

# 从雌激素受体探讨解毒祛瘀滋阴药对 SLE 的治疗机制\*

王大维 汪梅皎 谷焕鹏 温成平<sup>△</sup>

(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)09-1505-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.001

**【摘要】目的** 观察解毒祛瘀滋阴药含药血清对雌激素受体  $\alpha$  和  $\beta$  及其相关通路的调节作用,从而探讨解毒祛瘀滋阴药治疗系统性红斑狼疮(SLE)的机制。**方法** CCK-8 法检测研究解毒祛瘀滋阴药含药血清对 MCF-7 细胞增殖的影响;以 FITC-Annexin V/PI 双染法流式细胞术检测 10%解毒祛瘀滋阴药含药血清诱导 MCF-7 细胞的凋亡率;Realtime-PCR 法检测 ER $\alpha$  和 PI3K mRNA 的表达;Western blot 法检测雌激素受体相关信号通路蛋白 ER $\alpha$ 、p-ER $\alpha$ 、ER $\beta$ 、ERK、p-ERK 的表达。**结果** 10%和 15%的解毒祛瘀滋阴药含药血清与空白血清相比均能较轻的抑制 MCF-7 细胞的增殖 ( $P < 0.01$ )。与空白血清相比,10%的解毒祛瘀滋阴药含药血清:使 MCF-7 细胞的早期凋亡较多;使 ER $\alpha$  和 PI3K 的 mRNA 相对表达量明显降低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );使 ER $\alpha$  的蛋白表达和磷酸化水平降低;使 ER $\beta$  的蛋白表达水平升高;使 ERK 的蛋白表达和磷酸化水平降低。**结论** 下调 ER $\alpha$  的表达和其磷酸化水平,促进 ER $\beta$  的表达,下调 ERK 及其磷酸化进而影响 MAPK/ERK 信号通路也许是解毒祛瘀滋阴药治疗 SLE 的部分机制。

**【关键词】** 解毒祛瘀滋阴药 雌激素受体 信号通路 系统性红斑狼疮

**Exploration on the Mechanism of Jiedu Quyu Ziyin Decoction on SLE from Estrogen Receptor** WANG Dawei, WANG Meijiao, GU Huanpeng, et al. Basic Medical College of Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

**【Abstract】Objective:** To study the regulation of Jiedu Quyu Ziyin Decoction (JQZR) on estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  and their related pathways in the serum, and to explore the mechanism of JQZR on SLE. **Methods:** CCK-8 method was used to detect the proliferation of MCF-7 cells. The FITC-Annexin V / PI double staining method was used to detect the apoptosis rate of MCF-7 cells induced by medicated serum containing 10% JQZR. The expression of mRNA of ER $\alpha$  and PI3K was detected by Realtime-PCR. The expression of ER $\alpha$ , p-ER $\alpha$ , ER $\beta$ , ERK and p-ERK were detected by Western blot. **Results:** The proliferation of MCF-7 cells was significantly inhibited by 10% and 15% of JQZR Compared with the blank serum ( $P < 0.01$ ). Compared with the blank serum, medicated serum of 10% JQZR made MCF-7 cells more early apoptosis and mRNA expression of ER $\alpha$  and PI3K was significantly decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The protein expression and phosphorylation levels of ER $\alpha$  decreased. Protein expression levels of ER $\beta$  increased and protein expression and phosphorylation levels of ERK decreased. **Conclusion:** Down-regulation of ER $\alpha$  expression and phosphorylation level, promotion of ER $\beta$  expression, down-regulation of ERK and its phosphorylation and regulation of the signaling pathway of MAPK/ ERK may be part of the mechanism of JQZR on SLE.

**【Key words】** Jiedu Quyu Ziyin Decoction (JQZR); Estrogen receptor; Signaling pathway; Systemic lupus erythematosus (SLE)

系统性红斑狼疮(SLE)是一种典型的自身免疫性结缔组织病,可累及全身各个系统。SLE 病情易迁延反复,严重危害着患者的生活质量,且发病率呈逐年上升

的趋势,尤其好发于育龄期女性,患者男女比例约为 1:7~9<sup>[1]</sup>。SLE 病因复杂,除了遗传因素、环境因素之外,雌激素被认为是影响 SLE 发生发展的重要因素之一<sup>[2-3]</sup>。妊娠期患者病情明显加重,而绝经后的患者病情有不同程度的缓解<sup>[4]</sup>。众多临床研究证明雌激素从不同环节影响着 SLE。本课题组长期以来的临床研究发现解

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81373633);浙江中医药大学校级科研基金项目(2012ZY01)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:wengcp@163.com)

毒祛瘀滋阴药对 SLE 的疗效明显,并且发现其对雌激素有调节作用<sup>[5]</sup>。因此本文从雌激素受体的调节来探讨其治疗 SLE 的机制。由于外周血中提取的 T、B 细胞培养过程中死亡速度较快,导致检测指标不稳定,难以明确数据波动原因,MCF-7 细胞既表达雌激素受体  $\alpha$  (ER $\alpha$ ),又表达雌激素受体  $\beta$  (ER $\beta$ ),是研究雌激素受体(ER)相关通路的良好模型。于是本课题组选取表达雌激素受体的人乳腺癌 MCF-7 细胞作为载体,并加雌激素模拟体内环境,以含解毒祛瘀滋阴药的大鼠血清为主要干预因素进行研究。现报告如下。

## 1 材料与方法

**1.1 实验细胞和动物** 人乳腺癌 MCF-7 细胞购于中国科学院上海细胞库。培养条件:含胎牛血清(FBS)10%的 DMEM 高糖培养基(青霉素  $1 \times 10^5$  U/L、链霉素 100 mg/L),饱和湿度、37  $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$ 。培养基一般隔天更换。当细胞汇合约 90%时传代。选取对数生长期细胞进行实验。Wistar 大鼠,购于浙江中医药大学实验动物中心。

**1.2 试剂与仪器** 解毒祛瘀滋阴方生药购于浙江中医药大学中药饮片厂;DMEM 高糖培养基、PBS、0.25% Trypsin 均购自于吉诺生物医药技术有限公司;胎牛血清,美国 GEMINI 公司;17 $\beta$ -雌二醇(E2),Sigma-Aldrich;CCK-8 试剂盒,碧云天生物技术有限公司;逆转录试剂盒,宝生物工程(大连)有限公司;Realtime-PCR 试剂盒,美国 BIO-RAD 公司;ER $\alpha$  抗体、p-ER $\alpha$  抗体(phospho S106)、ER $\beta$  抗体(ab92306)、Akt 抗体、ERK 抗体、p-ERK1(pT202/pY204)/ERK2(pT185/pY187)抗体,均购自于英国 Abcam 公司;引物设计与合成,生工生物工程(上海)股份有限公司。荧光倒置显微镜,Olympus;  $\text{CO}_2$  培养箱,Thermo Scientific;超净工作台,苏州安泰空气技术有限公司;Scientific Varioskan flash 多功能酶标仪,Thermo;Realtime-PCR 仪,BIO-RAD;槽式转印系统,BIO-RAD;双通道红外扫描仪(Odyssey),Licon。

**1.3 含药血清的制备** 解毒祛瘀滋阴方 1 剂以单蒸水 800 mL 煎煮 1 h,共煎 2 次,将 2 次的中药水煎剂混合后,再以 R202 型旋转蒸发器将中药水煎剂浓缩成 4 g/mL。取 20 只 Wistar 大鼠,随机分为空白组和中药组,每组 10 只。中药组按人等效剂量的 16 倍生药剂量灌胃解毒祛瘀滋阴方水煎剂;空白组以同等体积的生理盐水灌胃。每日 1 次,前 6 d 灌胃期间正常饲养。第 7 日灌胃前禁食 12 h(自由饮水),灌胃 1 h 后心脏采血。血液室温静置 45 min,3000 r/min 离心 30 min。吸取上清,同组上清合并,并于 56  $^{\circ}\text{C}$ 水浴 30 min 灭活。于超净工作台内以 0.22  $\mu\text{m}$  孔径滤膜过滤除菌,分装,得到空白血清和含药血清,-80  $^{\circ}\text{C}$ 保存。

**1.4 CCK-8 法检测细胞增殖** 取对数生长期细胞,以

5000/孔接种于 96 孔板,每孔液体总量为 100  $\mu\text{L}$ 。接种 12 h 后分组用药。1)空白组:100  $\mu\text{L}$  DMEM 高糖培养基(含 10%FBS),不含细胞和药物。2)空白对照组:正常培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞;3)空白血清组:正常培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞加 10%(体积比)的空白血清;4)10%含药血清组:正常培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞加 10%的含药血清。5)15%含药血清组:正常培养的人乳腺癌 MCF-7 细胞加 15%的含药血清。各组均加 E2:300 pg/mL,并设 3 个复孔。用药干预 24 h 后,每孔加 10  $\mu\text{L}$  的 CCK-8,继续培养 1 h。摇床低速摇 10 min,用酶标仪以 450 nm 检测各孔吸光度值(A450)。实验重复 3 次。细胞存活率的计算:细胞存活率(%)=(实验组 A450 均值-空白组 A450 均值)/(空白对照组 A450 均值-空白组 A450 均值) $\times 100\%$

**1.5 流式细胞术检测 MCF-7 细胞的凋亡** 取对数生长期细胞,以  $1 \times 10^5/\text{mL}$  种于六孔板,培养 12 h 后按实验分组用药,分别为空白对照组,含 10% FBS 的 DMEM 高糖培养基;空白血清组,含 10%空白血清的 DMEM 高糖培养基;含药血清组,10%含药血清的 DMEM 高糖培养基;各组均加 E2:300 pg/mL。药物作用 24 h 后以不含 EDTA 的 0.25%的胰蛋白酶消化,1000 r/min 离心 5 min,收集细胞。预冷的 PBS 漂洗细胞,离心弃上清,以 1 $\times$ Binding Buffer 100  $\mu\text{L}$  重悬细胞。每管加入 5  $\mu\text{L}$  FITC Annexin V,室温避光孵育 10~15 min。上机前 5 min 每管加入 5  $\mu\text{L}$  PI,而后 1 $\times$ Binding Buffer 400  $\mu\text{L}$  混匀,上机检测。正常培养的 MCF-7 细胞分为 3 组:阴性对照组,即不加荧光染料的细胞;Annexin V-FITC 组;Annexin V-PI 组。

**1.6 Realtime-PCR 法检测 ER $\alpha$  和 PI3K 的表达** 取对数生长期细胞,以  $1 \times 10^5/\text{mL}$  种于六孔板,培养 12 h 后分为 3 组,分组同前(同流式细胞术检测)。每组均加 E2:300 pg/mL。每组 3 个复孔。继续培养 24 h 后以 Trizol 提取总 RNA。按逆转录试剂盒说明书,选 30  $\mu\text{L}$  体系,加 1.5  $\mu\text{g}$  总 RNA 进行逆转录。逆转录条件为:37  $^{\circ}\text{C}$ ,15 min;85  $^{\circ}\text{C}$ ,5 s;4  $^{\circ}\text{C}$ 冷却;-20  $^{\circ}\text{C}$ 保存。PCR 引物如下,GAPDH,F:CTGCCAACGTGTCAGT。R:GTTGAGGGCAATGCCA;ER $\alpha$ 。F:AGATAATCGACGCCAGG GTG。R:AGCATAGTCATTGCACACTGCAC。PI3K,F:ATGGGGATGATTTACGGC。R:TCTCCTTTGTTCTTGTCTTTGA。PCR 反应体系 20  $\mu\text{L}$ ,反应条件:预变性 94  $^{\circ}\text{C}$ ,5 min;94  $^{\circ}\text{C}$ ,30 s;55  $^{\circ}\text{C}$ ,30 s;72  $^{\circ}\text{C}$ ,15 s;扩增 40 个循环;72  $^{\circ}\text{C}$ ,10 min。溶解曲线条件:以 60  $^{\circ}\text{C}$ 为初始温度,每隔 30 s 升高 0.5  $^{\circ}\text{C}$ ,直到温度升至 95  $^{\circ}\text{C}$ 。空白血清组和含药血清组的基因相对于正常组的表达量通过  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算得出。 $\Delta\Delta\text{Ct}=(\text{Ct 目的基因}-\text{Ct 内参基因})\text{血清组}-(\text{Ct 目的基因}-\text{Ct 内参基因})\text{空白对照组}$ 。

1.7 Western blot 法检测雌激素受体相关蛋白的表达  
上述各组细胞以相应药物作用 48 h 后,以 0.25% Trypsin 消化,1000 r/min 离心 5 min 收集细胞,以 4 ℃ 预冷的 PBS 漂洗。而后每孔细胞(六孔板)用预冷的 RIPA 200 μL (含 1%PMSF) 在冰上裂解 30 min,12000 r/min,4 ℃离心 15 min,小心吸取上清 100 μL。Bradford 法测各样本的蛋白浓度,以生理盐水调整使浓度一致。将各组样本以 5×Loading buffer 混匀,金属浴加热 100 ℃ 10 min 充分变性。10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离,电泳条件:60 V,约 30 min;湿转法 80 V,2 h,将凝胶中的蛋白转至 NC 膜;5%脱脂奶粉室温封闭 2 h,TBST 漂洗。一抗孵育:4 ℃,12 h;漂洗后,荧光二抗室温避光孵育 2 h;漂洗后以双通道红外扫膜仪扫描。

1.8 统计学处理 应用 SPSS19.0 和 Excel2007 统计软件。多组间比较采用单因素方差分析 (one-way anova)。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,显著性检验水准为 0.05(双侧)。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 解毒祛瘀滋阴药含药血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响 见表 1。CCK-8 检测结果显示,与空白血清相比 10%的含药血清和 15%的含药血清均使人乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖活性降低(P<0.01),差异有统计学意义。其中 15%的含药血清虽然比 10%的低,但二者相比差异无显著性(P>0.05),本实验目的是研究雌激素受体相关通路而不是增殖抑制,故后续实验中以 10%的含药血清进行干预。

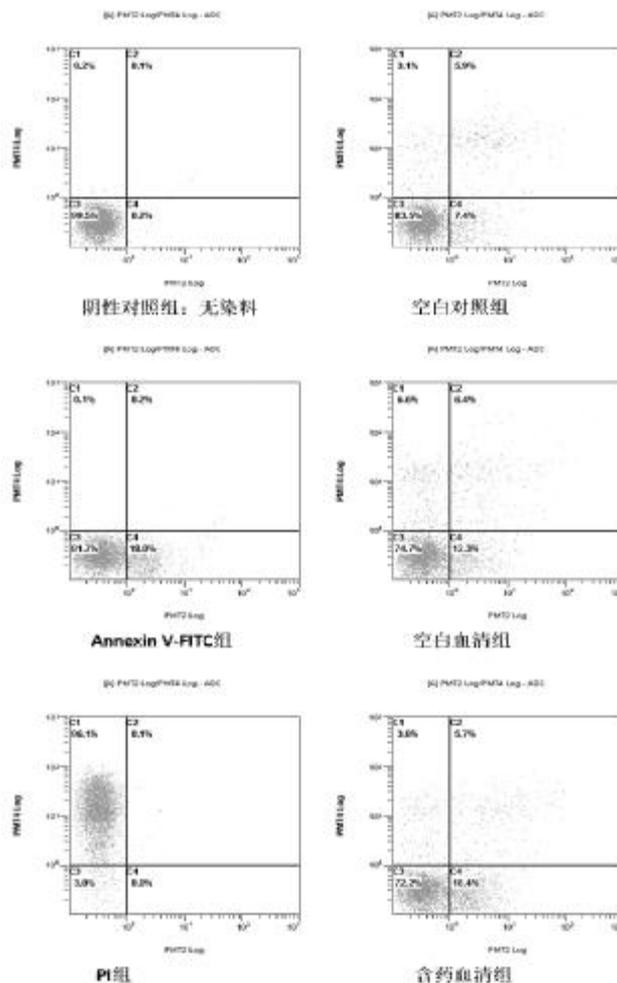
表 1 解毒祛瘀滋阴药含药血清对人乳腺癌 MCF-7 细胞增殖的影响( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	OD 值	存活率(%)
空白对照组	3	0.436±0.001	100.00±0.23
空白血清组	3	0.404±0.002	92.75±0.75
10%含药血清组	3	0.368±0.004**	84.58±1.17**
15%含药血清组	3	0.358±0.006**	82.11±1.62**

与对照组和空白血清组比较,\*\*P<0.01。下同。

2.2 解毒祛瘀滋阴药含药血清对 MCF-7 细胞凋亡的影响 见图 1,表 2。以 FITC-Annexin V/PI 双染法流式细胞术检测解毒祛瘀滋阴药含药血清对 MCF-7 细胞凋亡的影响,见图 1。空白血清和含药血清都能诱导 MCF-7 细胞凋亡,含药血清组的总凋亡率最高。对 FITC/PI 双荧光参数散点图分析早期凋亡和晚期凋亡的分布结果见表 2。与空白对照组和空白血清组相比,含药血清主要引起早期凋亡。

2.3 Realtime-PCR 法检测解毒祛瘀滋阴药含药血清对 ERα 和 PI3K 表达的影响 见表 3。以目的基因和



C1 坏死细胞;C2 晚期凋亡细胞;C3 正常存活细胞;C4 早期凋亡细胞  
图 1 FITC-Annexin V/PI 双染法流式细胞术检测凋亡率

表 2 流式细胞术检测各组细胞凋亡比例( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	正常活细胞	早期凋亡细胞	晚期凋亡细胞	总凋亡率(%)	坏死细胞
空白对照组	3	83.57±1.90	7.37±0.95	5.50±0.53	12.87±1.40	3.43±0.76
空白血清组	3	74.60±0.75	12.47±0.66	7.10±0.70	19.57±1.25	5.83±0.71
含药血清组	3	71.00±1.08	20.63±1.98*	5.17±0.50	25.80±1.49*	3.23±0.74

GAPDH 的 Ct 差值,采用双 DELT 法( $2^{-\Delta\Delta Ct}$ )计算实验组目的基因相对于空白对照组的表达量。与空白对照组相比,ERα 的 mRNA 表达量在空白血清组和含药血清组均显著降低(P<0.01);PI3K 的 mRNA 表达量,空白血清组升高(P>0.05),含药血清组表达明显降低(P<0.01)。含药血清组与空白血清组相比,ERα 和

表 3 各组 ERα 和 PI3KmRNA 相对表达量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	ERα	PI3K
空白对照组	3	1	1
空白血清组	3	0.48±0.05 $\Delta\Delta$	1.32±0.17
含药血清组	3	0.31±0.06 $\Delta$	0.27±0.02 $\Delta\Delta$

与空白血清组比较,\*P<0.05,\*\*P<0.01;与空白对照组比较, $\Delta$ P<0.05, $\Delta\Delta$ P<0.01。下同。

PI3K的mRNA表达量均降低,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。

2.4 解毒祛瘀滋阴药含药血清对雌激素受体相关蛋白表达的影响 见图2,图3。对ER $\alpha$ 、p-ER $\alpha$ 、细胞外调节蛋白激酶(ERK)、磷酸化的细胞外调节蛋白激酶(p-ERK)、以及丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(AKT)的影响,见图2。由图可知与空白对照组和空白血清组相比,10%的解毒祛瘀滋阴药含药血清干预MCF-7细胞24h后,可以使ER $\alpha$ 的蛋白表达和其磷酸化水平降低,使ERK的蛋白表达和其磷酸化水平明显降低,而对AKT的蛋白表达几乎没有影响。与空白血清组相比,含药血清可以使ER $\beta$ 表达升高,见图3。

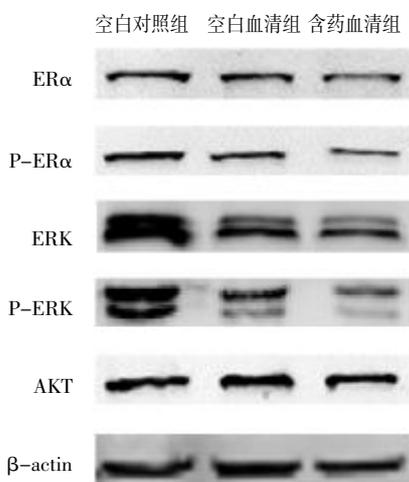


图2 ER $\alpha$ 、p-ER $\alpha$ 、ERK、p-ERK、AKT蛋白的表达

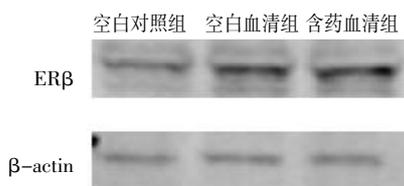


图3 ER $\beta$ 的蛋白表达

### 3 讨论

有Meta分析认为雌激素与SLE的进展有明显的因果关系<sup>[6]</sup>。目前认为雌激素受体主要分为两种亚型: $\alpha$ 型和 $\beta$ 型,在生殖、呼吸、心血管以及骨骼等不同的组织或细胞中表达程度不同,生物学效应也不同<sup>[7]</sup>。它们不仅仅存在于细胞核也存在于细胞膜、细胞质以及线粒体。雌激素与受体结合后,通过与靶基因雌激素反应元件(ERE)的结合,激活或者抑制靶基因的调控区,实现对靶基因表达的调节,此途径称为雌激素受体作用机制的经典基因组途径,除此之外还有非经典的基因组途径和非基因组途径<sup>[8-9]</sup>。ER $\alpha$ 和ER $\beta$ 均形成同型或者异型二聚体而发挥作用。已有的研究表明,ER $\beta$ 对ER $\alpha$ 有抑制作用,而且会降低细胞对雌激素的

敏感性<sup>[10]</sup>。ER $\beta$ 的激活也会起到一定的抗炎作用<sup>[11]</sup>。ER $\alpha$ 的活性升高会降低ER $\beta$ 的稳定性<sup>[12]</sup>。在SLE的模型动物敲除ER $\alpha$ 后蛋白尿和ds-DNA抗体明显降低<sup>[13]</sup>。似乎ER $\alpha$ /ER $\beta$ 的比值升高不利于SLE。但是当ER $\alpha$ 不表达时,ER $\beta$ 可替代ER $\alpha$ 的部分作用,说明二者之间呈现的是此消彼长的关系,在某些情况下相互拮抗,有时又互相补充。

ER的快速效应被认为是通过细胞膜上雌激素受体(mER)的非基因组途径来实现的,E2与mER结合后可以活化MAPK信号通路以及磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/AKT信号通路。后来Thomas研究表明ER $\beta$ 1可以通过促进c-Cb-1对EGFR的降解而使ERK1/2失活<sup>[14]</sup>。ERK属于丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)家族,其中ERK1和ERK2目前研究的比较透彻。我们的研究表明解毒祛瘀滋阴药的含药血清可以使ER $\beta$ 表达升高,而ERK和p-ERK的表达均降低。由Thomas的研究结果推断,滋阴药的含药血清使ERK和p-ERK的表达降低是也许由于促进了ER $\beta$ 的表达而导致的。

MAPK信号通路在细胞的生长、分化、迁移、死亡等方面都起着重要的调节作用。MAPK的级联反应又可以使nER磷酸化,磷酸化的nER激活Pak1、Pka和AKT等<sup>[15]</sup>。所以雌激素受体的基因组途径和非基因组途径以及MAPK/ERK通路和PI3K/AKT通路之间存在着复杂的相互联系。

PI3K活化后产生第二信使PIP3,后者结合并活化AKT并可以使AKT转移到细胞膜上。活化的AKT磷酸化ER $\alpha$ 的AF-1区中的丝氨酸残基,从而调节ER $\alpha$ 。Sandra等研究发现PI3K的抑制剂LY294002可以使AKT、p-AKT下调,而且ER $\alpha$ 总蛋白和p-ER $\alpha$ 也下调<sup>[16]</sup>。这表明ER $\alpha$ 和PI3K/AKT信号通路之间可以形成相互调节相互影响的环路。我们的实验结果显示,解毒祛瘀滋阴药含药血清使PI3K的mRNA和ER $\alpha$ 蛋白以及p-ER $\alpha$ 表达下调,这有可能对ER $\alpha$ -PI3K/AKT这一环路产生了影响。

综上所述,下调ER $\alpha$ 的表达和其磷酸化水平,促进ER $\beta$ 的表达,下调ERK及其磷酸化进而调节MAPK/ERK信号通路以及ER $\alpha$ -PI3K/AK环路,这也许是解毒祛瘀滋阴药治疗系统性红斑狼疮的部分机制。但是ER $\beta$ 的调控机制目前仍然没有定论,对ER $\beta$ 的认识仍然比较狭窄,还有待于深入研究。

### 参考文献

[1] Tedeschi SK, Bermas B, Costenbader KH. Sexual disparities in the incidence and course of SLE and RA[J]. Clinical Immunology, 2013, 149(2):211-218.

# 冠心康对 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠血清血脂及炎性微环境的影响\*

徐华英 王建茹 王凤 杜文婷 章怡祎 刘萍<sup>△</sup>  
(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1509-05  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.002

**【摘要】目的** 观察冠心康对 ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠的血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )表达的影响,探讨冠心康抗动脉粥样硬化的作用机制与炎性因子之间的关系。**方法** 以 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠给予高脂饲料建立动脉粥样硬化模型。30只 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠随机分为模型组、冠心康组、辛伐他汀组;10只同遗传背景的 C57BL/6J 小鼠作为正常组。冠心康组以冠心康煎剂灌胃,辛伐他汀组以辛伐他汀水溶液进行灌胃。各组干预 12 周时取材。每周检测小鼠体质量;生化仪检测血清血脂;酶联免疫吸附反应(ELISA)检测血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  蛋白的表达情况。免疫组化法检测小鼠主动脉 CD68 蛋白的检测。**结果** 干预 12 周后,用药组的小鼠体质量均低于模型组( $P < 0.05$ )。与模型组比较,冠心康组与辛伐他汀组的血清 TC、TG、LDL-C 下降( $P < 0.05$ ),HDL-C 升高( $P < 0.05$ )。用药组的血清 IL-8、TNF- $\alpha$  表达比模型组均下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );IL-6 表达则升高( $P < 0.05$ )。与模型组比较,用药组的 CD68 蛋白表达下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 冠心康可能通过调节血清血脂及炎性因子的表达,降低血管内皮细胞的损伤,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

**【关键词】** 动脉粥样硬化 冠心康 炎性因子 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

**Effect of Guanxinkang Decoction on Serum Lipids and Inflammatory Microenvironment in ApoE<sup>-/-</sup> Atherosclerotic Mice** XU Huaying, WANG Jianru, WANG Feng, et al. Longhua Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of Guanxinkang Decoction on the serum lipids and the expression of IL-6, IL-8 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in ApoE<sup>-/-</sup> atherosclerotic mice, and to investigate the relationship between anti-atherosclerosis mechanism and inflammatory factors of Guanxinkang Decoction. **Methods:** ApoE<sup>-/-</sup> mice were given high fat diet to establish atherosclerosis model. Thirty ApoE<sup>-/-</sup> mice were randomly divided into the model group, traditional Chinese medicine group and western medicine group. Ten C57BL/6J mice with same genetic background were used as the normal group. TCM group was treated with Guanxinkang Decoction, and the western medicine group was fed with simvastatin aqueous solution. Each group was drawn at 12 weeks of intervention. Mouse weight was measured weekly. Detection of serum lipids by biochemical analyzer. The expression of IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in serum was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). CD68 protein in mouse aorta was detected by immunohistochemistry. **Results:** After 12 weeks of intervention, the body weight of the mice in the treated groups was lower than that in the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the serum levels of TC, TG and LDL-C in the traditional Chinese medicine group and the western medicine group decreased ( $P < 0.05$ ) and HDL-C increased ( $P < 0.05$ ). The difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The expression of IL-6 was increased ( $P < 0.05$ ), and the expression of IL-8 and TNF- $\alpha$  in the treated groups decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the expression of CD68 protein in the treated groups decreased, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Guanxinkang Decoction may regulate the expression of serum lipids and inflammatory factors, reduce the damage of vascular endothelial cells, and thus play the role of anti-atherosclerosis.

**【Key words】** Atherosclerosis; Guanxinkang Decoction; Inflammatory factors; Tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81573739);上海市中医药三年行动计划项目(ZY3-CCCX-3-3039)  
<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:liuPing23@sina.com)

动脉粥样硬化是心血管疾病的病理学标志,又是疾病的前期基础。近年来研究发现,对于动脉粥样硬化的发生和进展中,炎症标志物常伴随脂质的代谢紊乱而出现。在动脉粥样硬化的不同阶段,血管内皮细胞、平滑肌细胞、巨噬细胞等产生白细胞介素(Interleukin),白介素作为多种细胞所产生的细胞因子,广泛作用于细胞的免疫调节、增殖分化以及组织炎症反应中。其中,白介素-8(IL-8)和白介素-6(IL-6)参与炎症期细胞因子的表达,而IL-6同时又能激活巨噬细胞分化<sup>[1]</sup>。肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是主要由T细胞和巨噬细胞产生的促炎因子,在动脉粥样硬化的发展中起重要作用,TNF- $\alpha$ 的过表达与中风、动脉粥样硬化等病理状况密切相关<sup>[2]</sup>。本研究以ApoE<sup>-/-</sup>小鼠建立动脉粥样硬化模型,通过冠心康的给药干预,观察动脉粥样硬化小鼠的体质量及血脂变化,小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 蛋白变化及小鼠主动脉CD68蛋白表达,探讨冠心康抗动脉粥样硬化的可能机制。

## 1 材料与方法

1.1 动物 雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠30只,SPF级,6~8周龄,体质量(18 $\pm$ 2)g,由上海南方模式有限公司提供,动物合格证号:SCXK(沪)2014-0002。相同遗传背景的雄性C57BL/6J小鼠10只,6~8周龄,体质量18~20g,作为正常组,购自中国科学院上海斯莱克实验动物有限公司,动物许可证号:SYXK(沪)2014-0002。

1.2 药物与试剂 冠心康水煎液由上海中医药大学附属龙华医院中药房提供,生黄芪30g,全瓜蒌15g,薤白12g,制半夏12g,益母草30g,丹参12g,水煎2次,纱布过滤,混合加热后浓度按43.2g/kg进行浓缩,4℃保存备用。辛伐他汀片(舒降之)由杭州默沙东有限公司提供。规格20mg。批号:国药准字J20130068。伊红苏木精试剂盒,碧云天生物技术研究;IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 试剂盒,江苏凯基生物科技股份有限公司;CD68抗体(批号ab125212),英国Abcam公司;免疫组化试剂盒,武汉博士德生物工程有限公司;DAB显色剂,北京中杉金桥有限公司。

1.3 实验仪器 SL202N电子天平,上海民桥精密科学仪器有限公司;全自动生化检测仪,日本东芝公司;组织包埋机,德国Leica公司;TP1020全自动组织脱水机,德国Leica公司;RM2335手动石蜡切片机,德国Leica公司;Synergy H1 MF型酶标分析仪,美国Bio Tek公司;超纯水仪,美国MilliPore公司;倒置荧光显微镜,日本Nikon公司。

1.4 分组与造模 30只雄性ApoE<sup>-/-</sup>小鼠按完全随机设计的方法分为冠心康组、辛伐他汀组和模型组,每组10只。另取10只相同遗传背景的C57BL/6J小鼠作为正常组。30只ApoE<sup>-/-</sup>小鼠高脂饮食(高脂饲料配方:脂

肪21%,胆固醇0.15%,基础饲料为78.85%)8周,建立动脉粥样硬化模型。正常组喂以普通饲料,不进行造模。1.5 给药方法 模型建立以后,冠心康组给予冠心康水煎剂灌胃(43.2g/kg灌胃);辛伐他汀组给予辛伐他汀水溶液灌胃(1.5 $\mu$ g/g灌胃);模型组给予与用药组相同剂量的生理盐水灌胃。每日1次,共灌胃给药12周,取材前1d晚上禁食不禁水。

## 1.6 标本采集与检测

1.6.1 小鼠的一般状态及体质量变化 观察小鼠的一般状态。每周测量1次小鼠的体质量。监测从造模1周至造模后及用药干预12周的小鼠体质量变化。

1.6.2 小鼠血清血脂检测 小鼠摘眼球取血,血液室温静置后,3500r/min离心15min,将分离后的上清液进行分装,全自动生化仪检测各组小鼠的血脂水平。胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)采用GPO-PAP酶法,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)采用直接法检测。

1.6.3 小鼠主动脉病理的检测 小鼠主动脉进行剥离后置于4%多聚甲醛,置于4℃冰箱固定12~24h,常规梯度脱水后进行石蜡包埋,将血管组织横断面切片,切片厚度为4~6 $\mu$ m,将展片、捞片后的组织附于载玻片于37℃恒温箱过夜固定后行HE染色。在显微镜下观察组织形态学变化并进行拍照。

1.6.4 小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 蛋白的检测 小鼠摘眼球取血,血液室温静置后,3500r/min离心15min,将分离后的上清液进行分装,参照ELISA试剂盒说明书进行IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 蛋白的检测。

1.6.5 小鼠主动脉CD68蛋白的检测 免疫组化法检测小鼠主动脉CD68蛋白的检测。按试剂盒说明进行免疫组化染色,并进行封片。每张切片在400倍的光镜下随机挑选5个视野,进行拍照后采用Image-Pro Plus6.0软件进行半定量分析蛋白表达的平均光密度,区域面积。平均积分光密度除以阳性着色面积,乘以100为阳性表达率。

1.7 统计学处理 应用SPSS22.0统计学软件。计量资料描述服从正态分布或近似正态分布以( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组数据比较(各组间),符合正态分布的采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组小鼠一般情况及体质量比较 见表1。各组小鼠均精神充沛,灵活好动,饮食、二便正常,毛发整洁光滑,各药物组小鼠与模型组、正常组无明显差异。于高脂喂养8周时随机处死2只ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,进行主动脉HE染色,已确定造模成功。在实验过程中正常组和模型组小鼠自然死亡各1只。正常组小鼠体质量与其他组别小鼠比较明显偏低( $P<0.05$ )。经药物干预后,

与模型组比较, 冠心康组和辛伐他汀组小鼠的体质量呈逐渐下降趋势( $P < 0.05$ ); 模型组小鼠体质量呈逐渐上升趋势( $P < 0.05$ )。

表1 各组小鼠药物干预前后体质量水平比较(g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	1周	7周	14周	21周
正常组	8	18.32±0.46	20.84±1.24	25.08±1.17	27.50±1.14
模型组	8	21.61±0.98*	33.64±1.12*	38.68±2.24*	39.10±2.11*
冠心康组	8	22.25±0.83*	34.58±1.09*	34.45±1.63 <sup>#</sup>	33.35±1.19 <sup>#</sup>
辛伐他汀组	8	21.74±0.76*	34.38±1.04*	34.21±1.34 <sup>#</sup>	34.94±0.93 <sup>#</sup>

与正常组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与辛伐他汀组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。下同。

2.2 各小鼠血脂水平比较 见表2。药物干预12周后, 与正常组比较, 模型组小鼠血清TC、TG、LDL-C显著升高, HDL-C显著降低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 辛伐他汀组小鼠血清TC、TG、LDL-C显著降低, HDL-C显著升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。冠心康组小鼠血清较模型组TC、LDL-C显著降低, HDL-C显著升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组与冠心康组组间TG比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与辛伐他汀组比较, 冠心康组小鼠血清TG、LDL-C更高( $P < 0.05$ ), 两组间TC、HDL-C比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表2 各组小鼠血脂水平比较(mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常组	8	3.63±0.87	0.68±0.15	2.23±0.53	2.00±0.61
模型组	8	20.28±2.47*	3.21±1.04*	1.21±0.22*	8.08±0.87*
冠心康组	8	14.04±2.11 <sup>#</sup>	2.86±0.81 <sup>△</sup>	2.01±0.55 <sup>#</sup>	4.76±0.84 <sup>#△</sup>
辛伐他汀组	8	15.19±2.31 <sup>#</sup>	1.59±0.57 <sup>#</sup>	2.18±0.68 <sup>#</sup>	3.85±0.79 <sup>#</sup>

与正常组比较, \* $P < 0.05$ ; 与模型组比较, <sup>#</sup> $P < 0.05$ ; 与辛伐他汀组比较, <sup>△</sup> $P < 0.05$ 。下同。

2.3 各组小鼠主动脉病理的影响 见图1。正常组小鼠主动脉内皮相对光滑、无斑块形成, 平滑肌细胞排列整齐。模型组小鼠主动脉壁存在不同程度的内膜增厚, 并有纤维帽的形成, 主动脉管壁厚度不均一, 动脉粥样硬化病灶较为明显, 斑块内部结构粗糙, 平滑肌细胞萎缩明显。其中模型组可见胆固醇结晶的形成。冠心康组及辛伐他汀组小鼠内膜增厚及脂质沉积程度减轻, 平滑肌细胞萎缩不明显, 斑块内部结构相对不粗糙, 病变程度较模型组减轻。

2.4 各组小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 比较 见表3。药物干预12周后, 与正常组比较, 模型组小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 显著升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与模型组比较, 冠心康组、辛伐他汀组IL-8、TNF- $\alpha$ 显著降低, IL-6显著升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。冠心康组小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$

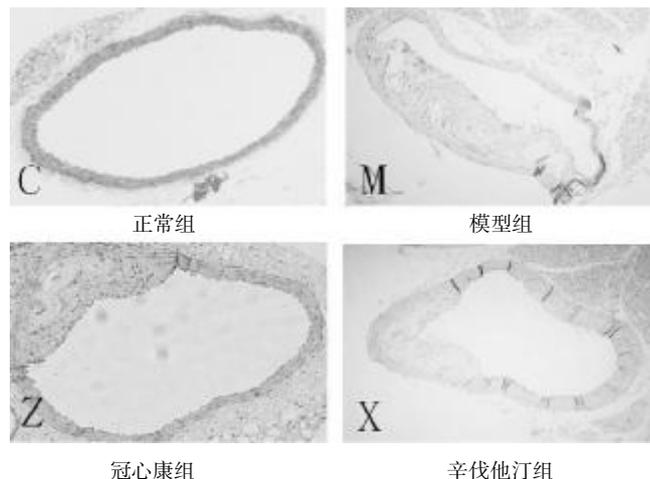


图1 各组小鼠主动脉形态学(HE染色, 100倍)

表3 各组小鼠血清IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 比较(pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$
正常组	8	51.84±27.35	78.78±33.42	53.98±18.26
模型组	8	81.29±21.85*	183.65±42.84*	120.66±35.57*
冠心康组	8	122.81±44.78 <sup>#</sup>	133.47±41.46 <sup>#</sup>	68.79±23.85 <sup>#</sup>
辛伐他汀组	8	109.63±29.36 <sup>#</sup>	112.30±35.67 <sup>#</sup>	75.69±38.78 <sup>#</sup>

与辛伐他汀组比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.5 各组小鼠主动脉CD68蛋白表达的比较 见图2, 表4。CD68蛋白为细胞膜/胞浆染色, 阳性染色呈深棕色, 颜色越深, 阳性表达率越明显。本实验研究结果发现, 模型组小鼠血管中CD68阳性表达率为(32.44±3.89)%, 与正常组的阳性表达率(13.37±1.90)%相比升高, 巨噬细胞浸润明显, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。冠心康组、辛伐他汀组小鼠中动脉的CD68阳性表达率为(19.40±2.05)%, (17.53±1.53)%。与模型组比较, 阳性表达率降低( $P < 0.05$ )。用药组小鼠血管组织中的巨噬细胞浸润减轻。

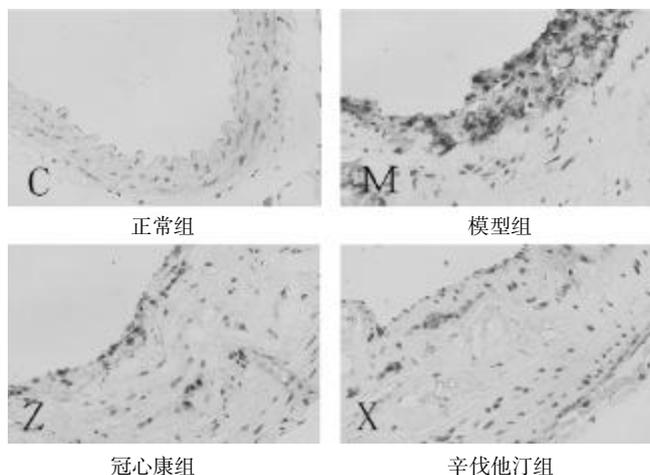


图2 用药干预12周后各组小鼠主动脉CD68蛋白的表达(IHC染色, 400倍)

表4 各组小鼠主动脉 CD68 蛋白的表达( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	IL-6
正常组	8	13.37±1.90
模型组	8	32.44±3.89*
冠心康组	8	19.40±2.05**
辛伐他汀组	8	17.53±1.53**

### 3 讨论

心血管疾病,包括缺血性卒中和心脏病发作,是全球死亡和发病的主要原因。研究显示,其基础病理学动脉粥样硬化被定义为动脉壁的慢性炎症性疾病<sup>[3]</sup>。本病的发生与脂质代谢紊乱、血管内皮细胞的炎症反应密切相关。炎症贯穿动脉粥样硬化的各个阶段。同时,以脂代谢紊乱、血清高 LDL 水平等危险因素的作用亦可以扩大炎症的进程。研究表明,IL-8 是由单核/巨噬细胞、中性粒细胞等多种细胞分泌,属于 CXC 亚科的一种促炎趋化因子,与动脉粥样硬化的发病等密切相关<sup>[4]</sup>。有研究发现,其水平的升高,可以增加临床冠心病患者中的心血管事件<sup>[5]</sup>。本实验中发现,ApoE<sup>-/-</sup>动脉粥样硬化小鼠的血清 IL-8 水平升高,经药物干预后与模型组相比,用药组的小鼠血清中 IL-8 水平均下降,表明冠心康组及辛伐他汀组都可以降低 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血清 IL-8 的表达,具有抗炎作用。

TNF- $\alpha$  是主要由巨噬细胞和 T 细胞产生的促炎细胞因子,其在许多生理学免疫过程中起关键作用,但是当产生过量时,其可能对宿主造成严重损害。TNF- $\alpha$  的过度表达与许多病理状况有相关,比如溃疡性结肠炎,糖尿病、多发性硬化,中风,动脉粥样硬化等<sup>[6]</sup>。多实验研究也表明,阻滞 TNF- $\alpha$  信号传导与动脉粥样硬化发展减少有相关性,可以减少动脉粥样硬化的发展趋势<sup>[7-8]</sup>。在胰岛素抵抗的患者中,抗 TNF- $\alpha$  治疗具有增加胰岛素敏感性,具有调节肥胖等代谢疾病的效力<sup>[9-10]</sup>。笔者的实验表明,用药干预后小鼠的 TNF- $\alpha$  水平明显降低,冠心康组与辛伐他汀组都能够降低血清 TNF- $\alpha$  的表达水平,进一步表明其抗炎效应。

IL-6 属于细胞因子,认为是一种参与炎症期细胞因子表达而引起局部炎症,同时激活巨噬细胞的分化和浸润而加快动脉粥样硬化的发生有关<sup>[11]</sup>。但近年研究表明,IL-6 又被证明可以增加全身葡萄糖耐量和胰岛素的敏感性,降低体质量、逆转脂肪肝等,从而发挥肥胖中的预后价值<sup>[12-15]</sup>。同时,IL-6 又能促进 M2 型巨噬细胞的极化<sup>[1]</sup>。而 M2 型巨噬细胞则发挥抗炎效应<sup>[16]</sup>。在笔者的研究中,中药复方冠心康和辛伐他汀组干预后小鼠 IL-6 都有所升高,这与用药干预组的小鼠在体质量、脂代谢等水平上的改善结果相一致。

动脉粥样硬化属于中医学“胸痹”“心痛”等范畴。结合临床特征,现代医家认为其主要病机是本虚和痰

浊、气滞、血瘀等标实为主的相互共同作用的结果,本项目组结合中医基础理论及前期的临床研究,认为气虚痰瘀证候是冠心病、动脉粥样硬化的主要证型,提出益气活血、祛痰降浊的治疗方法,由此构成基本方药冠心康。本方由生黄芪、丹参、制半夏、全瓜蒌、薤白、益母草组成,方中黄芪、丹参、益母草益气活血,制半夏、薤白、全瓜蒌祛痰降浊,有补有通,标本兼治。前期研究表明,中药复方冠心康具有调节血脂、调节肝脏胆固醇稳态、抑制 MCP-1、NF- $\kappa$ B 表达等作用<sup>[17-19]</sup>。本研究中,笔者选择他汀类药物作为阳性对照药,他汀具有阻断胆固醇合成和调节炎症反应的能力,选用 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠作为动脉粥样硬化模型可以较好地反映动脉粥样硬化的形成过程。本实验研究显示,用药干预后小鼠动脉粥样硬化组织的巨噬细胞浸润减少,冠心康可以控制小鼠体质量的过度增长,并可以改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠脂代谢紊乱,调节血清 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  的表达,具有调脂及控制体质量、改善炎性环境,从而发挥抗动脉粥样硬化。动脉粥样硬化的发病因素多样,病情发展和转变的原因复杂,对动脉粥样硬化过程中炎症因子与其他信号转导分子间的关系如何,中药复方对炎症因子的具体作用靶点,以及中药复方的多靶点、多调控问题,以后仍需进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] Braune J, Weyer U, Hobusch C, et al. IL-6 regulates M2 polarization and local proliferation of adipose tissue macrophages in obesity [J]. *Journal of immunology*, 2017, 198(7): 2927.
- [2] Hashizume M, Mihara M. Atherogenic effects of TNF- $\alpha$  and IL-6 via uP-regulation of scavenger receptors [J]. *Cytokine*, 2012, 58(3): 424-430.
- [3] Taleb S. Inflammation in atherosclerosis [J]. *Archives of cardiovascular diseases*, 2016, 109(12): 708-715.
- [4] Boekholdt SM, Peters RJ, Hack CE, et al. IL-8 plasma concentrations and the risk of future coronary artery disease in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study [J]. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004, 187(2): 1503-1508.
- [5] Inoue T, Komoda H, Nonaka M, et al. Interleukin-8 as an independent predictor of long-term clinical outcome in patients with coronary artery disease [J]. *International journal of cardiology*, 2008, 124(3): 319.
- [6] Guirado A, Lopez Sanchez JI, Ruiz-Alcaraz AJ, et al. Cheminform abstract: synthesis and biological evaluation of 4-Alkoxy-6,9-dichloro[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalines as inhibitors of TNF- $\alpha$  and IL-6 [J]. *Euro Pean Journal of Medicinal Chemistry*, 2012, 54(50): 87-94.
- [7] Ellhage R, Maret A, Pieraggi MT, et al. Differential effects of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor binding protein on fatty-streak formation in apolipoprotein E-

- deficient mice[J]. *Circulation*, 1998, 97(3): 242-244.
- [8] Kleemann R, Zadelaar S, Kooistra T. Cytokines and atherosclerosis: a comprehensive review of studies in mice[J]. *Cardiovascular research*, 2008, 79(3): 360-376.
- [9] Yazdani-Biuki B, Stelzl H, Brezinschek HP, et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab[J]. *EuroPeian journal of clinical investigation*, 2004, 34(9): 641-642.
- [10] Araújo EP, De Souza CT, Ueno M, et al. Infliximab restores glucose homeostasis in an animal model of diet-induced obesity and diabetes[J]. *Endocrinology*, 2007, 148(12): 5991-5997.
- [11] Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, et al. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men[J]. *Circulation*, 2000, 101(15): 1767-1772.
- [12] Sadagurski M, Norquay L, Farhang J, et al. Human IL6 enhances leptin action in mice[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(3): 525.
- [13] Wunderlich FT, Strhle P, Knner AC, et al. Interleukin-6 signaling in liver-parenchymal cells suppresses hepatic inflammation and improves systemic insulin action[J]. *Cell metabolism*, 2010, 12(3): 237.
- [14] Mauer J, Chaurasia B, Goldau J, et al. Signaling by IL-6 promotes alternative activation of macrophages to limit endotoxemia and obesity-associated resistance to insulin [J]. *Nature immunology*, 2014, 15(5): 423-430.
- [15] Ma Y, Gao M, Sun H, et al. Interleukin-6 gene transfer reverses body weight gain and fatty liver in obese mice [J]. *Biochimica et biophysica acta*, 2015, 1852(5): 1001.
- [16] Fujisaka S, Usui I, Kanatani Y, et al. Telmisartan improves insulin resistance and modulates adipose tissue macrophage polarization in high-fat-fed mice[J]. *Endocrinology*, 2011, 152(5): 1789-1799.
- [17] 章怡祎, 刘萍, 励冬斐, 等. 冠心康对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 58(11): 80-83.
- [18] 胡俊萍, 毛美娇, 陈富荣, 等. 冠心康对载脂蛋白 E 基因敲除动脉粥样硬化小鼠主动脉粥样斑块及 MCP-1、NF- $\kappa$ B 表达的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2012, 19(5): 41-44.
- [19] 章怡祎, 刘萍, 张娜, 等. 冠心康对高脂血症大鼠肝脏胆固醇稳态分子表达的动态影响[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 62(11): 69-73.

(收稿日期 2017-06-24)

(上接第 1508 页)

- [2] Cohensolal JFG, Jeganathan V, Grimaldi CM, et al. Sex hormones and SLE: influencing the fate of autoreactive B cells[J]. *Current Topics in Microbiology & Immunology*, 2006, 305(305): 67-88.
- [3] Incorvaia E, Sicouri L, Petersenmahr SK, et al. Hormones and AID: balancing immunity and autoimmunity[J]. *Autoimmunity*, 2013, 46(2): 128-137.
- [4] Phadungkiatwattana P, Sirivatanapa P, Tongsong T. Outcomes of pregnancies complicated by systemic lupus erythematosus (SLE)[J]. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangkaet*, 2007, 90(10): 1981-1985.
- [5] 温成平, 范永升, 唐晓娟, 等. 解毒祛瘀滋阴药对系统性红斑狼疮患者性激素水平的调节作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2003, 4(10): 580-582.
- [6] Rojasvillarraga A, Torresgonzalez JV, Ruizsternberg M. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Plos One*, 2017, 9(8): e104303.
- [7] Patrone C, Cassel TN, Pettersson K, et al. Regulation of postnatal lung development and homeostasis by estrogen receptor  $\beta$ [J]. *Molecular & Cellular Biology*, 2003, 23(23): 8542-8552.
- [8] Zhang D, Trudeau VL. Integration of membrane and nuclear estrogen receptor signaling[J]. *Comparative Biochemistry & Physiology Part A Molecular & Integrative Physiology*, 2006, 144(3): 306-315.
- [9] Acconcia F, Kumar R. Signaling regulation of genomic and nongenomic functions of estrogen receptors[J]. *Cancer Letters*, 2006, 238(1): 1-14.
- [10] Ascenzi P, Bocedi A, Marino M. Structure-function relationship of estrogen receptor alpha and beta: impact on human health[J]. *Molecular Aspects of Medicine*, 2006, 27(4): 299.
- [11] Harris HA. The unexpected science of estrogen receptor-beta selective agonists: a new class of anti-inflammatory agents[J]. *Nucl Recept Signal*, 2005(4): e012.
- [12] Cheng L, Li J, Han Y, et al. PES1 promotes breast cancer by differentially regulating ER $\alpha$  and ER $\beta$ [J]. *Journal of Clinical Investigation*, 2012, 122(8): 2857.
- [13] Bynoté KK, Hackenberg JM, Korach KS, et al. Estrogen receptor-alpha deficiency attenuates autoimmune disease in (NZB x NZW)F1 mice[J]. *Genes & Immunity*, 2008, 9(2): 137.
- [14] Thomas C, Rajapaksa G, Nikolos F, et al. ER $\beta$ 1 represses basal-like breast cancer epithelial to mesenchymal transition by destabilizing EGFR[J]. *Breast Cancer Research*, 2012, 14(6): R148.
- [15] 范宇, 付丽. 雌激素受体与乳腺癌[J]. *诊断病理学杂志*, 2007, 14(2): 81-85.
- [16] Creighton CJ, Fu X, Hennessy BT, et al. Proteomic and transcriptomic profiling reveals a link between the PI3K pathway and lower estrogen-receptor (ER) levels and activity in ER+ breast cancer[J]. *Breast Cancer Research*, 2010, 12(3): R40.

(收稿日期 2017-05-26)

# 通心络对大鼠心肌缺血再灌注损伤中肥大细胞脱颗粒诱导的炎症反应的作用机制\*

黄婷<sup>1</sup> 李绍旦<sup>2</sup> 李涵<sup>2</sup> 张俊修<sup>2</sup> 刘毅<sup>2</sup> 杨明会<sup>2Δ</sup>

(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中国人民解放军总医院,北京 100853)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1514-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.003

**【摘要】目的** 观察通心络对肥大细胞干预的缺血再灌注模型大鼠心肌损伤的保护作用并探讨其机制。**方法** 将36只健康成年雄性SD大鼠随机分成假手术组、模型组、通心络组。通过可逆性左冠状动脉前降支结扎法建立心肌缺血再灌注模型,大鼠心肌缺血1h,再灌注2h;假手术组仅穿线不结扎。通心络组大鼠予通心络灌胃,假手术组和模型组给予等量的0.9%氯化钠注射液灌胃。1周后采用HE染色方法观察心肌组织病理改变,取腹主动脉血检测血常规、生化、血清脾酪氨酸激酶(Syk)、细胞外信号调节激酶(ERK)的磷酸化水平以及5-羟色胺(5-HT)等指标。**结果** 通心络组大鼠5-HT的表达及Syk的磷酸化水平较模型组均明显降低,ERK的磷酸化水平较模型组明显升高( $P < 0.01$ )。**结论** 通心络通过降低5-HT及Syk的磷酸化水平,升高ERK的磷酸化水平,抑制肥大细胞脱颗粒诱导的炎症反应,减轻心肌损伤,进而保护心肌组织。

**【关键词】** 通心络 心肌缺血再灌注 肥大细胞脱颗粒 炎症反应

**Effects of Tongxinluo Decoction on Inflammatory Response Induced by Degranulation of Mast Cells in Rats with Myocardial Ischemia Reperfusion Injury** HUANG Ting, LI Shaodan, LI Han, et al. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China.

**【Abstract】Objective:** To discuss the protective effect and mechanism of Tongxinluo Decoction on myocardial injury induced by mast cells in rats with ischemia reperfusion injury, and explore its mechanism. **Methods:** 36 healthy adult male SD rats were randomly divided into the sham operation group, the model group, and Tongxinluo Decoction group. Myocardial ischemia reperfusion model was established by ligation of the left anterior descending coronary artery, myocardial ischemia for 1 h, and reperfusion for 2 h; while the sham group was punctured without ligation. The rats in Tongxinluo Decoction group received intragastric administration with Tongxinluo Decoction, and the model group and the sham group were intragastric administration with saline. After 1 weeks, changes of pathological in myocardium were observed by HE staining; routine blood test, blood biochemical examination, serum Phosphorylation level of Syk and ERK and 5-HT were detected. **Results:** The expression of 5-HT and Syk phosphorylation levels of Tongxinluo Decoction group were significantly lower than those in the model group, and the phosphorylation level of ERK increased significantly, compared with the model group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Tongxinluo Decoction can inhibit the inflammatory reaction induced by mast cell degranulation by reducing the phosphorylation level of 5-HT and Syk and increasing the phosphorylation level of ERK, reduce myocardial injury and then protect myocardial tissue.

**【Key words】** Tongxinluo Decoction; Myocardial ischemia reperfusion; Mast cell degranulation; Inflammatory reaction

在冠脉缺血基础上恢复血流时,组织细胞损伤反而加重,甚至发生不可逆性损伤,此现象称为心肌缺血再灌注损伤(MIRI),对于挽救缺血心肌,减轻心肌组织微血管的损伤,降低病死率是一大难题<sup>[1]</sup>。根据其病位和临床表现,应属于中医学“胸痹”“真心痛”“心悸”

范畴,基本病机为本虚标实;标实为气滞、血瘀、痰饮、寒凝、热结等,本虚包括气血阴阳的虚损。中药复方通心络以吴以岭院士“由络以通、交会生化”的络病理论为指导,以全蝎、蜈蚣、蝉蜕搜积通络,水蛭、土鳖虫剔除络瘀,桂枝、薤白、降香疏络畅气,人参、黄芪补气通络,全方渗灌气血、濡养代谢<sup>[2]</sup>。本研究从模型大鼠心肌凋亡程度以及肥大细胞脱颗粒诱导的炎症反应等方面,探讨通心络对受损心肌的保护作用及机制。现报告

\*基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2012CB518601)

Δ通信作者(电子邮箱:yhm9651@sina.com)

如下。

## 1 材料与方

1.1 材料 1)实验动物。SPF级SD雄性大鼠36只,购自军事医学科学院动物中心,许可证号SCXK-(军)2012-0004;体质量(240±20)g,每笼5只饲养于独立通气笼具系统内。温度(22±1)℃,湿度(50±5)%,每天光照与黑夜时间各12h。实验期间造模、取材等操作均在超净工作台内进行,添加饲料、换水、灌药等由专人负责管理。2)药物及试剂。通心络超微粉(石家庄以岭药业股份有限公司,批号SY1605001);乌拉坦(国药集团化学试剂有限公司,批号T2011110);4%多聚甲醛(盛生物技术有限责任公司,批号AR-0211);苏木素染液、伊红染液(北京雪邦科技有限公司);5-羟色胺(5-HT)ELISA检测试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号YM-R30326);脾酪氨酸激酶(Syk)ELISA检测试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号YM-R10956);细胞外信号调节激酶(ERK)ELISA检测试剂盒(上海乔羽生物科技有限公司,批号YM-R51811)。3)主要仪器。超净工作台(北京长城空气净化工程公司);电子秤(长沙湘平科技发展有限公司, EPS2001);小动物心电图机(北京福田电子医疗仪器有限公司, FX211);动物呼吸机(上海奥尔科特生物科技有限公司, ALC-V9);高速离心机(Perkin Elmer VICTOR X5);Multiskan MK3酶标仪(Thermo Fisher Scientific公司);恒温箱(天津泰斯特仪器有限公司, DH3600);显微镜(日本尼康, Nikon Ci-S)

1.2 分组及给药 选取心电图正常大鼠36只,采用随机数字表法分成假手术组、模型组、通心络组,每组12只。通心络组大鼠予通心络超微粉以1.0g/(kg·d)并溶于0.9%氯化钠注射液2mL灌胃,假手术组和模型组给予等量的0.9%氯化钠注射液灌胃,分别连续灌胃1周。

1.3 模型制备 心肌缺血再灌注模型参考文献[3]。给药1周后。大鼠以5mL/kg腹腔注射20%乌拉坦麻醉后,采用面罩覆盖口鼻连接呼吸机,设定呼吸频率80次/min、潮气量15mL/kg、呼吸比1:1。胸部备皮、碘伏消毒。于大鼠左侧胸壁3~4肋间纵向切开皮肤约2cm,止血钳钝性分离,开胸,暴露心脏,剥离心包膜,在肺动脉圆锥与左心耳之间,左心耳下缘约2~3mm处结扎,冠脉与结扎线之间使用5号白线隔开,假手术组只穿线,不接扎。进针深度约1~1.5mm,宽约2.0mm,用弯止血钳将胸部皮肤和肌肉夹紧关闭胸腔,呼吸机维持10~15min,待大鼠自主呼吸恢复观察心电图改变。造模成功标志:室壁运动减弱,结扎下部心肌组织颜色变白,心电图可见胸前各个导联的ST段抬高、T波高耸。冠脉结扎1h后,连接呼吸机,逐层打开胸腔,松开

结扎线,完成再灌注。

1.4 标本采集与检测 大鼠再灌注2h后,采集心电图,腹主动脉取血5mL,摘取心脏,予4%多聚甲醛保存。HE染色:将心肌组织样本脱水、包埋切成4μm的薄片,常规染色,光镜观察。取1mL血标本检测血常规,高速离心机分离血清,检测生化指标;予ELISA试剂盒分别检测血清Syk、ERK的磷酸化水平、5-HT水平。1.5 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。所有数据均进行正态性和方差齐性检验。多组间比较采用单因素方差分析,方差齐时采用LSD法、Dunnett法进行两两比较;方差不齐时,进行Welch近似方差分析,采用Tamhane's T2法进行两两比较。若不服从正态分布,则进行非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠心电图改变比较 假手术组再灌2h后与造模后比较,部分大鼠心电图肢体导联II、III、ST段轻度的抬高,II导联出现病理性Q波。模型组大鼠心电图肢体导联II、ST段有不同程度的抬高,肢体导联III、T波倒置,部分大鼠再灌注后出现心律失常。通心络组大鼠再灌2h后,部分心电图T波抬高回落约0.06s,QRS波群宽大畸形的概率低于模型组,模型组大鼠再灌注后T波回落较少,部分甚至上抬。

2.2 各组大鼠心肌标本组织HE染色比较 假手术组大鼠心肌纤维大致排列规则,部分肌纤维可见嗜酸性变及心肌断裂现象,肌核居中卵圆形或梭形,其形态及结构正常,部分心肌间质水肿及出血改变。模型组大鼠心肌纤维凝固型坏死、核碎裂、消失,胞质均质红染或规则粗颗粒状,间质水肿,不同程度的炎性细胞浸润,心肌细胞核呈卵圆形或梭形,其形态及结构未见明显异常改变,部分心肌梗死灶外围出现充血出血带。通心络组大鼠部分心肌纤维凝固型坏死,胞浆嗜酸性变,可见横纹不清,甚至消失,呈红染均质状,炎性细胞浸润程度较模型组减轻。见图1。



假手术组 模型组 通心络组

图1 各组大鼠心肌标本HE染色形态学改变(HE染色,20倍)

2.3 各组大鼠血常规检测结果比较 见表1。与模型组相较,通心络组大鼠白细胞(WBC)数量显著降低( $P<0.01$ );假手术组大鼠WBC数量显著降低( $P<0.01$ )。通心络组大鼠血小板(PLT)水平与假手术组、模型组相比均降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

2.4 各组大鼠血生化 $Ca^{2+}$ 、CK、LDH水平比较 见表

表1 各组大鼠血常规结果比较(10<sup>9</sup>/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	WBC	PLT
假手术组	12	7.22±1.41 <sup>△△</sup>	1102.17±124.52
模型组	12	14.45±1.01*	1252.40±239.27
通心络组	12	6.26±1.36 <sup>△△</sup>	915.00±136.44 <sup>**△△</sup>

与假手术组比较, \*P<0.05, \*\*P<0.01; 与模型组比较, <sup>△</sup>P<0.05, <sup>△△</sup>P<0.01。下同。

2. 与假手术组相比, 模型组大鼠血清 Ca<sup>2+</sup>、CK、LDH 水平升高(P<0.05 或 P<0.01); 与模型组相比, 通心络组血清 Ca<sup>2+</sup>、CK、LDH 水平降低, 差异有统计学意义(P<0.05 或 P<0.01)。

表2 各组大鼠血清 Ca<sup>2+</sup>、CK、LDH 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Ca <sup>2+</sup> (mmol/L)	CK(IU/L)	LDH(IU/L)
假手术组	12	2.38±0.03 <sup>△</sup>	5330.98±223.99 <sup>△</sup>	983.84±178.09 <sup>△△</sup>
模型组	12	2.51±0.10*	8326.95±1236.06*	1948.04±597.83**
通心络组	12	2.27±0.02 <sup>**△△</sup>	4401.38±980.91 <sup>△</sup>	1235.40±271.44 <sup>△</sup>

2.5 各组血清 Syk、ERK、5-HT 水平比较 见表3。与假手术组相比, 模型组与通心络组大鼠的血清 Syk、5-HT 水平均降低, 且大鼠血清 ERK 水平均升高(P<0.05 或 P<0.01); 通心络组与模型组相比, 大鼠血清 Syk、5-HT 水平显著降低, ERK 水平显著升高(P<0.01)。

表3 各组大鼠血清 Syk、ERK、5-HT 水平比较(pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	Syk	ERK	5-HT
假手术组	12	1207.22±143.95 <sup>△△</sup>	2169.65±141.13 <sup>△△</sup>	690.81±15.76 <sup>△△</sup>
模型组	12	1559.87±107.71**	1956.40±90.51**	857.80±83.80**
通心络组	12	1100.53±127.87 <sup>**△△</sup>	2676.06±170.63 <sup>**△△</sup>	608.78±26.59 <sup>**△△</sup>

### 3 讨论

随着现代医学技术的发展, 一些动脉搭桥术、溶栓疗法、经皮腔内冠脉血管成形术等应用于心肌缺血的治疗, 随之带来心肌缺血再灌注损伤(MIRI)的发生率逐年升高, 成为临床治疗的一大难题。心肌缺血再灌注的炎症反应进一步加重心肌损伤<sup>[3]</sup>, 其中肥大细胞脱颗粒介导的炎症反应较为突出。

肥大细胞(Mast Cell)<sup>[4]</sup>广泛分布在皮肤及内脏黏膜下的微血管周围, 存在血液中的 MC, 含有肝素、组织胺、5-羟色胺等, 抗原刺激时, 膜表面受体活化, 使 Syk 和 Fyn 蛋白酪氨酸激酶活化, 形成肥大细胞脱颗粒的初始信号<sup>[5]</sup>。TPS、c-Fos 是主要由 MC 分泌的炎症介质<sup>[6]</sup>, 经肥大细胞脱颗粒释放到细胞外, 因其在 MC 的贮存和表达中具有高度选择性, 故可作为 MC 激活及其脱颗粒的标志<sup>[7]</sup>。肥大细胞脱颗粒反应依赖于 Ca<sup>2+</sup>浓度<sup>[8]</sup>, 释放组胺、5-羟色胺等介质, 激活炎症反应, 破坏胞膜线粒体等微观结构, 加重心肌损伤<sup>[9]</sup>。肥

大细胞脱颗粒上游的 Syk、ERK 水平的变化与心肌 Ca<sup>2+</sup>损伤严重程度相关, Syk 磷酸化水平升高, MC 激活脱颗粒化, 加重炎症反应<sup>[10]</sup>; 研究发现抑制 MC 的激活, 血清中 ERK 磷酸化水平升高, 可保护受损心肌<sup>[11]</sup>。

中药复方通心络以“络以通为用”的治疗原则<sup>[12]</sup>, 运用搜剔疏通类药物, 改善微循环; 既往课题组研究发现通心络超微粉渗灌气血, 濡养脏腑<sup>[13]</sup>, 可保护血管内皮损伤, 减少心梗无再流面积, 减轻心肌再灌注损伤<sup>[14]</sup>; 通过多途径、多环节、多靶点影响疾病的进程, 改善心肌受损严重程度和预后<sup>[15]</sup>。

本研究结果显示, 通心络组大鼠心肌组织的凋亡指数, 较模型组显著降低; 表明通心络超微粉可减轻心肌细胞的凋亡; 血清中 TPS、c-Fos、Syk、5-HT 水平在模型组显著升高, 在通心络组显著降低, 表明通心络可减轻心肌损伤中的炎症反应; 血清中 ERK 水平在通心络组升高, 表明通心络超微粉可促进细胞自我修复功能, 综上所述通心络超微粉可减轻心肌缺血再灌注过程中肥大细胞脱颗粒介导的炎症反应, 保护受损心肌。为临床疾病的防治和治疗有指导意义。

### 参 考 文 献

- [1] 吴以岭. 络病学说构建及其指导血管病变防治研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 147-148.
- [2] 成玲俐, 吴素华, 李志梁, 等. 大鼠心肌缺血再灌注损伤动物模型的建立与评估[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(8): 1163-1165.
- [3] 黄婷, 杨明会, 李绍旦, 等. 肥大细胞脱颗粒和心肌缺血再灌注损伤及通络药物干预的研究进展[J]. 云南医药杂志, 2017, 38(2): 62-65.
- [4] 乔钰惠, 孟增慧, 郭丽君, 等. 心肌缺血再灌注损伤的机制和治疗[J]. 基础医学与临床, 2015, 35(12): 1666-1671.
- [5] 白文武. 通心络促进心肌梗死后小鼠缺血心肌血管生成的作用及其机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2014.
- [6] 李寰, 郭伟, 梁远红, 等. 色甘酸钠对大鼠心肌梗死后心肌凋亡及凋亡蛋白的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2013, 21(5): 414-418.
- [7] 燕红玲, 何韶衡. 类胰蛋白酶的检测及临床意义[J]. 医学研究生学报, 2009, 22(8): 871-874.
- [8] Pinxteren JA, O'Sullivan AJ, Larbi KY, et al. Thirty years of stimulussecretion coupling: from Ca(2+) to GTP in the regulation of exocytosis[J]. Biochimie, 2000, 82(4): 385-393.
- [9] 江一峰, 殷莲华, 金惠铭. 肥大细胞和类胰蛋白酶与心血管疾病[J]. 中国动脉硬化杂志, 2006, 14(1): 80-82.
- [10] 李菊香, 万磊. 通心络胶囊对大鼠急性缺血再灌注损伤心肌的保护作用及信号转导[J]. 中成药, 2010, 32(4): 562-565.
- [11] 刘东方. 肥大细胞脱颗粒机制研究进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2004, 25(2): 137-139.

# 益气活血胶囊的成型工艺研究\*

冯宇翔 周静 李敏 虞立 金伟锋 李晓红 张宇燕<sup>△</sup>  
(浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R285.6 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1517-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.004

**【摘要】目的** 完善优化益气活血胶囊的制备工艺。**方法** 按照现代制剂工艺制备方法,通过测定休止角、吸湿度、堆密度等选择合适的辅料并确定辅料配伍比例,选择填充的胶囊型号,完成制剂工艺设计。**结果** 选择以主药乳糖:微粉硅胶(15:2:1)为配方,制成颗粒,选用0号胶囊装量0.37g。**结论** 设计的本胶囊制剂成型工艺,经3批生产具有较好的稳定性,可为下一步研究及新药开发奠定基础。

**【关键词】** 益气活血胶囊 成型工艺 颗粒 稳定性 新药开发

**Study on the Molding Process of Yiqi Huoxue Capsule** FENG Yuxiang,ZHOU Jing,LI Min,et al. Zhejiang University of Chinese Medicine,Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

**【Abstract】Objective:** To optimize the preparation process of Yiqi Huoxue Capsule. **Methods:** In accordance with the preparation process of modern preparation technology, the appropriate excipients were selected by determining the angle of repose, the moisture absorption and the bulk density, and the proportion of excipients was determined. The capsule model was selected to complete the preparation process design. **Results:** The proportion of the main drug, lactose and gum arabic was 15:2:1, as a formula, which was made into particles. Capsule No. 0 was selected and the volume was 0.37 g. **Conclusion:** The preparation process of the capsule prepared by the 3 batch has good stability and can lay the foundation for further research and new drug development.

**【Key words】** Yiqi Huoxue Capsule; Molding process; Granule; Stability; New drug development

益气活血方药由黄芪、丹参、红花等3味方药组成,大量研究表明,黄芪及主要成分黄芪甲苷等皂苷类物质、丹参及丹参脂溶性、水溶性等成分、红花及红花黄色素等成分,均具有较强的增强细胞功能、抗氧化、抗凋亡、抗炎等药理活性<sup>[1-9]</sup>,该方药配伍在临床用于治疗缺血性中风取得了较好的疗效<sup>[10-11]</sup>。为进一步促进开发本方药制剂新药研发,本实验在前期已优化各药物成分的提取工艺基础上,方药中丹参水溶性组分、脂溶性组分、黄芪皂苷、黄芪多糖、红花色素(主要为羟基红花黄色素A等)等各组分浸膏,按照现代制剂工艺要求<sup>[12-14]</sup>,开展本方药胶囊剂成型工艺的研究。

## 1 实验材料

电热恒温鼓风干燥箱(DGG-9240B型,上海森信实验仪器有限公司);电子天平(XS205型,梅特勒-托利多仪器有限公司);紫外可见分光光度计(UV-2802型,上海恒科仪器有限公司)。微晶纤维素(上海恒信

化学试剂有限公司);乳糖(上海伯奥生物科技有限公司);微粉硅胶(青岛海洋化工分厂);水为超纯水。

## 2 方法与结果

**2.1 浸膏粉的制备** 前期已按照药材的主要成分理化性质、提取方法并结合正交设计等,优化选择最佳工艺提取丹参酮、黄芪甲苷、多糖、羟基红花黄色素A等组分<sup>[15-17]</sup>,制备的提取液分别浓缩、干燥、粉碎、混匀后共得浸膏粉159.28g,用于进一步益气活血胶囊成型工艺的研究。

**2.2 辅料的选择** 以中药浸膏为原料制备胶囊剂的关键是改善粉粒的抗吸湿性和流动性,本实验根据文献<sup>[12-15]</sup>及预试,药粉制备根据临床处方剂量、本品出膏率、每日剂量等,确定辅料剂量,确定主药与辅料配比为5:1,并选用乳糖、微晶纤维素、微粉硅胶3种辅料。分别以乳糖:微晶纤维素:微粉硅胶、乳糖:微晶纤维素(2:1)、乳糖:微粉硅胶(2:1)、微晶纤维素:微粉硅胶(2:1)等为辅料,设计6个不同处方(见表1),分别称取一定量的浸膏粉末与辅料混合均匀后,测定不同辅料配比的混合粉的休止角和吸湿百分率,比较筛选能较好改善混合粉流动性和抗湿性的辅料,作为益气活

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81473587,81403284);浙江省自然科学基金(LR16H270001);浙江省中医药科技计划项目(2017ZB024)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:yannoo7376@sina.com)

血方胶囊的成型辅料。

表1 辅料选择的处方列表(g)

成分	处方编号					
	1	2	3	4	5	6
浸膏粉	3	3	3	3	3	3
乳糖	0.6					
微晶纤维素		0.6				
微粉硅胶			0.6			
乳糖:微晶纤维素				0.6		
乳糖:微粉硅胶					0.6	
微晶纤维素:微粉硅胶						0.6

2.2.1 休止角的测定 采用固定漏斗法,将3只漏斗串联,最低漏斗的下口距水平放置坐标纸1.0 cm,将不同配伍比例的辅料和原料的混合粉分别沿漏斗壁倒入最上层的漏斗中,直到最下面的漏斗形成的圆锥体尖端接触到漏斗下口为止并测量高度H,由坐标纸测出圆锥体底部的直径R(重复测定5次),计算出休止角 $\alpha$ ( $\text{tg}\alpha=H/R$ ),结果见表2。实验结果表明,处方5休止角最小,流动性相对较好。

表2 休止角测定结果

处方编号	H/cm	R/cm	$\alpha/^\circ$
1	1	1.25	38.66
2	1	1.24	38.89
3	1	1.29	37.78
4	1	1.15	41.01
5	1	1.30	37.57
6	1	1.26	38.44

2.2.2 吸湿百分率的测定 将称量瓶烘干至恒重,冷却后称质量记为空瓶质量( $W_0$ ),将混合粉在瓶底平坦至2 mm厚,将瓶盖打开放在105℃烘箱干燥至恒重,冷却后称质量,记为吸湿前质量( $W_1$ )。将底部有NaCl过饱和溶液的干燥器放入25℃恒温培养箱中箱中5 h,此时培养箱中相对湿度为75%,将称量瓶打开放在干燥器上部,72 h后再次称量记为吸湿后质量( $W_2$ )。吸湿百分率计算公式:吸湿率( $\%$ )= $(W_2-W_1)/(W_1-W_0)\times 100\%$ 。见表3。根据上述休止角与吸湿百分率结果,本实验选择辅料配方5,即主药乳糖:微粉硅胶为15:2:1。

2.3 胶囊填充粉末与颗粒的比较 浸膏粉按规定比例加入辅料,分别制备混合粉末与颗粒,测定混合粉末和颗粒的休止角和吸湿百分率(见表4)。结果显示,颗粒的休止角 $<30^\circ$ ,且比粉末小,流动好,同时颗粒的吸湿率较小,有利产品的保存,本实验选用制备成颗粒进

表3 吸湿百分率测定结果

处方编号	吸湿百分率( $\%$ )
1	22.60
2	23.31
3	24.63
4	23.60
5	23.40
6	22.81

表4 粉末与颗粒的比较-休止角和吸湿百分率测定结果

	休止角 $\alpha(^\circ)$	吸湿百分率( $\%$ )
粉末	37.57	23.40
颗粒	28.40	16.86

行胶囊剂填充。

2.4 颗粒的临界相对湿度的测定 将制备的颗粒,分别干燥至恒重,置已恒重的称量瓶中,在底部摊平,厚约2 mm,精密称定,打开瓶盖,放入底部分别盛有 $\text{CH}_3\text{COOK}$ 、 $\text{MgCl}_2$ 、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ 、 $\text{NaBr}$ 、 $\text{NaCl}$ 、 $\text{KCl}$ 、 $\text{KNO}_3$ 的干燥器内,使相对湿度分别为20%、33%、42.8%、59.7%、75.3%、84.3%、92.5%,于25℃条件下放置48 h,测定吸湿百分率,见表5。吸湿平衡曲线见图1,可知其临界相对湿度为65%。

表5 临界相对湿度测定结果( $\%$ )

溶液	环境湿度	吸湿百分率
$\text{CH}_3\text{COOK}$	20.0	6.44
$\text{MgCl}_2$	33.0	7.03
$\text{K}_2\text{CO}_3$	42.8	8.14
$\text{NaBr}$	59.7	10.77
$\text{NaCl}$	75.3	16.86
$\text{KCl}$	84.3	24.54
$\text{KNO}_3$	92.5	37.71

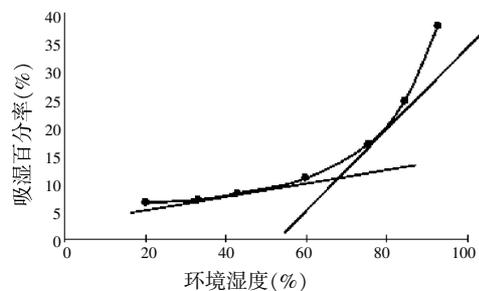


图1 吸湿平衡曲线

2.5 堆密度的测定和胶囊型号选择 取5 mL量筒,精密称定颗粒重量后测定体积,计算得平均堆密度为

(下转第1540页)

# 高血压病合并脑梗死中医证型分布规律研究\*

雍苏南<sup>1</sup> 龙远雄<sup>1</sup> 阳赣萍<sup>1</sup> 谭元生<sup>2△</sup>

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

中图分类号: R544.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1519-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.005

**【摘要】目的** 观察高血压病合并脑梗死中医证候分布规律以及与年龄、性别和高血压分级的相关性。**方法** 将高血压病患者 762 例按是否合并脑梗死将其分为脑梗死与非脑梗死组, 应用统计学方法研究高血压病条件下脑梗死中医证型分布规律及其与性别、年龄以及高血压级别之间的关系。**结果** 高血压病合并脑梗死证型分布规律: 阴虚阳亢>痰湿壅盛>痰热上壅>瘀血阻络>气阴两虚>肝阳上亢, 与非脑梗死比较, 证型分布构成差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 不同性别、年龄组以及不同级别的高血压的中医证型分布不同( $P<0.05$ )。**结论** 高血压病合并脑梗死的中医证型主要以阴虚阳亢、痰湿壅盛、痰热上壅、瘀血阻络肝阳上亢和气阴两虚为主, 高血压病合并脑梗死较非脑梗死患者更多见瘀血阻络证; 随着患者性别、年龄以及高血压级别的不同, 高血压病合并脑梗死的中医证型出现不同的分布规律。

**【关键词】** 高血压病 脑梗死 中医证型

## Distribution Pattern of TCM Syndromes in Hypertensive Patients Complicated with Cerebral Infarction

YONG Sunan, LONG Yuanxiong, YANG Ganping, et al. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410007, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the distribution of TCM syndromes of patients with Hypertension complicated with cerebral infarction and the correlation with age, gender and hypertension classification. **Methods:** 762 cases of hypertension patients were divided into cerebral infarction group and non-infarction group according to whether complicated with cerebral infarction. The distribution pattern of TCM Syndromes of cerebral infarction with hypertension and its relationship with gender, age and grade of hypertension were studied by statistical methods. **Results:** The distribution pattern of syndrome of hypertension complicated with cerebral infarction: Yin deficiency and Yang hyperactivity > phlegm-dampness syndrome > syndrome of internal harassment of phlegm-heat > static blood ascendant > hyperactivity of liver Yang > syndrome of dual deficiency of Qi and Yin. Compared with non-cerebral infarction, there was significant difference in the distribution of syndrome type ( $P<0.05$ ), and different gender, age group and different grades of hypertension had different TCM Syndromes ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The TCM syndrome types of hypertension complicated with cerebral infarction were mainly 6 types: Yin deficiency and Yang hyperactivity, phlegm-dampness syndrome, syndrome of internal harassment of phlegm-heat, static blood ascendant, hyperactivity of liver Yang and syndrome of dual deficiency of Qi and Yin. Hypertension complicated with cerebral infarction is more common with static blood ascendant than non-infarction group. With the different gender, age and grade of hypertension, the TCM Syndromes of hypertensive patients complicated with cerebral infarction have different distribution patterns.

**【Key words】** Hypertension; Cerebral infarction; TCM syndrome type

脑卒中临床多有起病急、病死率和致残率高的特点。全国第3次死因调查显示脑卒中在我国死因顺位

中居第一位, 而脑梗死约占全部脑卒中的 80%<sup>[1]</sup>。高血压是以体循环动脉压增高为主要表现的临床综合征, 《中国高血压防治指南》(2010 版)指出, 高血压是我国人群脑卒中及死亡的主要危险因素, 控制血压可遏制脑血管疾病发病及死亡的增长态势<sup>[2]</sup>。因此高血压病合并脑梗死的防治日益受到临床工作者的重视。本研究以高血压病合并脑梗死患者为切入点, 分析此类患

\* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81473616); 湖南省科技厅重点研发计划资助(2016DK2002); 湖南省教育厅重点项目资助(15A142); 2016 年中医药防治重症肝炎临床防治中心开放基金项目(ZZGY13)

△通信作者(电子邮箱: tys702@126.com)

者的中医证型分布特点, 以期为高血压病合并脑梗死患者的中医药干预策略提供参考。现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:高血压病西医诊断和分级标准参照卫生部疾病控制局、中国高血压联盟、国家心血管病中心联合制定的《中国高血压防治指南》(2010年修订版)<sup>[2]</sup>。脑梗死西医诊断参照《中国脑血管病防治指南》(2007版)<sup>[3]</sup>中脑梗死的临床诊断标准。高血压病中医辨证分型标准参考《中医内科学》<sup>[4]</sup>和《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>自行拟定。纳入标准:第一诊断符合高血压病西医诊断标准;能完成疗程且签署知情同意书;能配合项目组完成病史资料采集;年龄40~85岁,对性别和病程没有限制。排除标准:继发性高血压;合并有严重的心、肝、肾等器官的原发疾病;严重创伤、重大手术后患者;有精神类疾病,不能合作者;怀孕及哺乳期妇女。

1.2 临床资料 选取2015年1月至2015年12月湖南中医药大学第一附属医院心血管病科与神经内科住院部第一诊断为高血压病的患者762例,男性326例,女性436例;年龄40~89岁,平均(66.46±11.56)岁;其中合并脑梗死223例(脑梗死组),不合并脑梗死的539例(非脑梗死组)。

1.3 研究步骤 制定《高血压病中医证候临床调查表》,组织具有一定临床经验、中医专业基础知识扎实的研究生为调查员,收集临床资料,填写调查表,利用Oracle数据库及Excel对数据进行筛选与管理。

1.4 统计学处理 计数资料均用频数和百分比表示,单向有序(检验变量有序)资料的比较采用Mann-Whitney U检验,多组间两两比较通过频数加权后用秩变换分析法结合方差分析;反应变量为无序计数资料的比较采用χ<sup>2</sup>检验或Fisher确切概率法,两两比较采用χ<sup>2</sup>分割法。除χ<sup>2</sup>分割法外,P<0.05为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 高血压病合并与不合并脑梗死中医证型分布规律比较 见表1。非脑梗死组中医证型分布依次为阴虚阳亢、痰湿壅盛、痰热上壅、肝阳上亢、瘀血阻络、气阴两虚。脑梗死组中医证型分布依次为阴虚阳亢、痰湿壅盛、痰热上壅、瘀血阻络、气阴两虚、肝阳上亢。两

表1 高血压病合并脑梗死中医证型分布(n)

项目	n	阴虚阳亢	痰湿壅盛	痰热上壅	瘀血阻络	肝阳上亢	气阴两虚	其他
脑梗死	223	83	40	31	28	18	20	3
非脑梗死	539	237	113	112	26	33	11	9
合计	762	320	151	143	51	54	31	12

与阴虚阳亢组比较,\*P<0.05;与痰湿壅盛组比较,<sup>△</sup>P<0.05;与痰湿壅盛组比较,\*P<0.05。

组患者中医证型构成差异有统计学意义(P<0.05)。高血压病合并脑梗死患者较不合并脑梗死者多见瘀血阻络证。

2.2 不同性别及年龄的高血压病合并脑梗死患者中医证型分布特征 见表2 高血压病合并脑梗死223例患者中,男性患者为112例,女性患者为111例,经比较,除痰热上壅证外,其他证型性别构成比较差异显著(P<0.05);其中60岁以上的老年人患者为164例,约占74%,除痰湿壅盛、痰热上壅外,其他各组间年龄分布存差异有统计学意义(P<0.05)。

表2 高血压病合并脑梗死各证型性别及年龄构成分布表 n(%)

中医证型	n	性别		年龄		
		男	女	59岁及以下	60~74岁	75~89岁
阴虚阳亢	83	35(42.2)	48(57.8)	21(24.4)	46(56.1)	16(19.5)
痰湿壅盛	40	15(37.5)	25(62.5)	10(26.3)	14(32.4)	16(39.5)
痰热上壅	31	16(51.6)	15(48.4)	10(34.5)	11(37.9)	10(27.6)
肝阳上亢	18	14(77.8)	4(22.2)	10(48.1)	5(29.6)	3(22.2)
瘀血阻络	28	22(78.6)	6(21.4)	6(16.7)	14(58.3)	8(25.0)
气阴两虚	20	8(40.0)	12(60.0)	2(10.0)	8(40.0)	10(50.0)
其他	3	3(100.00)	0(0.0)	0(0.0)	2(66.7)	1(33.3)

2.3 不同等级高血压与高血压病合并脑梗死患者中医证型分布的关系 见表3。为探讨高血压病合并脑梗死中医证型与高血压分级之间的关系,以高血压分级为分组变量,建立高血压分级-中医证型频数分布表,各级高血压证型分布差异有统计学意义(P<0.05),说明各级高血压间中医证型构成比分布存在差异,运用χ<sup>2</sup>分割法原理,矫正检验水准α=0.05/C32=0.017,进行两两比较,发现1级高血压,2级高血压、3级高血压各组间的证型构成差异均有统计学意义(P<0.05)。

表3 高血压病合并脑中证型频数分布表 n(%)

高血压级别	n	阴虚阳亢	痰湿壅盛	痰热上壅	肝阳上亢	瘀血阻络	气阴两虚	其他
1级	12	0(0.0)	4(33.33)	0(0.0)	5(41.67)	3(25.00)	0(0.0)	0(0.0)
2级	30	12(40.00)	4(13.33)	0(0.0)	13(43.33)	1(3.33)	0(0.0)	0(0.0)
3级	181	71(39.23)	32(17.68)	31(17.13)	10(5.52)	14(7.73)	20(11.05)	3(1.66)

χ<sup>2</sup>方分割法两两比较,1级与2级比较,统计量=11.022,P<sub>12</sub>=0.006,1级与3级比较统计量=26.773,P<sub>13</sub>=0.000;2级与3级比较,统计量统计量=33.347,P<sub>23</sub>=0.000。

### 3 讨论

随着我国老龄社会的到来,心血管疾病成为影响人们生活质量甚至威胁生命的重要因素之一。根据中国MONICA方案研究所提供的数据,我国脑卒中增长率已达到每年8.7%,每年新增脑卒中患者达到约150

万人<sup>[6]</sup>;高血压是脑梗死最重要的独立危险因素,卒中风险分别为非高血压患者和临界高血压患者的3~4倍和1.5倍<sup>[7]</sup>。中医在高血压病、脑梗死的发病机制和证候规律等方面已开展了大量研究,但有关高血压病合并脑梗死的相关研究并不多,本文对二者的证型分布规律进行了初步研究,为临床防治提供参考。

**3.1 证型分布规律分析** 本研究的两组患者证型分布不一致,与非脑梗死组比较,高血压脑梗死患者更多见瘀血阻络证,但排在前3的证型相同,分别为阴虚阳亢>痰湿壅盛>痰热上壅。以上说明,阴虚阳亢是高血压病及脑梗死的基本病机,而本研究选择的基本为湖南地区患者,湖南地处我国长江以南,属亚热带季风湿润气候,降水充沛,温暖潮湿,因而居民多腠理较疏松,极易感受湿邪,留滞体内,日久聚湿生痰<sup>[8]</sup>,因此,本研究中两组患者均多见痰湿壅盛和痰热上壅证,高血压脑梗死患者因为发生脑梗死后,出现瘀血内结,闭阻于脉络,因此脑梗死组患者多见瘀血阻络证。综上可知,高血压脑梗死病机性质为本虚标实,肝肾阴虚为本,痰瘀内蕴为标,临床针对高血压病特别是阴虚阳亢的患者,应以滋阴潜阳为基本治法,能有效延缓或者阻断高血压病阴虚阳亢证发生脑梗死的病机变化。

**3.2 性别、年龄与高血压病合并脑梗死证型分布的关系** 本研究发现,各证型组性别构成有明显差异,其中肝阳上亢、瘀血阻络证男性患者比例明显多于女性患者,阴虚阳亢、痰湿壅盛、气阴两虚患者均以女性居多。这种差异可能与男女体质特征和社会分工的不同有关:男属阳,阳主动,男性为阳盛之躯,社会应酬、熬夜多于女性,加之男性多见食肥甘、嗜烟酒无度、易恼怒等不良习惯,由此易致肝失条达,肝阳易动,风阳助火伤阴,脉道干涩瘀滞,极易形成肝阳上亢,瘀血阻络的病理基础<sup>[9]</sup>。而女属阴,以阴为本,以血为用,一生中数伤阴血,绝经后更是肝肾亏虚,形体衰惫<sup>[10]</sup>,肝肾阴虚,水不涵木、阴不维阳,可致阳亢于上;再则女性易因情绪忧虑抑郁,而致肝失疏泄,气机郁滞,津液停积而为痰饮,因而女性患者多出现阴虚阳亢、痰湿壅盛、气阴两虚阴虚的体质变化<sup>[11]</sup>。目前高血压病主要以中老年为主,我国60岁及以上人群高血压病的患病率为49%,即约每2位60岁以上人中就有1例患高血压病<sup>[2]</sup>。本研究高血压合并脑梗死223例患者中,年龄≤59岁者为59例(26.46%),60岁及以上者为164例,占73.54%,高血压病脑梗死的发病率随着年龄的增长逐渐增高,说明高血压病发展成为脑梗死存在一个过程,在此过程中,随着年龄的增长,人体阴平阳秘的状态发生失调,阴气耗损,阳气亢盛,最终形成阴虚阳亢的病理基础<sup>[12-13]</sup>。分析年龄与证型的关系,发现肝阳上亢证59岁及以下患者的比例明显高于60岁以上的两个年龄组,阴虚阳亢证以60~74岁患者为主,瘀血阻络、气

阴两虚以60岁以上患者为主。说明随着年龄的增长,高血压病脑梗死出现一个由实转虚、由阴虚转化为阴阳两虚或者气阴两虚的过程。周仲瑛教授认为“初起及中青年病人以阳亢居多,逐渐发展为阴虚阳亢,久病不愈又以阴虚为主,病至后期,阴伤及阳,导致阳虚变证”<sup>[14]</sup>。

**3.3 高血压分级与高血压合并脑梗死证型分布的关系** 本研究显示不同级别的高血压合并脑梗死的患者,其证型分布不同,其中1级高血压主要以肝阳上亢为主,其后为痰湿壅盛、瘀血阻络;2级高血压以肝阳上亢和阴虚阳亢为主,其后依次为痰湿壅盛、瘀血阻络;3级高血压证型分布依次为:阴虚阳亢>(痰湿壅盛/痰热上壅)>气阴两虚>瘀血阻络>肝阳上亢。该结果提示在高血压病脑梗死的初期患者体质尚强,多以肝阳上亢、痰湿、瘀血等实证为主,随着疾病发展,阳亢日久,耗伤津血,下劫肾阴,出现实证转虚或虚实夹杂的病理改变。同时,笔者发现从1级高血压到3级高血压,临床证型从3个增长到6个,这与临床上常见到脑梗死患者随着血压水平的增高,病情越来越复杂是相吻合的。另外,有研究显示,阴虚阳亢证和痰湿壅盛证高血压患者较阴阳两虚证有更高的发生动脉硬化危险性和更多心血管危险因素,高血压患病程度更重,有更多的合并症<sup>[15]</sup>。因此,临床上可将中医辨证和高血压分级有机结合,提早预防脑梗死及其他严重并发症的发生。

综上,本研究显示高血压病合并脑梗死有其自身的中医证型分布规律,其分布规律还与性别、年龄以及原发病高血压的等级有密切关系,可作为临床参考,具有一定意义。但本研究用时短,样本少,因而所获资料的准确性和研究结果的可靠性受到一定影响,建议对高血压病合并脑梗死多开展大样本、多中心的中医证候研究,以期加强中西医协同防治能力,充分发挥中医学独特优势,提高高血压病及其合并症的诊疗能力。

#### 参 考 文 献

- [1] 陈志强,蔡光先. 中西医结合内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:179.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管杂志,2011,39(7):579-615.
- [3] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:30-33.
- [4] 吴勉华,王新月. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:275-277.
- [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,2002:73-75.
- [6] 束秉均. H型高血压合并脑梗死的中医证型特点[D]. 武汉:湖北中医药大学,2014.
- [7] Gorelick PB. Stroke prevention[J]. Arch Neurol, 1995, 52(4): 347.

# 缺血性脑卒中急性期中医证型与危险因素的相关性研究\*

申杰 杨洁红 徐彬 梁顺利 张宇燕 万海同<sup>△</sup>  
(浙江中医药大学心脑血管研究所,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R255.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1522-04  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.006

**【摘要】目的** 研究缺血性脑卒中急性期中医证型与危险因素的相关性,以期为中医药临床诊疗思路及中医临床辨证论治提供参考依据。**方法** 将缺血性脑卒中患者304例依照中医辨证分型标准分为5型,研究缺血性脑卒中急性期中医证型与年龄、高血压、糖尿病、高脂血症等危险因素的相关性,采用 $\chi^2$ 检验和logistic回归分析方法进行统计学研究。**结果** 缺血性脑卒中急性期中医证型分为5个,以气虚血瘀证最多,其后依次为风痰瘀阻证、阴虚风动证、肝阳上亢证和痰热腑实证。本研究304例患者中,男性200例,占65.79%,男性患者中以风痰瘀阻证最多;女性104例,占34.21%,女性患者中以气虚血瘀证最多。肝阳上亢证与年龄、吸烟、糖尿病和高同型半胱氨酸血症(HHcy)关系密切( $P<0.05$ );风痰瘀阻证与HHcy关系密切( $P<0.05$ );阴虚风动证与年龄、高血压和糖尿病关系密切( $P<0.05$ )。**结论** 急性缺血性脑卒中的危险因素与中医证型有一定的相关性,肝阳上亢证的危险因素是年龄、吸烟、糖尿病和HHcy;风痰瘀阻证的危险因素是HHcy;阴虚风动证的危险因素是年龄、高血压和糖尿病。

**【关键词】** 缺血性脑卒中 中医证型 危险因素

**Research of Correlation between TCM Syndrome Types and Risk Factors in Ischemic Stroke** SHEN Jie, YANG Jiehong, XU Bin, et al. Institute of Cardiovascular-Cranial Disease, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

**【Abstract】Objective:** To study the correlation between TCM syndrome types and risk factors in acute stage of ischemic stroke, so as to provide reference for the clinical diagnosis and the clinical differentiation and treatment of TCM. **Methods:** 304 cases with ischemic stroke, according to TCM syndrome differentiation standards, were divided into 5 types to research the correlation of the acute ischemic stroke syndromes with age, hypertension, diabetes, hyperlipidemia and other risk factors.  $\chi^2$  test and Logistic regression analysis method were used to study. **Results:** The TCM Syndromes of acute ischemic stroke were divided into 5 types, with Qi deficiency and blood stasis being the most, followed by wind and phlegm stasis syndrome, wind formation from Yin deficiency, syndrome of upper hyperactivity of liver yang and phlegm heat and constipation. Among 304 patients, 200 were males, accounting for 65.8%, and the majority of the male patients had wind and phlegm stasis syndrome; 104 were female, accounting for 34.2%, and the majority of female patients had Qi deficiency and blood stasis syndrome. Syndrome of upper hyperactivity of liver yang was closely related to age, smoking, diabetes and HHcy ( $P<0.05$ ). Wind and phlegm stasis syndrome was closely related to HHcy ( $P<0.05$ ). Wind formation from Yin deficiency was closely related to age, hypertension and diabetes ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The risk factors of acute ischemic stroke are related to TCM syndromes. The risk factors of syndrome of upper hyperactivity of liver Yang are age, smoking, diabetes and HHcy; the risk factor of wind and phlegm stasis syndrome is HHcy; the risk factors of wind formation from Yin deficiency are age, hypertension and diabetes.

**【Key words】** Ischemic stroke; Syndrome of TCM; Risk factors

缺血性脑卒中具有高复发率、高致残率、高病死

率、多并发症及低治愈率的特点,不仅给患者带来痛苦,也给社会和家庭带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。大量的临床及流行病学研究表明,缺血性脑卒中的发生与诸多危险因素密切相关。《中国脑血管病防治指南》<sup>[2]</sup>明确指出,脑血管病的危险因素包括年龄、性别、种族、家族遗传

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81374053,81274176);  
浙江省卫生高层次创新人才培养工程项目  
<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:whtong@163.com)

性、高血压、心脏疾病、糖尿病、吸烟、酗酒、血脂异常和颈动脉狭窄等。本研究通过对304例缺血性脑卒中中医证型与危险因素关系的研究,深层次认识缺血性脑卒中发病的内在规律与本质,以便更好地指导临床辨证治疗。现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 急性缺血性脑卒中中医诊断标准参照1995年中华医学会第4次全国脑血管病学术会议修订的《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[3]</sup>;中医诊断标准参照《中风病中医诊断、疗效评定标准(1986)》<sup>[4]</sup>。纳入标准:符合西医各型缺血性脑卒中的诊断标准,并经颅脑CT或MRI证实;符合中医中风病的诊断标准及中医辨证分型中经络标准;本次缺血性脑卒中发病在2周以内;年龄40~80岁;调查时能良好配合。排除标准:不符合上述纳入标准及检查资料不全者;中脏腑患者;短暂性脑缺血发作者;无症状性脑梗塞者;精神疾病、安装心脏起搏器的患者;同时合并出血性脑卒中(脑出血、蛛网膜下腔出血);由脑部肿瘤、脑内寄生虫病、脑外伤等相关疾病引起的脑卒中患者;合并严重的心、肝、肾、造血系统等重要脏器功能不全或衰竭、肿瘤、及自身免疫性疾病患者。

1.2 临床资料 选取2013年10月至2015年12月在浙江省新华医院神经内科住院部的缺血性脑卒中急性期患者304例。304例缺血性脑卒中急性期患者中男性200例,占65.79%,女性104例,占34.21%;年龄41~80岁,平均(66.31±9.98)岁;病程1~13d,平均(7.66±3.91)d。

1.3 研究方法 对新入住神经内科并符合纳入标准和排除标准的缺血性脑卒中急性期患者进行调查及检查(包括头颅CT、头颅MRI、血糖、血脂等)。详细询问并记录患者的病情资料、舌象、脉象等内容,再由1位经验丰富的主任中医师根据中医辨证标准确定被调查者的中医证型。缺血性脑卒中急性期的辨证分型标准依据《中风病中医诊断、疗效评定标准(1986)》<sup>[4]</sup>分为肝阳暴亢、风火上扰证(以下简称肝阳上亢证),风痰瘀阻、痹阻脉络证(以下简称风痰瘀阻证),痰热腑实、风痰上扰证(以下简称痰热腑实证),气虚血瘀证,阴虚风动证。

1.4 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件。计数资料用例数或百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验,二分类资料与影响中医证型之间的关系用logistic回归分析方法进行统计学研究。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 缺血性脑卒中中医证型的分布 见表1。缺血性脑卒中中医证型分为5个中医证型,以气虚血瘀证最多,其次为风痰瘀阻证、阴虚风动证、肝阳上亢证和痰

表1 缺血性脑卒中急性期中中医证型分布

证型	肝阳上亢证	风痰瘀阻证	痰热腑实证	气虚血瘀证	阴虚风动证
例数(n)	44	84	20	101	55
构成比(%)	14.47	27.63	6.58	33.22	18.09

热腑实证。

2.2 缺血性脑卒中中医各证型与性别、年龄段的关系 见表2。本研究304例患者中,男性200例(65.79%),女性104例(34.21%),男女比例为1.92:1,男性患者中以风痰瘀阻证最多,女性患者中以气虚血瘀证最多。304例患者年龄范围40~80岁,按年龄段分为5个年龄组:40~50岁22例,肝阳上亢证最多;51~60岁67例,风痰瘀阻证最多;61~70岁85例,气虚血瘀证最多;71~80岁130例,气虚血瘀证最多( $P<0.01$ )。

表2 缺血性脑卒中急性期中中医各证型与性别、年龄段的关系 [n(%)]

组别	性别		年龄段			
	男	女	40~50岁	51~60岁	61~70岁	71~80岁
肝阳上亢证	27(13.50)	17(16.35)	8(36.36)	12(17.91)	16(18.82)	8(6.15)
风痰瘀阻证	64(32.00)	20(19.23)	6(27.27)	25(37.31)	23(27.06)	30(23.08)
痰热腑实证	15(7.50)	5(4.81)	1(4.55)	2(2.99)	3(3.53)	14(10.77)
气虚血瘀证	62(31.00)	39(37.50)	6(27.27)	19(28.36)	29(34.12)	47(36.15)
阴虚风动证	32(16.00)	23(22.12)	1(4.55)	9(13.43)	14(16.47)	31(23.85)

2.3 缺血性脑卒中急性期中中医各证型相关因素 Logistic回归分析 见表3~表6。将缺血性脑卒中急性期各中医证型作为应变量,即分别将肝阳上亢证、风痰瘀阻证、气虚血瘀证、阴虚风动证作为应变量(痰热腑实证因例数较少不做统计)。将急性缺血性脑卒中的危险因素作为自变量,即高血压、吸烟、高脂血症、糖尿病、酗酒、高同型半胱氨酸血症(HHcy)、心脏疾病、中风家族史作为自变量。建立应变量和自变量之间的回归模型,将所有的自变量同时引入模型进行logistic回

表3 肝阳上亢证的相关危险因素logistic回归分析

	B	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
性别	0.514	0.507	1.031	1	0.310	1.672
年龄	-0.0684	0.200	11.675	1	0.001	0.505
吸烟	-1.205	0.539	4.999	1	0.025	0.300
酗酒	0.523	0.511	1.046	1	0.306	1.687
有无中风家族史	-0.655	0.786	0.695	1	0.405	0.519
高血压病	0.148	0.425	0.121	1	0.728	1.159
高脂血症	0.092	0.361	0.065	1	0.799	1.096
糖尿病	-1.000	0.495	4.084	1	0.043	0.368
心脏疾病	-1.070	0.587	3.327	1	0.068	0.343
HHcy	1.090	0.516	4.463	1	0.035	2.976

表4 风痰瘀阻证的相关危险因素 logistic 回归分析

	B	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
性别	-0.220	0.363	0.368	1	0.544	0.803
年龄	-0.002	0.147	0.000	1	0.989	0.998
吸烟	0.549	0.345	2.526	1	0.112	1.731
酗酒	-0.280	0.329	0.726	1	0.394	0.756
有无中风家族史	0.537	0.407	1.743	1	0.187	1.712
高血压病	-0.260	0.314	0.683	1	0.408	0.771
高脂血症	0.283	0.266	1.133	1	0.287	1.327
糖尿病	0.138	0.278	0.248	1	0.618	1.148
心脏疾病	0.029	0.314	0.009	1	0.926	1.029
HHcy	-0.962	0.405	5.646	1	0.017	0.382

表5 气虚血瘀证的相关危险因素 logistic 回归分析

	B	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
性别	0.000	0.365	0.000	1	1.000	1.000
年龄	0.047	0.154	0.091	1	0.763	1.048
吸烟	-0.320	0.357	0.801	1	0.371	0.726
酗酒	0.347	0.341	1.037	1	0.308	1.415
有无中风家族史	0.193	0.427	0.205	1	0.651	1.213
高血压病	0.620	0.355	3.057	1	0.080	1.859
高脂血症	-0.113	0.271	0.174	1	0.677	0.893
糖尿病	-0.491	0.295	2.766	1	0.096	0.612
心脏疾病	0.287	0.312	0.851	1	0.356	1.333
HHcy	-0.376	0.393	0.916	1	0.338	0.687

表6 阴虚风动证的相关危险因素 logistic 回归分析

	B	S.E.	Wals	df	Sig.	Exp(B)
性别	0.396	0.430	0.849	1	0.357	1.486
年龄	0.468	0.202	0.202	1	0.020	1.597
吸烟	0.355	0.416	0.728	1	0.393	1.426
酗酒	-0.238	0.405	0.345	1	0.557	0.788
有无中风家族史	0.035	0.521	0.005	1	0.946	1.036
高血压病	-0.867	0.378	5.269	1	0.022	0.420
高脂血症	-0.510	0.326	2.441	1	0.118	0.600
糖尿病	1.416	0.332	18.140	1	0.000	4.119
心脏疾病	0.185	0.357	0.268	1	0.605	1.203
HHcy	0.574	0.413	1.939	1	0.413	1.776

归分析。结果显示年龄、吸烟、糖尿病和 HHcy 与肝阳上亢证关系密切( $P < 0.05$ ),见表3;HHcy 与风痰瘀阻证关系密切( $P < 0.05$ ),见表4;各危险因素与气虚血瘀证均无明显关系( $P > 0.05$ ),见表5;年龄、高血压和糖尿病与阴虚风动证关系密切( $P < 0.05$ ),见表6。

### 3 讨论

缺血性脑卒中是一种严重危害人们健康的脑血管

疾病,它是多种危险因素共同作用引发的疾病,涉及到生理因素、遗传因素、饮食习惯及相关疾病等众多方面<sup>[5]</sup>。性别、年龄、高血压、糖尿病、吸烟等诸多危险因素与缺血性脑卒中的中医证型有一定的联系,但具体到与每个证型的关系则程度上有所不同。

《灵枢·通天》中提到“盖有太阳之人,少阴之人,太阳之人,少阳之人,阴阳和平之人。凡五人者,其态不同,其筋骨气血各不等”。体质的形成是先天的遗传受后天环境和生活方式的影响<sup>[6-7]</sup>,先天条件不同、后天的饮食习惯及生活方式等可影响缺血性脑卒中的发生、发展趋势。《孟河费氏医案·妇人》云“女子以肝为先天,以血为本;男子以肾为先天,以气为本”。故男女体质之差异,导致男性与女性在证型上的差别。

缺血性脑卒中急性期肝阳上亢证的危险因素是年龄、吸烟、糖尿病和 HHcy。《素问·阴阳应象大论》中“年四十……而阴气自半也,年六十,阴痿,气大衰”。本研究结果表明年龄是肝阳上亢证和阴虚风动证的危险因素,这与年轻患者正气不足,阳气旺盛,年老患者体质衰弱,气阴不足有关。清代医家顾松园于《顾氏医镜》云“烟为辛热之魁”,长期吸烟,灼精伤液伤津而致阴津不足,阴不制阳导致肝阳上亢,本研究结果显示吸烟与肝阳上亢证相关。糖尿病属中医“消渴”病范畴,王永炎在《今日中医内科》中提到“消渴病日久,气阴耗伤,致气血运行不畅,脉络瘀阻,故见中风偏瘫失语等症;阴血不足,不能濡养肌肤,则见偏身麻木。”隋代巢元方《诸病源候论·消渴病诸候》认为消渴发病原因主要是服五石散,使下焦虚热,肾燥阴亏所致。消渴病不外乎燥热、阴虚两个方面,消渴病日久,内热伤阴,肝失濡养则引动肝风,导致肝阳上亢。本研究结果糖尿病与肝阳上亢证、阴虚风动证相关,这与古人对消渴病病机“阴虚燥热”的概括相一致。

缺血性脑卒中急性期风痰瘀阻证的危险因素是 HHcy。中医并无 HHcy 这一病名,它与肾、脾胃、心的功能失调有关<sup>[8-9]</sup>。有研究者发现<sup>[10-12]</sup>,急性脑梗死患者气虚血瘀型、风痰瘀阻型的血浆 Hcy 水平较健康对照组和其他证型显著增高,认为血浆 Hcy 水平可作为急性脑梗死中医辨证分型的客观指标之一,说明血浆 HHcy 是脑卒中发生、发展的重要因素<sup>[13]</sup>。本研究也发现 HHcy 中气虚血瘀证、风痰瘀阻证较多,与之研究相符。

缺血性脑卒中急性期阴虚风动证的危险因素是年龄、高血压、糖尿病。本研究结果发现发病趋势随着年龄的增长,发病率逐渐增加,这与人体的生理病理特点密切相关。高血压病属于中医的“眩晕”病范畴。《素问·至真要大论》云“诸风掉眩,皆属于肝”。高血压病初期多为肝火上升,肝阳上亢,在中期阴虚阳亢,逐渐发展

(下转第 1548 页)

# 改良型激素性股骨头坏死小鼠模型的建立与评价\*

王继涛<sup>1,3</sup> 阮红峰<sup>1,2</sup> 付方达<sup>1,3</sup> 吴承亮<sup>1,2△</sup>

(1.浙江中医药大学第一临床医学院,浙江 杭州 310053;2.浙江中医药大学骨伤研究所,浙江 杭州 310053;3.浙江省中医院,浙江 杭州 310006)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1525-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.007

**【摘要】目的** 为建立有效的动物模型,更好研究激素性股骨头坏死的发病机制,科学阐明中药方剂治疗该疾病的分子作用机制。**方法** 取45只2月龄雄性C57BL/6小鼠随机平均分为对照组、传统组、改良组。传统组给予脂多糖联合甲强龙激素造模,改良组小鼠则在传统组基础上调整饲料槽的高度,迫使小鼠主动站立取食,并予跑步机上跑步2 h/d;对照组给予等量的生理盐水。定时观察小鼠一般状况,分别于造模前、造模后第4周、第8周抽血检测血液中三酰甘油的含量,并于造模后8周测量小鼠股骨头骨密度,次日处死取双侧股骨头,体视显微镜下观察股骨头外观及色泽。采用苏木精-伊红染色法(HE)及阿尔新蓝染色(ABH)等技术观察小鼠股骨头病理变化。**结果** 传统组和改良组小鼠精神状态明显差于对照组,且改良组差于传统组( $P < 0.05$ );传统组和改良组血液中三酰甘油的含量高于对照组,改良组高于传统组;骨密度检测显示,传统组和改良组骨密度低于对照组,且改良组低于传统组( $P < 0.05$ );股骨头形态学观察发现改良组股骨头软骨下出血坏死的面积较传统组严重,HE、ABH结果显示,传统组有9只出现(空骨陷窝数量增多,骨小梁变细甚至断裂)等骨坏死表现,造模成功率达60%,改良组有11只出现(空骨陷窝数量增多,骨小梁变细甚至断裂)股骨头坏死的表现,造模成功率高达73.3%( $P < 0.05$ )。**结论** 传统造模方法和改良造模方法皆可造模成功,但改良造模方法具有更高成模率。

**【关键词】** 激素性股骨头坏死 动物模型 甲强龙 脂多糖 跑步机

**Est ablishment and Evaluation of a Modified Mouse Model of Steroid Induced Osteonecrosis of the Femoral Head** WANG Jitao, RUAN Hongfeng, FU Fangda, et al. First Clinical Medical School of Zhejiang Chinese Medicine University, Zhejiang, Hangzhou 310053, China.

**【Abstract】Objective:** To establish an effective animal model to study the pathogenesis of steroid induced osteonecrosis of the femoral head, and to elucidate the molecular mechanism of the treatment of the disease. **Methods:** 45 male C57BL/6 mice of two months' old were randomly divided into three groups: the control group (A group) and the traditional group (B group) and the modified group (C group). The traditional group was treated with lipopolysaccharide combined with methylprednisolone. In the modified group, the height of the feed tank was adjusted on the basis of the traditional group, forcing the mice to stand actively for feeding, and running on the treadmill, 2 h/d. A group was given the same dose of saline, regularly observing the general condition of mice. Respectively before and four and eight weeks after modeling, three glycerol content in the blood was detected. The femoral head density was measured 8 weeks after modeling, and the mice was sacrificed and the bilateral femoral head was taken the next day. The appearance and color of the femoral head were observed under a stereo microscope. Hematoxylin and eosin (HE) staining and Alcian blue staining (ABH) were used to evaluate the pathological changes of mouse femoral head. **Results:** Mental state of B and C groups was worse than that of A group, and C group was worse than B group ( $P < 0.05$ ). In the traditional group and the modified group, the content of three glycerol in the blood was higher than that in the control group, and the modified group was higher than the traditional group. Bone mineral density test showed that bone density in the traditional group and the modified group

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81273770,8157150451);浙江省自然科学基金项目

(LY15H270012, Q17H270023);浙江省中医药科技计划项目(2017ZB026)

△通信作者(电子邮箱:wu.cl@126.com)

was lower than that in the control group, and the modified group was lower than that of the traditional group ( $P < 0.05$ ). The morphological observation of femoral head showed that the area of subchondral hemorrhage and necrosis in the femoral head of the modified group was more serious than that in the traditional group. Hematoxylin-eosin (HE) staining and Alcian blue staining (ABH) showed that in the traditional group, there were 9 with empty lacunae increasing and trabecular bone thinning and rupturing of bone necrosis; the success rate of the model reached 60%, while in the modified group, there were 11 with empty lacunae increasing and trabecular bone thinning and rupturing of bone necrosis; the success rate of the model reached 73.3% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The traditional modeling method and improved modeling method can be successfully modeled, but the improved model has higher rate into a mold.

**[Key words]** Steroid induced osteonecrosis of the femoral head; Animal model; Methylprednisolone; Lipopolysaccharide; Treadmill

股骨头坏死(ONFH)是骨科临床难题之一。据流行病学报道,在中国每年新增50~75000例股骨头坏死患者<sup>[1]</sup>。其中激素性股骨头坏死(SONFH)发病率占非创伤性股骨头坏死的一半以上<sup>[2]</sup>。SONFH发病好发于青壮年,具有双侧高发率的特点,且发病率逐年上升<sup>[3-4]</sup>;若不能进行及时有效地治疗,70%的患者最终将发生股骨头塌陷,给个人和社会带来沉重的心理和经济负担<sup>[5]</sup>。当前SONFH确切的发病机制和始动因素仍不明确,因此建立一个全过程高度模拟人类早期SONFH的动物模型显得尤为迫切和重要。本研究参照RyooS等<sup>[6]</sup>的方法并加以改进,小剂量脂多糖联合大剂量甲强龙诱导C57BL/6小鼠早期股骨头缺血性坏死,为研究早期SONFH的治疗和预防研究提供动物模型。现报告如下。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物** 2月龄SPF级雄性C57小鼠45只,由浙江中医药大学实验动物中心提供,动物许可证号:ACXK(沪)2015-0016。实验动物随机平均分为3组:传统组(激素加内毒素组)、改良组(在传统组的基础上进行站立取食联合运动)以及对照组(仅予等量生理盐水)。

**1.2 试剂与仪器** 大肠杆菌内毒素(Sigma公司,美国批号L2880,规格10 mg);甲泼尼龙琥珀酸钠(甲强龙)(Pfizer Manufacturing Belgium NV公司,批号:A07056);光学显微镜(Olympus公司,日本),Milli-QS超纯水器(美国Millipore公司),青霉素钠(华北制药股份有限公司,批号:F3117217);Sartorius BS110S万分之一电子天平(德国塞多利斯公司);INSTRON万能材料试验机(美国英斯特朗公司),小鼠跑步机(北京智鼠多宝公司),RM2235石蜡切片机、LEICADM500三目生物显微镜及图像信号采集与分析系统(德国Leica公司)。

**1.3 模型制备** 传统组小鼠腹腔注射脂多糖20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,每日1次,连续注射2 d;第3天开始臀肌注射100  $\text{mg}/\text{kg}$ 的甲强龙,连续注射2周;第3周开始隔天注射激素1次直至取材。改良组在传统组基础上调整饲料高度迫

使小鼠站立取食增加运动,并予跑步机跑步2 h/d。对照组不做任何处理,并腹腔注射等量的生理盐水。所有动物每周臀部注射3万U青霉素预防感染。造模8周后取材(双侧股骨头)。

### 1.4 检测指标

**1.4.1 动物一般体征** 注射药物后连续8周,每日观察各组动物注射后饮食、排便次数、皮毛光泽、体质量、精神状态等情况。

**1.4.2 小鼠血液学检查** 分别于造模前、造模后第4周、第8周检测血液中三酰甘油(TG)的含量。取血方法:戳刺小鼠眼睑,放血1滴,吸取血滴,置于500  $\mu\text{L}$ 的EP管中。

**1.4.3 Micro-CT检测及骨密度分析** 造模后8周,各组小鼠分批麻醉放在Micro-CT上扫描,对小鼠双侧股骨进行扫描。通过相应分析软件,测得小鼠各组股骨头骨密度。

**1.4.4 形态学观察** 在无菌条件下,用0.02%的戊巴比妥钠对小鼠(0.2 mL/10 g)进行腹腔注射,麻醉后将小鼠仰卧位固定于手术台上,逐层分离直至暴露髋关节,取出股骨头。用1 $\times$ PBS清洗股骨头,予体视显微镜下观察双侧股骨头外观及色泽。

**1.4.5 组织病理检查** 组织置于4%多聚甲醛固定3 d,流水冲洗过夜,脱钙10 d后,以针头无阻力刺透为度。随后进行脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、进行HE、ABH染色,光镜下观察股骨头外形、软骨、骨小梁、软骨细胞的变化。

**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,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 动物一般体征观察** 造模后,定时观察和比较3组小鼠的行为学差异,包括饮食、排便次数、皮毛光泽、体质量、精神状态等。脂多糖腹腔注射后,传统组和改良组均出现不同程度的精神萎靡。注射激素第3天后,除对照组外,传统组和改良组均出现大便稀溏,饮食和活动均减少的表现。第10天后开始上述症状开始减

轻,造模期间均未出现溃疡,脱毛现象,改良组小鼠精神状态较传统组差。对照组与传统组和改良组比较,对照组小鼠精神状态正常,活动自如,饮食正常,皮毛光泽。各组小鼠体质量变化见表1。由表可知,激素具有能够减轻小鼠体质量的作用,造模后4、8周,传统组和改良组小鼠体质量较对照组明显减轻( $P < 0.05$ ),改良组与传统组体质量差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组C57小鼠各时间点体质量比较(g,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	0周	4周	8周
对照组	15	20.0067±0.4309	22.2467±0.4454 <sup>*△</sup>	23.6533±0.3136 <sup>*△</sup>
传统组	15	20.0200±0.1207	18.2667±0.6298	20.6800±0.5697
改良组	15	20.0533±0.1922	17.8600±0.4717	20.4733±0.6099

与传统组比较, \* $P < 0.05$ ; 与改良组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。下同。

2.2 各组小鼠各时间点TG比较 见表2。TG水平在造模前、造模后第4周、8周呈渐增趋势,第4周传统组和改良组与对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),传统组和改良组差异无统计学意义( $P > 0.05$ );第8周时,传统组和改良组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 各组C57小鼠各时间点TG水平比较(mg/dL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	0周	4周	8周
对照组	15	72.8133±12.4077	72.8133±12.4077 <sup>*△</sup>	81.8133±11.5068 <sup>*△</sup>
传统组	15	73.6133±13.55991	88.8333±10.32277	99.4800±9.96416 <sup>△</sup>
改良组	15	75.3467±14.24088	81.2800±11.45944	101.480±11.40546 <sup>*</sup>

2.3 各组小鼠各时间点股骨头骨密度比较 见表3。Micro-CT显示,激素注射后股骨头密度逐渐减少。取材时发现改良组较传统组、对照组两组更容易发生骨折,传统组和改良组差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表3 各组C57小鼠各时间点股骨头密度(BMD)比较(g/cm<sup>2</sup>,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	0周	8周
对照组	15	0.26000±0.43095	0.31200±0.03764 <sup>*△</sup>
传统组	15	0.26067±0.38816	0.23400±0.47479 <sup>△</sup>
改良组	15	0.26400±0.46105	0.14933±0.42337 <sup>*</sup>

2.4 各组小鼠股骨头形态学观察 见图1。造模8周后,对照组股骨头外观明亮洁白,关节表面光滑;传统组大部分小鼠股骨头表面有小面积软骨下出血坏死;改良组大部分小鼠股骨头软骨下坏死的程度和范围严重,软骨关节表面粗糙,出现囊性样改变。

2.5 各组小鼠股骨头组织病理学检查 图2为HE染色,背景为粉红色,细胞核为蓝紫色。对照组小鼠股骨头形态正常,骨小梁排列紧密,排列整齐。传统组8

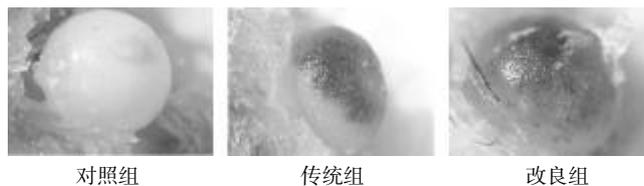


图1 各组小鼠8周时显微镜下股骨头外观(10倍)

周模型小鼠股骨头外形圆滑,骨小梁排列紊乱,改良组8周模型小鼠股骨头,骨小梁排列不规则,骨髓腔细胞死亡、脱落。图3为ABH染色,背景为红色,软骨为蓝色。对照组小鼠股骨头形态正常,软骨表面光滑,软骨基质含量较多,染色较深。传统组小鼠股骨头髁软骨区厚度变薄,软骨成分含量减少,染色变浅,骨小梁变细,部分出现断裂。改良组小鼠股骨头髁软骨区厚度显著变薄,骨小梁变细,部分断裂甚至坏死,先前完整的骨骺线开始变得模糊,伴有纤维结构增生,甚至有骨桥形成。



图2 各组小鼠股骨头组织病理学检查(HE染色,50倍)



图3 各组小鼠股骨头组织病理学检查(ABH染色,50倍)

### 3 讨论

临床上,许多疾病的治疗都需要长期服用大剂量激素类药物,例如肾病综合征,支气管哮喘,SARS等,其带来的并发症股骨头坏死也是很常见的。SONFH的患病人数也越来越多,但其发病机制尚不清楚,且缺乏切实有效的早期诊断和预防方法。因此建立与人类SONFH临床病理特征相似的动物模型并探索其发病机制,寻求有效的治疗和预防方法就显得尤为重要<sup>[7]</sup>。SONFH患者存在共同的病理特征,即在应用激素前就已经有过敏性血管炎<sup>[8]</sup>。内毒素使血管内皮发生损伤,造成血液的流速减慢,血管内易凝血的状态,在此基础上大剂量应用激素更符合临床发病特征,且有更好的成模率<sup>[9-10]</sup>。因此,模型建立选择激素联合内毒素。

理想的SONFH的动物模型应具有和人类高度相似的生理、病理、解剖特点,能够有效地模拟SONFH发展过程。当前主要用兔和鼠用于SONFH造模。选用

小鼠作为实验动物。小鼠是四肢动物,具有体质量轻的特点,虽然难以造成股骨头塌陷的模型,但是小鼠作为实验动物有着自身独特的优势。首先,小鼠的造模时间比较短,其次小鼠的活动空间大便于饲养,调整饲料槽的位置,使小鼠主动站立取食,模拟人股骨头的受力状态,有利于观察疾病的发展过程。更重要的是,小鼠与人类的基因具有高度的同源性,这种基因的同源性,使得小鼠生理生化与发育过程的指标与人体大致相似<sup>[11]</sup>,从而对环境及药物的反应也基本相同。为此,选用小鼠作为实验动物。常用的造模方法有:单纯激素、脂多糖联合激素、异体血清联合激素等方法<sup>[12-14]</sup>。本课题组经过前期的预实验,发现激素用量在 20~100 mg/kg 的范围内都属于安全用量,相关研究证实在安全范围内,激素用量越大骨坏死发生率越高。故采用的是脂多糖(20 mg/kg)联合大剂量的激素(100 mg/kg)同时配合站立取食联合运动方法。本模型具有两方面优势,一方面迫使小鼠站立取食,能够模拟人股骨头受力<sup>[15]</sup>。另一方面,运动可以模拟人 SONFH 早期的日常生活状态。造模 8 周, B 组 15 只小鼠中出现 9 只股骨头坏死的表现,成模率达 60%;而 C 组 15 只小鼠出现 10 只股骨头坏死的表现;成模率高达 73.3%,由此可见改良方法优于传统造模方法。造模过程中未出现小鼠死亡,这可能与无菌的操作习惯和良好的饲养环境有关。

本模型模拟 SONFH 的早期病变,具有以下优点: 1)模型诱导时间比较短,SONFH 效果明确;2)实验动物存活率高,具有较好的成模率;3)与临床上激素性股骨头坏死的发病十分相似;4)激素联合运动方法,能较好地模拟人发病早期的日常生活状态。该模型建立,为早期激素性股骨头缺血性坏死研究提供了可靠的实验模型。

综上所述,脂多糖联合甲强龙加站立喂食联合运动方法能够诱导小鼠早期激素性股骨头缺血性坏死的发生,同时具有方法简单、操作方便,成本低廉,成功率高的特点,有效地模拟 SONFH 早期的发病过程,所以该方法值得在股骨头坏死的动物实验中推广应用。

#### 参 考 文 献

- [1] Fan SH, Wang YY, Lu J, et al. CERS2 suppresses tumor cell invasion and is associated with decreased V-ATPase and MMP-2/MMP-9 activities in breast cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2015, 116(4):502-513.
- [2] Xie M, Hu A, Luo Y, et al. Interleukin-4 and melatonin ameliorate high glucose and interleukin-1 $\beta$  stimulated inflammatory reaction in human retinal endothelial cells and retinal pigment epithelial cells [J]. *Mol Vis*, 2014(20):921-928.
- [3] Lieberman JR, Engstrom SM, Meneghini RM, et al. Which factors influence preservation of the osteonecrotic femoral head [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2012, 470(2):525-534.
- [4] 李子荣. 股骨头坏死: 早期诊断与个体化治疗 [J]. *中国矫形外科杂志*, 2013, 21(19):1909-1911.
- [5] Tang C, Chen L, Gu W, et al. Cyclosporin A enhances the ability of trophoblasts to displace the activated human umbilical vein endothelial cell monolayers [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2013, 6(11):2441-2450.
- [6] Ryoo S, Lee S, Jo S, et al. Effect of lipopolysaccharide (LPS) on mouse model of steroid-induced avascular necrosis in the femoral head (ANFH) [J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2014, 24(3):394-400.
- [7] 王坤正, 王春生, 武永刚, 等. 激素性骨坏死血管变化的实验研究 [J]. *中华医学杂志*, 2006, 92(29):2024-2027.
- [8] Saito S, Ohzono K, Ono K. Early arteriopathy and postulated pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head. The intracapsular arterioles [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 1992(277):98-110.
- [9] 边焱焱. 大剂量糖皮质激素对骨髓间充质干细胞成骨分化的 MiRNA 调节的实验研究 [D]. 北京:清华大学医学部, 2012.
- [10] 张国桥, 易诚青, 滕松松, 等. 早期激素性股骨头坏死模型的建立 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(7):1223-1224, 1235.
- [11] Bejar J, Peled E, Boss JH. Vasculature deprivation-induced osteonecrosis of the rat femoral head as a model for therapeutic trials [J]. *Theor Biol Med Model*, 2005(2):24.
- [12] Bekler H, Uygur AM, Gke A, et al. The effect of steroid use on the pathogenesis of avascular necrosis of the femoral head: an animal model [J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2007, 41(1):58-63.
- [13] Okazaki S, Nishitani Y, Nagoya S, et al. Femoral head osteonecrosis can be caused by disruption of the systemic immune response via the toll-like receptor 4 signalling pathway [J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2009, 48(3):227-232.
- [14] 黄思俊, 白志强, 张弛, 等. 采用激素联合内毒素建立兔中期股骨头坏死模型 [J]. *中华关节外科杂志: 电子版*, 2016, 10(3):331-336.
- [15] 朱嘉, 方以群, 金晶, 等. 激素性股骨头坏死动物模型建立方法初探 [J]. *海军医学杂志*, 2009, 30(2):97-101.

(收稿日期 2017-05-19)

# 益气活血组方对急性缺血性心肌大鼠 PDGF 表达的影响\*

胡国恒<sup>1△</sup> 龚纯<sup>2</sup> 王瑾茜<sup>2</sup> 袁华<sup>1</sup> 陈亚<sup>1</sup>

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

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1529-04

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.008

**【摘要】目的** 观察益气活血组方对于急性缺血缺氧的心肌组织血管新生的作用及其机制。**方法** 采用结扎健康的 SD 雄性大鼠左冠脉的前降支, 建立急性缺血缺氧的心肌梗死的模型, 造模成功后的 45 只大鼠随机分为模型组、芪参益气滴丸组、益气活血组方, 假手术组 15 只大鼠模型仅穿线不结扎, 各组在根据处死时间随机分为 3 d、7 d、14 d 3 个时相组。观察不同组别不同时相 HE 染色情况及血小板衍生生长因子(PDGF)蛋白的表达情况。**结果** 与假手术组、模型组相比, 益气活血组方 HE 染色可见较多增生的毛细血管; PDGF 蛋白表达在芪参益气滴丸组和益气活血组方表达较高( $P < 0.01$ ), 在 4 个组别的不同时相比较时, 发现在芪参益气滴丸组和益气活血组方随着时间增加, 蛋白表达量增多( $P < 0.01$ ), 而假手术组和模型组无规律可循。**结论** 益气活血组方可能通过促进 PDGF 的表达, 促进血管新生, 增加动脉的密度, 形成血管壁, 从而可以增加心脏侧支循环, 改善心肌的缺血缺氧状态。

**【关键字】** 益气活血组方 芪参益气滴丸 急性心肌缺血 血管新生 血小板源性生长因子(PDGF)

## Effects of Yiqi Huoxue Decoction on the Expression of PDGF in Rats with Acute Myocardial Ischemia

HU Guoheng, GONG Chun, WANG Jinxi, et al. The First Affiliated Hospital of Hunan University of TCM, Hunan, Changsha 410007, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect and mechanism of Yiqi Huoxue Decoction on angiogenesis in myocardial tissue of rats with acute ischemia and hypoxia. **Methods:** A model of acute hypoxic ischemic myocardial infarction was established by ligating the anterior descending branch of the left coronary artery in healthy SD male rats. After the success of the model, 45 rats were randomly divided into the model group, Qishen Yiqi Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group. In the sham operation group, 15 rats only wore thread without ligation. According to the execution time, each group was randomly divided into 3 d, 7 d and 14 d three phase groups. The HE staining and the expression of platelet-derived growth factor (PDGF) protein were observed in different groups at different time. **Results:** Compared with the sham operation group and the model group, more hyperplastic capillaries were seen in the HE staining of Yiqi Huoxue Decoction group; the expression of PDGF protein was higher in Qishen Yiqi Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group ( $P < 0.01$ ). When compared at different time in the four groups, the expression of protein in Qishen Yiqi Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group increased with time ( $P < 0.01$ ), but the sham operation group and the model group had no regularity to follow. **Conclusion:** Yiqi Huoxue Decoction can promote the expression of PDGF and angiogenesis, increase the density of arteries, and form the wall of blood vessel, thus increasing the collateral circulation of heart and improving the myocardial ischemia and hypoxia.

**【Key words】** Yiqi Huoxue Decoction; Qishen Yiqi Decoction; Acute myocardial ischemia; Angiogenesis; Platelet derived growth factor(PDGF)

急性心肌梗死是指诱发于过度劳累、不良情绪或者环境突然改变而发生冠脉粥样硬化斑块脱落引起管

腔狭窄或者堵塞, 在侧支循环尚未建立的情况下, 出现供血与需血不平衡, 出现心肌组织严重而持久地缺血。其病情重, 致死率高。本病有药物治疗、介入治疗等, 但这些治疗手段对已坏死的心肌尚无良好治疗措施, 因此难以满足心功能恢复的需要。急性心肌梗死总体预

\* 基金项目: 湖南省科学技术厅资助项目(2015SK20161, 2015SK2016)  
△通信作者(电子邮箱: gc89785189@sina.com)

后较差,其并发症多,例如受累心肌在缺血缓解下发生持续性凋亡,出现心肌纤维化及心室重构,由于心肌做功困难,舒缩功能下降,收缩期射血分数下降及舒张期充盈量增多,导致心脏容量负荷加大,进一步出现心力衰竭等<sup>[1]</sup>。临床上缺乏真正有长期疗效的心肌保护剂。因此,如何促进心肌梗死后期血管新生,避免心肌纤维化及心室重构,且具有长期疗效的治疗手段成为了医学界的一大研究热点。经多项研究表明中医药在促进心肌梗死后血管新生具有明显的疗效<sup>[2]</sup>,结合它的整体优势,中医药可能将成为保护心肌的新型治疗手段<sup>[3]</sup>。本研究是在本团队前期研究成果之上提出猜想<sup>[4-5]</sup>:建立急性心肌梗死的动物模型后,通过观察心脏心肌梗死后大体形态、心肌组织的病理形态(HE染色)、检测血小板源性生长因子(PDGF)蛋白表达(Western-blot)等方面,分析益气活血组方对急性冠脉中断后心肌缺血缺氧的保护机制,并为临床运用“益气活血、祛瘀生新”这一方法治疗心肌梗死提供理论依据。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 健康的 SPF 级 Sprague Dawley (SD) 大鼠,雄性,体质量(250±30) g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证号:SYXK(湘)2011-D03。喂养 7 d 后方可开始实验,以增强动物的适应性。大鼠喂养环境保持一致,均在湖南中医药大学 SPF 级实验动物中心饲养。

1.2 实验药物 益气活血组方由黄芪 50 g,当归 10 g,川芎 25 g,丹参 25 g 组成。中药饮片均购于湖南中医药大学第一附属医院,已由药剂科鉴定为道地药材。制备方法:饮片先浸泡 30 min 后煎煮 2 次,第 1 次加水 500 mL,第 2 次加水 300 mL,两次均煎汁 150 mL;取 2 次药液混合后,利用水浴箱水浴浓缩为膏状(含生药 0.73 g/mL),存放至-2℃的冰箱冷藏备用。每只大鼠灌胃的液体量为 14 mL/kg,按体表面积折算其浓度及等效体积。芪参益气滴丸由黄芪、丹参、三七、降香油组成,规格是每袋 0.5 g,由天津天力士制药集团股份有限公司生产。麻醉注射用品戊巴比妥钠注射液由哈药集团三精制药股份有限公司生产。

1.3 试剂与仪器 苏木精(美国 Sigma 公司);伊红(美国 Sigma 公司);APS(美国 Sigma 公司);BSA 粉末(上海 Solarbio 公司);山羊抗兔 IgG(德国 Proteintech 三鹰);Tris(美国 Sigma 公司)等。呼吸机(ALC-V10)-奥尔科特生物科技有限公司(上海);心电图机(BL-420F)-光电医用仪器有限公司(上海);石蜡切片机-Leica 公司(德国);自动封片机-索斯恩 Leica 公司(德国)等。

1.4 造模方法 大鼠适应新喂养 7 d 后开始造模,依据标准方法进行造模<sup>[6-7]</sup>。采用开胸冠脉结扎方法进

行,第 1 步行腹腔注射麻醉,麻醉剂量以 1%戊巴比妥钠注射液 40 mg/kg 的比例计算,麻醉成功后将大鼠固定于鼠板;第 2 步气管插管,接呼吸机辅助呼吸,动物呼吸机参数设置为呼吸频率 90 次/min,潮气量 10~12 mL,呼吸比 2:1。第 3 步结扎冠脉。逐层分离皮肤、肌肉等组织后于左肋 2~3 做横切口撑开,暴露心脏,在左心耳前下方用 1 根零号无创缝合线结扎左冠状动脉前降支。最后记录标准 II 导联心电图,即刻观察心脏心肌颜色形态的变化,以心肌变白,心电图 ST 段弓背向上抬高,心肌酶学的改变及左室前壁向外膨胀发绀、搏动减弱为结扎成功标志。假手术组仅穿线不结扎。术后在伤口缝合处涂抹适量青霉素粉以抗感染。

1.5 给药方法 采用随机数字表法,将成功造模大鼠分为模型组、芪参益气滴丸组、益气活血组,保证每组存活 15 只。另取假手术组 15 只。如果每组大鼠在 3、7、14 d 内出现死亡,则应再次扩大样本量。术后灌胃,假手术组与模型组按照等体积蒸馏水灌胃;芪参益气滴丸组按照药物剂量换算方法  $D1:D2=R1:R2$  ( $D1$  为人的服药剂量、 $D2$  为大鼠服药剂量、 $R1$  为人的相应体表面积比值、 $R2$  为大鼠体表面积比值)换算成 300 g 大鼠的每日剂量为 0.04 g,用蒸馏水溶解稀释到 1~1.5 mL/100 g 灌胃;益气活血组方组按同样方法换算成 300 g 大鼠的每日剂量为 2.7 g,用蒸馏水溶解稀释到 1~1.5 mL/100 g 灌胃。

1.6 样本采集与处理 在大鼠冠状动脉结扎术后第 3、7、14 天,每次每组分批以颈髓离断法处死 5 只,开胸取出心脏后称质量,然后将心脏组织放在预先准备好的冰块上用锋利刀片在约为心脏乳头肌平面将心脏横切为上下两份,近心尖部梗死区用 10%甲醛液固定,约 2 min 内完成,4℃冰箱保存,用于 HE 染色,并在光镜下各组选取 5 个互不重叠的视野,采用 IPP6.0 图像分析系统,观察梗死区域形态,并计数血管新生的大致面积。近心底部迅速冻存于-80℃冰箱,检测时将心肌匀浆蛋白取出后,采用 Western-blot、Quality one 软件对灰度进行分析,观察并计算 PDGF 蛋白相对的表达水平。

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。组内不同时间点的均数比较采用单因素方差分析。同一时间点的组间的均数比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组 3 d、7 d、14 d 心梗区细胞形态学比较 在光镜下对缺血区心肌组织进行形态学观察,假手术组可见近心尖部梗死区心肌细胞轮廓正常,排列规整,心肌纤维未见明显异常,毛细血管增生不明显。模型组可见心尖部梗死区细胞在 3 d 组出现细胞肿胀,胞核固缩

坏死或出现空泡,细胞结构散乱,后期肌纤维萎缩不明显,有少量毛细血管增生。芪参益气滴丸组在急性缺氧后出现细胞肿胀,坏死,细胞结构散乱,在7 d时开始出现肌纤维萎缩,间质纤维组织增生较明显,14 d时可见较多新生的毛细血管;益气活血组方组在初期如芪参益气滴丸组,后期可见间质纤维组织增生明显,肌纤维萎缩变性,可见较多增生的毛细血管。见图1。

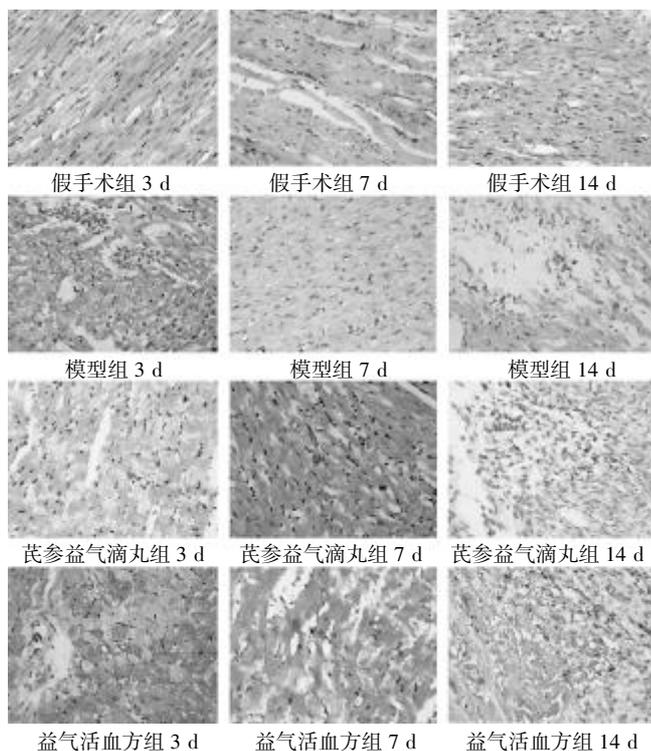


图1 心肌梗死区细胞形态学观察(HE染色,400倍)

2.2 各组大鼠心肌组织 PDGF 蛋白表达比较 见图2,表1。假手术组及模型组 PDGF 蛋白电泳灰度值与标准蛋白电泳条带( $\beta$ -actin)比较明显减少。芪参益气滴丸组与益气活血方组 PDGF 蛋白电泳灰度值与标



图2 各组大鼠心肌组织中 PDGF 的 Western Blot 电泳条带

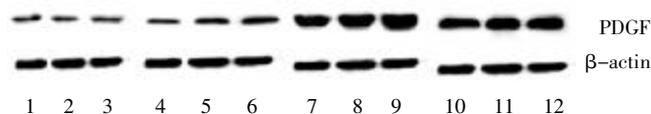
表1 各组大鼠心肌组织中 PDGF 蛋白表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	PDGF 蛋白表达
假手术组	15	0.187±0.068
模型组	15	0.218±0.063
芪参益气滴丸组	15	0.545±0.163**
益气活血组方组	15	0.567±0.223**

与模型组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。下同。

准蛋白电泳条带( $\beta$ -actin)比较明显增高( $P<0.01$ )。

2.3 各组大鼠不同时间点心肌组织中 PDGF 表达水平比较 见图3,表2。假手术组、模型组在3个时相中 PDGF 蛋白电泳灰度值无明显变化,随着时间变长,灰度值不同程度下降。芪参益气滴丸组与益气活血方组 PDGF 蛋白电泳灰度值随着时间加长表达明显增高,与假手术组和模型组各时相相比均有显著差异。蛋白灰度值在7 d与14 d较假手术组、模型组有显著差异( $P<0.01$ )。



1.假手术组 3 d;2.假手术组 7 d;3.假手术组 14 d;4.模型组 3 d;5.模型组 7 d;6.模型组 14 d;7.芪参益气滴丸组 3 d;8.芪参益气滴丸组 7 d;9.芪参益气滴丸组 14 d;10.益气活血方组 3 d;11.益气活血方组 7 d;12.益气活血方组 14 d。

图3 各时间点 AIM 大鼠心肌组织中 PDGF 的 Western Blot 电泳条带

表2 各组大鼠不同时间点心肌组织中 PDGF 表达水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	3 d	7 d	14 d
假手术组	15	0.157±0.051	0.126±0.005	0.140±0.024
模型组	15	0.208±0.061	0.215±0.043	0.199±0.018
芪参益气滴丸组	15	0.538±0.052	0.609±0.017**	0.676±0.023**
益气活血组方组	15	0.585±0.017*	0.653±0.053**	0.764±0.036**

### 3 讨论

心肌梗死属中医学“真心痛”范畴,《黄帝内经》中对其症状有详细描述,真心痛者,手足青至节,胸痛彻背,背痛彻心等。基本病机为本虚标实,本以气虚为主,标以血瘀为主<sup>[8]</sup>,在《素问·痹论》中谈到“心痹者,脉不通”“痹……在于脉则血凝而不流”,明确指出了心痛是由于瘀血凝集,心脉痹阻,不通则痛,拘急而剧痛。标实可渐而引起本虚,且真心痛者以中老年居多,本肾气自半,精血渐衰,胸中之宗气不下,脉中之血凝而留止,加重心脉挛急。治疗上瘀血当通,气虚宜补,益气与活血相辅,宗气得补,下行助心脉之血行,则瘀去而脉利,如此治法,标实得通,本虚得补,瘀血去,新血生<sup>[9]</sup>。

根据“益气活血、祛瘀生新”为治疗原则,本文第1作者胡国恒教授精心组方,在临床上多运用益气活血组方治疗气虚血瘀型真心痛或胸痹,每每可收获良效,可以明显改善心脉瘀滞情况。心脏脉络渐而通畅,心肌得以濡养,故心肌缺血程度降低,心肌梗死后带来的并发症减少。PDGF 促进血管新生,侧支循环网络进一步建立,使心肌供血增加,细胞凋亡减少,纤维化及心室重构的程度也随之减小<sup>[10]</sup>。全方由黄芪、当归、丹参、川

芎4味中药组成,虽组方精简,但考虑十分周全。本方以黄芪为君,补元气而通达三焦;大补宗气,下行助血运。臣以当归,活血畅心脉之血行,化瘀通心络之痹阻,使标实得通,兼以行气通止,合君药黄芪使脉气充足以助血行。佐以丹参通心包络祛瘀,川芎活血行气,走而不守,瘀祛而不留。诸药配伍,使元气得复,瘀血得祛,新血相生,脉道滑利,故通而痛止。

PDGF在心肌梗死后促进血管新生得到多个研究的证实。它是一种由A、B肽链构成的具有多种生物学功能的多肽,是促血管新生的生长因子家族中的一员。PDGF受体在毛细血管内皮细胞上表现为高度表达,可使血管发生效应,从而促进血管新生的作用<sup>[11]</sup>,虽然相对VEGF和bFGF而言,PDGF促血管新生的作用要弱,但在特殊的器官,例如心脏血管显得非常重要<sup>[12]</sup>。它的作用在于<sup>[13]</sup>:第一,PDGF-AB产物能够通过促进微血管内皮细胞高表达VEGF、VEGFR-2、von Willebrand,间接使血管新生发生;第二,PDGF能够显著增加动脉密度,有促动脉新生的作用;第三,可促进血管壁生成的作用,其机制是通过血管内皮细胞分泌的PDGF-BB化学趋化作用募集相应受体的平滑肌细胞及周细胞,使其向内皮细胞迁移、黏附,紧密连接后可构成血管壁。这种机制既可限制血管的无限扩大,血管形态得以稳定,又可加强保持血管基底膜的完整性,新的血管有稳固的细胞壁后可防止血管内容物渗漏<sup>[14]</sup>。第五,调节不同类型的血管收缩,机制是通过抑制内皮衍生舒张因子的合成和刺激内皮细胞诱导一氧化氮的产生而导致的<sup>[15]</sup>。

本实验研究试通过制备大鼠急性心肌梗死的动物模型,观察心肌急性缺血缺氧后形态学、缺血缺氧性心肌HE染色情况、PDGF蛋白表达。结果表明:1)HE染色结果示,实验组益气活血组方、阳性药物对照组与假手术组、模型组相比,前两者HE染色可见较多增生的毛细血管;2)在促血管新生因子蛋白表达方面,不同组别比较时,PDGF蛋白表达在芪参益气滴丸组和益气活血组方表达较其他组别高;从4个组别的3个时相比较时,发现PDGF在芪参益气滴丸组和益气活血组方随着时间增加,蛋白表达量增多,而假手术组和模型组无此规律可循,可能随着时间的增加而减少。通过本次研究结果的分析,我们可以应证益气活血组方在改善急性心肌梗死大鼠模型的心肌缺血缺氧情况有效,机制可能是通过促进PDGF的高表达,促进新生血管密度的增加,增加心肌供血,且可形成完整的血管壁,紧密而无渗漏<sup>[16]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Taylor J. 2012 ESC Guidelines on acute myocardial infarction (STEMI)[J]. *European Heart Journal*, 2012, 33(20): 2501.
- [2] 吴钢,周华,吴伟. 中医药影响血管新生的研究进展[J]. *新中医*, 2016, 48(2): 218-221.
- [3] 杨丹丹,郭书文,孙晴,等. Notch蛋白在心肌梗死后大鼠心肌中的表达及益气活血方干预的研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2016, 39(6): 461-465.
- [4] 胡国恒,盛望,李旭华,等. 益气活血组方对大鼠缺血心肌血管新生因子Ang-1/Ang-2表达的影响[J]. *中医药导报*, 2013, 19(8): 71-74.
- [5] 胡国恒,胡哲,盛望,等. 益气活血方对大鼠缺血心肌血管新生及HGF影响的研究[J]. *中国中医急症*, 2013, 22(9): 1478-1479.
- [6] 陈学娟,范金茹,廖建萍,等. 冠脉结扎法大鼠心肌梗死模型的改进[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(10): 1806-1807.
- [7] Barsukevich V, Basalay M, Sanchez J, et al. Distinct cardioprotective mechanisms of immediate, early and delayed ischaemic postconditioning[J]. *Basic research in cardiology*, 2015, 110(1): 452.
- [8] 邓莉. 中医药治疗胸痹概况[J]. *实用中医内科杂志*, 2014, 29(5): 171-174.
- [9] 李京,张明雪,金跟海,等. 胸痹心痛中医学源流及特点[J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(4): 908-911.
- [10] 胡国恒,王瑾茜,刘侃,等. 益气活血组方治疗冠心病心肌缺血的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2016, 25(10): 1940-1942.
- [11] Zhang Y, Lin P, Jiang H, et al. Extensive serum biomarker analysis in patients with ST segment elevation myocardial infarction (STEMI)[J]. *Cytokine*, 2015, 76(2): 356-362.
- [12] Fredriksson L, Li H, Eriksson U. The PDGF family: four gene products form five dimeric isoforms[J]. *Cytokine & growth factor reviews*, 2004, 15(4): 197-204.
- [13] 王健,姚瑶,李丹,等. 静脉应用血小板源性生长因子质粒减小梗死心肌面积的可行性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(20): 3669-3673.
- [14] Pascual-Gil S, Garbayo E, Diaz-Herraez P, et al. Heart regeneration after myocardial infarction using synthetic biomaterials[J]. *Journal of Controlled Release*, 2015, 203(10): 23-38.
- [15] He H, Venema VJ, Gu X, et al. Vascular endothelial growth factor signals endothelial cell production of nitric oxide and prostacyclin through flk-1/KDR activation, of c-Src[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1999, 274(35): 25130-25135.
- [16] 张腾,张密霞,张艳军. 芪参益气滴丸抗血管新生大鼠心肌缺血动态观察及机制研讨[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(1): 134-139.

(收稿日期 2017-06-07)

# 姜黄素对蛛网膜下腔出血大鼠脑血管功能及血清 PDGF、VEGF、EGFR 的影响\*

郭二坤<sup>1△</sup> 米中波<sup>2</sup> 梁朝辉<sup>1</sup> 彭立威<sup>1</sup> 徐彬<sup>3</sup>

(1.河北医科大学第二医院,河北石家庄 050000;2.河北省赵县人民医院,河北赵县 051530;  
3.新疆维吾尔自治区巴音郭楞蒙古自治州人民医院,新疆巴音郭楞蒙古自治州 841000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1533-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.009

**【摘要】目的** 观察姜黄素对蛛网膜下腔出血大鼠脑血管功能的影响及血清血小板源性生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子受体(EGFR)的变化。**方法** 将60只雄性SD大鼠随机分为假手术组、模型组、姜黄素治疗组(姜黄素组),各20只。通过枕大池二次注血法建立蛛网膜下腔出血模型。所有造模成功的大鼠于第1次注血30min后开始给药,具体方法如下:假手术组、模型组给予生理盐水;姜黄素组给予姜黄素2mL。3组大鼠均采用灌胃的方式,连续给药7d。术前、给药后1、3、5、7d使用神经学评分评估大鼠神经功能。于给药后7d取基底动脉进行HE染色,观察基底动脉横截面积和血管壁厚度。放射性免疫法分别测各组大鼠血清PDGF、VEGF、EGFR水平。**结果** 与假手术组相比,模型组神经学评分在给药1d、3d、5d、7d后均显著增加,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),而姜黄素组评分虽高于假手术组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。与模型组相比,姜黄素组评分在给药1d、3d、5d、7d后均显著下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。基底动脉HE染色发现,模型组基底动脉发生管腔狭窄,壁厚增加,内皮细胞扭曲,内部弹性层卷曲等形态学变化,而姜黄素组皱缩及增厚程度减轻。与假手术组相比,模型组横截面积均显著降低,血管壁厚度显著增加( $P<0.05$ )。而与模型组相比,姜黄素组横截面积显著增加,血管壁厚度显著降低( $P<0.05$ )。而假手术组与姜黄素组差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。放射性免疫法检测结果显示,与假手术组相比,模型组PDGF、VEGF、EGFR水平显著增加( $P<0.05$ )。而与模型组相比,姜黄素组PDGF、VEGF、EGFR水平显著下降( $P<0.05$ )。**结论** 姜黄素能改善蛛网膜下腔出血大鼠脑血管功能,并降低血清PDGF、VEGF、EGFR的表达。

**【关键词】** 姜黄素 蛛网膜下腔出血 脑血管痉挛 PDGF VEGF EGFR

**Effect of Curcumin on Cerebral Vascular Function and Serum PDGF, VEGF and EGFR in Rats with Subarachnoid Hemorrhage** GUO Erkun, MI Zhongbo, LIANG Zhaohui, et al. The Second Hospital of Hebei Medical University, Hebei, Shijiazhuang 050000, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of curcumin on cerebral vascular function and serum PDGF, VEGF and EGFR in rats with subarachnoid hemorrhage. **Methods:** 60 male SD rats were randomly divided into three groups; the shame group, the model group, and curcumin group ( $n=20$  in each group). A SAH model was induced by injection of blood twice into cisterna magna. At 30min before and after the two blood injections, the shame group and the model group were given saline; curcumin group were given curcumin 2 mL (curcumin with distilled water prepared into 10 g/kg of the liquid). Three groups of rats were fed with 7 days of continuous administration. Neurological score was used to assess neurological function in rats when preoperative and postoperative 1, 3, 5, 7 days. HE staining was used to observe the diameter and cross-section area at day7 after dosing. The levels of serum PDGF, VEGF and EGFR were measured by radioimmunoassay. **Results:** Compared with the shame group, the neurological score of the model group was significantly increased after 1 d, 3 d, 5 d and 7 d. Compared with The model group, the score of curcumin group in the administration 1 d, 3 d, 5 d, 7 d after the significant decreased ( $P<0.05$ ). The morphological changes of the model group were observed including luminal narrowing, increased wall thickness, distorted endothelial cells, and convolution of the internal elastic lamina, while slight decreased vasospasm was seen in the curcumin group. Histograms of the average cross-sectional area

\*基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20130180)

△通信作者(电子邮箱:guoershen1966@163.com)

of basilar artery showed significant decrease and the average wall thickness increased in the model group, compared with that in the sham group, which was attenuated by curcumin group. The levels of PDGF, VEGF and EGFR in the model group were significantly increased. Compared with the model group, the levels of PDGF, VEGF and EGFR in curcumin group were significantly decreased. **Conclusion:** Curcumin can improve the cerebrovascular function of rats with subarachnoid hemorrhage, and decrease the expression of serum PDGF, VEGF and EGFR.

**【Key words】** Curcumin; Subarachnoid hemorrhage; Cerebral vasospasm; PDGF; VEGF; EGFR

蛛网膜下腔出血(SAH)的致残率和致死率都极高<sup>[1-2]</sup>。脑血管痉挛(CVS)是SAH患者最主要的并发症,常导致神经功能障碍迟发,是SAH患者死亡率居高不下的主要原因<sup>[3-4]</sup>。然而关于CVS的治疗策略仍未能有效改善SAH患者预后。因此,探究新的治疗方法,减轻CVS,改善SAH患者预后具有十分积极的意义。姜黄素作为一种研究最广泛的天然药物之一,对心脑血管疾病、癌症和神经功能障碍等多种疾病具有预防和治疗作用<sup>[5-6]</sup>。姜黄素的治疗作用部分通过姜黄素的抗氧化和抗炎作用介导。它可以调节多种信号通路、许多分子靶标和基因的表达。然而,姜黄素对SAH后引起CVS的影响尚未见报道。研究表明,许多生长因子参与此过程,如血小板源性生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、表皮生长因子(EGF)及其受体EGFR、转化生长因子(TGF)等。本研究以雄性SD大鼠为研究对象,于枕大池二次注血建造SAH模型,探讨姜黄素对SAH大鼠脑血管功能的影响,并分析血清PDGF、VEGF、EGFR的变化。现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物及分组 SPF级SD成年雄性大鼠,9~10周龄,体质量280~350 g,60只,购自昆明动物研究所,动物许可证号:SYXK(滇)K2015-0003。分笼饲养,每笼4只,于本实验室标准环境下术前适应性饲养7 d后,随机分为假手术组、模型组、姜黄素组3组,各20只。

1.2 试剂及仪器 姜黄素(curcumin)购自西安昌岳生物科技有限公司,纯度为99%;水合氯醛购自Sigma;PDGF、VEGF、EGFR放射免疫试剂盒购自武汉博欧特生物科技有限公司。

1.3 造模方法 大鼠腹腔注射10%水合氯醛(300 mg/kg),麻醉后进行蛛网膜下腔出血模型制备。将大鼠置于俯卧位,切开项部,使环枕膜、寰枢弓、枕骨暴露,于股动脉取自体非肝素动脉血0.3 mL。将头皮针从环枕膜穿入枕在池抽取脑脊液0.3 mL,之后向枕大池缓慢注入自体非肝素血0.3 mL,注血后拔针并缝合伤口。大鼠俯卧,保持30°低头,维持30 min,使自体血充分进入基底动脉。48 h后,与之前方法一样,再次向枕在池内注入自体血0.3 mL。每次注血后观察大鼠生命体征,待其清醒后,置于笼内单独饲养。假手术组大鼠以注入0.3 mL无菌生理盐水代替自体血。

1.4 给药方法 所有造模成功的大鼠于第1次注血30 min后开始给药:姜黄素组给予姜黄素2 mL(将姜黄素用蒸馏水配制成10 mL/kg的液体);假手术组、模型组给予等量生理盐水。3组大鼠均采用灌胃的方式,连续给药7 d。

1.5 神经功能缺损评分 参照Endo的方法使用神经学评分评估大鼠神经功能<sup>[7]</sup>。神经学评分如下:1级:无损伤,即大鼠在短时间内自由探索笼内环境,接近至少3个笼壁,没有运动障碍;2级:轻度损伤,即大鼠在笼子内延迟移动,没有接近所有笼壁但至少接近1个笼壁,动作迟缓;3级:中度损伤,大鼠有站立,但几乎无移动;4级:严重损伤,大鼠无法站立,瘫痪。分别于手术前、给药1、3、5、7 d分别进行评估。

## 1.6 标本采集与检测

1.6.1 基底动脉的横截面积和血管壁厚度检测 给药7 d后,大鼠麻醉并固定于手术台,进行基底动脉灌注。先滴入150 mL PBS,再灌以4%多聚甲醛(PFA)的0.1 mol/L PBS 100 mL。灌注完成后,立即取出含基底动脉的全部脑组织,并在相同的4%多聚甲醛中固定24 h。在每个基底动脉的近、中、远3个部分取材。解剖后,将各部分脱石蜡、水合、洗涤,并用HE染色进行染色。使用Image J软件(NIH)测量和计算每个基底动脉的横截面面积和血管壁厚度,作为评估CVS程度的指标。

1.6.2 放射性免疫法检测血清PDGF、VEGF、EGFR水平 给药7 d后,大鼠断尾取血2 mL,室温下静置4 h后,12000 r/min离心20 min,取上清,-20℃冷冻保存。按照试剂盒说明书(Biorbyt,上海),用放射性免疫法,分别测各组血清PDGF、VEGF、EGFR水平。

1.7 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,均数间的两两比较行独立样本 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠神经学评分比较 见表1。如图示,与假手术组相比,模型组神经学评分在给药1、3、5、7 d后均显著增加,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而姜黄素组评分虽高于假手术组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与模型组相比,姜黄素组评分在给药1、3、5、7 d后均显著下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表1 各组大鼠神经学评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	术前	给药后1d	给药后3d	给药后5d	给药后7d
假手术组	20	1.05±0.05	1.10±0.10	1.05±0.05	1.05±0.05	1.10±0.10
模型组	20	1.10±0.10	2.10±0.19*	2.45±0.22*	2.90±0.22*	3.20±0.17*
姜黄素组	20	1.10±0.10	1.35±0.15 <sup>Δ</sup>	1.60±0.20 <sup>Δ</sup>	1.90±0.22 <sup>Δ</sup>	2.10±0.24 <sup>Δ</sup>

与假手术组比较, \*P<0.05; 与模型组比较, <sup>Δ</sup>P<0.05。下同。

2.2 各组大鼠基底动脉变化比较 见图1,表2。假手术组显示无血管痉挛。模型组显示基底动脉形态学发生变化,管腔狭窄,壁厚增加,内皮细胞扭曲,内部弹性层卷积。与模型组相比,姜黄素组显示皱缩及增厚程度减轻。如表2示,各组大鼠基底动脉的横截面积和血管壁厚度变化。与假手术组相比,模型组横截面积均显著降低,差异有统计学意义(P<0.05)。与模型组相比,姜黄素组横截面积显著增加,差异有统计学意义(P<0.05)。模型组血管壁厚度显著高于假手术组,姜黄素组血管壁厚度显著低于模型组,差异均具有统计学意义(P<0.05)。假手术组与姜黄素组横截面积和血管壁厚度差异均无统计学意义(P>0.05)。

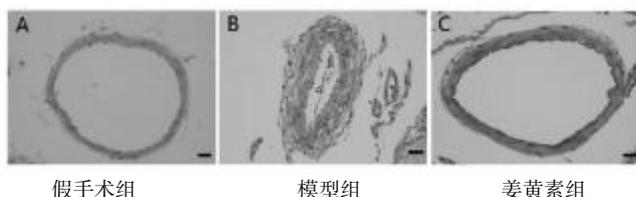


图1 各组大鼠基底动脉电镜图(HE染色,500倍)

表2 各组大鼠基底动脉的横截面积和血管壁厚度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	横截面积( $\mu\text{m}^2$ )	血管壁厚度( $\mu\text{m}$ )
假手术组	20	58654.69±10431.01	15.15±4.07
模型组	20	19890.66±4956.81*	28.92±5.10*
姜黄素组	20	57917.59±5234.66 <sup>Δ</sup>	18.01±6.06 <sup>Δ</sup>

### 2.3 各组大鼠血清 PDGF、VEGF、EGFR 水平比较

见表3。结果示与假手术组相比,模型组 PDGF、VEGF、EGFR 水平显著增加(P<0.05)。与模型组相比,姜黄素组 PDGF、VEGF、EGFR 水平显著下降,差异均有统计学意义(P<0.05)。而姜黄素组与假手术组相关,差异无统计学意义(P>0.05)。

表3 各组大鼠血清 PDGF、VEGF、EGFR 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	PDGF(ng/L)	VEGF( $\mu\text{g/L}$ )	EGFR( $\mu\text{g/L}$ )
假手术组	20	654.69±31.01	1.15±0.07	90.52±5.72
模型组	20	990.66±56.81*	1.92±0.10*	143.13±2.10*
姜黄素组	20	637.59±34.66 <sup>Δ</sup>	1.11±0.16 <sup>Δ</sup>	76.46±6.61 <sup>Δ</sup>

## 3 讨论

CVS 被认为是 SAH 后高致残率和死亡率的主要

原因<sup>[8]</sup>。50%~70%的 SAH 患者可以观察到 CVS,且其中约 50%的患者表现出明显的迟发神经功能损伤。虽然在过去几十年中 CVS 始终是研究 SAH 的重点,然而针对 CVS 的治疗策略未能有效改善患者预后。因此,探究减轻 CVS 并改善预后的新治疗方法具有积极的临床意义。CVS 的发病机制虽然尚不清楚,但已有大量研究证实 PDGF、VEGF、EGFR 表达异常参与其中。

姜黄素是从热带植物姜黄根茎中提取出来的活性成分。临床研究表明,姜黄素在多种疾病中具有预防和治疗意义<sup>[9-10]</sup>。研究证明,姜黄素以多种信号通路为靶标,调控多种转录因子、炎性细胞因子、生长因子及其受体、抗细胞凋亡蛋白等表达,具有很强的抗炎、抗氧化和抗癌活性。研究表明,姜黄素可以通过抑制大鼠海马 TNF- $\alpha$  和 iNOS 水平缓解蛛网膜下腔出血模型大鼠的神经炎症反应,改善模型大鼠的学习记忆能力<sup>[11]</sup>。然而,姜黄素对 SAH 后引起的 CVS 影响的研究尚未报道。本研究中对雄性 SD 大鼠于枕大池二次注血成功建造蛛网膜下腔出血模型后发现,模型组神经学评分在术后均显著增加,且模型组显示基底动脉形态学发生变化,横截面积显著降低,血管壁厚度显著增加。术后连续给予姜黄素治疗 3 d 后,姜黄素组神经学评分显著下降,基底动脉形态学变化改善,提示姜黄素治疗能有效缓解 SAH 后引起的 CVS,且对脑神经功能损伤有治疗作用。

血小板源性生长因子 PDGF 调节血管损伤和心血管疾病发生过程中平滑肌细胞的迁移、增殖和胶原合成。研究表明,姜黄素阻断 PDGF 诱导的 VSMC 肌动蛋白-细胞骨架重组,减弱 PDGF 信号转导,并抑制 PDGF 与其受体的结合。姜黄素通过抑制 PDGF- $\beta$  受体和 EGF 受体的酪氨酸磷酸化,降低 PI3K/AKT、ERK 和 JNK 水平来中断 PDGF 和 EGF 信号传导。血液中 PDGF 表达水平与 SAH 后 CVS 的病理发展过程密切相关,PDGF 可能是导致 CVS 发生的机制之一。

血管内皮生长因子 VEGF 是参与血管发生和血管生成的重要信号蛋白。VEGF 的表达促进实体瘤的生长和转移,在结肠癌、乳腺癌、肺癌等几种癌症中都发现 VEGF 的过表达。研究表明,姜黄素能抑制 GH3 细胞和人垂体腺瘤细胞系中 VEGF mRNA 的合成和分泌,表明姜黄素对垂体肿瘤新生血管形成的抑制作用。研究发现,VEGF 在 SAH 后早期表达水平增高,参与蛛网膜下腔出血后脑水肿、脑血管痉挛等脑损伤过程<sup>[12]</sup>。

表皮生长因子受体 EGFR 是 I 型跨膜酪氨酸激酶受体家族的一员,存在于除造血系统外的所有组织细胞膜表面。抑制 EGFR 信号传导被认为是许多类型疾病的主要促成因素<sup>[13-16]</sup>。姜黄素通过下调 EGFR 蛋白水平抑制内源性 EGFR 酪氨酸激酶活性,且抑制配体 (下转第 1605 页)

# 化痰通络汤对 MCAO 大鼠脑保护作用及 HMGB1-TLR4-NF-κB 信号通路的影响\*

姚欣艳<sup>1△</sup> 王迎春<sup>2</sup> 高晓峰<sup>2</sup> 刘侃<sup>2</sup>

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

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1536-05  
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.010

**【摘要】目的** 基于 HMGB1-TLR4-NF-κB 信号通路探讨化痰通络汤对脑缺血再灌注(MCAO)大鼠脑保护作用。**方法** 将 54 只 SD 大鼠随机分成假手术组、模型组、化痰通络汤组,其中模型组及化痰通络汤组行 MCAO 术,各组均于灌胃 1 d、3 d、7 d 后取材;比较各组大鼠神经功能缺损评分、脑梗死体积、脑含水量、脑组织高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、Toll 样受体 4(TLR4)、核因子-κB(NF-κB)蛋白表达及炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、白介素-6(IL-6)含量。**结果** 各时间点神经功能缺损评分比较显示,化痰通络汤组较模型组有明显下降,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );脑梗死体积比较显示,化痰通络汤组在各时间点脑梗死体积均小于模型组,组间比较具有明显差异( $P < 0.01$ );化痰通络汤组 1 d、3 d、7 d 脑组织 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白表达均低于模型组,组间比较有明显差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );化痰通络汤组 1 d、3 d、7 d 脑组织炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量均低于模型组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );**结论** 化痰通络汤对 MCAO 大鼠的脑保护作用机制可能是通过抗炎反应、阻断 HMGB1-TLR4-NF-κB 信号通路实现的。

**【关键词】** 缺血性中风 化痰通络汤 HMGB1-TLR4-NF-κB 信号通路

**Effects of Huatan Tongluo Decoction on HMGB1-TLR4-NF-κB Signal Pathway in Rats with Cerebral Protection in MCAO Rats** YAO Xinyan, WANG Yingchun, GAO Xiaofeng, et al. *The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410007, China.*

**【Abstract】Objective:** To explore the protective effect of *Huatan Tongluo Decoction* on cerebral ischemia reperfusion(MCAO) rats, based on the HMGB1-TLR4-NF-κB signaling pathway. **Methods:** 54 SD rats were randomly divided into the sham operation group, the model group, *Huatan Tongluo Decoction* group. The model group and *Huatan Tongluo Decoction* group received MCAO operation, and were drawn on 1 d, 3 d and 7 d after gavage. The neurological deficit score, cerebral infarction volume, cerebral water content, brain tissue HMGB1, the expression of TLR4, NF-κB and inflammatory factor kappa TNF-α, IL-1β and IL-6 content were compared. **Results:** The comparison of the neurological deficit scores at each time point showed that *Huatan Tongluo Decoction* group decreased significantly, compared with the model group, and there was significant difference between groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The comparison of infarction volume showed that the cerebral infarction volume of *Huatan Tongluo Decoction* group at each time point were less than that of the model group; the comparison between groups had statistical differences ( $P < 0.01$ ). The expression of HMGB1, TLR4 and NF-κB protein of *Huatan Tongluo Decoction* group on 1 d, 3 d and 7 d were lower than that of the model group, and there was significant difference between groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ); inflammatory factor TNF-α, IL-1β and IL-6 content of *Huatan Tongluo Decoction* group on 1 d, 3 d and 7 d was lower than that of the model group, and there was significant difference between groups ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion:** The protective mechanism of *Huatan Tongluo Decoction* on the brain of MCAO rats may be achieved by the anti-inflammatory reaction and blocking the HMGB1-TLR4-NF-κB signaling pathway.

**【Key words】** Ischemic stroke; *Huatan Tongluo Decoction*; HMGB1-TLR4-NF-κB signaling pathway

\* 基金项目: 中医内科学湖南省部共建教育部重点实验室(ZYNK201508)  
△ 通信作者(电子邮箱: 734060164@qq.com)

缺血性脑血管病具有高发病率、高致残率、高死亡率。了解其病理生理变化,对研究中药及其复方防治缺血性脑病具有重要意义<sup>[1]</sup>。笔者采用化痰通络汤治疗缺血性中风屡获良效,临床随机对照研究发现化痰通络汤能明显降低脑卒中患者神经功能缺损评分及中医证候积分,总有效率达到94.29%<sup>[2]</sup>。在急性脑缺血病发生后,局部缺血会刺激高迁移率族蛋白1(HMGB1)的释放,其参与并扩大炎症反应<sup>[3]</sup>。Toll样受体4(TLR4)可通过识别侵入体内的微生物进而激活免疫细胞的应答,其与炎症有关,并且参与了脑缺血的过程。脑缺血后核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)的过度表达又可调节促炎细胞因子、转录因子等相关基因,使其高表达<sup>[4]</sup>。HMGB1与TLR4结合后相互作用,从而促进下游信号NF- $\kappa$ B的激活,进一步加重炎症反应及脑缺血损伤<sup>[5]</sup>。因此, HMGB1-TLR4-NF- $\kappa$ B信号通路是导致炎症反应激活、加重脑组织损伤的重要途径<sup>[6]</sup>。本实验主要采用Longa改良线栓法制造大鼠MCAO模型,通过观察化痰通络汤对MCAO大鼠HMGB1-TLR4-NF- $\kappa$ B信号通路及炎症介质肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白介素-6(IL-6)含量的影响,探讨其在脑缺血后调节炎症反应较为确切的作用途径,为缺血性中风的急性期早期使用具有脑保护作用的中药制剂提供理论依据。

## 1 材料与方药

1.1 实验动物 雄性健康SPF级SD大鼠54只,体重(260 $\pm$ 20)g,购于湖南中医药大学实验动物中心,许可证号SYXK(湘)2014-0003,饲养于湖南中医药大学SPF级实验动物中心,许可证号SYXK(湘)2009-0001。自然笼养,室温控制在22 $^{\circ}$ C,12h光照/黑暗循环,自由进水进食。适应性喂养7d后开始实验。

1.2 实验药物 化痰通络汤(陈皮10g,法半夏9g,茯苓10g,枳实10g,竹茹10g,胆南星6g,天麻10g,僵蚕10g,全蝎5g,地龙10g,鸡血藤15g,熟大黄3g,甘草6g,蜈蚣1条)。药材购自湖南省中医药大学第一附属医院,一煎加水500mL煎汁150mL;二煎加水300mL煎汁150mL;煎1h后,取2次煎汁混合,熬成膏状(含生药2g/mL),冷藏备用。灌胃液体量为1.4mL/100g大鼠,其浓度及等效剂量按体表面积折算。

1.3 试剂与仪器 眼科解剖镊、眼科手术剪、无创微动脉夹、持针器、血管钳、天平称(千分之一克)、2,3,5-氯化三苯基四氮唑、10%水合氯醛、4%多聚甲醛、-80 $^{\circ}$ C冰箱、Bio-rad凝胶成像分析仪(上海医疗仪器厂)、台式离心机(杭州汇尔仪器厂)、超薄组织切片机(北京冠普佳科技有限公司)、ELISA试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)。

1.4 模型制备 采用血管腔内插线法即Longa法<sup>[7]</sup>制

备大鼠MACO模型:动物禁水、餐后采用10%水合氯醛(0.35mL/kg)腹腔注射麻醉,然后颈部腹侧正中切口暴露颈总动脉,分离颈内动脉和颈外动脉分叉处,结扎颈内动脉和颈外动脉近端,然后在颈总动脉稍远端剪一约0.2mm小孔,将直径0.20mm的单股鱼线(头端预先加热成直径约0.26~0.30mm的圆头)缓慢插入颈内动脉大约18~20mm,感觉到有轻微的阻力,此时插线源头到达Willis环颈内动脉末端分叉处,阻塞大脑中动脉起始部位。术中保持大鼠肛温37 $^{\circ}$ C。模型制作如遇麻醉、蛛网膜下腔出血和手术操作等原因造成的动物死亡,随机补充体质量近似的大鼠。手术完毕后,将大鼠单笼饲养,盖上垫料、调高室温,让其自然清醒。插线2h后再次将大鼠麻醉,用直头镊夹住露出皮肤的栓线尾部柔和缓慢的抽出,当栓线球前端遇到颈内动脉结扎线时会有阻力,即停止拔线,剪除栓线的残余末端。大鼠清醒后可以自由进食、进水。

1.5 分组及给药 本实验共分为假手术组、模型组、化痰通络汤组,将造模成功后的大鼠按随机数字表法分为模型组、化痰通络汤组。假手术组除不插线外,全过程同其他各组。各组按处死时间分为缺血再灌注后1d、3d、7d 3个时相组,每个组每个时相保证造模成功6只动物。假手术组、模型组予灌胃等量蒸馏水,化痰通络汤组予化痰通络汤灌胃。中药剂量根据成人每日服用145g生药剂量进行体表面积比值换算,灌药体积均为20mL/kg,每日灌胃1次。经过预实验已证明本方中药剂量因素对药效的影响无显著性差异,因此实验中只选用临床常规使用的中药剂量。

## 1.6 标本采集与检测

1.6.1 神经功能缺损评分 各组于动物清醒后2h后及处死前采用改良大鼠神经功能缺损严重程度评分量表(m-NSS)<sup>[7-8]</sup>进行神经功能缺损评分,各指标评分3次取均值纳入结果。

1.6.2 脑梗死体积测定 采用TTC染色法<sup>[9]</sup>。大鼠处死后迅速取出脑组织,从前凶前2mm处,每隔2mm做一冠状切片,共切取5个层面。将切片浸泡于2%TTC溶液中,37 $^{\circ}$ C,30min,每5min轻轻震荡数次。采用Image J图像分析软件计算每片脑组织梗死面积,总梗死体积=总梗死面积 $\times$ 脑片厚度(2mm),并通过修正公式计算脑梗死体积百分比:梗死体积百分比(%)=[总梗死体积-(梗死侧半球体积-梗死对侧半球体积)]/梗死对侧半球体积 $\times$ 100%<sup>[10]</sup>。

1.6.3 脑含水量测定 按不同时相断头取脑,左右半球分开,用滤纸吸干表面水分,分别称量左右脑湿质量,放置烤箱95 $^{\circ}$ C烘烤48h至恒重,精确称量干质量后,依据下式计算脑水含量:脑水含量=(湿质量-干质量)/湿质量 $\times$ 100%。

1.6.4 Western Blot法检测脑组织HMGB1-TLR4-

NF-κB 信号通路中蛋白表达 取各组冻存于-80℃冰箱的脑组织,加入细胞裂解液后采用超声匀浆 15 min,离心 5 min,取上清,BCA 试剂盒检测蛋白浓度。各组取上清制备 50 μg 蛋白,聚丙烯酰胺凝胶电泳,转 NC 膜,分别加入 HMGB1、TLR4、NF-κB 一抗抗体,37℃ 孵育 2 h;TBST 洗膜 3 次,分别加入辣根酶标记二抗,37℃ 孵育 1 h,TBST 洗膜,ECL 发光液显色。以 β-action 作为内参计算各组 HMGB1、TLR4、NF-κB 条带的灰度比值。

1.6.5 ELISA 法检测脑组织 IL-1β、IL-6、TNF-α 含量 收集各组缺血脑组织,研磨成匀浆,加 0.1 mol/L 磷酸盐缓冲液(pH7.4)至 5 mL,3000 r/min 离心 3 min,取上清液进行检测。采用 ELISA 法检测上清液 IL-1β、IL-6、TNF-α 的含量。实验步骤严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.7 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。符合正态分布及方差分析,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两样本均数的比较采用成组 *t* 检验,多个样本均数的比较采用单因素方差分析,检验水准取  $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠神经功能缺损评分比较 见表 1。与治疗前比较,模型组及化痰通络汤组在各时间点神经功能缺损评分均有下降,组内前后比较有统计学差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。与模型组同时间点比较显示,化痰通络汤组在给药后第 1、3、7 天神经功能缺损评分下降更显著,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表 1 各组不同时间点神经功能缺损分值比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	给药 1 d	给药 3 d	给药 7 d
假手术组	6	0	0	0	0
模型组	6	10.00±0.71	9.16±0.56*	8.01±0.71**	6.87±0.64**
化痰通络汤组	6	9.87±0.83	8.03±0.86* <sup>△</sup>	7.00±0.75** <sup>△△</sup>	5.19±0.76** <sup>△△△</sup>

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ,<sup>△△</sup> $P<0.01$ 。下同。

2.2 各组大鼠脑梗死体积百分比比较 见表 2。脑梗死体积比较显示,给药后化痰通络汤组脑梗死体积百分比小于模型组,组间比较具有明显差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表 2 各组大鼠脑梗死体积百分比比较(%, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	给药 1 d	给药 3 d	给药 7 d
假手术组	6	0	0	0
模型组	6	50.34±4.69	45.34±4.21	42.73±2.27
化痰通络汤组	6	46.04±2.83* <sup>△</sup>	41.01±2.79** <sup>△△</sup>	35.06±2.61** <sup>△△△</sup>

2.3 各组大鼠脑组织含水量比较 见表 3。与模型组相比,给药后化痰通络汤组脑组织含水量小于模型组,组间比较有显著差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表 3 各组大鼠脑组织含水量比较(%, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	给药 1 d	给药 3 d	给药 7 d
假手术组	6	71.12±5.50	72.23±6.71	72.12±3.91
模型组	6	80.41±6.32*	83.13±7.42*	82.40±6.31*
化痰通络汤组	6	74.80±5.81* <sup>△</sup>	77.60±8.13* <sup>△</sup>	77.31±3.42* <sup>△△</sup>

2.4 各组大鼠 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白表达比较 见表 4,图 1。假手术组 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白在各时间点表达均无统计学差异( $P>0.05$ ),组内各时间点比较显示,模型组、化痰通络汤组给药 1 d、3 d 及 7 d HMGB1、TLR4、NF-κB 表达逐渐降低,组内比较差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。化痰通络汤组与模型组相应时间点组间比较显示,化痰通络汤组 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白在各时间点表达均低于模型组,组间比较有明显差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表 4 各组大鼠 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白表达比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	HMGB1	TLR4	NF-κB
假手术组 (n=6)	1 d	0.14±0.02	0.21±0.04	0.11±0.01
	3 d	0.15±0.02	0.19±0.03	0.09±0.01
	7 d	0.15±0.01	0.20±0.04	0.10±0.01
模型组 (n=6)	1 d	0.87±0.13**	1.20±0.10**	1.17±0.10**
	3 d	0.53±0.10** <sup>&amp;&amp;</sup>	0.60±0.08** <sup>&amp;</sup>	0.98±0.08** <sup>&amp;&amp;</sup>
	7 d	0.40±0.04** <sup>&amp;&amp;</sup>	0.50±0.06** <sup>&amp;&amp;</sup>	0.72±0.06** <sup>&amp;&amp;</sup>
化痰通络汤组 (n=6)	1 d	0.66±0.03** <sup>△△</sup>	0.67±0.05** <sup>△</sup>	0.62±0.05** <sup>△△</sup>
	3 d	0.43±0.06** <sup>△△△</sup>	0.49±0.06** <sup>△△△</sup>	0.53±0.06** <sup>△△△</sup>
	7 d	0.32±0.02** <sup>△△△</sup>	0.39±0.07** <sup>△△△</sup>	0.45±0.07** <sup>△△△</sup>

组内比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ 。

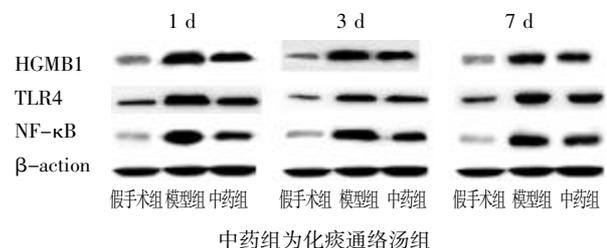


图 1 各组大鼠脑组织 HMGB1、TLR4、NF-κB 蛋白表达

2.5 各组大鼠 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量比较 见表 5。假手术组 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量在各时间点差异均无统计学意义( $P>0.05$ );模型组大鼠患侧脑组织炎症因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 均明显升高。化痰通络汤组与模型组相应时间点组间比较显示,化痰通络汤组 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量在各时间点均低于模型组,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表5 各组大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量比较(pg/g,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	TNF- $\alpha$	IL-1 $\beta$	IL-6
假手术组 (n=6)	1 d	72.00 $\pm$ 10.96**	42.47 $\pm$ 11.31*	36.44 $\pm$ 18.57*
	3 d	71.88 $\pm$ 10.93**	42.49 $\pm$ 11.29*	36.41 $\pm$ 17.97*
	7 d	72.03 $\pm$ 10.91**	42.50 $\pm$ 10.89*	35.94 $\pm$ 17.82*
模型组 (n=6)	1 d	136.88 $\pm$ 24.60	88.15 $\pm$ 11.50	72.10 $\pm$ 27.54
	3 d	137.18 $\pm$ 25.80	87.25 $\pm$ 13.80	71.90 $\pm$ 25.34
	7 d	135.37 $\pm$ 23.80	86.75 $\pm$ 13.76	72.23 $\pm$ 26.66
化痰通络汤组 (n=6)	1 d	82.35 $\pm$ 14.50**	53.87 $\pm$ 10.53**	42.53 $\pm$ 8.69*
	3 d	81.15 $\pm$ 13.76**	52.07 $\pm$ 11.06**	42.44 $\pm$ 9.60*
	7 d	80.32 $\pm$ 17.53**	51.21 $\pm$ 13.07**	41.94 $\pm$ 7.62*

### 3 讨论

脑缺血再灌注损伤后早期产生的炎症因子构成了缺血性损伤向炎症性损伤转变的基础,其在缺血级联反应中的作用越来越受到重视<sup>[11]</sup>。近年来,随着临床和实验研究的进展,已经证明多种炎症因子在缺血性脑损伤发病过程中起十分重要的作用<sup>[12]</sup>。研究发现:脑缺血损伤炎症病理与 HMGB1-TLR4-NF- $\kappa$ B 信号通路相关炎症因子密切相关,其中 HMGB1 由细胞核释放至胞外,与细胞膜上的 Toll 样受体结合,通过不同途径激活 NF- $\kappa$ B, 诱导炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等的表达以及 HMGB1 的进一步释放,刺激趋化因子、细胞因子和黏附分子的释放,破坏上皮屏障,介导炎症反应并导致炎症反应扩大<sup>[13]</sup>。

本实验采用线栓法制造大鼠 MCAO 模型,通过比较各组大鼠给药后神经功能缺损评分、脑梗死范围、脑含水量、脑组织 HMGB1、TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达及炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量,探讨了化痰通络汤对 MCAO 大鼠脑组织中信号通路、炎症因子的影响。结果显示:假手术组在无炎症刺激状态下,各细胞因子均处于低水平表达;而模型组大鼠再灌注后缺血侧脑组织出现明显的梗死灶( $P < 0.01$ )、缺血侧脑组织含水量明显增多( $P < 0.01$ )、缺血区脑组织 HMGB1、TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白表达明显增多( $P < 0.01$ )、缺血区脑组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 含量明显增多( $P < 0.01$ ),证实炎症级联反应参与脑缺血再灌注损伤;化痰通络汤对 MCAO 大鼠的影响为:化痰通络汤可减少 MCAO 大鼠脑梗死范围、减轻 MCAO 大鼠脑水肿程度、减少缺血侧 HMGB1、TLR4、NF- $\kappa$ B 蛋白的表达及减少 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的释放。

中医理论认为缺血性中风的病位在脑,与心肝脾肾密切相关。其病机不外“风、痰、火、气、瘀、虚”六端,临床研究发现,痰浊和瘀血是缺血性中风的主要病理产物和致病因素,而中风之痰瘀又与病理状态下人体免疫系统及凝血系统等异常反应密切相关<sup>[14]</sup>。急性

脑缺血时 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 炎症细胞因子表达,局部活化的炎症反应及出血、凝血反应等可能均属于中医痰瘀证范畴。现代临床及实验研究显示:痰瘀同治法对急性缺血性中风痰瘀阻络型的临床疗效确切<sup>[15]</sup>。化痰通络汤由陈皮、法半夏、茯苓、枳实、竹茹、胆南星、天麻、僵蚕、全蝎、地龙、鸡血藤、熟地黄、甘草、蜈蚣组成。方中以法半夏燥湿化痰,陈皮理气化痰,二者为君药合用,增强燥湿化痰之力,体现治痰先理气,气顺则痰消之意。佐以茯苓健脾利湿,健脾以杜生痰之源,利湿以助化痰之力;胆南星清热化痰,既助半夏化痰,又息风定惊;竹茹善于涤痰,与法半夏相伍,一凉一温,化痰和胃、除烦止呕;地龙、蜈蚣、全蝎、僵蚕为虫类药,搜风通络之力极强,均能化痰息风、通络止痉,其中地龙、蜈蚣、全蝎长于活血通络,僵蚕长于化痰息风,合而用之,力专而效著;再佐酒大黄通腑、活血逐瘀,腑气畅通,痰火得以清化;枳实辛苦微寒,消痰除痞、降气导滞,枳实与陈皮相和,亦为一温一凉,而理气化痰之力增强,且与熟地黄合用涤涤肠胃;再添天麻祛风,鸡血藤养血活血、通经活络;甘草益气健脾,以固其本,使湿无所聚,痰无所生,兼能调和诸药<sup>[16]</sup>。综合全方,温凉兼进,共奏具有化痰祛瘀、息风通络之良效。因此,化痰通络汤可以减少缺血性中风急性发作时瘀、痰等病理产物,从而达到对缺血性中风的脑保护作用。

综上所述,化痰通络汤可能是通过阻断 HMGB1-TLR4-NF- $\kappa$ B 信号通路,抑制炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达,从而发挥脑保护作用。

### 参 考 文 献

- [1] 李小玲,李水琴. 中西医结合治疗缺血性中风后偏瘫临床观察[J]. 湖北中医药大学学报, 2016, 18(5): 69-70.
- [2] 姚欣艳,张黎,范良. 化痰通络汤治疗脑梗死急性期患者临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(1): 56-57.
- [3] 徐海洲. HMGB1 与临床疾病关系的研究进展[J]. 中国急救医学, 2011, 31(3): 264-268.
- [4] 蒋莉,周京国,青玉凤,等. Toll 样受体 2 和 Toll 样受体 4 及其信号通路在原发性痛风性关节炎发病机制中的作用的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 300-304.
- [5] Wu HT, Sie SS, Kuan TC, et al. Identifying the regulative role of NF- $\kappa$ B binding sites within promoter region of human matrix metalloproteinase 9 (mmp-9) by TNF- $\alpha$  induction[J]. Applied biochemistry and biotechnology, Part A. enzyme engineering and biotechnology, 2013, 169(2): 438-449.
- [6] Yu Li, Hongtao Liu, Qing-Song Xu, et al. Chitosan oligosaccharides block LPS-induced O-GlcNAcylation of NF- $\kappa$ B and endothelial inflammatory response[J]. Carbohydrate Polymers: Scientific and Technological Aspects of Industrially Important Polysaccharides, 2014(99): 568-578.
- [7] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniotomy in rats[J]. Stroke, 1989, 20(1): 84-91.

[8] 朱士光,杨荣礼,耿德勤,等.局灶性脑缺血大鼠 z-Longa 评分的 MRI 研究[J].国际老年医学杂志,2012,33(5):199-201.

[9] Wresti L. Anggayasti, Ricardo L.Mancera, Steven BottomLey, et al. The effect of physicochemical factors on the self-association of HMGB1: A surface plasmon resonance study [J]. BBA Proteins and Proteomics, 2016, 39(5): 204-208.

[10] 胡国恒,刘侃,尹美美,等.肾脑复元汤对 MCAO 大鼠脑保护作用及 cyt-C, Caspase-9, Caspase-3 的影响[J].中国中医急症, 2017, 26(3): 384-386, 431.

[11] 林森.缺血性中风的中西医治疗研究进展[J].中医药导报, 2011, 17(3): 119-121.

[12] 赵文博,赵瑞成,张崇泉,等.中医药治疗缺血性中风的临

床进展[J].中医药导报, 2012, 18(2): 90-92.

[13] Qingbing Meng, Jie Zhao, Xingli Xu, et al. HMGB1 promotes cellular proliferation and invasion, suppresses cellular apoptosis in osteosarcoma [J]. Tumor Biology, 2014 (3512): 301-306.

[14] 李青卿,颜新,潘新,等.缺血性中风急性期病机初探[J].浙江中医药大学学报, 2011, 35(5): 648-650.

[15] 刁殿军,张增瑞.缺血性中风病机探析[J].天津中医药, 2012, 29(4): 359-360.

[16] 秦丽玲,赵新雨,张鹏翔,等.化痰活血通络汤加减辅助治疗缺血性中风恢复期痰瘀阻络证 30 例临床观察[J].中医杂志, 2016, 57(9): 771-774.

(收稿日期 2017-05-06)

(上接第 1518 页)

0.549 g/mL,按照处方浸膏得率和辅料剂量,结合实际  
的日服剂量及日服次数,每粒装0.37 g 内容物,占体积  
约为 0.67 mL,故选用 0 号胶囊。在此基础上分别同步  
制备 3 批,按照设计的制剂成型工艺,均符合要求。

### 3 讨论

湿度和水分是影响中药颗粒剂制备和稳定性的重要  
原因,一般认为药物吸湿的原因是因为药物中存在  
能与水分子中的极性羟基结合的极性基团,尤其是其  
中的活性羟基,而添加辅料可降低药物中吸湿基团的  
浓度,起到稀释作用,从而达到防潮的目的。本实验设  
计的 6 个处方吸湿率均小于 30%,从流动性考虑,选  
用配方 5。根据休止角与吸湿百分率选择配方 5,即主  
药乳糖:微粉硅胶(15:2:1)。颗粒的休止角<30°且比粉  
末小,流动好,同时颗粒的吸湿率较小,有利产品的保  
存,并根据堆密度和每日用量,选择 0 号胶囊。

本方疗程较长,存在服用不便、不易储存、运输、携  
带等不足,制成胶囊剂既继承了汤剂作用迅速的优点,  
又具有载药量大、药效持久、掩盖不良气味的特点。本  
实验结果可为下一步的胶囊质量标准制订、中试生产  
及新药开发奠定基础。

### 参 考 文 献

[1] 曹玉净,吕秋霞.黄芪甲苷对 MC3T3-E1 细胞活性的影响  
及其机制探讨[J].中华中医药学刊,2017,35(5):1299-1302.

[2] 王欢,李孝红.不同浓度和比例的黄芪甲苷和阿魏酸对人  
脐静脉内皮细胞增殖的影响[J].中华中医药学刊,2013,  
31(2):263-264.

[3] 尉希清,刘帅,牛珩,等.黄芪甲苷对大鼠平滑肌细胞及颈  
动脉内膜增生的影响及机制研究[J].中草药,2016,47(19):  
3432-3440.

[4] 黄晓东,沈楠,路倩,等.黄芪甲苷对糖尿病肾脏病变大鼠  
氧自由基代谢和转化生长因子 β1 mRNA 表达的影响[J].

吉林大学学报:医学版,2016,42(1):48-53.

[5] 余小平,张超群,覃仁安,等.复方丹参片对急性脑缺血大  
鼠血管新生因子影响的研究[J].中华中医药学刊,2011,  
29(5):1145-1148.

[6] 刘伟,刘允,张春阳,等.注射用丹参粉针剂治疗溃疡性结  
肠炎患者出凝血时影响[J].中华中医药学刊,2011,29(10):  
2304-2305.

[7] 范莉,濮润,赵海誉,等.红花抗 ADP 诱导的血小板聚集活  
性研究[J].中国中药杂志,2011,36(9):1242-1244.

[8] 顾超兰,周杰.红花黄色素对佐剂型关节炎大鼠的抗炎作  
用研究[J].中国现代应用药学,2017,34(4):521-523.

[9] 雷慧,任汝通,努尔·艾买提江·阿布来提,等.质量标准化  
的红花黄酮类提取物抗帕金森病的药效学评价[J].中国  
药理学与毒理学杂志,2016,30(10):1012.

[10] 杜成昊,万浩芳,张宇燕,等.黄芪古今应用规律探析[J].  
中华中医药学刊,2016,34(5):1102-1105.

[11] 万海同,别晓东,姚政,等.养阴益气活血方治疗气阴两虚、  
瘀血阻络证缺血性中风疗效观察[J].中国中西医结合杂  
志,2015,35(3):281-286.

[12] 湛园园,田丽萍,刘宏亮,等.籽瓜皮总皂苷提取物胶囊的  
制备工艺研究[J].食品研究与开发,2017,38(4):48-53.

[13] 王化宇,孟美,任钰,等.复方灵丹胶囊成型工艺及质量控  
制考察[J].中国实验方剂学杂志,2013,9(9):55-59.

[14] 赵红霞,郝津芳,李夏,等.补血调经胶囊的成型工艺优  
选[J].中国药物与临床,2017,17(2):275-277.

[15] 党娟丽,郑蓓,郭东艳,等.星点设计-响应面法优选七珠胶  
囊成型工艺[J].现代中药研究与实践,2016,30(5):46-49,  
54.

[16] 金乾兴,李艳芳,杨洁红,等.大孔树脂吸附法优化分离纯  
化黄芪总皂苷的实验研究[J].中华中医药学刊,2014,32  
(11):2599-2601.

[17] 范红晶,刘晨敏,杨洁红,等.丹参中丹参素的提取工艺优  
化研究[J].中华中医药学刊,2016,34(3):782-784.

(收稿日期 2017-06-09)

# 益气活血组方对急性心梗模型大鼠 SDF-1、CXCR4、VEGF 变化的影响\*

李伟钦

(四川省乐山市人民医院, 四川 乐山 614000)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1541-05

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.011

**【摘要】目的** 观察益气活血组方对 AMI 大鼠缺血区心肌组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 含量变化的影响。**方法** 80 只 SD 大鼠按随机数字表法分为假手术组、模型组、麝香保心丸组和益气活血组方组, 每组 20 只。根据处死时间再将各组分为 3 d, 7 d, 14 d 3 个时相组; 药物干预后通过聚合酶链式反应(PCR)检测大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4、VEGF mRNA 的表达; Western-blot 法检测大鼠心肌组织 SDF-1、CXCR4、VEGF 蛋白的表达。**结果** 麝香保心丸和益气活血组方表达 SDF-1/CXCR4 mRNA 水平均与假手术组、对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 麝香保心丸与益气活血方比较, 其表达 SDF-1/CXCR4 mRNA 水平差别不大( $P > 0.05$ )。麝香保心丸组表达 CXCR4 mRNA 水平高于益气活血组方组( $P < 0.05$ )。益气活血组方组、麝香保心丸干预组较假手术组和模型组的 CXCR4 和 SDF-1 蛋白表达量明显增高( $P < 0.05$ )。**结论** 益气活血组方对急性心肌梗死模型大鼠有较好的治疗作用, 其作用机理可能是通过增加 VEGF 和 CXCR4、SDF-1 来发挥促进毛细血管新生、EPCs 动员和趋化的作用。

**【关键词】** 急性心梗大鼠 益气活血组方 血管新生 EPCs 动员

**Effect of Yiqi Huoxue Decoction on the Change of SDF-1, CXCR4 and VEGF in Model Rats with Acute Myocardial Infarction** LI Weiqin. Leshan Hospital of Traditional Chinese Medicine of Sichuan Province, Sichuan, Leshan 614000, China.

**【Abstract】Objective:** To explore the effect of Yiqi Huoxue Decoction on the change of SDF-1, CXCR4 and VEGF of myocardial tissue in ischemic zone of AMI rats. **Methods:** 80 SD rats were divided into the sham operation group, the model group, Shexiang Baoxin Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group by random number table, 20 rats in each group. According to the execution time, each group was divided into three phase group: 3 d, 7 d and 14 d. After the intervention of the drugs, mRNA expression of SDF-1, CXCR4 and VEGF in myocardial tissue of the rat was detected by polymerase chain reaction (PCR). The protein expression of SDF-1, CXCR4, VEGF in myocardial tissue of the rat was detected by Western-blot. **Results:** Compared with the sham operation group and the control group, mRNA levels of SDF-1/CXCR4 expression in Shexiang Baoxin Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group were statistically significant ( $P < 0.05$ ), but there was little difference between Shexiang Baoxin Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group ( $P > 0.05$ ). mRNA level of CXCR4 expression in Shexiang Baoxin Decoction group was higher than that of Yiqi Huoxue Decoction group ( $P < 0.05$ ). The protein expression of CXCR4 and SDF-1 in Shexiang Baoxin Decoction group and Yiqi Huoxue Decoction group was obviously higher than that of the sham operation group and the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Yiqi Huoxue Decoction has a good therapeutic effect on rat model of acute myocardial infarction and its mechanism may be related to the increase of VEGF, CXCR4 and SDF-1 to play a role in promoting capillary regeneration, EPCs mobilization and chemotaxis.

**【Key words】** Rats with acute myocardial infarction; Yiqi Huoxue Decoction; Angiogenesis; EPCs mobilization

冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD), 简称冠心病, 是由多种原因导致冠状动脉老化, 从而导致其狭窄, 堵塞, 进而造成心肌缺血缺氧的一种心脏病<sup>[1]</sup>。近年来,

医学界提出的“治疗性血管新生”概念<sup>[2]</sup>。血管新生是血管稳态的关键特点, 它是指通过促进缺血心肌血管的生成, 从而建立侧支循环, 进而有效恢复缺血心肌血供。既往研究表明, 益气活血组方单药及复方具有促进局部血管新生, 从而增加心脏侧支循环, 延缓心肌缺血

\* 基金项目: 四川省卫计委课题(17PJ560)

的作用<sup>[3]</sup>。血管内皮生长因子(VEGF)具有强烈的促进毛细血管新生的作用,而与毛细血管新生的重要环节是EPCs的动员、趋化,这个过程主要集中在SDF-1的活化及与其相关的上下游分子调节。本研究提出猜想,益气活血组方促进缺血性心肌损伤毛细血管新生机理可能与调节基质细胞衍生因子(SDF-1)的活化及其相关的趋化因子受体4(CXCR4)、VEGF表达有较大关系。因此本研究采用AMI模型大鼠探讨该方对SDF-1、CXCR4、VEGF变化的影响。现报告如下。

## 1 材料与方

1.1 动物 清洁级SD大鼠25只,雄性,8~10周龄,体质量(280±20)g,购自斯莱克景达实验动物公司,饲养于湖南中医药大学SPF级实验动物中心[动物许可证号SYXK(湘)2013-0005]。

1.2 药物与试剂 益气活血组方灌胃液按60kg成人每日所需服用的益气活血组方剂量如下:黄芪50g,当归10g,川芎25g,丹参25g。均购于湖南中医药大学第一附属医院,经鉴定为地道药材。麝香保心丸灌胃液按60kg成人每日所需服用的麝香保心丸剂量为18g,于正规药店购买麝香保心丸(国药准字Z31020068;规格22.5mg/丸,42丸/瓶;上海和黄药业有限公司生产)。DAB显色试剂盒,购自博士德生物公司(武汉);兔抗大鼠单克隆抗体VEGFR-2-FITC、兔抗大鼠单克隆抗体Sca-1-PE均购自SIGMA公司(美国);聚合酶链反应(PCR)试剂盒购自Promega公司(美国);BCA蛋白定量试剂盒购自博士德生物公司(武汉);蛋白提取试剂盒购自凯基生物有限公司(南京)。

1.3 主要仪器与设备 Du-640核算蛋白分析仪购自贝克曼库尔特公司(美国);PCR基因扩增仪购自Bio-Rad公司(美国);酶标仪购自赛默飞世尔公司(上海);转膜仪购自天能科技有限公司(上海);图像分析软件Image-Pro Plus 6.0购自Olympus公司(日本);Du-640核算蛋白分析仪购自贝克曼库尔特公司(美国)。

1.4 造模与分组 将80只SD大鼠按随机数字表法分为假手术组(20只)、模型制备组(60只)两组。模型制备组再次按照随机数字表法将分为模型组、麝香保心丸组和益气活血组方组,每组20只。造模方法:1)将小鼠以10%水合氯醛腹腔注射(40mg/kg)麻醉,麻醉满意后置于手术台;2)四肢及头部仰卧固定于手术台上,四肢皮下连接心电图电极,记录标准II导联心电图,小鼠颈部及左腋下脱毛颈部和左前胸的皮肤备皮消毒;3)胸骨上窝上正中切开皮肤0.5cm,向上钝性分离推开下颌下腺,剪除气管前肌肉,使气管在没有任何拉钩牵引的情况下能充分显露,彻底止血后于第2~3气管环间行气管横行切开,注意不要切断气管软骨环,切口长度不超过气管周径1/3,擦干其内分泌物后插入气管插管(用小儿吸痰管自制),深度为0.5~1cm。

连接空气呼吸机进行人工控制呼吸,(流量4~6mL/100g,呼吸频率80~90min,呼吸预设比1:1)同时观察胸廓起伏,呼吸支持建立成功的标志是胸廓的起伏要与呼吸机工作频率保持一致,且声音顺畅无阻塞感;4)在确定自主呼吸和呼吸机频率一致后,进行左前胸消毒铺巾,顺肋间隙方向于胸骨左旁第3~4肋间切开皮肤,长约1cm,逐层分离皮下组织、肌肉,于2~3肋骨间撑开进胸,向右上方推开胸腺,可暴露心脏及大血管根部,切开心包,轻挤大鼠胸廓,将心脏挤出,有部分动物在左心耳下缘与肺动脉圆锥间可以看见左冠脉前降支起始部,用6-0可吸收缝合线结扎血管缝针,进针深度控制在0.1cm,宽度为0.1~0.2cm;观察打结位置是否准确,造模成功的评判标志为肉眼可见打结处周围及以下心肌变白,跳动减弱,心电图示ST段或T段抬高;5)彻底止血后逐层关胸。关胸过程中于切口内放置排气管(用小儿头皮针的软管自制),关胸毕,抽空胸腔积气后拨除。恢复大鼠自主呼吸,拔出气管内插管,清除气管内分泌物,气管切口不作缝合。颈部使用4-0号手术线缝合;6)手术过程中分别在开胸后、缝针后、结扎后和关胸后4个点记录心电图变化;7)考虑使用水合氯醛麻醉后容易导致大鼠体温降低,采用37℃恒温垫保暖,并采取俯卧位帮助大鼠排痰,并轻柔按压其胸部,帮助脱离呼吸机的大鼠恢复自主呼吸,腹腔注射青霉素(8万U/只,连续3d)抗感染;8)假手术组大鼠除在相应位置穿线不接扎外,控制其于其他组在手术流程和时间上保持相同。

1.5 给药方法 于术后24h灌胃给药,每日1次,连续14d。假手术组、模型组予等体积蒸馏水灌胃,麝香保心丸组予麝香保心丸(浓度按照60kg体质量的成人每日剂量为18g换算成大鼠的剂量并溶于等体积蒸馏水),益气活血组方组(浓度按照60kg体质量的成人每日剂量为原方粉碎化后100g,换算成大鼠的剂量并溶于等体积蒸馏水灌胃)。末次给药后禁食24h,不禁水,予颈髓离断法处死后,立即开胸,留心脏标本。因术后大鼠死亡及取材时标本筛选,最后每组取6个心脏标本用于指标检测。

1.6 检测指标 1)RT-PCR对大鼠心肌组织SDF-1、CXCR4、VEGF mRNA表达的测定(1)心肌细胞组织液的制备收集各组实验动物的心脏组织,使用生理盐水清洗3遍,洗去红细胞和各种组织液。然后在吸水纸上吸干水分,称质量并记录。将新鲜心脏组织放于研钵中,倾倒入液氮,在液氮作用下,心脏组织快速结冰,然后用力碾磨,将心脏组织制备成组织液。研磨过程中一定要及时添加液氮,边研磨边添加,在液氮没有挥发尽时就应该添加。将研钵放在大小合适的泡沫盒里面研磨,这样可以保温,减小液氮挥发的速度。研磨成粉末后,在液氮挥发尽后,应立即加入裂解溶液(裂解溶液

含有抗氧化剂,防止DNA被氧化降解。使用的抗氧化剂有PVP,b-巯基乙醇)。裂解液加入后,会冻成冰块,可以继续研磨,直至融化成液态。(2)核酸提取采用RT-PCR法检测造模后不同时点大鼠缺血心肌组织SDF-1、CXCR4、VEGF表达情况。应用TRIZOL试剂盒提取总RNA,以紫外分光光度计A280、A260定量测定浓度;将总RNA经琼脂糖凝胶电泳鉴定,可见明显的28S、18S两条区带,证明其完整性。利用NCBI数据库分别查询大鼠SDF-1、CXCR4、VEGF和作为内参基因的三磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)序列,通过Primer Premier 5.0引物设计软件引物序列,如表1。将标本mRNA逆转录为cDNA后进行PCR扩增反应。用SYBR法进行实时定量PCR。采用2- $\Delta\Delta C_t$ 法,以2- $\Delta\Delta C_t$ 值反映目的基因表达水平,其数值越大,表达越强。2)Western Blotting检测大鼠心肌SDF-1、CXCR4、VEGF蛋白表达水平:剪取约0.5mg组织置于匀浆器中,加入1mL总蛋白提取液(RIPA裂解液、蛋白酶抑制剂)匀浆,低温下超声细胞破碎仪裂解3次,每次3s,将匀浆液吸出放到1.5mL离心管中,9000r/min离心10min后取上清液。将样品体积:5×loading buffer体积=5:1,拌匀,于100℃条件下加热3min,使蛋白质变性。BCA法定量20μg蛋白,经10%的聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后,通过电转仪将蛋白转移至NC膜。电转结束后,将电转膜置于37℃下5%的脱脂奶粉(PBS配制)中封闭2h。封闭的膜用PBST漂洗2~3次,切下膜条(3~5mm宽左右)按顺序置于加样槽中,分别加入一抗约1mL(按照体积比为1:1000稀释),室温下于摇床孵育2h。弃去一抗,每个加样槽加2~3mL PBST,摇床洗涤5~10min,加入二抗1mL 4℃过夜。每条膜加入适量的发光底物试剂,以浸润膜条为宜,尽快行化学发光,得到胶片。阳性条带以Gel pro4.0版凝胶光密度分析软件进行分析,测其IOD累积光密度参考值。

表1 引物序列表

基因名称	基因引物序列(5'-3')	基因产物长度	基因产物TM值
CXCR4	5'-TGGCCTTATCCTGCCTGGTAT-3' 5'-GGAGTCGATGCTGATCCCAAT-3'	173 bp	62℃
SDF-1	5'-GAGCCAACGTCAAGCATCTCA-3' 5'-TTCGGGTCAATGCACACTTGT-3'	103 bp	55℃
VEGF	5'-AAGCCCATGAAGTGGTAA-3' 5'-CGGGTACTCTCGAAGA-3'	108 bp	56℃
β-actin	5'-TGACGTGACATCCGCAAG-3' 5'-CTGGAAGTGGACAGCGAGG-3'	205 bp	82.5℃

1.7 统计学处理 应用SPSS19.0统计学软件。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示。组内不同时间点的均数比较采用单因素方差(ANOVA)分析,其中3组以上两两比较在方差齐性时采用SNK检验,方差不齐时采用Dunnett-T3检验。同一时间点的组间的均数比较采用t检验。P<

0.05为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 实时荧光定量RT-PCR结果 见表2。1)益气活血组方对VEGF mRNA的影响:麝香保心丸和益气活血组方表达VEGF mRNA水平均与假手术组、对照组比较有显著性差异(P<0.01),麝香保心丸和益气活血组方表VEGF mRNA水平差别不大(P>0.05),结果说明,益气活血组方的功效与麝香保心丸功效相似,但较优于麝香保心丸。2)益气活血组方对SDF-1/CXCR4 mRNA的影响:麝香保心丸和益气活血组方表达SDF-1/CXCR4 mRNA水平均与假手术组、对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05),麝香保心丸与益气活血方比较,其表达SDF-1/CXCR4 mRNA水平无明显差异(P>0.05)。麝香保心丸组表达CXCR4 mRNA水平高于益气活血组方组(P<0.05)。

表2 各组VEGF mRNA及SDF-1/CXCR4 mRNA的表达水平( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	VEGF	SDF-1	CXCR4
假手术组	15	1.28±0.34	0.007±0.002	0.002±0.001
模型组	15	0.98±0.23	0.012±0.001	0.004±0.002
麝香保心丸组	15	3.10±0.43* <sup>△</sup>	0.033±0.003* <sup>△</sup>	0.009±0.002* <sup>△</sup>
益气活血组方	15	5.45±0.42* <sup>△</sup>	0.028±0.004* <sup>△</sup>	0.007±0.001* <sup>△</sup>

与假手术组比较,\*P<0.01;与模型组较,<sup>△</sup>P<0.05。下同。

2.2 Western Blot结果 见图1,表3。1)益气活血组方对VEGF蛋白表达的影响:麝香保心丸和益气活血组方均能增加梗边缘区VEGF蛋白表达,且与假手术组、模型组比较差异具有统计学意义(P<0.01);麝香保心丸和益气活血组方表VEGF蛋白表达水平差别不大(P>0.05)。2)益气活血组方对SDF-1/CXCR4蛋白表达的影响:益气活血组方组、麝香保心丸干预组的SDF-1/CXCR4蛋白表达量明显升高,麝香保心丸和益气活血组方表达SDF-1/CXCR4蛋白水平均与假手术组、对照组比较,差异有统计学意义(P<0.01);麝香保心丸组表达CXCR4蛋白水平高于益气活血组方组(P>0.05)。

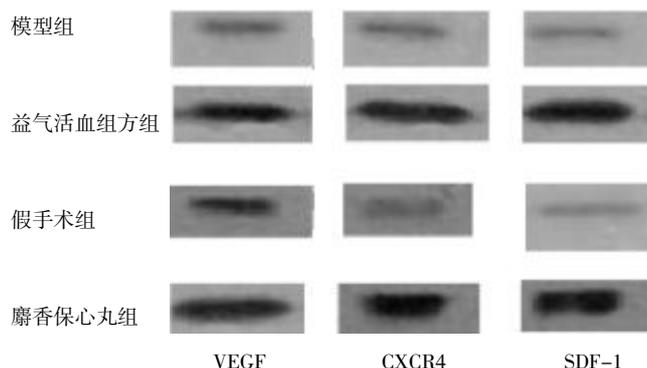


图1 分子蛋白免疫印迹法(WB)检测各组对VEGF以及SDF-1/CXCR4蛋白表达

表3 各组对 VEGF 及 SDF-1/CXCR4 mRNA 蛋白表达情况( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	VEGF	SDF-1	CXCR4
假手术组	15	1.28±0.34	0.04±0.002	0.03±0.001
模型组	15	0.98±0.23	0.05±0.001	0.04±0.002
麝香保心丸组	15	3.10±0.43* <sup>△</sup>	0.06±0.003* <sup>△</sup>	0.05±0.002* <sup>△</sup>
益气活血方组	15	5.45±0.42* <sup>△</sup>	0.05±0.002* <sup>△</sup>	0.04±0.004* <sup>△</sup>

### 3 讨论

3.1 内皮祖细胞的动员 EPCs 是成熟血管内皮细胞的前体细胞,属于干细胞群体。出生后 EPCs 主要存在于骨髓中,在正常的生理状态下,外周循环中 EPCs 数目很少。当机体遭受某种应激刺激后,骨髓中 EPCs 释放出来,向外周循环中迁移,增加外周血中 EPCs 的数量,这一过程成为 EPCs 的动员。

3.2 SDF-1/CXCR4 对内皮祖细胞的调控作用 现已证实基质细胞衍生因子(SDF)-1及趋化因子受体4(CXCR4)在 EPCs 的动员行为中起到了关键的作用,SDF-1 是趋化因子蛋白家族中的一种小分子细胞因子,又被称为趋化因子 12(CXCL12),是目前已知的最强大的趋化因子,对 CD34+/CXCR4+ 细胞具有强大的趋化作用。CXCR4 是 SDF-1 的高度特异性受体,SDF-1 和 CXCR4 配对结合后,产生二级信使,发挥细胞迁徙、黏附、增殖、凋亡等多种功能,而且诱导细胞管样结构的形成<sup>[4]</sup>。大量研究证明 SDF-1 在损伤部位表达的增加是组织对损伤产生反应的体现,SDF-1/CXCR4 在 EPCs 向损伤部位的迁移过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。

3.3 VEGF 与 SDF-1/CXCR4 同时,VEGF 也是血管发生及发育过程中重要的细胞因子,VEGF 通过作用 EPCs 表面的两种受体 VEGFR1 和 VEGFR2 来诱导 EPCs 的增殖、调节黏附分子的表达从而实现对 EPCs 的动员,促使其增殖、分裂、移行、诱导新生血管的形成,同时它还可以组织新生血管内皮细胞的凋亡,上调 EPCs 的 CXCR4 的表达,增加 EPCs 对 SDF-1 的反应,这种正反馈作用进一步加速了新生血管的形成。在血管新生过程中,不仅可以出现 SDF-1 的高表达,VEGF 的表达也明显升高,但 SDF-1 增高的比例明显高于 VEGF; 同时,SDF-1 能够诱导 EPCs 和血管内皮细胞 VEGF 的表达,因此猜想 SDF-1 是 VEGF 的上游信号分子,而 VEGF 也同样能够诱导内皮细胞中 SDF-1 的表达<sup>[6]</sup>,SDF-1 与 VEGF 共同促进 EPCs 的动员,从而促进缺血区血管的新生。

3.4 中医“祛瘀生新”理论与缺血区心肌血管生成的联系 有研究表明<sup>[7]</sup>,丹参、丹参黄芪药对等药物可以达到促进血管生成的目的,因此推测其机制可能便是通过促进 SDF-1、CXCR4 蛋白及 mRNA 表达水平,从而增加 SDF-1、CXCR4 的含量,最终得以促进新生血管的生成。胡国恒教授认为,这种促血管新生的概念可

能会对阐明“祛瘀生新”中所谓“新”的微观物质基础意义重大。因此,推测益气活血组方改善心肌缺血、防治冠心病的机制之一有可能便是促血管新生。笔者前期实验研究也表明,本方延缓冠心病病情加重可能与其改善或者逆转心肌缺血,通过上调 Ang-1 的表达、抑制 Ang-2 的表达,促进局部血管新生,从而增加心脏侧支循环,达到延缓心肌缺血的目的有关<sup>[8]</sup>。同时,益气活血组方既往研究也表明,该方能使大鼠心肌梗面积明显减少,同时能够促进缺血心肌血管新生,而促进 HGF 的表达可能与其机制有关<sup>[9]</sup>。同时,在研究过程中也有多项证据表明益气活血组方具有促进 VEGF 表达,加强血管内皮细胞有丝分裂,从而促进血管新生的作用。基于 VEGF 具有强烈的促进毛细血管新生的作用,而与毛细血管新生的重要环节是 EPCs 的动员、趋化,这个过程主要集中在 SDF-1 的活化及与其相关的上下游分子调节。因此本研究提出猜想,益气活血组方促进缺血性心肌损伤毛细血管新生机理可能与调节 SDF-1 的活化及其相关的 CXCR4、VEGF 表达有较大关系,所以设计本课题的相关检测项目以验证上述现象。通过这一系列研究可以深入揭示中医药通过促进 EPCs 动员,从而促进血管新生、侧支循环重建,发挥治疗缺血性心肌梗死的作用<sup>[10-12]</sup>。

### 3.5 本实验结果

3.5.1 应用实时荧光定量 RT-PCR 现益气活血组方组、麝香保心丸干预组较假手术组和模型组的 CXCR4 和 SDF-1 mRNA 表达量明显增高。

3.5.2 应用 Western Blot 方法 灌胃 1 周后 Western blot 条带经过 ECL 化学发光技术显影后,进行灰度分析。发现益气活血组方组、麝香保心丸干预组的 VEGF 和 CXCR4 蛋白表达量明显升高,而假手术组和模型组的 CXCR4 和 SDF-1 蛋白表达量没有明显变化。提示 VEGF 和 CXCR4、SDF-1 蛋白的表达与心肌细胞的再生具有相关性。

综合上述结果,笔者推测麝香保心丸与益气活血组方均能增加 VEGF 和 CXCR4、SDF-1 蛋白和基因的表达。通过测定 VEGF 和 CXCR4、SDF-1 基因和蛋白的表达,发现麝香保心丸与益气活血组方均能上调 VEGF 和 CXCR4、SDF-1 蛋白和基因的表达水平。那么笔者推测益气活血组方对内皮祖细胞的可能作用机制可能与上调 SDF-1/CXCR4、VEGF 因子的表达有关。VEGF 和 CXCR4、SDF-1 可以作为研究益气活血组方动员 EPCs 促进缺血区心肌血管新生的靶点<sup>[13-15]</sup>。

### 参考文献

- [1] 李健,许刚. 冠心病的治疗进展[J]. 基层医学论坛,2009,11(10):373-376.

# 大蒜素对慢性肾衰大鼠贫血及血脂、电解质代谢紊乱的影响\*

郭洋洋<sup>1</sup> 谭会斌<sup>2</sup>

(1.河北省廊坊市第四人民医院,河北 廊坊 065700;2.河北医科大学第二医院,河北 石家庄 050000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1545-04  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.012

**【摘要】目的** 观察大蒜素对慢性肾衰(CRF)大鼠贫血和血脂、电解质代谢紊乱的影响。**方法** 100只实验用大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、大蒜素[5、10、20 mg/(kg·d)]组,采用腺嘌呤溶液[250 mg/(kg·d)]灌胃21 d的方法建立CRF大鼠模型,大蒜素[5、10、20 mg/(kg·d)]组腹腔注射给药治疗,疗程28 d。测定血清肾功能指标(BUN、SCr、UA含量),计算肾脏指数;测定全血中红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血球压积(HCT)、血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)、铁蛋白(FER);测定血浆中甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量;测定血清中钾(K<sup>+</sup>)、钠(Na<sup>+</sup>)、钙(Ca<sup>2+</sup>)、磷(P<sup>3+</sup>)含量;HE染色观察肾脏组织病理变化。**结果** 与模型对照组比较,大蒜素10、20 mg/(kg·d)组CRF大鼠血清BUN、SCr、UA含量显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),肾脏指数显著降低( $P<0.01$ ),HGB、HCT及SI、TIBC、FER均显著升高且20 mg/(kg·d)组RBC显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),血浆中TG、TC、LDL-C含量水平显著降低且20 mg/(kg·d)组HDL-C含量水平显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),血清中Ca<sup>2+</sup>含量显著升高( $P<0.05$ ),P<sup>3+</sup>含量显著降低且20 mg/(kg·d)组血清K<sup>+</sup>、Na<sup>+</sup>显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。**结论** 大蒜素可能通过改善贫血、电解质紊乱及调节血脂而对CRF大鼠起到一定的保护作用。

**【关键词】** 大蒜素 慢性肾衰 贫血 血脂 电解质

## Effect of Alicin on Anemia, Blood Fat and Electrolyte Metabolism in Rats with Chronic Renal Failure

GUO Yangyang, TAN Huibin. The Fourth People's Hospital of Langfang, Hebei, Langfang 065700, China.

**【Abstract】Objective:** To study the effect of alicin on anemia, blood fat and electrolyte metabolism in rats with chronic renal failure (CRF). **Methods:** 100 rats were randomly divided into the normal control group, the model control group and alicin [5, 10, 20 mg/(kg·d)] groups. CRF rat model was established by intragastric administration of adenine solution [250 mg/(kg·d)] for 21 days, and then intraperitoneal injection of alicin [5, 10, 20 mg/(kg·d)] for treatment, once a day for 28 days. The levels of serum urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) and uric acid (UA) were measured; the kidney index was calculated. The level of red blood cells (RBC), hemoglobin (HGB), hematocrit (HCT), serum iron (SI), total iron binding capacity (TIBC) and ferritin (FER) in whole blood were measured; the content of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in plasma were measured; the level of potassium (K<sup>+</sup>), sodium (Na<sup>+</sup>), calcium (Ca<sup>2+</sup>) and phosphorus (P<sup>3+</sup>) in serum were measured. The pathological changes of renal tissue was observed by HE staining. **Results:** Compared with the model group, the content of BUN, SCr, UA in serum of alicin [10, 20 mg/(kg·d)] groups were significantly reduced ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); renal index was significantly reduced ( $P<0.01$ ); the level of HGB, HCT, SI, TIBC and FER was significantly increased and RBC of 20 mg/kgod group increased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the content of TG, TC and LDL-C in plasma was significantly decreased and the HDL-C in the 20 mg/(kg·d) group was significantly increased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the level of Ca<sup>2+</sup> in serum was significantly increased ( $P<0.05$ ) and the level of K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> and P<sup>3+</sup> were significantly decreased ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusion:** Alicin perhaps has protective effects on CRF rats by improving anemia and electrolyte imbalance and regulating blood lipids.

**【Key words】** Alicin; Chronic renal failure; Anemia; Blood fat; Electrolyte

\* 基金项目:河北省廊坊市科技支撑计划项目(2016013136)

慢性肾功能衰竭(CRF)是各种肾脏疾病终末期的共同结局,是肾小球率过滤下降,电解质代谢紊乱,酸碱失衡,内分泌失调等临床综合征。此外,肾性贫血也是CRF常见的临床病症<sup>[1-8]</sup>。大蒜素是一种具有降血脂、抗氧化、抗凋亡等多种生物学活性的二烯丙基三硫化物<sup>[2-4]</sup>,本研究通过制备CRF大鼠模型并给予大蒜素进行干预治疗,以改善CRF大鼠贫血以及血脂、电解质代谢紊乱为研究切入点,探讨大蒜素对CRF大鼠的保护作用。现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 实验动物 品系SD大鼠,清洁级,雄性,体质量180~220 g,河北省实验动物中心提供[SCXK(冀):2013-1-003]。

1.2 药物与试剂 大蒜素注射液(黑龙江江世药业有限公司,规格:2 mL:30 mg);HE试剂盒和血清铁(SI)、总铁结合力(TIBC)试剂盒(北京博奥森生物技术有限公司);尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);FER ELISA试剂盒(美国R&D公司);腺嘌呤(国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 分组与造模 105只实验用大鼠随机分为正常对照组(20只)、模型对照组(25只)、大蒜素(5、10、20 mg/kg)组(各20只)。参照文献<sup>[8]</sup>研究报道的实验方法制备CRF大鼠模型:25%腺嘌呤溶液[250 mg/(kg·d)]连续灌胃21 d制备CRF大鼠模型,正常对照组正常饮食与饮水。造模结果判断标准<sup>[6]</sup>:随机取模型对照组5只大鼠,测定血Scr水平高于正常高值,光镜下观察肾脏组织病理切片显示炎性细胞浸润、肾间质纤维化,说明造模成功。

1.4 给药方法 造模完成后,根据实验大鼠与人之间“等效”剂量换算,大蒜素各剂量组按5、10、20 mg/kg腹腔注射治疗大蒜素,正常对照组与模型对照组腹腔注射等量0.9%氯化钠注射液,每日1次。疗程28 d。

1.5 标本采集与检测 完成最后一次给药末采集标本并行各指标检测。1)血清肾功能指标检测:腹主动脉取血(不抗凝),离心取血清,通过生化分析仪测定血清BUN、Scr、UA含量。2)肾脏指数的计算:实施麻醉后取肾脏,称量左侧肾脏质量,肾脏指数=左侧肾脏质量/体质量。3)贫血监测指标的测定:腹主动脉取血,采用血常规分析仪测定全血中红细胞(RBC)、血红蛋白(HGB)、血球压积(HCT);通过全自动生化分析仪测定血清中SI、TIBC、铁蛋白(FER)含量水平。4)血脂指标测定:经腹主动脉取血后通过自动生化分析仪测定TC、TG、LDL-C、HDL-C含量水平。5)血清中电解质测定:经腹主动脉取血后通过自动生化分析仪测定血清

中钾(K<sup>+</sup>)、钠(Na<sup>+</sup>)、钙(Ca<sup>2+</sup>)、磷(P<sup>3+</sup>)含量水平。6)肾脏组织病变的观察:取称量后左侧肾脏置于4%多聚甲醛溶液固定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肾脏组织形态结构变化。

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 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组大鼠血清肾功能指标比较 见表1。与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清肾功能监测指标(BUN、Scr、UA含量)显著升高( $P<0.01$ );经大蒜素[10、20 mg/(kg·d)]治疗28 d能够显著降低各肾功能监测指标( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

表1 各组大鼠血清肾功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr( $\mu$ mol/L)	UA(mmol/L)
正常对照组	20	5.91±1.38	70.17±9.26	65.67±9.81
模型对照组	20	24.35±3.84**	136.09±35.03**	113.22±17.40**
大蒜素5 mg/(kg·d)组	20	19.69±4.17	127.33±36.75	99.10±23.04
大蒜素10 mg/(kg·d)组	20	14.41±2.86 <sup>△△</sup>	115.68±27.43 <sup>△</sup>	83.59±16.37 <sup>△△</sup>
大蒜素20 mg/(kg·d)组	20	11.62±2.47 <sup>△△</sup>	106.49±24.26 <sup>△</sup>	78.16±13.88 <sup>△△</sup>

与正常对照组比较,\*\* $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ,<sup>△△</sup> $P<0.01$ 。下同。

2.2 各组大鼠体质量、肾脏指数比较 见表2。与正常对照组比较,模型对照组大鼠体质量和肾脏指数均显著升高( $P<0.01$ );经大蒜素[10、20 mg/(kg·d)]治疗28 d能够显著升高体质量( $P<0.05$ ),显著降低肾脏指数( $P<0.01$ )。

表2 各组大鼠体质量、肾脏指数比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	体质量(g)	肾脏指数( $\times 10^{-3}$ )
正常对照组	20	311.48±34.17	3.92±0.64
模型对照组	20	208.27±31.72**	17.25±2.08**
大蒜素5 mg/(kg·d)组	20	215.36±28.58	15.75±1.93
大蒜素10 mg/(kg·d)组	20	223.49±29.02	13.16±1.64 <sup>△△</sup>
大蒜素20 mg/(kg·d)组	20	241.68±28.16 <sup>△</sup>	10.29±1.17 <sup>△△</sup>

2.3 各组大鼠贫血监测指标比较 见表3。与正常对照组比较,模型对照组大鼠RBC、HGB、HCT和SI、TIBC、FER均显著降低( $P<0.01$ );经大蒜素[10、20 mg/(kg·d)]治疗28 d能够显著提高CRF大鼠HGB、HCT及SI、TIBC、FER且20 mg/(kg·d)组RBC显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。

2.4 各组大鼠血脂水平比较 见表4。与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清TC、TG、LDL-C含量水平

表3 各组大鼠贫血监测指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	RBC ( $\times 10^{12}/L$ )	HGB (g/L)	HCT (%)	SI ( $\mu\text{mol/L}$ )	TIBC ( $\mu\text{mol/L}$ )	FER ( $\mu\text{g/L}$ )
正常对照组	20	7.15±1.42	151.65±18.01	45.76±5.31	59.17±6.04	82.27±7.86	238.51±19.36
模型对照组	20	4.46±0.9**	64.51±11.62**	29.68±4.11**	37.41±4.28**	56.43±6.51**	146.22±18.47**
大蒜素 5 mg/(kg·d)组	20	4.92±1.13	73.76±12.37	32.57±3.91	40.10±5.17	61.47±6.22	153.78±22.14
大蒜素 10 mg/(kg·d)组	20	5.32±1.04	104.87±14.21 <sup>Δ</sup>	36.79±4.41 <sup>Δ</sup>	45.71±5.59 <sup>Δ</sup>	69.72±7.13 <sup>ΔΔ</sup>	174.62±21.76 <sup>Δ</sup>
大蒜素 20 mg/(kg·d)组	20	5.76±1.23 <sup>Δ</sup>	124.52±16.04 <sup>ΔΔ</sup>	38.72±4.83 <sup>ΔΔ</sup>	48.59±5.76 <sup>Δ</sup>	75.09±8.56 <sup>ΔΔ</sup>	208.47±27.28 <sup>ΔΔ</sup>

均显著提高且 HDL-C 含量显著降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ );经大蒜素 [10、20 mg/(kg·d)] 治疗 28 d 能够显著降低 CRF 大鼠血清 TC、TG、LDL-C 含量水平 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ),且 20 mg/(kg·d) 组 HDL-C 含量显著升高 ( $P<0.05$ )。

表4 各组大鼠血脂水平比较(mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照组	20	1.56±0.19	1.83±0.21	0.32±0.08	0.78±0.29
模型对照组	20	3.47±0.62**	2.21±0.28*	0.81±0.19**	0.54±0.21*
大蒜素 5 mg/(kg·d)组	20	3.17±0.73	2.25±0.36	0.72±0.28	0.51±0.27
大蒜素 10 mg/(kg·d)组	20	2.57±0.48 <sup>Δ</sup>	2.09±0.21 <sup>Δ</sup>	0.54±0.10 <sup>Δ</sup>	0.72±0.18
大蒜素 20 mg/(kg·d)组	20	1.96±0.3 <sup>ΔΔ</sup>	1.48±0.18 <sup>ΔΔ</sup>	0.39±0.08 <sup>ΔΔ</sup>	0.93±0.21 <sup>Δ</sup>

2.5 各组大鼠电解质指标比较 见表5。与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清中  $\text{Ca}^{2+}$  含量显著降低且  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{P}^{3+}$  含量显著升高 ( $P<0.01$ );血清中  $\text{Ca}^{2+}$  含量显著升高 ( $P<0.05$ ),  $\text{P}^{3+}$  含量显著降低且 20 mg/(kg·d) 组血清  $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  显著降低 ( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。

表5 各组大鼠电解质指标比较(mmol/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	$\text{K}^+$	$\text{Na}^+$	$\text{Ca}^{2+}$	$\text{P}^{3+}$
正常对照组	20	4.76±0.51	139.46±1.52	2.43±0.28	1.62±0.11
模型对照组	20	6.10±0.82**	144.17±1.83**	1.62±0.19**	2.21±0.17**
大蒜素 5 mg/(kg·d)组	20	5.84±1.02	143.51±2.10	1.72±0.17	2.13±0.38
大蒜素 10 mg/(kg·d)组	20	5.41±0.91 <sup>Δ</sup>	141.76±1.74 <sup>Δ</sup>	2.04±0.39 <sup>Δ</sup>	1.92±0.31 <sup>Δ</sup>
大蒜素 20 mg/(kg·d)组	20	5.24±0.72 <sup>ΔΔ</sup>	140.56±1.63 <sup>Δ</sup>	2.10±0.34 <sup>Δ</sup>	1.73±0.21 <sup>ΔΔ</sup>

2.6 各组大鼠肾脏组织病变比较 见图1。观察各组大鼠肾脏 HE 染色病理切片:正常对照组大鼠肾小球、肾小管及间质区组织结构和细胞形态均未见异常;模型对照组呈现肾小球变性、数量减少、球囊粘连、囊腔和管腔扩大,肾小管内结晶、坏死出可见大量炎症细胞和少量中性粒细胞浸润;与模型对照组比较,经大蒜素 [5、10、20 mg/(kg·d)] 治疗 28 d 能够明显改善 CRF 大鼠肾脏组织病变,以 20 mg/(kg·d) 组最为显著。

### 3 讨论

CRF 是各种慢性肾脏疾病共同的最终结局,发病

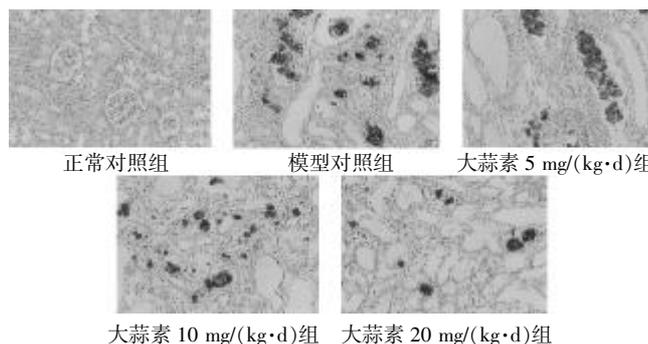


图1 各组大鼠肾脏组织病变(HE染色,400倍)

率达 568/100 万,占主要死亡原因的第 5~9 位<sup>[7]</sup>,是医药研究的热点与难点。高浓度腺嘌呤摄入法制备的 CRF 动物模型病理变化与人 CRF 接近,是目前研究 CRF 常用的动物模型制作方法<sup>[6]</sup>。本实验研究发现经大蒜素治疗 28 d 能够有效降低 CRF 大鼠血清 BUN、SCr、UA 含量,抑制 CRF 大鼠肾脏组织病变,提高体质量并降低肾脏指数,提示大蒜素对 CRF 大鼠肾脏具有一定的保护作用。

肾性贫血是 CRF 及慢性肾功能衰竭患者最常见的并发症之一,主要表现为血 RBC 数减少,HGB、HCT 降低以及 SI、TIBC、FER 含量降低<sup>[1,8-10]</sup>。血清铁是机体合成 HGB 的必需元素,进而参与  $\text{O}_2$  的转运和利用<sup>[11]</sup>;研究表明,贫血的发生机制与 HGB 合成受阻密切相关,是评价人体是否贫血的重要指标<sup>[12]</sup>。本研究发现,经大蒜素治疗 28 d 能够有效提高 CRF 大鼠血 HGB、HCT 及 SI、TIBC、FER,提示大蒜素具有改善 CRF 大鼠贫血的药理学作用。

血脂代谢紊乱是 CRF 主要病理表现之一,此外既往研究发现血脂升高能够促进肾小球硬化,进而诱发和加剧 CRF 患者肾组织损伤<sup>[13]</sup>。因此,改善 CRF 患者脂代谢状态,对于延缓 CRF 进行性病变具有重要意义。本研究发现,经大蒜素治疗 28 d 能够有效降低 CRF 大鼠血清 TC、TG、LDL-C 含量水平并提高 HDL-C 含量显著,提示大蒜素具有改善 CRF 大鼠脂代谢紊乱的药理学作用。

肾脏对机体保持电解质平衡至关重要,CRF 病变多伴发钙磷代谢紊乱,形成低钙高磷血症,因此电解质代谢紊乱也是 CRF 常见病理表现之一<sup>[14]</sup>,并可诱导继发性甲状旁腺功能亢进、肾性骨病、血管钙化等<sup>[15]</sup>。本研究发现,CRF 模型大鼠出现血清中  $\text{Ca}^{2+}$  含量显著降低,  $\text{P}^{3+}$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  含量显著升高的病理性改变,与既往研究报道基本一致<sup>[16]</sup>;经大蒜素治疗 28 d 能够有效提高 CRF 大鼠血清  $\text{Ca}^{2+}$  含量并降低  $\text{P}^{3+}$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Na}^+$  含量,提示大蒜素具有改善 CRF 大鼠电解质代谢紊乱的药理学作用<sup>[16]</sup>。

综上所述,大蒜素可能通过改善贫血、电解质紊乱

及调节血脂而对 CRF 大鼠起到一定的保护作用。

参 考 文 献

[1] 王天然,王蓝天,古宇,等.槲皮素干预慢性肾衰大鼠贫血及血清铁参数的实验研究[J].北京中医药大学学报,2012,35(11):765-768.

[2] 王瑞,樊颖,肖林平,等.大蒜素对老年高脂血症患者血脂及体质指数影响[J].心脏杂志,2016,28(5):565-567.

[3] 郭芳,邹方文,符婉,等.大蒜素对大鼠肝缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J].湖南师范大学学报:医学版,2012,9(2):12-19.

[4] 任丽丽,吴迪,李清君,等.大蒜素对全脑缺血/再灌注诱导的海马神经元凋亡的影响[J].中国应用生理学杂志,2007,23(4):402-429.

[5] 肖炜,马云,傅江南.慢性肾衰动物模型方法学研究现状[J].中国实验动物学杂志,2002,12(3):176-179.

[6] 梁亮,王圣志,何学红.参芪泄浊饮对腺嘌呤致慢性肾衰大鼠模型肾组织细胞外基质表达影响[J].辽宁中医药大学学报,2015,17(1):27-29.

[7] 赵先锋.中医药治疗慢性肾衰竭研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(2):217-220.

[8] 吴晓蓉,张玉强,姜彩霞,等.慢性肾衰竭肾性贫血与血脂

及钙磷代谢的相关性[J].江苏医药,2009,35(11):1299-1300.

[9] 郭慧娟,尚晓泓.慢性肾衰铁参数与贫血的关系[J].中国医药导报,2008,5(36):84-85.

[10] 胡志娟,郭岚,宗毅,等.急、慢性肾衰竭病人血清铁蛋白及甲状旁腺素水平的变化[J].中国老年学杂志,2009,29(15):1957-1958.

[11] 郑善奎,于文彬,杨友贵,等.贫血患者红细胞免疫功能的探讨[J].细胞与分子免疫学杂志,2003,19(6):613.

[12] 朱金芳,冯崑,马小华,等.阿胶铁口服液改善营养性贫血的功能研究[J].新疆医科大学学报,2007,30(8):797-799.

[13] 冯继伟.肾衰灵对慢性肾衰大鼠血脂和肾功能的影响[J].中国中医药科技,2011,18(2):102-103.

[14] 陈俊蓉,陈利国,谢林林.关于腺嘌呤慢性肾衰实验模型的思考[J].实验动物科学,2013,30(2):65-67.

[15] Cernaro V, Santoro D, Lacquaniti A, et al. Phosphate binders for the treatment of chronic kidney disease: role of iron oxyhydroxide[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2016, 2(9): 11-18.

[16] 武燕,刘丹丹,张弘,等.氢氧化镧对大鼠慢性肾衰高磷血症的改善作用研究[J].中国药房,2017,28(4):469-472.

(收稿日期 2017-06-18)

(上接第 1524 页)

为肝肾阴虚。既往研究<sup>[14-15]</sup>发现中风病伴有高血压病的患者易出现阴虚阳亢证,这与本研究结果相符,高血压病与阴虚风动证相关。急性缺血性脑梗死中各危险因素与气虚血瘀证无明显相关性,可能与收集的病例样本数有关。

脑卒中作为全球性疾病,对其危险因素和中医证型进行深入研究,对临床防治缺血性脑卒中具有重要意义。本研究通过统计学分析了缺血性脑卒中急性期中医证型分布与危险因素的相关性,研究结果一定程度上提示了急性缺血性脑梗死危险因素对中医证型的影响,中风病的辨证应考虑上述因素的影响。如果能够积极有效控制好相关危险因素,通过健康教育和危险因素干预,改变不良生活方式,对脑卒中的防治具有重要的作用。

参 考 文 献

[1] 张振香,林蓓蕾,刘腊梅,等.社区脑卒中患者生活能力水平及其影响因素[J].中国老年学杂志,2012,32(04):785-787.

[2] 饶明俐.《中国脑血管病防治指南》摘要(一)[J].中风与神经疾病杂志,2005,22(5):388-393.

[3] 中华医学会,中华神经病学分会,中华神经外科学会.各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379-380.

[4] 中华全国中医学会内科学会.中风病中医诊断、疗效评定标准[J].中国医药学报,1986,1(2):56-57.

[5] 张雯雯,李宁华.脑卒中危险因素分析[J].中国慢性病预防与控制,2011,19(02):215-218.

[6] 丁萌.中医体质学研究的几点思考[J].山东中医药大学学报,2007,31(3):192-194.

[7] 张恩达,陈松怡.中医体质辨识的本质与临床意义探讨[J].山西中医,2012,28(3):1-4.

[8] 黄伟明.中医浅析高同型半胱氨酸血症[J].中医临床研究,2013,5(9):61-62.

[9] 李卫丽,景光光,陈孝银.高同型半胱氨酸血症的中医病因病机探讨[J].辽宁中医杂志,2006,33(4):412-413.

[10] 梁健芬,刘泰,胡跃强.急性脑梗死中医辨证分型与血浆同型半胱氨酸水平的相关性[J].辽宁中医杂志,2006,33(12):1527-1528.

[11] 冯桂贞,林安基,吴仕福,等.急性脑梗死中医辨证分型与同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白水平的相关性研究[J].光明中医,2009,24(08):1419-1420.

[12] 张超,陈亮,潘平康,等.缺血性中风中医证型与颈部血管狭窄程度、血脂及 HCY 的相关性[J].陕西中医,2013,34(10):1302-1303.

[13] 高健,李淑萍.血清同型半胱氨酸和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化与脑卒中的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,17(16):37-39.

[14] 余学庆,李建生,庆慧,等.中风病证候影响因素的研究[J].新中医,2003,35(11):20-22.

[15] 杨牧祥,于文涛,魏萱,等.缺血性中风患者证型分布规律的研究[J].中医药学刊,2006,24(9):1593-1595.

(收稿日期 2016-06-23)

# 佛山地区脑梗死中医证型分布规律研究\*

李旷怡 张英俭<sup>△</sup> 蔡海荣 姚红 陈景利 吴智鑫 李莹莹 邹鹏 彭嘉健 骆志均  
(广东省佛山市中医院,广东 佛山 528000)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1549-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.013

**【摘要】目的** 观察佛山地区脑梗死中医证型的分布规律,为中医药防治脑梗死提供依据。**方法** 对2015年1月至2017年3月佛山市中医院收治的脑梗死患者527例进行中医证型分析。**结果** 中医证型分布中以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最多见,分别为269例(51.04%)和161例(30.55%),脑梗死患者以男性和50~70岁多见。**结论** 佛山地区脑梗死中医证型以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最多见,临床应注意祛湿化痰、活血化瘀和益气行气的应用。

**【关键词】** 脑梗死 佛山地区 中医证型

**TCM Syndrome Differentiation of Cerebral Infarction in Foshan** LI Kuangyi, ZHANG Yingjian, CAI Hairong, et al. Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Foshan 528000, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the distribution pattern of TCM Syndromes of cerebral infarction in Foshan, and to provide basis for the prevention and treatment of cerebral infarction by TCM. **Methods:** 527 cases of patients with cerebral infarction were analyzed for TCM syndromes. **Results:** The most common syndromes was wind phlegm and blood stasis syndrome, 269 cases, accounting for 51.0%, followed by Qi deficiency and blood stasis syndrome, 161 cases, accounting for 30.6%. Patients with cerebral infarction were more common in men and 50~70 years old. **Conclusions:** The major TCM syndromes of cerebral infarction in Foshan area were wind phlegm and blood stasis syndrome, and Qi deficiency and blood stasis syndrome. The clinical treatment should pay attention to clearing damp, reducing phlegm, activating blood circulation to dissipate blood stasis, and tonifying Qi.

**【Key words】** Cerebral infarction; Foshan; TCM syndromes

缺血性脑卒中约占全部脑卒中的60%~80%,具有高发病率、高死亡率、高致残率的“三高”特点<sup>[1-2]</sup>。随着人口老龄化的进程,急性脑梗死已经成为我国居民致死、致残的首要原因。中医药治疗脑梗死具有一定的价值,积累了丰富的经验。中医的核心是辨证论治,而证型受体质、气候、环境等诸多因素的影响,佛山地区地处亚热带地区,气候湿润,雨水较多,终年潮湿,与北方地区有着明显差异。有关脑梗死证候学研究较多,但是未见针对特定地区或人群的证候学研究。中医治病强调“因时、因地、因人”三因制宜,因此针对佛山地区脑梗死患者进行中医证型研究,对制定具有地区特色的脑梗死中医诊治方案,以及运用中医药防治脑梗死具有重要的意义。因此,笔者对佛山地区脑梗死患者的中医证型分布规律进行了研究。现报告如下。

\*基金项目:广东省佛山市重点专科培育项目建设资助(Fspy2-2015004);广东省佛山市十三五高水平重点专科建设项目资助(FSGSPZD135025);广东省佛山市急性脑卒中一体化综合救治平台的建设(2014AG10002)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:18988548332@163.com)

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 脑梗死诊断标准参考2007年《中国脑血管病防治指南》<sup>[3]</sup>诊断标准,纳入标准:符合脑梗死的诊断标准,并且经头颅CT和(或)头颅MR确诊;年龄30~85岁;无严重的精神障碍疾病。排除标准:影像学提示出血性卒中、脑转移瘤等造成的神经功能缺损者;年龄<30岁或>85岁;合并严重精神障碍者;合并严重血液系统疾病、肝肾功能不全、肿瘤、动脉炎等疾病者。

**1.2 研究对象** 本研究共纳入2015年1月至2017年3月佛山市中医院神经内科和急诊科收治的脑梗死患者共527例,均经临床、头颅CT或MR确诊。

**1.3 研究方法** 所有调查对象均进行四诊资料采集,然后根据脑梗死中医辨证分型标准,由同2名本专业经验丰富的副主任医师对四诊资料进行辨证分析,结论一致者入选,结论不一致者进行讨论统一后入选,同时加强质量控制。中医证型诊断标准在参考1996年国家中医药管理局颁布的《中风病辨证诊断和疗效评定标准》<sup>[4]</sup>和2002年国家药品监督管理局颁布的《中药

新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[5]</sup>的基础上,结合佛山市中医院的脑梗死中医临床路径,将脑梗死分为肝阳暴亢、风火上扰证,痰热腑实、风痰上扰证,风痰瘀血、闭阻脉络证,阴虚风动证,气虚血瘀证,痰热闭阻清窍证,元神败脱、神明涣散证。

1.4 数据管理和统计分析 使用双人双次录入法在Epi Data 软件建立数据,并对录入结果进行逻辑检查。使用SPSS 21.0 统计学软件进行统计分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用(%)表示。计量资料采用单因素方差分析,计数资料采用 $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 脑梗死中医证型分布 本研究共纳入脑梗死患者 527 例,中医证型分布中以风痰瘀血,风痰瘀血、闭阻脉络证和气虚血瘀证最多见,分别为 269 例(51.04%)和 161 例(30.60%),由高到低排序为风痰瘀血,闭阻脉络证(51.04%)>气虚血瘀证(30.60%)>肝阳暴亢,风火上扰证(6.45%)>痰热腑实,风痰上扰证(6.26%)>阴虚风动证(3.98%)>痰热闭阻清窍证(1.71%)>元神败脱、神明涣散证(0%)。组内证型构成比经 $\chi^2$  检验,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.2 脑梗死患者年龄和性别分析 研究共纳入脑梗死患者 527 例,其中男性 334 例(63.37%),女性 193 例(36.62%),男性和女性脑梗死的发生率经 $\chi^2$  检验,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );30~55 年龄段 126 例(23.91%),56~70 年龄段 217 例(41.18%),71~85 年龄段 184 例(34.91%),不同年龄段脑梗死发生率经 $\chi^2$  检验,差异具有显著性统计学意义( $P < 0.01$ )。

2.3 脑梗死患者性别与中医证型的相关性分析 男性中中医证型以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最常见,分别为 169 例(50.60%)和 105 例(31.44%),女性中同样以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最常见,分别为 100 例(51.81%)和 56 例(29.02%)。男女之间的中医证型分布规律经 $\chi^2$  检验,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

据调查 2010 年我国 40 岁以上人口脑卒中人数超过 1000 万,并且呈年轻化趋势,死亡人数高达 170 万,第 1 年复发率达 17.7%,存活者 75% 遗留不同程度的残疾<sup>[6-8]</sup>。给我国居民的健康带来严重的影响,同时对家庭和社会造成严重的经济负担。中医药防治脑梗死具有一定的优势,积累了丰富的经验。脑梗死属于中医学“中风病”的范畴,其病因病机不外乎内外二因,内因是气血阴阳亏虚,外因是风、火、痰、瘀侵袭,内外合因,导致导致脏腑功能失调,气血逆乱于脑而产生的,临床以突然昏仆、半身不遂、口舌歪斜、言语不清、偏身麻木

等为主症,如明代吴昆《医方考》中的论述“中风之久,语言謇涩,半身不遂,手足拘挛,不堪行步,痿痹不仁”。

目前关于中风病中医证候的辨证标准主要有 4 个,分别是 1993 年的《中风病证候辨证标准》、1988 年 艧家眉的《脑血管病中医辨证量表》、1996 年王新志的《中风病专家经验辨证量表》、1995 年的《中医病证诊断疗效标准》。这些标准各有优缺点和特色,但是也造成了目前国内中风病尚无统一标准的现象,在一定程度上限制了中医药辨证论治中风病的推广,减弱了中医药防治中风病的优势。因此,基于多样本的调查而制定具有统一的、客观的中风病辨证标准具有重要的临床意义。本研究调查发现,中风病的中医证型分布中以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最多见,而元神败脱、神明涣散证最少见。由高到低排序为风痰瘀血,闭阻脉络证(51.04%)>气虚血瘀证(30.60%)>肝阳暴亢,风火上扰证(6.45%)>痰热腑实,风痰上扰证(6.26%)>阴虚风动证(3.98%)>痰热闭阻清窍证(1.71%)>元神败脱、神明涣散证(0%)。这与北京、内蒙古两地研究中中医证型研究中气虚血瘀证最常见的结果<sup>[9]</sup>及罗家祺<sup>[10]</sup>和谌剑飞<sup>[11]</sup>的调查结果不完全相同,究其原因,可能与患者的地域差异有关。地域性差异对证型的影响有关专家进行过研究,如黄燕等<sup>[12]</sup>研究发现“瘀、痰、内火”以北方医院较多见,“瘀、痰、气虚”以南方医院较多见。地域、环境、饮食习惯等均可以影响证候的分布。《素问·异法方宜论》云“黄帝问曰:医之治病也,一病而治各不同,皆愈,何也?岐伯对曰:地势使然也”。佛山地区地处岭南,属于亚热带海洋性气候,长年受东南或偏南之暖湿气流影响,气候湿润,故病邪中以“湿邪”为先<sup>[13-14]</sup>。湿热气候影响脾胃运化,易致脾虚湿盛、痰湿内蕴的体质。朱丹溪云“东南之人,多是湿土生痰、痰生热,热生风也”,孙一奎云“血得热则瘀浊”。佛山地区气候湿热,血得热则瘀浊生,故以风痰瘀血,闭阻脉络证最多见。痰湿困脾,脾失健运,脾气亏虚,气虚不能行血,瘀血阻滞脉络,发为中风病<sup>[15-16]</sup>。故佛山地区脑梗死患者气虚血瘀证也较常见。

本研究还发现脑梗死患者男性发病率高于女性,56~70 年龄段患者最多见。但是中医证型与年龄和性别没有相关性。

综上所述,佛山地区脑梗死患者中医证候以风痰瘀血,闭阻脉络证和气虚血瘀证最多见,具有明显的地域特色,在辨证论治时应注意祛风、活血化痰、化湿祛痰和益气活血法的应用,祛邪和补益并重。

#### 参 考 文 献

[1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. 中华神经内科学杂志, 2015, 48(4):246-257.

# 清毒调血方对脓毒症凝血功能紊乱干预的临床观察\*

项志兵 马金苗 朱杰 宋丽 吴永伟 张丽葳  
(上海中医药大学附属第七人民医院,上海 200137)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1551-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.014

**【摘要】目的** 观察清毒调血方对脓毒症凝血功能紊乱的临床疗效并探讨其机制。**方法** 选取脓毒症患者60例。研究采用随机、单盲、对照的临床试验设计,分为中西医结合组和对照组,各30例。两组均按指南予以西医规范治疗,中西医结合组在西医常规治疗的基础上,加以清毒调血方治疗,比较两组患者治疗7d后的临床疗效。**结果** 入院时两组患者的急性生理和慢性健康(APACHE II)评分和序贯性器官衰竭(SOFA)评分无显著性差异,治疗后两组患者均显著降低( $P<0.05$ ),组间差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗后中医证候积分差异有统计学意义( $P<0.05$ ),中西医结合组患者治疗显著高于对照组( $P<0.05$ )。治疗7d后,与对照组比较,中西医结合组 APACHE II、SOFA 评分显著降低( $P<0.05$ )。与对照组比较,中西医结合组治疗后凝血酶原时间、激活部分凝血酶原时间降低,纤维蛋白原升高,差异无统计学意义( $P>0.05$ );血小板,ATⅢ升高,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),TT 治疗前后无明显变化,组间比较无明显差异。**结论** 清毒调血方升高 PLT、ATⅢ,降低 APACHE II 评分和 SOFA 评分,改善脓毒症预后。

**【关键词】** 清毒调血方 脓毒症 凝血功能 中医证候

## Clinical Observation of the Intervention of Qingdu Tiaoxue Decoction on Coagulation Disorders of Sepsis

XU Zhibing, MA Jinmiao, ZHU Jie, et al. The Seventh People's Hospital of Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical curative effect of Qingdu Tiaoxue Decoction on coagulation disorders of sepsis, and to explore its mechanism. **Methods:** 60 patients with sepsis were selected. The randomized, single blind and controlled clinical trial design was used to divide the cases into 30 cases in the integrative medicine group and 30 cases in the control group. The two groups were treated by Western standard treatment according to the guidelines, and the integrative medicine group was treated with Qingdu Tiaoxue Decoction, based on the routine treatment of Western medicine. The clinical efficacy of the two groups was compared 7d after treatment. **Results:** There was no significant difference in APACHE II and SOFA between the two groups before treatment. APACHE II and SOFA in both groups decreased significantly after treatment ( $P<0.05$ ). There was significant statistic difference ( $P<0.05$ ). The scores of TCM syndromes in the two groups after treatment were statistically significant ( $P<0.05$ ). The integrative medicine group was significantly higher than the control group ( $P<0.05$ ). Seven days after treatment, compared with the control group, in the integrative medicine group, APACHE II and SOFA decreased significantly ( $P<0.05$ ); PT and APTT decreased; FIB increased; the difference was not statistically significant ( $P>0.05$ ); PLT and ATⅢ rose; the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). No significant changes in TT were observed before and after treatment, and there was no statistical difference between the two groups. **Conclusion:** Qingdu Tiaoxue Decoction can elevate levels of blood platelets (PLT) and ATⅢ, reduce the APACHE II score and SOFA score, and improve the prognosis of sepsis.

**【Key words】** Qingdu Tiaoxue Decoction; Sepsis; Coagulation; TCM syndrome

脓毒症是指宿主对感染的反应失控导致危及生命的器官功能衰竭,病情危重,易发展为感染性休克,

甚至多器官功能障碍综合征(MODS),成为患者死亡的重要因素<sup>[1-2]</sup>。近年来国内外均有研究显示凝血功能紊乱与脓毒症患者病情严重程度以及预后存在着密不可分的关系<sup>[3-4]</sup>,凝血功能障碍贯穿于脓毒症的整个病理过程<sup>[5]</sup>,是脓毒症发生发展及预后的关键因素<sup>[6]</sup>。中

\* 基金项目:上海市浦东新区中医领军型人才培养项目资助 (PDZYXK-4-2014007)

中医药能进行抗炎和抗凝两方面干预,在防治脓毒症凝血功能障碍中发挥了一定的作用。本研究在西医规范治疗基础上加用中药复方清毒调血方治疗脓毒症,观察该疗法对患者中医证候,急性生理和慢性健康(APACHE II)评分,序贯性器官衰竭(SOFA)评分及凝血功能紊乱的影响,以期为临床治疗提供新思路。现将结果报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参照2001年12月华盛顿“国际脓毒症定义会议”制订的脓毒症诊断标准,中医辨证标准参照2013年《脓毒症中西医结合诊治专家共识》<sup>[7]</sup>,毒热内盛证:高热持续不退,烦躁,神昏,恶心呕吐,舌质红绛,脉数。纳入标准:知情同意并签署知情同意书者;符合诊断标准,年龄50~85岁的患者。排除标准:既往存在心、肝、肾等脏器慢性功能不全病史;入院前半年内或入院后常规治疗中曾使用糖皮质激素或免疫抑制剂的患者;不符合中医辨证标准的病例;近3个月内参加过或正在参加其他临床研究者;不能进行中文读写者。

1.2 临床资料 选择上海第七人民医院急诊科病房脓毒症患者60例。研究采用随机、单盲、对照的临床试验设计。住院号为随机对象,采用SPSS17.0统计软件编程产生随机序列号进行分组,分为中西医结合组和对照组。设盲采用两级盲法设置。参与分组及设盲者不能参与本研究其他的试验过程。中西医结合组30例,男性13例,女性17例;年龄51~80岁,平均(77.64±11.26)岁;病程0.5~5 d,平均(3.70±0.88) d。对照组30例,男性14例,女性16例;年龄52~80岁,平均(77.21±10.12)岁;病程1~5 d,平均(4.01±1.03) d。两组患者的年龄、性别构成、病程等资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组依照《The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)》<sup>[2]</sup>指南进行西医规范治疗。中西医结合组在西医规范治疗的基础上,予口服或鼻饲清毒调血方:水牛角9 g,生地黄15 g,焦栀子12 g,生石膏15 g(包煎),赤芍9 g,参三七10 g,仙鹤草15 g,生甘草5 g。中草药均购自本院,上述中药饮片由医院代煎,每日1剂,浓煎2次药汁200 mL药液,不加任何添加剂,真空分装2袋,每袋100 mL。每次1袋,每日2次,早晚餐后30 min服用。两组疗程均为7 d。

1.4 观察指标 所有患者在入院时及服用中药后分别记录治疗前、7 d疗程结束后APACHE II评分和SOFA评分。根据前期实验数据结合《中医诊断学》《中医症状鉴别诊断学》<sup>[8]</sup>等书中的症状,编制成调查表,包括症状、舌脉等中医四诊信息。APACHE II评分和

SOFA评分、中医证候疗效评分。中医证候疗效判定标准根据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>拟订临床症状积分表,采用半定量积分法对症状进行评分。采集空腹外周肘静脉血血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、激活部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比率(INR)、纤维蛋白(原)降解产物(FDP)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)测定,ELISA检测抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)水平,均由本院中心实验室完成。

1.5 疗效标准 治愈:中医证候积分下降 $\geq 85\%$ 。显效:中医证候积分下降 $\geq 50\%$ , $<85\%$ 。有效:中医证候积分下降 $\geq 20\%$ , $<50\%$ 。无效:中医证候积分下降 $<20\%$ 。

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,对计量数据,以方差分析方法(One-Way ANOVA)进行分析;计数数据,以百分率或构成比做描述性统计分析。两组组间比较,用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组治疗前后APACHE II、SOFA评分比较 见表1。两组治疗后APACHE II、SOFA评分明显改善( $P<0.05$ ),组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

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

组别	时间	APACHE II	SOFA
中西医结合组 (n=30)	治疗前	21.87±5.63	8.60±2.43
	治疗后	13.43±4.27* <sup>△</sup>	4.36±1.42* <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	治疗前	22.33±5.25	8.49±2.55
	治疗后	16.19±5.39*	6.31±1.68*

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组中医证候疗效比较 见表2。中西医结合组总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

表2 两组中医证候疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
中西医结合组	30	6	11	10	3	26(86.67) <sup>△</sup>
对照组	30	2	8	9	11	19(63.33)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

2.3 两组治疗前后凝血功能比较 见表3。治疗7 d后,与对照组比较,中西医结合组治疗后PT、APTT降低,FIB差异无统计学意义( $P>0.05$ ),TT治疗前后无明显变化,组间比较无明显差异。PLT、ATⅢ升高,组间比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

### 3 讨论

2013年《脓毒症中西医结合诊治专家共识》的发布,从脓毒症的不同阶段的中医病因病机着手,分别推荐了早期菌毒炎并治、高热治疗、抗休克、抗凝、肠道功

表3 两组治疗前后凝血功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	PLT( $10\times 10^9/L$ )	PT(S)	APTT(S)	TT(S)	FIB(g/D)	DD(ng/L)	ATⅢ(%)
中西医结合组 (n=30)	治疗前	176.33±4.15	20.18±4.15	48.87±5.31	17.26±6.83	1.85±0.42	4.37±0.92	82.33±19.97
	治疗后	211.77±22.66 <sup>△</sup>	16.15±3.11 <sup>†</sup>	42.12±4.35 <sup>†</sup>	18.96±7.02	2.52±0.76 <sup>†</sup>	2.51±0.76	93.83±19.43 <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	治疗前	182.85±13.06	20.41±4.84	48.46±6.22	17.17±4.78	1.9±0.38	4.46±1.12	82.75±16.71
	治疗后	200.32±15.72	17.84±3.05	43.15±4.26	17.92±5.32	2.45±0.35	3.02±1.45	88.89±13.37 <sup>†</sup>

能障碍调理等。为脓毒症的中医辨证分型及规范诊疗指明了方向。大多数医家目前认为“毒、热、瘀、虚”4个方面为脓毒症的主要致病因素。正所谓“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚”，多数医家认为，正气不足是本病发生的内在依据，毒邪内蕴是本病发生的重要条件，毒瘀阻络是本病病机的关键<sup>[7-8]</sup>。刘清泉<sup>[10]</sup>提出“正虚毒损，络脉瘀滞”，赵淳<sup>[11]</sup>指出“脓毒症病机多为素体正气亏虚，脏腑功能失调，气血阴阳失衡，又因外感毒邪侵犯机体，正虚邪盛，正不胜邪，气机逆乱而发病，严重者脏腑受损，甚者阴阳离决”。脓毒症凝血功能障碍方面，洪峰<sup>[12]</sup>将感染时机体出现的凝血功能障碍归为“血瘀证”范畴。王今达的三证三法理论<sup>[13]</sup>，根据脓毒症病情严重程度，及不同并发症的出现，脓毒症划分为：严重感染时主要表现为热毒证，可见毒热炽盛、阳明腑实、邪陷心包、湿热蕴结，出现凝血功能障碍时为瘀血症，出现脓毒性休克时为急性虚证，又可细分为邪盛亡阴、邪盛亡阳。

研究表明毒邪内蕴是发病基础，内陷营血是病变层次，瘀滞络脉是主要病机。病性属本虚标实，本虚以气虚为主，标实则表现为毒胶结，故本研究以清热解毒、活血降浊为主，兼益气扶正为治疗之旨<sup>[10,14]</sup>。脓毒症凝血功能障碍属“血瘀证”范畴，对应于内陷营血病变及络脉瘀滞之病机。基于阴阳和卫气营血理论，辨证遣方以清毒调血方治疗。水牛角、生地黄、赤芍、生石膏凉血救阴；参三七止血散瘀，仙鹤草益气止血，生甘草清热解毒。本方发挥中医药多靶点<sup>[15]</sup>、双向调节和整体疗效的优势，通过本临床研究可以看出，清毒调血方升高PLT、ATⅢ，同时降低APACHE II评分和SOFA评分，说明该方可以拮抗炎性细胞因子，减少血小板的聚集，消除促凝因素，恢复凝血与纤溶系统的动态平衡，对凝血与纤溶系统具有保护作用。对中医证候的有着明显的改善。显示在防治脓毒症中医药整体治疗的优势。中医药防治脓毒症的研究从整体辨证出发，对脓毒症多环节防治进行了一系列研究，对脓毒症患者凝血功能的改善，一方面可能与减轻炎症反应有关，另一方面可能因该方本身具有一定的抗凝作用，其具体的作用靶

点尚需在未来的研究中进一步探索<sup>[16]</sup>。

综上所述，在西医规范治疗脓毒血症的基础上配合中药内服治疗，能有效控制患者的临床症状，下调APACHE II、SOFA评分，降低炎症因子水平，提高存活率，有良好的临床效果，值得临床应用。

### 参 考 文 献

- [1] Odden AJ, Govindan S, Sheth J, et al. A systematic assessment of the surviving sepsis campaign's evidence supporting the care of patients with severe sepsis on the wards[J]. Ann Am Thorac Soc, 2015, 12(6):956-958.
- [2] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock[J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- [3] 郭清华, 史春芝, 王助衡, 等. 凝血功能紊乱与脓毒症严重程度及预后的相关性研究[J]. 医学临床研究, 2015, 32(2):335-337.
- [4] Yao YM, Luan YY, Zhang QH, et al. Pathophysiological aspects of sepsis: an overview[J]. Methods Mol Biol, 2015, 1237:5-15.
- [5] 叶文, 王锦权, 陶晓根. 脓毒症与凝血功能紊乱[J]. 医学综述, 2006, 12(5):296-298.
- [6] 马晓春. 加强对获得性凝血病的认识[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 3(11):885.
- [7] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症中西医结合诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(4):194-197.
- [8] 姚乃礼. 中医症状鉴别诊断学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2000:19-23.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指南原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:185-189.
- [10] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医药, 2007, 26(4):198-200.
- [11] 唐彬, 李云华, 彭映辉, 等. 赵淳教授中西医结合救治脓毒症学术经验[J]. 中国中医急症, 2010, 19(6):984-985.
- [12] 洪峰, 俞兴群. 脓毒症凝血功能障碍的中西医研究进展[J]. 中医临床杂志, 2014, 26(8):864.
- [13] 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.
- [14] 金志元. 中西医结合治疗脓毒血症45例临床观察[J]. 新中医, 2015, 47(5):136-137.
- [15] Chen HC, Chen WC, Lin KH, et al. Simultaneous use of traditional Chinese medicine (Si-Ni-Tang) to treat septic shock patients: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2011, 12(1):199.
- [16] 张六松, 朱晓林. 从毒瘀虚论治脓毒症[J]. 山西中医, 2012, 28(7):1-3.

(收稿日期 2017-06-10)

# 陆金根教授应用中医药治疗肛痈经验撷英\*

张 强 指导 陆金根

(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1554-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.015

**【摘要】** 陆金根教授应用中医药治疗肛痈病经验丰富。陆师在常规清热解毒基础之上,极为重视气血理论,兼以调理脾胃,补益肝肾。在疾病不同阶段,陆师有证辨证、无证辨病,辨证辨病相结合;关注整体,分段推进,故遣方用药,常取验效。

**【关键词】** 肛痈 辨证论治 清热解毒 名医经验 陆金根

肛痈病西医称为肛门直肠周围肛痈病,中医归为“痈疽”范畴,古代医籍称其为“脏毒”“悬痈”“穿裆痈”“坐马痈”“跨马痈”“鹳口痈”等<sup>[1]</sup>。该病发病多为实证,起病急骤,疼痛剧烈,短期成脓。虚证少见,发病缓慢,可表现为长期结块,而成脓缓慢。该病多见于20到40岁青壮年期<sup>[2]</sup>,男女比例约9:1<sup>[3]</sup>。

陆金根教授为第5批全国名老中医药专家学术经验传承工作指导老师,全国名老中医药专家传承工作室导师,上海市名中医,博士生导师。陆师师承中医外科名家、全国著名中医外科学家顾伯华教授,从事良性肛肠疾病的诊治工作40余年,传承创新,经验丰富。余作为陆师学生,十余年来耳濡目染陆师运用中医中药成功治疗各种肛肠疾病,在肛痈病方面,稍有所得。陆师诊治肛痈病,首辨阴阳,重视辨证与变病的有机结合。主要表现在:通过辨证论治,用药以清热解毒化湿为主,活血化瘀,益气 and 营为辅,又兼顾患者整体,兼顾调理脾胃,补益肝肾,以扶正祛邪,此为辨病论治,故临证用药,常取验效,现将陆师治疗肛痈病临床经验分享如下。

## 1 病因病机

陆师认为,肛痈病首辨阴阳。阳证多发病急骤,3~5 d即可成脓,成脓时,浅部肛痈皮色光亮,疼痛剧烈,应指明显,深部肛痈病或肤色微红,或皮肤光亮,或见坠胀疼痛,伴全身高热等不适,阳证触诊病灶区域肤温均升高。阴证多发病缓慢,初期可见肛周硬结,肤色正常或淡白,触诊无明显压痛,即使成脓,疼痛亦不明显。阳证因多为饮食不洁或不节,如过食辛辣厚味,引起湿

热内生,热毒内蕴结聚而致,或因肌肤损伤,如感染毒邪,瘀血凝滞<sup>[4]</sup>,经络阻塞,血败肉腐而致。阴证多因肺、脾、肾三阴亏损,湿热乘虚下注肛周而致。临床过程中发现,肛痈病以阳证多见。

陆师认为,肛痈病治疗是一个动态过程,应分段进行,步步推进,证异治异,辨证或辨病有机结合。肛痈病早期,治则以清热解毒利湿为主,活血化瘀为辅,阳证清热解毒利湿药剂量应大,阴证清热解毒利湿药剂量当小,以免伤正,酌情加用调理脾胃,补益肝肾药物,以扶正祛邪。成脓期不必拘泥于药物治疗,根据病情特点,主张及时肛周脓肿切开引流术治疗<sup>[5]</sup>,以引邪外出,切不可盲目保守治疗,导致病情加重,甚至发生“走黄”或“内陷”重症。肛痈病术后的辨证论治,治则治法同肛痈病早期,应重视辨证和辨病相结合。陆师认为:脾胃为后天之本,所化经血滋养五脏六腑。正如《素问·经脉别论》云“食气入胃,浊气归心,淫精于脉”“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺”。液化成脓的肛周组织亦为气血所化生、滋养,正如外科证治全生集曰“脓之来必由气血,气血之化必由温也”。故肛痈病术后,四诊合参,首应清热解毒利湿,但又不完善。《素问·评热论》云“邪之所凑,其气必虚”。正气虚损,邪气入内伤正而发病,久病入络,故至络虚。《血证论》云“气结则血凝”。尤其是肛痈病手术创伤,正气本已耗损,气血亏虚,气不行血,而致络脉血瘀,不通则痛。故应辅以活血化瘀疏通络脉。再之,气血亏虚,应加用益气和营药物,以健脾和胃,脾健则气血旺盛,“气为血之帅,血为气之母”,调补气血,气助血行,解决脉络瘀阻问题,络脉通畅,疼痛减轻,同时又可加速伤口残余脓液吸收,方中稍佐药物补益肝肾,以扶持根本,祛邪外出。值得注意的是肛痈病术后后期,伤口快速恢复,清热解毒利湿力度宜小,益气和营力度宜大。

\* 基金项目:国家科技支撑计划项目(2015BAI04B00);上海市教育委员会资助项目(2014YSN36);上海市中医临床基地建设项目(ZY3-LCPT-1-1002)

## 2 辨证论治

**2.1 临床表现** 《外科理例》云“按之牢硬未有脓,按之半软半硬已成脓,大软方是脓成”。陆师极为赞同古人对肛痈病不同时期的形象描述。陆师认为,虽然教材将肛痈分为热毒炽盛证,火毒蕴结证,阴虚毒恋等<sup>[6]</sup>,但总结多年临床经验,结合现代中医学对该病的认识,他将肛痈病分为:僵块期、成脓期、溃后期。根据不同时期进行辨证论治或辨病论治。僵块期:局部形成僵块,稍有麻木或肿胀感,舌红,苔薄白或薄黄,脉濡或数。成脓期:局部形成肿块,灼热疼痛明显,舌红,苔黄腻或白腻,脉滑数或弦滑。溃后期:多为肛痈病脓肿自行溃破或手术切开引流,局部流脓或分泌物,溃口周围组织僵硬,舌红,苔白或黄,脉滑。

**2.2 治疗方法** 治疗原则:清热解毒利湿、活血化瘀通络。方药组成:蒲公英 30 g,紫花地丁 30 g,金银花 15 g,连翘 15 g,生黄芪 15 g,皂角刺 12 g,茯苓 15 g,赤芍 30 g,牡丹皮 15 g,当归 12 g。辅以益气和营、健脾和胃、补益肝肾。方药组成:苍术 9 g,黄柏 9 g,党参 15 g,薏苡仁 15 g,牛膝 15 g,枸杞子 15 g,生甘草 9 g。

### 2.3 用药特点及方解

**2.3.1 治疗以凉清热解毒利湿、活血化瘀为主** 《医宗金鉴》痈疽总论歌云“痈疽原是火毒生,经络阻隔气血凝”。明·陈实功在《外科正宗·痈疽治法总论》云“诸疮皆因气血凝滞而成”。陆师认为,肛痈病虽分为不同时期,但应辨证论治,首应清热解毒利湿,辅以活血化瘀疏通络脉。次应辨病论治,加减应用益气和营药物,健脾和胃药物,佐以补益肝肾药物,以扶正祛邪。故应用蒲公英、紫花地丁、金银花、连翘、生黄芪、皂角刺、茯苓、赤芍、牡丹皮、当归,效果满意。

蒲公英在《新修本草》就有记载,其味苦,性寒,具有清热解毒,消痈散结之效。《滇南本草》记载蒲公英“敷诸疮肿毒,疥癩癣疮;祛风,消诸疮毒,散瘰疬结核”。现代药理证实,蒲公英所富含的绿原酸有广谱抗菌作用<sup>[7]</sup>,对金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌有较强的杀菌作用。紫花地丁味苦,性寒,功效清热解毒、凉血消肿,可治疗用于痈肿疔疮、乳痈肠痈、丹毒肿痛等症,现代药理证实其有抑菌作用<sup>[8]</sup>。金银花在《本草新编》中记载“金银花,一名忍冬。味甘,温,无毒”。能清热解毒,疏风散热。《履幢岩本草》云“银花能医治妇湿气及诸肿毒痈疽、挤癖、杨梅诸恶疮,散热解毒”。《中药学大辞典》云金银花“味甘,性寒……具有清热解毒凉散风热的功能。用于温病初起,风热表证,痈疽肿毒”。现代药理证实金银花有广谱抗菌作用,对金黄色葡萄球菌有较强抗菌作用<sup>[9]</sup>。连翘味苦,性凉,功擅清热解毒,散结消肿,治温热、丹毒、斑疹、痈疡肿毒等。现代药理证实其有抗菌,抗病毒,消炎镇痛作用<sup>[10]</sup>。生黄芪味甘,性

温,能补气健脾,托毒生肌。为补气要药,乃“疮家圣药”。《神农本草经》载“黄芪,味甘微温;主痈疽久败创,排脓止痛”,现代药理证实黄芪多糖对大肠杆菌具有较强的抑制作用<sup>[11]</sup>。其配合皂角刺“托毒排脓,见大功”。皂角刺味辛性温,能消肿排脓。用于痈疽疮毒初起或脓成不溃之证。现代药理证实其能升高白细胞,增强机体的免疫功能,具有减低血液黏度抗凝血、抗炎镇痛等作用<sup>[12]</sup>。茯苓味甘而淡,性平,甘能补,淡能渗,功效健脾渗湿,药性平和,祛邪不伤正。赤芍味苦,性微寒,能清热凉血,散瘀止痛。现代药理证明其所含芍药苷有消炎止痛作用<sup>[13]</sup>。《校注妇人良方》所载“仙方活命饮”,赤芍配金银花,取清热凉血,散瘀消肿之效。牡丹皮味苦,性微寒,能清热凉血,善活血化瘀。《神农本草经》云“主寒热……安五脏,疗痈疮”。现代药理证实其所含的牡丹酚加工后的化合物具有较强的抗炎、抗病毒作用<sup>[14]</sup>。当归性甘,味温,能补血调经,活血止痛。为活血行瘀要药。现代药理证实当归具有一定的抑菌作用<sup>[15]</sup>。当归与黄芪配合,能益气生血。与金银花、赤芍合用,解毒消痈。《本草纲目》云“治痈疽,排脓止痛,和血补血”。陆师强调:清热解毒药物性多寒凉,恐有留瘀之弊,故应遵循“疏其血气,令其调达,而致和平”的原则,这是方中活血化瘀药物的另一妙用。

**2.3.2 辅以苍术、黄柏、党参、薏苡仁、牛膝、枸杞子益气和营、健脾和胃、补益肝肾** 苍术味苦,性温。能燥湿健脾、祛湿和胃。朱震亨曰“苍术治湿,上、中、下皆有可用”。黄柏味苦,性寒。能燥湿清热,泻火解毒,除骨蒸,为治下焦湿热要药。《神农本草经》云:黄柏“主五脏肠胃中积热、黄疸、肠痔,止泄痢”,苍术、黄柏组成的二妙丸,燥湿清热,能消炎、消肿等。党参味甘,性平,能补脾肺气,补血,生津。《本草正义》云党参“补脾养胃,润肺生津,健运中气,本与人参不甚相远”。可防方中苍术、黄柏之过燥,达到燥而不伤阴,祛邪不伤正之目的。薏苡仁味甘而淡,能健脾渗湿,清热排脓。现代药理证实其有解热、镇痛作用<sup>[16]</sup>。牛膝味苦,性甘平,能活血通经,补肝肾,强筋骨,利水通淋,引火下行。现代药理证实牛膝抗炎、镇痛作用,能提高机体免疫功能<sup>[17-18]</sup>。枸杞子味甘,性平,能滋养肝肾,益精明目。现代药理证实枸杞子能提高免疫力,促进造血功能,升高健康人群白细胞<sup>[19]</sup>。

## 3 病案举例

周某,男性,37岁。2016年10月14日初诊:肛门肿胀疼痛12d,小便困难伴腹胀1d。患者12d前因饮食不洁出现腹泻,腹泻后出现肛门胀痛不适,疼痛剧烈,伴高热,体温最高39.7℃,曾至外院门诊就诊,静滴头孢类抗生素10d,发热症状缓解,但肛门仍持续胀痛不得缓解。1d前出现小便困难,点滴而下,腹胀

明显。为进一步治疗,故寻陆师诊治。就诊时,患者由硬板床推入诊室,纳差,寐欠安,面色潮红,体温 39.1 ℃。肛门胀痛,难以忍受,腹胀明显,小便困难。患者平素大便质稀,每日 2~3 行。曾有肛门肿痛等类似症状发生经历,自觉发热,无高热现象,自行口服抗生素后消失。专科检查,(膀胱截石位)视诊:5~6 点位肛旁见 2 cm×3 cm 肿块隆起,肤色微红。触诊:肛旁肿块肤温升高,灼热明显,质地中等,触痛明显。肛指检查:齿线上 3~11 点位直肠黏膜隆起,轻触波动感明显,压痛明显。舌红,苔薄黄腻,边有齿痕,脉滑数。诊断:肛痈病。辨证:热毒炽盛证。分期:成脓期。治疗:入院留置导尿,予以手术切开排脓;术后中药治疗:治以清热解毒利湿、活血化瘀通络。方药:蒲公英 30 g,紫花地丁 30 g,金银花 15 g,连翘 15 g,茯苓 15 g,皂角刺 12 g,生黄芪 30 g,赤芍 30 g,牡丹皮 15 g,当归 12 g,虎杖 15 g,苍术 15 g,黄柏 15 g,薏苡仁 15 g,枸杞子 15 g,生甘草 9 g。7 剂,每日 1 剂,水煎取汁 300 mL,早晚 2 次顿服。患者术后体温随即平复,每日予中药口服,肛肠科换药治疗。5 d 后,患者伤口脓腐基本排尽,伤口肉芽组织鲜活,疼痛较前好转,伤口快速恢复中,舌红,苔薄黄,脉滑。《活法机要·疮疡证》中提出治疮之大要,须明托里、疏通、行营卫之三法。调整方药如下:蒲公英 15 g,紫花地丁 15 g,皂角刺 9 g,党参 12 g,白术 12 g,茯苓 15 g,陈皮 12 g,当归 12 g,炙黄芪 15 g,淮山药 15 g,白扁豆 12 g,薏苡仁 15 g,枸杞子 15 g,炙甘草 6 g。5 剂,每日 1 剂,水煎取汁 300 mL,早晚两次顿服。7 d 后患者伤口较前明显缩小,伤口肉芽坚实,引流通畅,伤口无明显疼痛不适,体温平,舌红,苔薄白,脉滑。调整方药如下:蒲公英 9 g,党参 12 g,白术 12 g,茯苓 15 g,陈皮 12 g,当归 9 g,炙黄芪 15 g,淮山药 15 g,白扁豆 12 g,薏苡仁 15 g,枸杞子 15 g,女贞子 12 g,炙甘草 6 g。14 剂,每日 1 剂,水煎取汁 300 mL,早晚 2 次顿服。后患者门诊随访,形成肛漏后,按照肛漏病处理。

按:陆师认为肛痈初期多因患者饮食不洁,导致胃失和降,胃肠失调,湿热内生,下注大肠,蕴阻肛门,阻滞经络,气血凝滞而成,主要表现为肛周结块。正如《外科正宗》云“夫脏毒者,醇酒厚味,勤劳辛苦,蕴毒流注肛门,结成肿块”,应用“消法”活血化瘀,行滞通络,使病邪消散,即使不能消散,也可使病灶移深居浅。《疡医大全·论初起肿疡》云“初起肿疡……未成脓者……施治之早;尽可内消十之六七”。《外科启玄》云“消者灭也,灭其形症也,如形症已成,不可用此法”。患者发病数十日,现为肛痈急性发作,成脓期应立刻切开排脓,以免毒邪走窜。故外院抗生素治疗未能奏效,反而会使病灶扩大,病情加重。方中蒲公英、紫花地丁、金银花、连翘清热解毒;皂角刺消肿排脓,可使伤口周围僵硬组

织炎症吸收,转为正常;茯苓健脾利湿,祛邪而不伤正;生黄芪益气清热解毒,与皂角刺合用,加大消肿排脓力度;赤芍、牡丹皮、当归既可清热凉血,又可活血化瘀,解决脉络瘀阻的问题;虎杖舒筋活络,活血化瘀定痛,增强通络止痛之功;苍术、黄柏清上中下三焦之湿热;薏苡仁清热健脾和胃,调补后天;枸杞子顾护先天,辅助正气;生甘草补脾益气,清热解毒,缓急止痛,调和诸药。陆师认为患者脓腐将尽,为正气恢复,邪气将尽的表现,此时应减少清热解毒及活血化瘀力度,增加健脾和胃,补益肝肾药物,兼顾后天及先天根本。7 d 后患者伤口较前明显缩小,体温正常。《素问·刺法论》云“正气存内,邪不可干”。陆师认为:此时邪气已尽,正气健复,患者快速恢复中,更应补益脾胃,强健肝肾,扶正祛邪,以促痊愈。

参 考 文 献

- [1] 刘明欣,邓洋洋,石岩,等. 浅探《外科正宗》对肛痈的认识[J]. 中华中医药杂志,2014,29(12):3904-3905.
- [2] 阙华发. 医师考核培训规范教程:中医外科分册[M]. 上海:上海科学技术出版社,2016:175-176.
- [3] 徐伟祥,曹永清. 实用中医肛肠病学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2014:116-124.
- [4] 刘春斌,唐智军,刘淳,等. 清热祛毒汤结合一期根治术治疗热毒炽盛证低位肛痈术后并发症观察[J]. 中医临床研究,2014,6(29):5-7.
- [5] 杨彬,沈树安. 517 例肛周脓肿手术治疗体会[J]. 四川医学,2014,35(7):835-836.
- [6] 桑枫. 肛痈患者经辨证施护后的临床效果观察[J]. 医学信息,2015,28(52):484.
- [7] 吴婉瑾,周丽萍,应庆怡,等. 红壤地区不同生态型蒲公英绿原酸含量比较及其抑菌效果[J]. 贵州农业科学,2015,43(12):86-89.
- [8] 李莉,殷中琼,贾仁勇,等. 5 味中药对鸡白痢沙门氏菌的体外联合抑菌研究[J]. 西北农林科技大学学报:自然科学版,2015,43(2):34-37.
- [9] 荣茜,代鹏飞,邓林,等. 25 味常用清热解毒药提取物对猪源幽门螺杆菌的体外抑菌活性[J]. 浙江农业学报,2016,28(1):38-43.
- [10] 雷秋香,单彪,胡小倩,等. 连翘药理学作用研究进展[J]. 河北医药,2012,34(24):3802-3804.
- [11] 任历,廖晓宇,刘鹏,等. 微量热法研究黄芪多糖对大肠杆菌的抑制功能及机理[J]. 实验技术与管理,2016,33(5):58-62.
- [12] 刘建建,时鹏,黄涛,等. 皂角刺提取物体外抑菌杀菌作用研究[J]. 医药导报,2013,32(3):300-302.
- [13] 潘婕,刘增援,梁政,等. 赤芍水提取物与抗菌药联合对耐药大肠杆菌抑菌作用的研究[J]. 中国畜牧兽医,2015,42(11):3080-3086.
- [14] 刘存芳,王芹,王奇,等. 丹皮酚希夫碱及其铜配合物的合成与抗菌活性[J]. 化学合成,2015,23(8):733-735.

# 涂晋文教授从外风立论治疗面神经炎学术思想\*

张 健<sup>1</sup> 陈 俊<sup>2△</sup> 丁砚兵<sup>2</sup>

(1.湖北中医药大学中医临床学院,湖北 武汉 430061;2.湖北省中医院,湖北 武汉 430061)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1557-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.016

**【摘要】** 本文主要阐述涂晋文教授在面神经炎的病因上强调重视外风,疾病转归中突出痰瘀间杂,在治疗上介绍了涂师临床治疗该病的基础方牵正散合大秦芎汤的用药经验,强调该病的早期治疗及在基础方上的加减用药。

**【关键词】** 面神经炎 风、痰、瘀 牵正散合大秦芎汤

面神经炎是以一侧面部表情肌瘫痪为主要表现的周围性面神经麻痹<sup>[1]</sup>。现代医学认为与面神经急性病毒感染和水肿使面神经受压或使局部血液循环障碍有关<sup>[2]</sup>。本病常突然发病,与中医风邪“善行而数变”致病特点相似,另据其主要症状面神经炎当属中医学的“吊线风”“偏风口”“口僻”等病范畴<sup>[3]</sup>。涂晋文教授为湖北中医大师,博士生导师,享受国务院政府特殊津贴,国家中医药管理局第3、4批全国名老中医药专家学术经验继承工作指导老师。2012年被国家中医药管理局选为全国名老中医药专家传承工作室建设项目的专家。在湖北省中医院设立“涂晋文名老中医传承工作室”。工作室建设期间,笔者有幸侍诊抄方,涂师行医50余年,精通医理,学验俱丰,擅长用中医药治疗面神经炎,处方用药确有疗效,遂将其经验介绍如下。

## 1 外风病因重认识,痰瘀不通病易进

多数医家认为面神经炎一病为正气不足,脉络空虚,风邪乘虚而入头面阳明脉络而发<sup>[4]</sup>。在治疗上强调补虚为主,如现代医家王娣对面神经麻痹辨治总结的“六法”中的清养阴息风法、益气营祛风法、滋阴息风止痉法、养血息风法等均属于补法范畴<sup>[5]</sup>。而涂师在理解该病病因、病机时则强调外风导致发病的重要性,在治疗上也不拘泥于补法一途,而是强调祛邪为主。邪不去,正不安;邪若去,则面将安。

在上世纪80年代涂晋文教授根据多年的临床实践经验在中风一病的病因上曾强调“外风”致病学说,并在日后的临床科研中反复得到验证,目前所取得成果也完善了中风病的中医病因学认识。由其所创制的

院内制剂愈风汤合剂虽为中医治疗外风之剂,但其现代药理学研究已经证实,此研究也从治疗学方面上证明了“外风”致病说的科学性<sup>[6]</sup>。涂晋文教授常常将面神经炎一病称为“小中风”,在《中医内科学》等教材中该病也较多附于中风病章节后论述,两者发病皆突然,临床表现均可见面瘫、饮水呛咳等经络受风之症,故答其两者病因、病机,尚可互通。涂师临证观察发现该病的好发季节与中风病相似,两者均为冬春季,多因冬春季节为节气交替之时,阴阳迭变,寒热混杂,易生卒疾<sup>[7]</sup>。《医门法律》也认为“风在冬为发之寒风,在春为调畅之温风……《内经》谓风者百病之长,其变无常者是也。其中人也,风则先受之”。但本病的好发人群却与中风病不同,并不拘于素体较虚之年老体弱者,部分青年及平素体健者亦常常罹患之,且起病之初绝大多数患者常有吹风受凉之明显诱因,临床可见麻木、疼痛、夹食、漏水等等急性期症状,这些均为一派邪盛实证之表象。涂师详较两病发病过程之异同,认为中风病强调正虚为本,标实为重,虚实夹杂,而面瘫病则以邪气为重,不拘体质。正如清代著名医家王清任在《医林改错·口眼歪斜辨》中也认为“若盛壮人,无半身不遂,忽然口眼歪斜,乃受风邪阻滞经络之症。经络为风邪阻滞,气必不上达,气不上达头面,亦能病口眼歪斜”。即明确指出了面瘫之主因为风邪。

此外,涂师结合“风为百病之长”“六气莫不由风而伤人”等理论,意识到“外风”虽为面神经炎一病主要起始病因,但同时也常与外感寒邪、热邪、内生痰湿相混杂,其中涂师认为“外风”之邪最易与痰瘀之害沆瀣一窝,数因交织,中于面部肌肤,导致局部面部肌肤脉络血瘀不通,遂可生本病。即如《金匱要略》云“贼邪不泻,或左或右,邪气反缓,正气即急,正气引邪,喎僻不遂,邪中于络,肌肉不仁”。众所周知,风邪与西医的感染病因类似,而涂师在研究中曾明确阐述了关于风邪导致

\*基金项目:国家中医药管理局“涂晋文名老中医药专家传承工作室”建设项目(国中医药人教函[2012]149号)

△通信作者(电子邮箱:dinyanbing2013@126.com)

痰瘀形成的理论,其主要原因之一为近期感染通过多种途径使损伤的局部血管内皮细胞及炎性细胞刺激了血中及炎症局部的巨噬细胞、T淋巴细胞和血管内皮细胞分泌白细胞介素(IL),使血液小IL升高,其中IL-6诱导纤维蛋白原(FIB)产生启动凝血因子,从而促进了血栓形成;此外近期感染会产生大量的炎症细胞因子,增多了血液中的有形成分,并使血液的黏稠度增加,中医所谓痰瘀阻络即与此相通<sup>[8]</sup>。涂师对此理解为“邪气胜则实”,邪气独盛,留而不去,痰瘀阻滞,功能失用,歪僻不仁。

关于本病发展,涂师认为“外风不解,痰瘀易成。如不及时干预、积极治疗,本病病情常有加重趋势,病程常缠绵难以痊愈”。《医方发挥·治风剂》在谈到风与痰的关系时提到“阳明内蓄痰浊,太阳外中于风,风痰阻于头面经络则经遂不利,缓为急者牵引故口眼斜”。唐宗海在《血证论》中亦指出“血积既久,亦能化为痰水”。另根据“痰气并病”“痰瘀同源”“痰瘀致病”等理论<sup>[9-12]</sup>,痰瘀互相胶结,阻遏气血;痰阻血瘀、经脉痹阻,络脉不通,气血运行不畅,肌肉失养,故出现口眼喎斜恢复较难。涂师总结本病主要病机为风痰阻络,痰瘀不通;风、痰、瘀为本病核心病理要素。

## 2 治疗首举祛风以散邪,兼治痰瘀功用著

根据以上病机,涂师以祛风化痰,活血化瘀为基本原则,以牵正散合大秦芩汤为主方,并对不同兼症加减化裁,其基本处方如下:秦芩 10 g,白芷 10 g,羌活 15 g,独活 15 g,前胡 15 g,当归 15 g,赤芍 15 g,川芎 15 g,禹白附 10 g,全蝎 6 g,僵蚕 10 g。上方为大秦芩汤去清热之石膏、黄芩,增加愈风汤合剂中白芷、羌活、独活等散风之品,将大秦芩汤中滋阴养血之生地黄、熟地黄换成活血之力更强的当归、赤芍。另佐添牵正散之全方裨益祛风化痰通络之效,诸方有机加减增删化裁而成。李东垣曰“中血脉则口眼歪,中腑则肢节废,中脏则性命危,三治各不同。中血脉者,外有六经之形证,则从小续命汤加减……外无六经之形证,内无便溺之阻隔,宜养血通气。大秦芩汤主之”。本病为中血脉之轻症,故撷取大秦芩汤中君药秦芩以彰显其祛风散邪之力优,《本草经疏》称秦芩“苦能泄,辛能散,微温能通利,故主寒热邪气……性能祛风除湿,故《别录》疗风无问久新,及通身挛急”,辅以白芷、羌活、独活、前胡等一派祛风之品,针对上诉本病之主要病因;用当归、赤芍、川芎活血化瘀,有“治风先治血,血行风自灭”之意,且川芎是治疗头面诸症之要药。而涂师用赤芍代替原方中的白芍,取其活血之力更强之意。如《医学衷中参西录》上说“芍药原有白、赤二种……至于化瘀血,赤者较优”。方中禹白附辛温燥烈,入阳明经而走头面,可祛风化痰,尤其善于散头面之风,全蝎、僵蚕均能祛风通络,

其中全蝎长于通络,僵蚕且能化痰,诸药合用既能祛风化痰,又能疏通经络,使喎斜之口眼得以复正<sup>[13]</sup>。诸药相合用以祛风化痰,通络祛瘀,暗合前文所诉之病机。

活血化瘀是治疗面瘫的常用治疗原则之一,但上方作为涂师治疗面神经炎一病之基础方、经验方,并非大剂活血之品简单相投,而是择取祛风之品为主,体现其组方特色之一为一药两用,即充分发挥祛风药的双重药效。祛风药多为辛窜之品,行散之力较强,能疏通经络,促进血行,与活血祛瘀药有协同作用。如《本草经解》中谓白芷“入肝散风,芳香燥湿,故主之也。肝藏血,血寒则闭气,温散寒,治血闭”。即白芷既可祛风又可活血;再如羌活在《药性论》中记载为“治贼风、失音不语,多痒血癩,手足不遂,口面歪邪,遍身顽痹”,《本草汇言》谓其“羌活功能条达肢体,通畅血脉,攻彻邪气,发散风寒风湿”。故羌活为祛风化痰之佳品。故使用大队祛风药不仅能驱逐外邪使其难侵,更取其活血化瘀之功,截断病情加重之因,扭转病势加剧,加速疾患痊愈。

涂师认为本病若久治不愈多为痰邪已成,痰瘀互结。选用治疗本病之常用方牵正散,多因其化痰之效宏而药简。此外,牵正散也为治风剂中疏散外风的代表方之一,具有祛风化痰通络之功。前文已诉风邪为痰瘀形成的原因之一,故祛风当可化痰,亦可祛瘀,在祛风药基础上加用牵正散即可兼顾风痰瘀三者之邪。

涂师临证时,常常加减化裁,以求全效:若见患者鼻塞、流清涕、怕冷,多因外感风寒较重,涂师常加祛风散寒,宣通鼻窍之品,如防风 10 g,辛夷 10 g等,防风在《本草纲目》中记载到“防者,御也。其功疗风最要,故名”。由此可知,该药为抵御外风的重要药物<sup>[14]</sup>,而辛夷为治疗鼻渊之要药;若患者鼻流浊涕、咽痛,多因外感风热较重,可加入疏散风热药,如桑叶 10 g,银翘 10 g,牛蒡子 10 g等,其中桑叶既可祛风又可活血,一举两得,如《日华子本草》称其:“除风痛出汗,并补损瘀血”;若病者患侧耳后疼痛明显,发作频繁,持续不解,涂师认为多为瘀血作祟<sup>[15]</sup>,可加延胡索 10 g,香附 15 g,鸡血藤 15 g,红花 15 g,茜草 10 g等;若见患者伴有耳鸣、耳部流脓水,多因风毒外侵,正不胜邪,可加清热解毒息风之品,如蝉蜕 6 g,苦参 10 g,龙胆草 6 g,黄芩 15 g,石膏 30 g等;平素情绪不佳,性格急躁患者可加疏肝解郁之品,如柴胡 6 g,郁金 15 g,香附 10 g,青皮 10 g等;而年老体弱之人可加黄芪 20 g,党参 15 g,白术 15 g以补益正气等。

## 3 典型病案

王某,女性,26岁,自诉5d前因吹风受凉后开始左侧面部肌肉拘紧,左侧额纹消失,左侧眼角闭合不全,易流泪,近2d上诉症状有加重趋势。伴鼻塞,流涕,咳嗽,无意识及偏身感觉障碍,无恶心、呕吐、耳鸣、

听力下降等症。舌红,苔白而润,脉紧。陈师详察病史后处方如下:羌活 10 g,防风 10 g,白芷 10 g,秦艽 15 g,全蝎 6 g,僵蚕 10 g,禹白附 10 g,荆芥 10 g,当归 10 g,川芎 15 g,鸡血藤 15 g,胆南星 15 g,桂枝 10 g,葛根 10 g,陈皮 10 g,炙甘草 6 g。14 剂,水煎服,每日 1 剂,分早晚 2 次温服。并嘱托患者夜间常用热水毛巾在患侧自下而上敷脸,出门前戴口罩等预防疾病加重措施。二诊时患者无明显表证,左侧额纹增多,左侧眼角闭合稍困难,纳寐正常,二便调,效不更方,上方再进 14 剂,三诊时诸症不显,嘱其注意加强体质,再防复发。

按:本例患者患病时正值冬日,当风而吹,风寒侵袭阳明面部,痰瘀阻络发为本病。此患者表证较为显著,如鼻塞,流涕,咳嗽,舌红,苔白,脉紧均为风寒在表影响肺卫之表象,故基础方上加桂枝、葛根、羌活以解表散寒,辅以白芷、细辛宣通鼻窍,数药合用以祛风散寒,化痰活血通窍,药证相应,表里兼顾,疗效颇佳。

#### 4 小 结

涂师认为治疗面神经炎,抓住“风、痰、瘀”是关键。重视风邪为发病的重要环节,痰瘀为疾病痊愈与加重转归的关键。病机发展中可兼杂有热、毒、虚的不同。治疗上首举祛风,兼治痰瘀,在“祛风化痰、活血化痰”的治疗大法上增损他法,在上诉基础方上随症化裁,常可获良效。

在发病的 7 d 内,患者病情常常有面瘫加重趋势<sup>[16]</sup>,涂师认为早期干预,祛邪为主,积极治疗对本病的痊愈至关重要,如治不及时或措施不当,久病入络,痰瘀阻滞,易遗留后遗症<sup>[17]</sup>,可见患者面肌瘫痪不减,甚者出现面肌跳动、痉挛等症。而对于较重患者,涂师建议辅以西药激素治疗,疗效亦佳<sup>[18]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] 孙怡,杨任民. 实用中西医结合神经病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:636-639.
- [2] 贾建平. 神经病学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2012:

335-336.

- [3] 方药中,邓铁涛. 实用中医内科学[M]. 上海:科学技术出版社,1995:423-424.
- [4] 梁繁荣. 针灸推拿学辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:492.
- [5] 王娣,解静,白翠华. 面神经炎辨治六法[J]. 山东中医杂志,2008,27(1):18-19.
- [6] 许沛虎,涂晋文. 愈风汤对大鼠脑缺血/再灌注后脑含水量及脑组织钾钠钙含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,1997,3(2):18-20.
- [7] 邱新萍,邱新红,郭霞珍,等. 季节气候变化与发病相关性研究[J]. 辽宁中医杂志,2006,33(8):949-950.
- [8] 涂晋文,董梦久,邵卫,等. 血管紧张素转化酶基因 ACE (I/D) 多态性与缺血性脑卒中中医证候相关性分析[J]. 浙江中医杂志,2009,44(3):162-164.
- [9] 王秀珍,何改梅. 浅析痰气并病[J]. 陕西中医,2002,23(10):935.
- [10] 刘网清. 略谈痰瘀同源[J]. 江苏中医药,1996,31(3):33.
- [11] 梁爱枝. 逐风通痹汤加减治疗周围性面瘫 36 例[J]. 中国中医急症,2009,18(4):6322.
- [12] 李宁,韩永刚. 痰瘀同病的相关疾病综述[J]. 中国中医药信息杂志,2006,13(3):103-105.
- [13] 吴振英. 牵正散联合针刺治疗急性面神经麻痹 30 例[J]. 中国中医急症,2008,17(11):1610-1611.
- [14] 张兰坤,盛蕾,过伟峰,等. “防风”在中药组方配伍中的意义[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(8):1107-1108.
- [15] 陈滨海. 难治性面瘫证治心得浅谈[J]. 中国中医急症,2012,21(12):1973-1974.
- [16] Gilden DH, Tyler KL. Bell's palsy-is glucocorticoid treatment enough[J]. New England Journal of Medicine,2007,357(16):1653-1655.
- [17] 李道生,林秀芬. 针灸三十讲[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:373-375.
- [18] Jalaludin MA. Methylcobalamin treatment of Bell's palsy[J]. Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology,1995,17(8):539-544.

(收稿日期 2017-03-11)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 刘茂才教授六经辨治头痛及常用药对经验总结\*

陈建锋<sup>1</sup> 陈佳群<sup>1</sup> 林浩<sup>2</sup> 黄燕<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510400; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510405)

中图分类号: R249.8 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1560-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.017

**【摘要】** 刘茂才教授对中风、头痛、不寐等脑部杂病,有丰富的临床经验和显著的疗效。本文总结刘茂才教授在治疗脑病中使用六经辨证治疗头痛以及常用药对的经验。

**【关键词】** 刘茂才 头痛 六经辨证 药对 临床经验

刘茂才教授运用六经辨证有自己独到而丰富的经验,提倡“以经解经,以老解老”,用仲景自己的条文解释条文,做到“无一字无来历,无一处无出处”,用仲景伤寒的法度解析条文,避免了一家之言的弊病,并对每一个方证的层次进行深入的剖析,将看似散乱的《伤寒论》《金匮要略》条文以理法贯穿,使得方证之间的层次分明,让医者有法可依、有理可寻。笔者将刘茂才教授治疗头痛经验按病机划分,分析总结临证方药,在六经辨证基础上,将病性与遣方用药结合,阐述治头痛的六经辨证经验。如此才能更加深刻体会仲圣灵活辨证施治的精神。

## 1 太阳头痛

太阳之头痛,发热,自汗出或无汗,恶风(怕风冷)或恶寒,或身体四肢或项背疼痛,脉浮缓、寸浮、尺弱,或鼻鸣干呕。刘茂才教授认为伤寒证与中风证最大的区别在于有汗与无汗、脉紧与脉缓,提示二者在津液输布离合和病理状态中的区别在于:伤寒证津液凝滞,中风证津液涣散,这是表证的两大纲领。而辨别两者须从问诊的详细作为出发点,所以在问诊时应特别强调整体观念。

刘茂才教授认为太阳头痛是体表特别是头部血管充血刺激周围神经的一种反应。所以刘茂才教授从六经辨证论治太阳头痛,往往遵仲圣之养营通卫,偏用桂枝汤加减为主。刘茂才教授认为桂枝汤由芍药甘草汤和桂枝甘草汤组成,若头痛见营气偏弱,卫气相对不足,邪风侵袭,与卫气相搏,扰动营阴,津液涣散在表,即可以桂枝汤加减辨证施治。芍药、甘草乃仲景常用药对,是经方中养营、和血、补津的基础药对<sup>[1]</sup>,刘茂才

教授善用芍药、甘草配对治疗中老年人神经性头痛兼见小腿抽筋。而药对之桂枝甘草汤能补中温津、通卫解表、化阴和阳,是仲景对治胃气不振而表有邪滞的基本药对<sup>[2]</sup>,刘茂才教授通常以桂枝、甘草配对使用治疗脑中风后出现头痛或手脚麻木不仁或有胃纳不佳的患者,效果甚佳。

桂枝以解凝为主,而麻黄以发散为主,如麻黄汤、小青龙汤、麻黄加术汤、各半汤、桂二麻一等。刘茂才教授常应用麻黄汤于证见恶寒发热并重、头痛项背牵扯感明显、或见喘气气紧之患者。刘茂才教授认为高血压或者血压偏高者不宜使用或慎用生麻黄,用量不宜过大,或可改用炙麻黄。麻黄汤中药对之麻黄、桂枝多用于治疗头痛之表束邪困重症,或津液(水饮)凝滞在表,或津血不利,运用此药对时需注意患者是否里津亏,里津亏不能轻易发汗。麻黄汤中另一个重要药对为麻黄、甘草药对。甘草、麻黄配伍而具有养津和胃,涌泄津滞,发越之功<sup>[3]</sup>。刘茂才教授经常运用药对甘草、麻黄治疗风寒束表之偏头痛经久不愈者。

## 2 阳明头痛

刘茂才教授认为阳明病亦可见头痛,此乃阳明头痛,如条文56所言“伤寒不大便六七日,头痛有热者,与承气汤”。刘茂才教授认同柯韵柏对此的解读,注曰<sup>[4]</sup>“此辨太阳阳明之法也。太阳主表,头痛为主,阳明主里,不大便为主,然阳明经亦有头痛者,浊气上冲也”。

阳明病的主要病机从条文“181、问曰:何缘得阳明病?答曰:太阳病,若发汗,若下,若利小便,此亡津液,胃中干燥,因转属阳明,不更衣,内实,大便难者,此名阳明也”。本证是由太阳表证发汗太过,或误下,或误利小便之故,从而导致里津液亏虚,胃中干燥,或出现里证如大便难解,腹中痛,外证身热、汗出多而恶热、口渴咽干或见头痛,头晕等<sup>[5]</sup>。而在脑病方面,中风后遗症

\* 基金项目:广东省中医药局科研课题(20161097)

(特别是出血性中风患者)多见大便难解偏硬、脾气暴躁或容易发脾气,舌苔黄腻,口气重者,刘茂才教授通常运用承气汤类加减或麻子仁丸加减辨证治疗。其中常用大黄与芒硝作为药对,攻下里实,通腑泄热;若有发热明显者,出虚汗者,多从清阳明热入手,予知母、石膏配对辛寒甘润,泄火滋燥清里热,若胃口差着,加人参或太子参益胃气,养胃阴。

刘茂才教授常用大黄、甘草配对,其中大黄攻逐宿食瘀血,推陈致新,条畅肠胃;甘草补津和胃,清热解毒。大黄、甘草配伍而具有攻下实积热结瘀血癥瘕、和胃护津之功,合和而成大黄甘草汤<sup>[4]</sup>。大黄有推陈致新,活血化瘀之功用,而非仅仅攻下之功,若头痛患者见瘀血热象明显者,不必舍本求末,应酌情使用<sup>[6-7]</sup>。

刘茂才教授认为阳明虽属里,但也有表里之分,如“目痛鼻干,眼眶痛,不眠头痛,脉来浮洪”为阳明经表之证,与白虎汤证区别开来。故临床上刘茂才教授善用葛根,葛根既可升发脾胃清阳,又能散邪解肌,葛根为阳明经之表药,一般用量在30~45g不等<sup>[8]</sup>。刘茂才教授临床上,一般以葛根、白芷配对或天麻、葛根配对使用,因白芷善散阳明风邪,可助葛根散邪解肌,兼除头目眼眶诸痛。

### 3 少阳头痛

刘茂才教授认为少阳病分为少阳本病和少阳中风,而少阳头痛多归于少阳中风一类。少阳本病如条文263所言“少阳之为病,口苦、咽干、目眩也”。以及条文96所言“伤寒五六日中风,往来寒热,胸胁苦满、嘿嘿不欲饮食、心烦喜呕,或胸中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或胁下痞硬,或心下悸、小便不利,或不渴、身有微热,或咳者,小柴胡汤主之”。

刘茂才教授指出少阳病的定义:半表里半虚实半寒热之偏于阳者。只要是少阳病,不管是本病还是中风,俱没有能脱此窠臼者。从病位上来分析,少阳病是半表半里。这个病位按人体的内外来分,是居于内外之间的中间位;按上下来分,居于心下肋肋;按前后来分,居于身体的侧位。从病性上来分析,少阳病是半寒半热。少阳病是邪气出入表里之间的反应,外出近太阳则有恶寒感,内入近阳明则有恶热感;从病态上来分析,少阳病是半虚半实。邪正交争频繁的一个虚实互杂的状态<sup>[9-10]</sup>。所以少阳是枢机,病情的转化,特别是阳纲病情的转化,这个少阳就是个动态的立体的战场。

刘教授认为少阳头痛特点为少阳头痛多窍病。特别是表现在上窍的更多一些。如口(苦),咽(干),目(眩,赤),耳(无所闻)等。这同少阳病位偏上焦偏阳性有关。窍燥证,窍是指鼻孔、眼睛、口咽、耳朵等,燥就是容易鼻孔干燥、出血等,眼睛干涩、口咽干燥、耳鸣等表现。少阳头痛,而偏见少阳窍燥证者,刘教授推荐使用

仲景和解少阳之法。小柴胡乃最常用方剂,有和解少阳,斡旋枢机之功<sup>[11-12]</sup>。

总结来说,少阳病有四大主症(往来寒热,胸胁苦满、嘿嘿不欲饮食、心烦喜呕)和“阳窍燥症”(口苦、咽干、目眩)还有少阳典型舌脉(脉弦细,苔薄白)。或曰:少阳病,柴胡证,但见一证便是,不必悉具。一证可以,但是必须有个前提,就是符合少阳病的四大内在实质,典型的少阳病必须具有的四大实质:一是正邪交争于半表里;二是上焦火郁燥证;三是中焦胃虚;四是下焦饮逆。换句话说,就是表中里三部俱损,上中下三焦皆病<sup>[13]</sup>。

刘茂才教授治疗少阳头痛常用药对为柴胡、黄芩以及半夏、生姜。柴胡、黄芩去清上焦郁火,更重要的是可以解除郁结,《神农本草经》明言,柴胡推陈致新,黄芩下血闭,都有“解”的作用;参草姜枣能益胃气津液;半夏降水饮之上逆;半夏得生姜的配伍尤能治饮。三阳病较之三阴病,在病位病性和病态上都略轻一些。胃气津液虚损的还不太重或者只是郁结太过,治疗要善于抓住时机,保胃气,存津液,把疾病控制在三阳阶段<sup>[12]</sup>。

### 4 太阴头痛

刘茂才教授认为太阴中风也可出现头痛,如条文273“太阴之为病,腹满而吐,食不下,自利益甚,时腹自痛。若下之,必胸下结硬”以及274“太阴中风,四肢烦疼,脉阳微阴涩而长者,为欲愈”。太阴病可分为太阴本病以及太阴中风(即是太阴之表证)。太阴中风除了出现太阴本证如腹胀满,胃纳差,腹泻腹痛等之外,还应有太阴中风的表現如:四肢烦疼,口淡不欲饮食,或见微微发热消渴,或见目眩。刘教授认为太阴中风乃外感风寒,内伤生冷者所致,故治法为发汗解表,温里驱寒为主。

刘茂才教授认为如果外寒重者,因寒主收引,头痛明显,古人李东垣认为太阴头痛必有痰<sup>[14]</sup>。太阴经因痰与气逆壅于膈,头上气不得畅,亦可见头痛。所以太阴头痛必有痰,或见体质量或腹痛,为痰癖,其脉多沉缓。治疗这类疾病时常治以茯苓、苍术(白术)为药对以及法半夏、南星为药对。或兼见表证明显者应予桂枝或麻黄解表。

### 5 少阴头痛

少阴病本证实质乃津虚营弱、阳气衰微,不能濡养、温煦机体,而少阴表证起初因受寒而起病,又误服辛凉之剂未效,病经十余日,头痛如劈,无汗,精神疲倦嗜卧,或见面色苍白,脉沉弱无力,舌苔白滑而不渴饮。此乃寒人少阴,阻碍清阳不升,复以辛凉耗散真阳,正虚阳弱,邪正相争,而成少阴头痛,或此头痛如《脉因证治·头痛论》所言“心疼烦闷,头痛,痛连胛骨,少阴症也”<sup>[15]</sup>。

刘茂才教授认为若辨证为少阴头痛,可用药对附子、桂枝,其有温卫通营、散寒除湿,通痹止痛之功;针对卫阳虚、津亏营弱而寒湿聚表而温卫通营、散寒除湿,通痹止痛者,合和而成统治少阴中风之附子、桂枝药对。表实重症者,或可用麻黄加附子、细辛药对辨证加减以助阳发汗解表,其中药对附子、细辛可温里。

## 6 厥阴头痛

厥阴病分为真厥阴以及类厥阴(寒热错杂)两类。而平时所见基本属于类厥阴头痛,乃类厥阴中风之表现,类厥阴项痛,以巅顶、颜面疼痛多见,或全头痛,或头痛部位不定,或吐痰沫,厥冷(手脚冰冷),脉象浮缓,厥阴脉会于巅顶,巅顶部头痛,亦为厥阴头痛之证候特色。

刘茂才教授论治类厥阴头痛,多用吴茱萸、生姜药对或同用吴茱萸、人参(或用太子参)配对。若患者见久寒之证,临床上常见头痛阵作,以巅顶痛为甚,见寒头痛加剧,呕吐清水,手足逆冷,舌淡苔白,脉沉紧者,可予当归四逆汤加吴茱萸、生姜药对。而类厥阴头痛,刘教授常用药对为半夏、人参以及黄连、黄芩。刘茂才教授认为三泻心汤类方,寒热杂错而无少阴层面,乌梅丸方,寒热杂错兼见少阴。临床运用上,四逆辈是一大类方,温其脏腑。而泻心辈也是一大类方,可燮理中焦,调和湿热,辛开苦降。乌梅丸也是一大类方,可温涩苦敛,调和营卫,调达气血<sup>[16]</sup>。

刘茂才教授认为泻心类方是湿热不调为主,热象往往突出,湿则大筋软短、小筋弛长;热则迟缓,故腹痞满为主而往往不痛。乌梅丸类方是阴阳不调为主,寒象往往突出,寒则收引,故腹痛往往明显。泻心类方里证重而表证往往轻忽;乌梅丸类方里证重而表证亦重。泻心类方胃中不和为主,乌梅丸类方则以营卫不和为主。刘茂才教授认为乌梅是蒸于米下的,谷气之滋养液,胃口差,食后易顶胃,打嗝,乌梅丸可以用汤剂。

刘茂才教授行医五十余年,在运用六经辨治头痛上有自己独特见解,既不失仲景之意,又师古而不泥古,灵活变通,往往效果奇佳。药对,又称“对药”“对子”“姊妹药”,《内经》治疗胃不和则卧不安之不寐证采用半夏秫米汤,是认为最早的药对应用。药对,是临床上常用的两味药物的配对形式,药对的相互配伍能起到协同作用,增强药性,或者相互制约,缓解毒性。因此研

究药对有助于深入理解方剂组成原则和发挥其临床应用的优劣势。

《伤寒论》治头痛方剂内容非常广泛,包括各种原因所致的头痛方证,用药考究,配伍科学,组方严谨,权衡利弊,灵活得法。伤寒论中并没有详论某种疾病,均以“证”论,如太阳脉证,阳明脉证,太阳蓄水证,少阴病证等等,提及证即可辨别病的归经、症状和治疗原则。通过对刘茂才教授在临证运用伤寒论药对的法度和配伍规律的总结概括,于临床治疗头痛有不可代替的指导作用。本文通过对伤寒六经中药对的解读以及结合刘茂才教授的临床应用撰文分享,以飨读者。

## 参 考 文 献

- [1] 郭珊珊,王谦,白立川,等.芍药-甘草配伍的研究进展[J].中草药,2014,45(10):1481-1485.
- [2] 司振阳.以方证相对论指导桂枝汤类方的运用[J].中国中医急症,2016,25(5):852-853.
- [3] 张再良.日本医家对麻黄汤和桂枝汤类方的研究——读江布洋一郎的《经方医学》[J].上海中医药大学学报,2003,17(2):7-10.
- [4] 柯琴.伤寒来苏集[M].北京:中国中医药出版社,1988:99.
- [5] 熊曼琪.伤寒论·中医药学高级丛书[M].北京:人民卫生出版社,2000:118.
- [6] 胡元坤.加味大黄甘草汤治疗糖尿病胃轻瘫38例[J].中国中医急症,2007,16(7):876-877.
- [7] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2005:181.
- [8] 梁銓.论葛根汤不属麻黄汤加减而成[J].中国中医急症,2011,20(11):12.
- [9] 苏云放.少阳、三焦、膜原系统论[J].中华中医药杂志,2010,25(4):42.
- [10] 孔光一,赵岩松,严季澜,等.少阳三焦膜系病机探讨[J].北京中医药大学学报,2011,34(3):149-158.
- [11] 陈五一.小柴胡汤证运用发挥[J].中国中医急症,2008,17(10):1468-1469.
- [12] 郎茂林,李卉英,陈仓颢,等.和解少阳、祛风活络法治疗偏头痛[J].中国中医急症,2015,24(12):2291-2292.
- [13] 孙秀娟,周春祥.“少阳为枢”内涵探讨[J].南京中医药大学学报,2008,24(8):153-155.
- [14] 李东垣.东垣十书[M].北京:国家图书馆出版社,2011:5.
- [15] 朱丹溪.脉因证治[M].上海:上海卫生出版社,1958:63-65.
- [16] 魏念庭.伤寒论本义[M].北京:中医古籍出版社,1997:77.

(收稿日期 2017-05-25)

# 刘清泉教授应用中医药治疗脓毒症的临床经验

赵红芳 江其敏 指导 刘清泉

(北京中医药大学东直门医院,北京 100000)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1563-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.018

**【摘要】** 脓毒症是急危重病患者主要的死因之一,目前临床上治疗效果仍不甚满意,死亡率居高不下。刘清泉教授从事急危重症30年,在中医药治疗脓毒症方面有丰富的经验,认为脓毒症的基本病机是“正虚毒损、络脉瘀滞”,扶正、解毒、通络是其治疗脓毒症的主要治法,对脓毒症临床结局有明显改善。

**【关键词】** 脓毒症 刘清泉 中医治疗

脓毒症是感染因素引起的生理、病理和代谢异常综合征,严重时可导致器官功能障碍和(或)衰竭,是急危重病患者主要的死因之一<sup>[1]</sup>。尽管新型的治疗方法和策略不断更新发展,但目前临床上治疗效果仍不甚满意,死亡率居高不下。刘清泉为北京中医药大学教授,主任医师,现任北京中医医院院长,兼任中华中医药学会急诊专业委员会副主任委员、国家中医药管理局急诊重点专科协作组组长,从事急危重症诊疗工作30年,在中医药治疗脓毒症方面有丰富的经验。笔者为随导师在东直门医院临床学习多年,现将刘清泉教授中医治疗脓毒症的临床经验择其要介绍如下。

## 1 病因病机

脓毒症(Sepsis)是在现代医学发展过程中逐步认识到的一个临床综合征。刘清泉教授认为脓毒症是因“正气虚于一时,邪气暴盛而突发”<sup>[2]</sup>。中医有“邪盛谓之毒”的说法,《金匱要略心典》云“毒,邪气蕴结不解之谓”<sup>[3]</sup>,刘清泉教授认同这种观点,将诱发脓毒症的毒邪分为外来之毒和内生之毒。外者乃六淫之邪,疫疠之气,尤其是寒热挟风、疫疠毒邪侵犯人体,主要为自然界的细菌和病毒,内生之毒是因病邪入侵,脏腑功能失调,不能把病邪或病理产物及时排出体外,蕴积日久而化生的瘀、痰、热等<sup>[4]</sup>。刘清泉教授认为脓毒症的基本病机是“正虚毒损、络脉瘀滞”<sup>[2]</sup>,正气不足,毒邪内蕴,内陷营血,络脉气血运行不畅,导致毒热、瘀血、痰浊内阻,瘀阻脉络,进而使各脏器受邪而损伤,脏腑百骸失于濡养,引发本病症;认为气阴两虚、阴竭阳脱是脓毒症的病机之本,毒邪内蕴是脓毒症的重要发病基础,内陷营血是脓毒症的主要病变层次,瘀滞络脉是脓毒症的重要病位<sup>[5]</sup>。

## 2 分期辨证救治

由于正虚毒损、络脉瘀滞是脓毒症基本病机,故而

刘清泉教授认为扶正解毒通络、分层扭转是脓毒症的主要治法,并根据脓毒症、严重脓毒症、脓毒症休克、多器官功能障碍的疾病发展过程,将脓毒症分为高热期、高凝期、休克期、合并各脏器功能受损期4期进行分期辨证救治。

**2.1 脓毒症高热期** 发热是脓毒症最为常见的证候,刘清泉教授认为脓毒症发热应归于“外感发热”范畴,多是六淫、疫疠之邪侵袭,人体不能战胜外邪而发病<sup>[6]</sup>。又视病邪深浅,刘清泉教授将脓毒症高热期分为“热毒内盛,气分实热证”及“瘀毒损络,气营两燔证”。

气分实热证属于脓毒症早期,病位在三阳,表现为邪热内闭、气机郁滞,刘清泉教授处方为柴胡15g,黄芩15~30g,生石膏30~60g,法半夏10~20g,生麻黄10g,炒杏仁10g,青蒿30g,白芍15g,大黄10g,生姜30g,大枣15g。此方以麻杏石甘汤合大柴胡汤加减,外以宣肺透邪,内以泻阳明热结,全方突出“和、解、清、透”的特点。刘清泉教授认为青蒿具有“和、解、清、透”的独特药性,对于脓毒症发热具有良好的效果<sup>[7]</sup>,在汤剂中青蒿使用量较大,一般在30g以上。若热盛阴伤加麦冬、玄参养阴润肺;热盛气伤加人参益气固本。

瘀毒损络、气营两燔证一般出现在弥散性血管内凝血(DIC)早期。此时热入营血,若以营分证为主,刘清泉教授以清营汤化裁清营解毒、泄热救阴;若热入血分为主,刘教授则用犀角地黄汤加减,临床视病位浅深、病情轻重不同辨证治疗。一般处方为水牛角30~90g,生地黄30~90g,赤芍15g,牡丹皮15g,淡竹叶10g,羚羊角粉3g(冲服),金银花30g,连翘30g。《读医随笔》<sup>[8]</sup>中指出“盖凡大寒大热病后,脉络之中必有推荡不尽之瘀血,若不驱除,新生之血不能流通,甚有转为劳损者”。刘清泉教授亦如此认为,故方中佐以活血通络之品,此亦与脓毒症瘀毒阻络的病机相符,体现

了脓毒症“通络”的治法。

2.2 高凝期 刘清泉教授认为瘀毒互结阻络导致的气血功能失调是脓毒症凝血功能紊乱阶段的主要病机,因此,调理气血是治疗的关键,遵循“气为血之帅,血为气之母”的基本原则,以红参益气,三七止血活血,缓解 DIC 高凝状态,处方为红参 30 g,三七块 15 g,浓煎频服,每 2 小时 1 次,每次 20 mL。由于高凝期患者多出现吐血、便血等胃肠功能紊乱的情况,刘清泉教授采用少量频服的服药方法,使药物能更好的吸收从而可以发挥最大的作用。除中药汤剂之外,在脓毒症高凝期,刘清泉教授同时配合了血必净注射液静脉用药。血必净注射液是以血府逐瘀汤为基础研制的静脉制剂,由红花、赤芍、川芎、丹参、当归等组成,可活血化瘀、扶正祛邪。刘清泉教授进行过血必净注射液的相关研究,多项研究<sup>[9-12]</sup>表明血必净注射液可减轻脓毒症病情,患者凝血功能异常的情况可得到显著改善,对于调节脓毒症患者的器官功能具有积极意义。刘清泉教授认为脓毒症整个病程中都有瘀毒伤络、阻络的病机存在,在各个时期都可选用血必净注射液以活血化瘀扶正通络。

2.3 脓毒症休克期 刘清泉教授认为脓毒症一旦进入休克期及多器官功能障碍阶段,其临床表现符合“太阳病坏证、三阴病”的特征,其病属“正气欲脱”之“厥脱证”,同时由于脓毒症的病机特点,患者体内瘀毒伤络、阻络的病理过程依然存在,故而此时当益气扶正固脱为要,并兼用活血解毒之法。刘清泉教授处方早期以独参汤大补元气,当用红参,量不拘多少,但不能少于 30 g,浓煎频服;如果已成阴竭阳脱,则以参附汤合生脉散加红花、三七、当归等,共奏回阳救逆,通络解毒之功。通过相关研究<sup>[13-14]</sup>,刘清泉教授在休克期配合生脉、参附中药注射液静脉注射,在维持血压、减少血管活性药物用量上取得了良好效果。

#### 2.4 合并各脏器功能受损期

2.4.1 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征 “肺”是严重脓毒症首要损伤的脏器,肺脏既是脓毒症的始动器官之一,也是其靶器官<sup>[15]</sup>。刘清泉教授根据急性肺损伤的临床特征,辨证其病机为瘀毒互结损络伤肺,进而下传大肠,传导失司,肺肠同病;处方为全瓜蒌 30 g,生石膏 30 g,炒杏仁 10 g,生大黄 15~30 g,桑白皮 15 g,红参 30 g,麦冬 30 g,丹参 15 g,赤芍 15 g,生甘草 6 g。此方依据中医学“肺与大肠相表里”的基本原理,肺肠同治,以宣白承气汤加丹参、赤芍活血解毒通络之品,红参麦冬益气扶正防脱。

2.4.2 胃肠功能障碍者 胃肠功能障碍在严重脓毒症时极为常见,表现大便秘结,腹胀,腹痛。刘清泉教授认为及时通腑排便、泻下荡积,对阻止病情进一步恶化、肠细菌易位起到积极作用;处方为生黄芪 30~90 g,生

大黄 15 g,枳实 15 g,厚朴 15 g,当归 30 g,芒硝 15~30 g(冲服),芒硝首次使用,得利便止,不可过度使用,水煎服或直肠点滴。刘清泉教授认为对于重症患者,邪气虽实,正气已虚,若单攻邪,不仅无效,反而更伤正气,故方中配大剂量黄芪补气顾护正气,当归养血活血,体现了扶正祛邪,攻补兼施的配伍思路。

2.4.3 急性肾功能障碍者 肾脏是脓毒症引起 MODS 中较常发生功能障碍的一个器官,一旦肾功能衰竭,患者治疗难度及治疗成本都大大增加。刘清泉教授在查阅大量文献和临床实践的基础上,提出脓毒症 AKI 的中医防治策略:早期运用“活血化瘀”法,可以在一定程度上防治脓毒症 AKI 的发生和阻断<sup>[16]</sup>。刘清泉教授认为脓毒症 AKI 不仅存在“瘀毒损络”的病机特点,气虚阴伤阳损亦是其重要的病机之一,治疗过程中要二者兼顾,方可取得更好的疗效。

### 3 小结

刘清泉教授认为正气不足是本病发生的内在依据,扶正、解毒、通络是刘清泉教授治疗脓毒症的主要治法。刘清泉教授,在脓毒症早期就顾及了正气,在疾病进展中更注意回阳固脱、顾护正气,后期则以养阴益气、保护脏真为主;认为扶正,尤其是补气通阳,使阳气畅达,恢复络脉出入自由、充盈满溢的正常状态,有利于抗邪而出,防止内生毒邪的进一步损害。通络,可以畅通络中气血、减少毒邪的蕴积,改善各脏腑的温煦濡养,恢复机体营卫和谐、气血调畅的整体环境,刘清泉教授将其贯穿在脓毒症治疗的全过程中。解毒,以祛除外来和内生的毒邪,不致使毒存体内损害脏腑器官,是脓毒症治疗的核心环节之一。刘清泉教授认为脓毒症的病情是动态发展变化的,在主要治法之上要针对具体病情采取不同的治疗方法,同时由于个体差异,患者出现问题的脏器不一,临床上应各方组合,灵活使用。

### 4 验案

患某,女性,62岁,主因“反复黏液脓血便近 20 年,加重半年”于 2012 年 9 月 4 日北京中医药大学东直门医院就诊,明确诊断为“溃疡性结肠炎”。入院时见:腹部坠痛,排便 3~4 次/d,黏液较多、便血少,纳可眠可。体温 36.8℃,心率 80 次/min,呼吸 18 次/min,血压 130/80 mmHg,神清,精神可,心肺(-),腹平软,无压痛及反跳痛,肠鸣音 8 次/min,双下肢不肿。舌暗红,苔白厚,脉弦。患者于 9 月 19 日全麻下行全结肠切除术、结肠造口术。术后转入 ICU,患者血压持续偏低,波动于 90~60/30~50 mmHg 之间,虽经积极补液治疗效果欠佳,20 日 7am 时患者心率降至 40 次/min,血压 53/32 mmHg,SpO<sub>2</sub> 81%,急予心肺复苏术,同时气管插管接呼吸机辅助通气。继而患者出现少、尿呼吸窘迫、皮肤黏膜出血、DIC、多重耐药菌感染、肝功能损害、无

排气排便胃肠功能障碍等情况,由脓毒症发展为多器官功能障碍综合征(MODS)。在机械通气、血管活性药物、抗生素、床旁血滤等西医治疗基础上,刘清泉教授中医治疗分为以下4阶段。1)低血压休克。中医辨证为气阳两脱、瘀毒内阻,处方:红人参30g,麦冬30g,五味子10g,制附片30g,三七块15g,生大黄15g,生甘草6g,生白术15g,茯苓30g。以此为主方随症加减共服用12剂,血压逐渐平稳,停用血管活性药物。2)DIC。气虚血瘀、血溢脉外,处方:红人参120g,三七块30g,生甘草15g,仙鹤草30g,生黄芪30g,藕节炭30g,肉桂3g。配合血必净注射液静脉注射,服用4剂后DIC状态明显缓解,出血减少,多项凝血指标好转。3)各脏器功能不全。肝功能及胃肠功能障碍,治以气滞湿停、腑气不通,处方:生黄芪60g,当归15g,茯苓30g,茵陈30g,生大黄15g,厚朴30g,三七块10g,大枣20g。以此为主方随症加减共服用10剂,胃肠功能逐渐恢复;肾功能不全处方:生大黄30g,制附片15g,桂枝15g,煅龙骨、煅牡蛎各30g,地榆炭60g,蒲公英30g,直肠点滴,并配合床旁血滤,15d后肾功能恢复,尿量超过1500mL/d。4)恢复期。调和营卫,处方:柴胡15g,黄芩15g,生晒参15g,清半夏15g,干姜10g,桂枝10g,白芍10g,青蒿15g,厚朴10g,炒山栀6g,生姜10g,大枣10枚,生甘草6g。以此为主方随症加减共服用15剂,直至病情好转回普通病房。

按:该患者因手术打击、感染等多方面因素,迅速发展至脓毒症休克、多器官功能障碍综合征,出现肺、肝、肾及血液系统多脏器功能不全,病情危重,预后极差,病死率高。刘清泉教授采用中西医结合治疗方法,休克期处方以益气扶正固脱为要,并兼用活血解毒之法;该患者DIC时期出血表现突出,刘清泉教授处方以益气凉血,止血活血为主;胃肠功能障碍时则攻补兼施;肾功能不全时活血解毒,温阳化气,时时体现了扶正、解毒、通络治疗脓毒症的临床思路。全程中或汤剂鼻饲,或浓煎灌肠,或中药静脉制剂注射,经过2个月的综合治疗,患者各器官功能完全恢复。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会急诊医学分会危重病专家委员会,中国中西医结合学会急救医学专业委员会.脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J].中华急诊医学杂志,2007,16(8):797-798.
- [2] 刘清泉.对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J].北京中医,2006,26(4):198-200.
- [3] 尤怡.金匱要略心典[M].北京:中国中医药出版社,2009:34.
- [4] 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.
- [5] 王蕾,刘清泉,姜良铎.从络脉学说论治脓毒症[J].中国中医急症,2006,15(4):391-392.
- [6] 刘清泉,张晓云,孔立.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.
- [7] 梁昊,张圣杰,孙红霞.关于青蒿退热作用的中医临床与现代实验研究[J].医学信息,2015,28(45):454.
- [8] 陈潮祖.中医治法与方剂[M].北京:人民卫生出版社,2014:650.
- [9] 刘清泉,梁腾霄,刘红旭,等.血必净注射液治疗脓毒症的多中心临床研究[J].北京中医,2007,26(1):15-18.
- [10] 刘清泉,朱雪琦,王蕾.血必净注射液对脓毒症大鼠存活率和肝肾功能影响的研究[J].中国中医急症,2008,17(2):203-205.
- [11] 陈云霞,李春盛.血必净治疗脓毒症的随机对照多临床研究[J].中华急诊医学杂志,2013,22(2):130-135.
- [12] 杨立山,韩凤玉,吴嘉荔.血必净治疗脓毒症患者的机制及转归[J].中国中西医结合急救杂志,2016,23(4):368-372.
- [13] 郭楠,刘清泉,江其敏,等.生脉、参附注射液治疗脓毒症休克的临床疗效[J].北京中医药,2011,30(5):329-332.
- [14] 李永波,谢建军,梅啸,等.生脉注射液对不同休克患者血流动力学的影响及意义[J].中国中西医结合急救杂志,2011,18(1):21-24.
- [15] 江其敏,黄琰,刘清泉,等.中医医院住院患者脓毒症临床特点的研究[J].北京中医,2007,26(4):204-207.
- [16] 刘清泉.脓毒症急性肾损伤中西医结合临床研究的思考[J].中国中医急症,2008,17(3):333-335.

(收稿日期 2017-03-15)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 滋阴益气、活血解毒法在糖尿病肾病治疗中的应用\*

刘秀 武明珠 喻嵘<sup>△</sup> 马志辉 田娜

(湖南中医药大学, 湖南长沙 410007)

中图分类号:R587.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1566-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.019

**【摘要】** 糖尿病肾脏病是严重的糖尿病微血管病变,也是导致肾功能衰竭的重要原因之一。根据其临床特征及预后转归可归属于中医学“消渴”“水肿”“尿浊”等范畴。本文主要总结和讨论滋阴益气、活血解毒法在糖尿病肾脏病治疗中的运用,旨在为糖尿病肾脏病的中医治疗提供理论依据。

**【关键词】** 糖尿病肾病 滋阴益气 活血解毒

**Application of Nourishing Yin and Supplementing Qi, Promoting Blood Circulation and Detoxifying in the Treatment of Diabetic Kidney Disease** LIU Xiu, WU Mingzhu, YU Rong, et al. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410007, China.

**【Abstract】** Diabetic nephropathy is a serious diabetic microangiopathy, and is one of the important causes of renal failure. According to its clinical manifestation and prognosis, it can be attributed to the category of Chinese medicine, such as xiaoke, hydropneumonia and urine turbid. In this paper, we mainly summarized and discussed using the theory and method of nourishing Yin and supplementing Qi, promoting blood circulation and detoxifying in the treatment of diabetic kidney disease, in order to provide theoretical basis for Chinese medicine treatment.

**【Key words】** Diabetic kidney disease; Nourishing Yin and supplementing Qi; Promoting blood circulation and detoxifying

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病最主要的微血管并发症之一,也是目前引起终末期肾脏疾病(ESRD)的主要原因<sup>[1]</sup>。因其致死、致残率高,寻求安全有效的治疗方法是提升DKD患者生命质量的关键。而当前治疗DKD的主要手段如控制血糖、血压,调节血脂,抑制RAAS系统等措施均只能起到延缓病情进展的作用。古代医学中DKD当属“消渴病”的并发症,历代医家对本病的辨证分型、治法方药均有一定的经验积累。近年来,中医药在治疗DKD方面的优势不断凸显,已成为防治DKD的重要组成部分。本文通信作者喻嵘教授通过查阅大量文献,结合多年的临床经验及实验研究,认为DKD是一种本虚标实之证,气阴两虚为其本,瘀毒互结为其标,滋阴益气、活血解毒是治疗DKD的重要治法。

## 1 古代医家对DKD的认识

古医籍中无糖尿病的病名,纵观历史文献,糖尿病

当归属中医“消渴病”范畴,DKD是其并发症,按“三消”来分,当属“下消”,又根据其水肿、蛋白尿的临床表现,又可将其归入“水肿”“尿浊”等。《临证指南·三消》曰“三消一证,虽有上中下之分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已”,由此可见消渴病病机以阴虚燥热为要,阴虚为本,燥热为标,“下消”阴虚津涸即肾阴亏虚,而张景岳在真阴精气理论中提出,气由精化,阴虚则无以化气,则而DKD病久缠绵不愈,则常致气阴两虚之证。

中医对毒的认识源远流长,以内、外分类毒邪,将因机体功能失调产生的未能及时排除的病理性产物,如痰饮水湿、瘀血、内热、膏脂等成为内毒。目前,多数学者认为,消渴病及其并发症与内毒关系密切<sup>[2]</sup>。“因瘀致消”“因消致瘀”的理论由来已久,瘀既是病因,又是病理产物,可见瘀毒贯穿DKD整个过程<sup>[3]</sup>。《血证论》云“瘀血在里,则口渴。所以然者,血与气本不相离,内有瘀血,故气不得通,不能载水津上升,是以发渴,名曰血渴。瘀血去则不渴矣”。明确将瘀血导致的消渴叫“血渴”,此为瘀血致消渴的较早论述。《读医随笔·卷一·证治总论》载“病久气血推行不利,血络之中必有瘀凝,故致病气缠延不去,必疏其络而病气可尽也”。消渴

\*基金项目:国家自然科学基金(81573956);湖南省高校创新平台开放基金项目(14k069);湖南省教育厅研究生创新项目(CXZ016B364)  
△通信作者(电子邮箱:yuron@21.cn)

日久,气虚无以帅血,而致气虚血瘀;或者阴虚内热,损津耗液,则血脉为之虚涩而成血瘀;痰饮水湿、膏脂积聚体内,致气机阻滞,气滞则血行无力,停蓄成瘀。瘀毒与消渴互为因果,相互影响,致使病程缠绵难愈。

## 2 现代医学对DKD的认识

DKD早期主要病理特征是肾小球肥大,肾小球和肾小管基底膜增厚及系膜区细胞外基质的进行性积聚;后期为肾小球、肾小管间质纤维化。它的发病机制复杂,迄今尚未完全清楚,目前普遍认为,由高血糖介导的代谢失常和血流动力学<sup>[4]</sup>的途径是导致肾损伤的主要原因。DKD临床特征主要以糖尿病症状及肾病综合征为主,实验室检查可发现高糖、蛋白尿、高脂血症和高凝状态。目前大量研究发现DKD患者存在血浆纤维蛋白原(FIB)增高、血流变明显异常<sup>[5]</sup>、血栓素增多、血小板功能亢进、血液高凝状态;STZ诱导的早期DN大鼠即存在全血黏度、血浆FIB水平增高<sup>[6]</sup>。现代中医认为,血栓、血小板功能亢进、高凝状态均可归于中医“血瘀证”范畴。据吴以岭<sup>[7]</sup>的三维立体网络系统,中医学之“络”是中医学经络系统中较为细小的分支,与西医的微血管、毛细血管在解剖及功能上具有同一性,故糖尿病微小血管病变之一的以肾小球硬化为主要病理学改变的DKD,可以将其视之为集于肾脏的络脉结构或者功能的改变,称之为“肾络病”。经络是运输灌注气血的主要通道,“毒”也可通过经络输散到各脏腑形体官窍,毒又在肾络病的发生发展中起到重要作用,所以,“毒损肾络”<sup>[8]</sup>是DKD的病机关键。炎症细胞因子、糖脂代谢紊乱、高凝状态及血流动力学障碍这些DKD的病机表现,在现代中医看来,即为“毒损肾络”之内毒中的痰饮水湿、瘀血、内热、膏脂,而这些内毒蓄积体内可致瘀,形成瘀毒互结之病机,故活血解毒在DKD的治疗中具有重要的作用。

## 3 滋阴益气、活血解毒法及其中药的实验研究及临床应用

DKD为糖尿病的并发症,是在消渴病气阴两虚的基础上发展而来,由虚所致之瘀毒则是贯穿DKD整个病程,使其迁延不愈的重要原因。按“三消”分类,DKD当属下消,表现为肾气、肾阴亏虚,张景岳在真阴精气理论中提出,治病当求本,本于真阴,而精气可以互化,后天补气健脾,补充后天运化之源可以促进阴精的化生。且根据“阳病治阴,阴病治阳”,“从阴引阳”理论提出“善补阳者必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷;善补阴者必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”;“善治精者能使精中生气,善治气者能使气中生精”之阴阳互济法。本文通信作者喻嵘教授通过长期的基础实验及临床实践,结合DKD本虚标实的病机特点,以及DKD的临床特征,总结认为气阴两虚、瘀毒互结是为

DKD病程中的重要病机,治当以滋阴益气、活血解毒立法,在张景岳阴阳互济法的代表方左归丸基础上化裁,以熟地黄、黄芪等滋阴益气,丹参、黄连等活血解毒,达标本同治的目的。

熟地黄性甘、微温,归肝肾经,滋阴益精填髓,《本草正》指出“熟地黄味甘微苦,味厚气薄……滋培肾水,填骨髓益真阴,专补肾中元气,兼疗藏血之经……至若熟则性平,能补五脏真阴”。现代相关研究表明熟地黄中含有的地黄低聚糖、地黄寡糖、地黄苷D<sup>[9]</sup>对糖尿病大鼠具有降血糖作用,其中的麦角甾苷<sup>[10]</sup>可以保护肾炎小鼠肾小球,防止肾小球硬化,降低尿蛋白。黄芪性甘、微温,归脾、肺经,补气升阳、利水消肿,现代药理研究表明,黄芪能增强和调整免疫反应效应,可改善糖尿病早期肾血流动力学异常<sup>[11]</sup>,防止或逆转尿蛋白,保护肾脏<sup>[12]</sup>。丹参性苦、微寒,具有活血祛瘀之效。现代药理研究证明,丹参能抗血小板凝集、改善外周血液循环、降低全血黏度、降低高凝状态<sup>[13]</sup>;孙建等<sup>[14]</sup>认为丹参可以改善肾小球基底膜的通透性,防止肾小球硬化,从而降低尿蛋白的作用。黄连性苦、寒,清热燥湿、泻火解毒。黄连的主要成分是黄连素,大量的临床、动物实验研究表明,黄连素可以改善胰岛细胞的功能,促进胰岛素的释放以及胰岛细胞的再生,调控糖脂代谢<sup>[15]</sup>。

## 4 典型病例

康某,女性,62岁,因口干、多饮、尿中泡沫5年于2017年2月26日就诊。患者2型糖尿病病史11年,目前自注胰岛素控制血糖,偶嚼服阿卡波糖,因服药不规范,血糖控制不佳,空腹血糖多大于12 mmol/L。就诊时症见:口干多饮,易疲倦,盗汗自汗,视物模糊,偶有胸闷,心烦易躁,时有手足心热,尿中泡沫。尿常规:尿蛋白(+++),尿糖(++)。尿微量白蛋白608.2 mg/L,空腹血糖15.2 mmol/L。舌体胖大,舌暗红,苔厚微黄,脉细弦。结合患者的舌脉、症状,当属“消渴肾病”范畴,病机上当属于本虚标实之证,本虚为气阴两虚,标实即痰毒、瘀血互结。治以滋阴益气,活血解毒为法,处方:黄芪30 g,太子参10 g,熟地黄30 g,山茱萸肉12 g,枸杞子10 g,山药12 g,知母30 g,葛根20 g,鳖甲20 g,黄芩10 g,黄连6 g,浮小麦20 g,川牛膝12 g,丹参10 g,柴胡6 g。水煎服,每日1剂,继续当前的胰岛素治疗,服用两周后复查,患者自觉疲倦乏力、盗汗自汗好转,舌质暗红,苔干燥少津,脉细弦,空腹血糖12.8 mmol/L。原方去浮小麦,续服两周复查,患者口干、手足心发热减轻,自觉尿中泡沫减少,仍有视物模糊,舌质淡红,苔薄干,脉细弦。查尿常规示:尿蛋白(+),尿糖(+),尿微量白蛋白59.6 mg/L。空腹血糖9.6 mmol/L。予守方服药至今,患者除仍有视物模糊外,余症均慢慢好转,血糖控制正常范围内。

按:患者DKD诊断明确,西医胰岛素治疗效果欠佳,故本文通信作者喻嵘教授采用西医对症治疗并联合中医辨证论治的方法。DKD是在糖尿病气阴两虚的基础上发展而来,蛋白尿的出现及肾中阴精外泄,肾精亏虚则肾气化生无源而致气虚,气阴亏虚日久,则形成气阴两虚、瘀毒互结的本虚标实之证,所以治当填补真阴为主,而补气摄津生津是填补真阴的重要途径,故本方以黄芪、生地黄、山药等滋阴益气为主,配合牛膝、丹参、黄连等活血解毒,所用方药与病机相合,标本兼治,疗效显著。

### 5 结 语

总之,DKD是糖尿病经久不愈,耗气伤血,脏腑虚损所致,机体久虚易致痰湿浊毒壅滞成瘀,所以气阴两虚是其病机之本,瘀毒互结是其病机指标,故治疗本病,要采取滋阴益气补脾肾,活血解毒清热的标本兼顾的原则。

### 参 考 文 献

[1] KDOQI. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2007, 49(Suppl 2): S12-154.  
 [2] 于敏,张波,史耀勋,等. 南征教授“毒损肾络”理论学说探析及临床运用[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 21-24.  
 [3] 杨芳,依秋霞,生生,等. 从虚从瘀论治糖尿病肾病[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(5): 1-3.  
 [4] Nguyen DCA, Touyz RM. A new look at the re-nin-an-

giotensin system—focusing on the vascular system[J]. Peptides, 2011, 32(10): 2141-2150.

[5] 王辉,张冰,苗明三. 糖尿病肾病发病机制及活血化瘀中药的干预机制[J]. 河南中医, 2007, 27(8): 10-11.  
 [6] 杨芳,李敬林,生生,等. 益气解毒活络中药复方对早期糖尿病肾病大鼠血流变和纤维蛋白原的影响[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(2): 265-267.  
 [7] 吴以岭. 中医络病学说与三维立体网络系统[J]. 中医杂志, 2003, 44(6): 407-409.  
 [8] 陆健,杨芳,韩正. 毒损肾络与糖尿病肾病[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(12): 2522-2523.  
 [9] 于震,王军,李更生,等. 地黄苷D滋阴补血和降血糖作用的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2001, 28(4): 240.  
 [10] 熊玉兰,王金华,屠国瑞,等. 熟地黄麦角甾苷对小鼠肾毒血清肾炎治疗作用的研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化基础研究, 2006, 8(5): 46-48.  
 [11] 祁忠华,林善琰,黄宇峰,等. 黄芪改善糖尿病早期肾血流动力学异常的研[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 7(3): 147.  
 [12] 石君华,章如虹. 黄芪对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2009, 6(5): 314.  
 [13] 李卫祥. 丹参的药理作用与临床应用[J]. 北方药学, 2013, 10(3): 34-35.  
 [14] 孙健, 腊岩. 丹参及其组分的药理作用以及在肾脏病的最新研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 11(1): 89-91.  
 [15] 邓晓威,谢宁. 黄连素治疗2型糖尿病研究进展[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(8): 1374-1376.

(收稿日期 2017-06-22)

(上接第 1521 页)

[8] 陶有青,杨传华. 高血压病之中医病机辨析[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 240.  
 [9] 杨一玲,方显明. 原发性高血压中医证型的调查研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 175-177.  
 [10] 陈茹,丁元庆,温雅,等. 78例高血压病合并脑梗死患者证候分析与病机探讨[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1822-1826.  
 [11] 王智先,杜武勋. 杜武勋教授治疗围绝经期高血压经验[J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(2): 16-17.  
 [12] 王玉民,范军铭. 高血压病中医病机探讨[J]. 中医研究, 2014,

27(4): 6-8.  
 [13] 侯丕华,陈改玲,谷万里,等. 老年高血压病中医证型分布规律及相关因素分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(5): 536-540.  
 [14] Singh M, Jadhav HR. Melatonin: functions and ligands [J]. Drug Discov Today, 2014, 19(9): 1410-1418.  
 [15] 白春锦,周赢,王丽,等. 中医不同证型高血压患者的心血管危险因素分层、高血压分期、分级及血脂等指标变化特征[J]. 中国临床康复, 2005, 33(23): 145-147.

(收稿日期 2017-04-06)

# “清气分热”理论在脓毒症治疗中的应用\*

朱晨晨<sup>1</sup> 王志琪<sup>2△</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学药学院药理教研室,湖南长沙410208)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1569-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.020

**【摘要】** 脓毒症由于其高病死率和逐年升高的发病率,至今仍是医学界棘手的难题之一。从中医治疗的角度来看,脓毒症的早期常出现“气分热”的一系列证候,所以从古代卫气营血辨证角度来治疗早期脓毒症,取得了一定的成效,有效减少脓毒症的并发症和降低病死率。然而在疾病谱逐步扩大的今日,出现的“气分热”已经不完全是简单的卫气营血辨证中气分证,这需要在治疗中综合考虑,运用现代“气分证”的概念进行治疗以控制病情,减少并发症的出现,达到治疗的目的。

**【关键词】** 中医 脓毒症 气分热 卫气营血

**Cooling Qifen Heat Theory in Treatment of Sepsis** ZHU Chenchen, WANG Zhiqi. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, China.

**【Abstract】** Sepsis is still one of the most difficult problems in medicine because of its high fatality rate and increasing morbidity. From the point of view of TCM treatment, there is a series of syndromes of “Qifen heat” in the early stage of sepsis. Therefore, the treatment of early sepsis from the point of view of the ancient Wei Qi Ying and blood has achieved certain results, which can effectively reduce the complications of sepsis and reduce the fatality rate. However, in today’s gradual expansion of disease spectrum, “Qifen heat” has not been simply a syndrome of Wei Qi Ying and blood, which requires comprehensive consideration in the treatment, the use of modern “Qifen syndrome” concept to guide the treatment to effectively control the disease and reduce complications, so as to achieve the purpose of treatment.

**【Key words】** Chinese medicine; Sepsis; Qifen heat; Wei, Qi, Ying and Xue

脓毒症(Sepsis)是由感染引发的全身炎症反应综合征(SIRS),因其发病机制尚未完全阐明,并且非常容易向脓毒症休克和严重脓毒症转化,导致病死率居高不下<sup>[1]</sup>。目前普通脓毒症的病死率仍然高于20%,并且发病率有逐年增高的趋势,所以脓毒症仍是医学界颇为棘手的难题之一。发热是脓毒症患者早中期几乎都会出现的症状,从中医的角度而言,发热又有外感和内伤之分,而脓毒症患者的发热通常为高热甚至是超高热,结合其起病急的特点分析可得,脓毒症发热应属于外感发热的范畴。又因为脓毒症患者时常伴有不恶寒反恶热、汗出、心烦、斑疹、舌红苔黄、脉数等一系列温病的症状,故中医上可以采用卫气营血辨证进行治疗。在卫气营血辨证理论体系中,气分主要为中焦阳明,主肌肉,较皮毛深入一层,是连接卫分和血分营分

的关键部位,也是外邪由表入里的一个关键的阶段,气分病邪不解,容易导致正气耗散,津液亏虚,病邪内侵。而脓毒症由于感染,起病急,病势凶,机体免疫系统急性应急奋起抵抗,故而大多都会出现高热、汗出、口渴等一系列“气分热”的症状,所以“气分热”的一些列证候可看成是脓毒症早期的一个标志。与此同时,出现“气分热”也提示脓毒症即将可能发生恶变。在气分这个阶段机体的正邪交织最为亢盛,正气尚不虚弱,清气分热治疗相对容易,但如果延治误治,病邪可能随时加重,内陷营分或血分,所以出现当脓毒症出现“气分热”证候时,是中医进行干预和治疗脓毒症的一个重要环节。但随着环境的改变、生活水平的提高、疾病谱的扩大,时代久远的卫气营血辨证并不能完全满足现今脓毒症的治疗,许多学者在脓毒症患者出现气分热证候时,不单单采用卫气营血辨证中清气分热的治疗方法,而是对脓毒症患者出现的“气分热”症状有了新的观点,并且运用这些观点进行综合辨证治疗,笔者把这样的新观点和治疗称之为气分热的现代认识和治疗,

\* 基金项目:湖南省教育厅开放基金平台项目(15K091);

湖南省教育厅教改项目(湘教通[2016]400321)

△通信作者(电子邮箱:wzqx2004@126.com)

故本文重点讨论以古今对气分热的认识和清“气分热”为主的脓毒症中医治疗。

## 1 卫气营血辨证中的气分热与脓毒症

1.1 卫气营血辨证中的气分热 卫气营血辨证中的气分热是气分证的一个证候群,具体指的是气分热毒壅塞,温病中热盛的气分阶段。气分热多由外感热邪与内在伏热引发,常由卫分证转变,也可以直接出现气分热的症状。由于热邪壅塞的部位不一,可以波及不同脏腑,出现热邪壅肺、热迫大肠、热扰胸膈等不同症状。

1.2 脓毒症 脓毒症是指由感染引发的全身炎症反应综合征,按脓毒症严重程度可分脓毒症、严重脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(septic shock)3个不同病症,这3种脓毒症发生的机制尚不是非常明确,可能与凝血功能紊乱、免疫系统功能障碍、炎症反应等因素有关。脓毒症病情凶险,病死率高,而且治疗花费多,医疗资源消耗大,已经严重的影响到了人类的生活质量<sup>[2-4]</sup>,但因其治疗尚无绝对的统一意见,所以目前仍是医学界亟待攻克之疾病之一。

1.3 卫气营血辨证中的气分热与脓毒症的联系 中医没有“脓毒症”这个病名,但按照其症状可将其归为中医上“温病”“热病”的范畴。从临床表现上来看,当脓毒症患者出现高热、大汗、口干、舌红苔黄、脉数有力或洪大等一系列的“气分热”的证候时,就提示病情已经进入了脓毒症阶段。脓毒症起病快、病势急,外来毒邪侵入机体,机体的正气奋起反抗,故在正气所在的“气分”出现一系列的正邪交织的“气分热”证候。所以脓毒症的中早期,特别是早期容易出现“气分热”的一系列证候。

1.4 脓毒症气分热的经方治疗 1)白虎汤类。古人清气分热多用白虎汤(源于《伤寒论》,原方剂量组成用法“石膏一斤,知母六两,甘草二两,粳米六合。上四味,以水一斗,煮米熟,汤成,去滓,温服一升,日三服”)。又由于脓毒症病势凶险,极易耗伤人体正气和津液,故临床上多用白虎加人参汤来治疗脓毒症之气分热,曹丽纳等就应用白虎加人参汤治疗脓毒症取得了明显疗效<sup>[5-6]</sup>。纵观白虎加人参汤,方用甘寒之生石膏助气泻火加苦寒之知母清热生津,一君一臣重清气分实热;粳米、人参、甘草顾护胃气,鼓舞正气,祛气分之热邪外出,全方共奏清气分邪热之势。值得注意的是因为人参一药能大补元气、顾护胃气,继而大力祛邪外出,并且人参有良好的生津作用,可以缓解气分热之口渴、烦躁等症状,故白虎加人参汤因比白虎汤更适合治疗一般人与体质较差之人的脓毒症出现的气分热。现代药理学也证明人参有显著的免疫调节功能<sup>[7-8]</sup>,故而白虎加人参汤更适合用于清解脓毒症出现的气分热。但在正盛邪实阶段,人参有一定程度的助邪之弊,所以临床多用生

晒参来减缓这一方面的影响,并且平素体质壮实者可以考虑少用或不用人参。综合以上可得,重用“石膏+知母”为主的白虎汤类方清气分热的效果尚佳,从中可以得到清气分热的治则及组方指导原则为“引药入气分+泻气分之邪热+顾护胃气生津养阴”。2)其他方类。临证中热邪壅塞部位不一,可以波及不同脏腑,所以除白虎汤类方之外,尚有其他方剂可以清气分热,在临床中也取得了不错的疗效。有报道称使用加味凉膈散(由大黄、芒硝等组成)治疗气分热之高热总有效率92.60%,亦有实验证明凉膈散能显著降低脓毒症大鼠的死亡率<sup>[9]</sup>,说明凉膈散及其加味方确实可以切实有效应用于清解脓毒症之气分热。另有报道称运用清瘟败毒饮、大承气汤<sup>[10-11]</sup>来治疗脓毒症之气分热也取得了不错的效果。

## 2 脓毒症气分热之当代认识与治疗

2.1 脓毒症气分热当代认识 随着科学技术的发展,各种病理现象更直观化、细节化,结合当今脓毒症病情的凶险与多变的实际情况,久远的卫气营血辨证对于脓毒症的治疗存在严重的不足与缺陷。梅广源教授认为,脓毒症起病急、变化快、变证多,卫气营血辨证、六经辨证、脏腑辨证等单纯的、静止的、相对滞后的传统辨证方法并不能满足对脓毒症这类急危重症的辨证需要,临床上迫切需要一种及时的、动态的、系统的针对此类急危重症的辨证体系<sup>[12]</sup>,继而提出了“毒邪—脏腑—管道”理论,这里的管道指的是机体的管道系统,包括体表、体内以及脏腑里的管道,而机体的管道又是互相联通、互相联系的,机体也能通过这些管道进行“信息交流”,也就是说,脏腑能够通过这些管道将产生的精气运送至全身,但反过来却也能够给外来毒邪和内在不正之邪通过管道系统侵入脏腑的致病机会,值得注意的是“毒邪—脏腑—管道”理论中的毒邪并不一定仅仅代表外来之邪,也可能包括机体内产生的不正之气、败坏之精气,这些内外毒邪在通过全身管道系统侵入机体、侵入脏腑,也通过全身管道系统将毒邪散布至全身,导致全身无论内外都出现不同程度的炎症反应,即“脓毒症”,所以“毒邪—脏腑—管道”是机体的一种严重的致病状态。梅教授同时认为管道系统不仅是毒邪传播蔓延的途径,同时也是邪正交争最剧烈的部位,在正邪交争过程中,邪毒的产生或蓄积极易破坏相应脏腑功能或管道通调功能,从而产生相应的症状<sup>[13]</sup>。从梅广源教授的观点不难发现,“管道”类似于“气分”这个位置,而“毒邪”进入“管道”系统类似于卫气营血辨证中外邪由表入里到达气分,正邪交织的极盛时期,而“气分热”就是“毒邪”进入“管道”系统的外在表现,清“气分热”就是把“毒邪”赶出“管道”、远离脏腑的一种治疗手段。但是,“管道”系统学说中的病理状态明

显著严重于卫气营血辨证中的气分证的状态,我们可以姑且把它当做现代的“气分证”。根据广东省中医院李际强等的调查,在脓毒症早期出现卫气营血辨证中的“气分热”证候的同时,同时伴有其他的证候<sup>[13]</sup>。所以综合现代观点来看,笔者认为,现代脓毒症出现“气分证”的“气分热”等一系列证候的时候,其可能并不仅仅是单独的代表热邪壅塞气分,而更可能是一种热毒壅塞气分、败血痰浊瘀滞、脏腑功能失调的混杂状态,笔者将这种状态称为“现代气分热”,这种“现代气分热”状态也可以说是严重脓毒症和脓毒症休克的病理前提,值得我们注意。

**2.2 脓毒症气分热的当代治疗** 基于诸多学者对于脓毒症的新见解,笔者认为,当脓毒症早期出现“现代气分热”的证候时,要做的不仅仅要清气分之邪热,还需要配合祛邪解毒通络化瘀扶正之法,方能取效。而清气分热的代表经方白虎汤或者是白虎加人参汤,从其配伍上来看,都不具备解毒化瘀等功效,用梅教授的“毒邪—脏腑—管道”学说来阐述的话就是,白虎汤类方只能清除“管道”内的热邪,并不能使“管道”内瘀滞的毒素排出或者化解,对机体的解毒功能是有限的,而这些毒素在脓毒症早期得不到清除的情况下,随时都有可能进一步侵犯全身的“脏腑”系统,从而诱发严重脓毒症或脓毒症休克。所以,当今的脓毒症早期的治疗单独使用这一类经方有极大的局限性。刘清泉教授就提出脓毒症早期多以“热毒”“痰”“瘀”为基本证候特征<sup>[14]</sup>,这也符合笔者所提出的“气分热”的现代认知,并使用“和、解、清、透”4法治疗脓毒症<sup>[15]</sup>,取得了不菲效果,得到了广泛关注与肯定。张云松等运用清瘟解毒、扶正补虚、活血化痰之法进行治疗,同样取得了良好的临床效果<sup>[16]</sup>。

### 3 评述与展望

脓毒症作为一种严重危及生命的全身综合征,因目前发病机制尚未完全阐明,中西医都没有统一的治疗标准,加上其容易转变成脓毒症休克和严重脓毒症,向 MDOS 和 DIC 发展,病死率居高不下,且发病率有逐年递增的趋势,是现在医学界的一个棘手的难题。由于实验室检查缺乏理想的脓毒症诊断的标志物<sup>[17]</sup>,以及脓毒症血培养阳性率整体要低于 50%,故西医治疗脓毒症难以完全对因治疗,多以支持治疗和广谱抗生素为主。且由于现在人类机体耐药性的提高以及过敏反应的存在,这样治疗的效果和预后不甚理想。而中医药在脓毒症的感染、低血压或休克、出血或高凝状态、免疫调节以及受损器官的保护上大有作为,可以很大程度上强化西医治疗,并且通过实验研究和临床观察证实,早期中药干预能阻断 SIRS-MODS 链的发展,大大降低了脓毒症的并发症和死亡率。

脓毒症属于中医学“温病”“热病”的范畴,很多学者从卫气营血辨证的角度进行干预治疗,能取得一定的成效。当脓毒症出现气分热证候:如高热、汗出、口渴、舌红苔黄、脉数有力或洪大等,正是外来毒邪由表入里,由浅入深的极盛时期,此时正盛邪实,机体免疫系统处于亢奋状态,所以这是影响脓毒症治疗以及预后的一个关键阶段,这时正确使用清气分热之法,可以阻断病程的进展,使外邪在气分得以清解或者退于卫分,使患者高热等威胁生命的症状得到改善甚至是消失,从而取得良好的治疗效果。

如何清解气分之热?从国内学者的用药,并结合现代药理实验研究来看,白虎汤类方剂(主要为白虎加人参汤)以及凉膈散等经典方剂进行治疗脓毒症气分热盛效果尚佳,能够一定程度上降低脓毒症的病死率和减少并发症,值得临床应用和推广。但现今脓毒症发病率逐年增高、病情凶险多变,不能仅仅使用卫气营血辨证来进行治疗。既往研究笔者认为现在的“气分热”可以看做是一种热毒壅塞气分、败血痰浊瘀滞、脏腑功能失调的混杂状态,而经方代表中的白虎加人参汤,从配伍上来看只具备引药入气、清解气分之热邪和扶正的效果,并不具备解毒化瘀等功效,所以在治疗中我们应该思考更多的解决方法去纠正现代认识的气分热状态,不必拘泥于经方。可以根据引药入气、清热解毒、豁痰化瘀、通络通腑、扶正生津的原则动态灵活的辨证,大胆开发更多有针对性的验方,使用血必净注射液、痰热清注射液等进行治疗。当然,仅仅使用中医中药也有其局限性,合理使用激素和抗生素、重要器官的支持治疗也是脓毒症治疗非常关键的一点<sup>[18]</sup>,我们必须运用现代医学的先进之处来维持患者的生命体征,给患者的治疗争取更多的时间,为患者的预后打下良好的基础。

综上所述,在脓毒症治疗过程中,我们需要尽可能的将脓毒症的治疗细节化、合理化、规律化,抓住“气分热”这一关键节点,应用古今清“气分热”等一系列治疗手段,利用好中西医结合的优势,发挥各自的长处,以减少脓毒症的并发症和降低脓毒症的死亡率。

#### 参 考 文 献

- [1] 于洋. 脓毒症流行病学的研究进展[J]. 临床急诊杂志, 2015, 16(6): 416-418.
- [2] Ruvers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377.
- [3] Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003[J]. Crit Care Med, 2007(35): 1414-1415.

# 论“毒-管道-脏腑”理论对癫痫诊治的指导意义\*

黄 琴<sup>1</sup> 隋立森<sup>1△</sup> 谢海涛<sup>2</sup> 叶 焯<sup>2</sup> 周仙仕<sup>2</sup>

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

中图分类号:R742.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1572-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.021

**【摘要】**“毒-脏腑-管道”理论已成功指导脓毒症、COPD等多种临床急危重症的辨证施治,而癫痫目前中医诊治思路较为局限,临床疗效也受到相应制约。而笔者所在癫痫团队通过对癫痫病因病机及治疗措施进行深入研究,发现“毒-脏腑-管道”理论无论对癫痫的病因病机还是治疗措施都具有重要指导意义。“毒-脏腑-管道”理论所倡导的3个病理核心是癫痫诊治的关键,可为提高本病中医认识和临床疗效提供新方法和新思路。

**【关键词】** 癫痫 精气 邪毒 管道 脏腑

## The Guiding Significance of the Theory Toxin-Pipe-Viscera in Diagnosis and Treatment of Epilepsy

HUANG Qin, SUI Lisen, XIE Haitao, et al. Guangzhou University of TCM, Guangdong, Guangzhou 510405, China.

**【Abstract】** The theory Toxin-Pipe-Viscera has been applied in the diagnosis and treatment of many emergencies and critical care diseases with success, such as sepsis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Recently, epilepsy has been faced with narrowed theory in the diagnosis and treatment of TCM together with limited clinical effects. However, the epilepsy treating group which the authors of this article belong to has taken a deep thought in the etiology, pathogenesis and treatments of the epilepsy, finding that the theory Toxin-Pipe-Viscera has important guidance in the etiology and pathogenesis, as well as the treatment of this disease, and the three pathological cores of the theory are the key to the diagnosis and treatment of epilepsy. Therefore, this new theory can enhance the understanding and add new thought and therapeutic ways to the disease.

**【Key words】** Epilepsy; Jingqi; Toxin; Pipe; Viscera

癫痫是一种发作具有突然性、持久性、反复性、难愈性等病理特点的脑部顽疾,临床表现以突发意识丧失,甚则扑倒,不省人事,强直抽搐,口吐痰涎,两目上视或口中怪叫,移时苏醒,一如常人为特征<sup>[1]</sup>。癫痫目前全球发病率平均为0.5%~1%<sup>[2]</sup>,我国癫痫患病率也高达为7.0%,这就意味着我国目前至少有910万名癫痫患者。癫痫的防治一直是神经内外科的一大难题,同时该病也给患者、社会以及国家造成了沉重的医疗负担。近几十年来,尽管现代医学对癫痫认识和治疗取得一些进展,但其总体治疗效果仍未取得明显突破。而中医药治疗癫痫具有独特优势与疗效,因此越来越多的癫痫患者开始寻求中医药防治策略。

中医认为痫症的发病,病理因素总以痰为主,每由风、火触动,致痰瘀内阻,蒙闭清窍为主而发病。病机以心神机失用为本,风、火、痰、瘀为致病之标,目前大

部分医家治疗本病多从“风”“火”“痰”“瘀”“虚”入手。也有部分专家和学者在继承前人古方和验方的基础上,结合自己的行医经验,提出了一些新的治法治则及处方中药。如孔凡玉<sup>[3]</sup>使用大量矿石类药物,组方定风汤治疗痰热夹惊的小儿原发性癫痫,洪应祥<sup>[4]</sup>治疗脑梗死后继发性癫痫,药用生地黄、黄精、益智仁、杜仲、生首乌、制南星、地龙等攻补兼施药物等。但目前中医医家对痫症的认识并不完全统一,治法大都以师承为主,治疗效果并不理想,缺乏系统科学的中医理论指导。而由广东省中医院主任导师梅广源教授等提出的“毒-管道-脏腑”理论,对临床上多种急危重症的诊治有指导意义,之前有该理论成功指导脓毒症<sup>[5]</sup>及COPD<sup>[6]</sup>诊治的报道,而本文作者结合癫痫发病的核心病机和诊治关键以及临床实际,发现梅广源教授等提出的“毒-管道-脏腑”理论同样对癫痫诊治有指导意义,现简述如下。

### 1 “毒-管道-脏腑”理论的基本含义

“毒-管道-脏腑”理论是在姜良铎教授“毒”<sup>[7]</sup>“管道”<sup>[8]</sup>等理论上总结而来的深刻的、系统的中医理论。该理论主要认为人体脏腑组织通过体内各种管道

\* 基金项目:首都医科大学省部级重点实验室开放研究课题(1140170510;2014DXBL04);广东省科技厅科技项目(粤科规划字[2013]137号);广东省科技厅项目(2015A020210093)  
△通信作者(电子邮箱:13711580891@163.com)

发生形态和功能上的联系,同时体内脏腑也可通过体表管道系统与自然界发生物质、能量、信息等结构和功能上的联系,这与中医学的“天人合一”思想相印证,同时也与中医学的整体观相契合。

1.1 “毒”的含义 关于毒的理解,姜良铎教授<sup>[7-8]</sup>认为凡对机体有不利影响,不论是来源于体内还是体外,均称为毒,内毒源自体内,多为先天之因,如胎产之伤,抑或体内脏腑功能受损,继而产生病理代谢产物,直接影响机体脏腑功能;外毒则源于体外,常见有跌扑损伤,六毒侵袭,继发于他病等,这些外毒可侵入肌体形成内毒,变为致病因素干扰脏腑功能,另外,若病程缠绵,内毒不能及时清除,聚积于体内,又可成为致病之因,所以毒邪往往既是致病因素又是病理产物。

1.2 管道与脏腑的含义 脏腑是机体最重要的功能单位,五脏、六腑及奇恒之府均蕴含其中。而管道是指机体的管道系统,它主要包括体表的管道如五官七窍、腠理毛孔、经络血脉,以及体内的所有管道。体内管道既包括独立于脏腑之外的管道:如息道、谷道、脉道等,亦包括存在于脏腑之内的管道:如肺络、心络、肝络、脾络、肾络等。脏腑内外的管道互为相通,体表同体内的管道亦互为相通,机体整个管道系统构成统一的整体<sup>[9]</sup>。正常生理状态下,人体脏腑通过管道系统与其他脏腑互相联系,共同完成脏腑气化,源源不断产生精气,精气通过体内管道系统输送至全身,同时机体也通过体表管道不断地同外界进行物质、能量及信息的交换。

1.3 “毒-管道-脏腑”的形成 人体精气、管道、脏腑这三者紧密联系,使机体形成相对平衡的稳态。脏腑组织经由管道连接,共同维持机体正常功能,并借以管道的启闭,沟通体内脏腑与外界环境,此为人体生理状态,即“精气-管道-脏腑”状态<sup>[9]</sup>。然而当体内精气不足或过量或异位或遭受外邪侵袭时,则产生了邪毒,从而变为人体病理状态,即“邪毒-管道-脏腑”状态<sup>[9-10]</sup>。外毒由管道侵入,与正气相争,若毒邪暴亢或正气虚弱,正气不能祛邪,则毒邪直入脏腑,最终导致机体发病。若管道本身不畅,不通则精气输布受阻,脏腑失养,同时管道不通则毒邪无法排出,毒力集聚,进一步损害脏腑及管道功能,也会加剧病情。可见机体发病与毒邪、管道、脏腑三者关系密切,任何一种因素的改变,都可能会引起机体稳态的破坏而导致疾病的发生<sup>[10]</sup>。

## 2 “毒-管道-脏腑”理论对癫痫的发病指导

2.1 毒邪引动是癫痫发病重要诱因 癫痫的发病机制较为复杂,中医认为痫之为病,病理因素总以“痰”“瘀”为主,也就是“毒-管道-脏腑”理论中“毒”的范畴。痫之为病,病理因素往往由风、火等外毒引动,痰瘀等内毒继而形成,痰瘀蒙闭清窍而发病。刘茂才教授<sup>[11]</sup>认为,除了痰邪之外,“瘀”也是重要因素,癫痫发作时,

气血瘀滞,反复发作,耗伤气血且痹阻脉络。同时痫症多为久病,久病则必瘀。现代医学也认为:症状性癫痫常见病因有外伤、脑血管意外、手术干预等瘀血内阻脑窍危险因素。而“痰”“瘀”作为本病主要邪毒,毒之所到,病之所起,毒力强弱直接影响癫痫发病形式、病程长短以及疾病预后。结合现代医学对癫痫发病因素的认识,其中遗传性、结构性、代谢性改变为主要内在因素,故基因改变,皮层发育畸形,代谢性疾病为常见内毒;外伤性及感染性为重要外界因素,如出生期及围产期脑损伤、中枢系统神经感染、颅脑损伤等可归为外毒,因此毒邪引动与癫痫发病密切相关。

2.2 管道不通、脏腑功能失调是癫痫发病的关键所在 管道为正邪剧烈交争之场所,而脏腑为机体功用的内在基础。管道一方面为机体精微之气提供输布的通路,故管道通畅则顺,毒邪不易滋生;另外管道也是邪气出入的路径,管道不通则毒邪集聚而为病。传统医学认为痫之发病,主因痰瘀内阻,蒙闭清窍之重要管道而发病,脑窍蒙闭,脑为元神之府,神机失用,故出现突然仆倒,昏不知人,口噤,四肢抽搐等表现。癫痫发作形式多样,表现不一,主要取决于脑脏神经元放电部位,当某一部位神经元(脏腑)功能受限时,出现异常放电,经由神经传导通路(重要管道)发生扩散,出现该脑区支配区域功能的失衡。以颞叶癫痫内嗅皮层-海马环路<sup>[12]</sup>为例,当嗅皮层后的齿状回丧失某些过滤信息功能时,或海马受损伤出现硬化时,整个环路即放大同步化放电,传导至皮层,引起内脏功能、情绪反应及记忆功能的改变,从而出现各式临床发作,其发病形式可认为是经毒(内毒、外毒)诱导,引起正邪交争(神经元异常放电),并通过神经通路(管道系统)介导,而造成脏腑功能失衡(各种发作形式)。再者,脑脏之自身病变,如局灶皮层发育不良、海马硬化等,造成相应部位神经元发育异常或丢失,使得脑功能异常,出现神经通路(管道)异常传导,而致癫痫发作,另外各种外伤、肿瘤、卒中、感染等外毒或遗传、代谢性等内毒影响也可诱发癫痫发作。由此可见“邪毒-管道-脏腑”之中任何一种因素的改变都可能会导致本病的发生,同时邪毒强弱、管道是否通畅及脏腑功能对癫痫的预后及转归具有重要影响。因此“毒-管道-脏腑”理论与癫痫发病关系密切。

## 3 “毒-管道-脏腑”理论对于癫痫治疗的指导意义

“毒-管道-脏腑”理论不但对癫痫发病具有重要指导意义,同时对本病的治疗也具有重要指导意义。

3.1 防毒避毒,积极预防 脏腑机体的抗毒能力有限,故先安未受邪之地很有必要。前已提及,痰瘀之毒邪既是致病因素也是病理产物。传统医学认为痫之为病,多责之于惊恐,而“恐则气下”“惊则气乱”,大惊大

恐,极易造成气机失调,脾胃升降失司,以致精微不布,痰浊内聚,日久成瘀,一经外邪诱导,痰浊瘀血可随风动,随气逆,随火炎,易蒙闭清窍,发为痫病,故防毒要点之一即于母孕期避免惊恐,如《素问·奇病论篇》云“人生而有病癲疾……此得在母腹之中时,其母有所大惊,气上而不下,精气并居,故令子发为癲疾也”。另外还应避免在孕期服用伤胎之药,防止跌扑撞击,以免损及胎儿。再者,对于个体差异的癲病诱发因素如劳累、睡眠剥夺、食用辛辣刺激之物,都应尽量避免,积极防毒避毒。西医认为癲病是发生和进展最重要的原因是神经元的死亡,故有学者提出癲病患者积极合理选用口服抗癲病药物,具有一定神经元保护作用<sup>[13]</sup>,另外有实验研究<sup>[14]</sup>提出脑神经源性营养因子可降低癲病发作率,由此可见,避毒防毒,是预防本病的前提。

**3.2 解毒灭毒,通调管道** 对于癲病的治疗,主要从痰和瘀论治,结合病证兼证,随证选方。痰瘀为毒,发作期当以解毒(化痰祛瘀)为主要治则,因证而异。毒之所聚,往往其气必虚。故在解毒排毒的同时要兼顾调节脏腑功能,同时管道不通也是本病重要发病基础,故通调管道亦不能忽略。具体而言:针对癲病两大毒—“痰”“瘀”:由痰邪作祟者,发作期急则治标,急需豁痰开窍,宜使用辛香走窜的祛痰开窍之品,休止期,应针对生痰之源,调养脾胃,补益肝肾,固护正气才能御毒外侵。瘀邪为害,则主要是针对反复发作患者,日久成瘀,应使用走窜力强的活血虫类药物,以通为用。针对“毒-管道-脏腑”理论的3个主要致病因素同时施治,才能达到较好的治疗效果。

而现代医学对本病的治疗,亦离不开本理论的范畴,如针对症状性癲病的治疗措施中,对有明确颅内结构病变等符合管道不通病机者,如肿瘤继发性癲病,脑血管意外、中枢系统感染、寄生虫等,常直接开通闭塞管道,恢复脏腑气机和功用,往往有立竿见影之效。再如海马硬化是颞叶癲病最常见的危险因素,两者之间存在密切联系<sup>[15]</sup>。有临床研究表明<sup>[16-17]</sup>海马硬化多与外来损伤(外毒)有关,如颅内感染、热性惊厥史、围出生期损伤等,这些损伤使海马神经元(脏腑)变性,内嗅皮层-海马环路传导(管道)改变,导致癲病发作。另一方面,癲病发作产生的兴奋性氨基酸、热休克蛋白等内源性代谢产物(内毒)也可促进海马变性,癲病反复发作或持续状态可加剧海马硬化,海马硬化时,神经纤维重组形成兴奋环路又进一步加重癲病发作,三者互为因果。临床上对于明确诊断为海马硬化,易形成耐药性癲病,常行切除手术治疗,以减弱环路传导,降低海马兴奋性,达到控制发作的目的<sup>[18]</sup>;这一解毒灭毒(切除硬化海马),通调管道(减弱病理环路)治疗策略,临床疗效显著。对于治疗期间机体出现的不良反应,采取针对性措施,如服用抗癲药物出现的不良反应是由

基因改变造成者,应早期选取针对该基因靶点的药物,尽可能减轻抗癲病药物副作用,同时配合增强免疫力药物及营养脑细胞的药物(调理脏腑)可进一步提高治疗效果,提高患者生活质量<sup>[19]</sup>。

**3.3 余毒调治,远期疗效** 癲病不发时则如常人,因此在其休止期治疗主要以补虚治本为主,兼以祛邪。除调补脏腑,健运脾胃之外,往往要求患者饮食清淡,少食肥甘,减少痰邪滋生;同时保持心情舒畅,避免大惊大恐,怡养情志,避免劳累。现代医学也要求患者须遵医嘱服用抗癲药物,禁忌自行减停药物,2年以上无发作患者在专科医师指导下考虑逐步减停药物,术后2年无发作的患者,同样建议2~3年逐步减停药物,以提高远期癲病发作控制疗效<sup>[20]</sup>。对于外毒(肿瘤、脑卒中、创伤后)继发性癲病患者,在解毒灭毒之余,还要强调余毒调治,遗留肢体功能缺失者,宜早期行康复锻炼,恢复肢体正常功用;同样地,解化内毒过程中,除按时服用抗癲药物外,还应定期监测,关注脑电图状态,早期发现异常,早期进行干预。

**3.4 整体调理,综合治疗** “毒-管道-脏腑”认为机体是统一整体,毒、管道、脏腑三者间互为影响,一者受累,往往同时波及其余二者,故治疗上当同时兼顾,不得有偏。同时该理论还认为“毒”分内毒和外毒,外毒往往较为明显,病程较短,容易治愈,并不易复发,而内毒为病,往往病程缠绵,难以治愈,并极易复发。随着现代社会生活节奏的加快,人们身心压力的急剧增长,内毒致病逐渐增长。而癲病作为一种反复发作的慢性疾病,其病程较长,内毒因素众多,严重影响患者身体、心理及生活质量。癲病患者还常伴有自我认知失衡,生活质量下降及社会功能减退。这就要求医生及家属在患者服用药物之余,关注其情绪及生活状态的变化,对出现的异常表现,及时发现,及时诊断,及时治疗,达到形神兼顾,形神兼治的目的。

**4 小结**

由上分析可知,无论癲病的发病核心病机还是治疗关键所在,均与“毒-管道-脏腑”理论有着千丝万缕的联系,由此可见该理论对癲病辨证论治的重要指导意义。在诊治癲病中,临床医生要善于应用“毒-管道-脏腑”理论,将防毒解毒、通调管道及调理脏腑三法灵活应用,三管齐下,全面兼顾,整体施治,往往能达到较好的治疗癲病的效果。

(本文作者黄琴为广州中医药大学2015级研究生)

**参 考 文 献**

[1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:162-170.  
 [2] Moshe SL, Perucca E, Ryvlin P, et al. Epilepsy: New advances[J]. Lancet, 2015, 385(9971):884-898.  
 [3] 孔凡玉. 定风汤治疗小儿原发性癲病40例[J]. 河南中医,

- 2014, 34(2):275-277.
- [4] 洪应祥. 标本兼施治疗脑梗塞后继发性癫痫 44 例临床疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 2000, 3(7):229-331.
- [5] 叶焯, 周仙仕, 李俊, 梅广源. 辨证论治脓毒症思路[J]. 辽宁中医药杂志. 2016, 43(7):1376-1378.
- [6] 王伟荣, 周仙仕, 叶焯. 浅谈“毒-管道-脏腑”理论对 COPD 诊治的指导意义[J]. 中医药导报, 2017, 23(2):1-4.
- [7] 姜良铎, 张文生. 从毒论治初探[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(5):2-3.
- [8] 姜良铎, 焦扬, 王蕾. 从毒论理, 从通论治, 以调求平[J]. 中医杂志, 2006, 47(3):169-171.
- [9] 黄威, 叶亮, 周仙仕, 等. 论人体的生理——“气—管道—脏腑”理论的构建与意义[J]. 国际中医药杂志, 2017, 39(6):481-486.
- [10] 周仙仕, 姚红, 刘桃, 等. 论人体的病理——“毒—管道—脏腑”理论的构建与意义[J]. 西部中医药, 2016, 29(4):54-56.
- [11] 洪逸鸣. 刘茂才辩证论治癫痫经验[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 5(31):823-824.
- [12] 方洪明, 许志恩. Y-氨基丁酸受体与颠叶瘰巧的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2013, 13(4):413-416.
- [13] Fisher A, Wang X, Cock HR, et al. Synergism between topiramate and budipinein refractory status epilepticus in the rat [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(11):1300-1307.
- [14] Lahtinen S, Pitkanen A, Koponen E, et al. Exacerbated status epilepticus and acute cell loss, but no changes in epi-leptogenesis, in mice with increased brain-derived neurotrophic factor signaling[J]. *Neuroscience*, 2003, 122(4):1081-1092.
- [15] Cerssimo R, Flesler S, Bartuluehi M, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: study of 42 children [J]. *Seizure*, 2011, 20(2):131-137.
- [16] Kim JH, Guimaraes PO, Shen MY, et al. Hippocampal neuronal density in temporal epilepsy with and without gliomas[J]. *Acta Neuropathol*, 1990, 80(1):41-45.
- [17] 徐祖才, 王学峰, 雷显泽, 等. 丙戊酸钠对大鼠海马神经元癫痫样放电后细胞外信号调节激酶磷酸化水平的影响[J]. 医学研究生学报, 2012, 25(11):1124-1127.
- [18] Engel J Jr. When is imaging enough *Epileptic Disorders*. 1999, 1(4):249-252.
- [19] Yi-Wu Shi, Fu-Li, Min, Dong-Zhou, et al. HLA-A\*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions[J]. *Neurology*, 2017, 23(88):2183-2191.
- [20] Jyotirmoy Banerjee, Sarat P Chandra, et al. Nilesh Kurwale Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: Present, and future perspectives of epilepsy research—Utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon[J]. *Annals of Indian Academy of Neurology*, 2014, 17(1):134-140.

(收稿日期 2017-06-19)

(上接第 1544 页)

- [2] 顾幼扬. 缺血性心血管疾病的血管新生疗法[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(5):384-386.
- [3] 蔡雪波. 复方丹参滴丸—冠心病心绞痛患者的良药[J]. 临床合理用药, 2013, 6(4):18.
- [4] 陈飞兰, 张华荣, 徐承平, 等. SDF-1/CXCR4 轴活化诱导人内皮祖细胞增殖、迁移及管型形成[J]. 基础医学与临床, 2008, 28(5):428-431.
- [5] Tysseling VM, Mithal D, Sahni V, et al. SDF-1 in the dorsal corticospinal tract promotes CXCR4+cell migration after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2011(8):16.
- [6] Fox A, Smyth J, Fisher N, et al. Mobilization of endothelial progenitor cells into the circulation in burned patients[J]. *Br J Surg*, 2008, 95(2):244-251.
- [7] 臧文华, 李冰冰, 唐德才, 等. 补气活血药对急性心肌梗死模型大鼠梗死心肌边缘区域 SDF-1、CXCR4 蛋白及 mRNA 表达的影响 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 6(6):1377-1383.
- [8] 胡国恒, 盛望, 李旭华, 等. 益气活血组方对大鼠缺血心肌血管新生因子 Ang-1/Ang-2 表达的影响[J]. 中医药导报, 2013, 19(8):71-74.
- [9] 胡国恒, 胡哲, 盛望, 等. 益气活血方对大鼠缺血心肌血管新生及 HGF 影响的研究[J]. 中国中医急症, 2013, 22(9):1478-1479, 1484.
- [10] 顾幼扬. 缺血性心血管疾病的血管新生疗法[J]. 中国康复医学杂志, 2005, 20(5):384-386.
- [11] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21):1182-1186.
- [12] 张宾. 冠状动脉药物洗脱支架术后再狭窄的原因、预防措施及治疗[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(33):4305-4306.
- [13] 袁彬, 何胜虎. 内皮祖细胞移植治疗冠心病研究进展[J]. 心血管病学进展, 2009, 30(1):131-134.
- [14] 张秋雁, 苏剑峰, 王权礼, 等. 血府逐瘀汤超微饮片和传统饮片对急性心肌缺血大鼠缺血心肌血管新生及 bFGF、ANG-1 表达影响的比较研究[J]. 中医研究, 2010, 23(11):21-24.
- [15] 伊海英, 孙晓艳, 付小兵, 等. 碱性成纤维细胞生长因子的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(6):776-778.

(收稿日期 2016-05-14)

# 浅析汗法在外吹乳痈初期治疗中的应用\*

蔡国英<sup>1</sup> 沈君敏<sup>2</sup>

(1. 上海市闵行区吴泾医院, 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院闵行分院, 上海 200241; 2. 复旦大学附属中山医院闵行分院, 上海市闵行区中心医院, 上海 201199)

中图分类号: R271.44 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1576-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.022

**【摘要】** 对以汗法治疗外吹乳痈初期的学术理论从治则治法的理论基础、临床应用的辨证要点、选用药物及煎服方法几方面加以简要论述,并附典型案例1则。

**【关键词】** 汗法 解表法 乳痈 急性乳腺炎

**A Brief Analysis of Diaphoresis on Acute Mastitis in Lactation in Initial Stage** CAI Guoying, SHEN Junmin. *Wujing Hospital of Minhang District, Shanghai City, Minhang Branch of Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200241, China.*

**【Abstract】** For the diaphoresis treatment of acute mastitis in lactation, brief discussion was made on the following aspects: theoretical basis of the therapeutic principles and methods, clinical application of dialectical points, the choice of the herbs, and methods of decoction and administration. A typical case is attached.

**【Key words】** Diaphoresis; Relieving superficies method; Acute mastitis in lactation; Acute Mastitis

急性乳腺炎是乳腺组织的急性化脓性疾病, 临床局部表现为乳房结块、红肿热痛、伴有恶寒发热等全身症状。本病多发生于哺乳期, 属于中医学“乳痈”范畴, 近期有文献报道该病发病率为 18.6%<sup>[1]</sup>。在国内, 中医药为急性哺乳期乳腺炎郁滞期的一线治疗方案<sup>[2]</sup>。中医汗法指具有发汗作用的治疗方法, 主要通过腠理开泄、调和营卫、发汗祛邪等方式以解除表邪, 有着极佳的临床应用价值, 被列为“八法”的首位<sup>[3]</sup>。在外吹乳痈初期的治疗中合理辨证应用汗法有利于疾病的早期痊愈。笔者从经典文献入手, 探讨汗法在外吹乳痈初期的治疗机制及临床应用事项, 并附典型案例 1 则, 以裨益临床。

## 1 汗法治疗乳痈探源

文献记载以汗法治病, 最早见于 2000 多年前的东周时期。司马迁《史记·扁鹊仓公列传》记载“疾之在腠理也, 汤熨之所及也”。其中已寓有发汗解除表邪之意。至战国时期的《五十二病方》有治“伤疮”时用“熬盐熨”使“寒汗出”的记载, 可以推断, 汗法已具雏形。至《黄帝内经》中《素问·阴阳应象大论》篇记载“其有邪者, 渍形以为汗; 其在皮者, 汗而发之”, 奠定了汗法的理论基础。《素问·玉机真脏论》描述了汗法运用的原则和依

据“今风寒客于人, 使人毫毛毕直, 皮肤闭而为热, 当是之时, 可汗而发也”。《素问·阴阳别论》阐明发汗机理为“阳加于阴谓之汗”。《素问·热论》明确了汗法的使用时机为“未入于脏者, 故可汗而已……其未满三日者, 可汗而已”。药物选用也提出了“辛甘发散”“轻而扬之”的原则<sup>[4]</sup>。《素问·五常政大论》记载“汗之则疮已”, 提出以汗法治疗疮疡疾病。至明代陈实功在《外科正宗》中详细描述以汗法治疗外科疾病的理论, 卷十四中记载“身体拘急, 脉紧恶寒, 饮热就暖者, 邪在表者, 宜汗之”, 卷二中记载治疗痈疽之法“凡疮初起, 七日之前, 或已灸之, 后未服他药, 宜用蟾酥丸一服得汗解为妙, 或万灵丹发汗亦可。所谓毒气随汗而散, 最为捷径”。在卷三《乳痈论第二十六》中记载“初起发热恶寒, 头眩体倦, 六脉浮数, 邪在表, 宜散之”。至此明确以汗法治疗乳痈初起、邪在表的理论依据。

## 2 汗法治疗乳痈临床探微

乳痈是乳房发病率较高的急性化脓性感染性疾病, 尤多见于哺乳期妇女。《外科正宗》中所载“乳房阳明经所司, 乳头厥阴肝经所属。乳子之母, 不能调养, 以致胃汁浊而壅滞为脓。又有忧郁伤肝, 肝气滞而结肿, 厚味饮食, 暴怒肝火妄动结肿”。由此可见肝胃郁热, 乳汁郁积, 感染邪毒为乳痈发生的主要原因<sup>[5]</sup>。

2.1 汗法治乳痈初期, 重在散表邪 根据病程乳痈分

\* 基金项目: 上海市闵行区自然科学研究课题(2012MHZ080)

为初期郁滞期、酿脓期、溃后期。其中初期治疗尤为关键,治疗及时得当,能快速缓解症状、截断病情进展、改善预后。中医药治疗初期时提倡在乳汁色白无腥味时继续哺乳<sup>[5]</sup>,是急性乳腺炎初期郁滞期的一线治疗方案。而对于乳痈初期的治疗,多数学者治疗上赞同“以通为用”的治疗原则,治法或以疏肝理气为主、或以清热解毒为主,或以温阳散结为主<sup>[6]</sup>。但细究乳痈初期患者,全身症见发热恶寒、甚或高热反复,头身疼痛,六脉浮数,皆为邪在表之征象。邪在表,病变部位在肌表,选用解表方药,能更好地疏通肌表营卫之气,使疮疡得以消散<sup>[7]</sup>。因此汗法、解表法在乳痈初期也是重要的治法之一。疏通表邪,冀毒邪从表、从外而解,使邪有出路而消痈败毒,符合乳痈治疗贵在于通的基本法则<sup>[8]</sup>。

外吹乳痈初期俱表证时应用汗法可使病症快速缓解痊愈,及至酿脓成腐,虽有表证,也应慎用汗法。《医宗说约·外科赋》提到“发散非溃后所宜”<sup>[9]</sup>。故根据《医宗金鉴·外科心法要诀》谓之“内消表散有奇功,脉证俱实用最灵”,汗法应用于乳痈以病在初期,症见发热恶寒、头身疼痛、口干溲赤,舌苔薄黄,脉象浮数的全身症状,局部焮红肿痛、未酿脓为辨证要点。

2.2 辛温辛凉轻剂以解表,清热解毒药并重 乳痈致病感染邪毒是重要发病因素,即现代医学认为急性乳腺炎主要由金黄色葡萄球菌感染所致<sup>[10]</sup>,热、毒是乳痈的主要致病因素,乳痈初期兼具表证应用汗法时,临床结合刘河间提出的辛凉解表法以治热性病的治法治则,以辛温、辛凉同用,增强疏泄开表之力<sup>[11]</sup>,缓解发热恶寒、头身疼痛的症状。具体选用药物时,考虑哺乳妇女,尤其是新产妇,气血大伤,津液亏虚,在《素问病机气宜保命集·妇人胎产论第二十九》中论述“治胎产之病……为三禁:不可汗、不可下、不可利小便。发汗者,同伤寒下早之证”。但张景岳对产后不可汗,提出新的见解“可勿谓新产之后不宜表散,但当酌其虚实而用得宜耳”。认为产后外感发热,当汗则汗,灵活运用解表法,不可拘泥于古人一说<sup>[12]</sup>。因此在应用汗法治疗外吹乳痈时,考虑产后哺乳期体质特点,选用解表药物时,不用麻黄、桂枝峻剂,选用荆芥、苏叶、苏梗、柴胡、白芷辛温解表轻剂;不用辛凉大寒的石膏、知母,选用金银花、牛蒡子、连翘等辛凉解表轻剂。根据患者发热程度调整剂量,使汗出有度,表证得散,津液得护。同时配合选用蒲公英、漏芦、紫花地丁、野菊花、全瓜蒌等性味苦寒的清热解毒药物,直接针对感染邪毒这一重要发病因素,辨病与辨证相结合,使乳痈初期早期治愈。

2.3 煎服得当 药物煎服得当,直接影响到药物发挥作用及临床疗效。解表药具有归肺经、味辛、发汗散风,富含挥发油的共同属性<sup>[13]</sup>。荆芥、紫苏、柴胡、金银花、牛蒡子等经现代药理分析,挥发油是主要的有效成份之一<sup>[14-18]</sup>。有学者认为,解表剂中,辛温解表药中的荆

芥、紫苏,及各辛凉解表剂煎煮时间宜短<sup>[19]</sup>。由此可见,在煎煮时,煎煮时间过长可能影响有效成分的含量,以武火短时煎煮可以减少挥发性成分的损失。符合《温病条辨》银翘散方后注中所强调“香气大出,即取服,勿过煮”的煎煮方法。

对于服法,辛凉发汗以银翘散为代表,《温病条辨》记载“病重者,约二时一服,日三服,夜一服;轻者三时一服,日二服,夜一服;病不解者,作再服”,取“时时轻扬法”;辛温发汗以桂枝汤为代表,以汗出热退即止,“若不汗,更服依前法。又不汗,后服小促其间,半日许令三服尽”,半日之内可服完一剂,“若病重者,一日一夜服……若病不解,乃服至二三剂”<sup>[20]</sup>。参照前法,乳痈初期发汗解表以辛凉辛温同用,宜采用短煎频服法,煎煮药物以武火快煎,服药后发热不退,增加服药频次,取其微汗之功,达到遍身微似有汗,忌大汗,热退即停用汗法解表,使邪气得退,正气得护。

故外吹乳痈症见发热恶寒、头身疼痛、脉象浮数等表证,乳房局部焮红肿痛等热证,通过汗法解表,以辛温辛凉轻剂,通过短煎频服、汗出热退即止的煎服方法,合理应用于外吹乳痈初期发热,给该病的早期症状缓解治愈提供了新的思路。

### 3 验案举隅

黄某,女性,28岁,2017年5月3日初诊,主诉“左乳疼痛伴发热1d”就诊。患者产后6月余,哺乳期,昨日起左乳疼痛剧烈,伴有发热,微恶寒,大便干结,刻下T:38.5℃。查体:左乳无明显皮肤潮红,下方局部团块,质地中软,压痛明显,左腋下无肿大淋巴结。舌苔薄白,质红,脉浮数。查血WBC 11.5×10<sup>9</sup>/L,N 72.8%,CRP 5.67 mg/L。西医诊断:急性乳腺炎。中医诊断:乳痈,辨属气滞热壅证。治以清热解毒、解表散结。予以加味瓜蒌牛蒡汤发热方:瓜蒌皮10g,牛蒡子10g,柴胡12g,青皮6g,王不留行10g,路路通10g,鹿角片10g(先煎),漏芦10g,苏梗12g,荆芥12g,蒲公英30g,金银花15g,炒谷芽15g,炒麦芽15g,生甘草6g。3剂,嘱患者短时煎煮,服后啜热稀粥以助药力,每6小时监测1次体温,T≥38.5℃即再服,低于T 38.5℃每日2服,并嘱继续哺乳,每2小时排空乳汁。二诊:体温记录如下,服药6h后自测T 37.5℃,12h后自测T 37℃,18h后自测T 36.8℃。3剂服完前来复诊。目前无发热恶寒,左乳疼痛消失,查体:左乳无红肿,无异常肿块,下方无压痛,腋下无肿大淋巴结。临床告愈。

按:本案哺乳期女性,四诊合参,辨属外吹乳痈,气滞热壅型。患者因哺乳期间乳汁蓄积,蓄积的乳汁使气血乖违,乳络失宣,乳汁郁久化热酿毒,症见乳房局部结块,疼痛剧烈;初期邪在表,邪正交争,症见发热,微恶寒,苔薄,脉浮数。故治以清热解毒、解表散结。方中

柴胡、苏梗、荆芥辛温解表,金银花、牛蒡子辛凉解表,辛凉辛温共用以疏散表邪;蒲公英,与金银花、瓜蒌、牛蒡子、生甘草共用以清热解毒、消痈散结;鹿角温阳散结,配伍大量寒凉药,避免方药过于寒凉,利于乳痈消散;路路通、王不留行、漏芦合用炒谷芽、炒麦芽,通乳药与回乳药共用使乳络通畅,增强通乳散结作用。煎煮法以鹿角先煎后,入其他药物短时煎煮 10~15 min,服后啜热稀粥以助药力,增强发汗、解散表邪,使初期外吹乳痈及早康复。

参 考 文 献

[1] 刘迎红,姚依坤,孙静. 哺乳期急性乳腺炎四级预防方案研究[J]. 河北医药,2012,34(18):2843-2845.  
 [2] 林毅,唐汉钧. 现代中医乳房病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:136.  
 [3] 邓咏诗,陈小平. 中医汗法的理论探讨和文献复习[J]. 中医临床杂志,2016,8(16):141-144.  
 [4] 张国华. 汗法源流探析[J]. 浙江中医杂志,1997,42(11):499-500.  
 [5] 郑勇. 唐汉钧治疗乳痈经验述要[J]. 浙江中医药杂志,2005,40(9):378-379.  
 [6] 吴靓,万华. 急性乳腺炎初期的中医治疗进展[J]. 中国中医急症,2014,23(8):1498-1501.  
 [7] 苗小玲. 浅议汗法[J]. 河南中医,2015,35(8):1737-1740.  
 [8] 阙华发,王荣初. 以通为用论治乳痈研究探讨[J]. 中医研

究,2000,13(5):10-11.  
 [9] 陈国安. 汗法在疮疡治疗中的应用[J]. 河北中医,1998,20(1):27-28.  
 [10] Jay R. Harris. 乳腺病学[M]. 3版. 王永胜,译. 太原:山东科学技术出版社,2006:51.  
 [11] 张鸿彩. 解表法的临床运用和发展[J]. 山东中医药大学学报,1997,21(5):348-349.  
 [12] 蔡晓彤. 《景岳全书·妇人规》产后类论治思想浅析[J]. 山东中医药大学学报,2014,38(4):32.  
 [13] 黄明进,郭刚,徐立军,等. 解表药药性与挥发油成分相关性研究[J]. 北京中医药杂志,2009,32(2):101-103.  
 [14] 权美平. 荆芥挥发油药理作用的研究进展[J]. 现代食品科技,2013,29(6):1459-1462.  
 [15] 刘娟,雷焱霖,唐友红. 紫苏化学成分与生物活性研究进展[J]. 时珍国医国药,2010,21(7):1768-1769.  
 [16] 霍梦逸,刘新,林於,等. 柴胡挥发油中有效解热成分的研究[J]. 药物分析杂志,2013,33(7):1202-1209.  
 [17] 宋亚玲,倪付勇. 金银花化学成分研究进展[J]. 中草药,2014,45(24):3656-3664.  
 [18] 杨永刚,杨擎,刘柳,等. 牛蒡子的药用研究[J]. 长春中医药大学学报,2014,30(5):827-828.  
 [19] 李祥林,潘卫峰,范瑞娟,等. 解表剂煎煮之我见[J]. 山西中医,2012,28(1):53.  
 [20] 杨学. 汗法探微[J]. 上海中医药杂志,2015,49(1):18-21.

(收稿日期 2017-06-22)

(上接第 1550 页)

[2] Feigin VL. Stroke in developing countries: can the epidemic be stopped and outcomes improved[J]. Lancet Neurol,2007(6):94-97.  
 [3] 饶明俐. 中国脑血管病防治指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:30-36.  
 [4] 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.  
 [5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:281-285.  
 [6] 国家卫生计生委脑卒中防治工程委员会. 2015 中国缺血性脑卒中血脂管理指导规范[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,20(13):117.  
 [7] 李忠. 缺血性脑血管疾病[M]. 北京:科学技术出版社,2002:1-3.  
 [8] 王文志. 应高度重视和加强对脑卒中中的一级预防[J]. 中国现代神经疾病杂志,2006,6(1):1-2.

[9] 鲍远程,杨文明,胡翠平,等. 缺血性中风的中医证候特点研究[J]. 中医药临床杂志,2012,24(3):189-192.  
 [10] 罗家祺. 275 例中风中经络的临床证型分布规律研究[J]. 陕西中医,2009,30(2):155-157.  
 [11] 湛剑飞,关少侠,丁萍,等. 中风急症证候研究与问题探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志,2001,8(3):169-171.  
 [12] 杨利,黄燕,蔡业峰,等. 1418 例中风患者痰瘀证候分布和演变规律探析[J]. 辽宁中医杂志,2004,31(6):459-460.  
 [13] 朱根福,谭玉群,赵静,等. 岭南地区近 10 年中风病中医用药规律分析[J]. 中国中医急症,2014,23(12):2197-2199.  
 [14] 朱根福,谭玉群. 岭南地区近 10 年中风病中医证候规律分析[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(7):694-695,698.  
 [15] 林培政,杨开清. 动脉粥样硬化性疾病与中医湿热证的关系[J]. 中药新药与临床药理,2006,17(2):147-149.  
 [16] 林培政,杨开清. 动脉粥样硬化中医湿热病机再认识[J]. 新中医,2006,38(3):5-6.

(收稿日期 2017-05-11)

# 狐惑源流考\*

姜德友 陈保萌<sup>△</sup>

(黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R25 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1579-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.023

**【摘要】** 从病名、病因病机、治疗三方面入手对狐惑的源流进行考证,探讨历代医家有关狐惑病名的争议,总结对狐惑病因病机的认识,剖析狐惑的临床治法,以拓宽临床思路,提高临床疗效。

**【关键词】** 狐惑 病名 病因病机 治疗

狐惑是以目赤眦黑、口腔咽喉及前后二阴腐蚀溃烂为主要症状的疑难病<sup>[1]</sup>,患者常伴有不同程度的精神恍惚。首载于东汉医家张仲景著作《伤寒杂病论》,自问世以来,该病即作为一大疑难怪病为后世医家所关注,尤其对狐惑的病名颇有争议,可见其病因病机之错杂,临床表现之纷繁。本文从病名、病因病机、治疗3方面入手,研究整理历代医家重要医籍,追溯其历史沿革,探究其学术脉络。

## 1 病名辨析

从古至今,历代医家主要产生以“狐惑”“狐蛾”为代表的病名之辨<sup>[2]</sup>。与张仲景年代较为接近的一些著作,如《脉经》《千金方》《外台秘要》等均以“狐惑”命名,至元代赵以德在《金匱方论衍义》中始提出“狐惑病,谓虫蚀上下也”,其后诸多注家由此演绎而变为“虫病”<sup>[3]</sup>,直到清代唐容川在《金匱要略浅注补正》中首次将“狐惑”改为“狐蛾”,其后始有病名之辨。查阅历代医籍,考究其历史称谓,据其命名特点分类整理如下。

**1.1 以病症命名** 关于狐惑病症的描述,最早见于《伤寒杂病论》云“狐惑之为病,状如伤寒,默默欲眠,目不得闭,卧起不安。蚀于喉为惑,蚀于阴为狐。不欲饮食,恶闻食臭。其面目乍赤、乍黑、乍白”;后《医说》有云“古之论疾,多取像取类,使人易晓。以时气声嘎咽干,欲睡复不安眠,为狐惑,以狐多疑惑也”;《金匱要略心典》亦云“盖虽虫病,而能使人惑乱而狐疑,故名曰狐惑”<sup>[4]</sup>,言其或状如伤寒,或取类比象,或为虫病,均可使人出现神情恍惚,卧起不安,惑乱而狐疑的临床病症,发现清代以前均是按其特有的临床表现命名为“狐惑”。

**1.2 以病因命名** “狐蛾”首见于《金匱要略浅注补

正》,从文字意义上分析,“狐蛾”与“狐惑”的狐意同,均指狐狸,主要区别在于“蛾”和“惑”。《说文》指出蛾:1)古代相传为一种能含沙射人的动物;2)一种食禾苗的害虫。“蛾……此因其以气射害人,故谓之短狐”。“狐蛾”一指狐及短狐;二指害虫。以“狐蛾”命名,一示狐蛾同性,行踪幽隐不定,表明本病发病部位幽隐,患处蚀烂不定;二示使人暗中受伤,起病隐匿,且病损部位糜烂,有如虫蚀<sup>[5]</sup>。《说文》“惑:乱也。从心或声。胡国切”<sup>[6]</sup>。惑下从心,狐疑惑乱由心而起,反映的是心里的一种精神状态,以“狐惑”命名,表明病因与心志有关,心主神明,心乱则神明难安。故按病因的不同曰之为虫生者为“狐蛾”,心病者为“狐惑”。

**1.3 以病位命名** 根据病位上下之分,《金匱要略》有云“蚀于喉为惑,蚀于阴为狐”<sup>[7]</sup>,上者为惑,下者为狐。《医宗金鉴》谓之“狐惑,牙疳,下疳等疮之古名也。近时惟以疳呼之,下疳即狐也,蚀烂肛阴;牙疳即惑也,蚀咽腐龈,脱牙穿腮破唇”,可见狐惑又有“牙疳”“下疳”之称。而随着现代医学对本病的探索研究,狐惑也被赋予了新的内容,观其特有的发病部位,Smyth认为,中医所称的“狐惑”病相当于现代医学的“白塞氏综合征”,是一种罕见的免疫介导的全身性血管炎,表现为口疮病、生殖器溃疡和复发性葡萄膜炎与眼前房积脓的三联征<sup>[8]</sup>。

**1.4 以文法命名** 唐容川在《金匱要略浅注补正》中云“狐惑二字对举,狐字着实,惑字托空,文法先不合矣。虫蚀咽喉,何惑之有?盖是蛾字之误耳。蛾字篆文似惑,传写滋误”<sup>[9]</sup>,认为或由于字体差异,或由于传写失误,后来出现的“惑”乃为“蛾”之误作。黄树曾承袭了这一观点,亦强调“由于惑蛾二字篆文相似……传写时难免鲁鱼亥豕耳”,其后问世的有关《金匱要略》释义的著作以及现行的高等中医院校的教材中有不少版本均信奉此家之言,如1985年出版的《金匱要略讲义》对

\* 基金项目:黑龙江省中医药科研项目(ZHY10-Z37)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:755310869@qq.com)

该篇的篇名进行解释,开头一句就是“蛾字篆文似惑”。

## 2 病因病机

《伤寒杂病论》未曾直言狐惑的病因病机,探究条文中记载的证治方药,加之对疾病临床所见以及后世医家对本病的不断深入和完善,总结出狐惑的基本病理为湿热蕴结,气机失调,病变部位主要在心、肝、脾、肾诸脏,尤以肝脾为重。

2.1 伤寒袭表,营卫失调 伤寒致病说最早见于《伤寒杂病论》“狐惑之为病,状如伤寒,默默欲眠,目不得闭,卧起不安”,后《千金要方》有云“伤寒不发汗变成狐惑病”,《诸病源候论·伤寒狐惑候》亦云“夫狐惑二病者,是喉咽之为病。或由伤寒而变成斯病”,皆言感染伤寒后,表邪不得外解,郁闭不出,营卫不畅,遂发为“狐惑”。仲景虽言本病之症与伤寒相似,并未明确指出属似伤寒何经、何症,虽然尤在泾曾云“有似伤寒少阴热症……有似伤寒阴阳实症”,提出狐惑伤及的是少阴经及阳明经,然而并未被后世公认,故伤寒致病说在古文中虽有诸多记载,仍有待进一步考究。

2.2 湿热蕴毒,心肾受累 机体感受四时不正之气,或夏、秋湿热之毒,或久坐湿地,日久湿热薰蒸于里,化腐生疮,可发为狐惑。晋代王叔和在《脉经》中首言狐惑病机为“毒蚀其下”,隋唐时期《诸病源候论》《外名秘要》《千金要方》等著作中均认为狐惑乃“湿毒气所为”,到了明清时期,才逐渐形成了湿热蕴毒说,如《金匱要略论注》云“狐惑大抵皆湿热毒所为之病”,《金匱玉函要略辑义》云“至言虫不得安,上下求食,岂有此理,蚀是蚀烂之意,湿热郁蒸所致,非虫食喉及肛之谓也”。湿热毒邪在体内郁积不解,久则浸淫脏腑,累及心肾,耗气伤阴,虚火内炽,清代魏荔彤谓之“狐惑者,阴虚血热之病也,治虫者,治其标;治虚热者,治其本也”<sup>[10]</sup>。心主神明为火脏,肾藏真精为水脏,心火无制则神明不堪其扰“默默欲眠,目不得闭”,又心开窍于舌,肾司前后二阴,其精注目,虚火与湿热搏结,循经作乱,故目赤口烂,二阴腐溃。

2.3 虫毒游移,上下蚀伤 “狐惑病谓虫蚀上下也”,赵以德首次指出狐惑乃为虫毒所致,后徐忠可云“狐惑虫也”,尤在泾云“默默欲眠,目不得闭……而实为虫之乱其中也”,由此虫毒致病说得到广为流传。《医贵集释》亦有相关记载“狐惑,因感染虫毒,湿热不化所致”,《金匱要略讲义》也如此注释“狐惑病是一种感染虫毒所起的疾患”。虫毒入侵,可游移周身。肝经环阴器,循喉咙,连目系,环唇内;脾经挟咽,连舌本,散舌下;心经上挟咽,系目系;肾经循喉咙,挟舌本,络膀胱。若循此四经,作乱不止,则上可蚀于咽喉、口、唇、舌、目,下可蚀于前后二阴,并可见目赤如鸠眼及面目乍黑乍白,乃发狐惑之症。

2.4 饮食失节,中焦受困 过食肥甘厚味,或常年饥饱无常,可导致饮食失节,脾胃损伤。“诸湿肿满,皆属于脾”<sup>[11]</sup>,脾主运化,喜燥而恶湿,脾胃损伤,则脾虚不得健运,水湿不得温化,日久湿从化热,湿热内壅致胃气不和,则出现狐惑病症中的“不欲饮食,恶闻食臭”;热困于胃,胃中火盛,实火上炎则口舌生疮;气机失调,清阳不升浊阴不降,则水谷酸酵腐败,虫毒积生,随血液循环周身可发为疮疖,腐溃蚀烂。同时,中焦又为气血生化之源,“正气存内,邪不可干”,若中焦不运致使生化乏源,则正气亏虚,百病易生。

2.5 情志失调,郁久化火 狐惑病症复杂繁多,犹如狐之出入无常,其中默默欲眠,目不得闭,卧起不安等均可看作是神志疾病的临床表现。神志疾病的发生往往与不正常的情志刺激有关,生活中适度的情志变化属于正常的精神活动范围,而某些突然、强烈、持久的情志刺激,则会导致疾病的发生<sup>[12]</sup>。若平素情志郁怒,久则伤及肝脏,肝失疏泄则气机不畅,进而郁滞化火,消烁津液,肝开窍于目,故可见目痒、目赤等症;若平素忧愁思虑,久则伤及脾脏,脾气郁结则升降失司,进而水谷不运,湿热搏结,化腐生虫;若久郁化热,上扰心神,心火亢盛则心神不宁,下灼肾阴,阴虚火旺则二阴腐溃。临床在辨治疾病的过程中,情志失调作为狐惑的一大病因,常会被医生和患者忽略,以至于无法查明真因,而治标不治本,疗效不甚理想,尤其在当今社会各种压力与日俱增,故在诊病时应该着重注意患者的情志变化。

2.6 房劳不节,耗精伤阴 《灵枢·百病始生》“醉以入房,汗出当风伤脾;用力过度,若入房汗出浴,则伤肾”<sup>[13]</sup>。房室不节,劳伤过度,则伤及脾肾。脾为后天之本,若脾脏受损,一方面湿热郁积酿邪,一方面气血生化乏源,正不胜邪,则邪不可干。肾为先天之本,生命之根,内寓真阴真阳,肾脏受损,等同于伤及整个机体之阴阳,阴阳失衡,外邪易趁机而入。房劳过度,必伤真精,正如《医学源流论》所云“夫精者,即肾中之脂膏也,有长存者,日生者,肾中有藏精之处,充满无缺,如井中之水,日夜充盈……若纵欲不节,如浅狭之井吸之无度,则枯竭矣”,精伤则五脏六腑失其营养,机体易受外淫侵袭,又无力自调,《内经》谓之“是故五脏主藏精者也,不可伤,伤则守失而阴虚,阴虚则无气,无气则死矣”。

## 3 治疗

3.1 清心健脾法 《诸病源候论·口舌症候》“心气通于舌……脾气通于口。脏腑热盛,热乘心脾,气冲于口与舌,故令口舌生疮也”<sup>[14]</sup>,湿热蕴脾,郁久上炎则心火亢盛,侵扰咽喉可出现声音嘶哑,火盛津伤可出现口舌生疮,狐惑上焦病症的出现与心脾积热有着密不可分

的关系<sup>[15]</sup>。对于此种证型的治疗,《金匱要略》云之“狐惑之为病……蚀于上部则声喝,甘草泻心汤主之”,方中生甘草为主药,清热和中,黄芩、黄连苦寒之品以清泻中上二焦之热,干姜、半夏辛燥化湿,人参、大枣益气和中,诸药合用,共奏清热燥湿、益气和中之功。

3.2 清热利湿法 《金匱要略》条文指出“病者脉数,无热,微烦,默默但欲卧,汗出,初得之三四日,目赤如鸠眼;七八日,目四眦黄黑。若能食者,脓已成也,赤小豆当归散主之”,观其众多注释中,徐忠可在《金匱要略论注》里对此条文的评释最为精当“然狐惑但欲眠,此言欲卧,则昏然欲睡,乃邪独乘阴而更甚矣。药用赤小豆当归者,赤小豆善去湿而解毒清热,当归辛散,主下焦阴分之病,故以此引豆入血分,而去其湿热毒,非补之也”。蓄热不解,湿毒不化,积为痈脓者,治当清热利湿,解毒排脓。当归主恶疮疡,赤小豆主排痈肿,浆水能调理脏腑,故选赤小豆当归散主之。《脉经》“病人或从呼吸上蚀其咽,或从下焦蚀其肛阴。蚀上则为惑,蚀下为狐,狐惑病者,猪苓散主之”,《证类本草》亦云“又黄疸病及狐惑病,并猪苓散主之。猪苓、茯苓、术等分,杵末,每服方寸匕,与水调下”,方中猪苓、茯苓、白术共用可健脾燥湿、泄热利水,故此证型也可选用猪苓散治之。

3.3 解毒祛瘀法 清代张璐云“热毒郁于血脉,流入大肠而成狐惑之候”,热毒蕴结,腐化气血,即可出现咽喉燥痛,口舌溃疡,眼红赤,羞明泪多或有脓液,外阴溃瘍等症。对于此种证型,《诸病源候论·伤寒病诸候》提及了相关治疗“伤寒发汗后,变成狐惑,毒气发盛,恶闻饮食,咽中干痛,胸胁满闷,犀角汤方”,方中以犀角为君,凉血清心而解热毒,黄连、木通苦寒之性增强清热之功,木香、枳实辛散之品以行气除满,半夏、射干可清热利咽、燥湿化痰,配以人参、芍药益气养阴,诸药合用,共奏清热解毒之功。《圣济总录》载“治伤寒狐惑病。桃仁汤方”,观其方中以桃仁为主药,乃志在祛瘀生新,化瘀解毒,故亦可用之。

3.4 泻南补北法 “狐惑者,阴虚血热之病也”,狐惑病深日久致阴阳两亏,心肾不交,故呈阴虚火旺之象,治当滋补肾阴以清虚火,清泄心火以消实火,即泻南补北法。《太平圣惠方》云“治伤寒狐惑,病脉数者,不可灸,或因火为邪,即加烦热,故血妄行于脉中,火气内盛,即心神烦闷,干呕,宜服茯神散方”,方中以茯神为君,宁心安神,黄芩、黄连、麦门冬、知母用以泻火养阴,半夏用以降逆止呕,佐以人参、甘草益气和中,诸药合用,则心宁神安,水火相济。

3.5 疏肝解郁法 针对情志失调、郁而化火的病因病机,《圣济总录》有云“治伤寒狐惑,神思昏闷,大便难,肌肤热。柴胡散方”。方中以柴胡为君,疏肝解郁,配以大黄、赤芍药清热泻火,配以半夏、槟榔、枳实破气除痞,诸药合用,使得肝郁渐舒,火热得祛,腑气得通。

3.6 外治法 狐惑的外治法主要用于二阴蚀烂的治疗。《金匱要略》有云“蚀于下部则咽干,苦参汤洗之”“蚀于肛者,雄黄熏之”,苦参、雄黄皆为解毒、燥湿、杀虫之药,故用作熏洗或配合内服可相得益彰,收效明显。《太平圣惠方》亦有相关记载“治伤寒狐惑,毒蚀下部,痛痒不止,宜用熏洗方”,方一药物组成为枳壳、苦参、槐白皮,方二药物组成为槐白皮、柳白皮、桑根白皮、桃白皮,正所谓以“皮”治“皮”,诸药合用,共奏杀虫止痒、消肿止痛之功,熏之则二阴痒痛得宁,腐溃得收。

#### 参 考 文 献

- [1] 邓家刚.《金匱要略》“狐惑”病名探疑[J]. 湖北中医杂志, 2000, 6(22): 7-8.
- [2] 连雅君,王庆国,程发峰,等. 狐惑病名之惑、蠅探疑[J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 755-757.
- [3] 金铭,张国俊.《金匱要略》“面目乍赤、乍黑、乍白”辨析[J]. 安徽中医药大学学报, 2015, (34)4: 3-4.
- [4] 清·尤在泾. 金匱要略心典[M]. 上海: 上海人民出版社, 1975: 93.
- [5] 曲丽芳,张再良.《金匱》狐惑病证治源流探讨[J]. 上海中医药大学学报, 2001, 3(15): 12-14.
- [6] 汉·许慎,宋·徐铉. 说文解字—附音序、笔画检字[M]. 北京: 中华书局, 2013: 220.
- [7] 范永升,姜德友. 金匱要略[M]. 3版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 51.
- [8] 陈恣超,史宏,冯媛媛,等. 狐惑病现代研究概述[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 907-908.
- [9] 清·唐宗海. 金匱要略浅注补正[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2010: 48.
- [10] 程春贵. 狐惑病证治浅议[J]. 实用中医内科杂志, 1991, 5(3): 34.
- [11] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 188.
- [12] 姚智聪. 七情对疾病的作用与影响[J]. 长春中医药大学学报, 2007, 23(5): 90-91.
- [13] 田代华,刘更生. 灵枢经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 132.
- [14] 隋·巢元方. 诸病源候论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 164.
- [15] 陈明岭,艾儒棣. 狐惑病辨治体会[J]. 四川中医, 2003, 21(9): 14-15.

(收稿日期 2017-01-06)

# 脓毒症致急性呼吸窘迫综合征的中医救治经验\*

苏玉杰<sup>1</sup> 李云华<sup>1</sup> 胡 瑞<sup>1</sup> 刘晓敏<sup>2</sup> 胡浩英<sup>2</sup> 宋欠红<sup>1△</sup>

(1.云南中医学院,云南 昆明 650011;2.云南省中医医院,云南 昆明 650021)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1582-05

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.024

**【摘要】** 脓毒症致急性呼吸窘迫综合征属中医暴喘范畴,在借鉴古代医家、现代名老中医经验的基础上,结合自身多年的体会,最终组成保肺解窘汤。该方治疗脓毒症致轻度急性呼吸窘迫综合征(ARDS)疗效较好,可以阻止病情向中重度 ARDS 和多器官功能障碍综合征发展,从而降低该病的病死率,并为防治非典、禽流感、埃博拉出血热等重大传染病提供思路。

**【关键词】** 脓毒症 急性呼吸窘迫综合征 保肺解窘汤 中医 救治经验

**Chinese Medicine Treatment Experience of Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Sepsis** SU Yujie, LI Yunhua, HU Rui, et al. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Yunnan, Kunming 650011, China.

**【Abstract】** Acute respiratory distress syndrome caused by sepsis belongs to the category of dyspnea in Traditional Chinese medicine. On the basis of ancient and modern experience of doctors of Chinese medicine, combined with our own years of experience, *Baofei Jiejiong Decoction* was formed, which has a better curative effect on mild acute respiratory distress syndrome caused by sepsis, and can prevent the disease from developing moderate to severe ARDS and MODS, so as to reduce the mortality rate of the disease, and also provided ideas for the prevention and treatment of infectious diseases, such as SARS, avian influenza and Ebola hemorrhagic fever.

**【Key words】** Sepsis; Acute respiratory distress syndrome; *Baofei Jiejiong Decoction*; Traditional Chinese medicine; Treatment experience

脓毒症是由感染引发的全身炎症反应综合征(SIRS),通常认为是由机体过度炎症反应或炎症失控所致<sup>[1-2]</sup>。在急性肺损伤(ALI)/急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的各种病因中,脓毒症是ALI/ARDS发病的首要原因,占有所有原因的37%以上<sup>[3-5]</sup>。研究表明,脓毒症所致ALI/ARDS的病死率明显高于非脓毒症所致的ALI/ARDS<sup>[6]</sup>。2004年统计的我国ARDS的病死率已高达68.5%<sup>[7]</sup>,2005年的研究显示,ALI/ARDS发病率分别在每年79/10万和59/10万<sup>[8]</sup>,急性肺损伤常见的病因有脓毒症、创伤、休克等,但脓毒症是其最多见的病因<sup>[9]</sup>。严重脓毒症患者中有25%~50%并发ALI/ARDS<sup>[10]</sup>。ARDS的病死率在50%~60%,且多数死亡归因于脓毒症和MODS,而非原发性呼吸衰竭<sup>[11]</sup>,而脓毒症所致的ARDS病死率高达70%~90%。可见ALI/ARDS是一种常见危重病,病死率极高,严重威胁重症患者的生命并影响其生存质量,明显增加了社会和经济负担,这甚至可与胸部肿瘤、AIDS、哮喘或心肌梗死等相提并论<sup>[12]</sup>。脓毒症所

致ARDS在中医学无相应的病名,可概括为“喘”“昏”“满”“热”,尤以“喘”“满”为突出表现,且病位在肺,故多属中医的“暴喘”“结胸”“喘脱”等病证范围<sup>[8]</sup>。

## 1 历代医家对脓毒症致ARDS的认识

脓毒症所致ARDS在中医学虽无相应的病名,但与“暴喘”“卒喘”“卒上气”“忽作喘”“气急喘”等病证相近,近代急诊学界习惯称之为暴喘。如华佗《中藏经》云“不病而暴喘促者死”。清·吴谦等编·《医宗金鉴》云“今日面色薄……气虚卒喘,血虚卒悸也”,可见不仅提到卒喘,而且提到气虚是导致卒喘的原因。《诸病源候论》称“卒上气”,《杂病源流犀烛》称“忽作喘”。另外也有称之为“气急喘”者,如《丹溪心法·喘》云“气急喘者,呼吸急促而无痰声”。《经效产宝·续编》云“喉中气急喘者如何?……因产后下血过多,荣卫暴竭,气无所主,独聚于肺中,故令喘也”。

叶香岩的《外感温热篇》提出“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”。继叶氏后,吴鞠通提出“凡病温者,始于上焦,在手太阴”。由此可见感受温邪尤其是风温、秋燥,容易犯肺,究其原因是肺居上焦且为娇脏,其位最高,不耐寒热。程钟龄的《医学心悟》曾曰“肺为娇脏,攻

\* 基金项目:国家中医药管理局课题(zylc20150633)

△ 通信作者(电子邮箱:272190314@qq.com)

击之剂,即不任受,而外主皮毛,最易受邪”。清代沈金鳌言“风邪侵入,不论何种感受,必内归于肺”。可见肺的生理特点决定了其易受内外之邪侵袭而首先发病,这也和脓毒症最易引起 ARDS 相符合。

《素问·刺热篇》曰“肺热病者,先渐然厥,起毫毛,恶风寒,舌上黄,身热。热争则喘欬,痛走胸膈背,不得大息,头痛不堪,汗出而寒;丙丁甚,庚辛大汗,气逆则丙丁死”。该记载和肺部感染引起的脓毒症合并 ARDS 相似。《疡科心得集》云“外症虽有一定之形,而毒气之流行,亦无定位,故毒聚于心则昏迷,入于肝则痉厥,入于脾则腹痛,入于肺则喘嗽”。毒气入于肺则喘嗽,恰和外伤感染致脓毒症合并 ARDS 相合。《素问·奇病论》云“有癯者……身热如炭,颈膈如格,人迎躁盛,喘息气逆,此有余也……病在太阴,其盛在胃,颇在肺,病名曰厥,死不治”。另《校注妇人良方》云“妇人淋漓,由肾虚而膀胱热也……若肾虚则小便频数,膀胱热则小便淋漓,甚则不通,腹胀喘急,当速治之”。说明泌尿系感染引起的脓毒症,若合并 ARDS 时,病情极其危重,且病死率较高,救治刻不容缓。

暴喘的病因病机复杂,如华佗《中藏经》曰“中焦热实,则上下不通,腹胀而喘咳”。《灵枢·五邪》指出“邪在肺,则病皮肤痛,寒热,上气喘,汗出,喘动肩背”。恰和脓毒症致 ARDS 症状相符。清朝时期日本的丹波元坚在《杂病广要》中云“人身难治之病有百证,喘病其最也……凡喘证,世为危恶之疾,有病喘数十年,每发至危笃而复愈者,有忽因它疾,才发喘而便致不救者,有利下而愈者,有因泻而死者,有服金石药接助真气而愈者。以诸家所说亦不同,使学人莫知适从,或才见发喘,便以为不可治者”。可见丹波元坚认识到喘病的危重和疑难程度,且病死率高,其中“有忽因它疾,才发喘而便致不救者”,恰恰提示了很多原因都可并发 ARDS。王肯堂的《证治准绳》记载“古人云诸喘为恶故非轻也,华佗曰盛则为喘,盖非肺气盛也,乃肺中之邪火盛也”,还记载“火热为阳,主乎急数,故热则息数,气粗而为喘也”。可见王肯堂指出邪火、火热是导致暴喘的病因。杨仁斋的《直指方》云“惟夫邪气伏藏,痰涎浮涌,呼不得呼,吸不得吸,于是上气促急,填塞肺脘,激动争鸣,如鼎之沸,而喘之形状具矣”。该论述指出邪气扰肺致喘的病机,恰和现代脓毒症致 ARDS 的临床表现相似。

古人对暴喘危重程度的认识。杨仁斋的《直指方》云“汗出发润者为肺绝,身汗如油喘者为命绝,直视谵语喘满者不治。诸有笃病,正气欲绝之时,邪气盛行,多壅逆而为喘,然则喘之危恶,又安可寻常目之”。可见杨仁斋明确指出喘为危候,多种重病都可因邪盛正绝而出现暴喘危症,临床应加以重视,不可小觑。《诊余举隅录》云“喘之为病,有风寒,有暑湿,有痰壅,有气郁,有水气上泛,有火邪上冲,致喘者不一端,要不越表里寒

热虚实之分,先哲有言,治病以辨症为急,而辨喘症为尤急”。指出喘病的病因诸多,和现代医学导致 ARDS 的病因颇多相符合,另外指出喘病是危急重症中最为危急的病证,应争分夺秒救治,不可懈怠。《伤寒论》云“脉浮而洪,身汗如油,喘而不休,水浆不下,形体不仁,乍静乍乱,此为命绝也”。《重楼玉钥续编》云“口渴气喘,痰如桃胶,一颈皆肿,面带红紫,或青,或纯白,无神,皆不治……喘急额汗者,不治”。《景岳全书》说:“气喘之病,最为危候”。《素问·通评虚实论》“喘鸣肩息者,脉实大也,缓则生,急则死。”《素问·阴阳应象大论》云“阳胜则身热,腠理闭,喘粗为之仰,汗不出而热,齿干以烦冤,腹满,死”。以上论述指出热病致喘的严重性,恰和脓毒症所致的 ARDS 病死率高很符合。

古人对暴喘的治法治则认识。《景岳全书》云“肺主皮毛而居上焦,故邪气犯之,则上焦气壅而为喘,气之壅滞者,宜清宜破也……治风寒之实喘,宜以温散,治火热之实喘,宜以寒凉”。可见喘的病因不外乎寒热两端,提示脓毒症所致的 ARDS 乃为火邪所致,所以治法上宜清宜破,治以寒凉为主。清·吴谦等编《医宗金鉴》云“喘,肺病也……喘之实者,谓邪气盛则实也,中实,则必腹满便澀,当下之,可治也。喘之虚者,谓正气夺则虚也,中虚,则必腹软便滋,不堪下,难治也。若喘而呼吸动摇,振振不能擎身者,则为形气不相保,勿论虚实,不治也”。提出喘证的三焦辨证及治法。

## 2 保肺解窘汤的立方主旨及选方依据

中医学在几千年的发展过程中,历代医家在治疗暴喘方面,积累了丰富的宝贵经验,为我们治疗脓毒症致 ARDS 拓宽了思路。笔者所在科室在国家级名老中医、云南省国医名师陈乔林教授,国家级名老中医赵淳教授的指导下,结合多年临床实践,认为脓毒症所致 ARDS,其应归属于中医“温病致喘”范畴。肺为华盖,其位最高,为五脏中之娇脏,不耐诸邪之侵,温邪上受,首先犯肺。《内经》曾云“脉沉曰水,脉滑曰风,面肿曰风,目肿如新卧起之状曰水,颈脉动,喘曰水”。《金匱要略》云“夫病人饮水多,必暴喘满”。清·吴谦等编《医宗金鉴》云“若水停上焦胸中,则壅肺气不得降,故暴喘满也;若水停中焦心下,甚者则凌心,故病悸动不安,微者则碍肺,故病呼吸短气”。程林曰“喘甚则息摇肩,而振振身欹。如此剧者,必有伏饮”。《本草经疏》云“肺屈金,主皮毛,膀胱属水,藏津液,肺气壅塞则膀胱与焉,譬之上窍闭则下窍不通,下窍不通,则水湿泛滥为喘满、为肿胀、为积聚,种种之病生矣”。从以上文献可以看出,水饮为患,常致喘满,这和现代医学的观点相符合,如 ARDS 的诊疗指南指出“高通透性肺水肿是 ARDS 的病理生理特征,肺水肿的程度与 ARDS 的预后呈正相关<sup>[13-14]</sup>,通过积极的液体管理,限制水的入量,改善 ARDS

患者的肺水肿具有重要的临床意义”。另外柯琴在论述大陷胸丸时曾曰“胸中者,宗气之所出,故名气海。气为阳,故属太阳之部。气为水母,气清则水精四布,气热则水浊而壅结矣。水结于胸,则津液不下,无以润肠胃,故大便必燥,不下输膀胱,故水道不通。大黄、芒硝善涤肠胃之热实,此病在胸中而亦用以为君者,热淫于内,当治以苦寒,且以润阳明之燥,是实则泻子之法,补膀胱之寒,亦制之以其所畏也。任甘遂之苦辛,所以直攻其水结。然水结因于气结,必佐杏仁之苦温,以开其水中之气,气行而水自利矣。水结又因于气热,必佐葶苈之大寒,以清其气分之热,源清而流自洁矣。若胸中水结而未及中焦者,当小其制,而复以白蜜之甘以缓之,使留恋于胸中,过宿乃下,但解胸心之结滞,而保肠胃之无伤,是又以攻剂为和剂也”,因此笔者认识到清热利水是水结于胸中的治法。清代王泰林在《退思集类方歌注》中云“大陷胸丸,王海藏以之治阳明热喘,柯韵伯以之治水肿初起形实者,均收奇效”。《温病条辨》还云“喘促不宁,痰涎壅滞,右寸实大,肺气不降者,宣白承气汤主之”;《本草纲目》记载“产后发喘,用人参末一两,另有苏木二两,加水二碗,煎成一碗后,调参末内服,有特效”。《妇人大全良方》运用二味参苏饮治疗产后血入于肺,面黑发喘欲死者;以及《温病条辨·暑温篇》云“汗多脉散大,喘渴欲脱者,生脉散主之”。笔者在借鉴古代医家、现代名老中医经验的基础上,又结合自身多年的体会,最终提炼出脓毒症致ARDS的核心病机是感受温热毒邪,宗气重挫,肺失宣肃,血行不利,血不利则为水,水饮瘀血壅滞肺络,肺与大肠相表里,大肠秽浊邪毒不能下趋,气化受阻,水道继之亦不利,二腑失于通降,邪毒不降反升,上攻扰及心肺,形成恶性循环,发为暴喘。据此确立了清热解毒,泻肺通腑,活血利水,补益宗气的治疗大法。方从法出,以宣白承气汤、大陷胸丸、二味参苏饮、生脉散加减组成了保肺解窘汤治疗脓毒症致ARDS。该方由醋炒甘遂2g(冲服),生石膏60g,生大黄10g,杏仁15g,全瓜蒌30g,虎杖15g,车前草30g,人参30g(另煎),苏木30g,葶苈子15g,麦冬10g,五味子10g组成,诸药当中具有清热解毒作用的药物有生石膏、生大黄、虎杖、车前草;具有泻肺作用的药物有杏仁、葶苈子;具有通腑作用的药物有生大黄、全瓜蒌、甘遂;具有活血作用的药物有生大黄、虎杖、苏木;具有利水作用的药物有车前草、甘遂、葶苈子;具有补益宗气作用的药物有人参、五味子。诸药合用,共奏扶正祛邪、标本兼治之效。

### 3 保肺解窘汤中医学术思想的体现

首先该方体现了“已病防变”的学术思想。该思想起源于《黄帝内经》,如《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,此之谓也。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”。《金匱要略》也继承发扬了该思想,如“见肝之病,知肝传脾,当先实脾,四季脾旺不受邪”。因此在临床中笔者很重视“已病防变”,尤其是在救治急危重症的过程中,防止疾病向纵深变化及发展。该方中的生脉散就是很好的体现,《温病条辨》暑温篇云“汗多脉散大,喘渴欲脱者,生脉散主之”,而脓毒症所致ARDS尚未达欲脱之时,在轻度时及早加用生脉散,是因为早已预见到该病的危重程度,进一步发展必致中重度ARDS等喘脱危候,再加上热病伤阴的必然趋势,及早注重已病防变,截断病势,防患于未然。《本草经疏》云“甘遂性阴毒,虽善下水除湿,然能耗损真气,亏竭津液”。该方中的麦冬寓意深远,因为在大剂清热解毒、泻下逐水方中,加入滋阴生津的药物麦冬,在方中起到防止“热病伤阴,利水伤阴”之弊,这也完全符合温病“存得一分阴液,便有一分生机”的古训。最后肺失宣肃,必致大肠传导失司,因此在未见明显燥结之时,及早通腑,也是既病防变的体现。

其次该方体现了“肺肠同治”的学术思想。肺与大肠相表里是中医的经典理论之一。肺与大肠在经络上相互络属,功能上相互协调,肺气以降为和,大肠以通为用,二者的生理功能是互为因果,相互依存的。现代医学已从胚胎发育、气体排泄途径、肠源性内毒素、公共黏膜免疫系统方面,证明了肺与大肠的相关性。对于脓毒症致ARDS来讲,及早通腑对减少肠源性内毒素的吸收,减轻炎症反应,防止疾病向中重度ARDS和MODS进展具有重要意义。保肺解窘汤中既归肺经又归大肠经的药物有甘遂和杏仁,它们是肺肠同治的代表药物,该方中的宣白承气汤是肺肠同治的代表方,方药联用,既能够防治肺失肃降而下累大肠,又能防治大肠秽浊邪毒上犯于肺,达到肺肠同治,肺肠同保,肺肠同安的目的。

最后该方体现了重视危重症过程中急性虚证的学术思想。按照传统观念“新病多实,久病多虚”,但急性虚证也是急危重症发展过程中的常见证型,它是指疾病在短时间内发生的阴阳气血亏虚,脓毒症所致ARDS也符合急性虚证的病理特点,正如《内经》提到“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”,在此理论思想的指导下,因此笔者认为脓毒症时之所以首先犯肺,而非其他脏器,可能是由于肺气、宗气虚损,此处最为薄弱,虚处先受邪侵的缘故,因此在疾病的早期就已确立了补益宗气的治法,只有宗气旺盛,肺气充沛,气血才能调畅,病疾才能向愈。可见急性虚证在脓毒症致ARDS中的表现就是肺气、宗气骤虚,因此笔者认为扶正治疗应贯穿始终,重视扶正固本、及早扶正、扶正与驱邪并举、强主逐寇才是正理。在此方中起到扶正之功的药物是人参、麦冬、五味子。

#### 4 保肺解窘汤的组方配伍特点

该方体现了将中药传统功效和药理实验相结合的组方特点。如方中的大多数药物都有历代医家用来治喘的相关记载,方中的宣白承气汤、生脉散、虎杖、葶苈子等都通过动物实验证实能够抑制炎症介质,减轻炎症反应,对急性肺损伤有一定保护作用。这样的结合最终提高了临床疗效。

该方体现了合方的配伍特点。“合方”一词首次见于林亿校注《伤寒论》,“合方”是两首或两首以上成方或成方与有一定明确功效的药组或药对的相加运用,与一般传统单味药物加减的使用不同,是中药方剂运用的一种特殊形式。合方的原则是以辨证论治为核心,据“证”或“病机”进行方与方、方与药对、方与药组之间的配伍,而非传统的药与药之间的配伍。保肺解窘汤就是切中脓毒症致ARDS的核心病机,进行方与方、方与药组之间的配伍,做到方证相应,保持和发挥着中医“辨证论治”的优势。另外笔者一向推崇“勤求古训,博采众方”“古方贵于活用,触类旁通”的理念,保肺解窘汤就是以宣白承气汤、生脉散、二味参苏饮、大陷胸丸减芒硝,加虎杖、车前草组成,方中之所以减去大陷胸丸中的芒硝,是借鉴小承气汤因为燥结不甚而在大承气汤基础上减去芒硝的经验,该方泻下之力已经很强,再加之此时大便燥结不甚,因此减去芒硝。另外方中还体现着经方和时方相结合的理论,使得古今接轨,疗效彰显。

该方体现了寒温并用的配伍特点。方中在生石膏、生大黄、甘遂、全瓜蒌、虎杖、车前草、苏木、葶苈子、麦冬等诸多寒凉药物中,加入人参、五味子、杏仁等温性药物,能制约其寒凉太过而伤中,还可防止凉遏冰伏而敛邪,因此寒温并用,可扬长避短,趋利避害,起到相制相成的作用。

该方体现了补泻结合的配伍特点。补泻是针对虚实病情而发挥作用的两种药性。李时珍的“脏腑虚实标本用药式”系统论述了各脏腑的补泻药物。本方在生石膏、生大黄、甘遂、全瓜蒌、虎杖、车前草、苏木、葶苈子等诸多泻药中,加入人参、麦冬、五味子诸味补药,也是借鉴经方白虎加人参汤之意,使得祛邪不伤正,扶正而不留邪,清中有补,补中寓泻,虚实兼顾。

该方体现了散收相伍的配伍特点。方中辛味的药物有生石膏、苏木、葶苈子,辛而能散。张锡纯在《医学衷中参西录》中云“石膏之质,中含硫氧,是以凉而能散,有透表解肌之力,外感有实热者,放胆用之,直胜金丹,方中用生者,取其宣散之性,若嫌大寒而煨用,则宣散之性变为收敛,是变金丹为鸩毒也”。

可见生石膏的辛散之性已明。而五味子味酸,能收耗散之气,正如《内经》云“肺欲收,急食酸以收之,用酸

补之”。一散一敛,散收同用,散不伤阴,敛不滞邪。

该方体现了气血兼顾的配伍特点。气血是人体生命活动的物质基础,气和血相互依存,相互为用,只有气血调和,阴阳才能平和,人体正常机能才能恢复。方中具有活血化瘀作用的药物有生大黄、虎杖、苏木,配伍补气作用的人参、五味子,使得活血不耗气,化瘀不伤正,另外正气足则血行畅,相辅相成。另外李杲曰“葶苈苦寒,气味俱浓,不减大黄,能泄肺中之闭,又泄大肠。大黄走而不守,能泄血闭肠胃渣秽之物。一泄气闭,利小便;一泄血闭,利大便”,也是气血兼顾的体现。

#### 5 结语

该方治疗脓毒症致轻度ARDS疗效较好,可以阻止病情向中重度ARDS和MODS发展,从而降低该病的病死率,并为防治非典、禽流感、埃博拉出血热等重大传染病提供思路<sup>[15]</sup>。

#### 参 考 文 献

- [1] 李敬远,李德馨. 2003年国际脓毒症定义讨论会公报纪要[J]. 国外医学:麻醉学与复苏分册,2003,24(5):25-27.
- [2] Tom van der Poll. Immunotherapy of sepsis[J]. Lancet Infectious Diseases, 2001(1):165-174.
- [3] Ferguson ND, Fruto-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study [J]. Critical Care, 2007, 11(5):R96.
- [4] 程晓明,朱波,张彦琦,等. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征604例临床分析[J]. 中国现代医学杂志,2004,14(15):132-135,137.
- [5] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征研究进展[J]. 重庆医学,2002,31(9):769-771.
- [6] Sevransky JE, Martin GS, Shanholtz C, et al. Mortality in sepsis versus non-sepsis induced acute lung injury [J]. Critical Care, 2009, 13(5):R150.
- [7] 王超,苏强,张淑文,等. 重症脓毒症合并多器官功能障碍综合征的临床特征[J]. 中华急诊医学杂志,2006,21(4):300-303.
- [8] Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury [J]. N Engl J Med, 2005, 353:1685-1693.
- [9] Carmen SV. Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: diagnostic hurdles[J]. J Bras Pneumol, 2007, 33(4):338-339.
- [10] Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review [J]. Crit Care Med, 2004, 32(11 Suppl):S548-S553.
- [11] Haitisma JJ, Lachmann B. Lung protective ventilation in ARDS: the open lung maneuver[J]. Minerva Anestesiol, 2006, 72(3):117-132.

# 形成性评价在中医院校重症医学科 临床教学中的应用评价\*

赵 馥<sup>1,2</sup> 林新锋<sup>1,2</sup> 陈伟焘<sup>1,2</sup>

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

中图分类号: R278 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1586-03  
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.025

**【摘要】**目的 评价分析中医院校重症医学科带教中形成性评价应用的效果。方法 采用随机数字表法将在我科轮转学员共 84 名分为对照组和研究组, 各 42 名。对照组行常规带教模式及终结性评价, 研究组在带教中实行形成性评价, 对比两组最终考核成绩、实习生对带教模式的认可度。**结果** 研究组平均考核成绩均优于对照组 ( $P < 0.05$ ); 研究组对教学效果的认可度明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 形成性评价应用于中医院校重症医学科带教中有利于提高教学效果。

**【关键词】** 重症医学科 临床教学 形成性评价

**The Application of Formative Assessment in Clinical Education of Intensive Medicine in Traditional Chinese Medical University** ZHAO Fu, LIN Xinfeng, CHEN Weitao. *The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510405, China.*

**【Abstract】 Objective:** To evaluate and analyze the effect of formative assessment application in intensive medicine teaching. **Methods:** 84 students were divided into the control group and the research group with random number table method, 42 cases in each. The control group was trained and assessed by the conventional teaching mode and summative assessment. Formative assessment was carried out in the research group. The final assessment results of the two groups were compared, as well as the trainees' recognition of the teaching mode. **Results:** The average assessment results of the research group were better than those of the control group ( $P < 0.05$ ). The recognition of teaching effectiveness in the research group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The formative assessment applied to the intensive medicine teaching can improve teaching effect.

**【Key words】** Intensive medicine; Clinical education; Formative assessment

重症医学科是医院集中监护和救治重症患者的专业科室, 它对因各种原因导致一个或多个器官与系统功能障碍危及生命或具有潜在高危因素的患者, 及时提供系统的、高质量的医学监护和救治技术。ICU 应用先进的诊断、监护和治疗设备与技术, 对病情进行连续、动态的定性和定量观察, 并通过有效的干预措施, 为重症患者提供规范的、高质量的生命支持, 改善生存质量。因此重症医学科临床教学相对普通科室有其自身的特点, 要求在带教中对学科的发展前沿以及学员的应急能力、临床操作能力、综合思维能力等提出更高的要求。教学效果评价是各门医学教育课程中非常重要的环节<sup>[1]</sup>。目前, 不同学科的教师均在探索更加适合

的医学教育评价方式以促进教学效果的提高。20 世纪六七十年代, 美国学者 Michael Scriven 提出的“形成性评价”的概念<sup>[2]</sup>。与传统的终结性评价不同的是, 它注重对学习过程的测试, 并主要通过“形成性练习”方式实现<sup>[3]</sup>, 优点在于通过对学习过程的测评、反馈、修正, 提高和激励学习者的内在学习动机<sup>[4-5]</sup>。笔者将形成性评价运用到中医院校重症医学科临床教学中, 现对其教学效果进行分析, 具体如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2015 学年度年入重症医学科轮转的学员共 84 名, 应用随机数字表法分为对照组和研究组, 各 42 名。对照组男性 20 名, 女性 22 名; 年龄 24~29 岁, 平均 (25.88±1.45) 岁; 其中博士研究生 8 名, 硕士研究生 34 名。研究组男性 21 名, 女性 21 名; 年龄

\* 基金项目: 广州中医药大学教育研究课题(1237)

24~31岁,平均(25.81±1.90)岁;其中博士研究生7名,硕士研究生35名。两组学员基本资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 教学方案 1)对照组学员教学方案。采取传统临床带教管理,学员在本科室学习期间,无额外进行测评,仅在学习结束时进行一次总结性考试,记录考试成绩。2)研究组教学方案。制订不同学习阶段的可行性、操作性强的学习目标。内容根据教学大纲进行细化,为学员制定形成性评价学习手册,于入科时发放。根据临床实际及临床操作的难易程度,将学习和评价内容分为4个阶段,每个阶段均注重理论和实践相结合,针对每项内容提出具体明确的达标要求,在每个阶段进行评估和记录,并反馈给学员。形成性评价组学员以小组为单位,具体参与重症医学科相关操作实践中,理论联系实际,以清晰的理论思路指导技能训练。重症医学科中最常用的操作技术有气管插管、深静脉置管、床边B超、纤维支气管镜等。先利用多种影像资料和手法演示让研究生观摩操作,逐步分步骤、按层次进行讲解,使其充分理解;然后让研究生观察带教老师的实际操作,同时带教老师在操作的过程中详细讲解动作要领;最后在带教老师的指导下进行临床实际操作。

1.3 评价方法 带教课程结束后,评价两组学员的出科考核成绩和学员对带教模式、带教老师的满意度。课程考核分为笔试及实践操作2项,成绩由重症医学科带教老师及教学秘书两人同时进行评定,并取平均分为最终考核成绩得分。学员对带教模式及带教老师的评定,采取不记名问卷方法,分为“认同”和“不认同”2个等级。内容包括:带教设计、制定、实施、安排;带教内容的实用性、灵活性;带教老师对新理论、新知识、新技术的传递;激发学习兴趣、培养学员实际能力、培养学员创造性和批判性思维能力。

1.4 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。两组学员平均考核成绩等计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用配对样本 $t$ 检验。两组学员对带教老师教学内涵的满意度等计数资料用%描述,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组学员平均考核成绩比较 研究组出科考核成绩为(79.10±7.37)分,高于对照组的(71.79±7.64)分( $P<0.01$ )。

2.2 两组问卷调查结果比较 见表1。所有学员教学效果问卷调查:共发放问卷84份,回收84份,回收率100.00%。研究组学员对形成性评价的认可度明显高于对照组学员,两组除了“教学内容实用性”“对新理论、新知识、新技术的传递”以外,其他内容比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在形成性评价的实施中,

90.48%研究组学员赞成形成性评价的计划的制定、实施和安排,并认为研究组带教模式更能培养学员的兴趣(95.24%)、自主学习能力(92.86%)、创造性和批判性思维能力(85.71%)。

表1 两组学员对教学效果认同度的比较  $n(\%)$

组别	$n$	带教计划制定、实施、安排	带教内容的实用性	带教内容的灵活性	对新理论、新知识、新技术的传递	对学员兴趣的培养	对学员自主学习能力的培养	对学员创造性和批判性思维能力的培养
研究组	42	38(90.48) <sup>△</sup>	38(90.48)	39(92.86) <sup>△</sup>	35(83.33)	40(95.24) <sup>△</sup>	39(92.86) <sup>△</sup>	36(85.71) <sup>△</sup>
对照组	42	30(71.43)	35(83.33)	32(76.19)	28(66.67)	32(76.19)	31(73.81)	28(66.67)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

本研究表明,中医院校重症医学科的临床带教中,与传统的评价模式相比,采用形成性评价考核方式,有利于学员对学习内容的掌握,且学员对该教学模式比较认同。研究也表明,在“教学内容实用性”“传递新理论、新知识、新技术”两组间无明显差异,可能是由于两组间临床带教内容均参照教学大纲制定,本质上两组均未脱离相关教育部门制定的教学内容范围所致。

笔者在此次教学评价方式的探索中,得出了以下经验,总结如下。重症医学科是一门新型学科,涉及内外妇儿多科危重病知识,对临床技能要求高,但一般轮科学员多数对重症医学科的知识技能较为陌生。如何在有限的实习时间内提高学员重症医学的临床学习效果,显得极为迫切。传统的以“终结式评估”的教学评估模式,强调“一考定终身”,不注重学习的过程及教学反馈,学员难以在短短的轮转时间内掌握重症医学科临床技能重点和难点,老师亦难以发现教学上存在的问题并加以改进。本研究结果显示,实施了形成性评价的临床带教模式,可以一定程度上弥补传统临床教学评价模式的不足,表现在如下几个方面。1)教学目标明确。形成性评价非常注重教学的过程,在教学中设置若干循序渐进的阶段性目标,并加以考核<sup>[6]</sup>。对教学进行过程的评价,带教老师将教学内容化整为零,根据学员的各阶段完成的情况有重点地进行教学,学员能得到带教教师持续的指导,进而提高学习积极性<sup>[7]</sup>,同时确保实践课程能紧密结合临床,切实提高医学生临床操作能力<sup>[8]</sup>。2)教学反馈及时有效。与终结性评价评价不同,形成性评价强调在学习过程中进行持续记录和动态观察,故带教老师能及时考察学员对三基知识和临床技能的掌握情况,分析自身教学合理性,调整带教方法<sup>[9-10]</sup>。学员通过及时形成性评价,能及时把握自己在实习过程中对教学目标完成的反馈情况,从而加以改进。教与学的反馈及时而有效。有研究表明,教学反馈的应用有助于教学从经验性设计向科学化、个体化、灵活化发展<sup>[11]</sup>教学双方能及时有效反馈,促进了临

床技能培训教学相长。本研究表明研究组在临床技能考核的表现方面明显优于对照组。3)激发学员自主学习的能力。形成性评价使学员及时监控、评价、总结和反馈自己的学习过程,及时进行自我反思、自我管理调整和自我调整,并形成合适自身特点的学习策略,变被动接受知识为主动学习,激发学员的自主学习能力。有学者研究表明,形成性评价可令学生在学习中收货喜悦感和自豪感,从而促进学生的学习动力<sup>[12-16]</sup>。本研究也表明,研究组学员认为其在培养自主学习能力、提高批判性思维和创新力方面优于对照组。

综上所述,形成性评价是对传统评价的拓展和延伸,有着良好的互补作用。形成性评价使学生从被动的被评价者转变为评价的主体和参与者<sup>[7]</sup>,教学双方均能有效调控学习过程,有效帮助学生形成正确的学习态度并提高自主学习能力,提高临床教学效果,值得推广。

参 考 文 献

[1] 陈伟焘,江其龙,赵馥. 分层级管理模式在重症医学科带教中应用效果评价[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(1): 157-158.  
 [2] Michael Scriven. Viewpoints on education evaluation[J]. Educational Evaluation and Policy Analysis, 1979, 1(2): 66-72.  
 [3] 康伟,李学农,赵彤. 病理学形成性评价体系的探讨[J]. 山西医科大学学报:基础医学教育版,2004,6(2): 203-205.  
 [4] 聂永梅,姚巧玲. 论形成性评价与医学生自主学习能力的培养[J]. 科技视界,2016, 179(20): 148-149.  
 [5] Hershey, S.Bell, MD. 医学生教育中形成性评价的运用[J].

李井泉,译. 中国全科医学,2007,10(4):285-285.  
 [6] 申志英,李国军. 形成性考核模式的研究与探索[J]. 中国高等医学教育,2008,21(4):76-77,82.  
 [7] 欧阳南,陈利群,周超. 形成性评价对研究生血液净化临床教学效果的影响[J]. 重庆医学,2015,44(15):2148-2149.  
 [8] 黄华兴,沈历宗,凌立君,等. “形成性评价”在外科学实践教学中的应用与研究[J]. 南京医科大学学报:社会科学版,2010,39(2): 170-173.  
 [9] 周金懿,丁美琴,徐文,等. 以提高临床实践能力为导向的出科 OSCE 实施探索[J]. 中华医学教育探索杂志,2013, 12(11): 1092-1095.  
 [10] 贾建桃,卢彦珍,张慧英,等. 在病理生理学教学中引入以问题为导向的教学提高本科生创新性思维[J]. 昆明医科大学学报,2013,34(4): 159-161.  
 [11] 郭鹏,姜可伟,李剑锋,等. 个性化反馈教学方法在长学制临床医学专业学生外科学总论教学中的应用[J]. 中华医学教育杂志,2013,33(2):227-229,267.  
 [12] 宋先璐,类成勇,金弱,等. 形成性练习在临床教学中的运用[J]. 新乡医学院学报.2009,26(2):211-212.  
 [13] 程利,李艳,袁杰. 形成性评价在护理社会教学中的应用[J]. 护士进修杂志,2014,29(20):1848-1850.  
 [14] 饶南燕,李春海. 形成性评价及其在医学生外科临床见习中的应用[J]. 中国民康医学,2016,28(11):65-67.  
 [15] 张梅. 基于形成性自我评价的大学生终身学习能力培养研究[J]. 重庆大学学报:社会科学版,2010,16(1):140-144.  
 [16] 孙展鹏,梁春娥,任风云,等. 医学生学习全过程成绩评定体系的构建[J]. 牡丹江医学院学报,2016,37(5):156-158.

(收稿日期 2017-04-24)

(上接第 1516 页)

[12] 魏聪,常丽萍,赵珊珊. 络病学说指导防治“络脉-血管系统病”的理论探微[J]. 疑难病杂志,2015,14(11):1101-1103.  
 [13] 张俊修,霍旺,王朋,等. 心之络病“孙络疏失”模型大鼠心肌组织病理变化研究[J]. 中国中医急症,2014,23(5):785-787,791.  
 [14] Li XD, Yang YJ, Geng YJ, et al. Tongxinluo reduces myocardial noreflow and ischemiareperflision injury by stimulating

the phosphorylation of eNOS via the PKA pathway[J]. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2010,299(4):H1255-H1261.  
 [15] 王思颖,李绍旦,刘毅,等. 通心络对心肌梗死模型大鼠心肌损伤保护作用及机制的研究[J]. 环球中医药,2016,9(6): 650-653.

(收稿日期 2017-05-09)

# 早期针刺对创伤性脑损伤大鼠血清 GFAP 和 S-100B 蛋白水平的影响\*

杜若桑 苑鸿雯 郑淑美 王宝华 崔海<sup>△</sup>

(首都医科大学,北京 100069)

中图分类号:R245.3 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1589-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.026

**【摘要】目的** 观察针刺对创伤性脑损伤(TBI)大鼠血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和 S-100B 蛋白水平的影响,评估针刺对创伤性脑损伤的疗效。**方法** 按随机数字表法随机将 120 只雄性 SD 大鼠随机分成 3 组,每组 40 只:假手术组、模型组、针刺组。假手术组只开骨窗,不进行模型制备;模型组和针刺组制备 TBI 模型;针刺组造模后即接受针刺治疗,每日 1 次。术后 6 h、1 d、3 d、5 d 4 个时间点每组均随机选出 10 只大鼠进行血清 GFAP、S-100B 蛋白水平和改良的神经功能缺损(mNSS)评分观察与检测。**结果** 相较假手术组,模型组 6 h 即检测到血清 GFAP 和 S-100B 蛋白水平升高( $P<0.01$ )。伤后 6 h、1 d 检测发现针刺组 GFAP 水平比同期模型组降低( $P<0.05$ ),伤后 6 h、1 d、3 d 检测发现针刺组 S-100B 蛋白水平比同期模型组显著降低( $P<0.01$ )。4 个检测时间点上,模型组大鼠 mNSS 评分均高于同期假手术组( $P<0.01$ ),针刺组评分显著低于同期模型组( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。**结论** TBI 早期采用针刺干预可明显减轻大鼠脑损伤的程度。

**【关键词】** 创伤性脑损伤 针刺 GFAP S-100B 蛋白 mNSS 评分

## Effects of Early Acupuncture on Serum GFAP and S-100B Protein in Rats with Traumatic Brain Injury

DU Ruosang, YUAN Hongwen, ZHENG Shumei, et al. Capital Medical University, Beijing 100069, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of acupuncture on serum glial fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100B protein in rats with traumatic brain injury (TBI), and to evaluate the therapeutic effect of acupuncture on traumatic brain injury. **Methods:** 120 male SD rats were randomly divided into 4 groups, 40 rats in each group: the sham operation group, the model group and the acupuncture group. In the sham operation group, only the bone window was opened and the model was not prepared; the TBI model was prepared in the model group and the acupuncture group; the acupuncture group received acupuncture treatment once a day after molding. 6 h, 1 d, 3 d and 5 d after operation were taken as four time points. 10 rats were randomly selected from each group at one time point. The contents of serum GFAP, S-100B protein and mNSS were observed and detected. **Results:** Compared with the sham operation group, the serum GFAP and S-100B protein levels increased in the model group only after 6 h ( $P<0.01$ ). At 6h and 1d after injury, it was showed that the GFAP level in the acupuncture group was lower than that in the model group ( $P<0.05$ ). Data of 6 h, 1 d and 3 d showed that the level of S-100B protein in the acupuncture group was significantly lower than that in the model group ( $P<0.01$ ). The mNSS scores of the model group were higher than those of the sham operation group ( $P<0.01$ ) and the score of the acupuncture group was significantly lower than that of the model group ( $P<0.01$  or  $P<0.05$ ). **Conclusion:** Early intervention with acupuncture can obviously relieve the brain damage in rats with TBI.

**【Key words】** Traumatic brain injury; Acupuncture; GFAP; S-100B protein; mNSS score

创伤性脑损伤(TBI)是指因外力导致的脑部损伤。据统计,TBI 发生率居外伤首位,也是外伤患者残疾甚至死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。全球范围内每年有 1 千万以上的人因为 TBI 入院治疗甚至死亡<sup>[2]</sup>。TBI 还是 40 岁以下人群残疾的首要原因<sup>[3]</sup>。TBI 会导致运动、感觉、

认知、精神障碍等问题,其中很多损害是终身性的<sup>[4]</sup>。TBI 还有可能引起种种退行性疾病,如慢性创伤性脑病、阿尔兹海默病、帕金森病<sup>[5]</sup>。Hyder 等预测到 2020 年 TBI 将成为全球第 3 大疾病负担<sup>[6]</sup>。目前缺乏对 TBI 安全而有效的药物治疗<sup>[7]</sup>,寻求探索可治疗 TBI 的治疗措施具有重大意义。有相当数量的临床研究显示单独针灸治疗或配合其他疗法对于 TBI 急性期或恢复期

\*基金项目:首都医科大学科研基金项目(自然科学类)(17ZR26)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:drcuihai@163.com)

意识、肢体运动、认知、精神等障碍有确切疗效<sup>[8]</sup>。血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和S-100B蛋白对TBI有高度敏感性和特异性,TBI发生后,血液中的GFAP和S-100B蛋白水平可反映脑组织的损伤程度。本课题组观察了针刺对TBI大鼠行为学和血清中GFAP、S-100B蛋白水平的影响。现报告如下。

### 1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级Sprague-Dawley雄性大鼠120只,体质量200~300g,由首都医科大学实验动物中心提供、饲养,室温温度(23±2)℃,12/12h光照周期模拟昼夜交替,标准饲料喂养,自由饮水,将大鼠适应性喂养7d后再进行试验。实验过程中对动物的处置符合《关于善待实验动物的指导性意见》中的规定。

1.2 试剂和仪器 脑立体定位仪(68025,深圳市瑞沃德生命科技有限公司),全自动多功能酶标仪(MULTISKAN MK3,Thermo,USA),电热恒温培养箱(DH4000A,天津泰斯特),MINI shaker (MH-1,kylin-Bell Lab Instruments QILINBEIER),Rat GFAP ELISA KIT(上海蓝基生物科技有限公司),Rat S100B ELISA KIT(上海蓝基生物科技有限公司),水合氯醛(F20080911,国药集团化学试剂有限公司批号),一次性无菌针灸针(直径0.30mm,长25mm,华佗牌)。

1.3 分组与造模 按随机数字表法,将120只大鼠随机分成3组,每组40只:假手术组、模型组、针刺组,每组根据伤后不同时间点再随机平均分成4个亚组:6h组、1d组、3d组和5d组。以10%水合氯醛(0.4mL/100g体质量)腹腔注射麻醉大鼠,将大鼠以俯卧位固定于脑立体定位仪,头部备皮消毒后,在其眼睛后方沿头部正中线做长约1.5cm的纵行切口,暴露前囟。并以大鼠左侧脑半球,前囟旁开2.5mm,向后1.5mm处为圆心,用牙科钻钻出直径4mm的圆形骨窗,避免大鼠硬脑膜受损。参考Feeney法<sup>[9]</sup>自制自由落体打击器进行撞击造模:将40g的砝码自40cm高处自由落体撞击打击大鼠硬脑膜。打击后清理创口,并在切口内滴注4万U硫酸庆大霉素0.2mL以抗感染,将骨瓣还纳于骨窗中,并用骨蜡封闭。缝合头皮后将大鼠单笼饲养。假手术组:假手术组只开骨窗,不进行TBI模型制备。抗感染骨瓣还纳封闭同针刺组。

1.4 干预方法 针刺组于TBI造模后即针刺大鼠双侧风池穴、水沟穴、双侧内关穴1次,直刺进针约2~3mm,穴位依照《大鼠穴位图谱的研制》<sup>[10]</sup>进行定位。风池、内关连接电针仪,电针参数采用疏密波波形,频率为2~10Hz,电流强度0.1~0.3mA,治疗每日1次,每次15min。针刺组4个亚组(术后6h组、1d组、3d组、5d组)各接受针刺治疗1、1、3、5次。

1.5 标本采集与检测 术后6h、1d、3d、5d 3个时

间点每组均随机选出10只大鼠进行下列指标的观察与检测。1)血清GFAP、S-100B蛋白水平。mNSS评分后,腹腔注射水合氯醛麻醉大鼠,每只大鼠均进行腹主动脉采血5mL取血清,以ELISA法,按试剂盒说明检测大鼠血清中GFAP、S-100B蛋白水平。2)改良的神经功能缺损评分(mNSS)。mNSS评分包含运动、感觉(视觉、触觉、本体感觉)、反射和平衡测试<sup>[11]</sup>。满分为18分,分数越高代表神经损伤功能越严重。

1.6 统计学处理 应用SPSS20.0统计软件。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,同期组间数据采用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 各组血清GFAP水平比较 见表1。根据模型组数据,伤后6h即发现血清GFAP水平升高,随后其水平下降,但伤后1d仍显著高于同期假手术组。伤后6h、1d检测发现针刺组GFAP水平比同期模型组减低( $P < 0.05$ ),和假手术组无明显差异( $P > 0.05$ )。伤后3d和5d时,各组同期数据相比差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表1 各组GFAP、S-100B蛋白水平及mNSS评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	GFAP(ng/mL)	S-100B蛋白(ng/mL)	mNSS评分
假手术组 (n=10)	6h	0.89±0.12	0.73±0.30	1.30±0.95
	1d	0.83±0.18	0.73±0.30	1.10±0.57
	3d	0.80±0.19	0.71±0.24	0.30±0.68
	5d	0.79±0.25	0.55±0.14	0.10±0.32
模型组 (n=40)	6h	1.21±0.18**	1.21±0.14**	11.40±1.65**
	1d	1.17±0.19**	1.37±0.19**	9.20±1.69**
	3d	0.87±0.22	1.47±0.18**	7.20±1.99**
	5d	0.85±0.25	1.02±0.30**	5.60±2.37**
针刺组 (n=40)	6h	0.96±0.18 <sup>△</sup>	0.91±0.26 <sup>△△</sup>	9.65±1.65** <sup>△△</sup>
	1d	0.85±0.23 <sup>△</sup>	0.78±0.36 <sup>△△</sup>	6.50±0.85** <sup>△△</sup>
	3d	0.82±0.17	0.75±0.28 <sup>△△</sup>	3.10±1.20** <sup>△△</sup>
	5d	0.83±0.19	0.71±0.27	3.30±1.16** <sup>△</sup>

与假手术组同期比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组同期比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ 。

2.2 各组S-100B蛋白水平比较 见表1。根据模型组数据,大鼠伤后6h即检测到血清S-100B蛋白水平升高,数值最高峰出现在3d,到5d仍维持在较高水平。伤后6h、1d、3d检测发现针刺组S-100B蛋白水平比同期模型组显著减低( $P < 0.01$ ),和假手术组无明显差异( $P > 0.05$ )。伤后5d时,针刺组和其余两组差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),但数值明显低于模型组。

2.3 各组mNSS评分比较 见表1。经统计分析后发现,伤后6h、1d、3d、5d模型组mNSS评分均显著高于假手术组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。而针刺

组 mNSS 评分虽然高于同期假手术组 ( $P < 0.01$ ), 但显著低于同期模型组 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 从数值上看针刺组数值显著低于同期的模型组。

### 3 讨论

TBI 可对人体产生诸多损害, 根据损伤发生的时间, TBI 可分为原发性脑损伤和继发性脑损伤。原发性脑损伤是指外力对神经、血管等组织造成的直接损伤, 发生于损伤当时, 立刻产生临床效应, 往往是不可逆转的。继发性脑损伤是随后发生的, 主要是指颅内血肿和脑水肿, 兴奋性谷氨酸毒性、炎性反应、氧自由基、 $Ca^{2+}$  超载、缺血再灌注等病理性损害会导致一系列继发性损伤。诸多动物、临床研究已证实针灸对本病的疗效。

血清中可作为 TBI 标志物的几种蛋白一直受到广泛的关注, 它们可以早期、高效地判断评估 TBI 病情、治疗效果和预后, 其中 GFAP 和 S-100B 蛋白就是研究热度高的两种蛋白<sup>[12]</sup>。夏小辉等<sup>[12]</sup>研究发现 TBI 患者血清中 GFAP、S-100B 蛋白水平均在第 2 天达峰值, 第 4~6 天进入平台期, S-100B 蛋白和 GFAP 水平均与其病情严重程度和 Marshall CT 分类呈正相关, 与脑组织损伤的严重程度关系密切, 联合动态监测这 2 个指标对 TBI 患者的诊断及病情评估具有重要的临床参考价值。

GFAP 是单节显性的中间丝状蛋白, 特定地表达在星形胶质细胞中, 是细胞骨架的主要组成部分<sup>[13]</sup>。它和反应性星形细胞增生密切相关, 反应型星形细胞增生的典型表现是星形胶质细胞增生或肥大, 是许多中枢神经系统疾病的主要病理现象。众多研究显示受损组织局部 GFAP 免疫反应活性的增强是神经元损伤的灵敏指标, 也是星形胶质细胞增生活跃的敏感指标之一。在创伤或疾病导致的脑组织或脊髓细胞受损情况下血清 GFAP 水平出现上升<sup>[14]</sup>, GFAP 是 TBI 损伤早期的可靠诊断依据之一, 也和 TBI 严重程度和死亡率的有密切关系。Missler 等通过对重型脑外伤患者的血清 GFAP 研究后发现, 伤后 3 h 内, 其血清中的 GFAP 水平即明显升高, 损伤发生 6 h 后 GFAP 水平显著下降<sup>[15]</sup>。Cikriklar 等研究发现脑外伤大鼠造模后 2 h 血清 GFAP 的升高和创伤的严重程度成正比<sup>[16]</sup>。Huang 等采集了 TBI 大鼠伤后 3 h、6 h、24 h 后的血清, 发现在伤后第 3 小时和 6 h 两个时间点上, 血清中的 GFAP 含量均显著上升, 但伤后 24 h 时 GFAP 和正常时无差异<sup>[17]</sup>。方永军等发现 TBI 大鼠血清 GFAP 含量在术后均有升高, 术后第 1 天开始明显升高, 至第 7 天达峰值, 后逐渐下降, 至第 14 天仍明显高于假手术组<sup>[18]</sup>。黄培赞等检测了大鼠 TBI 造模后 1 h、6 h、24 h 时的血清 GFAP 的含量, 发现随着时间推移, 其表达越来越高<sup>[19]</sup>。

S-100B 蛋白也是一种 TBI 的特定的生物学标记<sup>[20]</sup>,

也是近年来 TBI 标志物研究的热点之一<sup>[21]</sup>。S-100B 蛋白属于钙结合蛋白家族, 主要分布于星形胶质细胞和施旺细胞<sup>[22]</sup>, 它参与调节复杂的神经元-神经胶质反应<sup>[13]</sup>, 在 TBI 后通过破坏的血脑屏障进入血液。郭新荣等研究发现大鼠脑损伤发生后血清 S-100B 含量显著上升, 表现为伤后第 1 天、第 2 天、第 3 天其含量逐步上升<sup>[23]</sup>。还有研究发现 TBI 大鼠血清 S-100B 蛋白水平在伤后 6 h 开始升高, 24 h 达高峰, 72 h 基本回复正常水平<sup>[24]</sup>。大鼠血清 S-100B 蛋白浓度在脑外伤后立即升高, 并在第 24 小时达到高峰, 此后虽有缓慢下降但直至伤后第 7 天仍保持在较高水平<sup>[25]</sup>。

本研究发现, TBI 伤后 6 h 即检测到血清 GFAP 和 S-100B 蛋白水平升高, GFAP 峰值出现在伤后 6 h, S-100B 蛋白出现在第 3 天。第 3 天和第 5 天 TBI 大鼠 GFAP 和假手术组大鼠无异, 但 TBI 大鼠 S-100B 蛋白水平直到第 5 天仍保持在较高水平。验证了相关研究所说的 TBI 早期可应用 GFAP 和 S-100B 蛋白评估 TBI 病情、治疗效果和预后。伤后 6 h、1 d 检测发现针刺组 GFAP 水平比同期模型组降低, 伤后 6 h、1 d、3 d 检测发现针刺组 S-100B 蛋白水平比同期模型组显著减低, 说明早期针刺可减轻 TBI 大鼠的脑损伤。再结合 mNSS 评分, 伤后 6 h、1 d、3 d、5 d 模型组 mNSS 评分均显著高于假手术组, 说明 TBI 造模后, 大鼠有显著的神经功能受损。而针刺组 mNSS 评分虽然高于同期假手术组, 但显著低于同期模型组, 从数值上看针刺组数值显著低于同期的模型组, 说明针刺能改善 TBI 后神经功能损伤。以上数据从 mNSS 评分、GFAP 和 S-100B 蛋白水平血清角度证实 TBI 早期采用针刺干预可取得不错的疗效治疗, 可明显减轻大鼠脑损伤的程度。本研究虽证实针刺对 TBI 早期起效, 但最佳干预时机及其具体起效机制仍待进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 728-741.
- [2] Ruff RL, Riechers RG. Effective treatment of traumatic brain injury: learning from experience[J]. *JAMA*, 2012, 308(19): 2032-2033.
- [3] Fleming S, Ponsford J. Long term outcome after traumatic brain injury[J]. *British Medical Journal*, 2005, 331(7530): 1419-1420.
- [4] Roozenbeek B, Maas Andrew IR, Menon David K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(4): 231-236.
- [5] Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia[J]. *Nature Reviews Neurology*, 2013, 9(4): 211-221.
- [6] Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, et al. The im-

pact of traumatic brain injuries: a global perspective [J]. *Neurorehabilitation*, 2007, 22(5): 341-353.

[7] Gultekin R, Huang S, Clavisi O, et al. Pharmacological interventions in traumatic brain injury: can we rely on systematic reviews for evidence[J]. *Injury*, 2016, 47(3): 516-524.

[8] 于森, 王珂, 费智敏. 颅脑损伤及其后遗症中医针刺治疗[J]. *系统医学*, 2016, 1(5): 78-80.

[9] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury I. Methodology and local effects of contusions in the rat[J]. *Brain Res*, 1981, 211(1): 67-77.

[10] 华兴邦, 李辞蓉, 周浩良, 等. 大鼠穴位图谱的研制[J]. *实验动物与动物实验*, 1991(1): 1-5.

[11] Chen J, Li Y, Wang L, et al. Therapeutic benefit of intravenous administration of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats[J]. *Stroke*, 2001, 32(4): 1005-1011.

[12] 夏小辉, 周昌龙, 贺学农, 等. 血清中 S-100B、GFAP 的水平对创伤性脑外伤的诊断及病情评估价值[J]. *第三军医大学学报*, 2014, 36(3): 283-286.

[13] Herrmann M, Vos P, Wunderlich MT, et al. Release of glial tissue-specific proteins after acute stroke a comparative analysis of serum concentrations of protein S-100B and glial fibrillary acidic protein[J]. *Stroke*, 2000, 31(11): 2670-2677.

[14] Sofroniew MV, Vinters HV. Astrocytes: Biology and pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2010, 119(1): 7-35.

[15] Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, et al. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood: Analytical method and preliminary clinical results[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(1): 138-141.

[16] Cikriklar HI, Uysal O, Ekici MA, et al. Effectiveness of GFAP in determining neuronal damage in rats with induced head trauma[J]. *Turkish Neurosurgery*, 2016, 26(6): 878-889.

[17] Huang XJ, Glushakova O, Mondello S, et al. Acute temporal profiles of serum Levels of UCH-L1 and GFAP and relationships to neuronal and astroglial pathology following traumatic brain injury in rats[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2015, 32(16): 1179-1189.

[18] 方永军, 周雄波, 周锋, 等. 淫羊藿苷对颅脑损伤大鼠血清 MBP、GFAP 表达的影响[J]. *陕西中医*, 2016, 37(7): 923-925.

[19] 黄培赞, 赵金兵, 赵鹏来, 等. 急性乙醇中毒对大鼠创伤性脑损伤后 GFAP、AQP4 表达的影响[J]. *临床神经外科杂志*, 2016, 13(4): 276-280.

[20] Raabe A, Grolms C, Sorge O, et al. Serum S-100B protein in severe head injury[J]. *Neurosurgery*, 1999, 45(3): 477-483.

[21] Welch RD, Ayaz SI, Lewis LM, et al. Ability of serum glial fibrillary acidic protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and S100B to differentiate normal and abnormal head computed tomography findings in patients with suspected mild or moderate traumatic brain injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2016, 33(2): 203-214.

[22] Schafer BW, Heizmann CW. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: function and pathology[J]. *Trends Biochem Sci*, 1996(21): 134-140.

[23] 郭新荣, 王瑞辉, 吴涛. 使用 eCCI 仪制备大鼠 TBI 动物模型及血清 S100B 和 NSE 含量变化[J]. *实验动物科学*, 2013, 30(5): 23-27.

[24] 廖创新, 叶惠韶, 郭泽龙. 醒脑注射液对颅脑损伤后大鼠血清 S100B、NSE 的干预作用[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2006, 11(9): 416.

[25] 袁雪松, 卞晓星, 戚传平. 血必净对大鼠外伤性脑损伤后血清 S100B 和 IL-6 水平的影响[J]. *江苏大学学报医学版*, 2006, 11(9): 35-38.

(收稿日期 2017-05-26)

(上接第 1585 页)

[12] Lewandowski K, Lewandowski M. Epidemiology of ARDS[J]. *Minerva Anestesiol*, 2006(72): 473-477.

[13] 耿耘, 魏星. 急性肺损伤\急性呼吸窘迫综合征的中医发病机理探讨[J]. *江西中医药*, 2002, 33(5): 11-12.

[14] Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients[J]. *Chest*, 2002, 122: 2080-2086.

[15] 苏玉杰. 保肺解窘合剂治疗脓毒症致急性肺损伤的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2015: 17-19.

(收稿日期 2017-05-03)

# 参附注射液在家兔单肺通气中的肺保护作用

薛剑锋<sup>1</sup> 陈东昊<sup>1</sup> 陈春婷<sup>2</sup>

(1.牡丹江医学院红旗医院,黑龙江 牡丹江 157011;2.黑龙江省牡丹江市肿瘤医院,黑龙江 牡丹江 157000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1593-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.027

**【摘要】目的** 观察参附注射液对兔单肺通气中的肺保护作用。**方法** 家兔 36 只,随机分成双肺通气组(Z组)、单肺通气组(D组)和单肺通药用组(S组)各 12 只。测量肺通气前、中、后肺组织中肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )的含量,单肺通气后检测两组脏器组织超氧化物歧化酶(SOD)、肺含水率、肺组织湿/干质量比(W/D)、对组织切片进行肺损伤评分。**结果** 与 Z 组相比,D 组、S 组的 TNF- $\alpha$  含量、W/D 值升高( $P < 0.05$ ),肺组织中 SOD 值降低( $P < 0.05$ )。与 Z 组相比,D 组肺脏肺间质水肿,肺泡壁炎性细胞浸润。S 组组织切片肺泡壁扩大,没有明显的炎性细胞浸润。**结论** 参附注射液在家兔单肺通气中有降低肺组织损伤的作用。

**【关键词】** 参附注射液 家兔 单肺通气 肺保护

临床胸外科手术过程中,为给术者提供更好的手术野,单肺通气技术的应用已经非常广泛,随着双腔支气管导管技术不断改进,单肺通气的安全性及成功率有显著提高。但是,单肺通气多数采取侧卧位,使通气/血流比例失调,非通气侧肺内产生分流,极易发生低氧血症,据报道发生率为 9%~27%<sup>[1]</sup>,易引起肺损伤等并发症。据报道,随着单肺通气时间的延长,损伤的程度逐渐加重,且非通气侧比通气侧严重<sup>[2]</sup>。本研究通过探索参附注射液对家兔单肺通气中肺组织的保护作用。以期为临床治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 已成年的健康雄性大白兔 36 只,体质量(2.0~2.5) kg,由牡丹江医学院实验动物中心提供。随后将动物采用随机数字表法随机分成 3 组,双肺通气组(Z组)、单肺通气组(D组)和单肺通药用组(S组)各 12 只。

**1.2 试剂与药物** 兔肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )测定试剂盒,超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒,参附注射液(999 药业有限公司)。

**1.3 造模与给药** 制作双腔支气管导管。按照临床使用的双腔气管导管原理进行制造,将一根内径为 1.6 cm 的塑料管和一根外径 2.0 cm 的塑料管紧密固定在一起,长约 20 cm 左右。管路连接的地方用胶进行密封,防止漏气。最外层用隐形胶带加以固定。双腔管左侧管腔比右侧的管腔长出约 0.9 cm 左右,高温定型成略向左侧翘起,这样进入左侧支气管的几率大;离左侧支气管头部约 5.5 mm 的地方用布条包绕,用隐形胶带固定布条,制作成长约 2.9 mm、横径约 3.1 mm 的膨大区

域,防止机械通气时漏气。塑料导管均做成向右侧开口的斜口,斜口的长径 2.4~2.6 mm。双腔气管导管与麻醉机接头为 T 形管,采用水下吹气的方法检测各接头处的气密性,并检测整个管道的内容积为 1.7 mL<sup>[2]</sup>。36 只大白兔行肌肉注射异丙酚 2 mg/kg,用 1.33% 的利多卡因进行局部麻醉,游离出右侧的股静脉和股动脉。股静脉用于输液,0.9% 氯化钠注射液按 8 mL/(kg·h) 的速度输注以补充血容量,股动脉用于采血以及测量血压,钝性分离主支气管,同时静脉注射维库溴铵 1 mg/kg,进行气管插管并行机械通气,呼吸频率 40 次/min,潮气量 8 mL/kg。持续泵注丙泊酚和瑞芬太尼来维持麻醉深度。术中维持心率血压的平稳。

**1.4 指标检测** 1)TNF- $\alpha$ :TNF- $\alpha$  含量于插管前、插管后 1 h、插管后 2 h 分别经动脉取血 1 mL,通过离心制取血浆,零下 70 °C 以上留存,根据 TNF- $\alpha$  放射免疫分析测定试剂盒描述方式测定 TNF- $\alpha$  含量。2)肺组织中超氧化物歧化酶(SOD)含量:用已经制备好的家兔肺脏匀浆,根据试剂盒的相关要求和方法测定肺脏 SOD 的含量。3)肺组织含水率按照公式:肺组织含水率=肺组织的湿质量与干质量的差,与肺组织湿质量的比值。分别取下左、右两侧肺叶,直接称重,然后再称经过处理的肺组织干质量,计算家兔肺组织湿/干质量比(W/D)。4)形态学观察:研究实验结束后,取小块家兔肺脏组织,在光镜下观察肺组织形态学方面的变化。再取一块家兔肺组织,浸泡于甲醛溶液中 24~48 h,制作石蜡切片,应用 HE 染色后,用光学显微镜观察家兔肺组织病理形态,根据镜下形态进行评分。评分内容包括肺泡内充血情况、肺泡水肿、肺组织中性粒细胞浸

润及肺组织间质水肿等,依据观察的严重程度评分(非常轻微、无病变计0分;轻度病变计1分;组织中度病变计2分;重度病变计3分;非常重度病变计4分),同时计算各项指标的总得分为肺损伤评分<sup>[3-4]</sup>。

1.5 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。包括资料录入、数据整理,数据统计分析处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组血浆TNF- $\alpha$ 及SOD检测结果 见表1。与单肺通气前相比,3组在单肺通气后TNF- $\alpha$ 的值均逐渐增加,单肺通气后2h升高最明显( $P<0.05$ )。与Z组相比,D组、S组的TNF- $\alpha$ 含量在单肺通气后1h和2h显著增高( $P<0.05$ ),但是在单肺通气后2h,S组增高的幅度显著低于D组( $P<0.05$ )。

表1 各组血浆中TNF- $\alpha$ 变化及SOD值比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	单肺通气前	单肺通气后1h	单肺通气后2h	SOD值
Z组	73.47 $\pm$ 3.12	84.62 $\pm$ 5.79	90.72 $\pm$ 8.02	8.82 $\pm$ 0.12
D组	73.72 $\pm$ 3.59	161.29 $\pm$ 6.96	471.00 $\pm$ 23.15	4.01 $\pm$ 0.11
S组	73.91 $\pm$ 3.82	151.80 $\pm$ 8.14	343.86 $\pm$ 10.34	6.97 $\pm$ 0.16

2.2 各组肺组织损伤评分结果 见表2。Z组左右侧肺损伤评分没有差异,其余两组左侧评分比右侧高,D组左侧肺损伤评分最高,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。肺组织W/D比值比较发现,Z组左右侧比较没有统计学意义( $P>0.05$ ),D组、S组左右侧比较,W/D值左侧高于右侧。各组间左侧比较D组升高最多。

表2 各组肺部W/D比及损伤评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	W/D比	损伤评分
Z组	左肺	3.82 $\pm$ 0.06	2.16 $\pm$ 0.04
	右肺	3.83 $\pm$ 0.07	2.16 $\pm$ 0.06
D组	左肺	5.05 $\pm$ 0.22	7.43 $\pm$ 0.14
	右肺	4.59 $\pm$ 0.15	4.06 $\pm$ 0.15
S组	左肺	4.86 $\pm$ 0.14	5.32 $\pm$ 0.14
	右肺	3.99 $\pm$ 0.13	2.36 $\pm$ 0.06

## 3 讨论

单肺通气就是两侧肺单独通气,患侧肺萎陷停止通气,在胸科手术中得到广泛应用,为手术提供良好视野,为手术提供了极大的便利。长时间的接受单侧肺通气可导致急性肺脏损伤,肺脏损伤的程度与单肺通气的时间相关,并且非通气侧肺脏损伤的程度要比通气侧肺脏损伤的严重<sup>[2,5]</sup>。参附注射液系从古方《校注妇人良方·卷九》“参附汤”化裁而来。参附注射液以现代化的先进技术提取附子和人参中的有效成分,包括红

参皂苷、多根乌头碱等生物活性成分,对于因多种疾病而致气阴两虚的患者有大补元气、温阳、回逆救脱、益气摄血的功效<sup>[6]</sup>。

有研究报道<sup>[7-8]</sup>,参附注射液对于肺脏损伤有很好的保护作用。据艾宇航等<sup>[9]</sup>研究报道,根据他们对肺脏组织中NF- $\kappa$ B及血液早期细胞因子TNF- $\alpha$ 的观察,发现参附注射液能够使肺损伤时活化的NF- $\kappa$ B含量明显降低,且能有效的降低血液中TNF- $\alpha$ 含量,证明参附注射液具有保护肺脏的作用。NF- $\kappa$ B信号转导通路与细胞凋亡及炎症反应有密切关系,参附注射液能够增加心肌组织中NF- $\kappa$ B抑制蛋白I $\kappa$ B- $\alpha$ 的水平,阻断NF- $\kappa$ B调控的炎症反应,减轻组织损伤<sup>[10]</sup>。

本研究中,3组血浆中TNF- $\alpha$ 含量在研究中都有增加,S组与D组在单肺通气1h后TNF- $\alpha$ 的含量增加很多,与Z组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。单肺通气后2h,D组TNF- $\alpha$ 升高的幅度很大,S组TNF- $\alpha$ 的升高幅度有所下降。根据作用和产生的时间不同,细胞因子可以分为两类:促炎细胞因子或早期细胞因子,TNF- $\alpha$ 、IL-1等。抗炎细胞因子或远期细胞因子,IL-10、IL-4等。TNF- $\alpha$ 是促炎细胞因子,也可以叫早期细胞因子,它可以诱导抗炎细胞因子的产生,使促炎因子和抗炎因子同时升高,表明机体此时的损伤程度比较重。TNF- $\alpha$ 在3组中都有所升高,并且在2h后升高的最明显,应用参附注射液的S组中,血浆TNF- $\alpha$ 的升高程度明显减轻,说明参附注射液在一定程度上抑制TNF- $\alpha$ 的升高,抑制机体过度炎症反应。这可能是由于参附注射液降低血浆中TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 水平,并下调TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 的mRNA表达,参附注射液通过抑制细胞因子产生,从而达到减轻炎症反应对单肺通气时肺脏的损伤,从而改善肺脏功能。

SOD是一种活性物质,它能够清除新陈代谢的有害物质,清除氧自由基保护细胞免受损害。应用氧自由基清除剂可以减少多器官损伤的发生率,这可为减轻组织损伤提供方法<sup>[11-12]</sup>。测量SOD的含量能够间接的反映出组织对抗炎抗氧化反应的状态。与Z组相比,D组的SOD含量较低,说明D组SOD消耗较大,同其他两组炎症反应严重。根据文献报道<sup>[13-14]</sup>,参附注射液能够增强SOD的活性、并抑制内皮素合成与释放、增加一氧化氮合成与释放及其代谢产物的水平,调节一氧化氮和内皮素之间的平衡,从而改善内皮细胞功能,调节家兔心肌缺血/再灌注时自由基介导的内皮功能紊乱,减轻心肌细胞损伤。参附注射液可提高超氧化物歧化酶的活性,并减少细胞内游离钙离子浓度,防止钙超载,清除氧自由基,抑制脂质过氧化物产生,改善微循环,保护内皮细胞不受损伤<sup>[15-16]</sup>。本研究中,S组应用参附注射液,SOD活力增强,能够有效的清除氧自由基,减少受损细胞的数目达到保护肺脏的目的。

参附注射液在家兔单肺通气中,通过降低 TNF- $\alpha$  在血液中的含量,增强 SOD 的活性,起到降低肺组织损伤的作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Slinger P, Triolet W, Wilson J. Improving oxygenation during one-lung ventilation[J]. *Anesthesiology*, 1988, 68(2):291-295.
- [2] 游志坚,姚尚龙,梁华根. 不同时间单肺通气后兔两侧肺损伤程度比较[J]. *中国急救医学*, 2007, 27(2):133-135.
- [3] Sinclair SE, Ktegenow DA, Lamm WJ, et al. Hyperoapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(3):403-408.
- [4] 张波, 刘又宁. 气管内吹气对机械通气相关性急性肺损伤保护作用的实验研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2000, 12(1):42-17.
- [5] 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.
- [6] 许济群. 方剂学[M]. 5版. 上海:上海科学技术出版社, 1985:6.
- [7] 罗魂, 万兰青, 马超英, 等. 参附注射液对兔内毒素休克肺损伤的保护作用[J]. *中国危重病急救医学*, 1995, 7(2):68.
- [8] 邵丰, 郑世营, 赵军, 等. 参附注射液对兔离体肺缺血/再灌注保护作用的实验研究[J]. *中国急救医学*, 2006, 26(3):195-197.
- [9] 艾宇航, 彭臻, 张丽娜. 参附注射液对内毒素所致肺损伤的保护作用[J]. *中国急救医学*, 2006, 26(4):285-286.
- [10] 薛建军, 呼荟茹, 齐兵献, 等. 参附注射液对心肌缺血再灌注老年大鼠 NF-KB 及 IKK- $\alpha$  表达的影响[J]. *西部中医药*, 2013, 26(2):18-21.
- [11] Fan J, Kapus A, Li YH, et al. Priming for enhanced alveolar fibrin deposition after hemorrhagic shock: role of tumor necrosis factor[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2000, 22(5):412.
- [12] Mota Filipe H, McDonald MC, Cuzzocrea S. A membrane-permeable radical scavenger reduces the organ injury in hemorrhagic shock[J]. *Shock*, 1999, 12(3):225.
- [13] 金旭鹏, 郭敬姝. 参附注射液对充血性心衰患者内皮功能的影响[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(4):424-425.
- [14] 崔巍, 郭莲怡. 参附注射液对兔心肌缺血再灌注损伤中内皮功能的影响(英文)[J]. *中国现代医学杂志*, 2007, 17(21):2561-2564.
- [15] 刘欣, 杨引, 刘新. 参附注射液预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤时心肌能量代谢的影响[J]. *中国中医急症*, 2009, 18(7):1117-1118.
- [16] Cao J, Zheng CD, Zheng GX, et al. Protective effect of Shenfu injection on myocardial mitochondria injured by ischemia-reperfusion in rabbits[J]. *Chin Med J(Engl)*, 2005, 118(6):505-507.

(收稿日期 2017-05-03)

(上接第 1571 页)

- [4] Linde-Zuirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society[J]. *Crit Care*, 2004(8):222-226.
- [5] 曹丽纳. 白虎加人参汤治疗脓毒症临床分析[J]. *中国保健营养旬刊*, 2014(5):2951.
- [6] 张怡. 白虎加人参汤治疗脓毒症的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2014, 23(9):1724-1726.
- [7] 冯彦. 人参药理作用及临床应用研究进展[J]. *中医临床研究*, 2013, 5(6):121-122.
- [8] 陈颀. 人参皂苷免疫调节作用的研究进展[J]. *山西中医学院学报*, 2014, 15(5):75-77.
- [9] 王东强. 中药凉膈散对脓毒症大鼠凝血功能及炎性介质的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2016, 28(8):738-740.
- [10] 罗燕. 清瘟败毒饮配合治疗脓毒症 49 例疗效观察[J]. *四川中医*, 2009, 27(5):71-73.
- [11] 刘佳丽. 大承气汤治疗严重脓毒症有效性的临床观察[J]. *中医药信息*, 2015, 32(1):99-100.
- [12] 叶焯. 梅广源辨治脓毒症思路[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 59(7):1376-1378.
- [13] 李际强. 99 例肺炎相关性脓毒症患者入院初期中医证候特点分析[J]. *中国中医急症*, 2012, 21(1):22-24.
- [14] 刘清泉. 对脓毒症症状特点及证候特征的研究[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2010, 08(17):201-202.
- [15] 刘清泉. 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.
- [16] 张云松. 脓毒症中医病机及治法探讨[J]. *上海中医药杂志*, 2012, 58(10):8-9.
- [17] 陈洪卫. 脓毒症实验室诊断及其研究进展[J]. *检验医学*, 2014, 29(3):297-300.
- [18] 江耀广. 中西医结合治疗感染所致脓毒症及 MODS 1 例[J]. *中国中医急症*, 2007, 16(9):1149-1150.

(收稿日期 2017-06-20)

# 益气养阴健脾方对急性胃溃疡模型大鼠血清炎症因子、行为学和表皮生长因子表达的影响

韩啸峰

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250001)

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1596-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.028

**【摘要】目的** 观察益气养阴健脾方对急性胃溃疡模型大鼠血清炎症因子、行为学和表皮生长因子表达的影响。**方法** 30只SD大鼠随机分为对照组、模型组、中药组,每组10只,采用不可预知性刺激法建立急性胃溃疡大鼠模型,对照组和模型组蒸馏水灌胃,中药组益气养阴健脾方煎煮液灌胃。观察各组大鼠的行为学和胃组织病理学变化,比较血清白介素6(IL-6)、白介素23(IL-23)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平,免疫组化法检测检测胃黏膜表皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(VEGF)。**结果** 模型组大鼠精神萎靡,扎堆睡觉,反应迟钝,毛发不顺,饮食减少,大便稀,而中药组大鼠表现不明显。与对照组比较,模型组大鼠糖水消耗、垂直运动和水平运动得分降低,强迫游泳中静止时间增加,中药组可增加大鼠糖水消耗、垂直运动和水平运动得分,减少强迫游泳中静止时间( $P < 0.05$ )。与对照组比较,模型组胃黏膜缺损,炎症细胞浸润、纤维素渗出、部分肌质纤维溶解,中药组溃疡愈合,胃黏膜下肉芽组织增生,炎症细胞浸润减轻,毛细血管丰富。模型组血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著升高,中药组血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著降低( $P < 0.05$ )。模型组大鼠胃黏膜EGF和VEGF显著升高,中药组胃黏膜EGF和VEGF显著降低( $P < 0.05$ )。**结论** 益气养阴健脾方可改善急性胃溃疡模型大鼠行为学,保护胃组织,减轻炎症反应,促进胃黏膜修复及溃疡愈合。

**【关键词】** 益气养阴健脾方 胃溃疡 炎症因子 表皮生长因子

临床中急性胃溃疡易发生多种并发症,发病机制较复杂,与胃黏膜生长因子失衡、炎症反应等密切相关<sup>[1-2]</sup>。胃溃疡属中医学“胃脘痛”“胁痛”范畴,因肝郁气滞、肝胃不和,饮食不节损伤脾胃所致,治宜益气养阴、健脾疏肝为主<sup>[3-4]</sup>。益气养阴健脾方益气养阴、健脾疏肝,可减轻急性胃溃疡炎症反应,提高临床疗效,但其作用机制尚不明确<sup>[5]</sup>。因此,本研究以不可预知性刺激法建立急性胃溃疡大鼠模型大鼠,旨在探讨益气养阴健脾方对急性胃溃疡模型大鼠血清炎症因子、行为学和胃黏膜表皮生长因子表达的影响,为临床治疗提供新的参考。

## 1 材料与方

**1.1 实验动物** 30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 试药与仪器** 水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司),益气养阴健脾方(组成:黄芪15g,党参10g,生地15g,玄参10g,柴胡10g,薏苡仁20g,白芍10g,枳壳10g,川芎10g,香附10g,延胡索10g,白及10g,甘草10g。药材均为本院中药房提供,并制成

1g/mL的煎煮液)。白介素-6(IL-6)、白介素-23(IL-23)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )试剂盒(上海生工技术有限公司),表皮生长因子(EGF)和血管内皮生长因子(VEGF)抗体(美国Santa Cruz公司)。NI500显微镜(日本尼康公司),Biotek aQuant型酶标仪(上海坤青生物化工有限公司),RM2125切片机和TPIZO全自动封闭式组织脱水机(德国徕卡公司),Y6-6LF生物组织包埋机(湖北亚光易用电子技术有限公司),13R离心机[力康集团力新仪器(上海)有限公司]。

**1.3 造模与分组** 30只SD大鼠,随机取10只为对照组,剩余20只SD大鼠给予多种不可预知的应激刺激制作急性胃溃疡模型<sup>[6]</sup>。不可预知应激刺激方法有4℃冰水中游泳5min,夹尾巴3min,束缚制动4h/d,电击30次,束缚1周后,每日随机选取3种应激刺激方法,连续刺激8d后,20只大鼠随机分为模型组与中药组。对照组和模型组给予蒸馏水灌胃,中药组给予益气养阴健脾方煎煮液灌胃,10mL/kg,每日灌胃1次,连续给药7d。

**1.4 指标检测** 观察各组大鼠的皮肤毛发、情绪反应、行为状态、兴奋程度、活跃状况、饮食等一般情况。灌胃给药7d后,训练大鼠适应含糖饮水,计算大鼠糖水消耗,进行旷场实验,观察垂直运动和水平运动,直

立次数为垂直活动得分,动物穿越底面方块数为水平活动得分,记录5 min内大鼠静止时间<sup>[7]</sup>。处死各组大鼠,切取胃组织标本,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,光学显微镜观察胃组织病理学变化。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-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平,严格按说明书操作。采用免疫组化法检测胃黏膜EGF和VEGF,严格按照说明书操作,在光学显微镜下EGF阳性表达为棕黄色颗粒,平均光度值反映阳性表达强度,每张随机选取3个视野,自动计算其平均光度值和平均灰度值,进行统计分析。

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

## 2 结果

2.1 各组大鼠一般状态比较 对照组大鼠行动迅速敏捷,摄食正常,毛发整齐有光泽,大便正常;模型组精神萎靡,扎堆睡觉,反应迟钝,毛发不顺,饮食减少,大便稀,而中药组大鼠一般状态与对照组比较表现不明显。

2.2 各组大鼠行为学比较 见表1。与对照组比较,模型组大鼠糖水消耗、垂直运动和水平运动得分降低,强迫游泳中静止时间增加。中药组可增加大鼠糖水消耗、垂直运动和水平运动得分,减少强迫游泳中静止时间,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 各组大鼠糖水消耗、垂直运动、水平运动和强迫游泳实验比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	糖水消耗(mL)	垂直运动(分)	水平运动(分)	强迫游泳中静止时间(s)
对照组	10	3.71±0.89	72.16±9.36	16.37±3.24	64.21±6.74
模型组	10	2.51±0.76 <sup>△</sup>	41.61±8.42 <sup>△</sup>	6.15±2.53 <sup>△</sup>	115.67±8.69 <sup>△</sup>
中药组	10	3.16±0.91*	56.84±9.13*	11.05±3.12*	76.74±8.64*

与模型组比较,\* $P<0.05$ ;与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.3 各组大鼠病理学变化 见图1。对照组大鼠组织结构完整,无溃疡形成;模型组胃黏膜缺损,炎症细胞浸润、纤维素渗出、部分肌质纤维溶解;中药组溃疡愈合,有愈痕组织,胃黏膜下肉芽组织增生,炎症细胞浸



图1 各组大鼠胃组织病理学变化(HE染色,400倍)

润减轻,毛细血管丰富。

2.4 各组大鼠炎症因子比较 见表2。模型组血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著升高,中药组血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 各组大鼠血清炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	IL-6(ng/L)	IL-23(ng/L)	TNF- $\alpha$ ( $\mu$ g/L)
对照组	10	100.21±16.63	53.54±3.59	0.98±0.23
模型组	10	175.41±21.37 <sup>△</sup>	75.17±4.31 <sup>△</sup>	1.67±0.28 <sup>△</sup>
中药组	10	130.52±17.61*	64.12±3.86*	1.27±0.21*

2.5 各组大鼠表皮生长因子比较 见表3。模型组大鼠胃黏膜EGF和VEGF显著升高,中药组胃黏膜EGF和VEGF显著降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 各组大鼠胃黏膜EGF和VEGF比较(IOD, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	EGF	VEGF
对照组	10	0.19±0.03	0.16±0.04
模型组	10	0.85±0.12 <sup>△</sup>	0.76±0.09 <sup>△</sup>
中药组	10	0.22±0.05*	0.24±0.06*

## 3 讨论

急性胃溃疡患者组织局部结构与功能未完全恢复,可存在结缔组织充填,黏膜层变薄,微血管结构紊乱,易并发出血穿孔,可发展为慢性胃溃疡,严重影响患者的预后<sup>[8-9]</sup>。中医学认为急性胃溃疡与正气不足及脾胃瘀阻,饮食不节、肝怒犯脾等致气血失畅、胃膜受损、胃膜不生,胃溃疡与肝脾两脏密切相关,是多种因素所致<sup>[10-11]</sup>。多种不可预知应激法制作急性胃溃疡模型大鼠,动物不仅不能预知刺激,避免适应现象的发生,也可模拟情志异常引发肝郁证的过程,符合以炎性糜烂、胃黏膜浅表性溃疡甚至出血急性胃溃疡病机<sup>[12]</sup>。

本研究发现,模型组精神萎靡,扎堆睡觉,反应迟钝,毛发不顺,饮食减少,大便稀,糖水消耗、垂直运动和水平运动得分降低,强迫游泳中静止时间增加,胃黏膜缺损,炎症细胞浸润、纤维素渗出、部分肌质纤维溶解,血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著升高,胃黏膜EGF和VEGF显著升高,说明不可预知性刺激法建立急性胃溃疡大鼠模型的一般状态、行为学、胃组织病理、炎症因子和胃组织皮生长因子均发生了显著的变化,所建立的急性胃溃疡大鼠模型符合急性胃溃疡患者的病理变化,所建立的动物模型可较好地评价药物的干预作用和机制的研究<sup>[13]</sup>。给予益气养阴健脾方煎煮液灌胃后发现,中药组可显著改善大鼠的皮肤毛发、情绪反应、行为状态、兴奋程度、活跃状况、饮食等一般情况,增加大鼠糖水消耗、垂直运动和水平运动得分,

减少强迫游泳中静止时间,促进溃疡愈合,胃黏膜下肉芽组织增生,炎症细胞浸润减轻,毛细血管丰富,血清IL-6、IL-23和TNF- $\alpha$ 水平显著降低,胃黏膜EGF和VEGF显著降低,提示益气养阴健脾方可改善急性胃溃疡模型大鼠行为学,保护胃组织,减轻炎症反应,促进胃黏膜修复及溃疡愈合。益气养阴健脾方具有益气养阴、健脾疏肝功效,方中黄芪健脾补中、益卫固表,益气升阳以治疗中虚;党参健脾补气;生地黄滋阴降火;玄参、生地黄清热凉血,养阴生津;柴胡疏散退热、疏肝解郁、升阳举陷,疏肝理气;薏苡仁健脾和胃;白芍养肝敛阴、和胃止痛,助柴胡疏肝功效;枳壳泻脾壅滞,调中焦运化,加强疏肝理气、解郁之功;川芎行气开郁、活血止痛;香附理气和胃止痛,延胡索活血,行气,止痛;白芍和甘草配伍缓急止痛,诸药合用,共奏益气养阴、健脾疏肝功效,对急性胃溃疡可标本兼治。现代药理学证实柴胡疏肝可改善急性应激大鼠行为学及胃组织学形态,减少溃疡指数,提高大脑蓝斑中脑肠肽含量,改善胃局部血液循环、清除氧自由基,保护胃黏膜和增强免疫力<sup>[14-15]</sup>。

综上所述,益气养阴健脾方可改善急性胃溃疡模型大鼠行为学,保护胃组织,减轻炎症反应,促进胃黏膜修复及溃疡愈合。

#### 参 考 文 献

- [1] 陆珊恩. 中西医结合治疗急性胃溃疡临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(4): 694-695.
- [2] 邹俊波, 桑文涛, 王芳, 等. 美洲大蠊提取物对乙醇致小鼠急性胃溃疡的预防作用[J]. 中成药, 2016, 38(11): 2325-2331.
- [3] 杨永生, 麻春杰, 董平, 等. 锁阳多糖对实验性急性胃溃疡大鼠模型的影响[J]. 安徽医药, 2011, 15(10): 1204-1206.
- [4] 杨宗保, 王晨光, 龚安, 等. 艾灸调节急性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞相关标志蛋白质表达的研究[J]. 中国针灸, 2013, 33(11): 1017-1021.
- [5] 满光亮, 葛惠男, 石方臻, 等. 益气活血方对急性胃溃疡大鼠模型黏膜愈合质量研究[J]. 中国中医急症, 2015, 24(11): 1939-1941.
- [6] 吕红伟, 李靖, 陈淳, 等. 柴胡疏肝散对急性胃溃疡模型大鼠行为学及胃组织学的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(2): 150-152.
- [7] 李霞, 吴程焯, 肖世富, 等. 慢性不可预知轻度应激对大鼠旷场行为和糖水偏爱度影响的观察[J]. 实验动物与比较医学, 2012, 32(3): 175-181.
- [8] 陈钦明, 江毓妮, 黄丽晖, 等. 内镜下治疗急性胃溃疡出血的临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 69-70.
- [9] 王颂歌, 余会丽, 马明, 等. 抗菌药物对幽门螺杆菌感染胃溃疡患者血清炎症因子及胃泌素指标的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2470-2472.
- [10] 王丽君. 加味左金丸联合三联疗法对胃溃疡患者血清炎症因子的影响[J]. 医学信息, 2016, 29(13): 253.
- [11] 苏凤哲, 于文涛, 杨牧祥, 等. 胃炎饮方对胃溃疡大鼠表皮生长因子和转化生长因子  $\beta 1$  表达的影响[J]. 中医杂志, 2015, 56(5): 418-422.
- [12] 秦培洁, 王柳青, 程志立, 等. 应激性胃溃疡大鼠前爪不同区域黑色素变化的 ghrelin-POMC 通路研究[J]. 中国医药导报, 2016, 13(12): 12-14, 19, 封3.
- [13] 杨宗保, 王亚东, 刘琼, 等. 电针胃经穴抑制胃溃疡大鼠氧化损伤的作用机制研究[J]. 中国针灸, 2016, 36(6): 617-621.
- [14] 邓晋芳, 方蕾, 巴恩平, 等. 柴胡复方水提物对大鼠急性胃溃疡预防作用的影响[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(5): 820-823.
- [15] 杨建军, 赵广利, 柯彤, 等. 柴胡疏肝散对功能性消化不良患者胃动力及胃肠激素的影响[J]. 吉林中医药, 2013, 33(8): 801-803.

(收稿日期 2017-05-19)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 蒲参胶囊对大鼠脑缺血再灌注后血清 bFGF 和 BDNF 蛋白表达的影响

朱清 姚蓓蓓 吴明华<sup>△</sup>

(南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1599-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.029

**【摘要】目的** 观察蒲参胶囊对大鼠脑缺血/再灌注后血清 bFGF 和 BDNF 蛋白表达的影响,探讨蒲参胶囊促进脑缺血后神经损伤恢复的可能作用机制。**方法** 将健康 SD 大鼠随机分成蒲参胶囊低、中、高剂量组,假手术和模型组。通过线栓法建立大鼠大脑中动脉阻塞(MCAO)脑缺血再灌注模型,术后高剂量组(250 mg/200 g)、中剂量组(125 mg/200 g)、低剂量组(62.5 mg/200 g)每日予灌胃给药1次,假手术、模型组给予生理盐水灌胃。术后第1天、7天、14天分别对各组大鼠进行腹主动脉采血,并分离血清,用酶联免疫吸附剂(ELISA)测定血清中 bFGF 和 BDNF 的水平。**结果** 与模型组相比,蒲参胶囊中剂量组第7天可明显提高外周血 bFGF 和 BDNF 的蛋白水平。**结论** 蒲参胶囊在一定程度上可提高大鼠脑缺血/再灌注后血清 bFGF 和 BDNF 的表达水平,改善神经再生微环境,进而促进神经功能的修复。

**【关键词】** 蒲参胶囊 脑缺血/再灌注 bFGF BDNF

缺血性脑血管病目前已成为成人致残的主要原因之一。虽然再灌注有益于减少缺血性损伤及恢复一些可逆性损害,但最近的研究发现,再灌注在某些情况下可能会进一步加重损伤和功能障碍,缺血/再灌注导致大量的神经元坏死,造成难以逆转的神经系统损伤<sup>[1]</sup>。因此寻找有效的方法保护受损神经元,促进神经再生及神经损伤的修复至关重要。神经营养因子是由神经支配的组织或者胶质细胞产生、分泌的一类蛋白质,通过支持神经元的存活,促进它们的生长及分化,刺激轴突生长,促进神经再生,进而达到保护神经功能、修复大脑损伤的作用。碱性成纤维生长因子(bFGF)及脑源性神经营养因子(BDNF)是两种重要的神经营养因子。本次实验通过制备大鼠脑缺血/再灌注模型,给予蒲参胶囊中药粉剂干预,通过酶联免疫吸附剂检测大鼠血清中 bFGF 和 BDNF 蛋白的水平,探讨蒲参胶囊对促进脑缺血/再灌注后的神经损伤修复的作用及其相关机制。为临床研究提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 试药与仪器** 蒲参胶囊粉剂,由苏中药业提供,药物组成:何首乌、蒲黄、丹参、川芎、赤芍、山楂、泽泻、党参。实验前用0.9%氯化钠注射液溶解。ELISA 试剂盒品牌,购自金益柏公司;ELx800 光吸收酶标仪、ELx50 微孔板全自动洗板机,购自 BIOTEK 公司;5424R 冷

冻离心机,购自 Eppendorf 公司;隔水室恒温培养箱(国产)。

**1.2 实验动物** Sprague-Dawley(SD)大鼠,雄性,体质量 250~280 g,SPF 级,共 96 只。由北京维通利华实验动物有限公司提供,许可证号 SCXK(京)2012-0001;动物合格证号 11400700173737。

**1.3 分组与造模** 1)分组:大鼠随机分为假手术对照组、模型组、蒲参高剂量组、蒲参中剂量组、蒲参低剂量组,每组 19 只。2)模型制备:动物饲养至体质量 250~280 g,采用颈内动脉线栓法制备大鼠中动脉阻塞(MCAO)脑缺血再灌注模型。动物用 7%水合三氯乙醛(6 mL/kg)麻醉,于颈部正中切开,分离右侧颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉,结扎并剪断颈外动脉,循颈内动脉向前,结扎翼腭动脉。夹闭颈总动脉近心端,从颈外动脉的结扎线的远端作一切口,插入外径为 0.285 mm 的尼龙线,进过颈总动脉分叉进入颈内动脉,然后徐徐插入至有轻微阻力为止(自分叉处约 20 mm),阻断大脑中动脉的所有血供,右侧脑缺血 2 h 后,轻轻拔出尼龙线,恢复血供进行再灌注。假手术组分离、暴露血管后缝合。3)模型纳入标准:大鼠完全清醒后,出现右侧虹膜颜色变浅,瞳孔缩小,左侧偏瘫(左上肢明显),大鼠自主运动时,出现左转圈,提尾悬空时,左前肢屈曲、内收为模型成功。如未出现上述症状,予以排除。神经功能损伤评价参考改良 Bederson 5 分制法<sup>[2]</sup>。0 分:提尾悬空时,动物的两前肢均伸向地板方向,且无其他行

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:mhuawu@163.com)

为缺陷;1分:提尾悬空时,动物的手术对(左)侧前肢表现为腕肘屈曲、肩内旋、肘外展、紧贴胸壁;2分:将动物置于光滑平板上,推手术侧肩向对侧移动时阻力降低;3分:动物自由行走时,向手术对侧环行或转圈;4分:肢体软瘫,肢体无自发活动。0分及4分者予以排除。

1.4 给药方法 造模成功后,所有大鼠均接受每天1次灌胃给药。蒲参胶囊成人用量为1g,每日3次,参考动物与人的每公斤体重剂量折算系数表<sup>[3]</sup>,得出蒲参低剂量组的给药剂量为62.5 mg/200g,中剂量组为125 mg/200g,高剂量组为250 mg/200g。于再灌注后,待动物清醒后灌胃给药1次,其后每日给药1次,假手术对照组、模型空白对照组给按5 mL/kg灌胃0.9%氯化钠溶液。

1.5 标本采集与检测 第1天、第7天、第14天对各组大鼠进行腹主动脉采血,并分离血清,低温保存。ELISA采用双抗体夹心法测定标本中大鼠碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、脑源性神经营养因子(BDNF)水平。具体操作步骤按照bFGF和BDNF的ELISA试剂盒说明书要求进行。

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,用秩和检验对进行组内比较,差异有统计学意义后进行两两比较,根据重复检验的次数重新规定检验水准。

## 2 结果

2.1 各组bFGF水平比较 见表1。治疗1d,与模型组相比,假手术组bFGF水平明显升高,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗7d,各组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。低、中、高、假手术分别与模型组比较,确定两两对比的检验水准, $\alpha' = 0.0125$ ,即 $P < 0.0125$ 差异有统计学意义:与模型组对比,低剂量组bFGF水平升高,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ );中剂量组bFGF水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.0125$ );高剂量组bFGF水平明显降低,差异有统计学意义( $P < 0.0125$ );假手术组bFGF水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.0125$ )。治疗14d,各组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),不再进行两两比较。

表1 各组不同时期bFGF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	1 d	7 d	14 d
蒲参低剂量组	-	11.35±1.21	11.19±0.42
蒲参中剂量组	-	12.02±0.56	11.48±1.00
蒲参高剂量组	-	10.56±0.54	11.51±0.46
假手术组	12.55±1.01	11.97±0.61	12.07±0.96
模型组	10.50±1.91	11.30±0.20	11.81±0.79

2.2 各组BDNF水平比较 见表2。治疗第1天,与模型组对比,假手术组BDNF水平升高,无统计学意义

( $P > 0.05$ )。治疗第7天,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),再进行两两比较,蒲参低、中、高剂量组及假手术组分别与模型组比较,确定两两对比的检验水准, $\alpha' = 0.0125$ ,即 $P < 0.0125$ 差异有统计学意义:与模型组对比,蒲参低剂量组BDNF水平升高,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ );蒲参中剂量组BDNF水平明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.0125$ );蒲参高剂量组BDNF水平降低,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ );假手术组BDNF水平升高,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ )。治疗第14天,组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),再进行两两比较,蒲参低、中、高剂量组及假手术分别与模型组比较,确定两两对比的检验水准, $\alpha' = 0.0125$ ,即 $P < 0.0125$ 差异有统计学意义:与模型组对比,蒲参低、高剂量组、假手术组BDNF水平降低,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ );蒲参中剂量组BDNF水平升高,差异无统计学意义( $P > 0.0125$ )。

表2 各组不同时期BDNF水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	1 d	7 d	14 d
蒲参低剂量组	-	60.87±7.54	60.94±3.85
蒲参中剂量组	-	62.09±1.52	66.34±3.03
蒲参高剂量组	-	52.14±5.48	61.35±3.21
假手术组	61.79±7.46	57.99±2.36	57.65±2.98
模型组	56.69±10.26	52.99±4.60	62.31±8.55

## 3 讨论

缺血性脑血管病属于中医学“中风”的范畴,中风的发生常由“风、火、痰、气、虚”引起,而与血瘀关系尤为密切,于潇等<sup>[4-5]</sup>认为血瘀是中风发病的关键,贯穿中风病始终,且夹瘀夹虚者居多。现代医学也证实<sup>[6]</sup>,缺血性中风的发病,血液流变学检查一般表现为血液黏稠度增高、血液流动缓慢、血液动力学障碍等特点,与血瘀特征相似。因此血瘀是导致中风的重要因素,活血祛瘀法是中风病的治疗大法。蒲参胶囊为临床用于治疗高脂血症的血瘀证,具有活血祛瘀,滋阴化浊的功效,根据中医的“异病同治”观点,蒲参胶囊的作用特点也可用于治疗中风的血瘀证,蒲参胶囊由何首乌、蒲黄、丹参、川芎、赤芍、山楂、泽泻、党参组成。何首乌补肝肾、益精血,蒲黄化瘀行血通经,丹参、川芎、赤芍、山楂均有活血祛瘀之功,泽泻利水渗湿,可泻水湿,行痰饮,党参补气补血生津,诸药合用,可行活血祛瘀,滋阴化浊之功,痰浊、瘀血祛,则血脉通畅,气机条达,滋补阴液,则新血得以化生,旧血祛,新血生,血脉畅,脑络得以濡养,则可促进组织损伤的恢复。

bFGF属于成纤维细胞生长因子(FGF)家族中的一员,它在中枢神经系统中广泛分布,在生理状态下,bFGF很难通过血脑屏障,但脑缺血缺氧造成局部血脑

屏障损伤后,通透性增加,它可通过病变组织进入到外周血中<sup>[7]</sup>。bFGF不仅直接营养神经元,还可促进神经干细胞的增殖、分化从而促进受损神经组织的恢复。bFGF可与细胞膜表面的相应受体结合发挥神经保护作用,可能的作用机制涉及促进血管生成、减少神经细胞凋亡、减少兴奋性氨基酸毒、维持细胞内Ca<sup>2+</sup>的稳定性和抗氧自由基的损害<sup>[8-10]</sup>。

BDNF广泛分布于中枢神经系统中,其中以海马和皮层组织中含量最高。BDNF不仅在中枢系统发育过程中对神经元的生存、分化、发育和维持其正常功能表达上起关键作用,还可促进神经元损伤后的再生修复,防止神经元受损死亡。Mamounas等<sup>[11]</sup>证实,缓慢注入BDNF浸润脑组织可显著刺激大鼠脑内新皮质区和海马内受神经毒素PCA损伤的轴突发芽,可见BDNF对神经损伤及神经再生具有其独特的作用,但也依赖其他因子的协调作用。BDNF通过与其特异性受体结合而发挥生物学作用,TrkB是BDNF高亲和力受体,BDNF与TrkB受体结合同时激活丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇3激酶和磷脂酶C- $\gamma$ 等信号通路<sup>[12]</sup>。通过激活的信号通路发挥促进神经元生存,增加突触可塑性及神经发生的作用。BDNF还具有抑制脑缺血后的各种损伤机制的作用;如减轻钙离子的超载、抗氧自由基损伤、抑制谷氨酸毒性等<sup>[13-15]</sup>。从而保护脑缺血后受损神经元,促进大脑损伤的恢复。

本实验研究发现蒲参胶囊中剂量组在治疗7d时可明显提高bFGF及BDNF蛋白的水平。治疗14d,蒲参胶囊低剂量组与治疗第7天时相比,对bFGF、BDNF的水平无明显影响;而中剂量组和高剂量组均有升高,但与模型组比较无显著差异。说明蒲参胶囊在一定程度上可以刺激神经营养因子的分泌,保护受损神经元,促进神经再生,从而促进脑缺血/再灌注后神经损伤的修复,但其量效关系还需进一步验证。

因此,通过对中风病的病因病机及中药药物组成疗效的分析,结合本次实验研究的结果,为蒲参胶囊治疗缺血性中风的可行性及促进神经损伤的修复提供了一定的依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Duehrkop C, Rieben R. Ischemia/reperfusion injury: effect of simultaneous inhibition of plasma cascade systems versus specific complement inhibition[J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(1):12-22.
- [2] Menzies SA, Hoff JT, Betz AL. Middle cerebral artery occlusion in rats: a neurological and pathological evaluation of a reproducible model[J]. *Neurosurgery*, 1992, 31(1):106-107.
- [3] 施新猷. 医用实验动物学[M]. 西安:陕西科学技术出版社, 1989:382.
- [4] 于潇,周鸿飞. 中风病从血瘀论治探析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2013, 24(11):252-253.
- [5] 王立超,吴明华. 通脑饮治疗急性脑梗死临床研究[J]. *中国中医急症*, 2015, 24(11):1929-1931.
- [6] 向诗余,曾强. 活血化瘀药防治缺血性中风进展[J]. *中国中医急症*, 2002, 11(3):213-214.
- [7] Ren JM, Finklestein SP. Time window of infarct reduction by intravenous basic fibroblast growth factor in focal cerebral ischemia[J]. *Eur J Pharmacol*, 1997, 327(1):11-16.
- [8] Akimoto T, Hammerman MR. Fibroblast growth factor 2 promotes microvessel formation from mouse embryonic aorta[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 284(2):C371-377.
- [9] Wang Z, Zhang H, Xu X, et al. bFGF inhibits ER stress induced by ischemic oxidative injury via activation of the PI3K/Akt and ERK1/2 pathways[J]. *Toxicol Lett*, 2012, 212(2):137-146.
- [10] Noshita T, Murayama N, Oka T, et al. Effect of bFGF on neuronal damage induced by sequential treatment of amyloid  $\beta$  and excitatory amino acid in vitro and in vivo[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 695(1-3):76-82.
- [11] Mamounas LA, Altar CA, Blue ME, et al. BDNF promotes the regenerative sprouting, but not survival, of injured serotonergic axons in the adult rat brain[J]. *J Neurosci*, 2000, 20(2):771-782.
- [12] Yoshii A, Constantine-Paton M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease[J]. *Dev Neurobiol*, 2010, 70(5):304-322.
- [13] Han BH, D'Costa A, Back SA, et al. BDNF blocks caspase-3 activation in neonatal hypoxia-ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2000, 7(1):38-53.
- [14] Mattson MP, Lovell MA, Furukawa K, et al. Neurotrophic factors attenuate glutamate-induced accumulation of peroxides, elevation of intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration, and neurotoxicity and increase antioxidant enzyme activities in hippocampal neurons[J]. *J Neurochem*, 1995, 65(4):1740-1751.
- [15] Wu CL, Hwang CS, Yang DI. Protective effects of brain-derived neurotrophic factor against neurotoxicity of 3-nitropropionic acid in rat cortical neurons[J]. *Neurotoxicology*, 2009, 30(4):718-726.

(收稿日期 2017-03-21)

# 中医治疗冠心病稳定型心绞痛的研究进展\*

雷程<sup>1</sup> 杨颖<sup>2△</sup>

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

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1602-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.030

**【摘要】** 现代医学对冠心病心稳定型绞痛主要以扩张冠脉、降低阻力、增加冠脉循环的血流量、减轻心脏前后负荷心肌的需氧等对症治疗,然而扩血管药物的长期大量应用,易产生耐药性。中医辨证论治在长期治疗冠心病稳定型心绞痛方面取得良好的疗效,受到患者的信任与青睐。本研究从冠心病稳定型心绞痛的病因、病机、治疗方面阐述中医治疗冠心病稳定型心绞痛的研究进展。

**【关键词】** 冠心病稳定型心绞痛 中医治疗 研究进展

稳定型心绞痛(SAP)发病机制主要是冠状动脉粥样硬化后存在固定狭窄或部分闭塞的基础上发生需氧量的增加,而当冠脉扩张性减弱,血流量减少,冠脉供血不能相应地增加以满足心肌对血液的需求时,即可引起心绞痛。现代医学对于稳定型心绞痛的治疗虽有明确有效的治疗方案,但长期大量的扩血管药物运用会使患者产生耐药性,影响患者的预后与将来的生活质量;而中医在治疗SAP方面独辟蹊径,采用针药结合的方式为临床治疗SAP开辟了新的道路。根据临床症状SAP可归纳为中医学中“胸痹”“心痛”等证的范畴。笔者对近年来中医对于冠心病稳定型心绞痛治疗的情况进行如下综述。

## 1 病因病机

1.1 中医学 据历代文献记载与众多中医名家总结提出心脉痹阻、寒邪内侵、阳微阴弦、素体羸弱,是导致冠心病SAP发生的主要原因。1)心脉痹阻。张久亮认为以《黄帝内经》为源头的中医藏象、病机理论已经经过了千年以上临床实践的检验,以此理论分析属于“心痛”范畴的冠心病SAP,其病位是在“心包络”(厥阴),而非“心少阴”。心包络病的关键病因是心脉痹阻导致、伏藏于心包络自身之脉的“痰瘀故邪”;主要病机是“痰瘀故邪”痹阻心包络之脉,扰乱其气血运行而导致心包络病,继而导致宗气蓄积、输布异常(虚损),出现心悸不安,胸部憋闷<sup>[1]</sup>。李京认为“胸中气塞,胸痹之轻者也”认为心脉痹阻邪气乘虚侵心肺,致使心之气血阴阳失调,兼见痰浊、瘀血、湿阻等多种病理产物夹杂而发

为本病<sup>[2]</sup>。2)寒邪内侵。徐博洋认为寒主收引,既可以阻遏阳气;又可使血行瘀滞,发为本病。并引用《脉经》曰“厥心痛者,乃寒气客于心包络也”<sup>[3]</sup>。这些都说明SAP的发生与寒邪侵人机体犯于血脉,寒性凝滞,血液运行受阻,不通则痛密切相关。提出邪气的形成是胸痹病机演变的重要过程<sup>[3]</sup>。3)阳微阴弦。胡宁认为本病论病机,着眼“阳微阴弦”,并指出《金匱要略·胸痹心痛短气病脉证治第九》对本病病因病机已经做了高度概括,表明中国医家认为本病为阴邪内盛,阳微阴弦虽指脉象,但影射了该病的病因病机,明确指出阳虚寒凝是发生胸痹心痛的基本病理机制<sup>[4]</sup>。陈新宇认为本病的关键为阳微阴弦,进一步指出冠心病SAP的病机特点总属“本虚标实”,阳微阴弦是发病之本,而阴寒、痰浊、瘀血是发病之标,由此提出温通经脉的基础上,补泻调和是治疗冠心病的主要治则<sup>[5]</sup>。4)素体羸弱。姚天明认为本病多因素体羸弱、情志、劳伤而至心、肝、脾、肾亏虚,以淤血、痰浊为标,以脏腑虚损为本,内、外之邪瘀于人体,郁而成毒,毒存体内加之素体羸弱而发病<sup>[6]</sup>。陈学忠认为本病的发生多与素体羸弱、年老体虚、饮食不当、情志失调等因素有关;发病之初已有正气不足,加之温邪热毒侵袭,更加耗气伤阴,气血运行、生能力下降而发为本病<sup>[7]</sup>。

1.2 现代医学 据近几年的文献报道SAP发病率正逐年上升,是目前威胁人类健康的重要疾病之一,西医虽已明确SAP的发病机制主要是冠状动脉粥样硬化后存在固定狭窄或部分闭塞的基础上发生需氧量的增加;但对冠脉粥样硬化的发病机理尚不明确。刘俊田认为SAP的发病机理主要是由于炎症反应<sup>[8]</sup>。炎症机制不但与动脉粥样硬化的发生发展有关,而且与动脉粥样硬化的多种并发症如SAP的发生密切相关。轴突导向

\*基金项目:国家重点基础研究发展计划(973计划)(2014CB542903)

△通信作者(电子邮箱:doryangying@163.com)

因子 Netrins 是神经导向因子四大家族之一,在神经系统发育和修复中起重要作用,乔勇发现 Netrin-1 及其受体 Unc5b 在冠状动脉粥样硬化发病机制中具有重要作用<sup>[9]</sup>。在动脉硬化发生发展过程中,动脉中膜 VSMC 迁移进入斑块,从而促进斑块的增殖,而 Netrin-1 可以诱导 VSMC 从中膜迁移进入斑块。王新认为细胞免疫和体液免疫在 AS 损伤中也起着关键的作用,对冠脉血管肌有着负性肌力作用进而影响巨噬细胞的炎症反应及致 AS 作用<sup>[10]</sup>,最终导致 SAP 的发病。

## 2 治疗

2.1 中药汤剂 中药汤剂可以通过临证加减而灵活运用,可以全方位调节人体阴阳气血,脏腑气机,祛邪而不伤正,故广泛应用于治疗 SAP。1)气虚血瘀证。主症:胸痛胸闷,心悸气短,神倦乏力,面色紫暗;舌淡紫,脉弱而涩。魏群选用丹七活血汤加减治疗,结果表明丹七活血汤治疗气虚血瘀型 SAP 有满意的效果<sup>[11]</sup>。高兵则用补阳还五汤加减治疗,结果表明,治疗组心绞痛日平均发作次数、每次心绞痛发作平均持续时间、硝酸甘油日平均用量、血液流变学、血脂、心肌酶测定结果均较对照组有明显改善。提示本方对老年 SAP 患者有较好的治疗作用<sup>[12]</sup>。2)气滞血瘀证。主症:胸痛胸闷,胸胁胀满,心悸,唇舌紫暗,脉涩。李颖用养心方治疗 SAP,每日 1 剂,4 周为 1 个疗程,结果表明,治疗组的中医证候疗效、心电图疗效、心绞痛疗效均优于对照组,认为养心方治疗气滞血瘀型冠心病心绞痛有良好疗效<sup>[13]</sup>。范肖春运用逐瘀行气汤加减治疗,结果表明,治疗组中医证候总有效率、心绞痛总有效率均优于对照组,提示逐瘀行气汤能显著改善气滞血瘀型 SAP 的临床症状和中医证候<sup>[14]</sup>。3)痰阻心脉证。主症:胸闷如窒而痛,或痛引肩背,气短喘促,体胖多痰,身体困重,舌苔浊腻或滑,脉滑。徐瑛运用自拟调中降浊方治疗 SAP,结果表明,调中降浊方治疗痰阻心肺型冠心病 SAP 疗效确切<sup>[15]</sup>。4)阴寒凝滞型。主症:胸痛彻背,感寒痛甚,胸闷气短,心悸,畏寒,四肢欠温,面白,舌苔白,脉沉迟或沉紧。刘宏军运用冠心苏合丸治疗。治疗 6 周后,联合用药组患者 TCM 症状评分、每周心绞痛发作次数及每次心绞痛发作持续时间均明显少于对照组;联合用药组的总有效率为 93.3%,显著高于对照组的 74.4%;治疗 6 周后,联合用药组患者的血清 Hcy 和超敏 C 反应蛋白水平均较对照组低,且差异具有统计学意义<sup>[16]</sup>。5)气阴两虚型。主症:胸闷隐痛,时作时止,心悸气短,倦怠懒言,头晕,失眠多梦,舌质红薄苔,脉弱而细数。覃裕旺使用养心通脉方治疗 SAP。每日 1 剂,早晚饭后 0.5 h 温服,连续用药 1 个月为 1 个疗程。治疗后观察组患者心绞痛发作次数明显少于治疗前及对照组的发作次数;观察组缓解心绞痛有效率为 89.7%,对照组缓解心

绞痛有效率为 76.9%;两组有效率比较有显著性差异。提示养心通脉方治疗气阴两虚挟血瘀型冠心病心绞痛疗效显著<sup>[17]</sup>。梁燕运用自制舒心饮治疗此证。加常规西医治疗;对照组单纯给予西药常规治疗,疗程为 10 周 1 疗程,治疗组在心绞痛改善程度、中医证候积分改善程度、射血分数等心功能的改善方面均优于对照组,且治疗组无不良反应。提示舒心饮治疗气阴两虚证冠心病心绞痛疗效显著,安全可靠<sup>[18]</sup>。6)心肾阴虚型。主症:胸痛胸闷,心悸盗汗,心烦不寐,腰膝酸软,头晕耳鸣,舌质红少津,脉沉细数。宋巍选用补肾活血方治疗,心绞痛疗效比较:治疗组总有效率 85.00%,对照组总有效率 73.33%,治疗组优于对照组。心电图疗效比较,治疗组总有效率 66.67%,对照组总有效率 56.67%,提示补肾活血方配合西药治疗对冠心病 SAP(心肾阴虚证)患者的临床症状、心电图有明显的改善作用<sup>[19]</sup>。由此可见中医汤剂在治疗冠心病 SAP 有显著优势。

2.2 针灸 针灸理疗直接作用于人体特定经络腧穴,激发经络气血而疏通经络、调和阴阳、扶正祛邪进而增强机体的抵抗力,有利于 SAP 的好转。何文锦采用温针灸之法将 136 例冠心病 SAP 患者随机分为温针灸组 68 例、单纯针刺组 34 例和药物组 34 例,主穴取心俞、厥阴俞、膈俞、膻中、内关,3 组分别采取温针灸、单纯针刺和药物治疗,连续观察 1 年。结果针灸组与其他两组比较有显著性差异。实验结果表明温针灸治疗稳定型心绞痛有显著疗效<sup>[20]</sup>。姚辉洁认为针灸治疗 SAP 确实有效,而且无明显毒副作用。并且强调内关穴是治疗稳定性心绞痛的经典穴和首选穴,运用单纯针刺、针罐结合、针灸并用、穴位注射方法对治疗冠心病 SAP 具有良好的效果<sup>[21]</sup>。景苗苗认为循经取穴是针灸取穴的重要取穴方法,强调心绞痛属心包经,心包经腧穴与心脏的相关性极大,循经取穴的作用机理可促使心包经腧穴恢复活力,从而达到调节神经系统,调节血管活性物质,调节心肌酶的释放,调节细胞基因表达,改善能量代谢的目的<sup>[22]</sup>。综上研究表明,针灸在调和阴阳的同时,对于疏通血管、扶正祛邪也有一定的作用,有利于 SAP 的恢复。

2.3 针药结合 谢慎将 60 例 SAP 患者随机分为针刺组、药物组和针药组,进行临床疗效的对比观察。结果在中医证候疗效、疾病疗效方面比较,针药组疗效优于针刺组和药物组,针刺组与药物组疗效无明显差异。试验研究表明通过临床观察比较,针药组能明显改善患者的临床症状和体征,提高临床疗效,是治疗 SAP 的最佳治疗方法<sup>[23]</sup>。林磊采用观察组在接受复方丹参滴丸的治疗基础上电针内关穴,两组均持续治疗 8 周后,结果提示 SAP 的治疗以针药结合治疗方法为最佳<sup>[24]</sup>。黄洁在观察观察电针内关、口服复方丹参滴丸治疗 SAP 的临床疗效及其对内皮素、一氧化氮含量的影响

试验中,得出结论:针药组的疗效以及改善和调控上述指标的作用明显优于针刺组和药物组,提示SAP的治疗以针药结合治疗方法为效果显著<sup>[25]</sup>。李金香则采用通过对电针内关、针药并用、口服复方丹参滴丸疗法治疗稳定型心绞痛的临床观察,探讨针药并用治疗SAP的临床疗效及其可能的作用机理。实验结论表明针药组疗效优于针刺组和药物组,针刺组与药物组疗效无明显差异<sup>[26]</sup>。

**2.4 中医推拿对于SAP的治疗** 中医推拿治疗SAP可在一定程度上提高疗效,改善患者的临床症状和临床表现,为临床治疗SAP提供了新的方法与思路。叶勇运用中医推拿方法对胸型类冠心病患者分别于治疗前及治疗后观察其临床症状体征与心电图、动态心电图等的变化。结果表明推拿疗法对稳定劳累型心绞痛患者具有良好的治疗作用<sup>[27]</sup>。刘鹏在研究中将治疗组25例在对照组基础上给予推拿手法治疗。结论得出推拿法治疗SAP既安全又有效<sup>[28]</sup>。石向东则运用中医推拿方法得出针灸推拿改善冠心病患者生活质量具有显著疗效,望其推广<sup>[29]</sup>。

### 3 讨论与展望

目前,西医学多采用扩张冠脉(硝酸酯制剂、钙通道阻滞剂)、控制室心率(美托洛尔、比索洛尔)、改善心肌氧的供需平衡(曲美他嗪)、调脂药和抗血小板药的应用等治疗SAP。但常规的对症治疗通常只能改善患者的临床症状与血流动力学变化,不能解决长期口服西药后所产生的药物副作用,而且从根本上解决其疾病的病因,西医学目前还处于实验室研究阶段。中医学对于SAP的临床研究独辟蹊径、中西结合,通过辨证论治、针药同施、综合辨证从整体上、根本上治疗疾病,针对病情的不同阶段中医立足于整体观,认为天人合一,重视内外环境的协调统一,不仅提高了机体的免疫功能,并且通过中药方剂多系统、多靶点、多途径的特点而发挥作用,积极阻止了疾病的传变,从而治疗了SAP的病因,这种医学模式也引领着现代医学由早年的生物医学模式向着现代的“社会—自然—心理—生物”医学模式发展。尤其在针药结合方面更能显示出中医治疗SAP的独特优势。但中医治疗SAP亦有不足,如诊治操作方法的精准性欠佳,其中最为根本的是“取类比象”为基础的种种方法,均较粗犷,或必须通过人体主观感受、人体外部体征变化等“证”的不同间接表达才能得出中医诊治结论。现代医学的理论知识都是建立在人体解剖学、生理学与病理学上,对疾病的诊断,有明确的生物物理指标支持。历代中医医家所创的自拟方剂也各持己见,并没有统一的学术思想。故今后临床研究应该注重中医学的经典著述,把中医经典理论与科研临床相结合,多开展以中西医结合为主的

临床试验,加强中医中药的病理、药理、机理的研究,发挥中医药治疗冠心病不稳定型心绞痛的优势。另外修复冠脉损害,仍是今后中医学研究的重点领域。

### 参 考 文 献

- [1] 张久亮,柳翼,陈旺,等. 冠心病中医病机及治疗原则分析[J]. 中医杂志,2012,53(19):1645-1647.
- [2] 李京,张明雪,金跟海,等. 胸痹心痛中医学学术源流及特点[J]. 时珍国医国药,2014,25(4):908-911.
- [3] 徐博洋,王萍. 冠心病稳定型心绞痛的中西医研究概况[J]. 中国医药指南,2015,13(25):53-56.
- [4] 胡宁,王邦才. 从“阳微阴弦”论治胸痹心痛[J]. 浙江中医杂志,2016,51(5):374.
- [5] 王笑莹,张世鹰,舒华,等. 陈新宇教授“阳微阴弦即胸痹而痛”理论应用举隅[J]. 中国中医急症,2016,25(5):819-838.
- [6] 姚天明,于明. 中医中药治疗冠心病研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(7):178-180.
- [7] 陈学忠,杨霞. 冠心病心绞痛中医药辨证论治研究进展[J]. 四川中医,2012,30(9):155-158.
- [8] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报:医学版,2015,36(2):141-152.
- [9] 乔勇,孔文杰,汤成春. Netrin-1及其受体Unc5b在冠脉硬化发病机制中作用的研究进展[J]. 东南大学学报:医学版,2014,33(6):802-804.
- [10] 王新,李春阳,苏立平,等. 动脉粥样硬化发病机制及治疗的研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志,2017,25(2):1-4.
- [11] 魏群,沈晓君. 时珍国医国药[J]. 中国实验诊断学,2013,24(10):2436-2437.
- [12] 高兵. 补阳还五汤加味治疗老年冠心病稳定性心绞痛临床疗效观察[J]. 陕西中医,2016,8(11):111-112.
- [13] 李颖,董耀荣,黄桢,等. 养心方结合常规疗法治疗气滞血瘀型冠心病心绞痛临床研究[J]. 上海中医药杂志,2012,46(10):37-39.
- [14] 范肖春,江仙菊. 逐瘀行气汤治疗气滞血瘀型稳定性心绞痛的疗效观察[J]. 中国药房,2014,25(23):2168-2170.
- [15] 徐瑛,毛桃桃. 调中降浊方治疗痰阻血脉型冠心病稳定性心绞痛的临床观察[J]. 四川中医,2013,31(6):100-102.
- [16] 刘宏军. 冠心苏合丸治疗老年稳定劳累型心绞痛患者阴寒凝滞证的疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2016,33(4):710-712.
- [17] 覃裕旺,朱智德,卢健棋,等. 养心通脉方治疗气阴两虚挟血瘀型冠心病心绞痛临床研究[J]. 中医学报,2015,30(202):428-432.
- [18] 梁燕,袁喆平,唐靖一,等. 舒心饮治疗气阴两虚型冠心病心绞痛的临床研究[J]. 中医药信息,2014,31(3):56-59.
- [19] 宋巍,宋易华,苗华为. 中西医结合治疗心肾阴虚型稳定性心绞痛临床观察[J]. 山西中医,2015,31(5):21-22.
- [20] 何文锦,刘凡,杨石. 温针灸治疗稳定性心绞痛临床研究[J]. 实用中医药杂志,2013,29(6):461-462.
- [21] 姚辉洁,黄银兰,代阳倩. 针灸治疗慢性稳定性心绞痛的规

- 律探究[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(6): 1466-1467.
- [22] 景苗苗, 兰颖, 孙睿睿, 等. 浅议循经取穴治疗慢性稳定性心绞痛[J]. 世界中医药, 2015, 10(4): 490-493.
- [23] 谢慎, 黄洁, 刘雨儿, 等. 针药结合治疗稳定性心绞痛的临床观察[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(7): 2385-2387.
- [24] 林磊, 苏莹莹. 针药结合治疗稳定性心绞痛 45 例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(13): 85-87.
- [25] 黄洁, 刘雨儿, 谢慎, 等. 针药结合对稳定性心绞痛 ET、NO 的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 206-208.
- [26] 李金香, 刘雨儿, 黄洁, 等. 针药结合对稳定性心绞痛心电图向量及心率变异性的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 22(10): 1658-1660.
- [27] 叶勇, 李里. 推拿三步改良法治疗胸型类冠心病疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 65-66.
- [28] 刘鹏, 齐兆双. 通阳散结推拿法治治疗冠心病稳定性心绞痛的疗效观察[J]. 中国社区医师, 2014, 30(13): 79-80.
- [29] 石向东, 赵捷, 吕瑛. 针灸推拿改善冠心病患者生活质量的临床观察[J]. 上海医药, 2014, 33(10): 37-38.

(收稿日期 2017-05-25)

(上接第 1535 页)

诱导的 EGFR 活化使前列腺癌细胞中 EGFR 信号传导下调。研究发现, EGFR 高表达与大鼠脑出血发生、发展及脑出血引起的继发性脑损伤密切相关。沉默 EGFR 表达能够减轻脑出血大鼠脑组织病理损害, 且通过抑制 STAT3 磷酸化而发挥脑神经保护作用<sup>[17-18]</sup>。

本研究中, 术后模型组大鼠血清 PDGF、VEGF、EGFR 水平显著增加。而与模型组相比, 连续给予姜黄素治疗 7 d 后, 姜黄素组 PDGF、VEGF、EGFR 水平显著下降。提示蛛网膜下腔出血大鼠血清 PDGF、VEGF、EGFR 的表达异常, 而姜黄素治疗能显著降低 PDGF、VEGF、EGFR 的表达水平。

综上所述, 姜黄素能改善 SAH 大鼠脑血管功能, 并降低血清 PDGF、VEGF、EGFR 的表达。然而, 姜黄素对 SAH 后 CVS 改善作用及对生长因子调节作用的相关机制还有待深入研究, 以期为其临床应用提供理论依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 康德智. 关于创伤性蛛网膜下腔出血诊疗的争议与探讨[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2017, 3(1): 4-6.
- [2] 徐跃峤, 王宁, 胡锦涛, 等. 重症动脉瘤性蛛网膜下腔出血管理专家共识 (2015)[J]. 中国脑血管病杂志, 2015, 12(4): 215-225.
- [3] 陈黛琪, 张铭. 动脉瘤性蛛网膜下腔出血导致症状性脑血管痉挛的危险因素分析[J]. 卒中与神经疾病, 2015, 22(4): 243-245.
- [4] 李英博, 竹梅, 陈笛, 等. 大鼠蛛网膜下腔出血致脑血管痉挛模型的建立[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(1): 27-31.
- [5] 文雪. 姜黄素的药理作用研究进展[J]. 科技视界, 2015, 11(34): 96.
- [6] 周瑶瑶, 张俊峰. 姜黄素在心血管疾病中的应用[J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42(1): 41-43.
- [7] Endo S, Branson PJ, Alksne JF. Experimental model of symptomatic vasospasm in rabbits[J]. 1988, 19(11): 1420-1425.
- [8] 王代明. 醒脑静联合依达拉奉治疗蛛网膜下腔出血后迟发性脑血管痉挛[J]. 中医学报, 2014, 29(8): 1208-1209.
- [9] 董伟, 刘辉. 姜黄素抗肿瘤新剂型研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2015, 36(7): 771-775.
- [10] 杨奕樱, 陈继婷. 姜黄素对食饵性高脂血症小鼠血脂的影响及其抗氧化性作用[J]. 河南中医, 2011, 31(8): 861-862.
- [11] 仇振巍, 岳双柱. 姜黄素改善蛛网膜下腔出血大鼠学习记忆功能并抑制海马组织 TNF- $\alpha$  和 iNOS 水平上升[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 343-346.
- [12] 李冉, 秦川, 高俊玲, 等. VEGF/ERK 通路在蛛网膜下腔出血后脑血管痉挛中的作用及机制探讨[J]. 现代预防医学, 2010, 37(12): 2292-2293.
- [13] 李新军, 付丽梅, 付明霞, 等. 联合检测乳腺癌组织中 PTEN、p53 和 EGFR 表达的临床病理意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2015, 31(9): 986-990.
- [14] 孟垂叶, 王霞, 韩金霞. SOX2、EGFR 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 滨州医学院学报, 2015, 38(6): 423-425.
- [15] 何圆, 尤长宜. 非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药治疗策略再认识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2015, 20(9): 848-851.
- [16] 雷丽, 麻春杰, 杨喜平. 胃和冲剂 II 号对慢性萎缩性胃炎大鼠 EGF 和 EGFR 表达的影响[J]. 世界中医药, 2014, 9(1): 81-83.
- [17] 钱红, 刘理静, 谢明, 等. siRNA 沉默 EGFR 表达减轻大鼠脑出血后脑损伤[J]. 基础医学与临床, 2016, 36(12): 1681-1686.
- [18] 肖霖, 刘珍, 武衡. 大鼠脑出血后活化星形胶质细胞 EGFR-JAK1/STAT3 表达及 Genistein 的抑制作用[J]. 中风与神经疾病, 2015, 32(10): 914-917.

(收稿日期 2017-06-23)

# 脓毒症的中医证候及其动态演变规律\*

方 华<sup>1</sup> 孔 立<sup>2</sup> 郝 浩<sup>2△</sup> 金灵燕<sup>1</sup>

(1.山东中医药大学,山东 济南 250014;2.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)09-1606-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.031

**【摘要】** 脓毒症的发病趋势日益严峻,尽管目前对脓毒症的探讨已深入到生物分子水平,但临床上仍缺乏有效的针对性治疗。中医辨证论治体系在脓毒症诊疗上的运用,对脓毒症的治疗做出了卓越贡献,但各医家对本病所属证候及其演变规律的认识各有不同,脓毒症的中医治疗亦未形成规范化治疗体系,笔者旨在通过分析总结近年来各医家对脓毒症的病因病机、临床分型及其预后转归的研究,归纳出脓毒症中医证候的动态演变规律,形成脓毒症中医辨证分型的规范化方案。

**【关键字】** 脓毒症 中医证候 演变规律

脓毒症 Sepsis 3.0 的提出,规范了脓毒症新定义,即机体对于感染导致失调的宿主反应所引发可以威胁生命的器官衰竭<sup>[1-2]</sup>。脓毒症的早期表现主要以发热为主,与中医学的“热病”相符,随着病情发展,感染加重,“热病”入里,渐出现“内陷”,疽毒内陷,正虚毒损,随之出现的“脱证”与后期脓毒症休克相符合<sup>[3]</sup>,脓毒症的发生发展过程,在中医的疾病传变理论中有理可循。疾病本是一个动态演变过程,中医强调临床病证演变过程的重要性,随着中医辨证论治对脓毒症的深入,脓毒症的中西医结合诊疗日臻完善。现综述如下。

## 1 脓毒症机制研究进展

脓毒症的本质是全身炎症反应引起的综合征,是以过度炎症反应、免疫损伤和凝血功能障碍为特点的临床综合病证。内毒素入血,从炎症介质被激活开始,进而引发“热源”反应,临床感染症状随之出现,早期促炎机制占主导地位,后期抗炎机制触发,免疫抑制接踵而至<sup>[4-5]</sup>;同时炎症反应与凝血系统相互影响,凝血反应过度,渐进的序贯反应往往引发微循环障碍<sup>[6]</sup>,血液流动受到制约,代谢产物蓄积或血栓形成<sup>[7-8]</sup>,造成组织缺血缺氧和器官功能衰竭。这些机制相互影响促进,是一个极其复杂的病理生理过程,共同作用贯穿脓毒症的发生发展。

追溯脓毒症起因,中医学认为由“毒”而发,外毒乃源于自然界,或为六淫之变而为之,正所谓“邪气时时所疢,正气时时所殃”,外毒之邪气蕴结,损伤正气,化变为内毒,内毒传化入里,化热煎熬津血,炼津为痰,从

而产生热、痰、瘀等病理产物<sup>[9-10]</sup>,病理产物的积累逐步诱导脓毒症的发生发展<sup>[11]</sup>。脓毒症时所呈现的免疫抑制,归属中医学“虚劳”范畴,多为邪毒内蕴,损伤人体气血津液,正气无力御邪,最终呈现为虚实夹杂、以虚为主的病理状态。遵循上述理论,邱泽亮等研究发现,益气复脉类中药兼具促炎、抗炎双向调节作用,其益气养血、平调阴阳,对机体内环境平衡及脓毒症的免疫紊乱病理状态,具有双向调节作用,可增强机体免疫功能<sup>[12]</sup>。脓毒症后期异常凝血产生的凝血功能障碍继而诱导全身微循环功能障碍,此病变过程在传统中医可追溯于“血瘀证”范畴<sup>[13-14]</sup>,气虚则失于对血液的推动、固摄及调控作用,继而呈现血流瘀滞状态,其发展过程与“气血相关功能理论”相符合。近年来随着“邪毒滞络、血瘀阻络”等理论的提出,中医对脓毒症凝血病机的认识日臻完善,活血化瘀类的中药亦在脓毒症治疗中得到了广泛应用并逐渐取得认可<sup>[15]</sup>。

## 2 脓毒症中医证候的研究

根据中医学辨证分析理论,王今达本着“异病同治”原则,将临床急危重症概括为“三证三法”。根据脓毒症的严重感染、凝血障碍及免疫抑制,分别对应中医的毒热炽盛、瘀血阻滞及急性虚证,其精炼的血必净,乃传统古方血府逐瘀汤化裁,兼具散毒、祛瘀、通络等功效,可驱邪外出,抑制内毒素过度释放入血,并对炎性生物活性物质的失控释放具有调控作用,随着对脓毒症辨证论治治疗的深入及近年来血必净注射液在临床上的运用,脓毒症的临床疗效及其预后得以进一步改善<sup>[16]</sup>。曹书华基于“菌血并治”理论,研究肠源性内毒素血症与 MODS 的发生发展关系,在脓毒症的“三证三法”基础上,进一步完善辨证思路,提出通里攻下法

\* 基金项目:国家中医药管理局科研专项(JDZX2015302);山东省中医药科技发展计划(2009-099)

△通信作者(电子邮箱:haohao0826@163.com)

以治疗腑气不通证,运用凉膈散及大承气汤的临床研究发现,MODS患者肠道功能改善的同时,炎性介质在体内的释放也明显降低,其对免疫失衡状态具有调节作用,改善病情,符合中医“肺与大肠相表里”理论。通过对肠源性感染的重视及与中医理论相结合,MODS在中医方向的诊疗有了新的认识,临床上进一步规范了对MODS的治疗<sup>[17]</sup>。

历代医家对脓毒症的认识均是以急性感染性疾病论著。《伤寒论》对多种急性传染病有系统性描述,明末《温热论》的出现,形成急性感染性疾病的理论基础。张淑文在六经辨证与卫气营血辨证的基础上,以辨证论治为研究核心,对100例感染并MODS患者进行临床研究并分析统计,总结出脓毒症的4个辨证分型:实热证、血瘀证、腑气不通证和厥脱证,并指出厥脱证属严重脓毒症的表现形式,根据脓毒症各证型不同制定出针对性方药用于临床<sup>[18]</sup>。张俭等以虚实为纲,将临床脓症患者证型以虚实归类,归纳总结出脓毒症正虚邪实的中医证候特点;提出脓毒症早期以邪实为主,邪热耗气伤津,致气阴两伤,正虚多表现为气虚、阴虚,并提出重视补虚在治疗脓毒症中的重要作用;主张以益气扶正、益气养阴为基本治法;提出顾及正气应在脓毒症早期开展。同时提出在疾病进展期及后期更应注意顾护正气,养阴益气,并在脓毒症的发展过程中,兼以清热、利湿、祛痰、活血,以驱邪外出,通过扶正兼以驱邪来平调机体阴阳平衡以治疗脓毒症<sup>[10]</sup>。

综上,近年来各家以八纲辨证、脏腑辨证及卫气营血辨证为基础<sup>[19]</sup>,对脓毒症的中医证型进行了多方面的临床研究和探讨,总结并优化中医证型,虽然脓毒症的辨证证型复杂多样,大家普遍认为脓毒症的基本病机是正虚邪实,患者多感受实热邪毒,而正气未盛,实证的主要病理基础为瘀血、痰热、腑实;虚证则为气虚、阳虚、阴虚<sup>[20]</sup>。

### 3 脓毒症中医证候的动态演变规律

脓毒症初期以发热为主要表现形式,与《伤寒论》中太阳病及《温病学》之卫分证相符合。其发展期邪正相争,正气不虚,主要表现为阳明病、少阳病范畴,病邪由卫分传化入里,属气分、营分、血分范畴。严重脓毒症及脓毒症休克往往出现胃肠功能障碍、循环衰竭、肝功能障碍等<sup>[21-22]</sup>,对应伤寒理论之太阴、少阴、厥阴病。刘清泉等通过将伤寒学说与温病理论相结合来辨证分析脓毒症发展过程,对脓毒症的传变过程进行系统性探究分析,提出六经辨证及卫气营卫对脓毒症辨证论治及传变过程具有指导作用<sup>[23]</sup>。戴林峰等通过临床实验,将脓毒症卫气营血各项分型与西医临床诊断指标进行相关性分析,为脓毒症卫气营血辨证提供临床依据<sup>[24]</sup>。《脓毒症中西医结合诊治专家共识》的提出<sup>[25]</sup>,肯定了

中医辨证对脓毒症的诊疗价值,其草案对脓毒症的定义、诊断标准进行了系统性总结,并结合中医证候诊断,将脓毒症演变过程概括为发病初期、极期以及疾病恢复期,认为脓毒症初期以毒为主,以热毒内蕴证和瘀毒阻滞证多见;毒邪入里,正气无力抵邪,发展为气阴耗伤证、阳气暴脱证、内闭外脱证之极期,此期多为虚实夹杂,以虚为主;脓毒症恢复期,正虚邪恋,气血阴阳俱损,表现为气虚阴伤与气虚阳伤两大证候。在此基础上建议以柴胡类中药为主以治疗脓毒症,为中医中药诊治脓毒症提供了依据。

李文强等对脓毒症中医证型分布规律研究中发现,脓毒症发病初起易虚易实,或为实证或为虚证,虚实夹杂不常见,脓毒症早期邪气亢盛而正气不虚,邪正剧争,反应较强,证候以实热为主,其余多为气血不足、阴阳两虚的患者。邪气亢盛而正气衰弱,正气无力与邪抗争,可见明显虚弱证候,此期多以上焦肺气失宣为临床表现;正邪相争的中期,患者多不呈现单一的虚证或实证,这一阶段,患者症状亦虚亦实,以脾胃虚弱、传导失司为主,加之痰热内蕴,腑气不通,疾病表现为以虚实夹杂为主。这一时期脓毒症临床表现由上焦肺脏渐至中焦脾胃,遵循从上焦到下焦的传变规律;脓毒症后期以虚证、虚实夹杂证为主,通过对这一阶段的辨证分析与研究发现,此期瘀毒伤络,气化不利证所占比例明显增加,提示该阶段病势由中焦渐传至下焦<sup>[26]</sup>。麦舒桃等在运用Picco探索脓毒症休克患者早期中医证候的研究中发现,脓毒症早期以高动力型血流动力学改变为表现,此时邪盛正不虚,正邪相搏,属于热毒、腑实、瘀血等实证范畴。后期脓毒症休克以低灌注血流动力学为主,此时正气渐衰,临床表现转以阳气衰微甚至阳气暴脱等急性虚证为主。得出结论,脓毒症从早期实证、虚实夹杂、虚证不断进展,最终发展为厥脱证,厥脱证是脓毒症各种证候发展殊途同归的结果<sup>[27]</sup>。

综上所述,各家对脓毒症证型的传变规律的探究,多随着由三阳传至三阴,亦或卫转气传营入血,或是上、中、下三焦的传变,在这个过程中,患者的病情多是逐步加重的过程,与六经辨证及温病学派提出的卫气营血辨证、三焦辨证是吻合的<sup>[28-29]</sup>。

### 4 结语与展望

脓毒症是一系列炎症反应的综合征,随着感染程度的加重,其进展过程或许呈现相应变化,但疾病的传变主要依赖于机体的反应性,反应机制的触动引发后期脓毒症系列性规律发展<sup>[30-32]</sup>,其演变过程值得大家深入思考。《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)》<sup>[33]</sup>新增中医及中药的诊疗部分,体现了中医学的优势。疾病本是一个动态演变过程,中医强调临床病证演变过程的重要性,中医辨证论治的深入及中医

分型演变过程的研究,为脓毒症中西医结合诊疗提供了新思路 and 参考。

目前中医对脓毒症的治疗,多为临证选方,即随着脓毒症的证型演变,选取对应方剂针对性治疗,然而我们发现,“治未病”思想在脓毒症的研究中较少,脓毒症证型非由一而终,其传变规律也不尽相同,其发展多呈现由浅及深,由单纯至复杂的变化,基于这一特点,故应尽早阻截其发展以力挽狂澜,使病情逆转,这一思路与中医学“治未病”思想相符合。因此,预测脓毒症演变规律,利用“既病防变”理论,给予提前积极干预,是我们需要研究的方向,有助于脓毒症诊疗方案的进一步完善。

参 考 文 献

[1] 彭丁伟,覃月秋,黄冰,等. RAGE 基因多态性与脓毒症易感性研究[J]. 右江民族医学院学报,2017,39(1):1-5.

[2] 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.

[3] 王庆,赖国祥,吴文燕. 中西医对脓毒症发病机制的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2007,(20):2940-2942.

[4] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2015, 372(17):1629-1638.

[5] Fiusa MML, Carvalho-Filho MA, Annichino-Bizzacchi JM, et al. Causes and consequences of coagulation activation in sepsis: an evolutionary medicine perspective[J]. BMC Medicine, 2015, 13(1):105.

[6] 余追. 微循环障碍—脓毒症治疗的新靶点[J]. 微循环学杂志,2016,26(4):1-3.

[7] Osterud B. Tissue factor/TFPI and blood cells [J]. Thromb Res, 2012, 129(3):274-278.

[8] Helium M, Ovstebo R, Brusletto BS, et al. Microparticle-associated tissue factor activity correlates with plasma levels of bacterial lipopolysaccharides in meningococcal septic shock [J]. Thromb Res, 2014, 133(3):507-514.

[9] 宋轶群,肖璐. 分型论治对脓毒症患者预后的影响[J]. 医学理论与实践,2014,27(14):1879-1880.

[10] 张俭,孔祥照. 脓毒症中医证候分型规律的探讨[J]. 新中医,2013,45(3):38-40.

[11] 刘景峰,赵梦雅,段美丽,等. 不同中医证型脓毒性休克患者的微循环变化[J]. 医学研究杂志,2013,42(8):46-48.

[12] 邱泽亮,叶一萍,张宁,等. 参附注射液对严重脓毒症免疫调节的前瞻性研究[J]. 中华中医药学刊,2012,30(2):363-366.

[13] 宋轶群,刘学政. 活血化癥法辅助治疗严重脓毒症的临床研究[J]. 医学理论与实践,2014,27(16):2107-2108.

[14] 蒋华,庄燕,王醒. 活血化癥法治疗脓毒症的系统评价[J]. 中国中医急症,2014,23(12):2161-2163,2176.

[15] 曹迎,曲志成,姚卫海,等. 脓毒症“凝血障碍—血癥证—活血化癥”体系研究进展[J]. 北京中医药,2016,35(11):

1091-1095.

[16] 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.

[17] 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.

[18] 张淑文. 脓毒症的中西医结合诊治现状[J]. 北京中医,2007,26(4):195-197.

[19] 杨春梅. 脓毒症的证候规律的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2013.

[20] 肖莹莹. 脓毒症中医治疗的专家意见调查及中医证候规律的观察[D]. 广州:广州中医药大学,2014.

[21] 姚咏明,盛志勇. 脓毒症研究若干重要问题的思考[J]. 中华危重病急救医学,2016,28(2):102-103.

[22] 李秦,王红,王超,等. 严重脓毒症中医证型与病情严重度及预后相关性的临床研究[J]. 临床和实验医学杂志,2013,12(5):377-380.

[23] 刘清泉. 中医对脓毒症的认识及辨证体系的研究[A]. 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2004 年全国危重病急救医学学术会议论文集[C]. 中国中西医结合学会急救医学专业委员会,2004:5.

[24] 戴林峰,王醒,程璐,等. 脓毒症患者卫气营血辨证与 TNF- $\alpha$ 、IL-10 及 APACHE II 评分的相关性研究[J]. 中国中医急症,2015,24(3):471-472,475.

[25] 徐元雯. 脓毒症证候—病机特点及客观化研究概况[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(3):85-87.

[26] 徐顺娟,芮庆林,奚肇庆. 脓毒症中医辨证分型的研究进展[J]. 中国中医急症,2016,25(2):286-288.

[27] 麦舒桃,韩云,谢东平,等. 脓毒症休克患者早期中医证候要素与 PiCCO 监测指标的关系研究[J]. 广州中医药大学学报,2014,31(3):335-338.

[28] 李志军. 脓毒症中西医结合诊治专家共识解读[J]. 浙江医学,2015,37(13):1114-1115.

[29] 孔立,李文强,何荣. 脓毒症中医证型分布规律研究[J]. 中国中医急症,2012,21(12):1922-1923.

[30] 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.

[31] Kook SH, Choi KC, Lee YH, et al. Raphanus sativus L. seeds prevent LPS-stimulated inflammatory response through negative regulation of the p38 MAPK-NF- $\kappa$ B pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2):726-734.

[32] Yoo SJ, Nakra NK, Ronnett GV, et al. Protective effects of inducible HO-1 on oxygen toxicity in rat brain endothelial microvessel cells [J]. Endocrinol Metab (Seoul), 2014, 29(3):356-362.

[33] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育,2015,13(4):365-367.

(收稿日期 2017-04-19)

# 从“毒”“瘀”“虚”谈脓毒症的中医疗进展\*

王宜艳 陈 伟<sup>△</sup>

(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1609-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.032

**【摘要】** 脓毒症是ICU危重症、多发病,但现代医学的治疗效果却不甚理想,而中医药干预脓毒症疗效显著。中医学认为脓毒症的病机虽虚实夹杂,但其病机关键不外乎虚、毒、瘀3方面。故笔者从这3个方面来谈近几年中医药在脓毒症治疗中发挥的重要作用,总结其研究重点及不足之处,期望发现中医治疗脓毒症的新思路。

**【关键词】** 脓毒症 毒 瘀 虚 治疗进展

脓毒症为临床急危重症,是患者重要的死亡原因之一,一度被认为是“医学中最古老也是最难以捉摸的综合征之一”<sup>[1]</sup>。中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)给出的关于脓毒症诊断的新标准为:脓毒症是指明确或可疑的感染引起的全身炎症反应综合征<sup>[2]</sup>;严重脓毒症是指脓毒症伴有其导致的器官功能障碍和/或组织灌注不足。2016年第3次国际共识又对脓毒症定义进行了修改,取消了严重脓毒症概念,将脓毒症定义为宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍<sup>[3]</sup>。尽管关于脓毒症的病机、诊断及防治措施的各项研究不断取得进展,但其发病率及病死率仍居高不下。最近的一项流行病学研究显示,全球每年大约会有3150万脓毒症患者及1940万严重脓毒症患者,并导致大约530万患者死亡,现已超过心肌梗死成为ICU最重要的疾病<sup>[4-5]</sup>。

中医在脓毒症治疗上有其独特的优势之处,可减少住院时间、住院费用、稳定生命体征及降低病死率,而且不良反应较少<sup>[6]</sup>。近年来关于脓毒症的研究层出不穷,如何发挥中西医结合的治疗优势,也许会成为该病治疗的切入点和突破点。脓毒症,究其病因多为温热毒邪蕴结于内,毒瘀互结于脉络,加之正气亏虚而致病,总的病理机转可概括为毒、瘀、虚3方面,发病以正虚为本,以毒、瘀为标。王今达教授也有相似的见解,提出了著名的“三证三法”,即把脓毒症分为3大证:毒热证、瘀血证、急性虚证,分别采取以清热解毒、活血化瘀及扶正固本为主的治疗原则<sup>[7]</sup>。现就毒、瘀、虚3方面对脓毒症近年来的研究作综述如下。

## 1 “毒”为脓毒症发病之外在因素

中医之“毒”,在尤在泾的《金匱要略心典》中就有比较形象的解释“毒,邪气蕴蓄不解之谓”之说,清·俞根初在《重订通俗伤寒论》云“火盛者必有毒”;《辞源》中则将“毒”解释为猛烈、强烈的“苦恶有害之物”,概而括之,毒为“邪之甚”。如风、寒、暑、湿、燥、火等六淫之邪过盛则可成为相应之毒邪;而病理产物蕴积不解也可化为瘀毒、湿毒、痰毒等暴烈之邪。诸邪不解蕴结成毒往往会引起机体严重的阴阳气血失调及脏腑功能紊乱,甚至发展成“阴阳离决,精气乃绝”的危重急症。

脓毒症往往由多种感染源引起,如细菌、真菌、病毒、寄生虫等,中医可将之认为外来之毒邪。脓毒症为暴烈、骤急之疾,虽在中医古籍中并未有明确的记载,但根据近年来诸多中医学者的临证经验并追本溯源,认为脓毒症的发病往往是由外来毒邪诱发启动,以温热毒邪为主,温邪化火,可内逼营分煎灼营阴,造成内生之毒的大量堆积,内外之毒共同侵袭机体,导致此病胶着难愈。其临床表现也各异,热毒积于肠腑或阳明经易致腹满便秘;热毒内陷心营,心神被扰,故见烦躁不安,神昏谵语等。

毒邪是贯穿于脓毒症全过程的主导因素,而解毒之法作为中医八法中清法之一,是贯穿脓毒症治疗始终的重要治法。我们在临证时经常运用具有寒凉解毒作用的药物为主组方,随症加减,目前常用的解毒法有宣肺解毒法、泻火解毒法、通腑解毒法、凉肝解毒法、开窍解毒法、凉血解毒法、活血解毒法、生脉解毒法、回阳解毒法、扶正解毒法等<sup>[8]</sup>。近年来的研究发现目前干预脓毒症的主要解毒类中药分为以下几类。一是经典方剂:常用的有大承气汤、清瘟败毒饮、白虎加人参汤等,其中大承气汤的应用最多,属于通腑解毒法范畴,功主清

\* 基金项目:上海市教育委员会高峰高原学科“高水平创新团队”建设项目(1507)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:cwdoctor@163.com)

泄实热、软坚散结、通腑攻下,可改善胃肠道功能<sup>[9-10]</sup>,其机制主要为大承气汤可能通过调控炎症因子水平发挥抗炎作用,从而改善因炎症所导致的胃肠动力障碍<sup>[11]</sup>;新近研究提示大承气汤还可改善肺血管通透性,对脓毒症中肺脏起保护作用<sup>[12]</sup>。而清瘟败毒饮保护肾功能的作用,主要体现在减少脓毒症患者 Cys-C 分泌,下调 KIM-1 及 NGAL 表达<sup>[13]</sup>,或抑制过度炎症反应<sup>[14]</sup>,或降低患者血乳酸水平<sup>[15]</sup>。二是自拟方剂:炎调方、清热解毒方、抗炎合剂、脓毒方等,研究证实炎调方(生大黄、芒硝、桃仁、赤芍、玄参、当归等)可减轻脓毒症肺组织病理变化,降低肺组织中 MPO 及 MDA 水平<sup>[16]</sup>,或通过 NF- $\kappa$ B 信号通路减少炎症介质的产生<sup>[17]</sup>,从而减轻肺损伤。另有自拟方抗炎合剂可改善脓毒症患者应激性高血糖<sup>[18]</sup>及抑制炎症因子的释放<sup>[19]</sup>。三是主要分为中药单味药:大黄、吴茱萸等,研究最多的清热类单味中药为大黄,早在《神农本草经》中就记载其可“荡涤胃肠,推陈致新,通利水谷,调中化食,安和五脏”,现代研究则发现其能保护肠道黏膜屏障,减少菌群移位,降低肺水肿,还可改善脓毒症患者的免疫功能。此外还有研究证实大黄的单体成分大黄素可以通过激活 JAK1/STAT3 信号通路并调节 Bcl-2 和 Bax 的表达来抑制炎症反应减轻脓毒症引起的肠道损伤<sup>[20]</sup>。以上研究发现,清热类中药主要有抑制炎症因子、调节免疫力、改善肺肾功能、减轻肠道损伤等作用。

## 2 “瘀”为脓毒症发病过程之重要病理因素

中医学之“瘀”,又称为恶血、败血、蓄血等。在《说文解字》说“瘀,积血也”。对形成瘀血的病因病机,在《诸病源候论》有明确记载“血之在身,随气而行,常无停积,若因堕落损伤,血行失度……皆成瘀血”。故凡离经之血积存体内,或血行不畅,阻滞于经脉及脏腑内的血液,均称为瘀血。它既为疾病发展过程中的病理产物,又为继发病因之一。

脓毒症发病过程中多伴有凝血机制异常,机体处于高凝状态,中医界常以“瘀血内结”解释其主要病机。脓毒症患者所生之瘀血,常有几个方面的原因:脓毒症必伴正气虚衰,气虚无力推动血行而致瘀;脓毒症为邪毒入侵所致,其性质多为热毒之邪,热毒侵入营血,煎灼津液,血失濡润而致瘀血内结或热毒迫血妄行,致血溢脉外而为瘀,故叶天士认为,“凡大寒大热病后,脉络之中必有推荡不尽之瘀血”。此外,脓毒症为严重烧伤、多发伤、外科手术术后等临床急危重症患者的严重并发症之一,在经历重大创伤后络脉受损常伴离经之血而成瘀血。脓毒症之瘀作用于机体可见血瘀、血热及出血等证,其主要着于络脉,可致多个脏腑受损,出现多脏器功能衰竭,病势缠绵难愈。其临床表现往往伴有口唇紫绀,肢体末梢发凉,皮肤散在瘀斑,舌紫暗,脉沉涩

等,偶可见局部肿痛,乃至出血等症状。

正所谓“瘀血不去,新血不生”,如《血证论》云“凡系离经之血与营养周身之血已睽绝而不合,此血在身不能加于好血,而反阻新血之化权,故凡血证,总以祛瘀为要”,故活血化瘀为脓毒症治本之图。临床常用的代表药物为血必净注射液、丹红注射液及丹参注射液等。大量研究发现,血必净注射液能有效抑制炎症因子的释放,调节机体促炎-抗炎反应平衡,拮抗内毒素,抑制纤溶亢进,从而起到保护脓毒症患者心肝肾等脏器功能的作用,改善患者预后<sup>[21-25]</sup>。丹红注射液也有相似的功效而成为脓毒症治疗的常用选择。此外,我们也不能忽视一些活血化瘀类经方及自拟方的临床疗效。如宋轶群等的研究发现以血府逐瘀汤为基础方加减辅助治疗严重脓毒症,可以有效地改善患者的临床症状,提高急性生理与慢性健康(APACHE II)评分及 Marshall 多脏器功能障碍评分<sup>[26]</sup>。孙鑫等研究发现自拟方剂化瘀方(丹参 30 g,大黄 15 g)能明显改善脓毒症大鼠心肌损伤状况,并探讨了其作用机制是通过抑制 TLR4 介导的炎症反应实现的<sup>[27-28]</sup>。另外,针对化瘀类单味中药的研究发现丹参提取物丹参酮 II A 磺酸钠可以通过减弱脓毒症大鼠中活性氧(ROS)的产生来有效缓解小肠的微循环障碍,临床上也有相应的丹参酮 II A 磺酸钠注射液用于脓毒症的治疗<sup>[29]</sup>。可见,活血化瘀中药可通过不同的作用途径对脓毒症炎症反应及预后的改善起重要作用。

## 3 “虚”为脓毒症发病之本,应以扶正为要

中医学认为,疾病的发生、发展和变化,虽然错综复杂,但究其根本,不外正、邪两个方面,正所谓“邪之所凑,其气必虚”,当脏腑功能失常导致正虚时,卫外不固或阴阳失衡,均可致外邪乘虚而入而致病。诚如王冰所注“虚邪,谓乘人之虚而为病者”,说明人体正气亏虚在发病中起着决定作用。

脓毒症早期以过度促炎反应为主,在疾病的不同阶段可伴有不同程度的免疫抑制情况,决定着脓毒症患者的预后。中医认为,此即脓毒症正邪交争的过程。脓毒症是由急剧损伤、严重感染诱发的危重之疾,一旦发生,温热邪毒就会迅速侵袭及某一经络脏腑,在起病之初即可戕伐正气,导致正气耗伤,出现正虚,甚至脏竭,即严重脓毒症或脓毒症休克状态。中医古籍里也有相应记载,正如《素问·阴阳应象大论》所云“壮火之气衰”“壮火食气”;《素问·玉机真脏论》中曰“气虚身中,卒至五脏绝闭,脉道不通,气不往来,譬如坠溺,不可为期”。正气亏虚为脓毒症发病之本,伴随脓毒症发病的整个过程,无特异性的临床表现,但若正气亏虚之甚,导致脏竭,往往伴有乏力,纳差,面色苍白,心悸,胸闷气促,汗出过多,少尿甚至无尿,严重者可能伴有神昏谵语等

神志异常表现。

因此,我们在脓毒症治疗之初就应扶助正气,所谓“正气存内,邪不可干”,而我们强调的“扶正固本”其积极意义在于强主逐寇,调动机体自身的抗病能力抵御邪毒,特别是截断和扭转严重脓毒症的免疫抑制状态,或者是在危急时刻,提升机体自身的抵御能力,防止邪毒的进一步损害,改善预后。目前临床上的扶正类中药或益气扶正,或养阴益气,或回阳救逆或健脾益气等,主要为参附注射液、参麦注射液以及生脉注射液、四逆汤、六君子汤等。大量研究发现扶正类中药多具有恢复患者机体正常免疫功能、抑制炎症因子释放、减轻心肌细胞损伤及改善机体灌注状态的作用。如参麦注射液可抑制脓毒症大鼠 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达,提高 IgG 水平,从而改善患者免疫情况<sup>[30]</sup>。而黄芪则通过促进 Th2 向 Th1 漂移的机制,来改善脓毒症大鼠机体的免疫失衡状态<sup>[31]</sup>。而且有研究证实,在脓毒症初期就使用益气扶正类中药对稳定患者病情有较好疗效。如徐小云等发现对脓毒症患者持续泵入参麦注射液后,患者体温、呼吸频率、心率、血乳酸、ALT、BUN、Cr、CK-MB、白细胞计数、CRP、PCT、TNF- $\alpha$  等水平降低,可以达到稳定脓毒症患者的生命体征,调节脓毒症免疫功能的作用,从而一定程度上防止多器官功能衰竭等严重并发症的发生<sup>[32]</sup>。此外,对参麦注射液的研究还发现了 sCD163 可作为临床脓毒症观察的新的敏感指标,对脓毒症的诊断意义重大<sup>[33]</sup>。

#### 4 结 语

脓毒症作为 ICU 危重症,其死亡率仍居高不下。大量研究证实,仅以西医学的常规治疗已不能满足临床治疗的需要,急需结合中医治疗的优势,扬长避短,争取使脓毒症的治疗得到优化。综上,脓毒症,毒邪为致病之因,瘀为脓毒症发病过程之病理机转,正气亏虚是脓毒症发病之本。目前脓毒症治疗所用的中药多以益气扶正为本,兼以清热、活血、化痰等,且为内服、灌肠及注射液等多种剂型相结合,其研究方式多以临床观察或实验研究为主,以现代医学的生化指标作为疗效评判标准,缺少中医特色疗效评价体系,且实验对象多以大鼠或小鼠为主,兼之目前的实验技术无法复制中医辨证论治的动物模型,以致无法更好地反映中医药治疗脓毒症的机理。此外,大量文献表明,目前尚无脓毒症中医用药规律的研究,究其原因可能是由于脓毒症在中医古籍中未见明确记载,现代临床所用方剂也多为自拟方,有其保密性,或为注射剂,无法对其配伍、药对进行规律性评价,导致难以为治疗脓毒症的中草药的研发提供新的思路。而且目前针对脓毒症中药方面的研究缺乏多中心、大样本的临床研究,无法得到中药治疗脓毒症的标准和规范。因此,继续深入探

讨中医药治疗脓毒症的新方法、新途径仍然很有必要,我们可以加强中药蛋白组学、基因组学及表观遗传学等方面的研究及中药治疗规律方面的研究,如基础实验应注意筛选出有效中药方剂中的效应成分,增强其可控性,用现代实验手段来探索其作用的靶点。目前已有类似尝试,如陈桂荣等就探究了黄连解毒汤中的抗脓毒症组分,证实其多种组分对脂质 A 有较高亲和力,可通过结合脂质 A 中和 LPS,减少 LPS 诱导的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放,保护机体重要器官<sup>[34]</sup>。但此类研究仍较少,仍是我们继续研究的方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Derek C, Angus MD, MPH, et al. Severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2013, (369):840-851.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 全科医学临床与教育, 2015, 13(4): 365-367.
- [3] Mervyn Singer, MD, FRCP, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8):1-23.
- [4] Carolin Fleischman, Andre Scherag, Neill KJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3):259-269.
- [5] Christopher W, Seymour, Thomas D, et al. Severe sepsis in pre-hospital emergency care: analysis of incidence, care, and outcome[J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2012, (186):1264-1270.
- [6] 吴凡伟,周仙仕,熊倩. 中医药治疗脓毒性休克辨证处方规律及临床疗效总结[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(12): 168-171.
- [7] 李志军. “三证三法”及“菌毒炎并治”治疗脓毒症的研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2012, 18(6):553-554.
- [8] 张云松,朱晓林,卢笑晖,等. 脓毒症解毒法探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(8):1041-1043.
- [9] 王桐,王东强,李志军. 大承气汤灌肠治疗脓毒症合并肠麻痹的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2):114-115.
- [10] 王丹,夏炎火,周小洁,等. 大承气汤联合乌司他丁对脓毒症合并多脏器功能衰竭综合征患者降钙素原、C 反应蛋白及免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(6): 1414-1417.
- [11] 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):411-415.
- [12] 胡星星,倪海滨,刘克琴,等. 大承气汤对脓毒症小鼠肺血管通透性影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(1):89-91.
- [13] 钱风华,郭健,赵雷,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肾损伤患者 Cys-C、KIM-1 与 NGAL 表达的影响[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(7):44-46.
- [14] 葛晓麟,钱风华,郭健,等. 清瘟败毒饮对脓毒症急性肾损伤患者细胞因子表达影响[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(12): 2526.

- [15] 冷建春,刘燕琴,张晓云. 清瘟败毒饮对脓毒症患者血乳酸和胱抑素 C 影响的临床观察[J]. 中国中医基础杂志,2016,22(3):383-385.
- [16] 汪海慧,沈晓红,熊旭东. 炎调方对脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织髓过氧化物酶和丙二醛水平的影响[J]. 药物评价研究,2016,39(3):394-397.
- [17] 施荣,王倩,韩丹,等. 炎调方抑制 LPS 诱导人肺泡上皮细胞炎症因子释放机制研究[J]. 中国中医急症,2016,25(4):572-578.
- [18] 卜建宏,李越华,闫国良,等. 抗炎合剂治疗脓毒症患者应激性高血糖临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(9):1617-1619.
- [19] 汪海慧,闫国良,熊旭东. 抗炎合剂对脓毒症急性肺损伤大鼠血清可溶性 CD80、CD86、TNF- $\alpha$ 、IL-10 水平的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(6):981-983.
- [20] Yi-kun Chen, Ying-kun Xu, Hao Zhang, et al. Emodin alleviates jejunum injury in rats with sepsis by inhibiting inflammation response[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2016, (84):1001-1007.
- [21] 方勤,蒋刚健,陈鑫. 血必净注射液对急性脓毒症患者 Th1/2 内毒素及免疫因子影响研究[J]. 中国生化药物杂志,2015,5(35):130-133.
- [22] 张继翱,李家瑞,乔佑杰,等. 血必净注射液治疗脓毒症急性肾损伤的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 天津中医药,2016,33(1):13-16.
- [23] 张荣,张高峰,陈洁. 血必净注射液对严重脓毒症患者凝血功能及预后的影响[J]. 成都医学院学报,2016,11(1):48-51.
- [24] 李旭,陈岩. 血必净注射液治疗脓毒症心肌损伤临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(8):1582-1584.
- [25] 孙雪东,严一核,张亦婷,等. 血必净对脓毒症肝损伤大鼠氧化应激及炎症状态的影响[J]. 中国现代应用药学,2016,33(10):1255-1259.
- [26] 宋轶群,刘学政. 活血化淤法辅助治疗严重脓毒症的临床研究[J]. 医学理论与实践,2014,27(6):2107-2108.
- [27] 孙鑫,陈伟,石怡. 化瘀方对内毒素诱导脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中医药导报,2015,25(8):15-18.
- [28] 孙鑫,张强,陈伟. “化瘀方”对脓毒症大鼠 TLR4 介导的炎症反应和心肌损伤的保护作用及机制研究[J]. 2015,26(9):2113-2117.
- [29] ZHU Wei, LU Qing, Wan Lei, et al. Sodium tanshinone II a sulfonate ameliorates microcirculatory disturbance of small intestine by attenuating the production of reactive oxygen species in rats with sepsis[J]. Chin J Integr Med, 2016, 22(10):745-751.
- [30] 何聪,申丽旻,赵维. 参麦注射液对脓毒症大鼠免疫功能的影响[J]. 临床合理用药,2014,7(1):46-47.
- [31] 涂丹娜,周小勤,舒俊华. 黄芪对脓毒症大鼠辅助性 T 细胞功能的影响及意义[J]. 现代医药卫生,2015,31(7):964-966.
- [32] 徐小云,张朝晖,瞿星光. 参麦持续泵入辅助治疗脓毒症 40 例[J]. 山东医药,2015,55(35):43-45.
- [33] 刘霖,朱梦莉,王智超,等. 参附注射液治疗脓毒症休克大鼠前后 Scd163 的变化[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(13):1059-1062.
- [34] Gui-Rong Chen, Gang Zhang, Ming-Yu Li, et al. The effective components of Huanglian Jiedu Decoction against sepsis evaluated by a lipid A-based affinity biosensor[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2016, 186:369-376.

(收稿日期 2017-04-27)

(上接第 1556 页)

- [15] 刘芳,曹新志,杨王霖,等. 当归总黄酮醇提液的体外抑菌作用研究[J]. 中国食品添加剂,2015,28(1):60-63.
- [16] 赵斌勇. 重用薏苡仁治疗类风湿关节炎[J]. 内蒙古中医药,2013,32(7):79-80.
- [17] 汪蓉,沈晨,吴虹,等. 牛膝不同提取部位抗炎镇痛及抗迟发型超敏反应的作用[J]. 安徽中医药大学学报,2016,35(3):71-75.
- [18] 杨柳,张颖,刘季田媛,等. 牛膝补肾壮骨有效部位抗炎、镇痛作用研究[J]. 中医药学报,2015,43(6):25-28.
- [19] 师志云,李刚,赵志军,等. 枸杞子浸出液对临床分离耐药菌体外抗菌活性的研究[J]. 检验医学与临床,2011,8(16):1923-1924.

(收稿日期 2017-04-25)

# 小儿哮喘缓解期的中医药防治概况及展望\*

雍亚云<sup>1</sup> 李伟伟<sup>2△</sup>

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530001; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530023)

中图分类号: R256.12 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1613-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.033

**【摘要】** 哮喘是小儿的肺系疾病, 具有反复发作, 迁延难愈的特点。随着中医对小儿哮喘的深入研究, 中医药对小儿哮喘缓解期的防治或从内治或从外治或内外结合治疗, 均可取得较好的效果。本研究从内治法、外治法及综合疗法方面论述小儿哮喘缓解期的中医治疗进展以及存在的问题和发展趋势。

**【关键词】** 小儿哮喘 缓解期 中医药 综述

小儿哮喘是儿科的肺系疾病, 现代医学认为该病属于气道变态反应性疾病, 现代医学对该病的即时控制效果较好, 但容易反复发作, 且药物毒副作用较大, 有一定的依赖性, 长期使用甚至会影响儿童的生长发育。中医学认为小儿哮喘是由于脏腑亏虚, 痰瘀留伏, 外邪引发所致的本虚标实之证, 具有伏痰难去, 外邪难防, 发物难明, 肺、脾、肾不足的体质状态难调, 哮喘缠绵, 难以根治的特点。小儿哮喘发作易反复, 临床难以治愈, 所以, 缓解期的预防当是其病治疗的关键所在。中医药对哮喘的防治具有明显的优势, 众多名家具有丰富的诊治经验, 现将近几年的相关报道综述如下。

## 1 内治法

### 1.1 辨“证”论治

中医根据患儿不同的症状、体征及疾病不同阶段的病因病机予以辨证论治, 疗效显著。白凌军认为小儿哮喘缓解期病机关键为风痰内蕴、肺脾气虚, 以消风化痰、补肺健脾为主, 采用屏哮饮治疗, 对照组给予孟鲁司特钠治疗, 治疗后哮喘发作次数明显减少、发作天数明显缩短、发生呼吸道感染次数减少, 治疗组总有效率为94.30%高于对照组<sup>[1]</sup>。刘芳等用健益方加减治疗哮喘肺脾气虚证, 对照组予普米克令舒1 mg雾化吸入治疗; 经治疗观察组在治疗前后各项主证积分值均有明显改善, 明显优于对照组<sup>[2]</sup>。吴疆用参苓白术散加味方治疗小儿肺脾气虚型缓解期哮喘, 在哮喘复发率、发作次数及呼吸道感染次数、发作持续时间方面具有很好的疗效<sup>[3]</sup>。陈黎等用院内制剂芪芍健脾口服液防治小儿哮喘气阴两虚证, 治疗组用芪芍健脾口服液, 对照组槐杞黄颗粒, 两者均可减少患儿急性发作次数、减轻急

性发作程度, 但芪芍健脾口服液远期疗效更明显, 改善面色少华、减轻盗汗效果更好<sup>[4]</sup>。

### 1.2 从“脏”论治

小儿哮喘的主要病变部位在肺, 但与脾、肾、心和肝等脏腑密切相关, 且相互影响。

1.2.1 从肺论治 汪受传教授根据反复感受风邪易致哮喘反复发作的发病特点, 认为小儿哮喘缓解期应从固本御风治疗, 临证选用玉屏风散为主加减<sup>[5]</sup>。康立媛以玉屏风散为主方治疗哮喘缓解期儿童, 对照组予布地奈德气雾剂吸入, 结果显示治疗组总有效率高于对照组<sup>[6]</sup>。高雅等以益气固本、理肺祛邪为小儿哮喘缓解期基本法则, 常以太子参、黄芪、白果、黄芩、炙麻黄、丹参、炙款冬花、枳壳组成基本方, 可较好控制小儿哮喘的反复发作<sup>[7]</sup>。

1.2.2 从脾论治 李宗伟认为小儿哮喘的病位在于肺、脾、肾, 缓解期病机在于诸脏亏虚。其中, 以脾虚为此病的病机核心。不论小儿哮喘属于何期, 治疗上健脾、补脾为治疗大法<sup>[8]</sup>。孟晓露从“脾主运化”角度来论治小儿哮喘缓解期, 认为在哮喘缓解期, 哮喘已平, 应以清除“夙根—痰”为主, 保持脾运如常在防治小儿哮喘缓解期有着至关重要的作用, 主要通过补脾益胃、健脾运脾、未病先防阐述, 临床常用参苓白术散、香砂六君子汤等加减治疗<sup>[9]</sup>。

1.2.3 从肾论治 李雪莹等认为小儿哮喘的本脏在于肾, 小儿哮喘的发病季节特性决定了其的发生与肾密切相关; 同时与小儿的生理特性“稚阴稚阳”“纯阳”之体密切相关。其基本病机是肾阳不足或相对不足, 而治肾不但在缓解期, 而应该贯穿于整个疾病的治疗过程中<sup>[10]</sup>。王海等从“肾主纳气”理论探讨“肺—肾”的相关性。在临床上, 注重收涩药在哮喘中的合理应用, 可以加强哮喘的治疗效果<sup>[11]</sup>。杨瑛根据肾主纳气的理论,

\* 基金项目: 广西科技厅科技攻关项目(桂科攻 1598012-51)

△通信作者(电子邮箱: 13878161612@163.com)

从肾藏精、精化气方面论述肺与肾的关系,用都味肾气丸治疗小儿哮喘肾不纳气证,结果显示可以减少哮喘发作次数、程度、改善肾不纳气的体质及 ACT 评分方面有效<sup>[12]</sup>。

1.2.4 从肝论治 祝冬灿认为小儿的生理特点乃为“纯阳之体”,其病理易表现为“阳常有余,阴常不足”的特点,此病的本质乃为肺、脾、肾脏不足,而肝火相对亢奋者居多,小儿可见性格任性、易烦躁、易敏感、多汗等症。采用芍药钩藤汤治疗小儿哮喘缓解期,效果满意<sup>[13]</sup>。郭军雄等认为哮喘的发作与肝有着密切的关系,从肝失疏泄、肝火上炎、肝郁气滞、肝肾阴亏等方面阐述小儿哮喘发病与肝的密切关系,并通过疏肝理肺法、清肝泻肺法、调肝畅肺法、滋肝润肺法等,均在临床上得到验证<sup>[14]</sup>。

### 1.3 从“痰”“瘀”论治

董幼祺等治疗小儿哮喘缓解期以“痰之本源于肾,痰之动主于脾,痰之成贮于肺”作为理法依据,在哮喘缓解期以杜痰为主,治疗获效良多<sup>[15]</sup>。王增玲认为血瘀在小儿哮喘中起到重要作用,分别从气虚、气滞、因痰、因食致瘀方面阐述瘀血形成的机制,在传统辨证的基础上佐以活血化痰药,取得较好疗效<sup>[16]</sup>。张士卿教授认为痰与瘀夹杂互结是此病反复发作的重要原因,机体脏腑亏虚则易生痰,痰湿阻滞气血运行则易致瘀。所以,治疗大法宜化痰散瘀,常选用赤芍、当归、丹参、川芎、莱菔子、瓜蒌、地龙、僵蚕、水蛭等药物,临床疗效佳<sup>[17]</sup>。

### 1.4 从“质”论治

一般而言,哮喘与机体特定的体质相关,因此,体质辨证对儿童哮喘的治疗有重要意义。李牧真等运用中医体质学说,将哮喘小儿分为正虚体质、痰湿体质、食积体质,运用小儿推拿手法,根据不同的体质进行操作,以便调理体质,恢复阴阳平衡,改善体质,临床具有很好的疗效<sup>[18]</sup>。杨红新等将支气管哮喘患儿分成气虚质、阳虚质、痰湿质 3 型,三伏平喘贴联合三九止喘贴,结果三伏平喘贴联合三九止喘贴对不同体质的小儿支气管哮喘均有疗效,对气虚质与阳虚质疗效比痰湿质组更明显<sup>[19]</sup>。宋桂华将哮喘患儿的体质分为 5 型:虚寒质、痰湿质、痰热质、阴虚质及阳虚质,认为缓解期辨证论治结合体质辨证有助于防止病情复发<sup>[20]</sup>。

## 2 外治法

中医外治法具有经济、简便、安全、易于接受等优点,在儿童哮喘缓解期治疗中具有潜在的优势。

### 2.1 推拿疗法

刘开运教授认为治疗小儿哮喘缓解期应以补益脾肺、固肾纳气为基本原则,其中推治五经重在补肺、脾、肾三经以固本,按揉中脘、足三里等穴以扶正,按揉天突、膻中、肺俞等穴宽胸理气、宣肺化痰,辨证施治,治

病求本,疗效显著<sup>[21]</sup>。李旗等运用小儿推拿手法对哮喘患儿缓解期进行干预,通过补脾、肺、肾经,清肺经和肝经,逆运八卦,推三关和六腑,分推膻中、太阳、坎宫,开天门,按揉乳根、乳旁、肺俞、天突、定喘;结果发现,小儿推拿可有效改善哮喘患儿体质,提高临床疗效,达到预防和治疗哮喘的目的<sup>[22]</sup>。陈偶英等采用中医足穴推拿治疗小儿哮喘非发作期患儿,先用热水(35~45℃)浸泡双足后用揉搓按按摩全足,再用拇指推按刺激气管、支气管、肺、肾、脾、胸、心痛点等反射区,然后用点按刺激涌泉、太溪、三阴交、足三里、丰隆穴,每穴,同法按摩右足,推拿的力度以患者产生酸胀感为度;通过治疗能够减轻哮喘发作症状、次数、肺功能等指标<sup>[23]</sup>。

### 2.2 穴位贴敷疗法

裘江瑜用中药伏九防喘贴穴位贴敷治疗小儿哮喘缓解期可明显减轻患儿哮喘发作频次,改善肺功能,且随着治疗时间的延长效果逐渐加强。其中药组成主要为甘遂、细辛、白芥子、皂荚、肉桂,各药按 1:1:2:1:0.5 比例配伍,研成细末后,加入生姜汁调制成药糊状,制成贴膏状贴敷于穴位。三伏取穴为双定喘、肺俞、膏肓、脾俞;三九取穴为大椎、膻中、双定喘、膏肓、肺俞、脾俞、肾俞<sup>[24]</sup>。邓亚宁用中药三伏穴位敷贴联合三九穴位敷贴预防小儿哮喘,治疗组于每年三伏和三九期间贴敷于定喘、膏肓、肺俞、脾俞、膈俞、神阙等穴位,1 个疗程结束后,治疗组在发病率、临床控制率等方面均优于对照组<sup>[25]</sup>。武琪琳等用冬病夏治穴位贴敷治疗儿童哮喘缓解期,对照组予孟鲁司特钠咀嚼片口服,治疗组在对照组基础上,选取肺俞、心俞、膈俞、天突及膻中等穴位,治疗组有效率、肺功能指标 FVC(%)、FEV1(%)、PEF(%)及 MEF(%)值方面,治疗组均优于对照组<sup>[26]</sup>。

## 3 综合疗法

中医在哮喘的防治上,有丰富的理论和临床经验,尤其是遵循中医学“内病外治,殊途同归”及“外治能补内治之不及者”的理念,内、外治结合具有他法所不具备的良好疗效。杨丽霞等用冬病夏治穴位敷贴结合中药膏方治疗儿童哮喘缓解期的患儿,治疗组采用冬病夏治穴位敷贴及中药膏方治疗,对照组采用普米克治疗,经治疗后治疗组患儿哮喘发作次数、住院次数、发作时喘息、气促、咳嗽、咯痰、肺部哮鸣音症状优于对照组,结果表明冬病夏治穴位贴敷结合中药膏方是防治儿童哮喘缓解期简便、有效的方法<sup>[27]</sup>。张玲运用中药内服联合穴位针灸治疗小儿哮喘缓解期 150 例,治疗组中药组方:制黄精、炙黄芪、枸杞子各 15 g,白术、麦冬、补骨脂、党参各 10 g,五味子、蝉蜕 6 g,防风 3 g。针灸取穴:肺俞、风门、大椎等,研究结果得出治疗组哮喘发作次数、严重程度、持续时间等情况明显高于对照组,疗效显著<sup>[28]</sup>。陈郑宇用固本防哮饮配合捏脊疗法治

疗小儿哮喘缓解期肺脾气虚证,治疗组给予固本防喘饮联合捏脊疗法,对照组给予布地奈德雾化吸入治疗,治疗前后分别抽取血样比较患儿血清中炎症细胞因子、免疫指标及肺功能指标,结果表明治疗组可以降低患儿血清中 IL-5、IL-4、CD8<sup>+</sup>的水平,提高 IFN- $\gamma$ 、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>的水平,且治疗组 FEV<sub>1</sub>、FEV<sub>1</sub>%和 FEV<sub>1</sub>/FVC 均明显高于治疗前和对照组治疗后指标,降低患儿血清中 IL-4、IL-5 水平,提高 IFN- $\gamma$  的水平<sup>[29]</sup>。

#### 4 现状与问题

综上所述,随着中医对小儿哮喘的深入研究,中医防治小儿哮喘或从内治或从外治或内外结合治疗,均可取得较好的治疗效果。然而,运用中医药防治小儿哮喘缓解期仍有一些问题,1)对小儿哮喘缓解期中医临床疗效评价标准仍不统一,缺乏对评价指标量化标准的研究。2)多数临床报道仍为经验总结或临床疗效观察,科研设计欠规范。3)中医注重治未病,目前研究对因地、因时、因人施治,对儿童哮喘早期干预研究不多。4)小儿哮喘缓解期属于小儿慢性疾病,对于该疾病尚无规范的调养方案,此方面的临床研究有待发展。

#### 5 未来与展望

《黄帝内经》指出“不治已病治未病”。对于小儿哮喘缓解期的调治,应充分运用“治未病”的理论思想及“上工治未病”“未病先防”的精髓。同时,随着生命科学的不断发展,当今社会以疾病为中心的群体医学向个体医学转变,在疾病治疗过程中,患者的个体差异性逐渐受到重视,今后的研究应以调整小儿体质、预防疾病的发生、恢复健康为中心的儿童哮喘因质治宜调护方案为方向,研究不同中医调养方案对哮喘防治效果的影响,制定小儿哮喘缓解期中医调养方案。

#### 参 考 文 献

- [1] 白凌军,李伟洪,边逊.屏哮饮治疗小儿哮喘缓解期疗效观察[J].长春中医药大学学报,2016,32(5):1022-1024.
- [2] 刘芳,张新光,伍亚辉,等.健益方治疗儿童哮喘缓解期肺脾气虚证疗效观察[J].中国中西医结合儿科学,2017,9(1):1-4.
- [3] 吴疆.参苓白术散加味方对哮喘缓解期肺脾气虚型患儿的疗效观察[J].湖北中医药大学学报,2016,18(3):76-78.
- [4] 陈黎,吴泽扬,姚俊丽,等.芪芍健脾口服液防治小儿哮喘气阴两虚型临床观察[J].辽宁中医杂志,2014,41(1):95-96.
- [5] 王明明.汪受传教授治疗小儿哮喘临床经验[J].中国中医药现代远程教育,2014,12(18):26-28.
- [6] 康立媛.加味玉屏风散治疗儿童哮喘缓解期25例[J].中医儿科杂志,2012,8(3):23-25.
- [7] 高雅,田丽,李芳,等.基于益气固本、理肺祛邪法论治小儿支气管哮喘缓解期[J].中医杂志,2016,8(16):1428-1429.
- [8] 李宗伟.调理脾胃治疗小儿哮喘的体会[J].光明中医,2011,26(7):1456-1457.
- [9] 钟诗旭,孟晓露.孟晓露从“脾主运化”论治小儿哮喘缓解期经验[J].广西中医药,2014,37(5):44-45.
- [10] 李雪莹,梁鸿富.刍议温肾法治疗小儿哮喘[J].光明中医,2009,24(1):7-9.
- [11] 王海,杨頊,陈雁雁,等.依据肾不纳气理论应用固涩类药物佐治哮喘探述[J].中医药学报,2015,43(6):3-6.
- [12] 杨頊.都气丸治疗小儿哮喘肾不纳气证的临床研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2016.
- [13] 祝冬灿.芍麦钩藤汤治疗小儿哮喘缓解期45例[J].浙江中医杂志,2008,43(10):583.
- [14] 郭军雄,呼兴华,程畅和.从肝论治小儿支气管哮喘[J].中医儿科杂志,2006,2(6):22-23,30.
- [15] 董幼祺,董继业,郑含笑.董氏儿科运用杜痰法治疗小儿哮喘缓解期经验[J].中华中医药杂志,2014,29(4):1127-1128.
- [16] 王增玲,吴航.浅谈活血化瘀法治疗小儿支气管哮喘的研究与应用[J].中国卫生标准管理,2014,5(19):82-83.
- [17] 吕晓武,吴丽萍,史正刚.张士卿教授从痰瘀辨治小儿哮喘的用药经验[J].中医儿科杂志,2013,9(3):1-3.
- [18] 李牧真,李华东,吴昊.基于中医体质学说推拿治疗小儿哮喘缓解期36例[J].山东中医杂志,2016,35(10):886-887,917.
- [19] 邓亚宁,杨红新,唐敏,等.三伏平喘贴联合三九止喘贴对不同体质小儿支气管哮喘的疗效观察[J].中国针灸,2017,37(4):386-390.
- [20] 宋桂华.儿童哮喘的辨质论治与辨证论治[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(6):496-497.
- [21] 郝盼盼,邵湘宁,张翔,唐门.刘氏小儿推拿调治哮喘缓解期机理及验案举隅[J].中医药导报,2015,21(20):70-72.
- [22] 李旗,田福玲,崔建美,等.推拿对小儿哮喘体质类型变化的影响[J].中国妇幼保健,2014,29(8):1206-1208.
- [23] 陈偶英,李英,钟捷.足穴推拿治疗小儿哮喘非发作期的疗效观察[J].中医药导报,2013,19(1):66-67.
- [24] 裘江瑜.伏九防喘贴穴位贴敷对哮喘缓解期患儿哮喘发作频次及肺功能的影响[J].中国中医药科技,2017,24(2):237-238.
- [25] 邓亚宁,唐敏,史艳英,等.三伏平喘贴联合三九止喘贴穴位敷贴预防小儿哮喘的疗效评价[J].中医药导报,2017,23(1):82-84.
- [26] 武琪琳,刘娟.冬病夏治三伏贴治疗儿童哮喘缓解期的临床研究[J].中医药导报,2016,22(6):74-75+82.
- [27] 杨丽霞,徐玲,顾国祥,等.冬病夏治穴位敷贴法结合中药膏方治疗小儿哮喘缓解期的临床研究[J].世界中西医结合杂志,2017,12(3):403-405,417.
- [28] 张玲.中药内服联合穴位针灸治疗小儿哮喘缓解期的效果研究[J].中国中医基础医学杂志,2013,19(8):934-935.
- [29] 陈郑宇,周璟.固本防哮饮配合捏脊疗法对哮喘缓解期肺脾气虚证患儿肺功能及免疫指标的影响[J].中医药导报,2016,22(14):75-78.

(收稿日期 2017-06-10)

# 疏风解毒胶囊治疗儿科疾病临床应用进展

吴启富

(四川省华蓥市妇幼保健院,四川 华蓥 638699)

中图分类号:R272 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1616-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.034

**【摘要】** 儿科疾病的临床治疗药物与方法相比较成人为少,因儿童身体本身的特殊性所决定。疏风解毒胶囊因具有较好的临床疗效和广泛的药理作用,其使用逐渐由成人应用延伸至儿科应用,本文就其临床应用进展作一综述。

**【关键词】** 疏风解毒胶囊 儿科疾病 应用进展

疏风解毒胶囊由虎杖、连翘、板蓝根、柴胡、败酱草、马鞭草、芦根和甘草组成。虎杖味苦微涩、性微寒,祛风除湿发表、攻诸肿毒、止咽喉疼痛,为君药。连翘味苦性凉,清热解毒、散结消肿、透肌解表;板蓝根味苦性寒,清热解毒,共为臣药。柴胡味苦性凉,和解表里;败酱草味辛苦、性微寒,清热解毒、除痈肿结热;马鞭草味苦性凉,清热解毒、活血散瘀;芦根味甘性寒,清降肺胃、消荡郁烦、生津止渴、止喉痛,共为佐药。甘草味甘性平,清热解毒、调和诸药,为使药。诸药配伍,能直达上焦肺卫,祛风清热,解毒散结。疏风解毒胶囊因其显著疗效已广泛应用于成人疾病,亦逐渐延伸至儿童。现就疏风解毒胶囊治疗儿科疾病临床应用进展综述如下。

## 1 药理作用

1.1 抗病毒 疏风解毒胶囊可抑制呼吸道合胞病毒、柯萨奇病毒 B3 型和单纯疱疹病毒 1 型<sup>[1]</sup>,在体内能防治 H1N1 流感病毒感染<sup>[2-3]</sup>,在体外能抑制手足口病病毒 EV71H 株、CoxB3 株、CoxB5 株<sup>[4]</sup>。

1.2 抗细菌 疏风解毒胶囊抑制金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌、志贺氏痢疾杆菌、肺炎链球菌、乙型链球菌、变形杆菌、淋病奈瑟氏菌、白色念珠菌<sup>[1,5]</sup>。

1.3 解热 疏风解毒胶囊能显著抑制炎症因子 PGE2 产生,抑制致热性细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的生成,减少产热因子 cAMP、Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPase 等的量,降低 cAMP/cGMP,减少产热,并使内源性解热介质 AVP 的量增加,发挥其解热作用<sup>[6]</sup>。

1.4 抗炎、免疫调节和镇咳 疏风解毒胶囊中的抗炎活性单体通过与相应的靶蛋白结合,作用于和炎症、免疫、胶原蛋白形成、肌肉收缩相关的信号通路,并诱生干扰素、增加自然杀伤细胞活性,发挥抗炎、免疫调节和镇咳的作用<sup>[7-9]</sup>。

1.5 镇静镇痛 疏风解毒胶囊配方中的柴胡和芦根

能镇静、镇痛,虎杖和马鞭草能止疼,败酱草可镇静。

## 2 临床应用

2.1 上呼吸道感染 毕明远等应用疏风解毒胶囊联合热毒宁注射液治疗 42 例上呼吸道感染,痊愈率、显效率、总有效率,咳嗽、发热、鼻塞流涕及咽喉肿痛消失时间均优于单用热毒宁注射液<sup>[10]</sup>。李文应用疏风解毒胶囊联合常规治疗 125 例急性上呼吸道感染,治愈率、有效率、总有效率为 100%,治疗 7 d 后体温异常、咳嗽、咽部红肿、白细胞或中性粒细胞异常、肺部啰音、胸部 X 线异常情况均优于常规治疗<sup>[11]</sup>。周小凤等应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林注射液治疗 70 例急性病毒性上呼吸道感染风热证,痊愈率、好转率、无效率,退热、咳嗽缓解、咽部红肿消退、鼻塞流涕恢复正常时间均优于单用利巴韦林注射液<sup>[12]</sup>。陈宏等在常规治疗基础上联用疏风解毒胶囊治疗 78 例急性上呼吸道感染,治愈率、有效率、总有效率,体温恢复正常、咳嗽、鼻塞、流涕、咽部红肿、头痛消退时间均优于常规治疗<sup>[13]</sup>。田淑霞等应用疏风解毒胶囊治疗 45 例急性上呼吸道感染,显效率、有效率、总有效率优于利巴韦林注射液<sup>[14]</sup>。疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染,能明显提高疗效,缩短临床症状体征持续时间。

2.2 咽结膜热 谢宏基等应用疏风解毒胶囊联合更昔洛韦注射液治疗 32 例咽结膜热,治愈率、显效率、有效率、总有效率,退热、咽痛缓解、眼结膜炎消退时间均优于单用更昔洛韦注射液<sup>[15]</sup>。

2.3 疱疹性咽峡炎 刘呈祥应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林注射液治疗 37 例疱疹性咽峡炎,治愈率、显效率、总有效率,退热和疱疹消退时间均优于单用利巴韦林注射液<sup>[16]</sup>。杨梅莲应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林注射液治疗 123 例疱疹性咽峡炎,痊愈率、好转率、总有效率,退热、开始进食、疱疹或溃疡消失时间均优

于单用利巴韦林注射液<sup>[17]</sup>。

2.4 急性扁桃体炎 赵志远应用疏风解毒胶囊联合头孢呋辛注射液治疗 58 例急性扁桃体炎,痊愈率、显效率、有效率、总有效率,退热、咽痛和咳嗽消失、扁桃体消肿时间均优于单用头孢呋辛注射液<sup>[18]</sup>。黄培练等应用疏风解毒胶囊联合头孢克洛干混悬剂治疗 60 例扁桃体炎(风热证),痊愈率、显效率、总有效率,体温恢复、咽部不适消失、扁桃体红肿消退、白细胞计数恢复时间均优于单用头孢克洛干混悬剂<sup>[19]</sup>。徐春祥等应用疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾治疗 110 例急性扁桃体炎,治愈率、显效率、有效率、总有效率,退热、咽痛和红肿消肿时间均优于单用阿莫西林克拉维酸钾<sup>[20]</sup>。

2.5 流感 袁冬梅应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林颗粒治疗 43 例流感,显效率、有效率、总有效率均优于单用利巴韦林颗粒<sup>[21]</sup>。

2.6 反复呼吸道感染 陈宏等在常规治疗的基础上予疏风解毒胶囊治疗 38 例反复呼吸道感染急性发作患儿,与常规治疗比较,患儿血清 IFN-1、IL-1p、IL-2 和 IL-4 降低更明显,退热、咳嗽缓解时间短于常规治疗。联合疏风解毒胶囊治疗反复呼吸道感染急性发作,其临床症状消退更快<sup>[22]</sup>。

2.7 急性支气管炎 陈玉琴应用疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾混悬液治疗 40 例急性细菌性支气管炎,治愈率、好转率、总有效率,退热、止咳、治愈时间均优于单用阿莫西林克拉维酸钾混悬液<sup>[23]</sup>。

2.8 肺炎 邹美英应用疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾治疗 60 例轻度肺炎,痊愈率、显效率、有效率、总有效率,退热、咳嗽消失、啰音消失时间均优于单用阿莫西林克拉维酸钾<sup>[24]</sup>。

2.9 流行性腮腺炎 陈宏等应用疏风解毒胶囊联合西咪替丁注射液治疗 48 例流行性腮腺炎,显效率、有效率、总有效率,腮腺疼痛消失、肿胀消失、退热、尿淀粉酶恢复正常时间均优于单予西咪替丁注射液<sup>[25]</sup>。

2.10 手足口病 陈冰泽应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林注射液治疗 56 例手足口病,痊愈率、显效率、有效率、总有效率均优于单用利巴韦林注射液<sup>[26]</sup>。黄敬之等应用疏风解毒胶囊治疗 60 例手足口病,痊愈率、好转率、总有效率,退热、手足皮疹和口腔溃疡消退时间均优于单用蓝芩口服液及单用利巴韦林颗粒<sup>[27]</sup>。李裕昌等应用疏风解毒胶囊外泡内服治疗 50 例肠道病毒 71 型手足口病,痊愈率、显效率、好转率、总有效率,皮疹和疱疹开始消退、皮疹和疱疹完全消退时间均优于单用喜炎平注射液及单用利巴韦林注射液<sup>[28]</sup>。张文忠应用疏风解毒胶囊联合利巴韦林注射液治疗 30 例手口病,退热、皮疹和疱疹消退时间均优于单用利巴韦林注射液<sup>[29]</sup>。朱伟峰应用疏风解毒胶囊联合干扰素及利巴韦林注射液 48 例手足口病,痊愈率、显效率、好转率、

总有效率,治疗 5 d 后有发热、疱疹、其他症状改善情况均优于干扰素联合利巴韦林注射液<sup>[30]</sup>。

### 3 安全性

21 篇<sup>[10-30]</sup>疏风解毒胶囊治疗儿科疾病报告中,4 篇<sup>[21,25,27,29]</sup>未进行安全性评价,17 篇进行了不良反应观察,剔除 1 篇<sup>[14]</sup>系并发症范畴的不良反应观察,4 篇<sup>[16-17,20,24]</sup>报告未出现不良反应,12 篇报告有不良反应,其中疏风解毒胶囊组出现腹泻 8 例、恶心 7 例、皮疹 2 例、胃肠不适 1 例,不良反应发生率 2.57% (18/701),对照组出现恶心 10 例、腹泻 8 例、白细胞减少 5 例、皮疹 4 例、胃肠不适 4 例、注射部位疼痛 2 例、发热 1 例、血小板减少 1 例、头晕头痛 1 例,不良反应发生率 5.53% (36/651),均未予特殊处理。临床观察结果表明,疏风解毒胶囊不良反应少而轻,儿科临床应用安全度高。

### 4 结语

疏风解毒胶囊具有较好的抗病毒、抗细菌、退热、抗炎、调节免疫、止咳、镇静镇痛功能,能阻断疾病多个病理环节的恶性循环,发挥中医药多靶点、多环节、多途径整体治疗优势<sup>[31]</sup>。联用疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染、咽结膜热、疱疹性咽峡炎、急性扁桃体炎、流感、急性支气管炎、肺炎、流行性腮腺炎、手足口病疗效较好,安全性高。

### 参 考 文 献

- [1] 吕伟伟,朱童娜,邱欢,等.疏风解毒胶囊抗病毒及抗菌的体外药理学实验研究[J].中药新药与临床药理,2013,24(3):234-238.
- [2] 刘颖,崔晓兰,时瀚,等.疏风解毒胶囊防治流感体内药理学实验研究[J].世界中西医结合杂志,2010,5(1):35-39.
- [3] 刘颖,时瀚,金亚宏,等.疏风解毒胶囊防治流感体内药理学研究[J].世界中西医结合杂志,2010,5(2):107-110.
- [4] 郭姗姗,金亚宏,王意忠,等.疏风解毒颗粒防治手足口病的体内外药理学研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):206-209.
- [5] 徐艳玲,薛云丽,张会红,等.疏风解毒胶囊治疗急性上呼吸道感染风热证随机对照双盲试验[J].中医杂志,2015,56(8):676-679.
- [6] 刘静,马莉,陆洁,等.疏风解毒胶囊解热作用机制研究[J].中草药,2016,47(12):2040-2043.
- [7] 张铁军,朱月信,刘岱琳,等.疏风解毒胶囊药效物质基础及作用机制研究[J].中草药,2016,47(12):2019-2026.
- [8] 何子龙,方文娟,张方博,等.疏风解毒胶囊吸收液对 LPS 诱导巨噬细胞释放细胞因子的影响[J].中国现代中药,2015,17(4):345-348.
- [9] 崔世兰,李明瀚,张颖.疏风解毒胶囊防治流感临床观察[J].实用中医内科,2015,19(11):135-136.
- [10] 毕明远,冯伟伟.热毒宁注射液联合疏风解毒胶囊治疗小儿上呼吸道感染的临床疗效观察[J].实用心脑血管病

- 杂志,2015,23(7):118-120.
- [11] 李文. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性上呼吸道感染的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2015,30(9):1140-1143.
- [12] 周小凤,王小军. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性病毒性上呼吸道感染风热证临床观察[J]. 北京中医药,2016,35(1):84-86.
- [13] 陈宏,苏玉明,栾俊琦. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性上呼吸道感染临床疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(5):716-718.
- [14] 田淑霞,徐志英,肖琼. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性上呼吸道感染的临床观察[J]. 中外女性健康研究,2016,16:166-168.
- [15] 谢宏基,吴建辉. 疏风解毒胶囊联合更昔洛韦注射液治疗小儿咽结膜热临床观察[J]. 新中医,2016,48(2):159-160.
- [16] 刘呈祥. 疏风解毒胶囊治疗小儿疱疹性咽峡炎 37 例[J]. 河南中医,2015,35(7):1695-1696.
- [17] 杨梅莲. 疏风解毒胶囊治疗小儿疱疹性咽峡炎 123 例疗效观察[J]. 中国中医急症,2016,25(12):2364-2365.
- [18] 赵志远. 疏风解毒胶囊治疗小儿急性扁桃体炎 58 例[J]. 河南中医,2015,35(7):1690-1692.
- [19] 黄培练,潘艳东. 疏风解毒胶囊联合头孢克洛干混悬剂治疗小儿扁桃体炎(风热证)临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(10):1984-1986.
- [20] 徐春祥,何四君. 疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾治疗急性扁桃体炎的临床观察[J]. 中医药临床杂志,2016,28(2):224-226.
- [21] 袁冬梅. 疏风解毒胶囊佐治儿童流感 86 例疗效观察[J]. 北京医学,2016,38(4):351-352.
- [22] 陈宏,陈群,齐鑫,等. 疏风解毒胶囊对反复呼吸道感染急性发作患儿 IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2 和 IL-4 炎性因子的影响研究[J]. 北京医学,2016,38(10):1130-1132.
- [23] 陈玉琴. 疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾混悬液治疗小儿急性细菌性支气管炎的临床疗效观察[J]. 实用心脑血管病杂志,2015,23(5):118-120.
- [24] 邹美英. 疏风解毒胶囊联合阿莫西林克拉维酸钾治疗轻度小儿肺炎的效果观察[J]. 中国当代医药,2015,22(26):163-165.
- [25] 陈宏,苏玉明,祝金华. 疏风解毒胶囊联合西咪替丁治疗小儿流行性腮腺炎的临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(5):937-938.
- [26] 陈冰泽. 疏风解毒胶囊治疗小儿手足口病 56 例疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学,2013,5(6):539-540.
- [27] 黄敬之,林楚. 疏风解毒胶囊与蓝芩口服液治疗小儿手足口病疗效比较[J]. 福建中医药,2015,46(5):70-71.
- [28] 李裕昌,吕波,吴赞开,等. 疏风解毒胶囊外泡内服治疗肠道病毒 71 型小儿手足口病疗效观察[J]. 中国中医急症,2016,25(7):1430-1432.
- [29] 张文忠. 疏风解毒胶囊联合利巴韦林治疗手口病的临床效果观察[J]. 中国当代医药,2016,23(31):110-112.
- [30] 朱伟峰. 疏风解毒胶囊联合干扰素及利巴韦林治疗小儿手足口病临床观察[J]. 北京中医药,2016,35(10):979-981.
- [31] 邱欢,李振兴,朱童娜,等. 疏风解毒胶囊体内抗病毒作用的实验研究[J]. 中药新药与临床药理,2014,25(1):14-17.

(收稿日期 2017-03-27)

---

## 欢迎投稿·欢迎订阅

# 加味芍药汤合美沙拉嗪治疗溃疡性结肠炎 (湿热蕴结证)临床观察\*

盛儒丹<sup>1,2</sup> 石立鹏<sup>1</sup> 张金龙<sup>1</sup> 郑芳<sup>3</sup> 杨德钱<sup>2</sup> 冉茂芳<sup>3△</sup> 高淑容<sup>3</sup>

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.重庆市垫江县中医院,重庆 408300;3.重庆市垫江县人民医院,重庆 408300)

中图分类号:R574.62 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1619-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.035

**【摘要】目的** 观察加味芍药汤治疗溃疡性结肠炎(湿热蕴结证)患者的临床疗效及安全性并探讨其机制。**方法** 96例患者按照随机数字表法随机分为对照组与治疗组,各48例。对照组予美沙拉嗪肠溶片,治疗组给予加味芍药汤加美沙拉嗪肠溶片,4周为1个疗程,1个疗程后对患者的临床总疗效、中医证候积分、肠镜下表现、Sutherland疾病活动指数积分等指标进行评价,并观察不良反应发生情况。**结果** 1个疗程后,治疗组临床疗效总有效率89.58%、中医证候疗效总有效率93.75%、肠镜下有效率83.33%均分别高于对照组的81.25%、83.33%和72.92%(均 $P<0.05$ )。两组治疗后Sutherland疾病活动指数积分较治疗前均明显降低,且治疗组降低程度明显优于对照组( $P<0.01$ )。两组不良反应事件发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组均无安全性指标异常的情况。**结论** 加味芍药汤治疗轻、中度溃疡性结肠炎(湿热蕴结证)具有较好的治疗效果,同时具有较好的安全性,可以作为该病治疗的一种临床选择。

**【关键词】** 溃疡性结肠炎 湿热蕴结证 加味芍药汤 美沙拉嗪肠溶片 活动期

**Modified Peony Decoction Combined with Mesalazine on Ulcerative Colitis (Internal Dampness-heat Syndrome Type)** SHENG Rudan, SHI Lipeng, ZHANG Jinlong, et al. Hunan University of Chinese Medical College, Hunan, Changsha 410208, China.

**【Abstract】Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of *Modified Peony Decoction* on treating patients with ulcerative colitis (UC) of internal dampness-heat syndrome type and explore its mechanism. **Methods:** Patients with ulcerative colitis, according to the random number table, were randomly divided into the control group and the treatment group, 48 cases in each. The control group was given mesalazine enteric-coated tablets and the treatment group added *Modified Peony Decoction* for 4 weeks as a course. The clinical total efficacy, TCM syndrome scores, changes of endoscopic features and Sutherland disease activity index in the two groups were assessed, and the adverse reactions were observed. **Results:** After a course treatment, the clinical total effective rate (89.58%) in the treatment group and the effective rate (93.75%) on Chinese medical syndrome in it were significantly higher than the control group (81.25%, 83.33% and 72.92%) ( $P<0.05$ ). The scores of Sutherland disease activity index in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the decrease degree of the treatment group was better than that of the control group ( $P<0.01$ ). There was little difference in the incidence of adverse events between the two groups ( $P>0.05$ ). There was no safety examination and abnormal index in the two groups. **Conclusions:** The treatment of *Modified Peony Decoction* to the mild to moderate ulcerative colitis (UC) of internal dampness-heat syndrome type has a good therapeutic effect and a good safety. It can be taken as a clinical treatment for this disease.

**【Key words】** Ulcerative colitis; Internal dampness-heat syndrome type; *Modified Peony Decoction*; Mesalazine enteric-coated tablets; Active stage

\*基金项目:全国基层名老中医专家传承工作室支持(国中药办人教发[2015]25号);重庆市卫生和计划生育委员会资助项目(ZY20150205,2015MSXM195)

△通信作者(电子邮箱:645040281@qq.com)

溃疡性结肠炎(UC)<sup>[1]</sup>作为病发于肠道的炎症性疾病,具有其非特异性,而医学界对该病具体的病因、发病机制的阐述并不十分清楚。UC 临床肠道表现有腹痛、腹泻(伴里急后重感)及黏液性脓血便等,肠外表现则包括累及关节、肝胆管疾病、眼和皮肤的损害等,并可伴有不同程度的全身症状(如发热、乏力、消瘦等)。病变部位以乙状结肠及直肠的黏膜及黏膜下层常见,严重可波及全部结肠,且 UC 易引发肠息肉、中毒性结肠扩张、肠穿孔、出血等一系列并发症,甚至有恶变的可能,病情反复,难以治愈,临床治疗上应谨慎对之<sup>[2]</sup>。中医药治疗 UC 的手段日趋成熟,笔者在对 UC 患者进行诊治的过程中,确诊轻、中度 UC 活动期患者后,对其采取了加味芍药汤加美沙拉嗪肠溶片共同治疗的方式,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 1)西医诊断参考文献[3]。2)中医诊断标准参照文献[4]辨证为湿热蕴结证。3)纳入标准:符合 UC 的西医诊断标准的轻、中度活动期患者;符合中医诊断标准辨证的湿热蕴结证;年龄 18~65 岁;患者自愿签署知情同意书。4)排除标准:感染性或其他非感染性结肠炎患者及结、直肠癌患者;有局部狭窄、肠梗阻、中毒性结肠扩张、肠穿孔、直肠腺瘤、肛门疾患等严重的并发症患者;妊娠或哺乳期妇女;过敏体质、对多种药物过敏者;有严重的肝功能及肾功能损害,原发性心血管、呼吸、血液系统疾病和精神病者;3 个月内参加其他药物临床治疗的患者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 5 月至 2017 年 2 月重庆市垫江县人民医院收治的轻、中度 UC (湿热蕴结证)患者 96 例,按照随机数字表法分为两组。其中,治疗组 48 例,男性 26 例,女性 22 例;年龄 18~60 岁,平均(34.64±2.98)岁;病程 9 个月至 10 年,平均(5.10±0.50)年;轻度 30 例,中度 18 例。对照组 48 例,男性 23 例,女性 25 例;年龄 18~65 岁,平均(37.26±2.47)岁;病程 2~13 年,平均(5.10±0.80)年;轻度 30 例,中度 18 例。两组基本情况及病史(性别、年龄、病程、疾病严重程度、活动度等)等资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组予以美沙拉嗪肠溶片(葵花药业集团佳木斯鹿灵有限公司,国药准字 H19980148),0.5 g,每日 1 次。治疗组在对照组的基础上加服加味芍药汤:芍药 30 g,当归 15 g,黄芩 15 g,黄连 15 g,大黄 9 g,木香 6 g,槟榔 6 g,肉桂 5 g,炙甘草 6 g。若舌苔呈热象(甚则伤津)者,以乌梅易肉桂,避温就凉;若苔腻、脉滑者,且有饮食积滞,以焦三仙等消积导滞;若血毒热盛者,以白头翁、银花等清热解毒;若有便血者,以地榆、槐花等凉血止血。所用中药均来自笔者所在医

院中药房,并由其煎药房统一煎药,水煎取汁温服,每日 1 剂,每日 3 次。两组均连续服药 4 周(4 周为 1 个疗程),1 个疗程结束后评价临床疗效。

1.4 观察指标 1)观察记录治疗前、后症状、体征的变化情况,以中医证候积分进行量化。对中医主症(腹泻或里急后重感、腹痛、脓血便)按无、轻度、中度、重度依次记 0、2、4、6 分;对中医次症按其程度分级分别记 0、1、2、3 分。2)观察治疗前后患者结肠镜变化情况。3)观察治疗前后 Sutherland 活动指数评分<sup>[3]</sup>。4)两组间不良反应发生率。

1.5 疗效标准 1)临床疗效标准<sup>[5]</sup>。临床控制:症状消失。显效:症状明显减轻,分级减少 2 级。有效:症状有所减轻,分级减少 1 级。无效:症状未见缓解。2)中医证候疗效标准<sup>[4]</sup>。临床痊愈:中医症状及阳性体征基本消失,且疗效指数 $\geq 95\%$ 。显效:中医症状及体征明显缓解,且疗效指数 $\geq 70\%$ 且 $<95\%$ 。有效:中医症状、体征有所缓解,疗效指数 $\geq 30\%$ 且 $<70\%$ 。无效:中医症状及体征无明显缓解甚则加重者,其疗效指数 $<30\%$ 。3)结肠镜疗效标准<sup>[3]</sup>(依据结肠镜下黏膜病变恢复情况制定分级)。临床痊愈:情况大致正常。显效:炎症情况有显著改善。有效:炎症情况有所改善。无效:病变情况未见明显改善。

1.6 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,比较采用  $t$  检验。等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验。计数资料以率表示,采用  $\chi^2$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果显示,治疗组临床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	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	48	21	12	10	5	43(89.58) <sup>△</sup>
对照组	48	12	11	16	9	39(81.25)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组中医证候疗效比较 见表 2。结果显示,治疗组中医证候疗效总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 两组中医证候疗效比较(n)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	48	24	15	6	3	45(93.75) <sup>△</sup>
对照组	48	17	13	10	8	40(83.33)

2.3 两组肠镜下表现比较 见表 3。结果显示,治疗组肠镜下总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

2.4 两组治疗前后 Sutherland 疾病活动指数比较 见表 4。结果显示,两组治疗前 Sutherland 疾病活动指数积

表3 两组肠镜下表现比较(n)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	48	12	18	10	8	40(83.33) <sup>△</sup>
对照组	48	6	15	14	13	35(72.92)

分差别不大( $P>0.05$ )。两组治疗后 Sutherland 疾病活动指数积分较治疗前均明显降低,且治疗组降低程度明显优于对照组( $P<0.05$ )。

表4 两组治疗前后 Sutherland 疾病活动指数评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	48	6.65±1.76	3.27±1.25 <sup>**△</sup>
对照组	48	6.49±1.87	4.56±2.12 <sup>**</sup>

与本组治疗前比较,  $**P<0.01$ ; 与对照组治疗后比较,  $^{\Delta}P<0.05$ 。

2.5 两组不良反应情况比较 治疗组共有1例不良反应事件,患者表现为腹胀;对照组有2例不良反应事件,1例为用药后轻微发热、腹部红斑,另1例为胃部不适、恶心、呕吐。两组不良反应事件发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组均无安全性检查指标异常的情况。

### 3 讨论

中医学认为 UC 的病机多与大肠湿热蕴结有关<sup>[6]</sup>,根据患者的多种临床表现,可划分于中医学的“痢疾”“肠癖”“泄泻”“肠毒”等范畴。本研究针对大肠湿热证“湿热痢”患者,以清热燥湿解毒、调气行血导滞为治法。加味芍药汤组方中,君药为专于清热、燥湿、解毒的黄芩与黄连,均入大肠经,直达病所。芍药可养血和营、缓急止痛,宜重用,并配伍养血活血之当归,契合“行血则便脓自愈”之要义,并可解除湿、热邪毒因熏灼肠络而伤阴耗血之顾虑;槟榔、木香功于行气导滞以解里急后重之感,诸药相配,皆为臣药,而使调气和血。大黄与黄芩、黄连可增清热燥湿之功,与当归、芍药相合则强活血行气之效,且其通腑泻下的作用正可使邪有出路,即湿热积滞随大便而去,即为“通因通用”之法的体现。方中以肉桂少量为佐药,其性辛热、温通,佐助当归、芍药以行血和营的同时,又可反佐以防呕逆拒药。炙甘草一则和中,调和诸药,二则缓急,正与芍药相伍以缓急止痛,故为佐使。诸药相合以清热利湿、调和气血,则下痢便可愈。

UC 好发于的青年人群,年龄 20~50 岁,与性别无明显相关。近年来的研究数据表明<sup>[7]</sup>,UC 在我国的发病率较北美等地区相对较低,但却呈逐年上升趋势,故而对 UC 的防治研究刻不容缓。西医学认为 UC 致病诱因有家族性遗传、免疫功能异常及感染,精神、神经因素等,其主要的致病机制为机体免疫功能失调,致病关键在于肠道黏膜免疫功能的紊乱<sup>[8]</sup>。其治疗上,西医

更倾向于内科保守治疗,例如氨基水杨酸类、糖皮质激素及免疫抑制剂等药物治疗,虽可缓解 UC 临床症状却无法根治,且药物副作用明显难以实现长期治疗<sup>[9]</sup>。而 1/4 的 UC 重度患者首选外科手术治疗<sup>[10]</sup>。目前 UC 的抗炎治疗多推荐柳氮磺胺吡啶、美沙拉嗪(适用于对 SASP 不耐受、过敏者)等西药。然而,UC 具体的作用机制尚不清晰,纯西医治疗难以达到预期的临床疗效,且复发率也高<sup>[11]</sup>。

动物实验<sup>[12-13]</sup>表明,芍药汤能明显地使 UC 大鼠(胃肠湿热证)血清中 IL-17 水平降低及结肠黏膜 NF- $\kappa$ B 相对活性下降,同时其血清中 IFN- $\gamma$  水平相应升高。而研究已证实,血清中 IFN- $\gamma$  一定程度上可抑制 UC 炎症发展,IL-17 可诱导炎症反应,且 UC 活动期的结肠黏膜中 NF- $\kappa$ B 相对活性明显升高,与其病情的严重程度呈正相关性<sup>[14-15]</sup>。同时药理研究发现,芍药汤中各方药有着各种各样的药理作用,通过不同的途径作用于机体内环境,从而达到不同的治疗效果。黄芩提取物中主要成分黄芩苷,可阻碍炎性介质以及与炎症相关的细胞因子的表达,抑制炎症反应,有效调节机体免疫<sup>[16]</sup>。芍药总苷<sup>[17]</sup>是芍药的有效成分,可通过降低血清中 IL-1 $\beta$  等细胞因子,抑制单核细胞吞噬作用的增强,以及妨碍某些促炎症因子的表达,最终达到控制炎症发展,病情恶化的目的。刘添文等<sup>[18]</sup>通过 Meta 分析后,也总结得出,芍药汤加减联用西药治疗 UC 疗效可靠确切,安全性高。

本研究结果在一定程度上证实,加味芍药汤联合美沙拉嗪治疗轻、中度 UC(暴发性除外)的活动期患者疗效确切,且在临床的总疗效、中医证候、肠镜下表现以及 Sutherland 疾病活动指数评分等方面均显著优于单纯美沙拉嗪治疗。加味芍药汤治疗轻、中度活动期 UC 在临床疗效上值得肯定,也为患者带来了新的治疗选择。对比使用西药,疗效更优,而副反应更少,价格相对低廉,更利于患者接受,适合长期服用。但本治疗对象数量不够多,且隐蔽、盲法等方面存在不足,在以后的工作中将继续积累患者,进一步扩大样本量,改进实验方案,来观察疗效以及检测其用药安全性。

### 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(2): 411-413.
- [2] Zhang C, Jiang M, Lu A, et al. Considerations of traditional Chinese medicine as adjunct therapy in the management of ulcerative colitis[J]. Clinical reviews in allergy & Immunology, 2013, 44(3): 274-283.
- [3] 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.
- [4] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结

肠炎中西医结合诊疗共识(2010·苏州)[J]. 现代消化及介入诊疗, 2011, 16(1):66-70.

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

[6] 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, 3(52):34-35.

[7] Burisch J, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-Epi Cominception cohort [J]. Gut, 2014, 63(4):588-597.

[8] Mann ER, Li X. Intestinal antigen-presenting cells in mucosal immune homeostasis: crosstalk between dendritic cells, macrophages and B-cells[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(29):9653-9664.

[9] 王苹. 半夏泻心汤加减配合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 当代医学, 2013, 19(19):153-154.

[10] 阚存玲, 陈敬华. 康复新液联合庆大霉素治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2013, 16(2):217-219.

[11] 杨红, 钱家鸣. 炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2012年·广州)溃疡性结肠炎治疗部分解读[J]. 胃肠病学, 2012, 17(12):724-727.

[12] 罗敏, 吴强, 朱蓉, 等. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠 Th17 相关细胞因子的影响[J]. 中国医药导报, 2016, 13(13):8-11.

[13] 罗敏, 李帅军, 胡响当, 等. 芍药汤对胃肠湿热型溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜核因子- $\kappa$ B DNA 结合活性的影响[J]. 中国医药导报, 2015, 12(3):4-6.

[14] 何英, 李春明, 侯凤雪, 等. IL-17 及 IFN- $\gamma$  在溃疡性结肠炎中的表达[J]. 中国当代医药, 2010, 17(19):36-37.

[15] 姜威, 颜玉, 郑强, 等. 溃疡性结肠炎 Toll 样受体表达和 NF- $\kappa$ B 变化及益生菌的作用研究[J]. 黑龙江医药科学, 2013, 36(5):34-35.

[16] Yang YZ, Tang YZ, Liu YH. Wogonoside displays antiinflammatory effects through modulating inflammatory mediator expression using R AW264. 7 cells [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 148(1):271-276.

[17] Wang D, Yuan F, Wang L, et al. Paeoniflorin inhibits function and down-regulates HLA-DR and CD80 expression of human peripheral blood monocytes stimulated by rh IL-1 $\beta$  [J]. Int Immunopharmacol, 2012, 14(2):172-178.

[18] 刘添文, 陈新林, 张北平, 等. 芍药汤加减联用西药治疗溃疡性结肠炎的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016, 24(6):425-431.

(收稿日期 2017-04-16)

# 柴麻祛风汤治疗喉源性咳嗽临床疗效观察

高修霞<sup>1</sup> 陈 宁<sup>2</sup>

(1.广州中医药大学, 广东 广州 510000; 2.广东省第二中医院, 广东 广州 510000)

中图分类号:R256.11 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1622-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.036

**【摘要】**目的 通过观察柴麻祛风汤治疗喉源性咳嗽患者的临床疗效。方法 将 60 例患者采用随机数字表法分为两组,各 30 例。治疗组均以柴麻祛风汤治疗,对照组 30 例采用西医常规对症治疗,比较两组临床疗效。结果 治疗组总有效率为 93.33%,明显高于对照组之 73.30%( $P < 0.05$ );治疗组治疗后的症状改善明显优于对照组( $P < 0.05$ )。结论 柴麻祛风汤治疗喉源性咳嗽疗效显著,能有效改善患者临床症状。

**【关键词】** 柴麻祛风汤 喉源性咳嗽 中医药治疗

喉源性咳嗽系临床常见病证,是国家名老中医干祖望教授基于“喉为肺系”的理论,首创的病名<sup>[1]</sup>。临床表现多为刺激性干咳,多由咽痒、咽干所引起,少痰或无痰,或伴咽痛,声音嘶哑。咳甚者严重影响学习、工作及生活,若不及时治疗,则易发展为顽咳。近年来,随着气候环境日趋恶化,喉源性咳嗽发病率日渐增多<sup>[2]</sup>。目前西医临床诊断常将其与上呼吸道感染混淆,治疗主要以抗感染、止咳化痰为主,但均难以取得满意的临床治疗效果,且容易引起不良反应和产生耐药性<sup>[3]</sup>。中医学在实践发展中对咳嗽的诊治积累了丰富的经验,治疗本病有其优势和特色。笔者在临证过程中,掌握了喉源性咳嗽的治疗方法,根据本病的证候特点多以风邪犯肺为主辨证,常以自拟方柴麻祛风汤进行治疗,

取得较为满意的疗效。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:喉源性咳嗽西医诊断标准参照《干氏耳鼻咽喉口腔科学》<sup>[4]</sup>制定。中医风邪犯肺证诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>。纳入标准:符合喉源性咳嗽西医诊断标准;符合中医风邪犯肺证诊断标准;患者签署知情同意书;患者年龄 5~80 岁。排除标准:因支气管、咳嗽变异性哮喘、肺部疾病等引起的咳嗽;合并/并发严重心、脑、肝、肾等系统严重原发性疾病者;对本次研究药物过敏患者。

1.2 临床资料 纳入观察 60 例患者均来自 2014 年 12 月至 2015 年 12 月广东省第二中医院呼吸科门诊

就诊的喉源性咳嗽患者,按随机数字表法分为两组。治疗组30例,其中男性19例,女性11例;年龄9~78岁,平均(45.3±6.2)岁;病程1~15周,平均(9.7±4.2)周。对照组30例,男性18例,女性12例;年龄10~76岁,平均(45.1±6.4)岁;病程1~18周,平均(9.4±4.3)周。两组患者临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 对照组单纯咳嗽咯痰咽痒者,给予化痰止咳,抗过敏药物治疗,选用复方甘草口服液(广州白云山星群药业股份有限公司),每次10 mL,每日3次;氯雷他定片(保定康信药业有限公司),每次10 mg,每日1次。咽部黏膜充血者在口服化痰止咳药基础上加用广谱抗生素治疗,选用头孢呋辛酯片(淮南泰复制药有限公司),每次0.25 g,每日2次。治疗组均予柴麻祛风汤:柴胡10 g,炙麻黄6 g,防风10 g,乌梅10 g,射干10 g,紫菀10 g,款冬花10 g,紫苏子10 g,白芍10 g,甘草5 g。风寒咳者加细辛、生姜;风热咳者加黄芩、桑叶;鼻塞流涕者加辛夷、苍耳子;咽痛或见脓性分泌物者加牛蒡子、龙脑叶;咽痒咽干者加蒺藜、玄参;声音嘶哑者加诃子、胖大海。每日1剂,水煎2次,早晚分服。两组均以7 d为1个疗程,连续治疗1个疗程后观察并比较两组临床疗效。

**1.4 观察指标** 采用中医症状记分法,根据《中医病证诊断疗效标准》<sup>[5]</sup>原则,按照等级变量观察方法,制定半定量计分标准。主要证候指标:咳嗽、咽痒、咽痛改善情况。可根据严重程度:“无、轻、中、重”4个等级,记分为“0分、1分、2分、3分”;次要证候指标:咽干、咯痰、咽部充血,咽后壁滤泡增生改善情况。可根据严重程度:“无、轻、重”3个等级,按“0分、1分、2分”计算。

**1.5 疗效标准** 临床疗效判定标准根据《中药新药研究指导原则》<sup>[6]</sup>制定:积分改善率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。临床控制:临床症状、阳性体征消失或基本消失,积分改善率≥95%。显效:临床症状、体征明显改善,积分改善率≥70%,且<95%。有效:临床症状、体征均有好转,积分改善率≥30%,且<70%。无效:临床症状、体征无明显改善,积分改善率<30%。

**1.6 统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件。实验结果计量资料采用t检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床总疗效比较** 见表1。结果示治疗组总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

**2.2 两组治疗前后主要证候指标积分变化** 见表2。结果示治疗组在改善患者咳嗽、咽痒、咽痛等临床主要证候方面明显优于对照组( $P<0.05$ )。

**2.3 两组治疗前后次要证候指标积分变化** 见表3。

表1 两组临床总疗效比较(n)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	4	0	24	2	28(93.30) <sup>△</sup>
对照组	30	2	0	20	8	22(73.30)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

表2 两组治疗前后主要证候指标积分比较(n)

组别	症状	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组 (n=30)	咳嗽	6	3	20	1	29(96.70) <sup>△</sup>
	咽痒	6	1	22	1	29(96.70) <sup>△</sup>
	咽痛	6	0	21	3	27(90.00) <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	咳嗽	4	0	20	6	24(80.00)
	咽痒	5	0	22	3	27(90.00)
	咽痛	6	0	18	6	24(80.00)

结果示治疗组在改善患者咽干、咽充血等咽部体征方面明显优于对照组( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后次要证候指标积分比较(n)

组别	症状	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组 (n=30)	咽干	8	1	15	6	24(80.00) <sup>△</sup>
	咽充血	7	2	18	3	27(90.00) <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	咽干	3	0	20	7	23(76.70)
	咽充血	7	1	17	5	25(83.30)

## 3 讨论

喉源性咳嗽属于中医学“咳嗽”“喉痹”范畴,病位在咽喉与肺,究其发病原因多由于起居不慎,感受风邪,外邪自口鼻皮毛而入,直中咽喉,或犯肺以后,循经上犯于咽喉,气道不利,咽喉失其清通之用,故发病<sup>[7]</sup>。张龙英研究表明喉源性咳嗽患者常为过敏体质,每遇风邪外侵、异味刺激,咽喉首先受累,继而犯肺,肺失肃降,肺气上逆,故见咽干喉痒作咳<sup>[8]</sup>。吴春玲认为本病病机多为感受外邪、失于疏散、久则郁而不散,以致肺失肃降、气机不利、搏结咽喉,发为本病。治疗当以疏风散邪,清肺止咳为原则<sup>[9]</sup>。中医学认为风为阳邪,轻扬开泄,易袭阳位,风性善行而数变,常由口鼻而入直犯咽喉,致肺卫失调。且风为百病之长,六淫之首,凡寒、湿、暑、燥、热诸邪,常依附于风而侵犯人体。简而言之,喉源性咳嗽的本质是“风邪作祟”<sup>[10]</sup>,故宣肺祛风、利咽止咳是治疗本病的关键。笔者在临床中总结治疗经验,选用既能宣肺疏风、化痰止咳,又能清利咽喉的柴麻祛风汤治疗喉源性咳嗽,取得较好疗效。柴麻祛风汤以过敏煎为基础方加减而成。过敏煎出自名老中医祝谌予《祝谌予经验集》,方由银柴胡、防风、乌梅、五味子、甘草5种药物组成,临床上常用于治疗中医辨证为风邪侵袭之过敏性疾病。现代研究表明,过敏煎具有抗

组胺作用,其通过阻断 H1 受体,从而起到抗过敏的作用<sup>[11]</sup>。蒋健教授在临证运用过敏煎治疗咽痒咳嗽收效较佳<sup>[12]</sup>。柴麻祛风汤方中炙麻黄性味辛温,轻扬上达,善开宣肺郁,散风寒,通腠理,透毛窍。炙麻黄乃肺经专药,为宣肺平喘之要药。柴胡味苦微寒,入肝、胆经,具有解表退热,疏肝解郁的功效。赵香妍等研究表明本品含有柴胡皂苷、多糖、挥发油等多种有效成分,同时又具有解热、镇咳、抗炎及增强免疫的作用<sup>[13]</sup>。防风甘缓微温不峻烈,归膀胱、肝、脾经,具有祛风解表的功效。《本草正义》“防风,通治一切风邪”。于柳等现代研究认为本品有抗菌、镇静、抗过敏、抗病毒等作用<sup>[14]</sup>。乌梅味酸而涩,其性收敛,入肺经能收敛肺气,止咳嗽。古代医家王好古云“乌梅,能收肺气,治燥嗽,肺欲收,急食酸以收之”。乌梅敛肺止咳,善于生津止渴,许腊英等现代研究认为本品具有抗菌、抗过敏、解毒等作用<sup>[15]</sup>。临床上常用于治疗干咳无痰、急慢性咽喉炎等。射干,性苦,寒,归肺、肝经,具有降火,解暑,散血,消痰的功能。主治喉痹,咽痛,咳逆上气。《滇南本草》云“射干,治咽喉肿痛,咽闭喉风,乳蛾,疔肋红肿,牙根根烂,攻散疮痍一切热毒等症”<sup>[16]</sup>。紫菀、款冬花性辛、微温,归肺经,具有润肺止咳化痰的功效。《本金疏证》云“《千金》《外台》凡治咳逆久咳,并用紫菀、款冬者,十方而九。《神农本草经》云“主咳逆上气,善喘,喉痹”。紫苏子味辛,性温。归肺经。具有降气消痰、平喘的功能。《药性论》云“紫苏子性味辛,温。无毒。入肺、大肠经。具有下气,清痰,润肺,宽肠的功效。主治咳逆,痰喘,气滞,便秘。每与紫菀、款冬花配伍用药,可增强润肺止咳化痰之功。白芍味酸,敛阴泄热,柔肝止痛。成无己《注解伤寒论》云“芍药之酸收,敛津液而益荣。酸,收也,泄也;芍药之酸,收阴气而泄邪气”。既协防风驱散邪气,又助乌梅收敛肺气。甘草既解毒利咽又润肺止咳,且调和诸药。诸药配伍共奏宣肺祛风,利咽散结,化痰止咳之功效。临床实践证明,用柴麻祛风汤治疗喉源性咳嗽能起到缩短疗程,提高疗效之功,治疗期间忌食鱼虾蟹等腥食物、

忌烟酒亦有助于本病早日治愈。

参 考 文 献

[1] 万文蓉. 干祖望辨治喉源性咳嗽经验探要[J]. 北京中医, 2000,19(5):6.

[2] 张勉. 800 例喉源性咳嗽中医证候分型的研究[J]. 北京中医药,2008,27(12):923-924.

[3] 黄河清,李新军. 喉源性咳嗽的中医药研究进展[J]. 光明中医,2011,26(5):1081-1082.

[4] 干千. 干氏耳鼻咽喉口腔科学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,1999:248-249.

[5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学中医出版社,1994:96.

[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,2002:330-333.

[7] 朱明馨,金凤,杨丹枫. 肃肺利咽汤治疗儿童喉源性咳嗽风邪犯肺证 30 例[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(8):1657-1658.

[8] 张龙英. 祛风利咽、敛肺止咳法治疗喉源性咳嗽疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2007,41(5):28.

[9] 吴春玲. 自拟疏风清肺止咳汤联合穴位贴敷治疗喉源性咳嗽的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(20):4601-4602.

[10] 郭强中, 李云英. 小柴胡汤加减治疗耳鼻咽喉诸痒证[J]. 上海中医药杂志,2008,42(9):36-37.

[11] 郭玉成,赵玉堂,李秀芬. 过敏煎抗过敏作用的药效学研究[J]. 承德医学院学报,2008,25(4):388-389.

[12] 吴雨, 胡琪祥. 蒋健教授运用过敏煎治疗咽痒咳嗽验案分析[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1498-1500.

[13] 赵香妍,刘长利. 中药菜户的研究概况与发展趋势[J]. 时珍国医国药,2015,26(4):963-966.

[14] 于柳,王哲,武志强,等. 药对荆芥-防风的现代研究现状[J]. 中药药理与临床,2013,29(5):150-155.

[15] 许腊英,于鹏,毛维伦,等. 中药乌梅的研究的进展[J]. 湖北中医学院学报,2003,5(1):52-57.

[16] 张建艳,贺艳. 咽炎性咳嗽治疗经验[J]. 求医问药,2012,10(1):80-81.

(收稿日期 2016-09-12)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 早期应用中医药保护血脑屏障及改善颅脑损伤患者神经功能的作用探讨\*

周逸<sup>1</sup> 刘宁宁<sup>2</sup> 熊晖<sup>1</sup>

(1.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011;2.山东中医药大学,山东 济南 25001)

中图分类号:R651.1+4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1625-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.037

**【摘要】目的** 观察早期应用中医药治疗保护重型颅脑损伤患者血脑屏障和改善神经功能缺损的作用并探讨其机制。**方法** 将122例重型颅脑损伤瘀停蒙窍证患者随机分为对照组和观察组,各61例,对照组采用常规治疗,观察组在对照组治疗基础上加用活血利水方治疗。两组疗程均为4周。**结果** 治疗后,观察组总有效率65.57%,高于对照组47.54%( $P<0.05$ );治疗后两组脑水肿面积、脑脊液白蛋白及血脑屏障(BBB)指标显著低于治疗前( $P<0.05$ );两组比较,观察组改善优于对照组( $P<0.05$ );治疗后,两组血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切、红细胞聚集指数、血小板黏附率均显著低于治疗前( $P<0.05$ ),观察组低于对照组( $P<0.05$ );两组美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分低于治疗前,而格拉斯哥昏迷评分(GCS)和Barthel指数高于治疗前( $P<0.05$ );两组比较,观察组优于对照组( $P<0.05$ );两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP),白细胞介素-6(IL-6),白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )表达水平显著低于治疗前( $P<0.05$ ),观察组低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 对重型颅脑损伤瘀停蒙窍证患者早期加用中医药治疗,对保护血脑屏障、减轻脑水肿、改善神经功能缺损和血脑屏障疗效确切,可改善患者血液流变学指标,降低炎症反应。

**【关键词】** 重型颅脑损伤 中医药 神经功能缺损 血脑屏障 血液流变学 炎症因子

**Effect of Early Application of Traditional Chinese Medicine on Blood-brain Barrier and Improvement of Neurological Function in Patients with Head Injury** ZHOU Yi, LIU Ningning, XIONG Hui. *The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250011, China.*

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of early application of traditional Chinese medicine (TCM) on blood-brain barrier and neurological deficits in patients with severe traumatic brain injury. **Methods:** 122 cases of severe traumatic brain injury were randomly divided into the control group and the observation group, 61 cases in each group. The control group was treated with conventional treatment, and the observation group was treated with *Huoxue Lishui Decoction* on the basis of the treatment of the control group. The two groups were treated for 4 weeks. **Results:** After treatment, the total effective rate of the observation group was 65.57%, higher than that of the control group (47.54%) ( $P<0.05$ ). The brain edema area, CSF albumin and BBB in the two groups were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the observation group improved better than the control group ( $P<0.05$ ). After treatment, plasma viscosity, whole high viscosity, whole low viscosity, red cell assembling index and PADT were significantly lower than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the observation group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). The NIHSS score was lower than before treatment, while the GCS and Barthel index were higher than those before treatment ( $P<0.05$ ), and the observation group was better than the control group ( $P<0.05$ ). The expression of hs-CRP, IL-6 and IL-1 $\beta$  was significantly lower than that before treatment, and the observation group was lower than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Early treatment with traditional Chinese medicine on patients with severe traumatic brain injury is effective in protecting blood brain barrier, reducing brain edema, improving nerve function defect and blood brain barrier, and it also can improve the hemorheological indexes and reduce the inflammatory reaction, worthy of clinical application.

**【Key words】** Severe traumatic brain injury; Chinese medicine; Neurological deficit; Blood-brain barrier; Hemorheology; Inflammatory factors

颅脑损伤(TBI)尤其是重型颅脑损伤是神经外科急症和危重症,往往会导致严重的神经功能障碍如肢体残疾,甚至死亡。血脑屏障(BBB)是中枢神经系统

中特殊的隔离装置,是血液与中枢神经系统之间动态的调节界面,由复杂的血管支持系统组成。BBB是维持脑内微环境稳定、保障大脑正常功能的重要生理屏障<sup>[1-3]</sup>。BBB破坏是TBI重要的病理生理改变之一,它既是损伤的结果,也是进一步引起脑组织损伤的原因。

\* 基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2013ZDZK-109)

已有文献报道, BBB 的破坏在 TBI 后脑水肿的发生和发展中起着重要的作用<sup>[4-5]</sup>。因此, 保护 BBB 在重型 TBI 的治疗中应该是一个值得注意的问题。笔者通过早期应用中医药保护 BBB 及改善 TBI 患者神经功能取得了良好的临床疗效。现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 所有患者均符合 TBI 诊断标准, 西医诊断符合重型 TBI 诊断标准<sup>[6]</sup>, 中医诊断符合重型 TBI 瘀停蒙窍证诊断标准<sup>[7]</sup>。纳入标准: 1) 格拉斯哥昏迷评分(GCS)5~10分者; 2) 受伤 12 h 内入院就诊者, 符合瘀停蒙窍证型。排除标准: 1) 脑气不通、元神外脱等其他证型患者, 原发性脑干损伤或弥漫性轴索损伤及濒死状态患者; 2) 合并其他脏器严重损伤或疾病或严重的功能不全; 3) 恶性肿瘤及神经系统免疫性疾病患者, 严重感染、脑死亡或其他并发症患者; 4) 痴呆、精神障碍、严重心理障碍患者, 不可逆性脑干损害患者; 5) 严重出血性神经疾病患者, 过敏体质、所用药物过敏及不接受重要治疗患者。

1.2 临床资料 选取 2013 年 10 月至 2016 年 6 月山东中医药大学附属医院接受治疗的 122 例瘀停蒙窍证重型 TBI 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 61 例。对照组男性 36 例, 女性 25 例; 年龄 23~76 岁, 平均(42.64±8.23)岁; 车祸损伤 32 例, 坠落损伤 18 例, 硬物击伤 11 例; GCS(7.23±2.17)分。观察组男性 39 例, 女性 22 例; 年龄 24~75 岁, 平均(42.31±8.14)岁; 车祸损伤 35 例, 坠落损伤 17 例, 硬物击伤 9 例; GCS(7.32±2.26)分。两组资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组患者予西医常规脱水剂、营养神经类药物、止血剂、补充能量支持等常规治疗。观察组患者在常规西药治疗的基础上, 加用中药活血利水方剂进行治疗<sup>[8]</sup>。组方: 川芎 12 g, 三七粉 6 g, 茯苓 12 g, 泽泻 12 g, 石菖蒲 9 g, 当归 6 g, 陈皮 6 g。药材加 10 倍量水煎煮 2 次, 煎煮至 200 mL, 每日早晚分 2 次使用, 每日 1 剂。两组治疗周期均为 4 周。

1.4 观察指标 观察两组患者临床治疗效果和脑水肿情况, 全自动生物分析仪测定血清及脑脊液白蛋白, 并计算 BBB 指数, BBB 指数=脑脊液白蛋白/血清白蛋白。全自动生化分析仪检测血液流变学指标, 采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、GCS 和 Barthel 日常生活能力指数评价神经功能、昏迷、日常生活能力<sup>[9-10]</sup>。采用 ELISA 检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP), 白细胞介素-6(IL-6), 白细胞介素-1β(IL-1β)表达水平, 试剂盒购于南京建成生物科技公司。

1.5 疗效标准 根据文献<sup>[6-7]</sup>制定疗效标准。治愈: NIHSS 评分减少≥90%, 患者治疗后恢复良好, 能正常

生活。显效: NIHSS 评分减少≥45%且<90%, 患者出现轻度的残疾, 伴有轻度神经功能障碍, 但生活基本自理。有效: NIHSS 评分减少≥18%且<45%, 患者出现意识障碍, 重度残疾, 生活不能自理。无效: NIHSS 评分减少<18%, 病情没有改善, 成为植物状态或者死亡。有效率=(治愈+显效)/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  $\chi^2$  检验, 数据需作方差定性试验, 配对资料进行  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果治疗后, 观察组总有效率为 65.57%, 高于对照组的 47.54%( $P<0.05$ )。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	61	19	21	14	7	40(65.57) <sup>△</sup>
对照组	61	13	16	19	13	29(47.54)

与对照组比较,  $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组治疗前后脑水肿面积和 BBB 通透性比较 见表 2。结果为治疗后两组脑水肿面积、脑脊液白蛋白及 BBB 指数显著低于治疗前( $P<0.05$ ); 两组比较, 观察组改善优于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 两组脑水肿面积和 BBB 通透性比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	脑水肿(cm <sup>2</sup> )	血清白蛋白(ng/mL)	脑脊液白蛋白(ng/mL)	BBB 指数
观察组 (n=61)	治疗前	14.89±3.86	44.12±4.33	5.21±0.64	0.12±0.03
	治疗后	4.17±0.82 <sup>*△</sup>	45.11±4.63 <sup>*</sup>	21.43±1.14 <sup>*△</sup>	0.48±0.05 <sup>*△</sup>
对照组 (n=61)	治疗前	15.12±3.71	43.54±4.21	5.13±0.61	0.12±0.02
	治疗后	7.41±1.18 <sup>*</sup>	44.67±4.35 <sup>*</sup>	9.89±0.78 <sup>*</sup>	0.22±0.04 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,  $*P<0.05$ ; 与对照组同期比较,  $\Delta P<0.05$ 。下同。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表 3。结果治疗后, 两组血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切、红细胞聚集指数、血小板黏附率均显著低于治疗前( $P<0.05$ ); 两组比较, 观察组低于对照组( $P<0.05$ )。

表 3 两组治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	血浆黏度(mPa·s)	全血黏度高切(mPa·s)	全血黏度低切(mPa·s)	红细胞聚集指数	血小板黏附率
观察组 (n=61)	治疗前	1.94±0.55	6.19±1.55	9.63±1.78	1.73±0.54	0.75±0.27
	治疗后	1.25±0.47 <sup>*△</sup>	3.96±1.35 <sup>*△</sup>	6.24±1.49 <sup>*△</sup>	1.07±0.45 <sup>*△</sup>	0.46±0.27 <sup>*△</sup>
对照组 (n=61)	治疗前	1.95±0.57	6.17±1.53	9.61±1.74	1.71±0.51	0.76±0.26
	治疗后	1.61±0.52 <sup>*</sup>	5.02±1.49 <sup>*</sup>	8.47±1.57 <sup>*</sup>	1.38±0.47 <sup>*</sup>	0.57±0.25 <sup>*</sup>

2.4 两组治疗前后神经功能、昏迷和日常生活能力评分比较 见表 4。结果治疗后, 两组 NIHSS 评分低于治疗前, 而 GCS 和 Barthel 指数高于治疗前( $P<0.05$ ); 两组比较, 观察组优于对照组( $P<0.05$ )。

表4 两组治疗前后神经功能、昏迷和日常生活能力评分比较 (分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	NIHSS评分	GCS评分	Barthel指数
观察组 (n=61)	治疗前	29.86±5.26	7.32±2.26	59.11±10.58
	治疗后	9.72±3.11* <sup>△</sup>	15.46±3.11* <sup>△</sup>	81.23±13.16* <sup>△</sup>
对照组 (n=61)	治疗前	30.21±5.34	7.23±2.17	58.63±10.24
	治疗后	19.52±3.41*	12.04±2.67*	72.14±12.71*

2.5 两组治疗前后炎症因子指标改善比较 见表5。结果为治疗后,两组血清hs-CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 表达水平显著低于治疗前( $P < 0.05$ );两组比较,观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。

表5 两组治疗前后炎症因子指标比较(mg/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	hs-CRP	IL-6	IL-1 $\beta$
观察组 (n=61)	治疗前	18.42±3.44	155.67±14.11	148.17±16.11
	治疗后	6.25±2.34* <sup>△</sup>	113.57±10.51* <sup>△</sup>	84.35±10.23* <sup>△</sup>
对照组 (n=61)	治疗前	18.27±3.16	188.74±16.32	147.16±15.05
	治疗后	10.24±3.01*	123.46±11.27*	109.03±10.37*

### 3 讨论

TBI为神经外科常见多发病,脑水肿为TBI常见的并发症,可造成神经功能障碍,甚至引起脑疝乃至死亡等严重后果<sup>[11]</sup>。BBB主要由脑微血管内皮细胞、星形胶质细胞等构成,其作用是限制物质的交换来,保证调节大脑微环平衡<sup>[12]</sup>。BBB的破坏可导致血管源性脑水肿,BBB的生理结构发生破坏导致通透性异常增加,组织出现血管源性脑水肿,甚至脑疝<sup>[13]</sup>。此外,BBB破坏还可引起炎症介质进入中枢神经系统,造成外伤发性癫痫等继发性损害<sup>[14]</sup>。瘀停蒙窍证TBI患者脑内经气不通,气机壅闭,脑内血脉破裂,血溢脉外,瘀血内阻,痰瘀交织蒙蔽清窍。

研究发现,治疗后,观察组总有效率明显高于对照组,说明早期加用中医药治疗重型TBI具有较好的临床疗效。中药救治瘀停蒙窍证重型TBI后脑水肿面积、脑脊液白蛋白及BBB显著低于治疗前,说明早期加用中医药治疗瘀停蒙窍证重型TBI患者可减轻脑水肿,减少BBB的破坏,减轻患者的神经功能障碍,改善患者预后<sup>[15]</sup>。治疗后血浆黏度、全血黏度高切、全血黏度低切等均显著低于治疗前,且观察组低于对照组,说明早期加用中医药治疗瘀停蒙窍证重型TBI患者可改善患者的血液流变学指标。中药活血利水方具有行气化痰、活血止痛功效,诸药合用瘀散窍通,升降有序,不仅能活血通络,改善微循环,还能消除脑水肿,抑制血小板聚集,保护血管内皮细胞,改善患者的血液流变学指标<sup>[16]</sup>。治疗后,NIHSS评分低于治疗前,而GCS和Barthel指数高于治疗前,且观察组优于对照组,说明

早期加用中医药治疗瘀停蒙窍证重型TBI患者可改善神经功能,提高患者的日常生活能力,改善预后。这与活血利水方减轻脑水肿,抗低压缺氧,降颅压纠正脑水肿,改善微循环、促进脑血肿吸收、减轻脑水肿的作用,减少神经细胞凋亡有关。血清hs-CRP、IL-6、IL-1 $\beta$ 水平显著低于治疗前,且观察组低于对照组,说明早期加用中医药治疗瘀停蒙窍证重型TBI患者可降低患者的炎症反应。Chen等报道保护BBB可减轻患者的神经功能障碍,改善患者预后<sup>[17]</sup>。Morofuji等曾报道匹伐他汀对BBB有一定的保护作用<sup>[18]</sup>。李鑫等报道中药五苓散加味方可以起到缓解脑水肿,改善患者神经功能障碍的作用<sup>[19]</sup>。张晓云等报道活血化痰中药治疗脑水肿,可有效促进脑水肿吸收,改善患者的神经功能<sup>[20]</sup>。

通过本研究发现,在瘀停蒙窍证重型TBI患者治疗中早期应用中药,可加强对血脑屏障的保护,起到减轻脑水肿,进而防治脑水肿引起的神经功能损害,改善患者预后的作用。

### 参 考 文 献

- [1] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier[J]. Neurobiol Dis, 2010, 37(1):13-17.
- [2] 王一, 赵彤, 于蓓蓓, 等. 中药作用于血脑屏障的研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2015, 17(7): 1525-1529.
- [3] 苏海, 苏祖禄, 贺学农, 等. 中性粒细胞弹性蛋白酶抑制剂对颅脑创伤大鼠血脑屏障通透性和脑水肿的影响[J]. 重庆医学, 2014, 43(26): 3458-3460.
- [4] Lu H, Lei XY, Hu H, et al. Relationship between AQP4 expression and structural damage to the blood-brain barrier at early stages of traumatic brain injury in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(22): 4316-4321.
- [5] Tajas M, Ramos-Fernández E, Weng-Jiang X, et al. The blood-brain barrier: Structure, function and therapeutic approaches to cross it[J]. Mol Membr Biol, 2014, 31(5): 152-167.
- [6] 张久之, 万献尧. 创伤性出血与凝血功能障碍处理—2013年欧洲指南解读[J]. 创伤与急危重病医学, 2014, 2(5): 257-261.
- [7] 中国神经科学学会神经损伤与修复分会. 脑损伤神经功能损害与修复专家共识[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(2): 100-104.
- [8] 黄建龙, 李云辉, 林中平, 等. 120例重型颅脑损伤急性期中医证型及演变规律临床研究[J]. 中医研究, 2005, 18(9): 19-22.
- [9] 陈美华, 顾冬梅. 重组人组织型纤溶酶原激活剂溶栓后脑出血的脑梗死患者血压、心率、NIHSS评分和GCS评分的分析[J]. 中国实用护理杂志, 2013, 29(32): 26-28.
- [10] 李树祥, 王景春, 崔杰, 等. 血府逐瘀汤加味对颅脑损伤患者神经功能恢复及日常生活能力的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(4): 350-352.

[11] 常龙, 潘珏恒. 10%高渗盐水和 20%甘露醇对颅脑损伤后血脑屏障的短期影响[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(9):42-43.

[12] 张高炼, 韦可聪, 梁建平, 等. 脑损伤大鼠脑组织EB 含量与 Claudin-5 表达的分析[J]. 中国医药指南, 2014, 12(25): 87.

[13] Guo W, Feng G, Miao Y, et al. Rapamycin alleviates brain edema after focal cerebral ischemia reperfusion in rats [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2014, 36(3):211-223.

[14] Liu JY, Thom M, Catarino CB, et al. Neuropathology of the blood brain barrier and pharmaco-resistance in human epilepsy[J]. Brain, 2012, 135(10):3115-3133.

[15] Westermaier T, Stetter C, Raslan F, et al. Brain edema formation correlates with perfusion deficit during the first six hours after experimental subarachnoid hemorrhage in rats [J]. Exp Transl Stroke Med, 2012, 4(1):8-9.

[16] 沈锦, 刘启华, 谢天一, 等. 活血化瘀中药注射剂治疗颅脑损伤的研究进展[J]. 中成药, 2013, 35(5):1051-1054.

[17] Chen Y, Huang W, Constantini S. Concepts and strategies for clinical management of blast-induced traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2013, 25(2):103-110.

[18] Morofuji Y, Nakagawa S, So G, et al. Pitavastatin strengthens the barrier integrity in primary cultures of rat brain endothelial cells[J]. Cell Mol Neurobiol, 2010, 30(5):727-735.

[19] 李鑫, 范经世, 佟建洲, 等. 五苓散加味方治疗颅脑损伤脑水肿的疗效观察[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(3):175-177.

[20] 卢云, 李明非, 张晓云. 大剂量活血化瘀中药治疗脑出血后迟发性脑水肿疗效观察[J]. 北京中医药, 2015(7):523-525.

(收稿日期 2016-12-17)

# 自拟利水泻肺饮联合胸腔内灌注化疗治疗肺癌胸腔积液临床研究

蔡定军 万 斌

(浙江省余姚市中医医院, 浙江 余姚 315200)

中图分类号:R730.59 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1628-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.038

**【摘要】目的** 观察自拟利水泻肺饮联合胸腔内灌注化疗治疗肺癌胸腔积液临床疗效及安全性并探讨其机制。**方法** 将患者 100 例以随机数字表法分为对照组与观察组, 各 50 例, 对照组给予胸腔内灌注化疗, 观察组在此基础上加用自拟利水泻肺饮辅助治疗, 比较两组患者临床疗效及治疗前后中医证候积分、Karnofsky (KPS)评分、T 淋巴细胞亚群水平及不良反应发生率等。**结果** 观察组总有效率为 92.00%, 显著高于对照组之 70.00% ( $P < 0.05$ ); 观察组治疗后中医证候积分均显著低于对照组、治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后 KPS 评分显著高于对照组、治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后 T 淋巴细胞亚群水平均显著低于对照组、治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者治疗后 1 周和 4 个月胸腔积液量均显著少于对照组、治疗前 ( $P < 0.05$ ); 观察组患者消化道反应和骨髓抑制发生率均显著低于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 自拟利水泻肺饮联合胸腔内灌注化疗治疗肺癌胸腔积液可显著缓解相关症状体征, 提高日常生活质量, 改善机体免疫功能, 并有助于降低不良反应发生风险。

**【关键词】** 中医药 灌注化疗 肺癌 胸腔积液

原发性肺癌是世界范围内恶性肿瘤类型之一。流行病学报道显示, 本病发病率高居癌症首位, 严重威胁生命安全<sup>[1]</sup>。肺癌患者进展至晚期多可见癌性胸腔积液形成, 并出现胸部疼痛、呼吸困难、咳嗽咳痰及纳差等多种症状, 给患者生存质量带来极大影响<sup>[2]</sup>。目前西医治疗肺癌胸腔积液多采用对症干预处理, 尽管可部分缓解相关症状体征, 但存在不良反应明显、复发率高等问题<sup>[3]</sup>。近年来中医药在癌症及并发症治疗中得到广泛应用, 在控制病情进展及降低药物、改善生活质量及降低毒副作用方面效果确切<sup>[4]</sup>。本次研究以本院近年来收治的肺癌胸腔积液患者作为研究对象, 分别给

予胸腔内灌注化疗单用和在此基础上加用自拟利水泻肺饮辅助治疗, 探讨自拟利水泻肺饮联合胸腔内灌注化疗治疗肺癌胸腔积液临床疗效及安全性, 并探讨其机制。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准: 符合《常见恶性肿瘤诊治规范》西医诊断标准<sup>[5]</sup>; 符合《中药新药临床研究指导原则》中医诊断标准<sup>[6]</sup>; 年龄 18~75 岁; Karnofsky (KPS) 评分  $\geq 60$  分; 研究方案经医院伦理委员会批准; 患者及家属知情同意。排除标准: 入组前 4 周接受研究相关药物治疗者; 转移性肺癌者; 其他原因导致胸腔积液

者;凝血功能障碍者;肝肾功能不全者;精神系统疾病者;临床资料不全者。

1.2 临床资料 选取本院2015年1月至2016年12月收治的肺癌胸腔积液患者共100例。以随机数字表法分为对照组和观察组,各50例。对照组男性27例,女性23例;年龄47~72岁,平均(63.29±4.80)岁;根据肺癌病理分型划分,腺癌39例,鳞癌8例,其他3例;根据中医证型划分,肺郁痰瘀证13例,脾虚痰湿证18例,阴虚痰热证12例,气阴两虚证7例。观察组男性29例,女性21例;年龄49~73岁,平均(63.40±4.83)岁;根据肺癌病理分型划分,腺癌41例,鳞癌7例,其他2例;根据中医证型划分,肺郁痰瘀证11例,脾虚痰湿证16例,阴虚痰热证14例,气阴两虚证9例。两组患者临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组患者采用胸腔内灌注化疗单用治疗,即B超辅助下确定积液量及位置,行局部麻醉后穿刺置管完成引流,再循引流管将顺铂60 mg加0.9%氯化钠注射液20 mL注入胸腔内,改变体位保证药物与胸壁密切接触,每周1次。观察组患者则在此基础上给予自拟利水泄肺饮辅助治疗,药用葶苈子15 g,大枣15 g,猪苓15 g,茯苓15 g,泽泻15 g,石韦15 g,白茅根15 g,车前子15 g。每剂加水300 mL煎至100 mL,早晚分服。两组患者治疗时间均为4周。

1.4 观察指标 中医证候积分计算参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[7]</sup>,包括呼吸困难、胸痛、咳嗽咯痰、乏力纳差、舌质淡苔白及脉细滑,分值0~6分,分值越高提示症状越严重;生活质量评价采用KPS评分法,分值越高提示生活质量越佳<sup>[8]</sup>。胸腔积液量测量采用美国通用电气公司生产Logic7型超声诊断仪,观察时间点为治疗前、治疗后1周和4周。T淋巴细胞亚群指标包括CD3<sup>+</sup>,CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>,采用流式细胞仪法进行检测。依据WHO化疗药物毒性分级评价标准进行不良反应判定,主要包括消化道反应和骨髓抑制。

1.5 疗效标准 临床控制:胸水完全消失,中医证候积分减分率≥90%。显效:胸水体积减少≥50%,中医证候积分减分率≥71%且<90%。有效:胸水体积减少但<50%,中医证候积分减分率为≥30%且<70%。无效:未达上述标准<sup>[7]</sup>。

1.6 统计学处理 应用SPSS18.0统计软件。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以百分比(%)表示。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 见表1。观察组总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ );

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 见表2。观察组治疗后中医证候积分均显著低于对照组、治疗

表1 两组患者近期疗效比较(n)

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	50	24	22	4	0	46(92.00) <sup>△</sup>
对照组	50	12	23	10	5	35(70.00)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

表2 两组患者治疗前后中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	呼吸困难	胸痛	咳嗽咯痰	乏力纳差	舌质淡苔白	脉细滑
观察组 (n=50)	治疗前	4.30±1.06	4.25±0.97	4.24±0.96	3.75±0.81	3.92±0.90	3.82±0.83
	治疗后	0.71±0.19 <sup>△</sup>	0.76±0.20 <sup>△</sup>	0.83±0.18 <sup>△</sup>	0.67±0.19 <sup>△</sup>	0.74±0.22 <sup>△</sup>	0.67±0.16 <sup>△</sup>
对照组 (n=50)	治疗前	4.23±1.09	4.18±0.95	4.17±0.92	3.82±0.84	3.88±0.87	3.77±0.80
	治疗后	1.26±0.42 <sup>*</sup>	1.44±0.38 <sup>*</sup>	1.20±0.36 <sup>*</sup>	1.19±0.37 <sup>*</sup>	1.30±0.36 <sup>*</sup>	1.18±0.40 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

前( $P<0.05$ )。

2.3 两组患者治疗前后KPS评分比较 见表3。观察组患者治疗后KPS评分显著高于对照组、治疗前( $P<0.05$ )。

表3 两组患者治疗前后KPS评分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	50	70.62±3.12	86.40±5.39 <sup>△</sup>
对照组	50	70.39±3.08	78.25±4.30 <sup>*</sup>

2.4 两组患者治疗前后胸腔积液量比较 见表4。观察组患者治疗后1周和4个月胸腔积液量均显著少于对照组、治疗前( $P<0.05$ )。

表4 两组患者治疗前后胸腔量比较(mL, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后1周	治疗后4周
观察组	50	842.19±191.40	339.12±82.07 <sup>*△</sup>	130.82±40.51 <sup>△</sup>
对照组	50	850.35±194.95	513.05±109.83 <sup>*</sup>	311.69±67.84 <sup>*</sup>

2.5 两组患者治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较 见表5。观察组患者治疗后T淋巴细胞亚群水平均显著低于对照组、治疗前( $P<0.05$ )。

表5 两组治疗前后T淋巴细胞亚群水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> (%)	CD8 <sup>+</sup> (%)	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
观察组 (n=50)	治疗前	51.29±4.01	28.40±2.21	30.20±6.70	0.94±0.18
	治疗后	63.44±7.6 <sup>*△</sup>	38.96±4.51 <sup>*△</sup>	24.28±4.18 <sup>*△</sup>	1.48±0.36 <sup>*△</sup>
对照组 (n=50)	治疗前	51.36±4.04	28.46±2.25	30.14±6.67	0.97±0.20
	治疗后	47.81±3.26	25.80±2.08	35.66±7.39	0.83±0.24

2.6 两组患者不良反应发生率比较 见表6。观察组患者消化道反应和骨髓抑制发生率均显著低于对照组( $P<0.05$ )。

## 3 讨论

流行病学报道显示,超过95%晚期肺癌患者可继

表6 两组患者不良反应发生率比较[n(%)]

组别	n	消化道反应	骨髓抑制
观察组	50	7(14.00) <sup>△</sup>	20(40.00) <sup>△</sup>
对照组	50	21(42.00)	42(84.00)

与对照组比较, <sup>△</sup>P<0.05。

发胸腔积液,亦是导致生活质量下降和死亡重要原因之一;如未对胸腔积液进行及时控制,患者中位生存时间仅为2.6个月<sup>[9]</sup>。研究证实,单纯西医全身化疗难以有效控制肺癌胸腔积液患者病情进展,总体治疗效果欠佳<sup>[10]</sup>;而通过胸腔穿刺灌注化疗药物、生物制剂及硬化剂方式尽管可在一定程度上提高疾病缓解率,但总体疗效仍不足70%,且复发率更高达30%~45%,无法满足临床需要<sup>[11]</sup>。中医学将肺癌胸腔积液归于癌性“悬饮”范畴,认为机体正气亏虚,外邪侵肺,肺气壅滞,失之健运,久之则水道闭阻,饮停胸肺并上迫于肺而发为本病;其发生肺脾肾诸脏密切相关<sup>[12-13]</sup>。故中医治疗肺癌胸腔积液当以利水逐瘀、泄肺渗湿为主。本研究所用自拟利水泄肺饮组方中,葶苈子清肺逐邪,猪苓消肿利水,茯苓渗湿健脾,泽泻利湿泄热,石韦清肺化痰,白茅根清热利尿,车前子泄热渗湿,而大枣益气补中,诸药合用可共奏消肿破坚、清肺泄热之功效。现代药理学研究显示,泽泻提取物则直接抑杀肿瘤细胞,拮抗胸膜分泌功能<sup>[14]</sup>;猪苓具有高效利尿、抗肿瘤、抗炎症及改善机体免疫力等作用<sup>[15]</sup>;而葶苈子中多糖类物质能够诱导干扰素分泌,促进肿瘤细胞凋亡,增强NK细胞杀伤活性,进而达到改善整体免疫功能的目的<sup>[16]</sup>。

本次研究结果中,观察组患者治疗总有效率、治疗后中医证候积分和KPS评分均显著优于对照组,观察组患者治疗后1周和4个月胸腔积液量均显著少于对照组、治疗前,证实中西医结合治疗肺癌胸腔积液有助于控制病情进展,提高日常生活质量及促进胸腔积液消退;观察组患者治疗后T淋巴细胞亚群水平均显著低于对照组、治疗前;显示肺癌胸腔积液患者加用中药方剂辅助治疗可有效调节机体细胞免疫功能,而这一优势可能是中医药治疗该类疾病总体疗效更佳的关键机制所在。已有研究显示<sup>[17-18]</sup>,细胞免疫功能异常广泛参与到肺癌胸腔积液病情进展过程中;患者因肿瘤侵袭导致机体免疫功能低下,难以及时有效清除相关抗原,可见CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>细胞水平下降,CD8<sup>+</sup>水平明显上升,且改变程度与临床预后具有明确相关性。观察组患者消化道反应和骨髓抑制发生率均显著低于对照组,则表明中药方剂辅助应用在降低不良反应风险、提高治疗安全性方面具有优势。

综上所述,自拟利水泄肺饮联合胸腔内灌注化疗

治疗肺癌胸腔积液可显著缓解相关症状体征,提高日常生活质量,改善机体免疫功能,并有助于降低不良反应发生风险。

#### 参 考 文 献

- [1] 涂德军,张启龙,洪俊强,等. 胸腔内注射不同药物治疗肺癌胸腔积液疗效对比观察[J]. 河北医学,2014,20(2):296-298.
- [2] 宁泽,谭晓明,杨小玲. 奈达铂联合高聚生灌注治疗肺癌恶性胸腔积液疗效分析[J]. 重庆医学,2012,41(3):298-299.
- [3] 刘旭之,宋卓. 30例肺癌胸腔积液综合治疗疗效分析[J]. 临床肺科杂志,2010,15(5):726-727.
- [4] 李小江,贾英杰,陈亮,等. 热疗联合胸腔注射香菇多糖粉剂治疗肺癌恶性胸水30例临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31(8):1062-1065.
- [5] 中华人民共和国医政司. 常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,1999:773-774.
- [6] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:134-135.
- [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,1994:48-49.
- [8] 中华医学会肿瘤学会,中国抗癌协会. 临床诊疗指南肿瘤分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:136-137.
- [9] Ciuleanu T, Tsai M, Tsao J, et al. A phase II study of erlotinib in combination with bevacizumab versus chemotherapy plus bevacizumab in the first-line treatment of advanced non-squamous non-small cell lung cancer[J]. Lung Cancer,2013,82(8):276-281.
- [10] 张泽峰,高峰,袁俊建,等. 滑石粉混悬液、博来霉素胸腔内灌注治疗肺癌恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床荟萃,2011,26(14):1254-1255.
- [11] 沈倩雯,金治宁. 恶性胸水的治疗方法及其进展[J]. 现代肿瘤医学,2008,16(7):1234-1236.
- [12] 周文荣,王新华. 葶苈大枣泻肺汤合己椒苈黄丸加减治疗胸腔积液[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(1):22,39.
- [13] 周留勇,单珍珠,尤建良. 中药微调四号方合葶苈大枣泻肺汤治疗54例肺癌胸腔积液[J]. 四川中医,2008,26(3):6465-6466.
- [14] 王新华. 泽泻研究进展[J]. 中草药,1999,30(7):557-557.
- [15] 刘洪超,蔡林衡,王淑英. 猪苓多糖抗肿瘤机制研究进展[J]. 河南科技大学学报:医学版,2011,29(3):236.
- [16] 王妍,贡济宇. 葶苈子的化学成分及药理作用研究[J]. 长春中医药大学学报,2008,24(1):39-40.
- [17] 徐永前. 恶性积液诊断与治疗[M]. 北京:中国科学技术出版社,2000:64-81.
- [18] 杨宜娥,曲仪庆,林梅青,等. 肺癌患者胸腔积液和外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞与细胞因子表达及其意义的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2008,15(4):265-267.

(收稿日期 2017-03-21)

# 电针八髎穴治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的临床研究\*

邓红卫<sup>1</sup> 魏巍<sup>1</sup> 陈盈芳<sup>1</sup> 李跃兵<sup>2△</sup>

(1.长江航运总医院,湖北 武汉 430000;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

中图分类号:R245.9·7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1631-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.039

**【摘要】目的** 观察电针八髎穴联合膀胱体表电刺激治疗脊髓损伤后神经源性膀胱(SCI)的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将60例SCI患者随机分为电针组和对照组,各30例,对照组采用膀胱功能训练加间歇导尿,治疗组在对照组基础上给予电针八髎穴治疗。两组疗程均为12周。**结果** 治疗4周后,两组患者24h平均排尿次数、漏尿次数、残余尿量及LUTS评分明显减少,最大尿流率、平均单次尿量明显增加,均较治疗前有显著改善( $P<0.05$ ),电针组各项目均优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 电针八髎穴能有效改善脊髓损伤所致神经源性膀胱的排尿障碍。

**【关键词】** 电针 八髎穴 脊髓损伤 神经源性膀胱

**Clinical Research of Electroacupuncture at Baliao Acupoint in the Treatment of Neurogenic Bladder after Spinal Cord Injury** DENG Hongwei, WEI Wei, CHEN Yingfang, et al. Changjiang Shipping General Hospital, Hubei, Wuhan 430000, China.

**【Abstract】Objective:** To investigate the effect of electroacupuncture at Baliao acupoint combined with bladder surface electrical stimulation on neurogenic bladder after spinal cord injury (SCI). **Methods:** 60 cases of SCI patients were randomly divided into the electroacupuncture group and the control group, 30 cases in each. The control group received bladder function training combined with intermittent catheterization, while based on it, the electroacupuncture group were given electroacupuncture at Baliao acupoint. The treatment courses of both groups were 12 weeks. **Results:** 4 weeks after treatment, the average frequency of urination in 24 h, urine leakage frequency, residual urine volume and LUTS score decreased significantly; maximum flow rate, average single urine volume increased significantly, all of which were significantly improved than before treatment ( $P<0.05$ ), and the electroacupuncture group was better than the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Electroacupuncture at Baliao acupoint can effectively improve the voiding dysfunction of neurogenic bladder caused by spinal cord injury.

**【Key words】** Electroacupuncture; Baliao acupoint; Spinal cord injury; Neurogenic bladder

脊髓损伤(SCI)是一种严重的致残性损伤,常造成患者运动、感觉、自主神经等功能障碍。控制排尿的中枢或周围神经系统受到损害所引起的下尿路贮尿及排尿功能障碍称为神经源性膀胱,是SCI的主要并发症之一<sup>[1-3]</sup>。在SCI稳定后,膀胱功能恢复情况将对患者生命和生存质量产生重要影响<sup>[4]</sup>。有研究显示,膀胱功能障碍比运动功能障碍更大程度影响着患者的个人活动和社交<sup>[5]</sup>。为此,以求更好地解决SCI患者的神经源性膀胱问题,探寻有益的治疗措施,笔者采用电针八髎穴对SCI后神经源性膀胱患者进行临床观察,获得良好的效果。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 所选病例均符合美国脊髓损伤协会(ASIA)发布的《脊髓损伤神经学分类国际标准》(ASI-

A, 2011年修订)<sup>[6]</sup>。诊断标准;1)年龄60岁以内;2)脊髓休克期已过(球海绵体反射阳性),病情稳定,神志清楚,留置导尿管已拔除;3)签署知情同意书。排除标准:1)不符合上述诊断标准、纳入标准;2)妊娠和哺乳期妇女;3)颈、胸、腰椎脊髓病变、结核、肿瘤;4)伴有严重心、脑、肝、肾、造血系统等疾病;5)并发严重水电解质、酸碱平衡紊乱;6)不愿意签署知情同意书者。

**1.2 临床资料** 选取2015年1月至2016年12月在长江航运总医院康复医学科治疗的SCI神经源性膀胱患者60例,按照随机数字表法随机分为电针组和对照组,各30例。60例患者中男性42例,女性18例;电针组患者年龄18~60岁,平均(38.14±10.25)岁;病程3~11个月,平均(7.42±3.45)个月。对照组患者年龄17~61岁,平均(35.41±12.41)岁;病程2~10个月,平均(7.02±3.04)个月。两组患者一般资料差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。见表1。

\*基金项目:湖北省武汉市卫生计生委科研基金资助(WZ16C03)  
△通信作者(电子邮箱:873087947@qq.com)

表1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	脊髓损伤平面(n)			病程 (月, $\bar{x}\pm s$ )
		男	女		颈段	胸段	腰段	
电针组	30	21	9	38.14±10.25	6	14	10	7.42±3.45
对照组	30	21	9	35.41±12.41	7	13	10	7.02±3.04

1.3 治疗方法 对照组采用清洁间歇导尿加膀胱功能训练;治疗组在对照组的基础上给予电针八髎穴治疗。具体操作:1)操作前向患者说明目的,征得配合,插尿管的操作程序与普通导尿术相同,强调相对无菌操作,动作轻柔。2)饮水计划<sup>[7]</sup>:控制患者液体日摄入量在2000 mL以内,一般早、午、晚餐各400 mL,早10点、晚4点、晚8点各200 mL,从晚8点至次日早6点不饮水,输液患者可酌情减少。避免饮用饮料、进食甜食。3)清洁间歇导尿<sup>[8]</sup>:一般每4小时导尿1次,如两次导尿间能自动排出100 mL以上的尿,且残留尿仅300 mL或更少,改为6 h导1次;如两次导尿间能自动排出200 mL的尿,且残留尿少于200 mL,可改为8 h导尿1次;残余尿量在100~200 mL时,每日导尿1~2次;当残余尿量<100 mL或膀胱容量20%以下时,即达到膀胱功能平衡,停止导尿。4)膀胱功能训练:采用Crede按压法<sup>[9]</sup>排尿训练,即用拳头于脐下3 cm深按压,并向耻骨方向滚动,动作缓慢柔和,同时嘱患者增加腹压帮助排尿。5)电针八髎穴治疗:在八髎穴<sup>[10]</sup>常规消毒后,采用40 mm×0.32 mm不锈钢毫针向斜下刺入骶后孔中(深度为40 mm左右),以针感传至膀胱及尿道为度(高位损伤不强求);得气后连接G-6805 II型电针治疗仪(上海电子仪器厂制造),疏波,电流强度以患者耐受为度,留针20 min,每周连续治疗6 d,休息1 d,共治疗12周。

1.4 观察指标 在治疗前以及治疗12周后均记录7 d的排尿日记以及国际下尿路功能症状(LUTS)评分<sup>[11]</sup>,并进行残余尿量、最大膀胱容量及最大尿流率等检测,然后进行疗效评价,排尿日记包括漏尿次数、饮水量、24 h排尿次数、每次排尿量,监测是否出现不良反应或泌尿系统并发症。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较用配对t检验;计数资料均采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后排尿状况比较 见表2。两组治疗后24 h平均排尿次数、平均漏尿次数均随治疗时间推移呈下降趋势,平均单次尿量随治疗时间推移呈增加趋势。与治疗前比较,两组24 h平均排尿次数、单次尿量、漏尿次数均显著改善( $P<0.01$ )。电针组治

疗后24 h平均排尿次数、单次尿量、漏尿次数均较对照组改善( $P<0.05$ )。

表2 两组治疗前后排尿状况比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	平均排尿次数(次/d)	平均尿量(mL/次)	平均漏尿次数(次/d)
电针组 (n=30)	治疗前	12.41±2.64	182.36±42.45	6.86±2.93
	治疗后	5.34±1.25 <sup>△</sup>	302.82±39.52 <sup>△</sup>	2.52±1.32 <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	治疗前	14.53±3.77	190.23±33.62	7.21±4.56
	治疗后	8.65±1.82 <sup>*</sup>	216.62±42.17 <sup>*</sup>	4.67±1.85 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后尿流动力学及LUTS症状评分比较 见表3。两组治疗后最大尿流率、最大膀胱容量、残余尿量及LUTS症状评分均较治疗前改善( $P<0.05$ );组间比较电针组最大尿流率、最大膀胱容量、残余尿量及LUTS症状评分的改善较对照穴组显著( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后尿流动力学及LUTS症状评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	最大膀胱容量(mL)	最大尿流率	残余尿量(mL)	国际LUTS症状评分
电针组 (n=30)	治疗前	440.75±48.65	7.02±2.53	129.61±63.70	28.81±2.35
	治疗后	324.44±65.54 <sup>△</sup>	11.11±2.92 <sup>△</sup>	58.72±46.42 <sup>△</sup>	12.34±3.15 <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	治疗前	426.14±57.25	6.24±2.53	154.94±72.34	30.41±4.75
	治疗后	282.11±66.24 <sup>*</sup>	9.91±2.12 <sup>*</sup>	99.75±39.67 <sup>*</sup>	16.85±5.24 <sup>*</sup>

2.3 不良反应情况 电针组有1例患者针刺过程中出现晕针,经过卧床休息及适当进食等对症处理后好转。所有患者均未出现弯针、断针、皮肤损害等严重不良反应。

## 3 讨论

SCI后神经源性膀胱常常会引发上尿路感染,造成肾功能衰竭,严重者可危及生命,其病死率高达43%<sup>[12]</sup>。实现膀胱低压储尿和排尿,恢复膀胱排尿功能,减少残余尿量和防止尿路感染,从而保护肾脏功能,这是我们康复治疗的首要目标<sup>[13]</sup>。

神经源性膀胱属于中医学的“癃闭”“小便不禁”范畴。督脉贯脊而行,内属于肾,总督一身之阳气,为“阳经之海”。脊柱两侧为膀胱经所行,脊髓损伤后,督脉与膀胱经受损,经脉不通,以致气血溢乱,阳气受阻,气化不利,膀胱失约而尿不禁;腰为肾之府,外伤损及肾府,淤血停滞,内阻与肾,气化失常,关门不利而尿闭。八髎穴为膀胱经腧穴,针刺之可疏调膀胱经气血,主治小便不利等疾病。从西医学角度来看,其分别位于第1~4骶后孔,其穴位深层分别走行第1~4骶神经后支。针刺之可以直接刺激骶2~骶4的神经根,使膀胱内括约肌和逼尿肌有规律的收缩与舒张<sup>[14]</sup>。而本研究中,我们采用电针治疗能集针刺效应与低频脉冲效应于一体,电针既有针刺效应,又有低频电刺激作用。电针八髎穴

刺激神经传入纤维后可反射性兴奋脊髓及高级排尿中枢,使排尿中枢发放冲动下行至膀胱,支配逼尿肌及括约肌,促进二者协调运动完成排尿反射<sup>[15]</sup>。

本研究观察了电针八髎穴对SCI后神经源性膀胱患者排尿日记、尿流动力学及LUTS症状评分的影响,结果表明:经治疗后,患者24h平均排尿次数、平均漏尿次数及残余尿量均随治疗时间推移呈下降趋势;24h平均单次尿量随治疗时间推移呈增加趋势。电针八髎穴治疗能够改善脊髓损伤后神经源性膀胱患者的排尿功能,防止并发症可起到非常重要的作用。

但是,目前对SCI后的康复治疗主要侧重于对肢体运动功能的恢复,而在对神经源性膀胱功能的康复治疗上关注还不够,这需要我们加强理念认识。另外,神经源性膀胱功能障碍机制复杂,有关其治疗方法众多,而运用中医传统方法联合现代技术进行综合治疗可望取得较好的前景,但仍需要不断研究和完善,值得临床上进一步探索。

#### 参 考 文 献

- [1] Pagliacci MC, Franceschini M, Di Clemente B, et al. A multi-centre follow-up of clinical aspects of traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2007, 45:404-410.
- [2] Ning GZ, Wu Q, Li YL, et al. Epidemiology of traumatic spinal cord injury in Asia: a systematic review[J]. *J Spinal Cord Med*, 2012, 35(4):229-239.
- [3] American spinal injury association and international medical society of paraplegia: international standards for neurological and functional classification of spinal cord injury[M]. Chicago: American Spinal Injury Association, 2000: 1-3.
- [4] Rapidi CA, Panourias IG, Petropoulou K, et al. Management and rehabilitation of neuropathic bladder in patients with spinal cord lesion [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2007, 97:307-314.
- [5] Di Benedetto P. Female urinary incontinence rehabilitation[J]. *Minerva Ginecol*, 2004, 56(4):353-369.
- [6] 潘峰. 脊髓损伤所致神经源性膀胱的诊断与治疗[J]. *现代中西医结合杂志*, 2005, 14(20):2767-2769.
- [7] 廖利民. 神经源性膀胱的治疗现状和进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(3):201-205.
- [8] 喻巍, 赵惠, 孔波, 等. 电针八髎穴配合补肾固本针刺法治疗脑卒中后尿失禁的临床观察[J]. *针灸临床杂志*, 2011, 27(6):37-39.
- [9] 朱毅, 李凝, 励建安, 等. 脊髓损伤后神经源性膀胱尿潴留的针刺康复临床研究[J]. *中华全科医学*, 2010, 8(12):1495-1497.
- [10] 侯春林. 脊髓损伤后膀胱功能重建[M]. 北京:人民军医出版社, 2006:7.
- [11] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011:146.
- [12] 艾坤, 张泓, 匡静之, 等. 电针对骶上脊髓损伤后神经源性膀胱大鼠脊髓组织中神经生长因子和酪氨酸激酶受体A表达的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(10):948-950.
- [13] 王晓红, 周宁, 王琴, 等. 针灸治疗脊髓损伤后不同类型神经源性膀胱疗效观察[J]. *中国康复*, 2014, 29(5):362-364.
- [14] 李景兴, 张泓, 艾坤, 等. 电针对骶髓损伤后神经源性膀胱容量及其组织形态学的影响[J]. *中国组织工程研究*, 2013, 17(50):8697-8702.
- [15] 曾莹洁, 侯文光, 南成喜, 等. 电针对兔脊髓损伤后神经源性膀胱尿动力学的影响[J]. *中国医学工程*, 2012, 20(12):100-101.

(收稿日期 2017-01-21)

## 祛瘀化痰开窍方治疗急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床观察

孙建光

(河北省唐山市曹妃甸区医院, 河北 唐山 063200)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1633-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.040

**【摘要】目的** 观察祛瘀化痰开窍方治疗急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将78例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组各39例,对照组采用内科常规治疗,治疗组在对照组的基础上联合祛瘀化痰开窍方治疗,28d后评价疗效。**结果** 两组治疗后偏瘫、言蹇、打鼾、憋醒症状积分及美国国立研究院卒中量表(NIHSS)、日常生活能力评分(ADL)、呼吸暂停低通气指标(AHI)及最低氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)较治疗前均有改善( $P < 0.05$ ),治疗组改善情况优于对照组( $P < 0.05$ );治疗组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 祛瘀化痰开窍方能够改善急性脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的临床症状,降低神 NIHSS 评分及 AHI,提高最低 SaO<sub>2</sub>、ADL 评分。

**【关键词】** 急性脑梗死 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征 祛瘀化痰开窍方 临床观察

脑梗死是多种原因导致脑组织供血供氧障碍,出现局限性缺血、缺氧性坏死,相应神经支配区域功能缺损,具有发病率、致残率、病死率和复发率高的特点,占脑血管疾病的70%~80%<sup>[1-3]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)是急性脑梗死的独立危险因素,能够显著增加卒中和死亡风险<sup>[4]</sup>。有研究表明,脑梗死合并 OSAHS 患者神经功能恢复滞后,积极纠正 OSAHS 可改善急性脑梗死预后<sup>[5]</sup>。本研究采用祛瘀化痰开窍方治疗急性脑梗死合并 OSAHS 患者,能够显著改善呼吸暂停低通气指数(AHI)、最低血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)、日常生活能力(ADL)及神经功能缺损,取得了较满意的临床疗效,现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:急性脑梗死诊断标准参照《各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[6]</sup>制定,OSAHS 诊断标准参照《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南》<sup>[7]</sup>制定。中风诊断标准参照《中风病诊断与疗效评价标准》<sup>[8]</sup>制定,鼾证诊断标准参照《鼾证(阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征)中医诊疗方案(试行)》制定,痰瘀互结证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[9]</sup>制定。纳入标准:符合急性脑梗死、OSAHS、中风、鼾证及痰瘀互结证诊断标准者;年龄 18~80 岁;均经医院伦理委员会审核,且患者或家属签署知情同意书。排除标准:急性脑梗死中重度昏迷者;孕妇或哺乳期妇女;合并心、脑、肾等脏器严重原发性疾病者;合并老年痴呆及精神障碍性疾病者;神经肌肉病变、内分泌疾病等因素所致鼾证者;对试验药物过敏者;正在参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 5 月在本院就诊的 78 例急性脑梗死合并 OSAHS 患者,采用随机数字表法分为两组各 39 例。对照组中男性 25 例,女性 14 例;年龄 45~77 岁,平均(65.35±9.62)岁;急性脑梗死病程 3~12 d,平均(7.23±2.58) d;OSAHS 病程 1~5 年,平均(2.76±1.43)年;OSAHS 轻度 13 例,中度 26 例。治疗组中男性 27 例,女性 12 例;年龄 43~78 岁,平均(63.87±8.58)岁;急性脑梗死病程 1~13 d,平均(6.75±2.63) d;OSAHS 病程 1~7 年,平均(3.12±1.50)年;OSAHS 轻度 11 例,中度 28 例。两组临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组采用西医常规治疗,包括吸氧、保持呼吸道通畅、控制血压、降低颅内压、预防吸入性肺炎等。治疗组在西医常规治疗的基础上,给予祛瘀化痰开窍方,组成:川芎 15 g,桃仁 12 g,石菖蒲 15 g,郁金 15 g,茯苓 20 g,泽泻 15 g,瓜蒌 15 g,天麻 15 g,陈皮 12 g,枳实 10 g,法半夏 10 g,白芥子 6 g。每日 1 剂,水煎取汁 200 mL,口服或鼻饲,早晚温服。观察周

期 28 d。

1.4 观察指标 治疗前后偏瘫、言蹇、打鼾、憋醒等症状积分<sup>[9-10]</sup>,美国国立研究院卒中量表(NIHSS)评分、ADL 评分、AHI、最低 SaO<sub>2</sub>,治疗后比较两组临床疗效。

1.5 疗效标准 参照文献<sup>[9]</sup>制定疗效判定标准。痊愈:功能缺损评分减少≥90%,病残程度 0 级。显效:功能缺损评分减少≥45%且<90%,病残程度 1~3 级。有效:功能缺损评分减少≥18%且<45%。无效:功能缺损评分减少<18%或增加。

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  $\chi^2$  检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组治疗前后症状积分比较 见表 1。结果显示两组治疗后偏瘫、言蹇、打鼾、憋醒症状积分较治疗前降低( $P<0.05$ ),治疗组改善情况优于对照组( $P<0.05$ )。

表 1 两组治疗前后症状积分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	偏瘫	言蹇	打鼾	憋醒
治疗组 (n=39)	治疗前	5.23±0.97	4.17±0.64	2.13±0.56	1.26±0.61
	治疗后	1.40±0.52* <sup>△</sup>	1.03±0.38* <sup>△</sup>	0.87±0.32* <sup>△</sup>	0.33±0.47* <sup>△</sup>
对照组 (n=39)	治疗前	5.36±0.85	4.22±0.70	2.08±0.61	1.29±0.73
	治疗后	2.95±0.67*	1.89±0.51*	1.46±0.43*	0.82±0.50*

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后 NIHSS、ADL、AHI 及最低 SaO<sub>2</sub> 比较 见表 2。结果显示两组治疗后 NIHSS、ADL、AHI 及最低 SaO<sub>2</sub> 较治疗前改善( $P<0.05$ ),治疗组改善程度优于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 两组治疗前后 NIHSS、ADL、AHI 及最低 SaO<sub>2</sub> 比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	NIHSS(分)	ADL(分)	AHI	最低 SaO <sub>2</sub> (%)
治疗组 (n=39)	治疗前	24.67±5.53	49.38±8.84	21.45±2.57	81.07±10.64
	治疗后	11.24±2.12* <sup>△</sup>	64.50±6.27* <sup>△</sup>	7.13±3.20* <sup>△</sup>	92.86±12.49* <sup>△</sup>
对照组 (n=39)	治疗前	25.03±4.96	48.72±9.03	22.38±3.14	81.69±11.10
	治疗后	17.49±2.33*	59.24±6.61*	10.92±3.76*	88.35±12.72*

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	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	39	10	18	7	4	35(89.74) <sup>△</sup>
对照组	39	6	11	13	9	30(76.92)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

### 3 讨论

急性脑梗死是常见的脑血管疾病性,多遗留偏瘫、

言蹇等后遗症,严重者可导致患者死亡。OSAHS是睡眠呼吸暂停综合征最为常见的类型,主要表现为打鼾、憋醒、睡眠呼吸节律紊乱等,反复出现低氧血症,诱发神经内分泌因子紊乱而致脑梗死的发生与发展<sup>[11]</sup>。脑梗死合并 OSAHS 患者因呼吸暂停反复发生,脑血流量减少,血氧饱和度降低,可导致脑梗死病情加重,受损神经功能恢复不良。因此,对于急性脑梗死合并 OSAHS 患者,应及时采取积极有效措施,促进神经功能恢复,减少后遗症。

急性脑梗死属于中医学“中风”范畴,OSAHS 属于中医“鼾证”范畴,急性脑梗死合并 OSAHS 主要病机为脏腑气血阴阳失调,常见于风、痰、热、瘀闭阻清窍,脑神失养,肺气不利,临床以痰瘀互结证最为常见<sup>[12]</sup>。因此,临床治疗予祛瘀化痰开窍为基本治法,可显著降低血液黏稠度,改善微循环。方中川芎活血祛瘀,行气开郁,祛风止痛,为血中之气药,配以祛瘀泻滞之桃仁,增强祛瘀效果。茯苓利水渗湿健脾,辅以泽泻利湿泄热,增强利水渗湿之功。陈皮理气健脾、燥湿化痰,法半夏燥湿化痰,白芥子温肺化痰、利气通络,增强健脾、理肺、化痰作用,同时配以泽泻、瓜蒌之甘寒,制约陈皮、半夏、白芥子温燥之性,兼能增强化痰利湿功效。石菖蒲化湿和胃,祛痰开窍,配以郁金之活血祛瘀,取菖蒲郁金汤之意。枳实逐痰水,破结实,消胀满。天麻熄风通络,调畅气机。现代药理研究表明:川芎、桃仁能够改善长时间缺氧神经元功能,抑制血小板聚集、血栓形成,保护血管内皮,改善微循环,增加脑皮质血流量,减轻缺氧缺血所致脑损伤,促进受损神经功能恢复<sup>[13-14]</sup>。石菖蒲能够改善脑水肿,抑制血小板聚集及血栓形成,提高脑组织耐缺氧能力,对再灌注脑损伤具有保护作用<sup>[15]</sup>。半夏具有显著的抗炎、祛痰作用,同时能够改善学习记忆功能,增强抗氧化能力<sup>[16]</sup>。诸药合用,具同增效,具有祛瘀化痰开窍之功,发挥较好的治疗作用。

综上所述,祛瘀化痰开窍方能够改善急性脑梗死合并 OSAHS 患者偏瘫、言蹇、打鼾、憋醒等临床症状,降低神经功能缺损评分及呼吸暂停低通气指数,提高最低氧饱和度、生活质量评分及临床疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 姜远飞. 通窍活血汤治疗脑梗死急性期临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(3): 549-550.
- [2] 孙建光, 李莉娜, 杨芳, 等. 脑心通治疗缺血性脑血管病的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(22): 2249-2451.
- [3] 张艳霞. 化痰醒脑汤联合依达拉奉治疗缺血性脑卒中临床观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(10): 1693-1694.
- [4] 袁远, 高旭光. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与急性脑梗死预后的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(8): 2616-2618.
- [5] 王秀杰, 韩英. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征对脑梗死预后的影响[J]. 中国当代医药, 2012, 19(34): 184-185.
- [6] 中华神经科学会, 中华神经外科学会. 各类脑血管疾病诊断要点 (1995)[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(7): 559.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)[J]. 柳州医学, 2012, 25(3): 9-12.
- [8] 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.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 99-104.
- [10] 王亚名. 化痰祛瘀法治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(痰浊夹瘀型)的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2012.
- [11] 乔燕, 田增莲, 耿志刚. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征与脑梗死的相关性分析[J]. 中国药物与临床, 2013, 13(9): 1204-1205.
- [12] 赵莹雪. 化痰熄风逐瘀汤治疗脑梗死合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(11): 1729-1730.
- [13] 赵健嫦. 中药川芎中有效成分川芎嗪的药理作用研究[J]. 海峡药学, 2015, 27(8): 145-146.
- [14] 赵永见, 牛凯, 唐德志, 等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 888-890.
- [15] 王睿, 费洪新, 李晓明, 等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1607-1610.
- [16] 肖琦, 阳文武, 张德伟, 等. 半夏总生物碱含量影响因素及药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2016, 25(3): 123-126.

(收稿日期 2016-08-31)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 大柴胡汤治疗中晚期消化道肿瘤癌性发热 临床观察\*

张辉<sup>1</sup> 田纪凤<sup>2</sup> 郑瑾<sup>1</sup> 任秦有<sup>1△</sup>

(1. 第四军医大学唐都医院, 陕西 西安 710038; 2. 陕西省西安市儿童医院, 陕西 西安 710038)

中图分类号: R730.59 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)09-1636-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.041

**【摘要】目的** 观察大柴胡汤加减治疗晚期消化道肿瘤癌性发热的有效性并探讨其机制。**方法** 选取中晚期消化道肿瘤(胰腺、胆囊、胃癌等)癌性发热患者60例,其中治疗组30例患者给予大柴胡汤加减口服,对照组给予物理降温或地塞米松2mg肌肉注射,两组均进行7d治疗。**结果** 治疗组30例患者中显效16例,有效8例,无效6例,总有效率80.00%,对照组30例患者中治疗显效6例,有效14例,无效10例,总有效率66.67%,治疗组优于对照组( $P < 0.05$ );两组在治疗前后KPS评分提高率方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组在治疗焦虑方面差异明显( $P < 0.05$ );且两者不良反应恶心、呕吐等方面对比未见明显变化( $P > 0.05$ )。**结论** 中晚期消化道肿瘤癌性发热者,大柴胡汤退热效果显著。

**【关键词】** 癌性发热 大柴胡汤 中医 消化道肿瘤 焦虑

**Clinical Observation of Dachaihu Decoction on Advanced Gastrointestinal Cancer Fever** ZHANG Hui, TIAN Jifeng, ZHENG Jin, et al. Tangdu Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an 710038, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the efficacy of *Dachaihu Decoction* on advanced gastrointestinal cancer fever, and explore its mechanism. **Methods:** 60 cases of cancer fever with advanced digestive cancer (pancreas, gall-bladder, stomach cancer) were selected. 30 cases in treatment group were given *Dachaihu Decoction* orally; the control group was given physical cooling or intramuscular injection of dexamethasone 2 mg. Two groups were treated for 7 days. **Results:** In 30 cases of the treatment group, 16 cases were markedly effective, 8 cases effective, 6 cases ineffective, and the total effective rate was 80.00%. In 30 cases of the control group, 6 cases were markedly effective, 14 cases effective, 10 cases ineffective, and the total effective rate was 66.67%. The treatment group was better than the control group ( $P < 0.05$ ). Before and after treatment, KPS score increased in both groups, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). In the treatment of anxiety (SAS), the comparison between the two groups had statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no significant change in the adverse reactions such as nausea and vomiting ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** In advanced gastrointestinal cancer fever, the antipyretic effect of *Dachaihu Decoction* was remarkable.

**【Key words】** Cancer fever; *Dachaihu Decoction*; TCM; Gastrointestinal cancer; Anxiety

癌性发热是中晚期肿瘤并发症之一,现代医学认为癌性发热主要为非感染性发热,临床表现多以低热、夜间与午后规律反复出现,而白细胞、中性粒细胞等实验室检查处于正常范围,治疗多以物理降温、糖皮质激素等抗炎治疗,效果不甚理想,尤其易出现恶心、呕吐等消化道不良反应<sup>[1]</sup>。现代研究发现癌性发热主要以肺癌与晚期消化道肿瘤为主,其中消化道肿瘤以肝胆胃系统腺癌为主<sup>[2]</sup>,因此研究中晚期消化道肿瘤癌性发热尤为重要。中医学认为癌性发热属于“内伤发热”范畴,临床上笔者通过分析中晚期消化道肿瘤癌性发

热多以低热或潮热反复交替出现,情绪波动多为诱因,心烦、口干苦、便秘、舌薄黄,脉弦数为临证表现,属于邪入半表半里之间,正邪交争导致诸症出现,属少阳阳明经病,采用大柴胡汤治疗效果满意。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准参照《内科疾病鉴别诊断学》<sup>[3]</sup>经临床或病理诊断为中晚期消化道恶性肿瘤伴发热,临床诊断均为Ⅲ、Ⅳ患者。纳入标准:经CT、MRI、病理诊断诊断为中晚期消化道恶性肿瘤;临床诊断均为Ⅲ、Ⅳ患者,血常规、肝肾功能大致正常, Karnofsky (KPS)评分 $\geq 60$ 分;一般发热超过2周,体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ;辅助检查排除感染性因素;排除治疗引起的

\* 基金项目:陕西省科技统筹创新工程计划项目(2016KTCL03-16)  
△ 通信作者(电子邮箱:renqiny@163.com)

发热(如放疗),以及脑转移肿瘤引起的中枢性发热。

1.2 临床资料 选取2015年3月至2016年3月住院患者60例,按就诊发热顺序随机分为治疗组30例,体温均 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,平均 $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;其中男性16例,女性14例;年龄40~75岁,平均 $(56.87\pm 7.51)$ 岁;食管癌12例,肝癌6例,胃癌6例,结肠癌3例,直肠癌2例,胆囊癌1例。对照组30例,男性18例,女性12例;年龄40~75岁,平均 $(57.20\pm 9.02)$ 岁;体温均 $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,平均 $38.3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ;食道癌11例,肝癌8例,胃癌5例,结肠癌2例,直肠癌3例,胆囊癌1例。两组患者年龄,性别等资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 治疗组给予大柴胡汤加减:柴胡40g,黄芩10g,清半夏9g,白芍10g,生姜6g,制大黄6g,枳壳10g,炙甘草12g。水煎分服,每日1剂。若患者出现神疲乏力等气虚表现,加党参、黄芪、仙鹤草等;若患者出现纳呆、腹胀、舌黄腻等湿热内盛表现给予白蔻仁、茵陈等清利湿热;若患者出现情绪波动等给予郁金、当归等。对照组给予患者物理降温或地塞米松2mg肌肉注射等。两组均7d为1疗程,停药后判定疗效。

1.4 疗效标准 1)体温。参考《中药新药研究指导原则》<sup>[4]</sup>(2002年)制定:显效:用药7d内体温恢复正常 $<37.2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 并且停药7d内体温无发热情况。有效:用药7d内体温降低,但未能恢复正常,偶有( $\leq 3$ 次)体温回升现象。无效:服药期间体温未下降或体温经常( $>3$ 次)回升。2)生活质量。以KPS评分为标准。显著有效(CR):得分与治疗前相比提高20分。有效(PR):得分与治疗前比较提高10分。稳定(MR):得分于治疗前后变化不明显。无效(NR):得分与治疗前相比下降。3)不良反应。以恶心、呕吐、肝肾功能为评价标准,参考按WHO关于抗癌药急性及亚急性毒性分组标准进行评分<sup>[5]</sup>,统计治疗1周前后积分值,采用(0度、I度、II度、III度、IV度)。4)焦虑(SAS)评分标准。SAS $<50$ 分无焦虑,50 $\leq$ SAS $<60$ 轻度焦虑,60 $\leq$ SAS $<70$ 中度焦虑,70 $\leq$ SAS重度焦虑。

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,非正态分布采用秩和检验(校正)分析,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。

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	30	16	8	6	24(80.00) <sup>△</sup>
对照组	30	6	14	10	20(66.67)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组KPS评分情况比较 见表2。治疗组提高率明显高于对照组( $P<0.05$ )

表2 两组KPS评分情况比较(n)

组别	n	提高	稳定	下降	提高率(%)
治疗组	30	14	10	6	14(46.67) <sup>△</sup>
对照组	30	6	12	12	6(20.00)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组治疗前后焦虑状态比较 见表3。治疗组焦虑状态改善情况明显优于对照组( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后焦虑状态比较(n)

组别	时间	重度	中度	轻度	无
治疗组 (n=30)	治疗前	2	10	17	1
	治疗后	0	5 <sup>△</sup>	24 <sup>△</sup>	1
对照组 (n=30)	治疗前	1	14	13	2
	治疗后	3	10	16	1

2.4 不良反应 治疗组出现恶心1例,对照组出现恶心1例,呕吐1例。组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

癌性发热属中医学“内伤发热”范畴,笔者认为消化道肿瘤癌性发热病因在于恶性肿瘤有形之邪日久引起脏腑气血阴阳不足,功能失调,阻碍气血运行,热、湿、痰、瘀病理因素内结而成,七情内伤导致气机逆乱或郁滞而发热。笔者临床发现恶性肿瘤患者多焦虑、抑郁<sup>[3]</sup>,中晚期消化道恶性肿瘤癌性发热多有“腹胀满、反复发热、潮热、尤以午后发热为著、口干、口苦等症”与《伤寒论》中大柴胡汤四症“心下满痛、呕吐、郁郁微烦、寒热往来”相似。大柴胡汤中柴胡辛、苦入心而折热,为少阳经之发散药,解少阳经之表邪热,黄芩和解疏利清少阳之里热,芍药之酸苦,养血柔肝,缓急和里而扶阴,取半夏辛散之性,合生姜清胆和胃,降逆止呕,取大枣甘温,调和荣卫之气,大黄、枳实泻热通腑,行气消痞,使湿热从二便而出。诸药合用,共奏疏肝利胆、和解少阳,化湿解郁,故疗效满意。有研究分析大柴胡汤近10年现代临床应用多应用于消化系统疾病,如胆囊炎、胰腺炎等,并且对治疗少阳经出现的发热效果效果甚佳<sup>[16]</sup>。现代研究认为<sup>[7-8]</sup>癌性发热病因在于肿瘤生长迅速引起组织缺血、缺氧、坏死、释放肿瘤坏死因子,肿瘤细胞本身产生内源性致热原;肿瘤细胞缺血缺氧坏死炎性吸收,胞内多糖体分解导致白细胞趋化产生内源性致热源;肿瘤细胞炎性浸润生长,释放抗原物质引起抗原抗体反应致热源等,致热源通过中枢发热PGE2与cAMP介质刺激温度敏感神经,改变放电频率,提高体温调定点使体温升高,现代药理实验证明柴胡、黄芩均具抗炎、抗制热因子等作用,可通过抑制下丘脑中

PGE2 和 cAMP 含量升高而发挥其解热作用<sup>[9-11]</sup>, 现代药理研究发现大黄、枳实、半夏均具有抗肿瘤、抗氧化、抗炎性因子、抗菌的作用从而起到退热的作用<sup>[12-14]</sup>。

本研究证明大柴胡汤较现代医学在治疗中晚期消化道肿瘤方面疗效显著, 并且因为消化道肿瘤癌性发热大多与患者内伤七情有关, 给予患者大柴胡汤治疗并且检测患者焦虑状态评分, 治疗组明显优于对照组, 可见大柴胡汤具有改善患者焦虑状态<sup>[15]</sup>的影响, 并且恶心、呕吐未有明显副反应, 值得应用推广。

#### 参 考 文 献

- [1] 申洁婷, 吴煜. 小柴胡治疗癌性发热体会[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 9(13): 192-193.
- [2] 张晓妮. 癌性发热临床发病规律的挖掘[D]. 济南: 山东中医药大学, 2011.
- [3] 邝贺龄. 内科疾病鉴别诊断学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 622.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 138.
- [5] 张天泽. 中国常见恶性肿瘤诊治规范: 第九分册[M]. 2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1992: 8.
- [6] 邬晓东. 大柴胡汤方证分析及治疗消化道恶性肿瘤的思路与体会[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(6): 881-883.
- [7] 闫京涛, 李竹生, 范宏宇. 中医药治疗癌性发热的思路与方法[J]. 中医临床研究, 2016, 8(4): 46-48.
- [8] 姜希仁, 王文萍. 小柴胡汤治疗癌性发热 47 例临床观察[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(5): 29-30.
- [9] 赵红艳, 张猛, 范书铎, 等. 黄芩甙对发热大鼠下丘脑 PGE2 和 cAMP 含量的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2002, 18(2): 139-140.
- [10] 卢伟, 杨光义, 杜士明, 等. 竹叶柴胡化学成分和药理作用研究进展[J]. 医药导报, 2016, 35(2): 164-165.
- [11] 张瑜, 武斌. 黄芩药理作用的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(6): 46.
- [12] 张霄潇, 李正勇, 马玉玲, 等. 中药枳实的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(2): 185-186.
- [13] 肖琦, 阳文武, 张德伟, 等. 半夏总生物碱含量影响因素及药理作用研究进展[J]. 中国药业, 2016, 25(3): 123-124.
- [14] 张慧林, 赵妍. 大黄的药理作用及临床应用分析[J]. 光明中医, 2015, 30(5): 1119-1120.
- [15] 石昕. 宁志解郁方对肿瘤相关性焦虑的临床疗效观察[J]. 北京: 北京中医药大学, 2016.

(收稿日期 2017-02-07)

## 电针结合生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎疗效观察

朱文姣 张圆圆 罗菁

(广东省深圳市南山区蛇口人民医院, 广东 深圳 518067)

中图分类号: R245.9\*7 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)09-1638-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.042

**【摘要】目的** 观察电针结合生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将 70 例患者按随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 35 例。对照组予电针治疗, 每日 1 次, 观察组在对照组的基础上予生物陶瓷火罐治疗, 隔天 1 次。两组均以 7 d 为 1 个疗程, 治疗 2 个疗程。观察治疗前后的疼痛视觉模拟评分(VAS)及简体中文版 Oswestry 功能障碍指数(SC-ODI)评分, 并评价临床疗效。**结果** 观察组的总有效率为 94.29%, 高于对照组的 80.00% ( $P < 0.05$ ); 两组患者治疗后 VAS 评分及 SC-ODI 评分均下降 ( $P < 0.05$ ); 组间比较, 观察组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。**结论** 电针结合生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎疗效显著, 并能减轻患者疼痛及改善背部功能活动。

**【关键词】** 背肌筋膜炎 电针 生物陶瓷火罐 疼痛视觉模拟评分 简体中文版 Oswestry 功能障碍指数评分

背肌筋膜炎又称背肌纤维炎, 指因外伤, 劳损或受凉等引起项背部筋膜、肌肉、韧带等软组织的非特异性炎性反应<sup>[1-2]</sup>。本病具有病程迁延、反复发作的特点, 给患者的生活与工作带来不便。临床研究证实, 针刺、拔罐对背肌筋膜炎均有一定疗效<sup>[3-5]</sup>。生物陶瓷火罐既有普通火罐的负压效应, 又有远红外线的温灸效应, 且无烟无味, 安全舒适<sup>[6]</sup>。为进一步提高临床疗效, 笔者采用电针结合生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎, 并

与单纯电针相对比, 旨在寻求一种优化的治疗方案。现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 背肌筋膜炎诊断及中医风寒湿证诊断标准参照 1997 年中华人民共和国卫生部颁布的《中药新药临床研究指导原则(第 3 辑)》制定<sup>[7]</sup>。纳入标准: 符合背肌筋膜炎的诊断及中医证候诊断标准; 年龄 20~55 岁, 男女不限; 病变部位局限于背部; 近期未进

行针灸治疗或其他治疗;签署知情同意书。排除标准:发病部位有皮肤病或皮肤破损者;脊柱有器质性病变者;合并多系统疾病或精神病者;妊娠或准备妊娠及哺乳期妇女;不配合治疗及评估的患者。

1.2 临床资料 收集2015年2月至2016年2月期间到深圳市南山区蛇口人民医院康复科就诊的70例背肌筋膜炎患者,根据随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组35例。两组性别、年龄、病程等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组一般资料比较

组别	n	性别(n)		年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	病程(月, $\bar{x}\pm s$ )
		男	女		
观察组	35	15	20	36.20±6.70	5.60±1.70
对照组	35	16	19	35.80±7.30	5.90±1.60

1.3 治疗方法 对照组予电针治疗。取穴:背部疼痛部位附近取夹脊穴4~6个,肺俞、膈俞、肾俞均取双侧。患者取俯卧位,穴位予常规消毒,用0.30 mm×40 mm华佗牌无菌针灸针(苏州医疗用品厂有限公司)针刺,夹脊穴与脊柱成30°角,向脊柱方向斜刺20 mm,肺俞、膈俞向内斜刺20 mm,肾俞直刺25 mm,行提插捻转手法使之得气,然后接华佗牌SDZ-II型电针仪(苏州医疗用品厂有限公司),选连续波,频率设为2 Hz,电流强度以患者耐受为度,时间设定为30 min,每日1次。观察组在对照组的基础上予生物陶瓷火罐。傲力远红外中医生物陶瓷火罐若干个(厦门市傲力科技开发有限公司生产,罐口直径:55 mm)。具体操作为电针治疗结束后,根据患者背部疼痛部位面积大小,选取合适数量的生物陶瓷火罐,先将生物陶瓷火罐置于家用微波炉中,温度设置为高温,时间设定为15 s,之后以闪火法将罐吸附于病痛部位,待其吸附力减小至自然脱落(约10 min),将罐取下,隔日治疗1次。两组均以7 d为1个疗程,疗程间休息2 d,治疗2个疗程,疗程结束后评价临床疗效。

1.4 观察指标 1)视觉模拟量表(VAS)评分<sup>[8]</sup>。2)简体中文版 Oswestry 功能障碍指数(SC-ODI)<sup>[9]</sup>量表评价患者背部功能活动,最低0分,最高50分,分数越高,说明患者背部功能障碍越严重。上述指标于治疗前、1个疗程后及2个疗程后各评定1次。

1.5 疗效标准 参照1997年中华人民共和国颁布的《中药新药临床研究指导原则(第3辑)》<sup>[7]</sup>制定。临床痊愈:背部疼痛消失,无压痛,活动自如,血沉正常。显效:背部疼痛基本消失,无明显压痛,活动大致正常,血沉正常,能参加正常工作。有效:背部疼痛减轻,轻度压痛,活动有改善,血沉下降,能参加轻工作。无效:与治疗前比较,各方面无改善。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组内自身前后比较采用配对t检验,组间比较采用成组t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 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 两组患者临床疗效比较 见表2。观察组的总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。

表2 两组临床疗效比较(n)

组别	n	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	35	8	18	7	2	33(94.29) <sup>△</sup>
对照组	35	5	13	10	7	28(80.00)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后VAS评分比较 见表3。治疗1、2疗程后两组患者VAS评分较治疗前下降( $P<0.05$ ),组间治疗后同一时间点比较,观察组VAS评分下降更明显( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后VAS评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	1疗程后	2疗程后
观察组	35	6.31±1.62	2.98±1.43 <sup>*△</sup>	1.31±1.27 <sup>△</sup>
对照组	35	6.42±2.05	4.15±1.88 <sup>*</sup>	2.96±1.53 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后同一时间点比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.3 两组患者治疗前后SC-ODI评分比较 见表4。两治疗1、2疗程后两组患者SC-ODI评分较治疗前下降( $P<0.05$ ),组间治疗后同一时间点比较,观察组SC-ODI评分下降更明显( $P<0.05$ )。

表4 两组治疗前后SC-ODI评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	1疗程后	2疗程后
观察组	35	31.75±11.58	18.97±11.15 <sup>*△</sup>	12.54±8.12 <sup>*△</sup>
对照组	35	32.28±13.26	24.36±10.17 <sup>*</sup>	19.81±9.63 <sup>*</sup>

## 3 讨论

根据背肌筋膜炎归属于中医学“背痛”“背痹”等病的范畴。《素问·举痛论》云“寒气客于背俞之脉,则脉泣,脉泣则血虚,血虚则痛”,《医学入门》曰“风湿多侵乎上,肩背麻木”,由此可见,风寒湿邪侵袭,痹阻经络气血,肌肉筋脉拘急是导致背肌筋膜炎的主要病因病机。背为阳位,风为阳邪,其性升发,易袭阳位;寒性凝滞,痹阻经络,经络不通,不通则痛;湿邪重浊,留滞经络,酸痛沉重,湿邪黏滞,病程迁延,缠绵难愈。现代研究也证明寒湿之邪是为本病最常见病因,寒湿证是本病的基本证型<sup>[10]</sup>。因此,临床上对于风寒湿证背肌筋膜炎当以祛风散寒、除湿通络止痛为主要治法。

夹脊穴位于督脉与膀胱经之间,为二者之枢纽。督

脉为阳脉之海,膀胱经主一身之表,故取夹脊穴能激发阳气,祛风散寒,除湿通络,运行气血,解除疼痛。临床采用针刺夹脊穴治疗肌筋膜炎疗效确切,可减轻患者疼痛<sup>[11]</sup>。研究表明,针刺华佗夹脊穴通过激活脊髓强啡肽能神经元活性,抑制脑室旁核 FOS 蛋白表达,降低单胺类神经递质含量等途径,发挥镇痛消炎的作用<sup>[12]</sup>。肺主卫气,刺肺俞能加强卫外功能,免受外邪侵袭;肾阳为阳气之根,取之有温阳散寒、除湿通络之效;膈俞为血会,刺之有活血通络、行气止痛之能,可疏通经络之气血,防邪与血结致疼痛难除。诸穴合用,共奏祛风散寒、除湿通络、活血止痛之功。予电针刺刺激,能调节肌肉张力,改善血液循环,促进新陈代谢,消除炎症水肿,达到良好的止痛效果。

由于背肌筋膜炎往往病程迁延,难于根治,且易复发,临床上常采用多种治疗方法结合治疗,其中针刺结合拔罐较为常见,并取得了一定疗效<sup>[13-14]</sup>。拔罐具有通经活络、行气活血、消肿止痛、祛风散寒等功效,临床常用于风寒湿邪导致的痹证。本次研究中,在电针基础上采用生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎,旨在提高针罐结合治疗的效果,以期开发出新的治疗手段。生物陶瓷火罐是一种新型火罐,通过吸收电磁波转变为热能,再转化成远红外线缓慢向外释放,可迅速穿透人体皮肤、肌肉、筋膜及关节腔等组织,扩张血管,改善微循环,促进代谢产物排泄,从而起到消除局部疼痛、麻木症状的作用<sup>[15]</sup>。相对于传统玻璃火罐,生物陶瓷火罐吸热快散热慢,其温通作用迅速而持久;同时生物陶瓷火罐冷却后可自行脱落,无需观察拔罐时间,给医者带来方便,也避免了留罐时间过长导致皮肤水泡;另外生物陶瓷火罐不会造成瘀斑,患者乐于接受。

VAS 评分是患者根据自身的疼痛感受在在游尺上标注,医者读取,能够客观的评价患者的疼痛程度及治疗后的改善情况。本法简单、直观、有效,已广泛用于临床疼痛性疾病的评价。SC-ODI 评分包括 10 个项目,每个项目按 0~5 分计分。本量表具有高完成率,信度、效度和反应度良好的特点,临床广泛用于腰背部疼痛患者功能障碍的评价。本次研究结果表明,治疗 1 疗程及 2 疗程后,两组 VAS 评分及 SC-ODI 评分较治疗前下降,说明两组均能减轻患者的疼痛症状及改善背部功能活动,此应与电针的治疗作用有关;组间治疗后同一时间点比较,观察组 VAS 评分及 SC-ODI 评分下降更加明显,这可能是生物陶瓷火罐与电针的叠加效

应所致。同时,观察组的总有效率为 94.29%,高于对照组的 80.00%,说明电针结合生物陶瓷火罐治疗背肌筋膜炎的临床疗效优于单纯电针治疗。目前生物陶瓷火罐在临床上应用次数有限,比较可信的研究为谢奕彬<sup>[14]</sup>运用生物陶瓷火罐治疗风寒湿痹。但生物陶瓷火罐更易于宣发阳气,温通经脉,除痹止痛,在治疗由风寒湿侵袭人体导致的寒证、痛证时有利于发挥其独特的优势,能为临床治疗提供新的手段。

#### 参 考 文 献

- [1] 方金,焦志宏,魏珂,等.背肌筋膜炎案[J].中国针灸,2015,35(S1):81-82.
- [2] 俞杰,孟辉,王少杰.针刀不同进针深度治疗背肌筋膜炎的比较研究[J].北京中医药大学学报,2013,36(3):207-209.
- [3] 刘顺益,丁喜艳.天应穴双针并刺治疗背肌筋膜炎[J].中国针灸,2012,32(1):25.
- [4] 孙远征,李德岩.背部阳经透刺结合电针与西药治疗腰背肌筋膜炎对照观察[J].中国针灸,2010,30(10):816-818.
- [5] 靳伟跃,杨翠,黄利云,等.拔罐治疗背肌筋膜炎 40 例[J].按摩与康复医学,2015,6(8):26-27.
- [6] 程绍鲁,杨洪武.生物陶瓷火罐的研制与应用[J].针灸临床杂志,2003,19(2):45-46.
- [7] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则(第 3 辑)[M].北京:人民卫生出版社:134-135.
- [8] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志:电子版,2014,8(2):34.
- [9] 吴大江,徐锡明,魏显招,等.简体中文版功能评分指数在下腰痛患者中的应用及信度效度测量[J].中国骨科临床与基础研究杂志,2014,6(1):13-20.
- [10] 周贤刚,钟渠,杨闯,等.基于聚类分析的肌筋膜炎证候分类及其病机治法探讨[J].中医杂志,2008,49(10):924-926.
- [11] 姜桂美,林谋德,王路英.针刺与利多卡因阻滞治疗腰部肌筋膜炎疼痛综合征比较研究[J].中国针灸,2013,33(3):223-226.
- [12] 刘荣芬,姜亚梅.华佗夹脊穴的针刺镇痛机理探讨[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(12):943-947.
- [13] 谢潇侠.针刺加走罐治疗背肌筋膜炎 257 例疗效观察[J].甘肃医药,2011,30(10):604-605.
- [14] 王晓东.扬刺结合走罐治疗肩背肌筋膜炎疗效观察[J].齐齐哈尔医学院学报,2013,34(12):1739.
- [15] 谢奕彬.生物陶瓷火罐治疗风寒湿痹的临床研究[J].针刺研究,2004,29(z1):112-113.

(收稿日期 2016-12-17)

# 针刺壮医天部穴治疗后循环缺血性眩晕的疗效观察\*

张艳 柯玲玲 石云 何金玲 吴云艳  
(广西壮族自治区柳州市中医医院,广西 柳州 545001)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1641-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.043

**【摘要】目的** 观察针刺壮医天部穴治疗后循环缺血性眩晕的临床疗效。**方法** 将60例符合后循环缺血性眩晕的患者随机分为治疗组和对照组,各30例,治疗组予针刺壮医天部穴治疗,对照组予氟桂利嗪胶囊口服,比较两组的临床疗效,通过TCD观察两组治疗前后双侧椎动脉及基底动脉的平均血流速度变化情况。**结果** 两组患者治疗后与治疗前比较平均血流速度均有明显改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组间治疗后平均血流速度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 针刺壮医天部穴通过改善平均血流速度治疗后循环缺血性眩晕,具有很好的临床疗效。

**【关键词】** 针刺 壮医天部穴 后循环缺血 TCD

**Clinical Efficacy of Acupuncture at Tianbu Acupoints of Zhuang Medicine on Posterior Circulation Ischemia Vertigo** ZHANG Yan, KE Lingling, SHI Yun, et al. Liuzhou Hospital of TCM, Guangxi, Liuzhou 545001, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical efficacy of acupuncture at Tianbu acupoints of Zhuang medicine on posterior circulation ischemic vertigo. **Methods:** 60 patients with posterior circulation ischemic vertigo were randomly divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each group. The treatment group received acupuncture at Tianbu acupoints of Zhuang medicine, and the control group received Flunarizine capsules treatment. The clinical curative effect of the two groups was compared. The changes of mean blood flow velocity of bilateral vertebral artery and basilar artery were observed by TCD before and after treatment in two groups. **Results:** Compared with before treatment, the average blood flow velocity of the two groups was significantly improved, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in mean blood flow velocity between the two groups after treatment ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Acupuncture at Tianbu acupoints of Zhuang medicine has good clinical efficacy in the treatment of posterior circulating ischemic vertigo by improving the mean blood flow velocity.

**【Key words】** Acupuncture; Tianbu acupoints of Zhuang medicine; Posterior circulation ischemia; TCD

后循环缺血是一种缺血性脑血管病,约占缺血性卒中的20%,包含椎-基底动脉缺血、后循环的短暂性缺血发作和脑梗死,眩晕是后循环缺血最常见的临床表现之一<sup>[1]</sup>。现代医学认为大动脉粥样硬化是本病最重要的病因,会影响前庭神经系统的血流供应,引起前庭神经核和半规管短暂性缺血发作,出现眩晕症状,治疗上强调抗凝抗板、扩张脑血管、血管内介入治疗<sup>[2-3]</sup>。壮医学认为眩晕(兰奔)是由于龙路、火路阻滞而气血瘀阻不畅,大脑(巧坞)功能失调发而为病<sup>[4]</sup>。笔者临床运用针刺壮医天部穴治疗,效果满意。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:全部病例均同时符合人

民卫生出版社出版的《中医内科学》眩晕病的中医诊断标准<sup>[5]</sup>和广西民族出版社出版的《中国壮医针灸学》眩晕病的壮医诊断标准<sup>[4]</sup>;后循环缺血西医诊断参照中国后循环缺血专家共识组2006年通过的中国后循环缺血的专家共识诊断要点确立<sup>[3]</sup>。2)纳入标准:(1)符合后循环缺血的诊断标准;(2)具有后循环缺血性眩晕的临床表现,也可同时伴有周围性眩晕;(3)年龄40~80岁,男女均可;(4)头颅CT或MRI检查证实为后循环供血区梗死,或经全脑血管造影证实有后循环缺血,或经行TCD、颈部血管彩超检查证实有后循环缺血<sup>[3]</sup>。3)排除标准:(1)非后循环缺血导致的眩晕;(2)同时服用其他中成药物者;(3)同时接受中医外治治疗者;(4)同时服用其他扩张脑血管药物者;(5)严重肝、肾疾病患者,有严重焦虑抑郁倾向者,锥体外系疾病患者。

1.2 临床资料 选取2015年1月至2016年10月本院脑病科确诊且急性起病或急性加重的后循环缺血性

\*基金项目:广西中医药民族医药科研课题(GZZC14-75);广西壮族自治区卫生和计划生育委员会科研课题(Z20170809)

眩晕患者 60 例,按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 30 例。治疗组中男性 11 例,女性 19 例;年龄 51~74 岁,平均年龄(62.40±9.70)岁。对照组中男性 10 例,女性 20 例;年龄 48~72 岁,平均年龄(61.30±10.10)岁。基础疾病为高血压病 11 例,糖尿病 13 例,高脂血症 16 例,冠心病 9 例,腔隙性脑梗死 21 例,无基础疾病 14 例。两组患者在性别、年龄、病程、基础病情等方面比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 两组患者治疗期间,原来使用的慢性病药物,包括降压药、降糖药、抗血小板聚集类药物服用方法不变。观察期间不增加使用任何影响疗效评价的药物。治疗组予针刺治疗,针刺壮医天部穴中的发旋穴、旋环穴,平刺,捻转平补平泻,留针 30 min,每日 1 次,治疗 1 周。对照组予氟桂利嗪<sup>[6]</sup>胶囊 5 mg,每晚服,治疗期 1 周。

**1.4 观察项目** 患者治疗前后应用美国产 COMPANION III 型 TCD 进行经颅多普勒超声检查,观察左右椎动脉(VA)及基底动脉(BA)的平均血流速度(Vm)。选择 Vm 作为本研究的客观评价指标,是因为 Vm 很少受心率、心收缩力、外周阻力和动脉顺应性等心血管因素的影响,并且 Vm 代表了搏动性血液的供应程度<sup>[7]</sup>,是最有价值的参考内容。

**1.5 疗效标准** 根据《中药新药临床研究指导原则》中的评定标准<sup>[8]</sup>。痊愈:眩晕等症状消失。显效:眩晕等症状明显减轻,头微有昏沉,可正常生活及工作。有效:头昏或眩晕减轻,虽能坚持工作,但生活和工作受到影响。无效:头昏沉及眩晕等症状无改善或加重。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS11.5 统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,计量资料自身前后比较采用配对秩和检验,两组计量资料之间比较采用配对比较  $t$  检验。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 见表 1。两组患者治疗后,眩晕等症状均得到不同程度缓解,显效率、总有效率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总显效率(%)	总有效率(%)
治疗组	30	9	14	5	2	76.67	93.33
对照组	30	11	13	5	1	80.00	96.67

**2.2 两组治疗前后经颅多普勒超声情况比较** 见表 2,表 3。血管痉挛或血管轻中度狭窄患者疗前血流速度高于健康人标准,治疗后平均流速均明显改善,分别与治疗前比较有显著差异( $P<0.05$ );两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组血管中重度狭窄患者治疗前血流速度低于健康人标准,治疗后平均流速均明

显改善,分别与治疗前比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。因此,针刺壮医天部穴治疗后循环缺血性眩晕,对 VA 及 BA 的 Vm 有明显改善,且疗效与西药氟桂利嗪胶囊相当。

表 2 两组患者治疗前后血管痉挛或血管轻中度狭窄 Vm 比较 (cm/s,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	RVA	LVA	BA
治疗组 (n=20)	治疗前	52.76±4.12	53.38±3.79	61.97±3.86
	治疗后	43.81±4.31*	43.14±4.05*	52.50±4.26*
对照组 (n=20)	治疗前	54.22±3.93	54.06±3.24	62.13±3.36
	治疗后	42.73±4.56*	42.88±3.87*	51.72±4.35*

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ 。下同。

表 3 两组患者治疗前后血管中重度狭窄 Vm 比较 (cm/s,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	RVA	LVA	BA
治疗组 (n=10)	治疗前	18.61±2.73	18.07±2.19	25.19±2.38
	治疗后	28.27±3.48*	27.87±2.93*	38.92±2.83*
对照组 (n=10)	治疗前	18.42±3.11	17.95±2.56	25.47±2.02
	治疗后	28.36±3.64*	28.20±3.37*	39.57±2.46*

**2.3 安全性评价** 在治疗期间,治疗组中未出现不良反应的患者,未造成治疗病例的脱落;对照组中有 4 例患者出现困倦无力,3 例患者出现嗜睡,出现不良反应的患者占对照组总人数的 23.33%,另外有 2 例随机进入西药对照的病例因无法耐受不良反应而中断治疗造成病例脱落。

## 3 讨论

后循环缺血性眩晕属中医学“眩晕病”范畴,病位主要在清窍。不论其病机如何,清阳不升、清窍失养乃是产生眩晕的直接原因。而在壮医学中也有相似的论述。壮医认为疾病当以气为治,人体气的循行路径是谷道、水道、气道、龙路和火路,龙路是指人体内血液的通道,火路则类似于现代医学的神经系统<sup>[9]</sup>。人体天(上部)、地(下部)、人(中部)三部之气通过三道两路沟通连接,推动各项生理功能协调运行,而眩晕的产生,则是由于龙路、火路瘀滞导致天、地、人三气不能同步运行,使大脑失养、功能失职而发为本病<sup>[4]</sup>。

针刺壮医天部穴中的发旋穴、旋环穴治疗后循环缺血性眩晕是笔者在临床上将中医针刺疗法和壮民族医中天部的止眩特定穴相结合运用于后循环缺血性眩晕的治疗上。发旋穴在天部头顶发旋窝处,可醒脑开窍、通龙路和火路;旋环穴为发旋穴前后左右各旁开一寸处,主治功效与前者相同,两穴相配可加强疗效。因此针刺壮医天部特定穴中的发旋穴、旋环穴可疏通龙路、火路,使三部之气循环流行,起到醒脑开窍、安神止眩、升清定智之功。

现代针灸学研究认为针刺头部腧穴可能调整了血液流变学和血管状态<sup>[10-13]</sup>,从而改善后循环缺血,也使大脑皮层生物电发生良性变化<sup>[14]</sup>。对流速减低型,针刺可能兴奋了胆碱能的交感神经和非胆碱、非肾上腺能神经,释放了 Ach 和 NO,使血管扩张,增加脑血流量;对血流速度增高型,针刺可能通过解除血管痉挛,改善了神经通路部位的血氧供应<sup>[15]</sup>。但是对于壮医天部特定穴治疗眩晕的机制研究尚未见报道。

本研究通过 TCD 检测发现,针刺壮医天部穴能双向调节椎-基底动脉平均血流速度,改善脑灌注,从而能够有效改善后循环缺血性眩晕的临床症状。氟桂利嗪胶囊治疗脑供血不足、突发性或慢性头晕的疗效是受认可的<sup>[16]</sup>,这与本研究的对照组结果相一致。针刺壮医天部穴与氟桂利嗪胶囊比较,虽然前者对椎-基底动脉平均血流速度的改善程度不如后者显著,但是两者比较差异并无统计学意义,说明功效相当,而且前者的不良反应更少,依从性更好,其疗效机制值得进一步研究,从而更有利于民族医的发展。

#### 参 考 文 献

- [1] 中国后循环缺血专家共识组. 中国后循环缺血的专家共识[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(9): 786-787.
- [2] 吴子明, 张素珍, 杨伟炎, 等. 后循环缺血概念的提出及神经耳科的对策[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2008, 16(1): 27.
- [3] 中华医学会神经病学分会. 眩晕诊治专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(5): 369-374.
- [4] 黄瑾明, 宋宁, 黄凯, 等. 中国壮医针灸学[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2010: 194-195.
- [5] 田德禄. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 263-268.
- [6] 韦宁. 应用盐酸氟桂利嗪治疗脑动脉硬化症的临床疗效及安全性评价[J]. 实用心脑血管病杂志, 2013, 21(6): 84-85.
- [7] 张雄伟. 临床经颅多普勒超声学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 88-121, 158-162.
- [8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 25.
- [9] 黄瑾明, 宋宁, 黄凯, 等. 中国壮医针灸学[M]. 南宁: 广西民族出版社, 2010: 10-22.
- [10] 熊嘉玮. 针刺治疗椎-基底动脉供血不足临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(6): 923-924.
- [11] 王强, 朱广旗, 胡蓉. 针刺风池、“供血”穴治疗椎-基底动脉供血不足临床疗效及机制探讨[J]. 中国针灸, 2009, 29(11): 861-864.
- [12] 黄凡, 原笋, 杨海涛, 等. 针刺星状神经节对后循环缺血的疗效研究及对血压的影响[J]. 中国针灸, 2014, 34(8): 741-745.
- [13] 梁立安, 蒋垂刚, 胡湘, 等. 针灸治疗椎-基底动脉供血不足的临床及机理研究[J]. 上海针灸杂志, 2005, 24(11): 9-11.
- [14] 牟淑兰, 孙秀兰, 宋春莉. 针刺头部穴区对椎-基底动脉供血不足患者脑干诱发电位的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(2): 16-17.
- [15] 梁立安, 陈文, 胡湘, 等. 针刺推拿结合治疗椎-基底动脉供血不足的临床及机理研究[J]. 中国针灸, 2005, 25(1): 19-22.
- [16] 许云红. 盐酸氟桂利嗪的临床应用进展[J]. 中国医学创新, 2010, 7(12): 191-192.

(收稿日期 2017-02-07)

## 清肺通腑汤治疗重症肺炎痰热壅肺证 临床疗效及对炎症因子的影响

郑彩莲 孙建光 张素蕊 胡广云 杨 丽

(河北省唐山市曹妃甸区医院, 河北 唐山 063200)

中图分类号: R563.1 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1643-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.044

**【摘要】目的** 观察清肺通腑汤治疗重症肺炎痰热壅肺证临床疗效及对炎症因子的影响并探讨其机制。**方法** 将 96 例重症肺炎痰热壅肺证患者按随机数字表法分为两组各 48 例, 对照组采用西医常规治疗, 治疗组在对照组基础上采用清肺通腑汤治疗, 14 d 后评价疗效。**结果** 两组治疗后发热、咳嗽、痰壅、气促症状积分及白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)炎症因子水平较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 治疗组降幅优于对照组( $P < 0.05$ ); 两组治疗后动脉氧分压( $\text{PaO}_2$ )及氧合指数( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )较治疗前升高( $P < 0.05$ ), 二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )及肺部感染评分(CPIS)较治疗前降低( $P < 0.05$ ), 治疗组改善程度及临床总有效率优于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 清肺通腑汤能够改善重症肺炎痰热壅肺证临床症状及血气指标, 降低炎症因子水平及临床肺部感染评分, 提高临床疗效。

**【关键词】** 重症肺炎 痰热壅肺证 清肺通腑汤 临床观察 炎症因子

重症肺炎临床病因主要为病原菌侵袭,具有治疗难度大、病死率高的特点,单纯抗感染治疗不足以降低病死率,因此需积极探索提高重症肺炎临床疗效的新方法<sup>[1-2]</sup>。有研究表明,运用中医药治疗重症肺炎能够取得较好疗效<sup>[3-4]</sup>。本研究采用清肺通腑汤治疗重症肺炎痰热壅肺证,取得了较满意的临床疗效。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 重症肺炎诊断标准参照美国感染疾病学会/美国胸科学会(IDSA/ATS)重症肺炎诊断标准<sup>[5]</sup>制定,痰热壅肺证诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[6]</sup>制定。纳入标准:符合重症肺炎、痰热壅肺证诊断标准者;年龄18~80岁;患者或家属署知情同意者。排除标准:两周内应用糖皮质激素、中药等药物治疗者;孕妇或哺乳期妇女;对试验药物过敏者;合并心、脑、肾等脏器严重原发性疾病及精神障碍性疾病者;对试验方案依从性较差者;正在参加其他临床试验者。

**1.2 临床资料** 选取2015年1月至2016年6月在本院就诊的96例重症肺炎痰热壅肺证患者,按随机数字表法分为两组,各48例。对照组中男性27例,女性21例;年龄43~78岁,平均(67.59±7.32)岁;病程3~10 d,平均(6.25±2.17) d;临床肺部感染评分(CPIS)7~11分,平均(9.20±1.47)分。治疗组中男性25例,女性23例;年龄46~74岁,平均(68.27±8.49)岁;病程3~12 d,平均(6.73±2.55) d;临床肺部感染评分(CPIS)6~11分,平均(9.32±1.65)分。两组性别、年龄、病程及病情等临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 对照组采用吸氧、必要时机械通气、抗感染、营养支持等常规治疗。治疗组在常规治疗基础上,采用清肺通腑汤:鱼腥草30 g,黄芩15 g,瓜蒌15 g,竹茹15 g,桑白皮15 g,茯苓12 g,枳实12 g,陈皮12 g,莱菔子15 g,厚朴12 g,法半夏10 g,杏仁10 g,大黄6 g(后下),北沙参6 g。每日1剂,水煎,口服或鼻饲。观察周期14 d。

**1.4 观察指标** 评价治疗前后发热、咳嗽、痰壅、气促等症状积分<sup>[7]</sup>;白细胞计数(WBC)、血清C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、白介素-10(IL-10),其中IL-6、IL-10采用酶联免疫吸附法测定;动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、氧合指数(PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)、CPIS;治疗后两组临床疗效。

**1.5 疗效标准** 参照文献<sup>[7]</sup>制定疗效判定标准。治愈:症状、阳性体征完全消失或基本消失,理化指标恢复正常。显效:症状、体征及理化指标明显改善。有效:症状、体征及理化均有好转。无效:症状、体征及理化指标无明显改善,甚或加重。

**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 $\chi^2$ 检验,等

级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后症状积分比较** 见表1。结果显示两组治疗后发热、咳嗽、痰壅及气促症状积分较治疗前降低( $P<0.05$ ),治疗组降幅优于对照组( $P<0.05$ )。

表1 两组治疗前后症状积分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	发热	咳嗽	痰壅	气促
治疗组 (n=48)	治疗前	5.27±1.43	4.58±0.92	5.13±0.73	4.82±0.57
	治疗后	0.95±0.60 <sup>*△</sup>	1.03±0.36 <sup>*△</sup>	0.87±0.31 <sup>*△</sup>	0.65±0.20 <sup>*△</sup>
对照组 (n=48)	治疗前	5.32±1.55	4.50±0.86	5.08±0.66	4.79±0.52
	治疗后	1.87±0.64 <sup>*</sup>	1.75±0.43 <sup>*</sup>	1.79±0.39 <sup>*</sup>	1.46±0.23 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

**2.2 两组治疗前后炎症因子比较** 见表2。结果显示两组治疗后WBC、CRP、IL-6及IL-10水平较治疗前降低( $P<0.05$ ),治疗组降幅优于对照组( $P<0.05$ )。

表2 两组治疗前后炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	WBC( $\times 10^9/L$ )	CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
治疗组 (n=48)	治疗前	19.36±3.97	142.50±33.42	65.25±10.33	4.72±1.36
	治疗后	7.41±2.12 <sup>*△</sup>	40.29±9.65 <sup>*△</sup>	23.03±6.41 <sup>*△</sup>	2.30±0.49 <sup>*△</sup>
对照组 (n=48)	治疗前	19.23±3.53	139.74±31.08	64.89±9.12	4.50±1.32
	治疗后	12.67±2.45 <sup>*</sup>	71.86±12.23 <sup>*</sup>	52.37±8.57 <sup>*</sup>	3.89±0.74 <sup>*</sup>

**2.3 两组治疗前后动脉血气分析及CPIS比较** 见表3。结果显示两组治疗后PaO<sub>2</sub>及PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>较治疗前升高( $P<0.05$ ),PaCO<sub>2</sub>及CPIS较治疗前降低( $P<0.05$ ),治疗组改善程度优于对照组( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后动脉血气分析及CPIS比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	PaO <sub>2</sub> (mmHg)	PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	CPIS(分)
治疗组 (n=48)	治疗前	60.97±5.42	87.33±8.60	183.36±32.60	9.32±1.65
	治疗后	93.56±8.69 <sup>*△</sup>	45.51±3.89 <sup>*△</sup>	296.12±48.53 <sup>*△</sup>	1.79±0.52 <sup>*△</sup>
对照组 (n=48)	治疗前	62.14±6.03	88.72±8.12	179.57±36.29	9.20±1.46
	治疗后	75.88±6.74 <sup>*</sup>	61.40±5.34 <sup>*</sup>	221.40±53.45 <sup>*</sup>	3.54±0.69 <sup>*</sup>

**2.4 两组治疗后临床疗效比较** 见表4。结果显示治疗组总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

表4 两组临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	48	19	15	10	4	44(91.67) <sup>△</sup>
对照组	48	12	11	16	9	39(81.25)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

## 3 讨论

重症肺炎属于中医学“风温肺热病”“肺痛”“喘证”等范畴,其发病与外感邪气侵袭、内伤饮食、情志失调

等因素有关。肺位居上焦,内侵之邪首先犯之,炼液为痰,致痰热壅盛,肺失宣肃而发病。此外,肺与大肠相表里,《明医指掌》云“大肠为肺之腑,肺主清化,脾土受病则不能生金,而肺失清化之令,脏不受病而病其腑,故大肠受之”。现代研究亦表明,肺与大肠之间病变可以相互影响<sup>[8]</sup>。泻下法治疗重症肺炎具有坚实的理论基础,可以通腑泻热,截断病势,防止逆传心包<sup>[9]</sup>。综合痰热壅肺致肺失宣肃及泻下法治疗肺炎的理论基础,可采用清肺化痰、通腑泻热法治疗重症肺炎痰热壅肺证。本研究所运用的清肺通腑汤是在长期临床实践中逐渐形成的自拟经验方。方中鱼腥草清热解毒,排脓消痈;黄芩清热燥湿,泻火解毒;瓜蒌清热润肺祛痰、利气宽胸;竹茹、桑白皮清肺化痰止咳。诸药并用,显著增强清肺、化痰、止咳功效。陈皮、法半夏燥湿化痰,增强祛痰之功。杏仁肃降肺气而止咳,莱菔子降气化痰止咳。脾为生痰之源,肺为储痰之器,茯苓健脾渗湿,使脾健痰消。肺与大肠相表里,厚朴、枳实、大黄为小承气汤,具有通腑泄热之功,可改善痰热壅肺之证。北沙参养阴清肺,益胃生津,小量应用既防热毒炽盛伤阴,又防敛邪滋腻。现代药理研究表明:鱼腥草对肺炎双球菌、金黄色葡萄球菌等多种病原体具有抑制和杀灭作用,抑制肺部炎症细胞浸润,发挥较好的解热、抗炎、抗菌及抗病毒作用<sup>[10]</sup>。黄芩具有广谱抗病原微生物作用,可能通过抑制炎症细胞因子活性,降低 TNF- $\alpha$  含量,干扰花生四烯酸代谢通路等途径发挥解热、抗炎等作用<sup>[11]</sup>。桑白皮、陈皮能够显著延长咳嗽潜伏期,松弛支气管平滑肌,抑制中性粒细胞及炎症因子表达<sup>[12-13]</sup>。苦杏仁具有显著止咳作用,能够减少炎症细胞数量,抑制炎症因子水平<sup>[14]</sup>。半夏具有明显止咳、抗炎作用,其抗炎作用机制与抑制 PGE<sub>2</sub> 的产生和释放有关<sup>[15]</sup>。小承气汤能够降低肠道压力,间接改善肺循环及肺功能,减轻炎症反应,降低炎症性肺损伤<sup>[16]</sup>。

综上所述,清肺通腑汤能够减轻重症肺炎痰热壅肺证发热、咳嗽、痰壅及气促等症状,降低 WBC、CRP、IL-6、IL-10 等炎症因子水平及 PaCO<sub>2</sub>、CPIS,改善 PaO<sub>2</sub> 及 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 低水平状态,显著提高临床疗效。

## 参 考 文 献

- [1] 杨志旭,范铁兵,李洁. 喜炎平注射液治疗重症肺炎痰热壅肺证的临床观察[J]. 北京中医药,2014,33(12):894-896.
- [2] 朱建军,刘励军. 血必净对重症肺炎患者血清及支气管肺泡灌洗液炎症细胞因子的影响[J]. 江苏医药,2014,40(10):1187-1189.
- [3] 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.
- [4] 蒋劲柏,李福英. 中医药辅助治疗对重症肺炎患者预后及血清降钙素原、C 反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(8):878-880.
- [5] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:19.
- [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,1994:286-287.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54-58.
- [8] 郑秀丽,杨宇,王宝家,等. 从病理状态下肺功能与胃肠功能的变化探讨“肺与大肠相表里”[J]. 中华中医药杂志,2014,29(1):120-123.
- [9] 常雯茜,徐占兴. 从“肺与大肠相表里”论泻下法在重症肺炎中的应用[J]. 中国中医急症,2016,25(4):647-649.
- [10] 杜向群,陈敏燕,许颖. 鱼腥草成分、药理的研究进展[J]. 江西中医药,2012,43(2):66-68.
- [11] 郑勇凤,王佳婧,傅超美,等. 黄芩的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药,2016,38(1):141-147.
- [12] 景王慧,吴文进,燕茹,等. 归肺经中药桑白皮的化学、药理与药代动力学研究进展[J]. 世界中医药,2014,9(1):109-112.
- [13] 宋保兰. 陈皮药理作用[J]. 实用中医内科杂志,2014,28(8):132-133.
- [14] 李露,戴婷,李小龙,等. 苦杏仁苷药理作用的研究进展[J]. 吉林医药学院学报,2016,37(1):63-66.
- [15] 龚道锋,王甫成,纪东汉,等. 中药半夏化学成分及其药理、毒理活性研究进展[J]. 长江大学学报:自然科学版,2015,12(18):77-79.
- [16] 史肃育,吴同起,王克俭,等. 通腑法治疗重症肺炎(实热证)的临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(6):1125-1127.

(收稿日期 2016-09-12)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 生脉注射液治疗心肺复苏后心功能不全 (气阴两虚证)的临床观察\*

邓海霞 王政林 赵海涛 胡勇 黄丹 周映梅  
(广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

中图分类号:R278 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1646-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.045

**【摘要】目的** 观察生脉注射液治疗心肺复苏后心功能不全(气阴两虚证)的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将60例心肺复苏后心功能不全(气阴两虚证)患者随机分为治疗组及对照组,各30例。对照组予亚低温脑保护、呼吸机辅助呼吸、维护器官功能、血液净化等常规治疗。治疗组在常规治疗基础上加用生脉注射液50 mL静脉推注,每日2次,疗程1周。疗程结束后比较两组患者中医证候疗效、脑钠肽(BNP)、心脏输出指数(CI)、全心射血分数(GEF)、血管外肺水指数(EVLWI)。**结果** 与对照组相比,治疗组的中医证候改善总有效率高于对照组( $P < 0.05$ ),治疗组治疗后CI、GEF明显升高,BNP、EVLWI较前下降,两组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 在西医常规治疗的基础上加用生脉注射液可显著改善心肺复苏后心功能不全患者的血流动力学指标,增强其心功能,且未见明显不良反应,值得临床进一步研究。

**【关键词】** 生脉注射液 心肺复苏后心功能不全 血流动力学检测

**Clinical Observation of Shengmai Injection on Cardiac Insufficiency after Cardiopulmonary Resuscitation (Syndrome of Deficiency of both Qi and Yin)** DENG Haixia, WANG Zhenglin, ZHAO Haitao, et al. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530023, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical effect of Shengmai Injection on patients with cardiac insufficiency after cardiopulmonary resuscitation (syndrome of deficiency of both Qi and Yin), and to explore its mechanism. **Methods:** 60 cases of patients with cardiac insufficiency after cardiopulmonary resuscitation (syndrome of deficiency of both Qi and Yin) were randomly divided into the treatment group and the control group, 30 cases in each. The control group received routine treatment, such as brain protection with mild hypothermia, assisted respiration, organ function maintenance, blood purification, and so on. The treatment group was treated with Shengmai Injection, 50 mL intravenous injection, twice a day on the basis of routine treatment, and the course of treatment was 1 week. After treatment, TCM syndrome integral change, BNP, CI, GEF and EVLWI were compared between the groups. **Results:** Compared with the control group, the TCM syndrome score of the treatment group decreased; CI and GEF increased significantly; BNP and EVLWI decreased compared with before, and there were significant differences between the two groups ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** On the basis of Western medicine routine treatment, Shengmai Injection can significantly improve hemodynamic indexes, and enhance cardiac function of the patients with cardiac insufficiency after cardiopulmonary resuscitation, and there are no significant adverse reactions, worthy of further clinical research.

**【Key words】** Shengmai Injection; Cardiac insufficiency after cardiopulmonary resuscitation; Hemodynamic test

随着急诊医学的不断发展、心肺复苏技术的普及和不断改进,心肺复苏成功率逐渐提高<sup>[1]</sup>。但在发生心跳骤停后,心脏血供完全中断,即使复苏成功、心脏恢复较正常的心肌灌注,但是病理上已造成明显的再灌注心肌损伤,因此患者易发生复苏后心功能不全。而复苏后心功能不全是早期复苏成功后院内死亡的主要原因<sup>[2-3]</sup>,因此如何有效改善复苏后心功能不全是值得临床探讨及研究的问题。近年来,随着中医药治疗的不断

运用,中药制剂针对本病有一定的治疗作用<sup>[4]</sup>,且临床研究发现,心肺复苏后心功能不全气阴两虚证较为常见<sup>[5-6]</sup>。因此,本研究旨在观察生脉注射液治疗心肺复苏后心功能不全(气阴两虚证)的临床疗效及产生的血流动力学改变。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 研究对象为2014年6月到2016年6月入住本院重症医学科诊断为心脏骤停心肺复苏后心功能不全的60例患者,经中医辨证为气阴两虚证;临床表现为四肢厥冷、大汗淋漓、神情淡漠或烦躁不安、喘息气微、脉细欲绝<sup>[7]</sup>;且心肺复苏后预计存活7 d以

\* 基金项目:广西中医药民族医药自筹经费科研课题(合同号:GZZC14-01)

上,对研究用药无过敏史。按随机数字表法分为治疗组和对照组各30例,治疗组男性18例,女性12例;年龄(62.34±8.16)岁。对照组男性16例,女性14例;年龄(65.13±5.85)岁。两组患者性别、年龄、原发病等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 治疗方法 两组均参照《2010年美国心脏协会心肺复苏及心血管急救指南》进行救治,心肺复苏成功后对照组给予呼吸机辅助呼吸、电除颤、降颅压、基本复苏药物如肾上腺素、多巴胺、碳酸氢钠,维护器官功能、营养支持、血液净化等。治疗组在常规治疗基础上加用生脉注射液(江苏苏中药业集团股份有限公司,批准文号:国药准字Z32021055,25 mL/支)50 mL静脉推注,每日2次。两者疗程均为1周。

1.3 观察指标 观察两组患者的中医证候改善情况及临床心功能疗效,持续心排量监测仪(PICCO)监测患者心脏输出指数(CI)、全心射血分数(GEF)、血管外肺水指数(EVLWI),并对比两组患者血浆脑钠肽(BNP)水平及两组患者预后情况。

1.4 疗效标准 中医证候疗效,参照《中药治疗厥脱证的临床研究指导原则》<sup>[8]</sup>以积分法评价。显效:气阴两虚证候明显改善,症状积分值下降2/3以上。有效:气阴两虚证候改善,症状积分值下降1/3~2/3。无效:治疗证候改善不明显(积分值下降<1/3)或加重。心功能参照纽约心功能分级法及《中药治疗厥脱证的临床研究指导原则》。显效:心功能恢复至Ⅰ级。有效:心功能恢复至Ⅱ级,上述各项指标部分减轻及好转。无效:心功能无改善,上述指标均无改善。总有效率=(显效+有效)/总例数×100%。

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,3组或以上计量资料比较用单因素方差分析,所有的统计检验均采用双侧检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组中医证候改善情况比较 见表1。治疗组总有效率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 两组中医证候改善情况比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	14	12	4	26(86.67) <sup>△</sup>
对照组	30	4	15	11	19(63.33)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组治疗前后心功能疗效比较 见表2。治疗组总有效率明显高于对照组( $P<0.05$ )。

2.3 两组治疗前后心功能改善及血液动力学指标检测 见表3。与对照组对比,治疗组治疗后CI、GEF较前明显升高( $P<0.05$ ),BNP、EVLWI较前降低( $P<0.05$ )。

表2 两组心功能疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	12	13	5	25(83.33) <sup>△</sup>
对照组	30	5	13	12	18(60.00)

表3 两组治疗前后CI、GEF、BNP、EVLWI比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	CI[L/(min·m <sup>2</sup> )]	GEF(%)	BNP(pg/mL)	EVLWI(mL/kg)
治疗组 (n=30)	治疗前	1.43±0.48	14.28±4.56	780.6±565.9	15.38±6.98
	治疗后	2.51±0.54 <sup>△</sup>	36.62±6.43 <sup>△</sup>	198.4±81.6 <sup>△</sup>	4.48±3.75 <sup>△</sup>
对照组 (n=30)	治疗前	1.38±0.39	15.62±3.47	890.8±425.7	14.88±7.46
	治疗后	1.87±0.36	21.56±5.25 <sup>*</sup>	324.2±56.8 <sup>*</sup>	8.26±4.58 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

心脏骤停心肺复苏后出现的心功能不全是导致患者死亡的重要因素,其发病机理复杂,心脏骤停后心肌缺血及自主循环恢复后的再灌注损伤、氧化应激、炎症因子的释放及心肌细胞的凋亡等均可引起心脏功能的损害<sup>[9]</sup>。CI、GEF可以直接体现不同个体之间的心排出量的高低,而EVLWI则可以反映肺水肿的程度。BNP是心肌细胞中含量较高的一种物质,该指标可以作为心功能不全的预测性指标。心功能障碍时心脏合成释放BNP,心肺复苏后其呈动态变化,BNP持续增高则提示心功能不全程度严重<sup>[10]</sup>。PICCO检测血流动力学的准确性已毋庸置疑,1周疗程结束后比较两组患者BNP、CI、GEF、EVLWI,与对照组相比,治疗组加用生脉注射液治疗后CI、GEF明显升高,BNP、EVLWI较前下降( $P<0.05$ ),表明生脉注射液可显著改善心肺复苏后心功能不全患者的血液动力学指标,增强心功能。

近年来,中医药在心肺复苏中的应用越来越得到重视和发展,中医学虽无“心脏骤停”病名,但在古代医学文献中记载了众多与心脏骤停相关的描述,中医药常参照“厥脱证”进行辨证论治<sup>[11]</sup>,治疗主张及早使用中医药治疗,如中药、中成药,以益气救阴、回阳固脱、涤痰开窍为法<sup>[12-16]</sup>。生脉注射液(红参、麦冬、五味子)可益气养阴,复脉固脱,主要用于气阴两亏,脉虚欲脱的心悸、气短、四肢厥冷、汗出、脉欲绝及心肌梗死、心源性休克、感染性休克等。临床研究表明<sup>[17]</sup>,生脉注射液能增强心肌收缩力,改善心肌顺应性与协调性,提高冠状动脉灌注压及心肌存活率,提高射血分数与心脏指数,对缺血性心脏病患者有改善其心脏功能的作用。可能与如下机制有关:抑制心肌细胞膜Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP酶的活性,产生强心苷样的作用;增加心肌糖原和核糖核酸的含量,为缺血心肌收缩的能量和肌纤维蛋白、肌凝蛋白的合成提供物质基础;具有β受体激动剂效应;可以兴奋垂体-肾上腺皮质功能。

此次临床观察通过PICCO血流动力学方法记录

心脏输出指数 CI、GEF、EVLWI 等以及血液 BNP 水平的测定,证实生脉注射液对心肺复苏后心功能不全的干预治疗具有显著疗效,在一定程度上可促进脏器功能恢复、改善预后,可为临床应用提供参考,但其对心功能不全的作用机制仍有待进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 马宇洁, 杨兴易. 复苏后多器官功能障碍综合征的研究进展[J]. 第二军医大学学报, 2004, 25(11): 1186-1189.

[2] Claridge JA, Schulman AM, Young JS. Improved resuscitation minimizes respiratory dysfunction and blunts interleukin-6 and nuclear factor-kappa B activation after traumatic hemorrhage[J]. Crit Care Med, 2002, 30(8): 1815-1819.

[3] 刘海健, 张谦, 周厚荣, 等. 心肺复苏后心功能不全研究进展[J]. 贵州医药, 2010, 34(1): 87-89.

[4] 叶焯, 梁国荣, 温丹婷, 等. 复苏后综合征的中西医研究现状[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(9): 3227-3230.

[5] 王儒平, 陈雪梅. 复苏后综合征 228 例临床分析和中医药救治策略探讨[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(7): 499-501.

[6] 田飒. 复苏后综合征的中医证候特点研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2009.

[7] 卫生部药政局. 中药治疗厥脱证的临床研究指导原则[J]. 中国医药学报, 1989, 4(1): 71-73.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.

[9] 梁道业, 马春林, 黄捷敏, 等. 四逆汤干预对心肺复苏后患者血管外肺水指数及氧合的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(2): 319-320.

[10] 沈涌, 佟丽妍. 中药在防治心肺复苏后心功能不全中的应用[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(7): 1668-1670.

[11] 肖秀娟, 李月梅. 中医对厥脱的理论初探[J]. 中国保健, 2008, 16(4): 162-163.

[12] 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.

[13] 周仲瑛, 垒妙文, 朱荃. 中医药治疗厥脱证的研究[J]. 南京中医学院学报, 1992, 8(1): 7-10.

[14] 陈玉英, 马超英. 厥脱证的中医治法研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2002, 9(8): 70-71.

[15] 沈中阳, 李志军. 谈中西医结合急救医学的发展[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2011, 18(4): 195-196.

[16] 李良元. 浅谈急诊厥脱的诊治[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(15): 1636-1637.

[17] 黄金龙, 蒙定水. 生脉注射液在心血管疾病中的临床应用研究近况[J]. 福建中医药, 2007, 38(1): 61-62.

(收稿日期 2017-02-23)

# 慢性肾衰竭患者中医证型与左心结构及功能相关性研究

何 涛 王铁荣

(四川隆昌县人民医院, 四川 隆昌 642150)

中图分类号: R692.5 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1648-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.046

**【摘要】目的** 探讨慢性肾衰竭(CRF)中医证型分布及其与左心结构及功能相关指标的相关性。**方法** 选取我院治疗的 160 例 CRF 患者进行中医辨证分型, 分别测量患者的血肌酐 (Scr)、Tei 指数、左心室射血分数 (LVEF)和左室室间隔厚度 (IVSD), 分析中医证型分布与左心室指标的相关性。**结果** Tei 指数与 IVSD 随着中医证型演变呈逐步上升的趋势, 各中医证型之间的 Scr、Tei 指数与 IVSD 总体差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ ); 各中医证型之间的 LVEF 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 随着肾功能损害的不断加重, CRF 中医证型与左心室结构和功能之间存在相关性。将中医证型与 IVSD、Tei 指数、LVEF 结合起来, 能够为预防、诊断、治疗 CRF 合并心脏疾病提供重要的临床依据。

**【关键词】** 慢性肾衰竭 中医证型 Tei 指数 左心室射血分数 左室室间隔厚度

慢性肾衰竭(CRF)是指各种肾脏病导致肾脏功能渐进性不可逆性减退, 直至功能丧失所出现的一系列症状和代谢紊乱所组成的临床综合征。中西医结合治疗 CFR 在临床上开始被广泛应用, 但对其治疗方案和优势的认识尚未统一<sup>[1]</sup>, 而且传统中医分型具有一定的主观性, 临床应用时客观依据不足。心血管疾病是 CRF 患者主要死亡原因, 临床研究发现左心室结构与

功能改变是 CRF 患者在心血管疾病表现前就存在的临床症状, 其中以左心室肥厚 (LVH) 最为多见<sup>[2]</sup>。Tei 指数 (Tei index) 即心肌做功指数, 它测量方法简便, 重复性强, 且不受心率、心室几何形态、心室收缩压和舒张压的影响, 可以准确反映左室的整体功能<sup>[3]</sup>。因此, 本研究将中医辨证分型与实验室指标检测相结合, 分析探讨中医辨证分型与左心室结构及功能的关系。现

报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2014年3月至2016年2月在本院肾内科门诊、住院的CRF患者160例,纳入标准为:符合慢性肾衰竭诊断标准;年龄大于18周岁,小于70周岁;同意接受左心室结构及功能指标检测;签署知情同意书。排除标准:患有严重心血管、肝、肿瘤等疾病者;合并精神病患者;接受持续性肾脏替代治疗患者;严重电解质、水、酸碱平衡紊乱者;年龄小于18周岁或大于70周岁,哺乳或妊娠期女性患者。

1.2 研究方法 记录全部患者的性别、年龄、疾病史,依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[4]</sup>对全部患者进行中医辨证分型,使用超声心动图检测记录患者的Tei指数、左心室射血分数(LVEF)和左室室间隔厚度(IVSD)。患者清晨空腹采血2 mL,分离血清后,使用上海科华公司提供肌酐(Scr)试剂盒,采用苦味酸动力学法测定Scr。

1.3 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间计量资料比较采用t检验,多组间计量资料比较采用单因素方差分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 CRF患者一般资料比较 见表1。160例CRF患者中,脾肾气虚证49例,脾肾阳虚证45例,肝肾阴虚证25例,气阴两虚证34例,阴阳两虚证7例。各中医证型组患者之间的性别构成、年龄差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

表1 CRF患者一般资料比较

证型	n	性别(男/女)(n)	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )
脾肾气虚证	49	29/20	41.08±10.21
脾肾阳虚证	45	24/21	43.54±11.85
肝肾阴虚证	25	16/9	44.02±11.43
气阴两虚证	34	22/12	43.62±10.78
阴阳两虚证	7	5/2	45.24±9.63

2.2 CRF患者的中医证型与Scr的比较 见表2。各中医证型中除了脾肾阳虚证与肝肾阴虚证之间的Scr水平差异无统计学意义,其余两两中医证型之间的Scr水平差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。CRF中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的Scr水平逐次增高,各中医证型之间的Scr总体均数差异具有统计学意义( $P<0.01$ );而且脾肾气虚患者的Scr指数水平明显低于其他中医证型患者,阴阳两虚患者的Tei指数水平明显高于其他证型患者,提示CRF发展早期多表现为脾肾

气虚证,CRF发展晚期多表现为阴阳两虚证。

表2 CRF中医证型与Scr的比较(n)

证型	n	代偿期	失代偿期	衰竭期	尿毒症期	Scr( $\mu\text{mol/L}$ , $\bar{x}\pm s$ )
脾肾气虚证	49	21	14	11	3	486.39±65.38 <sup>△</sup>
脾肾阳虚证	45	10	18	11	6	685.26±58.49 <sup>△</sup>
肝肾阴虚证	25	5	7	9	4	659.37±61.89 <sup>△</sup>
气阴两虚证	34	2	12	15	5	753.52±93.59 <sup>△</sup>
阴阳两虚证	7	0	1	2	4	974.86±79.57 <sup>*</sup>

与脾肾气虚证组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与阴阳两虚证组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.3 CRF中医证型与Tei指数、IVST、LVEF的关系比较 见表3。各中医证型之间的Tei指数总体均数差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。CRF中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的Tei指数水平逐次增高;而且脾肾气虚患者的Tei指数水平明显低于其他中医证型患者,阴阳两虚患者的Tei指数水平明显高于其他证型患者。分析CRF患者IVSD发现,CRF中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的IVST呈现出逐步上升的趋势,各中医证型之间的IVSD总体均数差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),表明CRF中医证型分布与IVST具有相关性。分析CRF患者LVEF发现,各中医证型之间的LVEF总体均数差异无统计学意义( $P>0.05$ )。CRF中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的LVEF呈现出逐步下降的趋势。

表3 CRF中医证型与Tei指数、IVSD、LVEF的关系比较( $\bar{x}\pm s$ )

证型	n	Tei指数	IVSD(mm)	LVEF(%)
脾肾气虚证	49	0.469±0.078 <sup>△</sup>	10.12±1.34	56.23±7.42
脾肾阳虚证	45	0.587±0.083 <sup>△</sup>	11.24±1.46	54.31±8.76
肝肾阴虚证	25	0.637±0.071 <sup>△</sup>	12.09±1.39	53.75±6.94
气阴两虚证	34	0.764±0.082 <sup>△</sup>	12.89±1.51	52.96±8.37
阴阳两虚证	7	0.873±0.069 <sup>*</sup>	14.06±1.73	48.27±7.83

### 3 讨论

CRF属中医学“水肿”“关格”“癃闭”“腰痛”等范畴,其主要致病因素是湿热或湿浊<sup>[5]</sup>。CRF的病机病因是痰热、浊毒、血瘀、水湿共同作用导致脾肾亏损,肾络损伤,阴阳气血俱虚<sup>[6]</sup>。刘兰英等认为CRF的诱发因素是饮食、外邪、劳累、情志所伤等<sup>[7]</sup>。王自敏教授认为CRF以肾虚为主再加上淤、毒、浊等实邪<sup>[8]</sup>。刘玉宁教授认为气阴两虚为CRF的起始因素,湿热蕴毒则引发和加重肾衰竭<sup>[9]</sup>。目前中医主要依据个人临床经验来对CRF辨证分型,尚缺乏统一的辨证分型标准<sup>[10]</sup>。CRF合并心血管疾病以气阴两虚、心肾不足为主要本

虚,以痰淤互结为主要标实,并贯穿病情始终。CRF 引发的小动脉硬化、高血压、电解质紊乱、贫血等多种病变导致左心室容量和压力负荷增加,成为左心室肥厚、心脏收缩与舒张功能减弱、心力衰竭的重要原因;此外 CRF 中的肾小球硬化、肾纤维化会促进血管内皮生长因子增加而影响心室重塑<sup>[11]</sup>。

血肌酐是一种能够直接、灵敏地早期反映肾小球率过滤进而评估肾功能的重要指标<sup>[12]</sup>,也是诊断肾功能损伤的主要方法之一,肾功能损伤程度越大,Scr 检测值越高。本研究结果发现,CRF 中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的 Scr 水平逐次增高,各中医证型之间的 Scr 总体均数差异具有统计学意义,表明肾功能损伤程度与中医证型具有相关性。

Tei 指数是 1995 年日本学者 Tei 提出的一个评价心脏收缩与舒张整体功能的新指标——心肌运动指数,它测量简便,重复性强,且不受年龄、心室几何形态、瓣膜反流的影响,可以作为评价 CRF 患者心脏功能及结构的重要指标。心脏功能下降,Tei 指数增加<sup>[13]</sup>。Bruch 等<sup>[14]</sup>将心导管检查作为金标准,测出正常人左心室 Tei 指数参考值为(0.39±0.10)。黄雪霞等<sup>[15]</sup>研究发现 CFR 患者代偿期、失代偿期、肾衰竭期到尿毒症期的 Tei 指数逐次增大。本研究结果发现,CRF 中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的 Tei 指数水平逐次增高,并且各中医证型之间的 Tei 指数总体均数差异具有统计学意义,表明 CRF 患者的左心室功能与中医证型具有相关性。成人心脏室间隔厚和左心室后壁厚正常值一般大体 8~10 mm。室间隔厚度增大是常见的左心结构改变。本研究发现,CRF 中脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证、气阴两虚证,阴阳两虚证五种中医证型患者的 IVSD 呈现出逐步上升的趋势,而且总体差异具有统计学意义,表明 CRF 中医证型与左心室结构具有相关性。

综上所述,随着肾功能损害的不断加重,CRF 中医证型与左心室结构和功能之间存在相关性。因此,

将中医证型与 IVSD、Tei 指数、LVEF 等检测指标结合起来,能够为预防、诊断、治疗 CRF 合并心脏疾病提供重要的临床依据。

#### 参 考 文 献

- [1] 杨洪涛. 慢性肾衰竭的中西医结合治疗策略[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(1): 3-4.
- [2] Parfrey PS, Foley RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure[J]. Journal of the American Society of Nephrology, 1999, 10(10): 1606-1615.
- [3] Hesse B, Asher CR. Time to move to the right—the study of right ventricular systolic performance: too long neglected[J]. Clinical Cardiology, 2005, 28(01): 8-12.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 163-165.
- [5] 李晓玥, 孙伟. 慢性肾衰竭中医病因病机研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(3): 274-275.
- [6] 马鸿杰, 李康康. 慢性肾衰竭的中医药研究概况[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, (4): 361-363.
- [7] 刘兰英, 王耀献, 刘尚建, 等. 慢性肾衰竭中医病机浅析[J]. 中国中医急症, 2010, 19(3): 453-454.
- [8] 宋纯东. 王自敏教授对慢性肾脏病(CKD)中医病机认识[J]. 中医学报, 2011, 26(12): 1435-1436.
- [9] 菅云峰, 马雷. 刘玉宁教授治疗慢性肾衰竭的经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(5): 379-380.
- [10] 马莹, 孙伟. 现代中医对慢性肾衰竭辨证分型治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6): 235-237.
- [11] Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(7): 1549-1557.
- [12] 蔡晓婵, 汤建新, 刘健华, 等. 血肌酐值在慢性肾病肾功能评价中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2011, 9(18): 78-79.
- [13] 邢晨芳, 农丽录. Tei 指数评价心脏整体功能的临床应用[J]. 临床超声医学杂志, 2013, 15(3): 183-185.
- [14] Bruch C, Schmermund A, Marin D. Tei index in patients with mild to moderate congestive heart failure[J]. European Heart Journal, 2000, 21: 1888-1895.
- [15] 黄雪霞, 吴金玉, 杨李选, 等. 慢性肾衰竭临床分期与左心结构及功能的相关性分析[J]. 广西医学, 2011, 33(4): 420-422.

(收稿日期 2017-08-16)

## 欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 黄芪保心汤治疗慢性心力衰竭合并高尿酸血症临床观察\*

刘 贺 李志刚 张培影<sup>△</sup>

(江苏省徐州市中心医院,江苏 徐州 221009)

中图分类号:R541.6+1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1651-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.047

**【摘要】目的** 观察黄芪保心汤对慢性心力衰竭合并高尿酸血症的临床疗效并探讨其机制。**方法** 选择 60 例心力衰竭(气虚血瘀证),无症状高尿酸血症(HUA)患者,按随机数字表分为两组。其中治疗组采用黄芪保心汤辅助常规西药基础治疗;对照组只采用西医常规基础治疗。治疗周期为 3 个月,比较观察两组患者的心功能分级、心脏彩超、血尿酸(UA)水平及其他实验指标改变。**结果** 两组患者治疗后心功能分级均有明显改善,且治疗组较对照组优势明显( $P<0.05$ );治疗组总有效率为 90.00%优于对照组的 76.67%,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组和对对照组 UA 水平在治疗后均降低( $P<0.05$ ),治疗组比对照组比较下降幅度明显( $P<0.05$ );治疗后,两组患者 LVEF 结果均上升( $P<0.05$ ),治疗组较对照组上升明显( $P<0.05$ );治疗后,两组患者 LVEDd 结果有轻微下降,但是差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 黄芪保心汤治疗慢性心力衰竭患者,能显著提高其心功能分级及 LVEF 结果,改善心脏功能,体现良好的治疗作用;黄芪保心汤对慢性心力衰竭合并无症状 HUA 患者的 UA 水平起到较好的干预作用,能降低其 UA 水平。

**【关键词】** 慢性心力衰竭 高尿酸血症 黄芪保心汤

**Clinical Observation of Huangqi Baixin Decoction on Chronic Heart Failure Complicated with Hyperuricemia** LIU He, LI Zhigang, ZHANG Peiyong. Xuzhou Central Hospital of Jiangsu Province, Jiangsu, Xuzhou 221009, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the clinical efficacy of *Huangqi Baixin Decoction* on chronic heart failure complicated with hyperuricemia. **Methods:** 60 patients with heart failure (Qi deficiency and blood stasis syndrome) with asymptomatic hyperuricemia(HUA) were selected. The selected patients were divided into two groups according to the random number table. The treatment group was treated with *Huangqi Baixin Decoction* and routine western medicine, while the control group was treated with routine western medicine. The treatment cycle was 3 months. After 3 months, the cardiac function classification, cardiac color Doppler ultrasound, serum uric acid (UA) level and other experimental indexes were observed and compared between the two groups. **Results:** Cardiac function classification: cardiac function classification of two groups were improved significantly, and the treatment group was significantly better than the control group; the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). The total effective rate was 90.00% in the treatment group and 76.67% in the control group, but the difference between the two groups was not statistically significant ( $P>0.05$ ). UA level: the level of UA in the treatment group and the control group decreased after treatment; compared with before treatment, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the UA levels between the two groups were compared, the difference between the two groups was also statistically significant ( $P<0.05$ ). In the decrease rate, the treatment group was significantly decreased compared with the control group. Echocardiography results: after treatment, LVEF results of the two groups were increased; compared between the two groups, the treatment group was significantly higher than the control group, better than the control group; the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, there was a slight decrease in LVEDd in the two groups, and there was no statistical difference between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** *Huangqi Baixin Decoction* on patients with chronic heart failure can significantly improve the cardiac function classification and the results of LVEF, and also improve heart function, which shows a good therapeutic effect. It has a better intervention effect on UA level in patients with chronic heart failure combined with HUA, and can reduce the level of UA, which has significant advantages compared with Western medicine.

**【Key words】** Chronic heart failure; Hyperuricemia; *Huangqi Baixin Decoction*

\* 基金项目:江苏省科学技术厅重点病种规范化诊疗项目(BE2015624)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:zpy58@126.com)

近几年来,尿酸(UA)与心血管疾病的相关性日益受到人们的重视。慢性心力衰竭(CHF)患者常合并高尿酸血症(HUA)。UA水平增高被认为是其预后不良的独立危险因素,并且能作为心力衰竭严重程度的预测指标,UA作预测指标时,甚至独立于经典指标脑钠肽(BNP)<sup>[1]</sup>。因此无症状HUA合并心血管疾病也在临床实践中逐渐被重视起来。降低UA水平对于心血管疾病患者有潜在的重要临床意义,对于无症状HUA有选择予以干预也已经成为共识。尽早的对无症状HUA进行干预正是中医药未病先防的体现。目前徐州市中心医院成立专门的心力衰竭治疗小组,采用中西医结合方法治疗CHF,收到了较好效果<sup>[2-3]</sup>。应用“益气养阴”的治疗法则,从“毒”“虚”“瘀”论治,并精选相关中药组方,煎成黄芪保心汤,该疗法已使CHF患者症状明显改善,部分患者心功能增强,临床观察中发现多数无症状HUA患者的UA水平亦有不同程度降低。现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[2]</sup>中“中药新药治疗心力衰竭的临床研究指导原则”制定。CHF诊断标准依据经典的 Framingham 心衰诊断标准并参考2014年《慢性心力衰竭诊断和治疗指南》制定。HUA的诊断标准根据2010年修订的《无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识》<sup>[4]</sup>中的诊断标准。2)排除标准。有急性心衰及肺水肿情况者;有心源性休克、阿斯综合症(Adams-Stokes 综合征)发作、或恶性心律失常、Ⅱ度Ⅱ型以上房室传导阻滞、心包填塞、大量心包积液、肺栓塞、急性心肌梗死的患者,以及心衰合并严重感染者;有痛风病史且正处于痛风急性发作期的患者及其他继发性高尿酸血症患者;长期大剂量服用利尿剂的患者;合并严重的肺、肝、肾功能障碍,内分泌系统、造血系统等严重原发性疾病。

1.2 临床资料 选取2014年3月至2016年3月在徐州市中心医院住院治疗诊断为CHF合并HUA患者60例,并按照随机数字表法分为治疗组与对照组,各30例。其中治疗组男性19例,女性11例;平均年龄(60.84±7.46)岁;伴发高脂血症病者7例,2型糖尿病5例。对照组男性18例,女性12例;平均年龄(61.63±8.73)岁;伴发高脂血症病者6例,2型糖尿病6例。两组患者年龄、性别、伴发病、基本病情差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 两组患者参考2014年《慢性心力衰竭诊断和治疗指南》均予以西医常规基础治疗。包括1)限制钠盐饮食及低嘌呤饮食。2)药物治疗。呋塞米20mg/片,每日1~3片口服(根据患者情况调节);螺内酯20mg/片,每日1片,睡前口服;氯化钾缓释片0.5g/片,

每日2~4片口服(根据患者电解质情况调整);琥珀酸美托洛尔缓释片(倍他乐克缓释片)47.5mg,每日1~2次口服(根据病情需要及患者耐受可调节);盐酸贝那普利片(洛汀新)10mg/片,每日1片。抗凝药、降糖药等药物根据患者原有用药习惯予以使用。治疗组在常规西药治疗基础上给予黄芪保心汤:黄芪50g,党参20g,鳖甲12g,丹参15g,连翘12g,桂枝6g,茯苓15g,麦冬12g,五味子6g。每日1剂,每日2次(中药由本院煎药室专人专机煎煮,制成150mL密封袋装汤剂)。治疗周期为3个月。

1.4 观察指标 1)心功能分级(NYHA方法评定)、症状、体征、并观察治疗期间不良反应。2)实验室检查:UA、心脏彩超。所有病例在入院病情稳定情况时,清晨空腹抽取肘静脉血10mL,即刻送检。入院后行超声心动图检查,采用改良 Simpson 法,测量左室射血分数(LVEF),左室舒张末期内径(LVEDd)。治疗期间定期随访,观察治疗前及治疗后3个月内尿酸水平并行超声心动图检查。

1.5 疗效标准 根据2014年中华医学会心血管病分会、中华心血管病杂志编辑委员会《慢性心力衰竭诊断治疗指南2014》<sup>[5]</sup>推荐,以NYHA心功能分级改善情况评价心衰患者治疗后的临床疗效。显效:心功能改善2级。有效:心功能改善1级。无效:心功能无改善或者恶化1级或1级以上。

1.6 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件。计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用非参数统计方法,计量资料采用 $t$ 检验(或秩和检验)。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

2.1 两组心功能分级改善情况比较 见表1。总有效率方面,两组疗效相当( $P>0.05$ )。

表1 两组心功能分级改善情况比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	30	17	10	3	27(90.00)
对照组	30	8	15	7	23(76.67)

2.2 两组治疗前后UA水平的比较 见表2。两组治疗后UA水平均有所下降;治疗后,比较两组的UA水

表2 两组治疗前后UA、LVEF、LVEDd水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	UA( $\mu\text{mol/L}$ )	LVEF(%)	LVEDd(mm)
治疗组 (n=30)	治疗前	469.57±57.49	37.77±4.48	64.10±5.03
	治疗后	389.30±48.49* <sup>△</sup>	39.90±4.79* <sup>△</sup>	63.23±4.93
对照组 (n=30)	治疗前	477.53±83.28	37.27±5.17	63.81±5.50
	治疗后	456.17±92.76*	38.10±5.48*	63.60±5.66

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

平,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.3 两组治疗前后心脏彩超结果比较 见表2。治疗后,两组患者LVEF结果上升,较治疗前差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组较对照组上升明显,两组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。同时,两组患者治疗后LVEDd结果均有下降,但是差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),两组间差异亦无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.4 一般耐受性观察 治疗组患者在为期3个月的服用中药汤剂过程中未出现胃肠道反应、过敏症状、心率、血压波动等不良反应现象。黄芪保心汤药性平稳,具有良好的耐受性。

### 3 讨论

多年来,人们仅仅意识到HUA是代谢异常的一种标记,但是近年来发现,HUA还与冠心病、肾脏损害、心力衰竭关系密切。近期的几个大规模前瞻性临床研究,纳入的观察对象约10万例以上,分析并证实HUA是心血管疾病的独立危险因素。最近的两项前瞻性的研究结果显示,HUA的价值独立于CHF的经典指标BNP,并且可以作为CHF死亡的独立预测指标<sup>[6-7]</sup>。Huang H等<sup>[8]</sup>的一篇系统评价得出,血尿酸每增加1 mg/dL,心衰发展的可能性增加19%,全因死亡率和心衰患者的复合终点的危险性增加4%和28%。Kim H等及前期的实验<sup>[9-10]</sup>也证实,HUA是全身机体状况不良的一个表现,并且UA与经典指标NT-proBNP相比,UA较NT-proBNP有更强的预测预后的能力,特别是在DCM患者当中。梁文煊<sup>[11]</sup>研究也表明血尿酸与心功能的密切关系,动态监测血清尿酸浓度,可以判断慢性心衰的治疗效果。心力衰竭患者伴发无症状HUA的患者为数较多。对此类患者采取适当的方式干预UA水平是必要的<sup>[12]</sup>;血尿酸作为一个生物学指标来讲,不仅可以代表心力衰竭的代谢状态,也能体现机体的整体状态,对心衰患者的预后也有重要意义;降低血尿酸能否降低心血管事件的发病风险?虽然目前尚没有足够循证证据,但是降尿酸治疗有望成为心血管疾病防治的一种新途径。对其治疗上,根据最新的无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治的专家共识给出的建议,还是需要选择的予以干预,其干预的主要措施主要还是以改善生活方式,治疗与血尿酸升高相关的代谢性危险因素,以及避免使用血尿酸升高的药物,上述干预措施3~6个月无效情况下才使用药物的干预。

中医药对无症状HUA的合并心血管疾病的诊疗,尚未引起更多的关注,目前仅有少量的报道,闫卫红等<sup>[13]</sup>以益气养心活血利湿为则拟定逐瘀活血方治疗冠心病无症状性高尿酸血症,共纳入病例26例,其中治疗组11例,对照组15例,治疗后治疗组血尿酸下降明显,较对照组差异有统计学意义。

从现代医学的病理机制来讲,CHF发展至终末阶

段,血尿酸水平明显升高,心力衰竭程度越重,血尿酸水平也越高,更容易合并出现HUA<sup>[14]</sup>;从中医的病机来讲,CHF的“毒”“瘀”与HUA的“浊”“瘀”<sup>[15]</sup>有很多共通之处,两者都为本虚标实,气血阴阳亏虚导致的湿痰瘀浊,病位均属脾肾,根据中医异病同治的理论,两者的治疗方法也有相同之处,均可从扶正祛邪入手,治以益气养阴扶正,解毒化痰祛浊;故选方中黄芪、党参共为君药以奏益气扶正之效;鳖甲、麦冬、五味子、丹参共为臣药,其中鳖甲、麦冬、五味子滋补阴血,宁心安神,丹参活血通脉,亦可宁心安神;连翘为佐药取其解毒之功,桂枝、茯苓共为使药,盖因其既能温经通脉,又兼以利水之效。诸药合用,以达益气养阴,解毒祛瘀之效。

诸多研究表明,中医药治疗CHF在改善患者症状,减轻西药不良反应,调整机体整体功能上有较明显的优势,中西医结合治疗CHF已是临床的趋势和需要<sup>[16]</sup>。《素问·四气调神大论》说“圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱”。尽早的对CHF患者的UA水平进行干预,正是中医药之未病先防的优势。黄芪保心汤对能提高CHF其心功能分级,提高LVEF结果,改善心脏功能,体现良好的治疗作用;对于HUA患者的UA水平起到较好的干预作用,能降低其UA水平,较西药基础治疗有显著优势。利用此方法即符合中医药的多方向、多靶点、多途径的特点,又是中医体系里未病先防之“治未病”的体现,值得推广和应用。

### 参 考 文 献

- [1] Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure [J]. *Circ J*, 2006, 70(8): 1006-1011.
- [2] 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.
- [2] 卢磊, 夏伟, 徐重白, 等. 心衰合剂联合西药治疗扩张型心肌病伴心力衰竭患者43例临床观察[J]. *中医杂志*, 2015, 56(13): 1124-1127.
- [3] 刘贺, 张培影. 张培影治疗扩张型心肌病经验[J]. *河南中医*, 2015, 35(5): 951-953.
- [4] 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会循证医学专业委员会. 无症状高尿酸血症合并心血管疾病诊治建议中国专家共识[J]. *中国全科医学*, 2009, 16(24): 1995-1999.
- [5] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2): 98-122.
- [6] Pascual-Figal DA, Hurtado-Martínez JA, Redondo B, et al. Hyperuricaemia and long-term outcome after hospital discharge in acute heart failure patients [J]. *European journal of heart failure*, 2007, 9(5): 518-524.
- [7] Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric

acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure[J]. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society, 2006, 70(8): 1006-1011.

[8] Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta - analysis[J]. European journal of heart failure, 2014, 16(1): 15-24.

[9] Kim H, Shin HW, Son J, et al. Uric acid as prognostic marker in advanced nonischemic dilated cardiomyopathy: Comparison with N-Terminal Pro B-Type natriuretic peptide Level[J]. Congestive Heart Failure, 2010, 16(4): 153-158.

[10] 刘贺, 张培影. 扩张型心肌病病人血尿酸、BNP 及高敏 C 反应蛋白对预后的判断价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(10): 1137-1140.

[11] 梁文焕. 慢性心力衰竭患者血清尿酸水平变化及临床意义[J]. 当代医学, 2010(34): 48-49.

[12] 李莹, 马会军. 慢性心力衰竭患者血尿酸与心功能的关系[J]. 当代医学, 2013, 15(25): 41-42.

[13] 闫卫红. 益气活血利湿法治疗冠心病无症状性高尿酸血症的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.

[14] 叶士勇, 曾春来, 吕玲春, 等. 扩张型心肌病患者血尿酸水平的变化及其临床意义[J]. 心脑血管病防治, 2013, 13(6): 493-495.

[15] 吴坚, 蒋熙, 姜丹, 等. 国医大师朱良春高尿酸血症辨治实录及经验撷菁[J]. 江苏中医药, 2014, 46(12): 2-5.

[16] 张培影, 李志刚. 中西医结合治疗心力衰竭的优势、劣势及趋势[J]. 中医杂志 2014, 55(5): 449-450.

(收稿日期 2017-03-08)

# 中药熏洗联合玻璃酸钠关节腔注射治疗 膝关节骨性关节炎临床观察

王继宏  
(甘肃省平凉市第二人民医院, 甘肃 平凉 744000)

中图分类号: R684.3 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)09-1654-03  
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.048

**【摘要】目的** 观察中药熏洗联合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎(KOA)的临床疗效并探讨其机制。**方法** 符合标准的 56 例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组, 治疗组给予中药熏洗配合玻璃酸钠关节腔注射, 对照组给予单纯玻璃酸钠关节腔注射, 所有患者均在治疗前后采用视觉模拟量表(VAS)评分法进行膝关节疼痛评估, Lysholm 评分进行膝关节功能评估, 并在治疗后参照《中药新药临床研究指导原则》骨性关节炎中疾病疗效判定标准进行疗效评价。**结果** 两组患者治疗后 VAS 评分及 Lysholm 评分比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 组内治疗前后 VAS 评分及 Lysholm 评分比较, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗组总有效率为 94.74%, 高于对照组的 77.78% ( $P < 0.05$ )。**结论** 中药熏洗配合玻璃酸钠关节腔注射治疗 K/L 分级为 I~III 级的 KOA 疗效显著, 可有效缓解患者疼痛, 改善患者膝关节功能, 方便实用。

**【关键词】** 中药熏洗 玻璃酸钠 膝关节骨性关节炎 关节腔注射

膝关节骨性关节炎(KOA)属中医学“骨痹”“膝痛”范畴。其主要临床表现为缓慢发展的膝关节疼痛、僵硬、肿胀伴活动受限, 严重影响患者的生活质量。随着我国社会进入老龄化, 该病的发病率有所上升, 且女性较男性多<sup>[1]</sup>, 严重影响患者生活质量<sup>[2]</sup>。早中期患者大多采用保守方案进行治疗。笔者应用中药熏洗配合玻璃酸钠膝关节腔注射治疗早中期 KOA 患者, 效果显著。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 纳入标准: 符合骨关节炎诊疗指南(2007 版)的诊断标准<sup>[3]</sup>; 影像学 Kellgren/Lawrence 分级<sup>[4]</sup>为 I~III 级者; 年龄 40~70 岁; 病程 ≥ 3 个月; 治疗前 2 周停止任何治疗关节炎药物; 签署知情同意书。排除标准: 不能坚持治疗 1 个疗程或不能按规定接受治

疗者; 患膝或其周围皮肤破损, 不能进行中药熏洗者; 皮肤对中药成分有过敏史或过敏体质者; 患有严重的心、肺等疾病; 患精神或神经系统疾患, 不能配合治疗者。

**1.2 临床资料** 本研究病例来源于本院骨科 2015 年 9 月至 2016 年 9 月住院部符合标准的患者 56 例, 双膝者 18 例, 单膝者 38 例, 共有患膝 74 个; 根据 K/L 分级为 I 级患膝 26 个, II 级患膝 37 个, III 级患膝 11 个。其中男性 21 例, 女性 35 例; 年龄 40~68 岁, 平均(56.68±7.61)岁; 病程 3 个月至 5 年(按患膝计算), 平均(19.39±14.11)个月。将所有患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组。两组患者临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

**1.3 治疗方法** 对照组患者坐卧位, 患膝屈曲 90°, 于内膝眼或外膝眼处碘伏严格皮肤消毒 3 次, 先用 5 mL

表1 两组患者临床资料比较

组别	n (双膝/单膝)	患膝 (n)	性别(n)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	病程 (月, $\bar{x}\pm s$ )	K/L分级(n)		
			男	女			I级	II级	III级
治疗组	28(10/18)	38	11	17	57.57±7.87	20.11±15.10	14	18	6
对照组	28(8/20)	36	10	18	55.79±7.39	18.64±13.17	12	19	5

注射器在定位点刺入关节腔内(留约0.5 cm针身在皮肤外)先做回吸,若有关节积液必须抽吸干净,保留针头在关节囊内拔掉5 mL注射器,再将原装有玻璃酸钠的注射器接在针头上,缓缓将玻璃酸钠注射液2.5 mL(山东博士伦福瑞达制药有限公司生产)注入关节腔,注射完成拔针后以无菌敷料覆盖包扎针孔,以防止感染,并被动屈伸膝关节数次,以利于玻璃酸钠均匀散布于关节软骨表面,每周注射1次,每次2.5 mL,连续5次为1疗程。治疗组:在玻璃酸钠注射后(方法同对照组)48 h进行中药熏洗,采用本院骨科自拟伤科熏洗方:泽兰12 g,赤芍12 g,三棱12 g,莪术12 g,伸筋草12 g,威灵仙15 g,海桐皮12 g,独活9 g,花椒30 g,酒当归20 g,苍术12 g,红花20 g,透骨草12 g,制川乌15 g,川牛膝15 g,杜仲12 g,桑寄生15 g等。将上药混合后装入布袋内封口,置于电脑中药熏蒸多功能治疗机(由吉林省亮达医疗器械有限公司生产,型号DXZ-2A)中,加水适量,约3 L左右,接通电源,打开电热控制键,待中药熏气舱的温度达约45℃时,嘱患者暴露患膝,躺在熏蒸机一次性消毒垫上,开始熏蒸,蒸气温度根据患者体质及耐受能力等因素调节,以患者能接受为宜。约40 min后停止加热,待药液热度患者能忍受时,将药液从熏蒸机中倒入盆中,再直接擦洗患膝约10 min,熏洗完成后膝关节保暖,并主动活动数次膝关节,每日熏洗1次,每次约50 min,连续3周为1疗程。

1.4 观察指标 所有患者均在治疗前、后采用视觉模拟量表(VAS)评分<sup>[5]</sup>进行膝关节疼痛评估,采用Lysholm评分<sup>[6]</sup>进行膝关节功能评估,并参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>KOA中疾病疗效判定标准进行疗效评价。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[7]</sup>KOA中疾病疗效判定标准制定。治愈:膝关节疼痛消失,关节活动自如,膝关节查体正常,恢复正常生活及工作。显效:膝关节疼痛明显减轻,关节活动稍受限,查体无明显异常,能维持正常生活及工作,行走时偶感疼痛。有效:膝关节疼痛减轻,上下楼梯稍感不便,膝关节功能受限。无效:治疗前后症状无改善,膝关节查体和治疗前无明显差异。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用t检验(不符合正态分布用t'检验),计数资料以率(%)表示,采用c<sup>2</sup>检验。P<0.05为

差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者VAS疼痛评分比较 见表2。治疗后,治疗组VAS疼痛评分优于对照组(P<0.05);两组组内治疗前与治疗后比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

表2 两组患者患膝VAS疼痛评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	患膝(n)	治疗前	治疗后
治疗组	38	7.39±1.15	1.76±0.79 <sup>△</sup>
对照组	36	7.53±1.13	2.19±0.98 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05。下同。

2.2 两组膝关节Lysholm评分比较 见表3。治疗后,治疗组Lysholm评分优于对照组(P<0.05);两组组内治疗前与治疗后比较,差异有统计学意义(P<0.05)。

表3 两组膝关节Lysholm评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	患膝(n)	治疗前	治疗后
治疗组	38	43.58±5.11	80.63±5.49 <sup>△</sup>
对照组	36	44.22±5.37	77.75±5.53 <sup>*</sup>

2.3 两组患者临床疗效比较 见表4。治疗组有效率94.73%高于对照组有效率77.78%(P<0.05)。

表4 两组患者临床疗效比较(n)

组别	患膝(n)	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	38	11	17	8	2	36(94.74) <sup>△</sup>
对照组	36	9	14	5	8	28(77.78)

与对照组比较,<sup>△</sup>P<0.05。

## 3 讨论

KOA属中医学“骨痹”“膝痛”范畴。《内经》指出“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛,寒气至,名曰骨痹”。《景岳全书》云“盖痹者闭也,以气血为邪所闭,不得通行而病也”。《张氏医通》又云“膝为筋之府,膝痛无有不因肝肾虚者,虚则风寒湿气袭之”。《灵枢》曰“经脉者,所以行血气而营阴阳,濡筋骨,利关节者也”“血和则经脉流行,营复阴阳,筋骨劲强,关节清利矣”。随着年龄增大肝肾日渐衰惫,难以充盈筋骨,骨枯则髓减,长期超负荷负重骨骼变形,筋不得滋润则出现关节疼痛,活动不利,又肝肾不足日久必累及气血亏虚,故膝关节骨性关节炎以肝肾不足,精血亏损为本,感受风、寒、湿热,气滞血瘀为标。

中药熏洗疗法是古老中医外治法之一,本院自拟伤科熏洗方中赤芍具有散瘀止痛的功效,羌活、独活具有祛风散寒、除湿止痛的功效;苍术具有祛风散寒、除湿的功效,伸筋草、透骨草具有祛风除湿、舒筋活络的作用;酒当归具有活血通经、止痛的作用;花椒具有

温中止痛的功效,红花、泽兰具有活血祛瘀的作用,三棱、莪术有破血行气、止痛的效果;威灵仙具有祛风除湿,通络止痛的效果;制川乌具有祛风通痹,散寒止痛的作用;川牛膝具有逐瘀通经、痛通利关节的作用;杜仲、桑寄生具有补肝肾、强筋骨的作用。它通过药力和热力的有机结合,从皮到肉,从筋到骨,层层渗透,温通关节,促进腠理疏通,脉络调和,气血通畅。且现代研究认为,中药熏洗疗法具有的透皮作用,能刺激皮肤末梢感受器,通过神经系统形成新的反射,从而破坏原有病理反射联系,减轻局部组织的紧张压力,同时能够缓解皮肤、肌肉、肌腱和韧带的紧张痉挛,从而达到镇痛作用,使关节及肢体活动灵活<sup>[8-9]</sup>。同时该法还具有通经脉,行气血的作用,可使患部的血管扩张,促进局部和周身的血液循环,改善局部组织血液供应,促进水肿和炎症产物的吸收,从而使肿胀消失,疼痛缓解。

KOA的主要病理特征是关节软骨损伤、关节边缘和软骨下骨反应性增生,其中以膝关节骨性关节炎发病率最高<sup>[10-11]</sup>,严重影响患者生活质量。现代医学通过对KOA患者的关节滑液研究,发现其玻璃酸钠含量明显减少,而SH含量的减少会造成关节的机械性润滑作用减弱,加速关节磨损,并使关节软骨失去对炎性物质的屏蔽作用,加重滑膜炎反应和软骨的破坏,关节软骨的蛋白多糖合成受到抑制及胶原纤维受到破坏,软骨丧失其弹性,润滑作用下降而使关节软骨表面破坏<sup>[12]</sup>;并且关节内玻璃酸钠可抑制软骨的退变,促进软骨表层细胞的分裂增生<sup>[13]</sup>,修复受损软骨;当关节处于高撞击频率时,滑液呈现凝胶样的弹性特征,在关节间隙充当缓冲垫,缓冲应力对关节的撞击,保护关节软骨<sup>[14]</sup>,而其含量减少会使缓冲应力减弱,增加关节软骨的受损机会。故延缓关节软骨退变并促进透明软骨再生,是从本质上防治KOA的关键。因此,玻璃酸钠可作为治疗膝关节骨性关节炎的一线药物<sup>[15]</sup>。在临床上膝关节KOA患者在患膝关节内注射玻璃酸钠则可恢复膝关节的润滑,可改善腔内关节液的流变学状态<sup>[16]</sup>,减轻关节软骨破坏,修复已被破坏软骨;还可抑制滑膜以及滑膜下的感受器与感觉纤维的兴奋性<sup>[17]</sup>,从而能够缓解滑膜炎,以减轻关节疼痛,改善临床症状和恢复关节活动功能。

综上所述,古老的中药熏洗疗法配合玻璃酸钠关节腔注射治疗膝关节骨性关节炎的机理是多方面的。中药熏洗药力和热力可以疏通经络、行气活血,配合玻璃酸钠关节内注射润滑关节、缓冲应力、保护、修复软骨,二者配合,古今结合,中西合璧,相得益彰,治疗K/L分级为I~III级的膝关节骨性关节炎疗效满意,并能减少患者服药导致胃肠道副作用。因此,中药熏洗配合玻

璃酸钠关节腔注射治疗K/L分级为I~III级的膝关节骨性关节炎疗效显著,中西结合,优势显著,方便实用。

#### 参 考 文 献

- [1] Clausen B, Holsgaard-Larsen A, Sondergaard J, et al. The effect on knee-joint load of instruction in analgesic use compared with neuromuscular exercise in patients with knee osteoarthritis: study protocol for a randomized, single-blind, controlled trial (the exerpharma trial) [J]. *Trials*, 2014, 15 (15):444.
- [2] 于沈敏,邱德华,蔡兵,等. 关节镜下清理术联合痰瘀阻络汤治疗膝骨关节炎76例[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(2):49-50.
- [3] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007版)[J]. *中华骨科杂志*, 2007, 27(10):793-796.
- [4] Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis[J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1957, 16(4):494-502.
- [5] Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain[J]. *J Psychosom Res*, 1972, 16(3):173-178.
- [6] Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale[J]. *Am J Sports Med*, 1982, 10(3):150-154.
- [7] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002:115-119.
- [8] 佳琦,李荣刚,高君,等. 镇痛活络酊联合玻璃酸钠治疗双膝骨性关节炎的疗效观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2015, 23(10):24-26.
- [9] 李飞朋,赵文海. 玻璃酸钠配合中医治疗膝骨性关节炎的研究进展[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2014, 22(9):79-80.
- [10] 王象鹏,毕荣修. 中药熏洗治疗膝关节骨性关节炎研究近况[J]. *山东中医药大学学报*, 2016, 40(5):486-488.
- [11] 李春娥,董建文,王文波. 膝关节骨性关节炎熏洗方用药规律文献研究[J]. *西部中医药*, 2015, 28(3):97-100.
- [12] 任芳. 膝骨关节炎的治疗研究进展[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2008, 16(4):62-64.
- [13] 刘俊,李英涛,何玲玲,等. 透明质酸钠关节内注射配合CPM治疗膝关节病变[J]. *中医正骨*, 2002, 14(1):15.
- [14] 李棋,唐新,裴福兴,等. 透明质酸在骨关节疾病中的应用[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14(47):8835-8839.
- [15] 鲁俊山,王铠,马勇. 中药湿热敷联合玻璃酸钠腔内注射治疗膝骨性关节炎的临床观察[J]. *中国中医骨伤科杂志*, 2016, 21(6):37-40.
- [16] 陈建良,万蕾,朱少兵,等. 中药熏洗加玻璃酸钠注射治疗膝关节骨性关节炎的临床观察[J]. *浙江中医杂志*, 2016, 51(1):64.
- [17] Ogilvieharris DJ, Fittsialas DP. Arthroscopic management of the degenerative knee[J]. *Arthroscopy*, 2005, 7(2):151-157.

(收稿日期 2016-12-05)

# 消定膏联合杜仲腰痛丸治疗腰椎术后轴性下腰痛的临床研究\*

赵继荣<sup>1</sup> 赵生鑫<sup>2△</sup> 张海青<sup>1</sup> 赵宁<sup>1</sup> 慕向前<sup>1</sup> 朱宝<sup>2</sup> 马同<sup>2</sup>

(1.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050;2.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730020)

中图分类号:R681.5+5 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1657-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.049

**【摘要】目的** 观察消定膏联合杜仲腰痛丸治疗腰椎术后轴性下腰痛的临床疗效并探讨其机制。**方法** 将腰椎术后轴性下腰痛患者100例随机分为试验组与对照组,各50例。试验组采用消定膏联合杜仲腰痛丸治疗,对照组采用云南白药气雾剂联合双氯芬酸钠缓释胶囊治疗。两组均治疗两个疗程。**结果** 两组治疗2周、4周后试验组视觉模拟量表(VAS)评分、日本骨科协会评估(JOA)评分及Oswestry功能障碍指数改善均优于治疗前( $P<0.05$ );试验组总有效率为94.00%,高于对照组的76.00%( $P<0.05$ )。**结论** 消定膏联合杜仲腰痛丸治疗腰椎术后轴性下腰痛较云南白药气雾剂联合双氯芬酸钠缓释片的疗效更优,但需要更大样本的研究及进一步随访证实。

**【关键词】** 腰椎融合术后 轴性下腰痛 消定膏 杜仲腰痛丸

**Clinical Study of Xiaoding Ointment Combined with Duzhong Yaotong Decoction on Axial Low Back Pain after Lumbar Surgery** ZHAO Jirong, ZHAO Shengxin, ZHANG Haiqing, et al. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Gansu Province, Gansu, Lanzhou 730050, China.*

**【Abstract】Objective:** To investigate the clinical effect of Xiaoding Ointment combined with Duzhong Yaotong Decoction on axial low back pain after lumbar surgery. **Methods:** 100 cases of patients with axial low back pain after lumbar surgery were randomly divided into the experimental group and the control group, 50 cases in each. The experimental group received Xiaoding Ointment combined with Duzhong Yaotong Decoction, while the control group received Yunnan Baiyao Aerosol combined with Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules. The two groups were treated for two courses. **Results:** After 2 and 4 weeks' treatment, the VAS score, JOA score and Oswestry dysfunction index in the experimental group were better than those before treatment ( $P<0.05$ ). The total effective rate was 94.00% in the experimental group and 76.00% in the control group; the difference between the two groups was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Xiaoding Ointment combined with Duzhong Yaotong Decoction on lumbar postoperative axial low back pain has a better effect than Yunnan Baiyao Aerosol combined with Diclofenac Sodium Sustained Release Capsules, which needs amount of study and further follow-up confirmed.

**【Key words】** Lumbar fusion surgery; Axial low back pain; Xiaoding Ointment; Duzhong Yaotong Decoction

轴性下腰痛是腰椎术后并发症之一,术后6~24个月的发生率为3%~34%<sup>[1]</sup>,严重影响患者的术后恢复及生活质量。随着腰椎手术的不断增多,此类并发症亦是屡见不鲜。部分患者表现为顽固性疼痛,甚至需要二次手术以缓解此类并发症。产生术后下腰痛的原因可能与术中脊背神经后支损伤、肌肉过度牵拉及术后瘢痕黏连、椎间盘源性疼痛、假关节形成、骶髂关节源性疼痛、腰椎失稳等有关<sup>[2-4]</sup>。西医学采用理疗及口服非甾体抗炎止痛药等对症治疗,但患者临床表现时轻时重。因此,寻求保守治疗腰椎术后轴性下腰痛的最佳方案仍是研究的热点。此类并发症属中医学“痹证”

“腰痛”范畴。手术破坏了骨骼与筋肉的结构,必然损伤先天肾元之气;又因术中出血、术后疤痕互结,瘀阻脉络而致气血运行不畅,证多属于虚实夹杂、肾亏瘀滞之证。笔者采用本院消定膏联合杜仲腰痛丸治疗腰椎术后轴性下腰痛取得了满意疗效。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 所选病例临床西医诊断标准符合文献[5],中医诊断符合文献[6]。纳入标准:1)均为腰椎术后下腰痛患者,病程在半年以上;2)临床表现为下腰部、可累及臀后部、大腿前后或大转子等处的疼痛,活动及久坐、久站后症状加重,但无麻木、无力等神经根损伤表现,且直腿抬高试验(-),跟臀试验(-)。排除标准:1)内固定失败等需要再次手术治疗的患者;2)合并

\* 基金项目:甘肃省兰州市科技局科研项目(2015-2-42)

△通信作者(电子邮箱:1055967953@qq.com)

有严重内科疾病及精神病患者;3)未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者。

1.2 临床资料 选取2015年5月至2017年2月本院脊柱骨二科收住的腰椎间盘突出、腰椎管狭窄及腰椎滑脱手术后轴性下腰痛患者100例,男性46例,女性54例。按随机数字表法将其分为试验组与对照组,各50例。两组患者治疗前年龄、性别、腰椎手术方式及术后轴性下腰痛病程等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表1。

表1 两组患者基本情况比较

组别	n	性别(n)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$ )	手术疾病类别(n)			下腰痛病程 (月, $\bar{x}\pm s$ )
		男	女		LDH	腰椎管狭窄	腰椎滑脱	
试验组	50	24	26	60.70±8.86	23	16	11	7.82±3.06
对照组	50	22	28	57.74±9.27	24	14	12	6.95±3.64

1.3 治疗方法 试验组患者均给予消定膏联合杜仲腰痛丸治疗(均由甘肃省中医院制剂室生产)。消定膏(药物组成为紫荆皮、炒大黄、儿茶等药各等分,研末和以生蜂蜜)外敷(甘药制字 Z04000858)。将消定膏平敷在棉纸上,按损伤部位的大小,以一分钱币厚薄,敷于患处,然后用纱布固定,每3日换1次药,连用3次。杜仲腰痛丸(甘药制字 Z09001921),口服,每次10粒,每日2次,1周为1疗程,连服2个疗程。对照组患者全部给予云南白药气雾剂联合双氯芬酸钠缓释胶囊治疗。用云南白药气雾剂(国药准字 Z53021107),喷于患处每日3~5次,连用9d,双氯芬酸钠缓释胶囊(国药准字 H20023856),每次50mg,每日2次,口服,1周为1疗程,连服2个疗程。

1.4 观察指标 分别在接受治疗前及治疗后2周、4周时评价所有患者的疼痛视觉模拟量表(VAS)评分;腰椎功能日本骨科协会评估(JOA)评分及 Oswestry 功能障碍指数。

1.5 疗效标准 参照文献[5-6]制定疗效标准。治愈:临床症状及阳性体征消失,恢复日常生活,改善率 $\geq 75\%$ 。显效:临床症状及阳性体征基本消失,改善率 $\geq 50\%$ 且 $<75\%$ 。有效:临床症状体征明显好转,改善率 $\geq 25\%$ 且 $<50\%$ 。无效:临床症状体征无变化或严重,改善率 $<25\%$ 。

1.6 统计学处理 应用SPSS15.0统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,计数资料 $\chi^2$ 检验。所得数据需作方差定性试验,配对资料进行t检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后VAS、JOA评分及 Oswestry 功能障碍指数比较 见表2。结果两组治疗2周、4周后试验组VAS评分、JOA评分及 Oswestry 功能障碍指数改

善均优于治疗前( $P<0.05$ );两组比较,试验组改善均优于对照组( $P<0.05$ )。

表2 两组治疗前后VAS、JOA评分及 Oswestry 功能障碍指数比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	VAS评分	JOA评分	Oswestry 指数
试验组 (n=50)	治疗前	6.18±0.83	19.10±2.15	61.34±7.82
	治疗2周	2.10±0.76*	23.14±1.80*	39.02±8.28*
	治疗4周	1.16±0.65*	25.53±1.30*	17.16±4.82*
对照组 (n=50)	治疗前	5.92±0.75	17.94±3.87	60.80±7.35
	治疗2周	2.48±1.09	21.84±2.06*	42.44±4.78*
	治疗4周	1.50±0.84*	24.66±1.38*	19.69±4.86*

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。

2.2 两组临床疗效比较 见表3。结果为试验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(%)
试验组	50	18	22	7	3	47(94.00) $\Delta$
对照组	50	11	14	13	12	38(76.00)

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

## 3 讨论

腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症及腰椎滑脱是临床引起腰腿疼痛最多见的原因,在保守治疗无效的情况下,需采取手术治疗。手术的原则和目的是在尽可能维持正常腰椎的承重和保护神经功能的前提下,解除神经及硬膜囊的压迫,恢复腰椎的稳定。然而,在长期的实践中笔者发现,腰椎手术使得神经及硬膜囊的机械压迫得以解除,减轻或消除了神经根性放射痛,但部分患者术后往往会遗留或出现新的轴性下腰部疼痛症状,这给腰椎术后的恢复带来了极大的障碍。既往研究认为,术后椎旁肌的神经源性改变和肌源性改变可能是引起此类并发症的原因。腰椎后入路手术后轴性下腰痛患者中,大约有81%与术中脊神经后支刺激损伤有关<sup>[7]</sup>。术中牵开器使用使得肌肉内压增高、血运受阻,且术后缺乏锻炼,长期支具保护固定代替腰背肌肉的部分功能,引起术后腰背肌萎缩、无力,腰椎稳定性进一步下降,从而导致术后轴性下腰痛<sup>[7-8]</sup>。而Datta表明<sup>[9]</sup>,术后轴性下腰痛与椎旁肌、腰背筋膜、关节突关节及腰椎后方韧带结构,即腰椎后方“张力带”损伤有关。Maigne等<sup>[10]</sup>证实在腰椎融合术后下腰痛中骶髂关节退变扮演了一个重要的角色,其发生率约为35%。另外,腰椎手术减压的不彻底或术后瘢痕粘连,也是导致术后轴性症状缓解不明显或加重的原因<sup>[11-12]</sup>。西医治疗多采用口服止痛药,物理疗法及脊神经后支神经阻滞,但部分患者病情容易反复且不能从根本上解决。

本临床研究认为在中医辨证论治的指导下采用中药舒筋活血通络,补肾健骨止痛法治疗腰椎术后虚实夹杂,肾亏瘀滞之轴性下腰痛,不仅能缓解患者疼痛,而且能改善患者术后功能恢复,其总体有效率高于对照组,差异具有统计学意义。消定膏为甘肃省中医院院内制剂,主要由大黄、紫荆皮等中药组成,具有活血化瘀、止血生肌、舒筋活络、消肿止痛之功效。临床中常用于外伤性瘀血肿痛及局部炎性疼痛的治疗<sup>[13]</sup>。杜仲腰痛丸主要是由杜仲、延胡索、川牛膝等十余种中药组方而成,具有活血消肿、通络止痛、壮腰健肾的功能。临床及现代药理学研究表明了杜仲腰痛丸具有抗炎、镇痛、解痉的作用,对顽固性下腰痛病症的治疗具有确切的疗效<sup>[14-15]</sup>。两药合用治疗腰椎术后轴性下腰痛,可能是因为取其活血化瘀、舒经通络来达到改善局部血液循环,促进组织修复,取其补肾健骨,消肿止痛以缓解神经及组织水肿,消除炎症因子,同时,可增强腰背肌的力量,恢复腰椎稳定性。两者协同作用以缓解或消除术后轴性下腰部疼痛症状。

综上所述,腰椎手术对脊神经后支、腰部肌肉及腰椎后方“张力带”等组织的损伤在术后的修复需要一个漫长的过程,而且腰椎术后轴性下腰痛等并发症并不少见。因此,临床对于腰椎疾病需手术的患者因该严格遵循手术适应症,而且在腰椎术后也应采取积极有效的对症治疗,适量功能锻炼,以恢复或重建腰椎的稳定性。本次研究表明,消定膏联合杜仲腰痛丸可有效的缓解腰椎术后轴性下腰痛,值得进一步研究及推广。

#### 参 考 文 献

[1] Parker SL, Mendenhall SK, Godil SS, et al. Incidence of low back pain after lumbar discectomy for herniated disc and its effect on patient-reported outcomes [J]. Clin Orthop Relat Res, 2015, 473(6): 1988-1999.  
[2] 王立祚, 敖传西, 华贤章, 等. 脊神经后支毁损在减轻腰椎术后腰痛中的应用[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2016, 24(2):

67-68.  
[3] 王深深, 贾连顺, 陈雄生, 等. 240例腰椎手术失败综合征的回顾性分析[J]. 实用骨科杂志, 2016, 22(10): 870-873.  
[4] 龚飞鹏, 陈钢, 周亚男, 等. 腰椎术后骶髂关节源性下腰痛的特点及治疗效果[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(8): 44.  
[5] 叶任高, 陆在英. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 797.  
[6] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药出版社, 2002: 99-102.  
[7] 吴晓东, 陈文钧, 黄煌渊. 腰椎后路手术后下腰痛及腰背肌无力原因的探讨[J]. 复旦学报: 医学版, 2006, 33(6): 868-870.  
[8] 周玲. 腰背肌锻炼在腰椎退变性疾病术后护理中对腰痛的治疗作用[J]. 中国全科医学, 2010, 13(6): 640-641.  
[9] Datta G, Gnanalingham KK, Peterson D, et al. Back pain and disability after lumbar laminectomy: is there a relationship to muscle retraction[J]. Neurosurgery, 2004, 54(6): 1413-1420.  
[10] Maigne JY, Planchon CA. Sacroiliac joint pain after lumbar fusion. A study with anesthetic blocks[J]. Eur Spine J, 2005, 14(7): 654-658.  
[11] 孙培锋, 辛红梅, 曲良, 等. 腰椎术后硬膜外粘连致腰椎手术失败综合征的手术治疗[J]. 实用医药杂志, 2016, 32(5): 411-413.  
[12] 冯明宣, 洪盾. 腰椎板切除术后硬膜外粘连预防方法的研究进展[J]. 中国骨伤, 2015, 28(11): 1064-1068.  
[13] 董万涛, 宋敏, 刘保健, 等. 消定膏治疗桡骨远端骨折的临床研究[J]. 中成药, 2015, 37(11): 2378-2382.  
[14] 朱换平, 赵继荣, 邓强. 杜仲腰痛丸对腰椎间盘突出症患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  的影响[J]. 西部中医药, 2015, 28(4): 103-106.  
[15] 赵继荣, 谈东辉, 李红专, 等. 杜仲腰痛丸配合中药热敷治疗腰椎间盘突出症 160 例临床观察[J]. 中医临床研究, 2011, 3(9): 23-24.

(收稿日期 2017-03-11)

## 中西医结合治疗急性心力衰竭临床观察

王 刚

(山东省济南市历城区中医医院, 山东 济南 250100)

中图分类号: R541.6\*1 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)09-1659-03  
doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.050

**【摘要】目的** 观察中西医结合治疗急性心力衰竭患者疗效及对细胞炎症因子和心功能的影响并探讨其机制。**方法** 将 80 例患者按随机数字表法分为观察组与对照组各 40 例。对照组采用西医常规治疗, 观察组在对照组基础上结合中药汤剂治疗。比较两组临床疗效, 以及治疗前后心功能分级、血清细胞炎症因子水平、心功能指标以及不良反应情况。**结果** 观察组治疗总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ ); 观察组心功能分级情况、血清细胞炎症因子水平、心功能指标水平优于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 中西医结合治疗急性心力衰竭患者疗效明显, 可有效改善心功能, 具有重要的研究意义。

**【关键词】** 中西医 急性心力衰竭 疗效 细胞炎症因子 心功能

急性心力衰竭主要指急性发作或者加重的左心功能异常致使的一种心肌收缩力下降、心脏负荷加重,导致急性心排量骤降、周围循环阻力上升、肺循环压力突然上升,造成肺循环充血而发生急性肺水肿、肺淤血,且伴心源性休克和组织器官灌注不足的临床综合征<sup>[1-3]</sup>。目前,对于急性心力衰竭具体发病机制尚不十分明确,且西医治疗急性心力衰竭缺乏特效的药物。近年来研究表明中西医结合治疗急性心力衰竭疗效显著<sup>[4-6]</sup>。故而,本研究旨在探讨中西医结合治疗急性心力衰竭患者疗效及对细胞炎症因子和心功能的影响。现报告如下。

### 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 诊断标准:参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[7]</sup>。纳入标准:符合诊断标准者;患者年龄 24~70 岁;均经医院伦理委员会审核,且患者或家属签署知情同意书。排除标准:因肝、肾等重要脏器功能衰竭致使心力衰竭者;合并肺、肾、肝等功能严重异常者;过敏体质者;精神疾病者;哺乳期或者妊娠期妇女。

**1.2 临床资料** 选取本院 2015 年 6 月至 2016 年 6 月期间收治的急性心力衰竭患者 80 例,按照随机数字表法分为观察组与对照组各 40 例。观察组男性 16 例,女性 24 例;年龄 26~70 岁,平均(51.02±6.41)岁;病程 1~35 h,平均病程(18.79±3.41)h;NYHA 心功能分级为 II 级 5 例,III 级 22 例,IV 级 13 例。对照组男性 15 例,女性 25 例;年龄 24~69 岁,平均(50.34±7.13)岁;病程 1~38 h,平均(19.13±3.56)h;NYHA 心功能分级为 II 级 6 例,III 级 23 例,IV 级 11 例。两组患者临床资料差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 两组患者均于患者入院后进行心电监护、血压及吸氧等基础治疗,且建立静脉通路,按照患者具体情况给予硝酸酯类、利尿药及地高辛等基础药物治疗,且嘱咐患者戒烟、戒酒、限制钠盐、低脂饮食及纠正水/电解质和酸碱平衡;同时给予冻干重组人脑利钠肽(成都诺迪康生物制药有限公司,国药准字 S20050033)1.5 μg/kg 静脉冲击,再以 7.5 ng/(kg·min)速率持续静滴 7 d。观察组在对照组基础上服用中药汤剂:黄芪 30 g,人参 15 g,麦冬 15 g,丹参 15 g,瓜蒌 10 g,葶苈子 10 g,茯苓 10 g,桂枝 6 g,甘草 6 g。水煎取汁 300 mL,每次服用 150 mL,早晚温服。两组疗程均为 14 d。

**1.4 观察指标** 观察两组患者治疗前后心功能分级情况、血清细胞炎症因子水平、心功能指标以及不良反应情况,检测患者肝肾功能、血常规、心电图及药物不良反应。

**1.5 疗效标准** 参照 2002 年《中药新药临床研究指

导原则(试行)》<sup>[7]</sup>。显效:患者症状、阳性体征消失,同时患者心功能改善 2 级以上。有效:患者症状、体征改善,同时患者心功能改善 1 级至 2 级。无效:患者症状、体征及心功能无改善。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料采用百分比表示,采用  $\chi^2$  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。观察组治疗总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	40	20	16	4	36(90.00) <sup>△</sup>
对照组	40	12	15	13	27(67.50)

与对照组比较,  $^{\Delta}P<0.05$ 。

**2.2 两组治疗前后心功能分级情况比较** 见表 2。两组治疗前后比较均有差异( $P<0.05$ );观察组治疗后心功能 I 级患者多于对照组, III 级患者少于对照组( $P<0.05$ )。

表 2 两组治疗前后心功能分级情况比较(n)

组别	时间	I 级	II 级	III 级	IV 级
观察组 (n=40)	治疗前	0	5	22	13
	治疗后	14 <sup>*△</sup>	19 <sup>*</sup>	5 <sup>*△</sup>	2 <sup>*</sup>
对照组 (n=40)	治疗前	0	6	23	11
	治疗后	6 <sup>*</sup>	13 <sup>*</sup>	16 <sup>*</sup>	5 <sup>*</sup>

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

**2.3 两组治疗前后血清细胞炎症因子水平比较** 见表 3。两组治疗前后血清 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平比较均有明显差异( $P<0.05$ );观察组治疗后血清 IL-6、IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  水平均低于对照组( $P<0.05$ )。

表 3 两组治疗前后血清细胞炎症因子水平比较(ng/L,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	IL-6	IL-1 $\beta$	TNF- $\alpha$
观察组 (n=40)	治疗前	89.83±5.64	38.92±3.45	51.22±6.72
	治疗后	43.36±2.34 <sup>*△</sup>	15.67±2.18 <sup>*△</sup>	18.97±2.63 <sup>*△</sup>
对照组 (n=40)	治疗前	88.91±6.10	38.14±3.56	50.89±7.13
	治疗后	67.83±2.57 <sup>*</sup>	26.42±2.79 <sup>*</sup>	32.45±4.62 <sup>*</sup>

**2.4 两组治疗前后心功能指标比较** 见表 4。两组治疗前后 SV、CVP 和 LVEF 水平比较均有明显差异( $P<0.05$ );观察组治疗后 SV、CVP 和 LVEF 水平均优于对照组( $P<0.05$ )。

**2.5 不良反应** 两组肝肾功能、血常规、心电图均未见异常,且无明显药物不良反应。

表4 两组治疗前后心功能指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	SV(v/mL)	CVP(p/kPa)	LVEF(%)
观察组 (n=40)	治疗前	60.34±4.67	1.89±0.21	34.25±4.13
	治疗后	76.42±6.15* $\Delta$	1.14±0.14* $\Delta$	45.36±4.72* $\Delta$
对照组 (n=40)	治疗前	60.82±5.13	1.92±0.22	33.87±3.87
	治疗后	68.39±5.64*	1.47±0.17*	38.91±4.25*

### 3 讨论

现代医学认为心力衰竭病理生理过程较为复杂,且对其具有发病机制尚不十分明确<sup>[8-10]</sup>。心力衰竭属中医学“水肿”“心悸”“咳喘”等范畴,认为其基本病机主要是由于阳气不足、气血亏虚、血瘀痰浊为法则,故以益心养肺化痰为治疗法则<sup>[11-13]</sup>。本研究应用中成药汤剂中黄芪具有补气养血功效;人参具有补元气、强心、生血功效;麦冬具有养阴润肺、清心功效;丹参具有活血祛瘀、安神静心功效;瓜蒌具有清热润燥、涤痰宽胸功效;葶苈子具有消痰平喘、利尿消肿功效;茯苓具有宁心安神、利尿消肿功效;桂枝具有通阳、温经通络功效,甘草调和诸药。纵观全方可奏益心、养肺、化痰功效。本研究结果表明,观察组治疗总有效率高于对照组,说明中西医结合治疗可提高治疗疗效;两组患者治疗后CVP降低而SV和LVEF增加,观察组患者治疗后CVP低于对照组而SV和LVEF高于对照组,说明中西医结合治疗可改善患者心功能。

近年来研究表明细胞炎症因子在心力衰竭发病过程中发挥重要作用。研究表明心力衰竭时机体心肌局部和外周血肿有大量炎症介质活化,如IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等,这些炎症介质的异常活化独立于心力衰竭的病因,认为心力衰竭可能是细胞因子网络的失衡,从而致使炎症反应增强<sup>[14-15]</sup>。炎症因子IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 在正常心脏不表达,当心肌受损时,IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 表达上调,合成和释放增加。本研究结果表明,两组患者治疗后血清IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平降低,观察组患者治疗后血清IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平低于对照组,说明中西医结合治疗可降低血清IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平,改善患者炎症反应。

综上所述,中西医结合治疗急性心力衰竭患者疗效明显,可降低血清细胞炎症因子IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 水平,改善心功能,具有重要研究意义。

### 参 考 文 献

- [1] 付龙,郭亮,张月兰. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的血流动力学改变及临床疗效研究[J]. 中国全科医学, 2014, 13(17): 1984-1988.
- [2] 尚祥岭,齐昆青,程团结,等. 急性心力衰竭76例患者中医证型特点及临床分析[J]. 中国继续医学教育, 2016, 8(17): 200-201.
- [3] 冯建宏,李彩霞,刘文操,等. 血浆B型尿钠肽水平对急性心力衰竭的早期诊断价值[J]. 中国药物与临床, 2014, 14(3): 362-363.
- [4] 吴文丽. 中西医结合治疗急性心力衰竭的疗效及对血清神经激素因子的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 5(34): 3807-3809.
- [5] 黄秀峰,李宛珊,张宗耀,等. 参附注射液治疗急性心衰患者临床疗效观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(5): 935-936.
- [6] 张松,陈翠. 中西医结合治疗ICU急性心力衰竭的临床疗效评价[J]. 四川中医, 2015, 13(1): 70-72.
- [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: 77-84.
- [8] 吴畏,林风辉. 新活素治疗急性心力衰竭患者临床研究[J]. 中国现代医生, 2014, 4(25): 29-31.
- [9] 张晓娟,李保,王敬萍. 左西孟旦、米力农和多巴酚丁胺治疗急性心力衰竭的对比研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2015, 23(5): 631-634.
- [10] 赵志强,张冬梅,葛晓静. 重组人脑利钠肽治疗急性心力衰竭的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 19(6): 690-691.
- [11] 王立民,司昌荣,金焱,等. 急性心力衰竭中医治疗浅析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2014, 25(14): 188.
- [12] 余耀鸣,黄锡亮. 中西医结合治疗心衰的疗效及血浆NT-proBNP变化的相关性分析[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 254-255.
- [13] 高艳艳,牟雄能. 中西医结合治疗急性心力衰竭疗效观察及对血浆N末段脑利钠肽前体的影响[J]. 新中医, 2015, 14(3): 27-28.
- [14] 沈胜强,赵萌秋,张开坤. 黄芪注射液联合 $\beta$ 受体阻滞剂对老年心力衰竭患者BNP、IL-1 $\beta$ 、IL-6及TNF- $\alpha$ 的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(4): 150-151.
- [15] 王妮,刘伟,毕四锐,等. 美托洛尔对心力衰竭患者的TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6及心功能NYHA分级状况的影响及机制研究[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(7): 31-34.

(收稿日期 2017-02-16)

# 温针灸联合矫正骨盆移位对坐骨神经痛治疗中的临床研究\*

赵琦 赵宝力<sup>△</sup> 谷雨

(国家电网公司北京电力医院,首都医科大学电力教学医院,北京 100073)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1662-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.051

**【摘要】目的** 观察温针灸联合矫正骨盆移位治疗方案对坐骨神经痛患者视觉模拟量表(VAS)评分、Roland 罗兰功能问卷评分和 SF-36 生活质量评分的改善效果。**方法** 132 例坐骨神经痛患者按随机分组法分为电针疗法组和温针疗法组,各 66 例。电针疗法组采用电针联合矫正骨盆移位方案治疗,温针疗法组采用温针灸联合矫正骨盆移位方案治疗,比较两组患者治疗前、治疗 1、3、6、10 个疗程后的 VAS 评分、Roland 罗兰功能问卷评分和 SF-36 生活质量评分。**结果** 两组患者经 1、3、6、10 个疗程治疗后的 VAS 评分、Roland 罗兰功能问卷评分与治疗前比较均显著降低,SF-36 生活质量评分与治疗前比较均显著升高( $P<0.05$ );温针疗法组在经 1、3、6、10 个疗程后的各个疗程段的 VAS 评分、Roland 罗兰功能问卷评分均低于电针疗法组,SF-36 生活质量评分高于电针疗法组( $P<0.05$ )。治疗 10 个疗程后,温针疗法组患者的治疗总有效率为 90.91%,显著高于电针疗法组的 77.27%( $P<0.05$ )。**结论** 温针灸联合矫正骨盆移位方案在坐骨神经痛患者治疗中疗效确切,可有效改善患者的腿疼和腰疼症状,提升患者家务能力、行动能力、生理功能、精神状态和社会功能。

**【关键词】** 温针灸 矫正骨盆移位 坐骨神经痛 临床疗效

**Clinical Research of Needle Warming Moxibustion Combined with Pelvic Displacement Correction on Sciatica** ZHAO Qi,ZHAO Baoli, GU Yu. *Beijing Electric Power Hospital of National Electric Net Ltd., Electric Teaching Hospital of Capital Medical University, Beijing 100073, China.*

**【Abstract】Objective:** To objectively evaluate the clinical efficacy of the treatment plan on sciatica by observing the therapeutic effect of needle warming moxibustion combined with pelvic displacement correction on the improvement of Vas, Roland function questionnaire score and SF-36 quality of life score of patients with sciatica. **Methods:** According to the randomization method, 132 patients were divided into the electroacupuncture group and the needle warming moxibustion group, 66 cases in each. The electroacupuncture group received the treatment of electroacupuncture combined with pelvic displacement correction, while the needle warming moxibustion group received needle warming moxibustion combined with pelvic displacement correction. Vas, Roland function questionnaire score and SF-36 quality of life score were Compared before treatment and after 1, 3, 6, and 10 treatment courses. **Results:** Vas, Roland function questionnaire score and the SF-36 quality of life score were consistent between the two groups before treatment ( $P>0.05$ ). After 1, 3, 6, and 10 treatment courses, Vas and Roland function questionnaire score decreased, and the SF-36 quality of life score increased significantly, compared with before treatment; there were significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). Besides, after 1, 3, 6, and 10 treatment courses, Vas and Roland function questionnaire score of the needle warming moxibustion group were lower than those of the electroacupuncture group, and the SF-36 quality of life score of the needle warming moxibustion group was higher than that of the electroacupuncture group; there were significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). After 10 treatment courses, the total effective rate of the needle warming moxibustion group was 90.91%, significantly higher than that of the electroacupuncture group 77.27%; two groups had significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Needle warming moxibustion combined with pelvic displacement correction has a definite effect on patients with sciatica. It can effectively improve the patient's leg pain and back pain symptoms, and improve the patient's housework ability, action ability, physiological function, mental state and social function, which is an effective treatment on sciatica.

**【Key words】** Needle warming moxibustion; Pelvic displacement correction; Sciatica; Clinical curative effect

\* 基金项目:国家电网公司科学技术项目(SGHB000AJJSI400182);北京市丰台区卫计系统科研项目(2013-11)  
<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:zhaobb200571@126.com)

坐骨神经痛是好发于青壮年人群。据统计在我国腰腿痛患者中约有50%为坐骨神经痛引起<sup>[1-2]</sup>。腰椎间盘突出是坐骨神经痛发生的最主要病因,会对患者的生理功能、生理职能、活动能力、情绪状态等带来严重的影响<sup>[3-4]</sup>。当前坐骨神经痛治疗方式较多,其中中西医结合治疗可以取得更好的疗效<sup>[5-6]</sup>。针灸疗法已被研究证实可缓解急慢性坐骨神经痛患者的疼痛症状<sup>[7]</sup>。近年来,本院应用温针灸联合矫正骨盆移位方案治疗坐骨神经痛,取得显著疗效。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断标准参考《临床疾病诊断依据治愈好转标准》<sup>[8]</sup>。中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》<sup>[9]</sup>。1)纳入标准:(1)依据中西医诊断标准确诊为坐骨神经痛;(2)年龄18~60岁;(3)患者及家属均知情同意并签署知情同意书。2)排除标准:(1)肝肾功能不全,心力衰竭等;(2)妊娠期妇女;(3)合并椎管内肿瘤、脊髓损伤、椎体滑脱等疾病。

1.2 临床资料 在病患家属知情并签订同意书情况下,选择本院2015年10月至2016年10月期间收治的132例坐骨神经痛患者作为研究对象。按随机数字表法分为电针疗法组和温针疗法组,各66例。电针疗法组中男性38例,女性28例;平均年龄(37.80±5.70)岁;单侧坐骨神经痛48例,双侧坐骨神经痛18例。温针疗法组中男性32例,女性34例;平均年龄(38.90±5.60)岁;单侧坐骨神经痛49例,双侧坐骨神经痛17例。两组患者在性别、年龄、患侧等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 1)电针疗法组。采用电针联合矫正骨盆移位方案治疗,以10次为1疗程,治疗10个疗程。1)电针治疗。患者一般采取俯卧位,如有必要采取侧卧位。针具采用华佗牌毫针(苏州医疗用品厂生产;规格为直径0.3mm,长度4~7.5cm),运用韩氏穴位神经刺激仪(南京济生医疗科技有限公司生产;型号HANS-200型;苏食药监2014第2260357)在微电脑腰椎牵引仪的牵引下进行电针刺刺激治疗。以阿是穴、腰夹脊穴、大肠俞、环跳穴为主穴(阿是穴、腰夹脊穴斜刺0.3~0.5寸,大肠俞、环跳穴斜刺0.5~0.8寸),以委中、承山、昆仑、风市、阳陵泉、悬钟等穴为辅穴(委中、承山、昆仑斜刺0.5~0.8寸,风市、阳陵泉、悬钟斜刺0.8~1寸)。输出导线联于毫针针柄,每次联接两组,以主穴为一组,辅穴为一组。打开电针仪电源,选择疏密波治疗模式,频率2~100 Hz,电流强度0.1~1.0 mA。提插幅度为0.3~0.5 cm,捻转角度为90~180°,提插、捻转频率均为60~90次/min,针刺时密切关注患者,最终治疗强度以患者耐受为准,每次定时30 min。2)矫正骨盆移位。临床医师根据患者站立位+正侧位X片观察患者骨盆移位情况,然后施以骨盆移位矫正治疗。首先以轻柔揉按手法

作患者患侧腰部、腿部进行肌肉放松治疗,然后选取关键穴位(如腰髂部大肠俞,关元俞等),并在患侧局部以双拇指施以弹拨法,力度以患者耐受度为限,然后运用矫正骨盆移位法对患者骨盆做理顺法推拿。2)温针疗法组。温针疗法组采用温针灸联合矫正骨盆移位方案治疗,以10次为1疗程,治疗10个疗程。针灸治疗的穴位选取和矫正骨盆移位与电针疗法组相同。在针灸过程中将毫针顶端插入艾柱燃烧的温灸热源中,针灸时取腰腿疼痛明显处附近上下左右4个方向实施温灸,每次温灸时间15 min,以温灸结束后皮肤微红为佳。

1.4 观察方法 1)观察指标。以患者治疗前和治疗1、3、6、10个疗程后的视觉模拟量表(VAS)评分、Roland罗兰功能问卷评分和SF-36生活质量评分为观察指标<sup>[8-11]</sup>。2)疗效评价。统计治疗前和治疗10个疗程后VAS评分、Roland罗兰功能问卷评分、SF-36生活质量评分3项评分总和的差值,以总分提升率或降低率来对临床疗效进行评定。显效:总分提升 $\geq 25\%$ 。有效:总分提升 $\geq 1\%$ 且 $<25\%$ 。无效:总分未提升或下降。

1.5 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用组间 $t$ 检验分析差异,计数资料运用百分比表示,采用组间 $\chi^2$ 检验分析差异。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后VAS评分比较 见表1。两组患者经1、3、6、10个疗程治疗后评分与治疗前比较均显著降低( $P<0.05$ ),提示两种治疗方案均能有效改善坐骨神经痛患者的腿疼和腰疼症状。同时,温针疗法组经治疗后各个疗程段的VAS评分均低于同时段电针疗法组( $P<0.05$ )。提示温针灸联合矫正骨盆移位治疗方案对坐骨神经痛患者的腿疼和腰疼症状改善效果优于电针联合矫正骨盆移位治疗方案。

表1 两组治疗前后VAS评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	腿疼VAS评分	腰疼VAS评分
温针疗法组 (n=66)	治疗前	57.83±18.34	41.68±24.01
	1个疗程后	49.28±15.94* <sup>△</sup>	33.58±19.84* <sup>△</sup>
	3个疗程后	35.31±14.56* <sup>△</sup>	28.77±16.84* <sup>△</sup>
	6个疗程后	26.59±11.56* <sup>△</sup>	22.58±16.78* <sup>△</sup>
	10个疗程后	13.25±7.73* <sup>△</sup>	14.61±9.61* <sup>△</sup>
电针疗法组 (n=66)	治疗前	58.51±17.21	41.89±23.54
	1个疗程后	53.49±16.38*	36.48±20.11*
	3个疗程后	47.38±15.51*	32.54±18.54*
	6个疗程后	34.58±13.58*	28.54±15.79*
	10个疗程后	27.84±9.86*	19.58±11.58*

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与电针疗法组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

2.2 两组患者治疗前后Roland罗兰功能问卷评分比

较 见表 2。两组患者经 1、3、6、10 个疗程治疗后各项评分与治疗前比较均显著降低( $P < 0.05$ ),提示两种治疗方案均能有效改善坐骨神经痛患者的家务障碍、行动障碍和精神障碍症状。同时,温针疗法组在经 1、3、6、10 个疗程治疗后的各项评分均低于电针疗法组( $P < 0.05$ )。提示温针灸联合矫正骨盆移位治疗方案对坐骨神经痛患者的家务障碍、行动障碍和精神障碍的改善效果优于电针联合矫正骨盆移位治疗方案。

表 2 两组治疗前后 Roland 罗兰功能问卷评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	家务障碍	行动障碍	精神障碍
温针疗法组 (n=66)	治疗前	13.34±8.66	15.54±9.18	14.84±10.79
	1个疗程后	10.51±7.94 <sup>*△</sup>	12.89±8.81 <sup>*△</sup>	12.21±8.54 <sup>*△</sup>
	3个疗程后	8.41±6.18 <sup>*△</sup>	9.08±6.11 <sup>*△</sup>	10.21±6.51 <sup>*△</sup>
	6个疗程后	6.21±4.07 <sup>*△</sup>	7.21±4.64 <sup>*△</sup>	7.51±4.61 <sup>*△</sup>
	10个疗程后	5.17±3.98 <sup>*△</sup>	5.74±3.67 <sup>*△</sup>	5.14±3.48 <sup>*△</sup>
电针疗法组 (n=66)	治疗前	13.22±8.34	15.70±9.01	14.81±10.21
	1个疗程后	12.51±7.87 <sup>*</sup>	13.23±8.70 <sup>*</sup>	13.51±9.07 <sup>*</sup>
	3个疗程后	10.66±6.63 <sup>*</sup>	11.31±7.01 <sup>*</sup>	12.31±7.21 <sup>*</sup>
	6个疗程后	8.57±5.92 <sup>*</sup>	9.21±5.13 <sup>*</sup>	10.52±5.02 <sup>*</sup>
	10个疗程后	7.23±4.03 <sup>*</sup>	7.24±4.38 <sup>*</sup>	7.06±4.14 <sup>*</sup>

2.3 两组患者治疗前后生活质量(SF-36)评分比较  
见表 3。两组患者经治疗后的生理功能评分、躯体疼痛缓解评分和社会功能评分与治疗前比较均显著升高( $P < 0.05$ ),提示两种治疗方案均能有效改善坐骨神经痛患者的生理功能、躯体疼痛和社会功能症状。温针疗法组治疗后的各项评分均高于电针疗法组( $P < 0.05$ ),提示温针灸联合矫正骨盆移位治疗方案对坐骨神经痛患者的生理功能、躯体疼痛缓解和社会功能的改善效果优于电针联合矫正骨盆移位治疗方案。

表 3 两组治疗前后生活质量(SF-36)比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	生理功能	躯体疼痛缓解	社会功能
温针疗法组 (n=66)	治疗前	57.11±22.74	12.54±8.74	14.63±10.21
	1个疗程后	64.70±23.22 <sup>*△</sup>	15.81±8.98 <sup>*△</sup>	16.27±10.24 <sup>*△</sup>
	3个疗程后	73.54±23.79 <sup>*△</sup>	16.28±9.02 <sup>*△</sup>	17.08±10.41 <sup>*△</sup>
	6个疗程后	77.54±27.09 <sup>*△</sup>	17.11±9.63 <sup>*△</sup>	17.83±11.53 <sup>*△</sup>
	10个疗程后	82.56±30.16 <sup>*△</sup>	18.02±9.84 <sup>*△</sup>	18.98±12.66 <sup>*△</sup>
电针疗法组 (n=66)	治疗前	56.84±23.87	12.87±8.24	14.79±10.18
	1个疗程后	60.51±23.79 <sup>*</sup>	13.43±8.19 <sup>*</sup>	15.01±10.17 <sup>*</sup>
	3个疗程后	66.26±24.01 <sup>*</sup>	14.21±8.26 <sup>*</sup>	15.47±10.21 <sup>*</sup>
	6个疗程后	72.98±26.57 <sup>*</sup>	15.09±8.54 <sup>*</sup>	16.08±11.02 <sup>*</sup>
	10个疗程后	74.38±28.14 <sup>*</sup>	16.34±8.78 <sup>*</sup>	17.01±12.14 <sup>*</sup>

2.4 两组临床疗效比较 见表 4。治疗后,温针疗法组患者的治疗总有效率为 90.91%,显著高于电针疗法组

的 77.27%( $P < 0.05$ )。

表 4 两组治疗方案临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
温针疗法组	66	22	38	6	60(90.91) <sup>△</sup>
电针疗法组	66	19	32	15	51(77.27)

与电针疗法组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨论

坐骨神经痛以各种病因所致的坐骨神经区域,如腰部、臀部、腿部等部位放射性疼痛为主要临床特点<sup>[12]</sup>。坐骨神经痛属于中医学“痹证”范畴,也被称为腰腿痛、腰脚痛、腰股痛等,认为坐骨神经痛病因与神经有着密切关系,因此中医自古以来就以经络学为本来治疗坐骨神经痛<sup>[13]</sup>。针灸在治疗各种痛证方面疗效显著<sup>[14-16]</sup>。针灸倡导“经脉所过、主治所在”的原则,而坐骨神经痛主要为腰椎间盘突出所致,腰椎间盘突出处于下腰部第三腰椎到第一骶椎,同时腰夹脊部位分布有大量脊神经后支及其伴行动脉和静脉,因此应选择针灸治疗应以下腰部的阿是穴、腰夹脊穴、大肠俞、环跳穴为主穴,以委中、承山、昆仑、风市、阳陵泉、悬钟等穴为辅穴。阿是穴又名不定穴、天应穴、压痛点,取穴以痛为腧,即“有痛便是穴”。阿是穴是古人常用痛证针灸取穴方法,正如《素问·骨空论》所言“切之坚痛,如筋者灸之”。研究证实对下腰部的腰夹脊穴进行针刺能调节神经功能,用于坐骨神经痛治疗正是对症穴位<sup>[17]</sup>。大肠俞属足太阳膀胱经,研究证实针刺改穴可治疗腹痛,腰脊痛,肠梗阻,坐骨神经痛等病证<sup>[18]</sup>。环跳死穴位于深部坐骨神经,《百症赋》言“后溪、环跳,腰腿痛刺而即轻”,可见,选择环跳穴针灸穴位治疗腰腿痛已经得到了古医家的认可。坐骨神经痛所表现出的疼痛部位主要集中在腰部、大腿外侧或后侧、小腿外侧或后侧,这些部位与膀胱经、胆经的循行部位相合,因此坐骨神经痛的针灸治疗应选择这些部位的委中、承山、昆仑、风市、阳陵泉、悬钟等穴为辅穴。

电针联合矫正骨盆移位和温针灸联合矫正骨盆移位均是临床常用坐骨神经痛疗法,但两种治疗方案的治疗疗效是否随着治疗方法的叠加而相应地扩大,治疗疗效是否具有差异,这正是本研究中心所在。结果证实,两种治疗方案均能有效改善坐骨神经痛患者的腿疼和腰疼症状,提升坐骨神经痛患者家务能力、行动能力、生理功能、精神状态和社会功能。但温针灸联合矫正骨盆移位治疗方案在改善坐骨神经痛患者的腿疼和腰疼症状和提升坐骨神经痛患者家务能力、行动能力、生理功能、精神状态和社会功能等方面效果更为显著。

中医学就有关于温针灸治疗疾病的记载,如“近有为温针者,乃楚人之法,其法针于穴,以香白芷作圆饼,套针上,以艾蒸温之,多心取效”<sup>[16]</sup>。说明采用针温灸可

(下转第 1692 页)

# 参附注射液治疗脓毒症休克患者临床观察\*

肖阳春<sup>1</sup> 李岩<sup>1</sup> 王国庆<sup>1</sup> 郭玉红<sup>2△</sup>

(1.北京中医医院顺义医院,北京 101300;2.北京中医医院,北京 100010)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1665-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.052

**【摘要】目的** 观察参附注射液对脓毒症休克患者的预后影响并探讨其机制。**方法** 选择我院ICU收治的71例脓毒症休克患者作为研究对象,随机分为两组,对照组给予常规治疗,治疗组在对照组治疗的基础上给予参附注射液治疗,比较两组患者入组时及24h后血乳酸(Lac)、中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)、24h乳酸清除率,尿量、入组当日及48h急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分,受损器官数目,入组后6h、12h、24h、48h多巴酚丁胺及去甲肾上腺素剂量,以及患者ICU平均住院日、28d病死率。**结果** 治疗组Lac、ScvO<sub>2</sub>、尿量、24h乳酸清除率指标均优于对照组( $P<0.05$ );治疗组6h、12h多巴酚丁胺剂量显著少于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 在脓毒症休克24h集束化治疗结合参附注射液治疗可以改善患者的组织灌注水平,但对患者ICU平均住院日及28d病死率预后影响改善不很明显。

**【关键词】** 脓毒症 血液动力学 预后 参附注射液

**Clinical Observation of Shenfu Injection in the Treatment of Septic Shock** XIAO Yangchun, LI Yan, WANG Guoqing, et al. Shunyi Hospital of Beijing Chinese Medicine Hospital, Beijing 101300, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of *Shenfu Injection* on prognosis of septic shock and explore its mechanism. **Methods:** 61 patients with septic shock in ICU were randomly divided into 2 groups. The control group was given conventional treatment, and the treatment group was treated with *Shenfu Injection* on the basis of the treatment of the control group. The following data was compared between the two groups: Lac and ScvO<sub>2</sub> at baseline and after 24 h, lactate clearance rate after 24 h, urine volume, APACHE II and SOFA scores at baseline and after 48 h, number of damaged organs, Dobutamine and norepinephrine dose of 6 h, 12 h, 24 h and 48 h after admission, the average hospitalization days and fatality rate after 28 d. **Results:** Lac, ScvO<sub>2</sub>, urine volume and 24 h lactate clearance rate in treatment group were better than those in control group ( $P<0.05$ ). The dobutamine dose of 6 h and 12 h in the treatment group was significantly less than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** 24 hours after septic shock, cluster therapy combined with *Shenfu Injection* can improve the level of tissue perfusion, but the improvement of the prognosis of the average length of stay in ICU and 28 d mortality is not obvious.

**【Key words】** Sepsis; Hemodynamics; Prognosis; *Shenfu Injection*

脓毒症休克病死率高,是重症患者死亡的重要原因,脓毒症休克属中医学“厥证”或“脱证”范畴,参附注射液可用于治疗阳气暴脱的厥脱证,具有扶正固托、益阴助阳之效,临床多用于治疗休克<sup>[1]</sup>。本研究通过观察参附注射液对脓毒症休克患者的组织灌注指标的变化,观察参附注射液对血管活性药剂量、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、序贯器官衰竭(SOFA)评分、受损器官数目及预后的影响,同时分析其对脓毒症休克患者组织代谢的影响。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准按照《2012年严重脓毒症和脓毒症休克治疗国际指南》与Sepsis3.0标准执行<sup>[2-3]</sup>,

所有入组者均经过授权委托人知情同意签字;研究得到医院伦理委员会的批准。排除标准:年龄<18岁;孕妇与哺乳期妇女;死亡状态,严重疾病不可复苏的临终状态;严重疾病评估预期生存时间<48h者;脓毒症休克中医辨证为阴脱证者;存在影响中心静脉血氧饱和度(ScvO<sub>2</sub>)和血乳酸(Lac)水平的因素,包括原发肾功能衰竭、原发肝功能衰竭,药物过量(双胍类、硝酸盐等)和中毒(氰化物等)者,高铁血红蛋白血症、一氧化碳中毒者;入组不足24h死亡者。

1.2 临床资料 选取2015年1月至2016年8月入住北京中医医院顺义医院重症监护室的脓毒症休克患者71例,均符合上述病例选择标准与排除标准。按照信封抽签原则,随机分为治疗组36例与对照组35例。治疗组男性23例,女性13例;年龄(65.72±12.24)岁;入组时APACHE II评分为(26.30±8.10)分。对照组男

\* 基金项目: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:docgyh@163.com)

性 22 例,女性 13 例;年龄(66.42±13.75)岁;入组时 A-PACHE II 评分为(25.83±7.62)分。两组的性别、年龄、A-PACHE II 评分等差异无统计学意义(P>0.05)。

1.3 治疗方法 第 1 次液体复苏结束后,治疗组患者再给予参附注射液 100 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,60 min 静滴,每日 1 次,应用至 5 d 或者患者死亡;对照组以 0.9%氯化钠注射液 100 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL,60 min 静滴,每日 1 次,应用至 5 d 或者患者死亡。

1.4 观察项目 所有患者入组时及 24 h 后均查血 Lac、ScvO<sub>2</sub>,计算 24 h 乳酸清除率(24 h 乳酸值/入组时乳酸值),记录尿量[mL/(kg·h)]、入组后 6 h、12 h、24 h、48 h 多巴酚丁胺及去甲肾上腺素剂量;入组当日及第 2 日 APACHE II 评分及受损器官数 SOFA 评分,两组平均 ICU 住院时间数、28 d 病死率。

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,计数数据采用百分比表示,对比采用 t 检验及  $\chi^2$  检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组治疗前后组织灌注指标与氧代谢指标比较 见表 1。经 6 h EGDT+24 h 集束化治疗后,治疗组 Lac、ScvO<sub>2</sub>、尿量、24 h 乳酸清除率指标均优于对照组(P<0.05)。

表 1 两组治疗前后组织灌注指标与氧代谢指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	Lac(mmol/L)	24 h 乳酸清除率(%)	尿量[mL/(kg·h)]	ScvO <sub>2</sub> (%)
治疗组 (n=36)	治疗前	4.52±1.30	-	0.58±0.33	64.40±5.40
	治疗后	1.06±1.08 <sup>Δ</sup>	51.91±12.39 <sup>Δ</sup>	1.72±0.4 <sup>Δ</sup>	76.22±5.80 <sup>Δ</sup>
对照组 (n=35)	治疗前	4.06±1.41	-	0.61±0.41	65.10±4.80
	治疗后	1.89±1.25	62.53±10.45	1.31±0.28	73.56±4.90

与对照组治疗后比较,<sup>Δ</sup>P<0.05。下同。

2.2 两组患者治疗前后使用血管活性药物剂量比较 见表 2。两组患者经过经 6 h EGDT+24 h 集束化治疗后,治疗组 6 h、12 h 多巴酚丁胺剂量显著少于对照组

表 2 两组治疗前后使用血管活性药物剂量比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	多巴酚丁胺[ $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ]	去甲肾上腺素( $\mu\text{g}/\text{min}$ )
治疗组 (n=36)	6 h	9.6±4.5 <sup>*</sup>	28.5±10.2
	12 h	9.2±3.6 <sup>*</sup>	22.3±6.4
	24 h	8.2±3.2	15.4±6.2
	48 h	7.4±3.4	9.8±6.4
对照组 (n=35)	6 h	11.4±3.6	29.3±7.8
	12 h	10.8±7.6	23.4±6.2
	24 h	8.5±3.2	16.2±3.2
	48 h	7.6±4.2	10.4±5.8

与对照组同期比较,<sup>\*</sup>P<0.05。下同。

(P<0.05),两组患者经过治疗后血管活性药物使用剂量均减少,两组患者去甲肾上腺素使用剂量无显著区别(P>0.05)。

2.3 两组患者治疗前后受损器官数目、APACHE II 评分、SOFA 评分比较 见表 3。治疗组与对照组内比较,受损器官数目、SOFA 评分,APACHE II 评分治疗后较治疗前下降,差异具有统计学意义(P<0.05)。治疗组治疗后 APACHE II 评分较对照组有显著降低,差异具有统计学意义(P<0.05)。治疗组和对照组治疗后组间相比,治疗后受损器官数目、SOFA 评分均小于对照组,但差异无统计学意义(P>0.05)。

表 3 两组治疗前后受损器官数目、APACHE II 评分、SOFA 评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	受损器官数目(n)	APACHE II 评分(分)	SOFA 评分(分)
治疗组 (n=36)	治疗前	3.06±1.51	23.56±11.14	10.3±3.6
	治疗 48 h 后	2.45±1.63 <sup>*</sup>	17.83±7.82 <sup>Δ</sup>	7.8±2.7 <sup>*</sup>
对照组 (n=35)	治疗前	3.08±1.08	23.77±10.25	10.2±1.7
	治疗 48 h 后	2.49±1.67 <sup>*</sup>	20.43±8.46 <sup>*</sup>	8.2±3.2 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup>P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>Δ</sup>P<0.05。下同。

2.4 两组预后指标比较 见表 4。两组平均 ICU 住院时间数、28 d 病死率比较:参附组 28 d 天死亡 17 例(47.22%),对照组死亡 17 例(48.57%),差异无统计学意义;治疗组与对照组的 ICU 住院时间分别为(9.35±5.23) d、(9.56±5.35) d,差异均无统计学意义(P>0.05)。

表 4 两组预后指标比较

组别	n	平均 ICU 住院时间数(d, $\bar{x}\pm s$ )	28 d 病死率[n(%)]
治疗组	36	9.35±5.23	17(47.22)
对照组	35	9.56±5.35	17(48.57)

## 3 讨论

脓毒症休克易并发多器官功能衰竭综合征(MODS),具有比较高的病死率,是临床上危重患者死亡的重要原因之一[4]。现代研究表明脓毒症休克不单单是循环衰竭,还包括细胞分子水平上的损伤,从临床角度来说,而组织细胞代谢障碍显得更加重要[5]。反映组织灌注水平及全身氧代谢水平的指标包括氧消耗(VO<sub>2</sub>)、氧摄取率(O<sub>2</sub> ER%)、Lac、ScvO<sub>2</sub>、尿量等[5]。而目前能够较早地监测和评估组织灌注和氧代谢的指标包括 Lac、ScvO<sub>2</sub>、尿量、24 h 乳酸清除率等[6-8]。

临床发现单一指标不能很好的预测患者预后,高水平的氧输送及氧摄取并不能准确反映细胞的代谢状况[9],中医学认为[10]脓毒症休克属于中医学“温热”“厥脱”范畴,早期病机为正虚毒损、络脉瘀滞,中期病机为正衰邪盛,晚期病机为“正衰邪衰。参附注射液主要由

黑附子、红参提取而成,包含了乌头碱类生物碱、人参皂苷等成分,能回阳救逆、复脉固脱。本研究显示经 6 h EGD+24 h 集束化治疗后,治疗组 Lac、ScvO<sub>2</sub>、尿量、24 h 乳酸清除率指标均优于对照组,提示早期 6 h EGD+24 h 集束化治疗是脓毒症治疗的关键,而加用参附注射液可以更显著地改善全身及单个器官的组织灌注。其原因与参附注射液可以增强心肌收缩力,扩张外周血管,改善微循环和末梢循环,增加心排血量。同时与参附注射液促进前列腺素合成及释放,增加心排血量,提升血压从而改善灌注压相关。文献表明参附注射液改善脓毒症患者循环状况可能原因是人参可减低 Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP 酶活性,促进 Ca<sup>2+</sup>内流,增加心肌收缩力,改善心脏泵血功能<sup>[11]</sup>。

有研究参附注射液还可以降低血液黏稠度和红细胞聚集率改善血液流变性而提高组织灌注<sup>[12]</sup>。有研究亦表明参附注射液可以抗休克、抗脂质过氧化、保护血管内皮,改善血流变学指标<sup>[13-14]</sup>。脓毒症休克患者出现氧化代谢障碍,从而导致 ScvO<sub>2</sub> 的下降<sup>[15]</sup>,脓毒症患者心功能障碍主要表现在心脏收缩功能受损。参附注射液具有拟异丙肾上腺素样作用,能增强心肌收缩力,改善脓毒症休克患者心肌抑制状况<sup>[16-17]</sup>。治疗组患者异丙肾上腺素,去甲肾上腺素治疗剂量减少可能与参附注射液改善患者心肌收缩能力,提高心脏泵功能有关<sup>[18-19]</sup>。本实验观察显示治疗组与对照组的 ICU 住院时间差异均无统计学意义。可能与参附注射液应用疗程较短,或用量不足相关<sup>[20]</sup>。

总之,在脓毒症休克 24 h 集束化治疗结合参附注射液治疗可以改善患者的组织灌注水平,但对患者 ICU 平均住院日及 28 d 病死率预后影响改善不很明显。

#### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Singer M, Deutshman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.
- [3] Seymour CW, Liu VX, Lwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774.
- [4] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.
- [5] 杨秀霖,王程毅,郑启安,等. 重症肺炎合并脓毒症患者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.
- [6] 刘大为. 实用重症医学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2010: 267-271.
- [7] Conti-Patara A, de Araújo Caldeira J, de Mattos-Junior E, et al. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/septic shock in response to goal-directed hemodynamic optimization at admission to ICU and the relation to outcome[J]. J Vet Emerg Crit Care (San Antonio), 2012, 22(4): 409-418.
- [8] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2010, 24(8): 739-746.
- [9] 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.
- [10] Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation [J]. Acad Emerg Med, 2012, 19(3): 252-258.
- [11] 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.
- [12] 徐军,楼洪刚,楼宜嘉,等. 参附注射液药理作用的研究进展[J]. 上海中医药杂志, 2008, 42(10): 87.
- [13] 余洋,康强,王秀英,等. 注射用参附药效学实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2010(11): 2424-2426.
- [14] Hernandez G, Bruhn A, Castro R, et al. The holistic view on perfusion monitoring in septic shock[J]. Curr Opin Crit Care, 2012, 18(3): 280-286.
- [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] Bronicki RA. Venous oximetry and the assessment of oxygen transport balance[J]. Pediatr Crit Care Med, 2011, 12(4 Suppl): S21-26.
- [17] 中华医学会急诊医学分会危重病专业委员会, 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 脓毒症的定义、诊断标准、中医证候诊断要点及说明(草案)[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(8): 797-798.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.

(收稿日期 2017-03-29)

# 加味麻杏甘石汤联合抗生素治疗社区获得性肺炎(痰热壅肺证)临床观察\*

孟巍<sup>1</sup> 王雪飞<sup>1</sup> 王玉珏<sup>2△</sup>

(1.黑龙江省齐齐哈尔市中医医院,黑龙江 齐齐哈尔 161000;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1668-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.053

**【摘要】目的** 观察加味麻杏甘石汤联合抗生素治疗社区获得性肺炎(痰热壅肺证)疗效及对C反应蛋白(CRP)的影响。**方法** 80例患者随机分为治疗组和对照组,各40例。对照组给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗。治疗组在抗生素治疗基础上予以加味麻杏甘石汤治疗。两组疗程为7~14d,主要呼吸道症状和热退明显改善后3d,可停止用药,结束本研究。**结果** 治疗组愈显率77.50%高于对照组的62.50%( $P<0.05$ )。治疗后,治疗组在咳嗽、咯痰、退热、肺部啰音消失时间方面均低于对照组(均 $P<0.01$ )。治疗前两组血清CRP水平差别不大( $P>0.05$ )。两组治疗后血清CRP水平与治疗前比较均降低( $P<0.01$ ),且治疗组血清CRP水平低于对照组( $P<0.01$ )。**结论** 加味麻杏甘石汤联合抗生素治疗社区获得性肺炎(痰热壅肺证)能够显著提高临床疗效,缩短退热、咳嗽和咯痰消失时间、肺部啰音消失时间,且能降低血清中CRP水平。

**【关键词】** 社区获得性肺炎 痰热壅肺 麻杏甘石汤 抗生素 C反应蛋白

**Additional Maxingganshi Decoction combining with antibiotic treating on the Effect and C-reactive Protein in Community-acquired Pneumonia with Phlegm-heat Obstructing Lung Type** MENG Wei, WANG Xuefei, WANG Yujue. Qiqihar TCM hospital, Heilongjiang Province, Heilongjiang, Qiqihar 161000, China

**【Abstract】Objective:** To observe additional *Maxingganshi Decoction* combining with antibiotic treating on the effect and the C-reactive protein in community-acquired pneumonia with phlegm-heat obstructing lung type. **Methods:** 80 cases of CAP were randomly divided into the treatment group and the control group. The control group were given cefoperazone sodium and sulbactam sodium injection, and the treatment group were also given above injections while plus additional *Maxingganshi Decoction*. The course of treatment was lasted for 7~14 d. Depending on the improvement of respiratory symptom and fever relieving, therapy was stopped 3 days after significant effect. **Results:** The total effective rate was 77.50% in treatment group while 62.50% in control group with significant differences ( $P<0.05$ ). Levels of coughing, expectoration, fever relieving and rale disappearing time in the treatment group after treatment were lower than those in the control group with significant differences ( $P<0.01$ ). Levels of C-reactive in the treatment group after treatment were lower than that in the control group with significant differences ( $P<0.01$ ). **Conclusion:** Additional *Maxingganshi Decoction* combining with antibiotic treating community-acquired pneumonia can shorter the period of fever relieving, coughing, expectoration and rale disappearing time, and can decrease the level of C-reactive protein.

**【Key words】** Community-acquired pneumonia; Phlegm-heat obstructing lung type; *Maxingganshi Decoction*; Antibiotic therapy; C-reactive protein

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质(含肺泡壁即广义上的肺间质)炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染而在入院后平均潜伏期内发病的肺炎<sup>[1-2]</sup>。有研究预测在我国每年CAP患者可达3000万以上<sup>[3]</sup>。近年来,随着抗菌药物和疫苗使用,肺炎总的病死率得到控制。但随之而来的细菌耐药越来越严峻,加之病原体变迁、免疫损害宿主增加等因

素,使CAP的发病率仍呈增加趋势,其诊治仍面临着诸多新问题<sup>[4-5]</sup>。如何有效改善CAP患者的炎症反应、控制感染已成为学者们研究的热点问题<sup>[6]</sup>。大量研究提示,中医药在CAP的治疗中有一定的特色优势<sup>[7-9]</sup>。本研究通过随机对照研究,观察在抗生素治疗基础上加用加味麻杏甘石汤对CAP(痰热壅肺证)疗效及对C反应蛋白(CRP)的影响。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 所选病例均符合:1)西医诊断标准符

\*基金项目:黑龙江省齐齐哈尔市科技局立项课题(SFZD-2012086)  
△通信作者(电子邮箱:wangyujue201314@126.com)

合 2006 年中华医学会呼吸病学分会发布的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》标准<sup>[10]</sup>。2) 中医辨证标准符合《中医病证诊断疗效标准》中“痰热壅肺证”的证候诊断标准<sup>[11]</sup>。3) 纳入标准: 年龄 18~75 周岁; 住院时间超过 72 h; 符合 CAP 的西医诊断标准, 符合痰热壅肺证的中医辨证标准; 基础用药抗生素皮试阴性者; 肺炎病情严重程度的评分方法(PORT 评分)为 II~IV 级者。受试者知情同意, 并签署知情同意书。4) 排除标准: 合并有严重的肝、肾功能障碍, 或合并有严重的心脑血管基础疾病者; 疑似非典型病原体肺炎或病毒性肺炎者; 重症肺炎, 应用呼吸机辅助呼吸者; 近 3 个月内服用免疫抑制剂或糖皮质激素者; 存在严重的肺间质病变、支气管扩张等基础性肺部疾病者; 本研究用药物过敏者, 或过敏体质者。

1.2 临床资料 选取 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在齐齐哈尔市中医医院住院患者 80 例。按随机数字表法分为治疗组和对照组两组各 40 例。治疗组男性 22 例, 女性 18 例; 年龄 20~73 岁, 平均(62.50±8.30)岁; 病程 24~96 h, 平均(65.70±9.50)h。对照组男性 24 例, 女性 16 例; 年龄 22 岁~75 岁, 平均(64.20±7.50)岁; 病程 24~96 h, 平均(63.80±8.60) h。两组患者在性别、年龄、病程等一般临床资料比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组给予注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠(扬子江药业集团有限公司, 国药准字 H20043550)治疗。皮试阴性后, 头孢哌酮钠舒巴坦钠 2.0 g 加入 250 mL 或者 100 mL 0.9% 氯化钠注射液中, 静脉滴注, 每天 2 次。治疗组在对照组治疗基础上给予加味麻杏甘石汤: 麻黄 20 g, 杏仁 12 g, 生石膏 40 g, 川贝母 20 g, 鱼腥草 20 g, 葶苈子 15 g, 知母 15 g, 黄芩 15 g, 桔梗 20 g, 炙甘草 15 g。水煎取汁约 200 mL, 每日 1 剂, 早晚分服。两组疗程 7~14 d, 热退和咳嗽、咯痰等主要呼吸道症状明显改善持续 3 d, 可停止用药, 结束本研究, 并进行末次随访评价。发热应急处理原则: 两组在治疗中出现体温  $\geq 39$  °C 时, 或体温  $\geq 38.5$  °C 并持续超过 4 h, 可以予乙酰氨基酚以解热镇痛对症治疗。

1.4 观察指标 观察两组治疗前后咳嗽、咯痰、发热等临床症状及肺部体征消失时间; 观察两组治疗前及治疗 3 d 后、治疗 7 d 后的临床肺部感染评分(CPIS); 分别于患者治疗前后采外周静脉血 2 mL, 应用全自动分析仪测定 CRP 含量。

1.5 疗效标准 参照国家中医药管理局《中医病证诊断疗效标准》<sup>[11]</sup>, 按照临床治愈、显效、有效、无效 4 级进行疗效判断。

1.6 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件处理。计数资料采用  $\chi^2$  检验; 计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 采用  $t$  检

验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。结果显示, 治疗组愈显率高于对照组( $P < 0.05$ )。

表 1 两组临床疗效比较( $n$ )

组别	$n$	临床治愈	显效	有效	无效	愈显(%)
治疗组	40	17	14	4	3	31(77.50) <sup>△</sup>
对照组	40	13	12	8	7	25(62.50)

与对照组比较,  $^{\Delta}P < 0.05$ ,  $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。下同。

2.2 两组咳嗽、咯痰、退热、肺部啰音消失时间比较 见表 2。治疗后, 治疗组在咳嗽、咯痰、退热、肺部啰音消失时间方面均低于对照组(均  $P < 0.01$ )。

表 2 两组咳嗽、咯痰、退热、肺部啰音消失时间比较( $d, \bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	咳嗽、咯痰消失时间	退热时间	肺部啰音消失时间
治疗组	40	4.71±0.94 <sup>△△</sup>	3.94±0.75 <sup>△△</sup>	6.71±0.93 <sup>△△</sup>
对照组	40	6.65±1.22	6.43±0.86	8.09±1.24

2.3 两组治疗前后血清 CRP 水平比较 见表 3。治疗前两组血清 CRP 水平差异不大( $P > 0.05$ )。两组治疗后血清 CRP 水平与治疗前比较均降低( $P < 0.01$ ), 且治疗组血清 CRP 水平低于对照组( $P < 0.01$ )。

表 3 两组治疗前后血清 CRP 水平比较( $mg/L, \bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	治疗前	治疗后
治疗组	40	41.52±8.74	8.19±2.57 <sup>**△△</sup>
对照组	40	40.87±9.36	14.63±3.85 <sup>**</sup>

与本组治疗前比较,  $^{**}P < 0.01$ ; 与对照组治疗后比较,  $^{\Delta\Delta}P < 0.01$ 。

## 3 讨论

CAP 临床常见症状表现为发热、咳嗽、咯痰, 或原有呼吸道症状加重, 伴或不伴胸痛<sup>[12]</sup>。其致病菌包括肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、卡他莫拉菌、嗜肺军团菌、立克次体肺炎克雷伯菌、流感嗜血杆菌、真菌、原生动物等<sup>[13]</sup>。CAP 的发生与病原体感染、宿主呼吸道局部和全身免疫防御机制损害导致肺损伤及肺内细胞因子失衡有关。

CRP 为特异性急性时相蛋白, 具有激活补体、促进吞噬记忆其他免疫调控作用<sup>[14-15]</sup>。在生理状态下, 血清 CRP 含量甚微, 当处于急性组织损伤或炎症时 CRP 含量会显著增加, 待感染控制后, 其浓度会随之下降<sup>[16]</sup>。有研究提示, CRP 水平及持续时间于感染程度呈正相关, 可以作为肺炎的炎性标志物, 在一定程度上能够提示病情的严重程度, 对 CAP 的诊断和病情判定有重要价值<sup>[17]</sup>。CAP 患者血清 CRP 含量升高的原因与其肺部感染引起局部组织炎症损伤有关, 炎症物质与组织损

伤物质进入肺循环,刺激机体免疫系统中淋巴细胞和巨噬细胞释放大量淋巴细胞,继而产生CRP。

CAP属中医学“咳嗽”“风温肺热”“风温”等范畴<sup>[18-19]</sup>,临床诊疗辨证中以痰热壅肺证最为多见。本病病因病机在于痰浊停聚于体内,或外邪侵袭肺系,或温热发病后,热邪袭肺,或风寒之邪入里化热,炼液成痰,郁肺壅堵,致肺失宣肃,津液不调,阻遏气道,终致肺气不宣,故而出现咳、痰、喘、发热等<sup>[20-21]</sup>。临床应以清热解毒、宣肺化痰、止咳平喘为治疗原则。本组研究采用加味麻杏甘石汤治疗,所选方药中麻黄辛甘温,可开宣肺气、平喘;石膏清肺热、生津液,两药为君药,两药配伍应用可清肺平喘;杏仁、葶苈子为臣药,其中杏仁可宣肺、化痰止咳,清热生津;葶苈子可泻肺降气、祛痰平喘;川贝母、知母、桔梗、黄芩为佐药,其中川贝母可清热化痰,润肺止咳;知母可清肺热,泻火;桔梗宣肺气,泄热,化痰;黄芩清肺火、解毒;鱼腥草清热解毒;炙甘草为使药,调和药性。诸药配伍共奏清热解毒、宣肺化痰、止咳平喘之功。本研究结果显示,治疗组愈显率82.50%优于对照组的62.50%;治疗后,治疗组在咳嗽、咯痰、退热、肺部啰音消失时间方面均低于对照组;治疗组血清CRP水平明显低于对照组。由此可见,用抗生素为基础治疗的同时予以加味麻杏甘石汤治疗CAP(痰热壅肺证)能够显著提高临床疗效,缩短退热、咳嗽和咯痰消失时间、肺部啰音消失时间,且能降低血清中CRP水平,其机制有待今后进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 袁蓓,杜娟,唐凤捷,等.《社区获得性肺炎诊疗指南》与Fine危险分层在社区获得性肺炎中的应用价值[J].贵阳医学院学报,2015,40(5):493-496.

[2] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会.社区获得性肺炎中医诊疗指南(2011版)[J].中医杂志,2011,52(21):1883-1889.

[3] 韩波,冯吁珠.社区获得性肺炎的危险因素及耐药机制研究进展[J].临床肺科杂志,2013,18(11):2093-2095.

[4] 曹丽艳,赵维欣,刘雪梅.痰热清注射液联合抗生素治疗老年社区获得性肺炎临床观察[J].中国中医急症,2016,25(4):728-730.

[5] Li X, Ma S, Yan M, et al. Synthesis and antibacterial evaluation of novel 11,4-disubstituted azithromycin analogs with greatly improved activity against erythromycin-resistant bac-

teria[J]. Eur J Med Chem, 2013, 59: 209-217.

[6] 韩晓芳.清热解毒扶正汤治疗社区获得性肺炎疗效及对血浆D-二聚体、白细胞介素-6及降钙素原的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1177-1180.

[7] 王天平,舒一容.辨证分型联合西药治疗老年社区获得性肺炎随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2015,29(4):67-69.

[8] 李玉花,陈楠.中医药治疗社区获得性肺炎的体会[J].中国中医急症,2016,25(1):178-179.

[9] 汤玉华.蒲地蓝消炎口服液治疗社区获得性肺炎伴发热患者的效果观察[J].河南医学研究,2016,25(4):674-675.

[10] 中华医学会呼吸病学分会.社区获得性肺炎诊断和治疗指南[J].中华结核与呼吸杂志,2006,29(10):651-655.

[11] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:20-21.

[12] 龙威,黄高忠.社区获得性肺炎的诊断和治疗进展[J].实用老年医学,2015,29(1):73-75.

[13] 费雪洁,熊旭东,李淑芳,等.社区获得性肺炎诊疗新进展[J].河北医药,2015,37(3):418-420.

[14] 骆建文,崔星华,农小芬.超敏C反应蛋白测定在老年社区获得性肺炎早期诊断中的应用观察[J].中国医学工程,2015,23(6):102-103.

[15] 李劲,杨刚.降钙素原及白介素6、C-反应蛋白联合检测在社区获得性肺炎治疗中的临床意义[J].临床肺科杂志,2015,20(5):880-882.

[16] 陈勇坚,高永祺,李日长.动态检测社区获得性肺炎D-二聚体、C反应蛋白的临床价值[J].岭南急诊医学杂志,2014,19(2):95-96.

[17] 李凡敏,梁宗安,胡丽佳,等.降钙素、D-二聚体、C反应蛋白与重症社区获得性肺炎病情、预后判断的相关性研究[J].中国实验诊断学,2015,19(4):563-566.

[18] 王浩舟,陈斯宁.痰热清注射液结合左氧氟沙星治疗非重症社区获得性肺炎痰热壅肺证疗效观察[J].广西中医药大学学报,2016,19(1):45-47.

[19] 周清,刘科成.清热解毒扶正方治疗老年社区获得性肺炎患者的临床疗效观察[J].中医药导报,2016,22(9):75-77.

[20] 周东花,秦英,张菊红.加味麻杏石甘汤治疗痰热壅肺型社区获得性肺炎临床观察[J].河北中医,2016,38(2):243-245.

[21] 韩晓芳.清热解毒扶正汤治疗社区获得性肺炎疗效及对血浆D-二聚体、白细胞介素-6及降钙素原的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(11):1177-1179.

(收稿日期 2016-06-21)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

# 散清消通法对早期哺乳期急性乳腺炎患者血 WBC、CRP、PCT 的影响\*

沈胡刚 彭志坚 朱怡平 顾建伟<sup>△</sup> 金丽燕 季峰 尹剑云 顾芳英 陈焱 朱琦  
(江苏省昆山市中医医院,江苏 昆山 215300)

中图分类号:R655.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2017)09-1671-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.054

**【摘要】**目的 观察散清消通法对早期哺乳期急性乳腺炎患者血白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的影响。**方法** 将115例早期哺乳期急性患者随机分为两组,治疗组58例予散清消通法治疗,即加味瓜蒌散内服、金黄膏外敷、手法推拿按摩;对照组57例予青霉素钠入液静滴,治疗7d后评效。**结果** 与对照组相比治疗组患者的血WBC、CRP、PCT明显降低( $P<0.05$ ),治疗组总有效率93.10%,明显优于对照组的78.95%( $P<0.05$ )。**结论** 散清消通法能显著降低早期哺乳期急性乳腺炎患者的血WBC、CRP、PCT,对急性乳腺炎有较好的疗效。

**【关键词】** 加味瓜蒌散 内服 金黄膏 外用 手法推拿按摩 急性乳腺炎

**Effect of the Treatment—Removing Stasis, Clearing away Heat, Detumescence and Lactogenesis on WBC, CRP and PCT of the Blood in Patients with Acute Mastitis at Early Lactation Stage** SHEN HUGANG, PENG ZHIJIAN, ZHU YIPING, et al. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Kunshan, Jiangsu Province, Jiangsu, Kunshan 215300, China.*

**【Abstract】 Objective:** To observe the effects of the treatment—removing stasis, clearing away heat, detumescence and lactogenesis on WBC, CRP and PCT of the blood in patients with acute mastitis at early lactation stage. **Methods:** 115 patients with acute lactation were randomly divided into two groups. The treatment group (58 cases) received the treatment—removing stasis, clearing away heat, detumescence and lactogenesis, namely, *Jiawei Gualou Decoction* for oral administration and *Jinhuang ointment* with massage. The control group (57 cases) was treated with intravenous drip of penicillin. Efficacy was evaluated seven days after treatment. **Results:** Compared with the control group, values of WBC, CRP and PCT in the blood of the treatment group were significantly lower ( $P<0.05$ ), and the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The treatment—removing stasis, clearing away heat, detumescence and lactogenesis can obviously reduce WBC, CRP and PCT of the blood in patients with acute mastitis at early lactation stage, and has a good effect on acute mastitis.

**【Key words】** *Jiawei Gualou Decoction*; Oral administration; *Jinhuang ointment*; External application; Massage; Acute mastitis

哺乳期急性乳腺炎属中医学“乳痈”范畴,早期应积极治疗以避免形成乳房脓肿,防止给患者带来更大的痛苦<sup>[1-4]</sup>。急性乳腺炎早期应用抗生素效果明显,但患者往往考虑到对哺乳的影响,以及为预防的抗生素滥用,往往对西医疗法有一定的抵触性,现在越来越多的患者要求纯中医治疗。笔者创新散清消通法治疗早期哺乳期急性乳腺炎效果显著。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《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>中“中药新药治疗初期乳痈

(急性乳腺炎)的临床研究指导原则”中乳痈初起(急性乳腺炎)的西医诊断标准和中医证候诊断,并辨证为气滞热壅证;(2)年龄20岁以上,45岁以下者;(3)自我认知正常,知情同意者。2)排除标准:(1)发生于非哺乳期的乳腺炎患者,年龄小于20岁或大于50岁,2周内使用与治疗相关的药物,有药物食物或其他过敏者;(2)伴有系统性或原发性疾病,或精神异常者;(3)已形成乳房脓肿或伴有乳头凹陷者。

1.2 临床资料 选择2015年10月至2016年10月就诊于本院急性哺乳期患者115例,按就诊先后顺序获得选取的随机数字,再对随机数字进行处理分组,分为治疗组和对照组。其中治疗组58例,平均年龄(29.54±6.34)岁;平均病程(3.61±2.12)d;剖宫产32例,顺产26例;初产妇47例,经产妇11例;伴有发热

\*基金项目:江苏省昆山市科技局昆山市社会发展科技计划项目(ks1443)

△通信作者(电子邮箱:46032315@qq.com)

等全身症状者45例;单侧乳腺炎45例,双侧13例;疼痛性肿块单发者48例,多发10例;患侧淋巴结肿大50例;伴乳头破裂糜烂43例。对照组57例,平均年龄(28.15±6.98)岁;平均病程(3.56±2.66)d;初产妇43例,经产妇14例;剖宫产45例,顺产12例;伴有全身症状者43例;单侧乳腺炎44例,双侧13例;疼痛性肿块单发者46例,多发11例;患侧淋巴结肿大48例;伴乳头破裂糜烂43例。两组一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 治疗期间按《现代中医乳房病学》<sup>[2]</sup>乳痈之预防与调摄加强护理:两组均停止哺乳,并嘱患者调节情绪,忌食刺激性食物,同时定期排空乳汁,避免乳汁淤积,并注意乳头卫生。对照组采用西医治疗即予注射用青霉素钠640万U入液静滴,每日1次。治疗组采用纯中医即散清消通法治疗,予加味瓜蒌散:瓜蒌30g,制乳香3g,制没药3g,金青皮3g,生甘草3g,当归10g,漏芦10g,金银花15g,蒲公英15g,紫花地丁10g,白芷6g,橘叶10g。水煎后早晚分次服用。同时,乳房结块部位予热敷,并施以手法按摩,以按揉法和推法为主,结块部位予揉法至结块松软为度,从乳腺边缘向乳头即顺着乳络方向,用大拇指按揉推挤,尽可能挤出并挤尽乳汁。术毕,结块部位外敷金黄膏4h。两组均以7d为1个疗程。

**1.4 观察指标** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>统计治疗前、治疗后1d、3d、7d的症状、体征变化并统计积分及该一时段的白细胞计数(WBC)、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)的变化并统计。

**1.5 临床标准** 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>有关标准拟定。治愈为症状消失,肿块消散,排乳正常。显效为症状、体征积分减少 $\geq 60\%$ , $<90\%$ ,肿块消散 $\geq 60\%$ ,排乳基本通畅。有效为症状、体征积分减少 $\geq 30\%$ , $<60\%$ ,肿块消散 $\geq 30\%$ ,排乳部分通畅。无效为症状、体征积分减少 $\leq 30\%$ ,或已化脓者。计算公式(尼莫地平法)为:[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。以7d后的治愈、显效、有效统计总有效率。

**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 $\chi^2$ 及 $t$ 检验,方差不齐,用 $t'$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后症状、体征积分比较** 见表1。两组治疗后积分较治疗前均明显下降( $P<0.05$ ),且治疗组治疗后相对于同期对照组效果更明显( $P<0.05$ )。

**2.2 两组治疗前后 WBC 计数比较** 见表2。两组治疗后血 WBC 计数较治疗前均降低( $P<0.05$ ),组间比较无明显差异( $P>0.05$ )。

表1 两组治疗前后症状、体征积分比较(分, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
治疗组	58	15.15±3.13	13.58±1.56 <sup>*△</sup>	9.87±1.88 <sup>*△</sup>	8.54±1.26 <sup>*△</sup>
对照组	57	15.87±3.26	13.47±1.44	12.56±1.98	11.36±2.23

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ;与对照组同时期比较, $\Delta P<0.05$ 。下同。

表2 两组治疗前后 WBC 计数比较( $\times 10^9/L$ , $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
治疗组	58	13.32±3.44	11.42±2.13 <sup>*</sup>	7.02±2.15 <sup>*</sup>	5.45±2.66 <sup>*</sup>
对照组	57	13.06±3.78	11.68±2.56 <sup>*</sup>	7.57±2.43 <sup>*</sup>	5.67±2.78 <sup>*</sup>

**2.3 两组治疗前后 CRP 比较** 见表3。两组治疗后 CRP 较治疗前均明显下降( $P<0.05$ ),治疗组 CRP 3d 后下降幅度较同期对照组明显( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后 CRP 比较(mg/L, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
治疗组	58	42.26±17.33	32.43±6.36 <sup>*</sup>	18.23±3.55 <sup>*△</sup>	10.23±3.77 <sup>*△</sup>
对照组	57	41.34±15.56	32.78±6.79	24.21±4.43	16.05±3.34

**2.4 两组治疗前后 PCT 比较** 见表4。两组治疗后 PCT 较治疗前均明显下降( $P<0.05$ ),治疗组 PCT 治疗后3d下降幅度较同期对照组明显( $P<0.05$ )。

表4 两组治疗前后 PCT 比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后1d	治疗后3d	治疗后7d
治疗组	58	1.55±0.53	0.73±0.27 <sup>*</sup>	0.25±0.15 <sup>*△</sup>	0.08±0.02
对照组	57	1.46±0.65	0.75±0.34	0.57±0.43	0.37±0.20

**2.5 两组临床疗效比较** 见表5。两组总有效率比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),治疗组疗效优于对照组。

表5 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	58	30	20	4	4	54(93.10) <sup>△</sup>
对照组	57	28	15	2	12	45(78.95)

与对照组比较, $\Delta P<0.05$ 。

## 3 讨论

哺乳期急性乳腺炎,又称“外吹乳痈”,多见于初产妇。形成的原因是乳汁淤积和细菌入侵,常见致病菌为金黄色葡萄球菌<sup>[3-6]</sup>。急性乳腺炎早期若治疗不当,极易形成乳房脓肿。西医在早期应用青霉素或头孢类药物可取得一定效果,但不满意<sup>[7-8]</sup>,且在应用抗生素时不仅影响哺乳,而且抗生素易产生耐药性,且抗生素的潜在过敏人群的增多,使患者越来越倾向于中医疗法。作为急性细菌感染性疾病,局部症状往往是乳房部硬结的红肿疼痛,辅助检查往往提示白细胞增多,血沉加快<sup>[9]</sup>。PCT作为早期感染的标记物,可较早预测炎症

的发生<sup>[10-13]</sup>,尤其是乳房局部症状不明显者,同时也可判定病情的严重程度。急性乳腺炎在治疗的同时,应注意乳头清洁,并养成良好的哺乳习惯,同时也应注意情绪、饮食等方面的护理<sup>[14]</sup>。

笔者采用散清消通法治疗急性乳腺炎,处方源自《傅青主女科·产后编》卷下中,原治因“六腑不和之气,阳滞于阴则生”的一切痈疽,并能治疗乳痈<sup>[15]</sup>。在其基础上加上漏芦,增其清热解毒,消痈肿,下乳汁以达通乳消肿之功;当归活血定痛;蒲公英、紫花地丁能去毒邪,又能消肿散结;橘叶疏肝解郁而化气滞,共奏祛散外邪、清热解毒、散结止痛、理气通乳。同时配合手法按摩,在消散结块的同时,达到通乳络止痛的效果<sup>[16]</sup>。外科创疡阳证常用药金黄膏,出自《外科正宗》,外敷以清火消肿、散瘀止痛。内外兼治,而形神皆备,防止血肉腐而成脓。诸法合用,共达“散、清、消、通”之功<sup>[17]</sup>。本研究表明散清消通法在治疗早期急性哺乳期乳腺炎与抗生素比较,治疗前3 d效果相当,3 d后效果更为明显,可以显著改善患者的症状及各项辅助检查指标,操作方便,患者易于接受,且化脓几率小,未见明显不良反应,安全有效。

#### 参 考 文 献

- [1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:278-281.
- [2] 林毅. 现代中医乳房病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:136.
- [3] 吴在德,吴肇汉. 外科学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社,2003:324-325.
- [4] 吴健宁,吴佳音. 243例哺乳期急性乳腺炎病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2011,21(6):1533-1534.
- [5] 贾忠兰,许丽风,杨莹. 急性乳腺炎患者病原菌分布及耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志,2008,18(3):478-479.
- [6] 张镇松,刘秀卿. 212例急性乳腺炎患者乳腺脓液细菌培养及药敏分析[J]. 河北医学,2009,15(7):821-823.
- [7] 甘霖,王婷,闵捷,等. 哺乳期急性乳腺炎患者乳汁细菌培养及药敏分析[J]. 中国中医急症,2014,23(10):1912-1914.
- [8] 曹玉明,樊伟,王宏. 瓜蒌牛蒡汤加味联合西医治疗早期急性乳腺炎的疗效及预后分析[J]. 中国中医急症,2016,25(11):2158-2160.
- [9] 罗艳,楼丽华,沃兴德,等. 阳和汤对急性乳腺炎患者血浆C反应蛋白及血沉、血常规的影响[J]. 中国中医急症,2012,21(8):1211-1212.
- [10] 沈国森,徐致远. 血清降钙素原、C反应蛋白、白细胞计数对细菌性感染的诊断价值研究[J]. 中国现代医生,2013,51(8):67-69.
- [11] 高岚. 血清内毒素、C反应蛋白及降钙素原诊断细菌感染的临床研究[J]. 实用预防医学,2014,21(12):1510-1512.
- [12] 胡可,刘文恩,梁湘辉. 降钙素原在细菌感染中临床应用的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2011,21(1):30-33.
- [13] 李绍锦,李上森,杨娇娇,等. 检测降钙素原及超敏C反应蛋白在新生儿感染的临床意义[J]. 中华医院感染学杂志,2012,22(10):2104-2105.
- [14] 高桂芳,李娟. 急性乳腺炎的辨证施护[J]. 中国中医急症,2004,13(8):553-554.
- [15] 傅山撰. 傅青主女科校释[M]. 何高民校释,何小明整理. 北京:中医古籍出版社,1992:201-202.
- [16] 王永悦,吕钢,闵捷,等. 吕氏三联疗法治疗早期急性乳腺炎临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(4):693-695.
- [17] 沈胡刚,顾建伟,彭志坚,等. 加味瓜蒌散合金黄膏治疗产后乳痈初起临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(6):100-101.

(收稿日期 2017-03-03)

## 针刺联合局部运动疗法治疗急性腰扭伤的 临床观察

王景辉

(陕西省周至县人民医院,陕西 周至 710499)

中图分类号:R246 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1673-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.055

**【摘要】目的** 观察针刺联合局部运动疗法治疗急性腰扭伤的临床疗效并探讨其机制。**方法** 选取107例急性腰扭伤的患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,对照组采用针刺治疗,观察组在对照组的基础上采用局部运动疗法治疗。治疗5次后采用视觉模拟量表(VAS)评分法评价两组患者的临床疗效。**结果** 治疗1次及疗程结束后,两组患者VAS评分、JOA评分及ROM评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组治愈率为62.26%,高于对照组的38.89%( $P < 0.01$ )。**结论** 针刺联合局部运动疗法治疗急性腰扭伤的临床疗效显著。

**【关键词】** 急性腰扭伤 针刺 腰痛穴 局部运动疗法

急性腰扭伤是指腰部软组织突然遭受扭闪或过度牵拉等间接外力所致的损伤,俗称“闪腰”“岔气”。可伤涉及肌肉、筋膜、韧带、椎间小关节和关节囊、腰骶关节及骶髂关节等。以腰痛剧烈、腰不能挺直、活动不利、腰部僵直、腰部肌肉痉挛等为主要临床表现,主要以关节间滑膜嵌顿和继发充血、肿胀以及关节突关节移动、腰部肌肉痉挛为病理特点。占临床腰痛的12%以上<sup>[1]</sup>。西医学对急性腰扭伤的治疗,主要包括牵引疗法、物理治疗、西药疗法、封闭疗法等,3 d之后酌情考虑康复和适量运动,患者恢复的时间较长,若不及时治疗或者治疗不当易造成慢性腰痛。本研究采用针刺联合局部运动疗法治疗急性腰扭伤取得了较好的临床疗效。现报告如下。

### 1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:参照《中华人民共和国中医药行业标准急性腰扭伤中医病证诊断疗效标准》中“腰扭伤”的诊断标准执行<sup>[2]</sup>。纳入标准:符合急性腰扭伤诊断标准;年龄18~65岁;同意接受本研究的治疗方法治疗,并签署知情同意书。排除标准:椎体或椎管内合并有肿瘤、结核、骨髓炎或者严重骨质疏松者;严重的心、肝、肾等重要器官功能障碍的患者;有肝炎、结核、艾滋病等传染性疾病的患者,或者其他血液系统疾病而不能坚持针刺治疗者;腰扭伤前患有腰椎先天畸形、腰椎间盘突出症、腰椎管狭窄症或者腰椎滑脱而导致的腰痛患者;妊娠妇女及哺乳期患者;意识模糊,或者不配合治疗的患者。

1.2 临床资料 选取2014年1月至2016年6月来本院就诊的急性腰扭伤的患者107例,按随机数字表法随机分为观察组53例和对照组54例。其中观察组男性31例,女性22例;平均年龄(45.26±14.28)岁;平均病程(2.08±0.52) d。对照组男性28例,女性26例;平均年龄(46.16±14.48)岁;平均病程(2.11±0.65) d。两组患者的性别比例、平均年龄、平均病程比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.3 治疗方法 对照组患者取直立位,取患者腰痛穴(于前额正中)、双侧后溪穴(第5指掌关节后尺侧的远侧掌横纹头赤白肉际)。采用75%酒精棉球常规消毒后,选用毫针(0.35 mm×75 mm,华佗牌)刺以上3穴。针刺腰痛穴时,采用平刺,双侧腰痛时宜向下针刺;右侧腰痛,宜向左侧平刺;左侧腰痛,宜向右侧平刺。针刺的深度均为2~3 cm;后溪穴采用直刺,进针约3 cm。3穴均采用提插手手法,以感觉酸麻胀痛为度,行针1 min后休息1 min,5 min后快速起针。然后患者俯卧位针刺常规穴位:肾俞(双侧)、大肠俞(双侧)、委中(双侧)、绝骨(双侧)、阿是穴。提插、捻转泻法使之得气。留针30 min,每日1次,共治疗5次。观察组先针

刺患者腰痛穴和双侧后溪穴,针刺方法同对照组,针刺结束后立即嘱患者行腰部运动,幅度宜从小开始,运动方向为先左右、后前后晃动腰部,逐渐加大幅度,然后做下蹲起立动作,共运动5 min后起针。针刺运动结束后同对照组进行常规针刺治疗,每日1次,共治疗5次。

1.4 疗效标准 参照视觉模拟量表(VAS)评分和腰痛日本骨科协会评估(JOA)评分观察治疗前及治疗后疼痛改善程度,根据腰椎活动度评分(ROM)评价腰椎活动度。参照《中医病证诊断疗效标准》<sup>[3]</sup>中关于“急性腰扭伤”的疗效判断<sup>[3]</sup>,结合患者症状、体征等自拟疗效标准。治愈:腰部疼痛消失,脊柱活动正常。好转:腰部疼痛减轻,脊柱活动基本正常。无效:症状无改善。

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,组内比较采用配对 $t$ 检验,组间比较采用量独立样本 $t$ 检验。组间计数资料采用 $\chi^2$ 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评分比较 见表1。两组治疗1次和治疗后VAS积分均明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 两组治疗前后VAS评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗1次	治疗后
观察组	53	8.56±1.08	4.16±1.22* <sup>△</sup>	1.71±1.02** <sup>△</sup>
对照组	54	8.43±1.12	6.33±1.31*	2.63±1.51**

与本组治疗前比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与对照组同时间比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ ,<sup>△△</sup> $P<0.01$ 。下同。

2.2 两组患者治疗前后JOA评分比较 见表2。两组治疗后JOA评分均明显上升( $P<0.05$ );组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表2 两组治疗前后JOA评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗1次	治疗后
观察组	53	10.45±3.11	14.16±2.62	19.88±5.52* <sup>△</sup>
对照组	54	11.03±3.42	13.33±2.51	16.26±5.61*

2.3 两组患者治疗前后ROM评分比较 见表3。两组治疗1次和治疗后ROM积分均明显下降( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );组间比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

表3 两组治疗前后ROM评分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗1次	治疗后
观察组	53	3.70±1.21	1.90±1.12* <sup>△</sup>	0.70±0.92** <sup>△</sup>
对照组	54	3.90±1.02	2.50±1.01*	1.30±1.21**

2.4 两组患者临床疗效比较 见表4。观察组治愈率明显高于对照组( $P<0.01$ )。

表4 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	治愈	好转	无效	治愈率(%)	好转率(%)
观察组	53	33	20	0	62.26 <sup>△△</sup>	100.00
对照组	54	21	32	1	38.89	98.15

与对照组比较, <sup>△△</sup>P<0.01。

### 3 讨论

急性腰扭伤属于中医学“闪腰”“臀腰痛”“瘀血腰痛”等疾病的范畴。《金匱翼》载“瘀血腰痛者,闪挫及强力举重得之。盖腰者,一身之要,屈伸俯仰,无不由之,若一有损伤,则血脉凝涩,经络壅滞,令人卒痛不能转侧,其脉涩,日轻夜重者是也”。本条文较全面概括了腰腿痛的病因病机,劳累或外伤使筋脉损伤,以致正气虚弱,脉络受损,气滞血瘀,经脉不通,气血运行不畅,水湿内阳,瘀血与水湿互结,致麻木疼痛,活动不利。经络腧穴学说认为损伤多发于督脉、足太阳膀胱经腰部循行段。中医学认为“不通则痛”,由于发病突然,经气运行状态被破坏,致经络闭阻,气滞血瘀,致气血运行障碍而出现不通则痛。

本研究观察组采用针刺联合运动疗法治疗急性腰扭伤,观察组治愈率为62.26%,好转率分别为100.00%,获得了较高的临床疗效。本研究针刺选取腰痛穴、后溪穴及常规腧穴。本研究所采用的“腰痛穴”位于前额中间,属于督脉,督脉通于腰骶部,根据“经脉所过,主治所及”理论可治疗腰扭伤。本腰痛穴是采用平衡针疗法。中医学认为:人体是一个有机的整体,各个器官及组织均通过经络系统相连接,阴阳贯通,维持着阴阳动态的平衡。一旦“气之盛衰,左右倾移”会引起相应的临床症候,治疗应遵循“以上调下,以左调右”的方案执行。正如《素问·离合真邪论》所言“善用针者,从阴引阳,从阳引阴,以右治左,以左治右”。这也是“平衡针法”的精髓所在。研究认为:“平衡针”的目的是把针刺作为一种人为的外因刺激手段,通过调整患者自身的平衡系统,间接地依靠病人自身来治疗自己的疾病<sup>[4-6]</sup>。后溪穴为八脉交会穴,通于督脉,《拦江赋》载“后溪专治督脉病”。手足太阳经气相通,故取后溪不仅可以疏通太阳经气,同时可以疏通督脉经气,达到舒筋活络、行气止痛的效果。腰痛穴和后溪穴均为远端取穴,针刺远端穴位不但可以发挥镇痛效应和提高患部痛阈,还可以调节肌肉的收缩与舒张,使肌肉间不平衡

力学关系得以改善,痉挛的肌肉得以缓解,使错位腰椎小关节复位,局部供血恢复,促进功能位恢复,使腰部肿痛消失<sup>[7-9]</sup>。

急性腰扭伤早期血肿、炎症刺激,导致患者疼痛,部分患者惧怕活动使疼痛加剧,而保持制动体位,从而耽误了最佳治疗时机。本病及时选用针刺运动疗法,可促其自身早期活动,继而使肌组织得以较快修复,改善了疼痛和功能障症状,同时缩短了恢复的时间,足见运动与针刺相结合治疗此病协同作用的重要性。适当被动辅助运动或主动运动能促进针刺止痛作用的发挥<sup>[10]</sup>,针刺结合运动还可以使微小移位、错缝的腰部小关节自动恢复,同时使发生嵌顿的筋膜得以回位<sup>[11]</sup>。

本研究针刺配合局部运动疗法治疗急性腰扭伤,其本体感觉得以较快的恢复,增加了患者活动的信心,使其逐渐加大活动的幅度和频率,腰部的适度活动也起到相应的良性循环治疗作用,从而获得了较好的临床疗效。

### 参 考 文 献

- [1] 陆裕朴,胥少汀,葛宝丰.实用骨科学[M].北京:人民军医出版社,1991:1134-1135.
- [2] 韦贵康,施杞.实用中医骨伤科学[M].上海:上海科学技术出版社,2006:519-520.
- [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,1994:185.
- [4] 李胜强.平衡针结合斜扳法治疗急性腰扭伤临床观察[J].实用中医药杂志,2015,31(4):321-322.
- [5] 吕燃,谢杰伟.斜扳法配合平衡针治疗急性腰扭伤的疗效观察[J].南京中医药大学学报,2009,25(4):311-312.
- [6] 张雪艳,卓春萍.平衡针治疗腰痛的临床疗效观察[J].中国康复医学杂志,2009,24(7):635-637.
- [7] 黎波,柴华,杜元灏.针刺远端腧穴治疗急性腰扭伤理论探讨[J].陕西中医,2009,30(3):590-591.
- [8] 肖银雪,齐微微.针刺配合运动疗法治疗腰扭伤86例[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(3):240.
- [9] 史传来.针刺后溪穴治疗腰扭伤38例[J].中医外治杂志,2002,11(6):37-37.
- [10] 张雪鹏,张彦丽,卞华,等.针刺结合中药热敷治疗急性腰扭伤[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(23):227-229.
- [11] 杜静.针灸治疗急性腰扭伤[J].中国针灸,2012,32(12):1098.

(收稿日期 2016-09-23)

# 痛消膏治疗急性筋伤疾病临床观察\*

毛得宏<sup>1△</sup> 郭亮<sup>2</sup> 刘渝松<sup>2</sup> 彭志财<sup>1</sup> 李国俊<sup>1</sup> 金贵根<sup>1</sup> 姜维成<sup>1</sup> 指导 郭剑华<sup>2</sup>

(1.重庆市永川区中医院,重庆 402160;2.重庆市中医骨科医院,重庆 400010)

中图分类号:R274.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1676-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.056

**【摘要】目的** 观察痛消膏治疗急性筋伤疾病疗效并探讨其机制。**方法** 将膝、肩、颈及腰部共 150 例急性筋伤疾病患者随机分为治疗组与对照组各 75 例,治疗组采用痛消膏、对照组用扶他林软膏治疗,每组均治疗 5 d。**结果** 治疗组同对照组相比症状、体征明显缓解,关节活动明显改善,各数据结果差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),治疗组临床总有效率 98.67%,高于对照组的 85.33%( $P < 0.05$ )。**结论** 痛消膏外敷治疗急性筋伤疾病不仅有效,而且体现出了中药外敷简单、方便的优势。

**【关键词】** 急性筋伤疾病 痛消膏 扶他林

**Effect of Tongxiao Oniment on Acute Tendon Injury Disease** MAO Dehong, GUO Liang, LIU Yusong, et al. TCM Hospital of Yongchuan District, Chongqing City. Chongqing 401260, China.

**【Abstract】Objective:** To observe the effect of Tongxiao Oniment on acute tendon injury disease. **Methods:** 150 acute tendon injury disease cases including the knee, the shoulder, the neck and the waist were divided randomly into the treatment group and the control group. The treatment group were used the Tongxiao Oniment and the control group were used the Futralin Cream in 5 days. **Results:** Compared with the control group, some indices in the treatment group were more significant such as the symptoms, the signs and the joint motions. The effective rate of the treatment group with 98.67% was superior to that of the control group with 85.33% ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** It is effective and convenient of the Tongxiao Oniment in the acute tendon injury disease.

**【Key words】** Acute tendon injury disease; Tongxiao Oniment; Futralin Cream

急性筋伤疾病现代医学称之为急性软组织损伤,中医中药在该领域有着显著作用。我们于临床随机收集膝、肩、颈及腰部 4 种急性筋伤疾病患者共 75 例采用痛消膏进行治疗,同样将 4 种疾病选取 75 例使用扶他林软膏进行治疗的对照组进行对比,以观察痛消膏对急性筋伤疾病的临床疗效。从临床病例试验方面说明痛消膏治疗急性筋伤疾病的疗效,为临床治疗该病寻找一种新的有效中医治疗手段。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 纳入患者的诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>执行:1)符合上述诊断标准;2)选取膝、肩、颈及腰部急性筋伤疾病;3)年龄在 12~70 岁,病程不超过 2 周;4)无其他系统严重疾病;5)患者自愿参加本次研究并签署知情同意书。排除标准<sup>[1]</sup>:1)妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;2)不符合上述诊断标准和纳入标准的患者;3)合并局部有皮损者;4)具有其他系统或脏器严重疾病的患者,具有精神系统疾病患者;5)资料不全依从性差而不能完成研究者。

**1.2 临床资料** 收集 2008 年 3 月至 2013 年 2 月重庆市永川区中医院及重庆市中医骨科医院门诊的急性筋伤疾病患者 150 例,所有患者软组织损伤均不超过 72 h,采用随机数字表按 1:1 的比例分为治疗组和对照组各 75 例。治疗组中男性 46 例,女性 29 例;膝关节、肩关节、颈椎、腰椎患者分别为 21、14、16、19 例。对照组中男性 47 例,女性 28 例;4 种疾病患者分别为 23、12、13、20 例;所有损伤按 AO 软组织损伤分类法<sup>[2]</sup>均属于 IC2 类。两组患者的受伤部位、损伤分级分布比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 治疗组选用痛消膏外敷。方剂组成:生大黄 8 份、黄芩 8 份、栀子 3 份、黄柏 3 份、姜黄 4 份、三七 3 份、泽兰 4 份、侧柏叶 4 份、芙蓉花叶 3 份、乳香 3 份、没药 3 份(所有药材均购自重庆市西部药城,经本文作者郭剑华教授据 2015 版《中国药典》鉴定为正品)。制作方法:将上 9 味药研细粉,过 60 目筛后待用。将凡士林油加热至 80 ℃,并将药粉与凡士林油以 3:7 比例搅拌均匀,待温度冷却后装瓶备用。使用方法:将药膏适量均匀涂在沙布或棉垫上,外敷筋伤红肿、疼痛处,24~36 h 更换敷药 1 次。对照组采用外擦扶他林软膏(国药准字 H19990291)患处,每日 3 次。以治疗组换药 5 次后对两组治疗结果进行疗效评价。

\*基金项目:重庆市中医重点学科建设项目

△通信作者(电子邮箱:zhongyi49822211@163.com)

1.4 观察指标 观察两组患者治疗前后患处疼痛、肿胀、瘀斑等症状,并参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>对以上症状、体征进行评分;并根据关节活动度表评价、记录关节活动度。并根据上述原则进行量化评分,获得计量资料进行比较统计。

1.5 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[1]</sup>制定。根据上述原则,界定痊愈、显效、有效、无效4个疗效判定结果。症状、体征积分减少率=[(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分]×100%。根据文献在研究全过程进行安全性分析<sup>[3]</sup>,保证研究的顺利进行。

1.6 统计学处理 应用SPSS15.0统计软件。计量资料均以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较使用单因素方差分析;率的比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者治疗前后症状、体征积分比较 见表1。治疗后,治疗组疼痛及体征评分同对照组相比,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。

表1 两组患者治疗前后症状、体征积分比较(分,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	n	治疗前	治疗后
治疗组	75	10.09±1.49	3.07±1.92 <sup>△△</sup>
对照组	75	9.92±1.73	4.39±2.11

与对照组治疗后比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ , <sup>△△</sup> $P<0.01$ 。下同。

2.2 两组患者治疗前后关节活动度比较 见表2。治疗后,治疗组关节活动度较治疗前明显好转,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但肩关节和腰椎后伸度两组治疗

表2 两组膝关节、肩关节、颈椎、腰椎关节活动度比较( $^{\circ}$ ,  $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	膝关节		肩关节			颈椎		腰椎				
		n	屈曲	n	前屈上举	后伸	外展上举	n	前屈	后伸	n	前屈	后伸
治疗组	治疗前	21	71.81±17.53	14	104.79±17.31	22.57±8.02	126.21±20.81	16	24.38±9.86	25.44±9.27	19	61.21±12.55	18.32±6.96
	治疗后	21	121.67±20.02 <sup>△△</sup>	14	142.93±15.90 <sup>△△</sup>	35.36±7.13	156.00±17.59 <sup>△</sup>	16	35.69±6.01 <sup>△</sup>	33.94±5.31 <sup>△</sup>	19	74.00±11.71 <sup>△</sup>	22.21±5.96
对照组	治疗前	23	70.30±17.51	12	105.42±13.75	22.67±7.32	123.17±25.85	13	22.15±12.11	24.92±9.18	20	60.15±14.10	18.45±6.08
	治疗后	23	99.26±20.09	12	122.33±14.11	31.50±6.13	138.92±19.45	13	29.69±8.43	28.46±7.87	20	65.50±13.07	21.40±5.52

前后均无明显差异。两组治疗后皮肤表面淤青均较前缓解。

2.3 两组患者临床疗效比较 见表3。治疗组总有效率高于对照组( $P<0.05$ )。

表3 两组患者临床疗效比较(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	75	8	38	28	1	74(98.67) <sup>△</sup>
对照组	75	2	44	18	11	64(85.33)

与对照组比较, <sup>△</sup> $P<0.05$ 。下同。

## 3 讨论

筋伤疾病临床上以颈椎病、腰椎间盘突出症、腰肌劳损、膝、踝关节扭伤炎症及网球肘等各类疾病多见。急性筋伤疾病在西医学中主要是指由外伤导致的软组织挫伤或关节扭挫伤,临床表现剧烈疼痛后迅速肿胀,最终导致肢体活动障碍。本类疾病的疼痛位置多固定,但恢复期较长,严重者伴有肢体活动功能受限<sup>[4-5]</sup>。中医学认为该病多因外伤或劳损而发病,多发生于损伤早期<sup>[6]</sup>。

扶他林软膏可缓解肌肉、软组织和关节的中度疼痛,具有抗炎、镇痛作用,局部应用透皮吸收效果较好,可以达到理想的抗炎效果,缓解患者的临床表现。但因不良反应及注意事项较多,临床使用仍具有一定的

局限性<sup>[7-8]</sup>。本研究治疗组所用痛消膏方中生大黄为君药,具有活血化瘀、逐瘀通经之功;黄芩、黄柏、栀子清热燥湿、解毒疗疮、泻火解毒、凉血散瘀,为臣药;三七活血止血、消肿定痛,止血而不留瘀、化瘀而不伤正为伤科良药。《医学衷中参西录》亦云三七“善化瘀血,又善止血妄行……病愈后不至瘀血留于经络……化瘀而不伤新血,允为理血妙品”;姜黄、泽兰、乳香、没药、侧柏叶共用可破血行气、通经止痛、活血化瘀、行水消肿,凉血止血,共为佐药;芙蓉花叶具有凉血解毒、消肿止痛之功效,为使药。诸药合用共达活血祛瘀、清热凉血、消肿止痛的作用。现代药理研究证实,大黄有增加血小板、促进血液凝固等止血作用,并有抗炎镇痛作用<sup>[9]</sup>;黄柏清利下焦湿热,对于偏热引起的血瘀证有良好疗效。现代中药药理学研究表明黄柏树皮中含有黄柏酮甙醇化合物对血小板也有保护作用<sup>[10]</sup>;栀子中乙酸、乙醇、甲醇对软组织损伤有明显的,可加速软组织的愈合;三七温浸液及水溶性成分三七素能缩短凝血时间,并使血小板显著增加,最终表现为促凝血作用,三七总皂苷(PNS)对大鼠实验性血栓形成均有明显抑制作用,也可明显降低血小板黏附和聚集,改善微循环,抗血栓形成,对急性炎症渗出及炎症后期肉芽组织增生有明显抑制作用<sup>[11-12]</sup>;姜黄、泽兰芍等活血化瘀药,可缓解血管痉挛的同时拮抗血小板聚集并改善微循环;乳香、没药有镇痛和抑制炎症作用<sup>[13-14]</sup>,对延长血小板

聚集及凝血酶时间有显著效应<sup>[15]</sup>。蒋建伟应用活血止痛膏治疗急性软组织损伤,临床疗效显著。此次临床观察可见,治疗后治疗组症状、体征评分较对照组明显改善;治疗后,治疗组各部位活动度较治疗前明显增加,同对照组相比,差异具有统计学意义<sup>[16]</sup>。

综上所述,通过对痛消膏外敷治疗急性筋伤疾病的疗效评估,证明该治法是有效治疗该类病的一个新的方法;并体现中药外敷优势在于简单、方便,患者易接受,安全性高,不易产生不良反应。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002;342.

[2] 洪建军,周一飞,赖红燕,等. AO 软组织损伤分类法在小腿下段闭合性骨折中的评估作用[A]. 浙江省医学会显微外科学分会、浙江省医学会手外科学分会.2011年浙江省显微外科学暨手外科学学术年会论文汇编[C]. 浙江省医学会显微外科学分会、浙江省医学会手外科学分会:, 2011;4.

[3] 林超岱. 国家中医药管理局中医临床诊疗技术整理与研究项目临床科研设计指导原则[J]. 中国中医药科技,2002, 9(4):193-197.

[4] 孙悦礼,姚敏,崔学军,等. 慢性筋骨病的中医认识与现代理解[J]. 中医杂志,2014,55(17):1447-1451.

[5] 元唯安,孔令军,陶吉明,等. 膏摩疗法治疗急性软组织损伤 32 例临床观察[J]. 中医杂志,2011,52(2):124-126.

[6] 刘抒慧. 中药贴敷疗法治疗伤筋的研究进展[J]. 临床合理用药杂志,2013,6(1):178.

[7] 纪春梅,孙德海,李淑丽,等. 扶他林治疗急性软组织疼痛的临床观察[J]. 医学信息:中旬刊,2011,24(2):1517-1518.

[8] 王臻. 扶他林乳胶剂临床应用体会[J]. 当代医学,2010, 16(33):141-142.

[9] 杨萍,金素安,车立娟,等. 4 种归肺经中药对肺热证小鼠 TNF- $\alpha$ ,IL-1 $\beta$  表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2014, 20(6):162-166.

[10] 郑秀妹,夏丽珍,杨义雄. 不同炮制方法对大黄泻下、解热、抗炎作用的影响[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(10): 91-93.

[11] 张湘杰,何永恒. 花椒、延胡索、没药、三七镇痛的药理学研究概述[J]. 海峡药学,2009,21(2):62-63.

[12] 刘冰. 三七总皂苷的药理作用[J]. 科技经济导刊,2016, 24(27):86.

[13] 丁原全,车彬. 中药在软组织损伤中的应用[J]. 中医药导报,2010,16(10):116-118.

[14] 元唯安,孔令军,陶吉明,等. 膏摩疗法治疗急性软组织损伤 32 例临床观察[J]. 中医杂志,2011,52(2):124-126.

[15] 蒋海峰,宿树兰,欧阳臻,等. 乳香、没药提取物及其配伍对血小板聚集与抗凝血酶活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(19):160-165.

[16] 蒋建伟. 活络止痛膏治疗急性软组织损伤 65 例[J]. 中国中医药现代远程教育,2013,11(18):36.

(收稿日期 2017-05-12)

# 活血化瘀方治疗急性脑梗死临床观察

丁 锐 王家琳<sup>△</sup> 唐晓敏

(安徽省合肥市第一人民医院,安徽 合肥 230001)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1678-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.057

**【摘要】目的** 观察活血化瘀方治疗急性脑梗死临床疗效及对血管内皮功能和细胞因子的影响。**方法** 将患者 150 例按照随机数字表法分为观察组与对照组,各 75 例。对照组使用西医常规治疗,观察组在西医常规治疗基础上应用活血化瘀方治疗。两组疗程均为 14 d。**结果** 观察组治疗总有效率为 90.67%,高于对照组之 76.00%( $P < 0.05$ );两组治疗后美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );两组治疗后血浆一氧化氮(NO)增加,且观察组高于对照组,而内皮素-1(ET-1)降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );两组治疗后血清细胞因子单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、白介素-18(IL-18)水平降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ );两组患者均未发生严重不良反应。**结论** 活血化瘀方对急性脑梗死患者疗效显著,且可改善患者血管内皮功能和炎症反应,且安全可靠,值得研究。

**【关键词】** 活血化瘀方 急性脑梗死 疗效 血管内皮功能 细胞因子

急性脑梗死是致残、致死率较高的疾病,且发病率呈不断上升趋势,严重影响人们身心健康和生活质

量<sup>[1-2]</sup>。目前,西医治疗急性脑梗死主要采用营养神经、抗凝及溶栓等治疗,但其疗效并不十分理想。而近年来报道显示中西医结合治疗急性脑梗死患者疗效明显,且用药安全性良好<sup>[3-4]</sup>。笔者临床在常规治疗基础上加用活血化瘀方,疗效有所改善。本研究旨在观察活血化

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:790526761@qq.com)

疗方对急性脑梗死患者疗效及对血管内皮功能和细胞因子的影响并探讨其机制。现报告如下。

## 1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合《中华医学会全国第4次脑血管病学术会议·各类脑血管疾病诊断要点》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准;未进行针对本病的溶栓、介入治疗;发病至入院时间48 h内;患者或家属同意并配合治疗;获得本院医学伦理委员会批准。排除标准:患者发病至入院时间 $\geq 48$  h者;合并肺、肾、肝等功能严重异常者;严重颅内出血、脑部肿瘤者;患者存在精神疾病者;哺乳期或者妊娠期妇女;对本研究方案存在过敏者;接受溶栓或介入治疗的患者。

1.2 临床资料 选取本院于2015年6月至2016年6月期间收治的急性脑梗死患者150例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,各75例。观察组男性43例,女性32例;年龄32~73岁,平均(53.42 $\pm$ 6.57)岁;发病至入院时间1~37 h,平均(17.42 $\pm$ 3.14) h。对照组男性42例,女性33例;年龄31~75岁,平均(52.78 $\pm$ 7.10)岁;发病至入院时间1~39 h,平均(18.04 $\pm$ 2.98) h。两组患者临床资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.3 治疗方法 入组150例患者均于入院后进行改善脑循环、抗血小板聚集、必要时脱水等常规治疗。观察组在此基础上服用活血化瘀方:川芎15 g,当归12 g,丹参15 g,桃仁12 g,川牛膝12 g,地龙15 g,甘草6 g。水煎服,取汁300 mL,每次服用剂量为150 mL,每日分早晚2次温服。两组疗程均为14 d。

1.4 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则(试行)》标准评价。基本治愈:患者病残程度0级,且患者美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分减少 $\geq 90\%$ 。显效:患者病残程度1级至3级,且患者NIHSS评分减少 $\geq 45\%$ 且 $< 90\%$ 。有效:患者NIHSS评分减少 $\geq 18\%$ 且 $< 45\%$ 。无效:患者NIHSS评分减少 $< 18\%$ 。总有效率=(基本治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.5 观察指标 1)观察两组患者治疗前后NIHSS评分。2)观察两组患者血管内皮功能指标一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)含量变化,分别于治疗前后采集患者3 mL外周静脉血,以3000 r/min离心10 min,分离血浆,置于-20℃下保存待测。3)观察两组患者血清细胞因子单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、白介素-18(IL-18)变化。4)观察两组患者不良反应情况。

1.6 统计学处理 应用SPSS16.0统计软件。采用Microsoft Excel建立数据库,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用 $t$ 检验;计数资料的比较采用 $\chi^2$ 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。观察组治疗总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较( $n$ )

组别	$n$	基本治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	75	19	34	15	7	68(90.67) <sup>△</sup>
对照组	75	7	27	23	18	57(76.00)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较 见表2。两组治疗后NIHSS评分降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。

表2 两组患者治疗前后NIHSS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	$n$	治疗前	治疗后
观察组	75	17.82 $\pm$ 3.14	4.78 $\pm$ 1.23 <sup>*△</sup>
对照组	75	17.34 $\pm$ 2.98	7.45 $\pm$ 1.76 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。下同。

2.3 两组患者治疗前后血浆NO和ET-1水平比较 见表3。两组治疗后血浆NO增加,且观察组高于对照组,而ET-1降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 两组患者治疗前后血浆NO和ET-1水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	NO( $\mu\text{mol/L}$ )	ET-1( $\mu\text{g/L}$ )
观察组 ( $n=75$ )	治疗前	50.39 $\pm$ 4.51	88.92 $\pm$ 8.71
	治疗后	62.19 $\pm$ 3.87 <sup>*△</sup>	50.32 $\pm$ 6.51 <sup>*△</sup>
对照组 ( $n=75$ )	治疗前	49.81 $\pm$ 4.16	87.65 $\pm$ 9.32
	治疗后	56.48 $\pm$ 3.61 <sup>*</sup>	63.42 $\pm$ 7.69 <sup>*</sup>

2.4 两组患者治疗前后血清MCP-1、IL-18水平比较 见表4。两组治疗后血清MCP-1、IL-18水平降低,且观察组低于对照组( $P < 0.05$ )。

表4 两组患者治疗前后血清MCP-1、IL-18水平比较  
(pg/mL, $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	MCP-1	IL-18
观察组 ( $n=75$ )	治疗前	415.36 $\pm$ 25.31	14.83 $\pm$ 3.41
	治疗后	226.39 $\pm$ 19.83 <sup>*△</sup>	6.37 $\pm$ 0.98 <sup>*△</sup>
对照组 ( $n=75$ )	治疗前	417.68 $\pm$ 27.69	14.15 $\pm$ 3.18
	治疗后	308.91 $\pm$ 24.31 <sup>*</sup>	9.98 $\pm$ 1.13 <sup>*</sup>

2.5 不良反应 两组患者均未发生严重不良反应。

## 3 讨论

中医学认为急性脑梗死属“中风”“卒中”范畴,中医理论认为其发病机理主要为内伤积损造成脏腑功能失调,气滞血瘀,经络不通<sup>[6-9]</sup>。中医临床虽有阳亢、痰湿等因素与其有关,但急性期病机以气滞血瘀为主,故

而本研究着重观察活血化瘀方的疗效。方中以川芎为君,川芎具有活血止痛、行气祛风功效,为血中气药,当归具有活血祛瘀、兼有养血功效,丹参具安神、凉血、散瘀功效,桃仁具有活血破瘀功效,上述诸药分别从养血、活血、破瘀角度加强君药作用,川牛膝具有活血祛风、通经功效,地龙具有清热平肝、息风止痉、通络除痹功效,茯苓具有宁心安神、健脾和胃功效,甘草调和诸药。纵观全方以活血化瘀为主,兼具息风通络功效。

本研究结果表明,观察组治疗总有效率高于对照组,说明活血化瘀方联合前列地尔可提高治疗疗效。NIHSS能够对急性脑梗死患者神经功能损伤程度进行较为全面的评价,并且其评价标准客观,可操作性强,已于临床上广泛应用。本研究结果表明,两组治疗后NIHSS评分降低且观察组低于对照组,说明活血化瘀方联合前列地尔可降低NIHSS评分,从而减轻患者神经功能缺损。

内皮细胞主要通过释放一系列血管活性物质,调节血管代谢和运动。现代研究显示,NO和ET-1为血管内皮细胞分泌的重要活性物质,通常NO和ET-1保持着一定的平衡状态,因急性脑梗死后,损伤了血管内皮功能,造成了NO分泌降低,ET-1合成增加,破坏二者平衡,使脑梗死边缘侧支血管强烈收缩,进一步降低病灶周围血管流量,使梗死区的缺血缺氧加重<sup>[10-12]</sup>。本研究结果表明,两组治疗后血浆NO增加,且观察组高于对照组,而ET-1降低,且观察组低于对照组,说明活血化瘀方可通过提高NO和降低ET-1含量,改善患者血管内皮功能。

MCP-1是一种作用于单核/巨噬细胞的趋化因子,当脑组织出现缺血时,部分细胞如星形胶质细胞、活化的小胶质细胞、内皮细胞、巨噬细胞及神经元等均可产生MCP-1,参与脑组织的损伤作用<sup>[13-15]</sup>。IL-18主要由单核-巨噬细胞产生,是新发现的一种炎性因子。近年来研究表明IL-18参与急性脑梗死炎症过程,且与急性脑梗死发生、发展关系紧密<sup>[16-17]</sup>。本研究结果表明,两组治疗后血清MCP-1、IL-18水平降低且观察组低于对照组,说明活血化瘀方增强降低MCP-1、IL-18水平的效果。

综上所述,服用活血化瘀方煎剂,对治疗急性脑梗死患者有效,且可改善患者血管内皮功能和炎症反应,且安全可靠,值得研究。

#### 参 考 文 献

- [1] 曹树刚,徐文安,王嵘峰,等.急性双侧对称性脑梗死的发病机制探讨[J].卒中与神经疾病,2014,21(3):148-153.
- [2] 王佳楠,张雄伟,王翠玉,等.急性双侧脑梗死的病因分型及发病机制分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(8):826-829.
- [3] 娄卫东,李赵梅,谢紫明.中西医结合治疗急性脑梗死疗效观察及对血管内皮功能的影响[J].新中医,2016,19(3):18-20.
- [4] 杨林相.中西医结合治疗急性脑梗死的临床疗效及对血vWF、APN水平的影响[J].检验医学与临床,2016,13(6):768-769.
- [5] 中华医学会全国第4次脑血管病学术会议.各类脑血管疾病诊断要点[J].临床荟萃,1988,29(8):367-368.
- [6] 陈萍.中西医结合治疗急性脑梗死58例[J].河南中医,2015,35(7):1537-1538.
- [7] 靳丽丽.中西医结合治疗急性脑梗塞的疗效观察[J].中西医结合心脑血管病电子杂志,2015,29(13):54-55.
- [8] 陈升王,郑振经.中西医结合治疗急性脑梗死疗效观察[J].山西中医,2015,31(9):29-30.
- [9] 曾令斌.中西医结合治疗急性脑梗死44例临床疗效观察[J].中医临床研究,2014,6(18):18-19.
- [10] 胡锦涛,李贞艳,刘永丽,等.急性脑梗死后血管内皮功能变化及其与梗死类型和颈动脉斑块性质的相关性[J].海南医学院学报,2015,21(12):1713-1715.
- [11] 江波,许士民,张红香.急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及治疗分析[J].中国实用神经疾病杂志,2014,14(23):105-107.
- [12] 邓远琼,刘伯胜,邓远琪,等.急性脑梗死患者血管内皮功能和同型半胱氨酸水平变化及其治疗[J].中国全科医学,2013,16(26):3057-3061.
- [13] 夏英凯,杜怡峰,韩国哲,等.急性脑梗死患者血清MCP-1水平的变化[J].山东医药,2016,56(1):79-80.
- [14] 何丹,陈婵娟,柳四新,等.人血清单核细胞趋化蛋白-1表达水平与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块稳定性的相关性研究[J].医学临床研究,2014,31(6):1053-1058.
- [15] 文果,邓奕辉,刘文华.急性脑梗死与MCP-1、NF- $\kappa$ B相关性的研究进展[J].中国中医急症,2014,23(7):1304-1306.
- [16] 侯晓夏,涂曼丽,俞刚,等.急性脑梗死及血管性认知功能障碍患者血清IL-6与IL-18的表达[J].江苏医药,2016,42(3):290-291.
- [17] 陈方方,胡霞.急性脑梗死患者治疗前后血清IL-18和血浆LpA、D-D水平分析[J].标记免疫分析与临床,2015,22(4):282-283.

(收稿日期 2017-02-16)

# 托里解毒法治疗重度烧伤中期的临床观察

丛 坤<sup>1</sup> 李春耕<sup>2△</sup>

(1. 河北省唐山市工人医院, 河北 唐山 063000; 2. 河北省唐山市中医医院, 河北 唐山 063000)

中图分类号: R644 文献标志码: B 文章编号: 1004-745X(2017)09-1681-02

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.058

**【摘要】目的** 观察托里解毒法治疗重度烧伤中期的临床疗效并探讨其机制。**方法** 90例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组,各45例。对照组采用常规治疗,治疗组在对照组基础上联合托里解毒法治疗,14d后评价疗效。**结果** 两组治疗后疼痛、慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHEⅢ)、血清总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)、白细胞计数(WBC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )均较治疗前改善(均 $P<0.05$ ),且治疗组改善程度均优于对照组(均 $P<0.05$ )。治疗组总有效率91.11%,高于对照组的73.33%( $P<0.05$ )。**结论** 托里解毒法能够减轻重度烧伤中期患者疼痛,增加TP、ALB含量,提高机体免疫力,降低APACHEⅢ评分及WBC、hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 炎症因子水平,提高临床疗效。

**【关键词】** 重度烧伤 中期 感染期 托里解毒法 临床观察

烧伤是由于热力、电能、化学物质、放射线等作用于人体而引起的一种局部或全身急性损伤性疾病<sup>[1]</sup>。重度烧伤是指总烧伤面积在30.0%~49.0%;或Ⅲ度烧伤面积在10.0%~19.0%;或出现休克、严重呼吸道烧伤、合并其他严重创伤或化学中毒者。重度烧伤早期因体液大量丢失和剧烈疼痛而引发休克,中期因体液回流和焦痂脱落细菌进入血循环而引发脓毒症血症,后期可形成大量瘢痕或顽固性溃疡,针对早、中、后期的不同特点应采取积极治疗措施,否则可能严重威胁患者生命健康<sup>[2]</sup>。笔者针对重度烧伤中期患者采用托里解毒法进行治疗,取得了较满意疗效。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 诊断标准:重度烧伤及分期诊断标准参照《中医外科学》<sup>[2]</sup>制定,火毒内陷证诊断标准参照《中医诊断学》<sup>[3]</sup>制定。纳入标准:符合重度烧伤中期及火毒内陷证诊断标准者;无消化道损伤或有损伤已痊愈者;年龄18~60岁;患者或家属知情同意者。排除标准:孕妇或哺乳期妇女;合并心、脑、肾等脏器严重疾病者及精神障碍性疾病者;对试验药物过敏者;正在参加其他临床试验者。

**1.2 临床资料** 选取2013年5月至2015年12月笔者所在医院就诊的重度烧伤中期患者90例,按随机数字表法分为对照组和治疗组两组,各45例。对照组男性32例,女性13例;年龄21~47岁,平均(35.62±8.49)岁;病程3~14d,平均(5.80±3.53)d;烧伤总面积30.83%~47.50%,平均(42.57±5.50)%。治疗组男性30例,女性15例;年龄19~50岁,平均(33.48±9.30)岁;病程4~12d,平均(5.73±3.50)d;烧伤总面积32.50%~

49.68%,平均(43.20±6.17)%。两组临床资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 对照组采用抗生素防治感染、纠正酸碱平衡和水/电解质紊乱、营养支持、暴露创面等常规治疗<sup>[4-5]</sup>。治疗组在对照组的基础上,采用托里解毒法(组方为黄连15g,连翘15g,栀子12g,川芎12g,黄芪12g,生地黄12g,白术10g,当归10g,茯苓10g,白芍9g,白芷6g,升麻6g,皂角刺3g,甘草3g)治疗,每日1剂,水煎服。观察周期14d。

**1.4 观察指标** 治疗前后疼痛评分<sup>[6]</sup>、急性生理学和慢性健康状况评分系统Ⅲ(APACHEⅢ)<sup>[7]</sup>和血清总蛋白(TP)、清蛋白(ALB)水平,白细胞计数(WBC)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),治疗后比较两组临床疗效。

**1.5 疗效标准** 参照文献<sup>[8]</sup>制定疗效判定标准。显效:治疗7d内体温恢复正常,创面红色湿润、无坏死斑。有效:治疗14d内体温恢复至36.0~38.5℃,创面明显好转。无效:治疗14d后体温仍 $>38.5$ ℃或 $<36.0$ ℃,创面晦暗干燥,存在坏死斑。

**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 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组治疗前后疼痛、APACHEⅢ、TP、ALB水平比较** 见表1。两组治疗后疼痛、APACHEⅢ、TP、ALB水平均较治疗前改善(均 $P<0.05$ ),且治疗组改善程度优于对照组(均 $P<0.05$ )。

**2.2 两组治疗前后WBC、hs-CRP、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平比较** 见表2。结果示,两组治疗前WBC、hs-CRP、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平比较,差别均不大(均 $P>0.05$ )。两

△通信作者(电子邮箱:lichungeng001@126.com)

表1 两组治疗前后疼痛、APACHEⅢ、TP、ALB水平比较(x±s)

组别	时间	疼痛(分)	APACHEⅢ(分)	TP(g/L)	ALB(g/L)
治疗组 (n=45)	治疗前	5.35±0.67	32.63±10.24	48.32±2.59	29.06±3.30
	治疗后	1.28±0.41 <sup>△</sup>	16.30±3.72 <sup>△</sup>	67.94±4.13 <sup>△</sup>	42.79±2.82 <sup>△</sup>
对照组 (n=45)	治疗前	5.29±0.83	33.07±11.49	47.69±2.72	28.85±3.64
	治疗后	2.77±0.60 <sup>*</sup>	21.52±4.60 <sup>*</sup>	55.40±3.35 <sup>*</sup>	34.37±2.05 <sup>*</sup>

与本组治疗前比较,\*P<0.05;与对照组治疗后比较,<sup>△</sup>P<0.05。

组治疗后 WBC、hs-CRP、IL-6 及 TNF-α 均较治疗前改善(均 P<0.05),且治疗组改善程度优于对照组(均 P<0.05)。

表2 两组治疗前后 WBC、hs-CRP、IL-6 及 TNF-α 水平比较(x±s)

组别	时间	WBC(×10 <sup>9</sup> /L)	hs-CRP(mg/L)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(ng/mL)
治疗组 (n=45)	治疗前	18.93±4.67	136.43±31.28	280.83±12.35	63.76±12.41
	治疗后	7.40±2.12 <sup>△</sup>	42.25±20.09 <sup>△</sup>	123.26±15.57 <sup>△</sup>	7.93±4.22 <sup>△</sup>
对照组 (n=45)	治疗前	18.55±4.48	134.80±33.72	278.46±14.79	62.59±12.65
	治疗后	11.87±3.36 <sup>*</sup>	86.51±25.65 <sup>*</sup>	215.78±20.31 <sup>*</sup>	16.31±5.40 <sup>*</sup>

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	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	45	17	24	4	41(91.11) <sup>△</sup>
对照组	45	10	23	12	33(73.33)

与对照组比较,<sup>△</sup>P<0.05。

### 3 讨论

现代医学认为烧伤是高温直接造成局部组织细胞损害,使之发生变质、坏死,甚至炭化,大面积严重烧伤可引起全身性变化,其中感染贯穿于创面愈合前全过程<sup>[9]</sup>。中医学认为强热侵害人体,轻者仅皮肉受损,重者火毒炽盛,伤津耗液,损伤阳气,致气阴两伤,或火毒侵入营血,内攻脏腑,导致脏腑失和,阴阳平衡失调。中医学在治疗烧伤方面历史悠久。

笔者依据中西医对重度烧伤中期的认识,结合临床实践及现代药理研究结果,运用托里解毒法进行治疗,取得了较好的疗效。本研究方中黄连、连翘、栀子、升麻清热解毒,消散痈肿;川芎活血祛瘀,行气止痛,诚如《本草正》记载“治头痛,破瘀蓄,通血脉,解结气,逐疼痛,排脓消肿”;黄芪、白术、茯苓益气健脾祛湿;地黄清热养阴;白芍敛阴合营,柔肝止痛;当归养血和血,亦能增强地黄、白芍养阴之功。白芷、皂角刺活血排脓,生肌止痛,兼能制约黄连、连翘、栀子等药物的寒凉之性。甘草清热解毒,调和诸药。现代药理研究表明:黄连具有广谱抗菌作用,对金黄色葡萄球菌、白色念珠菌、大肠杆菌等多种病原微生物具有抑制作用,同时具有抗

炎作用,减轻内毒素血症对机体的损伤<sup>[10]</sup>。连翘具有广谱抗炎、解热、抗病原微生物作用,尚可逆转严重烧伤对机体免疫系统的抑制作用,纠正烧伤后免疫失衡状态<sup>[11-12]</sup>。黄芪多糖能够增强清除氧自由基能力和机体免疫功能,抑制机体氧化应激反应和炎症反应,减轻对机体的损伤<sup>[13]</sup>。川芎、当归能够改善微循环,清除氧自由基,调节机体免疫,抑制机体炎症介质释放,拮抗内毒素<sup>[14-16]</sup>。

综上所述,托里解毒法能够减轻重度烧伤中期患者疼痛,增加 TP、ALB 含量,提高机体免疫力,降低 APACHEⅢ评分及炎症因子水平,提高临床疗效。

### 参 考 文 献

- [1] 蔡海军,应文杰. 重度烧伤患者的血液生化指标变化研究[J]. 浙江创伤外科,2015,20(4):700-701.
- [2] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:300-306.
- [3] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:215.
- [4] 李春耕,丛坤. 中西医结合治疗重度烧伤中期患者 50 例[J]. 山东中医杂志,2014,33(7):567-568.
- [5] 牟晓欣,张勇. FE 复合酶治疗烧伤创面感染的疗效观察[J]. 实用医学杂志,2006,22(9):1059-1060.
- [6] 吕晨,邹建玲,沈淑华,等. 视觉模拟量表和语言评价量表用于术后疼痛评估的比较[J]. 全科医学临床与教育,2004,2(4):214-216.
- [7] 邓新恒,王利民. APACHEⅢ评分系统在评估重度烧伤患者病情及预后中的意义[J]. 全科医学临床与教育,2015,24(3):165-170.
- [8] 宋威利. 中西医结合治疗重度烧伤脓毒症的效果研究[J]. 中国实用医药,2016,11(9):199-201.
- [9] 王志勇,廖镇江,夏照帆,等. 美罗培南治疗中、重度烧伤感染的临床观察[J]. 中国感染与化疗杂志,2007,7(3):191-193.
- [10] 王利红,唐文照,辛义周. 黄连中生物碱成分及药理作用研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2015,39(4):389-392.
- [11] 孔海英. 连翘的药理作用分析[J]. 中国卫生标准管理,2016,7(3):125-126.
- [12] 傅颖璐,袁娟丽,陈江,等. 连翘对严重烧伤大鼠外周血 Treg 及脾脏 Foxp3 的影响[J]. 细胞与免疫学杂志,2009,25(10):935-937.
- [13] 巩文艺,韩冬. 黄芪多糖对严重烧伤大鼠心肌组织氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(6):1005-1007.
- [14] 赵健嫦. 中药川芎中有效成分川芎嗪的药理作用研究[J]. 海峡药学,2015,27(8):145-146.
- [15] 董晴,陈明苍. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2016,12(2):32-34.
- [16] 李明华,刘进辉,刘冬梅. 丹参川芎注射液对重度烧伤患者炎症因子影响及预防脓毒症并发症发生效果分析[J]. 亚太传统医药,2016,12(2):119-120.

(收稿日期 2016-09-05)

# 真方白丸子散穴位定向透药治疗缺血性脑卒中(风痰阻络证)急性期的疗效观察

胡英华<sup>△</sup> 王 燕 蒋雪玲 梁振湖  
(河北省临西县人民医院,河北 临西 054900)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1683-03  
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.059

**【摘要】目的** 观察真方白丸子散通过穴位定向透药的方式治疗缺血性脑卒中(风痰阻络证)急性期的临床疗效并探讨其机制。**方法** 80例患者按随机数字表法分为治疗组和对照组各40例。对照组给予内科基础治疗,治疗组在对照组治疗基础上加用真方白丸子散通过穴位定向透药方式治疗。治疗2周后观察两组炎症因子指标和血液流变学指标的变化情况。**结果** 治疗组1例脱落(依从性差),对照组2例脱落(转入上级医院),余77例患者顺利完成治疗。治疗2周后,治疗组总有效率94.87%高于对照组的78.95%( $P<0.05$ )。治疗前两组超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、全血黏度(高切、低切)、红细胞压积和血小板黏附率等指标比较,差别均不大(均 $P>0.05$ )。治疗2周后,两组hs-CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、全血黏度(高切、低切)、红细胞压积和血小板黏附率等指标均优于治疗前(均 $P<0.01$ ),且治疗组均优于对照组(均 $P<0.01$ )。**结论** 真方白丸子散通过穴位定向透药方式治疗可有效改善缺血性脑卒中(风痰阻络证)急性期患者的脑损害的炎症级联反应和血液流变学的异常。

**【关键词】** 缺血性脑卒中 穴位 定向透药 真方白丸子

缺血性脑卒中是指由于脑的供血动脉狭窄或闭塞,突发供血不足导致不同程度的脑组织梗死,进而产生相对应的神经功能缺失表现,临床表现为卒然昏仆、半身不遂、言语不利、口眼喎斜等症状,具有发病率高、致残率高和病死率高的特点,严重削弱患者的日常活动能力和社会功能<sup>[1]</sup>。缺血性脑卒中约占各类脑血管疾病的70%~80%,为中老人群多发疾病,急性期起病突然,病情变化多端而速疾<sup>[2]</sup>,古人称之为“如矢石之中的,若暴风之疾速”,故称之为“卒中”或“中风”。缺血性脑卒中急性期的治疗尤为重要,中医急诊学通过运用中医学理论和现代科技手段研究处理急危重症的病因病机、证候演变规律、辨证救治与处理等问题,在脑血管疾病的治疗中得到广泛应用且取得良好效果。笔者采用真方白丸子散通过穴位定向透药的方式治疗缺血性脑卒中(风痰阻络证)急性期患者,观察该方对炎症细胞因子和血液流变学指标影响,评估其治疗效果。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 中医诊断符合《中医内科学》中风的诊断标准,辨证为风痰阻络,主症半身不遂、口眼喎斜、舌强语謇;次症肌肤不仁、手足麻木,口角流涎,舌质红,苔浮白,脉浮数,诊断需具备全部主症及次症2项以上<sup>[3]</sup>。西医诊断符合《中国脑卒中防治指南》中脑梗死的诊断标准<sup>[4]</sup>。纳入标准:符合缺血性脑卒中中西医

诊断标准,辨证为风痰阻络证;发病时间 $\leq 24$ h,均为初次发作;年龄44~65岁;签署知情同意书。排除标准:脑血管畸形、脑瘤、腔隙性脑梗死患者;存在严重肝、肾、肺及造血系统疾病者;所选穴位处存在疖肿、皮炎等病变者。脱落标准:患者死亡或因故转入上级医院治疗者;患者及家属依从性差,不能按期完成治疗及数据采集者。

**1.2 临床资料** 选取2014年2月至2016年2月临西县人民医院神经内科入院治疗的缺血性脑卒中(风痰阻络证)患者80例,采用随机数字法分为治疗组和对照组两组各40例。治疗组男性22例,女性18例;平均年龄(53.40 $\pm$ 2.30)岁;平均体质量(61.3 $\pm$ 5.2)kg;平均发病时间(15.4 $\pm$ 3.6)h。对照组男性21例,女性19例;平均年龄(52.80 $\pm$ 2.60)岁;平均体质量(60.8 $\pm$ 5.9)kg;平均发病时间(14.8 $\pm$ 3.4)h。两组临床资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 对照组给予常规内科基础治疗,口服药物控制血压、血糖,给予抗血小板聚集治疗,静滴药物降低颅内压力、营养脑细胞等治疗。治疗组在对照组治疗基础上给予真方白丸子散穴位定向透药治疗。组方:白附子、天南星、川乌头、全蝎各12g,木香、枳壳、天麻各10g。眩晕重者加勾藤、菊花各6g;血瘀重者加桃仁、赤芍各6g,烦躁不安者加黄芩、栀子各6g。将以上诸药用研磨机磨成细粉状过200目筛,用蜂蜜调成膏状备用。穴位定向透药操作方法:于患侧肢体取穴,上肢取肩髃和曲池、外关和合谷,下肢取环跳和

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:hyh8405@sina.com)

风市、足三里和丰隆,取真方白丸子散药膏约5g涂于电极贴片中心(直径约1.5cm,厚约2mm),贴敷于治疗穴位处,相邻穴位分别构成4组治疗通道,连接中药定向透药治疗仪(南京鼎世医疗器械有限公司DS-MF2A型),治疗温度45℃,连续波,以治疗部位肌肉轻微颤动为宜,每次治疗30min,每日治疗2次。两组均治疗2周后观察治疗效果。治疗组1例脱落(依从性差),对照组2例脱落(转入上级医院),余77例患者顺利完成治疗。

1.4 观察指标 1)炎症因子指标:记录治疗前后两组血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和白细胞介素6(IL-6)的水平,均采用酶联免疫吸附法测定,由北京科美东雅生物技术有限公司提供试剂盒。2)血液流变学指标:记录治疗前后两组全血黏度(高切、低切)、血浆黏度、红细胞压积及血小板黏附率等指标水平。

1.5 疗效标准 临床疗效依据《中药新药临床研究指导原则》<sup>[5]</sup>结合具体情况制定。基本痊愈:神经功能缺损评分减少 $\geq 90\%$ ,临床症状基本消失。显著进步:神经功能缺损评分减少 $\geq 45\%$ 且 $< 90\%$ ,临床症状明显好转。进步:神经功能缺损评分减少 $\geq 18\%$ 且 $< 45\%$ ,临床症状有所好转。无效:神经功能缺损评分减少 $< 18\%$ 或增加,临床症状无改善或加重。

1.6 统计学处理 应用SPSS 17.0统计软件。计量资料符合正态分布以( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。计数资料用百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。结果显示,治疗2周后,治疗组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较( $n$ )

组别	$n$	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
治疗组	39	11	19	7	2	37(94.87) <sup>△</sup>
对照组	38	8	17	5	8	30(78.95)

与对照组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 两组治疗前后炎症因子指标比较 见表2。治疗2周后,两组hs-CRP、IL-6和TNF- $\alpha$ 等指标均优于治疗前(均 $P < 0.01$ ),且治疗组均优于对照组(均 $P < 0.01$ )。

表2 两组治疗前后炎症因子指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
治疗组 ( $n=39$ )	治疗前	6.62 $\pm$ 1.14	132.52 $\pm$ 20.43	29.02 $\pm$ 10.32
	治疗后	2.35 $\pm$ 0.63 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	60.14 $\pm$ 12.46 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	4.45 $\pm$ 1.14 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>
对照组 ( $n=38$ )	治疗前	6.56 $\pm$ 1.21	134.64 $\pm$ 21.52	28.31 $\pm$ 11.26
	治疗后	3.65 $\pm$ 0.76 <sup>**</sup>	88.41 $\pm$ 14.72 <sup>**</sup>	9.23 $\pm$ 1.76 <sup>**</sup>

与本组治疗前比较,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较,<sup>△△</sup> $P < 0.01$ 。下同。

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。治疗2周后,两组全血黏度(高切、低切)、红细胞压积和血小板黏附率等指标均优于治疗前(均 $P < 0.01$ ),且治疗组均优于对照组(均 $P < 0.01$ )。

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	全血黏度(mPa·s)		红细胞压积(%)	血小板黏附率(%)
		高切	低切		
治疗组 ( $n=39$ )	治疗前	7.42 $\pm$ 0.61	9.46 $\pm$ 1.03	55.42 $\pm$ 1.28	48.46 $\pm$ 10.35
	治疗后	6.01 $\pm$ 0.34 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	7.12 $\pm$ 1.23 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	43.28 $\pm$ 0.54 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>	28.26 $\pm$ 7.16 <sup>**<math>\Delta\Delta</math></sup>
对照组 ( $n=38$ )	治疗前	7.44 $\pm$ 0.56	9.52 $\pm$ 1.14	55.68 $\pm$ 1.32	46.94 $\pm$ 10.14
	治疗后	6.58 $\pm$ 0.38 <sup>**</sup>	8.43 $\pm$ 1.06 <sup>**</sup>	50.52 $\pm$ 0.63 <sup>**</sup>	38.25 $\pm$ 8.35 <sup>**</sup>

## 3 讨论

3.1 缺血性脑卒中的中医学病机和急性期治疗原则 中医学认为脑为清阳之府,诸阳之会,五脏六腑之精气均上注于脑。缺血性脑卒中患者多在内伤积损的基础上因情志不遂、劳逸失度及饮食不节等引发脏腑阴阳失调,机体气血逆乱上犯于脑,脑脉瘀阻致脑失濡养,蒙蔽神窍从而产生半身不遂、卒然昏仆、口眼喎斜诸证<sup>[6]</sup>。风痰阻络证患者饮食多膏粱厚味,痰湿素盛,如中焦失运引发聚湿生痰,郁痰化热,热极生风,风痰流窜经络,血脉痹阻致手足拘急、口舌歪斜;痰阻中焦,清阳不升致头晕目眩;气血不濡润经脉致肢体麻木。缺血性脑卒中其病位在脑,与心肝脾肾密切相关,阴阳失调、气血逆乱上冲犯脑为其基本病机<sup>[7]</sup>,其病性为本虚标实,上盛下虚。风痰阻络证患者治疗以祛风化痰通络为其治则<sup>[8]</sup>。缺血性脑卒中急性期邪气鸱张,风阳痰火炽盛,气血上菀,虽有肝肾阴虚、血气衰弱等本虚表现,但以风火相煽、痰湿壅盛等标实症状为主,病情变化迅速,变证尤多,如正气迅速溃败,正虚而邪气深入,神昏渐重,四肢抽搐,则病向闭症、脱证发展,预后极差。中医药广泛应用于缺血性脑卒中治疗已有多年,研究显示可改善患者神经功能缺损程度,接受中医药治疗患者有获益趋势<sup>[9]</sup>。缺血性脑卒中急性期的中药治疗目前多采用汤剂口服或中药注射剂静点,中药汤剂组方灵活,适合辨证施治的要求,但受到量大味苦和患者吞咽功能的影响,中药注射剂生物利用度高,作用迅速,但成分固定缺乏辨证施治,且安全性有待进一步提高。

3.2 真方白丸子的作用机理 真方白丸子方出自元代萨迁所著《瑞竹堂方》,由白附子、天南星、天麻、川乌头、全蝎、木香和枳壳等中药组成,主治中风之手足不遂、痰涎壅盛。方中白附子、天南星味辛性温,可燥湿化痰,祛风止痉,天麻和全蝎长于行气活血、通络息风,木香和枳壳具有破气行痰、调中导滞的功效,佐以川乌头祛风除湿、温经散寒,全方共奏祛风化痰、温经通络之功效,成为治疗中风病的专方。武梅等<sup>[10]</sup>针对风痰入络

型急性缺血性脑卒中患者予基础治疗加用真方白丸子汤口服,可减轻患者缺血性脑损害的炎性级联反应,从而改善患者预后。研究<sup>[11]</sup>用真方白丸子汤以成人剂量的10倍、3倍和1倍对大鼠连续灌服8周,未见与药物毒性相关明显病理改变和延迟性毒性反应,认为临床拟用剂量是安全的。

**3.3 定向透药技术和穴位给药的作用优势** 中药定向透药技术是通过低频调制非对称中频电流,将药物离子在皮肤表面激活,从而定向渗透到治疗部位发挥治疗作用。与离子导入等治疗方式相比较,中频脉冲电流可促进皮肤电阻下降,扩张毛细血管、增加血管壁的通透性从而改善局部微循环,电场对药物离子的定向的推动力可使药物的有效成分更深入、更有效地进入人体作用于治疗部位<sup>[11]</sup>。中频脉冲电流可刺激深部肌肉产生收缩运动而不产生刺痛感,防止患侧肢体肌肉废用性萎缩和关节挛缩。药物吸收量是经皮给药技术发展的关键<sup>[12]</sup>,本研究中将穴位作为治疗点发挥了经穴位给药的优势,穴位是机体脏腑经络气血输注出入的特殊点状部位,与深部组织脏器有着密切联系,可接受刺激治疗疾病<sup>[13]</sup>。穴位对药物具有敏感性和放大效应,经络是机体低电阻运行通道,药物可通过特定经穴,以较小的剂量迅速在靶向器官产生较强的药理作用<sup>[14]</sup>。所选治疗穴位中,肩髃和外关可疏通经络、理气化痰,曲池和合谷可清热解表、疏经通络,环跳和风市可祛风化湿、舒筋活络。足三里和丰隆可和胃健脾、化痰利湿。从解剖学角度看,肩髃和曲池、外关和合谷均位于上肢伸肌部位,环跳和风市、足三里和丰隆位于下肢屈肌部位,通过中频电刺激可兴奋拮抗肌群,从而对抗由于卒中造成的痉挛肌群,协调肌群间肌张力的阴阳平衡,从而促进肢体功能的恢复<sup>[15]</sup>。

**3.4 研究思路与不足** 真方白丸子方中有毒之物占4种,且缺少活血化瘀功效药物,虽在古籍中多有提及,但临床应用中医师多采用审慎的态度,相关文献报道极少。本研究从传统经络穴位理论出发,运用物理疗法辅助经穴位透皮给药,经皮给药较口服给药药物吸收量明显较小,药物作用于穴位可循经络发挥强大的药理作用,发挥了药物和穴位的双重治疗作用。定向透药治疗仪增加了药物透皮吸收量,改善了透皮给药药物吸收量小的缺点。采用作用于患侧肢体穴位的中频电流一方面刺激穴位发挥针刺样治疗效果,弥补了方中缺少活血化瘀类药物的不足,另一方面刺激肢体肌肉加强上肢伸肌和下肢屈肌的被动运动,有利于肢体功能的恢复。研究表明,治疗2周后患者炎性因子指标和血液流变学指标明显改善,治疗总有效率亦

优于常规治疗组。

真方白丸子方中适当加入活血化瘀功效药物可提高治疗效果,穴位的选取如何于康复医学运动点的理论相融合,定向透药仪中频电流的低频调制频率和深度对治疗效果的影响,仍需进一步观察研究,将在今后的工作中进行临床验证和和经验总结。

#### 参 考 文 献

- [1] 裴学惠,姚树贵,邓小农.不同中成药治疗缺血性脑卒中急性期的临床疗效对比观察[J].中国中医急症,2015,24(1):132-134.
- [2] 王峰,王文星,王学彬,等.加味通窍活血汤治疗缺血性脑卒中急性期临床观察[J].中国中医急症,2016,25(3):494-496.
- [3] 田德禄.中医内科学[M].北京:人民卫生出版社,2002:269-279.
- [4] 饶利明.中国脑血管病防治指南[M].北京:人民卫生出版社,2007:30-32.
- [5] 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,2002:243-253.
- [6] 喻腾云,吴艳华,孙寒静,等.缺血性脑卒中中医病因病机的层次关系[J].吉林中医药,2016,36(4):328-331.
- [7] 裴学惠,姚树贵,邓小农.不同中成药治疗缺血性脑卒中急性期的临床疗效对比观察[J].中国中医急症,2015,24(1):132-134.
- [8] 郑曼琳.半夏白术天麻汤联合依达拉奉治疗风痰阻络型急性缺血性脑卒中临床研究[J].亚太传统医药,2016,12(10):136-137.
- [9] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014)[J].中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
- [10] 武梅,郑琦.真方白丸子汤治疗急性缺血性脑梗死风痰入络型疗效观察及对血清CRP的影响[J].陕西中医,2015,36(6):648-650.
- [11] 陈沛英,陈坤平,陈琼华.小针刀加中药定向透入治疗颈椎病的疗效观察及护理[J].中医临床研究,2014,19(6):139-141.
- [12] 刘西建,韩涛.中药穴位贴敷研究现状及思路[J].中医药信息,2014,31(5):130-132.
- [13] 丁美晖,罗晓兰,陈楚玲,等.穴位按摩结合现代康复治疗中风后运动功能障碍50例[J].中医外治杂志,2016,25(2):29-30.
- [14] 潘林梅,孙亦农,邱碧茵.经穴位给药的研究应用现状及问题探讨[J].中医外治杂志,2011,20(5):3-6.
- [15] 曾友华,包烨华,李丽萍,等.头穴配合体针治疗脑卒中亚急性期肢体运动障碍的临床研究[J].上海针灸杂志,2016,35(5):500-503.

(收稿日期 2016-09-06)

# 自拟中药方联合西药治疗急性心肌梗死临床观察

任彩连 吕哲 李慧

(山东省聊城市第四人民医院, 山东 聊城 252000)

中图分类号:R542.2+2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1686-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.060

**【摘要】目的** 观察自拟中药方联合西药治疗急性心肌梗死患者的临床疗效及对患者血清炎症因子、心功能的影响并探讨其机制。**方法** 将患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,各 50 例。对照组采用西医常规治疗,观察组在对照组基础上结合自拟中药方治疗。两组疗程均为 4 周。比较两组临床疗效,治疗前后心功能和血清炎症因子变化,及不良反应情况。**结果** 观察组总有效率为 94.00%,高于对照组的 72.00% ( $P < 0.05$ );两组治疗后左室射血分数(LVEF)、每搏心输出量(SV)增加且观察组高于对照组,而中心静脉压(CVP)下降,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );两组治疗后血清 C 反应蛋白(CRP)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )下降,且观察组低于对照组 ( $P < 0.05$ );两组均未发生明显不良反应。**结论** 急性心肌梗死患者应用自拟中药方联合西药治疗疗效显著,且可降低血清炎症因子 CRP、IL-10、TNF- $\alpha$  水平,及改善患者心功能。

**【关键词】** 自拟中药方 西药 急性心肌梗死 疗效 炎症因子 功能

心肌梗死主要是因冠状动脉急性狭窄或者闭塞,及供血持续降低或者终止造成的严重缺血、坏死<sup>[1]</sup>。近年来急性心肌梗死发病率呈不断上升趋势,且具有发病急、死亡率高等特点,易并发休克、呼吸衰竭等<sup>[2-3]</sup>。目前,临床上单纯采用西医治疗急性心肌梗死疗效并不十分理想。而近年来大量研究证实中西医结合治疗急性心肌梗死患者疗效,且用药安全性良好<sup>[4-5]</sup>。故而,本研究旨在观察自拟中药方联合西药治疗急性心肌梗死患者疗效及对患者血清炎症因子、心功能影响并探讨其机制。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 纳入标准:符合《美国心脏病学会、美国心脏病学会 2002 年关于非 ST 段抬高心肌梗死与不稳定型心绞痛治疗指南中诊断标准》<sup>[6]</sup>诊断标准;患者 35~75 岁;患者病程 48 h 内;经医院伦理委员会审核,且患者签署知情同意书。排除标准:各种急性、慢性感染性疾病者;合并肺、肾、肝等功能严重异常者;哺乳期或者妊娠期妇女;过敏体质者;精神疾病者。

**1.2 临床资料** 选取本院 2013 年 9 月至 2016 年 9 月收治的急性心肌梗死患者 100 例,按照随机数字表法分为观察组与对照组,各 50 例。观察组男性 29 例,女性 21 例;患者 36~73 岁,平均(58.73±5.75)岁;病程 1~43 h,平均(19.87±3.46) h。对照组男性 30 例,女性患者 20 例;年龄 35~75 岁,平均(59.03±5.84)岁;病程 1~41 h,病程(20.14±3.28) h。两组临床资料差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 对照组采用西医常规治疗,包括吸

氧、维持酸碱平衡、抗凝、抗血小板及扩张血管等,且口服阿托伐他汀钙片(北京嘉林药业股份有限公司生产;规格 20 mg;批准文号国药准字 H20093819)40 mg/d,用药 2 周后用药维持 20 mg/d;观察组在常规治疗基础上结合自拟中药方:黄芪 30 g,党参 20 g,红参 20 g,丹参 15 g,川芎 15 g,赤芍 15 g,水蛭 15 g,延胡索 15 g,麦冬 15 g,甘草 6 g。水煎,取汁 300 mL,每次服用 150 mL,分早晚 2 次服用。两组疗程均为 4 周。

**1.4 疗效标准** 显效:患者心电图稳定,以及治疗后患者症状、阳性体征消失。有效:患者心电图明显改善,以及治疗后患者症状、体征改善。无效:患者心电图、症状、体征无改善。总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%<sup>[7]</sup>。

**1.5 观察指标** 1) 观察两组治疗前后心功能指标变化,包括左室射血分数(LVEF)、每搏心输出量(SV)、中心静脉压(CVP),采用美国 HP 公司生产超声心动图仪(型号 HPSNOS5500)检测;2) 观察两组患者治疗前后血清炎症因子变化,包括 C 反应蛋白(CRP)、白介素-10(IL-10)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),采集患者血清,采用酶联免疫吸附法测定,应用日本日立 7060 型全自动生化分析仪;3) 观察两组不良反应情况。

**1.6 统计学处理** 应用 SPSS22.0 统计软件包。其中本研究数据以  $\chi^2$  检验计数资料,以  $t$  检验组间计量资料。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 见表 1。结果显示观察组总有效率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较(n)

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	50	29	18	3	47(94.00) <sup>△</sup>
对照组	50	20	16	14	36(72.00)

与对照组比较, <sup>△</sup>P<0.05。

2.2 两组治疗前后心功能比较 见表2。两组患者治疗后 LVEF 和 SV 增加且观察组高于对照组, 而 CVP 下降且观察组低于对照组(P<0.05)。

表2 两组治疗前后心功能比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	LVEF(%)	SV(v/mL)	CVP(p/KPa)
观察组 (n=50)	治疗前	35.89±4.67	63.21±3.87	1.98±0.24
	治疗后	45.21±3.48* <sup>△</sup>	78.52±4.52* <sup>△</sup>	1.24±0.18* <sup>△</sup>
对照组 (n=50)	治疗前	36.47±5.18	62.58±3.54	1.97±0.28
	治疗后	41.02±4.07*	71.39±4.18*	1.56±0.23*

与本组治疗前比较, \*P<0.05; 与对照组治疗后比较, <sup>△</sup>P<0.05。下同。

2.3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较 见表3。两组患者治疗后血清 CRP、IL-10 及 TNF- $\alpha$  下降且观察组低于对照组(P<0.05)。

表3 两组治疗前后血清炎症因子水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	CRP(mg/L)	IL-10(ng/L)	TNF- $\alpha$ (ng/L)
观察组 (n=50)	治疗前	29.48±4.67	17.94±3.48	11.68±2.45
	治疗后	14.36±2.47* <sup>△</sup>	7.62±1.45* <sup>△</sup>	6.58±1.39* <sup>△</sup>
对照组 (n=50)	治疗前	30.14±5.09	18.29±3.71	12.17±2.89
	治疗后	23.29±3.56*	12.49±2.46*	9.64±1.79*

2.4 不良反应 两组均未发生明显不良反应。

### 3 讨论

西医学认为, 急性心肌梗死病理基础主要是由于冠状动脉粥样硬化斑块破裂, 导致血栓形成<sup>[8-9]</sup>。中医学认为心肌梗死属“胸痹心痛”“真心痛”等范畴, 中医理论认为急性起病以胸痛甚、冷汗出等症状为主, 认为其病机主要为本虚标实, 虚为气、血亏虚, 实为气滞、血瘀、痰阻<sup>[10-12]</sup>。虚实相兼, 导致胸阳阻遏、心脉阻滞, 而其中气血瘀滞贯穿整个疾病过程。本研究采用自拟中药方治疗, 方中黄芪具有补气益气、养血、利水消肿功效, 党参具有补气养血、健脾益肺功效, 红参具有益气摄血、复脉固脱功效, 丹参具有养血安神、调经止痛功效, 川芎具有活血行气、祛风止痛功效, 赤芍具有散瘀止痛、清热凉血功效, 水蛭具有活血破瘀、通经消积功效, 延胡索具有行气止痛功效, 麦冬具有清心养阴功效, 甘草调和诸药。纵观全方可奏活血行气、散瘀功效。研究表明, 自拟中药方联合西药可改善患者心功能。

近年来研究报道表明血清炎症因子参与急性心肌梗死发生、发展。其中血清炎症因子 CRP 是一项急性冠脉综合征重要诊断指标<sup>[13]</sup>。IL-10 是一种抗炎因子<sup>[14]</sup>。

TNF- $\alpha$  主要是一种由激活单核细胞和巨噬细胞分泌的细胞因子, 该炎症因子参与心血管疾病进程<sup>[15]</sup>。本研究结果表明, 自拟中药方联合西药可降低 CRP、IL-10 及 TNF- $\alpha$  水平。

综上所述, 急性心肌梗死患者应用自拟中药方联合西药疗效明显, 且可降低血清炎症因子 CRP、IL-10、TNF- $\alpha$  水平, 及改善患者心功能。

### 参 考 文 献

- [1] 李建华, 程训民, 杭涛, 等. 不同年龄层次急性心肌梗死患者临床特点对比观察[J]. 东南国防医药, 2016, 18(4): 358-360.
- [2] 苏懿, 王磊, 张敏州, 等. 急性心肌梗死的流行病学研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(4): 467-469.
- [3] 陈清勇, 肖丹, 于佳雪, 等. 急性心肌梗死患者心肌顿抑发病机制探讨[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(4): 4384-4386.
- [4] 王可, 汪洋. 中西医结合治疗急性心肌梗死病人疗效分析及对血脂水平的影响和安全性评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(6): 570-572.
- [5] 张建. 中西医结合治疗急性心肌梗死临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 877-878.
- [6] Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina) [J]. Circulation, 2002, 106(14): 1893-1900.
- [7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 68-73.
- [8] 薛军, 谢后蓉, 曾亚莉, 等. 青年急性心肌梗死冠脉造影结果及诊治分析[J]. 中国心血管病研究, 2014, 12(12): 1079-1081.
- [9] 陈飞, 喻金彦, 印媛君. 急性心肌梗死的流行病学及危险因素研究进展[J]. 浙江临床医学, 2016, 18(10): 1954-1956.
- [10] 李世强, 翁娅岚. 中西医结合治疗急性心肌梗死的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2015, 3(13): 131-132.
- [11] 丁夏峰. 中西医结合治疗急性心肌梗死临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(12): 2350-2351.
- [12] 姚文山. 中西医结合治疗急性心肌梗死应用效果评价[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2014, 2(12): 63-64.
- [13] 王佟, 韩文忠, 郭华, 等. 急性心肌梗死患者 CRP 及 WBC 水平与住院死亡的相关性[J]. 西部医学, 2015, 27(11): 1644-1646.
- [14] 郭欣君. 心肌梗死患者冠脉狭窄程度与血清 IL-10 的相关性分析[J]. 河北医学, 2014, 20(2): 193-195.
- [15] 韩明磊, 王绍欣, 王宏运, 等. TNF- $\alpha$  与急性心肌梗死患者 PCI 术后相关并发症的关系[J]. 医学综述, 2010, 16(1): 16-19.

(收稿日期 2017-02-08)

# 痰热清注射液雾化吸入佐治儿童 支气管哮喘的临床研究

张新谢会

(重庆市儿童福利院,重庆 400055)

中图分类号:R725.6 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2017)09-1688-02

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.061

**【摘要】目的** 观察研究痰热清注射液雾化吸入治疗儿童支气管哮喘的临床疗效。**方法** 80例患儿分为两组治疗组和对照组两组各40例。对照组给予常规治疗,对照组加用布地奈德混悬液雾化吸入;治疗组在常规治疗基础上给予痰热清注射液雾化吸入治疗。疗程均为3d。**结果** 治疗组总有效率为87.50%,对照组总有效率85.00%,两组临床疗效差别不大( $P>0.05$ )。两组治疗前肺功能指标比较差异不明显(均 $P>0.05$ )。两组治疗后肺功能指标分别与本组治疗前比较,均改善(均 $P<0.05$ )。但治疗后两组肺功能指标比较差异不明显(均 $P>0.05$ )。治疗3d后,两组哮喘症状消失或明显改善率、哮鸣音消失率比较差异不明显(均 $P>0.05$ )。而治疗组肺部胸片完全好转率则优于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 痰热清注射液治疗儿童支气管哮喘临床疗效确切。

**【关键词】** 儿童 支气管哮喘 痰热清注射液 布地奈德混悬液

支气管哮喘是一种以嗜酸细胞、肥大细胞为主的一种气道慢性过敏反应炎症性疾病。我国哮喘患病率为0.5%~1.0%,约半数患者在12岁以前起病,是患者家庭和社会的一个沉重负担<sup>[1]</sup>。目前临床治疗的最佳方法是糖皮质激素吸入治疗,但长期大剂量的使用糖皮质激素对儿童的生长发育造成较大影响。笔者采用痰热清注射液雾化吸入治疗儿童支气管哮喘临床疗效满意。现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 病例选择** 所选病例临床诊断标准按照全国儿科哮喘防治协作组1998年修订的儿童哮喘诊断标准<sup>[2]</sup>结合中华医学会儿科学分会呼吸组制定的哮喘诊断标准<sup>[3]</sup>制定。年龄 $\geq 3$ 岁,喘息反复发作(或可追溯与某种变应原或刺激因素有关);发作时双肺可闻以呼气相为主的哮鸣音,呼气相延长;支气管舒张剂有明显疗效;排除其他引起喘息、胸闷、咳嗽的疾病;排除对痰热清注射液组方(黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘)过敏者。排除心、肾及其他系统疾病。

**1.2 临床资料** 选取2016年9月至2017年2月笔者所在医院收治的支气管哮喘患儿80例。按照随机数字表法分为治疗组和对照组,各40例。治疗组男性23例,女性17例;年龄3~11岁,平均年龄5.7岁;体质量12~31 kg,平均体质量21.5 kg;其中轻度11例,中度23例,重度6例。对照组男性24例,女性16例;年龄3~12岁,平均年龄6.2岁;体质量12~31.5 kg,平均体质量23.5 kg;其中轻度10例,中度22例,重度8例。两组患儿临床资料如性别、年龄、体质量等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。

**1.3 治疗方法** 参照儿童哮喘防治常规的哮喘治疗方法<sup>[4]</sup>,两组患儿均给予临床对症治疗,如抗感染治疗、口服醋酸泼尼松片、氨茶碱注射液稀释后静脉滴注等。在此基础上,对照组给予布地奈德混悬液雾化吸入,具体用量参照药品说明书。治疗组给予痰热清注射液雾化吸入:体质量 $<20$  kg患儿,给予3 mL痰热清注射液加入3 mL生理盐水雾化吸入;体质量 $>20$  kg患儿,给予5 mL痰热清注射液5 mL加入5 mL生理盐水中雾化吸入。每天1次,疗程均为3d。

**1.4 疗效标准** 遵照全国儿科哮喘协作组制定的判断标准和临床变化制定<sup>[4]</sup>。临床控制:哮喘症状完全缓解,FEV<sub>1</sub>增加量 $>35\%$ 或FEV<sub>1</sub> $>80\%$ 的预计值;肺部哮鸣音消失。显效:哮喘症状明显缓解,FEV<sub>1</sub>增加量在25%~35%或FEV<sub>1</sub>达到60%~79%的预计值,临床症状明显改善。有效:哮喘症状和临床症状较治疗前有所改善,但仍需使用糖皮质激素或支气管扩张剂。无效:临床症状无改善或加重。

**1.5 统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件。计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,采用 $t$ 检验,计数资料用百分比表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组临床疗效比较** 见表1。结果显示,两组临床疗效差别不大( $P>0.05$ )。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	40	11(27.50)	16(40.00)	8(20.00)	5(12.50)	35(87.50)
对照组	40	10(25.00)	15(37.50)	9(22.50)	6(15.00)	34(85.00)

2.2 两组治疗前后肺功能指标比较 见表2。结果显示, 两组治疗前肺功能指标比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。两组治疗后肺功能指标分别与本组治疗前比较, 均改善(均  $P < 0.05$ )。但治疗后两组肺功能指标比较差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。

表2 两组治疗前后肺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	FEV <sub>1</sub> /L	FVC/L	VC/L	PEFR/L.S
治疗组 (n=40)	治疗前	0.72±0.35	1.21±0.22	1.47±0.24	2.19±0.64
	治疗后	0.86±0.27*	1.38±0.31*	1.74±0.33*	2.62±0.74*
对照组 (n=40)	治疗前	0.73±0.29	1.23±0.18	1.42±0.25	2.16±0.39
	治疗后	0.82±0.34*	1.33±0.52*	1.69±0.81*	2.64±0.54*

与本组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

2.3 两组临床症状比较 见表3。结果显示, 治疗3 d后, 两组哮喘症状消失或明显改善率、哮鸣音消失率比较差别均不大(均  $P > 0.05$ )。而治疗组肺部胸片完全好转率则优于对照组( $P < 0.05$ )。

表3 两组临床症状比较[n(%)]

组别	n	哮喘症状消失或明显改善	哮鸣音消失	肺部胸片完全好转
治疗组	40	32(80.00)	34(85.00)	35(87.50) $\Delta$
对照组	40	30(75.00)	32(80.00)	27(67.50)

与对照组比较,  $\Delta P < 0.05$ 。

### 3 讨论

中医学对于哮喘认为系于痰伏于肺, 在外邪、情绪等诸因素作用下引起“痰”“气”壅塞气道, 通畅不利而至痰鸣、气喘。临床发病多以痰热互结而多见, 即痰热阻肺证, 临床治则以清热解毒、化痰解痉为主, 而小儿哮喘的发作期治疗重在理肺和脾宣肺、清肺而降肺气; 健脾化痰而和脾<sup>[5]</sup>。

临床研究<sup>[6]</sup>表明痰热清注射液恰好具有清热解毒、化痰解痉之功效, 实为中药治疗之首选。其次, 目前临床治疗儿童哮喘以雾化吸入糖皮质激素为主, 其对儿童生长发育影响较大, 可致儿童体质下降、抵抗力减弱、易感冒、反复发病等诸多不利。而痰热清注射液又具有抗菌、抗炎、抗病毒及提高肌体免疫力之功效, 具有抑制肺炎球菌、乙型溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌、嗜血流感杆菌等作用; 对于流感病毒、腺病毒等有一定的抗病毒作用<sup>[7]</sup>; 痰热清注射液可以弥补西药临床治疗的不足<sup>[8]</sup>, 通过拮抗炎症递质如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6、ET 等, 有效降低炎症性反应; 改善通气功能及提高氧气分压<sup>[9-10]</sup>; 该注射液本身具有的清热、祛痰、镇咳等作用可以良好的控制临床患儿的咳嗽、咯痰等症状, 加上镇惊、镇静之功效, 可迅速、有效缓解支气管哮喘

患者的气道痉挛、呼吸困难、精神紧张等症状, 临床疗效确切<sup>[11-12]</sup>; 对于临床长期使用糖皮质激素、支气管扩张剂的患者, 可以考虑给予痰热清注射液雾化吸入治疗, 吸入的药物可以较高浓度迅速到达病变位置, 起效快, 临床研究认为雾化溶液吸入在哮喘发作期以及使用定量气雾剂困难的患儿中有特殊的作用, 应进一步推广<sup>[13]</sup>。

临床研究表明痰热清注射液可以快速地被吸收入入血液循环, 短时间血药浓度达到高峰而达到治疗目的, 从而发挥了中医急危重症用药迅速缓解症状和控制病情发展的效果<sup>[14-15]</sup>, 雾化吸入治疗方法简单实用, 用药量小, 疗效确切, 安全性高, 无毒副作用, 值得临床推广<sup>[16]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 49-60.
- [2] 薛辛东. 儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 292-299.
- [3] 陈育智, 华云汉, 俞善昌, 等. 儿童支气管哮喘防治常规[J]. 中华儿科杂志, 2004, 42(2): 100-106.
- [4] 全国儿科哮喘协作组. 儿童哮喘病诊断标准和治疗常规[J]. 中华儿科杂志, 1998, 36(12): 747.
- [5] 韦政, 敖素华. 胡天成治疗小儿哮喘经验举隅[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(10): 585.
- [6] 方志坚, 温尉, 刘艳. 痰热清注射液治疗急性呼吸道感染71例临床观察[J]. 中国中医急症, 2008, 17(5): 603.
- [7] 郭信长. 痰热清雾化吸入治疗儿童哮喘急性发作疗效观察[J]. 医药论坛杂志, 2008, 29(3): 38-39.
- [8] 杨华萃, 罗笑容. 浅谈提高中医治疗小儿哮喘临床疗效的思路与方法[J]. 陕西中医, 2006, 27(3): 312.
- [9] 林剑勇, 蒙兰青, 罗维贵, 等. 痰热清佐治支气管哮喘急性发作的疗效分析及机制探讨[J]. 中成药, 2010, 32(2): 184-186.
- [10] 张郑, 张汝敏. 痰热清注射液治疗吸入性损伤疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2006, 6(9): 1696-1697.
- [11] 彭桂兰. 痰热清注射液治疗慢性支气管炎急性发作60例[J]. 实用中医内科杂志, 2005, 20(5): 471-472.
- [12] 陈太中, 王保齐. 痰热清注射液治疗支气管哮喘急性发作期临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(7): 943-944.
- [13] 沈叙庄, 刘传合, 江澜. 第九届全国儿科呼吸学术会议记录[J]. 中华儿科杂志, 2005, 45(2): 108.
- [14] 熊旭东, 赵敏. 痰热清注射液治疗急性肺炎疗效观察(附60例临床对照观察)[J]. 中华中西医结合杂志, 2003, 3(10): 63.
- [15] 于进洪, 李军涛, 何新梅. 痰热清注射液治疗急性气管支气管炎疗效观察[J]. 中华中西医结合杂志, 2004, 4(8): 28.
- [16] 谷丽, 季蓓, 陆凤凤, 等. 痰热清注射剂治疗儿童急性呼吸道感染110例疗效观察[J]. 中华医院感染学杂志, 2007, 17(12): 1525-1527.

(收稿日期 2017-06-21)

# 清肝泻脾法论治急性期复发性口疮\*

田锋亮 邱红<sup>△</sup>

(重庆市中医院, 重庆 400021)

中图分类号: R781.5\*9 文献标志码: A 文章编号: 1004-745X(2017)09-1690-03

doi: 10.3969/j.issn.1004-745X.2017.09.062

**【摘要】** 复发性口腔急性发作期多因火热上炎,且多以肝火脾热为主,治以清肝火泻脾热,方用黛茶泻黄散治疗,临床效果显著。

**【关键词】** 复发性口疮 清肝泻脾 泻黄散

## Clearing away the Liver-fire and Purging Splenopyretic Theory on Recurrent Aphtha in Acute Stage

TIAN Fengliang, QIU Hong. Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400021, China.

**【Abstract】** Recurrent aphtha in acute stage is caused by fire-heat flaming upward in most case, and mainly by the liver-fire and splenopyretic. Therefore, its treatment is clearing away the liver-fire and purging splenopyretic with Xiehuang Decoction, which has an obvious clinical effect.

**【Key words】** Recurrent aphtha; Clearing away the liver-fire and purging splenopyretic; Xiehuang Decoction

复发性口疮,又称复发性阿弗他溃疡、复发性口腔溃疡,是以口腔黏膜出现孤立的圆形或椭圆形浅表溃疡、烧灼样疼痛、反复发作作为特征的一类疾病,本病在黏膜的任何部位均能出现,好发于唇、颊、舌等。本病虽有自限性,但又因其复发性及周期性,部分患者病情日久不愈,发作时疼痛难忍,部分迁延多年,严重影响生活质量<sup>[1]</sup>。目前认为,复发性口疮与细菌感染、维生素缺乏、内分泌失调、自身免疫及精神因素有关,发病机理尚不十分明确,目前尚无特效药物及治疗方法。

### 1 病因病机

本病属中医学“口疮”“口糜”“口疳”范畴。《素问·气交变大论》云“岁金不及,炎火乃行……民病口疮”。《圣济总录》所说“口舌生疮者,心脾经蕴热所致也”。《太平圣惠方》亦云“凡太阴脾之经也,脾气通于口,腑有热,乘于心脾,故令口舌生疮也”。《丹溪心法·口齿》曰“口疮,服凉药不愈者,因中焦土虚,且不能食,相火冲上无制”。中医学认为口疮发生与外感风热、毒气上攻、心脾热盛、脾胃虚弱、阴虚火旺、阳虚火浮、下虚上盛、起居劳倦、饮食不节等多种因素有关<sup>[2]</sup>。因过食辛辣刺激、肥甘厚腻之品使湿热内蕴于脾胃,熏蒸于口;或情志过极、五志化火及心经有热,则心火循经上炎于口舌而见口舌生疮;或脾失健运,水湿不化,湿郁热结则伤阴,阴虚火旺熏蒸于口;或劳倦过度,病久迁延,耗气伤阴,虚火上浮,灼烧

口舌、血脉等均可导致此病的发生<sup>[3]</sup>。

### 2 治则治法

本病病位在口舌,脾开窍于口,舌为脾之外候,除与脾有关外,因诸经皆会于口,所以与多个脏腑经络密切相关。陈洁主张从脏腑辨治口腔溃疡,将其病位分为在心、在脾、在胃、在肝胆、在肾<sup>[4]</sup>。目前将其病机分为实证与虚证两大类。实证中多为心火上炎或脾胃积热;或因肝郁化火,湿热内蕴,热邪上灼而成口疮;虚证中,肾阴不足,致虚火上炎;或因脾气虚弱,土不敛火;或因肾阳不足,虚热上行<sup>[5-7]</sup>。在治则方面,根据病因病机,运用解表泄热、清热解毒、甘温除热、温补脾胃、育阴补血、补肾敛火、镇纳浮阳、气血(阴阳)并补等法进行辨证论治<sup>[2]</sup>。燕东等认为复发性口疮病机演变过程中,虚、瘀、毒是较为重要的致病因素,呈现由气及血入络的病势规律,基于络病理论认为本病发作期由于热毒、湿热、虚火、血瘀诸邪瘀滞于络脉之中,上犯口舌而发病,病性以实为主,治疗以祛邪为主<sup>[8]</sup>。路志正教授治疗口疮以调理脾胃为主,多用健脾化浊祛湿,通腑导滞,清利湿热,温中散寒法;或与他脏同调,常用调理心脾,肃肺和胃,清肝健脾和胃法<sup>[9]</sup>。

笔者认为在口疮急性发作期,病机以肝火脾热上炎为主,如《外科正宗》云“诸痛疮疡皆属于火”。肝火源于肝气郁结化火,或外邪内转化火。肝火又有实火、虚火、郁火之分,肝火动而不居,上熏下灼,内燔外蒸<sup>[10-11]</sup>。正如王旭高《西溪书屋夜活录》描述“肝火燔灼,游行于三焦,一身上下内外皆能为病,难以枚举,如目红颧赤,疮

\*基金项目:重庆市“十三五”中医药重点专科建设项目(渝中医 2016-16)

<sup>△</sup>通信作者(电子邮箱:451206561@qq.com)

厥狂躁,淋秘疮疡,善饥烦渴,呕吐不寐,上下血溢皆是”。《灵枢·经脉》云“肝厥阴之脉……下颊里,环唇内”,《圣济总录》“疮者,心肝有热,气冲上焦,熏发口舌,故作疮也”。现今人们生活工作压力增大,情绪焦虑,情志不遂,肝郁化火,火热循经上行,可致口疮发作。

脾属中土,其色为黄,开窍于口,其华在唇,脾热亢盛,则口疮由生。脾热可由外感湿热病循经传变,郁于脾经化火;过食膏粱厚味,积热聚脾;脾阴虚生脾热;脾气虚继发脾热;它脏移热于脾<sup>[12]</sup>产生。脾伏热内生,出现口燥唇干,口臭,烦渴易饥等症,《灵枢·经脉》云“足太阴之脉……连舌本,散舌下”,《诸病源候论·口舌候》“足太阴、脾之经也,脾气通于口,脏腑热盛,热乘心脾,气冲于口与舌,故令口舌生疮也。”脾热循经上犯,则出现口角生疮。

治疗上,肝实火初起用清肝,重者用泻肝,若泻肝不应,则兼泻心,取实者泻子之效,郁火多因郁怒伤肝,肝郁化火所致,治疗上应遵循“火郁发之”的原则<sup>[13]</sup>。张淑云认为复发性口疮的病因与情绪不畅有关,从心肝火旺来论治复发性口腔溃疡,使用龙胆泻肝汤加减治疗疗效确切<sup>[14]</sup>。而清脾泻热需要从不同的方面治疗,外邪郁脾引起脾热者予以泄热法,湿热食积引起脾热者予健脾和胃、清热除湿法,脾阴虚脾火内炎予补益脾阴法,脾虚郁热者予甘温除热法,他脏引起脾热兼治他脏。赵祥坤认为复发性口腔溃疡与脾热关系密切,使用加减泻脾散治疗复发性口腔溃疡取得了很好的临床疗效<sup>[15]</sup>。

在口腔溃疡的急性发作期,笔者以清肝火泻脾热为治法,方以泻黄散加青黛儿茶加减治疗。黛茶泻黄方由青黛、儿茶、黄芩、炒栀子、藿香、防风、白及、木蝴蝶、甘草等组成。泻黄散出自《小儿药证直诀》,寓意泻脾经之热,既清泻脾中伏热,又振复脾胃气机,方中加用风药,取其散火之意,深蕴内经火郁发之之旨。而加用青黛,归肝脾经,具有清热凉血之效,以清泻肝火;儿茶,入心肺经,具有活血止痛,生肌敛疮之效,以清心肺之热;黄芩、栀子清肝火,且栀子泻脾胃积热,黄芩清上焦热邪;木蝴蝶及白及敛疮生肌;防风疏散脾经伏火;藿香叶芳香醒脾;甘草泻火和中,上药配合成方,共奏清肝火,泻脾胃伏火之功。另外治疗中也要注意辨别虚实寒热,辨证加减治疗,如热邪内盛,舌热痛明显者,加石膏、黄连清泻实火;如湿热内盛,加白芷、砂仁、薏苡仁健运脾胃,芳香化湿;如大便干结者加熟大黄、芦荟以泻热通便;如舌尖痛,舌红,加生地、淡竹叶以清心火;如气短乏力者,加党参、炒白术以健脾益气;如舌淡,四肢不温者,加制附子、肉桂以温补脾肾;如五心烦热,口干苔少,加黄柏、知母以滋阴清热;如舌黯,刺痛,且夜间明显,加丹参、赤芍以活血止痛。

急性期复发性口疮的治疗中,虽以清肝火泻脾热为主,以标实为主,但需要注意明辨主症与次症,舌脉症结

合,辨证用药,标本兼顾,且急性期用药中病即止,不能长期使用,待急性期口疮愈合后,要治其本为主,在本病的治疗中始终要有标急本缓,阶段性动态用药的思路。在药物治疗之外,要强调高维生素饮食和水果,如猕猴桃、橘子、梨、蘑菇、海带、紫菜、番茄等,勿食辛辣刺激油腻之物;调节情志,减轻心理压力;注意保证睡眠;适当的体育锻炼等调摄方法,促进患者病情好转。

笔者于2013~2016年期间使用黛茶泻黄方加减治疗复发性口腔溃疡54例,取得了良好的效果。对复发性口腔溃疡诊断患者给以黛茶泻黄方加减治疗,6d为1个疗程,治疗1~2个疗程,疗效标准参考《复发性口腔溃疡疗效评价试行标准》<sup>[16]</sup>,治愈35例,有效15例,无效4例,总有效率为92.60%。说明临床中使用清肝泻脾之法治疗急性期口腔溃疡是行之有效的。

### 3 验案举隅

李某,女性,43岁,工人,2016年3月21日初诊。主诉:反复口腔溃疡半年。症见:口腔溃疡热痛明显,痛致不欲进食,多因情绪焦虑及睡眠差后诱发,本次发病后服用维生素B<sub>2</sub>后缓解不明显,口干口苦,大便偏干,每日1次,小便黄,睡眠差,舌质偏红,苔黄腻略厚,脉弦偏数。查体口腔内侧及口唇,舌前及舌边,可见多个大小不等的圆形或椭圆形溃疡,最大一个直径3mm,周围红润。中医辨证为湿热困脾、肝郁化火,治法:清热祛火、化湿止痛、疏肝凉血。方药:青黛10g,儿茶6g,黄芩10g,炒栀子10g,藿香10g,防风10g,白及10g,木蝴蝶15g,薏苡仁30g,石膏15g,白芷10g,茯神15g,淡竹叶15g,甘草6g。6剂,每日1剂,早晚温服。3月28日复诊,患者述口腔溃疡好转,进食有所好转,仍感口干口苦,睡眠差,苔仍黄腻,上方去白及、木蝴蝶、石膏,加夏枯草15g,太子参30g,合欢皮30g,继服6剂,电话回访患者溃疡好转,口苦及睡眠缓解,随访3个月未再复发。

按:本病的辨证要点为口疮,口腔热痛,口干苦,大便干,小便黄,苔黄腻厚,脉弦偏数。肝脾火热之邪沿经上灼于口,出现口疮及口腔热痛;湿热阻滞,津液不能上承,加之热耗津液,均可见口干;情绪焦虑,肝气不舒,肝郁化火,故见口苦;湿热内蕴,故见苔黄腻;肝脾郁热,故见脉弦数。方中生石膏辛甘而寒,直入脾胃,以清解伏火,栀子苦寒清上彻下,清三焦热,清心除烦,为心脾两清之法;藿香芳香发散,化湿以醒脾,味辛可行气,有利于脾的升清,可使中焦清阳上升而浊阴自降;防风升散脾经伏火,上下分消,因势利导,寓“火郁发之”之意,兼风药可以胜湿,有助于湿热清解。青黛清肝泻火凉血;儿茶活血止痛,生肌敛疮,以清心肺之热;黄芩、栀子清肝火,薏苡仁及茯神健脾化湿清热,淡竹叶清心利湿,白芷燥湿止痛消肿生肌,木蝴蝶及白及敛疮生肌,全方共奏清肝泻脾,祛湿敛疮生肌之效。后

患者口疮缓解,仍感口干苦,去敛疮生肌之白及木蝴蝶,去寒凉之石膏,加夏枯草加强清肝火之效,太子参以健脾益气生津,合欢皮疏肝安神缓解症状。

参 考 文 献

[1] 张学军. 皮肤性病学[M]. 6版. 北京:人民卫生出版社, 2004:222-224.

[2] 周轶群,陈仁寿. 狭义口疮的中医辨治溯源程旺[J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(6):1161-1163.

[3] 王茂源, 王琦. 中医药治疗复发性口腔溃疡研究进展[J]. 甘肃中医学院学报, 2013, 30(4):66-69.

[4] 杨俊,陈洁. 陈洁从脏腑辨治复发性口腔溃疡经验[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(7):28-30.

[5] 石青. 复发性口腔溃疡临床辨治思路[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(4):89-90.

[6] 李乾构. 口腔溃疡的辨治体会[J]. 北京中医, 1998, 17(6):4-5.

[7] 吴晓红, 陈晓松. 周平安应用甘草泻心汤加减治疗口腔溃疡经验[J]. 北京中医药, 2010, 29(4):267-268.

[8] 燕东,姬航宇,刘慧敏. 基于“络病理论”分期辨治复发性口疮[J]. 中国中医药信息杂志, 2015, 22(11):111-112.

[9] 苏凤哲,李福海. 路志正教授从脾胃论治口疮临床经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(8):533-536.

[10] 张安玲. 肝火的形成致病机制及证治规律探微[J]. 中医药学刊, 2002, 20(1):70-71.

[11] 钱雪旗. 浅谈“肝火”[J]. 江西中医药, 2008, 39(2):14-15.

[12] 王长荣. 脾热病初探[J]. 浙江中医学院学报, 1991, 15(3):4-5.

[13] 王爽,曲长江. 中医清肝法的理论探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(9):18-19.

[14] 张淑云. 中西医结合治疗心肝火旺型复发性口腔溃疡 25例临床观察[J]. 河北中医, 2015, 37(9):1351-1353.

[15] 赵坤祥. 加减泻脾散治疗复发性口腔溃疡的临床研究[J]. 中医学报, 2013, 28(8):93-94.

[16] 中华口腔医学会口腔粘膜病专业委员会. 复发性口腔溃疡疗效评价试行标准[J]. 临床口腔医学杂志, 2001, 17(3):209.

(收稿日期 2017-04-02)

(上接第 1664 页)

以行气活血、温通经络、祛寒止痛。其原因可能为温针灸的热效应促使坐骨神经痛患者皮肤血管扩张,增强患者肌肉组织新陈代谢,使患者肌肉、肌腿、韧带等组织松弛,从而起到缓解疼痛的效果<sup>[19]</sup>。同时温针灸可降低坐骨神经痛患者痛觉神经的敏感性,缓解患者患侧神经末梢压力,促进炎性渗出物的吸收,改善患者血液循环,从而达到止痛效果<sup>[20]</sup>。

综上所述,温针灸联合矫正骨盆移位方案在坐骨神经痛患者治疗中疗效确切,可有效改善患者的腿疼和腰疼症状,提升患者家务能力、行动能力、生理功能、精神状态和社会功能,不失为一种坐骨神经痛治疗的有效方案。

参 考 文 献

[1] Wright EA, Katz JN. Impact of knee osteoarthritis on health care resource utilization in a US population-based national sample[J]. Med care, 2013, 48(9):785-791.

[2] 哪杰平. 腰椎间盘突出引起的坐骨神经痛的病理和生理研究进展[J]. 卫生职业教育, 2014, 22(10):113-118.

[3] 徐海中,夏冠锋,罗玉珊. 腰椎间盘突出症的中西医治疗技术探析[J]. 按摩与康复医学, 2011, 18(8):49-53.

[4] Longworth W, McCarthy PW. A review of research on acupuncture for the treatment of lumbar disk protrusions and associated neurological symptomatology [J]. Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.), 2012, 1(1):55-76.

[5] 陈美仁,王萍,成钢,等. 温针灸对坐骨神经痛患者痛阈值的影响[J]. 中国针灸, 2014, 25(12):831-833.

[6] Chen C, Cavanaugh JM, Ozaktay AC, et al. Effects of phospholipase A2 on lumbar nerve root structure and function [J]. Spine, 2012, 22(4):1057-1064.

[7] 李强, 李科. 梅花针刺减压治疗颈肩腰腿痛 200 例[J].

陕西中医, 2013, 24(8):736-739.

[8] 孙传兴. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2版. 北京:人民军医出版社, 1998:396.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:202.

[10] Stroud MW, McKnight PE, Jensen MP. Assessment of self-reported physical activity in patients with chronic pain: development of an abbreviated Roland-Morris disability scale [J]. Spine, 2014, 20(3):1899-1908.

[11] Ware JE. SF-36 health survey manual and interpretation guide[J]. Boston, MA: The Health Institute, 2011, 12(1):187-192.

[12] 王凡,张彤,刘毅. 针灸治疗坐骨神经痛的系统评价[J]. 世界中医药, 2013, 11(2):354-356.

[13] 孙忠人. 针刺对周围神经损伤再生修复的机理研究[J]. 中国中医药科技, 2012, 12(3):10-12.

[14] 董礼,严陶,李善敬. 疼痛与针刺镇痛[J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(8):770-773.

[15] 熊云,铃木聪. 电热针治疗寒湿型坐骨神经痛的疗效观察[J]. 北京中医药大学学报, 2014, 11(1):28-31.

[16] 叶建红. 温灸的临床应用举隅[J]. 针灸临床杂志, 2011, 17(11):35-39.

[17] 武娟,章薇,吴小莹,等. 针刺二环穴配合腰夹脊为主治疗腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛 36 例临床观察[J]. 中医药导报, 2013, 18(13):284-289.

[18] 樊春源. 提插补泻手法针刺环跳、大肠俞治疗腰椎间盘突出症临床疗效研究[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2015.

[19] 张栋,付卫星,王淑友,等. 不同针灸方法诱发循经高温线现象的比较[J]. 中国针灸, 2011, 6(2):349-354.

[20] 刘世敏,施征,朱毅,等. 不同针灸疗法对颈椎间盘退变模型大鼠 bFGF mRNA 表达的影响[J]. 上海针灸杂志, 2013, 22(11):1005-1011.

(收稿日期 2017-03-21)