒋志明,胡黎清,蒋思思. 芍药通腑汤治疗急性放射性肠炎 30 例[J]. 上海中医药杂志,2013,47(11):52-54.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:139-143.
- [6] 黄辰羊. 黄芪三参饮加减治疗放射性肠炎安全性和有效性的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [7] 李荣富,孙涛. 放射性肠炎发生机制的研究进展[J]. 医学 综述,2011,17(2):257-259.
- [8] 李霞林,李平. 放射性肠炎的中西医治疗现状[J]. 中国中医药现代远程教育,2016,14(2):146-149.
- [9] 张华,李亚琴. 放射性肠炎的病机与治疗探讨[J]. 陕西中 医,2006,27(1):82-83.
- [10] 刘燕君, 史海霞, 魏玮. 中医药多途径治疗放射性肠炎经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(2): 236-239.
- [11] 王玉,夏欣欣,韩萍萍,等. 周冬枝治疗放射性肠炎的经验[J]. 山西中医,2014,30(10):6-8.
- [12] 樊长征, 洪巧瑜. 党参对人体各系统作用的现代药理研究 进展[J]. 中国医药导报,2016,13(10):39-43.
- [13] 陆山红,赵荣华,幺晨,等. 砂仁的化学及药理研究进展[J]. 中药药理与临床,2016,32(1):227-230.
- [14] 刘如秀,刘宇,汪艳丽,等. 当归的药理作用[J]. 西部中医药,2014,27(11):153-156.
- [15] 斯琴高娃,包勒朝鲁,李敏,等. 黄连中小檗碱药理活性的 研究进展[J]. 中国民族医药杂志,2014,20(1):49-52.
- [16] 钟晓凤. 三七的药理作用及其临床应用研究[J]. 中医临床研究,2015,7(6):116-117.

(收稿日期 2016-11-09)

中药外敷联合中波紫外线治疗骨折后软组织肿胀的临床观察

刘金辉△ 聂喜增 李 锋 谢 磊 (河北省石家庄市第三医院,河北 石家庄 050011)

中图分类号:R274.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1254-03 doi:10.3969/i.issn.1004-745X.2017.07.040

【摘要】目的 观察中药外敷联合中波紫外线治疗骨折后软组织肿胀的临床疗效。方法 选取骨折术后肿胀患者 102 例,按随机数字表法分为观察组(中药外敷+中波紫外线治疗)与对照组(中波紫外线治疗),治疗 14 d。 观察两组患者肿胀部位缓解情况,对比治疗 7 d 及 14 d 后两组患者视觉模拟量表(VAS)评分,最终肿胀消除时间、骨折愈合时间及功能恢复情况。结果 观察组总有效率为 92.16%,高于对照组的 64.71%(P<0.05)。治

疗 7 d 及 14 d 后两组患者 VAS 评分较治疗前均降低,其中观察组患者 VAS 改善情况优于对照组(P < 0.05)。观察组患者肿胀恢复时间、骨折愈合时间均短于对照组;功能评分为高于对照组(P < 0.05)。结论 中药外敷联合中波紫外线治疗能够加速骨折术后肿胀的吸收、促进伤口愈合、减轻患者痛感,同时能提高患者骨折局部功能恢复情况。

【关键词】 中药外敷 中波紫外线治疗 骨折后软组织肿胀 临床疗效

患者在术后创伤部位出现肢体肿胀是骨科并发症之一,也是目前困扰骨科医师临床治疗的重点难点问题^[1]。轻度的肿胀对伤口愈合产生不良影响,未及时采取有效的干预措施可发展至张力性水泡和筋膜间区综合征,肿胀区域的恶性感染甚至会引发肢体的缺血性坏死、缺血性肌挛缩,严重者甚至需要截肢治疗^[2]。生物物理学领域的不断发展为骨科术后康复带来新的创新点。近年来紫外线照射疗法被应用于骨科康复治疗中,有效地抑制了骨科术后的炎症反应并促进伤口及肿胀恢复^[3]。本研究在紫外线中波治疗基础上配合术后创伤部位的局部中药外敷,结合现代医学与中医学对骨科术后康复治疗之所长,总结该疗法在治疗骨科术后肿胀方面的优势。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:行四肢骨折手术后;年龄 20~65岁;能够配合临床研究,自愿签署知情同意书患 者;无全身重大系统性疾病患者;获得本院医学伦理委 员会批准。排除标准:严重凝血功能障碍、出血倾向者; 患者骨折程度较重,术后出现筋膜间室综合征、下肢深 静脉栓塞肿胀者;由其他系统性疾病,如肾脏疾病、心 脏疾病导致的水肿肿胀者。

1.2 临床资料 选取本院 2016年1月至2017年3月骨科病房收治的行四肢骨折术后出现肿胀患者102例,以电脑生成随机数字列表法分为观察组与对照组,各51例。观察组男性30例,女性21例;平均年龄(39.34±9.84)岁;上肢骨折22例,下肢骨折29例;伴神经损伤20例。对照组男性28例,女性23例;平均年龄(38.17±11.57)岁;上肢骨折24例,下肢骨折27例;伴神经损伤24例。两组患者年龄、性别等临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 两组患者均在手术缝合前行中波紫外线照射治疗(仪器参数:JYS-6 紫外线治疗机:波长253.7 nm,灯头功率密度:500 μW/cm²,最小红斑量 MED 6 s)初始治疗剂量:7 MED。照射治疗结束后进行创面缝合。术后采取常规的抗生素预防感染治疗及相关物理疗法协助消肿,病情严重者可酌情使用肾上腺皮质激素及甘露醇。术后当天给予冰袋冷敷、抬高患肢。观察组在上述治疗基础上配合中药外敷,外敷包内药物为本院治疗骨伤经验组方:大黄 20 g,红花 5 g,接骨木 20 g,桂枝 20 g,栀子 20 g,干姜 30 g,续断 10 g,蚕沙 30 g,三七 10 g,骨碎补 10 g,当归 10 g。上述药材

由本院药剂科统一煎煮后制成外敷包,使用前加热至30°左右局部湿热敷,每次30 min,每日4~6次,每日1剂。连续使用14 d。

1.4 观察指标 观察两组患者治疗 7 d 及 14 d 后,视觉模拟量表(VAS)评分情况;于治疗结束后评价患者运动功能改善情况^[4];记录两组患者最终肿胀消除时间、骨折愈合时间。

1.5 临床疗效 参考《中药新药临床研究指导原则》^[5] 中骨折肿胀的临床疗效评价标准拟定显效、有效及无效。显效:治疗前后肿胀部位周径差值大于 1 cm,肿胀消除时间小于 3 d。有效:治疗前后肿胀部位周径差值 0.3~0.9 cm,肿胀消除时间为 3~7 d。无效:治疗前后肿胀部位周径差值小于 0.3 cm,肿胀消除时间大于 7 d。以显效例数+有效例数计算总有效率。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,进行 t 检验,频数及构成比表示计数资料,进行 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 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	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	51	27	20	4	47(92.16) [△]
对照组	51	14	19	18	33(64.71)

与对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05。

2.2 两组患者治疗 $7 \, d \, Z$ 14 $d \, VAS$ 评分情况比较见表 2。治疗 $7 \, d \, Z$ 14 $d \, E$ 两组患者 VAS 评分较治疗前均降低,其中观察组患者 VAS 改善情况优于对照组 (P < 0.05)。

表 2 两组治疗 7 d 及 14 d VAS 评分情况比较(分, x±s)

组别	n	治疗前	治疗 7 d	治疗 14 d
观察组	51	8.95±1.91	1.84±0.58*△	1.39±0.51*△
对照组	51	9.01±1.64	2.99±0.82*	2.72±0.63*

与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,^ΔP<0.05。

2.3 两组患者肿胀消除时间、骨折愈合时间及功能恢复评分比较 见表 3。观察组患者肿胀恢复时间、骨折愈合时间均短于对照组;功能评分高于对照组,差异均具有统计学意义(P<0.05)。

表 3 两组患者肿胀消除时间、骨折愈合时间及功能恢复评分 比较(x±s)

组别	n	肿胀消除时间(d)	骨折愈合时间(d)	功能恢复评分(分)
观察组	51	13.39±2.68 [△]	29.06±5.77 [△]	84.56±9.04 [△]
对照组	51	17.95±3.09	37.31±6.51	70.82±8.91

与对照组比较, △P<0.05。

3 讨论

骨折患者术后出现局部肿胀是术后并发症之一. 患者肿胀程度的差异与伤口愈合及后期功能恢复存在 相关性,是骨折预后的重要影响因素[6]。骨折患者创伤 应激状态下,细胞内液外液间的平衡被打破,局部血管 破裂及通透性增加,血管内液渗透至组织间隙引发肿 胀。此外骨折患者术后出现疼痛状态加重肌肉痉挛, 静脉血流淤滞不通,淋巴回流障碍也能加重骨折患者 肿胀。一旦肿胀发生之后,静脉回流阻力极大,静脉压 升高导致血管壁通透性进一步升高,肿胀状态加重,形 成恶性循环[7]。目前临床西医针对骨折术后的肿胀问 题主要为药物干预配合护理干预,促进肿胀的吸收。配 合护士对患者进行日常生活相关教育,包括患肢的摆 放、制动,采用冷敷等物理疗法功能协助术后患者的患 肢功能恢复。临床应用较为广泛的药物主要为肾上腺 皮质激素、甘露醇[8]。肾上腺皮质激素可发挥局部抗炎作 用,通过调整水电解质代谢、糖、脂肪和蛋白质代谢抑 制局部毛细血管壁扩张,维持细胞内液外液平衡[9-10]。 甘露醇在短期内的消除肿胀效果确切, 能够促进组织 间液回流到血管内。但该疗法对心脏肾脏功能影响较 大,无法大剂量长期服用。西药对部分患者的治疗效 果不佳,且不良反应不耐受,因此临床上可考虑配合其 他治疗方法配合促进肿胀的吸收,改善患者预后。

中医传统骨伤学对骨折术后肿胀问题的病因病机 及治疗均有较为深入的探讨。《圣济总录》记载"凡筋骨 伤折疼痛。人之一身,血荣气卫,循环无穷。或筋肉骨节 误致伤折,则血气瘀滞疼痛。仓卒之间,失于条理,所伤 不得完,所折不得续,轻者肌肤肿",指出骨折后肿胀的 病因病机为骨折后血行于脉外,气血运行不畅,出现水 液阻滞肿胀问题。因此治疗应从调和气血运行、化瘀散 结、消肿止痛入手。中医外敷应用于骨伤科疾病的治疗 具有悠久的历史渊源、《黄帝内经》中有"热汤洗浴"、 "烫熨"及"浴法"均属外敷疗法的范畴,借助温热效应 将药物效力渗透于病患局部,促进药物吸收。于少平等 在大鼠软组织肿胀模型中采用热敷疗法发现, 大鼠血 氧分压升高,二氧化碳分压降低,组织代谢水平趋于平 衡,局部炎性物质渗出减轻,证实了热敷疗法对局部组 织肿胀的有效性及科学性[11]。本院外敷方剂配伍原则 为活血化瘀、温经止痛,补中有泄,标本兼治。红花、三 七活血化瘀止痛,干姜、肉桂温经止痛,配合蚕沙兼顾 祛风除湿,舒筋通络。众药合用共奏疏通脉络、去瘀散

结、消肿止痛之功效。

本研究发现,骨折后局部肿胀患者在中波紫外线 照射基础上配合中药外敷疗法其肿胀症状缓解情况显 著优于单独使用中波紫外线照射的对照组,且加用中 药后患者在之后1周及2周后自评骨折疼痛情况, VAS 评分均高于对照组,疼痛改善效果明显。疼痛改 善情况与肿胀程度有一定相关性, 重度肿胀患者的疼 痛级别加重,局部甚至可能出现张力性水泡及筋膜间 区综合征造成剧烈疼痛,一旦肿胀消除疼痛自然缓解; 骨折患者术后评价的重要考察指标即患处的运动功能 的恢复,运动功能康复仰仗于早期的康复功能训练,介 入越早患者获益愈大,而骨折患处局部创伤的恢复是 康复训练干预时间点的决定性因素[12]。骨折患处的创伤 修复是复杂缓慢的过程,整个过程中任何环节出现异常 均会影响患者伤口愈合速度[13]。本研究通过外敷疗法协 助患者局部肿胀吸收,加速了伤口的愈合恢复,因此观 察组患者的后期功能恢复情况显著优于对照组。

综上所述,中药外敷联合中波紫外线治疗能够加速骨折术后肿胀的吸收、促进伤口愈合、减轻患者痛感,同时提高患者骨折局部功能恢复情况。

参考文献

- [1] 王群香,林俊宏,池燕玲,等. 自制芒硼散冷敷对小腿骨折早期疼痛和肿胀度的影响研究[J]. 中国全科医学,2016,19(26):3180-3184.
- [2] 王功国,尹世昌,汉吉健,等.消肿止痛纱治疗胫腓骨骨折 所致肿胀疼痛的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2013, 8(2):168-170.
- [3] 刘亚娟,吴兰平.中药外敷治疗骨折后患肢肿胀的临床观察[J].现代中西医结合杂志,2004,13(3):303-303.
- [4] 任金霞,钱莉芳.芒硝外敷防治闭合性 Pilon 骨折患者肿胀疼痛的疗效观察[J]. 中外女性健康研究,2016,26(11):81,84.
- [5] 陈麒. 中药外敷对改善骨折后患肢肿胀的效果观察[J]. 现代诊断与治疗,2016,27(16):2991-2992.
- [6] 蔡伟华, 彭全林, 罗礼亮, 等. 外固定结合中药外敷治疗 Colles 骨折临床效果[J]. 当代医学, 2013, 2(31): 147-148.
- [7] 廖瑛,周荣初,王晓旭,等. 散瘀接骨精辅助治疗闭合性骨折[J]. 中国骨伤,2007,20(7):440-441
- [8] 李翰林,张伟中,王云根,等.逐淤退肿散外敷治疗跟骨骨折后早期足踝部肿胀 30例[J].中医外治杂志,2015,24(5):31-32.
- [9] 李国珍. 采用中药外敷治疗四肢骨折后肢体肿胀的体会[J]. 医学信息,2015,29(17):295-296.
- [10] 李世伟,李鹏. 中药热熨治疗四肢骨折后肿胀的临床观察[J]. 现代中医药,2013,33(1):37-38.
- [11] 于少平, 吉文斌, 任丽霞. 中药热敷与冷敷较低治疗创伤后 软组织肿胀 75 例[J]. 山东中医杂志, 2007, 27(2): 42-44.
- [12] 薛兆平. 外敷自制消肿止痛纱垫在尺桡骨骨折早期消肿止痛中的应用[J]. 护理实践与研究,2014,11(11):48-49.
- [13] 刘芳. 中药熏蒸与康复护理联合用于骨折术后 67 例[J]. 中国药业,2012,21(22):100-101.

(收稿日期 2017-06-16)

自拟补气滋阴方联合强化胰岛素方案治疗 糖尿病酮症酸中毒临床研究*

张庆梅

(广东省深圳市人民医院,广东 深圳 518020)

中图分类号:R587.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1257-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.041

【摘要】 目的 观察自拟补气滋阴方联合强化胰岛素方案治疗糖尿病酮症酸中毒临床效果并探讨其机制。方法 将 100 例糖尿病酮症酸中毒患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 50 例。对照组采用强化胰岛素方案,治疗组在此基础上加用自拟补气滋阴方辅助治疗。结果 治疗组总有效率为 94.00%,明显高于对照组的 74.00%(P<0.05);观察组患者血糖复常时间、尿酮消失时间及酸中毒消失时间均显著短于对照组 (P<0.05);两组治疗后中医证候积分均显著优于治疗前(P<0.05);两组比较,治疗组患者治疗后中医证候积分显著优于对照组(P<0.05)。两组患者治疗后血糖指标水平均显著低于治疗前(P<0.05);两组比较,治疗组较对照组改善更加显著(P<0.05)。两组治疗后血精指标水平均显著低于治疗前(P<0.05);治疗组患者均显著优于对照组(P<0.05)。结论 自拟补气滋阴方联合强化抗胰岛素方案治疗糖尿病酮症酸中毒可显著减轻临床症状体征,加快病情康复进程,调节血糖和血清离子水平,并有助于改善肾脏功能。

【关键词】 中医药 胰岛素 糖尿病 酮症酸中毒 疗效

Clinical Study of *Buqi Ziyin Decoction* and Intensive Insulin on Diabetic Ketoacidosis ZHANG Qingmei. Shenzhen People's Hospital, Guangdong Province, Guangdong, Shenzhen 518020, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical effect of Buqi Ziyin Decoction and intensive insulin on diabetic ketoacidosis. Methods: 100 patients with diabetic ketoacidosis were randomly divided into the control group and the treatment group, 50 cases in each. The control group was treated with intensive insulin; the treatment group added Buqi Ziyin Decoction. Results: The total effective rate of the treatment group was 94.00%, and that of the control group was 74.00%; the difference between the two groups was statistically significant (P < 0.05). Blood glucose recovery time, the time of urinary ketone disappearance and the disappearance time of acidosis in the treatment group were significantly shorter than those in the control group (P < 0.05). The scores of TCM syndromes in the two groups were significantly better than those before treatment (P < 0.05); the scores of TCM syndromes in the two groups after treatment were significantly lower than those before treatment (P < 0.05). Compared with the control group, the treatment group improved more significantly (P < 0.05). The serum ion index and renal function index of the two groups after treatment were significantly better than those before treatment (P < 0.05); the treatment group was better than the control group (P < 0.05). Conclusion: Buqi Ziyin Decoction combined with intensive insulin on diabetic ketoacidosis can significantly reduce the clinical symptoms and signs, speed up the rehabilitation process, regulate blood sugar and serum levels of ions, and help improve kidney function.

[Key words] Chinese medicine; Insulin; Diabetes mellitus; Ketoacidosis; Curative effect

近年来,我国糖尿病发病人数和发病率均呈逐年增高趋势,已成为影响人群生活质量的主要慢性疾病^[1]。酮症酸中毒是糖尿病患者主要危重并发症之一,具有起病急骤,进展迅速及致死致残率高等特点^[2]。目前西医治疗糖尿病酮症酸中毒主要通过胰岛素注射方式进行,可在一定程度上纠正内环境酸碱平衡紊乱,但难以有效控制病情进展和改善远期预后^[3];已有实验及临床报道显示,中西医结合用于糖尿病酮症酸中毒患者

治疗在减轻相关症状体征,促进酮体消失及保护脏器 功能方面具有优势^[4]。本院采用强化胰岛素方案和自 拟补气滋阴方辅助治疗本病取得了良好的临床效果。 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例符合文献[5];中医诊断符合文献[6]诊断标准。纳入标准:1)尿酮体(+);2)pH<7.35;3)方案经医院伦理委员会批准;4)患者或家属知情同意。排除标准:1)酮症酸中毒病史者;2)低血糖昏迷者;3)严重肝肾功能障碍者;4)精神系统疾病者;5)

^{*}基金项目:广东省科技计划项目(2016A020215027)

恶性肿瘤者。

- 1.2 临床资料 选取我院 2016 年 2 月至 2017 年 2 月收治糖尿病酮症酸中毒患者 100 例,按随机数字表 法将其分为对照组和治疗组,各 50 例。对照组中男性 22 例,女性 28 例;年龄 62~84 岁,平均(70.19±6.70) 岁;糖尿病病程 1~12 年,平均(6.82±1.44)年;平均 BMI 指数为(25.30±1.95) kg/m²。治疗组中男性 29 例,女性 21 例;年龄 64~85 岁,平均(70.37±6.77)岁;糖尿病病程 1~13 年,平均(6.75±1.41)年;平均 BMI 指数为(25.22±1.91) kg/m²。两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P>0.05)。
- 1.3 治疗方法 对照组患者采用强化胰岛素方案治疗,即胰岛素静脉滴注,剂量 0.1 IU/(kg·h),依据血糖改善情况进行胰岛素剂量调整,当<13.9 mmol/L 时改为诺和锐 30 静滴滴注,剂量 0.05 IU/(kg·h),保证血糖≤11.1 mmol/L;治疗组患者则在此基础上加用自拟补气滋阴方辅助治疗,组方包括黄芪 30 g,麦冬 20 g,生地黄 20 g,枸杞子 20 g,党参 20 g,葛根 15 g,丹参15 g,玉竹 15 g,黄连 10 g,茜草 10 g。水煎服,每日 1剂,早晚分服;两组患者治疗时间均为 3 d。
- 1.4 观察指标 记录患者血糖复常、尿酮消失及酸中毒消失时间,计算平均值。依据《中药新药临床研究指导原则》「6]进行口干、皮肤干燥、恶心呕吐、胸闷气促、舌质紫暗及脉细弱积分计算,每项分值 0~6 分,分值越高提示症状越严重。实验室指标包括血糖指标(FPG、2hPG、HbA1e)、血清离子指标(Na+、K+)及肾功能指标(Cr、Bun),检测仪器采用瑞士 Roche 公司生产COBAS c311 型全自动生化分析仪。
- 1.5 疗效标准 根据文献[7]制定疗效标准。显效:治疗后 24 h 内临床症状明显缓解,尿酮体消失。有效:治疗后 24~48 h 临床症状明显缓解,尿酮体消失。无效:未达上述标准。治疗总有效=(显效+有效)/总有效×100%。
- 1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。对于有些变量进行了数据采集的可靠性分析,研究中符合正态分布的数值变量由 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组之间比较用独立样本 t检验,同组治疗前后比较用配对 t 检验,单证候评分用重复测量方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 1。结果为治疗组 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	50	25	22	3	47(94.00) [△]
对照组	50	17	20	13	37(74.00)

与对照组比较,[△]P<0.05。下同。

2.2 两组患者血糖复常、尿酮消失及酸中毒消失时间比较 见表 2。结果为治疗组患者血糖复常时间、尿酮消失时间及酸中毒消失时间均显著短于对照组(P<0.05)。

表 2 两组血糖复常、尿酮消失及酸中毒消失时间比较(h,x±s)

组别	n	血糖复常时间	尿酮消失时间	酸中毒消失时间
治疗组	50	17.02±3.41 [△]	40.84±3.45 [△]	50.90±7.13 [△]
对照组	50	24.36±5.30	48.11±5.78	68.82±7.10

2.3 两组患者治疗前后中医证候积分比较 见表 3。结果为两组治疗后中医证候积分均显著优于治疗前 (*P*<0.05);两组比较,治疗组患者治疗后中医证候积分显著优于对照组(*P*<0.05)。

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较(分,x±s)

组 别	时间	口干	皮肤干燥	恶心呕吐	胸闷气促	舌质紫暗	脉细弱
治疗组	治疗前	4.18±1.06	4.33±0.97	4.14±0.96	3.90±0.81	3.93±0.90	3.98±0.83
(n=50)	治疗后	0.62±0.19*∆	$0.75 \pm 0.20^{* \triangle}$	$0.75{\pm}0.18^{*\vartriangle}$	$0.71 {\pm} 0.19^{*\vartriangle}$	$0.75 \pm 0.20^{* \triangle}$	$0.77{\pm}0.16^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	4.11±1.09	4.28±0.95	4.07±0.92	3.96±0.84	3.87±0.87	3.93±0.80
(n=50)	治疗后	1.04±0.42*	1.20±0.38*	1.26±0.36*	1.18±0.37*	1.24±0.34*	1.15±0.40*
与本统	11治疗	前比较.*	P<0.05: ±	可知照组治	分 疗后比较	₹. [△] P < 0.0	5。下同。

2.4 两组患者治疗前后血糖指标水平比较 见表 4。结果为两组患者治疗后血糖指标水平均显著低于治疗前(P<0.05);两组比较,治疗组较对照组改善更加显著(P<0.05)。

表 4 两组治疗前后血糖指标水平比较(x±s)

组别	时间	FPG(mmol/L)	2hPG(mmol/L)	HbA1c(%)
治疗组	治疗前	9.17±1.50	15.27±2.32	8.99±1.25
(n=50)	治疗后	$7.09\pm0.92^{*}$	8.12±1.02 ^{*△}	6.21±0.84 ^{*△}
对照组	治疗前	9.23±1.43	15.35±2.35	8.95±1.23
(n=50)	治疗后	8.30±1.03*	9.90±1.73*	7.60±1.10*

2.5 两组患者治疗前后血清离子指标和肾功能指标水平比较 见表 5。结果两组治疗后血清离子指标和肾功能指标水平均显著优于治疗前(P<0.05);两组比较,治疗组患者治疗后血清离子指标和肾功能指标水平均显著优于对照组(P<0.05)。

表 5 两组治疗前后血清离子指标和肾功能指标水平比较(x±s)

组别 时间	Na ⁺ (mmol/L)	K+(mmol/L)	肌酐(µmol/L)	尿素氮(mmol/L)
治疗组 治疗前	3.49±0.47	157.40±28.10	164.50±52.75	13.20±11.24
(n=50) 治疗后	4.64±0.87 ^{*∆}	142.96±21.51*△	130.28±25.18 ^{*∆}	9.45±1.16 ^{*∆}
对照组 治疗前	3.56±0.50	158.16±28.25	164.14±52.67	13.12±2.20
(n=50) 治疗后	3.81±0.66*	150.80±24.08*	143.66±40.39*	11.83±1.74*

3 讨论

流行病学报答显示, 我国糖尿病罹患人数已接近

5000 万,高居世界第 2 位,其中 60 岁以上人群比例约为 10%~12%;如病情控制不及时,老年患者极易出现多种急性并发症,其中尤以酮症酸中毒最为常见^[8-9]。糖尿病酮症酸中毒患者发病主要与体内胰岛素分泌不足,难以维持体内血糖稳定密切相关,病情进展诱发高血糖、高血酮、酮尿及代谢性酸中毒等症状,严重者甚至导致死亡^[10]。

强化胰岛素方案是糖尿病酮症酸中毒治疗常规手段之一,通过胰岛素持续输注,促进胰岛素维持在稳定较高水平,进而达到调节体内脂肪分解,提高葡萄糖摄取水平及避免低血钾发生等作用[11-12];但大量临床报道显示,糖尿病酮症酸中毒患者给予单纯强化胰岛素方案应用无法快速有效促进尿酮体转阴,远期预后改善效果不佳,无法满足临床需要[13]。

中医学将糖尿病归于"消渴"范畴,认为阴虚无以 制阳,燥动热生为发病之根本;中医认为糖尿病酮症酸 中毒为肺、胃、肾三脏水谷转输失常,热灼阴亏所致水 谷转输紊乱,燥热灼阴,累及肺、胃及肾诸脏[14];其中上 焦肺阴亏虚,津液难以濡养胃肾;中焦胃热灼津,上灼 肺阴,下耗肾水;下焦肾阴虚耗,上炎肺胃,久之则发为 本病[15]。故中医治疗糖尿病酮症酸中毒当以补气健脾, 滋阴清热为主。本研究所用自拟补气滋阴方组分中,黄 芪益气健脾,麦冬滋阴润燥,生地清热凉血,枸杞子滋 肾润肺,党参补气养血,葛根生津退热,丹参祛瘀活血, 玉竹养阴生津,黄连清热燥湿,而茜草则凉血活血,诸 药合用共奏益脾气,养肾阴及活血瘀之功效。现代药理 学研究显示,黄芪能够增强机体免疫系统功能,促进糖 类代谢[16];黄连具有阻断糖异生缓解、提高糖元分解速 率等作用[17];而丹参则可有效改善机体微循环和代谢 效率,提高外周组织对于胰岛素敏感性[18]。

综上所述,自拟补气滋阴方联合强化抗胰岛素方 案治疗糖尿病酮症酸中毒可显著减轻临床症状体征,加快病情康复进程,调节血糖和血清离子水平,并有助 于改善肾脏功能。

参考文献

[1] Su JB, Wang XQ, Chen JF, et al. Glycemic variability in insulin treated type 2 diabetes with well-controlled hemoglobin

- A1c and its response to further treatment with acarbose [J]. Chin Med J(Engl), 2011, 124(1): 144-147.
- [2] Chen YS. Diabetic ketoacidosis treatment experience [J]. Chinese & Foreign Women Health, 2011, 12(36):34–36.
- [3] 龙碧. 多次胰岛素皮下注射和胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效比较[J]. 海南医学院学报,2011,17(11):1488-1490.
- [4] 罗德成,曾科学.中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒 48 例 临床观察[J].中国民族民间医药,2014,23(8):58-59.
- [5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:169-170.
- [6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:80-81,99.
- [7] 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,1994:1-2.
- [8] 尹延伟,胡爱民,刘宏利.糖尿病酮症酸中毒相关危险因素分析[J]. 临床急诊杂志,2012,13(2):94-96.
- [9] Palmiere C, Sporkert F, Vaucher P. Is the formula of Traub still up to date in antemortem blood glucose level estimation [J]. International Journal of Legal Medicine, 2012, 126 (3):407-413.
- [10] 梁跃雄. 糖尿病酮症酸中毒的治疗进展[J]. 中国现代医生,2007,1(1):58-59.
- [11] 郭行端. 重度糖尿病酮症酸中毒救治体会[J]. 新医学, 2012,43(3):178-180.
- [12] 张箐鸿. 普通胰岛素与诺和锐治疗糖尿病酮症酸中毒的治疗体会[J]. 中国医药科学,2012,2(14);229-231.
- [13] 甘胜莲. 胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒患者疗效观察[J]. 实用预防医学,2011,18(5):903-904.
- [14] 张小玲. 中药辅助治疗糖尿病酮症酸中毒[J]. 中国中医急症,2012,21(5):830-831.
- [15] 梅坚. 持续静脉小剂量胰岛素疗法联合参脉注射液治疗糖 尿病酮症酸中毒临床观察 [J]. 中国中医急症,2013,22(5):
- [16] 易炳学,余书琦,张金莲,等. 黄芪的研究概况[J]. 江西中 医学院学报,2014,26(2):98-100.
- [17] 刘道芳, 袁敏. 葛根的药理作用与临床应用研究进展[J]. 中医药信息,1999,16(4):18-20.
- [18] 刘艾林,李铭源,王一涛,等. 丹参药理学活性物质基础研究现状[J]. 中国药学杂志,2007,42(9):641-646.

(收稿日期 2017-04-17)

中药辅助治疗急性冠脉综合征临床观察

邹启才

(重庆市大足区人民医院,重庆 420360)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1259-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.042

【摘要】目的 观察中药辅助治疗急性冠脉综合征临床效果。方法 将84例患者按照随机数字法分为观察组

及对照组各 42 例,对照组予常规治疗;观察组在对照组的基础上加化瘀活血中药治疗,2 周为 1 疗程。结果两组患者治疗前超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、肌钙蛋白(cTnI)及中医证候评分比较无明显差异(P>0.05),治疗 2 周后观察组 hs-CRP、cTnI 及中医证候评分均低于对照组(P<0.05);观察组治疗总有效 95.24%高于对照组的 78.57%(P<0.05),随访 1 个月观察组重要不良心血管事件 7.14%低于对照组的 26.19%(P<0.05)。结论对急性冠脉综合征进行常规治疗的基础上辅以中药治疗,能够改善中医证候评分、提高治疗效果、降低重要不良心血管事件的发生。

【关键词】 急性冠脉综合征 中西医结合治疗 化瘀活血 急症

急性冠脉综合征包括不稳定型心绞痛、ST 段抬高型和非 ST-段抬高型急性心肌梗死,其主要病理生理基础为冠状动脉不稳定斑块破裂、出血和血栓形成,导致部分或全部血管闭塞,表现出一系列临床综合征^[1],急性冠脉综合征是临床上的危急重症,发病率和病死率高^[2]。本文对急性冠脉综合征患者进行中西医结合治疗,取得较好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 1 月至 2016 年 4 月重 庆市大足区人民医院诊治84例急性冠脉综合征患者 作为研究对象,均符合急性冠脉综合征诊断标准[3],排 除严重肝、肾功能不全者、严重精神障碍性疾病者、消 化性溃疡、出血、穿孔等病史者。将84例患者按照随机 数字表法分为观察组及对照组各 42 例,观察组男性 22 例,女性 20 例;年龄 55~79 岁,平均(65.15±6.23) 岁;不稳定型心绞痛 26 例,ST 段抬高型急性心肌梗死 10 例,非 ST 段抬高型急性心肌梗死 6 例;合并高血压 32 例,糖尿病 12 例,高脂血症血症 32 例。对照组男性 24 例,女性 18 例;年龄 56~80 岁,平均(65.89±6.40) 岁;不稳定型心绞痛 24 例,ST 段抬高型急性心肌梗死 12 例,非 ST 段抬高型急性心肌梗死 6 例;合并高血压 34 例,糖尿病 10 例,高脂血症血症 34 例。两组患者在 性别、年龄、急性冠脉综合征分类、合并症等方面差异 无统计学意义(P>0.05)。

1.2 治疗方法 对照组常规给予吸氧、抗血小板、抗凝治疗、他汀类药物、硝酸酯类药物,根据患者病情给予 β-受体阻滞剂和 ACEI 或 ARB、降糖药物等。观察组在此基础上加化瘀活血中药:党参 12 g,丹参 15 g,山药 10 g,柴胡 12 g,三棱 8 g,赤芍 12 g,当归 12 g,川芎 10 g,红花 10 g,黄芪 20 g;肾阴虚者加黄柏、生地黄、女贞子;心阴虚者另加牡蛎、龙骨、佛手。2 周为 1 疗程。

1.3 观察指标 1)血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及 肌钙蛋白(cTnI)水平。2)中医证候评分[4]。包括胸痛、胸闷、心悸、乏力、气短等,分 0、1、2,分数越高症状越明显。3)观察 1 个月重要不良心血管事件(包括急性新近心肌梗死、心源性猝死及顽固性心绞痛)。

1.4 疗效标准^[5] 根据《中药新药治疗胸痹临床研究 指导原则》判定标准,显效:硝酸酯的消耗量以及心绞 痛病发次数均下降 80%以上;有效:药物用量以及病 发次数均下降 50%至 80%;无效:用药量及病发次数 下降少于 50%。

1.5 统计学处理 应用 SPSS12.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料应用 χ^2 检验,计量资料采用 t 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

两组患者治疗前 hs-CRP、cTnI 及中医证候评分比较无显著差异 (P>0.05),治疗 2 周后观察组 hs-CRP、cTnI 及中医证候评分均低于对照组 (P<0.05),见表 1、2。观察组治疗总有效 95.24%高于对照组的 78.57% (P<0.05),随访 1 个月观察组重要不良心血管事件 7.14%低于对照组的 26.19% (P<0.05)。见表 3。

表 1 两组患者治疗前后hs-CRP、cTnI 比较(x±s)

_	组 别	时间	hs-CRP(mg/L)	cTnI(ng/L)
	观察组	治疗前	44.45±5.23	17.02±3.34
	(n=42)	治疗后	8.76±0.76	0.87 ± 0.22
	对照组	治疗前	43.97±4.98	16.76±3.03
	(n=42)	治疗后	13.33±0.87	2.09±0.43

表 2 两组患者治疗前后中医证候评分比较(分,x±s)

组 别	时间	胸痛	胸闷	心悸	乏力	气短
观察组	治疗前	2.12±0.24	1.98±0.25	1.86±0.24	1.96±0.34	1.56±0.20
(n=42)	治疗后	0.78±0.15	0.88±0.16	0.97±0.18	1.03±0.32	0.64±0.18
对照组	治疗前	2.16±0.19	2.01±0.22	1.90±0.24	1.98±0.29	1.60±0.22
(n=42)	治疗后	1.14±0.16	1.23±0.15	1.20±0.22	1.35±0.28	0.96±0.20

表 3 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	42	25	15	2	40(95.24)
对照组	42	20	13	9	33(78.57)

3 讨论

急性冠状动脉综合征临床表现为严重胸痛、心律 失常、心力衰竭、休克甚至死亡等^[6]。各类急性冠状动脉综合征均有共同的病理生理学基础,即在冠状动脉 粥样硬化的基础上,粥样斑块松动、裂纹或破裂,使斑 块内高度致血栓形成的物质暴露于血流中,引起血小 板在受损表面黏附、活化、聚集,形成血栓,导致病变血管完全性或非完全性闭塞,其并发症多,早期病变极不稳定,故积极给予干预措施,缩小心肌缺血或坏死的范围,稳定粥样硬化斑块,对改善预后有重要意义[7]。西医治疗急性冠状动脉综合征的方案主要是改善并恢复血管的血流灌注,使心肌供血充盈,同时干预不稳定斑块^[8],临床通常使用抗血小板、抗凝、他汀类药物、硝酸酯类药物^[9],根据危险程度分层所进行冠状动脉血运重建术等^[10]。本文对照组治疗 2 周总有效率 78.57%。观察 1 个月观察组重要不良心血管事件发生率为 26.19%,效果不显著,而且长期使用硝酸酯类不但易产生耐药性,还会产生严重低血压,故探索安全而有效、不良反应少的方法至关重要^[11]。

急性冠状动脉综合征属于中医学"真心痛""胸痹" 范畴,其并发休克则属于"厥脱证"范畴。《金匮要略》提 出"真心痛"的病机关键是"阳微阴弦",心为君主之官, 属阳中之阳,主一身之血脉,与肾、肺、脾、肝紧密关联, 有温煦五脏阳气的作用[12],急性冠状动脉综合征发于 心,虚实夹杂,主要病因是气滞血瘀、正气不足、寒凝 等,主要病机特点是心脉阻塞、心肾阳虚而导致气滞血 瘀,不通则痛[13]。本文观察组中药方剂包含了多味益气 活血的中草药。党参味甘,性平,有补中益气、养血生精 的功效;当归健脾益气、燥湿利水;赤芍性凉、味苦酸, 有补血养血的功效;丹参活血祛瘀、通经止痛、清心除 烦、凉血消痈:川芎行气开郁、祛风燥湿、活血止痛;黄 芪性甘温,归肺经,有补气升阳、益卫固表功效;山药降 血压、益肺止咳:柴胡和解表里、疏肝解郁、升阳举陷: 三棱破血行气,消积止痛;红花有良好的解毒功效和化 瘀、通淋;红花活血化瘀,通利气血。现代药理研究证 明[14-15],黄芪对心肌有明显正性肌力作用,增加心排出 量,可修复受损的心肌细胞;当归改善微循环,抑制血 小板的聚集,增加毛细血管的通透性;川芎能抑制环核 苷酸磷酸二酯酶活性,抑制血小板的聚集,并具有典型 钙离子拮抗剂的特性, 可调节各种血管活性物质的释 放、扩张微血管、改善微循环、降低红细胞聚集性;红花 抑制血小板的聚集,改善血液流变学指标,防止自由基 的产生和损害,减轻水肿及缺血损伤;赤芍具有扩张冠 状动脉,抗心肌缺血,抗血小板的凝集,抗血栓形成等 作用。本文结果显示两组患者治疗前 hs-CRP、cTnI 及 中医证候评分比较无显著差异,治疗2周后观察组 hs-CRP、cTnI 及中医证候评分均低于对照组,治疗总 有效 95.24%高于对照组的 78.57%, 随访 1 个月重要 不良心血管事件7.14%低于对照组的26.19%。

综上所述,对急性冠脉综合征患者进行常规的药物治疗的基础上辅以中药治疗,能够改善中医证候评分、提高治疗效果、降低重要不良心血管事件的发生[16]。

参考文献

- [1] 胡一平, 唐惠芳. 急性冠状动脉综合征的诊断与治疗新进展[J]. 心血管病学进展,2012,22(1):131-134.
- [2] 阮小芬,王肖龙,陈铁军,等. 速效救心丸治疗急性冠脉综合征临床疗效的 Meta 分析[J]. 中国中医急症,2016,25(3): 380-381.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2012:69.
- [5] 罗再琼,黄淑芬,王明杰.论风药在冠心病心绞痛治疗中的位与作用[J].中国中医急症,2013,22(1):24-25.
- [6] 高涛,杨桂芹. 祛风中药治疗急性冠状动脉综合征的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2013,7(23):136-137.
- [7] 陈勉. 张艳. 中西医结合治疗急性冠脉综合征的临床疗效及对血清 CRP,IL-6 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(22):317-318.
- [8] 荣仔萍,董十月,沈贵林,等.中西医结合治疗急性冠脉综合征(热结血瘀证)[J].中国中医急症,2014,23(12):2313-2314.
- [9] 季倩倩,张文高,杨传华,等.张文高教授益气温阳活血与解毒配伍治疗急性冠脉综合征经验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(6):662-663.
- [10] 王文会,杨红蕾,赵华云,等.益气舒心丸对急性冠脉综合 征患者中医证候积分和冠脉血流储备的影响[J].中国中 西医结合急救杂志,2016,23(2):122-124.
- [11] 屈洪波,邹洪月,王义强,等. 中西医结合治疗急性冠脉综合征 22 例观察[J]. 实用中医药杂志,2014,30(4):308.
- [12] 李军,张振鹏,王阶. 急性 sT 段抬高型心肌梗死的中西医结合治疗策略[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(1): 103-104.
- [13] 肖童,李靖,卫曼曼. 参麦注射液在急性冠脉综合征患者中的应用研究[J]. 中国实用医刊,2016,43(2):34-35.
- [14] 戴国华. 冠心病风病说[J]. 山东中医药大学学报,2013,27 (3):172-174.
- [15] 刘青云. 中药药理[J]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012: 118-119.
- [16] 尹彩霞. 中西医结合治疗急性冠脉综合征疗效研究[J]. 中西医结合心血管病杂志,2015,3(4):36-37.

(收稿日期 2016-07-25)

止眩通痹汤配合浮针治疗颈性眩晕 (痰瘀阻络证)的临床研究*

相宏杰 ¹ 苏日亮 ² 刁雅静 ¹ 宋晓明 ¹ 宋鲁成 ¹ (1.山东省千佛山医院,山东 济南 250014;2.山东省中医院,山东 济南 250014)

中图分类号:R255.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1262-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.043

【摘要】 目的 观察止眩通痹汤内服配合浮针治疗颈性眩晕的疗效,并探讨其机制。方法 颈性眩晕患者 120 例按随机数字表法分为中药内服组、中药内服加浮针组、西药对照组,治疗 30 d 后,观察症状和功能评分、椎—基底动脉血流速度,评价疗效。结果 中药内服加浮针组总有效率 100%,中药内服组为 96.00%,均高于对照组的 55.00%(P<0.05)。中药内服加浮针组治疗后症状和功能评分、椎—基底动脉血流速度均优于中药内服组和对照组(P<0.05)。结论 止眩通痹汤内服配合浮针能明显改善颈性眩晕患者症状、恢复功能,增加椎—基底动脉血流速度,提高患者生活质量。

【关键词】 颈性眩晕 止眩通痹汤 浮针 临床研究

Clinical Study of *Zhixuan Tongbi Decoction* Combined with Floating Needle on Cervical Vertigo (Phlegm and Blood Stasis Type) XIANG Hongjie, SU Riliang, DIAO Yajing, et al. Qianfoshan Hospital of Shandong, Shandong, Jinan 250014, China.

[Abstract] Objective: To observe the curative effect of *Zhixuan Tongbi Decoction* combined with floating needle on cervical vertigo, and improve the treatment plan. Methods: 120 cases with cervical vertigo were randomly divided into Chinese medicine group, traditional Chinese medicine and floating acupuncture group, and Western medicine group. After 30 days' treatment, the symptom and function score and vertebral basilar artery blood flow velocity were observed, and the curative effect was evaluated. Results: The clinical curative effect, symptoms and functional scores and vertebral basilar artery blood flow velocity of traditional Chinese medicine and floating acupuncture group were better than those of Chinese medicine group and Western medicine group (P < 0.05). Conclusion: *Zhixuan Tongbi Decoction* combined with floating needle can improve symptoms in patients with cervical vertigo, restore function, increase the blood velocity of vertebrobasilar artery, and improve the quality of life of patients.

[Key words] Cervical Vertigo; Zhixuan Tongbi Decoction; Floating acupuncture; Clinical study

颈性眩晕是指由于颈椎(椎间盘变形、髓核突出、骨质增生、外伤等)及有关软组织(关节囊、韧带、神经、血管、肌肉等)病变,导致椎-基底动脉供血不足而引起的眩晕综合征,又称椎动脉缺血综合征,Barre-Lieon综合征等[1]。本病发病率在 40 岁以上颈椎病人群中占 6%~10%[2]。笔者使用止眩通痹汤配合浮针治疗颈性眩晕,与单独中药内服、西药治疗对照,获满意疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》中"眩晕"的诊断,符合痰瘀阻络证^[3]。西医诊断标准参照钟士元著《脊柱相关疾病治疗学》(第 3 版)^[4]及《第 2 届颈椎病专题座谈会纪要》^[5]制

者;(4)合并有严重原发性疾病如有肝、肾、心脑血管病方面等疾病,以及造血系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤、精神病患者;(5)过敏体质及晕针者。
1.2 病例资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月山东省千佛山医院中医科门诊及住院患者 120 例。所有患者均签署知情同意书,并经医院伦理委员会审核批准。将病例根据就诊的先后次序获得随机数字,再按随机数字表法分为中药内服组、中药内服加浮针组及对

照组。中药内服组 40 例, 男性 15 例, 女性 25 例; 年龄

21~70岁,平均(54.68±12.72)岁;病程 2~48个月,平均

定。2)纳入标准:(1)符合上述诊断标准;(2)年龄 18~

70岁;(3)能配合检查及坚持治疗3个疗程者;(4)自

愿参加临床实验并且签署知情同意书者。3)排除标准:

(1)不符合上述诊断标准和纳入标准者;(2)不能坚持

治疗或治疗过程中加用了其他治疗,对资料的收集和

疗效判定有影响者:(3)孕妇、病情危急或疾病晚期患

^{*}基金项目:山东省中医药科技发展计划项目资助(2015-280) \triangle 通信作者(电子邮箱:lucheng.s@163.com)

 (18.69 ± 10.69) 个月。中药内服加浮针组 40 例,男性 15 例,女性 25 例;年龄 23~69 岁,平均(51.38±13.67)岁;病程 2~52 个月,平均(21.91±11.84)个月。 对照组 40 例, 男性 13 例, 女性 27 例; 年龄 23~69 岁,平均(50.68±14.86)岁,病程 1~58 个月,平均(19.47±12.67)个月。 3 组患者一般资料比较差异均无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 研究实施 1 周前和实施过程中停用 其他治疗方法。中药内服组予止眩通痹汤: 葛根 25 g, 丹参、泽泻、白芍药各 20 g,川芎 12 g,赤芍药、天麻、 菖蒲各10g,胆南星、制川乌、炙甘草各6g,制乳香、 制没药各3g。水煎服,每日1剂,分早晚2次服。共治 疗 30 d。服药期间忌辛辣、生冷等刺激性食物。中药内 服加浮针组在内服止眩通痹汤的基础上给予浮针治 疗。选用南京浮针医学研究所监制的一次性使用浮针 「苏食药监械(准)字 2011第 2270532号, 规格为中 号],在颈肩部选择疼痛点,以疼痛点为中心,在其上、 下、左、右进针,避开皮肤上的斑痕、结节、破损、凹陷、 突起、关节、浅表血管。进针时针体与皮肤呈 15~25°角 刺入,透皮速度要快,使针身埋于皮下,可见皮肤呈线 状隆起。每次埋针 48 h,埋针期间禁止洗澡等污染伤 口的行为,间歇 24 h 后再行下一次埋针。共治疗 30 d。 对照组予甲磺酸倍他司汀[卫材(中国)药业有限公司] 每次 12 mg,每日 3 次。共治疗 30 d。

1.4 观察指标 1)安全性观察:一般体格检查,血常规,尿常规,大便常规,心电图,肝肾功。治疗前后各查 1次。2)症状和功能评分:各组在治疗前后均采用王楚怀和卓大宏制定的《颈性眩晕症状与功能评估量表》^[6]中的评分标准作为量化指标。3)椎—基底动脉彩色多普勒检查:采用由山东省千佛山医院彩超室提供的德国 SONARA TEK 型经颅多普勒仪。治疗前后检测并记录患者椎—基底动脉血流速度。

1.5 疗效标准 参考文献[3]拟定。痊愈:眩晕、头痛、颈部疼痛症状消失,颈部活动功能正常,能正常劳动工作,6个月内未复发。显效:眩晕、头痛、颈部疼痛症状基本消失,颈部活动功能基本正常,但长时间工作或劳动后感到颈部不适。有效:眩晕、头痛、颈部疼痛症状减轻,颈部活动功能改善。无效:症状、体征无明显改善。1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以(\bar{x} ±s)表示,组间比较用单因素方差分析和 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组临床疗效比较 见表 1。治疗 1 疗程后,临床疗效中药内服加浮针组、中药内服组优于对照组(P<0.05)。

表1 各组临床疗效比较(n)

				,		
组 别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
中药内服组	40	10	6	20	4	36(90.00)△
中药内服加浮针组	40	22	10	8	0	$40(100.00)^\vartriangle$
对照组	40	3	8	11	18	22(55.00)

与对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05。

2.2 各组症状与功能评分、椎-基底动脉收缩期血流速度比较 见表 2。治疗 1 疗程后,各组症状与功能评分均较治疗前改善,中药内服加浮针组明显优于中药内服组、对照组(均 P<0.05)。椎-基底动脉收缩期血流速度中药内服组、中药内服加浮针组优于对照组(P<0.05),其中中药内服加浮针组又优于中药内服组(P<0.05)。

表 2 症状与功能评分、椎-基底动脉收缩期血流速度比较 (cm/s, x±s)

组 别	时间	症状与功能评分	LVA	RVA	BA
中药内服组	治疗前	10.93±3.14	39.62±5.92	38.92±5.95	40.24±5.32
(n=40)	治疗后	14.45±3.06	57.53±5.69*	56.65±5.39*	57.51±6.53*
中药内服加浮针组	治疗前	10.65±2.96	39.34±5.58	38.84±5.81	38.59±6.18
(n=40)	治疗后	18.30±2.48 ^{*∆}	60.24±4.64*∆	$60.08{\pm}6.87^{*\vartriangle}$	61.53±5.75 ^{*∆}
对照组	治疗前	10.91±3.19	38.84±5.81	39.09±5.54	39.07±5.48
(n=40)	治疗后	12.89±3.13	53.09±3.68	50.75±5.67	53.89±5.57

与对照组同时期比较, $^*P<0.05$;与中药内服组同时期比较, $^{\triangle}P<0.05$ 。

2.3 各组不良反应 观察过程中各组均无严重不良 反应。

3 讨论

颈性眩晕是椎-基底动脉供血障碍的最主要症 状[7]。其特点是眩晕呈间断性、反复性,发作常与颈部 活动有明显关系,可伴有恶心、呕吐、颈项背部不适、耳 鸣、视觉障碍等症状。由于人们生活方式和生活环境的 改变,伏案工作、低头族人数逐渐增多,发病率明显上 升,且趋于年轻化[8]。研究证实各种颈部疾患引起椎-基底动脉供血不足产生眩晕的原因不是最终影响到脑 干、大小脑、前庭神经核等前庭中枢,而是在疾病发展 过程中使支配内耳的迷路动脉血流量减少, 影响前庭 平衡器官血供所致[9-10]。引起颈性眩晕的根本原因是 椎-基底动脉血流量减少[11],而引起椎-基底动脉供血 障碍的原因主要有两方面,一是动脉粥样硬化。二是颈 椎病变[12]。内外因共同作用,使椎-基底动脉系统缺 血,前庭平衡器官供血不足,引起以眩晕为主症的临床 综合征。颈性眩晕病因的不确定性和复杂性给其治疗 带来了很大的困难[13]。

颈性眩晕属中医学"眩晕病""项痹"范畴,首见于《内经》,称为"眩冒""眩"。历代医家对于眩晕的病因病机认识有诸多不同,逐步形成了因风、因痰、因火、因

虚的不同流派。而现代学者对于颈性眩晕病因病机的认识,大都从《内经》"诸风掉眩,皆属于肝",张景岳之"无虚不作眩",朱丹溪之"无痰不作眩"的角度考虑,认为其本虚标实,本虚在于肝脾肾,标实以风、火、痰、瘀为多见。该病为"多因素综合致病",其治疗应该是在重建颈椎力学平衡的基础上,融合药物、牵引、理疗等治疗措施。笔者所在课题组经过多年临床经验总结发现,该病病位在颈项,以脾肾阳虚、气血不足为病之本,以痰瘀阻络为病之标,"针药并用、内外结合"治疗颈性眩晕可取得满意的临床疗效。

内服止眩通痹汤以健脾益肾、养血活血、化痰通痹 止痛,改善动脉粥样硬化的病理基础。方中白芍药、炙 甘草养血柔肝、缓急止痛;葛根、泽泻祛风通络,升阳降 浊;丹参、川芎活血祛风、疏通经络、散寒祛湿;天麻、菖 蒲、胆南星健脾祛风化痰、通络开窍;制川乌、制乳香、 制没药温肾散寒、活血化瘀通络;其中丹参、赤芍药具 有凉血活血之性,防止风痰瘀诸邪蕴久化热,亦防温热 诸药伤阴动血。诸药合用,可达扶正祛邪,标本兼治之 效。外用浮针以解除关节紊乱造成的血管狭窄、痉挛。 浮针疗法是用一次性浮针针具,以局限性病痛为基准, 沿病痛周围(而不是在病痛局部)进针,针尖对准病灶, 针体沿浅筋膜前行的一种侵入性物理疗法, 主要用于 治疗全身关节、软组织疼痛,以及部分内脏性疼痛。临 床研究证实有效[14-15]。该疗法对颈性眩晕患者颈肩部 紧张的肌肉、韧带有立竿见影的松解作用、椎动脉痉 挛、神经根受压得到解除,眩晕症状消失。

本研究通过观察颈性眩晕临床疗效、症状和功能评分、椎-基底动脉血流速度显示,止眩通痹汤内服配合浮针治疗颈性眩晕能明显改善症状、恢复功能,增加椎-基底动脉血流速度,提高患者生活质量,是值得推广应用的颈性眩晕治疗方案。

参考文献

[1] 中国康复医学会颈椎病专业委员会. 颈椎病诊治与康复指

- 南(2010版)[S]. 中国康复医学会,2010.
- [2] 张晓刚,宋敏,秦大平,等. 颈椎姿态调衡手法配合中药内服外敷治疗不同临床分型的颈性眩晕的临床研究[J]. 时珍国医国药,2013,24(8):1939-1941.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社.1994:39,84-85,186.
- [4] 钟士元. 脊柱相关疾病治疗学[M]. 广州:广东科技出版社, 2011:223-224.
- [5] 孙宇,陈琪福.第2届颈椎病专题座谈会纪要[J]. 中华外科杂志,1993,31(8):472-476.
- [6] 王楚怀,卓大宏.颈性眩晕患者症状与功能评估的初步研究[J].中国康复医学杂志,1998,13(6):245.
- [7] 刘艳丽,霍正禄,童文玲,等.中老年眩晕与椎-基底动脉供血障碍的临床研究[J].中国急救医学,2007,27(7):640-642.
- [8] 范志勇,王卫强,钟荣芳,等. 寰枢关节错缝所致颈性眩晕的诊断及手法治疗[J]. 颈腰痛杂志,2012,33(5):367-369.
- [9] Stringer Sp, Meyerhoof WI. Diagnosis, Causes and management of vertigo[J]. Comprehersive Therapy, 1990, 16(3):34.
- [10] Millikan Ch, Futrell N. Vertigo of vascular origin [J]. Archive Neurology, 1990, 47(1); 12.
- [11] West N, Hansen S, Moller MN, et al. Repositioning chairs inbenign paroxysmal positional vertigo; implications and clinical out-come[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(3): 573– 580.
- [12] Monckeberg JE, Tome CV, Matias A, et al. CT scan study of atlantoaxial rotator mobility in asymptomatic adult subjects: a basis for better understanding C1 –C2 rotatory fixation and subluxation [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2009, 34(12): 1292–1205
- [13] 丁旭明,赵智. 颈性眩晕的发病原因及治疗进展[J]. 脊柱外科杂志,2009,(3):176-179.
- [14] 张秋玲, 吴扬扬. 浮针治疗椎动脉型颈椎病 45 例[J]. 陕西中医, 2009, 30(8): 1054-1055.
- [15] 郑修明. 探究浮针疗法治疗椎动脉型颈椎病的临床效果[J]. 中国实用医药,2016,11(2):260-261.

(收稿日期 2017-04-03)

四妙散联合西医治疗带状疱疹急性期疗效及对患者炎症因子的影响

杨云峰

(河北省石家庄市栾城人民医院,河北 石家庄 051430)

中图分类号:R752.1*2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1264-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.044

【摘要】 目的 观察四妙散联合西医治疗带状疱疹患者急性期疗效及对患者炎症因子的影响并探讨其机制。 方法 将 92 例患者随机分为治疗组和对照组,各 46 例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组基础上结 合四妙散治疗。两组疗程均为 14 d。结果治疗组总有效率 93.48%,高于对照组的 73.91%(*P*<0.05);治疗组 止疱时间和结痂时间优于对照组(P<0.05);两组患者治疗后视觉模拟量表(VAS)评分降低(P<0.05);治疗组 患者治疗后 VAS 评分低于对照组(P<0.05);两组患者治疗后血清白细胞介素-2(IL-2)含量增加而 IL-4、IL-10 及肿瘤坏死因子 $-\alpha(TNF-\alpha)$ 含量降低(P<0.05);治疗组患者治疗后血清 IL-2 含量高于对照组而 IL-4、 IL-10 及 TNF-α 含量低于对照组(P<0.05);两组均未发生明显不良反应。结论 四妙散联合西医治疗急性期 带状疱疹患者疗效明显,且可减轻患者炎症反应,增强患者免疫功能,具有重要研究意义。

【关键词】 四妙散 西医 急性期带状疱疹 疗效 炎症因子

带状疱疹主要是由水痘-带状疱疹病毒感染造成 的一种疱疹性皮肤病,其发病率呈不断上升趋势[1]。带 状疱疹临床特点主要是有疼痛和沿身体一侧周围神经 分布的群集水疱,并且伴明显神经痛[2-3]。目前,单纯采 用西医治疗带状疱疹急性期疗效并不十分理想。中医 学认为带状疱疹属"缠腰火丹""蛇串疮"等范畴,近年 来中西医结合治疗带状疱疹急性期患者取得良好临床 疗效[4-6]。笔者近年采用四妙散联合西医治疗急性期带 状疱疹患者取得了良好的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例诊断标准参照《皮肤性病 学》[7]中关于带状疱疹诊断标准。纳入标准:1)带状疱 疹急性期,带状疱疹出诊出疱期、溃病期,且患者皮损 主要分布于臀部、胸背部、下肢、面颈部;2)年龄 30~75 岁;3)签署知情同意书。排除标准:1)带状疱疹恢复期 或者后遗神经痛期;2)特殊类型的带状疱疹,并发耳部 感染带状疱疹、并发脑膜脑炎带状疱疹、无疹型带状疱 疹;3)哺乳期或者妊娠期妇女;4)有感染病灶、皮肤破 损者;5)精神疾病者。

1.2 临床资料 选取本院 2015 年 9 月至 2016 年 9 月期间收治的急性期带状疱疹 92 例,按照随机数字表 法将其分为治疗组和对照组,各46例。治疗组中男性 25 例,女性 21 例;年龄 31~75 岁,平均(52.41±5.46) 岁;病程 1~5 d,平均(3.02±0.45) d。对照组中男性 24 例,女性22例;年龄33~74岁,平均(53.47±5.18)岁; 病程 1~6 d,平均(3.08±0.49) d。两组患者一般资料比 较差异无统计学意义(P > 0.05)。

1.3 治疗方法 对照组口服伐昔洛韦片(成都恒瑞制 药有限公司,规格 0.3 g;批准文号为国药准字 H20067614)每次 300 mg,每日 2次;甲钴胺胶囊(北京 银建药业有限公司,规格 0.5 mg;批准文号为国药准字 H20060828)每次 0.5 mg,每日 3 次。治疗组在对照组 基础上结合四妙散: 黄柏 30 g, 苍术 30 g, 牛膝 30 g, 薏苡仁30g。每日1剂。水煎服,取汁300 mL,每次服 用 150 mL,分早晚 2 次服用。两组患者疗程均为 14 d。 1.4 观察指标 观察两组患者止疱时间和结痂时间。 观察两组患者治疗前后疼痛改善情况,采用视觉模拟 量表法(VAS)评价,评分10分,评分越高疼痛越明显。 观察两组患者治疗前后血清炎症因子, 白细胞介素 (IL)-2、IL-4、IL-10、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF $-\alpha$), 分别 于治疗前后采集患者外周静脉血 3 mL,以 3000 r/min 离心,分离血清,放置于-20 ℃下保存待测,采用酶联 免疫吸附法测定 IL-2、IL-4、IL-10 及 $TNF-\alpha$ 含量。观 察两组不良反应情况。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》[8]中标准。治愈:患者症状、阳性体征消失,以 及患者皮疹消退,且患者无疼痛后遗症。好转:患者症 状、体征改善,以及患者皮疹消退 50%以上,且患者 疼痛明显减轻。无效:患者症状、体征、皮疹及疼痛均 无改善。总有效率=(治愈例数+好转例数)/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(x±s)表示,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 两组临床疗效比较 见表 1。结果治疗组总有效 率明显高于对照组(P < 0.05)。

组 别 治愈 好转 无效 总有效(%) 治疗组 46 27 16 3 43(93.48)[△] 对照组 14 12 34(73.91) 46 20

表 1 两组临床疗效比较(n)

与对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05。下同。

2.2 两组止疱时间和结痂时间比较 见表 2。结果治 疗组止疱时间和结痂时间均优于对照组(P < 0.05)。

表 2 两组止疱时间和结痂时间比较(d.x±s)

组 别	n	止疱时间	结痂时间
治疗组	46	3.49±0.87 [△]	6.25±1.62 [△]
对照组	46	5.14±1.28	8.19±1.80

2.3 两组治疗前后 VAS 评分比较 结果治疗组与对 照组治疗后 VAS 评分分别为 (2.35±0.51) 分、(3.76± 0.69)分,分别低于治疗前的(8.10±1.54)分、(8.03± 1.56)分,差异有统计学意义(P<0.05)。两组比较,治疗 组改善更加明显(P < 0.05)。

2.4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表 3。 结果两组患者治疗后血清 IL-2 含量增加而 IL-4、IL-10 及 TNF-α 含量降低(P<0.05);治疗组患者治疗后 血清 IL-2 含量高于对照组而 IL-4、IL-10 及 TNF- α 含量低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较(x±s)

组别时间	$IL\!\!-\!\!2(pg\!/\!mL)$	IL-4(ng/mL)	IL10(pg/mL)	$TNF\text{-}\alpha(ng\!/mL)$
治疗组 治疗前	10.42±1.21	34.92±3.24	22.15±1.87	56.73±4.59
(n=46) 治疗后	$14.19 \pm 1.39^{* \triangle}$	19.82±2.05*△	16.57±1.18*△	$28.97 \pm 3.12^{* \triangle}$
对照组 治疗前	10.61±1.24	35.16±3.18	21.98±1.84	56.09±4.87
(n=46) 治疗后	12.45±1.31	27.68±2.54*	18.83±1.34*	45.32±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。

3 讨论

带状疱疹属于中医学"缠腰火丹""蛇串疮"等范畴,主要由肝气郁结、情志内伤,久而化火,及湿热内蕴、外感邪毒,造成经络阻塞,气血凝滞所致[9-12]。临床应以清热利湿、行气止痛、活血解毒为主。本研究采用四妙散治疗,方中黄柏具有清热燥湿、泻火解毒功效,苍术具有燥湿健脾、祛风散寒功效,牛膝具有补肝肾、活血通经、散瘀功效,薏苡仁具有利水消肿、健脾祛湿、清热排脓功效。纵观全方可奏清热利湿、行气止痛、活血解毒功效。本研究结果表明,治疗组总有效率高于对照组,说明四妙散联合西医可提高治疗疗效;治疗组止疱时间和结痂时间优于对照组,说明四妙散联合西医可加快患者止疱时间和结痂时间;两组患者治疗后VAS评分降低,治疗组患者治疗后VAS评分降低,治疗组患者治疗后VAS评分降低,治疗组患者治疗后

4、IL-10 及 TNF-α 含量,从而增强患者免疫功能。

综上所述,四妙散联合西医治疗急性期带状疱疹 患者疗效明显,且可减轻患者炎症反应,增强患者免疫 功能,具有重要研究意义。

参考文献

- [1] 李维维,王策,李淑明,等.带状疱疹后遗神经痛的产生机制[J].生物技术世界,2015,21(3):84-84.
- [2] 夏天保. 带状疱疹的治疗及后遗神经痛发病机制的研究[J]. 总装备部医学学报,2015,18(2):124-127.
- [3] 孔宇虹,李元文,杨碧莲,等.带状疱疹后遗神经痛发病相 关因素流行病学分析[J].环球中医药,2014,8(12):909-
- [4] 赵平丽,刘建东,张平. 中西医结合治疗急性期带状疱疹临床观察[J]. 实用中医药杂志,2015,13(7):640-642.
- [5] 郑玉莲,赵善萍,陈光林,等.中西医结合治疗中老年患者带状疱疹急性期 29 例临床观察[J]. 江苏中医药,2014,46 (5):46-47.
- [6] 宋欢,陈丽敏,赵金涛.中西医结合治疗带状疱疹急性期临床观察[J].实用中医药杂志,2014,30(4):297-298.
- [7] 吴志华. 皮肤性病学[M]. 5 版. 广州:广东科技出版社, 2006:87.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 98-100.
- [9] 刘勇,韩莉,王亚男,等. 龙胆泻肝汤联合刺络拔罐应用于 耳部带状疱疹急性期 30 例[J]. 河南中医, 2015, 35(3):584-585
- [10] 陈建勇. 加味龙胆泻肝汤配合臭氧注射疗法治疗急性期带 状疱疹 36 例[J]. 湖南中医杂志,2016,32(9):72-74.
- [11] 郑建华. 中药内服配合外敷治疗肝胆湿热型带状疱疹 32 例临床分析[J]. 新疆医科大学学报,2009,32(9):1352-1353.
- [12] 刘红华,魏国奇,单筠筠.中医清热利湿法辅助治疗急性带状疱疹 30 例分析[J].中华危重症医学杂志:电子版,2015,13(3):180-182.
- [13] 张弘,徐晓丹,杨娇,等. 电针联合紫外线治疗对带状疱疹 急性期患者细胞因子的影响[J]. 中国针灸,2015,35(2): 145-148.
- [14] 周彩霞,张鹏,张学文. 电针结合半导体激光治疗仪对带状疱疹患者 T 细胞亚群及相关细胞因子的调控[J]. 针灸临床杂志,2015,14(6):14-17.
- [15] 刘勤. 泛昔洛韦治疗带状疱疹临床效果及对患者 T 细胞亚群、细胞因子和疼痛物质 P 的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(21):13-15.

(收稿日期 2017-02-06)

压灸点穴治疗肩胛提肌损伤疼痛疗效观察*

邓启龙1,2 吴耀持2位 陈 辉 3 马光兴 4

(1.上海中医药大学,上海 201203;2.上海交通大学附属第六人民医院,上海 200233;3.浙江省宁波市奉化区中医医院,浙江宁波 315599;4.山东省青岛市中医院,山东 青岛 266000)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1267-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.045

【摘要】目的 观察和评价压灸点穴治疗肩胛提肌损伤的疗效。方法 88 例肩胛提肌损伤患者随机分为压灸组和针刺组,各 44 例,针刺组和压灸组操作部位均为肩胛提肌起止点阿是穴。压灸组采用压灸点穴法,针刺组采用普通针刺法加红外线局部照射,均每日治疗 1 次,5 次为 1 疗程,共治疗 1 疗程,治疗前后采用视觉模拟量表(VAS)和 LENT-SOMA 评分细则作为疗效评判标准。结果 两组组内治疗前后比较,VAS 评分和 LENT-SOMA 总评分差异均具有显著统计学意义(P<0.01),治疗后两组间比较,VAS 评分差异均无统计学意义(P>0.05),LENT-SOMA 总评分差异无统计学意义(P>0.05),但压灸组 LENT-SOMA 中"压痛"项的评分优于针刺组,差异具有显著统计学意义(P<0.01)。结论 压灸点穴与针刺均能显著缓解肩胛提肌损伤疼痛,压灸点穴在缓解压痛方面具有一定的优势。

【关键词】 压灸 点穴 肩胛提肌 损伤 针刺

Efficacy of Using Acupuncture Point with Pressure and Moxibustion on Levator Scapula Injury DENG Qilong, WU Yaochi, CHEN Hui, et al. Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China.

[Abstract] Objective: To observe the efficacy of using acupuncture point with pressure and moxibustion on levator scapula injury. Methods: 88 patients with levator scapula injury were randomly divided into the pressure and moxibustion group and acupuncture group with 44 cases in each group. The clinical effect was evaluated with Visual Analogue Scale VAS and LENT-SOMA scales. The operating position was ashi acupuncture point in both groups. The pressure and moxibustion group was treated with acupoint pressure and moxibustion while the acupuncture group was treated with general acupuncture and infrared local irradiation. The treatment was applied one time a day, and totally one treatment course was applied which consisted of 5 times. All the data were analyzed with the SPSS16.0 software. Results: After treatment, the VAS scores were significantly reduced in two groups, and the VAS scores and LENT-SOMA scores differences were both statistically significant (P < 0.01) before and after treatment, but the difference between the two groups was not statistically significant (P > 0.05). There was no statistically significant difference between the two groups (P > 0.05), except the score of tenderness in LENT-SOMA since the effect of the pressure and moxibustion group was better than that of the acupuncture group(P < 0.01). Conclusion: The effect of using pressure and moxibustion group is similar with acupuncture, but pressure and moxibustion group has some advantages in curing tenderness.

[Key words] Moxibustion-pressing; Acupoint pressure; Levator scapula; Injury; Acupuncture

肩胛提肌损伤是颈背部软组织损伤中最常见的一种类型,发病率高,临床常被诊断为颈椎病,或背部软组织损伤,属于中医学"筋伤""痹证"范畴。临床主要表现为肩胛提肌起止点异常,如肩胛骨上角局部可触及粗糙筋结点,异常敏感,切按时剧痛,或伴局部软组织肿胀瘀斑,肩胛骨及颈项部活动受限等。肩胛提肌止端为肩胛骨上角,其位于斜方肌下部深面,并与菱形肌相关联,临床肩胛提肌损伤所致疼痛及功能障碍,常迁

延不愈,对患者工作和生活质量造成较大的不利影响。临床治疗软组织损伤的方法众多,有不同剂型的中药内服和外用,其疗效较慢,也有非内固醇类消炎、阿片类、抗抑郁、α 受体激动剂等西药,具有较好的镇痛作用,也有一定的副作用。针刺治疗各类软组织损伤疗效显著,且副作用少,导致临床出现了重针轻灸的现象,不利于灸法的传承与发展。笔者临床应用压灸点穴法治疗肩胛提肌损伤疼痛取得了显著效果,甚至对一些普通针刺疗效不佳的患者也常取得令人满意的即时镇痛效果,该法操作简单,效果显著,凸显出灸法在软组织损伤治疗领域大有可为,且对术者技术的要求较低,可作为适宜技术在基层推广应用。现报告如下。

^{*}基金项目:上海市"进一步加快中医药事业发展三年行动计划"资助项目(ZY3-JSFC-1-1008)

[△]通信作者(电子邮箱:18930177222@163.com)

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:参考《中医病证诊疗标准与方剂选用》^[1],结合《针刀医学》^[2]综合拟定:自觉肩背部板滞疼痛≥2 d;起止点局部压痛:肩胛骨内上角压痛(+),或上4个颈椎横突处压痛(+);活动受限:上肢后伸、肩胛骨上提或内旋疼痛加剧,活动受限或不能;有疼痛病史,或劳损、外伤、受凉等诱因;X线摄片排除颈椎及肩胛骨器质性病变。纳入标准:符合诊断标准;年龄16~70岁;感觉正常;病程<6个月;签署知情同意书。排除标准:局部X线示骨折、结核、恶性肿瘤等者;CT或MRI示颈椎或胸椎椎间盘突出等,或韧带断裂者;有开放性软组织损伤,严重感觉障碍,或有严重脏腑器质性病变等高危疾病者。

1.2 临床资料 88 例患者来自 2014 年 6 月至 2016 年 2 月上海市第六人民医院针推伤科、奉化市中医院针推康复科、青岛市海慈医疗集团(青岛市中医院)针推康复科门诊及住院部,所有患者均明确诊断为肩胛提肌损伤,排除局部骨折、肿瘤等疾病。88 例患者按随机数字表法随机分为压灸组和针刺组,各 44 例。其中压灸组男性 24 例,女性 20 例;平均年龄(42.86±8.63)岁;平均病程(4.06±1.06) d。针刺组男性 26 例,女性18 例;平均年龄(45.31±9.44)岁;平均病程(4.13±1.02) d。两组患者的性别、年龄、病程、病情等方面差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 两组治疗部位均为阿是穴,"以痛为 输",分别实施压灸点穴和普通针刺+红外线,具体操 作方案如下。1)压灸组。准备酒精灯 1 盏, 打火机 1 个, 河南南阳产5年陈艾条1根,剪断成3节,常规包扎用 纱布反复折叠成 10~16 层, 艾灰缸, 艾条灭火器, 湿润 烧伤膏1支。患者脱下部分或全部外衣, 充分暴露患 处,医用消毒棉签(复合碘)消毒,取座位。术者寻找肩 胛提肌损伤压痛点,标记疼痛程度靠前的压痛点(一般 不超过3个),将纱布折叠层放置上。取艾条3~5支, 使用前,用剪刀剪去艾条燃烧端凸起部分,使燃烧端平 整,点燃艾条一端,待其充分燃烧。将充分点燃的其中 一根艾条的一端,直接按压在纱布标记上,待患者感到 温热时加压做定点环形运动, 直至患者诉按压部位热 痛,快速平稳移开艾条,防止燃烧灰尘掉落。换另一根 点燃的艾条重复操作。压痛点如上反复操作3次,所有 压痛点重复上述操作,所有压痛点操作完毕记为1次压 灸点穴治疗。每日1次,5次1疗程,共治疗5次。2)针 刺组。针刺部位的选取原则同压灸组,0.25 mm×40 mm 一次性针灸针(无锡佳健牌),消毒针刺部位,以肩胛提 肌起止点和局部压痛点为主,直刺 0.5 寸,辅以红外线 局部照射。两组患者每周分别接受压灸点穴或普通针 刺治疗1次,5次为1个疗程,共治疗5次。分别于治疗

前后及治疗结束后采用视觉模拟量表 (VAS)[3]和 LENT-SOMA 评分细则[4]评估两组患者。

1.4 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件处理。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,频数资料采用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 VAS 评分比较 见表 1。治疗前两组 VAS 评分组间差异无统计学意义(*P*>0.05);同组内治疗前后比较,差异均具有显著统计学意义(*P*<0.01);治疗后两组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 1 两组治疗前后 VAS 评分比较(分,x±s)

组 别	n	治疗前	治疗后
压灸组	44	6.77±1.05	1.34±0.52**
针刺组	44	6.65±1.19	1.63±1.55**

与本组治疗前比较,**P<0.01。

2.2 两组治疗前后 LENT-SOMA 评分比较 见表 2。 治疗前、后同组内比较显示,疼痛、压痛、功能障碍及综合评分差异均有统计学意义(P<0.01),瘀斑评分差异 具有统计学意义(P<0.05),治疗前两组 LENT-SOMA 各项评分差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组 压痛评分差异具有显著统计学意义(P<0.01),其余各项评分无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组治疗前后 LENT-SOMA 评分比较(分, x±s)

组别	时间	疼痛	压痛	肿胀	瘀斑	功能障碍	综合
压灸组	治疗前	1.68±0.67	1.95±0.64	0.11±0.32	0.06±0.25	1.52±0.82	5.34±1.91
(n=44)	治疗后	0.29±0.46**	0.22±0.42**△△	0	0*	0.04±0.21**	0.56±0.72**
针刺组	治疗前	1.72±0.72	2.06±0.54	0.11±0.32	0.04±0.21	1.75±0.96	5.70±1.32
(n=44)	治疗后	0.38±0.49**	0.68±0.47**	0	0*	0.06±0.25**	1.11±0.72**

与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01;与针刺组治疗后比较, $^{\triangle}P$ <0.01。

3 讨论

灸法在我国历史悠久,备受历代医家重视。《黄帝内经》提出"针所不为,灸之所宜",宋代窦材《扁鹊心书·住世之法》说"保命之法,灼艾第一,丹药第二,附子第三",唐·王焘《外台秘要》更是认为灸法为"医之大术,宜深体会之,要中之要,无过此术"。《医宗金鉴·刺灸心法要诀》指出"凡灸诸病,必火足气到始能愈",近代著名针灸医家承淡安先生亦提倡"灸穴勿多,热足气匀"。

本文应用的压灸,具有取穴少而精的特点,压灸热力充足,热气均匀,故疗效显著。压灸时,局部温度可迅速超过患处热痛阈值,研究表明,温度超过 33 ℃且未达到热损伤程度时,人体 TRPV3 通道激活,进而产生热觉,重复热刺激可以通过蛋白激酶 C 介导机制而增强 TRPV3 的敏化,使人皮肤对热刺激更敏感^[5]。当热

刺激>43 ℃时,TRPV1 通道激活,可产生热、辛辣以及 烧灼性疼痛[6-7],会产生热损伤[8],当热刺激>52 ℃时, TRPV2、TRPV3 通道激活,灼痛明显[9]。当组织温度持 续>45 ℃时,组织损伤的速度大于恢复的速度,由此会 造成皮肤损伤^[10]。高热刺激后约 0~0.4 s 先出现尖锐 刺痛,1~2 s 后出现钝痛和烧灼痛,热痛觉主要由 Aδ和 C 类纤维传入[11]。因此, 当患者自觉烧灼痛或刺痛时, 提示皮肤温度接近或达到了热损伤温度,应立即将艾 条燃烧端撤离压按部位。艾绒燃烧时产生的辐射能谱 在 0.8~5.6 µm 之间,即艾绒燃烧时产生的辐射能谱既 具有热辐射-远红外辐射,又具有光辐射-近红外辐射 特征[12-14],其中近红外辐射可作用于人体较深位置[13], 其燃烧时产生的近红外光可透过腧穴, 在细胞外包膜 结构的空隙传导[15],温度越高,波长越短,穿透力越强, 穿透深度甚至可达 10 mm。而身体壮实,肌肉丰厚的患 者,单纯的艾灸热辐射穿透力很可能达不到斜方肌下 部深面的肩胛提肌,但若通过压灸,能有效使肌肉内 陷,压缩组织相对厚度,人为地缩短了艾条燃烧端与肩 胛提肌的相对距离, 为实现艾灸热量向深部肩胛提肌 传导,提供了可能。

LENT-SOMA 临床被广泛应用于评估皮肤及皮下组织长期慢性损伤情况,认可度极高,包含疼痛、压痛、肿胀、瘀斑及功能障碍 5 各方面,能比较全面的评价肩胛提肌等软组织损伤程度及治疗效果,值得推荐。

压灸点穴法是压灸与点穴推拿相结合的产物,该法验之临床效果显著,操作安全,对术者技术要求不高。与普通针刺相比,该法用于后背、胁肋等深部软组织损伤疼痛,可有效避免针刺不及或针刺过深引发气胸等弊端,适用于基层中医药人员学习掌握和推广应用。

参考文献

[1] 戴慎,薛建国,岳沛平.中医病证诊疗标准与方剂选用[M].

- 北京:人民卫生出版社,2003:973-977.
- [2] 朱汉章. 针刀医学[M]. 北京:中国中医药出版社,2004:481.
- [3] 燕铁斌. 现代康复治疗学[M]. 广州:广东科技出版社,2004: 493.
- [4] 朱大伟,苏佳灿. 软组织损伤的评分进展[J]. 创伤外科杂志,2010,12(5):465-468.
- [5] Xu H, Delling M, Jun JC, et al. Oregano, thyme and cloved-erived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels [J]. Nat neurosci, 2006, 9(5):628-635.
- [6] 谢志强. 温度敏感型瞬时受体电位通道与皮肤神经源性炎症和瘙痒[J]. 浙江大学学报: 医学版,2009,38(4):409-414
- [7] Schepers RJ, Ringkamp M. Thermoreceptors and thermosensitive afferents [J]. Neurosci Biobehav, 2009, 33(3):205–212.
- [8] Ng EY, Tan HM, Ooi EH. Boundary element method with bioheat equation for skin burn injury [J]. Burns, 2009, 35(7): 987-997.
- [9] Biro T, Toth BI, Marincask R, et al. TRP Channels as novel players in the pathogenesis and therapy of itch[J]. Biochim Biophys Acta, 2007, 1772(8): 1004–1021.
- [10] 朱晓明, 胡志刚, 刘竟达. 皮肤表面热烧伤温度场的数值模拟[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(25): 4662-4666.
- [11] Lumpkin EA, Caterina MJ. Mechanisms of sensory transduction in the skin[J]. Nature, 2007, 445(7130):858-865.
- [12] 邓海平,沈学勇,丁光宏,等.隔物灸温热刺激的作用途径与机理分析[J].中国针灸,2007,27(5):391-393.
- [13] 杨华元,刘堂义. 艾灸疗法的生物物理机制初探[J]. 中国 针灸,1996,16(10):17-18.
- [14] 郑英. 灸法红外效应研究及应用进展[J]. 中西医结合学报,2012,10(2):135-140.
- [15] 洪宗国,朱乃甫,吕丰,等.不同燃烧温度下艾灸补泻机制研究[J].中南民族大学学报:自然科学版,2015,34(3):50-53.

(收稿日期 2016-07-17)

中西医结合治疗流行性角结膜炎的临床观察

应志翔 王若洁△

(浙江省义乌市中心医院,浙江 义乌 322000)

中图分类号:R777.31 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1269-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.046

【摘要】 目的 观察疏风解毒胶囊联合西医治疗流行性角结膜炎临床效果并探讨其机制。方法 收集 2015 年 10 月至 2017 年 2 月收治的 86 例流行性角结膜炎患者按随机数字表法分为对照组和治疗组,各 43 例。对照组予西医常规治疗,治疗组同时予疏风解毒胶囊口服治疗。观察治疗 7 d 后患者眼部症状体征变化情况,评价临床治疗效果。结果 治疗 7 d 后,治疗组患者总证候积分低于对照组(P<0.05),其中在疼痛、胞睑红肿、睑结膜充血、角膜上皮染色点数、耳前淋巴结肿大等单项积分低于对照组(P<0.05)。治疗组有效率为

90.70%,明显高于对照组的 74.42%(P<0.05)。**结论** 疏风解毒胶囊联合西医治疗能加快流行性角结膜炎患者眼部症状消失,促进患者恢复。

【关键词】 疏风解毒胶囊 中西医结合 流行性角结膜炎 临床观察

流行性角结膜炎(EKC)是由腺病毒感染引起,夏、秋季易发,易接触传染,并且导致角膜损伤影响视力。及时有效的治疗对控制传染、避免视力损伤有重要临床意义。EKC 中医诊断为天行赤眼,治法主要予祛风、解毒、清热等,研究表明中医在治疗 EKC 有较好临床疗效[1-6],笔者观察了疏风解毒胶囊治疗 EKC 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:西医诊断参考《眼科学》(第2版)^[1],中医证候诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》天行赤眼风热上攻证^[5]。纳入标准:符合中西医诊断标准,性别不限,年龄>14岁,病程<72h,未用抗病毒药抗细菌药物、糖皮质激素类药物等治疗。排除标准:使用药物过敏者;妊娠或哺乳期妇女;伴细菌或真菌感染者;有肝肾心脑肺等系统严重疾病或精神病者;患者拒绝继续参加临床研究。
- 1.2 临床资料 收集 2015 年 10 月至 2017 年 1 月本院收治的 EKC 患者 86 例,按随机数字表法分为两组。对照组 43 例,男性 24 例,女性 19 例;平均年龄(27.30±2.90)岁;证候积分(23.70±1.30)分;单眼发病16 例,双眼发病 27 例。治疗组 43 例,男性 25 例,女性18 例;平均年龄(26.90±3.70)岁;证候积分(22.90±2.10)分;单眼发病9 例,双眼发病 24 例。两组患者病程、症状体征积分、年龄、性别等比较差异无统计学意义(P>0.05)。
- 1.3 治疗方法 对患者及家属行疾病健康宣教,保持手部、眼部卫生,阻断接触性传播;对照组予干扰素滴眼液,每日6次,更昔洛韦眼膏,每日6次;治疗组同时加用疏风解毒胶囊,口服,每次4粒,每日3次。治疗7d后评价临床治疗效果。
- 1.4 观察指标 观察患者就诊期间临床症状体征变化情况,对主要中医证候进行评分,判断临床治疗效果。患者症状与体征分级评分标准参考《中药新药临床研究指导原则》[7]拟定,其中异物感、疼痛、畏光、流泪、睑结膜充血、胞睑红肿、下睑结膜滤泡、耳前淋巴结肿大、球结膜充血、角膜染色点数等按照临床正常、轻度、中度、重度分别记0、1、2、3分。双眼发病患者以较重一侧评估。
- 1.5 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[7] 拟定。痊愈:症状及阳性体征完全消失,总积分减少≥95%。显效:症状体征明显改善,总积分减少≥70%,<95%。有效:症状体征好转,总积分减少≥30%,<70%。无效:患者症状体征改善不明显,总积分减少<30%。症状体

征总积分下降百分比=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。

1.6 统计学处理 应用 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 两组主要症状体征积分比较 见表 1。治疗 7 d 后,治疗组患者平均证候积分为(8.83±1.20)分,对照组为(10.12±1.40)分,治疗组证候积分显著低于对照组(P<0.05);治疗组患者在疼痛、胞睑红肿、睑结膜充血、角膜染色点数、耳前淋巴结肿等单项积分低于对照组(P<0.05)。

表 1 两组患者主要症状体征积分比较(分, x±s)

组别	n	疼痛	胞睑红肿	睑结膜充血	角膜染色点数	耳前淋巴结肿大
治疗组	43	0.66±0.21 [△]	1.31±0.27 [△]	1.36±0.27 [△]	0.44±0.17 [△]	0.27±0.06 [△]
对照组	43	1.17±1.08	1.47±0.39	1.53±0.41	0.95±0.37	1.05±0.35
上对照组业综 △D × 0.05 下回						

与对照组比较, $^{\circ}P$ <0.05。下同。

2.2 两组临床疗效比较 见表 2。治疗组总有效率为90.70%,优于对照组有效率 74.42%(P<0.05)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

					. ,	
组 别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	43	19	14	6	4	$39 (90.70)^{\vartriangle}$
对照组	43	15	10	7	11	32(74.42)

2.3 不良反应 两组患者治疗后肝肾功能检测均为 见明显异常,全部患者眼部均未见明显药物相关反应。

3 讨论

EKC 主要由腺病毒 8、19、29 和 37 血清型 (人腺病毒 D 亚组)感染所致的一种急性发病、传染性强的病毒性结膜炎,潜伏期 5~7 d,急性滤泡性结膜炎、炎症后期角膜上皮细胞下浸润是 EKC 的典型体征,患者出现的耳前淋巴结肿大可作为重要鉴别要点[1]。中医学认为 EKC 的病因病机主要是外感疠邪,内兼肺火亢盛,内外合邪侵犯肝经,肝肺二经邪气上攻于目而致病,临床诊断为"天行赤眼"。治法主要为清肝与泻肺并举,可予清热解毒、扶正祛邪之中药治疗。西医主要予抗病毒、糖皮质激素等治疗,但单纯西医药物治疗整体疗效欠佳,文献报道鱼腥草、返魂草、蒲公英、板蓝根等中药类在治疗 EKC 能取得很好的临床效果[8-10]。疏风解毒胶囊有疏风解毒、祛邪扶正等功效,现代医学研究证实其有广泛抗病毒、抗菌作用,还有抗炎、免疫调

节作用,在治疗急性上呼吸道感染疗效确切,能够改善咽喉部红肿疼痛不适[11-16]。结合疏风解毒胶囊中西医研究机理,疏风解毒胶囊在治疗 EKC 应当具有一定的临床疗效。

本临床观察发现,治疗7d后,治疗组患者总证候 积分低于对照组,并且疼痛、胞睑红肿、睑结膜充血、角 膜染色点数、耳前淋巴结肿大等单项症状积分低于对 照组,治疗组临床有效率高于对照组。临床治疗组患 者的眼部红肿疼痛等眼部炎症症状消退明显快于对照 组,可能与疏风解毒胶囊的调控 MARP/NF-κβ 通路抑 制炎症反应有关[15]。急性期以大量病毒复制为主,病毒 基因大量整合人患者 DNA 中,而后期虽无大量的病毒 复制,但整合入患者 DNA 中的病毒基因仍大量合成异 种蛋白, 异种蛋白与机体免疫反应形成的抗原抗体复 合物引起异常免疫反应导致角膜损害[17-18],如机体不 能进行有效的免疫调节,可导致严重的角膜损害。因 此,我们不仅需早期快速的减少机体病毒载量,后期还 需通过调节组织免疫反应减轻异常免疫导致的角膜病 损。临床观察发现治疗组患者角膜病损较轻、恢复较 快,可能与疏风解毒胶囊在早期的快速抑制病毒,减少 病毒复制,降低了整合入患者 DNA 中病毒基因的含 量,使异种蛋白合成减少有关:有研究表明 INFv 不仅 有正向免疫作用,还具有负向调节功能,在机体免疫应 答不同阶段和不同病理生理条件下的可起到不同的 作用[19-20],而疏风解毒胶囊能够提高病毒感染组织的 INFy 含量[12],在早期可能增强机体免疫能力,加强抗 病毒作用,后期可能起到免疫抑制,减轻异种蛋白引起 的组织免疫损伤。因此疏风解毒胶囊可能通过初期抗 病毒,后期的免疫调节减轻角膜损伤,但对患者角膜损 伤的长期疗效、视力等影响还需后期的长期随访观察。 因此,疏风解毒胶囊通过抗炎、抗病毒、免疫调节等综 合作用,提高了临床治疗效果。

综上,疏风解毒胶囊联合西医治疗能促进 ECK 患者临床症状体征好转,缩短病程,加快患者恢复。

参考文献

- [1] 葛坚. 眼科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2010:159-160.
- [2] 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,2002:303-311.
- [3] 金宏. 中药熏眼辅助治疗流行性角结膜炎临床观察[J]. 新中医,2014,46(12):148-149.
- [4] 张秀娟,郝静,孙敬文,等.双黄连口服液治疗流行性角结膜炎的疗效观察[J]. 航空航天医学杂志,2015,26(5):578-579.
- [5] 张令春,赵红卫,王姣峰,等.清热解毒口服液治疗流行性角结膜炎的疗效观察[J].北方药学,2016,13(9):23-24.
- [6] 庞有慧. 疏风解毒胶囊治疗流行性角结膜炎的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1);366-368.
- [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,2002:303-311.
- [8] 陈艳,张庆莲.返魂草滴眼液治疗急性流行性结膜炎的临床观察[J].中国社区医师:综合版,2005,7(24):70.
- [9] 金涛,邹留河,赵萌. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角膜结膜炎的临床观察[J]. 国际眼科杂志,2006,6(4):900-902.
- [10] 夏丽坤,曹哲瑶,王磊,等.蒲地蓝消炎口服液治疗流行性 角结膜炎的临床疗效[J]. 国际眼科杂志,2011,11(3):464-466.
- [11] 王书臣,罗海丽. 疏风解毒胶囊治疗上呼吸道感染 480 例 临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(12):872-875.
- [12] 刘颖,时瀚,金亚宏,等. 疏风解毒胶囊防治流感体内药效 学研究[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(2):107-110.
- [13] 吕伟伟,朱童娜,邱欢,等. 疏风解毒胶囊抗病毒及抗菌的体外药效学实验研究[J]. 中药新药与临床药理,2013,24 (3):234-239.
- [14] 邱欢,李振兴,朱童娜,等. 疏风解毒胶囊体内抗病毒发的研究[J]. 中药新药与临床药理,2014,25(1):14-17.
- [15] Zhengang Tao, Jingyan Gao, et al. Shufeng Jiedu Capsule protect against acute lung injury by suppressing the MAPK/NFκB pathway[J]. BioScience Trends, 2014, 8(1):45-51.
- [16] 胡蓉,王丽华,张珺珺,等. 疏风解毒胶囊治疗急性咽炎风热证的临床观察[J]. 药物评价研究,2014,37(5):460-462.
- [17] 王建洲. 糖皮质激素在流行性角膜结膜炎治疗中的临床思考[J]. 医学与哲学,2003,24(12):43-44.
- [18] 刘蕾,肖伟,陶军,等. 糖皮质激素眼液在流行性角结膜炎治疗中的应用[J]. 国际眼科杂志,2013,13(10):2094-2095.
- [19] 孙亚萍,王英明,乔守怡.干扰素及其最新研究进展[J].中国免疫学杂志,2006,22(7):676-679.
- [20] 张彩,田志刚. 干扰素的负向免疫调节作用[J]. 现代免疫 学,2007,27(2):89-92.

(收稿日期 2017-02-23)

欢迎投稿·欢迎订阅

喜炎平治疗老年重症肺炎患者预后与 中医证候的相关性研究*

张丽丽 王桂莲 (北京市第一中西医结合医院,北京 100000)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1272-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.047

【摘要】目的 观察喜炎平治疗不同中医证候分型的老年重症肺炎患者的临床疗效并探讨其机制。方法 选择本院 ICU 收治的 96 例老年重症肺炎患者,进行中医证候分型分组,治疗上均采用喜炎平注射液抗炎联合常规西医治疗的方法。治疗前后进行临床观察,记录生命体征及辅助检查,进行统计分析及比较。结果 92 例老年重症肺炎患者,应用喜炎平联合常规西医治疗 3 d 后,患者心率、呼吸较前下降,血压较前升高;血气分析氧分压较前升高,二氧化碳分压较前下降;C 反应蛋白、PCT 均较前下降;BNP 水平较前下降(P<0.05)。治疗后总有效率为 56.52%,按照中医证候分型分组:痰热闭肺证组 26 例,阴阳两虚蕴毒证组 20 例,瘀热蕴毒证组 25 例,热毒内蕴证组 21 例。瘀热蕴毒证组治疗后总有效 72.00%;痰热闭肺证组总有效率 69.23%;阴阳两虚蕴毒证组总有效率 40.00%;热毒内蕴证总有效率 38.10%。瘀热蕴毒证及痰热闭肺证组总有效率高于阴阳两虚蕴毒证组及热毒内蕴证组(P<0.05)。结论 临床上应用喜炎平联合常规西医治疗老年重症肺炎患者疗效肯定,中医症候分型方面,瘀热蕴毒证及痰热闭肺证组治疗有效率最高。

【关键词】 老年重症肺炎 喜炎平注射液 中医证候分型 中西医联合治疗

Study on Correlation between Prognosis and TCM Syndromes of Xiyanping on Elderly Patients with Severe Pneumonia ZHANG Lili, WANG Guilian. The First Hospital of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine of Beijing, Beijing 100000, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical curative effect of Xiyanping on elderly patients with severe pneumonia of different TCM Syndromes. Methods: 96 elderly patients with severe pneumonia were divided into groups of TCM syndromes and treated with the anti-inflammatory of Xiyanping Injection and conventional Western medicine. Clinical observation, vital signs and auxiliary examinations were performed before and after treatment, and statistical analysis and comparison were made. Results: After three days of treatment with Xiyanping combined with conventional Western medicine, heart rate and respiration rate decreased, blood pressure higher than before. The blood gas analysis showed that the partial pressure of oxygen increased and the partial pressure of carbon dioxide decreased, compared with before. CRP and PCT were lower than before, and the level of BNP decreased, compared with before (P < 0.05). The total effective rate was 56.52% after treatment. According to syndrome differentiation type of traditional Chinese medicine, the group of phlegm-heat closed lung was 26 cases, Yin and Yang virtual poison group 20 cases, stasis hot accumulate poison group 25 cases and the heat intrinsic group 21 cases. The total effective rate of the stasis hot accumulate poison group was 72%, the group of phlegm-heat closed lung 69.23%, the group of Yin and Yang virtual poison 40%, the group of the heat intrinsic 38.1%. The total effective rate of stasis hot accumulate poison group and phlegm-heat closed lung was higher than that of Yin and Yang virtual poison group and heat intrinsic group (P < 0.05). Conclusion: In clinical application, the curative effect of Xiyanping combined with conventional Western medicine is definite in elderly patients with severe pneumonia. In the aspect of TCM syndrome type, the treatment efficiency of the groups of the stasis hot accumulate poison and phlegm-heat closed lung is the highest.

[Key words] Elderly patients with severe pneumonia; Xiyanping Injection; TCM syndromes; Combined treatment of traditional Chinese medicine and Western Medicine

重症肺炎属于中医学的"肺胀""咳嗽""喘病"等病症范畴,中医分型包括痰热闭肺证、阴阳两虚蕴毒证、

*基金项目:中国中医科学院中医基础理论研究所基本科研业 务课题"院所协同创新"科研专项基金项目(YZ-1515) 療热蕴毒证、热毒内蕴证等。重症肺炎的中医证型不同,治疗及预后均有差异[1]。老年重症肺炎患者的病原学培养阳性率及耐药菌感染率均较高,即使临床应用药敏试验有效的抗生素治疗,疗效极差,联合使用大量广谱抗生素,却进一步增加了耐药及二重感染的发生

率。流行病学调查^[2]社区获得性重症肺炎患者的病死率高达 50%, 医院获得性重症肺炎患者的死亡率高达 70%。因此, 如何提高本病的救治水平是重症医学亟待解决的问题。近年来很多应用中西医结合的方法治疗重症肺炎取得了较好的效果。也有研究^[3]显示喜炎平注射液治疗老年慢性阻塞性肺疾病取得了满意疗效,喜炎平是从穿心莲全叶中提取的内酯磺化物, 具有清热解毒、抗感染、增强免疫力的作用, 对细菌性、病毒性以及混合性肺炎的治疗均有良好的疗效。本研究通过对老年重症肺炎患者进行中医辨证分型,应用西医常规并联合喜炎平注射液治疗,总结重症肺炎不同中医辨证分型的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 目前关于重症肺炎尚未有公认的定义,本研究采用 2007 年 ATS 和美国感染病学会(ID-SA)制订的《社区获得性肺炎治疗指南》中对重症社区获得性肺炎的诊断标准。中医证候的诊断标准参考《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分(GB/T 16751·2-1997)》。纳入标准:年龄大于 60岁;无喜炎平过敏史;患者及家属均签署知情同意书,并经过北京市第一中西医结合医院伦理委员会批准。

1.2 临床资料 随机选取 2014 年 6 月至 2015 年 4 月北京第一中西医结合医院重症监护室老年重症肺炎 住院患者 96 例。其中男性 58 例,女性 38 例,平均年龄 (73.23±11.85)岁。有研究显示对重症肺炎患者证素进 行分析,实证证素为4个(痰、热、毒、瘀),虚证证素为 5个(阴虚、阳虚、气虚、血虚、气脱)证素组合形式共有 5种,其中以两个证素组合最多。两证素组合中,痰证+ 热证出现的频率最高,三证素组合中以阴虚+阳虚+毒 证最多。证素组合结果为6种,包括痰热闭肺证,阴阳 两虚蕴毒证,瘀热蕴毒证,热毒内蕴证,气阴两虚证,气 虚血瘀痰阻证等。因喜炎平注射液为穿心莲提取物, 从中医角度讲不能用于气阴两虚、气虚血瘀痰阻证,故 本研究中选择痰热闭肺证、阴阳两虚蕴毒证、瘀热蕴毒 证及热毒内蕴证4种证型。按照中医证候分型分组。痰 热闭肺证组 26 例, 男性 16 例, 女性 10 例: 平均年龄 (74.43±12.14)岁。阴阳两虚蕴毒证组 20 例,男性 12 例,女性 8 例;平均年龄(71.39±11.71)岁。瘀热蕴毒证 组 25 例, 男性 14 例, 女性 11 例; 平均年龄(72.83± 12.29)岁。热毒内蕴证组 21 例,男性 13 例,女性 8 例; 平均年龄(74.07±10.97)岁。各组在性别、年龄差异无 统计学意义(P>0.05)。气阴两虚证组 2 例,男性 2 例。 气虚血瘀痰阻证组2例,男性1例,女性1例。剔除气 阴两虚证组 2 例,气虚血瘀痰阻证组 2 例,剩余 92 例 老年重症肺炎患者纳入本研究。

1.3 治疗方法 常规西医治疗包括针对原发病的治

疗,静脉及肠内营养支持、纠正酸碱及维持水电解质平衡,有创及无创呼吸机的应用,深静脉穿刺建立静脉输液通路,化痰平喘对症治疗,经验应用抗生素及药敏试验指导抗生素使用。血管活性药物的应用,对收缩压80~90 mmHg以上的患者不使用升压药。在常规西医治疗的基础上加用喜炎平注射液(江西青峰药业)375 mg,每日 1 次,用 5%葡萄糖注射液 250 mL 稀释后静滴,连用 3~14 d。

1.4 观察指标 疗前、治疗第 3 日及治疗结束分别对患者的咳嗽、咯痰、气短、体温、肺部啰音等症状及体征进行记录,并进行评价;记录患者心率、血压(记录每日早 6 点、晚 12 点 2 个时段血压)、血氧饱和度,监测血气分析、常规及生化,C 反应蛋白(CRP)、降钙素元(PCT)等指标;记录患者胸部 X 线片、胸 CT、痰培养、血培养、心电图等结果;治疗 1 周后再次进行 APACHE Ⅱ评分。在治疗过程中记录可能出现的不良反应。

1.5 疗效标准 参考卫生部颁发的《抗菌药物临床研究指导标准》,根据患者临床症状、体征、实验室检查、细菌学检查进行综合评价以确定临床疗效,按痊愈、显效、进步、无效 4 级评定。痊愈:体温正常,症状和阳性体征消失,血常规白细胞恢复正常,影像学检查显示肺部病变吸收。显效:体温正常,症状和阳性体征基本消失,血常规白细胞恢复正常,影像学检查显示肺部病变大部分吸收。进步:用药后症状、阳性体征有所好转,客观指标有所改善,但不明显。无效:用药 72 h后,仍有发热,症状和体征无变化或加重,血常规白细胞高于或低于正常,影像学检查显示肺部病变未吸收或扩大。计算公式:有效率=(痊愈例数+显效例数)/全部病例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm x)$ 表示,计数资料用 χ^2 检验,两组间的比较用最小显著差法得 t 值。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 92 例老年重症肺炎患者治疗前及治疗 3 d 后监测指标比较 见表 1。应用喜炎平联合常规西医治疗 92 例老年重症肺炎患者,治疗 3 d 后,患者心率、呼吸较前下降,血压较前升高;血气分析 PO2 较前升高,PCO2 分压较前下降;CRP、PCT 均较前下降;BNP 水平较前下降(P<0.05)。治疗 3 d 后患者急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、血气分析 pH 值、血白蛋白水平与治疗前差异无统计学意义(P>0.05)。

2.2 92 例老年重症肺炎患者不同中医证候分型治疗有效性比较 见表 2。重症患者 92 例,痊愈 8 例,显效 44 例,进步 10 例,无效 30 例,总有效率 56.52%。瘀热 蕴毒证及痰热闭肺证组总有效率高于阴阳两虚蕴毒证 组及热毒内蕴证组(P<0.05)。

表 1 92 例老年重症肺炎患者治疗前及治疗 3 d 后监测指标比较(x±s)

时间	HR(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)	呼吸(次/min)	APACHE II 评分(分)	pН	$PCO_{2}(kPa) \\$	$PO_{2}(kPa) \\$	ALB(g/L)	$CRP(mg\!/L)$	$PCT(\mu g\!/\!L)$	BNP(ng/L)
治疗前	117.39±18.82	66.31±15.76	34.27±13.96	38.18±13.47	19.33±6.41	7.25±0.74	8.57±1.34	5.83±1.51	24.81±3.98	143.19±93.56	2.53±1.09	14278.18±12417.29
治疗后	102.37±18.28	91.28±14.41	47.31±14.53	29.72±16.69	16.47±7.29	7.33±0.45	5.68±1.62	8.42±1.21	26.31±7.39	103.64±58.27	1.14±0.73	13845.51±10548.63

表 2 不同中医证候分型治疗效果比较比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	总有效率(%)
重症肺炎	92	8	44	56.52
瘀热蕴毒证	25	3	15	72.00△▲
痰热闭肺证	26	3	15	69.23△▲
阴阳两虚蕴毒证	20	1	7	40.00
热毒内蕴证	21	1	7	38.10

与阴阳两虚蕴毒证组比较,[△]P<0.05;与热毒内蕴证组比较,[▲]P<0.05。

3 讨论

重症肺炎因肺部感染重,病情进展迅速,预后极 差,老年人元气亏虚,御邪能力较弱,故常容易感邪而 急性发病,预后更差,死亡率极高。中医方面其病因病 机较为复杂,一般认为正气亏虚是发病的内在因素,外 邪侵袭是发病的外在条件,痰、热、毒、瘀、虚为其病机 特点,辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则之 一[4]。西医方面老年重症肺炎患者因存在较多的基础 疾病,随着广谱抗生素的治疗及有创、无创呼吸机的应 用,虽然结合细菌学及药敏结果用药,临床中耐药菌的 感染以及二重感染的发生率逐渐增加,病情进展迅速, 临床疗效差,因此早期有效的控制感染尤其重要。近年 来,一些应用中西医结合的方法治疗重症肺炎取得了 较好的临床疗效,然而尚缺乏确切及公认的诊治方案。 喜炎平注射液为穿心莲提取物,穿心莲为一年生草本, 长江以南温暖地区多栽培。热带、亚热带部分地区有野 生。《泉州本草》记载"其味苦,性寒,无毒,归入心、肺二 经。具有清热解毒,凉血消肿的功效"。《江西草药》记载 "其清热凉血,消肿止痛,治胆囊炎,支气管炎,高血压, 百日咳"。复方中《福建中草药》记载"治流行性感冒,肺 炎:一见喜干叶研末。每次一钱,日三至四次":《江西草 药》记载"治支气管炎、肺炎:穿心莲叶三钱。水煎服;治 大叶性肺炎:一见喜六钱,梅叶冬青一两,麦门冬五钱, 白茅根一两,金银花五钱。水煎,分二次服,每日一 剂"[5-7]。喜炎平注射液是经独特工艺制成的水溶性注 射剂,为中药的抗炎制剂,具有较广谱的抗菌、抗病毒 及解热作用,目前应用较多,但在老年重症肺炎患者中 治疗的研究尚不完善[8]。动物实验中,喜炎平注射液对 感染肺炎链球菌及金黄色葡萄球菌的小鼠有明显的保 护作用,具有解热及抗炎作用[9]。本研究通过应用喜炎 平注射液联合西医常规治疗老年重症肺炎, 进行临床 观察记录,运用中西医结合的思路分析喜炎平治疗老 年重症肺炎的疗效。西医抗生素以病原学检查及药敏 试验结果为依据并结合患者用药史选择不同抗生素治疗。中医治疗思路为辨证论治[10-15],如痰热痰热闭肺证,证见喘咳气逆,胸中烦热,面红,汗出,痰多质黏色黄难咯,舌红,苔黄或黄腻,脉滑数。治宜清肺涤痰,止咳平喘;热毒内蕴证,证见神志昏蒙,气喘咳嗽,四肢厥冷,体温下降,尿少汗出,脉微欲绝。治宜清热解毒,益气固脱;瘀热蕴毒证,证见喘息气粗,咳声音哑,咳痰黄稠,口渴烦躁,小便黄赤,舌红苔黄腻,脉洪滑数。治宜辛凉解表,宣散肺热。阴阳两虚蕴毒证证见喘促气急,动则尤甚,痰色白量多,难咯,午后潮热,颧红,神疲乏力,日渐消瘦,舌红少苔而干,脉细数。治宜补益肺肾,纳气定喘。

本研究通过将老年重症肺炎依照中医辩证分型进行分组,结果 92 例老年重症肺炎患者治疗后总有效率 56.25%,治疗 3 d 后,患者心率、呼吸较前下降,血压较前升高;血气分析氧分压较前升高,二氧化碳分压较前下降;CRP、PCT均较前下降;BNP水平较前下降。按照中医证候分型,痰热闭肺证组 26 例,阴阳两虚蕴毒证组 20 例,瘀热蕴毒证组 25 例,热毒内蕴证组 21 例,瘀热蕴毒证组总有效率 72.00%;痰热闭肺证组总有效率 69.23%;阴阳两虚蕴毒证组总有效率 40.00%;热毒内蕴证总有效率 38.10%。瘀热蕴毒证及痰热闭肺证组总有效率高于阴阳两虚蕴毒证组及热毒内蕴证组。在喜炎平治疗有效的同时,为喜炎平临床应用提供了理论依据。本研究中阴阳两虚蕴毒证组及热毒内蕴证组治疗有效率不高,可能与样本量不足以及喜炎平使用剂量不足有关,尚需进一步扩大样本量和更加深入的研究。

参考文献

- [1] 王颖辉,刘畅,赵静洁,等. 鲍曼不动杆菌相关重症肺炎的临床证候分布与耐药性分析[J]. 中国中医急症,2014,23 (11):2044-2046.
- [2] 朱宝华,江洁,孙峰,等. 早期乳酸清除率及 APACHE II 评分对老年重症肺炎患者预后判断的研究[J]. 东南大学学报:医学版,2015,34(1):76-79.
- [3] 张新,王焱,郭爱香. 喜炎平对老年慢性阻塞性肺疾病急性 加重期炎症因子和肺功能的影响[J]. 中国综合临床,2014,30(9):932-935.
- [4] 刘卫静,章宏伟,张淑兰,等.中医辨证分型结合西医治疗重症肺炎 47 例疗效观察[J].河北中医,2011,33(10): 1502-1505.
- [5] 胡治丽,潘碧云. 喜炎平佐治支气管肺炎疗效观察[J]. 吉林医学,2011,32(4):696
- [6] 李志杰,张伟华.中西医结合治疗老年重症肺炎疗效观察[J].

- 中国社区医师:医学专业,2012,14(36):140.
- [7] 谷玉玲. 喜炎平注射液辅助治疗老年肺炎疗效观察[J]. 中华临床医学,2010,20(1):30-31.
- [8] 张慧芝. 喜炎平注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 中国社区医师: 医学专业,2011,13(33):259.
- [9] 聂颖兰,范斌,闫寒,等. 喜炎平注射液对 LPS 致急性肺损伤大鼠肺泡灌洗液中细胞因子含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(9):976-978.
- [10] 沈贵洪,吕益,胡玲玲.清肺保元汤联合西药治疗重症肺炎临床观察[J].中国中医急症,2015,24(1):177-178.
- [11] 史肃育,吴同启,王克俭,等. 通腑法治疗重症肺炎(实热证)的临床观察术[J]. 中国中医急症,2014,23(6):1125-

1127.

- [12] 李延鸿,朱怀军.用麻杏石甘汤干预治疗感染性肺炎对照试验的评价[J].抗感染药学,2012,9(3):203-208.
- [13] 陈嘉强. 中西医结合辨证治疗重症肺炎的疗效观察[J]. 求 医问药:下半月,2012,11(5):318.
- [14] 梁锦枝,吴锗珊,罗钦宏. 喜炎平联合阿奇霉素治疗支原体 肺炎疗效的 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20 (18):220-222.
- [15] 梁蕊,邵玉霞,金寿德.喜炎平注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重的疗效研究[J].哈尔滨医科大学学报,2012,46(1):78-81.

(收稿日期 2016-12-15)

凉血消银汤联合西药治疗急性泛发性脓疱型 银屑病的临床观察

杨丽云 马瑞霞 聂文忠 (北京中医医院延庆医院,北京 102100)

中图分类号:R758.63 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1275-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.048

【摘要】目的 观察凉血消银汤联合西药治疗急性泛发性脓疱型银屑病的临床疗效。方法 选择 2015 年 2 月至 2016 年 9 月本院皮肤科收治的急性泛发性脓疱型银屑病患者 120 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 60 例。两组患者均口服抗生素,同时口服阿维 A,雷公藤多苷,静点甲氨蝶呤,口服激素泼尼松,治疗 2 个月。观察组患者在此基础上口服凉血消银汤,连续口服 2 个月。观察两组患者治疗前后临床疗效,采用泛发型脓疱型银屑病严重程度分级方法(PSS)评价治疗前后患者评分,观察两组患者脓疱消退天数及住院天数,观察两组患者治疗前后血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1β(IL-1β)表达水平,记录不良反应的发生情况。结果 观察组总有效率 86.67%,对照组总有效率为 78.33%,观察组显著优于对照组(P<0.05);治疗后,两组患者 PSS 评分均降低,且观察组降低幅度明显优于对照组(P<0.05)。观察组脓疱消退天数及住院天数均低于对照组(P<0.05);治疗后,两组患者 PSS 评分均降低,且观察组降低幅度明显优于对照组(P<0.05)。观察组脓疱消退天数及住院天数均低于对照组(P<0.05);治疗后,两组患者外周血 IL-1β、IL-6 均降低,且观察组降低幅度明显优于对照组(P<0.05);两组患者不良反应主要包括恶心于呕、头痛头晕、水肿、腹泻等。对照组总不良反应发生率高于观察组,差异无统计学意义。结论 凉血消银汤联合西药治疗急性泛发性脓疱型银屑病疗效显著,可显著缓解患者的临床症状,并显著降低 PSS 评分以及外周血中 IL-1β、IL-6 表达的表达,且不良反应较小、安全性高。

【关键词】 消炎凉血消银汤 急性泛发型脓疱型银屑病 临床疗效 PSS 评分

银屑病由大量 T 淋巴细胞介导,多种免疫细胞参与,现代医学定义本病为免疫细胞介导的自身免疫性特异性疾病,患者临床特征可见周身泛发大量红斑鳞屑,伴有剧烈瘙痒[1-2]。其中急性泛发性脓疱型银屑病是银屑病最为严重的一型银屑病[3],发病罕见,患者在原有周身红斑的基础上可急性泛发无菌性脓疱,并伴有高热、关节酸痛、血象及 C 反应蛋白升高,本病病情凶险,病势急迫,严重者可危及患者生命。本病目前尚无根治方法[3],临床医师以控制病情发展,降低复发率为主要目标,常用药物如阿维 A、环孢素、糖皮质激素及近年来仍处于实验阶段的细胞因子单抗等,临床数据显示可取得一定的临床疗效,但药物的潜在不良反应

也限制了药物的长期应用[4]。传统中医药在治疗银屑病方面具有显著优势,急性泛发型脓疱性银屑病发病机制多为热毒炽盛,凉血消银汤具有清热凉血,解毒消肿之功效,针对此型银屑病疗效显著[5]。因此,笔者对本院收治的急性泛发型脓疱性银屑病患者给予凉血消银汤配合西药外用,观察了临床疗效、安全性及对炎症因子表达水平的影响,为临床治疗提供依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 人选病例符合《临床皮肤病学》制定 脓疱型银屑病标准^[6]。排除标准:急性泛发型发疹性脓 疱病,其他类型银屑病,合并心肺肝肾等严重器质性病 变的患者,处于妊娠或哺乳期患者,患者精神类疾病依从性不佳的患者;对本研究所用药物过敏的患者。

1.2 临床资料 选择 2015 年 2 月至 2016 年 9 月本院皮肤科收治的急性泛发性脓疱型银屑病患者 120 例,按随机数字表法将人选患者分为观察组和对照组,各 60 例,两组患者年龄、性别、病程、类型等一般资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),见表 1。本研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

表 1 两组患者的一般资料比较

		•	•		/		
组 别		性别	(n)	年龄	病程	类型	` /
组 剂	n	男	女	(岁, <u>x</u> ±s)	(年,x±s)	不发热	发热
观察组	60	22	38	46.70±6.40	5.70±1.30	12	48
对照组	60	21	39	46.30±6.20	5.60±1.20	13	47

1.3 治疗方法 两组患者均口服抗生素,同时口服阿 维 A(重庆华邦制药有限公司,国药准字 H200110126) 30 mg/d, 雷公藤多苷(浙江普洛康裕制药有限公司, 国 药准字 Z33020778)50 mg/d,静点甲氨蝶呤(上海信宜 药厂有限公司,国药准字 H31020644),初始剂量 10 mg/w, 每周逐渐增加 5 mg,至 20 mg 后维持,口服激素泼尼 松(浙江仙琚制药股份有限公司,H33020824)50 mg/d, 治疗2个月。观察组患者在此基础上口服凉血消银汤: 水牛角 15 g, 土茯苓 15 g, 金银花 15 g, 生地黄15 g, 黄 芩 15 g,牡丹皮 15 g,大青叶15 g,赤芍 15 g,槐花 15 g, 白花蛇舌草 30 g, 苦参 20 g, 丹参 20 g, 生甘草 9 g, 如 上药物水煎至 200 mL,每日 1 剂量,连续口服 2 个月。 1.4 观察指标 采用 Umezawa Y 等学者关于泛发型 脓疱型银屑病严重程度分级方法(PSS)评价治疗前后 患者评分,以患者红斑、脓疱、脓疱及黏膜损害、体温、 血沉、血常规、白蛋白等指标计算总分,得分越高病情 越严重[7]。观察两组患者脓疱消退天数及住院天数。观 察两组患者治疗前后血清 IL-6、IL-1β 表达水平,于清 晨收集患者静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附试验 (ELISA)法测定血清中上述细胞因子表达。在治疗期 间密切观察两组患者的临床表现, 记录不良反应的发 生情况。

1.5 疗效标准 1) 于治疗前后对患者进行皮损面积 PASI 评分(头颈部占总面积 10%,上肢 20%,躯干30%,下肢 40%,以 0~6 分进行评价,0 分无皮疹,1 分<10%,2 分 10%~29%,3 分 30%~49%,4 分 50%~69%,5 分 70%~89%,6 分>90%),计算 PASI 评分下降率=(治疗前 PASI 评分—治疗后 PASI 评分)/治疗前 PASI 评分×100%。2)临床疗效评定:痊愈为 PASI 评分下降率超过 90%;显效为 PASI 评分下降率范围 60%~89%;有效为 PASI 评分下降率范围 20%~59%;无效为 PASI 评分下降率小于 20%。有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例

数×100%^[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,进行 t 检验。计数资料以百分比表示,进行 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 见表 2。观察组总有效率 86.67%,对照组总有效率为 78.33%,观察组显著优于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	60	3	27	22	8	52(86.67) [△]
对照组	60	1	27	19	13	47(78.33)

与对照组比较,[△]P<0.05。

2.2 两组患者治疗前后 PSS 评分、脓疱消退夭数、住院夭数的比较 见表 3。结果显示,治疗前两组患者 PSS 评分比较,差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组患者上述指标均降低,且观察组降低幅度明显优于对照组(P<0.05)。观察组脓疱消退天数及住院天数均低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后 PSS 评分、脓疱消退天数、住院天数比较 (x±s)

组别	n	治疗前 PSS 评分(分)	治疗后PSS 评分(分)	脓疱消退天数(d)	住院天数(d)
观察组	60	10.60±1.54	4.78±0.44* [△]	11.23±1.97 [△]	25.39±4.02 [△]
对照组	60	10.56±1.52	6.62±0.52*	14.82±2.01	34.29±4.14

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

2.3 两组患者治疗前、治疗 1 个月及治疗后血清中 IL-1β、IL-6 的表达水平比较 见表 4。治疗前,两组患者血清中 IL-1β、IL-6 表达水平比较,差异无统计学意义。治疗后,两组患者上述指标均降低,且观察组降低幅度明显优于对照组(P<0.05)。

表 4 两组治疗前治疗 1 个月及治疗后血清中 IL-1β、IL-6 的 表达水平比较(ng/mL, x±s)

组 别	时 间	IL–1β	IL-6
治疗组	治疗前	27.89±3.89	29.39±2.98
(n=60)	治疗后	11.68±1.91*△	$10.79 \pm 1.47^{*\triangle}$
对照组	治疗前	27.34±3.02	29.20±2.93
(n=60)	治疗后	15.17±2.34*	14.72±1.44*

2.4 不良反应 见表 5。两组患者不良反应主要包括 恶心干呕、头痛头晕、水肿、腹泻等。对照组总不良反应 发生率高于观察组,但差异无统计学意义。

3 讨论

急性泛发性脓疱型银屑病是银屑病中的急重症,

表 5 两组患者不良反应比较(n)

组 别	n	恶心干呕	腹泻	水肿	头痛头晕	合计(%)
观察组	60	3	4	2	2	11(18.33)
对照组	60	3	2	2	3	10(16.67)

患者以全身皮肤出现弥漫性密集红斑、合并粟粒状脓 疱为临床表现,同时可伴有高热、发力、周身疼痛等全 身性症状,实验室检查可见外周血中白细胞及中性粒细 胞增高,血清学检测可发现炎性细胞因子水平增高[9]。 病理学检测发现本病患者局部皮肤组织除拥有银屑病 基本特征外,棘层可出现海绵状脓疱,脓疱中可见大量 中性粒细胞浸润,而真皮中同样出现炎性细胞浸润,包 括淋巴细胞、中性粒细胞等。随着对本病认识的加深, 越来越多报道指出炎性细胞、免疫细胞多重参发病过 程,其中大量炎性因子的释放趋化了更多的炎性细胞 聚集于皮损,因此形成级联反应,加重病情,急性泛发 性脓疱型银屑病是本病的罕见类型,炎性反应较寻常 型银屑病更为严重, 因此抑制炎性细胞因子的表达是 本病治疗的重要环节[10]。本病在急性期应重在对症治 疗,可大剂量应用糖皮质激素联合免疫抑制剂、阿维 A 等,近期疗效明显,但由于糖皮质激素及免疫抑制剂存 在一定的应用限制,停药后易反复,因此临床医师一直 在寻找更安全有效的治疗方法[11-12]。

银屑病在中医学范畴又名"白疕",对本病的认识最早可追溯至明代王肯堂的《证治准绳》,到清代《外科大成》中对本病的病情发展做了详尽的论述[13],中医认为白疕为血分燥热、风邪客于皮肤所致,其内因变化在血,外因为风邪,临床多见血热、血燥等类型,急性泛发性脓疱型银屑病属于血热类,病情发展,热毒入里,热入营血,故见高热、皮肤脓疱融合,因此临床治疗多以凉血去热,解毒祛风为主[14]。凉血消银汤中,水牛角、牡丹皮、黄芩、大青叶、土茯苓为君药,具有清热凉血,活血解毒之功效,赤芍活血行血,生地黄凉血透热,苦参、白花蛇舌草解毒止痒,丹参养阴解毒,金银花、槐花祛风解表,生甘草调和诸药。此外现代药理学证明丹皮、土茯苓具有抗炎作用,可显著抑制炎性细胞因子等表达[15]。

研究结果显示,观察组患者治疗后临床疗效优于对照组,两组患者治疗后 PSS 评分均降低,但观察组降低程度更显著,观察组住院时间及脓疱消退时间较对照组更短,观察两组患者外周血 IL-1β、IL-6 表达可发现,均较治疗前降低,而观察组降低更显著,在不良

反应方面,两组患者不良反应发生率相当。

综上所述, 凉血消银汤联合西药治疗急性泛发性脓疱型银屑病疗效显著,可显著缓解患者的临床症状, 并显著降低 PSS 评分以及外周血中 IL-1β、IL-6 表达的表达,且不良反应较小、安全性高。

参考文献

- [1] 杨皓瑜,王金平,李梦琳,等.清热凉血中药对小鼠银屑病模型的干预机制[J].北京中医药大学学报,2015,38(2): 111-114.
- [2] 沈芳,谢韶琼. 生物制剂治疗银屑病的机制及应用进展[J]. 医学综述,2015,21(11):2013-2016.
- [3] 吴佳纹,肖生祥,任建文,等. 角蛋白 17 在寻常性银屑病 T 淋巴细胞介导免疫机制中的作用研究[J]. 中国医学前沿 杂志:电子版,2016,8(10):33-36.
- [4] 张颖,周婧. 白细胞介素-6 信号通路在银屑病发病机制中的研究进展[J]. 国际免疫学杂志,2016,39(6):608-611.
- [5] 黄岚,马莉,黄琼,等. 钙泊三醇倍他米松软膏外用治疗寻常性银屑病的随机、双盲、对照研究[J]. 中华皮肤科杂志,2009,42(10):691-694.
- [6] 李亚萍,甘小艳,肖嵘,等. 成人急性泛发性脓疱性银屑病 32 例临床分析[J]. 临床皮肤科杂志,2004,33(6):351-352.
- [7] 何迅,陈学军,段西凌,等. 急性泛发性脓疱型银屑病 8 例 治疗体会[J]. 四川医学,2009,30(11):1784-1785.
- [8] 王艺蓉,程茹虹,李明,等. 儿童急性泛发性脓疱型银屑病外周血参数分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2015,31(10):586-588.
- [9] 王刚,高天文,刘玉峰,等. 脓疱性银屑病分类进展[J]. 中华皮肤科杂志,2004,37(3):184-185.
- [10] 史玉玲, 顾俊瑛, 徐晓光, 等. 阿维 A 对中、重度斑块状银屑病患者 Th17 细胞相关因子的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2011, 25(1): 21-23.
- [11] 陈怀忠. 成人急性泛发性脓疱性银屑病 15 例临床分析[J]. 右江医学,2009,37(3):333.
- [12] 陈胜平,张国威. 泛发性脓疱型银屑病发病机理研究进展[J]. 福建医药杂志,2003,25(2):139-141.
- [13] 李牧,黄晓波. 中医辨证联合甘草酸二胺和阿维 A 治疗泛 发性脓疱型银屑病疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2009,16(8):62-63.
- [14] 王颖,底婷婷,阮智通,等. 凉血解毒汤对银屑病小鼠皮肤组织 CCL20/CCR6 表达的影响[J]. 中国病理生理杂志,2015,31(2):331-336.
- [15] 王萍,李伟凡,刘清,等. 凉血活血汤治疗寻常性银屑病临床观察及 $TNF-\alpha$ 水平检测 [J]. 中国皮肤性病学杂志,2001, 15(2):90-91.

(收稿日期 2017-06-16)

疏肝益气养营汤治疗甲状腺功能亢进性 心脏病的临床研究*

潘竞霞 张 瑾 李雅怡 吴丽娜 (广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

中图分类号:R541.8*5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1278-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.049

【摘要】 目的 观察自拟疏肝益气养营汤对甲状腺功能亢进性心脏病的治疗作用并探讨其机制。方法 将 96 例甲亢性心脏病患者按随机数字表法分为观察组和对照组,对照组给予西医常规治疗,观察组在给对对照组基础上加用自拟疏肝益气养营汤,疗程为 3 个月。疗程结束后分析比较两组患者的治疗有效率、腹血清游离甲状腺素(FT4)、游离三碘甲腺原氨酸(FT3)、促甲状腺素释放激素(TSH)、超声心动图指标左室射血分数(LVEF)、舒张末期左室内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD)及各组心律失常的治疗效果。结果 观察组总有效率为 89.58%,明显高于对照组的 75.00%(P<0.05);治疗后两组患者 FT3、FT4、TSH、Pro-BNP、LVESD、LVEDD、LVEF比较差异具有统计学意义(P<0.05);两组患者的心房纤颤、房性早搏、室性早搏治疗有效率比较差异有统计学意义(P<0.05)。结论 本研究结果显示自拟疏肝益气养营汤在治疗甲状腺功能亢进性心脏病方面效果显著,优于单用西药治疗。

【关键词】 疏肝益气养营汤 甲状腺功能亢进性心脏病 左心功能 心律失常

Clinical Study of Shugan Yiqi Yangying Decoction on Hyperthyroid Heart Disease PAN Jingxia, ZHANG Jin, LI Yayi, et al. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510405, China.

[Abstract] Objective: To study the therapeutic effect of Shugan Yiqi Yangying Decoction on hyperthyroid heart disease. Methods: 96 patients with hyperthyroid heart disease were randomly divided into the observation group and the control group. The control group received routine Western medicine treatment, and the observation group added Shugan Yiqi Yangying Decoction. The course of treatment was 3 months. After treatment, the effective rates, FT3, FT4 and TSH of the two groups were analyzed and compared, as well as LVEF, LVEDD, LVESD and treatment effect of arrhythmia. Results: The total effective rate of the observation group was 89.58%, which was significantly higher than that of the control group (75.00%)(P<0.05). After treatment, there was statistically significant difference in FT3, FT4, TSH, Pro-BNP, LVESD, LVEDD and LVEF between the two groups (P<0.05). There was statistically significant difference in the effective rate of atrial fibrillation, atrial premature beat, ventricular premature beat between the two groups (P<0.05). Conclusion: Shugan Yiqi Yangying Decoction is effective in the treatment of hyperthyroid heart disease, which is superior to western medicine.

[Key words] Shugan Yiqi Yangying Decoction; Hyperthyroid heart disease; Left ventricular function; Arrhythmia

甲状腺功能亢进(甲亢)主要由于甲状腺释放较多甲状腺激素引起各种甲状腺毒症。目前已知甲亢与环境和社会心理等因素有关,随着环境问题突出和社会生活节奏加快,这种内分泌疾病的患病率也在逐年增加。发生甲亢时,甲状腺素对心脏的直接或间接作用引起的心脏扩大、心房纤颤、心肌梗死、心力衰竭、病态窦房结综合征和心肌病等一系列心血管症状和体征的一种内分泌代谢紊乱性心脏病,称为甲状腺功能亢进性心脏病(又称甲亢性心脏病)。由于甲亢性心脏病临床症状突出,且易合并各种心律失常和心力衰竭[1],对患者生命和健康的影响仅次于甲亢危象,是甲亢患者死亡

的重要原因之一^[2]。为了寻求有效治疗方法,本研究通过自拟疏肝益气养营汤治疗甲亢性心脏病,进行观察分析。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准符合中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》^[3]中甲亢诊断标准。所有患者同时伴有下述心脏异常至少一项者,可诊断甲亢性心脏病:1)存在左心、右心或全心扩大;2)合并有房性早搏或室性早搏、心房纤颤等心律失常;3)充血性心力衰竭;4)缺血性心脏病;5)排除其他原因的心脏病;6)甲亢控制后心脏功能可完全恢复正常。纳入标准:所有患者符合上述诊断标准者;年龄 20~65 岁。排除标准:不符合上述诊断标准者;精神疾病患者;妊娠

^{*}基金项目:广东省中医药局课题(20151238)

或哺乳期妇女;对本研究所用药物过敏者;合并严重心、肝、肾及造血系统等功能异常者。

1.2 临床资料 所有患者均来源于 2015 年 4 月至 2017年1月广州中医药大学第一附院内分泌科门诊 或住院部首诊明确的甲亢性心脏病患者共96例。观察 组 48 例, 男性 18 例, 女性 30 例; 年龄 20~63 岁, 平均 38.50 岁;心功能 Ⅱ级 24 例,心功能 Ⅲ级 18 例,心功能 Ⅳ级6例;合并心房纤颤28例,房性早搏11例,室性 早搏 5 例。对照组 48 例, 男性 16 例, 女性 32 例; 年龄 20~65 岁,平均 39.50 岁;心功能 Ⅱ级 22 例,心功能 Ⅲ 级 18 例,心功能Ⅳ级 8 例;合并心房纤颤 27 例,房性 早搏9例,室性早搏6例。以上所有患者确诊前均未接 受药物治疗。两组资料差异无统计学意义(P>0.05)。 1.3 治疗方法 对照组起始给予甲巯咪唑(赛治)10 mg 口服,每日3次;每月随访检测血清游离甲状腺素(FT4)、 游离三碘甲腺原氨酸 (FT3)、促甲状腺素释放激素 (TSH), 当血清学指标降至正常水平后开始 2~4 周减 量 5~10 mg, 最终维持 10 mg 口服, 每日 1 次, 合并心 力衰竭者症状的患者给予利尿剂、血管扩张剂,并酌情 给予地高辛或小剂量心得安等对症治疗。观察组在对 照组基础上给予自拟疏肝益气养营汤: 黄芪 30 g,白 术、当归各 20 g, 党参, 柴胡、茯苓、白芍、牡丹皮、栀 子、五味子各15g,炙甘草6g。水煎服,每日1剂,分2 次温服,每次100 mL。两组疗程3个月。

1.4 观察指标 测定空腹血清 FT4、FT3、TSH。超声心动图指标采用彩色多普勒心脏超声诊断仪测定,具体操作方法为甲状腺毒症性心脏病患者在静息状态下取左室长轴切面测量左室射血分数(LVEF)、舒张末期左室内径(LVEDD)、左室收缩末期内径(LVESD),以上数据均取 3 次检测的平均值。

1.5 疗效标准 根据《中医病证诊断疗效标准》^[4]制定。治愈:患者临床症状和阳性体征明显缓解或消失,FT3、FT4、TSH、Pro-BNP恢复正常,超声心动图 NYHA 心功能分级改善≥2级。有效:患者临床症状和体征有所改善,FT3、FT4 正常,TSH 正常或偏低,Pro-BNP 正常或稍高,超声心动图指标 NYHA 心功能分级改善≥1级但<2级。无效:临床症状和体征及各种检查指标无明显改善,甚至较治疗前加重。

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,组间两两比较采用 t 检验,两组间有效率比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后血清 FT3、FT4、TSH、Pro-BNP 比较 见表 1。治疗后,两组 FT3、FT4、TSH、Pro-BNP 值均较治疗前明显改善(P<0.05);且观察组改善情况 均明显优于对照组(均 P<0.05)。

表 1 两组治疗前后血清 FT3、FT4、TSH、Pro-BNP 比较(x±s)

组 别	时间	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	$Pro\text{-BNP}(pg\!/mL)$
观察组	治疗前	24.30±6.70	49.26±5.10	3.91±0.88	2623.73±3334.50
(n=48)	治疗后	$9.40{\pm}1.60^{*\vartriangle}$	15.70±1.80 ^{*∆}	$4.89{\pm}1.47^{*\vartriangle}$	$1103.17 {\pm} 1564.30^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	23.20±6.30	46.20±4.90	3.92±0.90	2870.35±3782.35
(n=48)	治疗后	11.60±1.80*	18.20±1.60*	4.21±1.57*	1673.48±1900.02*

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

2.2 两组患者治疗前后的 LVEDD、LVESD、LVEF 水平比较 见表 2。经过治疗后,两组 LVEDD、LVESD、LVEF 值均较治疗前明显改善(P<0.05);且观察组改善情况均明显优于对照组(均 P<0.05)。

表 2 两组治疗前后 LVEDD、LVESD、LVEF 水平比较(x±s)

组 别	时间	$\mathrm{LVEDD}(\mathrm{mm})$	$\mathrm{LVESD}(\mathrm{mm})$	LVEF(%)
观察组	治疗前	52.23±6.42	45.95±5.12	42.15±9.10
(n=48)	治疗后	47.11±4.13*△	39.61±4.07 ^{*△}	57.88±6.90*△
对照组	治疗前	53.12±6.50	45.97±5.22	43.20±10.01
(n=48)	治疗后	47.43±5.31*	41.82±4.68*	49.26±8.22*

2.3 两组患者临床疗效比较 见表 3。观察组总有效率为 89.58%, 明显高于对照组的 75.00% (*P*<0.05)。

表 3 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	治愈	有效	无效	总有效(%)
观察组	48	14	29	5	43(89.58)△
对照组	48	11	25	12	36(75.00)

与对照组比较,[△]P<0.05。下同。

2.4 两组患者心律失常治疗有效率比较 见表 4。治疗后,两组患者心房纤颤、房性早搏、室性早搏治疗有效率比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

表 4 两组患者心律失常治疗有效率比较(n)

组 別 时 间 心房纤颤 房性早搏 室性早搏 观察组 治疗前 28 11 5 (n=48) 治疗后 6 2 2 有效率(%) 78.57 [△] 81.82 [△] 60.00 [△] 对照组 治疗前 27 9 6 (n=48) 治疗后 11 4 4 有效率(%) 59.26 55.56 33.33					
(n=48) 治疗后 6 2 2 有效率(%) 78.57 [△] 81.82 [△] 60.00 [△] 对照组 治疗前 27 9 6 (n=48) 治疗后 11 4 4	组 别	时 间	心房纤颤	房性早搏	室性早搏
有效率(%) 78.57 [△] 81.82 [△] 60.00 [△] 对照组 治疗前 27 9 6 (n=48) 治疗后 11 4 4	观察组	治疗前	28	11	5
对照组 治疗前 27 9 6 (n=48) 治疗后 11 4 4	(n=48)	治疗后	6	2	2
(n=48) 治疗后 11 4 4		有效率(%)	78.57△	81.82△	60.00^{\triangle}
	对照组	治疗前	27	9	6
有效率(%) 59.26 55.56 33.33	(n=48)	治疗后	11	4	4
		有效率(%)	59.26	55.56	33.33

3 讨论

甲状腺功能亢进性心脏病是甲亢的一种严重并发症,也是临床多发的一种内分泌代谢疾病^[5]。其发生机制主要为甲状腺素对心脏的直接作用和间接作用,其中直接作用包括:1)作用于心肌促进氨基酸和葡萄糖向细胞内转用,加速心肌代谢和耗氧过程,增加心肌

细胞钙的储存,使各种心肌纤维不应期缩短,兴奋阈降低。2)促进心肌代谢过程改变,使心脏活动加强即心率加快、心肌收缩力增强和心肌耗氧量增加。3)引起一定的病理性改变[6-7]。间接作用主要在于甲亢的高代谢状态使全身皮肤毛细血管扩张,循环血容量增加;血流速度加快,静脉回流量增加,心脏负荷量大大增加。心脏长期持续性负荷过重,功能和形态均出现异常改变,发生代偿性肥大,严重者导致心衰[8]。由于该病病因复杂,抗甲状腺药物疗效不佳、病情易反复、副作用也较多,西医治疗无法取得满意的疗效。大量的临床实践表明:中医药在治疗甲亢性心脏病方面有独特的优势[9-11]。

甲亢性心脏病属于中医学"心悸""怔忡""瘿病" "胸痹"等范畴。初期因忧郁或暴怒引起肝失于疏泄,肝 气郁结,郁而化火,凝制津液,痰气交阻运行不畅,日久 则虚火内生,循经上灼心阴,阴伤气耗血虚则致心失所 养,心神不宁,出现心悸、怔忡、胸痹等。本病病位在心, 因"瘿病"引起。中医治则当以疏肝解郁、益气养阴和营 为主。自拟疏肝益气养营汤中柴胡疏肝解郁;黄芪、党 参、五味子益中气、养心神;白芍、当归养血柔肝;白术、 茯苓健脾益气;牡丹皮、栀子清肝中虚热,炙甘草调和 诸药。

现代药理研究表明,柴胡具有解热、镇静、解除胸闷胀痛,调节免疫作用;黄芪可使左心功能、冠脉血流恢复及再灌注后心肌组织内 ATP 含量均明显改善,减低心肌酶活性,减轻心肌细胞线粒体损伤,加快再灌注后心脏功能恢复,对心肌缺血及缺血再灌注损伤有一定保护作用[12];当归抗心律失常、增强机体免疫功能;党参具有降压、抗缺氧、耐疲劳、增强机体免疫功能;党参具有降压、抗缺氧、耐疲劳、增强机体免疫功的作用;五味子、牡丹皮可减慢心率,减少心肌耗氧量和耗能量;白术具有扩张血管、促进造血作用;白芍抗炎、镇静,调解机体免疫功能;茯苓使心肌收缩力加强,心率增快,镇静作用;栀子能抗炎、利胆、减慢心率作用;炙甘草可降低心脏异位起搏点的兴奋性,影响心脏传导功能,从而起到抗心律失常、改善心功能等作用[13]。多种药物共同作用,减轻甲亢性心脏病临床症状,改善心脏功能,缓解各种心律失常。

治疗后两组患者血清学 FT3、FT4、TSH 指标方面,观察组较对照组改善明显,对 Pro-BNP 分析,发现本方在改善患者心力衰竭指标方面同样具有显著作用。对 LVEDD、LVESD 的分析发现,观察组较对照组改善明显。通过对左室射血分数研究,进一步证明左室结构的改善可以改善左室功能。由于甲状腺激素的影响,甲状腺毒症性心脏病往往合并有各类型的心律失常[14]。最常见的包括心房纤颤、房性早搏、室性早搏;心房纤颤. 尤其是快速型心房纤颤既是甲状腺毒症的一种表

现,也是甲亢性心脏病患者心力衰竭的一大诱因[15]。因此,本研究的一个重要目的就是评估疏肝益气养营汤联合西药能否进一步改善心律失常。最终研究结果显示,观察组心房纤颤、房性早搏、室性早搏患病人数均较治疗前明显减少,治疗有效率高于对照组。

本研究结果提示,疏肝益气养营汤联合西药治疗可改善甲亢性心脏病患者的心功能、纠正心律失常,且治疗效果明显优于单用西药。当然,本研究样本量较少,还需要进一步扩大样本量,同时扩大研究指标范围,纳入患者心力衰竭的临床症状和心率等,进一步明确该方案的疗效。

参考文献

- [1] 林永霞,姚锦容,黎文婷,等.甲状腺毒症性心脏病核素治疗的心电图和甲状腺功能水平分析[J].中国当代医药,2014,21(8):39-41.
- [2] 邱作奇,钱海清.加味逍遥散联合西药治疗甲亢性心脏病临床观察[J].中国中医急症,2015,24(5):916-917.
- [3] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南—甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志,2007,46(10):876-882.
- [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,1994:16.
- [5] 杨礼芳,戴如春,廖二元,等.甲亢性心脏病的病因研究进展[J].中国医药导报,2007,4(15):10-11.
- [6] 李良. 分析甲状腺功能亢进性心脏病患者心脏彩超的表现及临床特点[J]. 中国实用医药,2014,20(23):104-105.
- [7] 徐金玲,赵林双,王敏.甲状腺功能亢进性心脏病患者左心 扩大与血管紧张素 III 型受体自身抗体的关系[J]. 临床内 科杂志,2014,17(1);21-24.
- [8] 陈雪辉,尹清风,王涛,等. 放射性核素碘治疗甲状腺功能 亢进性心脏病重要血浆因子水平的变化[J]. 临床内科杂 志,2014,17(13):2492-2494.
- [9] 教富娥,丛科,张丽娜,等.生脉注射液治疗甲亢性心脏病52例[J].中国中医急症,2012,21(2):290-291.
- [10] 苏丽亚,帕提曼. 稳心颗粒治疗甲亢性心脏病 66 例观察[J]. 甘肃中医,2006,19(7):25.
- [11] 孙元莹,郭茂松,赵新广,等.心宁胶囊治疗甲亢性心脏病临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2007,9(4):115-116.
- [12] 张海勋,管仕春,赵玉霞. 曲美他嗪联合黄芪注射液治疗急性病毒性心肌炎疗效观察[J]. 当代医学,2015,21(13): 122-123.
- [13] 朱林. 加味炙甘草汤联合西药治疗甲亢性心脏病 40 例[J]. 中医研究,2015,28(8);32-34.
- [14] 李瑞芬, 吕淑娟, 黄玮, 等. 甲状腺功能亢进性心脏病的超声心动图特征分析[J]. 临床荟萃, 2009, 24(17): 1525-1526.
- [15] 吴红花,郭晓蕙,高燕明,等.甲状腺功能亢进性心脏病心力衰竭 50 例治疗探讨[J]. 中国综合临床,2008,24(1):3-5.

(收稿日期 2017-02-07)

补中益气汤联合肠内营养治疗危重症患者 胃肠功能障碍的临床观察*

李 莉 1 赵云燕 1 罗小星 2 徐运升 2 戚淑娟 1 雷晓兰 1 (1.广东省广州市中医医院,广东 广州 510130;2.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

中图分类号:R278 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1281-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.050

【摘要】目的 观察补中益气汤联合肠内营养对人住 ICU 的危重症患者胃肠功能障碍的疗效。方法 将 90 例 ICU 住院患者按随机数字表分为两组,各 45 例。对照组予常规对症及肠内营养支持等治疗,治疗组在对照组治疗的基础上,加用补中益气汤鼻饲,7 d 为 1 个疗程,比较两组患者治疗后胃肠功能障碍的改善、相关实验室指标的变化及 28 d 生存情况。结果治疗后治疗组总有效率 77.78%,高于对照组 57.78%,治疗组 28 d 生存率为 88.89%,高于对照组的 75.56%;肠鸣音次数、胃肠功能障碍评分、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分均比对照组改善更为显著(P<0.05);治疗后治疗组血降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)等血清水平均低于对照组(均 P<0.05)。结论补中益气汤能够抑制危重症患者的机体炎症反应,纠正胃肠功能障碍,提高生存率,明显改善预后。

【关键词】 补中益气汤 危重症 胃肠功能障

Clinical Study Buzhong Yiqi Decoction Combined with Enteral Nutrition on Gastrointestinal Dysfunction in Critically Ill Patients LI Li, ZHAO Yunyan, LUO Xiaoxing, et al. Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangzhou, Guangzhou, Guangzhou 510130, China.

[Abstract] Objective: To observe the effect of $Buzhong\ Yiqi\ Decoction\$ combined with enteral nutrition on gastrointestinal dysfunction in critically ill patients in ICU. Methods: 90 patients in ICU meeting the inclusion criteria were randomly divided into two groups. The two groups received routine symptomatic treatment and enteral nutrition support. On the basis of the treatment of the control group, 45 patients of the treatment group were given nasal feeding of $Buzhong\ Yiqi\ Decoction\$, 7 days for 1 course. The improvement of gastrointestinal dysfunction, the changes of related laboratory indexes and 28 day survival rate were compared between the two groups after treatment. Results: After treatment, the total effective rate of the treatment group was 77.78%, higher than that of the control group 57.78%. The survival rate of 28 day in the treatment group was 88.89%, higher than 75.56% in the control group. The number of bowel sounds, gastrointestinal dysfunction score, APACHE II score of the treatment group were improved more significantly than those of the control group, and the difference was statistically significant (P < 0.05). After treatment, PCT, CRP and IL-6 in the treatment group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant (P < 0.05). Conclusion: $Buzhong\ Yiqi\ Decoction\$ can inhibit the inflammatory reaction of the critically ill patients, correct the gastrointestinal dysfunction, improve the survival rate, and significantly improve the prognosis.

[Key words] Buzhong Yiqi Decoction; Critical illness; Gastrointestinal dysfunction

随着重症医学的快速发展,人们渐渐认识到防治胃肠功能障碍在提高危重症患者的救治成功率中起着重要的作用。在 ICU 病房收治的患者中,约 2/3 的重症患者曾发生过胃肠功能障碍[1],表现为不同程度的腹痛、腹胀、肠鸣音的减弱、便秘或者胃肠道出血等,导致消化、吸收营养和(或)肠道的屏障功能发生严重障碍,进而增加了发生腹腔高压及肠源性感染的可能性[2-3]。

现代医学对其应用促胃肠动力药物治疗虽有一定的疗效,但其机制单一、临床副作用较多^[4]。本研究通过观察补中益气汤干预脾虚证之危重症患者胃肠功能障碍的临床疗效,以期为此类患者的治疗提供新的思路。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:胃肠功能障碍的诊断参照 1995 庐山会议的标准^[5];中医诊断标准参照《中医诊断 学》脾胃虚弱证的诊断标准^[6]。纳入标准:符合上述诊 断标准:知情同意并签署知情同意书:获得本院医学伦

^{*}基金项目:广东省广州市医药卫生科技项目(20162A011007) △通信作者(电子邮箱:527530020@qq.com)

理委员会批准。排除标准:年龄低于 18 岁的患者;收入 ICU 后 24 h 内即死亡的患者;自动放弃治疗、出院的患者;患有恶性肿瘤或血液系统疾病的患者;完全接受肠外营养治疗者;中医辨证分型不符合脾虚证者。

- 1.2 临床资料 收集 2016 年 1 月至 2016 年 10 月在 广州市中医医院 ICU 及广州中医药大学第一附属医院ICU 入住的伴有胃肠功能障碍的危重症患者(脾虚证者)共 90 例。按随机数字表法分为两组。治疗组 45 例,其中男性 26 例,女性 19 例;平均年龄(68.63±8.75)岁。对照组 45 例,男性 24 例,女性 21 例;平均年龄(69.38±9.03)岁。两组资料差异无统计学意义(P>0.05)。1.3 治疗方法 两组患者均接受西医常规对症及肠内营养支持治疗,肠内营养液均选用能全力,主要成分麦芽糊精、酪蛋白、植物油、膳食纤维、矿物质、维生素和微量元素等。治疗组在对照组治疗的基础上加用补中益气汤:黄芪 20 g,炙甘草 5 g,党参 10 g,当归 10 g,陈皮 6 g,升麻 6 g,柴胡 6 g,白术 10 g。水浓煎 150 mL,分 2 次鼻饲,7 d 为 1 个疗程。
- 1.4 观察指标 观察两组患者治疗前后临床症状与体征变化,对患者进行胃肠功能障碍评分及急性生理与慢性健康(APACHEⅡ)评分,并抽取空腹静脉血检测血降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)和白介素-6(IL-6)的水平;观察两组 28 d 生存率。
- 1.5 疗效标准 参照文献[7]制定。显效:主要症状、体征显著改善,胃肠功能障碍诊断评分降低≥70%。有效:症状、体征有所好转,胃肠功能障碍诊断评分降低≥30%,<70%。无效:主要症状、体征无明显改善,未达到上述疗效标准但患者存活。计算公式:(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。显效、有效之和为总有效。
- 1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件处理。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,计量资料均采用 t 检验,计数资料均采用 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 28 d 生存率 高于对照组,总有效率优于对照组(均 *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(%)	28 d 生存(%)
治疗组	45	15	20	10	77.78△	40(88.89) [△]
对照组	45	11	15	19	57.78	34(75.56)

与对照组比较,△P<0.05。

2.2 两组治疗前后肠鸣音次数、胃肠功能障碍评分、APACHE II 评分比较 见表 2。治疗组肠鸣音次数、胃肠功能障碍评分、APACHE II 评分均较对照组改善更为明显(*P*<0.05)。

表 2 两组治疗前后肠鸣音次数、胃肠功能障碍评分、 APACHE II 评分比较(分, x+s)

组别	时间	肠鸣音(次/min)	胃肠功能障碍评分	APACHE II 评分
治疗组	治疗前	1.50±1.02	3.13±0.82	25.56±5.84
(n=45)	治疗后	$3.76 \pm 0.74^{* \triangle}$	$0.70\pm0.69^{*\triangle}$	12.46±3.71*△
对照组	治疗前	1.42±1.39	3.09 ± 0.75	25.48±5.93
(n=45)	治疗后	2.82±1.05*	1.20±0.71*	16.37±4.12*

与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同时期比较,△P<0.05。下同。

2.3 两组治疗前后血清 PCT、CRP、IL-6 水平比较见表 3。两组治疗后血清 PCT、CRP、IL-6 等水平均较治疗前明显降低(P<0.05)。治疗后治疗组血清 PCT、CRP、IL-6 等水平均低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组治疗前后血清 PCT、CRP、IL-6 水平比较(x±s)

组 别	时间	PCT(ng/mL)	CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)
治疗组	治疗前	13.52±5.15	105.27±20.30	36.81±11.24
(n=45)	治疗后	$1.50{\pm}0.59^{*{\vartriangle}}$	48.75±18.02*△	17.50±6.91*△
对照组	治疗前	13.37±4.86	106.10±21.36	37.14±11.55
(n=45)	治疗后	4.89±2.77*	70.88±17.24*	22.04±7.18*

3 讨论

危重症患者发生胃肠功能障碍或衰竭往往提示病 情恶化或预后不良。并发胃肠功能障碍的危重症患者 其 ICU 入住时间普遍延长,治疗费用明显提高,同时 存活率也明显下降[8]。因此,如何有效地防治胃肠功能 障碍或衰竭是提高危重症救治成功率的关键。胃肠功 能障碍属中医学"痞满""胃痛""腹胀满""泄泻"范畴。 中医学认为,人以胃气为本,"留得一分胃气,便留一分 生机",危重症患者并发胃肠功能障碍当责之于脾胃功 能虚弱[9],其病因多见于久病迁延不愈或暴病伤脾而 导致机体虚弱,气虚摄纳不力,或由于高龄体衰,脏腑 功能减退,再加上长期卧床以及长期使用超广谱强效 抗生素及中药通里攻下药物,必定会损耗正气,导致脾 气虚弱,推动、传化功能失常,进而出现胃肠功能障 碍[10-11]。因此,临床治疗官予健脾益气之法,重视中焦 脾胃对气机的调节功能, 可望改善危重症患者的胃肠 道功能障碍,提高危重症患者的临床救治成功率。

补中益气汤是金元时期著名医学大家"补土派"代表李杲首创的健脾益气的代表方。《内经》曰"损者益之"。方中以黄芪益气为君;人参、白术、炙甘草健脾益气为臣,与黄芪合用,共收补中益气之功;配陈皮理气,当归补血,均为佐药;升麻、柴胡升举下陷之清阳,为方中使药^[12],全方共奏补气健脾、升阳举陷之功。脾气得复,阳气得升,气机得顺,虚痞自除^[13]。动物实验研究显示^[14],补中益气汤低、中、高剂量均对小鼠胃肠运动有双向调节作用,对二甲苯致小鼠耳廓肿胀有抗炎作用。

本研究结果示,治疗组在西医常规对症及肠内营养治疗基础上加用补中益气汤鼻饲治疗,其炎症指标及各项评分均较治疗前明显改善,且明显优于对照组。CRP和PCT为临床常用的炎症反应的血清学指标,能较灵敏地反映机体的炎症状况,尤其是PCT对重症炎症感染有极高特异性[15]。IL-6是由活化的T细胞核成纤维细胞产生的淋巴因子,诱导B细胞产生抗体,与集落因子在炎症反应过程中起重要作用[16]。本组数据显示,治疗后治疗组CRP、PCT、血清水平均明显低于对照组,提示补中益气汤改善危重患者胃肠功能障碍的机制可能与其可抑制患者机体炎症反应、调节胃肠运动功能有关[14]。

综上所述,在西医常规及肠内营养支持治疗的基础上,采用补中益气汤治疗危重症之胃肠功能障碍(脾虚证),可减轻机体炎症反应、促进胃肠功能恢复,有利于肠内营养尽早实施,进而改善患者临床预后,且副作用少、费用低廉。

参考文献

- [1] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal symptoms in intensive care patients [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2009, 53(3):320-321.
- [2] 祝未名,祝建斌.香砂六君子汤对多器官功能障碍综合征之胃肠功能障碍的疗效[J].世界华人消化杂志,2014,22 (17);2498-2502.
- [3] 杨壮智,程志文,林霞.中西医结合治疗机械通气伴胃肠功能障碍20例疗效观察[J].浙江中西医结合杂志,2016,26(3);238-240.
- [4] 陈晓勤,秦兵.通腑泻下法对危重患者胃肠功能障碍的治

- 疗效果评价[J]. 时珍国医国药,2014,25(5):1163-1165.
- [5] 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995,7(6);346-347.
- [6] 朱文锋,袁肇凯. 中医诊断学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011;58-60.
- [7] 苏玉杰,叶勇,李云华,等. 如意散贴敷神阙穴治疗脓毒症胃肠功能障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(16);1736.
- [8] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011: 657.
- [9] 季晓亮,高玉林.参苓白术散对危重症患者胃肠功能障碍回复作用的影响[J].中国中医急症,2012,21(6):983.
- [10] 范铁兵, 杨志旭. 危重病胃肠功能障碍的中医辨证要素及证型分布规律研究[J]. 中国中医急症,2012,21(7):1064-1065.
- [11] 王理锋,周飞.中医辨证联合西药治疗危重病胃肠功能障碍临床观察[J].中国中医急症,2015,24(1):134-136.
- [12] 许济群. 方剂学[M]. 5 版. 上海:上海科学技术出版社, 2003:95.
- [13] 李家邦. 中医学[M]. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 234.
- [14] 李岩,吴春明,李雪,等.补中益气汤对小鼠胃肠运动双向调节作用和抗炎作用的研究[J]. 医药论坛杂志,2011,32 (22):18-19,22.
- [15] 刘慧琳,刘桂花,马青变,等.降钙素原对急诊脓毒症患者早期诊断的价值[J].中国危重病急救医学,2012,24(5):
- [16] 郭俊华,王红燕,智喜荷,等. PCT、IL-6、IL-8 与呼吸机相 关性肺炎的关系[J]. 中国实用医刊,2015,42(21):1-2.

(收稿日期 2016-11-20)

解表止咳饮治疗急性支气管炎(风热犯肺证) 临床观察

林泽辉¹林静²刘筱²杨曼曼²△刘凯²

(1.海南省中医医院,海南 海口 570203;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410007)

中图分类号:R562.2*1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1283-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.051

【摘要】目的 观察解表止咳饮治疗急性支气管炎的临床疗效。方法 将患者 106 例按完全随机原则分为治疗组和对照组各 53 例,对照组予以头孢哌酮钠舒巴坦钠或利巴韦林静滴,治疗组予解表止咳饮治疗,两组疗程均为 $10\,\mathrm{d}_{\circ}$ 结果 治疗组总有效率为 94.34%,高于对照组的 79.25%(P<0.05);治疗后治疗组中医证候评分水平显著低于对照组,C 反应蛋白指标改善优于对照组(均 P<0.05),两组血常规及 X 片结果差异无统计学意义(P>0.05)。结论 针对急性支气管炎患者辨证施用解表止咳饮治疗疗效肯定,不良反应少。

【关键词】 解表止咳饮 急性支气管炎 С反应蛋白 风热犯肺 临床疗效

急性支气管炎临床上常以发热、咳嗽咳痰、胸闷气促、咽喉充血红肿疼痛甚至全身不适等为主要临床表现^[1],一般由上呼吸道感染继发此病。目前临床上治疗此病,往往采用抗生素及抗病毒药控制炎症感染,但易产生耐药,且存在用药后腹痛、恶心呕吐、皮疹等不良反应^[2]。近年来中医药复方被广泛应用于此病,效果良好,不良反应小,为临床研究所青睐^[3]。笔者收集近年来本院急诊科收治的春夏季患急性支气管炎(风热犯肺证)的患者,依据其临床症状以解表止咳汤加味治疗,取得了显著效果。现报告如下。

1 资料与方法

- 1.1 病例选择 纳入标准:西医诊断符合《内科学》^[4] 相关诊断标准;中医诊断符合《急性气管-支气管炎中医证候诊断标准》^[5]标准,中医辨证属风热犯肺证;知情同意并签署知情同意书;本院伦理委员会批准。排除标准:合并有肺结核、肺癌、慢性支气管炎者。
- 1.2 临床资料 选取 2014年3月至2016年7月海南省中医医院科急诊内科收治的门诊患者106例。按照完全随机原则分为治疗组和对照组,各53例。其中治疗组男性36例,女性17例;年龄(44.21±11.55)岁;病程为2~13d,平均(6.00±2.80)d。对照组男性31例,女性22例;病程2~12d,平均(5.50±3.10)d。两组临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。
- 1.3 治疗方法 治疗组予解表止咳饮:金银花 20 g, 连翘 20 g, 桔梗 15 g, 枳壳 10 g, 杏仁 15 g, 荆芥 15 g, 薄荷 10 g, 百部 10 g, 白前 10 g, 甘草 6 g。所有中药材由海南省中医医院中药房提供。随证加减:若扁桃体肿痛者加木蝴蝶、马勃;津液耗伤,口渴较甚者加天花粉、石斛;兼涕稠浊,鼻窍不通者加苍耳子、辛夷。将药方所配伍的中药在纯净水中浸泡 30 min 左右,待水煎沸即可,切忌久煎。若症状较重,每 3 小时服药 1 次;症状较轻者,早晚各 1 次。若患者发热严重者,可适当补液。对照组根据感染类别、体质量等相关影响因素每日分别运用 0.9%氯化钠注射液 100 mL 配入头孢哌酮钠舒巴坦钠 1~2 g 或 5%葡萄糖注射液 100 mL 加入利巴韦林 0.1~0.3 g 静滴治疗,均为每日 2 次,对咳嗽较剧及高热者可予对症处理。每组的治疗周期均为 10 d。
- 1.4 观察指标 1)症候、体征积分。参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]症状分级量化表对咳嗽、咯痰、发热、胸闷等主要呼吸道症状进行评分。2)检查指标。观察指标分别于治疗前和治疗后测定患者的血常规、C反应蛋白及胸部 X 片的变化。
- 1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[7]执行。治愈:体温正常,症状和阳性体征消失,白细胞计数正常,胸片提示肺部炎症吸收,痰病原菌培养转阴。显效:体温正常,症状和阳性体征基本消失,白细胞计

数正常,胸片肺部炎症大部分吸收。有效:症状体征好转,白细胞计数正常或高于正常,胸片肺部炎症有所吸收。无效:体温正常或高于正常,症状体征无变化或加重,白细胞高于正常,胸片肺部炎症未吸收。

1.6 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,结果采取 t 检验、 χ^2 检验,和 Radit 分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者疗效比较 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	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	53	12	23	15	3	50(94.34)△
对照组	53	9	17	16	11	42(79.25)

与对照组比较,△P<0.05。下同。

2.2 两组治疗前后血白细胞、C 反应蛋白、胸片比较见表 2。两组治疗后与治疗前比较,血白细胞、C 反应蛋白、X 片结果差异均有统计学意义(P<0.05);组间差异无统计学意义(P>0.05)。

表 2 两组治疗前后血白细胞、C反应蛋白、胸片比较

组别币	时间		血常规(x±s)		C 反应蛋白(n)		X 片(n)	
组 加	비기미	白细胞数(×10%L)	中性粒细胞比(%)	淋巴细胞比(%)	阳性	阴性	阳性	阴性
治疗组	治疗前	7.58±3.23	67.55±11.89	23.79±11.64	48	5	42	11
(n=53)	治疗后	5.96±2.11*	58.34±8.28*	28.33±8.25*	6*	47*	14*	39*
对照组	治疗前	7.47±3.14	66.76±9.96	24.65±10.98	49	4	41	12
(n=53)	治疗后	6.02±1.99*	57.04±9.25*	27.86±7.93*	8*	45*	11*	42*

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

2.3 两组急性支气管患者呼吸道症状中医证候积分比较 见表 3。两组患者治疗前症状积分比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗组患者临床改善较对照组明显,其治疗后咳嗽、咯痰、发热、胸闷等中医证候评分显著低于对照组(P<0.05)。

表 3 两组急性支气管患者呼吸道症状中医证候积分比较 (分,x±s)

组别	时间	咳嗽	咯痰	发热	胸闷气喘
治疗组	治疗前	2.53±0.39	2.46±0.37	2.61±0.51	2.38±0.41
(n=53)	治疗后	$1.26{\pm}0.22^{*\vartriangle}$	$1.19{\pm}0.43^{*\vartriangle}$	$0.88{\pm}0.25^{*\vartriangle}$	$1.21 {\pm} 0.32^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	2.48±0.42	2.42±0.35	2.63±0.49	2.39±0.34
(n=53)	治疗后	1.62±0.36*	1.53±0.47*	1.39±0.23*	1.63±0.43*

3 讨论

急性支气管炎感染性质多以病毒感染和细菌感染 为主要致病原。目前西医治疗上以抗生素及抗病毒类 药物为主,但抗生素治疗往往因为不能彻底控制气道感染引起有效率降低,且容易耐药;以病毒唑为代表的广谱抗病毒药副作用较明显。中医学依据其临床症状表现,将其划归为"咳嗽""喘证"或"肺炎喘嗽"范畴。中医学认为,外感风热之邪,客于肌表,导致肺的气机受阻,宣发与肃降功能失常,且风邪又为阳邪,化热最速,影响肺气宣肃则发为咳嗽。清代叶天士在《温病论》提到"邪尚在肺,肺主气,其合皮毛,故云在表,在表初用辛凉轻剂",现代研究[8-12]认为,本病多表现为热在肺卫,治疗以清热宣肺为主。

海南地处热带地区,春夏季气候炎热,加之饮食不节,郁热内生,昼夜温差大,海风侵袭体内,机体卫外功能下降,多表现为风热之证,故治宜解表祛邪、利肺止咳。解表止咳饮此方化裁于止嗽散与银翘散两方,主要针对于风邪既客表又伤肺络,表症与咳嗽并重者,在结合古今众多名家的经验认识的基础上,一定程度上充实了治疗上的相对不足。该方中金银花、连翘为清解之经典对药,可疏散外邪,达到清热解毒之功,且用药比为1:1,有研究证实[13]银翘药对在这个比例时抗炎退热效力最强;桔梗、枳壳一升一降,疏调气机,联用杏仁达到宣肺止咳之功,荆芥、薄荷疏风解表,且薄荷有清咽止痒之功,百部、白前性温而不热,既能下气化痰止咳,也可滋养肺气,甘草能矫味调和诸药,合上桔梗能清利咽喉,全方配伍严谨,能较有效地改善患者病情。

本研究在查阅大量的国内外文献,并经过临床实践后,发现治疗组的总有效率高于对照组,且中医证候改善情况明显优于对照组,进一步分析比较实验室指标(血常规、C 反应蛋白)和影像学结果变化(胸部 X 片),两组疗效无明显差异,研究组认为这主要跟解表止咳饮具有疏散风热、宣肺止咳等作用有关。现代药理学证明,金银花中富含的绿原酸和异绿原酸具有广谱抗菌的效果[14],连翘中的乙酸乙酯、挥发油、连翘苷等多种成分具有较强的抗炎抗病毒作用[15],杏仁、白前、荆芥合用能明显增强炎灶巨噬细胞对异物的吞噬能力[16]。同时此方能较好地改善患者的基本症状及不适体征,治疗组不良反应率相对较低。

综上所述,解表止咳饮治疗急性支气管炎(风热犯肺证)疗效确切,安全性较高。其可能的作用机制为解

表止咳饮通过抑制感染病原体引起的特发炎症反应以 及阻断体内免疫病理过程达到抑菌与抗病毒作用。本 研究尚存在诸多不足,但亦为该病的中医药治疗探讨 提供了新的思路,在疗效上也凸显其优势性。

参考文献

- [1] 李素云,李亚,李建生,等. 急性支气管炎中医证候及其临床特征研究的文献分析[J]. 中华中医药杂志,2010,25 (10):1651-1654.
- [2] 马欣. 中西医结合治疗急性支气管炎的疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2015,3(16):26-27.
- [3] 郭来. 急性气管-支气管炎中医药治疗进展[J]. 中国中医 急症,2010,19(7):1192-1193.
- [4] 叶任高,陆再英.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2004: 14-15.
- [5] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 急性气管—支气管炎的中医证候诊断标准 (2013 版)[J]. 中医杂志, 2014, 55 (3):259-261.
- [6] 中国中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:587-612.
- [7] 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;24.
- [8] 周小蕙. 慢性支气管炎患者 C 反应蛋白的检测意义[J]. 实用医技杂志,2005,12(13):1723-1724.
- [9] 吴国斌,马恰茹,管小涛. 炎琥宁注射液辅助治疗小儿上呼吸道感染 50 例效果分析[J]. 中国医药科学,2013,3(18): 95-97
- [10] 浦江晨, 沈丽华. 不同剂型止嗽散治疗急性支气管炎疗效分析[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6): 915-916.
- [11] 杨利. 加减桑菊饮治疗急性支气管炎 60 例临床观察[J]. 中医药导报,2006,13(12):36-37.
- [12] 赵新芳, 陈阳. 银翘散合升降散加减治疗小儿急性支气管 炎 25 例分析[J]. 四川中医,2004,22(9):67-68.
- [13] 陈巧谋,黄礼杰,王炜. 银翘散的临床应用与药理实验研究[J]. 中医药导报,2003,9(9):37-39.
- [14] 雷玲,李兴平,白筱璐,等. 金银花抗内毒素、解热、抗炎作用研究[J]. 中药药理与临床,2012,28(1):115-117.
- [15] 史洋,王小平,白吉庆,等. 连翘抗菌、抗病毒的药理作用研究[J]. 中国现代中药,2013,15(11):950-953.
- [16] 徐乃玉. 加味止嗽散平喘作用及其机制实验研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2003.

(收稿日期 2016-07-27)

欢迎投稿·欢迎订阅

黄芪注射液超声透入防治奥沙利铂相关神经 毒性临床观察*

张国铎 胡陵静 郭婷婷 冯 飞 程先能 胡成琳△ (重庆市中医院,重庆 400011)

中图分类号:R730.59 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1286-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.052

【摘要】目的 观察通过超声透入黄芪注射液对含奥沙利铂的化疗方案引起的神经毒性的防治作用,并探讨其机制。方法 将 60 例诊断符合消化道恶性肿瘤并接受含奥沙利铂方案化疗的患者,按随机数字表法分为两组。实验组 30 例,在每次接受化疗当天,给予超声药物透入黄芪注射液治疗。对照组 30 例,单纯接受化疗。两组患者实验过程中发生神经毒性,均接受口服甲钴胺治疗。按 Levi's 奥沙利铂专用感觉神经毒性分级标准,观察两组患者化疗后外周神经毒性,同时行化疗前后生活质量评定。结果 实验组发生外周神经毒性发生率 93.33%,对照组外周神经毒性发生率 100%。实验组外周神经毒性分级情况显著优于对照组 (P<0.05)。治疗后,实验组患者生活质量状况优于对照组(P<0.05),但两组患者治疗后 KPS 评分均较治疗前有明显降低(P<0.05)。结论 超声波经穴位导入黄芪注射液可以减轻奥沙利铂所致周围神经毒性,减轻化疗不良反应,相对提高患者生活质量。

【关键词】 超声药物透入 黄芪注射液 奥沙利铂 外周神经毒性

Clinical Observation of Astragalus Injection Phonophonesis on Prevention and Treatment of Oxaliplatin Related Neurotoxicity ZHANG Guoduo, HU Lingjing, GUO Tingting, et al. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, China.

[Abstract] Objective: To observe Astragalus injection phonophonesis on prevention and treatment of Oxaliplatin related neurotoxicity. Methods: 60 patients were randomly divided into the experimental group and the control group, 30 cases in each. The experimental group was treated with ultrasonic injection of Astragalus injection at the same day of chemotherapy. The control group received chemotherapy only. Neurotoxicity of two groups of patients in the course of the experiment, were treated with Mecobalamin orally. According to Levi's Oxaliplatin specific sensory neurotoxicity classification criteria, the peripheral nerve toxicity after chemotherapy in two groups was observed and the quality of life was evaluated before and after chemotherapy. Results: There were 28 cases of peripheral nerve toxicity in the experimental group, the incidence rate was 93.33%, and the incidence of peripheral nerve toxicity in the control group was 100%. The peripheral nerve toxicity classification in the experimental group was significantly better than that in the control group. After treatment, the quality of life in the experimental group was better than that in the control group (P < 0.05), but the KPS scores of the two groups were significantly lower than those before treatment (P < 0.05). Conclusion: Introduction of Astragalus injection by ultrasonic can reduce the peripheral nerve toxicity caused by Oxaliplatin, alleviate the adverse reaction of chemotherapy, and improve the quality of life of patients.

[Key words] Ultrasonic drug penetration; Astragalus injection; Oxaliplatin; Peripheral nerve toxicity

奥沙利铂(OXA)为第 3 代铂类抗肿瘤化疗药,具有抗癌谱广、疗效强、毒性低的特点,广泛应用于胃癌、结直肠癌、肝癌、胰腺癌等消化道肿瘤的化疗,目前已成为结直肠癌术后辅助化疗及晚期结直肠癌化疗的一线药物[14]。但 OXA 所导致的周围神经病变(OIPN)是其剂量限制性不良反应,既导致患者的活动功能受限、生活质量降低,也影响化疗方案的顺利完成,甚至导致

化疗中止。因此,对 OXA 神经毒性的预防和早期治疗,显得尤为重要。本院自 2016 年以来,对收治的消化道恶性肿瘤患者,采用超声波经穴位导入黄芪注射液进行周围神经毒性的防治,疗效满意。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:1)年龄 18~70岁,性别不限;2) 经病理确诊为消化系统恶性肿瘤;3) 接受以 OXA 为基础方案化疗;4)Karnofsky(KPS)体力状况评分评分≥70分;5)预计生存期>3个月;6)心、肝、肾及骨髓功能正常;7)自愿接受化疗及本研究方案,并签署

^{*}基金项目:重庆市卫生计生委中医药科技项目(zy201602028) △通信作者(电子邮箱:289482484@qq.com)

相关知情同意书。排除标准:1)既往有脑血管病变者、脑转移者、糖尿病周围神经病变者及存在其他周围神经病变的患者;2)既往接受过含 OXA 方案化疗者;3)正在接受可能引起神经毒性的其他化疗药物或放疗的患者;4)认知能力丧失或精神异常者、嗜酒者。

1.2 临床资料 选择 2016 年 2 月至 2017 年 2 月收住院消化道肿瘤化疗患者 60 例。按照随机对照非盲研究方法分为实验组和对照组各 30 例。实验组男性 18 例,女性 12 例;平均年龄(52.37±10.31)岁。对照组男性 16 例,女性 14 例;平均年龄(51.23±9.44)岁。两组性别分布、平均年龄差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 两组均接受含 OXA 的方案化疗,包 括 FOLFOX(OXA、氟尿嘧啶、亚叶酸钙)、XELOX(OXA、 卡培他滨)、SOX(OXA、替吉奥)。14~21 d 为 1 个周期, 每例完成6个化疗周期。化疗期间嘱患者不可用冰水 漱口,避免接触冷物及进食冷食。实验组患者从化疗第 1天开始,在本院肿瘤科住院部接受超声药物透入治疗, 具体为采用 ZCD-S1 型超声电导治疗仪,治疗参数统 一设定后,去掉超声电导凝胶贴片背面的防贴纸,将贴 片金属膜固定在治疗发射头的凹槽内,并将含 2.5 mL 黄芪注射液耦合凝胶贴片置于金属凹槽内, 固定药片 及治疗头于穴位(上肢选手厥阴心包经穴内关,下肢选 足阳明胃经穴足三里)皮肤上,工作频率 1.65 MHz,脉 冲重复频率 100 Hz,输出功率 100 mW,以局部有温热 感为宜。治疗 30 min,治疗结束后去除超声电导仪治 疗发射头,保留含药贴片于皮肤 4 h。每天 1 次,5 d 为 1疗程。对照组患者,单纯接受化疗。两组患者如发生 神经毒性,均给予口服甲钴胺片(500 µg/片),每次 1 片,每日3次。

1.4 观察项目 1)外周神经毒性。按 Levi's 奥沙利铂 专用感觉神经毒性分级标准进行观察和分级^[5],0 级为 无感觉异常;1 级为感觉异常或感觉迟钝(遇冷引起),1 周内可完全消退;2 级为感觉异常或感觉迟钝,3 周内可完全消退;3 级为感觉异常或感觉迟钝,3 周内不能完全消退;4 级为感觉异常或感觉迟钝,伴有功能障碍。在化疗结束 4 周后评价其神经毒性反应。2)生活质量状况评定标准:根据 KPS 计分制评定。

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,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验及秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组化疗后外周神经毒性分级比较 见表 1。60 例患者均按预期完成 6 周期含 OXA 方案化疗,两组患者外周神经毒性分级实验组发生外周神经毒性 28 例,外周神经毒性发生率 93.33%。对照组外周神经毒性发

生率 100%。实验组外周神经毒性分级情况显著优于对照组(*P*<0.05)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	0级	1级	2级	3级	4级
实验组	30	2	14	12	2	0
对照组	30	0	5	13	9	3

2.2 两组治疗前后 KPS 评分比较 实验组治疗前 KPS 评分为(80.30±6.15)分,对照组为(79.00±4.80)分;治疗后,实验组为(77.00±7.02)分,对照组为(72.00±6.64)分。两组患者治疗前 KPS 评分无明显差异,治疗后,实验组患者 KPS 评分优于对照组(P<0.05),但两组患者治疗后 KPS 评分均较治疗前有明显降低(P<0.05)。

3 讨论

OXA 在消化道肿瘤的化疗中应用广泛,其最为显著的剂量限制性不良反应即为周围神经病变,不但影响其临床应用,限制其抗肿瘤作用的发挥,更造成肿瘤患者生活质量下降,思想负担加重,治疗依从性变差,该不良反应现已受到广泛关注。OXA 导致的周围神经病变发生率高达 85%~95%,主要表现为上下肢麻木,末梢感觉减退或感觉缺失等,严重时可影响肢体功能,大多患者在停药 3~5 个月后症状减轻,部分患者导致永久性损害。目前对 OIPN 发生的机制尚不十分清楚,可能与损伤背根神经节的感觉神经元、神经生长因子表达下调、兴奋性氨基酸神经递质对中枢的敏化、累及感觉神经纤维细胞膜表面的电压门控性 Na+通道、诱导神经细胞凋亡等等有关[6]。

中医学认为,OXA 所致周围神经毒性属于"痹证""血痹"范畴,如《内经·五脏生成》曰"血凝于肤者,为痹",《内经·痹论》"其不痛不仁者,病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不痛,皮肤不营,故为不仁"。沈金鳌《杂病源流犀烛》认为"麻,气虚是本,风痰是标;木,死血凝滞于内,而外挟风寒,阳气虚败,不能运动"。故认为该病的基本病机为正气不足,寒凝络脉,瘀血内停。其治法主要是益气养血、温经通络。中医治疗 OIPN 的方法报道较多,如口服汤药(如黄芪桂枝五物汤[7]、当归四逆汤[8]等)、中药注射剂(如参附注射液[9]、参麦注射液[10]、黄芪注射液[11]等)、针灸[12-13]、中药熏洗法[14]、穴位贴敷法[15]、中药足浴法[16]等,均取得了一定的疗效。

本观察根据中医气血津液理论及经络学说,以超声波经穴位导入黄芪注射液,既可发挥超声波的温热理疗效应以"温通血脉",又可通过穴位刺激疏通经络、行气活血,并促进药物进入体内,发挥黄芪注射液益气养元作用使"气行则血行"、血脉通利。在观察中,笔者

发现给予患者超声药物透入黄芪注射液,OIPN 的反应程度明显较对照组减轻,且更易于恢复。同时,现代超声药物透入技术,促进黄芪注射液的透皮吸收,改变了该药的给药方式,避免了静脉用药的肝脏首过效应及注射给药可能带来的不良反应,减轻肿瘤患者治疗相关的不良感受,为化疗的持续实施保驾护航。本观察同时发现,消化道肿瘤患者接受含奥沙利铂方案治疗后,近期总体生活质量状况下降,肿瘤患者生活质量状况与社会、心理及疾病等多重因素有关,故考虑本实验结果与患者情绪压力、手术创伤、化疗及疾病相关消化功能下降均有关系。观察尚处于小样本阶段,需要更大样本及更长时间的疗效评价与验证,同时,可引入更多实验室检查方法,更为客观地评价该方法的有效性。

参考文献

- [1] Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet, 379, 315-321.
- [2] deGramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced rectal cancer [J]. J Clin Oncol, 2000, 18:2938 – 2947.
- [3] Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F:5-FU/leucovorin [LV], irinotecan[I], and oxaliplatin[O]) versus gemcitabine(G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): preplanned interim analysis results of the PRODI-GE4/ACCORD 11 trial[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(15S): abstr 4010.
- [4] Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized multicenter, openlabel study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with ad-

- vanced hepatocellular carcinoma from Asia [J]. J Clin Oncol, 2013,31(28):3501–3508.
- [5] Levi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multichannel programmable pump. High antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer [J]. Cancer, 1992, 69(4):893-900.
- [6] Roser V, Jordi B. Oxaliplatin Neurotoxicity [M]. Current Colorectal Cancer Reports, 2014, 10(3):303–312.
- [7] 吴冠楠,姚学权,吴晓宇,等. 黄芪桂枝五物汤加减防治术后化疗所致周围神经毒性疗效观察[J]. 四川中医,2015,33(12):132-133.
- [8] 丁蓉,霍介格,汪悦. 当归四逆汤防治奥沙利铂周围神经毒性的临床观察[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(5):432-433.
- [9] 李智,易良杰.参附注射液对含奥沙利铂方案化疗引起的周围神经毒性的预防作用[J].中国医学创新,2016,13(7):87-90.
- [10] 钟铁刚, 张诚华. 参麦注射液对消化道恶性肿瘤术后化疗不良反应的疗效分析[J]. 当代医学,2014,20(12):62-63.
- [11] 魏晓晨,朱立勤,王春革,等. 黄芪注射液预防奥沙利铂所 致周围神经毒性的系统评价[J]. 中医药导报,2016,22(21): 95-97.
- [12] 田艳萍,张莹,贾英杰. 温针灸对奥沙利铂化疗后外周神经毒性的疗效观察[J]. 天津中医药,2011,28(3):212-213.
- [13] 孙易娜,丁致熏,章程鹏.针灸治疗在化疗所致周围神经毒性中的应用[J]. 湖北中医杂志,2015,37(9):79-80
- [14] 胡文丹,刘洁,蔡鹄.中药熏洗治疗奥沙利铂所致周围神经毒性的临床研究[J].内蒙古中医药,2016,35(4):73.
- [15] 郭梦圆. 穴位贴敷联合益气活血方对奥沙利铂化疗所致神 经毒性的影响[J]. 湖南中医杂志,2015,31(8):78-80.
- [16] 黄攀,潘迎英,刘莲芳. 中药足浴防治奥沙利铂神经毒性的临床观察[J]. 山东中医杂志,2016,35(2):136-137.

(收稿日期 2017-03-17)

通腑泻肺活血方治疗慢性阻塞性肺疾病 急性加重(痰热壅肺证)合并急性胃肠 损伤临床疗效观察*

吴国芳!熊旭东^{2△} 林 丽!陆 军! 闫香桂!黄 芬!戴 鵬! (1.上海市松江区方塔中医医院,上海 201600;2.上海中医药大学附属曙光医院,上海 201203)

中图分类号:R563.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1288-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.053

【摘要】 目的 观察通腑泻肺活血方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)(痰热壅肺证)合并急性胃

△通信作者(电子邮箱:doctorxiong@126.com)

^{*}基金项目:上海市松江区科学技术攻关项目(14SJGGYY05)

肠损伤(AGI)的临床疗效。方法 将 60 例 AECOPD 合并 AGI 患者随机分为治疗组和对照组,各 30 例。治疗组予西医常规治疗,同时加用通腑泻肺活血方;对照组予西医常规治疗,疗程均为 $10 \, \mathrm{d}$ 。结果 治疗组总有效率 90.00%,明显高于对照组的 73.33% (P<0.05);与对照组相比,治疗组呕吐消失时间及肠鸣音恢复正常时间明显较短(P<0.01),每日排便次数明显较多(P<0.05);治疗组与对照组相比,腹内压和腹围差异无统计学意义(P>0.05);GAS 水平及 APACHE II 评分差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 通腑泻肺活血方能有效缓解 AECOPD(痰热壅肺证)合并 AGI 患者呕吐、便秘等症状,降低 GAS 水平。

【关键词】 通腑泻肺活血方 慢性阻塞性肺疾病急性加重 急性胃肠损伤 痰热壅肺证

Clinical Observation of Tongfu Xiefei Huoxue Decoction on AECOPD and Acute Gastrointestinal Injury WU Guofang, XIONG Xudong, LIN Li, et al. TCM Hospital of Fangta, Songjiang District, Shanghai City, Shanghai 201600, China.

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy of $Tongfu\ Xiefei\ Huoxue\ Decoction$ on AECOPD complicated with acute gastrointestinal injury (AGI). Methods: 60 patients with AECOPD complicated with AGI were randomly divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each. The treatment group received routine Western medicine treatment and $Tongfu\ Xiefei\ Huoxue\ Decoction$; the control group received routine Western medicine treatment. The course of treatment was 10 days. Results: The total effective rate of the treatment group was 90%, and that of the control group was 73.33%. The difference between the two groups was statistically significant(P<0.05). Compared with the control group, there was a very significant difference in vomiting disappearance time and the recovery time of normal bowel sounds of the treatment group(P<0.01), and the number of daily defection was significantly different (P<0.05). Compared with the control group, intra-abdominal pressure and abdominal circumference difference was not statistically significant (P>0.05). GAS levels and A-PACHEII scores were significantly different (P<0.05). Conclusion: $Tongfu\ Xiefei\ Huoxue\ Decoction$ can effectively relieve the symptoms, such as vomiting and constipation, and reduce the level of GAS in patients with AECOPD and AGI.

[Key words] Tongfu Xiefei Huoxue Decoction; Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; A-GI; AECOPD

慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)是一种严重危害人类健康的疾病。AECOPD患者短期内症状或体征持续恶化,引起低氧血症和高碳酸血症,此类患者常合并有急性胃肠损伤(AGI)。AGI是多脏器功能衰竭的一部分,与中医"痞、满、燥、实"证候相符,AE-COPD痰热壅肺证常合并有 AGI,早期临床观察显示,以通腑泻肺为主要治则的基础方能有效治疗 AECOPD痰热壅肺证患者[1],进一步研究发现,通腑泻肺活血方对 AECOPD 痰热壅肺证合并 AGI 患者也有良好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例西医诊断标准参照中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组 2013 年制定的"慢性阻塞性肺疾病诊治指南"制定的标准^[2]。中医证候诊断标准参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》^[3]。AGI I 诊断标准依据 2012 年欧洲危重病医学会(ESICM)制定的急性胃肠损伤(AGI)定义及分级标准^[4]。纳人标准:1)年龄 30~80 岁;2)符合 AE-COPD 及 AGI 诊断标准者,血气分析证实存在呼吸衰竭;3)中医辨证属于痰热壅肺者;4)急性发作病程在3 d之内。排除标准:1)过敏体质或对本药已知成分过敏者;2)精神病者;3)伴有严重肝肾功能损害者;4)需

要有创机械通气者;5)凡不符合纳入标准,未按规定用 药,无法判定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 选择 2014 年 10 月至 2016 年 6 月在上海市松江区方塔中医医院西医内科住院的 AECOPD 痰热壅肺证合并 AGI 患者 60 例,其中男性 34 例,女性 26 例,按随机数字表法将其分为治疗组与对照组,各 30 例。治疗组男性 18 例,女性 12 例;年龄(70.19±6.78)。对照组男性 16 例,女性 14 例;年龄(69.62±5.45)。两组患者在治疗前性别、年龄、病情程度差异均无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 基础治疗:参照慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)^[2],两组均给予无创通气、抗感染、支气管舒张剂、激素、祛痰,以及维持内环境稳定等治疗,AGI 按急性胃肠损伤处理指南给予喂养^[5]。治疗组在上述基础治疗上,同时加用通腑泻肺活血方:生大黄 6 g,葶苈子 30 g,川芎 9 g,黄芩 15 g 桃仁 10 g,红花 6 g。每日 1 剂,分早晚 2 次服用,两组疗程均 10 d。1.4 观察指标 前后患者中医证候积分、呕吐消失时间、每日排便次数及肠鸣音恢复正常时间,腹腔内压力、腹围,胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)、APACHE II 评分。测定两组患者治疗前、治疗后腹内压、腹围,腹围应用卷尺经脐绕腹 1 周测量,腹内压测量按文献[6]方法

进行。评定两组患者治疗前后 APACHE II 评分。分别于治疗前、治疗后 5 d、10 d 采集静脉血采用用酶联吸附法检测胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)水平。中医临床证候采用记分法。分为主证(咳嗽、咯痰、喘息、发热、腹胀、便秘),次证(胸中闷胀、心烦、小便黄、口渴喜饮)二种记分方法。参照文献主证、次证均分无、轻、中、重 4级,主证分别记分为 0、2、4、6 分,次证分别记分为 0、1、2、3 分,分别于治疗前、治疗后 5 d、10 d 进行评分。

1.5 疗效标准 临床治疗疗效评定标准参照《中药新药临床研究指导原则》制定的中医证候疗效判定标准[□]。临床控制:临床症状、阳性体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%。显效:临床症状、体征显著减轻,但未恢复到急性发作前水平,证候积分减少≥70%,<95%。有效:临床症状、体征有减轻,但程度不足显效者,证候积分减少≥30%,<70%。无效:临床症状、体征无改变或加重,症状积分减少<30%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。对于有些变量进行了数据采集的可靠性分析,研究中符合正态分布的数值变量由 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,两组之间比较用独立样本 t 检验,同组治疗前后比较用配对 t 检验,单证候评分用重复测量方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果为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	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	13	10	4	3	27(90.00)△
对照组	30	10	9	3	8	22(73.33)

与对照组比较,△P<0.05,△△P<0.01。下同。

2.2 两组胃肠功能指标比较 见表 2。结果为两组呕吐症状逐渐消失,排便次数增加,肠鸣音恢复正常。与对照组相比,治疗组呕吐消失时间及肠鸣音恢复正常时间较对照组有非常显著差异(P<0.01),每日排便次数治疗组较对照组有显著差异(P<0.05)。

表 2 两组胃肠功能指标比较(x±s)

组别	n	呕吐消失时间(d)	每日排便次数(次/d)	肠鸣音恢复正常时间(d)
治疗组	30	2.07±1.26 ^{△△}	2.67±1.27 [△]	1.47±0.97 ^{△△}
对照组	30	3.27±1.39	1.77±1.43	3.27±1.45

2.3 两组患者治疗前后腹内压、腹围比较 见表 3。结果为两组治疗后腹内压及腹围均较治疗前有不同程度降低(*P*<0.05 或 *P*<0.01)。治疗组与对照组相比差异无统计学意义(*P*>0.05)。

表 3 两组腹内压、腹围治疗前后比较(x±s)

组 别	时间	腹内压(mmHg)	腹围(cm)
治疗组	治疗前	13.20±1.54	88.43±15.86
(n=30)	治疗后	11.17±2.34**	81.66±9.52*
对照组	治疗前	13.10±2.25	87.77±16.46
(n=30)	治疗后	12.69±2.52*	83.16±8.66*

与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01。下同。

24 两组治疗前后胃动素(MOT)、胃泌素(GAS)、APACHE Ⅱ 评分比较 见表 4。结果为两组治疗前 MOT、GAS 水平及 APACHE Ⅲ 评分相比,差异无统计学意义(P>0.05)。两组治疗后 MOT 水平逐渐上升,其中治疗组上升水平较治疗前差异有统计学意义(P<0.05),治疗后与对照组相当(P>0.05)。GAS 水平及 APACHE Ⅲ 评分随治疗逐渐下降,与对照组相比,GAS 水平及 APACHE Ⅲ 评分治疗后第10 天下降均有显著差异(P<0.05);治疗组治疗后10 d与治疗前相比,GAS 水平及 APACHE Ⅲ 评分下降显著(P<0.01);对照组治疗后10 d与治疗前相比 APACHE Ⅲ 评分下降显著(P<0.01)。

表 4 两组 MOT、GAS、APACHE II 评分比较(pg/mL, x±s)

组 别	时间	MOT(pg/mL)	$GAS(pg\!/mL)$	APACHE II (分)
治疗组	治疗前	254.61±64.34	141.27±49.80	23.07±3.98
(n=30)	第5天	295.83±102.73	115.92±51.66	19.93±4.34
	第10天	327.03±136.92*	93.87±46.98** ^Δ	$16.63 \pm 4.15^{**}$
对照组	治疗前	261.77±98.06	136.97±51.38	23.89±4.81
(n=30)	第5天	301.89±116.49	119.61±50.25	19.24±3.83
	第10天	310.25±124.39	116.73±33.56	19.64±3.49**

与对照组治疗后比较,△P<0.05。

3 讨论

中医对 AECOPD 的认识常可归属于"咳嗽""喘证""肺胀"等范畴,治疗多从"热""痰""瘀"入手[8-9]。 AECOPD 出现频率较高的证候为肺热痰壅、热痰、痰热痰壅肺[10]。早期笔者根据"肺与大肠相表里"理论,以通腑泻肺法为主要治则,进行了大量临床研究,发现通腑泻肺方能有效治疗 AECOPD 痰热壅肺患者。同时,在临床工作中笔者发现,痰热壅肺型 AECOPD 患者常合并有呕吐、腹痛、腹胀、便秘等 AGI 症状。AGI 多为继发性,可通过脏器功能不全损伤积分对AGI 进行治疗和预后判断[11-13]。

AGI 在中医学中并没有特定的病名,根据 AGI 患者临床中所表现出的"呕吐、腹痛、腹胀、便秘"等症状,其病位在脾、胃、大肠、小肠等。AGI 的中要中医病因为年老体弱、脾胃虚损、厉气外伤等,其主要病机是脾胃气机失调,多属本虚标实之证[14]。因 AGI 其病为主要在肠,属"腑","腑以通为顺",故 AGI 的治则、治法当

着眼于"通"。"肺与大肠相表里",通腑同时可达清泻肺热的功效。AECOPD 痰热壅肺证患者因缺氧,常伴有面色黧黑,口唇、舌体、指甲青紫色暗等瘀血证之征,在中医病机上,常常兼有血瘀证,瘀血也是 COPD 的主要病理环节。因此,我们认为,AECOPD 痰热壅肺证患者合并 AGI 时,其主要治则为通腑泻肺活血,并拟定通腑泻肺活血方运用于临床。方中药用生大黄、黄芩、川芎、葶苈子、桃仁、红花。方中以生大黄为君药,具有泻下攻积,清热泻火,活血化瘀等功效;臣以葶苈子、黄芩,葶苈子专泻肺中水饮及痰火而平喘咳,具有泻肺降气,祛痰平喘,利水消肿之功;黄芩,入肺经,清肺泻火化痰,专治痰热壅肺;川芎为血中气药,具有通达气血功效。桃仁、红花养血活血。以上诸药合用共奏通腑泻肺活血之功。

APACHE Ⅱ 评分是对疾病严重程度及预后进行评 价的常用指标,本研究显示,与对照组相比,通腑泻肺 活血方能明显降低 AECOPD 痰热壅肺证合并 AGI 患 者 PACHE II 评分,改善患者预后。AGI 其主要临床症 状为呕吐、腹胀、便秘或腹泻,体征方面出现腹围增加, 腹内压升高[15]。本研究提示通腑泻肺活血方能明显增 加 AECOPD 痰热壅肺证合并 AGI 患者肠蠕动,缓解呕 吐症状,增加胃肠蠕动及排便次数,降低腹内压力。 MOT 其主要作用为促进胃肠运动,改善胃肠蠕动,使 消化间期移行性复合运动增加。GAS生理状态下可促 进胃酸分泌、促进消化道黏膜生长等,但病理状态下, GAS 可呈高分泌状态,导致胃肠黏膜损伤,AGI 患者 中,MOT 可呈低分泌状态,而 GAS 呈高浓度水平[16], 本研究显示,通腑泻肺活血方明显降低痰热壅肺型 AECOPD 合并 AGI 患者血清 GAS 浓度,同时增加MOT 水平。

综上,通腑泻肺活血方能有效缓解 AECOPD(痰热壅肺证)合并 AGI 患者呕吐、便秘等症状,降低 A-PACHE Ⅱ 评分,改善患者预后。其作用机制是否与其能降低 GAS 水平等有关,需进一步研究以证实。

参考文献

- [1] 李淑芳,熊旭东,闫国良,等. 通腑泻肺方治疗慢性阻塞性肺病急性发作(痰热壅肺证)多中心、双盲、随机对照临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(7): 1432-1436.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会阻塞性肺疾病学组. 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):255-264.
- [3] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:4-5.
- [4] Reintam BA, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM working group on abdominal problems [J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3):384–394.
- [5] 王吉文,张茂.欧洲危重病医学会关于急性胃肠损伤的定义和处理指南[J].中华急诊医学杂志,2012,21(8):812-814
- [6] 钱淑清. 腹腔压力监测在外科重症监护病室病情观察中的应用研究[J]. 护理研究,2005,19(7):581-583.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床指导研究原则[M]. 北京:中国医学科技出版社,2002:54-58,80.
- [8] 田飒,张兴展,刘克锋,等. 益气活血化痰汤佐治慢性阻塞性肺疾病急性发作并呼吸衰竭的疗效观察[J]. 中国中医急症,2017,26(1):172-175.
- [9] 张芙蟒,马超,余小萍. 从痰、热、瘀论治慢性阻塞性肺疾病 急性加重期的研究概述[J]. 中国中医急症,2016,25(12): 2308-2311.
- [10] 徐雯洁,王天芳,王智瑜,等.基于现代文献的慢性阻塞性肺疾病中医证候及证候要素的研究[J].中华中医药杂志,2008,23(1):19-22.
- [11] 董科奇,邓杰,潘景业,等. 急性胃肠损伤分级联合序贯器官衰竭评估对严重脓毒症预后评估的价值[J]. 中国全科医学,2017,20(5):526-532.
- [12] 晁成磊,桑胜利.早期应用含膳食纤维的肠内营养对慢性阻塞性肺疾病急性加重期营养状况及预后的影响[J].中国现代医药杂志,2015,17(3):65-66.
- [13] 张定峰,左祥荣,曹权. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者 急性胃肠损伤发生率及其预后研究[J]. 中华危重症医学 杂志:电子版,2016,9(5):334-338.
- [14] 王益斐, 江荣林, 张赟华, 等. 中西医结合治疗严重脓毒症不同中医证型急性胃肠损伤患者的临床研究[J]. 中国现代医生, 2016, 54(9); 20-24.
- [15] 赵云燕,覃铁和,吴建鹏,等. 腹腔高压对急性胃肠损伤诊断分级及预后的影响[J]. 广东医学,2016,37(10):1507-1509.
- [16] 虞意华,金肖青,俞迈红,等. 针刺治疗老年重症肺炎合并 胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2016,31 (4): 1520-1522.

(收稿日期 2017-03-05)

应用无创脑水肿动态监护仪观察血府逐瘀汤 治疗急性脑出血后脑水肿的临床研究*

震 黄宇星△ 李成勋 姚 源 袁 苹 刘 (成都中医药大学附属医院,四川 成都 610000)

中图分类号:R743.34 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1292-04 doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.054

【摘要】 目的 观察血府逐瘀汤对急性脑出血的治疗价值及无创脑水肿动态监护仪对其治疗及指导的作用。 方法 40 例急性脑出血患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 20 例。其中对照组患者仅采用常规西 药治疗,治疗组患者在其基础上再加用血府逐瘀汤予以治疗。所有病例均于入院后第1、3、5、8天观察以下项 目:采用无创脑水肿动态监护仪动态检测综合扰动系数、行颅脑 CT 检查分别计算两组患者的脑血肿量以及 其周围的低密度容积的大小、行美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分,并比较两组患者双侧大脑半球 扰动系数与血肿周围低密度容积的变化。结果随着治疗的进展,治疗组与对照组患者在扰动系数、水肿程度 以及神经功能评分方面在第3.5.8 天均有差异,治疗组优于对照组(P<0.05 或 P<0.01)。两组患者血肿周围 低密度容积的变化与其扰动系数及评分的变化一致。在第3、5、8天,治疗组 NIHSS 评分明显低于对照组 (P<0.05 d P<0.01)。**结论** 血府逐瘀汤联合常规西医治疗可明显减轻患者继发脑水肿,改善其神经功能。使 用无创脑水肿动态监护仪可真实定性的观察脑出血后脑水肿的动态发展演变过程,其综合扰动系数的变化 反应了水肿的形成过程,实现动态监测和评估,具有实用、无创、准确、灵敏的特点,对临床的诊断及治疗具有 一定的指导意义。

脑水肿 脑水肿无创监护 【关键词】 急性脑出血 血府逐瘀汤

Clinical Application Research of Non-invasive Dynamic Brain Edema Monitor in Xuefu Zhuyu Decoction on Brain Edema after Acute Intracerebral Hemorrhage XIONG Zhen, HUANG Yuxing, LI Chengxun, et al. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Sichuan, Chengdu 610000, China.

[Abstract] Objective: To investigate the value of Xuefu Zhuyu Decoction in the treatment of acute cerebral hemorrhage and the effect of non-invasive brain edema dynamic monitor on its treatment and guidance. Methods: 40 patients with acute cerebral hemorrhage were randomly divided into treatment group and control group, 20 cases in each group. The patients in the control group were treated only with conventional Western medicine, and the treatment group was treated with Xuefu Zhuyu Decoction on the basis of it. The following items were observed on 1st, 3rd, 5th and 8th days after admission: dynamic detection of synthetic disturbance coefficients with noninvasive brain edema dynamic monitor, the volume of brain hematoma and the size of the low-density volume by CT examination, NIHSS scores. The perturbation coefficients of bilateral cerebral hemisphere and the volume of low density around hematoma were compared between the two groups. Results: With the progress of treatment, the difference was statistically significant in the disturbance coefficient, edema degree and neurological function score between the treatment group and the control group on the third, fifth and eighth days; the treatment group was better than the control group. The change of the low-density volume around the hematoma was consistent with the change of the coefficient of disturbance and the score of the two groups. On the third, fifth and eighth days, the NIHSS score in the treatment group was significantly lower than that in the control group. Conclusions: Xuefu Zhuyu Decoction combined with routine Western medicine treatment can obviously reduce the secondary brain edema and improve the nerve function of the patients. The noninvasive dynamic monitoring of cerebral edema can be used to observe the dynamic evolution of brain edema after intracerebral hemorrhage. The change of comprehensive perturbation coefficient reflects the formation process of edema and realizes dynamic monitoring and evaluation. It is practical, noninvasive, accurate and sensitive, and has certain guiding significance for the diagnosis and treatment of the disease.

[Key words] Acute intra cerebral hemorrhage; Xuefu Zhuyu Decoction; Cerebral edema; Non-invasive dynamical brain edema monitor

△通信作者(电子邮箱:239248639@qq.com)

^{*}基金项目:成都中医药大学附属医院基金项目(2010-D-YY-27)

脑水肿及脑疝的形成是脑出血患者死亡的重要原因,积极控制其发生发展,可显著缓解病情,改善预后。近年来临床应用活血化瘀法治疗脑出血取得了一定成绩[1-3]。本研究通过临床观察急性脑出血后的患者,分组对照比较其综合扰动系数、脑水肿及神经功能缺失的变化情况,探讨血府逐瘀汤对急性脑出血患者的治疗价值及无创脑水肿动态监护仪对其治疗的指导作用。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《各类脑血管疾病诊断要点》^[4],所有患者经 CT 检查提示均为脑实质内出血。中医诊断标准参照《中风病诊断与疗效评定标准(试行)》^[5]。排除标准:严重的肝、肾功能障碍、消化性溃病及凝血机能障碍者;血肿体积按 π/6×长×宽×层面计算出血量均<30 mL,不考虑手术治疗者;发病到就诊时间在 24 h 以内者。

1.2 临床资料 选择 2013 年 12 月至 2015 年 12 月 因高血压性脑出血在本院神经外科住院的患者 40 例。 按照随机数字表法分为对照组和治疗组各 20 例。对照 组男性 12 例,女性 8 例;年龄 43~81 岁,平均(63.00± 8.91)岁;血肿量 15~29 mL,平均(21.62±3.63) mL。治 疗组男性 11 例,女性 9 例;年龄 45~82 岁,平均(63.00± 8.82)岁;血肿量 11~29 mL,平均(21.51±4.32) mL。两 组患者性别、年龄及出血量差异无统计学意义 (P> 0.05)。

1.3 治疗方法 两组患者均采用常规西医治疗,甘露醇 (湖南科伦,250 mL, 批号 140122)125 mL静脉滴注,每8小时1次降颅压,氨甲环酸(成都倍特,1.0 g, 批号 14032112)1.0 g静脉滴注,每日1次止血,脑苷肌肽(吉林振澳,2 mL,批号 20140302)10 mL静脉滴注,每日1次营养神经,醒脑静(无锡济民可,10 mL,批号 140122)30 mL静脉滴注,每日1次促醒。治疗组加用血府逐瘀汤内服或管饲。血府逐瘀汤:当归12 g,柴胡12 g,甘草6 g,生地黄15 g,川芎12 g,枳壳9 g,赤芍9 g,桃仁12 g,红花9 g,桔梗9 g,牛膝9 g。每日1剂,水煎2次共汁约400 mL,每日2次,疗程8 d,处分可随状变化加减。

1.4 观察指标 1)监测综合扰动系数。综合扰动系数是 BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪专用的主要技术参数。本研究在治疗中严格按照《BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪进行监护临床指南》进行^[6]。床旁应用监护仪对患者进行监护。所有患者从入院第1天起开始监测综合扰动系数,连续监护 8 d,每天至少监护 1 次并记录结果。2)血肿周围低密度容积。观察血肿大小及病灶周围水肿程度的演变。选择在治疗前后的第1、3、5、8 天对患者行颅脑 CT 检查,结果参照多田氏公式门并算患者血肿量,血肿量=血肿最大长径×最大横

径×血肿层面数÷2;其总毁损量(血肿量+血肿周围的低密度量)计算方法相同(总毁损量=毁损最大长径×最大横径×毁损层面数÷2)。最后,血肿周围低密度容积=总毁损量-血肿量。3)神经功能评价。患者于人院后1、3、5、8天,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)对治疗后患者神经功能的缺损程度进行共同评分[8]。

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。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组综合扰动系数比较 见表 1。两组患者的综合扰动系数随病程的动态变化而出现不同的变化。对照组在第 1 天,患者患侧综合扰动系数低于健侧,随病程进展逐渐升高并超过健侧;在第 3 天时达高峰,并一直持续到检测的第 8 天。治疗组在第 1 天,患者患侧的综合扰动系数也低于健侧,而随病程进展,在治疗第 3 天时开始高于健侧,5 d 时两侧开始出现接近,且其接近趋势一直持续到治疗监测的第 8 天,在第 8 天时两侧接近正常(P>0.05)。在病程第 5、8 天时两组相比有明显差异(P<0.05)。

表 1 两组患者综合扰动系数比较(x±s)

组 别		第1天	第3天	第5天	第8天
治疗组	患侧	6.50±0.48*	10.30±0.55*	9.30±0.46 ^{*∆}	8.60±0.61 ^Δ
(n=20)	健侧	7.60±0.54	8.70±0.42	8.60±0.32	8.30±0.48
对照组	患侧	6.60±0.50*	10.70±0.58**	10.10±0.80**	9.40±0.78*
(n=20)	健侧	7.60±0.50	8.90±0.38	8.70±0.52	8.40±0.58

与同组健侧比较,*P<0.05,**P<0.01;与对照组患侧比较, $^{\triangle}P$ <0.05, $^{\triangle}P$ <0.01。

2.2 两组血肿周围低密度容积比较 见表 2。发病第 1 天两组患者血肿周围低密度容积无明显差异 (P>0.05)。第 3 天和第 5 天,两组容积均有显著增大,治疗组明显小于对照组(P<0.05)。第 8 天,两组患者血肿周围低密度容积均有缩小,治疗组较对照组缩小更加显著,差异有统计学意义(P<0.01)。

表 2 两组患者血肿周围低密度容积比较(mL,x±s)

组 别	n	第1天	第3天	第5天	第8天
治疗组	20	8.24±3.14	14.88±2.50 [△]	14.76±2.46 [△]	$10.28 {\pm} 2.27^{\triangle\triangle}$
对照组	20	8.84±2.60	16.05±1.89	15.98±1.56	14.44±3.18

与对照组比较, $^{\triangle}P$ <0.05, $^{\triangle\triangle}P$ <0.01。下同。

2.3 两组患者 NIHSS 评分比较 见表 3。发病第 1 天,两组患者在 NHISS 评分上差异无统计学意义(*P*> 0.05)。在治疗后第 3 天和第 5 天,两组患者在 NHISS 评分上有明显差异(*P*<0.05),对照组高于治疗组。在

病程第8天,治疗组的 NHISS 评分明显低于对照组, 差异有统计学意义(*P*<0.01)。

表 3 两组患者 NHISS 评分比较(分, x±s)

组 别	n	第1天	第3天	第5天	第8天
治疗组	20	19.01±5.91	14.58±3.59 [△]	14.26±3.26 [△]	11.02±4.01 ^{△△}
对照组	20	18.20±6.91	16.54±3.58	15.98±2.56	14.18±4.49

3 讨论

脑出血(ICH)是致死致残的主要疾病之一[9-11],而 脑水肿是严重的病理生理现象, 脑出血的预后与血肿 周围迟发性脑水肿引起的神经细胞凋亡关系密切,严 重的脑水肿常导致颅内压增高,影响脑脊液循环和脑 血流量,继而又加重脑水肿,产生严重后果。因此对脑 水肿变化的监测是观察颅脑疾病患者的病情变化及判 断手术时机和指导临床用药并且评估预后的必备手段 之一[12]。BORN-BE 无创脑水肿动态监护仪因对脑出 血患者血肿周围以脑水肿为主要病理变化的信息显示 较为灵敏,且排除了有创监测继发颅内感染、出血及脑 脊液漏的可能,因此其使用创伤小、费用低、能连续动 态观测脑水肿的变化[13]。本次研究结果提示,发病第1 天时,对照组患者患侧综合扰动系数低于健侧,随病程 进展逐渐升高并超过健侧,第3天时达到高峰,持续 8 d 以上。其升高反应了水肿的发生发展,与 CT 结果 及临床上患者水肿高峰期的出现基本一致。

近年来大量临床实践发现中医药在脑卒中急性期 脑水肿方面有较大发挥作用的空间[14],中西医联合治 疗可以通过改善脑卒中急性期的脑水肿从而改善患者 的转归[15]。目前急性期使用活血化瘀法治疗脑出血已 得到了广泛应用,临床研究也取得了显著成效[1,16],活 血化瘀中药复方短期内可能有助于降低急性脑出血的 近期病死率,不但没有加重出血反而有利于患者的恢 复[17]。而现代药理研究证明,血府逐瘀汤可降低红细胞 聚集性、改善微循环血流动力学、抑制血小板聚集[18]; 同时能改善脑细胞缺血缺氧状态,减少脑组织含水量, 促进自由基清除、拮抗钙超载并且抑制细胞凋亡等[19], 目前已有研究表明其可能通过促进脑内血肿和水肿的 吸收从而改善脑出血患者的神经功能评分及预后[20]。 本次研究结果提示患侧综合扰动系数高于健侧,5 d 时两侧开始接近;8 d 时两侧接近趋势更加明显且已 接近正常;病程第5、8日对照组与治疗组患侧相比有 明显差异,而在病程第8日时治疗组患侧与同组健侧 对比其差异已不明显。另外在改善继发性脑水肿及神 经功能方面,治疗组均优于对照组,具有统计学意义。 因而认为血府逐瘀汤联合西医治疗能显著改善患者脑 出血后脑水肿的形成,降低脑水肿的峰值,更快改善患 者神经功能缺失的症状。同时,应用无创脑水肿监测在 患者脑出血后的脑水肿达到高峰并有可能发生脑疝时,可及时提醒并指导医生采取积极有效的治疗措施,缓解颅内压增高,减少脑出血患者死亡率;另外适时指导血府逐瘀汤对其治疗的应用,避免常规治疗的盲动性及不确定性。

综上所述,无创脑水肿动态监护仪可对脑出血后脑水肿的全过程进行跟踪监护;对其病情判断、药物治疗剂量及给药时间有一定的指导意义。而联合血府逐瘀汤治疗,监测指标明显优于单纯常规西医治疗,可显著减轻继发脑水肿的形成,改善神经功能缺损。进一步深入研究其对血府逐瘀汤在脑出血后脑水肿治疗的指导作用,可作为CT或MRI等影像学检查的重要补充,有可能成为脑出血患者脑水肿临床监测的新手段,值得进一步深入研究。

参考文献

- [1] 宋曦, 刘泰. 活血化瘀法治疗脑出血急性期研究进展中西 医结合[J]. 心脑血管病杂志,2010,8(9):1122-1123.
- [2] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评 定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56
- [3] 赵晓君,吴晓光. 脑出血继发脑水肿的病理机制研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,11(3):1054-1056.
- [4] 中华神经学会. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.
- [5] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评 定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
- [6] 李国泰,陈盛强.无创脑水肿动态监护仪对脑出血患者治疗的指作用[J]. 医学临床研究,2006,23(7):1106-1107.
- [7] 徐兴华,陈晓雷,张军,等.多田公式计算脑内血肿体积的准确性和可靠性[J].中国神经精神疾病杂志,2015,41(2):87-91.
- [8] 蔡业峰, 贾真, 张新春, 等. 美国国立卫生院卒中量表 (NIHSS) 中文版多中心测评研究——附 537 例缺血中风 多中心多时点临床测评研究[J]. 北京中医药大学学报, 2008,31(7);494-498.
- [9] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century [J]. Lancet Neurol, 2003, 2:43-53.
- [10] Qureshi AI, Mendelow AD, Hanley DF. Intracerebral haemorrhage [J]. Lancet, 2009, 373:1632–1644.
- [11] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population based studies: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2009, 8:355-369.
- [12] Thiex R, Tsirka SE. Brain edema after intraeerebral hemorrhage; mechanisms, treatment options, management strategies, anti operative indications [J]. Neurosurg Focus, 2007, 22 (5); 6.

- [13] 周红杰,王景周,张侨申,等. 脑出血患者脑水肿的无创动 态监测[J]. 第三军医大学学报,2004,17(9):1539-1541.
- [14] 郑国庆,黄培新,刘茂才. 出血中风病因病机的发展及阐发[J]. 浙江中医学院学报,2005,29(4):8-9.
- [15] 吴金荣,刘清泉. 中西医结合治疗中风中脏腑 89 例临床观察[J]. 北京中医药大学学报,2000,23(4):57-59.
- [16] 金栋. 脑出血急性期活血化瘀药的应用[J]. 中国中医急症,2009,18(7):1174-1175.
- [17] 陈骏, 张晓云. 活血化瘀中药复方治疗急性脑出血病死率的系统评价[J]. 中国中医急症,2011,20(8):1273-1275.

- [18] 唐汉庆,李吉武. 血府逐瘀汤对血瘀衰老模型动物血流变学干预的实验研究[J]. 山西中医,2010,26(3):48-49.
- [19] 林源,梁清华,包太成,等. 血府逐瘀汤对实验性脑出血大 鼠活化 Caspase-3 表达的影响[J]. 实验预防医学,2006, 13(5):1106-1108.
- [20] 王永谦,施杞,王维平. 血府逐瘀汤口服液治疗高血压性脑 出血的临床研究[J]. 中国中医急症,2013,10(10):1686-1689

(收稿日期 2016-09-19)

化痰祛瘀汤对急性脑梗死患者神经功能 康复效果的影响

温岳峰

(陕西省宝鸡市第三人民医院,陕西 宝鸡 721000)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1295-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.055

【摘要】目的 观察化痰祛瘀汤辅助康复治疗对急性脑梗死(ACI)患者的神经功能康复效果的影响并探讨其机制。方法 将患者 120 例按随机数字表法分为联合康复组(基础康复治疗联合化痰祛瘀汤口服)、常规康复组(基础康复治疗)各 60 例,观察并比较两组神经缺损功能评分、日常生活活动能力(ADL)及相关实验室指标。结果 治疗后,联合康复组的 NGF、BDNF、SOD 水平高于常规康复组(P<0.05),MDA 水平低于常规康复组(P<0.05),联合康复组的 Fugl-Meyer 评分及 ADL 评分高于常规康复组(P<0.05),神经功能缺损评分低于常规康复组(P<0.05);治疗后,联合康复组的总有效率为 91.67%,高于常规康复组 78.33%(P<0.05)。结论化痰祛瘀汤辅助康复治疗对 ACI 患者的康复效果具有积极作用。

【关键词】 化痰祛瘀汤 康复治疗 急性脑梗死 神经功能

脑梗死(ACI)属于神经内科高发疾病,急性起病后会造成梗死区域的神经功能受损,也是造成患者日常生活功能不理想的主要原因。传统的康复治疗能够促进脑梗死患者生活质量的提升,但是疗效并不显著^[1]。中医学认为脑梗死属于"中风"范畴,主要是由于肝阳化风、气血上逆、直冲犯脑导致,多数患者由于气血亏虚,造成了体内气血运行阻碍,同时心、肝、肾诸脏阴阳失衡,因此中医学提倡治以活血化痰通络^[2]。笔者观察化痰祛瘀汤治疗 ACI 患者的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:脑梗死的诊断标准符合第 4 届脑血管病学术会议制定的标准,入院后经 CT、MRI 检查确诊;均为首次发生脑血管疾病;起病后 24 h 入院接受治疗;神经缺损功能评分>16 分;患者的生命体征平稳、意识清楚、能完成言语表达;患者或其家属知情同意;医学伦理委员会批准。排除标准:既往具有脑部外伤、手术病史者;具有精神障碍、认知功能障碍、脑出血疾病、颅内肿瘤者;既往具有肢体功能残疾;未能坚持完成康复治疗。

1.2 临床资料 选取 2014 年 1 月至 2016 年 3 月在 本院进行治疗的 ACI 患者 120 例,均符合病例选择标 准。采用随机数字表法分为联合康复组与常规康复组, 各 60 例。其中联合康复组男性 38 例,女性 22 例;年龄 53~86岁,平均(69.40±11.20)岁;起病至康复治疗时间 间隔 14~36 d,平均(22.10±7.30) d;梗死部位位于额叶 7例,顶叶6例,基底节区33例,丘脑14例;左侧偏瘫 34 例.右侧偏瘫 26 例; 肌力分级 0~1 级 17 例, 2~3 级 43 例;治疗前患者神经功能缺损评分(20.91±4.45)分。 常规康复组男性 34 例,女性 26 例;年龄 55~85 岁,平 均(68.80±10.50)岁;起病至康复治疗时间间隔 14~ 34 d,平均(21.70±6.60) d;梗死部位位于额叶 5 例,顶 叶 7 例,基底节区 32 例,丘脑 16 例;左侧偏瘫 31 例, 右侧偏瘫 29 例; 肌力分级 0~1 级 15 例, 2~3 级 45 例; 治疗前患者神经功能缺损评分(20.47±4.03)分。两组 患者年龄、性别、脑梗死部位、病程、偏瘫情况、肌力分 级、神经功能缺损评分差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 常规康复组予西医常规治疗,包括保持呼吸道通畅、吸氧、应用甘露醇降低颅内压力、纠正酸碱失衡,根据患者情况给予降压、抗血小板以及脑保

护等支持治疗。联合康复组在对照组基础上联合化痰 祛瘀汤进行治疗:法半夏 12 g,陈皮 12 g,茯苓 15 g, 白芥子 12 g,白术 30 g,川芎 15 g,泽兰 30 g,泽泻 15 g,天麻 12 g,全蝎 8 g。上述药物每日 1 剂,煎取药液 400 mL 分两次早晚温服,治疗 2 周后观察治疗效果。

1.4 观察指标 检测并比较两组患者康复治疗前、治疗后的血浆神经生长因子(NGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)、血清过氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)的水平。比较治疗前后患者的神经功能缺损评分(参考第4届脑血管病学术会议制定神经功能缺损评分标准)、Fugl-Meyer上肢运动功能评分(包括反射活动、屈肌协同运动、伸肌协同运动、伴有共同运动的活动、分离运动、正常反射活动、腕稳定性、手功能、协调性与速度)、日常生活活动能力(ADL,总分为100分,60分以上为良、41~60分为中度功能障碍、40~21分为重度功能障碍、<20分完全依赖他人)评分的变化。

1.5 疗效标准 神经功能缺损程度疗效评价。基本治愈:神经缺损功能评分减少≥90%,病残程度0级。显著进步:神经功能缺损评分减少≥45%,<90%,病残程度1~3级。进步:神经功能缺损评分减少≥18%,<45%。无变化:神经功能缺损评分减少<18%。恶化:患者死亡或神经功能缺损评分增加>18%。有效率=(基本治愈+显著进步+进步)/本组样本量×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS16.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)进行统计描述,两组间比较采用两组独立样本 t 检验、治疗前后组内比较采用配对 t 检验;康复治疗总有效率比较采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后实验室指标比较 见表 1。治疗前,两组患者的 NGF、BDNF、SOD 及 MDA 水平差异无统计学意义 (P > 0.05);治疗后,两组 NGF、BDNF、SOD 及 MDA 水平均较治疗前改善(P < 0.05 或 P < 0.01);联合康复组的 NGF、BDNF、SOD 水平高于常规康复组 (P < 0.05), MDA 水平低于常规康复组 (P < 0.05)。

表 1 两组治疗前后实验室指标比较(x±s)

组别	时间	NGF(pg/mL)	BDNF(ng/mL)	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
联合康复组	治疗前	117.51±22.90	2.79±0.44	75.80±5.59	7.42±1.13
(n=60)	治疗后	$143.09 {\pm} 18.53^{*\vartriangle}$	4.31±0.58**∆	85.21±5.20 ^{**∆}	5.61±0.89**△
常规康复组	治疗前	119.02±18.47	2.85±0.57	76.94±6.11	7.60±0.98
(n=60)	治疗后	135.17±20.61*	3.82±0.62*	81.40±5.93*	6.54±0.90*

与本组治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01;与常规康复组治疗后比较, $^{\Delta}P$ <0.01。下同。

2.2 两组患者治疗前后神经功能缺损评分、Fugl-Meyer 评分及 ADL 评分比较 见表 2。结果示治疗前两组患者的神经功能缺损评分、Fugl-Meyer 评分及

ADL 评分差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,两组神经功能缺损评分、Fugl-Meyer 评分及 ADL 评分均显著改善 (P<0.01);联合康复组的 Fugl-Meyer 评分及 ADL 评分高于常规康复组(P<0.05),神经功能缺损评分低于常规康复组(P<0.05)。

表 2 两组治疗前后神经功能缺损评分、Fugl-Meyer 评分及 ADL 评分比较(分, \bar{x} ±s)

组 别	时间	神经功能缺损评分	Fugl-Meyer 评分	ADL 评分
联合康复组	治疗前	20.91±4.45	10.57±2.85	42.09±6.78
(n=60)	治疗后	9.33±4.02**∆	$29.66{\pm}3.80^{**}{}^{\vartriangle}$	72.31±7.81**△
常规康复组	治疗前	20.47±4.03	11.04±3.17	43.18±7.14
(n=60)	治疗后	13.28±4.17**	24.57±4.19**	65.98±8.11**

2.3 两组患者康复治疗效果比较 见表 3。结果示治疗 后联合康复组的总有效率高于常规康复组(*P*<0.05)。

表 3 两组康复疗效比较(n)

组 别	n	基本治愈	显著进步	进步	无变化	恶化	总有效(%)
联合康复组	60	23	17	15	5	0	55(91.67) [△]
常规康复组	60	17	16	14	13	0	47(78.33)

与常规康复组比较, [△]P<0.05。

3 讨论

ACI 主要是由于脑部血液循环障碍,缺血、缺氧引 发的局灶性脑组织缺血性坏死,患者出现相应神经系 统症状与体征,具有致残率高、发病率高和死亡率高的 特性[3]。中医学认为本病属于"中风"范畴,气血犯脑属 于基本病机,痰瘀互阻、气机升降失常是主要发病机理, 由于元气亏虚,气血失衡,气血津液输布失常,造成了 气滞、血瘀、经络阻滞,本病主要是在气血阴阳亏虚基 础上由于风火痰瘀等诸多因素作用在人体后造成了脏 腑功能失衡,气血逆乱在脑产生[45]。本研究中对BDNF、 NGF、SOD 进行了分析,BDNF 能够保护中枢神经系统 对抗代谢性与兴奋性氨基酸毒性损伤, 当急性脑病发 作时谷氨酸浓度升高持续 24 h 以上,会释放大量钙离 子进入细胞,破坏了细胞内外正常的梯度,让神经细胞 发生水肿、细胞器溶解与细胞膜破裂,最终造成中心区 细胞坏死,BDNF 能够防止细胞外钙离子进入细胞内, 维持细胞内钙离子水平平衡,稳定了细胞内环境,同时 具有对损伤神经元的修复作用,促进了再生,神经元轴 突损伤后,受损伤轴突周围细胞的营养因子表达增加, 营养因子逆行转运的速度提升,可以得到更多神经营 养信息,刺激轴突出芽与突出形成[6-7]。NGF 则对神经 系统具有重要的神经营养与促神经突起生长的生物学 效应,在正常生理状态下可以促进神经细胞生长,病理 状态下能够促进神经再生,当机体神经损伤后,NGF会 重新表达,对损伤的神经元具有保护性效果[8-9]。SOD 属于人体重要的氧自由基清除剂,对于保护细胞不受毒性自由基损伤具有重要作用,同时具有和微量元素结合起到稳定膜蛋白结构和性质的作用,发挥了酶催化功能,当脑组织缺血损伤后会消耗机体大量的SOD,导致体内MDA水平升高,会进一步破坏SOD解耦股,导致活性降低[10]。

笔者在常规治疗的基础上联合了化痰祛瘀汤进行 治疗,方中法半夏、陈皮为君药,法半夏可以燥湿化痰, 降逆和胃,陈皮可以理气健脾,燥湿化痰,理气后气顺 则痰消;白芥子能够舒畅气机,通经络化寒痰,茯苓利 水渗湿,健脾安神;白术健脾渗湿,脾湿去则脾旺,痰无 由生:川芎可以活血行气,祛风止痛;天麻能通经活络, 平肝息风,全蝎通络止痉、平肝息风,同时辅佐泽泻泽 兰可以利湿化浊通络,让瘀毒浊邪排泄有路,全方合用 发挥了化痰祛瘀、泄浊通络的作用[11-12]。现代药理学证 实,法半夏中的挥发油可以抑制自主活动,具有调节血 脂的作用:陈皮中的陈皮素、橙皮素等有效成分可以扩 张冠脉,增强心脏收缩能力,具有清除氧自由基和抗脂 质过氧化效果;茯苓水煎液能够清除体内氧自由基,抑 制丙二醛生成:白芥子中的芥子油苷、白芥子苷等物质 可以化痰,增加唾液分泌;白术则对神经系统具有双向 调节作用,通过调整植物神经功能来治疗脾虚患者消 化道功能紊乱的作用;川芎中的生物碱、挥发油可以扩 张脑部血管,降低血管阻力,增加脑和肢体的血流量, 改善微循环,降低了血小板的活性,抑制血小板凝集, 防止血栓生成[13];泽兰可以改变血液流变性,改善红细 胞变形性和膜流动性,解除红细胞聚集:泽泻则可以发 挥降血脂和抗动脉粥样硬化作用,同时能够对人体免 疫功能进行调节,并减轻炎症反应作用;天麻具有脑保 护作用,同时可以对抗兴奋毒性、抗自由基并保护细胞 膜作用[14];全蝎则具有缩短血栓长度、减轻血栓重量作 用,可以降低血浆纤维蛋白原,抑制了血小板聚集,通 过抗凝血酶作用抑制血栓形成。该方在发挥抗氧自由 基、减轻炎症反应程度、抗脑水肿方面作用显著[15]。本研 究显示,治疗后,联合康复组的 NGF、BDNF、SOD 水平 高于常规康复组,MDA 水平低于常规康复组,说明联 合化痰祛瘀汤能够改善患者体内神经内分泌分子水 平,减轻体内氧化应激反应。治疗后,联合康复组的 Fugl-Meyer 评分级 ADL 评分高于常规康复组,神经功 能缺损评分低于常规康复组,说明联合化痰祛瘀汤可 以改患者神经缺损功能,提升生活质量。联合康复组的 总有效率 91.67%高于常规康复组的78.33%,说明联合 化痰祛瘀汤可以提升治疗效果。但是本研究由于受到 时间的限制,对于本方在急性脑梗死中的研究作用机 制仅为局限的初步探讨,还有待于更深层次的研究。

综上所述,中医化痰祛瘀汤辅助康复治疗对 ACI 患者的康复效果具有积极作用。

参考文献

- [1] 张绪伟,马艳平,王友培. 化痰祛瘀汤联合康复治疗对老年脑梗死患者神经功能恢复的作用[J]. 中国实用神经疾病杂志,2015,17(6):784.
- [2] Yu KH, Cho SJ, Oh MS, et al. Cognitive impairment evaluated with vascular cognitive impairment harmonization standards in a multicenter prospective stroke cohort in Korea[J]. Stroke, 2013,44(3):786-788.
- [3] 朱以诚,崔丽英,高山,等.丁苯酞注射液治疗急性脑梗死的多中心、随机、双盲双模拟、对照Ⅲ期临床试验[J].中华神经科杂志、2014、47(2):113-118.
- [4] 张平,朱斌,闫海清,等.丁苯酞对急性缺血性脑卒中患者 认知功能影响的临床观察[J].中华脑科疾病与康复杂志: 电子版,2014,4(3):16-20.
- [5] Cie'slak M, Wojtczak A, Cie'slak M. Relationship between the induction of inflammatory processes and infectious diseases in patients with ischemic stroke [J]. Acta Biochim Pol, 2013, 60 (1):345-349.
- [7] 严澎,魏立平,李文波,等.丁苯酞注射液联合巴曲酶治疗 急性进展性脑梗死的疗效[J].临床神经病学杂志,2014,27(1):145-147.
- [8] 唐丹丽,佟琳,张华敏,等. 畅痰瘀同治方对高脂血症心肌 缺血再灌注损伤大鼠血脂及代谢组学影响的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(1):41-43.
- [9] Ez3 Wu c, Chen J, Chen C, et al. Wnt/13 catenin coupled with HIF - la/VEGF signaling pathways involved in galangin neurovascular unit protection from focal cerebral ischemia [J]. Sci Rep, 2015, 5(1):16151.
- [10] Bihl JC, Zhang c, Zhao Y, et al. Angiotensin (1 7) counter acts the effects of Ang II on vascular smooth muscle cells, vascular remodeling and hemorrhagic stroke; role of the NFKB inflammatory pathway [J]. Vascul Pharmacol, 2015, 73 (1): 115–123.
- [11] Niu H,Zhang Z,Wang H, et al. The impact of butylphtha-lide on the hypothalamus-pituitary adrenal axis of pa' tients suffering from cerebral infarction in the basal ganglia [J]. Electron Physician, 2016, 8(1):1759-1763.
- [12] 俞小芬, 张春霞. 活血化瘀通络汤治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 新中医,2013,45(10);25-26.
- [13] 许利平,杨鑫伟,李情琴,等. 祛瘀化痰方对动脉粥样硬化大鼠血液流变学的影响[J]. 中华中医药学刊,2014,32(1):102.
- [14] 尹又,徐运,詹青,等. 依达拉奉对急性脑梗死治疗时间窗的多中心、双盲、随机对照临床试验[J]. 中国新药与临床杂志,2011,30(7):505-510.
- [15] Xue LX, Zhang T, Zhao Yw, et al. Efficacy and safety cornparison of DL-3-n-butylphthalide and eerebrolysin; effects on neurological and behavioral outcomes in acute ischemic stroke[J]. Exp Ther Med, 2016, 11(1); 2015–2020.

(收稿日期 2017-01-18)

方便揿针留针候气治疗低中频下降型突聋 60 例 临床观察*

梁 云 雷 刚 赵颜俐[△] (重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R764.43+7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1298-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.056

【摘要】目的 观察方便揿针长时间留针候气对低中频下降型突聋的临床疗效。方法 将患者 113 例按随机数字表法分为两组,对照组 53 例,采用常规治疗药物治疗和耳后注射治疗;治疗组 60 例,采用方便揿针埋针长时间留针候气治疗为主,辅以对照组治疗方法,随访 2 周,对疗效进行统计学分析。结果 观察组治疗后听力、耳鸣、耳闷塞感改善均优于对照组(P<0.05);眩晕改善两组间差异无统计学意义(P>0.05)。结论 方便揿针留针候气治疗低中频下降型突聋疗效肯定,值得推广。

【关键词】 听觉丧失 突发性 方便揿针 留针候气 急症

Clinical Observation of Convenient Press-needle's Retention and Waiting for Needle Sensation on Low-middle Frequency Sudden Deafness in 60 Cases LIANG Yun, LEI Gang, ZHAO Yanli. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China.

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effects of convenient press-needle's retention and waiting for needle sensation on low-middle frequency sudden deafness. Methods: 113 patients were randomly divided into two groups. The control group of 53 cases were provided with routine drug therapy and post injection hormone. The treatment group of 60 cases were offered the convenient press-needle's retention and waiting for needle sensation for a long time based on the same way of the control group. All cases were followed up for 2 weeks, and the curative effect was statistically analyzed. Results: The improvements of hearing, tinnitus, and ear stuffy of the treatment group were better than those of the control group, with significant difference (P < 0.05). The improvement of vertigo was no significant difference (P > 0.05). Conclusions: The convenient press-needle's retention and waiting for needle sensation is an effective way on low-middle frequency sudden deafness, worth promotion.

[Key words] Hearing loss; Sudden; Convenient press-needle; Needle retaining and waiting for needle sensation; Emergency

突发性耳聋是耳鼻喉科急症之一,极大影响患者的生活质量,其发病机制目前仍未明确。参考中国突发性耳聋多中心研究的分型标准^[1],笔者对本院近年来收住的 208 例(217 耳)低中频下降型突聋患者的临床资料进行分析。 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所有患者就诊时均进行耳纤维内窥镜检查、纯音测听、声导抗、听性脑干反应,伴有耳鸣的可行耳鸣匹配检查。有眩晕症状者进行前庭功能检查、冷热试验和变位性眼震检查,必要时行颞骨 CT 和(或)头颅 MRI 检查。纳入标准:所有患者均符合中华耳鼻咽喉科学会制定的突发性耳聋诊断标准,并结合听力检查确诊;知情同意并签署知情同意书;经本院医学伦理委员会批准。排除标准:中耳炎、先天性耳道畸

形、外耳道阻塞外伤等引发的耳聋耳鸣者;恶病质及意识不清症状者;合并恶性肿瘤者;近期内服用免疫抑制剂者;严重心、脑、肾等重要器官病变者;对药物过敏者;妊娠及哺乳期妇女;人选患者应住院治疗,如果不能住院,所有临床检查资料必须完整;所有患者均签署知情同意书[1]。

1.2 临床资料 选取 2013 年 8 月至 2016 年 8 月在 重庆市中医院耳鼻喉科住院及门诊的低中频下降型突 发性耳聋患者 113 例, 男性 40 例, 女性 73 例; 平均 (37.50±5.30)岁;就诊距离发病时间 1 h 至 2 周;除听力下降外,伴耳鸣 88 例,耳闷胀感 59 例,眩晕 21 例,糖尿病 8 例。治疗组 60 例,男性 21 例,女性 39 例;平均年龄(37.50±5.30)岁;就诊距发病时间(4.30±0.80) d。对照组 53 例, 男性 19 例,女性 34 例;平均年龄(37.50±5.50)岁;就诊距发病时间(4.30±0.60) d。两组资料差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 治疗组治疗如下。1)揿针治疗。采取

*基金项目:重庆市中医院院内培育课题(2014-2-8) \triangle 通信作者(电子邮箱:78781651@qq.com) 局部取穴与远端辨证取穴相结合,局部取患侧耳门、听 宫、听会、翳风等为主,每次选取2个穴位。风热侵袭 者,可加大椎、曲池、外关、合谷;肝火上扰者可加太冲、 丘墟、中渚:痰火郁结者可加丰隆、大椎:气滞血瘀者可 加膈俞、血海:肾精亏损者加肾俞、关元:气血亏虚者加 足三里、气海、脾俞[2]。操作:将皮肤常规消毒清洁干燥 后,将新型揿针(日本清铃株式会社研制)垂直刺入皮 肤,留针候气 72 h。揿针在治疗中注意事项:头面部皮薄 肉少之处选用 0.6 mm 针, 肌肉丰满之处 0.9~1.5 mm 针: 埋贴时注意避开表浅血管, 尽量不要刺到血管: 注 意消毒,进针时常规消毒,贴埋期间针处不能着水,夏 季贴埋不得超过 48 h,以防感染;贴埋后适当按压,并 活动患处以提高疗效; 体表毛细血管扩张密布者不宜 用此法,因容易造成皮下出血;如果在原穴位再埋,需 隔 1~2 d,如果换穴位,可直接埋第 2 次[3]。2)耳后注 射。使用注射用甲泼尼龙琥珀酸钠 0.7 mL 加利多卡因 0.3 mL 患侧耳后骨膜下注射,隔 2 d 1次,共 5次。3) 药物治疗。应用注射用前列地尔 0.2g 稀释于 100 mL 0.9%氯化钠注射液静滴,每日1次,连续7d为1疗 程,连续治疗2个疗程。伴眩晕者,给予敏使朗6 mg, 每日3次,西比灵5 mg,每晚1次对症处理。对照组只 行耳后注射和药物治疗,方法同治疗组。

1.4 观察方法 按照 2005 年中华医学会耳鼻咽喉医学会头颈外科分会制定的突聋诊治标准。痊愈:受损频率恢复至正常或达健耳水平,或患病前水平。显效:受损频率平均听力提高≥30dB。有效:受损频率平均听力提高 15~30 dB。无效:受损频率平均听力改善不足 15 dB。总有效率为治愈率+显效率+有效率。耳鸣、眩晕等伴发症状的疗效判定参照文献[3]。

1.5 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。采用 χ^2 检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组听力疗效比较 见表 1。结果示治疗组总有效率高于对照组(P<0.05)。

表1 两组听力疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	60	42	9	7	2	58(96.67)△
对照组	53	32	5	8	8	45(84.91)

与对照组比较,[△]P<0.05。

2.2 两组耳鸣症状改善疗效比较 见表 2。结果示治疗组耳鸣总有效率高于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组耳鸣症状改善疗效比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	46	23	11	9	3	43(93.48)
对照组	42	13	11	10	8	34(80.95)

2.3 两组耳闷症状改善疗效比较 见表 3。结果示治疗组耳闷改善总有效率高于对照组(*P*<0.05)。

表 3 两组耳闷症状改善疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	30	14	11	3	2	28(93.33)
对照组	29	10	6	9	4	25(86.21)

2.4 两组眩晕症状改善疗效比较 见表 4。两组患者 眩晕症状均得到了显著改善,组间总有效率差异无统 计学意义(P>0.05)。

表 4 两组眩晕症状改善疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
治疗组	11	6	3	1	1	10(90.91)
对照组	10	3	4	1	2	8(80.00)

3 讨论

目前突发性耳聋的发病机制仍未明确,治疗以综 合性治疗方案为主,其治疗原则为改善微循环、糖皮质 激素等[4-5]。前列地尔可激活血管上皮细胞内的一系列 蛋白酶,导致血管扩大,血流量增加,还可使红细胞的 变形能力增强,能够使局部组织缺氧得到缓解[6]。甲泼 尼龙琥珀酸钠作为人工合成的糖皮质激素,有抑制血 小板激活、扩张痉挛血管、减少微血栓形成等作用,能 显著改善患者微循环器官的血氧供应, 从而改善患者 突发性耳聋的症状[7]。利多卡因可以抑制毛细胞的 Na 离子通道,从而对传入的冲动起到阻滞作用,保证了耳 蜗螺旋器外毛细胞生物电位的正常稳定, 内耳异常兴 奋消除,放电活动改变。此外,具有离子通道组织功能 的利多卡因可以扩张微血管,改善耳蜗及中枢神经系 统血液循环,改善螺旋神经节及毛细胞缺氧情况[8]。耳 后注射糖皮质激素可以有效地避开血-迷路屏障,药 物快速进入内耳, 并在相对较长的时间里使内耳血药 浓度维持在较高的水平,同时其在全身的药物浓度低, 全身副作用小[9]。

本病病因病机多为风邪侵袭,肺失宣肃,风邪循经上犯清窍;或肝气郁结,气郁化火,肝胆火热循经上犯耳窍;或痰火郁结,蒙蔽清窍;或因瘀血凝滞,耳窍经脉痞塞;或因肾精亏损,不能上奉于耳;或痰湿困结中焦,升降失调,湿浊之气上蒙清窍;脾失健运,气血生化不足,耳窍失养。听宫、听会、耳门、翳风等穴,可疏导少阳经气,有行气活血、宣通耳络、清宣开窍的作用,可疏耳部瘀滞之经气;配合中渚,同为治疗本病的主方。如外感风邪加外关、合谷以疏散表邪;肝火上扰,可配肝胆经的原穴太冲、丘墟清泻肝胆之火;痰火郁结配丰隆、大椎清热化痰,散结通窍;肾开窍于耳,故取肾俞、关元

以调补肾经元气,使精气上输耳窍;脾虚失健运,气血生化不足,可配足三里、气海、脾俞健脾益气,养血通窍。诸穴配合,起到调经气通耳窍的作用。本研究人选的患者起病时间、病程、具体病情不同,其病症又随着饮食生活起居、情绪而变化,客观上很难寻找到具有普遍规律的最佳针灸作用时间。根据《素问》中"静以久留"的刺法,使用新型揿针长时间埋针候气治疗,通过长时间刺激皮部及腧穴,达到疏通经络气血、调节脏腑阴阳、治疗疾病的目的[10-11]。揿针仅刺入皮内或皮下,对脏腑、大血管及神经干不会造成损伤,且揿针长时间固定埋藏在皮内或皮下,对特定腧穴可以产生持久而柔和的良性刺激[12-13]。

本研究显示,使用新型揿针留针候气结合药物治疗低中频下降型突发性耳聋在听力、耳鸣改善、耳闷塞感均优于对照组,且两组间差异有统计学意义。揿针持续留针候气治疗,能把握最佳针灸作用时效,并通过长时间从十二皮部发挥针刺电化学作用及调和气血的作用大大提高疗效[14-15];该方法节约成本,操作方便,老少皆宜,还可减少患者来医院治疗的时间,给很多上班族带来便利,非常值得推广使用。由于观察病例较少,时间较短,远期临床疗效还有待于进一步观察。

参考文献

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会,中华耳鼻咽喉头颈外科学分会. 突发性耳聋的诊断和治疗指南(2015)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2015,50(6):443-447.
- [2] 熊大经,刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 9 版. 北京:中国中医药出版社,2012;93-97.

- [3] 何玲. 论皮内针疗法的临床应用[J]. 上海针灸杂志,2003,22(2):38-39.
- [4] 孙饶奚,赵宇,刘军.布地奈德鼓室内注射治疗难治性突发性耳聋[J].临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2016,30(12):972-976.
- [5] 谢丹,梁建伟,陈琨,等. 111 例突发性耳聋的临床疗效分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2014,20(3):219-222.
- [6] 王力福,沈美勤,赵金花.前列地尔联合甲泼尼龙琥珀酸钠治疗低频下降突发性耳聋的临床疗效[J].中国药物与临床,2016,16(1):71-72.
- [7] 王萍,骆文龙. 突发性耳聋治疗进展[J]. 吉林医学,2012, 33(19):4179.
- [8] 钱茂华, 汪晓雷. 利多卡因对耳蜗血流量影响的研究[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志, 2002, 10(6): 261-262.
- [9] 静媛媛,余力生,李兴启.耳后注射复方倍他米松豚鼠血浆中药代动力学特征[J]. 听力学及言语疾病杂志,2009,17 (4):354-357.
- [10] 石华锋,罗桂青,李磊. 揿针疗法治疗痛证的临床研究进展[J]. 湖南中医志,2013,29(5):148-149.
- [11] 丁习益. 皮内针疗法的临床应用[J]. 上海针灸杂志,2010,29(6):414-416.
- [12] 闻慧. 揿针疗法的临床应用[J]. 上海医药,2014,35(22): 34-35.
- [13] 卢佩斯. 揿针围刺配合悬灸与麦粒灸治疗急性期带状疱疹对比研究[J]. 上海针灸杂志,2014,3(9):829-831.
- [14] 沈瑾,徐纬,张大同,等. 方便揿针留针候气治疗颈性眩晕 57 例[J]. 浙江中医药大学学报 2014,38(5):634-636.
- [15] 沈瑾,张大同,裘涛. 揿针埋针候气治疗脑卒中后吞咽障碍 20 例疗效观察[J]. 浙江中医杂志,2014,49(2):127.

(收稿日期 2017-01-11)

活血化瘀方联合麦肯基疗法治疗第三腰椎横突综合征的临床观察

曾祥毅 凌耀权 关铭坤 (广东省中医院珠海医院,广东 珠海 519015)

中图分类号:R274 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1300-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.057

【摘要】 目的 观察活血化瘀方联合麦肯基疗法治疗第三腰椎横突综合征的临床疗效并探讨其机制。方法 将 60 例第三腰椎横突综合征患者按随机数字表法分为观察组和对照组,各 30 例。对照组患者给予麦肯基疗法进行治疗,观察组患者在对照组治疗措施基础上另予活血化瘀方治疗。结果 观察组治疗后视觉模拟量表 (VAS)评分显著低于对照组(P<0.05);观察组治疗后功能障碍指数(ODI)评分显著低于对照组(P<0.05);观察组治疗后超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平低于对照组(P<0.05);观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组的 70.00%(P<0.05)。结论 活血化瘀方联合麦肯基疗法可有效减轻第三腰椎横突综合征患者疼痛感,恢复患者机体功能、降低患者炎症水平,治疗效果优于单独使用麦肯基疗法。

【关键词】 活血化瘀方 麦肯基疗法 第三腰椎横突综合征

第三腰椎横突综合征是多发于青壮年体力劳动者 的腰背部疼痛性疾病, 其病理特点为第三腰椎横突局 部遭受急慢性损伤后发生的炎症性、渗出性改变[1]。流 行病学调查发现我国 30~54 岁男性腰痛的发生率达 55%~70%,而第三腰椎横突综合征是造成腰痛的主要 病因之一[2]。受工作方式及生活习惯影响,近年来第三 腰椎横突综合征的发病率呈上升趋势, 且有向年轻群 体蔓延趋势, 因此寻找有效的缓解及治疗第三腰椎横 突综合征的疗法意义重大。麦肯基疗法是一种利用物 理手段达到治疗颈肩腰腿等部位疼痛的方法, 近年的 运用实践表明该疗法治疗腰部疼痛效果确切、安全[3]。 中医一般将第三腰椎横突综合征归于"腰痹"范畴,认 为脉阻血瘀、肾精不足与其发病关系密切[4]。笔者以本 院收治的第三腰椎横突综合征患者为研究对象,其中 部分患者在麦肯基疗法的基础上给予活血化瘀方中药 治疗,取得良好效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入的患者均符合以下诊断标准。诊断标准参照《实用骨科学》^[5]。纳入标准:1)符合诊断标准;2)年龄在 20~50 岁之间,病程在 3~24 个月之间;3)患者无骨质疏松、骨折、腰椎间盘突出、脊柱炎等影响患者腰部的其他任何疾病。排除标准:1)有心、血管、血液等系统性疾病者;2)排除妊娠、产妇、活动性出血以及精神有障碍的患者。

1.2 临床资料 选取本院 2014 年 4 月至 2016 年 4 月收治的第三腰椎横突综合征患者 60 例,按随机数字表法将其分为观察组和对照组各 30 例。观察组男性 21 例,女性 9 例;年龄 20~50 岁,平均(33.16±8.41)岁;病程 3~24 个月,平均(13.65±4.06)个月;单侧疼痛者 19 例,双侧疼痛者 11 例;有外伤史 16 例,有明显劳累史 11 例,无明显诱因 3 例。对照组男性 19 例,女性 11 例;年龄 20~50 岁,平均(32.06±8.25)岁;病程 3~24 个月,平均(14.28±3.16)个月;单侧疼痛者 21 例,双侧疼痛者 9 例;有外伤史 15 例,有明显劳累史 10 例,无明显诱因 5 例。两组患者在性别、年龄、病程、症状和诱因等基础资料方面差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 对照组给予麦肯基疗法。根据患者的发病原因、症状、运动能力等判断患者属于移位综合征、功能不良综合征或姿势综合征中哪一种,根据不同的综合征采取对应的治疗方案,例如自我背伸锻炼、坐立等姿势的矫正、移位术等牵引训练,连续锻炼 30 d。观察组在给予麦肯基疗法的同时,给予活血化瘀:川芎10 g,丹参 10 g,葶苈子 20 g,桃仁 15 g,赤芍 15 g,黄芪 10 g,红花 10 g,当归 20 g,延胡索 15 g,赤芍 10 g。每日 1 剂,用水煎至 200 mL,每天分 2 次服用,2 周为 1 个疗程,连续服用 2 个疗程。

1.4 观察指标 观察记录并分析两组患者治疗前后 视觉模拟量表(VAS)评分、功能障碍指数(ODI)、血清 中炎症因子超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 和临床疗效。 VAS 采用视觉模拟量表进行评分,该量表以疼痛程度 由轻到重依次计 0~10 分,患者根据疼痛感觉进行打分。ODI 量表包括疼痛程度、日常活动自理能力、提物、行走、坐、站立、睡眠、性生活、社会活动和旅游 10 个条目,每个条目病情由轻到重依次计 0~5 分,由患者自行打分。分别取患者治疗前后清晨空腹静脉血 5 mL,经离心分离血清,采用罗氏cobas c702 全自动生化分析仪进行检测。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[6]:显效:腰部疼痛感消失,生活和日常活动能力不受限制。 有效:腰部疼痛感明显减轻,活动量稍微受限制。无效: 腰部疼痛感觉消失不明显,活动量受限制。总有效率= (显效率+有效率)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 来表示,采用 t 检验;计数指标采用 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 VAS、ODI 评分及 hs-CRP 水平比较 见表 1。结果治疗后两组患者 VAS、ODI 评分、hs-CRP 水平均较治疗前明显降低(P<0.05);两组比较,治疗后观察组患者 VAS、ODI 评分、hs-CRP 水平改善显著优于对照组(P<0.05)。

表 1 两组治疗前后治疗前后 $VAS_{\cdot}ODI$ 评分及 hs-CRP 水平 比较 $(\bar{x}\pm s)$

			,	
组 别	时间	VAS评分(分)	ODI 评分(分)	hs-CRP(mg/L)
观察组	治疗前	7.29±1.02	34.11±3.05	6.23±0.97
(n=30)	治疗后	$2.86{\pm}0.48^{*\vartriangle}$	14.52±1.12*△	$3.05\pm0.43^{*\triangle}$
对照组	治疗前	7.35 ± 1.05	34.19±3.08	6.19±0.95
(n=30)	治疗后	4.06±0.64*	19.98±1.74*	4.86±0.54*

与本组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同时期比较,^P<0.05。

2.2 两组患者临床疗效比较 见表 2。观察组总有效 率为 93.33%, 显著高于对照组 70.00% (*P*<0.05)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	30	19	9	2	$28(93.33)^{\triangle}$
对照组	30	11	10	9	21(70.00)

与对照组比较,△P<0.05。

3 讨论

第三腰椎横突综合征的病理特点主要为腰部肌肉 筋膜的急慢性损伤引起的渗出性的无菌性炎症,临床 上则以腰部局部疼痛为表现^[7]。因为第三腰椎从解剖 上处于承上启下的结合点,生物力学上承压较重,因此在反复的弯腰过程中易造成压力摩擦性肌肉、筋膜损伤。另第三腰椎横突较粗长,这也导致了其与周围组织的摩擦更频繁^[8]。第三腰椎横突与周围肌肉、筋膜的摩擦会导致局部渗出增加、细胞水肿,促进炎症因子聚集,出现明显的局部炎症反应,导致腰痛发生^[9]。因臀上神经与第三腰椎横突存在交汇,因此发生摩擦后患者还可合并患侧臀部或大腿的放射性疼痛。

本研究对照组所用麦肯基疗法为物理锻炼方法, 临床上被广泛用于颈肩腰腿痛的治疗,通过拉伸、舒 展、屈曲等锻炼方式矫正不良姿势,达到治疗作用[10]。 本研究结果显示对照组患者采用麦肯基疗法治疗1月 后患者治疗有效率达 70.00%, 此结果与国内相关报道 结果相符合[11-12]。中医上多将第三腰椎横突综合征归 于"腰痹"范畴,中医认为腰痹其病机在于肾气不足,寒 湿之邪内犯于经,以致脉阻血瘀、筋缩络塞,不通则痛, 另急病者因跌扑伤筋以致血瘀于脉、瘀血塞络、络闭则 气血运行不畅[13]。本文观察组患者所用活血化瘀方含 有川芎、丹参、葶苈子,桃仁、赤芍、黄芪、红花、当归等 多种中药,其中川芎、丹参有养气补血之功效;葶苈子 具有行气理血之功效; 桃仁、赤芍具有活血健脾之功 效:红花具有活血利水消肿之功效:黄芪则具有祛寒展 筋之功效。现代药理学研究发现红花及丹参中的多种 成分具有消炎、镇痛的效果,还可以改善局部血液循 环,调节免疫力[14-15]。

本次研究结果发现两组患者治疗后 VAS 评分及 ODI 评分均有显著下降,且观察组治疗后 VAS 评分及 ODI 评分显著低于对照组,说明在麦肯基疗法的基础 上联合运用活血化瘀方中药治疗能提高患者疼痛的缓 解程度。血清 hs-CRP 均为常见的炎症因子,有研究显 示腰椎疾病患者腰部疼痛与局部炎症密切相关,患者 血清 hs-CRP 可有一定程度升高[16]。本次研究对两组 患者治疗前后血清 hs-CRP 水平进行了分析,结果显 示观察组患者血清 hs-CRP 水平显著低于对照组,且 差异均有显著性, 说明活血化瘀方的使用具有减轻患 者炎症程度的效果,分析其原因可能与活血化瘀方中 的多种中药有一定抗炎效果有关。观察组患者总有效 率达 93.33%,显著高于对照组,说明联合使用活血化 瘀方能提高第三腰椎横突综合征的治疗效果。因随访 时间较短,本研究仅观察联合方案的近期治疗效果,其 远期效果仍有待进一步研究。

综上所述,活血化瘀方联合麦肯基疗法可有效减 轻第三腰椎横突综合征患者疼痛感,恢复患者机体功 能,降低患者的炎症水平,治疗效果优于单独使用麦肯基疗法,值得临床进一步研究和应用。

参考文献

- [1] Qi LI, University X. Scalpel treatment of third lumbar transverse process syndrome [J]. Journal of Xinyu University, 2013, 15(11); 364–366.
- [2] 郑贵良. 腰痛的病因和分类[J]. 甘肃医药,2011,30(7):408-409.
- [3] 唐伟. 麦肯基技术配合传统疗法治疗慢性下背痛疗效观察[J]. 中国疗养医学,2013,22(9):805-806.
- [4] 郭海霞. 中医综合疗法第三腰椎横突综合征疗效及临床护理要点分析[J]. 世界最新医学信息文摘:电子版,2014,7 (11):168-169.
- [5] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎.实用骨科学[M].北京:人民军医 出版社,2005;3-5.
- [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;202-203.
- [7] Jun-Dong LU, Yang LZ, Zeng WZ. Curative effect observation of sequential triple therapy in the treatment of third lumbar trans-verse process syndrome [J]. China Practical Medicine, 2015, 14(21):421-424.
- [8] 中华中医药学会. 第三腰椎横突综合征[J]. 风湿病与关节炎,2013,2(3):194-196.
- [9] 钟亚彬,汪芗,张万龙,等. 针刀对第三腰椎横突综合征患者血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平的影响[J]. 针灸临床杂志,2014,10(8):43-45.
- [10] 邹海波. 麦肯基疗法助您告别疼痛[J]. 保健与生活,2012,9(8):17-18.
- [11] 魏宏强. 麦肯基疗法配合针灸推拿治疗腰椎间盘突出症伴 3 横突综合征的临床疗效观察[J]. 中国医药指南,2013,8 (26):80-81.
- [12] 陈静,雷南伟,宋文博,等. 针刺结合麦肯基疗法治疗慢性 非特异性下腰痛的临床研究[J]. 中医药学报,2015,7(6):
- [13] 赵雄,田惠萍,侯建婷,等.中医药治疗第三腰椎横突综合征临床研究进展[J].亚太传统医药,2015,11(7):47-49.
- [14] 杨兴旺,张辉,丁智斌,等.红花黄色素对糖氧剥夺小胶质细胞炎性反应通路的影响[J].中华中医药杂志,2015,11 (7):2508-2511.
- [15] 王静,熊存全,吴争鸣,等. 丹参凝胶对特应性皮炎小鼠模型的治疗作用[J]. 中国急救医学,2015,35(2):95-97.
- [16] 陆吉利,陆文忠,韦文,等. 椎间孔神经根注射臭氧治疗腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛的疗效及对 MCP-1 和炎性因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,14(11): 108-109.

(收稿日期 2016-08-13)

升清降浊法治疗急诊脓毒症(正虚邪恋证) 患者临床研究*

肖阳春△ 李 岩 王国庆 刘 超 肖加斌 (北京中医医院顺义医院,北京 101300)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1303-04 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.058

【摘要】目的 观察升清降浊法治疗急诊脓毒症(正虚邪恋证)患者的临床效果。方法 将92 例脓毒症患者按随机数字表法分为治疗组与对照组,各46 例,对照组给予西医常规治疗,治疗组在对照组治疗的基础上给予自拟升清降浊法治疗,两组都治疗观察7 d。结果治疗后治疗组与对照组的总有效率分别为91.30%和76.09%,治疗组明显高于对照组(P < 0.05);治疗后治疗组与对照组的急性生理与慢性健康(APACHE II)评分均明显低于治疗前(P < 0.05),治疗组 APACHE II 评分与对照组相比降低更加明显(P < 0.05);治疗组与对照组治疗后的血清 C 反应蛋白(CRP)与降钙素原(PCT)值都明显低于治疗前(P < 0.05),治疗组的血清 CRP 与PCT 值也都明显低于对照组(P < 0.05);治疗后治疗组的血清凝血酶原时间(PT)与活化部分凝血酶原时间(APTT)值都明显低于治疗前(P < 0.05),治疗组 PT 与 APTT 对照组相比也明显降低(P < 0.05)。结论 升清降浊法治疗急诊脓毒症(正虚邪恋证)患者能降低 APACHE II 评分,提高治疗效果,其作用机制可能与抑制炎症因子表达与改善凝血功能有关。

【关键词】 升清降浊法 正虚邪恋型 脓毒症 炎症因子 凝血功能

Clinical Study on the Method of Ascending Lucidity and Descending Turbidity on Patients with Sepsis of Zhengxu Xielian Type XIAO Yangchun, LI Yan, WANG Guoqing, et al. Shunyi Branch of Chinese Medicine Hospital of Beijing, Beijing 101300, China.

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effects of the method of ascending lucidity and descending turbidity on patients with sepsis of Zhengxu Xielian type. Methods: 92 patients were randomly divided into the treatment group and the control group with 46 cases in each. The control group received conventional treatment of western medicine, while the treatment group was given the treatment of ascending lucidity and descending turbidity based on the treatment of the control group. The two groups were treated and observed for 7 d. Results: After treatment, the total effective rate of the treatment group and the control group were 91.30% and 76.09%, respectively. The treatment group was significantly higher than the control group (P < 0.05). After treatment, APACHE II scores of the treatment group and control group were significantly lower than those before treatment with significant difference (P< 0.05). After treatment, APACHE II score of the treatment group was significantly lower than that of the control group (P < 0.05). The serum CRP and PCT, PT and APTT in the treatment group and the control group after treatment were significantly lower than those before treatment (P<0.05), and the serum CRP and PCT, PT and APTT in the treatment group after treatment were significantly lower than those in the control group (P< 0.05). Conclusion: The method of ascending lucidity and descending turbidity on patients with sepsis of Zhengxu Xielian type can effectively reduce the APACHE II score and improve the therapeutic effect, whose mechanism may be related to the inhibition of the expression of inflammatory factors and the improvement of coagulation function.

[Key words] The method of ascending lucidity and descending turbidity; Zhengxu Xielian type; Sepsis; Inflammatory factor; Coagulation function

脓毒症(Sepsis)是由感染或非感染因素引起的全身炎症反应综合征,感染及非感染性因素造成机体炎症-抗炎反应失衡,造成机体器官功能的严重损害[1-2]。

患者因多器官功能障碍综合而死亡^[3-4]。流行病学调查显示^[5],当前我国脓毒症的发病率呈现明显增加的趋势,死亡率一直居高不下,对人类健康构成了严重的威胁。脓毒症的发病机制复杂多变,涉及凝血障碍、神经-内分泌-免疫调节、炎症失控、免疫功能紊乱等一系列问题,为此在治疗中主要采用抑制免疫细胞的凋

脓毒症是危重症患者死亡原因之一, 约有 1/3 脓毒症

^{*}基金项目:首都医科大学中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室开放课题项目(2015ZYGR02)

[△]通信作者(电子邮箱:cc2013061520130615@163.com)

亡、去除免疫抑制因子等方法,但这些治疗方法的疗效并不确切,且在临床上的应用也有一定的局限性[6-7]。脓毒症属于中医学的"泄泻"范畴,病机包括脾肾两虚、清阳不升、浊阴不降、肾虚肝旺、脾虚气滞等。正虚邪恋证在脓毒症病程恢复期症状减轻,体温趋于正常,但表现有体质虚弱、多汗、胃肠功能紊乱等症状,故在治疗上应降浊阴以利食物之纳化,升清阳以助气血之生化[8-9]。升清降浊法的治疗原则就是健脾补肾、益气升清降浊,增强机体免疫力以及促进肾上腺激素分泌[10]。笔者近年用升清降浊法治疗急诊脓毒症(正虚邪恋证)患者取得了良好的临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

- 1.1 病例选择 所选病例西医诊断符合文献[1],中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》^[2]。纳入标准:符合脓毒症的诊断标准; 研究得到医院伦理委员会的批准;符合中医证候正虚邪恋证的诊断标准(低热不退,盗汗,面潮红,舌苔花剥、苔少或无苔,唇红,舌红少津);年龄 20~85岁;病程≤3 d;患者知情同意并签署知情同意书者。排除标准:有免疫系统疾病或近期应用免疫调节药物者;精神疾病患者;有慢性器官功能不全病史者、恶性肿瘤患者;妊娠及哺乳期妇女。
- 1.2 临床资料 选取 2012 年 9 月至 2016 年 2 月在本院急诊重症监护室(ICU)诊治的 92 例脓毒症患者,按随机数字表法将其分为治疗组与对照组,各 46 例。两组患者的年龄、体质量指数、性别、病程等临床资料差异无统计学意义(P>0.05)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

组别	n	年龄 (岁,x±s)	性别 (男/女,n)	体质量指数 (kg/m²,x±s)	病程 (d, <i>x</i> ±s)
治疗组	46	55.23±4.56	23/23	20.89±2.33	2.56±0.21
对照组	46	56.36±10.36	25/21	20.65±2.33	2.26±0.19

- 1.3 治疗方法 对照组给予西医常规治疗,主要包括积极早期抗感染、液体复苏、控制血糖、化痰止咳、镇痛镇静、营养支持、主要脏器功能支持治疗等。治疗组在对照组治疗的基础上给予自拟升清降浊法治疗,组方:西洋参 3 g,黄芪 10 g,沙苑子 10 g,广木香 10 g,白术 15 g,淮山药 15 g,菟丝子 15 g,砂仁 6 g,厚朴 10 g,枸杞子 20 g,补骨脂 15 g。水煎口服或鼻饲,每次 100 mL,每日 3 次。两组疗程均为 7 d。
- 1.4 观察指标 观察两组临床疗效,观察两组治疗后急性生理与慢性健康状况(APACHE II)评分变化,血清炎症介质变化以及凝血指标变化。APACHE II 评分: 所有患者在治疗前后进行 APACHE II 评分与判定。血清炎症介质与凝血指标测定:空腹抽取患者静脉血 4 mL,3000 r/min 离心 15 min,取上层血清,采用 ELISA 法测

定降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)水平,血清 PCT 试剂盒由武汉优尔生物科技有限公司提供,CRP 试剂 盒由上海森雄生物科技有限公司提供。采用无创血流 动力学检测仪监测活化部分凝血活酶时间 (APTT)和 凝血酶原时间(PT)。

- 1.5 疗效标准 疗效标准参照文献[1-2]制定。治愈:中医症状、阳性体征消失或基本消失,积分改善率≥90%(证候积分改善率采用尼莫地平评分法计算)。显效:中医症状、体征明显改变,积分改善率≥70%,<90%。有效:中医症状、体征均有好转,积分改善率≥30%,<70%。无效:未达到上述标准甚或恶化。(治愈+显效+有效)/总例数×100%=总有效率。
- 1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,t 检验比较组内和组间差异,n(%)表示计数资料, 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 2。结果为治疗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	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	46	30	6	6	4	42(91.30) [△]
对照组	46	16	10	9	11	35(76.09)

与对照组比较,△P<0.05。下同。

- 2.2 两组治疗前后 APACHE II 评分比较 治疗后治疗组与对照组的 APACHE II 评分分别为 (6.44±2.19)分、(10.44±1.94)分,都明显低于治疗前的 (27.44±3.12)分、(27.11±2.98)分(P<0.05);两组比较,治疗后治疗组的 APACHE II 评分与对照组相比降低更加明显(P<0.05)。
- 2.3 两组治疗前后血清炎症介质比较 见表 3。结果为治疗组与对照组治疗后的血清 CRP 与 PCT 值都明显低于治疗前 (*P*<0.05),同时治疗后治疗组的血清 CRP 与 PCT 值也都明显低于对照组(*P*<0.05)。

表 3 两组治疗前后血清炎症介质比较(x±s)

组 别	时 间	CRP(mg/L)	$PCT(\mu g/L)$
治疗组	治疗前	143.44±22.41	6.98±1.49
(n=46)	治疗后	$34.29 \pm 14.48^{* \triangle}$	1.11±0.95*△
对照组	治疗前	142.00±19.44	6.81±1.55
(n=46)	治疗后	65.33±18.43*	2.99±1.44*

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

2.4 两组治疗前后凝血指标比较 见表 4。治疗后治疗组的血清 PT 与 APTT 值都明显低于治疗前 (P< 0.05),治疗后治疗组的血清 PT 与 APTT 值与对照组相比也明显降低(P<0.05)。

表 4 两组治疗前后凝血指标比较(s,x±s)

组别	时间	PT	APTT
治疗组	治疗前	18.44±5.35	44.59±5.33
(n=46)	治疗后	12.49±3.52*△	24.59±6.46* [△]
对照组	治疗前	18.32±2.50	44.10±4.95
(n=46)	治疗后	14.99±4.39*	34.29±7.52*

3 讨论

脓毒症是感染病原体与宿主免疫系统、凝血反应、炎症反应之间相互作用,造成机体器官功能损害的临床综合征[11],病死率高达30.0%左右。当前对脓毒症研究取得了一定的进展,但其发病机制尚不完全清楚,病死率仍然居高不降[12-13]。

近年来的研究发现,中药治疗脓毒症具有多途径、多靶点的特点。其中升清降浊法注重调节气机升降。气机升降的协调不仅在于升降有序,而且应升降有度,保持动态平衡关系[14-15]。升清降浊的中药方可增加血流量、改善血管微循环、降低毛细血管通透性、抑制成纤维细胞生成,具有调节机体免疫反应、拮抗机体内毒素生成等作用[16-17]。本研究显示治疗后治疗组与对照组的总有效率分别为91.30%和76.09%,治疗组明显好于对照组,也表明升清降浊法辅助治疗脓毒症能提高治疗效果。

改善脓毒症预后的一个主要措施就是检测和治疗急性生理学的异常变化,APACHE II 评分系统对多器官损伤和预测病死率以及病情危重程度具有较好的评估能力,也具有简单、快速等优点,是目前使用最广泛的危重病评分工具[18]。本研究显示治疗后治疗组与对照组的 APACHE II 评分分别为 (6.44±2.19) 分和 (10.44±1.94)分,都明显低于治疗前的(27.44±3.12)分和(27.11±2.98)分,治疗后治疗组的 APACHE II 评分与对照组相比明显降低。从机制上分析,升清降浊法不仅可祛除温邪也可降低其对机体的损害,具有改善血液黏稠度、增加房室兴奋性的作用[19]。

在脓毒症的发病过程中,炎性细胞可释放大量炎性介质,这些炎性介质具有促炎、促细胞愈合的作用^[20];但过量时可损伤内皮细胞进一步释放氧自由基、溶酶体酶等,严重影响患者的预后。PCT 是血清中的感染学标志物,当机体被细胞感染后大量释放 PCT,用此可对脓毒症患者病情预后及治疗效果具有重要的预测作用。有研究表明中药制剂具有降低脓毒症患者体内毒素、促炎介质、抗炎介质及恢复 Th1-Th2 平衡的作用;黄芪等单味中药也有具有抗感染、促进淋巴细胞增殖转化、增强吞噬细胞吞噬率等作用^[21]。本研究显示治疗组与对照组治疗后的血清 CRP 与 PCT 值都明显低于治疗前,同时治疗后治疗组的血清 CRP 与 PCT 值也都明显低于对照组。方中西洋参、黄芪以补气升阳助脾

升,砂仁、厚朴利浊阴通降,白术、淮山药健脾,菟丝子、枸杞子、补骨脂补肝肾以固下焦之本;全方补而不腻、行而不过,共奏升清降浊、培补脾肾的功效^[22]。脓毒血患者多伴随有凝血功能异常,可激活内源性以及外源性凝血系统,抗凝血因子消耗,继发纤溶系统活化引起二聚体升高,并且凝血过程中生成的凝血因子可以促进炎症发展,进一步加重脓毒症。本研究显示治疗后治疗组的血清 PT 与 APTT 值都明显低于治疗前,治疗后治疗组的血清 PT 与 APTT 值与对照组相比也明显降低,表明升清降浊法能通过凝血机制活化改善患者的预后。

总之,升清降浊法治疗急诊脓毒症(正虚邪恋证) 患者能降低 APACHE Ⅱ 评分,提高治疗效果,其作用 机制可能与抑制炎症因子表达与改善凝血功能有关。

参考文献

- [1] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 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.
- [2] 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,2002:238-240.
- [3] Verdonk F, Blet A, Mebazaa A. The new sepsis definition: limitations and contribution to research and diagnosis of sepsis[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2017, 2(15):566-572.
- [4] Zhu T, Liao X, Feng T, et al. Plasma monocyte chemoattractant protein 1 as a predictive marker for sepsis prognosis: a prospective cohort study[J]. Tohoku J Exp Med, 2017, 241(2): 139–147.
- [5] 宋麦芬,杨思雯,郭玉红,等. Sepsis3.0 诊断标准下 ICU 脓毒症患者中医虚实证素对预后评估的探讨[J]. 中国中医急症,2016,25(12);2238-2240,2264.
- [6] Ralib AM, Nanyan S, Mat Nor MB. Dynamic changes of plasma neutrophil gelatinase—associated lipocalin predicted mortality in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome [J]. Indian J Crit Care Med, 2017, 21(1): 23-29.
- [7] 金水芳, 江荣林. 桃红四物汤加减治疗气虚血瘀型脓毒症 胃肠功能衰竭 20 例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2015,50 (5):348-352.
- [8] Zhang Z,Zhou J,Liao C, et al. RAGE deficiency attenuates the protective effect of Lidocaine against sepsis—induced acute lung injury[J]. Inflammation, 2017, 2(13):608–413.
- [9] 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.
- [10] Sudduth CL, Overton EC, Lyu PF, et al. Filtering authentic sepsis arising in the ICU using administrative codes coupled to a SIRS screening protocol[J]. J Crit Care, 2017, 2(3):560–562.
- [11] Sethuraman VK, Balasubramanian K, Viswanathan S, et al. Inadvertent skipping of steroids in septic shock leads to a diagnosis of adult onset still's disease [J]. Cureus, 2017, 9(1):

978-983.

- [12] El-Tanbouly GS, El-Awady MS, Megahed NA, et al. The NF-κB inhibitor celastrol attenuates acute hepatic dysfunction induced by cecal ligation and puncture in rats [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2017, 4(50):175–182.
- [13] 杨秀霖,王程毅,郑启安,等.重症肺炎合并脓毒症患儿炎症因子及凝血指标与危重症评分相关性分析[J].中国循证儿科杂志,2013,8(4);300-303..
- [14] Roger T, Schlapbach LJ, Schneider A, et al. Plasma levels of macrophage migration inhibitory factor and d-dopachrome tautomerase show a highly specific profile in early life [J]. Front Immunol, 2017, 25(8): 26-36.
- [15] 巩美鱼,刘保社,段淑琴,等.脓毒症凝血功能障碍患者中医证型与预后相关性研究[J].中国中医急症,2016,25(10): 1934-1936.
- [16] 任毅,戴韵峰,尹鑫,等. 益气扶正法治疗脓毒症 30 例临床 观察及其对炎症反应的影响[J]. 中医药导报,2013,13(8): 26-28,31.
- [17] Ning Q, Liu Z, Wang X, et al. Neurodegenerative changes and

- neuroapoptosis induced by systemic lipopolysaccharide administration are reversed by dexmedetomidine treatment in mice[J]. Neurol Res, 2017, 2(8):1-10.
- [18] 李军,张锋利,吐尔滚·艾沙,等.血液净化对脓毒症患者凝血功能及免疫功能的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32 (11):1661-1666.
- [19] Zhang W, Tao A, Lan T, et al. Carbon monoxide releasing molecule-3 improves myocardial function in mice with sepsis by inhibiting NLRP3 inflammasome activation in cardiac fibroblasts [J]. Basic Res Cardiol, 2017, 112(2):16-25.
- [20] 韩宇,高传玉,秦秉玉,等. 抗凝治疗对脓毒症凝血和炎症 指标的影响及其意义[J]. 中华危重病急救医学,2015,13 (2):102-105.
- [21] 郜琨,张斌,陈明迪,等. 血清 IL-6、PCT、CRP 联合检测对 脓毒症患者病情及预后的预测价值[J]. 山东医药,2016,56(24):89-90,91.
- [22] 杨勇文,李从荣. 老年脓毒症患者血浆 D-二聚体和降钙素原水平变化[J]. 微循环学杂志,2015,13(3):45-47.

(收稿日期 2017-02-24)

自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效及对 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、炎症因子表达的影响

何志明 陈冬清 吕小强 谢汉文 (广西壮族自治区陆川县中医院,广西 陆川 537700)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1306-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.059

【摘要】目的 观察自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛的疗效及对 VEGF、sICAM-1、MMPs-9 及炎症因子表达的影响。方法 选取本院 106 例冠心病介入治疗后心绞痛患者为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组各 53 例。对照组给予西医常规治疗,观察组在对照组治疗的基础上给予益气复脉通络方口服治疗,观察 14 d 后两组患者的临床疗效和中医证候,采用 ELISA 法检测血管内皮生长因子 (VEGF)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)和血清基质金属蛋白酶-9(MMPs-9)水平和炎症因子 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子— α (TNF- α)和白介素— α 8(IL- α 8)水平。结果治疗14 d 后观察组的总有效率90.57%,明显高于对照组69.81%(α 90.01);观察组患者的胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候积分均低于对照组(α 90.05);观察组患者的 VEGF、sICAM-1和 MMPs-9明显高于对照组(α 90.05);观察组患者的 sICAM-1明显高于对照组(α 90.05);观察组患者的 CRP、TNF- α 和 IL- α 8表达水平均明显低于对照组(α 90.05)。结论益气复脉通络方可改善冠心病介入治疗后心绞痛患者中医证候积分,降低 VEGF表达,升高 sICAM-1和 MMPs-9表达,降低炎症反应,疗效确切,为临床应用提供新思路。

【关键词】 冠心病 心绞痛 益气复脉通络方 VEGF sICAM-1 MMPs-9 炎症因子

冠心病是导致人类死亡主要原因,近年来随着临床经验积累及手术设备改善,介入治疗成为主要的手术方法。冠状动脉介入治疗因其创伤小、安全性高、术后康复快等优点,可降低冠心病患者的死亡率,减少心肌梗死、改善心肌缺血的发生,提高生活质量,在临床中应用得到普及,成为冠心病治疗的首选手术方法[1-3]。

冠心病介入术后心绞痛是指患者冠状动脉供血不足导致的心肌缺血、缺氧,阵发性前胸疼痛或不适的临床综合征^[4-5]。西医常规应用替罗非班、比索洛尔等治疗,对改善冠心病介入治疗后心绞痛患者的效果不是很理想,因此寻找疗效明确的非手术治疗成为防治冠心病介入治疗后心绞痛的亟待解决的问题^[6]。本研究旨在

观察自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛的疗效及对血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)和血清基质金属蛋白酶-9(MMPs-9)水平和炎症因子表达的影响,为临床治疗提供新的思路。现报告如下。

1 资料与方法

- 1.1 病例选择 冠心病诊断标准参考文献[7]执行,且符合《中国经皮冠状动脉介入治疗指南》^[8]适应症接受介入治疗,术后有心绞痛症状,自愿参加本研究。排除血液系统疾病、肝肾功能不全患者,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,血流动力学不稳定或恶性肿瘤患者,严重精神疾病患者,不愿参加本研究患者。
- 1.2 临床资料 选取 2015 年 2 月至 2016 年 5 月在本院接受治疗的 106 例冠心病介入治疗后心绞痛患者为研究对象。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 53 例。观察组男性 36 例,女性 17 例;年龄(62.86±5.63)岁;并发糖尿病 23 例,高血压 20 例,高脂血症 22 例。对照组男性 38 例,女性 15 例,年龄(62.23±5.47)岁;并发糖尿病 21 例,高血压 23 例,高脂症血 25 例。两组患者的性别、年龄、合并症等资料比较,差异无统计学意义(P>0.05)。本研究方案经医院伦理委员会审批并经患者签字同意。
- 1.3 治疗方法 所有患者人院均行经皮冠状动脉腔内成形术冠心病介入治疗,对照组患者给予调脂、降压、抗血小板聚集、降糖等综合性西医常规治疗。观察组患者在对照组治疗的基础上给予益气复脉通络方口服治疗,组方为黄芪 20 g,人参 15 g,丹参 15 g,麦冬 15 g,鸡血藤 15 g,制何首乌 10 g,阿胶 5 g,五味子10 g,川芎 10 g,党参 10 g,当归 10 g,白术 10 g,桂枝10 g,炙甘草 10 g。水煎煮 2 次取汁 400 mL,每日早晚分 2 次使用,每日 1 剂,连续治疗 2 周。
- 1.4 观察指标 采用 ELISA 法检测 VEGF、sICAM-1 和 MMPs-9、血清 C 反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 $-\alpha$ (TNF- α)和血清细胞因子白介素-8(IL-8)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 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则》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。显效:患者的临床疗效,心绞痛消失或基本消失,患者临床症状改善 2 级以上,证候积分改善≥70%。有效:心绞痛发作次数减少一半以上,30% ≤ 证候积分改善<70%。无效:心绞痛发作次数无减少甚至增加,证候积分无改善。总有效率=(治愈+有效)/总例数×100%。
- 1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,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 两组患者临床疗效比较 见表 1。治疗 14 d 后观 察组的总有效率明显高于对照组(*P*<0.01)。

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	53	19	29	5	48(90.57)△
对照组	53	13	24	16	37(69.81)

与对照组比较, $^{\triangle}P < 0.01$ 。

2.2 两组患者中医证候积分比较 见表 2。治疗后观察组患者的胸闷、胸疼、心悸气短和舌苔中医证候积分均低于对照组(*P*<0.05)。

表 2 两组患者中医证候积分比较(分,x±s)

组 别	时 间	胸闷	胸痛	心悸气短	舌苔
观察组	治疗前	1.72±0.28	1.68±0.31	1.70±0.29	1.64±0.35
(n=53)	治疗后	0.73±0.36* ^Δ	$0.67{\pm}0.34^{*\vartriangle}$	$0.82{\pm}0.31^{*\vartriangle}$	$0.65{\pm}0.41^{*\vartriangle}$
对照组	治疗前	1.71±0.29	1.66±0.32	1.73±0.27	1.62±0.33
(n=53)	治疗后	1.32±0.45*	1.12±0.42*	1.31±0.42*	1.05±0.38*

与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组同时期比较,^P<0.05。下同。

2.3 两组治疗前后患者 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、CRP、 $TNF-\alpha$ 和 IL-8 水平比较 见表 3。治疗后观察组患者的 VEGF 明显高于对照组,而 sICAM-1 和 MMPs-9 明显低于对照组。同时,观察组患者的 CRP、 $TNF-\alpha$ 和 IL-8 均低于对照组(均 P<0.05)。

表 3 两组患者治疗前后 VEGF、sICAM-1、MMPs-9、 CRP、TNF-α 和 IL-8 水平比较(x±s)

组别	时间	$VEGF(ng\!/\!L)$	$sICAM1(\mu\text{g/L})$	$\text{MMPs-9}(\mu\text{g/L})$	$\text{CRP}(\mu\text{g/L})$	TNF- $\alpha(\mu g/L)$	$IL8(\mu\text{g/L})$
观察组	治疗前	243.11±25.74	422.35±24.89	37.02±6.74	38.67±5.69	262.85±13.78	84.23±10.15
(n=53)	治疗后	$563.17 {\pm} 33.26^{*\vartriangle}$	$281.27{\pm}21.68^{*\vartriangle}$	25.51±5.42*△	22.35±4.45* ^Δ	$82.61{\pm}10.27^{*{\vartriangle}}$	46.58±8.47* [△]
对照组	治疗前	241.15±26.43	421.43±25.37	36.76±6.56	38.23±5.41	263.25±14.63	83.62±10.57
(n=53)	治疗后	412.46±32.45*	352.76±23.81*	31.24±5.39*	30.26±4.72*	153.87±12.35*	64.77±8.65*

3 讨论

冠心病严重危害人类健康,患者经介入治疗后可解除其狭窄,扩张动脉内径,改善心肌血液供应,但手术中可损伤血管壁,引起机体的免疫反应,使粥样斑块不稳定,发生心绞痛^[9]。冠心病介入治疗后心绞痛属中医"胸痹"血瘀证范畴,可伴有气虚、痰阻、寒凝等证,以气虚多见;气阴两虚、血瘀痰阻为冠心病介入治疗后心绞痛基本病机,冠状动脉粥样硬化性狭窄是冠心病介入治疗后心绞痛基本病理基础^[10]。冠心病介入治疗后心绞痛的治疗以益气养阴、活血通络为基本治法。VEGF由血管内皮细胞分泌,可调节血管张力及通透性,促进心肌内血管生成,改善缺血心肌再灌注,缓解

心绞痛^[11]。sICAM-1参与动脉粥样硬化形成的多个环节,是预测心脏事件危险因素,是脉粥样斑块和冠状动脉血栓的外周血标志物。MMPs-9在斑块破裂中起重要作用,是一种影响斑块稳定性的主要基质金属蛋白酶^[12]。本研究选取 106 例冠心病介入治疗后心绞痛患者为研究对象,通过临床疗效、中医证候、VEGF、sICAM-1、MMPs-9、CRP、TNF-α和 IL-8 研究,旨在探讨自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛的疗效,为指导临床治疗具有重要意义。

本研究表明, 益气复脉通络方可改善冠心病介入 治疗后心绞痛患者中医证候积分,临床疗效明确。这与 益气复脉通络方的益气养阴、活血通络功效密切相关, 针对冠心病介入治疗后心绞痛的病机、改善患者的临 床症状。观察组患者的 VEGF、sICAM-1 和 MMPs-9 明 显高于对照组。说明益气复脉通络方可升高冠心病介 入治疗后心绞痛患者 VEGF,降低 sICAM-1 和 MMPs-9表达。与益气复脉通络方方中黄芪补气,人参大补元 气,益气补血,丹参活血化瘀、扩张冠状动脉,麦冬、五 味子养阴敛肺,助人参养心复脉,鸡血藤补血活血,制 首乌填精益髓,阿胶滋肾养血,当归、白术、川芎养血活 血、祛瘀通脉,桂枝芳香温通、行气活血,大枣干温、补 脾养血,甘草调和诸药药性[13]。全方诸药配伍,共奏益 气养阴、活血通络之功。同时本研究发现,观察组患者 的 CRP、TNF-α 和 IL-8 表达水平均明显低于对照组。 说明益气复脉通络方可降低冠心病介入治疗后心绞痛 患者的炎症反应。益气复脉通络方能提高心肌抗缺血 能力,修复损伤心肌细胞,保护缺血心肌,改善心肌舒 张功能。黄芪、党参增加心肌抗缺氧能力,增加冠状动 脉血流量,改善心肌缺血缺氧;当归、丹参、川芎等抑制 血小板聚集[14],扩张冠状动脉、减轻微血管阻力,黄 芪、人参、丹参、当归、川芎等可降低冠心病患者的炎 症水平[15]。

综上所述,冠心病介入治疗后心绞痛患者在西医常规治疗给予益气复脉通络方口服治疗,可提高患者的临床疗效,改善中医证候积分,降低 VEGF 表达,升高 sICAM-1 和 MMPs-9 表达,降低 CRP、TNF-α和IL-8 炎症因子水平,疗效确切,为临床治疗提供了新思路。

参考文献

[1] 涂晓文,黄国明,王洪如,等.介入治疗冠心病患者冠状动

- 脉搭桥术后再发心绞痛的近期疗效[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(23): 6743-6744.
- [2] 邓玉婷,张纯全,刘玉昊,等.老年冠心病患者冠状动脉旁路移植术后再发心绞痛的介入治疗疗效[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2015,17(10):1044-1047.
- [3] 孙国强,李玉波,曹鸿雁,等. 老年心绞痛患者 C 反应蛋白、缺血修饰性蛋白、肌酸激酶同工酶、脑钠肽变化与疗效关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13); 3593-3595.
- [4] 陈蕾,任耀龙,杨磊,等. 自拟活血通络方治疗冠心病 PCI 术后心绞痛[J]. 长春中医药大学学报,2016,32(2):330-332.
- [5] 胡凤英. 复方丹参滴丸联合曲美他嗪治疗冠心病伴心绞痛的临床疗效[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2016,24(3):87-89.
- [6] 黄迎春,马丽荣,刘盼功,等.西医常规疗法联合滋肾通阳活血方治疗心绞痛临床观察[J].海南医学,2016,27(8): 1246-1249.
- [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] 关素珍,李玲玲,周友红,等.麝香保心丸治疗老年心绞痛患者的疗效及对血清脂联素及丙二醛水平的影响[J].中国老年学杂志,2014,34(18):5077-5078.
- [10] 李琴,刘丽军,信栓力,等. 心绞痛患者血浆白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 的变化及临床意义[J]. 中国循证心血管医学杂志,2013,5(2):161-162.
- [11] 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.
- [12] 周坤, 王梅. 丹参多酚酸盐对老年冠心病心绞痛患者血清 VEGF、MMP-9 的影响[J]. 临床合理用药杂志,2015,31 (2):1-2 23
- [13] 李杰,赵英强,武强斌,等. 通脉降脂方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效的影响[J]. 长春中医药大学学报,2013,29 (5):783-785.
- [14] 袁峰,管春静.丹蒌片治疗高龄患者冠脉支架植入治疗后心绞痛的疗效[J].中国老年学杂志,2013,33(22):5603-5604
- [15] 夏世杰,尹扬光,方颖,等. 阿托伐他汀联合丹参酮 II A 磺酸钠注射液对冠心病患者心绞痛影响[J]. 河北医学,2016,22(7):1067-1070.

(收稿日期 2017-01-11)

·临证体会·

益气健脾法在慢性心力衰竭治疗中的应用

张瑞娟¹ 陆颖婷 2△

(1.重庆市九龙坡区中医院,重庆 400080; 2.重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R541.6⁺1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)07-1309-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.060

【摘要】 慢性心力衰竭属于中医心悸、胸痹、喘证等范畴。病因多以心脾气虚为本,逐渐形成痰湿、瘀血等病理产物。从脾治心,以益气健脾为法,以四君子汤为主方加味治疗各种病因所致心力衰竭,可有效改善患者临床症状,提高患者生活质量。

【关键词】 慢性心力衰竭 心脾气虚 益气健脾法 四君子汤

心力衰竭(简称心衰)是由于各种原因引起心脏结构或功能异常导致心室充盈或射血能力受损的一组临床综合征,其主要临床表现为呼吸困难和乏力(活动耐量受限),以及液体潴留(肺淤血和外周水肿)。心衰为各种心脏疾病的严重和终末阶段,发病率高,是当今最重要的心血管病之一[1]。本病常见于中老年人,患者多具有原发性心血管疾病基础,如冠心病、高心病、风心病、心肌炎、心肌病等,其中冠心病居首[2]。根据心衰发生的时间、速度和严重程度,可分为急性心衰和慢性心衰。慢性心衰是在原有慢性心脏疾病基础上逐渐出现的心衰症状、体征。临床在西医治疗基础上,加用中医治疗可改善慢性心衰患者临床症状和生活质量,维持心功能,减少再住院率[3]。笔者在临证中发现慢性心衰病因多以心脾气虚为主,故以益气健脾为法能收效。现将心衰病因病机、治法方药简述如下。

1 病因病机

1.1 心衰成因 心衰是以心悸、胸闷、憋气、喘促不能平卧、动则喘甚、喉间痰鸣、腹胀、不欲饮食、双下肢水肿等临床表现为主症的心血管疾病。属于中医内科学中"心悸""怔忡""胸痹""喘证""水肿"等疾病范畴。中医学认为慢性心衰属本虚标实、虚实夹杂之证。本虚以气虚为主,常兼有阴虚、阳虚;标实以血瘀为主,常兼痰饮。本虚是心衰的基本要素,决定了心衰的发展趋势^[4],而心气亏虚为其发病之本 ^[3]。《素问·平人气象论》说"心藏血脉之气",《素问·痿论》说"心主身之血脉"。心脏搏动是心气的运动方式,心气是心脏功能活动的原动力。血液在经脉"流行不止,环周不休",全赖心气推动。心气虚则心脏搏动无力,使心输出量减少,影响到心脏的泵血功能,久而久之,引起体循环及肺淤血,表

现出心悸、乏力、短气、水肿等心力衰竭症状。《诸病源候论》云"心主血脉,而气血通融脏腑,遍循经络,心统领诸脏,其劳伤不足,则令惊悸恍惚,见心气虚也"。说明"心气虚"是心力衰竭发生的始动因素[5-6]。心衰的病位虽在心,但人体是一个有机整体。五脏六腑息息相关,肺、脾、肾、肝的功能失调都可以影响到心,从而发生心衰。而五脏之中,心火与脾土乃母子关系,故在心衰的病理演变中,心脾两脏的关系最为密切[7]。

1.2 心脾相关性 从脏象学说来看,心为君主之官,主血脉,脾为仓廪之官,主运化。脾属中焦,为气血生化之源。脾气健旺,运化正常,水谷化为精微物质,并上奉于心,心才能通过心阳将物质精微化赤而生血。同时,心亦有赖于血液的滋养,心血充盈则心肌营养、搏动有力,推动血液运行的动力充足,使血液能够达全身各细微之处以充养周身。心主行血,脾主统血,血液的运行除了依靠心气推动,还需依赖于脾气的统摄作用,血液才能正常运行而不溢于脉外,离经成瘀。可见,心的主血功能依赖于脾的运化。

从五行学说来看,心阳温煦属火,脾主运化属土,心阳能助脾运,于五行相生。胸阳不振,心火不降,母病及子,乃至中焦脾土火衰,不能腐熟水谷。脾虚气滞,子盗母气,运化失施,水液代谢失常,水饮凌心,则心阳更虚。故心衰患者临床上除了心悸怔忡、胸痹心痛、胸闷喘促等症外,常伴有腹胀、纳差,不欲饮食,下肢浮肿,甚至肝区疼痛、腹水等中焦失运的表现。

1.3 牌气虚在心力衰竭发病中的作用 《素问·经脉别论篇》云"饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行,合于四时五脏阴阳,揆度以为常也"。脾为后天之本,气血生化之源。饮食水谷全赖脾的"升清散精"作用,才得以生成机体气血精津。而脾脏运化的根本在于脾之阳气的温煦推动。脾气虚则气血精津生化乏源。气为血

帅,宗气衰弱则心气亦因之不足,心气不足则推动无力,血行迟滞,致脉道不畅,日久成瘀。同时,气为血母,气虚则津血亦不足,不能上奉心脉,使心血虚少,脉络失养,久亦瘀阻不畅。心脉瘀阻不畅,心悸不宁,甚则发为胸痹心痛。另一方面,脾主运化水液,具有吸收、转输、布散水液的作用。湿为阴邪,脾虚水液运化失施,氤氲生湿,湿浊弥漫,上蒙胸阳致胸阳不展,胸闷、气短乃作;湿浊凝聚为痰,痰浊上犯,痹阻胸阳,闭塞心脉,停而为瘀,则胸痹疼痛乃生。湿性重浊,水湿下注,故见下肢浮肿;湿性黏滞,故病情反复,病程缠绵,经久不愈。可见,在心力衰竭的发生发展过程中,脾气虚在心力衰竭发病中起着至关重要的作用,心脾相连,心病传脾,脾病犯心,紧密相关。而"痰"和"瘀"是其中最重要的病理产物。总结来说,心衰的病机是以心脾气虚为本,痰瘀互结为标,本虚标实之证。

2 治则方药

既往中医学著作中未明确记载"心衰"一词,但历 代医家均有从脾胃论治心衰的各类病证,如心悸、胸 痹、心痛、短气、水肿等的治疗经验。汉代《金匮要略·胸 痹心痛短气病脉证并治》篇中记载了以人参汤(即理中 汤)、橘枳姜汤为法从中焦脾胃论治胸痹的范例。唐代 《备急千金要方》中写明"心劳病者,补脾以益之,脾王 则感于心矣"。明确地提出了调脾以治心的法则。金元 时期的李杲《脾胃论》中指出"夫饮食入胃,阳气上行, 津液与气入于心,贯于肺……今饮食损胃,劳倦伤脾, 脾胃虚,则火邪乘之而生大热,当先于心分补脾之源"。 主张用草豆蔻丸调理脾胃以治心病之源。同为金元四 大家之的朱丹溪在《丹溪心法·水肿》中记载"水肿因脾 虚不能制水,水渍妄行,当以参术补脾,使脾气得实,则 自健运,自能升降运动其枢机,则水自行"。清代《医学 心悟》中记载了用归脾汤治疗气血虚弱以致心痛、心悸 病证。可见,以益气健脾为方,从脾治心之法,自古有 之。国医大师邓铁涛教授也在胸痹心痛的论治上提出 "心脾相关学说"[8-9],并在多年的临床实践中总结出了 "心衰从脾论治"的学术观点[10]。名老中医周炳文老先 生在其70余年的中医临证经验基础上,总结出运用 "运脾转枢法"治疗慢性心力衰竭,取得了良好疗效[11]。

慢性心衰患者临床常见喘累、气促、气短、乏力、腹胀、纳差及下肢浮肿等气虚症状。针对慢性心衰心脾气虚、痰瘀互结的病机,笔者投以四君子汤为主方,加味治疗各种病因所致心力衰竭均有良效。四君子汤为益气健脾基础方,《太平惠民和剂局方》赞其"荣卫气虚,脏腑怯弱,心腹胀满,全不思食,肠鸣泄泻,呕哕吐逆,大宜服之"。全方仅人参、茯苓、白术、炙甘草4味药。方中人参为君,甘温益气,健脾养胃。臣以苦温之白术,健脾燥湿,加强益气助运之力;佐以甘淡茯苓,健脾渗湿,苓术相配,则健脾祛湿之功益著。使以炙甘草,益气和

中,调和诸药。4药配伍共奏益气健脾之功。柯琴在《伤 寒来苏集注》中称"四君子气分之总方也,人参致冲和 之气,白术培中宫,茯苓清治节,甘草调五藏,胃气既 治,病安从来"。在四君子汤基础上,若见气短不足以 续、动则汗出、声低懒言、脉弱等气虚甚者,重用党参、 白术,加黄芪、红参、升麻,取补中益气汤之意升阳举 陷;若兼畏寒、肢冷、面色胱白、小便不利、下利清谷,舌 苔白或白滑、脉沉细或结、代等阳虚证者,合参附汤、四 逆汤,或加桂枝、高良姜、附片、干姜,以温通心阳、祛寒 回阳: 若兼手足心热、盗汗、咽干、心烦、颧红、便秘, 舌 质红或红绛,少苔或无苔或剥苔或有裂纹,脉细或细数 等阴虚证者,合生脉饮养阴生津,酌加牡丹皮、栀子、麦 冬、生地黄之类滋阴清热;若兼口唇青紫、肌肤甲错,舌 质暗有瘀斑瘀点,舌下脉络迂曲青紫,脉涩或结、代等 瘀血者,加当归、丹参、三七、地龙、桃仁、红花之类以活 血化瘀通络;若下肢肿甚、胸腹水、小便不利、喘促不得 卧、脘痞或呕恶,舌淡胖大有齿痕,苔滑,脉沉或滑等兼 水饮者,加葶苈子、茯苓皮、泽泻、车前子、大腹皮、五加 皮等利水渗湿。若咳嗽咯痰、呕吐痰涎、形体肥胖、胸闷 脘痞、腹胀嗳气、纳呆便溏,舌苔腻,脉滑等痰浊气郁 者,取六君子汤之意,加全瓜蒌、薤白、法半夏、陈皮、木 香、砂仁、枳壳之类行气化痰;若咳吐黄痰、舌苔黄厚或 黄腻,脉弦数者,合用黄连温胆汤,或酌加胆南星、竹 茹、竹沥、黄连、浙贝母等清热化痰。

3 病案举隅

患者朱某,女性,83岁,因"活动后心悸、喘累5年,加重伴腹胀半月",于2016年11月8日就诊。四诊情况:神清,精神欠佳,消瘦,面色少华,活动后心悸喘累,休息后缓解不明显,伴腹胀、纳差、剑突下烧灼感、呃逆、胸闷、头昏,夜间需要高枕卧位休息,大便稀溏,小便调,舌质淡暗,舌下脉络迂曲,苔黄厚干,脉弦数。心脏彩超:左室肥厚,左室壁节段性运动异常。西医诊断:冠状动脉粥样硬化性心脏病(缺血性心肌病型)心房纤颤心力衰竭,心功能Ⅲ级。中医诊断:心悸,心脾气虚、痰瘀互结证。治以益气健脾、化痰宁心为法,方选四君子汤合黄连温胆汤加减:生晒参15g,炒白术18g,茯苓15g,炙甘草6g,法半夏9g,陈皮9g,生姜6g,枳壳10g,竹茹10g,黄连6g,地龙10g,当归10g。水煎服,每日1剂。上方服药7剂后患者上述症状明显缓解。

按:患者以"活动后心悸、喘累"为主要症状,属中医学"心悸"范畴。脾为后天之本生痰之源。老年女性,脾气虚弱,运化无力,化生痰湿,痰阻气滞,胃失和降,故见食少腹胀、呃逆;痰浊阻滞心气,故心悸、喘累;痰浊阻碍气机,故见胸闷胀满。气虚日久,血行无力,脉络瘀滞,故舌质淡暗,舌下脉络迂曲;舌苔黄厚干,脉数是痰郁化热伤津之征。四诊合参,中医诊断为;心悸,辨证

为心脾气虚、痰瘀互结证,病位在心脾,病性属虚实夹杂证。上方以四君子汤为益气健脾基础,加用法半夏与竹茹相伍,一温一凉,化痰和胃,止呕除烦;陈皮与枳实相合,理气化痰,佐以黄连清热燥湿,加生姜和中降逆,当归补血活血,地龙活血通络平喘。共奏益气健脾,化痰宁心之功。

患者吴某,女性,87岁,因"阵发性心慌、胸闷 3年,再发伴双下肢水肿半月",于2016年11月21日就诊。患"慢性胃炎"病史多年,反复中上腹不适。4年前行"结肠癌根治术"。四诊情况:神清,精神差,消瘦,面白无华,语声清晰,心慌、胸闷,双下肢水肿,活动后喘累,纳差、乏力、呃逆、腹痛、腹胀、口干、口苦,舌质淡暗,舌下脉络迂曲,苔薄白,脉沉细。心脏彩超:左室壁节段性运动异常,主动脉瓣轻度关闭不全。西医诊断:冠状动脉粥样硬化性心脏病(缺血性心肌病型)心房纤颤,心力衰竭,心功能 III 级。中医诊断:心悸,心脾两虚、气滞痰阻证。中医治以益气养心、健脾化痰,方选四君子汤加味:党参 30 g,炒白术 20 g,茯苓 15 g,炙甘草10 g,云木香 10 g,砂仁 6 g,黄芪 30 g,陈皮 9 g,谷芽20 g,山楂 20g,鸡内金 30 g,当归12 g。水煎服,每日1剂。上方服药 6剂后患者症状明显缓解。

按:患者以"心慌、胸闷"为主要症状,属中医"心 悸"范畴。老年女性,久病卧床,久卧伤气,加之手术创 伤,耗气伤血,气血亏虚,心脉失养,血脉运行不利,积 聚胸府,胸阳受困,故心悸、胸闷。胸阳不振,心火不能 温煦中焦脾土,致中焦运化失常,久则脾气亦虚,运化 无力,故见食少、纳差,脾虚生化乏源,不能濡养四肢百 骸,故见乏力;脾虚失运,水湿凝聚,则见肢体浮肿。湿 聚日久,气机不畅,血行瘀滞,故见舌下脉络迂曲。舌质 淡,苔薄白,脉沉细为心脾气虚之征。四诊合参,中医诊 断为:心悸病,辨证为心脾两虚,气滞痰阻证,病位在心 脾,病性属虚实夹杂证。气为血母,气能生血;气为血 帅,能行血亦能载血。以四君子汤为益气健脾基础,加 用黄芪补气升阳,气行则血行,兼能利水消肿;陈皮理 气健脾燥湿化痰,云木香、砂仁理气醒脾、宣畅中焦气 机;谷芽、山楂、鸡内金健胃消食、行气止痛;当归补血 活血。共奏益气养心,行气健脾之功。

4 结 语

现代医学治疗慢性心力衰竭,常用"金三角"为基础,即血管紧张素转化酶抑制剂、β 受体阻滞剂和醛固酮受体拮抗剂,主要药理作用是通过抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)及交感神经过度兴奋,达到舒张血管、减少水钠潴留、抑制心肌细胞重构的目的,从而改善心衰患者的心功能[1]。现代药理研究表明,四君子汤中人参中的人参皂苷具有保护心肌细胞、抗心肌缺血和促进血管再生的作用[12],以及抗心律失

常作用[13-14]。白术可呈现显著和持久的利尿作用,且有促进电解质,特别是钠的排泄作用。茯苓亦具有利尿作用,能增加尿中钾、钠、氯等电解质的排出,减轻水钠潴留,减少心脏负荷[15]。甘草具有抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用[16]。以四君子汤为主方,用益气健脾法治疗心力衰竭,既切合中医病因病机,又符合西医药理病理,可有效改善患者临床症状,提高患者生活质量。

参考文献

- [1] 中华医学会心血管病学分会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. 中华心血管杂志, 2014, 42(2); 98-118.
- [2] 中华医学会心血管病学分会. 中国部分地区 1980、1990、2000 年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志,2002,30(8):450-454.
- [3] 中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会.慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J].中国中西医结合杂志,2016,36(2):133-141.
- [4] 冠心病中医临床研究联盟,中国中西医结合学会心血管疾病专业委员会,中华中医药学会心病分会,中国医师协会中西医结合医师分会心血管病学专家委员会.慢性心力衰竭中医诊疗专家共识[J].中医杂志,2014,55(14):1258-1260.
- [5] 赵小明,张健,马向丽. 浅谈充血性心力衰竭的中医病机[J]. 陕西中医学院学报,2008,31(3):5-6.
- [6] 霍根红. 充血性心力衰竭的中医病理实质[J]. 河南中医, 2009, 29(2); 114-117.
- [7] 张建平,张淼,王焕玲,等. 田芬兰对心脾相关的认识[J]. 河南中医,2015,35(1):33-34.
- [8] 王士超, 吴伟. 邓铁涛教授以心脾相关学说诊治冠心病经验介绍[J]. 新中医,2007,39(4):5-6.
- [9] 赵益业,林晓忠. 国医大师邓铁涛教授治疗心血管病学术思想和冠心病治疗经验初探[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(10);1167-1170.
- [10] 葛鸿庆,赵粱,郝李敏,等.邓铁涛教授从脾论治慢性充血性心力衰竭之经验[J].上海中医药杂志,2002,36(4):9-10
- [11] 周洪彬,周绎彬,古容芳,等. 名老中医周炳文以运脾转枢 法治疗慢性心衰经验介绍[J]. 新中医,2009,41(4):l1-12.
- [12] 董艳红, 胡婷婷. 人参皂苷 Rg 对心血管系统和神经系统 药理作用的研究进展[J]. 中国民族民间医药,2016,25(3): 30-32
- [13] 李崇慧,刘涌.人参注射液合缺血预处理对家兔心肌缺血 再灌注损伤的保护作用[J].安徽中医学院学报,2012,9(25): 642-643.
- [14] 阮秋蓉,宋建新.人参皂甙对血管内皮细胞纤溶酶原激活物抑制剂 1 和核因子-κB 的作用[J].中华心血管病杂志,2013,12(23):330-332.
- [15] 梁学清,李丹丹. 茯苓药理作用研究进展[J]. 河南科技大学学报: 医学版, 2012, 30(2): 154-155.
- [16] 张明发,沈雅琴. 甘草抗动脉粥样硬化和抗血栓形成作用[J]. 西北药学杂志,2011,26(3);222-226.

(收稿日期 2017-01-11)

・护理・

老年髋部骨折患者围手术期深静脉血栓 预防及护理对策*

胡志芬 阳燕妮△ 卢卫忠 (重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R248.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1312-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.061

【摘要】目的 探讨老年髋部骨折围手术期深静脉血栓预防及护理对策。方法 将 237 例髋部骨折患者按随机数字表法分为观察组和对照组。观察组采用综合措施预防深静脉血栓,包括围手术期进行术前心理护理、功能锻炼指导,术后基础护理、药物预防措施、体位护理及肢体气压治疗及主被动功能锻炼指导,对照组采用单纯药物预防深静脉血栓。结果 观察组患者在术后下床时间、住院时间、髋关节功能、深静脉血栓发生率及死亡率方面优于对照组(P<0.05)。结论 综合预防措施及有效护理对策能降低老年髋部骨折患者围手术期深静脉血栓发生率。

【关键词】 髋部骨折 老年 深静脉血栓 预防 护理对策

Perioperative Period Prevention and Nursing Countermeasures of Deep vein Thrombosis in Elderly Hip Fracture Patients HU Zhifen, YANG Yanni, LU Weizhong. Traditional Chinese Hospital of Chongqing, Chongqing 400021, China.

[Abstract] Objective: To investigate the perioperative period prevention and nursing countermeasures of deep vein thrombosis in elderly hip fracture patients. Methods: 237 cases of patients with elderly hip fracture were randomly divided into the observation group and the congrol group. Patients in the observation group were given to comprehensive prevention measures to prevent deep vein thrombosis, including perioperative preoperative psychological nursing, function exercise guidance, basic nursing, drug prevention, nursing and posture, body pressure treatment, and the main function of passive exercise guidance, while patients in the control group were used the pure drug prevention of deep vein thrombosis. Results: Patients of the observation group in bed time, length of hospital stay, postoperative hip joint function, the incidence of deep vein thrombosis and mortality were better than those of the control group. The differences were statistically significant (P<0.05). Conclusion: Comprehensive preventive measures and effective nursing measures can reduce the incidence of deep vein thrombosis of the elderly hip fracture patients perioperative.

[Key words] Hip fracture; Elderly; Deep vein thrombosis; Prevention; Nursing countermeasures

随着人口老龄化,老年人骨质疏松进行性加重,骨质条件明显下降,髋部骨折发生率非常高,包括股骨颈骨折、股骨粗隆间骨折。老年患者容易形成深静脉血栓(DVT)^[1-2]。笔者采取综合预防措施及有效护理对策,降低了围手术期老年髋部骨折 DVT 发生率,效果满意。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:年龄大于 65 岁;髋部骨折 (包括股骨颈骨折、股骨粗隆间骨折)手术患者;术前经 双下肢静脉多普勒彩超排除 DVT 者。排除标准:术前

*基金项目:重庆市科委科技惠民计划项目(CSTC2015jcsf10011-2) \triangle 通信作者(电子邮箱:1074216250@qq.com) 已证实有下肢 DVT 者;对低分子肝素钠过敏或耐受 差;有严重心脑血管疾病者;意识障碍不能实施主动功能锻炼者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 6 月至 2016 年 6 月本 院骨科病房收集的髋部骨折患者 237 例,根据随机数字表法随机分为观察组和对照组。观察组 117 例,男性 46 例,女性 71 例;平均年龄(79.50±9.30)岁,其中股骨颈骨折 40 例,根据 Gardon 分型,Ⅲ型 25 例,Ⅳ型 15 例,行人工全髋关节术 15 例或半髋关节置换术 25 例。股骨粗隆间骨折 77 例,根据 Evans-Jensen 分型 Ⅲ型 36 例,Ⅲ型 21 例,Ⅳ型 15 例,Ⅴ型 5 例,5 例行人工髋关节置换术,72 例行股骨粗隆间骨折内固定术。对照组 120 例,男性 42 例,女性 78 例;平均年龄(80.70±

9.80)岁,其中股骨颈骨折 45 例,根据 Gardon 分型,Ⅲ型 28 例,Ⅳ型 17 例,行人工全髋关节术 20 例或半髋关节置换术 25 例。股骨粗隆间骨折 75 例,根据 E-vans-Jensen 分型 Ⅱ型 35 例,Ⅲ型 20 例,Ⅳ型 12 例,Ⅴ型 8 例,7 例行人工髋关节置换术,68 例行股骨粗隆间骨折内固定术。两组患者年龄、性别、骨折类型及手术方式差异均无统计学意义(P>0.05)。

1.3 处理方法 观察组采用综合措施预防及护理。1) 术前心理护理。术前向患者及家属介绍髋部骨折的疾 病基本知识,同时介绍 DVT 预防重要性,消除患者及 家属紧张情绪;术前与患者多次沟通,了解患者心理状 态,告知患者手术实施方案,介绍成功病例,增加患者 信心,缓解其紧张情绪。2)术前健康宣教。介绍 DVT 发 生的影响因素,让吸烟患者戒烟;给予患者清淡饮食, 多饮水,避免辛辣及高脂肪食物摄入;指导患者腹部按 摩,训练床上解大小便,指导家属协助定时翻身;注意 患者下肢保暖: 指导患者在床上练习患侧肢体肌肉收 缩锻炼,健侧肢体主被动活动,降低术前血液高凝状态 及为术后主被动功能锻炼作准备。3)术后体位指导。术 后 6~8 h 去枕平卧, 患肢外展中立位; 用下肢垫将患侧 肢体垫高,高于心脏 20~30 cm;避免使用单腿垫,以免 踝部及腘窝处血管局部受压:2 h 后翻身改为侧卧位. 双下肢中间用腿垫予以分开,使患侧肢体保持外展位; 每2小时予以平卧、侧卧位更换。4)健康饮食及通便处 理。嘱患者清淡饮食,多进食含纤维素丰富食物,避免 高脂饮食;保持大便通畅,吃润肠食物,必要时口服润 肠通便中成药或用开塞露通便:每日饮水在1500 mL 左右。5)药物预防治疗措施:采取与对照组相同的方 法。6)早期主被动功能锻炼实施及指导。强调患者早 期主被动功能锻炼。麻醉作用消失后,立即鼓励患者加 强健侧肢体和双上肢主动活动, 内固定术患者术后患 肢防旋鞋制动,静力肌肉收缩锻炼,人工关节置换术患 者术后当天即可进行患肢膝踝关节主动屈伸功能锻炼 及静力肌肉收缩锻炼,确保引流管通畅,术后 24~48 h 内拔引流管。内固定和人工关节置换术患者术后次日 均可进行股四头肌等长收缩锻炼。若患者懒惰或者不 配合,主管护士亲自行患者下肢被动功能锻炼,或者指 导其家属由远心端向近心端肌肉按摩。人工关节置换 患者术后 2~3 d 鼓励患者用双手撑起上半身,逐渐练 习坐起,并指导深呼吸锻炼,定时拍背,预防坠积性肺 炎, 术后 3~5 d 可扶拐或助行器辅助下地行走, 术后 12~15 d 切口愈合拆线后出院,常规人工髋关节置换 术后功能康复训练。内固定术患者,对于稳定型骨折 (Ⅰ型、Ⅱ型),内固定稳定牢固且无严重骨疏松者,身 体条件允许下早期半躺位,定期翻身,术后第2天开始 进行床上主动肌力训练;术后1周高坐位坐轮椅,通过 轮椅进行病房外活动;2周借助习步架或拐杖非负重 行走练习;对于不稳定骨折(Ⅲ~V型)及骨质疏松严重的患者,4周内在床上行术肢髋关节主动活动功能锻炼,4周后可下地扶拐不负重行走。以后定期摄片复查,待 X 线片显示骨折临床愈合后方弃拐负重行走。7)肢体气压治疗仪治疗:采用韩国元金生产的肢体气压仪行双下肢肢体气压治疗,每次 20 min,每日 2次。对照组组采取以下方法:根据 DVT 预防指南[3-4],术后 12 h 低分子肝素钠 5000 IU,皮下注射 1次,之后每日 1次皮下注射低分子肝素钠 5000 IU,共注射 2周,2周后改口服 Xa 因子抑制剂利伐沙班 10 mg,每日 1次,术后药物抗凝共计 35 d。

1.4 观察项目 术后密切观察患者意识状态、生命体征变化、术后伤口引流情况。用抗凝药物期间,观察患者有无皮肤、牙龈出血、便血等。若患者诉下肢肿胀和疼痛加重,及时报告医师处理。每天测量双下肢周径,观察皮温、足背动脉波动情况,若有双下肢周径过大或不对称、皮温过低、足背动脉由于足背肿胀而搏动减弱,及时报告医师。术后3d及1周复查D二聚体,术后1周复查双下肢静脉血管彩超。若有怀疑深静脉血栓,及时复查双下肢静脉彩超。

1.5 评价标准 出院后定期门诊随访,随访 1~4 年,平均(15.00±6.00)个月。根据 Harris 评分法^[5]对本组患者的髋关节功能进行评分:90 分及以上为优,80~89分为良,70~79分为可,70分以下为差。比较两组患者术后下床时间和平均住院天数,并对两组深静脉血栓发生情况及相关并发症进行比较。

1.6 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 t 检验,计数资料用 χ^2 检验。假设检验取双侧。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

见表 1~表 3。观察组患者获得随访资料完整的 112 例,失访 5 例;对照组组患者获得随访资料完整的 116 例,失访 4 例。观察组组患者在术后下床时间、住院时间、髋关节功能、深静脉血栓发生率及死亡率方面优于对照组(*P*<0.05)。

表 1 两组患者髋关节功能比较(n)

组 别		髋关节功能				优良率(%)
组 加	n	优	良	可	差	一
观察组	112	82	20	8	2	91.07△
对照组	116	80	12	16	8	79.31

与对照组比较,[△]P<0.05。下同。

表 2 两组患者并发症情况比较

组 别	n	深静脉血栓(n)	发生率(%)	死亡 (n)	死亡率(%)
观察组	112	2	1.79△	0	0_{\triangledown}
对照组	116	11	9.48	2	1.72

表 3 两组患者下床和住院时间比较(d,x±s)

组 别	n	下床时间	住院时间
观察组	112	13.80±1.30 [△]	16.20±1.20 [△]
对照组	116	18.50±1.80	21.60±1.50*

3 讨论

DVT 是血液在深静脉内不正常凝结引起的静脉 回流障碍性疾病,多发生于下肢。DVT 的主要原因是静脉壁损伤、血流缓慢和血液高凝状态^[5]。危险因素包括原发性因素和继发性因素^[4]。DVT 多见于长期卧床、肢体制动、大手术或创伤后、晚期肿瘤或有明显家族史的患者。老年髋部骨折是骨科常见病之一,主要为股骨大粗隆骨折和股骨颈骨折。由于高龄、卧床时间长、下肢疼痛不敢活动,老年髋部骨折 DVT 发生率高,有报道,老年髋部骨折 DVT 发生率达 35%^[1-2,6-7]。

由于影响 DVT 因素多,单一方法预防措施不佳[8]。 笔者采用了综合措施及护理对策来预防 DVT 发生,首 先注重早期心理干预与生理预防相结合, 早期心理护 理可消除患者紧张情绪, 让患者及家属认识到预防 DVT 危害,主动参与 DVT 预防。其次强调早期主动及 被动功能锻炼,在身体允许条件下要求患者尽早离床 活动,早期坐位或早期下地在助行器辅助下行走;若患 者体力较差,不能早期离床活动者,应指导和督促患者 早期在床上行患肢和健肢主动及被动功能锻炼, 使下 肢肌肉收缩,锻炼肌肉泵功能,促进静脉血液回流。再 次,应结合机械预防措施,肢体气压治疗仪能被动预防 DVT 形成,促进静脉血及淋巴回流,同时间歇气压可 增强纤溶活性,更加有效预防 DVT[9-10]。在治疗过程中 注意密切观察病情变化,重点观察下肢肿胀情况,测量 双下肢周径,客观及时反映双下肢情况,若可怀疑早期 DVT形成,应及时报告医师处理[11-13]。在给予预防DVT 药物期间,应观察有无出血反应[14-15]。

参考文献

- [1] Lizaur-Utrilla A, Serna-Berna R, Lopez-Prats FA, et al. Early rehospitalization after hip fracture in elderly patients: risk factors and prognosis [J]. Arch Orthop Trauma Surg, 2015, 135(12):1663-1667.
- [2] Cho YH, Byun YS, Jeong DG, et al. Preoperative incidence of deep vein thrombosis after hip fractures in Korean [J]. Clin Orthop Surg, 2015, 7(3):298-302.
- [3] Kim KK, Won Y, Won YY. The efficacy of low molecular weight heparin the prevention of venous thromboembolism after hip fracture surgery in Korean Patients [J]. Yonsei Med J,

- 2016,57(5):1209-1213.
- [4] 中华医学会骨科分会. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南[J]. 中华外科杂志,2012,50(7):611-614.
- [5] Van Balen R, Steyerberg EW, Polder JJ, et al. Hip fracture in elderly patients: outcomes for function, quality of life, and type of residence [J]. Clin Orthop Relat Res, 2001, 390:232–243.
- [6] Park SJ, Kim CK, Park YS, et al. Incidence and factors predicting venous thromboembolism after surgical treatment of fractures below the hip[J]. J Orthop Trauma, 2015, 29 (10): 349-354.
- [7] Wong KL, Daruwalla ZJ, Lan CJ, et al. Postoperative venous thrombotic events in Asian elderly patients with surgically treated hip fractures with and without chemoprophylaxis [J]. Hip Int, 2014, 24(6):650-655.
- [8] Prisco D, Cenci C, Silvestri E, et al. Pharmacological prevention of venous thromboembolism in orthopaedic surgery [J].
 Clin Cases Miner Bone Metab, 2014, 11(3):192-195.
- [9] Protty MB, Aithal S, Hickey B, et al. Mechanical prophylaxis after hip fracture: what is the risk of deep vein thrombosis a retrospective observational study[J]. BMJ Open, 2015, 5(2): 156-159.
- [10] Li Y, Guan XH, Wang R, et al. Active ankle movements prevent formation of lower-extremity deep venous thrombosis after orthopedic surgery[J]. Med Sci Monit, 2016, 22(9):3169-3176.
- [11] Liu Z, Han N, Xu H, et al. Incidence of venous thromboem-bolism and hemorrhage related safety studies of preoperative anticoagulation therapy in hip fracture patients undergoing surgical treatment: a case-control study [J]. BMC Musculoskelet Disord, 2016, 17(2): 176-180.
- [12] Young-Ho Cho, Young-Soo Byun, Dae-Geun Jeong, et al. Preoperative incidence of deep vein thrombosis after hip fractures in Korean[J]. Clin Orthop Surg, 2015, 7(3):298-302.
- [13] Choon Chiet Hong, Nazrul Nashi, Milindu Chanaka Makandura, et al. Cemented hemiarthroplasty in traumatic displaced femoral neck fractures and deep vein thrombosis; is there really a link? [J]. Singapore Med J, 2016, 57(2):69-72.
- [14] Seung Yeol Lee, Du Hyun Ro, Chin Youb Chung, et al. Incidence of deep vein thrombosis after major lower limb Orthopedic surgery: analysis of a nationwide claim registry [J]. Yonsei Med J, 2015, 56(1): 139-145.
- [15] Wei Jia, Jianlong Liu, Xuan Tian, et al. Tempofilter II implantation in patients with lower extremityfractures and proximal deep vein thrombosis [J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20 (3):245-250.

(收稿日期 2017-04-07)

中医集束化护理在重症胰腺炎胃肠功能障碍患者中的应用

赖伟兰¹ 蔡海荣² 郭永宁³ 陈少如¹ 黄秋萍^{1△} 赵 帅¹ 1.广州中医药大学第二附属医院,广东 广州 510006;2.广东省佛山市中医院,广东 佛山528000;3.广州中医药大学,广东 广州 510405)

中图分类号:R248.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)07-1314-03 doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.07.062

【摘要】 目的 观察集束化护理干预重症胰腺炎胃肠功能障碍的临床效果并探讨其机制。方法 将重症胰腺炎合并胃肠功能障碍患者 80 例随机分为对照组和干预组,各 40 例,对照组给予常规护理,干预组在对照组常规护理的基础上加用集束化中医护理方案。结果治疗后,干预组肠功能障碍评分、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、肠鸣音评分、首次大便时间均明显低于对照组(P<0.05)。干预组满意度为 95.00%,明显高于对照组的 80.00%(P<0.05)。结论 中医集束化护理可以促进肠鸣音的恢复,促进重症胰腺炎胃肠功能障碍的恢复。

【关键词】 重症胰腺炎 胃肠功能障碍 集束化护理 中医护理 肠鸣音评分 肠功能障碍评分

重症胰腺炎(SAP)是指多种原因导致胰酶激活导致胰腺局部炎症,并伴有持续(>48 h)的器官功能衰竭的一种外科急腹症,其发生率占急性胰腺炎的 5%~10%^[1]。重症胰腺炎病情危急,进展迅速,病情变化快,并发症多,病死率高^[2]。虽然随着医疗技术的提高,SAP的病死率已经明显降低,但是并发症发生率居高不下,是影响 SAP 预后的重要因素^[3]。胃肠功能障碍是 SAP 最常见的并发症,是多器官功能衰竭的一种布局表现,其引起的肠道菌群紊乱又可加重炎症反应,致病程缠绵难愈^[4-5]。因此,如何有效运用护理方案防止胃肠功能障碍是 SAP 护理研究的重要内容。笔者应用中医集束化护理干预 SAP 胃肠功能障碍,疗效确切。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例临床诊断符合 SAP 的诊断标准^[1],符合胃肠功能障碍的诊断标准^[6]。纳入标准:1) 年龄在 18~80 岁;2)能够配合中医护理方案;3)签署知情同意书。排除标准:1)轻、中度急性胰腺炎;2)年龄<18 岁或>80 岁;3) 合并严重胃肠疾病若急性消化道出血、溃疡性结肠炎、细菌性痢疾、阿米巴虫、胃肠道肿瘤等疾病;4)合并严重心脑血管、肝肾功能不全、血液系统疾病者;5)精神障碍患者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 1 月至 2015 年 12 月 ICU 和 EICU 住院治疗的 SAP 胃肠功能障碍患者共80 例,按随机数字表法将其分为对照组和干预组,各40 例。对照组男性 25 例,女性 15 例;平均年龄(52.32±15.94)岁;平均住院(15.49±3.22) d。干预组 40 例,男性 23 例,女性 17 例;平均年龄(53.26±16.45)岁;平均住院(16.48±4.41) d。两组在性别比、年龄、住院时间、病因、

病情严重等方面差异无统计学意义(P > 0.05)。

1.3 治疗方法 对照组给予常规的护理,包括密切观 察病情(监测血压、呼吸、脉搏、血氧饱和度生命体征,监 测水、电解质、生化、离子等实验室指标,记录 24 h 出入 量等)、促进胃肠功能恢复(早期给予禁食和胃肠减压, 逐渐过渡到流质饮食、半流质饮食和普食)、遵医嘱提高 胃肠道灌注(遵医嘱及时、足量进行补液,增加胃肠道供 血,保护胃肠道黏膜)、营养支持、心理护理等护理方法。 干预组在对照组常规护理的基础上,所有患者均给予以 下中医集束化护理:1)中药灌肠。方药选用大承气汤:大 黄 15 g(后下), 芒硝 30 g, 枳实 15 g, 厚朴 15 g。 煎煮取 600~1000 mL灌肠,灌肠时候注意使药液在肠道停留时 间超过 30 min,以使药液里面的有效成分充分吸收。2) 中药封包。选吴茱萸100g,莱菔子100g,白芥子100g, 紫苏子 100 g。加盐 500 g 炒至色黄,装入沙袋,温敷患 者肚脐(神阙穴)和周围腹部,每次30 min。3)穴位贴敷。 吴茱萸磨粉取2g,用醋调成糊状,敷于足三里穴、三阴 交穴、中脘穴,同时胶布固定,每次6h。4)耳穴压豆。选 取内分泌、脾、肾、肺、心等穴位,每天进行耳穴埋豆护 理,左右耳交叉进行。5)中药鼻饲。方药选用大柴胡汤: 柴胡15g,黄芩9g,芍药9g,半夏9g,枳实9g,大黄6g, 大枣 4 枚,生姜 15 g。煎取 200~300 mL,每日鼻饲 2 剂。 1.4 观察指标 比较两组肠功能障碍评分、急性生理与 慢性健康(APACHE II)评分、肠鸣音评分、首次大便时 间。肠功能障碍评分四:腹部胀气、肠鸣音减弱为1分;腹 部高度胀气、肠鸣音接近消失为2分;麻痹性肠梗阻、应 激性溃疡性出血为 3 分;肠鸣音评分[8]:活跃 0 分;正常 1 分:减弱 2 分:消失 3 分); APACHE II 评分参考文献[9]。 1.5 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资 料以 $(x\pm s)$ 表示,采用 t 检验,单证候评分用重复测量 方差分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后肠功能障碍评分、肠鸣音评分、APACHE II 评分比较 见表 1。治疗后,干预组和对照组的肠功能障碍评分、肠鸣音评分、APACHE II 评分均较治疗前降低(P<0.05);治疗后干预组肠功能障碍评分、肠鸣音评分、APACHE II 评分均低于对照组(P<0.05)。2.2 两组首次大便时间比较 结果为治疗后,干预组首次大便时间为(21.33±12.56) h,明显低于对照组的(39.58±13.75) h(P<0.05)。

表 1 两组治疗前后肠功能障碍评分、肠鸣音评分、 APACHE \parallel 评分比较(分, \bar{x} ±s)

组	别	时间	肠功能障碍评分	肠鸣音评分	APACHE II 评分
干到	页组	治疗前	2.41±0.48	2.31±0.39	27.20±7.9
(n=	40)	治疗后	$0.79 \pm 0.35^{* \triangle}$	$1.92{\pm}0.64^{*\vartriangle}$	16.62±9.6*△
对照	73组	治疗前	2.38±0.42	2.29±0.45	26.69±8.2
(n=	40)	治疗后	1.52±0.53*	1.35±0.34*	21.86±7.8*

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

2.3 两组满意度比较 见表 2。干预组满意度明显高于对照组(P<0.05)。

表 2 两组满意度比较(n)

				. ,	
组 别	n	满意	较满意	不满意	总满意(%)
干预组	40	32	6	2	38(95.00)△
对照组	40	22	10	8	32(80.00)

与对照组比较, $^{\triangle}P < 0.05$ 。

3 讨论

虽然目前 SAP 的救治成功率明显提高,但是并发症发生率仍居高不下,成为影响其预后的主要因素。胃肠功能障碍是 SAP 并发症,也是全身多器官功能障碍的前期表现,同时胃肠道功能障碍导致的额肠道菌群紊乱和移位也是炎症、病情控制不佳的关键因素,是 SAP 的启动因子[10-12]。再者胃肠道功能障碍,导致患者免疫力地下,不利于感染控制。因此,如何有效的保护胃肠道功能,促进损伤的胃肠道功能恢复,是 SAP 护理研究的重要内容,对降低病死率,提高生存质量,降低并发症发生具有重要的意义[13]。集束化护理是指集合一系列有循证基础的治疗及护理措施,来处理某种难治的临床疾患[14]。近年来,集束化护理广泛应用于临床,取得了良好的效果[15]。笔者将集束化护理概念与中医护理相结合,运用具有循证医学证据的一系列中医护理方法改善 SAP 胃肠功能障碍患者。

SAP属于中医学"腹痛""厥证"等疾病范畴,中医药治疗"腹痛"病历史悠久,积累了丰富的经验^[16]。中医学认为 SAP 的病机是中焦湿热中阻,腑气不通。而胃气是中医判断病情轻重和预后的重要指标,"有胃气则生,无胃气则死","脾胃为后天治本、气血生化之源",保胃气是治疗

的关键。针对 SAP 胃肠功能障碍患者,中药灌肠和中药鼻饲具有通腑泄热,荡涤毒素的作用;足三里、三阴交、中脘穴、神阙穴、内分泌、脾等穴位具有调理肠胃,通经活络,补中益气等作用,故在此穴位上用中药封包、穴位贴敷、耳穴压豆等方法,达到温经通络,调理肠胃,补益中气,调理气机等功效,进而促进胃肠蠕动,促进肠功能恢复。

本研究调查显示,对 SAP 胃肠功能障碍患者,在常规护理的基础上,运用中药灌肠、中药鼻饲、中药封包、穴位贴敷、耳穴压豆等中医集束化护理方法,跟对照组相比,可以明显降低肠功能障碍评分、肠鸣音评分、APACHE II 评分、首次大便时间。研究表明,中医集束化护理可以明显改善肠功能障碍,促进肠功能恢复,改善肠鸣音。综上所述,中医集束化护理可以促进 SAP 胃肠功能的恢复。

参考文献

- [1] 王春友,李非,赵玉沛,等. 急性胰腺炎诊治指南(2014)[J]. 中国实用外科杂志,2015,35(1):4-7.
- [2] 许璧瑜, 唐旭华, 钟雪丹, 等. 2 例 Stevens Johnson 综合征合并急性胰腺炎患者的护理[J]. 中华护理杂志, 2014, 49(6): 748-751.
- [3] 张兰兰,杨华,陈得行,等. 重症急性胰腺炎胃肠功能衰竭 患者的护理[J]. 实用医药杂志,2013,30(3):258-259.
- [4] 林瑾,王海曼,李昂,等.多器官功能障碍综合征患者胃肠功能 损伤流行病学调查[J].中国临床医学,2009,16(6):863-864.
- [5] 魏丹霞,刘明,姜莉芸,等.老年多器官功能不全综合征 274 例危险因素的分析[J].中华老年多器官疾病杂志,2009,8(1):4-7.
- [6] 王今达,王宝恩. 多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准[J]. 中国危重病急救医学, 1995,7(4):346-347.
- [7] 张淑文,王超,阴赦宏,等. 多脏器功能障碍综合征诊断标准与病情严重程度评分系统的多中心临床研究[J]. 中国危重病急救医学,2004,16(6);328-332.
- [8] 王今达,王宝恩.多脏器功能失常综合征(MODS)病情分期诊断及严重程度评分标准几中国危重病急救医学,1995,7(7):346-347.
- [9] 侯延菊,王婧,邱妮娜,等.应激性溃疡与 APACHE II 评分的相关性研究及预见性护理[J].中国实用护理杂志,2007,23(8):30-31.
- [10] 黄秀芹,单秀云,林正燕,等. 临床护理路径在急性胰腺炎 患者中的应用[J]. 中华现代护理杂志,2014,20(7):79-793.
- [11] 李欢. 过渡期护理在急性重症胰腺炎患者康复中的应用效果研究[J]. 中华现代护理杂志,2014,20(12):1401-1404.
- [12] Meakins JL, Marshall JC. Multiple organ failure syndrome [J]. Arch Surg, 1986, 121(2): 196–208.
- [13] 姚卫海,李云虎,孟宪文. 中医药防治危重症胃肠功能障碍的研究进展[J]. 北京中医药,2010,29(2):148-150.
- [14] 陈永强. 导管相关性血流感染与中心静脉导管集束干预策略[J]. 中华护理杂志,2009,44(10):889-891.
- [15] 单君,朱健华,顾艳荭. 集束化护理理念及其临床应用的研究进展[J]. 护士进修杂志,2010,25(10):890-891.
- [16] 朱生樑,黄天生,王高峰. 重症急性胰腺炎中医辨证治疗现状与展望[J]. 时珍国医国药,2008,19(11):2811-2812.

(收稿日期 2017-01-04)