·研究报告·

淫羊藿女贞子配伍协同激素对哮喘大鼠肺组织细胞凋亡的影响*

马紫童 唐秀凤 高莹莹 李晓曦 陈宇恒 于 萍 刘仁慧△
(首都医科大学,中医络病研究北京市重点实验室,北京 100069)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-0941-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.001

【摘要】 **目的** 观察淫羊藿女贞子配伍协同激素对哮喘大鼠肺组织细胞凋亡的影响并探讨其作用机制。**方法** SD 雄性大鼠,随机分为 7 组,分别是正常对照组(对照组)、哮喘模型组(模型组)、布地奈德组、淫羊藿女贞子煎剂组(煎剂组)、布地奈德合煎剂组(合煎剂组)、淫羊藿女贞子提取物组(提取物组)、布地奈德合提取物组(合提取物组)。卵蛋白致敏及激发建立大鼠哮喘模型,药物治疗 4 周。TUNEL 法检测肺组织细胞凋亡水平,荧光实时定量 PCR 检测肺组织 Caspase-9、Fas、Hras、NF-κB、Xiap mRNA 表达。**结果** 与对照组比较,模型组大鼠肺组织凋亡水平及 Caspase-9 mRNA 表达显著下调 ($P<0.01$),NF-κB 和 Xiap mRNA 显著升高 ($P<0.01$),Fas 及 Hras mRNA 差异无统计学意义($P>0.05$)。与模型组比较,各给药组均能显著上调细胞凋亡水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$),抑制 NF-κB mRNA 的表达($P<0.05$ 或 $P<0.01$);除布地奈德组外其余 4 个给药组可上调 Xiap mRMA 的表达(均 $P<0.05$ 或 $P<0.01$);煎剂组、合煎剂组、提取物组 Caspase-9、Fas mRNA 表达均显著差异($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 上调哮喘大鼠肺组织凋亡水平,调节 Caspase-9、Fas、NF-κB、Xiap mRNA 的表达可能是淫羊藿女贞子协同激素治疗哮喘的作用机制之一。

【关键词】 哮喘 糖皮质激素 淫羊藿/女贞子 细胞凋亡 大鼠

Effects of *Herba Epimedii*, *Fructus Ligustri Lucid* and *Budesonide* on Cell Apoptosis in Lung Tissue of Asthmatic Rats

Ma Zitong, Tang Xiufeng, Gao Yingying, et al. Capital Medical University and Beijing Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Collateral Disease Theory Research, Beijing 100069, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To study the effects of *Herba Epimedii*, *Fructus Ligustri Lucid* and *Budesonide* on cell apoptosis in lung tissue of asthmatic rats. **Methods**: Male SD rats were randomly divided into 7 groups. The rat asthma model was established by ovalbumin sensitization (OVA), and the drug treatment lasted for 4 weeks. TUNEL assay was used to detect the apoptotic levels of lung cells, real-time fluorescent quantitative PCR to detect the mRNA expression of Caspase-9, Fas, Hras, NF-κB and Xiap in lung tissues. **Results**: Compared with Nc group, the level of apoptosis and Caspase-9 mRNA were significantly decreased ($P<0.01$); mRNA of NF-κB and Xiap were significantly higher in Mo group (all $P<0.01$); Fas and Hras mRNA was not statistically significant. Compared with Mo group, the level of apoptosis was significantly increased ($P<0.05$ or $P<0.01$) and NF-κB mRNA was significantly decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$) in each drug administration group; Xiap mRNA were significantly higher in the four groups except Bun group ($P<0.05$ or $P<0.01$). There were statistically differences in Caspase-9 and Fas mRMA among HF1 group, Bun&HF1 group and Bun&HF2 group. **Conclusion**: Up-regulation of apoptotic level of lung tissue and expression of Caspase-9, Fas, NF-κB and Xiap in asthmatic rats may be one of the mechanisms of synergistic hormone therapy of *Herba Epimedii* and *Ligustrum Lucidum*.

【**Key words**】 Asthma; Glucocorticoid; Epimedium/fructus ligustris Lucid; Apoptosis; Rats

支气管哮喘是全球范围内最常见的慢性呼吸道疾病,是一种以嗜酸性粒细胞、肥大细胞、淋巴细胞浸润为主的慢性气道变态反应性疾病,可伴有气流受限、气道高反应性、气道黏液腺肥大和气道重塑等[1-2]。近年来,哮喘的发病率和死亡率均呈现上升趋势,如何干预哮喘发生发展已经成为广大学者的研究重点[3-4]。基于气道炎症及气道重塑是哮喘的重要病理改变的认识,抗炎及改善气道重塑是防治哮喘的重要治疗策略[5]。因具有强大的抗炎作用,糖皮质激素(GC)是目前治疗哮喘的首选药物,但对气道重塑的改变并不理想。大量

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81873115,81673993);国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目
△通信作者(电子邮箱:gzblrh45@ccmu.edu.cn)

研究表明，在哮喘气道炎症及气道重塑的发生发展过程中，细胞凋亡发挥着重要的作用[6]。前期研究发现，淫羊藿女贞子煎剂或其有效组分可以协同 GC 改善哮喘大鼠气道炎症及气道重塑的病理改变[7-8]，并能提高气道淋巴细胞的凋亡率，上调哮喘大鼠肺组织 P53 蛋白量，下调 Bcl-2 蛋白量。本研究以哮喘支气管肺组织的凋亡水平，及凋亡相关因子 Caspase-9、Fas、Hras、NF-κB、Xiap mRNA 表达为主要观察指标，进一步观察淫羊藿女贞子配伍协同糖皮质激素对哮喘气道细胞凋亡的影响作用并探讨其作用机制。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　SPF 级健康雄性 SD 大鼠 40 只，体质量(120±10) g，由北京维通利华实验动物技术有限公司提供，合格证号：SCXK(京)2012-0001。

1.2　*试药与仪器*　卵蛋白(OVA，美国 Sigma 公司，货号 A5253-100 g)；氢氧化铝凝胶(美国 Sigma 公司，货号 A8222-250 mL)；淫羊藿、女贞子水提物(西安康威生物有限公司)；淫羊藿有效成分提取物(有效成分总黄酮类，含总黄酮以淫羊藿苷计为 80%，提取率 2.5%，上海一林生物科技有限公司)；女贞子有效成分提取物(总环烯醚萜+总黄酮类，含量分别以齐墩果酸和芦丁计，总含量>80%，提取率 5%，上海一林生物科技有限公司)；吸入用布地奈德混悬液(Bun，每支 1 mg/2 mL，AstraZeneca Pty Ltd，货号 17311)；一步法 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒(绿色荧光，碧云天生物技术研究所，货号 C1088)；免疫染色洗涤液(碧云天生物技术研究所，货号 P0106)；蛋白酶 K(Proteinase K，碧云天生物技术研究所，货号 ST533)；6×Loading Buffer(北京索莱宝科技有限公司)；RNase-free H2O[天根生化科技(北京)有限公司]；FastQuant RT Super Mix[天根生化科技(北京) 有限公司]；SuperReal 荧光定量预混试剂彩色版[SYBR Green，天根生化科技(北京)有限公司]。402A 超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备有限公司)；雾化箱 (规格 40 cm×30 cm×20 cm，以有机玻璃为材料自制)；分光光度计(北京博奥，型号 NanoQTM)；荧光定量 PCR 仪(ABI，型号 7900HT)；尼康(Nikon)ECLIPSE 80i 生物显微镜及 NIS-Elements BR 3.2 图像分析软件(北京锐驰恒业仪器科技有限公司)。

1.3　*分组与造模*　取雄性 SPF 级 SD 大鼠，体质量(120±10) g，42 只，随机分为 7 组，每组 6 只，即正常对照组(对照组)、哮喘模型组(模型组)、布地奈德组、淫羊藿女贞子煎剂组(煎剂组)、布地奈德合煎剂组(合煎剂组)、淫羊藿女贞子提取物组(提取物组)、布地奈德合提取物组(合提取物组)。卵蛋白致敏及激发复制大鼠哮喘模型。

1.4　*给药方法*　造模成功后，实验第 36 天开始给药，共计 4 周。具体给药方法见表 1。

表 1　给药方法

组 别	上午 8:00(灌胃)	下午 4:00(雾化吸入)
正常对照组	0.9%氯化钠注射液 10 mL/kg 体质量	0.9%氯化钠注射液 30 min
哮喘模型组	0.9%氯化钠注射液 10 mL/kg 体质量	0.9%氯化钠注射液 30 min
布地奈德组	0.9%氯化钠注射液 10 mL/kg 体质量	0.01%布地奈德 30 min
煎剂组	淫羊藿女贞子水提物 3.5g 生药/kg 体质量	0.9%氯化钠注射液 30 min
合煎剂组	淫羊藿女贞子水提物 3.5g 生药/kg 体质量	0.01%布地奈德 30 min
提取物组	淫羊藿女贞子有效组分 0.1g/kg 体质量	0.9%氯化钠注射液 30 min
合提取物组	淫羊藿女贞子有效组分 0.1g/kg 体质量	0.01%布地奈德 30 min

1.5　*标本采集与检测*　实验第 65 天，腹腔麻醉，迅速开胸，取出肺组织连同气管，冰浴。结扎左主支气管，剪下左肺，适当剪取部分左肺，经 4%多聚甲醛固定，常规石蜡包埋切片。左肺其余部分-80 ℃冰箱保存。1)肺组织细胞凋亡水平。采用 TUNEL 法检测肺组织细胞凋亡水平，按照试剂盒说明书进行操作：首先将肺组织石蜡切片脱蜡，滴加 50 μL 蛋白酶 K(20 μg/mL)，30 ℃作用 25 min，PBS 洗涤 3 次。滴加 50 μL 的 TUNEL 检测液，37 ℃避光孵育 60 min，PBS 洗涤 3 次。用抗荧光淬灭封片液封片后荧光显微镜下观察。2) 肺组织 Caspase-9、Fas、Hras、NF-κB、Xiap mRNA 表达。Trizol 法抽提肺组织总 RNA，用分光光度计检测 RNA 的浓度，应用引物和 M-MLVRT 反转录酶在 42 ℃ 15 min，95 ℃ 3 min 进行逆转录反应。用 SuperReal 荧光定量预混试剂彩色版(SYBR Green)进行扩增，设立 18S 为内对照。取 2 μL 逆转录产物加入 20 μL 的 PCR 反应体系中，反应条件为 95℃ 15 min，95 ℃ 10 s，60 ℃ 30 s，40 个循环。目的基因的相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 相对定量法加以分析，以 Nc 组作为对照样本。引物序列见表 2。

表 2　引物序列

Primer	Forward primer	Reverse primer
Caspase-9	ATCGAGGATATTCAGCGGGC	ATCGAGGATATTCAGCGGGC
Fas	TGAGATCGAGCACAACAGCC	TCGCAGCGGTTAGCTTTTCT
Hras	GGACCTTGCTCGCAGCTAT	GCTGCCGAATCTCACGTACTA
NF-κB	GAAGAAGCGAGACCTGGAG	TCCGGAACACAATGGCCAC
Xiap	TGTCACGCGGCAGTAGATAG	GTAGACTGTGTGGCACCGTT
18S	CCGGTACAGTGAAACTGCGA	GATAAATGCACGCGTTCCCC

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS 21.0 for Windows 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较采用方差齐性检验及单因素方差分析，根据方差齐性检验结果选择 LSD(方差齐)或 Tamhane′s T2(方差不齐)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

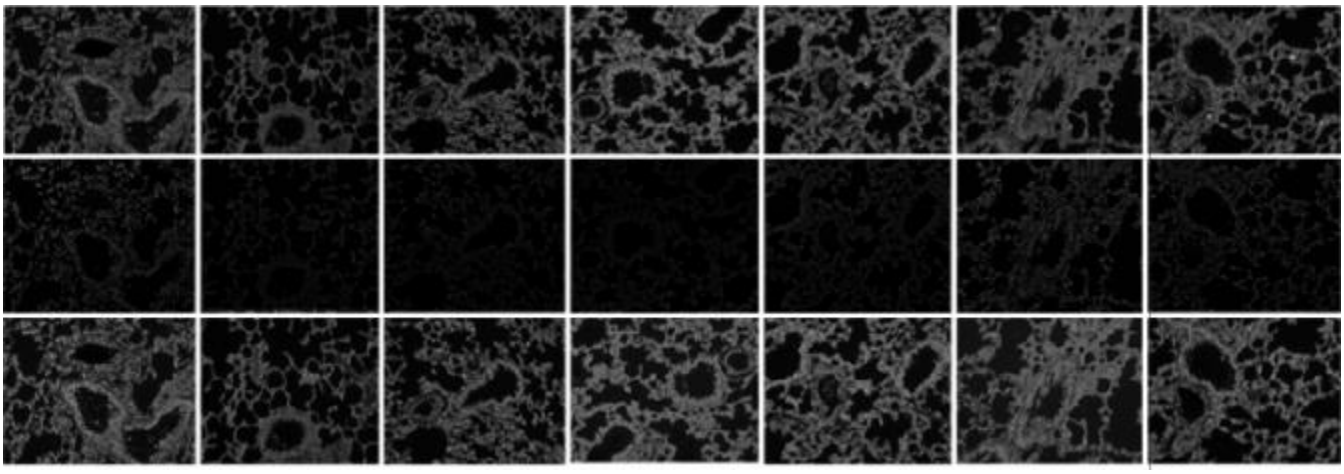
2 结 果

2.1 各组大鼠肺组织细胞凋亡水平比较 见表 3 和图 1。与对照组比较,模型组细胞凋亡水平的阳性面积和积分光密度值均显著下调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与模型组比较,煎剂组、合煎剂组、提取物组、合提取物组可上调细胞凋亡水平($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。合煎剂组大鼠细胞凋亡水平较布地奈德组、煎剂组显著上调($P<0.05$ 或 $P<0.01$);合提取物组大鼠肺组织的细胞凋亡水平较布地奈德组、提取物组亦显著上调($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。提示激素给药的同时合用淫羊藿女贞子煎剂或提取物,均可协同上调大鼠肺组织细胞凋亡水平。

表 3 各组大鼠肺组织细胞凋亡水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	阳性面积	积分光密度
对照组	6	107.79±9.04	422.67±55.85
模型组	6	46.26±1.87**	180.96±11.98**
布地奈德组	6	59.32±7.92	203.61±39.87
煎剂组	6	69.08±3.24△△	286.96±36.24△△■■
合煎剂组	6	91.42±10.14△△■■○	367.46±37.53△△■■○○▲▲
提取物组	6	70.08±9.51△	277.45±54.44△△■■
合提取物组	6	92.42±11.27△△■■	373.23±59.39△△■■○○▲▲

与对照组比较,**$P<0.01$;与模型组比较,△$P<0.05$,△△$P<0.01$;与布地奈德组比较,■$P<0.05$,■■$P<0.01$;与煎剂组比较,○$P<0.05$,○○$P<0.01$;与提取物组比较,▲▲$P<0.01$。下同



对照组 模型组 布地奈德组 煎剂组 合煎剂组 提取物组 合提取物组

图1 各组大鼠细胞凋亡荧光图(200 倍)

2.2 各组大鼠肺组织 Caspase-9 和 Xiap mRNA 表达的比较 见表 4。与对照组相比,模型组大鼠肺组织 Caspase-9 mRNA 表达显著降低($P<0.01$),但 Xiap mRNA 显著升高(均 $P<0.01$)。与模型组比较,除布地奈德组外其余 4 个给药组对 Xiap mRMA 有统计学差异(均$P<0.05$ 或 $P<0.01$);煎剂组、合煎剂组、合提取物组 Caspase-9 表达差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与布地奈德组比较,合煎剂组、合提取物组 Caspase-9 mRNA 表达差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 4 各组肺组织 Caspase-9、Xiap mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Caspase-9 mRNA	Xiap mRNA
对照组	6	1.59±0.14	1.03±0.14
模型组	6	1.03±0.13**	1.81±0.20**
布地奈德组	6	1.26±0.12	1.36±0.18
煎剂组	6	1.46±0.17△	1.22±0.18△
合煎剂组	6	1.70±0.07△△■	1.11±0.08△△
提取物组	6	1.26±0.16	1.30±0.14△
合提取物组	6	1.83±0.18△△■■	1.18±0.18△△

2.3 各组大鼠肺组织 Fas、Hras、NF-κB mRNA 表达的比较 见表 5。与对照组比较,模型组大鼠肺组织 NF-κB mRNA 显著升高($P<0.01$),Fas 及 Hras mRNA 无统计学意义($P>0.01$)。与模型组比较,5 个给药组对 NF-κB mRNA 差异有统计学意义(均 $P<0.01$);煎剂组、合煎剂组、合提取物组 Fas mRNA 表达差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);各给药组对 Hras mRNA 均无显著影响。与布地奈德组比较,合煎剂组 Fas、Hras mRNA 表达差异有统计学意义($P<0.05$),合提取物组 Hras mRNA 差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 5 各组大鼠肺组织 Fas、Hras、NF-κB mRNA 表达比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Fas mRNA	Hras mRNA	NF-κB mRNA
对照组	6	1.24±0.27	0.56±0.25	1.36±0.11
模型组	6	1.40±0.24	2.27±0.32	3.58±0.29**
布地奈德组	6	1.93±0.18	1.55±0.26	1.52±0.15△△
煎剂组	6	2.40±0.34△	0.97±0.29■■	2.28±0.40△△
合煎剂组	6	2.88±0.39△△■	2.55±0.30■	1.88±0.39△△
提取物组	6	2.18±0.28	2.92±0.26■■	1.80±0.20△△
合提取物组	6	2.61±0.30△△	2.70±0.26■■	1.42±0.27△△

3 讨　论

哮喘的标志性病理特征是气道炎症和气道重塑[9]，主要表现为气道嗜酸性粒细胞炎症，上皮下网状基底膜厚度增加，气道平滑肌质量增加，血管生成和杯状细胞增生等。故抗炎，改善或逆转气道重塑是治疗哮喘的重要方法。细胞凋亡(apoptosis)，又称程序性细胞死亡，是在一定的生理或病理条件下，为维持内环境稳定，由基因调控的细胞自主性、有序性的死亡过程[10]。研究表明[11]，细胞凋亡的异常是哮喘重要的发病机制之一。哮喘模型中炎性细胞如嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等，及血管、支气管平滑肌细胞凋亡出现凋亡水平异常降低，而上皮细胞凋亡水平异常升高。这导致气道狭窄、炎性因子和趋化因子分泌增多，进一步加重气道高反应性、炎性细胞浸润、黏液过多分泌、气道的病理性损伤等[12]。

目前细胞凋亡信号转导通路主要包括外源性途径、内源性途径(又称线粒体凋亡途径)及内质网途径，3 条通路相互密切关联，在多种凋亡因子参与下，形成一个复杂的网络，对凋亡进行精细地调控[13]。内源性途径的凋亡通路是由线粒体介导的细胞色素 C 的释放和 Caspases 激活的生物化学通路。已有研究表明，在哮喘等呼吸系统疾病的发生发展中，线粒体的功能及其结构被破坏，影响大量细胞功能，如离子调节(特别是 Ca^{2+})、增殖和凋亡等[14]。Caspase-9 是凋亡信号的启动者，可与上游死亡信号转导通路中的分子结合，形成二聚体，通过自身催化而激活，进而诱导凋亡。Caspases 酶的抑制因子 IAPs (inhibitors of apoptosis proteins)蛋白家族是一类具有抗凋亡活性的蛋白质，可通过抑制 Caspase 家族成员介导的蛋白酶级联反应过程中相关蛋白酶的活性而发挥抑制细胞凋亡的作用。Xiap 是 IAPs 蛋白家族中的一员，可抑制 Caspases，参与 NF-κB 调节等发挥凋亡抑制作用。NF-κB 是参与哮喘气道炎症及重塑的重要因子，NF-κB 可通过调控参与免疫反应早期和炎症反应各阶段的许多因子，包括：肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)、趋化因子、黏附分子等，调控细胞凋亡因子如肿瘤坏死因子受体相关因子-1 (TRAF-1)，抗细胞凋亡的蛋白-1 和-2(IAP1/IAP2)等，从而发挥抑制细胞凋亡的作用[15-16]。综上，Caspase-9 和 Xiap 是调控内源性途径细胞凋亡的重要基因，且主要与蛋白酶级联反应相关。外源性途径的凋亡通路是由死亡受体介导，通过各种信号转到系统传递凋亡信号，诱导细胞凋亡。Fas- FasL 途径属于外源性途径。Fas 是一种跨膜蛋白，通过与 FasL 结合可以启动凋亡信号的传导从而促进细胞凋亡。HRas 为 Harvery 鼠肉瘤病毒 ras 基因的人类同源基因，编码产物为相对分子质量 2.1 万的蛋白质，称为 p21 蛋白，与细胞生长有关。HRas 可通过 Ras-Raf-MEK-ERK 途径抑制细胞凋亡。

本研究结果显示，淫羊藿女贞子合用激素布地奈德可协同上调哮喘大鼠肺组织的细胞凋亡水平。qPCR 结果显示，与正常组比较，模型组大鼠凋亡促进基因 Caspase-9 mRNA 表达下调，凋亡抑制基因 Xiap、NF-κB mRNA 表达上调，Fas 及 Hras mRNA 表达无显著性差异。结果提示哮喘大鼠肺组织细胞凋亡水平下调主要受内源性途径的凋亡通路调控。与模型组比较，中药单用或合用激素可上调 Caspase-9、Xiap、Fas mRNA 表达，下调 NF-κB mRNA 表达。与激素组比较，合用组 Caspase-9 mRNA 表达有显著差异。结果提示淫羊藿女贞子配伍合用激素上调哮喘大鼠肺组织细胞凋亡水平可能与调控 Caspase-9 、Xiap、Fas、NF-κB mRNA 表达有关。其中中药与激素合用上调 Caspase-9 mRNA 表达的作用强于激素单用。上述研究结果提示调节 Caspase-9、Xiap、Fas、NF-κB mRNA 的表达是淫羊藿女贞子合用激素治疗哮喘的作用机制之一，且主要通过调节内源性途径的细胞凋亡，上调肺组织的凋亡水平，从而改善哮喘的气道炎症及气道重塑的病理改变。

参 考 文 献

[1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 中国支气管哮喘防治指南 (基层版)[J]. 中华结核和呼吸杂志，2013，36(5)：331-336.

[2] Global Initiative for Asthma(GINA). Global strategy for asthma for asthma management and prevention[R]. GINA，2016.

[3] 丛舒，方利文，冯雅靖，等. 我国成年人支气管哮喘患病状况及影响因素分析[J]. 中国健康教育，2015，31(5)：435-437.

[4] 李喆，莫琳芳，任成山. 支气管哮喘药物治疗现状及进展[J]. 中华肺部疾病杂志：电子版，2014，7(5)：571-573.

[5] Suojalehto H，Kinaret P，Kilpelainen M，et al. Level of fatty acid bindingprotein 5 (FABP5) is increased in sputum of allergic asthmatics and links toairway remodeling and inflammation[J]. PloS One，2015，10(5)：e0127003

[6] 杨中飞. COPD 患者肺内细胞凋亡与气道重塑的临床研究[D]. 青岛：青岛大学，2009.

[7] 唐秀凤，年宏蕾，杨燕，等. 淫羊藿女贞子及其有效组分对地塞米松干预哮喘大鼠气道病理改变的影响[J]. 中国医药导报，2016，13(12)：4-7.

[8] Tang X，Nian H，Li X，et al. Effects of the combined extracts of Herba Epimedii and Fructus Ligustrilucidi on airway remodeling in the asthmatic rats with the treatment of budesonide[J]. BMC Complement Altern Med，2017，17(1) ：380.

[9] Saglani S，Lloyd CM. Novel concepts in airway inflammation and remodelling in asthma[J]. EUR RESPIR J，2015，46(6)：1796-1804.

[10] 周春燕，冯作化. 医学分子生物学[M]. 北京：人民卫生出版社，2014：181-182.

(下转第 957 页)

·研究报告·

丹蒌片调控心肌细胞钙超载的变化及其信号分子机制*

谭亚芳[1] 梁玮婷[2] 潘文君[2] 祁建勇[1] 张敏州[1△]
(1. 广州中医药大学第二附属医院，广东 广州 510120)；2. 广州中医药大学，广东 广州 510006)

中图分类号：R285.5 文献标志码：A 文章编号：1004-745X(2019)06-0945-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.002

【摘要】 **目的** 通过构建 H9c2 心肌细胞缺氧模型，观察丹蒌片对心肌缺血损伤及心肌细胞钙超载的影响，并探讨其作用机制。**方法** 取对数生长期的大鼠 H9c2 心肌细胞，采用加入连二亚硫酸钠($Na_2S_2O_4$)的方法建立心肌细胞缺氧损伤模型，通过外源性给予丹蒌片含药血清，采用细胞形态学观察法，MTT 法检测细胞活性，采用激光共聚焦法检测各组心肌细胞内游离 Ca^{2+}浓度，采用蛋白免疫印迹技术检测钙超载磷酸化钙调蛋白依赖性激酶(p-CaMKⅡ)、钙调蛋白激酶(CaMKⅡ)的表达。**结果** 通过细胞形态观察及 MTT 量效实验，确定采用 5 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 缺氧处理 2 h 以建立稳定的心肌细胞缺氧损伤模型。与对照组比较，模型组心肌细胞内游离 Ca^{2+}水平显著升高，P-CaMKⅡ表达增加；与模型比较，抑制剂组及丹蒌片组心肌细胞内游离 Ca^{2+}水平均显著降低，P-CaMKⅡ表达降低(均 $P<0.05$ 或 $P<0.01$)。**结论** 丹蒌片对心肌缺血损伤的保护作用可能与其减少外钙内流、降低内钙释放，调节 P-CaMKⅡ表达有关。

【关键词】 丹蒌片 心肌缺血 钙超载

Regulation of Calcium Overload in Cardiac Myocytes by *Danlou Tablets* and Its Signaling Molecular Mechanism

Tan Yafang, Liang Weiting, Pan Wenjun, et al. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou 510120, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the effects of *Danlou Tablets* on myocardial ischemia injury and calcium overload in myocardial cells by constructing the hypoxic model of H9c2 myocardial cells, and to explore its mechanism. **Methods**: Rat H9c2 cardiomyocytes in logarithmic growth phase were taken and hypoxic injury model of cardiomyocytes was established by adding $Na_2S_2O_4$. By exogenous administration of drug-containing serum, cell morphological observation, MTT assay and laser confocal method were used to detect intracellular free Ca^{2+} concentration in cardiac myocytes of each group. The expression of p-CaMKⅡ and CaMKⅡ in calcium overload was detected by Western blotting. **Results**: Through cell morphology observation and MTT dose-effect experiment, 5 mmol/L $Na_2S_2O_4$ hypoxic treatments was used for 2 hours to establish a stable hypoxic injury model of cardiac myocytes. Compared with the control group, the level of free Ca^{2+} and the expression of P-CaMKⅡ in myocardial cells of the model group increased significantly. Compared with the model, the level of free Ca^{2+} and the expression of P-CaMKⅡ in myocardial cells of the inhibitor group and Danlou Tablets group decreased significantly. **Conclusion**: The protective effect of *Danlou Tablets* on myocardial ischemia injury may be related to the decrease of calcium influx, release of calcium and regulation of P-CaMKⅡ expression.

【**Key words**】 *Danlou Tablets*; Myocardial ischemia; Calcium overload

据国家心血管病中心最近发布的报告显示，心血管病占居民疾病死亡构成的 40% 以上，为我国居民的首位死因，其中冠心病死亡率在逐年上升。心肌缺血再灌注损伤是个复杂的病理过程，与氧自由基、钙超载、能量代谢障碍等密切相关[1-2]。钙超载是心肌细胞损伤和死亡的共同通路[3]，故防治钙超载是阻止心肌缺血再灌注损伤的重要举措。“钙超载”是心肌细胞电重构的关键，也可能是心肌缺血发生并持续的重要基础。丹蒌片是痰瘀同治法的代表方药，由瓜蒌皮、薤白、丹参、赤芍等10 味中药组成，诸药合用，攻补兼施，泻实补虚，标本兼治，具有宽胸通阳、活血化瘀、化痰

*基金项目：国家自然科学基金面上项目(81473471)；广东省中医院中医药科学技术研究专项(YN2016QJ19)
△通信作者(电子邮箱：minzhouzhang@aliyun.com)

散结的功效。临床上主要用于治疗心血管类疾病,如心绞痛、急性心肌梗死等[4],对高脂血症、稳定型心绞痛、支架植入术后患者及非血运重建急性冠脉综合征患者均有确切的疗效[5],而且还可以抑制炎症反应,起到稳定斑块及抗氧化的作用[6]。本课题组采用连二亚硫酸钠($Na_2S_2O_4$)建立大鼠心肌细胞的缺氧模型,运用激光共聚焦检测 $Na_2S_2O_4$ 对心肌细胞内钙离子浓度的影响,在此基础上观察丹蒌片,钙调蛋白激酶Ⅱ(CaMKⅡ)抑制剂 KN93 对大鼠心肌细胞钙负荷的影响,并对细胞 CaMKⅡ及磷酸化钙调蛋白依赖性激酶(P-CaMKⅡ)的变化进行检测,其目的旨在进一步探讨丹蒌片、细胞钙超载和 CaMKⅡ三者之间的关系,有助于阐明丹蒌片对心肌缺血保护作用的确切机理,并为今后研究 DLT 防治心肌缺血再灌注损伤的可行性奠定实验基础。

1　材料与方法

1.1　药物与仪器　丹蒌片超微粉(吉林康乃尔,国药准字 Z20050244),连二亚硫酸钠($Na_2S_2O_4$,Sigma),p-CaMKⅡ及 CaMKⅡ抗体均购自美国 CST 公司,磷酸盐缓冲液(Phosphate Buffer Saline,PBS)、高糖培养基(DMEM)、胎牛血清(FBS)、双抗(HyClone)。垂直电泳槽(Bio-rad),酶标仪(Biotek),凝胶成像系统(Bio-rad),高速冷冻离心机(Bio-rad)

1.2　细胞株　大鼠心肌细胞株 H9c2(中山大学实验动物中心提供)。H9c2 心肌细胞株来源于大鼠胚胎期心脏组织,在 37 ℃、5% CO_2 的条件下,培养于含有 10%胎牛血清或者 10%含药血清的 DMEM 培养基中。

1.3　心肌细胞缺氧模型制备　采用加入 $Na_2S_2O_4$ 的方法模拟缺氧环境,取 $Na_2S_2O_4$ 粉末 45.45 mg 溶解于 2.611 mL 磷酸盐缓冲液中,充分溶解,配制成 100 mmol/L 的 $Na_2S_2O_4$ 溶液作为储备液,现配现用。将生长状态良好的 H9c2 细胞均匀种至 60 mm 细胞培养皿中,并设空白对照组正常培养,2 h 后去掉培养基,收集细胞及其上清液,进行相关检测及研究。

1.4　细胞存活率检测　为了得到制备心肌缺氧模型的最佳浓度,我们采用 MTT 法对加入不同浓度连二亚硫酸钠后细胞存活率的影响进行比较。方案如下:将生长状态良好的 H9c2 细胞以 5×10^4 个/mL 均匀种至 96 孔板,设置连二亚硫酸钠的最终浓度分别为 0.625、1.25、2.5、5、10、20、40 mmol/L,给药分组及剂量如表 1 所示,并设空白对照组正常培养。H9c2 细胞 37 ℃孵育 24 h,每组 6 个副孔。药物处理 24 h、48 h、72 h 后,每孔加入 5 g/L LMTT 溶液(PBS 配制)15 μL(溶液体积的 10%),37 ℃孵育 4 h,弃培养基,每孔加入 150 μL DMSO,振荡 10 min,490 nm 测定各孔 OD 值。以正常组 OD 值为对照,取 6 孔均值按公式计算细胞抑制率(%)=(OD 对照组-OD 实验组)/(OD 对照组-OD 空白组)×100%。

表 1　模型浓度梯度分组

项目	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧
$Na_2S_2O_4$ 浓度(mmol/L)	0	0.625	1.25	2.5	5	10	20	40
给药剂量(μL)	0	18.75	37.5	75	150	300	600	1 200

1.5　丹蒌片含药血清的制备　选取雄性健康 SD 大鼠 20 只,随机分为丹蒌片给药(DLT)5 g/kg 组 10 只,生理盐水组 10 只。取丹蒌片超微粉 150 g 溶解于 100 mL 生理盐水,搅拌均匀,充分溶解,配制成 5 g/kg 的丹蒌片混悬液。将 SD 大鼠称体质量,丹蒌片给药组按 5 g/kg 体质量灌胃丹蒌片混悬液,生理盐水组为空白对照组,不灌胃药液,只根据体质量灌胃生理盐水,连续灌胃 10 d 后取材,以 7%水合氯醛于 SD 大鼠左下腹进行腹腔注射,麻醉大鼠,称量大鼠体质量,腹主动脉取血,将血液于常温静置 2 h 后,2 500 r/min 离心 5 min 取上层血清,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤除菌,置于-80 ℃冰箱保存备用。

1.6　细胞分组与处理　通过实验确定最佳造模浓度后,进行进一步的机制研究。方案如下:将生长状态良好的 H9c2 细胞均匀种至 60 mm 细胞培养皿中,实验分组设置空白对照(正常培养,无处理)组、模型($Na_2S_2O_4$)5 mmol/L 组、抑制剂(KN-93+$Na_2S_2O_4$)组和给药(DLT+$Na_2S_2O_4$)组,其中给药组用含 10%丹蒌片含药血清的高糖培养基培养 24 h、抑制剂组用对应通路抑制剂处理 2 h 后,分别加入连二亚硫酸钠(终浓度 5 mmol/L)缺氧 2 h 造模,每组设置平行 3 组,缺氧结束后去掉培养基,加入 DMEM 培养基正常培养进行复氧 1 h。操作结束后进行相关检测及研究。

表 2　实验分组及剂量

药　物	空白对照组	模型组	抑制剂组	给药组
丹蒌片含药血清(mL)	-	-	-	3
KN-93 溶液(μL)	-	-	60	-
$Na_2S_2O_4$ 溶液(μL)	-	150	150	150

1.7　激光共聚焦检测钙离子浓度　用 HBSS 溶液稀释 1~5 mmol/L 的 Fluo 4-AM 母液,配制成 1~5 μmol/L 的 Fluo 4-AM 工作液;取出预培养的细胞,除去培养基,使用 HBSS 溶液洗涤细胞 3 次;加入 Fluo 4-AM 工作液,溶液量以覆盖细胞为准;37 ℃细胞培养箱孵育 10~60 min,除去 Fluo 4-AM 工作液;用 HBSS 溶液洗涤细胞 3 次,以充分去除残留的 Fluo 4-AM 工作液。然后加入 HBSS 溶液覆盖细胞;37 ℃培养箱孵育约 20~30 min,以确保 AM 体在细胞内的完全去酯化作

用;用激光共聚焦或荧光显微镜检测细胞,将细胞板中的盖玻片取出,放在激光扫描共聚焦显微镜载物台上,先用光学显微系统,初步调节焦平面,选择状态良好的心肌细胞,用氮氢离子激光预扫描,激发波长 494 nm,发射波长 516 nm,调节扫描范围、扫描参数扫描方式、光阑大小、扫描速度、采样点数、增益、焦平面使荧光图像清晰、层次明显。

1.8 蛋白免疫印迹法测定细胞裂解液中蛋白浓度 将生长状态良好的 H9c2 细胞均匀种至六孔板中,药物作用后,弃培养基,用含蛋白酶抑制剂的细胞裂解液冰上裂解细胞,提取细胞蛋白。BCA 法测定细胞裂解液中蛋白浓度, 计算上样体积。蛋白上样, 用 12% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳后,转至 PVDF 膜,用含 5% 脱脂奶粉的封闭液封闭 1.5 h,加入相应稀释比例的第一抗体,4 ℃摇床孵育过夜。TBST 洗膜后,更换二抗,室温摇床孵育 1 h,TBST 洗膜,ECL 发光液处理,化学发光成像仪检测,分析相关蛋白的表达情况。

1.9 统计学处理 本研究的实验结果均以 ($\bar{x}\pm s$)表示, 数据统计采用 Prism 5.0 软件进行统计分析及制图,组间比较采用 t 检验或方差分析,组间两两比较采用 Bonferroni 校正。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同浓度下细胞形态学观察结果 倒置显微镜下观察发现,正常 H9c2 心肌细胞培养 2~3 d 后,胞体饱满富有立体感,呈长梭形,边界清晰,折光性好,细胞单层贴壁,互不重叠。加入 $Na_2S_2O_4$ 损伤后引起细胞形态学发生改变,在 $Na_2S_2O_4$(40 mmol/L)作用 2 h 后尤其明显,表现为缺氧模型组细胞膜皱缩,细胞体积缩小变圆,细胞无法正常贴壁,大面积脱落,成片漂浮于上清液中,胞体折光性下降, 呈碎裂崩解坏死表现。其余给药浓度细胞形态变化不明显。见图 1,图 2。

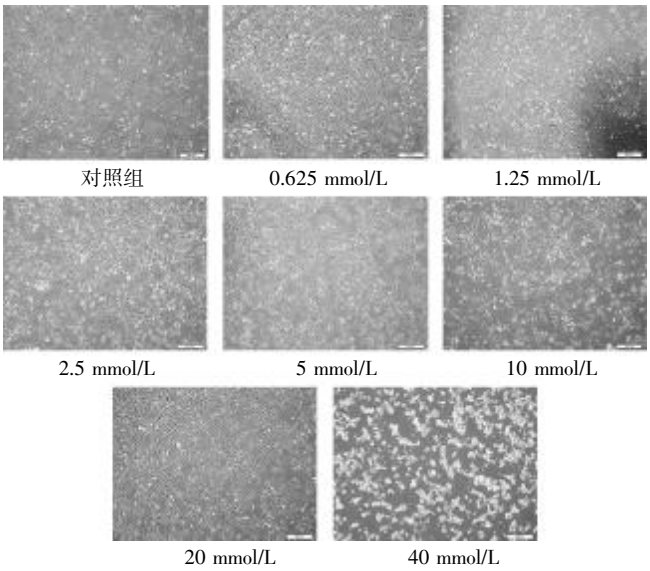


图 1 浓度梯度 $Na_2S_2O_4$ 造模 2 h 后(4 倍)

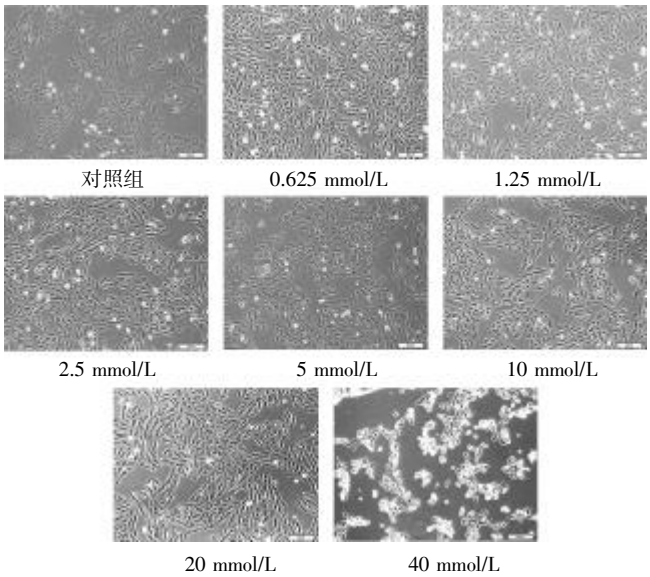


图 2 浓度梯度 $Na_2S_2O_4$ 造模 2 h 后(10 倍)

2.2 各组细胞存活率检测结果 分别加入 0.625~40 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 作用 H9c2 细胞 24、48、72 h 后,各组模型组与对照组相比细胞抑制率均显著上升 ($P<0.01$),并呈浓度依赖性升高。24 h 时,0.625~10 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用梯度变化显著, 而 10~40 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用变化不明显,几乎达到最大值 90%~95%;48 h 时,0.625~2.5 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用梯度变化显著, 而 2.5~40 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用变化不明显,几乎达到最大值 86%~95%;72 h 时,0.625、1.25 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用梯度变化显著, 而 1.25~40 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 对细胞生长抑制作用变化不明显,几乎达到最大值 86%~95%。由此可知,在 24 h $Na_2S_2O_4$ (10 mmol/L)、48 h $Na_2S_2O_4$ (2.5 mmol/L)、72 h $Na_2S_2O_4$ (1.25 mmol/L)时可达到最大对细胞生长抑制作用($P<0.001$)。从对细胞生长抑制作用效果好、重复性好、节省实验材料等角度综合考虑,故选择 5 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 参与 H9c2 心肌细胞缺氧模型的建立。见表 3、图 3。

表 3 $Na_2S_2O_4$ 对心肌细胞抑制率影响时效、量效表

组 别	剂量 (mmol/L)	24 h OD 值	24 h 细胞抑制率(%)	48 h OD 值	48 h 细胞抑制率(%)	72 h OD 值	72 h细胞抑制率(%)
对照组	0	0.39±0.06	0	0.54±0.02	0	0.62±0.08	0
$Na_2S_2O_4$	0.625	0.25±0.04**	40.25	0.33±0.08**	41.48	0.21±0.07***	70.75
$Na_2S_2O_4$	1.25	0.20±0.05**	55.12	0.19±0.10**	69.12	0.10±0.02***	89.80
$Na_2S_2O_4$	2.5	0.17±0.06***	64.04	0.11±0.03***	86.21	0.10±0.01***	90.77
$Na_2S_2O_4$	5	0.12±0.04***	77.15	0.10±0.03***	87.87	0.09±0.02***	92.31
$Na_2S_2O_4$	10	0.08±0.01***	88.37	0.08±0.01***	91.35	0.09±0.01***	92.42
$Na_2S_2O_4$	20	0.08±0.02***	89.92	0.07±0.01***	94.68	0.08±0.01***	93.20
$Na_2S_2O_4$	40	0.07±0.02***	91.47	0.06±0.00***	95.94	0.07±0.01***	94.62

与对照组比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$

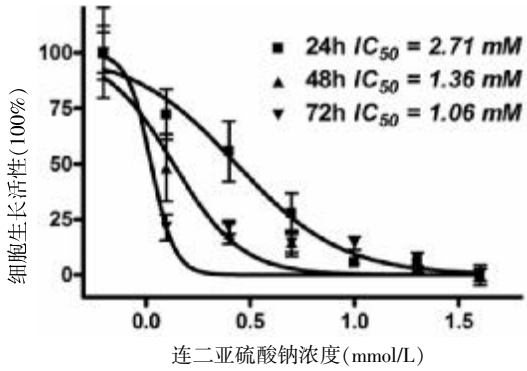


图 3　不同浓度 $Na_2S_2O_4$ 对心肌细胞活性影响时效、量效图

2.3　激光共聚焦结果　结果如图 4、5 所示，未经连二亚硫酸钠处理的对照组心肌细胞，经 Fluo-4 染色后在激发光激发下发出较弱的绿色荧光，而经仅连二亚硫酸钠处理的模型组心肌细胞，经 Fluo-4 染色后在激发光激发下发出较强的绿色荧光，心肌细胞缺氧、复氧后，胞浆内钙离子浓度显著增高，说明形成心肌细胞钙超载损伤，与模型组相比，抑制剂组及丹蒌片组的荧光强度相对减弱，两组均能减轻 H9c2 细胞内钙超载的情况。

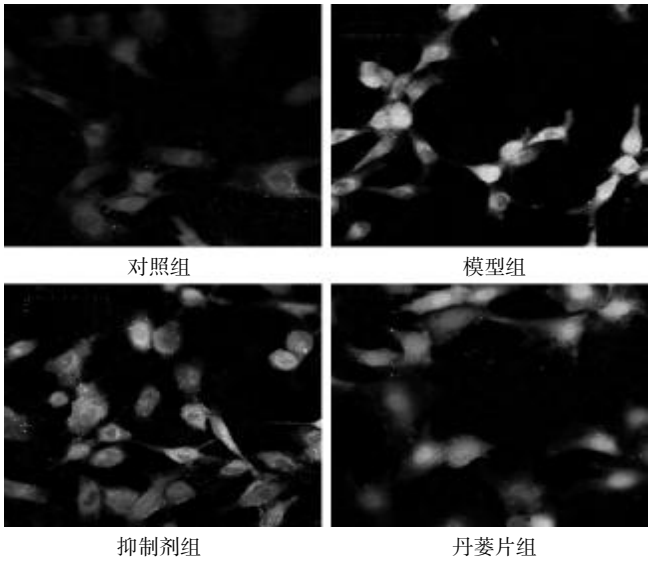


图 4　各组心肌细胞钙离子浓度(Fluo-4 染色，200 倍)

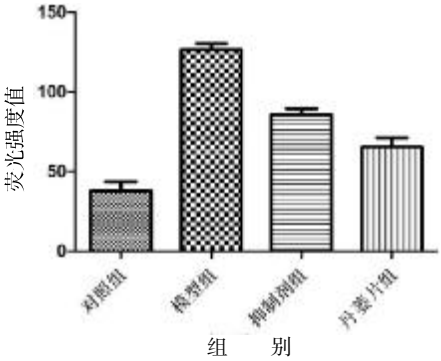


图 5　各组心肌细胞荧光强度值

2.4　蛋白免疫印迹结果　所示分组并干预后，结果见表 4、图 6，与对照组相比，模型组能升高 p-CaMKⅡ的表达，证明模型组能够显著促进心肌细胞形成钙超载损伤，造模成功。而与模型组相比，给药组及抑制剂组均能显著降低 p-CaMKⅡ的表达，证明给药组能够显著抑制心肌细胞钙超载。由此可知，通过调节 p-CaMKⅡ蛋白的表达，丹蒌片能够抑制心肌细胞钙超载($P<0.001$)，减少心肌细胞损伤，发挥其对心肌缺血的保护作用。

表 4　各组心肌细胞 p-CaMKⅡ/CaMKⅡ灰度比值

组　别	对照组	模型组	抑制剂组	DLT 组
P-CaMKⅡ/CaMKⅡ灰度比值	0.53	0.89	0.40	0.42

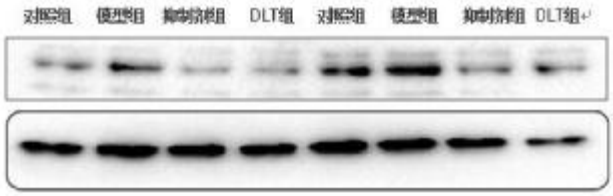


图 6　各组心肌细胞 p-CaMKⅡ、CaMKⅡ蛋白电泳条带

3　讨　论

心肌遭受缺血再灌注后，参与细胞内钙循环的 L-型电压依赖钙通道（L-VDCC）、肌浆网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)和受磷蛋白(PLB)、Ryanodine 受体 2(RyR2)、Na^+/Ca^{2+}交换体、Na^+/H^+交换体等多种蛋白功能异常，导致舒张期$[Ca^{2+}]i$ 上升，钙瞬变幅度降低，细胞出现钙超载[7]。

肌浆网钙 ATP 酶 2a(SERCA2a)是钙稳态的主要调节因子[8]。其功能是在舒张期重摄 Ca^{2+}进入肌浆网，以维持细胞内 Ca^{2+}稳态，调节心肌兴奋-收缩耦联[9]。受磷蛋白(PLB)是 SERCA2a 的主要调节因子，PLB 和 SERCA2a 的相互作用，调节其对钙离子的亲和力。未磷酸化的 PLB 抑制 SERCA2a 钙离子的亲和力，PKA 或 CaMKⅡ磷酸化的 PLB 对 SERCA2a 的抑制作用减弱，增强肌浆网(SR)钙重摄取[10]。在慢性缺氧导致的心衰大鼠中，CaMKⅡ合成可以代偿性增加，可一定程度上维持心功能。阻滞家兔心肌细胞中 CaMKⅡ可以抑制异丙肾上腺素诱导产生的钙渗漏最终提高心肌细胞的收缩力。钙超载、酸中毒、活性氧(ROS)生成过多、炎症反应等多种机制可导致心脏功能失调，在器官水平上表现为心律失常、心肌梗死、心肌顿抑、无复流现象，其中钙超载作为最主要的心肌损伤机制而备受关注，针对钙超载机制与对抗措施的研究一直是关注热点[11-12]。多数研究者认为缺血再灌注过程中，Na^+/Ca^{2+}交换体活性增加是导致钙超载的主要原因[13-14]。CaMKⅡ作为 Ca^{2+}/CaM 调节蛋白家族中的一个主要成员，其在

细胞的病理生理过程中发挥着重要的生物学作用。

心肌缺血是多种心脏疾患的初始阶段。中医理论认为,“气虚血瘀”是心肌缺血再灌注损伤重要的中医病机。近年来,中药在心血管疾病的预防及治疗中占据重要地位,目前研究发现,中药对抗心肌缺血机制的研究角度主要有:抑制细胞凋亡、清除自由基、抑制钙超载、促进血管新生、抑制炎症损伤等[15]。丹蒌片是以中医经典名方为基础的纯植物药制剂。研究表明,丹蒌片能明显缩小冠心病痰瘀互结证大鼠的心肌梗死面积,降低心肌三酶活性,减轻心肌组织和心肌细胞病理损伤,对心肌缺血具有明显的保护作用,其机制可能与改善冠心病(痰瘀互结证)时血液高黏滞状态、血脂代谢紊乱以及抑制心肌细胞凋亡有关[16]。

本研究通过前期预实验,确定采用 5 mmol/L $Na_2S_2O_4$ 缺氧处理 2 h 以建立稳定的心肌细胞缺氧损伤模型,且能诱导 H9c2 细胞内钙离子平均荧光强度显著升高,细胞损伤程度适中。而抑制剂组能显著减轻 H9c2 细胞内钙超载,丹蒌片组能减轻 H9c2 细胞内钙超载。此外,在机制实验中,发现与模型组相比,丹蒌片给药组能显著降低 p-CaMKⅡ的蛋白水平;提示丹蒌片通过调节 p-CaMKⅡ信号通路,抑制钙超载,发挥其对心肌缺血的保护作用。Ca^{2+}/CaM 依赖的 CaMKⅡ信号转导在心脏活动中具有重要作用,通过对 CaMKⅡ活性及表达的抑制有可能不同程度地减少心肌缺血的形成,降低恶性室性心律失常的发生,甚至猝死。对 CaMKⅡ信号转导途径的进一步研究不仅有助于探讨心肌缺血的始动因素及发生机理,也将为心肌缺血的防治提供新的思路,有着重要的理论意义与潜在的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Araszkiewicz A, Grygier M, Lesiak M, et al. The impactof ischemia-reperfusion injury on the effectiveness of primary angioplasty in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2013, 9(3): 275-281.

[2] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era[J]. World J Cardiol, 2014, 6(3): 100-106.

[3] Hardy N, Viola HM, Johnstone VP, et al. Nanoparticlemediated dual delivery of an antioxidant and a peptide against the L-type Ca^{2+} channel enables simultaneous reduction of cardiac ischemia-reperfusion injury[J]. ACS Nano, 2015, 9(1): 279-289.

[4] 王师菡,王阶,李霁,等. 丹蒌片治疗痰瘀互阻型冠心病心绞痛的疗效评价[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(8): 1051-1055.

[5] 李琳,王莹,高杉,等. 丹蒌片抗高脂血症的研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2014, 33(1): 61-64.

[6] 李文平, 吴宗贵. 丹蒌片治疗冠心病临床疗效的 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(3): 241-247.

[7] Bompotis GC, Deftereos S, Angelidis C, et al. Altered calcium handling in reperfusion injury[J]. Med Chem 2016, 12(2): 114-130.

[8] Erasap N. SERCA in genesis of arrhythmias: what we already know and what is new[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2007, 7 (Suppl 1): 43-46.

[9] Kho C, Lee A, Hajjar RJ. Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling-targets for heart failure therapy[J]. Nat Rev Cardiol, 2012, 9(12): 717-733.

[10] Kanaporis G, Blatter LA. The mechanisms of calcium cycling and action potential dynamics in cardiac alternans[J]. Circ Res, 2015, 116(5): 846-856.

[11] Araszkiewicz A, Grygier M, Lesiak M, et al. The impact of ischemia-reperfusion injury on the effectiveness of primary angioplasty in ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Postepy Kardiol Interwencyjnej, 2013, 9(3): 275-281.

[12] Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Reiter RJ. Cardioprotection and pharmacological therapies in acute myocardial infarction: Challenges in the current era[J]. World J Cardiol, 2014, 6(3): 100-106.

[13] Talukder MA, Zweier JL, Periasamy M. Targeting calcium transport in ischaemic heart disease[J]. Cardiovasc Res, 2009, 84(3): 345-352.

[14] Wei GZ, Zhou JJ, Wang B, et al. Diastolic Ca^{2+} overload caused by Na^+/Ca^{2+} exchanger during the first minutes of reperfusion results in continued myocardial stunning[J]. Eur J Pharmacol, 2007, 572(1): 1-11.

[15] 张玲. 中药防治心肌缺血损伤作用机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(10): 2070-2072.

[16] 李茂微. 丹蒌片对大鼠冠心病痰瘀互结证的保护作用及其机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2015.

(收稿日期 2018-12-26)

·研究报告·

头穴透刺法对急性期脑出血大鼠脑组织 Beclin1 和 BNIP3L 蛋白表达的影响*

邹　伟　刘　鹏　于学平　戴晓红　于婷婷△
(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:R245.32+1　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-0950-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.003

【摘要】 **目的** 通过对急性期脑出血模型大鼠进行头穴透刺法干预,观察脑组织自噬蛋白 Beclin1 和 BNIP3L 的表达情况。**方法** 选用雄性 SD 大鼠 90 只随机分为假手术组、模型组、3-MA 组、针刺组、针刺+3-MA 组,每组再分为 6 h、1 d 和 7 d 3 个亚组,每个亚组各 6 只。脑出血模型为自体血注入法,头穴透刺选择百会穴透曲鬓穴。造模成功后各组进行神经功能评分测定,并在各自时间点取材,采用免疫化分析法观察脑组织内 Beclin1 和 BNIP3L 的表达。**结果** 头穴透刺法可以降低急性期脑出血模型动物的神经功能评分,并随着时间递减 7 d 达到最低。Beclin1 和 BNIP3L 在大鼠脑出血后 6 h 表达开始增多,7 d 达高峰。针刺组各时间点阳性细胞数均比模型组高($P<0.05$)。针刺组与针刺+3-MA 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 头穴透刺法能够提高 Beclin1 和 BNIP3L 蛋白的表达,促进急性期脑出血后脑组织自噬水平,减轻脑出血后的继发性损伤,达到减轻神经功能缺损的目的。

【关键词】 脑出血　头针　Beclin1　BNIP3L　大鼠

Effects of Scalp Acupuncture on Beclin1 and BNIP3L Protein Expression in Rats with Acute Intracerebral Hemorrhage

Zou Wei, Liu Peng, Yu Xueping, et al.　The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the expression of autophagic protein Beclin1 and BNIP3L in brain tissue of rats with acute cerebral hemorrhage by scalp acupoint penetration therapy. **Methods**: 90 male SD rats were randomly divided into the sham operation group, the model group, the 3-MA group, acupuncture group and acupuncture+3-MA group. Each group was divided into three subgroups at 6 h, 1 d and 7 d, 6 rats in each. ICH model was injected with autologous blood. Baihui acupoint was selected to penetrate Qubi acupoint. After successful modeling, neurological function score was measured, and the expressions of Beclin1 and BNIP3L in brain tissues were observed by immunohistochemical analysis in the sampling groups at their respective time points. **Results**: The scalp acupoint penetrating needling method could reduce the neurological function score of acute ICH model animals, and it decreased for 7 days to the lowest. The expression of Beclin1 and BNIP3L began to increase in 6 hours after ICH in rats, peaking on 7th day. The number of positive cells at each time point in the acupuncture group was higher than that in the model group, with significant difference ($P<0.05$). There was significant difference between the acupuncture group and the acupuncture+3-MA group ($P<0.05$). **Conclusion**: The scalp acupoint penetrating needling method can increase the expression of Beclin1 and BNIP3L protein, promote the level of autophagy of brain tissue after acute ICH, alleviate the secondary injury after ICH, and alleviate the neurological deficit.

【**Key words**】 Scalp acupuncture; Intracerebral hemorrhage; Beclin1; BNIP3L; Rats

脑出血是指脑实质发生的非外伤性的出血性病变,具有高发病率、高死亡率的特点。我国是脑出血高发国家之一,严重影响人们的生命健康和生活质量[1]。脑出血后线粒体功能障碍会引起继发性脑损伤,导致细胞凋亡和坏死[2]。自噬也参与脑出血后的病理生理过程[3],而线粒体自噬是一种靶向自噬,可以选择性去除受损线粒体,减少脑的继发性损伤。Beclin1 作为自噬相关基因 ATG6 的哺乳动物同源体,主要参与自噬前体双层膜结构的形成,可以诱导自噬发生和自噬泡形成[4],它与 LC3-B 一样均可作为自噬发生的标志性

*基金项目:国家自然科学基金项目(81273824,81473764);黑龙江省中医药管理局科研项目(2018-07)
△通信作者(电子邮箱:zxyjhlc@qq.com)

蛋白，Beclin1 的表达水平能更好地反映自噬激活情况。BNIP3L 参与介导线粒体自噬，在消除功能失调或过多的线粒体中扮演了重要的角色。目前头穴透刺法已成为中医治疗急性脑出血的重要治疗手段[5-6]，它是通过刺激脑不同的神经功能分区的方式，促进神经功能的恢复[7]。本研究应用自体血注射方法制备急性期脑出血模型，观察 Beclin1 和 BNIP3L 的表达情况，阐述头穴透刺法有可能通过影响急性期脑出血后的自噬水平而发挥神经保护作用。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 选择 90 只 SD 雄性大鼠，购自黑龙江中医药大学动物实验中心，其动物合格证号为 SCXK(黑)2017-015，大鼠体质量 280~310 g。饲养维持自然昼夜节律，自由饮食，室温控制在(25±3) ℃，空气湿度为 55%~60%。

1.2 试剂与仪器 脑立体定位(型号 STW-3X，购于中国成都仪器厂)，台式牙钻机(型号 307-6，购于中国上海齿科医械厂)，石蜡包埋机(型号 EG1150H，购于德国莱卡公司)，石蜡切片机(型号 RM2235，购于德国莱卡公司)，兔抗 Beclin1 抗体(型号 bs-1353R，购于中国博奥森公司)，兔抗 BNIP3L 抗体(型号 12396，购于美国 Cell Signaling Technology 公司)，二抗山羊抗兔 IgG(型号 ab7090，购于英国 Abcam 公司)，3-MA(型号 189490，购于美国 CALBIOCHEM 公司)，免疫组化检测试剂盒(型号 PV-6001，购于北京中杉金桥生物技术公司)，DBA 显色增强剂(型号 ZLI-9034Z，购于北京中杉金桥生物技术公司)，PBS 缓冲液 (型号 AR0030，购于武汉博士德生物工程有限公司)，显微摄影系统(型号 BX43，购于日本 OLYMPUS 公司)。

1.3 分组与造模 大鼠随机分为 5 组(假手术、模型组、3-MA 组、针刺组、针刺组+3-MA 组)，再分为 6 h、1 d 和 7 d 等 3 个时间亚组，每亚组 6 只。脑出血模型采取自体血注射的方法[8]。大鼠腹腔注射 10%水合氯醛(60 mg/kg)进行麻醉、剃毛、消毒后将其固定于脑立体定位上，正中切长约 1 cm 口，暴露前囟及冠状缝，取前囟点右旁开 3.5 mm，后 0.2 mm 定点，用牙科钻钻直径为 1.0 mm 的圆孔[9]，距尾端 3 cm 处剪断鼠尾取血 50 μL，将微量注射器固定于立体定位仪上进针约 6 mm 后，将血液 50 μL 以 25 μL/min 速度推进尾壳核，留针约 2 min 后出针。术后封闭、缝合、消毒。造模 6 h 后，采用 Longa 评分法[10]对各组大鼠进行神经功能评分。评分>0 者判定为出现神经功能缺损体征，且处死后取脑证实颅内血肿者视为造模成功。

1.4 干预方法 假手术组操作步骤如上，但不注血；模型组操作步骤如上；针刺组参照《实验动物穴位图谱》选取百会穴和曲鬓穴，以 0.35 mm×40 mm 针灸针快速刺入百会穴帽状腱膜下，并向曲鬓穴透刺，进针深度大约 1.5 cm。以 150~180 r/min 的速度进行捻转，每日 1 次，每次留针 30 min，期间捻转刺激 2 次，每次持续 5 min，每 24 小时进行 1 次，针刺操作均由同一针灸临床医师进行；3-MA 组：在造模前 30 min 将自噬抑制剂 3-MA[11]注射入侧脑室；针刺+3-MA 组：在 3-MA 组的基础上，采用同样的针刺方法。

1.5 标本采集与检测 1)神经功能评分。采用 Bederson 神经功能缺损体征评分[12]对大鼠进行神经功能测定。轻抓大鼠尾端，抬起高于桌面至 20 cm，观察大鼠四肢活动情况。2)免疫组化。大鼠在相应时间点神经功能评估后，使用 10%水合氯醛过量麻醉，以注血点为中心前后各旁开 3 mm 处冠状切开，将切下的 6 mm 厚度的大鼠脑组织块，石蜡包埋，切片机切成厚度 4 μm 的组织片后脱蜡至水。室温下在 3% H_2O_2 中孵育，PBS 冲洗，切片入枸橼酸盐缓冲液。用 PBS 冲洗 5 min，滴加一抗，过夜。滴加二抗，室温孵育 30 min，PBS 冲洗。DAB 显色 5~10 min。蒸馏水冲洗。苏木素复染 1 min，水洗，脱水至二甲苯，中性树胶封片，应用病理图像分析系统对阳性细胞数的表达情况进行分析并拍照。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17 统计软件。神经功能评分和免疫组化结果应用单因素方差分析结合 Tukey 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 Bederson 神经功能缺损体征评分比较 见表 1。造模前各组无神经功能缺损，各项评分均为 0，造模后 1 d 组大鼠神经功能缺损最重，7 d 时神经功能缺损体征明显缓解。7 d 时针刺组均较其他各组神经功能改善明显($P<0.05$)。

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

组 别	n	6 h	1 d	7 d
假手术组	6	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
模型组	6	2.28±0.21	2.52±0.19	1.45±0.21
3-MA 组	6	2.53±0.34△	2.83±0.21△	1.63±0.15△
针刺组	6	2.33±0.22	2.59±0.13	0.86±0.08*
针刺+3-MA 组	6	2.48±0.26	2.75±0.25	1.56±0.23

与 3-MA 组比较，*$P<0.05$；与针刺组比较，△$P<0.05$。下同

2.2 各组 Beclin1 和 BINP3L 在脑组织阳性细胞表达比较 见表 2~表 3，图 1~图 2。3-MA 组阳性细胞数表达最少，针刺组表达最多($P<0.05$)，针刺组与模型组差异有统计学意义($P<0.05$)，针刺组与针刺+3-MA 组差异有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨 论

脑出血后的病理损害主要包括物理损伤和血肿引

表 2　各组脑组织 Beclin1 阳性细胞数结果比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	6 h	1 d	7 d
假手术组	6	16.17±1.47	18.20±1.79	25.17±2.69
模型组	6	41.67±2.63*	55.00±4.05*	71.83±4.55*
3-MA 组	6	3.57±1.31	4.63±0.75	16.67±2.26
针刺组	6	55.50±1.87	66.17±4.66	77.17±2.74
针刺+3-MA 组	6	31.33±2.6△	44.67±3.52△	53.17±3.39△

表 3　各组脑组织 BINP3L 阳性细胞数结果比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	6 h	1 d	7 d
假手术组	6	16.33±0.72	17.00±0.63	24.83±1.47
模型组	6	26.33±1.73*	33.17±0.75*	51.67±1.27*
3-MA 组	6	7.17±0.95	9.67±1.21△	19.50±3.53
针刺组	6	33.00±0.89	43.50±0.84	52.67±1.24
针刺+3-MA 组	6	22.33±0.52△	28.50±0.55	35.83±0.96△

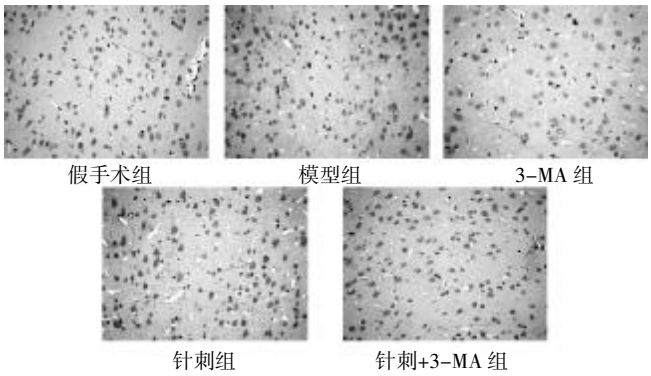


图1　7 d 时各组大鼠脑组织 Beclin1 蛋白的表达
(免疫组织化学法,400 倍)

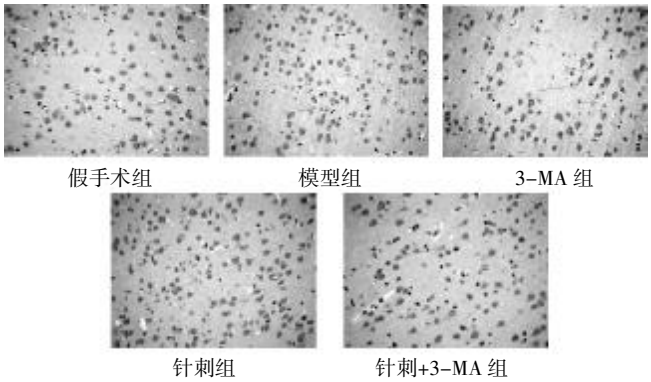


图2　7 d 时各组大鼠脑组织 BNIP3L 蛋白的表达
(免疫组织化学法,400 倍)

起的脑原发性损伤[13]及由线粒体功能障碍、小胶质细胞活化、神经递质、炎症介质的释放等所诱导的继发性脑损伤。继发性脑损害与脑出血后神经功能恶化和预后密切相关[2]。自噬在神经系统疾病中的作用是当今研究的热点。但是,自噬在脑损伤后起到有益还是有害的作用仍存在争议。线粒体自噬出现在蛛网膜下腔出血中，并起到保护神经组织免于蛛网膜下腔出血早期的凋亡、坏死性损伤[14]的作用。线粒体自噬是现在对细胞器选择性自噬研究中认识最清楚的一种。线粒体可以为细胞提供能量、参与细胞的凋亡,因此细胞对损伤线粒体的清除至关重要，而损伤线粒体的清除依赖于线粒体自噬。

Beclin1 主要参与自噬前体双层膜结构的形成，其活性受 PI3K 的影响[13],PI3K 的催化亚基 Vps34 与 Beclin1 的特定结构域结合,导致磷脂酰肌醇磷酸化为磷脂酰肌醇-3-磷酸(PI3P),进一步促进自噬体双层膜结构的合成,同时 Beclin1 还可与 UVRAG 基因和 Bcl-2 共同形成复合物来共同调控自噬过程[14]。BNIP3L 是介导线粒体自噬的重要途径之一。期初研究者把 BNIP3L 作为 BH3-only 蛋白研究其凋亡方面的作用，但发现其凋亡能力较弱[15]。Mclelland 等的研究发现线粒体的程序性清除需要 BNIP3L[16]。Novak 的研究表明，BNIP3L 有 2 个 LIR 序列,它可以通过 LIR 与 LC3A 等 Atg8 蛋白家族成员相互作用，进而诱导线粒体自噬。对 BNIP3L 同源蛋白 BINP3 的研究发现，其 17 与 24 位的色氨酸残基的磷酸化可促进其与 LC3B 的相互作用[17]。Maiuri 等的研究发现 BH3-only 蛋白可以与 Beclin1 竞争结合 Bcl-2，从而释放出游离的 Beclin1，进而诱导自噬发生 [18]。因此作为 BH3-only 蛋白的 BNIP3L 也可能通过这一机制诱导自噬。

《难经·四十七难》云“人头者,诸阳之会也”,因而针刺头部腧穴具有调节阴阳、疏通一身气血的作用,而“百会”透刺“曲鬓”可以贯穿督脉、足太阳膀胱经和足少阳胆经,可以达到一针横贯额、顶、颞三区的效果[19]。从20 世纪 90 年代开始，头针治疗急性脑出血疗效引起关注,头穴透刺法是头针的重要组成部分。我们的研究团队在前期临床研究中证实，头穴透刺能明显降低急性脑出血患者神经功能缺损程度评分,总有效率达 91.67%[20]。其他研究者通过在临床随机对照实验证实，头针利于脑出血患者的血肿吸收和改善临床神经功能缺损评分[21]。本次实验在自体血注入的急性脑出血模型基础上，采用神经功能评分法观察头穴透刺在脑出血急性期改善神经功能情况和免疫组化法对 Beclin1 和 BNIP3L 进行观察,结果显示假手术组,二者表达量均始终处于低水平表达状态，且各时间点表达量并无显著差异，而其他各组蛋白表达水平随脑出血时间而升高,至 7 d 时最高,相同时间点内,针刺组表达量最高,而 3-MA 组最低,3-MA+针刺组的表达水平则处于模型组和 3-MA 组之间。由此可见,头穴透刺法的刺激可以促使 Beclin1 和 BNIP3L 的表达量升高,使其对自噬体膜结构形成的催化作用增强，进而诱导自噬。3-MA 抑制剂的使用则可以直接抑制 PI3K 活性，而阻碍自噬体的形成。Beclin1 相对表达水平的降低则验证了 3-MA 对自噬的抑制作用，在针刺效应和 3-

MA 抑制剂的联合作用下，蛋白的表达量仍高于单独 3-MA 抑制剂组，进一步证实了头穴透刺法可以通过对自噬的诱导来缓解 3-MA 对自噬的抑制作用，对脑出血大鼠脑组织细胞的具有保护作用，并且该结果与神经功能评分结果相一致。所以，头穴透刺法可以改善急性期脑出血大鼠的神经功能可能是通过调节 Beclin1 和 BNIP3L 的表达有关。

参 考 文 献

[1] Keep RF, Hua Y, Xi G. Intracerebral haemorrhage: mechanisms of injury and therapeutic targets[J]. The Lancet Neurology, 2012, 11(8): 720-731.

[2] Bobinger T, Burkardt P, Huttner HB, et al. Programmed cell death after intracerebral hemorrhage[J]. Current Neuropharmacol, 2018, 16(9): 1267-1281.

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

[4] Yorimitsu T, Klionsky DJ. Autophagy: molecular machinery for self-eating[J]. Cell Death & Differentiation, 2005, 2(12): 1542-1552.

[5] 刘建浩，陈书俞，莫燕丽，等. 头穴透刺治疗急性中风病针刺手法特异性临床研究[J]. 上海针灸杂志，2018，37(2): 144-148.

[6] 张树源，鲍春玲，东贵荣. 头穴透刺治疗急性高血压性脑出血神经功能缺损的临床研究[J]. 针灸临床杂志，2005，3(3): 12-13.

[7] Zheng GQ. Methodological standards for experimental research on stroke using scalp acupuncture[J]. Acupunct Electrother Res, 2009, 34(1-2): 1-13.

[8] Hua Y, Schallert T, Keep RF, et al. Behavioral tests after intracerebral hemorrhage in the rat[J]. Stroke, 2002, 33(10): 2478-2484.

[9] Paxinos G, Watson C. Bregma, lambda and the interaural midpoint in stereotaxic surgery with rats of different sex, strain and weight[J]. J Neurosci Methods, 1985, 13(2): 139-143.

[10] Longa EZ, Weinstein PR, Carlson S, et al. Reversible middle cerebral artery occlusion without craniectomy in rats [J]. Stroke a journal of cerebral circulation, 1989, 20(1): 84-91.

[11] Kim WY, Nam SA, Song HC, et al. The role of autophagy in unilateral ureteral obstruction rat model[J]. Nephrology, 2012, 17(2): 148-159.

[12] Berderson JB, Pitts LH, Tsuji M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of the model and development of neurologic ex-amination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.

[13] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. Lancet Neurol.2009, 8(4): 355-369.

[14] Jing CH. Autophagy activation is associated with neuroprotection against apoptosis via a mitochondrial pathway in a rat model of subarachnoid hemorrhage[J]. Neuroscience, 2012, 213(2): 144-153.

[15] Hirosako K, Imasato H, Hirota Y, et al. 3-Methyladenine specifically inhibits retrograde transport of cation-independent mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor Ⅱ receptor from the early endosome to the TGN[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2004, 316 (3): 845-852.

[16] Yoshimori T. Autophagy: a regulated bulk degradation process inside cells[J]. Biochemical and biophysical research communications, 2004, 313(2): 453-458.

[17] Kim H, Rafiuddinshah M, Tu HC, et al. Hierarchical regulation of mitochondrion-dependent apoptosis by BCL-2 subfamilies[J]. Nature Cell Biology, 2006, 8(12): 1348.

[18] Mclelland CL, Soubannier V, Chen CX, et al. Parkin and PINKI function in a vesicular trafficking pathway regulating mitochondria quality control[J].EMBO J, 2014, 33(4): 282-295.

[19] Zhu Y, Massen S, Terenzio M, et al. Modulation of serines 17 and 24 in the LC3-interacting region of Bnip3 determines pro-survival mitophagy versus apoptosis[J]. J Biol Chem, 2013, 288(2): 1099-1113.

[20] Maiuri MC, Criollo A. Functional and physical interaction between Bcl-X (L) and a BH3-like domain in Beclin-1[J]. EMBO J, 2007, 26(10): 2527-2539.

[21] 曲馨，邹伟，刘鹏，等. 浅谈“百会”透“曲鬓”头针疗法对急性脑出血[J]. 中医临床研究，2014，29(6): 44-45.

[22] 邹伟，李丹，于学平，等. 针刺治疗急性期高血压脑出血的临床研究[J]. 中医药信息，2009，5(7): 104-105.

[23] Inoue I, Chen L, Zhou L, et al. Reproduction of scalp acupuncture therapy on strokes in the model rats, spontaneous hypertensive rats-stroke prone (SHR-SP)[J]. Neuroscience letters, 2002, 333(3): 191-194.

(收稿日期 2019-02-12)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号：78-98 联系邮箱：zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·研究报告·

参附注射液联合糖皮质激素对脓毒血症患者 PCT、NT-proBNP 及炎症因子的影响*

王　翔[1]　李建国[2]　李志峰[2]　吕明珠[1]　张志敏[1]　苗丽霞[1]　宋亚君[1△]
(1. 湖北医药学院附属东风总医院，湖北 十堰 442000；2. 武汉大学中南医院，湖北 武汉 430077)

中图分类号：R631　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2019)06-0954-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.004

【摘要】 **目的** 观察参附注射液联合糖皮质激素对脓毒血症患者降钙素原(PCT)、N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)及炎症因子的影响。**方法** 患者 90 例按随机数字表法分为两组，在常规治疗基础上，对照组接受糖皮质激素治疗，观察组联合应用参附注射液治疗。比较两组炎症因子、NT-proBNP 及 PCT 水平变化，并进行疗效评价及不良反应发生情况分析。**结果** 治疗后两组肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-10(IL-10)水平均明显降低($P<0.05$)，且以观察组降低更为显著($P<0.05$)。治疗后两组 PCT 和 NT-proBNP 均低于治疗前($P<0.05$)；且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后，两组单核细胞表面人类白细胞抗原 DR 位点(HLA-DR)水平比治疗前提升($P<0.05$)，且观察组高于对照组($P<0.05$)。对照组总有效率为 82.22%，明显低于观察组的 95.56%($P<0.05$)。对照组出现疑似药物不良反应 3 例(6.67%)，观察组出现疑似药物不良反应 2 例(4.44%)，两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 参附注射液联合糖皮质激素辅助治疗脓毒血症疗效显著，其作用机制可能与减轻炎症反应，提升免疫力，同时降低 NT-proBNP 及 PCT 水平，提升 HLA-DR 水平有关。

【关键词】 脓毒血症　参附注射液　糖皮质激素　炎症　N 末端 B 型利钠肽原　降钙素原

Effects of *Shenfu Injection* Combined with Glucocorticoid on PCT, NT-proBNP and Inflammatory Factors in Patients with Sepsis

Wang Xiang, Li Jianguo, Li Zhifeng, et al.　*Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Hubei, Shiyan* 442000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To study the effects of *Shenfu Injection* combined with glucocorticoid on PCT, NT-proBNP and inflammatory factors in patients with sepsis. **Methods**: 90 patients were randomly divided into two groups, 45 in each. On the basis of conventional treatment, the control group received glucocorticoid therapy, the observation group *Shenfu Injection*. The changes of inflammatory factors, NT-proBNP and PCT levels were compared between groups, and the efficacy evaluation and adverse reaction were analyzed. **Results**: After treatment, the levels of TNF-α, IL-18 and IL-10 were significantly decreased($P<0.05$), and the decrease was significant in the observation group($P<0.05$). After treatment, PCT and NT-proBNP were lower than those before treatment($P<0.05$); and the observation group was lower than the control group ($P<0.05$). Before treatment, there was no significant difference in HLA-DR levels between groups ($P>0.05$). After treatment, HLA-DR levels in the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the observation group was higher than the control group($P<0.05$). The effective rate of the control group was 82.22%, which was significantly lower than that of the observation group (95.56%)($P<0.05$). There were 3 cases (6.67%) of suspected drug adverse reactions in the control group, 2 cases (4.44%) in the observation group, with no significant difference ($P>0.05$). **Conclusion**: *Shenfu Injection* combined with glucocorticoid has a significant effect on sepsis. Its mechanism may be related to alleviating inflammation, enhancing immunity, lowering NT-proBNP and PCT levels, and raising the level of human leukocyte antigen DR site on monocyte surface.

【**Key words**】 Sepsis; *Shenfu Injection*; Gucocorticoid; Inflammation; N-Terminal B-Type Natriuretic Peptide; Procalcitonin

*基金项目：国家自然科学基金面上项目(81571946)
△通信作者(电子邮箱：weezhe32872@163.com)

脓毒血症是因感染所引起的全身炎症反应，为临床上常见的危重症。据相关数据显示[1],全球每年有180 万以上的重症脓毒血症患者。该病进展速度快、病死率高,若并发感染性休克病死率可高达 80%,是重症患者死亡的主要原因之一，因此脓毒血症的治疗一直是临床研究热点。虽然糖皮质激素在重症感染患者中的使用仍有一定的争议，但有临床病例对照研究结果显示糖皮质激素的使用可改善患者脓毒血症预后。大量研究数据显示对于脓毒血症患者单纯进行抗感染治疗远远不够,还应同时关注对免疫系统的调节[2]。参附注射液主要由人参皂苷、乌头碱等活性成分组成,具有较强的维持血压、稳定心率、减轻病理损伤等作用。目前已有研究证实参附注射液联合糖皮质激素治疗重症脓毒血症可改善患者免疫功能、降低炎症因子水平,但就该疗法对 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP)和降钙素原(PCT)水平的影响研究较少。近年的研究发现 NT-proBNP 和 PCT 水平与患者的预后关系密切[3],因此本研究旨在进一步探讨参附注射液联合糖皮质激素对脓毒血症的作用机制，为该疗法的临床使用提供更充分的理论依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 1)纳入标准:《内科学》[4]中脓毒血症的相关诊断;中医辨证符合热毒入营证;经医院伦理委员会批准，病患本人或家属知情同意并签署知情同意书。2)排除标准:合并恶性肿瘤者;存在免疫系统疾病者;半年内使用免疫抑制剂者。

1.2 *临床资料* 选取笔者所在医院 2017 年 5 月至 2018 年 5 月于湖北医药学院附属东风总医院就诊的脓毒血症患者 90 例进行研究。以随机数字表法将患者分为两组各 45 例。对照组男性 22 例,女性 23 例;年龄 30~75 岁,平均(44.53±3.44)岁;急性生理学与慢性健康评分Ⅱ15~26 分,平均(18.34±1.44)分。观察组男性 23 例,女性 22 例;年龄 33~76 岁,平均(44.78±3.50)岁；急性生理学与慢性健康评分Ⅱ15~25 分，平均(18.12±1.40)分。两组患者在性别、年龄及急性生理学与慢性健康评分Ⅱ方面差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 两组均参照《2016 年脓毒血症诊疗指南》[5]根据具体情况给予常规抗感染、30 mL/kg 晶体液静脉输注液体复苏、以碳酸氢盐纠正酸中毒、以去甲肾上腺素稳定血压、呼吸支持、营养支持、维持血流动力学稳定、药物脏器保护等治疗。在此基础上,对照组患者接受氢化可的松治疗(丽江映华生物药业有限公司,国药准字 H20113038)100 mg,临用前以 500 mL 5%葡萄糖注射液稀释经静脉注射治疗,每 8 小时治疗 1 次,至患者血流动力学稳定[CVP 8~12 mm Hg,MAP≥65 mmHg,尿量≥0.5 mL/(kg·h),SvO_2≥0.7]后减量至 100 mg/d。治疗 6d 后停药,观察组在对照组基础上联合参附注射液[华润三九(雅安)药业有限公司,国药准字 Z51020664]治疗,首次剂量予 60 mL 静脉注射,后予以 60 mL,以 20 mL/h 速度持续泵入,连用 14 d。

1.4 *观察指标* 治疗前及疗程结束后抽取患者外周静脉血对炎症因子、NT-proBNP、PCT 及单核细胞表面人类白细胞抗原 DR 位点水平进行检测，并进行疗效评价及不良反应发生情况分析。1)炎症因子:包括白细胞介素-18(IL-18)、白细胞介素-10(IL-10)以及肿瘤坏死因子-α(TNF-α),以酶联免疫吸附法检测,试剂盒由美国赛默飞世尔公司提供。2)NT-proBNP 和 PCT:采取化学免疫发光法检测 NT-proBNP;经免疫发光法检测 PCT 水平,相关检测步骤按照试剂盒说明展开,试剂盒为仪器专用配套试剂。3)检测两组单核细胞表面人类白细胞抗原 DR 位点(HLA-DR)水平,以酶联免疫吸附法检测，试剂盒由美国赛默飞世尔公司提供。4)不良反应发生情况:治疗期间对皮疹、胃肠道反应等不良反应发生情况进行记录。

1.5 *疗效标准* 参考文献[6]拟定。痊愈:细菌学检查、白细胞计数、体征及临床症状均恢复正常。显效:上述指标中仅 1 项不达标。无效:上述指标不达标项目 1 项以上。

1.6 *统计学处理* 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验分析;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 *两组炎症因子水平比较* 见表 1。治疗后两组 TNF-α、IL-18、IL-10 水平均明显降低($P<0.05$),且以观察组降低更为显著($P<0.05$)。

表 1 两组炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	IL-18(ng/L)	IL-10(ng/L)	TNF-α(μg/L)
观察组	治疗前	107.86±10.71	40.98±2.54	55.33±3.17
(n=45)	治疗后	85.02±9.18*△	31.07±1.02*△	26.43±1.36*△
对照组	治疗前	107.79±10.63	40.82±2.61	55.38±3.24
(n=45)	治疗后	90.65±9.56*	37.67±1.54*	33.82±1.29*

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

2.2 *两组 PCT 和 NT-proBNP 水平比较* 见表 2。治疗后两组 PCT 和 NT-proBNP 水平均低于治疗前 ($P<0.05$);且观察组低于对照组($P<0.05$)。

2.3 *两组 HLA-DR 水平比较* 见表 3。治疗后,两组 HLA-DR 水平均较治疗前提升($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。

2.4 *两组临床疗效比较* 见表 4。对照组总有效率明显低于观察组($P<0.05$)。

表 2　两组治疗前后 PCT 和 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	PCT(μg/L)	NT-proBNP(pg/mL)
观察组	治疗前	6.53±1.43	623.43±102.43
(n=45)	治疗后	1.43±0.12*△	223.43±57.53*△
对照组	治疗前	6.38±1.44	619.53±102.78
(n=45)	治疗后	3.23±0.65*	301.33±60.42*

表 3　两组治疗前后 HLA-DR 水平比较(μg/L,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后
观察组	45	16.23±3.52	26.98±3.78*△
对照组	45	16.69±3.85	20.96±3.91*

表 4　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	痊愈	显效	无效	总有效(%)
观察组	45	33	10	2	43(95.56)△
对照组	45	28	9	8	37(82.22)

与对照组比较,△$P<0.05$

2.5　两组不良反应比较　对照组出现疑似药物不良反应 3 例(6.67%),包括皮肤瘙痒 1 例、便秘 1 例、心悸 1 例。观察组出现疑似药物不良反应 2 例(4.44%),包括皮肤瘙痒 1 例、便秘 1 例,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。经停药或降低使用量对症处理后均得到控制。

3　讨　论

脓毒血症是机体在受病原微生物感染、创伤或休克等应激状态下而使机体免疫系统过度激活、炎性分子瀑布式释放而引起的全身性炎症反应[7]。该病病情进展快、发展迅速,若得不到及时有效的救治可发展为严重脓毒血症而危及患者性命。目前对于脓毒血症发生、发展的机制尚未完全明确,大部分学者倾向于认为对于该病的治疗应从抑制炎症介质释放、缓解血管内皮细胞损伤、改善凝血功能及恢复免疫功能等多方面着手。本次研究观察组联合应用参附注射液联合糖皮质激素治疗脓毒症患者,取得显著效果,分析如下

3.1　降低患者早期炎症因子水平　研究认为[8-10],过强的全身炎症反应是脓毒症的重要病理机制，病原微生物感染促使机体大量产生炎症介质，并通过级联反应导致机体大量释放炎症介质,其中 IL-18 是致炎因子,其经作用于自然杀伤细胞、T 细胞等而对免疫功能造成损害;同时还参与炎症、感染和细胞调节时的起始免疫反应,其浓度降低有利于机体炎性反应的减轻。IL-10 在类风湿关节炎、脓毒血症的发生和发展起到重要作用；而 TNF-α 浓度增高提示机体炎症水平较高,可促进大量毒素的释放,刺激其他炎症反应的发生,恶化病情。参附注射液有效成分人参皂苷、乌头类生物碱均可有效扩张血管、增加血液灌流量,改善机体微循环,而有利于炎症介质被迅速吸收[11-12]。另外,现代药理学研究表明,参附注射液具有增强细胞代谢功能、清除自由基和减轻炎性反应程度等作用，对多器官起到保护作用，抑制 TNF-α 等促炎症因子的活化，还能促进 IL-10 等抑炎症因子的表达，从而达到抑制炎症反应的目的。加上糖皮质激素作为强有力的抗炎药物,对机体炎症反应有明显的抑制作用，从而达到治疗脓毒症的作用[13-16]。

3.2　脓毒血症患者 NT-proBNP 浓度越高患者预后越差[17]　本次研究中,观察组 NT-proBNP 浓度低于对照组，除了氢化可的松发挥抗炎和抑制免疫等多种药理作用外,参附注射液还发挥增强抗感染能力的作用。动物实验证实[18],参附注射液可改善脓毒症大鼠血浆中的肌酸、花生四烯酸水平,同时还具有提高大鼠免疫功能和增强抗感染能力作用,两者联用发挥其协通作用,进而减少 NT-proBNP 浓度。研究显示[19],PCT 浓度与脓毒血症患者预后相关，对脓毒血症严重程度有预测价值。血浆 PCT 为降钙素蛋白质的前体,产生于甲状腺 C 细胞,其浓度增高提升脓毒血症病情恶化[20]。本研究中观察组 PCT 浓度低于对照组。其原因是参附注射液疗效作用，参附注射液中人参主要成分为人参皂苷,具有增强心肌、补元气等效果;而附子主要成分为乌头类生物碱,具有抑制肾上腺素释放、调节免疫力以及改善血液循环的作用,两药相配发挥益气温阳、振奋心阳等效;而氢化可的松则利用激素生理效应,对下丘脑-垂体-肾上腺皮轴反馈抑制,促使脓毒血症患者机体血液循环得到改善,消除炎性因子,从而达到改善患者预后的目的[21]。

3.3　促使 HLA-DR 表达增高　当机体在受到严重感染时,机体炎性介质大量释放,单核细胞表面 HLA-DR 表达减少,无法发挥其抗原呈递作用,免疫应答受到抑制,增加机体感染易感性,疾病恶化。本次研究结果显示观察组 HLA-DR 水平提升,据动物实验证实[22],参附注射液可抑制炎症通路因子 κB 通路的活化，促使促炎因子和抗炎因子恢复平衡状态,减轻炎症反应,进而促使 HLA-DR 表达恢复。

综上所述，参附注射液联合糖皮质激素辅助治疗脓毒血症疗效显著,其作用机制可能与减轻炎症反应,提升免疫力,同时降低 NT-proBNP 及 PCT 水平,提升 HLA-DR 水平有关。

参　考　文　献

[1]　张文喜,段达荣,张震宇,等. 参附注射液联合低分子肝素对小儿脓毒血症血浆 NT-ProBNP、Cys、凝血功能和预后的影响[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(2):61-65.

[2]　刘春峰. 第三次脓毒症和脓毒性休克定义国际共识解读[J]. 中国小儿急救医学,2016,23(3):168-171.

[3]　Masuda Kazuya, Kishimoto Tadamitsu. A potential therapeutic

target RNA-binding protein, Arid5a for the treatment of inflammatory disease associated with aberrant cytokine expression[J]. Curr Pharm Des, 2018, 24(16): 1766-1771.
[4] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 92-105.
[5] RDellinger RP, Schorr CA, Levy MM. A users' guide to the 2016 Surviving Sepsis Guidelines[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 299-303.
[6] 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.
[7] 陈桂启,吴庆芹,陈广雷,等. 参附注射液对心肾阳虚证心衰患者血清 NT-proBNP 水平的影响[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 134-135.
[8] 马文苑,裴中美,丁奇龙,等. 参附注射液穴位注射对慢性充血性心力衰竭患者 NT-proBNP 和 6MWD 的影响[J]. 世界中医药, 2017, 12(5): 1053-1056.
[9] 徐丽林,管昌益,王朝阳,等. 参附注射液对慢性心力衰竭 NT-proBNP 及生活质量的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(5): 918-920.
[10] 周海丰,戈艳蕾,李红艳,等. 参附注射液联合低剂量氢化可的松对重度脓毒血症患者血浆 HLA-DR 和 PCT 水平的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(07): 1382-1385.
[11] Dendoncker K, Libert C. Glucocorticoid resistance as a major drive in sepsis pathology[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2017, 35(23): 85-96.
[12] 樊蕴辉,郝正玮,戈艳蕾,等. 参附注射液治疗重度脓毒血症的效果及影响因素的 Logistic 回归分析[J]. 中医药导报, 2016, 22(14): 64-67.
[13] 张大程,张春雨,鹿梦溪. 重组人脑利钠肽联合参附注射液对急性心肌梗死合并泵衰竭患者心功能及神经内分泌激素水平的影响[J]. 河北医药, 2018, 40(1): 19-22.
[14] 陶小华, 肖正武, 邵忠华. 老年脓毒血症患者血清炎症因子、NT-proBNP、PCT 和外周血 T 淋巴细胞亚群变化[J]. 中国乡村医药, 2018, 25(12): 29-30.
[15] Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 329.
[16] 覃红梅,甘枚,刘柯. 血清白细胞介素-18、-10 与肿瘤坏死因子-α 在老年脓毒血症患者预后中的预测价值[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(12): 2993-2994.
[17] 杨培雄. 老年脓毒血症患者血清中嗜酸性粒细胞趋化因子-3、降钙素原和白细胞介素-33 的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2096-2098.
[18] 沈晨薇,张春椿,李效贤,等. 参附药对改善大鼠阳气虚衰型心衰的最佳配比研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(5): 389-393.
[19] 朱星成,段勇,王冬菊,等. PCT、hs-CRP、SAA 检测在脓毒血症早期诊断的临床应用价值[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(1): 27-30.
[20] 苏瑞琪. 参附注射液联合低分子肝素治疗小儿脓毒血症的机制研究[J]. 中国继续医学教育, 2018, 10(1): 124-125.
[21] Newton B, Ballambattu VB, Bosco DB, et al. Efficacy of zinc supplementation on serum calprotectin, inflammatory cytokines and outcome in neonatal sepsis-A randomized controlled trial[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(13): 1627-1631.
[22] 李杨, 苏丽丽. 参附注射液治疗脓毒症休克概况[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(5): 76-78.

(收稿日期 2019-02-13)

(上接第 944 页)

[11] Yuan X, Wang E, Xiao X, et al. The role of IL-25 in the reduction of oxidative stress and the apoptosis of airway epithelial cells with specific immunotherapy in an asthma mouse model[J]. Am J Transl Res, 2017, 9(9): 4137-4148.
[12] Sin Singer Brugiolo A, Carvalho Gouveia AC, de Souza Alves C, et al. Ferulic acid supresses Th2 immune response and prevents remodeling in ovalbumin-inducedpulmonary allergy associated with inhibition of epithelial-derived cytokines[J]. Pulm Pharmacol Ther, 2017, 8(45): 202-209.
[13] 成军. 现代细胞凋亡分子生物学[M]. 3 版. 北京:科学出版社, 2017: 53-99.
[14] Prakash YS, Christina M, Pabelick, et al. Mitochondrial dysfunction in airway disease[J]. CHEST, 2017, 152(3): 618-626.
[15] 张巧梅,冯长梅,李玉栋. 细胞凋亡机制研究进展[J]. 包头医学, 2012, 36(3): 138-141.
[16] 李卫卫. 调补肺肾三方调控 NFκB/TGF-β1/Smad2 信号通路改善 COPD 大鼠气道重塑的远后效应[D]. 郑州:河南中医学院, 2013.

(收稿日期 2019-01-10)

·研究报告·

针刺联合脐疗治疗中度卵巢过度刺激综合征(脾肾阳虚证)的临床研究*

牟珍妮[1]　刘红根[1]　乔　岩[1]　夏庆昌[1]　孙振高[2△]
(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:R711.75　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-0958-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.005

【摘要】 **目的** 观察针刺联合脐疗治疗中度卵巢过度刺激综合征的临床疗效并探讨其作用机制。**方法** 54 例患者随机分为对照组和观察组各 27 例。对照组给予静脉滴注万汶,肌注黄体酮注射液,口服来曲唑和阿司匹林肠溶片,肛塞溴隐亭等常规治疗。观察组在此基础上加用脐疗联合针刺治疗。两组连续治疗 7 d。观察两组的临床疗效。**结果** 治疗后两组症状积分均低于治疗前(均 $P<0.05$);且治疗后观察组症状积分低于对照组($P<0.05$)。两组治疗前肌酐、红细胞比积、D-二聚体、ALT 指标比较,差别均不大(均 $P>0.05$)。两组治疗后各指标与治疗前比较均明显改善(均 $P<0.05$);两组治疗后红细胞比积和 D-二聚体两项指标比较,差别均不大($P>0.05$),而观察组肌酐和 ALT 两项指标均较对照组改善明显(均 $P<0.05$)。**结论** 针刺联合脐疗可提高卵巢过度刺激综合征(脾肾阳虚证)的临床疗效。

【关键词】 卵巢过度刺激综合征　脐疗　针刺　临床疗效

Clinical Observation on Acupuncture Combined with Umbilical Cord Therapy on Moderate Ovarian Hyperstimulation Syndrome of Spleen and Kidney Yang Deficiency

Mou Zhenni, Liu Honggen, Qiao Yan, et al.
Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Ji'nan 250014, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical effect of acupuncture combined with umbilical cord therapy on ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Methods**: 54 patients were randomly divided into the control group and the observation group, 27 cases in each. The observation group was treated with umbilical cord therapy combined with acupuncture on the basis of routine treatment of the control group, and the clinical efficacy of the two groups was observed. **Results**: There was no significant difference in symptom scores between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the scores of symptoms in both groups were lower than those before treatment (all $P<0.05$), and the scores of symptoms in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in creatinine, hematocrit, D-dimer and ALT between the two groups before treatment (all $P>0.05$). After treatment, the indexes of the two groups were significantly improved compared with those before treatment (all $P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in hematocrit and D-dimer between the two groups ($P>0.05$), while creatinine and ALT in the observation group were significantly better than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Acupuncture combined with umbilical cord therapy can improve the clinical efficacy of ovarian hyperstimulation syndrome of spleen and kidney Yang deficiency, worthy of further promotion and application.

【**Key words**】 Ovarian hyperstimulation syndrome; Umbilical therapy; Acupuncture; Clinical efficacy

卵巢过度刺激综合征(OHSS)是一种人体对促排卵药物产生的过度反应,以双侧卵巢多个卵泡发育、卵巢增大、毛细血管通透性异常、异常体液和蛋白外渗进入人体第三间隙为特征而引起的一系列临床症状的急性并发症。该病临床上一般分为轻、中、重 3 度。中度 OHSS 一般表现为腹胀、恶心、呕吐、腹泻、卵巢增大(5 cm<直径<12 cm)、腹水等,大大损害了患者的身心健康。目前,其发病机制尚不完全清楚,且西医无明确的治疗方法。中医认为此病以肾虚为本,水饮停滞为标,临床以脾肾阳虚证多见。笔者采用针刺联合脐疗治疗中度 OHSS(脾肾阳虚证),获得满意的临床效果。现报告如下。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81674018,81874484);山东省重点研发计划项目(2017G006016)
△通信作者(电子邮箱:sunzhengao77@163.com)

1 资料与方法

1.1 病例选择 1）诊断标准：西医诊断标准参照 Golan 分期标准拟定[1]，中度 OHSS 表现为中度腹水或伴有胸腔积液，腹胀、恶心、呕吐、尿少、轻度呼吸困难，卵巢直径<12 cm；中医诊断标准参考《中医妇科学》及《中药新药临床研究指导原则》，脾肾阳虚证表现为腹部膨满，恶心呕吐，腹水，面色晄白，肢体肿胀，小便不利，肢冷畏寒，舌质淡，苔白滑，脉沉细[2-3]。2）纳入标准：符合中西医诊断标准；无其他的妇科疾病及免疫性疾病；年龄 22~35 岁；签署知情同意；经笔者所在医院伦理委员会批准。3）排除标准：不符合疾病及证型诊断标准者；先天发育及后天疾病导致的生殖器官异常者；合并肝肾功能异常、心血管疾病、造血系统疾病、甲状腺及肾上腺功能异常、严重精神障碍等方面疾病者；对本次临床试验药物过敏或严重过敏体质者。4）剔除标准：治疗中途发现不符合纳入标准者或符合纳入标准但违背临床试验方案者；因某种原因未完成临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 6 月至 2018 年 9 月于山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心行体外受精/卵泡浆内单精子注射-胚胎移植(IVF/ICSI-ET)周期因 OHSS 住院的中度患者 54 例，按随机数字表法分为对照组和观察组各 27 例。观察组平均年龄(28.27±3.15)岁；平均体质量指数(BMI 指数)(21.96±2.56) kg/m^2；原发性不孕 13 例(占 48.15%)；PCOS 12 例(占 44.44%)；超促排卵方案长方案 25 例，短方案 1例，拮抗剂方案 1 例；平均 Gn 使用剂量(2 577.04±884.78) IU；扳机用药 HCG 20 例，艾泽 3 例，GnRH-a 3 例，HCG+GnRH-a 1 例，平均 HCG 扳机量(6 853.23±1 685.73) IU；平均获卵数(15.65±5.40)个；平均 HCG 日 E2 水平(4 537.21±1 425.23) pg/mL。对照组平均年龄(28.69±2.56)岁；平均 BMI 指数(22.20±2.72) kg/m^2；原发性不孕 14 例(占 51.85%)；PCOS 12 例(占 44.44%)；超促排卵方案长方案 24 例，短方案 2 例，拮抗剂方案 1 例；平均 Gn 使用剂量(2 501.52±767.11) IU；扳机用药 HCG 21 例，艾泽 5 例，GnRH-a 1 例，HCG+GnRH-a 0 例；HCG 扳机量平均(6 665.03±1 578.67) IU；平均获卵数(15.54±5.76)个；平均 HCG 日 E2 水平(4 421.45±1 376.12) pg/mL。两组性别、年龄、BMI 指数及合并基础疾病、原发性不孕比例、PCOS 比例等比较，差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 1）对照组于入院当天开始进行静脉滴注万汶(羟乙基淀粉 130/0.4%氯化钠注射液，500 mL，德国费森尤斯卡比公司)，肌注黄体酮注射液(20 mg，浙江仙琚制药股份有限公司)40 mg，每日 1 次，口服来曲唑(2.5 mg，江苏恒瑞医药股份有限公司)5 mg，每日 1 次，口服阿司匹林肠溶片(江苏平光制药有限公司)25 mg，每日 2 次，肛塞溴隐亭(2.5 mg，匈牙利吉瑞大药厂)5 mg 等常规治疗[4]。2）观察组在对照组基础上加用脐疗联合针刺治疗。脐疗：先以温开水把面粉调制成圆圈状(周长约 20 cm，厚度约 2 cm)面圈，面圈的中间孔应与患者本人脐孔大小一致(直径约 2 cm)，备用。将附子 18 g，干姜 18 g，肉桂 30 g，党参 30 g，茯苓 30 g，白术 30 g，大腹皮 30 g，茯苓皮 15 g，当归 30 g，川芎 30 g，丹参 18 g，赤芍 15 g，冰片 9 g，混合后用超微粉碎机打成粉末后备用。将艾绒搓成三棱锥状体(底面直径约 2 cm，高约 3 cm)，艾炷必须紧实。患者仰卧并暴露脐部，即神阙穴，用 75%酒精棉球常规消毒 3 遍，将上述所制面圈置于神阙穴之上，用毛笔将药粉填满脐孔，把艾炷置于药粉之上，点燃施灸，待完全燃尽后及时更换下一壮，连续施灸 5 壮(约 2 h)，脐灸完毕之后，撤下面圈，用干棉球清理脐周，然后用无菌敷贴固定脐中药粉，24 h 后自行取下，并用温开水对神阙穴局部进行清理。隔日施灸 1 次。针刺：取气海、关元、脾俞、肾俞、足三里、三阴交、阴陵泉、水分、天枢、地机等穴，以 75%酒精棉球常规消毒穴位皮肤 3 遍，术者以左手拇指或食指按压穴位，右手持针，紧靠左手指甲缘，以拇指食指下压力快速刺针入皮肤，然后右手边捻转针柄边将针体刺入深处。其中阴陵泉用泻法，足三里、气海、关元、地机用补法，余穴平补平泻，留针 30 min。隔日针刺 1 次。两组连续治疗 7 d。

1.4 观察指标 比较两组治疗前后症状积分(赋分标准：0 分为无、1 分为轻度、2 分为中度、3 分为重度)、红细胞比积、血清肌酐水平、D-二聚体水平、谷丙转氨酶(ALT)水平。

1.5 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验。计数资料以(%)表示，采用 χ^2 检验。不符合正态分布采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后症状积分比较 见表 1。治疗后两组症状积分均低于治疗前(均 $P<0.05$)；且治疗后观察组症状积分低于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后症状积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	腹胀	胸闷	纳差	呼吸困难
观察组	治疗前	2.23±0.20	2.34±0.16	2.50±0.31	2.21±0.19
(n=27)	治疗后	0.21±0.15$^{*\triangle}$	0.23±0.16$^{*\triangle}$	0.19±0.18$^{*\triangle}$	0.20±0.19$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.14±0.22	2.30±0.17	2.43±0.25	2.15±0.22
(n=27)	治疗后	1.35±0.19*	1.26±0.20*	1.19±0.23*	1.21±0.21*

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

2.2 两组治疗前后实验室相关指标比较 见表 2。两组治疗后肌酐、红细胞比积、D-二聚体、ALT 等指标与

治疗前比较均明显改善(均 $P<0.05$)；两组治疗后红细胞比积和 D-二聚体两项指标比较，差别均不大（$P>0.05$），而观察组肌酐、ALT 水平均较对照组改善明显(均 $P<0.05$)。

表 2　两组治疗前后实验室相关指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	肌酐(μmol/L)	红细胞比积	D-二聚体(mg/L)	ALT(U/L)
观察组	治疗前	81.35±25.67	0.36±0.03	5.32±2.76	37.85±12.07
(n=27)	治疗后	49.47±17.23*△	0.29±0.03*	1.84±1.23*	20.05±15.72*△
对照组	治疗前	79.29±27.27	0.37±0.03	5.11±2.81	39.17±23.80
(n=27)	治疗后	55.24±20.21*	0.31±0.02*	1.73±1.56*	23.27±17.67*

3　讨　论

OHSS 是超促排卵过程中由于促性腺激素大量应用引起的一种严重的医学并发症。患者伴有胸腹腔大量积液、呼吸、循环功能障碍，肝肾功能异常等，严重影响生活质量，甚至危及生命。OHSS 的发病机制尚不清楚，许多研究表明在人绒毛膜促性腺激素(HCG)刺激下，卵巢分泌的血管活性物质释放所引起的血管通透性(VP)增加是该综合征发病的关键[5-6]。其中血管内皮生长因子(VEGF)是介导 OHSS 发生的重要血管活性物质[7]，HCG 增加了卵巢黄体颗粒细胞中 VEGF 信使 RNA (mRNA)的表达，促进了 VEGF 的分泌。VEGF 与血管内皮生长因子受体(VEGFR)结合并诱导的受体磷酸化启动下游信号通路，导致血管生成和血管通透性增加，致使体液渗入第三间隙[8]。目前现代医学对于中度 OHSS 的主要治疗是针对主要症状对症治疗，主要包括改善血液浓缩状态、增加尿量、镇痛、控制饮食、胸腹水置管引流等。阿司匹林作为典型的抗炎用药，其药理效用不仅在于镇痛解热，同时通过阻断 PGI 合成，减少TXA2 释放，达到抗血小板聚集作用[9-10]，对于改善 OHSS 患者血液浓缩状态具有良好的效果。溴隐亭是多巴胺受体激动剂，可抑制 VEGF 的生成，减少 VEGFR 磷酸化，从而抑制 VP 的增加，对 OHSS 起到预防作用[11]。羟乙基淀粉是临床常用的血浆替代品，具有降低血液黏度、改善血流动力学指标、扩充血容量、提高组织氧供、改变微循环、抑制炎症等作用[12]，应用于 OHSS 的治疗，可以改善患者血容量降低，促进体液循环。胸腹水置管引流能迅速缓解呼吸困难症状、明显改善血液高凝状态、增加肾灌注量，提高患者生活质量[13]。以上治疗方法均能在一定程度上缓解患者症状，改善患者生命体征，但均水能完全有效地解决问题。

中医学对于 OHSS 的治疗颇有优势。中医古籍中虽无 OHSS 的记载，但根据其临床症状，可归类于中医学“子肿”“子满”“水肿”“鼓胀”“积聚”等疾病范畴。中医学认为，肾藏精、主生殖，卵泡的生长发育需要肾精的滋养、肾阳的推动促进作用。正常妇女每月一般有 1 枚卵子发育成熟排卵，而在超促排卵过程中，由于大量促性腺激素的应用，短时间内有多个卵泡同时发育成熟，这势必会耗损大量的肾精，同时影响到其他脏腑的功能活动，从而形成各种病症。故本病以肾虚为本，水饮停滞为标，治疗应脾肾同调，补虚与祛湿并行[14]。已有多项研究证实中医疗法对于本病的治疗有显著的临床效果[15-17]。脐疗是药物直接作用于脐部施灸的一种治疗方法，其可通过任、督、带、冲脉与全身十二经脉相连，发挥近治作用的同时，协调全身阴阳，促进脏腑机能恢复；配之穴位针刺，增强治疗作用。脐疗所使用的药物包括党参、茯苓、白术、大腹皮、茯苓皮、当归、川芎、丹参、赤芍、冰片等。其中附子、干姜、肉桂温肾助阳，化气行水，兼暖脾土，以温运水湿；党参、茯苓、白术健脾利水渗湿；大腹皮、茯苓皮健脾行气利水；当归、川芎、丹参、赤芍活血行气利水。上药合用，共奏温补脾肾、行气利水之效。加之冰片，气味辛香，透皮走窜，加强药物的作用功效。针刺选用气海、关元、脾俞、肾俞、足三里、三阴交、阴陵泉、水分、天枢、地机等穴位。脾俞、气海、足三里健脾行气，以化水湿；三阴交为足太阴脾经、足少阴肾经、足厥阴肝经的交会穴，也是调节妇科内分泌的经验要穴，配合水分、天枢、足三里可调和气血，健运脾胃；关元为足三阴经与任脉交会穴，配合肾俞、阴陵泉、地机以温肾健脾、益气利水。诸穴合用，配之脐疗，加强温补脾肾、行气利水之功。

本研究结果示，中度 OHSS 患者经针刺联合脐疗治疗后，患者症状及肌酐、红细胞比积、D-二聚体、ALT 指标均明显改善，结果优于对照组。ALT 及肌酐分别是反映肝肾功能损害的重要指标；红细胞比积可直观地反映患者电解质失衡情况；D-二聚体是纤维蛋白溶解功能的重要监测指标。本研究两组之间各指标的变化及比较说明采用针刺联合脐疗的方法治疗中度 OHSS (脾肾阳虚证)具有改善临床症状、纠正电解质紊乱、改善血液高凝状态、降低肝肾功能损害等的作用，提示维持电解质平衡、抗凝、保护肝肾功能可能是针刺联合脐疗治疗脾肾阳虚型 OHSS 的作用机制。

综上所述，针刺联合脐疗对于改善 OHSS(脾肾阳虚证)患者症状、纠正电解质紊乱、改善血凝状态、保护肝肾功能具有显著的疗效，且费用低，患者易接受。但本研究样本量较少，今后仍需大样本进一步研究。

(第一作者牟珍妮为山东中医药大学 2017 级硕士研究生)

参　考　文　献

[1]　Golan A, Ronel R, Herman A, et al. Ovarian hyperstimulation syndrome: an update review[J]. Obstet Gynecol Surv, 1989, 44(6): 430-440.

(下转第 978 页)

·研究报告·

养心汤治疗冠心病心绞痛的系统回顾与 Meta 分析*

于 玲[1] 李佳琪[2] 曹丽娟[1] 王凤儒[3△]
(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江省齐齐哈尔市第一医院,黑龙江 齐齐哈尔 161005;3.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(2019)06-0961-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.006

【摘要】 **目的** 系统评价养心汤治疗冠心病心绞痛的疗效与安全性。**方法** 计算机检索 Pubmed、EMbase、Cochrane、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库,检索养心汤治疗冠心病心绞痛的随机对照试验,通过纳入与排除标准来选择文献、用 Cochrane 手册临床试验质量评价标准评价文献质量,提取有效数据,采用 RevMan5.3 进行数据的统计与分析。**结果** 共纳入 9 项研究,包括 692 例患者。Meta 分析结果显示:缓解心绞痛疗效分析结果显示[OR=1.92,95%CI(1.15,3.22)],观察组心绞痛疗效优于对照组。心电图疗效分析结果显示[OR=1.88,95%CI(1.18,2.99)],观察组心电图疗效优于对照组。中医证候分析结果显示[OR=3.20,95%CI(1.89,5.44)],观察组中医证候改善优于对照组。安全性评价:纳入的 9 篇文献中,观察过程中未报道不良反应的发生。**结论** 养心汤能有效缓解冠心病心绞痛患者的心绞痛症状,改善心电图疗效及中医证候疗效。

【关键词】冠心病 心绞痛 养心汤 Meta 分析

Systematic Review and Meta-analysis of *Yangxin Decoction* on Coronary Heart Disease and Angina Pectoris

Yu Ling, Li Jiaqi, Cao Lijuan, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of *Yangxin Decoction* on angina pectoris of coronary heart disease. **Methods**: Computer was used to search Pubmed, EMbase, Cochrane, China Knowledge Network, VIP database, China Biomedical Literature Database and Wanfang Database for randomized controlled trials of coronary heart disease and angina treated with *Yangxin Decoction* The inclusion and exclusion criteria were used to select the inclusion literature; the Cochrane Manual clinical trial quality evaluation criteria were used to evaluate the literature quality, and the effective data were extracted. RevMan 5.3 was used for data statistics and analysis. **Results**: 9 studies were included, including 692 patients. The results of meta-analysis showed that the results of the analysis of the effect of relieving angina showed that [OR =1.92, 95% CI (1.15, 3.22)]. The observation group was superior to the control group in the treatment of angina pectoris. The results of ECG analysis showed that [OR=1. 88, 95%CI (1.18, 2.99)]. The observation group was superior to the control group in the treatment of electrocardiogram. The results of TCM syndrome analysis showed that [OR= 3.20, 95%CI(1.89, 5.44)]. The observation group had better TCM syndromes than the control group. Safety evaluation: in the 9 articles included, no adverse reactions were reported during the observation. **Conclusions**: *Yangxin Decoction* can effectively relieve the symptoms of angina pectoris in patients with coronary heart disease and angina pectoris, improve the efficacy of ECG and TCM syndrome, with high safety.

【**Key words**】 Coronary heart disease; Angina pectoris; *Yangxin Decoction*; Meta analysis

冠心病是目前国内患病率最高的心血管疾病,心绞痛为冠心病的主要类型,治疗方法主要包括药物治疗与血运重建治疗,药物治疗不仅可以改善患者心肌缺血症状还可以改善患者的预后[1]。西医标准化治疗被证明有效可用,然而由于患者个体化差异,基础疾病的不同对药物的耐受性和禁忌证也不同,使西医标准化治疗受到限制[2]。还有一些患者接受西医标准化治疗仍有不同程度心绞痛发作,影响了患者的日常工作

*基金项目:国家自然科学基金项目(81573935);黑龙江省博士后基金项目(LBH-Z08007);黑龙江中医药大学校优秀创新人才支持计划(051267)
△通信作者(电子邮箱:53190636@qq.com)

与生活[3]。中药治疗冠心病心绞痛有独到之处。本研究中养心汤为明代王肯堂《证治准绳》中的方药，该方功擅补益气血，养心安神。现有临床试验表明，养心汤能改善患者心电图疗效，有效缓解患者心绞痛症状并且改善中医证候。本研究全面收集现有临床研究文献，并运用循证医学方法，客观评价养心汤治疗冠心病心绞痛的有效性和安全性，为临床治疗提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献纳入与排除标准

1.1.1 研究对象 本研究研究对象为冠心病心绞痛患者；西医诊断标准符合《慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南》[4]或《不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》[5]；中医诊断标准符合《冠心病中医辨证标准》[6]。

1.1.2 干预及对照措施 养心汤观察组采用养心汤加西药常规治疗，对照组为西药常规治疗或安慰剂联合西药常规治疗。

1.1.3 结局指标 本研究结局指标包括心电图疗效，心绞痛疗效，中医证候，心血管终点事件，不良反应。结局指标评价标准符合《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》[7]及《中药新药临床研究指导原则》[8]。

1.1.4 研究类型 所有纳入的研究均为随机对照试验，组间的基线资料比较均衡性良好。

1.1.5 纳入标准 采用《证治准绳》养心汤组方，针对冠心病心绞痛的随机对照试验，无盲法和语言限制。干预措施：所有研究对象均给予冠心病二级预防用药（抗血小板聚集药物、β-受体阻断剂、硝酸酯类制剂等），治疗组在西药常规治疗基础上加用养心汤，对照组仅予西药常规治疗。

1.1.6 排除标准 中药组方非《证治准绳》养心汤组方；治疗非冠心病心绞痛患者；重复发表的文章仅保留信息最全的 1 篇；未设对照组的研究、文献综述、个案报道等；所选病例合并其他严重器质性病变；试验所采用的诊断标准或者疗效评价标准不公认不权威；对照组患者应用其他中药；纳入研究对象组间比较基线资料不均衡。

1.2 文献检索

英文文献检索 1950 年 1 月 1 日至 2018 年 4 月 1 日发布的相关研究，检索 Pubmed，Embase，Cochrane 使用“养心颗粒”和“心绞痛”作为主题词进行检索。用于 PubMed 的完整搜索如下：(Yangxin granules [MeSH Terms] OR Yangxin [Text Word] OR Yangxin Particles [Text Word] AND Angina pectoris [MeSH Terms] OR Angina, Stable [Text Word] OR Angina, Unstable [Text Word] OR Angina Pectoris, Variant [Text Word] OR Chest Pain [Text Word])。中文文献检索以“养心颗粒”和“心绞痛”作为检索主题词检索期刊文献数据库中国期刊全文数据库(CNKI)、维普数据库(VIP)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库。检索期限从建库截至 2018 年 7 月 1 日，用于 CNKI 的完整搜索如下：[(SU =‘冠心病’OR SU=‘心绞痛’OR SU=‘胸痹’) AND SU=‘养心’NOT (SU%‘鼠’+‘家兔’+‘狗’+‘化痰’+‘活血’+‘心律失常’+‘早搏’)AND FT =‘随机’] OR [(TI=‘冠心病’OR TI=‘心绞痛’OR TI=‘胸痹’) AND TI =‘养心’ NOT (TI %‘鼠’+‘家兔’+‘狗’+‘化痰’+‘活血’+‘心律失常’+‘早搏’)AND FT=‘随机’] OR [(KY=‘冠心病’OR KY =‘心绞痛’OR KY =‘胸痹’)AND KY = ‘养心’ NOT (KY % ‘鼠’+‘家兔’+‘狗’+‘化痰’+‘活血’+‘心律失常’+‘早搏’)AND FT = ‘随机’] OR [(AB=‘冠心病’OR AB=‘心绞痛’OR AB=‘胸痹’)AND AB=‘养心’NOT (AB%‘鼠’+‘家兔’+‘狗’+‘化痰’+‘活血’+‘心律失常’+‘早搏’)AND FT=‘随机’]。

1.3 资料提取

3 名独立研究员（于玲、曹丽娟和李佳琪）分别确定了题目和摘要，并对符合纳入标准的研究进行全文评估，数据提取和数据分析。第 4 名和第 5 名研究员孙静和王凤儒解决文献数据提取分析中的分歧，达成共识。从每个文献中提取数据包括文献作者姓名，发表年份，纳入患者年龄，性别，样本量，干预措施，干预周期，心绞痛疗效，心电图疗效，中医证候。根据 PRISMA 的建议，两位独立研究员于玲和曹丽娟评估了偏倚风险。

1.4 质量评价

文献的质量评价和文献资料提取采用 Cochrane 协作网提供的“偏倚风险评估工具”进行评估。

1.5 统计学处理

统计分析采用 RevMan5.3 软件。计数资料采用比值比(OR)，计量资料采用均方差(MD)，统计均采用随机效应模型，以 95%可信区间(CI)表示。结果的异质性采用 Cochran Q 检验。异质性程度用 I^2 表示。I^2>50%，提示中高度异质性。

2 结 果

2.1 文献检索结果

本研究共纳入 9 篇文献，均为中文文献。文献检索流程图如图 1。

2.2 纳入研究的一般特征

本文纳入 9 篇研究，共纳入 694 例心绞痛患者，其中观察组 351 例，对照组 343 例。治疗组最小样本量为 30 例，治疗组最大样本量为 58 例。对照组最小样本量为 30 例，对照组最大样本量为 57 例。疗程为 2~4 周。纳入研究的文献特征见表 1。

表 1 纳入文献基线特征表

研究文献	年龄(岁)	性别(n,男/女)	样本量(n,O/C)	干预措施(O/C)	干预周期	心绞痛疗效(%,O/C)	心电图疗效(%,O/C)	中医证候(%,O/C)
刘影哲 2009[9]	NA	NA	60(30/30)	养心汤/常规治疗	4 周	83.33/80.00	73.33/70.00	NA
李玉芳 2009[10]	45~78	34/26	60(30/30)	养心汤加硝酸异山梨酯/硝酸异山梨酯	20 d	NA	88.66/56.66	NA
于晓红 2011[11]	58~61	41/62	103(53/50)	养心汤/常规治疗	4 周	94.33/92.00	69.81/64.00	98.11/94.00
于夕雯 2012[12]	54~62	61/54	115(58/57)	养心汤/常规治疗	4 周	82.76/73.68	72.41/68.42	82.76/68.42
高旭阳 2013[13]	40~70	NA	62(33/29)	养心汤/常规治疗	3 周	93.9/83.9	69.7/55.2	90.9/62.1
朱衡 2013[14]	34~83	39/29	68(34/34)	养心汤/常规治疗	14 d	94.12/76.47	94.12/76.47	NA
陈松柏 2014[15]	50~70	31/39	70(35/35)	养心汤/常规治疗加注射用益气复脉(冻干)	2 周	80.00/74.29	77.14/71.43	91.43/82.86
李海龙 2015[16]	40~75	32/34	66(33/33)	养心汤/常规治疗加氣哌噻吨美利曲辛	4 周	NA	NA	84.8/63.6
曹罗文 2015[17]	45~65	53/37	90(45/45)	养心汤/常规治疗	4 周	NA	NA	91.1/75.6

O:观察组;C:对照组;NA:无法获取

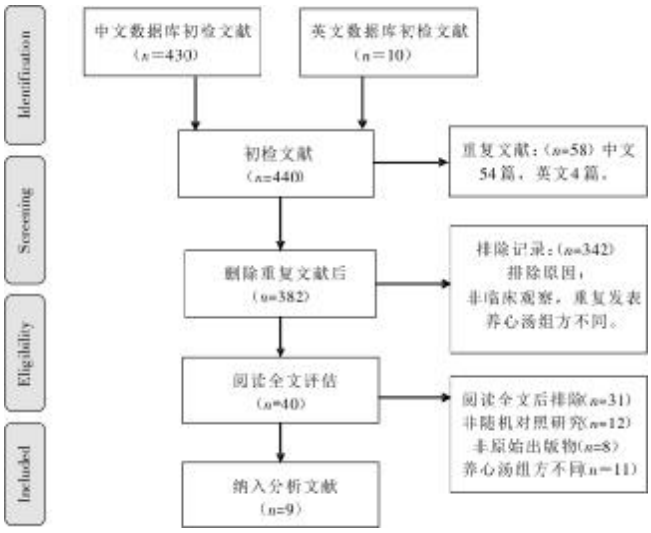


图 1 文献纳入流程图

2.3 纳入研究的质量评价

纳入的 9 项研究均进行了组间基线比较且基线均衡性良好。4 项研究[11-12,14,16]报告了具体的随机方法,其余 5 篇[9-10,13,15,17]报告随机但未提及研究的随机方法。所有研究均未提及是否使用盲法,1 项研究[14]结局指标与预期相比未报道完全,可能存在选择性报道,所有研究不存在其他偏倚。偏倚风险图和偏倚风险总结图见图 2,图3。

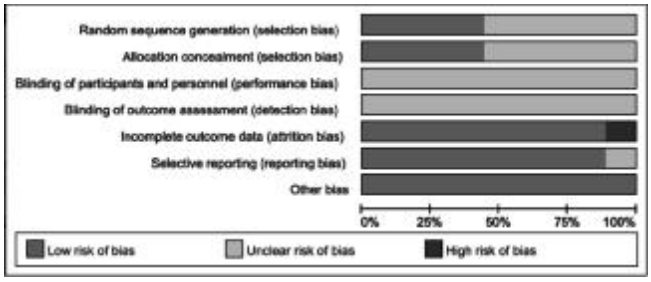


图 2 偏倚风险图

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 缓解心绞痛疗效 共 6 项研究[9,11-15]报道了患者心绞痛疗效,包括 478 例患者。Meta 分析结果显示[OR=1.92,95%CI(1.15,3.22)],观察组与对照组相比心绞痛疗效差异显著,心绞痛疗效观察组优于对照组。I^2=0%,无统计学异质性,心绞痛疗效分析结果见图 4。

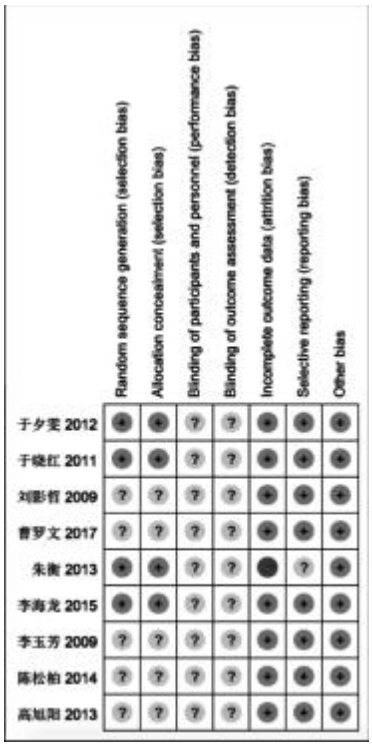


图 3 偏倚风险总结图

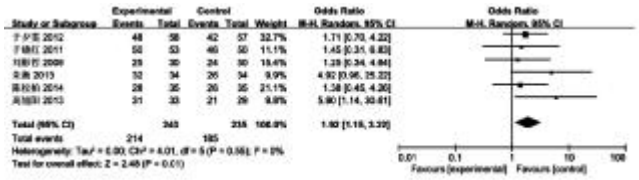


图 4 心绞痛疗效森林图

2.4.2 心电图疗效 共 7 项研究报道了患者心电图疗效,包括 538 例患者。Meta 分析结果显示[OR=1.88,95%CI(1.18,2.99)],观察组与对照组相比心电图疗效差异显著,心电图疗效观察组优于对照组。I^2=26%,异

质性较低，心电图疗效分析结果见图 5。

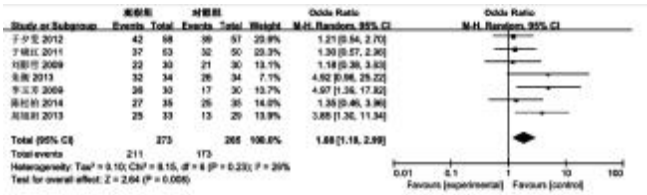


图 5　心电图疗效森林图

2.4.3　中医证候　共 6 项研究[11-13,15-17]报道了患者中医证候疗效，包括 504 例患者。Meta 分析结果显示[OR=3.20，95%CI(1.89，5.44)]，观察组与对照组相比中医证候疗效差异显著，中医证候疗效观察组优于对照组。I^2=0%，无统计学异质性，中医证候疗效分析结果见图 6。

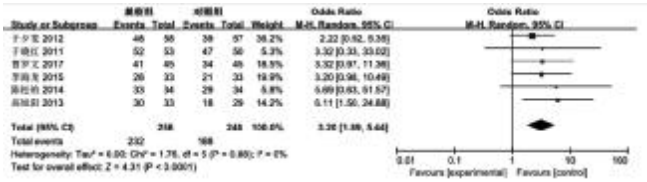


图 6　中医证候疗效森林图

2.4.4　安全性评价　近年来，临床观察除关注药物本身的疗效外，药物的不良反应也同等重要。本研究纳入的 9 篇文献中，观察过程中均未报道不良反应，现有研究结果表明临床应用养心汤较安全。但由于纳入研究总例数较少，仍需大规模临床观察，继续观察养心汤临床应用安全性，以做出更可靠评价。

3　讨　论

本研究采用 Meta 分析方法对养心汤治疗冠心病心绞痛的心电图疗效、心绞痛疗效、中医证候疗效改善情况进行了逐一的分析。Meta 分析结果显示：与单纯西药治疗相比，养心汤加西药治疗能有效缓解冠心病心绞痛患者的心绞痛症状，改善心电图疗效及中医证候疗效，且安全性较高。

心绞痛是最常见的冠状动脉粥样硬化性心脏病的类型，其严重影响了患者的工作和生活。心绞痛属于中医学中的“胸痹”“心痛”范畴，其病性属本虚标实、虚实夹杂之证。历代医家多认为疼痛的发生多是由于血脉不通、不通则痛，主要病理机制是心脉瘀阻[18]，故近年从“标实”即痰瘀论治的冠心病心绞痛临床报道较多，从“本虚”方面入手治疗则相对较少，实际应用中亦较重视活血化瘀、理气化痰等药物的应用，有时忽略了补益药物，而过度应用活血化瘀、理气化痰等药物，必然导致破血伤气。另一方面冠心病患者一般病程较长，患者多年老体衰且长期用药治疗，病情迁延反复，久病体虚[19]。故养心汤的益气养心安神法的提出和应用具有十分重要的价值。结合本研究得到的结果，我们发现，在常规西药治疗的基础上，适时加用养心汤治疗，可以使患者明显受益。

本次系统评价纳入的 9 篇文献均未对研究是否采用分配隐藏或盲法进行描述，这反映出目前国内的临床试验水平与科研人员对临床试验设计的方法学掌握情况还处于较低水平，亟待提高。此外，因对随访重视不够，导致无可靠的随访数据报道，故养心汤对冠心病心绞痛患者远期死亡率方面的效果尚需进一步研究统计。由于汤药剂型特殊使安慰剂设计较难等客观因素的限制，导致盲法实施困难，影响了文献证据力度。本研究虽然有上述诸多不足，但研究结果仍可说明养心汤治疗冠心病心绞痛确实有效，值得临床推广使用。

参　考　文　献

[1]　Yoshiyama T, Sugioka K, Naruko T. Neopterin and cardiovascular events following coronary stent implantation in patients with stable angina pectoris[J]. J Atheroscler Thromb, 2018, 28.

[2]　Luo P, Dong G, Liu L. The long-term consumption of ginseng extract reduces the susceptibility of intermediate-aged hearts to acute ischemia reperfusion injury[J]. PLoS One, 2015, 10(12): e0144733.

[3]　Pan X, Bao H, Si Y. Spinal cord stimulation for refractory angina pectoris: a systematic review and Meta-analysis[J]. Clin J Pain, 2017, 33(6): 543-551.

[4]　中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性稳定性心绞痛诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志，2007，35(3)：195-206.

[5]　柯元南，陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志，2007，35(4)：295-304.

[6]　中国中西医结合学会心血管学会. 冠心病中医辨证标准[J]. 中西医结合杂志，1991，11(5)：257.

[7]　全国冠心病座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准[J]. 人民军医，1974，25(5)：62.

[8]　梁茂新，高天舒.《中药新药临床研究指导原则》脏腑诸证考察与分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2008，14(5)：330-331，342.

[9]　刘影哲，周亚滨，孙静，等. 养心汤治疗冠心病不稳定性心绞痛临床观察[J]. 中医药学报，2009，37(4)：40-41.

[10]　李玉芳，吴维平. 养心汤加减治疗冠心病心绞痛(胸痹-气阴两虚型)临床观察[J]. 牡丹江医学院学报，2009，30(6)：34-36.

[11]　于晓红. 养心汤干预不稳定型心绞痛患者的临床研究及代谢组学影响[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2011.

[12]　于夕雯. 养心汤干预 UA 患者疗效观察及对 TNF-α、血浆代谢组学的影响[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2012.

[13]　高旭阳，遇昕. 养心汤治疗胸痹心痛病气血亏虚型临床观察[J]. 黑龙江中医药，2013，42(2)：13-14.

（下转第 968 页）

·研究报告·

宣白承气汤加味治疗老年社区获得性肺炎的临床研究*

李志尚[1] 蔡海荣[2] 张为章[2] 蔡鑫桂[1] 刘淑玲[1] 高焕佳[2] 陈伯钧[1△]
(1. 广州中医药大学第二附属医院，广东 广州 510120；2. 广州中医药大学，广东 广州 510405)

中图分类号：R563.1 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2019)06-0965-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.007

【摘要】 **目的** 观察宣白承气汤加味治疗重症肺炎的临床疗效。**方法** 将 86 例老年社区获得性肺炎痰热壅肺证患者分为对照组和治疗组各 43 例，对照组给予西医常规治疗，治疗组在对照组基础上加用宣白承气汤加味治疗。比较两组的临床疗效、中医证候积分、症状消失时间，血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞计数(WBC)、N%、降钙素原(PCT)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IgM、IgA、IgG、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+的水平。**结果** 治疗组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$)，两组治疗后中医证候积分、hs-CRP、WBC、N%、PCT、IL-6、TNF-α、CD8+水平均较治疗前降低，IgM、IgA、CD4+、CD4+/CD8+的水平均较治疗前升高，且治疗组的改善程度优于对照组($P<0.05$)，体温、咳嗽、肺啰音等症状消失时间低于对照组($P<0.05$)。**结论** 宣白承气汤加味治疗老年 CAP 可以提高临床疗效，改善症状，抑制炎症反应和提高机体免疫功能。

【关键词】 社区获得性肺炎 宣白承气汤加味 老年 痰热壅肺证 疗效

Effects of Modified *Xuanbai Chengqi Decoction* on Senile Community-acquired Pneumonia *Li Zhishang, Cai Hairong, Zhang Weizhang, et al. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou* 510120, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the effects of modified *Xuanbai Chengqi Decoction* on senile community-acquired pneumonia. **Methods**: 86 patients were divided into the control group and the treatment group, 43 cases in each. The control group was treated with conventional Western medicine, the treatment group modified *Xuanbai Chengqi Decoction* on that basis. The clinical effect, TCM syndrome score, levels of serum hs-CRP, WBC, N%, PCT, IL-6, TNF-α, IgM, IgA, IgG, CD4+, CD8+ and CD4+/CD8+ were compared between groups. **Results**: After treatment, the clinical efficacy of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The scores of TCM syndrome, level of hs-CRP, WBC, N%, PCT, IL-6, TNF-α and CD8+ were lower than those before the treatment ($P<0.05$), while IgM, IgA, CD4+ and CD4+/CD8+ were higher, and the improvement of the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Modified *Xuanbai Chengqi Decoction* can improve the clinical efficacy, improve symptoms, inhibit inflammatory reaction and improve immune function in senile community-acquired pneumonia.

【**Key words**】 Community acquired pneumonia; Modified *Xuanbai Chengqi Decoction*; Senile; Syndrome of phlegm-heat obstructing lung; Effects

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症[1]。老年 CAP 是指年龄超过 65 岁患者罹患 CAP。流行病学调查发现，美国 CAP 年发病人数约 400 万，年发病率为 2.5/(1 000 人·年)，其中 65 岁以上发病率高达 22.7/(1 000 人·年)[2]。我国老年 CAP 患者约 28.7%，远高于其他年龄段 CAP 患者[3]。CAP 的死亡率随着年龄升高和病情严重而增加，美国 CAP 死亡率约12%，而重症 CAP 患者可高达 20%~50%[4]，日本老年 CAP 患者死亡率约 16.2%，远高于<65 岁的 4.7%[5]，我国 CAP 死亡率约 17.46/10 万，而老年 CAP 死亡率达 887.72/10 万[6]。CAP 已成为全球第 4 大致死性疾病，是我国居民因呼吸系统疾病死亡的主要原因。老年 CAP 临床症状不典型，易误诊漏诊，且随着老龄化进程加速、抗生素滥用和耐药菌的出现，其临床治疗

* 基金项目：国家自然科学基金委员会面上项目(81273961)；广东省中医药局科研基金(20151207)；广东省中医院中医药科学技术专项(YN2015MS11)
△通信作者(电子邮箱：1390229108@163.com)

难度呈不断增长的趋势。CAP 属于中医学“风温肺热病”的范畴，中医药联合治疗 CAP 具有多靶点、整体调节等特点。宣白承气汤出自《温病条辨》[7]，具有清肺定喘、泻热通便的功效，治疗风温肺热病具有良好的疗效，但目前关于宣白承气汤治疗老年 CAP 的报道较少。本研究旨在观察宣白承气汤加味治疗老年 CAP（痰热壅肺证）的临床疗效及对血浆超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、白细胞计数（WBC）、降钙素原（PCT）水平的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　诊断标准：社区获得性肺炎西医诊断标准参照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南）》[1]中的诊断标准；痰热壅肺证的辨证标准参考文献[8-9]拟定。纳入标准：符合社区获得性肺炎的诊断标准；符合痰热壅肺证的辨证标准；年龄在 65~90 岁；胸部 X 光片或 CT 检查存在肺部斑片状阴影；病程 7 d 内；签署知情同意书；经医院伦理委员会批准。排除标准：年龄<65 岁或>90 岁；不符合 CAP 和痰热壅肺证的诊断标准；合并严重的肝肾功能不全、心肺功能不全、造血系统疾病、心脑血管疾病等疾病者；合并支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺病、肺纤维化、支气管扩张、肺栓塞、肺病肿瘤等呼吸系统疾病者；重症肺炎者；病程>7 d。

1.2　*临床资料*　采用回顾性研究方法，选取 2016 年 1 月至 2018 年 8 月广州中医药大学第二附属医院急诊科收治的老年 CAP（痰热壅肺证）患者共 86 例，根据是否给予宣白承气汤治疗，分为对照组与治疗组各 43 例。对照组男性 28 例，女性 15 例；年龄 65~86 岁，平均（75.69±12.34）岁；病程 1~6 d，平均（3.24±1.54）d。治疗组男性 30 例，女性 13 例；年龄 65~90 岁，平均（74.52±14.85）岁；病程 1~6 d，平均（4.06±1.12）d。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*　对照组按照指南推荐给予基础治疗[1]，经验性抗感染治疗：β-内酰胺类+大环内酯类或喹诺酮类联合使用，留取 3 次痰培养送检，若体温超过 38.5 ℃，则进行血培养，必要时根据细菌药敏试验结果调整抗感染治疗方案。同时给予纠正水/电解质紊乱、临时退热[洛索洛芬钠片，第一三共制药（上海）有限公司，60 mg/片，批号 20160536]、止咳[复方甲氧那明胶囊，第一三共制药（上海）有限公司，60 粒/瓶，批号 20155423]、化痰（注射用盐酸氨溴索，上海勃林殷格翰制药有限公司，2 mL:15 mg/支，批号 2016012）、雾化止咳平喘（吸入用复方异丙托溴铵溶液雾化，上海勃林殷格翰制药有限公司，2.5 mL/支，批号 20160721）、吸氧、生命体征监护、营养支持治疗等处理措施，气促明显者给予多索茶碱（瑞阳制药有限公司，0.2 g/支，批号 20163174）静脉滴注。疗程为 10 d。治疗组在对照组常规西医治疗的基础上加用宣白承气汤加味，方药组成：炙麻黄 10 g，生石膏 30 g，生大黄 9 g，杏仁 15 g，瓜蒌 15 g，甘草 6 g，黄芩 15 g。每日 1 剂，煎煮 2 次，每次煮成 100 mL/次，两次药液混合后分早晚各 1 次口服。疗程为 10 d。

1.4　*观察项目*　1）实验室检查指标。患者治疗前后 hs-CRP、WBC、N%、PCT、IL-6、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IgM、IgA、IgG、CD4+、CD8+、CD4+/CD8+的水平。2）中医证候积分：治疗前后壮热、咳嗽、便秘、口干、痰黄稠的评分变化。3）临床肺部感染评分（CPIS）。4）体温稳定时间，咳嗽消失时间，啰音消失时间，胸部阴影吸收>50%时间。

1.5　*疗效标准*　参考文献[10]拟定。痊愈：咳嗽、咯痰、体温恢复正常，肺部啰音消失，胸片示炎症完全吸收。显效：咳嗽、咯痰明显减轻，体温正常，胸片示炎症大部分吸收。有效：咳嗽、咯痰、体温减轻，胸片示炎症有所吸收。无效：症状、体征及检查无变化，或加重。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS21.0 统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料用率（%）表示，计量资料用独立样本 t 检验，计数资料用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组治疗前后 hs-CRP、WBC、N%水平比较*　见表 1。治疗后，两组的 hs-CRP、WBC、N%水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组 hs-CRP、WBC、N%水平明显低于对照组（$P<0.05$）。

表 1　两组治疗前后 hs-CRP、WBC、N%水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	hs-CRP(mg/L)	WBC(×10⁹/L)	N%
治疗组	治疗前	100.31±21.62	14.05±4.16	83.41±17.94
（n=43）	治疗后	6.82±2.13*△	6.21±1.95*△	62.64±9.37*△
对照组	治疗前	98.67±18.73	13.68±2.64	82.62±16.87
（n=43）	治疗后	14.85±3.14*	8.67±2.13*	69.98±11.57*

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

2.2　*两组治疗前后 PCT、IL-6、TNF-α 水平比较*　见表 2。治疗后，两组的 PCT、IL-6、TNF-α 水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组 PCT、IL-6、TNF-α 水平明显低于对照组（$P<0.05$）。

表 2　两组治疗前后 PCT、IL-6、TNF-α 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	PCT(μg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
治疗组	治疗前	1.63±0.23	66.39±10.68	86.94±16.52
（n=43）	治疗后	0.12±0.09*△	21.26±5.98*△	32.31±9.54*△
对照组	治疗前	1.56±0.25	65.32±11.64	83.62±17.27
（n=43）	治疗后	0.34±0.12*	31.69±9.57*	43.69±13.16*

2.3 两组治疗前后 IgM、IgA、IgG 水平比较 见表 3。治疗后，两组的 IgM、IgA 水平均较治疗前升高（$P<0.05$），且治疗组 IgM、IgA 水平明显高于对照组（$P<0.05$），而 IgG 水平差异无统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 两组治疗前后 IgM、IgA、IgG 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	IgG(g/L)	IgA(ng/L)	IgM(g/L)
治疗组	治疗前	9.53±2.14	2.26±0.83	0.73±0.12
（n=43）	治疗后	10.06±2.84*	3.48±1.16*△	1.24±0.24*△
对照组	治疗前	9.68±1.62	2.34±0.67	0.75±0.18
（n=43）	治疗后	9.87±2.64	2.94±1.03*	0.96±0.13*

2.4 两组治疗前后 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平比较 见表4。治疗后，两组的 CD4+、CD4+/CD8+水平均较治疗前升高（$P<0.05$），CD8+较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组 CD4+、CD4+/CD8+水平明显高于对照组（$P<0.05$），而 CD8+低于对照组（$P<0.05$）。

表 4 两组治疗前后 CD4+、CD8+、CD4+/CD8+水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	CD4+(%)	CD8+(%)	CD4+/CD8+
治疗组	治疗前	25.19±7.36	35.19±7.86	0.72±0.13
（n=43）	治疗后	42.84±7.15	21.16±5.39*△	2.02±0.31*△
对照组	治疗前	26.32±6.21	34.63±7.34	0.76±0.18
（n=43）	治疗后	37.39±5.73	26.73±4.31*	1.40±0.21*

2.5 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 5。治疗后，两组的壮热、咳嗽、大便干燥、口干、痰黄稠评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且治疗组咳嗽、大便干燥、口干、痰黄稠评分明显低于对照组（$P<0.05$），而壮热评分差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 5 两组治疗前后中医证候积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	壮热	咳嗽	大便干燥	口干	痰黄稠
治疗组	治疗前	2.23±0.84	4.96±1.04	1.76±0.24	1.71±0.27	3.71±0.34
（n=43）	治疗后	0.18±0.05*	1.53±0.41*△	0.61±0.12*△	0.21±0.08*△	0.84±0.26*△
对照组	治疗前	2.15±1.06	4.82±1.13	1.87±0.36	1.63±0.21	3.68±0.57
（n=43）	治疗后	0.21±0.04*	2.13±0.82*	0.93±0.12*	0.43±0.12*	1.86±0.14*

2.6 两组临床疗效比较 见表 6。治疗组总有效率明显高于对照组（$P<0.05$）。

表 6 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	43	10	24	6	3	40(93.02)△
对照组	43	5	16	14	8	35(81.40)

与对照组比较，△$P<0.05$。下同

2.7 两组体温稳定时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间、胸部阴影吸收>50%时间的比较 见表 7。治疗后，治疗组体温稳定时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间，胸部阴影吸收>50%时间均明显低于对照组（$P<0.05$）。

表 7 两组体温稳定时间、咳嗽消失时间、啰音消失时间、胸部阴影吸收>50%时间比较（d，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	体温稳定时间	咳嗽消失时间	啰音消失时间	胸部阴影吸收>50%时间
治疗组	43	2.31±0.85△	4.59±1.64△	6.13±2.84△	6.34±1.93△
对照组	43	3.64±1.06	6.38±2.14	8.27±2.39	8.68±2.39

2.8 不良反应 两组患者治疗期间均未见患者出现不良反应和肝肾功能异常。

3 讨 论

CAP 是急诊科中老年患者最常见的呼吸系统疾病之一，是老人因病住院和死亡的主要原因，且发病率随着年龄增加而增加。CAP 不仅严重危害老年患者的生命健康，影响其生活质量，而且造成严重的经济负担。由于抗生素的滥用、耐药菌的出现、人口老龄化、免疫功能低下等原因，老年 CAP 的治疗存在一定的困难[11]。随着中医现代化发展，中西医结合治疗老年CAP 具有一定的优势，越来越受到临床医师的关注[12]。

炎症反应在老年社区获得性肺炎的发生、发展以及预后中起着非常重要的作用。IL-6、TNF-α 等炎症因子可以使淋巴细胞、巨噬细胞活化并释放大量炎症因子，导致肺毛细血管通透性增加，促进炎症介质聚集在肺组织，引起肺泡损伤和肺泡塌陷[13]。PCT 是一种重要的反映炎症程度的敏感性指标，不仅具有重要的诊断价值，而且具有良好的预后价值，其水平越高，提示感染越严重，预后越差[14]。hs-CRP 是一种急性反应期蛋白，是一种非特异性炎症因子，当肺炎感染程度越严重时，hs-CRP 水平越高，且不受免疫、性别等因素的影响，因此具有判断感染严重程度的价值[14]。WBC 和N%是非特异性炎症指标，同样具有判断感染严重程度的价值。正常情况下，机体的 hs-CRP、WBC、N%、PCT、IL-6、TNF-α 水平趋于稳定，当罹患 CAP 时，其水平明显上升。免疫是老年患者重要的抗感染机制，在抑制 CAP 的发生、发展和改善预后等方面具有重要的意义。非特异性和特异性免疫对维持呼吸系统正常的免疫功能具有重要的作用。IgM、IgA、IgG 是重要的非特异性抗体，当病原微生物侵入人体后，机体内会分泌 IgM、IgA、IgG 等抗体，进而与微生物结合，组织病原微生物黏附于细胞表面[15]。T 细胞是重要的免疫效应细胞和调节细胞，在细胞免疫中具有重要的作用。CD4+T 细胞可以促进巨噬细胞活化和 CD8+T 细胞增殖、分化和成熟，进而清除病原体。CD8+T 细胞可以释放细胞毒性物质引起靶细胞凋亡，从而清除病原体，但是 CD8+T 细胞在杀伤宿主细胞的同时，可以破坏人体的

免疫功能[16]。

社区获得性肺炎属于中医学“风温肺热病”的范畴。中医学认为老年患者脏腑亏虚,抗邪能力低些,若外感风热之邪,或风寒之邪郁而化热。热郁于肺,炼津成痰,痰热互结,闭阻于肺,肺失宣降,故表现为发热、咳嗽、咯痰、气促等。且肺与大肠相表里,大肠传导正常,则肺气肃降正常。痰热阻滞,可致腑气不通,加重肺失宣降。因此,治疗上应清肺定喘、泻热通便[17]。宣白承气汤出自《温病条辨》,宣白承气汤加味在原方基础上加炙麻黄、甘草、黄芩而成。方中生石膏清肺胃之热,是为君药;黄芩清热解毒,尤清肺热,是为臣药;佐以杏仁、瓜蒌、炙麻黄止咳化痰、解痉平喘,大黄攻下腑实,泻热通便;使以甘草,益气和中,调和诸药。诸药配伍,共奏清肺定喘、泻热通便之功。现代药理学研究发现,宣白承气汤具有杀伤病原菌、调节机体免疫功能以及抗炎等作用[18]。本研究显示,对老年 CAP 痰热壅肺证患者,在常规西药治疗的基础上,加用宣白承气汤加味汤治疗,与对照组比较,可以明显提高临床疗效,降低血清 hs-CRP、WBC、N%、PCT、IL-6、TNF-α、CD8+的水平,提高机体 IgM、IgA、CD4+、CD4+/CD8+水平,降低壮热、咳嗽、口干、大便干燥、痰黄稠等中医证候积分,减少体温稳定正常时间、咳嗽消失、肺部啰音和肺部阴影消失时间。

综上所述,宣白承气汤加味治疗老年 CAP 可以提高临床疗效,改善症状,抑制炎症反应和提高机体免疫功能。

参 考 文 献

[1] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2016,39(4):241-242.

[2] Jain S, Self WH, Wunderink RG, et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults [J]. New England Journal of Medicine, 2015, 372(9):835.

[3] 刘慧,肖新才,陆剑云,等. 2009-2012 年广州市社区获得性肺炎流行特征和病原学研究[J]. 中华预防医学杂志,2013,47(12):1089-1094.

[4] Wiemken TL, Peyrani P, Ramirez JA. Global changes in the epidemiology of community-acquired pneumonia[J]. Seminars in Respiratory & Critical Care Medicine, 2012, 33(3):213-219.

[5] Takayanagi N, Hara KD, Takaku Y, et al. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in relation to age and severity in hospitalized adult patients[J]. Nihon Kokyuki Gakkai zasshi, 2006, 44(12):906.

[6] 苏欣,施毅,宋勇. 社区获得性肺炎病原体流行病学、耐药性及诊断研究进展[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2005,4(4):321-326.

[7] 吴瑭. 温病条辨[M]. 北京:科学技术文献出版社,2010.

[8] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:286-287.

[9] 熊旭东,钱义明,陆一鸣,等. 中西医联合治疗社区获得性肺炎专家共识 (2014 版)[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):1-6.

[10] 抗菌药物临床应用指导原则. 抗菌药物临床应用指导原则[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.

[11] 刘慧,张天托,吴本权,等. 老年社区获得性肺炎住院患者的临床资料分析[J]. 中华内科杂志,2007,46(10):810-814.

[12] 孙航成, 朱启勇. 麻杏石甘汤配合千金苇茎汤加减配合西药治疗社区获得性肺炎疗效观察[J]. 临床肺科杂志,2012,17(9):1741-1742.

[13] 赵瑾,冯宪真,冯丽丽,等. Th17/Treg 失衡在重症肺炎中的作用及其意义[J]. 医学分子生物学杂志,2016,39(1):17-20.

[14] 龚国富,段秀群,程丰,等. PCT、CRP 检测对社区获得性肺炎的诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(1):105-106.

[15] 魏保生. 医学免疫学[M]. 北京:科学出版社,2004.

[16] 梁颖,米玉红,张永志,等. 老年社区获得性肺炎患者细胞免疫功能的变化[J]. 中国感染与化疗杂志,2010,10(2):112-115.

[17] 李建生,余学庆,王明航,等. 中医治疗老年社区获得性肺炎的研究策略与实践[J]. 中华中医药杂志,2012,23(3):657-663.

[18] 贾晓儒,吴振起. 宣白承气汤制方特点探微[J]. 河北中医,2017,29(12):1889-1891.

(收稿日期 2018-10-15)

(上接第 964 页)

[14] 朱衡. 养心汤治疗不稳定型心绞痛 34 例疗效观察[J]. 福建中医药大学学报,2013,23(3):58-59.

[15] 陈松柏,周亚滨,孙静,等. 养心汤治疗冠心病不稳定性心绞痛临床观察[J]. 黑龙江医学,2014,38(8):904-905.

[16] 李海龙. 养心汤加减治疗冠心病合并心理障碍 (气血虚滞证)的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2015.

[17] 曹罗文. 冠心病不稳定性心绞痛应用养心汤治疗的效果分析[J]. 内蒙古中医药,2017,36(17):2-3.

[18] 王阶, 陈光. 冠心病稳定型心绞痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志,2018,59(5):447-450.

[19] 范增光,杨建飞. 中药养心汤的应用研究进展[J]. 中国中医急症,2016,25(12):2301-2303.

(收稿日期 2018-10-23)

·研究报告·

丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的疗效和安全性系统评价*

姚奇谷 张琳成 陈 冰 金伟锋 韩 进 何 岚 张宇燕△
(浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-0969-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.008

【摘要】 **目的** 系统评价丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定心绞痛的疗效及安全性。**方法** 对中国生物医学文献数据库、中国期刊全文数据库、维普期刊数据库、万方期刊数据库、Cochrane 图书馆、PubMed、美国国立医学图书馆数据库, 截止至 2018 年 7 月的中英文文献进行检索, 选择符合纳入标准的随机对照试验(RCT)。对纳入文献进行数据提取,质量评估和数据分析,并使用 RevMan5.3 版软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 22 个研究,1 910 例受试者。丹红注射液联合阿托伐他汀在总体疗效方面较对照组更佳(RR=1.21,95% CI=[1.16,1.26],$P<0.00001$);在心电图改善方面、心绞痛改善方面和 C 反应蛋白(CRP)改变比对照组更有效,但在血脂改变、安全性方面两组差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定心绞痛疗效较单用一种注射剂及常规治疗显著。

【关键词】 不稳定型心绞痛 丹红注射液 阿托伐他汀 安全性 系统评价

Systematic Evaluation of the Efficacy and Safety of *Danhong Injection* Combined with Atorvastatin on Unstable Angina Pectoris

Yao Qigu, Zhang Lincheng, Chen Bing, et al. Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang, Hangzhou 310053, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To evaluate the efficacy and safety of *Danhong Injection* combined with atorvastatin on unstable angina. **Methods**: Chinese and English literatures were retrieved from China Biomedical Literature Database, China Journal Full Text Database, Wipe Journal Database, Wanfang Journal Database, Cochrane Library, PubMed and National Library of Medicine until July 2018. Randomized controlled trials (RCTs) that met the inclusion criteria were selected. Data extraction, quality assessment and data analysis were carried out for the included literature, and meta-analysis was carried out with RevMan 5.3 software. **Results**: A total of 22 studies and 1 910 subjects were included. *Danhong Injection* combined with atorvastatin was better than the control group in overall efficacy (RR= .21, 95%CI=[1.16, 1.26], $P<0.00001$). ECG improvement, angina pectoris improvement and CRP changes were more effective than the control group, but there was no statistical difference in lipid changes and safety. **Conclusion**: *Danhong Injection* combined with atorvastatin on unstable angina is more effective than single injection and routine treatment, with high safety.

【**Key words**】 Unstable angina; *Danhong Injection*; Atorvastatin; Safety; Systematic review

不稳定型心绞痛(UA)是由心肌缺血引起的心脏病。临床实践过程中,抗血小板药物、硝酸盐、抗凝血剂、钙通道阻滞剂和 β 阻断剂广泛应用于不稳定型心绞痛患者,但效果并不显著。

UA 可归属中医学“血瘀”证范畴,中医对于本病的治疗有较多经验。近年来国内外学者在运用中医药治疗 UA 方面进行了大量的药理研究和临床观察,积累了很多经验,并取得了良好的临床疗效。丹红注射液含有红花黄酮类、丹参酮类、丹酚酸类等物质。大量临床应用研究表明,该药功可补气活血、逐瘀通络,药理研究表明其具有增加冠状动脉血流量、清除自由基以及改善心脏微循环、缓解心绞痛的作用[1]。以阿托伐他汀为代表的他汀类药物能降低胆固醇(TC)水平,逆转粥样硬化斑块的形成,缓解冠心病的进展。2006 年更新的美国心脏学会/美国心脏病学会的冠心病及其他动脉粥样硬化性血管病二级预防指南推荐他汀类药物的使用,但也有学者发现单独用药效果不佳,常需与其余药物联合使用[2]。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473587);浙江省自然科学基金项目(LR16H270001,LY17H270013);浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)(2018R410039)
△通信作者(电子邮箱:yannoo7376@sina.com)

目前现有研究报道证实，丹红注射液联合阿托伐他汀治疗 UA 确有较好的疗效，但尚无有关这两种药物联合使用治疗 UA 的疗效及安全性的循证医学研究。鉴于此，本文旨在采用 Meta 分析法从总体疗效、心电图改善情况、心绞痛改善情况、血脂和 C 反应蛋白（CRP）的改变和不良反应来总结和评价相关的证据，为临床用药提供可靠的参考。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　1)纳入标准：研究类型为随机对照研究；患者符合 UA 的国内外诊断标准，包括《不稳定型心绞痛诊断及治疗建议》[3]《不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》[3-4]；患者性别、年龄、宗教信仰或种族不限；干预措施为丹红注射液和阿托伐他汀联合使用与常规治疗进行对照。2)排除标准：非 RCT 的研究或者随机方法错误的文献；干预措施与本研究无关的文献；无法获取全文的文献；重复、雷同的文献；阿托伐他汀和丹红注射液使用剂量、疗程不符合规定的文献；样本量<30 例的文献。

1.2　检索策略　检索策略：兼顾中英文数据库，检索 SinoMed、VIP、CNKI、万方 4 个中文数据库和两个英文数据库即 Cochrane 图书馆（the Cochrane Library）、MEDLINE 的中英文文献，检索策略：由 2 名评价员独立检索，中文检索词："丹红注射液""阿托伐他汀""立普妥""心绞痛""不稳定心绞痛""急性冠脉综合征"；英文检索词："Danhong Injection""Atorvastatin""Lipitor""Angina""Unstable Angina""Acute coronary syndrome"。检索日期：2000 年 1 月至 2017 年 10 月。采用主题词和自由词相结合的方法进行检索[4]。结局指标：总体有效率；心电图(ECG)改变；CRP 指标变化；安全性结局指标；血脂改变；心绞痛症状的改善[5]。

1.3　文献资料提取及质量评价　2 名评价员通过标题和摘要独立扫描搜索结果，筛选相关的 RCT，根据纳入和排除标准，进一步确定了文献内容和质量，然后阅读全文筛选出符合标准的文献。提取数据包括作者、摘要、研究质量、观察的样本量、年龄大小、纳入和排除标准、结果和每项研究的不良反应等。文献的质量采用 Cocharane 评价手册 Handbook5.1.0 所述的"偏倚风险评估"工具进行分析，项目包括选择偏倚、实施偏倚、测量偏倚、失访偏倚、发表偏倚、其他偏倚。如果纳入文章有分歧则通过与第三作者的讨论来解决分歧。

1.4　统计学处理　应用 Cochrane Collaboration 的 Revman 5.3 软件。二分类数据使用相对危险度(RR)，连续变量采用权重的均方差(MD)，采用 95%可信区间(CI)。对纳入文献进行异质性检验，若 $I^2 \leqslant 50\%$，则运用固定效应模型；若 $50\% < I^2 < 75\%$，则运用随机效应模型；若 $I^2 \geqslant 75\%$，通过亚组分析或敏感性分析寻找异质性的来源，在无明显临床异质性时采用随机效应模型。若纳入文献>10 篇，则对纳入研究的文献通过漏斗图来分析研究发表偏倚。

2　结　果

2.1　文献筛选流程　见图 1。根据预定的搜索词进行检索，初筛发现 136 篇文献，但排除重复文献后剩余 69 篇文献。在查阅其标题和摘要后，我们排除了 43 篇文章，原因可见(图 1)。在阅读全文后，我们排除了 4 篇文献，原因是不符合用药的剂量规定或疗程规定。最终，有 22 篇文献纳入 Meta 分析。

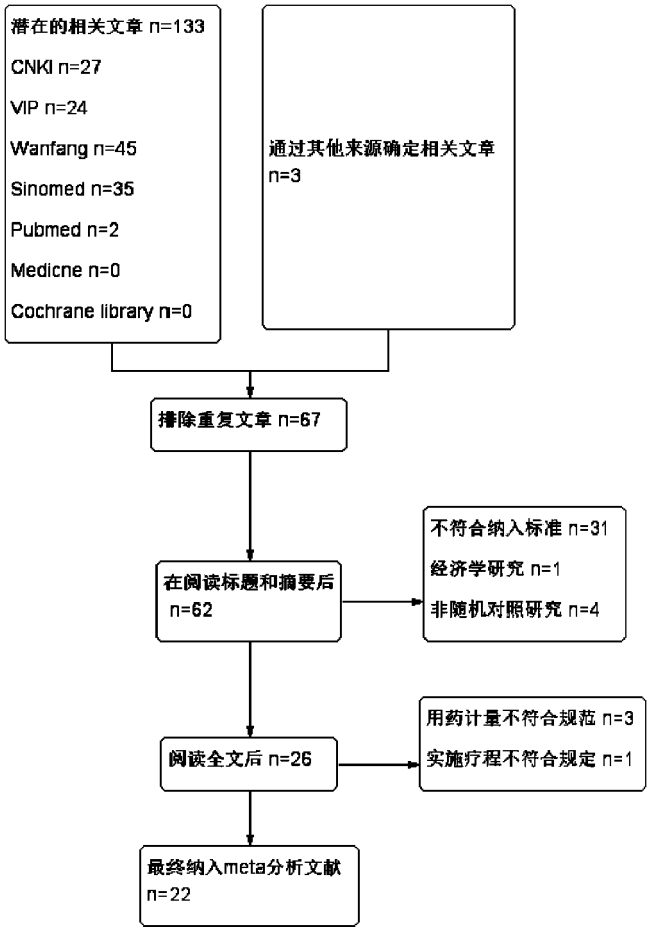


图 1　文献检索流程图

2.2　所纳入 RCT 的特点　见表 1。在所纳入的 22 篇 RCT 研究[6-27]均在中国进行，无英文报道。研究包括从 2007 年到 2018 年发布的期刊论文，集中于近 5 年发表，临床价值较高。每个纳入研究的样本量从 56~130 不等，所纳入数据中共有 1 910 名 UA 受试者。受试者的年龄结构广泛，从 32~85 岁不等。

2.3　文献质量评价　见图 2。22 个研究均采用了随机对照，且对年龄、病史表述详细，但均未报道具体的设计方案。4 个研究提及采用了随机数字表法；2 个研究试验组主要结局指标较少，所有研究均未出现随访丢失或案例资料不全的情况，选择性偏倚情况较小。

表 1 纳入文献信息

纳入研究	男/女(n)	年龄	例数(n)		干预措施		疗程	不良反应(有无提及)	结局指标
			试验组	对照组	试验组	对照组			
缪玲 2013[6]	43/17	59.20	30	30	A+D+R	A+R	2 周	未提及	①②③④⑥
王剑伟 2013[7]	60/36	60.90	48	48	A+D+R	A+R	2 周	未提及	①②③⑥
赵芳 2015[8]	43/37	66.50	40	40	A+D+R	A+R	2 周	无明显不良反应	①④⑤
张金岩 2017[9]	59/51	63.95	55	55	A+D+R	A+R	2 周	未提及	①③
张臣 2013[10]	41/15	57.00	28	28	A+D+R	A+R	4 周	未提及	②
苏蕊雅 2013[11]	58/22	60.50	40	40	A+D+R	A+R	15 d	未提及	①
王一波 2018[12]	50/50	57.72	50	50	A+D+R	A+R	15 d	未提及	①
潘菊香 2013[13]	72/54	53.63±6.32	63	63	A+D+R	A+R	4 周	1 例腹痛腹泻	③④⑤
吕云勇 2016[14]	72/58	63.40	65	65	A+D+R	A+R	15 d	7 例恶心,头痛 2 例;心悸 3 例,皮疹 1 例	①②④⑤⑥
蒲东玉 2014[15]	32/28	64.55	30	30	A+D+R	A+R	2 周	未提及	①④
崔延丽 2013[16]	47/31	64.55±6.10	40	38	A+D+R	A+R	4 周	1 例腹胀,1 例 ALT 升高	①③④⑤⑥
刘朝晖 2015[17]	61/37	62.51	49	49	A+D+R	A+R	4 周	1 例腹胀,3 例 ALT 升高	①③⑤⑥
余玲 2016[18]	40/42	55.00	41	41	A+D+R	A+R	2 周	未提及	①②③④
欧魏英 2016[19]	47/53	61.50	50	50	A+D+R	A+R	15 d	未提及	①④
何运芳 2015[20]	37/31	53.95	34	34	A+D+R	A+R	2 周	2 例 CPK 增高,胃肠道反应	①⑤
张光明 2014[21]	49/31	65.65	40	40	A+D+R	R	2 周	未提及	①
张建东 2013[22]	37/43	56.86±5.21	40	40	A+D+R	R	2 周	3 例胃肠道反应	①⑤
闫月玲 2009[23]	48/32	59.00±9.00	40	40	A+D+R	R	2 周	无明显不良反应	③⑤
王小伟 2010[24]	66/26	58.00	46	46	A+D+R	R	2 周	无明显不良反应	①
王丽梅 2016[25]	54/46	65.15	50	50	A+D+R	R	2 周	未提及	①③④
伏忠阳 2014[26]	未提及	58.80±2.70	36	36	A+D+R	R	2 周	未提及	①③④
董青 2007[27]	38/44	60.02	42	40	A+D+R	R	2 周	未提及	⑥

A:阿托伐他汀;D:丹红注射液;R:常规治疗;qd:每日 1 次;bid:每日 2 次;①疗效结局指标;②CRP;③心电图疗效;④心绞痛疗效;⑤不良反应;⑥血脂指标

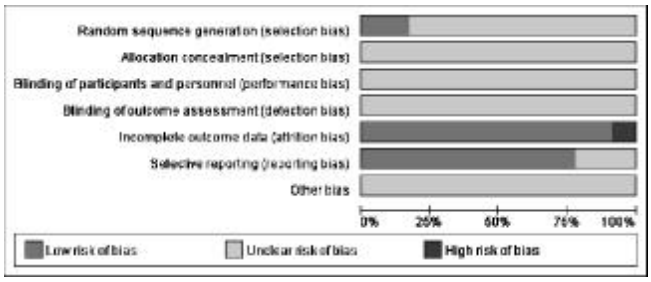


图 2 文献质量信息

2.4 总体疗效的 Meta 分析 见图 3。共纳入 19 项研究[6-9,11-22,24-26]进行 Meta 分析。由于无异质性[5],遂采用固定效应模型,合并效应量为(RR=1.21,95%CI=[1.16,1.26],$P<0.00001$)。结果表明,分析结果有统计学意义,两药联合使用疗效比单一使用阿托伐他汀或只进行常规治疗效果更好。

2.5 心电图改善 Meta 分析 见图 4。共进行了 9 项研究[6-7,13,16-18,23,25-26]的 Meta 分析,由于无异质性,遂采用固定效应模型,合并效应量(RR=1.24,95%CI=[1.16,1.33],$P<0.00001$)。

2.6 心绞痛持续时间和频次的 Meta 分析 见图 5,图 6。持续时间共有 8 项 RCT 研究[6,8,13-14,18-19,25-26]报道了心

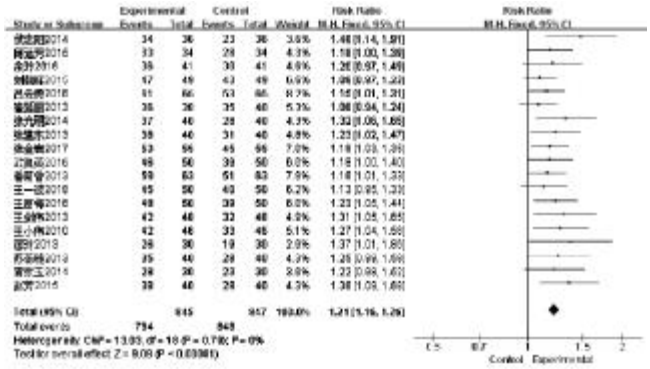


图 3 总体疗效的 Meta 分析森林图

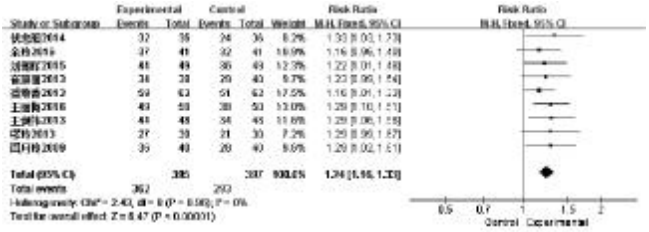


图 4 心电图改善情况的 Meta 分析森林图

绞痛持续时间的变化，由于异质性较大，遂采用随机效应模型，合并效应量（MD=1.12，95%=[0.76，1.49]，$P<0.00001$）。发作频次总共有 9 项 RCT 研究[6,8,13-15,18-19,25-26]报道了心绞痛发作频次的变化，由于异质性较大，遂采用随机效应模型，合并效应量（MD=0.16，95%CI=[0.11，0.21]，$P<0.00001$）。

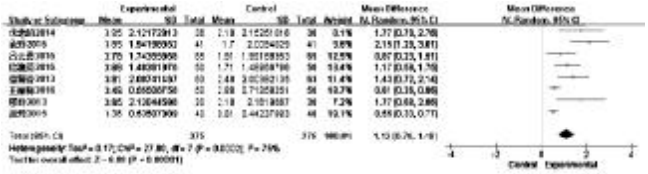


图 5　心绞痛持续时间的 Meta 分析森林图

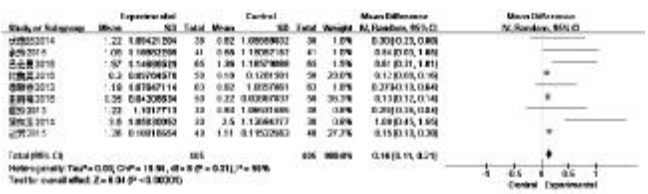


图 6　心绞痛发作频次的 Meta 分析森林图

2.7　TC 和 TG 含量比较 Meta 分析　见图 7，图 8。TC 共有 5 项 RCT 研究[6-7,16-17,27]报道了治疗前后的TC 含量，由于异质性较大，遂采用随机效应模型，合并效应量（MD=0.26，95%CI=[-0.01，0.53]，$P=0.06$）。TG 共有 6 项 RCT 研究[6-7,14,16-17,27]报道了治疗前后的 TG 含量，由于异质性较大，遂采用随机效应模型，合并效应量（MD=-0.03，95%CI=[-0.09，0.04]，$P=0.42$）。

图 7　TC 改变的 Meta 分析森林图

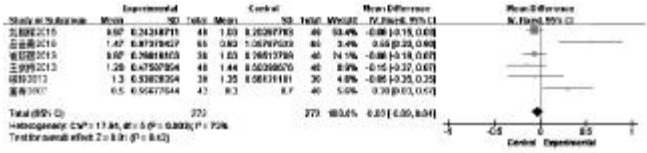


图 8　TG 改变的 Meta 分析森林图

2.8　CRP 比较 Meta 分析　见图 9。有 6 项 RCT 研究[6-7,10,14,18,27]被纳入 Meta 分析，由于异质性较大，遂采用随机效应模型，合并效应量（MD=2.11，95% CI=[1.16，3.05]，$P<0.0001$）。

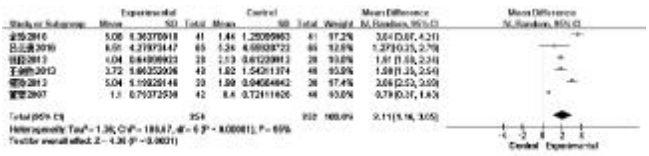


图 9　CRP 改变的 Meta 分析森林图

2.9　安全性比较 Meta 分析　见图 10。统计发现 9 项研究[8,13-14,16-17,20,22-24]提到了不良反应，其中 3 项研究[22-24]未发生明显不良反应，6 项研究[8,13-14,16-17,20]提到了不良反应例数及类型，共 21 例，其中试验组 12 例，对照组 9 例。包括 4 例丙氨酸氨基转移酶（ALT）升高，15 例出现了轻度的胃肠道反应，2 例出现头晕头痛，3 例出现心悸，1 例出现皮疹。试验组和对照组分别纳入 415 例、417 例受试者。Meta 分析结果显示：异质性较小，遂采用固定效应模型，合并效应量（RR=1.28，95%CI=[0.59，2.76]，$P=0.53$）。

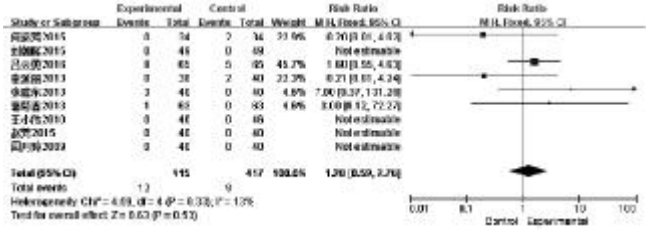


图 10　药物安全性的 Meta 森林图分析

2.10　纳入文献偏倚分析　见图 11。选取心电图变化比较的 9 项 RCT 研究[6-7,13,16-18,23,25-26]其发表偏倚，以试验组与对照组心电图疗效 RR 值为横坐标，纳入的文献研究样本量为纵坐标，此漏斗图表明：相关研究分布对称较低，纳入研究的稳定性不高，可能与阴性结果较难发表有关。

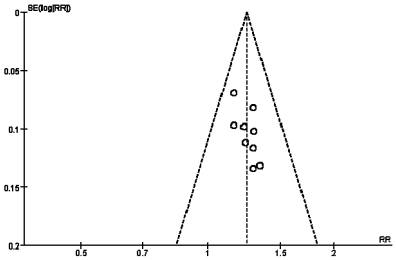


图 11　心电图疗效的漏斗图

3　讨　论

UA 属于急性冠状动脉综合征，15%~35%的 UA 可发展为急性心肌梗死或猝死，需要采用紧急的治疗。UA 的发病机制主要是血管内皮的损伤、表面血小板聚集和/或刺激导致的冠状动脉痉挛、斑块破裂、出血等引起相关的炎症，引起心肌急剧缺血与缺氧，最终引发心绞痛。

他汀类药物治疗对包含 UA 在内的急性冠脉综合征已有较多的临床支持。Vale 等[28]对 18 项研究（14 303 名受试者）比较早期他汀类药物治疗与安慰剂治疗，发现他汀类药物的使用能减少 UA 的发生。阿托伐他汀的抗炎、抗血栓和抗氧化作用，以及降血脂作用，对缓解或逆转动脉粥样硬化有利[1]。UA 与中医学“胸痹”的

概念相近,胸痹的治疗关键在于活血化瘀。研究表明丹参中的丹参酚酸和丹参酮具有解除血管痉挛、扩张血管、抗过氧化损伤和抗血小板聚集的作用;红花中含有的红花黄色素及红色醌苷,有抗血栓、减轻缺血再灌注损伤等功效,具有抑制内源性凝血系统的作用。

本系统评价共纳入 22 项 RCT 研究, 包括 1 910 名受试者。目前有关两者联用的疗效与安全性研究集中于国内研究。Meta 分析结果显示:疗效方面,与单用丹红注射液、阿托伐他汀及其他常规治疗相比,两药联合使用治疗 UA 临床疗效更佳;在缓解心绞痛症状,改善心电图, 降低心绞痛发作频率和持续时间方面具有潜在有益作用;安全性方面,所纳入的试验均未报告可能与 UA 有关的严重不良事件, 且仅有 9 项报告了不良反应。根据 Meta 分析的结果,22 项试验中。安全性无统计学差异, 表明两药联合治疗不稳定型心绞痛具有较高安全性。由于大多数患有 UA 的受试者需要长期服药,我们希望对治疗的长期安全性进行观察,这需要将来更长随访时间、更大样本量的 RCT 研究被纳入。根据本次Meta 分析所述,结果肯定了丹红注射液联合阿托伐他汀治疗 UA 有更好疗效和安全性。

Meta 分析的局限性不可忽视,本次系统评价纳入文献仅 5 篇文献比较详细地描述了随机化方法, 导致文献存在偏倚,可能影响治疗效果的准确评估。同时,缺乏多中心研究,且均为国内研究,可能导致本文结论的证据等级偏低。在今后的临床研究设计中,应开展更多的多中心、大样本、高质量的临床 RCT,且采用国际公认的指标进行分析评价, 以增强系统评价的证据强度,为临床治疗提供依据。

参 考 文 献

[1] 王硕,何俗非,翟静波,等. 丹红注射液药理作用及临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(3):128-131.

[2] Niezgoda P, Sikora J, Barańska M, et al. Crushed sublingual versus oral ticagrelor administration strategies in patients with unstable angina. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2017, 117(4):718-726.

[3] 药物治疗. 不稳定性心绞痛诊断和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志,2000,16(6):409-412.

[4] 柯元南,陈纪林. 不稳定性心绞痛和非 ST 段抬高心肌梗死诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(4):295-304.

[5] 张丹,李婕,吴嘉瑞,等. 基于 Meta 分析的灯盏花素注射液治疗不稳定型心绞痛临床评价研究[J]. 国际中医中药杂志,2017,39(5):424-429.

[6] 缪玲, 胡咏华. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国医药导报,2013,10(1):78-80.

[7] 王剑伟,逄忠利,牛婵娟,等. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛临床分析[J]. 河北医药,2013,35(16):2438-2440.

[8] 赵芳, 吴连拼. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 中国现代医生,2015,53(27):24-26.

[9] 张金岩. 阿托伐他汀与丹红注射液联合用药治疗方案在冠心病心绞痛患者治疗中的应用效果[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(91):89-92.

[10] 张臣,刘翔,邢之华,等. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙对不稳定型心绞痛患者高敏 C 反应蛋白的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(1):46-47.

[11] 苏蕊雅. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 中国医学创新,2013,6(3):22-23.

[12] 王一波. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,5(5):68-70.

[13] 潘菊香,陈丽华,任云诚,等. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的临床疗效及作用机制分析[J]. 实用临床医药杂志,2013,17(21):114.

[14] 吕云勇. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗冠心病不稳定型心绞痛的效果[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(21):2664-2665.

[15] 蒲冬玉. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗老年不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国现代医生,2014,52(3):41-42.

[16] 崔延丽. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗老年不稳定性心绞痛疗效观察[J]. 河南医学高等专科学校学报,2013,25(3):254-257.

[17] 刘朝晖. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗老年不稳定性心绞痛临床疗效观察[J]. 当代医学,2015,22(4):136-137.

[18] 余玲. 阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛的效果[J]. 中国社区医师,2016,32(23):79-80.

[19] 欧魏英. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛的效果评价[J]. 心理医生,2016,22(34):103-104.

[20] 何运芳, 刘柳花. 丹红注射液联合西药治疗心绞痛患者的临床疗效[J]. 中国药物经济学,2015,10(8):74-75.

[21] 张光明. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国社区医师,2014,30(12):91.

[22] 张建东. 阿托伐他汀联合丹红注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国现代医生,2013,51(23):79-80.

[23] 闫月玲,曹福元,藕玉莲,等. 不稳定型心绞痛早期联合应用丹红注射液及阿托伐他汀的临床疗效观察[J]. 内蒙古医学杂志,2009,41(7):871-873.

[24] 王小伟. 丹红注射液联合阿托伐他汀钙治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 临床合理用药杂志,2010,3(5):3-4.

[25] 王丽梅,史继娥,陈鸿. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗冠心病心绞痛临床疗效观察[J]. 甘肃科技,2016,32(23):121-123.

[26] 伏忠阳,李学彪,李亚雄,等. 丹红注射液与阿托伐他汀联合治疗不稳定型心绞痛效果分析[J]. 昆明医科大学学报,2014,35(4):95-97.

[27] 董青. 丹红注射液联合阿托伐他汀治疗不稳定型心绞痛患者的观察[J]. 中华现代临床医学杂志,2007,16(5):16-20.

[28] Vale N, Nordmann AJ, Schwartz GG, et al. Statins for acute coronary syndrome[J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, 9(6):CD006870.

(收稿日期 2018-12-03)

·研究报告·

逍遥散治疗心脏神经官能症疗效的系统评价*

陆艾阳子[1]　王静怡[1]　高　卉[2]　宋俊生[1△]
(1.天津中医药大学,天津 300193;2.河北省中医院,河北 石家庄 051000)

中图分类号:R54　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-0974-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.009

【摘要】**目的** 回顾分析逍遥散与谷维素、β 受体阻滞剂、苯二氮䓬类药物、氟哌噻吨美利曲辛治疗心脏神经官能症的疗效。**方法** 检索 1949 年至 2018 年 6 月期间中国生物医学数据库、中国知网、万方数据库、维普、Pubmed 等 5 个数据库中收录的逍遥散治疗心脏神经官能症的临床随机对照试验,进行筛选、提取资料并进行 Cochrane 风险偏倚评估、异质性检验、合并效应量及敏感性分析。**结果** 最终纳入 15 个试验,共计 1 244 例患者。纳入试验异质性较低但存在一定偏倚风险,效应量合并结果:逍遥散较联合使用 β 受体阻滞剂、苯二氮䓬类药物、谷维素的疗效较好($P<0.00001$);逍遥散较联合使用 β 受体阻滞剂、谷维素的疗效较好($P<0.0001$);逍遥散较联合使用 β 受体阻滞剂、谷维素、氟哌噻吨美利曲辛的疗效较好($P=0.0006$);逍遥散联合 β 受体阻滞剂、苯二氮䓬类药物、谷维素的疗效优于单纯使用西药($P=0.0010$)。**结论** 逍遥散对照西药、逍遥散联合西药对照单纯西药治疗心脏神经官能症在临床总有效率方面具有优势,但尚需更多高质量的随机双盲对照试验加以验证。

【关键词】 心脏神经官能症　逍遥散　β 受体阻滞剂　苯二氮䓬类药物　谷维素　氟哌噻吨美利曲辛　系统评价

Systematic Evaluation of Xiaoyao Powder in the Treament of Cardiac Neurosis

Lu Aiyangzi, Wang Jingyi, Gao Hui, et al.　Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To retrospectively analyze the therapeutic effects of *Xiaoyao Powder* and Zhaooryzanol, β-receptor blocker, benzodiazepines, *Flupentixol and Melitracen* on cardiac neurosis. **Methods**: Randomized controlled clinical trials of *Xiaoyao Powder* on cardiac neurosis were retrieved from China Biomedical Database, CNKI, Wanfang Database, *Weipu and Pubmed* databases from 1949 to June 2018. Data was screened, extracted, and Cochrane risk bias assessment, heterogeneity test, combined effects and sensitivity analysis were performed. **Results**: A total of 15 trials involving 1244 patients were included. *Xiaoyao Powder* was better than the combination of β-receptor blocker, benzodiazepines and oryzanol($P<0.00001$). *Xiaoyao Powder* was better than the combination of β-receptor blocker and oryzanol($P<0.00001$). *Xiaoyao Powder* was more effective than combination of β-receptor blocker, oryzanol and halopethiazide and melitracen ($P=0.0006$). The efficacy of *Xiaoyao Powder* combined with β-receptor blocker, benzodiazepines and oryzanol was better than that of Western medicine alone ($P=0.0010$). **Conclusion**: Compared with Western medicine alone, *Xiaoyao Powder* combined with Western medicine has significant advantages in the treatment of cardiac neurosis. However, more high-quality randomized double-blind controlled trials are needed to verify the above conclusions.

【**Key words**】 Cardiac neurosis; *Xiaoyao Powder*; β-receptor blocker; Benzodiazepines; Oryzanol; *Flupentixol and Melitracen*; Systematic review

心脏神经官能症(cardiac neurosis)又名功能性心脏不适、神经血循环衰弱症、奋力综合征、神经性循环系统功能障碍、神经性循环无力症或高敏症,是以心脏不适为主要表现的神经官能症,其临床特点为心血管症状与神经功能紊乱合并出现。患者的心血管症状包括心悸、心前区疼痛、气短等,但临床无任何与其有因果关系的器质性心脏病或其他对心脏有影响的其他躯体疾病证据,其患者通常合并明显的焦虑、抑郁、恐惧、强迫、疑病或神经衰弱等心理障碍[1]。因本病症状易于与其他疾病混淆,故临床应与冠心病心绞痛、二尖瓣脱垂综合征、特发性肥厚性主动脉瓣狭窄(IHSS)、肋间神经痛、肋软骨炎、病毒性心肌炎、甲状腺功能亢进等进行鉴别[2]。本病患者心电图检查可见窦性心动过速,ST 段、T 波改变,普萘洛尔试验可为阳性。治疗中应以心

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81373891)
△通信作者(电子邮箱:544050211@qq.com)

理治疗为主,服用改善焦虑或抑郁的药物、小剂量镇静剂、β 受体阻滞剂,并在取得疗效后维持治疗 2~3 个月再逐渐停药。

中医学中心悸是患者自觉心中悸动、惊惕不安,甚则不能自主的一种病证,其临床呈发作性,因情志波动会劳累过度而发作,并且常伴有胸闷、气短、失眠、健忘、眩晕、耳鸣等症。其较轻者为惊悸,较重者为怔忡。可见心悸与心脏神经官能症的临床表现极为相似,故治疗上可参考心悸进行辨证论治[3]。心悸病因主要有感受外邪、情志内伤、饮食失调、劳欲过度、他病迁延,病位以心为主,与其余四脏均有牵连。逍遥散出自宋代《太平惠民和剂局方》,方中柴胡疏肝解郁、条达肝气,当归与芍药一温一凉,执和血养血、柔肝敛阴之用,白术、茯苓、甘草共司实土御木、滋养生源之职,稍佐薄荷、生姜疏散郁遏之气,为疏肝健脾、调肝养血的代表方[4]。目前,有数十种中医药干预措施可以有效治疗心脏神经官能症。在前期研究过程中发现逍遥散是临床上治疗心脏神经官能的常用方剂之一, 逍遥散因其配方固定、受到各种因素的干扰较小,且目前尚无逍遥散与西医药物治疗效果的系统评价研究, 故优先对其进行研究, 其他中药方剂的研究结果我们亦将逐一进行公布,以供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 明确诊断为心脏神经官能症的临床随机对照试验;治疗组干预措施含逍遥散原方、逍遥散加减方、逍遥散化裁方;研究指标为临床总有效率(有效=痊愈+显效+有效)。

1.2 排除标准 未明确诊断为心脏神经官能症;干预方式种类不明确、剂量不明确;干预方式文献数量少于 2 篇的研究。

1.3 检索策略 中文数据库检索以“心脏神经官能症”or“功能性心脏不适”or“神经血循环衰弱症”or“奋力综合征”or“心血管神经官能症”or“神经性循环系统功能障碍”or“神经性循环无力症”or“高敏症”为检索词,通过计算机检索中国知网 CNKI(1979 年 1 月 1 日至 2018 年 6 月 30 日)、中国生物医学文献数据库 CBM(1979 年至 2018 年)、维普数据库 VIP(1989 年至 2018 年)和万方数字化期刊群 Wanfang Database(1949 年至 2018 年)。通过以上 4 个数据库不能获取的全文,则辅以手工检索天津中医药大学图书馆过刊资料库。英文数据库在 Pubmed 中以“Neurocirculatory Asthenias”OR “Effort Syndrome”OR “Cardiac Neurosis”OR “Hyperkinetic Heart Syndrome”OR “Neurocirculatory Asthenia”OR“Da Costa′s syndrome”AND“xiaoyao san” OR“xiaoyao powder”OR“xiaoyao”进行检索。

1.4 文献筛选与资料提取 将检索获得的题录导入 Note Express,并进行剔重。之后由 2 位评价者(陆艾阳子、王静怡)独立阅读文题和摘要,排除明显不符合纳入标准的报道,并进行分类。详细阅读可能符合纳入标准的文献全文,并提取信息。交叉核对分类纳入结果,对有分歧文献通过第 3 位评价者(宋俊生)决定其是否纳入。

1.5 评价与分析 1)基本情况分析。对纳入研究的可比性、诊断标准、疗效评价标准、疗程、不良反应情况、随访情况进行分析。2)偏倚分析。采用 Cochrane 风险偏倚评估工具[5]从选择偏倚;分配隐藏、盲法的实施、测量偏倚、随访偏倚、报告偏移、其他偏倚 7 个方面对纳入的文献进行评价。由 2 位评价者(陆艾阳子、高卉)独立对纳入的试验进行偏倚风险评价,交叉核对后,如有分歧交由第 3 位评价者(宋俊生)决定。3)异质性检验。选用 I^2 统计量进行异质性检验。当 I^2 统计量超过 25%、50%、75%时,分别提示研究具有低度、中度及高度异质性。如各研究间存在统计学异质性时尽可能找出异质性的来源,如不存在临床或方法学异质性,则采用随机效应模型进行合并分析并进行敏感性分析[6]。4)敏感性分析。将可能存在明显异质性的试验排除,将剩余的其他研究进行分析, 评价合并效应量及研究间异质性。若敏感性分析前后结果没有本质改变, 说明 Meta 分析结果较为可信; 若敏感性分析得到不同结果, 提示存在与干预措施效果有关的、潜在的重要因素,故在解释结果和下结论时应非常慎重。5)效应量合并。临床总有效率采用相对危险度(RR)进行分析。经异质性检验提示无明显异质性时采用固定效应模型(Fixed),否则采用随机效应模型(Random)进行分析。$P<0.05$ 认为差异有统计学意义。6)发表偏倚分析。运用 RevMan5.3 生成漏斗图, 根据纳入研究分布是否对称,判断是否存在发表偏倚。

2 结 果

2.1 检索及筛选结果 进过检索共计获得相关题录 3 492 条。剔除重复收录的文献 1 956 条。将剔重后的 1 536 篇文献分为临床研究类文献 613 篇、个案经验类文献 133 篇、实验类文献 11 篇、理论研究类文献 376 篇、综述类文献 51 篇、专利登记 18 篇、不相关类文献 334 篇。其中临床研究文献中可分为干预性实验 534 篇、诊断性试验 77 篇、循证研究 2 篇。534 篇干预性试验中剔除干预措施不明 71 篇、临床病例对照试验 31 篇、临床病例观察 150 篇,最终获得临床随机对照试验 282 篇(包括完全随机 46 篇、半随机 236 篇)。根据试验组和对照组干预措施的种类,剔除 267 篇,最终纳入 15 篇文献进行分析(图 1)。

2.2 文献基本信息提取情况 经过筛选最终纳入 15 篇文献,共涉及 1 244 例患者。除了方居正[9]的研究未

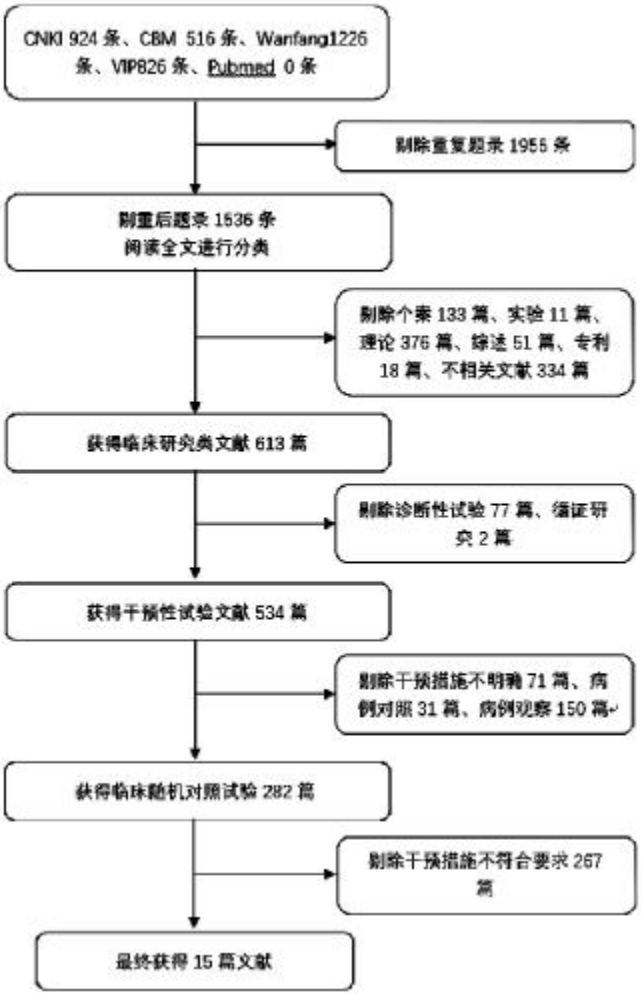


图 1　检索筛选流程图

汇报基线分析情况，其余研究均进行了基线水平的分析。在研究的纳入诊断标准方面以陈灏珠主编的《实用内科学》、陆再英主编的《内科学》以及《中药新药临床指导原则》为主要依据，仅方居正[9]、庞英华[10]、孙利群[16]3 人的研究未说明诊断标准出处。在疗效评价标准方面则只有 5 个研究[9-13]说明其采用的疗效标准出处。疗程从 12 d 至 60 d 不等。仅孙耀先[8]、魏丽萍[15]、孙利群[16]、朱改针[21]汇报了不良反应的发生情况，纳入的 15 个研究均未汇报随访情况(表 1)。

3　评价与分析结果

3.1　偏倚分析　通过分析可见，纳入的文献因随机方法不明确故在随机序列产生方面(删除)全部存在不确定的偏倚风险；纳入的文献因均未汇报分配隐藏、参与者盲法、评价者盲法，故全部存在高风险的偏倚；在不完整数据和选择性汇报方面所纳入的文献(删除)偏倚风险较低；在其他偏倚方面 1/3 的(删除)文献存在一定风险，其中包括 4 项研究[10,13,17-18]的风险不明确，1 项[9]存在高偏倚风险。说明可能对研究结果产生影响的因素主要集中在随机序列生成、分配隐藏、对参与者施盲和对评价者施盲方面(图 2、图 3)。

表 1　文献信息提取表

作者	文献类型	治疗组措施	对照组措施	基线分析	诊断标准	疗效标准	治疗有效	治疗总数	对照有效	对照总数	疗程	不良反应	随访
段慧杰[7]	RCT	①	②③④	有	a	h	92	100	52	83	42 d	N/A	N/A
孙耀先[8]	RCT	①	②③④	有	a	h	56	60	21	30	12 d	有	N/A
方居正[9]	RCT	①	②③④	N/A	h	g	31	40	24	43	60 d	N/A	N/A
庞英华[10]	RCT	①	②③④	有	h	c	27	31	18	31	28 d	N/A	N/A
覃裕旺[11]	RCT	①	②③④	有	a.d	c	39	40	36	40	30 d	N/A	N/A
刘国霞[12]	RCT	①	②③④	有	a.d	f	26	30	20	30	30 d	N/A	N/A
王恺[13]	RCT	①	②③④	有	a.d	c	26	30	20	30	30 d	N/A	N/A
杜笑岩[14]	RCT	①	②③④	有	a	h	50	54	37	54	42 d	N/A	N/A
魏丽萍[15]	RCT	①	②④	有	a	h	46	50	28	50	14 d	有	N/A
孙利群[16]	RCT	①	②④	有	h	h	26	30	16	26	30 d	有	N/A
赵俊坡[17]	RCT	①	②④⑤	有	b.c.e	h	61	64	37	47	28 d	N/A	N/A
霍瑞楼[18]	RCT	①	②④⑤	有	b.c.e	h	47	50	30	41	28 d	N/A	N/A
王晓凯[19]	RCT	①②③④	②③④	有	a.h	h	15	20	8	18	60 d	N/A	N/A
王辉[20]	RCT	①②③④	②③④	有	a	h	27	22	9	20	60 d	N/A	N/A
朱改针[21]	RCT	①②③④	②③④	有	a	h	33	40	25	40	N/A	有	N/A

N/A：未汇报；①逍遥散；②β 受体阻滞剂；③苯二氮䓬类药物；④谷维素；⑤氟哌噻吨美利曲辛；a《实用内科学》陈灏珠；b《内科学》陆再英；c《中药新药临床指导原则》；d《中医学》唐方；e《中医内科学》张伯臾；f《中医病证诊断疗效标准》；g《临床疾病诊断依据治愈好转标准》；h 未说明出处

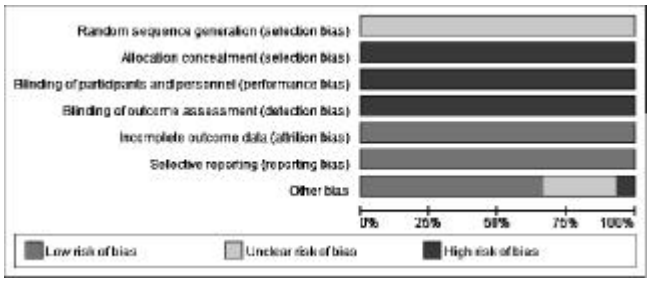


图 2　偏倚风险分析

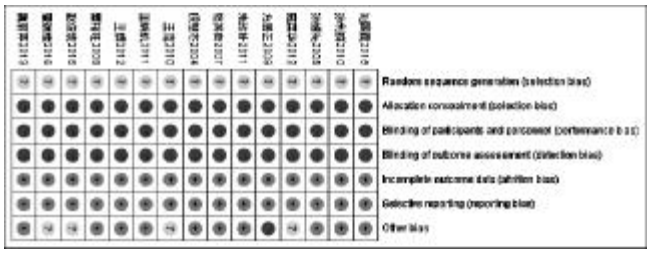


图 3　偏倚风险总结

3.2　异质性检验　在采用固定效应模型下，异质性检验显示除逍遥散 vs β 受体阻滞剂+苯二氮䓬类+谷维素组存在中等异质性外，其余各亚组均无明显异质性(I^2=0%)。采用随机效应模型进行计算时，异质性依然存在(I^2=54%)。

3.3　敏感性分析　进行敏感性分析显示，当剔除覃裕

旺[11]的研究时，第 1 组的异质性下降为 0%，整个研究的异质性由 38%下降至 0%。但是第 1 组及整体研究的可信度均未发生改变，仍为 $P<0.00001$，可见该试验对研究的可靠性不存在明显干扰情况，故仍纳入进行分析。

3.4 效应量合并 用固定效应模型进行效应量合并，结果如下图所示(图 4)。第 1 组(逍遥散 vs β 受体阻滞剂+苯二氮䓬+谷维素)合并后结果为 RR=1.34，95%CI[1.24，1.46]($P<0.00001$)，说明使用逍遥散治疗心脏神经官能症的疗效优于联合使用 β 受体阻滞剂、苯二氮䓬、谷维素。第 2 组(逍遥散 vs β 受体阻滞剂+谷维素)合并后结果为 RR=1.55，95%CI[1.27，1.91]($P<0.0001$)，说明使用逍遥散的疗效优于联合使用 β 受体阻滞剂与谷维素。第 3 组(逍遥散 vs β 受体阻滞剂+谷维素+氟哌噻吨美利曲辛) 合并后结果为 RR=1.24，95%CI[1.10，1.41]($P<0.0006$)，说明使用逍遥散的疗效优于联合使用 β 受体阻滞剂、谷维素与氟哌噻吨美利曲辛。第 4 组(逍遥散+β 受体阻滞剂+苯二氮䓬+谷维素 vsβ 受体阻滞剂+苯二氮䓬+谷维素) 合并后结果为 RR=1.48，95%CI[1.17，1.87]($P<0.0010$)，说明使用逍遥散联合西药的疗效优于西药。

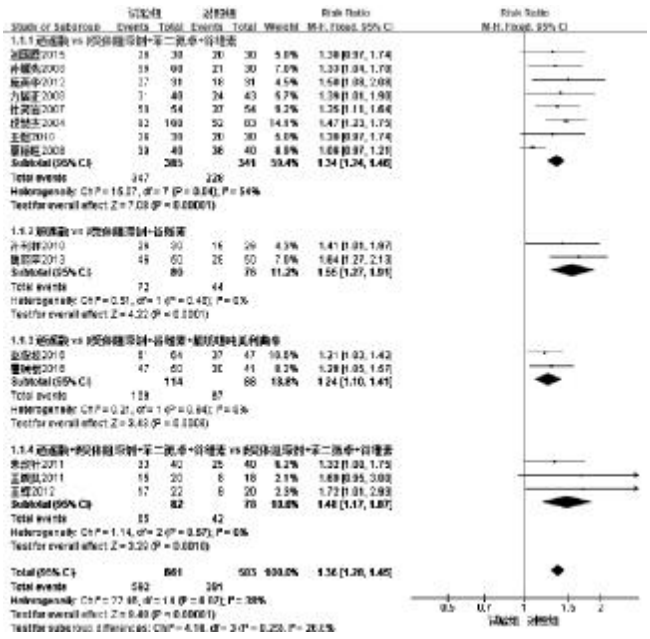


图 4 森林图

3.5 发表偏倚分析 由图 5 可见研究的分布明显不对称，提示存在发表偏倚。

4 讨 论

中医学之“心悸”“怔忡”者，其轻者过其时则自愈，或服药将息即减，此与心脏神经官能症甚是相似，均未见器质性的损害且于性命无碍。但是“心悸”之重者可见“心痛甚”“朝发夕死”等危重表现甚则危及性命，此

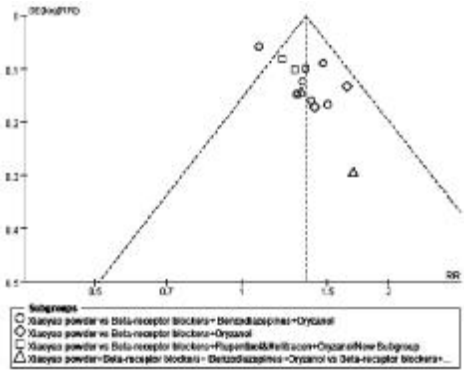


图 5 漏斗图

时则远殊于心脏神经官能症，为器质性的损害，切不可掉以轻心。故本文仅以有明确诊断的心脏神经官能症为研究对象，而未以存在多种可能的中医病名“心悸”为研究对象，就是希望临床医师明辨轻重缓急，不可耽误病情。

通过研究发现单独应用逍遥散治疗心脏神经官能症的疗效相较于联合应用 β 受体阻滞剂+苯二氮䓬+谷维素、联合应用 β 受体阻滞剂+谷维素、联合应用 β 受体阻滞剂+谷维素+氟哌噻吨美利曲辛的疗效均有显著优势。逍遥散联合 β 受体阻滞剂+苯二氮䓬+谷维素的疗效也显著优于单纯应用西药组。故在准确辨证的前提下，使用逍遥散可以有效地治疗。

在研究过程中我们还发现，经过全面科学地检索，通过层层筛选最终获得的文献数量较少且质量普遍不高。这是因为临床随机对照试验、盲法、分配隐藏、循证医学等概念引入我国的时间较晚，且普及程度相对较低，同时，中医药的临床治疗过程中“谨守病机、随证加减”的特色导致了在面对同一疾病时，治疗的处方会随着每个人病情的轻重不同进行加减变化，而这一特色恰恰与西方医学相左，再加上许多临床医师也确实缺少组织大样本量多中心随机对照实验的能力与条件，这一点主要体现在如下几个方面：1) 诊断纳入标准和疗效评价标准的不明确、不一致；2)随机序列的产生、分配隐藏及盲法的不合理；3)对于剂量-效应关系研究的缺失；4)对于不良反应的汇报较少；5)较少关注随访情况；6)中药古方加减情况不清；7)中药剂量不清；8)缺乏研究与中医证型的关联性，所以较少高质量的完全随机对照多盲实验是可以理解的，是随着循证医学知识的普及会逐渐改善的。

同时，崇尚阳性结果的思维导向使得在一段时期内，国内的期刊对于阳性结果的重视程度普遍高于阴性结果，所以当时的文献必然存在着偏向于阳性结果的发表偏倚。这点需要我们引以为戒，既要客观公正地汇报实验结果，也要善于从多个方面发掘中医药的优势所在，做到真正的中西合璧才能取得更好的疗效。

参 考 文 献

[1] 陈灏珠,林果为,王吉耀. 实用内科学[M]. 14 版. 北京:人民卫生出版社,2013:1613-1615.

[2] 陈灏珠. 心血管病鉴别诊断学[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,1995:416-421.

[3] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:131-142.

[4] 邓中甲. 方剂学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:85-86.

[5] 李静, 李幼平. 不断完善与发展的 Cochrane 系统评价[J]. 中国循证医学杂志,2008,8(9):742-743.

[6] 张天嵩,钟文昭,李博. 实用循证医学方法学[M]. 2 版. 长沙:中南大学出版社,2014.

[7] 段慧杰,李楠,李霞,等. 逍遥散治疗心脏神经官能症疗效观察[J]. 四川中医,2004,22(4):39-40.

[8] 孙耀先,闫平正,姚培太. 逍遥散加减治疗心脏神经症[J]. 实用医技杂志,2008,15(27):3712-3713.

[9] 方居正. 疏肝解郁治疗心脏神经官能症 83 例[J]. 光明中医,2008,23(10):1493-1494.

[10] 庞英华,韦艳燕,Lingyan Xue,等. 疏肝健脾养心法治疗心脏神经官能症的疗效分析[J]. 医药前沿,2012,12(36):177-178.

[11] 覃裕旺, 陈远平. 疏肝健脾法治疗心脏神经官能症疗效观察[J]. 四川中医,2008,26(6):68-69.

[12] 刘国霞. 逍遥散合温胆汤加减治疗心脏神经官能症 60 例[J]. 健康导报,2015,20(11):4.

[13] 王恺. 逍遥散合温胆汤加减治疗心脏神经官能症 60 例[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(4):194-195.

[14] 杜笑岩, 刘东辉. 逍遥丸联合归脾丸治疗心脏神经官能症 54 例[J]. 陕西中医,2007,28(11):1529.

[15] 魏丽萍,祝光礼,方晓江. 牡丹养心合剂治疗心脏神经官能症临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志,2013,23(6):448.

[16] 孙利群. 逍遥安神方治疗心脏神经官能症 56 例临床分析[J]. 中国中医药咨讯,2010,2(30):225.

[17] 赵俊坡. 逍遥散加减对女性心脏神经官能症患者炎症因子的影响[J]. 河北中医,2016,38(3):412-415.

[18] 霍瑞楼. 逍遥散联合归脾汤加减对心脏神经官能症患者心脏自主神经功能的影响[J]. 河北中医,2016,38(4):565-568.

[19] 王晓凯. 逍遥散治疗心脏神经官能症临床研究[J]. 中国医学创新,2011,8(19):165-166.

[20] 王辉. 逍遥丸治疗心脏神经官能症临床研究[J]. 光明中医,2012,27(9):1767-1768.

[21] 朱改针,张三林,张瑞霞,等. 逍遥丸治疗心脏神经官能症疗效观察[J]. 中外健康文摘,2011,8(42):289-290.

(收稿日期 2018-11-12)

(上接第 960 页)

[2] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 7 版. 北京:中国医药科技出版社,2005:320.

[3] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:385-390.

[4] 刘风华,杨业洲,张松英,等. 辅助生殖技术并发症诊断及处理共识[J]. 生殖与避孕,2015,35(7):431-439.

[5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:2874-2877.

[6] Soares SR, Gomez R, Simon C, et al. Targeting the vascular endothelial growth factor system to prevent ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Hum Reprod Update, 2008(14):321-333.

[7] Kwik M, Maxwell E. Pathophysiology, treatment and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2016, 28(4):236-241.

[8] Polymorphisms of VEGF and VEGF receptors are associated with the occurrence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS)-a retrospective case-control study[J]. Journal of Ovarian Research, 2014, 7(1):1-7.

[9] 李艳花. 阿司匹林抗血小板治疗的药学服务[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(11):92-93.

[10] 戴杰,周永,李新玲,等. 影响后循环脑梗死急性期阿司匹林和氯吡格雷联合抗血小板治疗预后的相关因素[J]. 临床神经病学杂志,2014,27(1):22-25.

[11] 王林林,陈雪莲,马具淼,等. 多巴胺受体激动剂在预防 OHSS 中应用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(76):128-129.

[12] 陈燕,骆喜宝,潘云. 羟乙基淀粉的药理作用和临床应用研究进展[J]. 医学综述,2012,18(4):593-595.

[14] 林丽波,姚美玉,吴效科,等. 卵巢过度刺激综合征的中医治疗概述[J]. 世界中西医结合杂志,2009,4(3):225-226.

[13] 代淑华,王玉贤,魏秀英,等. 胸腹腔置管定期引流治疗重度卵巢过度刺激综合征 22 例临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(4):305-308.

[15] 李小华, 李欢欢. 中西医结合治疗卵巢过度刺激综合征临床观察[J]. 中国中医急症,2015,24(6):1088-1090.

[16] 杜娟,李莉,杜珍珍,等. 健脾利水法治疗卵巢过度刺激综合征临床研究[J]. 亚太传统医药,2016,12(12):108-109.

[17] 霍君怡,刘小红,吴克明. 针刺预防卵巢过度刺激综合征临床研究进展[J]. 亚太传统医药,2016,12(11):44-45.

(收稿日期 2019-01-08)

·研究报告·

醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)临床预后危险因素分析*

赵汗青[1] 刘兴磊[2] 许军峰[3] 张永臣[1△]
(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;2.天津中医药大学,天津 300193;3.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-0979-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.010

【摘要】 **目的** 探讨醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)临床预后危险因素。**方法** 回顾性分析接受醒脑开窍针法治疗的 136 例脑卒中(肝肾亏虚证)患者临床资料。根据临床治疗效果分为有效组 112 例与无效组 24 例;比较两组患者临床资料的差异。通过建立 Logistic 回归模型,分析醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)临床预后相关危险因素。**结果** 有效组和无效组患者血糖、发病-就诊时间、糖尿病史有显著差异($P<0.05$);多因素 Logistic 回归模型显示血糖(OR=2.777,95%CI=1.270~6.070)、发病-就诊时间(OR=1.087,95%CI=1.049~1.127)、糖尿病史(OR=0.122,95%CI=0.031~0.469);模型整体显著性($P<0.05$),伪 R^2=0.527,模型预测准确率=93.38%,灵敏度 75.00%,特异度 97.32%;拟合 ROC 曲线下面积 AUC=0.9308,最佳拟合 cutoff=0.2。**结论** 血糖、发病-就诊时间、糖尿病史是疗效不佳的独立危险因素;当回归模型 Logistic $P>0.02$ 时,提示醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)疗效不佳,为节约医疗资源以及医疗成本,可建议患者选择其他有效的综合治疗方式。

【关键词】 脑卒中 醒脑开窍针法 预后危险因素 针刺 Logistic

The Clinical Prognostic Risk Factors of Xingnao Kaiqiao Acupuncture on Cerebral Apoplexy of Deficiency of Liver and Kidney Type

Zhao Hanqing, Liu Xinglei, Xu Junfeng, et al. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250355, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the clinical prognostic risk factors of Xingnao Kaiqiao Acupuncture on stroke of liver and kidney deficiency type. **Methods**: 136 patients' data was divided into the effective group(112 cases) and the ineffective group(24 cases) according to the clinical therapeutic effect. The difference of clinical data between the two groups was compared. By establishing logistic regression model, the risk factors related to clinical prognosis of stroke with deficiency of liver and kidney treated by Xingnao Kaiqiao Acupuncture Method were analyzed. **Results**: There were significant differences in blood sugar, time of onset-visit and history of diabetes between groups ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression model showed blood sugar (OR=2.777, 95%CI=1.270-6.070), onset-visit time (OR=1.087, 95%CI=1.049-1.127), history of diabetes(OR=0.122, 95%CI=0.031-0.469). The overall significance of the model was $P < 0.05$, pseudo R^2=0.527, the prediction accuracy of the model 93.38%, the sensitivity 75.00%, and the specificity 97.32%. The area under the ROC curve was AUC=0.9308, and the best fit was cutoff = 0.2. **Conclusion**: Blood sugar, time of onset-visit and history of diabetes mellitus are independent risk factors for poor curative effect. When logistic $P > 0.02$ is regression model, it is suggested that Xingnao Kaiqiao Acupuncture is ineffective in treating stroke of deficiency of liver and kidney. In order to save medical resources and cost, other effective comprehensive treatment methods can be recommended for patients.

【**Key words**】 Cerebral apoplexy; Xingnao Kaiqiao Acupuncture; Risk factors for prognosis; Acupunture; Logistic

脑卒中是一类神经系统的急性发作性疾病,具有高致残率和高复发率,严重威胁人类健康。随着我国人口老龄化的加深,脑卒中的发病率也日趋上升[1]。脑卒中在中医学属于“中风”范畴。石学敏院士认为脑卒中主要的基础病机为肝肾亏虚、脏腑阴阳失调,气血失常,痰湿阻滞,清窍蒙蔽、脑神逆乱所致[2-3]。而醒脑开窍针法是石学敏院士基于中医学对于“神”的认识,创立的一整套科学的、规范的、系统的中风病诊疗体系,

*基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015015);天津中医药大学第一附属医院拓新工程课题(201202)(国家中医药管理局科研基金)
△通信作者(电子邮箱:mursqmmo1991@163.com)

是一种被广泛认可的有效中风疗法[4]。大量的临床研究证明,醒脑开窍针法治疗中风病疗效极其显著,具有良好的可操作性和可重复性[5-6]。但是目前临床大多数文献着重于对醒脑开窍治疗脑卒中疗效的报道，少有文献对醒脑开窍治疗脑卒中疗效影响因素进行研究。本研究通过回顾分析接受醒脑开窍针法治疗的 136 例脑卒中(肝肾亏虚证)患者临床资料,探讨可能影响醒脑开窍针法疗效的影响因素,以期为临床提供证据。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　纳入标准:符合西医脑卒中及中医中风诊断标准；中医辨证属于肝肾亏虚证；病例资料完整;签署知情同意书的患者。排除标准:不符合以上纳入标准的患者；短暂性脑缺血发作或出血性脑血管疾病；属于特征性人群（妊娠或哺乳期妇女、精神病患者);合并有乙肝、结合、梅毒、艾滋病等传染病患者。

1.2　*临床资料*　选取 2016 年 9 月到 2017 年 11 月就诊于我院针灸科接受醒脑开窍针法治疗的脑卒中患者，证型诊断由 2 位正高以上职称的医师分别进行诊断,意见相同者予以纳入,意见相异者予以排除,最后共纳入 136 例脑卒中(肝肾亏虚证)患者,根据临床治疗效果分为有效组 112 例与无效组 24 例,本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.3　*治疗方法*　参考石学敏院士《中风病与醒脑开窍针法》。

1.4　*疗效标准*　参照《中药新药临床研究指导原则》标准[7],对两组患者中风常见症状进行分级量化评分比较,评价指标包括头目眩晕、头痛、肢体强急、颈项强急、肢体麻木、口舌歪斜、口唇紫黯等 14 个方面,每个方面按照 4 级标准进行计分:无症状为 0 分,轻度症状为 1 分,中度症状为 2 分,重度症状为 3 分。临床痊愈:症状、体征消失或基本消失，中医证候积分减少≥95%。显效:症状、体征明显改善,中医证候积分减少≥70%,<95%。有效:症状、体征均有好转,中医证候积分减少≥30%,<70%。无效:症状、体征均未改善,甚或加重,中医证候积分减少<30%。

1.5　*统计学处理*　应用 Stata13.2 统计软件。对两组患者的临床资料进行单因素分析,计数资料以 n(%)表示,当所有格表期望大于 5 时,比较采用 χ^2 检验,当有格表期望小于 5 时,比较采用 fisher 校正法;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 t 检验;对单因素分析有显著意义的自变量，采用二元 Logistic 回归分析法进行多因素分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组临床疗效的单因素分析*　见表 1,表 2。结果显示有效组和无效组患者血糖、发病-就诊时间、糖尿病史有显著差异,提示血糖、发病-就诊时间、糖尿病史是影响脑卒中(肝肾亏虚证)临床预后相关危险因素。

表 1　两组临床疗效的单因素计量资料比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	年龄(岁)	基线收缩压(mmHg)	基线舒张压(mmHg)	基线血糖(mmol/L)	基线血小板计数($\times10^9$个/L)	凝血酶原时间(s)	INR	血尿酸(mg/dL)	基线纤维蛋白原(g/L)	同型半胱氨酸(mmHg)	发病-就诊时间(min)	治疗前 NIHSS 评分(分)
有效组	112	64.89±7.14	147.87±17.44	79.40±10.39	6.21±0.64	192.84±20.65	12.85±1.34	1.17±0.26	4.13±1.33	2.49±0.32	16.51±1.50	63.46±19.06	15.76±1.50
无效组	24	68.54±7.65	150.96±21.84	82.08±13.35	6.84±1.11	184.20±17.12	12.44±1.39	1.20±0.29	5.25±1.96	2.58±0.26	16.46±1.26	96.08±21.25	16.97±2.83

表 2　两组临床疗效的单因素计数资料比较(n)

组 别	n	男性	吸烟史	饮酒史	糖尿病	高血压史	心房颤动	高脂血症史	冠心病史	既往卒中史	肝功能不全史	口服抗血小板药物
有效组	112	67	29	22	23	45	38	16	18	19	13	23
无效组	24	11	9	4	16	6	7	2	6	5	4	3

2.2　*影响醒脑开窍针法治疗脑卒中（肝肾亏虚证)疗效的多因素分析*　见表 3，图 1。以单因素分析后 $P<0.05$ 的影响因素为自变量，以治疗是否有效为因变量将年龄(X1)、血糖(X2)、发病-就诊时间(X3)、糖尿病史(X4)4 个因素建立多因素 Logistic 回归模型,模型显示血糖(OR=2.777,95%CI=1.270~6.070)、发病-就诊时间(OR=1.087,95%CI=1.049~1.127)、糖尿病史(OR=0.122，95%CI=0.031~0.469)是醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)疗效的独立危险因素($P<0.05$)。将各变量系数带入 Logistic 回归模型 Logistic $P=-17.590+0.065X1+0.936X2+0.084X3+2.020X4$,模型整体显著性 $P<0.05$,伪 $R^2=0.527$,模型预测准确率=93.38%,灵敏度75.00%，特异度 97.32%；拟合 ROC 曲线下面积

表 3　影响醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)疗效的多因素分析结果

变量	回归系数	标准误差	瓦尔德	显著性	OR	OR 的 95%CI	
						下限	上限
年龄(X1)	0.065	0.044	2.146	0.143	1.067	0.978	1.164
血糖(X2)	0.936	0.394	5.624	0.018	2.549	1.176	5.522
发病-就诊时间(X3)	0.084	0.018	20.844	0.000	1.088	1.049	1.128
糖尿病史(X4)	2.020	0.708	8.153	0.004	0.133	0.033	0.531

AUC=0.9308，最佳拟合 cutoff=0.2。

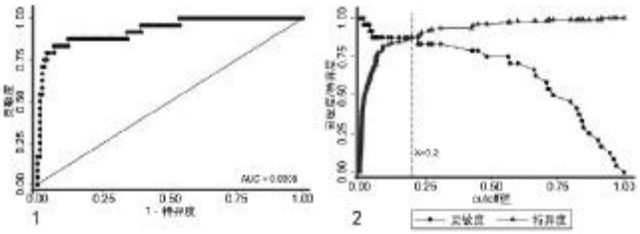


图 1 Logistic 回归模型拟合 ROC 曲线与最佳 cutoff 预测值图

3 讨 论

“醒脑开窍”针法理论源于《黄帝内经》由石学敏院士提出。石院士认为中风病乃是长期生活起居、饮食情志、积损正衰等因素造成肝肾亏虚，阴阳失调为其内在基础病机，加之诸如六淫、五志、七情、饮食、劳倦、房劳等诱因引动肝风而发，其临床表现为中风昏扑、不省人事、口眼歪斜、语言不利；其本在于肝肾阴虚，其标在于窍闭神匿，神不导气与经络闭阻不通。因此石学敏院士根据“急则治其标、缓则治其本”的治疗原则，提出并确立了以醒脑开窍、调神导气为主，以滋补肝肾、疏通经络为辅的中风的治疗原则[8-9]。

石院士根据该治疗原则结合“中风病”病情重、病位深、病程长、并发症多的临床特点，大胆改变了过去常规的取阳经穴为主的惯例，选择以阴经穴为主，阳经穴为辅及具有开窍启闭作用的腧穴，确定了内关、水沟、三阴交为主穴，极泉、尺泽、委中等为辅穴并随证加减的组方。中风病的关键性病理为“窍闭神匿”，内关穴为八脉交会穴之一，乃手厥阴心包经之络穴，通阳维脉，具有宁神养心、疏通气血的作用[10]。水沟穴为督脉、手足阴阳之合穴，因督脉上行入脑，故泻水沟穴可调节督脉，开窍启闭而宁神健脑，历代文献中常将水沟作为急救第一要穴，如《千金翼方》中所云“扁鹊曰‘百邪所病者，针有十三穴，第一穴下针，从人中名鬼宫’”。三阴交乃足三阴经(太阴、厥阴、少阴)交汇之处，具有滋补肝肾、养阴生髓之功效，精髓充足则脑神得养。故选择内关、水沟、极泉、尺泽、委中等穴位可起到开窍醒神、疏通经络的作用，补三阴交可起到生髓养脑又可滋水息风的功效，从而起到补泻兼施、标本兼治的作用。根据《灵枢·热病》提出的“偏枯，身偏不用而痛……益其不足，损其有余”的治疗原则，强调有补有泻，补泻兼施，并符合中风病的特点及所选穴位的特性。

脑卒中的基本原因是某一动脉的严重狭窄或闭塞，以致其营养范围内的脑组织血流急剧下降。当脑血管受损时，可表现为血液流速、外周阻力和特性阻抗以及其他一些指标的变化，这些指标的异常提示脑血管弹性降低，外周阻力增加，供血状态不良或障碍[11]。当动脉粥样硬化，管腔狭窄或者远端血管发生急性闭塞时，机体通过代偿收缩或扩张，将血流灌注压维持在一定范围内，血液流速加快，从而维持脑血流动态的稳定，以保证脑组织的血液需求，当动脉狭窄十分严重甚至出现闭塞时，血液流速明显减慢[12]。“醒脑开窍针法”具有显著改善患者血液流变学指标的作用，能很好地改善脑卒中患者大脑供血情况，从而帮助损伤大脑组织的缺血再灌注，减轻脑组织细胞的损伤和凋亡，有效地保存大脑组织的神经功能[13-14]。

本研究通过回顾性分析接受治疗脑卒中（肝肾亏虚证)患者的临床资料，研究显示，在本研究中无效组患者治疗前血糖水平较高，多因素回归分析血糖水平是治疗后疗效不佳的独立危险因素。目前血糖作为脑卒中的独立危险因素已被国内外学者所证实，其主要的机制可能为：在大脑局部组织处于缺血缺氧状态下，高血糖导致更多的葡萄糖进入无氧酵解途径，大量乳酸堆积于细胞内，引起脑细胞酸中毒，加重脑细胞损害，延缓神经功能的康复[15]。而同时张鑫鑫等研究发现对空腹血糖显著升高的脑梗死患者行醒脑开窍针刺法疗效较差，这与本研究结果相似[16]。国内外文献报道显示就诊时间是脑卒中治疗成功与否的关键；一般脑卒中发作 3~4 h 内脑缺血再灌注治疗成功率较高，而当时间窗大于 6 h 时，患者再灌注治疗成功率低，且患者死亡率显著升高[17]。脑卒中事件中，脑细胞的破坏程度主要取决于缺血程度和时间，尽早干预是影响其预后的重要因素。柳青等研究发现早期针灸康复，能有效改善脑卒中患者肌力水平、促进运动功能恢复，对提高其预后质量具有积极影响，其研究结果与本研究结果相似[18]。年龄是脑卒中发生发展的一个潜在的危险因素，在人类的生长发育过程中，随着年龄的增长及饮食、生活习惯的影响，机体功能进行性退化，血管硬化，血脂升高，脑动脉硬化，血管狭窄，逐渐发展为脑卒中。本研究发现单因素年龄水平与临床疗效相关，但多因素分析显示无统计学意义，可能与样本量较小有关。另外本研究显示当回归模型 Logistic $P>0.2$ 时，提示醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)疗效不佳，为节约医疗资源以及医疗成本，可建议患者选择其他有效的综合治疗方式。

综上所述，本研究通过对醒脑开窍针法治疗脑卒中(肝肾亏虚证)临床疗效的预后因素进行分析，初步建立了预后不良的预测模型。研究显示血糖、发病-就诊时间、糖尿病史是疗效不佳的独立危险因素。然而本研究尚存在一些局限，病例的筛选有待于进一步成熟，对预后的判断需要进行更为全面的分析。未来我们将扩大样本量进行更细致深入的研究，为治疗脑卒中患者的临床疗效提供一些指导。

（下转第 995 页）

·研究报告·

温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征的疗效研究*

李　丹△　张　雯　李熠萌
(上海中医药大学附属曙光医院,上海 200021)

中图分类号:R574.4　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-0982-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.011

【摘要】 **目的** 观察温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型肠易激综合征(IBS)的临床疗效及对症状评分、生活质量的影响并探讨其作用机制。**方法** 患者 84 例随机分为两组,对照组给予匹维溴铵片治疗,观察组在对照组的基础上联合温脾健肾方,两组患者均治疗 2 周。对比分析患者治疗前、后的各症状评分,治疗后临床疗效、生活质量和不良反应发生情况。**结果** 观察组总有效率为 92.86%, 显著高于对照组的 76.19%($P<0.05$)。治疗后两组腹部不适、大便频次、大便形状、有无黏液、有无排不尽感等各项症状积分较治疗前均下降($P<0.05$),且观察组治疗后症状积分均低于对照组($P<0.05$)。观察组患者的生活质量各指标评分(运动锻炼及人际关系、营养饮食和身体健康、自我实现和压力管理)均显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型 IBS 的临床疗效较好,可有效地改善患者的临床症状,提高患者的生活质量水平,且无明显不良反应。

【关键词】 腹泻型肠易激综合征　温脾健肾方　匹维溴铵片　症状评分　生活质量

Effects of *Wenpi Jianshen Decoction* Combined with Pivobium Bromide Tablets on Symptom Scores and Quality of Life of Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome

Li Dan, Zhang Wen, Li Yimeng. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effects and mechanism of *Wenpi Jianshen Decoction* combined with pivobium bromide tablets on symptom scores and quality of life of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). **Methods**: 84 cases of IBS-D were randomly divided into two groups. The control group received the 50 mg pivobium bromide tablets for 3 times a day, based on which, the observation group received the 150 mL *Wenpi Jianshen Decoction* for 3 times a day. The symptoms scores before and after treatment, clinical efficacy, quality of life and adverse reactions were compared and analyzed. **Results**: The clinical effect of the observation group was higher than that of control group ($P<0.05$). After treatment, the scores of abdominal discomfort, frequency of stool, shape of stool, viscous or non-viscous stool, and feeling of exhaustion in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the scores of symptoms in the observation group were lower than those in the control group($P<0.05$). The scores of quality of life(exercise and interpersonal relationship, nutritional diet, physical health, self-realization and stress management) in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups($P>0.05$). **Conclusion**: *Wenpi Jianshen Decoction* combined with pivobium bromide tablets has good clinical efficacy and can effectively improve the clinical symptoms and the quality of life of patients, without obvious adverse reactions, more safe and reliable.

【**Key words**】 Pivobium bromide tablets; *Wenpi Jianshen Decoction*; IBS-D; Clinical efficacy; Symptom score; Quality of life

肠易激综合征(IBS)是临床上发病率较高且易复发的肠道功能紊乱性疾病,在中青年女性里较为多发。临床表现为腹部不适或腹胀痛并伴随排便异常、以及大便性状改变等[1-2]。有研究认为 IBS 发病因素包含心理和饮食、年龄、胃肠道感染史等[3]。另有学者认为本病的发生与患者遗传因素、生活环境、胃肠道紊乱、内脏敏感性改变等有关[4]。目前,有部分西医学者认为采取对症治疗,常采用匹维溴铵,该药物选择性作用于胃肠道平滑肌的钙通道阻滞剂,可避免平滑肌过度收

*基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(16ZR1602037)
△通信作者(电子邮箱:lidan79195@163.com)

缩而引起胃肠功能紊乱，改善患者症状，但长期用药易造成高额的费用，停药后会久病复发，疗效欠佳。随着现代生活节奏加快，发病率逐年升高，中医学认为腹泻型 IBS 受累脏腑，于肝脾肾三脏多见[5]。笔者发现温脾健肾方可调节肝脾发挥温补脾肾、固肠止泻之功效[6]，而结合西药的疗效，国内相关报道甚少。本研究旨分析温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型 IBS 的临床疗效，并观察其对症状评分、生活质量的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：西医诊断标准参照罗马Ⅲ标准中关于腹泻型 IBS 的诊断标准[7]；中医诊断标准参照《中医消化病诊疗指南》[8]。纳入标准：符合腹泻型 IBS 的诊断标准；年龄 18~70 岁；无精神意识障碍；病程在 1~18 个月之间；自愿接受治疗和检查，依从性良好；生命体征平稳；治疗前 1 个月及治疗中均未服用其他中药制剂；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：伴有血管畸形、肿瘤、脓肿等脑疾病者；对治疗的相关药物成分过敏者；伴肝功能障碍者；合并严重肾功能损害者；伴心脏病或消化道器质性病变，或有影响消化道动力的全身疾病者；既往有腹部手术者；有盲、聋哑、智力和精神障碍者；妊娠期及哺乳期妇女；临床试验中出现严重并发症或正在参加其他临床试验的受试者。

1.2 临床资料 选取本院 2016 年 8 月至 2018 年 8 月收治的腹泻型 IBS 患者 84 例作为研究对象，通过随机数字表法分为对照组和观察组，每组 42 例。两组临床资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

组 别	n	性别(男/女)	年龄(岁，$\bar{x}\pm s$)	病程(月，$\bar{x}\pm s$)	体质量指数(kg/m^2，$\bar{x}\pm s$)
观察组	42	20/22	40.86±2.57	10.86±2.31	21.86±1.75
对照组	42	19/23	40.13±2.42	10.92±2.36	22.08±1.67

1.3 治疗方法 两组均给予基础治疗，包括血、尿、便常规、肝肾功能及心电图等检查。对照组使用匹维溴铵片（由北京万生药业有限责任公司生产，国药准字 H20133036，规格 50 mg）治疗，剂量为每次 50 mg，每日 3 次，连续服用 2 周。观察组在对照组的基础上联合温脾健肾方：补骨脂 30 g，白术 15 g，五味子 9 g，大枣 10 g，郁金 18 g，吴茱萸 9 g，肉豆蔻 15 g，党参 30 g，生姜 10 g。随症加减：腹痛较重者加延胡索、白芍、香附各 15 g；食滞较重者加麦芽、山楂、神曲各 10 g；气滞较重者加枳壳、陈皮、木香各 10 g；大便稀溏者加苍术、车前子各 15 g。每日 1 剂，加水 500 mL，头煎 30 min，取汁 100 mL；二煎 20 min，取汁 100 mL，两煎混合，分早晚两次温服，每次 100 mL，治疗 2 周。

1.4 观察指标 临床症状评分[9]：总计 5 种症状，包含腹部不适、大便频次、大便性状、有无黏液便、有无排不尽感等。腹部表现可通过轻中重程度计分，有 0~3 分；大便次数每日 1~2 次为 0 分，>2 次且<5 次为 1 分，≥5 次且<10 次为 2 分，≥10 次为 3 分；大便性状通过成形或不成形、糊样或水样计分，有 0~3 分；有无黏液便或排便不尽感，无上述症状为 0 分，偶尔有为 1 分，经常有为 2 分，每次排便有为 3 分，总分为 15 分。患者的生活质量使用生活方式评定量表Ⅱ（HPLPⅡ）进行评分[10]，该量表包含 6 个领域（运动锻炼、人际关系、营养饮食、身体健康、自我实现、压力管理等），得分越高表示生活质量越好；观察记录两组患者在治疗过程中的不良反应（包含口干舌燥、头晕、腹部不适、恶心呕吐等）。

1.5 疗效标准 参考《中药新药临床研究指导原则》[11]评定治疗效果，疗效评定标准。基本治愈：腹部相关症状消失，且大便通畅，其性状正常，日行便 1~2 次，伴随症状及体征总积分较治疗前减少≥65%。有效：大便的次数和质均有好转，伴随症状及体征总积分较治疗前减少≥30%，<65 %。无效：临床症状无改善甚至加重者。有效率=(基本治愈+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验；计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 2。观察组临床疗效高于对照组（$P<0.05$）。

表 2 两组临床疗效比较（n）

组 别	n	基本治愈	有效	无效	总有效(%)
观察组	42	28	11	3	39(92.86)$^{\triangle}$
对照组	42	19	13	10	32(76.19)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2 两组治疗前后临床症状评分比较 见表 3。治疗后两组腹部不适、大便频次、大便形状、有无黏液、有无排不尽感等各项症状积分较治疗前均下降（$P<0.05$），且观察组治疗后症状积分均低于对照组（$P<0.05$）。

表 3 两组治疗前后临床症状评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	腹部不适	大便频次	大便形状	有无黏液	有无排不尽感
观察组	治疗前	2.49±0.80	3.01±0.98	2.89±0.90	3.00±0.78	2.69±0.69
(n=42)	治疗后	1.01±0.19$^{*\triangle}$	0.39±0.08$^{*\triangle}$	0.32±0.11$^{*\triangle}$	0.17±0.12$^{*\triangle}$	0.29±0.01$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.45±0.76	2.94±0.99	2.84±0.83	2.94±0.82	2.63±0.61
(n=42)	治疗后	1.21±0.20*	0.98±0.30*	1.01±0.18*	0.73±0.19*	0.83±0.10*

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$

2.3　两组治疗后生活质量评分比较　见表 4。观察组患者的生活质量各指标评分均显著高于对照组（$P<0.05$）。

表 4　两组治疗前后生活质量评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	运动锻炼	人际关系	营养饮食	身体健康	自我实现	压力管理
观察组	42	3.13±0.30△	3.08±0.40△	3.30±0.29△	3.12±0.32△	3.10±0.31△	3.08±0.38△
对照组	42	2.49±0.46	2.21±0.31	2.31±0.18	2.61±0.19	2.39±0.22	2.79±0.21

2.4　两组不良反应发生率比较　见表 5。两组患者不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表 5　两组不良反应发生率比较（n）

组 别	n	口干舌燥	头晕	腹部不适	恶心呕吐	发生率（%）
治疗组	42	1	1	0	1	3（7.14）
对照组	42	1	0	1	2	4（9.52）

3　讨　论

腹泻型 IBS 是指腹痛或腹部持续性不适、排便异常以及大便性状改变等[12]。有学者研究发现腹泻型IBS与免疫功能障碍[13-14]、遗传因素或肠道菌群紊乱等因素有关。有相关学者研究发现既往急性肠道急性感染患者可因治疗不当而转化为该病[15]。IBS 患者起病隐匿，症状易反复发作或慢性迁延，有时病程可以高达数年甚至更久，严重影响患者的身体状况，尤其是因精神、饮食等因素诱发症状加重或复发。目前，西医尚没有一种特效药物能完全根治腹泻型 IBS，在临床上多以控制症状为主，西医常用药物有匹维溴铵、盐酸氟西汀等。其中匹维溴铵可选择性作用于胃肠道平滑肌的钙通道阻滞剂，可有效调控胃肠道平滑肌的慢波电位幅度及频率，改善平滑肌过度收缩而造成胃肠功能紊乱的情况，患者药物不良反应发生率也较低。但是长期使用，疗效不确切，易反复发作，且难以达到预期疗效。

在中医学上，将腹泻型 IBS 归属为“泄泻”范畴[16-17]，病位与脾、肝、肾相关，该病外因为外邪侵犯、饮食不洁、情志不调，发病前多出现情志异常，而肝主情志，疏泄不当则肝气郁滞，横逆害脾，故见脾气虚弱，易得此病，日久常累及到肾。故本病需扶正为主，调节脏腑气机，疏肝健脾益肾为法。温脾健肾方具有疏肝散肝、健脾益肾之功[18]，其药方中包含补骨脂、白术、五味子、大枣、郁金、吴茱萸、肉豆蔻、党参、生姜。表明方中郁金活血疏肝解郁[19]；补骨脂可补肾壮阳，温脾止泻；肉豆蔻有涩肠止泻、温中行气之功；吴茱萸能暖肝脾肾、散阴寒，温脾助阳而止泄泻；五味子可固肾益气，涩精止泻；党参甘平，亦有益气升阳止泻之功；白术功善补气健脾、生姜能温补脾肾，同大枣煎熬可增强滋脾胃而补虚损。诸药合用，共奏温阳止泻、温肾健脾、解郁止痛之功。有学者研究 59 例腹泻型IBS 患者[20]，认为中药方结合西药治疗，可有效改善其临床症状和生活质量评分，促进机体的免疫功能恢复，且无明显不良反应。本研究发现观察组患者治疗总有效率明显高于对照组，治疗后，两组患者的各项症状积分水平均下降，且观察组治疗后症状积分均低于对照组；其生活质量高于对照组，两组患者不良反应发生率，无明显差异，同上述研究结果相似，说明了中西药结合临床治疗可明显提高腹泻型 IBS 患者临床疗效及改善大便性质及生活质量，且无明显不良反应，安全性高。

综上所述，温脾健肾方联合匹维溴铵片治疗腹泻型IBS 的临床疗效确切，可缓解患者的临床症状，提高患者的生活质量水平，且无明显不良反应，更安全可靠。

参　考　文　献

[1]　吴红梅，唐旭东，刘绍能，等. 抑肝扶脾法改善腹泻型肠易激综合征患者生活质量的临床研究[J]. 中华中医药杂志，2016，26(8)：3371-3374.

[2]　顾勇刚，乔春萍，陆红，等. 二姜四神汤治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 四川中医，2016，32(7)：85-88.

[3]　张声生，赵鲁卿，侯晓华，等. 补脾益肠丸治疗腹泻型肠易激综合征的临床随机对照研究[J]. 中国中西医结合消化杂志，2018，19(3)：92-94.

[4]　牟建蛟，王琼，罗会用，等. 温针灸治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效观察[J]. 世界中医药，2016，37(11)：2404-2407.

[5]　侯建媛. 附子理中汤合四神丸治疗脾肾阳虚型腹泻型肠易激综合征疗效及对直肠黏膜蛋白酶激活受体的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2018，24(18)：346-348.

[6]　康耿华. 疏肝健脾法对腹泻型肠易激综合征患者临床疗效及生活质量的影响[J]. 中医药导报，2016，35(21)：74-76.

[7]　Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome Ⅲ process[J]. Gastroenterology，1999，45(5)：111-113.

[8]　李乾构，周学文. 中医消化病诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版社，2006：65-67.

[9]　张成明，刘力，王捷虹，等. 腹泻型肠易激综合征脾肾阳虚证论治探析[J]. 中华中医药学刊，2017，37(6)：1376-1378.

[10]　郭文雅，袁铮. 日常生活能力评定量表设计脑卒中患者出院日常生活护嘱单的应用效果[J]. 浙江临床医学，2017，19(2)：356-357.

[11]　中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则（试行）[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：139-143.

[12]　卓冰帆，宁晓燕，张彦卿. 痛泻要方合四君子汤对腹泻型肠易激综合征患者免疫功能的影响[J]. 广东医学，2017，38(23)：3669-3671.

[13]　聂欣宁，李艳，石志敏. 头体针缪刺法治疗腹泻型肠易激综合征的随机对照研究[J]. 成都中医药大学学报，2017，27(4)：48-51.

[14]　丛军，李莉，张正利，等. 肠吉泰加味治疗腹泻型肠易激综合征远期疗效及生活质量评价[J]. 世界中西医结合杂志，2016，11(5)：671-674.

（下转第 998 页）

·研究报告·

南宝戒毒清胶囊治疗气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征的临床研究*

尹天雷[1] 潘永建[2] 陈 莎[2] 曾景宁[2] 王兴国[3] 李跃辉[4△]

(1. 湖南省中医药研究院附属医院，湖南 长沙 410006；2. 湖南中医药大学，湖南 长沙 410208；3.湖南省邵阳市中医解毒研究所，湖南 邵阳 422000；4.湖南省中医药研究院，湖南 长沙 410006)

中图分类号：R749.6 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2019)06-0985-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.012

【摘要】 **目的** 观察南宝戒毒清胶囊治疗气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征的临床疗效并探讨其作用机制。**方法** 108 例受试者按完全随机方式分为试验组和对照组。两组均治疗 1 个疗程(7 d)。主要观察指标为戒断症状与体征及其分级评分、汉密尔顿焦虑量表、中医证候量表。**结果** 试验组综合疗效的显效率 60.00%和总有效率 98.57%均分别高于对照组的 2.78%、5.71%(均 $P<0.05$)。两组治疗前戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分比较，差别均不大(均 $P>0.05$)。治疗后，试验组受试者戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分均较治疗前下降（均 $P<0.05$）；对照组受试者戒断症状评分、焦虑评分变化情况差别不大(均 $P>0.05$)，但中医证候积分较治疗前下降($P<0.05$)；治疗后试验组戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分均低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 南宝戒毒清胶囊治疗气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征具有较好的临床疗效。

【关键词】 甲基苯丙胺类戒断综合征 南宝戒毒清胶囊 气阴两虚 毒瘀蕴结 临床研究

Clinical Study of *Nanbao Jieduqing Capsule* on Methamphetamine Abstinence Syndrome with Deficiency of Qi and Yin and Accumulation of Toxin and Stasis

Yin Tianlei, Pan Yongjian, Chen Sha, et al. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Traditional Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410006, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical effect of *Nanbao Jieduqing Capsule* on methamphetamine abstinence syndrome with deficiency of Qi and Yin and accumulation of toxin and stasis. **Methods**: A randomized placebo-controlled double-blind clinical trial design was used. 108 subjects were divided into the experimental group and the control group in a completely randomized manner. Both groups were treated for one course of treatment(7 days). The main outcome measures were withdrawal symptoms and signs and their grading scores, Hamilton Anxiety Scale and TCM Syndrome Scale. **Results**: The effective rate and total effective rate of the experimental group were 60.00% and 98.57% respectively, which were higher than those of the control group. After treatment, the scores of withdrawal symptoms, anxiety and TCM syndromes in the experimental group were lower than those before treatment, and the decrease value in the experimental group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Nanbao Jieduqing Capsule* has good clinical efficacy on methamphetamine abstinence syndrome with deficiency of Qi and Yin and accumulation of toxin and stasis.

【**Key words**】 Methamphetamine abstinence syndrome; *Nanbao Jieduqing Capsule*; Deficiency of Qi and Yin; Accumulation of toxin and stasis; Clinical research

甲基苯丙胺别名去氧麻黄素，俗称“冰毒”，是一种极强的精神活性物质，长期滥用会出现妄想、幻觉、强攻击性等严重精神症状[1-3]。甲基苯丙胺作为新型毒品的代表，较之传统毒品海洛因的精神依赖程度虽然较轻，但隐匿性更强，危害性更大，成瘾者复吸率高达 87%。甲基苯丙胺已成为威胁医疗和社会安全、经济的一大突出公共卫生问题[4]。中医学认为，毒品成瘾多属本虚标实证，毒邪壅盛为标，脏腑俱虚、气血亏损为本[5]。中医药戒毒历史悠久，且具备多靶点、副反应小、安全性高的疗效优势[6]。南宝戒毒清胶囊系湖南省邵阳市中医解毒研究所研制的医疗机构制剂，于 2009 年获

*基金项目：湖南省社会发展领域重点研发项目(2017SK2205)
△通信作者(电子邮箱：410256518@qq.com)

得制剂生产批文(湘药制字 Z20090939),临床应用疗效确切。后课题组进行了针对甲基苯丙胺的药效学研究,获得了针对新型毒品戒断的临床批文。本次研究系在此基础上,选用分层区组随机、安慰剂对照、双盲观察的设计方案,通过伦理委员会评审,对南宝戒毒清胶囊治疗气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征的临床疗效进行了研究。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1) 苯丙胺类毒品戒断综合征诊断标准。西医苯丙胺类毒品戒断综合征诊断标准参照第 4 版《美国精神障碍诊断与统计手册》苯丙胺所致精神病性障碍的诊断标准及文献 [7-8]相关标准而定。苯丙胺戒断症状包括:(1)曾大量长期服用苯丙胺或类似药物,而现停用(或减量)。(2)在(1)之后几小时或几天出现心境恶劣及下列生理改变之 2 项以上:乏力;生动而令人不愉快的梦;失眠或嗜睡;食欲增加;精神运动性迟缓或激越。(3)由于(2)的症状产生了临床上明显的痛苦烦恼, 或在社交、职业或其他重要方面的功能缺损。(4)这些症状并非由于一般躯体情况所致,也不可能归于其他精神障碍。2)中医气阴两虚、毒瘀蕴结证候诊断标准。参照相关文献[5,9]制定。主症为烦躁不安,紧张焦虑,全身难受、乏力。次症为盗汗、腰膝酸软、肌肉疼痛、关节疼痛、记忆力减退、失眠,食欲减退、盗汗、腰痛、胸闷。舌脉:舌淡苔白,脉弦细或数。见以上主症两项,参见次症两项以上者即可辨证。3)纳入标准:符合苯丙胺所致戒断综合征诊断标准, 且尿液苯丙胺类毒物检查阳性者; 既往吸毒史小于 3 年, 日吸毒量小于 10g 者;年龄 18~55 岁的男性或女性;自愿参加临床试验并签署知情同意书者。4)排除标准:年龄在 18 岁以下或 55 岁以上者;合并心、肝、肾等重要脏器严重器质性疾病及造血系统严重原发性疾病者;精神病患者;多药滥用者;妊娠或准备妊娠妇女,哺乳期妇女;过敏体质或多种药物过敏者;4 周内使用过已知对主要脏器有损害的药物者; 患者不能合作或正在参加其他药物试验者;合并肺结核、HIV 感染,重度营养不良,血压低于 90/40 mmHg 或心率低于 60 次/min 者。凡有以上任何一种情况,均不能入选为受试对象。

1.2　*临床资料*　选取湖南省邵阳市公安局强制隔离戒毒所 2017 年 1 月至 2017 年 5 月收治的符合纳入标准的气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征患者 108 例,按试验组与对照组 2:1 的比例,采用计算机随机数字软件设计临床试验随机分配,即试验组 72 例,对照组 36 例。试验过程中,试验组因未服药剔除 2 例,对照组因失访脱落 1 例。试验组 70 例(实际完成),男性 62 例,女性 8 例;汉族 66 例,其他民族 4 例;平均年龄(32.17±7.22)岁;平均身高(168.39±5.88) cm;平均体质量(61.66±8.69) kg。对照组 35 例(实际完成),男性 33 例,女性 2 例;汉族 34 例,其他民族 1 例;平均年龄(33.47±7.74)岁;平均身高(168.89±4.94) cm;平均体质量(62.97±9.88) kg。两组治疗前性别、年龄、身高、体质量方面比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　试验组给予南宝戒毒清胶囊 [由黄芪、远志、党参、人参等中药组成,规格 0.5 g/粒,湖南省邵阳市中医解毒研究所院内制剂 (湘药制字 Z20090939)]。每日 4 次,每次 8 粒,口服。对照组给予模拟南宝戒毒清胶囊(淀粉、糊精、食用色素及调味品组成,规格:0.5 g/粒)。每日 4 次,每次 8 粒,口服。所有患者均以 7 d 为 1 个疗程,观察 1 个疗程。

1.4　*观察指标*　1)戒断症状与体征及其分级评分量表:参照文献[10]内容制定。2)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)[11]。3)中医证候量表:参考文献[12-13]制定(主要包括烦躁不安、紧张焦虑、全身难受、乏力、汗、肌肉疼痛、关节疼痛、腰膝酸软、健忘、失眠、食欲减退、腰痛症状,按严重程度分为正常、轻、中、重 4 级)。以上各项内容均治疗前后各观察记录 1 次。

1.5　*疗效标准*　显效:患者经过治疗,精神状态好转,能够正常生活。有效:患者经过治疗,精神状态有所转变,但还需进一步治疗方可痊愈。无效:治疗后,无任何好转迹象,甚至病情进一步恶化。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS18.0 统计软件,统计检验均采用双侧检验。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,符合正态分布的数据采用 t 检验,非正态分布采用非参数检验,等级资料采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组综合疗效比较*　见表 1。试验组综合疗效的显效率和总有效率均高于对照组(均 $P<0.05$)。

表 1　两组综合疗效比较(n)

组　别	n	显效(%)	有效	无效	总有效(%)
试验组	70	42(60.00)△	27	1	69(98.57)△
对照组	35	1(2.78)	1	33	2(5.71)

与对照组比较,△$P<0.05$

2.2　*两组治疗前后戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分变化比较*　见表 2。两组治疗前戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后,试验组受试者戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分均较治疗前下降(均 $P<0.05$);对照组受试者戒断症状评分、焦虑评分变化情况差异不明显(均 $P>0.05$),但中医证候积分较治疗前下降($P<0.05$);治疗后试验组戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分均低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	戒断症状评分	焦虑评分	中医证候积分
试验组	治疗前	6.33±2.33	14.54±6.69	16.69±7.77
(n=70)	治疗后	1.04±1.37*△	4.04±4.06*△	1.47±2.10*△
对照组	治疗前	6.37±2.25	14.83±7.33	17.46±8.14
(n=35)	治疗后	7.57±2.91	14.06±7.17	12.91±6.41*

与本组治疗前比较, *P<0.05;与对照组治疗后比较, △P<0.05

3 讨 论

甲基苯丙胺类戒断综合征是指甲基苯丙胺类毒品成瘾者停用此类物质后出现的焦虑烦躁、睡眠混乱、疲乏无力、反应迟钝或精神亢奋等一系列生理心理的不适症状。目前以摇头丸、冰毒等为代表的苯丙胺类新型毒品成瘾数逐年上升，已对经济和社会安全产生了严重威胁,因此,积极寻求此类患者的治疗方法,成为当前戒毒工作的焦点[14-15]。中医将甲基苯丙胺类戒断综合征归属于“断瘾后诸症”“瘾发”“瘾脱证”等病范畴[16]。中医认为,“吸毒者引邪内入,毒邪随气机升降出入,气为之逆乱,津为之停聚,血为之痕滞,使诸恙蜂起,怪病丛生”“烟毒余邪稽留,气血津液受损,脏腑阴阳失和而见毒瘀互阻,寒热错杂,虚实互见,则致断瘾后诸症峰起”[17]。本病基本病机为烟毒余邪稽留,脏腑阴阳失和,气血津液受损,气机不畅,毒瘀互阻,治宜清解余毒,扶助正气,调和气血,调畅情志[18-19]。

南宝戒毒清胶囊由黄芪、远志、党参、白参等中药组成，是根据中医基础理论针对断瘾后诸症之基本病因病机立法组方。方中黄芪补气固表、止汗脱毒、利尿消肿;远志安神益智、祛痰消肿,两药共为君药,具有扶正固本、补气安神之效。党参补中益气、健脾益肺,白参补气固脱、滋补强身,二参合用为补气臣药。南宝戒毒清胶囊组方立法严谨,择药精当,具有扶正固本,补气安神,解痉止痛,镇惊熄风,调理阴阳的功效,故临床应用均获良效。本次研究结果表明,南宝戒毒清胶囊在综合疗效方面高于对照组；治疗后，受试者戒断症状评分、焦虑评分、中医证候积分均较疗前明显降低,对改善患者烦躁不安,紧张焦虑,全身难受、乏力等症状方面作用明显。综上所述，南宝戒毒清胶囊治疗气阴两虚、毒瘀蕴结型甲基苯丙胺类戒断综合征,具有较为肯定的临床疗效,值得临床推广及应用。

中医药戒毒历史悠久、理论完善,且具有独特的治疗优势，但目前多局限于以阿片类传统毒品的治疗为主，而关于治疗甲基苯丙胺类戒断综合征的临床研究不多,中成药方面更是少之又少。可以预见,中医药特别是中成药方面对甲基苯丙胺类戒断综合征的治疗,其前景和意义令人期待。

参 考 文 献

[1] 韦绍斌. 论我国新型毒品滥用与犯罪趋势[D]. 昆明:昆明理工大学,2013.

[2] 冯志娟. 甲基苯丙胺依赖所致精神病性症状的脑结构影像学对照研究[D]. 长沙:中南大学,2014.

[3] 宫璞,张金玲,金李,等. 生物反馈脑波治疗对冰毒成瘾者中医证素的影响[J]. 亚太传统医药,2017,13(14):103-104.

[4] 董海晓,杨晓菲. 527 例冰毒依赖者情况调查分析[J]. 中国药物滥用防治杂志,2010,16(4):238-241.

[5] 田争. 18 年中医药“戒毒”的探讨[J]. 中国卫生产业,2012,9(17):168.

[6] 陈亭亭,王凯,张建永,等. 中医药戒毒研究进展[J]. 山东中医药大学学报,2017,41(2):186-188.

[7] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders[M]. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association,1994:207-209.

[8] 刘杨，郝伟. 苯丙胺戒断症状的临床特征和评估工具[J]. 中国药物滥用防治杂志,2013,19(1):10-12.

[9] 王莉，赵竞. 稽延性戒断综合征症状和中医证候特点初步分析[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(8):10-12.

[10] 刘杨. 苯丙胺戒断后症状评定量表的初步编制和信效度研究[D]. 长沙:中南大学,2013.

[11] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1998:133-138.

[12] 白晓菊,高学敏,徐国柱,等. 阿片类戒断综合征的中医辨证计量诊断[J]. 中国药物滥用防治杂志,2004,18(2):63-67.

[13] 居睿. 毒品成瘾中医证候 PRO 量表的条目筛选和考核[D]. 福州:福建中医药大学,2015.

[14] 刘云，马英. 苯丙胺类物质滥用对中枢神经系统影响的研究进展[J]. 中国药物依赖性杂志,2008(1):17-21.

[15] 罗菊芬. 经皮穴位电刺激对甲基苯丙胺依赖者稽延期戒断症状影响的临床观察[D]. 福州:福建中医药大学,2017.

[16] 王鑫，张怀亮. 浅议戒断综合征中医治疗及验案赏析[J]. 中国中医药现代远程教育,2017,15(7):126-128.

[17] 王莉. 张震研究员学术思想总结及稽延性戒断综合征中医证候特点的研究[D]. 昆明:云南中医学院,2011.

[18] 曹晓慈,丁鹏林,钟名天,等. 冰毒成瘾者中医证素与流行病学特征关联研究[J]. 云南中医学院学报,2016,39(1):73-76.

[19] 曹晓慈. 男性甲基苯丙胺成瘾者的流行病学特征与中医证素关联研究[D]. 福州:福建中医药大学,2016.

(收稿日期 2018-09-10)

·研究报告·

自血穴位注射疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究*

罗　胜[1△]　刘建博[2]　张　高[2]　莫　律[3]　彭　静[1]　李俊雄[3]
(1.广东省广州市番禺区中医院,广东 广州 511400;2.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405;3. 广东省中西医结合医院,广东 佛山 510665)

中图分类号:R563.9　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-0988-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.013

【摘要】 **目的** 观察自血穴位注射疗法对慢性阻塞性肺疾病(COPD)急性发作期患者的临床疗效及对炎性因子的影响。**方法** 采用前瞻性平行设计对照研究,收集病例 100 例,随机分成治疗组与对照组。治疗组予标准西药+穴位注射治疗;对照组予标准西药治疗。观察时刻为治疗开始前,治疗 10 d 后,出院后 3 个月随访,共 3 次评估。在评估患者 6 min 步行试验、肺通气功能测试+支气管舒张试验、COPD 评估测试(CAT)、St. George 呼吸问卷(SGRQ)基础上,进一步评估相关炎性因子,包括超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等血管炎性因子影响。**结果** 治疗组总有效率为 94.00%,显效率为 82.00%,对照组总有效率 91.11%,显效率为 62.22%,两组显效率差异有统计学意义($P<0.05$)。于治疗后 10 d 评估察指标,治疗组在 CAT 评分、活动能力、疾病影响及 SGRQ 总分、6 min 步行距离方面均优于对照组,包括 CRP、PCT、TNF-α、IL-8 等因子均优于对照组($P<0.05$),然而 3 个月后观察上述指标,治疗组仍较对照组改善,但两者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 自血穴位注射治疗 COPD 急性加重期是有效的,显著改善患者运动耐量,差异可能与其免疫调节及抑制炎性因子相关。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病急性加重期　自血穴位注射疗法　6 min 步行试验　TNF-α　IL-8

Clinical Study of Autohemotherapy on Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Luo Sheng, Liu Jianbo, Zhang Gao, et al.　Panyu Hospital of Chinese Medicine, GuangDong, GuangZhou 511400, *Chiina.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical efficacy of self-blood acupoint injection therapy on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and its influence on inflammatory factors with a randomized controlled trial. **Methods**: A prospective parallel design controlled study was conducted to collect 100 patients and they were randomly divided into the treatment group and the control group. The treatment group was given standard Western medicine plus acupoint injection, while the control group was given standard Western medicine. The observation time was before the start of treatment, 10 days after treatment and 3 months after discharge, a total of 3 evaluations. Based on the assessment of the patient's 6-minute walk test, bronchial provocation test and dilation test, COPD Assessment Test(CAT), St. George Respiratory Questionnaire(SGRQ), further assessment of relevant inflammatory factors was carried out, including hypersensitive CRP, Calcitonin Original, TNF-α, IL-6, IL-8 and other vascular inflammatory factors. **Results**: The total effective rate of the treatment group was 94.00% and the significant effective rate was 82.00%, while that of the control group was 91.11% and 62.22%. The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). The evaluation index was evaluated 10 days after treatment. The treatment group was superior to the control group in terms of CAT score, activity ability, disease influence, SGRQ total score and 6-minute walking distance, including CRP, PCT, TNF-α, IL-8 and other factors, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The indicators above were observed after 3 months. The treatment group was still better than the control group, but there was no statistical significance between them ($P>0.05$). **Conclusion**: Autohemotherapy is effective on chronic obstructive pulmonary disease, significantly improving exercise tolerance in patients, which may be related to its immune regulation and inhibition of

*基金项目:广东省中医药局科研项目(20171201)
△通信作者(电子邮箱:flytoluosheng@163.com)

inflammatory factors. Autohemotherapy is suitable for the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and for clinical promotion.

【Key words】 Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; Autohemotherapy; 6-minute walking distance; TNF-α; IL-8

慢性阻塞性肺疾病(COPD)因其患病率及死亡率高,严重危害着患者身心健康,导致其成为社会经济负担重,是全球重要公共卫生问题。在我国 COPD 患病率 3%,农村死亡率占第一、城市占第三。COPD 急性加重期(AECOPD)住院患者每人每次平均住院费用高达 11 598 元人民币。尤其因 AECOPD 死亡的患者在末次住院期间的医疗支出显著增加, 这与生命支持等诊治措施的费用居高不下有关。AECOPD 严重影响患者生活质量,加剧疾病进程,缩短患者生存时间,同时加重社会经济负担[1]。因此,如何有效治疗 AECOPD 是临床上的一项极为重要并亟待解决的课题。笔者采用自血穴位注射疗法在 AECOPD 治疗取得良好疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床选择 1) 纳入标准: 年龄 40~80 岁; 符合 COPD 诊断(急性加重期,并细分严重度和综合评估分级)[1],符合中医"肺胀""喘证"辨病辨证要点[2];患者神志清楚,言语清晰,能充分理解试验过程;自愿受试,依从性好,已签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。2)排除标准:严重心脑、肝脏、肾脏、消化、内分泌疾病、精神疾病及严重干扰本研究之疾病者;活动性结核、肺脓肿、肺肿瘤者;2 个月内接受免疫调节剂治疗者;对所研究药物过敏者;有长期酗酒史或滥用药物史者;妊娠及哺乳期妇女。

1.2 临床资料 选择 2017 年 3 月至 2018 年 4 月于广州市番禺区中医院、广州中医药大学第一附属医院、广东省中西医结合医院住院的 AECOPD 患者 100 例,女性 18 例,男性 82 例,年龄 48~80 岁。采用前瞻性对照研究,入组患者均符合上述标准,采用随机数字表法随机分为对照组 48 例与治疗组 52 例。对照组男性 40 例,女性 8 例;年龄(65.20±10.60)岁;有吸烟史患者 30 例;第 1 秒肺活量占用力肺活量百分比(FEV1%)(45.33±20.69)%。治疗组男性 42 例,女性 10 例;年龄(64.60±11.30)岁;有吸烟史患者 34 例;FEV1%(46.32±21.66)%。对照组病例脱落 3 例,完成研究 45 例,治疗组病例脱落 2 例, 完成研究 50 例, 两组完成研究患者性别、吸烟、年龄、FEV1%等差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 研究方法 对照组患者接受常规治疗[1],根据感染情况选用抗生素抗感染治疗,覆盖临床常见致病菌,同时给予可必特雾化解痉平喘,吸入糖皮质激素抗炎,氨溴索化痰等综合性支持措施, 必要时使用口服或静脉糖皮质激素, 存在呼吸衰竭患者给予无创正压通气治疗,维持 SpO_2 85%以上,如 48 h 后仍未见改善的患者,行有创机械通气。同时积极控制血压、血糖,心功能不全对症支持。治疗组在上述基础上给予自血穴位注射治疗方法。自血穴位注射疗法的穴位选取上, 取主穴:背三针(肺俞、大杼、风门)、定喘。配穴:脾虚加脾俞、足三里,肾虚加肾俞,痰多加丰隆。每日 1 组穴位,每一侧注射 1.5 mL 静脉血,隔天注射 1 次。两组疗程均为 10 d。

1.4 观察指标 分别于治疗开始前, 治疗 10 d 后及治疗结束 3 个月后。观察治疗过程中各阶段病情及相关指标变化。观察患者 AECOPD 炎性因子:超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等血管炎性因子;肺功能,运动耐力(6 分钟步行试验),生活质量 (圣-乔治医院呼吸问题调查问卷,SGRQ),COPD 评估测试(CAT),3 个月内再次急性加重率及安全性指标等进行评价对比,进行对照统计。

1.5 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[2]。根据临床症状评分为评价指标,在治疗期间入院出院对比评估, 对临床症状进行观察, 进行评价。咳嗽、咯痰、喘息、胸闷、气短、乏力、发绀症状由轻到重分为 3 等份,分别赋 1~3 分,根据治疗前后得分,采用尼莫地平法进行评价。临床控制:临床症状积分改善≥70%。显效:临床症状积分改善≥50%,<70%。有效:临床症状积分改善≥30%,<50%。无效:临床症状积分改善<30%。

1.6 统计学处理 应用 EpiData3.1 进行双人双输建立数据库,SPSS22.0 统计软件。计量资料组间比较采用 t 检验,方差不齐用秩和检验(K-independents samples), 方差的齐性检验用 Levene 检验 (test of Homogeneity of variance);等级计数资料率的比较采用秩和检验;组间率的比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 CAT 评分、SGRQ 评分比较 见表 1。治疗后 10 d 两组 CAT 评分、SGRQ 评分均有改善, 但治疗组在 CAT 评分、活动能力、疾病影响及 SGRQ 总分方面改善程度均优于对照组($P<0.05$)。治疗后 3 月治疗组及对照组在上述维度差异不大,治疗组在活动能力、疾病影响及 SGRQ 总分方面改善程度均优于对照组,但两者差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 两组 6 min 步行试验、肺功能比较 见表 2。治疗

表 1　两组 CAT 评分、SGRQ 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CAT	活动能力	症状部分	疾病影响	SGRQ 总分
治疗组	治疗前	28.05±5.04	63.54±16.34	65.43±19.56	65.99±16.24	63.45±15.88
(n=50)	10 d 后	16.62±6.01△	51.36±13.42△	52.12±15.42△	53.35±14.67	45.86±17.27△
	3 个月后	19.32±8.89	43.63±10.25	50.99±16.87	52.58±13.17	45.43±17.74
对照组	治疗前	28.16±6.13	62.53±15.56	64.98±18.23	64.92±18.47	62.57±18.9
(n=45)	10 d 后	19.53±7.68	57.58±14.69	58.69±15.87	57.64±13.15	52.82±15.68
	3 个月后	20.24±8.03	46.76±12.37	52.58±18.41	53.16±12.33	50.92±13.69

与对照组同时期比较, △P<0.05。下同

前治疗组及对照组在 6 min 步行试验的步行距离、FEV1、FEV1%pred 无统计学差异,具有可比性。治疗后 10 d,治疗组患者在步行距离方面均优于对照组(P<0.05),3 个月后两者步行距离差距变小,治疗组优于对照组(P<0.05)。治疗后 FEV1、FEV1%pred 在治疗组及对照组两组均较治疗前有所改善,治疗组优于对照组,但两组之间无统计学意义(P>0.05)。

表 2　两组 6 min 步行试验、肺功能比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	6MWT(m)	FEV1(L)	FEV1%pred(%)
治疗组	治疗前	206.18±40.32	1.64±0.46	46.32±21.66
(n=50)	10 d 后	302.56±45.68△	2.51±0.56	53.31±23.65
	3 个月后	339.56±46.89△	2.73±0.48	55.48±24.72
对照组	治疗前	213.21±39.28	1.58±0.54	45.33±20.69
(n=45)	10 d 后	279.51±42.72	2.34±0.49	50.26±22.51
	3 个月后	319.19±43.71	2.43±0.61	52.37±23.68

2.3　两组 CRP、PCT、TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较　见表 3。治疗后 10 d,两组指标均较治疗前显著改善,治疗组 CRP、PCT、TNF-α、IL-8 均优于对照组(P<0.05),治疗组 IL-6 均优于对照组,但差异无统计学意义(P>0.05),3 个月后治疗组上述指标仍较对照组改善,但两者之间无统计学意义(P>0.05)。

表 3　两组 CRP、PCT、TNF-α、IL-6、IL-8 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CRP(mg/L)	PCT(ng/mL)	TNF-α(μg/L)	IL-6(μg/L)	IL-8(μg/L)
治疗组	治疗前	82.42±21.07	4.27±2.23	57.54±13.68	152.37±31.23	116.52±20.46
(n=50)	10 d 后	50.19±14.27△	0.79±0.25△	20.25±9.52△	89.46±24.75	79.76±16.43△
	3 个月后	40.39±10.81	0.38±0.12	16.06±8.35	56.78±14.23	72.58±13.04
对照组	治疗前	80.02±23.13	4.02±2.59	58.63±12.5	154.43±32.42	120.32±21.13
(n=45)	10 d 后	56.43±13.61	0.96±0.32	24.45±11.01	98.62±28.05	89.56±16.98
	3 个月后	45.18±12.96	0.42±0.18	18.72±10.33	60.32±18.6	75.62±15.15

2.4　两组临床疗效比较　见表 4。治疗组治疗 10 d 总有效率稍高于对照组,但两者差异无统计学意义(P>0.05),治疗组的显效率明显高于对照组(P<0.05)。

2.5　两组不良反应发生情况　治疗组患者出现肾功能轻度升高 1 例;对照组出现轻度 ALT 升高 1 例,给予相应对症治疗,两组患者肝肾功能均恢复正常;不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。

表 4　两组临床疗效比较(n)

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	总显效	总有效(%)
治疗组	50	24	17	6	3	41(82.00)△	47(94.00)
对照组	45	21	7	13	4	28(62.22)	41(91.11)

与对照组比较, △P<0.05

3　讨　论

COPD 可归属于中医学“肺胀”“咳嗽”“喘证”“疾饮”等范畴。早在《内经》中就有相关认识,如《灵枢·经脉》曰“肺胀满膨膨而咳喘”,形象地指出了疾病主症为咳喘,先咳后喘,由咳而喘,咳喘并作,进行性加重的特点,以慢性咳嗽、咯痰、进行性呼吸困难为主要症状。AECOPD 是一个由外邪诱发而致病情急性加重的具有本虚标实、虚实夹杂、以实为主复杂病机的时期[3]。由于患者身体机体功能的退化,抗生素耐药的增加,临床仅仅抗感染治疗疗效并不显著。COPD 患者由于长期免疫受损,长期缺氧及高二氧化碳的状态,加之营养欠佳,极大降低了患者生活质量,导致疾病预后不良。中国工程院院士钟南山教授指出“不少患者经中医治疗后,气促缓解,生活质量提高,尽管 FEV1 未必有明显改善,但对 COPD 这种全身性疾病来说,无疑具有明显疗效,需作进一步研究”[4]。因此,临床对 AECOPD 的治疗方案需要综合治疗,就必须兼顾肺外及肺内症状,兼顾使用药物及非药物等措施,注重局部治疗及全身治疗等。正如 GOLD2019 更新指出“不应局限于药物治疗,应该通过适当的非药物治疗来完善”[5]。

早在 20 世纪 60 年代中期,靳瑞教授将“自血疗法”与经络穴位相结合,抽取患者自身的静脉血,即刻注射入患者身上的某些穴位,用于治疗疾病。自身血作为微量变应原刺激机体,产生类似特异性免疫疗法(SIT)的效用,促使机体产生更多的免疫球蛋白和活化 T 淋巴细胞,启动免疫调节网络,纠正 Th1/Th2 免疫偏移,从而减轻皮损炎性反应过度,促进炎性细胞消退[6]。我们认为自血穴位注射疗法将自体全血注入穴位,既能发挥自体血作为变应原的作用,又能够刺激穴位,通过经络系统对全身免疫系统进行调节,因此整体治疗效优于自体血肌肉注射或单纯性针刺等治疗。目前自血穴位注射疗法在呼吸道疾病的应用得到不少临床及动物试验的验证[7-10]。

本研究表明自血穴位注射能迅速降低炎性指标,如 CRP、PCT 方面,同时在 TNF-α、IL-8 炎性因子下降速率高于对照组,提示本疗法可能在免疫调节中起到一定作用。中性粒细胞慢性炎症贯穿了 COPD 发生发展始终,在气道黏液高分泌、气流受限、气道炎症等多个方面中性粒细胞都发挥重要作用[9,11]。TNF-α 是一

种由单核巨噬细胞及 T 淋巴细胞产生的重要的气道炎性反应介质，可以激活 NEU 的致炎作用以及 IL-8 的释放，IL-8 水平的升高又可以激活、趋化中性粒细胞，从而使得炎性因子大量释放，加速局部炎症的发生发展，导致气道结构的重塑。IL-8 的主要生物学活性是吸引和激活中性粒细胞，中性粒细胞与 IL-8 接触后发生形态变化，定向游走到反应部位并释放一系列活性产物；这些作用可导致机体局部的炎症反应，达到杀菌和细胞损伤的目的[12-15]。

本研究亦表明通过自血穴位注射疗法联合常规药物疗法，能够更好地缓解患者呼吸困难的症状，与李洪双等人的研究[7]有相似的结果。本研究表明治疗组在 CAT 评分明显优于对照组，同时能够在增加患者 6 min 步行试验的活动距离，在改善患者活动能力、临床症状方面有优势，从而显著改善患者生活质量。同时本研究也发现，在疗效判定方面，治疗组在显效率方面显著优于对照组，而有效率两组无明显差异，提示自血穴位注射疗法能够起到免疫调节作用，及早控制炎症的发展，从而更好地控制临床症状，改善患者活动能力，改善患者的生活质量[8,16-18]。

本研究采用 AECOPD 的短疗程的自血穴位注射疗法，与常规稳定期三疗程的方法有所差异，提示临床仍可收到疗效，然而也存在不足，如在短疗程治疗后，疗效巩固不明显，3 个月后随诊复查，治疗组在虽然在活动能力、临床症状方面仍优于对照组，但两者之间无显著性差异，且 3 个月后复查炎性指标及炎性因子两者之间无明显差异，提示两者有趋同趋势，提示本疗法可在稳定期进行多疗程治疗，起到持续刺激机体免疫作用，达到稳定疗效的作用，更利于提高患者的生活质量、生存质量，减少急性发作次数。因此自血穴位注射疗法疗程评估有待进一步研究。

综上所述，自血穴位注射治疗慢性阻塞性肺疾病是有效的，能显著改善患者运动耐量，其机制可能与其免疫调节及抑制炎性因子相关。自血穴位注射疗法适合治疗 AECOPD，其机理有待于进一步研究，以便更好地指导临床应用。

参 考 文 献

[1] 蔡柏蔷. 慢性阻塞性肺疾病急性加重诊治中国专家共识(草案)[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2013，12(6)：541-551.

[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.

[3] 朱春冬，邓雪，王胜. 疏风解毒胶囊联合西医基础方案治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期风热犯肺证临床观察[J]. 中华中医药杂志，2018，33(9)：4227-4230.

[4] 钟南山. COPD 流行病及防治战略[J]. 医学研究通讯，2003，32 (11)：2-3.

[5] 2019 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD[EB/OL]. https://goldcopd.org/gold-reports

[6] 张东淑，刘璐，李俊雄，等. 调和阴阳，以平为期——基于 Th1/Th2 免疫平衡的自血穴位注射效应机制探索[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2017，20(5)：791-796.

[7] 李洪双，唐华峰，甘海球，等. 自血穴位注射联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期 30 例临床观察[J]. 中国民族民间医药，2018，27(15)：90-93.

[8] 潘光凡. 自血穴位注射疗法联合布地奈德/福莫特罗粉剂吸入治疗 COPD 稳定期的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用，2016，10(3)：275-277.

[9] 林良友，刘丰，蔡敬宙，等. 灯盏花素联合自血穴位注射疗法治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期[J]. 广州医药，2015，46(4)：47-50.

[10] 李俊雄. 自血穴位注射治疗支气管扩张 35 例疗效观察[J]. 新中医，2013，45(5)：122-123.

[11] 葛海燕，牟艳，单琳，等. 慢性阻塞性肺疾病中性粒细胞特定表型变化的实验研究[J]. 老年医学与保健，2018，24(3)：233-236.

[12] Wang XL, Li T, Li JH, et al. The effects of resveratrol on inflammation and oxidative stress in a rat model of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Molecules, 2017, 22(9): 36.

[13] Bradford E, Jacobson S, Varasteh J, et al. The value of blood cytokines and chemokines in assessing COPD[J]. Respir Res, 2017, 18(1): 180.

[14] Paplińska-Goryca M, Rubinsztajn R, Nejman-Gryz P, et al. The association between serological features of chronic Chlamydia pneumoniae infection and markers of systemic inflammation and nutrition in COPD patients[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2017, 77(8): 644-650.

[15] 马晓瑞，蒋春玲，刘秀英. COPD 患者血清 PCT、CRP、IL-6、TNF-α 的表达水平及临床意义[J]. 现代医学与健康研究电子杂志，2017，1(2)：130-131.

[16] 李俊雄，莫律，李培勇，等. 自血穴位注射治疗慢性阻塞性肺疾病 32 例疗效观察[J]. 新中医，2014，46(7)：182-183.

[17] 李敏芳，叶小丹，熊广，等. 自血穴位注射疗法治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期的临床研究[J]. 中国老年保健医学，2014，12(6)：41-42.

[18] 曾韵怡. 自血穴位注射疗法治疗慢阻肺稳定期的临床研究[D]. 广州：广州中医药大学，2017.

(收稿日期 2018-11-20)

·研究报告·

激痛点针刺联合神经松动术治疗腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛的疗效研究*

李明辉[1,2]　朱小虎[1,2△]　程宇核[1,2]　程俊华[1,2]　彭俊良[1,2]
邹兆坤[1,2]　刘相濮[1,2]　余新华[1,2]　王　倩[1,2]　徐　丽[1,2]
(1.湖北省十堰市太和医院,湖北 十堰 442000;2.湖北医药学院附属医院,湖北 十堰 442000)

中图分类号:R681.5+3　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-0992-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.014

【摘要】 **目的** 观察激痛点针刺联合神经松动术治疗腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛的临床疗效并探讨其作用机制。**方法** 患者 80 例按就诊顺序随机分为观察组和对照组各 40 例。两组均给予常规康复治疗,观察组同时给予激痛点针刺联合神经松动术治疗,对照组同时给予传统穴位针刺联合腰椎推拿治疗。于治疗前及治疗 3 周后评价患者坐骨神经痛的视觉模拟评分(VAS)、直腿抬高角度评分(SLR)、Oswestry 功能障碍指数(ODI)并观察其临床疗效。**结果** 治疗 3 周后,两组 VAS 及 ODI 评分均较治疗前下降,且观察组低于对照组(均 $P<0.05$);两组 SLR 评分则均较治疗前提高,且观察组高于对照组(均 $P<0.05$)。治疗 3 周后,观察组总有效率为 97.50%,高于对照组的 92.50%($P<0.05$)。**结论** 激痛点针刺联合神经松动术对腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛疗效显著,尤其是在改善疼痛及功能活动方面,相对于传统穴位针刺及腰椎推拿有着更加直接的优势。

【关键词】 腰椎间盘突出症　坐骨神经痛　激痛点针刺　神经松动术

Observation on the Efficacy of Trigger Point Acupuncture Combined with Nerve Loosening on Sciatica Caused by Lumbar Disc Herniation

Li Minghui, Zhu Xiaohu, Cheng Yuhe, et al.　Taihe Hospital of Shiyan City, Hubei, Shiyan 442000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical effect of trigger point acupuncture combined with nerve loosening on sciatica caused by lumbar disc herniation and to explore its mechanism. **Methods**: 80 patients were randomly divided into the observation group and the control group, 40 cases in each. Both groups were given conventional rehabilitation treatment; the observation group was treated with trigger point acupuncture combined with nerve loosening, and the control group was treated with traditional acupuncture combined with lumbar massage. VAS, SLR, ODI of patients with sciatica were evaluated before and 3 weeks after treatment, and the clinical efficacy was observed. **Results**: VAS score, SLR score and ODI score before treatment showed no significant difference between groups (all $P>0.05$). After 3 weeks of treatment, VAS and ODI scores in both groups were lower than before treatment, and the observation group was lower than the control group (all $P<0.05$). SLR scores in both groups were higher than before treatment, and the observation group was higher than the control group (all $P<0.05$). After 3 weeks of treatment, the total effective rate of the observation group was 97.50%, higher than that of the control group (92.50%) ($P<0.05$). **Conclusion**: Trigger point acupuncture combined with nerve loosening has a significant effect on sciatica caused by lumbar disc herniation, especially in improving pain and functional activities. Compared with traditional acupoint acupuncture and lumbar massage, it has more direct advantages.

【Key words】 Lumbar intervertebral disc herniation; Sciatica; Trigger point acupuncture; Nerve loosening

腰椎间盘突出症是由于椎间盘退行性变、纤维环撕裂、髓核向椎管突出而压迫脊髓、马尾神经或神经根而出现的临床综合征[1]。椎间盘突出的节段以 $L_{4\text{-}5}$ 及 L_5~S_1[2]为主,其所导致的坐骨神经痛常影响患者的日常生活及工作。既往运用普通穴位针刺及推拿治疗本病,往往针对性不强,治疗效果容易反复。究其原因在于,对本病的病理机制认识及治疗部位的选择不够精准。而临床中笔者通过激痛点理论重新认识本病,将激痛点针刺与神经松动术进行结合,治疗腰椎间盘突出

*基金项目:湖北省卫计委中西医结合一般项目(62);湖北省十堰市科技局指导项目(17Y21);湖北省十堰市太和医院院级项目(126)
△通信作者(电子邮箱:Zhuxh0831@163.com)

症所致的坐骨神经痛,疗效显著。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:依据 1994 年国家中医药管理局颁布的《中医病症诊断疗效标准》[3]。2)纳入标准:确诊为腰椎间盘突出症;年龄>18 岁且<65 岁;知情同意、经笔者所在医院伦理委员会批准且自愿接受治疗;依从性好,能够按本研究疗法进行全程治疗;无合并腰椎结核、肿瘤、椎体 2 度以上滑脱、骨折等。3)排除标准:患有严重感染性疾病或血液系统疾病者;患有严重的心脑血管系统及肝肾系统疾病者;患有严重的精神及心理疾病者;妊娠或哺乳期女性;有严重的椎间盘脱出压迫马尾神经等不能耐受本研究治疗方法者。

1.2 临床资料 选取 2018 年 1 月至 2018 年 12 月十堰市太和医院康复中心门诊及住院的腰椎间盘突出症所致坐骨神经痛患者 80 例,按照就诊顺序随机分为观察组与对照组各 40 例。观察组男性 28 例,女性 12 例;年龄 20~64 岁,平均(39.60±9.40)岁;病史 3 个月至 6 年,平均(2.2±1.4)年;$L_{3\text{-}4}$ 椎间盘突出 3 例,$L_{4\text{-}5}$ 椎间盘突出 20 例,L_5~S_1 椎间盘突出 17 例。对照组男性 26 例,女性 14 例;年龄 24~62 岁,平均(41.30±7.80)岁;病史 5 个月至 7 年,平均(2.4±1.2)年;$L_{3\text{-}4}$ 椎间盘突出 2 例,$L_{4\text{-}5}$ 椎间盘突出 18 例,L_5~S_1 椎间盘突出 20 例。两组性别、年龄、病程等资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 1)两组均给予常规康复治疗,牵引每次 20 min,每天 1~2 次;经皮神经电刺激(TENS),每次 20 min,每天 1 次。2)对照组在常规康复治疗的基础上,加用传统穴位针刺联合下肢神经松动术进行治疗。在进行传统穴位针刺时,以阿是穴、腰夹脊穴(L_3~S_1)、肾俞、大肠俞、腰阳关、环跳为主穴,配足太阳膀胱经的承扶、委中、承山、昆仑穴等或者足少阳胆经的风市、阳陵泉、悬钟等作为取穴点,针刺过程中始终遵循无菌原则进行,选用华佗牌规格为 0.25 mm,长度 4~7.5 cm 的毫针,针刺时肾俞及腰夹脊穴向脊柱方向斜刺 0.5~0.8 寸,大肠俞、腰阳关、委中、承山、阳陵泉等穴可直刺 0.8~1.2 寸,环跳直刺 2~3 寸。提插捻转使之得气循经感传至下肢,留针过程中可间断行针,治疗 20 min 后出针行腰椎推拿:患者取俯卧位,医者用全掌或掌根自上而下按揉患者腰部、患肢后、外侧 15~20 次,然后用拇指和肘部弹拨放松紧张挛缩的腰背部肌肉以及患侧下肢肌肉筋膜的结节、条索,再用双肘关节自上而下点压坐骨神经循行区的穴位如环跳、承扶、委中、足三里、悬钟等穴,最后用擦法、按压法、揉法、叩击、拍法等再次放松局部经络瘀阻之处,部分患者根据情况行腰椎斜扳法、人工牵引颤压复位法等纠正紊乱的腰椎关节,每天 1 次,每次 20 min,共治疗 3 周。3)观察组在常规康复治疗的基础上,加用激痛点针刺联合下肢神经松动术进行治疗。在进行激痛点针刺时,首先针对腰背肌,尤其是竖脊肌下段、腰方肌、腰大肌、多裂肌等肌肉筋膜的激痛点进行针刺灭活,再根据受损的神经节段确定下肢目标肌群(如臀中肌、臀小肌、梨状肌、腘绳肌、小腿三头肌、胫前肌、足底肌等)的激痛点进行分次灭活。采用滑行式触诊、钳捏式触诊或深部触诊法进行精细触诊,定点消毒后针刺快速进入皮下,缓慢进针调整方向至激痛点处(一般位于骨骼肌肌腹部及深筋膜浅层处),作快速提插 3~5 次,以出现局部肌肉颤搐及远端牵涉痛、患者能耐受为宜。得气后留针 20 min 出针行下肢神经松动术[4],患者仰卧位,术者站于患侧。术者先将患腿伸直抬高至出现疼痛或阻力的角度置于肩上,一手固定膝关节以伸直患腿,用另一只手将踝背屈或踝内翻,以减轻小腿后侧或外侧的症状,调整好角度直至患者能耐受的酸胀或疼痛为准,持续 60 s,休息 60 s。然后再次抬高患腿至更高的角度上,继续做踝背屈或踝内翻的动作,直至角度到达患者不能忍受为止。如此反复操作 3 遍,每天 1 次,每次 20 min,共治疗 3 周。

1.4 观察指标 1)视觉模拟评分(VAS):0~10 分。0 分表示无痛;10 分表示剧痛;中间部分表示不同程度的疼痛[5]。2)直腿抬高(SLR)角度评分:按照日本骨科学会下腰痛评分(JOA)[6]量表中直腿抬高的分级方法,<30 为 0 分,30~70 为 1 分,>70 为 2 分。3)Oswestry 功能障碍指数(ODI)评分:由 10 个问题组成,包括疼痛的强度、生活自理、提物、步行、坐位、站立、干扰睡眠、性生活、社会生活、旅游等 10 个方面的情况,每个问题 6 个选项,每个问题的最高得分为 5 分,选择第一个选项得分为 0 分,依次选择最后一个选项得分为 5 分,假如有 10 个问题都做了问答,记分方法是:实际得分/50(最高可能得分)×100%,假如有 1 个问题没有回答,则记分方法是:实际得分/45(最高可能得分)×100%,越高表明功能障碍越严重。

1.5 疗效标准 依据国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》[3]评定。痊愈:腰痛及下肢放射痛消失,直腿抬高>70°,肢体感觉及肌力恢复正常。显效:腰痛及下肢放射痛消失,直腿抬高>60°,患侧小腿及局部仍有麻木痛感。有效:腰痛及下肢放射痛减轻,直腿抬高约 45°,肢体仍有麻木痛感及肌力低下。无效:治疗前后症状无明显改善。

1.6 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验。不符合正态分布采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 VAS 评分、SLR 评分及 ODI 评分

比较　见表 1。治疗 3 周后，两组 VAS 及 ODI 评分均较治疗前下降，且观察组低于对照组（均 $P<0.05$）；两组 SLR 评分则均较治疗前提高，且观察组高于对照组（均 $P<0.05$）。

表 1　两组治疗前后 VAS、ODI 和 JOA 评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	VAS	SLR	ODI
观察组	治疗前	6.72±0.96	0.92±0.72	36.06±1.72
（n=40）	治疗后	1.08±0.64*△	1.98±0.16*△	8.48±1.44*△
对照组	治疗前	6.85±1.02	0.94±0.68	36.12±1.68
（n=40）	治疗后	1.74±0.98*	1.68±0.42*	17.24±1.57*

与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$

2.2　两组临床疗效比较　见表 2。治疗 3 周后，观察组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

表 2　两组临床疗效比较（n）

组　别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效（%）
观察组	40	16	15	8	1	39（97.50）△
对照组	40	12	14	11	3	37（92.50）

与对照组比较，△$P<0.05$

3　讨　论

腰椎间盘突出症所致的坐骨神经痛，可归属于中医学“腰痛”“痹证”范畴，基本病机是经络痹阻、气血不通，主要为足太阳膀胱经、足少阳胆经气血运行不畅所致[7]。有学者提出，80%~90%的腰椎间盘突出症患者可以通过非手术治疗而治愈[8]。但腰椎间盘突出症坐骨神经痛慢性期往往复发率高，缠绵难愈。目前有研究认为，坐骨神经痛发病机制与神经根受到的机械性压迫损害、化学性炎症刺激和突出椎间盘诱发的自身免疫反应等因素密切相关[9]。腰椎间盘突出症发生时，往往伴发不同程度的脊柱侧弯[10]，后者造成的腰臀部生物力学失衡会使得下肢肌肉筋膜在腰部骨骼和肌肉的运动下产生损伤，产生一系列软组织的无菌性炎症[11]，从而加重对下肢周围神经的压迫和刺激。一旦出现坐骨神经根受压，其所支配区域的肌肉、筋膜则会出现局部代谢障碍，刺激局部感受器加重疼痛，疼痛又会限制局部的活动，造成局部微循环障碍使得有害物质蓄积，形成疼痛的恶性循环，以及患侧下肢的慢性肌筋膜炎[12]。究其原因，笔者认为这于肌筋膜内激痛点的长期存在有关。

肌筋膜激痛点是指骨骼肌内可触及之紧绷肌带所含的局部高度敏感的压痛点[13]，可诱发整块肌肉痛，并扩散到周围或远隔部位的激惹感应痛。激痛点针刺通过针刺灭活触发点，引发强烈脊髓反射，改变或破坏脊髓中枢的感觉支配区，达到止痛效果，使张力带放松[14-15]。这种将传统针具与现代功能解剖、神经解剖、神经生理学相结合的针刺疗法，相对于传统穴位针刺疗法，是建立在对本病的病因病理学充分认识的基础上，直接针对局部的病灶及整体相关联的病变肌群进行治疗，较经络理论指导下的传统穴位针刺治疗本病更加直观、精准，无疑对 LDH 继发的坐骨神经痛的治疗起到更加彻底有效的作用。而下肢神经松动术相对于传统手法治疗具有显著优势，其可能的作用机制是神经动力学与神经生理学的结合，一方面通过神经的被动延长，改善神经纤维信号传递和连接神经细胞体与其传感器，促进神经恢复正常的生理功能；另一方面通过神经的松动促进神经内的血液循环，营养物质的输送和轴浆的运输，排除有害物质，降低炎性物质的敏感性[14]。神经松动术，相对于传统的腰椎推拿，直接针对坐骨神经进行空间位置的调整，改善炎症对神经的直接刺激，临床疗效更加直接、快速，而后者存在手法繁复，且主要以改善神经外周软组织的张力为主，但当突出的髓核对神经的压迫程度较重时，或者软组织变性到一定程度时，传统的推拿手法很难快速对坐骨神经有直接的治疗意义。

本研究将激痛点针刺和下肢神经松动术相结合，从具体的神经定位诊断及病变肌群的触发点出发治疗该病，从根本上解决肌筋膜激痛点长期存在的问题，从而影响甚至纠正本病的疼痛发生、发展的过程，通过非手术性质的治疗手段减轻对坐骨神经的机械性压迫和化学性刺激，显著提高该病的治疗效果。VAS 评分、SLR 评分及 ODI 评分是目前分析腰腿痛最常用的 3 种检测方法，能较为如实地反映 LDH 坐骨神经痛患者疾病的转归。本研究结果示，治疗前后疗效对比及上述 3 种检测方法的数据比较，差异均有统计学意义。其中，触发点针刺通过对触发点进行灭活能够较快地降低患者的腰及下肢肌筋膜的张力，减轻疼痛；而坐骨神经松动术，能够从一定程度上影响神经的营养状态及信号传导，在改善神经性疼痛及直腿抬高角度方面较传统推拿有着更明确的优势，而将激痛点针刺及坐骨神经松动术有机结合，在改善疼痛及直腿抬高角度的同时，对改善患者的功能活动有着显著的效果。

综上所述，激痛点针刺联合下肢神经松动术对腰椎间盘突出症坐骨神经痛疗效显著，对改善患者的疼痛、运动功能障碍等具有重要的临床意义。

参　考　文　献

[1]　施加加，刘尊武，蒋丽琴，等. 神经松动术对腰椎间盘突出症坐骨神经痛的疗效[J]. 中国康复理论与实践，2013，19（8）：759-761.

[2]　廖加强，罗敏，张菊英，等. SF-36 量表测量腰椎间盘突出所致坐骨神经痛患者生命质量的信度及效度研究[J]. 中国卫生事业管理，2013，30（2）：144-145，153.

[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,1994:201.
[4] Kaur Gurpreet,Sharma Shallu. Effect of passive straight leg raise sciatic nerve mobilization on low back pain of neurodenic origin[J]. Indian Journal of Physiotherapy and Occupational Therapy,2011,5(3):179-184.
[5] 恽晓平. 康复疗法评定学[M]. 北京:华夏出版社,2005:342-345.
[6] Aizawa T,Sato T,Sasaki H,et al. Results of surgical treatment for thoracicmy elopathy:minimum 2-year follow-up study in 132 patients[J]. J Neur Osurg Spine,2007,7(1):13-20.
[7] 付小红. 中西医结合治疗腰椎间盘突出所致坐骨神经痛 78 例[J]. 中国现代药物应用,2013,9(18):144-145.
[8] 胡有谷. 严格手术指征,提高手术质量-就有关腰椎间盘突出症的手术谈些意见[J]. 中华骨科杂志,1996,16(7):411.
[9] 姜志钊,李毅中. 腰椎间盘突出所致坐骨神经痛发病机制[J]. 国际骨科学杂志,2010,3(2):102-104.
[10] 祝才银, 王维维. 腰椎间盘突出症术后腰腿痛的原因及对策[J]. 中医正骨,2001,13(3):17-18.
[11] Gerwin RD,Dommenrholt J,Shah JP. An expansion of simons itegrated hypothesis of trigger point formation[J]. Curr Pain Headzche Rep,2004,8:468-478.
[12] 李辉医, 张佑民. 小针刀治疗腰椎间盘突出症伴臀肌筋膜炎 64 例[J]. 中国针灸,1999,19(增刊):175.
[13] Clair Davies,黄欣译. 无痛一身轻:戴维斯身体放松与疼痛自疗法[M]. 北京:群言出版社,2007:18.
[14] Hong CZ. Persistence of local twitch response with loss of conduction to and from the spinal cord[J]. Arch Phys Med Rehabil,1994,75(1):12-16.
[15] Chu J,Schwartz I. The muscle twitch in myofascial pain relief:effectsof acupuncture and other needling methods[J]. Electromyogr Clin Neu-rophysiol,2002,42(5):307-311.
[16] Brown CL,Gilbert KK,Brismee JM,et al. The effects of neurodynamic mobilization on fluid dispersion within the tibial nerve at the ankle:an unembalmed cadaveric study[J]. Man Manip Ther,2011,19(1):26-34.

(收稿日期 2019-01-09)

(上接第 981 页)

参 考 文 献

[1] Nadkarni GN,Patel AA,Konstantinidis I,et al. Dialysis requiring acute kidney injury in acute cerebrovascular accident hospitalizations[J]. Stroke,2015,46(11):3226-3231.
[2] Shih CC,Liao CC,Sun MF,et al. A retrospective cohort study comparing stroke recurrence rate in ischemic stroke patients with and without acupuncture treatment[J]. Medicine,2015,94(39):e1572.
[3] 但昭君,熊玉倩,李海峰. 醒脑开窍针法对脑卒中后认知功能障碍的疗效[J]. 中国康复理论与实践,2016,22(7):827-829.
[4] 赵亚伟. 醒脑开窍针刺法治疗中风病研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(8):907-910.
[5] Wang HQ,Bao CL,Jiao ZH,et al. Efficacy and safety of penetration acupuncture on head for acute intracerebral hemorrhage: A randomized controlled study[J]. Medicine,2016,95(48):e5562.
[6] 李雅洁,田浩,安丽,等. 醒脑开窍针刺法治疗丘脑痛:随机对照研究[J]. 中国针灸,2017,37(1):14-18.
[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:99-104.
[8] 常玉莹. 谈石学敏院士醒脑开窍学术思想在临床工作中的应用[J]. 内蒙古中医药,2014,33(28):44.
[9] 李夏珍,高新新,马芬,等. 浅探"醒脑开窍"针刺法之"小醒脑"[J]. 中国针灸,2016,36(7):779-780.
[10] 王舒,张春红,郭琳. 脑卒中与醒脑开窍针刺法[J]. 中华针灸电子杂志,2016,5(2):45-47.
[11] Schuchardt F,Hennemuth A,Schroeder L,et al. Acute cerebral venous thrombosis: three-dimensional visualization and quantification of hemodynamic alterations using 4-dimensional flow magnetic resonance imaging[J]. Stroke,2017,48(3):671.
[12] Aries M. Cerebral hemodynamics in stroke and traumatic brain injury[J]. Food Control,2015,30(2):549-555.
[13] 颜建胜,张光茹,孙巧,等. 针刺对脑缺血再灌注模型大鼠的保护作用及其时效性观察[J]. 兰州大学学报:医学版,2015,41(2):25-31.
[14] 娄元俊,刘阳,单海军,等. 针灸对脑性瘫痪幼鼠模型行为学的影响及其机制[J]. 中国组织工程研究,2016,20(49):7314-7319.
[15] 肖娟娟,杨期明,肖雨晴. 血糖与急性缺血性脑卒中患者预后相关性分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2014,41(5):415-418.
[16] 张鑫鑫,刘丹,于涛. 基于临床科研信息共享系统研究空腹血糖水平对针刺治疗中风偏瘫疗效的影响[J]. 中华针灸电子杂志,2015,4(6):252-254.
[17] Chen H,Wu B,Liu N,et al. Using standard first-pass perfusion computed tomographic data to evaluate collateral flow in acute ischemic stroke[J]. Stroke,2015,46(4):961.
[18] 柳青. 针灸对老年脑卒中肢体功能障碍患者生活质量的影响[J]. 四川中医,2016,34(7):200-202.

(收稿日期 2018-10-10)

·研究报告·

补肾活血泄浊汤对 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者肾功能及血清炎症因子的影响*

王丽丽　何振生
(河北省唐山市中医医院,河北 唐山 063000)

中图分类号:R587.2　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-0996-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.015

【摘要】 **目的** 观察补肾活血泄浊汤对 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者肾功能及血清炎症因子的影响。**方法** 患者 60 例随机分为两组,对照组采用西医常规治疗,治疗组在对照组基础上采用补肾活血泄浊汤治疗,均治疗 4 周。比较两组治疗前后血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、β_2 微球蛋白(β_2-MG)、尿蛋白排泄率(UAER)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-17(IL-17)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。**结果** 治疗后,治疗组 SCr、BUN、β_2-MG、UAER 与治疗前比较均降低 ($P<0.05$),对照组 SCr、BUN、β_2-MG、UAER 与治疗前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),治疗组 SCr、BUN、β_2-MG 及 UAER 均低于对照组 ($P<0.05$);两组治疗后 hs-CRP、IL-6、IL-17 及 TNF-α 与本组治疗前比较均降低($P<0.05$),且治疗组降低程度大于对照组($P<0.05$)。**结论** 补肾活血泄浊汤能够改善 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者的肾功能,减轻机体炎症反应。

【关键词】 2 型糖尿病肾病　补肾活血泄浊汤　肾功能衰竭　肾功能　炎症因子

Effect of *Bushen Huoxue Xiezhuo Decoction* on Renal Function and Serum Inflammatory Factors in Type 2 Diabetic Nephropathy Patients with Renal Failure

Wang Lili, He Zhensheng. Traditional Chinese Medicine Hospital of Tangshan, Hebei Province, Hebei, Tangshan 063000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the effect of *Bushen Huoxue Xiezhuo Decoction* on renal function and serum inflammatory factors in type 2 diabetic nephropathy patients with renal failure. **Methods**: 60 patients were randomly divided into 2 groups, 30 cases in each. The control group was treated with conventional Western medicine. The treatment group was treated with *Bushen Huoxue Xiezhuo Decoction* on the basis. All patients were treated for 4 weeks. The levels of SCr, BUN, β_2-MG, UAER, hs-CRP, IL-6, IL-17 and TNF-α before and after treatment in the two groups were compared. **Results**: After treatment, the levels of SCr, BUN, β_2-MG and UAER in the treatment group were lower than those before treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference in the control group ($P>0.05$). The levels of SCr, BUN, β_2-MG and UAER in the treatment group were lower than those in the control group($P<0.05$). After treatment, the levels of hs-CRP, IL-6, IL-17 and TNF-α in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the degree of reduction in the treatment group was greater than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Bushen Huoxue Xiezhuo Decoction* can improve the renal function of patients with type 2 diabetic nephropathy renal failure and reduce the body inflammatory response.

【**Key words**】 Type 2 diabetic nephropathy; *Bushen Huoxue Xiezhuo Decoction*; Renal failure; Renal function; Inflammatory factors

糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症,发病率约为 20%~25%,临床表现为蛋白尿、水肿、渐进性肾损害等,是终末期肾功能衰竭较为常见的致病因素。西医常规治疗效果欠佳,血液透析虽具有较好效果,但存在费用昂贵、并发症较多等问题[1-3]。糖尿病肾病属于中医学消渴并发症范畴,采用中医药辨证论治多能够取得较好的疗效[4-5]。笔者采用补肾活血泄浊汤治疗 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭取得了较满意的疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　诊断标准:糖尿病肾病诊断标准参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)》[6]制定。慢性肾功能衰竭诊断与分期标准、气阴两虚瘀浊内停证诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》[7]制定。纳

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2015230)

入标准：符合糖尿病肾病慢性肾功能衰竭失代偿期（气阴两虚、瘀浊内停证）诊断标准；年龄 18~70 岁；患者或家属知情同意，预期具有较好的试验依从性；经医院医学伦理委员会批准。排除标准：合并糖尿病酮症酸中毒等急性并发症者、其他系统严重原发性疾病、精神障碍性疾病、传染性疾病者；已行血液透析、腹膜透析或肾移植者；孕妇或哺乳期女性；对试验药物过敏者；正在参加或近 4 周参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月就诊于本院的 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者 60 例。采用随机数字表法将患者分为两组各 30 例，两组患者性别、年龄、病程比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表 1。

表 1 两组性别、年龄、病程比较

组 别	n	性别（n）		年龄（年，$\bar{x}\pm s$）	病程（月，$\bar{x}\pm s$）
		男	女		
治疗组	30	19	11	53.29±9.85	26.35±9.14
对照组	30	17	13	52.75±10.49	26.40±8.73

1.3 治疗方法 对照组参照《糖尿病肾病防治专家共识（2014 年版）》[6]采用低盐低蛋白糖尿病饮食，控制血糖、血压，调节血脂等西医常规治疗。治疗组在对照组基础上采用补肾活血泄浊汤：生黄芪 30 g，巴戟天 10 g，山茱萸肉 15 g，山药 15 g，生地黄 15 g，泽泻 10 g，茯苓 20 g，牡丹皮 10 g，丹参 15 g，红花 6 g，槐花 10 g，生大黄 15 g（后下）。每日 1 剂，水煎浓缩至 200 mL，早晚分服。两组均治疗 4 周。

1.4 观察指标 治疗前后分别采集静脉血检测血肌酐（SCr）、尿素氮（BUN）、β_2 微球蛋白（β_2-MG）、尿蛋白排泄率（UAER）、超敏 C 反应蛋白（hs-CRP）、白介素-6（IL-6）、白介素-17（IL-17）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平。

1.5 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后 SCr、BUN、β_2-MG、UAER 水平比较 见表 2。治疗组治疗后 SCr、BUN、β_2-MG 及UAER 与本组治疗前比较均降低（$P<0.05$），对照组治疗后 SCr、BUN、β_2-MG 及 UAER 与本组治疗前比较差异无统计学意义（$P>0.05$），治疗组治疗后 SCr、BUN、β_2-MG 及 UAER 低于对照组治疗后（$P<0.05$）。

表 2 两组治疗前后 SCr、BUN、β_2-MG、UAER 水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	SCr（μmol/L）	BUN（mmol/L）	β_2-MG（mg/L）	UAER（μg/min）
治疗组	治疗前	380.52±119.50	14.50±1.78	5.26±1.13	231.60±19.54
（n=30）	治疗后	320.43±120.16*△	8.69±3.87*△	2.34±0.69*△	167.74±24.01*△
对照组	治疗前	375.86±115.96	12.89±3.96	5.30±1.22	229.37±18.49
（n=30）	治疗后	369.99±130.04	11.90±4.57	5.15±1.08	224.02±22.63

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

2.2 两组治疗前后 hs-CRP、IL-6、IL-17、TNF-α 水平比较 见表 3。两组治疗后 hs-CRP、IL-6、IL-17 及 TNF-α 与本组治疗前比较均降低（$P<0.05$），且治疗组降低程度大于对照组（$P<0.05$）。

表 3 两组治疗前后 hs-CRP、IL-6、IL-17、TNF-α 水平比较（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	hs-CRP	IL-6	IL-17	TNF-α
治疗组	治疗前	27.24±5.61	41.97±8.72	167.36±21.77	79.61±11.85
（n=30）	治疗后	6.17±2.20*△	16.51±3.33*△	74.58±13.14*△	25.40±6.22*△
对照组	治疗前	27.69±5.35	42.36±9.05	169.51±21.49	80.23±11.69
（n=30）	治疗后	11.52±2.94*	30.67±5.28*	112.43±15.60*	41.74±9.32*

3 讨 论

糖尿病肾病慢性肾功能衰竭失代偿期是终末期肾功能衰竭的前期，若不采取有效的干预措施，将进展为终末期尿毒症。中医学结合本病的临床表现，认为其属于“消渴”“水肿”“关格”等范畴，常见病因为外感六淫、禀赋不足、饮食失宜、劳欲过度、药物损伤等，为本虚标实、虚实夹杂之证[8]。笔者认为，糖尿病肾病肾功能衰竭以肾元亏虚为病之本，瘀血、痰浊为病之标。消渴病机总属阴虚燥热，日久累及于肾，耗伤元阴元阳。元阴亏虚则燥热内盛，耗损阴血；元阳亏虚则气化失司，无力推动津液、血液运行，则水液内停、瘀血内生。元阴元阳相互影响，终致肾元衰败，瘀浊内停。因此，糖尿病肾病肾功能衰竭主要病机为肾元衰败，瘀浊内停，治宜补肾活血泄浊法。

笔者结合临床实践及现代药理研究成果，遵“方从法出”的原则，采用自拟补肾活血泄浊汤治疗糖尿病肾病肾功能衰竭取得了较满意的效果。方中生黄芪健脾益气，巴戟天温补肾阳，二者相合，补益先后天之本，增强化生气血之功。山茱萸肉滋补肝肾，兼能涩精；生地黄养阴生津，兼能清热；山药补益脾阴，亦能固精，三药相配，滋养肝脾肾。泽泻利湿泄浊，并防生地黄之滋腻恋邪；茯苓淡渗脾湿，并助山药之健运；牡丹皮清泄相火，并制山萸肉之温涩，三药相伍，渗湿浊，清虚热，平其偏胜以治标。丹参、红花相配，增强祛瘀生新，活血止痛之功。槐花清热凉血止血。生大黄泻火解毒，清泄湿热，泻下攻积。现代药理研究表明，黄芪甲苷可发挥多靶点的治疗作用，能够降低血糖及氧化应激反应、调节血脂、抑制炎症反应，尚能通过保护肾脏足细胞及肾小管细胞损伤、抑制肾间质纤维及肾小管细胞凋亡、改善线粒体调控网络等途径发挥对糖尿病肾病的保护作

用[9-10]。巴戟天具有降血糖及血黏度、抗氧化、增强机体免疫、抑制血小板聚集等作用[11-12]。山药可能通过增加胰岛素分泌、改善胰岛 β 细胞功能及清除氧自由基等途径发挥明显的降糖作用[13]。茯苓具有抗菌、消炎、利尿及增强免疫功能的作用[14]。丹参多酚酸盐能够显著降低糖尿病肾病患者 SCr、BUN、UAER、β_2-MG、超氧化物歧化酶等水平，发挥改善肾功能及氧化应激的作用[15]。红花黄色素能够抑制糖尿病肾病的炎症反应，显著改善其病理状态[16]。大黄黄酮能够降低糖尿病肾病尿素氮、肌酸酐、总胆固醇及三酰甘油水平，发挥对糖尿病肾病的保护作用[17]。全方配伍，共奏补肾活血泄浊之功，发挥降糖及保护肾功能的作用。

综上所述，补肾活血泄浊汤能够降低 2 型糖尿病肾病肾功能衰竭患者 hs-CRP、IL-6、IL-17、TNF-α 炎症因子水平及 SCr、BUN、β_2-MG、UAER 肾功能指标水平，发挥减轻机体炎症反应，保护肾功能的作用。

参 考 文 献

[1] 王安，刘会前，方朝辉，等. 养血祛瘀方在糖尿病肾病慢性肾功能衰竭的临床应用[J]. 中医药临床杂志，2016，28(4)：526-530.

[2] 司芹芹，牛晓红，杨海卿，等. 温阳益气养阴活血方治疗 2 型糖尿病肾病的临床疗效[J]. 中华中医药学刊，2018，36(3)：703-705.

[3] 贾慧霞. 血液透析急性并发症的病因及处理[J]. 中国实用医药，2015，10(36)：97-98.

[4] 吴栋良，宫计划，陈燕，等. 复方丹参滴丸联合厄贝沙坦对老年早期 2 型糖尿病肾病[J]. 中国实用医药，2015，10(36)：97-98.

[5] 郭春芳，马秀艳. 补肾活血法治疗糖尿病肾病疗效观察[J]. 亚太传统医药，2015，11(9)：88-89.

[6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识（2014 年版）[J]. 中华糖尿病杂志，2014，6(11)：792-801.

[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，2002：163-168.

[8] 江旭锋，曾庆春，黄岑汉，等. 糖尿病肾病中医病因病机探要[J]. 河南中医，2016，36(5)：924-926.

[9] 尤良震，林逸轩，方朝晖，等. 黄芪甲苷治疗糖尿病肾病及其并发症药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志，2017，42(24)：4700-4706.

[10] 曹玉冰. 黄芪甲苷的药理作用及其机制的研究进展[J]. 现代药物与临床，2017，32(5)：954-960.

[11] 刘霄. 巴戟天多糖的降血糖和抗氧化作用研究[J]. 中药材，2009，32(6)：949-951.

[12] 付润芳，冯国清，于爽，等. 巴戟天醇提物对血淤大鼠血流动力学及血小板聚集的影响[J]. 郑州大学学报：医学版，2007，42(6)：1159-1161.

[13] 朱明磊，唐微，官守涛. 山药多糖对糖尿病小鼠降血糖作用的实验研究[J]. 现代预防医学，2010，37(8)：1524，1527.

[14] 岳美颖. 茯苓主要药理作用及临床应用[J]. 亚太传统医药，2016，12(7)：68-69.

[15] 王琳琳，冯佳莉，刘俊芬，等. 丹参多酚酸盐在糖尿病肾病治疗中的临床研究[J]. 中国医院药学杂志，2018，38(6)：654-656，661.

[16] 高燕，谭虎，常显，等. 红花黄色素对糖尿病肾病的保护作用[J]. 中国老年学杂志，2018，38(6)：1433-1435.

[17] 王建波，潘玉兴，程振田. 大黄黄酮对糖尿病肾病大鼠的改善作用[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(14)：1439-1442.

（收稿日期 2018-05-21）

（上接第 984 页）

[15] 郭晨希，孙志广，肖君. 健脾清化法联合微生态制剂治疗腹泻型肠易激综合征 48 例临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志，2016，52(6)：476-478.

[16] Sobolewskawłodarczyk A，Włodarczyk M，Storr M，et al. Clinical potential of eluxadoline in the treatment of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management，2016，12(1)：771-775.

[17] 张超贤，郭李柯，秦咏梅. 针刺联合参苓健脾胃颗粒治疗肠易激综合征腹泻型的近远期疗效观察[J]. 中华中医药学刊，2016，37(4)：854-859.

[18] 刘倩，田洁，张海超，等. 自拟运脾清肠方治疗腹泻型肠易激综合征 60 例[J]. 中国中西医结合消化杂志，2016，37(5)：393-396.

[19] 石志敏，李雪青，郝丽君，等. 不同腧穴配伍针刺治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J]. 四川中医，2017，42(3)：177-180.

[20] 李硕熙，梁雪松，李鑫峰，等. 健脾温肾方治疗腹泻型肠易激综合征临床疗效及对血清 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖南中医药大学学报，2017，37(7)：785-788.

（收稿日期 2019-01-11）

·研究报告·

温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍大鼠肠道菌群及肠道免疫的影响*

刘 锦[1] 郭 楠[1] 徐亚文[2] 刘福生[3△]
(1.北京中医药大学东直门医院,北京中医药大学脓毒症研究所,北京 100700;2.北京中医药大学,北京 100029;3.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-0999-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.016

【摘要】 **目的** 观察温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍大鼠肠道菌群及肠道免疫的影响。**方法** 24 只 SPF 级 SD 雄性大鼠采用盲肠结扎穿孔法复制大鼠脓毒症模型成功后随机均分为模型对照组、中药组,并以 10 只 SD 大鼠行假手术作为正常对照组。术后各组大鼠均禁食不禁水饲养。中药组大鼠在术前及术后 24 h 给予大黄附子汤加味中药(4 mg/g,2 次/24 h)灌胃,正常对照组和模型对照组给予等量灭菌注射用水灌胃。造模成功 24 h 后观察各组大鼠死亡率,留取存活大鼠留取粪便、血清及肠道组织,采用 16S rDNA 测序分析肠道菌群变化。采用 ELISA 方法检测肠道黏膜 sIgA 及血清 D-乳酸的水平。**结果** 脓毒症大鼠死亡率在中药组(16.7%)小于模型组(33.33%)($P<0.05$)。在肠道菌群物种丰度方面,Bacteroidetes 表达水平在模型对照组(24.36±7.15)<正常对照组(45.20±6.05)<中药组(49.69±7.98)($P<0.05$)。D-乳酸水平在正常对照组(7.90±0.69) pg/mL<中药组(9.20±0.56) μg/mL<模型组(12.16±0.75) μg/mL($P<0.05$),模型组大鼠肠道 sIgA 表达水平(11.57±0.31) μg/mL 低于中药组(21.25±7.41) μg/mL 和正常对照组(26.27±2.05) μg/mL($P<0.05$)。**结论** 温下健脾法可调节脓毒症胃肠功能障碍的肠道菌群及肠道免疫异常,从而发挥治疗脓毒症的作用。

【关键词】 脓毒症 温下健脾法 胃肠功能障碍 肠道菌群 肠道免疫 大鼠

Effect of Warm Purgative and Strengthening Spleen Therapy on Intestinal Microecology and Immunity in Sepsis Rats with Gastrointestinal Dysfunction

Liu Jin, Guo Nan, Xu Yawen, et al. Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effect of warm purgative and strengthening spleen therapy (WPSST) on intestinal microecology and immunity in sepsis rats with gastrointestinal dysfunction. **Methods**: 24 SPF SD rats were made into sepsis model with cecum ligation perforation method, and equally divided into the model group and the traditional Chinese medicine group. 10 SD rats with sham surgery were used as the control group. Rats in each group were raised with water feeding and without food. Rats in TCMG were administered by gavage of modified *Dahuang Fuzi Decoction* (4 mg/g of body weight, twice a day) using a tube 2 hour prior to CLP and after successful induction, rats in CG and MG by gavage of equivalent sterilized water. After 24 hours of administration, the mortality of rats in each group was recorded. The concentrations of D-lactic acid as well as sIgA in intestinal mucosa were evaluated with ELISA. The gut microbiota was detected by 16S rDNA gene sequencing. **Results**: The mortality rate of sepsis rats in TCMG (16.7%) was lower than that in MG (33.33%) ($P<0.05$); the expression levels of Bacteroidetes: MG (24.36±7.15)<CG (45.20±6.05)<TCMG (49.69±7.98) ($P<0.05$); the levels of D-lactic acid: CG (7.90±0.69) pg/mL<TCMG (9.20±0.56) μg/mL < MG (12.16±0.75) μg/mL ($P<0.05$); the expression level of sIgA in MG [(11.57±0.31) μg/mL] was lower than that of CG [(26.27±2.05) μg/mL] and TCMG [(21.25±7.41) μg/mL] ($P<0.05$). **Conclusion**: WPSST can regulate intestinal flora and intestinal immune abnormalities in sepsis with gastrointestinal dysfunction, thus playing a role of treating sepsis.

【**Key words**】 Sepsis; Warm Purgative and Strengthening Spleen therapy; Gastrointestinal dysfunction; Intestinal flora; Intestinal immunity; Rats

*基金项目:中央高校基本科研业务费专项(2018-JYBZZ-JS075;2017-JYB-JS-101;2016-DZM111-ZY013)
△通信作者(电子邮箱:hmzxs217@163.com)

脓毒症(sepsis)是指由感染引起的宿主反应失调导致的器官功能障碍；多器官功能障碍脓毒症死亡的重要原因[1]。不仅在发达国家,还是在老龄化的发展中国家均是严重的公共卫生问题[2]。在我国面临全面人口老龄化的国情背景下,脓毒症的情况更为突出。胃肠功能障碍在脓毒症患者非常普遍，对脓毒症患者的预后具有重要意义[3]。西医治疗脓毒症胃肠功能障碍的基本方法为抑制胃酸、尽早肠内营养、补充肠道益生菌、促进胃肠动力、补充微量元素等,临床疗效有待进一步提高[4]。脓毒症胃肠功能障碍属于中医脾胃功能的范畴,病机为本虚标实证,扶正与祛邪并举的治疗方案有助于降低脓毒症患者的病死率[5-6]。中医药防治脓毒症胃肠功能障碍具有一定的优势[7]。攻下法是在治疗脓毒症胃肠功能障碍中发挥了重要作用；同时应强调顾护脾胃,不可一味攻伐,避免损伤脾胃[8]。临床观察及研究表明温下法可以降低脓毒症患者的死亡率[9]。基于脓毒症胃肠功能障碍大鼠模型，本研究观察温下健脾法治疗脓毒症胃肠功能障碍的疗效，进一步探讨温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍肠道菌群及肠道免疫的影响。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　健康 SPF 级雄性 SD 大鼠，体质量 200~230 g,购买于北京维通利华实验动物科技有限公司[许可证号 SCXK(京)2016-0006],饲养于北京中医药大学东方医院实验动物中心屏障动物饲养室［许可证号 SYXK(京)2014-0008],按屏障环境内动物实验观察与操作规范进行实验。

1.2　*试药与仪器*　1)试药:大黄附子汤加味由生大黄 9 g,炮附子 15 g,细辛 3 g,生黄芪 20 g,党参 20 g,姜黄 9 g,炙甘草 10 g 组成,购自北京康仁堂药业有限公司并提供质量控制检测。2)仪器:离心机,微量移液器及酶标仪(Thermo Scientific,USA),显微镜(OLYMPUS U-CMAD-2),图像采集系统(Nikon DS-Fi2);sIgA 试剂盒（Lifespan,USA,LSF28068),D-乳酸检测试剂盒(BlueGene,E09D0015);移液器吸头(10 μL 及 200 μL),解剖剪,缝合线,液氮,超低温冰箱,碘酒,甲醛溶液,冻存管及采血管,乳胶手套,滤纸购自北京百诺威生物科技有限公司。

1.3　*造模及分组*　采用盲肠结扎穿孔法(CLP)复制大鼠脓毒症模型,造模方法及模型判定方法同前[10]。对造模成功的 24 只大鼠随机分为模型对照组和中药组各 12 只,并以 10 只大鼠行假手术(麻醉后仅对大鼠行开腹手术,找到盲肠,但未行结扎或穿孔。)作为正常对照组。

1.4　*干预方法*　造模成功后各组大鼠均禁食不禁水饲养。中药组大鼠术前及术后 24 h 给予大黄附子汤加味中药(4 mg/g,2 次/24 h)灌胃,模型对照组和中药组予等量灭菌注射用水灌胃。给药 24 h 后 4%水合氯醛麻醉后取材。

1.5　*取材方法*　麻醉前强迫大鼠排便至冻存管中,快速将粪便保存-80 ℃以待测定；麻醉后腹主动脉取全血,离心后分装-80 ℃以待测定;分离肠系膜,剪取上端至幽门,下端至回盲部的肠管;剪取距盲肠根部小肠 2 cm,剪开肠管,取粪便保存-80 ℃以待测定;使用生理盐水冲洗干净肠内容物后放入冻存管-80 ℃以待测定。

1.6　*观察指标*　1)大鼠肠道菌群的测定:取大鼠降结肠及直肠粪便，利用 Illumina 公司的 Miseq PE300 平台进行测序(上海美吉生物医药科技有限公司)。根据 16S rDNA 的测序结果，使用的 UPARSE 软件 version 7.1,根据 97%的相似度对序列进行 OTU 聚类;使用 UCHIME 软件剔除嵌合体。利用 RDP classifier 对每条序列进行物种分类注释。16S rDNA 测序分析数据采用 I-Sanger 云平台完成了数据分析。2)大鼠肠道黏膜分泌型免疫球蛋白(sIgA)及血清 D-乳酸的表达水平测定：大鼠肠道黏膜 sIgA 检测通过肠道组织裂解、蛋白抽提,采用 ELLISA 试剂盒测定,按照试剂盒说明的各项步骤进行检测。血清 D-乳酸的表达水平采用 ELISA 方法,根据试剂盒说明的各项步骤进行检测。

1.7　*统计学处理*　应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,正态分布数据组间对比采用 One Way ANOVA 检验;计数资料采用率或百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠生存率比较*　见表 1。正常对照组大鼠无死亡;造模成功治疗 24 h 后模型组大鼠死亡率低于模型组($P<0.05$),提示温下健脾法可以降低 CLP 脓毒大鼠的死亡率。

表 1　各组大鼠生存率比较(n)

组　别	n	生存	死亡	死亡率(%)
正常对照组	10	10	0	0
模型对照组	12	8	4	33.33
中药组	12	10	2	16.67

与模型对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$;与正常对照组比较,$^{\blacktriangle}P<0.05$。下同

2.2　*各组大鼠肠道菌群比较*　组间肠道菌群的对比采用 16S rDNA 测序分析得到了 766 个 OUT,13 个门,21 个纲,30 个目,52 个科,141 个属,282 个种。拟杆菌纲(Bacteroidetes)生活在人或者动物的肠道中,种类很多,属于条件致病菌。在肠道菌群物种丰度方面,Bacteroidetes 表达水平在模型对照组（24.36±7.15)<正常对照组(45.20±6.05)<中药组(49.69±7.98)($P<0.05$,见

图 1A–B,表 2)。变形菌门(Proteobacteria)包括很多病原菌(如大肠杆菌、沙门氏菌等)。Proteobacteria 表达量在模型对照组和中药组明显高于正常对照组,提示 Proteobacteria 可能是 CLP 脓毒症大鼠的特征致病菌;中药组 Proteobacteria 表达量低于模型对照组(见图 1A–B),进一步采用 PCoA 分析,结果提示正常对照组和中药组差异小于正常对照组与模型对照组的差异(见图 1C),以上结果表明温下健脾法温下健脾法调整 CLP 脓毒大鼠肠道菌群的紊乱。

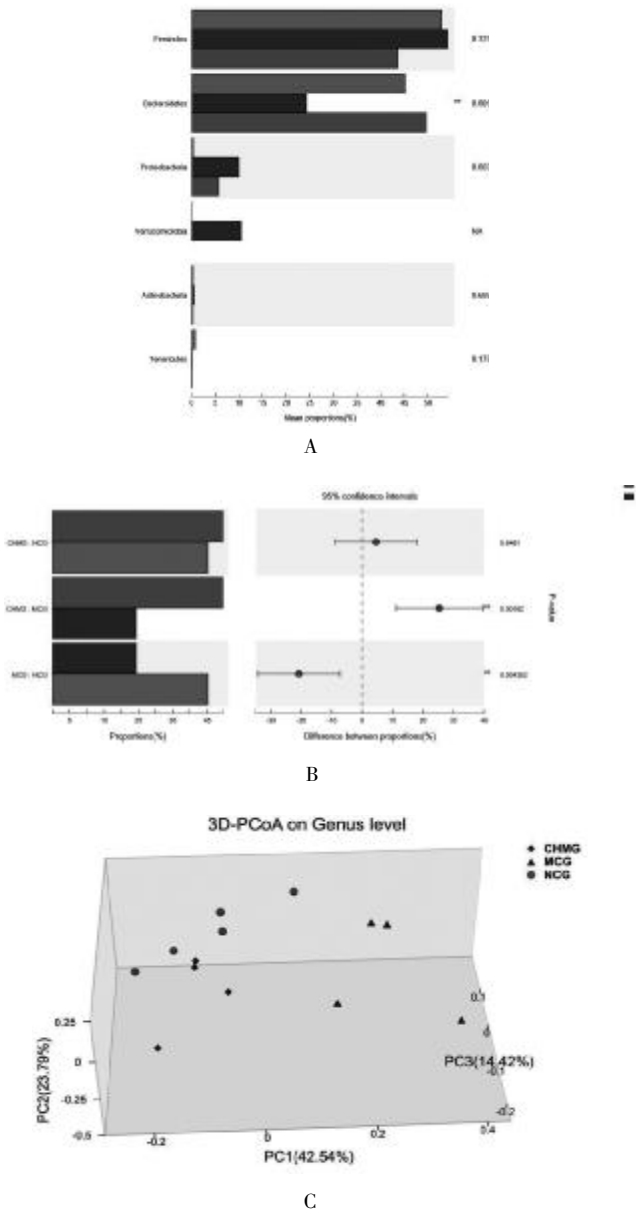


图 1 不同组间大鼠肠道菌群的差异

表 2 各组主要肠道菌群组成比较(%,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Firmicutes	Bacteroidetes	Proteobacteria
正常对照组	10	52.91±5.36	45.20±6.05	4.09±2.14
模型对照组	12	54.26±26.94	24.36±7.15▲	10.03±7.55
中药组	12	43.61±9.23	49.69±7.98△▲	5.72±4.16

2.3 各组大鼠肠黏膜 sIgA 及血清 D–乳酸比较 见表 3。CLP 模型组大鼠肠黏膜 sIgA 的表达水平低于中药组及正常对照组($P<0.05$),中药组大鼠肠黏膜 sIgA 的表达水平稍低于正常对照组,组间无统计学差异($P>0.05$)。血清 D–乳酸的水平在正常对照组<中药组<模型组($P<0.05$)。结果表明温下健脾法可以提高 CLP 脓毒症大鼠肠道黏膜 sIgA 的表达水平,降低血清 D–乳酸的水平。

表 3 各组肠道黏膜 sIgA 及血清 D–乳酸的比较(μg/mL,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	肠道黏膜 sIgA	血清 D–乳酸
正常对照组	10	26.27±2.05	7.90±0.69
模型对照组	12	11.57±0.31▲	12.16±0.75▲
中药组	12	21.25±7.41△	9.20±0.56△▲

3 讨 论

脓毒症炎症介质大量释放导致毛细血管渗漏及血管舒缩障碍都会累及胃肠功能及正常肠道黏膜屏障。正常黏膜功能受损引起肠道细菌移位及内毒素入血,从而加重脓毒症的进展[11]。胃肠功能紊乱已成为判断 MODS 患者预后的一个重要条件[12–13]。西医治疗脓毒症胃肠功能障碍优势在于提供肠道营养、抑制胃酸及补充益生菌、微量元素等。脓毒症胃肠功能障碍属脾胃范畴,脾胃主运化功能与肠道屏障及肠道菌群密切相关,二者在消化吸收、生长发育、抗御外邪等方面起重要作用。中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍的优势在于调整机体及胃肠功能。脓毒症胃肠功能障碍患者往往存在正气不足,若单纯使用辅助正气容易助邪、单用祛邪容易伤及正气[8]。

大黄附子汤加减为代表的温下法治疗危重症胃肠功能障碍切中病机[14],能改善脓毒症患者炎症状态和胃肠功能障碍、降低死亡率[15]。本研究从免疫屏障及生物屏障的角度研究温下健脾法调节脓毒症导致的肠道屏障损伤。本研究以 CLP 诱导脓毒症大鼠为载体,该动物模型具有脓毒症胃肠功能障碍的特点。在温下剂的代表方大黄附子汤的基础上增加党参、生黄芪等健脾药物,观察温下健脾法治疗脓毒症胃肠功能障碍的疗效及对肠道微菌群及肠道黏膜免疫的影响。大黄附子汤出自《金匮要略》,由大黄、附子、细辛 3 味药物组成,既有大黄通里攻下以祛邪,又有附子、细辛温里散寒以扶正。大黄清热通腑、活血解毒,附子温阳祛寒,大黄藉附子之大热,其寒性去而走泻之性存,是治疗脓毒症胃肠功能障碍的有效中药[16];细辛辛散温通、宣通阳气;党参、生黄芪益气健脾。正常肠道黏膜屏障由机械屏障、化学屏障、免疫屏障与生物屏障共同构成。本研究侧重于评价温下健脾法对脓毒症生物屏障及免疫屏障的影响。肠道微生态平衡和人体健康息息相关,可以

与肠道相关淋巴组织产生的特异性 sIgA 进入肠道能选择性阻碍革兰氏阴性菌与上皮细胞受体相结合,同时刺激肠道黏液分泌并加速黏液层的流动, 可有效地阻止细菌对肠黏膜的黏附,形成免疫屏障。D-乳酸主要来源于胃肠道细菌的酵解, 在重症感染患者早期即升高, 可以反映肠道通透性且可预测感染性休克的发生,感染、缺血和创伤性休克引起肠道功能障碍均能导致血中 D-乳酸浓度的升高[17]。本研究综合病死率、肠道菌群、肠道黏膜免疫、D-乳酸作为评价温下健脾法治疗脓毒症的疗效和机制指标。

本研究结果表明温下健脾法可以调整脓毒症引起的肠道 Bacteroidetes 的降低和 Proteobacteria 的升高;改善肠道黏膜免疫,降低肠道通透性;从而降低脓毒症大鼠的死亡率。这与大黄附子汤可减轻失血性休克复苏后肠道黏膜屏障损伤的报道相一致[18]。本研究是在大黄附子汤加味对脓毒症胃肠功能障碍的小肠运动、肠道机械屏障[10]的基础上,结合健脾类中药有助于调节肠道菌群紊乱[19],进一步探讨温下健脾法对脓毒症胃肠功能障碍肠道免疫屏障及生物屏障的作用。本研究的创新在于采用温下法联合健脾法治疗脓毒症胃肠功能障碍,肠道菌群的对比采用 16S rDNA 测序分析,明确了温下健脾法可以调节肠道菌群, 但温下健脾法调节脓毒症胃肠功能障碍肠道菌群的具体机制有待进一步研究。

综上所述,温下健脾法可以降低脓毒症胃肠功能障碍的死亡率,调节脓毒症引起的菌群紊乱和肠道免疫异常,改善肠黏膜通透性,从而发挥治疗脓毒症的作用。

参 考 文 献

[1] S. Deutschman, MD, Christopher Warren Seymour, MD, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810.

[2] Tiru B, Dinino EK, Orentesin A, et al. The economic and humanistic burden of severe sepsis[J]. Pharmacoeconomics, 2015, 33(9): 925-937.

[3] Sertaridou E, Papaioannou V, Kolios G, et al. Gut failure in critical care: old school versus new school[J]. Ann Gastroenterol, 2015, 28(3): 309-322.

[4] Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The surviving sepsis campaign bundles and outcome: results from the international multicentre prevalence study on sepsis (the IMPreSS study) [J]. Intensive Care Med, 2015, 41: 1620-1628.

[5] 李俊,曾瑞峰,奚小土,等. 急性虚证与脓毒症[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(3):225-226.

[6] 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.

[7] 赵国桢,郭玉红,李博,等. 中医药防治脓毒症的研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(8):1423-1429.

[8] 刘锦,方晓磊,孙磊,等. 基于文献分析的中医药治疗脓毒症胃肠功能障碍用药特点分析[J]. 中国中医急症,2018,27(5):781-785.

[9] 李雄辉, 张东山. 大黄附子汤治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究[J]. 河北中医,2017,39(3):356-360.

[10] 刘福生,方晓磊,袁斯远,等. 大黄附子汤加味对脓毒症大鼠小肠运动水平及黏膜通透性的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(8):1317-1320,1344.

[11] Eleni Sertaridoua, Vasilios Papaioannoua, George Koliosb, et al. Gut failure in critical care: old school versus new school[J]. Annals of Gastroenterology, 2015, 28: 309-322.

[12] Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness[J]. Trends Mol Med, 2014, 20(4): 214-223.

[13] Klingensmith NJ, Coopersmith CM. The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness[J]. Crit Care Clin, 2016, 32(2): 203-212.

[14] 方晓磊,王苏妹,李金霞. 危重症急性胃肠损伤与温下法研究[J]. 中国医药导报,2014,11(23):87-89.

[15] 张秋峰. 液体复苏后 24 h 胃管注入大黄附子汤联合西医基础治疗对急诊 ICU 脓毒症患者胃肠功能改善的作用[J]. 中国全科医学,2017,20(S1):226-228.

[16] 刘福生,方晓磊,刘陟,等. 大黄类制剂治疗脓毒症急性胃肠损伤的疗效: 基于随机对照临床试验的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):484-489.

[17] Poeze M, Solberg BC, Greve JW, et al. Gastric PgCo2 and Pg-aCo2 gap are related to D-lactate and not to L-lactate levels in patients with septic shock[J]. Intensive Care Med.2003, 29(11): 2081-2085.

[18] 郭帅,路晓光,战丽彬,等. 大黄附子汤对大鼠失血性休克复苏后肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中华卫生应急电子杂志,2016,2(1):37-42.

[19] 封慧,朱欣轶,王长松. 健脾中药对肠道微生态作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2018,25(10):137-140.

(收稿日期 2019-01-07)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号:78-98　联系邮箱:zgzyjzyx@126. com　投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·研究报告·

基于多肽阵列技术探讨芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠的干预作用*

孔令博[1] 李艳鹏[1] 王冬梅[1] 姚新颖[1] 王辉军[1] 杨雪冬[1]
刘佳莹[1] 田 莉[1] 孟昭莉[1] 韩 强[2] 刘清泉[3△]
(1.北京中医药大学东直门医院,北京 100700;2.首都医科大学附属北京友谊医院新华医院,北京 101149;3.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1003-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.017

【摘要】 **目的** 利用多肽阵列技术探讨芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠抗原抗体反应的影响。**方法** 雄性 SD 大鼠 36 只,采用随机数字表法分为空白组、模型组、芪归银方组共 3 组各 12 只。参考文献建立多重耐药铜绿假单胞菌腹腔感染大鼠模型。采用多肽阵列检测各组大鼠血清对金属酶 VIM-1、SPM-1 和超广谱内酰胺酶 TEM-1 3 种具有代表性的耐药蛋白抗体表达,比较各组之间的差异。**结果** 空白组大鼠血清对耐药蛋白 VIM-1 的重叠多肽片段产生不同程度的抗体反应,而铜绿假单胞菌感染后,血清抗体反应的明显变化表明,多肽片段指征的耐药蛋白 VIM-1 的抗原决定簇能够激发大鼠的免疫反应。芪归银方组大鼠中,针对表位 7~11 和 36-40 的抗体表达强度大于空白和模型组的抗体表达强度(均 $P<0.05$);模型组中,针对 53-54 和 56-58 表位的抗体反应强度降低(均 $P<0.05$),而芪归银方组的抗体反应虽较正常组为低,但高于模型组大鼠($P<0.05$);与空白组比较,模型组和芪归银方组大鼠均产生针对 23-25 表位的较强抗体反应,两者之间比较差别不大($P>0.05$);而模型组对 80-81 表位产生显著的抗体反应,但在空白组和芪归银方组中则无明显反应(均 $P>0.05$)。空白组大鼠血清对耐药蛋白 SPM-1 的重叠多肽片段产生不同程度的抗体反应,但各组间差别不大(均 $P>0.05$)。感染刺激大鼠产生新的更多地针对 13-15 和 39-40 表位的抗体,然而,相较于空白组和芪归银方组产生的针对 16-19 和 82-85 抗原的免疫反应,模型组大鼠则产生的抗体反应更弱($P<0.05$)。铜绿假单胞菌感染后刺激大鼠免疫系统并且产生更强的针对多肽 19-21、26-27、52-55 和 66-70 的反应。3 组大鼠血清中抗体针对的阳性表位数目差别不大(均 $P>0.05$);芪归银方组对 TEM-1 蛋白 19-21 和 52-55 表位的抗体反应强于模型组和空白组(均 $P<0.05$)。**结论** 芪归银方能够通过刺激感染后大鼠产生抗耐药蛋白 VIM-1、SPM-1 和 TEM-1 的保护性抗体,达到提高多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠免疫应答的目的。

【关键词】 多重耐药菌感染 扶正透邪 多肽阵列 蛋白抗体 大鼠

Based on Polypeptide Array Technique to Explore the Intervention of *Qiguiyin Decoction* on Rats Infected by Multidrug Resistant Pseudomonas Aeruginosa

Kong Lingbo, Li Yanpeng, Wang Dongmei, et al.
Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effects of *Qiguiyin Decoction* on antigen and antibody reaction of rats infected with multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa by polypeptide array technique. **Methods**: 36 male SD rats were randomly divided into the blank group, the model group and *Qiguiyin Decoction* group, 12 rats in each. Reference was taken to establish rat models of intraperitoneal infection by multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa. Polypeptide arrays were used to detect the expression of three representative drug-resistant proteins antibody, vim-1, SPM-1 and TEM-1, and to compare the differences among the groups. **Results**: The serum of the blank group showed different levels of antibody response to the overlapping polypeptide fragments of the drug-resistant protein VIM-1. The changes of serum antibody response after Pseudomonas aeruginosa infection showed that the antigenic determinants of the drug-resistant protein VIM-1 indicated by the polypeptide fragments on the

*基金项目:北京中医药大学基本科研业务费项目(2015-JYB-JSMS057);北京中医药大学东直门医院青苗人才培养计划(DZMYS-201708)
△通信作者(电子邮箱:linqingquan2003@126.com)

upper surface could stimulate the immune response of the rats. In *Qiguiyin Decoction* group, the antibody expression intensity of epitopes 7~11 and 36~40 was higher than that of the blank group and the model group (all $P<0.05$); in the model group, the antibody reaction intensity of epitopes 53-54 and 56-58 was lower (all $P<0.05$), while in *Qiguiyin Decoction* group, the antibody reaction was lower than that of the normal group, but higher than that of the model group ($P<0.05$). Compared with the blank group, the model group and *Qiguiyin Decoction* group all produced strong antibody response to epitope 23-25, and there was no significant difference between them ($P>0.05$); while the model produced significant antibody response to epitope 80~81, but there was no significant reaction in the blank group and *Qiguiyin Decoction* group ($P>0.05$). The serum of the blank group produced antibody responses to the overlapping polypeptide fragments of SPM-1, but there was no significant difference among the three groups (all $P>0.05$). Infection stimulated rats to produce new and more antibodies targeting epitopes 13~15 and 39~40. However, compared with the blank group and *Qiguiyin Decoction* group, the immune response to antigens 16~19 and 82~85 was weaker in the model group ($P<0.05$). Pseudomonas aeruginosa stimulated the immune system of rats and produced stronger responses to polypeptides 19-21, 26-27, 52-55 and 66-70. The number of positive epitopes of TEM-1 protein 19-21 and 52-55 in *Qiguiyin Decoction* group was higher than that in the model group and the blank group (all $P<0.05$). **Conclusions**: *Qiguiyin Decoction* can improve the immune response of rats infected with multi-drug-resistant Pseudomonas aeruginosa by stimulating the production of protective antibodies of VIM-1, SPM-1 and TEM-1.

【Key words】 Multidrug resistant pseudomonas aeruginosa infection; Fuzheng Touxie; Polypeptide array; Protein antibody; Rats

近年来,随着超广谱抗生素在临床上的广泛应用,对 β-内酰胺酶类和碳青霉烯类抗生素耐药的多重耐药菌株和泛耐药菌株的检出率不断增高[1]。耐药菌株对人类健康的威胁及其所导致的经济成本急剧攀升[2]。以铜绿假单胞菌为例,据 2015 年至 2017 年中国细菌耐药性监测(CHINET)数据显示,铜绿假单胞菌中泛耐药株的检出率呈上升趋势,对亚胺培南和美罗培南的耐药形势尤为堪忧[3-5]。由于铜绿假单胞菌耐药机制十分复杂,临床治疗非常棘手[6-8]。基于中药复方具有多途径、多靶点的优势,前期研究以多重耐药铜绿假单胞菌为研究对象,切合耐药菌感染“正虚邪侵,热毒内伏”的中医病机特点创制了芪归银方,并证实了芪归银方对机体淋巴细胞增殖的干预作用[9-11]。有鉴于此,本实验利用多肽阵列技术从蛋白质组学水平对芪归银方调控多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠免疫功能的作用机制开展了进一步探索。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*药物*　芪归银方(黄芪 60 g,金银花 15 g,当归 15 g,青蒿 10 g,虎杖 10 g)提取物(1.0 g/mL),由北京中医药大学中药学院中药研究室提供;注射用头孢他啶,由深圳致君制药有限公司生产,产品批号 E20100102。按照 70 kg 成人用量的 6.3 倍计算大鼠的给药剂量。

1.2　*实验动物*　雄性清洁级 SD 大鼠 36 只,体质量 200~220 g,购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心,合格证号 SCXK(军)2007-004。正常光照条件下,食、水可自由摄取,室温控制在 18~22 ℃之间。

1.3　*菌株*　多重耐药铜绿假单胞菌临床分离株 1643 号,由首都医科大学附属北京朝阳医院细菌室提供。

1.4　*试剂与仪器*　M-H 琼脂平板购自赛默飞世尔生物化学制品有限公司(批号:XWO1100301),立式自动电热压力蒸汽灭菌器(ASTELL 公司,型号:AMA440N),恒温培养箱(SAMYO 公司,型号:SIM-F124),涡混合器(Scientific Industries 公司,型号:VORTEX-GENIE 2),低温高速离心机(上海爱丁堡生物科技发展有限公司,型号:Kendro Labofuge 400R),微量天平(METTLER 公司,型号:AE100),酶标分析仪(北京普朗新技术有限公司,型号:DNM-9602),AutoSpot peptide synthesizer 多肽合成仪(CEM 公司,型号:Liberty Lite),数字成像分析仪(华瑞同康生物技术有限公司,型号:FX-7)。

1.5　*菌悬液制备*　将实验菌株接种于 M-H 琼脂培养基活化,经 37 ℃恒温培养 18~24 h 后,用生理盐水洗脱菌落,3 000 r/min 离心 20 min,弃去上清,加入生理盐水,混匀后吸出 0.5 mL 加入新的无菌试管中,加入适量生理盐水,与比浊计进行比浊,将菌液稀释成 24×10^8 CFU/mL,用酶标仪检测 OD 值为(0.675±0.005),再将其稀释成 0.48×10^8CFU/mL,作为实验菌悬液。

1.6　*模型制备*　SD 大鼠常规饲养 1 周,室温控制在 18~22 ℃之间,自由获取食、水,采血前禁食过夜。按照杨钧等报道的方法建立多重耐药铜绿假单胞菌腹腔感染大鼠模型[12]。具体方法如下:将多重耐药铜绿假单胞菌菌液(以下简称菌液)同 2.0%西黄芪胶 1:1 混合后,腹腔注射。注射后自由进食、饮水。

1.7　*分组与给药*　雄性 SD 大鼠 36 只,采用随机数字表法分为空白组、模型组、芪归银方组,共 3 组,每组各 12 只。模型组腹腔注射菌液后(5 mL/kg),即给予 0.9%氯化钠注射液灌胃,每次 2 mL,每日 1 次。扶正透邪方

最佳剂量组腹腔注射菌液后(5 mL/kg),即给予扶正透邪方提取物(0.99 g/mL)灌胃,每次 2 mL,每日 1 次。7 d 后留取以上各组大鼠血清标本,进行多肽阵列检测。

1.8 检测方法 1)多肽阵列合成。选择铜绿假单胞菌耐药蛋白序列中的金属酶 VIM-1(CAG23926)、SPM-1(AAR15341) 和超广谱内酰胺酶(TEMs/ESBLs)TEM(ABB76656)3 种蛋白质,进行多肽阵列制作。(1)配置封闭液Ⅰ:选取 2%(*v/v*) aceticanhydride in DMF。封闭液Ⅱ:2% (*v/v*) acetic anhydride +2% (*v/v*) DIPEAin DMF,0.3 mol/L Fmoc-氨基酸溶液, 去保护溶液[20% (*v/v*) piperidine in DMF]。(2)把活化的 PEG-纤维素膜放置在 Autospotter 上, 再根据程序将 30 μL 的 Fmoc-氨基酸溶液自动移液到活化的 PEG-纤维素膜上的特定位置, 并与膜进行 2 次反应、每次 20 min。(3)把 PEG-纤维素膜按照顺序浸入到封闭液Ⅰ中(反应时间 5 min)和封闭液Ⅱ中(反应时间 20 min),之后进行侧链封闭,再进行 DMF 清洗 4 次,每次 30 s。(4)加入去保护溶液中,2 次,每次 5 min,用于移除氨基端的 Fmoc 保护基团。(5)在去保护之后,用 DMF 清洗 3 次,每次 30 s,然后用乙醇干燥。(6)完成全部合成后,用 TFAcocktail 将侧链保护基团去除, 再用 CH_2Cl_2 清洗 4 次,然后用乙醇干燥,-20 ℃保存,用于下一步免疫反应实验。每张多肽阵列横向为 12 个多肽点,纵向为 8 个多肽点。2)多肽阵列与血清免疫反应。(1)封闭:4% skim milk+5% sucrose in TBST buffer, 室温 4 h。(2)一抗孵育:对血清进行 1∶200 稀释;然后与多肽阵列反应,在 4 ℃下过夜。(3)洗膜:用 TBST buffer 进行漂洗,漂洗 3 次、每次 10 min。(4)二抗孵育:二抗(羊抗人)IgG-HRP, 用封闭液进行 1∶1 000 或 1∶2 000 稀释,在室温下放置 2 h。(5)洗膜:用 TBST buffer 漂洗,漂洗 3 次、每次 10 min。(6)显色:加入 ECL 发光试剂,进行数字成像。

1.9 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较用单因素方差分析和 t 检验。计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

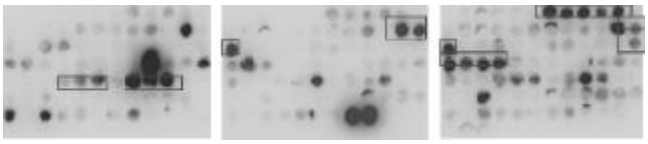
2 结 果

2.1 各组大鼠血清对 VIM-1 蛋白的影响比较 见表 1,图 1。空白组大鼠血清对耐药蛋白 VIM-1 的重叠多肽片段产生不同程度的抗体反应, 而铜绿假单胞菌感染后,血清抗体反应的明显变化表明,上表中多肽片段指征的耐药蛋白 VIM-1 的抗原决定簇能够激发大鼠的免疫反应。芪归银方组大鼠中, 针对表位 7-11 和 36-40 的抗体表达强度大于空白和模型组的抗体表达强度(均 $P<0.05$);模型组中,针对 53-54 和 56-58 表位的抗体反应强度降低(均 $P<0.05$),而芪归银方组的抗体反应虽较正常组为低, 但高于模型组大鼠 ($P<0.05$);与空白组比较,模型组和芪归银方组大鼠均产生针对 23-25 表位的较强抗体反应, 两者之间比较差别不大($P>0.05$);而模型组对 80-81 表位产生显著的抗体反应, 但在空白组和芪归银方组中则无明显反应(均 $P>0.05$)。

表 1 各组大鼠血清对 VIM-1 的抗体表达比较(n)

组 别	n	7-11	23-25	36-40	53-54	56-58	80-81
空白组	12	+	+~++	+	++	++++	+
模型组	12	+	++++	+~++	+	+	++++
芪归银方组	12	++++	+++~++++	+++~++++	++	++~+++	+

抗体反应不同程度由“+”个数表示



空白组 模型组 芪归银方组

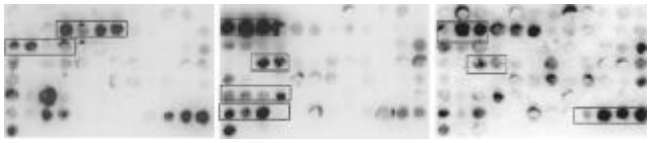
图1 各组大鼠血清对 VIM-1 的抗体表达差异

2.2 各组大鼠血清对 SPM-1 蛋白的影响比较 见表 2,图 2。空白组大鼠血清对耐药蛋白 SPM-1 的重叠多肽片段产生不同程度的抗体反应, 不相关抗体产生的非特异性反应可能是其中部分原因, 针对 25-28、61-64 和 73-76 抗原决定簇的抗体反应最有可能是这一原因造成的,但各组间差别不大(均 $P>0.05$)。感染刺激大鼠产生新的更多地针对 13-15 和 39-40 表位的抗体, 然而, 相较于空白组和芪归银方组产生的针对 16-19 和 82-85 抗原的免疫反应, 模型组大鼠则产生的抗体反应更弱($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠血清对 SPM-1 的抗体表达比较(n)

组 别	n	13-15	16-19	25-28	39-40	61-64	73-76	82-85
空白组	12	-	+++	++	+	+~++	+~++	++++
模型组	12	++++	+	+~++	+++	++	++	++
芪归银方组	12	+++~++++	+++	++	++~+++	+	+~++	++++

抗体反应不同程度由“+”个数表示



空白组 模型组 芪归银方组

图2 各组大鼠血清对 SPM-1 的抗体表达差异

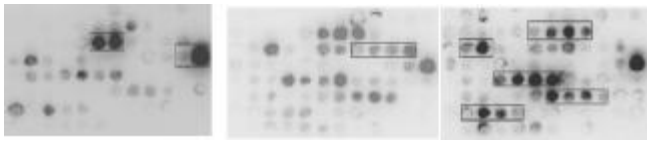
2.3 各组大鼠血清对 TEM-1 蛋白的影响比较 见表 3,图 3。铜绿假单胞菌感染后刺激大鼠免疫系统并且产生更强的针对多肽 19-21、26-27、52-55 和 66-70

的反应,且这些多肽可被认为是特异性的抗原决定簇。各组大鼠血清中抗体针对的阳性表位数目差别不大(均 $P>0.05$);芪归银方组对 TEM–1 蛋白 19–21 和 52–55 表位的抗体反应强于模型组和空白组(均 $P<0.05$)。

表 3　各组大鼠血清对 TEM–1 的抗体表达比较(n)

组 别	n	19–21	26–27	30–31	32–35	47–48	52–55	66–70	73–77
空白组	12	+~++	–	++++	+	++~+++	++	+	+
模型组	12	++~+++	+~++	++	++	++	+++	++	+
芪归银方组	12	++~+++	++~+++	++	+	++~+++	+++~++++	++~+++	+~++

抗体反应不同程度由“+”个数表示



空白组　　模型组　　芪归银方组

图3　各组大鼠血清对 TEM–1 的抗体表达差异

3　讨　论

多肽阵列技术是一种高通量蛋白质组研究工具,能用多肽模拟蛋白抗原与自身抗体结合,被认为是后基因组时代与基因芯片、蛋白芯片相媲美的新型蛋白位点检测技术。现已被广泛应用于药物筛选、靶标确认、表位定位以及蛋白结构功能和相互作用等研究,应用前景广阔[13–16]。本实验首次将多肽阵列技术引入到探索中药复方对耐药菌感染作用机制的研究中。检测结果显示,与空白和模型相比较,芪归银方组大鼠在金属酶蛋白 VIM–1 针对 7–11 和 36–40 表位的抗体反应明显增强,这说明中药治疗能够刺激淋巴细胞产生针对这些表位的抗体。同时,针对表位 7–11 和 36–40 的抗体可能通过中和 VIM–1 耐药蛋白诱发有益的效应,并对大鼠机体产生保护作用。而对于金属酶 SPM–1 而言,在铜绿假单胞菌感染后针对 13–15 和 39–40 表位出现更强的抗体反应,表明感染刺激免疫系统产生特异性抗体,但芪归银方治疗并没有对上述抗体反应产生可辨别的变化,表明对这些特异性抗体可能没有产生影响。而对于 TEM–1 蛋白,芪归银方组较模型组大鼠血清针对 26–27、52–55 和 66–70 的抗体反应增强,表明芪归银方可能通过刺激这些特异性抗体的产生而发挥其对感染后大鼠更佳的保护作用。上述结果与前期相关研究具有较好的一致性,相互印证了芪归银方能够通过调节机体免疫应答反应,纠正耐药菌感染后导致的免疫紊乱,具提高抗多重耐药菌感染临床疗效的潜力与优势,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

[1] 曹彬. 多药耐药革兰阴性菌肺炎的抗感染治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2008,7(1):4.

[2] 海沙尔江·吾守尔,管晓东,史录文. 抗菌药物耐药性的经济影响研究进展[J]. 中国药学杂志,2018,53(5):330–334.

[3] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2016 年中国 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2017,17(5):481–491.

[4] 胡付品,朱德妹,汪复,等. 2015 年 CHINET 细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2016,16(6):685–694.

[5] 胡付品,郭燕,朱德妹,等. 2017 年 CHINET 中国细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志,2018,18(3):241–251.

[6] 黄芳,陈兴峰,王燕萍. 医院获得性肺炎的流行病学特点及预防措施研究[J]. 中华医院感染学杂志,2018,28(13):2053–2055.

[7] 吕群,阮肇扬,王建军,等. 耐碳青霉烯类铜绿假单胞菌感染患者的临床特点与预后分析[J]. 中华医院感染学杂志,2015,25(24):5570–5571.

[8] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2018,41(4):255–280.

[9] 刘清泉,高洁. 伏邪探源[J]. 中医杂志,2011,52(2):95–97.

[10] 高洁,刘清泉,田金洲,等. 芪归银方对耐亚胺培南铜绿假单胞菌耐药作用的影响[J]. 中医杂志,2012,53(16):1408–1411.

[11] 孔令博,刘清泉,王兰,等. 芪归银方对多重耐药铜绿假单胞菌感染大鼠淋巴细胞增殖的影响[J]. 中医杂志,2013,54(18):1585–1587.

[12] 杨钧,张淑文,阴赪宏,等. 耐药菌腹腔感染兔动物模型的建立[J]. 中华医院感染学杂志,2008,18(9):1129–1222.

[13] 鲍勇刚. 多肽阵列技术及其应用 [A]. 全国医药技术市场协会. 2013 新型疫苗、重组蛋白及多肽药物研发注册与质量评价研讨会论文集[C]. 全国医药技术市场协会,2013:1.

[14] Bing Zhu, Tierra R, Sarah L, et al. Rapid identification of ubiquitination and SUMOylation target sites by microfluidic peptide array[J]. Biochemistry and Biophysics Reports, 2016(150):5.

[15] Martina EC, Bluhm, Daniel Knappe, et al. Structure–activity relationship study using peptide arrays to optimize Api137 for an increased antimicrobial activity against pseudomonas aeruginosa[J]. European Journal of Medicinal Chemistry, 2015(16):103.

[16] Thierry Vernet, Laurence Choulier, Yves Nominé, et al. Spot peptide arrays and SPR measurements: throughput and quantification in antibody selectivity studies[J]. Journal of Molecular Recognition, 2015, 28(10):16–18.

(收稿日期 2018–10–09)

·研究报告·

益血方对急性脑梗死大鼠血管新生的作用及对促血管生成因子 HIF-1α 和 Ang-2 表达的影响*

张 芳[1] 张 波[2] 钱发才[1]
(1.安徽中医药大学,安徽 合肥 230061;2.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1007-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.018

【摘要】 **目的** 观察益血方对急性脑梗死大鼠血管新生的作用及对促血管生成因子低氧诱导因子-1α(HIF-1α)和促血管生成素-2(Ang-2)表达的影响并探讨其作用机制。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、益血方组和阳性组,对照组采用假手术,剩余组采用改良自身栓子法制备急性脑梗死大鼠模型,对照组和模型组给予生理盐水灌胃,益血方组给予益血方煎液灌胃,阳性组给予尼莫地平灌胃,1 周后比较行为学、脑组织病理、微血管密度、脑梗死百分比、神经细胞凋亡、血清炎症因子、HIF-1α 和 Ang-2 水平。**结果** 益血方组和阳性组水平、垂直和修饰次数行为学评分高于模型组($P<0.05$),但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。模型组脑组织梗死,灶内细胞和血管坏死,神经元肿胀,间质水肿;益血方组和阳性组脑组织少数神经细胞死亡,水肿减轻,神经细胞肿胀减轻;益血方组和阳性组微血管密度大于模型组,而脑梗死百分比和神经细胞凋亡低于模型组($P<0.05$),但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。模型组肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-8(IL-8)水平升高,益血方组和阳性组 TNF-α、IL-2 和 IL-8 水平降低($P<0.05$),但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。模型组 HIF-1α 和 Ang-2 水平高于对照组,益血方组和阳性组 HIF-1α 和 Ang-2 水平高于模型组($P<0.05$)。**结论** 益血方可改善急性脑梗死大鼠脑组织损伤,促进缺血脑组织血管新生,其机制可能与减轻炎症反应,上调 HIF-1α 和 Ang-2 表达有关。

【关键词】 急性脑梗死 益血方 血管新生 低氧诱导因子-1α 血管生成素-2 大鼠

Effects of *Yixue Decoction* on Angiogenesis in Rats with Acute Cerebral Infarction and Its Effects on Expression of Proangiogenic Factors HIF-1α and Ang-2 *Zhang Fang, Zhang Bo, Qian Facai. Anhui University of Traditional Chinese Medicine, Anhui, Hefei* 230061, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effects of *Yixue Decoction* on angiogenesis and the expression of proangiogenic factors HIF-1α and Ang-2 in rats with acute cerebral infarction. **Methods**: 40 SD rats were randomly divided into the control group, the model group, the experimental group and the positive group. The control group was treated with sham operation; the rest groups were treated with modified autoembolism to prepare rat model of acute cerebral infarction. The control group and the model group were used saline gavage; the experimental group was given *Yixue Decoction*, and the positive group was given nimodipine. After 1 week, the behavior, brain histopathology, microvessel density, cerebral infarction volume, neuronal apoptosis, inflammatory factors, HIF-1α and Ang-2 were compared. **Results**: The behavioral scores of horizontal, vertical and modification times in the experimental group and the positive group were higher than those in the model group ($P<0.05$). In the model group, infarction of brain tissue, necrosis of cells and blood vessels, swelling of neurons and interstitial edema were observed. In the experimental group and the positive group, a few neurons died; edema was alleviated and swelling of neurons was alleviated. The microvessel density of the experimental group and the positive group was higher than that of the model group, while the volume of cerebral infarction and neuronal apoptosis were lower than those of the model group($P<0.05$). The levels of TNF-α, IL-2 and IL-8 in the model group increased, while the levels of TNF-α, IL-2 and IL-8 in the experimental group and the positive group decreased ($P<0.05$). All

* 基金项目:安徽省自然科学基金项目(1708085MH200)

comparisons above had no significant difference between the experimental group and the positive group ($P>0.05$). The levels of HIF-1α and Ang-2 in the model group were higher than those in the control group, and those in experimental group and the positive group were higher than those in the model group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Yixue Decoction* can improve brain tissue damage and promote angiogenesis in ischemic brain tissue in rats with acute cerebral infarction. The mechanism may be related to the reduction of inflammatory response and up-regulation of HIF-1α and Ang-2 expression.

【Key words】 Acute cerebral infarction; *Yixue Decoction*; Angiogenesis; HIF-1α; Ang-2; Rats

脑梗死为临床常见致残和致死疾病，急性脑梗死为脑梗死常见类型，脑供血障碍和缺血缺氧造成脑组织坏死，系列神经症状，严重威胁生命健康，早期如何积极治疗是目前面临的重要问题[1-2]。急性脑梗死发病复杂，脑组织微血管与预后密切相关，目前临床治疗以抗血小板聚集、神经保护等对症治疗为主，临床疗效欠佳[3-4]。急性脑梗死属中医学“郁病”范畴，属临床常见的急危重症，脑部血脉为患，脑之血脉受邪，引起脏腑、经络生理功能失调，气血瘀滞而为病，治宜生血补气、疏肝解郁[5-6]。益血方由黄芪、当归等组成，对急性脑梗死具有较好的临床疗效，但其对血管新生的作用机制尚不明确。本研究以急性脑梗死大鼠为模型，旨在探讨益血方对急性脑梗死大鼠血管新生的作用机制及观察其对促血管生成因子低氧诱导因子-1α(HIF-1α)和促血管生成素-2(Ang-2)表达的影响。现报告如上。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　40 只 SD 大鼠，SPF 级雄性，体质量(250±20) g，(25±2) ℃环境中 12 h 昼夜节律饲养，自由饮水进食，北京维通利华实验动物技术有限公司提供，动物许可证号 SCXK(京)2017-0011。

1.2　*试药与仪器*　益血方：黄芪 15 g，当归 10 g，川芎 10 g，赤芍 15 g，丹参 15 g，柴胡 10 g，补骨脂 10 g，菟丝子 20 g，枸杞子 20 g，银杏叶 10 g，甘草 10 g。药材均为笔者所在医院中药房提供，制成生药含量 1 g/mL 的煎煮液。肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-8(IL-8)试剂盒(武汉华美生物工程有限公司)，HIF-1α 和 Ang-2 试剂盒（碧云天生物科技有限公司)，尼莫地平(亚宝药业集团股份有限公司，批号：20170918)，水合氯醛(国药集团化学试剂有限公司，批号：20171006)。切片刀和石蜡包埋机(浙江金华益迪试验器材有限公司)，手术器械(上海金钟手术器械厂)，低速离心机（北京京立离心机有限公司)，酶标仪(上海坤肯生物化工有限公司)，显微镜(日本尼康公司)。

1.3　*分组与造模*　40 只 SD 大鼠随机分为对照组、模型组、益血方组和阳性组各 10 只。模型组、益血方组和阳性组大鼠采用改良自身线栓法制备急性脑梗死大鼠模型。水合氯麻醉大鼠，俯卧固定于手术台，剪开颈部右侧旁正中浅筋膜，暴露右侧颈总动脉和迷走神经，顿性分离颈总动脉、颈外动脉、颈内动脉，近心端结扎近端颈外动脉，微动脉夹住颈内动脉，0.3 mm 尼龙线结扎固定颈总动脉，阻断大脑中动脉起始端血流，颈内动脉根部固定，防止线栓移动，消毒缝合皮肤。对照组采用假手术，进行线栓。术后 6 h 可自由进食。

1.4　*给药方法*　造模后第 2 天对照组和模型组给予生理盐水灌胃，益血方组给予益血方煎液灌胃，阳性组给予尼莫地平灌胃，剂量均为 1 mL/kg，连续给药 7 d 后进行观察。

1.5　*标本采集与检测*　1)敞箱试验。给药 1 周后采用敞箱实验观察大鼠行为，将大鼠放入 80 cm×80 cm×40 cm 四壁涂黑纸板箱底面，下记录 3 min 内大鼠正方形的数量、直立次数和修饰次数。2)脑组织病理组织观察。眼球取血处死动物，取脑组织，生理盐水清洗后，固定 48 h 后，二甲苯脱脂，酒精脱水，石蜡包埋，切片，HE 染色，显微镜下观察。3)免疫荧光染色测量脑微血管数量。大鼠麻醉后心脏灌注，脑组织冰冻切片，CD31 免疫荧光染色，荧光显微镜观察微血管数量，选取皮层梗死灶周边 4 个区域观察。4)TTC 染色法测量脑梗死面积。脑片平铺于 2% TTC 染色液中，避光孵育 0.5 h，10%甲醛固定，梗死组织而呈白色，正常脑组织呈红色，通过 Image-Pro Plus 6.0 测量脑梗死面积。梗死百分比=梗死区质量/(梗死区质量+非梗死区质量)×100%。5)TUNEL 法检测神经细胞凋亡情况。切片脱蜡脱水，TUNEL 试剂盒反应液和复合液，DAB 显色，苏木素复染并封片，观察神经细胞凋亡情况。6)采集外周血，离心，取上清采用 ELISA 法测定外周血 TNF-α、IL-2 和 IL-8 细胞因子水平和 HIF-1α 和 Ang-2 水平，按说明书操作。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验，计数资料以 n(%)表示，进行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组行为学评分比较*　见表 1。模型组水平、垂直和修饰次数评分均低于对照组，益血方组和阳性组水平、垂直和修饰次数行为学评分高于模型组（$P<0.05$)，但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2　*各组脑组织病理比较*　见图 1。对照组脑组织正常，未见异常，益血方组梗死灶内细胞和血管坏死，神经元肿胀，间质水肿，益血方组和阳性组脑组织少数神

表 1 各组行为学评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	水平得分	垂直得分	修饰次数
对照组	10	15.01±1.43	80.26±6.24	7.39±1.02
模型组	10	6.75±1.06$^{\triangle}$	29.17±5.62$^{\triangle}$	2.53±0.96$^{\triangle}$
益血方组	10	11.74±1.52$^{*\triangle}$	63.41±6.89$^{*\triangle}$	4.72±1.12$^{*\triangle}$
阳性组	10	12.51±1.38$^{*\triangle}$	64.10±7.05$^{*\triangle}$	5.06±1.22$^{*\triangle}$

与模型组比较, $^{*}P<0.05$; 与对照组比较, $^{\triangle}P<0.05$。下同

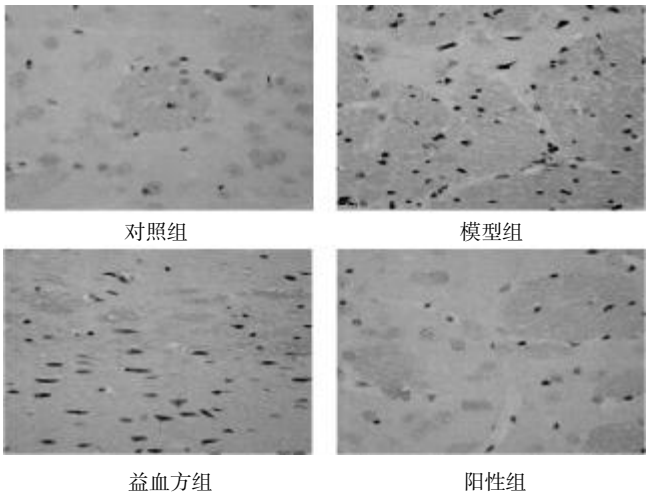


图 1 各组大鼠脑组织病理学切片(HE 染色, 200 倍)

经细胞死亡, 水肿减轻, 神经细胞肿胀减轻。

2.3 各组微血管密度、脑梗死百分比和神经细胞凋亡比较 见表 2、图 2 和图 3。对照组可见少量微血管, 模型组微血管数量增多, 益血方组和阳性组可见较多的微血管。模型组的微血管密度大于对照组, 益血方组和阳性组微血管密度大于模型组($P<0.05$), 但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。对照组可见少量凋亡阳性细胞, 模型组可见大量蓝黑色阳性细胞多, 凋亡阳性细胞主要分布于皮层区, 益血方组和阳性组凋亡阳性细胞减少。模型组的脑梗死体积和神经细胞凋亡高于对照组, 益血方组和阳性组脑梗死体积

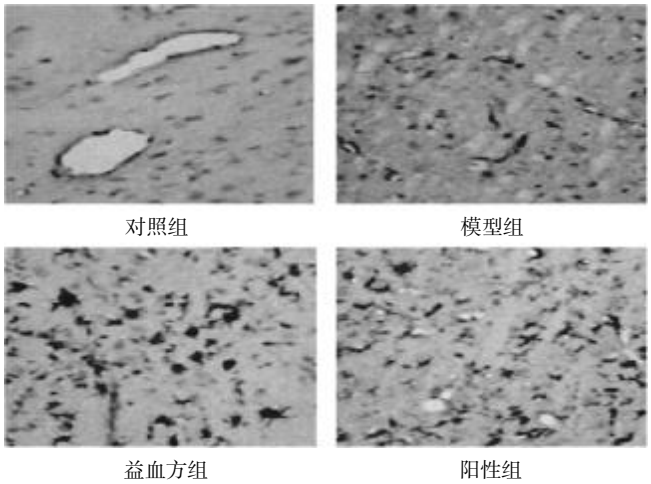


图 2 各组大鼠脑微血管变化(免疫荧光染色, 400 倍)

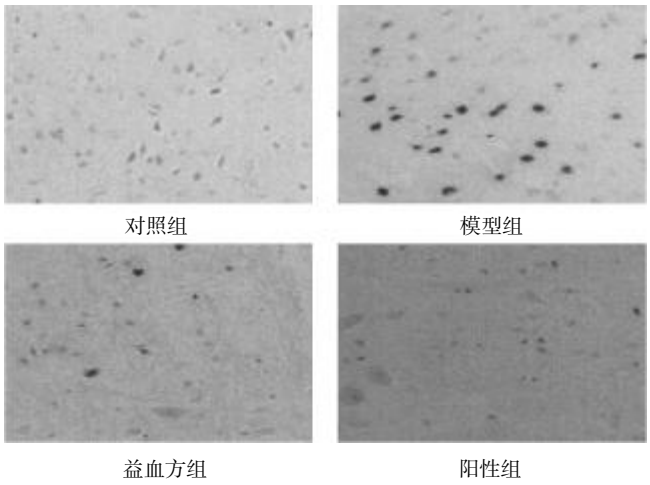


图 3 各组大鼠神经细胞凋亡 TUNEL 染色图(200 倍)

表 2 各组微血管密度、脑梗死百分比和细胞凋亡比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	微血管密度(个)	脑梗死百分比(%)	神经细胞凋亡(个)
对照组	10	5.42±1.25	0.00±0.00	12.34±2.67
模型组	10	9.21±1.35$^{\triangle}$	26.78±2.62$^{\triangle}$	61.27±6.81$^{\triangle}$
益血方组	10	14.74±2.02$^{*\triangle}$	18.12±1.89$^{*\triangle}$	31.51±5.47$^{*\triangle}$
阳性组	10	13.67±1.79$^{*\triangle}$	17.90±2.05$^{*\triangle}$	32.64±5.31$^{*\triangle}$

和神经细胞凋亡低于模型组($P<0.05$), 但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 各组血清炎症因子水平比较 见表 3。模型组血清 TNF-α、IL-2 和 IL-8 水平高于对照组, 益血方组和阳性组血清 TNF-α、IL-2 和 IL-8 水平低于模型组($P<0.05$), 但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 3 各组血清炎症因子水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	TNF-α	IL-2	IL-8
对照组	10	34.17±4.91	3.51±0.21	1.83±0.11
模型组	10	65.42±6.42$^{\triangle}$	5.84±0.42$^{\triangle}$	4.57±0.27$^{\triangle}$
益血方组	10	46.38±5.33$^{*\triangle}$	4.21±0.29$^{*\triangle}$	3.24±0.15$^{*\triangle}$
阳性组	10	45.13±5.41*	4.16±0.22$^{*\triangle}$	3.13±0.12$^{*\triangle}$

2.5 各组 HIF-1α 和 Ang-2 水平比较 见表 4。模型组 HIF-1α 和 Ang-2 水平高于对照组, 益血方组和阳性组 HIF-1α 和 Ang-2 水平高于模型组($P<0.05$), 但益血方组和阳性组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 各组 HIF-1α 和 Ang-2 水平比较(ng/mL, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	HIF-1α	Ang-2
对照组	10	14.36±2.67	12.14±11.31
模型组	10	46.37±3.42$^{\triangle}$	40.14±24.22$^{\triangle}$
益血方组	10	21.56±2.33$^{*\triangle}$	81.23±14.27$^{*\triangle}$
阳性组	10	20.37±2.41$^{*\triangle}$	80.65±14.11$^{*\triangle}$

3 讨　论

血管新生为脑梗死神经功能修复的重要机制,新生血管可加速缺血区侧支循环和组织营养物质的供给,改善局部血液供应,重塑受损脑组织结构,加速缺损神经功能修复[7]。HIF-1α 为缺血缺氧调节因子,在缺氧条件下可调节多种基因,对急性脑梗死具有双重作用。HIF-1α 有 α 和 β 亚基组成,在急性脑梗死发病中促进侧支循环生成,改善能量代谢,保护脑组织和神经细胞,在急性脑梗死治疗中,HIF-1α 降低梗死面积,促进血管生成和微循环的形成及脑缺血半暗带细胞的功能,对中枢神经系统具有营养作用[8-9]。沈青等研究发现,HIF-1α 参与了急性脑梗死疾病的发生发展过程,对疾病的严重程度和预后评估具有重要临床价值[10]。血管新生可促进血管通透性增加,Ang-2 表达在血管内皮细胞表面,为分泌型的细胞因子,Ang-2 表达过高,引起血管功能收缩,Ang-2 水平降低,减少脑血管的收缩或痉挛,改善急性脑梗死血供,与预后密切相关[11-12]。

中医学认为急性脑梗死主症为气虚血瘀, 治宜补气活血。气血之生成及血液畅行与五脏功能有关,益气通脉使之平衡协调,促进血脉生成。现代医家认为急性脑梗死为内因与外因共同结果,内因是发病基础,外因是发病导火索,脑部血脉为患,脑之血脉受邪,导致血脉脆而不坚,肝阳上亢,痰气引邪,气血冲逆,血液瘀滞,上犯于脑,引起窍络失利,气血运行不畅[13]。中医学中虽无血管新生的名称, 益气活血类药物使闭塞的血管再通。近年来中医药促进血管新生的研究较多,惠振等研究发现,复方通络饮通过上调 VEGF、Ang-1 水平表达,促进脑梗死后微血管新生,对脑梗死大鼠具有保护作用[14]。冯容等发现龙蛭汤能促进气虚血瘀证脑梗死大鼠急性期神经功能恢复和缺血脑组织血管新生,其机制与上调促血管生成因子、HIF-1α 和 Ang-2 水平相关[15]。

本研究发现,益血方组水平、垂直和修饰次数行为学评分升高,脑组织少数神经细胞死亡,水肿减轻,神经细胞肿胀减轻,微血管密度增加,脑梗死体积和神经细胞凋亡;TNF-α、IL-2 和 IL-8 水平降低,HIF-1α 和 Ang-2 水平升高。这是因为益血方中黄芪具有补气,活血通瘀的功效,当归、川芎、赤芍、丹参等活血止痛,化瘀活血不伤血。黄芪和丹参均具有降低血液黏度、拮抗血小板聚集、改善微循环等功效,当归能有效缓解缺血后再灌注损伤, 其中含有的银杏黄酮苷和银杏内酯为强有力自由基清除剂,改善神经功能缺损,减轻缺血后脑水肿和炎症,减少脑梗死面积[16-17]。综上所述,益血方可改善急性脑梗死大鼠脑组织损伤, 促进缺血脑组织血管新生,其机制可能与减轻炎症反应,上调 HIF-1α 和 Ang-2 表达有关。

参 考 文 献

[1] Xu W, Xie N, Zhang C. Imaging characteristics and pathogenesis of intracranial artery stenosis in patients with acute cerebral infarction[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(5): 4564-4570.

[2] Wang Y, Shi T, Chen B, et al. Prominent hypointense vessel sign on susceptibility-weighted imaging is associated with clinical outcome in acute ischaemic stroke[J]. Eur Neurol, 2018, 79(5-6): 231-239.

[3] 何志聪,范燕明,陈赟,等. 急性脑梗死发病后 6~12 h 应用小剂量尿激酶、低分子肝素和奥扎格雷钠联合治疗的临床效果研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志, 2016, 24(9): 43-46.

[4] 陈琪,李国强,李惊涛,等. 神经节苷脂联合长春西汀治疗方案对急性脑梗死患者康复期神经功能重建的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(22): 2673-2676.

[5] 于翔, 罗俊超. 中医辨证施护对急性脑梗死患者神经功能缺损和日常生活能力的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(2): 247-248.

[6] 艾宗耀. 中医药治疗急性脑梗死的临床研究概况[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2061-2063.

[7] 邬午龙,张艳明,傅燕飞,等. 超声造影评估脑梗死患者颈动脉滋养血管新生的特点[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(12): 827-830.

[8] 杨华,田萌,刘喜燕,等. 川陈皮素对脑梗死大鼠HIF-1α 和 VEGF 含量及神经细胞凋亡的影响与机制[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(20): 1980-1983.

[9] 杜圆圆, 罗永杰. 急性脑梗死患者外周血中 HIF-1α 的动态变化及意义[J]. 中国社区医师, 2016, 32(19): 102-104.

[10] 沈青. 血清钙调蛋白、低氧诱导因子 1α 和髓鞘碱性蛋白在急性脑梗死患者中的意义[J]. 河北医药, 2018, 40(19): 2968-2970, 2974.

[11] 杨廷海,张洪伟,殷建保,等. 脑心通胶囊联合尿激酶溶栓治疗急性脑梗死的临床疗效及其对血清中 VEGF、Ang-2 的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(10): 1405-1407.

[12] 邹文卫,翟正平,赵连东,等. 荷丹片联合依达拉奉治疗急性脑梗死的临床效果及对血清 IFN-γy, Ang-2, Hcy 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(23): 4502-4505, 4528.

[13] 凌丽, 方邦江. 中医药治疗促进脑梗死后血管新生作用的研究进展[J]. 世界中医药, 2015, 10(3): 452-456.

[14] 惠振,张敬华,石美玲,等. 复方通络饮对脑梗死大鼠的神经保护作用及其促血管新生机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(2): 153-158.

[15] 冯容,刘启华,陈永斌,等. 龙蛭汤促气虚血瘀证急性脑梗死大鼠血管新生的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(5): 1084-1088.

[16] 季巍伟,尤克,傅伟达,等. 丹参川芎嗪对急性脑梗死患者外周中性粒细胞淋巴细胞比例、神经功能评分及预后的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(1): 68-70.

[17] 范崇桂, 郭胜. 银杏叶提取物对急性脑梗死大鼠凋亡基因的影响[J]. 中国医院药学杂志, 2015, 35(10): 902-907.

(收稿日期 2012-12-23)

·研究报告·

稳斑汤对 ApoE 基因敲除小鼠 AS 不稳定斑块凋亡相关基因 Caspase-3 表达的影响*

于长生 宫丽鸿△ 肖福龙
(辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1011-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.019

【摘要】 **目的** 观察稳斑汤对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块凋亡相关基因半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)表达的影响。**方法** 利用 6~8 周龄 ApoE 基因敲除小鼠建立动脉粥样硬化不稳定斑块模型,并随机分为空白对照组,模型组,稳斑汤低、中、高剂量组,他汀组。空白对照组及模型组均给予 0.9%氯化钠溶液灌胃,稳斑汤低、中、高剂量组及他汀组分别给予不同剂量稳斑汤及阿托伐他汀钙片干预。采用 HE 染色进行主动脉组织病理学观察,利用反转录 PCR 法检测 Caspase-3 mRNA 水平。**结果** 与空白对照组比较,模型组 Caspase-3 mRNA 表达水平均升高($P<0.05$);与模型组比较,稳斑汤中、高剂量组 Caspase-3 mRNA 表达水平均降低($P<0.05$);与他汀组比较,稳斑汤中、高剂量组 Caspase-3 mRNA 表达水平无明显差异($P>0.05$)。镜下观察斑块面积,模型组小于稳斑汤各剂量组和他汀组。**结论** 稳斑汤可能通过下调 ApoE 基因敲除小鼠 AS 不稳定斑块凋亡相关基因 Caspase-3 的表达来干预动脉粥样硬化不稳定斑块的形成及破裂。

【关键词】 动脉粥样硬化 不稳定斑块 稳斑汤 凋亡 半胱氨酸蛋白酶 3 ApoE 基因敲除小鼠

Effect of *Wenban Decoction* on Apoptosis-related gene Caspase-3 Expression of Unstable Plaque in ApoE Knockout Mice with AS

Yu Changsheng, Gong Lihong, Xiao FuLong. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Liaoning, Shenyang 110032, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the effect of compound *Wenban Decoction* on Caspase-3 mRNA expression of unstable plaque in ApoE knockout mice with Atherosclerosis. **Methods**: A number of 6 to 8 weeks old ApoE knockout mice were selected to establish AS unstable plaque model and randomly divided into the blank control group, the model group, the statin group and *Wenban Decoction* low, medium and high dose groups. They were given normal saline, low dose, medium dose, high dose compound *Wenban Decoction* and Atorvastatin. Aortic tissue were observed under optical microscope pathology after HE staining. The mRNA expression levels of Caspase-3 were detected with RT-PCR. **Results**: Compared with the blank control group, Caspase-3 mRNA expression levels were higher($P<0.05$); compared with model group, Caspase-3 mRNA expression levels in middle and high dose *Wenban Decoction* groups were lower ($P<0.05$). Compared with the statin group, there were no difference in middle and high dose *Wenban Decoction* groups on expression levels of Caspase-3 mRNA($P>0.05$). The plaque area in different dose groups and the statin group were smaller than that of the model group under light microscope. **Conclusion**: *Wenban Decoction* may intervene the formation and eruption of AS unstable plaque through down-regulation the expressions of Caspase-3 mRNA in ApoE knockout mice AS unstable plaque.

【**Key words**】 Atherosclerosis; Unstable plaque; *Wenban Decoction*; Apoptosis; Caspase-3; ApoE knockout mice

动脉粥样硬化是引起心脑血管病的重要病理基础,主要表为血管壁出现粥样物质,导致血管腔不同程度狭窄,最终引起血管堵塞,出现供血障碍。近年来动脉粥样硬化的发病率及致死率逐年上升[1]。动脉粥样硬化的发病机制可以从不同角度进行阐述[2]。研究表明动脉粥样硬化的独立危险因素之一是凋亡[3],斑块内细胞的凋亡不利于斑块稳定。细胞凋亡参与了动脉粥样硬化的发病过程。Caspases 属于半胱氨酸蛋白酶,其对于凋亡有重要的促进作用[4]。前期研究[5-7]证明搜风祛痰中药复方稳斑汤具有抗动脉粥样硬化及稳定斑块作用,因此本文在前期基础上从凋亡角度观察稳斑汤对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块凋亡相关基因 Caspase-3 表达的影响,以便于探讨稳斑汤抗动脉粥样硬化的作用机制,丰富稳斑汤的临床应用。

*基金项目:辽宁省自然科学基金项目(2014020055)
△通信作者(电子邮箱:linda1795@sina.com)

1　材料与方法

1.1　实验动物　实验动物 6~8 周 ApoE 基因敲除小鼠 70 只,正常 C57BL/6J 小鼠 12 只,由北京大学实验动物中心美国 Jackson 实验室成功引进并培育，实验动物合格证号:SCXK（京)2013-0001。SPF 级，体质量(19.0±1.0) g,雌雄各半。用含 1.5%胆固醇的高脂饲料(经 60Coγ 灭菌照射处理，辽宁中医药大学动物实验室提供）饲养 ApoE 基因敲除小鼠，正常小鼠给普通饲料喂养,饲养条件为 2 级,室温保持在 22~24 ℃,相对湿度 50%,光照时间 7:00~19:00,自由饮食水。

1.2　试药与仪器　1)试药。稳斑汤组方:地龙 15 g,全蝎 5 g,水蛭 15 g,蜈蚣 1 条,陈皮 15 g,白术 15 g,半夏 15 g。将上述中药加工,并制成含生药 2 g/mL 的中药浓缩液,由辽宁中医药大学附属医院中药局生产;阿托伐他汀钙片 10 mg/片(辉瑞制药有限公司,批准文号 J20030047)。苏木精染液、伊红染液(北京博奥森生物科技有限公司);两步法 RT-PCR 试剂盒(购自北京全式金生物技术有限公司,批号 AT401-D1);DNA maker(购自北京全式金生物技术有限公司,批号 BM121-01);Trizol(购自 invitrogen 公司,批号 15596-026);引物(北京三博远志生物技术有限公司代为合成)。2)仪器:300 型脱水机,EG1150 型石蜡包埋机,RM2235 型切片机均为德国 Leica 公司产品;BX41 型数码显微镜,CHA 型光学显微镜均为 Olympus 公司产品。

1.3　模型制备　13 周后,随机处死 4 只,取腹主动脉根部,HE 染色观察动脉粥样硬化程度,确定模型制造成功。

1.4　分组与给药　造模成功的 ApoE 基因敲除小鼠 66 只,随机选取 60 只分为模型组,稳斑汤低、中、高剂量组及他汀组,每组 12 只。继续予高脂饲料喂养,根据成人每日临床推荐的常用剂量，按成人与小鼠的体表面积折算系数 0.0026 折算成小鼠用量。模型组给予生理盐水 0.3 mL/d,稳斑汤低、中、高剂量组分别给予稳斑汤 6.175、12.35、24.7 g/(kg·d),他汀组给予阿托伐他汀 27.3 mg/(kg·d)。各组每日灌胃给药 1 次。正常 C57BL/6J 小鼠 12 只设为空白对照组，给予普通饲料喂养,生理盐水 0.3 mL/d 灌胃。各组均给药 7 d。

1.5　标本采集与检测　末次给药当日夜晚禁食，第 2 天取材。每组分别随机选取 10 只小鼠,禁食并经眼眶静脉丛取血,将血清离心,并冻存于-80 ℃。脱颈处死小鼠,解剖并取心脏及主动脉,利用 10%甲醛固定心脏,冻存管内保存主动脉。1)主动脉组织病理学观察:于主动脉根部取出 4 个相同切面,0.9%氯化钠溶液冲洗,固定,乙醇脱水,二甲苯透明,浸蜡,石蜡包埋,6 μm 厚度进行切片。继而进行苏木精-伊红染色,树胶封片。光镜下观察其组织形态。2)Caspase-3 mRNA 检测:采用 RT-PCR 法检测各组小鼠动脉组织中 Caspase-3 mRNA 的表达。Trizol 抽提法提取动脉组织中总 RNA,测定浓度及质量后,采用一步法 RT-PCR 试剂盒,以 β-actin 为内参,对 Caspase-3 相应引物进行扩增(引物序列:上游引物:5′-CTGGACTGCGGTATTGAG-3′，下游引物:5′-GGGTGCGGTAGAGTAAGC-3′，102 bp)。PCR 反应体系:cDNA 3 μL,10 mmol/LdNTP 2.5 μL,25 mmol/L Mg^{2+} 5 μL,10×PCR Buffer 5μL,DEPC H2O 31 μL,Taq 酶 0.5 μL,Caspase-3、β-action 引物各 1.5 μL。94 ℃变性 1 min,58 ℃退火 1 min,72 ℃延伸 1.5 min,循环 35 次。扩增产物与 1.5%的琼脂糖凝胶中进行电泳,凝胶成像分析系统中采集图像,并测定目的基因和内参基因扩增条带的积分光密度值,并以目的基因积分光密度值/内参基因积分光密度值的比值作为该例样本目的基因的相对表达水平，进行统计分析。

1.6　统计学处理　应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　各组小鼠主动脉形态学改变的比较　见图 1。空白组:小鼠主动脉内膜表面光滑未见异常。模型组:动脉管壁破损,并有明显的粥样硬化斑块出现,斑块内可见大量泡沫细胞,偶有一些炎性细胞。稳斑汤组、他汀组:主动脉内膜均有不同程度的斑块,但其面积均小于模型组。

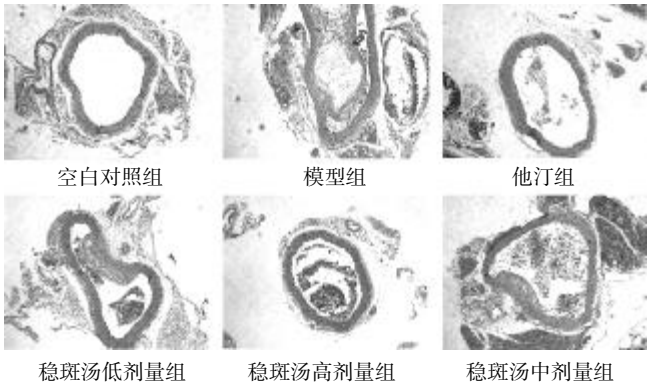


图1　各组小鼠腹主动脉病理情况(HE 染色,100 倍)

2.2　各组小鼠主动脉组织中 Caspase-3 的 mRNA 表达水平的比较　见表 1、图 2。与空白对照组比较,模型组 Caspase-3 mRNA 含量升高($P<0.05$)。与模型组比较,稳斑汤中、高剂量组 Caspase-3 mRNA 含量均降低($P<0.05$)。与他汀组比较,稳斑汤中、高剂量组 Caspase-3 mRNA 含量无明显差异($P>0.05$)。

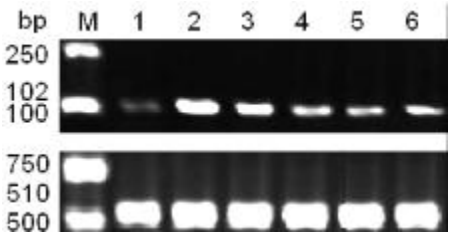
3　讨　论

古代中医并没有动脉粥样硬化病名，根据临床表现可将其归属于胸痹心痛等疾病。患者多食膏粱厚味,

表 1 各组小鼠主动脉组织中 Caspase-3mRNA 表达水平 ($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Caspase-3 mRNA
空白对照组	10	0.194±0.023
模型组	10	0.497±0.029△
他汀组	10	0.266±0.043*
稳斑汤低剂量组	10	0.448±0.114△
稳斑汤中剂量组	10	0.324±0.042*△
稳斑汤高剂量组	10	0.257±0.038*

与模型组比较，*$P<0.05$；与空白对照组比较，△$P<0.05$



M：marker；1：空白对照组；2：模型组；3：稳斑汤低剂量组；4：稳斑汤中剂量组；5：稳斑汤高剂量组；6：他汀组

图2 各组主动脉组织 Caspase-3 mRNA 表达电泳图

以致脾伤虚而生痰，痰瘀互结以致内痈毒热生风。风邪特点为善行而数变，风痰内动，相似于动脉粥样硬化斑块的破裂。正如《医方考》言“风痰者，湿土生痰，痰生热，热生风也”，故宫丽鸿教授创新性提出风痰理论并创以稳斑汤治疗此病，方药中蜈蚣具有息风、止痉、通络功效；全蝎具有息风、通络、散结功效；地龙具有息风、平喘、通络功效，3 药合用共为君药。而白术、陈皮、半夏具有宽胸理气、燥湿化痰作用，为臣药；水蛭具有破血逐瘀、通经作用，用为佐药，上述 7 味药物发挥搜风祛痰、祛瘀通络作用。

动脉粥样硬化严重影响人类健康和生活质量，其危险因素包括高龄、高血糖、同型半胱氨酸、吸烟等。不稳定斑块的破裂可致严重心血管事件发生，威胁患者生存[8]。动脉内膜有不稳定斑块形成是动脉粥样硬化的特征性表现。动脉粥样硬化的病理生理机制多种多样[9-10]，目前研究认为与脂质损伤、炎症损害、氧化损伤、免疫功能障碍等因素相关。

细胞凋亡属于细胞程序性死亡[11]，并且是细胞主动死亡。细胞凋亡的特征主要是细胞膨胀继而出现皱缩，染色质凝聚成新月状，细胞膜内陷，进而导致细胞破裂，凋亡小体形成，被巨噬细胞消化[12]。很多刺激均可诱导细胞发生凋亡。细胞受到刺激作用，产生正向的细胞信号，通过线粒体启动细胞凋亡[13]。心血管疾病的发病过程中由细胞凋亡的参与，如动脉粥样硬化。因此，减少细胞凋亡的发生对于治疗和预防 AS 具有至关重要作用。细胞凋亡的诱导通路主要包括死亡受体通路和细胞应激途径，Caspase-3 的激活与他们密切相关[14]，因此 Caspase-3 被认为是细胞凋亡的关键酶，线粒体在此中具有关键作用[15]。研究表明线粒体的损伤与心血管疾病的发生密切相关[16]。线粒体受到损伤后释放 CytC 到胞质，激活 Caspase-3，进而被分为两部分从而诱导凋亡[17]。有研究发现上调 Bcl-2 的表达，调节 Caspase 活性，减少 CytC 的释放，从而抑制 oxLDL 导致的巨噬细胞凋亡[18]。吴限等[19]研究结果表明心脑通络液能降低 Caspase-3 的表达，上调 Bcl-2 的表达，从而延缓动脉粥样硬化的进展起到抗动脉粥样硬化的作用。徐欣华等[20]研究表明 Caspase-3、MMP2 表达水平与斑块的不稳定具有相关性。

阿托伐他汀钙片属于他汀类药物，是人工合成的 3-羟基-3-甲基-辅酶 A 还原酶的竞争性抑制剂[21]，具有稳定斑块，改善血管内皮功能、抗炎、抗氧化应激作用以及抑制血栓的形成等作用，因此阿托伐他汀钙片是临床常用的调节血脂，稳定动脉硬化斑块，预防动脉粥样硬化的首选药物[22]。故本实验选择阿托伐他汀钙片作为西药对照药。

本研究采用高脂饲料饲养 ApoE 基因敲除小鼠成功建立动脉粥样硬化模型，其主要表现为形态学改变，管腔内可见显著的粥样硬化斑块出现，斑块内可有大量泡沫细胞形成等。与模型组比较，稳斑汤各剂量组的小鼠相关血管病变程度轻、管腔面积增加，说明具有搜风祛痰功能的稳斑汤具有抗动脉粥样硬化形成的作用。

本研究显示，与空白对照组比较，模型组 Caspase-3 mRNA 表达水平升高，表明动脉粥样硬化发生时，可引起 Caspase-3 mRNA 表达水平的升高，而稳斑汤中、高剂量组与他汀组均能不同程度地降低 Caspase-3 mRNA 表达水平，这说明抑制凋亡相关基因 Caspase-3 表达，可以有效抑制动脉粥样硬化，稳定动脉粥样硬化不稳定斑块。与他汀组比较，稳斑汤中、高剂量组的 Caspase-3 mRNA 表达无明显差异，说明稳斑汤中、高剂量组同阿托伐他汀片在抑制凋亡方面作用相当。综上所述，稳斑汤可能通过下调 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块凋亡相关基因 Caspase-3 的表达来干预动脉粥样硬化不稳定斑块的形成及破裂。

参 考 文 献

[1] 孙佳艺，刘静，谢学勤，等. 2007 至 2009 年北京市 25 岁以上居民急性冠心病事件发病率的监测[J]. 中华心血管病杂志，2012，40(3)：194-198.

[2] 葛均波，徐永健. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：220.

[3] 方丽娟，刘乃丰. 细胞凋亡与动脉粥样硬化关系的研究进展[J]. 东南大学学报：医学版，2010，29(1)：107-110.

[4] 孙桂波，秦蒙，罗云，等. 杨梅苷对氧化应激诱导血管内皮细胞凋亡的保护作用及其机制探讨[J]. 药学学报，2013，48(4)，615-620.

（下转第 1032 页）

·研究报告·

枳椇饮对急性酒精中毒小鼠醒酒作用的实验研究*

叶　勇[1]　李俊贤[2]　吴　英[1]　万春平[1]　汪子君[1]　赵　淳[1△]
(1.云南中医学院第一附属医院,云南 昆明 610000;2.云南省曲靖市中医医院,云南 曲靖 655000)

中图分类号:R285.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1014-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.020

【摘要】 **目的** 观察枳椇饮对急性酒精中毒小鼠行为活动的影响,验证其醒酒的疗效。**方法** 将 50 只昆明小鼠(雌雄各半)随机分为模型组、枳椇饮低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性对照组,每组 10 只;各组均以 10 mL/kg 为标准给小鼠灌酒, 灌酒后 3 个浓度枳椇饮组以不同浓度的枳椇饮灌胃, 模型组以相同剂量给 0.9%氯化钠注射液,对照组给牡蛎大豆肽肉碱口服液。给药剂量分别为:枳椇饮低剂量组、中剂量组、高剂量组分别灌胃给药 0.25 g/kg、0.5 g/kg 和 1 g/kg 枳椇饮。牡蛎大豆肽肉碱口服液对照组给予 10 mL/kg 牡蛎大豆肽肉碱口服液。记录小鼠从灌酒到翻正反射消失的潜伏时间和翻正反射的恢复时间以及 5 、30 和 150 min 自主活动次数,然后进行统计学分析。**结果** 与模型组比较,枳椇饮高剂量药物干预组显著提高了翻正反射消失潜伏时间($P<0.05$);与模型组比较,阳性组、枳椇饮低、高剂量组翻正反射的恢复时间显著缩短。5 min 时,与模型组比较,枳椇饮高剂量组自主活动显著减少($P<0.05$);30 min 时,与模型组比较,各组实验小鼠自主活动差异无统计学意义($P>0.05$)。150 min 时,与模型组比较,阳性组、枳椇饮低、中、高剂量组自主活动显著增加($P<0.01$)。**结论** 枳椇饮能显著缩短急性酒精中毒小鼠翻正反射的时间,表明枳椇饮能对抗酒精所致中枢神经系统抑制进行;枳椇饮能减少兴奋期小鼠自主活动的次数,说明枳椇饮能对抗酒精中毒兴奋期的兴奋作用,在昏迷期增加小鼠的自主活动次数,表明枳椇饮能改善急性酒精中毒小鼠昏睡期的中枢抑制状态。

【关键词】 急性酒精中毒　枳椇饮　药效学研究　小鼠

Pharmacodynamics of Zhiju Decoction on Mice with Acute Alcoholism

Ye Yong, Li Junxian, Wu Ying, et al. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Yunnan, Kunming 610000, *China.*

【**Abstract**】 **objective**: To observe the effect of *Zhiju Decoction* on the activity of acute alcohol poisoning mice, and to verify the effect of sobriety on *Zhiju Decoction*. **Methods**: 50 kunming mice (male and female) were randomly divided into the model group, the *Zhiju Decoction* low dose group, the medium dose group, the high dose group and the positive control group, 10 mice in each group. The mice in each group were treated with 10 mL/kg as the standard. The hovenia acacia drink group was treated with different concentrations of hovenia acacia drink. The model group was treated with the same dose of normal saline, and the control group was treated with oyster soybean carnitine oral solution. The dosages were: *Zhiju Decoction* low dose group, *Zhiju Decoction* medium dose group, *Zhiju Decoction* high dose group were given 0.25 g/kg, 0.5 g/kg and 1 g/kg respectively by gavage. The oral liquid of oyster soybean peptide carnitine was administered to the control group with 10 mL/kg oral liquid of oyster soybean peptide carnitine. The incubation time of mice from drinking to disappearance of righting reflex and recovery time of righting reflex, as well as The Times of autonomic activities at 5, 30 and 150 min were recorded, and then statistical analysis was conducted. **Results**: compared with the model group, the *Zhiju Decoction* high-dose intervention group significantly increased the *Zhiju Decoction* latency ($P<0.05$). Compared with the model group, the restoration time of the *Zhiju Decoction* and the *Zhiju Decoction* low and high dose groups was signifi-

*基金项目:云南省卫计委内设研究机构(云南省中医急症研究中心)2016;中国民族医药学会(2017kYXM-Z156-16)
△通信作者(电子邮箱:yeyongkm120@163.com)

cantly shortened. At 5 min, compared with the model group, the *Zhiju Decoction* high dose group significantly decreased the independent activity ($P<0.05$). At 30 min, there was no significant difference in the autonomic activity between the two groups compared with the model group. At 150 min, compared with the model group, the activity of the active group, the hovenia raisin sin (*Zhiju Decoction*) low, medium and high dose groups increased significantly ($P<0.01$). **Conclusion**: *Zhiju Decoction* can significantly shorten the time of righting reflex of acute alcohol poisoning mice, suggesting *Zhiju Decoction* can resist the inhibition of alcohol induced central nervous system. *Zhiju Decoction* decreased the number of independent activities of the mice in the active phase, suggesting that *Zhiju Decoction* can resist the excitatory effect of the active phase of alcohol intoxication, and increase the number of independent activities of the mice in the coma phase, suggesting that *Zhiju Decoction* can improve the central inhibitory state of the mice in the sleeping phase of acute alcohol intoxication.

【**Key words**】 Acute alcohol toxicity; *Zhiju Decoction* drink; Pharmacodynamics study; Mice

急性酒精中毒是指短时间内摄入过量酒精造成机体机能的损害，严重者引起中枢神经系统兴奋或抑制状态，使患者出现昏迷、休克、甚至呼吸衰竭[1]。中医学对酒精中毒有较为详细的描述，有“酒悖”“酒毒”“酒厥”“酒胀”“酒臌”等病名[2]。本研究旨在观察枳椇饮对急性酒精中毒小鼠解酒作用，为其临床应用提供实验依据。现报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 昆明小鼠 50 只，雌雄各半，7~8 周龄，体质量 20~25 g，许可证号 SCXK(川)2008-24；用 SPF 级动物房饲养实验动物，实验动物至少饲养 1 周后使用。动物饲养在云南省中医医院中心实验室 SPF 级动物房，实验动物至少饲养 1 周后使用。温度(22±1) ℃，湿度(55±5)%，12 h 光暗循环。饲料和水均在消毒后由动物自由摄取。所有实验均严格按照《实验动物管理条例》以及动物实验学的“3R”原则进行。

1.2 试药与仪器 1)试药：枳椇饮系本文通信作者，云南省名老中医赵淳教授经验方，其组方为：枳椇子 20 g，葛根 10 g，豆蔻 10 g，青橄榄 10 g，玉米肽 8 g，柚皮 10 g，乌梅 10 g，虎杖 10 g，鹿仙草 10 g，枸杞子 10 g。按剂量制成颗粒剂（由云南麦谷农业科技有限公司提供）备用；牡蛎大豆肽肉碱口服液(海王金樽牌)；56 ° 食用白酒(北京红星二锅头)。2)仪器：YLS-1A 自主活动测试仪(山东益延科技发展有限公司生产)。

1.3 造模及分组 实验前将昆明小鼠禁食不禁水 12 h，然后将 50 只昆明小鼠随机分为模型组及枳椇饮低剂量组、中剂量组、高剂量组和阳性对照组，每组 10 只。各组均以 10 mL/kg 为标准给小鼠灌酒，诱导急性酒精中毒小鼠模型。

1.4 干预方法 枳椇饮低剂量组、中剂量组、高剂量组分别灌胃给药 0.25 g/kg、0.5 g/kg 和 1 g/kg 枳椇饮。模型组以相同剂量给 0.9%氯化钠注射液 0.4 mL。阳性对照组予牡蛎大豆肽肉碱口服液给予 10 mL/kg 牡蛎大豆肽肉碱口服液口服液。灌胃 1 次。

1.5 小鼠翻正反射记录 灌胃白酒和药物以后，即将小鼠背向下轻轻放在动物笼里，若仰位姿势保持 30 s 以上，则认为翻正反射消失，记录小鼠从灌酒到翻正反射消失的潜伏时间（从造模到翻正反射消失时间）和翻正反射的恢复时间(从造模到翻恢复翻正反射的时间)。

1.6 小鼠自主活动记录 使用自主活动仪分别记录各组小鼠 5、30、150 min 自主活动次数。

1.7 统计学处理 应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。均值间差异比较采用 t 检验或单因素方差分析。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠翻正反射比较 见表 1。与模型组比较，枳椇饮高剂量药物干预组显著提高了翻正反射消失潜伏时间($P<0.05$)；与模型组比较，阳性组、枳椇饮低、高剂量组翻正反射的恢复时间显著缩短($P<0.05$)。

表 1 各组小鼠翻正反射比较(min, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	翻正反射消失潜伏时间	翻正反射的恢复时间
模型组	10	18.16±10.98	169.67±50.12
阳性对照组	10	19.67±7.63	100.83±29.67*
枳椇饮低剂量组	10	26.17±15.63	139.00±33.51
枳椇饮中剂量组	10	36.17±18.53	111.16±23.26*
枳椇饮高剂量组	10	28.80±6.45*	73.00±46.11**

与模型组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$ 下同

2.2 各组小鼠自主活动比较 见表 2。给予酒精后，随着时间的推移，实验小鼠由兴奋变为安静。5 min 时，与模型组比较，枳椇饮高剂量组自主活动显著减少($P<$

表 2 各组小鼠自主活动比较(次, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	5 min	30 min	150 min
正常组	10	147.50±38.55	148.00±46.99	155.25±38.78
模型组	10	162.37±33.87	138.16±35.50	53.42±33.21**
阳性对照组	10	176.50±36.80	146.83±32.40	132.28±50.50**
枳椇饮低剂量组	10	161.50±38.85	102.33±58.70	145.55±46.01**
枳椇饮中剂量组	10	143.57±46.73	108.33±58.10	149.33±48.21**
枳椇饮高剂量组	10	88.00±31.36**	121.50±50.62	145.71±38.20**

0.05)；30 min 时，与模型组比较，各组实验小鼠自主活动无显著性差异。150 min 时，与模型组比较，阳性组及枳椇饮低、中、高剂量组自主活动显著增加($P<0.01$)。

3 讨　论

急性酒精中毒主要表现在对中枢神经系统的抑制作用上，作用于小脑时主要表现为走路不稳、共济失调等运动障碍；作用于脑干网状结构，则进入昏睡期，最后会因为抑制延髓而出现休克、呼吸衰竭进而导致死亡。小鼠翻正反射、攀附实验和转棒实验及自主活动评价是主要评价大鼠醉酒后肌力和运动协调能力的有效方法[3-4]。故本实验通过翻正反射消失潜伏时间和恢复时间来验证枳椇饮对急性酒精中毒中枢抑制的解酒疗效。实验结果显示，与模型组比较，枳椇饮高剂量药物干预组显著提高了翻正反射消失潜伏时间；与模型组比较，阳性组、枳椇饮低、高剂量组翻正反射的恢复时间显著缩短，表明枳椇饮能有效改善急性酒精中毒小鼠的中枢抑制状态。

本实验在给予小鼠酒精后，随着时间的推移，乙醇在脑内剂量的逐渐蓄积，小鼠先后经历兴奋期、共济失调期和昏睡期，故实验小鼠由兴奋变为安静，实验结果提示，灌酒后 5 min，与模型组比较，枳椇饮高剂量组自主活动显著减少，表明枳椇饮能减少小剂量乙醇中毒的神经兴奋状态；150 min 时，与模型组比较，阳性组、枳椇饮低、中、高剂量组自主活动显著增加，表明枳椇饮能改善急性酒精中毒小鼠昏睡期的中枢抑制状态。

枳椇子作为本方的主要药物，具有清热利尿、解酒毒之功效，主治酒醉、烦热、口渴、呕吐、二便不利等症。早在《千金要方》和《本草纲目》中就均有记载，枳椇子和葛根是最为经典的解酒药物[5-6]，葛根和枳椇子具有的解酒护肝作用也在现代研究中得到了证实[7-8]。

现代研究表明，过多的乙醇可导致乙醇脱氢酶活性下降，而枳椇子可逆转这种过程，提高该酶的活性，让中间产物乙醛的产生与积累达到一种平衡[9]。任发政等[10]通过动物实验发现，长期摄入酒精的小鼠可引起肝脏超氧化物歧化酶(MDA)和谷胱甘肽巯基转移酶活性降低，从而导致丙二醛含量升高和谷胱甘肽含量下降，而枳椇子对上述变化具有拮抗作用。时涛等[11]研究发现枳椇子乙酸乙酯能够提高急性酒精中毒小鼠中血液谷丙转氨酶活性，降低小鼠肝脏丙二醛(MDA)含量，升高小鼠肝脏乙醇脱氢酶(ADH)活性和超氧化物歧化酶(SOD)活性，升高肝脏谷胱甘肽(GSH)含量，因此枳椇子具有显著的解酒效果。嵇扬等通过研究提出枳椇子能显著缩短急性酒精中毒小鼠的醒酒时间，降低血液中乙醇浓度，有治疗急性酒精中毒的作用[12]；药理研究发现葛根可以解酒毒，通过抑制酒精自主摄入、增加乙醇耐受、降低血液乙醇浓度。有利于乙醇在体内的分解代谢，从而可以解酒毒。影响中枢神经系统兴奋与抑制过程是葛根具有解酒作用的重要原因之一[13]。虎杖中提取的活性成分-虎杖苷能减少肝损害，具有保护肝细胞，降低脂肪肝，改善胰岛素抵抗的作用[14]，这对急性酒精中毒时发生的肝脏功能损害起到了保护肝脏的作用。枸杞对酒精性肝损伤大鼠具有保护作用，能有效地阻止酒精所致肝损伤脂质过氧化物的终产物 MDA 的升高，具有抗脂质过氧化及保护肝细胞的作用[15]。鹿仙草也具有解酒毒的作用。通过提高 ADH 和 ALDH 的活性，加快了乙醇在体内的代谢，增强 SOD 和 GSH-Px 的活性，清除自由基，保护细胞膜的结构和功能[16]。玉米肽可以促进乙醇代谢，减低血液乙醇水平的作用。

本方中枳椇子清热利尿、解酒毒，葛根既解酒毒，又善醒脾生津，共为君药；虎杖、鹿仙草、肉豆蔻、余甘子、玉米肽解酒毒；柚子皮和乌梅消食、醒酒、化痰、健脾、生津止渴、增食欲，助君药共奏解酒毒之功效，为臣药；菊花清热解毒，平肝明目，沙棘、桑葚、枸杞滋养肝肾，护肝共为佐药。合而用之，共奏解酒毒、清热护肝、健脾生津、利湿之效，则酒毒诸症自消。

参　考　文　献

[1] 张文武. 急诊内科学[M]. 4 版. 北京：人民卫生出版社，2017：398-399.

[2] 刘清泉. 中医急诊学[M]. 10 版. 北京：中国中医药出版社，2016：163-165.

[3] Sophie Tambour, Vincent Didone, Ezio Tirelli, et al. Locomotor effects of ethanol and acetaldehyde after peripheral and intraventricular injections in Swiss and C57BL/6J mice [J]. Behavioural Brain Research, 2006, 172(1).

[4] Malinowska B, Napi6rkowska D, Pawlak R, et al. Ifen-prodil influences changes in mouse behaviour related toacute and chronicethanol administration[J]. European Journal of Pharmacology, 1999, 377(1): 13-19.

[5] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京：人民卫生出版社，1982：448.

[6] 李时珍. 本草纲目[M]. 北京：中国中医药出版社，1998：641.

[7] 张建夫，陈亚红，黄香丽，等. 葛根与葛花解酒的功效研究[J]. 安徽农业科学，2009，37(35)：17505-17506.

[8] 王文彤，张娜，郑夺. 中药枳椇子药理作用研究[J]. 天津药学，2011，23(1)：51-53.

[9] 陈则夷，王仁才，黄红芳，等. 金柑总黄酮解酒功效的体外活性试验初探[J]. 湖南农业科学，2012，42(7)：107-108

[10] 任发政，罗云波，蒋菁莉. 枳椇子影响乙醇代谢机理研究[J]. 食品科学，2002，23(12)：58-60.

[11] 时涛. 枳椇子化学成分及其解酒作用的研究[D]. 广州：广州医学院，2007.

(下转第 1020 页)

·研究报告·

龙胆苦苷对创伤性骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用机制研究*

黄力鹏[1] 吴春迎[1] 高宏梁[2] 陈芒芒[1△]
(1.温州医科大学定理临床学院,浙江 温州 325000;2.浙江省湖州市中心医院,浙江 湖州 313000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1017-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.021

【摘要】 **目的** 探讨龙胆苦苷通过核转录因子-κB(NF-κB)信号通路对创伤性骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用机制。**方法** 将 30 只雄性 SD 大鼠根据随机数字表法分为对照组、模型组和龙胆苦苷治疗组。模型组和龙胆苦苷治疗组制作大鼠创伤性骨关节炎模型,对照组只切开关节腔,在造模 1 周后对龙胆苦苷治疗组大鼠灌胃给予龙胆苦苷溶液,对照组和模型组给予等量蒸馏水,连续 8 周,进行病理学检测和 Mankin 评分,检测软骨组织中一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)含量以及 NF-κB 和 NF-κB 抑制蛋白(I-κB)蛋白的水平。**结果** 龙胆苦苷治疗组膝关节软骨组织在变性、坏死方面均较模型组轻;与对照组比较,模型组和龙胆苦苷治疗组 Mankin 评分、大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量、大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 蛋白水平增加,大鼠膝关节软骨组织中 I-κB 蛋白水平降低($P<0.05$);与模型组比较,龙胆苦苷治疗组 Mankin 评分、大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量、大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 蛋白水平降低,大鼠膝关节软骨组织中 I-κB 蛋白水平增高 ($P<0.05$)。**结论** 龙胆苦苷能够改善创伤性骨关节炎大鼠关节软骨的形态、降低软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量,减轻软骨退变,其机制可能与降低了 NF-κB 蛋白水平,增加了 I-κB 蛋白水平有关。

【关键词】 创伤性骨关节炎 龙胆苦苷 NF-κB 信号通路 关节软骨 大鼠

Protective Mechanism of Gentiopicroside on Articular Cartilage of Rats with Traumatic Osteoarthritis through NF-κB Signaling Pathway *Huang Lipeng, Wu Chunying, Gao Hongliang, et al. The Dingli Clinical Insititute of Wenzhou Medicial University, Zhejiang, Wenzhou* 325000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate protective mechanism of gentiopicroside on articular cartilage of rats with traumatic osteoarthritis through nuclear factor κB (NF-κB) signaling pathway. **Methods**: 30 male SD rats were divided into control group, model group and gentiopicroside group according to the random number table method. Rats in the model group and gentiopicroside group were used to establish the traumatic osteoarthritis model. While the rats in control group only had the articular cavity exposed. 1 wk after model establishment, the rats in the gentiopicroside group were given 50 mg/kg gentiopicroside solution by gavage, and the same amount of distilled water was given to the control and model groups once a day for 8 weeks. Thereafter, the Pathological examination and Mankin score were performed. The levels of nitric oxide(NO) and tumor necrosis factor-α(TNF-α) in articular cartilage tissues as well as the levels of NF-κB and inhibitor of NF-κB (I-κB) were detected. **Results**: The degeneration and necrosis degree were more mild in the gentiopicroside group than in the model group; The Mankin score as well as higher levels of NO, TNF-α, and NF-κB among three groups in a descending order was the model group, gentiopicroside group and control group, while the I-κB level among three groups in an ascending order was model group, gentiopicroside group and control group groups ($P<0.05$). **Conclusion**: Gentiopicroside can ameliorate the morphology of articular cartilage in rats with traumatic osteoarthritis, decrease the content of NO and TNF-α in cartilage tissue, and reduce cartilage degeneration. The mechanism may relate to the decreasing level of NF-κB protein and increasing level of I-κB protein.

【**Key words**】 Traumatic osteoarthritis; Gentiopicroside; NF-κB signaling pathway; Arthrodial cartilage; Rats

*基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY16H140021)
△通信作者(电子邮箱:orthocmm@163.com)

当关节创伤后，关节软骨发生退行性变性和继发性增生，导致关节活动功能障碍，约有 12%的患者发生骨性关节炎[1-2]。由于外伤和交通事故的增加，创伤性关节炎的发病率有增加的趋势。目前，软骨损伤后的疾病发展过程还不清楚，但多种炎性因子［白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)］和氧自由基等与创伤性关节炎的发生发展密切相关[3]。核转录因子 κB(NF-κB)信号通路是体内抗氧化系统中重要的通路，可调控下游的氧化应激、细胞凋亡和炎症反应等相关基因的转录[4-5]。龙胆苦苷(GPS)属于裂环环烯醚萜苷类，是龙胆科龙胆属植物龙胆的有效成分之一，具有抗炎解热、增强免疫、抗病原体等作用[6]。但龙胆苦苷在创伤性骨关节炎是否具有保护作用报道较少。因此，本研究通过探讨龙胆苦苷通过 NF-κB 信号通路对创伤性骨关节炎大鼠关节软骨的保护作用机制研究，为龙胆苦苷治疗创伤性骨关节炎的机制及疗效研究提供理论依据。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　成年雄性 SD 大鼠 30 只，体质量 220~240 g，在温度为 18~24℃、湿度为 40%~70%的环境中自由进食，控制饲养环境昼夜循环(12 h/12 h)，适应性喂养 1 周后进行实验。购自山东省医学科学院实验动物中心，许可证号：SYXK(鲁)2016-0013。

1.2　*试剂与仪器*　龙胆苦苷(纯度≥98%)购自南京泽朗医药科技有限公司；戊巴比妥钠购自上海上药新亚药业有限公司；鼠抗 NF-κB 和 NF-κB 抑制蛋白(I-κB) 抗体购自美国 Santa Cruz 公司；辣根过氧化物酶 HRP 标记亲和纯化山羊抗鼠 IgG 二抗、鼠抗 GADPH 单克隆抗体购自武汉艾美捷科技有限公司；ELISA 试剂盒购自欣博盛生物科技有限公司；Olympus DP2-BSW 型病理图像采集系统购自日本奥林巴斯公司；HBS-1096B 酶标仪购自南京德铁实验设备有限公司；聚丙烯酰胺凝胶电泳配制试剂盒、SDS-PAGE 蛋白上样缓冲液购自碧云天生物科技有限公司 BIO-RAD 垂直电泳仪购自美国 BD 公司；凝胶成像仪购自美国 U-VP 公司；ECL 显影液购自美国 Millipore 公司；组织脱水机、包埋机、全自动轮转切片机等病理配套设备购自德国 Leica 公司。

1.3　*分组与造模*　将实验大鼠平均分为 3 组：对照组、模型组和龙胆苦苷治疗组。使用 HuIth 模型制作大鼠创伤性骨关节炎模型[7]。用戊巴比妥钠(300 mg/kg)腹腔麻醉后使大鼠仰卧于手术台上，对右侧后肢膝关节进行剃毛和消毒，于髌骨外侧纵切长约 2 cm 的切口暴露膝关节，模型组和龙胆苦苷治疗组大鼠剪断韧带后完整切除内侧半月板，对照组大鼠只切开关节腔不破坏韧带和半月板，用生理盐水清洗切口后逐层缝合切口。术后给予 20 万 U 青霉素肌肉注射，连续使用 3 d。不固定肢体，在造模后第 7 日驱赶动物，每日 2 次，30 min/次，连续 4 周。

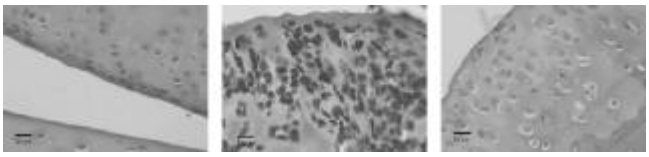
1.4　*干预方法*　在造模后 1 周开始给予药物，龙胆苦苷治疗组大鼠灌胃给予 50 mg/kg 龙胆苦苷溶液，对照组和模型组给予等量蒸馏水，每日 1 次，连续 8 周，在最后 1 次给药后 1 h 处死大鼠，取病变部位关节，每组取 5 只大鼠收集软骨组织，-80 ℃保存备用，进行相关指标的检测；其余 5 只膝关节进行甲醛固定后进行病理学检测。

1.5　*标本采集与检测*　病理标本的制作和 Mankin 评分：对膝关节进行固定、脱钙、脱水、包埋、切片、HE 染片后封片进行观察膝关节病理改变情况。根据 Mankin 法对骨关节炎组织进行评分。酶联吸附法(ELISA)：检测软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量。取出适量软骨组织，进行研碎后将相应一抗稀释至 10 μg/mL，加入 96 孔板中，0.1 mL/孔，4 ℃过夜，洗涤 3 次，加血清 0.1 mL 于上述反应孔中，37 ℃孵育 1 h；加入相对应的二抗 0.1 mL，孵育 1 h；加入底物溶液 0.1 mL，显色 20 min；加入 2 mol/L 硫酸 0.05 mL 终止反应，于 450 nm 处测各孔吸光度(A)值。Western blotting 法检测软骨组织中 NF-κB 和 I-κB 蛋白水平：取出适量软骨组织，据组织量加入胞蛋白抽提试液，冰浴 2 h；4 ℃离心 15 min，取上清，进行蛋白定量；调整蛋白浓度致同一浓度，加入 1/5 体积的 5×Buffer，沸水进行变性，进行电泳、切胶；孵育一抗、4 ℃过夜、孵育相对于二抗，采集图像，用凝胶成像仪对免疫印迹条带灰度值并进行分析。

1.6　*统计学处理*　应用 IBM SPSS20.0 进行统计分析。实验结果以($\bar{x}\pm s$)表示，分析前进行正态性检验，采用单因素方差分析进行判断，组间两两比较用 SNK-q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠膝关节软骨组织病理学观察*　见图 1。对照组大鼠膝关节软骨表面光滑，结构清晰，细胞排列整齐呈柱状，染色质分布均匀；模型组大鼠膝关节软骨层变薄、表面不光滑，结构不清晰，细胞排列紊乱，有坏死和凋亡的细胞；龙胆苦苷治疗组膝关节软骨组织在变性、坏死方面均较模型组轻。



对照组　　模型组　　龙胆苦苷治疗组

图 1　各组大鼠膝关节软骨组织病理学比较(HE 染色，400 倍)

2.2 各组大鼠膝关节 Mankin 评分比较 见表 1。与对照组比较,模型组和龙胆苦苷治疗组 Mankin 评分增加($P<0.05$);与模型组比较,龙胆苦苷治疗组 Mankin 评分降低($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠膝关节 Mankin 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Mankin 评分
对照组	5	0.42±0.03
模型组	5	6.24±1.32*
龙胆苦苷治疗组	5	3.41±0.90*△

与对照组比较,*$P<0.05$;与模型组比较,△$P<0.05$。下同

2.3 各组大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量比较 见表 2。与对照组比较,模型组和龙胆苦苷治疗组大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量增加($P<0.05$);与模型组比较,龙胆苦苷治疗组大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量降低($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠膝关节软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	NO(μg/L)	TNF-α(ng/L)
对照组	5	18.42±2.57	92.46±13.72
模型组	5	62.73±9.08*	184.42±25.49*
龙胆苦苷治疗组	5	31.68±5.81*△	135.60±21.91*△

2.4 各组大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 和 I-κB 蛋白水平比较 见表 3,图 2。与对照组比较,模型组和龙胆苦苷治疗组大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 蛋白水平增加,I-κB 蛋白水平降低($P<0.05$);与模型组比较,龙胆苦苷治疗组大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 蛋白水平降低,I-κB 蛋白水平增加($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠膝关节软骨组织中NF-κB 和 I-κB 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	NF-κB	I-κB
对照组	5	0.20±0.03	0.76±0.10
模型组	5	0.76±0.11*	0.22±0.05*
龙胆苦苷治疗组	5	0.34±0.04*△	0.51±0.13*△

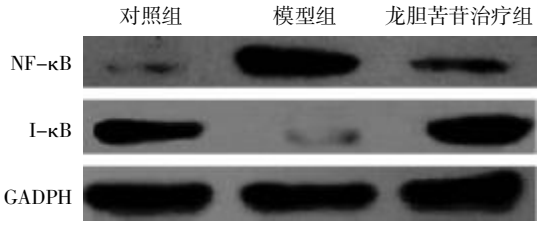


图 2 各组大鼠膝关节软骨组织中 NF-κB 和 I-κB 蛋白电泳条带

3 讨 论

创伤性骨性关节炎在中医学属于“痹证”中的“骨痹”范畴,以“风寒湿痹阻”和“气滞血瘀”多见,病机为风寒湿邪入侵经络有关,导致经络阻滞,形成骨性关节炎[8]。目前对骨性关节炎的治疗尚缺乏有效的治疗手段,尤其是早期治疗,最终只能通过关节置换来缓解病痛和改善功能。而从发病到关节置换是一个漫长过程,这期间给患者在精神和经济上带来一定的压力。发挥中医学的优势,通过中医理论寻找相应的治疗药物成为治疗骨性关节炎乃至更多疾病的突破口。龙胆苦苷是龙胆的主要有效成分,龙胆具有“活血舒筋、祛风除湿”功能,多配伍治疗关节疼痛[9]。但目前龙胆苦苷对骨性关节炎的治疗机制还不清楚。由于伦理学的限制,需要制作创伤性骨性关节炎的动物模型。Hulth 模型是作用膝关节炎的经典动物模型,借助手术使关节不稳定而诱发骨性关节炎,此方法特别适用于软骨病理改变的研究。本研究通过病理及大鼠膝关节 Mankin 评分显示,大鼠创伤性骨性关节炎成功模型造模成功。

关节炎大多伴随着明显的红、肿、热、痛、功能受限,提示炎症在关节炎的发生发展过程中扮演了重要作用,IL-1β、IL- 6、NO 及 TNF-α 等炎症因子与痛风性关节炎(TBI)急性期密切相关[10-12]。TNF-α 和 NO 是炎症反应的两个关键细胞因子[13]。TNF-α 是炎症后最早出现的细胞因子,主要由巨噬细胞和淋巴细胞产生,当他们过度表达时介导炎症因子趋化作用而加剧瀑布样炎症反应,最终导致组织损伤[14]。研究发现,通过减少或拮抗 TNF-α 的产生可以改善急性肺损伤大鼠的生存状况[15]。在炎症发生时,细胞内一氧化氮合酶经 TNF-α 诱导后大量表达 NO,大量表达的 NO 又加剧了瀑布样炎症反应[16]。本研究结果显示,模型组软骨组织中 TNF-α 和 NO 水平明显增高,在给予龙胆苦苷后都有不同程度的下降,说明龙胆苦苷在一定程度上抑制了炎症因子的表达。

探讨龙胆苦苷抗炎的作用机制,为其药理作用的开发具有积极的促进作用。研究发现,NF-κB 信号通路与炎症的发生发展密切相关[17]。细胞膜上的 Toll 样受体 4(TLR-4)能够特异性识别炎症信号,通过 TLR-4 跨膜信号转导激活 NF-κB 信号通路,进一步放大炎症反应[18]。NF-κB 是炎症、应激的主要调节器,当细胞处于静息状态时,滞留于细胞质中,当 NF-κB 在接受了转录因子 NF-E2 相关因子 2(Nrf2)的信号后,很快进入细胞核,与基因中的 κB 位点进行结合,促进基因的转录,启动细胞凋亡等引起细胞损伤[19]。I-κB 能与 NF-κB 结合形成非活性的二聚体,抑制了 NF-κB 在细胞质和细胞核之间的穿梭,同时在细胞质和细胞核中发挥作用[20]。本研究结果显示,模型组软骨组织中 NF-κB 明显增高,在给予龙胆苦苷后 I-κB 表达增加,NF-κB 合成受到抑制,说明 NF-κB 信号通路被抑制。

综上所述,龙胆苦苷能够改善创伤性骨关节炎大

鼠关节软骨的形态、降低软骨组织中 NO 和 TNF-α 含量,其机制可能与降低了 NF-κB 蛋白水平,抑制 NF-κB 信号通路,为龙胆苦苷的药用价值的开发提供了一定的理论依据。

参 考 文 献

[1] 杜健,杨蕊菲,隋磊,等. 关节镜辅助 Ilizarov 牵张技术治疗踝关节创伤性骨关节炎疗效观察[J]. 中国修复重建外科杂志,2016,5(2):161-164.

[2] Jeon OH, Kim C, Laberge RM, et al. Local clearance of senescent cells attenuates the development of post-traumatic osteoarthritis and creates a pro-regenerative environment[J]. Nature Medicine, 2017, 23(6):775-781.

[3] 杨磊,杜刚,劳山. 骨关节炎中的炎性因子与骨关节严重程度相关性分析[J]. 基因组学与应用生物学,2016,35(10):2561-2566.

[4] 金争,李冬,闫东梅,等. TRIM 蛋白家族调节 NF-κB 信号通路的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2017,33(6):924-929.

[5] Han S, Xu W, Wang Z, et al. Crosstalk between the HIF-1 and Toll-like receptor/nuclear factor-κB pathways in the oral squamous cell carcinoma microenvironment[J]. Oncotarget, 2016, 7(25):37773-37789.

[6] 张艳霞,汪洁,张启立,等. 黄管秦艽中龙胆苦苷治疗骨关节炎的实验研究[J]. 中药材,2017,40(2):441-445.

[7] Li X, Yang J, Liu D, et al. Knee loading inhibits osteoclast lineage in a mouse model of osteoarthritis[J]. Scientific Reports, 2016, 6(10):24668-24681.

[8] 张师侥,关雪峰. 中医外治法治疗膝骨性关节炎最新进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(7):907-911.

[9] 董丽萍,倪梁红,赵志礼,等. 龙胆属环烯醚萜类化学成分研究进展[J]. 中草药,2017,48(10):2116-2128.

[10] 黄阳, 董文霞. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(11):2025-2027.

[11] Lee WS, Shin JS, Jang DS, et al. Cnidilide, an alkylphthalide isolated from the roots of Cnidium officinale, suppresses LPS-induced NO, PGE2, IL-1β, IL-6 and TNF-α production by AP-1 and NF-κB inactivation in RAW 264.7 macrophages[J]. International Immunopharmacology, 2016, 40(19):146-155.

[12] Maes M, Meltzer HY, Bosmans E. Psychoimmune investigation in obsessive-compulsive disorder: Assays of plasma transferrin, IL-2 and IL-6 receptor, and IL-1βand IL-6 concentrations[J]. Neuropsychobiology, 2016, 30(3):57-60.

[13] 邝高艳,严可,柴爽,等. 加味独活寄生合剂治疗膝骨关节炎临床疗效及对关节液中 IL-1,IL-6,TNF-α 及 NO 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,13(1):174-178.

[14] Ratajczyk E, Ledzewicz U, Leszczynski M, et al. The role of TNF-α inhibitor in glioma virotherapy: A mathematical model[J]. Mathematical Biosciences & Engineering Mbe, 2017, 14(1):305-314.

[15] 曾伟,孙昊鑫,马广强,等. 二冬膏对 LPS 致急性肺损伤大鼠肺组织 TNF-α、IL-6 及 AQP-1、AQP-5 的影响[J]. 中药药理与临床,2016,7(6):10-13.

[16] Ghigo D, Todde R, Ginsburg H, et al. Erythrocyte stages of Plasmodium falciparum exhibit a high nitric oxide synthase (NOS) activity and release an NOS-inducing soluble factor[J]. Journal of Experimental Medicine, 2016, 182 (3):677-688.

[17] 刘彩丽,王颖瑛. TNF-α/NF-κB 信号通路在依那西普缓解大鼠类风湿性关节炎中的作用[J]. 中国应用生理学杂志,2017,33(4):373-376.

[18] Li N, Zhang X, Dong H, et al. Lithium Ameliorates LPS-induced astrocytes activation partly via inhibition of toll-like receptor 4 expression[J]. Cellular Physiology & Biochemistry, 2016, 38(2):714-725.

[19] 高智,徐宏光,张晓玲,等. 调控转录因子 NF-κB 信号通路对体外自然退变终板软骨细胞的影响[J]. 中华医学杂志,2016,96(27):2182-2186.

[20] Yang L, Song Z, Wang X, et al. Huaier extract enhances the treatment efficacy of paclitaxel in breast cancer cells via the NF-κB/IκBα pathway[J]. Oncology Reports, 2017, 38(6):3455-3459.

(收稿日期 2018-06-13)

(上接第 1016 页)

[12] 嵇扬,李俊,杨平. 枳椇子对急性酒精中毒的作用[J]. 中药材,2001,24(2):126-128.

[13] 王恒禹,刘玥,沈孝坤,等. 葛根的解酒作用及应用[J]. 中国医疗前沿,2012,7(20):7-9.

[14] Zhaug Q, Tan Y, Zhaug N, et al. Polydatin supplementation amelioratesdiet-induced of insulin resistance and hepatic steatosis in rats[J]. Mol MedRep, 2015, 11(1):603-610.

[15] 李国莉,杨建军,赵伟明,等. 枸杞对酒精性肝损伤大鼠保护作用的实验研究[J]. 宁夏医学院学报,2007,29(3):275-277,338.

[16] 汤子春,邹坤,汪鋆植,等. 开口箭与筒鞘蛇菰提取物醒酒作用机制的研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(12):2958-2960.

(收稿日期 2018-11-26)

·研究报告·

基于 Nrf-2/OH-1/NF-κB 通路探讨葡萄籽原花青素对大鼠酒精性肝损伤的保护作用*

余维微 曾耀明 郑伟伟 陈余圣
(浙江省温州市中医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1021-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.022

【摘要】 **目的** 观察葡萄籽原花青素对大鼠酒精性肝损伤的保护作用并探讨其机制。**方法** 大鼠根据随机数字表法随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组(联苯双酯,200 mg/kg)及葡萄籽原花青素低、中、高剂量(100、200、400 mg/kg)组,每组 12 只。建立大鼠酒精性肝损伤模型。给药结束后 HE 染色观察大鼠肝脏病理改变,全自动生化分析仪检测定大鼠血清谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(GOT)含量,酶联免疫法(ELISA)检测大鼠肝组织中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Pr)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)水平,蛋白免疫印迹法(Western blotting)检测核转录因子-κB p65(NF-κB p65)、核因子 E2 相关因子(Nrf2)、血红素加氧酶(OH-1)、催化亚基(GCLC)和 pIκ-Bα 蛋白表达。**结果** 与空白对照组相比,模型组 ALT、GOT、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平、NF-κB p65 和 pIκ-Bα、MDA 含量均显著升高,Nrf2 和 OH-1、GCLC 蛋白表达、GSH 含量与 SOD、GSH-Pr 活力显著降低(均 $P<0.05$)。与模型组相比,葡萄籽原花青素低、中、高剂量组和阳性对照组 ALT 和 GOT 水平显著降低($P<0.05$);葡萄籽原花青素低剂量组 SOD 活力显著升高,TNF-α、IL-1β 水平显著降低,磷酸化 Nrf2 蛋白显著增加(均 $P<0.05$);葡萄籽原花青素中、高剂量组和阳性对照组 MDA 含量、TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著降低, 磷酸化 NF-κB p65 和 Iκ-Bα 显著减少,GSH 含量与、GSH-Pr 活力显著升高,Nrf2、OH-1 和 GCLC 蛋白表达显著增加(均 $P<0.05$)。**结论** 葡萄籽原花青素可能通过激活 Nrf2/OH-1 信号通路和抑制 NF-κB 信号通路激活对酒精性肝损伤大鼠发挥肝保护作用。

【关键词】 酒精性肝损伤 葡萄籽原花青素 Nrf2 NF-κB 大鼠

The Investigation on Protective Effects of Grape Seed Proanthocyanidins on Alcoholic Liver Injury in Rats Based on Nrf2/OH-1/NF-κB Pathway *Yu Weiwei, Zeng Yaoming, Zheng Weiwei, et al. Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang, Wenzhou* 325000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the protective effects and mechanism of grape seed proanthocyanidins on alcoholic liver injury in rats. **Methods**: Rats were randomly divided into the blank control group, the model group, the positive control group (biphenyl diester, 200 mg/kg), low, medium and high dose (100, 200, 400 mg/kg) grape seed proanthocyanidins groups, with 12 rats in each. Alcoholic liver injury model was established in rats. HE staining was used to observe the pathological changes of liver; the contents of ALT and AST in serum were detected by automatic biochemical analyzer; the levels of MDA, GSH, SOD, GSH-Pr, TNF-α, IL-1β and IL-6 in liver were detected by ELISA; Western blot was used to detect the expressions of Nrf2, OH-1, GCLC, NF-κB p65 and pI-κBα. **Results**: Compared with the blank control group, the levels of ALT, AST, TNF-α, IL-1β and IL-6, and the contents of NF-κB p65, pIκ-Bα and MDA in the model group increased significantly; Nrf2, OH-1, GCLC protein expression, GSH content and SOD, GSH-Pr activity decreased significantly (all $P<0.05$). Compared with the model group, the levels of ALT and AST in low, medium and high dose grape seed proanthocyanidins groups and the positive control group were significantly lower ($P<0.05$). SOD activity increased; TNF-α and IL-1β levels decreased and phosphorylated Nrf2 protein increased significantly in low dose grape seed proanthocyanidins group (all $P<0.05$). MDA content, TNF-α, IL-1β and IL-6 levels were significantly decreased; phosphorylated NF-κB p65 and Iκ-Bα were significantly reduced; GSH content and GSH-Pr activity and the expressions of Nrf2, OH-1 and GCLC protein were significantly increased in medium and high dose grape seed proanthocyanidins groups and

* 基金项目:浙江省自然科学基金资助项目(LY16H160103)

the positive control group (all $P<0.05$). **Conclusion**: Grape seed proanthocyanidins may play a protective role in alcoholic liver injury rats by activating Nrf2/OH-1 signaling pathway and inhibiting NF-κB signaling pathway.

【Key words】 Alcoholic liver injury; Grape seed proanthocyanidins; Nrf2; NF-κB; Rats

目前,肝性疾病呈逐年上升趋势,严重危害人类健康。长期大量饮酒易引发酒精性肝炎。酒精性肝病严重危害公共卫生,人们越来越重视对肝脏的保护。葡萄籽原花青素是从葡萄籽中提取的生物类黄酮物质, 溶解性好且易于吸收。研究发现,葡萄籽原花青素具有较强抗氧化性,能够缓解肝功能障碍,提高机体免疫等功能[1-3]。已有研究报道葡萄籽原花青素能减轻 CCl4 和酒精引起的小鼠肝损伤[4],但有关葡萄籽原花青素改善酒精性肝损伤的作用机制研究还较少。本研究通过建立酒精性肝损伤大鼠模型, 研究葡萄籽原花青素对酒精性大鼠肝损伤的影响,并探讨其可能的作用机制。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　健康成年雄性 SD 大鼠 72 只, 清洁级,体质量 160~230 g,购自南京君科生物工程有限公司,合格证号:SCXK(沪)2016-0016。本研究经动物伦理委员会批准。

1.2　*试药与仪器*　葡萄籽原花青素购自西安天丰生物科技有限公司。丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、还原谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Pr)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)和白细胞介素-6(IL-6)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。核因子 E2 相关因子(Nrf2)、血红素加氧酶(OH-1)、催化亚基(GCLC)抗体均购自 Cell Signaling Technology (Danvers, USA) 公司, 稀释度 1:100。核转录因子-κB p65(NF-κB p65)和 Iκ-Bα 抗体购自 Santa Cruz 公司,稀释度 1:100。RIPA 裂解液、蛋白酶抑制剂(PMSF)、BCA 蛋白测定试剂盒、电泳上样缓冲液、PVDF 膜、ECL 显色液等 Western blotting 相关试剂均购自上海碧云天生物技术有限公司。AU5800 全自动生化分析仪购自美国贝克曼公司。

1.3　*分组及给药*　大鼠适应性饲养 1 周后,随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组及葡萄籽原花青素低、中、高剂量组。除空白对照组外其他各组大鼠按剂量10 mL/kg 灌胃红星二锅头(56%乙醇),连续灌胃 10 周,空白对照组灌胃等量 0.9%氯化钠注射液。大鼠造模的同时给药治疗,阳性对照组按 200 mg/(kg·d)剂量灌胃联苯双酯;葡萄籽原花青素低、中、高剂量组按 100、200、400 mg/(kg·d)剂量灌胃葡萄籽原花青素;空白对照组和模型组灌胃等量 0.9%氯化钠注射液。给药剂量参考文献[5]和预实验确定。各组均常规饮水和喂食。

1.4　*标本采集与检测*　1)末次给药后禁食不禁水 12 h 后,眼眶取血,离心(3 000 r/min, 15 min)。取上清液,全自动生化分析仪检测定谷丙转氨酶(ALT)和谷草转氨酶(GOT)含量。2)大鼠处死后迅速解剖取出肝脏,10%中性甲醛固定,制备石蜡包块,切片,HE 染色,显微镜下观察肝脏病理改变。3)取大鼠肝脏组织,用预冷 0.9%氯化钠注射液制成 10%肝组织匀浆,采用 ELISA 法分别根据试剂盒说明检测肝组织中 MDA、GSH、SOD、GSH-Pr 以及 TNF-α、IL-1β 和 NF-κB 水平。4)取大鼠肝脏组织,加入裂解液在冰上充分裂解 30 min,离心(4 ℃, 12 000×*g*, 15 min)。取上清液,BCA 法测定蛋白浓度。取适量蛋白样品加上样缓冲液,100 ℃煮沸 5 min。进行 SDS-PAGE, 电泳后凝胶蛋白电转移至 PVDF 膜,5%脱脂奶粉室温封闭 2 h。TBST 清洗后,加入一抗,4 ℃过夜。TBST 清洗后加入二抗,室温下放置 2 h。TBST 清洗后 ECL 显色,于凝胶成像系统曝光显影。扫描拍照,用 Image pro plus 7.0 软件分析蛋白杂交条带灰度值,以 β-actin 为内参,以各蛋白与内参灰度值的比值表示其在肝脏组织中的相对表达量。

1.5　*统计学处理*　应用 SPSS21.0 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 n 表示,采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠肝脏组织病理学观察*　见图 1。空白对照组大鼠肝细胞形态正常,无炎性细胞浸润,以中央静脉为中心周围肝细胞索呈放射状排列。模型组大鼠肝脏出现肝细胞坏死,炎性细胞浸润,肝细胞索消失。与模型组相比, 葡萄籽原花青素各剂量组和阳性对照组大鼠肝脏组织坏死不同程度减轻,炎性细胞浸润减少。

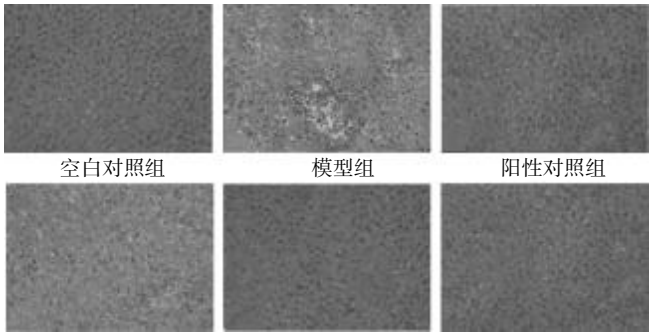


图 1　各组大鼠肝脏组织病理学观察(HE 染色,200 倍)

2.2　*各组大鼠血清 ALT 和 GOT 水平比较*　见表1。与空白对照组相比, 模型组 ALT 和 GOT 水平显著升高($P<0.05$)。与模型组相比,葡萄籽原花青素低、中、高剂量组和阳性对照组 ALT 和 GOT 水平显著降低($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠血清 ALT 和 GOT 水平比较(U/L, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	ALT	GOT
空白对照组	12	36.81±5.46	109.54±8.19
模型组	12	183.56±12.27△	217.61±15.23△
阳性对照组	12	45.91±6.18*	116.39±8.97*
葡萄籽原花青素低剂量组	12	143.82±11.46*	189.15±11.82*
葡萄籽原花青素中剂量组	12	96.38±9.52*	169.73±12.51*
葡萄籽原花青素高剂量组	12	59.86±7.24*	128.53±9.43*

与模型组比较,*$P<0.05$;与空白对照组比较,△$P<0.05$。下同

2.3 各组大鼠肝组织中 MDA、GSH 含量与 SOD、GSH-Pr 活力比较 见表 2。与空白对照组相比,模型组 MDA 含量显著升高 ($P<0.05$),GSH 含量与 SOD、GSH-Pr 活力显著降低($P<0.05$)。与模型组比较,葡萄籽原花青素低剂量组 SOD 活力显著升高($P<0.05$),葡萄籽原花青素中、高剂量组和阳性对照组 MDA 含量显著降低($P<0.05$),GSH 含量与、GSH-Pr 活力显著升高($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠肝组织中 MDA、GSH 含量与 SOD、GSH-Pr 活力比较($\bar{x}\pm s$)

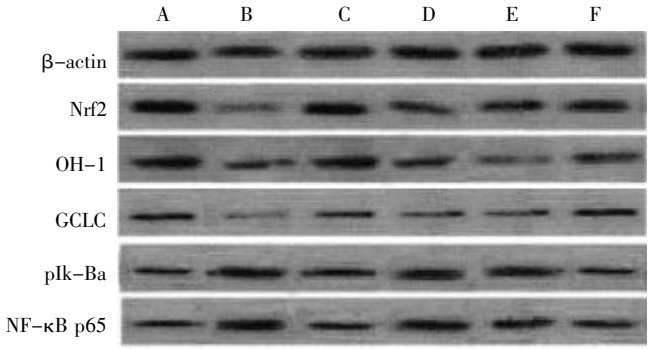
组 别	n	MDA(nmol/mg)	GSH(nmol/mg)	SOD(U/mg)	GSH-Pr(U/mg)
空白对照组	12	0.68±0.11	22.61±2.83	795.43±35.16	125.49±15.34
模型组	12	1.59±0.21△	9.31±1.14△	235.19±14.29△	61.28±8.43△
阳性对照组	12	0.73±0.14*	17.26±2.51*	692.43±30.47*	112.85±12.49*
葡萄籽原花青素低剂量组	12	1.42±0.20	10.23±1.21	300.49±15.84*	68.01±8.93*
葡萄籽原花青素中剂量组	12	1.05±0.17*	14.32±1.95*	481.52±22.17*	87.36±10.52*
葡萄籽原花青素高剂量组	12	0.76±0.15*	17.32±2.46*	658.27±28.43*	107.32±12.11*

2.4 各组大鼠肝组织中 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平比较 见表 3。与空白对照组比较,模型组 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著升高($P<0.05$)。与模型组比较,葡萄籽原花青素中、高剂量组和阳性对照组 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 水平显著降低($P<0.05$);葡萄籽原花青素低剂量组 TNF-α、IL-1β 水平显著降低($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠肝组织中 TNF-α、IL-1β 和 NF-κB 水平比较(pg/mg, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6
空白对照组	12	33.92±3.57	21.18±3.86	45.61±5.92
模型组	12	157.39±15.47△	124.25±13.48△	138.57±13.72△
阳性对照组	12	42.82±3.91*	28.43±4.11*	57.33±6.15*
葡萄籽原花青素低剂量组	12	115.48±11.53*	102.95±11.37*	127.83±11.87
葡萄籽原花青素中剂量组	12	80.47±6.92*	60.46±7.43*	85.41±9.57*
葡萄籽原花青素高剂量组	12	48.61±4.38*	33.51±4.67*	56.27±5.98*

2.5 各组大鼠 Nrf2/OH-1 通路和 NF-κB 通路相关蛋白表达的比较 见图 2、表 4。与空白对照组比较,模型组 Nrf2 和 OH-1、GCLC 蛋白表达显著减少,NF-κB p65 和 pIκ-Bα 显增加($P<0.05$)。与模型组比较,葡萄籽原花青素中、高剂量组和阳性对照组 Nrf2、OH-1 和 GCLC 蛋白表达显著增加, 磷酸化 NF-κB p65 和 Iκ-Bα 显著减少($P<0.05$),葡萄籽原花青素低剂量组磷酸化 Nrf-2 蛋白显著增加($P<0.05$)。



A:空白对照组;B:模型组;C:阳性对照组;D:葡萄籽原花青素低剂量组;E:葡萄籽原花青素中剂量组;F:葡萄籽原花青素高剂量组

图2 Nrf2/OH-1 通路和 NF-κB 通路相关蛋白表达情况

表 4 各组大鼠 Nrf2/OH-1 通路和 NF-κB 通路相关蛋白表达灰度值比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Nrf-2	OH-1	GCLC	NF-κB p65	pIκ-Bα
空白对照组	12	1.26±0.11	0.98±0.08	0.31±0.05	0.34±0.05	0.35±0.07
模型组	12	0.44±0.04△	0.35±0.03△	0.23±0.02△	0.95±0.07△	0.94±0.08△
阳性对照组	12	1.09±0.10*	0.93±0.09*	0.28±0.03*	0.43±0.04*	0.44±0.05*
葡萄籽原花青素低剂量组	12	0.54±0.04*	0.36±0.04	0.21±0.03	0.91±0.06	0.89±0.07
葡萄籽原花青素中剂量组	12	0.87±0.06*	0.45±0.04*	0.26±0.02*	0.82±0.08*	0.79±0.09*
葡萄籽原花青素高剂量组	12	0.98±0.10*	0.92±0.08*	0.31±0.06*	0.67±0.06*	0.64±0.05*

3 讨 论

酒精性肝病在我国的发病率呈增长趋势, 可通过保肝护肝食品或者保健品来滋养防范。葡萄籽原花青素是从葡萄籽中提炼出来的具有抗氧化等活性的物质, 而葡萄籽是生产葡萄汁和葡萄酒的废弃部分,因此,对于开发保肝护肝药物具有良好的发展前景。

机体在大量摄入乙醇后, 经乙醇脱氢酶催化脱氢被氧化, 三羧酸循环发生障碍以及脂肪酸氧化减弱从而影响脂肪代谢, 乙醇还能激活氧分子产生氧自由基引起肝细胞膜脂质过氧化及体内还原型谷胱甘肽耗竭。ALT 和 GOT 是反映肝功能的重要生化指标,肝脏组织受到损伤时, 组织和血清中 ALT 和 GOT 水平会升高[6]。本实验连续两周给大鼠灌胃红星二锅头后,模型组大鼠肝细胞坏死,炎性细胞浸润,肝细胞索消失,ALT 和 GOT 含量升高,说明大鼠灌胃乙醇后肝组织损伤,肝功能降低,酒精性肝损伤大鼠模型建立成功。MDA 是氧自由基与生物膜不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反

应的稳定代谢产物，其含量变化间接反映氧自由基含量的变化，在一定程度上反映细胞损伤程度[7]。SOD 和 GSH 均是体内重要的自由基清除剂，GSH-Pr 是重要的抗氧化酶，可介导 GSH 清除 H_2O_2 和脂质过氧化物[8]。本研究结果显示，葡萄籽原花青素作用后，与模型组相比，不同浓度的葡萄籽原花青素可降低大鼠肝脏组织 MDA 含量，提高 GSH 水平与 SOD、GSH-Pr 活力，说明葡萄籽原花青素能改善大鼠酒精性肝损伤，表现出肝保护作用，原因可能是葡萄籽原花青素具有较强抗氧化活性和清除自由基的作用。

Nrf2 是一种核转录因子，在调节氧化还原平衡过程中发挥重要作用，自由基或亲核物质刺激时发生磷酸化，Nrf2 和细胞骨架相关蛋白发生解离，Nrf2 进入细胞核启动 Nrf2 下游靶基因血红素氧合酶 1(OH-1)、GCLC 等抗氧化酶的表达而发挥抗氧化功能[9-10]。研究表明，大量酒精作用能抑制 Nrf2 的正常活化表达，导致酒精诱导的氧化应激加重[11]。本研究结果显示，葡萄籽原花青素能提高酒精性肝损伤大鼠 Nrf2 和 OH-1 蛋白表达，其可能通过上调 Nrf2/OH-1 信号通路，激活了下游抗氧化酶的表达，从而减轻了酒精对大鼠肝脏造成的损伤。酒精引起的氧化损伤还可以继发性激活肝脏炎症反应，导致释放大量细胞因子和炎症介质[12]。NF-κB 是一种多功能核转录因子，当细胞被激活后，NF-κB p65 与抑制因子 Iκ-Bα 快速磷酸化为 pIκ-Bα，复合物被水解，胞浆内的 NF-κB p65 移位进入细胞核，发挥基因调控作用，促进下游 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等大量炎性细胞因子分泌，在炎症反应的细胞因子网络调节中发挥重要作用[13-15]。本研究结果显示，葡萄籽原花青素高剂量组 NF-κB p65 和 pIκ-Bα 较模型组显著减少，说明葡萄籽原花青素可抑制 Iκ-Bα 磷酸化，也可能通过 NF-κB 通路保护肝组织损伤。其下游炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 表达水平变化与 NF-κB p65 和 pIκ-Bα 蛋白变化一致，进一步说明葡萄籽原花青素可能通过抑制 NF-κB 信号通路的激活从而保护肝组织损伤。

综上所述，葡萄籽原花青素可能激活 Nrf2/OH-1 信号通路，促进下游抗氧化酶的表达，同时抑制了酒精性肝损伤大鼠 NF-κB 信号通路的激活，从而减轻了酒精引起的肝损伤大鼠的损伤。

参 考 文 献

[1] Bo-Ran U, Zhu Y, Jie XU, et al. Comparative application of ESR and spectrophotometry to evaluate the antioxidant activity of grape seed proanthocyanidins[J]. Food Science, 2013, 34(1): 33-37.

[2] Nazimabashir, Manoharan V, Prabu SM. Protective role of grape seed proanthocyanidins against cadmium induced hepatic dysfunction in rats[J]. Toxicology Research, 2014, 3(2): 131-141.

[3] Chu H, Tang Q, Huang H, et al. Grape-seed proanthocyanidins inhibit the lipopolysaccharide-induced inflammatory mediator expression in RAW264.7 macrophages by suppressing MAPK and NF-κb signal pathways[J]. Environmental Toxicology & Pharmacology, 2016, 41: 159-166.

[4] Zou JF, Liu XG, Feng-Jie QI, et al. Grape seed procyanidin decreases the acute chemical hepatic injury in mice[J]. Basic & Clinical Medicine, 2012, 32(10): 1198-1201.

[5] 王新财，杨和. 葡萄籽原花青素对酒精性肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(7): 1054-1057.

[6] Ran J, Zheng K, Wang LI, et al. Effect of CaMKⅡ expression regulation on liver function after liver transplantation in rats[J]. Chinese Journal of Bases & Clinics in General Surgery, 2017, 24(4): 438-442.

[7] Tsikas D. Assessment of lipid peroxidation by measuring malondialdehyde (MDA) and relatives in biological samples: Analytical and biological challenges[J]. Analytical Biochemistry, 2016, 524(24): 13-30.

[8] Zhang Y, Zhang F, Wang K, et al. Protective effect of allyl methyl disulfide on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. Chemico-Biological Interactions, 2016, 249: 71-77.

[9] Mittal SP, Khole S, Jagadish N, et al. Andrographolide protects liver cells from H2O2 induced cell death by upregulation of Nrf-2/HO-1 mediated via Adenosine A2a receptor signalling[J]. BBA-General Subjects, 2016, 1860(11): 2377-2390.

[10] Kanikarla-Marie P, Jain SK. 1,25(OH)2D3 inhibits oxidative stress and monocyte adhesion by mediating the upregulation of GCLC and GSH in endothelial cells treated with acetoacetate (ketosis)[J]. J Steroid Biochem Mol Biol, 2016, 159: 94-101.

[11] Tao Z, Cui-Li Z, Fu-Yong S, et al. The activation of HO-1/Nrf-2 contributes to the protective effects of diallyl disulfide (DADS) against ethanol-induced oxidative stress[J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(10): 4848-4859.

[12] 喻文，罗红敏. 全身炎症反应及血清内毒素水平可预测酒精性肝炎多器官功能衰竭和死亡[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 26(6): 508-508.

[13] Tian Y, Ma J, Wang W, et al. Resveratrol supplement inhibited the NF-κB inflammation pathway through activating AMPKα-SIRT1 pathway in mice with fatty liver [J]. Molecular & Cellular Biochemistry, 2016, 422(1-2): 75-84.

[14] 王晓晨，吉爱国. NF-κB 信号通路与炎症反应[J]. 生理科学进展, 2014, 45(1): 68-71.

[15] Xu T, Ni MM, Huang C, et al. NLRC5 Mediates IL-6 and IL-1β Secretion in LX-2 Cells and Modulated by the NF-κB/Smad3 Pathway[J]. Inflammation, 2015, 38(5): 1794-1804.

(收稿日期 2018-12-30)

·研究报告·

头针电刺激对急性脑梗死大鼠神经胶质细胞及凋亡基因相关蛋白的影响*

王永盛 王苹莉 程一升 赵元琛
(浙江省温州市中西医结合医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R245.9+7 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1025-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.023

【摘要】 **目的** 观察头针电刺激对急性脑梗死大鼠神经胶质细胞及凋亡基因相关蛋白的影响。**方法** 将大鼠分为假手术组、模型组和头针电刺激组,采用线栓法制备动物大脑中动脉栓塞模型,在造模成功 24 h 后头针电刺激组进行电针治疗,刺激时长每日 1 次,每次 30 min,假手术组和模型组每天固定于针刺台上 30 min,不进行头针电刺激, 持续 14 d。在实验结束时进行大鼠神经功能 Bederson′s 评分, 处死大鼠后对脑组织进行 TTC 染色,计算梗死体积;检测脑组织中 Bax、B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(Caspase-3)蛋白的表达量;用 TUNEL 法检测神经胶质细胞凋亡情况。**结果** 假手术组大鼠表现正常,未见梗死灶;与模型组相比,头针电刺激组梗死体积明显减小,神经功能 Bederson′s 评分降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与假手术组相比, 模型组和头针电刺激组大鼠脑组织中细胞凋亡率、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达量均增加, Bcl-2 蛋白表达量均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,头针电刺激组大鼠脑组织中细胞凋亡率、Bax 和 Caspase-3 蛋白表达量均降低,Bcl-2 蛋白表达量增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 头针电刺激能减小脑梗死体积, 改善急性脑梗死大鼠的神经功能, 其机制可能与下调 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达,上调 Bcl-2 蛋白表达,抑制神经胶质细胞凋亡有关。

【关键词】 急性脑梗死 头针电刺激 细胞凋亡 凋亡相关蛋白 大鼠

Effects of Scalp Acupuncture and Electrical Stimulation on Glial Cells and Apoptosis Gene-related Proteins in Rats with Acute Cerebral Infarction

Wang Yongsheng, Wang Pingli, Cheng Yisheng, et al. Wenzhou Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhejiang, Wenzhou 325000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effects of scalp acupuncture and electrical stimulation(SAES) on glial cells and apoptosis gene-related proteins in rats with acute cerebral infarction. **Methods**: Rats were divided into the sham operation group, the model group and SAES group. Rats were made into middle cerebral artery occlusion model. At the post-modeling 24 h, SAES group received SAES 30 mins once a day for 14 d. The sham operation group and the model group received no intervention. At the end of the experiment, various indicators were recorded, including Bederson′s scores of neurological function, infarct volume calculated by TTC staining, the protein expression levels of Bax, Bcl-2 and Caspase-3, and the apoptosis of glial cells detected by TUNEL. **Results**: The sham-operated group showed normal appearance without infarction. Compared with the model group, the infarct volume and Bederson′s score of neurological function in SAES group decreased significantly($P<0.05$). Compared with sham-operated group, the apoptotic rate, the expression of Bax and Caspase-3 protein in brain tissue of the model group and SAES group increased, while the expression of Bcl-2 protein decreased, with significant difference($P<0.05$). Compared with the model group, the apoptotic rate, the expression of Bax and Caspase-3 protein in brain tissue of rats in SAES group decreased, while the expression of Bcl-2 protein increased, with statistical significance ($P<0.05$). **Conclusion**: SAES can reduce the volume of cerebral infarction and improve the neurological function of rats with acute cerebral infarction, which may be related to down-regulation of Bax and Caspase-3 protein expression, up-regulation of Bcl-2 protein expression and inhibition of glial cell apoptosis.

【**Key words**】 Acute cerebral infarction; Scalp acupuncture and electrical stimulation; Apoptosis; Apoptosis related protein; Rats

* 基金项目:浙江省温州市 2017 年公益性科技计划项目(Y20170356)

脑梗死是由脑血管阻塞引起的严重脑缺血缺氧性组织坏死疾病[1]。各种疾病和不良生活习惯可能导致脑梗死,如高血压、糖尿病、吸烟、肥胖、血脂异常等,被证实与本病的高死亡率和致残率呈正相关[2]。目前,对脑梗死的治疗主要是溶栓和血栓清除, 但治疗效果不太理想[3]。因此,寻找有效的策略,以提高其脑梗死的治疗效果成为研究的热点。头针电刺激是一种非药物治疗,可能对神经功能的恢复有促进作用[4]。一项荟萃分析表明头针电刺激对脑梗死治疗有积极作用,有助于脑梗死患者的综合康复[5]。神经元细胞的加速凋亡是脑梗死的一个重要因素, 其可能是由凋亡相关因素的调节引起的, 如 Caspase 家族和 B 细胞淋巴瘤 2 (Bcl-2)家族[6]。动物研究表明,头针电刺激可以通过抑制缺血脑的凋亡,对脑组织发挥保护作用[7]。虽然头针电刺激对脑损伤具有抗凋亡和神经保护作用, 但其抗凋亡作用机制尚不清楚。因此,本研究旨在观察头针电刺激对急性脑梗死大鼠脑组织中 Bax、Bcl-2 和和 Caspase-3 表达的影响及神经胶质细胞的凋亡情况,为头针电刺激治疗脑梗死提供潜在的治疗策略。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　成年健康雄性 SD(Sprague Dawley)大鼠 45 只,体质量 220~260 g,由黑龙江中医药大学动物实验中心提供,许可证号:SYXK(黑)2016-0009。

1.2　*仪器与试剂*　1)主要仪器:激光多普勒血流检测仪(PE-5001,Sweden)购自上海永州实验设备有限公司;光学生物学显微镜购自日本 Nikon 公司;台式冷冻离心机 Sorvall STR ATOS 购自德国 Heraeus 公司;激光多普勒血流检测仪(PE-5001,Sweden)购自上海永州实验设备有限公司; 凝胶成像仪购自美国 UVP 公司;BIO-RAD 垂直电泳仪购自美国 BIO-RAD 公司;病理切片机、包埋机、脱水机购自德国 Leica 公司。2)主要试剂:三苯基四氮唑(TTC)购自美国 Biosharp 公司;水合氯醛购自上海上药新亚药业有限公司;蛋白抽提试剂盒购自武汉博士德生物工程有限公司; 鼠抗 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 单克隆抗体购自美国 Cell Signaling Technology 公司;鼠抗 GADPH 单克隆抗体和辣根过氧化物酶 HRP 标记山羊抗鼠 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司 ;TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒购自碧云天生物技术公司。

1.3　*分组与造模*　实验前将大鼠置于 SPF 级环境中适应性喂养 1 周后进行实验,动物相关处置均符合《中华人民共和国实验动物管理条例》要求。用随机数字表法将 SD 大鼠均分为 3 组:假手术组、模型组和头针电刺激组,假手术组 15 只,其余根据造模后再分,每组 15 只。每组用 5 只大鼠进行神经运动功能评分和 TTC 染色、5 只进行血脑屏障通透性检测、5 只进行 mRNA 水平检测。大鼠脑缺血再灌注损伤模型制备:采用线栓法制备动物大脑中动脉栓塞模型。大鼠禁食 12 h 后用 10%水合氯醛(35 mg/kg)腹腔麻醉后,将大鼠仰卧于手术台上,沿颈正中线行手术切口,充分暴露左侧血管,分离颈总动脉、颈内动脉和颈外动脉,用激光多普勒血流检测仪检测左侧大脑血流变化,待血流趋于平稳时,结扎颈外动脉远端后,在颈外动脉上切开一个小切口,将一条尼龙线(直径 0.25 mm,尖端涂抹硅胶)插入颈内动脉约 20 mm,并结扎,阻塞大脑血流。用生理盐水清洗切口后逐层缝合。术后给予 20 万 U 青霉素肌肉注射, 连续使用 3 d。假手术组只切开皮肤和分离血管,不进行阻塞血流。剔除 5 只造模不成功大鼠。

1.4　*干预方法*　头针电刺激组在造模成功后 24 h 根据《大鼠穴位图谱》进行电针治疗,大鼠仰卧于针刺台上,用 28 号毫针刺激百会穴和大椎穴,进针 2 mm 后快速捻转 1 min 后,接频率 1 Hz 的脉冲电疗仪,刺激时长每日 1 次,每次 30 min,持续 14 d。假手术组和模型组每天固定于针刺台上 30 min, 不进行头针电刺激,疗程同头针电刺激组。

1.5　*标本采集与检测*　1)神经功能评分。根据 Bederson′s 评分标准进行评分[8],采用双盲法,于造模后 14 d 后评价。2)TTC 染色。做完功能评分的大鼠进行处死,取完整脑组织,行冠状位切片,厚度 2 mm,置于 2%的 TTC 染液中孵育 30 min, 用磷酸盐缓冲液终止染色。用 Image Pro Plus 6.0 软件计算梗死体积。3)Western Blotting 法检测 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白的表达。实验结束后,处死大鼠,取适量右侧脑组织,用预冷磷酸盐缓冲液洗涤 2 次, 按 1:9 加入蛋白抽提试剂,用超声进行破碎,裂解 15 min 后离心后取上清,进行蛋白含量测定后调整蛋白浓度至一样, 加入 1/5 体积的 5×Buffer 进行变性,-80 ℃保存。进行电泳、孵育一抗、孵育二抗, 用凝胶成像系统采集图像并进行分析。4)TUNEL 法检测细胞凋亡。脑组织进行常规石蜡脱水、包埋、切片(2.0 μm),二甲苯脱蜡(2 次)、无水乙醇脱水 (2 次)、95%和 75%乙醇各洗一次, 按 TUNEL 法检测细胞凋亡说明书进行细胞凋亡检测。使用荧光显微镜检测凋亡细胞(绿色荧光染色),计数阳性细胞率。

1.6　*统计学处理*　计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用单因素方差分析进行判断,多重比较采用 SNK-q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

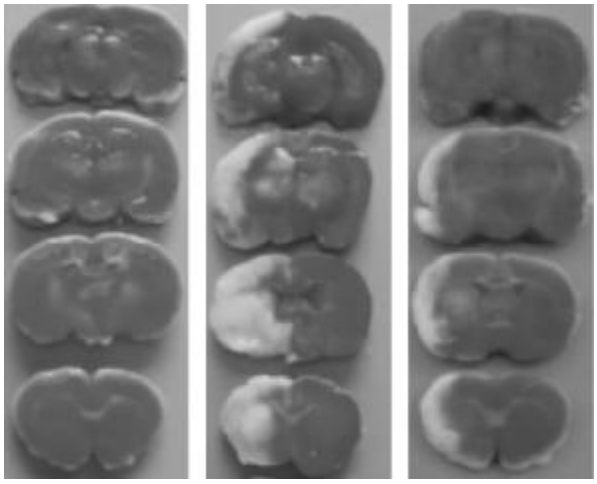
2　结　果

2.1　*各组大鼠脑梗死体积的比较*　见表 1,图 1。假手术组未见梗死灶,其余各组均出现不同程度梗死;与模型组相比,头针电刺激组梗死体积明显减小($P<0.05$)。

表 1 各组大鼠脑梗死体积的比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	大鼠脑梗死体积
假手术组	5	0
模型组	5	25.13±5.06
头针电刺激组	5	13.85±3.64*

与模型组比较,*$P<0.05$。下同



假手术组 模型组 头针电刺激组

图 1 各种大鼠脑梗死体积(TTC 染色)

2.2 各组大鼠神经功能 Bederson′s 评分比较 见表 2。假手术组大鼠表现正常;模型组出现不同程度的瘫痪侧前肢回收屈曲腹下、病灶对侧偏瘫、爬行时向右划圈和瘫痪后肢向后外展;给予头针电刺激后,大鼠神经功能 Bederson′s 评分降低($P<0.05$)。

表 2 各组大鼠神经功能 Bederson′s 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Bederson′s 评分
假手术组	5	0
模型组	5	3.02±0.41
头针电刺激组	5	2.13±0.24*

2.3 各组大鼠脑组织中 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白水平比较 见表 3,图 2。与假手术组相比,模型组和头针电刺激组大鼠脑组织中 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达量均增加,Bcl-2 蛋白表达量均降低($P<0.05$);与模型组相比,头针电刺激组大鼠脑组织中 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达量降低,Bcl-2 蛋白表达量增加($P<0.05$)。

表 3 各组大鼠脑组织中 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Bax	Bcl-2	Caspase-3
假手术组	5	0.30±0.03	2.25±0.46	0.48±0.04
模型组	5	1.93±0.39△	0.61±0.08△	1.54±0.23△
头针电刺激组	5	0.86±0.27*△	0.98±0.07*△	0.88±0.24*△

与假手术组比较,△$P<0.05$。下同

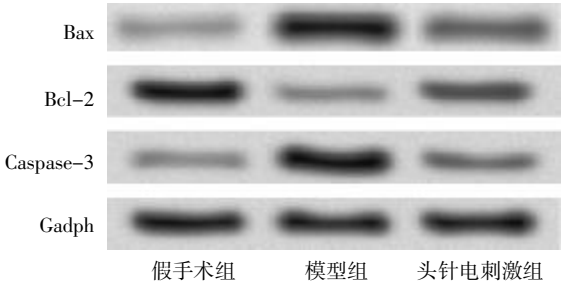


图 2 各组大鼠脑组织中 Bax、Bcl-2 和 Caspase-3 蛋白水平的比较

2.4 各组大鼠脑组织中细胞凋亡率的比较 见表 4,图 3。与假手术组相比,模型组和头针电刺激组细胞凋亡率明显增加($P<0.05$);与模型组相比,头针电刺激组细胞凋亡率降低($P<0.05$)。

表 4 各组大鼠脑组织中细胞凋亡率比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	细胞凋亡率
假手术组	5	0.43±0.08
模型组	5	4.51±0.41△
头针电刺激组	5	2.97±0.10*△

假手术组 模型组 头针电刺激组

图 3 TUNEL 染色结果(200 倍)

3 讨 论

头针电刺激已被广泛用于治疗中风患者,能提高智力和记忆力,并刺激意识,改善患者认知功能[9]。一项对随机对照试验的系统综述表明,头针电刺激对脑血管性认知障碍患者的认知功能有积极作用[10]。同时,也有研究证实,头针电刺激可以抑制细胞凋亡[11]。本研究结果表明,头针电刺激能改善急性脑梗死大鼠神经功能,同时抑制神经胶质细胞的凋亡。本研究支持了头针电刺激通过调控凋亡相关基因的表达来保护神经功能的观点。

本研究的模型组神经胶质细胞凋亡增加,提示细胞凋亡与缺血后的神经元损伤有关。同时,用头针电刺激干预后,神经胶质细胞凋亡数量明显减少,说明头针电刺激具有抗凋亡作用。然而,这种抗凋亡作用的机制尚不清楚。已知 Bcl-2 家族参与细胞凋亡调控,它由多种参与细胞凋亡调控的因子组成,如促凋亡因子 Bax 和Bak,以及 Bcl-2 和 Bcl-xL 等凋亡抑制因子,抗凋亡和促凋亡因子具有协同作用[12-13]。最近的研究表明,Bcl-2 家族的调控受损进一步加重了缺血神经元的损伤,Bax 和 Bcl-2 在脑组织中的平衡被打破[14]。电针能

促进 Bcl-2 表达，同时抑制 Bax 的表达，使 Bcl-2 与 Bax 的比值增加，从而控制细胞凋亡，保护神经元不受损伤[15]。我们的结果与上述研究相一致。同时，Caspase 家族在细胞凋亡过程中也发挥了重要作用，Caspase-3 是公认的促进细胞凋亡的指标，其被激活，表示细胞进入不可逆阶段[16]。本研究也证实了这一观点。当然还有其他的因子也参与了细胞凋亡的发生，如 STAT3，STAT3 被磷酸化激活，从而抑制细胞凋亡，对其激活的抑制是肿瘤的潜在治疗目标，如肝癌[17]。同时，STAT3 激活可以促进 Bcl 家族中凋亡抑制因子的表达，有助于增强细胞的存活，其结果在鳞状细胞癌中也得到证实[18]。多种细胞因子(IL-6、TNF-α 等)也参与了细胞凋亡的调节，这些细胞因子在炎症的发生发展过程中发挥了重要作用。脑梗死后都会出现不同程度的炎症，这也证明这些细胞因子表达增加，使 MAPK 信号通路被激活，调控 Bcl-2 家族成员的表达，最终诱导了细胞凋亡[19]。由于本研究的限制，我们并没有检测 STAT3、细胞因子、MAPK 等的水平，只进行了凋亡相关蛋白的检测。因此，我们推断，头针电刺激能激活 Bcl-2，抑制 Bax 的表达，这可能是其发挥神经保护作用的潜在原因。同时，我们也必须注意一个问题，本研究使用的成年雄性大鼠，而老年人更容易发生脑梗死，而衰老的特征是大量的神经和生理改变。因此，头针电刺激的实验结果可能因年龄和/或性别而异，进一步的实验和临床试验应该考虑到这一点。

综上所述，头针电刺激能改善急性脑梗死大鼠的神经功能，其机制可能与下调 Bax 和 Caspase-3 蛋白表达，上调 Bcl-2 蛋白表达，抑制神经胶质细胞凋亡有关。这些发现为头针电刺激在急性脑梗死治疗中的应用提供了理论依据，但头针电刺激对脑梗死患者神经保护作用的相关分子机制尚须进一步探索。

参 考 文 献

[1] Dong XL, Xu SJ, Zhang L, et al. Serum resistin levels may contribute to an increased risk of acute cerebral infarction[J]. Molecular Neurobiology, 2017, 54(3): 1919-1926.

[2] 程南方，谭峰，刘效仿，等. 基于年龄分层的血瘀证患者急性脑梗死发病相对危险度病例对照 Mantel-Haenszel 分析[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(7)：804-806.

[3] Wang K, Zhang D, Wu J, et al. A comparative study of Danhong injection and Salvia miltiorrhiza injection in the treatment of cerebral infarction: A systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2017, 96(22): 70-79.

[4] 黄卫玲，谭峰，程南方. 不同频率电针对脑梗死恢复期患者神经功能的影响[J]. 中国中医急症，2016，25(5)：905-907.

[5] Liu F, Li ZM, Jiang YJ, et al. A meta-analysis of acupuncture use in the treatment of cognitive impairment after stroke[J]. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2014, 20(7): 535-544.

[6] Ashkenazi A, Fairbrother WJ, Leverson JD, et al. From basic apoptosis discoveries to advanced selective BCL-2 family inhibitors[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(4): 273-285.

[7] 吕威，李冰，景泉凯，等. 电针“大椎”“命门”对脊髓损伤大鼠神经元细胞凋亡及 JNK 信号通路相关蛋白表达的影响[J]. 针刺研究，2017，42(1)：14-19.

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

[9] Yue J, Ming L, Li J, et al. Acupuncture for the treatment of hiccups following stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. Acupuncture in Medicine, 2017, 1(2): 23-31.

[10] You YN, Cho MR, Park JH, et al. Assessing the quality of reports about randomized controlled trials of scalp acupuncture treatment for vascular dementia[J]. Trials, 2017, 18(1): 205-217.

[11] Tian GH, Tao SS, Chen MT, et al. Electroacupuncture treatment alleviates central poststroke pain by inhibiting brain neuronal apoptosis and aberrant astrocyte activation[J]. Neural Plasticity, 2016, 16(1): 436-441.

[12] Carthy CM, Yanagawa B, Luo H, et al. Bcl-2 and Bcl-xL overexpression inhibits cytochrome c release, activation of multiple caspases, and virus release following coxsackievirus B3 infection[J]. Virology, 2016, 313(1): 147-157.

[13] 陈依楚，李亮，衡先培，等. 丹瓜方对 ApoE-/-糖尿病模型小鼠脑组织 Caspase-3 蛋白及 Bcl-2、Bax mRNA 表达水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(12)：1476-1481.

[14] Liu QS, Deng R, Li S, et al. Ellagic acid protects against neuron damage in ischemic stroke through regulating the ratio of Bcl-2/Bax expression[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2017, 42(8): 2312-2324.

[15] Bao L, Yuan H, Si L, et al. Research on the mechanism of mongolian medical warm acupuncture in alleviating insomnia by increasing the Bcl-2/BAX ratio and decreasing the hormones related to the central HPA axis of the stress response[J]. Physikalische Medizin Rehabilitationsmedizin Kurortmedizin, 2017, 27(5): 290-297.

[16] 黄科昌，楚云超，郑观荣，等. caspase-3 在多塞平诱导大鼠神经细胞凋亡中的作用[J]. 中华麻醉学杂志，2016，36(1)：46-48.

[17] 陈青松，万磊，周壮，等. GSK-J4 通过抑制 STAT3 磷酸化对 HepG2 肝癌细胞凋亡和侵袭的影响[J]. 第三军医大学学报，2018，40(9)：56-59.

[18] Yu S, Gong LS, Li NF, et al. Galangin (GG) combined with cisplatin (DDP) to suppress human lung cancer by inhibition of STAT3-regulated NF-κB and Bcl-2/Bax signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 97(17): 213-224.

(下转第 1035 页)

·实验观察·

补肝益肾通络法对佐剂型关节炎大鼠 Th17/Treg 平衡的影响*

郭德强[1] 张春芳[2△] 周亚滨[2] 张万里[1] 赵丽华[1] 马晓雪[1]
(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:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1029-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.024

【摘要】 **目的** 观察运用补肝益肾通络法对佐剂型关节炎大鼠进行测量的足跖肿胀程度以及对大鼠脾脏中 Th17 和 Treg 细胞的影响,探讨其作用机制。**方法** 选用随机数字表法将 40 只大鼠平均分为空白组、模型对照组、自拟汤组、雷公藤组,除空白组外,选用弗氏完全佐剂法对其余 3 组进行诱导佐剂型关节炎模型大鼠。每组大鼠的足趾肿胀度选用容积法来进行测量;治疗结束后取大鼠关节滑膜组织,于光镜下观察滑膜组织变化;选用流式细胞术显示大鼠脾脏中 Th17 细胞、Treg 细胞数量的变化。**结果** 与空白组比较,其余 3 组大鼠的足容积于造模后明显增大($P<0.05$)。与空白组相比,造模后的 3 组大鼠其关节的滑膜组织均有炎性改变,经采用补肝益肾通络法和雷公藤治疗后其炎性改变明显改善。造模后 Th17 细胞数量较空白组明显升高,Treg 细胞数量较空白组明显降低($P<0.05$);采用补肝益肾通络法和雷公藤治疗后,Th17 细胞数量较模型对照组的数量明显降低($P<0.05$),Treg 细胞数量较模型对照组的数量有所升高($P>0.05$)。**结论** 运用补肝益肾通络法能调节 Th17/Treg 平衡,从而抑制佐剂型关节炎大鼠的炎症反应,改善足趾肿胀程度,从而减轻和改善关节损伤。

【关键词】 佐剂型关节炎 补肝益肾通络法 Th17 细胞 Treg 细胞 大鼠

Effects of the Method of Tonifying the Liver, Benefiting the Kidney and Activating the Collateral on Th17/Treg Balance in Rats with Adjuvant Arthritis

Guo Deqiang, Zhang Chunfang, Zhou Yabin, et al. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, *China.*

【Abstract】 **Objective**: To observe the degree of foot swelling in rats with adjuvant arthritis and the effect on Th17 and Treg cells in the spleen with the method of tonifying the liver, enriching the kidney and toning the collateral, and to explore the mechanism of action. **Methods**: 40 rats were randomly divided into the blank group, the model control group, self-designed decoction group and tripterygium wilfordii group. The degree of toe swelling in each group was measured with volume method. The synovial tissue of the joint was taken after the treatment and observed under light microscope. Flow cytometry was used to reveal the changes in the number of Th17 cells and Treg cells in the spleen of rats. **Results**: Compared with the blank group, the foot volume of the other three groups increased significantly after modeling ($P<0.05$); the synovial tissues of the joints in the three groups all had inflammatory changes after the model establishment, and the inflammatory changes were significantly improved after the treatment with the method of tonifying the liver and benefiting the kidney to clear the collatuses and tripterygium wilfordii. After modeling, the number of Th17 cells was significantly higher than that of the blank group, and the number of Treg cells was significantly lower than that of the blank group ($P<0.05$). The number of Th17 cells was significantly lower than that of the model control group ($P<0.05$), and the number of Treg cells was higher than that of the model control group ($P>0.05$). **Conclusion**: The method of tonifying liver, enriching kidney and activating collateral can regulate Th17/Treg balance, thus inhibiting the inflammatory response of adjuvant arthritis rats, improving the degree of toe swelling, and thereby alleviating and improving joint injury.

【Key words】 Adjuvant arthritis; Methods of tonifying liver, Tonifying kidney and dredging collaterals; Th17 cells; Treg cells; Rats

*基金项目:黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(yjscx2017030)
△通信作者(电子邮箱:156870705@qq.com)

类风湿关节炎(RA)为难以治愈的自身免疫疾病，临床以滑膜炎、血管翳为基本病理表现，具有对称性和致残率高的特性，其临床表现主要为累及关节滑膜的炎症、晨起僵硬、日久导致软骨及骨组织的侵蚀和关节结构的破坏等[1-2]，如不及早治疗，日久后会引起关节变形，以致工作能力的丧失。自拟汤是基于先前研究[3-5]，在三痹汤的基础上化裁而来，本实验以佐剂型关节炎大鼠为实验对象，观察补肝益肾通络法对 Th17/Treg 平衡的影响。

在 RA 的现在研究中对于其发病机制尚未明确，但免疫紊乱仍然其发病的主要原因，一般都认为和 T 细胞有关，最近研究表明[6]，Th17 细胞在 RA 发生发展过程中起着主要作用，而 Treg 细胞在抑制炎症反应的地位尤为突出。Th17 细胞通过产生促炎性细胞因子白细胞介素-17(IL-17)促进骨滑膜炎性的产生，以致骨和关节的损伤[7-8]，Treg 细胞通过发挥抑制炎性反应作用，降低炎性因子的产生而发挥其免疫应答过程[9]。根据近年来研究报道 RA 患者的各种病因导致 Th17 细胞增多，同时造成与之对抗的 Treg 细胞减少，以至于造成 Th17/Treg 平衡失调，最终会导致其发生炎性反应、关节遭受破坏和骨侵蚀[10]。因此 Th17/Treg 平衡在 RA 发生发展过程中起着重要作用，因此纠正 Th17/Treg 平衡有着重要意义。本研究围绕着补肝益肾通络法对佐剂型关节炎模型大鼠脾脏中的 Th17/Treg 平衡的影响进行观察，为临床治疗 RA 提供可靠的实验依据。现报告如下

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　于黑龙江中医药大学的实验动物基地采购雌性 Wistar 大鼠 40 只，选择 5~7 周龄，体质量(180±10) g，大鼠许可证号：SCXK(黑)2013-001。大鼠喂养于独立的动物实验室内。保持通风恒温恒湿环境，喂养中善待动物，符合动物的伦理要求。

1.2　*试药与仪器*　在前期研究基础上选用三痹汤加减(杜仲、川续断、人参、白芍、白茯苓、当归、甘草、杜仲、防风、肉桂、黄芪、牛膝各 30 g，独活、川芎、鸡血藤各 15 g)。15 味中药均购于哈尔滨市药材公司，所有的中药材用 3 倍剂量的水浸泡 1 h 后，煎 2 次，第 1 次煎 3 h，第 2 次煎 2 h。两次煎药液混合后煎煮浓缩。雷公藤汤液的制备：将雷公藤中药切碎，用 3 倍剂量的水浸泡 1 h 后，煎煮方法同上，浓缩为大鼠 1 d 的剂量。弗式完全佐剂(FCA，美国 Sigma 公司，批号 1001655385)，离子霉素、佛波醇乙酯、蛋白质转运抑制剂莫能菌素(美国 Sigma 公司)，EDTA 脱钙液（美国 Biotpped 公司）。足容量测量仪(自制)，用于观察滑膜组织的光学显微镜购自日本的 Olympus 公司，批准文号 CX23。测定 Th17、Treg 细胞的流式细胞仪器购自美国 Bio-rad 公司，批准文号 20142400183，-80 ℃冰箱(905-ults，赛墨飞世尔科技有限公司)，CO_2 的细胞培养箱（美国 New Brunswick 公司，型号 Galaxy170R）。

1.3　*分组与造模*　采购的大鼠选择标准的随机数字表法来分为空白组、模型对照组、自拟汤组、雷公藤组，每组取 10 只，实验过程中，分笼饲养，每个笼子里 5 只大鼠，自然光照，并定期清洁、消毒。除空白组大鼠外余组制作模型，从冰箱取出 FCA，充分摇匀后，将所有大鼠进行消毒，消毒后将大鼠后肢拉直，选用 1 mL 注射器、对准右后足跖的中部，皮下注射 0.1 mL FCA。3 组均制备佐剂型关节炎大鼠模型，模型成功建立的标准按照关节炎评分指数标准，3 组大鼠造模成功。

1.4　*给药方法*　按照人和大鼠给药剂量的体表面积换算公式计算出用药剂量，于造模后的第 9 天开始灌胃给药，自拟汤中给予质量浓度 1.85 g/mL，2 mL/d 灌胃。与此同时，空白组、模型对照组给予同等剂量的 0.9% 氯化钠注射液喂服，连续喂服 3 周。

1.5　*标本采集与检测*　1) 分别于 0、1、2、3、4 周时使用自制的足容积测量仪来测量每个组的大鼠足容积，以每组大鼠的足容积变化来作为足肿胀度观察指标。2)造模后 21 d 后处死每组大鼠，用刀片从双膝关节剥离出完整的滑膜组织，用 4%的多聚甲醛将其固定 2 h，用 10%的 EDTA 脱钙 1 周，梯度酒精脱水，HE 常规染色，于光学显微镜下来观察处理后的关节滑膜的病理变化。3)流式细胞分析检测 Th17、Treg 细胞的表达：取大鼠脾脏淋巴细胞，调整细胞浓度为 1×10^6 个/mL，接种 24 孔板，与离子霉素、佛波醇乙酯、蛋白质转运抑制剂莫能菌素混合于恒温的 5% CO_2 的细胞培养箱中培养 4 h，收集细胞，重悬与 100 μL 的 PBS，收集细胞，洗液洗 2 次，加入 IgG 抗体，封闭 FcR，进行表面标志染色，之后加入荧光标记的 IL17 抗体，选用流式细胞仪进行检测分析，对于 Treg 细胞的检测，直接进行胞内染色进行，方法同上。Th17 细胞和 Treg 细胞的测定由黑龙江中医药大学分子实验室协助完成。

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，选用单因素方差分析来进行多组间比较，多组间两两比较选用 q 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*自拟汤对大鼠足量的影响*　见表 1。与空白组比较，造模后的模型组、自拟方剂量组大鼠足容积于第 1 周、第 2 周、第 3 周、第 4 周明显增大($P<0.05$)，提示 AA 大鼠模型制备成功。与模型对照组比较，自拟汤组和雷公藤组的大鼠足容积于第 2、3 周明显减小（$P<0.05$）。

2.2　*自拟汤对 AA 大鼠病变关节及关节周围软组织*

表 1 自拟汤对大鼠足容积的影响(mL, $\bar{x}\pm s$)

组 别		第 0 周	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
空白组	右	1.51±0.014	1.53±0.014	1.56±0.013	1.62±0.017	1.68±0.011
(n=10)	左	1.49±0.013	1.53±0.015	1.55±0.012	1.61±0.015	1.69±0.015
模型组	右	1.50±0.014	1.74±0.012$^{\triangle}$	2.41±0.016$^{\triangle}$	2.81±0.013$^{\triangle}$	2.80±0.014$^{\triangle}$
(n=10)	左	1.49±0.015	1.63±0.013$^{\triangle}$	2.11±0.011$^{\triangle}$	2.19±0.014$^{\triangle}$	2.25±0.012$^{\triangle}$
自拟汤组	右	1.51±0.012	1.73±0.015$^{\triangle}$	2.43±0.015$^{\triangle *}$	2.38±0.011$^{\triangle *}$	2.01±0.011$^{\triangle *}$
(n=10)	左	1.49±0.011	1.62±0.012$^{\triangle}$	2.12±0.013$^{\triangle *}$	2.04±0.014$^{\triangle *}$	1.98±0.017$^{\triangle *}$
雷公藤组	右	1.51±0.011	1.74±0.011$^{\triangle}$	2.43±0.017$^{\triangle *}$	2.36±0.014$^{\triangle *\#}$	2.03±0.014$^{\triangle *\#}$
(n=10)	左	1.49±0.016	1.62±0.014$^{\triangle}$	2.10±0.015$^{\triangle *}$	2.05±0.012$^{\triangle *}$	1.97±0.012$^{\triangle *}$

与空白组同时间比较,$^{\triangle}P<0.05$;与模型组同时间比较,$^{*}P<0.05$;与自拟汤组同时间比较,$^{\#}P<0.05$。

的影响 见图 1。关节和滑膜的病理变化:空白组大鼠剥离的关节滑膜组织细胞排列规则,表面光滑且无炎性细胞浸润,无关节软骨、骨结构的破坏。模型对照组大鼠通过光镜来观察其滑膜组织,观察到滑膜增生,伴有充血、水肿,细胞排列无序,滑膜衬底细胞间隙增大,伴有小血管增生,大量纤维沉积,关节表面粗糙。自拟汤组增生程度减轻,炎性反应减弱,散在的炎性细胞如中性粒细胞、单核细胞的浸润,光镜下可见少量的小血管增生。雷公藤组于光镜下见轻度的滑膜增生伴有散在的浸润的炎性细胞,未见明显增生,光镜下见少量的小血管增生。

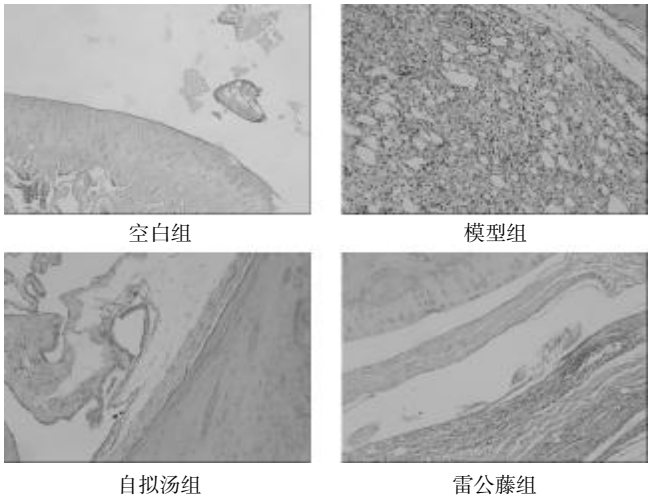


图 1 各组大鼠滑膜的病理改变(HE 染色,200 倍)

2.3 自拟汤对大鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响 见表 2。其余 3 组与空白组比较,Th17 细胞数量比率明显升高,Treg 细胞的数量比率明显降低(均 $P<0.05$),与模型组比较,自拟汤组和雷公藤组 Th17 细胞的数量比率明显降低 ($P<0.05$),Treg 细胞的比率有所上升 ($P>0.05$);自拟汤组与雷公藤组比较,Th17 细胞数量变化与 Treg 细胞相比其比率无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 自拟汤对大鼠 Th17 和 Treg 细胞的影响(%, $\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Th17 细胞	Treg 细胞
空白组	10	1.21±0.55$^{\triangle}$	11.09±1.15
模型组	10	2.34±0.23$^{\triangle}$	8.25±0.67$^{\triangle}$
自拟汤组	10	1.67±0.33$^{*\triangle}$	10.21±0.37$^{\triangle}$
雷公藤组	10	1.62±0.61$^{*\triangle}$	10.52±0.21$^{\triangle}$

3 讨 论

RA 在发生发展过程中因免疫细胞活化的参与以及数种细胞因子而呈进行性发展。研究发现,Th17 细胞通过产生促炎性细胞因子白细胞介素-17 促进骨滑膜炎性的产生,以致骨和关节的损伤[11],而 Treg 细胞通过产生一些白细胞介素-10 和转化生长因子-β 等抑制性细胞因子来调节 RA 中免疫应答过程[12]。Th17 细胞和 Treg 细胞分化过程既有共同之处又相互对抗,影响着 RA 的发生和转归。近几年研究表明,雷公藤在调节 Th17/Treg 平衡有着突出的效果[13-14]。在先前研究的基础上,发现运用补肝肾,益气血,通经络的方法,能减轻关节滑膜的炎细胞浸润,但对 Th17/Treg 的影响尚不清楚。本研究运用补肝肾、益气血、通经络的方法对造模大鼠的治疗,通过用流式细胞术对 Th17 和 Treg 细胞数量的观察,发现补肝肾、益气血、通经络的方法对 Th17/Treg 的平衡具有调节作用。

本研究采用 AA 大鼠模型,观察运用补肝肾、益气血、通经络的方法对大鼠体内 Th17 和 Treg 细胞的影响。根据研究结果表明,与空白组对比,其余 3 组在造模后均有炎症反应,自拟汤组和雷公藤组与模型组比较,造模大鼠经自拟汤组与雷公藤组治疗后,关节滑膜炎性浸润受到抑制,延缓关节软骨与周围组织的破坏。AA 大鼠模型的比率明显升高,Treg 细胞的比率明显降低,自拟汤组和雷公藤组对于降低 Th17 细胞比率具有明显作用,在一定程度上促进了 Treg 细胞的表达。

RA 属于中医学“痹证”的范畴,其有多种别称,亦有将其称为历节、白虎历节等病名者。明·龚廷贤《寿世保元》云“疼痛不仁,两尺脉来沉细者,此痹症也。内经曰,寒气胜者为痛痹……今疼痛不仁,是寒而且着也”。本病乃由机体痹着风寒湿邪日久,以致肝肾不足,经络痹阻,气血亏虚所致。如《证治汇补·痹症》云“由元精内虚,而三气所袭……流注经络,久而成痹”[15]。自拟方由三痹汤加减而成,在先前研究中[16-17],三痹汤在调控致炎因子水平具有良好的效果。三痹汤源于《妇人良方》卷三,具有补气血、益肝肾、通经络的作用,方中选用四君子汤和四物汤共奏补气血之功效,方中杜仲、续断、牛膝有补益肝肾作用,当归、川芎、秦艽、独活活血以通经络。实验研究表明,补肝益肾通络法能降低 Th17 的含量,调和关节炎性反应,具有突出的临床意义。

参 考 文 献

[1] 马潇苒，李无阴. 中药治疗类风湿关节炎的研究进展[J]. 风湿病与关节炎,2018,7(10):66–70.

[2] 于天一,孔庆喜,陈丽姝,等. 类风湿关节炎的病理机制浅析[J]. 黑龙江医药,2014,27(1):98–102.

[3] 纪德凤,张春芳,祁永校. 三痹汤对佐剂性关节炎大鼠血清 IL–8 及 IL–17 影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(8):30–33.

[4] 纪德凤,张春芳. 三痹汤治疗类风湿关节炎的 Meta 分析[J]. 亚太传统医药,2016,12(14):80–83.

[5] 祁永校,张春芳,纪德凤. 三痹汤对佐剂型关节炎大鼠血清 IL–6、IL–10 及 MCP–1 的影响[J]. 中医药学报,2016,44(3):47–49.

[6] 张莹,周小莉. Th17/Treg 平衡在类风湿关节炎发病和治疗中的意义[J]. 中国医药导报,2015,12(24):48–52.

[7] 芮金兵,李晶. Th17 细胞在类风湿关节炎中的作用机制[J]. 江苏大学学报:医学版,2008,18(6):548–551.

[8] 黄博,李江. Th17 细胞分化调控与类风湿关节炎相关性研究进展[J]. 华夏医学,2016,29(2):181–184.

[9] 王晓慧,潘文萍,孙素平,等. 类风湿关节炎不同中医证型外周血 Th17/Treg 细胞表达特点研究[J]. 浙江中医杂志,2018,53(8):549–550.

[10] 贾瑞环,牛红青,李小峰. 类风湿关节炎患者外周血及关节液中 Treg 细胞和 Th17 细胞水平的研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2016,10(24):3823–3826.

[11] 陈晨，王明永. Th17 细胞在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国免疫学杂志,2018,34(7):1089–1094,1101.

[12] 熊怡淞,宋燕,俞娟,等. 类风湿关节炎患者外周血 Treg 细胞及其分泌 IL–35 水平检测与临床意义[J]. 重庆医学,2018,47(5):622–625.

[13] 胡德俊,彭泽燕,何东初. 雷公藤的药理作用研究进展[J]. 医药导报,2018,37(5):586–592.

[14] 卢嘉微,陈都,张淑芳,等. 雷公藤红素对胶原诱导性关节炎小鼠的免疫作用研究[J]. 南京中医药大学学报,2018,34(5):491–494.

[15] 张双,程发峰,李长香,等. 论乌头汤益气温阳蠲寒法对后世寒痹治疗的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2018(10):1360–1362.

[16] 张春芳,纪德凤,祁永校,等. 三痹汤对佐剂性关节炎大鼠膝关节滑膜病理改变的影响及其机制研究[J]. 江苏中医药,2016,48(9):75–78.

[17] 张春芳,汪洋,王炎焱,等. 三痹颗粒对 CIA 模型大鼠血清 CXCR3、CXCR4 mRNA 的影响[J]. 中医药学报,2014,42(4):58–60.

(收稿日期 2018–12–17)

(上接第 1013 页)

[5] 魏伟超,安毅,宫丽鸿. 搜风祛痰法对 ApoE 基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块 HO–1 和 TLR4表达的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(7):1218–1221.

[6] 颜晓睿，宫丽鸿. 稳斑汤对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化不稳定斑块 HSP70 表达的影响[J]. 中国中医急症,2014,23(10):1782–1785.

[7] 赏楠，宫丽鸿. 复方稳斑汤联合增强型体外反搏治疗冠心病的临床疗效及对血栓素 A2 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,11(21):2181–2183.

[8] Wang FP,Gao QP,Guo SY,et al. The sonodynamic effect of curcumin on THP–1 cell–derived macrophages[J]. Biomed Res Int,2013(129):264.

[9] Libby P. Inflammation in atherosclerosis[J]. Arterioscler ThrombVasc Biol,2012,32(9):2045–2051.

[10] Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis:Aperspective for the 1990s[J]. Nature,1993,362(6423):801–809.

[11] Czabotar PE,Lessene G,Strasser A,et al. Control of apoptosis by the BCL–2 protein family: implications for physiology and therapy[J]. Nature reviews Molecular cell biology,2014,15(1):49–63.

[12] 李添祎. microRNA–210 在 H2O2 诱导的内皮细胞和心肌细胞凋亡中的作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2017.

[13] Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death[J]. Toxicologic pathology,2007,35(4):495–516.

[14] Kim SC,Rho MC,Lee HS,et al. Caspase–3–dependent apoptosis in vascular smooth muscle cell by proteasome inhibition[J]. J Cardiovasc Pharmacol,2003,42(4):554–560.

[15] 陈建昌,高国洁,李凤玲,等. 瑞舒伐他汀对 ApoE–/–小鼠动脉粥样斑块中凋亡相关蛋白的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,17(35):4792–4795.

[16] Madamanchi NR,Runge MS. Mitochondrial dysfunction in atherosclerosis[J]. Circ Res,2007,100:460–473.

[17] Utz PJ,Anderson P. Life and death decisions:regulation of apoptosis by proteolysis of signaling molecules[J]. Cell Death Differ,2000,7(7):589–602.

[18] Bai Q,Li X,Ning Y,et al. Mitochondrial cholesterol transporter,StAR,inhibits human THP –1 monocyte –derived macrophage apoptosis[J]. Lipids,2010,45(1):29–36.

[19] 吴限,孙朝军,邹伟. 心脑通络液对动脉粥样硬化兔平滑肌细胞 Bel–2、Caspeas–3 的影响[J]. 湖南中医杂志,2014,6(30):149–150.

[20] 徐欣华,孙雷. Cx–43、Caspase–3、MMP–2 在人粥样硬化冠状动脉内皮中的表达及意义[J]. 现代中西医结合杂志,2012, 21(34):3778–3784.

[21] 刘姗. 不同剂量阿托伐他汀对老年高血压伴动脉粥样硬化斑块的稳定性影响分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,7(38):977–979.

[22] Werner N,Nickenig G,Laufs U. Pleiotropic effects of HMG–CoA reductase inhibitors[J]. Basic Res Cardiol,2002,97(2):105–116.

(收稿日期 2018–11–10)

·证治探讨·

哮证之肺阳虚证与温阳平喘探析*

李竹英[1] 师留杰[2] 高风丽[1△]
(1.黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R256.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1033-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.025

【摘要】 肺阳亏虚,则肺叶失温,缩而不盈,以致气道收约,气行受阻,故发为哮证。哮证之肺阳虚证以其"阳虚痰哮"为其病因病机之所在,依据"阳虚痰盛"的发病实质,则"温阳益气,平喘化痰"为其治疗准则。本文通过综述哮证之肺阳虚证病因病机及选择性干预治疗,为其进一步实验及临床研究提供思路。

【关键词】 哮证 肺阳虚 温阳平喘

Discussion on Lung Yang Deficiency Syndrome of Asthma Syndrome and Warming Yang to Relieve Asthma

Li Zhuying, Shi Liujie, Gao Fengli. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, *China.*

【**Abstract**】 Deficiency of Lung-yang causes lung lobes to lose temperature, shrink but not shrink, resulting in airway constraints and obstruction of airway, thus causing asthma. Lung-yang deficiency syndrome of asthma is caused by Yang-deficiency and phlegm-asthma. According to the pathogenic essence of Yang-deficiency and phlegm-excess, the treatment criteria of "warming Yang and benefiting qi, relieving asthma and resolving phlegm" are given. This article reviews the etiology, pathogenesis and selective intervention treatment of asthma syndrome of Lung-yang deficiency, and provides ideas for further experimental and clinical research.

【**Key words**】 Asthma syndrome; Lung Yang deficiency; Warming yang to relieve asthma

哮证是由于先天禀赋不足、脏腑功能失调或虚弱,复因外感六淫、饮食情志、劳倦、瘀血等触发内伏之宿痰,导致痰气相搏,气道痉挛引起发作性痰鸣气喘疾患。临床以发作时喉中哮鸣有声,呼吸急促困难,甚则喘息不能平卧为主症,即"喘促喉中如水鸡声者,谓之哮"。哮证之肺阳虚证是由于外邪侵袭、饮食生冷、劳倦内伤及久病体衰所致肺阳不足,阴寒内生,肺失宣降,津液凝聚不布,而引起喘促气短,吐痰清稀,形寒自汗,四肢欠温,口不渴,脉迟弦或迟缓等温煦失职的临床表现。

1 肺阳的历史沿革

肺阳是指肺脏之气中具有温煦、宣发作用的部分,其生理功能主要表现在温化、宣发、通调水道、化生阴血、遣魄之随神往来[1]。"肺阳"一词首载于唐代《大明本草》,且该书指出"人参治疗肺阳气不足",实开肺阳不足之先河[2]。自此,各代医家开始对肺阳、肺阳虚的名称、病机、证治等进行探索和论述。宋·严用和在《济生方》中提出"肺者,虚则生寒"。元·王好古之《汤液本草》亦有"补肺之阳"的记载,并明确提出"人参味即甘温,调中益气,即补肺之阳,泄肺之阴也"。至明清时期,有关"肺阳"的生理、证候及治疗方药的论述更为详尽。明·张景岳在《类经附翼·求正录》中提出"寒嗽虚喘,身凉自汗者,以金脏之阳虚,不能保肺也"。明·秦景明亦在《症因脉治》中记述"肺阳虚"之症状,即"如面色惨白,二便清利,气怯神离,肺之真阳虚也"。清·唐容川《血证论·咯血》云"失血之人,亦有一二属肺经虚寒者……此乃温补肺阳法",由此提出肺阳虚理论特征及温补肺阳之治法。及至现代,"肺阳"理论较之前更加系统和完善。蒲辅周提出"肺阳虚"的症状及病机,即"肺阳虚,则易感冒,因卫气虚,抵抗力弱"[3]。唐步琪提出"肺阳偏虚而致咳者,多吐白泡沫清痰……法当辛甘助阳,温补肺气",阐述了"肺阳虚"的特征及治疗。

2 肺阳虚与哮证

寒邪犯肺或饮食寒凉生冷之物是肺阳虚证的常见

*基金项目:黑龙江省自然科学基金(面上项目)(H2017068);哈尔滨市应用技术研究与开发"优秀学科带头人 B 类"项目(2017RAXXJ053);黑龙江中医药大学"博士创新基金"科研基金项目(2015bs09);黑龙江中医药大学"双一流"中西医结合学科优秀青年基金(051022)
△通信作者(电子邮箱:fengli1106@163.com)

诱因,痰饮久停、久咳伤肺、脾肾阳虚则是其主要致病因素[4]。若肺脏的主气、温煦、通调水道等功能失调,则可引起一系列肺阳虚衰的临床表现。首先可见如咳嗽、喘息、胸闷等常见的肺系症状;其次兼见如咳喘无力、气短、自汗等肺气虚症状;再次必见如畏寒肢冷、痰涎清稀、舌淡胖、苔白,脉濡细或沉、迟、弱等阳虚征象。

2.1　寒邪袭肺,伤及肺阳　饮食生冷、过用寒凉、外感风寒等致使寒邪外袭,首先犯肺,则肺阳被遏,肺失宣降,久则肺阳耗伤;阳虚内寒之禀赋、劳倦伤阳等阳气受损,津液不得布散,聚液生痰,致使痰阻气逆,形成哮证之寒饮蕴肺证[5]。症见咳嗽,喘息,痰多稀薄色白,恶寒或发热无汗,苔薄白,脉浮紧[6]。

2.2　痰饮久停,阳虚不化　"痰饮内伏"作为哮证发生后脏腑失调的病理产物,也是病情反复的启动因子,在疾病的转归中处于枢纽位置。痰为阴邪,其性黏滞,壅阻气机,易耗伤阳气。肺阳虚衰,失于输布水液、通调水道,而致痰邪留恋,引起哮证发生。水液停于肺窍,亦需阳气的温运,致使肺阳更加虚衰。痰饮耗伤阳气引起肺阳亏虚,肺阳亏虚复使痰饮停聚,导致哮证时发,经久难愈。此外,肺阳虚衰,脉道失于温通,血脉挛缩,则血液凝涩而运行不畅, 导致血液在体内某些部分淤积不散,形成瘀血。同时,宿痰伏肺,气机郁滞,升降失常,影响血液运行, 出现痰瘀胶结不解的复杂局面。痰夹瘀血,结成窠臼,潜伏于肺,遂成哮病的宿根。如此反复致使哮证症状日益加重,迁延不愈。症见咳嗽,喘息,口吐涎沫,遇寒加重,舌苔白腻,脉浮紧[6]。

2.3　久咳伤肺,气病及阳　素体虚弱或久病体虚耗伤肺气,气无所主,气虚日久,阳虚为气虚之甚,以致肺虚有寒,气不化津,津聚为痰,痰浊内蕴;此外,肺卫失固,外邪更易侵入引发哮证。症见咳嗽,喘息,神疲乏力,形寒肢冷,舌淡,脉虚弱。

2.4　脾阳亏虚,肺阳失养　脾土为肺金之母脏,肺脏与脾脏因其五行相关、经络相连、功能互系从而导致"母病及子"等病理联系[7]。若脾阳虚弱,水谷精微失于化生,不能上输于肺,从而肺阳无以充养[8]。此外,脾为生痰之源,肺为贮痰之器,若脾阳虚弱,运化失司,津液停聚为痰饮。痰为阴寒之邪,日久停肺,肺阳渐耗,致肺阳不足,肺不布津,阳虚不运,痰饮留伏,津凝气逆,更伤肺阳,形成恶性循环,致使咳喘复作。症见咳嗽,咯痰,痰多色白,舌淡、苔白,脉滑。

2.5　肾阳不足,肺阳失温　肺肾以其阴阳互资、表里互通、肺呼肾吸、经络相贯等生理联系,从而引起肺肾病理相传[9]。肾阳为元阳之根本,与水谷精微运化之阳气通过三焦等通道输注于肺, 从而资助肺阳以推动津液输布[8]。若肾阳不足,阴寒内生,无以温暖肺阳,肺阳温煦无源而致肺阳虚。肾阳虚衰,气失摄纳,温化失常,水湿失制,水泛成痰,上迫于肺,致使喘哮不愈。症见咳喘日久,气短,头晕乏力,呼多吸少,动则尤甚,畏寒肢冷,舌淡,脉细[6]。

3　温补肺阳治疗哮病

《医理真传》云"阳虚之治,总宜温补",且《金匮翼》提出"温法有二:外入之寒,温必兼散。内生之寒,温必兼补",哮证之肺阳虚证的基本治法为温补肺阳,并随证加减,以使肺阳通运,哮病缓解。邵雨萌等通过对古代"肺阳虚"方药数据库的建立及数据分析的研究结果表明:治疗肺阳虚证的三大原则为补虚、解表及化痰;使用药物以辛、甘、苦味为主要药味;药性倾向于温、平、热;常用药物为半夏、麻黄、杏仁、细辛等[10]。

3.1　温补阳气,蠲化寒饮　寒犯肺金,致使肺气闭遏,从而引动伏痰,则发为哮鸣。此类哮证之阳虚寒饮内停证,治当温肺化痰定哮,方选小青龙汤。小青龙汤始载于《伤寒杂病论》,其方药组成为麻黄、干姜、细辛、半夏、桂枝、白芍、炙甘草、五味子[11]。方中麻黄宣肺平喘;干姜、细辛、半夏温阳化饮,以消内积之寒饮;桂枝温经通脉;白芍和营养血,制约余药辛散之性;炙甘草润肺;五味子敛肺。其中五味子可制约干姜、细辛温散之性,以防其发散太过,耗散肺气;干姜、细辛又可制约五味子,以防酸收太过而敛肺遏邪。小青龙汤各药物相配可解表散寒,温肺化饮,祛邪而不伤正,从而使寒去痰除,肺脏宣肃有序,气机调畅,哮病乃止。此外,多项研究表明小青龙汤可降低气道炎症细胞浸润水平, 从而减轻气道炎症; 抑制哮喘小鼠肺组织 IL-13、转化生长因子-1 的表达,从而改善其气道重塑;可通过缓解哮喘豚鼠模型气道平滑肌痉挛,改善肺通气功能,从而降低其气道高反应性[12]。

此外,刘燕等运用由麻黄、桂枝、生白芍、干姜、五味子、法半夏、甘草、细辛、人参、黄芪等药物组成的温阳化饮方干预寒饮蕴肺病证结合哮喘大鼠模型; 其结果表明, 温阳化饮方可通过减少基质金属蛋白酶 9 的活性以抑制哮喘大鼠气道重塑的作用, 减轻其咳嗽、气喘症状[4]。

3.2　健脾温肾,扶正补虚　脾肺阳虚,失于温化,水湿内停,聚饮阻肺。治当健脾温肺,化痰消饮,投方选用温脾与暖肺并重, 温化痰饮, 顾护气津的苓甘五味姜辛汤。苓甘五味姜辛汤始载于《金匮要略》,其方药组成为茯苓、甘草、干姜、细辛、五味子。方中干姜可温肺逐寒、化饮消痰,振奋阳气,寒饮自除,同时干姜温中健脾以运化水湿; 细辛温升宣通表里阳气, 助干姜祛已聚之痰,使水液得化。茯苓健脾利水,消已成之饮,且杜生痰之源;五味子敛肺止咳、生津,与姜、辛相伍,散收并行,使肺气开合有度,从而饮去而不伤正;甘草益气健脾,调和诸药。全方诸药相合,培土生金,治痰调气,用于因脾阳不足,寒从中生,母病及子而犯肺之哮证,可使肺

之阳气得复,痰消饮化[13]。李岩实验研究表明苓甘五味姜辛汤可上调哮喘大鼠模型的环腺苷酸、环腺苷酸依赖性蛋白激酶 A、水通道蛋白 5、环腺苷酸应答元件结合蛋白的表达水平,进而减轻气道炎症反应[14]。

肺阳气虚衰,以致久病及肾,从而使肾不纳气。治当温补肾阳,纳气平喘,藉以使阴生阳长,元阳振复,下施固摄之权,上以温助肺金。黑龙江中医药大学附属第一医院刘建秋教授将淫羊藿、太子参、黄芪、五味子、知母、炙麻黄、款冬花、地龙、罂粟壳等中药组方而成平喘颗粒。方中淫羊藿化痰止咳,温补肾阳;炙麻黄宣肺平喘;黄芪补脾肺气;太子参益气生津;地龙平喘解痉;五味子、罂粟壳敛肺止;款冬花、知母润肺止咳。全方可温补肺肾、宣畅气机,从而温阳益气、化痰平喘[15]。实验研究表明平喘颗粒可改善哮喘模型大鼠肺组织病理改变,抑制蛋白过敏引起的体内自噬和凋亡[16]。此外,平喘颗粒也可抑制哮喘发病过程中树突细胞成熟,降低树突细胞 Notch1,Jag-1 mRNA 表达,调节其免疫功能[17];抑制表皮生长因子 mRNA 表达,减轻其气道高反应性[18]。

4 结 语

哮证之肺阳虚证的病因为痰邪为患, 当以温药和之,通过补肺虚、化痰饮,则可祛除致病之宿根,防止疾病反复发作。肺肾阳虚为本,痰盛为标的“阳虚痰盛”为其基本病机。哮证反复发作皆由阳虚、肺脾肾功能失调、津血运行失常等引起痰瘀内停,并阻于气道,气机失畅所致。肺主一身之气,若气机郁滞,血行失常,致使肺络瘀阻、肺气壅塞。机体诸多病理变化,互为因果,循环无端,致使反复迁延,难以痊愈。故当以宣肺化痰治标,温阳益气治本,唯有痰瘀消散,津血运行正常,则肺气得以宣畅,哮证症状得以缓解。

参 考 文 献

[1] 邵雨萌. 论肺阳[D]. 济南:山东中医药大学,2012.

[2] 郭静,王飞,钟升兵,等. 从肺阳虚辨治咳嗽探讨[J]. 四川中医,2016,34(6):19-21.

[3] 邵雨萌. 浅述“肺阳”理论历史源流[J]. 中医研究,2012,25(9):1-3.

[4] 张福林. 从《金匮要略》虚寒肺痿证谈肺阳虚的辨证论治规律[J]. 山东中医药大学学报,2011,35(6):500-501.

[5] 刘燕,颜培正,张庆祥. 温阳化饮方通过调节 MMP-9 活性干预支气管哮喘寒饮蕴肺证气道重塑的机制[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):279-283.

[6] 刘雁,王旭,吕昆,等. 肺阳的理论与临床[J]. 菏泽医学专科学校学报,2011,23(2):49-51.

[7] 李亚侗,展照双. 肺系疾病从脾论治的探讨[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(92):258-259.

[8] 谢平金,卢锦东,胡伟雄,等. 肺阳在过敏性鼻炎发病及治疗中的作用探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(12):1673-1676.

[9] 苗蓓亮,孟翔. 金水相生法治疗外感久咳浅析[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(1):97-98.

[10] 邵雨萌,张伟. 古代“肺阳虚”方药数据库的建立及数据分析[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(1):65-67.

[11] 杨连梅. 小青龙汤在支气管哮喘(寒哮型)中的应用效果探究[J]. 内蒙古中医药,2018,37(6):60-61.

[12] 常兴,张恬,孟庆岩,等. 小青龙汤治疗支气管哮喘的研究进展[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(4):121-125.

[13] 姚鹏宇,张国凯,刘伟,等. 苓甘五味姜辛汤系列方的临床证治研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2015,13(4):155-156.

[14] 李岩. 苓甘五味姜辛汤对寒饮伏肺型哮喘大鼠 cAMP-PKA 通路相关分子表达的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2016.

[15] 师留杰. 平喘颗粒通过调控 miRNA-21 表达对慢性哮喘大鼠 BALF 中 EOS 水平的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[16] 蒋鹏娜. 基于 PI3K/Akt 信号通路探讨平喘颗粒干预气道上皮细胞自噬与凋亡的机制[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[17] 李星. 平喘颗粒通过 NOTCH 信号通路调节哮喘大鼠树突细胞免疫功能的实验研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.

[18] 蒋鹏娜,刘建秋,李竹英,等. 平喘颗粒对哮喘大鼠气道重塑后表皮生长因子蛋白表达的影响[J]. 长春中医药大学学报,2017,33(6):886-889.

(收稿日期 2018-12-22)

(上接第 1028 页)

[19] Torres AA, Albarnaz JD, Bonjardim CA, et al. Multiple Bcl-2 family immunomodulators from vaccinia virus regulate MAPK/AP-1 activation[J]. Journal of General Virology, 2016, 97(9): 2346-2351.

(收稿日期 2018-10-30)

·证治探讨·

基于温病理论探讨寒地小儿手足口病的病因病机*

刘丽丽[1]　王有鹏[2]　景伟超[2]　关洋洋[2△]
(1.哈尔滨理工大学,黑龙江 哈尔滨 150001;2.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R512.5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1036-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.026

【摘要】 以寒地小儿手足口病临床特点及地域特点为依据,结合专家们的共识,运用温病理论分析、总结、归纳出寒地小儿手足口病的病因病机,以形成较为系统的中医辨治体系,指导临床。手足口病为风温毒邪所致,其传变规律和不同转归符合“风温”邪气特点。“风”邪为重要致病因素,而“湿”为继发病理产物,非病邪特点,“毒”的蕴阻部位反映了病变脏腑,“三焦不畅”为伴随的病理改变。

【关键词】 手足口病　病因病机　寒地　风温　三焦

Study on the Etiology and Pathogenesis of Hand-foot-and-mouth Disease in Children in Cold Region Based on the Theory of Febrile Diseases

Liu Lili, Wang Youpeng, Jing Weichao, et al.　Harbin University of Science and Technology, Heilongjiang, Harbin 150001, *China.*

【**Abstract**】 Based on the clinical characteristics and regional characteristics of hand-foot-and-mouth disease in children in cold regions, combined with the consensus of experts, its etiology and pathogenesis in children in cold regions are analyzed and summarized under the theory of febrile diseases, so as to form a more systematic system of differentiation of traditional Chinese medicine and guide clinical practice. Hand-foot-and-mouth disease is caused by wind-warm-toxic factors, for its transmission law and different turn conformed to the characteristics of "wind-warm" evil. "Wind" evil was an important pathogenic factor, and "wet" was the secondary pathological product, not pathogenic characteristics. The stagnant site of "toxic" factors reflected the pathological viscera, and "obstructed triple energizer" was the accompanying pathological change.

【**Key words**】 Hand-foot-and-mouth disease; Etiology and pathogenesis; Cold region; "Wind-warm" evil; Triple energizer

手足口病是由肠道病毒(以柯萨奇 A 组、肠道病毒 71 型多见)引起的急性发疹性传染病,临床以手掌足趾、臀部及口腔疱疹,或伴发热为特征。少数严重者可出现脑炎、脑膜炎、脑脊髓炎、神经源性肺水肿、循环障碍等。多发生于学龄前儿童, 尤以婴幼儿发病率最高。自 1987 年开始被报道以来,本病已波及我国大部分地区[1],并呈区域性流行特点。其中,北纬 45°以北的高纬地带, 每年至少 2 个月的时间日平均气温在 0 ℃以下,冬季漫长、气候严酷的城市,被称为寒地城市[2]。临床发现,寒地城市小儿手足口病临床特点鲜明,与其气候、地域特点密不可分。本研究参考《手足口病诊断指南 2010 版》[4],试运用温病理论“一元化”地分析、阐明地域、气候、体质、邪气在手足口病发病机制中的作用,以形成寒地小儿手足口病的中医辨治体系。现详述如下。

1　中医对手足口病的认识

本病为急性发热、出疹性传染病,大多医家将其总归于“温病”范畴,因其具有传染性,可称为“温疫”。因其发热兼有局部红肿、溃烂,有人称之为“温毒”。众中医医家、学者对本病病因病机的认识尚存在分歧,可能与不同的地域气候特点、人的体质特点及邪气致病特点有关。

2　基于温病理论对寒地小儿手足口病的认识

寒地城市小儿手足口病乃风温毒邪所致, 轻者伤脾、袭肺,三焦不畅,膀胱经气不利,内湿与热毒蕴阻于脾、肺、膀胱、心经络局部;重者按卫气营血传变规律由卫入气及营;危重者逆传心包,邪陷厥阴。整个过程以风温毒邪致病为核心,“三焦不畅” 为风温毒邪致病的

*基金项目:黑龙江中医药中青年科技攻关项目(2014-06)
△通信作者(电子邮箱:guanyangyang151@163.com)

进一步的演变结果,为伴随的病理改变。此外,手足口病在儿童中广泛流行, 故病因病机的探讨须结合小儿生理病理特点。

2.1 “风”邪为重要致病因素 国内很多学者研究表明,气候因素与手足口病疫情存在相关性[3]。中医认识、治疗疾病注重“天人相应”。早在《素问·异法方宜论》就指出“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”。我国幅员辽阔,地形复杂,地域不同,五行主气亦不同,故气候特点、人的生活习惯及体质迥异,发病特点也差别很大。寒地多属于温带大陆性季风气候,全年多风;且寒地纬度高、海拔较高、远离海洋,昼夜温差大,中医认为冷热交替亦可为“风”。《素问·异法方宜论》云“北方者,天地所闭藏之域也,其地高陵居,风寒冰冽,其民乐野处而乳食,脏寒生满病,其治宜灸焫”。北方寒地寒冷季节漫长,日照时间短,人们相对少动,代谢速度较慢,肥甘厚腻饮食相对较多,因此北方人形体敦厚,腠理致密而少开泄。至夏季湿热之气盛行,腠理开,加之风气之开泄,易为风邪所袭。此外,肺为娇脏,小儿肺常不足,卫表不固,更易感受风邪。风为阳邪,易袭阳位,叶天士曰“温邪上受,首先犯肺”,因此,感受手足口病邪气初起表现为发热、咳嗽、流涕、咽红、舌红苔薄黄、脉浮数等邪犯肺卫的症状。手足口病出现重证时可表现为抽搐、肢体抖动、肌阵挛、眼球震颤、共济失调等,为邪陷厥阴、肝风内动所致。《黄帝内经》云“风淫于内,治以辛凉,佐以苦甘;热淫于内,治以咸寒,佐以甘苦”。《手足口病诊断指南 2010 版》[4](以下简称《指南》)在治疗上,用辛凉轻剂银翘散为主方疏散在外之风热; 用羚角钩藤汤为主方清热平肝以息内风,结合“凉开”之剂以醒神开窍。可见“风”邪因素已为专家们之共识。在寒地手足口病的治疗上,我们更重视“辛凉轻解”“清热息风”之法的合理运用。

2.2 手足口病的传变规律和不同转归符合“风温”邪气特点 中医向来注重邪气和正气的辨证关系, 正所谓“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”。手足口病大都预后良好,在 1 周内痊愈。部分病例仅表现为皮疹或疱疹性咽峡炎[4]。部分病例表现为由卫及气,再由气及营的传变规律。如寒地黑龙江地区小儿手足口病的证型包含了邪犯肺卫证、肺胃热炽证、气营两燔证[5],此证型特点符合风温病“卫-气-营”而少入“血”的传变规律。而湿温病只要不化燥成温, 一般不入营分、血分,始终流连在气分[6]。“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”,未“逆传”,说明感受的邪气热势较微,不足以煎熬津液成痰,或患儿正气充盛,心气、心阴尚足,素体痰邪不盛,邪气不陷,心络不闭。现代医学已经认识到了重型的手足口病是由肠道病毒 71 型引起的,此类邪气热势较盛,可“逆传心包,邪陷厥阴”,符合风温病的传变特点。病邪热势盛,正气相对虚,年龄越小这种矛盾越突出,且年龄越小,肺、脾、肾越不足,越易生痰,外热一陷,里络就闭,与“手足口病重症病例尤其是小于 3 岁者病情进展迅速”[4] 的临床特点相吻合。《黄帝内经》云“诸风掉眩,皆属于肝”,《温病条辨·下焦篇》第 36 条“暑邪深入少阴消渴者,连梅汤主之;入厥阴麻痹者,连梅汤主之”[7]。痰热蒙蔽心包,即心营痰蒙热扰,表现为神昏谵语或昏聩不语, 而邪陷足厥阴肝经可表现为肝风内动的四肢抽搐, 均类似手足口病高热、嗜睡、易惊、谵妄、肢体抖动、肌阵挛等临床症状。此时热势较盛,似有暑邪之性,灼伤肝阴,筋脉失养,表现为肢体麻痹、腱反射减弱或消失等后遗症。这些症状与湿温病“湿热酿痰,蒙蔽心包”之“身热不扬、时昏时醒、呼之能应”有本质的不同。而《指南》[4]在治疗重型病例时选用清肝息风、清心凉营、豁痰开窍的羚角钩藤汤加减和“凉开之剂”安宫牛黄丸、紫雪丹,而非化湿清热、芳香开窍之剂如苏合香丸或至宝丹, 印证了重型病例的病机为风温病的痰热蒙蔽心包及邪陷厥阴、肝风内动,而非湿温病的“湿热酿痰,蒙蔽心包”。

2.3 “湿”为继发病理产物,非病邪特点 临床上,湿温病可从阳化燥成温热病, 进而演变成温热病的传变过程。但需满足 “热邪偏盛”“阳盛体质”“过用温燥之品”3 个条件,湿与热结的湿温病,湿与热的消长转变是较漫长的, 与临床上手足口病症状表现轻微而迅速出现肺水肿、肺出血等危重症不相符合[8]。小儿虽“阳常有余”,但阳总归“稚阳”,无法达到“阳盛”;而“过用温燥”的误治因素在现代临床上基本不存在。因此,“湿温病‘从阳化热’转归成温热病”假说不成立,那么湿温病的假设也就不成立。湿邪从何而来?《素问·经脉别论》说“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行”。因此,湿乃三焦不畅化生而来,即邪气侵犯肺、脾,脾失运化,肺失通调,三焦水道不通,膀胱失于气化,加重三焦气机壅滞,内湿形成。临床表现为呕吐、腹泻、神情倦怠,甚或精神萎顿、苔腻或黄腻等。

日本学者的一项研究表明: 手足口病的流行和当地前 0~3 周的湿度和温度呈正相关[9]。寒地黑龙江手足口病高发于夏秋季节 7~9 月[5],为自然界湿热之气主令,此季节湿热氤氲蒸腾,易致三焦气机不畅,内湿与外湿相合,加速发病进程,此“湿”为六气之湿,而非邪气特点。此外,“湿邪重浊黏滞”“湿热相合如油裹面”,临床上手足口病患儿多为高热,病程较短,多在 10 d 以内[5],部分病例进展较快,与湿温病“传变较慢、病势缠绵”迥异,印证了手足口病的病邪特点以“温热”为主而不以“湿”为主。众医家在阐述手足口病的病因时,对于“湿”的存在并无太大分歧。《指南》[4]在列举治法时,虽提出“化湿”,但并未将“化湿”置于语首;在列举方药时,尽管未标明使用剂量或比例,但从药性和药

味数量分析,化湿药多作臣药或佐药,有芳香化湿的青蒿、藿香、佩兰,淡渗利湿的通草、滑石、川萆薢、生薏苡仁,药性偏于柔和,热象明显时才考虑用苦寒的栀子、黄芩、黄连。因此,可以推断《指南》[4]承认有“湿”的因素,但并未将“湿”作为主要的致病因素。从临床来看,越来越多的手足口病病例发生于夏秋以外的季节,如春季、初冬,非典型湿温病所能解释[10]。

2.4　“毒”蕴阻部位反映了病变脏腑　手足口病主要表现为口腔、手足、臀部的丘疹、疱疹,乃内湿与热毒蕴阻于经络局部,因皮疹不甚疼痛,故为“蕴阻”而非“结”于血络。《小儿卫生总微论方·唇口病论》述“风毒湿热,随其虚处所著,搏于血气,则生疮疡”[11]。风毒湿热于“虚处”与“血气”相搏,可理解为手足口病的皮疹多在四末,或远心的口唇,或常因坐挤压的臀部,气血运行较缓,湿邪、热毒易阻滞。这种理论同样可在临床实践中得到验证。如《指南》[4]在治疗的湿热郁蒸证时用到了牡丹皮、赤芍,即为湿邪、热毒蕴阻于局部,气滞血瘀的病机而设。邪气蕴阻的部位反映病变的经络及对应的脏腑。《痘疹心法要诀》云“水泡湿淫克脾经,手足稠密身面轻”[12],《幼幼集成》曰“如舌上生疮,赤者谓之赤口疮,此热在心脾二经”,又曰“但云六经加味,而不指明处所,未免阙略。今分晰之,以便治疗。太阳经所属:项、背、腰、臀、足外廉、足腨……太阴经所属:中脘、四肢、两足腑;少阴经所属:脐腹、手足心、手足内廉、足跟”[13]。风温毒邪内乘心、脾二经,心脾热盛,心气通于舌,脾气通于口,且脾主四肢,故手足部、口舌可见丘疹、疱疹。脾失运化,肺失通调,三焦水道不通,膀胱失于气化,膀胱经气不利,内湿与热毒蕴阻于膀胱经络,故臀部可见丘疹、疱疹。《御纂医宗金鉴·编辑痘疹心法要诀·痘形并证治门》中“鳞坐”注解认为“臀”为至阴之地,乃“毒火太甚”所致[14];又膀胱属下焦,邪传至下焦提示病深邪重。因此,皮疹见于臀部提示毒热较甚,病情较重。丘疹、疱疹现于臀部的病机及临床意义,鲜有学者提及,结合经络辨证、脏腑辨证、三焦辨证加以解释,看似自圆其说,而非凭空捏造。《指南》[4]用归膀胱经的滑石、白茅根、萆薢等疏利膀胱经气,已助气血畅通,湿、毒无所依附,促进康复,是为有力佐证。

2.5　“三焦不畅”为伴随的病理改变　“三焦不畅”主要由外邪侵袭肺、脾所致,可因内伤积滞诱发或加重;而内湿由“三焦不畅”所生,且两者相互影响,互为因果,恶性循环。良好的生活条件,长辈的娇宠,肥甘厚腻的地域饮食特点及饮食不能自节等因素使小儿易生积滞,日久损伤脾胃,生湿可诱发或加重“三焦不畅”。若化热则可出现心脾积热证或胃热炽盛证,表现为心烦、口舌疼痛拒食、溲赤便结、舌红、脉数有力等。若蕴湿生热伤阴,则小儿更易感风温邪气,感邪后两热相搏,充斥内外,表现为一派阳、热、实之象,甚至发生入营、动风之传变。这符合普通病例和重型病例手足口病病机的一般演变规律。在手足口病危重型病例的发展过程中,可出现咯吐粉红色或血性泡沫痰,相当于现代医学神经性肺水肿,可能是肠道病毒 71 型引起脑干损伤,致交感神经兴奋,释放大量肾上腺素能递质,引起广泛周围血管收缩,体循环血液大量进入到肺循环引起的肺水肿[15]。中医认为此乃热毒炽盛,重伤肺、脾、心,三焦闭塞,水饮内聚,凌心迫肺,伤及心阳,心血瘀滞,津不化加重饮停,饮瘀互结,宗气虚陷。此病机早期的关键在于饮邪,与心源性肺水肿早期以心阳虚衰为主的病机不同,故治疗时考虑以泻肺逐水为主,方用己椒苈黄丸合参附汤加减[16]。总之,“三焦”病变在整个病理发展过程中居于重要地位。

3　结　语

中医的精髓是辨证论治,而病因病机是连接“证”与“治”的桥梁。临床疗效和对临床的指导意义是检验病因病机是否科学、严谨的重要标准,因此,病因病机的提出除了符合中医理论中相关病证特有的发展演变规律,还应当对临床有普遍的指导意义及指导下的良好的疗效。中医药防治手足口病在疫情防控中起着重要作用,越来越被社会所认可,未来应具有更为广阔的前景。虽本病可查阅的古籍文献有限,但在各医家不懈钻研下,大都取得了满意的临床疗效。目前,中医对手足口病病因病机的认识还相对模糊,缺乏系统性、完整性,再加上不同地域气候不同、人的体质不同,众医家在认识上很难达成共识。笔者通过观察寒地小儿手足口病的临床特点,结合专家们的共识,分析、总结、归纳出适合寒地小儿手足口病的病因病机,为寒地小儿手足口病形成较为系统的中医辨治体系及手足口病的防控尽绵薄之力。

参　考　文　献

[1]　隋美丽,李懿,刘新奎,等. 手足口病流行病学、病原学及重症化机制的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(1):92-96.

[2]　王晓琳,左刚. 浅谈寒地城市气候防护策略[J]. 低温建筑技术,2009,31(3):25-27.

[3]　Wang JF, Guo YS, Christakos G, et al. Hand, foot and mouth disease: spatiotemporal transmission and climate[J]. Int J Health Geogr, 2011, 29(10):25.

[4]　中华人民共和国卫生部. 手足口病诊疗指南 (2010 年版)[J]. 国际呼吸杂志,2010,30(12):1473-1475.

[5]　王有鹏,刘璐佳,田春馨,等. 310 例小儿手足口病中医证候特征及证候演变规律的研究[J]. 中国中医急症,2017,26(1):42-45.

[6]　刘景源. 刘景源温病学讲稿[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:204.

[7]　清·吴瑭. 温病条辨[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:135.

(下转第 1041 页)

·证治探讨·

“附脉”临床意义浅析*

李 鑫 王 新 滕 晶△
(山东中医药大学,山东 济南 250014)

中图分类号:R241.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1039-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.027

【摘要】根据全息生物学理论,通过诊察寸口脉便可获取疾病的病因、病机、病位等信息。附脉形成的机理与桡动脉管壁张力增高有关,运用全息理论可将附脉出现的脉位与机体的病变器官或部位相对应,阐述附脉出现所代表的外感、内伤及心理紊乱状态的临床意义。

【关键词】 附脉 脉诊 线状脉 边脉

Brief Analysis of the Clinical Significance of "Fumai" *Li Xin, Wang Xin, Teng Jing. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan* 250014, *China.*

【**Abstract**】 According to the theory of holographic biology, the information of etiology, pathogenesis and location of disease can be obtained by examining Cunkou pulse. The mechanism of the formation of Fumai is related to the increase of radial artery wall tension. With holographic theory, the pulse position of Fumai can be corresponded to the pathological organs or parts of the body, and the clinical significance of the appearance of Fumai representing the external, internal and psychological disorders is expounded.

【**Key words**】 Fumai; Pulse-taking; Linear vein; Marginal vein

“附脉”一词首见于齐向华教授的《辨证脉学》,是指出现在桡动脉之外呈线状的搏动,随着动脉搏动时隐时现,又称“线状脉”“边脉”[1]。“附脉”虽临床常见,自古至今却鲜有医家重视,传统脉学 28 脉中并没有论述“附脉”,其最早的记载见于清·龙之章的《蠢子医》,该书云“右寸外边倒一线,右膀疼痛不能堪。左寸外边倒一线,左膀疼痛不能堪”“右寸里边倒一线,喉疼喉干不能堪。左寸里边倒一线,心疼心热不能堪”[2]。当代甘肃省名医彭应天老师在其《中医方脉精微》中也记载论述了“附脉”,例如其指出防风脉象是“浮取右手三部脉管壁外侧,紧邻管壁处有一线状脉,随同脉搏跳动”[3]。其他如桂枝脉证、羌活脉证、独活脉证及紫苏脉证中也均描述了“线状脉”的存在,并详细论述了其症候表现、证药配伍及病理演变,对临床诊脉用药有明确的指导作用。本文通信作者滕晶教授、齐向华教授在其著作《初涉脉诊四部曲》中指明“附脉”是跟随桡动脉搏动出现在脉管壁周围的线状皱起,而非双歧脉,并认为临床上附脉的出现多由外邪侵袭引起,根据其出现在桡动脉上的部位可辨外邪侵犯人体的相应病位,与症状、体征及其他脉象要素组合可辨明外邪的性质[4]。

*基金项目:山东省研究生教育创新计划项目(SDYY14113);山东省高等学校科技计划项目(J16LK57)
△通信作者(电子邮箱:tengjing1972@163.com)

1 全息生物学在脉诊中的应用

了解全息生物学对了解附脉的形成机制及临床意义有重要作用。全息生物学是我国著名生物学家张颖清教授创立的。全息生物学认为,每个机体都是由若干全息胚构成,全息胚都有着向新个体自主发育的能力,都是整体发育的缩影,包含着生物整体的全部信息[5]。在每个全息胚内部镶嵌着机体各种器官或部位的对应点,或者全息胚上可以勾画出机体各器官或部位的定位图谱,这些对应点分别代表着相应的器官或部位,甚至可以把它们看作是处于滞育状态的器官或部位[6]。例如针灸中的耳针,一个耳朵上的不同部位对应了人体的五脏六腑。

《素问·阴阳应象大论》言“按尺寸,观浮沉滑涩而知病所生”[7]。可见以脉诊体察患者全身疾病由来已久,脉诊作为中医独特的诊断技术,蕴含着丰富的全息生物学理论。《素问·脉要精微论》云“尺内两旁则季胁也,尺外以候肾,尺里以候腹中。附上左外以候肝,内以候鬲,右外以候胃,内以候脾。上附上右外以候肺,内以候胸中,左外以候心,内以候膻中。前以候前,后以候后。上竟上者,胸喉中事也。下竟下者,少腹腰股膝胫足中事也”[7]。《脉经》则明确了寸、关、尺三部与脏腑的对应关系,提出了左手寸、关、尺 对应心、肝、肾,右手寸、关、尺对应肺、脾、肾(子户、三焦),并确定了表里两经

在同一位置上的对应关系[8]。当代许越远先生提出“脉人”说,认为“寸口脉分属似胎儿睡在脉道里,一侧寸口脉就是其人的半个身躯……各脏器基本按照现代人体解剖学井然有序地排列在脉道中,而且是三维立体的”并认为切脉就是“摸脉人”[9]。齐向华教授结合临床实践及全息理论将脉管细致划分为五带六区七层,详见图 1、2、3,对临床脉诊疾病的定位具有重要的意义。

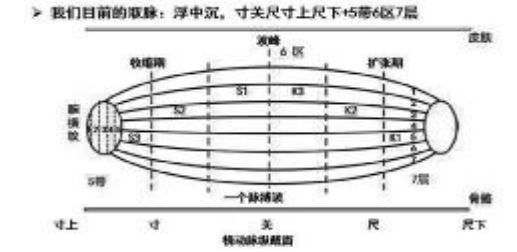


图 1

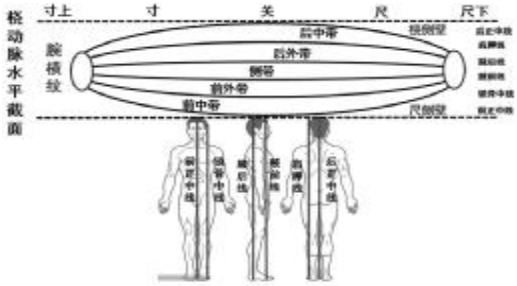


图 2

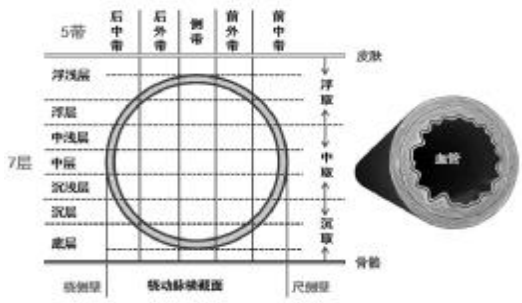


图 3

2　附脉形成机制

附脉的形成源于脉管壁张力增高。正常情况下,脉搏波向脉管壁外均匀的传导播散,则管壁外不会出现附脉。当人体感受外邪、内伤或心理紊乱导致局部皮肤腠理拘紧时,根据全息生物学理论,拘紧部位相对应的脉管壁张力就会增高,这时当规整的脉搏波沿着桡动脉向远心端传导经过局部张力增高的脉管壁时,脉搏波向脉管壁外扩散的能量会被放大,能量放大的脉搏波遇到脉管周围皮肤和组织时会形成反射波,反射波和传导波具有完全一致的频率和传输速度,但传播方向相反,两波在脉管壁外相互叠加就会形成驻波[10]。驻波的平均能流密度等于零,能量只能在波节与波腹间来回传导,因此驻波的形状不传播,所以附脉仅出现在张力增高的脉管壁周围[11]。

3　附脉的临床意义

3.1　附脉常标志着外邪侵袭　齐向华教授在《辨证脉学》中言到“桡动脉周围组织出现附脉常标志外邪内袭”[1]。临床上附脉的出现以外感寒湿邪气最为常见。寒性收引,感受寒邪,局部组织出现痉挛,相对应的桡动脉管壁张力增高,同时相应脉段的搏动不能自然舒张,脉管壁形成一种细、敛、刚的状态,即所谓的“紧脉”[12];湿邪浸淫肌表,经络痹阻不通,肌肉痉挛僵硬,亦会使相对应的桡动脉管壁张力增高。当寒、湿邪气痹阻经络,皮肤腠理或肌肉僵硬时,相应部位的桡动脉张力增高,既可能出现附脉。如彭应天先生所述“独活脉”,当寒湿侵袭腰部时,常在左手尺部外侧诊到附脉[3]。再如《伤寒论》第 31 条“太阳病,项背强几几,无汗恶风,葛根汤主之”[13]。既是由寒湿闭表、经气不通导致的项背肌肉僵硬,腠理密闭而无汗恶风,此时右寸脉管外壁现紧象,右寸脉管壁外侧就很可能出现附脉。

3.2　附脉的出现与内伤、疼痛有关　内伤所致的附脉临床上较外感少见。彭应天在其《中医方脉精微》中言“当桂枝脉出现处的脉管壁侧面,如有残缺不够完整时,这是内伤病脉象”。又言“左内侧三部脉,似桂枝而边缘不整如锯齿者”。为内伤病特有脉象,其中桂枝脉是指出现在左手寸、关、尺三部脉管内侧面完整的附脉[3]。内伤和外感病因不同,却存在着病理上的共性。据笔者临床考证,彭应天所述出现在左手脉管壁内侧的桂枝脉及内伤线状脉皆常见于内伤所致的附脉,一般由阳气不足血络受寒、气滞血瘀阻滞经络、疼痛痉挛等因素导致。如心脏病患者出现的附脉,常见左寸沉而紧敛,左寸管壁内侧出现附脉,其病因多以内伤为主,外感诱发,由患者平素心阳不足,复外感风寒阻滞血络致病。在内伤病中,附脉的出现与疼痛痉挛的关系尤为密切,“弦主痛”,任何部位的疼痛痉挛状态都会导致相应脉位的脉管壁张力增加而出现附脉。

3.3　附脉也提示心理紊乱状态　附脉的出现常提示精神紧张的心理紊乱状态。寿小云发现:精神高度紧张者以尺部脉壁紧张绷急的脉象为特征[14]。临床上长期压力大及精神紧张者会出现颈肩背部肌肉僵硬,亦会出现相应脉位的脉管壁紧张绷急,从而出现附脉。恐惧情绪也会导致精神紧张而血管壁张力增高,恐惧脉以尺部脉象的沉紧、悸动、震颤、脉搏高峰迅速回落为特征,也可能出现尺部内侧的附脉。心情长期压抑者,以左寸脉壁收引、僵硬的感觉为特征,甚则影响到寸部以外的脉位,其左寸管壁上部有一小段线状拘直缩窄感觉的附脉,这种特征的附脉也可见于平素行事仔细认真、小心谨慎者[15]。

4 病案举隅

患某,男性,7 岁。患者 2 个月前曾患感冒发烧,于当地医院就诊诊断为“心肌炎”。住院治疗 2 个月余未见好转,为求中医治疗遂来就诊。证见:浑身乏力,精神差,面黄,食少,眠可,二便调,舌淡红,苔薄白。切诊:整体脉象怠缓弱、进少退多,二十余至中出现结脉 1 次,左寸微浮大,右寸微紧且管壁外侧出现附脉。分析:整体脉象怠缓弱、进少退多、结脉是气虚推动无力,心功能下降的表现,左寸浮大而弱亦表示心气涣散,射血乏力, 右寸微紧且出现附脉表明风寒未去。证属素体内虚,外感风寒。治以补气疏风。处方:党参 10 g,白术 10 g,茯苓 10 g,陈皮 6 g,清半夏 6 g,防风 10 g,荆芥 6 g,藿香 3 g,干姜 10 g,砂仁 10 g,炙甘草 3 g。水煎服,3 剂。患者服,3 剂后饮食增多,精神状态改善,嬉笑玩耍更有活力。切诊:附脉消失,脉势较前有力,五六十至中仍有结脉 1 次,遂再予补气血药调养。

5 结 语

脉诊是中医诊疗疾病过程中重要的诊断技术,精细的脉诊可以指导精准的治疗, 而且可以诊察患者无法提供的病因病机线索, 并能够预测疾病的发展从而防止传变,极大地提高治疗的有效率。近现代涌现出许多脉诊研究者,通过自己的临床摸索总结出新的发现,如清代龙之章对寸上脉、尺下脉及边脉的发现;清代周学海提出“位、数、形、势、微、甚、兼、独”[16]的脉象纲领;现代的金伟、许跃远发现了与西医疾病对应的脉象特征;现代的寿小云将脉诊引入到心理学领域,研究出与心理状态对应的脉象特征……当代中医学迎来了迅速发展的契机,中医脉诊也不能局限于传统的 28 脉而止步不前,应该尽可能全面地收集脉象信息,正确认识附脉临床意义对于临床诊断疾病,提高治疗效果,高水平中医人才的培养,以至脉诊仪的研发有重大意义。文中不足谬误之处,望同道指正。

参 考 文 献

[1] 齐向华. 辨证脉学—从“指下难明”到“脉证相应”[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:158.

[2] 龙之章. 蠢子医[M]. 北京:人民卫生出版社,1993:18.

[3] 彭应天. 中医方脉精微[M]. 兰州:兰州大学出版社,1999:29,35,29.

[4] 滕晶,齐向华. 初涉脉诊四部曲[M]. 北京:人民军医出版社,2014.

[5] 方晓丽,王永洲,李啸红. 颊针理论及其临床应用[J]. 中国自然医学杂志,2007,9(1):29-33.

[6] 张颖清. 生物全息律[J]. 自然杂志,1981,4(4):44-46.

[7] 田代华整理. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:13,33.

[8] 王叔和. 脉经[M]. 北京:人民卫生出版社,2016.

[9] 许越远. 中华脉神[M]. 合肥:安徽人民出版社,2007.

[10] 刘丽丽,齐向华. “附脉”形成机制探索[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(10):1882-1883.

[11] 张孟,吴赵龙. 电磁驻波中的能量与能流分布探讨[J]. 物理与工程,2017,27(5):47-50.

[12] 刘呈祥,滕晶,齐向华. 脉象要素“刚柔”与“敛散”临床辨识[J]. 西部中医药,2015,28(11):35-37.

[13] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:35.

[14] 寿小云. 寿氏心理脉学与临床[M]. 北京:中国中医药出版社,1998.

[15] 寿小云. 中医心理脉象的临床识别[J]. 北京中医药大学学报,1997,39(3):16-20.

[16] 依秋霞,徐爱辉. 浅谈周学海脉学经验[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(10):2048-2049.

(收稿日期 2019-01-12)

(上接第 1038 页)

[8] 徐亚静. 中西医结合治手足口病疗效确切——数十位中西医专家交流手足口病诊疗经验[N]. 中国医药报,2008-12-9,(B01).

[9] Onozuka D, Hashizume M. The influence of temperature and humidity on the incidence of hand, foot, and mouth disease in Japan[J]. Science of the Total Environment, 2011, 41(31): 119-125.

[10] 靳妍,张静,孙军玲,等. 2011 年中国大陆手足口病流行特征分析[J]. 疾病监测,2012,27(9):676-679.

[11] 佚名. 钦定四库全书子部五·小儿卫生总微论方 [M]. 上海:上海人民出版社,2005:571.

[12] 清·吴谦. 御纂医宗金鉴[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:663.

[13] 清·陈复正. 幼幼集成[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:354-356.

[14] 清·吴谦. 御纂医宗金鉴[M]. 北京:人民卫生出版社,1998:659.

[15] 邝贺龄. 内科急诊治疗学[M]. 4 版. 上海:上海科学技术出版社,2003:115-116.

[16] 汪受传,虞坚尔. 中医儿科学[M]. 中国中医药出版社,2015:245-246.

(收稿日期 2019-01-28)

·证治探讨·

“扶正祛邪”理论在儿童重症肺部感染中的应用*

李　卉　鲁艳芳
(湖北中医药大学,湖北 武汉 430061)

中图分类号:R725.6　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1042-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.028

【摘要】 儿童因为肺脾肾三脏不足的生理特点,肺系疾病高发,特别是重症肺炎,严重影响儿童健康,其病机多为正虚邪盛。扶正祛邪理论源于《伤寒论》,应用在儿童重症肺部感染治疗中,结合儿童“稚阴稚阳”的体质特点,固心气、保胃气、纳肾气、调肺气以扶正,活血祛瘀涤痰以祛邪,中西医结合治疗,“未病先防,即病防变”,体现出缩短病程、提高疗效、减少并发症及预防反复发作的明显优势。
【关键词】 重症肺炎　扶正祛邪　儿童

The Theory of "Strengthening Vital Qi to Eliminate Pathogenic Factor" Applied in Severe Pulmonary Infection in Children

Li Hui, Lu Yanfang.　Hubei University of Chinese Medicine, Hubei, Wuhan 430061, *China.*

【**Abstract**】 Children have a high incidence of lung diseases, especially severe pneumonia, because of the lack of lungs, spleen, kidney three viscera physiological characteristics, which seriously affect the health of children. Its pathogenesis is deficiency of vital Qi and excess of evil Qi. The theory of strengthening vital Qi to eliminate pathogenic factor originated in Treatise on Exogenous Febrile Disease. Combined with children "immature" Yin and Yang of the physical characteristics, it can be used in children with severe pulmonary infection. The specific measures for this matter are to strengthen the heart Qi, protect the stomach Qi, accept the kidney Qi and regulate the lung Qi, so as to strengthen the body, activate blood circulation, remove blood stasis and phlegm to eliminate pathogenic factors. Combined with Western medicine treatment, this method can prevent disease before disease and change after disease, with advantages in shortening the duration of symptoms, improving curative effect, reducing the complications and preventing recurrence.
【**Key words**】 Severe pneumonia; Strengthening vital Qi to eliminate pathogenic factor; Children

儿童由于“稚阴稚阳”的体质特点,容易感受外邪,所以感染性疾病高发,特别是呼吸道感染,据世界卫生组织统计, 每年约 400 万 5 岁以下儿童死于急性呼吸道感染,其中重症肺炎的病死率约 20%~30%,是发展中国家导致 5 岁以下儿童死亡的主要疾病[1]。“正气存内,邪不可干”,重症肺炎的发生,除了邪气亢盛因素,与患儿正气不足也有密切关系。随着现代医疗水平的发展,特别是抗生素的日新月异的发展,由于感染性疾病而导致的儿童死亡率在逐年下降, 但随之而来的问题也不少,抗感染药物的使用,特别是在重症肺炎中强效长疗程的使用,对人体正气也存在一定影响。

儿童由于体属纯阳,具有阳常有余,阴常不足的特点,感受外邪后,容易化热,肺炎喘嗽多以风热、痰热证为多。中医治疗多以性寒药物清热宣肺化痰治疗为主,西医治疗多以抗感染药物治疗为主,亦多能获效,但儿童为“稚阴稚阳”之体,《小儿药证直诀·变蒸》云“五脏六腑成而未全……全而未壮”[2], 特别是低龄婴幼儿,由于阳气不足, 感受外邪后难以化热, 表现为面色晄白、大量白色黏痰壅盛、舌质淡红、指纹滞,证属风寒或是痰湿,若再用苦寒,会致病情缠绵难愈。现代医学研究表明,这类患儿多为病毒感染所致,抗病毒药物疗效不确切,副作用较大,且多合并抗生素治疗,患儿多出现腹泻等证候,正气耗伤,邪气入里,容易出现心阳虚衰的变证;或是邪气炽盛,邪势过甚,正不敌邪,而出现邪陷厥阴的变证; 或是由于先天不足或是反复感受外邪,长期使用苦寒清泻的药物或是抗感染药物,导致病情缠绵难愈甚至出现一些机会菌如真菌感染, 长期反复如此,患儿会出贫血、疳证、尿频、遗尿等肺脾肾三脏虚损证候,严重影响儿童生长发育。有研究表明,抗菌药物的过度使用是儿童肺炎反复发作的独立危险因素之一[3]。目前在儿童重症肺炎的诊治过程中,无论中西医治疗方案,均表现为祛邪力量有余,对正气顾护不足的特点,如何积极有效地控制病证,又尽可能不影响患

* 基金项目:湖北中医大师陈陶后工作室项目(鄂卫生计生通报[2018]15 号)

儿正常的生理机能，是目前儿童重症肺炎治疗的难点之一。“扶正祛邪”是源于中医传统理论的治疗思想，在儿童“稚阴稚阳”之体，“发病容易、传变迅速”的生理病理特点上，应用“扶正祛邪”理论，应用中医或中西医结合方法治疗儿童重症肺炎，在提高治愈率、缩短病程、减少疾病并发症方面，体现了巨大的优势。

1 “扶正祛邪”理论基础及与现代儿童感染性疾病中免疫机制研究关联

《医宗金鉴·订正伤寒论注》中云“六气之邪，感人虽同，人受之而生病各有异者，何也？盖以人之形有厚薄，脏有寒热，所受之邪，每从其人之脏气而化，故生病各异也”。相对于成人患者，儿童的生理特点表现为“脏腑娇嫩，形气未充”，故“发病容易，传变迅速”。小儿时期机体各系统和器官的形态发育和生理功能都是不成熟和不完善的，五脏六腑的形和气都相对不足，尤其以肺脾肾三脏更为突出，故容易感受外邪，而且发病后病情变化较成人迅速，小儿稚阳未长，稚阴未充，以其稚阴稚阳之体，患病后难以协调机体阴阳平衡，因而寒热虚实的变化较成人迅速而复杂，正如《温病条辨·解儿难》[4]中谈到“脏腑薄，藩篱疏，易于传变；肌肤嫩，神气怯，易于感触”。“正虚邪盛”导致了儿童重症肺炎的发生，而“扶正祛邪”之法在此类疾病中的应用多能收获良效。

“扶正祛邪”理论起源于《黄帝内经》《伤寒论》。正，即正气，指机体抵御外邪能力，“正气存内，邪不可干”，有人认为正气即机体的免疫能力，强大的免疫力有抵抗外邪的能力；邪，即非时之气，泛指一切外来致病因素。儿童重症感染原因，可能包括自身抗病能力不足与邪气致病力强两方面因素，更多学者认为与自身脏腑娇嫩，抗病能力不足有关。在感染性疾病的发生中，现代医学强调外因，即某种具体的致病因素（种子）在疾病发生中的作用，而中医学则更着重于内因（土壤）即人体正气的不足[5]，因此，在应用中医理论体系辨证论治过程中，扶正祛邪，在儿童重症感染中作用尤为重要。

对于重症感染，目前多是全身炎性反应综合征（SIRS）/多器官功能不足综合征（MODS）学说，即 SIRS 导致全身多脏器功能损害，轻度的炎症反应对机体是有益的，有助于祛除外源性致病因素，故不应该一味抑制，只有当炎症反应过度后刺激机体一系列反应，就会导致多脏器功能损害。目前对于重症感染导致的 MODS 有 3 种学说，一是肠道学说[6]，炎症反应损伤肠道黏膜，导致致病毒素经肠道黏膜而进入血液循环，在儿童重症肺炎诊治过程中，经常发现在应用抗生素治疗后出现腹泻情况，特别是对于年龄幼小的婴儿，故腹泻应该作为重症感染诱发因素之一，予积极干预，现代多以口服肠道益生菌来进行干预，实际疗效并不理想，而中医在诊治重症疾病中尤其强调“保胃气”的扶正思想。二是炎症因子学说[7]，在感染过程中产生大量炎症因子，如白细胞介素–2、肿瘤坏死因子、血栓素、自由基等，这些因子的过度释放导致了多脏器功能损伤。三是 SIRS/CARS（代偿性炎症反应综合征）（CARS）学说[8]。当机体发生重症感染后，机体产生炎症因子，发生 SIRS，轻度的 SIRS 对机体有保护性作用，同时机体产生抗炎症介质，防止 SIRS 破坏过多的组织，控制 SIRS 在一定范围内，SIRS 与 CARS 平衡，机体就不会出现损害，当 SIRS 强于 CARS，即发生休克、脏器损害，当 CARS 强于 SIRS，即发生免疫抑制，无论哪种失衡，均可导致 MODS[9]。中医理论强调“阴阳平衡”“阴阳互根”，即阴阳在相互博弈过程中取得动态平衡，这与现代免疫学的观念是一致的。

现代医学在感染性疾病的诊治过程中，强调对抗因素，一味抑制炎症因子，后来发生不可控制的全身免疫机能的溃败，出现机会菌或是耐药菌的感染，从现代感染免疫学的理论也可以解释其发生原因。中医“扶正祛邪”的理论就是从两方面着手，不但强调对抗性的祛邪，对于儿童重症患者，更强调“扶正”的治疗，这样在治疗过程中可以起到祛邪不伤正，心阳虚衰、邪陷厥阴等变证的发生率均可以明显降低，病程缩短、复感染率低，均是“扶正”优势在疾病治疗过程中的体现。

2 “扶正祛邪”理论在儿童重症肺部感染中具体应用

在儿童感染性疾病治疗过程中，现代医家多以儿童为“纯阳”之体，“阳常有余，阴常不足”的特点，加之肺炎喘嗽多表现为发热、咳嗽、喘促、大便秘结等实证症候，在使用“扶正”补益方面多有迟疑担忧，恐“火上浇油”，更助邪气留恋不去，却不知儿童亦属“稚阴稚阳”，正邪交争剧烈，易耗伤正气，出现重症肺炎，多是正气已有耗伤，根据舒静等对难治性支原体肺炎中医证型研究[10]，在 81 例重症支原体肺炎中，居于第二的即是“肺脾气虚型”，提示重症肺炎与普通肺炎有所不同，不仅仅在恢复期出现虚证。《小儿药证直诀·肺脏怯》曰“若闷乱气粗，喘促哽气者，难治，肺虚损故也……脾肺病久，则虚而唇白。脾者，肺之母也。母子皆虚，不能相营，故名曰怯”。小儿如若出现心胸烦闷、气息粗乱、喘息气促哽气的症状，则为难治之症，多缘肺脏虚损[11]。在儿童重症肺炎，扶正祛邪，双管齐下，根据寒热虚实辨证使用。

2.1 扶正 重症肺炎在儿童发生，不外乎邪气实与正气虚。现代抗感染药物的不断更替，在祛邪方面收到了良好的临床疗效，但儿童为“稚阴稚阳”之体，脏腑娇弱、形气未充，容易感受外邪，且传变迅速，而且抗感染药物攻伐之力较猛，用之过强过久，更易损耗正气，在应用现代医疗措施诊治儿童重症肺炎时，更需要顾护

正气。1)固心气。“温邪上受,首先犯肺,逆传心包”“形寒饮冷则伤肺”,无论寒热之邪,在侵犯儿童首先出现的多是肺系疾病,加之儿童体质特点,特别要注意“先安未受邪”之地,“即病防变”,在病初未传变之时,先安未受邪之地,若病传症见之时再用药,难免为邪所制,病情迁延,甚至导致变病坏证发生。重症肺部感染,最容易导致的变证即心阳虚衰与邪陷厥阴, 邪陷厥阴多因邪气盛为因, 现代诊治可以通过更替抗感染药物达到治疗效果,但亦容易损耗正气,或是患儿本身正气不足,极容易发生心阳虚衰的变证,诊治过程中顾护心阳为第一要义,常用生脉饮加减为用,生晒参、麦冬、五味子、山茱萸肉为常用药物,若已出现呼吸浅促、四肢厥冷、烦躁不安或精神萎靡等心阳虚脱的变证,可以选用参附注射液静滴。现代研究认为参附注射液可调节机体的抗炎/促炎系统平衡,增强细胞免疫功能,对肝肾功能具有保护作用, 避免严重脓毒症发展至多器官功能衰竭[12]。中医药理学认为其有缓解血管痉挛,改善微循环,增加组织血氧供应之作用。2)保胃气。《灵枢·五味篇》指出“五脏六腑皆禀气于胃”。脾胃气复则正气复,病可向愈;脾胃气衰,则正气衰,预后多危。在疾病过程中,一般胃气复则能食,胃气不和,则不能食,审其能食与否,可辨预后吉凶[13]。重症肺部感染,抗生素的大量使用及疾病本身影响,患儿可出现腹泻、腹胀、食欲减退等脾胃虚损之症。现代研究表明腹泻是 MODS 发生的重要原因,肠道黏膜损伤,毒素由肠道黏膜进入血液循环,导致全身多脏器功能损害,而且容易继发二重真菌感染,且疾病恢复后免疫力低下,复感染率高。药物治疗应少用苦寒败胃之品,饮食清淡、温食,如粳米粥、蒸蛋羹、菜泥等有营养易消化食物,忌食生冷、油腻、辛辣之品。若因病情或药物使用出现腹泻、腹胀情况,可使用参苓白术散、七味白术散等健脾渗湿止泻,若病程日久,脾肾阳虚,表现为完谷不化,可选用理中、四逆之辈,或是选用中医推拿、温灸神阙等外治疗法多能获效,“存一份胃气,即留得一份生机”。肺通调水道功能正常,水液输布于大肠,肠道濡润,则传导功能正常;肺气肃降,则大肠腑气畅通,才能保持“六腑以降为顺,以通为用”的正常功能状态,若是热毒壅盛患儿表现为高热持续不退、肺部痰涎壅盛、大便秘结情况,常以枳实、桃仁、瓜蒌等化痰通便,保持大便通畅,使肠腑通畅、脾气升、胃气降,食纳正常,胃气得存。3)纳肾气。重症肺部感染多有喘息症状,且顽固难以缓解,激素、雾化等药物使用后多不能很快改善, 对于此类喘息症状,中医分析认为多属喘促经久不愈或反复发作,损耗肺肾之气,表现为正虚邪恋,肺实肾虚,痰涎壅盛,肺失宣肃,痰随气升,故见喘促,肾阳已虚,失于摄纳、温煦,则动则喘甚,为“肾不纳气”,甚至发生喘脱,《医贯·喘论》有云“真元耗损,喘出于肾气之上奔”,《小儿药证直诀》指出“肾水气上行,旁浸于肺,故令大喘”[2]。这类喘促多治以补肾纳气,常用药物包括紫石英、降香、山茱萸肉、补骨脂、檀香、附片等,也可使用参附注射液静脉滴注,参附“二药相须,用之得当,则能瞬息化气于乌有之乡,顷刻生阳于命门之内,方之最神捷者也”,上助心阳,下补肾阳,中健脾气。现代研究表明参附注射液可降低呼出气冷凝液 IL-4 浓度,升高 IFN-γ 浓度,并可改善支气管哮喘患儿肺氧合, 提示参附注射液可能通过调节炎性介质缓解喘息[14]。4)调肺气。肺部感染多以肺气郁闭为病机,治疗以“宣肺”为第一要义,麻黄为君,配合理气化痰通络,开宣肺气,恢复肺气宣发肃降,但开宣发散太过,加之大量抗感染药物过强过久使用,患儿多出现自汗、盗汗、面色无华之证,若不加干预,易出现再次感受外邪,病情反复情况,故在与抗感染药物同时使用治疗重症肺部感染时,早期开宣肺气,在出现正气损耗或是机体素来肺脾之气不足, 要注意开宣有度,勿过度耗散,邪气渐去,可逐渐加用黄芪桂枝五物汤、玉屏风散,健脾补肺固表,食欲振、出汗止、肺气复、肌表固,使正气复。

2.2　祛邪——痰、瘀　对于重症肺部感染,由于病情凶猛、来势急骤,加之小儿病情危重,服药困难,急救多以抗生素、抗病毒药物治疗。在病原明确条件下,疗效的确比较显著,特别是改善“热、毒”证候方面,疗效可能比清热解毒类中药更为明确,但在改善“痰、瘀”症状方面,中医药具有其独特优势,表现在稀释痰液,改善咳嗽、咯痰症状及改善肺部血液循环,预防并发症及促进疾病恢复、缩短病程。1)祛痰。稀释痰液,促进排痰。重症肺炎,分泌物多,小儿排痰能力差,容易发生痰堵,对于病毒性肺炎, 痰液为最好的培养基, 继发细菌感染,中药辨证使用,稀释痰液,排痰容易,恢复更快。中药祛除痰涎要特别注意寒热的辨证, 根据热痰与寒痰的不同,分别与清热化痰(痰热清注射液、黄芩、蛤壳、竹沥、瓜蒌、石韦)与温化寒痰(小青龙汤 、干姜、细辛、陈皮、法半夏、桂枝),特别是低龄婴幼儿,白色痰涎壅盛,证属痰湿闭肺之寒证,切不可再以痰热清注射液或是麻杏石甘汤苦寒清肺,用之则更耗伤正气,容易导致心阳虚衰变证发生,应以温化为主,配合宽胸理气通络的薤白、橘络,使痰涎去、咳喘平。儿童多不会咳痰,痰涎多壅在肺、胃,表现为咳剧有呕恶、食欲差、大便秘结,根据“肺与大肠相表里”原则,采取化痰药物,使痰涎从大小便而走,使病邪有出路,用药后部分患儿会有大便质地变稀的情况,但往往肺部痰喘情况明显好转,此类药物包括紫苏子、莱菔子、葶苈子、枳实、全瓜蒌、车前草,具有泻肺水,通利大小便作用。2)化瘀。活血化瘀,改善肺部循环,促进炎症吸收,防止血栓形成。肺朝百脉,主一身之气,肺炎喘嗽,肺气郁闭,气机不利,气滞血瘀,血行不畅。《寿世新编》中说“肺气和,则血脉

利;肺气病,则血脉瘀;血脉瘀,则肺病益甚”;唐容川《血证论》中有“瘀血乘肺,咳逆喘促”及“内有瘀血,气道阻塞,不得升降而喘”等因瘀致病的记载。现代研究表明,儿童重症肺炎由于缺氧、感染、酸中毒等原因容易损伤血管内皮细胞,引发凝血纤溶功能障碍,促使微血栓甚至肺栓塞形成,使局部供血不足造成肺组织坏死[15],或是引起弥散内血管凝血,导致全身多脏器功能损害,研究显示早期干预高凝状态有助于改善预后[16]。薛艳英等认为血瘀是造成社区获得性肺炎肺实变的重要病机[17]。患儿除了肺部体征外,多表现为舌质紫暗,唇周微绀,治疗多加用桃仁、川芎、当归、丹参,或是以中药红花黄色素静脉滴注,可以改善全身高凝状态,预防弥散性血管内凝血发生。或是配合中药烫熨治疗,以行气活血药物盐醋炒热后外熨肺部[18],起到通调血脉,行气活血的功效,改善肺部血液循环,促进炎症吸收。

3 病案举隅

患某,女性,1 岁 7 个月,因“咳喘 3 d,加重伴发热 2 d”入院。既往史:患儿出生时有重度窒息,诊断为“大脑发育迟缓”,于 2 月龄时开始行康复训练,曾行脑部CT 检测提示脑白质软化,8 月龄时出现抽搐,行脑电图检查,诊断为“癫痫”,并予“丙戊酸钠、氯硝西泮”口服。体温 39.6 ℃(肛温),脉搏 177 次/min,呼吸 60 次/min,血氧饱和度 80%,昏睡,抱入病房,面色青灰,点头呼吸,可见鼻煽及三凹征,口唇发绀,齿列齐,咽部充血,扁桃体无肿大,双肺呼吸音低,满布湿啰音及哮鸣音,心率 177 次/min,律齐,肝肋下 3.5cm,质韧,脾肋下未及,双下肢无水肿。床边胸片提示双下肺感染,血气分析提示Ⅱ型呼吸衰竭。入院诊断:肺炎喘嗽病,痰湿闭肺、心阳虚衰;五迟、五软病(脾肾两虚证);小儿痫病(脾肾两虚证);痟病(痟气证)。院后予泰能抗感染治疗,雾化抗炎解痉、持续气道正压(CPAP)辅助通气等对症处理,中医治疗以“宣肺化痰,纳气平喘”为法,方药:麻黄 6 g,杏仁 10 g,桂枝 6 g,白芍 10 g,旋覆花 6 g,紫石英 15 g,芡实 10 g,沉香 1 g,补骨脂 10 g,人参 5 g,丹参 10 g,钩藤 10 g,前胡 10 g,白前 10 g,法半夏 6 g,陈皮 6 g,檀香 3 g,车前草 15 g,蜈蚣 1 条,炙甘草 3 g,葶苈子 10 g,椒目 3 g。以免煎颗粒剂溶解至 50 mL,分 2 次从鼻饲管注入。方中麻黄为君药,开宣肺气而平喘,佐以杏仁、旋覆花、白前、前胡降气平喘,与麻黄相伍,既宣利肺气而平喘,且又复肺气宣降之权,使邪气去而肺气和,桂枝解肌发表、通达营卫,助麻黄发汗宣散之力,与麻黄相伍,解表而营卫和,白芍酸甘而凉,益阴敛营,与桂枝相配,营卫同治,邪正兼顾,散中有收,避免肺气过度耗散;人参补脾益肺,大补元气;檀香、降香、紫石英纳气平喘;芡实、补骨脂补肾纳气;丹参、蜈蚣活血搜风通络;钩藤息风解痉;车前草清热、祛痰、利尿;炙甘草调和诸药,诸药合用,共奏“宣肺化痰,纳气平喘”之功。患儿入院后咳嗽,持续喘息,大量脓痰,间断予吸痰处理,经治疗 3 d 左右咯痰明显好转,效不更方,5 d 左右肺部听诊明显好转,复查血气分析呼吸衰竭纠正,因“癫痫”发作肺部痰鸣复起,调整抗癫痫药物后肺部痰鸣好转,10 d 复查肺部 CT 提示肺部炎症吸收,顺利撤除 CPAP,调整上方以“健脾化痰,纳气平喘”为法,以小青龙汤、二陈汤、生脉饮合方,12 d 带鼻饲管出院,随访 3 个月患儿病情稳定,发热 1 次,经治后 3 d 痊愈,未再发生咳喘。患儿为脑瘫患儿,排痰能力较差,此次重症肺部感染、呼吸衰竭,因家属拒绝呼吸机辅助支持治疗,仅以 CPAP 呼吸支持,大量脓痰、发热、剧烈咳喘,在对症抗感染及雾化处理基础上,配合中药辨证方治疗,患儿可以通过咳嗽排痰、体温迅速控制、每日排便通畅无腹泻、仅 5 d 左右肺部听诊明显好转,较无基础疾病患儿恢复更为迅速,因患儿以鼻饲喂养,故汤药依从性良好,处方均能就位,10 d 脱氧,12 d 出院,且未发生真菌感染、腹泻等常见并发症,较一般重症肺炎恢复更为理想,且随访 3 个月病情稳定,在危重症患儿中医药参与治疗收到了良好的疗效。

4 讨 论

儿童由于“稚阴稚阳”的生理特点,发病容易、传变迅速,尤以外感疾病高发,儿童重症肺部感染发病率高,由于疾病演变迅速,加之儿童对于中药依从性较差,中医治疗在儿童重症感染参与率不高,治疗多以“清热解毒化痰、宣肺止咳平喘”为法,且多配合静脉抗生素使用。抗生素在中医理论上属于寒凉之品,高强度长疗程的使用在消灭病原菌的同时也损害人体正气,特别是对于 3 岁以下婴幼儿,儿童属“纯阳之体”,不耐攻伐,大剂量使用对正气损害明显,致体质更虚,容易外感,病情迁延进展,目前真菌性肺炎发病率不断增加,有此类因素影响。加之中西医结合治疗的不恰当使用,在儿童感染性疾病中,抗生素与清热解毒中药的联合使用,是目前比较常用的使用方法。对于感染性疾病,不进行中医的辨证论治,仅以某些药物对于细菌病毒的体外杀菌率来使用中医中药,是目前中医在感染性疾病的误区,会导致儿童在疾病治疗过程中正气损害更加明显,出现汗出如雨、食欲减退甚至腹泻、面色晄白、乏力、遗尿等诸多症状,这是中西医结合理论的不正确使用,也容易引邪深入,比如一些体虚儿童在外感风寒后,一味使用抗生素与清热中药,演变为肺炎的不在少数。

中医在疾病治疗过程中应注重辨证论治,辨虚实、寒热、阴阳、表里及体质、环境、饮食因素的综合影响,

而不能一味以清热解毒思想来治疗感染性疾病。对于儿童,有“阳常有余,阴常不足”特点,外感风寒亦容易化热,故热证较多,但儿童同样具有“稚阴稚阳”的特点,正气易伤,不耐攻伐,不能仅以“祛邪”思想来治疗儿童疾病。现代医疗方式治疗儿童感染性疾病多以对抗性治疗为主,即以抗感染药物来对抗细菌、病毒、真菌及非典型病原菌,对于重症感染,多级别高、疗程长,对正气损耗亦明显,若再配合大剂清热解毒中药,往往是“雪上加霜”。部分儿童本乃正气不足之体,感受外邪后正气无力抗邪,往往难以化热,如婴幼儿毛细支气管炎多以痰湿闭肺证为主, 治疗不应清热而应以温化为主, 多用小青龙之辈, 甚有先天肺脾肾不足之体的肾病、先心患儿,仅温化痰湿不够,更应配合扶正之法以祛邪,甚至需要辅以温补脾肾之品,如参、桂、附之辈,使“祛邪不伤正”。

笔者认为重症肺部感染除与邪气亢盛有关, 多有正气虚损因素或是正气奋起抗邪有所损耗, 才导致肺部感染症状波及全身多个脏腑而出现重症,“扶正祛邪”理论是符合儿童生理特点的一种治疗方法,也是中医及中西医结合理论治疗儿童疾病的一种思路,“阴平阳密”,方能体质康健。辨证论治,方能发挥中医最大优势,中西医结合治疗,需取长补短,互相配合,现代医学对抗治疗优势在祛邪, 中医治疗就应注重 “扶正不碍邪”,固心气、护胃气、纳肾气、调肺气合以化痰活血逐瘀,在临证过程中,往往能收到了良好的临床疗效,并可以在儿童其他疾病诊治过程中更多地应用。

参 考 文 献

[1] 余春梅,杨锡强,许峰,等. 重庆地区婴幼儿重症肺炎呼吸道病毒病原分析[J]. 中华儿科杂志,2010,48(2):143-147.

[2] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 阎孝忠,编集. 北京:人民卫生出版社,2006:6.

[3] 田大伟,王薛平,吴春青. 儿童肺炎反复发作原因前瞻性调查及防控对策研究[J]. 临床肺科杂志,2018,23(5):872-876.

[4] 吴鞠通. 温病条辨[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:295.

[5] 江勋源. 正气存内, 邪不可干——中西医对病因学认识的异同[C]//世界中西医结合大会,2007.

[6] 金丽娟. 病理生理学[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:744-756.

[7] 马超英,江光明,万兰清,等. 717 复方制剂对小白鼠盲肠结扎穿孔术后所致感染性休克的影响[J]. 中国危重病急救医学,1996,8(1):10-11.

[8] 耿耘,马超英,肖诚,等. 牛珀至宝丹对内毒素休克大鼠血液流变学的影响[J]. 中国危重病急救医学,1997,9(12):715-717.

[9] 马超英, 耿耘. 论中医扶正祛邪法则在调控和诱导全身炎症反应综合征/代偿性抗炎反应综合征平衡中的应用[J]. 中国中西医结合急救杂志,2006,13(1):3-5.

[10] 舒静,陈芳,闫慧敏. 儿童难治性肺炎支原体肺炎中医证型特点之理论探讨[J]. 中国中医急症,2018,27(5):871-873.

[11] 周靖媛,韩新民.《小儿药证直诀》对肺炎喘嗽诊治的启示[J]. 浙江中医药大学学报,2018,42(8):613-616.

[12] 杨贵荣, 杨长春. 参附注射液在危重病中的应用进展[J]. 解放军药学报,2017,33(3):259-261.

[13] 董玉华. “胃气”对成年人重症肺炎预后的影响[J]. 蛇志,2009,21(1):13-14.

[14] 黄富军,陈秀娣,朱锦辉. 参附注射液应用于儿童支气管哮喘治疗的临床研究[J]. 中国现代医生,2014,52(31):70-72.

[15] O'Brien M. The Reciprocal relationship between inflammation and coagulation[J]. Topics in Companion Animal Medicine,2012,27(2):46.

[16] 黄彩芝,莫丽亚,张新萍,等. 重症肺炎患儿血浆纤维蛋白单体与 D-二聚体水平分析[J]. 实用预防医学,2016,23(9):1063-1065.

[17] 薛艳英,崔娜,李俊芳,等. 从“瘀”论治社区获得性肺炎及肺实变[J]. 中国中医急症,2016,25(9):1711-1713.

[18] 张雪荣,李玉兰,崔瑞琴, 等. 中药熨法治疗小儿肺脾气虚型咳喘疗效观察[J]. 光明中医,2008,23(2):188-189.

(收稿日期 2018-11-29)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号:78-98　联系邮箱:zgzyjzyx@126. com　投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·临床报道·

五草清泉饮治疗急性肾盂肾炎的疗效分析*

刘 琴 钱静燕△ 刘红梅 王俊军
(上海市青浦区中医医院,上海 201700)

中图分类号:R692.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1047-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.029

【摘要】 **目的** 观察五草清泉饮配合西药治疗急性肾盂肾炎的临床疗效及安全性并探讨其作用机制。**方法** 患者 114 例随机分为两组,两组均给予基础治疗,观察组在对照组基础上配合五草清泉饮汤剂治疗。观察两组的临床症状总积分、主要临床症状积分、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及复发率。比较两组的临床疗效。**结果** 观察组总有效率为 94.34%,高于对照组的 88.46%($P<0.05$);治疗后两组主要临床症状总积分、主要临床症状(发热,腰酸腰痛,膀胱刺激症状)评分均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组 CRP、PCT 水平均低于治疗前($P<0.05$),但组间差异无统计学意义($P>0.05$)。两组复发率比较,观察组低于对照组($P<0.05$)。**结论** 五草清泉饮配合西药治疗急性肾盂肾炎能明显提高治疗疗效,并降低复发率。

【关键词】 急性肾盂肾炎 中医药疗法 五草清泉饮

Clinical Effects of *Wucao Qingquan Decoction* on Acute Pyelonephritis *Liu Qin, Qian Jingyan, Liu Hongmei, et al. Qingpu Traditional Chinese Medicine Hospital of Shanghai, Shanghai* 201700, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical efficacy and safety of *Wucao Qingquan Decoction* combined with Western medicine on acute pyelonephritis, and to explore its mechanism. **Methods**: 114 cases were randomly divided into the treatment group and the control group. The control group received routine treatment. The treatment group was treated with *Wucao Qingquan Decoction* on that basis. The total scores of clinical symptoms, main clinical symptoms, CRP, PCT and recurrence rate of the two groups were observed, and the clinical efficacy was compared. **Results**: The total effective rate of the treatment group was 94.34%, higher than that of the control group(88.46%)($P<0.05$). After treatment, the total scores of main clinical symptoms and the score of main clinical symptoms(fever, low back pain, bladder irritation) in the two groups were lower than those before treatment($P<0.05$), and the treatment group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, CRP and PCT were lower than those before treatment($P<0.05$). However, there was no significant difference between the groups($P>0.05$). The recurrence rate of the treatment group was lower than that of the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Wucao Qingquan Decoction* combined with Western medicine on acute pyelonephritis can significantly improve the therapeutic effects.

【**Key words**】 Acute pyelonephritis; Therapy of traditional Chinese medicine; *Wucao Qingquan Decoction*

急性肾盂肾炎是由细菌(极少数可由真菌、病毒、原虫等)引起的肾盂、肾实质的急性感染性炎症,其中以大肠埃希菌为主要致病菌,一般伴有下尿路感染,临床上有时不易严格区分。本病起病急,可发生于各年龄阶段,其中以育龄女性最多见。根据临床病程,肾盂肾炎可分为急性及慢性两期,急性肾盂肾炎如治疗拖延或不当可转为慢性肾盂肾炎,而慢性肾盂肾炎是导致慢性肾功能不全的重要原因[1]。对于急性肾盂肾炎患者而言,如果不能得到及时有效的治疗,可能导致患者相关脏器和系统并发感染,而降低患者的生活质量,甚至危及其生命健康。五草清泉饮是上海市青浦区中医医院老中医冯绍中临床治疗急性泌尿道感染的经验方。本文为探讨临床治疗急性肾盂肾炎的有效方法,观察了五草清泉饮联合抗菌药物治疗急性肾盂肾炎的疗效。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断标准按照《实用内科学》[2]中急性肾盂肾炎的诊断;中医诊断标准按照《中医病证诊断疗效标准》[3] 中热淋-湿热下注证的诊

* 基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划资助项目(ZY3-RCPY-2-2075);上海市青浦区卫生计生系统学科建设与人才培养项目(MY2015-19);青浦区卫生和计划生育委员会科技项目(W2016-12)
△通信作者(电子邮箱:13818005343@163.com)

断。纳入标准:符合西医及中医诊断标准;年龄 18~80 岁;体质量 45~90 kg;均经医院伦理委员会审核,且患者或家属签署知情同意书;依从性良好,能够配合完成治疗。排除标准:不符合纳入标准者;未按规定用药或中断治疗者; 无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;慢性肾盂肾炎,复杂性尿路感染,梗阻性尿路感染,长期卧床及留置导尿者;严重营养不良或伴有严重心肺疾病者;伴有严重肝肾功能不全者;妊娠期、哺乳期妇女;怀疑或确有酒精、药物滥用病史,精神病患者;过敏体质及对本药过敏者。退出标准:入组随访中自然脱落、失访者;受试者发生严重并发症或特殊生理变化时,不宜继续接受试验而退出者;试验中,受试者依从性差,不符合规定用药者。

1.2　*临床资料*　选取 2016 年 6 月至 2018 年 5 月在上海市青浦区中医医院就诊的门急诊及住院患者共计 114 例,按就诊时间的先后顺序获得选取的随机数字,再对随机数字进行处理分组, 随机分为观察组和对照组。其中观察组 57 例,剔除 2 例(1 例诊断糖尿病,1 例合并肺部感染),失访 2 例,对照组 57 例,剔除 1 例(1 例并发妇科感染),失访 4 例。最终共有 105 例患者纳入统计分析,观察组 53 例,对照组 52 例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组临床资料比较

组　别	n	性别(n,男/女)	年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	症状总积分(分,$\bar{x}\pm s$)
观察组	53	11/42	28.60±10.00	9.37±2.28
对照组	52	12/40	39.08±10.79	1.19±2.47

1.3　*治疗方法*　所有患者均给予生活和护理上的指导。对照组给予基础治疗:选择头孢他啶(海南海灵化学制药有限公司,生产批号 1901181)每次 1.5 g,每日 2 次,静滴 14 d,对于尿路刺激症状严重者可给予碳酸氢钠(上海黄海制药有限公司,生产批号 181102)每次 1 g,每日 3 次,碱化尿液,缓解症状[3]。观察组在对照组治疗的基础上辨证给予五草清泉饮,组成:白花蛇舌草 30 g,益母草 15 g,车前草 15 g,萹蓄草 15 g,生甘草 6 g,白茅根 30 g,生黄芪 15 g,炒白术 10 g,防风 6 g,冬葵子 10 g,知母 10 g,黄柏 10 g。血尿加琥珀 0.5 g(冲服),便秘加生大黄 3 g(后下),热毒盛加金银花 10 g,湿甚加生薏苡仁 15 g,热郁加柴胡 10 g。每日 1 剂,水煎取汁 800 mL,分早晚 2 次口服。两组均治疗 14 d。

1.4　*观察指标*　主要临床症状按照《中药新药临床研究指导原则》(2002 版)[4]。采用积分法对症状进行评分,将主要症状按轻重程度分为“–”“±”“+”“++”“+++”5 个等级,分值分别为 0、1、2、3、4 分,比较两组患者临床症状积分的变化情况。分别于治疗前后抽取患者的静脉血及尿液进行血常规、C 反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)及尿常规检测。对治疗过程中可能出现的不良反应如实详细地记录,对其可能原因进行分析,并进行一定期限的随访。

1.5　*疗效标准*　按照《中药新药临床研究指导原则》(2002 版)[4]拟定。痊愈:临床症状体征消失,2 次尿常规检查均阴性, 并于第 2、6 周复查尿菌 1 次, 均为阴性,追踪 6 个月无复发。显效:临床症状体征消失或基本消失,尿常规正常或接近常,尿菌阴性。有效:临床症状体征减轻,尿常规显著改善,尿培养偶有阳性。无效:症状及尿常规改善不明显,尿菌定检查仍阳性,或于第 2、6 周时尿菌为阳性。

1.6　*统计学处理*　应用 SPSS19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组临床疗效比较*　见表 2。观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 2　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	53	29	19	2	3	50(94.34)$^{\triangle}$
对照组	52	19	20	7	6	46(88.46)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$

2.2　*两组主要临床症状总积分比较*　见表 3。治疗后两组主要临床症状总积分均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表 3　两组主要临床症状总积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后
观察组	53	9.37±2.28	1.19±2.47$^{*\triangle}$
对照组	52	9.35±2.51	2.12±3.02*

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

2.3　*两组主要临床症状评分比较*　见表 4。治疗后两组主要临床症状(发热,腰酸腰痛,膀胱刺激症状)评分均低于治疗前($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组主要临床症状评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	发热	腰酸腰痛	膀胱刺激症状
观察组	治疗前	2.94±0.69	2.40±0.63	1.96±0.92
(n=53)	治疗后	0.19±0.81$^{*\triangle}$	0.36±0.74$^{*\triangle}$	0.51±0.64$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.94±0.73	2.35±0.76	1.96±0.82
(n=52)	治疗后	0.37±1.07*	0.65±0.88*	0.83±0.76*

2.4　*两组治疗前后血清 CRP 及 PCT 水平比较*　见表 5。治疗后两组 CRP、PCT 水平均低于治疗前($P<0.05$),但观察组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 5 两组治疗前后 CRP 及 PCT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CRP(mg/L)	PCT(μg/L)
观察组	治疗前	53.02±25.03	2.81±1.81
(n=53)	治疗后	6.97±13.64*	0.46±0.62*
对照组	治疗前	56.6±28.05	2.81±1.82
(n=52)	治疗后	8.35±12.32*	0.50±0.82*

2.5 两组复发情况比较 两组患者均获得随访,随访时间 6 个月。随访期间,观察组复发 2 例,复发率3.77%,对照组复发 5 例,复发率 9.62%。两组复发率比较,观察组低于对照组($P<0.05$)。

3 讨 论

急性肾盂肾炎的主要表现为寒战、高热、腰酸腰痛、乏力、小便淋漓涩痛等。小管细胞坏死、肾盂肾盏的黏膜充血水肿及急性间质炎为该病的常见病理表现。肾盂肾炎的病症机理十分不稳定,一旦治疗措施不当有极大概率导致病变程度加深,导致患者相关脏器和系统并发感染,降低患者的生活质量,严重者甚至危及其生命健康[5]。由于目前临床治疗中抗菌药物的广泛使用,导致耐药性越来越高,耐药杆菌也在不断增多,对肾盂肾炎的根治带来了极大的难度。中医药治疗急性肾盂肾炎,既可以消除细菌感染状态,又可以改善症状和体征,能明显改善患者的生活治疗,并减少抗菌药物使用[6-7]。中西医结合治疗急性肾盂肾炎,能相互结合发挥各自优势,提高急性肾盂肾炎的治疗效果[8]。

五草清泉饮是本院老中医冯绍中临床治疗急性泌尿道感染的经验方。冯绍中医师是上海市青浦地区的名老中医,临床工作 50 余载,具有丰富的临床经验,擅长治疗中医疑难杂病,并取得良好的临床疗效。五草清泉饮是其自制经验方,在临床中用于治疗急性尿路感染30 余年,临床疗效显著。急性肾盂肾炎属于现代医学病名,根据其临床症状表现,多属于中医学“淋证”“腰痛”等范畴。冯绍中老中医认为,热淋的病机是肾气亏虚,湿热之邪留恋下焦,膀胱气化失司。如《素问·评热病论》曰“邪之所凑,其气必虚”。《诸病源候论·诸淋候》指出“诸淋,由肾虚而膀胱热也……肾虚则小便数,膀胱热则水下涩,数而且涩则淋沥不宣,故谓之淋”。从八纲辨证多为热邪引起之里热实证。因感受外邪不同,体质差异,又分热毒内蕴、湿热下注、郁热气滞,兼有表证畏寒发热、表里同病等。但主要病变部位在肾与膀胱尿道[9-10]。故治疗上采用清热解毒,利水通淋,祛邪为基本治法。因此处方中使用白花蛇舌草、萹蓄草、车前草、冬葵子、生甘草清热解毒,利水通淋;白茅根凉血止血,利尿而不伤阴,善治血分之热;益母草活血行水,《本草汇言》言其行血养血、行血而不伤新血,养血而不滞瘀血,成为血家之圣药也,现代药理研究证实,活血化瘀药能改善微循环,抑制炎症反应,改变机体免疫反应的作用,而具有增强抗感染,加速创伤的愈合,促进增生性疾病的转化和吸收等作用[11-12];黄柏、知母相伍,出自李东垣《兰室秘藏》滋肾丸,明代李时珍在《本草纲目》中记载药对知母、黄柏,“知母之辛苦寒凉,下则润肾燥而滋阴,上则清肺金而泻火,乃二经气分药也;黄柏则是肾经血分药,故二药必相须而行”,故两药合用,不仅滋阴降火,清热除湿,还具有引药下行等功效[13-14];黄芪、白术、防风为玉屏风散方,益气健脾,调和营卫,扶正祛邪[15-16];诸药相合,共奏益气活血、清热凉血、利水通淋之功。

本观察表明,五草清泉饮联合抗菌药物治疗急性肾盂肾炎疗效显著,能明显改善患者的主要临床症状,提高治疗有效率,减少复发,值得临床进一步应用与研究。

参 考 文 献

[1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:432-436.

[2] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009:2341.

[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,1994:42-43.

[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,2002:156-172.

[5] 秦绍久. 左氧氟沙星联合三金片治疗急性肾盂肾炎的效果分析[J]. 当代医药论丛,2017,15(2):117-119.

[6] 齐作战,杨锋,金志. 中西医结合治疗急性肾盂肾炎膀胱湿热证临床观察[J]. 新中医,2017,49(12):61-63.

[7] 杨蕾. 健脾益肾清热利湿方辅助治疗急性肾盂肾炎的疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(12):52-54.

[8] 涂珙. 急性肾盂肾炎的中医药治疗[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(3):400-401.

[9] 张汉明. 中西医结合治疗急性肾盂肾炎的临床效果分析[J]. 中国处方药,2016,14(9):92-93.

[10] 邓巍. 中西医结合治疗急性肾盂肾炎 30 例观察[J]. 实用中医药杂志,2016,32(4):354.

[11] 罗宏. 中医治疗尿路感染的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(3):94-95.

[12] 苏婷婷,傅春升,张学顺. 活血化瘀药对临床抗菌药治疗效果的系统评价及临床用药分析[J]. 辽宁中医杂志,2016,43(11):2339-2340.

[13] 李利荣. 王春生辨治咳嗽经验[J]. 北京中医药,2015,34(7):547-548.

[14] 丁元庆.《兰室秘藏》应用知母黄柏之浅识[J]. 中医函授通讯,1995,15(2):14-15.

[15] 俞秋云,陈燕,唐铖,等. 朱佳运用加味玉屏风散治疗感染后咳嗽经验[J]. 湖南中医杂志,2018,34(10):21-23.

[16] 何庆东. 玉屏风散联合激素治疗小儿肾病疗效观察[J]. 心电图杂志:电子版,2018,7(3):119-120.

(收稿日期 2018-07-10)

痰热清注射液对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能与血清炎症细胞因子的影响*

陈　红　邓正旭　杜月君　宋　磊　林家晨　张士放　付道芳　徐治波△
(四川省成都市第二人民医院,四川 成都 610017)

中图分类号:R563.9　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1050-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.030

【摘要】 **目的** 观察痰热清注射液联合布地奈德对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)患者肺功能与血清炎症细胞因子的影响。**方法** 患者 158 例随机分为两组,对照组给予常规治疗,同时雾化吸入布地奈德混悬液,观察组在此基础上静脉滴注痰热清注射液,两组疗程均为 14 d。观察两组临床疗效,对比两组治疗前后第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)等肺功能指标与白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等血清炎症细胞因子水平。**结果** 治疗后观察组总有效率为 94.94%,明显高于对照组的 84.81%($P<0.05$);治疗后两组肺功能指标、各项血清炎症细胞因子水平均有改善($P<0.05$),且观察组各项指标改善情况均显著优于对照组($P<0.05$)。**结论** 痰热清注射液联合布地奈德治疗 AECOPD 患者临床疗效显著,可有效改善患者肺功能,降低患者炎症反应。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病　痰热清注射液　布地奈德　肺功能　炎症细胞因子

Effects of *Tanreqing Injection* Combined with *Budesonide* on Pulmonary Function and Serum Inflammatory Cytokines in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Chen Hong, Deng Zhengxu, Du Yuejun, et al.　The Second People's Hospital of Chengdu, Sichuan, Sichuan, Chengdu 610017, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effect of *Tanreqing Injection* combined with *Budesonide* on pulmonary function and serum inflammatory cytokines in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD). **Methods**: 158 patients with AECOPD were randomly divided into two groups. The control group was given routine treatment, and budesonide suspension was inhaled by atomization. The observation group was given *Tanreqing Injection* intravenously on this basis. Both groups were treated for 14 days. The clinical efficacy of the two groups were observed. The changes of pulmonary function indexes, such as FEV1%, FVC and FEV1/FVC, and the levels of serum inflammatory cytokines, such as IL-6, IL-8, TNF-α, were compared between the two groups before and after treatment. **Results**: After treatment, the total effective rate of the experimental group was 94.94%, significantly higher than that of the control group (84.81%)($P<0.05$); the pulmonary function index and serum inflammatory cytokine levels were improved in both groups ($P<0.05$), and the improvement of the experimental group were significantly better than those of the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Tanreqing Injection* combined with *Budesonide* is effective on AECOPD, which can effectively improve the pulmonary function and reduce the inflammatory response of the patients.

【**Key words**】 Chronic obstructive pulmonary disease; *Tanreqing Injection*; *Budesonide*; Pulmonary function; Inflammatory cytokines

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气流不完全可逆受限并呈进行性发展为特征的疾病,与肺部对有害气体或有毒颗粒的异常炎症反应有关。在全球范围内,COPD 是引起死亡和功能致残的主要疾病之一[1]。临床上根据患者病情,将 COPD 分为稳定期和急性加重期(AECOPD)。目前,大量研究证实 COPD 病情的进展与肺功能持续下降、机体炎症反应的增强密切相关[2-3]。尤其是 AECOPD 可导致患者肺功能进行性下降,增加临床住院率、治疗失败率和病死率,给患者家庭和社会带来沉重的经济负担[4]。目前临床上通过抗感染、解痉、平喘等常规手段治疗 AECOPD,但难以取得较为理想的效果,患者仍反复发生病情急性加重[5-6]。本研究主要观察痰热清注射液联合布地奈德对 AECOPD

*基金项目:四川省成都市科技惠民项目(2015-HM01-00621-SF)
△通信作者(电子邮箱:xuzb88@126.com)

患者肺功能与血清炎症细胞因子的影响，为临床 COPD 的治疗提供一定参考依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准：经病史、胸部 CT、肺功能、血常规等检查，AECOPD 诊断明确；符合《慢性阻塞性肺疾病诊治指南》中的诊断标准[1]；签署知情同意书；经本院医学伦理委员会批准。排除标准：限制性通气功能障碍者；由于可逆性气道阻塞性肺疾病所致肺功能下降者，如哮喘；胸廓畸形、严重肺间质纤维化者；合并严重支气管扩张、活动性肺结核者；合并严重系统性疾病者，如心、肝、肾功能不全、恶性肿瘤者；对本研究使用药品过敏者。

1.2 临床资料 将 2017 年 1 月到 2018 年 6 月期间本院呼吸科确诊的 158 例 AECOPD 患者，经随机数字表法分为观察组与对照组各 79 例。观察组男性 58 例，女性 21 例；年龄 57~91 岁，平均(67.29±9.48)岁；病程 5~31 年，平均(13.22±5.97)年。对照组男性 55 例，女性 24 例；年龄 58~89 岁，平均(67.34±10.23)岁；病程 6~29 年，平均(12.27±6.11)年。两组临床资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者常规治疗相同，均给予持续低流量吸氧、抗感染、解痉、平喘等 COPD 常规处理，其中包括吸入用布地奈德混悬液（澳大利亚阿斯利康有限公司，规格 2 mL:1 mg，批号 LOT322327）1 mg 雾化吸入，每日 2 次，必要时根据病情给予无创呼吸机辅助通气。此外，观察组患者在常规治疗的基础上加用痰热清注射液（上海凯宝药业股份有限公司，规格 10 mg/支，批号 140422）20 mL，加入 250 mL 0.9%氯化钠注射液中，静脉滴注，每日 1 次，两组均连续治疗 14 d。

1.4 观察指标 1)肺功能。治疗前后分别使用肺功能仪(美国 Sensormedics Vmax229d 肺功能仪)检测患者肺功能指标：第 1 秒用力呼气量占预计值的百分比(FEV1%)、用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气容积占用力肺活量的百分比(FEV1/FVC)。2)血清炎症细胞因子水平。操作方法和步骤严格按照试剂盒(购自北京科瑞美科技有限公司)说明进行。分别于治疗前 1 d 及治疗结束后次日清晨采集患者空腹血 5 mL，注入离心管，待自然凝固后，经 4 000 r/min 4 ℃离心 10 min，分离血清，采用双抗体酶联免疫吸附试验测定血清炎症细胞因子：白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。

1.5 疗效标准 根据《COPD 诊断治疗指南》中疗效评定标准进行临床疗效判定[1]。显效：治疗后患者体温恢复正常，咳嗽、咯痰、发热、气促等临床症状完全消失，肺部查体无干湿啰音，胸片或胸部 CT、血常规等影像学、实验室检查明显改善。有效：治疗后患者临床症状、体征、影像学及实验室检查情况有所改善。无效：治疗后患者临床症状、体征、影像学及实验室检查无改善，甚至加重。

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，组间比较采用独立样本 t 检验，组内治疗前后比较采用配对 t 检验，计数资料采用率或构成比表示。采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。治疗后 14 d 后，观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	79	64	11	4	75(94.94)$^{\triangle}$
对照组	79	53	14	12	67(84.81)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$

2.2 两组治疗前后肺功能指标比较 见表 2。治疗后两组各项肺功能指标 FEV1%、FEV1/FVC、MVV、VC 均较治疗前有明显改善($P<0.05$)；观察组各项肺功能指标改善情况均明显优于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	FEV1%(%)	FEV1/FVC(%)	FVC(L)
观察组	治疗前	45.64±19.56	41.60±12.89	2.27±0.77
(n=79)	治疗后	61.13±20.95$^{*\triangle}$	53.24±14.96$^{*\triangle}$	2.93±0.8$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	45.12±18.75	43.17±13.14	2.41±0.64
(n=79)	治疗后	52.69±19.12*	47.71±13.15*	2.62±0.65*

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

2.3 两组治疗前后血清炎症细胞因子水平比较 见表 3。治疗后两组各项血清炎症细胞因子水平均较治疗前有显著改善($P<0.05$)；观察组各项血清炎症细胞因子改善情况均明显优于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后血清炎症细胞因子水平比较(ng/L，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	IL-6	IL-8	TNF-α
观察组	治疗前	67.18±20.06	42.24±10.09	58.12±11.80
(n=79)	治疗后	37.59±19.47$^{*\triangle}$	25.09±12.04$^{*\triangle}$	39.29±14.27$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	65.13±19.09	39.74±9.88	54.90±10.81
(n=79)	治疗后	48.87±18.17*	32.74±10.98	46.87±11.41*

2.4 不良反应 两组治疗期间均未发生明显不良反应。

3 讨 论

COPD 是一种以气道慢性炎症为特征的呼吸系统

疾病,发病率、死亡率高,并呈逐年上升的趋势,社会经济负担重,已成为重要的公共卫生问题[7-8]。目前,根据患者病情,COPD 分为稳定期与急性加重期。急性加重是 COPD 患者住院的主要原因。反复发作的急性加重导致患者肺功能进行性下降、呼吸功能加速恶化、体力活动能力逐步丧失、生活质量不断下降、出现各种并发症,并最终导致死亡[9]。因此 COPD 患者急性加重期的治疗尤其重要。

肺功能是一项客观的测试指标，是诊断 COPD 的金标准。通过肺功能测试检测到不完全可逆性气流受限的存在是诊断 COPD 的必备条件。可直接反映气流受限的指标主要包括 FEV1%、FVC、FEV1/FVC 等[10-11]。AECOPD 患者的疗效可通过肺功能的改善来反映。大量研究认为 COPD 的发生基础与肺泡巨噬细胞、中性粒细胞等炎症细胞的激活密切相关，炎症细胞激活后迅速释放多种炎症细胞因子,并诱发炎症级联反应,或称瀑布效应，当体内炎症细胞因子达到一定水平将诱发 AECOPD,导致肺组织进一步受损。炎症细胞因子是诱发 AECOPD 的重要原因,因此,有效地抗炎和抑制炎症细胞因子的释放对 AECOPD 的治疗具有重要意义。AECOPD 患者体内大量存在的炎症细胞因子包括 IL-6、IL-8、TNF-α 等[12-16]。其中 IL-6 是机体重要的炎症介质,可以诱导 B 淋巴细胞的增殖活化,对病原菌产生杀伤作用，同时也是 COPD 受损气道的重要标志物[12]。IL-8 是白细胞趋化因子,参与呼吸道炎症,导致管腔狭窄、管壁增厚、阻塞气道[13-14]。TNF-α 是一种促炎细胞因子,可引起炎症细胞聚集、花生四烯酸释放,加重局部损伤、促进组织纤维化,还可破损上皮细胞完整性,导致肺气肿[15-16]。AECOPD 患者治疗前后体内炎症细胞因子水平反映了临床疗效。

布地奈德是一种高效局部抗炎的糖皮质激素,可增强患者气道炎症细胞的稳定性，有效抑制患者机体中炎症介质的释放,缓解呼吸道炎症、应激及黏液分泌,并可抑制支气管收缩物质的合成,减少平滑肌收缩,改善患者呼吸道痉挛状态。痰热清注射液是国家乙类中药,主要成分包括黄芩、连翘、金银花、熊胆粉、山羊角等。其中黄芩可抗炎、抗变态反应,金银花、连翘可抑制和杀灭多种病原微生物,山羊角具有解毒功效,熊胆粉可解痉挛。诸药配伍使得痰热清注射液具有抗炎抑菌、清热解毒、改善支气管收缩等作用,能增强机体防御功能。相关研究表明痰热清注射液能有效抑制炎症信号通路的相关活化过程,有效抑制 TNF-α 等在内的多种炎症细胞因子的表达,减缓体内炎症反应。

本研究显示,治疗后两组患者肺功能、血清炎症细胞因子水平均较治疗前明显改善，而观察组患者治疗总有效率明显高于对照组，并且治疗结束后观察组患者各项肺功能指标改善情况显著优于对照组，观察组各项血清炎症细胞因子水平显著低于对照组，差异有统计学意义。这与孙颖等的研究提示痰热清注射液具有抗炎作用的结果一致[17]。

综上所述，痰热清注射液联合布地奈德治疗 AECOPD,可显著改善患者肺功能,有效降低患者机体炎症反应,两者结合可发挥良好的治疗作用,安全可靠。

参 考 文 献

[1] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2007,30(1):8-17.

[2] Kurt OK,Tosun M,Kurt EB,et al. Pentraxin 3 as a novel biomarker of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease[J]. Inflammation,2015,38(1):89-93.

[3] Bhat TA,Panzica L,Kalathil SG,et al. Immune dysfunction in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. Ann Am Thorac Soc,2015,12 (Suppl 2):S169.

[4] 蔡柏蔷. 放至全球而皆准的策略——我看《GOLD 颁布的 COPD 全球策略 (2011 年修订版)》[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(5):351-355.

[5] 郭洁,张勇,武蕾,等. 慢性阻塞性肺疾病缓解期的中医治疗[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(3):337-339.

[6] 陈丽珺,王倩,赵明栋,等. 噻托溴铵替代 ICS/LABA 治疗极重度频繁发作 COPD 疗效的回顾性分析 [J]. 中华肺部疾病杂志:电子版,2016,9(5):528-532.

[7] Zhong N,Wang C,Yao W,et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large,population-based survey[J]. Am J Respir Crit Care Med,2007,176(8):753-760.

[8] Hagstad S,Backman H,Bjerg A,et al. Prevalence and risk factors of COPD among never-smokers in two areas of sweden-occupational exposure to gas,dust or fumes is an important risk factor[J]. Respir Med,2015,109(11):1439-1445.

[9] Matos P,Kampelmacher MJ,Esquinas AM. Home non-invasive mechanical ventilation use following acute hypercapnic respiratory failure in COPD. A solid protective factor [J]. Respir Med,2015,109(9):1234.

[10] Chang JH,Lee JH,Kim MK,et al. Determinants of respiratory symptom development in patients with chronic airflow obstruction[J]. Respir Med,2006,100:2170-2176.

[11] Chen H,Liang BM,Tang YJ,et al. Relationship between 6-minute walk test and pulmonary function test in stable chronic obstructive onary disease with different severities[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(17):3053-3058.

[12] 鲍舟君,王晔恺,李翊卫,等. 慢性阻塞性肺疾病伴肺炎患者中血清 IL-6、TNF-α、AAG 检测价值比对研究[J]. 医学研究杂志,2012,41(6):137-140.

[13] Ko FWS,Leung TF,Wong GWK,et al. Measurement of tumor necrosis factor-alpha, leukotriene B4, and interleukin 8 in the exhaled breath condensate in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis,2008,2(1):79-86.

[14] 曾建红,黄健莹,曾军,等. COPD 患者治疗前后血液细胞因子变化的检测与意义[J]. 临床肺科杂志,2013,18(8):1403–1404.
[15] Dima E, Rovina N, Gerassimou C, et al. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2010, 5(default): 287–296.
[16] 赵宁波,王东兴,杜学航. 痰热清注射液治疗呼吸系统疾病临床应用新进展[J]. 中国中医急症,2018,27(4):740–742.
[17] 孙颖,张玉龙,毛文娟,等. 痰热清注射液联合孟鲁司特治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2018,18(3):541–544.

(收稿日期 2019–02–21)

A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的疗效及对患者 ADL 评分的影响

崔延超 吴 琼 何 娟
(西安交通大学第一附属医院,陕西 西安 710061)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004–745X(2019)06–1053–03
doi:10.3969/j.issn.1004–745X.2019.06.031

【摘要】 目的 观察 A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的疗效及对患者日常生活能力量表(ADL)评分的影响。**方法** 患者 80 例随机分为两组,对照组给予 A 型肉毒素,研究组在对照组患者的治疗基础上给予针灸治疗,研究分析两组患者治疗后的临床效果、肢体运动能力、运动评定量表(MAS)评分、日常生活能力量表(ADL)评分以及 Fugl–Meyer 评估表(FMA)评分情况。**结果** 研究组治疗有效率为 92.50%,明显高于对照组的 70.00%($P<0.05$);研究组肢体运动能力明显优于对照组($P<0.05$);研究组治疗后 MAS 评分明显低于治疗前($P<0.05$);研究组治疗后 ADL 评分明显高于对照组治疗前($P<0.05$);研究组 FMA 评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的疗效明显,对患者 ADL 评分有积极的影响,临床价值突出。

【关键词】 脑卒中后痉挛性足下垂 A 型肉毒素 针灸 ADL 评分

脑卒中的致残率、发病率、致死率等各项指标均较高,对患者的心脑血管会造成严重伤害,而且大多数脑卒中幸存患者丧失运动功能及日常生活能力[1]。脑卒中患者出现痉挛性足下垂的主要原因是患者的神经细胞以及传导运动的通路存在障碍,使得患者的运动功能丧失等[2]。对于该类疾病的治疗,应尽早发现尽快治疗,采取良好的措施对患者进行医治。本院发现,A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的疗效显著。因此,笔者特选取本院近年来收治的脑卒中后痉挛性足下垂患者共 80 例作为研究对象进行研究分析。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 纳入标准:患者意识清晰;未进行溶栓治疗;表达能力以及阅读能力正常;膝关节伸展的条件下,其踝跖屈肌存在痉挛,同时改良 Ashoworh 评分≥2 级[3];足踝运动和站立困难均由踝跖屈肌痉挛所引起;签署知情同意书;经医院伦理委员会批准。排除标准:原发性精神病者;老年痴呆者;合并恶性肿瘤者;有精神病史、风湿、类风湿性关节炎病史者;肝脏肾功能不正常者;1 个月之内有感染病史者;理解能力存在严重障碍或依从性差者;因其他原因出现中断治疗情况视为无效者[4]。

1.2 *临床资料* 选取本院在 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的脑卒中后痉挛性足下垂患者 80 例,按照随机数字表法分为对照组与研究组各 40 例。研究组男性 22 例,女性 18 例;年龄 51~85 岁,平均(63.7±5.3)岁;病程 0.5~1.2 年,平均病程(0.7±0.1)年;脑梗死 21 例,脑出血 19 例。对照组男性 26 例,女性 14 例;年龄 49~82 岁,平均(63.4±2.4)岁;病程 0.3~1.2 年,平均(0.8±0.1)年;脑梗死 18 例,脑出血 22 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* 两组均予相同的常规治疗[5],即对患者血压的控制、血糖的控制,时刻观察并记录患者的水/电解质平衡和酸碱平衡,对两组患者实施相同的护理措施,包括环境护理、饮食护理、康复训练护理、体能护理等。1)对照组治疗。在对患者注射前,需要用灭菌后的 0.9%氯化钠注射液将 A 型肉毒素进行溶解,再对患者的皮肤进行消毒,医护人员向患者的靶肌肉内进行注射 A 型肉毒素,保证患者的每块肌肉总注射量为在 50~100 U 之间[5-6],每个靶肌肉内最多有 4 个注射点,仅注射 1 次。2)研究组治疗。研究组患者在对照组

患者的治疗基础上给予针灸治疗，选穴：百会、风池、太阳、肩髃、合谷、曲池、秩边、环跳、阳陵泉、足三里、内外膝眼、太冲、阳交、丘墟、侠溪。针灸前需要对毫针进行消毒，同时对患者的皮肤也要选取 75%的酒精进行消毒，采用双手进针法对患者进行针灸[7]。针灸疗程为 30 d，每次 30 min，每日 1 次[8]。

1.4　观察指标　1)两组患者的肢体运动能力。患者肢体运动能力按 Brunnstrom6 阶段法评定：第 1 阶段为迟缓期；第 2 阶段为联合反应期；第 3 阶段为共同运动初期；第 4 阶段为共同运动期(部分分离运动期)；第 5 阶段为分离运动期；第 6 阶段为协调性运动期[9]。2)两组患者的运动评定量表(MAS)评分。在对患者治疗前后进行跖屈肌张力的评估，共分为 4 个等级对其评分，评分越低，表示治疗效果越好[10]。3)两组患者的日常生活能力量表(ADL)评分。ADL 评分满分 100 分，分数越高意味着生活能力越好[11]。4)两组患者的 Fugl-Meyer 评估表(FMA)评分。FMA 评分标准：轻度运动障碍分值96~99 分。中度运动障碍分值 85~95 分。明显运动障碍分值 50~85 分。严重运动障碍分值<50 分[12]。

1.5　疗效标准　显效：经治疗患者病情明显好转，临床症状大部分改善。有效：治疗后患者病情好转，临床症状部分改善。无效：治疗后患者病情无好转或反而加重。以显效和有效判断有效率，有效率=(有效+显效)/总例数×100%[8]。

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

2　结　果

2.1　两组临床疗效比较　见表 1。研究组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
研究组	40	17	20	3	37(92.50)$^{\triangle}$
对照组	40	13	15	12	28(70.00)

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$

2.2　两组的肢体运动能力比较　见表 2。经治疗，两组的下肢运动能力均有改善，其中研究组的改善情况优于对照组($P<0.05$)。

表 2　两组治疗前后 Brunnstrom 分级比较(n)

组　别	时　间	1	2	3	4	5	6
研究组	治疗前	13	9	7	9	2	0
(n=40)	治疗后	2	4	11	12	9	2
对照组	治疗前	15	6	8	7	3	1
(n=40)	治疗后	6	6	17	8	2	1

2.3　两组 MAS 评分比较　见表 3。治疗后，两组患者的 MAS 评分在治疗 4 周后均较治疗前所改善，研究组患者改善更为显著($P<0.05$)。

表 3　两组 MAS 评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后 1 周	治疗后 2 周	治疗后 4 周
研究组	40	4.01±0.15	3.23±0.18	2.33±0.14	2.02±0.13$^{*\triangle}$
对照组	40	4.24±0.23	3.80±0.22	2.61±0.50	2.34±0.21

与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与对照组同期比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.4　两组 ADL 评分和 FMA 评分比较　见表 4。经治疗后，两组患者的 FMA 评分和 ADL 评分均显著改善，且研究组患者的改善程度更为显著($P<0.05$)。

表 4　两组治疗前后 FMA 评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	FMA 评分	ADL 评分
研究组	治疗前	12.23±3.40	23.45±2.50
(n=40)	治疗后	52.46±11.83$^{*\triangle}$	50.24±4.22*
对照组	治疗前	11.72±3.82	22.62±2.93
(n=40)	治疗后	31.53±11.84*	50.51±2.76*

3　讨　论

下肢功能存在障碍是脑卒中的典型症状，其中以足下垂的表现最为明显，病程长、不易痊愈、死亡率极高是脑卒中的主要特点[13]。患有脑卒中的原因是患者的抵抗力较差，脑部血液供应存在障碍，脂质分泌能力较差。脑卒中患者的临床表现为神经功能受损，肢体活动存在障碍，严重者会存在意识障碍，头晕、目眩、半身不遂，治疗过程中还会出现多种不良反应[14]，且病情恢复较慢。因此，基于该病的特殊性，在治疗阶段中需要及时对患者进行病情监测。现代医学治疗该病的方法众多，但是均会引起该病的并发症且治疗时间长，易反复发作，安全性不高[15]。因此，选择一种科学有效的治疗方法尤为重要。

本观察发现，A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的临床疗效显著，是一种科学可行的治疗方法。结果显示，研究组患者的治疗有效率明显高于对照组患者，该项结果与相关文献结果表现一致。由此可见，采用 A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的治疗效果明显，临床价值较高，A 型肉毒素联合针灸适合在临床治疗上进行。相关文献显示，A 型肉毒素属于一种细菌性毒素，可以有效作用于患者的外周胆碱能受体从而达到抑制乙酰胆碱释放的目的，使得患者的肌肉收缩力大大降低。A 型肉毒素的注射可以将患者的主动肌和拮抗肌重新建立起力量平衡，进一步缓解患者的症状，对患者的姿势有效调整，有效对患者的运动功能进行提高和改善。本文显示，所有研究对象

在经过肉毒素与针灸联合治疗后，各项身体指标都呈现良好的生理状态。针灸以中医理论为基础，发挥了温通经脉、调和气血等作用，两种治疗方法的有效结合，对患者的痉挛程度有显著的改善效果，患者的肢体运动能力得到了有效提高，步行能力大大升高，患者及其家属的满意程度较高[16]。除此之外，针灸可以进一步将患者的病因诊断出来，辨别疾病性质，然后对其作出判断，本着通经络、调气血的原则对患者进行治疗，使得患者体内的阴阳达到平衡状态，体内的脏腑功能达到调和状态，进一步预防了其他疾病的产生。同时对患者进行 A 型肉毒素注射治疗，不仅仅对患者的损伤程度较小，而且见效快、不影响患者的正常生活和工作。本观察也显示，研究组患者的生活质量评分明显升高，采用 A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂患者进行治疗，对患者的生活有积极的改善，有效减轻了患者及其家属的心理负担，对患者恢复正常生活具有显著的促进作用。针灸可以通过特殊的外周感觉传入方式调整神经反射环路中的每个神经元的兴奋性与敏感性[17]。针灸可以有效实现患者的大脑皮层的功能代偿和重组，促进患者恢复正常的生理运动模式，具有显著的改善和促进作用。对患者的百会、风池、太阳、肩髃、合谷、曲池、秩边、环跳、阳陵泉、足三里、内外膝眼、太冲、阳交、丘墟、侠溪等穴位进行针灸，其中百会穴为诸阳之会，可以有效会疏通脉络，调节患者体内的阴阳平衡，促进患者的脑部血液循环；风池穴有祛风止痛之功效，可以有效缓解患者头痛、紧张等情绪等。足三里为胃经合穴，有益气壮阳之功效；阳陵泉、太冲、阳交、丘墟、侠溪为肝胆经之要穴，有舒经理气调血之功效。同时上述诸穴分布在小腿外侧，合用可明显改善小腿外侧肌肉肌力及肌张力，有效改善足下垂症状。针灸以中医理论为基础，采用针刺对患者的疾病进行治疗，该方法适应性广、疗效显著、医师操作方便、安全性较高、经济负担少，是临床上大多数患者选择的治疗方法。本项研究中，发现经治疗后，研究组患者的 FMA 评分明显高于对照组患者。即 A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的治疗可促使患者恢复自身本体感觉，防止肢体关节、肌肉挛缩，有效调动脑组织残余细胞功能，使脑功能重新组织和再建，减轻伤残程度。

综上所述，A 型肉毒素联合针灸对脑卒中后痉挛性足下垂的疗效明显，对患者 ADL 评分有积极的影响，临床价值突出。

参 考 文 献

[1] 张梅莹，毛世刚，于洋，等. 肌电触发电刺激对脑卒中后痉挛性足下垂的影响[J]. 中国康复理论与实践，2015，21(3)：256–259.

[2] Jang SH, Ahn SH, Park SM, et al. Alcohol neurolysis of tibial nerve motor branches to the gastrocnemius muscle to treat ankle spasticity in patients with hemiplegic stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(24): 506–508.

[3] 魏海棠，彭涛，杨露，等. 肉毒素局部注射联合康复训练对脑卒中后偏瘫痉挛性足下垂的治疗效果观察[J]. 山东医药，2017，57(27)：55–57.

[4] Dabbous OA, Mostafa YM, Noamany HAE, et al. Laser acupuncture as an adjunctive therapy for spastic cerebral palsy in children[J]. Lasers in Medical Science, 2016, 31(6): 1061–1067.

[5] 欧海宁，沈建虹，陈红霞，等. 超声引导和徒手肌肉定位法用于 A 型肉毒毒素治疗脑卒中患者痉挛性足下垂内翻的临床效果[J]. 中国康复医学杂志，2011，26(8)：728–733.

[6] 李铁山，魏小丽，李媛，等. 胫神经腓肠肌运动分支乙醇溶解术治疗脑卒中后痉挛性垂足的初步研究[J]. 中华物理医学与康复杂志，2007，29(3)：164–167.

[7] 荣积峰，黄强民，刘琳，等. 针刺肌筋膜疼痛触发点对脑卒中痉挛型足下垂和足内翻的疗效[J]. 中国康复理论与实践，2017，23(5)：591–594.

[8] 张千生. 针刺治疗脑卒中后足下垂的临床观察[J]. 中国康复医学杂志，2007，22(5)：461–462.

[9] Pandian S, Arya KN, Davidson EW. Comparison of brunnstrom movement therapy and motor relearning program in rehabilitation of post-stroke hemiparetic hand: a randomized trial[J]. J Bodyw Mov Ther, 2012, 16(3): 330–337.

[10] 吴运景，刘世文，蔺勇. 脑卒中后足下垂的治疗方法[J]. 吉林医学，2007，28(2)：159–161.

[11] 安一，张欣，王政研. 电针结合康复技术治疗脑卒中后足下垂的临床观察[J]. 针灸临床杂志，2007，23(8)：43–44.

[12] 钱立锋. 醒脑开窍针法联合康复训练治疗脑卒中后足下垂的临床观察[J]. 中国中医药科技，2016，23(3)：325–326.

[13] 王秀汝. 早期介入传统中医康复的现代康复治疗对脑卒中后足下垂的疗效观察[J]. 中国现代医学杂志，2012，22(18)：87–90.

[14] Dursun N, Gokbel T, Akarsu M, et al. Randomized controlled trial on effectiveness of intermittent serial casting on spastic equinus foot in Children with cerebral palsy after botulinum Toxin-A treatment[J]. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2017, 96(4): 221.

[15] 欧海宁，黄彬，周凯欣，等. 不同定位技术引导 A 型肉毒毒素注射治疗脑卒中后足下垂内翻的效果[J]. 中国康复理论与实践，2015，21(6)：706–712.

[16] 张淑云，张通. 肉毒毒素治疗偏瘫后痉挛性足下垂及足内翻[J]. 国际脑血管病杂志，2002，10(4)：264–267.

[17] 朱其秀，于笑锋，李江，等. 乙醇阻滞胫神经治疗脑损伤后痉挛性足下垂疗效观察[J]. 山东医药，2008，48(23)：29–30.

(收稿日期 2018-09-10)

薄氏腹针联合隔姜灸治疗颈源性眩晕患者的临床观察*

谢晓梅　吴　倩　邓扬嘉　黄俊凡　刘　晶　杨光静△
(重庆市中医院,重庆 400011)

中图分类号:R681.5+5　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1056-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.032

【摘要】 **目的** 观察薄氏腹针联合隔姜灸治疗颈源性眩晕的临床效果并探讨其作用机制,为颈源性眩晕患者提供快速有效的中医非药物治疗手段。**方法** 患者 60 例随机分为两组。对照组采用静脉滴注山莨菪碱 10 mg 及肌肉注射异丙嗪 0.5 mg 治疗,观察组采用薄氏腹针加神阙穴隔姜灸疗法。**结果** 治疗后两组中医证候积分与治疗前比较均下降;且观察组积分低于对照组(均 $P<0.05$)。治疗结束后,随访 3 月。治疗后观察组总有效率为90.00%,高于对照组的 73.33%($P<0.05$)。治疗后两组眩晕评定量表(DARS)评分与治疗前比较均下降(均 $P<0.05$);且观察组评分低于对照组(均 $P<0.05$)。**结论** 薄氏腹针联合隔姜灸治疗颈性眩晕临床效果显著,可改善患者临床症状。

【关键词】 颈性源眩晕　薄氏腹针　隔姜灸　针灸

Clinical Research on the Efficacy of BOSHI Abdominal Acupuncture and Giger Moxibution on Cervical Vertigo

Xie Xiaomei, Wu Qian, Deng Yangjia, et al.　Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400011, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the clinical effect of BOSHI abdominal acupuncture and giger moxibution on cervical vertigo, so as to provide fast and effective non-drug treatment for patients with cervical vertigo. **Methods**: 60 patients were randomly divided into two groups. The control group was treated with intravenous injection of anisodamine 10mg and intramuscular injection of promethazine 0.5 mg. The test group was treated with BOSHI abdominal acupuncture combined with giger moxibution at Shenque point. **Results**: After treatment, the scores decreased significantly ($P<0.05$), and the decline of the test group was larger than that of the control group ($P<0.05$). The total effective rate of the experimental group was 90.00%, and the total effective rate of the control group was 73.33%($P<0.05$). After treatment, they decreased compared with those before treatment, and the decrease of the test group was larger than that of the control group (all $P<0.05$). **Conclusion**: BOSHI abdominal acupuncture combined with giger moxibution is effective on cervical vertigo, which can improve the clinical symptoms of patients.

【**Key words**】 Cervical vertigo; BOSHI abdominal acupuncture; Giger moxibution; Acupuncture and moxibustion

颈源性眩晕多由椎动脉颅外段病变引起椎基底动脉供血不足所致,是椎动脉型颈椎病的主要表现[1]。表现为头晕、目眩、恶心、呕吐、视物不清,头颈活动时诱发或加重,甚至摔倒为主要临床表现的综合征[2]。本病发病机制复杂,患者就诊时眩晕症状多较为严重,迫切需要快速缓解症状。近年来治疗本病多为药物疗法,但缺乏快速缓解症状的有效措施特别是中医非药物疗法及相关研究[3]。本研究基于中医经络学说、阴阳学说、五行学说理论,以循证医学为导向,旨在观察薄氏腹针联合隔姜灸治疗颈性眩晕的临床效果, 为颈源性眩晕患者提供快速有效的中医非药物治疗手段。现报告如下。

*基金项目:国家中医重点专科(ZD2301HL047);重庆市中医院院内课题(20160202)
△通信作者(电子邮箱:2098927997@qq.com)

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1)诊断标准:中医诊断及辨证标准参照《中医病证诊断疗效标准》[4];西医诊断标准根据《颈椎病诊治与康复指南》(2010 版)[5] 确定的颈型颈椎病诊断标准。2)纳入标准:年龄 20~80 岁;符合颈源性眩晕中西医诊断标准;生命体征平稳;血糖正常;本观察经笔者所在医院伦理委员会批准, 患者签署知情同意书。3)排除标准:不符合纳入标准者;生命体征异常者;低血糖者;妊娠或哺乳期女性;精神疾病病史者;晕针者;同时使用其他治疗眩晕药物者。

1.2　*临床资料*　选取 2017 年 1 月至 2018 年 4 月笔者所在医院急诊科收治的符合纳入标准的颈源性眩晕患者60 例。按随机数字表法分为观察组和对照组各 30 例。对照组男性 12 例,女性 18 例;平均年龄(43.50±

2.39)岁;平均病程(3.43±0.89)年,急性加重(3.28±1.04) d;合并颈椎病者 12 例,颈部外伤者 10 例,胸廓上口综合征者 8 例;无冠心病、糖尿病、高血压、慢性肾病等慢性疾病。观察组男性 11 例,女性 19 例;平均年龄(54.39±6.54)岁;平均病程(3.82±1.43)年;急性加重(3.47±0.96) d; 合并颈椎病者 12 例, 颈部外伤者 12 例,胸廓上口综合征者 6 例;无冠心病、糖尿病、高血压、慢性肾病等慢性疾病。两组性别、年龄、病情严重程度等比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.3 治疗方法 对照组采用中华医学会神经病学分会眩晕诊治专家共识建议[6]的方法静脉滴注山莨菪碱(河南天方药业股份有限公司,批号 1709182,规格 1 mL:10 mg)10 mg 加入 0.9%氯化钠注射液 250 mL 静滴及肌肉(臀部)注射异丙嗪(常州康普药业有限公司,批号 38171003, 规格 2 mL:50 mg)0.5 mg 治疗,6 d 为 1 个疗程。观察组使用薄氏腹针加神阙穴隔姜灸治疗,方法参照《薄氏腹针疗法》[7]取穴,主穴:中脘、下脘、气海、关元、商曲(双侧)、气穴(双侧)针刺地部。各分型取不同配穴,神经根型配穴选取曲池、外关、丰隆、足三里、太溪、悬钟;椎动脉型配穴选取天柱、风池、完骨,均为双侧。第 1 天开始针刺,每日 1 次,每次留针 20 min,同时联合神阙穴隔姜灸,共 6 d。

1.4 观察指标 记录患者的一般情况、既往史、中医证型等资料, 治疗前和治疗后每天分别进行 DHI 评分,并于治疗结束 1 个月、3 个月时进行随访,观察临床疗效并记录眩晕复发情况。根据相关资料将眩晕和常见的伴随症状、表征组成中医证候调查表[8],共涉及症状 56 项,精神、声音、体态、面色和舌象、脉象等 12 项表征,每个选项 1~3 分,总分为 150 分,分数越高,症状越严重。使用眩晕评定量表的评分系统(DARS)进行评分,对患者眩晕程度做出积分评价并对比。

1.5 疗效标准 使用 DHI 进行评价[9]。治愈:临床症状、体征消失或基本消失,症状、体征积分减少≥90%,随访 3 个月无复发。有效:临床症状、体征均有好转,症状、体征积分减少≥30%,<90%,但随访 3 个月偶有复发。无效:临床症状、体征无明显改善甚或加重,症状、体征积分减少<30%。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验。计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验。不符合正态分布采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 1。治疗后两组中医证候积分与治疗前比较均下降 (均 $P<0.05$);且观察组积分低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后中医证候积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后
观察组	30	89.30±6.32	45.67±8.72*△
对照组	30	91.41±7.60	56.90±9.57*

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

2.2 两组治疗前后 DARS 评分比较 见表 2。治疗后两组 DARS 评分与治疗前比较均下降(均 $P<0.05$);且观察组评分低于对照组(均 $P<0.05$)。

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

组 别	n	治疗前	治疗后
观察组	30	27.64±4.25	15.22±2.73*△
对照组	30	28.10±3.70	19.34±3.51*

2.3 两组临床疗效比较 见表 3。治疗结束后,随访 3 月。治疗后观察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	有效	无效	总有效(%)
观察组	30	15	12	3	27(90.00)△
对照组	30	10	12	8	22(73.33)

与对照组比较,△$P<0.05$

3 讨 论

颈源性眩晕是颈椎退行性变而引起的一种继发性的眩晕,好发于中老年人,发作时严重影响患者的生活质量。颈源性眩晕约占急诊眩晕患者 52%[10-11],属中医学眩晕范畴,多由劳损或体虚,致颈部经络痹阻、寒凝血瘀,气血不能上荣清窍引起[12]。颈源性眩晕发作给患者的生活带来严重的安全隐患。随着人口老龄化逐渐加快,年轻人不健康生活方式流行,患者日趋增多,目前临床治疗方式较多, 其中以药物治疗为主, 副作用大,医疗成本高,给患者带来一定的生理和经济负担[13]。目前国内外治疗急诊颈源性眩晕患者多以药物治疗为主,常用药物有天麻素、异丙嗪、丹红、葛根素等[14]。有学者研究中医薄氏腹针治疗颈性眩晕急性发作的效果评价[15],有研究表明隔姜灸对治疗颈源性眩晕有效,但未发现有薄氏腹针联合隔姜灸治疗急诊颈源性眩晕疗效的报道[16]。

中医治疗眩晕自古有之。目前中医药管理局制定眩晕中医辨证可分为肝阳上亢、痰浊中阻、气血亏虚、肾精不足和瘀血阻窍 5 种分型[17-18]。通过长期临床实践,笔者认为颈性眩晕的中医病机多属虚实夹杂,以中气亏虚,经络痹阻为多见。既有自身中气亏虚,又有寒、湿、瘀血为病邪阻滞经络。中气亏虚,则清阳不能上荣脑窍,引起头昏蒙不清;寒、湿、瘀血阻滞经络,经络痹塞不通,则头部重、胀、疼痛,转头时加重。以上与临床

观察到颈性眩晕的症状相符合。笔者认为,隔姜灸神阙穴具有补益中气的效果;腹针具有驱寒、除湿、散瘀的效果。二者联合使用可以补益中气,通痹止眩。因颈源性眩晕病性虚实夹杂, 故笔者提出腹针联合隔姜灸来治疗颈源性眩晕的方法,以隔姜灸的温阳、培元、补虚作用,来温通经络、补益中气,以期清阳上升;以腹针来驱寒、除湿、散瘀,祛除病邪、疏通经络,使经络通则气血至,气血至则眩晕止。

通过薄氏腹针联合隔姜灸治疗临床颈源性眩晕患者发现,治疗后两组积分与治疗前比较均明显下降,且观察组下降幅度大于对照组。治疗结束后,随访 3 月。治疗后试观察患者总有效率为 90.00%,高于对照组的 73.33%,提示薄氏腹针联合隔姜灸的疗法对颈源性眩晕确有疗效,且疗效持续性优于单用西药治疗。薄氏腹针采用先天经络系统,以神阙系统为核心,调控人体全身各种机能达到治疗目的, 根据颈部眩晕取相应的穴位,配合相应的手法,隔姜灸用生姜切片如硬币厚,艾灸神阙穴,以加强治疗效果[19]。疗效的持续性可能与治疗过程增强患者正气有关。

综上所述, 薄氏腹针联合隔姜灸治疗颈源性眩晕急性发作效果显著,可改善患者临床症状,是一种确切可行,安全有效的治疗方法。

参 考 文 献

[1] 刘倩,郑常龙,梁晶晶. 813 例急诊眩晕患者的临床资料分析与研究[J]. 中国继续医学教育,2015,26(7):87-88.

[2] 邓亚建. 异丙嗪与葛根素合用对急诊眩晕的临床实效性探究[J]. 吉林医学,2015,36(17):3775-3776.

[3] 王乐荣, 张中会. 健脾调神法治疗颈源性眩晕痰湿中阻型的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志,2016,11(4):514-516.

[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.

[5] 中国康复医学会. 颈椎病诊治与康复指南[C]. 北京:中国康复医学会颈椎病专业委员会,2010:1-7.

[6] 方全明,程晓莉,徐晓鸿. 山莨菪碱治疗椎-基动脉供血不足疗效观察[J]. 内科急危重症杂志,2001,7(3):156.

[7] 熊小翠. 薄氏腹针治疗颈性眩晕的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012.

[8] 王非,张京兰,潘微. 针刺四神聪穴为主对颈性眩晕患者中医证候量表评分的评价[J]. 时珍国医国药,2015,26(6):1426-1427.

[9] 刘道矩. 颈源性疾病康复评价设计[C]. 中国康复医学会第 7 次全国颈椎病学术会议论文汇编,2002.

[10] 叶垣. 中医辨证治疗急诊眩晕的临床观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(9):7.

[11] 陈晓斌. 针刺联合龙氏正骨手法治疗颈性眩晕的临床探讨[J]. 实用中西医结合临床,2015,15(7):13-14.

[12] 席莉,周桂桐,张选国. 针药结合治疗气虚血瘀型颈性眩晕临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(4):381-383.

[13] 马江涛,张银刚,袁启令,等. 颈性眩晕的发病机制、诊断和治疗研究进展[J]. 中医正骨,2016,28(10):32-37.

[14] 吕明阳,杨会琴,王超. 异丙嗪联合碳酸氢钠治疗急诊眩晕症临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2013,16(1):79-80.

[15] 范彩霞,王伟,莫顺景. 薄氏腹针疗法治疗颈性眩晕急性发作的疗效观察[J]. 黑龙江医学,2014,38(2):151-153.

[16] 曾小香. 隔姜灸治疗颈性眩晕 40 例疗效观察[J]. 中国医药导报,2017,14(31):96-98.

[17] 秦德芳,张泽舜,罗贵聪,等. 中医综合疗法治疗颈性眩晕的临床研究[J]. 中西医结合研究,2015,7(5):247-249.

[18] 陈伟. 薄氏腹针治疗老年性眩晕的临床效果[J]. 中国医药导报,2017,14(31):96-98.

[19] 宋坤锋,高延征,高坤,等. 颈性眩晕的发病机制及其研究进展[J]. 中国医药指南,2013,11(15):74-77.

(收稿日期 2018-09-05)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号:78-98　联系邮箱:zgzyjzyx@126. com　投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的临床观察*

瞿香坤 王其凯△ 唐 超 张洪波
(安徽医科大学亳州临床学院,安徽 亳州 236800)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1059-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.033

【摘要】 **目的** 观察疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎(CAP)的临床疗效。**方法** 患者 120 例随机分为两组,对照组规范化治疗,观察组加用疏风解毒胶囊。观察两组患者治疗后临床效果。**结果** 与对照组比较,观察组主要临床症状恢复时间明显缩短($P<0.05$),且白细胞计数(WBC)、NE、C 反应蛋白(CPR)、PCT 在治疗后第 3 日明显降低($P<0.05$),第 7 日基本恢复正常。影像检查表明治疗组肺部炎症病灶吸收率高于对照组($P<0.05$)。两组均未见不良反应发生。**结论** 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗 CAP,能有效减轻临床症状,加速感染指标的恢复。

【关键词】 社区获得性肺炎 疏风解毒胶囊 临床观察

Clinical Observation of *Shufeng Jiedu Capsule* Combined with Antibiotics in the Treatment of Community Acquired Pneumonia

Qu Xiangkun, Wang Qikai, Tang Chao, et al. Bozhou Clinical College of Anhui Medical University, Anhui, Bozhou 236800, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical effect of *Shufeng Jiedu Capsule* combined with piperacillin tazobartan in the treatment of community acquired pneumonia (CAP). **Methods**: 120 patients were randomly divided into two groups, the control group were treated with standardized treatment, and the observation group were given *Shufeng Jiedu Capsule* on the basis of the control group.The clinical effect of two groups of patients after treatment were observed. **Results**: Compared with the control group, the recovery time of major clinical symptoms in the observation group was significantly shortened ($P<0.05$), and the white blood cell count (WBC) NE, c-reactive protein (CRP), and PCT were significantly reduced on the third day after treatment ($P<0.05$), and basically returned to normal on the seventh day. Imaging examination showed that the absorption rate of pulmonary inflammatory lesions in the treatment group was higher than that in the control group ($P<0.05$). No adverse reactions were observed in the two groups. **Conclusion**: *Shufeng Jiedu Capsule* combined with antibiotics in the treatment of CAP can effectively reduce clinical symptoms and accelerate the recovery of infection indicators.

【**Key words**】 Community-acquired pneumonia; *Shufeng Jiedu Capsule*; clinical observation

社区获得性肺炎(CAP)是指在医院外罹患的感染性肺实质炎症,包括具有明确潜伏期的病原体感染在入院后于潜伏期内发病的肺炎。有研究显示 CAP 的发病率随着患者年龄增加而逐渐上升[1-2],且 CAP 的病死率也随患者年龄增加而上升[3]。选择适当的抗感染药物对患者进行辅助治疗至关重要。疏风解毒胶囊具有广泛的抗菌、抗病毒作用,同时还有抑制炎症、调节免疫等功能[4-7]。近年来笔者采用疏风解毒胶囊治疗 CAP,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《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版)》中的 CAP 诊断标准[8];社区起病;新近出现的咳嗽、咯痰,或发热,肺部实变体征或有干湿性啰音,影像学显示有浸润性影,实变,伴或不伴胸腔积液;年龄 16~80 岁;知情同意并签署知情同意书;经过医院伦理委员会批准。排除标准:气管切开者;凝血功能异常者;有精神病等无法合作者;医院获得性肺炎者;原发性重大疾病者;对抗生素过敏者。

1.2 *临床资料* 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治的 CAP 患者 120 例,按随机数字表法分为观察组与对照组各 60 例。所有患者均伴有发热、咯痰、咳嗽及肺部啰音等临床表现,且胸部 CT 的结果均表现为不同程度的肺部炎症浸润病灶。观察组男性 24 例,女性 36 例;年龄 16~80 岁,平均(59.43±18.12)岁。对照组男性 28 例,女性 32 例;年龄 20~80 岁,平均(58.50±18.15)岁。两组患者临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 对照组选择哌拉西林他唑巴坦治疗:

*基金项目:安徽省亳州市重点研发计划(BZZC2019015)
△通信作者(电子邮箱:975528870@qq.com)

静脉注射哌拉西林他唑巴坦(山东瑞阳制药生产,批号 H20110133),每天 4 次,每次 3.375 g,每 6 小时 1 次。观察组则在上述治疗的同时,加用疏风解毒胶囊(安徽济人药业生产,批号 z20090047)治疗,每次 4 粒,每日 3 次。疗程均为 7 d。

1.4　观察指标　观察两组患者的体温、咳嗽、咯痰、肺部啰音等体征,治疗前及治疗后第 3 日、第 7 日检查患者的血常规(WBC、NE、CRP、PCT)等感染相关指标。

1.5　疗效标准　参照相关标准制定[8]。显效:发热、咳嗽、咯痰等症状缓解,肺部啰音消失;血常规恢复正常,胸片或胸部 CT 检查炎症完全吸收。有效:主要症状、体征减轻,胸片或胸部 CT 检查炎症吸收消散<50%。无效:主要症状、体征无明显改善甚至更严重,胸片或胸部 CT 检查无改变甚至加重。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 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组样本均数比较采取独立样本 t 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组病情改善时间比较　见表 1。治疗后,观察组临床症状改善时间均明显短于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组病情改善时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	发热	咳嗽	咯痰	肺部啰音
观察组	60	2.34±1.94△	5.92±2.54△	4.28±2.41△	3.83±2.47△
对照组	60	3.07±1.81	6.18±2.26	5.75±3.26	5.28±3.58

与对照组比较,△$P<0.05$。下同

2.2　两组治疗前后血清 WBC、N、PCT、CRP 水平比较　见表 2。两组治疗 7 d 后 WBC、N、PCT、CRP 与治疗前相比,均有明显的下降($P<0.05$)。观察组的 WBC、N 指标在治疗后第3 日明显下降,第 7 日基本恢复正常,与对照组相比 WBC、N 明显降低($P<0.05$)。CRP、PCT 感染指标第 3 天较对照组均数降低($P>0.05$),第 7 天时 CRP、PCT 较前明显降低($P<0.05$)。

表 2　两组治疗前后感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	WBC(×10⁹/L)	N(×10⁹/L)	PCT(mg/L)	CRP(mg/L)
观察组	治疗前	15.71±4.32	13.56±4.67	0.92±0.14	59.86±8.20
(n=60)	治疗后 3 d	11.52±3.46	11.23±4.19	0.44±0.15	34.25±11.20
	治疗后 7 d	7.54±3.28*△	5.56±2.16*△	0.2±0.09*△	5.62±6.20*△
对照组	治疗前	15.46±4.21	13.49±4.18	0.95±0.12	58.44±10.20
(n=60)	治疗后 3 d	12.10±3.56	10.65±3.78	0.51±0.17	20.75±9.56
	治疗后 7 d	9.76±4.18**	7.41±4.27**	0.3±0.21*	7.96±5.31**

与本组治疗前比较,*$P<0.05$,**$P<0.01$;与对照组治疗后比较,△$P<0.05$

2.3　两组影像检查结果比较　见表 3。治疗后,观察组完全吸收病例数量明显多于对照组,部分吸收及无吸收患者例数相对减少。观察组患者肺部炎改善总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表 3　两组治疗后 7 d 胸部 CT 显示肺炎改善情况比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	60	20	30	10	50(83.33)△
对照组	60	18	21	21	39(65.00)

2.4　两组不良反应比较　两组患者治疗期间均未见明显不良反应发生。

3　讨　论

随着国家人口的增多及社会压力的增加导致社会人群免疫力的低下,CAP 的发病率也随之增高[9-10]。伴随着社会快速发展,其心脑血管、糖尿病、慢性呼吸系统疾病的年轻化以及居住在养老院社区人群易罹患 CAP,而这类疾病往往伴有血流动力学及微循环障碍,因此即使在广谱抗生素的覆盖下,临床上对 CAP 的控制并没有得到明显改善。研究表明 CAP 是导致患者住院和死亡的重要疾病之一,其致死率全球排名第 5 位[11]。随着我国人口的压力的增加 CAP 患病率的升高,CAP 也是越来越受到临床医师的重视。

CRP 是机体急性时期蛋白,广泛存在于机体内的免疫组分物质,在机体发生创伤、感染或炎症时,表达水平会迅速显著升高,也是炎症存在的辅助诊断指标之一。但是在患者存在心血管疾病或自身有免疫性疾病等条件下,CRP 也同样会升高。所以,这一指标缺乏一定的特异性[12]。而 PCT 正好可以弥补 CRP 的这一缺点,PCT 生理情况下主要由甲状腺 C 细胞产生。PCT 在细菌感染时,尤其是有严重感染的患者 PCT 会显著提高,且 PCT 还有随炎症严重程度变化而波动的特点[13]。PCT 水平较 WBC、ESR 水平更敏感地反映 CAP 患者炎症变化情况,可指导临床用药[14-15]。也有研究表明 PCT 对肺炎死亡率有良好的预测作用[16]。本观察结果也与上述理论相同,经过治疗后 CAP 患者 PCT、CRP 明显降低。

临床研究表明,中医药替代/补充抗生素治疗 CAP,可以发挥中医扶正固本的优势[17]。疏风解毒胶囊是一种中成药。全方具有疏风清热、解毒利咽的功效[18]。研究证实该药能显著抑制 PGE2、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1α(IL-1α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)的生成,进而减少产热因子 cAMP、Na^+, K^+-ATPase 等水平,降低 cAMP/cGMP,增加 AVP 水平,从而发挥其解热作用[19]。它还能够加快患者 WBC、NE 等恢复正常水平,降低患者CRP、PCT 等指标。刘冉等通过 Meta 分析和 grade 评价得出:疏风解毒胶囊联合抗生素治疗 CAP 的疗效优于单用抗

生素治疗。另有研究报道也表明疏风解毒胶囊可协助哌拉西林他唑巴坦迅速杀死细菌,促进感染恢复,促进其预后[20]。

综上所述,采用疏风解毒胶囊联合抗生素治疗 CAP 有着确切的疗效,能快速灭杀细菌,促进 CAP 患者临床症状的改善,加速 WBC、N、PCT、CRP 指标的恢复。但实际应用时,应在掌握病情、经济状况等资料的前提下进行综合判断,选择合适的药物,促进用药合理性。

参 考 文 献

[1] Jain S. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults [J]. N Engl J Med, 2015, 373(5): 415-427.

[2] Takaki M. High incidence of community-acquired pneumonia among rapidly aging population in Japan: a prospective hospital-based surveillance[J]. Jpn J Infect Dis, 2014, 67(4): 269-275.

[3] Takayanagi N. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in relation to age and severity in hospitalized adult patients[J]. Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi, 2006, 44(12): 906-915.

[4] 张连国,滕国杰,周玉涛. 疏风解毒胶囊治疗老年社区获得性肺炎患者的疗效评价[J]. 中国医药导刊,2014,16(12): 1471-1474.

[5] 胡蓉,王丽华,张珺珺,等. 疏风解毒胶囊治疗急性咽炎风热证的临床观察[J]. 药物评价研究,2014,37(5):460-462.

[6] 张亚平,林颖,闵珉,等. 疏风解毒胶囊治疗急性病毒性上呼吸道感染对患者血清淀粉样蛋白 A 的影响[J]. 中国病原生物学杂志,2014,9(8):734-736.

[7] 蓝海涛,赵昕. 疏风解毒胶囊在抗感染治疗中的研究进展[J]. 陕西中医,2017,38(9):1317-1318.

[8] 中华医学会呼吸病学分会. 中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南(2016 年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志,2016, 4(39).

[9] Welte T. Community-acquired pneumonia: a disease of the elderly[J]. Z Gerontol Geriatr, 2011, 44(4): 221-228.

[10] Guan X. Pneumonia incidence and mortality in Mainland China: systematic review of Chinese and English literature, 1985-2008[J]. PLoS One, 2010, 5(7): e11721.

[11] Luna CM. The impact of age and comorbidities on the mortality of patients of different age groups admitted with community-acquired pneumonia[J]. Ann Am Thorac Soc, 2016, 13(9): 1519-1526.

[12] 赵克昌,王皓,吴世乐. 降钙素原与白细胞计数及肿瘤坏死因子 α 和 C 反应蛋白对肠梗阻患者肠坏死早期诊断的价值[J]. 中国医药,2017,12(12):1853-1856.

[13] Lee JY, Hwang SJ, Shim JM, et al. Clinical significance of serum procalcitonin in patients with community-acquiredlobar pneumonia[J]. Korean J Lab Med, 2010, 30(4): 406-413.

[14] 王传海, 李承红. 老年社区获得性细菌性肺炎患者降钙素原的测定及其意义[J]. 海南医学,2016,(27)18:2969-2970.

[15] 黎伟. 血清 PCT 在老年社区获得性细菌性肺炎的临床应用价值[J]. 中国微生态学杂志,2015,27(7):840-843.

[16] Liu D. Prognostic value of procalcitonin in pneumonia: A systematic review and meta-analysis[J]. Respirology, 2016, 21(2): 280-288.

[17] 李得民,唐诗环. 中医药防治社区获得性肺炎的文献研究[J]. 中国中药杂志,2016,42(8):1418-1422.

[18] 任庆伟. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗慢性支气管炎急性加重期临床观察[J]. 中国中医急症,2016,8(8):1571-1573.

[19] 刘静,马莉. 疏风解毒胶囊解热作用机制研究[J]. 中草药,2016,47(12):2040-2043.

[20] 刘冉,李宣霖,王憭瑶,等. 疏风解毒胶囊联合抗生素治疗社区获得性肺炎的 Meta 分析与 GRADE 评价[J]. 中医杂志,2018,59(19):1656-1659.

(收稿日期 2018-12-25)

中医药治疗睑腺炎的临床观察

傅 燕 蒋 越△ 屈 平 周海燕
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R276.7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1061-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.034

【摘要】 目的 观察中医眼科外治处理对睑腺炎患者临床疗效的影响并探讨其作用机制。**方法** 患者 111 例随机分为对照组 55 例与观察组 56 例。对照组采取盐酸左氧氟沙星滴眼液和妥布霉素眼膏滴患眼抗菌消炎、患处局部热敷。观察组在对照组的基础上加用中药雾化、穴位放血。比较两组疗效。**结果** 观察组早期、中后期睑腺炎患者红肿消退情况均优于对照组(均 $P<0.05$)。两组治疗前疼痛情况比较差别不大($P>0.05$)。治疗后两组疼痛情况与治疗前比较均改善,且观察组优于对照组(均 $P<0.05$)。观察组总有效率为 96.43%,高于对照组的 30.91%($P<0.05$)。**结论** 中医眼科外治处理能有效控制睑腺炎病情进展,促进炎症消退。

【关键词】 睑腺炎 中医外治 中药雾化 穴位放血

△通信作者(电子邮箱:369754181@qq.com)

睑腺炎乃胞睑边缘生小硬结，红肿疼痛，形如麦粒，所以又称为针眼[1]。睑腺炎是眼睑腺体的细菌性感染，大多为金黄色葡萄球菌引起，多发于青年人，患处初期呈现红、肿、热、痛等急性炎症典型表现，中后期以出现硬结及黄色脓点为主要表现，疼痛程度常与水肿程度呈正比[2]。西医治疗早期主要为局部使用抗生素眼药、局部热敷，中后期脓肿形成，手术切开引流[3]。笔者在西医治疗的基础上，联合中医眼科外治法治疗睑腺炎，疗效显著。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　中医辨病辨证依据：脾胃热毒证，胞睑红肿、疼痛，可触及硬结，或见硬结变软，或欲成脓，或伴白睛肿胀、耳前肿核，舌红，苔黄，脉数[4]。西医诊断依据[5]：初期为胞睑痒痛，局部微肿，按之有小硬结，形如麦粒，压痛。中后期为局部红肿疼痛加剧，逐渐酿脓，顶部出现脓头，脓溃则症情随之缓解；严重者，胞睑漫肿，耳前肿核，伴畏寒发热；发于外眦部者，可伴白睛水肿。纳入标准：符合中西医诊断标准；年龄 16~40 岁；本研究符合医学伦理学标准，提交医院伦理委员审查并获批准，所有患者本人或家属均知情同意并签署知情同意书。排除标准：口服抗生素者；凝血功能障碍者；依从性差者。

1.2　*临床资料*　选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月重庆市中医院眼科门诊的脾胃热毒证睑腺炎患者 111 例，其中男性 50 例，女性 61 例；年龄 14 岁~50 岁，平均年龄(27.00±1.50)岁；早期 50 例，中后期 61 例。按随机数字表法，将患者分成对照组 55 例与观察组 56 例。对照组男性 24 例，女性 31 例；早期 24 例，中后期 31 例；年龄 14~49 岁，平均(28.50±2.00)岁。观察组男性 26 例，女性 30 例；初期 26 例，中晚期 30 例；年龄 16~50 岁，平均(26.50±1.00)岁。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　对照组采取常规左氧氟沙星眼液(珠海联邦制药股份有限公司中山分公司；5 m:15 mg，产品批号 61006214)。滴患眼，每日 4 次，疗程 5 d；妥布霉素眼膏(Masnou，Barcelona，西班牙；3.5 g/支，批号 6HCHIA)滴患眼，每日 2 次，疗程 5 d；局部用蒸汽加热的无菌纱布热敷病灶 20 min，每日 2 次，疗程 5 d。观察组在对照组的基础上加用中医眼科外治法处理：中药雾化、穴位放血。1)中药雾化。药物制备及治疗方法：取金银花 10 g，连翘 10 g，夏枯草 20 g，天花粉 10 g，皂角刺 10 g。由笔者所在医院药剂科完成无菌制备过程，制成院内制剂，成品分装入 50 mL 无菌密闭容器中。取 50 mL 药液置于鱼跃 402AI 型超声雾化器(西安康馨医疗器械有限公司)喷雾，患眼熏治 20 min，距离眼睛 15 cm 左右，每日 1~2 次，疗程 5 d。2)穴位放血。(1)耳尖放血。睑腺炎初期者，取耳郭最高点耳尖处，用头皮针垂直刺入穴位 0.3~0.5 寸，手法宜轻、浅、快，挤出少量血液，一般 3~7 滴，用无菌棉签按压针孔，止血后涂上少量抗生素药膏，嘱患者 24 h 内针刺处勿沾生水。治疗第 1 日取患眼侧耳尖穴，第 2 日取患眼对侧耳尖穴，共 2 次。(2)大椎穴点刺拔罐。睑腺炎中晚期者，除治疗第 1、2 日行耳尖放血以外。第 3 日行大椎穴点刺拔罐，取大椎穴皮肤常规消毒，用无菌三棱针快速刺入，迅速出针，用 2 号无菌玻璃罐闪火拔之，可以看见罐内流出暗红色血液，以皮肤呈瘀血状为度，出血量 3~5 mL 为宜。

1.4　*疗效标准*　参照《实用眼科学》中睑腺炎的疗效判定标准[6]。治愈：红、肿、热、痛症状消失，结膜无水肿、充血，无压痛，恢复如常。好转：红、肿缩小，热、痛症状减轻，压痛减轻，仍有轻度不适。无效：所有症状无减轻或加重，化脓，溃破或需切开排脓，甚至病情加重引发眼睑蜂窝织炎，出现发热、寒战、头痛等全身症状。运用 Lad 疼痛评估量表，以疼痛数字评分法(NRS)评估法评定睑腺炎患者疼痛情况比较。0：无痛。1~3：轻度疼痛(睡眠不受影响)。4~6：中度疼痛(睡眠受影响)。7~10：重度疼痛(严重睡眠受影响)。

1.5　*统计学处理*　应用 SPSS 19.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间比较用单因素方差分析和 t 检验。计数资料采用两样本率的比较，采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组治疗后红肿消退情况比较*　见表 1~表 3。观察组早期、中后期睑腺炎患者红肿消退情况均优于对照组(均 $P<0.05$)。两组治疗前疼痛情况比较差别不大

表 1　两组早期睑腺炎患者红肿消退情况比较(n)

组别	n	红肿完全消退	红肿消退>70%	红肿消退 50%~70%	红肿消退 30%~50%	红肿消退<30%
观察组	56	16	6	3	1	0
对照组	55	2	3	3	1	15

表 2　两组中后期睑腺炎患者红肿消退情况比较(n)

组别	n	红肿完全消退	红肿消退>70%	红肿消退 50%~70%	红肿消退 30%~50%	红肿消退<30%
观察组	56	20	5	2	1	2
对照组	55	3	2	2	1	23

表 3　两组治疗前后疼痛情况比较(n)

组别	时间	重度疼痛(7~10 分)严重睡眠受影响	中度疼痛(4~6 分)睡眠受影响	轻度疼痛(1~3 分)睡眠不受影响			无痛(0 分)
				1 分	2 分	3 分	
观察组	治疗前	0	0	10	30	14	2
(n=56)	治疗后	0	0	2	0	0	54
对照组	治疗前	0	0	11	32	10	2
(n=55)	治疗后	0	0	34	6	2	13

($P>0.05$)。治疗后两组疼痛情况与治疗前比较均改善,且观察组优于对照组(均 $P<0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 见表 4。观察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	早期			中后期			总有效(%)
		治愈	好转	无效	治愈	好转	无效	
观察组	56	16	10	0	20	8	2	54(96.43)△
对照组	55	2	7	15	3	5	23	17(30.91)

与对照组比较,△$P<0.05$

3 讨 论

睑腺炎多因细菌感染所致,在治疗上以缓解症状,促进炎症消散为原则,患者经局部抗生素眼药、局部热敷处理,部分可治愈或缓解。

睑腺炎,俗称针眼,又名偷针,偷针病名来源于《诸病源候论·目病诸候》,书中记载“人有眼内眦头忽结成皮包,三五日间便生浓汁,世呼为偷针”。后世中医总结睑腺炎病因病机,认为[7]本病多因风热之邪客于胞睑,火烁津液,变生疖肿;或过食辛辣炙烤之物,脾胃积热;或心肝之火循经上炎,热毒结聚于胞睑,发为疖肿;或脾虚湿热,上攻于目,热毒壅阻于胞睑而生肿痛。近年来笔者临床接诊的睑腺炎患者中以脾胃热毒证最为多见,故选取脾胃热毒证为观察对象。脾胃积热,循经上攻胞睑,致营卫失调,气血凝滞,而致胞睑红肿明显,疼痛渐重,局部酿脓,或见白睛肿胀,耳前肿核,舌红,苔黄,脉数[8]。

中医治疗睑腺炎的基本原则是:未成脓者,祛风清热,消肿散结,促其消散;若已成脓者,则宜泻火解毒,溃坚排脓,促其早愈[9]。治疗宜清热散结,泻火解毒。

中药雾化是根据患者辨证,辨证处方,将药物配制成溶液, 通过超声雾化机产生雾气使药物变成微细的雾粒,大量的雾粒渗透到眼部,经瞬目,极易被眼表吸收,达到炎症介质吸收的目的[10]。针对脾胃热毒证,取金银花 10 g,夏枯草 15 g,天花粉 15 g,皂角刺 15 g。其中金银花清热解毒[11],夏枯草泻火解毒[12],散结消肿,天花粉消肿排脓[13],皂角刺消肿溃坚[14],共奏清热散结之功。中药雾化直接通过局部的渗透吸收,使药力集中直达病灶;疗效独特、舒适度可。放血疗法最早记载于《黄帝内经》。该书云“刺络者,刺小络之脉也”。《素问·阴阳应象大论》中提到“血实者宜决之”。放血疗法被广泛应用于实证热证疾患的治疗。《证治准绳·杂病》指出“祝其背上即有细红点如疮,以针刺破眼时即瘥,故名偷针,实解太阳经结热也”。现代亦有医者使用耳尖放血治疗睑腺炎[15-16]。

笔者将耳尖放血、大椎刺络放血 2 种方式相结合治疗睑腺炎。睑腺炎初期热邪尚轻,病邪尚浅,使用耳尖放血以清热泻火、清热散瘀、消肿散结。针眼中后期,气血凝滞、热毒壅阻,宜取患者使用大椎放血,以泻诸阳之邪热,疏通闭塞,排毒消肿。此操作安全可靠,疗效确切。

笔者的临床实践经验表明,一是局部抗生素眼药、局部热敷联合中医外治处理如中药雾化、穴位放血等,疗效显著,可使疗程明显缩短,病灶吸收迅速,症状消退快。二是有效避免患者手术治疗,无创伤,无痛苦,增进舒适度,大大提高了患者满意度。三是外治法用药安全、无明显毒副作用。四是适宜人群广,包括孕妇及小儿均可使用。五是操作简单方便、价格便宜实惠,减轻患者经济负担。

参 考 文 献

[1] 段俊国,廖品正. 中医眼科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:115.
[2] 惠延年. 眼科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2004:53.
[3] 崔浩,王宁利,徐国兴. 眼科学[M].第 3 版,北京:北京大学医学出版社,2013:36.
[4] 李传课. 中医眼科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版,2011:378.
[5] 段俊国. 中西医结合眼科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2005:104-105.
[6] 刘家琦. 实用眼科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2000:272.
[7] 陈燕. 中医外治法治疗麦粒肿近况[J]. 江西中医药,2015,6(7):74-75.
[8] 贡献. 牛黄上清胶囊治疗麦粒肿经验[J]. 实用中西医结合临床,2012,12(4):88-89.
[9] 张颖. 中国中医科学院眼科医院眼科用药规律探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2008.
[10] 邹明兰. 中药超声雾化治疗结膜炎 86 例[J]. 湖北中医杂志,2000,22(9):27.
[11] 王晓东. 金银花治疗卡他性结膜炎[J]. 辽宁中医杂志,2002,29(12):728-728.
[12] 金志斌,何杰,胡洋,等. 夏枯草制剂的临床应用进展[J]. 中国药房,2016,27(35):5034-5036,5037.
[13] 郭堂胜,刘邦强. 金黄散油膏贴敷治疗麦粒肿研究[J]. 时珍国医国药,2001,12(3):210.
[14] 熊正国,张长城,袁丁,等. 皂角刺药理作用的研究进展[J]. 山东医药,2007,47(20):112-113.
[15] 冯仲贤. 耳尖放血治疗初期麦粒肿 31 例[J]. 中国民间疗法,2014,22(9):13.
[16] 刘雪梅,李翔,柯欣怡,等. 耳尖放血在眼病治疗中的机理及应用[J]. 中医眼耳鼻喉杂志,2015,25(3):121-123,130.

(收稿日期 2018-09-24)

自拟益气通梗饮治疗急性心肌梗死行 PCI 术患者疗效观察

陈诚军　虞　冬　宋芝萍△
(复旦大学附属中山医院闵行医院,上海 201199)

中图分类号:R542.2+2　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1064-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.035

【摘要】 **目的** 观察自拟益气通梗饮治疗急性心肌梗死行 PCI 术患者疗效及对心肌功能、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的影响。**方法** 选取急性心肌梗死行 PCI 术患者共 118 例,以随机数字表法分为对照组与中西医结合组各 59 例,对照组给予替格瑞洛口服,中西医结合组在此基础上辅以自拟益气通梗饮治疗,比较两组近期疗效、治疗前后中医证候积分、SF-36 评分、心肌功能指标水平、sICAM-1 水平、H-FABP 水平及随访主要不良心脏事件(MACE)发生率。**结果** 中西医结合组近期疗效显著优于对照组($P<0.05$);中西医结合组治疗后中医证候积分和 SF-36 评分均显著优于对照组($P<0.05$);中西医结合组治疗后肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)及脑钠肽(BNP)水平均显著低于对照组($P<0.05$);中西医结合组治疗后 sICAM-1 和 H-FABP 水平均显著低于对照组($P<0.05$);同时中西医结合组随访 MACE 发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 自拟益气通梗饮治疗急性心肌梗死行 PCI 术患者可显著控制相关临床症状,改善远期预后,保护心肌功能,调节 sICAM-1 和 H-FABP 水平,并有助于预防远期 MACE。

【关键词】 急性心肌梗死　PCI　自拟益气通梗饮　替格瑞洛

急性心肌梗死是因冠状动脉突发、持续性缺血氧所导致的心肌坏死性疾病,亦是导致老年冠心病死亡主要原因。该病如未及时控制可导致急性心衰、恶性心律失常甚至休克,临床致死致残率居高不下[1]。流行病学报道显示,我国急性心肌梗死发病人数逐年增加,且年轻化趋势明显[2]。PCI 术目前已被广泛用于急性心肌梗死临床治疗,且被大量临床报道证实可有效提高梗死区血流灌注量,降低总体死亡率,但术后抗血小板药物应用后在预防主要不良心脏事件(MACE)发生和改善生存质量方面效果欠佳[3]。近年来中医药在心内科急重症治疗方面研究不断深入,证实中药方剂及中成药应用可有效延缓甚至逆转病情进展,减轻心肌损伤程度[4]。本文旨在观察自拟益气通梗饮治疗急性心肌梗死行 PCI 术患者疗效及对心肌功能、可溶性细胞间黏附分子 1(sICAM-1)、心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　纳入标准:符合《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》西医诊断标准[5];符合中医气阴两虚、血瘀阻络证辨证标准[6];年龄≤80 岁;本观察经医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意。排除标准:近 12 周应用替格瑞洛者;抗凝或抗血小板药物禁忌者;既往心脑血管意外者;PCI 病史者;动静脉畸形者;凝血功能障碍者;重要脏器功能不全者。

1.2　*临床资料*　选取本院 2017 年 1 月至 2018 年 1 月收治的行 PCI 术急性心肌梗死患者共 118 例,以随机数字表法分为对照组与中西医结合组各 59 例。对照组中男性 35 例,女性 24 例;平均年龄为(63.91±7.50)岁;平均发病至介入时间(7.14±1.67) h;根据合并慢性基础疾病划分,原发性高血压 33 例,2 型糖尿病 19 例,高脂血症 50 例。中西医结合组中男性 37 例,女性 22 例;平均年龄(63.70±7.45)岁;平均发病至介入时间(7.21±1.70) h;根据合并慢性基础疾病划分,原发性高血压 36 例,2 型糖尿病 17 例,高脂血症 52 例。两组资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　*治疗方法*　两组患者均行 PCI 术治疗[7],即冠状动脉造影采用单根 3.5 指引导管,经心电图预估非罪犯和罪犯血管侧情况后完成操作,明确右冠状动脉开口后,将泥鳅导丝推至距离开口处约 1cm 处,在导丝支撑作用下减少弯度以降低其到达冠状动脉开口难度,术后立即拔出桡动脉鞘并给予压迫止血。对照组给予替格瑞洛(Astra Zeneca AB 生产,国药准字 J20171077,规格 90 mg/粒)口服,每次 90 mg,每日 1 次。中西医结合组则在此基础上辅以自拟益气通梗饮:黄芪 30 g,麦冬 15 g,五味子 9 g,黄连 12 g,黄芩 12 g,桂枝 12 g,白芍 12 g,川芎 15 g,延胡索 30 g,三七粉 3 g(冲服),冰片 0.2 g(冲服),葛根 15 g,水蛭 6 g,甘草 9 g。浸泡药物 30 min,煮沸后文火煎 20 min,煎煮 2 次,混合煎液约 400 mL,早、晚各 1 次温服。两组疗程均为 4 周。

1.4　*观察指标*　1)中医证候积分[8]包括胸痛彻背、胸

△通信作者(电子邮箱:mdoc11@foxmail.com)

闷心悸、气短喘息、疲倦无力及畏寒肢冷,分值越高提示病情越严重;2)采用 SF-36 量表评分进行日常生活质量评价;3)肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)及脑钠肽(BNP)检测采用罗氏Cobas C310 型全自动生化分析仪;4)sICAM-1 和 H-FABP 水平检测采用免疫比浊法, 试剂盒由珠海泉晖生物技术有限公司提供;5)随访 6 个月记录支架内血栓、重度心律失常及再发心梗例数,计算百分比。

1.5 疗效标准 参考文献[8]拟定。显效:中医证候积分减分率≥75%,心电图检查复常。有效:中医证候积分减分率为≥50%,<75%心电图检查改善。无效:未达上述标准。

1.6 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以百分比(%)表示;检验水准为 α=0.05。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组近期疗效比较 见表 1。中西医结合组近期疗效显著优于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组近期疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
中西医结合组	59	31	21	7	52(88.14)$^{\triangle}$
对照组	59	20	23	16	43(72.88)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表 2。两组治疗后中医证候积分均显著低于治疗前($P<0.05$),中西医结合组明显低于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后中医证候积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	胸痛彻背	胸闷心悸	气短喘息	疲倦无力	畏寒肢冷
中西医结合组	治疗前	4.31±1.03	4.32±0.97	4.24±0.94	3.99±0.81	3.87±0.89
(n=59)	治疗后	0.84±0.19$^{*\triangle}$	0.83±0.21$^{*\triangle}$	0.81±0.18$^{*\triangle}$	0.88±0.16$^{*\triangle}$	0.87±0.18$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.36±1.05	4.20±0.93	4.17±0.91	3.96±0.84	3.96±0.92
(n=59)	治疗后	1.43±0.45*	1.30±0.38*	1.39±0.39*	1.45±0.34*	1.33±0.36*

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

2.3 两组治疗前后 SF-36 评分比较 见表 3。两组治疗后 SF-36 评分均显著高于治疗前($P<0.05$),中西医结合组明显高于对照组($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 SF-36 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	生理功能	生理职能	疼痛	活力	社会功能	情感
中西医结合组	治疗前	55.23±4.07	57.65±3.11	57.81±4.94	51.82±3.10	53.46±4.24	52.80±5.25
(n=59)	治疗后	81.23±7.84$^{*\triangle}$	84.35±6.22$^{*\triangle}$	76.64±8.01$^{*\triangle}$	79.73±6.59$^{*\triangle}$	83.13±7.60$^{*\triangle}$	77.72±6.15$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	55.41±4.13	58.20±3.23	56.57±4.77	52.65±3.24	54.11±4.16	53.55±5.10
(n=59)	治疗后	68.04±5.97*	72.05±4.78*	68.34±6.19*	67.30±4.87*	71.78±5.89*	65.68±4.28*

2.4 两组治疗前后心肌功能指标水平比较 见表 4。两组治疗后 CK-MB、cTnI 及 BNP 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),中西医结合组明显低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后心肌功能指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CK-MB(U/L)	cTnI(mg/L)	BNP(ng/L)
中西医结合组	治疗前	220.70±41.85	31.84±5.78	863.03±95.81
(n=59)	治疗后	45.29±11.68$^{*\triangle}$	1.20±0.41$^{*\triangle}$	144.89±21.47$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	223.87±42.20	30.76±5.60	870.08±97.24
(n=59)	治疗后	90.02±19.95*	4.78±0.68*	318.42±45.35*

2.5 两组治疗前后 sICAM-1 和 H-FABP 水平比较 见表 5。两组治疗后 sICAM-1 和 H-FABP 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),中西医结合组明显低于对照组($P<0.05$)。

表 5 两组治疗前后 sICAM-1 和 H-FABP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	sICAM-1(mg/L)	H-FABP(ng/mL)
中西医结合组	治疗前	471.84±91.42	61.09±7.85
(n=59)	治疗后	129.07±33.86$^{*\triangle}$	26.10±3.48$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	468.51±90.20	60.56±7.78
(n=59)	治疗后	395.28±68.33*	34.58±4.70*

2.6 两组随访 MACE 发生率比较 见表 6。中西医结合组随访 MACE 发生率显著低于对照组($P<0.05$)。.

表 6 两组随访 MACE 发生率比较(n)

组 别	n	支架内血栓	重度心律失常	再发心梗	MACE 发生率(%)
中西医结合组	59	1	1	0	3.39$^{\triangle}$
对照组	59	4	4	2	16.95

3 讨 论

临床报道显示[9],急性脑梗死患者早期行 PCI 治疗能够有效促进冠状动脉血流恢复和缺血区域血运重建, 在保护心肌细胞功能和提高左心室舒缩功能方面效果良好; 但术后梗死区域仍存在明显细胞内钙水平紊乱、梗死区域灌注欠完全及过量氧自由基形成等问题,严重影响患者康复进程。CK-MB、cTnI 及 BNP 是目前临床评价急性心肌梗死患者 PCI 术后临床预后主要指标, 均能够敏感反映心肌坏死程度及左心室重构进程[10];sICAM 属于免疫球蛋白超家族一员,其在人体可趋化白细胞与内皮细胞黏附, 其水平升高能够加重心肌缺血再灌注损伤[11];而 H-FABP 主要存在于心肌细胞中,在心肌损伤及 LVEF 降低时可大量释放入血,亦是预测 MACE 及心梗复发风险重要指标之一[12]。

PCI 术后给予积极有效抗血小板干预已成为国内外诊疗指南推荐方案, 其中替格瑞洛是环戊基三唑嘧

啶类抗血小板药物,其主要通过调节 P2Y12 受体功能而达到拮抗血小板异常聚集作用;与氯吡格雷相比,替格瑞洛活性发挥无需经肝脏代谢, 进入人体后可快速达到血药峰值,且药效具有良好可逆性;但相关临床研究证实, 急性心肌梗死 PCI 术后患者给予替格瑞洛单用后个体间疗效差异较大, 远期 MACE 发生率可达 20%~40%[13]。

急性心肌梗死归为中医学"胸痹"范畴。中医学认为其基本病机为气虚血瘀、心脉痹阻痹;病者因气血运行失畅,脉络瘀滞痹阻,久之不通则猝发心痛;同时久瘀则热毒内生,或夹痰瘀之毒,胶结壅滞,邪气亢盛,损伤心脉[14];此外行 PCI 术后缺血再灌注损伤耗损正气,加重心脉损伤,最终形成恶性循环[15]。故对于行 PCI 术急性心肌梗死患者中医治疗应以益气通脉、扶正解毒为主。本研究所用自拟益气通梗饮组成中,黄芪益气健脾,麦冬益气养阴,五味子滋肾生津,黄连清热燥湿,黄芩解毒凉血,桂枝通脉助阳,白芍敛阴止痛,川芎活血行气,延胡索散结理气,三七粉逐瘀定痛,冰片清热止痛,葛根活血行气,水蛭活血逐瘀,而甘草则调和诸药;诸药合用共奏益气通络、解毒散瘀之功效。现代药理学研究显示, 黄芪具有保护血管内皮细胞功能,促进氧自由基清除及增强心肌收缩力等多重作用[16];麦冬水提物可有效降低梗死病灶及周边区域心肌代谢水平,加快受损心肌细胞修复进程[17];而川芎酚酸则能够刺激冠状动脉扩张,增加心肌缺血缺氧区域血流灌注量[18]。

本研究结果中,中西医结合组近期疗效,治疗后中医证候积分,SF-36 评分,CK-MB、cTnI 及 BNP 水平均显著优于对照组;中西医结合组随访 MACE 发生率显著低于对照组, 证实中西医结合方案用于行 PCI 术急性心肌梗死患者治疗有助于改善术后临床症状,提高生存质量、减轻心肌功能损伤及降低 MACE 发生风险; 而中西医结合组治疗后 sICAM-1 和 H-FABP 水平均显著低于对照组,表明中药制剂治疗行 PCI 术急性心肌梗死患者可有效下调 sICAM-1 和 H-FABP,笔者认为这一优势可能是该方案总体疗效更佳关键机制所在。

综上所述, 自拟益气通梗饮治疗行 PCI 术急性心肌梗死可显著控制相关临床症状,改善远期预后,保护心肌功能,调节 sICAM-1 和 H-FABP,并有助于预防远期MACE。

参 考 文 献

[1] 苏懿,王磊,张敏州. 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.

[2] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012[J]. 中国医学前沿杂志,2012,4(12):50-59.

[3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南[J]. 中华心血管病杂志,2011,36(1):3-22.

[4] 夏梅华,鲍希静,李萍,等. 通心络胶囊联合替罗非班对急性心肌梗死 PCI 术后患者血栓再形成和炎症因子影响的研究[J]. 中医药导报,2016,21(5):92-94.

[5] 中华医学会心血管病学分会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2010,38(8):675-690.

[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,1994:144.

[7] 沈卫峰. 实用临床心血管疾病介入治疗学[J]. 上海:上海科学技术出版社,2004:110-111.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则 (试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:113.

[9] 张力俨,张翠丽,富路. 急性心肌梗死经皮冠状动脉介入治疗研究进展[J]. 心血管病学杂志,2011,32(1):64-66.

[10] 王华,卢青,刘越美,等. 超微通阳调心方对扩展型心肌病大鼠心肌细胞凋亡及 BNP 的影响[J]. 湖南中医药大学学报,2010,30(9):64-77.

[11] 陈仲敏,黄达梅,吴立荣. 血清 sICAM-1、IL-6、CRP 水平与急性心肌梗死的关系[J]. 贵阳医学院学报,2002,27(4):297-302.

[12] 曾小会, 张邑. IMA、H-FABP 联合 CK-MB 在急性心肌梗死中的临床意义[J]. 海南医学院学报,2016,22(1):27-29.

[13] 魏雪梅,朱庆华,谷世奎,等. 替格瑞洛在氯吡格雷抵抗急性心肌梗死患者 PCI 术后抗血小板治疗中的应用效果[J]. 山东医药,2015,33(15):46-48.

[14] 卢健棋,何贵新,潘朝锌,等. 安心颗粒联合替罗非班对行 PCI 术急性心肌梗死患者近期疗效的研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(5):920-924.

[15] 李英,韩丽,崔立锋,等. 通心络胶囊联合阿托伐他汀治疗急性心肌梗死 PCI 术后炎性反应的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1):36-39.

[16] 刘珂,邱炳勋,邹利,等. 黄芪及其有效成分对内皮细胞及其连接的保护作用及机制研究进展[J]. 中草药,2016,47(21):3912-3917.

[17] 李秀挺,李灿辉. 麦冬养阴作用的实验探讨[J]. 广州中医药大学学报,1990,21(2):90-94.

[18] 于永军. 当归芍药散(煎剂)对实验性心肌缺血的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2005.

(收稿日期 2018-08-22)

利用 PiCCO 技术观察参附注射液治疗难治性脓毒性休克的临床观察

周玉玲 罗真春 刘 坤 姚勇刚△
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1067-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.036

【摘要】 **目的** 利用 PiCCO 技术观察参附注射液在难治性脓毒性休克治疗过程中的临床疗效。**方法** 患者 14 例采用随机数字表法随机分为对照组(常规治疗)与治疗组(常规治疗不佳后再联合参附注射液)各 7 例。连续治疗 5 d,通过 PiCCO 监测心指数(CI)、全心舒张末期容积指数(GEDI)、血管外肺水指数(ELWI)、全心射血分数(GEF)、平均动脉压(MAP)等各项指标的动态结果,统计呼吸机辅助通气时间、血管活性药物使用剂量及时间、乳酸水平的差异。**结果** 经常规治疗后效果不佳,治疗组加用参附注射液,治疗后第 1 日 PiCCO 监测的各项指标无显著性差异($P>0.05$)。治疗后第 3 日治疗组的 MAP、GEDI、ELWI、SVRI、乳酸清除均优于对照组($P<0.05$)。治疗后第 5 日,治疗组 MAP 高于对照组($P<0.05$),治疗后治疗组 CI、GEF、MAP、SVRI 指标均优于对照组($P<0.05$),而 CVP、乳酸水平两组比较治疗组优于对照组($P<0.05$)。治疗组总的血管活性药物使用剂量减少,使用时间缩短($P<0.05$);呼吸机辅助通气时间缩短($P<0.05$)。**结论** 参附注射液在难治性脓毒性休克的治疗过程中具有一定的优势。

【关键词】 脓毒性休克 难治性 PiCCO 参附注射液 临床观察

拯救脓毒症指南为大多数脓毒症休克患者的治疗提供了一个指导方案[1]。及时的强效广谱抗生素治疗、感染源的控制、液体复苏治疗和血管活动药物的合理使用仍然是治疗的基石。然而,少数患者对这些措施没有反应,并出现持续低血压,大剂量血管活性药物维持血压可出现进行性多器官功能衰竭从而病情急剧恶化发展成难治性休克[2]。大剂量的血管活性药物长时间使用会增加患者的死亡率[3]。微循环障碍及缺血相关并发症是导致患者预后极差的重要原因,因此我们需寻找一些临床策略改善这一类患者的预后。既往研究表明,参附注射液能改善微循环,有助于抑制炎症反应,保护缺血心肌细胞[4]。此外,参附注射液还能增强心肌收缩力,改善冠脉循环,有助于血压的升高和血流动力学的改善[5]。尽管缺乏大量基础医学证据的支持数据,但临床研究表明参附注射液在治疗脓毒血症及脓毒性休克方面具有自己独特的效应[6],能显著改善脓毒性休克患者的预后[7]。本临床试验旨在通过 PiCCO 监测相关血流动力学指标,观察参附注射液对早期容量复苏治疗效果不佳的难治性脓毒性休克患者血流动力学的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 纳入标准:根据 Sepsis 3.0 的标准进行筛选,患者存在明确的感染部位,且序贯器官功能衰竭评分(SOFA)≥2 分;根据拯救脓毒症 2016 年指南给予早期目标导向治疗(EGDT)6 h 后,患者仍持续低血压(MAP<65 mmHg),需要血管活性药物维持血压;且去甲肾上腺素剂量>0.5μg/(kg·min),器官功能进行性恶化,需要有创呼吸机辅助通气,乳酸(Lac)持续>4 mmol/L,急性生理与慢性健康Ⅱ(APACHEⅡ)评分≥14 分;家属签署深静脉穿刺及 PiCCO 监测知情同意书;经医院伦理委员会批准。排除标准:急性心肌梗死者;晚期肿瘤者;临终状态者;严重颅脑损伤者;血液病患者;存在颈内静脉及股动脉穿刺置管禁忌证的患者。剔除标准:入院时间<24 h 者;入院后 5 d 内死亡者;穿刺失败者。

1.2 *临床资料* 收集本院 2018 年 1 月至 12 月难治性脓毒性休克患者 14 例,年龄 50~80 岁,平均(70.55±9.01)岁,其中男性 9 例,女性 5 例。疾病类型分别为复杂腹腔感染致脓毒性休克 5 例,严重肺部感染致脓毒性休克 9 例。采用随机数字表法分成两组:对照组和治疗组,每组各 7 例。两组患者临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料比较

组 别	n	性别(男/女)	年龄(岁,x±s)	APACHEⅡ评分(分,x±s)	SOFA 评分(分,x±s)	Lac(mmol/L,x±s)
治疗组	7	4/3	69.81±10.21	28.36±6.23	15.91±1.99	16.39±2.95
对照组	7	5/2	71.30±8.51	25.06±5.21	16.19±2.36	15.92±3.56

1.3 *治疗方法* 所有入组的患者根据 Sepsis 3.0 明确脓毒血症及脓毒性休克诊断后,立即按照 2016 年

△通信作者(电子邮箱:7757011@qq.com)

拯救脓毒症治疗指南进行液体复苏、强效广谱抗生素、血管活性药物等 EGDT 治疗 6 h,若治疗效果不佳,仍存在低血压(MAP<65 mmHg),去甲肾上腺素剂量>0.5 μg/(kg·min),器官功能进行性恶化,需要有创呼吸机辅助通气,乳酸持续>4 mmol/L 等情况,则考虑难治性脓毒性休克,此时治疗组加用参附注射液(雅安三九药业有限公司)100 mL 加入 5%葡萄糖注射液 250 mL 中静脉滴注,此后每日均给予 1 次参附注射液治疗,而对照组加用等量的 5%葡萄糖注射液, 总共治疗周期为 5 d。其余的辅助治疗两组均相同。

1.4　观察项目　PiCCO 监测指标及其他指标：心指数(CI)、每搏量指数(SVI)、全心舒张末期容积指数(GEDI)、血管外肺水指数 (ELWI)、全心射血分数(GEF)、平均动脉压(MAP)等各项指标的动态变化结果,统计呼吸机辅助通气时间、血管活性药物使用剂量及时间、乳酸(Lac)水平的差异。

1.5　统计学处理　应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,样本之间均数的比较采用单因素方差分析(One-Way)。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组早期 EGDT 液体复苏后(6 h)相关指标的比较　见表 2, 表 3。两组 PiCCO 监测指标 CI、GEDI、ELWI、GEF、MAP、SVRI 等差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 在等量的液体复苏后, 两组的中心静脉压(CVP)、Lac 及去甲肾上腺素剂量等差异亦无统计学意义($P>0.05$)。

表 2　两组 PiCCO 监测指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时间	CI [L/(min·m²)]	GEDI (mL/m²)	ELWI (mL/kg)	GEF (%)	MAP (mmHg)	SVRI (dyn·s·m²/cm⁵)
治疗组	0 h	1.88±.059	519.56±99.26	6.57±2.01	20.99±2.98	57.69±4.23	890.99±110.25
(n=7)	6 h	1.71±0.81	528.47±132.21	6.87±1.39	21.68±3.65	59.91±3.47	900.25±97.36
对照组	0 h	1.79±0.68	525.23±89.26	6.81±1.21	22.01±5.32	55.39±3.12	902.68±88.56
(n=7)	6 h	1.81±0.96	530.34±120.69	7.19±2.36	21.26±3.69	58.21±6.01	912.89±102.47

表 3　两组 EGDT 治疗 6 h 后相关指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	CVP(mmHg)	Lac(mmol/L)	去甲肾上腺素[μg/(kg·min)]	复苏液体量(mL)
治疗组	7	6.67±2.11	7.25±2.16	8.97±2.19	2 968.05±156.98
对照组	7	6.17±2.26	8.03±1.69	7.69±1.36	3 081.26±102.69

2.3　两组参附注射液治疗后相关指标的比较　见表 4, 表 5。 PiCCO 监测指标提示在治疗组加用参附注射液治疗后第 1 日,各项指标差异无统计学意义($P>0.05$), 但治疗 3 d 时, 治疗组 CI、GEDI、ELWI、GEF、MAP、SVRI 等指标均较对照组有改善($P<0.05$);监测相关指标,在参附注射液治疗 3 d 后,治疗组 CVP 有所上升,乳酸基本恢复正常,血管活性药物剂量(去甲肾上腺素)明显减少,每日液体量也逐渐减少($P<0.05$)。

表 4　两组在参附注射液治疗后 PiCCO 指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时间	CI [L/(min·m²)]	GEDI (mL/m²)	ELWI (mL/kg)	GEF (%)	MAP (mmHg)	SVRI (dyn·s·m²/cm⁵)
治疗组	1 d	2.11±0.89	604.78±39.16	7.51±2.61	24.99±2.18	67.61±4.01	1 190.13±101.24
(n=7)	3 d	2.61±0.36$^{\triangle}$	725.66±42.21$^{\triangle}$	5.84±1.13$^{\triangle}$	26.68±1.45$^{\triangle}$	70.11±3.47	1 310.24±67.16$^{\triangle}$
	5 d	2.91±0.21$^{\triangle}$	755.32±25.35$^{\triangle}$	5.24±1.69$^{\triangle}$	27.59±2.99$^{\triangle}$	72.36±2.16$^{\triangle}$	1 350.69±68.33$^{\triangle}$
对照组	1 d	1.96±0.48	585.12±65.29	7.81±1.11	22.01±5.32	65.38±3.42	1 102.66±102.51
(n=7)	3 d	2.15±0.86	660.69±23.19	10.10±2.16	21.26±3.69	68.22±3.11	1 212.81±110.42
	5 d	2.06±0.23	690.21±37.61	15.23±3.65	19.23±1.97	66.58±4.21	1 162±53.26

与对照组同时间点比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

表 5　两组加用参附注射液治疗后相关指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时间	CVP(mmHg)	Lac(mmol/L)	去甲肾上腺素[μg/(kg·min)]	每日液体量(mL)
治疗组	1 d	7.69±1.61	2.25±1.06	5.92±1.11	3 423.59±49.68$^{\triangle}$
(n=7)	3 d	9.45±1.12*	1.12±0.23$^{\triangle}$	2.12±0.61$^{\triangle}$	2 512.26±102.96$^{\triangle}$
	5 d	10.63±1.27$^{\triangle}$	0.96±0.14$^{\triangle}$	0$^{\triangle}$	2 401.36±140.68$^{\triangle}$
对照组	1 d	6.37±2.14	4.06±0.89	6.89±0.98	5 012.66±113.91
(n=7)	3 d	7.57±1.93	2.06±0.63	5.12±0.55	3 601.23±201.46
	5 d	8.37±2.22	2.0±0.29	3.12±0.69	3 415.67±153.48

2.4　两组疗效比较　治疗组机械通气时间为(98.12±15.46) h,短于对照组的(115.36±10.93) h($P<0.05$);结合表 4 的结果, 治疗组患者在第 5 日基本不再使用血管活性药物, 血管活性药物使用的剂量及时间也显著减少($P<0.05$)。

3　讨　论

目前, 研究者们把难治性脓毒性休克定义为在脓毒血症发生过程中,经积极抗感染、液体复苏、控制感染源后仍持续低血压,并伴有器官功能障碍,需要大剂量的血管活性药物维持血压,通常大于 0.5 μg/(kg·min)去甲肾上腺素或同等量的其他血管活性药物[2]。难治性脓毒性休克的死亡率可高达 60%。此外,若血压持续偏低,使用血管活性药物剂量大于 1 μg/(kg·min)去甲肾上腺素的患者,提示脓毒血症仍在恶化,据报告死亡率更是高达 80%~90%[3,8]。难治性脓毒性休克的治疗仍极具挑战性。但目前仍有一些简单易行的方法对难治性脓毒性休克有一定益处,比如:维持体内白蛋白水平>30 g/L 可降低脓毒性休克患者死亡率[9],小剂量激素的使用可缩短严重脓毒性休克的时间和重症医学科住院时间[10],将难治性脓毒性休克患者的目标血压降到 50~55 mmHg 以便减少血管活性药物的剂量可使患者获益[11-12];大剂量的维生素 C 及 B_1 的使用可改善脓毒性休克患者的器官功能衰竭进而降低死亡率[13];左西孟旦对脓毒性心肌病具有保护作用从而使该类患

者获益[14],还包括肾脏替代治疗及体外支持治疗[15]等均提示对脓毒性休克有益处，上述的干预措施已被证明具有生物学上的合理性,但缺乏确凿的证据。许多在难治性脓毒性休克方面仍未得到研究。

本研究在基础治疗上加用参附注射液,利用 PiCCO 及其他指标观察参附注射液在难治性脓毒性休克患者中的治疗作用。发现参附注射液治疗后第 1 天并未显著改善患者的各项指标，说明在难治性脓毒性休克患者的治疗过程中,其救治的难度加大,治疗时间较一般脓毒血症长,疗效欠佳。但治疗 3 d 时,治疗组 CI、GEDI、ELWI、GEF、SVRI 等指标均较对照组有改善,同样，治疗组 CVP 有所上升,Lac 基本恢复正常，尽管 MAP 无明显的改变,但第 3 天治疗组的血管活性药物剂量(去甲肾上腺素)明显减少,每日液体量也逐渐减少，提示参附注射液可在一定程度上改善难治性脓毒性休克患者的器官功能,且降低血管活性药物的剂量。治疗第 5 日,治疗组基本停用血管活性药物,乳酸基本恢复至正常水平，但对照组仍在继续使用血管活性药物,尽管药物的剂量在逐渐降低,但血管活性药物使用剂量及时间延长,存在增加患者死亡率的风险[16]。两组患者在使用呼吸机辅助通气的时间上相比，治疗组的呼吸机使用时间较对照组有所降低，有益于患者死亡率的降低。本研究样本量较少，笔者将继续扩大样本量,进一步证实参附注射液的疗效。

本研究通过参附注射液治疗 5 d 后监测 PiCCO 及相关指标，初步认为参附注射液可能对难治性脓毒性休克具有一定的辅助治疗效果，针对这一类死亡率很高的危重患者提供了一种实现血流动力学稳定和逆转器官功能的逐步恶化的治疗策略。

参 考 文 献

[1] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2016[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 486–552.

[2] Bassi E, Park M, Azevedo LCP. Therapeutic strategies for high-dose vasopressor-dependent shock[J]. Crit Care Res Prac, 2013, 45(14): 708.

[3] Brand DA, Patrick PA, Berger JT, et al. Intensity of vasopressor therapy for septic shock and the risk of in-hospital death[J]. J Pain Symptom Manag, 2017, 53(5): 938–943.

[4] Jin YY, Gao H, Zhang XY, et al. Shenfu Injection inhibits inflammation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiac shock[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23: 170–175.

[5] Guo ZJ, Li CS. Therapeutic effects of Shenfu Injection on post-cardiac arrest syndrome[J]. Chin J Integr Med, 2013, 19: 716–720.

[6] Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effect of the Shenfu Injection combined with early goaldirected therapy on organ functions and outcomes of septic shock patients[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72: 807–812.

[7] Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical effect of Shenfu Injection in patients with septic shock: a metaanalysis and systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 27(18): 149.

[8] Brown SM, Lanspa MJ, Jones JP, et al. Survival after shock requiring high-dose vasopressor therapy[J]. Chest, 2013, 143(3): 664–671.

[9] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1412–1421.

[10] Funk D, Doucette S, Pisipati A, et al. Low-dose corticosteroid treatment in septic shock: a propensity-matching study[J]. Crit Care Med, 2014, 42(11): 2333–2341.

[11] Lamontagne F, Day AG, Meade MO, et al. Pooled analysis of higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy septic and vasodilatory shock[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(1): 12–21.

[12] Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia[J]. Crit Care, 2002, 6(4): 306–312.

[13] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. Chest, 2017, 151(6): 1229–1238.

[14] Gordon AC, Perkins GD, Singer M, et al. Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis[J]. N Engl J Med, 2016, 375(17): 1638–1648.

[15] Vogel DJ, Murray J, Czapran AZ, et al. Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience[J]. Perfusion, 2018, 33(S1): 57–64.

[16] Monti Gl, Terzi V, Calini A, et al. Rescue therapy with polymyxin B hemoperfusion in high-dose vasopressor therapy refractory septic shock[J]. Minerva Anestesiol, 2015, 81(5): 516–525.

(收稿日期 2019-02-26)

自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂联合静脉溶栓术治疗急性心肌梗死的临床观察

孙腾飞　项晓觉△　王品晓
(浙江省温州市中医院,浙江 温州 325000)

中图分类号:R542.2+2　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1070-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.037

【摘要】 目的 观察自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂联合静脉溶栓(IVCT)治疗急性心肌梗死(AMI)的疗效。**方法** 将符合相应标准的 86 例 AMI 患者按照就诊顺序,随机分入联合组与基础组各 43 例,基础组给予 IVCT 及对症治疗,联合组在除基础组的治疗外,加自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂治疗;两组均以 15 d 为 1 个疗程,在治疗前及治疗后 3 d、7 d、15 d 分别设立 1 次随访。**结果** 从心肌损伤标志物水平、心功能、血小板最大凝聚率、中医临床疗效、冠脉再通率、恶性心血管事件发生情况等几方面比较,联合组均优于基础组($P<0.05$)。**结论** 采用自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂联合 IVCT 治疗 AMI 的临床应用疗效显著。

【关键词】 急性心肌梗死　祛瘀通脉　中药免煎颗粒剂　静脉溶栓术　临床观察

急性心肌梗死 (AMI) 作为一种由于冠状动脉急性、持续性缺血缺氧所引起的心肌坏死性疾病,以剧烈的胸骨后疼痛为特点,并可伴发心律失常、休克、心力衰竭等危急重症,常可危及患者的生命[1]。同时随着人们社会生活节奏加快、膳食结构改变、运动方式过激等问题的增多而呈持续性增长与低龄化发展的趋势。据不完全统计,在我国近几年来每年约有 50 万左右的新发病例,同时现有患者数在 200 万人上下[2]。目前对于 AMI 的临床治疗,以早期的再灌注治疗为主,其治疗的关键就在于如何及时、有效、持续地使发生梗死的动脉保持开通状态,而经皮冠状动脉介入治疗(PCI)与静脉溶栓治疗(IVCT)均可达到上述之疗效[3]。同时亦有研究发现, 对于发病在 3 h 内的 AMI 患者,PCI 与 IVCT 的疗效相当,且 IVCT 的技术要求相对较低,更易于学习与推广,但由于 IVCT 易造成患者术后发生出血、低血压、休克等不良反应,从而严重影响 AMI 患者的总体恢复情况[4]。近年来随着中医药研究的逐步深入,其临床应用范围也日益广泛, 且在治疗心血管疾病时也取得了较为满意的疗效,基于以上多种原因,笔者开展了拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂联合 IVCT 治疗 AMI 疗效观察的研究,本研究依据 AMI 产生的机理并结合中医学,进一步探究此种疗法的可行性及安全性。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　西医诊断标准符合《实用内科学(第 15 版)》[5] 以及《美国 ST 抬高型心肌梗死诊治指南(2013 版)》[6]对于 AMI 的诊断标准;中医诊断标准符合《中医内科学(新 4 版)》[7]对于真心痛(气虚血瘀证)的诊断标准。纳入标准:符合上述诊断及辨证标准;呈持续性胸骨后疼痛,时间>30 min,且不能缓解;相邻 2 个及以上导联 ST 段抬高大于 0.1 mV (肢体导联)、大于 0.02 mV(胸导联);发病时间≤3 h,或门-球囊扩张时间>90 min;年龄>18 周岁,且生命体征较为稳定;患者及家属均自愿加入本项临床试验; 经本院医学伦理委员会批准。排除标准:近 15 d 内出现过活动性出血,或存在脑卒中病史者;存在脑血管结构异常、严重头部创伤、颅内恶性肿瘤等疾病者;疑似可能出现主动脉夹层者;入院时血压≥180/110 mmHg,或血压不能得到有效控制者; 有先天性心脏类疾病或经过搭桥手术的患者;合并有明显的精神状态异常的患者;合并有严重的其他系统功能障碍的患者; 过敏性体质或多种药物过敏的患者; 未按医嘱完成全部疗程治疗或所需收集的资料不全而影响疗效或安全性判定的患者。

1.2　*临床资料*　选取 2016 年 3 月至 2018 年 4 月就诊于本院心内科的 AMI 患者共 86 例, 按就诊顺序随机分为联合组与基础组各 43 例。其中联合组中男性 28 例,女性 15 例;年龄 42~71 岁,平均(55.37±8.24)岁;病程 1~9 h,平均(5.47±2.52) h;梗死位置为前壁 21 例,下壁 5 例,前间壁 11 例,下壁和正后壁 6 例;合并高血压病 38 例,血脂异常 22 例,糖尿病 15 例。基础组中男性 26 例, 女性 17 例; 年龄 45~70 岁, 平均(56.92±8.73)岁;病程 1~10 h,平均(5.82±3.48) h;梗死位置为前壁 20 例,下壁 6 例,前间壁 12 例,下壁和正后壁 5 例;合并高血压病 37 例,血脂异常 23 例,糖尿病 14 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*　基础组由同一组经历丰富的高年资医师操作进行 IVCT,术前:对患者进行血常规及凝血

△通信作者(电子邮箱:1396880144@163.com)

时间检查,并配备相应的血浆以备用。术中:给予患者注射用重组人组织纤维蛋白溶酶原激活剂［商品名为注射用阿替普酶，由 Boehringer Ingelheim Pharma Gmh&Co 公司生产,批准文号 S20020034,规格 20 mg/支],其最大剂量为 100 g/d,对症状发作<6 h 的患者,先进行 15 mg 的静脉注射，然后进行 50 mg 的持续静脉滴注,并在 30 min 内滴注完成,随后调整滴注速度,再进行 35 mg 的持续静脉滴注,并在 60 min 内滴注完成;对症状发作 6~12 h 的患者,先进行 10 mg 的静脉注射,然后进行 50 mg 的持续静脉滴注,并在 60 min 内滴注完成,随后调整滴注速度为 10 mg/30 min,再进行 40 mg 的持续静脉滴注。术后:在治疗的 5 d 后,给予患者口服阿司匹林肠溶片[商品名为拜阿司匹林,由拜耳医药保健有限公司生产,国药准字 J20130078,规格 100 mg/片]100 mg,每日 1 次,需长期服用;并根据病例的具体情况,给予抗心律失常、抗休克、抗泵衰竭等治疗。联合组在基础组的治疗外,加用自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂:桃仁 15 g,人参 10 g,川芎 10 g,延胡索 15 g,柴胡 10 g,枳壳 10 g,黄芪 15 g,当归 15 g,党参 20 g,熟地黄 10 g,牛膝 5 g,三七(粉)5 g,甘草 5 g。上述中药颗粒剂均由四川新绿色药业科技发展有限公司提供,每日 1 剂,分早晚 2 次服用,每次服用均将其颗粒剂(除三七粉外)加入温度在 38 ℃左右的 50 mL 水中进行搅拌,混合均匀后,以药液送服三七粉。两组患者均以 15 d 为 1 个疗程,在治疗前及治疗后 3 d、7 d、15 d 分别设立 1 次随访,共 4 次随访。

1.4 观察指标 1)心肌损伤标志物水平检查:其中包括血清 N 末端-脑钠肽前体(NT-proBNP)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、心肌钙蛋白(cTnT)。2)心功能测定:其中包括左心室射血分数(LVEF)、左心室舒张末直径(LVEDd)、左心室收缩末内径(LVESd)。3)血小板最大凝聚率测定:其诱导剂包括花生四烯酸(AA)、腺苷二磷酸(ADP)、胶原(Col)。4)冠脉再通率及恶性心血管事件发生情况:其中恶性事件包括出血、低血压、心律失常、心源性死亡等。

1.5 疗效标准 参考文献[8]拟定。显效:临床症状消失或明显缓解,血清酶恢复正常,心电图稳定,且证候的总积分减少≥70%。有效:临床症状有所缓解,血清酶恢复正常,心电图基本稳定,且证候的总积分减少≥30%,<70%。无效:临床症状未见缓解,血清酶及心电图亦未见改善,且证候的总积分减少<30%。

1.6 统计学处理 应用 SPSS22.0 统计软件。采用均数、标准差、百分比进行统计描述;采用重复测量方差分析比较两组患者在各时间段运用不同诱导剂测定的血小板最大凝聚率；采用 t 检验与方差分析比较两组患者治疗前后心肌损伤标志物水平、心功能、中医临床疗效、冠脉再通率、恶性心血管事件发生情况。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后心肌损伤标志物水平比较 见表 1。治疗后,两组患者 NT-proBNP、CK-MB、cTnT 均明显降低($P<0.05$);且联合组患者的降低程度明显优于基础组($P<0.05$)。

表 1 两组治疗前后心肌损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	NT-proBNP(ng/mL)	CK-MB(ng/mL)	cTnT(μg/L)
联合组	治疗前	3 258.83±412.24	26.16±4.15	2.24±0.35
(n=43)	治疗后	1 253.12±211.57$^{*\triangle}$	5.72±0.83$^{*\triangle}$	0.38±0.07$^{*\triangle}$
基础组	治疗前	3 249.18±433.03	25.95±4.04	2.31±0.38
(n=43)	治疗后	1 895.52±281.39*	11.48±1.78*	0.63±0.15*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$;与基础组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2 两组治疗前后心功能指标比较 见表 2。治疗后,两组患者 LVEF、LVEDd、LVESd 均有一定程度的改善($P<0.05$);且在 LVEF 与 LVEDd 方面,联合组患者的改善程度明显优于基础组患者($P<0.05$)。

表 2 两组治疗前后心功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	LVEF(%)	LVEDd(mm)	LVESd(sm)
联合组	治疗前	44.29±5.16	56.37±6.42	36.18±3.75
(n=43)	治疗后	59.42±6.73$^{*\triangle}$	46.64±5.32$^{*\triangle}$	31.73±3.11$^{*\triangle}$
基础组	治疗前	43.81±5.24	56.58±6.51	35.94±3.72
(n=43)	治疗后	49.27±6.17*	51.87±5.92*	32.41±4.12*

2.3 两组各时间运用不同诱导剂测定血小板最大凝聚率比较 见表 3。治疗后 7 d 与 15 d 时，联合组在 AA、ADP、Col 这几种诱导剂测定血小板最大凝聚率的干预主效应有统计学意义($P<0.05$),其时间主效应亦有统计学意义($P<0.05$),说明患者的血小板最大凝聚率随时间推移而降低($P<0.05$)。

表 3 两组各时间运用不同诱导剂测定血小板最大凝聚率比较(%,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	AA	ADP	Col
联合组	治疗前	47.68±15.42	51.36±17.98	49.35±16.82
(n=43)	治疗后 3 d	42.63±14.26	45.13±15.37	43.06±14.69
	治疗后 7 d	24.42±11.63$^{\triangle}$	37.42±13.29$^{\triangle}$	34.58±13.82$^{\triangle}$
	治疗后 15 d	18.43±10.74$^{\triangle}$	29.47±12.43$^{\triangle}$	32.29±13.68$^{\triangle}$
基础组	治疗前	48.53±16.27	52.43±17.12	48.47±16.37
(n=43)	治疗后 3 d	43.72±14.58	46.82±16.18	42.67±14.23
	治疗后 7 d	32.98±13.44	41.56±14.46	38.43±15.14
	治疗后 15 d	29.67±12.19	37.64±14.08	35.83±14.15

2.4 两组中医证候疗效比较 见表 4。联合组总有效

率及显效例数均明显高于基础组($P<0.05$)。

表 4　两组中医证候疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
联合组	43	34△	7	2	41(95.35)△
基础组	43	18	13	12	31(72.09)

与基础组比较,△$P<0.05$。下同

2.5　两组冠脉再通及恶性心血管事件发生情况比较

见表 5。在冠脉再通率方面,联合组患者与基础组患者相比,有一定程度的提高($P<0.05$);在其总发生率方面,联合组患者与基础组患者相比,亦有一定程度的降低($P<0.05$)。

表 5　两组冠脉再通及恶性心血管事件发生情况比较(n)

组 别	n	冠脉再通	出血	低血压	心律失常	心源性死亡	恶性心血管事件发生率(%)
联合组	43	41△	0	0	1	1	2(4.65)△
基础组	43	29	4	3	6	3	16(37.21)

3　讨　论

AMI 主要是发生在冠状动脉粥样硬化狭窄的前提下,由于外界因素刺激致使斑块出现裂痕或破裂,进而形成血栓,导致血管闭塞,最终引发心肌大面积坏死[9]。就目前来说,对于 AMI 的治疗方式,主要还是以 PCI 与 IVCT 为主,两者均能够疏通梗阻的动脉管腔,从而恢复心肌的血流灌注,缩小梗死面积,恢复心肌的原有功能,但由于 PCI 存在所需的医疗资源较多、技术难度较大、准入门槛较高等问题,并不适合各基层医院的开展[10]。而阿替普酶作为第 2 代溶栓药物,拥有半衰期长、血浆清除速度慢、溶栓效率高等优点,能够有效开通梗死的相关血管,但由于患者的血小板最大凝聚率居高不下,仍会有部分血管再次出现闭塞的现象,最终导致梗死的再次发生,给 AMI 患者的疗效及预后带来不良的影响[11]。

在中医学中,“真心痛”之病名最早被记载于《灵枢·厥论》之中,并已经对其做出了较为详尽的论述,同时历代医籍对于本病的记录也较为丰富,如《金匮要略》《圣济总录·胸痹门》《玉机微义·心痛》等,现代中医学多受其影响,根据病因的不同将其分为多种证型进行论治[7]。而笔者认为,对于绝大多数经过 IVCT 治疗的 AMI 患者,其证型会由于此种治疗方式及所处 AMI 恢复期的特点,以气虚血瘀证最为多见,此时素体处于虚弱的状态,气虚则血行不畅,血运不利则停聚局部,从而导致病情反复,因此其发病机制一般均是以本虚为发病基础,标实为发病条件,内外因素相互纠结而成,所以其治法应遵循“急则治其标,缓则治其本,标本兼治”的原则,既要以行气活血、疏经通脉之法推动素体瘀滞不通的气血,又要以益气养血、止血定痛等法恢复已损之气血,两者相辅相成,缺一不可。

自拟祛瘀通脉中药免煎颗粒剂的药物组成上,以桃仁与人参为君药,桃仁味苦而甘平,活血祛瘀之力较强,是治疗瘀血阻滞病证的常用药,而人参味甘苦而微温,是大补元气、拯危救脱之要药,二者相须使用,以达补气活血、祛瘀止痛之效;再辅以川芎与延胡索,既可增强君药活血祛瘀之力,又可通脉止痛;而柴胡与枳壳,以达疏肝解郁、疏通上下、宽胸理气之效;而黄芪、当归、党参、熟地黄四药,共达补气生血之效;而牛膝与三七,即可引血下行以祛瘀血,又可止血定痛以防止诸药活血之力过强而致出血不止;最后再以甘草为使药,即可缓解诸药之毒性,又可调和诸药之药效[12]。同时经现代药物学研究发现,桃仁中的有效成分具有增强局部血流量、降低血液黏度、改善血液流变学指标、保肾护肝等作用[13],枳壳具有降血压、降血脂、降血糖、抗动脉粥样硬化、抗炎、镇痛等作用[14],三七中的有效成分具有双向调节血流量及血小板数量等作用[15],几种中药联合应用,共奏疏通闭塞血管、改善心肌血供、恢复心脏功能等作用。同时中药颗粒剂作为现代加工技术下所产生的新型中药剂型,其药效与传统中药饮片相类似,并以其便携、省时、稳定等特点逐渐被应用于临床治疗的多种方面,在急症患者的治疗中尤为广泛[16]。

在治疗效果上,联合组患者所采用的治疗方式,相较于基础组的单纯的西医 IVCT 来说,不论是从两组患者的心肌损伤标志物水平与心功能情况的比较结果分析,还是从两组患者血小板最大凝聚率的比较结果分析,抑或是从两组患者中医临床疗效、冠脉再通率、恶性心血管事件发生情况的比较结果分析,联合组患者均要优于基础组患者,充分证明了此种治疗方式在临床应用时的价值,但也存在着诸如辨证不清,药量难以把握,中药药物化学成分复杂等问题,仍需在今后的研究中继续扩大样本量,进行多因素与多水平控制下的分层研究,并进行量、时、效等问题的深入研究。

参　考　文　献

[1]　戴慧蓉,李莉. 心肌梗死基因学研究进展[J]. 中华临床医师杂志:电子版,2013,7(7):3065–3067.

[2]　高晓津,杨进刚,杨跃进,等. 中国急性心肌梗死患者心血管危险因素分析[J]. 中国循环杂志,2015,30(3):206–210.

[3]　买泓,宁靓,赵刚. 静脉溶栓与 PCI 对急性心肌梗死的疗效对比[J]. 重庆医学,2014,43(9):1133–1135.

[4]　Wang TY, Henry TD, Effron MB, et al. Cluster–randomized clinical trial examining the impact of platelet function testing on practice: the treatment with adenosine diphosphate receptor inhibitors: longitudinal assessment of treatment patterns and events after acute coronary syndrome prospective open label antiplatelet therapy study[J]. Circ Cardiovasc Intery, 2015, 8(6): e001712.

[5]　林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 15 版. 北京:人

民卫生出版社,2017,674-677.
[6] 陈明, 郑博. 2013 美国 ST 段抬高心肌梗死指南解读[J]. 中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(2):47-50.
[7] 张伯礼,吴勉华. 中医内科学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:144-162.
[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,2002:95-102.
[9] Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and risks of extended duration dual antiplatelet therapy after PCI in patients with and without acute myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(20): 2211-2221.
[10] 耿二冬, 秦宇红. 阿替普酶静脉溶栓对急性心肌梗死患者心肌损伤标志物及心功能的影响[J]. 广东医学,2017,38(5):256-258.
[11] 刘浙波,夏豪,童随阳,等. 阿替普酶与尿激酶静脉溶栓治疗急性心肌梗死疗效与安全性的 Meta 分析[J]. 疑难病杂志,2015,14(2):191-197.
[12] 钟赣生. 中药学[M]. 4 版. 北京:中国中医药出版社,2016:54-107.
[13] 许筱凰,李婷,王一涛,等. 桃仁的研究进展[J]. 中草药,2015,46(17):2649-2655.
[14] 龚丽丽. 枳壳类药材化学成分及药理研究[J]. 亚太传统医药,2014,10(16):39-40.
[15] 韩淑娴, 游云. 三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J]. 中国中药杂志,2016,41(5):818-822.
[16] 殷佳,潘晔,蔡雪朦,等. 中药传统汤剂、浸膏剂和配方颗粒剂的比较[J]. 中草药,2017,48(18):3871-3875.

(收稿日期 2018-09-25)

定悸复脉汤抗室性心律失常的疗效观察

付 玲[1] 邹飞虎[2] 指导 罗 玲[1]
(1.重庆市中医院,重庆 400021;2.重庆市铜梁区中医院,重庆 402560)

中图分类号:R541.7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1073-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.038

【摘要】 目的 观察定悸复脉汤对室性心律失常患者的临床疗效。**方法** 将 120 例室性心律失常患者随机分为治疗组和对照组各 60 例,两组均常规治疗,对照组给予美托洛尔治疗,治疗组加用定悸复脉汤治疗,观察患者中医症状评分及有效率。**结果** 两组患者中医症状积分治疗后均较治疗前显著降低($P<0.05$);治疗组降低程度优于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为 90.00%,明显高于对照组的 76.67%($P<0.05$)。在室性早搏的疗效方面,治疗组明显优于对照组($P<0.05$),室性心动过速两组疗效相当($P>0.05$),治疗后,两组正常 R-R 间期标准差(SDNN)、每 5 分钟 R-R 间期均值的标准差(SDANN)、24 h 内每分钟一段正常 R-R 间期标准差的平均值(RMSSD)、Pnn50 水平均显著升高($P<0.05$),且治疗组治疗后心率变异性(HRV)各参数改善程度更明显,组间比较差异显著(P<0.05)。**结论** 在常规治疗基础上,定悸复脉汤联合美托洛尔对室性心律失常患者疗效较佳。

【关键词】 室性心律失常 定悸复脉汤 美托洛尔 中医症状积分 动态心电图

室性心律失常包含室性早搏、室性心动过速等,严重时危及生命。众所周知,现在的抗心律失常药均有致心律失常作用,不论是Ⅰ类、Ⅱ类、Ⅲ类还是Ⅳ类都不可避免,且仍不能有效地改善临床症状。导师罗玲主任医师在临床中发现,采用酸枣仁汤合龙骨牡蛎等加减,形成定悸复脉汤在治疗室性心律失常方面疗效较佳。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:中医诊断标准符合《中药新药临床研究指导原则 2010 年试行版》[1]之心悸心阳不振证标准; 西医诊断经心电图及 Holter 检查符合室性心律失常标准,含室性早搏及室性心动过速;室性早搏符合 LOWN 分级法中Ⅰ~Ⅳa 级;本研究经医院伦理委员会批准;患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:非室性快速型心律失常者;LOWN 分级法中Ⅳb~Ⅴ级; 精神高度焦虑抑郁患者 (SAS≥70 分或 SDS≥72 分)以及精神病者;过敏体质者;合并心血管、肝、肾、消化、内分泌、造血系统等严重并发症或原发疾病者;妊娠、哺乳期妇女及近半年有生育要求的妇女;正在参加其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取 2016 年 9 月至 2018 年 9 月重庆市铜梁区中医院住院患者 120 例, 采用随机数字表法分为两组各 60 例。其中治疗组男性 37 例,女性 23 例;年龄 47~84 岁;平均(57.46±10.44)岁;其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 27 例,高血压性心脏病 22 例,肺源性心脏病 7 例,老年性心脏瓣膜病 3 例,风湿性心脏瓣膜病 1 例。对照组男性 35 例,女性 25 例;年龄 45~85 岁,平均(58.09±11.73)岁;其中冠状动脉粥样硬化性心脏病 26 例,高血压性心脏病 23 例,肺源性心脏病 8 例,老年性心脏瓣膜病 2 例,扩张性心肌病 1 例。两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)

1.3　治疗方法　两组均给予完善相关检查，并针对患者的具体情况予以对症治疗，包括常规的心电监护、吸氧、疼痛治疗、应用血管紧张性转换酶抑制剂、血管紧张性受体拮抗剂、β 受体阻滞剂以及调脂、抗凝、抗血小板聚集以及再灌注心肌等治疗[2]。对照组选用酒石酸美托洛尔片（阿斯利康制药有限公司生产，规格 25 mg/片）每次 12.5 mg，每日 1 次。治疗组加用定悸复脉汤：桂枝 12 g，附子 3 g，酸枣仁 15 g，川芎 15 g，龙骨 30 g，牡蛎 30 g，远志 15 g，大枣 10 g，合欢皮 10 g，炙甘草 6 g。免煎颗粒由三九药业公司提供。开水冲服，每日 1 剂，分 3 次服。两组疗程均为 2 周。

1.4　观察指标　于治疗前及治疗后 2 周各进行 1 次中医症状评分，并进行 24 h 动态心电图，记录室性心律失常情况，并行血常规、尿常规、粪常规及肝肾功检查。心率变异性（HRV）：对比治疗前后 HRV 变化情况，主要包括全部正常 R–R 间期的标准差（SDNN）、每 5 分钟 R–R 间期均值的标准差（SDANN）、24 h 内每 5 分钟一段正常 R–R 间期标准差的平均值（RMSSD）、正常相邻 R–R 间期差值>50 ms 的百分比（Pnn50%）。

1.5　疗效标准　参考文献[3]拟定。采用美国 ESVEN 分级法。显效：症状完全消失，室性早搏减少≥70%或短阵室性心动过速消失≥90%或动态心电图显示无早搏及短阵性室性心动过速出现。有效：症状明显减轻，动态心电图显示偶有早搏或短阵性室性心动过速消失≥50%出现。无效：症状无明显减轻，动态心电图显示心律失常无明显变化，室性早搏减少<50%。

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

2　结　果

2.1　两组治疗前后中医症状积分比较　见表 1。两组患者中医症状积分比较，治疗组与对照组比较，两组患者中医症状积分治疗后较治疗前均明显降低，治疗前后比较差异（$P<0.05$），但治疗组 3 种中医证型组间均有统计学意义（$P<0.05$）。

表 1　两组治疗前后中医症状积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	心悸	胸闷	气短	面色苍白	总分
治疗组	治疗前	4.88±2.15	4.01±1.09	3.98±1.11	3.88±1.09	16.28±4.70
（n=60）	治疗后	2.58±0.66*△	2.08±0.14*△	2.14±1.08*△	1.98±1.06*△	8.78±3.33*△
对照组	治疗前	4.76±2.04	4.11±1.11	4.09±0.98	4.00±1.07	16.22±4.68
（n=60）	治疗后	3.08±1.54*	3.33±1.52*	2.88±1.03*	3.22±0.09*	9.72±3.05*

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

2.2　两组治疗前后 HRV 各参数比较　见表 2。治疗后，两组 SDNN、SDANN、RMSSD、Pnn50 水平均显著升高（$P<0.05$），且治疗组治疗后 HRV 各参数改善程度更明显（$P<0.05$）。

表 2　两组治疗前后 HRV 各参数比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	SDNN(ms)	SDANN(ms)	Pnn50(%)	RMSSD(ms)
治疗组	治疗前	94.21±9.24	98.86±8.44	7.54±0.74	16.86±1.04
（n=60）	治疗后	123.44±19.26*△	119.62±14.56*△	11.09±1.23*△	28.34±4.33*△
对照组	治疗前	93.65±12.31	95.32±10.10	5.44±0.44	17.00±1.09
（n=60）	治疗后	99.92±12.52*	99.41±12.39*	8.92±0.09*	24.43±3.33*

2.3　两组临床疗效比较　见表 3。治疗组总有效率明显高于对照组（$P<0.05$）。

表 3　两组临床有效率比较（n）

组别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	60	22	32	6	54(90.00)△
对照组	60	16	30	14	46(76.67)

与对照组比较，△$P<0.05$。下同

2.4　两组不同心律失常类型有效率比较　见表 4。结果显示，在室性早搏的疗效方面，治疗组明显优于对照组（$P<0.05$），室性心动过速疗效两组相当（$P>0.05$）。

表 4　两组不同心律失常类型有效率比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	类型	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	室性早搏	35	11	20	4	31(88.57)△
	室性心动过速	25	11	12	2	23(92.00)
对照组	室性早搏	37	8	17	12	25(65.56)
	室性心动过速	23	8	13	2	22(91.30)

3　讨　论

室性心律失常属中医学“心悸”范畴。中医学认为心悸之虚实不外气血阴阳亏虚及实邪、心火亢盛，抑或虚实夹杂[4]，《备急千金要方·心脏脉论》曰“阳气外击，阴气内伤，伤则寒，寒则虚，虚则惊掣心悸，定心汤主之”。唐·孙思邈在《备急千金要方》云“病苦悸恐不乐，心腹痛，难以言，心如寒，恍惚，名曰心虚寒也”，均说明心之阳气充沛才能动血以运，血液方能循环不已，脉方和缓有力。心阳不振，则心悸。故治疗上应振奋心阳，宁心安神为主。

定悸复脉汤中桂枝、附子温补心阳为君；酸枣仁养心补肝、宁心安神，茯神益气宁心安神，为臣；佐以川芎活血行气，桂枝温通心阳，改善心悸，远志养心安神，合欢皮活血安神，龙骨、牡蛎平肝潜阳、镇惊安神；炙甘草为使，补气生血、通经脉、利血气，缓心悸之急，大枣补益心气、养血安神，共为佐使。诸药合用，共奏补血、养血、滋阴、安神之功。

心肌缺血可以发生再灌注损伤，出现室性心律失常，与自由基的大量生成有关[5]。氧自由基与细胞膜上

的多聚不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应，产生大量丙二醛(MDA)。MDA 改变了细胞膜流动性和通透性，使得心肌酶释放增加。因此 MDA 的含量可间接反映氧自由基的产生与组织的损伤程度。超氧化物歧化酶(SOD)为细胞内一种抗氧化酶，它可清除超氧阴离子，保护机体免受氧自由基损伤，因此 SOD 高低间接反映机体清除氧自由基和抗脂质过氧化的能力[6]。研究表明，酸枣仁皂苷 A 通过抑制线粒体信号通路中 Caspase-3 及 Caspase-9 的活性，从而抑制过氧化氢诱导的心肌细胞损伤[7]。远志和茯神均可以升高 SOD 活性、降低 MDA 含量，清除氧自由基[8-9]。川芎可保护心脏功能，增强心肌的收缩力度，降低血管周围阻力，扩张血管，改善局部组织的缺氧、缺血[10]。桂枝蒸馏液能恢复心率，降低再灌注室颤发生率，改善心功能，抑制心肌缺血再灌注时冠脉流量的减少及心肌细胞乳酸脱氢酶和磷酸肌酸激酶的释放，减少心肌脂质过氧化产物的生成，提高 SOD 活力[11]。龙骨、牡蛎均有很好的镇静安神、抗惊厥作用[12]，牡蛎水提液能增强SOD 的活性，降低 MDA 含量[13]。甘草水提液能对抗乌头碱、氯化钡、冠脉结扎诱发的大鼠和小鼠的心律失常，可延长心律失常出现时间和缩短心律失常持续时间，可消除室颤[14]。大枣多糖亦能清除自由基，提高 SOD 活力[15]，从而起到抗心律失常作用。

美托洛尔属于一种 β 受体阻断剂，属于Ⅱ类抗心律失常药物，通过减缓自主窦性心律和异位起搏点频率，延缓房室结和房室旁道中兴奋的传导等而发挥抑制快速型心律失常的作用[16]。

HRV 是反应机体交感和副交感神经张力及二者平衡的重要指标，冠心病患者心脏自主神经系统功能发生紊乱，HRV 水平明显低于正常人，这种改变可导致心肌心室颤动阈值明显降低，并显著增加了急性心脏事件发生的风险[17]，故 HRV 可作为评估冠脉血管病变程度的独立危险因子。本研究发现，治疗组与对照组在抗室性心律失常患者 24 h 动态心电图上，差异无统计学意义。在中医症状积分改善上，治疗组与对照组相比较，有显著差异性。治疗组治疗后 HRV 各参数 SDNN、SDANN、RMSSD 及 Pnn50 水平均显著高于对照组，提示定悸复脉汤能够有效调节心脏自主神经系统功能，促使交感和副交感神经张力趋向平衡，从而显著降低恶性心律失常事件的发生率。在室性早搏的疗效方面，治疗组明显优于对照组，室性心动过速两组疗效相当，说明定悸复脉汤对室性早搏的疗效更为理想。

众所周知，美托洛尔广泛应用于心律失常的治疗，不论房性或是室性心律失常。但在支气管哮喘及糖尿病等患者运用时有禁忌，且应用时可能导致房室传导阻滞或窦性心动过缓。而中药只要符合相关证型，即可应用，其副作用小，故有广阔的应用前景，应充分发挥中医药的优势，更好地服务大众。

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，2002：36-38.

[2] Ng GA. Treating patients with ventricular ectopic beats[J]. Heart，2006，92(11)：1707-1712.

[3] 沈绍功，王承德，闫希军. 中医心病诊断疗效标准与用药规范[M]. 北京：北京出版社，2002：18-20.

[4] 姜瑞雪，朱文锋，马作峰. 心悸的中医病因病机源流探析[J]. 光明中医，2007，22(9)：15-18.

[5] 王新一，徐长庆，娄延平，等. 不同浓度的外源性自由基生成系统致心律失常作用的比较[J]. 哈尔滨医科大学学报，1999，39(4)：251-253.

[6] 黄宜生，糜小英，熊纭辉. 酸枣仁总皂苷对缺血再灌注损伤大鼠心律失常的影响及其机制[J]. 内蒙古中医药，2013，32(6)：45-46.

[7] 黄宜生.潘芸芸.酉钰华. 酸枣仁皂苷 A 抗过氧化氢诱导心肌细胞凋亡的作用及机制研究[J]. 辽宁中医杂志，2011，38(3)：454-456.

[8] 张敏. 远志皂苷和茯苓多糖对学习记忆的改善作用及其机制研究[J]. 北华大学学报：自然科学版，2018，19(1)：39-44.

[9] 付合明，马青，唐民科. 茯神散加减方对小鼠学习记忆的影响及机制初探[J]. 北京中医药大学学报，2016，39(3)：221.

[10] 罗宝生. 当归与川芎药理作用研究进展及对比[J]. 中国处方药，2016，14(5)：20-22.

[11] 刘萍，张丽萍. 桂枝化学成分及心血管药理作用研究[J]. 辽宁中医杂志，2012，39(10)：1926-1927.

[12] 张晗，张磊，刘洋. 龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J]. 中国中药杂志，2011，36(13)：1839-1840.

[13] 冯丽，赵文静，常惟智. 牡蛎的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息，2011，28(1)：114-116.

[14] 黄彩云，谢世荣，杨静娴，等. 甘草水提液抗实验性心律失常的作用[J]. 大连医科大学学报，2003，25(1)：13-15.

[15] 方慧，郑英. 大枣药理作用研究进展[J]. 转化医学与中药现代化高峰论坛，2012：208-209.

[16] 杨宝峰. 药理学[M]. 北京：人民卫生出版社，2004：217.

[17] 姜晓霞，孙婧婧，于晔，等. 冠心病患者与动态心电图心率变异性分析的关系[J]. 中国实用医药，2013，8(28)：18-19.

(收稿日期 2019-01-01)

超早期针刺联合羚角钩藤汤加减对高血压急性脑出血意识障碍患者神经功能及预后的影响

陶　丽　李　彦　张　波
(四川省南充市中心医院,四川　南充　637000)

中图分类号:R743.34　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1076-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.039

【摘要】 **目的** 观察超早期针刺联合羚角钩藤汤加减对高血压急性脑出血意识障碍患者神经功能及预后的影响。**方法** 患者 90 例随机分为两组,均给予常规内科治疗及颅内血肿微创清除术治疗,观察组于术后 3 d 即给予针刺联合中药内服治疗,以 7 d 为 1 疗程,共治疗 1 个疗程,对照组则于术后 2 周给予针刺联合中药内服治疗,治疗方法和疗程同观察组。观察两组治疗前后格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分、简易智能量表(MMSE)评分、美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)评分,并评估临床疗效及预后效果。**结果** 观察组总有效率为 91.11%,显著高于对照组的 75.56%($P<0.05$);两组治疗后 GCS 评分中睁眼、言语、运动及总分均明显升高($P<0.05$),且观察组升高程度更显著($P<0.05$);两组治疗后 NIHSS 评分均明显下降($P<0.01$),MMSE 评分均明显升高($P<0.01$),且观察组 NIHSS 评分和 MMSE 评分改善状况更加明显($P<0.01$);观察组起效时间、再次手术率和病死率均显著低于对照组($P<0.05$),观察组清醒率显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 超早期针刺联合羚角钩藤汤加减能够改善高血压急性脑出血意识障碍患者的昏迷状态,促进患者认知功能和神经功能的恢复,提高预后效果。

【关键词】 高血压急性脑出血　意识障碍　超早期　针刺　羚角钩藤汤加减　神经功能

高血压急性脑出血是指原发于脑实质内的急性非创伤性出血疾病,发病后患者脑内会形成大小不等的血肿,并会穿破脑室,造成脑室内和(或)蛛网膜下腔出血。本病起病急骤,病情变化非常快,患者以剧烈头痛、眩晕、失语、呕吐、偏瘫、意识障碍等为主要表现,若未及时抢救,可显著增加临床死亡率和致残率[1]。近年来随着 CT 技术和颅内血肿清除术的不断发展,高血压急性脑出血的治疗取得了显著的进步[2]。但研究发现,随着高血压急性脑出血术后患者意识障碍的不断加重,患者的临床死亡率呈显著上升趋势[3]。因此,如何尽快改善高血压急性脑出血术后患者的意识障碍直接关系到临床预后与转归。中医学认为,意识障碍的发生多是由风、火、瘀、痰、气、虚等因素相互作用导致的神窍闭阻,治疗应以醒脑开窍为大法。中医可根据患者具体证型对证施治,最终可达到改善意识状态的治疗目的。本观察采用超早期针刺联合羚角钩藤汤加减治疗高血压急性脑出血意识障碍,观察其对患者神经功能及预后的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1)诊断标准:西医诊断参考《各类脑血管疾病诊断要点》[4] 对高血压脑出血意识障碍的规定;中医诊断符合《中医内科学》对出血性中风的规定[5],辨证为痰火闭窍证。2)纳入标准:患者年龄 45~75 岁;伴有明确的意识障碍表现;出血部位位于幕上,出血量 30 mL 以上;获得医院伦理委员会同意;签署知情同意书。3)排除标准:颅内动脉瘤、动静脉畸形及脑肿瘤继发出血者;动静脉畸形等以及蛛网膜下腔出血者;合并血液系统疾病者;合并严重肝、肾、心、肺功能障碍者;深昏迷伴有明显脑疝者;发病前存在意识障碍及精神疾病史患者。

1.2　*临床资料*　选择 2017 年 1 月至 2018 年 4 月在本院住院治疗的高血压脑出血意识障碍患者 90 例,采用随机数字表法将患者分为两组各 45 例。两组患者临床资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1　两组临床资料比较

组　别	n	性别(n)		年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	发病时间(h,$\bar{x}\pm s$)	出血部位(n)		
		男	女			基底节	脑叶	丘脑
观察组	45	25	20	59.86±7.09	15.59±2.59	30	9	6
对照组	45	28	17	61.11±7.18	15.76±2.64	33	7	5

1.3　*治疗方法*　两组患者均给予常规内科治疗,主要包括降颅内压、止血、营养神经、控制血压和血糖、维持水/电解质平衡、防治感染等。于发病 24 h 内行立体定向软通道颅内血肿微创清除术治疗,术后复查头部 CT,依据血肿吸收状况给予尿激酶(四环药业股份有限公司,国药准字 H11020549,规格为 10 万单位/支)

治疗,待颅内血肿基本吸收且中线结构居中后,拔除引流管。观察组于术后给予超早期(术后 3 d)针刺联合羚角钩藤汤加减内服治疗。选穴为水沟、内关、十二井穴、关元、合谷、气海;水沟穴采用雀啄法点刺,以眼球湿润为度;内关、合谷穴直刺 0.5~1 寸,手法采用提插泻法,得气后,紧提慢按,轻插重提,提插幅度要大,频率要快,行针 2 min;十二井穴三棱针点刺,以出血为佳;关元穴、气海穴直刺 1~1.5 寸,手法采用平补平泻法。以上穴位均留针 30 min。每日 1 次,以 7 d 为 1 疗程。羚角钩藤汤加减组方:生地黄 18 g,川贝母 15 g,钩藤、菊花、白芍各 12 g,甘草 8 g,桑叶 6 g,羚羊角 4.5 g(最细粉)。腑实热结者加枳实、大黄;目赤面红者加龙胆草;喉中痰鸣者加竹沥水。加水煎煮,收汁 100 mL,鼻饲,每日 3 次,以 7 d 为 1 疗程,共治疗 1 个疗程。对照组于术后 2 周给予针刺联合羚角钩藤汤加减内服治疗,治疗方法和疗程同观察组。

1.4 观察指标 1)昏迷状况评估:采用格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分[6]对患者治疗前后昏迷状况进行评估,其主要包括运动、睁眼、语言 3 大方面,得分越高,代表患者昏迷程度越轻。2)认知功能评估:采用简易智能量表(MMSE)对患者治疗认知功能状况进行评估,满分 30 分,得分越高,代表患者认知功能越强[7]。3)神经功能评估:采用美国国立卫生院卒中量表(NIHSS)对患者神经功能缺损状况进行评估[8],其主要包括 11 个项目,每项分值 1~3 分,得分越高,代表患者神经功能损伤越严重。4)预后效果:统计患者治疗后起效时间、清醒率、再次手术率及病死率,比较两组预后状况。

1.5 疗效标准 参照《现代内科学(下卷)》制定的疗效标准[9]。显效:治疗后,患者意识逐渐清醒,思维及反应基本恢复正常。好转:治疗后,患者意识状态得到显著改善,思维及反应能力得到一定改善,昏迷程度有所缓解。无效:治疗后,患者意识未得到任何缓解,昏迷程度未得到任何改善, 甚至出现加重。总有效=显效+好转。

1.6 统计学处理 应用 SPSS23.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,数据呈正态分布,方差齐时采用 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 2。观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	好转	无效	总有效(%)
观察组	45	25	16	4	41(91.11)$^{\triangle}$
对照组	45	14	20	11	34(75.56)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2 两组治疗前后 GCS 评分比较 见表 3。两组治疗后 GCS 评分中睁眼、言语、运动及总分均明显升高($P<0.05$),且观察组升高程度更显著($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后 GCS 评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	睁眼	言语	运动	总分
观察组	治疗前	1.07±0.13	0.82±0.07	1.21±0.15	3.10±0.41
(n=45)	治疗后	2.79±0.26$^{*\triangle}$	1.93±0.21$^{*\triangle}$	3.55±0.46$^{*\triangle}$	8.27±0.46$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	1.05±0.10	0.85±0.10	1.18±0.13	2.07±0.46
(n=45)	治疗后	1.82±0.17*	1.46±0.16*	2.74±0.38*	6.03±0.73*

与本组治疗前比较,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$,$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同

2.3 两组治疗前后 MMSE 及 NIHSS 评分比较 见表 4。两组治疗后 NIHSS 评分均明显下降($P<0.01$),MMSE 评分均明显升高($P<0.01$),且观察组 NIHSS 评分和 MMSE 评分改善状况更为显著($P<0.01$)。

表 4 两组治疗前后 MMSE 及 NIHSS 比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	NIHSS 评分	MMSE 评分
观察组	治疗前	33.26±4.46	17.12±2.74
(n=45)	治疗后	13.05±1.93$^{**\triangle\triangle}$	25.73±3.61$^{**\triangle\triangle}$
对照组	治疗前	32.93±4.52	16.86±2.68
(n=45)	治疗后	20.71±3.16**	20.35±3.11**

2.4 两组临床预后比较 见表 5。观察组起效时间短于对照组($P<0.05$),观察组清醒率高于对照组,再次手术率和病死率均低于对照组(均 $P<0.05$)。

表 5 两组临床预后比较

组 别	n	起效时间(d,$\bar{x}\pm s$)	清醒率[n(%)]	再次手术率[n(%)]	病死率[n(%)]
观察组	45	3.12±0.42$^{\triangle}$	36(80.00)$^{\triangle}$	2(4.44)$^{\triangle}$	0$^{\triangle}$
对照组	45	5.61±0.67	23(51.11)	8(17.78)	4(8.9)

3 讨 论

现代医学研究认为[10],长期高血压会刺激脑内小血管的内弹力层发生断裂,诱发脑小动脉硬化,造成血管张力发生变化,导致血管局部薄弱处膨出,形成微动脉瘤,其是导致高血压急性脑出血发生的主要原因。此外,研究表明[11],脑小动脉透明脂质样改变是导致高血压急性脑出血发生的重要病理基础。长期高血压导致脑内小动脉内膜水肿形成,显著增加了血管通透性,血浆中的脂质等成分沉淀于血管壁中, 致使小动脉发生纤维蛋白样坏死,动脉血管壁结构被破坏,最终导致急性脑出血事件发生。高血压急性脑出血发生后,颅内各种形状的血肿会形成“占位效应”,其会导致颅内压升高, 造成局部微循环障碍和神经功能受损, 影响下丘脑、脑干网状结构和大脑皮层的正常功能,最终表现为

意识障碍。颅内血肿微创清除术是目前西医治疗高血压脑出血最重要的手段之一，具有使受损神经功能存在恢复的可能性，但术后患者意识障碍仍然困扰着广大医护人员。

中医学认为，高血压急性脑出血属本虚标实之证，脑为元神和髓海之府，五脏六腑之气皆上注于脑。脑出血发生后，气机逆乱，清气不升，浊气不降，气机阻滞，腑气不通，郁而化火化热，清窍闭阻，最终形成痰火闭窍证，治疗应以醒脑开窍、清热豁痰为根本大法。针刺是中医常用的治疗方法之一，具有疏经通络、调和阴阳、调整气血、开窍醒脑、固脱启闭等多种功效。现代医学研究证实，针刺对高血压急性脑出血意识障碍患者具有显著的疗效，其作用机制主要表现在以下几方面[12-13]：1)针刺疗法能够有效提高脑组织的抗氧化能力，对受损脑组织和神经功能均具有良好的修复功能；2）针刺能够有效纠正脑出血引起的免疫失衡状态，减轻由炎症反应引起的脑水肿程度，从而发挥保护脑组织和治疗意识障碍的作用。本研究所用针刺处方中，水沟为督脉腧穴，主治晕厥、昏迷等神志类疾病，具有开窍醒神、息风清热之功，是临床抢救危重症患者的常用穴位；内关为手厥阴心包经之络穴，且为八脉之交会穴，具有养心安神、理气止痛之功，紧急情况下，快速直刺内关穴，并大幅度捻转提插，针感能够沿前臂掌侧传向心脏，从而起到快速促醒作用[14]；十二井穴为经外奇穴，由十二经之经穴构成，主治高血压病、人事不省、中风猝倒等疾病；关元穴为小肠之募穴，主治中风、心神、虚劳等病；合谷穴属手阳明大肠经，具有活络通经、镇静止痛之功；气海穴为任脉腧穴，具有固脱回阳、固本益气之功，与关元穴相伍，可增强益气、保健之功。诸穴合用，共奏醒脑开窍之功。本研究所用羚角钩藤汤加减方中，生地黄滋阴清热；川贝母清肺化痰；钩藤息风定惊、平肝清热；菊花、桑叶平肝清热；白芍柔肝止痛、敛阴补血；羚羊角息风清热；甘草祛痰、清热。全方共奏清热、息风、化痰之功。将针刺与羚角钩藤汤加减方内服联合用于高血压急性脑出血的治疗中，可显著增强醒脑开窍、清热豁痰之功，有助于缩短患者昏迷时间，降低死亡率，促进临床预后与转归。

研究证实[15]，针刺治疗高血压脑出血疗效好，安全性高，其临床疗效与针刺介入时间具有密切的关系，介入时间越早，疗效越明显。本研究中观察组于术后 3 d 即给予针刺联合中药内服治疗，对照组则于术后 2 周给予针刺联合中药内服治疗，治疗方法和疗程同观察组。结果显示，观察组治疗后总有效率、GCS 评分、MMSE 评分及清醒率均显著高于对照组，NIHSS 评分、起效时间、再次手术率和病死率均显著低于对照组。结果提示超早期针刺联合羚角钩藤汤加减内服能够改善高血压急性脑出血意识障碍患者的昏迷状态，促进患者认知功能和神经功能的恢复，提高预后效果。

参 考 文 献

[1] 周志丽，苏学武. 高血压急性脑出血的临床急救观察与治疗探讨[J]. 世界最新医学信息文摘，2017，17(46):176，179.

[2] 卢虹，郭艳欢，黄巧. 肠内营养支持联合早期康复护理对高血压脑出血患者的影响[J]. 齐鲁护理杂志，2018，24(12):99-101.

[3] 安超. 脑出血意识障碍对患者预后影响的临床分析[J]. 中国当代医药，2010，17(3):161-162.

[4] 全国第 4 届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J]. 中华神经科杂志，1996，29(6):379.

[5] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海:上海科学技术出版社，1997:108-114.

[6] Teasdale G，Jennett B. Assessment of coma and impaired conciousness：A practical scale[J]. Lancet，1974，2(7872):81-84.

[7] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社，2010:123-141.

[8] 中华神经科学会，中华神经外科学会. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志，1996，29(6):381-382.

[9] 方圻. 现代内科学（下卷)[M]. 北京：人民军医出版社，1995:3610-3611.

[10] 崔金涛，柳健雄. 中西医结合治疗高血压急性脑出血研究进展[J]. 湖北中医药大学学报，2014，16(1):115-117.

[11] 叶任高. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社，2005:264-273.

[12] 陈秋欣，邹伟，牛明明，等. 针刺对脑出血大鼠血清 TNF-α、IL-6 含量的影响[J]. 上海针灸杂志，2015，34(10):1006-1008.

[13] 李克嵩，庄礼兴，贺君，等. 针灸治疗脑出血急性期累积 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志，2017，44(12):2474-2478.

[14] 陈锦锦，邓林林，张航，等. 内关穴临证运用探讨[J]. 中国民间疗法，2018，26(6):102-103.

[15] 兑振华，张玉莲. 针刺治疗高血压性脑出血时效性临床研究[J]. 上海针灸杂志，2016，35(6):666-669.

（收稿日期 2018-07-26）

养阴清热活血方辅助西药治疗糖尿病酮症酸中毒疗效观察

张 娜 陆汉军
(山东省德州市中医院,山东 德州 253000)

中图分类号:R587.2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2019)06-1079-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.040

【摘要】 **目的** 观察养阴清热活血方辅助西药治疗糖尿病酮症酸中毒疗效观察。**方法** 患者 60 例以随机数字表法分为对照组和观察组各 30 例,分别采用西药单用和在此基础上辅以养阴清热活血方治疗;比较两组临床疗效,病情控制时间,治疗前后中医证候积分、血气分析指标、β-羟丁酸及氧化应激指标水平等。**结果** 观察组总有效率为 93.33%,显著高于对照组的 76.67%($P<0.05$);观察组血糖恢复正常时间、酮体消失时间及酸中毒纠正时间均显著短于对照组($P<0.05$);观察组治疗后中医证候积分和血气分析指标水平均显著优于对照组及本组治疗前($P<0.05$);观察组治疗后 β-羟丁酸和氧化应激指标水平均显著优于对照组及本组治疗前($P<0.05$)。**结论** 养阴清热活血方辅助西药治疗糖尿病酮症酸中毒可有效提高病情控制效果,缩短临床病程,改善血气分析指标,调节 β-羟丁酸代谢,并有助于抑制异常氧化应激反应水平。

【关键词】 糖尿病 酮症酸中毒 中医药 养阴清热活血 临床观察

糖尿病酮症酸中毒是糖尿病患者主要危重急症之一,主要临床表特征为高糖、高酮及代谢性酸中毒;患者往往起病急,进展快,致死致残率居高不下[1]。目前给予外源性胰岛素输注是西医治疗糖尿病酮症酸中毒常用手段,可快速有效纠正内环境紊乱,缓解相关症状,但仍存在相当部分患者病情难以控制,远期预后不佳[2-3]。近年来中西医结合疗法被逐渐用于糖尿病酮症酸中毒临床治疗,并在加快病情康复及改善临床预后方面显现出优势[4]。本研究旨在观察养阴清热活血方辅助西药治疗糖尿病酮症酸中毒的疗效及对实验室指标的影响,为中西医结合疗法应用积累更多临床数据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 纳入标准:符合《内分泌内科学》和《内分泌科中西医结合诊疗手册》中西医诊断标准[5-6];尿酮体(+);pH<7.35;年龄 18~75 岁;方案经医院伦理委员会批准,且患者或家属知情同意。排除标准:有既往酮症酸中毒病史者;低血糖昏迷者;合并心脑肝肾功能不全基础疾病者;精神系统疾病者;过敏体质者;临床资料不全者。

1.2 *临床资料* 选取本院 2015 年 5 月至 2018 年 5 月收治糖尿病酮症酸中毒患者共 60 例,以随机数字表法分为对照组和观察组各 30 例。对照组中男性 17 例,女性 13 例;平均年龄(68.19±5.83)岁;糖尿病平均病程(6.80±1.33)年;平均 BMI 指数(25.41±2.98) kg/m^2。观察组中男性 15 例,女性 15 例;平均年龄(68.30±5.87)岁;糖尿病平均病程(6.73±1.30)年;平均 BMI 指数(25.54±3.02) kg/m^2。两组临床资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 *治疗方法* 对照组采用西医常规治疗,包括 1)补液、纠正水/电解质平衡紊乱及营养支持;2)胰岛素泵皮下输注,根 0.5 U/(kg·d)标准计算总输注量,其中 50%为基础量,剩余量在三餐前追加,保证血糖≤11.1 mmol/L。观察组则在此基础上加用养阴清热活血方:薏苡仁 30 g,山药 20 g,生石膏 15 g,生地黄 15 g,荔枝核 15 g,鬼箭羽 15 g,知母 10 g,玄参 10 g,黄连 10 g,麦冬 10 g,天花粉 10 g。每日 1 剂,煎至 200 mL,早晚分 2 次温服,如昏迷则以胃管输注。两组疗程均为7 d。

1.4 *观察指标* 1)记录血糖恢复正常、酮体消失及酸中毒纠正时间,计算平均值;2)依据《内分泌科中西医结合诊疗手册》[6]计算口干口苦、恶心反胃、胸闷气促、舌紫暗及脉细弱积分,分值越高表明症状越严重;3)血气分析指标包括 pH 和 HCO_3^-,检测仪器采用雷度 ABL800 FLEX 血气分析仪;4)β-羟丁酸检测采用 ELISA 法,试剂盒由珠海泉晖生物技术有限公司提供;5)超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)及过氧化氢酸(CAT)水平检测采用罗氏 COBAS C710 型全自动生化分析仪。

1.5 *疗效标准* 参考文献[7]拟定。显效:治疗后症状明显缓解,尿酮体(-),且血气分析指标恢复正常。有效:治疗后症状缓解,尿酮体(-)或弱(+),且血气分析指标改善。无效:未达上述标准。

1.6 *统计学处理* 应用 SPSS22.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以%表示。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组临床疗效比较　见表 1。观察组临床疗效显著优于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	30	15	13	2	28(93.33)$^{\triangle}$
对照组	30	8	15	7	23(76.67)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2　两组病情控制时间比较　见表 2。观察组血糖恢复正常时间、酮体消失时间及酸中毒纠正时间均显著短于对照组($P<0.05$)。

表 2　两组病情控制时间比较(h,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	血糖恢复正常时间	酮体消失时间	酸中毒纠正时间
观察组	30	16.02±3.49$^{\triangle}$	39.84±5.45$^{\triangle}$	48.90±7.23$^{\triangle}$
对照组	30	22.36±5.72	46.11±7.78	65.82±10.16

2.3　两组治疗前后中医证候积分比较　见表 3。两组治疗后口干口苦、恶心反胃、胸闷气促、舌紫暗及脉细弱积分均显著低于治疗前，观察组低于对照组（$P<0.05$)。

表 3　两组治疗前后中医证候积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	口干口苦	恶心反胃	胸闷气促	舌紫暗	脉细弱
观察组	治疗前	4.17±1.04	4.07±0.92	3.83±0.86	3.95±0.94	3.94±0.83
(n=30)	治疗后	0.62±0.19$^{*\triangle}$	0.95±0.20$^{*\triangle}$	0.75±0.17$^{*\triangle}$	0.89±0.18$^{*\triangle}$	0.80±0.16$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.21±1.07	4.12±0.95	3.76±0.83	3.89±0.91	3.88±0.80
(n=30)	治疗后	1.04±0.42*	1.36±0.38*	1.12±0.35*	1.27±0.34*	1.19±0.32*

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

2.4　两组治疗前后血气分析指标及 β–羟丁酸水平比较　见表 4。两组治疗后血气分析指标水平均显著高于治疗前,观察组显著高于对照组($P<0.05$);两组治疗后 β–羟丁酸水平显著低于治疗前,观察组低于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组治疗前后血气分析指标水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	pH	HCO_3^-(mmol/L)	β–羟丁酸水平(mmol/L)
观察组	治疗前	7.22±0.52	12.27±2.30	1.63±0.44
(n=30)	治疗后	7.46±0.59$^{*\triangle}$	19.96±3.51$^{*\triangle}$	0.54±0.15$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	7.18±0.50	12.16±2.25	1.66±0.46
(n=30)	治疗后	7.33±0.55*	15.80±2.98*	0.85±0.20*

2.5　两组治疗前后氧化应激指标水平比较　见表 5。两组治疗后氧化应激指标水平均显著高于治疗前,观察组显著高于对照组($P<0.05$)。

表 5　两组治疗前后氧化应激指标水平比较(U/L,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	SOD	GSH–Px	CAT
观察组	治疗前	74.82±10.59	63.08±5.62	15.52±2.25
(n=30)	治疗后	112.80±15.46$^{*\triangle}$	98.42±10.53$^{*\triangle}$	25.99±4.03$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	75.60±10.85	62.34±5.49	15.95±2.33
(n=30)	治疗后	97.51±13.93*	85.15±7.72*	20.47±3.15*

3　讨　论

研究显示,糖尿病酮症酸中毒发生与感染、停用降糖药物等密切相关[8-9];患者血糖及血酮水平异常升高可形成细胞毒性损伤，影响胰岛 β 细胞分泌功能,导致胰岛素分泌不足,最终形成恶性循环。脂肪酸在肝内经 β 氧化后形成酮体中最为常见的是 β–羟丁酸,同时其亦是酮症酸中毒过程生成增多最显著的酮体，血清水平能够敏感反映病情严重程度[10]。相关实验及临床研究证实，糖尿病酮症酸中毒患者体内高血糖和酸中毒状态可导致氧自由基大量生成，而继发异常氧化应激反应可加重胰岛细胞功能损伤造[11];而包括 SOD、GSH–Px 及 CAT 抗氧化酶已被证实能够有效促进氧自由基清除，其水平与机体抗氧化能力及氧化应激损伤程度均具有相关性[12]。

以胰岛素输注为基础西医药物方案用于糖尿病酮症酸中毒治疗可通过促进血糖水平恢复正常达到改善病情的目的;但多项回顾性报道提示,单纯西医治疗此类患者在延缓病情进展和降低致死致残率方面效果往往不佳[13]。中医学认为糖尿病酮症酸中毒可归于“消渴”“昏迷”范畴,病者因过食肥甘、情志失调、热毒内蕴及气机郁结,日久则发为阴虚燥热、气阴两虚之证[14];而阴亏液少,帅血无力,载血无以畅行,终致血瘀阻滞、湿浊毒邪上蒙清窍,发为糖尿病酮症酸中毒之证,如未及时控制可进一步造成昏迷重症[15]。故中医对于糖尿病酮症酸中毒治疗应重视养肾阴、清湿热及活血化瘀。本研究所用养阴清热活血方源自玉女煎、增液方,组分中薏苡仁益气祛湿,山药健脾补气,生石膏清热生津,生地黄养阴凉血,荔枝核行气通经,鬼箭羽散结活血,知母滋阴润燥,玄参滋阴降火,黄连清热解毒,麦冬除烦养阴,而天花粉则生津止渴,诸药合用可共奏标本兼治之功效。现代药理学研究显示,石膏可有效提高胰岛素受体及底物–1 表达和肝糖原含量,调节人体内糖类代谢[16];麦冬能够有效降低血糖浓度,预防糖尿病相关血管并发症出现[17];而玄参则具有上调葡萄糖激酶活性,提高降糖速率及保护胰岛细胞功能等作用[18]。

本次研究结果中,观察组临床疗效、血糖恢复正常时间、酮体消失时间及酸中毒纠正时间均显著优于对照组；观察组治疗后中医证候积分和血气分析指标水平均显著优于对照组及本组治疗前，表明中西医结合疗法应用有助于提高糖尿病酮症酸中毒患者症状缓解

效果、加快病情康复进程及促进肺部通换气功能恢复；而观察组治疗后 β-羟丁酸和氧化应激指标水平均显著优于对照组及本组治疗前，则说明糖尿病酮症酸中毒患者加用中药方剂辅助治疗可有效清除 β-羟丁酸和氧自由基，笔者认为这可能是该方案疗效更佳的重要机制所在。

综上所述，养阴清热活血方辅助西药治疗糖尿病酮症酸中毒可有效提高病情控制效果，缩短临床病程，改善血气分析指标，调节 β-羟丁酸代谢，并有助于抑制异常氧化应激反应水平。

参 考 文 献

[1] 刘斐，姚杰，马琴琴，等. 胰岛素不同给药方式治疗糖尿病酮症酸中毒患者高血糖的疗效[J]. 宁夏医科大学学报，2017，39(1)：72-74.

[2] 何咏梅，尹邦燕，杨中顺，等. 皮下胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒疗效及对氧化应激的影响[J]. 陕西医学杂志，2016，45(6)：751-753.

[3] 魏志勇，李玉，丁言玲. 持续静滴胰岛素与胰岛素泵治疗糖尿病酮症酸中毒的效果对比[J]. 安徽医学，2016，37(7)：829-831.

[4] 于九洋，袁少民. 自拟解酮汤治疗糖尿病酮症酸中毒的临床观察[J]. 中国中医急症，2016，25(11)：2196-2197.

[5] 宁光，周智广. 内分泌内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2014：35-36.

[6] 唐爱华，李双蕾. 内分泌科中西医结合诊疗手册 [M]. 北京：化学工业出版社，2015：108-109.

[7] 陈园桃. 中医病证诊疗常规[M]. 南京：东南大学出版社，2008：209-210.

[8] 王玲，刘恒. 糖尿病酮症酸中毒 224 例临床分析[J]. 中国医师进修杂志，2016，39(2)：137-140.

[9] 叶艺艺，赖丽萍，陆泽元，等. 静脉血气分析在糖尿病酮症酸中毒的临床价值[J]. 检验医学与临床，2016，13(2)：237-239.

[10] 翁伟，唐吉斌. β-羟丁酸与血酮体测定在糖尿病酮症酸中毒中的应用与比较[J]. 实用医技杂志，2008，15(27)：3672-3673.

[11] 姜保周，艾文婷，刘丹平. 2 型糖尿病酮症酸中毒脑水肿诱发氧化应激受损的临床观察[J]. 陕西医学杂志，2017，46(5)：617-618.

[12] 李云婷，陈丽荣，李诗阳，等. 老年糖尿病酮症酸中毒患者外周血氧化应激及炎症指标的改变[J]. 中国老年学杂志，2017，37(13)：28-30.

[13] 翟笑，肖新华. 糖尿病酮症酸中毒的救治及进展[J]. 临床内科杂志，2017，34(3)：152-154.

[14] 高卫珍，张兴军，王丽. 探讨糖尿病酮症酸中毒患者的临床治疗体会[J]. 世界中医药，2016，23(6)：1719.

[15] 田翰林，石慧青，常柏. 中西医结合治疗糖尿病酮症酸中毒呕吐理论初探[J]. 中国中医急症，2017，26(11)：1958-1960.

[16] 夏怡，李祥，陈建伟，等. 石膏及白虎汤清热泻火功效的实验研究[J]. 现代中药研究与实践，2009，10(2)：48-51.

[17] 高昌琨，高建，徐先祥. 麦冬总皂苷对实验性高血糖小鼠的降糖作用[J]. 中国实验方剂学杂志，2007，13(5)：33-34.

[18] 王珲. 玄参水溶性成分的研究[D]. 武汉：武汉工业学院，2008.

（收稿日期 2018-03-01）

芪蝎龙蚕汤治疗中重度癌性疼痛临床观察

王洪娟

（河北省唐山市人民医院，河北 唐山 063000）

中图分类号：R730.59 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2019)06-1081-03

doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.041

【摘要】 目的 观察芪蝎龙蚕汤治疗中重度癌性疼痛的临床疗效。**方法** 患者 90 例随机分为两组，对照组采用盐酸羟考酮缓释片治疗，治疗组在对照组的基础上加用芪蝎龙蚕汤治疗，两组均治疗 14 d。**结果** 两组治疗后疼痛数字评分法(NRS)、体力状况(PS)评分较治疗前均降低($P<0.05$)，且治疗组 NRS、PS 评分低于对照组($P<0.05$)；两组治疗后卡氏功能状态(KPS)评分较治疗前均升高($P<0.05$)，且治疗组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$)。治疗组镇痛起效时间快于对照组($P<0.05$)，镇痛持续时间长于对照组($P<0.05$)，爆发痛出现次数少于对照组($P<0.05$)，盐酸羟考酮缓释片日均剂量低于对照组($P<0.05$)；治疗组总有效率为 84.44%，高于对照组的 62.22%($P<0.05$)，且不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 芪蝎龙蚕汤能够快速发挥相对持久的镇痛作用，显著缓解中重度癌性疼痛，改善患者功能状态及体力状况，减少爆发痛出现频率，降低盐酸羟考酮缓释片日均剂量及药物不良反应发生率。

【关键词】 癌性疼痛 芪蝎龙蚕汤 临床观察

癌性疼痛是恶性肿瘤侵犯或压迫神经、脊髓、骨骼等组织器官，堵塞脉管系统或致局部组织溃疡、坏死等引发的疼痛，约 70%的中晚期癌症患者并发癌性疼痛，临床控制效果欠佳，严重影响着患者身心健康[1-3]。中医药治疗癌性疼痛具有治法丰富、镇痛持续、副作用小等显著优势[4-5]。本研究在通络方的基础上，采用自

拟芪蝎龙蚕汤治疗中重度癌性疼痛取得了满意的疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　诊断标准：参考《临床肿瘤内科手册》[6]恶性肿瘤诊断标准，且经细胞学、病理学或影像学结合特异性肿瘤标志物检测确诊；参考《癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)》[7]癌性疼痛诊断标准，且疼痛程度数字分级法(NRS)评分≥4 分；参考《中医诊断学》[8]气虚兼痰瘀互结证诊断标准。纳入标准：符合上述诊断标准；年龄 18~80 岁；经医院伦理委员会批准；患者对本观察知情同意并签署知情同意书。排除标准：合并严重心、脑、肝、肾等脏器功能障碍及精神障碍性疾病者；预期对试验方案依从性较差者；入组前曾使用过强阿片类药物者；对试验药物过敏者；妊娠或哺乳期女性者。

1.2　临床资料　选取 2017 年 3 月至 2018 年 5 月期间就诊于本院的中重度癌性疼痛患者 90 例，采用随机数字表法将其随机分为对照组与治疗组各 45 例。对照组男性 27 例，女性 18 例；年龄 49~76 岁，平均(58.62±11.49)岁；中度疼痛 29 例，重度疼痛 16 例；肺癌 9 例，乳腺癌 11 例，胃癌 6 例，肝癌 8 例，结肠癌 6 例，宫颈癌 5 例。治疗组男性 25 例，女性 20 例；年龄 45~78 岁，平均(57.30±10.25)岁；中度疼痛 27 例，重度疼痛 18 例；肺癌 10 例，乳腺癌 13 例，胃癌 3 例，肝癌 5 例，结肠癌 8 例，宫颈癌 6 例。两组性别、年龄、疼痛程度及疾病类型等资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　治疗方法　对照组采用口服盐酸羟考酮缓释片治疗，起始剂量 10 mg，每 12 小时服用 1 次，根据患者疼痛程度调整剂量。治疗组在对照组的基础上加服芪蝎龙蚕汤：生黄芪 45 g，党参 15 g，当归 15 g，生白术 15 g，枳实 15 g，延胡索 30 g，全蝎 10 g，地龙 10 g，僵蚕 15 g，焦三仙 30 g，白芍 15 g，法半夏 10 g，白花蛇舌草 30 g，酸枣仁 15 g，柴胡 12 g，茯苓 15 g。每日 1 剂，水浓煎至 200 mL，早晚分服。两组均治疗 14 d。治疗期间若出现爆发痛，予吗啡皮下注射快速镇痛，并调整次日盐酸羟考酮缓释片剂量。

1.4　观察指标　治疗前后分别采用疼痛数字评分法(NRS)[7]评价疼痛程度，卡氏功能状态(KPS)评分[9]，体力状况(PS)评分[9]；比较镇痛起效时间、镇痛持续时间、爆发痛出现次数、盐酸羟考酮缓释片日均用量及不良反应发生率。

1.5　疗效标准　采用《临床肿瘤内科手册》[6]癌性疼痛疗效评价标准。治疗后疼痛完全消失为完全缓解；治疗后疼痛较治疗前明显减轻，睡眠基本不受影响，能正常生活为部分缓解；治疗后疼痛较治疗前减轻，但睡眠受到影响，仍感明显疼痛为轻度缓解；治疗后疼痛较治疗前无减轻或加重为无缓解。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数×100%。

1.6　统计学处理　应用 SPSS17.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验，等级资料采用秩和检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后 NRS、KPS、PS 评分比较　见表 1。两组治疗后 NRS、PS 评分较治疗前均降低 ($P<0.05$)，且治疗组 NRS、PS 评分低于对照组($P<0.05$)；两组治疗后 KPS 评分较治疗前均升高 ($P<0.05$)，且治疗组 KPS 评分高于对照组($P<0.05$)。

表 1　两组治疗前后 NRS、KPS、PS 评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	NRS	KPS	PS
治疗组	治疗前	5.85±0.96	62.25±8.09	2.93±0.51
(n=45)	治疗后	1.02±0.78*△	84.77±6.31*△	0.71±0.39*△
对照组	治疗前	5.89±0.94	62.40±7.83	2.97±0.64
(n=45)	治疗后	1.75±1.15*	70.59±7.27*	1.62±0.57*

与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组治疗后比较，△$P<0.05$

2.2　两组镇痛起效时间、镇痛持续时间、爆发痛出现次数及盐酸羟考酮缓释片日均用量比较　见表 2。治疗组镇痛起效时间快于对照组($P<0.05$)，镇痛持续时间长于对照组($P<0.05$)，爆发痛出现次数少于对照组($P<0.05$)，盐酸羟考酮缓释片日均剂量低于对照组($P<0.05$)。

表 2　两组镇痛起效时间、镇痛持续时间、爆发痛出现次数及盐酸羟考酮缓释片日均用量比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	镇痛起效时间(min)	镇痛持续时间(h)	爆发痛出现次数(次)	盐酸羟考酮缓释片日均用量(mg)
治疗组	45	42.55±10.28△	14.32±3.50△	2.57±0.95△	40.69±7.55△
对照组	45	55.60±10.41	10.65±2.97	5.29±1.34	52.45±9.73

与对照组比较，△$P<0.05$。下同

2.3　两组临床疗效比较　见表 3。治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表 3　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	完全缓解	部分缓解	轻度缓解	无缓解	总有效(%)
治疗组	45	18	20	5	2	38(84.44)△
对照组	45	11	17	10	7	28(62.22)

2.4　两组不良反应发生率比较　见表 4。治疗组不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

表 4　两组不良反应发生率比较(n)

组　别	n	便秘	恶心	呕吐	厌食	总发生(%)
治疗组	45	8	5	2	1	16(35.56)△
对照组	45	18	11	5	2	36(80.00)

3 讨 论

目前临床针对癌性疼痛的治疗主要是依据世界卫生组织提出的癌症三阶梯止痛治疗指南进行对症治疗，其中盐酸羟考酮缓释片是治疗中重度癌性疼痛的常用药，但具有药物依赖性及成瘾性，且无法有效控制所有癌性疼痛[10]。有研究表明，采用综合疗法进行治疗有助于达到减毒增效的效果[11]。

中医学认为癌性疼痛属于“痛证”范畴，认为“不通则通”“不荣则通”是其基本病因病机，痰、瘀、虚是主要致病因素[12-13]。但有医家认为大多数疼痛可归属于心，提出“诸痛属心”亦是痛证的基本病因病机，并指出适当选用引药入心经的药物治疗痛证，有助于提高临床疗效[14-15]。癌性疼痛大多发生于癌症中晚期，病程较久，加之癌毒侵袭与消耗，致使机体正气亏虚，脏腑功能失调。气虚则无力推动血液、津液的正常运行，出现血瘀、痰浊等病理产物，经脉不通，不通则痛；血瘀、痰浊相互搏结，阻滞经脉气血运行，组织器官失于气血的濡养，不通则痛；心主神明，主血脉，癌毒侵袭机体，可致血行不畅，脉道不利，扰动心神，心失所主，“心寂则痛微，心躁则痛甚”。因此，基于痛证的基本病因病机，结合中医对癌性疼痛病机的认识，临床宜采用标本兼顾之法，治以益气养血、活血化痰、宁心安神、通络止痛。方中黄芪配党参，益气健脾，以资气血生化之源，推动血液及津液的正常运行。当归养血和血，白芍养阴和营，缓急止痛。茯苓、生白术健脾燥湿，法半夏燥湿化痰，三者相合，以消生痰之源。白术生用，尚能发挥通便作用；茯苓尚可宁心安神。枳实导滞通便。全蝎、地龙、僵蚕相合，活血化痰，搜提络脉，此为国医大师郭子光教授创制的通络方，具有显著的镇痛作用。延胡索活血止痛。白花蛇舌草清热解毒，消肿散结。柴胡疏肝解郁，调畅气机，酸枣仁养心安神。焦三仙消食和胃，促进饮食的消化吸收。全方配伍，共奏益气养血、活血化痰、宁心安神、通络止痛之功。

研究结果显示，治疗组总有效率为 84.44%，显著高于对照组的 62.22%，且 NRS、PS 评分低于对照组，KPS 评分高于对照组，起效时间快于对照组，镇痛持续时间长于对照组，爆发痛出现次数少于对照组，盐酸羟考酮缓释片日均剂量及不良反应发生率低于对照组。这表明，运用芪蝎龙蚕汤治疗中重度癌性疼痛，能够快速发挥相对持久的镇痛作用，显著缓解疼痛程度，改善患者功能状态及体力状况，减少爆发痛出现频率，降低盐酸羟考酮缓释片日均剂量及不良反应发生率。

综上所述，运用芪蝎龙蚕汤治疗中重度癌性疼痛，能够显著缓解疼痛，提高生活质量，具有减毒增效的作用。

参 考 文 献

[1] 董雪山，李应宏，张宇杰，等. 盐酸羟考酮缓释片联合华蟾素胶囊治疗癌性疼痛的临床观察[J]. 甘肃医药，2018，37(2)：132-134.

[2] 王野，赵丹，伞洪敏，等. 加巴喷丁联合三阶梯止痛法在癌性疼痛中的应用研究[J]. 中国现代医学杂志，2015，25(3)：102-105.

[3] 王镜辉，吴慧，唐东昕，等. 温阳化癥膏联合盐酸羟考酮缓释片治疗癌性疼痛的临床观察[J]. 东南大学学报：医学版，2017，36(6)：901-905.

[4] 张慧，李崇慧. 中医药治疗癌性疼痛简况[J]. 中医药临床杂志，2018，30(4)：758-760.

[5] 黄志宽. 郭子光临床经验集[M]. 北京：人民卫生出版社，2010：23-28.

[6] 孙燕，石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京：人民卫生出版社，2007：251-260.

[7] 中华人民共和国卫生部. 癌症疼痛诊疗规范(2011 年版)[J]. 临床肿瘤学杂志，2012，17(2)：153-158.

[8] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：160-168.

[9] 邓子易. 中医综合治疗癌性疼痛临床研究[J]. 亚太传统医药，2014，10(22)：87-88.

[10] 王虹. 麻醉药品在癌性疼痛中的规范化应用[J]. 北方药学，2017，14(11)：191-192.

[11] 张云芳，万兴富，畅达. 综合疗法对阿片类药物治疗癌性疼痛患者的减毒增效作用[J]. 中国肿瘤临床与康复，2017，24(10)：1158-1161.

[12] 税会利，杨柱，崔瑾，等. 苗医与中医治疗癌性疼痛的异同[J]. 中医杂志，2017，58(24)：2158-2160.

[13] 朱琳. 从痰、瘀、虚辨证论治癌性疼痛[J]. 实用中医内科杂志，2013，27(9)：46-47.

[14] 范铁兵，高俊峰. 痛证病机解[N]. 中国中医药报，2010-14-16(004).

[15] 李欣荣. 试从宁气血、清热毒的角度论治癌性疼痛[J]. 中国中医急症，2017，26(3)：552-553，557.

(收稿日期 2018-08-14)

柴芍承气汤加味灌肠对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及血清胰淀粉酶的影响

赵　翟　梁　鲁　穆托航　杨永涛
(陕西省西安市高陵区中医医院,陕西 西安 710200)

中图分类号:R576　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2019)06-1084-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.042

【摘要】 **目的** 观察柴芍承气汤加味灌肠辅助治疗对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及血清胰淀粉酶的影响。**方法** 患者 91 例随机分为对照组与研究组,对照组采用基础治疗,研究组在对照组基础上联合柴芍承气汤加味灌肠治疗。比较两组临床疗效、胃肠功能恢复时间、胃肠激素、血清胰淀粉酶水平、并发症率和死亡率。**结果** 研究组总有效率为 89.58%,高于对照组的 69.77%($P<0.05$)。研究组排气恢复、腹胀缓解、腹痛缓解、肠鸣音恢复及排便恢复时间均少于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组胃泌素(GAS)、血管活性肠肽(VIP)水平均下降,胃动素(MTL)水平均上升,研究组以上指标改善更明显($P<0.05$)。研究组血清胰淀粉酶水平低于对照组($P<0.05$)。两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$),研究组病死率低于对照组($P<0.05$)。**结论** 柴芍承气汤加味灌肠辅助治疗对重症急性胰腺炎患者的效果确切,可有效调节胃肠激素,改善胃肠功能,降低血清胰淀粉酶水平。

【关键词】 重症急性胰腺炎　柴芍承气汤加味　灌肠　胃肠功能　胰淀粉酶

重症急性炎病情较为险恶,且有较高的病死率,主要是因暴饮暴食、酗酒等因素导致胰腺内部胰酶激活,引起胰腺水肿、出血及坏死等改变,同时可导致胃肠、呼吸及神经有系统等功能受累[1-2]。其中胃肠功能表现最为明显,对病程及预后有重要影响,尽可能地保护肠道屏障功能、恢复胃肠运动是阻止其病情恶化的关键。目前重症急性胰腺炎临床多以药物治疗为主, 必要时可实施手术,但相关研究报道[3]镇痛、控制感染等常规治疗的临床效果并不理想。中医学对重症急性胰腺炎的发病机制有其独特的理论体系, 大量的临床研究证实[4],其在此类疾病治疗中有一定优势。柴芍承气汤加味具有通里清热活血功效,经灌肠给药后吸收快速、操作简便,能够避免药物对胃肠黏膜产生的不良刺激[5]。但临床缺乏此类的全面报道。本观察旨在观察柴芍承气汤加味灌肠辅助治疗对重症急性胰腺炎患者胃肠功能及血清胰淀粉酶的影响,分析其可能的作用机制。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　纳入标准:符合重症急性胰腺炎诊断标准[6];无血液系统或者免疫系统病变史;发病至就诊时间≤48 h;意识清醒;患者及家属签署知情同意书;经医院伦理委员会批准。排除标准:入院需急诊内镜或者外科手术者;肠梗阻、胃肠穿孔等急腹症者;心、肝肾等严重病变者;过敏体质者;妊娠或者哺乳阶段者;本研究药物禁忌证者。

1.2　*临床资料*　选择本院 2017 年 6 月至 2018 年 12 月收治的重症急性胰腺炎患者 91 例,按随机数字表法分为对照组 43 例与研究组 48 例。对照组男性 24 例,女性 19 例;年龄 23~70 岁,平均(42.73±8.74)岁;发病时间 4~48 h,平均(20.96±7.20) h;类型属于感染性 6 例,酒精性 9 例,胆源性 28 例。研究组男性 28 例,女性 20 例;年龄 22~71 岁,平均(44.01±7.28)岁;发病时间 6~48 h,平均(21.50±6.81) h;类型属于感染性 8 例,酒精性 12 例,胆源性 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*　对照组予以保持电解质平衡、胃肠减压、解痉止痛、静脉补液、营养支持、禁食等基础治疗。研究组在对照组基础上联合柴芍承气汤加味治疗:柴胡 15 g,黄芩 15 g,白芍 30 g,大黄 15 g,厚朴 15 g,枳实 15 g,三七 4 g,丹参 15 g,浙贝母 4 g,鸡内金 15 g,陈皮 8 g,红藤 15 g,荷叶 9 g,甘草 6 g。浓剪取汁 200 mL,于高温消毒瓶中保留备用。灌肠前取 120 mL 中药加热至 40 ℃左右。嘱患者排空大小便,取侧卧位,于臀下放置软枕,保持臀部抬高约 20 cm。操作者常规佩戴无菌手套并涂抹液状石蜡,按摩肛门,指导患者进行深呼吸,待括约肌松弛后于肛门缓慢置入尿管(12~16 号),并尽可能地置入肛门内部,缓慢注入中药汤剂,注射完毕后抬高导管末端,并缓慢拔出。嘱患者每 20 分钟进行左侧卧位、平卧位及右侧卧位转换,药液保留 2~3 h 后方可排便。1 个疗程为 5 d,持续治疗 2 个疗程。于治疗结束时评估疗效,记录胃肠功能恢复时间、并发症发生情况及 28 d 内死亡率。

1.4　*观察指标*　于治疗前及治疗结束时采集患者 2 mL 外周静脉血, 选用血液分离机按 3 000 r/min 分

离10 min,保存于-20 ℃低温箱中待检。采用放射免疫法测定胃泌素(GAS)、血管活性肠肽(VIP)、胃动素(MTL),北京倍爱康生物技术有限公司。采用碘比色法检测胰淀粉酶水平,试剂盒来自上海健美时医用制品公司。

1.5 疗效标准 根据《重症急性胰腺炎诊治指南》[6]拟定。用药 5 d 内临床体征及症状完全恢复,血胰淀粉酶无异常为治愈;用药 7 d 内临床体征及症状完全恢复,血胰淀粉酶无异常为显效;用药 10 d 内临床体征及症状完全恢复,血胰淀粉酶无异常为有效;用药时间在 10 d 以上但上述指标仍无改善者为无效。

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,比较选用独立样本 t 检验进行,用例%表示计数资料,比较用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表 1。研究组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表 1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
研究组	48	26	14	3	5	43(89.58)$^{\triangle}$
对照组	43	17	10	3	13	30(69.77)

与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同

2.2 两组胃肠功能恢复时间比较 见表 2。研究组胃肠功能恢复时间均少于对照组($P<0.05$)。

表 2 两组胃肠功能恢复时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	排气恢复	腹胀缓解	腹痛缓解	肠鸣音恢复	排便恢复
研究组	48	1.65±0.21$^{\triangle}$	2.39±0.35$^{\triangle}$	4.27±0.63$^{\triangle}$	1.85±0.21$^{\triangle}$	2.50±0.32$^{\triangle}$
对照组	43	2.20±0.36	6.84±0.90	6.40±0.87	4.31±0.57	3.72±0.48

2.3 两组治疗前后胃肠激素水平比较 见表 3。治疗后,两组 GAS、VIP 水平均下降,两组 MTL 水平均上升,研究组改善更为显著($P<0.05$)。

表 3 两组治疗前后胃肠激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	GAS(μmol/L)	VIP(μmol/L)	MTL(pg/mL)
研究组	治疗前	170.33±24.11	9.48±1.25	166.27±23.19
(n=48)	治疗后	108.41±13.29$^{*\triangle}$	3.77±0.40$^{*\triangle}$	330.86±45.84$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	174.13±22.76	9.16±1.59	161.49±26.07
(n=43)	治疗后	132.85±16.08*	5.62±0.86*	257.01±35.13*

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

2.4 两组治疗前后血清胰淀粉酶水平比较 见表 4。治疗后,两组血清胰淀粉酶水平均下降,研究组低于对照组($P<0.05$)。

表 4 两组治疗前后血清胰淀粉酶水平比较(U/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后
研究组	48	665.42±87.16	102.07±14.08$^{*\triangle}$
对照组	43	673.28±80.24	186.44±23.13*

2.5 两组并发症和死亡率比较 见表 5。两组并发症发生率差异无统计学意义($P>0.05$),研究组病死率低于对照组($P<0.05$)。

表 5 两组并发症和死亡率比较(n)

组 别	n	肝肾损害	低氧血症	恶心呕吐	并发症发生率(%)	病死率(%)
研究组	48	2	1	1	4(8.33)	1(2.08)
对照组	43	1	2	1	4(9.30)	6(13.95)

3 讨 论

急性重症胰腺炎为临床严重急腹症之一,严重危及患者生命安全,随着医学技术的不断进步,其治愈率已上升,但病死率仍较高[7]。外科手术能够改变疾病进展过程,但有关研究证实早期手术治疗非但无法阻止病情进展,且可因创伤等应激反应加剧炎症状态,引起局部或者全身性的继发感染,影响病变进程,增加并发症与死亡可能性[8]。因此药物治疗为其主要手段,但目前缺乏特效药物治疗,孙乐瑾等研究报道西医治疗的总有效率较低,本研究也支持此观点[9]。

重症急性胰腺炎属中医学“胃脘痛、腹痛”等范畴,多因肝郁气滞、湿热蕴结、腑气壅滞,引升降所失,按“六腑以通为用”之准则,治疗应以通里攻下、清热解毒利湿为主[10-11]。柴芍承气汤加味由大柴胡汤和大承气汤所组成,方中柴胡和黄芩可除少阳之邪,清热和解;白芍柔肝养血,配伍生大黄起泄热通肠之功效,解腹中疼痛;厚朴止呕和胃、降逆下气;枳实消痞除满、行气宽中;三七、丹参可行血降脂、活血祛瘀;浙贝母化痰除脓、清热散结;鸡内金健脾和中、消积散结;陈皮燥湿化痰、健脾行气;红藤解毒止痛活血;荷叶升阳除湿,辅以甘草调和诸药,和中缓急[12-13]。诸药合用共奏清热解毒、通里攻下之功。现代药理研究报道[14-16],柴胡可促进消化酶的分泌,抑制胰腺组织的自身消化;黄芩及厚朴有一定的解热、杀菌、抗炎作用;大黄有利于菌群的平衡,改善机体微循环;枳实可增强胃肠蠕动能力及胃肠张力。经灌肠给药可有效减少药物的苦寒之性对胃肠道形成的刺激,具有不良反应少、吸收好等优势[17]。本研究显示,柴芍承气汤加味灌肠组总有效率相对较高,仅少数患者效果较差,说明其可行性高,更能有效减轻痛苦。可能原因与柴芍承气汤加味中的通里攻下药能够通过机械排除作用,促进毒素及细菌大量排除,减少毒素堆积,恢复肠管血液循环,加上其清热解毒药不仅能够抑制致病菌,还可减轻对生物膜脂质的损伤,

活血祛瘀药又可抑制胰腺外分泌,降低胰管内压,抑制炎症所致的瀑布效应。

胃肠功能障碍是重症急性胰腺炎的最主要并发症,胃肠激素为胃肠道功能的主要调节激素,能够经旁分泌、神经分泌、内分泌等方式参与消化系统运动,其中 GAS 能够促进胃收缩性,加快胃排空[18-19]。VIP 可抑制胃肠运动,延迟胃排空,降低迷走神经张力,导致兴奋性下降,影响 MTL 分泌及释放。MTL 作为一种多肽,能够促进胃容积恢复,且可减少胆囊容。本结果发现,治疗前患者血清 GAS、VIP 明显上升,MTL 显著下降,说明重症急性胰腺炎患者伴一定程度的胃肠道功能异常, 治疗后柴芍承气汤加味灌肠组 GAS、VIP 及 MTL 改变更明显,且胃肠功能恢复时间优于常规治疗组,提示其更有利于此类患者胃肠功能的恢复。胰酶异常激活在重症急性胰腺炎发病中的作用已得到临床研究证实[20],胰淀粉酶为重要的水解碳水化合物酶,由胰腺以活性状态进入消化道,胰腺水肿可阻塞胰腺导管,增加血清中胰淀粉酶浓度。本研究发现,治疗后两组血清胰淀粉酶水平均下降, 且柴芍承气汤加味灌肠组下降更明显, 考虑与其更能有效改善胰腺血供, 从而降低胰淀粉酶水平。治疗期间两组不良反应率相似,但柴芍承气汤加味灌肠组病死率相对较低,进一步证实其疗效。

综上所述, 柴芍承气汤加味灌肠辅助治疗对重症急性胰腺炎患者的效果确切,可有效调节胃肠激素,改善胃肠功能,降低血清胰淀粉酶水平。但本研究也存在观察指标不够全面、样本量有效等局限性,因此仍需更多大规模、多中心研究进一步分析。

参 考 文 献

[1] Goswami P, Sonika U, Moka P, et al. Intestinal fatty acid binding protein and citrulline as markers of gut injury and prognosis in patients with acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2017, 46(10): 1275-1280.

[2] Wang Y, Fuentes HE, Attar BM, et al. Evaluation of the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2017, 17(6): 893-897.

[3] Gougol A, Dugum M, Dudekula A, et al. Clinical outcomes of isolated renal failure compared to other forms of organ failure in patients with severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(29): 5431-5437.

[4] 吴海棠. 中西医结合治疗急性重症胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2015, 24(1): 169-170.

[5] 徐建狄, 叶咸德, 夏侨, 等. 柴芍承气汤、丹参注射液联合西医治疗急性胰腺炎临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(11): 2104-2106.

[6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 重症急性胰腺炎诊治指南[J]. 中华外科杂志, 2007, 45(11): 727-729.

[7] Lipiński M, Rydzewska G. Immature granulocytes predict severe acute pancreatitis independently of systemic inflammatory response syndrome[J]. Prz Gastroenterol, 2017, 12(2): 140-144.

[8] Kaplan M, Ates I, Akpinar MY, et al. Predictive value of C-reactive protein/albumin ratio in acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2017, 16(4): 424-430.

[9] 孙乐瑾, 王华杰, 朱永. 柴芍承气汤对重症胰腺炎患者胃肠及凝血功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(9): 1870-1873.

[10] 胡珊珊, 罗玉明, 赵海明, 等. 柴芍承气汤联合丹红治疗重症急性胰腺炎的效果评价[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(3): 163-166.

[11] 何峰, 覃岭. 柴芍承气汤联合乌司他丁对重症急性胰腺炎及其并发症的临床疗效分析[J]. 中医药信息, 2014, 31(3): 136-138.

[12] 张文筱, 邵换璋. 柴芍承气汤对重症急性胰腺炎免疫功能的影响[J]. 中医学报, 2014, 29(6): 887-889.

[13] 刘璇, 于巍巍, 陈颖. 柴芍承气汤联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(34): 3829-3831.

[14] 孙晓卉, 张量. 柴胡药理作用的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(10): 52-55.

[15] 杨炀, 税丕先, 陈滟, 等. 中药大黄在临床应用中的功效以及对其药理作用[J]. 基因组学与应用生物学, 2017, 36(3): 1226-1231.

[16] 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): 185-190.

[17] 韦素雨, 李小妹, 梁秀美. 柴芍承气汤灌肠护理对重症胰腺炎患者腹内高压及肠道黏膜屏障的影响[J]. 中医药导报, 2016, 22(6): 113-114.

[18] 蔡玲. 大承气汤对改善重症急性胰腺炎患者胃肠功能障碍临床观察[J]. 中国中医急症, 2014, 23(1): 155-156.

[19] 史盛梅, 袁东红, 刘鑫, 等. 急性胰腺炎患者胃肠动力紊乱与胃肠激素的关系分析[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(21): 4093-4095.

[20] 古升, 陈家诚, 周贞学, 等. 胰淀粉酶水平变化与急性胰腺炎病情严重程度的相关性分析[J]. 中国临床研究, 2016, 29(5): 629-631.

(收稿日期 2018-09-13)

·薪火传承·

陈伯钧教授治疗岭南地区慢性心力衰竭急性加重的经验介绍*

赵子聪[1] 蔡海荣[1] 陈冬杰[3] 郭永宁[1] 张为章[2] 赵 帅[2] 曾 靖[2△] 指导 陈伯钧[2]
(1. 广州中医药大学，广东 广州 510405;2. 广州中医药大学第二附属医院，广东 广州 510120;3.广东省深圳市龙岗区中医院,广东 深圳 518100)

中图分类号:R541.6+1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1087-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.043

【摘要】 陈伯钧教授从事临床、教学和科研数十年,擅长中西医结合治疗心血管疾病,尤其对岭南地区慢性心力衰竭急性加重的中医治疗形成了自己的独到见解。陈教授认为心阳不足是慢性心力衰竭急性加重的病理基础,气滞血瘀贯穿始终,痰湿水停是其重要病理产物,治疗以温补心阳、健脾益气、疏肝理气、活血化瘀、利水行湿等为法。

【关键词】 慢性心力衰竭 岭南地区 陈伯钧 中医 经验探讨

慢性心力衰竭是指由任何原因所致心肌损伤引起心肌结构及功能的变化,最后导致心室泵血和(或)充盈功能低下而引起的一种临床综合征，主要表现为呼吸困难、乏力、活动耐量下降或液体潴留等[1]。慢性心衰患者常因感染、心律失常、情绪波动、治疗不当等使心力衰竭急性加重即急性失代偿性心力衰竭[2]。如何有效防治慢性心力衰竭急性加重一直是临床研究的重点课题。陈伯钧教授是广州中医药大学教授,博士研究生导师，广东省中西医结合学会心力衰竭专业委员会主任委员,师承陈可冀教授,从事中西医结合治疗心血管疾病的临床、教学和科研工作数十年,尤其对岭南地区慢性心力衰竭急性加重有着丰富的临床经验。笔者有幸跟师学习,获益匪浅,现将其治疗岭南地区慢性心力衰竭急性加重的经验整理如下。

慢性心力衰竭急性加重可以归纳为“心衰病”范畴。古代心衰病没有现代流行和多发,历代医家缺少对心衰病名的描述,直到近年来才有“心衰病”这一病名[3]。我国中医学没有心力衰竭这一病名,根据其主要的临床表现可将其归纳为“喘证”“怔忡”“心痹”“心水”“水肿”等范畴[4]。关于心衰病的病机描述,较早的论述见于《黄帝内经》“过劳耗气,心气不足,血不得运,停为瘀血,而致病发”,认为心气不足是其发病的主要原因。古代医家多认为心衰病的病机为本虚标实，心气虚弱为本,痰湿瘀内阻为标[5]。陈教授根据自己多年的经验提出岭南地区心衰病的主要病因病机为心阳不足、虚阳外越,脾虚湿瘀,肝郁气滞。

1 病因病机

1.1 心为火藏,病损及阳 《素问·六节藏象论》云“心者,生之本……为阳中之太阳”,《素问·生气通天论》云“阳气者若天与日……故天运当以日光明”，指出五脏之心位处人体上焦,是居阳位,阳性主动,故心脏发挥温煦和推动的作用[6]。陈教授认为心为火藏,居于胸中,属阳中之阳,心衰病首先损其心气,渐损心阳。其在长期的临证中发现心衰早期主要病机为心气不足,表现为气短、乏力。病程日久,进而损及心阳,阳气亏虚,表现为面色苍白、形寒肢冷。阳化气,阴成形,心阳不足,则阴邪凝聚,痰浊、水饮、瘀血之邪从生。痰、水、瘀痹阻心脉,或上犯于心,则有心悸怔忡,或水邪下注,故下肢水肿,反过来又极易损伤心阳,形成恶性循环。陈教授发现岭南地区心衰病患者多伴头晕头痛、口干口苦、面赤易怒等症状,指出岭南地区慢性心衰的急性加重则多表现为虚阳外越,虚火上冲之象。“人察天地之气以生,故其体随地不同”,岭南地区位出亚热带气候,常年多雨多湿,加之沿海而居,其民嗜食生冷,故有《岭南卫生方》所谓“阳懊之气常泄”“阴湿之气常盛”的体质特点。而“阳焕既泄……阳不下降,常浮而上”,地理环境及岭南地区人们的生活方式易导致其寒湿内盛,损伤人体阳气,阴盛阳衰,虚阳外越。

1.2 岭南地区，易虚易滞 岭南地区气候炎热、潮湿,多暑、湿、火(热)三种淫邪之气,暑、湿、热三邪最易相兼,侵犯人体而发病,形成了岭南地区脾虚夹湿

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81303117);广东省科技厅-中医药科学院联合专项项目 (2014A020221025);广东省中医院治未病专项基金项目(YN2014WB09)
△通信作者(电子邮箱:13650978694@163.com)

特点[7-8]。《东垣医集》曰“若胃气一虚,脾无所察受,则四脏及经络皆病”。脾胃病变常可累及其他脏腑,影响余脏功能正常运行。陈教授在多年的临证中发现,岭南地区心衰病患者具有易虚易滞,痰湿为患的特点。易虚指的是脾胃易虚,易滞指的是脾虚失运所致水液潴留、气血瘀滞。脾主运化,可将水谷精微转输至全身各个脏腑[9]。痰、湿、瘀是心衰病重要的病理产物,也是导致慢性心力衰竭急性加重的重要原因。痰、湿、瘀三邪痹阻心脉,加重心气、心阳亏虚,形成恶性循环,导致病程缠绵[10]。外邪湿热困遏脾胃,或素体脾虚,或劳倦过度、嗜食生冷,久之损伤脾胃,脾气受损,不能运化水饮,则水饮停聚中焦,痰饮水湿内生,病久成瘀,阻塞心脉,则气血瘀滞。水谷精气无以输布以濡养心脉,故心悸;土不制水上泛为痰饮则咳喘,下滥则为水肿等。

1.3　七情伤肝,后而及心　陈教授指出中医学“心系”疾病责于血脉运行障碍并与情志活动异常密切相关,情志活动异常可加重心衰的进展。其认为人体情志活动失调引起体内阴阳失调,导致气血不和,甚则阻塞经络,导致脏腑功能失常而导致慢性心力衰竭急性加重。肝主疏泄,调畅气机[11],血的运行和津液的输布,依赖肝气升降出入正常运行[12]。肝主疏泄功能正常,气机调畅,气血津液得以正常输布代谢,人体方能气血调和。肝主疏泄功能异常,气机升降出入失职,气行则血行,气机不畅,则气滞血瘀,结郁于心,故出现胸闷、心悸、胸痛等症,最终导致心衰病。气机不畅,肺脾肾水液代谢失调,水饮内停,进而加重心衰[13]。

2　辨治特色

2.1　调补心气,温补阳气,寻法经方　陈教授认为心衰病以益气温阳法为根本治则,以补心气、温阳气为主。心衰病患者多经历心气虚-心阳虚-心肾阳 3 个阶段,选方用药应随证治之,或补益心气,或温心阳,或双补心肾。慢性心力衰竭的急性加重可发生在慢性心力衰竭进展的任何时期,故须针对不同时期侧重不同。初期心气虚而心阳虚衰尚轻者,宜用桂枝温阳通脉,喜用苓桂术甘汤加减以温阳气、化水饮,取其桂枝温阳化气之效,配伍茯苓健脾渗湿,炙甘草补益心脾,调和诸药。桂枝、炙甘草配伍又能通复心脉[14]。中期以温心阳为主,喜用真武汤加减。但岭南地区心衰病患者气虚水停,阳虚阴盛,水液蓄积体内,与外感湿气相合,湿气日久郁而化热,则可见湿热质[15]。故陈教授认为用温药宜量小,偏于温内而非温外,常以用少量附子-干姜入药,以温其心阳。晚期则重用附子、干姜、红参。若患者出现虚阳外越,出现口舌生疮、眩晕、头痛等症状,应用温潜肝阳,引火归元,可选用怀牛膝助引阳气归肾及命门。而慢性心力衰竭急性加重属于急、危、重证,其多表现为阴阳离绝,以脱为主,急救其阳是治疗疾病之根本。伤寒法在救阳是为《伤寒论》的重要特点。陈教授十分重视经方的运用,根据岭南地区人们的体质特点与病情的需要,阳虚水泛兼孤阳浮越常予真武汤加桂枝龙牡法治疗。

2.2　健脾益气,理气化湿,活用南药　陈教授认为心系疾病虽病位在心,但如《景岳全书·论治脾胃》所云“善治脾者,能调五脏”,岭南地区心衰病多兼“脾虚”,故治疗上注重顾护脾胃。而脾主运化,脾的运化功能失常会导致生痰,加之故岭南地区湿邪为患,故陈教授在辨证论治的基础上多兼以补脾、利湿,常用岭南道地药材。临床上尤其喜用五指毛桃健脾益气,取其性平,健脾益气,益气而不作火,切合岭南地区多湿的特点。且合用燥湿化痰等药,临床上常以二陈入药(陈皮、半夏)。治其饮则取陈皮理气行滞,燥湿化痰,另配合半夏化痰和胃。而广东特有的地理环境决定其祛内湿同时祛外湿,岭南地区“湿气重”,湿可从内而生,亦可从外而受。若合并外感湿邪,陈教授则加入藿香,以开发中气。如《伤寒兼证析义·方宜》所记载岭南地区外感病多见“瘴病”,而其“感之轻者,但食槟榔,祛散滞气,胸膈宽舒即愈。重则必需芳香正气之剂,开发中气为主。若误行表散,则阳气愈泄……邪乘虚扰,发热愈无抵止矣”。

2.3　双心皆及,兼以疏肝,药言并行　陈教授崇尚治疗心衰病强调双心皆及,治疗心系疾病的同时兼以治疗“心病”,即情绪问题。临证中常用少量疏理肝气,配伍滋阴养血、柔肝、敛肝之品。在温补心阳的基础合用疏肝温胆汤,疏肝温胆汤由柴胡疏肝散化裁而来,选用柴胡、白芍、陈皮、法半夏、枳实、竹茹、茯苓、丹参、甘草等组成。本方针对加重心衰的诱因,重在疏肝,其中柴胡疏肝理气;芍药、甘草缓急柔肝;配伍枳实破气、散痞、泻痰,使痰随气下;陈皮、法半夏、茯苓以健脾祛湿;竹茹清热化痰,并防化痰药性之燥;丹参祛瘀止痛,活血通经、清心除烦。在此方基础上根据患者具体病情,酌情加减,随证化裁,如水饮甚者,予厚朴、大腹皮行气消胀。除了用药,陈教授常常以情志疗法,用心理疏导的方式使患者肝气得疏,正如吴昆《医方考》所言情志过极,非药可治,顺以情胜。

3　结　语

陈教授认为岭南地区慢性心力衰竭急性加重为本虚标实之病,本虚主要为心阳亏虚,标实为痰、瘀、湿、水、气滞,心阳不足是主要的病理基础,气滞血瘀贯穿始终,痰湿水停是心衰加重的重要病理产物。治疗以温补心阳、健脾益气、疏肝理气、活血化瘀、利水行湿等为法。但岭南地区心衰病患者多夹湿热之体质,故温阳药宜量中,配合健脾化湿之品。临床治疗用药方面须“观其脉证,知犯何逆,随证治之”,不主张拘泥于一格。

4 病案举例

患某,男性,75 岁。2018 年 4 月 9 日因“反复气喘 8 年余”于广东省中医院心内科门诊就诊。患者有吸烟史 50 余年,8 年前患者突发胸痛于外院就诊, 查心电图、肌钙蛋白等急性心肌梗死,遂急送介入室行冠状动脉造影术,术中见左冠状动脉前降支近中段斑块形成,开口处 85%狭窄。后植入支架 1 枚。术后患者长期服用阿司匹林/波立维、美托洛尔、缬沙坦、阿托伐他汀等。患者术后至今偶胸闷, 气喘, 多次于外院就诊查 BNP 升高,考虑慢性心力衰竭,予药物常规治疗后症状可缓解。8 年来患者时有气喘,心慌,动则尤甚,夜间偶有憋闷感,双下肢偶有浮肿。患者体胖,舌淡暗,苔薄腻,脉弦。近期患者因家中琐事烦心,双下肢水肿症状加重,气喘明显,遂于 2018 年 4 月 9 日至我院就诊。四诊合参,拟真武汤合疏肝温胆汤加减:附子 9 g,生姜 9 g,白术 9 g,柴胡 12 g,白芍 12 g,陈皮 9 g,法半夏 9 g,枳实 3 g,竹茹 9 g,茯苓 9 g,丹参 12 g,甘草 3 g,大腹皮 12 g。每日 1 剂,水煎服,日服 2 次。服此方 7 剂后复诊诉气喘症状明显好转, 续服 7 d 后复诊诉诸症消。

按:慢性心力衰竭急性加重可归纳为“心衰病”这一概念,属于中医学 “喘证”“心悸”“水肿”等范畴,常见阳虚水泛、阳虚喘脱、痰饮壅肺等证型。临床上阳虚水泛证常多以温阳利水,泻肺平喘为法,拟真武汤合葶苈大枣泻肺汤加减;阳虚喘脱常以回阳固脱为法,予参附龙牡汤加味; 痰饮壅肺则以宣肺化痰, 蠲饮平喘为法,方取小青龙汤加减。而岭南地区慢性心力衰竭急性加重,主要责之于心阳不足,脾虚痰湿瘀滞;肝郁气滞。四诊合参,该患者当属中医学“心衰病”,证属“心阳不足,脾虚湿阻,肝气郁滞”。慢性心力衰竭急性加重既有其本虚的一面, 亦有其标实的影响, 临床上须标本兼顾。该患者急性心肌梗死病史,心阳已损伤,加之患者久居岭南湿地,脾气易损,故阴邪凝聚,痰浊、水饮之邪从生。痰湿上犯于心,故心悸;寒水射肺,故喘见气喘;水邪下注,故见下肢水肿。此次急性加重主要因加重琐事烦心,肝气不舒,进而加重心衰。舌淡暗,苔薄腻,脉弦为心阳不足,脾虚湿阻,肝气郁滞之象,故治以“温补心阳,健脾渗湿,疏肝理气”为法。伤寒经方本为治大病,急病之方,真武汤主以扶心肾之阳、散水饮,合用疏肝温胆汤以健脾疏肝调畅周身之气机。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会. 慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志,2007,35(12):1076-1095.

[2] 中华医学会心血管病分学会,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]. 中华心血管杂志,2014,43(42):98-122.

[3] 张伯礼,薛博瑜. 中医内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012:88-94.

[4][5] 王科军,张秀荣,苏德成. 古代医家对心衰病病因病机的认识[J]. 吉林中医药,2011,31(8):711-712.

[6] 王灿灿,韩丽华. 温阳法治疗心悸之探析[J]. 中华医学,2018,10(12):21-22.

[7] 谢萍,江波,孙勤国,等. 从脾论治慢性心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,226(6):702-706.

[8] 朱盛山. 岭南医药文化[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:26-28.

[9] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2002:115.

[10] 马笑凡,王守富,崔伟锋,等. 从痰湿(瘀)辨治心衰病[J]. 实用中医内科杂志,2017,31(11):46-48.

[11] 孙敬辉. 从情志论治胸痹[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(1):55-57.

[12] 唐荣川. 血证论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:8.

[13] 李梅. 养心疏肝方改善冠心病心衰病预后的临床研究[J]. 世界最新医学信息文摘 2017,17(97):6-8.

[14] 王冬梅,卢传坚. 卢传坚教授辨治慢性皮肤疾病经验举隅[J]. 中国民族民间医药,2016,22(25):45-46.

[15] 袁天慧,冼绍祥,杨忠奇,等. 岭南中医药文化与养生保健[J]. 中医杂志,2013,54(3):266-268.

(收稿日期 2018-10-11)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号:78-98 联系邮箱:zgzyjzyx@126. com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·薪火传承·

董耀荣教授治疗冠心病冠状动脉狭窄经验*

王　骕　冯其茂　指导 董耀荣△
(上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071)

中图分类号:R249.8　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1090-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.044

【摘要】 董耀荣教授结合自己数年临床经验,对冠心病冠状动脉狭窄发病机制作出精准理解,总结出以养血疏肝活血通络法治疗冠心病。该法基于《黄帝内经》"百病生于气"理论,以逍遥散归脾汤合董师自创畅流方加减化裁,体现董师"和气血,调阴阳,养血为本"的学术思想,对干预冠心病心绞痛症状疗效突出,对稳定逆转冠状动脉狭窄有明显疗效。

【关键词】 冠心病冠状动脉狭窄　名医经验　董耀荣

董耀荣教授系主任医师、博士生导师,上海市卫生局高层次中医临床人才、上海市中西医结合学会心血管专业委员会副主任委员,现任上海市中医医院心病科主任。董师擅用"和气血,调阴阳,养血为本"的学术思想诊治内外科诸病,倡导"百病生于气",围绕气机失调系疾病发生发展之核心,临证倡导将阴阳气血脏腑辨证与现代医学相结合,融贯中西,以养血疏肝活血通络法治疗冠心病冠状动脉狭窄,疗效卓著。笔者师从董师,现将其学术思想及临床经验总结如下。

1　病机新解

据统计,目前我国冠心病患者约 1100 万,具有高发病率和高死亡率的特点,已成为我国的重大公共卫生难题[1]。冠心病是冠状动脉粥样硬化引起冠状动脉出现器质性(狭窄或阻塞)或功能性改变(痉挛),导致心肌供血缺乏或部分心肌缺血坏死,从而产生的一系列临床表现。基本病因是动脉粥样硬化斑块造成的血管腔狭窄堵塞[2]。西医为解除冠状动脉狭窄以改善心肌缺血,采用经皮冠脉介入治疗,在稳定斑块及逆转动脉粥样硬化方面存在缺陷。中医学中无"冠心病"或"冠状动脉狭窄"病名。本病可归属于"胸痹"范畴,发病主要是由于情志变化、饮食失节等所引起的气血津液代谢失常而导致的气滞、血瘀和痰饮形成,病位在血脉[3]。董师认为,心血管疾病虽然病变部位在血脉,但与肝休戚相关。当今社会,生活工作节奏加快导致人们身心压力俱增,极易出现情志过极,导致肝失疏泄而引发或加重冠心病,故从肝论治冠心病可能是治疗冠心病的新方向。

2　临证思辨

2.1　察色按脉,先别阴阳

《黄帝内经·素问》曰"善诊者,察色按脉,先别阴阳"。董师在临床中也十分重视阴阳观,从养阴药物可起到改善口干、稀释痰液以及抑制心肌收缩力的作用,提出"阴"的物质基础是迷走神经。而温阳药物使用后出现的口干、腹胀及便秘则提示"阳"的物质基础对应于交感神经。刘克强等认为阴阳与交感神经和副交感神经的动态平衡之间有很多相似之处[4]。Wu MP 等研究发现去甲乌药碱发挥强心作用是激动肾上腺素能 β 受体的观点亦证实了董师的猜想[5]。本病病位在血脉,心主血脉,心为火脏,制约心火者心阴也。心阴不足则心火独亢于上,心阳不足则无力推动气血,故别心之阴阳盛衰尤为重要。董师认为心气和心阳归属于阳,心血和心阴类别于阴,心气之推动作用的具体表现在心脏的收缩和舒张功能,这其中包括了复杂的能量代谢和电机械偶联,通过补益心气心阳来干预心脏收缩能力下降出现的问题,而滋养心血心阴调节心脏舒张功能,因此调阴阳亦是治疗心系疾病的基础。同时肾阴肾阳乃为一身之阴阳,董师认为治心亦需治肾,阴阳、上下、寒热温凉同调乃治疗心系疾病之枢机。临证中,董师常用黄连、肉桂交通心肾,沟通阴阳,引火归元。

2.2　善和气血,百病乃安

《素问·调经论》曰"人之所有者,血与气耳"。血以载气,血为气之府;气以行血,气为血之帅,二者相辅相成。本病气之失调多责于气滞,血之失司多责于血瘀,气滞与瘀血互为因果。现代流行病学研究认为紧张情绪是冠心病的重要危险因素之一[6]。情绪持续紧张而使交感神经兴奋,儿茶酚胺分泌增加,直接导致动脉管壁平滑肌紧张度上升,动脉壁弹性下降,外周阻力升高[7],造成血管的缓冲力下降,压力对于血管壁的损害就会倍增,使内皮损伤的概率大幅度上升,本病患者多脉弦,符合肝郁辨证。本着"治病求本"的原则,董师临证喜用理气活血养血法治疗,认

*基金项目:上海市科委引导项目(15401931000)
△通信作者(电子邮箱:Dyr19600618@163.com)

为调心之气血,心血充则能推动气机的升降出入,气行则血行,气机顺畅,心病自除,养血与疏肝并重,相辅相成,也是董师“和气血,调阴阳,养血为本”思想的体现。同时董师针对本病病程长,病位深的特点,结合叶天士提出的“久病入络,久痛入络”当用虫类搜剔络脉药物之观点,结合自己的临床经验和前期研究[8-10],认为应用虫类药物能通过改善和保护损伤内皮功能起到逆转动脉硬化的作用。临证中,董师常用柴胡、香附、木香等调气,当归,白芍,川芎等和血,全蝎、蜈蚣、地龙等通络。

2.3 养血为本,贯穿始终 董师认为气的运行障碍,源头在心,继发在肝,治肝必先养心,养心重在养血,治疗当以养血为本,贯穿始终。心为君主之官,统领五脏六腑,心病在先,继而及肝。《素问·举痛论》云“余知百病生于气,怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下,寒则气收,炅则气泄,惊则气乱,劳则气耗,思则气结”。充分说明人的情志活动失常对气机的影响, 而气机问题又多责之肝。董师认为治肝必先养心,情志致病直接扰乱心智,养心安神,心病得安,肝气亦平,两脏相互协调,情绪就会稳定坦荡[11]。研究表明:养心安神可以通过拮抗多巴胺和 5-羟色胺受体来起到中枢镇静作用[12]。大脑皮层兴奋性下降,患者紧张焦虑得以疏解,原本过于亢奋的交感神经系统因而得以抑制。《灵枢·本神》曰“心藏脉,脉舍神”。心主宰血脉运行,心神藏于心血,故养心重在养血。董师善用养心方补益心血,改善睡眠,干预交感兴奋,缓解平滑肌紧张,改善动脉血管功能。李颖等[3]研究发现采用养心方治疗气滞血瘀型冠心病心绞痛疗效显著, 改善症状同时可以降低 BNP、Fg 水平亦为佐证。 因此治疗本病需注重养心养血,贯穿始终。董师临证好用大剂量丹参,前人有“一味丹参,功同四物”之美称,活血养血力强。现代药理研究发现丹参[13-16]具有扩冠、松弛血管平滑肌、减轻心肌耗氧等作用。

3 验案举隅

患某,男性,66 岁。2016 年 10 月 11 日初诊。主诉:阵发性压迫性胸痛 2 年余,加重 1 个月。患者曾因“冠状动脉粥样硬化性心脏病”于 2016 年 8 月在外院住院治疗。入院时查心电图示窦性心律,Ⅰ~Ⅱ、avF、V4~V6 导联,ST 变化;运动平板试验(+);血清心肌酶及心肌损伤标志物 TNI 均升高;心脏彩超示轻度肺动脉高压。冠状动脉造影检查示,左主干(LM)未见明显狭窄、左前降支(LAD)近中端段管状狭窄 80%左右、左回旋支(LCX) 中远段弥漫性狭窄 40%~70%, 右冠状动脉(RCA)远段局限性狭窄 60%,外院医生建议冠脉介入治疗,患者拒绝。出院后患者服用盐酸曲美他嗪(万爽力),阿托伐他汀钙片(立普妥),硫酸氢氯吡格雷(泰嘉)等冠心病标准治疗方案药物,疗效欠佳,胸闷未见明显好转,便前来求诸中医药进一步治疗。刻下:患者胸闷心悸,偶有胸胁胀痛,劳累、情绪激动后加重,心烦失眠;舌质紫暗、苔红,脉弦。西医诊断:冠心病,稳定型劳力性心绞痛。中医诊断:胸痹,气滞血瘀。治法:养心安神、疏肝理气、活血化瘀。处方:柴胡 15 g,白芍 15 g,生白术 15 g,白茯苓 30 g,制香附 15 g,当归 20 g,首乌藤 30 g,合欢皮 30 g,黄连 6 g,肉桂 6 g,远志 9 g,黄芪 15 g,酸枣仁 30 g,夏枯草 15 g,钩藤 15 g,灯芯草 1 g,丹参 30 g,灵芝 30 g,桃仁 15 g,红花 6 g,川芎 30 g,三棱 18 g,莪术 18 g,全蝎 9 g,蜈蚣 2 条,柏子仁 30 g,益智仁 30 g,珍珠母 30 g,灵磁石 30 g。每日 1 剂,14 剂,水煎,早晚分服。2016 年 10 月 25 日二诊:患者诉胸痛、胸闷症状减轻,睡眠较前好转,口干,大便干,小便黄。舌红,苔薄黄,脉弦滑。前方加瓜蒌皮 30 g,郁金 15 g 理气宽胸,南沙参 18 g,北沙参 18 g 养阴生津。2016 年 11 月 8 日三诊:患者时有胸闷、心悸,腰膝酸软,夜寐欠安,舌红苔薄,脉细弦。前方加广地龙 20 g 加强活血通络,熟地黄 20 g 滋补肾阴。2016 年 12 月 6 日四诊:患者无明显不适,夜寐安,守原方加减治疗,连续服用 70 余剂。2017 年 3 月 1 日冠脉 CTA 示:LAD 近段见散在钙化斑块及软斑块影,管腔不同程度狭窄,狭窄程度不足 75%;LCX 中远段见多发管壁低密度影,管腔轻度狭窄(狭窄程度小于 50%);RCA 显示清晰,管腔通畅,未见明确粥样硬化征象;各心房、心室大小正常。以上方加减治疗,继续服用 190 余剂,巩固治疗,2017 年 10 月 11 日复查冠脉 CTA:LM 及 RCA 起源及走行未见异常;LAD 近段见散在钙化斑块及软斑块影,管腔不同程度狭窄,狭窄程度不足 55%;LCX 显示清晰,管腔通畅,未见明确粥样硬化征象。与初诊冠脉造影及 2017 年 3 月冠脉 CTA 对比, 冠脉狭窄状态大幅度改善。

按语:本例患者有冠心病病史 2 年余,久病必虚,心之气血亏虚在先,气虚易滞,血虚易瘀,不通则痛,不荣则痛,故见胸痛;肝气郁结久则肝郁化火,故见胸胁胀痛,苔红,脉弦;又心主神明,心血不足,心失所养,居无定所,故见心悸、心烦、夜寐差等。此案以“和气血,调阴阳,养血为本”为原则,施以养血疏肝活血通络法,采用逍遥散、归脾汤合董师自创畅流方加减治疗,方中柴胡调畅肝气解郁为君,配以当归、茯苓、白芍、白术等,源自宋代名方逍遥散,以达疏肝解郁、补血健脾之功。配合黄芪、远志、酸枣仁体现归脾丸之意,补养心脾之血。首乌藤、合欢皮、灵芝、益智仁、柏子仁等诸药并用,共奏安神养心之功。方中选用黄连、肉桂交通心肾,沟通阴阳,引火归元。珍珠母、灵磁石重镇安神定悸。钩藤、夏枯草清热平肝泻火。丹参味苦入血归心,去瘀生新,行而不破。桃仁、红花、川芎、三棱、莪术化瘀养血,助心行血,行气以散血,使气血流畅。全蝎、蜈蚣搜经剔

(下转第 1100 页)

·薪火传承·

王有鹏教授应用分消走泄法治疗寒地儿科儿童湿热型疾病的经验探析*

刘璐佳[1]　景伟超[1△]　刘志伟[1]　曲婉莹[2]　指导 王有鹏[3]
(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;3.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号:R249.8　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1092-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.045

【摘要】 王有鹏教授从事中医临床工作 30 年,结合寒地区别于其他地区的特定环境,以及小儿生理病理特点,总结出北方寒地儿科特有的疾病谱与发病特点,创新性地将“分消走泄法”应用于寒地儿科的杂病当中,临床疗效满意。文章通过介绍寒地儿科特点,以及阐明在寒地运用分消走泄法的机理,将温胆汤作为代表性方剂进行介绍,进一步列举常用合方,辅以临床辨治经验。希冀为寒地儿科的临床诊疗提供新的诊疗思路及宝贵经验。

【关键词】 寒地儿科　分消走泄法　温胆汤　合方　名医经验　王有鹏

地理位置及环境是人类生存和发展的基础。寒地作为我国重要地区之一，在冬季漫长寒冷、日照时间短、饮食偏性明显的特定环境下,使得北方寒地儿科形成了其特有的疾病谱与发病特点[1]。针对湿热型疾病在寒地儿童中发病数量逐渐增多的现状，王有鹏教授从实践出发，将古代医家思想与自身多年临床经验相结合,首倡将“分消走泄法”应用于解决儿科湿热型疾病中,并推崇应用温胆汤合方治疗寒地儿童多种疾病,经过临床反复实践,疗效显著。笔者现介绍如下,以飨同道。

1　寒地儿科特点

我国寒地面积为 417.4 万平方千米，占陆地面积的 43.5%。按照中国关于寒地的划分,我国的东北、华北、西北北部及青藏高原等地区属于寒地[2]。寒地冬季漫长、气候严寒、温差大,冰冻期长,冬季最低气温常达零下 30~40 ℃,结冰期长达 5 个月至半年之久。长此以往,在冬季漫长寒冷、日照时间短、气温偏低的特定环境下,王有鹏教授总结 30 年临床经验,提出了寒地儿童特有的发病特点。即由于儿童长期生活在寒地,故而易于感触寒邪而致病,使得寒地寒性疾病多发;由于寒地饮食多嗜食肥甘浓咸,加之小儿脾胃尚弱,饮食不知自节,脾胃运化不及,往往蕴湿生热,此外,部分小儿为独生子女,性格骄纵任性,若所愿不遂,情志不畅,肝气郁滞,日久化火,肝气克脾,脾虚生痰、生湿,痰热相蕴,湿热相结,也易内生湿热,加之小儿本为纯阳之体,具有易于化热的特点，使得寒地儿童外寒内热型疾病以及湿热型疾病多发。

对于寒地儿童的发病特点，王有鹏教授强调注重“伏邪致病”的意义,正如吴又可所言“凡邪所客,有行邪有伏邪”[3]，刘吉人亦言“六气皆有伏气为病者”[4],《中医药学名词》[5]中认为伏邪是“感而不随即发病,而伏藏于体内的病邪”。王有鹏教授认同“四时皆可有伏邪藏于体内”的观点,并强调“伏寒”对于寒地儿童的影响，重视对疾病病机的把握，不被疾病的外在表现所扰。举例而言,有研究指出,冷暴露后易患或加重呼吸系统疾病[6],这对寒地儿童的影响尤为明显,患儿反复被寒邪所扰,日久,寒邪伏于体内,成为患病的危险因素之一。在温度变化、新感等情况下可引起疾病,致使寒地儿童呼吸系统疾病频发,而体内素有寒邪伏藏者,若再次感受邪气,伏藏已久的寒邪则感而发之,使得疾病缠绵难愈。亦有实验研究发现，在接受急性冷暴露后,大鼠下呼吸道及血液免疫防御功能降低[7],加之吴又可之言“正气愈损,邪气愈伏也”,更加说明了寒邪对免疫系统,即中医所讲的“正气”的影响,因此王有鹏教授强调注意余邪的累积,“伏寒”病因的形成。

寒,乃冬季的主气,正常情况下,时至而气至。如寒气持续存在时间较长,或寒气过重、温度过低,超出人体的抵抗及承受范围,则寒气成为致病的寒邪,成为侵害人体的六淫之一[8]。与成人相比,小儿为“纯阳之

* 基金项目:黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2018yjscx011);黑龙江中医药大学科研基金项目(2018bs01);黑龙江省哈尔滨市应用技术研究与开发项目(2014RFXGJ098)
△通信作者(电子邮箱:78295858@qq.com)

体”,病后易从热化,加之寒地小儿饮食习惯多嗜食肉类等肥甘厚味之品,喜多肉少菜,正如《素问·奇病论》中所说“肥者令人内热”,长期进食高热量、高蛋白的食物易于酿生湿热。此外,因冬季室外环境温度低,为了提升生活质量,寒地居民过去多以火炕、火盆等取暖,现以暖气、地热来保证室内温度,寒地小儿以室内活动为主,门窗紧闭,通风不良,室内温度过高,空气干燥,寒邪易于入里化热,且在少见日光的条件下,影响寒地儿童免疫功能的发展,致使小儿抗病能力弱,更是增加了疾病发生及转化的概率。

2 寒地儿科与分消走泄法

近年来,王有鹏教授发现伴随着经济的发展和物质水平的提高,尤其是湿热型疾病在寒地儿童中发病数量逐渐增多,在此基础上,首倡将“分消走泄法”应用于解决儿童湿热型疾病中,经过临床反复实践,疗效显著。

分消走泄法作为治疗湿热病的代表性方法之一,是温病学家在继承《黄帝内经》学术思想和众医家临床经验的基础之上建立并发展起来的,此法是指宣展气机,泄化痰热,使留于三焦之湿热痰浊从表里分消的一种治法[9]。探究分消走泄之来源,有医家认为最早可追溯到《素问·至真要大论》篇中的“湿淫于内,治以苦热,佐以酸淡,以苦燥之,以淡泄之”[10]。此外,张仲景在《伤寒杂病论》中将发汗、清化、渗利诸法相结合,治疗多种湿热性疾病。直至清代叶天士《温热论》中明确论述“再论气病有不传血分,而邪留三焦,亦如伤寒中少阳病也。彼则和解表里之半,此则分消上下之势,随证变法,如近时杏、朴、苓等类,或如温胆汤之走泄”[11],确立了运用分消走泄法治疗湿热病的思想。后世医家遵守此法基础上结合临床经验,进一步发挥,将分消走泄法沿用至今。所谓分消,是从施治方法而言,即分而消之,分消上下之势,因势利导,从上、中、下三焦将湿热之邪去除,使病邪分部消解。所谓走泄,是从选药思路、用药特点而论,即走而泄邪,运用走而不守的药物使病邪失于依附,排出体外。二者相辅相成,通过调节气机,泄化湿热,开郁行滞,疏通三焦,祛邪外出。

在临床应用此法时,王有鹏教授结合寒地小儿湿热证特点,即寒地小儿饮食结构和习惯多偏食肥甘浓咸、饱食不节,此举必致脾胃损伤,运化不及,若脾不散精,饮食物不归正化,食积湿滞,壅阻气机,则成痰、成湿,郁久化热,再者脾胃受损,水湿不化,津液不布,停聚日久,湿热丛生,变生他证。抑或由外感寒邪引起的卫外功能失调,治疗不及时,使得表寒入里化热,与体内湿热相合而导致的湿热型疾病。总归认为寒地小儿湿热证多由脏腑内伤,再感客邪,内外之邪相合而为病所致。而湿为有形之阴邪,热为无形之阳邪,湿热相合,如油入面,二者相互依附,热蒸则湿动,湿遏则热伏,可弥漫三焦,致使全身气机失常,正如王孟英在《温热经纬》中有言“热得湿则郁遏而不宣,故愈炽,湿得热则蒸腾而上熏,故愈横,两邪相合,为病最多”[12],故治疗时断不可守一方施治,出现徒清热而湿不去,徒祛湿而热犹存的局面,亦不可单独治疗某一部位,致使体内伏邪不断。正如吴鞠通在《温病条辨》中指出的“徒清热则热不退,徒祛湿则热愈炽”,因此在治疗上,王有鹏教授经多年临床实践,印证了以分消走泄法治疗寒地小儿湿热型疾病,疗效满意,可事半功倍。

3 温胆汤方义解析

继叶氏创立分消走泄法之后,众医家将此法广泛应用于临床,并在此基础上加深了对分消走泄法的阐述,如吴鞠通在《温病条辨》中创立三仁汤、黄芩滑石汤、茯苓皮汤等,都以分消走泄法作为立方依据,成为分消走泄法的代表方剂,一直沿用至今[13]。王孟英在《温热经纬》中注解“其所云分消上下之势者,以杏仁开上,厚朴宣中,茯苓导下,似指湿温,或其人素有痰饮而言,故温胆汤亦可用也”[14]。后世认为此释精确。各医家应用并发展此法的实例不胜枚举。在临床应用分消走泄法的过程之中,王有鹏教授尤喜用温胆汤治疗儿童湿热型疾病。温胆汤全方重在疏调气机,方中以竹茹清热和胃,降逆化痰。倪朱谟曾在《本草汇言》中写道“此药甘寒而降,善除阳明一切火热痰气为疾,用之立安”;半夏、陈皮辛温,配苦降之枳实,起到辛开苦降,行气开郁,燥湿化痰,理气降逆之效,倪朱谟在《本草汇言》中亦有“半夏……观其辛温善散,辛能理气开郁,温能攻表和中,所以风、寒、暑、湿四气相搏,郁滞不清,非半夏不能和”。李时珍在《本草纲目》中论述“橘皮,苦能泻能燥,辛能散,温能和。其治百病,总是取其理气燥湿之功”。杨时泰在《本草述钩元》中言“枳实本苦寒下行之性,气烈而速,凡热邪结于湿土之分,非此不能决泄之”;此外,茯苓利水渗湿,淡渗健脾以升清,利尿以逐邪;用生姜调胃益气,散水以降逆;甘草调和诸药。纵观全方,诸药配伍,以行气祛湿清热化痰为主,通过行气机,祛痰湿,疏通三焦而引湿热外达,因势利导,最终使邪从各部位分部消散而解。

4 温胆汤常用合方介绍

王有鹏教授在临床应用温胆汤治疗寒地儿童湿热型疾病之时,结合寒地儿童生理、病理特点,总结多年临床经验,推崇仲景之“合方理论”,遵从国医大师张琪“合方治病”的思想,临床活用古方,用温胆汤合方治疗寒地儿科各系统中的湿热型疾病[15]。现将王有鹏教授常用方剂列举如下,盼与同道交流分享。

王有鹏教授用温胆汤合泻白散(钱乙)主治肺热未尽、痰浊较明显的湿热体质患儿所患的呼吸道疾病。温胆汤合从龙汤(《医学衷中参西录》),主治患儿久咳、痰多等。温胆汤合三子养亲汤,主治痰壅气滞证。温胆汤

合枳术丸,主治小儿积滞、厌食、肠系膜淋巴结炎、便秘等。温胆汤合小柴胡汤,主治因枢机不利,邪留少阳三焦气分之证。温胆汤合泽泻汤,主治湿热弥漫三焦引起的高血压、单纯性肥胖症等。温胆汤合菖蒲郁金汤(《温病全书》)主治儿童多发性抽动症、多动症等。温胆汤合导赤散,主治湿热内蕴引起的小儿夜啼、小便不利、口舌生疮等。温胆汤合天麻钩藤汤,主治肝阳偏亢、肝风上扰所致的儿童多发性抽动症、多动症、头痛、眩晕、失眠等。温胆汤合羚角钩藤汤,主治热性惊厥。温胆汤合五苓散,主治小儿尿频、遗尿、尿潴留、肾病综合征、眩晕等。温胆汤合薏苡竹叶散,主要用于小儿湿热类疾病如湿疹、汗疱疹、鹅掌风、手足口病等。诸如此类治疗合方,仍有很多,王教授强调,临床只要辨证准确,将此类合方准确应用于寒地儿童湿热型疾病中,效如桴鼓。

5　验案举隅

患儿,男性,8 岁,2018 年 1 月 9 日初诊。家长述患儿于 3 周前外出后出现发热,体温 38.5~39.6 ℃,咳嗽,黄痰,大便干,就诊于当地某医院。行相关辅助检查,血常规中白细胞计数 12.52×10^9/L,肺炎支原体抗体 IgM:阳性(+),胸片提示左下肺炎,诊断为支原体肺炎,医生给予夫西地酸钠、阿奇霉素静点治疗 1 周,患儿热退,后继续口服止咳药,但咳嗽等症至今仍未痊愈,遂来我处就诊。现症:咳嗽,咳黄痰晨起明显,眠可,喜肉食,小便正常,大便干,舌质红苔薄腻微黄,脉滑数。西医诊断为:肺炎支原体肺炎恢复期,中医诊断为咳嗽(痰热咳嗽)。治以宣肺止咳、清热涤痰。方以泻白温胆汤:桑白皮 10 g,地骨皮 10 g,侧柏叶 10 g,百部 10 g,桔梗 6 g,清半夏 6 g,竹茹 6 g,陈皮 6 g,茯苓 10 g,枳实 6 g,甘草 3 g。5 剂,每日 1 剂分 3 次服用,水煎服。嘱控制鱼虾肉蛋奶摄入量,以粗粮蔬菜代之。二诊(2018 年 1 月 15 日):服药后症状明显改善,偶咳,时清嗓,舌苔变薄,守原方化裁,加玄参 6 g,蝉蜕 6 g,浙贝母 10 g,巩固疗效。5 剂,每日 1 剂分 3 次服用,水煎服。后随诊,诸症悉瘥。

按:本案患儿病位在肺,外邪侵犯肺卫,肺气不利,宣降不调,失于清肃,清气难入,浊气难呼,致气郁化热,久酿灼津成痰,阻塞肺络,出现久咳不愈。王有鹏教授强调本病的重点在于“痰”,进一步理解即“痰蕴”状态,患儿平素喜食肉食,加之寒地特有的环境特点,已然让“伏痰”成为致病关键,一旦受外邪所扰,极易致病,且难以痊愈。因本案患儿咳嗽时间较长,考虑小儿肺脏娇嫩,不耐攻伐,故王有鹏教授选用泻白温胆汤,以温胆汤化痰而清热,达清热而不寒凝,化痰而不燥之效,并合泻白散以泻肺之余热,从调理“痰蕴”状态出发,标本兼治。王有鹏教授强调三焦乃人体气机升降之枢纽,是人体一身之气和水液运行的通道,面对小儿内科杂病,以湿热证见者,辨证准确基础之上,采用分消走泄之法,通调上中下三焦气机,可收事半功倍之效。本案患儿二诊时症状大好,效不更方,为清余邪,也恐日久肺阴虚损,故酌加利咽清热、养阴润肺之药以祛邪固本。

参　考　文　献

[1] 衣晓峰.王有鹏. 寒地儿科疾病辨治要点[N]. 中国中医药报,2015-08-07(004).

[2] 孙景海. 寒区医学研究现状与发展设想[J]. 解放军医学杂志,2013,38(8):611-614.

[3] 吴又可. 温疫论[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011:43.

[4] 裘沛然. 中国医学大成·伏邪新书[M]. 上海:上海科学技术出版社,1990.

[5] 全国科学技术名词审定委员会公布. 中医药学名词[M]. 北京:科学出版社,2006:42.

[6] 陈灏珠. 内科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,1991:11-13.

[7] 张秀琳,王月燕,刘改香. 大鼠冷暴露肺泡表面活性物质及血中红白细胞计数的变化[J]. 解放军医学高等专科学校学报,1996,24(1):15-17.

[8] 景伟超. 抗支糖浆对 CVA 豚鼠模型 Th17/Treg 失衡的免疫调节机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018.

[9] 彭胜权. 温病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2000:108.

[10] 莫晶,张吉芳,张福利,等. 分消走泄法研究进展[J]. 中医药信息,2012,29(5):92-94.

[11] 林培政,谷晓红. 温病学[M]. 3 版. 北京:中国中医药出版社,2012.

[12] 梅琼, 曾祥法. 梅国强运用清化湿热法论治汗出异常经验举隅[J]. 中华中医药杂志,2017,32(1):159-162.

[13] 姚迪. 董志刚教授分消走泄法治疗慢性肾衰经验[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.

[14] 江玲. 温胆汤临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(1):208-221.

[15] 衣晓峰. 应用分消走泄法治疗儿科内伤杂病[N]. 中国中医药报,2018-01-15(004).

(收稿日期 2018-10-13)

·医籍研析·

六经辨证论治重症肺炎

刘晓芳[1] 刘 琼[2△] 潘家文[1]
(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405;2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

中图分类号:R563.1 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1095-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.046

【摘要】 重症肺炎病情重,病死率高,预后不佳,临床上发现中西医结合治疗效果更佳。笔者通过对《伤寒论》六经传变规律的分析,发现六经传变的各个阶段都能综合反映重症肺炎发生发展的过程,利用六经辨证中治疗外感热病的方法防治重症肺炎,拓宽了中医研究危重病的思路,也为重症肺炎的中西医结合治疗提供了新途径。

【关键词】 重症肺炎 六经辨证 伤寒论

重症肺炎是由肺组织(细支气管、肺泡、间质)炎症发展到一定疾病阶段,恶化加重形成,引起器官功能障碍甚至危及生命。本病的病死率高达 30%~50%,可导致严重的并发症[1],尽管目前临床检验手段不断发展、生命支持技术不断完善、抗菌药物的治疗效果不断优化,但发病率、病死率仍然很高[2]。多个临床研究[3-4]发现采用《伤寒论》中的经方联合西医结合治疗重症肺炎,对调节炎症因子水平,促进免疫平衡,改善患者症状具有一定的优势。然而目前尚无采用六经辨证思路指导经方应用的报道。

在中医学中无“重症肺炎”病名,类似的症状及病情发展的描述在许多中医古籍中都能窥见。现代医家多参照“暴喘病”“喘脱”等病进行辨证施治[5]。笔者认为从六经传变的角度阐释重症肺炎的发生发展过程,可以更好地去阐释病情及指导治疗,临床上也颇有疗效。

1 重症肺炎与六经辨证

六经辨证的实质历来有诸多学说,如六经经络论、六经脏腑论等, 笔者认为单从脏腑或是经络解说六经辨证相对单薄, 比较认同的是时振声的观点——六经辨证的全过程是急性热病正邪消长的反映[6]。六经传变融合了人体脏腑、经络、气血、正邪等理论, 考虑到了病因、体质、病性、病势、病位的特点,体现整体观念,反映疾病发展的阴阳变化,邪正盛衰及病位深浅,从太阳到厥阴,病邪逐步深入,正气逐渐衰微,十分类似重症肺炎从外感初期逐渐发展到多器官功能障碍的疾病发展过程。治疗上应观其脉诊,知犯何逆,随证治之。

1.1 重症肺炎之太阳病 太阳病的总纲——太阳之为病,脉浮,头项强痛而恶寒。肺脏之病应当先考虑太阳病,《伤寒指掌》云“肺主卫,主气,主皮毛。风寒先从皮毛,内应乎肺,又太阳一身之表。故肺家之邪,即可以候太阳之表”[7],重症肺炎初起有恶寒发热,鼻塞流涕,咳嗽咳痰等症状, 初起时正气充盛, 邪气暂未传经入里,如果此时早期干预,驱邪达表,便不会形成重症,治疗上多以桂枝汤或麻黄汤之类,如误治或素体不足,太阳经气气机失调,便容易形成太阳变证,或兼证,病理上炎症逐渐波及肺实质,出现喘促症状,如“汗出而喘,无大热者, 可与麻黄杏仁甘草石膏汤” 的麻杏甘石汤证,“伤寒表不解, 心下有水气, 干呕发热而咳……或喘,小青龙汤主之”,此时应当在解表的基础上加以化痰平喘。张高峰等临床研究发现老年重症肺炎患者实施加减小青龙汤联合莫西沙星治疗临床疗效显著,可明显改善患者临床症状,有效提高患者免疫功能,并下调血清 IFN-γ、IL-1β、PCT 水平[8]。

太阳病多在重症肺炎病情早期,应该及早扶正气,驱邪外出,莫以为太阳病病位浅表,病情轻微,却不予重视,治病应该先安未受邪之地,莫待传变。《金匮要略》云“上工治未病何也? 师曰治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾,余脏准此”。临床医生在流感高发季节应该多加警惕,但一旦失治误治便容易病邪内陷,形成重症,临床上会发现患者陈述病情多杂而难辨,但是根据六经辨证则相对简单, 诸多症状都应当归于表证的范畴, 治疗上以解表为首发,可以达以简驭繁之效。

1.2 重症肺炎之阳明病 阳明病的总纲——阳明之为病,胃家实也,又有言——阳明病外证云何?答曰:身热,汗自出,不恶寒,反恶热也。《黄帝内经》曰“大肠小肠皆属于胃”“邪气盛则实”, 揭示阳明病为邪气渐炽盛,病邪进一步入里,病位在胃肠,病变以里热实,无表

△通信作者(电子邮箱:1423254686@qq.com)

症为特点,又可就里热是否与肠中积滞相结合,分为阳明气分热证及阳明腑实证。重症肺炎是阳明气分热证,在临床上可见大渴,大热,脉洪大,甚至可能出现躁狂、昏迷等邪热炽盛的表现, 此阶段为感染进一步加重的表现,治疗上应辛凉清热,或兼以养阴,临床上可与白虎汤加减。唐燕等应用白虎汤加减联合胸腺素治疗老年重症肺炎患者也确有实效[9]。而阳明腑实阶段,患者多见肠道功能障碍,肺与大肠相表里,燥屎积聚,腑气不通,肺气不宣,邪热难清。现代医学认为,肠道是机体最大的细菌及内毒素储存库, 而重症肺炎患者长期卧床,胃肠蠕动较常人减弱,且严重感染会引起应激性胃肠功能紊乱,致肠道菌群失调,内毒素移至血液或免疫系统[10],此时应用通便法,有利于调节肠道功能,有利于内毒素的排出,对改善机体的内环境有一定好处。治疗上可根据患者“痞、满、燥、实”轻重情况选择相应的承气汤运用。临床研究发现应用承气汤应用不局限于内服,更可外用。刘克琴等采用大承气汤灌肠治疗重症肺炎患者较单纯西药相比, 能明显改善患者中医证候评分,缩短机械通气时间和抗生素疗程[11]。

1.3　重症肺炎之少阳病　《伤寒论》97 条有言“血弱气尽,腠理开,邪气因入,与正气相搏,结于胁下”,提示少阳病为正气虚弱,邪气进一步入里,或是素体虚弱,抗邪无力,少阳本经受邪,此时正邪交争,各有胜负,少阳为三阳三阴枢纽,如此时治疗得法,当表解里和而愈。少阳病的总纲为“口苦,咽干,目眩”,还可以参见 96 条所说“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,或小便不利,或不渴、身有胃热,或咳者”。因邪犯少阳,枢机不利,致病变影响表里内外,出现多种或然证,此时因重症肺炎患者中期多为药物镇静状态接呼吸机辅助通气,许多症状或许不显,临床多见反复发热,热邪难退的情况。或是重症肺炎后期,邪气由里外出,患者正气渐复,反复低热、咳嗽咯痰、纳差、精神疲倦等症状[12],治疗上予和解表为大法,方选小柴胡汤加减。

1.4　重症肺炎之太阴病　太阴病起, 病邪由阳入阴,代表正气弱于邪气,“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”。太阴病与太阳病皆有胃肠功能障碍,但所谓“实则阳明,虚则太阴”,太阴病时正气虚弱,此时不宜攻伐太过,《伤寒论》中亦有“存胃气”之训。重症肺炎患者在此阶段常已无发热症状,主要表现为吐、泄,或是胃潴留的情况,临床上多认为重症感染的全身多器官功能衰竭多始于胃肠功能紊乱[13],如果能及早改善肠道功能,可以改善预后[14]。该情况也可见于长期应用广谱抗生素后出现的肠道菌群紊乱,另“脾为生痰之源,肺为储痰之器”。太阴脾虚,水湿失运,痰浊内生,患者多有咳嗽咯痰,痰多色白,又因体虚,咯痰不利,容易加重感染,此时应治疗可选用理中丸、四君子汤、参苓白术散等,强健脾胃,运化水湿。此培土生金法,争取保胃气,存生机。

1.5　重症肺炎之少阴病　少阴之为病,脉微细,但欲寐也,此时病邪更深入,正气虚弱,或是本身正气衰微,病邪直接从太阳,直接入里,老年性重症肺炎多见。临床上主要表现为休克早期表现,意识水平下降,或呈嗜睡状态,或是休克血压,少阴主责在肾,此时肾阳衰微,病情危重,有一定死亡的风险,应急予四逆汤、通脉四逆汤以回阳救逆。附子被称为“回阳救逆第一品”。现代药理发现,附子及其成分可通过影响 β 肾上腺素能受体和 NF-κB、AMPK、PI3K/Akt、BDNF 等信号转导通路发挥强心、保护心肌细胞、抗心律失常等药理作用,具有一定的升压效果[15]。此时对于患者而言最基础的生命支持及抗感染应放在首要地位,抢救生命于危急中,中药起一定的辅助作用。

1.6　重症肺炎之厥阴病　《伤寒论》云“厥阴之为病,消渴,气上撞心,心中疼热,饥而不欲食,食则吐蛔,下之利不止”。厥阴多死证,此时病多在终末阶段,病情复杂,正气殆,邪气盛。《伤寒论》云“凡厥者,阴阳气不相顺接,便为厥。厥者,手足逆冷者是也”,阴阳气机失调,脏腑功能紊乱,多为寒热错杂之象,重症肺炎患者在此阶段多出现多器官功能障碍综合征, 患者可表现为休克征象——意识障碍、血压低、肤温低、少尿或无尿、急性呼吸窘迫综合征、弥漫性血管内凝血等。疾病发展进入此阶段,为抢救的关键时期,此时为阴尽阳生,不仅需救阴还需扶阳,用药上多寒热错杂,如乌梅丸、麻黄升麻汤等。

1.7　重症肺炎之六经合病　六经传变可以很好地解释重症肺炎的发生发展过程,但是临床上更多见的是六经并不一定会单独出现, 会出现错综复杂的证候。六经传变的过渡状态,各病之间可相兼出现,临床重点在于——观其脉症、知犯何逆、随症治之、两经合病。兼见两经的证候,如太阳阳明合病,便可同时见外感症状合并燥屎结滞肠中。重点在于对于基础六经证候的把握和对《伤寒论》条文的熟悉,在临床可以有以简驭繁之效。

2　验案举隅

患某,男性,25 岁,酒店工作人员,自诉既往史、接触史无特殊,因“发热伴咳嗽 7 d”2018 年 10 月 9 日入院。患者于 10 月 3 日无明显诱因出现恶寒发热,体温达 38.1 ℃,偶有咳嗽、无痰,伴左侧胸痛,无胸闷、气促、咯血,无腹泻、腹痛、恶心、呕吐等症状,在当地医院就诊,胸部 CT 示左肺下叶团片影,性质待定:肺栓塞?肺部感染?予莫西沙星联合多西环素治疗 3 d 后,仍反复发热,10 月 7 日复查胸部 CT 提示:左肺病灶较前增多。予比阿培南联合奥硝唑治疗 3 d,患者体温仍波动

在 38~40 ℃,咳嗽症状逐渐加重,咯少量黄黏痰,稍气促,为进一步治疗收入我院,症见:患者神清,精神疲倦,口苦,发热,自汗,微恶寒,发热时头痛,稍气促,咳嗽,咯少量黄黏痰,无鼻塞流涕,无皮疹,无关节疼痛,无头晕,无腹痛腹泻,纳差,眠差,二便调,舌红,苔厚黄,脉移。查体:血压 119/78 mmHg,呼吸频率 30 次/min,心率 110 次/min,体温 38.5 ℃,SpO_2 90%,左下肺叩诊浊音,听诊左下肺呼吸音减弱。血气分析:pH 7.482,pCO_2 28.3、pO_2 65.9 mmHg, 吸氧浓度 25%,Lac 2.7 mmol/L。肺动脉螺旋 CT:考虑双肺感染,病灶较前增多,左侧少量胸腔积液(叶间裂局部包裹),双肺 CTPA 未见明显异常。中医诊断:风温肺热病。西医诊断:重症肺炎。予亚胺培南西司他丁钠、莫西沙星抗感染联合磷酸奥司他韦胶囊抗病毒治疗。结合舌脉属太阳与少阳合病,六经辨证考虑为太阳与少阳合病,方用柴胡加桂枝汤加减:柴胡 10 g,桂枝 10 g,黄芩 10 g,法半夏 10 g,甘草片 6 g,厚朴 15 g,苦杏仁 10 g,白芷 10 g,防风 10 g,龙骨 30 g(先煎),牡蛎 30 g(先煎),青蒿 10 g(后下),连翘 10 g,石菖蒲 10 g,芦根 20 g。每日 1 剂,水煎至 250 mL,温服,服药 3 d 后热退,咯痰同前,气促则较前减轻,其效可期。治疗 2 周后,患者一般情况较前明显改善,活动耐量可,予办理带药出院。嘱按时服用(阿昔洛韦、氟康唑胶囊、头孢丙烯),7 d 后门诊复诊,复查胸片示:左侧胸腔少许积液,左肺感染明显好转。

按:《伤寒论》少阳病篇第 225 条云“伤寒六、七日,发热微恶寒,支节烦疼,微呕,心下支结,外证未去者,柴胡桂枝汤主之”。患者伤寒已过 7 d,仍微恶寒,表证未解,逐渐见于少阳里也,外邪袭肺,肺失宣降,发为咳嗽,结合舌脉属太阳与少阳合病,六经辨证考虑为太阳与少阳合病,方用柴胡加桂枝汤加减。本方以柴胡冠桂枝之上,意在解少阳为主,散太阳为兼也。方用柴胡透泄少阳之邪从外而散,疏泄气机之郁滞,黄芩助柴胡以清少阳邪热,柴胡升散,得黄芩降泄,则无升阳劫阴之弊;半夏降逆和胃,桂枝解肌发表,青蒿、连翘[16]退热解表,还有抗流感病毒作用,杏仁宣肺枳壳,厚朴行气化滞,白芷、防风祛风湿,止头痛,芦根养阴生津,化湿开胃,石菖蒲开窍豁痰,龙骨、牡蛎重镇安神,生甘草泻火和中,调和诸药,其效可期。

参 考 文 献

[1] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊重症肺炎临床实践专家共识[J]. 中国急救医学,2016,36(2):97-107.

[2] 汤铭阁,葛志军,陆俊杰. 重症肺炎治疗进展[J]. 河北医药,2016,38(8):1247-1249.

[3] 白雪. 观察麻杏石甘汤合千金苇茎汤加味治疗重症肺炎的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(21):146.

[4] 周丽. 经方白虎加人参汤和赤石脂禹余粮汤治疗小儿重症支原体肺炎伴重度腹泻 1 例经验总结[J]. 中国当代医药,2017,24(15):170-172.

[5] 熊旭东,钱义明,陆一鸣,等. 中西医联合治疗社区获得性肺炎专家共识 (2014 版)[J]. 中国中西医结合急救杂志,2015,22(1):1-6.

[6] 时振声. 对《伤寒论》六经辨证及其传变的看法[J]. 山东中医学院学报,1980,9(2):1-5.

[7] 吴贞. 伤寒指掌[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版,2003.

[8] 张高峰, 陈洁. 加减小青龙汤治疗老年重症肺炎临床疗效及对免疫功能和血清 IFN-γ、IL-1β、PCT 的影响[J]. 四川中医,2018,36(10):63-66.

[9] 唐燕,黄江. 白虎汤加减联合胸腺肽 α-1 治疗老年重症肺炎患者的效果[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(7):24-27.

[10] 张元. 从六经辨证的角度看脓毒症的发生发展及其治疗[J]. 环球中医药,2018,11(3):408-410.

[11] 刘克琴,王芳,徐敏,等. 针刺联合大承气汤灌肠对重症肺炎患者肺部感染控制窗的影响[J]. 中国中医急症,2018,27(3):459-461,490.

[12] 郑义,赖芳,张燕,等. 从少阳论治后期重症肺炎[J]. 中国中医急症,2018,27(5):865-867.

[13] 赵云燕,吴建鹏,王首红,等. 重症胃肠功能障碍中西医结合集束化防治管理优化方案研究[J]. 安徽中医药大学学报,2016,35(4):12-18.

[14] 郭淋,杨宇,黄柏文,等. 中药干预重症患者胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症,2016,25(9):1770-1773.

[15] 邓晓红,黄建华,董竞成. 附子药理作用的分子机制研究进展[J]. 江西中医药大学学报,2018,30(1):121-124.

[16] 田丁,史梦琪,王赟. 连翘挥发油化学成分及其药理作用研究进展[J]. 天然产物研究与开发,2018,30(10):1834-1842.

(收稿日期 2019-01-20)

欢迎投稿·欢迎订阅

邮局订阅代号:78-98 联系邮箱:zgzyjzyx@126.com 投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·急症教学研究·

视频反馈结合情景模拟教学法在心肺复苏培训中的应用*

罗苑苑　赵　馥　庄轰发
(广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

中图分类号:R311　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1098-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.047

【摘要】 **目的** 探讨视频反馈结合情景模拟教学法在 ICU 心肺复苏培训中的应用。**方法** 30 名 ICU 轮转医师随机分为两组,实验组采用视频反馈结合情景模拟教学,对照组采用传统教学法教学,比较两组不同教学法的效果差异。**结果** 两组的初次考核成绩相当,实验组的再次考核成绩明显优于对照组。**结论** 视频反馈结合情景模拟教学法能提高 ICU 心肺复苏培训的教学效果。

【关键词】 案例教学法　情景模拟教学法　重症医学科　心肺复苏培训

A pplication of Video Feedback and Scenario Simulation Teaching Method in Training of Cardiopulmonary Resuscitation

Luo Yuanyuan, Zhao Fu, Zhuang Hongfa. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guang Dong, Guang Zhou 510405, China.

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the application of video feedback combined with situational simulation in ICU cardiopulmonary resuscitation training. **Methods**: 30 ICU rotating doctors were randomly divided into two groups. The experimental group used video feedback combined with situational simulation teaching, while the control group used traditional teaching methods. The effects of different teaching methods were compared between the two groups. **Result**: The results of the first examination of the two groups were similar, and the results of the second examination of the experimental group were significantly better than those of the control group. **Conclusion**: Video feedback combined with situational simulation teaching method can improve the teaching effect of cardiopulmonary resuscitation training in ICU, worth popularizing.

【**Key words**】 Case teaching method; Scenario simulation teaching method; Critical medicine department; Cardiopulmonary resuscitation training

心跳呼吸骤停是重症医学科(ICU)急危重症,而能否及时有效地对患者行心肺复苏术(CPR)是抢救患者生命的关键,也是每一位医师应熟练掌握的抢救技能。因此 CPR 是 ICU 临床带教工作的重要内容之一。美国心脏协会(AHA)于 2017 年 11 月发布了《2017 年 AHA 心肺复苏与心血管急救指南更新:成人基础生命支持和心肺复苏质量》,指南强调了高质量 CPR 的重要性,尤其是胸外按压的速度及深度决定了复苏的效果[1]。CPR 传统培训以讲授理论知识或者操作示范为主,规培医师参与性不强,不能及时纠错,故培训效果不理想[2]。

视频反馈教学法是通过录像记录规培医师常见的错误,让规培医师观看并讨论,便于避免和纠正这些错误,纠错效果远胜于单纯说教[3-4]。情景模拟教学是借助具体相似的场景,激励规培医师自主学习体验,提高学习效率。本文通过开展视频反馈结合情景模拟教学法应用于心肺复苏教学的研究,以探索其具体应用并观察其教学效果。

1　对象与方法

1.1　*研究对象*　将 2017 年在 ICU 轮转的规培医师 50 名按随机数字表法分为两组。实验组 25 名,其中男性 12 名,女性 13 名;平均年龄(25.18±1.25)岁。对照组 25 名,其中男性 13 名,女性 12 名;平均年龄(25.45±1.66)岁。两组年龄、性别、专业基础成绩,学历和职称比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2　*教学方法*　两组规培医师使用统一教材,相同课时,由相同教师任教。对照组带教老师对心肺复苏的步骤进行讲解,然后给规培医师示范具体步骤,让规培医师巩固所学理论知识,再使规培医师操作心肺复苏,最后进行必要的课堂测试,评价教学效果。实验组采用视

* 基金项目:广州中医药大学教育研究课题(JYYJ);广东省名中医继承工作室建设项目

频反馈结合情景模拟教学法进行心肺复苏培训。具体实施步骤:分解步骤操作演示–模拟案例场景操作–回放观看视频–反馈讨论纠错–重新操作演示。

1.3 视频反馈结合情景模拟教学法运用注意点 1)教师应课前准备好模拟案例,营造逼真、紧张的心肺复苏演练场景,要求规培医师迅速做出反应和处理,演练过程教师不加任何提示和点评。2)教师在规培医师演练时进行视频录制,到宣布操作结束停止视频拍摄。3)师生一起观看视频回放的每个操作细节,对操作的关键点如按压的深度和频率重复播放,让规培医生自己纠错,并进行深入讨论,老师结合视频和学员讨论的结果进行点评和总结。4)最后老师演示规范的心肺复苏术,演示的同时让规培医师仔细比较,找出差距,确保自己的操作更加规范。

1.4 统计学处理 应用 SPSS18.0 统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。计量资料比较采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

实施视频反馈结合情景模拟教学法后,实验组总考核成绩均高于对照组($P<0.05$);实验组规培医师的按压深度和按压频率的达标人数均多于对照组,因样本量较少,未进行统计学比较。见表 1~表 3。

表 1 两组心肺复苏考核总成绩比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	初次考核	反馈纠错后再次考核
实验组	25	71.31±2.44	80.35±3.16△
对照组	25	70.21±2.53	92.35±3.51

与对照组治疗后比较,△$P<0.05$

表 2 两组操作中按压深度达标人数比较(n)

组 别	n	初次考核	反馈纠错后再次考核
实验组	25	8	18
对照组	25	7	12

表 3 两组操作中按压频率达标人数比较(n)

组 别	n	初次考核	反馈纠错后再次考核
实验组	25	8	18
对照组	25	7	12

3 讨 论

心肺复苏术在急危重患者的抢救中发挥着重要的作用[5]。心肺复苏术是 ICU 抢救心跳呼吸骤停患者的第一步措施,抢救开始的时间及熟练准确的操作直接决定患者的存亡[6]。医务工作者需定期开展心肺复苏的操作和理论知识培训,提高其抢救水平,进而提高患者生存率和生存质量。只有加强基本功培训,准确掌握关键技术,练就过硬的心理素质,才能获得满意的抢救结局。但是目前全国各地医务工作者的心肺复苏水平参差不齐,心肺复苏培训也存在各种不规范,培训效果没有追踪评估等问题。所以,探索和优化心肺复苏培训模式刻不容缓。

现在的医学技能培训已经有模拟人等教学器材,但心肺复苏术有其特殊性,因为临床实践机会少,规培医师对其理论知识掌握较为容易,但熟练操作心肺复苏术却比较困难。如何能让规培医师理论与操作相结合,熟练掌握心肺复苏术并避免发生错误一直是心肺复苏术教学的难点。

临床培训过程中总结学生操作中常犯的错误有以下几点:1)触摸颈动脉搏动位置不准确;2)开放气道的手法不正确;3)胸外按压的位置判断错误;4)胸外按压的深度和频率不规范;5)人工吹气前忘记清除口腔异物;6)胸外按压时手指未抬起,直接压在胸壁上;7)复苏开始忘记记录抢救时间。

心肺复苏术虽然操作时间不长,但步骤繁杂,容易出错的地方很多,故要准确娴熟地完成操作需要规范化的培训和练习。传统的教学方法是及时纠错,当学生出现操作错误时,老师及时纠正,虽然当下学生会对所犯错误有所记忆,但是回忆理解不充分,容易再次犯错,而且及时纠错影响动作操作的连贯性,不利于学生记忆。视频回放教学法可以让规培医师在第一次操作后回看自己的操作步骤,检查发现自身或者其他规培医师的错误步骤。当规培医师再次操作时,会对自己的错误步骤印象深刻,同时会减少类似错误的发生,提高自身的操作的准确性[7],而且视频回放教学法不会中断规培医师操作,有利于保持连贯性,视频回放也不会遗漏任何错误点。再者视频记录可以永久保存和随时回放,方便规培医师温习和自我评估。

情景模拟教学法是教师准备典型病例,在模拟人身上进行模拟场景演练,规培医师体验逼真紧张的抢救现场,让操作者身临其境,加深对理论知识的感性认识,这也要求老师查阅最新学术进展,以便更好指导学生和课堂答疑,是教师自身提升的方法之一,有利于教学相长[8]。

视频反馈教学法,与我们传统的临床技能教学方法比较,在教学质量和效果方面更具优势[9-10]。视频反馈教学法将学员作为学习的主体,充分发挥学员的主观能动性和积极性,有助于学员在视频中发现自身或其他学员在操作中的错误或不规范之处[11-14]。视频反馈结合情景模拟教学法能让规培医师身临其境,加强自我纠错,弥补传统教学中存在的缺陷,成为临床技能培训的重要方法。

本观察采用情景模拟和视频反馈相结合的教学方法,可充分调动规培医师的思维积极性,更感官形象地对复苏步骤加深领悟和记忆。本次研究结果显示,实验

组规培医师培训后心肺复苏理论考核成绩均优于对照组规培医生,差异有统计学意义,与国内相关报道的研究结果相同[15],说明情景模拟和视频反馈相结合的教学方法有利于提高心肺复苏培训的教学质量。

参 考 文 献

[1] 曹钰,李东泽. 2017 年美国心脏协会心肺复苏与心血管急救指南更新解读——成人基础生命支持和心肺复苏质量[J]. 华西医学,2017,32(11):1696-1698.

[2] 赵丹,张欣欣,钟平. TBL 融合标准化课程在培养新护士心肺复苏操作能力中的应用[J]. 医学临床研究,2015,32(4):800-801.

[3] 万婷婷,魏木兰,朱小玲. 视频反馈教学法对规培医生知识记忆影响的调查研究[J]. 中国高等医学教育,2014,29(8):8-9.

[4] 谢远龙,简道林,马会浩,等. 视频反馈教学法在临床技能训练中的基本实施步骤及其评价[J]. 中国高等医学教育,2013,28(4):115-116.

[5] 申文龙. 急诊医学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:199.

[6] 盛露露,许兵,黄剑吟,等. 团队情景模拟在急诊心肺复苏培训中的应用效果研究[J]. 中国继续医学教育,2017,9(32):3-5.

[7] 曾泉,秦华迪,常静,等. 视频回放纠错法提高心肺复苏操作教学效果探讨[J]. 现代医药卫生,2015,31(12):1888-1889.

[8] 张瑜. 情景教学在护生心肺复苏技能培训中的应用评价[J]. 福建医志,2012,34(1):155-156.

[9] 张彩霞,曹舸,蔡亚娜,等. 视频反馈教学法在手术室新护士培训中的应用[J]. 护理与康复,2016,15(3):283-284.

[10] 张蕾,舒畅,陈启雄,等. 视频反馈结合模拟教学法在儿童体格检查教学中的应用[J]. 重庆医学,2015,44(7):993-995.

[11] Ruben Georges Fukkink, Noortje Trienekens, Lisa J.C. Kramer. Video feedback in education and training: putting learning in the picture[J]. Educational Psychology Review, 2011, 23(1):68-70.

[12] 张蕾,黄曦,吴盛德,等. 视频反馈模拟教学法用于提高医学生儿童体格检查水平[J]. 中国继续医学教育,2016,8(32):22-24.

[13] 张蕾,黄曦,吴盛德,等. 视频反馈模拟教学法用于提高医学生儿童体格检查水平[J]. 中国继续医学教育,2016,8(32):22-24.

[14] 杨梅, 黎燕清. 微课与视频反馈教学法在护士技能操作培训中的应用[J]. 中国高等医学教育,2016,31(11):98-99.

[15] 李春芳,刘丹,李雪兰. 案例模拟和参与式反馈教学法在新生儿复苏培训中的应用[J]. 中华医学教育探索杂志,2015,14(10):1032-1035.

(收稿日期 2018-11-24)

(上接第 1091 页)

络,破瘀散结。黄芪、丹参、桃仁、三棱、莪术、枳壳、全蝎、蜈蚣 8 味为董师自拟畅流方组成,具有保护血管内皮、抗血小板聚集、抗血栓、调脂的作用[15-16],全方养血疏肝活血通络,用药虽多,以古方和现代新方相结合,贯通古今,直中本病复杂病机,结合患者辨证,平衡阴阳为本,从理、和百病生之源头之气到行血活血诸法并施,最终归于养血之核心,故疗效显著。

参 考 文 献

[1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告 2016》概要[J]. 中国循环杂志,2017,32(6):521-530.

[2] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:1468-1471.

[3] 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.

[4] 刘克强, 张重军. 中医阴阳五行学说的解剖生理学基础探讨[J]. 时珍国医国药,2009,20(11):2900-2901.

[5] Wu MP, Zhang YS, Zhou QM, et al. Higenamine protects ischemia/reperfusion induced cardiac injury and myocyte apoptosis through activation ofβ2-AR/PI3K/AKT signaling pathway[J]. Pharmacological Research, 2016, 104(10):115-123.

[6] Ozturk S, Yalvac HD, Sivri N, et al. Anxiety and depression scores in patients with coronary artery disease and coronary artery ectasia[J]. International Journal of Cardiology, 2015, 186:299-301.

[7] 王凤飞,刘珖,齐新. 冠心病病人脉图特征分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(7):777-780.

[8] 张健元,王会玲,董耀荣. 双龙丸抗动脉粥样硬化及血管内皮保护作用的临床研究[J]. 上海中医药杂志,2001,35(7):14-15.

[9] 张健元,张爱兵,董耀荣. "双龙丸"治疗宿冠心病血瘀证的临床研究[J]. 上海中医药杂志,1998,32(6):21-23.

[10] 王会玲. 中药双龙丸保护血管内皮细胞和钙拮抗作用的实验研究[A]. 中华中医药学会博士学会研究分会.2002 中医药博士论坛——中医药的继承、创新与发展[C]. 中华中医药学会博士学会研究分会:中华中医药学会糖尿病分会,2002:6.

[11] 翁嘉灏, 董耀荣. 养心方为主治疗冠心病伴焦虑抑郁障碍 60 例[J]. 浙江中医杂志,2012,47(4):258.

[12] 王琼,王立为,刘新民. 常用镇静中药配伍和药理研究概况[J]. 中国中药杂志,2007,22(32):2342-2345.

[13] 张伯礼,高秀梅,商洪才,等. 复方丹参方的药效物质及作用机理研究[J]. 世界科学技术,2003,5(5):14-17,78-79.

[14] 代晓光,苏长兰. 丹参化学成分及药理研究进展[J]. 中医药信息,2018,35(4):126-129.

[15] 陆萍,岑栩敏,董耀荣. 畅流方对冠心病颈动脉内中膜厚度及心脑血管事件的影响[J]. 四川中医,2014,32(11):64-67.

[16] 陆萍,杨巍,董耀荣. 畅流方治疗冠心病稳定性心绞痛气虚血瘀证疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,15(11):220-222.

(收稿日期 2018-10-12)

·临证经验·

从气机的“升降出入”理论探析中风病的发生*

张 影 滕 晶△
(山东中医药大学,山东 济南 250014)

中图分类号:R255.2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1101-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.048

【摘要】 中风病的基本病机为“阴阳失调,气血逆乱”,而笔者认为气机紊乱实则为中风病发生的核心病机。因此,本研究从气机的“升降出入”理论探析中风病的发生过程链,并运用现代化的脉诊技术“系统辨证脉学”精准判别中风病的气机紊乱状态,把控中风病发生的关键节点,指导临床加强对中风病气机“升降出入”失调的调节,恢复机体气血调和状态,促进疾病向愈。

【关键词】 系统辨证脉学 中风病 气机紊乱

中风病是以猝然昏倒、不省人事,伴见口角㖞斜、言语不利而出现半身不遂为主要症状的一类疾病,其病机归纳起来不外风、火、痰、气、虚、瘀六端[1],而气机紊乱实则为中风病发生的核心病机,又因气机的有序“流通”(即气机的“升降出入)是气机的根本属性与运动形式,亦是维持健康的基本特征[2]。因此,从气机的“升降出入”理论探析中风病的发生过程链,注重辨别中风病患者的气机紊乱状态,加强对气机“升降出入”失调的调节则是临床促进此病向愈的关键所在。

1 历代医家关于中风病病因病机的概述

纵观医学史,已有很多关于中风病气机“升降出入”异常的论述,如《灵枢·刺节真邪》曰“虚邪偏客于身半,其入深,内居营卫,营卫稍衰,则真气去邪气独留,发为偏枯”[3],真气出于体内,邪气入于正虚机体导致中风发生正是气机出入异常的结果;叶天士在《临证指南医案·唐案》云“内风乃身中阳气之变动”“肢体缓纵不收者,皆属阳明气虚”,认为肝肾精血亏损、虚风内动、气血上逆及气血亏虚不能外达肢体而发为中风[4]的理论亦与气机“升降出入”异常密切相关。后王清任认为中风本是“亏损元气”所致,元气分布人体周身,左右各半,若半身元气亏虚,无气则无以运动,气机出入失衡发为半身不遂之中风,并创立“补阳还五汤”以补气活血、恢复机体气机正常运动[5]。追至近代,张伯龙曾指出“中风多由水火内动,肝风上扬,血气并走于上,冲击前后脑气筋”而致,治宜息风养水亦是以调复气机升降异常为核心[6]。笔者认为在临床辨证论治中风病的过程中,若能准确判断其气的升降出入之何者失常,并据此给予相应调治方法,定可获效。

2 气的“升降出入”与中风病的发生

气是一种活动性很强的精微物质,亦是构成人体的基本物质,能流行全身,无处不到。人体的生命活动就是“气”的运动变化的具体体现[7],如《素问·六微旨大论》云“升降出入,无器不有”,故而把这种运动变化的基本形式概括为“升降出入”[8]。气的升降是机体自体内气机的有序回旋运行,其出入是体内外之气相互交接的运行。气血津液的产生、输布、排泄亦通过气的升降出入而完成。因此,气的升降出入是人体进行生命活动,维持健康状态的根本[9]。当机体这种气的升降出入的平衡状态被打破,气血津液的异常输布、运行,便产生风、火、痰、瘀等病理产物伏于体内[10],后若遇诱因引动,阻滞清窍、偏侧肢体便可发为中风。

《素问·调经论》中云“血并于阴,气并于阳,故为惊狂。血并于阳,气并于阴,乃为炅中”“血并于上,气并于下,心烦惋善怒。血并于下,气并于上,乱而喜忘”[11]。然笔者深思此文并结合临床案例后提出:气本属阳,阳亦为机体之外,故有卫气运行于体表,护卫周身,而“气并于阳”则为在内之气离开其本位,并出于外,外出之气可与卫气相合,致本位相对气虚、气实于外,郁滞之气无力行血、行津,以致痰瘀互结,阻于在外之四肢,便出现以肢体麻木、头晕、昏仆之症为主的气出于外,不入于内之中风病(外实内虚证);“气并于阴”则为在外之气离开本位,入于体内,致本位相对气虚,气实于内,郁滞之气不能达于四末,肢体失于濡养,便出现以肢体乏力,半身不遂、便秘之症为主的气入于内,不出于外之中风病(内实外虚证)。

人体之上部属阳,下部属阴,又清气走于上,宗气积于胸中,故当出现“气并于下”之上部之气离开其本位、降于下部与下部之气相合,则致上部相对气虚、气

*基金项目:山东省高等学校科技计划项目(J16LK57)
△通信作者(电子邮箱:tengjing1972@163.com)

实于下,郁滞之气不能上达于头目,清窍失养,便可出现以言语不能、吞咽困难之症为主的气降太过、上升不及之中风病(上虚下实证);“气并于上”则为在下之气不安于本位,继升于上部,与上部之清气或宗气等相合,致其本位相对气虚,气实于上,郁滞之气化火、生风、生痰,阻于清窍便可造成以突然昏仆、不省人事之症为主的气升太过,下降不及之中风病(上实下虚证)[12]。

3　系统辨证脉学与中风病的诊疗

脉诊作为中医四诊方法之一, 具有客观性与直观性的特点,在临床辨别气的“升降出入”异常中可发挥独特优势。“系统辨证脉学”是齐向华教授在继承传统脉学精髓的基础上,结合现代系统论思想,将中医学、认知心理学、现代信息学和现代物理学等基本原理融汇所总结出的现代脉诊知识体系。它从脉体、脉壁、脉搏波、血流 4 个层面将脉象信息划分为 25 对脉象要素[13], 多个单一脉象要素所组成的复合脉象谱既可反映不同机体的体质、个性和心理特点,仍可辨别中风病患者的气的升降出入异常状态。

通过运用系统辨证脉学凭脉辨识中风病患者的气机失衡状态,总结出气亢(升太过、降不及)状态下的脉象特征为上、上强下弱;气陷(降太过、升不及)状态下的脉象特征为下、上弱下强;气郁(入太过、出不及)状态下的脉象特征为敛、郁动、浮、短、涩。气散(出太过、入不及)状态下的脉象特征为弱、散、浮、细、涩[14-15]。临床中若能通过脉象信息综合评判并改善中风病患者的气的升降出入失衡状态,从而改善脏腑功能、气血津液化生与输布障碍,减少痰、瘀、风、火等病理产物的产生,就能从源头改善中风病患者的气血逆乱状态,干预中风病进展,真正实现未病先防,既病防变。

4　脉案举隅

患某,男性,60 岁,2018 年 10 月 6 日来诊。主诉为言语不利 2 日。患者自诉昨日因与家人争吵后突发言语不利,伴见吞咽困难,意识清晰,肢体活动未见明显异常。后就诊于山东省千佛山医院,行颅脑 CT 等检查(未见报告),被诊断为“脑梗死”,医师建议入院治疗,患者及家属因不明原因拒绝入院且未经任何治疗。现为求中医诊疗,遂来山东省中医院脑病二科门诊就诊。患者现症见:言语不利伴见吞咽困难,口角流涎,全身乏力,偶发胸闷、头痛、头晕,活动后加重,平素情志抑郁,易思虑,纳食易呛咳,眠浅易醒,大便干,小便调。舌质暗,苔薄黄(既往体健。查体示四肢肌张力均正常,四肢肌力均为 5 级)。脉象示左右手:整体下、上弱下强。左寸脉:细、沉、弱、高不及。左关脉:浮、粗、强、郁动。左尺脉:下、浮、粗、稀、滑。右寸脉:沉、细、敛、涩、思动。右关脉:直、浮、粗、稀、弱、进少退多。右尺脉:下、细、敛、高不及、弱。方选补中益气汤加减:黄芪 30 g,党参 30 g,白术 20 g,柴胡 15 g,枳壳 15 g,川芎 15 g,威灵仙 15 g,防风 15 g,荆芥 12 g,当归 12 g,桔梗 9 g,红花 12 g,黄柏 12 g,甘草 6 g。同时给予针刺治疗,取穴双足的太溪穴、太冲穴;给予灸法治疗,部位选择百会穴,施灸方法选择温和灸;时间以脉象变化为度。经治疗后,患者自诉言语不利明显改善,胸闷、头晕症状消失,视物清晰,情绪好转,观察脉象:双手寸脉下、沉、细、高不及较前改善,双手关脉郁动感消失,原初按皮肤觉脉强、重按无力,现变化为重按有力,左手尺脉下、浮改善,右手尺脉细、敛、高不及改善。

脉案分析:双手寸脉脉象表示该患者上焦气虚;双手关脉脉象表示患者心理紊乱状态为郁闷不舒、肝气郁滞且表征此患者脾胃虚弱,气血生化乏源;右手尺脉表明患者心理紊乱状态为思虑过度, 双侧尺脉表明此患者并非素体脾胃虚弱, 而是肝郁乘脾所致。综上所述,此患者个性上符合“木型人”特征,平素易情志抑郁,肝气不舒,肝郁乘脾致脾胃虚弱,气血生化乏源;平素思虑伤脾,致气血亏虚,体质虚弱,其肝气不舒,郁而下陷致上焦气机不利,发为中风病言语不利、吞咽困难等症。气机升降出入状态则评判为降太过、升不及。故治疗原则为升提气机,方选补中益气汤加减,加柴胡、枳壳、防风、荆芥以疏肝解郁,当归、川芎以行气活血,桔梗开宣肺气,威灵仙、红花通行经络,佐以黄柏之苦降以防升动太过。配合针刺太溪、太冲穴、灸法以行气解郁,升提气机[16]。

5　结　语

中风病的历代医家论述、病因病机形式及证候动态演变特点等都与气的升降出入异常有潜在的联系与规律,且气的升降出入正常是人体进行生命活动、维持健康状态的根本。因此,从气的升降出入失衡角度探析中风病的发生,建立气机与中风病的联系,全面认识以不同临床表现为主症的中风病的发生, 并通过脉象信息有效识别气的升降出入异常状态, 从而确定更加行之有效的根本治则,干预中风病的发生进程,减少中风病的发生。

参　考　文　献

[1]　王凯,牛淑平. 近年来中风病中医药研究进展[J]. 中医药临床杂志,2014,26(12):1327-1329.

[2]　孙彦琴,衡百川,朱翠玲. 论中医气机升降出入[J]. 中医研究,2014,27(5):2-4.

[3]　骆彤,李鹏. 从“气血”论中风病机[J]. 浙江中医药大学学报,2015,39(3):177-179.

[4]　张晓钢. 中风病病因病机古今沿革[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(7):146-147.

[5]　李芳. 王清任与张山雷中风学术思想对比研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2018.

[6] 刘利娟,童东昌,周德生. 清末民初医家“三张”治疗脑出血学术思想探析及其影响[J]. 中国中医急症,2016,25(4):616–618,660.
[7] 杜娟.《金匮要略》气机失常的研究[D]. 长春:长春中医药大学,2017.
[8] 王兴华. 浅谈人体气机升降出入理论及其临床运用[J]. 中医杂志,1983,33(11):59–61.
[9] 滕晶. 从气机的升降出入理论探论失眠症[J]. 中国中医急症,2012,21(9):1406–1406
[10] 常兴,张恬,隋雨言,等. 脏腑气机升降理论的渊源探析[J]. 时珍国医国药,2018,29(6):1397–1399.
[11] 冯文林. 浅谈《素问·调经论》中“血并”与“气并”之虚实[J]. 中医杂志,2008,58(10):953.
[12] 侯冠群.《内经》卫气理论研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.
[13] 齐向华. 辨证脉学一从“指下难明”到“脉证相应”[M]. 北京:中国中医药出版社,2012.
[14] 滕晶. 基于系统辨证脉学构建气变特色脉诊诊断体系[J]. 山东中医杂志,2018,37(3):181–183.
[15] 王慧婵,滕晶. 从气机“升降出入”理论析识脉象[J]. 吉林中医药,2015,35(10):980–982.
[16] 刘呈祥,闫伟,滕晶,等. “系统辨证脉学”之气机失调脉象系统临床应用举隅[J]. 中国中医急症,2017,26(12):2245–2248.

(收稿日期 2018–12–23)

从伏气学说探讨清瘟败毒饮在传染性单核细胞增多症中的应用

蔡伟桐[1] 吉训超[2]
(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405;2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405)

中图分类号:R72 文献标志码:B 文章编号:1004–745X(2019)06–1103–03
doi:10.3969/j.issn.1004–745X.2019.06.049

【摘要】 基于伏气学说理论,结合现代传染性单核细胞增多症的发病机制,探讨其中医病因病机及气血两燔证的治法与方药,认为感受邪气(EB 病毒),久伏机体,日久化热,内生伏火,正气日久渐虚,感受时邪,内外合邪,热毒炽盛,热入营血,炼津成痰,痰热瘀互结是传染性单核细胞增多症的病因病机。结合临床,确立以清热泻火,凉血解毒为法,以清瘟败毒饮治疗传染性单核细胞增多症。

【关键词】 伏气学说 传染性单核细胞增多症 清瘟败毒饮

伏气学说属于温病理论之一,起源于《黄帝内经》,历代医家对其都有所探讨发展,并兴盛于明清时代,多用于指导临床治疗。传染性单核细胞增多症近年来发病率逐年上升。笔者临床实践发现本病临床表现及发病规律与伏邪致病发病机制有相似之处, 现从伏气学说角度探讨传染性单核细胞增多症的病因病机及清瘟败毒饮的临床应用。

1 伏气学说的概况

伏气,又称为伏邪,是伏藏于机体内的邪气。伏气学说雏形首见于《黄帝内经》。《素问·阴阳应象大论》言“冬伤于寒,春必温病”。《素问·金匮真言论》所提及“夫精者,身之本也。故藏于精者,春不病温”[1],均指出伏气为感受邪气之后,逾时而发,并成为后世伏气学说的理论依据。此后,晋代王叔和在《伤寒论·平脉法》中首次提及伏气之名,伏寒化温理论成形并成为主流学说。经过后世医家不断地总结完善, 伏气学说理论体系在明清时期达到鼎盛,代表人物吴又可《温疫论》提出“天地间别有一种异气所感,伏于膜原,发为温疫”[2]。清代刘吉人《伏邪新书》提出“夫伏气有伏燥、有伏寒、有伏风、有伏湿、有伏暑、有伏热”[3]。意味着伏邪种类扩大化,不再局限于伏寒化温,标志着伏气学说广义化,逐渐发展成为一套完整的体系: 指感受邪气, 不即时发病,邪气潜伏于体内,或在外邪引动下,过时而发。

2 伏气学说与传染性单核细胞增多症

传染性单核细胞增多症, 主要是由 EB 病毒原发性感染所致的一种急性增生性传染病。目前多数学者认为,传染性单核细胞增多症多属“温病”“瘟疫”范畴,其发病主要是感受瘟疫时邪,邪犯肺胃,并按卫气营血规律传变,以气营两燔、热毒炽盛、痰热瘀结为基本病机。王艳认为 EB 病毒致病的一个重要条件是能够长期潜伏在人体中,在人体免疫力下降时激活并增殖,免疫功能紊乱极有可能造成 EB 病毒的感染, 或者被感染本身就存在免疫缺陷, 在 EB 病毒的诱导下而表现出来[4]。这正如《黄帝内经》所言“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”[1]。故多数患儿表现为轻症或隐性感染,年长儿症状较重。EB 病毒作为温病邪气中的

温毒之邪[5],潜伏于机体,发病符合伏邪致病的特点:邪气盛则即发,邪气弱则伏藏,正气盛则即发,正气虚则留邪。国内文献亦指出"EB 病毒感染乃中医伏邪致病"[6],与上述论点不谋而合。

伏气又分外来邪气与内生邪气,从现代医学的角度看,内生邪气的产生和致炎因子、免疫介质等内分泌物质的产生机制密切相关[7]。国内研究表明[8-10],EB 病毒感染所致传染性单核细胞增多症患儿存在免疫功能紊乱,其免疫功能紊乱程度与 EB 病毒感染量有关。何廉臣于《重订广温热论》中提及"凡伏气温热,皆是伏火。虽其初感受之气有伤寒、伤暑之不同,而潜伏既久,蕴酿蒸变,超时而发,无一不同归火化。中医所谓伏火症,即西医所谓内炎症也"[11]。因此,EB 病毒引起的机体免疫紊乱为内生邪气,加之小儿阳常有余,阴常不足,潜伏日久便为伏火,也与"气有余便是火"理论相符。传染性单核细胞增多症发病初期即出现发热,咽喉红肿疼痛,乳蛾肿大,溃烂,颈部瘰疬等一派热毒炽盛的表现,为邪在肺卫之表证,但表证持续时间不长,即迅速出现皮疹显露、紫癜等热入营血,胁下痞块等痰热瘀血互结的表现。疾病后期表现为低热缠绵等阴伤气耗、余热未清之象。其临床表现与伏气邪说所言颇为符合。从传变规律看,笔者认为,传染性单核细胞增多症并非必然按卫气营血规律传变,从临床观察看,起病即表现为气血两燔之证亦不少见,可见皮疹及胁下痞块,如《黄帝内经》所言诸积,皆由初感外邪,伏而不觉,以致渐浸入内所成者,安可必谓其随感即病,而无伏邪耶。故气血两燔证发病可为伏邪外透,合并表邪发病。本病可从伏气角度分析:感受外来邪气(EB 病毒),久伏机体,日久化热,内生伏火(免疫紊乱),正气日久渐虚,感受时邪,内外合邪,热毒炽盛,热入营血,炼津成痰,痰热瘀互结。因此,传染性单核细胞增多症发病机理与伏气学说密切相关。

3　清瘟败毒饮的应用

3.1　*方药解析*　清瘟败毒饮首见于《疫疹一得》,为清代余师愚所创。本方由白虎汤、犀角地黄汤、黄连解毒汤三方化裁而成,方药组成为:生地黄、黄连、黄芩、牡丹皮、石膏、栀子、甘草、竹叶、玄参、犀角、连翘、芍药、知母、桔梗。主治因疫毒邪气内侵脏腑,外窜肌表,气血两燔,表里俱盛的火热实证。余师愚认为石膏"性寒,大清胃热,味淡气薄,能解肌热,体沉性降,能泄实热",故重用石膏入胃经以清十二经之热,配以知母、甘草、竹叶,效法白虎汤,大清气分之实热。黄连味苦,性寒,《本草求真》[12]载其"大泻心火实热";黄芩功专"上行泻肺火",两者合用以清心肺之火于上焦,栀子入心、肺、三焦经,善清心除烦;连翘味苦入心,长于清心火;黄芩、黄连、栀子、连翘同用,取黄连解毒汤之法,泻三焦之火毒,配以桔梗作"舟楫之剂",载药上行,充分发挥解毒之功。犀角现为水牛角代替,两者功用类似,水牛角清热凉血解毒;生地黄甘,苦,寒,功专清热凉血,养阴生津,《神农本草经》[13]言其"逐血痹";牡丹皮清热凉血,使血凉而不瘀,血活而不妄行;赤芍凉血化瘀;四药伍用,合为犀角地黄汤,佐以玄参"清血中之火",共奏清热解毒、凉血散瘀之功。

3.2　*临床应用理论依据*　张锡纯认为"盖凡伏气化热窜入胃府,非重用石膏不解……其种种病因若皆由于伏气化热……投以白虎汤或投以白虎加人参汤,再因证加减,辅以各病当用之药,未有不随手奏效者"。又《伤寒序例》云"伏邪郁久而后发,发即大热大渴",传染性单核细胞增多症气血两燔证,证候多表现为壮热烦渴等,属阳明气分证。明·陆九芝认为伏邪"藏于阳明",白虎汤大清气分实热。柳宝诒《温热逢源》强调"治伏气温病,当步步顾护阴液"[14],认为伏气郁热内耗,易伤阴液,白虎汤还具有清热生津之效,故清瘟败毒饮效法白虎汤治疗伏气郁热是有据可依的。张锡纯《医学衷中参西录》指出"邪伏于三焦脂膜之中"[15]。本证热毒炽盛于三焦,本方效法黄连解毒汤,清三焦之热,直达伏邪病位。从病机而言,热毒内窜营血,迫血妄行,可见皮肤紫癜、胁下痞块、瘰疬等痰热瘀血互结证。何廉臣《重订广温热论》指出"灵其气机,清其血热为治疗伏气第一要义也"[11]。叶天士认为"入血犹恐耗血动血,直须凉血散血"[16]。犀角地黄汤作为清瘟败毒饮的组成之一,具有清热解毒、凉血散瘀之功。综上,从伏气温病角度分析,清瘟败毒饮作为治疗传染性单核细胞增多症气血两燔证是具有理论基础的。

4　验案举隅

患儿,男性,10 岁。因"发热、咽痛 6 d"就诊,就诊时间:2018 年 5 月 15 日。现病史:发热,咽痛,无汗,双侧颈部疼痛,纳差,恶心欲呕,眠一般,大便干结,小便黄少。体格检查:体温 39.5 ℃,腹部、四肢散在红色皮疹,双侧颈部、腋窝、腹股沟可触及多个肿大淋巴结,最大约 2 cm×2 cm,质中,压痛,活动度可。咽充血(+++),双扁桃体Ⅱ°肿大,可见白色分泌物。腹稍膨隆,无包块,肝脏右肋下约 5 cm,质中,边缘钝,脾肋下约 3 cm,质中,边略钝。舌红,苔黄厚腻,脉数。检查结果:细胞形态示:异型淋巴细胞 51%。EB 病毒 DNA 检测:4.12×10^6 copy/mL。肝胆胰脾彩超提示肝脾肿大。中医诊断:温病,证属气血两燔证。西医诊断:传染性单核细胞增多症。治法:清热泻火,凉血解毒。拟方清瘟败毒饮加减:水牛角 30 g(先煎),石膏 40 g(先煎),黄连 10 g,黄芩 10 g,连翘 10 g,栀子 10 g,淡竹叶 8 g,生地黄 20 g,赤芍 10 g,丹参 6 g,知母 10 g,桔梗 6 g,甘草 6 g。共 4 剂,每日 1 剂,复煎 1 h,早晚分次温服。2018 年 5

月 19 日复诊。低热,仍有少许红色皮疹,轻微咽痛,颈部疼痛减轻,纳眠一般,大便两日一行,小便正常。体格检查:全身浅表淋巴结较前回缩,咽充血(+),双扁桃体Ⅰ°肿大,可见少许白色分泌物。腹软,无包块,肝脏右肋下约 3 cm,质中,边缘钝,脾肋下约 2 cm,质中,边略钝。舌红,苔黄稍腻,脉滑。原方基础上石膏减量为 15 g,栀子、连翘、淡竹叶减量为 5 g。共 4 剂,煎服法同前。2018 年 5 月 23 日三诊。无发热,无皮疹,无咽痛,无颈部疼痛,纳眠可,二便正常。体格检查:全身浅表淋巴结无肿大,咽充血(–),无分泌物,腹软,无包块,肝脏右肋下约 1cm,质中,边缘钝,脾脏肋下未触及。舌红,苔白稍腻,脉滑,复查细胞形态示:异型淋巴细胞 5%。肝胆胰脾彩超提示肝稍大。原方基础上去石膏、知母、栀子、连翘、淡竹叶、桔梗,加薏苡仁 20 g ,豆蔻 10 g(后下),玄参 10 g。共 3 剂,每日 1 剂,水煎,饭后温服。

按语:本例发病早期即表现为气营两燔证,选方清瘟败毒饮加减,初诊方注重气血两清,清热解毒,凉血泻火,重用水牛角、石膏。复诊时仍有低热,但热象渐除,继续维持原方,减少清热之力。发病后期虽邪热已退,但时值夏季,岭南之地湿热显著,恐血中余热与湿邪互结,缠绵不愈,故着重祛湿,佐以玄参以清血中之火。本例以伏气学说为理论指导,根据病因病机,辨证遣方,侧重药物用量,因地制宜,灵活化裁,随证加减,故能三诊而愈。

5 结 语

伏气学说从古至今都颇受争议,从伏气学说角度,结合现代医学知识, 能更清楚地理解并阐明传染性单核细胞增多症发病机制,以此为理论基础,指导临床用药也有不错的疗效,故伏气学说值得深入挖掘,应用于临床其他疾病中。

参 考 文 献

[1] 王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京:中医古籍出版社,2015.
[2] 吴又可. 温疫论[M]. 天津:天津科学技术出版社,2011:5.
[3] 刘吉人. 伏邪新书[M]. 北京:中国中医药出版社,1997.
[4] 王艳,陈小毅. EB 病毒潜伏感染与机体免疫关系的研究[J]. 西南军医,2012,14(2):309–311.
[5] 王连雪, 陈鲁. 基于温病学说探讨中医对 EB 病毒感染的认识[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(62):110–111.
[6] 周小军,田道法,王士贞. EB 病毒感染与中医“伏邪”[J]. 浙江中医药大学学报,2008,32(1):17–18.
[7] 郝斌. 伏气学说的源流及其理论的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007.
[8] 邢超,邵美娟,杨建环,等. 传染性单核细胞增多症儿童外周血 T 细胞亚群的变化及意义[J]. 中国卫生检验杂志,2018,28(10):1206–1208.
[9] 杜自强. EB 病毒感染导致单核细胞增多症患儿免疫功能的变化及意义[J]. 基因组学与应用生物学,2017,36(12):4965–4970.
[10] Hisiop AD,Palendira U,Leese AM,et al. Impaired Epstein Barr virus specific CD8+T–cell function in X–linked lymphoproliferative disease is restricted to SLAM family–positive B–cell targets[J]. Blood,20l0,116(17):3249–3257.
[11] 何廉臣. 重订广温热论[M]. 福州:福建科学技术出版社,2005.
[12] 黄宫绣. 本草求真[M]. 北京:中国中医药出版社,2005.
[13] 陈念祖. 神农本草经读[M]. 北京:中国医药科技出版社,2018.
[14] 柳宝诒. 神农本草经读[M]. 北京:人民卫生出版社,1959.
[15] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 太原:山西科学技术出版社,2010.
[16] 叶天士. 温热论·湿热论[M]. 北京:学苑出版社,2014.

(收稿日期 2018–12–09)

中西医结合辨治内陷病经验探析

姜伟华 陈伟伟 夏成勇△
(南京中医药大学附属江苏省中医院,江苏 南京 210029)

中图分类号:R261 文献标志码:A 文章编号:1004–745X(2019)06–1105–04
doi:10.3969/j.issn.1004–745X.2019.06.050

【摘要】 痈疽内陷患者表现为局部软组织广泛坏死,伴有严重全身中毒症状,病情发展迅速,病情凶险而常危及生命。笔者临证处理蜂窝组织炎注重外治,辨证内治,中西医结合治疗临床疗效满意。

【关键词】 蜂窝组织炎 创伤和损伤 内陷 脓毒血症 负压引流 中医治疗 西医治疗

蜂窝组织炎在住院相关感染中占 10%[1], 主要表现为皮下组织、筋膜之间、肌肉间隙或深部蜂窝疏松组织的急性感染,其特点是弥漫性、化脓性,病变范围迅速扩大,经血液、淋巴传播,病情发展迅速,致病菌多为金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌[2]。临证大多数患者预后较好,但在某些特殊病患,例如免疫缺陷、肿瘤、糖尿

△通信作者(电子邮箱:chengyong–xia@163.com)

病、反复发作蜂窝织炎的患者,常表现为广泛软组织坏死,并且因细菌感染毒素入血出现多脏器功能损伤或者脓毒血症等危急重症。

蜂窝组织炎与中医学之“有头疽”“痈”“发”相对应,区别在于位置、范围、大小,但临床表现均为红、肿、热、痛[3]。脓毒血症与中医学走黄内陷重症相对应,其中因正气不足,毒邪炽盛导致毒邪走散,内攻脏腑的危急重症,称为内陷[2]。笔者所在医院收治蜂窝织炎患者中合并糖尿病患者居多,糖尿病患者罹患蜂窝组织炎又极易造成内陷变症。笔者临床诊治此类疾病数例,以重症居多,现就临床诊治内陷病危重症患者系统阐述本院辨治经验,并与病情发展相结合辨析如下。

1　外科之法,最重外治

糖尿病易并发软组织感染,且感染相对较难控制,同时感染又会影响血糖波动,高血糖紊乱状态又会加重感染,如此恶性循环[4],造成坏死性筋膜炎改变。患者处于全身高消耗高代谢状态,水/电解质紊乱,脏器功能损伤,所以一旦确诊痈疽内陷重症,立即手术切除坏死组织,充分引流,是本病中毒症状缓解的根本,直接影响到病情的预后转归。

1.1　*尽快手术*　临证痈疽内陷重症患者,感染病灶确诊,建议立即行切开清创排脓手术,要掌握以下几点。1)患病以来有使用大剂量抗生素病史,不能有效控制或者无效者,患处疼痛明显。2)局部蔓肿,触诊有波动感,按之如湿布或指触棉衣,有皮肉分离感,表皮活动度大,皮肤苍白或紫暗坏死。3)高热或不热伴有持续性胀痛。4)穿刺探查不能吸出流畅脓液,但进针后明显落空感。

1.2　*手术切开注意事项*　1)及时留取标本送病理,一般内陷病危重症患者疮内多为脓肿坏死炎性组织,病变范围限于皮下疏松结缔组织,即浅筋膜与深筋膜层,皮里肉外,部分累及深部肌肉间隙疏松组织。2)留取标本送微生物培养+药敏,反复、多次原则,包括一般细菌、真菌、结核杆菌检查。3)切开排脓虽然表现脓多血少,但脓为气血化生,若病灶较大,切开清创时结合“鲸吞法”与“蚕食法”,笔者称之为“分区鲸吞法”,分次完成脓肿坏死组织的彻底清除,考量分次清创手术主要是病患体虚,创伤大,手术不能耐受;随着治疗病情好转,分次手术也可以更多保留患者组织。

1.3　*充分引流是关键*　笔者采取负压封闭引流疗法,负压引流材料选用美国 KCI 负压吸引装置,优点是负压装置恒定压力抽吸,保证引流的持续性与通畅性,减少换药时患者痛苦。特别是内陷重症患者,创面都较大,增加了患者治疗的配合度与依从性;封闭负压引流减少创面的暴露,尽可能避免空气中细菌定植,减少混合交叉感染概率[5]。另外负压特殊材料的接触可以促进炎症组织消肿,可明显促进创面肉芽组织Ⅰ、Ⅲ型胶原蛋白表达及肉芽组织 bFGF、TGFβ1 表达上调,表现为大量新生血管,新鲜肉芽组织形成,从而促进创面的愈合[6-9]。而对于感染性创面,封闭负压处理创面时间长短安排上要考究,临证根据创面引流液的量、色、质及微生物培养情况进行敷料的更换及清创手术安排,每隔 2~3 d 进行一次清创手术。

1.4　*清创不留死角*　内陷重症患者手术清创大抵以“不留死角”为原则,采用“十”或“卄”字形大切口,四周皮角大多先保留,无须全部切除,明显发黑者可剪除;临证脓腔均较大,范围广,手术切口大,操作时每次手术切开清创后仍原位丝线缝合,一方面为后期创面修复考虑,减少疤痕挛缩,另一方面创造更好的封闭负压引流空间,腔内全部填塞 KCI 负压敷料,可以减少负压敷料的使用。

1.5　*分区修复新生区*　临证部分脓净组织新生区,采取“负压修复法”,即在创口最外侧 KCI 材料填塞抽吸,封闭负压促进创面贴合,与垫棉法异曲同工,从而促进愈合;仍有脓肿坏死组织区域,修复手术治疗的同时对其清创操作,这样可缩短患者病程,减少手术次数,笔者称之为“分区修复法”,患者大多较能耐受[5]。

2　外病内治,共奏其效

我国现存的第一部中医外科专著《刘涓子鬼遗方》提出痈疽发病过程中的辨证论治,如清热解毒泄热,凉血活血调营血,行气散结消肿,托里透毒排脓,补益气血生肌,充分体现中医学外病内治的整体观念,临证内陷病危重症患者更要注意局部辨证与整体辨证相结合,需要心中有则有方,临证用药才能得心应手。

2.1　*辨阴阳*　《疡医大全》曰“凡诊视痈疽施治,必须先审阴阳,乃医道之纲领,阴阳无谬,治焉有差”。各种致病因素侵袭人体所引起的一切体表外科疾患,依其表里深浅不同可辨阴阳[3]。内陷病辨证属于半阴半阳证,初起为阳证疮疡之红肿热痛,有热毒炽盛的特点,病久因体虚或素体亏虚不能托邪外出,反陷入里,局部辨证表现为阴证疮疡之皮肤暗红或皮色不变,不发热,脓成虽肿胀,但形态散漫而非高突隆起,脓成不易溃破;虽有痛感但较轻微或不痛,或部分区域疼痛,部分区域不痛;虽皮温升高,但不灼热;虽皮色发红,但红而不深。这类性质的证候在治疗上处于顺逆之间,若正确辨证施以治疗,可使其转为顺证,否则亦可变为逆证,而迁延不愈,甚至加剧[2]。

《医宗金鉴》指出“痈疽原是火毒生,经络阻隔气血凝”。临床诊治痈疽初起常以阳证病,施以苦寒清热之品,然而病之后期治法则不同,也体现了同病异治。必须注意在外科疾病外科干预治疗过程中内外环境会发生改变,疾病的阴阳之间会发生相互转化,治疗中必须

根据病情的变化来辨证施治,合理用药,才可减轻患者的痛苦,缩短病程,早日康复。

2.2 辨气血 内陷病的发生,主要由于气血亏虚,火毒炽盛,托毒无力,不能化腐成脓,毒不外泄,反窜入里,客于营血而成。糖尿病阴虚之体,每因水亏火炽,则热毒蕴结更甚;病久气血虚弱之体,每因毒滞难化,不能透毒外出,疽毒内陷病情加剧。气血是疮疡化脓之本,脾胃是化生气血之源,故益气健脾、养血活血,进而调整阴阳,平衡脏腑,恢复元气,一方面使毒邪移深居浅,助其成脓,另一方面使扩散的病灶趋于局限化,邪盛者不致脓毒旁窜深溃,从而可助疮面早日愈合。

2.3 辨虚实 临证病患素有糖尿病,或年高体弱、正气不足者,素体本虚,再加上外感六淫,风温湿热邪毒入侵,客于经络,以致内外毒邪凝聚肌肤,营卫不和,经络阻隔,气血失常,毒邪凝聚而成。其辨证多为正虚邪盛,治疗时需根据疾病发展,视正气盛衰,湿热火毒的轻重,辨证施治,这也是内陷病发生、发展、转归的决定因素。

《疡科选粹》云“痈疽已成而气血虚,邪气盛,或邪气散漫而不能突起,也难以溃脓,或溃破脓少而清稀,或坚硬不软,又或虽得脓而根脚红活,或毒气不从,疮口不合,聚肿不赤,结核无脓,凡此皆气血既虚,兼以六淫之邪而变生诸症故,必用内托,令毒热出于肌表,乃可奏功”。临证不论寒热、虚实、阴阳,均应以扶正托毒、透脓外出为宗旨,并根据其症状,其病程,其阶段,同时结合发病部位及其热毒的轻重,气血的盛衰,年龄大小等情况而异,根据其虚弱情况使用益气托毒、养阴托毒、温补托毒,使正气渐复,气血充盈,托毒外达,正胜邪退。

2.4 衷中参西 痈疽内陷大多局部疮肿巨大,毒邪炽盛症状明显,有痈疽毒邪内陷征兆,一般病情较危重。临证糖尿病患者,大多血糖控制不好,伴或不伴有糖尿病神经、微循环并发症,局部化脓性感染容易衍变成坏死性筋膜炎重症,全身中毒导致脓毒血症、败血症。故应中西医结合治疗,必须全程积极控制血糖、抗感染、营养支持维持内环境稳定,迅速控制血糖于患者身体耐受的低水平,一般餐前8~10 mmol/L,餐后 11~15 mmol/L,循序渐进控制到范围内,不可过快下降血糖水平,注意维持水/电解质及酸碱平衡、营养补给、输血、输蛋白等;根据血培养或疮面脓液细菌培养药敏结果选择敏感的抗生素足疗程足剂量使用,以迅速阻止毒邪扩散,控制脓毒血症、败血症,阻断毒素对机体损伤,扭转病势;在危重阶段过后,肿势不再扩散,脓出增多时,根据反复创面分泌物细菌培养药敏结果,及时调整使用敏感有效抗生素,避免产生细菌耐药性或真菌二重感染等情况。临证有效抗生素的应用,可促使疮形缩小局限,控制或减少走窜。机体感染高代谢高消耗状态,应保证正常机体应激状态下的能量需要,若患者能正常饮食,营养状态尚可,尽量进食高热量食物。临证患者大多脾胃运化功能减弱,故均予患者营养液分次口服,临床会给予患者瑞代肠内营养液每日额外补充能量,每日 1~2 袋;脓成引流过程中,因创面大范围广,故临证均记录患者的 24 h 出入量、负压引流量,保证出入量平衡,根据实际情况额外补液。

3 验案举隅

患某,男性,49 岁,因“背部破溃红肿热痛 1 个月,加重 1 周。”2018 年 7 月 22 日急诊收住入院。病史简介:患者既往诊断“2 型糖尿病”10 年,未予规范诊治,1 个月前背部蚊虫叮咬搔抓后局部皮下硬结红肿,未予重视及诊疗,根据既往经验自行外用碘伏消毒擦洗,1 个月内正常外出游玩,1 周前背部红肿疼痛加剧,下腹部、阴囊处疼痛,全身乏力伴高热。7 月 21 日下腹部阴囊处疼痛难忍,阴囊水肿光亮,全身乏力,不能自主活动,开始就医。本院急诊就诊刻下患者神清,精神萎,贫血貌,面色㿠白,言语声微,少气懒言,口干,纳少,视物模糊,汗出较多,便秘溲黄,舌尖红淡胖,苔光剥,脉细数。无发热恶寒,背部近右侧肩胛骨皮肤发白失活,散在黄豆大小破溃,表面黄白色坏死组织,约 3 cm×4 cm,少量渗液,无明显异味,疮周皮肤暗红,张力不大,按压皮下波动感,按之如棉,范围约 4 个手掌大小,颜面四肢水肿,下肢甚,阴囊处水肿明显,皮薄光亮,表面皮肤张力性水泡破溃,腹胀如鼓。心电监护:血压 96/58 mmHg,心率 112 次/min,呼吸 22 次/min,指脉氧监测 98%。血常规:白细胞计数 25.5×10^{9}/L,红细胞计数 2.64×10^{12}/L,血红蛋白 67 g/L,红细胞比容 23.2%。凝血功能:纤维蛋白原 8.5 g/L,D-D 二聚体 5.77 mg/L,纤维蛋白原降解产物 14.89 μg/mL,血浆抗凝血酶 64%。BNP 584 pg/mL。肝肾功能:总蛋白 59 g/L,白蛋白 25 g/L,球蛋白 34 g/L,胆碱酯酶 2 859 U/L,碱性磷酸酶 273 U/L,尿素 8.6 mmol/L,葡萄糖 28.89 mmol/L,钠 129.8 mmol/L,钾 3.7 mmol/L,氯 90.8 mmol/L,二氧化碳 16.9 mmol/L,尿酸 550 mmol/L。入院时患者已表现为脓毒血症、感染性休克、低血容量性休克、心功能不全、低蛋白血症、中重度贫血。

糖尿病患者痈疽感染,正气本虚,邪之所凑,毒邪肆虐,正不抗邪,易内陷营血,病情危重。笔者认为外科之病,最重外治,及时外科干预是本案例逆转的第一步。早期清创引流,祛除感染灶,急诊完善相关血液检查,立即联系急诊行切开排脓手术,创内大量脓肿组织。“分区鲸吞法”操作,切除组织送病理。手术时间约 70 min,创面填塞 VAC 敷料持续负压吸引,保证引流通畅,现代医学予扩容、输血、输蛋白、抗感染、营养支持、维持水/电解质平衡、胰岛素泵持续泵入,监测血

糖;根据病情作分期分区缝合修复或植皮。后续 14 次行分区清创+分区创面修复手术,9 月 17 日最后行背部创面植皮修复术。第二步辨证。内陷病多因脏腑蕴毒,外感风温及湿热之毒,内外合邪聚于皮肉之间,邪盛正虚不能托毒外泄,反陷脏腑而成,所以临证用生黄芪 30~60 g,太子参 15 g,党参 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,生薏苡仁 20 g,益气健脾养血,可促使毒邪移深就浅,促进脓成液化,使病灶局限,不致脓毒旁窜深溃,促进疮面早日愈合。现代药理研究证明:党参、太子参、黄芪等扶正之药能提高机体抗病能力, 改善机体的防御能力,进而增强患者体质[10];当归、赤芍、白芍养血和营; 白芷、皂角刺消肿托毒排脓;金银花、连翘清热解毒、散痈消肿,治疗内外痈之要药,现代药理研究证实能够抗菌抗病毒, 具有较好的体外抑菌活性及抑制生物膜活性的作用,且有解热抗炎作用[11-15];另加入升麻,升阳益气而益血,是补益气血的枢机之药,黄芪升麻柴胡配伍改善脾气虚, 分子水平上增强胃泌素 mRNA 的表达,提高胃泌素含量[16];桔梗取上浮药性,共奏升阳健脾之效。中药与抗生素合用,有协同抗菌作用,现代药理研究认为中药存在逆转耐药菌的作用,其中包括中药的增敏作用、消除质粒作用,且能逆转细菌耐药性[17]。该病例感染病灶根据“烧伤新九分法”约成人身体面积约 13%[18],自背部向前胸、腹部、会阴部蔓延,背部上至肩胛上角,内侧至后正中线,下方至髂后上棘水平,胸部前至前正中线,下方至阴囊最低处,经历 87 d 的中西合参治疗痊愈出院。

参 考 文 献

[1] KLY Christensen, RC Holman, CA Steiner, et al. Infectious disease hospitalizations in the United States[J]. Clin Infect Dis, 2009, 49(7): 1025-1035.

[2] 吴在德. 外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008.

[3] 陈红风. 中医外科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2012.

[4] 常宝成,潘从清,曾淑范. 208 例糖尿病足流行病学及临床特点分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2005, 13(2): 129-130.

[5] 白明,赵茹,王智,等. 创面负压治疗技术对体表创面治疗效果的 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2013, 17(46): 8108-8115.

[6] 杨少玲,刘洋,孙蕾蕾,等. 创面负压治疗对糖尿病足创面肉芽组织胶原蛋白沉积的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 25(12): 1103-1108.

[7] 杨少玲,孙蕾蕾,胡丽叶,等. 创面负压治疗对糖尿病足创面肉芽组织碱性成纤维生长因子的影响[J]. 中华糖尿病杂志, 2016, 24(2): 103-107.

[8] 杨少玲,朱旅云,孙蕾蕾,等. 创面负压治疗上调糖尿病足创面肉芽组织中 TGFβ1 表达[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 37(9): 1323-1325.

[9] 张承德,王进勇,邹晓辉,等. 封闭负压引流技术对毁损创面恢复血管生成及创周组织血管通透性的影响[J]. 医学临床研究, 2013, 30(10): 2012-2013, 2016.

[10] 仝欣. 黄芪主要活性成分的药理作用[J]. 时珍国医国药. 2011, 22(5): 1246-1249.

[11] 宫璀璀,郑玉霞,郑乃刚,等. 金银花在体内抗氧化作用的实验研究[J]. 实用医药杂志, 2006, 23(5): 584-585.

[12] 冯秀丽,许庆华,赵晓云,等. 金银花及其复方的体外抑菌活性与体内抗炎作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2013, 30(1): 35-39.

[13] 王业梅, 程惠娟. 连翘苷对铜绿假单胞菌黏附功能及生物被膜形成能力的影响[J]. 中成药, 2013, 35(4): 832-834.

[14] 段美丽,张淑文,次芳丽. 内毒素血症与 APACHE2 评分及中西医结合治疗的关系[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 2(12): 908.

[15] 沈惠军. 清热解毒药的抗感染药理作用[J]. 中国药学杂志, 1988, 23(5): 263-265.

[16] 施旭光,王闽予,翟理祥,等. 补中益气汤对大鼠脾气虚大鼠胃泌素及其基因表达的影响[J]. 中国新药与临床药理, 2012, 23(6): 609-612.

[17] 王静,张淑文. 中药逆转细菌耐药的研究进展[J]. 临床和实验医学杂志, 2007, 6(1): 153-155.

[18] 黎鳖. 烧伤治疗学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社, 1977.

(收稿日期 2018-12-31)

欢 迎 投 稿 · 欢 迎 订 阅

邮局订阅代号:78-98　联系邮箱:zgzyjzyx@126. com　投稿请登录本刊网站(http://www.zgzyjz.com)注册后进入投审稿系统操作

·综 述·

经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究进展*

王晓鹏[1,2] 郭玉红[1△] 刘清泉[1]
(1.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010;2.北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2019)06-1109-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.051

【摘要】 脓毒症的胃肠功能障碍发生率高,并且严重地影响着脓毒症的发生发展,治疗胃肠功能障碍成为救治脓毒症的重要切入点。中医经腧穴的“外治法”对脓毒症胃肠功能障碍有着独特的优势。本文回顾性地总结近几年的临床研究进展,为中医经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍提供一定的参考依据。

【关键词】 腧穴 外治法 脓毒症 胃肠功能障碍 综述

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征,可发展为严重脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(septic shock)[1]。脓毒症是 ICU 病房导致患者死亡的常见原因之一,其来势凶猛、病情进展迅速、预后凶险,给临床救治工作带来极大困难。研究发现胃肠损伤是脓毒症患者病情加重甚至死亡的主要因素之一,胃肠道在脓毒症发生发展进程中起着重要作用,被认为是多器官功能不全综合征(MODS)的“启动器官”和急危重病应激的“中心器官”,有效地防治脓毒症患者胃肠损伤是减少脓毒症进展和致死的关键[2-4]。西医对其缺乏有效的治疗,而中医对脓毒症胃肠损伤的治疗手段多种多样,除了传统内治法外,中医经腧穴的“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍有着独特的优势。

1 研究资料

通过计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方数据库、维普中文期刊数据库建库至 2017 年 12 月发表的关键词为“脓毒症”“脓毒症休克”“多脏器功能衰竭”“多脏器功能障碍”“胃肠功能障碍”“胃肠功能损伤”“中医药”“中医外治法”“针灸”“穴位”“贴敷”“热敷”的文章,根据不同资料库的特征进行主题词联合自由词、题名、关键词和全文的综合检索,排除文献综述、个案报道、动物实验,最后筛选经皮穴位治疗脓毒症急性胃肠损伤/胃肠功能障碍的临床随机对照试验(RCT)文献 23 篇,其中针刺 5 篇,电针 2 篇,贴敷疗法 14 篇,穴位注射 2 篇。

2 穴位的使用频率及相关性

在检索的 23 篇临床随机对照试验的文献里,统计文献中所有的穴位,如果一个穴位在同一个研究中使用两种以上治疗方法,则该穴位频率算 1 次,最后统计总共使用穴位 12 个,总频率为 48 穴次。见表 1。

表 1 穴位的使用频率统计

穴位	频次	百分比(%)	穴位	频次	百分比(%)
神阙穴	14	29.17	下巨虚	2	4.17
足三里	8	16.67	上脘穴	1	2.08
天枢	5	10.42	下脘穴	1	2.08
上巨虚	5	10.42	阳陵泉	1	2.08
中脘穴	4	8.33	上廉穴	1	2.08
内关	3	6.25	总计	48	100.00
气海	3	6.25			

从表 1 可看出使用频率最高的 4 个穴位依次是神阙穴、足三里穴、天枢、上巨虚,所属穴位大多都在任脉和足阳明胃经上。任脉在《素问·骨空论》里记载“任脉者,起于中极之下,以上毛际,循腹里,上关元”,任脉循腹里,与腹腔胃肠有密切的相关性。任脉上的神阙穴在外治脓毒症胃肠损伤时出现的频次最高,神阙穴别名气舍、维会、气合、环谷、脐中,是治疗危重症的常用穴位,最早记载于《针灸甲乙经》,主治“肠中常鸣,时上冲心,水肿大脐平,绝子”,可见神阙穴的主治与危重的胃肠疾病相关。在《扁鹊心书》里有记载“肠癖下血久不止,老人滑肠困重,乃阳气虚脱,小便不禁;虚劳人与老人,与病后大便不通,难服利药”。其描述症状类似于现代临床所见的脓毒症急性胃肠功能障碍。在《针灸甲乙经》云“禁不可刺,刺之令人恶疡遗矢者,死不治”,故在

* 基金项目:国家重大科技专项课题(2017ZX10305501001);北京市属医院科研培育计划项目(PZ2016001)
△通信作者(电子邮箱:docgyh@163.com)

已检索到的文献里神阙穴主要通过穴位贴敷的方法治疗脓毒症急性胃肠损伤,禁针。除了任脉穴外,大多数穴在足阳明胃经上,如足三里是治疗胃肠疾病的主穴。《灵枢·邪气脏腑病形》云“胃病者,腹胀,胃脘当心而痛,上支两胁,膈咽不通,食欲不下,取之三里”。《针灸大成》记载“心腹胀满、脏气虚惫,真气不足,大便不通”。《针灸甲乙经》里描述到的腹胀不化、善呕泻有脓血等症状都与脓毒症胃肠功能障碍类似,统计可知足三里在外治脓毒症急性胃肠损伤的所有穴位中出现频次仅次于神阙穴,但是在针灸治疗中出现的频率最高。文献检索天枢穴和上巨虚穴出现的频率仅次于足三里。天枢所主治,《针灸大成》记载“奔豚,泄泻,肠疝,赤白痢,水痢不止,食不下,水肿腹……绕脐切痛,时上冲心,烦满呕吐……腹胀气喘”,也表现出了胃肠损伤的症状;上巨虚穴属阳明胃经,为大肠经的下合穴,其主治,《素问·痹论》云“肠痹者,数饮而出不得,中气喘争,时发飧泄”,其所记载的肠痹就是现代医学所说的胃肠功能障碍,除以上 4 穴外,还有很多腧穴同样通过调理脾胃功能,大补元气来治疗脓毒症胃肠功能障碍。

通过对文献回顾性研究发现,古代虽无脓毒症胃肠功能障碍这一病症,但很多穴位主治所记载的症状与脓毒症胃肠功能障碍类似,为我们中西医结合治疗脓毒症胃肠功能障碍提供了新的思路。

3　经腧穴“外治法”方法多样

危重症的治疗手段并非服药一法,外治法的运用历史悠久,早在《黄帝内经》时期就记载了人们熟知的针灸术。外治法对急危重症的救治应用也很广泛,方法也多种多样,早在《肘后备急方》中就有记载:热熨、放血、针刺、艾灸等方法,大多数外治法跟经穴有一定的相关性。虽然古代没有脓毒症急性胃肠损伤这个病名,但是根据其症状,中医基于穴位有不同的治疗手段,主要包括:穴位贴敷、穴位注射、针刺、电针等方法。见表 2。

表 2　经腧穴“外治法”方法与穴位

治疗方式	篇数	腧穴(频次)
穴位贴敷	14	神阙穴(14)
穴位注射	2	足三里(2)
针刺	5	足三里(4)、中脘(4)、天枢(3)、上巨虚(3)、内关(3)、气海(3)、上脘(1)、下脘(1)、阳陵泉(1)、上廉穴(1)
电针	2	足三里(2)、天枢(2)、上巨虚(2)、下巨虚(2)

3.1　穴位贴敷疗法　穴位贴敷是中医经络学说为主要依据,将药物研成细末,用水、酒、油、醋等调成糊状,贴敷于相应穴位的一种无创中医外治法。清代徐大椿曰“汤药不足尽病……用膏药贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经活络,或提而出之,或攻而散之,较服药尤为有力”。穴位贴敷治疗脓毒症胃肠功能障碍有独特的优势,现代临床研究发现穴位贴敷可促进脓毒症胃肠功能障碍患者肠鸣音恢复,改善急性生理与慢性健康情况评分Ⅱ(APACHEⅡ)评分,可降低炎症指标,提高免疫疫功能,增加胃肠耐受。1)促进肠鸣音恢复,改善 APACHEⅡ评分。脓毒症患者胃肠损伤后,肠鸣音较弱或消失,全身状态变差,APACHEⅡ评分降低,有研究用吴茱萸粉和丁香粉混合贴敷脓毒症胃肠功能障碍患者神阙穴,发现能有效地改善胃肠功能障碍,促进肠鸣音的恢复,减轻胃肠反应及腹腔压力情况,改善 APACHEⅡ评分[5-7]。潘卫红等单用吴茱萸粉贴敷脓毒症胃肠功能障碍患者神阙穴,发现治疗组在肠鸣音恢复时间、首次排便时间均短于对照组,差异均有统计学意义[8]。陈名桂等研究发现茱萸肉桂贴敷神阙穴联合腹部按摩可促进肠鸣音恢复,改善严重脓毒症患者预后,有效促进脓毒症胃肠功能恢复;苏玉杰等用如意散贴敷脓毒症胃肠功能障碍患者神阙穴,也能起到同样作用[9-10]。2)降低炎症指标,提高免疫功能。消化道是人体最大的细菌储备库,脓毒症炎症应激状态下,胃肠处于低灌注状态,导致胃肠黏膜缺血、缺氧,胃肠屏障功能损伤,引起肠道细菌、内毒素移位,进而诱发更多大量细胞因子、炎症介质的激活与释放。有研究发现穴位贴敷可以降低脓毒症患者炎症指标[11-12],如古立新等研究发现舒腹散敷神阙穴能起到对脓毒症患者胃肠道功能的保护作用,降低炎症指标,提高免疫功能[13]。王枭研究发现消胀贴贴敷脓毒症胃肠功能障碍患者的神阙穴,能够改善病情严重程度,有效改善胃肠功能障碍,降低炎症指标如降钙素原(PCT)的水平[14]。3)提高胃肠耐受。脓毒症患者胃肠损伤后,胃肠耐受降低。梁静等研究发现用吴茱萸贴敷神阙穴,经治疗后观察组与对照组肠内营养耐受率均有提高,观察组高于对照组[15]。王芳芳研究用吴茱萸粉和丁香粉贴敷脓毒症胃肠功能障碍患者神阙穴,发现治疗后两组肠内营养耐受率均有提高,治疗组高于对照组[16]。宋麦芬等研究发现用消胀贴贴敷神阙穴,治疗组患者在干预后胃肠耐受性较对照组有明显好转,治疗组干预前后肠功能障碍评分减少[17]。

3.2　穴位注射疗法　穴位注射是将药物注入穴位内产生治疗效应的一种方法。近年来穴位注射也逐渐成为脓毒症胃肠功能障碍的一种辅助治疗方式。通晴等给予脓毒症胃肠功能障碍患者足三里注射新斯的明联合大承气汤治疗,发现治疗后治疗组 APACHEⅡ及 SOFA 评分低于对照组,肠鸣音多于对照组,腹内压与腹围小于对照组,CRP、IL-6、MAD 水平明显低于对照组,SOD、GSH、T-AOC 水平观察组高于对照组[18]。汪勤同样用新斯的明注射足三里,同时给予芒硝外敷联合血必净,研究发现治疗后能明显改善严重脓毒症患者

的临床症状、凝血指标和器官功能,降低炎症指标水平[19]。在已检索到文献中,没有单独穴位注射治疗脓毒症胃肠功能障碍的研究,均联合其他治疗方法,穴位注射作为一种新的辅助治疗方法,为中西医结合辅助治疗脓毒症胃肠功能障碍提供了新的方法。

3.3 *针刺治疗法* 针刺是历史最悠久、最常用的外治法,应用范围极其广泛,同样用来治疗脓毒症胃肠功能障碍。方军等在西医治疗的基础上给予针刺脓毒症胃肠功能障碍患者的足三里、上巨虚、上廉、中脘、气海、内关穴,发现针刺疗法对严重脓毒症患者其胃肠功能障碍的恢复以及胃肠激素的改善有着显著意义[20]。虞意华等针刺老年脓毒症胃肠功能患者足三里、上巨虚、中脘、气海、天枢、内关穴,发现针灸能够有效地改善老年严重脓毒症患者的胃肠道临床症状,显著减少胃潴留及腹腔内压力水平,增加血清 MOT 水平,降低 GAS 水平、降低 APACHEⅡ评分及 MODS 病情严重程度评分[21]。卓剑丰等对老年严重脓毒症胃肠功能障碍患者针刺上巨虚穴、天枢穴、中脘穴、内关穴以及气海穴,发现治疗后治疗组患者在反/呕吐消失时间、排便次数、肠鸣音恢复时间等指标明显降低[22]。王晶晶等针刺脓毒症胃肠功能障碍患者双侧足三里,发现针刺双足三里对腹腔内压力、胃潴留量在治疗第 3、7 日均较治疗前显著降低;肠鸣音在治疗后第 3、7 日较治疗前显著增多[23]。韦志友给予患者针刺上脘穴、中脘穴、下脘穴、天枢穴、足三里、阳陵泉穴,研究发现可以显著改善脓毒症胃肠功能障碍患者胃肠道动力,使异常肠鸣音趋于恢复正常[24]。

3.4 *电针疗法* 电针疗法是传统中医结合现代科学技术的一种新的治疗方法,适合于毫针刺法的所有病症。吴建浓等给予脓毒症患者电针治疗,取穴足三里、天枢、上巨虚、下巨虚,发现在常规治疗的基础上加用电针,能改善脓毒症患者的肠道通透性,尽快地恢复肠道功能[25]。蔡莉娟取同样的穴位给予电针治疗,发现电针干预能增加患恢复肠道功能,早期实现目标喂养[26]。电针疗法为传统中医结合现代科学技术治疗重症开辟了新的思路。

4 现代医学相关机理研究

经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍,可以避免药物口服后经肝肠循环被代谢灭活的缺点,也为 ICU 病房一些禁食水的患者提供了新的治疗思路。神阙穴是穴位贴敷治疗脓毒症胃肠功能障碍的主要穴位,因为神阙穴位于肚脐处,皮下组织较薄,无脂肪组织,有丰富的毛细血管及大量的淋巴管,并且靠近腹主动静脉,有利于药物的吸收[15]。穴位贴敷所选用药物最多的是吴茱萸。研究发现吴茱萸的主要有效成分为生物碱,对胃肠有双向调节作用[27],吴茱萸次碱可直接抑制环氧酶 2(COX-2)的活性,从而减少前列腺素生合成和花生四烯酸的释放,有抗胃黏膜损伤的作用[28],且吴茱萸碱和吴茱萸次碱透皮性强,易吸收。其次穴位贴敷常用的药物丁香,其主要成分丁香酚具有抑制金黄色葡萄球菌及肺炎、志贺氏痢疾、大肠、变形、结核等杆菌的作用[29]。其他一些贴敷神阙穴的药物基本都具有容易吸收,缓解胃肠痉挛,抗胃黏膜损伤、抗菌等的药性特点。针刺是最常见的外治法,足三里是治疗该疾病最常用的穴位,研究发现可能针刺足三里后自律神经的神经中枢兴奋点也可以被激活,以此降低胃 G 细胞的兴奋点,从而减少 GAS 的形成以及胃酸减少[20]。不同的配穴均能达到一定的治疗目的。多项研究发现针灸治疗脓毒症胃肠功能障碍,可能是通过调节胃肠激素来实现的,针刺对胃泌素的调节具有双向作用[21-24]。电针是传统中医技术与现代科学技术结合的新技术,其治疗脓毒症胃肠功能障碍的机制可能与改善神经调节、调节胃肠激素的分泌、改善胃肠黏膜的血循环、拮抗炎性介质有关[25-26]。

5 讨论与展望

经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍的疗效在临床上已得到了验证,但对其研究的文献相对较少。经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍有其亮点和不足,其亮点是操作安全简便,毒副作用少,为中西医结合救治脓毒症提供了新的思路,其不足有三方面。第一,缺乏大样本、多中心的随机对照研究。第二,疗效观察指标没有统一的标准。第三,很多研究只描述了其在临床上具有很好的疗效性,但对其产生疗效的机制阐释不清。因此在以后的研究中有待于进一步开展设计严谨、大样本量、多中心的随机对照试验,同时也需制定统一的疗效评价标准,这样才会更加规范化和标准化,这样才会对经腧穴“外治法”治疗脓毒症胃肠功能障碍的疗效机制有进一步的认识。

参 考 文 献

[1] 蔡国龙,严静.《中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南》背景介绍[J]. 中华重症医学电子杂志,2016,2(1):40-42.

[2] 冯文涛,蔡文君,沙圆圆,等. 脓毒症胃肠道功能紊乱的中西医治疗概况[J]. 中国中医急症,2015,24(9):1583-1586.

[3] Mittal R, Coopersmith CM. Redefining the gut as the motor of critical illness[J]. Trends in Molecular Medicine, 2014, 20(4):214.

[4] Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the “motor”of critical illness[J]. Shock, 2007, 28(28):384-393.

[5] 张晓璇,邱华云,王芳芳. 酒调吴茱萸和丁香敷脐治疗脓毒症胃肠功能障碍疗效观察[J]. 中国中医急症,2011,20(11):1746-1746.

(下转第 1121 页)

·综　　述·

中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究进展*

李萌青　王　宇　张云云△
(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437)

中图分类号:R743.9　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1112-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.052

【摘要】 急性缺血性脑卒中的有效西药治疗少。中药治疗的方法、途径、种类多样,但疗效评价不一。中药注射剂是治疗急性缺血性脑卒中最常用的方法,其种类主要有中药单体注射剂、单味中药注射剂以及中药复方注射剂。本研究主要选用以 Meta 分析为指导的临床评价,就此中药单体、单味中药以及中药复方注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究进行综述。

【关键词】 急性缺血性脑卒中　中药注射剂　研究进展　综述

脑卒中是严重危害人类健康的重大疾病,具有发病率高、致残率高、死亡率高、复发率高和经济费用高的特点。缺血性脑卒中占全部脑卒中的 70%~80%,是指由于各种原因引起的脑局部血液供应障碍,导致脑组织缺血—缺氧性坏死,而出现相应神经功能受损,又称脑梗死。中医药治疗脑梗死有多种方法和途径,中药注射剂因其不受口服限制,通过静脉途径给药,有起效快,作用靶点多等治疗优势,适用于脑梗死急性期,尤其是危重患者的抢救。

中药注射剂治疗急性缺血性脑卒中在临床上应用广泛,文献报道的临床研究亦非常多,但研究质量参差不齐,涉及药物品种多,其疗效证据难以把握。本研究以基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价的中药注射液为切入点,就中药单体注射剂、单味中药注射剂以及中药复方注射剂治疗急性缺血性脑卒中的临床研究进展综述如下。

1　中药单体注射液

迄今为止文献报道治疗急性缺血性脑卒中的中药单体注射液主要有注射用丹参多酚酸、丹参川芎嗪注射液、天麻素注射液。

1.1　*注射用丹参多酚酸*　丹参作为心脑血管常用的活血化瘀药,其制剂注射用丹参多酚酸是以中药丹参为原料,采用现代工艺提取出的丹参水溶性产物,包括丹酚酸 B、D、E、迷迭香酸、紫草酸多种酚酸类。现代药理学研究证实注射用丹参多酚酸可以改善神经功能缺失,减轻脑水肿,降低脑梗死体积,改善血脑屏障通透性等作用[1]。一项注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死 Meta 分析,共纳入 7 个随机对照试验,其中试验组(311 例)为丹参多酚酸注射液加西医常规治疗,对照组(311 例)接受西医常规治疗。疗程均为 14 d。Meta 分析结果显示:注射用丹参多酚酸不但能促进神经功能恢复,降低残疾程度,提高患者日常生活能力,而且还可以改善患者的认知学习能力[2]。

1.2　*丹参川芎嗪注射液*　川芎和丹参同属活血化瘀的常用药,川芎重在行气,丹参主在活血,二药相辅相成,临床常配伍使用。丹参川芎嗪注射液有效成分是丹参素和盐酸川芎嗪。经现代药理学研究证实丹参川芎嗪可以降低急性脑梗死患者血浆内皮素及溶血磷脂酸、P 选择素水平[3]。文九芳等的 Meta 分析纳入 13 篇文献,共计 1 246 例患者,其中治疗组(639 例)采用丹参川芎嗪注射液或加用西医常规治疗,对照组(607 例)采用其他中药注射液或空白对照,治疗时间为 14~15 d。结果表明丹参川芎嗪注射液治疗脑梗死的痊愈率、总有效率高于对照组,且安全性良好[4]。

1.3　*天麻素注射液*　天麻作为自古以来息风平肝通络的名贵药材一直沿用至今,不仅功效多,且效果显著,因此受到国内外医者的青睐,由对天麻尤其是天麻素的研究热度可见一斑。天麻素注射液是中药天麻的有效单体,有改善脑部缺血缺氧、保护神经细胞、增加脑血流量、降压、抗血小板聚集、抗血栓[5]等作用。一项天麻素治疗脑卒中的 Meta 分析,纳入 23 个临床试验(1 927 例患者),其中包含 2 个安慰剂对照试验和 21 个开放对照试验,疗程 14 d,结果显示天麻素组患者的神经功能改善优于对照组[6]。虽然有关天麻的临床

*基金项目:上海市教委项目(18LK051);国家中医药管理局"中医诊疗模式创新试点"
△通信作者(电子邮箱:zhangyyun@hotmail.com)

报道及研究机制的探讨屡见不鲜，然目前的研究成果只反映了作为中药天麻的部分功效，仍需深入挖掘及不断探索。

2 单味中药注射液

目前文献报道治疗急性缺血性脑卒中的单味中药注射液主要有：舒血宁注射液、血塞通注射液、瓜蒌皮注射液、大株红景天注射液、黄芪注射液、苦碟子注射液、灯盏细辛注射液。

2.1 舒血宁注射液 银杏入药历史悠久，舒血宁注射液主要成分为银杏叶提取物，其可清除体内过多自由基，抗血小板聚集，扩张脑血管，改善脑循环。谭迪等的舒血宁注射液治疗脑梗死临床评价的 Meta 分析，共纳入 48 个研究，累计受试者 5 100 例。结果显示在西医常规治疗的基础上，联用舒血宁注射剂较西医常规治疗可明显改善神经功能缺损程度，提高临床疗效[7]。虽近年来其注射剂不良反应偶可见之，但临床使用仍需谨慎，使其更加安全有效地服务于脑卒中患者。

2.2 血塞通注射液 三七最大的特色在于既可活血又可止血，解决了临床出、凝血的矛盾及困难，加之产量有限故而市场价格较高。尽管如此，其临床使用率仍高居不下，因为目前为止仍未找到可以替代其的药物。血塞通注射液又名血栓通注射液，主要成分为三七总皂苷，具有改善脑血流、脑保护、抗血小板聚集、抗栓、抗炎、抗氧化[8]等作用。一项血塞通注射液治疗中风的证据及评价[9]，纳入 9 个系统评价，包括 7 个结局指标。证据提示血塞通注射液能够改善中风的神经功能缺损程度，且安全性较好。

2.3 瓜蒌皮注射液 瓜蒌最为临床所熟知的当属胸痹心痛名方瓜蒌薤白白酒汤和瓜蒌薤白半夏汤。此二方均以瓜蒌为主药宽胸散结、清热化痰。近年来，其亦广泛运用急性脑梗死。瓜蒌皮注射液主要成分为瓜蒌皮提取液，现代药理研究发现其具有抗血小板聚集、降低血液流变学指标及血管内皮素水平、抗动脉粥样硬化、抗缺氧、抗炎、祛痰等作用[10]。一项瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的疗效和安全性 Meta 分析[11]，共纳入 6 项研究，共计 1 734 例。结果显示观察组瓜蒌皮注射液在临床症状有效率、心电图有效率、血流动力学指标改善方面优于对照组舒血宁、依达拉奉，对急性脑梗死的治疗安全有效。临床上心脑血管疾病常相互影响，治疗上亦有共通点，异病同治不仅拓宽药物的治疗范围，更可以避免过多的对症治疗，针对病机对症治疗才是把握疾病的本质，更是中医最大的特色及优势所在。值得临床医务者深入思考。

2.4 大株红景天注射液 大株红景天属藏药，历史悠久，近年在临床应用广泛，尤其心脑血管疾患。大株红景天注射液主要成分为红景天苷、酪醇、红景天酚、红景天任等。基础研究显示红景天苷对大鼠脑缺血再灌注损伤具有明显保护作用[12]，此外，还具有抗衰老、抗疲劳、抗缺氧、增强机体免疫力、抑制肿瘤细胞增殖、抗病毒和抗炎等作用，具有相当高的应用价值，临床报道也屡见不鲜。一项大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死的 Meta 分析[13]，共纳入 12 篇随机对照试验，1 069 例患者。疗程为 9~60 d 不等。结果显示：大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死时能显著提高临床疗效，同时有助于恢复患者神经功能损伤。

2.5 黄芪注射液 益气活血治疗中风的代表方剂补阳还五汤沿用至今，经久不衰，君药黄芪功不可没，且黄芪剂量需大方可奏效，原方记载为 4 两(约相当于现代 120 g)。黄芪注射液其主要成分为黄芪皂苷，有清除氧自由基、改善微循环、降血糖及降血脂作用，对缺血性脑损伤大鼠有抗细胞凋亡作用[14]，可以保护梗死的脑组织。一项基于 Meta 分析的黄芪注射剂治疗脑梗死临床评价研究，共纳入 11 篇文献，共 1 031 例受试者，结果显示在西医常规治疗的基础上联用黄芪注射剂(556 例)，治疗脑梗死的临床总有效率高于仅用西医常规治疗组(475 例)，还可以更好地降低全血低切黏度、全血高切黏度、血浆黏度[15]。

2.6 苦碟子注射液 中药苦碟子清热解毒，祛瘀止痛。苦碟子注射液广泛用于心脑血管疾病，其主要成分有腺苷、黄酮、倍半萜内酯类和三萜皂苷类化合物。有扩张脑部血管，抑制血小板聚集，提高纤溶酶活性，抑制血栓形成，还能增加脑血流量，改善缺血脑组织供血供氧，控制缺血病灶的进展，保护脑细胞，促进病变部位神经功能的恢复[16]。一项基于 Meta 分析的苦碟子注射液治疗脑梗死临床评价研究，共纳入 22 个研究，累计受试者 2 353 例。疗程为 14~28 d 不等。结果显示：在西医常规治疗的基础上联用苦碟子注射液辅助治疗脑梗死能提高临床总有效率，且在神经功能缺损、血浆黏度、红细胞比容等方面的疗效显著[17]。

2.7 灯盏细辛注射液 灯盏细辛又名灯盏花，临床用途广泛，与姜桂附之类合用可散脏腑诸寒冷疾，与祛风湿药合用可祛风除湿通络，与辛凉清解之药配伍又可疏风散邪解表。灯盏细辛注射液主要成分是灯盏细辛提取的酚酸类物质，具有改善微循环、降低血液黏稠度、抑制血小板及红细胞聚集等药理作用[18]。一项灯盏细辛注射液治疗急性缺血性卒中的系统评价，共纳入 14 篇研究，1 454 例受试者。试验组为灯盏细辛注射液联合西医常规治疗，对照组为复方丹参注射液联合西医常规治疗。疗程为 14~28 d 不等。结果显示：在西医常规治疗基础上，灯盏细辛较复方丹参治疗急性缺血性卒中有更好的疗效[19]

3　中药复方注射液

目前临床常用的治疗急性缺血性脑卒中的中药复方注射液分别是:疏血通注射液、丹红注射液、脉络宁注射液、清开灵注射液、醒脑静注射液、参附注射液、生脉注射液、痰热清中药注射液。

3.1　疏血通注射液　疏血通注射液是神经科常用药,主要成分是水蛭和地龙,具有活血化瘀、通经活络的功效。其有效成分水蛭素和蚓激酶具有抗凝、促纤溶、降血脂、改善血黏度、促进神经功能恢复[20-21]等作用。一项对疏血通注射液治疗急性脑梗死的系统评价, 共纳入 10 个随机对照试验, 试验组为疏血通注射液治疗,对照组为其他中药注射液或低分肝素。疗程为 10~15 d 不等。结果显示:疏血通注射液相对于同类药物,治疗急性脑梗死效果好[22]。

3.2　丹红注射液　主要成分是丹参和红花, 二药相须为用,协同增效。现代药理认为其可以抗血小板、抗炎[23]、抗氧化应激、促进侧支循环开放、促进神经功能恢复[24-25]。一项对丹红注射液治疗脑梗死的 Meta 分析,共纳入 45 篇文献,总计 4 027 例患者,治疗组为丹红注射液(2 133 例),对照组为其他中药注射液或西医常规治疗(2 074 例)。疗程为 7~30 d 不等。结果显示:丹红注射液治疗脑梗死的疗效优于对照组[26]。

3.3　脉络宁注射液　脉络宁注射剂是全国首批中医医院急诊科室必备中成药以及国家中药保护品种。由四妙勇安汤化裁而来,主要成分为玄参、牛膝、金银花等。功效清热养阴、活血化瘀和补益肝肾等。现代药理学研究证实脉络宁注射液具有抗凝、抗血栓、改变血液流变学特性、降压、扩张血管、改善微循环、抗缺血损伤、保护心脑组织、抗炎[27-28]等作用。吴宏伟等发现脉络宁注射液可以修复缺血性中风血管内皮细胞的损伤[29]。一项基于 Meta 分析的脉络宁注射液治疗急性脑梗死临床评价研究[30],共纳入 22 篇文献,累计 2 247 例受试者。治疗组为脉络宁注射液加西医常规治疗(1 199 例), 对照组为其他中药注射液加西医常规治疗或单纯西医常规治疗(1 048 例)。疗程大在 14 d 之内。结果显示在常规治疗的基础上联用脉络宁注射液可以提高急性脑梗死的疗效, 但其安全性仍需进一步探讨。

3.4　清开灵注射液　清开灵注射液与下文所述醒脑静注射液均属醒脑开窍类药物, 此类药物中医理论认为具有以下特点:芳香走窜、醒脑开窍、引药上行。这与现代药理研究不谋而合。芳香可化湿;走窜则吸收快、分布快且广、消除迅速;醒脑开窍遂易透过血脑屏障,在脑内有较高的分布浓度且停留时间长, 对中枢神经系统有双向调节作用(镇静安神和醒脑护脑);引药上行促进他药通过血脑屏障。清开灵注射液主要成分为胆酸、猪脱氧胆酸、珍珠母、水牛角、栀子、板蓝根、黄芩苷、金银花。功能清热解毒、化痰通络、醒脑开窍。现代药理认为其具有镇静、改善微循环、保护脑组织、抗血小板聚集、抗炎等作用[31]。有实验显示清开灵注射液可减少局灶性脑缺血再灌注损伤小鼠的脑梗死体积并改善其神经功能,其溶栓治疗时间窗可达到 6 h[32]。一项对清开灵注射液治疗急性缺血性中风的系统评价,共纳入 8 篇文献,共计受试者 633 例。其中试验组为清开灵注射液联合西医常规治疗, 对照组为西医常规治疗或联合低分子右旋糖酐, 疗程为 2~4 周不等。结果显示: 清开灵注射液联合西医常规疗法治疗缺血性中风可以提高总有效率, 降低死亡率, 降低神经功能缺损评分[33]。

3.5　醒脑静注射液　主要成分为安宫牛黄丸,功效清热解毒,镇惊开窍祛痰。现代药理认为醒脑静注射液可以抗炎、改善循环、改善颅脑血流动力学水平、减轻脑水肿、保护脑组织等作用,并能改善脑梗死大鼠的神经功能评分[34-37]等作用。一项对醒脑静注射液治疗急性脑梗死的 Meta 分析,纳入 53 个随机对照试验,共计 4 915 例患者。对照组采用西医常规治疗(2 440 例),试验组在西医常规治疗基础上加用醒脑静注射液 (2 475 例),疗程为 14~20 d 不等。结果显示醒脑静注射液可显著提高西医常规治疗对脑梗死的治疗效果[38]。

3.6　参附注射液　西医认为血栓是导致脑梗死的重要诱因,而血栓的形成则与气血密切相关,中医认为气为血帅,气行则血行,血行则瘀消,瘀祛则络通。红参大补元气,附子走窜,通行十二经,使参之效力迅速遍及全身。参附注射液主要成分为红参、附子。功效益气温阳固脱。现代药理学认为参附注射液可以清除自由基和过氧化物、减轻脑缺血再灌注损伤[39]、抗血小板聚集、降低血黏度。此外,还有实验证实参附注射液可以降低患者血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,改善神经功能缺损[40]、保护缺血性脑卒中大鼠的血脑屏障[41]。黄志庚的一项随机对照试验,以西医治疗为对照(52 例),观察在西医治疗基础上加用参附注射液(54 例)治疗急性脑梗死的疗效,疗程 14 d。结果显示参附注射液治疗缺血性脑卒中效果显著[42]。

3.7　生脉注射液　生脉散是著名古方, 其成分为人参、麦冬、五味子。有益气养阴的功效。气充阴存则脉复。现代药理学研究认为生脉注射液能改善血液高凝状态、保护脑细胞及血脑脊液屏障的完整性,稳定细胞膜结构,促进脑内蛋白质和 RNA 合成[43]。生脉注射液治疗缺血性中风有效性和安全性的 Meta 分析纳入 8 个随机对照试验, 累计 745 例患者, 对照组为常规治疗, 治疗组在对照组的基础上加用生脉注射液, 疗程 10~28 d。Meta 分析显示生脉注射液可降低神经功能缺损程度评分及提高日常生活活动能力评分, 且不增

加不良反应[44]。

3.8 痰热清中药注射液 药物成分包括黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘。功效清热化痰解毒。目前广泛应用于呼吸系统疾病,较少见用于脑梗死。但现代药理证实痰热清注射液有抑制血小板聚集和炎症细胞的浸润、改善微循环、脑保护等作用[45]。中风之痰热腑实证临床常见,余锋等对痰热清注射液治疗痰热腑实型脑梗死临床观察,结果显示:痰热清注射液治疗痰热腑实型脑梗死能够改善临床症状,缩短住院天数,提高临床疗效,且无明显不良反应[46]。张祖权等研究(80 例)显示,痰热清注射液联合西医常规治疗较其他注射液联合西医常规治疗急性脑梗死的临床疗效显著,且能改善血液流变学指标[47]。刘海生等发现灯盏花素注射液联合痰热清注射液在急性脑梗死治疗中有较好作用,有待进一步研究及证实[48]。

此外,临床运用还有红花注射液、复方丹参注射液(香丹注射液)等,为急性缺血性脑卒中的治疗提供了更多的途径和可能。

4 现状与展望

临床上,中药注射液治疗急性缺血性脑卒中在中(西)医和西医医院普遍应用,多数基于缺血性脑卒中的血栓形成或栓塞机制,以及一些中药注射液的活血化瘀作用,而不完全是这些中药注射药治疗缺血性脑卒中的疗效证据和适应证。

近些年来,疗效证据越来越受到重视,中药注射液治疗脑卒中的临床研究也从早期的观察性研究、小样本研究、非随机对照研究,以及有涉及伦理问题的治疗方案中不包含有疗效证据的西医治疗,逐步走向设计更合理、证据等级更高的随机对照研究,甚至随机双盲安慰剂对照研究,治疗方案多数包含了目前有疗效证据的西医治疗,以让患者不因临床研究而失去有效的治疗。并且我们发现中药注射液的剂型从原来单一的水针剂,到现在有冻干粉针剂,后者因其稳定性较好,生物利用度高,不易变质,有望成为中药注射剂型的方向。

本研究纳入的中药注射液均开展了多个随机对照研究并进行了 Meta 分析,较单个随机对照研究能更加客观、准确地评价效应指标,减少了发表偏倚。但从这些药物的 Meta 分析中也发现已有研究存在一些不足,如研究设计不够严谨,疗效评价指标较少选用国际通用的日常生活活动能力量表(Bathel Index)、日常生活依赖程度量表(MRS),疗效观察节点多数 14 d,部分研究疗程 28 d,未对治疗后 3 个月的疗效进行评价,缺乏长期观察,Meta 分析纳入的数个研究存在的异质性影响 Meta 分析的疗效评价。并且随机对照通过一系列入选排除标准选取一定样本的特定人群,加之较多的干预措施,无法确定在真实临床实践中的可推广性。此外,大多数中药注射液以西医药理为遣药依据,缺乏中医辨证。

目前上述 18 个中药注射液中有 11 个药物的说明书上有治疗缺血性脑卒中适应证。未来,设计更完善、多中心、大样本的临床研究可以更客观评价它们对急性缺血性脑卒中的疗效,为补充药物适应证、临床应用提供证据。另一方面,临床研究中,特别是中药复方注射液,如果辨证施治进行研究,应该更能阐明机制、提高中药注射液的临床疗效,为临床应用指路,提供可靠证据。

参 考 文 献

[1] 祝杏园. 注射用丹参多酚酸对急性局灶性脑梗死小鼠血脑屏障的保护作用及机制研究[D]. 河北:河北医科大学第二医院,2015.

[2] 刘施,吴嘉瑞,蔺梦娟,等. 基于 Meta 分析的注射用丹参多酚酸治疗急性脑梗死临床评价[J]. 中国实验方剂杂志,2017,23(8):242–247.

[3] 王雪梅,张孟列. 丹参川芎嗪注射液对急性脑梗死患者溶血磷脂酸、血浆内皮素及 P 选择素的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(19):2118–2120.

[4] 文九芳,张先平,赵业清. 丹参川芎嗪注射液治疗脑梗死的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志,2012,21(10):1043–1045.

[5] 韩大荣. 天麻研究新进展[J]. 中国处方药,2018,4(16)19–21.

[6] 平燕婷,戴海斌. 天麻素治疗脑卒中随机对照试验的系统评价[J]. 海峡药学,2013,25(6)120–122.

[7] 谭迪,吴嘉瑞,刘施,等. 基于 Meta 分析的舒血宁注射液治疗脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2016,25(8):492–498.

[8] 韩淑娴,游云. 三七总皂苷心脑血管药理作用及其溶血反应[J]. 中国中药杂志,2016,5(41):818–822.

[9] 张明妍,杨丰文,李越,等. 血塞通注射液治疗中风的证据及评[J]. 天津中医药,2018,35(4):281–285.

[10] 卢鹏飞,施伟丽,王志国,等. 瓜蒌皮的临床应用及作用机制[J]. 中医杂志,2013,16(54):1428–1431.

[11] 高飞,张向,郭建恩,等. 瓜蒌皮注射液治疗急性脑梗死的疗效和安全性 Meta 分析[J]. 世界中医药,2018,3(13):763–766.

[12] 赖文芳,张小琴,洪海棉,等. 红景天苷对大鼠局灶性脑缺血/再灌注损伤的神经保护作用[J]. 中国药理学通报,2015,31(6):775–780.

[13] 陈世春,谢保城,田浩. 大株红景天注射液辅助治疗急性脑梗死的 Meta 分析[J]. 中成药,2018,9(40):1943–1948.

[14] 梁顺利,徐彬. 黄芪注射液对大鼠缺血性脑损伤神经细胞凋亡的影响[J]. 浙江中西医结合杂志,2011,21(3):159–161.

[15] 段笑娇,吴嘉瑞,王凯欢,等. 基于 Meta 分析的黄芪注射剂治疗脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2017,

26(9):607-612.
[16] 巩颖. 苦碟子注射液的临床应用概述[J]. 医学综述,2014,20(1):100-102.
[17] 谭迪,吴嘉瑞,刘施,等. 基于 Meta 分析的苦碟子注射液治疗脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(7):450-465.
[18] 郭婷,黎元元. 灯盏细辛注射液药理和毒理作用研究进展[J]. 中国中药杂志,2012,37(18):2820-2822.
[19] 张晓蒙,吴嘉瑞,张彬. 灯盏细辛注射液治疗急性缺血性卒中的系统评价[J]. 中华中医药杂志,2015,7(30):2459-2463.
[20] 臧召霞,刘志强,刘永,等. 疏血通注射液对急性脑梗死患者凝血-纤溶系统及神经功能恢复的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(2):189-191.
[21] 刘淑芬, 刘淑清. 疏血通注射液对急性脑梗死患者 血脂、凝血功能及血液流变学的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(7):831-833.
[22] 丁玉峰,胡敦梅,徐传新,等. 疏血通注射液治疗急性脑梗死的系统评价[J]. 中国医院药学杂志,2011,31(22):1846-1850.
[23] 刘子豪,王海霞,刘林林,等. 丹红注射液对急性脑梗死患者内皮祖细胞、炎性因子及 神经功能的影响研究[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(23):3265-3267.
[24] 卢琴,熊金芳,郭珍立. 丹红注射液对急性脑梗死患者临床疗效及氧化应激、NIHSS 评分影响研究[J]. 陕西中医,2017,38(1):16-17.
[25] 王小洁,郭菊秋,许绍忠,等. 丹红注射液对急性脑梗死侧支循环建立的疗效观察[J]. 中成药,2015,37(7):1624-1626.
[26] 叶驰霞,江思艳,方静. 丹红注射液治疗脑梗死的 Meta 分析[J]. 实用药物与临床,2010,13(2):98-100.
[27] 傅志慧,王娜,丁有钦. 脉络宁注射液对缺血性中风急性期患者炎症因子的影响[J]. 中国中医急症,2008,17(2):188-192.
[28] 吴婷,张军,储继红,等. 脉络宁注射液药理及药代学研究进展[J]. 江苏中医药,2011,43(9):93-94.
[29] 吴宏伟,李世英,胡岱君,等. 脉络宁注射液对缺血性中风血管内皮细胞损伤修复效果的观察[J]. 中国中医急症,2015,24(10): 12-15.
[30] 王凯欢,吴嘉瑞,张丹等. 基于 Meta 分析的脉络宁注射液治疗急性脑梗死临床评价研究[J]. 药物流行病学杂志,2016,9(25):544-548,590
[31] 孙颖,孙瑜,王健,等. 中药注射剂治疗缺血性脑卒中研究进展[J]. 天津药学,2016,28(1):48-50.
[32] 程发峰,郭少英,钟相根,等. 清开灵注射液治疗局灶性脑缺血再灌注模型的时间窗研究[J]. 中华中医药杂志,2010,25(12):2207-2209.
[33] 张晓朦,吴嘉瑞,张冰. 清开灵注射液治疗急性缺血性中风的系统评价[J]. 中国实验方剂学杂志,2014,20(8):226-231.
[34] 吴前程. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死的疗效及对炎性因子的干预作用[J]. 中国中医急症.2009,18(11):1809-1810.
[35] 程发峰,宋文婷,郭少英,等. 清热解毒法治疗急性缺血性中风的系统综述[J]. 中药药理与临床.2011,27(1):106-109.
[36] 蔡立泓,黄铿伟,陈小晓. 醒脑静注射液在老年脑梗塞患者中治疗效果及对患者血流动力学影响[J]. 黑龙江中医药,2016,29(5):911-913.
[37] 曾琴, 赵礼彬. 醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效及对炎性因子的影响[J]. 中国实用神经疾病杂志,2016,1(19):26-27.
[38] Ma X, Yang YX, Chen N, et al. Meta-analysis for clinical evaluation of Xingnaojing Injection for the treatment of cerebral infarction[J]. Front Pharmacol, 2017, 27(8):485.
[39] 杨勇,任长虹,吴晓丹. 参附注射液对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[J]. 天津中医药,2014,31(7):436-439.
[40] 刘美, 吕静. 参附注射液对老年脑梗死患者血清IL6 及 TNF-α 的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(22):6419-6420.
[41] 任长虹,杨勇,吴晓丹,等. 参附注射液对缺血性脑卒中大鼠血脑屏障的影响[J]. 中医药学报,2012,40(5):76-79.
[42] 黄志庚. 参附注射液联合西药治疗脑梗塞疗效观察[J]. 陕西中医,2014,35(6):665-666.
[43] 张晓明,刘亚. 生脉注射液的药理作用机制及临床应用[J]. 医学综述,2013,19(15):2813-2816.
[44] 徐涛,王芳,刘瑞新. 生脉注射液治疗缺血性中风有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 药物流行病学杂志,2017,26(6):401-405.
[45] 吴云虎,任丁,黄建民. 痰热清注射液对急性脑梗死患者血中 IL-1β 及 ICAM-1 水平的影响[J]. 中国中医急症,2008,17(11):1509-1510.
[46] 余锋,刘南,赵静. 痰热清注射液治疗痰热腑实型脑梗塞临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2013,7(15):199-201.
[47] 张祖权,刘多. 痰热清注射液治疗急性脑梗死疗效观察[J]. 中国中医急症 2008,17(10):1357、1367.
[48] 刘海生,沈威. 从风火痰瘀综合论治急性脑梗死临床观察[J]. 中国中医急症,2012,21(1):109-110.

(收稿日期 2018-11-12)

·综 述·

中医药结合生物反馈治疗肛肠病的进展*

彭军良[1] 姚向阳[1] 陆金根[2] 王 琛[2] 杨君君[1] 张丹凤[1] 张 华[1]
(1. 上海市金山区中西医结合医院，上海 201501；2. 上海中医药大学附属龙华医院，上海 200032)

中图分类号：R657.1 文献标志码：A 文章编号：1004-745X(2019)06-1117-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.053

【摘要】 本研究通过对近年来中医药结合生物反馈治疗肛肠病如混合痔术后疼痛、肛裂术后功能恢复、肛瘘术后、功能性肛门直肠痛、肛门直肠神经官能症、便秘、功能性大便失禁、肠易激综合征 8 个方面有关文献的综合、整理，证明中医药与生物反馈结合治疗肛肠疾病，临床治疗效果优于单一的中医药治疗或生物反馈疗法。下一步应对中医药与生物反馈联合治疗肛肠疾病建立统一的辨证分型、临床疗效评价标准，加强中医药与生物反馈联合治疗的规范化、标准化、多中心随机对照研究，进一步证实中医药与生物反馈联合治疗肛肠疾病的有效性、安全性和优效性，也为临床推广应用提供更多可靠的证据。

【关键词】 肛肠病 中医药 生物反馈 综述

中医强调预防疾病和治疗预后的调养，肛肠外科手术患者应该采用中医疗法进行治疗，因为中医疗法操作简单、经济安全，且没有副作用，经临床证实具有显著效果[1]。经中医治疗后，肛肠外科手术后的患者，不但可以减少术后出现并发症的现象，提高治疗效果，避免医患纠纷，而且可以加深患者对疾病的认识，有效协助患者尽快恢复健康，并能有效改善患者的生活质量[1]。生物反馈是治疗功能性排便异常的优先选择，也是治疗胃肠道功能障碍较为常见的治疗手段[2]。中医药结合生物反馈治疗肛肠疾病，临床效果满意，且无明显毒副作用，患者容易接受。本研究通过对近年来中医药结合生物反馈治疗肛肠病如混合痔术后疼痛、肛裂术后功能恢复、肛瘘术后、功能性肛门直肠痛、肛门直肠神经官能症、便秘、功能性大便失禁、肠易激综合征 8 个方面有关文献的综合、整理，证明中医药与生物反馈结合在一起治疗肛肠疾病，临床治疗效果比单一的中医药治疗或生物反馈疗法好，希望能对临床有所帮助。

1 混合痔术后疼痛

混合痔术后因肛门疼痛，且恢复时间长，严重影响患者的生活质量。中药熏洗可明显减轻患者术后肛门部疼痛症状，而且通过皮肤吸收给药，可以有效消除药物对胃肠道的副作用，又可以直接作用在患病部位，减少肝肠循环，另外，热蒸汽有加快药物吸收的作用，可以让患者尽快吸收药物；而生物反馈可纠正盆底肌肉异常痉挛，从而达到协同增效，更有效地减轻患者疼痛、水肿等症状，改善患者生活质量，值得临床推广应用[3]。如高瑶娟等将 90 例Ⅲ~Ⅳ度混合痔术后患者采用随机数字编号分为中药熏洗组 30 例、生物反馈组 30 例、联合组 30 例，分别在术后采用单纯中药熏洗、生物反馈及二者联合干预，结果显示联合组患者肛门疼痛评分、水肿评分及生活质量评分均优于单纯的中药熏洗组和生物反馈组患者，表明二者联合后能发挥协同增效的作用[3]。

2 肛裂术后功能恢复

内括约肌侧切术是用于治疗陈旧性肛裂常见方法，但是手术之后，患者常常会出现肛门疼痛、肛缘水肿、肛门功能受损等病症，不利于患者康复。生物反馈配合雷火灸能有效促进肛门功能恢复，在给患者用电刺激反馈治疗之前，先采用雷火灸，使手术后受损的肛周肌肉内部的血液流通，消肿止痛，使肌肉舒展开，减轻患者的疼痛感，为生物反馈治疗做好准备。进行生物反馈刺激术后肛门周围肌肉得到放松，患者的肛门外括约肌得到舒张和收缩运动，有助于患者肛门功能的恢复。实施生物反馈配合雷火灸治疗后，可以有效减少手术后产生的疼痛现象，避免出现局部肿胀或者异物感。生物反馈配合雷火灸治疗可以使患者术后肛门功能得到较快恢复，可作为肛裂患者术后早期干预治疗

*基金项目：国家中医药管理局全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教教育便函[2016]167 号)；上海市卫健委医学重点专科建设项目(ZK2015B11)；上海市卫健委中医药(中医专科)专门人才计划(ZY3-RCPY-3-1014)；上海市卫健委 2017 年度中医优势病种培育项目 (zybz-2017056)；2018 年度上海市金山区院士专家工作站平台项目(卫生领域)(jszjz2018020Y)；上海市金山区 2018 年度医药卫生类科技创新资金项目(2018-11)

的康复护理导向。如王伟将 90 例肛裂术后患者随机分为观察组与对照组,各 45 例;对照组于术后给予电刺激生物反馈治疗, 观察组在实施电刺激生物反馈治疗前给予肛周雷火灸。结果观察组肛门功能恢复良好率,疼痛、肿胀、异物感自觉评分,护理满意率组间比较差异均有统计学意义[4]。

3　肛瘘术后

肛瘘术后采用中医药疗法, 不但能够使得术后创面尽快愈合,还能减轻患者的疼痛感,具有显著优势[5]。而对肛瘘患者术后通过生物刺激反馈仪的早期干预治疗,可以使患者的肌肉功能得到较快恢复,避免手术导致肛门功能受损,而且还能避免患者术后疼痛难忍,减轻患者心理压力,并能帮助患者养成良好的排便习惯,从而有利于患者早日康复[6]。

3.1　*肛瘘术后疼痛*　陆文强等采用随机分组的方法把 120 例肛瘘术后患者分成对照组和观察组, 每组患者 60 例;对照组采用生物反馈治疗,观察组在对照组基础上采用加味芍药甘草汤治疗。结果显示和治疗前比较,治疗之后,对照组和观察组的中医证候积分、视觉模拟量表(VAS)评分及血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)水平都有下降,但是 SF-36 水平上升,而且观察组优于对照组;观察组创面水肿、出血消失时间及愈合时间均短于对照组;治疗后,观察组临床总有效率显著高于对照组。结论认为采用加味芍药甘草汤结合生物反馈治疗,能够减轻患者术后疼痛感,同时降低血清 TNF-α、IL-6、IL-10 水平,临床疗效确切[7]。

3.2　*复杂性肛瘘术后切口愈合及肛门功能恢复*　复杂性肛瘘术后选用适合的药物和治疗方法, 对于患者的术后康复非常重要, 而康复新液结合生物反馈治疗可以有效减轻手术后患者产生的疼痛感, 有助于伤口的愈合,改善患者排便情况,加快肛门功能恢复,提升患者的生活质量。如王湘涛等将复杂性肛瘘患者 106 例随机分为对照组与研究组,各 53 例,两组均给予常规治疗,对照组在此基础上给予康复新液治疗,研究组在对照组的基础上给予生物反馈治疗; 结果术后 7、14、21 d 研究组渗液评分、疼痛评分、肉芽生长评分都明显低于对照组; 研究组创面愈合时间明显短于对照组;术后 2 个月内,两组的排便困难、排便次数、排便不尽感等评分都比手术前明显下降, 而且研究组明显低于对照组;术后 2 个月内,对照组和研究组 Williams 评分良好率都比手术之前明显提高, 而且研究组明显优于对照组;术后 2 个月内,研究组和对照组 SF-36 各个维度评分都比手术之前明显提高, 而研究组明显高于对照组[8]。

3.3　*肛瘘术后控便功能失调*　在术后控便功能失调或肛门失禁问题上, 生物反馈治疗方法已经得到广泛的认可。比如薛静波等提出,对于生物反馈治疗肛周脓肿术后不完全性失禁的患者, 可以采用生物反馈治疗这种方法来减少漏气、漏液等问题,提升患者的生活质量;针灸治疗控便功能失调是中医学的特色疗法,其疗效显著,治疗肛门失禁起效时间快;在传统的针刺疗法的基础上加入现代电针技术, 然后在电和针的双重作用下,增加穴位的敏感性,然后采用生物反馈疗法协调患者的控便功能。电刺激结合生物反馈治疗可以活络患者筋骨,放松肌肉,增加肌肉的敏感性和稳定性,有利于术后肌肉功能的恢复,改善控便能力;采用电针疗法,使治疗效果明显提高,消除患者的忧虑,减轻患者的心理负担,从而为生物反馈远期疗效做准备[9]。郑霞霞等把 40 例高位肛瘘控便功能失调的患者,采用随机分组的方法,分成治疗组与对照组各 20 例,治疗组选用电针疗法,联合生物反馈疗法进行治疗,对照组只选用生物反馈疗法这一种方法治疗; 结果治疗组的总有效率高于对照组,而且治疗组要优于对照组;治疗组在 Wexner 积分、肛管静息压、平均收缩压、肛管最大收缩压、直肠肛管抑制反射、直肠最大耐受容量等各个指标的改善情况均明显优于对照组,肛管功能长度、初始便意阈值、初始感觉阈值, 和直肠肛管收缩反射等指标上,没有明显的差异;治疗之后 3 个月,对患者进行回访,对于患者的肛门直肠压力测定结果方面,治疗组治疗后 3 个月和治疗之前没有明显差异, 而对照组在治疗后 3 个月比治疗之前有明显差异。在电针疗法中加入生物反馈治疗可以明显地修复患者的肛门括约肌功能,有助于远期疗效的提升,改善患者的生活质量;电针疗法结合生物反馈疗法的治疗效果明显, 临床应用前景广阔[10]。生物刺激反馈仪是促进肛瘘患者手术后肛门功能恢复的有效疗法之一, 但是用来指导肛瘘患者的早期干预治疗还为之过早, 还有需要改进和提高的地方, 特别是在对于不同类型的肛瘘患者采用不同的治疗方案上,还有待完善,只有完善治疗方法之后用于治疗指导,才能有助于患者尽早康复,改善患者的生活质量[6]。

4　功能性肛门直肠痛

功能性肛门直肠痛是肛门直肠部位的非器质性疾病,属于功能性胃肠病,由肛门直肠的运动变化和神经支配不正常导致患者出现一系列临床症状, 以肛门直肠部位的疼痛最明显,是临床难治病[11]。功能性胃肠病罗马Ⅳ诊断标准中[12],将功能性肛门直肠痛(FAP)分为:肛提肌综合征、非特异性功能性肛门直肠疼痛、痉挛性肛门直肠疼痛 3 种。目前治疗采用生物反馈法为主,也有以此法结合其他疗法,如心理疗法、针刺疗法、中药汤剂疗法等,其中生物反馈法运用最广泛,治愈率

较高,其缺点在于治疗时间长,病程在 3 周以上,每日都要配合治疗[13],且疗效不太理想。而中医针刺疗法对于疼痛缓解的有效率较高, 配合汤药, 有报道称可达 93.3%[14],缺点在于中医药治疗 FAP,尤其是汤药方面需要辨证论治,同病异治,对于医师的辨证能力要求较高[11]。因而沈彬慧等认为应结合我国国情,对本病的治疗应该结合中医药的优势特色, 内外结合, 中西医结合,多手段同治,可加快患者康复,提高生活质量[11]。如李渭华将 80 例慢性肛门直肠痛患者分为两组,对照组采用生物反馈治疗,治疗组联合补气止痛汤治疗;结果治疗组治疗后疼痛视觉模拟(VRS)评分均低于治疗前,差异有统计学意义;治疗组盆底表面肌电收缩波幅较治疗前增大; 治疗后的治疗组临床疗效优于对照组[15]。徐胜艳将 80 例功能性肛门直肠痛患者随机分为治疗组与对照组, 治疗组采用生物反馈训练联合中药止痛如神汤熏洗治疗,对照组单采用生物反馈治疗;结果治疗结束时及治疗后 1 年治疗组总有效率分别为 82.5%、77.5%,均优于对照组的 62.5%、52.5%;治疗组治疗结束时及治疗后 1 年 VAS 评分均低于对照组;提示生物反馈联合中药熏洗治疗功能性肛门直肠痛临床疗效优于单独使用生物反馈治疗,且不良反应轻,是治疗功能性肛门直肠痛安全有效的方法[16]。

5 肛门直肠神经官能症

肛门直肠神经官能症属于长期性、顽固性、难治性的疾病, 以肛门直肠的幻觉症状为主诉的一种癔症性表现,常有肛门直肠为中心的异常感觉,其中以肛门坠胀、疼痛多见。但行电子结肠镜、肛周彩超、盆腔等专科检查亦未见异常。往往受患者重视,却屡遭贻误而致病程迁延。颜景颖等将 31 例肛门直肠神经官能症患者采用随机分组的方法,分成两组,治疗组 16 例,在口服中药参苓白术散加减的同时,行生物反馈电刺激治疗;参苓白术散组 (对照组)15 例, 口服中药参苓白术散加减,并进行心理开导治疗;结果治疗组的治疗效果要优于对照组。提示参苓白术散联合生物反馈电刺激治疗肛门直肠神经官能症具有较好的疗效, 是一种安全有效的治疗方法[17]。

6 便 秘

中医治疗便秘强调辨证论治,从整体上调节脏腑、气血、阴阳,重在益气补虚,对于不同的病因选用不同的治疗方案,结合益气、滋阴、行气、助阳等原理,以恢复大肠的正常传导功能, 不仅在临床上取得了满意的疗效,不易产生药物依赖,不影响大肠正常生理功能,且副作用小,不良反应和并发症也少,具有其独特的优势[18-19]。而生物反馈以其无创性和疗效显著的特点,成为目前治疗功能性排便障碍的一线疗法;1974 年 Bleijenberg 首先将生物反馈训练用于临床治疗便秘时的成功率是 70%,随着肌电反馈技术的发展,成功率达到 89%~93%;临床研究表明,生物反馈治疗便秘是有效的,长期疗效也是肯定的,特别是对传统治疗无反应的患者[20]。中医联合生物反馈治疗便秘效果更为明显,疗效明显优于单一的中医或生物反馈治疗。如刘娟等将针刺和生物反馈治疗联合应用于耻骨直肠肌痉挛所致便秘的治疗,临床总有效率达 82.1%,明显优于单用生物反馈治疗的患者(64.3%);两组患者治疗后便秘症状积分均有显著下降,而且观察组下降更为显著[21]。董青军等将 72 例盆底失弛缓所致便秘的患者随机分为试验组和对照组,各 36 例,分别采用和营通络法联合生物反馈和单纯生物反馈干预,共 4 个疗程;结果试验组的排便费力、粪便性状、腹胀、舌苔、生存质量等指标明显优于对照组,但是在排便频率、排便时间,以及排便不尽感方面,没有显著差异。提示和营通络法结合生物反馈治疗由于盆底失弛缓而造成便秘的患者,经过和营通络及肛门的康复训练, 可协调盆底肌群的舒缩功能, 从而缓解全身的气滞血瘀状态, 改善便秘症状,提高生存质量,具有疗效佳、效果稳定、复发率低的特点[22]。孔凡彪等将 90 例混合型功能性便秘患者随机分为治疗组和对照组各 45 例,治疗组给予六磨汤高位灌肠联合生物反馈治疗,对照组给予 0.9%氯化钠注射液高位灌肠联合生物反馈治疗, 两组均隔日睡前灌肠 1 次,生物反馈治疗每次 1 h,与灌肠交替隔日进行,两种疗法均分别进行 15 次,疗程共 30 d;结果治疗组临床疗效总有效率优于对照组; 治疗组治疗后排便不尽感、肛门梗阻感、排便费力、大便性状、排便次数、排便时间、腹胀积分均明显降低,对照组仅排便不尽感、排便次数积分明显降低, 且治疗组各临床症状改善均明显优于对照组; 随访 3 个月两组未发现各临床症状复发情况; 提示六磨汤高位灌肠联合生物反馈治疗混合型功能性便秘临床疗效确切, 能明显改善患者排便困难等临床症状[23]。

7 功能性大便失禁

功能性大便失禁指的是持续性或者反复发作性出现排便失控现象时间大于 1 个月, 而且没有显著的神经或解剖结构异常的一种疾病。由于粪便及肠液的刺激,患者易引起肛门瘙痒、溃烂及疼痛等并发症[24]。刘芳芳等将符合纳入标准的 30 例功能性大便失禁患者采用随机对照表的临床试验方法随机分为治疗组、对照组各 15 例; 治疗组给予生物反馈配合针灸治疗,对照组给予括约肌锻炼配合针灸治疗。结果治疗组的总有效率高于对照组;与治疗前相比较,两组患者在治疗后的中医症状、体征、肛管直肠测压值的改善方面均有所改善,并且治疗组改善更明显,治疗组优于对照组;两组均能改善患者的肛周力量, 帮助建立正常的排便

反射,对疾病的治疗是有效的,但治疗组患者较对照组在肛管静息压、肛管最大收缩压、肛管最长收缩时间的改善方面更显著。结果提示生物反馈配合针灸治疗能明显改善患者临床症状、体征,提高肛管收缩压、肛管持续收缩时间、降低直肠感觉阈值,帮助建立正常的排便反射机制,是治疗功能性大便失禁的有效方法[25]。

8　肠易激综合征

肠易激综合征是一种反复腹痛，并伴排便异常或排便习惯改变的功能性肠病，诊断前症状出现至少 6 个月,且近 3 个月持续存在;该病缺乏可解释症状的形态学改变和生化检查异常。作为中医药治疗的优势病种之一,中医治疗 IBS 具有较好的疗效[26]。而生物反馈治疗便秘型肠易激综合征患者具有较大的意义，可较好地提高患者的治疗效果,改善患者的临床症状,提高患者的生活质量,降低患者的焦虑抑郁评分。中医药与生物反馈联合治疗 IBS 起效更快,疗效更好,且没有明显的副作用[27]。如覃露将便秘型肠易激综合征(脾虚气滞证)采用随机分组的方法,分为实验组和对照组,各 20 例,每组的疗程都是 4 周;结果实验组临床症状总积分减少明显优于其他各组,腹痛、排便困难、大便性状的改善情况上，实验组和中药组都显著优于西药组和生物反馈组;在排便时间间隔方面,实验组显著优于西药组;在排便时长方面上,实验组的改善情况比其他各组明显;在主要症状的整体改善方面,实验组的改善效果明显优于其他各组;疗程结束 6 个月后进行回访,实验组在临床症状积分和综合疗效方面都比对照组高,而且复发率也比较低;所以可证明,加味资生丸结合生物反馈治疗，可以有效地缓解便秘型肠易激综合征(脾虚气滞证)患者的各项临床症状,减小复发率,有很好的临床疗效和远期疗效[27]。

9　总结与展望

生物反馈治疗肛肠疾病方法在逐步完善，不但治疗方法简单、有助于患者康复,而且患者也能接受[9]。目前,对于控便功能失调、便秘或其他肛肠疾病,都采用生物反馈治疗,在临床上已经被广泛应用[28]。对绝大多数的肛肠疾病患者而言,中医药是一种安全、有效、经济的选择,既能有针对性地治疗主要症状,又能对患者其他临床症状也能兼顾,改善患者的生存质量,中医治病急则治其标,缓则治其本;因此,中医具有标本同治、整体调节、副作用少及成本低的优势[29]。而将中医药与生物反馈结合在一起治疗常见肛肠疾病，临床疗效明显好于单一的中医治疗或生物反馈疗法。

但生物反馈也有很多缺点,比如:疗程比较长,效果不明显，患者很难接受，给患者带来较大的心理负担,远期疗效不明显,复发概率较大等[28]。而中医药治疗则缺乏统一的辨证分型标准、治疗按个人经验用药、疗效评价缺乏统一标准等，导致不少临床报道的方法可重复性较差,很难被西医认同[29]。因此对中医药与生物反馈联合治疗肛肠疾病应及早建立统一的辨证分型、临床疗效评价标准,加强中医药与生物反馈联合治疗的规范化、标准化、多中心随机对照研究,进一步证实中医药与生物反馈联合治疗肛肠疾病的有效性、安全性和优效性，也为临床上推广应用提供更多可靠的证据。

参　考　文　献

[1] 陈方林. 浅析中医理念在肛肠外科手术中的运用[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(22):89-90.

[2] 潘妙增,边屯,钱伟,等. 生物反馈治疗慢性功能性便秘的临床疗效[J]. 中国现代医生,2018,56(19):18-20,25.

[3] 高瑶娟,周红蔚,张晓敏,等. 中药熏洗联合生物反馈对Ⅲ~Ⅳ度混合痔术后疼痛疗效观察[J]. 护士进修杂志,2016,31(11):1006-1008.

[4] 王伟. 生物刺激反馈配合雷火灸对肛裂患者术后肛肠功能恢复的影响[J]. 当代护士,2018,25(3):107-109.

[5] 戴娜，郭蓉. 中药坐浴配合艾灸治疗肛瘘切除术后疼痛的效果观察及护理[J]. 中外医学研究,2012,10(16):136-137.

[6] 叶俊华,黄明华,赵海生. 生物刺激反馈仪在肛瘘手术中的应用价值研究[J]. 中国实用医药,2016,11(4):276-277.

[7] 陆文强，黄东平. 加味芍药甘草汤联合生物反馈治疗在肛瘘术后疼痛的应用研究[J]. 中国中医急症,2018,27(2):249-252.

[8] 王湘涛,杨坤,刘红玲. 康复新液联合生物反馈治疗对复杂性肛瘘切口愈合及肛门功能恢复的影响[J]. 中国临床研究,2018,31(2):180-183,188.

[9] 薛静波,令狐庆. 生物反馈治疗 22 例肛周脓肿术后不完全性失禁的临床疗效[J]. 寻医问药,2013,11(1):252-253.

[10] 郑霞霞，石荣. 电针疗法结合生物反馈治疗肛瘘术后控便功能失调的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2018.

[11] 沈彬慧,赵学理,郭修田. 功能性肛门直肠痛的治疗[J]. 中国中医急症,2016,25(9):1740-1742.

[12] Drossman DA. 罗马Ⅳ：功能性胃肠病肠-脑互动异常[M]. 方秀才,侯晓华,主译. 北京:科学出版社,2018:1138.

[13] 陈振宇，刘长宝. 针刺联合生物反馈训练法治疗盆底痉挛综合征 50 例观察[J]. 中国临床医生杂志,2015,43(3):43-46.

[14] 王继英，于淑英. 肛门直肠痛的中医辨证治疗[J]. 中国医疗前沿,2011,6(7):26.

[15] 李渭华. 补气止痛汤联合生物反馈治疗慢性肛门直肠痛的疗效观察[J]. 陕西中医,2015,36(7):844-845.

[16] 徐胜艳. 生物反馈联合中药熏洗治疗功能性肛门直肠痛 40 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志,2016,32(11):58-60.

[17] 颜景颖，宗轶. 参苓白术散联合生物反馈治疗肛门直肠神经官能症临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2013,23(3):151-153.

[18] 曲丁好,陈玉根. 中医药治疗结肠慢传输型便秘研究进展[J]. 河北中医,2015,37(4):618-620.

[19] 杨佳佳,孙建华,韩昌鹏. 中医治疗老年人慢传输型便秘概

况[J]. 新中医,2013,45(12):171-173.
[20] 方秀才,刘宝华. 慢性便秘[M]. 北京:人民卫生出版社 2015:147-157.
[21] 刘娟,姚秋园,李贞祥. 针刺联合生物反馈治疗耻骨直肠肌痉挛的临床观察[J]. 中国中医药科技,2017,24(1):116-118.
[22] 董青军,梁宏涛,姚一博,等. 和营通络法联合生物反馈治疗盆底失弛缓所致便秘疗效评价[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(6):79-81.
[23] 孔凡彪,邓巧明,邓洪强,等. 六磨汤高位灌肠联合生物反馈治疗混合型功能性便秘 45 例临床观察[J]. 中医杂志,2017,58(19):1654-1657.
[24] Adile Bharucha, Arndd Wald, Paul Enck, et al. Functional Anorectal, Disorder [J]. Gastroenterology, 2006, 130:1510-1518.
[25] 刘芳芳. 生物反馈配合针灸治疗功能性大便失禁的临床研究[D]. 郑州:河南中医学院,2015.
[26] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志,2017,58(18):1614-1620.
[27] 覃露. 加味资生丸联合生物反馈治疗便秘型肠易激综合征脾虚气滞型)的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学,2018.
[28] Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, et al. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence[J]. Gastroenterology, 2003, 125:1320-1329.
[29] 唐伟峰,唐晓军,杨巍. 功能性便秘的中西医研究进展[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(6):880-884.

(收稿日期 2018-10-15)

(上接第 1111 页)

[6] 王芳芳. 中药贴敷神阙穴对严重脓毒症胃肠功能障碍的疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2011.
[7] 邱华云,张晓璇,王芳芳. 中药敷脐对脓毒症伴胃肠功能障碍病人 APACHEⅡ评分的影响[J]. 全科护理,2012,10(1):3-4.
[8] 潘卫红. 中药敷脐护理技术对脓毒症伴胃肠功能障碍患者的疗效观察[J]. 四川中医,2014,32(12):166-168.
[9] 陈名桂,王小菊,邝淑莹,等. 吴茱萸肉桂贴敷神阙穴联合腹部按摩对脓毒症胃肠功能疗效的观察[J]. 护士进修杂志,2015,30(15):1419-1420.
[10] 苏玉杰,叶勇,李云华,等. 如意散贴敷神阙穴治疗脓毒症胃肠功能障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(16):1736-1737.
[11] Puleo F, Arvanitakis M, Van Gossum A, et al. Gut failure in the ICU[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(5):626-638.
[12] Piton G, Manzon C, Cypriani B, et al. Acute intestinal failure in critically ill patients: is plasma citrulline the right marker[J]. Intensive Care Med, 2011, 37(6):911-917.
[13] 古立新, 李长文. 舒腹散敷脐对脓毒症患者胃肠道功能保护作用临床观察[J]. 辽宁中医药大学学报,2017,19(8):210-213.
[14] 王枭. 消胀贴神阙穴贴敷对脓毒症胃肠功能障碍的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2015.
[15] 梁静,胡明丽,赵国良,等. 穴位药物贴敷治疗脓毒症胃肠功能障碍 30 例[J]. 中国民间疗法,2017,25(6):16-17.
[16] 王芳芳,张晓璇,邱华云. 中药贴脐改善脓毒症肠内营养耐受性的疗效观察[J]. 当代医学,2011,17(22):152-153.
[17] 宋麦芬,王旭升,万洁,等. 消胀贴干预严重脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中医急症,2017,26(2):298-300.
[18] 通晴, 胡苏. 足三里穴位注射新斯的明联合大承气汤对脓毒症患者胃肠功能的影响及其机制探讨[J]. 中国中医急症,2017,26(6):1052-1055.
[19] 汪勤,朱羿,陈文麒,等. 芒硝外敷和新斯的明足三里穴注射联合血必净治疗严重脓毒症的临床疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):464-468.
[20] 方军,李兰,李冰冰,等. 针灸对严重脓毒症患者胃肠功能障碍及胃肠激素影响分析[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(6):11-11.
[21] 虞意华,金肖青,俞迈红,等. 针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能及胃肠激素影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2015,33(8):1953-1956.
[22] 卓剑丰, 李健. 针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能的影响[J]. 山西中医,2017,33(5):30.
[23] 王晶晶,孔祥照,张晓璇. 针刺足三里对脓毒症胃肠功能障碍患者腹内压的影响[J]. 中国中医急症,2012,21(11):1834-1835.
[24] 韦志友. 复元针法治疗脓毒症患者急性胃肠损伤的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
[25] 吴建浓,朱美飞,雷澍,等. 电针对脓毒症患者肠道通透性的影响[J]. 中国针灸,2013,33(3):203-206.
[26] 蔡莉娟,丁学军,刘文兵,等. 电针对脓毒症患者胃肠功能障碍的干预作用[J]. 中国中医急症,2014,23(2):268-270.
[27] 郭昊,曹岗,丛晓东,等. 正交试验法优选甘草制吴茱萸的炮制工艺[J]. 中华中医药学刊,2013,31(2):326-328.
[28] 王晓虎,吴巍巍,刘保林. 吴茱萸次碱对胃肠道运动影响的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学,2005,10(10):1104-1107.
[29] 张明发,陈光娟,沈雅琴,等. 丁香温经止痛和温中止泻药理研究[J]. 中药材,1992,15(4):33-36.

(收稿日期 2018-07-23)

·综　　述·

丹参治疗脓毒症的研究进展*

孔庆寅　石　怡　陈　伟△
(上海中医药大学附属龙华医院,上海 200030)

中图分类号:R631　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1122-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.054

【摘要】 脓毒症是由感染引起宿主反应失调所造成危及生命的器官功能损伤的一类临床综合征，其致病机理复杂。丹参作为一种常见传统中医药,其单体及提取物对脓毒症病理有一定的改善作用。包括抗炎、调节免疫、减轻内毒素及保护脏器功能等。本研究就近年来丹参治疗脓毒症的相关研究成果进行综述,以期为脓毒症治疗提供借鉴。

【关键词】 脓毒症　丹参　疗效　机制　综述

脓毒症是由感染引起宿主反应失调造成的危及生命的器官功能损伤的一类临床综合征[1]。其主要病理生理学改变是免疫抑制引起的细菌、病毒或真菌感染[2]。脓毒症病情进展迅速,发病及死亡率均较高,发病机制复杂,临床治疗困难。目前针对脓毒症治疗策略的研究仍无根本性进展[3]。从中医药中寻找治疗方案并对其机制进行研究,是对脓毒症治疗的有效补充。近期研究发现，中医药治疗脓毒症取得较多进展，包括单味中药、中药组方、中药提取物[4]。其中丹参作为代表性药物，许多研究发现其在脓毒症治疗中有抗炎、调节免疫、减轻内毒素、改善微循环、抗血栓形成的作用[5]。本研究就丹参在脓毒症治疗方面的进展进行综述。

1　丹参与脓毒症

丹参又名赤参、紫丹参、红根等,为唇形科植物丹参干燥根和根茎。丹参味苦微辛,性微寒,归心脾肝肾血五经。主要功用为活血、凉血、清心。现代研究发现丹参含有丹参酮型二萜醌类化合物及异丹参酮、儿茶酚胺等,具有抗心肌缺血缺氧[6]及抑制体外葡萄球菌、大肠杆菌、变形杆菌的作用[7]。

脓毒症病机属中医学“正虚邪实”。“热毒内结,瘀血阻络”是脓毒症发生、发展的重要病理基础。而热、毒、瘀既为脓毒症之病理产物，又为脓毒症之致病因素,其治疗原则应为“解毒通络”,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,应贯穿脓毒症的治疗全程[8]。而丹参正是发挥其较强的活血通络、凉血化瘀的作用,有助于祛除脉络受损后蓄积的病理产物,恢复机体气血调畅。

2　丹参治疗脓毒症的实验研究和临床应用

近年来,随着对脓毒症研究的深入,中药的独特优势越来越受到临床医师的重视，相关临床研究也与日俱增。

2.1　*丹参对消化系统的影响*　肠道是机体最大的细菌及毒素来源地,肠道内毒素及细菌移位,引起炎症介质过度释放,与脓毒症、多脏器功能不全(MODS)密切相关[9]。而丹参有较强的散血、凉血作用,能清解内外之毒,保护脏腑。丹参通过抑制白细胞游走、抑制溶酶体释放，使血液中 PGF2a 及 PGE1 降低而减轻炎症渗出[10]。还能降低脓毒症胃肠黏膜通透性减少细菌移位[11]。

脓毒症的炎症反应常累及多各脏器，其中胃肠道首先被累及。脓毒症常引起胃肠道黏膜及上皮病变甚至坏死,临床常表现为胃肠功能衰竭。而胃肠病变亦可加重或诱发脓毒症,甚至诱发 MODS[12]。邱振中对重度烧伤诱发脓毒症患者研究发现丹参注射液能降低患者胃肠道黏膜通透性,减少细菌毒素移位,进而减少肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)等致炎因子的合成与释放[11]。廖吕钊研究发现丹参提取物丹参酮可以改善脓毒症病理过程中,由于组织器官缺血缺氧和全身炎症反应等因素导致的肠屏障功能受损,抑制肠内细菌毒素移位,对脓毒症的发展产生抑制作用[13]。

2.2　*丹参对心血管的影响*　心脏是脓毒症致损伤的重要靶器官之一[14]。脓毒症早期即有心功能的下降,并逐渐引起心肌损害。其机制主要有细菌毒素等抑制因素、线粒体损伤、氧化应激、细胞凋亡等心肌自身因素以及自主神经失调等方面[15]。王宴辉等研究发现脓毒症患者使用丹参注射液后,心肌肌钙蛋白(cTNI)、高敏肌钙蛋白(cTNT)、血清肌酸激酶(CK)、肌酸肌酶同工

*基金项目：上海市教委高峰高原学科建设项目(1507)；
上海中医药大学预算项目(1293)
△通信作者(电子邮箱:cwdoctor@163.com)

酶(CK-MB)、血清脑钠肽(BNP)等化验指标及急性生理与慢性健康Ⅱ(APACHEⅡ)评分、心脏变时性功能均有明显改善。同时研究表明丹参具有活血化瘀、凉血消痛功用，能增加脓毒症患者心排血量，减轻心脏负荷,修复受损心肌细胞并改善微循环,增强机体对缺氧的耐受[16]。脓毒症发生时,炎症细胞释放的花生四烯酸由环氧化酶（COX-2）代谢形成前列环素及血栓素 A 与其他炎症介质共同导致心肌细胞损害，王铮等通过动物实验发现丹参提取物丹参酮ⅡA 通过下调 COX-2 水平减轻脓毒症小鼠心肌细胞的凋亡。其机制可能为丹参酮ⅡA 通过 COX-2 发挥抗炎、抗氧化,并调控凋亡相关基因的表达来实现[17]。

2.3 丹参对呼吸系统的影响 脓毒症时,内毒素触发体内炎症瀑布连锁反应，肺部炎症细胞聚集释放炎症介质损伤肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞，常诱发急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征[18]。夏燕亮通过动物实验研究发现丹参注射液对重要炎症介质肿瘤坏死因子的释放有明显抑制作用,明显减轻了由 TNF-α 等因子介导的肺部急性炎症反应。抑制了脓毒症的发生及进展[19]。彭戬通过动物实验研究发现丹参提取物丹参酮能减轻脓毒症大鼠的肺损伤。其机制为丹参酮能降低脓毒症的氧化应激反应。而氧化应激反应正是脓毒症发展的重要环节之一[20]。

2.4 丹参对神经系统的影响 脑也是脓毒症炎症常累及的器官,其机制为活化的中性粒细胞聚积,产生大量溶酶体酶和氧自由基等介质穿透血脑屏障，引起脑内炎症反应发生。一旦发生脓毒症脑病(SE),预后较差[21]。刘芳通过动物实验研究发现,丹参提取物丹参酮ⅡA 可以抑制脓毒症大鼠脑组织中的炎症介质 TNF-α、IL-β 的浸润发挥抗炎作用。并发现丹参酮ⅡA 通过抗膜脂过氧化抑制脓毒症炎症反应引起的脑组织损伤和细胞凋亡[22]。张友平通过开放式颅窗观察脓毒症小鼠不同时相软脑膜微静脉、微动脉血流速度,检测小鼠脑海马组织内 TNF-α、IL-1β 的水平变化。结果发现丹参酮ⅡA 可以明显降低其脑海马组织 TNF-α 和 IL-1β 的水平,并改善脑微血管血流速度,减轻神经炎症反应,发挥脑保护作用[23]。

2.5 丹参对免疫系统的影响 CD4+细胞亚群 Th1、Th2 细胞与 Thl7 细胞是参与机体免疫反应的重要细胞,有学者研究发现 MODS 过程中可出现 Th1/Th2 比值下降.表现为 Th1 细胞减少,而 Th2 细胞增加[24]。彭戬通过动物实验研究发现丹参酮ⅡA 使脓毒症大鼠的 Th1/Th2 失衡得到纠正，进而改善脓毒症大鼠的免疫功能[25]。在脓毒症发病早期患者就会出现淋巴细胞凋亡,其中以 B 细胞和 Th1(CD4+)的凋亡最严重[26],CD8+、NK 细胞不降反升,CD4+T 细胞能分泌 TNF-α、IL-1、IL-6 等具有促炎和增强免疫功能的细胞素,被称为反应性 T 细胞。CD8+T 细胞能分泌 IL-4、IL-10 等具有抗炎和抑制免疫功能的细胞素，被称为非反应性 T 细胞。T 细胞这种选择性凋亡导致 CD4+T 细胞/CD8+T 细胞比例失衡(“称为细胞亚群漂移”)[27]。孙宁霞通过临床实验发现丹参与川芎嗪复方制剂可以显著提高感染所诱发的慢性阻塞性肺疾病急性发作患者的 CD4+及 CD4+/CD8+比值,进而使感染患者的免疫功能得到改善[28]。

2.6 丹参对凝血系统的影响 在脓毒症患者中,有一半以上伴有凝血功能障碍,30%以上会出现 DIC[29],其中血小板减少及减少持续时间直接影响预后[30]。李兵选择 ICU 收治重症脓毒症患者 72 例，在给予抗感染基础上加用丹参多酚酸盐 200 mg 静滴 7 d,记录凝血酶原时间、活化部分凝血活酶、纤维蛋白原、凝血酶时间、D-二聚体、血小板,发现丹参多酚酸盐能有效纠正脓毒症患者的凝血功能异常及血小板减少，预防 DIC 的出现[31]。

3 结 语

丹参是我国传统中草药,近年来在危重症领域研究较多，尤其在治疗脓毒症及其引起的 MODS、SIRS 的研究成果颇多。但目前对丹参的研究仍有不足之处,丹参治疗脓毒症有很多靶点,但有些研究还停留在药效水平且大多局限于炎症因子的研究,具体通过哪条信号通路发挥作用，及其作用机制研究不够深入;其次,丹参成分复杂[32],对有些成分治疗脓毒症脏器损伤方面主要基于动物实验,缺乏大规模临床随机多中心研究及客观疗效评价;再次,实验研究缺乏统一标准的动物模型。总之,丹参对脓毒症治疗疗效确切,且丹参价格低廉、来源广泛,在脓毒症的治疗上有着广阔的前景

参 考 文 献

[1] Bermejo -Martin, JF Andaluz -Ojeda D, Almansa R, et al. Defining immunological dysfunction in sepsis: Arequisite tool for precision medicine[J]. J Infect, 2016, 72(5): 525-536.

[2] Mira JC, Gentile LF, Mathias BJ, et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation - immunosuppression and catabolism syndrome[J]. Crit Care Med, 2017, 45(2): 253-262.

[3] Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, et al. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis[J]. Crit Care Med, 2014, 42(3): 625-631.

[4] 高彦利,胡忠栋. 脓毒症中医药治疗概况[C]. 2012 中国中西医结合学会急救医学专业委员会学术会议论文集.

[5] 明自强,俞林明,吕银祥,等. 生脉注射液和复方丹参注射液治疗治疗急性脓毒症心肌病疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006, 13(6): 364-366.

(下转第 1128 页)

·综　述·

基于 MAPK 信号转导通路的电针治疗相关疾病研究进展*

杜伟斌[1]　胡华辉[1]　鲍关爱[2]　张江松[3]　陈荣良[1]　全仁夫[1]
(1.浙江中医药大学附属江南医院,浙江省杭州市萧山区中医院,浙江 杭州 311201;2.浙江省肿瘤医院,浙江 杭州 310022;3.浙江中医药大学,浙江 杭州 310053)

中图分类号:R246　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2019)06-1124-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2019.06.055

【摘要】 本文对丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号转导通路下的电针治疗相关疾病作用及作用机制进行归纳总结。根据国内外近 10 年的研究报道,按治疗作用机理及疾病的不同,本文分为抗炎镇痛、损伤保护、胃肠道功能、心脑血管疾病、其他疾病 5 部分进行论述,结果发现由 MAPK 信号转导通路下的电针疗法可产生多种效应,对多种临床疾病具有较大的研究价值,可为临床提供有效的治疗方案参考。并对其深入研究机制加以展望。

【关键词】 丝裂原活化蛋白激酶　电针　信号通路　治疗作用　研究进展　综述

丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)属于丝蛋白/苏氨酸激酶家族。其位于胞浆,一旦被活化便可进入核内,激活对应靶器官。MAPK 相关信号通路已被证实在细胞的增殖分化、诱导凋亡过程中发挥着重要作用[1-2]。在 MAPK 家族诸多亚族组成的通路中,p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、细胞外信号调节激酶(ERK-1/2)和 c-Jun 末端激酶(JNK)3 个途径被研究最广泛[3-4]。其中 p38MAPK 和 JNK 信号通路主要在应激条件下被激活,起到生长抑制、炎症反应及前凋亡信号作用,而 ERK 信号通路主要发挥细胞增殖、发育、诱导分化等优势[5-6]。电针是中医学中针刺结合电刺激的新兴疗法。广大学者选用不同电针波型、频率、刺激时间等,将治疗机制不断深入到细胞、分子、蛋白、基因水平。近年来,从 MAPK 相关信号转导通路调控角度探讨电针的作用机制研究越来越多。目前电针调控作用与 MAPK 相关信号通路的相关性主要集中在抗炎镇痛作用、损伤保护作用、胃肠道功能调节、心脑血管疾病、皮肤疾病、膝关节疾病等防治领域。因此笔者通过检索近 10 年的相关文献,对 MAPK 信号转导通路下的电针治疗相关疾病作用及机制进行归纳总结。

1　抗炎镇痛作用

1.1　*抗炎性痛*　伤害性感受器不断接受刺激所产生的疼痛主要是炎性痛。以往的研究发现,电针治疗炎性痛可从外周(内源性阿片肽、COX-2、5-羟色胺、神经生长因子、缓激肽)、中枢(脊髓相关通路、中枢下行抑制系统)两套作用机制阐明。目前,从 MAPK 信号研究电针抗炎镇痛作用机制主要集中在 p38MAPK 通路。绝大部分以经典的完全福氏佐剂(CFA)所致炎性痛大鼠为模型进行研究论证。杜俊英等论述了 p38MAPK 通路参与炎性痛及电针干预的可能性,认为 p38MAPK 信号的启动对炎症痛敏的产生和维持发挥着重要作用,可丰富电针干预机制[7]。该课题组进一步探索,发现电针可以下调 p-p38MAPK 和 p-ATF-2 的蛋白表达,减少 CFA 大鼠脊髓背角细胞中 p-p38 MAPK- IR 和 p-ATF-2-IR 数量,抑制 VR-1 蛋白和基因表达[8]。表明抑制脊髓 p38 MAPK/ATF-2/VR-1 通路的激活可能是 CFA 大鼠抗炎镇痛过程中中枢信号转导通路的主要机制之一。华中农业大学研究小组深入揭示电针抗炎镇痛机理,阐述电针能够抑制中枢神经下行通路 PAG-RVM-SCDH p38MAPK 水平及中脑边缘回路 PAG-ACB-AMY-Hb p-p38MAPK 水平降低炎性痛大鼠触痛敏反应[9-10]。

1.2　*抗神经病理性痛*　神经可塑性的一种表达方式便是神经病理性疼痛。神经损伤产生的持续伤害性刺激传入导致中枢敏化,此敏化反应是活动-依赖性的功能可塑性变化。MAPK 级联相关信号通路被认为是痛觉中枢敏化过程中细胞内多条信号通路调节的总阀门。杨欢等利用电针刺激干预糖尿病神经病理性疼痛大鼠的痛阈,发现电针不仅能提高 DNP 大鼠的痛阈,降低血糖,更阐明其机制可能与抑制脊髓 p38MAPK 的表达有关[11]。这一结论机制与蔡振华课题组[12]相似,

* 基金项目:杭州市科技计划引导项目(20171226Y96);杭州市萧山区重大科技攻关项目(2017214)

也是选用足三里这一穴位，经过电针刺激抑制了大鼠背根神经节中 p38MAPK 的表达，达到了减轻神经病理性疼痛大鼠的热痛和机械痛，改善受累后肢的运动功能评分的目的。而慢性神经性疼痛中，多次电针可以上调 Ras/Raf/ERK 信号通路的活性及 p38MAPK 的表达，说明电针的累积效应可能是通过 Ras/Raf/ERK 信号通路及 p38MAPK 的表达变化来达到镇痛效应[13]。

1.3 抗分娩痛 分娩痛包括内脏痛(内脏神经系统传至脊髓神经)和躯体痛(压迫盆腔局部神经纤维)，疼痛指数仅次于烧伤灼痛。目前还没有任何报道表明电针在分娩镇痛中会产生副作用。虽然有研究发现 β-内啡肽分泌可能是电针抗分娩痛的因素，但是现阶段的作用机制尚不清晰[14]。国内王美丽[15]和覃莹莹[16]分别从 MAPK/ERK、MAPK/p38 两条信号通路阐述了电针可调控其下游信号分子在脊髓中的表达而发挥镇痛作用。因此，电针缓解分娩痛的作用机制尚需进一步深入研究，为临床运用打下坚实基础。

2 电针对损伤保护作用

MAPK 级联相关信号通路下的电针组织保护作用上的研究尚浅，国内外较少篇幅涉及了急性肺损伤及创伤后免疫抑制的保护机制。内毒素休克是极易受累肺脏，可在短时间演变为急性呼吸窘迫综合征，甚至多器官功能衰竭综合征，最终导致死亡。天津医科大学[17-18]分别发现了 PKCa 和 p38MAPK 通路参与电针介导的兔内毒素休克急性肺损伤时 HO-1 表达的上调。Keap 1-Nrf2/ARE 通路在电针刺减轻兔内毒素休克诱导肺损伤中的保护作用与 p38MAPK 使 Nrf2 蛋白磷酸化进而促进其核转位有关系。意味着 p38MAPK 信号在肺损伤保护作用中有着至关重要的作用。我国学者[19]进一步建立大鼠肺损伤模型，研究电针在体外循环引起的急性肺损伤中的保护机制，深入发现了电针可逆转肺部炎症、氧化损伤和细胞凋亡；这一机制可能与 Caspase-3 活性，降低 p38 磷酸化有直接关系。而李静通过电针足三里穴创造性提出了通过抑制大脑皮层磷酸化 ERKS 和 ERK1/2 信号通路改善创伤应激引起的免疫抑制，填补了国内外电针损伤保护方向的空白[20]。

3 电针促进胃肠道功能

虽然已有大量研究总结，神经-免疫-内分泌网络，神经核团、神经递质、体液和胃肠激素等都参与了针刺调节胃肠功能的效益。但是涉及 MAPK 信号转导调控的角度探讨电针调节胃肠功能作用机制并不多见。杨琦等通过电针大鼠“足三里”穴发现胃电频率、波幅增高，最后提示电针促进胃运动的机制可能是通过 ICCs 信号转导 MAPK 途径下的 ERK 通路实现，在之后的研究中似乎没有再做进一步机制的探索[21]。近年来，Yang Q 等丰富了这一作用机制，认为电针大鼠足三里基于不同频率强度可产生双重效应[22]。胃运动提升可能与 MAPK6(ERK3)上调及 IL1R2 下调相关，胃运动抑制可能与上调 FOS，CXCL9(MIG)，NOS2A(iNOS)及下调 MMP9 相关。总的来讲，PKC、MAPK 通路可能是参与电针调控胃肠功能的两个相关信号通路。

4 电针对心脑血管疾病影响

近年来国内外利用电针治疗多种心脑血管疾病及作用机制的研究已越来深入和多元化。在脑血管疾病中主要涉及对脑缺血再灌注损伤、阿尔茨海默病、心肌病、帕金森、血管性痴呆等探讨，在心血管疾病中主要研究心肌缺血再灌注和心肌肥厚的作用机理。

4.1 干预脑缺血再灌注损伤 脑血管疾病的发病率呈现上升趋势，约占所有类别脑血管病的 80%左右。目前研究报道显示，针灸治疗脑缺血再灌注损伤疗效确切，在改善微循环、改善脑电活动、抑制氧自由基等中发挥了重要作用，从而较大程度减轻了神经损伤[23-24]。MAPK 家族信号通路作为细胞增殖、分化、凋亡等的细胞质和细胞核枢纽，在本病的研究探讨中有了一定的发展深度。杨忠华等发现电针可以调控 MAPK/ERK 信号通路，降低 p-ERK 脑缺血早期的表达，最终干预对神经元可能产生的毒性作用，对大脑起到保护功效[25]。Lan X 课题小组[26]在前期研究的基础上，观察电针刺激“尺泽、合谷”和“足三里、三阴交”两组穴位对脑缺血再灌注大鼠的神经功能缺损评分、脑组织形态、细胞凋亡及磷酸化 p38MAPK 的影响。研究发现了“电针刺激-启动 p38MAPK 信号调控-拮抗细胞凋亡” 是可能作用机制之一，而脑缺血再灌注第 3 天可能是促进脑缺血神经修复的较好治疗时间窗。显然，MAPK 家族信号通路 p38、ERK 是近年来研究重点，在电针效应下可减少脑缺血再灌注后的神经损伤，可为脑血管疾病防治提供新的靶点。

4.2 干预阿尔茨海默病 阿尔茨海默病患者一般脑内存在强烈的局灶性炎性反应，在老年斑周围可产生大量被激活的神经胶质细胞及炎性反应物质。而 p38MAPK 信号通路在炎性反应中发挥着重要作用。方剑乔等取“百会”“太溪”“足三里”电针，每次治疗 15 min，每天 1 次，6 次，1 个疗程，间隔 1 d 后再治疗 1 个疗程。研究发现电针对阿尔茨海默病模型大鼠 p38MAPK 磷酸化存在调节作用，从而阻断其介导的炎性反应。同时提出电针本身的调节作用尚有限，还需扩大样本、增加治疗疗程来进一步探讨[27]。张敏等取百会穴和双侧肾俞电针。Morris 水迷宫下检测大鼠记忆能力、免疫组化、大鼠海马内 p-p38MAPK 和 p-tau Thr181 蛋白表达情况。研究表明电针可通过调控 p38MAPK 通路，降低阿尔茨海默病大鼠海马 p-tau 蛋白表达，改善学习记忆能力[28]。以上发现都是对电针防

治阿尔茨海默病作用机制的不小贡献。

4.3　干预心肌相关疾病　中国每年死于急性心肌梗死的人数已经突破 100 万，且发病率和致死率仍在上升。而心肌缺血再灌注损伤发生机制涵盖氧化性应激、炎症反应、线粒体损伤、钙超载、能量失衡和细胞凋亡等多方面并相互影响[29-30]。p38MAPK 采用三级酶促级联反应来进行信号传递，可被多种应激刺激（如高渗、缺血再灌注等）激活。而磷酸化 p38MAPK 能进一步活化下游底物，启动炎症细胞，释放肿瘤坏死因子和白介素等致炎因子，直至细胞凋亡。其在改善心肌缺血再灌注损伤时心肌细胞的活性中作用至关重要。陈松课题组[31]采用电针“内关”预处理，得到电针后能改善心肌细胞活性，降低心肌梗死面积，保护线粒体完整性。可明显抑制 I/R 中 MKK3/6、p38MAPK 蛋白的表达，抑制 p38MAPK 的磷酸化，提示这可能是电针干预 I/R，发挥抗心肌缺血的作用机制之一。我国学者继续选用电针内关穴对心肌缺血再灌注损伤深入研究，从全基因表达特征出发，发现其 725 个基因上调，861 个基因下调，并能逆转某些基因表达水平，并揭示电针能有效保护心肌细胞，其机制与调节受损心肌组织中 MAPK 信号通路密切相关[32]。而对内关穴采用连续波，频率 2 Hz，强度 1 mA，通电 20 min 处理 14 d 后，心肌肥厚症大鼠 p38MAPK 磷酸化被明显抑制，作用机制可能是通过抑制 TNF-α、IL-1β 等炎性因子的表达，最终实现对 p38MAPK 信号通路调节[33]。

4.4　干预其他脑部疾病　电针治疗帕金森、血管性痴呆的效果及作用机制已被一些学者探讨，但目前来看，MAPK 家族信号通路相关的分子机制较少涉及，且不明确。研究显示电针可以通过调节帕金森病模型大鼠体内 MAPK/ERK1/2、MAPK/JNK 通路，降低 p-ERK1/2、p-c-Jun 在黑质区的表达，减少 TNF-α、IL-1β 等蛋白表达，而对帕金森病的发生发展起到一定的调节作用[34-35]。在血管性痴呆方面，p38MAPK 通路的调控作用还是引起了学者们的兴趣。两位学者不同穴位电针，均从海马区神经细胞修复来说明血管性痴呆后的认知改善。2/100 Hz 频率电针刺激“大椎”“百会”“后三里”“膈俞”可改善大鼠认知障碍。其机制可能是影响大鼠海马神经细 p38MAPK、Bcl-2、Bax、Caspase-3 介导的凋亡通路。而电针井穴能抑制 p38MAPK 的表达，提示可能是通过抑制 p38MAPK 信号通道。两者均减轻了继发性神经损伤，最后促进受损神经元修复达到干预目的[36-37]。

5　对其他疾病影响

国内外基于 MAPK 家族信号通路下的电针治疗皮肤、膝关节等疾病鲜有报道。仇立波等初步发现电针傍刺在促进压疮大鼠皮肤损伤的愈合的机制，可能与调节大鼠皮肤组织中 p38MAPKmRNA 和蛋白的表达水平有关[38]。Wang Z 等首次提出电针足三里穴可以通过调节 IL-10 的生产和抑制 p38 MAPK 活化，来改善大鼠过敏性接触性皮炎相关的炎症，这为过敏性接触性皮炎的治疗提供了一种替代和有前景的疗法[39]。目前对膝关节软骨细胞的研究中，电针抑制凋亡基因 p38、Fas mRNA，降低 MAPK 信号通路的表达；及降低软骨细胞中 ASIC1 蛋白和 p38MAPK 磷酸化水平，抑制凋亡因子 p53 表达，最终共同减少软骨细胞的凋亡是可能的两种分子机制[40-41]。

6　结语及展望

电针刺激疗法是在针刺的基础上外加电刺激，以增强疗效的治疗手段，具有针刺及电刺激的双重效益。过去电针对周身多系统的双向调节作用机制研究，多停留在神经-体液层面。当前，从分子生物学层面，信号通路基础上研究电针治疗对于全身生理和病理状态的调节已是热点。上述近 10 年的最新研究表明 MAPK 信号转导通路下的电针治疗相关疾病作用（抗炎镇痛作用、损伤保护作用、胃肠道功能调节、干预心脑血管疾病、干预皮肤疾病、干预膝关节疾病）及作用机制得到了有效验证和可靠阐述，这将为电针治疗临床多发病、常见病提供坚实的理论依据。

但是目前的研究尚存在一些问题亟待解决：1）大多课题组深入的横向研究内容有待完善，多角度研究电针效应与 MAPK 家族信号转导通路调控的相关性有待进一步开发。2）虽然现阶段的报道涉及 p38MAPK、ERK-1/2 和 c-JunJNK 3 个途径，但集中表现在 p38MAPK 相关蛋白和基因的变化，缺乏对 p38MAPK 下游因子变化的系统研究。也多限于单一的 MAPK 信号通路的成员进行观察，而缺乏多靶点、深层次的交互作用探讨。3）上述几乎所有的研究成果都基于动物模型实验得出结论，缺乏临床回归及验证。也无系统性回顾分析及多中心、多组别、大样本、分层对照等临床研究方式进行进一步研究报道，其真正的中远期疗效对比还有待探究。（4）电针波形、频率、刺激强度，选穴组穴方面存在一定差异，缺乏同一性。

总的来说，电针对全身系统疾病中的防治研究做出了巨大贡献。相信随着医疗技术的改善，蛋白组学、代谢组学、细胞焦亡等研究方式的不断更新，MAPK 信号转导通路介导的电针信号的传递途径，电针效应的产生机制会越来越深入和明确，对临床电针疗效的提高意义重大。

参　考　文　献

[1]　Xu D, Zhu J, Jeong S, et al. Rictor deficiency aggravates hepatic ischemia/reperfusion injury in mice by suppressing autophagy and regulating MAPK signaling[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(6): 2199-2212.

[2] Xia D, Tian S, Chen Z, et al. miR302a inhibits the proliferation of esophageal cancer cells through the MAPK and PI3K/Akt signaling pathways[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3): 3937-3943.

[3] 沈甜, 李忠仁. 针灸与 MAPK 信号转导通路研究进展[J]. 中国针灸, 2012, 32(3): 284-288.

[4] Liang C, Wang S, Qin C, et al. TRIM36, a novel androgen-responsive gene, enhances anti-androgen efficacy against prostate cancer by inhibiting MAPK/ERK signaling pathways[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(2): 155.

[5] Huang HT, Sun ZG, Liu HW, et al. ERK/MAPK and PI3K/AKT signal channels simultaneously activated in nerve cell and axon after facial nerve injury[J]. Saudi J Biol Sci, 2017, 24(8): 1853-1858.

[6] Chan LP, Liu C, Chiang FY, et al. IL-8 promotes inflammatory mediators and stimulates activation of p38 MAPK/ERK-NF-κB pathway and reduction of JNK in HNSCC[J]. Oncotarget, 2017, 8(34): 56375-56388.

[7] 杜俊英, 方剑乔, 梁宜, 等. p38MAPK 通路参与炎性痛及电针干预的可能性[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 3612-3613.

[8] Fang JQ, Du JY, Liang Y, et al. Intervention of electroacupuncture on spinal p38 MAPK/ATF-2/VR-1 pathway in treating inflammatory pain induced by CFA in rats[J]. Mol Pain, 2013, 9: 13.

[9] 周飞燕. 电针对炎性痛大鼠中枢下行传导通路 p38MAPK 磷酸化水平的影响[D]. 武汉: 华中农业大学, 2015.

[10] 娄同岱. 电针对炎性痛大鼠中脑边缘镇痛回路 p38MAPK 磷酸化水平的影响[D]. 武汉: 华中农业大学, 2017.

[11] 杨欢, 郑小兰, 罗振中. 电针刺激对糖尿病神经病理性疼痛大鼠脊髓 p38MAPK 的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(17): 2555-2557.

[12] 蔡振华, 刘金锋, 孙天小, 等. 电针对大鼠神经病理性疼痛及背根神经节中 p38MAPK 蛋白表达的影响[J]. 中国疼痛医学杂志, 2013, 37(17): 259-264.

[13] Wang JY, Chen SP, Gao YH, et al. Effect of repeated electroacupuncture intervention on hippocampal ERK and p38MAPK signaling in neuropathic pain rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 641286.

[14] 任秋生, 王艳芳, 王均炉, 等. 电针合谷三阴交对布比卡因分娩镇痛最低有效浓度的影响[J]. 浙江中医杂志, 2015, 50(2): 132-133.

[15] 王美丽. 从 MAPK/ERK 信号通路探讨电针分娩疼痛的镇痛机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.

[16] 覃莹莹. 从 MAPK/P38 信号通路探讨电针分娩疼痛的镇痛机制[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2016.

[17] 张桂诚. PKC a 和 p38MAPK 通路在电针刺介导的兔内毒素休克急性肺损伤血红素氧合酶-1 表达上调中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2014.

[18] 高雪松. p38MAPK 在 Keapl-Nrf2/ARE 通路对电针刺减轻兔内毒素体克诱发肺损伤中的作用[D]. 天津: 天津医科大学, 2015.

[19] Ma W, Li Z, Lu Z, et al. Protective effects of acupuncture in cardiopulmonary bypass-induced lung injury in rats[J]. Inflammation, 2017, 40(4): 1275-1284.

[20] 李静. ERK 信号转导通路在电针调节创伤应激后免疫抑制中的作用[D]. 上海: 复旦大学, 2011.

[21] 杨琦, 黄裕新, 李慧艳. 电针足三里穴促胃动力机制研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2010, 40(5): 462-465.

[22] Yang Q, Xie YD, Zhang MX, et al. Effect of electroacupuncture stimulation at Zusanli acupoint (ST36) on gastric motility: possible through PKC and MAPK signal transduction pathways[J]. BMC Complement Altern Med, 2014, 24(14): 137.

[23] Shi P, Sun LL, Lee YS, et al. Electroacupuncture regulates the stress-injury-repair chain of events after cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(6): 925-930.

[24] Xu H, Zhang Y, Sun H, et al. Effects of acupuncture at GV20 and ST36 on the expression of matrix metalloproteinase 2, aquaporin 4, and aquaporin 9 in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. PLoS One, 2014, 9(5): e97488.

[25] 杨忠华, 许能贵, 易玮, 等. 针刺调节 MAPK/ERK 通路对脑缺血模型大鼠的干预作用[J]. 广州中医药大学学报, 2010, 27(1): 23-26.

[26] Lan X, Zhang X, Zhou GP, et al. Electroacupuncture reduces apoptotic index and inhibits p38 mitogen-activated protein kinase signaling pathway in the hippocampus of rats with cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. Neural Regen Res, 2017, 12(3): 409-416.

[27] 方剑乔, 朱书秀, 张英, 等. 电针对阿尔茨海默病模型大鼠额叶与海马区磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶和白介素-1β mRNA 的影响[J]. 针刺研究, 2013, 38(1): 35-39.

[28] 张敏, 徐桂华, 王维新, 等. 电针调控 p38 MAPK 通路降低 AD 大鼠海马磷酸化 Tau 蛋白表达的研究[J]. 针刺研究, 2013, 38(1): 35-39.

[29] Hu SS, Kong LZ, Gao RL, et al. Outline of the report on cardiovascular disease in China, 2010[J]. Biomed Environ Sci, 2012, 25(3): 251-256.

[30] Yang Hui-sheng, Zheng Qi-yan, Du Yan-yi, et al. Influence of different acupoint combinations on immediate effect of surface electromyography of patients with cervical spondylosis[J]. World Journal of Acupuncture-Moxibustion, 2016, 26(3): 7-13.

[31] 陈松, 韩永丽, 吴松, 等. 针刺"内关"预处理对大鼠缺血再灌注心肌的保护作用及机制研究[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2017, 46(5): 526-530.

[32] Huang Y, Lu SF, Hu CJ, et al. Electro-acupuncture at Neiguan pretreatment alters genome-wide gene expressions and protects rat myocardium against ischemia-reperfusion[J]. Molecules, 2017, 19(10): 16158-16178.

[33] 吴松, 李佳, 洪亚群, 等. 电针"内关"对心肌肥厚模型大鼠 p38 丝裂原激活蛋白激酶信号通路的影响[J]. 中国针灸, 2012, 32(2): 145-148.

[34] 王述菊, 马骏, 龚元勋, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质

区细胞外信号调节激酶和肿瘤坏死因子-α、白细胞介素-1β mRNA 的影响[J]. 针刺研究,2014,39(6):456-460.
[35] 王述菊,马骏,王彦春,等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF-α、IFN-γ、IL-1β 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(1):43-46.
[36] 贾睿帼. 不同频率电针对拟血管性痴呆大鼠海马 p38MAPK 信号通路及细胞凋亡影响的实验研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.
[37] 殷红彪. 电针井穴对血管性痴呆大鼠海马 CA1 区 p38MAPK 的表达及细胞凋亡的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学,2016.
[38] 仇立波, 孙忠人, 张秦宏, 等. 电针傍刺对压疮大鼠皮肤 p38MAPK 表达的影响[J]. 中医药学报,2016,44(1):64-67.
[39] Wang Z, Yi T, Long M, et al. Electro-acupuncture at zusanli acupoint (ST36) suppresses inflammation in allergic contact dermatitis via triggering local IL-10 production and inhibiting p38MAPK activation[J]. Inflammation, 2017, 40(4):1351-1364.
[40] 吴明霞,李西海,李俐,等. 电针后血清对 TNF-α 诱导凋亡软骨细胞 MAPK 信号通路的影响[J]. 福建中医药,2011,42(6):43-45.
[41] 付妮妮,李学智,刘菲,等. 深刺加电针对兔膝骨关节炎软骨的影响[J]. 中国康复理论与实践,2016,22(1):38-45.

(收稿日期 2018-10-16)

(上接第 1123 页)

[6] 赵娜,郭志昕,赵雪,等. 丹参的化学成分与药理作用[J]. 国外医药:植物药分册,2007,22(4):155-159.
[7] 邓婧,许晓燕,袁昌青,等. 丹参水煎液对几种口腔常驻菌的体外抑菌实验[J]. 实用口腔医学杂志,2006,22(4):553-555.
[8] 刘清泉. 对脓毒症中医病机特点及治法的认识[J]. 北京中医,2007,57(4):198-200.
[9] 周迎红. 大黄在危重病治疗中的应用进展[J]. 现代医学,2009,37(1):73-75.
[10] 任贵华,李跃魁,康喜元. 复方丹参注射液抗炎镇痛作用的实验研究[J]. 现代医药卫生,2016,26(14):2081-2082.
[11] 邱振中, 李锐. 丹参注射液对重型烧伤患者毒血症及细胞因子的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2005,12(4):236-237.
[12] 张俊亮,曾其毅. 脓毒症与胃肠道损伤的关系及研究进展[J]. 实用医学杂志,2016,32(17):2925-2927.
[13] 廖吕钊, 江荣林. 丹参酮改善脓毒症肠屏障功能的研究进展[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(2):171-173.
[14] 庄海舟,沈璐华. 脓毒症时心肌损伤发生机制及研究进展[J]. 实用医学杂志,2008,24(24):4313-4315.
[15] 耿丽娟,江素玮,张永利,等. 脓毒症心肌损伤发病机制的研究进展[J]. 中华内科杂志,2015,54(1):77-80.
[16] 王宴辉, 尹琦. 丹参针对脓毒症心肌损伤保护作用的临床研究[J]. 中国心血管病研究,2013,11(2):127-129.
[17] 王铮,陈华文,冯俊. 环氧化酶-2 参与丹参酮ⅡA 改善脓毒症大鼠的心肌细胞凋亡[J]. 中国医院药科杂志,2015,35(18):1629-1633.
[18] Laurent T, Marker M, Flieder VV, et al. CD11b/CD18 expression adherence, and chemotaxis of granulocytes in adult respire-arovy distress syndrome[J]. Am j Respir Crit Care Med, 1994:92(149):1534-1538.
[19] 夏燕亮,刘昕. 丹参对大鼠脓毒症急性肺损伤发生中 TNF-α 的影响及对肺的保护作用[J]. 中药药理与临床,2004,20(6):14-16.
[20] 彭戬,程光,马军,等. 丹参酮对大鼠脓毒症急性肺损伤的保护作用[J]. 中国中医急症,2015,24(5):766-780.
[21] 王丽敏,刘宇,李芝清,等. 脓毒症脑病发病机制研究进展[J]. 中国全科医学,2011,14(18):2101-2103.
[22] 刘芳,冯俊,周文秀,等. 丹参酮改善脓毒症大鼠脑损伤和凋亡的实验研究[J]. 中国中医急症,2015,24(2):242-246.
[23] 张友平,占大钱,陈华文,等. 丹参酮ⅡA 对脓毒症小鼠脑软膜微血流速度和脑组织炎性介质水平的干预作用[J]. 微循环学杂志,2017,27(3):1-4.
[24] Janssens JP, Roux-Lombard P, Pemeger T, et al. Contribution of a IFN—gamma assay in contact tracing for tuberculosis in a Low-incidence, high immigration area[J]. Swiss Med Wkly, 2008, 138(39-40):585-593.
[25] 彭戬, 程光, 马军, 等. 丹参酮ⅡA 对脓毒症大鼠外周血 CD4+T 细胞调节的作用研究[J]. 中国中医急症,2015,24(6):946-957.
[26] Hotchkiss RS, Osmon SB, Chang KC, et al. Accelerated lymphocyte death in sepsis occurs by both the death receptor and mitochondrial pathways[J]. Immunol, 205, 174(8):5110-5118.
[27] 穆雪鹃,傅应云,韩雪梅,等. 脓毒症患者免疫失衡与疾病严重程度的关系[J]. 中国急救医学,2012,32(2):120-123.
[28] 孙宁霞, 冯爱敏. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗对慢性阻塞性肺疾病患者肺功能及免疫功能的影响[J]. 中国药物经济学,2015,10(8):60-62.
[29] 宋立成, 韩志海. 脓毒症相关凝血功能障碍机制及治疗的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志:电子版,2017,10(2):125-129.
[30] 孙建, 吴伟东. 脓毒症相关血小板减少的危险因素及预后分析[J]. 中华危重症医学杂志:电子版,2014,7(3):177-181.
[31] 李兵,段宝民,乔永红,等. 丹参多酚酸盐对严重脓毒症/脓毒症休克凝血功能的影响[J]. 河南大学学报:医学版,2014,33(3):201-203.
[32] 周红成,丁伶灵,赵荣. 丹参对脓毒症小鼠的治疗研究[J]. 临床合理用药,2015,8(11):107-108.

(收稿日期 2018-10-13)