中国中医急症®

JOURNAL OF EMERGENCY IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

月刊 1992年10月创刊 第30卷 第6期(总第278期) 2021年6月15日出版

主 管
国家中医药管理局

主 办
中华中医药学会
100029, 北京市和平街樱花路甲4号
重庆市中医研究院
400021, 重庆市江北区盘溪七支路6号

编辑出版
中国中医急症编辑部
400021, 重庆市江北区盘溪七支路6号
电话：023-67064128 63521390
传真：023-63521393
E-mail：zgzyjzyx@126.com
网址：http://www.zgzyjz.com

投稿方式
登录官网http://www.zgzyjz.com
进入投审稿系统

广告经营许可证
渝工商广字第021614号

印 刷
重庆正光印务股份有限公司

发 行
国内：重庆市邮政局
国外：中国国际图书贸易集团公司
(北京399信箱，100048)
代号M1266

订 购
全国各地邮政局 邮发代号78-98

定 价
每期10.00元 全年120.00元

中国标准连续出版物号
ISSN 1004-745X
CN 50-1102/R

2021年版权归中国中医急症杂志

除非特别声明，本刊刊出的所有文章不代表中华中医药学会和本刊编委会的观点

本刊如有印装质量问题，请向中国中医急症编辑部调换

目 次

·研究报告·

平喘颗粒对哮喘气道相关炎症因子及肺组织HMGB1、TLR4表达的影响 …… 李 星，李竹英，王 珏(941)

半夏泻心汤通过调控HO-1的表达改善脓毒症大鼠肠道损伤的机制研究 …… 刘委宏，郝 浩，刘 阳，张飞虎，孔 立(945)

麻黄细辛附子汤拆方干预CD4+T细胞调控相关细胞因子分泌及STAT6 mRNA表达的研究 …… 张 艺，李廖英子，韩爱庆，吴璐蔚，孙彤彤，范淑月，倪钰莹，刘 敏(950)

疏肝温胆汤对动脉内皮损伤模型兔 LXR、TNF-α的影响 …… 赵 帅，庄杰钦，蔡海荣，郭永宁，张为章，陈伯钧(955)

复方苦参注射液治疗急性出血重症放射性肠炎大鼠的实验研究 …… 许文婧，马玥诗，王 佩，高丽萍，杨志祥，孟令占(959)

天香丹对急性心肌梗死大鼠IL-18表达及心肌超微结构的影响 …… 赵明芬，孙龙飞，安冬青(963)

基于网络药理学探讨参附黄方调治脓毒症的作用机制 …… 张米锋，杨亮亮，郭玉红，徐霄龙，何莎莎，白云静，刘清泉(967)

基于网络药理学探讨犀角地黄汤治疗过敏性紫癜的作用机制 …… 王宁丽，陈绍斐，王 刚，刘学伟，宋纯东(972)

基于网络药理学及系统生物信息学探讨治疗重症哮喘的潜在机制 …… 包婷婷，姚晓彬，张忠德(977)

当归芍药散治疗肠易激综合征分子作用机制的分子对接和网络药理学研究 …… 何锦轶，黄 适，周尧红，谢小玲，覃川峰，王 凯，董 星，黄 鹏(982)

化痰活血方治疗冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)的疗效及对sdLDL-C、hs-CRP的影响 …… 王莹威，王 静，姜 晖(987)

针刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中的临床研究 …… 刘 炜，倪海滨，杭方杰(991)

社区获得性肺炎合并低蛋白血症的中医证候、死亡因素与中药治疗的回顾性分析 …… 黄 洋，袁思成，曹维娟，奚肇庆，芮庆林(995)

中国中医急症杂志
编辑委员会
（以姓氏笔画为序）

顾　问

邓铁涛　冯菊农　李光荣
杜怀棠　周平安　罗本清
钱　英　符为民

名誉主编

王永炎

主　编

晁恩祥

常务副主编

左国庆　王承德　江　洪

副主编

王　左　张洪雷　孙树椿
李佩文　李乾构　沈绍功
姜良铎　姚乃礼　梅广源

编　委

王书臣　王行宽　方国璋
孔　立　冯涤尘　乔之龙
关继华　孙增涛　闫希军
任喜洁　刘　明　刘红旭
刘清泉　曲敬来　朱　敏
朱雅宁　宋一亭　张卫华
张纾难　张念志　张敏州
张素斋　张忠德　李书良
姜树民　肖鲁伟　陈立新
陈远平　陈绍宏　郑　峰
孟智宏　罗　侃　罗　翌
罗　玲　周　奇　赵　静
赵宁波　赵宜军　姚晓青
高　颖　奚肇庆　唐旭东
崔应麟　常毓颖　梅建强
盖国忠　韩　艳　曾定伦
曾晓春　熊旭东　薛一涛
穆来安　魏江磊

参附注射液对急性心力衰竭(心肾阳虚证)患者无创心排量、左心室射血分数及NT-proBNP的影响 …… 张富汉,卢吉锋,岳娇娇(1000)

自拟通络化痰汤治疗脑梗死急性期的临床研究 …… 王　艳,朱继民,王振兴,马奎军,凡启涛,谢道俊,谢亮亮,杨　贤(1003)

感冒退热合剂治疗上呼吸道感染的临床疗效观察 … 张　栋,李旭成,喻　灿,周　芳,周　勇,余莉萍,高　宇,胡瑞英,张德德(1007)

瓜蒌柴胡汤加减联合中药外治法对郁滞期乳痈患者炎症因子的影响 …… 甘　霖,熊志峰,杨化超,王永悦,吕　钢(1010)

健脾利水法治疗肺心病急性加重期合并心衰的临床研究 …… 黎　辉,郭　铁,武紫晖,李　常(1013)

自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化治疗急性咽炎的疗效以及对Th1/Th2平衡、血清SIgA水平的影响 …… 范秀东,杨　雪,任晓楠,任大鹏(1016)

·证治探讨·

从中医“因加而发”角度探析慢性阻塞性肺疾病的急性发作 …… 李　杨,李小娟,栾哲宇(1020)

从伏邪论治儿童过敏性紫癜探析 …… 穆　静,王耀献,胡　艳,郝　静(1024)

从阴火理论论治支气管扩张症迁延期 …… 吴梦滔,林　琳(1027)

基于“少阳火郁”探讨柴胡类方联合火针治疗带状疱疹 …… 李靖遐,冯淑兰,郑会斌(1030)

·临床报道·

半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象的疗效研究 …… 张婧婧,赵一璟,吴　侃,吴亚平,胡　斌,曹　雯(1034)

茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗急性胰腺炎(肝胆湿热证)的疗效观察 …… 马　辉,李　铮,张莹雯,吴朝妍,王佳颖,杨　娜(1037)

中医综合疗法治疗急性亚急性下腰痛的疗效分析 …… 娄祺祺,滕蔚然,金立伦,马碧涛,王乐杨(1040)

自拟溃结方联合脐疗治疗溃疡性结肠炎急性加重期患者临床观察 …… 宋长满,史宝娜,董　毅(1043)

中西医结合治疗妊娠胆汁淤积症临床观察 …… 蔡　蕊,刘小英,蒋冬萍(1047)

不同中医证型急性丘脑梗死患者炎性因子及颈动脉粥样脉硬化的分析 …… 何思颖,沈　强,彭皓均,苗原滔(1050)

除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的临床研究 …… 熊雨墨,李　瑛,马　毅,黄　伟,胡　昊(1053)

泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗急性胰腺炎(瘀毒互结证)的疗效观察 …… 王　卫,戴佩佩,刘　皓,程琴芳(1056)

清肺止咳平喘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热壅肺证)的疗效观察 …… 李　平,黄德亮,万　娅,夏迎春,常曦东(1060)

泻热逐瘀汤对脓毒症相关性急性呼吸窘迫患者血管内皮功能及血清炎性因子水平的影响 …… 焦福智,潘　颖,蔡永登,张胜男(1063)

中国中医急症

月刊 1992年10月创刊
第30卷 第6期(总第278期)
2021年6月15日出版

本刊为
中华中医药学会系列期刊
中医药科技期刊分级目录T2级期刊
中国科技核心期刊
中国中医药优秀期刊
中国科技论文统计源期刊
中国学术期刊数据库源期刊
RCCSE中国核心学术期刊(A)
中国学术期刊(光盘版)全文收录期刊
中国核心期刊(遴选)数据库收录期刊

广告代理
北京纵横杏林广告有限公司

编辑部主任
张洪雷

编辑人员
江 洪 张洪雷 安 浚
王 珏 蔡雨菲 江 莎
寇明星 侯 彬

本 期
责任编辑 江 莎
责任校对 王 珏
英文译校 蔡雨菲 侯 彬 陈 欣

期刊基本参数
CN 50-1102/R * 1992 * m * 16 *188
* zh * p * ¥ 10.00 * *51* 2021-06

加味化痰通络汤联合他汀药物对脑梗死(气虚痰瘀互阻证)患者免疫炎症和神经功能的影响 …… 柳淑青,原 晨,张丽娜,刘宏伟,周 媛,张艳艳(1067)
筋骨平衡推拿法治疗神经根型颈椎病的疗效观察 …… 郭志彬,谭啟恩,李冠彦,李明明,莫华勇(1070)
三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减对肺心病急性发作期患者血液流变学指标及血管内皮功能的影响 …… 陈 蕾,朱百科,马 冲(1074)
桑芩止咳汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效及对氧化应激指标的影响 …… 宋成涛,夏春苗,王 璟(1077)
补阳还五汤治疗急性无骨折脱位型颈髓损伤的疗效观察 …… 乔 旭,朱 伟,谭龙旺,杨利学(1080)

·医籍研析·

《金匮要略》胸满探析 …… 杨真卿,王令敏,庄建国,田雪娇,郭 洁,武 蕾(1083)

·薪火传承·

赵文霞分因分期辨治慢加急性肝衰竭经验 …… 刘江凯,赵文霞(1086)
王行宽教授"肝心同治"在心系疾病治疗中的应用 …… 喻远霞,余桂枝,王宇红,张 稳,范建民(1090)
岭南林氏正骨推拿流派诊治脊源性类冠心病综合征的经验 …… 范志勇,吴 山(1093)
金远林教授针灸治疗卒中后强哭强笑经验 …… 李艺文,邝盈妍,叶宇旋,赵贝贝,李 忍,陈 颖,金远林(1096)

·急症教学研究·

改良的佩顿四步法在中医院洗胃术规范化培训中的探索 …… 梁 红,曾瑞峰, 赖 芳,李国炜,闫春江,张 伟(1098)

·临证经验·

据胡希恕经验从少阳阳明病论治重度哮喘 …… 谭映辉,刘文琛,任伟明,杨祥正(1102)
针刺循经补泻法在带状疱疹治疗中的应用 …… 刘素琴,陈允章(1105)

·综 述·

腰痛中医证候规范化及客观化研究进展 …… 陆庆旺,周红海,秦明芳,陆 延,李东阳,田君明(1108)
益气滋阴活血法治疗冠心病PCI术后疗效的研究进展 …… 赵翊君,牛嘉暄,牛增辉,赵英强(1113)
醒脑开窍针刺法治疗颅脑损伤的研究进展 …… 应明军,谢启平,赖志良,吕志灵,赖一鸣,徐 晶(1117)
中医治疗急性脑梗死的研究进展 …… 丁 毅,邢峰丽(1121)
经皮冠状动脉介入术后胸痛中医证候研究进展 …… 陈慧玲,沈建平(1125)

JOURNAL OF EMERGENCY IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Monthly Established in October 1992 Volume 30 Number 6 June 15, 2021

Responsible Organization

State Administration of Traditional Chinese Medicine

Sponsors

China Association of Chinese Medicine and Pharmacy

Chongqing Academy of Traditional Chinese Medicine

Editing

Editorial Board of Journal of Emergency in Traditional Chinese Medicine

6, Panxi No.7 Branch Road, Jiangbei District, Chongqing, 400021

Tel:023-67064128 63521390

Fax:023-63521393

Email:zgzyjzyx@126.com

Printing

Chongqing Zhengguang Printing Co., Ltd.

Distributor

Domestic: Chongqing Post Office

Overseas: China International Book Trading Corporation

P.O. Box 399, Beijing, China

Code No.M1266

CSSN

ISSN 1004-745X

CN 50-1102/R

CONTENTS IN BRIEF

Effects of Pingchuan Granules on Airway Related Inflammatory Factors and Expressions of HMGB1 and TLR4 in Lung Tissue of Asthma
Li Xing, Li Zhuying, Wang Jue ····· (941)

Effects of *Banxia Xiexin Decoction* on Intestinal Injury in Septic Rats by Regulating HO-1 Expression
Liu Weihong, Hao Hao, Liu Yang, Zhang Feihu, Kong Li ····· (945)

Effect of *Shugan Wendan Decoction* on LXR and TNF-α in Rabbits with Arterial Endothelial Injury
Zhao Shuai, Zhuang Jieqin, Cai Hairong, Guo Yongning, Zhang Weizhang, Chen Bojun ····· (955)

Study on *Compound Kushen Injection* in Treating Acute Severe Hemorrhagic Radiation Enteritis in Rats
Xu Wenjing, Ma Yueshi, Wang Pei, Gao Liping, Yang Zhixiang, Meng Lingzhan ··· (959)

Efficacy and Safety of Different Doses of *Suxiao Jiuxin Pills* in Angina Pectoris: A Meta-analysis

Effect of *Tianxiangdan Pills* on IL-18 Expression and Myocardial Ultrastructure in Rats with Acute Myocardial Infarction
Zhao Mingfen, Sun Longfei, An Dongqing ····· (963)

The Mechanism of ShenFuHuang Formula in the Treatment of Sepsis Based on Network Pharmacology
Zhang Mina, Yang Liangliang, Guo Yuhong, Xu Xiaolong, He Shasha, Bai Yunjing, Liu Qingquan ····· (967)

Study on the Mechanism of *Xijiao Dihuang Decoction* in the Treatment of Henoch-Schonlein Purpura Based on Network Pharmacology
Wang Ningli, Chen Shaofei, Wang Gang, Liu Xuewei, Song Chundong ····· (972)

Exploring the Potential Mechanism of Treating Severe Asthma based on Network Pharmacology and System Bioinformatics
Bao Tingting, Yao Xiaobin, Zhang Zhongde ····· (977)

Study of the Molecular Mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome by Molecular Docking and Network Pharmacology
He Jinyi, Huang Shi, Zhou Yaohong, Xie Xiaoling, Qin Chuanfeng, Wang Kai, Dong Xing, Huang Peng, Li Xingying, Hu Wei, Xiao Jiale ····· (982)

Clinical Efficacy of *Hatan Huoxue Recipe* on Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease (Phlegm and Blood Stasis Type) and Its Effect on sdLDL-C and hs-CRP
Wang Yingwei, Wang Jing, Jiang Hui ····· (987)

Clinical Research of Scalp Acupuncture Combined with Moxibustion on the Points of the Governor Vessel Group for Acute Ischemic Stroke
Liu Wei, Ni Haibin, Hang Fangjie ····· (991)

A Retrospective Analysis of TCM Syndromes, Death Factors and TCM Treatment Intervention of CAP Combined with Hypoproteinemia
Huang Yang, Yuan Sicheng, Cao Weijuan, Xi Zhaoqing, Rui Qinglin ····· (995)

·研究报告·

平喘颗粒对哮喘气道相关炎症因子及肺组织HMGB1、TLR4表达的影响*

李 星[1,2] 李竹英[1] 王 珏[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:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0941-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.001

【摘要】 目的 观察平喘颗粒对哮喘气道相关炎症因子及肺组织高迁移率族蛋白B1(HMGB1)、Toll样受体4(TLR4)表达的影响。**方法** 选择40只BALB/c小鼠随机分为空白组、模型组、布地奈德组、平喘颗粒组,建立哮喘模型,在末次激发24 h后取肺泡灌洗液(BALF)及肺组织标本。HE染色法观察小鼠肺组织炎症浸润情况及炎症评分情况;ELISA法检测小鼠BALF中白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,同时对BALF中的嗜酸性粒细胞(EOS)及中性粒细胞(NEU)数量进行计数;Western blotting检测肺组织HMGB1、TLR4蛋白的表达。**结果** 与空白组比较,模型组的HE染色情况及炎症评分升高,BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α水平升高,BALF中EOS及NEU计数增加,肺组织HMGB1、TLR4表达升高($P<0.01$);与模型组比较,布地奈德组和平喘颗粒组均可显著降低HE染色情况及炎症评分,降低BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平,减少BALF中EOS及NEU计数,降低肺组织HMGB1、TLR4表达($P<0.01$)。**结论** 平喘颗粒可有效减轻炎症细胞的浸润和相关炎症因子的水平,抑制HMGB1、TLR4蛋白表达,改善气道炎症,从而起到治疗哮喘的作用。

【关键词】 哮喘 气道炎症 平喘颗粒 HMGB1 TLR4 小鼠

Effects of Pingchuan Granules on Airway Related Inflammatory Factors and Expressions of HMGB1 and TLR4 in Lung Tissue of Asthma *Li Xing, Li Zhuying, Wang Jue. First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin* 150040, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of Pingchuan Granules on airway related inflammatory factors and expressions of HMGB1 and TLR4 in lung tissue of asthma. **Methods**: Forty BALB/c mice were randomly divided into blank group, model group, budesonide group and Pingchuan Granules group to establish asthma model. BALF and lung tissue samples were collected 24 hours after the last challenge. HE staining was used to observe the inflammatory infiltration and inflammatory score of lung tissue; ELISA was used to detect the levels of IL-1 β, IL-6 and TNF-α in BALF, and the number of eosinophils(EOS) and neutrophils(NEU) in BALF was counted; Western blot was used to detect the expression of HMGB1 and TLR4 Protein in lung tissue. **Results**: Compared with the blank group, the HE staining and inflammation score, IL-1 β, IL-6 and TNF-α levels in BALF, EOS and NEU counts in BALF, and expressions of HMGB1 and TLR4 in lung tissue increased in the model group($P<0.01$); compared with the model group, budesonide group and Pingchuan Granules group could significantly reduce HE staining and inflammation score, and the IL-1β, IL-6 and TNF-α levels in BALF, the number of EOS and NEU in BALF was decreased, and the expression of HMGB1 and TLR4 in lung tissue was decreased($P<0.01$). **Conclusion**: Pingchuan Granules can effectively reduce the infiltration of inflammatory cells and the level of related inflammatory factors, inhibit the expression of HMGB1 and TLR4 Protein, improve airway inflammation, and play a role in the treatment of asthma.

【Key words】 Asthma; Airway inflammation; Pingchuan Granules; HMGB1; TLR4; Mice

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074365);黑龙江中医药大学科研基金面上项目(2019MS11);黑龙江省中医药科研项目(ZHY2020-108);中国民族医药学会科研项目(2020ZY105-510801)
△通信作者(电子邮箱:986681858@qq.com)

支气管哮喘(简称哮喘)是由多种细胞及细胞组分参与的慢性气道炎症性疾病。气道炎症在哮喘的形成和发病中都至关重要,是导致气道高反应及气道重塑的病理基础[1]。哮喘发病过程中炎症细胞的募集、炎症因子的分泌都受到多种因素的影响。有研究指出[2],高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和Toll样受体4(TLR4)在气道炎症中发挥重要作用,其中HMGB1偏于哮喘气道及炎症维持方面,TLR4偏于炎症的免疫调节方面,为研究气道炎症提供新的方向。平喘颗粒是由黑龙江中医药大学附属第一医院呼吸科经过多年临床验证治疗哮喘的经验方化裁而来。前期研究发现,平喘颗粒可抑制上皮细胞转化、自噬及凋亡,调控气道平滑肌细胞增殖及凋亡,抑制血管生成等[3-7],从而减轻哮喘气道重塑。本研究通过卵清蛋白(OVA)致敏和激发建立哮喘小鼠模型,观察小鼠肺组织中HMGB1、TRL4蛋白表达及相关气道炎症因子水平,以此探讨平喘颗粒对哮喘气道炎症的作用,为临床应用提供实验依据。

1　材料与方法

1.1　实验动物

选取40只清洁的健康雄性BALB/c小鼠,体质量(20±3) g,合格证号SCXK(黑)2015-003。小鼠饲养于黑龙江中医药大学实验室,温度21~24 ℃,相对湿度在43%~51%的环境下,适应性喂养1周。

1.2　试药与仪器

1)试剂。卵蛋白(美国Sigma公司,批号:20180511),氢氧化铝干粉(白银良友化学试剂有限公司,批号:20180921),吸入用布地奈德混悬液(澳大利亚Astiazeneca PtyLtd,批号:H20140475),BCA蛋白浓度测定试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,批号:P0012),HE染色试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20181103),抗HMGB1、TLR4抗体(美国Abcam公司,批号:ab79823、ab13556),小鼠白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)酶联免疫检测试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司,批号:EK0394、EK0411、EK0527)。2)药物。平喘颗粒(淫羊藿200 g,炙麻黄100 g,太子参150 g,黄芪150 g,五味子150 g,款冬花150 g,地龙100 g,罂粟壳40 g,知母100 g)由黑龙江中医药大学附属第一医院制剂室提供,10 g/袋,批号:20180723。3)仪器。自制雾化箱(40 cm×35 cm×25 cm),超声雾化器(江苏鱼跃医疗设备有限公司,型号402AI),组织包埋机(美国Thermo公司,型号TEC2800),石蜡切片机(德国Leica公司,型号RM2235),低电子显微镜(奥林巴斯株式会社,型号BX35),电泳仪(北京六一仪器厂,型号DYY-6C),电泳槽(北京六一仪器厂,型号DYCZ-20C),酶联免疫检测仪(美国伯腾仪器有限公司,型号ELX800)。

1.3　分组与造模

健康雄性BALB/c小鼠随机分为空白组、模型组、平喘颗粒组、布地奈德组,每组10只。空白组给予单纯盐酸缓冲盐溶液250 μL及生理盐水代替雾化和激发。除空白组的其余3组于实验第1、7、14天给予的混合液250 μL[25 μg OVA和2.5 mg Al(OH)$_3$]腹腔注射进行致敏,于第21天开始进行雾化激发,每天给予2% OVA溶液进行雾化,每次雾化30 min,连续激发7 d,造成哮喘模型。

1.4　干预方法

于致敏第1天开始对小鼠进行灌胃给药,空白组和模型组给予等体积的0.9%氯化钠注射液灌胃;布地奈德组给予0.5 mg/mL混悬液(吸入用布地奈德混悬液1 mg与0.9%氯化钠注射液2 mL),每次雾化30 min;平喘颗粒组给予平喘颗粒药液(31.2 g/kg)灌胃,给药时间同布地奈德组雾化时间。给药时间共2周,各组均于末次激发24 h后处死。

1.5　标本采集与检测

1.5.1　小鼠肺组织病理染色及炎症评分　将取出的肺组织进行HE染色,进行脱水-透蜡-包埋-切片处理,后经蒸馏水清洗后分别置于苏木素水溶液和伊红染色液中进行染色,然后脱水,封片,于显微镜下观察病理染色情况。支气管周围及其周围炎症评分情况根据HE染色进行判断,标准如下[8-9]。0分:无炎症细胞。1分:少许炎症细胞。2分:较多分布不均匀的炎症细胞,或炎症细胞形成环状,局部炎症浸润。3分:大量分布均匀的炎症细胞,少见聚集成团,或炎症细胞形成环状,炎症范围小于1/3的肺横截面积。4分:大量炎症细胞聚集成团,或炎症细胞形成环状,炎症范围在1/3~2/3肺横截面积。

1.5.2　小鼠BALF中嗜酸性粒细胞(EOS)、中性粒细胞(NEU)计数及相关炎症因子水平的检测　将小鼠麻醉处死后,打开胸腔,结扎右肺主支气管。用0.9%氯化钠注射液0.5 mL刺入主支气管进行左肺支气管肺泡灌洗,重复3次,回收BALF。在4 ℃条件下1 500 r/min离心5 min得到上清液,-80 ℃条件下保存。用重悬液沉淀细胞,取细胞悬液制作图片并晾干,显微镜下行BALF中EOS及NEU的计数。按照ELISA试剂盒说明书操作,进行BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α水平的检测。

1.5.3　小鼠肺组织HMGB1、TLR4蛋白检测　取小鼠右肺组织样本,加入细胞裂解液,离心后收集上清液,用BCA法测定蛋白浓度。按照比例配置凝胶,将蛋白按照顺序加入上样孔内,80 V电压电泳40 min,后调节120 V恒压2 h条件下将蛋白移至PVDF膜,脱脂牛奶封闭1 h,加入稀释后的一抗HMGB1、TLR4和β-actin单克隆抗体,4 ℃孵育过夜,加入HRP标记的二抗,室

温孵育1 h，进行洗涤，ECL发光底物显影，用软件分析条带光密度值，以β-actin蛋白灰度值为内参，以目的条带的密度值与内参β-actin的密度值之比作为相对表达量。

1.6 统计学处理

应用SPSS25.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用方差分析，单向有序分类变量用非参数检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠HE病理染色及炎症评分情况

见图1~图2，表1。镜下可见，空白组肺泡结构基本正常，间隔无水肿增厚，无明显炎症细胞浸润；模型组肺泡结构被破坏，可见大量炎性细胞浸润，间隔水肿增厚，支气管管壁明显变窄；平喘颗粒组及布地奈德组与模型组比较，支气管周围及血管外周炎症明显减少，支气管管腔无明显狭窄。炎症评分结果表明：与空白组比较，模型组气道炎症评分明显升高($P<0.01$)；与模型组比较，平喘颗粒组和布地奈德组气道炎症评分明显降低($P<0.01$)；平喘颗粒组和布地奈德组比较无显著性差异($P>0.05$)。

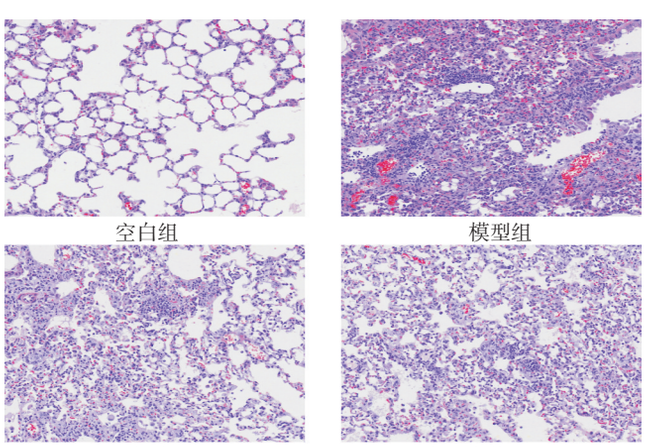


图1 各组小鼠肺组织结构(HE染色，200倍)

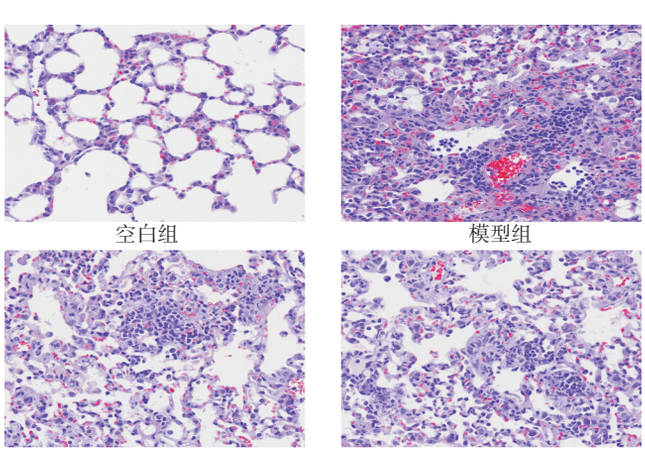


图2 各组小鼠肺组织结构(HE染色，400倍)

表1 各组小鼠炎症评分情况

组 别	n	评分情况					秩平均值
		0分	1分	2分	3分	4分	
空白组	10	5	5	0	0	0	12.25
模型组	10	0	2	4	3	1	31.65$^{\#\#}$
平喘颗粒组	10	2	6	1	1	0	19.40**
布地奈德组	10	3	4	3	0	0	18.70**

注：与正常组比较，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较，$^{**}P<0.01$；与布地奈德组比较，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

2.2 各组小鼠BALF中EOS及NEU计数比较

见表2。与空白组比较，模型组EOS及NEU计数明显升高($P<0.01$)；与模型组比较，平喘颗粒组和布地奈德组可明显降低EOS及NEU计数($P<0.01$)；平喘颗粒组和布地奈德组比较无显著性差异($P>0.05$)。

表2 各组小鼠BALF中EOS及NEU计数比较($\times10^5$/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	EOS	NEU
空白组	10	0.29±0.12	0.18±0.06
模型组	10	3.86±0.82$^{\#\#}$	2.57±0.86$^{\#\#}$
平喘颗粒组	10	1.24±0.24**	0.73±0.13**
布地奈德组	10	1.18±0.33**	0.69±0.15**

2.3 各组小鼠BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平比较

见表3。与空白组比较，模型组IL-1β、IL-6、TNF-α水平明显升高($P<0.01$)；与模型组比较，平喘颗粒组和布地奈德组IL-1β、IL-6、TNF-α明显降低($P<0.01$)；平喘颗粒组和布地奈德组比较，平喘颗粒组IL-6明显低于布地奈德组($P<0.01$)，而两组的IL-1β、TNF-α比较无显著性差异($P>0.05$)。

表3 各组小鼠BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α水平比较(pg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	IL-1β	IL-6	TNF-α
空白组	10	26.52±8.82	39.85±4.28	48.98±6.11
模型组	10	190.67±18.64$^{\#\#}$	143.52±9.68$^{\#\#}$	224.14±13.55$^{\#\#}$
平喘颗粒组	10	89.36±11.57$^{\#\#**}$	63.32±5.43$^{\#\#**\triangle\triangle}$	86.13±12.64$^{\#\#**}$
布地奈德组	10	90.96±7.42$^{\#\#**}$	76.77±2.62$^{\#\#**}$	84.28±9.73$^{\#\#**}$

2.4 各组小鼠肺组织中HMGB1、TLR4蛋白表达比较

见图3，表4。与空白组比较，模型组HMGB1、TLR4的表达明显升高($P<0.01$)，与模型组比较，平喘颗粒组和布地奈德组HMGB1、TLR4的表达明显降低($P<0.01$)；平喘颗粒组和布地奈德组比较无显著性差异($P>0.05$)。

3 讨 论

平喘颗粒经过多年的临床与实验研究已颇见成

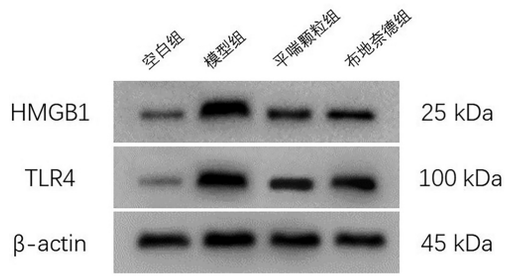


图3　各组小鼠肺组织中HMGB1、TLR4蛋白表达情况

表4　各组小鼠肺组织中HMGB1、TLR4蛋白表达比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	HMGB1	TLR4
空白组	10	0.346±0.075	0.288±0.006
模型组	10	1.075±0.091##	0.926±0.019##
平喘颗粒组	10	0.546±0.033##**	0.576±0.01##**
布地奈德组	10	0.505±0.465##**	0.615±0.012##**

效，为本院呼吸科常用的平喘方。全方由淫羊藿、炙麻黄、太子参、黄芪、五味子、款冬花、地龙、罂粟壳、知母组成。其中淫羊藿温补肾阳、炙麻黄温补肺阳，二者合而为君，共奏温阳平喘之功。黄芪补肺脾之阳，太子参补脾肺之气，五味子敛肺补肾，款冬花润肺止咳，地龙清肺平喘，以上5味共为臣药。罂粟壳敛肺止咳，为方中之佐药。知母润肺止咳，引方中诸药归肺肾二经，诸药合用共奏温阳益气、化痰平喘之功。现代药理学研究发现，方中君药淫羊藿的有效成分淫羊藿苷能够降低脂多糖诱导的HMGB1高表达[10]，抑制TRL4及其下游核转录因子-κB(NF-κB)信号通路的活化[11]，从而减轻炎症反应。君药麻黄水提物可降低哮喘小鼠支气管及其周围组织炎症，降低BALF中EOS及NEU计数，降低肺组织炎症因子及Eotaxin的表达，起到抗炎作用[12]。因此，本研究认为平喘颗粒可能通过降低HMGB1、TLR4的表达及相关炎症因子的水平，减轻哮喘小鼠的气道炎症，并通过实验进一步证实。

HMGB1为富含活性染色质的一种非组蛋白，存在于在细胞核内，在调控DNA复制、修复和转录方面发挥作用。当细胞受到炎症刺激时，核膜通透性增加，HMGB1分泌到细胞质中，然后由嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞等主动分泌到胞外环境中[13-14]，与Toll样受体及晚期糖基化终产物受体结合传递细胞内信号[15]，发挥促炎作用。TLR4为Toll样受体中的一员，当病原体侵袭机体时，可诱导炎性反应并促进炎性细胞的转录、表达及释放[16]，其产生炎症反应主要是与介导NF-κB增加有关，进而导致下游炎症反应，TLR4/NF-κB被普遍认为是导致疾病炎症的重要通路[17-18]，在启动和调节炎症中发挥重要作用，从众多研究中可发现，HMGB1和TLR4参与了急性肺损伤、慢性阻塞性肺疾病(COPD)、过敏性鼻炎等多种疾病炎症反应[19-21]，其中也包括哮喘。有研究报道，OVA诱导的哮喘模型小鼠TLR4及HMGB1表达量明显升高，同时会释放IL-1β、IL-6、TNF-α等细胞因子[22-23]。HMGB1与TLR4结合后会诱导内皮细胞活化，募集炎症细胞，主要是EOS[24]。经过TLR4抑制剂或抗HMGB1抗体干预后，可降低哮喘小鼠炎性细胞数量、炎性细胞积聚及炎症因子的水平[25]，由此可知TLR4和HMGB1参与了哮喘气道炎症，可作为哮喘气道炎症的生物标志物。

在本实验中，我们通过OVA制备哮喘小鼠模型发现，模型组的哮喘小鼠HE染色及炎症评分改变明显，BALF中EOS计数、NEU计数、IL-1β、IL-6、TNF-α水平较空白组明显升高，肺组织中HMGB1、TLR4表达明显上升，应用平喘颗粒后可减轻炎症浸润、降低炎症评分，明显降低嗜酸性粒细胞和中性粒细胞计数及BALF中IL-1β、IL-6、TNF-α的水平，肺组织中HMGB1、TLR4表达也明显下降，得出的结果与文献报道基本一致[26]。本实验提示平喘颗粒可有效减轻炎症细胞的浸润和相关炎症因子的水平，抑制HMGB1、TLR4蛋白表达，改善气道炎症，从而起到治疗哮喘的作用，在抑制气道炎症方面值得应用与推广。

参 考 文 献

[1] 史莹，毛山，叶亮，等. Kv1.3通道在哮喘患者外周血T淋巴细胞中的表达及对Th2细胞因子的影响[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2018，38(10)：1361-1364.

[2] 乔俊英，张艳丽，宋丽，等. 高迁移率族蛋白B1和Toll样受体4与哮喘气道炎症的关系及维生素D的作用[J]. 西安交通大学学报(医学版)，2017，38(4)：529-535.

[3] 蒋鹏娜，王丽洁，李星，等. 平喘颗粒对气道上皮细胞自噬及凋亡的抑制作用探讨[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：1902-1905.

[4] 袁星星，师留杰，李竹英. 平喘颗粒对支气管哮喘小鼠肺泡灌洗液外泌体中TGF-β1表达及其介导的上皮间质转化的影响[J]. 中华中医药杂志，2020，35(5)：2644-2648.

[5] 李竹英，田春燕，蒋鹏娜，等. 基于PI3K/Akt/mTOR信号通路探讨平喘颗粒对气道上皮细胞自噬的作用机制[J]. 中华中医药杂志，2019，34(11)：5094-5098.

[6] 袁星星，田春燕，师留杰，等. 平喘颗粒对哮喘小鼠肺泡灌洗液中外泌体的分泌及miR-23b介导的气道平滑肌细胞增殖的影响[J]. 中华中医药杂志，2019，34(5)：2007-2011.

[7] 马莹，刘建秋，王雪慧. 平喘颗粒对哮喘大鼠VEGF、bFGF表达及气道重塑的影响[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(2)：191-193，223.

[8] 王基云，王丹，姜玥，等. 宁夏沙枣花乙醇提取物对哮喘模型小鼠气道炎症的实验研究[J]. 中药药理与临床，2019，35(1)：99-103.

[9] 周玉波，扶招弟，周丽芬，等. 硫化氢对臭氧致小鼠气道炎症的影响[J]. 中国病理生理杂志，2016，32(10)：1837-1842.

(下转第949页)

·研究报告·

半夏泻心汤通过调控HO-1的表达改善脓毒症大鼠肠道损伤的机制研究*

刘委宏 郝 浩 刘 阳 张飞虎 孔 立△
(山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0945-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.002

【摘要】 目的 研究半夏泻心汤对脓毒症大鼠肠道损伤的影响,并基于HO-1的表达探讨半夏泻心汤减轻肠道损伤的作用机制。**方法** 将60只雄性健康SD大鼠随机分为假手术组、脓毒症组、半夏泻心汤组。采用盲肠结扎穿孔法制备脓毒症大鼠模型,术后均予以生理盐水按10 mL/kg灌胃,半夏泻心汤组予半夏泻心汤10 mL/kg灌胃。造模后24 h麻醉取血并留取小肠标本。利用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测各组大鼠血清、肠道血红素加氧酶-1(HO-1)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)等炎症细胞因子的表达水平,同时进行大鼠肠道组织形态学检查,并观察小肠组织光镜下的病理变化及病理评分比较。**结果** 脓毒症组及半夏泻心汤组大鼠血清及肠道IL-6、TNF-α含量较假手术组均明显升高,其中脓毒症组明显高于半夏泻心汤组($P<0.01$);脓毒症组与半夏泻心汤组血清及肠道HO-1、IL-10含量较假手术组均明显升高,其中半夏泻心汤组明显高于脓毒症组($P<0.01$);脓毒症组与半夏泻心汤组小肠组织病理学评分较假手术组明显升高,脓毒症组明显高于半夏泻心汤组($P<0.01$)。**结论** 半夏泻心汤能有效改善胃肠功能,对肠道有保护作用,其机制可能是半夏泻心汤通过上调HO-1表达,减轻炎症反应。

【关键词】 脓毒症 半夏泻心汤 肠道损伤 血红素加氧酶-1 炎症因子 大鼠

Effects of *Banxia Xiexin Decoction* on Intestinal Injury in Septic Rats by Regulating HO-1 Expression

Liu Weihong, Hao Hao, Liu Yang, Zhang Feihu, Kong Li. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250014, *China.*

【Abstract】 Objective: To study the effect of *Banxia Xiexin Decoction* on intestinal injury in septic rats and to explore the mechanism based on HO-1 expression. **Methods**: A total of 60 Sprague-Dawley(SD) male rats were randomly divided into sham group, sepsis group and *Banxia Xiexin Decoction* group. Septic rat model was established using cecal ligation puncture(CLP). Both the sham group and the sepsis group were given 10 mL/(kg·d) of normal saline, while *Banxia Xiexin Decoction* group were given 10 mL/(kg·d) of traditional Chinese medicine decoction. Blood and ileum were collected 24 h after modeling. The concentration of HO-1, TNF-α, IL-6 and IL-10 in serum and ileum homogenate was measured by ELISA. Ileum was investigated by means of histopathology and pathological score of each group were compared. **Results**: The serum and intestinal IL-6 and TNF-α levels of rats in the sepsis group and the *Banxia Xiexin Decoction* group were significantly higher than those in the sham group, and the sepsis group was significantly higher than that in the *Banxia Xiexin Decoction* group($P<0.01$); the serum and intestinal HO-1 and IL-10 levels in the sepsis group and the *Banxia Xiexin Decoction* group were significantly higher than those in the sham group, and the *Banxia Xiexin Decoction* group was significantly higher than that in the sepsis group($P<0.01$); the histopathological scores of the intestine in the sepsis group and the *Banxia Xiexin Decoction* group were significantly higher than those in the sham group, and the sepsis group was significantly higher than that in the *Banxia Xiexin Decoction* group($P<0.01$). **Conclusion**: *Banxia Xiexin Decoction* can alleviate intestinal injury in septic rats, and its mechanism may be related to up-regulation of HO-1 and reduction of inflammatory response.

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81704028,81974545);国家中医药管理局科研专项(JDZX2015302);山东省重点研发计划(2016GSF202029);山东省自然科学基金(ZR2017MH073,ZR2019MH057);山东省科技发展计划(2019-0122,2019-1061),睿E急诊医学研究专项基金(R2019001);山东省博士后创新项目(20200326);济南市科技发展计划(201907036)
△通信作者(电子邮箱:konglizy2@126.com)

【Key words】 Sepsis; *Banxia Xiexin Decoction*; Intestinal injury; HO-1; Inflammatory factor; Rats

脓毒症是感染导致宿主内环境失调从而危及生命的器官功能障碍[1-2]，胃肠道是人体的中心器官，目前已经证实胃肠道是脓毒症发生时首先受到侵害的器官[3]，在脓毒症发生的过程中，组织器官缺血缺氧和全身性的强烈炎症反应可导致肠道损伤，而肠道损伤又可使得肠道屏障功能遭到破坏，从而进一步加重炎症反应。目前认为血红素加氧酶-1（HO-1）是调控炎症反应的关键环节之一，有研究[4-5]显示HO-1对于脓毒症相关的肠损伤具有显著的保护作用。脓毒症肠道损伤中医的根本病机是气机逆乱，因此调理中焦气机是治疗脓毒症肠道损伤的根本治法。半夏泻心汤为《伤寒论》经典方剂，具有辛开苦降、调和脾胃阴阳的作用，切中脓毒症肠道损伤的病机，前期研究发现半夏泻心汤治疗脓毒症肠道损伤有一定的疗效[6-7]。本研究通过盲肠结扎穿孔（CLP）法建立脓毒症模型，并探讨半夏泻心汤通过调控HO-1的表达改善脓毒症大鼠肠道损伤的机制。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　清洁级6～7周龄SD大鼠60只，体质量220~260 g，购自济南福乐生物技术有限公司（批号：37009200012845）。室温25 ℃左右，标准饲料喂养，自由进水饲养。

1.2　*实验药物*　半夏泻心汤：法半夏15 g，干姜9 g，黄芩9 g，黄连6 g，人参9 g，炙甘草9 g，生大黄3 g，熟大黄3 g，大枣4枚。饮片均购自北京同仁堂公司，经鉴定符合《中国药典》相关规定。药材水煎浓缩成含生药1 g/mL药液，置4 ℃冰箱保存备用。

1.3　*试剂与仪器*　HO-1、白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）ELISA试剂盒均购自济南依科赛生物制品有限公司；低速医用离心机型，型号400C型，白洋医疗器械有限公司；-86 ℃低温冰箱，型号DW-HL388，中科美菱低温科技股份有限公司；电子天平，型号ME235P，上海瑶新电子科技有限公司；微量移液器，型号KJ42278，上海沃元科技有限公司；酶标仪，450 nm检测波长滤光片，570 nm或630 nm校正波长滤光片。

1.4　*分组与造模*　将60只SD大鼠适应性饲养3 d采用随机数字表法分为假手术组、脓毒症组、半夏泻心汤组，每组20只。手术前12 h禁食不禁水，脓毒症组和半夏泻心汤组采用CLP法[8]制备脓毒症大鼠模型：10%水合氯醛（3 mL/kg）腹腔注射麻醉，上腹部正中切口，探查取出盲肠，分离肠系膜，在所分离盲肠远端1/3处用4号线结扎，用16号针穿2孔，然后轻轻挤出少许肠内容物于腹腔内，回纳盲肠，后分层缝合腹腔，术后6 h成模。假手术组开腹后，探查腹腔后关腹，其他操作相同。

1.5　*给药方法*　成模后假手术组与脓毒症组术后均予生理盐水按10 mL/kg灌胃，隔6 h　1次，共给药3次；半夏泻心汤组术后予半夏泻心汤10 mL/kg灌胃。本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准。

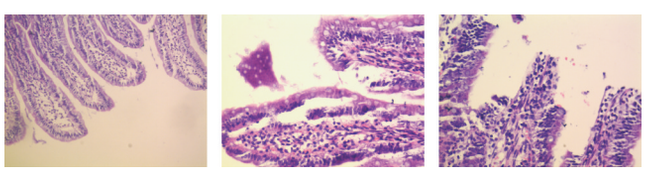
1.6　*标本采集与检测*　1）成模后24 h用10%水合氯醛（3 mL/kg）腹腔注射麻醉大鼠，腹主动脉取血后分离血清，采用ELISA法检测血清HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10的含量，操作按试剂盒说明书进行。2）采用脊椎脱臼法处死大鼠近回盲端取回肠组织约3~4 cm，清洗后分为2份。一份放入装有10%甲醛溶液中固定，石蜡包埋切片后苏木精-伊红（HE）染色，镜下观察回肠组织病理学变化，并进行病理学评分[9]；另一份称重后加入预冷的磷酸盐缓冲液（PBS），按1 g（组织湿重）/mL浓度配制，粉碎器粉碎后10 000 r/min离心10 min取上清液，制得10%肠道组织匀浆，应用ELISA法检测回肠组织HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10的含量，操作按试剂盒说明书进行。

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，组间比较使用单因素方差分析，采用LSD-t检验，若方差不齐则用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠一般情况比较*　假手术大鼠行为表现未见显著异样反应。脓毒症模型组大鼠在造模后3 h可见蜷缩、反应迟钝、竖毛、泄泻、发热寒战等异常表现。半夏泻心汤组大鼠上述症状较脓毒症组轻微，活动较多。

2.2　*各组大鼠肠道标本病理损伤及评分*　见图1。假手术组大鼠回肠组织光镜下可见黏膜绒毛排列整齐，上皮细胞结构完整，未见明显病理改变；半夏泻心汤组大鼠肠道组织光镜下可见黏膜绒毛结构相对完整，排列较假手术组略杂乱，上皮细胞轻度水肿，可见炎性细胞浸润，提示其组大鼠肠道病变较轻。脓毒症组大鼠肠道组织镜下可见黏膜萎缩明显，绒毛结构被破坏、排列杂乱，甚至可见断裂、脱落，上皮细胞出现变性、坏死，可见固有层裸露、水肿，炎性细胞浸润加重。与假手术组相比，半夏泻心汤组和脓毒症组大鼠回肠组织



假手术组　　半夏泻心汤组　　脓毒症组

图1　各组大鼠光镜下回肠组织病理（HE染色，400倍）

病理学评分增高($P<0.05$)；半夏泻心汤组与脓毒症组相比，肠道损伤评分减低($P<0.05$)。见表1。

表1 各组大鼠回肠组织病理学评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	回肠组织病理学评分
假手术组	20	0.70±0.67
脓毒症组	20	3.90±0.74*
半夏泻心汤组	20	2.90±1.20$^{*\triangle}$

注：与假手术组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与脓毒症组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

2.3 各组大鼠回肠组织HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10含量比较 见表2。脓毒症组、半夏泻心汤组大鼠HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10水平较假手术组均明显升高($P<0.01$)。半夏泻心汤组回肠组织HO-1、IL-10含量均较脓毒症组显著升高，而回肠组织TNF-α、IL-6含量较脓毒症组显著降低(均$P<0.01$)。

表2 各组大鼠回肠组织HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10含量比较(pg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	HO-1	TNF-α	IL-6	IL-10
假手术组	20	234.23±70.38	34.18±7.52	18.37±4.54	28.67±4.87
脓毒症组	20	1 182.35±133.40**	404.87±37.34**	243.00±43.17**	44.49±7.19**
半夏泻心汤组	20	3 166.08±253.93$^{**\triangle\triangle}$	123.13±24.90$^{**\triangle\triangle}$	107.83±15.53$^{**\triangle\triangle}$	90.48±8.12$^{**\triangle\triangle}$

2.4 各组大鼠血清HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10含量比较 见表3。脓毒症组、半夏泻心汤组大鼠血清HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10水平较假手术组均明显升高($P<0.01$)。半夏泻心汤组血清HO-1、IL-10含量均较脓毒症组显著升高，而血清TNF-α、IL-6含量较脓毒症组显著降低(均$P<0.01$)。

表3 各组大鼠血清HO-1及TNF-α、IL-6、IL-10含量比较(pg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	HO-1	TNF-α	IL-6	IL-10
假手术组	20	256.67±48.90	23.14±5.14	107.72±12.31	35.90±8.26
脓毒症组	20	872.18±286.52**	74.47±8.13**	184.00±11.93**	46.49±7.50**
半夏泻心汤组	20	1 413.30±113.02$^{**\triangle\triangle}$	29.63±4.39$^{**\triangle\triangle}$	130.43±8.94$^{**\triangle\triangle}$	77.95±8.24$^{**\triangle\triangle}$

3 讨 论

脓毒症是近年重症医学研究领域中的热点及难点，目前已证实胃肠道是脓毒症发生时首先侵犯的器官，也是脓毒症并发和加重多器官功能障碍综合征(MODS)的关键点[10]。因此保护和恢复胃肠道功能是治疗脓毒症的重要手段。脓毒症肠道损伤发生的早期，炎症诱导单核巨噬细胞、中性粒细胞和局部产生的过量TNF-α、白细胞介素-1(IL-1)等促炎细胞因子由局部进入血液循环，这些因子不仅自身激活，还能诱导IL-6、白细胞介素-8(IL-8)等炎症因子的增高，扩大色炎症因子激活引起级联反应，造成炎症介质的过度释放[11]。机体过度放大的炎症反应是导致脓毒症发病及加重的主要根源，研究证实核因子-κB(NF-κB)具有调控复杂的炎症细胞因子网络的重要作用。NF-κB由内毒素激活后，进入细胞核，通过调控TNF-α和IL-1等炎症介质的基因表达，进一步作用于巨噬细胞等产生大量IL-6、IL-8等继发性细胞因子和介质[12]，与此同时，机体也开始释放IL-10等抗炎细胞因子，这些炎性介质和细胞因子反过来又可以进一步激活NF-κB，从而形成正反馈的级联放大效应，产生过度的炎症反应，进一步加重组织和细胞的损害[13]。有研究[14-16]显示，HO-1能够抑制NF-κB激活，减轻机体炎症反应。HO-1是一种应激诱导的蛋白，是降解血红素为胆绿素、一氧化碳(CO)和亚铁的限速酶[17]。应激状态下，HO-1通过维持微循环正常功能、抗炎症反应和抗氧化等机制保护细胞[13-22]。目前认为HO-1是调控炎症反应的关键环节之一，HO-1能够抑制NF-κB激活，从而影响级联效应调控炎症因子的表达，从而能减轻机体炎症反应。促炎细胞因子中TNF-α、IL-6是主要的细胞因子，而抗炎细胞因子IL-10具有抑制促炎细胞因子释放的作用。有研究[23-24]显示HO-1对脓毒症相关的肠损伤具有显著的保护作用。

对于脓毒症肠道损伤的治疗，目前主要以保护肠道屏障功能和维持胃肠道菌群分布为主[25]，临床疗效较差，难以取得突破性进展。中医学认为脓毒症肠道损伤的根本病机为气机逆乱[31]。脓毒症肠道损伤，病位在脾胃中焦，中焦为沟通上下焦的枢纽，是逆转五脏气机逆乱的关键，中焦气机紊乱，阻碍气血津液的运行，引起全身气机紊乱。因此治疗脓毒症肠道损伤的根本治法为调节中焦气机。半夏泻心汤具有辛开苦降、调和脾胃阴阳的作用，切中脓毒症胃肠功能障碍的病机，临床以半夏泻心汤方加减以促气机之调畅，复肺之升降，从而改善脓毒症胃肠功能障碍患者转归及预后。

前期研究发现半夏泻心汤治疗脓毒症肠道损伤有一定的疗效[6,26]，在观察半夏泻心汤治疗脓毒症肠道损伤的临床疗效实验中，发现应用半夏泻心汤组(治疗组)总有效率高于对照组，治疗组胃肠功能障碍评分、肠内营养耐受率、中医症状改善率、急性生理与慢性健康Ⅱ(APACHEⅡ)评分及血清白细胞计数、血清降钙素原水平均优于对照组[27]。进行动物实验发现，对SD大鼠进行脓毒症造模后，应用半夏泻心汤治疗，血清中反映肠道机械屏障损伤的指标(细菌内毒素、二胺氧化酶、D-乳酸)明显降低，小肠病理改变减轻[28]。本研究以前期研究为基础，利用ELISA法对血清及肠道组织中HO-1及炎症因子TNF-α、IL-6、IL-10进行水平检测，在蛋白水平进行分析研究，并通过分析HO-1的表

达对炎症因子TNF-α、IL-6、IL-10的影响，进一步明确半夏泻心汤对肠道损伤的调控机制。结果发现半夏泻心汤组大鼠肠道组织黏膜损伤症状明显轻于脓毒症组，血清及肠道组织中HO-1水平升高，抗炎因子IL-10水平明显升高、促炎因子TNF-α、IL-6水平明显降低。综上所述，半夏泻心汤可上调脓毒症大鼠HO-1表达，抑制炎症反应，减轻肠道损伤。

本实验按照临床常规用药剂量进行研究，在前期预实验中进行药物剂量分组观察大鼠死亡率，证实本文研究剂量死亡率最低，但未证实其炎症因子及肠道损伤等指标相关性，后期实验需进一步完善。本实验研究已初步验证半夏泻心汤对脓毒症肠道损伤的保护与上调HO-1的表达有关，但药物与HO-1表达、肠道损伤之间的因果关系以及其他作用机制尚需进一步研究。

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] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒症休克治疗指南(2014)[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(6): 401-426.

[3] Carrio CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome[J]. Arch Surg, 1986, 121(2): 196-208.

[4] Fujii H, Takahashi T, Nakahira K, et al. Protective role of heme oxygenase-1 in the intestinal tissue injury in an experimental model of sepsis[J]. Critical Care Medicine, 2003, 31(3): 893-902.

[5] Uehara K, Takahashi T, Fujii H, et al. The lower intestinal tract-specific induction of heme oxygenase-1 by glutamine protects against endotoxemic intestinal injury[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 381-90.

[6] 孔立，郭琪钰，赵浩. 脓毒症胃肠功能障碍中医证候分布规律探讨[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013; 20(3): 134-137.

[7] 李宇航，王庆国，牛欣，等. 半夏泻心汤配伍意义的拆方研究—调节胃分泌作用的实验观察[J]. 北京中医药大学学报, 1999, 22(5): 49.

[8] Park JH, Lee WR, Kim HS, et al. Protective effects of melittin on tumor necrosis factor-α induced hepatic damage through suppression of apoptotic pathway and nuclear factor-kappa B activation[J]. Experimental Biology & Medicine, 2014, 239(12): 1705-1714.

[9] Manu KA, Shanmugam MK, Li F, et al. Simvastatin sensitizes human gastric cancer xenograft in nude mice to capecitabine by suppressing nuclear factor-kappa B-regulated gene products[J]. J Mol Med(Berl), 2014, 92(3): 267-276.

[10] Carrio CJ, Meakins JL, Marshall JC, et al. Multiple-organ-failure syndrome[J]. Arch Surg, 1986, 121(2): 196-208.

[11] Malleo G, Mazzon E, Siriwardena AK, et al. Role of tumor necrosis factor-alpha in acute pancreatitis: from biological basia to clinical evidence[J]. Shock, 2007, 28(2): 130-140.

[12] 梁英健，李鑫，张晓娟，等. NF-κB在脓毒症血浆诱导的内皮细胞损伤和凋亡中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(8): 1508-1511.

[13] Kook SH, Choi KC, Lee YH, et al. Raphanus sativus L. seeds prevent LPS-stimulated inflammatory response through negative regulation of the p38 MAPK-NF-κB pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 23(2): 726-34.

[14] Li YY, Huang SS, Lee MM, et al. Anti-inflammatory activities of cardamonin from Alpinia katsumadai through heme oxygenase-1 induction and inhibition of NK-κB and MAPK signaling pathway in the carrageenan-induced paw edema[J]. Int Immunopharmacol, 2015, 25(2): 332-9.

[15] Gong X, Zhang L, Jiang R, et al. Anti-inflammatory effects of mangiferin on sepsis-induced lung injury in mice via up-regulation of heme oxygenase-1[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(6): 1173-81.

[16] Ha YM, Ham SA, Kim YM, et al. β1-adrenergic receptor-mediated HO-1 induction, via PI3K and p38 MAPK, by isoproterenol in RAW 264.7 cells leads to inhibition of HMGB1 release in LPS-activated RAW 264.7 cells and increases in survival rate of CLP-induced septic mice[J]. Biochem Pharmacol, 2011, 82(7): 769-777.

[17] Zhu X, Fan WG, Li DP, et al. Heme oxygenase-1 system and gastronintestinal inflammation: a short review[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(38): 4283-4288.

[18] Scott JR, Cukiemik MA, Ott MC, et al. Low-dose inhaled carbon monoxide attenuates the remote intestinal inflammatory response elicited by hindlimb ischemia- reperfusion[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2009, 296(1): G9-G14.

[19] Wang CF, Wang ZY, Li JY.Dual protective role of HO-1 in transplanted liver grafts: a review of experimental and clinical studies[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(26): 3101-3108.

[20] Tamion F, Richard V, Renet S, et al. Protective effects of heme-oxygenase expression against endotoxic shock: inhibition of tumor necrosis factor-alpha and augmentation of interleukin-10[J]. J Trauma, 2006, 61(5): 1078-1084.

[21] Castilho A, Aveleira CA, Leal EC, et al. Heme oxygenase-1 protects retinal endothelial cells against high glucose-and oxidative/nitrosative stress- induced toxicity[J]. PLoS One, 2012, 7(8): e42428.

[22] Yoo SJ, Nakra NK, Ronnett GV, et al. Protective effects of inducible HO-1 on oxyen toxicity in rat brain endothelial microvessel cell[J]. Endocrinol Metab(Seoul), 2014, 29(3): 356-362.

[23] Fujii H, Takahashi T, Nakahira K, et al. Protective role of heme oxygenase-1 in the intestinal tissue injury in an experi-

mental model of sepsis[J]. Crit Care Med, 2003, 31(3): 893-902.
[24] Uehara K, Takahashi T, Fujii H, et al. The lower intestinal tract-specific induction of heme oxygenase-1 by glutamine protects against endotoxemic intestinal injury[J]. Crit Care Med, 2005, 33(2): 381-390.
[25] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, et al. Gastrointestinal function in intensive care patients terminology, definitions and management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394.
[26] 孔立, 卢笑晖, 江涛. 全身炎症反应综合征的根本病机是气机逆乱[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 68-70.
[27] 张飞虎, 孙雨菡, 孔立, 等. 半夏泻心汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7): 1367-1369.
[28] 刘阳, 刘委宏, 郝浩, 等. 半夏泻心汤对脓毒症大鼠肠道机械屏障的保护作用研究[J]. 中国中医急症, 2020, 29(1): 5-8.

(收稿日期2020-12-16)

(上接第944页)

[10] Liu L, Zhao Z, Lu L, et al. Icariin and icaritin ameliorated hippocampus neuroinflammation via inhibiting HMGB1-related pro-inflammatory signals in lipopolysaccharide-induced inflammation model in C57BL/6J mice[J]. Int Immunopharmacol, 2019(68): 95-105.
[11] 唐冰雪, 张源文, 吴雅晨, 等. 淫羊藿苷对脑缺血再灌注大鼠的神经保护及小胶质细胞TLR4/NF-κB通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 47-52.
[12] 王娇, 熊瑛, 熊彬, 等. 麻黄水提物雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 304-307.
[13] Tang D, Shi Y, Kang R, et al. Hydrogen peroxide stimulates macrophages and monocytes to actively release HMGB1[J]. J Leukoc Biol, 2007, 81(3): 741-747.
[14] Lee CC, Lai YT, Chang HT, et al. Inhibition of high-mobility group box 1 in lung reduced airway inflammation and remodeling in a mouse model of chronic asthma[J]. Biochem Pharmacol, 2013, 86(7): 940-949.
[15] Asavarut P, Zhao H, Gu J, et al. The role of HMGB1 in inflammation-mediated organ injury[J]. Acta Anaesthesiol, 2013, 51(1): 28-33.
[16] 柳春, 闵广艳, 王艳杰, 等. 补脾益气方对支气管哮喘大鼠肺组织Toll样受体4表达的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1587-1589.
[17] 王业杨, 李贵涛, 王明森, 等. 槲皮素抑制TLR4/NF-κB通路介导的炎症反应减轻脊髓损伤[J]. 中国矫形外科杂志, 2020, 28(14): 1311-1316.
[18] 汤军华, 沈毅弘. 栀子苷对支气管哮喘幼年小鼠气道炎性反应的抑制作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(20): 2581-2583, 2588.
[19] Zheng L, Zhu Q, Xu C, et al. Glycyrrhizin mitigates radiation-induced acute lung injury by inhibiting the HMGB1/TLR4 signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(1): 214-226.
[20] Liu W, Liu Z, Zhang W, et al.Ulinastatin protects the lungs of COPD rats through the HMGB1/TLR4 signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2018, 16(3): 4057-4063.
[21] 田滢, 张飞, 段传新. 黄芪甲苷对过敏性鼻炎小鼠HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路的影响[J]. 现代免疫学, 2021, 41(1): 50-55.
[22] Jiang H, Duan J, Xu K, et al. Resveratrol protects against asthma-induced airway inflammation and remodeling by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF-κB pathway[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1): 459-466.
[23] 王定荣, 王亚亭, 华山, 等. 五味子乙素对哮喘小鼠肺部炎症的影响及其机制研究[J]. 安徽医科大学学报, 2019, 54(5): 735-740.
[24] Bellussi LM, Cocca S, Chen L, et al. Rhinosinusal inflammation and high mobility group box 1 protein: A new target for therapy[J]. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 2016, 78(2): 77-85.
[25] Hwang YH, Lee Y, Paik MJ, et al. Inhibitions of HMGB1 and TLR4 alleviate DINP-induced asthma in mice[J]. Toxicol Res, 2019, 8(5): 621-629.
[26] 朴艺花, 王知广, 姜京植, 等. 蓝萼甲素通过HMGB1/TLR4/NF-κB信号通路缓解卵清蛋白诱导的哮喘小鼠气道炎症[J]. 国际药学研究杂志, 2020, 47(9): 738-744.

(收稿日期2021-02-03)

·研究报告·

麻黄细辛附子汤拆方干预CD4+T细胞调控相关细胞因子分泌及STAT6 mRNA表达的研究*

张　艺　李廖英子　韩爱庆　吴璐蔚　孙彤彤　范淑月　倪钰莹　刘　敏△
（北京中医药大学，北京 100029）

中图分类号：R285.5　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-0950-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.003

【摘要】 目的 从拆方角度观察麻黄细辛附子汤对CD4+T细胞及其分泌的白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-5（IL-5）、白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-13（IL-13）、白细胞介素-17A（IL-17A）与转录因子STAT6 mRNA的影响，探讨麻黄细辛附子汤组方配伍机制。**方法** 体外培养C57BL/6小鼠脾脏来源的CD4+T细胞，收集细胞，各组给药干预18 h，收集细胞及上清液，ELISA检测细胞上清液中IL-4的含量，流式细胞术检测细胞上清中IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A的含量，实时荧光定量PCR法检测细胞沉淀中STAT6 mRNA的含量。**结果** 1）IL-4：较之对照组，辛附组、细辛组、附子组有降低趋势，但无明显统计学差异（$P>0.05$），然全方组、麻附组则含量升高（均$P<0.05$），其中麻黄组显著升高（$P<0.001$）。2）IL-5：较之对照组，全方组含量有降低趋势，但无明显统计学差异（$P>0.05$），辛附组含量则升高（$P<0.05$）。3）IL-17A：与对照组相比，全方组可显著降低其含量（$P<0.01$），而麻辛组可升高其含量（$P<0.05$）；与全方组相比，麻附组、辛附组、麻黄组、细辛组、附子组含量均显著升高（均$P<0.01$）。4）各给药组IL-10、IL-13的含量较之对照组无明显统计学差异（$P>0.05$）。5）STAT6 mRNA：较之对照组，附子组含量降低（$P<0.05$），尤以辛附组、细辛组明显（$P<0.001$）；全方组、麻附组含量则升高，麻辛组尤为明显（$P<0.05$或$P<0.01$）。**结论** 1）麻黄细辛附子汤全方可减少IL-17A，升高IL-4、STAT6 mRNA的表达发挥其免疫调控作用，在IL-5、IL-10、IL-13环节均未能有显著作用。2）麻黄的加入可拮抗细辛、附子的作用，升高IL-4水平，细辛、附子配伍升高IL-5水平，促进T细胞向Th2分化，从而影响对免疫的调节。3）麻黄细辛附子汤及各拆方配伍未能在IL-10与IL-13环节发挥显著免疫调控作用。4）辛附的配伍或者细辛、附子单用可通过降低STAT6 mRNA水平发挥免疫调节作用，而全方、麻附、麻辛配伍则相反，体现不同配伍对STAT6 mRNA的双向调节作用。

【关键词】 麻黄细辛附子汤　拆方　CD4+T细胞　细胞因子　转录因子　小鼠

Effect of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* on the Intervention of CD4+T Cell Regulation Related Cytokine Secretion and STAT6 mRNA Expression

Zhang Yi, Li Liaoyingzi, Han Aiqing, Wu Luwei, Sun Tongtong, Fan Shuyue, Ni Yuying, Liu Min.　*Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effects of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* on CD4+ T cells and secreted IL-4, IL-5, IL-10, IL-13, IL-17A and transcription factor STAT6 mRNA from the perspective of disassembly, and to explore the compatibility mechanism of *Mahuang Xixin Fuzi Decoction*. **Methods**: C57BL/6 mouse spleen-derived CD4+ T cells were cultured in vitro, the cells were collected, and each group was administered intervention for 18 hours. The cells and supernatant were collected. ELISA was used to detect the IL-4 content in the cell supernatant. The content of IL-5, IL-10, IL-13, and IL-17A in the cell supernatant was detected by flow cytometry, and the content of STAT6 mRNA in the cell pellet was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. **Results**: 1) IL-4: Compared with the control group, the content in the Xinfu group, the Xixin group, and the Fuzi group had a decreasing trend, but there was no significant statistical difference ($P>0.05$); however, the whole prescription group and the Mafu group increased ($P<0.05$), and the Mahuang group increased significantly ($P<0.001$). 2) IL-5: Compared with the control group, the content of the whole prescription group had a decreasing trend, but there was no significant statistical difference ($P>0.05$), while the content of the Xinfu group increased ($P<0.05$). 3) IL-17A: Compared with the control group, the whole prescription group could significantly reduce

*基金项目：国家自然科学基金项目（81774375）
△通信作者（电子邮箱：liumin78@126.com）

its content ($P<0.01$), while the Maxin group could increase its content ($P<0.05$); compared with the whole prescription group, its content in the Mafu group, Xinfu group, Mahuang group, Xixin group, and Fuzi group all increased significantly ($P<0.01$). 4) The contents of IL-10 and IL-13 in each administration group were not significantly different from the control group ($P>0.05$). 5) STAT6 mRNA: Compared with the control group, the content of the Fuzi group was lower ($P<0.05$), especially in the Xinfu group and the Xixin group ($P<0.001$); the content in the whole prescription group and Mafu group increased ($P<0.05$), especially in the Maxin group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusion**: 1) *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* can reduce IL-17A and increase the expression of IL-4 and STAT6 mRNA to exert its immunoregulatory effect. It has no significant effect on IL-5, IL-10, and IL-13 links. 2) The addition of Mahuang can exert its immunoregulatory effect by reducing the secretion of IL-17A, which has the advantages that the split formula does not have. 3) *Mahuang Xixin Fuzi Decoction* and the compatibility of the separate prescriptions fail to exert significant immune regulation effects in the link between IL-10 and IL-13. 4) The compatibility of Xinfu or Xixin and Fuzi alone can play an immunomodulatory effect by reducing the level of STAT6 mRNA, while the compatibility of whole prescription, Mafu and Maxin are the opposite, reflecting the two-way regulatory effect of different compatibility on STAT6 mRNA.

【Key words】 *Mahuang Xixin Fuzi Decoction*; Split recipe; CD4+ T cells; Cytokines; Transcription factors; Mice

T细胞作为机体适应性免疫重要的参与细胞，在抗原提呈细胞的作用下激活，并向Th2方向分化，进而产生白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-5（IL-5）、白细胞介素-13（IL-13）等Th2型细胞因子并作用于下游细胞，引起嗜酸性粒细胞等炎症细胞聚集在患部，出现炎症反应。本课题组前期研究发现，麻黄细辛附子汤可升高T-bet mRNA/GATA-3 mRNA比值，并在体外能促进活化的T细胞增殖并抑制向Th2细胞的分化[1]。麻黄细辛附子汤能够调控树突状细胞IL-4/STAT6通路，降低IL-4、IL-13含量，抑制IL-4 mRNA、STAT6 mRNA的表达，从而调节Th1/Th2失衡[2]。此外，对于经胸腺基质淋巴生成素（TSLP）刺激的树突状细胞，麻黄细辛附子汤能升高干扰素-γ（IFN-γ）mRNA，下调IL-4 mRNA的表达，同时抑制IL-13，促进IFN-γ的分泌，恢复Th1/Th2失衡[3]。刘书宇等[4]亦从细胞因子失衡的角度研究，发现此方通过使IFN-γ含量升高，IL-13含量降低来纠正体内Th1和Th2表达失衡从而抑制炎症。本次实验中，在体外培养的CD4+T细胞中加入抗IFN-γ抑制T细胞向Th1方向的分化，重点从影响Th2细胞分化及IL-4、IL-5、白细胞介素-10（IL-10）、IL-13、白细胞介素-17A（IL-17A）与STAT6 mRNA表达角度观察各给药组干预情况。现将结果报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

C57BL/6雌性小鼠4周龄，SPF级，体质量（25±5）g，购于北京斯贝福生物技术有限公司，许可证号：SCXK（京）2016-0002。实验前适应性饲养1周，正常饮食、饮水，温度为（22±2）℃，湿度为（60±5）%。

1.2 试药与仪器

实验所用麻黄、细辛、附子3味中药均购自北京中医药大学国医堂。CytoBox Th2 mouse（编号：130-107-760，Miltenyi），T Cell Activation/Expansion Kit mouse（编号：130-093-627，Miltenyi），MACS Smart Strainer 70 μm（编号：130-098-462，Miltenyi），Spleen Dissociation Kit mouse（编号：130-095-926，Miltenyi），Gentle MACS 25 C Tubes（编号：130-093-237，Miltenyi），APC anti-mouse CD3（编号：100236，Miltenyi），流式多因子检测试剂盒[编号：A211164（IL-5）、A211128（IL-13）、A211119（IL-10）、A211134（IL-25）、P200201（Basic kit），Miltenyi]，胎牛血清（编号：备10099141，Invitrogen），RPMI Medium 1640（编号：备11875093，Invitrogen），青链霉素（编号：备15140122，Invitrogen），红细胞裂解液（编号：R1010，Invitrogen），75%医用酒精（编号：SDT-0025），CCK8试剂盒（编号：DE5001-500T，BIODEE），IL-4检测试剂盒（编号：KE10010-48T，proteintech），总RNA提取试剂盒（编号：R1200，索莱宝），反转录试剂盒（编号：RP1105，索莱宝），Realtime PCR荧光定量试剂盒（编号：RP1110，索莱宝）。组织破碎仪（BSH-CL2，lifereal），微量取液器（eppendorf，量程：10 μL、100 μL、200 μL、1 000 μL），高压蒸汽灭菌锅（MLS-3020，SANYO），离心机（5810，eppendorf），漩涡震荡仪（QL-901，其林贝尔），流式细胞仪（Cantoll，BD Biosciences），CO_2培养箱（311，Thermo），倒置显微镜（TE2000-S，Nikom），多功能酶标仪（Safire2，Tecan）。

1.3 细胞分选与培养

无菌取正常小鼠脾组织边研磨边加入PBS溶液冲洗细胞混悬液至EP管中，离心并收集细胞悬液，加入红细胞裂解液裂解红细胞，清洗干净后用磁珠阴性分选得到CD4+T细胞悬液，取10 μL细胞悬液，PBS稀释1倍后加入20 μL的CD3抗体，4 ℃反应5 min后立即做流式检测分选出的T细胞纯度。将剩余细胞重悬于含白细胞介素-2（IL-2）、抗IFN-γ的10%完全培养基中，并用装载有CD3、CD28抗体的抗生物素MACSIBead™颗粒刺激T细胞增殖活化，按2×10^6个/3 mL的密度接种于24孔板中，37 ℃、5% CO_2条件下培养，每3.5天换

液1次，第4天收集细胞备用。

1.4　药物制备与筛选

1）中药水提液制备：以麻黄6 g，细辛3 g，附子9 g配比称量，并分为全方组、麻辛组、麻附组、辛附组、麻黄组、细辛组、附子组7个组，用纯净水煎成终质量浓度为1 g/mL的浓缩液，4 ℃，12 000 r/min，30 min/次，离心2次。分别收集上清液，0.22 μm细菌滤器分别过滤后立即分装，-20 ℃保存备用。2）CCK8筛选各组中药最适质量浓度：收集24孔板中细胞，调整细胞浓度为每孔2 000个/100 μL，加入96孔板中，将中药液按10倍稀释浓度等比稀释成7个不同浓度，按顺序加入96孔板中，每孔10 μL，将培养板置于CO_2培养箱各培养6、12、18、24 h后，每个孔加入10 μL的CCK8溶液，2 h后于酶标仪450 nm波长处读取OD值，根据结果，最终确定附子组中药液的质量浓度为0.02 g/mL，其余组均为0.2 g/mL。

1.5　分组与给药

本次实验设计对照组、全方组、麻辛组、麻附组、辛附组、麻黄组、细辛组、附子组共8个组，各给药组除给药外，其余条件与对照组相同，干预18 h后进行各项指标检测。

1.6　指标检测

1.6.1　ELISA法检测上清液中IL-4含量　于18 h收集各组细胞上清液，应用小鼠IL-4酶联免疫试剂盒，按照说明书步骤检测各组上清液中IL-4的浓度。

1.6.2　流式细胞术检测上清液中IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A的含量　于18 h收集各组细胞上清液，按照Aimplex流式高通量多因子检测技术检测各组细胞上清液中IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A的含量。

1.6.3　实时荧光定量PCR法检测STAT6 mRNA含量　氯仿提取细胞总RNA，并检测总RNA浓度，应用逆转录试剂盒反转录成cDNA，加入相应引物按照试剂盒说明书步骤用PCR仪进行PCR扩增，计算各组$2^{-\Delta\Delta Ct}$值，求得STAT6 mRNA表达量，STAT6、GAPDH的引物序列如表1。

表1　PCR引物序列

基因名称	正向/反向	引物序列
STAT6	F	AGTTCCTGGTCGGTTCAGATGCT
	R	GATGCTCTCCAAGGTGCTGATGTG
GAPDH	F	AGAAGGTGGTGAAGCAGGCATCT
	R	CGGCATCGAAGGTGGAAGAGTG

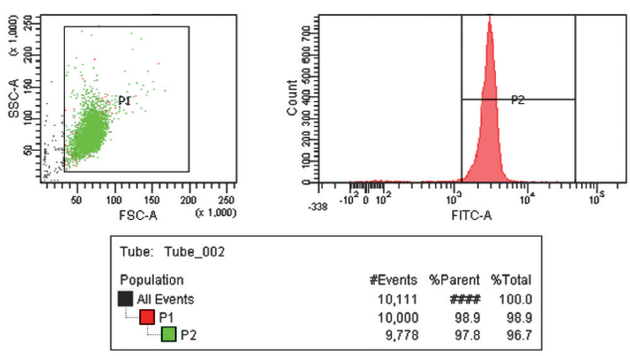
1.7　统计学处理

应用IBM SPSS20.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用one-wayANOVA检验或非参数检验进行分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

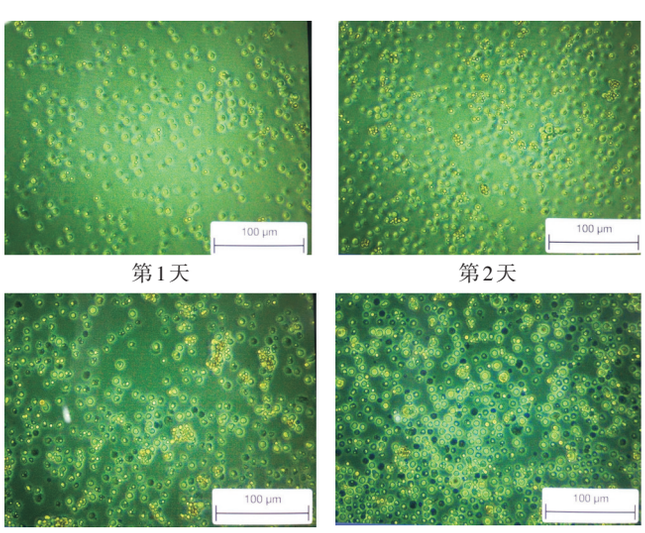
2.1　T细胞磁珠分选纯度检测结果、细胞培养状态及CCK8检测结果

磁珠阴性分选成功分离出T细胞，加入CD3抗体后流式检测T细胞纯度为96.7%，如图1所示；装载CD3、CD28抗体的抗生物素MACSIBeadTM颗粒（体积较小、偏黄亮）成功诱导T细胞（体积较大）增殖，并在第4天达到高峰，如图2所示；CCK8筛选出各组中药最适质量浓度：除附子组的最佳药物质量浓度为0.02 g/mL外，其余各组最佳质量浓度均为0.2 g/mL，如图3所示。



注：P1代表淋巴细胞群，P2表示T细胞

图1　细胞磁珠分选纯度图



第1天　第2天　第4天　第6天

图2　细胞培养状态图（100倍）

注：每张图中有2种体积大小的球形物体，体积较小、偏黄亮的为装载CD3、CD28抗体的抗生物素MACSIBeadTM颗粒，体积较大的则为T细胞。

2.2　各组细胞上清液中IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A的含量比较

见表2。1）IL-4：较之对照组，辛附组、细辛组、附子组有降低趋势，但无明显差异（$P>0.05$），全方组、麻附组则含量升高（均$P<0.05$），其中麻黄组显著升高（$P<0.001$），如图4所示。2）IL-5：与对照组比较，全方

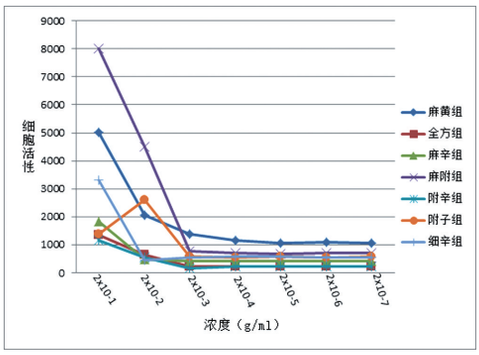


图3 各组细胞CCK8结果图

组含量有降低趋势，但差异无统计学意义（$P>0.05$），而辛附组含量则明显升高（$P<0.05$）。3）IL-17A：与对照组相比，全方组显著降低（$P<0.01$），而麻辛组含量明显升高（$P<0.05$）。与全方组相比，麻附组、辛附组、麻黄组、细辛组、附子组含量均显著升高（均$P<0.01$）。4）各给药组IL-10、IL-13的含量较之对照组差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表2 各组细胞上清液中IL-4、IL-5、IL-10、IL-13、IL-17A的含量比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	IL-4	IL-5	IL-10	IL-13	IL-17A
对照组	3	23.33±2.82	5.57±0.21	3.03±0.50	2.17±0.50	1.77±0.58
全方组	3	89.71±13.21*	4.33±0.24	2.80±0.56	1.60±0.79	0.87±0.47**
麻辛组	3	122.38±29.46	12.48±8.47	5.50±8.46	5.12±3.21	3.33±0.62*
麻附组	3	154.67±19.28*	6.89±0.98	4.70±3.15	3.01±0.82	1.72±0.5$^{\Delta\Delta}$
辛附组	3	22.00±0.29	6.73±0.23*	2.12±0.32	2.42±0.47	1.97±0.37$^{\Delta\Delta}$
麻黄组	3	144.67±3.64***	6.16±0.46	2.72±0.28	2.65±0.88	1.94±0.85$^{\Delta\Delta}$
细辛组	3	22.86±2.23	5.59±0.79	1.86±0.67	2.53±0.31	1.30±0.61$^{\Delta\Delta}$
附子组	3	22.76±0.59	6.14±0.82	2.21±0.26	2.51±0.10	2.02±0.75$^{\Delta\Delta}$

注：与对照组比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；与全方组比较，$^{\Delta}P<0.05$，$^{\Delta\Delta}P<0.01$。下同。

2.3 各组T细胞STAT6 mRNA的表达水平比较

见表3。较之对照组，附子组含量降低（$P<0.05$），尤以辛附组、细辛组明显（$P<0.01$或$P<0.001$）；全方组、麻附组含量则升高（$P<0.05$），麻辛组尤为明显（$P<0.01$），如表2、图6所示。

表3 各组T细胞STAT6 mRNA表达水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	STAT6 mRNA
对照组	3	1.00±0.02
全方组	3	12.17±1.18*
麻辛组	3	16.82±1.11**
麻附组	3	19.55±2.18*
辛附组	3	0.43±0.02***
麻黄组	3	15.23±2.72
细辛组	3	0.30±0.02***
附子组	3	0.62±0.07*

3 讨 论

IL-4主要由Th2细胞分泌产生，是T细胞诱导炎症反应早期启动因素，可促进IgE合成，增加炎症细胞的聚集、活化[5-6]，对B细胞、T细胞、肥大细胞、巨噬细胞等多种细胞都具有免疫调节作用，作用范围广泛。本实验中，各给药组未见有明显降低IL-4的趋势，相反，全方组、麻附组、麻黄组IL-4显著升高，表明麻黄细辛附子汤（0.2 g/mL）可能有促进T细胞向Th2细胞分化，进而促进IL-4分泌的作用，基于本课题组前期关于麻黄细辛附子汤（0.002 g/mL）可抑制IL-4的分泌，从而抑制T细胞向Th2细胞分化的研究[7]，因此在相对细胞毒性都较低的情况下，由对IL-4分泌的影响推测，当给药浓度差异很大时，可能存在对T细胞向Th2细胞分化的双向调节作用，此外，由各给药组对比得出，在一定程度上麻黄可拮抗细辛、附子的作用，表明不同药物配伍可能也会影响T细胞分化，从而影响IL-4分泌。

IL-5主要由活化的Th2细胞和肥大细胞产生，其作用尤以反应后期，嗜酸性粒细胞的活化、黏附、滚动等活动为体现[8]。麻黄细辛附子汤有降低IL-5趋势，但未见明显差异，而辛附组IL-5含量升高表明麻黄协同细辛、附子增加麻黄细辛附子汤对IL-5的抑制作用。IL-10是一种负性调节因子，可由Th2细胞产生，参与免疫细胞、炎症细胞等多种细胞的生物调节[9]。IL-13亦属于Th2型细胞因子，可促进趋化因子过度表达，促进嗜酸性粒细胞活化、增殖[10]。对于IL-10、IL-13，各给药组未能有效干预，其结果没有统计学差异，表明麻黄细辛附子汤在IL-10、IL-13环节作用较弱。IL-17A是一种促炎细胞因子，是IL-17家族（IL-17A-F）中的一员，主要由Th17细胞分泌产生，并参与许多由T细胞驱动的炎症，在自身免疫性炎症中发挥作用[11]。本研究中，只有麻黄细辛附子汤全方组显著降低了IL-17A的产生，说明全方配伍能通过有效抑制IL-17A的分泌发挥其免疫调控作用，具有拆方不具有的优势，其中，附子对全方来说，在IL-17A环节有举足轻重的作用，可逆转麻辛组对IL-17A的升高作用。有研究发现，IL-23能诱导效应和记忆型CD4+ T细胞产生IL-17[12]，并与慢性炎症的发生有着很大联系，表明麻黄细辛附子汤可能在慢性炎症中发挥治疗作用。

STAT6是胞质蛋白家族STAT1-6中的一员，具有信号传导与转录活化的作用[13-14]，IL-4可激活STAT6，活化后的STAT6又可进一步促进IL-4分泌，是诱导Th2型免疫反应的关键转录因子[15-17]。本实验通过检测各组STAT6 mRNA表达，发现附子、辛附、细辛3组

STAT6 mRNA含量降低，尤以辛附组、细辛组效果显著，而全方、麻附、麻辛3组含量不降反升，与IL-4结果类似，与前期研究结果相反，从基因层面再一次印证麻黄细辛附子汤给药浓度不同，可能对STAT6 mRNA以及T细胞的分化有双向调节的作用，同时，从拆方角度看，表明细辛或辛附配伍在降低STAT6 mRNA表达方面具有明显优势，可能通过抑制STAT6 mRNA表达，从而间接抑制IL-4的分泌，而麻黄的加入则明显减弱该环节，与上述IL-4结果相符。

综上所述，基于本研究，首先，麻黄细辛附子汤对于慢性炎症反应可能会有一定作用；其次，推测麻黄细辛附子汤可能主要在免疫反应的初、中期参与炎症的调节，对于IL-5、IL-13等作用于迟发相反应阶段的因子效果并不显著；最后，细胞之间、细胞与细胞因子之间的作用是一个网络，麻黄细辛附子汤作用于细胞也是一个多靶点、多方向调节的结果，给药浓度、不同药物配伍均会影响作用的结果，对于临床指导用药也需关注药量、配伍的重要性。同时，使我们思考中药对于机体免疫的调节并非一味抑制免疫细胞或细胞因子来抑制炎症的发生，而是更多地通过调节免疫平衡来恢复机体自身的调节。

参 考 文 献

[1] Min Liu, Wenting J, Liye Pan, et al. Effects of ephedra asarum aconite decoction on Th1/Th2 balance in two animal models of allergic rhinitis[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2017, 4(103): 261-271.

[2] 纪雯婷，胡京红，于雪，等. 麻黄细辛附子汤干预树突状细胞IL-4/STAT6的研究[J]. 世界中医药，2018，13(9)：2272-2275，2280.

[3] 任虹，纪雯婷，刘敏，麻黄细辛附子汤纠正TSLP刺激树突状细胞后Th1/Th2偏移研究[J]. 环球中医药，2018，11(4)：508-512.

[4] 刘书宇，王树鹏. 麻黄细辛附子汤对变应性鼻炎大鼠INF-γ与IL-13含量的影响[J]. 河南中医，2017，37(8)：1370-1372.

[5] 杨学敏，史海广，成家军，等. 白介素-4在支气管哮喘发病机制中的作用及其靶向治疗研究[J]. 中华哮喘杂志：电子版，2011，5(2)：112-116.

[6] 彭华，陈勇挺，汪建，等. 白介素-4与白介素 12在变应性鼻炎、哮喘和特应性皮炎中的表达及意义[J]. 广东医学，2010，31(6)：727-728.

[7] 纪雯婷. 基于DCs影响Th1/Th2分化的麻黄细辛附子汤治疗AR机制探讨[D]. 北京：北京中医药大学，2017.

[8] 刘颖慧，蒋捍东. 变应性鼻炎和哮喘患者血清IL-5、IL-15及IL-18的水平研究[J]. 国际免疫学杂志，2010，33(6)：495-497.

[9] 金迪，吕丹，乔文军. 中药配合针灸对重症肌无力患者外周血AchRAb、IL-6、IL-10的调节[J/OL]. 辽宁中医药大学学报：1-10[2021-05-01].

[10] Proboszcz M, Paplińska-Goryca M, Nejman-Gryz P, et al. A comparative study of sTREM-1, IL-6 and IL-13 concentration in bronchoalveolar lavage fluid in asthma and COPD: A preliminary study[J]. Adv Clin Exp Med, 2017, 26(2): 231-236.

[11] Kolls JK, Linden AL. Interleukin-17 family members and inflammation[J]. Immunity, 2004(21): 467-476.

[12] Aggarwal S, Ghilardi N, Xie MH, et al. Interleukin-23 promotes a distinct CD4 T cell activation state characterized by the production of interleukin-17[J]. Biol Chem, 2003(278): 1910-1914.

[13] Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, et al.Mechanisms of Jak /STAT signaling in immunity and disease[J].J Immunol, 2015, 194(1) : 21-27.

[14] O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, et al. The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention[J]. Annu Rev Med, 2015, 66(1): 311-328.

[15] Takeda K, Tanaka T, Shi W, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling[J]. Nature, 1996, 380(6575): 627-630.

[16] Vento-Tormo R, Company C, Rodríguez-Ubreva J, et al. IL-4 orchestrates STAT6-mediated DNA demethylation leading to dendritic cell differentiation[J]. Genome Biol, 2016(17): 4.

[17] Krishnamurthy P, Kaplan MH. STAT6 and PARP family members in the development of T cell-dependent allergic inflammation[J]. Immune Netw, 2016, 16(4): 201-210.

（收稿日期2021-01-13）

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·

疏肝温胆汤对动脉内皮损伤模型兔 LXR、TNF-α的影响*

赵 帅 庄杰钦 蔡海荣 郭永宁 张为章 陈伯钧△
（广州中医药大学第二临床医学院，广东省中医急症研究重点实验室，广东 广州 510006）

中图分类号：R285.5 文献标志码：A 文章编号：1004-745X（2021）06-0955-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.004

【摘要】 目的 观察疏肝温胆汤对动脉内皮损伤兔肝X受体（LXR）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的影响。**方法** 将健康雄性新西兰兔随机分为空白对照组、模型对照组、疏肝温胆汤组，通过高脂饲养及小牛血清白蛋白免疫损伤的方法建立新西兰兔动脉内皮损伤模型。造模4周后，空白对照组及模型对照组予0.9%氯化钠注射液灌胃，疏肝温胆汤组予等量的疏肝温胆汤灌胃，药物干预时间为4周。于实验第8周进行取样送检测，采用苏木素-伊红（HE）染色法检测各组主动脉的病理变化；采用硝酸还原酶法和酶联免疫吸附测定（ELISA）检测各组血清一氧化氮（NO）和内皮素-1（ET-1）的水平；采用实时荧光定量PCR检测主动脉组织中C反应蛋白（CRP）、LXRa、TNF-α的mRNA表达水平。**结果** 动脉内膜病理变化：与空白对照组比较，模型对照组主动脉内膜明显变狭窄，内有大量泡沫细胞生成；与模型对照组比较，疏肝温胆汤组主动脉内膜狭窄程度较小，内有少量泡沫细胞生成。实验室检测指标变化：与空白对照组比较，模型对照组雄兔血浆中NO明显降低（$P<0.05$），ET-1明显升高（$P<0.05$），动脉组织中的TNF-α、hs-CRP的mRNA表达水平均明显升高（$P<0.05$）、LXRα mRNA表达明显降低（$P<0.05$）；与模型对照组比较，疏肝温胆汤组雄兔血浆中NO明显升高（$P<0.05$），ET-1明显降低（$P<0.05$），组织的TNF-α、hs-CRP的mRNA表达水平均明显降低（$P<0.05$），LXRα的mRNA表达明显升高（$P<0.05$）。**结论** 疏肝温胆汤能改善动脉内皮功能，其作用机制可能与通过调控LXR、TNF-α炎症因子表达有关。

【关键词】 动脉内皮损伤 疏肝温胆汤 肝X受体 肿瘤坏死因子-α 兔

Effect of *Shugan Wendan Decoction* on LXR and TNF-α in Rabbits with Arterial Endothelial Injury

Zhao Shuai, Zhuang Jieqin, Cai Hairong, Guo Yongning, Zhang Weizhang, Chen Bojun. The Second Clinical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincal Key Laboratory of Research on Emergency in TCM Guangdong, Guangzhou 510006, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the effects of *Shugan Wendan Decoction* on liver X receptor（LXR）and tumor necrosis factor（TNF-α）in rabbits with arterial endothelial injury. **Methods**: All healthy male New Zealand rabbits were randomly divided into blank control group, model control group and *Shugan Wendan Decoction* group. The New Zealand rabbit model of arterial endothelial injury was established by high-fat feeding and immune injury of calf serum albumin. After 4 weeks of modeling, rabbits in the blank control group and model control group were given normal saline, and the *Shugan Wendan Decoction* group were given the same amount of *Shugan Wendan Decoction*; the intervention time was 4 weeks. At the 8th week of the experiment, samples were collected and tested. Hematoxylin-Eosin（HE）staining was used to detect the pathological changes of aorta in each group. Serum nitric oxide（NO）and endothelin-1（ET-1）levels were measured by nitrate reductase method and enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）. The mRNA expression levels of C-reactive protein（CRP）, LXRa and TNF-αin aortic tissues were measured by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results**: Pathological changes of arterial intima: compared with the blank control group, the aortic intima of the model control group was significantly narrowed, and a large number of foam cells were generated. Compared with the model control group, the aortic intima of *Shugan Wendan Decoction* group was relatively wide with a small amount of foam cells. Changes in laboratory indicators: compared with the blank control group, NO in plasma of male rabbits in the model control group

*基金项目：广东省中医药局科研项目（20191168）
△通信作者（电子邮箱：gzcbj@163.com）

was significantly decreased ($P < 0.05$), ET-1 was significantly increased ($P < 0.05$), mRNA expression levels of TNF-αand Hs-CRP in the arterial tissues were significantly increased ($P < 0.05$), and mRNA expression levels of LXR were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with the model control group, the plasma NO in the *Shugan Wendan Decoction* group was significantly increased ($P < 0.05$), ET-1 was significantly decreased ($P < 0.05$), the mRNA expression levels of TNF-αand Hs-CRP in the tissues were significantly decreased ($P < 0.05$), and the mRNA expression level of LXR was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion**: *Shugan Wendan Decoction* can improve the function of arterial endothelium, and its mechanism may be related to regulating the expression of LXR and TNF-α.

【Key words】 Arterial endothelial injury; *Shugan Wendan Decoction*; Liver X receptor; Tumor necrosis factor Alpha; Rabbit

动脉粥样硬化(AS)是心脑血管疾病的主要病理过程,现已成为全球死亡的主要原因[1],而血管内皮损伤又是动脉粥样硬化发病的始动环节[2]。长期慢性危险因素暴露损伤血管内皮系统,引起内皮功能障碍,出现氧化应激、炎症反应失衡等病理状态。其中炎症反应是动脉粥样硬化内皮损伤的主要机制。近年来,中医药防治动脉粥样硬化及内皮功能损伤障碍的深入研究不断增多,许多研究发现像丹参、黄芪等中药可以保护内皮细胞从而防治动脉粥样硬化[3]。疏肝温胆汤由柴胡疏肝散与温胆汤裁化而成,是本文通信作者、广东省中医院名中医陈伯钧教授治疗心脑血管疾病的临床经验方。本团队前期研究发现疏肝温胆汤具有调控肝X受体a(LXRa)表达,抑制动脉粥样硬化进展的作用[4]。有研究表明,肿瘤坏死因子-α(TNF-α)是炎症通路的主要下游因子,LXR有调控炎症反应的重要作用,LXRa能影响TNF-α因子表达[5]。因此,本项目以LXRa为切入点,以炎症通路为干预靶点,观察疏肝温胆汤对动脉内皮损伤的影响及可能机制,进一步探讨疏肝温胆汤保护动脉内皮的作用靶点。

1　材料与方法

1.1　实验动物

30只清洁级3月龄的新西兰雄兔,广州市花都区花东信华实验动物养殖场[许可证号:SYXK(粤)2019-0023],体质量2.0~3.0 kg,在广东省中医院动物实验中心饲养。适应性喂养10 d,饲养条件:室温(22±4)℃,相对湿度(58±6)%,光照与黑暗循环时间为12 h,饮用水经过121 ℃高温灭菌30 min,自由摄取。本研究通过广东省中医院动物伦理委员会审查,伦理号:2019057。

1.2　实验药物

疏肝温胆汤,组成:法半夏10 g,竹茹12 g,枳实12 g,陈皮15 g,炙甘草6 g,茯苓20 g,柴胡12 g,白芍15 g,丹参15 g。均为配方颗粒制剂,购自广东一方制药有限公司。使用时按比例用水均匀混合调配。

1.3　试剂及仪器

牛血清蛋白(广州威佳生物有限公司,批号:20160725);戊巴比妥钠(美国Sigma公司,批号:209H1343);一氧化氮(NO)测试盒(硝酸还原酶法)试剂盒(96T)(南京建成生物工程研究所,货号:A013-2-1);内皮素-1(ET-1)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(上海古朵生物科技有限公司,批号:20170412);苏木素染液及伊红染液(谷歌生物,批号:Y1424);新型mRNA抽提试剂Trizol(MRC,货号:TR118-500);反转录酶试剂M-MLV Reverse Transcriptase(Promega,货号:M1705);PCR试剂GoTaq® qPCR Master Mix(Promega,货号:A6002);紫外透射分析仪(Hema,UV-3A);电泳仪(Tanon,EPS300);紫外可见分光光度计(上海奥谱勒仪器,UV-752P);显微镜(型号:NIKON Eclipse ci);成像系统(NIKON digital sight DS-FI2,MADE IN JAPAN);基因扩增仪(Hema,货号:Hema9600);Real-time Quantitative PCR(Bio-Rad,货号:Bio-Rad CFX96)等。

1.4　分组与造模

将30只新西兰雄兔随机分为3组,即空白对照组、模型对照组、疏肝温胆汤组,每组各10只。空白对照组予耳缘大静脉一次性注射250 mg/kg的0.9%氯化钠注射液,模型对照组及疏肝温胆汤组雄耳缘静脉一次性注射250 mg/kg牛血清白蛋白。空白对照组予基本饲料喂养,模型对照组及疏肝温胆汤组喂饲高脂饲料(2%胆固醇、4%猪油、10%蛋黄粉及84%基础饲料),各组动物每日进食总量相等,限制为100 g,分2次,每12小时给食1次。所有动物分笼饲养。各组动物分别于4周末行血管超声检测,动脉内膜有粥样斑块形成为造模成功标准,未达标者予以剔除。

1.5　给药方法

造模成功后,空白对照组雄兔饲养于SPF级动物房,喂普通饲料,自由进食。模型对照组雄兔饲养于普通动物房,采用高脂饲料喂养,不限制进食,按5 mL/kg体质量灌胃0.9%氯化钠注射液,每日1次。疏肝温胆汤组雄兔饲养于普通动物房,采用高脂饲料喂养,不限制进食,按5 mL/kg体质量灌胃疏肝温胆汤,每日1次。各组给药干预时间均为4周。

1.6　标本采集与检测

在为期4周的药物干预后,对每组所有雄兔进行取样。在雄兔耳缘大静脉进行采血后注入含有2 g/L

EDTA-2Na 30 μL和抑肽酶40 μL试管中混匀，40 ℃ 3 000 r/min离心30 min，分离血浆，立即冻存于-45 ℃低温冰箱中备测。所有操作均由本院中心实验室专人严格按操作规程进行。采血样结束后再予戊巴比妥麻醉过量处死，解剖取出主动脉节段，用0.9%氯化钠注射液反复冲洗，再用10%甲醛中固定后放入-80 ℃冰箱中保存待送检。

1.6.1 硝酸还原酶法测定NO 将前期取得的样本置室温下复融后，再次3 000 r/min离心5 min，取上清液，现配置显色剂及标准应用液，设置空白孔、测定孔和标准孔，每个组做3个复孔，于分光光度计550 nm处用酶标仪测各管的吸光度OD值。NO含量(μmol/L)=(测定OD值-空白OD值)/(标准OD值-空白OD值)×标准品浓度(20 μmol/L)×稀释倍数(4倍)

1.6.2 ELISA检测ET-1 同理将样本复融后再次离心取上清液，设置好标准品孔和样品孔，取50 μL不同浓度的标准品加入标准品孔中，样品孔中先加入样本稀释液40 μL，随后再加入10 μL血清样品，空白孔不加任何东西，标准品孔和样品孔中每孔加入二抗100 μL，用封板膜封住反应孔，于37 ℃恒温箱中温育60 min；弃去液体，吸水纸上拍干，每孔加满洗涤液，静置1 min，甩去洗涤液，吸水纸上拍干，如此重复洗板5次；每孔中加入底物A、B各50 μL，于37 ℃恒温箱中避光孵育15 min；每孔中加入终止液50 μL，15 min内于酶标仪450 nm处检测各孔的吸光度OD值。根据标准品浓度及OD值做标准曲线，并根据标准曲线得出的公式计算各样品的ET-1含量。

1.6.3 HE染色法检测各组主动脉的病理变化 将新鲜组织标本固定于4%甲醛中24 h以上，选择组织标本的最大切面进行修整后放置于脱水仪依次梯度酒精脱水及浸蜡3 h，包埋、切片，38 ℃的温箱内过夜，取出室温保存，进行脱蜡水化，苏木素-伊红染液染色，染色后脱水中性树胶封片，显微镜下镜检并拍照。

1.6.4 荧光定量PCR检测CRP、LXRa、TNF-α的mRNA表达水平 在NCBI上搜索到目的基因，再用primer5.0设计引物，引物有CRP-Rabbit-QPCR-F、CRP-Rabbit-QPCR-R、LXRa-Rabbit-QPCR-F、LXRa-Rabbit-QPCR-R、TNF-Rabbit-QPCR-F、TNF-Rabbit-QPCR-R、β-actin-Rabbit-QPCR-F、β-actin-Rabbit-QPCR-R)。提取组织样品中的总RNA，检测总RNA的纯度、浓度及完整性)；cDNA 逆转录；95 ℃ 120 s(热变性)，95℃ 15 s(变性)，60℃ 30 s(退火延伸)，760-95 ℃(溶解曲线)，总40个循环；再进行目的基因的扩增。以β-actin为内参，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算靶基因的mRNA相对表达水平，所有靶基因的表达在正常组都设为1。每个样品均重复3次。GraphPad Prism软件计算定量结果和数据。

1.7 统计学处理

应用SPSS23.0统计软件。计量资料均先进行正态分布检验，服从正态分布以($\bar{x}\pm s$)表示，不服从正态分布则用中位数+四分位间距表示。服从正态分布的两组数据采用独立样本t检验，多组数据则采用单因方差分析检验。不服从正态分布的计量资料使用Kruskal-Wallis秩和检验。具有统计学差异的组间进行两两比较，采用Bonferroni法校正P值。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组兔动脉内膜损伤的病理变化

空白对照组主动脉标本内膜多光滑平整，内皮细胞呈扁平状，平滑肌细胞呈长梭形状且排列整齐，细胞核大小均匀，细胞膜及核膜清晰完整，浆内染色均匀，胞内未见泡沫状改变，管壁无脂质沉积，管腔未见明显狭窄；模型对照组主动脉大部分内膜明显增厚，并能够看见大量的胞内泡沫细胞聚集，泡沫细胞体积较大，呈圆形或椭圆形，胞质内含有大量空泡，从而导致管腔明显变狭窄；疏肝温胆汤组主动脉内膜局部可见轻度增厚，并能够看见少许泡沫样改变，部分管腔有少许狭窄，但其病变程度轻于模型对照组。见图1。

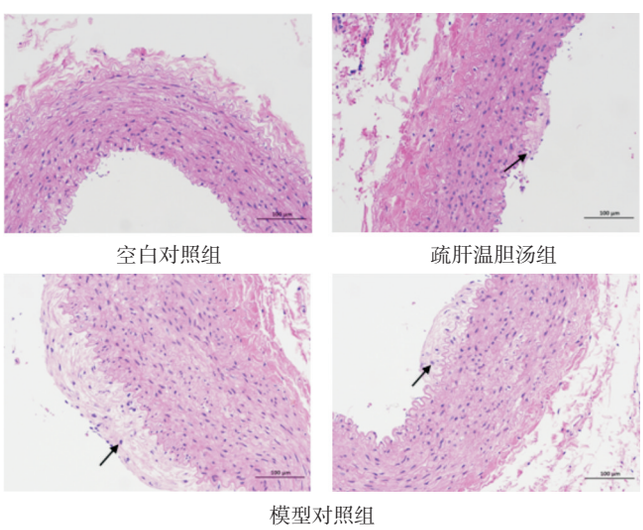


图1 各组兔动脉内膜损伤病理变化(HE染色，200倍)

2.2 各组兔动脉内膜内皮功能指标比较

见表1。与空白对照组比较，模型对照组中的血浆NO水平明显降低($P<0.05$)，ET-1水平明显升高($P<0.05$)；与模型对照组比较，疏肝温胆汤组血浆NO水平明显升高($P<0.05$)，ET-1水平明显降低($P<0.05$)。

2.3 各组兔CRP、LXRa、TNF-α的mRNA表达水平比较

见表2。与空白对照组比较，模型对照组中LXRa的mRNA表达水平明显减少($P<0.05$)，CRP、TNF-α、NOX-2的mRNA表达水平明显增多($P<0.05$)；与模型对照组比较，疏肝温胆汤组血浆LXRa的mRNA表达

表1　各组兔动脉内皮功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	NO(μmol/L)	ET-1(ng/L)
空白对照组	10	65.15±42.28	43.00±6.17
模型对照组	10	1.90±0.48	59.43±5.50
疏肝温胆汤组	10	3.95±0.64	37.00±3.47

水平明显增多($P<0.05$)，CRP、TNF-α的mRNA表达水平明显减少($P<0.05$)。

表2　各组兔CRP、LXRa、TNF-α mRNA表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	n	CRP	LXRa	TNF-α
空白对照组	10	0.98±0.03	1.03±0.06	0.97±0.09
模型对照组	10	2.31±1.16	0.64±0.28	1.51±0.17
疏肝温胆汤组	10	0.91±0.10	0.98±0.10	1.06±0.05

3　讨　论

肝脏是机体转运调节代谢胆固醇的重要反应器官，肝X受体(LXRs)是其重要核受体之一，与机体内多种生理活动息息相关，有LXRα和LXRβ两种亚型，其中LXRα与胆固醇代谢、调节炎症过程、调节相关基因的转录更是被广泛研究[6]。由此，肝X受体调节代谢和炎症的作用及途径成为防治疾病的突出靶点及研究热点。既往已有研究证实LXR具有抗炎的作用，其可调控炎症因子的表达，参与机体炎症反应的调节[7-8]。LXR亦表达于巨噬细胞，而巨噬细胞在炎症和免疫反应中起至关重要的调节作用[9]。更有研究发现LXRs激动剂可以抑制一系列炎症因子的表达，像TNF-α、IL-6、CRP等在核酸和蛋白质水平上的表达[10]。NO与ET-1是由内皮细胞分泌的两种重要的血管舒缩因子，具有维持正常血管舒缩和拮抗作用，使血管平滑肌发挥正常功能保持血液循环通畅，在动脉内皮损伤时即可发生功能内皮障碍表现[11]。

动脉内皮损伤是动脉粥样硬化的首发环节，而中医学认为动脉粥样硬化属“痰浊”范畴，气滞为其始动因素，痰浊、瘀血是重要病理产物，也是疾病的中心环节。气机不畅，血瘀湿阻，痰浊内生，痰瘀胶结，痹阻血脉，致病缠绵为其总病机。疏肝温胆汤是陈伯钧教授多年来治疗AS的有效经验方，全方由柴胡疏肝散合温胆汤化裁而成，方中半夏辛温，燥湿化痰，竹茹甘微寒，清热化痰，一温一凉，化痰和胃；陈皮辛苦温，理气行滞，枳实辛苦微寒，降气导滞消痰，亦为一温一凉，理气化痰之力增强；佐以茯苓，健脾渗湿，杜绝生痰之源；加以柴胡疏肝理气，条达少阳气机；丹参配白芍，丹参活血祛瘀，白芍柔肝活血养血；全方组合而成具有化痰祛瘀、疏肝理气之功效。多年来研究结果也显示温胆汤在治疗动脉粥样硬化性病变、调节胆固醇代谢、抑制巨噬细胞泡沫化等方面有一定作用[12-13]。而丹参因其有效成分脂溶性丹参酮类在抗动脉粥样硬化方面的有效性研究更是十分广泛[14]。

本课题组经过多年临床实践及工作总结发现，疏肝温胆汤确实能改善动脉粥样硬化患者症状及长期预后，既往也有研究发现疏肝温胆汤能调节动物模型的血脂水平，缩小动脉粥样硬化斑块面积、减轻动脉硬化程度，且已有研究证实柴胡疏肝散能上调LXRα mRNA的表达水平[15]。而本研究发现：疏肝温胆汤可能通过调控LXR/TNF-α信号通路，抑制炎症反应，进而改善了动脉内皮损伤。因此，本项研究为疏肝温胆汤在临床干预动脉粥样硬化患者提供了循证依据。

参　考　文　献

[1] Zhao X, Hippe DS, Li R, et al. Prevalence and characteristics of carotid artery high-risk atherosclerotic plaques in Chinese patients with cerebrovascular symptoms: a Chinese atherosclerosis risk evaluation ii study [J]. J Am Heart Assoc, 2017, 6(8): e005831.

[2] Hadi HA, Carr CS, Al SJ. Endothelial dysfunction: Cardiovascular risk factors, therapy, and outcome[J]. Vasc Health Risk Manag, 2005, 1(3): 183-198.

[3] 廖海涛，唐秋萍，张烯，等. 中药单体保护内皮细胞抗动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志，2019，25(11)：1619-1622.

[4] 赵帅，张烈元，冯文伟，等. 疏肝温胆汤对动脉粥样硬化家兔LXRα、NF-κB及内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学，2019，25(15)：108-115.

[5] Zhang Y, Chan JF, Cummins CL. Liver X receptors astherapeutic targets for managing cholesterol implications for mice and other inflammatory conditions [J]. Clin Lipidol, 2009, 4(1): 29-40.

[6] 曾德飞，李薇，汤琼健，等. 肝X受体调节胆固醇代谢研究新进展[J]. 南通大学学报(医学版)，2019，39(2)：109-113.

[7] Birrell MA, De Alba J, Catley MC, et al. Liver X receptor agonists Happens airway reactivity in a model of asthma via increasing the airway Smooth muscle growth [J]. J Immunol, 2008, 181(6): 4265.

[8] Ogawa S, Lozach J, Benner C, et al. Molecular determinants of And that crosstalk between nuclear receptors and toll-like Receptors[J]. J Cell, 2005, 122(5): 707.

[9] Hansson GK. Atherosclerosis: cell biology and Lipoproteins [J]. Curr Opin Lipidol, 1998(9): 73-75.

[10] Delvecchio CJ, Bilan P. Radford Kuala Lumpur iver X receptor stimulates Cholesterol efflux and inhibits the expression of proinflammatory Mediators in human airway smooth muscle cells[J]. J Mol Endocrinol, 2007, 21(6): 1324.

[11] 武云涛，田国祥. 血管内皮功能失调与冠心病急性缺血发作的机制探讨[J]. 中国循证心血管医学杂志，2018，10(7)：888-892.

(下转第994页)

·研究报告·

复方苦参注射液治疗急性出血重症放射性肠炎大鼠的实验研究*

许文婧 马玥诗 王 佩 高丽萍 杨志祥 孟令占△
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0959-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.005

【摘要】 **目的** 探讨复方苦参注射液对大鼠急性出血重症性放射性肠炎的治疗作用。**方法** 将24只SD大鼠随机分为空白组、模型组与治疗组。模型组和治疗组的大鼠予以4 mV X线单次30 Gy照射腹部建立急性出血重症放射性肠炎模型。空白组、模型组予以生理盐水腹腔注射,治疗组予复方苦参注射液(0.3 mL/100 g)腹腔注射。给药14 d后,观察各组大鼠的死亡等情况,并于照射后第15天处死剩余大鼠。对于肠道组织用光镜和电镜观察结构改变,免疫组化检测血管内皮生长因子(VEGF)表达,ELISA法检测白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)表达。**结果** 复方苦参注射液能明显改善大鼠肠道黏膜组织以及细胞微结构的破坏,降低治疗大鼠血便和死亡率。治疗组大鼠的肠道炎症因子IL-6、TNF-α以及VEGF含量显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 复方苦参注射液能治疗大鼠急性出血重症放射性肠炎,缓解炎症及出血,并能减少死亡率。

【关键词】 放射性肠炎 复方苦参注射液 便血 VEGF IL-6 TNF-α 大鼠

Study on *Compound Kushen Injection* in Treating Acute Severe Hemorrhagic Radiation Enteritis in Rats

Xu Wenjing, Ma Yueshi, Wang Pei, Gao Liping, Yang Zhixiang, Meng Lingzhan. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the therapeutic effect of *Compound Kushen Injection* on the acute severe hemorrhagic radiation enteritis in rats. **Methods**: A total of 24 SD rats were randomly divided into the blank group, model group and treatment group. The model group and treatment group were irradiated with 4 mV X rays at a single 30 Gy abdomen to establish an acute severe hemorrhagic radiation enteritis model. The blank group and the model group received intraperitoneal injection of normal saline, and the treatment group received intraperitoneal injection of *Compound Kushen Injection* (0.3 mL/100 g). Treatment lasted for 14 days. The performance and death of rats in each group was recorded, and the remaining rats were sacrificed 15 days after irradiation. The structural changes of the intestinal tissues were observed with light microscope and electron microscope, the expression of VEGF was detected by immunohistochemistry, and the expression of IL-6 and TNF-α was detected by ELISA. **Results**: *Compound Kushen Injection* cuold significantly improve the destruction of intestinal mucosal tissue and cell microstructure in rats, and reduce the bloody stools and the mortality of the rats in the treatment group. The levels of inflammatory factors IL-6, TNF-α and VEGF in the intestinal tract of rats in the treatment group were significantly lower than those in the model group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion**: *Compound Kushen Injection* can treat the acute severe hemorrhagic radiation enteritis in rats, relieve inflammation and bleeding, and reduce mortality.

【**Key words**】 Radiation enteritis; *Compound Kushen Injection*; Hemafecia; VEGF; IL-6; TNF-α; Rats

放射治疗是恶性肿瘤治疗过程中的重要手段[1],而放射性肠炎(RE)也成为最常见的并发症之一,发病率大约5%~20%[2],其中小肠对放射耐受量较低,在100 cc范围内总受照射≥4 500 cGy,或最大剂量点剂量>5 000 cGy以上,5年内有约5%的患者发生小肠溃疡、狭窄、出血等严重不良反应,甚至威胁生命[3],这也大大影响了肠癌等盆腔肿瘤放疗剂量的给予和疗效。对于3级及以上的放射性肠炎,特别是严重的溃疡或出血,当前西医治疗并没有特效手段,治疗后症状容易反复。中医学认为放疗为外邪,其本质为“火、热、毒、

*基金项目:成都中医药大学“杏林学者”学科人才科研提升计划医院专项(YYZX2019061);重庆市科研机构绩效激励引导专项项目基金(cstc2018jxj10194)
△通信作者(电子邮箱:menglingzhan@csco.org.cn)

邪”，故治疗多以扶正祛邪为主，其中以解毒、利湿、活血为要[4]。而复方苦参注射液是一种具有清热利湿、凉血止痛功效的中成药，临床已经广泛用于肿瘤引起的疼痛和出血。笔者通过临床观察发现，在部分患者的盆腔放疗过程中使用复方苦参注射液能有效改善放射性肠炎导致的便血。因此，本实验建立了大鼠急性出血重症放射性肠炎模型，希望能进一步发现复方苦参注射液在这类严重放疗不良反应中的治疗作用和机制。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　健康SD雌性大鼠购自湖南斯莱克实验动物有限公司，许可证号：SCXK（湘）2019-0004，共24只，7~8周龄，体质量180~200 g，喂养于重庆市中医院SPF级动物实验室环境，温度25℃，湿度50%~55%。各组大鼠按每只每日100 mL纯化水和50 g大鼠灭菌专用饲料（江苏省协同医药生物工程有限责任公司）给予固定饲养。

1.2　*试药与仪器*　复方苦参注射液由山西振东制药股份有限公司生产，国药准字Z14021230。血管内皮生长因子（VEGF）一抗购自博士德生物工程有限公司。大鼠白细胞介素-6（IL-6）以及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）ELISA试剂盒购自北京四正柏生物科技有限公司。转轮式切片机（徕卡-2016，德国）；JT-12S自动组织脱水机（武汉俊杰电子有限公司）；BMJ-A型包埋机（常州郊区中威电子仪器厂）；RS36型全自动染色机（常州派斯杰医疗设备有限公司）；PHY-Ⅲ型病理组织漂烘仪（常州市中威电子仪器有限公司）；数字切片扫描仪（Pannoramic 250，济南丹吉尔电子有限公司）。济南丹吉尔电子有限公司生产的Pannoramic 250数字切片扫描仪对切片进行图像采集。

1.3　*造模与分组*　随机将24只SD大鼠随机分为空白组、模型组与治疗组，每组8只。采用直线加速器照射腹部法造模。实验第1天模型组和治疗组用10%水合氯醛0.3 mL/100 g腹腔注射，待大鼠全麻后仰卧位固定上，直线加速器（医科达Synergy）以4 mV X射线，源皮距100 cm，单次30 Gy照射大鼠腹部，照射野即两侧肋弓连线以下至肛门以上的腹部，制备重症血性放射性肠炎动物模型。

1.4　*干预方法*　照射后24 h，予以空白组、模型组以0.9%氯化钠注射液2 mL腹腔注射，每日1次，连续14 d。治疗组大鼠以0.3 mL/100 g复方苦参注射液原液加生理盐水稀释成2 mL后腹腔注射，每日1次，连续给药14 d。在前期预实验中，参考临床常规成人药物用量，采用低、中、高3种剂量腹腔注射复方苦参注射液，发现中剂量组（符合成人临床使用的常规剂量）不增加大鼠死亡率，在有效的基础上亦不对大鼠腹膜产生强烈刺激。因此采用中剂量（0.3 mL/100 g）作为最终治疗剂量。

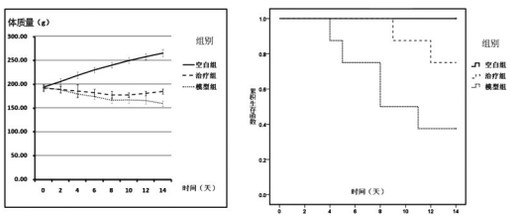
1.5　*标本采集与检测*　观察大鼠的大便形状、体质量、精神状态、毛发、饮水和饲料消耗量，及时记录大鼠死亡情况并及时解剖，记录死亡原因。于最后一次给药后24 h，采用颈椎脱臼法处死大鼠，并剖腹取出与盲肠交界处以上2 cm的小肠，用4 ℃磷酸盐缓冲液（PBS）冲洗至无粪便残留，剪切约为0.5 cm小段数段，分别置于10%甲醛中固定，以及-80 ℃冰箱冻存备用。将空白组、治疗组随机选取的标本以及模型组部分肠道标本（每组$n = 3$）在固定24 h后，常规梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、组织切片及常规HE染色，并对组织切片进行VEGF免疫组化染色。观察肠道黏膜绒毛高度和隐窝深度、炎症细胞浸润情况、细胞坏死情况。另剪去0.1 mm大小肠道组织置于电镜固定液中，送陆军军医大学基础实验室做电镜切片和观察。所有组别处死老鼠冻存的肠道组织进行液氮下研磨经行细胞匀浆，细胞匀浆液低温低速离心机3 000 r/min离心10 min后取得上清液，按试剂盒说明书，进行酶联免疫吸附测定（ELISA）法的IL-6、TNF-α测定。

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，组间比较采用单因素方差分析或重复测量设计的方差分析，用LSD法进一步两两比较，大鼠生存时间使用Kaplan-Meier法进行检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠表征观察情况*　空白组大鼠反应灵活，活动良好，体毛光滑，食欲正常，大便正常，体质量增长良好。模型组造模起第2天出现稀便，随后相继出现不同程度的黏液便、脓血便同时伴有食欲减退、懒动、消瘦、毛发凌乱、腹壁毛发污秽等现象，自造模第4天开始出现死亡，结束时共死亡5只，经解剖发现死亡大鼠肠道及肠道系膜广泛充血，肠腔内大量血便。治疗组造模第4天出现不形成大便或软便，但较模型组明显程度轻，伴一定程度的食欲减退、活动下降、体质量减轻、毛色失去光泽、腹壁毛发污秽等现象，但程度较模型组较轻，实验结束时共死亡大鼠2只，经解剖发现肠系膜少许肿胀，无明显肠道出血，但肠道内胀气，内有大量稀水便。空白组、模型组、治疗组在体质量曲线以及生存曲线上表现出的差异具有统计学意义（$P < 0.05$），表明治疗组在体质量以及生存方面更加具有优势。见图1。

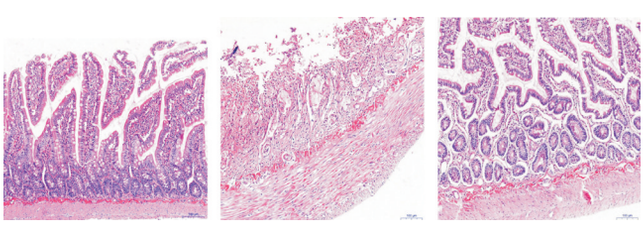
2.2　*各组大鼠肠道组织病理形态观察和VEGF染色分析*　光镜下（图2）可以发现空白组黏膜层、黏膜下层、肌层及外膜结构较完整；肠绒毛黏膜表面覆单层柱状上皮，黏膜固有层内管状肠腺结构清晰，腺上皮细胞形态正常，小肠腺周围间质内细胞成分较多，偶见少量



大鼠体质量变化曲线　　大鼠生存曲线

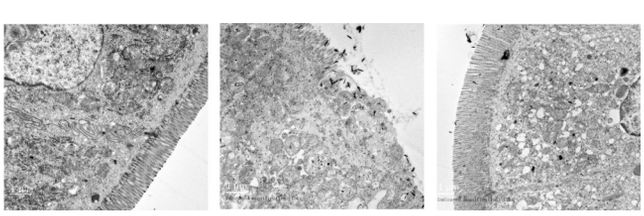
图1　各组大鼠体质量曲线及生存曲线

淋巴细胞和巨噬细胞散在分布；黏膜下层为疏松结缔组织，其内分布血管和神经等；肌层和浆膜层未见明显炎性细胞浸润和增生。模型组的黏膜层、黏膜下层、肌层及外膜结构较完整；但大量肠绒毛脱落，肠绒毛局部不同范围结构模糊，黏膜上皮脱落，固有层结构不清晰，肠腺结构坏死，结构模糊；急性溃疡形成，炎细胞浸润，以淋巴细胞为主；黏膜下层少量炎性细胞浸润和增生。治疗组黏膜层、黏膜下层、肌层及外膜结构较完整；黏膜被覆单层柱状上皮细胞，排列较整齐，绒毛长度变短，隐窝稍浅；黏膜固有层内可见管状肠腺，结缔组织内细胞排列较紧密，轻微炎性浸润及纤维增生；黏膜下层、肌层和浆膜层未见明显炎性细胞浸润和增生；其他未见明显病理改变。电镜下（图3）可以看到，空白组的肠道黏膜细胞绒毛完好，细胞线粒体等细胞器形态好，细胞间连接紧密。模型组的肠道黏膜部分细胞有坏死脱落，绒毛缺失，部分线粒体形成空泡状改变，溶酶体增多，核糖体减少，细胞连接松散。治疗组绒毛形态尚可，线粒体部分肿胀、空泡化，核糖体减少，细胞连接尚完好。



空白组　　模型组　　治疗组

图2　各组大鼠肠道组织光镜图（HE染色，200倍）



空白组　　模型组　　治疗组

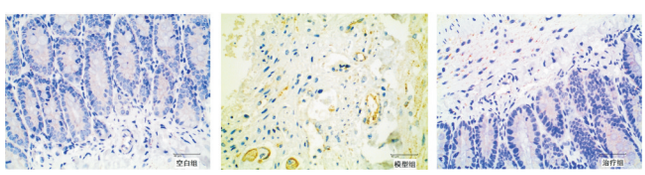
图3　各组大鼠肠道黏膜细胞透射电镜图（1 700倍）

2.3　各组大鼠VEGF表达水平比较　见表1，图4。治疗组大鼠的VEGF表达显著低于模型组，且高于对照组，对染色图像用Image-Pro Plus 6.0进行处理分析VEGF相对表达值，发现模型组与空白组、治疗组比较差异有统计学意义（$P<0.05$），而空白组与治疗组差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表1　各组大鼠VEGF表达水平较比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	VEGF
空白组	3	2.67±1.15*
模型组	3	5.67±1.15
治疗组	3	3.33±0.58*

注：与模型组比较，*$P<0.05$。下同。



空白组　　模型组　　治疗组

图4　大鼠肠道组织VEGF的表达（免疫组化染色，400倍）

2.4　各组大鼠肠道组织IL-6与TNF-α水平比较　见表2。空白组大鼠小肠黏膜上皮细胞中IL-6水平显著低于模型组及治疗组，而治疗组低于模型组，组间差异均有统计学意义（$P<0.05$）。模型组大鼠小肠黏膜上皮细胞中TNF-α水平显著高于空白组及治疗组（$P<0.05$），而空白组与治疗组无显著统计学差异（$P>0.05$）。

表2　各组大鼠肠道组织IL-6与TNF-α水平比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	IL-6	TNF-α
空白组	3	190.25±21.16	136.15±18.26*
模型组	3	358.27±45.88△	214.34±21.76
治疗组	3	256.26±36.09*△	162.52±12.58*

注：与空白组比较，△$P<0.05$。

3　讨　论

放射性肠炎被认为是迅速分裂的肠上皮尤其是干细胞，直接暴露在放射线下导致的细胞毒性作用，肠道上皮细胞凋亡脱落，黏膜屏障破坏、肠道运动障碍、细菌异位，Na^+/K^+泵异常以及微血管内皮损伤[6]。在大鼠放射线肠炎模型中，可以观察到上皮细胞、腺体损伤，大量炎症细胞浸润，血管结构异常，溃疡灶形成，同人类的组织病理学改变几乎完全一致[7]，因此鼠的放射性肠炎模型也是研究人类放射病理生理变化的最佳手段之一。本次研究参考了其他重度放射性肠炎动物模型的放射剂量[8]，模型组大鼠致死率达到62.5%，与空白组有明显的解剖形态学和镜下病理差异，成功模拟了临床上由于放疗导致的急性出血重症肠炎。同时实验发现复方苦参注射液能明显减轻SD大鼠由于大剂量放疗造成的急性出血重症肠炎，保护肠道黏膜细胞以及结构，明显降低死亡率。

复方苦参注射液由苦参和白土苓提取研制而成，临床研究证实其在抗肿瘤，缓解癌性疼痛、出血，与放化疗联合起到增效减毒等方面均具有积极效果，而苦参与白土苓配伍较单味药应用增强了抗炎、止痛、止血的功效[9]。目前复方苦参注射液在治疗放射性肠炎上也有不少报道。陈延群等发现复方苦参注射液能减轻大鼠急性放射性小肠炎的消化道反应和病理形态学改变，并降低小肠黏膜一氧化氮(NO)浓度，对急性放射性小肠炎有较好的抗感染治疗作用[10]。熊钢等观察到在复方苦参注射液在宫颈癌同步放化疗中，不影响肿瘤的近期疗效且明显减轻由放疗造成的膀胱炎和肠炎反应[11]。

复方苦参注射液因为是中药复方制剂，其作用机制复杂，体现了中药多靶点、多通路、多效应的特色，因此作用机制研究起来相对烦琐和困难。有许多研究者，使用网络药理学结合生物信息学分析，使得研究中药的潜在成分和其作用基因靶点具有了可用的研究策略。例如黄坤等发现复方苦参注射液可能作用机制是通过调节低氧诱导引子(HIF-1)、VEGF、肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-17(IL-17)信号通路等，起到改变肿瘤组织微环境，促肿瘤细胞凋亡、抑制其转移，并通过免疫炎症调节杀灭肝癌细胞等作用[12]。还有研究通过目标蛋白相互作用网络(PPI)分析发现，复方苦参注射液的活性成分和抗癌的主要目标蛋白前4位是IL-6、EGFR、CASP3、VEGF[13]。综上可见复方苦参注射液与IL-6、TNF-α以及VEGF通路密切相关。IL-6、TNF-α作为重要的促炎细胞因子，参与了包括放疗炎症在内各的种炎性疾病的发生发展[14]。而VEGF则是参与血管生成以及增加血管通透性最强的因子之一[15]，有研究发现在急性脑出血这类出血性疾病中，出血量大、神经功能缺损评分高的患者，其血清VEGF平均水平明显高于出血量小、神经功能缺损评分低的患者。亦有研究提示血清中VEGF浓度升高与病情严重程度有一定的关系[16]。本研究发现模型组IL-6、TNF-α以及VEGF的表达明显较空白组升高，而治疗组的IL-6、TNF-α以及VEGF对比模型组有明显的下降，提示复方苦参注射液能起到减轻放射性炎症反应以及控制出血的作用。

综上所述，本研究发现复方苦参注射液能降低大鼠重症出血放射性肠炎的大量腹泻、消瘦、便血等症状以及大鼠死亡率，机制与减轻炎症介质有关。推测在临床放疗实践中使用复方苦参注射液可以降低由于放疗损伤导致肠炎以及继发的营养障碍、出血甚至死亡等严重不良事件的风险，并可能减少需要输血、手术肠道切除等事件的概率，特别是针对那些病灶本来就侵犯或邻近肠道，肠道受量相对较高，以及体弱、有出血倾向的患者。期望在以后的研究中能进一步揭示复方苦参注射液的作用机制，为扩展其临床应用提供理论依据，并为重症出血性放射性肠炎提供新的辅助治疗手段。

参 考 文 献

[1] Weiner JP, Wong AT, Schwartz D, et al. Endoscopic and non-endoscopic approaches for the management of radiation-induced rectal bleeding[J]. World Journal of Gastroenterology, 2016, 22(31): 6972-6986.

[2] Cao DD, Xu HL, Xu M, et al. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials [J]. Oncotarget, 2017, 8 (18): 30595-30605.

[3] 殷蔚伯，余子豪，徐国镇，等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京：中国协和医科大学出版社，2008：12.

[4] 朱丽娜，武文辉，廖玮浩，等. 放射性肠炎的发病机制及其治疗进展[J]. 临床医学研究与实践，2018，2(7)：196-198.

[5] 江澄. 中医药防治放射性肠炎进展[J]. 中医学报，2018，30(7)：4.

[6] Harb AH, Abou Fadel C, Sharara AI. Radiation enteritis[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2014, 16(5): 383-391.

[7] 徐伟，金晶. 直线加速器诱发大鼠急性放射性肠炎模型的建立[J]. 实用临床医药杂志，2013，17(11)：9-11.

[8] Xu W, Chen J, Xu L, et al. Acute radiation enteritis caused by dose-dependent radiation exposure in dogs: Experimental research [J]. Experimental Biology & Medicine, 2013, 239 (12): 1543-1556.

[9] 张志伟，海丽娜，高志远，等. 复方苦参注射液配伍合理性[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(9)：229-232.

[10] 陈延群，孙建湘，李章展，等. 复方苦参注射液对大鼠急性放射性小肠炎的防护作用[J]. 肿瘤防治研究，2011，38(10)：1129-1132.

[11] 熊钢，周靖. 复方苦参注射液对减轻宫颈癌同步放化疗毒副反应的临床观察[J]. 现代肿瘤医学，2016，24(23)：3787-3790.

[12] 黄坤，陈伟伟，刘锐，等. 基于生物信息学方法分析复方苦参注射液治疗肝癌的分子生物学机制[J]. 山西医科大学学报，2018，49(9)：1013-1019.

[13] He R, Ou S, Chen S, et al. Network pharmacology-based study on the molecular biological mechanism of action for compound kushen injection in anti-cancer effect[J]. Medical ence monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 2020, 26: e918520.

[14] Liu B, Li X, Ai F, et al. The influence of radiotherapy on IL-2 and IL-6 secretions of mucous membrane epithelial cells of wistar small intestine [J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2015, 71(1): 35-38.

[15] Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development[J]. Cell, 2019, 176 (6): 1248-1264.

[16] 廖锡易，王辛坤，周明欣. 血管内皮生长因子和C反应蛋白在急性脑出血患者血清的表达和临床意义[J]. 中华神经医学杂志，2012，11(8)：812-814.

（收稿日期2021-02-04）

·研究报告·

天香丹对急性心肌梗死大鼠IL-18表达及心肌超微结构的影响*

赵明芬[1] 孙龙飞[1] 安冬青[2]
(1.新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000;2.新疆医科大学,新疆 乌鲁木齐 830000)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0963-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.006

【摘要】 目的 观察天香丹对急性心肌梗死大鼠血清中白细胞介素-18(IL-18)以及对梗死心肌细胞与心肌超微结构的影响,探索天香丹改善心肌梗死的作用机制。**方法** 将54只7周龄左右雄性Wistar大鼠随机分为空白组、假手术组、模型组各6只,天香丹低剂量组、中剂量组、高剂量组各12只。造模成功后分别予低、中、高剂量的天香丹药物进行干预。检测大鼠血清中IL-18以及内皮素(ET)、一氧化氮(NO)的含量,电镜观测各组大鼠心肌细胞与心肌超微结构的变化,超声观测各组左室射血分数与心室结构改变。**结果** 相对于模型组,天香丹高剂量组IL-18含量显著降低,NO含量显著升高($P<0.05$)。镜下观察,与模型组比较,天香丹高剂量组可减轻炎细胞浸润、心肌细胞空泡变性及坏死程度,明显减少间质纤维组织增生。心脏超声检测天香丹高剂组对模型大鼠左室射血分数及心室结构有显著改善作用。**结论** 天香丹是改善急性心肌梗死的有效药物,其作用机制可能与其抗炎,改善血管内皮功能及心功能与心肌超微结构有关。

【关键词】 心肌缺血 天香丹 心肌细胞结构 炎性因子 大鼠

Effect of *Tianxiangdan Pills* on IL-18 Expression and Myocardial Ultrastructure in Rats with Acute Myocardial Infarction

Zhao Mingfen, Sun Longfei, An Dongqing. Affiliated Hospital of traditional Chinese medicine, Xinjiang Medical University, Xinjiang, Urumqi 830000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of *Tianxiangdan Pills* on serum IL-18 and myocardial cell and myocardial ultrastructure in rats with acute myocardial infarction, and to explore the mechanism of *Tianxiangdan Pills* in improving myocardial infarction. **Methods**: Fifty-four 7-week-old male wistar rats were randomly divided into 6 groups: blank group, sham operation group, and model group with 6 rats each; model group plus drug intervention group (low dose group, middle dose group and high dose group) with 12 rats each. After successful modeling, low, medium and high doses of *Tianxiangdan Pills* were given to intervene. The contents of IL-18, ET and NO in the serum of rats with acute myocardial infarction were detected. The ultrastructural changes of myocardial cells and myocardium were observed by electron microscope, and the left ventricular ejection fraction and ventricular structure were observed by ultrasound. **Results**: Compared with the model group, the content of IL-18 in the high dose group decreased significantly and the content of NO increased significantly ($P<0.05$). Microscopically, compared with the model group, the high dose group could reduce inflammatory cell infiltration, myocardial cell vacuolation and necrosis, and obviously reduce interstitial fibrous tissue proliferation. Cardiac ultrasound examination showed that the high dose group could significantly improve the left ventricular ejection fraction and ventricular structure of model rats. **Conclusion**: *Tianxiangdan Pills* is an effective drug to improve acute myocardial infarction, and its mechanism may be related to its anti-inflammation, improvement of vascular endothelial function, cardiac function and myocardial ultrastructure.

【Key words】 Myocardial ischemia; *Tianxiangdan Pills*; Myocardial cell structure; Inflammatory factor; Rats

天香丹是著名心血管专家安冬青教授运用中医通补开泄法治疗冠心病研制的已经上市的有效药物。天香丹主要由新疆地产药蔷薇红景天、丹参以及民族药物唇香草等组成,在临床中取得较好疗效。前期研究显示天香丹有减轻炎症反应、稳定动脉斑块、抗动脉粥样硬化的作用[1-2]。本课题在大量前期工作基础上,拟用结扎左前降支方法制备急性心肌梗死的大鼠为研究对象,实施天香丹大地、中、小剂量干预治疗。从炎性

* 基金项目:新疆维吾尔自治区重点实验室开放课题(2018D04023)

因子、内皮功能、心功能、心肌超微结构等为切入点研究以评估天香丹治疗急性心肌梗死的药用效果，进一步探索天香丹改善急性心肌梗死的作用机制。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　选取7周龄左右的SPF级Wistar雄性大鼠54只，体质量（200±20）g，动物购自新疆医科大学动物中心，许可证号：SCXK（新）2018-0002，动物批号：SCIK（新）20190225。

1.2　*试药与仪器*　天香丹颗粒，购自新疆维吾尔自治区中医医院，药物批号：新药制字Z04000820。一氧化氮（NO）试剂盒（货号：A013-2。批号：20190522）购自南京建成生物工程研究所有限公司。白细胞介素-18（IL-18）试剂盒（货号：AE90232Ra。批号：201905），内皮素-1（ET-1）试剂盒（货号：AE90650Ra。批号：201905）均购自AMOKE。超声诊断仪：飞利浦公司HD11 XE。显微镜：Nikon E200。蛋白转膜仪：Bio-Rad Mini-PROTEAN Tetra system DHG型。酶标仪：Bio-Rad xMarkTM。

1.3　*分组与造模*　7周龄左右雄性Wistar大鼠54只，经适应性饲养后分为空白组（6只）、假手术组（6只）、模型组（6只）和低、中、高剂量组（各12只）。根据文献，于大鼠腹腔注射3%戊巴比妥钠（30 mg/kg）进行麻醉，运用开胸方法结扎大鼠左冠状动脉前降支，造成急性心肌梗死模型[3-4]，术后连续5 d肌内注射青霉素钠2×100 000 U/d以防感染。假手术组不结扎前降支，其余操作相同；空白组不做处理。

1.4　*给药方法*　于造模后成功后24 h开始干预治疗。天香丹按每次剂量为高（10.2 g/kg）、中（3.4 g/kg）、低剂量（1.1 g/kg）[5]，每日2次，连续灌胃7 d。空白组、假手术组和模型组连同灌胃1 mL/100 g的0.9%氯化钠注射液。

1.5　*心电图及心脑超声检查*　1）心电图。将针电极刺入大鼠四肢皮下，分别记录术前、心梗术后、术后第7天肢体Ⅱ导联心电变化。2）心脏超声。于急性心肌梗死术后第7天大鼠称体质量后进行心脏超声检测左室射血分数（EF）、左室收缩端及左室舒张末期直径（LVDs、LVDd）、左室短轴缩短率（FS）、收缩期室间隔与舒张期室间隔厚度（IVSs、IVSd）、dP/dt max（mmHg/s），dP/dt min（mmHg/s）、左室舒张末期压力（LVEDP mmHg）。

1.6　*标本采集与检测*　1）ELISA检测IL-18以及ET、NO含量。记录完心电图及心超后经腹主动脉抽血2 mL，置于抗凝管内，4 ℃，3 000 r/min，离心10 min，取血清置于-20 ℃保存，采用ELISA检测血清中IL-18、ET、NO含量，按照试剂盒说明书进行操作。2）心肌超微结构观察。大鼠麻醉后开胸迅速摘取心脏，置冰上器皿中操作。生理盐水洗去血渍，滤纸吸干多余水分，心脏分为2份，靠心尖部分完整成圆或椭圆形，于乳头肌横切面切取心梗区、移行区、健存区等心肌组织，电子天平称重（精确到0.1 mg），10%中性甲醛溶液固定。将固定好的大鼠心肌组织进行梯度脱水，然后进行石蜡包埋，再切成5 μm厚的薄片，放在温水浴中进行匀称展片，固定于载玻片上，制成石蜡切片。将组织切片置于65 ℃恒温箱中烘烤1.5~2 h，经过脱蜡、水化、苏木素染色、盐酸酒精分化1~2 s、自来水中终止分化5 min，再进行脱水、伊红复染、透明以及中性树胶封片等操作，电镜下观察染色情况及组织轮廓、心肌超微结构。

1.7　*统计学处理*　应用SPSS19.0统计软件。所有数据以（$\bar{x}\pm s$）表示。数据若符合正态分布，采用单因素方差分析方法统计：方差齐性，采用LSD方法进行多重比较；方差不齐，采用Tamhane方法进行多重比较，$P<0.05$表明有显著性差异；数据若不符合正态分布，先对数据进行对数转化，使数据正态化，再按照上述单因素方差分析方法对数据进行统计。

2　结　果

2.1　*各组急性心肌梗死模型大鼠心电图ST段情况比较*　见表1。与术前相比，术后模型组ST段波幅、T波显著升高，表示造模大鼠急性心肌梗死模型成功；与术前相比，连续灌胃7 d后，天香丹低、高剂量组心电图ST升高显著降低（$P<0.05$），说明天香丹低、高剂量对心肌缺血有良好的改善作用。

表1　各组急性心肌梗死模型大鼠心电图ST段情况比较（$\bar{x}\pm s$）

时间	空白组	假手术组	模型组	天香丹低剂量组	天香丹中剂量组	天香丹高剂量组
术前		0.063±0.013	0.084±0.007	0.087±0.015	0.079±0.035	0.071±0.017
术后	0.056±0.014	0.070±0.029	0.249±0.072$^{\triangle *}$	0.284±0.048$^{\triangle *}$	0.291±0.106$^{\triangle *}$	0.218±0.060$^{\triangle *}$
术后7 d		0.030±0.016$^{\triangle \blacktriangle}$	0.352±0.102$^{\triangle *}$	0.156±0.024$^{\triangle \blacktriangle \#}$	0.117±0.033$^{*\#}$	0.049±0.049$^{\blacktriangle \#}$

注：与本组术前比较，$^{\triangle}P<0.01$；与术后比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$；与假手术组比较，$^{*}P<0.05$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$。

2.2　*各组心肌梗死模型大鼠心脏超声指标比较*　见表2。心脏超声检测结果显示，与空白组比较，LVEF、FS、LVDs、LVDd、IVSs、IVSd均无显著差异（$P>0.05$），与假手术组比较模型组LVEF、FS、LVDs、IVSs、IVSd变化显著（$P<0.05$），说明模型建立成功。与模型组比较，天香丹低剂量组IVSd显著低于模型组（$P<0.05$），与模型组比较，天香丹中剂量组各指标变化均无显著差异（$P>0.05$），与模型组比较，天香丹高剂量组LVEF、FS变化有显著差异（$P<0.05$）。

2.3　*各组心肌梗死模型大鼠心肌超微结构变化比较*　空白组与假手术组心肌纤维排列整齐，未见明显病变；模型组较多心肌纤维断裂，大片溶解坏死伴玻

表2 各组心肌梗死模型大鼠心脏超声指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	LVEF(%)	FS(%)	LVDs(mm)	LVDd(mm)	IVSs(mm)	IVSd(mm)
空白组	6	35.790±4.876	73.148±5.964	4.095±0.474	6.365±0.323	1.810±0.298	1.362±0.189
假手术组	6	35.522±5.313	72.727±7.148	4.632±0.669	7.167±0.656	1.986±0.392	1.330±0.157
模型组	6	16.456±4.029$^{\blacklozenge\triangledown}$	41.349±8.534$^{\blacklozenge\triangledown}$	7.313±1.162$^{\blacklozenge\triangledown}$	8.742±1.209$^{\blacklozenge}$	1.060±0.138$^{\blacklozenge\triangledown}$	1.017±0.109$^{\blacklozenge\triangledown}$
天香丹低剂量组	12	13.647±3.385$^{\blacklozenge\triangledown}$	35.371±7.458$^{\blacklozenge\triangledown}$	8.254±0.987$^{\blacklozenge\triangledown}$	9.572±1.191$^{\blacklozenge}$	0.814±0.175$^{\blacklozenge\triangledown}$	0.778±0.151$^{\blacklozenge\triangledown\blacktriangle}$
天香丹中剂量组	12	18.308±3.430$^{\blacklozenge\triangledown}$	45.234±6.915$^{\blacklozenge\triangledown}$	8.011±1.370$^{\blacklozenge\triangledown}$	9.764±1.308$^{\blacklozenge\triangledown}$	1.029±0.273$^{\blacklozenge\triangledown}$	0.944±0.180$^{\blacklozenge\triangledown}$
天香丹高剂量组	12	33.573±9.524$^{\blacktriangle\triangle\blacktriangledown}$	69.163±12.219$^{\blacktriangle\triangle\blacktriangledown}$	4.940±1.234$^{\triangle\blacktriangledown}$	7.354±0.895$^{\blacktriangledown}$	1.297±0.380$^{\triangledown}$	1.006±0.167$^{\blacklozenge\triangledown\triangle}$

注：与空白组比较，$^{\blacklozenge}P<0.05$；与假手术组比较，$^{\triangledown}P<0.05$；与模型组比较，$^{\blacktriangle}P<0.05$；与天香丹低剂量组比较，$^{\triangle}P<0.05$；与天香丹中剂量组比较，$^{\blacktriangledown}P<0.05$。下同。

变；心肌细胞空泡变性显著，并见较多核固缩及横纹消失；间质大量纤维组织增生，较多慢性炎细胞浸润，散在较多出血灶。与模型组比较：低剂量组与中剂量组心肌改善情况不明显；高剂量组心肌细胞空泡变性及坏死程度减轻，间质纤维组织增生明显减少，炎细胞浸润减轻。说明高剂量天香丹对缺血心肌超微结构有改善作用。见图1。

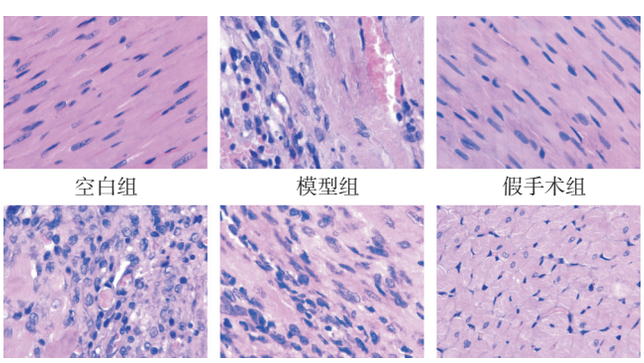


图1 各组心肌梗死模型大鼠心肌超微结构变化比较（HE染色，400倍）

2.4 各组心肌梗死模型大鼠血清IL-18、ET-1、NO含量比较 见表3。相对于模型组，天香丹高剂量组IL-18含量显著降低，NO含量显著升高（$P<0.05$）；低、中剂量组质量浓度与模型组无差异（$P>0.05$）；药物干预组随药物浓度的增加（$P<0.05$），NO含量逐渐升高，IL-18、ET-1含量逐渐降低（$P<0.05$）。

表3 各组心肌梗死模型大鼠血清IL-18、ET-1、NO含量比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	IL-18(ng/L)	ET-1(ng/L)	NO(μmol/L)
空白组	6	5.517±0.200	44.007±18.940	0.233±0.125
假手术组	6	5.534±0.264	50.647±20.317	0.297±0.155
模型组	6	8.257±0.495$^{\blacklozenge\triangledown}$	105.967±12.697$^{\blacklozenge\triangledown}$	0.510±0.180
天香丹低剂量组	12	7.962±0.506$^{\blacklozenge\triangledown}$	82.458±15.120$^{\blacklozenge}$	0.510±0.128
天香丹中剂量组	12	7.469±0.855$^{\blacklozenge\triangledown}$	79.936±27.266$^{\blacklozenge}$	0.546±0.252
天香丹高剂量组	12	6.343±0.514$^{\blacktriangle\triangle\blacktriangledown}$	76.858±13.716	0.874±0.259$^{\blacklozenge\triangledown\blacktriangle}$

3 讨 论

天香丹组方中丹参性味苦，微寒，归心、肝经，具有活血化瘀、通经止痛作用。其含有丹参酮，有研究表明丹参酮ⅡA可有效抑制超敏C反应蛋白、白细胞介素-1β（IL-1β）以及P-选择素，显著减少细胞上清液中白细胞介素-6（IL-6）、IL-8，保护血管内皮细胞，减轻血管炎性损伤[6-9]。蔷薇红景天为新疆地产药物，性平和，味甘苦，归心、肺两经，具有益气活血功效，其所含红景天苷等物质，具有抗炎、降血脂、抗氧化、保护心脑血管以及抗细胞凋亡等功效，能够上调心肌组织的低氧诱导因子1α、1β的含量，促进大鼠心肌血管的新生，能够有效改善冠心病患者临床症状及异常心电图[10]。唇香草为新疆地产药物，又名新塔花、苏则，其性味辛性凉，具有芳香辟秽、理气化痰等作用；其挥发油中含量物质复杂，如薄荷烯酮、β-蒎烯等[11-12]，在心血管疾病应用中具有抗氧化、抗心肌缺血、舒张血管等作用，临床长期用于治疗冠心病等有确切疗效[13]。由蔷薇红景天、丹参、唇香草等组方的天香丹治疗冠心病具有益气活血、芳香行气、辟秽祛邪、宽胸开痹等通补开泄之功效。

冠心病发生的根本原因是冠状动脉粥样硬化，斑块形成或破裂，最终导致心肌缺血缺氧而出现胸闷、胸痛等症状。动脉粥样硬化形成是诸如遗传、生活方式、肥胖、脂质、血糖代谢紊乱、高血压、相关炎性因子等多因素参与。IL-18是一种重要的炎性细胞因子，其在促进动脉粥样斑块的炎症过程中有起到重要作用。IL-18刺激干扰素产生，损伤内皮细胞，导致基质金属蛋白酶活性增强，导致局部微循环血流淤滞，加快胶原蛋白物质降解速度，引发组织坏死，而造成器官功能进一步损伤[14]。本实验表明相对于模型组，天香丹高剂量组IL-18含量显著降低；低、中剂量组于模型组无差异；天香丹组随药物低、中剂量组质量浓度的增加，IL-18逐渐降低。结果说明天香丹能显著降低IL-18，减少炎性因子对心肌的损害是保护缺血心肌的作用机制之一。

急性心肌梗死时心肌缺血缺氧可导致心肌细胞损伤，其形态结构改变、功能下降和心肌能量代谢异常，早期病理变化可出现心肌细胞变性与心肌超微结构的改变。因此及早保护缺血的心肌细胞及其心肌超微结构尤为重要。NO是调节内皮细胞功能重要的细胞信使分子[15]，具有扩张血管、调节局部血流、抑制内皮细胞凋亡等作用，能够抑制心肌重构，是调节干细胞分化、增殖以及抗心肌纤维化因子[16]。ET是一种强效的缩血管物质，可引起内皮功能障碍和炎症，是促进平滑肌细胞增殖活性的多肽，当内皮受损时，ET释放，引起血管收缩甚至痉挛，导致心肌缺血[17]。另外有研究

ET-1基因类型与心肌肥厚有关，在肥大的心肌中检测到ET-1的表达增高，证明其能诱导心肌细胞肥大[16]。因此心肌缺血缺氧时，降低ET-1，升高NO可保护缺血心肌与心肌超微结构，改善心功能。

本实验证实天香丹低、中、高剂量组均可显著减少心电图ST升高，说明天香丹对心肌缺血有良好的改善作用。本实验显微镜下观察，高剂量组间质纤维组织增生明显减少，心肌细胞空泡变性及坏死程度减轻，炎细胞浸润减轻，而低剂量组与中剂量组心肌改善情况不明显；说明高剂量天香丹对缺血心肌细胞及超微结构有保护作用，随着剂量增加作用更明显。从心脏超声结果分析，天香丹高剂量组干预后均显著升高模型大鼠射血分数；对心室结构及心功能有显著改善作用。本实验表明，相对于模型组，天香丹高剂量组干预后NO含量显著升高；低、中剂量组与模型组无差异；药物干预组随药物质量浓度的增加，NO含量逐渐升高，ET-1含量逐渐降低，说明天香丹能显著降低ET-1，升高NO是保护缺血心肌和超微结构的机制之一，随着剂量的增高，效果更明显。

本研究结果表明，天香丹可不同程度地减轻急性心肌梗死后心肌细胞与组织损伤，维持细胞正常形态，改善心肌超微结构与心功能，具有重要的保护作用。其可显著降低IL-18及ET-1，升高NO是其改善心肌缺血，保护血管内皮功能，阻止心肌损伤坏死，保护心肌超微结构与心功能的作用机制之一，表明其是治疗冠心病心肌缺血的有效药物。

参 考 文 献

[1] 马文慧，安冬青，古丽加玛力，等. 天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证ApoE(-/-)小鼠斑块内MMP-9和TIMP-1表达的影响[J]. 中国中医基础杂志，2015，21(8)：943-945.

[2] SUN Longfei，AN Dongqing，Gu Lijia，et al. 天香丹对动脉粥样硬化秽浊痰阻证ApoE(-/-)小鼠血清中IL-1β和TNF-α表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2017，32(8)：3478-3482.

[3] Xiaoqiao Z，Rong M，Zhigang Y，et al. Protective effect of ulinastatin against ischemia-reperfusion injury in rat small bowel transplantation [J]. Transplant Proc，2004，36(5)：1564-1566.

[4] 卫洪超，何庚戌，胡盛寿，等. 建立一种标准化急性心肌梗死动物模型[J]. 中华实验外科杂志，2005，22(7)：876-878.

[5] 徐叔云，卞如濂，陈修. 药理学实验方法[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：3.

[6] Tang C，Xue HL，Bai CL，et al. Regulation of adhesion molecules expression in TNF-α-stimulated brain microvascular endothelial cells by tanshinone ⅡA：involvement of NF-κB and ROS generation[J]. Phytother Res，2011，25(3)：376.

[7] Stumpf C，Fan Q，Hintermann C，et al. Anti-inflammatory effects of danshen on human vascular endothelial cells in culture[J]. Am J Chin Med，2013，41(5)：1065.

[8] 张庆，李晓静，于洁，等. 丹参酮ⅡA对川崎病患儿炎性细胞因子及GMP-140影响的研究[J]. 中国实用儿科杂志，2011，26(2)：112.

[9] 祖晓麟，郭焕伟，王晓舟，等. 丹参酮ⅡA-磺酸钠注射液对心脏X综合征患者炎症因子和血管内皮功能的影响[J]. 中国医药导刊，2012，14(8)：1388.

[10] 孙许涛，柳颖，姜德友，等. 红景天药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2017，45(6)：119-122.

[11] Mohammadreza V. Essential oil composition and biological activity of Zizyphora clinopodioides Lam. from Iran[J]. American-Eurasian Journal of Sustainable Agriculture，2013，2(1-2)：69-71.

[12] Sardashti AR，Valizadeh J，Adhami Y. Chemical composition of the essential oil from Ziziphora clinopodioids Lam. from Iran by means of gas chroma tography-mass spectrometry (GC-MS)[J]. Journal of Horticulture and orestry，2012，4(10)：169-171.

[13] 张选明，安冬青. 唇香草化学成分及药理和临床应用研究进展[J]. 中国中医急症，2018，27(3)：548-551.

[14] Wang J，Sun C，Gerdes N，et al. Interleukin 18 function in atherosclerosis is mediated勿the interleukin 18 receptor and the Na-Cl co-transporter[J]. Nat Med，2015，21(7)：820-826.

[15] Kim D，Kubzansky LD，Baccarelli A，et al. Psychological factors and DNA methylation of genes related to immune/inflammatory system markers：the VA Normative Aging Study[J]. BMJ Open，2016，6(1)：e009790.

[16] Castro MG，Rodrignez-Pascual F，Magan-Marchal N，et al. Screening of the endothelinl gene(EDNI) in a cohort of patients with essential left ventricuLar hypertrophy [J]. Ann Hum Genet，2007，71(5)：601-610.

[17] Kanaya A1wIl，Barrett-Connor E，Wassel Fyr CL. Endothelia-I and prevalent coronary heart disease in older men and women (the Rancho Bernardo Study) [J]. Am J Cardiol，2007，99(4)：486-90.

（收稿日期2021-01-28）

·研究报告·

基于网络药理学探讨参附黄方调治脓毒症的作用机制*

张米锋[1,2] 杨亮亮[1,2] 郭玉红[2,4] 徐霄龙[3,4] 何莎莎[3,4] 白云静[3,4] 刘清泉[2,3,4△]
(1.北京中医药大学,北京 100029;2.首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010;3.北京市中医研究所,北京 100010;4.中医感染性疾病基础研究北京市重点实验室,北京100010)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0967-06
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.007

【摘要】 目的 基于网络药理学探讨参附黄方治疗脓毒症的作用机制。**方法** 通过TCMSP数据库获取红参、附子、大黄的主要化学成分及其靶点;检索GeneCards、OMIM、TTD、Drugbank数据库,得到脓毒症相关靶点;运用R语言得到药物和疾病的交集靶点并绘制韦恩图;应用STRING构建交集靶点相互作用网络图;利用Cytoscape3.7.2软件构建"药物-成分-靶点-疾病"网络图;使用DAVID数据库对靶点进行基因功能(GO)分析和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 参附黄方干预脓毒症的有效活性成分共40个,药物靶点与疾病靶点交集后获得28个共有靶点,核心靶点有TNF、CASP3、TP53、JUN、MYC、PTGS2、IL1B、PPARG等。GO富集分析确定了271个条目;KEGG通路富集分析确定了54条相关信号通路。**结论** 本研究初步揭示了参附黄方调治脓毒症的多靶点、多通路的作用机制,为临床使用及进一步研究提供了一定的理论依据。
【关键词】 脓毒症 参附黄方 网络药理学 作用机制

The Mechanism of ShenFuHuang Formula in the Treatment of Sepsis Based on Network Pharmacology

Zhang Mina, Yang Liangliang, Guo Yuhong, Xu Xiaolong, He Shasha, Bai Yunjing, Liu Qingquan. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, *China.*

【Abstract】 Objective: To explore the mechanism of *ShenFuHuang Formula* in the treatment of sepsis based on network pharmacology. **Methods**: The active components and relevant targets of Red ginseng, Prepared common, Rhubarb root and rhizome were identified from the Traditional Chinese Medicines for Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP). Sepsis-related targets were retrieved from GeneCards, OMIM, TTD, and Drugbank databases. R language was used to get drug and disease intersection targets and display the Venn diagram. The intersection genes were imported into STRING database to construct a protein-protein interaction (PPT) network. The target network diagram "drug-component-target-disease" of ShenFuHuang Formula in treating sepsis was constructed by using Cytoscape 3.7.2. Using DAVID database, the genetic ontology (GO) biological process and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were carried out. **Results**: There were 40 active ingredients of *ShenFuHuang Formula* in treating sepsis. The number of targets that intersect with sepsis was 28. TNF, CASP3, TP53, JUN, MYC, PTGS2, IL1B and PPARG may be the key targets of ShenFuHuang Formula in the treatment of sepsis. A total of 271 items were identified by GO enrichment analysis. KEGG pathway enrichment analysis identified 54 related signaling pathways. **Conclusions**: This network pharmacological study reveals potential mechanisms of multi-target and multi-component *ShenFuHuang Formula* in the treatment of sepsis, which provides a scientific basis for studying the mechanism.
【Key words】 Sepsis; *ShenFuHuang Formula*; Network pharmacology; Mechanism

脓毒症是由宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍[1],是感染、创伤、烧伤、休克等临床急危重症的常见并发症之一,具有患病率高、病死率高、治疗费用高的特点[2],严重影响着人类的健康。尽管多年来国际上对脓毒症采用积极的"拯救"措施,但由于脓毒症的病理生理机制复杂,涉及炎症反应、免疫损害和凝血功能障碍等多系统的功能紊乱,并且随着人口老龄化、抗生素广泛使用及耐药菌增多等原因,该病已成为医学界面临的重大挑战。刘清泉教授结合中医理论和临床经验将脓毒症的基本病机总结为"正虚毒

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81673934,81973608);北京市自然科学基金项目(7192083);十三五重大专项(2017ZX10305501)
△通信作者(电子邮箱:liuqingquan2003@126.com)

损，络脉闭阻”，提出“扶正解毒通络，分层扭转”的治法[3]，并选用红参、附子、大黄组成参附黄方用于脓毒症的治疗，在临床和动物实验中均获得了确切的疗效[4-6]，但其药效物质基础和作用机制尚不明确。

中药网络药理学是以系统生物学为基础，整合了数据库检索、靶点功能分析、靶点通路富集分析等多种研究手段，揭示“药物-成分-靶点-疾病”之间复杂的关系网络，从整体角度展现中药成分靶点间的相互作用关系，从多方位理解疾病的分子基础[7-8]。故本研究基于网络药理学对参附黄方调治脓毒症的作用机制和靶点进行预测和分析，为该方的深入研究提供依据。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　药物有效成分及靶点筛选

通过TCMSP数据库（https://www.tcmspw.com）[9]获得每味中药的化学成分，根据ADME初步进行潜在活性成分及相关靶点的筛选，属性值设定为口服利用度（OB）≥30%且类药性（DL）≥0.18，并结合已发表文献予以补充。运用Perl语言对靶点名称在Uniprot数据库（https://www.uniprot.org/）进行基因名称转换。

1.2　疾病靶点筛选

应用GeneCard数据库（https://www.genecards.org/），OMIM数据库（http://omim.org/）以及TTD数据库（http://bidd.nus.edu.sg/group/cjttd）挖掘脓毒症相关靶点；检索Drugbank数据库（https://www.drugbank.ca）寻找治疗脓毒症的西药作用靶点予以补充。以“sepsis”为检索词进行检索，将上述检索结果进行合并后删去重复值获取脓毒症靶点。

1.3　疾病靶点与药物靶点交集

利用R语言对参附黄相关靶点和脓毒症靶点取交集，并绘制韦恩图。

1.4　PPI网络的构建及核心靶点筛选

将交集靶点导入STRING（https://string-db.org/），将物种设为“Homo sapiens”，将蛋白相互关系的评分设为0.4，其余均为默认设置，得到参附黄作用于脓毒症的PPI网络。进一步利用R语言统计PPI网络中的核心靶点。

1.5　药物-成分-靶点-疾病网络图的构建

利用Perl语言，得到的药物有效成分及靶点信息关系，创建网络关系文件及交集靶点对应的有效成分列表。应用Cytoscape 3.7.2软件进行可视化。

1.6　GO分析和KEGG通路富集分析

将交集基因导入DAVID数据库（https://david.ncifcrf.gov/），设定阈值 $P<0.05$，选择GO下的生物过程（BP）、细胞成分（CC）、分子功能（MF）进行分析，选择Pathway分析中KEGG Pathway进行KEGG通路富集分析。应用微生信在线绘图平台（http://www.bioinformatics.com.cn/）进行可视化。

2　结　果

2.1　参附黄方有效成分及靶点获取

见表1。初步检索红参化学成分74种、附子化学成分65种、大黄化学成分92种，经ADME筛选后共获得红参4种、附子21种、大黄16种活性成分（表1）。红参成分作用靶点53个、附子成分作用靶点27个、大黄成分作用靶点95个，合并后删除重复值共得到靶点76个。

2.2　脓毒症相关靶点获取

从Genecards数据库获得脓毒症靶点2 316个。根据经验设定Score大于中位数的目标靶点为脓毒症的潜在靶点，则通过GeneCards所得脓毒症靶点Score最大值为31.51，最小值为0.19，中位数为2.54，故设定Score>2.54的靶点为脓毒症的潜在靶点。结合OMIM、TTD、Drugbank数据库补充相关靶点，合并后删除重复值，最终得到1 285个靶点。

2.3　疾病靶点与药物靶点交集

见图1。利用R语言将筛选的药物有效成分靶点与疾病靶点取交集，得到共同靶点28个，并绘制韦恩图。

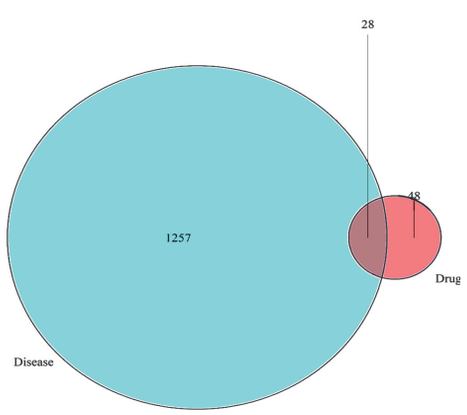


图1　药物成分-疾病靶点韦恩图

2.4　PPI网络的构建及核心靶点筛选

见图2，图3。通过STRING平台获得参附黄方调治脓毒症靶点的PPI网络（图2）。应用R语言统计各靶点连接节点的数目，通过柱状图展现靶点相互作用的紧密程度，进而可直观筛出参附黄方治疗脓毒症的核心靶点（图3）。

2.5　药物-成分-靶点-疾病网络图的构建

见表2。应用Perl语言将交集靶点对应的药物有效成分逐个对应，其中β-谷甾醇是红参和大黄的共有成分，分别给各成分按简称命名（表2）。应用Cytoscape3.7.2软件构建药物-成分-靶点-疾病可视化网络图（图4）。

2.6　GO分析和KEGG通路富集分析

将28个共同靶点，通过DAVID数据库，进行GO

表1 参附黄方中主要活性成分基本信息

中药	MOL ID	MOL名称	OB(%)	DL
红参	MOL002032	DNOP	40.59	0.4
	MOL002372	(6Z,10E,14E,18E)-2,6,10,15,19,23-hexamethyltetracosa-2,6,10,14,18,22-hexaene	33.55	0.42
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL005344	ginsenoside rh2	36.32	0.56
附子	MOL002211	11,14-eicosadienoic acid	39.99	0.2
	MOL002388	Delphin_qt	57.76	0.28
	MOL002392	Deltoin	46.69	0.37
	MOL002393	Demethyldelavaine A	34.52	0.18
	MOL002394	Demethyldelavaine B	34.52	0.18
	MOL002395	Deoxyandrographolide	56.3	0.31
	MOL002397	karakoline	51.73	0.73
	MOL002398	Karanjin	69.56	0.34
	MOL002401	Neokadsuranic acid B	43.1	0.85
	MOL002406	2,7-Dideacetyl-2,7-dibenzoyl-taxayunnanine F	39.43	0.38
	MOL002410	benzoylnapelline	34.06	0.53
	MOL002415	6-Demethyldesoline	51.87	0.66
	MOL002416	deoxyaconitine	30.96	0.24
	MOL002419	(R)-Norcoclaurine	82.54	0.21
	MOL002421	ignavine	84.08	0.25
	MOL002422	isotalatizidine	50.82	0.73
	MOL002423	jesaconitine	33.41	0.19
	MOL002433	(3R,8S,9R,10R,13R,14S,17R)-3-hydroxy-4,4,9,13,14-pentamethyl-17-[(E,2R)-6-methyl-7-[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-[[(2R,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)oxan-2-yl]oxymethyl]oxan-2-yl]oxyhept-5-en-2-yl]-1,2,3,7,8,10,12,15,16,17-decahydr	41.52	0.22
	MOL002434	Carnosifloside I_qt	38.16	0.8
	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
	MOL000538	hypaconitine	31.39	0.26
大黄	MOL002235	EUPATIN	50.8	0.41
	MOL002251	Mutatochrome	48.64	0.61
	MOL002259	Physciondiglucoside	41.65	0.63
	MOL002260	Procyanidin B-5,3′-O-gallate	31.99	0.32
	MOL002268	rhein	47.07	0.28
	MOL002276	Sennoside E_qt	50.69	0.61
	MOL002280	Torachrysone-8-O-beta-D-(6′-oxayl)-glucoside	43.02	0.74
	MOL002281	Toralactone	46.46	0.24
	MOL002288	Emodin-1-O-beta-D-glucopyranoside	44.81	0.8
	MOL002293	Sennoside D_qt	61.06	0.61
	MOL002297	Daucosterol_qt	35.89	0.7
	MOL002303	palmidin A	32.45	0.65
	MOL000358	beta-sitosterol	36.91	0.75
	MOL000471	aloe-emodin	83.38	0.24
	MOL000554	gallic acid-3-O-(6′-O-galloyl)-glucoside	30.25	0.67
	MOL000096	(-)-catechin	49.68	0.24

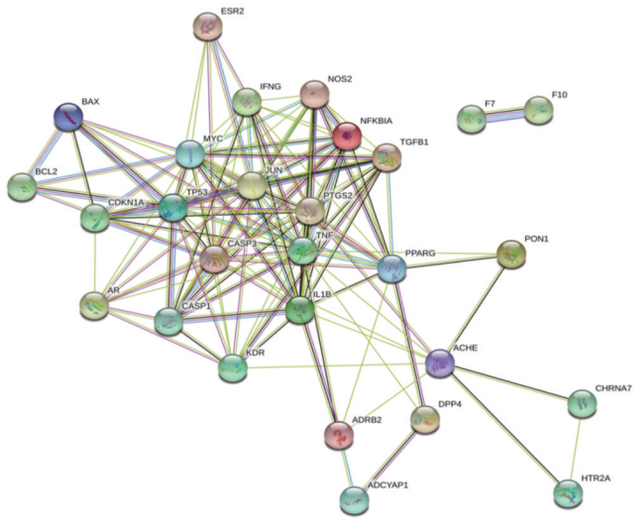


图2 参附黄方-脓毒症潜在靶点的PPI网络图

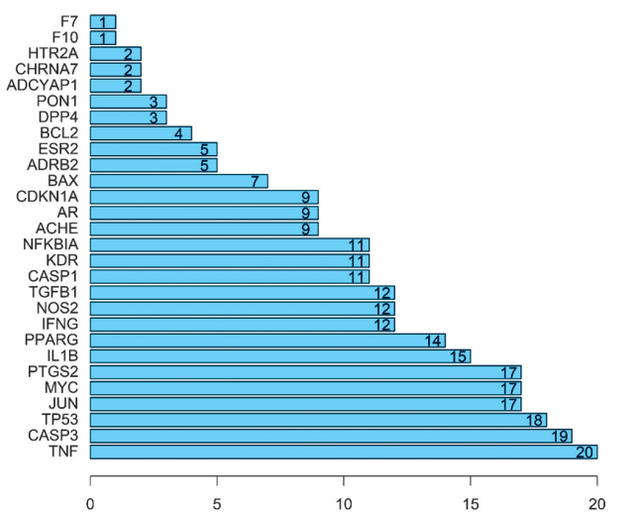


图3 各靶点连接节点的数目图

表2 交集靶点对应参附黄方主要活性成分列表

药物	编号	MOL ID	化学名称	靶点
红参(HS)	HS1	MOL002032	DNOP	ADRB2
	A	MOL000358	beta-sitosterol	PTGS2, HTR2A, ADRB2, CHRNA7, BCL2, BAX, JUN, CASP3, TGFB1, PON1
	HS2	MOL005344	ginsenoside rh2	BAX, TNF, CASP3, PTGS2, NFKBIA, IL1B, CASP1, IFNG, ADCYAP1
附子(FZ)	FZ1	MOL002388	Delphin_qt	PTGS2
	FZ2	MOL002392	Deltoin	F10, PTGS2, ACHE, ADRB2, DPP4
	FZ3	MOL002395	Deoxyandrographolide	PTGS2
	FZ4	MOL002398	Karanjin	PTGS2
大黄(DH)	DH1	MOL002235	EUPATIN	NOS2, AR, F10, PTGS2, F7, ESR2, DPP4, KDR
	DH2	MOL002268	rhein	PTGS2, JUN
	DH3	MOL002281	Toralactone	NOS2, PTGS2, ESR2
	A	MOL000358	beta-sitosterol	PTGS2, HTR2A, ADRB2, CHRNA7, BCL2, BAX, JUN, CASP3, TGFB1, PON1
	DH4	MOL000471	aloe-emodin	PTGS2, CDKN1A, BAX, TNF, CASP3, TP53, MYC, IL1B
	DH5	MOL000096	(-)-catechin	PTGS2, PPARG

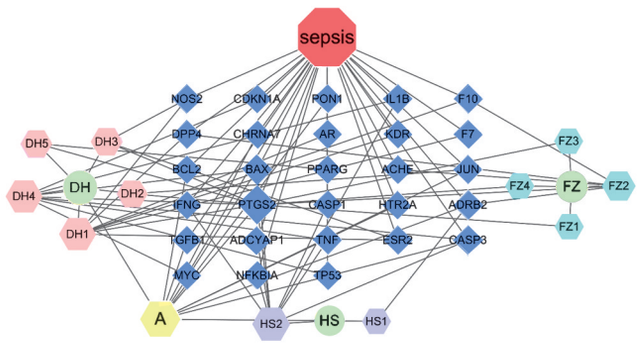


图4　药物–成分–靶点–疾病网络图

分析和KEGG富集分析。

2.6.1　GO分析结果　见图5。GO分析得到271个条目($P<0.05$),其中GO–BP条目180个,GO–CC条目14个,GO–MF条目25个。将各项均按P–value升序进行排序,选取排序居于前10位者进行可视化。

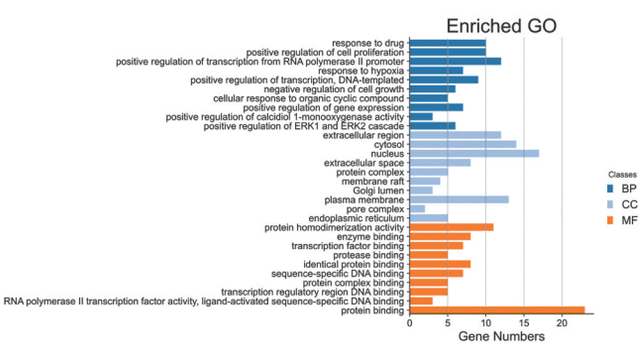


图5　GO分析柱状图

2.6.2　KEGG富集分析结果　见表3,图6。KEGG通路富集分析结果提示:28个交集靶点显著富集在54条信号通路上($P<0.05$),提示参附黄通过作用多条通路来发挥调治脓毒症的作用。P–value按由小到大排列,选取排序居于前20位者进行可视化(表3)。

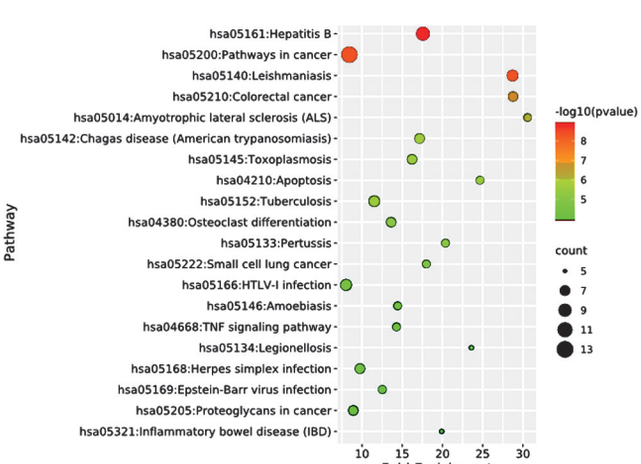


图6　KEGG通路富集分析气泡图

表3　参附黄方调治脓毒症KEGG富集通路及关联基因

信号通路	基因数目	P值	基因名称
乙型肝炎	10	1.47565E–09	CDKN1A, CASP3, TNF, JUN, BAX, BCL2, TP53, NFKBIA, MYC, TGFB1
癌症通路	13	4.77048E–09	AR, CDKN1A, CASP3, PTGS2, JUN, BAX, BCL2, PPARG, TP53, NFKBIA, NOS2, MYC, TGFB1
利什曼病	8	5.19366E–09	TNF, PTGS2, JUN, IFNG, NFKBIA, IL1B, NOS2, TGFB1
大肠癌	7	8.37767E–08	CASP3, JUN, BAX, BCL2, TP53, MYC, TGFB1
肌萎缩性侧索硬化	6	9.69368E–07	CASP3, TNF, BAX, BCL2, TP53, CASP1
恰加斯病	7	1.86085E–06	TNF, JUN, IFNG, NFKBIA, IL1B, NOS2, TGFB1
弓形虫病	7	2.58732E–06	CASP3, TNF, BCL2, IFNG, NFKBIA, NOS2, TGFB1
细胞凋亡	6	2.87118E–06	CASP3, TNF, BAX, BCL2, TP53, NFKBIA
结核	8	2.88531E–06	CASP3, TNF, BAX, BCL2, IFNG, IL1B, NOS2, TGFB1
破骨细胞分化	7	7.16061E–06	TNF, JUN, PPARG, IFNG, NFKBIA, IL1B, TGFB1
百日咳	6	7.40759E–06	CASP3, TNF, JUN, IL1B, NOS2, CASP1
小细胞肺癌	6	1.37225E–05	PTGS2, BCL2, TP53, NFKBIA, NOS2, MYC
人体T细胞白血病病毒–I感染	8	3.10211E–05	CDKN1A, TNF, JUN, BAX, TP53, NFKBIA, MYC, TGFB1
阿米巴病	6	4.01766E–05	CASP3, TNF, IFNG, IL1B, NOS2, TGFB1
TNF信号通路	6	4.20383E–05	CASP3, TNF, PTGS2, JUN, NFKBIA, IL1B
军团菌病	5	4.46153E–05	CASP3, TNF, NFKBIA, IL1B, CASP1
单纯疱疹感染	7	4.82491E–05	CASP3, TNF, JUN, IFNG, TP53, NFKBIA, IL1B
EB病毒感染	6	7.88781E–05	CDKN1A, JUN, BCL2, TP53, NFKBIA, MYC
蛋白聚糖在癌症中	7	7.93163E–05	CDKN1A, CASP3, TNF, TP53, MYC, TGFB1, KDR
炎症性肠病	5	8.73662E–05	TNF, JUN, IFNG, IL1B, TGFB1

3　讨　论

脓毒症是重要的医疗卫生问题,每年影响着全世界数百万人,因此脓毒症的治疗受到临床医师的高度重视[10]。中药复方调治脓毒症的优势不可小觑,其调治机制具有靶点多位、层次丰富、安全性高等特点。然而,由于中药复方含有大量药物成分,包含了大量信息,很难阐明其作用机制。因此,基于网络药理学,本研究从有效成分、作用靶标、重要通路3方面探讨参附黄方治疗脓毒症的作用机制。

3.1　有效成分的药理作用

参附黄方可能作用于脓毒症的有效成分有β–谷甾醇、人参皂苷Rh2、芦荟大黄素、泽兰黄醇等。脓毒症是一种机制复杂的综合征,病程中涉及炎症、凝血、免疫等多方面紊乱,而上述化学成分具有抗炎、调节免疫、调节凝血功能等作用。β–谷甾醇在抗氧化、抗炎、免疫调节等方面具有良好的作用[11]。人参皂苷Rh2具有显著的免疫调节作用,既可调节免疫细胞功能及多种细胞因子分泌[12],又能抑制内毒素诱导的炎症反应[13]。芦荟大黄素具有保护心血管、保肝、抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节及泻下等作用[14]。另外,检索TCMSP数据库发现泽兰黄醇的作用靶点包括凝血因子Xa、凝

血因子Ⅶ、凝血酶等，即反映该成分可能在复方中具有影响凝血功能的作用。

3.2 关键靶点的治疗意义

本研究结果表明，参附黄方调治脓毒症的关键靶点主要参与了炎症、免疫、凝血等过程。TNF是一种重要的细胞因子，可诱导细胞凋亡、炎症、免疫和凝血等多种细胞内信号通路。CASP3也参与细胞凋亡的信号传导[15]。PTGS2是非甾体消炎药的靶标，负责产生炎症性前列腺素的主要同工酶。IL-1β是有力的促炎细胞因子，诱导前列腺素合成，中性粒细胞活化，T细胞活化和细胞因子产生，B细胞活化和抗体产生；还能与IL-12协同诱导Th1细胞合成IFNG[16]。PPARG可抑制NF-κB介导的促炎反应[17]。IFNG除具有抗病毒活性外，还具有重要的免疫调节功能。NOS2基因编码一氧化氮合酶，可由脂多糖和某些细胞因子的组合诱导；参与炎症反应，可增强促炎介质如IL-6和IL-8的合成[18]。TGFB1可通过调节淋巴细胞、天然杀伤细胞、树突状细胞、巨噬细胞、肥大细胞和粒细胞来控制炎症反应的发生和消退[19]。

3.3 重要通路的生物作用

参附黄方可能通过多条通路作用于脓毒症。细胞凋亡就具有积极意义，如肾脏细胞凋亡机制，特别是肾小管上皮细胞凋亡可能在脓毒症急性肾损伤中起关键作用[20]。另外TNF通路也很重要，研究发现严重腹腔感染早期应用参附黄方有助于下调肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的过量表达、防止肠屏障损伤、抑制机体过度的炎症反应、防止MODS出现[6]。通过抑制NF-κB/TNF-α信号通路的活化，减少肾脏促炎因子TNF-α、白细胞介素-1β（IL-1β）的表达，从而发挥保护脓毒症大鼠肾脏的作用[21]。可见，细胞凋亡、TNF通路可能是参附黄方调治脓毒症的关键通路。

本研究结果表明参附黄方中的同一成分可调控多个不同靶点，同一靶点参与不同的信号通路，从宏观上体现了参附黄方多组分、多靶点、多通路治疗脓毒症的特点，即说明我们在对网络中的单个或多个重要靶点进行调控时就可对整个网络产生调节作用，为临床运用参附黄方治疗脓毒症提供了科学依据，也为挖掘参附黄方的潜在作用机制提供了方向。本研究主要是以生物信息学与海量数据计算的结果为前期基础，后续将在此基础上进一步深入探究，并进行动物或细胞实验验证，以期明确参附黄方调治脓毒症的主要靶点和通路。

参 考 文 献

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

[2] 于洋，袁光雄. 脓毒症流行病学的研究进展[J]. 临床急诊杂志，2015，16(6)：416-418，420.

[3] 王蕾，刘清泉，姜良铎. 从络脉学说论治脓毒症[J]. 中国中医急症，2006，15(4)：391-392.

[4] 刘清泉，王蕾，朱雪琦，等. 参附黄注射液对脓毒症大鼠肾脏的保护作用和机制研究[C]. 中华中医药学会急诊学术年会，2006：4.

[5] 王蕾，朱雪琦，刘清泉，等. 参附黄注射液对大鼠脓毒症器官功能和死亡率的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2006，13(5)：23-24.

[6] 王蕾，刘清泉，朱雪琦，等. 参附黄注射液对脓毒症大鼠组织和血浆致炎因子TNF-α水平的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2006，13(8)：23-25.

[7] 邢心睿，吕狄亚，柴逸峰，等. 网络药理学在中药作用机制中的研究进展[J]. 药学实践杂志，2018，36(2)：97-102.

[8] Liu C, Liu R, Fan H, et al. Network pharmacology bridges traditional application and modern development of traditional Chinese medicine[J]. Chin Herb Med, 2015, 7(1): 3-17.

[9] Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines[J]. J Cheminformatics, 2014, 6(1): 13.

[10] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377.

[11] 刘威良，姬昱，黄艾祥. β-谷甾醇的研究及开发进展[J]. 农产品加工，2019，18(1)：77-79，82.

[12] 黄容容，钱颖，向明. 人参皂苷Rh2免疫调节作用研究进展[J]. 中国免疫学杂志，2019，35(23)：2936-2941.

[13] Kim JH, Yi YS, Kim MY, Cho JY. Role of ginsenosides, the main active components of Panax ginseng, in inflammatory responses and diseases[J]. J Ginseng Res, 2017, 41(4): 435-443.

[14] 李牧，杜智敏. 芦荟大黄素的药理作用研究进展[J]. 中国临床药理学杂志，2015，31(9)：765-768.

[15] Lakhani SA, Masud A, Kuida K, et al. Caspases 3 and 7: key mediators of mitochondrial events of apoptosis[J]. Science, 2006, 311(5762): 847-851.

[16] Tominaga K, Yoshimoto T, Torigoe K, et al. IL-12 synergizes with IL-18 or IL-1beta for IFN-gamma production from human T cells[J]. Int Immunol, 2000, 12(2): 151-160.

[17] Park SH, Choi HJ, Yang H, et al. Endoplasmic reticulum stress-activated C/EBP homologous protein enhances nuclear factor-kappaB signals via repression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma[J]. J Biol Chem, 2010, 285(46): 35330-35339.

[18] Vuolteenaho K, Koskinen A, Kukkonen M, et al. Leptin enhances synthesis of proinflammatory mediators in human osteoarthritic cartilage-mediator role of NO in leptin-induced PGE2, IL-6, and IL-8 production[J]. Mediators Inflamm, 2009(2009): 345838.

（下转第1006页）

·研究报告·

基于网络药理学探讨犀角地黄汤治疗过敏性紫癜的作用机制*

王宁丽　陈绍斐　王　刚　刘学伟　宋纯东△
（河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000）

中图分类号：R554+.6　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-0972-06
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.008

【摘要】 目的 应用网络药理学方法探讨犀角地黄汤治疗过敏性紫癜的物质基础及作用机制。**方法** 通过TCMSP、ETCM、TCMID等在线数据库筛选水牛角、生地黄、牡丹皮、赤芍的有效成分及靶点预测，从OMIM与GeneCards数据库获取过敏性紫癜的相关疾病靶点，将药物靶点与疾病靶点进行交集，筛选得到共同作用靶点。将共同作用靶点利用String和Cytoscape软件进行蛋白互作网络构建及关键靶点筛选，并进行GO生物功能富集分析和KEGG通路富集分析。**结果** 本研究共筛选得符合标准活性成分24个，药物潜在作用靶点452个，过敏性紫癜疾病靶点63个，取交集后获得药物与疾病共有核心靶点11个，GO富集分析得到20条相关条目，主要涉及炎症反应、氧化应激反应、信号传导、细胞凋亡等生物过程；KEGG富集分析筛选出12条通路，主要包括核心因子-κB信号通路、肿瘤坏死因子信号通路、癌症通路、NOD样受体信号通路、类风湿性关节炎、细胞黏附分子等。**结论** 本研究构建了犀角地黄汤治疗过敏性紫癜多成分、多靶点、多通路的复杂网络关系，为进一步实验研究和临床运用提供了新的思路及参考依据。

【关键词】 过敏性紫癜　犀角地黄汤　作用机制　网络药理学

Study on the Mechanism of *Xijiao Dihuang Decoction* in the Treatment of Henoch-Schonlein Purpura Based on Network Pharmacology

Wang Ningli, Chen Shaofei, Wang Gang, Liu Xuewei, Song Chundong. The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450000, *China.*

【Abstract】 Objective: To explore the material basis and mechanism of *Xijiao Dihuang Decoction* for treating Henoch-Schonlein purpura by the method of network pharmacology. **Methods**: The active ingredients and target prediction of *Xijiao Dihuang Decoction* were screened through online databases such as TCMSP, ETCM and TCMID. The related disease targets of Henoch-Schonlein purpura were obtained from the OMIM and GeneCards databases; the drug targets and disease targets were intersected and screened for common targets. String and Cytoscape software was used to construct protein interaction network and screen key targets for common targets, and GO biological function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis were performed. **Results**: A total of 24 active ingredients, 452 potential drug action targets and 63 targets of Henoch-Schonlein purpura disease were screened, and 11 core targets of both drugs and diseases were obtained after intersection. Go enrichment analysis obtained 20 related items, mainly involving inflammatory response, oxidative stress response, signal transduction, cell apoptosis and other biological processes. Twelve pathways were screened out by KEGG enrichment analysis, mainly including NF-kappa B signaling pathway, TNF signaling pathway, Pathways in cancer, NOD-like receptor signaling pathway, Rheumatoid arthritis, Cell adhesion molecules, etc. **Conclusion**: In this study, the complex network relationship of multi-component, multi-target and multi-pathway of *Xijiao Dihuang Decoction* in the treatment of Henoch-Schonlein purpura was established, which has provided a new idea and reference for further experimental research and clinical application

【Key words】 Henoch-Schonlein purpura; *Xijiao Dihuang Decoction*; Mechanism; Network pharmacology

* 基金项目：国家自然科学基金项目（82074493）；河南省自然基金面上项目（2023004102）；全国第四批中医优秀人才临床人才培养项目（国中医药人教发[2017]124号）；河南省中医药科学研究专项课题（20-21ZY3010）
△ 通信作者（电子邮箱：scd670918@126.com）

过敏性紫癜(HSP)是一种由免疫球蛋白A(IgA)介导的系统性血管炎,每年约有22例/10万例[1]。临床表现主要为皮肤紫癜、关节痛、关节炎、急性肠炎和肾小球肾炎。儿童发病率较成人高,但成人发病症状重,胃肠道和肾脏受累是成人发病率和死亡率的主要原因[2]。目前,西医治疗HSP无特效干预方案,主要以支持性治疗为主,疗效并不显著,且没有证据表明激素或免疫抑制剂改善HSP长期预后[2]。中医药治疗本病具有迅速改善症状、缩短病程、减少复发等优势[3]。

中医学认为,HSP可归属"血证""葡萄疫""发斑"等范畴,致病因素不外乎"湿热内侵、瘀血阻络",热毒血瘀是导致HSP病情反复、迁延难愈的重要因素,贯穿于整个病程之中[4]。通过临床研究及经验总结发现[5],HSP以血热妄行证为主,多以清热解毒、凉血散瘀为治法,方用犀角地黄汤。现代研究表明犀角地黄汤在治疗HSP方面取得较好疗效,它具有缓解临床症状,改善患者肾功能、免疫功能及凝血功能,降低炎症因子表达的作用,且复发率较少[6-8],故其具体的分子机制值得进一步探索。基于中药具有多成分、多靶点及多通路的特点,本研究运用网络药理学的方法探究犀角地黄汤中的有效成分、作用靶点及主要通路,明确其药效物质和HSP的关系,从多层次分析犀角地黄汤治疗HSP的潜在效应机制,为进一步药理研究和临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 *犀角地黄汤活性化合物和靶点的筛选* 通过检索TCMSP数据库、ETCM、TCM、TCMID及《中华人民共和国药典》(2015版)等方式,获得犀角地黄汤中4味中药的所有化学成分及分子结构等信息。纳入符合口服生物利用度(OB)≥30%、类药性(DL)≥0.18、Lipinski五规则(rule of five)[9]、Veber原则[10]及Drug-likeness Weight≥0.4标准的化合物,筛选出候选活性成分。整合符合标准的所有药物作用靶点,并基于Uniprot数据库标准化所有靶点名称。

1.2 *疾病靶点预测* 以"Henoch-Schonlein purpura"为关键词,在数据库OMI与GeneCards中收集过敏性紫癜的致病靶标,作为疾病的候选靶基因。

1.3 *多元网络构建* 将获得的犀角地黄汤相关靶点与疾病靶点基因进行Venny图分析,获取药物与疾病的交集靶点基因,再导入在线String蛋白质互作数据库,获得蛋白相互作用关系信息后导入Cytoscape3.7.2,运用"Network Analyze"进行拓扑分析。将潜在活性成分和核心作用靶点共同导入Cytoscape3.7.2软件中,绘制"药物-活性成分-共有靶点-疾病"网络图。

1.4 *GO富集分析和KEGG通路富集分析* 把上述的核心作用靶点导入DAVID数据库中进行GO富集分析和KEGG通路注释分析,以$P<0.05$为条件筛选出相应的通路。最后将在Omishare Tools中将GO富集分析、KEGG通路注释分析数据可视化。

2 结 果

2.1 *化合物的获取及筛选* 检索得到赤芍中化合物78个,生地黄中15个,牡丹皮中30个,水牛角中6个。经筛选符合标准的化合物有水牛角中1个,生地黄中4个,牡丹皮中8个,赤芍中15个,其中牡丹皮与赤芍有相同化合物4个,共24个候选化合物。

2.2 *核心靶点的分析* 在TCMSP和ETCM等数据库中查找犀角地黄汤的所有作用靶点数据,再通过Uniprot数据库将靶点标准化,最终获得452个潜在作用靶点。在OMIM和GeneCards数据库中收集疾病的致病靶点,获得HSP相关的疾病靶标63个。再运用Veney数据库将潜在活性成分的作用靶点和疾病的致病靶标进行交集,得出共同作用靶点11个,见图1。

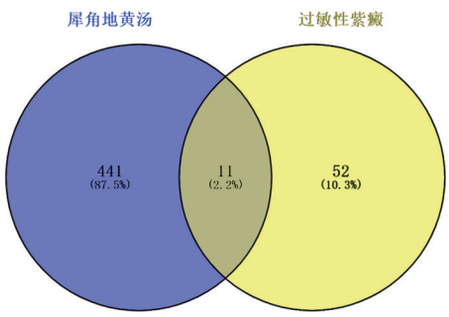
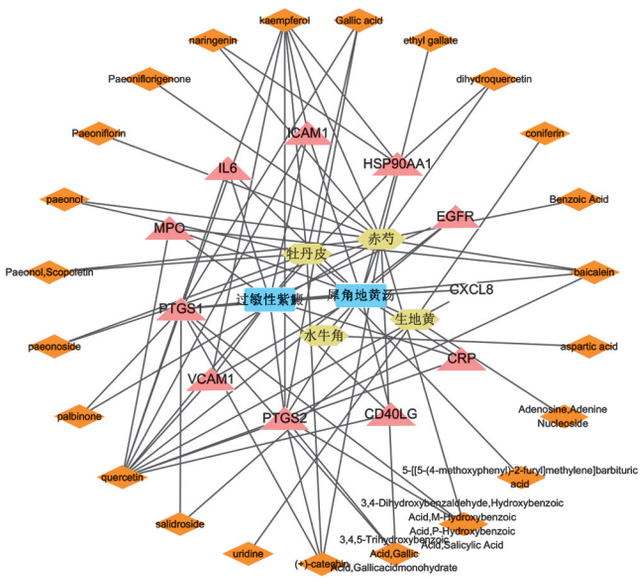


图1 犀角地黄汤治疗过敏性紫癜韦恩图

2.3 *活性成分-核心靶点的网络构建* 将潜在活性成分和核心作用靶点共同导入Cytoscape3.7.2软件中,绘制出潜在活性成分-靶点图,见图2,并进行分析。此网络一共有40个节点,88个边,可见犀角地黄汤治疗过敏性紫癜具有多成分、多靶点的特点。一个潜在活性成分可以对应多个作用靶点,同理,一个核心靶点也可以对应多个潜在活性成分。

2.4 *核心靶点PPI网络分析* 将STRING数据库的核心作用靶点数据导入Cytoscape3.7.2数据库,并进行Analyze Network分析,绘制出PPI网络图,见图3。图中共有11个节点,42个边,其中degree值越大则节点越大、蓝色越深。根据PPI的网络分析可将核心靶点进行degree由大到小的排序:环氧合酶2(PTGS2)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、髓过氧化物酶(MPO)、细胞间黏附分子-1(ICAM1)、血管细胞黏附分子(VCAM1)、C反应蛋白(CRP)、CD40配体(CD40LG)、表皮生长因子受体(EGFR)、热休克蛋白90α家族A类成员1(HSP90AA1)、环加氧酶1(PTGS1),参数详见表1。

2.5 *核心靶点的GO富集分析* 利用DAVID数据库对核心靶点进行GO富集分析,按P值从小到大进行顺



注：黄色五边形是药物；橙色菱形是活性成分；粉色三角是核心靶点。

图2　药物-活性成分-靶点-疾病网络图

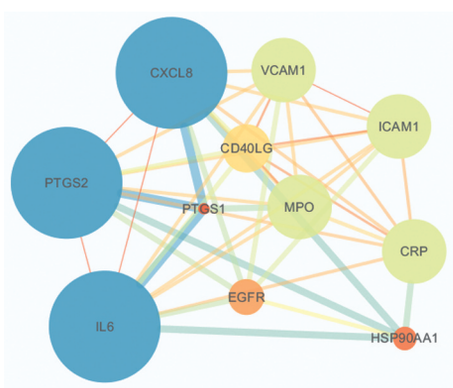


图3　核心靶标PPI网络图

表1　核心靶点参数表

基因名	蛋白名称	Degree
PTGS2	Prostaglandin G/H synthase 2	10
IL-6	Interleukin-6	10
IL-8	Interleukin-8	10
MPO	Myeloperoxidase	8
ICAM1	Intercellular adhesion molecule 1	8
VCAM1	Vascular cell adhesion protein 1	8
CRP	C-reactive protein	8
CD40LG	CD40 ligand	7
EGFR	Epidermal growth factor receptor	6
HSP90AA1	Heat shock protein HSP 90-alpha	5
PTGS1	Prostaglandin G/H synthase 1	4

序筛选前20个，见图4。其中大部分富集结果与生物过程（BP）相关，主要包括：一氧化氮生物合成过程的正调控、细胞外空间、炎症反应、氧化应激反应、细胞对肿瘤坏死因子的反应、过氧化物酶活性、白细胞黏附和信息、细胞表面、血管收缩的正向调节、质膜的外侧、平滑肌细胞增殖的正向调节、正向调节T细胞增殖、药物反应、白细胞介素-1的细胞反应、单个生物细胞-细胞黏附、整合素结合、细胞对脂多糖的反应、凋亡过程的负调控、NF-κB转录因子活性的正调控等。

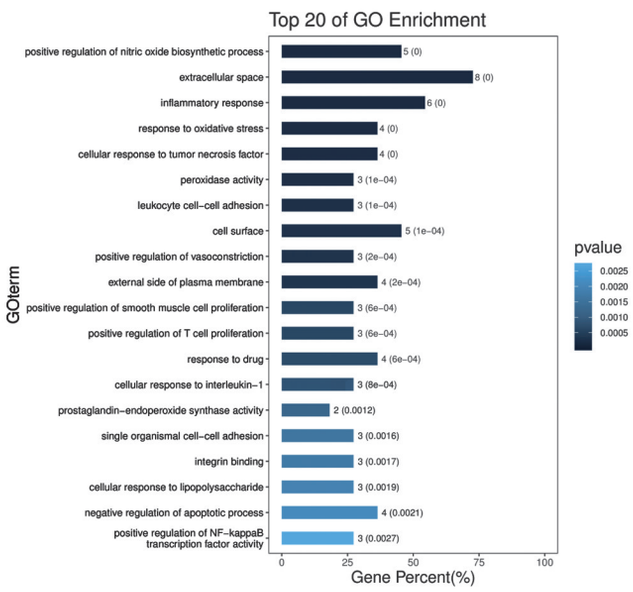


图4　核心靶点的GO富集分析

2.6　核心靶点的KEGG通路注释分析　利用DAVID数据库对核心靶点进行信号通路注释分析，获得靶点参与的所有信号通路，核心作用靶点的KEGG通路注释分析结果见图5。由图5可见，Y轴代表Pathway名称；X轴代表富集因子（RichFoctor）；图中气泡的面积越大，代表的基因数就越多；图中气泡越红，代表的富集显著性就越强。在$P < 0.05$的基础上筛选出12条KEGG富集通路，包括疟疾（Malaria）、核心因子-κB信号通路（NF-κB）、肿瘤坏死因子信号通路（TNF）、非洲

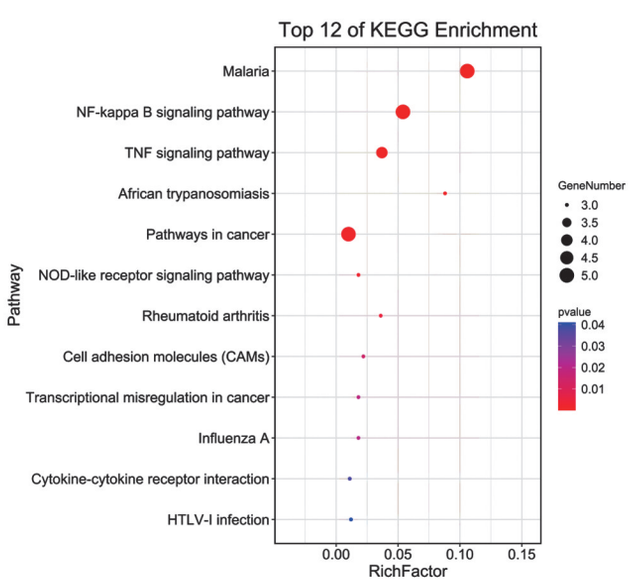


图5　犀角地黄汤KEGG信号通路图

锥虫病(African trypanosomiasis)、癌症通路(Pathways in cancer)、NOD样受体信号通路(NLR)、类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis)、细胞黏附分子(CAMs)、癌症中的转录调控失调(Transcriptional misregulation in cancer)、甲型流感(Influenza A)、细胞因子与其受体相互作用(Cytokine-cytokine receptor interaction)、人类嗜T细胞病毒Ⅰ型感染(HTLV-I infection)等,具体通路参数见表2。目前治疗HSP相关信号通路中,NF-κB、TNF等信号通路研究较多,其具体信号通路图见图6、图7。

表2 犀角地黄汤通路参数表

序号	通路	富集因子	*P*值
1	Malaria	5	2.8×10^{-7}
2	NF-kappa B signaling pathway	5	2.9×10^{-6}
3	TNF signaling pathway	4	2.9×10^{-4}
4	African trypanosomiasis	3	1.1×10^{-3}
5	Pathways in cancer	5	2.3×10^{-3}
6	NOD-like receptor signaling pathway	3	5.5×10^{-3}
7	Rheumatoid arthritis	3	1.4×10^{-2}
8	Cell adhesion molecules (CAMs)	3	1.9×10^{e}
9	Transcriptional misregulation in cancer	3	2.0×10^{-2}
10	Influenza A	3	3.8×10^{-2}
11	Cytokine-cytokine receptor interaction	3	4.1×10^{-2}

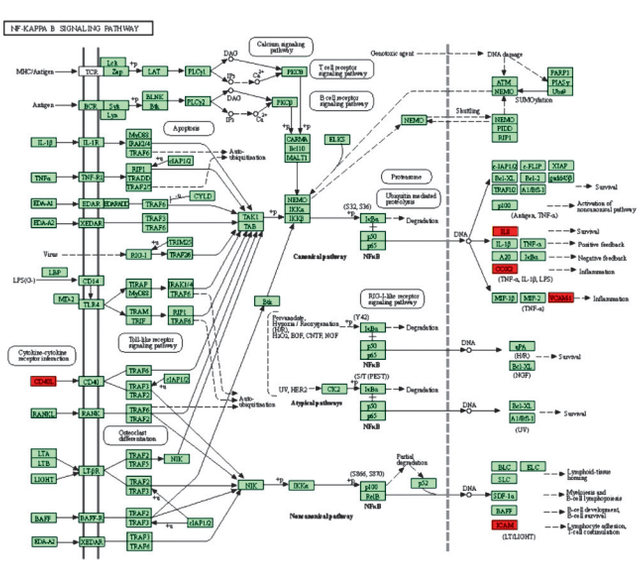


图6 NF-κB信号通路

3 讨 论

目前,HSP病因及发病机制尚不明确,可能与免疫复合物沉积、体液免疫功能异常、T淋巴细胞亚群平衡失调及白介素介导的细胞因子分泌增加造成组织、器官损伤相关[11]。中医学认为,本病的发病原因包括外感热毒、素体亏虚、饮食失节、瘀血阻络等[12],以热毒血

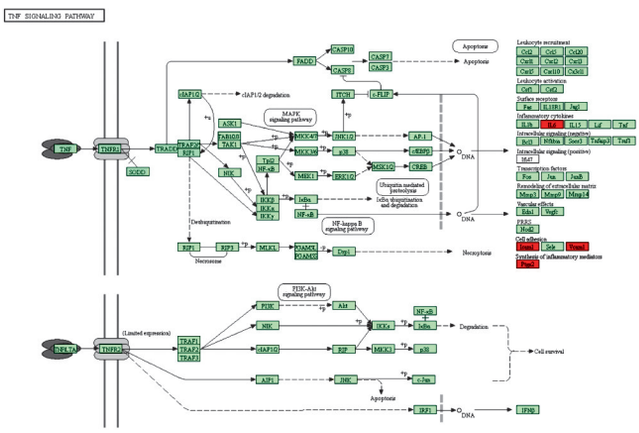


图7 TNF信号通路

瘀最为常见,《证治汇补》曰“热极沸腾发为斑……热伤血,血热不散,表虚里实,出于皮肤而发斑”。故治疗上选用犀角地黄汤以清热解毒、凉血散瘀。由于犀角稀缺,故以水牛角代替为君,苦寒入血分凉血清解热毒;臣以甘苦寒之生地黄,凉血兼养阴生津,既助水牛角凉血清热止血,又能恢复已损之阴血;赤芍、牡丹皮养血活血、清热散瘀,故为佐药。现代药理研究表明[13-14],犀角地黄汤具有调节炎症反应、降低炎症因子表达,下调抗氧化应激反应、减轻血管损伤,促进免疫平衡、调节免疫状态等功能。

本研究以OB≥30%、DL≥0.18、Druglikeness Weight≥0.4等标准为筛选标准,获得犀角地黄汤活性成分24个,其中水牛角含有天冬氨酸等多种氨基酸,现代研究表明其具有解热、镇静、促凝血以及减少毛细血管通透性等作用[15];生地黄主要含有环烯醚萜苷及二苯乙烯苷类等活性成分为主,具有缩短凝血时间、抗炎、抗过敏的作用[16];赤芍主要活性成分为芍药苷、芍药醇、芍药内酯苷、苯甲酸等,具有消炎镇痛、抑制炎性因子表达、抗氧化、抗内毒素等药理作用[17];牡丹皮活性成分主要有丹皮酚、芍药苷、没食子酸、槲皮素、儿茶素等,具有较强的抗菌消炎、激活免疫、保护血管的作用[18]。通过构建关键靶点PPI网络,得到关键靶点分别为PTGS2、IL-6、IL-8、MPO、ICAM1、VCAM1、CRP、CD40LG等,推测犀角地黄汤可能通过这些靶点发挥作用。PTGS2是合成前列腺素的关键同工酶,它在正常细胞内活性极低,但在炎症反应中表达水平可上升10~80倍,是导致后续炎症反应和血管损伤的关键靶点[19],大量研究表明[20],赤芍有效成分能够抑制炎症因子PTGS2、ICAM1的表达。IL-6、IL-8、CRP均是具有多重效应的细胞炎性因子,IL-6与机体炎症反应和细胞免疫活化程度密切相关,IL-8具有调节免疫与炎症诱导作用的趋化因子,而CRP是经典的炎症指标。研究发现[21]炎症反应在HSP进展中起重要作用,HSP患者体内IL-6、IL-8、CRP、TNF-α等炎症因子均有不同

程度升高，同时犀角地黄汤能够降低HSP患者IL-6、IL-8、TNF-α等炎症因子表达，有效改善临床症状[22]。MPO作为中性粒细胞活化的标志物，参与HSP发生发展过程，HSP患儿MPO水平明显升高，且MPO能诱导免疫系统释放更多炎症因子，其水平与IL-6、TNF-α等炎症因子呈正相关[23]。ICAM-1、VCAM-1是重要的细胞黏附分子，主要黏附在细胞之间，大部分炎症疾病均会升高。临床研究表明[24]，HSP患者体内ICAM-1、VCAM-1水平明显高于健康对照组，能够反映HSP的进展程度。CD40LG是体内特异性免疫系统的关键刺激分子，参与体液免疫和细胞免疫反应过程，其表达异常与炎症反应、免疫功能紊乱密切相关[25]。

对共有靶点进行GO富集分析发现，犀角地黄汤治疗HSP起重要作用的有一氧化氮生物合成过程的正调控、细胞外空间、炎症反应、氧化应激反应、细胞对肿瘤因子的反应、过氧化物酶活性、白细胞黏附和信息等，表明核心靶点之间相互影响，作用于炎症反应、氧化应激反应、信号传导等环节，影响细胞的增殖、凋亡、代谢及细胞间黏附等多种生物学功能。KEGG通路富集分析发现，犀角地黄汤治疗HSP的核心靶点主要涉及NF-κB、TNF、NLR等信号通路，NF-κB是一种“快速反应”的初级核转录因子，是有害刺激的第一反应者，目前已知NF-κB信号通路能激活IL-1β、IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α、COX-2、ICAM1、VCAM1等细胞因子，这些炎症因子的释放可使NF-κB再激活，产生瀑布式炎症反应，加重组织损伤[26]。NF-κB参与了HSP患者机体血管炎症反应及免疫应答，其激活水平与病情状况有关[27]，犀角地黄汤能够通过抑制NF-κB信号通路减轻炎症反应[28]。TNF信号通路可介入多种信号传导，能够通过调节细胞凋亡或控制炎症反应以释放多种炎症介质和促炎因子，造成炎症反应，从而进一步地激活更多的炎症基因，导致HSP患者体内细胞组织损伤[29]。NLR信号通路具有多个效应结构域，能够激活炎症小体，诱导细胞组织发生炎症反应，同时参与启动NF-κB、MAPK等信号通路，在机体抗感染、免疫机制启动调节中发挥重要功能[30]。这些通路均与HSP发生发展密切相关，可能是犀角地黄汤治疗HSP的重要通路，有待后期实验进一步验证。

综上所述，本研究运用网络药理学的方法，初步对犀角地黄汤治疗HSP的活性成分、共有靶点及生物学通路等进行探讨及阐述，为犀角地黄汤的进一步实验研究和临床运用提供了新的思路及理论依据。但是，本研究仅从理论及网络预测角度进行探讨，尚未考虑药物剂量影响，仍需更深入的研究探讨其具体机制。

参 考 文 献

[1] Guo D, Lam JM. Henoch-Schonlein purpura[J]. CMAJ, 2016, 188(15): E393.

[2] 施蕾，庞磷，许琳洁，等. 中医药治疗儿童过敏性紫癜性肾炎的研究进展[J]. 中华中医药杂志，2019，34(2)：708-710.

[3] 赵红，冀彤. 过敏性紫癜的中医药治疗概况[J]. 中国民族民间医药，2020，29(5)：38-40.

[4] 沈克彦. 紫仙丹对过敏性紫癜患儿β2微球蛋白、尿微量白蛋白的影响[J]. 陕西中医，2020，41(10)：1382-1384.

[5] 欧阳学认，连逸青，许华. 再论许华治疗小儿过敏性紫癜经验[J]. 广州中医药大学学报，2016，33(1)：120-123.

[6] 林苗，任中杰，金晓倩，等. 犀角地黄汤治疗过敏性紫癜性肾炎临床研究[J]. 新中医，2019，51(10)：70-74.

[7] 王育红. 犀角地黄汤治疗过敏性紫癜的临床观察[J]. 光明中医，2019，34(5)：675-677.

[8] 陈伟炳，陈春妹，范华云. 糖皮质激素联合犀角地黄汤治疗过敏性紫癜的临床观察[J]. 内科急危重症杂志，2017，23(6)：527-528.

[9] Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2001, 46(1-3): 3-26.

[10] Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, et al. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates [J]. J Med Chem, 2002, 45(12): 2615-2623.

[11] 李亚凤，夏海龙. 过敏性紫癜患者中IL-27对Th17细胞的影响[J]. 中国实验血液学杂志，2020，28(6)：2051-2055.

[12] 刘萌，黄岩杰，秦蕾，等. 丁樱教授从湿热伏邪解析过敏性紫癜病因病机[J]. 中医学报，2017，32(6)：960-963.

[13] 王跃，江劲波，聂甜，等. 犀角地黄汤对免疫性血小板减少症模型大鼠外周血CD4+ CD25+调节性T细胞及Th17细胞的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(6)：571-575.

[14] Fei X, Zhang X, Wang Q, et al. Xijiao dihuang decoction alleviates ischemic brain injury in MCAO rats by regulating inflammation, neurogenesis, and angiogenesis [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018: 5945128.

[15] 张倩倩，程显隆，陆以云，等. 角类中药的现代研究进展[J]. 亚太传统医药，2014，10(19)：60-63.

[16] 黄桢，朱俏峭，戚进，等. 地黄的化学成分研究[J]. 海峡药学，2016，28(7)：34-36.

[17] 陆小华，马骁，王建，等. 赤芍的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中草药，2015，46(4)：595-602.

[18] 翟春梅，孟祥瑛，付敬菊，等. 牡丹皮的现代药学研究进展[J]. 中医药信息，2020，37(1)：109-114.

[19] Kordulewska NK, Cie?lińska A, Fiedorowicz E, et al. High expression of IL-1RI and EP receptors in the IL-1β/COX-2 pathway, and a new alternative to non-steroidal drugs-osthole in inhibition COX-2 [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(1): 186.

[20] 蒋跃绒，殷惠军，刘颖，等. 赤芍801对急性心肌梗死大鼠血清炎症因子及缺血心肌COX-2、ICAM-1蛋白表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2008，28(10)：921-924.

（下转第999页）

·研究报告·

基于网络药理学及系统生物信息学探讨治疗重症哮喘的潜在机制*

包婷婷[1] 姚晓彬[2] 张忠德[2△]
(1.广州医科大学附属中医医院,广东 广州 510000;2.广东省中医院,广东 广州 510145)

中图分类号:R562.25 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-0977-06
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.009

【摘要】 **目的** 基于网络药理学及系统生物信息学探讨治疗重症哮喘的潜在机制。**方法** 利用NCBI GENE数据库查找重症哮喘相关的靶点,将重症哮喘-靶点导入STRING11.0在线数据库进行蛋白质-蛋白质相互作用,分析并筛选出核心模块与核心靶点,利用UniProt获取核心靶点的详细信息,并使用DAVID v6.8数据库对重症哮喘-靶点行基因本体分析和京都基因与基因组百科全书分析,使用柱状图与气泡图对GO和KEGG结果进行可视化。**结果** 得出80个与重症哮喘相关的靶点,在STRING11.0数据库获取蛋白相互作用关系的网络图共涉及74个节点,并获得核心基因14个,核心模块一个,核心基因包括肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-13(IL-13)、γ-干扰素(IFNG)、基质金属蛋白酶9(MMP9)、白细胞介素-17A(IL-17A)、C反应蛋白(CRP)、酪氨酸蛋白激酶2(JAK2)、叉头框蛋白P3(FOXP3)、瘦素(LEP)、核因子-κB1(NF-κB1)、白细胞介素-33(IL-33)。GO分析提示与重症哮喘相关的靶点主要富集在炎症反应、免疫反应、调节γ干扰素、调节蛋白激酶B信号转导等生物过程。KEGG分析得出14条信号通路,包括Jak-STAT信号通路、MAPK信号通路、Toll样受体信号通路、TGF-β信号通路、NF-κB信号通路、T细胞受体信号通路、RIG-I样受体信号通路、HIF-1信号通路等。**结论** TNF、IL-8、IL-10、IL-4、IL-13等是治疗重症哮喘的潜在核心靶点,通过调节Jak-STAT信号通路、MAPK信号通路、Toll样受体信号通路等具有治疗重症哮喘的潜在作用。
【关键词】 重症哮喘 网络药理学 生物信息学技术 机制

Exploring the Potential Mechanism of Treating Severe Asthma based on Network Pharmacology and System Bioinformatics *Bao Tingting, Yao Xiaobin, Zhang Zhongde. The Affiliated TCM Hospital of Guangzhou Medical University, Guangdong, Guangzhou* 510000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the potential mechanism of treating severe asthma based on network pharmacology and system bioinformatics. **Methods**: NCBI GENE database was used to find targets related to severe asthma, then asthma related-targets were imported into STRING 11.0 online database for protein-protein interaction analysis and core modules and core targets were screened out and UniProt was used to obtain detailed information about core targets. DAVID v6.8 database was used to perform gene ontology analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genome analysis for targets related to severe asthma, and GO and KEGG results were visualized using histograms and bubble charts. **Results**: A total of 80 targets related to severe asthma were obtained. The network diagram of protein interaction relationship obtained from the STRING11.0 database involved 74 nodes, and 14 core genes and one core module were obtained. The core genes include TNF, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13, IFNG, MMP9, IL-17A, CRP, JAK2, FOXP3, LEP, NFKB1 and IL-33. GO analysis suggested that the targets related to severe asthma were mainly enriched in inflammatory response, immune response, negative regulation of gamma interferon production, and positive regulation of protein kinase B signal transduction. KEGG analysis revealed that 14 signaling pathways included Jak-STAT signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway, TGF-β signaling pathway, NF-κB signaling pathway, T cell receptor signaling pathway, RIG-I-like Receptor signaling pathway, HIF-1 signaling pathway and so on. **Conclusion**: TNF, IL-8, IL-10, IL-4, IL-13 and so on are the potential core targets for the treatment of severe asthma. Regulating the Jak-STAT signaling pathway, MAPK signaling pathway, Toll-like receptor signaling pathway and so on have the potential to treat severe asthma.
【**Key words**】 Severe asthma; Network pharmacology; Bioinformatics technology; Mechanism

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673901)
△通信作者(电子邮箱:doctorzzd@163.com)

2018年发布的《全球哮喘报告》提示，全球已有超过3亿哮喘患者，其中重症哮喘是哮喘患者死亡的主要原因之一[1]。重症哮喘引起呼吸道气道黏液分泌增多，引发严重的气道阻塞，危及患者生命，WHO将重症哮喘定义为哮喘症状严重，常出现急性加重，且处于药物难以控制的状态[2-3]。糖皮质激素是治疗哮喘的首选用药，由于重症哮喘对糖皮质激素的敏感性显著下降，甚至出现耐药现象，需要加大激素的治疗剂量，但超过激素推荐使用剂量后并未获得更为显著的治疗效果，白内障、青光眼、骨量减少、肾上腺抑制等不良反应明显增加，因此亟须加强对重症哮喘的研究，以获取治疗重症哮喘的潜在靶点[2-3]。

网络药理学和系统生物信息学建立在人类疾病基因网络及蛋白质-蛋白质相互作用网络基础上，有助于挖掘治疗疾病的潜在靶点，已被用于中药药效物质研究和靶点研发。本研究基于网络药理学和系统生物信息学的理念，拟构“重症哮喘-靶点-通路”的调控网络，诠释治疗重症哮喘的潜在机制，为治疗重症哮喘寻找潜在靶点提供依据。

1　方　法

1.1　获取与重症哮喘的相关靶点　NCBI GENE数据库（https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene）整合了来自广泛物种的基因信息，收录的基因信息包括基因术语、参考序列（RefSeqs）、图谱、途径、变异、表型以及与全球基因组，表型和基因座特异性资源的链接。NCBI GENE数据库广泛用于检索基因序列并用于检索与疾病相关的靶基因，将“severe asthma”输入检索框，限定物种设定为“Homo Species”。将靶基因列表输入Cytoscape 3.7.2软件进行可视化，构建“重症哮喘-靶点”网络图。

1.2　蛋白质-蛋白质相互作用（PPI）网络的构建　为了深入研究重症哮喘靶点蛋白间的相互关联分析，将重症哮喘的相关靶点导入STRING 11.0数据库（https://string-db.org/）进行PPI分析，综合分数（combined score）>0.4为筛查标准，限定物种设定为“Homo Species”[5]。将“SVG”文件从STRING 11.0数据库导出，并导入Cytoscape 3.7.2软件构建PPI网络图，节点的大小反应自由度（degree）大小，节点越大代表degree越大，使用Cytoscape3.7.2软件进行网络拓扑分析，将degree>2倍中位值的节点作为核心基因[6]。UniProt（http://www.uniprot.org/）是一个最全面且功能齐全的蛋白质注释数据库，该数据库可集中收集蛋白质资源，将核心基因输入UniProt，并将该物种选为“Homo Species”，通过检索获得核心基因的详细信息。

1.3　获取PPI网络的重要模块　为了进一步获得PPI网络中重要的网络模块，并确认PPI网络的重要模块是否包括degree大于2倍中位值的核心基因，使用Cytoscape3.7.2的插件MCODE进行分析，筛选标准如下：degree cutoff=2，node score cutoff=0.2，K-score=2，Max deapth=100，$P<0.05$被认为具有统计学意义。

1.4　基因本体论（GO）分析　GO分析是一种用于注释基因和基因产物常用的方法，以及用于鉴定高通量基因组或转录组数据的特征生物学属性。为进一步解析上述筛选出的靶基因的生物功能分类，将筛选得到的靶点导入DAVID v6.8数据库（https://david.ncifcrf.gov/）并限定物种为人（Homo sapiens），进行GO功能分析。GO富集分析由生物过程（BP）、细胞组分（CC）和分子功能（MF）3个部分组成，$P<0.05$被认为具有统计学意义，并根据条目P值进行可视化生成柱状图[6]。

1.5　京都基因与基因组百科全书（KEGG）通路注释分析　KEGG是从基因组角度理解生物功能的生物信息学资源，用于从基因组和分子水平信息中了解生物系统的高级功能和效用。KEGG是一种多物种，综合资源，由基因组学，化学和网络信息组成，交叉引用众多外部数据库来表示细胞功能。为了说明上述筛选出的靶基因涉及的通路机制，进一步使用DAVID v6.8数据库（https://david.ncifcrf.gov/home.jsp）对靶点行KEGG通路分析，参数设置为“Homo sapiens”，限定只展示$P<0.05$的KEGG结果，并根据P值与基因富集数目进行可视化生成气泡图，进一步使用Cytoscape3.7.2软件构建“重症哮喘-靶点-通路”网络[7]。

2　结　果

2.1　重症哮喘-靶点相互作用网络　重症哮喘-靶点网络共包括81个节点，其中包括1个疾病节点、80个靶基因节点，并含有80条互相作用的边，其中红色代表重症哮喘节点，绿色代表靶基因，靶基因包括肿瘤坏死因子（TNF）、转化生长因子B1（TGFB1）、白细胞介素-10（IL-10）、白细胞介素-17A（IL-17A）、基质金属蛋白酶9（MMP9）、脂联素（ADIPOQ）、C反应蛋白（CRP）、HLADRB1、核因子-κB1（NF-κB1）、ADRB2、白细胞介素-8（IL-8）等。每条边则表示重症哮喘与靶点之间相互作用的关系，见图1。

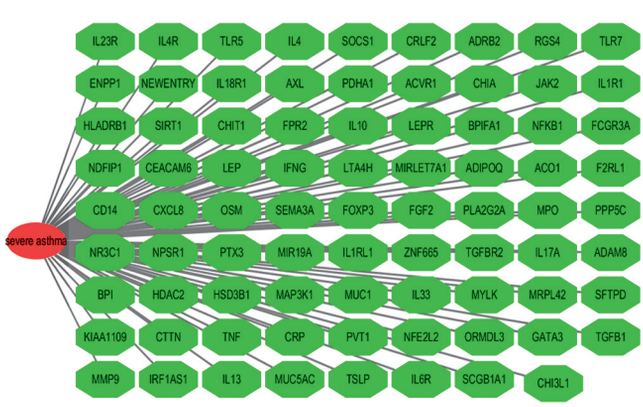


图1　重症哮喘-靶点网络图

2.2 PPI网络的构建及其核心靶点的筛选 为了进一步研究重症哮喘-靶点蛋白间的相互关联，本研究将筛选到的80个靶点基因导入STRING数据库获取蛋白相互作用关系网络图，PPI网络共涉及74个节点，492条边（图2）。在PPI网络中，靶点的连线越多则degree值越大，degree值越大则表明该节点在网络中处于重点位置并具有核心的作用。图2中节点越大代表degree越大，将degree>2倍中位值的节点作为核心基因，图2中绿色的节点degree>2倍中位值，蓝色的节点degree<2倍中位值，核心基因包括TNF、IL-8、IL-10、IL-4、IL-13、IFNG、MMP9、IL-17A、CRP、JAK2、FOXP3、LEP、NF-κB1、IL-33，核心基因详细信息见表1。

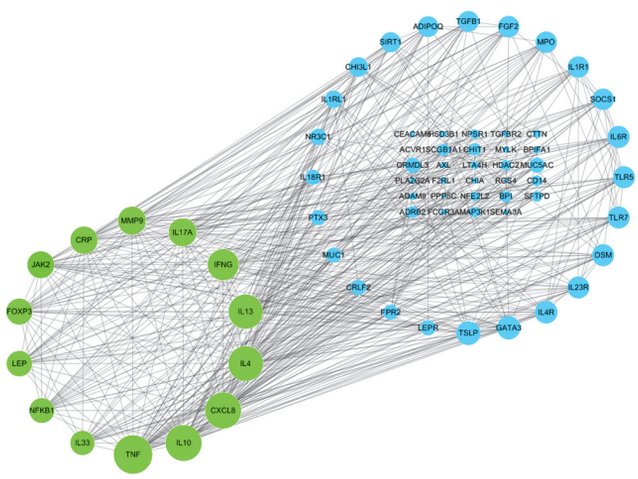


图2 重症哮喘-靶点的PPI网络图

表1 治疗重症哮喘潜在核心靶点的基因信息

基因	蛋白质	Unirprot ID
TNF	Tumor necrosis factor	P01375
CXCL8	Interleukin-8	P10145
IL-10	Interleukin-10	P22301
IL-4	Interleukin-4	P05112
IL-13	Interleukin-13	P35225
IFNG	Interferon gamma	P01579
MMP9	Matrix metalloproteinase-9	P14780
IL-17A	Interleukin-17A	Q16552
CRP	C-reactive protein	P02741
JAK2	Tyrosine-protein kinase	O60674
FOXP3	Forkhead box protein P3	Q9BZS1
LEP	Leptin	P41159
NFKB1	Nuclear factor NF-kappa-B p105 subunit	P19838
IL-33	Interleukin-33	O95760

2.3 PPI网络核心模块的筛选 为了得出PPI网络核心模块，并确认PPI网络的重要模块是否包括degree大于2倍中位值的核心基因，使用Cytoscape3.7.3软件的插件MCODE分析了显著性较强的模块，模块里面呈现27个靶蛋白互作关系，包括PPI网络所获核心基因的其中13个，包括TNF、IL-8、IL-10、IL-4、IL-13、IFNG、MMP9、IL-17A、CRP、JAK2、FOXP3、LEP和IL-33，这进一步确定了核心基因的重要性，见图3。

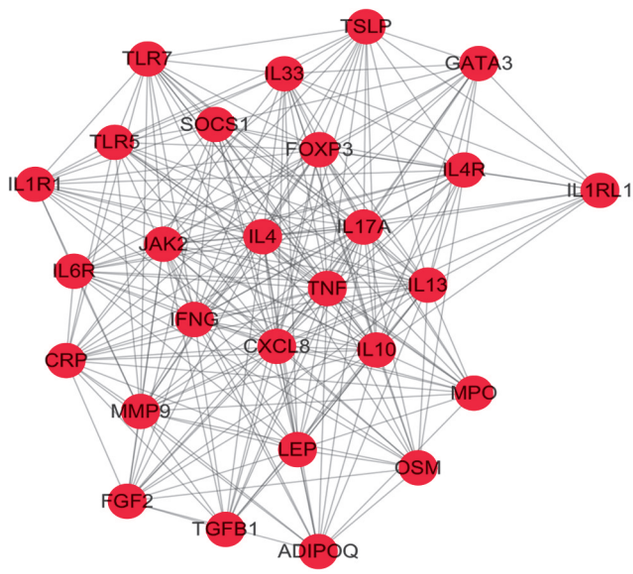


图3 重症哮喘-靶点核心互作模块

2.4 重症哮喘-靶点的GO分析 按照显著性程度排列部分展示重症哮喘-靶点涉及的生物过程，GO分析提示重症哮喘-靶点的BP显著富集在炎症反应，免疫反应，调控γ干扰素产生，调控蛋白激酶B信号转导，调节RNA聚合酶Ⅱ启动子的转录，调节巨噬细胞的活化，调节T细胞增殖，调节细胞对脂多糖的反应，调节Stat3蛋白酪氨的酸磷酸化，调控脂肪细胞分化等。MF主要富集在细胞因子活性，几丁质酶活性，白介素1受体活性，细胞因子受体活性，几丁质结合，生长因子活性，蛋白质结合，G蛋白α亚基结合，水解酶活性，水解O-糖基化合物Ⅲ型转化生长因子β受体结合等。CC主要富集在细胞外空间，细胞外区域，质膜的外侧，质膜的组成部分，受体复合体，质膜，细胞表面，溶酶体，蛋白质细胞外基质，膜的组成部分，分泌颗粒，核染色质，细胞质等，见图4。

2.5 重症哮喘-靶点的生物学通路与“重症哮喘-靶点-通路”网络构建 按照显著性程度排列部分展示，KEGG结果提示重症哮喘-靶点的信号通路主要富集在细胞因子与细胞因子受体的相互作用，Jak-STAT信号通路，脂肪细胞因子信号通路，MAPK信号通路，军团菌病，Toll样受体信号通路，哮喘，甲型流感，沙门氏菌感染，TGF-β信号通路，NF-κB信号通路，T细胞受体信号通路，RIG-I样受体信号通路，HIF-1信号通路，见图5。其次使用Cytoscape3.7.2软件构建“重症哮喘-靶点-通路”网络图，使重症哮喘-靶点-通路关系进一步清晰化，见图6。

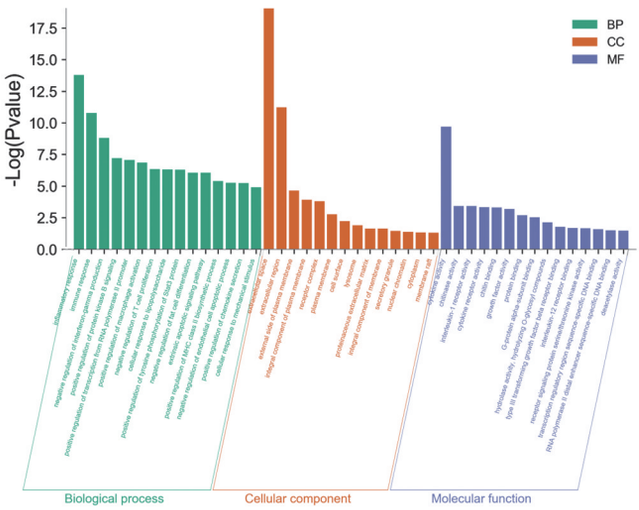


图4　重症哮喘-基因的生物学过程

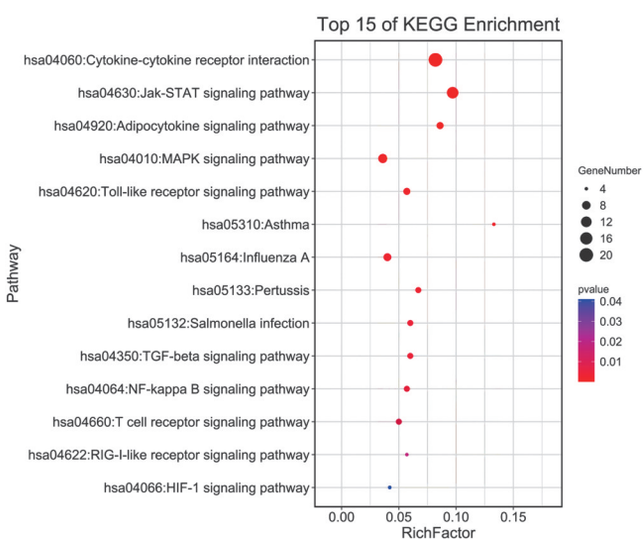


图5　重症哮喘-基因的生物学通路

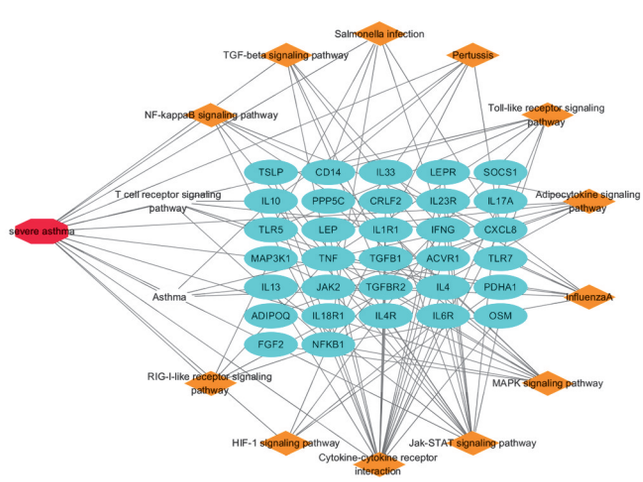


图6　重症哮喘-靶点-通路网络图

3　讨　论

流行病学研究表明，高达5%~10%的哮喘患者为重症哮喘，重症哮喘是呼吸系统疾病中常见的急危重症，具有较高的死亡率。重症哮喘隶属于哮喘分型中疾病严重程度最高的一类，重症哮喘发病急速、病情发展难以控制，极易诱发呼吸衰竭进而危害患者的生命，具有较高的致残率与致死率[8]。因此亟须分析及探索治疗重症哮喘的潜在靶点，为研究重症哮喘的发病机制及潜在的治疗药物提供新的思考方向。

NCBI GENE数据库收录了来自广泛物种的基因信息，本研究通过NCBI GENE数据库搜索与重症哮喘相关的基因共有80个，为了进一步挖掘治疗重症哮喘的潜在靶基因，本研究通过PPI网络设置degree>2倍中位数的参数，并使用MCODE分析出重要模块，双重确认所获取核心基因的可靠性，共获取14个核心基因，包括TNF、IL-8、IL-10、IL-4、IL-13、IFNG、MMP9、IL-17A、CRP、JAK2、FOXP3、LEP、NK-κB1和IL-33。为了进一步分析80个潜在治疗靶点所涉及的生物过程，本研究进行了GO与KEGG分析，GO结果提示靶基因的生物过程多集中于炎症过程与免疫反应两大类别，这提示调节免疫过程与炎性反应是治疗重症哮喘的两大靶标。其次KEGG结果富集于与炎症、免疫和缺氧调控相关的Toll样受体信号通路，NF-κB信号通路，T细胞受体信号通路，RIG-I样受体信号通路和HIF-1信号通路，与气道重塑相关的TGF-β信号通路，与调节类固醇皮质激素敏感性相关的Jak-STAT信号通路和MAPK信号通路。

与轻中度哮喘不同，重度哮喘对类固醇皮质激素疗法的治疗反应较差，重症哮喘的动物模型具有以嗜中性粒细胞为主引发气道炎症的特点，且非来源于Th2细胞因子水平明显升高，包括IL-8、IL-17A，同时HDAC2活性显著降低，NK-κB1的活性则明显升高，HDAC2在介导皮质类固醇的抗炎作用方面具有重要的作用，HDAC2活性的降低与NFKB1活性的升高则会引发一系列炎性因子的转录，造成持续的炎症因子释放，过量IL-8的产生会导致重症哮喘对皮质类固醇的敏感性进一步下降，且IL-8是中性粒细胞强大的趋化因子，从而使气道的中性粒细胞性炎症反应持续增强与气道高反应性持续升高，提示针对性调控NK-κB1的活性及调节炎性因子IL-8、IL-17A的释放是治疗重症哮喘的潜在重要途径[9]。研究表明，即使重症哮喘患者已接受类固醇皮质激素强化治疗，但支气管肺泡灌洗液仍检测出较高的IL-33水平，同时患者的痰液仍检测出高水平的IL-17A mRNA，这提示IL-33和IL-17A是重症哮喘的潜在生物标志物甚至治疗靶标[10-11]。临床研究表明重症哮喘以中性粒细胞型哮喘此表型为主，中性粒细胞表型的几个不同的过程被上调，包括黏蛋白和氧化应激反应，Toll样受体信号传导和NF-κB信号通路在重症哮喘中的蛋白质相互作用网络显著凸显，促进了重症哮喘的发病[12]。气道重塑是哮喘的主要特征，与轻中度哮喘相比，重度哮喘患者

中呼出的MMP9浓度更高，特别是在中性粒细胞气道炎症患者中，研究建议将气道中MMP9的浓度作为监测哮喘气道重塑的标志物，MMP9可被视为哮喘中正在进行的气道重塑的量的替代物，呼出的MMP9测量值可能有助于监测正在进行的气道重塑，以识别哮喘的严重阶段[13]。重症哮喘的发病机制与无效的免疫调节反应有关，研究证实重症哮喘患者中CD4 FoxP3 T细胞的计数明显低于轻度至中度哮喘患者[14]。TNF会加重哮喘气道的炎症反应，与哮喘的严重程度相关，IL-10则是具有抑制炎性反应的因子，IL-4对于B淋巴细胞合成IgE至关重要，IL-4的独特功能是促进Th2细胞的分化，因此它在免疫反应的近端和关键部位起作用，从而使IL-4成为有潜力的免疫反应的靶标，高水平的IL-13与气道高反应性、黏液分泌过多和气道纤维化相关，而敲除IL-13后，抑制了气道高反应性的发展，IL-4和IL-13通过一个共享的表面受体IL-4Rα信号激活STAT-6、STATs和SOCS-1的内源性抑制剂是IL-4信号通路的有效抑制剂，可能是重症哮喘的新治疗靶标[15]。

研究证实MAPK信号通路的激活参与重症哮喘的发病，与轻度至中度哮喘相比，重症哮喘患者外周血中的MAPK磷酸化水平明显升高，MAPK磷酸化水平升高直接导致下游MSK1激酶的磷酸化水平升高，通过使用MAPK抑制剂可显著抑制MSK1磷酸化并改善重症哮喘的症状，同时CXCL8的表达水平亦显著降低，这说明抑制MAPK信号通路的激活是治疗重症哮喘的潜在重要靶标[16]。IFNG水平的升高会引起重症哮喘的皮质类固醇的敏感性下降，IFNG可激活JAK1和JAK2，导致Y701和S727残基上的STAT1磷酸化并增强STAT1的激活，激活的IFNG信号传导过程无法被地塞米松逆转，但JAK抑制剂或STAT1抑制剂则可抑制IFNG信号传导过程，同时研究发现LPS和IFNG诱导肺泡巨噬细胞（体外重症哮喘模型）过量产生的IL-6和TNF-α无法被地塞米松逆转，表明IFNG、JAK/STAT1参与了重症哮喘的发病[17]。TGF-β信号通路在重症哮喘的气道重塑中起关键作用，TGF-β水平高低程度与哮喘发病的严重程度呈现正相关，具有成为检测哮喘急性加重程度的生物标志物，研究证明TGF-β通过诱导支气管上皮细胞凋亡促进哮喘的发展[18]。哮喘的急性发作与病毒感染或者细菌感染密切相关，KEGG信号通路提示流感与军团菌感染是治疗重症哮喘的潜在靶点，说明预防病毒感染与细菌感染是预防哮喘急性与重症发作的重要途径[19]。最近研究表明缺氧会增强哮喘气道炎症和加重气道重塑，学者证实OVA+缺氧刺激导致支气管嗜中性粒细胞显著上升，同时HIF-1α和TGF-β1和气道重塑指数水平显著上升，提示缺氧状态下激活的HIF-1通路激发哮喘小鼠的气道中性粒细胞性炎症及引起气道重塑，并使肺功能急剧恶化，说明调控HIF-1通路以改善气道缺氧状态是治疗重症哮喘及控制哮喘急性加重的重要靶标[20]。

本研究的结果提示重症哮喘-靶点-通路与重症哮喘的发病关系密切，说明通过调节重症哮喘-靶点-通路，具有调控由这些靶基因引发的免疫过程和炎性反应所导致的皮质类固醇的敏感性下降、气道重塑、气道高反应性、气道黏液高分泌状态、气道阻塞和气道中性粒细胞性炎症反应的潜在作用。值得注意的是重症哮喘-靶基因与中性粒细胞性炎症密切相关，提示通过调控靶基因减轻气道的中性粒细胞性炎症是治疗重症哮喘的潜在重要靶标。

综上所述，重症哮喘是一种复杂的慢性气道疾病，本研究为将来研究重症哮喘分子靶标与通路提供了一系列潜在目标，揭示开发针对本研究所获得的多靶点、多通路功能的药物可能是今后治疗重症哮喘的重大方向，但是需要进一步的临床试验、体内与体外实验进行验证。

参 考 文 献

[1] Davis KU, Sheats MK. The role of neutrophils in the pathophysiology of asthma in humans and horses[J]. Inflammation, 2020(608):110-123.

[2] 胡小凤，高建坤，卢佳燕. 综合护理干预对哮喘患者用药依从性及生活质量的影响[J]. 海南医学，2018，29(4)：586-588.

[3] 林海英，温燕妮，李霞玉. 医学营养干预结合知信行模式对重症哮喘患者营养状态及希望水平的影响[J]. 医学理论与实践，2020，33(21)：3675-3677.

[4] 徐顺富，南淑玲，周涛. 中医治疗哮喘临床进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2016，18(8)：150-153.

[5] 黄秀芳，高运吉，廖钢，等. 基于网络药理学探索射麻止喘液治疗哮喘的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(23)：187-195.

[6] 饶鸿宇，谌攀，李沛波，等. 基于网络药理学探讨补肺活血胶囊用于重症肺炎患者康复期治疗的活性成分和作用机制[J/OL]. 中山大学学报（自然科学版）：1-8[2021-06-03].

[7] 黄秀芳，刘城鑫，黄慧婷，等. 基于网络药理学探讨射干-麻黄治疗哮喘的机制[J]. 中成药，2020，42(4)：897-903.

[8] 刘蕊. 甲强龙治疗重症哮喘并发呼吸衰竭的临床研究[J]. 中国实用医药，2020，15(28)：132-133.

[9] Maltby S, Tay HL, Yang M, et al. Mouse models of severe asthma: Understanding the mechanisms of steroid resistance, tissue remodelling and disease exacerbation[J]. Respirology, 2017, 22(5): 874-885.

[10] Li Y, Wang W, Lv Z, et al. Elevated expression of IL-33 and TSLP in the airways of human asthmatics in vivo: A potential biomarker of severe refractory disease[J]. J Immunol, 2018, 200(7): 2253-2262.

（下转第1019页）

·研究报告·

当归芍药散治疗肠易激综合征分子作用机制的分子对接和网络药理学研究*

何锦轶[1]　黄　适[2△]　周尧红[1]　谢小玲[1]　覃川峰[1]　王　凯[1]
董　星[3]　黄　鹏[1]　李莹莹[1]　胡　伟[1]　肖佳乐[1]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530001;2.广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530011;3.湖北省武汉市汉阳医院,湖北 武汉 430050)

中图分类号:R574.4　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2021)06-0982-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.010

【摘要】 目的 利用分子对接技术和网络药理学的方法推断当归芍药散治疗肠易激综合征的主要活性成分及其潜在机制。**方法** 使用TCMSP平台收集当归芍药散中6味中药(当归、白芍、白术、川芎、茯苓、泽泻)的主要化合物,筛选其活性成分和潜在靶标,通过GeneCards、CTD数据库获取肠易激综合征的主要靶点,用DrawVenDiagram平台,将当归芍药散和肠易激综合征的靶点进行交集,String平台构建蛋白互作(PPI)网络,通过DAVID数据库对交集的靶点进行了GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,最后通过AutoDock进行分子对接检验。**结果** 当归芍药散治疗肠易激综合征的核心活性成分为山柰酚、豆甾醇、杨梅酮、喜树碱等,核心靶点有白细胞介素-6(IL-6)、JUN、过氧化氢酶(CAT)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)等,当归芍药散治疗肠易激综合征的生物学通路主要作用于TNF信号通路、钙离子信号通路、5-羟色胺等通路,最后分子对接验证中所有的对接结果均小于-5 kcal/mol,表明当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白的结合稳定且质量较高。**结论** 运用分子对接技术结合网络药理学,从多成分多靶点以及多通路等方面解析了当归芍药散治疗肠易激综合征的机制,为其有更好的治疗和研究提供科学参考。

【关键词】 肠易激综合征　当归芍药散　网络药理学　分子对接

Study of the Molecular Mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the Treatment of Irritable Bowel Syndrome by Molecular Docking and Network Pharmacology

He Jinyi, Huang Shi, Zhou Yaohong, Xie Xiaoling, Qin Chuanfeng, Wang Kai, Dong Xing, Huang Peng, Li Yingying, Hu Wei, Xiao Jiale. Guangxi University of Chinese Medicine, Guangxi, Nanning 530001, *China.*

【Abstract】 Objective: To infer the main active components and potential mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome by molecular docking technology and network pharmacology. **Methods**: TCMSP platform was used to collect the main compounds of six traditional Chinese medicines (Radix Angelicae Sinensis, Radix Paeoniae Alba, Rhizoma Atractylodis Macrocephalae, Rhizoma Ligustici Chuanxiong, Poria and Rhizoma Alismatis) in *Danggui Shaoyao Powder*. The main targets of irritable bowel syndrome were obtained by GeneCards and CTD database. The targets of *Danggui Shaoyao Powder* and irritable bowel syndrome were intersected by DrawVenDiagram platform, and the string platform was constructed Protein interaction (PPI) network; for the intersection of the targets, David database was used for GO function enrichment analysis and KEGG pathway enrichment analysis, and finally AutoDock molecular docking test was conducted. **Results**: The core active components of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome were kaempferol, stigmasterol, myricetin, camptothecin, etc. the core targets were IL-6, JUN, CAT, MAPK8, PTGS2, etc. The biological pathway of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome mainly acted on TNF signaling pathway, calcium signaling pathway, 5-hydroxytryptamine and other pathways. Finally, all docking nodes in molecular docking verification were verified. The results were all less than -5kcal/mol, which indicated that the active components of *Danggui Shaoyao Powder* had stable binding with target protein and had high quality. **Conclu-**

*基金项目:国家自然科学基金项目(81560754);广西中医药大学双一流课题(0S019018H5);广西中医药大学硕士研究生教育创新计划项目(YCSY20190016)
△通信作者(电子邮箱:453636438@qq.com)

sion: Using molecular docking technology combined with network pharmacology, the mechanism of *Danggui Shaoyao Powder* in the treatment of irritable bowel syndrome can be analyzed from the aspects of multi-component, multi-target and multi-channel, so as to provide scientific reference for better treatment and research.

【Key words】 Irritable bowel syndrome; *Danggui Shaoyao Powder*; Network pharmacology; Molecular docking

受社会经济环境以及生活习惯变化的影响，肠易激综合征（IBS）逐渐成为消化内科多发的疾病[1]。其临床主要表现为腹胀痛或腹部不适、排便频率变化以及大便特征改变，多伴随着心理精神情志方面异常[2]。IBS在临床上病程绵长且极易反复，无特异性，辅助检查及结肠镜检查无器质性改变，虽不危及生命，但带给人们巨大的痛苦[3]。从目前的病理生理学角度看，其发病与胃肠间动力、脑肠轴的调控、内脏致敏感觉、情志心理等异常有关，但是引起这些变化的机制是否有相互影响，至今还没有弄清楚[4]。目前，治疗IBS主要方法是去除诱因和对症治疗，单纯西药效果欠佳，易复发，故应注重中医个体化综合治疗[5]。故我们要遵循整体辨证论治思想，发挥中医药在个体化综合治疗上的潜在优势[6]。

中医学认为，IBS多属于“腹泄”“腹痛”等范围[6]。其病因病机的关键在于肝郁脾虚而不和，土弱木胜，因肝制脾失健运，肠道运导异常所致，故常治以疏肝理气和脾[7]。中药复方当归芍药散是经典名方，首载医圣东汉张仲景的《金匮要略》，具有养血调肝、健脾利水的作用，可对肝脾不和而致的腹痛、肢体水肿等临床症状有显著的疗效[8]。当归芍药散治疗IBS的优势不可低估，以此方加减调治IBS具有多环节、多靶点、高安全性的特点[9]。

随着医学生物学、计算机科学等多学科的兴起和快速发展，产生出一种需要依靠专业的可视化网络分析软件和新算法的学科即网络药理学[10]。网络药理这种新的方法适合研究中药以其复方的作用机制，有助于中药的科学研究、新中药的开发和中药的传承与推广[11]。故本研究选择用分子对接技术结合网络药理学办法，从整体上分析当归芍药散治疗IBS的分子机制，并为后期研究提供一定的新思路。

1 资料与方法

1.1 当归芍药散相关靶点收集与筛选 本次研究借助中药系统药理学分析平台TCMSP[12]，对当归芍药散的6味中药进行检索得到其有效成分，中药分别为“当归”“白芍”“白术”“川芎”“茯苓”“泽泻”。设置以药物口服生物利用度OB≥30%，类药性DL≥0.18筛选有效化合物有效活性成分。根据在Uniprot蛋白质数据库平台信息，找到各活性成分的对应蛋白质靶点进行规范。

1.2 肠易激综合征相关靶点筛选 使用“irritable bowel syndrome”作为检索词，分别在GeneCards数据库（https://www.genecards.org）、OMIM数据库（http://www.omim.org）、DrugBank数据库（https://www.drugbank.ca）等检索构建IBS的疾病数据库，筛选并删除重复靶点。在Genecards数据库中，Score值越高则代表该靶点就越接近疾病。

1.3 当归芍药散成分-IBS靶点PPI网络构建 运用Venn在线分析工具获得当归芍药散和IBS二者共同交集靶点并绘制韦恩图。进而将交集靶点提交至STRING11.0数据库（https://string-db.org）构建蛋白互作（PPI）网络模型[11]，将生物种类设定为“Homo sapiens”，其余设置均为默认设置，得到PPI网络，并通过CytoScape3.7.1软件对PPI网络进分析制作靶点相互作用网络图。

1.4 当归芍药散成分-IBS靶点功能与通路的富集分析 运用DAVID6.8数据库对当归芍药散作用于IBS的靶蛋白进行GO功能富集分析，包括BP、CC、MF。可视化分析当归芍药散作用于IBS的靶点GO功能富集结果。并用DAVID平台的KEGG富集分析功能，对当归芍药散作用于IBS的靶点中涉及蛋白质的功能进行研究，富集出信号通路，并导入omicshare（http://www.omicshare.com/）进行可视化处理。

1.5 分子对接验证 通过TCMSP获得活性成分mol2格式，用RCSB PDB（http://www.rcsb.org/）数据库检索相关蛋白晶体结构，保存为pdb格式，应用AutoDock软件进行分子对接。根据得到的binding energy的值评价活性成分和关键靶点之间的对接结果。

2 结 果

2.1 当归芍药散活性化合物的筛选 运用TCMSP软件检索当归芍药散中各药的活性化合物共534种，其中当归有125种，白芍有85种，茯苓有34种，川芎有189种，泽泻有46种，白术有55种。根据筛选要求共得到31种活性化合物，其中来源于当归2种，白芍7种，川芎6种，茯苓6种，白术4种，泽泻6种，包括山柰酚、豆甾醇、杨梅酮、喜树碱等。见表1。

2.2 当归芍药散对IBS的作用靶点 在GeneCards（https://www.GeneCards.org/）、CTD（http://ctd.mdibl.org/）数据库中收集IBS靶点，剔除重复数据后得到3 002个。利用Venn分析工具，绘制当归芍药散化学成分与IBS发病相关的靶点韦恩图，共有57个共同靶点。见图1。

2.3 当归芍药散对IBS作用靶点的蛋白互作网络 将当归芍药散化学成分的靶点和IBS相关发病机制的57

表1　当归芍药散主要成分

MOLID	标记	主要活性成分	OB(%)	DL	药物
MOL000449	DG1	Stigmasterol	43.83	0.76	当归
MOL001918	BS1	paeoniflorgenone	87.59	0.37	白芍
MOL001919	BS2	(3S,5R,8R,9R,10S,14S)-3,17-dihydroxy-4,4,8,10,14-pentamethyl-2,3,5,6,7,9-hexahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-15,16-dione	43.56	0.53	白芍
MOL001924	BS3	paeoniflorin	53.87	0.79	白芍
MOL000211	BS4	Mairin	55.38	0.78	白芍
MOL000422	BS5	kaempferol	41.88	0.24	白芍
MOL000359	A	sitosterol	36.91	0.75	白芍、川芎、泽泻
MOL000358	B	beta sitosterol	36.91	0.75	白芍、当归
MOL001494	CX1	Mandenol	42.00	0.19	川芎
MOL002135	CX2	Myricanone	40.60	0.51	川芎
MOL002140	CX3	Perlolyrine	65.95	0.27	川芎
MOL002157	CX4	wallichilide	42.31	0.71	川芎
MOL000433	CX5	FA	68.96	0.71	川芎
MOL000033	BZ1	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimethyl-17[(2R,5S)-5-propan-2-yloctan-2-yl]-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3-ol	36.23	0.78	白术
MOL000049	BZ2	3β-aceloxyalraclylone	54.07	0.22	白术
MOL000072	BZ3	8β-ethoxy atractylenolideⅢ	35.95	0.21	白术
MOL000022	BZ4	14-acetyl-12-senecioyl-2E,8Z,10E-atractylentriol	63.37	0.30	白术
MOL000273	FL1	(2R)-2-[(3S,5R,10S,13R,14R,16R,17R)-3,16-dihydroxy-4,4,10,13,14-pentamethyl-2,3,5,6,12,15,16,17-octahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-17-yl]-6-methylhept-5-enoic acid	30.93	0.81	茯苓
MOL000275	FL2	tramelenolic acid	38.71	0.80	茯苓
MOL000279	FL3	Cerevisterol	37.96	0.77	茯苓
MOL000282	FL4	ergosta-7，22E-dien-3beta-ol	43.51	0.72	茯苓
MOL000283	FL5	Ergosterol peroxide	40.36	0.81	茯苓
MOL000296	FL6	hederagenin	36.91	0.75	茯苓
MOL000831	ZX1	Alisol B monoacelate	35.58	0.81	泽泻
MOL000849	ZX2	16β-methoxyalisol B monoacctatc	32.43	0.77	泽泻
MOL000853	ZX3	alisol B	36.76	0.82	泽泻
MOL000856	ZX4	alisol C monoacetate	33.06	0.83	泽泻
MOL002464	ZX5	1-Monolinolein	37.18	0.30	泽泻
MOL000862	ZX6	[(1S,3R)-1-[(2R)-3,3-dimethyloxiran-2,yl]-3-[(5R,8S,9S,10S,11S,14R)-11-hydroxy-4,4,8,10,14-pentamcthyl-3-oxo-1,2,5,6,7,9,11,12,15,16-decahydrocyclopenta[a]phenanthrene-17-yl]acetate	35.58	0.81	泽泻

个靶点导入Cytoscape软件，构建PPI网络，见图2。该图由57个蛋白质节点和664条边组成。节点的大小和颜色都代表Degree值，节点对应的Degree值越大，相应的就由小变大和由浅变深。边缘的厚度代表Combine score值的大小，边缘越厚，其对应的Combine score值就越大。其中Degree值较大者是白细胞介素-6(IL-6)、JUN、过氧化氢酶(CAT)、丝裂原活化蛋白激酶8(MAPK8)、前列腺素内过氧化物合酶2(PTGS2)，表明这些蛋白是当归芍药散治疗IBS的关键靶点蛋白。

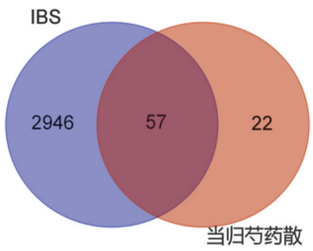


图1　当归芍药散对IBS靶点韦恩图

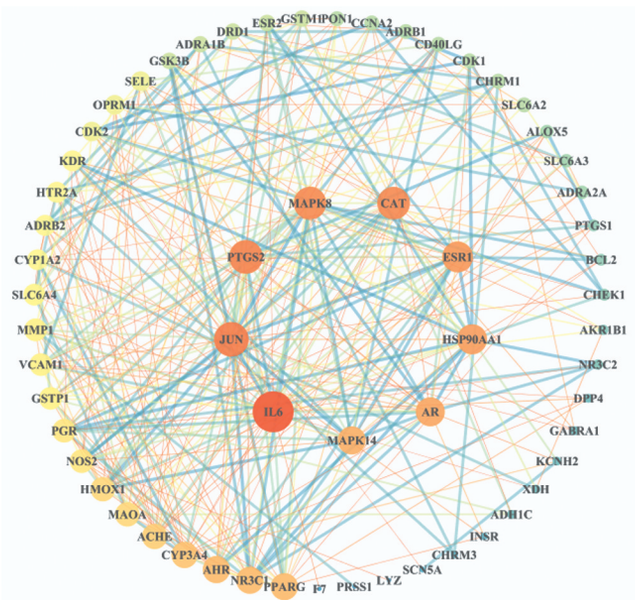


图2　当归芍药散对IBS作用靶点的蛋白互作网络

2.4　靶点功能与通路的富集分析　在DAVID数据库中进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析，得出183条生物过程(BP)。把$P<0.01$当作筛选值，按从小到大P值中选出前10项，主要包括药物反应、一氧化氮生物合成过程正调控、对雌二醇的反应、应对寒冷、肽基苏氨酸磷酸化、有毒物质反应、器官再生、缺氧反应等；有32条细胞组分(CC)，包括小窝、质膜、质膜整体、膜筏、细胞外间隙、胞浆核周区、胞浆等；有62条分子功能(MF)，包括酶结合、类固醇结合、蛋白质同源二聚体活性、转录因子结合、药物结合、RNA聚合酶Ⅱ转录因子活性，配体激活序列特异性DNA结合等。通过GraphPad8.4.0软件做出了BP，CC，MF的条形图，见图3。当归芍药散作用于IBS有61条通路，依据P值，由从小到大排序选择前20个的通路，将其导入omicshare平台，制作高级气泡图，见图4。当归芍药散治疗IBS主要对TNF信号通路、钙离子信号通路、5-羟色胺、多巴胺能突触信号通路等产生影响。

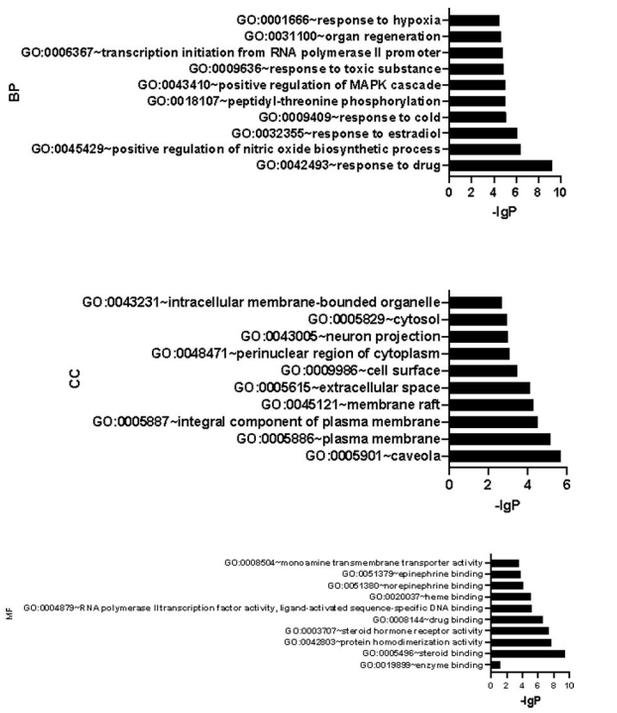


图3 当归芍药散对IBS作用靶点的GO分析

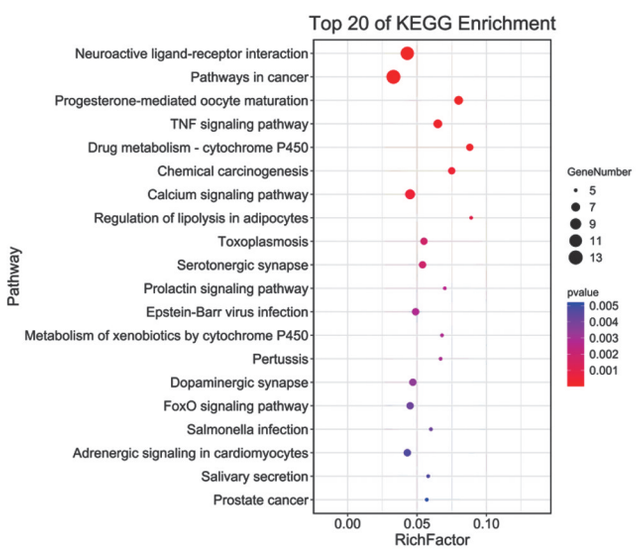
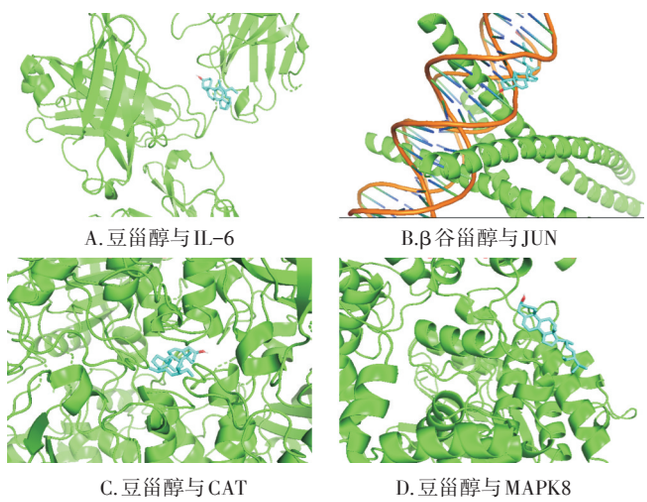


图4 当归芍药散对IBS作用靶点KEGG通路富集分析气泡图

2.5 分子对接验证 选取“当归芍药散化合物-靶点网络”图中排名前5位的化合物kaempferol、Stigmasterol、beta-sitosterol、Myricanone、hederagenin与PPI网络图中Degree值排名靠前的4个关键节点IL-6、JUN、CAT、MAPK8，利用AutoDock软件进行分子对接。所有的对接结果均小于-5kcal/mol，证明当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白的结合稳定且质量较高，见表2。利用Pymol软件对活性化合物结果进行可视化处理，结果如图所示A、B、C、D。分别选择与4个关键靶点蛋白具有最低结合能的药效成分绘制对接模式图，结果如图5所示。

表2 当归芍药散化合物活性成分和靶蛋白对接结果

靶点	综合能(kcal/mol)					
	PDB	kaempferol	Stigmasterol	beta-sitosterol	Myricanone	hederagenin
IL-6	4cni	-5.8	-7.64	-6.94	-5.83	-6.92
JUN	1fos	-5.33	-7.69	-7.74	-5.37	-7.30
CAT	1dgf	-6.20	-8.05	-7.93	-7.93	-7.19
MAPK8	4yr8	-5.17	-6.77	-6.12	-6.35	-6.10



A.豆甾醇与IL-6 B.β谷甾醇与JUN

C.豆甾醇与CAT D.豆甾醇与MAPK8

图5 当归芍药散化合物活性成分与靶蛋白对接可视化图

3 讨 论

本研究应用分子对接技术结合网络药理学的研究方法，探讨当归芍药散治疗IBS的作用机制，发现当归芍药散中的主要活性成分有山柰酚、豆甾醇等，药理研究表明，它们具有抗炎、抗氧化和预防肿瘤等多种功能[12-13]。山柰酚可通过抑制人单核细胞THP-1的MAPK通路的表达来减少炎症介质如PTGS2、IL-6、白细胞介素-8(IL-8)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)的释放，有效减少炎症反应次数，从而避免肠黏膜出现损伤[14]。研究表明，豆甾醇能降低大鼠的结肠炎症反应，减少结肠组织中各种白细胞介素炎症因子和环氧化酶-2(COX-2)的释放，从而减轻肠黏膜的炎症刺激，它在许多方面都有抗炎作用[15]。因此，笔者推测当归芍药散的主要活性成分与抗炎机制密切相关。

本研究推测IL-6、PTGS2等为当归芍药散治疗IBS的核心作用靶点。PTGS2又被称为环氧合酶(COX)的一种亚型，通过炎症介质等刺激体内外多种因子，能参与调控炎症反应[16]。在促炎因子中IL-6是常见且重要的代表，它促进炎症、体液以及细胞免疫应答，能够刺激淋巴和巨噬细胞，从而导致炎症反应发生，在IBS的发病机制中有重要的地位[17]。由此可见，这些靶基因是当归芍药散治疗IBS的核心靶点，在一系列细胞炎症反应、免疫反应以及细胞的增殖、凋亡过程中均充当重要角色，发挥其关键作用。

根据KEGG富集分析显示，当归芍药散治疗IBS主要涉及TNF信号通路、钙信号通路等。活化的TNF信号通路可以加强促炎性细胞因子、TNF-α本身和其他基因的表达，还可以调节免疫系统和中枢神经系统的许多生理和病理功能[18]。有研究表明，TNF-α可影响IBS患者的胃肠动力、消化和吸收功能，损伤肠道保护性黏膜，刺激内脏高敏感性[19]。另一方面，TNF-α能够加强下丘脑-垂体-肾上腺轴的表达，使促肾上腺皮质激素由下丘脑释放，其过度激活可严重影响神经心理活动，加重IBS临床症状[20]。钙离子通路能时刻参与胃肠平滑肌的张力、动力和压力，高浓度的钙离子引起平滑肌收缩，低浓度的钙离子引起平滑肌松弛，多种致病危险因素通过改变钙离子浓度来影响胃肠平滑肌，易造成胃肠不协调的收缩运动，导致IBS患者腹痛和腹泻等临床症状发生，故钙离子通路在调节肠道运动中起核心作用[21]。

本次研究结果表明，当归芍药散中存在山柰酚、豆甾醇等活性成分，参与TNF信号通路以及钙信号通路，并介导PTGS2、JUN和IL-6等有关键作用的核心靶向基因，能进一步显示了它在治疗IBS等多种疾病过程中的重要作用，发挥其在临床中的整体疗效，同时运用多成分靶点的特点，从分子生物学角度证明当归芍药散治疗IBS具有一定的科学性和可靠性，又在基础和临床研究上分析结果能保持一致，具有一定的参考意义。但目前可能存在数据库资料收集不全面、筛选不够精准等不足之处，因此本研究仅初步探讨其治疗机制。想要科学系统地阐述药理机制，需要后期完善更严谨的实验研究及验证结果。

参 考 文 献

[1] Xu XJ, Zhang YL, Liu L, et al. Increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a preliminary explorative study[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(1): 100-114.

[2] Bennet SMP, Trnblom H. Editoria: increased expression of nerve growth factor correlates with visceral hypersensitivity and impaired gut barrier function in diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2017, 45(4): 567-568.

[3] 何锦轶, 黄适, 谢小玲, 等. miRNA199调控内脏高敏感性参与IBS腹痛研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(86): 51-53.

[4] Lee Y J, Park K S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(10): 2456-2469.

[5] 黄适, 王松, 林福旭, 等. 介导疼痛中枢敏化探讨安肠汤对肝郁脾虚型IBS-D大鼠pPKCγ和ERK1在脊髓背角表达[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(2): 270-273.

[6] 黄文封, 黄适, 岳珍珍, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征(肝郁脾虚证)的理论探讨与临床应用[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 56-58.

[7] 蔡林坤, 黄适, 彭卓嵛, 等. 安肠汤治疗腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证的临床疗效及其对肠屏障功能、炎性因子、神经肽Y水平的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(9): 1169-1174.

[8] 付新, 常惠, 方衡, 等. 当归芍药散异病同治的现代研究进展[J]. 中医药学报, 2020, 48(7): 77-80.

[9] 孟彦荣. 当归芍药散合四逆散加减治疗肠易激综合征的效果[J]. 临床医学研究与实践, 2019, 4(2): 132-133.

[10] 汤威威, 赵宏, 孔令洲, 等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨沙棘治疗阿尔茨海默病的作用机制[J].中国药房, 2020, 31(19): 2325-2332.

[11] 但文超, 何庆勇, 曲艺, 等. 基于网络药理学的枳术丸调治血脂异常的分子机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11): 2396-2405.

[12] 张雅雯, 邵东燕, 师俊玲, 等. 山柰酚生物功能研究进展[J]. 生命科学, 2017, 29(4): 400-405.

[13] 汪帅, 孙宇, 李春梅, 等. 豆甾醇的研究进展概述[J]. 中国药业, 2019, 28(23): 96-98.

[14] Huang C, Jan RL, Kuo CH, et al. Natural flavone kaempferol suppresses chemokines expression in human monocyte THP-1 cells through MAPK pathways[J]. J Food Sci, 2010, 75: H254-259.

[15] 冯思敏, 宁可, 邵平, 等. β-谷甾醇和豆甾醇对小鼠急性结肠炎的治疗作用研究[J]. 中国粮油学报, 2018, 33(12): 80-86, 94.

[16] 刘春琳, 李永强, 胡晓桦, 等. 前列腺素内过氧化物合成酶2基因单核苷酸多态性与原发性肝癌预后关系的研究[J]. 广西医学, 2014, 36(10): 1366-1370.

[17] 岳珍珍, 黄适, 玉颖, 等. 葛根芩连汤合四逆散对湿热型腹泻型肠易激综合征患者临床疗效及血清IL-6的影响[J]. 云南中医学院学报, 2018, 41(5): 21-26.

[18] He X, Cui LH, Wang XH, et al. Modulation of inflammation by toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome[J]. Oncotarget, 2017, 8(69): 113957113-113957965.

[19] Darkoh C, Comer L, Zewdie G, et al. Chemotactic chemokines are important in the pathogenesis of irritable bowel syndrome[J]. PLoS One, 2014, 9(3): e93144.

[20] 陈国铭, 汤顺莉, 邝梓君, 等. 基于系统药理学的茵陈作用机制研究[J]. 中国药房, 2018, 29(10): 1312-1319.

[21] Yuksel E, Naziroglu M, Şahin M, et al. Involvement of TRPM2 and TRPV1 channels on hyperalgesia, apoptosis and oxidative stress in rat fibromyalgia model: Protective role of selenium[J]. Sci Rep, 2017(7): 17543.

（收稿日期2021-01-12）

·研究报告·

化痰活血方治疗冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)的疗效及对sdLDL-C、hs-CRP的影响*

王莹威△ 王 静 姜 晖
(黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-0987-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.011

【摘要】 **目的** 观察化痰活血方对冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)的临床疗效及对小而密低密度脂蛋白胆固醇(sdLDL-C)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)的影响并探讨其作用机制。**方法** 80例患者按随机数字表法分为对照组与治疗组各40例。对照组予调脂、扩血管、抗血小板聚集等西医常规治疗,治疗组在常规治疗基础上予化痰活血方中药复方治疗,治疗时间为4周。观察比较两组患者心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量、中医证候积分、心电图疗效以及血清sdLDL-C、hs-CRP水平。**结果** 治疗后治疗组总有效率95.00%高于对照组的77.50%($P<0.05$)。两组治疗1、2、4周后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量与治疗前比较均降低(均$P<0.05$),且治疗组治疗1、2、4周后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量均低于对照组(均$P<0.05$)。两组治疗1、2、4周后两组中医证候积分与治疗前比较均降低(均$P<0.05$),且治疗组治疗1、2、4周后中医证候积分均低于对照组(均$P<0.05$)。两组治疗后血清sdLDL-C、hs-CRP水平与治疗前比较,均降低(均$P<0.05$),且治疗后治疗组血清sdLDL-C、hs-CRP水平均低于对照组(均$P<0.05$)。治疗期间两组均无明显不良反应,治疗后两组各项肝肾功能实验室指标均正常,无并发症发生。**结论** 化痰活血方治疗冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)临床疗效明显,既可改善心绞痛症状及中医证候、提高患者生活质量,又能降低血浆sdLDL-C、hs-CRP水平。

【关键词】 冠心病心绞痛 化痰活血方 sdLDL-C hs-CRP

Clinical Efficacy of *Hatan Huoxue Recipe* on Stable Angina Pectoris of Coronary Heart Disease (Phlegm and Blood Stasis Type) and Its Effect on sdLDL-C and hs-CRP

Wang Yingwei, Wang Jing, Jiang Hui. Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To observe the clinical efficacy of *Hatan Huoxue Recipe* on stable angina pectoris of coronary heart disease (phlegm and blood stasis type) and its effect on sdLDL-C, hs-CRP. **Methods**: A total of 80 patients were divided into the control group and treatment group by random number table method, 40 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine such as lipid regulation, vasodilation, and anti-platelet aggregation, and the treatment group was treated with traditional Chinese medicine *Hatan Huoxue Recipeq* on the basis of conventional treatment. The treatment period was 4 weeks. The frequency and duration of angina pectoris attack, the amount of nitroglycerin treatment, TCM syndrome score, electrocardiogram efficacy, and serum SDLDL-C and hs-CRP levels were observed and compared between two groups. **Results**: After treatment, the total effective rate in the treatment group was 95.00%, which was higher than 77.50% in the control group ($P<0.05$). After 1, 2, and 4 weeks of treatment, the frequency and duration of angina pectoris attack and the amount of nitroglycerin treatment were all reduced compared with those before treatment (all $P<0.05$), and levels in the treatment group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). After 1, 2, and 4 weeks of treatment, the scores of TCM syndromes in the two groups were lower than those before treatment (all $P<0.05$), and the scores in the treatment group were lower than those of the control group (all $P<0.05$). After treatment the sdLDL-C and hs-CRP levels in the two groups were lower than before treatment (all $P<0.05$), and the levels in the treatment group were lower than those in the control group (all $P<0.05$). During the treatment, there were no obvious adverse reactions in the two groups. After treatment, the liver and kidney function laboratory indexes of the two groups were

*基金项目:国家重点研究计划子课题(2016YFC0500303-06);黑龙江省自然科学基金项目(H201460);黑龙江中医药大学研究生创新科研项目(2019yjscx028)
△通信作者(电子邮箱:13836113901@163.com)

normal, and no complications occurred. **Conclusion**: *Hatan Huoxue Recipe* has good efficacy on patients with coronary heart disease with stable angina pectoris (phlegm and blood stasis type). It can not only improve the symptoms and TCM syndromes of angina pectoris and the quality of life of patients, but also reduce the plasma sdLDL-C and hs-CRP levels.

【Key words】 Coronary heart disease angina; *Hatan Huoxue Recipe*; sdLDL-C; hs-CRP

冠心病稳定型心绞痛是指冠脉发生粥样硬化引起管腔狭窄或闭塞，心肌缺血缺氧或坏死而导致的心脏病[1]，常以阵发性心前区压榨性疼痛或憋闷为主要特征。研究表明[2]，心血管疾病（CVD）已经成为首要致死病因，其中冠心病为主的CVD约占总死亡人数的30%。近年来，随着经济发展及人口老龄化的加剧，其患病率和死亡率显著上升，并逐渐年轻化，已经严重威胁患者生命健康[3]。如何有效防治冠心病已经成为亟待解决的问题。目前，临床常用冠心病二级预防药物治疗冠心病，如抗血小板聚集、β受体阻滞剂等，此类药物在缓解症状的同时，往往具有大量不良反应。经皮冠状动脉植入术（PCI）也是治疗冠心病的主要手段之一，它可恢复早期冠状动脉血管血流，但恢复血运后，常引起可引起心肌缺血再灌注损伤（MIRI），甚至产生支架内血栓、慢复流、急性冠状动脉狭窄或闭塞、恶性心律失常等并发症，甚至诱发心源性猝死。随着中医学思想的不断深入，中医药以全方位，多靶点方式从整体的角度治疗冠心病，在改善临床症状的同时控制病情改善预后，并在现代医学无法解决的问题上显现出独有优势，已被广泛应用于临床[4]。有研究表示化痰活血的方法在中医治疗冠心病方面取得良好的临床疗效[5]，化痰活血方是由丹参饮合温胆汤加减而成，具有化痰通络、活血止痛的功效。本研究通过观察化痰活血方中药复方对冠心病稳定型心绞痛（痰阻血瘀证）的临床疗效以及对小而密低密度脂蛋白胆固醇（sdLDL-C）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平的影响，为临床治疗冠心病提供新的诊疗思路。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2018年中华医学会心血管病学分会发布的《稳定性冠心病诊断与治疗指南》[6]及《实用内科学》[7]中关于冠心病稳定型心绞痛的诊断标准；中医诊断参照《冠心病心绞痛证候要素诊断标准》[8]中冠心病稳定型心绞痛证候要素诊断量表诊断为痰阻血瘀证。2）纳入标准：西医诊断为冠心病稳定型心绞痛，中医证属痰阻血瘀证；年龄35~75岁；治疗前1个月未经过其他治疗；患者及家属知情同意并自愿签署知情同意书者。3）排除标准：近1个月内有血糖异常、感染、创伤、手术史等者；有严重肝肾功能不全者；急性心肌梗死，心功能Ⅳ级，或其他原因引起的胸痛者；对本试验药剂过敏或不宜口服中药者；妊娠及哺乳期妇女者。

1.2　*临床资料*　选取2019年6月到2020年9月就诊于我院心内科门诊的冠心病稳定型心绞痛（痰阻血瘀证）患者80例。按照随机数字表法随机分为治疗组与对照组各40例。对照组男性21例，女性19例；年龄35~74岁，平均（65.13±7.43）岁；病程1~14年，平均（6.78±1.32）年。治疗组男性23例，女性17例；年龄36~75岁，平均（66.49±7.35）岁；病程1~15年，平均（6.55±1.7）年。两组资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3　*治疗方法*　对照组予以西医常规治疗[6]，如阿司匹林肠溶片、硝酸酯类、他汀类。治疗组在西医常规治疗基础上予以化痰活血方（由丹参饮合温胆汤加减化裁而来加减）：丹参20 g，红花5 g，法半夏12 g，陈皮12 g，竹茹12 g，降香10 g，砂仁6 g（后下），茯苓15 g，川芎10 g，延胡索10 g，枳实15 g，瓜蒌30 g，甘草10 g。并根据患者临床症状，结合舌脉随证加减治疗。上药由笔者所在医院中药房统一制备，规格为每袋150 mL，每次1袋，每日2次，餐后温服。治疗疗程为4周，在治疗过程中若心绞痛发作，予舌下含服硝酸甘油片（北京益民药业，国药准字H11021022，0.5 mg/片）。

1.4　*观察指标*　1）两组治疗后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量：观察两组治疗前及治疗1、2、4周后心绞痛发作次数、持续时间及硝酸甘油治疗量变化。2）两组治疗前后中医证候积分：判定标准参照《中医病证诊断疗效标准》[9]和《中药新药临床研究指导原则》[10]，主症为胸闷如窒而痛；胸痛痛如针刺，固定不移。无症状、轻度、中度、重度分别记0、2、4、6分；次症为心悸、气短、肢体沉重、痰多体胖、乏力纳呆。无症状、轻度、中度、重度分别记0、1、2、3分，观察两组治疗前及治疗1、2、4周后症状，并评分。3）两组治疗前后心电图疗效[11]：判定标准以《冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准》[12]制定。显效：心电图在正常范围或大致正常。改善：ST段降低，治疗后恢复到0.05 mV，但未恢复正常范围；主要导联平坦T波变为直立，或倒置T波由深变浅（程度达25%以上）。无效：心电图与治疗前基本相同。4）两组治疗前后血清sdLDL-C、hs-CRP水平：血标本于治疗前后清晨空腹采集，抽取静脉血5 mL，室温静置30 min，以3 000 r/min离心15 min，sdLDL-C采用博科BK-400全自动生化分析仪检测，放射免疫法检测hs-CRP，试剂盒均来自上海凯创生物技术有限公司，检测方法严格按照试剂盒说明书及仪器操作指南进行。5）两组不良反应发生情况：治疗期间

及疗程结束后2周、4周随访过程中，通过患者自述症状及相关实验室检查，分析治疗方案是否对患者产生不良影响，是否损伤患者肝功肾功。

1.5 统计学处理 应用SPSS26.0统计学软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，符合正态分布的采用t检验。计数资料以例或(%)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 两组心电图疗效比较 见表1。治疗后治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组心电图疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	40	28	10	2	38(95.00)$^{\triangle}$
对照组	40	16	15	9	31(77.50)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量比较 见表2。两组治疗1、2、4周后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量与治疗前比较均降低(均$P<0.05$)，且治疗组治疗1、2、4周后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量均低于对照组(均$P<0.05$)。

表2 两组治疗前后心绞痛发作次数、发作时间、硝酸甘油治疗量比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	心绞痛次数(次/周)	发作时间(min/次)	硝酸甘油治疗量(mg/周)
治疗组	治疗前	7.45±2.13	6.59±1.26	6.11±1.12
(n=40)	治疗1周	4.74±2.01$^{*\triangle}$	4.86±1.14$^{*\triangle}$	4.32±0.93$^{*\triangle}$
	治疗2周	3.52±1.73$^{*\triangle}$	2.18±0.95$^{*\triangle}$	3.19±0.58$^{*\triangle}$
	治疗4周	1.57±0.68$^{*\triangle}$	1.99±0.51$^{*\triangle}$	1.73±0.48$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	7.38±2.24	6.23±1.43	6.04±1.24
(n=40)	治疗1周	6.31±2.19*	5.12±1.27*	5.37±1.01*
	治疗2周	4.83±1.89*	4.71±1.06*	4.96±0.87*
	治疗4周	3.23±1.27*	3.96±0.48*	2.78±0.65*

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

2.3 两组治疗前后中医证候积分比较 见表3。两组治疗1、2、4周后两组中医证候积分与治疗前比较均降低(均$P<0.05$)，且治疗组治疗1、2、4周后中医证候积分均低于对照组(均$P<0.05$)。

2.4 两组治疗前后血清sdLDL-C、hs-CRP水平比较 见表4。两组治疗后血清sdLDL-C、hs-CRP水平与治疗前比较，均降低(均$P<0.05$)，且治疗后治疗组血清sdLDL-C、hs-CRP水平均低于对照组(均$P<0.05$)。

2.5 两组不良反应发生情况 治疗期间两组均无明显不良反应，治疗后两组各项肝肾功能实验室指标均正常，无并发症发生。

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	胸闷	胸痛	心悸	气短	肢体沉重
治疗组	治疗前	4.71±1.28	3.87±1.03	2.70±0.71	1.97±0.33	2.81±0.54
(n=40)	治疗1周	2.01±0.91$^{*\triangle}$	2.15±0.88$^{*\triangle}$	1.78±0.52$^{*\triangle}$	1.04±0.25$^{*\triangle}$	1.21±0.44$^{*\triangle}$
	治疗2周	1.03±0.54$^{*\triangle}$	0.71±0.32$^{*\triangle}$	0.66±0.23$^{*\triangle}$	0.44±0.19$^{*\triangle}$	0.53±0.24$^{*\triangle}$
	治疗4周	0.56±0.22$^{*\triangle}$	0.45±0.19$^{*\triangle}$	0.51±0.17$^{*\triangle}$	0.39±0.18$^{*\triangle}$	0.41±0.15$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.66±1.27	3.89±1.01	2.72±0.74	1.95±0.31	2.79±0.56
(n=40)	治疗1周	3.23±0.97*	3.27±0.98*	2.04±0.63*	1.72±0.27*	2.17±0.48*
	治疗2周	2.11±0.54*	2.43±0.82*	1.55±0.51*	1.46±0.34*	1.76±0.41*
	治疗4周	1.38±0.29*	1.36±0.77*	1.41±0.47*	1.37±0.28*	1.35±0.33*

表4 两组治疗前后sdLDL-C、hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	sdLDL-C(mmol/L)	hs-CRP(g/L)
治疗组	治疗前	1.27±0.51	7.51±1.096
(n=40)	治疗后	0.59±0.32$^{*\triangle}$	2.18±0.66$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	1.13±0.44	7.33±1.16
(n=40)	治疗后	0.83±0.41*	3.42±0.78*

3 讨 论

冠心病心绞痛属于中医学“胸痹”“心痛”“卒心痛”“真心痛”范畴，病理因素以气滞、血瘀、寒凝、痰浊、正气亏虚为主，其中心脉瘀阻为冠心病最基本的病机，贯穿疾病发生发展的始终。随着人们对“血瘀学说”的深入研究，继而发展出了痰浊血瘀的临床证型，痰阻血瘀作为冠心病的始动因素，不断促进和加重冠心病的发展[13]。现代医家对冠心病痰瘀互结有更为深刻的认识，国医大师邓铁涛最早提出“痰瘀相关”理论，在治疗上坚持“化痰为先，祛瘀为后”，并提出“痰是瘀的早期阶段，瘀是痰的进一步发展”，还对“痰瘀相关”微观机制进行了说明[14]。联系胆固醇在血管壁内膜下的沉积相当于痰的病证，血管内的粥样硬化斑块进一步发展影响血液的流通，产生中医所谓的瘀。

本研究在“痰瘀相关”理论影响下，并结合邓老益气除痰活血法治疗冠心病临床经验[15]，用丹参饮和温胆汤加减组为化痰活血方，方中丹参活血化瘀，调经止痛，安神除烦；降香化瘀止血，理气止痛；红花活血通经，祛瘀止痛；川芎活血行气化瘀，祛风止痛；法半夏燥湿化痰，消痞散结，茯苓利水渗湿健脾宁心，砂仁化湿行气温中，陈皮理气健脾，燥湿化痰；瓜蒌清热化痰，宽胸散结；竹茹清热化痰除烦，降逆消痞；枳实宽中下气；甘草补脾益气化痰，缓急止痛，调和药性，全方共奏化痰通络、活血止痛之功。现代药理研究表明，丹参中提取物丹参酮ⅡA(TanⅡA)通过抑制LDL-C的氧化、炎性细胞因子的表达和血小板的聚集等反应，抑制AS斑块形成[16]；丹参酮ⅡA磺酸钠(STS)具有较强的抗炎作

用,可抑制炎性反应,改善血液循环,并有效降低hs-CRP水平[17]。瓜蒌皮提取物有保护缺血心肌、舒张冠脉、抗动脉粥样硬化、抗血小板凝聚的作用,瓜蒌子可降血脂。降香有效成分挥发油和黄酮类化合物具有改善心肌功能、促进血管新生、抗血栓、抗血小板凝集的作用。茯苓皮提取物具有抗炎、抗氧化、调血脂作用[18]。川芎中的川芎嗪和阿魏酸均可促进血管平滑肌的舒张、减轻血管内皮的损伤、延缓AS的进展,川芎嗪还具有调节脂质代谢作用。

大量研究表明,冠心病发病机制与炎症反应及脂质代谢异常等密切相关,其中脂质代谢异常在AS发展中发挥重要作用。近年来,临床常以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)作为AS发生最主要的危险因子,常作为评估冠心病进展的重要指标,但其影响因素多,特异性差,而sdLDL-C是LDL-C的重要分型,与冠心病等心血管系统疾病密切相关。它极易被氧化,可促使泡沫细胞形成,对血管壁具有更加持久性的损伤,具有更强的致动脉粥样硬化的作用[19]。有研究显示,sdLDL-C是心血管系统疾病的一个重要的、独立的预测因素[20],可以独立预测冠心病心绞痛进展[21],尤其是在预测由炎症所致的冠心病风险比LDL-C更有优势[22]。而hs-CRP是反映血管炎症状态的敏感因子之一,当炎症反应发生时,肝脏快速产生hs-CRP并诱导泡沫细胞的产生,是AS形成过程的关键步骤,因此hs-CRP可作为预测CHD发生的独立预测指标[23]。此外,Hein-rich等研究认为hs-CRP可反映冠状动脉粥样硬化斑块的稳定程度及病变状态,当AS发生时hs-CRP水平明显上升,不仅如此,血浆hs-CRP水平的降低也可预示着心血管事件发生率的降低[24]。本研究采用化痰活血方治疗后sdLDL-C、hs-CRP水平均低于采用西医常规治疗前。这一结果显示,化痰活血方可有效调节冠心病患者炎症反应,调节脂质代谢,修复血管内皮功能,降低心血管事件发生率。

综上所述,化痰活血方治疗冠心病稳定型心绞痛(痰阻血瘀证)可调节血清中sdLDL-C、hs-CRP的表达水平,明显降低患者心绞痛发作频率,减少疼痛时间及硝酸甘油治疗量,改善患者生存质量,疗效显著,安全性高,其作用机制可能与调节炎症反应及脂质代谢,修复血管内皮功能等具有相关性,可作为有效治疗方案。

参 考 文 献

[1] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:227.

[2] 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告2019概要[J]. 中国循环杂志,2020,35(9):833-854.

[3] 马丽媛,吴亚哲,陈伟伟.《中国心血管病报告2018》要点介绍[J]. 中华高血压杂志,2019,27(8):712716.

[4] 胡晓玲,安静,吴海斌,等. 基于心肺同治理论应用益气化痰活血方治疗慢性肺源性心脏病合并冠心病气虚痰瘀互结证的临床观察[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3323-3326.

[5] 李五江,王守富. 化痰活血法治疗冠心病研究进展[J]. 中医研究,2014,27(3):75-77.

[6] 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.

[7] 林果为,王吉耀,葛均波. 实用内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2017:659.

[8] 中华中医药学会心血管病分会. 冠心病心绞痛证候要素诊断标准[J]. 中医杂志,2019,60(21):1880-1890.

[9] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:37-38.

[10] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:68-73.

[11] 白宇明,黄莉. 二陈汤合血府逐瘀汤治疗痰瘀互结型冠状动脉粥样硬化性心脏病心绞痛的临床效果[J]. 中国医药,2019,14(5):659-663.

[12] 全国中西医结合防治冠心病心绞痛、心律失常座谈会. 冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准[J]. 中国药事,1987,1(2):71.

[13] 韩学杰,沈绍功. 冠心病心绞痛痰瘀互结证的本质探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2002,8(10):53-54.

[14] 黄子天. 国医大师邓铁涛学术经验临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[15] 王嵩,刘嘉芬,何小莲,等. 邓铁涛教授益气除痰活血法治疗冠心病经验[J]. 中华中医药学刊,2019,37(3):699-702.

[16] 戴新新,宿树兰,郭盛,等. 丹参酮类成分的生物活性与应用开发研究进展[J]. 中草药,2017,48(7):1442-1447.

[17] 李思铭. 丹参酮磺酸钠对冠心病血瘀证炎症反应增强患者的干预作用研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

[18] 方潇,丁晓萍,昝俊峰,等. 茯苓皮化学成分及药理作用研究进展[J]. 亚太传统医药,2019,15(1):187-191.

[19] 柴晓芮,丛洪瀛,任明保. 小而密低密度脂蛋白胆固醇在冠心病患者中的变化及其与冠心病的关系[J]. 中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):589-592.

[20] 戴新新,宿树兰,郭盛,等. 丹参酮类成分的生物活性与应用开发研究进展[J]. 中草药,2017,48(7):1442-1447.

[21] 肖洋洋,李宝绚,陈柳燕,等. 中国人群sdLDL-C水平与冠心病心绞痛相关性的Mata分析[J]. 国际检验医学杂志,2020,4(7):799-802.

[22] Schulte DM, Paulsen K. Small dense LDL cholesterol in human subjects with different chronic inflammatory diseases[J]. Nutri Metabol Card Dis, 2018, 28(11): 1100-1105.

[23] 赖天寿,丘仲柳,谭柏松,等. 冠心病患者血清hs-CRP、cTnI和血脂水平变化及临床意义[J]. 中国实验诊断学,2014,18(1):49-51.

[24] Heinrich J, Schulte H. Association of variables of coagulation, fibrinolysis and acute-phase with atherosclerosis in coronary and peripheral arteries and those arteries supplying the brain[J]. Thromb Haemost, 1995, 73(3): 374-379.

(收稿日期2021-01-07)

·研究报告·

针刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中的临床研究*

刘 炜[1,2] 倪海滨[1,2△] 杭方杰[2]
(1.南京中医药大学,江苏 南京 215300;2.江苏省昆山市中医医院,江苏 昆山 215300)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-0991-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.012

【摘要】 目的 观察头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中的效果,指导急性缺血性卒中治疗和预后现状的改善。**方法** 按随机数字表法将88例急性缺血性卒中患者分为两组各44例,在常规治疗基础上,观察组给予头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗,而对照组仅给予艾灸督脉组穴治疗。治疗前及治疗4周后,评估并比较两组的中医证候评分、精神状态[采用简易精神状态检查法(MMSE)评价]、认知功能[采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估]、运动功能[通过Fugl-Meyer(FMA)评分评估]、日常生活功能[通过Barthel(BI)指数评分评估]。**结果** 治疗后,两组神识昏蒙、偏身瘫痪、感觉异常、言语不利、口舌喎斜评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$),两组MMSE评分、MoCA评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组FMA评分、BI指数均较治疗前升高,且观察组高于对照组(均$P<0.05$)。**结论** 头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中可帮助患者临床症状和精神状态更好更快改善,更利于促进患者认知功能、运动功能及日常生活功能的恢复。

【关键词】 急性缺血性卒中 头针排刺 艾灸 督脉组穴 中医证候 精神状态 认知功能 运动功能 日常生活功能

Clinical Research of Scalp Acupuncture Combined with Moxibustion on the Points of the Governor Vessel Group for Acute Ischemic Stroke *Liu Wei, Ni Haibin, Hang Fangjie. Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing* 215300, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of scalp acupuncture combined with moxibustion on the points of the Governor Vessel group for acute ischemic stroke, to guide the improvement of treatment of acute ischemic stroke and the condition of prognosis. **Methods**: According to the random number table method, 88 patients with acute ischemic stroke were divided into two groups, with 44 cases in each group. On the basis of conventional treatment, the observation group was given scalp acupuncture combined with moxibustion on the points of the Governor Vessel group, while the control group was given only moxibustion on the points of the Governor Vessel group. Before treatment and at 4 weeks of treatment, the TCM syndrome scores, mental state [using Mini-mental state examination (MMSE) for evaluation], and cognitive function [using the Montreal Cognitive Assessment Scale for assessment], motor function [evaluated by Fugl-Meyer (FMA) score], daily life function [evaluated by Barthel (BI) index score] of the two groups were evaluated and compared. **Results**: After treatment, the scores of dizziness, hemiplegia, paresthesia, speech impairment/inability, and oblique oropharyngeal oblique scores in the two groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group; the MMSE score and MoCA score of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group; the FMA score and BI index of the two groups were higher than those before treatment, and the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: The treatment of acute ischemic stroke with scalp acupuncture combined with moxibustion on the Governor Vessel group points can help patients improve their clinical symptoms and mental state better and faster, and is more conducive to promoting the recovery of patients' cognitive function, motor function and daily life function.

【Key words】 Acute ischemic stroke; Scalp acupuncture; Moxibustion; Points of the Governor Vessel group; TCM symptoms; Mental state; Cognitive function; Motor function; Daily life function

*基金项目:国家自然科学基金项目(81673932)
△通信作者(电子邮箱:1348178662@qq.com)

在我国，缺血性脑卒中在所有脑卒中患者中所占比重较大[1]。急性缺血性卒中可致死，患者即使幸存，也有75%左右会遗留吞咽障碍和语言、运动功能障碍等后遗症，其中，运动功能缺失发生率达到50%以上[2]。后遗症不仅会影响患者未来的健康与生活质量，而且将影响患者自身与家属的心理感受，增加家庭与社会负担[3]。目前，除了必要的药物治疗外，临床还建议结合康复训练治疗，以缓解后遗症带来的损伤，但常规的康复训练获益并不十分理想[4]。中医疗法对缺血性脑卒中的语言障碍、运动障碍等均具有一定疗效，其中，针刺疗法较为突出，可疏通经络，达到治疗效果，艾灸疗法则借助灸火热力作用，兼具温经散寒、温煦阳气之效[5]。头针是一种微刺系统疗法，主要是对人体头部特定穴位进行针刺，被证实治疗缺血性脑卒中有着理想效果，相对于恢复期对急性期的疗效更佳，利于及时治疗[6]。基于此，本研究分析头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中的应用效果。现将结果报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　1）诊断标准：中医诊断依据《中风病诊断疗效评定标准（试行）》[7]中痰血阻络证诊断标准；西医诊断依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》[8]中急性缺血性卒中诊断标准。2）纳入标准：符合上述诊断标准；磁共振血管造影确诊为急性缺血性卒中；发病72 h内就诊且为首次发病；生命体征稳定；意识清醒；知情同意并签署知情同意书。3）排除标准：合并精神疾病者；合并骨关节病者；既往脑血管疾病史者；研究期间需接受紧急救治者。

1.2　临床资料　选择笔者所在医院2019年3月至2020年3月急性缺血性卒中患者88例，采用随机数字表法分为两组各44例。对照组男性26例，女性18例；年龄41~77岁，平均（60.49±5.12）岁；身体质量指数18.23~24.86 kg/m^2，平均（22.43±0.97）kg/m^2；呼吸频率18~24次/min，平均（20.34±1.24）次/min；静息心率66~78次/min，平均（72.43±3.57）次/min；病程7~58 h，平均（37.43±10.32）h；合并症为糖尿病4例，高血压病31例，高脂血症3例。观察组男性27例，女性17例；年龄42~79岁，平均（60.29±5.09）岁；身体质量指数18.18~24.90 kg/m^2，平均（22.38±0.88）kg/m^2；呼吸频率18~25次/min，平均（20.41±1.17）次/min；静息心率65~78次/min，平均（72.39±3.44）次/min；病程2~55 h，平均病程（37.31±10.88）h；合并症为糖尿病4例，高血压病28例，高脂血症4例。两组临床资料差异无统计意义（$P>0.05$）。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　在常规治疗基础上，观察组接受头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗，而对照组仅接受艾灸督脉组穴治疗。1）常规治疗：包括控糖、降压、心脏监测干预和营养支持、呼吸支持等。符合条件的患者在发病4.5~6 h内接受溶栓治疗；不接受溶栓治疗且无禁忌证的患者使用50~100 mg阿司匹林口服，每日1次，视病情为患者实施降纤治疗、使用抗血小板制剂、使用脑保护剂和颅内压降低治疗。2）艾灸督脉组穴治疗：取穴为百会穴、神道穴、神庭穴、大椎穴，神道穴、神庭穴、大椎穴以清艾条悬灸20 min；百会穴间隔厚度约为4~6 mm的附子片，清艾条点燃后以艾火压灸，皮肤出现灼热潮红时提起，再次以艾火压灸，反复操作共持续20 min，每日1次，治疗4周。3）头针排刺治疗：取坐位，常规消毒，用25 mm×40 mm毫针排刺患侧，顶中线、顶旁1线、2线、额中线、额旁1线、2线、枕上正中线、旁线和风府、天柱、完骨、风池穴，针尖向后平刺0.8~1寸，取捻转补法，偏瘫患者取列缺向上斜刺0.5~1寸，取捻转补法，太溪、三阴交、足三里取提插补法，其余穴位平补平泻，得气后留针30 min，每日1次，治疗4周。

1.4　评价指标　1）中医证候评分：治疗前及治疗4周时，根据《中风病诊断疗效评定标准（试行）》评价，对主症按4级计分，无、轻、中、重分别计为0、2、4、6分，分值越高提示症状越严重。2）精神状态：治疗前及治疗4周时，简易精神状态检查法（MMSE）[9]评估精神状态，包括语言能力、回忆力、注意力和定向力、记忆力，分数范围0~30分，评分越高表示精神状态越佳，<27分表示存在认知功能障碍。3）认知功能：采用蒙特利尔认知评估量表（MoCA）[10]评估，总分0~30分，评分越高表示认知功能越佳，<26分表示存在认知功能障碍。4）运动功能：通过Fugl-Meyer（FMA）[11]评分评估，包括上肢与下肢，总分100分，评分越高表示运动功能越佳。5）日常生活能力：通过BI[12]指数计分法评估，量表内容主要包括进食、平地行走45 min等共10项，满分为100分，评分越高则表明日常生活能力越强。

1.5　统计学处理　应用SPSS24.0统计软件。计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验，呈正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间用独立样本t检验，组内用配对样本t检验；计数资料用百分比表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后中医证候评分比较　见表1。治疗4周时，两组神识昏蒙、偏身瘫痪、感觉异常、言语不利、口舌喎斜评分均较治疗前降低，且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

2.2　两组治疗前后精神状态和认知功能比较　见表2。治疗4周时，两组MMSE评分、MoCA评分均较治疗前升高，且观察组高于对照组（$P<0.05$）。

表1 两组治疗前后中医证候评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	神识昏蒙	偏身瘫痪	感觉异常	言语不利	口舌喎斜
观察组	治疗前	4.35±1.12	4.22±1.25	3.74±1.20	4.24±1.30	3.89±1.03
(n=44)	治疗后	3.24±1.24*△	3.16±0.79*△	2.42±1.11*△	3.13±1.05*△	2.35±0.98*△
对照组	治疗前	4.33±1.09	4.15±1.24	3.81±1.21	4.19±0.95	3.91±0.96
(n=44)	治疗后	3.88±0.97*	3.58±0.88*	2.99±1.23*	3.68±1.04*	2.87±1.05*

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

表2 两组治疗前后精神状态和认知功能比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	MMSE	MoCA
观察组	治疗前	23.98±3.18	21.01±6.16
(n=44)	治疗后	28.51±5.03*△	29.32±6.20*△
对照组	治疗前	24.15±3.07	21.08±6.14
(n=44)	治疗后	26.14±4.39*	26.29±5.83*

2.3 两组治疗前后运动功能及日常生活能力比较

见表3。治疗4周时,两组FMA评分、BI指数较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后运动功能及日常生活能力比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	FMA	BI
观察组	治疗前	35.91±7.26	30.26±10.12
(n=44)	治疗后	68.93±13.09*△	64.98±10.15*△
对照组	治疗前	36.13±7.71	31.02±12.53
(n=44)	治疗后	61.37±11.81*	56.17±9.87*

3 讨 论

中医学认为,急性缺血性卒中属于“中风”范畴。《丹溪心法》有言“按内经以下皆谓外中风邪……东南之人,多是湿土生痰,痰生热,热生风也”。又有《景岳全书》云“凡此病者……先伤五脏之真阴……所以忽尔昏愦,卒然仆倒”。痰血阻络证急性缺血性卒中发病是由于受到各种病因刺激后,人体脏腑功能失调,水液输布失调,引起痰浊,血行不畅以致瘀血,痰血阻络而致病,以致脑神失养,形成神识昏蒙、偏身瘫痪[13]。因此,治疗应以化痰祛瘀、调畅气血为原则。

中医治疗中,针灸治疗较为常见,目前针灸对认知、语言等功能障碍的治疗作用已得到证实[14]。艾灸治疗可化瘀散寒、温通气血、温经通络,进而调和气血,达到改善卒中患者预后的效果。头排针刺也是缺血性卒中治疗方式之一,疗效已得到证实与普遍认可[15]。本研究联合头针排刺与艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中患者发现,治疗4周时,两组神识昏蒙、偏身瘫痪、感觉异常、言语不利、口舌喎斜评分均降低且观察组低于对照组。说明艾灸督脉组穴、头针排刺治疗可缓解急性缺血性卒中患者症状。可能由于督脉汇聚精神气血汇,循行入脑,交通心肾,统帅经络,艾灸督脉可达到疏通经络、化瘀散结、通调髓海的作用[16]。研究表明,督脉应用于神经元具有积极的调节作用[17]。同时,艾灸能使局部刺激强度加强,利于激活穴位精气,提高疏通经络、调畅气血的作用。因此,治疗后两组的中医证候积分均降低。头针排刺主穴均位于头部,百会穴调节机体脏腑阴阳,神道穴为心气之通道,可宁心、行气、宣肺、化痰,神庭穴可益心安神、宣肺利窍、疏风清热,疏通督脉经络、调畅气血,另外,列缺止晕,可调神导气,其余腧穴醒脑开窍[18]。本研究观察两组精神状态与认知功能发现,两组MMSE评分、MoCA评分均升高且观察组高于对照组。分析原因可能为:艾灸督脉有利于改善机体内皮素及血清一氧化氮的水平,达到调节脑代谢的作用,利于改善神经状态和减轻认知功能障碍[19]。动物实验研究证明,艾灸督脉穴可以改善阿尔茨海默病大鼠的自噬水平,提升大鼠学习记忆能力,促进认知功能改善[20]。临床研究证明,艾灸督脉治疗后,血管性轻度认知障碍患者MoCA量表评分高于单用药物治疗的患者,说明艾灸督脉具有改善认知功能的作用[21]。而针刺具有扩张血管的作用,头针排刺不仅可以加快建立脑血管侧支循环,而且利于改善脑部微循环,解决脑组织血氧供应不足的问题,诱导神经细胞活化,达到促进神经元保护,推进神经功能功能恢复的作用,减轻认知功能障碍[22]。因此,观察组的MMSE评分、MoCA评分均高于对照组。此外,本研究还分析了治疗后的运动及日常生活能力,发现治疗后两组FMA评分、BI指数均较治疗前升高,且观察组高于对照组。分析原因可能为:艾灸督脉对机体中枢神经系统产生刺激,刺激侧支循环建立和运动投射区形成,利于肢体运动传导通路形成,逐步恢复运动神经冲动,促进肢体运动功能障碍的减轻,从而恢复日常生活功能[23]。因此,治疗后两组FMA评分、BI指数升高。头针排刺对侧支循环的建立与开放的推进具有积极作用,可增加氧供、血供,减轻脑部损伤,利于恢复[24]。同时,头针排刺可刺激脑细胞活跃,促使神经通路代偿,恢复神经运动功能,同时可以调节受损神经元的活性与功能,恢复肢体运动功能,从而减轻运动功能障碍,进而提升机体日常活动能力[25]。因此,观察组治疗后的FMA评分、BI指数高于对照组。

综上所述,头针排刺联合艾灸督脉组穴治疗急性缺血性卒中可改善临床症状和精神状态,促进认知功能、运动功能及日常生活功能的恢复。

参 考 文 献

[1] Yuan Z, Voss EA, DeFalco FJ, et al. Risk prediction for ischemic stroke and transient ischemic attack in patients without atrial fibrillation: A retrospective cohort study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(8): 1721-1731.

[2] 张晓俊,王鑫丽,王炎强,等. 菏泽市某乡镇居民对缺血性

卒中危险因素、预警症状知晓情况的调查研究[J]. 实用心脑肺血管病杂志,2020,28(2):94-98.
[3] 霍晓川,高峰. 中国急性缺血性卒中血管内治疗现状初步调查[J]. 中国卒中杂志,2016,11(4):283-287.
[4] 何雯,刘艳云,李莉娜,等. 急性缺血性卒中后认知功能障碍危险因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志,2017,25(11):699-703.
[5] 郭鹏,任亚锋. 艾灸配合膀胱功能训练治疗脑卒中后尿失禁[J]. 河南中医,2020,40(2):283-286.
[6] 于圆圆,范春香,刘孝忠. 针刺结合督灸治疗中风后偏瘫临床研究[J]. 河南中医,2020,40(4):613-616.
[7] 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报,1996,19(1):55-56.
[8] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志,2015,48(4):246-257.
[9] Wong H, Larre P, Ghawché F. Adaptation polynésienne du mini-mental state examination[J]. Rev Neurol, 2015, 171(4):359-366.
[10] Wong A, Law LSN, Liu W, et al. Montreal cognitive assessment[J]. Stroke, 2015, 642(4):342-349.
[11] Lundquist CB, Maribo T. The Fugl-meyer assessment of the upper extremity: reliability, responsiveness and validity of the danish version[J]. Disabil Rehabil, 2017, 39(9):934-939.
[12] 李小峰,陈敏. 改良Barthel指数评定量表的设计与应用[J]. 护理研究,2015,29(13):1657-1658.
[13] 赵心想,苑海霞,宋彩霞,等. 半夏白术天麻汤加减联合氯吡格雷治疗急性缺血性卒中疗效及对可溶性P选择素和超敏C反应蛋白的影响[J]. 河北中医,2019,41(4):546-550,556.
[14] 花红兵,钱福文,郑炜贞. 针灸通督法联合药物治疗缺血性卒中的疗效及对预后的影响[J]. 上海针灸杂志,2019,38(10):1087-1092.
[15] 李师臣,张蕾,窦峰诠. 头体针刺合用联合西药治疗急性缺血性脑梗死肢体功能障碍疗效观察[J]. 中国中医急症,2016,25(4):732-734.
[16] 秦丽红,冯垚,王国辉,等. 针灸通督法对缺血性脑卒中患者细胞生长因子的影响[J]. 中医学报,2018,33(12):2486-2490.
[17] 王婧吉,吴生兵,程红亮,等. 艾灸督脉组穴对血管性痴呆大鼠皮层和海马中晚期糖基化终产物受体和低密度脂蛋白受体相关蛋白-1表达及神经元超微结构的影响[J]. 针刺研究,2020,45(1):33-39.
[18] 沈攀攀,陈月婷,肖双凯,等. “太冲”配“内关”针刺对自发性高血压大鼠血压及延髓头端腹外侧区天冬氨酸及谷氨酸水平的影响[J]. 针刺研究,2017,42(2):102-106.
[19] Li H, Sang L, Xia X, et al. Therapeutic duration and extent affect the effect of moxibustion on depression-like behaviour in rats via regulating the brain tryptophan transport and metabolism[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 15(27):7592124.
[20] 朱才丰,张利达,宋小鸽,等. 艾灸督脉对阿尔茨海默病转基因小鼠自噬水平及学习记忆能力的影响[J]. 针刺研究,2019,44(4):235-241.
[21] 朱才丰,杨骏,蔡圣朝,等. 艾灸督脉治疗血管性轻度认知障碍的随机对照试验[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(1):132-135.
[22] Wang J, Pei J, Khiati D, et al. Acupuncture treatment on the motor area of the scalp for motor dysfunction in patients with ischemic stroke: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2017, 18(1):287.
[23] 朱宏程,芮仞,王频,等. 芒针透刺督脉组穴联合平衡训练治疗卒中后平衡障碍[J]. 中医学报,2020,35(5):1106-1109.
[24] 马玉萍,闫晓洁,李晓华,等. 针刺结合康复训练对脑卒中偏瘫患者肢体运动功能及生活质量的影响[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):25-28.
[25] 徐博然,刘昕. 针刺在脑卒中康复治疗中的应用及对认知功能与运动功能的影响[J]. 中国医药导刊,2017,19(1):61-62.

(收稿日期2020-12-31)

(上接第958页)

[12] Xu JH, Huang YM, Ling W, et al. Wen Dan decoction for hemorrhagic stroke and ischemic stroke[J]. Comple-ment Ther Med, 2015, 23(2):298-308.
[13] 何皓颋. 加味温胆汤对气虚痰瘀型冠状动脉粥样硬化性心脏病多支病变不完全血运重建患者心绞痛的影响[J]. 中医临床研究,2019,11(10):73-75.
[14] 杨艳,韦炎龙,方峰丹. 参中活性成分在心血管疾病中的研究进展[J]. 中医临床研究2020,12(21):37-40,56.
[15] 夏晓莉,罗思聪,刘淑玲,等. 柴胡疏肝散对代谢综合征大鼠肝X受体的影响[J]. 中医杂志,2013,54(16):1404-1406.

(收稿日期2020-12-28)

·研究报告·

社区获得性肺炎合并低蛋白血症的中医证候、死亡因素与中药治疗的回顾性分析*

黄 洋 袁思成 曹维娟 奚肇庆 芮庆林△
(南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

中图分类号:R563.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-0995-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.013

【摘要】 目的 总结社区获得性肺炎(CAP)合并低蛋白血症的中医证候、相关死亡因素,同时探究清热化痰健脾法对预后的影响。**方法** 采取回顾性研究的方法,收集2016年6月至2019年11月间江苏省中医院急诊病区收治的CAP合并低蛋白症病例资料,统计分析并比较中医证候资料,分析影响28 d死亡率的因素。并根据住院期间是否口服中药≥7 d参与治疗,定义为中药组,其余为对照组,分析中药治疗对于蛋白指标、感染与预后的影响。**结果** 共纳入研究病例224例,其中死亡52例,生存172例,中医病邪以痰邪、湿邪为主,痰热证为首;其中,年龄(HR=1.037)、急性生理与慢性健康情况评分Ⅱ(APACHEⅡ)(HR=1.120)、重症肺炎(HR=2.391)、恶性肿瘤病史(HR=4.832)、呼吸衰竭(HR=4.829)、慢性肾衰竭(HR=6.350)、中药治疗(HR=0.288)为影响CAP合并低蛋白血症死亡的因素($P<0.05$);中药组144例,对照组80例,在倾向性匹配与基线对比后,分析显示中药组28 d死亡率低于对照组($P<0.01$),组内比较时,中药治疗可提高前后白蛋白、前白蛋白、总白蛋白含量($P<0.05$),降低中性粒细胞百分比(NEUT%)、C反应蛋白(CRP)($P<0.05$);两组组间比较无明显统计学差异($P>0.05$)。**结论** 痰热病邪是导致CAP合并低蛋白血症的主要病邪。其中恶性肿瘤、呼吸衰竭、重症肺炎、慢性肾衰竭等疾病可增加CAP合并低蛋白血症病患死亡的风险,中药干预治疗可改善低蛋白状态与降低死亡风险,对预后有着积极的意义。

【关键词】 社区获得性肺炎 低蛋白血症 白蛋白 清热化痰健脾 回顾性研究

A Retrospective Analysis of TCM Syndromes, Death Factors and TCM Treatment Intervention of CAP Combined with Hypoproteinemia *Huang Yang, Yuan Sicheng, Cao Weijuan, Xi Zhaoqing, Rui Qinglin. The Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Jiangsu, Nanjing* 210029, *China.*

【Abstract】 Objective: To summarize the traditional Chinese medicine symptoms and related death factors of community acquired pneumonia (CAP) complicated with hypoproteinemia, and to explore the influence of heat-clearing, phlegm-clearing and spleen-invigorating method on the prognosis. **Methods**: Retrospective study was conducted to collect the data of CAP patients admitted to the emergency ward of Jiangsu Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2016 to November 2019. The data of TCM syndromes were statistically analyzed and compared, and the factors affecting 28d mortality were analyzed. In addition, the group was defined as the TCM group and the rest were the control group according to whether the TCM was taken orally for no less than 7 days during the hospitalization period. The effects of traditional Chinese medicine treatment on protein indicators, infection and prognosis were analyzed. **Results**: A total of 224 cases were included, among which 52 died and 172 survived. The pathogenic factors of TCM were mainly phlegm and dampness, with phlegm heat syndrome as the leading cause. Among them, age (HR=1.037), APACHEII (HR=1.120), severe pneumonia (HR=2.391), history of malignant tumor (HR= 4.832), respiratory failure (HR=4.829), chronic renal failure (HR=6.350), and Chinese medicine treatment (HR=0.288) were the factors influencing death of CAP with hypoproteinemia ($P<0.05$); among all the cases, 144 were in the TCM group and 80 were in the control group. After propensity matching and baseline comparison, the analysis showed that the mortality rate of the TCM group on 28 days was lower than that of the control group ($P<0.01$). When compared within the group, the content of albumin, prealbumin and total albumin before and after the TCM treatment was increased ($P<0.05$), the percentage of neutrophils and the hypersensitive C-reac-

*基金项目:江苏省自然科学基金项目(YB201813);江苏省中医药局中医重点学科项目(K2013XK03)
△通信作者(电子邮箱:2100951106@qq.com)

tive protein($P<0.05$); there was no statistically significant difference between the two groups($P>0.05$). **Conclusion**: Sputum fever is the main pathogenic factor of cap-associated hypoproteinemia. Among them, malignant tumor, respiratory failure, severe pneumonia, chronic renal failure and other diseases can increase the risk of death in patients with CAP complicated with hypoproteinemia, and TCM intervention can improve the state of hypoproteinemia and reduce the risk of death, which has a positive significance for the prognosis.

【Key words】 Community-acquired pneumonia; Hypoproteinemia; Albumin; Heat clearing and Yin nourishing method; Retrospective study

白蛋白(ALB)为一类由肝脏生成的多功能蛋白，其相关生物学作用与其血管、细胞分布浓度结构相关，可携带高能负电荷，有较高的血管内浓度，可促进物质或药物结合转运和维持胶体渗透压，不仅如此，白蛋白与细胞内谷胱甘肽、核因子-κB(NF-κB)活化、内毒素的关系，揭示了在炎症反应和免疫调节方面的作用，以及在内皮稳定方面的潜能[1-2]。随着临床研究的深入，低蛋白血症已成为众多危重疾病的预后危险因素，特别是与肺部感染性疾病相关，如呼吸衰竭、肺炎等，较快的纠正低白蛋状态，可有效改善感染性疾病的预后。

随着中医药对于低蛋白血症的诊治研究，发现可对低蛋白状态有改善作用。中医学认为白蛋白为人体之精微，由中焦脾胃所化生，属“精、气、血”之范畴。低蛋白血症多为脾气亏虚，运化无力，精微无以转输，加之肾气亏虚，固摄不足，精微外漏，正如《灵枢》曰“中气不足，溲便为之变”。脾胃气虚，水湿不运，同时清阳不升，精微随湿下趋而流散。总与脾胃、肾等脏腑密切相关。结合临床观察发现，经过江苏省中医院急诊中医团队以清热、化痰、健脾为核心的中医药治疗后，肺部感染恢复良好，可改善患者营养和免疫情况，但是否可以有效促进的白蛋白的生成、吸收与利用，尚不可得知，现为分析社区获得性肺炎(CAP)合并低蛋白血症死亡相关影响因素，探索低蛋白血症与中医相关证候关系，明确清热化痰健脾法对于相关蛋白、感染指标和预后的影响，进行回顾性研究。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*临床资料*　从江苏省中医院急诊病区住院资料中提取2016年6月至2019年11月入院诊断符合CAP合并低蛋白血症的住院患者共224例。入选标准：入院符合CAP诊断，按照《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》(2016年版)[3]，中医诊断标准参考《中医病证诊断疗效标准》[4]《中医内科学》[5]，详细记录病证与分型；ALB≤30 g/L；入院后治疗、生存≥14 d；起病至住院前未进行人血白蛋白、肠内营养等营养特殊治疗；起病至住院前无门诊相关中医药干预治疗。

1.2　*治疗方法*　入院后各病患均根据相关指南进行对症有效处理，采取人血白蛋白静脉输注治疗，每日10 g，每日1次，剂型统一为德国杰特贝林生物制品有限公司生产的贝林(50 mL∶10 g)，连续使用3 d后，ALB≥30 g/L后停止，若不达标则继续使用；对于自主进食不便患者实施鼻胃管置入与肠内营养，根据患者实际病情及基础代谢提供相应肠内营养乳剂；贫血患者根据血红蛋白实际情况与医师评估后，进行相对应的血液制品输注治疗。中药处方由江苏省名老中医奚肇庆教授带领的急诊科中医团队确立，以清热化痰健脾为原则辨证加减，基础方：桑白皮15 g，黄芩10 g，杏仁10 g，瓜蒌15 g，芦根15 g，冬瓜子30 g，茯苓15 g，党参15 g，炒白术10 g，法半夏12 g，北沙参10 g，炙甘草6 g。由江苏省中医院中药房统一配剂及煎煮，常规按照1次200 mL，每日2次口服或者鼻饲，特殊控制出入量患者按照浓煎标准，每次100 mL，每日2次口服或者鼻饲。

1.3　*观察项目*　患者性别、年龄、基础疾病(包括原发病、合并症)、中医证候情况、入院首次及入院14 d时血清总白蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)、白细胞(WBC)、血红蛋白(Hb)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、中性粒细胞百分比(NEUT%)。记录患者急性生理与慢性健康情况评分Ⅱ(APACHEⅡ)评分、体质量指数(BMI)、肠内营养、人血白蛋白治疗及中药治疗的情况。比较两组治疗前后蛋白相关指标、感染指标以及最终28 d死亡率的情况。病历表由2名研究人员填写，并由另外2名研究人员审核，此4人均在盲法与隐藏对照、中药治疗组情况下进行数据录入，以此排除主观因素干扰。

1.4　*统计学处理*　应用SPSS26.0统计软件。常规资料使用频数、百分率进行比较，计量资料数据中，正态分布以($\bar{x}\pm s$)描述，偏态分布数据以中位数(四分位数间距)描述，组间比较计数资料采用χ^2检验。计量资料比较，两组独立、正态、方差齐资料进行t检验；偏态分布数据的采用Mann-Whitney U检验；死亡危险因素分析采用二分类logistic回归分析，先进行单因素分析，选取$P<0.1$为有统计学意义，再对有统计学意义的指标进行向前逐步分析法，确定最终相关因素。所有统计检验采用双侧检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*中医证候分布*　见表1。分析后可见，我院急诊科收治的CAP合并低蛋白血症患者在证型与病邪方面，以痰邪为主，证型以痰热证为主，占比41.07%，痰瘀证为10.71%。

2.2　*CAP合并低蛋白血症死亡因素分析*　见表2，表

表1 CAP合并低蛋白血症主要中医证型分布

证型	n	占比(%)	证型	n	占比(%)
痰热蕴肺证	92	41.07	痰浊郁肺证	8	3.57
痰瘀互结证	24	10.71	气滞血瘀证	6	2.68
气阴两虚证	16	7.04	湿热郁结证	4	1.79
卫气同病证	14	6.25	饮停胸胁证	4	1.79
肺肾两虚证	10	4.46	水湿内蕴证	4	1.79

3。在收集资料的基础上,对连续性变量:年龄、BMI、APACHEⅡ评分;分类变量:原发病是否为重症肺炎、基础病或者合并症是否有肝功能不全、呼吸衰竭、心力衰竭、慢性肾衰竭、Ⅱ型糖尿病、高血压、脑梗死、恶性肿瘤病史、慢性贫血;治疗方面是否中药治疗等14个因素与死亡结局进行单因素二分类logistic回归分析。以$P<0.1$为标准,发现年龄、APACHEⅡ评分、重症肺炎、呼吸衰竭、恶性肿瘤、慢性肾衰竭、中药治疗等7个因素具有统计学差异($P<0.1$)。遂将此7个因素再与结局进行逐步向前回归分析,发现年龄(HR=1.037)、APACHEⅡ(HR=1.120)、重症肺炎(HR=2.391)、恶性肿瘤病史(HR=4.832)、呼吸衰竭(HR=4.829)、慢性肾衰竭(HR=6.350)、中药治疗(HR=0.288)为影响死亡的相关因素($P<0.05$)。

表2 CAP合并低白血症28 d死亡单因素回归分析

指标	B	标准误差	瓦尔德	显著性	Exp(B)	95%CI	
						下限	上限
年龄	0.026	0.015	3.220	0.073	1.027	0.998	1.057
APACHEⅡ	0.103	0.031	10.799	0.001	1.109	1.042	1.179
重症肺炎	0.782	0.322	5.880	0.015	2.185	1.162	4.110
呼吸衰竭	1.704	0.340	25.133	0.000	5.495	2.823	10.697
心力衰竭	−0.218	0.487	0.200	0.655	0.804	0.310	2.088
肝功能不全	−0.218	0.487	0.200	0.655	0.804	0.310	2.088
慢性贫血	−0.482	0.478	1.017	0.313	0.617	0.242	1.577
恶性肿瘤	1.006	0.346	8.457	0.004	2.734	1.388	5.386
高血压病	−0.636	0.474	1.797	0.180	0.529	0.209	1.342
Ⅱ型糖尿病	0.300	0.614	0.239	0.625	1.350	0.405	4.498
慢性肾衰竭	1.386	0.445	9.710	0.002	4.000	1.673	9.566
脑梗死	0.422	0.331	1.627	0.202	1.525	0.797	2.917
中药治疗	−0.782	0.322	5.880	0.015	0.458	0.243	0.861
BMI			0.577	0.749			
BMI(1)	0.190	0.397	0.229	0.632	1.209	0.556	2.631
BMI(2)	0.274	0.371	0.545	0.460	1.315	0.635	2.724

表3 CAP合并低蛋白血症死亡逐步向前多因素回归分析

指标	B	标准误差	瓦尔德	显著性	Exp(B)	95%CI	
						下限	上限
中药治疗	−1.245	0.265	22.115	0.000	0.288	0.171	0.484
呼吸衰竭	1.575	0.396	15.843	0.000	4.829	2.224	10.485
恶性肿瘤	1.575	0.452	12.125	0.000	4.832	1.991	11.726
重症肺炎	0.872	0.402	4.705	0.030	2.391	1.088	5.256
慢性肾衰竭	1.848	0.527	12.293	0.000	6.350	2.259	17.845
年龄	0.037	0.018	4.085	0.043	1.037	1.001	1.075
APACHEⅡ	0.114	0.042	7.494	0.006	1.120	1.033	1.215

注:APACHEⅡ为急性生理和慢性健康评分;BMI为body mass index,分为1:<18.5;2:18.5~23.9;3:>23.9。

2.3 中药组与对照组入院后一般情况比较 见表4,表5。在比较两组患者基本情况后,发现部分指标差异有统计学意义($P<0.05$)。此研究为回顾性研究,无提前的有效随机对照分配,其中两组在基础病或并发症方面,呼吸衰竭、高血压有统计学差异($P<0.05$),血清学指标方面,WBC存在统计学差异($P<0.05$),其他重要指标,如APACHEⅡ评分、年龄也存在统计学差异($P<0.05$)。为均衡双方基线水平,将上述因素与影响最终死亡的因素纳入预测变量,进行1∶1倾向性匹配,匹配容差为0.02,匹配出48对病例样本,基线比较后基本一致,具有可比性。

表4 两组患者一般资料中存在差异的项目

项目	中药组(n=144)	对照组(n=80)
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	80.11±12.50△	75.08±11.05
APACHEⅡ(分,$\bar{x}\pm s$)	18.64±4.55△	20.65±5.45
呼吸衰竭(%,n)	36(25.00)△	42(52.50)
高血压病(%,n)	34(23.61)△	6(7.50)
WBC(10^9/L,$\bar{x}\pm s$)	9.48±4.20△	8.26±4.04

注:与对照组比较,△$P<0.05$。下同。

2.4 两组相关蛋白指标比较 见表6。治疗前,两组患者蛋白指标无明显差异($P>0.05$),经治疗后,组间比较无明显统计学差异($P>0.05$),组内前后比较时,中药组患者的ALB、TP、PA较治疗前升高明显($P<0.01$),对照组PA较前明显升高($P<0.01$),两组HB均较前降低明显($P<0.05$)。

2.5 两组感染指标比较 见表7。治疗前,两组在感染指标方面无明显差异($P>0.05$),经治疗后,组间比较无明显统计学差异($P>0.05$),组内前后比较发现中药组可明显降低CRP、NEUT%水平($P<0.01$),两组在WBC方面无明显差异($P>0.05$)。

2.6 两组28 d死亡率比较 最终中药组4例全因死亡,占比8.33%,对照组15例死亡,占比31.25%,二者比较具有明显的统计学差异($P<0.01$)。

3 讨 论

研究结果显示,我院急诊病区所收治的CAP合并低蛋白血症患者中,以喘症与咳嗽病为主,病邪则以痰热、瘀、湿为主,这与肝硬化、肾病的低蛋白血症有不同

表5　两组临床资料比较

项 目		中药组	对照组	*P*值
n		48	48	
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)		74.98±16.36	77.40±10.40	0.390
性别(男/女)(*n*)		30/18	32/16	0.670
APACHEⅡ($\bar{x}\pm s$)		18.88±5.03	19.75±5.56	0.421
BMI($\bar{x}\pm s$)		22.75±3.88	21.61±3.94	0.158
CPIS($\bar{x}\pm s$)		7.67±0.34	7.74±0.38	0.375
人血白蛋白(10 g/支)($\bar{x}\pm s$)		7.56±8.86	6.63±7.44	0.576
肠内营养[*n*(%)]		32(66.67)	37(77.08)	0.256
原发病[*n*(%)]				
	重症肺炎	13(27.08)	14(29.17)	0.820
	呼吸衰竭	16(33.33)	21(43.75)	0.294
	心力衰竭	6(12.50)	4(8.33)	0.504
	慢性肾衰竭	2(4.17)	7(14.58)	0.159
	肝功能不全	8(16.67)	6(12.50)	0.563
	恶性肿瘤	7(14.58)	6(12.50)	0.765
	高血压病	8(16.67)	6(12.50)	0.563
	Ⅱ型糖尿病	2(4.17)	5(10.42)	0.239
	慢性贫血	8(16.67)	9(18.75)	0.789
	脑梗死	13(27.08)	13(27.08)	1.000
血清学指标($\bar{x}\pm s$)				
	TP(g/L)	55.24±8.82	56.51±16.08	0.635
	ALB(g/L)	26.90±3.45	26.80±3.85	0.953
	PA(mg/L)	90.21±56.21	98.69±64.13	0.493
	HB(g/L)	97.75±20.76	100.65±25.67	0.545
	CRP(mg/L)	53.69±45.51	66.73±64.34	0.255
	WBC(10^9/L)	7.88±3.31	8.66±4.57	0.341
	NEUT(%)	80.63±8.39	79.07±10.50	0.423

表6　两组蛋白指标情况比较($\bar{x}\pm s$)

指 标	中药组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总白蛋白(g/L)	55.24±8.82	59.49±7.77**	56.51±16.08	58.70±10.87
白蛋白(g/L)	26.90±3.45	29.50±3.39**	26.80±3.85	28.19±4.72
前白蛋白(mg/L)	90.21±56.21	120.77±71.36**	98.69±64.13	121.42±52.18**
血红蛋白(g/L)	97.75±20.76	85.26±23.53**	100.65±25.67	94.39±22.82*

注：与组内前后比较，*$P<0.05$，*$P<0.01$。下同。

表7　两组感染指标比较($\bar{x}\pm s$)

指 标	中药组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CRP(mg/L)	53.69±45.51	28.83±27.73**	66.73±64.34	47.04±57.63
WBC(g/L)	7.88±3.31	8.21±2.83	8.66±4.57	8.09±4.54
NEUT%(%)	80.63±8.39	72.22±8.18**	79.07±10.50	73.06±12.12**

的特点，一方面此类疾病，多为温邪犯肺，或寒邪侵表，导致肺气失调，布气散津受阻，痰湿内生，温热内蕴，焦灼津液，脾胃气机失调，中焦气血运化不足，加之邪盛正气御外，正气受损；另一方面，患者中年老体弱者甚多，脏腑元气虚衰，脾肾不固精微，外邪易入，先天、后天的精微物质进一步损耗，因此，在固护脾肾的基础上，及时有效地清散外邪，是CAP合并低蛋白血症的一个重要治则。

在回归分析后发现，随着年龄的增加，恶性肿瘤、慢性肾衰竭的CAP合并低蛋白血症患者的死亡风险明显增加，当然，随着CAP的进行性加重，重症肺炎与呼吸衰竭是公认的危险因素。综合可见，在临床诊疗中，肿瘤的恶性消耗，极易加剧免疫的下降与感染的进展，而慢性肾衰竭的优质蛋白丢失，也将加剧营养的不良状况，需注重蛋白与营养的补充。正如目前研究发现白蛋白治疗对于脓毒症及感染性休克的预后有益[6-7]。相关研究也发现，低白蛋白可反映机体感染风险，加重肺炎病情，与APACHEⅡ评分相关，可增加临床死亡率[8-9]。同时低蛋白血症是呼吸衰竭与进行机械通气的危险因素。与最终脱机失败和临床死亡密切相关[10]，1项术后早期菌血症的感染研究也发现，低蛋白是术后感染的独立因素[11]，可见低蛋白状态可影响机体对于感染因子的抑制，不利于疾病预后，除了对疾病本身影响，也可以影响抗生素药物浓度与疗效[12-13]。因此，如何有效改善肺部感染性疾病的低蛋白状态，对疾病预后具有积极的临床意义。

中医药对于低蛋白血症的诊治，具有系统性、多靶点、多通路的复杂特点，目前中医药有关特定疾病的低蛋白血症的临床研究，也客观反映了中药在辅助改善低蛋白及营养不佳状态时的有效性。研究发现[14]龟鹿二仙胶加减可有效提高肝硬化低蛋白血症患者的血清ALB含量、改善临床症状。以健脾补气之法[15]可有效改善肾病综合征病患的低蛋白状态与预后。运用黄芪鲤鱼汤[16]治疗肾病相关的低蛋白，数月后TP、ALB可明显升高，这与此次研究的结果一致。结合此类疾病的中医证候特点，发现以健运脾胃为核心，促进水谷的运化，符合白蛋白作为人体“精微”的特点，再辅以清热化痰之药，从外，可清化温热之毒邪，邪去而正气可复；从内，以培土生金之法，可扶正祛邪，促进水谷之气的运化，加速气血津液的恢复，可从整体上全面把握感染、营养、免疫的治疗，促进ALB的生成与吸收利用，降低相关感染因子，改善最终的预后。

本研究从临床客观数据出发，着眼于清热化痰健脾法对于蛋白含量与预后的影响，也发现了中药治疗对于最终预后的积极意义，可有效降低死亡率，而对于复杂的机制与用药未予最终明确，这是下一步研究所需要深入的。同时有效、合理的大样本的临床对照试验，也是下一步研究的重点。同时针对不同疾病与不

同病机及方药，也需要进一步了解与分析，需要探究深层次的机制与相关通路。

参 考 文 献

[1] Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, et al. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications[J]. Hepatology, 2013, 58(5): 1836-1846.

[2] 严静. 成人严重感染与感染性休克血流动力学监测与支持指南(2006)[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(1): 7-13.

[3] 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]. 中华结核和呼吸病杂志, 2016, 39(4): 253-278.

[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] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.

[6] 谢剑锋, 邱海波. 拯救脓毒症运动: 脓毒症与感染性休克治疗国际指南(2016)的进展与评论[J]. 中华重症医学电子杂志(网络版), 2017, 3(1): 18-25.

[7] 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 等. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1): 3-22.

[8] 丁婷婷, 高磊, 郑凌, 等. 社区获得性肺炎患者细胞免疫功能变化及预后危险因素分析[J].中华危重病急救医学, 2019, 31(6): 684-688.

[9] 王展, 潘频华, 李茉莉, 等. 116例ICU医院获得性鲍曼不动杆菌肺炎预后危险因素分析[J]. 国际呼吸杂志, 2015, 35(19): 1460-1464.

[10] 汪学琴, 程青虹, 崔玉静, 等. 低蛋白血症对ICU慢性阻塞性肺疾病机械通气患者预后的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 17(3): 303-304.

[11] Park J, Kim BW, Choi HJ, et al. Risk stratification for early bacteremia after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study[J]. BMC Surg, 2020; 20(1): 2.

[12] 李湘燕, 吕媛. 低蛋白血症对危重症患者抗菌药物疗效的影响[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(8): 600-603.

[13] Roberts JA, Stove V, De Waele JJ, et al. Variability in protein binding of teicoplanin and achievement of therapeutic drug monitoring targets in critically ill patients: lessons from the DALI Study[J]. Int J Antimicrob Agents, 2014, 43(5): 423-430.

[14] 王玉涛, 王琮, 李牧婵, 等. 龟鹿二仙胶加减治疗肝硬化低蛋白血症30例临床观察[J]. 北京中医药, 2019, 38(2): 102-105.

[15] 吴兴裕, 何志明, 钟姗倍, 等. 参苓白术散加黄芪治疗肾病综合征低蛋白血症临床观察[J]. 现代中医药, 2013, 33(6): 16-18.

[16] 张晶晶, 聂莉芳. 聂莉芳教授辨治蛋白尿经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(11): 1385-1387.

（收稿日期2020-10-28）

（上接第976页）

[21] 李小平, 曹煜. 炎症反应在过敏性紫癜性肾炎发病中的作用[J]. 内科, 2020, 15(3): 312-314.

[22] 刘素云, 袁海红, 王喜聪. 中西医结合治疗小儿过敏性紫癜76例临床观察[J]. 中国民族民间医药, 2018, 27(21): 81-84.

[23] 王兆建. 过敏性紫癜患儿血浆髓过氧化物酶、丙二醛、超氧化物歧化酶及总抗氧化能力水平的变化及其临床意义[J]. 血栓与止血学, 2018, 24(2): 223-226.

[24] 黄岩杰, 赵丽丽, 李玉蕊, 等. 过敏性紫癜患儿瘀血及黏附分子sICAM-1、sVCAM-1表达水平的研究[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2326-2328.

[25] 李婷, 唐筱潇, 阳海平, 等. Tfh通过CD40/CD40L轴在介导儿童过敏性紫癜发病中的作用与机制初探[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2018, 38(1): 47-54.

[26] Moeller T, Wolfheimer S, Goretzki A, et al. NF-κB and MAP-kinase signaling contribute to the activation of murine myeloid dendritic cells by a flagellin A: allergen fusion protein[J]. Cells, 2019, 8(4): 68-72.

[27] 华冉, 鹿玲. 过敏性紫癜患儿血清低糖基化IgA1、核因子κB与炎症递质的研究[J]. 临床儿科杂志, 2016, 34(4): 268-272.

[28] 周洁, 毕建朋. 犀角地黄汤加味通过NF-κB信号通路对败血症导致的炎症和肺损伤的影响[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1395-1399.

[29] Xu Hui, Li Wei, Mao Jian-Hua, et al. Association between red blood cell distribution width and Henoch-Schonlein purpura nephritis[J]. Medicine, 2017, 96(23): e7091.

[30] Muzi Wang, Lixia Wang, Lei Fang, et al. NLRC5 negatively regulates LTA-induced inflammation via TLR2/NF-κB and participates in TLR2 mediated allergic airway inflammation[J]. 2019, 234(11): 19990-20001.

（收稿日期2021-03-02）

·研究报告·

参附注射液对急性心力衰竭(心肾阳虚证)患者无创心排量、左心室射血分数及NT-proBNP的影响*

张富汉[1]　卢吉锋[1]　岳娇娇[2]
(1.河南省中医药研究院附属医院,河南 郑州 450003;2.河南中医药大学第三附属医院,河南 郑州 450003)

中图分类号:R541.6+1　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2021)06-1000-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.014

【摘要】 目的 观察参附注射液对急性心力衰竭(心肾阳虚证)患者无创心排量、左心室射血分数及N端脑利钠肽前体(NT-proBNP)的影响。**方法** 使用随机数字表法将患者76例分为治疗组与对照组,各38例。对照组按照诊疗指南给予西医常规治疗,治疗组在西医治疗基础上加用参附注射液。两组疗程均为10 d。监测治疗前后两组患者的无创心排量、左心室射血分数及NT-proBNP水平。**结果** 治疗后两组患者的无创心排量、左心室射血分数及NT-proBNP均有改善,且无创心排量、NT-proBNP结果治疗组均优于对照组($P<0.05$)。**结论** 在西医基础治疗基础上加用参附注射液可以显著改善患者的无创心排量及NT-proBNP,对进一步探讨急性心力衰竭患者的症状及证候改善的作用机制有一定意义。

【关键词】 急性心力衰竭　心肾阳虚　无创心排量　参附注射液

Effect of Shenfu Injection on Noninvasive Displacement, LVEF and NT-proBNP of Patients with Acute Heart Failure (Heart Kidney Deficiency of Yang)

Zhang Fuhan, Lu Jifeng, Yue Jiaojiao. The Affiliated Hospital to Henan Academy of Chinese Medicine, Henan, Zhengzhou 450003, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of *Shenfu Injection* on noninvasive displacement, LVEF and NT-proBNP of patients with acute heart failure (heart kidney deficiency of yang). **Methods**: A total of 76 patients were included divided into two groups by random number table method, 38 cases in each group. The control group was treated with conventional western medicine, and the treatment group was given *Shenfu Injection* on the basis of the control group. The course of treatment in both groups was 10 d. Noninvasive displacement, LVEF and NT-proBNP were monitored before and after treatment. **Results**: Noninvasive displacement, LVEF and NT-proBNP were improved in both groups after treatment, but noninvasive displacement and NT-proBNP results in the treatment group were better than the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: On the basis of conventional western treatment, *Shenfu Injection* can significantly improve noninvasive displacement and NT-proBNP, and it is of certain significance to further explore the symptoms and syndrome improvement mechanism of patients with acute heart failure.

【Key words】 Acute heart failure; Heart kidney deficiency of yang; Noninvasive displacement; *Shenfu Injection*

心衰作为一种因心脏结构、功能的异常改变导致心室收缩、舒张功能发生障碍引发的一组复杂临床综合征在临床中极为常见,是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段,死亡率和再住院率居高不下。随着我国人口老龄化加剧,心衰患病率呈持续升高趋势[1],急性心衰预后很差,住院病死率为3%,6个月的再住院率约50%,5年病死率高达60%。在急性心力衰竭治疗方面,最新的诊疗指南依据血流动力学状态将其分为"干暖""干冷""湿暖""湿冷",充分说明了血流动力学在心力衰竭治疗中的重要性。既往的研究表明参附注射液对急性心力衰竭(心肾阳虚证)患者疗效明确[2],但对其确切的作用机制研究仍不甚明确。本研究通过监测无创心排量、左心室射血分数及N端脑利钠肽前体(NT-proBNP),观察参附注射液对其的影响,从血流动力学方面探讨其作用机制。现报告如下。

*基金项目:河南省中医药青苗人才培养项目(豫中医科教[2018]6号);河南省中医药科学研究专项课题项目(2018ZY2126)

1 资料与方法

1.1 病例选择 西医诊断参照《中国心力衰竭诊断和治疗指南2018》[3]的诊断标准。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》[4]中心肾阳虚证的证候诊断。纳入标准：符合急性心力衰竭西医诊断标准且心功能分级属于Ⅲ~Ⅳ级，心功能分级按美国纽约心脏协会（NYHA）分级标准；中医辨证属于心肾阳虚证者；对本研究知情同意并签署知情同意书。排除标准：过敏体质者；依从性差不能配合临床观察者；中重度肝肾功能不全者。

1.2 临床资料 选取2019年1月至2020年6月在河南省中医药研究院附属医院心血管科住院的76例急性心力衰竭（心肾阳虚）患者。使用随机数字表法，按照住院床号的单双分组，将上述患者分为治疗组与对照组各38例。治疗组男性21例，女性16例；平均（62.62±1.95）岁；合并冠心病31例，高血压病26例。对照组男性19例，女性19例；平均（61.85±2.06）岁；合并冠心病28例，合并高血压病29例。两组年龄、性别、合并疾病情况差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3 治疗方法 两组均给予西医常规治疗，包括心衰护理及根据病情给予的利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药物、洋地黄类药物及改善预后的药物（β受体阻滞剂、ACEI/ARB/ARNI、醛固酮受体拮抗剂）等。治疗组在西医常规治疗基础上加用参附注射液（雅安三九药业有限公司，国药准字Z51020664），将50 mL的参附注射液加入50 mL的0.9%氯化钠注射液或者5%葡萄糖注射液中静滴，每日2次。两组均连续治疗10 d。

1.4 观察指标 监测两组患者治疗前后的无创心排量、左心室射血分数及NT-proBNP，其中无创心排量主要监测心脏指数（CI）、心排血量（CO）、外周血管阻力指数（SVRI），采用法国Enduro无创心排量测定仪测定；NT-proBNP采用免疫荧光法，应用广东万孚公司生产的飞测Ⅲ-PLUS免疫荧光检测仪及配套试剂；左心室射血分数采用美国GE公司生产的IE-33彩色多普勒超声诊断仪测定，探头频率2.5 MHz。

1.5 统计学处理 应用SPSS17.0统计软件。统计指标均进行正态性检验，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间均数比较用t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后NT-proBNP水平及射血分数比较 见表1。两组患者治疗10 d后NT-proBNP均有明显下降（$P<0.05$），治疗组NT-proBNP改善程度优于对照组（$P<0.05$）。治疗后射血分数均较治疗前改善（$P<0.05$），治疗组较对照组改善不明显（$P>0.05$）。

表1 两组治疗前后NT-proBNP及射血分数比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	NT-proBNP（pg/mL）	射血分数（%）
治疗组	治疗前	5 682.61±15 542.36	31.68±4.98
（n=38）	治疗后	2 786.62±5 508.66$^{*\triangle}$	43.92±4.16*
对照组	治疗前	5 736.15±15 603.21	32.56±5.66
（n=38）	治疗后	2 938.16±5 167.32*	42.76±3.89*

注：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 两组治疗前后无创心排量主要指标比较 见表2。两组患者治疗后无创心排量主要指标（CI、CO、SVRI）均较治疗前改善（$P<0.05$），治疗组较对照组改善明显（$P<0.05$）。

表2 两组治疗前后无创心排量主要指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	CI[L/(min·m^2)]	CO(L/min)	SVRI(dyne·s·cm^{-5}·m^{-2})
治疗组	治疗前	2.29±0.39	3.43±0.57	5 203.16±1 012.17
（n=38）	治疗后	3.38±0.51$^{*\triangle}$	5.16±0.52$^{*\triangle}$	3 023.16±461.66$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.13±0.36	3.36±0.59	5 162.00±1 016.36
（n=38）	治疗后	2.78±0.46*	4.38±0.56*	3 547.67±556.19*

3 讨 论

急性心力衰竭作为以肺淤血、体循环淤血以及组织器官低灌注为特征的临床综合征，心排血量减低与外周循环阻力升高是其病理生理机制核心环节，导致血流动力学进一步障碍，进而出现肺淤血与器官灌注不足。神经-体液调节机制与心室重塑因素[5]作为心力衰竭的重要因素，只能待血流动力学稳定后再行治疗，充分说明了纠正急性心力衰竭血流动力学首要性。目前左心室射血分数及NT-proBNP作为评价心功能的影像学及检验学指标已经在临床广泛应用，一方面，临床中存在患者心衰症状变化与左心室射血分数、NT-proBNP不相匹配的问题；另一方面，随着中国心力衰竭诊断和“治疗指南2018”的临床实践，急性心力衰竭的分型与分级将作为治疗的前提，故对于血流动力学的评价更为迫切，而有创性血流动力学监测主要适用于血流动力学状态不稳定，病情严重且治疗效果不理想的患者，加之其有创的特点，大大限制了其应用范围，无创心排量测定具有无创、实时、连续监测的特点，配合左心室射血分数及NT-proBNP综合评价，可以更加有效地指导急性心力衰竭的治疗。

急性心力衰竭属中医学“心衰”“心水”范畴，汉代张仲景提出了相关的“心水”“支饮”概念；晋代王叔和在脉经中提出了“心衰”病名。其主要病机为心气不足，肾精亏虚，久则肾阳不足，心失温煦，以致水邪泛滥，凌心射肺，肺气上逆，心阳不振，发为本病。参附注射液以《妇人良方大全》的参附汤为基础研制，方中人参为君药，黑附片为臣药。人参[6]性味甘温，益气回阳救逆；人参皂苷是其主要活性成分，具有增加心肌收缩力、增加心排血量的作用。黑附片[7]性味辛热，补火助

阳，可上助心阳、下补肾阳。去甲乌头碱是其主要有效成分，属于β受体兴奋剂，可增快心率，升高血压，具有降低冠状动脉、脑血管和外周血管阻力的作用[8]。《医宗金鉴·删补名医方论》曰“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”。现代药理学研究也表明参附注射液具有升高收缩压、改善心率、增加心室射血分数等作用[9]，动物实验也表明其具有控制机体细胞氧化应激，抑制蛋白凋亡的作用[10-11]。邓梦华等[12]建立绵羊的心衰模型，观察了给予参附注射液治疗前后的血流动力学参数及血管外肺水含量，发现其除了能够有效增加心肌收缩力及心排血量外，还具有降低胸腔内血容量、减轻肺水肿的作用，且其对血流动力学的作用是综合的，而非单一地增加心排血量。

本临床观察了两组患者治疗前后的无创心排量（CI、CO、SVRI）、左心室射血分数及NT-proBNP的变化，结果显示两组患者治疗后相关指标均较治疗前改善，差异有统计学意义；在无创心排量（CI、CO、SVRI）及NT-proBNP指标方面治疗组较对照组改善明显，差异有统计学意义，左心室射血分数治疗组较对照组改善不明显，差异无统计学意义。在急性心力衰竭治疗中加用参附注射液可以在增加收缩力及心排血量基础上，对心脏及外周的血流具有协调性的再分配作用，后者的可能机制为通过对神经—血管系统的调节，降低外周小血管的阻力，减少回心血流量，增加心肌收缩力，从而进一步减轻前、后负荷，进而更好地纠正心力衰竭的病理生理状态，而NT-proBNP作为心力衰竭的敏感指标能够与血流动力学状态良好的匹配[13]。但左心室射血分数由于在急性心力衰竭治疗中未明确按照射血分数保存与否进行分类[14]，部分射血分数保留的心力衰竭患者在治疗前后差值变化较小，最终导致差异无统计学意义。

综上所述，无创心排量与NT-proBNP共同评价急性心力衰竭患者更为准确、客观。参附注射液对急性心力衰竭（心肾阳虚证）患者疗效明确，主要体现在增强心肌收缩力的基础上改善患者血流动力学状态，从而有效缓解急性心衰的症状与证候，体现了中医学的整体观念。但其作用机制较为复杂，尚未完全明确，需要在基础与临床方面进一步深化作用机制研究，如心肌能量代谢、免疫因子、炎症因子、蛋白水平、微循环等方面[15-18]，以期在未来的中药现代化开发利用中取得突破性的成果。

参 考 文 献

[1] 中华医学会心血管病学分会. 中国部分地区1980、1990、2000年慢性心力衰竭住院病例回顾性调查[J]. 中华心血管病杂志，2002，30(8)：450-454.

[2] 潘爱珍，陈克芳，侯祥平，等. 参附注射液联合西药治疗急性左心衰竭（心肾阳虚证）疗效观察[J]. 中国中医急症，2015，24(2)：347-349.

[3] 王华，梁延春. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：760-789.

[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，2002：54-60.

[5] 阮欣克，卞震炯. 益气温阳活血方对慢性心力衰竭心室重塑患者凋亡相关因子的影响研究[J]. 贵阳中医学院学报，2016，18(3)：60-63.

[6] 王巍，苏光悦，胡婉琦，等. 近10年人参皂苷对心血管疾病的药理作用研究进展[J]. 中草药，2016，47(20)：3736-3741.

[7] 曾德金. 参附注射液的药理研究及临床应用进展[J]. 中西医结合研究，2019，33(3)：159-161.

[8] 丁涛. 附子的现代药理研究与临床新用[J]. 中医学报，2012，27(12)：1630-1631.

[9] 王月，张硕，郭利平. 参附注射液治疗休克的系统评价及Meta分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2015，21(5)：559-562.

[10] 邓萌，郭丽，张丽，等. 参附注射液对心力衰竭大鼠氧化应激及细胞凋亡的影响[J]. 中国中医急症，2017，26(8)：1401-1404.

[11] 赵岩，杨坦. 参附注射液对心力衰竭实验大鼠保护作用的研究[J]. 中医临床研究，2016，8(22)：60-61.

[12] 邓梦华，陈银结，张斌，等. 参附注射液对急性左心衰绵羊模型血流动力学及血管外肺水含量的影响[J]. 海南医学，2010，21(14)：31-33.

[13] 关良劲，李雅茜，钟汉林，等. 参附注射液对慢性心力衰竭患者心功能及N端B型脑钠肽前体的影响[J]. 中国中医急症，2015，24(1)：171-173.

[14] 曹高镇，汪润，吴旻，等. HFpEF、HFmrEF和HFrEF的临床特征及左心室重塑对比分析[J]. 现代生物医学进展，2018，18(17)：3269-3273.

[15] 徐菲飞，彭成，王茁伉，等. 参附注射液对新生大鼠心肌细胞ATP酶及相关离子的影响[J]. 中药药理与临床，2013，29(3)：19-21.

[16] 张志林，温玉梅. 参附注射液对慢性心力衰竭炎性因子及心功能的影响[J]. 吉林中医药，2016，36(3)：252-255.

[17] 费敏，张美齐，郑悦亮，等. 参附注射液对心脏骤停患者脑复苏后血清NSE和S-100B蛋白水平及预后的影响[J]. 中华全科医学，2017，15(3)：384-386.

[18] 杨芳炬，郑有顺，李东晓，等. 参附注射液的微循环作用研究[J]. 生物医学工程学杂志，2003，20(1)：91-94，100.

（收稿日期2020-12-28）

·研究报告·

自拟通络化痰汤治疗脑梗死急性期的临床研究*

王 艳[1] 朱继民[2△] 王振兴[3] 马奎军[1] 凡启涛[1] 谢道俊[4] 谢亮亮[5] 杨 贤[1]
(1.安徽省亳州市中医院,安徽 亳州 236800;2.安徽中医药大学中西医结合学院,安徽 合肥 230000;3.中南大学湘雅医学院附属海口医院,海南 海口 570208;4.安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230000;5.安徽中医药大学第一附属医院涡阳分院,安徽 涡阳 233600)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1003-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.015

【摘要】 **目的** 观察自拟通络化痰汤治疗脑梗死急性期患者的临床疗效和安全性。**方法** 80例患者按照随机数字表法分为对照组(采用西医常规治疗)与研究组(在对照组基础上联合自拟通络化痰汤治疗)各40例。比较两组的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评分、中医证候积分、血清超敏C反应蛋白(hs-CRP)及同型半胱氨酸(Hcy)水平和不良反应出现情况。**结果** 与对照组比较,研究组的NIHSS评分较低而Barthel指数评分则较高($P<0.05$);研究组主症、次症及总积分均明显较低($P<0.05$);研究组血清hs-CRP及Hcy水平均较低($P<0.05$);两组不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。**结论** 在西医治疗的基础上联合自拟通络化痰汤治疗,可改善脑梗死急性期患者的临床治疗效果。

【关键词】 脑梗死急性期 自拟通络化痰汤 临床疗效

Clinical Efficacy of Self-designed *Tongluo Huatan Decoction* on Patients with Acute Cerebral Infarction

Wang Yan, Zhu Jimin, Wang Zhenxing, Ma Kuijun, Fan Qitao, Xie Daojun, Xie Liangliang, Yang Xian. Bozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui, Bozhou 236800, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate clinical efficacy and safety of self-designed *Tongluo Huatan Decoction* on patients with acute Cerebral infarction. **Methods**: 80 patients were selected and divided into the study group and the control group according to random number table method, 40 patients in each group. The control group was treated with conventional western medicine, and the study group was treated with self-designed *Tongluo Huatan Decoction* on the basis of the control group. The NIHSS score and Barthel index score, TCM syndrome score, serum hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (Hcy) levels, and the occurrence of adverse reactions in the two groups before and after treatment were compared. **Results**: Compared with the control group after treatment, the NIHSS score of the study group was lower and the Barthel index score was higher ($P<0.05$); the main symptoms, secondary symptoms and total score of the study group were significantly lower ($P<0.05$); after treatment, the serum hs-CRP and Hcy levels were lower in the study group ($P<0.05$); there was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Self-designed *Tongluo Huatan Decoction* on the basis of western medicine for patients with acute cerebral infarction has relatively good clinical efficacy.

【**Key words**】 Cerebral infarction; Self-designed *Tongluo Huatan Decoction*; Clinical efficacy

脑梗死是一种神经系统类疾病,主要是由于各种原因导致脑血液供应中断或减少,导致脑组织出现低氧、缺血性坏死进而引发的脑损伤情况,急性脑梗死的发病率及致残率均相对较高,对患者的身体健康及生命安全造成严重威胁,对患者及家庭造成极大的经济负担和精神痛苦[1]。急性脑梗死患者在发病后,氧自由基的过度表达是导致出现脑缺氧、缺血性损伤的重要原因,伴随着自由基的级联反应,会产生大量的炎症细胞,进而加重机体的脑部损伤。因此,对急性期脑梗死患者早期治疗主要以神经保护、抗血小板聚集、抗凝、溶栓治疗等为主,西医常规治疗对处于急性期脑梗死患者具有较好的治疗效果,但长期应用极易导致不良反应情况出现,并且一些并发症单纯应用西药不能有效改善,如头晕目眩、咳嗽、口吐痰涎、饮食减少、心慌、胸闷等[2]。伴随着中医药技术的发展与进步,采用通络化痰汤对急性期脑梗死患者的治疗逐渐得到临床

*基金项目:安徽高校优秀青年骨干人才项目(gxfx2017047);亳州市中医院院内课题(2017ZD002)
△通信作者(电子邮箱:zhjmcdc@126.com)

工作者的广泛关注。本研究对急性期脑梗死患者采用通络化痰汤治疗，疗效较好。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择

1）诊断及辨证标准：中医辨证参照《中风病诊断与疗效评定标准（试行）》[3]中有关中风的诊断标准，经中医辨证分型均属于风痰瘀阻证；西医诊断参照《各类脑血管疾病诊断要点》[4]。2）纳入标准：符合急性脑梗死的诊断标准；经中医辨证分型均属于风痰瘀阻证；均处于急性期，即为发病时间<14 d；患者均已知情并签署知情同意书。3）排除标准：合并存在严重的感染性、免疫性及恶性肿瘤疾病者；重要功能器官存在严重损伤者；部分临床资料缺失者；存在认知功能障碍或者精神类疾病无法配合者；中途无法坚持完成临床试验者。

1.2　临床资料

选择2017年8月至2020年9月因罹患急性脑梗死来本院治疗的80例患者为研究对象，随机分为研究组与对照组各40例。研究组男性24例，女性16例；年龄53~76岁，平均（64.42±6.91）岁；病程8~68 h，平均（20.10±8.21）h；梗死部位：基底节区19例，脑叶15例，脑干6例。对照组男性26例，女性14例；年龄54~79岁，平均（64.43±7.32）岁；病程6~71 h，平均（20.24±7.92）h；梗死部位：基底节区20例，脑叶16例，脑干4例。两组病例一般资料无明显差异（$P>0.05$）。本研究获得伦理委员会审核、批准。

1.3　治疗方法

对照组采取西医治疗，参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[5]，发病在4.5 h时间窗内，征得患者同意，给予阿替普酶静脉溶栓治疗，不同意者采用西医保守治疗，具体阿司匹林或氯吡格雷口服抗血小板聚集，他汀类药物口服调脂稳定斑块，保护脑神经细胞、改善脑代谢、清除氧自由基、控制血压血糖、康复理疗、气压治疗预防深静脉血栓形成等治疗。研究组在对照组基础上联合自拟通络化痰汤：丹参30 g，天麻、石菖蒲、茯苓、陈皮、橘红、枳实、川牛膝、党参、僵蚕各15 g，法半夏、炒白术、胆南星、地龙各10 g，全蝎5 g。每日1剂，由本院智慧煎药中心提供，水煎取400 mL，分早晚2次服用。两组患者治疗周期均为14 d。

1.4　观察指标

1.4.1　美国国立卫生研究院的卒中量表（NIHSS）评分、Brathel指数量表[3]评价　评估并比较两组治疗前、后的神经功能缺损情况及日常生活活动能力，其中前者采用NIHSS评分进行判定，主要包含意识状态、眼球活动、上下肢活动能力、肢体感觉以及说话等11项内容，分值越高则说明其神经功能缺损情况相对严重；后者则采用Brathel指数量表进行判定，得分为0~100分，≤40分则说明存在重度功能障碍；>40分，≤60分为中度功能障碍，>60分为轻度功能障碍，分值越高则说明患者日常生活活动能力相对较好。

1.4.2　血清指标　检测并比较两组血清指标，分别在治疗前、后抽取两组人员3 mL的空腹静脉血，经10 min离心操作后取其血清，采用全自动生化分析仪，并利用高效液相色谱法检测其血清同型半胱氨酸（Hcy）水平，利用免疫比浊法检测其超敏C反应蛋白（hs-CRP）指标。

1.4.3　中医证候积分　参照《缺血性中风证候要素诊断量表》[6]评估并比较两组治疗前、治疗后3、7、14 d中医证候积分，主要根据相关标准中的中医量化原则进行判定，其主症则为半身不遂、言语謇涩、口舌歪斜以及感觉减退，依据症状由轻到重分别记作0分、2分、4分、6分；而次症则为恶心呕吐、头晕目眩以及痰多，依据症状由轻到重记为0分、1分、2分、3分，总积分为主症与次症之和，分值越高则说明患者中医证候临床症状相对严重。

1.4.4　不良反应　记录并比较两组不良反应出现情况，主要包括恶心、纳差、腹痛、腹泻、头晕、头痛等临床症状，并检验血常规、肝肾功能、尿常规、大便常规+隐血等检验。

1.5　统计学处理

应用SPSS19.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验进行组间比较，计数资料以百分比表示，采用χ^2检验进行组间比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后NIHSS评分及Barthel指数评分比较

见表1。两组NIHSS评分、Barthel指数评分治疗前后差异有统计学意义（$P<0.05$），与对照组治疗后比较，研究组的NIHSS评分较低而Barthel指数评分则较高（$P<0.05$）。

表1　两组治疗前后NIHSS评分及Barthel指数评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	NIHSS评分	Barthel指数
研究组	治疗前	19.58±1.62	33.63±9.07
（n=40）	治疗后	7.58±1.72*△	72.25±12.31*△
对照组	治疗前	18.95±1.63	36.30±9.73
（n=40）	治疗后	15.53±1.47*	55.98±14.70*

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

2.2　两组治疗前后血清hs-CRP及Hcy水平比较

见表2。两组治疗后hs-CRP及Hcy水平均明显降低（$P<0.05$），与对照组治疗后比较，研究组血清hs-CRP及Hcy水平均更低（$P<0.05$）。

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

组 别	时 间	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μmol/L)
研究组	治疗前	17.22±1.47	25.98±1.54
(n=40)	治疗后	6.97±0.91*△	16.60±1.24*△
对照组	治疗前	17.09±1.95	26.17±1.90
(n=40)	治疗后	15.62±1.82*	22.80±2.01*

2.3 两组中医证候积分比较

见表3。两组治疗前及治疗后各时间段,主症和次症评分差异均有统计学意义($P<0.05$),与对照组治疗后比较,研究组主症、次症及总积分均明显较低($P<0.05$)。

2.4 两组不良反应情况比较

研究组仅有1例出现轻度腹泻,发生率为2.50%,考虑患者饮食生冷导致,给予隔物灸(中脘),症状很快消失。对照组出现1例头痛,患者因冠心病服用单硝酸异山梨酯,考虑为该药药物不良反应导致,停用此药后第2天症状消失。两组不良反应发生率比较无明显差异($P>0.05$)。两组患者血常规、肝肾功能、尿常规、大便常规+隐血等检验均未见明显异常。

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	总积分	半身不遂	言语謇涩	口舌歪斜	感觉减退	头晕目眩	恶心呕吐	痰多
研究组	治疗前	4.10±0.50	4.10±0.63	3.88±0.46	4.55±0.64	1.83±0.39	1.90±0.84	1.53±0.51	21.87±1.74
(n=40)	治疗3 d	4.00±0.60	4.05±0.60*▲	3.74±0.50*▲	4.39±0.67*▲	1.79±0.42*▲	1.87±0.78*▲	1.43±0.49*▲	20.57±1.58*▲
	治疗7 d	3.44±0.70*▲	3.40±0.59*▲	2.47±0.49*▲	3.54±0.77*▲	1.40±0.50*▲	1.54±0.67*▲	1.24±0.54*▲	14.99±1.43*▲
	治疗14 d	1.85±0.66*▲	1.45±0.50*▲	1.58±0.51*▲	1.90±0.78*▲	0.70±0.46*▲	0.98±0.58*▲	0.60±0.50*▲	9.05±1.13*▲
对照组	治疗前	4.23±0.58	4.15±0.74	3.98±0.42	4.55±0.71	1.70±0.46	1.78±1.05	1.63±0.49	22.00±1.55
(n=40)	治疗3 d	4.14±0.61*	4.09±0.58*	3.97±0.44*	4.44±0.66*	1.70±0.50*	1.75±1.00*	1.58±0.51*	21.34±1.40*
	治疗7 d	4.02±0.60*	3.84±0.50*	3.71±0.62*	4.27±0.65*	1.76±0.44*	1.68±0.90*	1.50±0.57*	20.44±1.34*
	治疗14 d	3.83±0.55*	3.53±0.51*	3.45±0.50*	3.68±0.62*	1.60±0.50*	1.50±0.60*	1.40±0.50*	18.97±1.16*

注:与本组治疗前比较,*$P<0.05$;与对照组治疗同时期比较,▲$P<0.05$。

3 讨 论

近年来,伴随着人们生活方式转变、人口老龄化进程加快,脑梗死患者发病率呈递增趋势[5]。在动脉粥样硬化斑块形成基础上,血管变窄甚至闭塞,血流受阻,引发脑组织出现缺血、缺氧性坏死[6]。因此,对急性脑梗死患者的治疗,应在较短时间内促使其血流灌注及神经功能恢复,降低缺血再灌注损伤[7]。目前,对急性脑梗死患者治疗的方案相对较多,主要包含静脉溶栓、抗血小板聚集、神经保护剂、氧自由基清除剂、动脉取栓、并发症处理等,静脉溶栓治疗是重要方案,但对于时间窗、适应证、禁忌证等具有较为严格的要求,且目前应用较多的溶栓药物是阿替普酶,价格昂贵,使其在临床应用中无法惠及每个患者。

脑梗死急性期证候以风痰瘀阻证较为多见,同时根据脑梗死急性期、恢复期以及后遗症期3个阶段的病情变化而言,风、痰、瘀始终在疾病整个辨证论治过程中占有至关重要的地位。因此在治疗中应主要以祛风化痰通络、活血化瘀为主,使之能够对应该疾病的病因及病理变化[8]。

经本研究比较显示,与对照组治疗后比较,研究组的NIHSS评分较低而Barthel指数评分则较高,研究组主症、次症及总积分均明显较低,由此可见,对脑梗死急性期患者采用通络化痰汤治疗,能够取得较好效果,促进神经功能缺损明显改善,提升患者日常生活活动能力,明显改善中医证候。

自拟通络化痰汤中丹参养血、活血化瘀,与天麻、僵蚕、地龙、全蝎合用,有活血化瘀、祛痰通经之功,清代医家唐容川在《本草问答》中提出"动物之攻利,尤甚于植物,以其动物之本性能行,而又具有攻性"。半夏、胆南星专以祛痰,与天麻、僵蚕合用,有专祛风痰之力。此外,菖蒲化痰开窍,与胆南星、半夏合用,化痰开窍之力更强,枳实理气,气行则血行,气行则痰消,气机通畅,经脉不阻,痰瘀更易消散,川牛膝益肾通络,引血下行,与丹参合用活血化瘀,使气血运行周身,畅而不滞,白术、茯苓、党参健脾益气,以杜生痰之源。上述药物联合使用则能够达到活血化瘀、祛风通经活络及健脾化痰的效果。另外,经现代药理学研究证实,丹参酮ⅡA磺酸钠可对脑血管进行扩张[9],天麻还具有降压、抗惊厥及抗血栓的效果,而白术则能够抗凝、抗氧化、降糖,对延缓衰老同样具有较好效果,同时对于改善机体血流动力学指标,降低其神经细胞凋亡均具有较高的应用价值,对保护神经细胞具有至关重要的作用[10]。石菖蒲挥发油提取物能有效通过血脑屏障,降低脑血管的通透性,减轻脑细胞水肿,抑制神经细胞的凋亡,改善大脑供血供氧情况,减轻再灌注造成的神经细胞水肿及凋亡[11]。经相关研究显示,急性脑梗死患者血清hs-CRP水平显著升高,且随病情好转有下降趋势,血清hs-CRP可作为急性脑梗死病情发展变化

的重要指标之一[12]。血清Hcy水平是导致脑梗死情况出现的独立危险因素，其水平越高则表明脑梗死患者病情相对严重，因此，降低其指标对于患者病情恢复至关重要[13-16]。

研究发现，中风病分型中风痰阻络证与痰热腑实证急性脑梗死与高同型半胱氨酸血症（HHcy）有密切关系[17]。本研究显示，与对照组治疗后比较研究组血清hs-CRP及Hcy水平均较低。结果说明，采用通络化痰汤能够有效降低脑梗死患者的hs-CRP及Hcy水平，降低其炎症反应，有效抑制HHcy情况出现。

综上所述，对脑梗死急性期患者采用自拟通络化痰汤治疗，其临床疗效较好，效果稳定，能够促使患者神经功能恢复，提升其日常活动能力，改善中医证候，促进患者预后；且安全性较高，不良反应很少，能够有效降低脑梗死患者的hs-CRP及Hcy水平，这可能是自拟通络化痰汤治疗脑梗死急性期的可能机制之一。但本研究由于纳入样本量较少，患者分布范围有限，加之研究时间相对较短，可能使其结果存在局限性。因此，还需通过增加样本量、延长观察时间、扩大观察范围，对脑梗死急性期患者的治疗进行深入研究，进而提供更加准确、科学的临床依据，丰富中医药研究内涵。

参 考 文 献

[1] 赵一帆，林啟新，杜凤云. Hcy、FIB、D-D联合检测对急性脑梗死患者的诊断价值分析[J]. 中国现代药物应用，2020，14(20)：44-46.

[2] Kim S, Kwak HS, Chung GH. Carotid intraplaque hemorrhage in patients with greater than fifty percent carotid stenosis was associated an acute focal cerebral infarction[J]. Neurology Asia, 2018, 23(3): 209-216.

[3] 国家中医药管理局脑病急症协作组. 中风病诊断与疗效评定标准(试行)[J]. 北京中医药大学学报，1996，19(1)：55-56.

[4] 中华医学会全国第4届脑血管病学术会议. 各类脑血管病诊断要点[J]. 中华神经科杂志，1996，26(6)：379.

[5] 肖云，彭拥军. 电针对急性期脑梗死患者血清HIF-1α，VEGF水平的影响[J]. 南京中医药大学学报，2018，34(2)：128-131.

[6] 路永坤，刘向哲，王新志，等. 健脾补肾活血方对急性脑梗死患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 中药药理与临床，2019，35(3)：156-160.

[7] Muramatsu K, Fujino Y, Kubo T, et al. Efficacy of antimicrobial catheters for prevention of catheter-associated urinary tract infection in acute cerebral infarction[J]. Journal of Epidemiology, 2018, 28(1): 54-58.

[8] 惠振，张臻年，张敬华，等. 复方通络饮对脑梗死急性期患者神经功能及血管生长相关因子的影响[J]. 中医杂志，2018，59(16)：1383-1385，1390.

[9] 姜博. 丹参酮ⅡA磺酸钠治疗脑梗死的效果及对血清指标的影响[J]. 吉林医学，2020，41(9)：2149-2150.

[10] 祝美珍，罗刘军，武丽，等. 清脑益元汤治疗缺血性中风临床疗效及对NSE、S100B表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2019，34(2)：854-857.

[11] 伍艺灵，邓振兴，黄春燕. 菖蒲饮联合常规西医治疗急性脑梗死意识障碍24例[J]. 中医研究，2019，32(9)：19-21.

[12] Zhu H, Zhao T, Liu J. Role of paraoxonase 1 activity and oxidative/antioxidative stress markers in patients with acute cerebral infarction[J]. Clinical Laboratory, 2018, 64(6): 1049-1053.

[13] Deguchi I, Osada T, Takao M. Prescription status of oral anticoagulants in patients with acute cerebral infarction with nonvalvular atrial fibrillation at the time of stroke onset[J]. Journal of Cardiology, 2020, 75(5): 544-548.

[14] 邬刚，李建辉，战丽萍，等. 丁苯酞注射液对伴有认知障碍的脑梗死急性期患者脑血流灌注和认知功能的影响[J]. 中华神经医学杂志，2018，17(5)：484-490.

[15] 田辉. 血管内介入与尤瑞克林联合疗法对急性脑梗死患者HCY和ENOS水平的影响[J]. 临床急诊杂志，2018，19(8)：513-517.

[16] 李宏锦，于海洋，李亚楠，等. 同型半胱氨酸水平和年龄相关疾病的研究进展[J]. 中国医药科学，2020，10(19)：38-42，59.

[17] 杜美茹，刘宏斌，王坤，等. 中医不同证型急性脑梗死与高同型半胱氨酸血症相关性研究[J]. 国际感染病学(电子版)，2020，9(2)：158-159.

（收稿日期2021-02-06）

（上接第971页）

[19] Li MO, Wan YY, Sanjabi S, et al. Transforming growth factor-beta regulation of immune responses[J]. Annu Rev Immunol, 2006(24): 99-146.

[20] 张伟，孙仁华，呼邦传. 脓毒症急性肾损伤肾脏细胞凋亡通路的研究进展[J]. 中国现代医生，2017，55(2)：165-168.

[21] 司胜斌，董小艳，杜先才，等. 氧化苦参碱对脓毒症大鼠肾组织NF-κB/TNF-α信号通路的影响[J]. 宁夏医科大学学报，2017，39(4)：403-407，489.

（收稿日期2020-11-19）

·研究报告·

感冒退热合剂治疗上呼吸道感染的临床疗效观察*

张 栋 李旭成△ 喻 灿 周 芳 周 勇 余莉萍 高 宇 胡瑞英 张德德
(湖北省武汉市中医医院,湖北 武汉 430034)

中图分类号:R511.6 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1007-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.016

【摘要】 目的 观察感冒退热合剂对上呼吸道感染的临床疗效观察及其对血清血常规、C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、红细胞沉降率(血沉)的影响。**方法** 100例患者按照随机数字表法分为对照组与治疗组各50例。对照组采用西医常规治疗,治疗组在常规西医治疗基础上加用口服感冒退热合剂,两组疗程均为3 d。疗程结束后观察两组患者的临床综合疗效,统计两组治疗前后退热情况及血常规、CRP、血沉、PCT的变化情况。**结果** 治疗后治疗组总有效率为94.00%,显著高于对照组的84.00%($P<0.05$)。治疗组患者体温开始下降时间、体温完全复常时间、咽喉肿痛消失时间、咳嗽停止时间、流涕停止时间、鼻塞停止时间显著短于对照组($P<0.05$)。治疗组治疗后中医证候积分及血常规、CRP、PCT、血沉水平改善程度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 感冒退热合剂具有较好的抗炎效果,对解决抗生素耐药性问题具有独特优势,对治疗上呼吸道感染具有良好疗效,临床应用价值较高。

【关键词】 上呼吸道感染 感冒退热合剂 血常规 CRP 血沉 PCT

Clinical Efficacy Observation of *Cold and Fever Mixture* in the Treatment of Upper Respiratory Tract Infection and Its Influence on Serum Blood Routine, CRP, PCT and ESR

Zhang Dong, Li Xucheng, Yu Can, Zhou Fang, Zhou Yong, Yu Liping, Gao Yu, Hu Ruiying, Zhang Dede. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Wuhan 430034, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of *Cold and Fever Mixture* for upper respiratory tract infection and its effects on serum blood routine, CRP, PCT and erythrocyte sedimentation rate(ESR). **Methods**: A total of 100 patients with upper respiratory tract infection were divided into the control group and treatment group by random number table method. The control group was treated with conventional western medicine. The treatment group was treated with *Cold and Fever Mixture* on the basis of conventional western medicine. The course of treatment in both groups was 3 days. The comprehensive clinical efficacy of patients in both groups was observed, and the changes of antipyretic fever, serum blood routine, CRP, ESR and PCT before and after treatment in both groups were counted. **Results**: The total effective rate in the treatment group was 94.00%, which was significantly higher than 84.00% in the control group($P<0.05$). In the treatment group, the time for the onset of hypothermia, the time for the complete recovery of body temperature, the time for the disappearance of sore throat, the time for the cessation of cough, the time for the cessation of runny nose, and the time for the cessation of nasal congestion were significantly shorter than those in the control group($P<0.05$). The TCM syndrome score, serum blood routine, CRP, PCT and ESR levels in the treatment group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Cold and Fever Mixture* has good anti-inflammatory effect, unique advantage in solving antibiotic resistance problem, good curative effect in treating upper respiratory tract infection and high clinical application value.

【Key words】 Upper respiratory tract infection; *Cold and Fever Mixture*; Serum routine; CRP; ESR; PCT

上呼吸道感染是一种涉及鼻腔、咽或喉部在内的上呼吸道急性炎症疾病的总称[1],临床上它并不是指单一疾病,而是为一组疾病,主要包括普通感冒、病毒性咽炎、喉炎、咽结膜热、疱疹性咽峡炎及扁桃体炎等等。临床上简称为上感,具有发病率较高、抵抗力差人群易患等特点,该疾病对人类的身心健康构成威胁。上呼吸道感染的常见症状包括恶寒、发热、鼻塞、流涕、咳嗽、咯痰、咽痛、头痛、关节痛等,严重者可引发高热惊厥、肾功能衰竭等危重并发症,危及患者生命安全[2]。因此临床上对于上呼吸道感染应予以足够重视,常常

*基金项目:湖北省卫生健康委员会中医药科研立项项目(ZY2019M048)
△通信作者(电子邮箱:375765797@qq.com)

选择抗生素进行治疗，但存在诸如抗生素滥用及耐药性[3]、药物不良反应大等问题[4]。中医治疗该疾病有较好的临床疗效[5]。感冒退热合剂为本院自行研制的针对风热证感冒的中药复方制剂，前期研究表明[6]其对于风热证感冒疗效显著，能有效阻断疾病发展，快速缓解症状，同时具有退热、抗炎、提高免疫力等作用。在前期的研究中[7]发现，部分存在细菌感染的患者在未使用抗生素的情况下仍能得到明显的检验学指标的改善。基于此，本研究对上呼吸道感染患者在运用西医常规治疗的基础上加用感冒退热合剂进行治疗，并观察其临床疗效及血清血常规、C反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（血沉）、降钙素原（PCT）水平变化，旨在探讨感冒退热合剂治疗本病的可能作用机制。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《内科学》[8]拟定；中医诊断标准参照《中医病证分类与代码感冒病BNW010》和《中医内科常见疾病的诊疗指南》[9]辨证标准进行。纳入标准：符合上述诊断及辨证标准；急性起病，病程24～48 h；治疗前未用抗生素及任何感冒类药物；实验室、辅助检查、病因学检查确诊为细菌感染；知情同意，志愿受试。排除标准：伴发咽-结膜热、流行性感冒、过敏性鼻炎、急性传染病前驱症状或其他可能妨碍其入组或影响其生存的严重疾病者；已使抗生素或其他感冒药物者，如抗炎、抗病毒、激素或解热镇痛类等中成药或西药；有严重心、肝、肾等并发症或合并有其他严重原发性疾病及精神病患者；已知对感冒退热合剂成分及头孢替唑过敏者；近3 d内有饮酒史者。剔除与脱落标准：不能坚持治疗者；试验中出现严重不良事件者；试验过程中出现严重的其他并发疾病者；症状变化，必须采取紧急措施者；患者主动要求退出临床试验者；自动中途换药或加用非规定范围内联合用药者。

1.2　*临床资料*　选取2019年1月至2019年12月于本院急诊医学科、发热门诊符合上呼吸道感染患者100例，所有患者年龄18~65岁，平均（27.50±12.10）岁。采用随机数字表法分为对照组与治疗组各50例。对照组男性27例，女性23例；平均年龄（7.60±12.80）岁；平均病程（35.40±17.90）h。治疗组男性31例，女性19例；平均年龄（7.40±12.50）岁；平均病程（37.70±19.10）h。两组患者的性别、年龄、病程等临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　*治疗方法*　对照组给予西医常规治疗，注射用头孢替唑钠（商品名：特子社复。天津新丰制药有限公司，进口药品注册证号：H20171118。批准文号：国药准字J20180052。规格：0.5 g/支）1.5 g加入氯化钠注射液100 mL，静脉滴注，每日2次。治疗组在对照组治疗基础上加用本院院内制剂感冒退热合剂（批准文号：鄂药制备字Z20200001。规格：200 mL/袋。其主要成分包括柴胡、玄参、大青叶、板蓝根、法半夏、茯苓、苦杏仁、连翘等14味中药）治疗，口服，每次60 mL，每日3次。两组患者均治疗3 d为1个疗程。

1.4　*观察指标*　依据《中药新药临床研究指导原则》对本研究中医证候进行分级评分，按无、轻度、中度和重度分为4级，主症分别计分0、2、4、6分，次症分别计分0、1、2、3分，舌脉不计分，得分越高提示症状越重。观察、记录体温开始下降（下降≥0.5 ℃）、体温完全恢复正常时间、咳嗽停止时间、咽喉肿痛消失时间、流涕停止时间、鼻塞停止时间等。治疗3 d后，记录两组患者治疗前后血常规、CRP、PCT、红细胞沉降率（血沉）水平。

1.5　*疗效标准*　依据《中药新药临床研究指导原则》[10]制定。临床痊愈：用药48 h内体温恢复正常且无复升，临床症状、阳性体征完全消失，异常实验室指标恢复正常，中医证候积分减少≥95%。显效：用药48 h内体温恢复正常，中医证候积分减少≥70%，<95%。有效：用药48~72 h内体温恢复正常，中医证候积分减少≥30%，<70%。无效：未达上述标准，中医证候积分减少<30%。总有效率=（临床痊愈例数+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。计数资料以百分率（%）表示，计量资料比较分别采用成组设计的t检验和配对t检验；计数资料比较采用χ^2检验；等级资料比较采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组临床疗效比较*　见表1。治疗组患者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	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效（%）
治疗组	50	25	14	8	3	47（94.00）$^{\triangle}$
对照组	50	17	13	12	8	42（84.00）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2　*两组治疗前后中医证候积分比较*　见表2。治疗后两组患者中医证候评分均显著降低（$P<0.05$），且观察组患者中医证候评分显著低于对照组（$P<0.05$）。

表2　两组治疗前后中医证候积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	治疗前	治疗后
治疗组	50	17.01±3.47	5.73±2.11$^{*\triangle}$
对照组	50	16.14±3.39	9.24±3.42*

注：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　*两组症状体征缓解时间比较*　见表3。治疗组患

者体温开始下降时间、体温完全复常时间、咽喉肿痛消失时间、咳嗽停止时间、流涕停止时间、鼻塞停止时间均显著短于对照组($P<0.05$)。

表3 两组症状体征缓解时间比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	体温开始下降(h)	体温完全复常(h)	咽喉肿痛消失(d)	咳嗽停止(d)	流涕停止(d)	鼻塞停止(d)
治疗组	50	11.21±1.48$^{\triangle}$	22.98±2.79$^{\triangle}$	2.61±0.51$^{\triangle}$	2.69±0.71$^{\triangle}$	3.42±1.19$^{\triangle}$	3.52±2.01$^{\triangle}$
对照组	50	16.98±2.56	26.03±4.23	3.41±0.87	3.52±0.93	4.31±1.23	4.81±1.67

2.4 两组治疗前后炎症指标比较 见表4。与治疗前比较,治疗后两组患者的炎症指标均显著降低($P<0.05$),且治疗组患者的炎症指标较对照组下降明显($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	白细胞计数(×10^9/L)	CRP(mg/L)	PCT(μg/L)	血沉(mm/h)
治疗组	治疗前	13.19±0.48	81.73±5.09	1.19±0.49	31.19±0.61
(n=50)	治疗后	5.67±1.13$^{*\triangle}$	49.15±2.98$^{*\triangle}$	0.43±0.12$^{*\triangle}$	15.01±2.26$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	13.21±0.55	83.02±4.33	1.22±0.51	30.89±0.87
(n=50)	治疗后	9.33±0.69*	71.09±5.11*	0.45±0.09*	14.39±1.99*

2.5 安全性评价 治疗期间,两组患者均无严重不良反应,治疗组与对照组分别出现1例(2.00%)、2例(4.00%)轻度消化道症状,未经特殊处理自行缓解,组间不良反应率差异均无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

上呼吸道感染临床常表现为发热、鼻塞、流鼻涕、咽痛、关节痛、咳嗽、咯痰等[11],轻者可自愈,重者可合并细菌感染出现体温高,可合并全身多种并发症如支气管炎、急性肾炎、心肌炎等而威胁患者生命健康,故需积极治疗[12]。上呼吸道感染常使用抗生素治疗,但抗生素存在滥用、耐药性、不良反应多如免疫失调和骨髓抑制等问题[13]。而中医药治疗上呼吸道感染有着悠久的历史和丰富的经验[14],有良好的疗效及较高的安全性,能够减少抗生素的使用,减少医保费用,减轻医疗负担[15]。本研究所采用的感冒退热合剂是本院自行研制的针对风热证感冒的中药复方制剂,前期研究表明其对于风热证感冒疗效显著,能有效阻断疾病发展,快速缓解症状,同时具有退热、抗炎、提高免疫力等作用。

感冒退热合剂主治风热感冒,以宣、清、和3法理论为基础,其中以宣法为主,即疏风清热解表为主。连翘、大青叶、板蓝根功能疏风清热、解表。柴胡、荆芥发汗解表要药,取其祛风发表退热之力并依据"治热不远温"的理论[16]。二药宣发之中配合君药辛凉解表,共奏驱邪外出的之功。黄芩主治肺热咳嗽,高热烦渴;清上焦热邪,解毒清肺。贯众、蒲公英、牛蒡子清热解毒利咽,增强黄芩清热解毒之功。和法以小柴胡立意,祛半表半里之邪,阻止邪气入里生变。柴胡发汗解表;黄芩、半夏相伍防病邪伤肺致痰浊内生。苦杏仁味苦,降气止咳平喘,发表止咳宣肺之功,黄芩、杏仁、半夏配合君药柴胡祛半表半里之邪,阻止邪气入里生变。甘草性平味甘和中益气、调和诸药且可利咽,防止邪气入内兼以使药,茯苓健脾化湿,防邪内侵,可化湿邪以杜绝生痰之源。

前期研究表明感冒退热合剂具有良好的退热作用,能够在体外抗菌抗病毒,并且能够在炎症小鼠模型中发挥抗炎作用,而在长期的毒理研究中,也未见明显的毒副作用[7]。对112例患者随机对照临床研究中,感冒退热合剂治疗风热证之感冒的临床疗效较连花清瘟颗粒组更显效,尤其针对细菌感染患者疗效优于连花清瘟组[6]。对120例患者随机对照临床观察中,治疗组采用感冒退热合剂,对照组采用双黄连口服药对比发现,感冒退热合剂具有免疫调节作用,通过观察治疗前后血清免疫球蛋白、外周淋巴细胞亚群的变化和临床症状改善程度方面,主要表现在患者治疗后淋巴细胞亚群CD3+、CD4+、CD8+百分比均较治疗前明显升高,CD3+、CD4+、CD8+百分比均较对照组明显升高,症状总积分较对照组治疗后明显下降[17]。

本研究对上呼吸道感染患者采用感冒退热合剂治疗,结果显示,治疗后两组血常规的白细胞计数、CRP、PCT、血沉水平及中医证候积分均较治疗前明显降低,且治疗组显著低于对照组。治疗组患者体温开始下降时间、体温完全复常时间、咽喉肿痛消失时间、咳嗽停止时间、流涕停止时间、鼻塞停止时间显著短于对照组。以上表明,感冒退热合剂治疗上呼吸道感染可显著改善患者的相关血清指标,减轻患者炎症反应,控制患者一系列上呼吸道感染症状、体征,从而提高临床疗效,有利于患者病情恢复。我们推断感冒退热合剂不仅可有效地抗细菌感染、抑制细菌衍生,而且可使耐药菌株被有效抑制。过量使用抗生素可会导致患者体内菌群失调,而致患者身体抗病力下降,感冒退热合剂可激发患者机体免疫潜力,促进机体内炎症介质的快速排除,使体温下降、咽痛减轻,气机通畅而鼻塞、流涕、咳嗽等好转。患者患病后血清的炎症指标如白细胞计数、CRP、PCT、血沉水平可客观反映患者感染的程度及机体损伤的程度,且通过上述指标可指导及评估临床抗感染用药的情况。本研究中治疗后治疗组血清炎症指标白细胞计数、CRP、PCT、血沉水平较对照组改善明显,说明感冒退热合剂可有效降低患者机体炎症水平,促进炎症物质的清除,减少炎性因子表达。两组均未发生用药不良反应,说明感冒退热合剂治疗上呼吸道感染并未带来不良反应,证实了其用药的安全性。

(下转第1029页)

·研究报告·

瓜蒌柴胡汤加减联合中药外治法对郁滞期乳痈患者炎症因子的影响*

甘　霖　熊志峰　杨化超　王永悦　吕　钢△
（重庆市中医院，重庆 400021）

中图分类号：R583　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2021）06-1010-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.017

【摘要】 **目的** 观察瓜蒌柴胡汤加减联合中药外治法对郁滞期乳痈患者临床症状及炎症反应的影响。**方法** 将110例患者随机分为观察组与对照组各55例。对照组服用阿莫西林分散片。观察组以瓜蒌柴胡汤为基础方，随症加减，同时配合芒硝外敷。比较两组的临床疗效、通乳时间、乳房肿痛消失时间、肿块消失时间、体温恢复时间、中医证候评分、白细胞计数（WBC）、中性粒细胞（NE）占比、C反应蛋白（CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）以及白细胞介素-6（IL-6）水平。**结果** 观察组的总有效率94.55%，显著高于对照组的80.00%（$P<0.05$）。观察组的通乳时间、乳房肿痛消失时间、肿块消失时间、体温恢复时间均较对照组更短（$P<0.05$）。治疗7 d后，观察组和对照组的CRP、TNF-α、IL-6、WBC、NE水平较治疗前明显下降（$P<0.05$），组间比较无显著差异（$P>0.05$）。**结论** 瓜蒌柴胡汤加减联合中药外治法能够有效改善郁滞期乳痈的临床症状及炎症反应。

【关键词】 乳痈　郁滞期　瓜蒌柴胡汤　芒硝

Effect of Modified *Gualou Chaihu Decoction* Combined with External Treatment of Traditional Chinese Medicine on Clinical Symptoms and Inflammatory Reaction of Patients with Stagnation Stage Mastitis

Gan Lin, Xiong Zhifeng, Yang Huachao, Wang Yongyue, Lü Gang.　Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effect of *Gualou Chaihu Decoction* combined with external treatment of traditional Chinese medicine on the clinical symptoms and inflammatory response of patients with mastitis in stagnation period. **Methods**: A total of 110 cases of patients were randomly divided into the observation group and control group, 55 cases in each group. The control group was treated with amoxicillin dispersible tablets, while the observation group was treated with *Gualou Chaihu Decoction* as the basic prescription and modified according to the symptoms, combined with mirabilite external application. The clinical efficacy, time of breast opening, disappearance time of breast swelling and pain, mass disappearance time, body temperature recovery time, TCM syndrome score, white blood cell count (WBC), proportion of neutrophils (NE), C-reactive protein (CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and interleukin-6 (IL-6) were compared between the two groups. **Results**: The total effective rate of the observation group was 94.55%, which was higher than 80.00% in the control grops ($P<0.05$). The difference between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the time of breast swelling and pain disappearance, mass disappearance time and body temperature recovery time in the observation group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). The traditional Chinese medical syndrome score of the observation group was significantly lower than that of the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in CRP, TNF-α, IL-6, WBC and NE levels between the two groups before treatment ($P>0.05$). The levels of CRP, TNF-α, IL-6, WBC and NE in the observation group and the control group decreased significantly After 7 days of treatment ($P<0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: *Gualou Chaihu Decoction* combined with external application of mirabilite can effectively improve the clinical symptoms and inflammatory reaction of stagnation stage mastitis.

【**Key words**】 Mirabilite; Stagnation period; *Gualou Chaihu Decoction*; Mastitis

*基金项目：重庆市卫生健康委员会中医重点专科建设项目
△通信作者（电子邮箱：lgcmu@126.com）

哺乳期急性乳腺炎属于中医学“乳痈”范畴，早期乳腺郁滞期主要表现为乳房局部红、肿、热、痛，或伴高热等症状，若不及时治疗，晚期可能形成脓肿甚至败血症，危及母婴健康[1]。西医对本病的治疗策略主要采用抗生素加以控制。中医治疗以活血化瘀、消肿通乳为主[2]。本次研究采用瓜蒌柴胡汤加减联合中药外敷治疗郁滞期乳痈，并进一步观察对机体炎症介质的影响，效果满意。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准：符合《中国哺乳期乳腺炎诊治指南》[3]中哺乳期急性乳腺炎的诊断标准；符合《中医病证诊断疗效标准》[4]郁滞期气滞热壅型乳痈诊断标准；年龄18~40岁；初产妇；未成脓、未经治疗者；签署知情同意书。排除标准：非哺乳期妇女；乳头内陷或乳痈成脓者；伴有严重心、肝、肾等重要脏器原发性疾病者；伴有精神系统障碍性疾病者；对本研究药物成分过敏者。

1.2 临床资料 选择2019年1月至2020年6月于本院门诊就诊的110例哺乳期急性乳腺炎早期患者作为研究对象，采用随机数字表法分为两组各55例。观察组年龄21~36岁，平均(27.94±2.09)岁；平均病程(3.25±0.34) d；单侧乳腺发病38例，双侧乳腺发病17例。对照组范围20~36岁，平均(28.00±2.19)岁；平均病程(3.31±0.33) d；双侧乳腺发病20例，单侧乳腺发病35例。两组年龄、病程、发病部位等临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 两组患者均采取门诊诊疗，建立随访档案，1周后复诊。对照组服用阿莫西林分散片(华北制药股份有限公司生产，国药准字H20046416)，每次0.5 g，每日3次，连续治疗7 d。观察组予瓜蒌柴胡汤随症加减：全瓜蒌20 g，柴胡、黄芩、青皮、穿山甲、皂角刺各10 g，蒲公英、金银花各30 g，赤芍15 g，生甘草6 g。高热者加生石膏、知母；肿块明显者加延胡索、川楝子；排乳不畅者加王不留行、漏芦；体虚者加黄芪、党参。每日1剂，水煎分3次服，连服7 d。同时配合芒硝150 g外敷，用凉水将芒硝搅拌均匀敷于患处，不宜过厚，以白纱布将其包住，保持湿润，每天1次，连续7 d。

1.4 观察项目 观察并记录两组的临床指标，包括通乳时间、乳房肿痛消失时间、肿块消失时间、体温恢复时间及中医证候评分，其中中医证候[6]包括肿块、疼痛、体温升高、乳头溢液等，分数越高说明病症越重。分别于治疗前、治疗7 d后采集两组患者的清晨空腹静脉血，采用日立7180型全自动生化分析仪测定白细胞计数(WBC)、中性粒细胞(NE)占比、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)以及白细胞介素-6(IL-6)水平。

1.5 疗效标准 参考文献[5]拟定。全身症状与疼痛彻底消失，肿块消退，白细胞水平恢复正常，为治愈；全身症状消失，局部肿痛减轻，白细胞水平恢复正常或有所好转，为有效；全身症状体征均未改善，甚至形成脓肿，为无效。总有效=治愈+有效。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用t检验，计数资料以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 两组临床疗效比较 观察组的总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	治愈	有效	无效	总有效(%)
观察组	55	31	21	3	52(94.55)$^{\triangle}$
对照组	55	14	30	11	44(80.00)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组临床指标比较 见表2。观察组的通乳时间、肿块消失时间、乳房肿痛消失时间、体温恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。

表2 两组临床指标比较(d，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	通乳时间	乳房肿痛消失时间	肿块消失时间	体温恢复时间
观察组	55	1.65±0.50$^{\triangle}$	2.02±0.66$^{\triangle}$	2.94±0.81$^{\triangle}$	1.98±0.75$^{\triangle}$
对照组	55	2.08±0.60	2.57±1.02	3.39±1.13	2.36±0.82

2.3 两组治疗前后炎症因子及中医证候评分比较 见表3。治疗7 d后，观察组与对照组炎症因子水平及中医证候评分均显著下降($P<0.05$)，但两组之间无统计学差异($P>0.05$)。

表3 两组治疗前后炎症因子及中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)	IL-6(pg/mL)	中医证候评分(分)
观察组	治疗前	40.05±11.99	5.08±1.01	44.25±1.49	13.45±4.13
(n=55)	治疗后	13.27±2.23*	2.99±0.63*	29.31±3.25*	2.16±0.68*
对照组	治疗前	40.07±10.36	5.11±1.02	44.38±1.67	13.63±4.28
(n=55)	治疗后	12.90±4.01*	3.14±0.89*	28.23±4.21*	2.56±0.82*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$。

2.4 两组治疗前后炎症细胞水平比较 见表4。治疗7 d后，两组患者的WBC、NE均显著下降，观察组的WBC、NE与对照组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

哺乳期急性乳腺炎早期主要表现为乳房局部红、肿、热、痛，或伴高热等症状，容易导致哺乳失败，对母婴健康均造成不良影响[1]。西医主要应用抗生素治疗本病，但同时面临着问题与局限，一方面因临床上抗生

表4　两组治疗前后炎症细胞水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	WBC(×10⁹/L)	NE(%)
观察组	治疗前	13.89±2.73	80.36±5.72
(n=55)	治疗后	6.86±1.08*	59.73±3.27*
对照组	治疗前	13.91±2.74	80.20±5.01
(n=55)	治疗后	7.24±1.25*	60.64±6.23*

素滥用而频发耐多药情况,治疗效果有限且缓慢;另一方面抗生素对婴儿的用药安全不能保证,必要时需终止哺乳[7]。因此,寻求疗效确切且更易于患者接受的治疗方法具有重要临床意义。

哺乳期急性乳腺炎在中医学被认为属于"乳痈"范畴,其病机在于乳络不畅,乳汁蓄积,导致气血乖违,经络阻塞,时久而致郁结生痈,辨证为气滞热壅证[8]。中医内治主张以疏肝理气、清热解毒为主,旨在通畅乳络、消散肿块[9]。此次研究采用的瓜蒌柴胡汤,方中柴胡与青皮可以疏肝理气、和解表里,瓜蒌与皂角刺可以清热解毒、散结消肿,黄芩、蒲公英、金银花取其攻毒解热之效,穿山甲通络活血,赤芍清热祛瘀,辅以生甘草调和诸药,顺理药性,共奏通乳散结之效[10-11]。中医理论认为"外治之理即内治之理",中药外治可直接对病灶发挥抑制作用,减轻局部症状[12-13]。此次研究采用的芒硝外敷,可直接促进局部血管扩张,增进血液循环,止痛消肿,减轻患者痛苦[14]。本研究结果显示,观察组采用瓜蒌柴胡汤加减联合芒硝外敷,与单纯应用抗生素的对照组相比,其总有效率显著提高,通乳时间、乳房肿痛消失时间、肿块消失时间、体温恢复时间及中医证候积分均优于对照组,提示内外合治取得了更优的临床效果,两者互根互用,相得益彰。

郁滞期乳痈与炎症反应密切相关,因此检测炎症指标有助于评估治疗效果。WBC、NE是机体防御系统的重要细胞,发生感染后其水平显著升高;CRP、TNF-α、IL-6均是临床上常见的炎性因子[15]。本次研究结果显示,治疗7 d后,观察组的CRP、TNF-α、IL-6、WBC、NE水平与对照组相当,说明观察组亦可取得显著的抗炎效果。分析原因,这与中药相关成分的抗炎作用密切相关,现代药理学已证明,蒲公英、金银花、黄芩、皂角刺等均可抗炎、抗菌,其中蒲公英抑制金黄色葡萄球菌的功效尤为显著[8,16],因此诸药合用,明显改善了患者的炎症反应。

综上所述,瓜蒌柴胡汤加减联合中药外治法能够有效改善郁滞期乳痈的临床症状及炎症反应,值得临床借鉴。

参　考　文　献

[1] 陆宇云,黄梅,吴代陆. 早期急性哺乳期乳腺炎中医综合治疗方案的临床研究[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(7):979-982.

[2] 蔡国英,沈君敏. 加味瓜蒌牛蒡汤对哺乳期急性乳腺炎初期影响的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2016,50(12):57-59.

[3] 王颀,宁平,马祥君. 中国哺乳期乳腺炎诊治指南[J]. 中华乳腺病杂志(电子版),2020,14(1):10-14.

[4] 王晓萌. 膏摩治疗乳痈初期(气滞热壅型)临床疗效观察[D]. 济南:山东中医药大学,2019.

[5] 李幸运. 瓜蒌牛蒡汤加减联合芒硝外敷治疗急性乳腺炎郁滞期的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2014,8(11):30-31.

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

[7] 李逸梅,龚旭初. 中医药治疗哺乳期早期急性乳腺炎的研究进展[J]. 中国中医急症,2019,28(7):1310-1312.

[8] 陈昱君,朱永军. 消痈膏联合内服治疗哺乳期急性乳腺炎初期的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(17):1884-1886.

[9] 陈丽芬,张延忠,王雄力. 瓜蒌牛蒡汤联合揉抓排乳按摩治疗哺乳期乳腺炎(郁滞)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(11):19-21.

[10] 王瑞红,黄涛. 瓜蒌牛蒡汤加减治疗哺乳期急性乳腺炎疗效观察[J]. 陕西中医,2017,38(7):823-824.

[11] 蒋建玲. 壮医药线点灸配合瓜蒌牛蒡汤加减治疗急性乳腺炎肝胃郁热证的临床观察[D]. 南宁:广西中医药大学,2019.

[12] Rahal RM, de Freitas-Junior R, Paulinelli RR. Risk factors for duct ectasia[J]. Breast J, 2005, 11(4): 262-265.

[13] 王红耐,张彩芬,孟惠茹. 中药外敷治疗早期哺乳期急性乳腺炎50例的护理体会[J]. 中国药业,2013,22(16):100.

[14] 曹玉明,樊伟,王宏. 瓜蒌牛蒡汤加味联合西医治疗早期急性乳腺炎的疗效及预后分析[J]. 中国中医急症,2016,25(11):2158-2160.

[15] 朱雪琼,米海霞,林祥,等. 瓜蒌牛蒡汤合阳和汤联合中药外敷对哺乳期急性乳腺炎早期患者IL-6、CRP水平的影响研究[J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):819-821.

[16] 邱志宏,张彩虹. 蒲公英水提物对临床耐药菌体外抑菌作用的研究[J]. 临床合理用药杂志,2018,11(35):125-126.

(收稿日期2020-11-23)

·研究报告·

健脾利水法治疗肺心病急性加重期合并心衰的临床研究*

黎 辉[1] 郭 铁[1△] 武紫晖[2] 李 常[1]
(1.重庆市北碚区中医院,重庆 400700;2.重庆医药高等专科学校,重庆 410331)

中图分类号:R541.6+1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1013-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.018

【摘要】 **目的** 观察健脾利水法治疗肺心病合并心衰的临床效果。**方法** 本临床研究采用单中心、随机、对照设计方法,将88例患者随机分为治疗组和对照组。对照组采用西医治疗,治疗组在西医治疗的基础上,口服或胃管注入参苓白术散与五苓散加减汤剂,治疗时间为14 d,按方案的时间点观察患者的中医症状体征总积分、血气分析、心功能分级、血浆N端脑钠肽前体(NT-proBNP)、肺功能指标。**结果** 治疗组临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$);治疗组治疗后中医证候总积分改善程度优于对照组($P<0.05$);治疗组治疗后中医证候总积分、氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压($PaCO_2$)、心功能分级、NT-proBNP水平、肺功能指标(FEV1/FVC和FEV1%预测值)改善程度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 健脾利水法治疗肺心病合并心衰的疗效优于单纯西医治疗。

【关键词】 肺心病 心力衰竭 参苓白术散 五苓散 健脾利水法 临床观察

Clinical Observation of "Invigorating Spleen for Diuresis" Method for Acute Exacerbation of Pulmonary Heart Disease with Heart Failure *Li Hui, Guo Tie, Wu Zihui, Li Chang. Chongqing Beibei District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing* 400700, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To evaluate the clinical efficacy of "invigorating spleen for diuresis" method for treating pulmonary heart disease with heart failure. **Methods**: A single-center, randomized, and controlled design method was adopted in this study. A total of 88 patients were randomly divided into the treatment group and control group. The control group was treated with western medicine, the treatment group was treated with oral or gastric tube administration of Modified Decoction of Shenling Baizhu Powder and Wuling Powder on the basis of western medicine. The treatment course was 14 days. The total score of TCM symptoms and signs, blood gas analysis, cardiac function classification, brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and lung function indicators were observed according to the time points of the treatment plan. **Results**: The total clinical effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the improvement of the total score of TCM syndromes in the treatment group was better than that of the control group ($P<0.05$); the improvements in PaO_2, $PaCO_2$, cardiac function grade, NT-proBNP level, and lung function indicators (FEV1/FVC and FEV1% predicted value) in the treatment group were better than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: The method of "invigorating spleen for diuresis" is more effective than simple western medicine in treating pulmonary heart disease with heart failure.

【**Key words**】 Pulmonary heart disease; Heart failure; *Shenling Baizhu Powder*; *Wuling Powder*; "Invigorating spleen for diuresis" method; Clinical observation

慢性肺源性心脏病(CPHD)好发于中老年人群。数据显示,CPHD在我国的平均患病率约0.48%,病死率可高达15%[1]。显然,由于我国步入老龄化社会、慢性阻塞性肺疾病(COPD)患病人数增多[2]等诸多原因,CPHD也必将成为严重危害我国人们健康的疾病之一。笔者结合临床经验,运用辨病论治的理念,提出COPD合并心衰的核心病机为"脾土亏虚,痰湿阻滞",运用健脾利水法治疗肺心病合并心衰,临床疗效良好。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:满足CPHD诊断标准[1]、CPHD急性发作期诊断标准[1]、右心衰竭诊断标准[1]、COPD诊断标准[2];中医肺胀病诊断标准[3];签署知情同意书;年龄40~80岁;心功能评定为Ⅱ~Ⅳ级。排除

* 基金项目:国家中医药管理局中医临床研究课题(2014zylc20140303)
△通信作者(电子邮箱:ziwu0307@163.com)

标准：其他疾病导致的CPHD合并心衰者；属慢阻肺所致的CPHD缓解期合并心衰者；正在接受其他临床课题者；合并严重的并发症如昏迷、休克、消化道大出血、肺性脑病者；有严重的精神疾患或吸毒者。

1.2　临床资料　选取2019年8至2020年8月重庆市北碚区中医院肺病科诊治的88例肺心病合并心衰的患者，运用随机数字表法按1∶1将患者随机的分为治疗组和对照组各44例。治疗组男性27例，女性17例；年龄57~78岁，平均（69.10±9.57）岁。对照组男性27例，女性17例；年龄56~79岁，平均（70.04±9.78）岁；两组患者在年龄、性别等基本资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经过重庆市北碚区中医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　对照组参照《内科学》[1]、《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》（2018版）[2]的内容拟定。主要包括：持续性低流量吸氧；抗感染；通畅呼吸道；右心衰竭的治疗；纠正酸碱失衡、电解质紊乱；营养支持、并发症的治疗等措施。治疗组在对照组基础上加用参苓白术散合五苓散：生晒参30 g，山药20 g，炒白术30 g，莲子15 g，炙甘草10 g，大枣15 g，扁豆15 g，砂仁15 g，陈皮15 g，薏苡仁20 g，桔梗20 g，猪苓30 g，泽泻30 g，桂枝15 g，茯苓30 g。统一用煎药机（东华原医疗牌煎药机）煎药，每2剂中药熬制600 mL的药汁，用真空袋密封装入，每袋装入100 mL。每次口服或胃管注入100 mL，每日服用3次，饭后30 min服用。疗程均为14 d。

1.4　观察指标　1）中医证候体征总积分。取治疗前与治疗第14天的数据进行分析。症状体征总积分由咳嗽、咯痰量、气喘、食欲、胃脘嘈杂、水肿等证候体征组成。其中，积分标准参照《中药新药临床研究指导原则》[4]中的内容拟定。2）动脉血气分析指标。取治疗前与治疗第14天的数据进行分析。3）心功能分级。取治疗前与治疗第14天的数据进行分析。其中，分级标准参照美国NYHA分级标准[5]制定。4）血浆N端脑钠肽前体（NT-proBNP）。取治疗前与治疗第14天的相关数据进行分析。5）FEV1/FVC和FEV1%预测值：取治疗前与治疗第14天的相关数据进行分析。

1.5　疗效标准　1）综合疗效[6]。临床控制：症状和阳性体征消失或者接近消失，证候积分的减少数值≥90%。显效：症状和阳性体征基本消失，证候积分的减少数值≥70%，<90%。有效：症状和体征有所好转，证候积分的减少数值≥30%，<70%。无效：症状和体征无改善甚至加重，证候积分的减少数值<30%。2）心功能疗效[5]。显效：心衰症状基本控制或心功能好转2个级别及以上。有效：患者的心功能好转了1个级别。无效：患者的心功能未好转。恶化：患者的心功能较治疗前恶化了1个级别及以上。

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，组间比较选用两组独立样本t检验，等级资料选用非参数检验。$P<0.05$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。治疗组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

表1　两组综合疗效比较（n）

组　别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效（%）
治疗组	44	14	14	13	3	41（93.18）$^{\triangle}$
对照组	44	8	10	17	9	35（79.55）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　两组心功能疗效比较　见表2。治疗组心功能总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

表2　两组心功能比较（n）

组　别	n	显效	有效	无效	恶化	总有效（%）
治疗组	44	15	23	4	2	38（86.36）$^{\triangle}$
对照组	44	7	23	9	5	30（68.18）

2.3　两组治疗前后中医证候总积分、血气分析、NT-proBNP水平、肺功能指标比较　见表3。治疗后两组中医证候总积分、血气分析、NT-proBNP水平、肺功能指标均明显改善（$P<0.05$），治疗组改善程度优于对照组（$P<0.05$）。

表3　两组治疗前后中医证候总积分、血气分析、NT-proBNP水平、肺功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	中医证候总积分（分）	PaO_2（mmHg）	$PaCO_2$（mmHg）	FEV1/FVC	FEV1%预测值	NT-proBNP（pg/mL）
治疗组	治疗前	99.95±12.10	7.50±0.67	8.36±0.50	51.29±6.34	51.25±6.49	2 539.68±719.13
（n=44）	治疗后	37.86±16.56$^{\triangle}$	6.48±1.25$^{\triangle}$	6.48±1.03$^{\triangle}$	58.70±6.65$^{\triangle}$	58.77±6.63$^{\triangle}$	868.11±811.33
对照组	治疗前	99.77±21.63	7.39±0.74	8.43±0.59	49.87±8.12	49.97±8.04	2 654.72±1102.51
（n=44）	治疗后	45.29±17.35	6.93±0.78	6.93±0.78	55.19±8.46	55.30±8.35	1 192.72±705.65

注：1 mmHg≈0.133 kPa。

3　讨　论

CPHD是临床常见的急危重症，心力衰竭常见合并症，它可促使患者病情加重甚至死亡[7]。目前，对于CPHD合并心衰的治疗主要包括抗感染、吸氧、改善通气、利尿剂[8]等治疗措施，尽管有一定的疗效，却对降低死亡率及再住院率等方面未见明显突破。近年来，中医药对于该病的治疗起着重要作用[9-11]，多数研究均证明中医药治疗该病收效良好。

中医并无CPHD合并心衰的病名，根据其典型的临床表现，可将其归属于“肺胀”病范畴。中医认为，该病的病机为“本虚标实”，本虚者，多指“肺脾肾之虚”，标实者，多指“痰湿、水饮、瘀血、痰浊”。笔者结合临床

经验，根据辨病论治的思想，提出肺胀病的核心病机为“脾土亏虚，痰湿内盛”，其中，“脾土亏虚”为发病之本，痰湿内盛为发病的关键原因。采用“健脾利水”法治疗该病，选用参苓白术散和五苓散，药物组成：生晒参30 g，茯苓30 g，炒白术30 g，山药20 g，莲子15 g，炙甘草10 g，大枣15 g，扁豆15 g，砂仁15 g，陈皮15 g，薏苡仁20 g，桔梗20 g，猪苓30 g，泽泻30 g，山药20 g，莲子15 g，炙甘草10 g，大枣15 g，桂枝15 g。两方合用，重以生晒参大补脾土，再助以茯苓、炒白术、砂仁、薏苡仁、山药、莲子、炙甘草、大枣以加强健脾，旨在治病之本，脾虚得补，则痰湿无以生成，肺、心自无邪气所扰，加之方中诸药均可益气以补养肺心，肺心之气得充，其气健旺，何惧邪扰。又以陈皮、扁豆、砂仁运脾醒脾，桂枝、桔梗升脾，加强健脾之功。辅以苓桂术甘汤健脾化湿利水。肺病日久传心，盖因心气不足，故方中亦有桂枝甘草汤合莲子、生晒参、茯苓以养心兼补心之气，诸药合用，脾虚得健，水道得通，津行无阻，痰湿从小便而祛，诸症自除。

现今药理研究亦表明参苓白术散方中的生晒参具有良好的抗炎及增强机体的免疫功能、抗真菌等多种作用[12-13]。茯苓中的有效成分茯苓多糖对革兰阴性菌和阳性菌均有着明显的抑制作用，同时还具有抗炎症、增强抵抗力等作用[14-15]。组方中的多种药物如桔梗、桂枝、猪苓、莲子亦具有良好的抗病毒、抗炎的功效[16-20]。

本研究结果亦表明，健脾利水法联合西医治疗可有效改善患者中医证候总积分，改善患者的氧分压，改善二氧化碳潴留，改善心功能，降低BNP水平，提高临床总疗效，且优于单纯的西医治疗，说明健脾利水法治疗CPHD急性期合并心衰患者的疗效肯定，具有良好的实际运用价值。

参 考 文 献

[1] 王吉耀，廖二元，胡品津. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2008：42-47.

[2] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): Global Strategy for the Diagnosis, Management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. (2018 REPORT)[EB/OL]. http://www.goldcopd.org.

[3] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 慢性肺源性心脏病中医诊疗指南(2014版)[J]. 中医杂志，2014，55(6)：526-531.

[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.

[5] The criteria Committee of New York Heart Association.1994 revsions to classification of functional capacity and objective assessment of patients with diseases of the heart[J]. Circulation，1994，90(1)：644-645.

[6] 胡大一. 心血管疾病防治中国专家共识[M]. 北京：人民卫生出版社，2006：67.

[7] 杨红. 氨茶碱联合硝酸甘油治疗肺心病心衰的疗效探讨[J]. 中国冶金工业医学杂志，2020，37(5)：556.

[9] 刘礼俊. 通心络胶囊结合阿魏酸钠对老年慢性肺心病急性加重期患者肺功能及血液流变学指标的影响[J]. 实用中西医结合临床，2020，20(11)：125-126，150.

[10] 袁艺，肖丹，杨斯皓，等. 养心宣肺汤辅助治疗肺心病急性加重期(心肺气虚，痰湿阻肺证)的临床研究[J]. 中药材，2020，43(4)：994-998.

[11] 李倩. 麻黄附子细辛汤合五苓散治疗肺心病心力衰竭的治疗效果观察[J]. 2020，18(6)：226.

[12] 孟晓伟，付爱华，刘兵，等. GC-MS法研究东北刺人参挥发油抗真菌活性成分[J]. 中国实验方剂学杂志，2012，18(21)：136-138.

[13] 彭雪，李超英. 人参挥发油研究[J]. 吉林中医药，2017，37(1)：71-74.

[14] Kang S, Park SJ, Lee AY, et al. Ginsenoside Rg3 promotes inflammation resolution through M2 macrophage polarization[J]. J Ginseng Res，2017，1(2)：1.

[15] 戴甲木. 高取代度羧甲基茯苓多糖及其制备方法和其应用：中国，1970579A[P]. 2007-05-30.

[16] 胡朝暾，肖毅，周鹏飞，等. 茯苓多糖的提取及其抑菌研究[J]. 怀化学院学报，2012，31(8)：15.

[17] 王凯，张伯礼，崔远武，等. 桔梗“载药上行”探寻与评议[J]. 中医杂志，2018，59(4)：271-275.

[18] 徐锋，王德健，王凤，等. 桂枝挥发油的药理作用研究进展[J]. 中华中医药杂志，2016，31(11)：4653-4657.

[19] 王小海，刘晚秋，方晓峰，等. 猪苓发酵液抑菌活性物质的性质研究[J]. 微生物学杂志，2009，29(4)：71-74.

[20] 李希珍. 莲子心化学成分及生物活性的研究[D]. 吉林：吉林大学，2016.

（收稿日期2020-10-15）

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·

自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化治疗急性咽炎的疗效以及对Th1/Th2平衡、血清SIgA水平的影响*

范秀东　杨　雪　任晓楠　任大鹏△
（辽宁中医药大学附属第二医院，辽宁 沈阳 110034）

中图分类号：R766.14　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2021）06-1016-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.019

【摘要】 目的 观察自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化治疗急性咽炎的疗效。**方法** 将144例急性咽炎患者随机分为两组，各72例。对照组采用头孢克肟联合布地奈德压缩雾化吸入治疗1周，治疗组在对照组基础上增加自拟解毒利咽方治疗1周。**结果** 治疗组总有效率为95.83%，高于对照组的86.11%（$P<0.05$）。两组治疗后咽痛、咽痒、灼热、异物感、咽黏膜充血水肿、干咳积分、Th2、血清白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-5（IL-5）水平均降低（$P<0.01$），Th1、Th1/Th2、血清干扰素-γ（INF-γ）、白细胞介素-2（IL-2）、SIgA水平均升高（$P<0.01$）。治疗组治疗后咽痛、咽痒、灼热、异物感、咽黏膜充血水肿、干咳积分、Th2、血清IL-4、IL-5均水平低于对照组（$P<0.01$），Th1、Th1/Th2、血清INF-γ、IL-2、SIgA水平均高于对照组（$P<0.01$）。两组不良反应发生率比较无统计学差异（$P>0.05$）。**结论** 自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化吸入可有效抑制炎性反应，恢复Th1/Th2平衡，升高SIgA水平，提高急性咽炎治疗效果。

【关键词】 急性咽炎　解毒利咽方　布地奈德　雾化　辅助性T细胞　分泌性免疫球蛋白A

Efficacy of Self-designed *Jiedu Liyan Prescription* Combined with Budesonide Atomization in the Treatment of Acute Pharyngitis and Its Effect on Th1/Th2 Balance and Serum SIgA Level

Fan Xiudong, *Yang Xue*, *Ren Xiaonan*, *Ren Dapeng*. *The Second Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine*, *Liaoning*, *Shenyang* 110034, *China*.

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of self-designed *Jiedu Liyan Prescription* combined with budesonide atomization in the treatment of acute pharyngitis. **Methods**: A total of 144 patients with acute pharyngitis were selected and divided into two groups by random number table method, 72 patients in each group. The control group was treated with cefixime combined with budesonide compression nebulizer inhalation for 1 week, while the treatment group was treated with self-designed *Jiedu Liyan Prescription* for 1 week on the basis of the control group. **Results**: The effective rate was 95.83% in the treatment group, which was higher than 86.11% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of pharyngeal pain, pharyngeal itching, burning, foreign body sensation, pharyngeal mucosal congestion and edema, dry cough score, Th2, serum interleukin-4 (IL-4), interleukin-5 (IL-5) were decreased ($P<0.01$), and Th1, Th1/Th2, serum interferon - γ (INF-γ), interleukin-2 (IL-2), and SIgA were increased ($P<0.01$). After treatment, the levels of pharyngeal pain, pharyngeal itching, burning, foreign body sensation, pharyngeal mucosal congestion and edema, dry cough score, Th2, serum IL-4 and IL-5 in the treatment group were lower than those in the control group ($P<0.01$), and the levels of Th1, Th1/Th2, serum INF-γ, IL-2 and SIgA were higher than those in the control group ($P<0.01$). There was no statistical difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: Self-designed *Jiedu Liyan Prescription* combined with budesonide aerosol inhalation can effectively inhibit the inflammatory response, restore Th1/Th2 balance, increase SIgA level, and improve the therapeutic effect of acute pharyngitis.

【Key words】 Acute pharyngitis; *Jiedu Liyan Prescription*; Budesonide; Atomization; Helper T cells; Secretory immunoglobulin A

*基金项目：辽宁省自然科学基金项目（20180540957）
△通信作者（电子邮箱：rendp1973@163.com）

急性咽炎是病原菌感染刺激咽喉引起的炎症反应，患者可出现咽部疼痛、灼热或异物感，甚至吞咽困难，影响患者工作和生活[1]。辅助性T细胞是CD4+T细胞在抗原刺激下产生的不同功能效应T细胞，其中辅助T细胞1(Th1)参与细胞免疫，抑制炎症反应，辅助T细胞2(Th2)分泌促炎因子介导炎症反应，抑制机体免疫功能，Th1/Th2失衡，Th2反应占优势与感染、炎症反应、慢性阻塞性肺疾病等多种疾病发病和进展有关[2]。分泌性免疫球蛋白A(SIg A)是人体中含量最丰富的免疫球蛋白，气道黏膜分泌的SIg A在抵御病原体和抗原入侵中起至关重要的作用[3-4]。急性咽炎属于中医学“急喉痹”范畴，多为外感风热、湿毒热盛导致。我院代煎的科研方——解毒利咽方具有清热解毒、利咽消肿功效，本研究将其应用于急性咽炎的治疗，探讨其联合布地奈德雾化吸入治疗急性咽炎的疗效，分析其对Th1/Th2平衡以及SIg A的影响。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：西医诊断参照《耳鼻咽喉科学》中急性咽炎诊断标准[5]；中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》[6]制定；辨证为风热外袭证。纳入标准：符合上述诊断标准；单纯性咽炎；年龄18周岁以上，病程<3 d；患者及其家属均知情同意签署同意书。排除标准：坏死性咽炎，水肿性咽炎，病程>7 d者；合并急性喉炎、肺部感染、咽癌者；对本研究所用药物过敏者；依从性差，中途退出者或同时参与其他临床研究者。脱落标准：治疗过程中出现严重并发症者；中途退出治疗，未按医嘱按时用药者。

1.2 临床资料 选择2018年1月至2020年1月本院收治的144例急性咽炎患者，按随机数字表法将其分为治疗组与对照组各72例。治疗组男性43例，女性29例；年龄25~47岁，平均(35.56±8.35)岁；病程1~3 d，平均(1.32±0.42) d。对照组男性41例，女性31例；年龄28~48岁，平均(34.07±8.37)岁；病程1~3 d，平均(1.42±0.53) 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 对照组采用头孢克肟联合雾化吸入治疗，头孢克肟片(广州白云山制药公司，批号180113)，每次0.1 g，每日2次。雾化：将吸入用布地奈德混悬液(商品名普米克令舒，规格2 mL∶1 mg，英国阿斯利康制药公司，批号180232)2 mL注入一次性使用气流雾化管，雾化管连接403 Cp鱼跃压缩式雾化器，启动雾化装置，雾化时间5~10 min，每日2次，连续治疗1周。治疗组在对照组基础上增加我院代煎的科研方解毒利咽方治疗，组方：连翘15 g，蒲公英15 g，紫花地丁15 g，板蓝根15 g，栀子10 g，黄芩10 g，牛蒡子10 g，防风10 g，荆芥10 g，金银花10 g，玄参10 g，薄荷6 g，大黄5 g，桔梗9 g，黄连5 g，甘草10 g。由我院中药房统一煎制(武火煮沸，文火慢煮，每剂煎3次，第1次煎制时间为30 min，第2、3次40 min)，每日水煎剂1剂，分早中晚3次服用，连续治疗1周。

1.4 观察指标 观察两组临床疗效和不良反应，观察两组治疗前后中医证候积分、Th1/Th2及其相关细胞因子以及血清SIgA差异。1)观察中西医结合治疗对Th1/Th2平衡、血清SIgA水平的影响。2)参照《中药新药临床研究指导原则》[6]中医证候积分标准对治疗前后咽痛、咽痒、灼热、异物感、咽黏膜充血水肿、干咳证候进行评分，按无、轻度、中度、重度分别记0、2、4、6分，分值越高提示病情越严重。3)分别于治疗前后采集清晨空腹静脉血3~5 mL，分别注于干燥试管和抗凝试管。抗凝试管标本制成密度为1×10^4个/mL的外周血单个核细胞液悬液，采用EPICS-XL流式细胞仪检测Th1、Th2细胞占比，计算Th1/Th2比例。4)干燥试管标本经离心取血清，采用酶联免疫吸附法检测Th1细胞分泌的干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-2(IL-2)和Th2细胞分泌的白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)水平，以及SIgA水平，试剂盒购自上海彩佑实业有限公司。

1.5 疗效标准 根据文献[7]制定疗效标准。痊愈：治疗后临床症状和阳性体征消失，炎性因子水平恢复正常。显效：治疗后临床症状和体征明显改善，炎症因子水平明显降低。有效：治疗后临床症状和阳性体征有所改善，炎性因子水平有所降低。无效：治疗后临床症状和阳性体征、炎症因子水平无改善，或者加重。以痊愈+显效+有效为治疗总有效。

1.6 统计学处理 应用SPSS25.00统计软件。配对或独立样本t检验计量资料差异，计数资料以例(%)表示，采用χ^2检验或Fisher确切概率法。检验水准$\alpha=0.05$。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	72	46	23	3	69(95.83)△
对照组	72	30	32	10	62(86.11)

注：与对照组比较，△$P<0.05$。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表2。两组治疗后咽痛、咽痒、灼热、异物感、咽黏膜充血水肿、干咳积分均降低($P<0.01$)；两组比较，治疗组改善更加明显($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后Th1、Th2、Th1/Th2比较 见表3。

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	咽痛	咽痒	灼热	异物感	咽黏膜充血水肿	干咳
治疗组	治疗前	4.95±0.85	5.02±0.35	4.65±0.74	5.13±0.34	4.05±0.46	4.35±0.42
(n=72)	治疗后	2.81±0.43*△	2.43±0.25*△	2.85±0.33*△	2.85±0.21*△	2.15±0.42*△	2.02±0.26*△
对照组	治疗前	4.73±0.89	5.11±0.39	4.62±0.72	5.02±0.39	4.11±0.51	4.46±0.49
(n=72)	治疗后	3.62±0.56*	3.95±0.31*	3.54±0.52*	3.85±0.29*	3.21±0.32*	3.71±0.32*

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

治疗后两组Th1、Th1/Th2水平均升高($P<0.01$)，Th2水平降低($P<0.01$)；两组比较，治疗组改善情况均优于对照组($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后Th1、Th2、Th1/Th2比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Th1(%)	Th2(%)	Th1/Th2
治疗组	治疗前	6.23±2.16	4.35±0.62	1.43±0.65
(n=72)	治疗后	9.65±3.56*△	2.03±0.53*△	4.75±1.57*△
对照组	治疗前	6.05±2.34	4.41±0.65	1.37±0.69
(n=72)	治疗后	7.94±3.09*	3.11±0.51*	2.55±0.76*

2.4　两组治疗前后血清INF-γ、IL-2、IL-4、IL-5及SIgA比较　见表4。两组治疗后血清INF-γ、IL-2、SIgA水平均升高($P<0.01$)，IL-4、IL-5水平降低($P<0.01$)；两组比较，治疗组改善情况均优于对照组($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后血清INF-γ、IL-2、IL-4、IL-5及SIgA比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	INF-γ(pg/mL)	IL-2(pg/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-5(ng/mL)	SIgA(g/L)
治疗组	治疗前	41.77±9.13	32.32±4.57	5.09±0.94	102.34±35.26	17.32±4.09
(n=72)	治疗后	65.24±12.04*△	47.92±12.09*△	3.32±0.57*△	42.13±9.77*△	25.64±7.92*△
对照组	治疗前	40.95±9.37	32.05±4.47	5.12±0.96	103.15±36.05	17.96±4.15
(n=72)	治疗后	56.42±10.05*	39.42±6.42*	4.11±0.67*△=	63.25±15.42*	21.54±6.79*

2.5　两组不良反应比较　两组均未出现药物过敏、肝肾功能损伤并发症，治疗组1例恶心，对照组1例恶心，1例腹泻，均未特殊处理，停药后自行好转，两组不良反应率比较无统计学差异($P>0.05$)。

3　讨　论

急性咽炎是一种发生在咽黏膜及黏膜下组织的急性炎症反应，如未能及时救治可迅速加重或伴随喉炎、肺炎、败血症等严重并发症。西医治疗以抗感染、糖皮质激素等为主，但抗生素长期服用可引起耐药，增加耐药菌感染风险[8]。布地奈德具有高效局部抗炎作用，但长时间应用可引起全身糖皮质激素不良反应。中医对急性咽炎有独特的认识和治疗经验，《素问·阴阳别论篇》曰“一阴一阳结，谓之喉痹”，《诸病源候论》“风毒客于喉间，气结蕴结而生热，致喉肿塞而痹痛”。急喉痹的病机多为肺、脾、胃脏腑功能失调，风邪侵犯，邪毒循经上壅，致气血瘀滞，脉络痹阻。风热外袭是急喉痹最常见的类型，治疗应疏风解表、清热解毒、祛痰利咽[9]。

本研究中解毒利咽方由连翘、蒲公英、紫花地丁等16味中药组成，方中连翘性苦、凉，归心、肝、胆经，具有清热解毒、散结消肿功效。蒲公英、紫花地丁清热解毒，凉血消肿散结，善治疔毒疮肿。牛蒡子解毒宣肺，利咽消肿。板蓝根清热解毒，凉血利咽，金银花主要功效清热解毒，与连翘、薄荷合用清热解毒、疏风解表，与蒲公英、紫地丁合用均可治疗痈疽疔毒，红肿疼痛。栀子泻火除烦，清热凉血解毒，大黄泻热毒，引火下行。黄芩、黄连清湿热，防风、荆芥解表发汗。玄参清热解毒散结、桔梗利咽排脓。众药合用共奏疏风解表、清热解毒，利咽消肿功效。本研究表明自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化吸入治疗可改善患者临床症状，提高疗效。分析原因为自拟解毒利咽方具有显著的抗炎作用，其中连翘酚酸类成分抗氧化、抗炎[10]，蒲公英能抑制促炎细胞因子的产生[11]，紫花地丁则通过抑制炎性组织中前列腺素E2和一氧化氮合成实现抗炎效果[12]。金银花中绿原酸、木樨草素苷等活性成分，可抑制溶血性链球菌、金黄葡萄球菌等多种致病菌，抑制病原菌介导的炎症反应[13]。因此在西医常规治疗基础上加用自拟解毒利咽方可提高抗感染、抗炎效果，进而提高疗效。

急性咽炎的发生与免疫系统功能失衡有关，Th1、Th2细胞相互作用、相互调控维持机体免疫平衡状态，其中Th1细胞可分泌IFN-γ、IL-2等细胞因子参与细胞免疫[14]，Th2细胞分泌IL-4、IL-5等细胞因子参与体液免疫[15]，Th2免疫偏移可介导应变性炎症反应，放大炎症反应。本研究观察自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化治疗可纠正Th1/Th2失衡，抑制Th2为主的免疫反应，分析原因为自拟解毒利咽方具有免疫调节作用，方中连翘酯苷A可提高CD3+、CD4+和CD8+以及补体C3、C4水平[16]，蒲公英[17]、金银花[18]能提高T淋巴细胞转化能力和NK细胞活性，调节机体免疫功能。因此联合自拟解毒利咽方可促使Th2向Th1转化，恢复Th1/Th2平衡。黏膜免疫系统是局部特异性免疫功能的执行场所，SigA是黏膜免疫系统的重要组成部分，在特异性免疫、免疫调节、黏膜免疫系统稳态维持中发挥着重要作用[19]，局部黏膜免疫功能降低，可导致病原菌入侵，呼吸道感染以及反复发作。本研究治疗组治疗后血清SIgA水平升高，高于对照组，说明自拟解毒利咽方可改善黏膜免疫功能，这与自拟解毒利咽方显著的免疫调节功能有关。

综上，自拟解毒利咽方联合布地奈德雾化吸入可有效抑制炎性反应，提高T淋巴细胞免疫和黏膜免疫功能，进而提高急性咽炎的临床治疗效果。

参 考 文 献

[1] Holm AE, Llor C, Bjerrum L, et al. Short-vs long-course antibiotic treatment for acute streptococcal pharyngitis: Systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Antibiotics(Basel), 2020, 9(11): 733.

[2] Wei B, Sheng Li C. Changes in Th1/Th2-producing cytokines during acute exacerbation chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Int Med Res, 2018, 46(9): 3890-3902.

[3] Arakawa S, Suzukawa M, Watanabe K, et al. Secretory immunoglobulin A induces human lung fibroblasts to produce inflammatory cytokines and undergo activation[J]. Clin Exp Immunol, 2019, 195(3): 287-301.

[4] Chairatana P, Nolan EM. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2017, 52(1): 45-56.

[5] 黄选兆. 耳鼻咽喉科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 84-85.

[6] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77-85.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 110.

[8] Piltcher OB, Kosugi EM, Sakano E, et al. How to avoid the inappropriate use of antibiotics in upper respiratory tract infections? A position statement from an expert panel[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2018, 84(3): 265-279.

[9] 李一圣, 李文周, 卫平, 等. 咽喉清口含片治疗急性咽炎外感风热证的Ⅲ期临床试验[J]. 中成药, 2017, 39(2): 266.

[10] 刘畅, 温静, 阎新佳, 等. 连翘中酚酸类成分的研究进展[J]. 中国药房, 2020, 31(12): 1516-1522.

[11] 金佳佳, 陈建华, 季晓亮, 等. 蒲公英多糖穴位离子导入对急性乳腺炎大鼠炎性因子的改善作用[J]. 中国中医急症, 2018, 27(9): 1556-1559.

[12] 张静, 罗燕, 乔彦杰, 等. 紫花地丁不同提取物化学成分检识及抗炎活性研究[J]. 石河子大学学报(自然科学版), 2019, 37(1): 121-126.

[13] 米慧娟, 王永香, 吴云, 等. 基于化学成分群动态变化研究金银花药材在抗菌活性方面的质量优劣[J]. 中草药, 2018, 49(7): 1677-1681, 1725.

[14] Hirahara K, Nakayama T. CD4+ T-cell subsets in inflammatory diseases: beyond the Th1/Th2 paradigm[J]. Int Immunol, 2016, 28(4): 163-171.

[15] Bretscher P. On analyzing how the Th1/Th2 phenotype of an immune response is determined: classical observations must not be ignored[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1234.

[16] 余亮, 江惠丽, 刘豪杰. 连翘酯苷A对溃疡性结肠炎模型大鼠免疫功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(6): 1128-1132, 1139.

[17] 谢士敏, 周长征. 蒲公英药理作用及临床应用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(5): 138-142.

[18] 卢连华, 郭婕, 颜燕, 等. 金银花菌子实体对小鼠免疫功能调节作用的实验研究[J]. 毒理学杂志, 2018, 32(5): 379-382.

[19] Turula H, Wobus CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and imunity[J]. Viruses, 2018, 10(5): 237.

（收稿日期2021-02-09）

（上接第981页）

[11] Seys SF, Grabowski M, Adriaensen W, et al. Sputum cytokine mapping reveals an 'IL-5, IL-17A, IL-25-high' pattern associated with poorly controlled asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2013, 43(9): 1009-1017.

[12] Singhania A, Wallington JC, Smith CG, et al. Multitissue transcriptomics delineates the diversity of airway T cell functions in asthma[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 2018, 58(2): 261-270.

[13] Barbaro MP, Spanevello A, Palladino GP, et al. Exhaled matrix metalloproteinase-9(MMP-9) in different biological phenotypes of asthma[J]. Eur J Intern Med, 2014, 25(1): 92-96.

[14] Fernandes JS, Araujo MI, de Almeida T, et al. Impaired immunoregulatory network of the CD4 T lymphocytes in refractory asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2019, 49(5): 644-654.

[15] Yamagata T, Ichinose M. Agents against cytokine synthesis or receptors[J]. Eur J Pharmacol, 2006, 533(1-3): 289-301.

[16] Li LB, Leung DY, Goleva E. Activated p38 MAPK in peripheral blood monocytes of steroid resistant asthmatics[J]. PLoS One, 2015, 10(10): e141909.

[17] Southworth T, Metryka A, Lea S, et al. IFN-gamma synergistically enhances LPS signalling in alveolar macrophages from COPD patients and controls by corticosteroid-resistant STAT1 activation[J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(7): 2070-2083.

[18] 黄秀芳, 廖钢, 高运吉, 等. 哮喘相关基因与治疗药物的生物信息学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(2): 155-163.

[19] Pang LL, Yuan XH, Shao CS, et al. The suppression of innate immune response by human rhinovirus C[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(1): 22-28.

[20] Baek KJ, Cho JY, Rosenthal P, et al. Hypoxia potentiates allergen induction of HIF-1alpha, chemokines, airway inflammation, TGF-beta1, and airway remodeling in a mouse model[J]. Clin Immunol, 2013, 147(1): 27-37.

（收稿日期2020-11-24）

·证治探讨·

从中医“因加而发”角度探析慢性阻塞性肺疾病的急性发作*

李　杨[1]　李小娟[2△]　栾哲宇[1]
（1.天津中医药大学，天津 300000；2.天津中医药大学第二附属医院，天津 300250）

中图分类号：R563.9　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1020-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.020

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病以持续气流受限为特征，其发病机制复杂，临床多种原因可引起急性加重，严重影响疾病预后和患者生存质量。慢性阻塞性肺疾病可归于中医学“咳嗽”“支饮”“喘证”“肺胀”等范畴，此阶段其病位主要在肺，病性本虚标实，而偏于邪实，以外邪引动内邪，合而致病为主要病机特点。中医发病学理论“因加而发”有多因致病、伏邪致病、正邪斗争变化等三大内涵，其与慢性阻塞性肺疾病的急性加重有相通之处，本文对此理论进行探讨，以期为中西医结合治疗慢性阻塞性肺疾病提供思路。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病　“因加而发”　急性加重　病因病机　防治

Discussing Acute Attack of Chronic Obstructive Pulmonary Disease by View of Traditional Chinese Medicine “Various Pathogenic Factors due to Illness”　*Li Yang, Li Xiaojuan, Luan Zheyu. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 300000, *China.*

【**Abstract**】 Chronic obstructive pulmonary disease is characterized by continuous airflow limitation. The pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease is complicated and there are many factors that can promote the acute attack of chronic obstructive pulmonary disease. The acute attack of chronic obstructive pulmonary disease plays a negative role on the development of the disease and the quality of the patients. Chronic obstructive pulmonary disease belongs to the category of “cough” “gasp syndrome” “drink” “lung distention” in the traditional Chinese medicine. The lung is the most important locality of the disease in this period; the essence of the disease is weak, and the presentation is powerful. The exogenous evil striking the internal evil is the vital pathogenesis of the disease. The traditional Chinese medicine pathogenetic theory of “various pathogenic factors due to illness” includes three connotations: many factors causing the diseases, features of latent evil, changes between the evil and essence. There are many similarities between them, so it is suitable to discuss the disease with the theory, hoping to provide some advises to treat the chronic obstructive pulmonary disease by the combination of the traditional Chinese medicine and the western medicine.

【**Key Words**】 Chronic obstructive pulmonary disease; “Various pathogenic factors due to illness”; Acute attack; Etiology and pathogenesis; Prophylaxis and treatment

慢性阻塞性肺疾病（COPD）是以持续气流受限为特征。研究表明，COPD急性加重期（AECOPD）的发生次数与死亡风险正相关[1]，故对AECOPD的处理对于COPD的疾病进程和预后都具有重要意义。COPD根据其症状可归于中医学“咳嗽”“喘证”“肺胀”“支饮”范畴，其病性本虚标实，病位主要在肺，与脾肾相关，后期可累及心。AECOPD以外邪引动内邪，肺虚气郁，宣降不利为主要病机，这与中医发病理论“因加而发”理论有相通之处，可根据其对AECOPD进行探讨。

1　“因加而发”的理论认识

1.1　“因加而发”理论的渊源　“因加而发”首见于《灵枢·贼风第五十八》“黄帝曰：夫子言贼风邪气伤人也，令人病焉，今有其不离屏蔽，不出室穴之中，卒然病者，非不离贼风邪气，其故何也？岐伯曰：此皆尝有所伤于湿气，藏于血脉之中，分肉之间，久留而不去。若有所堕坠，恶血在内而不去，卒然喜怒不节，饮食不适，寒温不时，腠理闭而不通。其开而遇风寒，则血气凝结，与故邪相袭，则为寒痹。其有热则汗出，汗出则受风，虽不遇贼风邪气，必有因加而发焉”。条文以“寒痹”为例，指出其发生的机理是曾经感受湿气，湿气留滞于血

*基金项目：国家自然科学基金项目（81603442）；天津市高等学校“创新团队培养计划”项目（TD13-5051）
△通信作者（电子邮箱：2042315046@qq.com）

脉肌肉之中，或者是因为堕坠跌打等，产生瘀血阻滞在内，腠理闭则邪气藏里，腠理开泄受风寒则血气凝结，与内藏的湿气、瘀血等邪气相袭发病。明代马莳《黄帝内经灵枢注证发微》注“盖尝有所伤于湿气，或因堕坠，或有恶血在其中，又猝然有喜怒、饮食、寒温各失其常，所以腠理闭而不通也。及其腠理开……斯时也……虽不遇贼风邪气，必因有所加，而病由此发也”，强调疾病发生并非因为“贼风”，而是多种因素共同作用的结果。明代张景岳《类经》言“必有因加而发者，谓因于故而加以新也，新故合邪，故病发矣”，进一步指出疾病“因加而发”的两个先决条件就是同时存在“故邪”的伏藏和“新邪”的引动，二者“合而发”。清代沈金鳌《杂病源流犀烛》道“此必尝有所伤。或伤湿……或坠跌打扑……或卒然喜怒不节……或饮食失宜……或寒温不时……其开而冒露于风寒，则邪在前，风寒继之。二者相值，则血气凝结而为寒痹。其或因热而汗出受风，虽非外感之邪风，邪气因加而发，所谓合邪也”。认为“故邪”在前，需待邪气相加而发病。除此之外，“因加而发”还奠基了后世温病学“伏气温病”的理论，作为《黄帝内经》病因与发病的理论之一，“因加而发”历代文献直接提及较少，但已经具备中医发病学原理的雏形，对后世多有启发。

1.2 “因加而发”的中医学内涵 1)“因加而发”反映了致病因素多样性和复杂性。《灵枢·百病始生》亦云“夫百病之始生也，皆生于风雨寒暑，清湿喜怒”，指出疾病的发生都有其原因，但原因却又可以进一步分为外因与内因。《素问·调经论》则说“夫邪之生也，或生于阴，或生于阳。其生于阳者，得之风与寒暑；其生于阴者，得之饮食居处，阴阳喜怒”，不但将疾病进行了阴阳分类，而且将风、寒暑与饮食、居处、阴阳（代指房劳）、喜怒等常见病因进行了不同性质的简略归类。“因加而发”的“加”，强调的是致病因素的叠加作用，这又可以分为两种情况。(1)同一性质致病因素相加。所谓“同气相求”，合而致病，具有更强的放大效果，其致病的深度往往更甚。例如，头痛，证属中医学“头痛”“头风”范畴，虽有内伤与外感头痛的区别，但均以“风”为主要致病邪气，具有“上先受邪”“善行数变（临床表现多样）”“百病之长（易夹他邪）”等典型风邪致病的特点，其病程较长，时作时止，时轻时重，缠绵难去，甚至具有终身患病可能性。(2)不同性质的致病因素相加。因为其性质的不同，往往具有更强的侵袭范围，致病的广度得到进一步提高。例如，明代戴思恭《推求师意》言“譬如恶寒发热，得之感冒，明是外邪，脉得浮数而气口又紧盛，明是食伤。病者又倦怠，重按其脉俱有豁意，而胸隔痞满牵引两胁。轻者其脉又似乎弦，此又平时多怒肝邪所为也；细取左尺又似沉弱，此又平时房劳之过也”。外邪、食伤、情志、房劳多邪合而致病，致病范围也随着广泛，临床表现兼具外感内伤之特点。无论致病因素的性质同或不同，均非单一作用而致病的，其具有时间或空间上的复杂性，因此所致疾病的临床表现也具有其特异性，临床上不可一概而论，需要仔细辨证。2)“因加而发”反映了伏邪致病的特点。“邪”在中医学中常指代各种致病因素、病理物质以及疾病实质，“因加而发”所提及的“故邪”，具有“藏”“久留不去”的特点，衍生出后世“伏邪”的概念。伏者，匿藏也，伏藏在内、遇感而发的邪气，其具有广义与狭义之分。王叔和《伤寒论·平脉法第二》“伏气之病，以意候之，今月之内，欲有伏气，假令旧有伏气，当须脉之”，首次提出了“伏气”的概念，为狭义之“伏邪”雏形，是后世温病理论的重要来源，多用来阐发温病的病因病机；广义的伏邪概念则更为全面，如《王氏医存》言“伏匿诸病，六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之”，指出无论是外感还是内伤之邪，一切具有“伏匿”特性的邪气都可以称之为“伏邪”。3)“因加而发”反映正邪斗争变化：《灵枢·百病始生》说“邪不能独伤人，此必因虚邪之风，与其身形，两虚相得，乃客其形，两实相逢，众人肉坚”，认为疾病的产生，虽然有邪气的作用，但更深层次的原因却是正气已虚。《素问·刺法论》说“不相染者，正气存内，邪不可干，避其毒气”，认为内在正气强盛是人体阴平阳秘的根本，若正气不虚，虽然有邪犯，却不能轻易伤害人体，所以并不染病，故正气强弱才是发病与否的决定性条件。“因加而发”反映了人体感受邪气以后，正邪力量变化的过程，邪气并未亢盛到可以立刻发病，但是正气也未强盛到可以驱邪外出的程度，所以正邪相持，邪气暂时内伏，形成了一种平衡状态，但这种平衡并不是一成不变的，相反，其具有隐匿的变化性，当其他病邪来犯，与“故邪”相合，无论增加邪气的势力还是损伤正气，抑或是二者兼有之，但程度不同，都将打破正邪相持的平衡局面，不但导致疾病的发生，而且这种力量的对比变化对于疾病的发展和预后也有着重要的影响。

2 AECOPD与“因加而发”的具体相关性

2.1 病因“故邪”与“新邪”合而致病 1)故邪：多因作用，痰瘀内伏。《医宗必读》言“痰挟瘀血碍气，肺气不得降而咳”，认为“肺胀”与痰瘀壅塞气道密切相关。《丹溪心法》曰“肺胀而嗽，或左或右，不得眠，此痰夹瘀，血碍气而病”，则指出痰瘀阻碍气血运行，肺气壅塞不利，是肺胀的主要病机。研究者对AECOPD进行证素分析后也发现痰瘀为该阶段的主要标实，二者具有致病因素和病理产物双重身份[2-3]。痰瘀产生可由外邪稽留、脏腑失调、禀赋不耐等多种因素作用导致，《医学从众录》言“痰之本，水也，源于肾；痰之动，湿也，主于脾；痰之行，气也，贮于肺”，其认为痰饮的产生主要责之肺脾肾

三脏，肺虚宣发肃降不利，气机不畅，气不行津，津液运化不利则停而为痰为饮。王清任《医林改错》云“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀”。《诸病源候论》指出“诸痰者，皆由血脉壅塞，饮水积聚而不消除，故成痰也”。清代唐容川《血证论》言“内有瘀血，则阻碍气道，不得升降。气壅则水壅，水壅即为痰饮”。从上述观点中，不难看出，痰、瘀、气虚之间可互为因果，气虚血行不畅，滞留而成瘀，痰瘀反过来又壅塞气道，气郁津停，痰浊内生，损伤正气，卫外不固，易于感邪，形成恶性循环。痰（痰浊、痰热）瘀作为多种余邪的复杂产物，具有一个逐渐产生和积累的过程，形成后并未立刻导致COPD的急性发作，而是伏藏在内，待时而发，暗耗气血，这种“伏藏而发”“留而后发”的特性正是“因加而发”理论中的“故邪”“伏邪”的致病的体现。现代研究认为，吸烟、职业因素、空气污染、遗传等因素与COPD的发生息息相关，在长期的病因刺激下，患者可有气道黏液高分泌、肺组织微循环高凝状态等生理变化[4-5]造成黏液纤毛的清除功能损伤，肺血管内皮细胞失调，血小板凝聚等变化，引起气道管腔狭窄、肺功能下降等不良后果，降低对吸入细菌和颗粒的清除能力，增加气道病原菌的定植[6]，从而增加了COPD急性发作的可能性。2）新邪：外邪引内，相加而发。《诸病源候论·病气候》提出“肺主气，肺气有余，即喘咳上气。若又为风冷所加，即气聚于肺，令肺胀”，明确指出外邪的引动是肺胀发作的重要诱因。《金匮要略编著》言“风伤于卫，内夹痰涎，雍逆肺气，上逆奔腾，故喘而燥，是为肺胀”，认为内有痰饮，外感邪气，两者共同作用导致肺气壅塞，上逆胸中，发为咳喘，是肺胀的主要病机。《症因脉治·喘证论》有记载“肺胀之因，郁结于先，耗伤肺气，复感外邪，肺气雍滞，则肺胀作矣”，指出肺胀内有伏邪的前提下，感染外邪是病情加剧的主要诱导因素。在AECOPD的前期，虽然痰瘀在内伏藏积累，但是由于此时正邪力量相当，所以并未立即发病，若再感外邪，患者正虚卫弱，非但不足以祛邪外出，邪气反而由肌肤腠理、皮毛孔窍而深入，与内伏之痰瘀相加，增强了邪势，壅塞气道，导致AECOPD，临床常见恶寒发热、鼻塞流涕、头身困重等表证，主要表现为咳嗽、咯痰、胸闷、气喘加重，病情危急时甚至呼吸难续。

2.2　病机　疾病的本质是邪正力量的动态变化，《黄帝内经》云“正气存内，邪不可干”。正气指人体正常功能及所产生的各种维护健康的能力，包括自我调节、适应环境、抗邪防病及康复自愈能力。相对而讲的邪气泛指如外感六淫、七情内伤、疫疠之气等人体内外各种具有致病或损伤正气作用的因素。正气充足则邪气不能入里，反之亦然，而任何疾病的发生与发展都离不开正邪的互相作用，AECOPD正是正邪斗争的动态变化的结果。1）邪盛正衰导致急性加重：COPD可由等多种呼吸道疾病迁延不愈而来，病之初起，正气未虚或虚之不甚，虽不能驱邪外出，邪之势力亦不足以立刻导致疾病发作，此时，正气和邪气相持，保持着一种暂时的平衡。此后，邪气稽留，通过多种作用影响脏腑功能，导致气血津液代谢失常，痰瘀在正邪相持之下缓慢形成，但由于并未立刻达到可以致病的质变点，患者症状相对稳定，处于AECOPD的发病前期。若再次感受外邪，邪气入里与痰瘀等“故邪”相互作用，邪气的势力得到明显加强，正气被进一步削弱，不足以自我恢复，正邪平衡的局面就会被打破，量变产生的痰瘀开始出现致病的质变，郁闭肺气，肺宣发肃降不利，气逆胸中，导致COPD的急性加重，临床常见呼吸困难、痰量增多、脓性痰、咳嗽、喘息等症状。2）正邪变化预后不同：急性加重期出现邪盛正衰，导致临床症状的加重，伴随着疾病的发展，存在着两种可能的疾病转归。（1）邪燔正微者，转为重症、危症，甚至死亡。AECOPD患者失治、误治或合并症较多，随着病程的进化，邪气若进一步加强，正气日渐衰微，可出现痰蒙神窍证、正虚喘脱证等危重证候，甚至出现正气不复，阴阳离决，危害患者生命的情况。研究发现，COPD患者常合并心血管疾病、骨骼肌功能障碍、代谢综合征、骨质疏松、抑郁、焦虑、肺癌等慢性病，对AECOPD次数、疾病进程，死亡率均有重要影响[7-10]。（2）正邪再次平衡者，症状缓解，进入稳定期。在急性期采取及时合理的治疗手段以后正气得固，尽管仍然存在正虚的情况，但邪气势力也被进一步削弱，二者再次因为势力相当暂时保持着一种微妙的平衡，转为COPD的稳定期，需要注意的是，由急性加重转化为稳定期往往伴随着正气的进一步削弱，仍然存在再次加重的可能性。

3　基于“因加而发”理论讨论COPD的防治

3.1　发病前　COPD多由“咳嗽”“支饮”“喘证”“肺胀”等其他肺系疾患反复发作，迁延不愈而成。肺主气，司呼吸，外合皮毛，开窍于鼻，肺为娇脏，不耐寒热，易于感邪。COPD发病之前，当以“未病先防”为原则，着眼于可发展为COPD的肺系疾病的防治，甄别高危和易感人群，在“邪伏”时期进行早期干预，通过指导其调整生活方式，做到起居有常、饮食有节、精神内守、劳逸结合、外邪避之有时等诸多方面，强健体魄，增强人体正气，以期达到阴平阳秘、邪气难犯的目标。

3.2　急性加重期　外邪内邪共同作用，以驱邪为主，兼顾扶正。急性加重期“新邪”“故邪”相互引动，这一时期，邪气势力胜于人体之正气，以实邪为主兼有正虚，因不同邪气的性质不同而临床症状各有其特异性，常见风寒袭肺、外寒内饮、痰热壅肺、痰浊阻肺、痰蒙神窍等证[11]，故治疗上可遵循“急则治其标”的原则，针对邪实的不同，辨证采用清热、涤痰、活血、宣肺、开窍等

方法削弱邪势，同时顾护气阴，调节本虚。李锐等研究发现由二陈汤合三子养亲汤加减化裁而成的自拟化痰清肺汤有止咳平喘、燥湿化痰、理气宽胸之效，可改善AECOPD患者肺功能，明显减轻炎症反应[12]。华文山等研究结果提示苏黄止咳汤能够抑制COPD患者血清炎性细胞因子水平，有效改善患者肺功能和生活质量[13]。李仕雄观察发现自拟培土生金汤联合寒热并用法治疗COPD具有显著的临床效果，可明显缓解患者临床症状和随访1年内急性加重发作次数[14]。李艳青等研究发现以降气平喘、活血祛瘀为主要功效的加味三拗汤可促进痰液引流、改善AECOPD患者肺通气作用，缓解AECOPD患者临床症状体征[15]。

3.3 稳定期 固扶正气，防于外感。稳定期邪实已弱，而本虚显露，正气和邪气再次恢复了动态平衡，但这种平衡之下，仍然存在痰瘀胶着难去，缠绵稽留，本虚明显的情况，临床以尤以肺气虚、肺脾气虚、肺肾气虚、肺肾气阴两虚的虚证为主。故治疗上应该以补虚扶正为主，调补脏腑功能，兼顾驱邪，化痰祛瘀，同时防范外感，减少再次出现急性加重的可能性。李凤对88例随机分组的COPD稳定期患者进行临床试验观察后发现，以温补肺脾肾、活血化瘀为主要功效的固本祛痰化瘀汤能有效改善COPD稳定期患者临床症状，加强肺功能，促进机体恢复，提高生活质量[16]。梁桂林研究发现，固本宣肺汤结合沙美特罗替卡松粉吸入剂可有效地缓解COPD稳定期患者的临床症状，抑制气道炎症反应，提高免疫球蛋白水平，增加运动耐力，提高治疗疗效[17]。

综上所述，COPD以“外邪引动内邪”作为重要疾病特点，从中医发病学理论“因加而发”的角度出发对COPD进行探讨，辨析在疾病发生和发展过程中的多样化病因和正邪动态变化，可为临床上中西医结合防治COPD提供思路，以期减少急性加重次数，延缓COPD疾病进程，提高患者生存质量。

参 考 文 献

[1] 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重（AECOPD）诊治中国专家共识（2017年更新版）[J]. 国际呼吸杂志，2017，37(14)：1041-1056.

[2] 孔令怡. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证候要素分布规律临床研究[D]. 北京：北京中医药大学，2015.

[3] 李正欢. COPD中医病机变化规律研究与应用[D]. 成都：成都中医药大学，2018.

[4] 张芙蟒，马超，余小萍. 从痰、热、瘀论治慢性阻塞性肺疾病急性加重期的研究概述[J]. 中国中医急症，2016，25(12)：2308-2311.

[5] 郑延龙. 慢性阻塞性肺疾病气道黏液高分泌机制研究[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(74)：29-31.

[6] 罗小蓉，王东. 浅析中医“伏邪”与慢性阻塞性肺疾病（COPD）的辨治关系[J]. 全科口腔医学杂志，2019，6(5)：24-25.

[7] 刘嘉琪，阚诗云，朱雪，等. 慢性阻塞性肺疾病中医证候演变规律研究概述[J]. 辽宁中医药大学学报，2019，21(1)：76-79.

[8] 留永健，田欣伦，郭兮恒，等. 慢性阻塞性肺疾病合并焦虑抑郁患病调查[J]. 中国呼吸与危重监护杂志，2020，19(5)：425-429.

[9] 王俊. 自拟活血祛瘀化痰汤治疗慢阻肺合并肺心病的临床疗效[J]. 实用中西医结合临床，2020，20(8)：126-127.

[10] 成玮，陈平. 慢性阻塞性肺疾病与合并症[J]. 中国医师杂志，2019，21(10)：1141-1143.

[11] 世界中医药学会联合会. 国际中医临床实践指南 慢性阻塞性肺疾病[J]. 世界中医药，2020，15(7)：1084-1089.

[12] 李锐，崔秋黎，王文章. 自拟化痰清肺汤辅助治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效观察[J]. 环球中医药，2020，13(9)：1530-1533.

[13] 华文山，杨玉荣. 苏黄止咳汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效观察[J]. 湖北中医杂志，2020，42(8)：10-13.

[14] 李仕雄. 自拟培土生金汤联合寒热并用法治疗慢阻肺急性加重期疗效观察[J]. 实用中医内科杂志，2020，34(7)：126-128.

[15] 李艳青，谢荃. 加味三拗汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者中医症状积分及血气分析指标的影响[J]. 四川中医，2020，38(5)：98-100.

[16] 李凤. 固本祛痰化瘀汤应用在慢阻肺稳定期患者的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(103)：239-240.

[17] 梁桂林，罗毅，王彬，等. 固本宣肺汤治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病疗效及对免疫功能的影响[J].中华中医药学刊，2020，38(8)：183-186.

（收稿日期2020-12-15）

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

·证治探讨·

从伏邪论治儿童过敏性紫癜探析*

穆　静[1,2]　王耀献[1]　胡　艳[2]　郝　静[2]
（1.北京中医药大学，北京 100029；2.国家儿童医学中心，首都医科大学附属北京儿童医院，北京 100045）

中图分类号：R554+.6　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1024-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.021

【摘要】 过敏性紫癜发病具有伏邪致病的特点：患儿先天禀赋异常，素体多湿热内伏、饮食积滞、瘀血阻络，当感受六淫邪气或疫疠之气，内外相扰，正邪交争，正邪平衡被打破而发病。因此，治疗过敏性紫癜，侧重从外感伏邪和湿热、饮食积滞、瘀血等内伤伏邪辨证论治，祛除外因，攻逐宿根，调理体质，预防复发。

【关键词】 过敏性紫癜　儿童　伏邪　治未病

Treatment of Henoch-Schonlein Purpura from the Theory of "Hidden Pathogen"　*Mu Jing, Wang Yaoxian, Hu Yan, Hao Jing.　Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China.*

【**Abstract**】 Henoch-Schonlein purpura has the characteristics of the theory of "hidden pathogen". The children were born with abnormal endowments. The body had hot and humid pathogen as well as dietary stagnation. Blood stasis also obstructed collaterals. When the body was attacked by the six climate pathogenic factors, the pathogenic factors and evil qi fought, then the disease occurred. Therefore, the treatment of allergic purpura focuses on the differentiation of symptoms and signs from exogenous pathogenic factors, such as dampness and heat, dietary stagnation and blood stasis, etc., to dispel external causes, attack persistent roots, regulate physique and prevent recurrence.

【**Key words**】 Henoch-Schonlein purpura; Children; Hidden pathogen; Preventive treatment

过敏性紫癜（HSP）是一种全身性小血管炎，常于儿童时期发病，可累及皮肤、关节、消化道、肾脏、神经系统等多个器官。本病以冬春季节发病居多[1]，但一年四季均可发病。HSP的发病原因及发病机制复杂，目前研究认为[2-4]，感染、药物、疫苗、食物、环境、遗传等都是HSP发病的诱因，临床观察以前期感染为主。发病机制涉及免疫紊乱、凝血和纤溶机制紊乱以及遗传易感性等方面。HSP属中医学"血证""紫癜""葡萄疫"等范畴。诸多医家认为，该病多因外邪侵袭营分及血分所致，亦与内伤、胎毒有关。本病起病隐匿，复发率高，发病6个月内易出现肾脏受累，与伏邪致病有诸多相似之处。本文将探讨伏邪与HSP的关系，为HSP的防治提供思路。

1　伏邪学说源流

伏邪的概念是指"藏于体内而不立即发病的病邪"。伏邪学说最早源于《素问·阴阳应象大论》曰"冬伤于寒，春必病温；春伤于风，夏生飧泄；夏伤于暑，秋必痎疟；秋伤于湿，冬生咳嗽"，这一理论影响了后世伏气温病学说的形成。清代王燕昌《王氏医存》曰"伏匿诸病，六淫、诸郁、饮食、瘀血、结痰、积气、蓄水、诸虫皆有之"。伏邪又有外感伏邪与内伤伏邪之分，两者相互作用，继发病理邪气，导致病情迁延反复。

2　从伏邪学说探讨HSP的病因病机

2.1　外感伏邪

《外科正宗·葡萄疫》曰"感受四时不正之气，郁于皮肤不散，结成大小青紫斑点，色若葡萄，发在遍体……邪毒传肾，牙根出血，久则虚人，斑渐方退"。诸多医家认为，HSP是由于感受六淫邪气或疫疠之气而发病。小儿为稚阴稚阳之体，感受外邪后，若没有积极治疗和调护，邪气不能完全清除，从而潜伏体内。邪气郁久则化热，热久则耗气伤精。当再次感邪或正虚邪盛时，可能会引起疾病发生或反复发作，迁延难愈。研究[5]显示，约50%的HSP患儿发病前有呼吸道感染或消化道感染的病史，多与A群乙型溶血性链球菌感染及幽门螺旋杆菌感染有关，其他相关的病原体为肺炎支原体、柯萨奇B组病毒、金黄色葡萄球菌、流感嗜血杆菌等。

2.2　内伤伏邪

正气存内，邪不可干，邪气内存，多由于正气不足、

*基金项目：闫慧敏全国名老中医药专家传承工作室（国中医药人教发[2016]42号）

脏腑功能失调，驱邪不尽，邪气留恋，转酿为伏邪，遇感而发。

2.2.1 湿热内生 《张氏医通·湿热》曰“湿病本不自生，因热而怫郁，不能宣行水道，故停滞而生湿也。况形盛气弱之人，易为感受”。小儿肝常有余，脾常不足，若贪食凉饮，致脾阳受损，运化无力，水湿内停，易从阳化火，致湿邪化热，湿热内蕴，时逢外邪，内外招感，导致疾病发生。湿邪性浊黏腻，与热邪相搏，如油入面，湿热之邪，攻之不可，散之不去，日久正虚邪恋，导致本病反复发作，缠绵难愈。

2.2.2 饮食积滞 隋代巢元方《诸病源候论·患斑毒病候》所云“斑毒之病，是热气入胃，而胃主肌肉，其热挟毒蕴积于胃，毒气熏发于肌肉，如蚊蚤所啮，赤斑起，周匝遍体”。小儿脾胃运化不足，饮食不节易导致食积于内，积久化热，邪伏中焦。或过食肥甘厚味，滋生湿热；或进食不适之物，如海鲜腥味、不良药物，聚生内热及毒邪内聚；或食生不化，虫积内生，湿滞热壅等，皆可致内热聚生，外发肌肤，内蕴肠胃，而成紫癜，出现腹痛。如据报道，食物过敏是导致HSP的常见诱因，占HSP发病因素的22.26%，袁菲[6]认为，常见的致敏食物主要包括奶制品、牛羊肉及海产品，以高蛋白类为主。饮食控制能够有效地减轻消化道症状的发生，减少皮疹复发，从而改善HSP患儿近期疗效及远期预后。

2.2.3 瘀血阻络 清代唐容川《血证论》云“凡事物有根者逢时必发，失血何根，瘀血即成根也，故反复发着，其中多伏瘀血”，可见血瘀体质是导致紫癜反复发作的隐患。外感内伤等各种原因导致血不循经，产生紫癜，瘀血日久不去，或瘀而化热，热迫则血溢脉外，紫癜反复；或瘀久耗伤气血，血虚则脉络失养，气虚则血失统摄，血瘀不去新血不生，由实致虚，故紫癜迁延不愈。现代医家[7-8]认为，血瘀是儿童HSP病理病机的关键，且贯穿疾病始终，治疗过程中活血化瘀至关重要。

2.3 先天禀赋

《灵枢·决气》“两神相搏，合而成形，常先身生，是谓精”，指出来源父母的先天之精是人生长发育的先天之本，是小儿五脏六腑、四肢百骸、皮肉筋骨等后天形体生长的原动力。胎孕期间因母亲饮食起居及情志等影响，形成小儿先天伏邪。研究发现气虚质、阴虚质、湿热质、瘀血质等体质的儿童可能是HSP发病的主要人群[9]。有HSP家族史患儿发病率较高。目前研究[10-11]发现HSP的发病与多种基因的异常有关，如人类白细胞抗原HLA-DQAI、HLA-B35、HLA-DRB1、家族性地中海基因、血管紧张素转化酶基因、甘露聚糖结合凝集素基因、血管内皮生长因子基因、PAX2基因等均可能与HSP的发病有关。

邪气能够伏留体内有着复杂的病因病理学机制，是一个动态的多因素共同参与的结果，与邪气性质、邪气盛衰、正气足虚、先天禀赋等密切相关。当内外相感，正邪相争，正邪平衡被打破的情况下，伏邪才引发致病。

3 从伏邪学说探讨HSP的治疗方法

基于伏邪学说治疗HSP，侧重从外感伏邪和湿热、饮食积滞、瘀血等内伤伏邪辨证论治，祛除外因，攻逐宿根，调理体质，预防复发。治疗方法上应因势利导，邪在外者宜祛之，邪在内者或透之或消之或下之。

3.1 祛除外因，使邪无所藏

六淫邪气和疫气是导致HSP的主要因素，改善生活环境，避免感染是预防HSP发病及复发的主要措施。若外邪内伏，应及早治疗，使邪无所藏。通过长期临床发现，患儿风邪内伏，可出现反复荨麻疹或紫癜瘙痒，遇风加重；热邪内伏，可出现反复发热、咽痛、口腔溃疡或疹色鲜红或手掌大小鱼际发红，口唇色红，尿色黄；湿邪内伏，可出现困倦、食欲减退、大便黏腻不爽。治疗时，在清热凉血消斑的基础上，针对不同邪气给予疏风、清热、祛湿、宣透、凉血活血等治法。常选用金银花、连翘、僵蚕、蝉蜕等辛凉甘寒之品祛风清热；防风、羌活、独活、白芷等辛温之品祛风胜湿；白花蛇舌草、蒲公英、贯众等苦寒之品清热解毒；石膏、知母等甘寒之品清气分热；水牛角、生地黄、赤芍、牡丹皮等咸寒之品清血分热。

小儿为纯阳之体，感邪易于化热，或多种病邪郁久化热，热伤血络为本病的初始病机，且热邪潜伏，遇感而发，导致本病迁延反复、缠绵难愈。笔者临床选用升降散加减治疗HSP热邪内伏者取得良好的临床疗效。升降散方药仅4味，其中僵蚕、蝉蜕皆升浮之品，纯走气分，二药相配旨在升阳中之清阳；姜黄、大黄皆苦寒降泄之品，既走气分，又行血分，二药相合旨在降阴中之浊阴。4药相伍，宣通三焦，条达气血，使周身气血流畅，则火热之邪可得宣泄疏发。

3.2 祛除伏邪，使邪无所依

在辨证施治的基础上，治疗HSP重在清除伏邪，调理体质，使邪气无所依附，达到治未病的效果。内伤伏邪包括湿热、积食、瘀血、气郁等病理因素。

HSP患儿多有饮食不节、过食肥甘厚味、贪凉等不良饮食习惯，面红、口臭、大便干者多有胃肠积热或食积；大便黏腻不爽、舌苔黄厚腻者多为湿热内蕴。湿热困阻，影响三焦气机，水液代谢，日久则耗气伤阴，导致本病反复缠绵。具体治疗可采用三焦分治之法，在上焦者芳香化湿，在中焦者健脾祛湿，在下焦者淡渗利湿，笔者临床常选用三仁汤或温胆汤配伍保和丸，清热利湿、宣畅气机、消食化积。紫癜暗红或瘀斑伴舌质色暗者多伴瘀血。“瘀血内阻”为本病的核心病机，活血止血应贯穿始终。急性期多热入血分，可选用犀角地黄

汤加减，后期阴虚血热可选用清营汤加减，紫癜缓解期多为气血两虚血瘀证，宜养血活血，可选用桃红四物汤加减[12]。

青紫合剂是首都医科大学附属北京儿童医院临床治疗小儿HSP热毒血瘀证的协定处方，由青黛、紫草、丹参、贯众、茵陈、白芷、寒水石、威灵仙组成。其中青黛、紫草、丹参为君药，紫草气味苦寒，而色紫入血，故清理血分之热；青黛清热解毒，凉血消斑，两药相配针对主症清热解毒、凉血止血；丹参活血化瘀，凉血消痈，茵陈清热利湿，贯众清热解毒，3药为臣药，分别针对内伏瘀血、湿热及毒邪。白芷、寒水石、威灵仙为佐使，祛风除湿、清热泻火。全方选药精当，既入血分、又走气分，清内伏之热、解内伏之毒、化内伏之瘀，兼祛风除湿。

4　病案举隅

患儿，男性，10岁，2019年8月主因“双下肢皮疹8 d伴腹痛3 d”入院，入院后查体：双下肢可见较密集鲜红色紫癜，大小不等，对称分布，稍高出皮肤，压之不褪色，腹软，剑突下及脐压痛，四肢关节无肿痛，舌质红，苔白腻稍黄，脉浮滑数。辅助检查：血常规正常；尿常规：未见异常；凝血功能：D-二聚体升高，余阴性；抗核抗体、抗DNA抗体均阴性；消化道B超提示十二指肠、左上腹空肠壁肿胀增厚，较厚处分别约：0.6 cm、0.4 cm。追问病史，发病前2周有上呼吸道感染，目前仍有咽部不适，食欲不振，大便干，既往嗜食生冷及肥甘厚味，体胖，平素口臭、大便稍干。根据患儿临床表现、体征、实验室检查符合HSP（皮肤腹型）诊断，辨证为风热外侵兼痰湿内蕴证。西医予禁食补液、静点维生素C、奥美拉唑等治疗。中药治以疏散风热、凉血解毒、化湿和胃，方以银翘散、清营汤合平胃散加减：金银花9 g，连翘9 g，牛蒡子9 g，荆芥穗9 g，僵蚕9 g，青黛3 g，紫草9 g，赤芍9 g，白芍9 g，牡丹皮9 g，玄参9 g，厚朴9 g，苍术9 g，陈皮9 g，藿香9 g。5剂，水煎服，每日1剂。2 d后患儿腹痛缓解，紫癜较前消退，予无糖米汤饮食，余治疗同前。5 d后，患儿无腹痛，紫癜明显消退，监测尿常规未见异常，予小米粥饮食。住院7 d出院，嘱出院后免动物蛋白饮食，避免剧烈运动，每周监测尿常规。2周后门诊复诊，患儿双下肢紫癜仍有反复，紫癜颜色偏暗，活动后明显，发力倦怠，无腹痛，但食欲欠佳，舌暗红，苔仍白腻，脉弦滑。考虑湿邪未除，血瘀阻络，予三仁汤合血府逐瘀汤加减，方药如下：杏仁9 g，生薏苡仁30 g，白蔻仁6 g，淡竹叶6 g，通草6 g，滑石9 g，法半夏6 g，厚朴9 g，青黛3 g，紫草9 g，桃仁9 g，赤芍9 g，枳壳6 g，丹参9 g，14剂，水煎服，日1剂。仍忌动物蛋白饮食。1个月后门诊复诊，患儿紫癜未再反复，监测尿常规阴性，食欲改善，舌苔薄白，嘱免鱼虾清淡饮食，继续监测尿常规。6个月后电话随访感冒后紫癜偶有少量反复，无腹痛，尿常规阴性。

5　结　语

HSP符合伏邪发病特点，以伏邪学说辨证论治，可以提高临床疗效。过敏性紫癜性肾炎是其常见并发症，直接影响HSP的远期预后，但目前尚无有效的预防方法。过敏性紫癜性肾炎的特点是“发则有证可辨，伏则无机可循”，针对无机可循的特点，积极寻找体内“遗邪”“先证而治”，伏邪理论提供了认识这类疾病的思路，并在治疗上突破“依证而治”的限制，及早治疗，改善预后。

（本文作者穆静为北京中医药大学以研究生同等学力申请博士在职人员）

参　考　文　献

[1] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志，2013，51(7)：502-507.
[2] Li YY，Li CR，Wang GB，et al. Investigation of the change in CD4+ Tcell subset in children with Henoch-Schonlein purpura[J]. Rheumatol Int，2011(21)：13-15.
[3] Novak J，Moldoveanu Z，Renfrow MB，et al. IgA nephropathy and Henoch-Schonlein purpura nephritis：aberrant glycosylation of IgA1，formation of Ig A1-containing immune complexes，and activation of mesangial cells[J]. ContribNephrol，2007(157)：134-138.
[4] 杨华彬，易著文. 过敏性紫癜肾炎病因及发病机制[J]. 中国实用儿科杂志，2009，24(2)：102-105.
[5] 杨绪娟，胡瑜霞. 过敏性紫癜的研究进展[J]. 皮肤病与性病，2017，39(2)：105-108.
[6] 袁菲. 常见过敏原的种类和预防对策[J]. 中国临床医生杂志，2014，42(12)：3-5.
[7] 闫亚飞，陈思馨，崔瑞琴. 崔瑞琴治疗儿童过敏性紫癜肾炎经验[J]. 辽宁中医杂志，2017，44(5)：924-925.
[8] 王林群，刘晓鹰. 刘晓鹰活血化瘀法治疗小儿紫癜性肾炎经验[J]. 吉林中医药，2011，31(12)：1154-1155.
[9] 关键，周志，张莉. 中医体质与小儿过敏性紫癜的联系[J]. 内蒙古中医药，2017，37(7)：114-116.
[10] 杜帆帆，姜红. 过敏性紫癜相关基因多态性研究进展[J]. 中国实用儿科杂志，2017，32(8)：627-630.
[11] 孟德雪，张君. 儿童紫癜性肾炎血管紧张素原基因多态性分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(61)：3-4.
[12] 顾国祥，徐玲，杨丽霞，等. 李乃庚治疗儿童过敏性紫癜心法[J]. 江苏中医药，2018，50(3)：13-14.

（收稿日期2020-12-02）

·证治探讨·

从阴火理论论治支气管扩张症迁延期

吴梦滔[1] 林 琳[2△]
(1.广州中医药大学,广东 广州 510120;2.广东省中医院,广东 广州 510120)

中图分类号:R562.2+2 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-1027-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.022

【摘要】 目前临床治疗支气管扩张症效果欠佳,迁延期易反复发作,严重影响患者的生活质量。笔者运用阴火理论论治支气管扩张症,提出脾胃虚弱,元气不充,阴火内生伏肺,气火关系失衡,是导致支气管扩张症迁延期反复急性加重的病机,治疗时宜益气健脾,甘温除热,并在此基础上升阳散火,扶正祛邪,能取良效。

【关键词】 支气管扩张症 迁延期 李东垣 阴火理论

支气管扩张症(以下简称支扩)是由各种原因引起的支气管树的病理性、永久性扩张,导致反复发生化脓性感染的气道慢性炎症,临床表现为或反复性咳嗽、咳痰,有时咳脓痰或伴有咯血[1]。支扩近年来的发病率、发病率和死亡率均在增加[2]。目前其病因学暂不明确,国内有研究发现特发性、感染后(包括结核后)及免疫功能缺陷是支扩的常见病因[3-4],西医治疗以抗感染治疗、祛痰治疗、改善气道受限、止血和手术介入治疗等为主[1]。

古代医籍中并无“支扩”之病名,由于其以“咳嗽”“咯血”为主症,可归属于中医学“咳嗽”“肺痈”“咯血”等范畴[5-6]。支扩的病因包括外因、内因。外因主要为六淫之邪,风、寒、燥、热之邪外袭入肺,损伤肺络;内因包括饮食不当、情志刺激、肺体素虚等。治疗上,根据疾病不同阶段分期辨证而治,急性期患者咳剧、咳黄脓痰、甚至出现咯血,多治以清热化痰、凉血止血,迁延期病症表现为偶有咳嗽咯痰,伴有脏腑亏虚、血瘀内阻证候,治疗宜在补肺脾肾,兼以清热化痰止咳,活血化瘀。临证中,部分患者可以收到满意疗效,但也有部分患者疗效不显,反复加重。鉴于此,通过总结各医家的相关论著及经验发现,许多支扩患者迁延期急性加重时均具有肺热和脾虚的证候特点。部分医家运用补土派李东垣的阴火理论,结合支扩的病因病机和脏腑证候特点,认为脾虚是支扩迁延期反复加重的病因,而阴火内生伏肺,“火与元气不两立”为其核心病机,通过补脾胃、泄阴火,调节气火关系的治法,在临床上可以收到不错疗效。现将相关认识介绍如下。

1 支扩病机探究

支扩迁延期的病机为本虚标实,虚实夹杂,肺、脾、肾虚为本,痰、瘀、热(火)为标[7-8]。支扩发病的根本原因为肺体虚弱,这些患者先天禀赋不足,素体肺气亏虚或者肺阴虚,导致风、寒、热、燥等六淫之邪侵袭娇肺,肺失宣肃,津液不布,气逆上作而咳;外邪蕴久化热,灼津为痰,痰热壅滞,热盛肉腐成脓,乃至热盛迫血妄行,损伤肺络,发为“咯血”,血溢脉外留滞成瘀血。《济生方·吐衄》云“夫血之妄行也,未有不因热之所发……乃吐衄”。热(火)则是影响疾病发生、发展的根源,是导致支扩咯血的主要病机,痰、瘀是支扩的病理产物,同时又反过来影响疾病的进程,导致疾病迁延难愈,反复发作。此外,邪热也损伤肺气、肺阴,加重了素体气阴亏虚的证候。脾为肺之母脏,肺脏虚弱,病久及母,导致肺脾气虚,脾虚则不能化生水谷精微,无法滋养肺脏,更加重肺脏虚损,同时脾虚津液输布失职,酿成新痰,致新痰旧痰不绝。《仁斋直指方》云“肺为气之主,肾为气之本”,久咳不仅损伤肺气,而且“久病及肾”,同时肺脾气虚,金水相生,先天之本无法得到后天之本的充养,也导致肾脏亏损。

2 阴火理论与支扩

2.1 阴火理论的基础 关于阴火理论,历代医家认为其起源于《素问·调经论》中关于“阴虚则内热”的论述“帝曰:阴虚生内热奈何?岐伯曰:有所劳倦,形气衰少,谷气不盛,上焦不行,下脘不通,胃气热,热气熏胸中,故内热”。这篇文字虽未明确提出“阴火”二字,但已说明内伤正气而导致发热的发病机理。《素问·调经论》又指出“夫邪之生也,或生于阴,或生于阳。其生于阳者,得之风雨寒暑,其生于阴者,得之饮食居处,阴阳喜怒”。其中的阴邪与阳邪,分别对应的是内伤之邪与外感之邪,内伤之邪侵袭机体,“邪之所凑,其气必虚”,损伤机体脏腑气血,正气不足而生热。因此,“阴火”指的是内伤之邪导致的火(热)内蕴的一种病理状态。李东垣基于上述含义对“阴火”理论进一步阐述和发展,《脾胃论·脾胃胜衰论》中云“夫脾胃不足,皆为血病。是阳气不足,阴气有余,故九窍不通”。此外,《脾胃论》

△通信作者(电子邮箱:drlinlin620@163.com)

《内外伤辨惑论》《兰室秘藏》及《医学发明》4部著作的共43处出现“阴火”一词[9]，含义各不相同，包括心火、肾火、脾火、肺火、相火、经脉之火、五志之火等。因此可以看出，“阴火”的主要病位在脾胃，并与多个脏腑经络相关。病机方面，李东垣继承了《黄帝内经》的“阴火”内涵，认为内伤之邪引起的脾胃虚弱，导致中焦气机升降失职，清阳不升，浊阴不降，郁而化火。李东垣在原来基础上还提出新的理论，认为“内伤等病是心肺之气已绝于外，必怠惰嗜卧，四肢沉困不收，此乃热伤元气”，提出“火与元气不两立，一胜则一负”的观点，二者互为因果，形成“气虚–发热–气虚”的恶性循环。气火关系失调是阴火致病的核心病机。治疗方面，根据其病理性质，李东垣确立“补脾胃，泄阴火”治法，代表方剂有补中益气汤、升阳益胃汤和补脾胃泻阴火升阳汤等。

2.2　从阴火理论认识支扩　支扩迁延期患者由于肺金虚弱，子病及母，日久导致其母脾亏虚。李东垣言“肺金受邪，由脾胃虚弱不能生肺，乃所生受病也”。脾为“后天之本”“气血生化之源”，主要生理功能是主运化，脾运不健，则内生阴火袭肺，且阴火损耗元气，致气火关系失衡，导致疾病反复急性加重，迁延难愈。现代医学认为，支扩的发病和定植菌引起的感染及气道炎症反应有密切的关系。Cole“恶性循环”假说认为，在遗传易感背景下，病原菌定植在气道中，引起慢性支气管感染，这种慢性支气管感染引起支气管炎症持续存在，这反过来促进了支气管树中的病原菌的定植和感染[10]。而当机体免疫力下降时，定植菌变成优势菌，引起支扩再感染，导致其急性加重。而中医学中“火热之邪”和“炎症反应”相类似[11]，结合中医取象比类的思维，王书臣[12]认为热毒（炎症）即由阴火引起，贯穿于疾病始终，各种内外因导致脾胃亏虚，内生阴火，脾虚肺失所养，阴火乘虚入肺络，耗损肺气，烧灼肺脏，进一步耗损元气，元气无力制约阴火，致气火关系失衡，最终阴火独盛于内，伤其气则肺失宣肃降，伤形则肺络扩张，形成支扩。苗青[13]、边永君[14]看法与其类似，他们从临证中观察到迁延期患者急性加重时同时存在肺热证候（咯吐黄脓痰，甚至咯血）及脾气虚证候（食少纳差，乏力懒言，面色萎黄等），支扩患者肺热与脾虚形成矛盾，肺热盛则脾虚更重，脾充实则肺热有制，与李东垣提出的“火与元气不两立”正相吻合，认为肺脾气虚往往使机体的免疫功能下降，抗邪能力减弱，导致阴火（包括气道定植菌、慢性炎性反应等）为患，疾病急性加重，损伤元气，若元气充足则阴火内敛不发病，即“火与元气不两立，一胜则一负”，这是导致感染–复发–免疫功能抑制的恶性循环是导致疾病进展、反复发作的关键[15]。

3　健脾胃，泻阴火，调节气火关系为本病迁延期基本治法

3.1　补气健脾，甘温除热是根本　李东垣云“元气之充足，皆由脾胃之气无所伤，而后能滋养元气……脾胃之气既伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也”。支扩迁延期患者大多具有脾胃虚弱的表现：脾胃虚弱，则运化不健，气血生化乏源，四肢九窍、五脏六腑失养，则消瘦困倦，少气乏力；脾虚无法运化水湿，则痰湿内生而痰多；脾与胃居中焦调畅气机升降，脾胃受损则气机升降失职，肺间气机不利而咳嗽；中气不健，水谷精微生成不足，元气无法得到充养，则卫气不固，易受六淫外袭，导致疾病反复急性加重。李东垣认为，“脾虚，缘心火亢甚而乘其土也；其次肺气受邪，为热所伤，必须用黄芪最多，甘草次之，人参又次之，三者皆甘温之阳药也”“能补元气，甘能泻火”，现代药理研究认为这些药具有调节免疫、抗炎或抗菌、抗衰老等作用[16-18]，各医家临证时也首要重用黄芪，最大用量甚至用至30~80 g[12-13]，以提高补中培元之力。同时，此3味药也被李东垣作为补中益气汤、升阳益胃汤及补脾胃泻阴火升阳汤中补气健脾之要药，以行甘温除热之效。

3.2　升阳泄火，祛邪扶正是关键　《内外伤辨惑论·辨阴证阳证》言“脾胃之气不足，而反下行，极则冲脉之气逆而上，是无形质之元气受病也，系在上焦，心肺是也”。脾胃亏虚，则气机升降失职，清阳不升反而下行，郁而化为阴火，上袭心肺，潜伏于肺络、肺叶。“正气存内，邪不可干”，阴火盛则元气受病，“一胜则一负”，导致荣卫无法保卫机体，其人不任风寒，易造成感染，导致疾病反复急性加重。因此，我们在甘温补脾时，针对阴火伏肺的情况，注意采用具有升散之性的药物，“郁而发之”，既泄肺中之阴火，又恢复阳气的升发之能，临床中常使用升麻、柴胡、羌活、独活等辛甘或辛苦微寒之“风药”。“泻阴火以诸风药……是令阳气生，上出于阴分，末用辛甘温药接其升药，使大发散于阳分，而令走九窍也”“又引黄芪、人参、甘草甘温之味上行，充实腠理，使阳气得卫外而为固也”，则“阴气不病，阳气生矣”。但是，切不可选择过于温热之品，防止助生阴火，损耗元气。此外，支扩迁延期痰火未尽，肺脾肾虚，治疗兼以扶正祛邪，方选千金苇茎汤合金匮肾气丸加减，若气阴两虚，加生脉散扶其正气，若伴瘀血，则配伍当归、赤芍、丹参等活血化瘀[19]。

4　结　语

阴火的概念最早由《黄帝内经》中提出，由李东垣进一步的详细阐述，形成了较为完善的阴火理论。支扩作为一种慢性疾病，反复急性加重，迁延不愈，严重影响了患者的生活质量，但目前中西医多将治疗重点放在急性期，对于其迁延期反复加重也缺少良策。部分医家根据迁延期患者肺热与脾虚并存的证候，运用李东垣阴火理论进行论治，取得了一定疗效。脾胃受损，元气不充，阴火内生伏肺，气火关系失衡，是导致支扩迁延期反复急性加重的病机关键，治疗时宜益气健脾，甘温除热，并在此基础上升阳散火，扶正祛邪。“未

病先防，既病防变”，在迁延期积极调节气火平衡，使脾胃健运，元气充足，阴火得散，方能起缓解患者症状，减少急性加重次数，延长稳定期之效。因此，从阴火理论论治支扩迁延期，将为中医药防治支扩提供新思路。

参 考 文 献

[1] 蔡柏蔷，何权瀛，高占成，等. 成人支扩诊治专家共识(2012版)[J]. 中华危重症医学杂志(电子版)，2012，5(5)：315-328.

[2] Emer R，Bergin Hurley. Airway inflammatory markers in individuals with cystic fibrosis and non-cystic fibrosis bronchiectasis[J]. Journal of Inflamation Research，2013：1-11.

[3] Qi Qian WWLT. Aetiology and clinical characteristics of patients with bronchiectasis in a Chinese Han population：A prospective study[J]. Respirology，2015，6(20)：917-924.

[4] Guan Wei-Jie GYXG. Aetiology of bronchiectasis in Guangzhou，southern China[J]. 2015，5(20)：739-748.

[5] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南：西医疾病部分[M]. 北京：中国中医药出版社，2008：145-147.

[6] 张会永，张杰，马晓燕，等. 中医内科学症状术语规范化研究[J]. 辽宁中医杂志，2011，54(6)：1032-1033.

[7] 何德平，王维亮，黄颖. 支扩症中医辨证分型规律的文献研究[J]. 新中医，2012，44(12)：129.

[8] 张惠勇，李欣，倪伟，等. 支扩证中医辨证分型规律的研究[J]. 上海中医药杂志，2005，39(1)：16-17

[9] 陈洁. 李东垣阴火理论研究概况[J]. 中国中医药现代远程教育，2010，8(22)：1-3.

[10] Cole PJ. Inflammation：a two-edged sword-the model of bronchiectasis[J]. Eur J Respir Dis Suppl，1986，147：6-15.

[11] 周严严，赵海誉，王宏洁，等. 中医证候上火与生物标志物之间的相关性[J]. 浙江中医药大学学报，2019，43(1)：97-102.

[12] 王冰，樊茂蓉，崔云，等. 王书臣治疗支气管扩张症经验[J]. 中医杂志，2017，58(8)：647-650.

[13] 徐波，张静，樊长征，等. 苗青自拟补中柴前连梅汤治疗支气管扩张症稳定期经验[J]. 中华中医药杂志，2017，32(1)：163-165.

[14] 曲畅. “阴火理论”治疗支扩稳定期脾虚肺热夹瘀证的临床研究[D]. 北京：北京中医药大学，2018.

[15] 宋雪萍，苗青，王冰，等. 基于“火与元气不两立”理论治疗支气管扩张症思路[J]. 中医杂志，2016，57(6)：480-483.

[16] 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.

[17] 宋齐. 人参化学成分和药理作用研究进展[J]. 人参研究，2017，29(2)：47-54.

[18] 姜雪，孙森凤，王悦，等. 甘草药理作用研究进展[J]. 化工时刊，2017，31(7)：25-28.

[19] 刘超灵，庾慧. 从络病理论论治支气管扩张症迁延期[J]. 环球中医药，2018，11(10)：1624-1626.

（收稿日期2020-09-29）

（上接第1009页）

综上所述，感冒退热合剂治疗上呼吸道感染，临床疗效较为确切，可有利于体温、咽痛、鼻塞、流鼻涕等体征、症状的快速恢复及缓解，可显著降低患者血清学炎症指标，抑制炎性细胞因子的表达，减轻机体的炎症反应，提高机体免疫力；且无不良反应，用药安全性性高。

参 考 文 献

[1] 桂金艳，伍佳. 银黄口服液联合头孢唑林钠治疗老年急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 现代药物与临床，2019，34(6)：1726-1730.

[2] Lammour KA，AI-Saleh S，llaimnour WA. 1′areutal views of autihiotic use in children with upper respiratory tract infections in Dubai.L，uropeau[J]. Journal of Lutegrative Medicine，2019，29(8)：91-100.

[3] 万蕾. 我国抗生素滥用现状、危害及解决对策[J]. 科技经济导刊，2016，2(6)：133.

[4] 桂金艳，伍佳. 银黄口服液联合头孢唑林钠治疗老年急性上呼吸道感染的临床研究[J]. 现代药物与临床，2019，34(6)：1726-1730.

[5] 杨乐. 加味麻杏石甘汤对急性上呼吸道病毒感染患者免疫功能的影响[J]. 光明中医，2018，33(4)：509-510.

[6] 喻灿，王凌，李旭成，等. 感冒退热合剂治疗风热型感冒的疗效观察[J]. 中国中医急症，2017，26(1)：167-170.

[7] 喻灿，赵亮，李旭成，等. 感冒退热合剂的药理学研究[J]. 时针国医国药，2019，1(20)：80-82.

[8] 陈灏珠，钟南山，陆再英. 内科学[M]. 9版. 北京：人民卫生出版社，2018.

[9] 李建生，王至婉，李素云，等. 普通感冒中医证候诊断标准(2013版)[J]. 中医杂志，2014，64(4)：350-351.

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

[11] 赖克方，林玲，林江涛，等. 231例感冒患者的常见症状和体征的频率分布[J]. 国际呼吸杂志，2010，30(7)：388-390.

[12] 余衍亮，李炳金，刘肇庆. 青银注射液治疗上呼吸道感染风热证20例[J]. 中国中医急症，2010，19(8)：136-137.

[13] 朱迪，刘建华. 蓝芩口服液治疗上呼吸道感染疗效观察[J]. 贵州医药，2012，25(7)：125-126.

[14] 罗翌，郑丹文，李际强. 当代名老中医治疗急性上呼吸道感染的辨证治疗经验统计分析[J]. 中国中医药现代远程教育，2010，8(17)：183-184.

[15] 陈淑英. 蓝芩口服液治疗上呼吸道感染临床疗效分析[J]. 大家健康，2015，1(9)：113.

[16] 张甜，王至婉，赵栋梁，等. 普通感冒证素及证候特征分布规律的临床调查[J]. 中医研究，2012，25(11)：22-25.

[17] 周林，喻灿，刘毓玲，等. 感冒退热合剂治疗风热型感冒的免疫调节作用研究[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(21)：2618-2621，2617.

（收稿日期2020-09-03）

·证治探讨·

基于“少阳火郁”探讨柴胡类方联合火针治疗带状疱疹

李靖遐[1]　冯淑兰[1,2△]　郑会斌[3]

（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；3.湖南省资兴市第一人民医院，湖南 资兴 423400）

中图分类号：R752.1+2　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1030-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.023

【摘要】 带状疱疹是临床急性皮肤病，多属少阳火郁范畴。在辨证治疗的过程中，应重视少阳枢机的调理。柴胡类方是治疗少阳病核心方剂群，可解少阳火郁，治疗时可根据带状疱疹兼夹证的不同在小柴胡汤基础上灵活加减用药。火针则可以热引热、开门逐寇。两者联用可内外同治、病因病证双解，有助于拓展优化带状疱疹针药结合治疗思路。

【关键词】 带状疱疹　少阳火郁　柴胡类方　火针

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒引起的急性皮肤病。其主要表现为沿单侧周围神经分布的簇集性环形或条形水疱样皮疹，可伴有剧烈神经性疼痛[1]。流行病学调查显示[2]，带状疱疹在世界范围内广泛流行，发病率呈上升趋势，且随年龄增长而升高。若早期治疗不当，则多衍生难治的后遗神经痛，给患者身心健康造成极大的威胁。

中医药治疗带状疱疹历史由来已久，在治疗带状疱疹及预防相关后遗神经痛方面疗效明确。其中柴胡类方对病机为少阳枢机不利之急症疗效较好[3]，在带状疱疹急性期得到较为广泛的运用。火针疗法功擅止痛[4]，医家更多倾向于将其应用于治疗带状疱疹后遗神经痛。然根据笔者临床使用经验，在带状疱疹早期运用柴胡类方联合火针治疗可促进患者康复、减少后遗神经痛的发生。本文试从少阳火郁入手，探讨分析以小柴胡汤为底方的柴胡类方联合火针治疗急性期带状疱疹的理论依据，打破两者在带状疱疹分期上的应用局限，旨在为临床针药结合治疗带状疱疹拓展优化思路。

1　带状疱疹的治疗现状

西医治疗带状疱疹以抗病毒、营养神经、抗炎为主。目前临床常用的抗病毒药物主要是阿昔洛韦、伐昔洛韦等开环核苷类药物，而营养神经常用甲钴胺片，抗炎则多用糖皮质激素如泼尼松。然而抗病毒药多有头痛、胃肠道反应、过敏现象等不良反应[5]。目前西医预防和治疗带状疱疹后遗神经痛仍是难点。

带状疱疹属中医学“蛇串疮”“甑带疮”“缠腰火丹”等范畴。带状疱疹急性期多属阳证、实证。由于其多发于人身侧面，古代医家认为其发病多与肝胆郁热有关，故治疗上以“清热化湿、解毒化火”为法，多采用如龙胆泻肝汤等方剂。而在中医外治法方面则多用刺络拔罐、电针等法清热泻火、行气通络。针对带状疱疹后遗神经痛，多数医家则会选用火针治疗。

2　带状疱疹与少阳火郁的关系

2.1　病机属少阳火郁　《证治准绳·缠腰火丹》[6]中记载“心肾不交，肝火内炽，流入膀胱，缠于带脉，故如束带”。陈实功的《外科正宗》[7]则言“火丹者，心火妄动，三焦风热乘之，故发于肌肤之表”。带状疱疹基本病机中以肝胆湿热最为常见。情志内伤，肝郁气滞，郁而化火，肝经火毒，外溢肌肤，发为疱疹。侯婷婷[8]研究指出无论何种证型的带状疱疹，都兼有肝胆湿热的病机，由此考虑肝胆湿热为带状疱疹病机的共性机制。故从病机而言，带状疱疹多属少阳郁火，内生湿热。

2.2　临床表现符合少阳火郁特征　带状疱疹的临床表现为皮肤潮红、灼痛、刺痒，出现局限于身体特定部位的簇集性粟粒状丘疹，夹杂基底色红、疱壁紧张的水疱。疱疹呈单侧分布，排列成带状，水疱出现后可见红斑[9]。诸痛痒疮皆属于心，狭义的火郁又被称为心郁，从这一点看带状疱疹归属火郁证无疑。《素问》[10]中的“郁乃痤”是典型的阳气郁遏导致皮疹的代表。赵爽等[11]调研224例、侯婷婷[8]观察247例，均指出带状疱疹皮损分布以足少阳胆经最多。由此可知，从皮损循

△通信作者（电子邮箱：fengsl@gzucm.edu.cn）

经分布而言，带状疱疹多可归属于少阳火郁。带状疱疹其疹型特点以簇集状水疱为主，疱内含有疱液，具有明显的湿邪特性。带状疱疹基底颜色多红，水疱出现后可见红斑，均属热（毒）的特性。故从带状疱疹皮疹特点而言具有少阳火郁气、火、水皆郁的特征。带状疱疹导致的神经痛性质以刺痛、灼痛为主，发作时有如触电，作后停歇，具有少阳病“往来”的特征。带状疱疹患者多数伴有发热、口渴、大便秘结等症状，可考虑少阳火郁伴发太阳、阳明病证。且带状疱疹之疼痛瘙痒多严重影响患者生活质量，导致烦躁等心理改变，亦是少阳病气机不畅、郁火内生上扰心神的表现。此外，小部分带状疱疹患者初期只见神经痛，无伴发皮疹或只有斑丘疹而不发水疱者，分属无疹型、顿挫型带状疱疹。其病多属表里气机不畅、邪郁较甚。少阳是阳气表里出入之枢纽，故此类带状疱疹也应考虑少阳气机郁闭，同属少阳火郁范畴。总体而言，带状疱疹皮损循经分布特点、皮疹形态、痛性往来及伴随症状均指向少阳火郁内证的表现。

3 少阳火郁理论指导下柴胡类方联合火针在带状疱疹中的应用

《类经》[12]言“凡火郁之病，为阳为热之属也……凡火所居，其有结聚敛伏者，不宜蔽遏，故当因其势而解之、散之、升之、扬之，如开其窗，如揭其被，皆谓之发”。火郁发之的重点在于顺势而为、因势利导。

凡是具有灵动气机、给邪出路的办法均属于“火郁发之”的范畴。少阳火郁治则亦不离“火郁发之”，但治法上应注重少阳病的特征。成无己说“伤寒邪气其于不外不内，半表半里……是当和解则可矣”。少阳病正治大法为和解法。和解法的核心就是抓住少阳病“郁”之病机，治疗关键则在于疏气转枢。

带状疱疹证属少阳火郁内证，其治疗应当在遵循“火郁发之”治则的基础上，注重和解少阳表里，宣畅三焦，宣透郁火，引热而出，使病祛体康。而柴胡类方和火针则正适合解少阳火郁，故可治带状疱疹。

3.1 *柴胡类方着重调理带状疱疹的郁滞气机* 少阳主枢，其气畏郁，治少阳重在和解。柴胡禀少阳生发之气，为足少阳胆经主药，可兼治足厥阴。以柴胡为君药的系列方剂立足和解少阳，可疏调气机。临证运用柴胡类方主要是把握柴胡证。柴胡证的关键是“往来寒热、胸胁苦满”，八字两两一组，分别对应病态特征、病性、病位及自觉症状。

小柴胡汤是《伤寒论》中治疗少阳病第一方，其作用着眼于调畅少阳枢机、宣散少阳郁热，可经腑同治。小柴胡汤以柴胡为君药，其最重要的药对之一是柴胡-黄芩。《神农本草经》云“柴胡治心腹肠胃中结气，饮食积聚，寒热邪气，推陈致新”[13]。柴胡味苦、辛，微寒，入足少阳经，可解少阳之郁结，复少阳升发、舒启之性，使枢机调畅，起灵动气机之作用；又可清透少阳半表半里之郁热。黄芩苦寒，佐柴胡以清泄少阳之邪热。二药合用，则经腑并治，清热解郁，复少阳疏泄条达之性。而小柴胡汤中半夏配生姜，佐柴芩疏郁逐邪，兼化痰消饮以利三焦畅达，解决少阳火郁的气、火、水同郁问题。而参枣草则可顾护脾胃、健运中州，是针对少阳火郁易伴发太阴阳明病变所设。小柴胡汤通过柴芩解郁清透少阳经邪气、姜夏消饮畅达三焦，参枣草健中复气之升降，达到和解少阳，顾护脾胃，宣发郁热之功，从而可治带状疱疹。临证运用时把握柴胡证的关键，有一证便是，不必悉具。以小柴胡汤为底方形成各种变方、合方，可在带状疱疹治疗中大有作为。

3.2 *火针着重给带状疱疹内郁之火出路* 《灵枢》[14]提及“燔针劫刺”，火针是指将针体在火中烧红后刺入人体腧穴或相关部位而治病的方法。贺普仁教授则指出热证行火针可以热引热。火针针具起源于“九针”中的“大针”，以“火郁发之”立论，功擅治潮湿温热疾病，如带状疱疹。其特点是以“温”达到“清”“消”的作用，借“火”之力而取效，集激发经气、火气温阳散寒的功效于一体[5]。带状疱疹发作时邪毒炽盛，单纯投以寒凉之剂，往往格拒不受，疗效欠佳，还容易导致正邪相争不下，拖延病机，伤津耗气，继发后遗神经痛，日久难愈。《红炉点雪》有言“热病得火而解者，犹暑极反凉，犹火郁发之之义也”[15]。《针灸聚英》中讲“盖火针大开其针孔，不塞其门，邪从此而出”[16]。运用火针治疗带状疱疹，便是同气相求、引热而出，即借火焰托补之力，通过灼烙局部病灶而开启外门，给少阳郁火出路，使郁于肌表之湿热火毒随火同气相求而发散，达到祛邪生肌敛疮的效果[17]。

3.3 *柴胡类方联合火针可内外同治、证因双解* 针药各有所长，能取长补短、互相辅佐。《素问》认为“毒药治其内，针石治其外”[10]，凡病在脏腑、骨髓，属里，用汤药；凡病在皮肤、腠理、经脉，属表，用针艾。带状疱疹既具有内在的病机基础和内在的症状表现（即少阳郁火的表现），又有体表明确的皮损症状，治需针药相配才可内外同调[18]。

带状疱疹所属少阳火郁，其本为少阳之气郁滞，标为郁火。火针和柴胡类方正是针对带状疱疹标本两个方面进行治疗。其中小柴胡汤为底方的柴胡类方治疗带状疱疹其主要思路为和解少阳表里、宣透郁火，偏重于病因治疗（治本）。而火针的运用着重于给带状疱疹内郁之火出路，使其内外通彻，毒邪离体而去，偏重于对症治疗（治标）。另外，从应用的方式上来看，则是火针治疗局部、柴胡类方治疗全身的局部与整体治疗结合[19]。两相合用具有异效互补效应，可使两者相得益彰。

柴胡类方治疗带状疱疹急性期运用广泛，疗效佳。但目前临床运用时其多配合寒凉的中药散剂外敷[20-21]。带状疱疹后遗神经痛多由于初治之时妄用凉药，才冰伏其邪。故要预防后遗神经痛的发生可尽早联合使用火针治疗，升提阳气，从根本上减少疱疹后遗神经痛发作的可能性[5]。黄国付等[22]也在多中心随机临床试验中得出火针治疗带状疱疹可降低带状疱疹后遗神经痛发生率的结论。故而在治疗带状疱疹的早期将柴胡类方与火针联用是具有理论依据和经验支撑的，不必过分拘泥于分期。

综上，根据带状疱疹病因病机、临床症状与少阳火郁相契合的情况，选用小柴胡汤为底方的柴胡类方联合火针治疗，能达到内外同治、病因病证双解、整体局部同调的效果[19]。

4　柴胡类方联合火针治疗急性期带状疱疹的思路

带状疱疹多属于少阳火郁。根据兼夹证的不同，临床治疗带状疱疹急性期时可在小柴胡汤的基础上灵活加减，并配合火针治疗。而其兼夹证的辨证需要综合局部和整体的体征，四诊合参。

4.1　*柴胡类方在带状疱疹急性期的辨证应用*　带状疱疹从好发部位、皮疹形态、疼痛性质等多方面综合辨证大体都属于少阳火郁的范畴。临证还可见口干苦、脉弦等佐证。如伴发太阳病时患者多有太阳少阳并病的特点。局部皮损分布表现以身体侧线部位出现红斑及带状分布的集簇性水疱为主，疱壁较紧张，局部灼热刺痛，痛性往来。其辨证要点主要是患者兼见太阳病的“恶寒、无汗”，其余可有发热或无发热，多见舌红、苔黄，脉弦，在治疗上选用小柴胡汤或柴胡桂枝汤合葛根汤。伴发阳明病时患者表现为少阳阳明并病的特点。从局部皮损情况而言，其疱疹基底较红，病灶灼热感甚。其辨证关键在于患者是否兼见“大便秘结”，或有明显的“恶热”表现，其余可有发热，多见舌红、腻苔，弦脉，治疗上可化裁为大柴胡汤。若患者水疱明显或局部病灶有渗液，疼痛以重胀钝痛为主者，应当考虑湿盛，多由于三焦气化失常导致。此类患者还多见乏力纳差，或有水液分布异常的表现，如：大便干、小便不利、口干等，多见舌红、苔偏干，濡脉或弦滑脉，治疗上可予小柴胡汤合五苓散。若患者局部尖锐性疼痛明显，皮损色偏暗红，则考虑瘀阻明显。患者舌像也多偏暗，部分还可见瘀点或见舌底络脉迂曲，脉弦涩，可予小柴胡汤加蜈蚣、地龙等虫类药。

4.2　*火针在带状疱疹急性期的辨证应用*　除高热、糖尿病、孕妇慎用外，带状疱疹在治疗中可以尽早使用火针。但是不同皮损形态、皮损部位，选用火针针具的规格、操作手法、操作部位略有不同。总体而言，在急性期的治疗可为隔天或每3天1次，3次为1个疗程。

从针具的选用而言，除疱疹发于头面者选用细火针（直径0.5 mm）以外，其余部位则多选用中粗火针（直径0.8 mm）。

火针治疗带状疱疹在操作时有“四要诀”，即红、准、快、护。“红”是指灼烧火针针尖至红白，具体操作是使用执笔式持针，并用酒精灯外焰将针灼烧至红白。“准”既要求操作时火针粹刺的部位准确，也讲求深度要适中。“快”则指操作时的手法多为速刺不留针，快进快出。“护”则强调火针操作前后对施术部位的消毒和保护。对于带状疱疹急性期而言，火针操作多采取点刺、密刺或围刺。

若带状疱疹表现为疱疹明显、水疱较大者，用火针烧灼至发红后快速呈“品”字形点刺水疱，深度以刺破疱壁为度。刺后可接拔火罐，留罐5 min，促进疱液排出。起罐后用消毒干棉球拭净疱液。治疗时先刺先发部位的疱疹。若丘疱疹并见，水疱不大者，选用密刺法。以酒精灯外焰烧热中粗火针针体，至针尖红白后，采用密刺法点刺，每针相隔约1 cm，点刺深度约0.1~0.2 cm，直入直出，若有疱液流出则用消毒干棉球拭净。若单纯见红斑、丘疹者，选用围刺法。进针点选择在病灶与正常皮肤交界处，每针间隔1 cm，点刺深度约0.1~0.2 cm，操作后局部涂抹少许跌打万花油以保护针孔并减少疼痛。若患者疼痛明显，除在局部病灶治疗外，加选对应神经节段的夹脊穴进行火针点刺，每穴点刺2~3次，深度为0.2~0.3 cm。操作后局部涂抹少许跌打万花油。对于无疹型的患者同样选取疼痛部位对应神经节段的夹脊穴进行治疗。

所有进行火针治疗的患者在操作后需嘱其针孔避沾冷水，忌食辛膻油腻之品。

5　典型病例

患某，男性，40岁，因“左侧背部、胸胁部簇集状小疱疹伴痒痛3 d”于2019年9月5日就诊。患者3 d前无明显诱因下出现左侧背部、胸胁部刺痛，时作时止。其后逐渐出现簇集状小疱疹，自行服药、涂擦药物（具体不详）后未见明显缓解。就诊时症见：左侧背部、胸胁部、乳晕周围多处簇集状小水疱，基底色红，疱壁较紧张，部分溃破，无结痂，伴有明显瘙痒刺痛，疼痛强度采用视觉模拟评分法（VAS）评定为8分。平素常熬夜，素有胃部不适，纳稍差，口苦，眠一般；大便1~3日一行，质干，小便黄。舌淡尖红，苔黄腻，脉弦滑。西医诊断：带状疱疹；中医诊断：蛇串疮（少阳病火郁证、湿热蕴肤）。予小柴胡汤合五苓散加减，并予火针密刺法点刺治疗。西药配合服用伐昔洛韦片抗病毒、甲钴胺片营养神经。具体方药如下：北柴胡10 g，黄芩10 g，法半夏10 g，熟党参10 g，干姜10 g，黑枣15 g，甘草5 g，桂枝10 g，猪苓15 g，白术10 g，茯苓15 g，泽泻

10 g，连翘10 g，板蓝根10 g，僵蚕6 g。共10剂，每日1剂，400 mL水煎服，早晚分温服。

经3次火针治疗及服药10剂后疱疹已大部分结痂，局部疼痛较前明显缓解，其后回访未见后遗神经痛。

按语：此例患者就诊时发病3 d，处于带状疱疹急性期。疱疹部位在左侧背部、胸胁部、乳晕周围，以少阳经循行部位为主、涉及足阳明胃经循行。从口苦、脉弦，疼痛时作时止可知证属少阳。疱疹基底色红，疱壁较紧张，痛痒明显，且有口苦口气，大便干结，舌尖红、苔黄腻，脉弦滑均为少阳火郁、外泛肌表的体现。该患者素有胃部不适，可见中焦脾胃本虚，易内生湿邪。大便干、小便黄、疱疹在肤，正是体内水液输布不均衡的体现，且患者疱疹较多，考虑三焦气化异常。湿邪阻遏气机，郁久化热，湿热互结，泛生疱疹。故辨病为蛇串疮，辨证为少阳病火郁证、湿热蕴肤。

临证选用小柴胡汤为底方解少阳经之郁，配合五苓散组成柴苓剂加强化气利湿，酌加板蓝根、连翘加强清热解毒之功，加僵蚕以通络止痛。外治法上选用火针密刺法点刺以热引热，开门逐寇，顺其性而治之。

6 结 语

带状疱疹是临床常见的皮肤病，目前西医治疗具有一定的副作用，且未能有效防治后遗神经痛。中医治疗讲求辨证论治，其病机多属少阳火郁。从临床症状上而言，皮疹的循经分布以少阳居多，皮疹形态、痛性往来、伴随症状亦符合少阳火郁的表现。

少阳火郁总体治则不离“火郁发之”，在治法上应注重和解法调理少阳枢机。带状疱疹多属少阳火郁，在治疗中也应重视转动少阳枢机，选用柴胡类方可达到灵动气机、解郁散火的目的，同时可以联合火针对症治疗给邪出路。

其中，柴胡类方的选用主要是在小柴胡汤基础上辨证化裁。若辨证为太阳少阳，则选用小柴胡汤或柴胡桂枝汤合葛根汤；若为少阳阳明，则化裁为大柴胡汤；若湿盛者，用小柴胡汤合五苓散；若瘀阻明显者，可在小柴胡汤基础上加用虫类药。火针的施治则根据皮损的特点在针具规格、操作手法、施术部位上各有不同。若水疱大者，主要使用火针刺破疱壁，并配合拔罐使疱液排净；若疱丘疹并见、疱疹不大者采用密刺法；若只见红斑、丘疹，则使用围刺；针对无疹型带状疱疹及皮肤疼痛明显者需点刺对应神经节段的夹脊穴。

总体而言，柴胡类方联合火针在带状疱疹的治疗中可作为基础方案，其可应用范围广，具有根据兼夹证及皮损特点灵活调整的空间。二者联用既解少阳火郁之病机，又散其火热之症，有内外同治、证因双解、局部整体同调的优势，早期使用有助于预防后遗神经痛的发生。且其副作用小，能起到四两拨千斤的效果，可供临床借鉴。

参 考 文 献

[1] 王文秀，荣立洋，林国华，等. 火针为主治疗带状疱疹随机对照试验Meta分析[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(1)：64-69.

[2] 闵小雨，许松涛，许文波. 带状疱疹流行病学及疫苗的研究进展[J]. 病毒学报，2020，36(1)：109-112.

[3] 朱虹江，陈乔林. 运用柴胡剂治疗急症举隅[J]. 云南中医学院学报，2005(1)：44-46.

[4] 林青琰，唐红珍. 火针治疗带状疱疹的临床研究近况[J]. 广西中医药，2018，41(2)：72-74.

[5] 李晶晶，周鹏，秦烨，等. 林国华教授基于“火郁发之”理论探讨岭南火针治疗带状疱疹及其后遗神经痛机理[J]. 四川中医，2019，37(2)：5-7.

[6] 王肯堂. 证治准绳[M]. 上海：上海古籍出版社，1991.

[7] 陈实功. 外科正宗[M]. 北京：中国中医药出版社，2002.

[8] 侯婷婷. 不同年龄带状疱疹患者皮损经络分布规律调查研究[D]. 乌鲁木齐：新疆医科大学，2017.

[9] 戢丹菊，祁学章，潘杰，等. 小柴胡汤合五苓散治疗带状疱疹临床研究[J]. 鄂州大学学报，2019，26(4)：110-112.

[10] 王冰. 黄帝内经素问[M]. 新北：艺文印书馆股份有限公司，2006.

[11] 赵爽，王红梅，房慧媚. 基于十二经脉循行路线的带状疱疹经络辨证规律初探[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志，2017，16(6)：520-523.

[12] 张介宾. 类经[M]. 北京：人民卫生出版社，1957.

[13] 吴普. 神农本草经[M]. 北京：商务印书馆，1955.

[14] 张新渝. 黄帝内经·灵枢[M]. 成都：四川科学技术出版社，2008.

[15] 龚居中. 红炉点雪[M]. 上海：上海卫生出版社，1958.

[16] 高武. 针灸聚英[M]. 北京：中国中医药出版社，1997.

[17] 李丽霞，谢丽琴，黄文盖，等. 基于“火郁发之”探讨火针疗法在带状疱疹急性期治疗的应用[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(5)：665-668.

[18] 廖华君，钟玉梅，许帅，等.《伤寒论》针药结合溯源[J]. 时珍国医国药，2019，30(1)：157-159.

[19] 韩彬，吴中朝. 论针药异效互补及其临床应用[J]. 中国针灸，2013，33(10)：931-934.

[20] 卢海松，王祥麒，刘学伟. 柴胡疏肝散联合佛手金贴治疗带状疱疹后神经痛[J]. 中医学报，2019，34(1)：209-213.

[21] 赵宾彦，李长聪. 大柴胡汤合桂枝茯苓丸配合刺络拔罐治疗带状疱疹后遗神经痛疗效观察[J]. 实用中医药杂志，2013，29(10)：809-810.

[22] 黄国付，张红星，徐祖森，等. 不同针灸方法对带状疱疹后遗神经痛发生率的影响[J]. 中国康复，2012，27(2)：104-105.

（收稿日期2020-07-06）

·临床报道·

半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象的疗效研究*

张婧婧　赵一璟　吴　侃　吴亚平　胡　斌　曹　雯△
（江苏省南京市江宁医院，江苏 南京 211100）

中图分类号：R544.1　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2021)06-1034-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.024

【摘要】 **目的** 观察半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象（痰湿壅盛证）的临床疗效。**方法** 选取高血压危象患者80例，以随机数字表法分为观察组和对照组各40例，对照组予西医常规治疗，观察组在对照组治疗基础上用半夏白术天麻汤加味治疗；两组疗程均为4周。比较两组血压、痰湿壅盛证证候评分、血糖、血液流变学指标、临床疗效。**结果** 观察组治疗后12、24、48 h收缩压和舒张压均显著低于对照组（$P<0.01$）；治疗4周后，观察组痰湿壅盛证证候评分、血液流变学指标显著低于对照组（$P<0.01$）；观察组总有效率为97.50%，高于对照组的80.00%（$P<0.05$）。**结论** 在西医常规治疗基础上，半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象（痰湿壅盛证）的疗效明显。

【关键词】 糖尿病　半夏白术天麻汤　高血压危象　痰湿壅盛证

Efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* in Treating Hypertension Crisis　*Zhang Jingjing, Zhao Yijing, Wu Kan, Wu Yaping, Hu Bin, Cao Wen.　Jiangning Hospital, Jiangsu, Nanjing* 211100, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* in treating hypertension crisis with syndrome of phlegmatic hygrosis abundant expectoration. **Methods**: Eighty patients with hypertension crisis were selected and divided into the observation group and control group, 40 cases in each group. The control group was treated with the conventional therapy, and the observation group was treated with *Banxia Baizhu Tianma Decoction* on the basis of the control group. The course of treatment was for 4 weeks for both groups. Blood pressure, scores of symptoms of syndrome of phlegmatic hygrosis abundant expectoration, hemorheology, and the clinical efficacy were compared between the two groups. **Results**: The systolic and diastolic blood pressure in the observation group were significantly lower than those in the control group at 12, 24, and 48 h after treatment ($P<0.01$). After 4 weeks' treatment, symptoms of syndrome of phlegmatic hygrosis abundant expectoration and hemorheology indexes in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). The total effective rate was 97.50% in the observation group and 80.00% in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: Based on the conventional therapy, the efficacy of *Banxia Baizhu Tianma Decoction* in treating hypertension crisis with syndrome of phlegmatic hygrosis abundant expectoration is significant.

【**Key words**】 Diabetes; *Banxia Baizhu Tianma Decoction*; Hypertension crisis; Syndrome of phlegmatic hygrosis abundant expectoration

高血压危象为临床心脑血管急危重症，随着我国原发性高血压病患病率的逐年增高，高血压危象在原发性高血压人群中发生率可达1%~5%[1]。高血压危象明显增高了心、脑、肾等的损害风险，尤其当患者的血压短时间内急骤上升以及合并靶器官功能障碍等，对患者的生存构成严重威胁[2-3]。高血压危象的治疗原则是使血压快速平稳降至安全范围内，以减轻靶器官受到的损伤，西医常规降压药物可在短时间内发挥降压效果，但易导致血压波动过大，出现心脑等重要脏器的缺血事件[4]。高血压危象在中医学属于"眩晕"范畴，以痰浊、血瘀为主要病因，痰浊、瘀血引起血脉不利，损伤脏腑，是高血压危象、高脂血症等并发症发生和发展的重要病理基础[5]。在本研究中，针对痰浊血瘀标实是高血压危象发生的病理基础，观察半夏白术

*基金项目：国家中医药管理局癫病证治重点研究室对外开放课题（KF2018-04）；江苏省中医药管理局科技项目（JD2019SZXYB08）
△通信作者（电子邮箱：caow1900@126.com）

天麻汤加味治疗高血压危象的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：《中国高血压防治指南2010》[6][有高血压病史、血压突然明显升高，如收缩压≥180 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)和舒张压≥120 mmHg]；痰湿壅盛证参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]拟定。纳入标准：符合上述诊断标准；年龄20~70岁；非过敏体质；平时口服高血压药物不超过两种；对本研究治疗方案知情，并签署知情书。排除标准：精神障碍者；继发性高血压者；伴心、肝等脏器严重功能障碍者；对所用药物存在过敏者；血压控制不佳者；高血压引起脑血管意外者；2型急性并发症(如酮症酸中毒、糖尿病高渗状态等)及严重的慢性并发症者；继发性高血压者。

1.2 临床资料 选取2017年6月至2020年6月南京市江宁医院内分泌科及中医科门诊收治的高血压危象患者80例，将患者以随机数字表法分为观察组与对照组各40例。观察组男性25例，女性15例；年龄43~68岁，平均(52.74±7.71)岁；体质量指数(25.31±3.93) kg/m^2；高血压病程7~15年，平均(10.13±1.49)年；全血黏度(4.03±0.67) mPa·s；入院时平均收缩压(215.41±22.51) mmHg，舒张压(149.37±16.33) mmHg。对照组男性27例，女性13例；年龄44~70岁，平均(53.11±8.99)岁；体质量指数(25.65±4.14) kg/m^2；高血压病程8~17年，平均(10.48±1.75)年；全血黏度(4.09±0.71) mPa·s；入院时平均收缩压(216.03±22.85) mmHg，舒张压(149.01±16.49) mmHg。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 基础治疗：给予西医常规治疗措施，包括持续吸氧、生命体征监测、绝对休息、限盐。对照组给予硝普钠静脉泵注，50~100 mg硝普钠加入5%葡萄糖注射液50 mL，以0.5 μg/(kg·min)为初始剂量泵入，根据血压情况调整剂量，最大剂量用至10 μg/(kg·min)。观察组在对照组治疗基础上联用半夏白术天麻汤加味：法半夏15 g，白术12 g，天麻10 g，陈皮10 g，茯苓12 g，生姜9 g，大枣9 g，炙甘草9 g，丹参9 g，延胡索9 g。每日1剂，水煎2次混合药汁，早晚口服。两组均治疗4周。

1.4 观察指标 1)血压监测。于治疗前及治疗后12、24、48 h，采取无创便携式动态血压监护仪测定两组血压。2)中医证候评分[7]。评价眩晕、头痛如裹、胸闷、呕吐痰涎4个证候的变化，按无、轻度、中度、重分别计为0、1、2、4分。3)全血黏度检测。在治疗前及治疗4周后常规经肘静脉采血3 mL，3 000 r/min离心10 min，-70 ℃保存，采用全自动血液流变检测仪测定。

1.5 疗效标准[7] 1)治疗后6 h内血压降至160/110 mmHg左右；2)降压平稳，4 h内血压≥140/90 mmHg；3)血压降低效果持久，72 h内血压≤180/120 mmHg；4)症状改善明显；5)重要脏器并发症发生风险下降。显效：满足上述各项。有效：满足上述≥3项。无效：满足<3项。总有效=显效+有效。

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

2 结 果

2.1 两组治疗前后血压比较 见表1。治疗后，两组收缩压和舒张压均显著降低($P<0.01$)；观察组治疗后12、24、48 h收缩压和舒张压均显著低于对照组($P<0.01$)。

表1 两组治疗前后血压比较(mmHg，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	收缩压	舒张压
观察组	治疗前	215.41±22.51	149.37±16.33
(n=40)	治疗后12 h	144.61±16.39$^{*\triangle}$	96.68±11.09$^{*\triangle}$
	治疗后24 h	143.01±15.12$^{*\triangle}$	94.31±10.41$^{*\triangle}$
	治疗后48 h	140.05±15.88$^{*\triangle}$	90.03±10.47$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	216.03±22.85	149.01±16.49
(n=40)	治疗后12 h	150.33±17.09*	104.41±12.52*
	治疗后24 h	147.01±16.04*	95.74±10.37*
	治疗后48 h	144.51±15.93*	92.14±10.81*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.01$；与对照组治疗后同时点比较，$^{\triangle}P<0.01$。下同。

2.2 两组治疗前后中医证候评分比较 见表2。治疗4周后，两组痰湿壅盛证主症评分明显降低($P<0.01$)；观察组治疗4周后痰湿壅盛证主症评分显著低于对照组($P<0.01$)。

表2 两组治疗前后中医证候评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	眩晕	头痛如裹	胸闷	呕吐痰涎
观察组	治疗前	3.10±0.39	3.09±0.39	2.99±0.37	2.99±0.38
(n=40)	治疗后	0.93±0.12$^{*\triangle}$	0.89±0.13$^{*\triangle}$	0.85±0.11$^{*\triangle}$	0.83±0.11$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3.18±0.37	3.14±0.40	3.03±0.39	2.94±0.37
(n=40)	治疗后	1.74±0.25*	1.68±0.22*	1.62±0.19*	1.56±0.19*

2.3 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。治疗4周后，两组全血高切黏度、全血低切黏度、全血黏度明显降低($P<0.01$)；观察组治疗4周后全血高切黏度、全血低切黏度、全血黏度显著低于对照组($P<0.01$)。

2.4 两组临床疗效比较 见表4。治疗4周后，观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后血液流变学指标比较(mPa·s, $\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	全血高切黏度	全血低切黏度	全血黏度
观察组	治疗前	6.12±0.74	18.51±2.47	4.09±0.71
(*n*=40)	治疗后	2.55±0.33*△	4.03±0.51*△	1.47±0.28*△
对照组	治疗前	6.07±0.73	18.40±2.37	4.03±0.67
(*n*=40)	治疗后	3.04±0.39*	4.97±0.58*	2.30±0.41*

表4　两组临床疗效比较(*n*)

组　别	*n*	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	40	25	14	1	39(97.50)△
对照组	40	18	14	8	32(80.00)

注：与对照组比较，△$P<0.05$。

3　讨　论

高血压危象的病因病机较为复杂，普遍认为与遗传因素、肥胖以及动脉硬化等有关，临床对该病仍缺乏共识治疗方案[8-9]。大部分高血压患者常存在较为严重的靶器官受损以及肥胖、血脂代谢紊乱，易出现心血管事件的高危群体，如高血压危象[10]。

中医学认为“无痰不作眩”，高血压危象多因饮食自倍，劳倦过度，损伤脾胃；或者忧思恼怒，日久肝郁克脾；脾胃运化失常，使水湿停中焦，完谷不化，生痰成饮，致清窍失养，最终发为本病[11]。同时，脾胃失健运也会引起气血生化乏源，患者出现气血亏虚，气虚则运血无力，血行不畅而为瘀，痰浊、瘀血搏结，阻碍血脉通畅，影响血液运行，加重了血管的损伤，且痰湿可蒙蔽脑窍，使神明被扰，成为糖尿病危重症如高血压危象的重要病因病机之一[12-13]。当前，随着人们物质生活的改善，肥甘厚味，吸烟酗酒，运动量降低，痰湿肥胖体质的人日渐增多，脾胃为人体气机运化之枢纽，痰湿聚集中焦日久，化热化火，痰随火热蒸动上蒙清窍，阻碍清阳，发为眩晕[11]。因此，高血压危象以脾气亏虚聚湿生痰为病之本，风痰上扰和瘀血内积为之标。故中医治疗以燥湿化痰、祛风化瘀为主。

本组半夏白术天麻汤加味方中法半夏能够燥湿化痰，降逆止呕；天麻可平肝息风，止头眩；法半夏、天麻相伍为治风痰眩晕之要药；白术、茯苓健脾祛湿，以治生痰之源；陈皮理气化痰，使气顺痰消；生姜、大枣和中健脾；丹参祛瘀止痛，活血通经，清心除烦；延胡索活血，利气，止痛；炙甘草调和诸药；诸药相伍，可使痰消风息、瘀祛脉通，眩晕自愈。治疗结果显示，观察组治疗后12、24、48 h收缩压和舒张压显著低于对照组，表明在西医常规干预基础上给予半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象(痰湿壅盛证)，更有利于血压的改善。治疗后，观察组痰湿壅盛证证候评分显著低于对照组，说明加用半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象(痰湿壅盛证)可促进中医证候好转；观察组总有效率显著高于对照组，提示加用半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象(痰湿壅盛证)的疗效更佳。血流动力学紊乱与高血压病情严重程度密切相关，动脉血压升高可损伤外周血管，随病程进展机体渐渐出现细小动脉的硬化，增大毛细血管压力和微循环阻力，进而造成血液的黏滞性、聚集性、黏稠性均明显升高，引发血液流变学指标改变，导致血液黏度增高甚至血管阻塞[14-15]。研究发现半夏白术天麻汤加减可改善痰湿中阻型眩晕症患者的血液流变学指标水平[16-17]。治疗结果显示，半夏白术天麻汤加味可能通过改善高血压危象(痰湿壅盛证)患者的血液流变学，发挥一定的治疗作用。

综上，在常规西医治疗基础上，半夏白术天麻汤加味治疗高血压危象(痰湿壅盛证)的疗效明显，可进一步改善血压、全血黏度，促进患者中医证候的好转。

参　考　文　献

[1] 程保良，张霞. 乌拉地尔用于高血压危象院前急救中的效果及不良反应[J]. 临床医学研究与实践，2019，4(31)：43-45.

[2] 何洪波，祝之明. 我国糖尿病合并高血压的流行病学和治疗现状[J]. 中国科学：生命科学，2018，48(8)：855-865.

[3] 成春盈，李晓利，李秀丽. 葛根汤合天麻钩藤饮辅助西药治疗高血压危象临床观察[J]. 中国中医急症，2016，25(6)：1224-1226.

[4] 艾超. 葛根汤联合硝普钠治疗糖尿病合并高血压危象的临床分析[J]. 现代诊断与治疗，2016，27(2)：226-227.

[5] 杨红梅，刘中勇，罗嗣卿. 从痰浊论治高血压性眩晕[J]. 江西中医药，2016，47(5)：17-18.

[6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010[J]. 中华心血管病杂志，2011，39(7)：579-615.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：73-77.

[8] 况娅. 高血压危象的治疗进展及预防措施研究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2016，4(17)：20-21.

[9] 杜莹莹，孙明，赵春云. 高血压危象患者院前急救与护理效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2019，7(35)：120-124.

[10] 张莉莉. 硝苯地平联合厄贝沙坦治疗糖尿病合并高血压的临床效果分析[J]. 中国基层医药，2019，26(4)：388-391.

[11] 曹丽娟，于玲，周亚滨，等. 浅谈温胆汤加减治疗痰浊湿热型高血压病[J]. 辽宁中医杂志，2019，46(11)：2325-2327.

[12] 张愿，谢红艳，谢春光. 益气健脾升阳化浊法防治糖尿病血管病变[J]. 光明中医，2017，32(16)：2330-2331.

[13] 严萍，陈宇宁，戴增娟. 痰瘀互结型高血压病合并2型糖尿病病人的血栓弹力图研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(1)：26-28.

[14] 沈正艳. 黄连温胆汤对高血压患者血液流变学的影响[J]. 中西医结合研究，2020，12(4)：245-246.

[15] 肖峰. 益气活血平肝汤联合赖诺普利对高血压肾病患者血液流变学、尿蛋白、肾功能和血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(32)：3568-3571.

[16] 罗峰,王祖龙,杨曼. 半夏白术天麻汤加减对痰湿中阻型眩晕症患者血流动力学及血液流变学的影响[J]. 中国医院用药评价与分析,2019,19(7):834-837.
[17] 王文艳,王松龄,王丽萍. 半夏白术天麻汤合泽泻汤加味治疗眩晕症的临床疗效及对血液流变学的影响分析[J]. 四川解剖学杂志,2020,28(4):181-182.

(收稿日期2020-10-12)

茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗急性胰腺炎(肝胆湿热证)的疗效观察

马 辉 李 铮△ 张莹雯 吴朝妍 王佳颖 杨 娜
(武汉大学中南医院,湖北 武汉 430071)

中图分类号:R576 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1037-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.025

【摘要】 目的 观察茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗急性胰腺炎(肝胆湿热证)的临床疗效。**方法** 筛选2019年3月至2020年9月在我院就诊的急性胰腺炎患者66例,按照随机数字表法分为两组,均依照指南予西医常规干预措施,对照组予乌司他丁加注射用埃索美拉唑钠加注射用美罗培南方案治疗,观察组在对照组基础上予茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤治疗。两组疗程为7 d。比较两组腹痛、腹胀消失及肠鸣音恢复时间、肝胆湿热证症状评分、临床疗效、血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平。**结果** 观察组腹胀、腹痛消失及肠鸣音恢复时间显著短于对照组($P<0.01$);治疗后,观察组肝胆湿热证症状评分明显低于对照组($P<0.01$);观察组总有效率显著高于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组血清HMGB1和RAGE水平明显低于对照组($P<0.01$)。**结论** 茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗急性胰腺炎(肝胆湿热证)的疗效显著,且可抑制血清HMGB1和RAGE水平。

【关键词】 急性胰腺炎 茵陈蒿汤 龙胆泻肝汤 肝胆湿热证

急性胰腺炎是临床急腹症,病情复杂多变,不及时进行有效控制可演变为重症型,危及患者生命[1]。目前西医临床治疗急性胰腺炎主要分为早期对症治疗和外科治疗,有一定的临床治疗价值,但不能降低急性胰腺炎的发生率和死亡率[2]。急性胰腺炎在中医学被归为"腹痛""胰痈"等范畴,多属里实热证,湿热、瘀血是其主要病理产物,肝胆湿热证是急性胰腺炎主要证型,对该类证型临床以清热解毒、利湿退黄为主要治法[3-4]。近年研究认为中西医结合治疗方案干预急性胰腺炎,能够提高临床治疗效果,有助于患者的康复[5]。茵陈蒿汤、龙胆泻肝汤分别出自《伤寒论》《医方集解》,前方的作用为清热利湿退黄,后方具有清泻肝胆湿热的功效。本研究在西医常规干预基础上采用茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤治疗急性胰腺炎(肝胆湿热证),观察其对患者临床症状、中医症状的改善作用,并探讨其发挥治疗效果的可能作用途径。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:符合《急性胰腺炎诊治指南(2014)》[6]中急性胰腺炎诊断标准;符合《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017年)》[7]中肝胆湿热证诊断标准;年龄20~65岁;急性胰腺炎首次发病;对茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗方案知情,并签署知情同意书。排除标准:哺乳或妊娠期妇女;对茵栀黄颗粒过敏者;伴胰腺脓肿,或者出血坏死性胰腺炎等,或者内毒素血症等者;需手术者;存在内脏其他器官功能严重障碍者。

1.2 临床资料 筛选2019年3月至2020年9月在本院就诊的急性胰腺炎患者66例,按照随机数字表法分为两组各33例。对照组男性18例,女性15例;年龄33~64岁,平均(44.13±6.09)岁;病程4~41 h,平均(15.79±2.51) h;改良Marshall评分[8](3.06±0.44)分。观察组男性20例,女性13例;年龄33~62岁,平均(43.98±6.41)岁;病程3~43 h,平均(15.94±3.01) h;改良Marshall评分(3.13±0.60)分。两组急性胰腺炎患者的临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 两组均根据指南[6]进行西医常规措施;禁食水、胃肠减压、纠正水/电解质紊乱、预防并控制感染以及营养支持等。对照组予乌司他丁加注射用埃索美拉唑钠加注射用美罗培南方案治疗;乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,国药准字H19990131),初期每次10万单位加入5%葡萄糖注射液500 mL静脉滴注,每日2次,随症状消退可减量;注射用埃索美拉

△通信作者(电子邮箱:stella-lz@126.com)

唑钠(阿斯利康制药有限公司,国药准字H20093314),每次40 mg,溶于0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注,每日2次;注射用美罗培南(海正辉瑞制药有限公司,国药准字H20113205),每次1 g,溶于0.9%氯化钠注射液100 mL静脉滴注,每日3次。观察组在对照组基础上予茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤:茵陈蒿20 g,大黄10 g(后下),山栀子15 g,龙胆草12 g,黄芩15 g,泽泻10 g,木通10 g,车前子12 g,当归12 g,生地黄15 g,柴胡10 g,甘草9 g。黄疸热重者加蒲公英12 g,败酱草12 g,紫花地丁10 g;大便黏滞不爽者加滑石12 g,薏苡仁12 g。每日1剂,水煎分服。两组疗程为7 d。

1.4　观察指标　1)记录患者的腹痛、腹胀消失及肠鸣音恢复的时间。2)肝胆湿热证症状评分。根据《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)》[7]制定标准;主症、次症均按无、轻、中、重进行评定,主症脘腹胀痛、大便黏滞不通对应记分为0、2、4、6分;次症胸闷不舒、发热、烦渴引饮、小便短黄、身目发黄对应记分0、1、2、3分。3)血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和晚期糖基化终末产物受体(RAGE)水平。在空腹时抽取患者的静脉血3 mL,以3 000 r/min离心10 min,冷藏血清,统一采取酶联免疫吸附法测定。

1.5　疗效标准　根据《急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017)》[9]拟定。临床控制:症状及阳性体征消失或基本消失,肝胆湿热证疗效指数≥95%。显效:主要症状体征明显改善,肝胆湿热证疗效指数≥70%,<95%。有效:主要症状体征显著改善,肝胆湿热证疗效指数≥30%,<70%。无效:主要症状体征无改善,肝胆湿热证疗效指数<30%。肝胆湿热证疗效指数=(治疗前评分-治疗后评分)/治疗前评分。总有效率=临床控制显效率+有效率。

1.6　统计学处理　应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,比较均行t检验;计数资料以百分率(%)表示,均行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组症状消失时间比较　见表1。观察组腹胀、腹痛消失及肠鸣音恢复时间显著短于对照组($P<0.05$)。

表1　两组症状消失时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	腹痛消失	腹胀消失	肠鸣音恢复
观察组	33	4.10±0.56$^{\triangle}$	4.93±0.65$^{\triangle}$	4.37±0.61$^{\triangle}$
对照组	33	5.22±0.73	5.85±0.74	5.40±0.71

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　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	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	33	15	11	5	2	31(91.67)$^{\triangle}$
对照组	33	7	12	4	10	23(75.86)

2.3　两组治疗前后肝胆湿热证症状评分比较　见表3。治疗后,两组肝胆湿热证症状评分显著减少($P<0.01$);观察组治疗后肝胆湿热证症状评分明显低于对照组($P<0.01$)。

表3　两组治疗前后肝胆湿热证症状评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	脘腹胀痛	大便黏滞不通	胸闷不舒	发热	烦渴引饮	小便短黄	身目发黄
观察组	治疗前	4.30±0.72	4.27±0.59	2.37±0.34	2.44±0.33	2.59±0.39	2.58±0.40	2.33±0.34
(n=33)	治疗后	1.63±0.25$^{*\triangle}$	1.58±0.22$^{*\triangle}$	0.75±0.09$^{*\triangle}$	0.73±0.09$^{*\triangle}$	0.63±0.08$^{*\triangle}$	0.60±0.08$^{*\triangle}$	0.54±0.08$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.39±0.67	4.34±0.64	2.31±0.33	2.39±0.34	2.65±0.41	2.63±0.38	2.38±0.30
(n=33)	治疗后	2.12±0.41*	2.04±0.31*	1.14±0.21*	1.13±0.16*	1.17±0.19*	1.11±0.16*	1.04±0.16*

注:与本组治疗前比较,$^{*}P<0.01$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.01$。下同。

2.4　两组治疗前后血清HMGB1与RAGE水平比较　见表4。治疗后,两组血清HMGB1与RAGE水平明显下降($P<0.01$);观察组治疗后血清HMGB1与RAGE水平明显低于对照组($P<0.01$)。

表4　两组治疗前后血清HMGB1与RAGE水平比较(μg/L,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	HMGB1	RAGE
观察组	治疗前	11.65±1.73	6.03±0.75
(n=33)	治疗后	2.31±0.46$^{*\triangle}$	3.14±0.43$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	11.44±1.74	6.11±0.79
(n=33)	治疗后	5.28±0.63*	4.49±0.60*

3　讨　论

中医学认为急性胰腺炎病位虽在胰腺,与肝、胆等脏腑关系密切,主要病因包括饮食不当、外感六淫之邪、胆石症、情志不调等[10]。上述致病因素能引起气机不畅,使脾胃运化失司,郁久化热,湿热内蕴,阻遏肝胆,形成肝胆湿热之证。本病起病急、易传变,可进一步演变为瘀、毒之邪内阻,湿、热、瘀、毒阻滞于中焦,形成腑气不通、不通而痛,最终形成本病[11]。因此,肝胆湿热是急性胰腺炎病情传变的重要环节之一,阻断其发展是临床治疗的关键步骤,本着"谨守病机""热则清之""湿则利之"之治则[12]。故中医临床治疗应以清热解毒、利湿退黄为治法。

茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤以茵陈蒿苦泄下降,善清热利湿;黄芩、山栀子苦寒泻火、清热燥湿,通利三焦;大黄泻热逐瘀,通利大便,导瘀热从大便而下;龙胆草大苦大寒,能泻肝胆实火、利肝经湿热;泽泻、木通、车前子导湿热从水道而去;肝乃藏血之脏,方中诸药以苦

燥渗利伤阴之品居多，当用当归、生地黄养血滋阴，使邪去而阴血不伤；柴胡疏畅肝胆之气，并引诸药归于肝胆之经；甘草调和诸药，护胃安中。诸药合用，利湿与泄热并进，祛邪不伤正，泻火不伐胃，使火降热清、湿浊得利，则诸症自愈。本研究治疗结果显示，观察组腹胀、腹痛消失及肠鸣音恢复时间显著短于对照组；治疗后，观察组肝胆湿热证症状评分明显低于对照组；观察组总有效率显著高于对照组。结果表明在西医常规干预基础上对急性胰腺炎肝胆湿热证给予茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗，有助于患者症状体征、中医证候的改善，提高临床疗效。

急性胰腺炎会引起体内的应激反应，通过损伤胰腺细胞以及激活单核细胞和上皮细胞，使其大量分泌HMGB1[13]。HMGB1是一种促炎因子，通过结合其受体RAGE，激活肿瘤坏死因子-α、白细胞介素、黏附因子等，参与急性胰腺炎病程中的瀑布样级联反应，对胰腺及胰外器官形成二次打击，诱发全身炎症反应综合征(SIRS)，导致多器官功能障碍综合征[14-15]。治疗结果显示，治疗后观察组血清HMGB1和RAGE水平明显低于对照组，表明在西医常规治疗基础上给予茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗，可进一步下调急性胰腺炎血清HMGB1和RAGE水平，抑制炎症反应，起到一定的治疗效果。

综上，在西医常规干预措施基础上茵陈蒿汤合龙胆泻肝汤辅助治疗对急性胰腺炎(肝胆湿热证)的疗效显著，可促进症状体征和中医证候改善，且可抑制血清HMGB1和RAGE水平，值得进一步探讨。

参 考 文 献

[1] 孙备，李冠群. 急性胰腺炎临床研究进展与展望[J]. 中国实用外科杂志，2020，40(2)：171-175，179.

[2] 刘毅，胡娇娇，潘杰，等. 自拟清胰活血汤联合中药灌肠剂治疗急性胰腺炎的疗效观察[J]. 中国中医急症，2020，29(2)：317-320.

[3] 贾云飞，杨晋翔，贾玉，等. 急性胰腺炎的中医证候特点临床研究[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(4)：343-346，356.

[4] 盛红艳，张薇，唐喜玉，等. 不同时机中药干预急性胆源性胰腺炎肝胆湿热证预后因素的Logistic回归分析[J]. 世界中西医结合杂志，2019，14(10)：1435-1438.

[5] 王晓枫，马海峰. 清胰承气汤保留灌肠治疗急性胰腺炎临床研究[J]. 新中医，2020，52(5)：71-73.

[6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版)[J]. 中华消化外科杂志，2015，14(1)：1-5.

[7] 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志，2017，32(9)：4085-4088.

[8] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111.

[9] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2017，25(12)：901-909.

[10] 黄晓佩，秦秉玉，代荣钦，等. 大黄逐瘀汤内服与灌肠治疗重症急性胰腺炎瘀毒互结证的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(2)：86-91.

[11] 陈军贤，陈明显，夏亮，等. “通导解毒法”治疗急性胰腺炎的临床应用[J]. 中华中医药学刊，2015，33(6)：1333-1335.

[12] 杨国红，张翠，王晓，等. 大承气汤、大柴胡汤四联辨证治疗胃肠实热和肝胆湿热证早期急性胰腺炎及对血清炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(8)：165-170.

[13] Arriaga-Pizano L, Boscó-Gúrate I, Martínez-Ordaz JL, et al. High serum levels of high-Mobility group box 1 (HMGB1) and low levels of heat shock protein 70 (Hsp70) are associated with poor prognosis in patients with acute pancreatitis[J]. Arch Med Res, 2018, 49(7): 504-511.

[14] 汪武贵，周勇，李伟，等. 血清高迁移率族蛋白B1、血小板平均体积在急性胰腺炎患者病情及预后中的价值[J]. 疑难病杂志，2019，18(7)：687-691，695.

[15] Irie Y, Tsubota M, Ishikura H, et al. Macrophage-derived HMGB1 as a pain mediator in the early stage of acute pancreatitis in mice: targeting RAGE and CXCL12/CXCR4 axis[J]. J Neuroimmune Pharmacol, 2017, 12(4): 693-707.

(收稿日期2021-01-11)

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

中医综合疗法治疗急性亚急性下腰痛的疗效分析*

娄祺祺　滕蔚然△　金立伦　马碧涛　王乐杨
（上海交通大学医学院附属新华医院，上海 200092）

中图分类号：R681.5+5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2021)06-1040-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.026

【摘要】 目的 分析中医综合疗法治疗急性亚急性下腰痛的短期临床疗效。**方法** 采用前瞻性随机对照研究方法，将82例患者随机分为中医组和对照组各41例。其中，中医组采用定向透药治疗、针刺治疗、红外照射治疗及拔罐治疗相结合的综合疗法，对照组仅采用西药西乐葆口服治疗，比较两组的临床疗效及两组治疗前后的视觉模拟评分法（VAS）疼痛评分和Roland-Morris功能障碍调查表（RMDQ）评分。**结果** 与治疗前相比，两组患者治疗4周后的VAS疼痛评分和RMDQ评分均显著降低（$P<0.01$），且中医组患者的VAS疼痛评分和RMDQ评分均明显低于对照组（$P<0.05$）。中医组总有效率为80.49%，显著高于对照组的48.78%（$P<0.05$）。**结论** 与西药西乐葆治疗相比，采用中医综合疗法治疗急性亚急性下腰痛的短期临床疗效更好，能够更有效缓解患者的疼痛症状及改善其腰椎功能障碍。

【关键词】 急性亚急性下腰痛　中医综合疗法　临床疗效

Efficacy Analysis of Traditional Chinese Medicine Comprehensive Treatment on Acute Subacute Low Back Pain

Lou Qiqi, Teng Weiran, Jin Lilun, Ma Bitao, Wang Leyang. Xinhua Hospital Affiliated to Medical College of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200092, *China.*

【Abstract】 Objective: To analyze the short-term clinical efficacy of traditional Chinese medicine comprehensive treatment on acute subacute low back pain. **Methods**: Using a prospective randomized controlled study method, 82 patients were retrospectively analyzed. The patients were randomly divided into the TCM comprehensive treatment group and the drug control group, 41 cases in each group. Among them, the TCM comprehensive treatment group was treated with the combination of directional drug penetration therapy, acupuncture therapy, infrared therapy and cupping therapy combined with psychological intervention. The drug control group was only treated with Celebrex oral therapy. The clinical efficacies were compared, and the VAS pain score and RMDQ score before and after treatment were compared between the two groups. **Results**: Compared with before treatment, the VAS pain score and RMDQ score of the two groups after 4 weeks of treatment were significantly reduced ($P<0.01$). Moreover, the VAS pain score and RMDQ score of the TCM comprehensive treatment group were significantly lower than those of the drug control group ($P<0.05$). The total effective rate of the drug control group was 48.78%, and the total effective rate of the TCM comprehensive treatment group was 80.49%, which was significantly higher than that of the drug control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Compared with Celebrex oral therapy, the short-term clinical efficacy of the TCM comprehensive treatment on acute subacute low back pain is better, and it is more effective in relieving pain symptoms and improving lumbar dysfunction.

【Key words】 Aacute subacute low back pain; TCM comprehensive treatment; Clinical efficacy

下腰痛是骨伤科疾患中的高发病症之一，超过90%的人在一生中都曾感受过下腰痛，疼痛部位主要集中于下腰、腰骶及臀部等，该病于40～80岁人群中较为常见，且普遍见于女性[1]。多数下腰痛症状持续时间较短，无法确定具体病因，且常复发，一些人可能会因生物物理、心理及社会因素等一系列影响而长期持续性疼痛，甚至可能致残[2]。在1990年至2015年间，由于人口增长迅速及老龄化加剧，因下腰痛而致残的老年患者数增加了54%[3]，使得该病已成为全球致残的头号原因。中医综合疗法因其无创伤、风险小、副作用少等特点，较易被患者接受，在临床下腰痛疾病的治疗中已体现出良好的治疗效果[4-7]。近年来，本院骨伤科采用定向透药治疗、针刺治疗、红外照射治疗及拔罐治疗等中医外治综合疗法用于临床下腰痛患者的治疗，均取得了满意的效果。为了进一步客观评价该治疗方案在急性亚急性下腰痛治疗中的意义，我们采用

*基金项目：上海市科技计划项目（16401934300）；上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划［Y（2018-2020）-ZYBZ-31］
△通信作者（电子邮箱：tengwr@hotmail.com）

临床随机对照试验的方式进行了研究。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:参照相关文献[8-9]制定的诊断标准,符合以下任意1项即可诊断为下腰痛:(1)下腰痛伴随坐骨神经痛,提示可能有神经根受累;(2)非特异性下腰痛,疼痛症状首发于腰部,不伴随神经根受累,且无其他严重潜在疾患。2)纳入标准:符合上述诊断标准;1周≤疼痛时间≤12周;近1个月内未进行过关于本病的药物或其他治疗;年龄≥18岁;自愿参与该临床试验并签署知情同意书。3)排除标准:经X线、CT或MRI等影像学检查,确诊为下腰部骨折或感染性炎症病变者;伴有腰部局部软组织破溃症状者;伴有椎体、椎间关节及周围组织结核、肿瘤或感染性炎症病变等者;伴有腹部或盆腔炎症、肿瘤及其他破坏性病变者;诊断为马尾神经受压致马鞍区麻木等症,需行手术治疗者。

1.2 临床资料 选取2020年1月至2020年9月上海交通大学医学院附属新华医院中医骨伤科就诊的急性亚急性下腰痛患者82例,根据随机数字表法将患者随机分为中医组和对照组各41例。对照组男性14例,女性27例;年龄29~65岁,平均(57.73±9.68)岁。中医组男性15例,女性26例;年龄27~65岁,平均(52.17±10.74)岁。两组患者的年龄、性别构成等临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医学伦理委员会批准通过。

1.3 治疗方法 对照组参照2017年美国内科医师协会(ACP)临床指南委员会颁布的腰痛临床实践指南[10],给予塞来昔布胶囊(辉瑞制药有限公司生产,国药准字J20140072)口服,100 mg/次,每日口服2次共计200 mg,连续治疗2~4周。常规嘱咐急性期多静卧休息,腰部注意保暖,避免弯腰负重等不良姿势。同时给予健康宣教,即对患者进行下腰痛的相关知识宣教,使患者对自身疾病情况有一个清楚的认知,并知晓治疗的具体流程。鼓励患者积极配合在院和居家治疗,解答患者治疗过程中存在的各项问题。中医组在对照组治疗基础上,给予中医综合疗法,具体治疗方案如下。1)定向透药治疗:明确相关诊断后,采用新华医院自制透药方(药物组成:丹参、当归、木瓜、石菖蒲、红花、伸筋草)按照腰痛的部位与压痛区域使用中药定向透药仪(南京炮苑电子技术研究所有限公司)给予电脑中频药物离子定向导入,每次持续治疗20 min。2)针刺治疗:根据"腰背委中求"取委中穴,再取阿是穴和疼痛部位邻近穴,包括命门、腰阳关、肾俞、大肠俞、小肠俞、膀胱俞、秩边等。患者取俯卧位,入针前以75%酒精棉擦拭消毒穴周皮肤,选用30号毫针(吴江市云龙医疗器械有限公司,规格为0.32 mm×40 mm),以指切进针法直刺深度约20 mm,得气后留针20 min。3)红外照射治疗:针刺治疗留针的同时,采用WONHYO SOLMED IRH-3100红外线治疗仪(元孝美迪太公司),在距离皮肤表面20 cm左右处,照射治疗20 min。4)拔罐治疗:针灸以后,用止血钳夹取酒精棉条并将其点燃,迅速投于玻璃火罐内,在火旺盛时立刻取走止血钳及棉条,将玻璃火罐扣在针灸后的部位,吸住即可,保持10 min后取下。以上中医外治综合疗法每周定期治疗2次,共连续治疗4周。同时,嘱患者每日进行渐进式放松训练,即按照手、前臂、上臂、肩部、颈部、头面部、胸腹部、腰部和腿部的顺序将全身肌群先收缩后再依次渐进式放松,以消除身体和心理方面的紧张状态,每日训练1次,每次30 min,强度以不引起患者的腰部疼痛症状加重为宜。

1.4 观察指标 1)疼痛评价:采用视觉模拟评分法(VAS)对下腰痛患者治疗前后的疼痛程度进行评估[11],VAS评分为美国国家卫生研究院临床研究中心制定的疼痛程度评估法,分值为0~10分,以0分表示无疼痛,10分表示最疼痛,疼痛的强度随着分值的增大而逐渐增强。2)腰椎功能障碍评价:采用Roland-Morris功能障碍调查表(RMDQ)对下腰痛患者治疗前后的腰椎功能障碍程度进行评估[12],该调查问卷包括了坐立、行走、睡眠、饮食、情绪、生活自理能力等多个方面共24个条目,每个条目分值为1分,总分为24分,分值越高表示下腰痛患者的腰椎功能障碍程度越高。

1.5 疗效标准 参照文献[6,11,13]制定疗效评定标准,以RMDQ评分计算下腰痛改善率,用以评定疗效,根据下腰痛改善率将疗效分为4个等级。治愈:下腰痛改善率≥75%。显效:50%≤下腰痛改善率<75%。有效:25%≤下腰痛改善率<50%。无效:下腰痛改善率<25%。下腰痛改善率=(治疗后RMDQ评分-治疗前RMDQ评分)/(正常值-治疗前RMDQ评分)×100%。临床总有效率=(治愈+显效+有效)/总数×100%。

1.6 统计学处理 应用Graphpad prism 8软件进行统计学分析,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,治疗前后比较采用自身配对t检验,组间比较采用成组配对t检验;计数资料采用χ^2检。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后疼痛VAS、RMDQ评分比较 见表1。与治疗前相比,两组患者治疗4周后的疼痛VAS、RMDQ评分均显著降低($P<0.01$),且中医组患者的疼痛VAS、RMDQ评分均明显低于对照组($P<0.05$)。

2.2 两组临床疗效比较 见表2。中医组的临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

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

组　别	时　间	VAS评分	RMDQ评分
中医组	治疗前	5.78±0.24	11.41±0.75
（n=41）	治疗后	2.07±0.24$^{**\triangle}$	4.42±0.71$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	5.37±0.21	9.66±0.89
（n=41）	治疗后	2.44±0.28**	7.54±1.61**

注：与本组治疗前比较，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

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
中医组	41	20(48.78)	8(19.51)	5(12.20)	8(19.51)	33(80.49)$^{\triangle}$
对照组	41	11(26.83)	6(14.63)	3(7.32)	21(51.22)	20(48.78)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3　讨　论

下腰痛是指以下腰、腰骶部疼痛或不适感，伴或不伴有坐骨神经痛为主要表现的一临床常见疾病。NICE指南提出[14]，该病与年龄、肥胖和久坐职业等因素密切相关，其进展受生理、心理及社会因素之间的相互作用所影响，具有病因复杂、症状多样、治疗时间长且复发率高的特点。急性亚急性下腰痛患者因病情较急，疼痛难忍，对患者的日常工作和生活均产生极大的影响，部分患者甚至由于肌肉痉挛而引发腰椎曲度改变，造成终身损害[15]，因此，在急性期给予积极干预治疗以快速缓解疼痛，改善症状，至关重要。

下腰痛在中医学里可归属于“腰痛”“痹证”等范畴，多以肾精亏虚、气血不足、经脉失养为病机，使机体易受风、寒、湿邪等入侵，致瘀血阻滞，经络不通则痛，治疗益以活血祛瘀、舒筋活络为主要治法[16]。临床实践证实，针灸、穴位贴敷、定向透药等中医外治法，用于临床筋脉拘挛、风湿痹证、筋骨疼痛等症的治疗，均具有明确的治疗效果。本院中医骨伤科采用多种中医外治法相结合的综合疗法用于下腰痛的治疗，包括定向透药治疗、针刺治疗、红外照射治疗及拔罐治疗等。其中，定向透药治疗是一种新型的中医外治方法，是在局部患处敷以治疗的药物并放置电极片，通过脉冲电场刺激，使药物中的有效成分经皮吸收，深入快速地进入人体，以更好地改善气血运行和经络传导，达到舒经通络、消炎止痛的效果[17]。本院自制透药方由丹参、当归、木瓜、石菖蒲、红花、伸筋草等药物组成，具有活血祛瘀、舒筋活络、散瘀止痛的功效，结合定向透药疗法靶向应用于急性下腰痛的治疗，使活血化瘀、通络止痛的效果更佳，中药定向透药具有疗程短、作用时间长、易操作、安全无创等优点，是临床治疗下腰痛较为理想的方法之一[18-19]。针刺是中医传统的外治法之一，基于经络辨证和循经取穴理论，本研究采用针刺作用于委中穴、阿是穴及腰部疼痛部位相邻腧穴等，通过疏通经络来调理气血，变“不通则痛”为“通则不痛”，从而发挥缓解疼痛的作用[20]。红外线局部照射是一种类似传统灸法的治疗方法，临床上与针刺、电针等疗法相结合，可产生较好的协同作用，利用红外线的热辐射直接作用于经络穴位，可使局部血管扩张、血流加速，活血化瘀、消炎镇痛功效更强[21]。加之传统的拔火罐疗法，进一步帮助患者疏通经络和行气活血，兼以消肿止痛、祛风散寒，治疗效果更佳[22]。

本研究结果显示，中医综合疗法与单用非甾体消炎药西乐葆两种治疗方案均能明显降低患者的疼痛VAS评分和RMDQ评分，且中医综合疗法对患者疼痛的降低程度和腰椎功能障碍的改善程度更为显著。在临床疗效方面，仅接受口服西乐葆的患者在治疗后的总有效率为48.78%，而接受中医综合疗法的患者其临床总有效率为80.49%，两者差异具有统计学意义。

综上所述，以定向透药治疗、针刺治疗、红外照射治疗及拔罐治疗等为主的中医综合疗法在治疗急性亚急性下腰痛的短期（4周）临床疗效上比口服西乐葆更为显著，能够有效缓解患者的腰部疼痛症状，并改善患者腰椎功能障碍程度。鉴于本次研究的样本量相对不足，不能反映庞大的下腰痛患者人群的大数据状况，也无法全面了解和管理患者在离开医院后病情的变化。今后可增加样本量，同时可应用微信小程序建立患者独有的健康档案，定期记录，便于管理，以对中医综合疗法治疗急性亚急性下腰痛的远期疗效进行进一步的评估。

参　考　文　献

[1] Hoy Damian, Bain Christopher, Williams Gail, et al. A systematic review of the global prevalence of low back pain[J]. Arthritis and rheumatism, 2012, 64(6): 221-224.

[2] Jan Hartvigsen, Mark J Hancock, Alice Kongsted, et al. What low back pain is and why we need to pay attention[J]. The Lancet, 2018, 391(10137): 1425-1427.

[3] Theo Vos, Christine Allen, Megha Arora, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015[J]. The Lancet, 2016, 388(10053): 2147-2150.

[4] 刘秋瑜，陈辉，丁敏芳. 中医外治法配合针刺治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中西医结合护理（中英文），2018，4(10)：60-62.

[5] 马拥军. 中医外治综合疗法治疗腰椎间盘突出症临床观察[J]. 新中医，2018，50(6)：136-138.

[6] 陈祖平，董森，李辉，等. 中医外治综合疗法治疗腰椎间盘突出症1200例疗效观察[J]. 中医杂志，2015，56(13)：1128-1130.

[7] 衣娜，杨萌，胡幼平. 中医外治法治疗慢性非特异性下腰痛临床研究进展[J]. 实用中医药杂志，2017，33(7)：864-866.

[8] Kent Peter, Mjøsund Hanne, Petersen Ditte. Does targeting manual therapy and/or exercise improve patient outcomes in nonspecific low back pain A systematic review[J]. BMC Medicine, 2010, 8(1): 147-151.
[9] Hirschberg GG, Froetscher L, Naeim F. Iliolumbar syndrome as a common cause of low back pain: diagnosis and prognosis[J]. Archives of physical medicine and rehabilitation, 1979, 60(9): 285-289.
[10] Qaseem Amir, Wilt Timothy J, McLean Robert M, et al. Noninvasive treatments for acute, Subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American college of physicians[J]. Annals of Internal Medicine, 2017, 166(7): 439-442.
[11] Chapman CR, Casey KL, Dubner R, et al. Pain measurement: an overview[J]. Pain, 1985, 22(1): 1-31.
[12] 高明暄, 刘兴炎. 中文版Roland-Morris腰痛失能问卷可靠性评定[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(24): 2755-2756.
[13] 刘秀丽, 滕蔚然, 马碧涛, 等. 保守疗法治疗腰椎间盘突出症的短期临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(3): 463-466.
[14] Tarcisio Folly de Campos. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management NICE Guideline[NG59][J]. Journal of Physiotherapy, 2017, 126(9): 876-879.
[15] 李瑞梅, 王丹, 魏小二, 等. 急性和亚急性下腰痛患者腰椎MRI影像学特征分析[J]. 中国临床医学, 2018, 25(4): 555-559.
[16] 蔡燕, 周宗波, 桂树虹, 等. 加味乌附麻辛桂姜汤治疗慢性非特异性下腰痛寒湿瘀阻证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 128-133.
[17] 毛珍, 刘永红, 张红星, 等. 温针灸联合中医定向透药治疗腰椎间盘突出症临床疗效及对患者白细胞介素6、一氧化氮水平的影响[J]. 河北中医, 2019, 41(6): 915-918.
[18] 邱海新. 中频电针联合中医定向透药治疗血瘀型腰椎间盘突出的效果及对炎症因子的影响[J]. 中医临床研究, 2018, 10(20): 89-90.
[19] 孙廷兰. 中医定向透药治疗急性腰肌劳损症的临床观察[J]. 中国中医药科技, 2017, 24(4): 472-475.
[20] 施娟娟, 卢杰, 陆瑾. 浮针扫散"腰五穴"配合再灌注活动治疗非特异性下腰痛23例[J]. 中国针灸, 2019, 39(4): 451-452.
[21] 张增森, 燕英. 腰椎间盘突出症外用方[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(13): 105.
[22] 李华新. 针刺, 拔罐加推拿结合治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2013, 5(2): 46-47.

（收稿日期2020-10-29）

自拟溃结方联合脐疗治疗溃疡性结肠炎急性加重期患者临床观察

宋长满[1] 史宝娜[2] 董 毅[1]
（1.大连大学附属新华医院，辽宁 大连 116021；2.辽宁省大连市皮肤病医院，辽宁 大连 116021）

中图分类号：R574.62 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2021)06-1043-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.027

【摘要】 目的 观察自拟溃结方联合脐疗治疗溃疡性结肠炎急性加重期患者的临床疗效及其对证候评分及炎症因子的影响。**方法** 患者94例采用随机数字表法分为对照组与观察组各47例。对照组行西医常规治疗，观察组在此基础上加予自拟溃结方联合脐疗治疗。比较两组患者临床疗效、证候评分、Baron内镜评分、黏膜组织学评分、炎症因子水平及不良反应。**结果** 观察组总有效率为93.62%，高于对照组的78.73%（$P<0.05$）。治疗后两组患者主症评分、次症评分及总评分均明显下降（$P<0.05$），观察组下降更明显（$P<0.05$）。治疗后两组患者Baron内镜评分、黏膜组织学评分均明显下降（$P<0.05$），观察组下降更明显（$P<0.05$）。治疗后两组患者超敏C反应蛋白（hs-CRP）、白细胞介素-6（IL-6）及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）均明显下降（$P<0.05$），观察组下降更明显（$P<0.05$）。对照组共出现2例不良反应，观察组共出现4例，两组差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 西医常规治疗基础上自拟溃结方联合脐疗较单独使用西医治疗可有效提高溃疡性结肠炎急性加重期患者临床疗效，改善证候评分，降低Baron内镜评分及黏膜组织学评分，缓解炎症反应且具有较高的安全性。

【关键词】 溃疡性结肠炎 急性加重期 自拟溃结方 脐疗 临床疗效

溃疡性结肠炎是一种病因尚未完全明确的结直肠慢性非特异性炎症性疾病，该病好发于乙状结肠与直肠，部分患者可延伸至降结肠甚至是整个结肠[1-2]，主要以腹泻、腹痛、黏液脓血便为表现，少数患者则可呈暴发型发病，病情危重，甚至可危及生命。数据显示溃疡性结肠炎国内的发生率约3%~8%，近年该病的发生率有明显上升的趋势[3-4]。现代医学对于该病主要采用肾上腺皮质激素、免疫调节剂、生物酶、柳氮磺胺吡

啶类药物进行治疗，虽然可一定程度改善症状，但长期使用可出现耐药的情况[5]。中医学并无溃疡性结肠炎一说，根据该病的症状可将其归为“泄泻”“便血”“肠澼”的范畴。本病急性加重期病机特点是湿热夹瘀，以整体湿热、局部瘀滞为主要特点，因此笔者以清热化湿解毒基础上配以活血化瘀，行气导滞后为主要治疗方法，采取自拟溃结方内服配以脐疗这一传统外治法对溃疡性结肠炎急性加重期患者进行治疗。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准：西医诊断符合《内科学》[6]中溃疡性结肠炎急性加重期的相关诊断，并经肠镜或组织活检确诊；中医辨证符合湿热夹瘀证的诊断[7]；神志清醒，可配合治疗；2周内未服用过可影响血清炎症因子药物者；患者知情同意，并签署知情同意书。排除标准：克罗恩病、缺血性结肠炎或放射性肠炎者；感染性腹泻者；对治疗药物过敏者；妊娠期及哺乳期妇女；合并凝血功能障碍者。

1.2　临床资料　选择2018年1月至2020年1月在本院接受治疗的溃疡性结肠炎急性加重期患者94例，采用随机数字表法将患者分为对照组与观察组各47例。对照组男性29例，女性18例；年龄23~61岁，平均(41.04±7.36)岁；病程1~7年，平均(4.16±0.75)年；急性病程1~5 d，平均(2.41±0.61) d；严重程度为中度31例，重度16例。观察组男性33例，女性14例；年龄21~60岁，平均(40.32±7.81)岁；病程1~8年，平均(4.39±0.88)年；急性病程1~6 d，平均(2.39±0.57) d；严重程度为中度27例，重度20例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　对照组给予氢化可的松注射液(哈药集团三精制药股份有限公司，国药准字H23021660。5 mL∶25 mg)100 mg静脉滴注，每日1次，连续7 d后改用醋酸强的松片(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字H33021207。5 mg/片)，每次10 mg，每日2次，并逐渐减少使用量直至停药。减量过程中给予柳氮磺胺吡啶肠溶片(上海福达制药有限公司，国药准字H31020840。0.25 g/片)口服，每次4片，每日3次。同时视病情给予补液、维持水/电解质平衡、抗感染等治疗。观察组则在此基础上加以自拟溃结方联合脐疗治疗。自拟溃结方药物组成：焦栀子15 g，金银花30 g，连翘20 g，赤芍15 g，黄芩、炒黄连、炒黄柏各10 g，炒枳壳8 g，生大黄3 g，防风5 g。上述药物加水400 mL，武火煮开后文火煎至250 mL，取汁，药渣加水400 mL同法再次煎煮，合并药汁分2次服用。以黄柏糊敷脐，取黄柏20 g粉碎后以40 ℃米醋15 mL调成糊状，以生理盐水清洗脐部后取5 g黄柏糊填平肚脐，轻轻按压后剩余部分涂于纱布上后敷于脐部，每日换药1次。两组均在治疗14 d后进行疗效评价。

1.4　评价指标　比较两组患者临床疗效、证候评分、Baron内镜评分、黏膜组织学评分、炎症因子及不良反应。1)中医证候评分。治疗前与疗程结束后根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》[7]对患者进行证候评分，主症4项分别计0~6分，次症5项分别计0~3分，总表0~39分，得分越高病情越严重。2)Baron内镜评分。在治疗前后采用Baron内镜评分[8]对肠镜检查结果进行评估。0分：正常黏膜图像。1分：可见黏膜充血但未见活动性出血，血管纹理模糊。2分：黏膜呈颗粒样改变，中毒接触性出血。3分：黏膜溃疡明显，并可见自发性出血。3)黏膜组织学评分。在治疗前后以黏膜组织学评分[9]对患者病情进行评估。1分：可见有慢性病变结构改变及小的淋巴细胞浸润灶，但未见急性炎症、脓肿或黏膜上皮的破坏。2分：可见黏膜有充血水肿，血管纹理紊乱，急慢性炎性细胞增加，但黏膜上皮仍保持完整。3分：出现明显的急性与慢性炎性细胞进入，可见隐窝脓肿，黏膜表层出现溃疡并有脓性渗出。4)炎症因子。治疗前后抽取患者空腹外周静脉血2 mL，以3 000 r/min转速离心15 min后采用酶联免疫吸附法对超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)进行检测。5)记录两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.5　疗效标准[10]　完全缓解：临床症状基本消失，各评分下降≥95%。显效：临床症状明显改善，各评分下降≥70%，<95%。有效：临床症状有所好转，各评分下降≥30%，<70%。无效：临床症状未见改善甚至加重。

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，组间比较行t检验，计数资料以n(%)表示采用χ^2检验，组内比较行配对t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组临床疗效比较　见表1。观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	完全缓解	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	47	13	17	14	3	44(93.62)△
对照组	47	4	14	19	10	36(78.73)

注：与对照组比较，△$P<0.05$。

2.2　两组治疗前后中医证候评分比较　见表2。治疗后两组患者主症评分、次症评分及总评分均明显下降($P<0.05$)，观察组下降更明显($P<0.05$)。

2.3　两组治疗前后Baron内镜评分、黏膜组织学评分比较　见表3。治疗后两组患者Baron内镜评分、黏膜

表2 两组治疗前后中医证候评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	主症评分	次症评分	总评分
观察组	治疗前	13.96±4.11	7.93±2.19	21.90±6.30
(n=47)	治疗后	4.74±1.15*△	3.36±1.07*△	8.11±2.24*△
对照组	治疗前	14.21±4.03	8.36±2.95	22.59±6.09
(n=47)	治疗后	6.70±2.08*	4.73±1.28*	11.43±3.37*

注: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。

组织学评分均明显下降($P<0.05$),观察组下降更明显($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后Baron内镜评分、黏膜组织学评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	Baron内镜评分	黏膜组织学评分
观察组	治疗前	2.47±0.39	2.58±0.39
(n=47)	治疗后	1.27±0.23*△	1.02±0.29*△
对照组	治疗前	2.54±0.38	2.61±0.41
(n=47)	治疗后	1.82±0.29*	1.77±0.48*

2.4 两组治疗前后炎症因子水平比较 见表4。治疗后两组患者hs-CRP、IL-6及TNF-α均明显下降($P<0.05$),但观察组下降更明显($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	hs-CRP(mg/L)	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/L)
观察组	治疗前	20.61±3.72	239.75±60.63	60.94±9.73
(n=47)	治疗后	8.93±2.06*△	68.11±17.96*△	20.61±5.72*△
对照组	治疗前	21.04±3.95	245.19±63.84	61.39±9.25
(n=47)	治疗后	13.54±2.76*	103.58±29.17*	31.86±6.37*

2.5 不良反应 对照组共出现2例不良反应,均为皮疹,观察组共出现4例不良反应,其中皮疹2例,肝功能异常1例,头晕1例,两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

中医典籍中并无溃疡性结肠炎一说,根据该病的临床表现,现代医家多将该病归为中医学“肠澼”“泄泻”“便血”“赤沃”的范畴。《素问·至真要大论》云“火淫所胜……民病注泄赤白,小腹痛溺赤,甚则血便”。《素问·太阴阳明篇》中写道“饮食不节,起居不时者,阴受之。阳受之则入六腑,阴受之则入五脏……入五脏则满闭塞,下为飧泄,久为肠澼”[11]。对于该病的发病机制,中医学认为湿盛则濡泄,热盛则迫血妄行,湿热之邪在肠道蕴结可致气血相搏而致气血不通,不通则痛故有腹痛的表现,气血相搏血败肉腐则致内溃成疡,腐化为脓,因而有脓血便的表现[12]。溃疡性结肠炎急性加重期病位在大肠,因湿热内蕴而致正气耗损,影响脾胃运化功能,加上该病多病程日久,反复发作可致湿毒不化、瘀阻肠络,因此不少医家认为血瘀在溃疡性结肠炎发病的各阶段均具有重要作用,治疗时除清热燥湿外,还应强调活血化瘀以截断病势,减少复发[13]。

基于溃疡性结肠炎急性发作期病理因素主要有湿、热、瘀、毒,以实邪偏盛为主,整体湿热,局部瘀滞的特点,本研究选择以清热化湿、泻火解毒为主,配以活血通络,行气导滞作的主要治法[14]。虽然在溃疡性结肠炎急性加重期患者有腹泻、脓血便等表现,但治疗上若使用健脾收敛的方法可能有闭门留寇之患,应该以通因通用、化湿泻浊为主。本研究结果显示:观察组总有效率为93.62%,高于对照组的78.73%,且治疗后两组患者主症评分、次症评分及总评分均明显下降,但观察组下降更明显。自拟溃结方中栀子与金银花共为君药,栀子味甘、酸,归心、脾、大小肠经,具有清热泻火、凉血解毒的作用,栀子炒焦后可增强其凉血止血的作用,金银花则具有清热解毒、凉血止痢之功;加以黄芩、黄连、黄柏、连翘、大黄作为臣药,具有清热燥湿、泻火解毒的功效,赤芍、枳壳为佐药,赤芍具有清热凉血、散瘀止痛的作用,可增强君臣药清热凉血之功,枳壳则主要起行气导滞,体现通因通用的治疗原则;加以防风可引药入大肠经。纵观此方融清热燥湿、凉血解毒、散瘀行气止痛为一体,治疗针对性强,可使患者各症状随药而解[15-16]。在内服药物的基础上还加以黄柏糊敷脐,中医学认为神厥穴为五脏六腑之体,元气归藏之根,药物敷贴于神厥穴可直达五脏六腑以调整其气血功能。在药物选择上黄柏具有清热燥湿、泻火解毒的功效,尤擅于治疗胃肠湿热所引起的急性泄泻,加上用热醋调制可抑制药物烈性而避免伤及患者阳气,观察组在西医常规治疗基础上加以口服自拟溃结方联合黄柏糊热敷脐疗可通过不同途径改善患者症状达到治疗的效果[17]。本研究中,治疗后两组患者Baron内镜评分、黏膜组织学评分均明显下降,但观察组下降更明显,进一步证实常规西医治疗基础上加用自拟溃结方联合脐疗有助于改善患者临床症状,提高治疗效果。

除改善症状体征外,缓解炎症反应对于溃疡性结肠炎急性加重期患者同样具有重要的意义。本研究结果显示,治疗后两组患者hs-CRP、IL-6及TNF-α均明显下降,但观察组下降更明显,提示观察组下调机体炎症因子水平作用强于对照组,这一优势可能是该疗法效果更优的关键所在。相关研究证实,炎症因子的异常表达是溃疡性结肠炎发展至急性加重期的重要因素。hs-CRP为急性时相反应蛋白的一种,其具有激活补体及吞噬细胞功能的作用,hs-CRP水平可用于反映肠道黏膜损伤程度。IL-6为促炎因子的一种,研究证实IL-6可刺激T细胞、单核-巨噬细胞及内皮细胞释放炎性介质,同时还具有趋化中性粒细胞在肠道聚

集的作用，在溃疡性结肠炎早期及急性加重期均可见有血清浓度的显著升高。TNF-α与IL-6作用相似，对肠道黏膜中性粒细胞具有聚集作用，同时还可调节花生四烯酸等炎性介质的代谢并促进补体片段的吞噬[18]。观察组对炎性细胞因子调控效果更佳的原因可能与口服药物中使用栀子、金银花、黄芩、黄连、黄柏、连翘等大量具有清热解毒作用的药物有关。上述药物均经现代药理学研究证实具有一定的抗炎镇痛效果，加上采用热醋调制后的黄柏粉敷脐疗效更佳。现代医学研究证实脐在机体发育中为腹壁最后闭合处，此处表面角质层最薄，有助于药物的穿透吸收，加上本研究采用热醋调制有助于扩张血管而加速药物的吸收，在不同途径共同作用下使血药浓度水平上升而控制机体炎症反应[19]。但注意敷药时药物厚薄应均匀，过薄可能因药力不足而达不到效果，过厚则浪费药物且在加热后容易溢出而污染衣被。另外若在敷药后出现红疹、瘙痒、水泡均视为过敏，应立即停药并进行对症治疗[20]。

综上所述，西医常规治疗基础上加用自拟溃结方联合脐疗较单独使用西医治疗可有效提高溃疡性结肠炎急性加重期患者临床疗效，改善症状评分，降低Baron内镜评分及黏膜组织学评分，缓解炎症反应且具有较高的安全性。

参 考 文 献

[1] Ito A, Iizuka B, Omori T, et al. Relationship between the clinical course of ulcerative colitis during pregnancy and the outcomes of pregnancy: A retrospective evaluation[J]. Internal Medicine, 2018, 57(2): 159-164.

[2] Chrobak-Bień J, Gawor A, Paplaczyk M, et al. The influence of socio-demographic and clinical factors on the process of acceptance of the disease among patients with ulcerative colitis[J]. Pol PrzeglChir, 2018, 90(6): 1-5.

[3] 刘笃佳，王媛媛，马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志，2017，29(3)：214-217.

[4] Cannon AR, Kuprys PV, Cobb AN, et al. Alcohol enhances symptoms and propensity for infection in inflammatory bowel disease patients and a murine model of DSS-induced colitis[J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(3): 543-555.

[5] 张国兴，石荣. 溃疡性结肠炎治疗进展[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(25)：2842-2847.

[6] 均波，徐永健. 内科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：137-139.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：114-116.

[8] Yan BM, Feagan B, Teriaky A, et al. Reliability of EUS indices to detect inflammation in ulcerative colitis[J]. GastrointestEndosc, 2017, 86(6): 1079-1087.

[9] Peixoto MC, Ribeiroé M, Maria APJ, et al. Effect of resistant starch on the intestinal health of old dogs: fermentation products and histological features of the intestinal mucosa[J]. AnimPhysiolAnimNutr (Berl), 2018, 102(1): 111-121.

[10] 江学良. 解读非住院溃疡性结肠炎患者内科治疗临床实践指南——多伦多共识[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版)，2016，6(2)：49-52.

[11] 刘国山，施丽婕. 溃疡性结肠炎在中医药领域中的文本挖掘[J]. 中医药学报，2017，45(4)：40-43.

[12] 崔世超，柳越冬. 溃疡性结肠炎的中医治疗思路[J]. 辽宁中医杂志，2017，44(7)：1381-1384.

[13] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 溃疡性结肠炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2018，26(2)：105-111.

[14] 李毅，樊新荣，刘力，等.基于因子分析与聚类分析对溃疡性结肠炎中医证候规律的研究[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(10)：1191-1195.

[15] 李淑红，刘华一，唐艳萍. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作的效果[J]. 世界中西医结合杂志，2018，13(10)：101-104.

[16] 魏永辉. 清化通络方治疗溃疡性结肠炎急性期(湿热瘀阻证)的临床观察[J]. 中国中医急症，2018，27(4)：674-676.

[17] 白湾湾，周发家，唐学贵. 溃疡性结肠炎中医外治法研究进展[J]. 国医论坛，2017，32(1)：66-67.

[18] 张天涵，沈洪. 溃疡性结肠炎及其中医辨证分型与炎症活动性指标的相关性分析[J]. 北京中医药大学学报，2019，42(8)：685-690.

[19] Maiko M, Katsuyoshi M, Kento T, et al. Predictors of mucosal healing during induction therapy in patients with acute moderate-to-severe ulcerative colitis[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2019, 34(6): 1004-1010.

[20] Moninuola OO, Milligan W, Lochhead P, et al. Systematic review with Meta-analysis: association between acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis exacerbation[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(11): 1428-1439.

(收稿日期2020-06-02)

中西医结合治疗妊娠胆汁淤积症临床观察*

蔡 蕊[1] 刘小英[1] 蒋冬萍[2△]
(1.西北妇女儿童医院，陕西 西安 710000；2.中国人民解放军92493部队医院，辽宁 葫芦岛 125000)

中图分类号：R271.44 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2021)06-1047-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.028

【摘要】 目的 观察中西医结合治疗妊娠胆汁淤积症的临床疗效。**方法** 将120例妊娠胆汁淤积症分为对照组与治疗组各60例。对照组采用纯西医手段治疗，治疗组在对照组基础上加用自拟柴胡利黄汤治疗。两组疗程均为14 d。**结果** 治疗组总有效率为93.33%，高于对照组的73.33%($P<0.05$)。两组治疗后各项中医症状积分均较治疗前降低($P<0.05$)；治疗组降低更加明显($P<0.05$)；两组治疗后总胆汁酸(TBA)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、直接胆红素(DBiL)及甘油酸(CG)水平均较治疗前改善($P<0.05$)；两组比较，治疗组改善更加明显($P<0.05$)。两组治疗后白细胞介素-4(IL-4)、干扰素-γ(IFN-γ)水平均较治疗前改善($P<0.05$)；治疗组改善更加明显($P<0.05$)。治疗组在黄疸消退比例与黄疸消退时间方面均优于对照组($P<0.05$)。两组早产率与新生儿体质量差异无统计学意义($P>0.05$)；羊水污染与产后出血比较，治疗组发生率更低($P<0.05$)。**结论** 中西医结合治疗妊娠胆汁淤积症疗效更优，且能改善肝功能，妊娠结局更好。

【关键词】 妊娠 胆汁淤积综合征 中西医结合

Clinical Observation of Cholestasis in Pregnancy Treated by Integrated Traditional Chinese and Western Medicine *Cai Rui, Liu Xiaoying, Jiang Dongping. North West Wonmen and Children's Hospital, Shaanxi, Xi'an* 710000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of integrated traditional Chinese and western medicine in the treatment of cholestasis in pregnancy. **Methods**: A total of 120 cases of cholestasis in pregnancy were divided into the control group and treatment group, 60 cases in each group. The control group was treated with pure western medicine, and the treatment group was treated with Self-designed Chaihu Lihuang Decoction on the basis of the control group. The course of treatment in both groups was 14 d. **Results**: The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Scores of TCM symptoms in both groups decreased after treatment ($P<0.05$), and the reduction was more obvious in the treatment group ($P<0.05$). After treatment, the levels of TBA, AST, ALT, DBiL and CG in the two groups were all improved ($P<0.05$), and the improvement was more obvious in the treatment group ($P<0.05$). The levels of IL-4 and IFN- in both groups were improved after treatment ($P<0.05$), and the improvement was more obvious in the treatment group ($P<0.05$). The improvement of jaundice after treatment was compared between the two groups, and the results showed that the proportion of jaundice regression and the time of jaundice regression in treatment group were better than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference between the preterm birth rate and neonatal weight after treatment between the two groups ($P>0.05$). The incidence of postpartum hemorrhage and amniotic fluid pollution was lower in the treatment group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: The integrated treatment of traditional Chinese and western medicine for cholestasis in pregnancy is more effective; it can improve liver function and the pregnancy outcome is better.

【Key words】 Pregnancy; Cholestasis syndrome; Integrated traditional Chinese and western medicine

妊娠期胆汁淤积症(ICP)多发于妊娠中晚期，发病比例约占1%~15.6%[1]。本病临床表现主要以皮肤瘙痒和肝酶异常为主，同时伴有恶心呕吐、食欲下降等症状。本病为妊娠期的并发症，一般妊娠结束后自愈。轻症一般不用治疗，但是症状明显者要及时接受治疗[2]。ICP对母体影响较小，但是对胎儿影响较大。ICP导致胎儿宫内窘迫、羊水胎粪污染、早产等，甚至引起死产和死胎[3]。目前，西医对ICP并无特效药物与手段治疗，主要是降酶、保肝、利胆、抗炎等对症治疗，能在一定程度上缓解瘙痒、黄疸症状，但总体疗效并不理想[4-5]。中医药在治疗ICP方面具有独特的优势与悠久的历史。笔者利用自拟柴胡利黄汤结合西医手段对本病进行治疗，取得了非常好的临床效果。现报告如下。

*基金项目：陕西省重点研发计划一般项目(2020SF-031)
△通信作者(电子邮箱：2371481466@qq.com)

1　资料与方法

1.1　病例选择　所选病例西医诊断参照《妇产科学》[6]制定。中医诊断标准参照《中医妇产科学》[7]制定。辨证为肝胆湿热证。纳入标准：符合上述西医与中医诊断标准；孕期26~32周，均为单胎；胎儿总体发育正常者；对本试验知情。排除标准：合并高血压、糖尿病、肝炎等疾病者；近期使用性激素药物治疗者；伴有其他原因如过敏等引起的皮肤病者；胎儿发育存在发育异常、畸形、羊水、胎盘异常者。

1.2　临床资料　选取2019年6月至2020年7月笔者所在医院住院治疗的ICP患者120例。按照随机数字表法将其分为治疗组与对照组各60例。其中对照组年龄23~40岁，平均(26.12±5.42)岁；孕周平均(28.02±5.14)周；病程8~24 d，平均(12.55±2.46) d；伴黄疸者轻度44例，重度16例。治疗组年龄22~42岁，平均(27.12±5.01)岁；孕周平均(28.41±5.11)周；病程8~20 d，平均(11.55±2.42) d；伴黄疸者轻度46例，重度14例。两组临床资料比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　两组均采用常规处理如低脂饮食、卧床休息，补充维生素、吸氧及外用炉甘石制剂涂抹皮肤瘙痒部位，同时给予心理疏导。对照组采用熊去氧胆酸氧胆酸胶囊(四川科瑞德制药有限公司，国药准字H20123205，每粒250 mg)，每日剂量15 mg/kg，分3次服用。治疗组在对照组的基础上加用自拟柴胡利黄汤：柴胡10 g，木香6 g，枳壳10 g，黄芩10 g，茵陈20 g，栀子10 g，丹参15 g，生大黄6 g，生白术15 g，菟丝子10 g。每日1剂，水煎服取200 mL，早晚各1次。两组疗程均为2周。

1.4　观察指标　观察两组临床疗效及中医症状积分改善情况；观察两组治疗前后总胆汁酸(TBA)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、直接胆红素(DBiL)、甘胆酸(CG)和血清白细胞介素-4(IL-4)、干扰素-γ(IFN-γ)水平，以及两组妊娠最终情况。中医症状积分根据文献《中药新药临床研究指导原则》[8]评分标准制定。分别于治疗前后给两组患者抽血，采用全自动生化分析仪检测血清TBA、AST、ALT、DBiL、CG含量，运用ELISA检测血清IL-4、IFN-γ水平。观察两组妊娠最终情况，包括早产率、羊水污染、产后出血、新生儿体质量等。总有效率=(痊愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.5　疗效标准　根据文献[6-7]制定疗效标准。痊愈：黄疸、皮肤瘙痒消失，TBA与肝功能正常。显效：黄疸、皮肤瘙痒基本消失，TBA减少≥1/2。有效：黄疸、皮肤瘙痒有所减轻，TBA减少<1/2。无效：黄疸、皮肤瘙痒无明显改善，TBA无明显减少。

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	痊愈	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	60	15	28	13	4	56(93.33)$^{\triangle}$
对照组	60	7	15	24	16	44(73.33)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　两组治疗前后中医症状积分比较　见表2。两组治疗后各项中医症状积分均较治疗前降低($P<0.05$)；治疗组降低更加明显($P<0.05$)。

表2　两组治疗前后中医症状积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	皮肤瘙痒	口干口苦	恶心呕吐	食欲不振
治疗组	治疗前	2.25±0.55	2.33±0.41	1.85±0.46	2.04±0.12
(n=60)	治疗后	1.15±0.14$^{*\triangle}$	1.14±0.33$^{*\triangle}$	1.10±0.22$^{*\triangle}$	1.05±0.16$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.24±0.44	2.33±0.41	1.88±0.42	2.14±0.13
(n=60)	治疗后	1.65±0.11*	1.74±0.32*	1.40±0.20*	1.35±0.18*

注：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TBA、AST、ALT、DBiL及CG水平比较　见表3。两组治疗后TBA、AST、ALT、DBiL及CG水平均较治疗前改善($P<0.05$)；治疗组改善更加明显($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后TBA、AST、ALT、DBiL及CG水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	TBA(μmol/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	DBiL(μmol/L)	CG(μmol/L)
治疗组	治疗前	37.48±8.15	82.33±0.44	77.45±25.36	14.04±2.12	50.25±7.45
(n=60)	治疗后	15.31±3.24$^{*\triangle}$	15.14±0.23$^{*\triangle}$	20.10±9.62$^{*\triangle}$	7.05±1.16$^{*\triangle}$	12.45±3.16$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	38.21±7.44	78.36±0.45	78.88±24.47	14.14±2.13	51.15±7.25
(n=60)	治疗后	19.65±0.14*	31.45±14.22*	32.40±8.50*	11.35±1.18*	20.14±3.12*

2.4　两组治疗前后黄疸改善情况比较　见表4。治疗组在黄疸消退比例与黄疸消退时间方面均优于对照组($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后黄疸改善情况比较

组　别	病　情	黄疸消退例数[n(%)]	黄疸消退时间(d，$\bar{x}\pm s$)
治疗组	轻度(44)	40(90.91)$^{\triangle}$	8.35±2.13$^{\triangle}$
(n=60)	重度(16)	6(37.50)$^{\triangle}$	13.24±0.73
对照组	轻度(46)	35(76.09)	28.54±3.15
(n=60)	重度(14)	2(14.29)	13.24±0.73

2.5 两组治疗前后IL-4、IFN-γ水平比较 见表5。两组治疗后IL-4、IFN-γ水平均较治疗前改善（$P<0.05$）；治疗组改善更加明显（$P<0.05$）。

表5 两组治疗前后IL-4、IFN-γ水平比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	IL-4	IFN-γ
治疗组	治疗前	73.24±9.42	197.25±24.45
（n=60）	治疗后	132.55±0.11*	132.15±15.24*△
对照组	治疗前	72.25±9.25	192.33±24.41
（n=60）	治疗后	118.15±13.24*△	158.74±15.32*

2.6 两组妊娠最终结果比较 见表6。两组治疗后早产率与新生儿体质量差异无统计学意义（$P>0.05$）；羊水污染与产后出血比较，治疗组发生率更低（$P<0.05$）。

表6 两组妊娠最终结果比较（n）

组 别	n	早产率(%)	羊水污染(%)	产后出血(%)	新生儿体质量(kg)
治疗组	60	5(8.33)	2(0.33)△	3(0.05)△	3.74±0.32
对照组	60	6(10.00)	8(13.33)	7(11.67)	3.22±0.25

3 讨 论

现代医学认为，ICP具体原因至今尚不明确，本病可能与激素、遗传、环境等因素有关，造成肝细胞胆汁分泌或排泄障碍，从而出现肝内胆汁淤积，血液中胆汁成分含量增加而发病。临床主要以黄疸、皮肤瘙痒、肝酶异常等为主要表现[9-10]。ICP对母体影响较小，胎儿影响较大，可发生胎儿窘迫、妊娠晚期不可预测的胎儿突然死亡、新生儿颅内出血、新生儿神经系统后遗症等。因此，临床应当对本病予以足够的重视。西医主要是通过药物对症治疗为主，常用的西药有苯巴比妥、地塞米松、熊去氧胆酸等，但治疗效果尚不理想，且有些药物对母婴安全造成一定威胁，患者依从性也较差[11]。因此寻求特色而有效的中医手段治疗成为必要。

ICP属于中医学“妊娠黄疸”“妊娠瘙痒证”等范畴。中医理论认为孕妇多肝火旺而脾胃虚弱，肝克脾土，脾胃虚弱，运化能力不足则生湿，湿气郁久化热则生湿热，湿热阻滞气机，肝气不舒，胆汁疏泄不利则发为黄疸；湿热蕴结皮肤则瘙痒。湿热阻止脾胃气机，则出现口干口苦、恶心呕吐、食欲不振等。因此治疗本病，当以利湿退黄、疏肝健脾为主要治疗原则。

本次试验所采用的自拟柴胡利黄汤是以经方茵陈蒿汤为基础变化而成。茵陈清热利湿退黄，为治黄疸之要药。栀子清热利湿，泻火解毒。大黄攻下积滞、泻火凉血、活血化瘀、利胆退黄，三药共为君药。柴胡、木香、枳壳疏肝行气，黄芩清热燥湿，生白术健脾利湿，共为臣药。佐以丹参凉血活血，菟丝子补肾填精。全方共奏利湿退黄、疏肝健脾、凉血解毒之功。现代药理研究表明[12]，茵陈中的色原酮类、香豆素类、黄酮类等化学成分具有松弛胆道括约肌、促进胆汁排泄、防止肝细胞坏死、改善肝脏微循环等作用；栀子[13]中的环烯醚萜苷、色素和有机酸可以有效地调节免疫功能，同时可以降低血清转氨酶和胆红素，还有促进胆汁分泌、保护肝脏的作用。大黄[14]及其提取物有显著的利胆、促进胆汁分泌的作用。丹参具有恢复肝炎患者的肝功能、回缩肝脾、改善瘀症、抗肝纤维化，促进肝细胞再生修复等多方面药理作用。

TBA、AST、ALT、DBiL及CG为临床肝功能检查的常用指标，也是评估ICP病情的重要指标。此外，现代研究证明，ICP患者IFN-γ、IL-4的异常升高可能是ICP发病机制的一个重要环节[15]。本次试验研究证明，两组治疗后TBA、AST、ALT、DBiL及CG水平均较治疗前改善；两组比较，治疗组改善更加明显。两组治疗前后黄疸改善情况比较，治疗组在黄疸消退比例与黄疸消退时间方面均优于对照组。两组治疗后IL-4、IFN-γ水平均较治疗前改善；两组比较，治疗组改善更加明显。此外，两组治疗后各项中医症状积分均较治疗前降低；两组比较，治疗组降低更加明显。说明，中西医结合治疗ICP在改善症状上较西医更优，且最终羊水污染与产后出血比较，治疗组发生率更少，说明中西医结合治疗可以更好地影响ICP的妊娠结局。

参 考 文 献

[1] 高晓贞. 地塞米松联合腺苷蛋氨酸治疗高龄产妇妊娠期肝内胆汁淤积症的疗效评价[J]. 内蒙古医学杂志，2020，52(8)：928-929.

[2] 魏小英. 42例孕晚期死胎原因分析[J]. 中国继续医学教育，2020，12(24)：107-110.

[3] 陈小芸，李建华，胡继芬. 妊娠期肝内胆汁淤积症孕妇凝血功能及妊娠结局的变化[J]. 医疗装备，2020，33(15)：47-49.

[4] 施亚. 60例妊娠期肝内胆汁淤积症临床特点与妊娠结局[J]. 临床医药文献电子杂志，2020，7(44)：36，44.

[5] 曹云艳. 中西医结合治疗妊娠合并肝内胆汁淤积症效果分析[J]. 中外医学研究，2018，16(36)：154-155.

[6] 谢幸，苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：73-74.

[7] 刘敏如，谭万信. 中医妇产科学[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2011：569-571.

[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，2002：134-135.

[9] 孙丽珍. 疏肝利胆中药治疗妊娠肝内胆汁淤积症临床观察[J]. 中国中医急症，2008，17(1)：43，45.

[10] 王芳，赵汝珠，李妍芹，等. 茵陈黄疸冲剂治疗妊娠期肝内胆汁淤积症临床观察[J]. 中国中医急症，2007，16(5)：543-544.

[11] Ajne G. Chronic cholestatic liver disease and pregnancy - not

to be confused with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology, 2020, 127(7): 148.
[12] 刘玉萍, 邱小玉, 刘烨, 等. 茵陈的药理作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(9): 2235-2241.
[13] 邹毅, 周敏. 栀子化学成分及药理作用的研究进展[J]. 江西化工, 2019, 35(5): 47-48.
[14] 金丽霞, 金丽军, 栾仲秋, 等. 大黄的化学成分和药理研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(1): 121-126.
[15] 姚锦. 妊娠肝内胆汁淤积症患者血清IFN-γ与IL-4的检测及临床意义[J]. 中国临床研究, 2011, 24(3): 213-214.

（收稿日期2020-12-08）

不同中医证型急性丘脑梗死患者炎性因子及颈动脉粥样脉硬化的分析

何思颖　沈　强△　彭皓均　苗原滔
（广州中医药大学第一附属医院，广东 广州 511400）

中图分类号：R743.9　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2021）06-1050-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.029

【摘要】 目的 分析不同中医证型急性丘脑梗死患者炎性因子及颈动脉粥样硬化的差异。**方法** 以2017年12月至2019年12月本院收治的140例急性丘脑梗死患者为观察组，进行中医证型辨识；以同期的120例非脑血管疾病者作为对照组；采用颈部动脉超声检测颈动脉粥样硬化，采用酶联免疫吸附试验检测脂蛋白磷脂酶A2（Lp-PLA2）、白细胞介素-6（IL-6）及超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平，比较不同中医证型患者之间的差异。**结果** 观察组患者的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平及中重度狭窄、不稳定斑块、斑块检出率明显高于对照组（$P<0.05$）；风火上扰证、风痰阻络证及痰热腑实证患者的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平均明显高于阴虚风动证（$P<0.05$）；风痰阻络证、痰热腑实证及阴虚风动证患者的斑块检出率均明显高于风火上扰证（$P<0.05$），不稳定斑块检出率均明显低于风火上扰证（$P<0.05$）。**结论** 急性丘脑梗死患者炎性因子水平及颈动脉粥样硬化明显高于健康人群，不同中医证型患者之间存在一定差异，均为急性丘脑梗死的病理因素。

【关键词】 急性丘脑梗死　中医证型　脂蛋白磷脂酶A2　白细胞介素-6　超敏C反应蛋白　颈动粥样脉硬化

急性丘脑梗死是因血管血流突然中断，导致丘脑出现急性缺血性坏死，进而影响丘脑的神经功能所引起，具有较高的致残率及死亡率，预后较差[1]。炎性反应能够促使颈动脉发生粥样硬化，并形成不稳定斑块，而不稳定斑块容易发生破裂，导致急性脑梗死的发生[2]。蛋白磷脂酶A2（Lp-PLA2）、白细胞介素-6（IL-6）及超敏C反应蛋白（hs-CRP）是敏感性较高的炎性因子，有研究[3]显示，Lp-PLA2、IL-6及hs-CRP水平与急性丘脑梗死存在一定关系。中医药治疗急性脑梗死积累了丰富的经验并取得了较好的效果。目前，关于不同中医证型急性丘脑梗死患者与炎性指标的相关性方面的研究少见。基于此，本研究将通过分析分析不同中医证型急性丘脑梗死患者Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平及颈动脉粥样硬化的差异，以期为急性丘脑梗死的中医药治疗提供依据。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准：西医诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[4]中的相关诊断标准，并经过影像学检查进行确诊；中医诊断符合《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》[5]中的相关诊断标准；患者意识清楚，生命体征比较平稳；依从性较好；患者及家属对研究内容均知情。排除标准：伴有其他部位脑梗死者；由脑外伤、感染、房颤等其他因素导致的脑梗死者；处于急性脑梗死恢复期及后遗症期者；伴有严重肝肾功能不全、感染、恶性肿瘤、高血压、心脏病、血液系统、内分泌及代谢性疾病等者；精神异常或意识障碍者；孕妇及哺乳期妇女。

1.2　临床资料　以2017年12月至2019年12月本院收治的140例急性丘脑梗死患者为观察组，男性78例，女性62例；年龄52~68岁，平均（58.17±4.33）岁；病程1~7 d，平均（3.22±1.58）d；按照《中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识》进行中医证型（中经络）辨识，分为风火上扰证、风痰阻络证、痰热腑实证、阴虚风动证4种中医证型。140例患者中，风火上扰证38例、风痰阻络证35例、痰热腑实证34例、阴虚风动证33例。以同期的120例非脑血管疾病者作为对照组，男性65例，女性55例；年龄50~69岁，平均（57.24±4.76）岁。两组患者的性别比、年龄等一般资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经医院伦理委员会批准。

△通信作者（电子邮箱：sq196309gz@163.com）

1.3 观察指标 1)炎性指标:入院后采集患者的5 mL空腹静脉血,抗凝,在4 ℃条件下进行离心,1 000 r/min,15 min,分离获取血清。采用酶联免疫吸附试验检测Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平,严格按照试剂盒操作说明进行操作。2)颈动脉硬化程度:采用颈部超声检测颈动脉粥样硬化情况,包括:颈动脉狭窄程度(无狭窄、轻度狭窄、重度狭窄)、颈动脉内膜中层厚度(IMT)及斑块,IMT大于1.2 mm表示斑块形成。

1.4 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。实验室指标、IMT等符合正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组之间的比较采用t检验;狭窄程度、斑块检出率等计数资料以例百分率表示,采用χ^2检验比较。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组炎性指标比较 见表1。观察组患者的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平明显高于对照组($P<0.05$)。

表1 两组血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Lp-PLA2(μg/L)	IL-6(pg/L)	hs-CRP(mg/L)
观察组	140	73.04±8.75△	124.90±10.36△	43.20±5.39△
对照组	120	25.47±4.13	98.65±7.28	11.30±3.61

注:与对照组比较,△$P<0.05$。下同。

2.2 两组颈动脉粥样硬化程度比较 见表2。观察组患者的中重度狭窄、不稳定斑块、斑块检出率明显高于对照组($P<0.05$);两组患者无狭窄、轻度狭窄、IMT无增厚检出率的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表2 两组颈动脉硬化程度比较[n(%)]

组 别	n	无狭窄	轻度狭窄	中重度狭窄	IMT无增厚	斑块		
						稳定斑块	不稳定斑块	合计
观察组	140	45(32.14)	34(24.29)	24(17.14)△	37(26.43)	38(27.14)	65(46.43)△	103(73.57)△
对照组	120	43(30.71)	17(14.17)	5(4.17)	55(45.83)	36(30.00)	28(23.33)	64(53.33)

2.3 不同中医证型患者炎性指标的比较 见表3。风火上扰证、风痰阻络证及痰热腑实证患者的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平均明显高于阴虚风动证($P<0.05$);风火上扰证、风痰阻络证及痰热腑实证患者之间血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平的比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表3 不同中医证型患者炎性指标比较($\bar{x}\pm s$)

中医证型	n	Lp-PLA2(μg/L)	IL-6(pg/L)	hs-CRP(mg/L)
风火上扰证	38	78.95±10.45△	126.80±36.54△	44.79±9.70△
风痰阻络证	35	84.20±11.25△	130.14±20.60△	49.54±9.85△
痰热腑实证	34	82.10±8.44△	128.34±22.55△	47.63±10.12△
阴虚风动证	33	68.0±7.20	92.58±16.30	32.68±6.37

注:与阴虚风动证比较,△$P<0.05$。

2.4 不同中医证型患者颈动脉粥样硬化的比较 见表4。风痰阻络证、痰热腑实证及阴虚风动证患者的斑块检出率均明显高于风火上扰证($P<0.05$),不稳定斑块检出率均明显低于风火上扰证($P<0.05$);风痰阻络证、痰热腑实证及阴虚风动证患者之间的颈动脉硬化程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。

表4 不同中医证型患者颈动脉硬化程度比较[n(%)]

中医证型	n	无狭窄	轻度狭窄	中重度狭窄	IMT无增厚	斑块		
						稳定斑块	不稳定斑块	合计
风火上扰证	38	14(36.84)	7(18.42)	2(5.26)	15(39.47)	3(21.05)	20(52.63)	23(60.53)
风痰阻络证	35	11(31.43)	7(20.00)	8(22.86)	9(25.71)	13(37.14)	13(37.14)△	26(74.29)△
痰热腑实证	34	12(35.29)	7(20.58)	5(14.71)	10(29.41)	11(32.35)	14(41.17)△	25(73.53)△
阴虚风动证	33	10(30.30)	6(18.18)	4(12.12)	13(39.39)	13(39.39)	12(36.36)△	25(75.76)△

注:与风火上扰证比较,△$P<0.05$。

3 讨 论

炎性因子能够损伤血管内皮细胞,促进内皮素的分泌,血小板的聚集及释放,导致血管发生收缩,使得脑血管的阻力增加,血流量减少,血循环稳态受到破坏,加速形成粥样斑块[6]。脑神经细胞受损后,促进炎性因子及氧化自由基的产生,使脑神经细胞进一步损伤,炎性因子与氧化自由基相互制约、相互诱导,参与脑缺血的发生发展过程[7]。Lp-PLA2是磷脂酶超家族中的亚型之一,由血管内膜中的巨噬细胞、T细胞和肥大细胞分泌。动脉粥样硬化斑块中Lp-PLA2表达上调,并且在易损斑块纤维帽的巨噬细胞中高表达[8]。Lp-PLA2是一种炎性标志物,具有血管特异性,如果Lp-PLA2水平升高,会提高缺血性脑卒中以及冠心病等疾病的发生风险[9]。IL-6在维持机体免疫应答及炎症反应中发挥重要作用,hs-CRP是一种机体急性炎症反应蛋白,在IL-6的介导下进行合成。研究[10-11]显示,IL-6与hs-CRP相互作用,损伤血管内皮细胞,促进血管中有机物的堆积,导致炎性因子级联反应,引起血管壁增厚、血管弹性降低,促进粥样硬化斑块的形成,炎性因子还能够降低斑块的稳定性,在脑梗死的发生发展过程中起到重要作用。在本研究中,丘脑梗死患者急性期的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平及中重度狭窄、不稳定斑块、斑块检出率均明显高于非脑血管疾病者,说明降低血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平能够降低颈动脉粥样硬化程度,改善患者的预后。

中风病的病机比较复杂,历代中医名家认为中风病是在多种因素的共同作用下所导致,风、痰、瘀、火、虚等病理因素参与中风病的发生[12]。这些病理因素能够导致气血逆乱、气虚血瘀、升降失司、痰瘀互结,进一步化生痰、热、毒、瘀,这些病理因素或相互滋生、相互

影响，或胶着粘连、相互为患，如痰瘀内蕴日久则化生热毒，加剧脑神经细胞的损伤，形成缺血性中风病复杂多变的病机及临床表现[13-14]。本研究对中风患者进行了中医证型（中经络）辨识，分为风火上扰证、风痰阻络证、痰热腑实证、阴虚风动证4种中医证型。本研究中，风火上扰证、风痰阻络证及痰热腑实证患者的血清Lp-PLA2、IL-6、hs-CRP水平均明显高于阴虚风动证，说明丘脑梗死患者急性期的炎性因子水平与风、痰、瘀、火等证候有关，是急性丘脑梗死发生的关键病理因素。风痰阻络证、痰热腑实证及阴虚风动证患者的斑块检出率均明显高于风火上扰证，可以说明颈动脉硬化的主要病理因素是气虚血瘀、痰瘀互结。一旦斑块形成，不会随着患者病程的延长而消失，本研究中发现急性丘脑梗死患者的斑块检出率高于正常人群，说明气虚血瘀、痰瘀互结在急性丘脑梗死的发生发展过程中具有重要意义。风痰阻络证、痰热腑实证及阴虚风动证患者的不稳定斑块检出率均明显低于风火上扰证。研究[15]显示，斑块的性质与急性脑梗死存在一定关系，不稳定斑块具有斑块系偏心病变且不规则，大的脂质核心往往超过斑块面积的40%，薄纤维帽等形态学特征，不稳定斑容易破裂，而继发血栓形成所致动脉粥样硬化[16]。结果说明风火上扰是不稳定斑块的主要病理因素，影响程度大于其他中医证型。

综上所述，急性丘脑梗死患者炎性因子水平及颈动脉粥样硬化明显高于健康人群，不同中医证型患者之间存在一定差异，均为急性丘脑梗死的病理因素。但是在疾病的发生发展过程中，其究竟属于病因还是诱因，需要进行大样本多中心深入研究。

参 考 文 献

[1] 王彩娟. 急性丘脑梗死病人中医证型演变规律与血脂、Lp-PLA2水平动态变化的相关性研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(22)：3488-3492.

[2] 尚丽霞，梁振湖，张红蕾. 急性缺血性脑卒中（中经络）辨证分型与血清炎性因子的关系[J]. 中国中医急症，2015，24(2)：329-331.

[3] 韩雪娟，任志学，齐幸愉，等. 急性丘脑梗死病人中医证型与IL-6、hs-CRP、Lp-PLA2水平及颈动脉硬化的关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(3)：398-402.

[4] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[5] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 中国急性缺血性脑卒中中西医急诊诊治专家共识[J]. 中华危重病急救医学，2018，30(3)：193-197.

[6] 方林军. 息风通络方联合氯吡格雷对急性脑梗死（风火上扰证）患者神经功能、炎症因子及血浆ET-1、GMP-140水平的影响[J]. 中国中医急症，2018，27(10)：54-57.

[7] 陈景利，梁文倩，何明丰，等. 急性脑梗死中医证型与NT-proBNP，UA，Hcy，Fib的相关性分析[J]. 中国中医急症，2020，29(4)：624-626.

[8] Changzhu Wu，Ting Zhou，Yuanlin Zhou，et al. Association of serum lipoprotein-associated phospholipase A2 and A379V gene polymorphisms with carotid plaques[J]. Genetic testing and molecular biomarkers，2020，24(3)：131-137.

[9] 杨山. 血浆脂蛋白相关磷脂A2水平早期预测进展性脑梗死的临床意义[J]. 蚌埠医学院学报，2020，45(4)：496-498.

[10] Mohamed Abdalla，Salman，Ahmed，Abdallah，Hani Maurice Sabri，Mikhail，et al. Long-term impact of mini-gastric bypass on inflammatory cytokines in cohort of morbidly obese patients：a prospective study[J]. Obesity surgery，2020，30(6)：2338-2344.

[11] 李福泰，姚春虹，慕廷民，等. 急性脑梗死患者炎症因子与同型半胱氨酸、纤维蛋白原相关性研究[J]. 陕西医学杂志，2019，48(1)：71-73.

[12] 李进，史载祥.《金匮要略·中风历节病脉证并治》中风病范畴探析[J]. 中医杂志，2020，61(12)：1033-1036.

[13] 周雪，滕晶. 基于“系统辨证脉学”诊治缺血性中风病[J]. 中国中医急症，2020，29(3)：488-491.

[14] 赵蕾，陶雪，代宇杉，等. 针刺治疗中风病与脑功能重塑的研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2020，41(2)：94-96.

[15] 郭莎莎，苗青，胡林壮，等. 急性脑梗死患者斑块形成及其性质与血液学指标的相关性分析[J]. 淮海医药，2019，37(2)：46-49.

[16] 黄耀忠，王永健，李明海，等. 血浆脂蛋白相关磷脂酶A2水平与急性颈动脉硬化性脑梗死防治效果及硬化斑块稳定性的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病，2018，25(3)：34-37，42.

（收稿日期2020-09-11）

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

除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的临床研究*

熊雨墨[1,2] 李 瑛[2△] 马 毅[1] 黄 伟[1,2] 胡 昊[1]
(1.湖北省中医院,湖北 武汉 430065;2.湖北中医药大学,湖北 武汉 430065)

中图分类号:R589.7 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1053-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.030

【摘要】 目的 观察除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效以及对血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和糖基化终产物受体(RAGE)水平的影响。**方法** 患者78例按随机数字表法分为对照组与观察组各39例。对照组予美洛昔康分散片,观察组在对照组治疗基础上予除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗。两组疗程均为2周。比较两组症状体征评分、血沉(ESR)、C反应蛋白(CRP)、尿酸(UA)、临床疗效及血清HMGB1和RAGE水平。**结果** 治疗后,观察组症状体征评分及ESR、CRP、UA均明显低于对照组($P<0.01$);观察组总有效率为92.31%,显著高于对照组的71.79%($P<0.05$);观察组治疗后血清HMGB1和RAGE水平明显低于对照组($P<0.01$)。**结论** 除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效显著,能改善相关症状体征,降低ESR、CRP、UA水平,下调HMGB1和RAGE水平。

【关键词】 急性痛风性关节炎 除湿解毒汤 羌活胜湿汤 湿热蕴结证

Efficacy of *Chushi Jiedu Decoction* combined with *Qiangnhuo Shenshi Decoction* in Treating Acute Gouty Arthritis with Syndrome of Dampness Heat Accumulation

Xiong Yumo, Li Ying, Ma Yi, Huang Wei, Hu Hao. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Wuhan 430065, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the efficacy of *Chushi Jiedu Decoction* combined with *Qiangnhuo Shenshi Decoction* in treating acute gouty arthritis with syndrome of dampness heat accumulation and its influence on serum levels of high mobility group box-1 protein (HMGB1) and receptor for advanced glycation end products (RAGE). **Methods**: 78 acute gouty arthritis patients were selected and divided into the control group and observation group by random number table method, 39 patients in each group. The control group was treated with meloxicam dispersible tablets, and the observation group was treated with *Chushi Jiedu Decoction* combined with *Qiangnhuo Shenshi Decoction*. The course of treatment was 2 weeks for both groups. Scores of symptoms and signs, levels of erythrocyte sedimentation rate(ESR), C-reactive protein(CRP), blood uric acid (BUA), the clinical efficacy, serum levels of HMGB1 and RAGE were compared between the two groups. **Results**: After treatment, scores of symptoms and signs and levels of ESR, CRP, and BUA in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.01$). The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, serum HMGB1 and RAGE levels in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.01$). **Conclusion**: The efficacy of *Chushi Jiedu Decoction* combined with *Qiangnhuo Shenshi Decoction* in treating acute gouty arthritis with syndrome of dampness heat accumulation is significant; it can improve symptoms and signs and reduce levels of ESR, CRP, and UA. Down-regulation of serum levels of HMGBl and RAGE may be related with its efficacy.

【Key words】 Acute gouty arthritis; *Chushi Jiedu Decoction*; *Qiangnhuo Shenshi Decoction*; Syndrome of dampness heat accumualtion

痛风性关节炎是一种有血尿酸增高引起的炎症性关节炎,急性期以关节部红、肿、热、痛为主要表现,疼痛较剧,难以耐受,如不及时给予有效治疗,可演变为慢性痛风,易反复发作,产生痛风性肾病,甚者致残、致畸[1-2]。西医临床治疗急性痛风性关节炎主要以消炎止痛为主,如采用非甾体消炎药、糖皮质激素以及抑制尿酸生成剂等,虽疗效直接,但不良反应较大,不宜长期服用,停药后病情易反复[3-4]。痛风性关节炎在中医学被归于"痹证"范畴,湿热蕴结证痛风最为常见,主要病机表现为湿热阻滞脉络,气血运行不畅,"湿""热""毒"流注关节、筋骨、脉络[5]。除湿解毒汤、羌活胜湿汤分别出自《赵炳南临床经验集》《脾胃论》,前者功效为除湿利水、清热解毒,后者可祛风、胜湿、止痛。本研

*基金项目:湖北省中医院人才引进启动基金项目(20191011);湖北省教育厅科学技术研究计划重点项目(D20192005)
△通信作者(电子邮箱:995052246@qq.con)

究在西医常规治疗基础上给予除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎，收效明显。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　诊断标准：急性痛风性关节炎诊断参见《2016中国痛风诊疗指南》[6]拟定；湿热蕴结证参照《中医病证诊断疗效标准》[7]拟定。纳入标准：符合以上诊断标准；年龄18～65岁；未出现心、肝、肾等脏器严重功能障碍；首次发病；对除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗方案知情，并签署知情同意书。排除标准：妊娠或者哺乳期妇女；继发性痛风者；对所用药物过敏者；已伴有重度关节畸形、僵硬者；存在全身炎症感染性疾病者；伴风湿关节炎、强直性脊柱炎等者。

1.2　临床资料　选取本院2017年2月至2020年2月收治的急性痛风性关节炎患者78例；按随机数字表法分为对照组与观察组各39例。对照组男性36例，女性3例；年龄31～62岁，平均(49.43±6.83)岁；病程2～5 d，平均(3.95±0.56) d；血尿酸水平(617.43±63.81) μmol/L。观察组男性38例，女性1例；年龄33～64岁，平均(50.11±7.39)岁；病程1.5～6 d，平均(3.71±0.59) d；血尿酸水平(619.01±64.51) μmol/L。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　基础治疗：参见指南[4]予常规治疗。急性发作时卧床休息，减少发作关节活动，避免受冷、受湿等；低嘌呤饮食，禁烟酒；每日饮水量超过2 000 mL，口服碳酸氢钠片(天津力生制药股份有限公司，国药准字H12020220)。对照组给予美洛昔康分散片(江苏亚邦爱普森药业有限公司，国药准字H20010108)，每次7.5 mg，每日1次，于餐后服用。观察组在对照组治疗基础上予除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减：薏苡仁30 g，土茯苓30 g，山栀子12 g，金银花25 g，连翘15 g，川牛膝20 g，木通6 g，羌活20 g，独活20 g，防风12 g，川芎12 g。每日1剂，均在本院煎药室统一代煎，常规水煎2次，取药汁约350 mL，早晚温服。两组连续治疗2周。

1.4　观察指标　1)证候评分。参见《22个专业95个病种中医诊疗方案》[9]评定症状体征，包括关节肿胀、关节疼痛、关节活动受限及发热。关节肿胀按肿胀消失、关节肿胀和皮色红、关节肿胀明显和皮色发红、关节高度肿胀和皮色暗红对应计分为0、1、2、3分；关节疼痛按无、轻度疼痛但可正常活动、中度疼痛且影响工作但生活自理、较严重疼痛且生活不能自理、剧烈疼痛且无法忍受对应计分为0、1～3、4～6、7～9、10分；活动受限按正常、活动受限、活动明显受限、活动严重受限对应计分为0、1、2、3分；发热按正常、体温37.5～37.9 ℃、体温38～38.9 ℃、体温≥39 ℃对应计分为0、1、2、3分。2)实验室指标。抽取患者空腹时的静脉血约5 mL，3 000 r/min离心10 min获得血清，置于−20 ℃待测；采取全自动生化分析仪测定血尿酸(BUA)、血沉(ESR)以及C反应蛋白(CRP)，运用酶联免疫吸附法检测血清高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和糖基化终产物受体(RAGE)水平。

1.5　疗效标准　根据《22个专业95个病种中医诊疗方案》[5]评定。临床控制：症状体征评分减少≥95%，BUA与ESR等指标恢复正常。显效：症状体征评分减少≥70%，<95%，BUA与ESR等指标显著改善。有效：症状体征评分减少≥30%，<70%，BUA与ESR等指标水平有所好转。无效：症状体征评分减少<30%，BUA与ESR等水平均无好转。总有效率=临床控制率+显效率+有效率。

1.6　统计学处理　应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，用t检验；计数资料以例数或率表示，用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后症状体征评分比较　见表1。治疗后，两组症状体征评分显著减少($P<0.01$)，且观察组明显低于对照组($P<0.01$)。

表1　两组治疗前后症状体征评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	关节肿胀	关节疼痛	活动受限	发热
观察组	治疗前	2.61±0.44	8.09±0.99	2.69±0.35	2.59±0.31
(n=39)	治疗后	0.46±0.07$^{*\triangle}$	1.04±0.14$^{*\triangle}$	0.83±0.11$^{*\triangle}$	1.05±0.13$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.69±0.41	8.04±1.01	2.77±0.33	2.61±0.33
(n=39)	治疗后	1.22±0.18*	1.63±0.21*	1.39±0.17*	1.51±0.19*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.01$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.01$。下同。

2.2　两组治疗前后BUA、ESR、CRP水平比较　见表2。两组治疗后BUA、ESR、CRP明显降低($P<0.01$)，且观察组治疗后BUA、ESR、CRP明显低于对照组($P<0.01$)。

表2　两组治疗前后BUA、ESR、CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	BUA(μmmol/L)	ESR(mm/h)	CRP(mg/L)
观察组	治疗前	529.31±54.03	48.61±6.93	39.04±5.57
(n=39)	治疗后	319.71±33.46$^{*\triangle}$	25.17±3.93$^{*\triangle}$	20.41±3.05$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	530.41±55.17	48.39±6.44	38.71±5.13
(n=39)	治疗后	360.98±38.41*	36.09±5.04*	25.03±3.94*

2.3　两组临床疗效比较　见表3。治疗后观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	39	22	10	4	3	36(92.31)$^{\triangle}$
对照组	39	17	9	2	11	28(71.79)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.4 两组治疗前后血清HMGB1和RAGE水平比较

见表4。治疗后,两组血清HMGB1和RAGE水平明显下降,且观察组血清HMGB1和RAGE水平明显低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后血清HMGB1和RAGE水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	HMGB1(ng/mL)	RAGE(pg/mL)
观察组	治疗前	208.95±22.56	392.85±43.58
(n=39)	治疗后	110.93±13.36$^{*\triangle}$	211.48±23.97$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	209.33±22.41	393.05±43.31
(n=39)	治疗后	163.41±18.33*	301.47±33.56*

3 讨 论

急性痛风性关节炎的治疗关键是迅速缓解关节炎症以及疼痛、肿胀等症状。非甾体消炎药是急性痛风性关节炎的一线用药,美洛昔康作为一种烯醇类非甾体消炎药,有抗炎、镇痛、解热等作用,可缓解关节症状[10]。急性痛风性关节炎的中医药治疗有多途径、多靶点等优点,临床对患者运用中西医结合治疗方案已被证实疗效更佳[11]。中医学认为湿热痰瘀内蕴是急性痛风性关节炎的最常见病机之一,其形成主要是因感受外邪,饮食不节,脾失健运,情志不遂,湿热之邪侵入;或者素体脾胃虚弱,湿热之邪内生,郁久化热;湿热浊毒之邪凝滞于关节,痹阻经络气血,不通则痛,导致本病[12-13]。《伤寒指掌·伤寒类证》云“湿热证,因长夏每多阴雨……袭人肌表,着于经络”。《温病条辨》记载“徒清热则湿不退,徒祛湿则热愈炽”。因此,中医临床在治疗方法上以清热祛湿为主。

本研究使用除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗取得满意效果,方中金银花、连翘辛凉轻宣、透泄散邪、清热解毒;薏苡仁、土茯苓清热利湿;山栀子能清热泻火、利尿解毒;羌活、独活均为辛苦温燥之品,可祛风除湿、通利关节、止痹痛;防风入太阳经,祛风胜湿;以川芎活血行气、祛风止痛;川牛膝逐瘀通经、通利关节、利尿通淋;木通清热利尿、活血通脉,川牛膝与木通合用使湿热从小便而排出。综合全方,共奏清热解毒、祛风除湿之效。治疗结果显示,治疗后观察组症状体征评分及ESR、CRP、UA均明显低于对照组;观察组总有效率显著高于对照组;表明除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效显著,可有效改善症状体征。

急性痛风性关节炎以关节炎反复发作为最常见,患者血中尿酸析出尿酸盐晶体,沉积于关节、软骨等部位,激活单核巨噬细胞、中性粒细胞等分泌细胞因子以及炎性介质[14]。HMGB1为炎症反应的重要警报素的活性分子,在机体受到炎性因子刺激及炎症反应时,HMGB1的赖氨酸残基发生乙酰化,HMGB1发生核转移,被释放至胞质或胞外参与体内的炎症反应[15]。RAGE为HMGB1的典型受体之一,两者结合通过激活NF-κB信号通路,诱导炎症因子激活,引起免疫炎症反应,是痛风性关节炎炎症反应的发生发展的重要介导因子之一[16]。潘舒月等[17]研究表明,原发性痛风性关节炎患者血中HMGB1、RAGE的转录水平明显增加,且HMGB1的转录水平与RAGE呈明显正相关,HMGB1-RAGE-NF-κB信号通路是痛风性关节炎的重要病机之一。治疗结果显示,治疗后观察组血清HMGBl和RAGE水平明显低于对照组。表明除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证),可能通过下调HMGBl和RAGE水平,改善患者机体的炎症反应,从而发挥一定的治疗作用。

综上所述,除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效显著,能改善相关症状体征,降低ESR、CRP、UA水平,下调HMGBl和RAGE水平可能与其疗效有关。除湿解毒汤合羌活胜湿汤加减是一种治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的有效方法。

参 考 文 献

[1] 李春雷,王士朋. 非布司他治疗痛风性关节炎的有效性和安全性评价[J]. 中国现代应用药学,2019,36(18):2325-2329.

[2] 欧凡,郭健,刘婷. 加味桂枝附子汤联合依托考昔治疗寒湿痹阻型急性痛风性关节炎的疗效[J]. 中国老年学杂志,2020,40(1):122-125.

[3] 刘宜峰,曹磊,杨华,等. 薏苡仁汤加减内外合治对急性痛风性关节炎湿热痹阻证炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(9):75-80.

[4] 陈群群,崔俊英,李朋,等. 四黄膏外敷结合清热利湿通络法治疗急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)的疗效观察[J]. 中国中医急症,2020,29(2):323-325.

[5] 左瑞庭,孟庆良,马俊福,等. 桂苓甘露饮加减联合秋水仙碱治疗湿热蕴结型痛风性关节炎的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(16):113-118.

[6] 中华医学会风湿病学分会. 2016中国痛风诊疗指南[J]. 中华内科杂志,2016,55(11):892-899.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994:51-52.

[8] 中华医学会风湿病学分会. 原发性痛风诊断和治疗指南[J].

中华风湿病学杂志,2011,15(6):410-413.
[9] 国家中医药管理局医政司. 22个专业95个病种中医诊疗方案[M]. 北京:中国中医药出版社,2010:269-273.
[10] 刘元德,李昊. 小剂量秋水仙碱联合美洛昔康治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 海南医学,2018,29(17):2486-2489.
[11] 吴伊莹,王莘智,柳玉佳,等. 四妙痛风颗粒治疗慢性痛风急性发作的临床疗效及对IL-1β、NALP3的影响[J]. 中国中医急症,2020,29(1):73-75,90.
[12] 李秀娟,陈秀华. 岭南陈氏刺络放血联合二妙散口服治疗急性痛风性关节炎湿热蕴结证30例临床观察[J]. 中医杂志,2020 ,61(2):142-145.
[13] 秦谊,胡晓玲,林新晓. 自拟清热利湿汤治疗痛风性关节炎湿热蕴结证疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(13):1454-1456.
[14] 宋先东,李扬,刘波,等. NLRP3炎性体信号通路在急性痛风性关节炎患者中的变化研究[J]. 中国现代医生,2017,55(17):15-17.
[15] 汤智越,陈传统. 痛风舒胶囊治疗痛风性关节炎的疗效及机制分析[J]. 健康研究,2018,38(1):79-81,84.
[16] 廖娟,姜振宇.高迁移率族蛋白B1在类风湿关节炎中的表达水平研究[J].中国现代医学杂志,2018,28(32):62-64.
[17] 潘舒月,周京国,青玉凤,等. 高迁移率族蛋白B1及其糖基化终产物受体在原发性痛风性关节炎患者的变化及其临床意义[J]. 中华风湿病学杂志,2014,18(2):82-86.

(收稿日期2020-09-28)

泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗急性胰腺炎(瘀毒互结证)的疗效观察

王　卫　戴佩佩　刘　皓　程琴芳
(北京市隆福医院,北京 100010)

中图分类号:R576　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2021)06-1056-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.031

【摘要】 **目的** 观察泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗重症急性胰腺炎(瘀毒互结证)的疗效以及对肠道菌群的影响。**方法** 急性胰腺炎患者96例按照随机数字表法分为对照组与观察组各48例。对照组给予西医常规治疗方案。观察组在对照组基础上给予泻心汤合膈下逐瘀汤治疗。两组疗程均为10 d。比较两组症状缓解和恢复时间、瘀毒互结证症状评分、血淀粉酶(AMY)、尿淀粉酶(UAMY)、血尿素氮(BUN)、临床疗效以及肠道菌群。**结果** 观察组腹胀、腹痛缓解以及肠鸣音时间均明显短于对照组($P<0.01$);观察组治疗后瘀毒互结证症状评分以及AMY、UAMY、BUN均明显低于对照组($P<0.01$);两组治疗后观察组总有效率高于对照组($P<0.05$);观察组治疗后乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、肠球菌改善均优于对照组($P<0.01$)。**结论** 泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗重症急性胰腺炎(瘀毒互结证)的疗效明显,可促进症状体征和中医证候好转,改善理化指标,并有助于调节肠道菌群失衡。

【关键词】 急性胰腺炎　泻心汤　膈下逐瘀汤　瘀毒互结证　肠道菌群

急性胰腺炎是消化系统常见病,约20%~35%的急性胰腺炎患者可发展成重症类型,严重威胁患者的生存[1]。目前西医治疗急性胰腺炎以药物干预方案为主,通过胃肠减压、抑制胃酸分泌、胰蛋白酶消化效应以及抗感染等改善病情,但大量相关临床报道该方案总体治疗有效率为50%~70%,远期疗效并不理想[2-3]。急性胰腺炎在中医学被归为"腹痛""胰瘅"等疾病范畴,其病理性质为本虚标实,但以里、实、热证为主,"腑气不通"是其基本病机,"瘀毒内蕴"则是本病复杂多变、危重难治的关键病机[4]。泻心汤、膈下逐瘀汤分别出自《金匮要略》《医林改错》,前者有泻火燥湿之功效,后者可活血祛瘀、行气止痛。本研究依据急性胰腺炎(瘀毒互结证)的病症特点,采取泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗,取得满意临床疗效。急性胰腺炎发病常合并有肠道菌群紊乱,引起坏死胰腺组织感染的概率升高,临床治疗难度增大[5]。因此本研究观察了泻心汤合膈下逐瘀汤加减对急性胰腺炎患者体内肠道菌群的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　1)诊断标准:急性胰腺炎诊断参见《急性胰腺炎诊治指南(2014)》标准拟定[6];瘀毒互结证诊断参见《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017年)》标准拟定[4]。2)纳入标准:符合上述诊断标准;年龄18~65岁;发病至治疗时间少于48 h;知情并签署《知情同意书》。3)排除标准:哺乳或妊娠期妇女;合并精神障碍者;出血坏死性胰腺炎、或出现器官功能障

碍、或胰腺脓肿者；伴严重肝肾功能障碍、免疫系统疾病、内毒素血症者；需紧急手术治疗者；合并消化带出血、完全性肠梗阻以及胆道梗阻者。

1.2 临床资料 选取2018年1月至2019年12月在本院急诊和消化科住院的急性胰腺炎患者96例，按照随机数字表法分为对照组与观察组各48例。对照组男性26例，女性22例；年龄37~62岁，平均(44.73±7.47)岁；病程4~44 h，平均(14.19±2.55) h；改良Marshall评分[7](3.07±0.52)分。观察组男性29例，女性19例；年龄34~61岁，平均(43.97±7.73)岁；病程3.5~43 h，平均(14.49±2.81) h；改良Marshall评分(3.14±0.47)分。两组基本资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 基础治疗：参见指南予西医常规治疗，包括禁食水、持续胃肠减压、纠正电解质紊乱、抗感染以及营养支持等[6]。对照组：患者接受乌司他丁+埃索美拉唑+美罗培南方案治疗；乌司他丁(广州天普生化医药股份有限公司，国药准字H20040505，规格为1 mL∶5万单位)，初期每次l00 000单位溶于500 mL的5%葡萄糖注射液中静脉滴注，每日2次，之后随症状消退减量；埃索美拉唑(阿斯利康制药有限公司，40 mg/支，国药准字H20093314)，40 mg/次，每日2次，将本品1支溶解于0.9%氯化钠溶液100 mL静脉滴注；美罗培南[住友制药(苏州)有限公司，批准文号：国药准字J20140169，规格为0.5 g/支]，每次1 g，溶于0.9%氯化钠注射液静脉滴注，每日3次。观察组在对照组基础上给予泻心汤合膈下逐瘀汤治疗，药物组成：大黄12 g，黄连10 g，黄芩10 g，当归9 g，川芎10 g，桃仁10 g，红花10 g，赤芍9 g，延胡索9 g，生地黄10 g，丹参10 g，厚朴9 g，枳壳6 g，五灵脂9 g，牡丹皮9 g，水牛角(先煎)10 g，芒硝(冲服)9 g。随症加减：便血或者呕血者加三七粉10 g，茜草根10 g；瘀重者加三棱9 g，莪术9 g。每日1剂，每剂加入水500 mL，煎至200 mL，经胃管分2次注入。两组疗程均为10 d。

1.4 观察指标 1)症状缓解、恢复时间：每日观察并记录患者的腹痛、腹胀以及肠鸣音情况。2)瘀毒互结证症状评分：参见中华中医药学会脾胃病分会制定的《急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)》标准拟定[8]。3)生化指标：在治疗前及治疗结束后次日采集血、便标本，采取速率法测定患者的血淀粉酶(AMY)、尿淀粉酶(UAMY)、血尿素氮(BUN)。4)肠道菌群：在治疗前及治疗结束后次日留取患者自然排便新鲜粪便中段0.5 g，保持在−4 ℃冰箱。分别提取乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、肠球菌的标准菌株DNA，生成标准曲线，计算标准品PCR片段拷贝数。将粪便样本融冻，磷酸盐缓冲液稀释，离心，取上清，提取样本细菌DNA，生成样本细菌循环阈值(Ct)值，计算样本拷贝数。

1.5 疗效标准 参照《急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017)》标准拟定[8]。临床治愈：主要症状体征消失或基本消失，瘀毒互结证疗效指数≥95%，血、尿淀粉酶恢复正常。显效：主要症状、体征明显改善，70%≤瘀毒互结证疗效指数<95%，血、尿淀粉酶恢复正常。有效：主要症状、体征显著改善，30%≤瘀毒互结证疗效指数<70%，血、尿淀粉酶有减少趋势。无效：主要症状，体征无明显改善，瘀毒互结证疗效指数<30%，血、尿淀粉酶未见下降。瘀毒互结证疗效指数=(治疗前评分−治疗后评分)/治疗前评分。总有效率=临床治愈率+显效率+有效率。

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，行t检验分析比较；计数资料以例数或百分率表示，行χ^2检验分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组症状缓解、恢复时间比较 见表1。观察组腹胀、腹痛缓解以及肠鸣音恢复时间均明显少于对照组($P<0.01$)。

表1 两组症状缓解时间比较(d，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	腹痛缓解	腹胀缓解	肠鸣音恢复
观察组	48	3.70±0.55△	4.44±0.65△	2.79±0.40△
对照组	48	4.77±0.62	5.91±0.73	4.17±0.56

注：与对照组比较，△$P<0.01$。

2.2 两组治疗前后瘀毒互结证症状评分比较 见表2。两组治疗后瘀毒互结证症状评分均较治疗前显著降低，且观察组治疗后瘀毒互结证症状评分均明显低于对照组(均$P<0.01$)。

表2 两组瘀毒互结证症状评分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	腹部刺痛拒按	大便燥结	躁扰不宁	皮肤青紫有瘀斑	发热	小便短涩
观察组	治疗前	4.40±0.68	4.19±0.52	2.47±0.31	2.31±0.31	2.58±0.37	2.34±0.35
(n=48)	治疗后	1.51±0.21*△	1.37±0.19*△	0.73±0.09*△	0.77±0.09*△	0.52±0.07*△	0.59±0.07*△
对照组	治疗前	4.47±0.65	4.31±0.61	2.51±0.34	2.37±0.30	2.52±0.40	2.41±0.33
(n=48)	治疗后	2.03±0.33*	2.09±0.28*	1.12±0.22*	1.14±0.18*	1.10±0.15*	1.09±0.15*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.01$；与对照组治疗后比较，△$P<0.01$。下同。

2.3 两组治疗前后AMY、UAMY、BUN水平比较 见表3。两组治疗后AMY、UAMY和BUN水平明显降低($P<0.01$)，且观察组治疗后AMY、UAMY、BUN水平均明显低于对照组($P<0.01$)。

2.4 两组临床疗效比较 见表4。两组治疗后观察组总有效率高于对照组($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后AMY、UAMY、BUN水平比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	AMY(U/L)	UAMY(U/L)	BUN(mg/dL)
观察组	治疗前	603.22±65.17	1 328.94±140.74	16.03±2.93
(n=48)	治疗后	204.37±22.93$^{*\triangle}$	307.43±33.03$^{*\triangle}$	4.74±0.61$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	604.73±64.70	1 330.74±141.81	15.81±2.74
(n=48)	治疗后	266.81±28.31*	373.44±40.44*	6.81±0.88*

表4　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	48	22	15	8	3	45(91.67)$^{\triangle}$
对照组	48	7	19	11	11	37(75.86)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.5　两组治疗前后肠道菌群比较　见表5。两组治疗后乳酸杆菌、双歧杆菌较治疗前明显升高,大肠杆菌、肠球菌较治疗前明显下降,且观察组治疗后乳酸杆菌、双歧杆菌、大肠杆菌、肠球菌改善均优于对照组($P<0.01$)。

表5　两组治疗前后肠道菌群比较(拷贝数/g,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	乳酸杆菌	双歧杆菌	大肠杆菌	肠球菌
观察组	治疗前	3.33±0.44	2.77±0.34	10.04±1.60	8.44±1.56
(n=48)	治疗后	7.74±0.93$^{*\triangle}$	5.40±0.62$^{*\triangle}$	3.14±0.53$^{*\triangle}$	2.04±0.28$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3.40±0.40	2.71±0.37	10.09±1.65	8.53±1.41
(n=48)	治疗后	4.71±0.61*	3.74±0.41*	6.73±0.91*	3.81±0.51*

3　讨　论

目前急性胰腺炎发生发展的病理机制尚待阐明,其中胰酶自身消化继发炎症因子异常分泌以及肠道屏障功能损伤在该病发生发展中的作用已被逐渐认可[9]。乌司他丁+埃索美拉唑+美罗培南是现代医学治疗急性胰腺炎的一种常用治疗方案[9]。乌司他丁通过有效抑制多种淀粉酶、脂肪酶的活性,以降低胰腺组织的自身消化[10]。埃索美拉唑能够降低胃酸的分泌,从而保护消化道黏膜[11]。美罗培南可明显控制急性胰腺炎患者体内的感染程度,起到延缓病情进展的效果[12]。但上述方案经长期治疗实践证实难以取得令人满意疗效,目前临床对急性胰腺炎仍缺乏特效药物,孙乐瑾等[13]报道,现代医学治疗该病的总有效率较低,本研究结果与此观点基本相似。

中医学认为急性胰腺炎病位在脾,与肝、胆、胃的联系密切,主要致病因素如饮食不节、胆石、素体肥胖以及情志、外感六淫之邪等[14]。各种致因均能够引起气机不畅,使脾胃运化失司,痰湿内蕴,病久则生湿蕴热,进而演变为瘀、毒之邪内阻或者互结,湿、热、瘀、毒阻滞于中焦,形成腑气不通、不通而痛之症,发为本病[15]。腑气失于畅通又对脾胃之升降、肝胆之疏泄、大肠之传化功能失常等进一步加剧,病理产物如湿热、痰食、瘀血等诸邪停留难去,酿生毒邪,加重病情。因此,腑气不通、瘀毒内阻或互结是急性胰腺炎复杂多变、危重难治的关键病机,治宜以清热泻火、祛瘀通腑为主要治法[15]。

本组泻心汤合膈下逐瘀汤加减方中大黄泻热通便、荡涤肠胃,其苦寒通降以止其血,使血止而不留瘀;芒硝助大黄泻热通便,并能软坚润燥;以厚朴、枳壳行气散结,消痞除满,助芒硝、大黄推荡积滞以加速热结之排泄;黄连、黄芩泻心火、清邪热;当归、川芎、赤芍养血、活血、逐瘀,使瘀血祛而不伤阴血;尤其川芎更能行血中之气,增强逐瘀之力;牡丹皮清热凉血,活血化瘀;桃仁、红花、五灵脂、丹参破血逐瘀,以消积块;延胡索行气止痛;生地黄、水牛角清热养阴、凉血止血;诸药合用,使腑气得通,热毒得以清泻,积滞被除。本研究结果显示,观察组腹胀、腹痛缓解以及肠鸣音时间均明显少于对照组;观察组治疗后瘀毒互结证症状评分以及AMY、UAMY、BUN均明显低于对照组;两组治疗后观察组总有效率明显高于对照组。结果表明对于急性胰腺炎瘀毒互结证患者,在西医常规治疗基础上给予泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗的疗效明显,在促进患者症状体征、中医证候以及理化指标方面均发挥了良好治疗作用。

急性胰腺炎发生发展过程中由于肠道缺血缺氧、炎症过度反应,出现应激性胃肠黏膜损伤、肠黏膜屏障功能被破坏,肠内菌群、毒力因子等大量入血,引起肠道细菌移位,内毒素释放入血诱发肠源性感染,继发炎症级联反应,诱发系统性炎症反应综合征以及多脏器功能衰竭[16-17]。大量研究报道了急性胰腺炎患者肠道菌群紊乱,主要表现为大肠杆菌、肠球菌为主的肠道需氧菌等呈优势性生长,而乳酸杆菌、双歧杆菌等厌氧菌等受到抑制所致数量减少[18-19]。乳酸杆菌、双歧杆菌是人体肠道内的生理性优势菌群,参与肠道功能的调节;大肠杆菌、肠球菌是体内的条件致病菌群[20-21]。本研究结果显示,治疗后观察组乳酸杆菌、双歧杆菌明显高于对照组,大肠杆菌、肠球菌显著少于对照组。既往研究报道了泻心汤合膈下逐瘀汤加减方中主药大黄、黄芩、川芎的主要成分均能够调节肠道菌群失调,营造良好的肠道环境[22-24]。本研究表明在西医常规治疗基础上,泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗可进一步改善急性胰腺炎患者肠道菌群失调,调节其优势菌群的比例,降低急性胰腺炎病情进行性加重的概率,临床疗效确切。

综上,泻心汤合膈下逐瘀汤加减治疗重症急性胰腺炎(瘀毒互结证)的疗效明显,可促进症状体征和中

医证候好转，改善理化指标，并有助于调节肠道菌群失衡。本研究纳入的病例数较少，未进行随访，故以上治疗效果有待于大样本、多中心的随机对照研究加以验证。

参 考 文 献

[1] 毛峥嵘，冯博，张少雷，等. 自拟清热解毒祛瘀方联合西药对重症急性胰腺炎患者炎症因子、肠道屏障功能的影响[J]. 中国中医急症，2019，28(3)：472-474，482.

[2] 刘玉珍，吕志武. 重症急性胰腺炎临床治疗的研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2017，26(5)：589-593.

[3] 刘世超，周军，雷霆. 当归芍药汤加减联合中药外敷治疗急性胰腺炎效果[J]. 中国中西医结合消化杂志，2019，27(8)：608-612.

[4] 中华中医药学会脾胃病分会. 急性胰腺炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中华中医药杂志，2017，32(9)：4085-4088.

[5] 何丛，祝荫，吕农华. 肠道菌群失衡对急性胰腺炎发生发展的影响及意义[J]. 中华胰腺病杂志，2018，18(1)：5-7.

[6] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 急性胰腺炎诊治指南(2014版)[J]. 中华消化外科杂志，2015，14(1)：1-5.

[7] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus[J]. Gut, 2013, 62(1): 102-111.

[8] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 急性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志，2017，25(12)：901-909.

[9] 毛峥嵘，冯博，张少雷，等. 自拟清热解毒祛瘀方联合西药对重症急性胰腺炎患者炎症因子、肠道屏障功能的影响[J]. 中国中医急症，2019，28(3)：472-474，482.

[10] 孙衍模，陈书德，许声江. 乌司他丁、生长抑素联合奥曲肽治疗急性胰腺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(23)：3021-3024.

[11] 陈曦，孙霞，夏兴洲，等. 埃索美拉唑联合生长抑素治疗重症胰腺炎的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2016，32(14)：1279-1282.

[12] 赵莹，王春玲，杨小娟. 美罗培南与甲硝唑腹腔管引流灌洗对重度急性胰腺炎患者的临床疗效评价[J]. 抗感染药学，2018，15(2)：348-351.

[13] 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.

[14] 黄晓佩，秦秉玉，代荣钦，等. 大黄逐瘀汤内服与灌肠治疗重症急性胰腺炎瘀毒互结证的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(2)：86-91.

[15] 陈军贤，陈明显，夏亮，等. “通导解毒法”治疗急性胰腺炎的临床应用[J]. 中华中医药学刊，2015，33(6)：1333-1335.

[16] 何丛，祝荫，吕农华. 在急性胰腺炎患者和动物模型中肠道菌群失衡可导致疾病的重症化[J]. 中华内科杂志，2019，67(6)：460.

[17] 黄莹，彭剑桥，王宇鹏，等. 肠道菌群失衡与急性胰腺炎易位感染的关系[J]. 中国微生态学杂志，2019，31(1)：17-20，24.

[18] 杨斌，李宝乐. 大柴胡汤保留灌肠对急性胰腺炎疗效及肠道菌群失调预防作用的观察[J]. 中国中医急症，2019，28(11)：2035-2037.

[18] 刘艳凤，蒋翠玲，王毅刚，等. 早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者肠道菌群及氧化应激水平的影响[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2017，9(5)：140-143.

[20] 郑秉礼，彭洁，艾合买提·白克热. 乳果糖联合生长抑素治疗后急性胰腺炎患者的炎症介质、肠道菌群、Fas/FasL表达量的评估[J]. 海南医学院学报，2016，22(22)：2735-2738.

[21] 陈志敏，潘新，张美，等. 二神丸中药物炮制前后对肠道菌群和UCP2基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2016，22(14)：6-9.

[22] 孙蒋，罗静雯，姚文杰，等. 大黄素对急性肾损伤大鼠肠道菌群的调节作用[J]. 中国中药杂志，2019，44(4)：758-764.

[23] 刘思颖，邝枣园，张韧，等. 黄芩苷对代谢性炎症及肠道菌群的调节作用探讨[J]. 广州中医药大学学报，2016，33(3)：372-376.

[24] 王佳丽，修成奎，杨静，等. 人参三七川芎提取物对高糖高脂诱导血管衰老小鼠肠道菌群的影响[J/OL]. 中国中药杂志：1-11[2020-05-16]. https://doi.org/10.19540/j.cnki.cjcmm.20200117.401.

(收稿日期2020-05-21)

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

清肺止咳平喘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热壅肺证)的疗效观察*

李　平[1]　黄德亮[1△]　万　娅[2]　夏迎春[1]　常曦东[1]
(1.湖北省荆州市中医医院,湖北 荆州 434000;2.湖北省荆州市第一人民医院,湖北 荆州 434000)

中图分类号:R563.9　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2021)06-1060-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.032

【摘要】 目的 观察清肺止咳平喘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热壅肺证)的疗效。**方法** 患者126例依据随机对照法分为治疗组与对照组各63例。对照组严格按照指南制定治疗方案治疗。治疗组在对照组基础上口服清肺止咳平喘汤治疗。两组均治疗10 d。比较两组临床疗效、中医证候积分、肺功能指标、血清白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、血清淀粉样蛋白A(SAA)水平。**结果** 治疗组治疗总有效率为90.48%,高于对照组的76.19%($P<0.05$);两组治疗后中医证候积分较治疗前降低,治疗组降低幅度优于对照组($P<0.05$);两组治疗后肺活量(FVC)、第1秒用力呼气容积(FEV1)/FVC,FEV1占预计值百分比(FEV1%)均较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组升高幅度高于对照组($P<0.05$);两组治疗后炎症因子SAA、IL-8、TNF-α较治疗前降低($P<0.05$),治疗组降低幅度优于对照组($P<0.05$)。**结论** 清肺止咳平喘汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热壅肺证)疗效确切,可有效降低患者的中医证候积分,改善通气功能,降低炎症因子SAA、IL-8、TNF-α水平,提升临床疗效。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病　急性发作　痰热壅肺证　清肺止咳平喘汤　炎症因子　疗效

Efficacy observation of *Qingfei Zhike Pingchuan Decoction* in the Treatment of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease(Syndrome of Phlegm-heat Congesting Lung)

Li Ping, Huang Deliang, Wan Ya, Xia Yingchun, Chang Xidong. Jingzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Jingzhou 434000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the efficacy of *Qingfei Zhike Pingchuan Decoction* in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(syndrome of phlegm-heat congesting lung). **Methods**: A total of 126 patients were divided into a treatment group and a control group according to randomized control method, 63 cases in each group. The control group strictly followed the GOLD guidelines to formulate a treatment plan. On the basis of the control group, the treatment group was treated with *Qingfei Zhike Pingchuan Decoction* orally. Both groups were treated for 10 days. The therapeutic effects, TCM syndrome scores, lung function indicators, serum interleukin-8(IL-8), tumor necrosis factor-α(TNF-α), and serum amyloid A(SAA) levels were compared between the two groups. **Results**: The total effective rate of the treatment group was higher than that of the control group($P<0.05$); the scores of TCM symptoms in the two groups were lower than before treatment, and the reduction in the treatment group was better than that in the control group($P<0.05$); the FVC, FEV1/FVC, FEV1% of the two groups after treatment were higher than those before treatment, and the increase in the treatment group was higher than in the control group($P<0.05$); after treatment Inflammatory factors SAA, IL-8, and TNF-α in the two groups were lower than before treatment, and the reduction in the treatment group was better than that in the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Qingfei Zhike Pingchuan Decoction* is effective in treating acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease(syndrome of phlegm-heat congesting lung), which can effectively reduce the patient's TCM syndrome score, improve ventilation, and reduce the levels of inflammatory factors such as SAA, IL-8, and TNF-α, thus enhancing the clinical efficacy.

【Key words】 Chronic obstructive pulmonary disease; Acute attack; Syndrome of phlegm-heat congesting lung; *Qingfei Zhike Pingchuan Decoction*; Inflammatory factors; Efficacy

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是以进行性气流受限伴有慢性炎症反应为特征的呼吸道疾病,有毒颗粒与气体影响COPD的发生和发展[1]。COPD患者众多,患者反复入院,给社会经济带了沉重负担[2]。急性加重是在呼吸道细菌感染以及气候急剧变化等因素的共同

*基金项目:湖北省卫计委科研项目(WJ2015MB154)
△通信作者(电子邮箱:34476793@qq.com)

作用下出现气道炎症加重及黏液高分泌，咳嗽、咯痰以及胸闷气短等症状在短时间加剧，急性加重导致肺功能进一步下降，严重影响病情进展及预后，若不及时治疗可合并肺性脑病、心血管疾病、多器官功能衰竭等，威胁患者的生命安全[3]。现代医学治疗COPD急性加重期药物多样，可有效地控制感染，祛痰镇咳以维持呼吸循环功能稳定，但并不能阻止患者的肺功能持续性下降[4]。而中医多靶点、多途径的治疗特点可弥补西医的不足。COPD属于中医学“痰饮”“肺胀”等范畴，依据“痰瘀贯穿于肺胀始终”的中医理论，痰、瘀为COPD急性加重的病理因素，因此，应治以清热化痰、活血平喘之法[5]。尽管临床关于清热化痰法治疗COPD急性加重的报道较多，但尚缺乏相关作用机制的探讨。本研究重在观察清肺止咳平喘汤对COPD急性加重期（痰热壅肺证）患者炎症因子血清淀粉样蛋白A（SAA）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）的影响，并探讨其机制，为临床提供有价值的参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：西医诊断标准依据《慢性阻塞性肺疾病诊治指南（2007年修订版）》[6]的诊断要点；中医辨证标准依据《中药新药临床研究指导原则》[7]中痰热壅肺证的辨证标准。纳入标准：符合西医诊断标准和中医辨证标准；处于急性加重期；可耐受呼吸功能检测；对本研究方案知情同意并签字确认。排除标准：需要有创呼吸机辅助通气治疗者；合并严重心脑、肝肾等严重基础者；处于稳定期者；合并胸腔积液、肺栓塞、肺部肿瘤、肺结核等其他肺部疾病者；合并内分泌代谢系统疾病者；患者存在认知功能障碍者；对研究所使用药物过敏者；处于妊娠期或哺乳期者。

1.2 临床资料 来源于2019年1月至2020年7月荆州市中医医院收治的COPD急性加重期患者，共纳入126例。依据随机对照法将患者分为治疗组与对照组各63例。治疗组男性38例，女性25例；年龄52～74岁，平均年龄（63.29±2.51）岁；病情严重程度分级，Ⅱ级17例，Ⅲ级33例，Ⅳ级13例；mMRc评分（3.14±0.63）分。对照组男性34例，女性29例；年龄56～75岁，平均年龄（63.56±2.43）岁；病情严重程度分级，Ⅱ级20例，Ⅲ级31例，Ⅳ级12例；mMRc评分（3.18±0.57）分。两组患者临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 对照组严格按照中国专家共识[8]治疗：鼻导管持续低流量吸氧；雾化吸入布地奈德混悬液；静脉滴注头孢曲松钠以控制感染；口服盐酸氨溴索片以止咳化痰；静脉滴注二羟丙茶碱注射液以解挛平喘。治疗组在对照组基础上口服清肺止咳平喘汤：黄芩、陈皮、法半夏、桃仁、麦冬、桔梗、苦杏仁各10 g，瓜蒌、茯苓、红景天各15 g，僵蚕、地龙各9 g，全蝎3 g，甘草6 g。每日1剂，水煎后分早晚2次服用。两组均治疗10 d。

1.4 观察指标 1）中医证候积分和临床症状。依据《中药新药临床研究指导原则》[7]评价两组的中医证候积分，治疗前后各评估1次。2）肺功能检测。采用肺功能仪检测两组治疗前后肺活量（FVC）、第1秒用力呼气容积（FEV1）/FVC，FEV1占预计值百分比（FEV1%）。3）血清炎症因子检测。采用酶联免疫吸附法检测两组患者治疗前后血清中IL-8、TNF-α含量；采用免疫胶体金法检测两组患者治疗前后血清中SAA水平。

1.5 疗效标准 依据《中药新药临床研究指导原则》[7]中尼莫地平法制定疗效判定标准。临床控制：临床症状消失，治疗后中医证候积分较治疗前降低≥90%。显效：临床症状显著缓解，90%>治疗后中医证候积分较治疗前降低≥70%。有效：临床症状有所缓解，70%>治疗后中医证候积分较治疗前降低≥30%。无效：未达到上述诊断标准。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。中医证候积分、肺功能指标和炎症因子水平等计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，临床疗效、性别等计数资料以n表示，两两比较采用t比较，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。治疗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	临床控制	显效	有效	无效	总有效（%）
治疗组	63	18	24	15	6	57（90.48）$^{\triangle}$
对照组	63	11	20	17	15	48（76.19）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

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较治疗前降低（$P<0.05$），治疗组降低幅度优于对照组（$P<0.05$）。

表2 两组治疗前后中医证候积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	咳嗽	咯痰	喘息	胸闷	大便干结	哮鸣音
治疗组	治疗前	3.42±1.09	3.59±1.12	3.11±1.16	2.88±1.13	1.73±0.89	1.12±0.45
（n=63）	治疗后	0.75±0.82$^{*\triangle}$	0.59±0.77$^{*\triangle}$	1.05±0.82$^{*\triangle}$	0.97±0.68$^{*\triangle}$	0.31±0.05$^{*\triangle}$	0.53±0.14$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3.45±1.10	3.63±1.10	3.16±1.07	2.94±1.11	1.82±0.80	1.16±0.42
（n=63）	治疗后	1.28±0.94*	1.45±0.95*	1.79±0.96*	1.48±0.92*	1.10±0.25*	0.89±0.33*

注：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　两组治疗前后肺功能指标比较　见表3。两组治疗后FVC、FEV1、FEV1/FVC较治疗前升高（$P<0.05$），且治疗组升高幅度高于对照组（$P<0.05$）。

表3　两组治疗前后肺功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	FVC（L）	FEV1（%）	FEV1/FVC（%）
治疗组	治疗前	2.11±0.24	65.48±4.75	64.51±4.41
（n=63）	治疗后	2.61±0.50$^{*\triangle}$	78.81±5.32$^{*\triangle}$	73.45±5.09$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.07±0.29	65.61±4.69	64.62±4.38
（n=63）	治疗后	2.38±0.43*	73.20±4.87*	70.12±4.95*

2.4　两组治疗前后炎症指标比较　见表4。两组治疗后炎症因子SAA、IL-8、TNF-α较治疗前降低（$P<0.05$），治疗组降低幅度优于对照组（$P<0.05$）。

表4　两组治疗前后炎症指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	SAA（mg/L）	IL-8（ng/L）	TNF-α（ng/L）
治疗组	治疗前	77.64±8.61	105.40±45.62	87.14±28.75
（n=63）	治疗后	18.95±3.11$^{*\triangle}$	53.91±12.36$^{*\triangle}$	38.71±6.94$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	76.91±8.73	101.32±45.78	86.85±29.03
（n=63）	治疗后	37.81±4.45*	76.52±16.50*	53.22±10.36*

3　讨　论

急性加重是COPD病程中重要组成部分，指的是患者咳嗽、咯痰以及胸闷等临床症状在短时间内加重，治疗难度较大[9]。反复急性加重可导致患者肺功能下降，并引起多种并发症而危及患者生命。

中医学认为，COPD属于中医学“肺胀”“喘证”“痰饮”等范畴，乃本虚标实之证，急性加重期以邪实为主。患者久患肺疾，肺气必虚，而肺气虚则气血运行不畅，脾之运输能力下降，津液不归正化而生痰浊；气血运行受阻而生瘀血。痰浊和瘀血相互夹杂，互为因果，肺胀的病理因素形成，并贯穿于该病的始终。若逢感受风热、外邪入侵，体虚卫外不固，肺内之伏痰瘀反应加剧，导致气机壅塞，气郁化火，火热互结，痰热瘀壅阻肺道，肺气胀满不能敛降，故咳嗽、咯痰及喘息气粗症状加剧，胸部膨胀满，病情急性加重。可见，痰瘀在该病的发生和发展过程中扮演重要角色，在该病的治疗中“治瘀”是不容忽视的环节，本研究本着“久病入络、未病先防”的治疗原则，在清肺止咳平喘的同时，兼顾活血化瘀[10]。因此，当治以清热化痰、活血平喘之法。黄芩性苦寒，可清热燥湿、泻火解毒；法半夏性温，可燥湿化痰、降逆止呕、清痞消结；桔梗具有开宣肺气、祛痰利咽的功效；地龙清热、定喘、通络；以上共为君药，起到清热化瘀、祛痰利咽之效。红景天具有益气活血、通脉平喘的作用；桃仁活血化瘀、止咳平喘，两者共为臣药。僵蚕化痰散结；陈皮理气和中、燥湿化痰；麦冬生津止渴、润肺止咳；全蝎通络止痛、攻毒散结；瓜蒌清肺化痰，兼可润肺下气、利气宽胸；茯苓利水渗湿，以绝生痰之源，以上共为佐药。甘草调和诸药，为使药。全方配伍得当，药效平缓，共起清热化痰、活血平喘之效。本研究结果显示，治疗组治疗后中医证候积分下降幅度优于对照组，治疗总有效率高于对照组，表明清肺止咳平喘汤辅助治疗可更大幅度地改善患者的临床症状，提高治疗效果。

COPD是一种以气流受限不完全可逆为主要特征的呼吸道疾病，肺功能可进行定性诊断，是COPD诊断及临床评估的金标准[11]。研究结果显示，治疗组治疗后FVC、FEV1、FEV1/FVC上升幅度优于对照组，表明清肺止咳平喘汤作用全面，能最大限度地改善患者的通气功能。清肺止咳平喘汤组方中地龙还有较好的平喘功效，能快速地降低气道阻力；半夏醇提取具有化痰功效；陈皮挥发油、麦冬多糖能舒张支气管平滑肌，保护气道。

COPD发病机制复杂，肺部慢性炎症的长期存在导致平滑肌上皮细胞重塑是COPD不断进展的重要因素。同时，体内炎症水平增高与COPD急性加重及预后关系密切[12]。SAA是一种急性时相脂蛋白，其血清含量可有效地反映机体炎症反应的程度。本研究结果显示，治疗组治疗后SAA、IL-8、TNF-α水平下降幅度优于对照组，表明清肺止咳平喘汤辅助治疗能降低血清炎性因子水平。现代药理学研究显示，黄芩的有效活性成分黄芩苷能有效降低炎症因子的表达，并能抑制IL-6、IL-8的生成[13]。红景天苷能降低COPD患者的氧化应激反应，其抗炎、增加免疫的药理活性有利于改善肺功能，减轻肺部损伤[14]。动物实验证实[15]，僵蚕的提取物能有效减轻COPD大鼠的肺部炎症刺激，缓解患者急性加重的临床症状。地龙蛋白能减轻炎症介质的渗出。桔梗皂苷能有效地抑制炎症细胞因子，修复肺组织。麦冬多糖在肺部系统中作用明显，具有更好的抗炎活性。可见，清肺止咳平喘汤治疗COPD急性加重期（痰热壅肺证）的作用机制可能与降低炎症反应有关，并且具有多靶点、多途径的特点，与西医常规联合应用，可协同增效。晏海飞等[16]研究认为，中医治疗COPD急性加重期（痰热困阻证）的作用机制与减轻炎症反应、调节血脂有关。郭昉等[17]通过动物实验研究推测，中医药通过调节固有免疫中TLR4-MyD88/TRIF-NF-κB信号传导通路缓解COPD急性加重的临床症状。

综上所述，清肺止咳平喘汤治疗COPD急性加重期（痰热壅肺证）疗效确切，可有效降低患者的中医证候积分，改善通气功能，降低炎症因子SAA、IL-8、TNF-α水平，提升治疗疗效。

参 考 文 献

[1] 张华玲,李可成. 清金化痰汤加减联合罗红霉素治疗痰热郁肺型慢阻肺急性加重的临床疗效[J]. 内蒙古中医药,2020,39(6):22-23.

[2] 闫素芳,巴雪峰. 清热解毒软胶囊联合多索茶碱对慢阻肺患者免疫功能及动脉血气指标的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2020,22(4):61-63.

[3] 杨俊伟,李仕雄. 苏子降气汤加减治疗急性加重期慢阻肺的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(18):185-186.

[4] 山萌,黄刚,李猛,等. 益肺化痰活血颗粒治疗慢阻肺稳定期气虚痰瘀互结型的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(23):2527-2530,2544.

[5] 张伟伟,吕志超,刘晓静,等. 中医药治疗慢性阻塞性肺疾病临床研究进展[J]. 国际中医中药杂志,2020,42(8):820-822.

[6] 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.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:54-58.

[8] 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治专家组. 慢性阻塞性肺疾病急性加重(AECOPD)诊治中国专家共识(2017年更新版)[J]. 国际呼吸杂志,2017,37(14):1041-1057.

[9] 潘禹硕,李思佳,曲妮妮,等. 基于浊毒理论论吸烟引发慢性阻塞性肺疾病中医病机及治法[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(8):45-48.

[10] 徐升,张念志,徐经世. 保金化痰利肺汤治疗痰瘀阻肺型慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 中华中医药学刊,2020,38(7):44-47.

[11] 张松华. 肺胀宁煎联合抗生素治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(4):265-267.

[12] 周璇,杨万春,王勇生,等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清PCT、hs-CRP、D-D和FIB与肺功能和预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展,2020,20(16):3168-3171,3137.

[13] 谢文英,王俊月,包永生,等. 二陈汤回味不对慢性阻塞性肺疾病大鼠VEGF、VEGFR2、IL-4、ET-1的影响[J]. 中国实验方剂方杂志,2019,25(23):48-55.

[14] 顾文燕,高其若,耿志强,等. 灯盏花素对慢性阻塞性肺疾病急性加重期免疫功能影响的Meta分析[J]. 中国中医急症,2019,28(11):1916-1919,1924.

[15] 黄小华,洪敏俐,黄锦榕,等. 补气健脾化痰方治疗肺脾气虚兼痰浊型慢阻肺稳定期30例[J]. 福建中医药,2019,50(6):8-9,12.

[16] 晏海飞,陈玲,曾晋俊,等. 加味定喘汤联合西医常规治疗对慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热困阻型患者的疗效和脂质代谢的影响[J]. 中药材,2020,43(8):2014-2018.

[17] 郭昉,郭源慧,冯淬灵,等. 清肺化痰汤治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热壅肺证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2019,42(5):430-435.

(收稿日期2020-12-09)

泻热逐瘀汤对脓毒症相关性急性呼吸窘迫患者血管内皮功能及血清炎性因子水平的影响

焦福智 潘 颖 蔡永登 张胜男△

(山东省青岛市市立医院,山东 青岛 266011)

中图分类号:R563.8 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1063-04

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.033

【摘要】 目的 观察泻热逐瘀汤对脓毒症相关性急性呼吸窘迫(ARDS)患者血管内皮功能及血清因子水平的影响。**方法** 采用随机数字表法将90例脓毒症相关性ARDS患者随机分为两组,对照组45例给予西医常规治疗,观察组45例在对照组治疗基础上给予泻热逐瘀汤治疗,以7 d为1疗程,共治疗1个疗程。观察两组治疗前后病情严重程度[急性生理与慢性健康状况评分(APACHEⅡ)、序贯器官衰竭评分(SOFA)]、氧合指数(PaO_2/FiO_2)、血管内皮功能[血管生成素-2(Ang-2)、可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)]、血清因子水平[白细胞介素-8(IL-8)、降钙素原(PCT)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)],并评估临床疗效。**结果** 观察组总有效率84.44%,显著高于对照组的66.67%($P<0.05$);两组治疗后APACHEII评分、SOFA评分及Ang-2、sRAGE水平及hs-CRP、PCT及IL-8水平均明显下降($P<0.05$或$P<0.01$),与对照组比较,观察组下降程度更明显($P<0.01$);两组治疗后PaO2/FiO2均明显升高($P<0.01$),与对照组比较,观察组升高程度更明显($P<0.01$)。**结论** 泻热逐瘀汤联合西医治疗脓毒症相关性ARDS疗效确切,能够抑制患者体内炎症反应,促进肺泡血管内皮功能恢复,改善肺功能,缓解病情发展。

△通信作者(电子邮箱:702090415@11.com)

【关键词】 脓毒症相关性急性呼吸窘迫症　泻热逐瘀汤　血管内皮功能　炎性因子　氧合指数　APACHE Ⅱ评分　SOFA评分

急性呼吸窘迫(ARDS)是指由各种肺内或肺外因素引起的以顽固性低氧血症和呼吸困难为主要临床特征的全身炎症反应综合征。ARDS预后大多不良,其临床病死率高达50%~60%,死亡原因主要与脓毒症和多脏器功能障碍有关。研究显示[1-2],脓毒症是引发ARDS的首要病因,脓毒症相关性ARDS临床死亡率远远高于非脓毒症引起的ARDS。目前临床多认为本病与脓毒症发生时内毒素释放的大量炎性因子及失控的炎症反应有关[3],另外,肺血管内皮细胞及肺泡上皮细胞受损引起血管外水肿也是导致ARDS发生的重要诱因[4]。目前,临床治疗脓毒症相关性ARDS的主要原则为对症支持治疗,但炎症反应一旦出现瀑布样爆发,单纯依靠西医治疗难以有效阻止多脏器功能障碍发生。中医学历经数千年的发展,在各类病症的治疗中积累了非常丰富的经验,将中西医结合起来用于治疗脓毒症相关性ARDS可成为临床防治本病的优势途径。本研究旨在观察泻热逐瘀汤联合西医常规治疗对脓毒症相关性ARDS患者血管内皮功能及血清因子水平的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　纳入标准:西医诊断符合"第3次脓毒症和脓毒症休克国家共识"对脓毒血症的规定[5]及2012年"柏林定义"中对ARDS的规定[6];中医诊断符合《中医病证诊断疗效标准》对"暴喘"的规定[7],辨证为阳明腑实证;年龄18~75岁;存在脓毒症引起ARDS的肺内或肺外原发病;病程<48 h;病情为轻中度;患者意识清醒,签署知情同意书。排除标准:合并造血系统、肝肾系统、恶性肿瘤、内分泌系统等能够引起器官功能障碍的其他躯体疾病者;ARDS重度病情者;伴有支气管哮喘、慢性阻塞性肺疾病、急性肺血栓栓塞、急性左心衰竭、特发性肺间质纤维化等心肺系统疾病者;过敏体质及对本研究用药成分过敏者;妊娠期及哺乳期女性;伴有精神障碍疾病者。

1.2　*临床资料*　选择2018年1月至2019年4月在本院住院治疗的脓毒症相关性ARDS患者90例,采用随机数字表法分为两组,每组45例。两组患者基线资料相比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表1。本研究经医院伦理委员会批准。

表1　两组基线资料比较

组　别	n	性别(n)		年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)	病程(h,$\bar{x}\pm s$)
		男	女		
观察组	45	29	16	65.31±6.18	23.11±3.08
对照组	45	30	15	65.24±6.22	23.04±3.11

1.3　*治疗方法*　对照组患者在脓毒症治疗基础给予ARDS常规治疗。1)氧疗:吸氧浓度为40%~50%,氧流量控制在4~6 L/min。2)机械通气治疗:气管插管连接呼吸机(PB840),通气模式设置为同步间歇指令通气(SIMV)+压力支持(PSV)+呼气末正压(PEEP),潮气量设为6~8 mL/kg,SIMV 8~16次/min,PSV为10~25 cmH_2O(1 mmHg≈0.133 kPa),PEEP为5~15 cmH_2O,氧浓度为40%。治疗过程中监测气道峰压,不得超出40~45 cmH_2O。3)机械通气治疗过程中配合抗菌药物、促胃肠动力药物、肠内和肠外营养药物以及镇静类药物治疗。观察组在对照组治疗基础上给予泻热逐瘀汤:蒲公英、党参、牡丹皮各20 g,大黄、芒硝、黄芪、枳实、陈皮、厚朴、当归、桃仁各15 g。加水煎煮,收汁100 mL,每日2次,以7 d为1疗程,共治疗1个疗程。

1.4　*观察指标*　1)病情严重程度评估:使用急性生理与慢性健康状况评分(APACHE Ⅱ)和序贯器官衰竭评分(SOFA)评价患者治疗前后病情程度。2)氧合指数(PaO_2/FiO_2):使用动脉采血针采集患者治疗前后桡动脉血液,使用血气分析仪检测患者动脉血氧分压(PaO_2)和吸入氧浓度(FiO_2),计算PaO_2/FiO_2。3)血管内皮功能:抽取患者治疗前后外周静脉血2 mL,抗凝处理后,以3 000 r/min离心5 min,分离血清后保存于-80 ℃冰箱中待检,采用酶联免疫法检测血管生成素-2(Ang-2)和可溶性晚期糖基化终产物受体(sRAGE)水平。4)血清炎性因子水平检测:抽取患者治疗前后外周静脉血5 mL,抗凝处理后,以3 000 r/min离心5 min,分离血清后保存于-80 ℃冰箱中待检,采用酶联免疫法检测血清白细胞介素-8(IL-8)水平,采用双抗夹心免疫发光法检测降钙素原(PCT)水平,采用全自动生化分析仪检测超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平。

1.5　*疗效标准*　参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》制定[8]。临床控制:患者治疗后呼吸平稳,呼吸频率15~20次/min,PaO_2>12kPa,PaO_2/FiO_2>400,胸片显示无异常或仅出现肺部纹理增粗。有效:治疗后呼吸21~28次/min,PaO_2为8~12 kPa,300<PaO_2/FiO_2<400,胸片显示原有的大部分斑片状阴影被吸收。无效:呼吸急促,呼吸频率超过28次/min,PaO_2<8 kPa,PaO_2/FiO_2<300,胸片显示原有的斑片状阴影面积未改变。总有效=临床控制+有效。

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	临床控制	有效	无效	总有效（%）
观察组	45	13	25	7	38（84.44）$^{\triangle}$
对照组	45	7	23	15	30（66.67）

与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后病情严重程度和氧合指数比较 见表3。两组治疗后APACHEⅡ评分和SOFA评分均明显降低（$P<0.05$），与对照组比较，观察组降低程度更明显（$P<0.01$）；两组治疗后PaO_2/FiO_2均明显升高（$P<0.01$），与对照组比较，观察组升高程度更明显（$P<0.01$）。

表3 两组治疗前后病情严重程度和氧合指数比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	APACHEⅡ（分）	SOFA（分）	PaO_2/FiO_2
观察组	治疗前	20.11±3.36	7.91±1.22	158.30±27.55
（n=45）	治疗后	6.32±1.11$^{*\triangle\triangle}$	2.52±0.75$^{*\triangle\triangle}$	299.31±31.26$^{**\triangle\triangle}$
对照组	治疗前	21.30±3.47	7.95±1.20	159.55±27.91
（n=45）	治疗后	11.20±1.87*	4.61±0.97*	260.45.33±29.77**

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 两组治疗前后血管内皮功能比较 见表4。两组治疗后Ang-2和sRAGE水平均明显下降（$P<0.05$或$P<0.01$），与对照组比较，观察组下降程度更加明显（$P<0.01$）。

表4 两组治疗前后血管内皮功能比较（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	Ang-2	sRAGE
观察组	治疗前	59.62±6.51	3 998.62±521.06
（n=45）	治疗后	40.22±5.80$^{*\triangle\triangle}$	1 675.20±320.71$^{**\triangle\triangle}$
对照组	治疗前	59.70±6.55	3 998.79±522.68
（n=45）	治疗后	52.30±5.76*	2 597.33±321.11**

2.4 两组治疗前后血清炎性因子水平比较 见表5。两组治疗后hs-CRP、PCT及IL-8水平均明显降低（$P<0.01$），与对照组比较，观察组降低程度更明显（$P<0.01$）。

表5 两组治疗前后血清炎性因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	hs-CRP（mg/L）	PCT（ng/mL）	IL-8（ng/mL）
观察组	治疗前	58.62±7.31	29.32±3.22	35.26±4.15
（n=45）	治疗后	23.21±4.26$^{**\triangle\triangle}$	8.30±1.56$^{**\triangle\triangle}$	7.85±2.16$^{**\triangle\triangle}$
对照组	治疗前	59.06±7.24	29.35±3.19	36.18±4.23
（n=45）	治疗后	34.11±4.47**	16.46±3.16**	19.33±2.55**

3 讨 论

动物实验研究表明[9]，机体在受到炎症早期打击时会迅速引起门静脉系统和体循环中内毒素水平异常升高，其中以门静脉系统升高程度最为明显，这表明肠源性内毒素血症的发生时间最早。另外，脓毒症和ARDS是严重创伤后所致的全身炎症反应过程中的不同发展阶段，肺脏是该病理发展过程中最易受累的靶器官。因此，肺和胃肠道系统在脓毒症相关ARDS的发病过程中相辅相成，这与中医“肺与大肠相表里”的理论基本一致，这为临床治疗脓毒症相关性ARDS提供了新的思路。ARDS归属中医学“卒喘”“暴喘”“气急喘”等范畴。“肺与大肠相表里”理论认为，肺为脏，肠为腑，二者经脉互联，互为表里。肺气肃降，则肠腑传导功能正常，肺气上逆则会引起肠腑气秘实热，导致肺气不通，喘咳满闷。因此，肠腑通降功能也会影响肺气的宣发肃降。

本研究根据脓毒症相关性ARDS的病理生理变化，结合中医“肺与大肠相表里”理论，采用泻热逐瘀汤对阳明腑实证患者进行治疗。方中大黄为君药，其性寒味苦，具有逐瘀通经、泻热通腑之功。芒硝为臣药，具有泻热润燥、软坚通便之功，与大黄配伍，彰显峻下热结、荡涤胃肠之功。黄芪、枳实、党参、陈皮、厚朴、当归、桃仁、牡丹皮、蒲公英共为佐使，其中黄芪益气补脾、利尿消肿；枳实消积破气、理气宽中；党参益肺健脾；陈皮燥湿通便、理气和中；厚朴燥湿除满、消积破气；当归活血补血、润肠通便；桃仁破血逐瘀、平喘止咳；牡丹皮活血散瘀、清热凉血；蒲公英散结消肿、解毒清热。全方共奏泻热通腑、活血逐瘀之功，有助于肺气宣发肃降及肠腑通降功能恢复正常。现代药理学研究表明，大黄具有免疫调节作用，能够对抗巨噬细胞过度激活，减少内毒素水平，并能促进胃肠道蠕动，刺激排便，将细菌和毒素排出体外，对内毒素血症具有较好的治疗作用[10]；芒硝具有镇痛、抗炎、促进局部血液循环、提高肠道蠕动能力的作用；黄芪具有增强机体免疫功能、抑制气道炎症反应、清除氧自由基、促进物质代谢、抑制血小板聚集、保护血管内皮细胞功能、抑菌、利尿以及减轻内毒素性肺损伤的作用[11]；枳实具有促进胃肠道蠕动、改善胃肠道功能障碍、改善氧化应激引起的肺功能障碍、抗炎、抑菌、抗凝的作用[12]；党参具有促进胃肠道收缩、保护胃肠黏膜、抗炎、抗氧化反应以及提高机体免疫力的作用[13]；厚朴能够通过调节Cajal细胞和对抗氧化应激反应等途径来缓解脓毒症引起的胃肠道功能障碍，另外，厚朴中的多种有效成分能够抑制TNF-α、IL-6等炎性因子释放，对机体炎症反应具有明显的抑制作用[14]；桃仁具有抗炎、抗氧化、清除自由基、抗血小板聚集、抗血栓及改善血流动力学指

标的作用[15]。

现代医学研究认为[16]，肺血管内皮细胞功能受损是导致ARDS发生的结构性基础。Ang-2是在血管紧张素转换酶作用下由Ang-1转换而成，其与特异性受体结合后会导致血管通透性升高，易致血管渗漏。肺是Ang-2的重要靶器官，肺部毛细血管床面积较大，一旦发生渗漏，会严重损伤肺功能，且Ang-2表达水平越高，血管内皮功能障碍越严重，ARDS死亡风险也越高[17]。sRAGE主要在Ⅰ型肺泡上皮细胞中表达，Ⅰ型肺泡细胞占肺泡表面的80%，其对损伤的敏感性较高，遭受损伤后易引起大量肺泡上皮细胞死亡。研究表明，创伤早期检测sRAGE水平可作为诊断ARDS病情的重要工具[18]。本研究结果显示，泻热逐瘀汤联合西医治疗能够更好地改善肺泡血管内皮屏障的通透性，促进肺泡血管内皮功能恢复。

ARDS在本质上是一种炎性反应病变，众多炎性细胞和炎症介质在肺部毛细血管损伤的过程中发挥重要的促进作用。hs-CRP是一种反映全身炎症病变的非特异性标志物，在脓毒症病程发展过程中，其水平随脓毒症病情发展呈显著升高的趋势[19]；PCT是降钙素的前体分子，局部感染一般不会引起PCT升高，但当发生全身感染或炎症反应时，PCT水平会显著升高，检测其水平可反映脓毒症病情程度及肺损伤程度[20-21]；IL-8是一种重要的炎性介质，在ARDS发生时由巨噬细胞产生、释放，对中性粒细胞具有趋化作用，还能诱发细胞脱颗粒、溶酶体酶释放及呼吸爆发，促使血管内皮细胞和中性粒细胞之间相互作用，诱导肺泡毛细血管膜受损，进一步放大炎症反应。本研究结果显示，泻热逐瘀汤联合西医治疗能够更好地改善脓毒症相关性ARDS患者的体内炎症反应状态。

综上所述，泻热逐瘀汤联合西医治疗脓毒症相关性ARDS疗效确切，能够抑制患者体内炎症反应，促进肺泡血管内皮功能恢复，改善肺功能，缓解病情发展。

参 考 文 献

[1] Sevransky JE, Martin GS, Shanholtz C, et al. Mortality in sepsis versus non-sepsis induced acute lung injury[J]. Critical Care, 2009, 13(5): R150.

[2] 李国臣，田正云，张飞虎，等. 升降理肺汤治疗脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征的临床研究[J]. 中国中医急症，2019, 28(8): 1321-1323.

[3] 唐甜，谭利平. 炎症反应在脓毒症ARDS发病机制中的作用[J]. 重庆医学，2017, 46(15): 2146-2149.

[4] 刘妍. 脓毒症相关性肺损伤的作用机制及研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2016, 16(21): 31-32.

[5] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus cefinitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775-787.

[6] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533.

[7] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京：中国医药科技出版社，2012: 11.

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

[9] 杜超，傅强，崔乃强，等. 清肺承气颗粒对“大肠腑实证”所致ALI/ARDS患者的治疗作用[J]. 世界中医药，2014, 9(4): 404-408.

[10] 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.

[11] 吴娇，王聪. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报，2018, 35(9): 755-760.

[12] 曲中原，冯晓敏，邹翔，等. 枳实研究进展[J]. 食品与药品，2017, 19(6): 455-457.

[13] 黄圆圆，张元，康利平，等. 党参属植物化学成分及药理活性研究进展[J]. 中草药，2018, 49(1): 239-250.

[14] 盛永成，王晶，张世洋，等. 厚朴药理研究进展[J]. 成都中医药大学学报，2018, 41(2): 109-114.

[15] 赵永见，牛凯，唐德志，等. 桃仁药理作用研究近况[J]. 辽宁中医杂志，2015, 42(4): 888-890.

[16] Meng F, Meliton A, Moldobaeva N, et al. Asef mediates HGF protective effects against LPS-induced lung injury and endothelial barrier dysfunction[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308(5): 452-463.

[17] 麦振华，姚华国，张媛莉. 血管生成素-1、2在脓毒症和急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征发生及发展过程中的作用[J]. 广东医学院学报，2011, 29(2): 203-206.

[18] 甘志新，王丹，贺斌峰，等. 急性呼吸窘迫综合征的诊疗标记物[J]. 中华肺部疾病杂志：电子版，2019, 12(4): 519-522.

[19] 王志华，齐欣，王改，等. 脓毒症患儿血清E选择素、D-二聚体、降钙素原以及C反应蛋白测定及临床意义[J]. 医学综述，2016, 22(4): 792-794.

[20] 李沫，李有强，邓光远，等. 降钙素原、超敏C反应蛋白与APACHEⅡ对脓毒症预后的评估[J]. 中国热带医学，2016, 16(7): 702-704.

[21] 陈露，吴先龙. 血清乳酸联合降钙素原检测用于脓毒症致急性呼吸窘迫综合征预后判断的价值[J]. 浙江医学，2018, 40(1): 74-77.

（收稿日期2020-03-02）

加味化痰通络汤联合他汀药物对脑梗死(气虚痰瘀互阻证)患者免疫炎症和神经功能的影响*

柳淑青[1] 原 晨[1] 张丽娜[1] 刘宏伟[1] 周 媛[1] 张艳艳[2]
(1.北京中医医院顺义医院,北京 101300;2.北京安贞医院,北京 100029)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1067-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.034

【摘要】 目的 观察加味化痰通络汤联合他汀药物治疗对脑梗死(气虚痰瘀互阻证)的免疫炎症和神经功能的影响。**方法** 患者80例随机分为两组,对照组42例采用阿托伐他汀治疗,治疗组38例在对照组的基础上加用加味化痰通络汤治疗,两组均连续治疗14 d。采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价两组治疗前后的神经功能损伤状况,采用简易精神状态量表(MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估两组认知功能,并比较两组疗效。检测比较两组治疗前后的血清白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-10(IL-10)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等炎症因子水平,血清IgG、IgM、IgA等免疫球蛋白水平以及血清补体C3、C4水平。比较两组并发症发生率。**结果** 两组治疗后的NIHSS评分、血清IL-6、hs-CRP、TNF-α、IgG、IgA水平均降低($P<0.05$),MMSE评分、MoCA评分、血清IL-8、IL-10、C3、C4、IgM水平升高($P<0.05$)。治疗组治疗后的NIHSS评分、血清IL-6、hs-CRP、TNF-α、IgG、IgA水平均低于对照组($P<0.05$),MMSE评分、MoCA评分、血清IL-8、IL-10、C3、C4、IgM水平高于对照组($P<0.05$)。治疗组总有效率为94.74%,明显高于对照组的78.57%($P<0.05$)。两组并发症发生率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加味化痰通络汤联合阿托伐他汀治疗有助于改善气虚痰瘀互阻证之脑梗死的免疫炎症、神经功能和认知功能,且安全可靠。

【关键词】 脑梗死 加味化痰通络汤 阿托伐他汀 气虚痰瘀互阻证 免疫 炎症 神经功能

Effect of Modified Huatan Tongluo Decoction Combined with Statins on Immune Inflammation and Nerve Function of Cerebral Infarction (Qi Deficiency and Phlegm Stasis Type)

Liu Shuqing, Yuan Chen, Zhang Lina, Liu Hongwei, Zhou Yuan, Zhang Yanyan. Shunyi Hospital, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 101300, China.

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of *Modified Huatan Tongluo Decoction* combined with statins on immune inflammation and nerve function of cerebral infarction (qi deficiency and phlegm stasis type). **Methods**: A total of 80 patients were selected. Among them, 42 patients treated with atorvastatin were the control group, treating for 14 days; 38 cases treated with *Modified Huatan Tongluo Decoction* on the basis of atorvastatin treatment (the dosage and treatment time were the same as the control group) were the study group. All patients were treated for 14 days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was used to evaluate and compare the neurological function of the two groups before and after treatment. Simultaneously, the Mini Mental State Scale (MMSE) and the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) were used to evaluate and compare the cognitive functions of the two groups. The efficacy rate of the two groups was evaluated and compared. The levels of serum interleukin (IL)-6, IL-8, IL-10, high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and other inflammatory factors, serum IgG, IgM, IgA, and the levels of serum complement C3 and C4 between the two groups before and after treatment were detected and compared. The rate of complications between the two groups was compared. **Results**: After treatment, compared with the control group, the study group had a higher effective rate, lower NIHSS score, serum IL-6, hs-CRP, TNF-α, IgG, IgA levels, and higher MMSE score, MoCA score, serum IL-8, IL-10, C3, C4, IgM levels ($P<0.05$). Compared with before treatment, the NIHSS score, serum IL-6, hs-CRP, TNF-α, IgG, IgA levels in the two groups after treatment were decreased, while the MMSE score, MoCA score, levels of serum IL-8, IL-10, C3, C4 and IgM in the two groups were increased ($P<0.05$). There was no significant difference in the rate of complications between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: *Modified Huatan Tongluo Decoction* combined with atorvastatin treatment can improve the immune inflammation and nerve function of cerebral infarction (qi deficiency and phlegm stasis type), and it is safe and reliable.

*基金项目:北京中医医院顺义医院院级科研基金(SYYJ201514)

【Key words】 Cerebral infarction; *Modified Huatan Tongluo Decoction*; Atorvastatin; Qi deficiency and phlegm stasis type; Immunity; Inflammation; Nerve function

脑梗死患者的脑组织局部血液供应障碍从而引发组织缺血缺氧以及神经功能损伤和认知功能障碍，可表现为头晕、口角歪斜、肢体乏力等症状，好发于老年人群，而近年来随着人口老龄化的不断发展其发病不断增加，已成为严重影响老年人群生存质量乃至威胁其健康性命的严重疾病[1-2]。脑梗死的治疗中，抗血小板聚集、抗凝、溶栓、神经保护剂、他汀类调脂等的应用较多，但部分患者疗效欠佳[3]。而中医药在急慢性治疗中的应用近年来不断推广，且有研究将中医药应用于急性脑梗死治疗中取得较好的效果[4]。本研究采用加味化痰通络汤联合他汀药物治疗急性脑梗死（气虚痰瘀互阻证）患者，观察其对免疫炎症、神经功能损伤、认知功能等多方面的影响及其安全性，旨在为急性脑梗死干预提供安全有效方案。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　诊断标准：依照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010》[5]中关于急性脑梗死的诊断标准并经影像学检查确诊。纳入标准：符合上述诊断标准；中医确诊为气虚痰瘀互阻证；意识清醒，无进展性加重；自愿入组，并签订知情同意书。排除标准：有其他严重内外科疾病者；妊娠期或哺乳期妇女；精神障碍患者。

1.2　*临床资料*　回顾性选取2019年1月至2020年6月收治的脑梗死（气虚痰瘀互阻证）患者80例为研究对象，患病48 h内入院就诊治疗，采用随机数字表法分为两组。两组临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。见表1。本研究经医院伦理委员会批准。

表1　两组临床资料比较

组　别	n	性别（男/女）（n）	年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）	体质量指数（kg/m^2，$\bar{x}\pm s$）	发病时间（h，$\bar{x}\pm s$）
治疗组	38	25/13	67.88±9.44	21.48±4.66	11.52±4.18
对照组	42	28/14	68.52±8.71	21.31±4.02	10.73±3.66

1.3　*治疗方法*　两组均予以抗血小板聚集、改善血液循环、保护神经等治疗。此外，对照组采用阿托伐他汀钙片（立普妥）（辉瑞制药有限公司，国药准字H20051408；20 mg/片）治疗，睡前温水口服，每次40 mg，每日1次，连续治疗14 d。治疗组在对照组基础上采用加味化痰通络汤：法半夏9 g，白术20 g，石菖蒲12 g，川芎12 g，丹参20 g，茯神10 g，党参10 g，生黄芪30 g，鸡血藤30 g，地龙10 g，炙甘草6 g。每日1剂，水煎取汁200 mL，早晚各温热口服100 mL，两组患者均连续治疗14 d。

1.4　*观察指标*　1）两组治疗前、治疗后均采用美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）[6]评价的神经功能状况，包括意识、凝视、面瘫、上下肢肌力、共济运动、失语、构音障碍、感觉、视野、眼外肌运动等，分值范围0~42分，分值越高，提示神经功能缺损越严重。采用简易精神状态量表（MMSE）[7]（包括定向力、记忆力、注意力等部分，总分0~30分，分值越高则认知功能越佳）和蒙特利尔认知评估量表（MoCA）[8]（包括注意与集中、执行功能、记忆等8个项目，总分0~30分，分值越高则认知功能越佳，其中总分≥26分为认知功能正常）评估比较两组认知功能。2）治疗前后取空腹静脉血5 mL进行血清白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、白细胞介素-10（IL-10）、高敏C反应蛋白（hs-CRP）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）等炎症因子水平、血清IgG、IgM、IgA等免疫球蛋白水平以及血清补体C3、C4水平的检测比较，获得的血液标本置于抗凝管中，上离心机，以3 500 r/min转速、3.5 cm半径、4 ℃离心处理10 min，待分层后取上层血清于-20 ℃低温冰箱冷藏待测，检测前半小时在20 ℃环境中水浴复温，相关血清学指标检测均采用安图A2000全自动免疫分析仪，相关试剂盒均购自上海江莱生物科技有限公司，具体检测严格参照说明书指导进行。3）统计两组并发症发生状况并计算并发症发生率。

1.5　*疗效标准*[9]　基本痊愈：治疗后NIHSS评分较治疗前降低≥90%，且病残程度为0级。显著进步：治疗后NIHSS评分较治疗前降低≥45%，<90%；且病残程度为1~3级。进步：治疗后NIHSS评分较治疗前降低≥18%，<45%。无效：治疗后NIHSS评分较治疗前降低<18%。其中基本痊愈、显著进步和进步均计入总体治疗有效率评价两组疗效。

1.6　*统计学处理*　应用SPSS25.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计量资料均符合正态分布且其两组比较采用t检验，计数资料比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组临床疗效比较*　见表2。与对照组比较，治疗组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

表2　两组临床疗效比较（n）

组　别	n	基本痊愈	显著进步	进步	无效	总有效（%）
治疗组	38	11	21	4	2	36（94.74）$^{\triangle}$
对照组	42	7	16	10	9	33（78.57）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　*两组治疗前后NIHSS评分、认知功能和血清炎症因子、免疫球蛋白、补体C3、C4水平比较*　见表3~表5。与本组治疗前比较，两组治疗后NIHSS评分、血清

IL-6、hs-CRP、TNF-α、IgG、IgA水平均降低，治疗后MMSE评分、MoCA评分、血清IL-8、IL-10、C3、C4、IgM水平则升高（均$P<0.05$）；与对照组比较，治疗组各指标改善程度均优于对照组（$P<0.05$）。

表3 两组治疗前后NIHSS评分、认知功能评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	NIHSS评分	MoCA评分	MMSE评分
治疗组	治疗前	22.65±4.21	16.89±2.95	22.51±4.35
（n=39）	治疗后	8.15±2.11$^{*\triangle}$	24.25±3.53$^{*\triangle}$	27.86±1.48$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	22.71±3.96	16.92±3.11	21.14±3.22
（n=42）	治疗后	10.89±2.46*	21.12±4.22*	25.21±2.56*

注：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。

表4 两组治疗前后血清炎症因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	IL-6(ng/L)	IL-8(ng/L)	IL-10(ng/L)	hs-CRP(mg/L)	TNF-α(μg/L)
治疗组	治疗前	83.87±9.68	30.38±1.98	140.55±7.44	5.86±1.63	31.15±5.22
（n=39）	治疗后	45.62±7.85$^{*\triangle}$	37.85±3.85$^{*\triangle}$	162.85±9.36$^{*\triangle}$	1.26±0.35$^{*\triangle}$	15.33±3.15$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	84.52±9.23	30.54±2.12	141.31±8.21	5.78±1.44	31.45±5.65
（n=42）	治疗后	59.73±8.44*	33.42±2.63*	151.84±8.87*	2.85±0.59*	22.06±4.29*

表5 两组治疗前后免疫球蛋白、补体C3、C4水平比较（g/L，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	IgA	IgG	IgM	C3	C4
治疗组	治疗前	3.18±1.15	15.83±2.06	0.88±0.15	1.05±0.24	0.22±0.02
（n=39）	治疗后	2.42±0.44$^{*\triangle}$	13.22±1.14$^{*\triangle}$	1.25±0.23$^{*\triangle}$	1.65±0.31$^{*\triangle}$	0.30±0.05$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3.20±1.03	15.87±1.68	0.89±0.18	1.08±0.22	0.21±0.03
（n=42）	治疗后	2.81±0.89*	14.19±1.25*	1.04±0.20*	1.34±0.28*	0.26±0.03*

2.3 两组并发症发生率比较 见表6。两组头晕、腹泻、肝功能异常等并发症发生率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表6 两组并发症发生率比较（n）

组 别	n	头晕	腹泻	肝功能异常	总发生（%）
治疗组	38	0	2	1	3（7.89）
对照组	42	1	2	1	4（9.52）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

脑梗死起病急，病情发展快，患者的脑血液供应障碍可导致脑组织的缺血缺氧性坏死而出现神经功能缺损，具有较高的发病率、致残率和致死率[10-11]。本研究亦关注急性脑梗死患者的神经功能缺损状况，研究结果显示，急性脑梗死患者治疗前的NIHSS评分平均在22分左右，MMSE评分较低，MoCA评分多数在20分以下，急性脑梗死患者中多数为中度脑梗死，部分患者为中重度或重度脑梗死，这与李泽禹[12]和沐榕等[13]研究结论一致，其神经功能损伤明显，认知功能亦受到明显的影响，需及时有效的治疗。

急性脑梗死的治疗以抗血小板聚集、改善脑循环、营养神经、调脂以及基础疾病控制等为主，但其治疗效果不够理想，部分患者治疗后可出现肢体功能障碍而严重影响其生活质量[14]。近年来中医药在急性脑梗死等心脑血管疾病的治疗干预中应用不断增加，且已有多个研究证实中医药辅助治疗急性脑梗死可取得更佳的疗效[15]。急性脑梗死属于中医学的“中风”范畴，其主要病因为人体年老体虚而气血津液的运行缓慢，津凝而为痰，血滞而为瘀，气虚痰瘀互阻，脑络痹阻，从而导致中风的发生，因此，其急性期治疗应以化痰通络为主，而加味化痰通络汤在急性脑梗死治疗中可取得良好的效果[16-17]。本研究亦在常规治疗干预和他汀类调脂的基础上，采用加味化痰通络汤连续治疗急性脑梗死2周，结果显示该方案可有效降低患者的NIHSS评分及提高MMSE评分、MoCA评分，提高治疗效果，改善神经功能缺损症状和认知功能状况，且治疗期间头晕、腹泻、肝功能异常等并发症的发生并未增加，是急性脑梗死安全有效的治疗方案。炎症反应为机体防御损伤机制，脑梗死的发病机制为脑缺血后炎症反应过程，脑梗死后脑组织局部缺血缺氧可引发内皮细胞以及白细胞激活，从而促进促炎因子的产生和导致免疫炎症反应，其血脑屏障破坏和渗透性增加，可导致免疫紊乱，加之卒中后免疫抑制，其免疫和炎症指标均可相应地出现明显变化，而IL-6、IL-8、IL-10、hs-CRP、TNF-α等均为常用炎症评估指标，而免疫球蛋白水平以及补体C3、C4等可体现机体免疫状况[18-20]。本研究关注急性脑梗死患者的免疫炎症状况，研究结果显示，相对于常规治疗和他汀类调脂干预，联合加味化痰通络汤治疗可有效降低血清IL-6、hs-CRP、TNF-α、IgG、IgA水平而提高血清IL-8、IL-10、C3、C4、IgM水平，改善机体免疫状况，从而改善病情。其机制可能是：在常规抗凝、调脂等改善脑循环，保障脑组织供血供氧充足的基础上，神经营养干预可促进神经功能恢复，加之加味化痰通络汤中的茯神、白术、半夏等健脾燥湿，解除痰液滋生问题，石菖蒲化湿豁痰，丹参和川芎活血化瘀，地龙清热通络，鸡血藤舒筋活络，生黄芪、党参补中益气，炙甘草益气滋阴、通阳复脉，诸药合用可清热化风、活血通络，有助于改善血脑屏障情况及其相关免疫紊乱，降低炎症反应，减少免疫抑制对感染率风险增加效应，减少感染相关疗效和预后不良影响，从而有效改善急性脑梗死病情，改善神经功能缺损状况[21-22]。

综上所述，通过加味化痰通络汤联合阿托伐他汀治疗可安全有效提高气虚痰瘀互阻证之脑梗死疗效，并改善患者的免疫炎症状况、神经功能恢复状况和认知功能，具有良好的可行性和安全性。然本研究的样本选取具有一定的地域限制，且治疗观察时间偏短，明确加味化痰通络汤联合他汀药物治疗的效果及其对气

虚痰瘀互阻证之脑梗死的免疫炎症和神经功能的近远期影响尚需多中心的长期研究观察。

参 考 文 献

[1] Tanahashi N, Yamaguchi T, Awano H, et al. Outcome of acute ischemic stroke after the treatment with edaravone and 0.6 mg/kg alteplase in japanese patients with diabetes[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(5): 1302-1310.

[2] Zhang F, Yan C, Wei C, et al. Vinpocetine inhibits NF-κB-dependent inflammation in acute ischemic stroke patients[J]. Transl Stroke Res, 2018, 9(2): 174-184.

[3] 李博文. 加味化痰通络汤对急性脑卒中患者血清炎症因子及神经功能的影响[J]. 华夏医学, 2019, 32(5): 64-67.

[4] 魏玉玲, 刘松年, 席佳佳. 加味化痰通络汤联合西药治疗中风病风痰瘀阻证疗效及对患者神经功能的影响研究[J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 434-436.

[5] 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2010[J]. 中华神经科杂志, 2010, 56(2): 146-153.

[6] 郑海建, 刘广岚, 秦华, 等. 急性脑梗死患者血浆CD147水平与神经功能缺损程度的关系[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2020, 27(2): 140-142, 150.

[7] 孙胜楠, 徐耀, 马灿灿, 等. 急性缺血性脑卒中后认知障碍患者精神行为症状的特征性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(4): 348-351.

[8] 路蔚, 陈金来, 刘怀翔. 亚甲基四氢叶酸还原酶C677T基因突变的脑梗死患者轻度血管性认知功能障碍发病情况研究[J]. 中华老年医学杂志, 2017, 36(6): 608-612.

[9] 卫家芬, 徐雪明, 邓小玲, 等. 龙生蛭胶囊联合丁苯酞治疗脑梗死的临床疗效及对血清炎症因子的影响[J]. 山西医药杂志, 2019, 48(16): 1954-1957.

[10] Naganuma M, Inatomi Y, Nakajima M, et al. Associations between uric acid level and 3-month functional outcome in acute ischemic stroke patients treated with/without edaravone[J]. Cerebrovasc Dis, 2018, 45(3-4): 115-123.

[11] 任青青, 钱伟东. 急性脑梗死患者外周血Th17、Treg及Th17/Treg的变化及临床意义研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(10): 1681-1683, 1710.

[12] 李泽禹. 加减化痰通络汤联合疏血通注射液治疗脑梗死的临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(5): 63-64.

[13] 沐榕, 许剑雄, 薛捷红, 等. 针刺加麦粒灸对急性脑梗死患者血清IL-10、IL-18及免疫球蛋白的影响[J]. 福建中医药, 2018, 49(6): 25-27.

[14] 冯声涛. 中西医结合治疗急性脑梗死38例[J]. 实用中医内科杂志, 2008, 22(1): 52.

[15] 李泉, 陈国宁, 周晓晖. 加味化痰通络汤对风痰瘀阻型缺血性中风患者神经功能及血清炎性因子的影响[J]. 中国药业, 2019, 28(18): 32-34.

[16] 熊勋波, 成祥林, 向明清, 等. 加味化痰通络汤治疗脑梗死风痰瘀阻证临床研究[J]. 中医学报, 2015, 30(8): 1202-1204.

[17] 王中雨. 中西医结合治疗脑卒中风痰瘀阻型临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(2): 188-189.

[18] Jayaraj RL, Azimullah S, Beiram R, et al. Neuroinflammation: friend and foe for ischemic stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 142.

[19] 黄丹华, 孙达. 依达拉奉对急性脑梗死患者炎症因子的影响[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4808-4811.

[20] 曾喜, 李岫, 刘红兵, 等. 全身免疫炎症指数预测卒中相关性肺炎[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(3): 222-226.

[21] 高峰, 张耀升, 李帅, 等. 加味化痰通络汤对中风患者神经功能及中医证候的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(2): 41-42.

[22] 丁亮吾. 加服加味化痰通络汤治疗缺血性中风58例[J]. 广西中医药, 2019, 42(1): 47-48.

（收稿日期2020-11-18）

筋骨平衡推拿法治疗神经根型颈椎病的疗效观察

郭志彬　谭啟恩　李冠彦　李明明　莫华勇
（广东省佛山市中医院，广东 佛山 528000）

中图分类号：R681.5+5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X(2021)06-1070-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.035

【摘要】 目的 观察筋骨平衡推拿法治疗神经根型颈椎病的临床疗效。**方法** 患者124例随机分为对照组与治疗组，对照组给予常规治疗，治疗组在对照组的基础上加用筋骨平衡推拿法，疗程均为7 d。比较两组的临床疗效，分析治疗前后的田中靖久20分法、数字评估量表(NRS)、颈椎功能障碍指数表(NDI)、颈椎病临床评估量表(CASCS)、颈椎生理曲度以及血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)的变化。**结果** 治疗组总有效率为95.16%，高于对照组的83.87%($P<0.05$)；两组治疗后田中靖久20分法评分、CASCS评分、颈椎生理曲度均较治疗前明显升高($P<0.05$)，且治疗组明显高于对照组($P<0.05$)；两组治疗后NRS评分、NDI评分及血清TNF-α、IL-1β、IL-6含量均较治疗前明显降低($P<0.05$)，且治疗组明显低于对

照组($P<0.05$)。**结论** 筋骨平衡推拿法治疗神经根型颈椎病可以提高临床疗效,缓解症状,改善颈椎功能,恢复颈椎生理曲度,抑制炎症反应。

【关键词】 神经根型颈椎病 筋骨平衡 推拿 疗效

颈椎病是颈椎退行性疾病,发病率约为15%,神经根型颈椎病(CSR)是其最常见的类型,占60%[1]。CSR是由于颈椎间盘退行性病变,引起颈椎生理曲度改变,颈椎不稳、韧带松动、椎间孔狭窄、无菌性炎症、软组织刺激或压迫颈神经根,从而产生颈肩放射性疼痛、麻木、颈椎功能障碍等症状或体征,严重者可出现肌肉萎缩、肌力下降[2]。随着手机、电脑普及及运动减少,我国CSR发病率呈现明显上升趋势,且发病趋向年轻化[3]。现代医学治疗CSR主要以手术治疗和保守治疗为主,手术治疗创伤大、风险高,仅在少数具有明显适应证患者进行,保守治疗以物理疗法、抗炎镇痛为主,虽然可以缓解症状,但是病情控制不理想,长期应用存在疗效不理想、易反复发作等问题[4]。CSR属于中医学"痹证""项强"等范畴,中医学"骨正筋柔"平衡状态是维系脊柱正常生理功能的基础,而"筋出槽,骨错缝"的筋骨失衡病理状态是CSR发生的内在基础。因此,治疗CSR应以恢复筋骨平衡的生理状态为主。佛山市中医院推拿科将筋骨平衡推拿手法应用于治疗CSR患者,取得了良好的疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 *病例选择* 诊断标准:参考《颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识(2018)》[5]中CSR的诊断标准,经X线和MRI确诊。纳入标准:符合诊断标准;急性期,病程≤3 d;年龄18~65岁;对本研究知情同意。排除标准:合并颈椎椎体结核、颈椎恶性肿瘤、椎管狭窄、椎管占位性病变、颈椎外伤等颈椎严重疾病者;合并交感神经型、椎动脉型、脊髓型等其他类型颈椎病者;精神障碍或言语失常者;妊娠或哺乳期妇女;合并糖尿病周围神经病变、脑梗死等周围神经损伤者;合并严重的肝肾功能不全、心肺功能不全、血液、免疫系统等疾病者;CSR具有手术适应证者;既往接受过颈椎手术者;非颈椎病引起的颈肩部疼痛、麻木者。脱落或剔除标准:要求退出本试验者;发生严重不良反应,不适宜继续接受治疗者;病情恶化者,需要接受手术治疗或其他治疗者;各种原因的失访者;在试验期间接受其他影响疗效判断的治疗者。

1.2 *临床资料* 纳入2019年3月至2020年9月佛山市中医院推拿科收治的CSR患者124例,按照SPSS 26.0软件生成的随机数字表分为对照组与治疗组各62例。对照组男性39例,女性23例;年龄35~64岁,平均(45.97±5.19)岁;病程1~3 d,平均(1.65±0.42) d;累及节段:单节段28例,双节段19例,三节段15例。治疗组男性37例,女性25例;年龄38~65岁,平均(43.28±4.75)岁;病程1~3 d,平均(1.82±0.51) d;累及节段:单节段30例,双节段20例,三节段12例。两组临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准通过。

1.3 *治疗方法* 对照组患者予以常规治疗。1)牵引:患者取坐位,颈部与躯干纵轴成前倾15~20°,牵引物重量为体质量的1/12~1/14,牵引的同时进行颈背部肌肉锻炼,每天牵引1次,每次20 min。2)抗炎镇痛:依托考昔(Frosst lberica SA,批号2018354)口服,每次30 mg,每天1次。3)营养神经:甲钴胺分散片(江苏四环生物制药有限公司,批号20190148)口服,每次0.5 mg,每天3次。观察组患者在对照组的基础上加用筋骨平衡推拿法。1)探寻阳性反应点:用两手拇指指腹缓慢推移,对颈项部两侧的棘突、横突、关节突及脊柱附近的软组织进行触诊,用力由浅入深、由轻至重、自上而下,寻找阳性反应点(压痛点),进而判断疾病的部位和脏腑功能变化。松肌理筋:医师坐于患者后方,嘱其放松肌肉,揉捏患者颈部两侧肌肉、韧带,同时令颈部做被动旋转屈伸动作8 min,颈部施以一指禅推法、弹拨法4 min,项背部施以掻法、提拿、按揉5 min,在筋肉痉挛或结节处交替使用按揉法、弹拨法4 min,在双侧风池穴、夹脊穴、肩井穴、天宗穴等交替使用点穴、按揉法6 min,向上托举颈椎并且沿督脉和两侧膀胱经推抹5次,最后叩击肩背部、上肢并且用手法快速擦热项背部共1 min。2)手法整脊:针对阳性点,采用定点侧扳复位法进行复位,以听到弹响声或掌下有移动感为宜,诊查阳性点消失或减弱。以上手法每次30 min,每天1次。连续治疗7 d。

1.4 *观察指标* 1)田中靖久20分法[6]:采用田中靖久颈椎病症状量表20分法评价患者的症状、体征、工作能力及手功能,总分20分,分数越低,症状越严重。2)数字评估量表(NRS)[7]:NAR量表总分0~10分,0表示无痛,10表示剧痛,分数越高,疼痛越严重。3)颈椎功能障碍指数表(NDI)[8]:NDI量表从疼痛、生活、提物、阅读、头痛、集中注意力、工作、开车、睡眠、娱乐10项评价对生活的影响,每项按照从轻至重评为0~5分,分数越高,颈椎功能障碍越严重。4)颈椎病临床评估量表(CASCS)[9]:CASCS量表是我国学者制定的,从症状、体征以及对学习、工作和生活的影响3方面评价CSR的病情变化,分数越高,病情改善越好。5)颈椎生理曲度:患者拍摄颈椎侧位片,并且采用Borden氏测量法[10]测量患者的颈椎生理曲度。6)实验室指标:检测患者血清中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介

素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)的含量。

1.5　疗效标准　显效:症状和阳性体征基本消失,无疼痛,可正常生活并胜任工作。有效:症状和体征明显改善,无明显疼痛,可以进行一般劳作。无效:症状和体征无改善甚或加重[11]。

1.6　统计学处理　应用SPSS16.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组临床疗效比较　见表1。治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
治疗组	62	32	27	3	59(95.16)$^{\triangle}$
对照组	62	21	31	10	52(83.87)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.2　两组治疗前后田中靖久20分法评分、NRS、NDI、CASCS评分及颈柱生理曲度比较　见表2。治疗后,两组田中靖久20分法评分、CASCS评分、颈椎生理曲度均高于治疗前($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$);NRS评分、NDI评分均低于治疗前($P<0.05$),治疗组显著低于对照组($P<0.05$)。

表2　两组治疗前后田中靖久20分法评分、NRS、NDI、CASCS评分及颈椎生理曲度比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	田中靖久20分法(分)	NRS(分)	NDI(分)	CASCS(分)	颈椎生理曲度(mm)
治疗组	治疗前	13.12±2.49	7.01±1.82	12.34±2.26	38.67±5.27	5.82±0.53
(n=62)	治疗后	18.67±3.35$^{*\triangle}$	1.25±0.18$^{*\triangle}$	1.84±0.43$^{*\triangle}$	54.39±6.13$^{*\triangle}$	9.26±0.74$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	12.38±2.61	6.72±1.54	11.96±2.51	40.38±6.59	5.69±0.67
(n=62)	治疗后	15.64±3.12*	2.68±0.54*	4.12±0.81*	46.97±5.16*	7.85±0.81*

注: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TNF-α、IL-1β、IL-6含量比较　见表3。治疗后,治疗组血清TNF-α、IL-1β、IL-6含量均明显低于对照组和治疗前($P<0.05$),对照组血清TNF-α、IL-1β、IL-6含量明显低于治疗前($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后血清TNF-α、IL-1β、IL-6含量比较(ng/mL,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	TNF-α	IL-1β	IL-6
治疗组	治疗前	16.25±2.84	7.95±1.08	34.58±5.86
(n=62)	治疗后	3.68±0.71$^{*\triangle}$	2.32±0.36$^{*\triangle}$	11.34±2.13$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	15.67±3.15	8.64±1.12	36.15±6.17
(n=62)	治疗后	6.76±1.65*	4.13±0.51*	19.43±2.25*

3　讨　论

CSR是颈神经根受到刺激或压迫的临床综合征,主要表现为颈、肩、上臂酸麻胀痛,皮肤感觉异常、肌力下降、活动障碍等。CSR主要是由于颈椎间盘退行性病变或慢性劳损等引起颈椎及其周围软组织改变,刺激或压迫神经根所致。而随着社会的发展,长时间低头伏案工作、使用电脑、智能手机等引起颈椎周围软组织静力性损伤,软组织对骨的束缚减弱,骨力线改变,导致颈椎病呈现年轻化趋势,并且伴生理曲度的改变。

CSR属于中医学“痹证”“项强”等范畴,筋骨是人体保持动态平衡的运动系统的总称。《灵枢·经脉》曰“骨为干,脉为营,筋为刚,肉为墙”,指出了骨是脊柱的静力性平衡结构,筋是脊柱的动力性平衡,筋骨之间相互依存、互为根本的动态平衡关系。《素问·五脏生成》曰“诸筋者皆属于节”“筋主束骨而利关节也”,提出了“筋束骨、骨强筋”的动态平衡关系。筋病必伤及骨,骨病必伤及筋。“骨正筋柔”平衡状态是维系脊柱正常生理功能的基础,而“筋出槽,骨错缝”的筋骨失衡病理状态是CSR发生的内在基础[12-13]。因此,治疗上应恢复筋骨的动态平衡。颈项僵硬、疼痛属于CSR早期“筋出槽”范畴。筋骨平衡推拿手法是在筋骨平衡理论指导下制定而成,掻法、拿捏、一指禅、弹拨法、叩击、按揉、点按等松肌理筋类手法可以缓解肌肉痉挛,松解颈神经根与周围软组织粘连,调节颈部静息状态下的张力,保证筋主束骨的功能,纠正“筋出槽”的病理状态[14]。同时松肌理筋类手法促进局部血液循环,预防骨质增生,防止CSR进展。而“骨缝开错”直接导致根型症状的发生,手法整脊首先在颈项部寻找阳性点施以扳复位以纠正颈椎椎体小关节错位,恢复椎间孔的正常状态,减少颈神经根压迫,恢复椎体排列正常生理状态,纠正“骨错缝”的病理状态[15]。因此,筋骨平衡推拿法可以恢复CSR患者筋骨平衡状态,以达到缓解症状、治疗疾病的目的。本研究结果显示,治疗7 d后治疗组总有效率明显高于对照组。这与沈羽思等[16]的报道相符合,提示筋骨平衡推拿法可以提高疗效,这可能与推拿纠正颈椎椎体紊乱位置、解除软组织痉挛、解除粘连、促进血液循环等密切相关。研究结果还显示,治疗后治疗组NRS、NDI评分均明显低于对照组,田中靖久20分法、CASCS评分、颈椎生理曲度均明显高于对照组。这与丁诤等[17]研究结果一致,提示胫骨平衡推拿法可以缓解疼痛,改善颈椎功能,改善生活质量,恢复颈椎生理曲度。这可能与疏通经络,行气止痛,促进血液循环,清除损伤部位酸性致痛代谢产物,改善局部内环

境，恢复颈椎与软组织的力学关系，解除颈神经根与突出物的压迫关系密切相关。

化学性神经根炎学说认为炎性细胞因子引起血管通透性增加，神经根组织水肿，进而神经根局部缺血、缺氧，导致神经根激惹而产生疼痛、麻木等感觉。TNF-α可以引起神经根髓鞘损伤，轴突变性，影响神经传导功能[18]。IL-1β可以导致颈椎椎体关节炎性损伤，并且可以刺激TNF-α和IL-6分泌，引起椎体局部炎症瀑布级联反应，加重椎体损伤。IL-6可以直接引起神经根炎性损伤，并且与疼痛程度呈正比[19]。本研究结果显示，治疗7 d后治疗组血清TNF-α、IL-1β、IL-6含量明显低于对照组。这与李明礼等[20]结果相符合，提示筋骨平衡推拿法可以抑制炎症反应。这可能与其促进局部血液循环，加快炎性物质吸收，抑制无菌性炎症，改善局部内环境密切相关。

综上所述，筋骨平衡推拿法治疗CSR可以提高临床疗效，缓解症状，改善颈椎功能，恢复颈椎生理曲度，抑制炎症反应。

参 考 文 献

[1] Salemi G, Savettieri G, Meneghini F, et al. Prevalence of cervical spondylotic radiculopathy: a door-to-door survey in a Sicilian municipality [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2010, 93(2-3): 184-188.

[2] Melbye M. Diagnosis and physical therapy evaluation of cervical radiculopathy[J]. Retour Au Numéro, 2018, 18(194): 16.

[3] 孙震，雷立健，刘鹏，等. 大学生群体颈椎健康状况及影响因素分析[J]. 中国学校卫生，2019，40(4)：631-633.

[4] 瞿强. 神经根型颈椎病的治疗研究进展[J]. 医学理论与实践，2020，33(3)：377-378，384.

[5] 中华外科杂志编辑部. 颈椎病的分型、诊断及非手术治疗专家共识(2018)[J]. 中华外科杂志，2018，56(6)：401-402.

[6] 王泽茂，李春根，牟明威. 经皮穿刺低温等离子髓核射频消融术治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 山东医药，2015，(48)：39-41.

[7] Hollis G, Westbury C. When is best-worst best A comparison of best-worst scaling, numeric estimation, and rating scales for collection of semantic norms[J]. Behavior Research Methods, 2018, 50(11): 2311-2317.

[8] 伍少玲，马超，伍时玲，等. 颈椎功能障碍指数量表的效度与信度研究[J]. 中国康复医学杂志，2008，23(7)：625-628.

[9] 张鸣生，许伟成，林仲民，等. 颈椎病临床评价量表的信度与效度研究[J]. 中华物理医学与康复杂志，2003，25(3)：151-154.

[10] 万超，沈惠良，刘钊. Borden氏法与Harrison氏法测量颈椎曲度的一致性比较[J]. 中国脊柱脊髓杂志，2012，22(1)：34-36.

[11] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994：209.

[12] 张帅攀，朱清广，孔令军，等. 基于“筋骨平衡”理论探讨推拿治疗颈椎病的生物力学内涵[J]. 时珍国医国药，2020，31(1)：160-162.

[13] 程永博，窦群立，陈瑞，等. “筋骨平衡”理论在推拿治疗神经根型颈椎病中的应用[J]. 中国中医急症，2020，29(9)：1686-1688，1692.

[14] 吴志伟，宋朋飞，朱清广，等. “筋骨平衡”理论在颈椎病推拿诊疗中的应用[J]. 中华中医药杂志，2018，33(8)：3399-3402.

[15] 李建垒，宋永伟. “筋骨平衡，气血为重”理论在肝肾亏虚型神经根型颈椎病中的应用探讨[J]. 中医药临床杂志，2020，32(4)：654-657.

[16] 沈羽思. 针灸联合推拿疗法治疗椎动脉型颈椎病疗效及对患者血流动力学的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(35)：3951-3954.

[17] 丁诤，曾光. 深刺大椎穴联合整脊推拿治疗神经根型颈椎病临床研究[J]. 中医学报，2018，239(4)：173-178.

[18] 潘胜莲，郑士立，周夏慧，等. 针刺联合颈痛颗粒治疗神经根型颈椎病及对患者IL-6，TNF-α，IL-1β和血液流变学指标的影响[J]. 中国针灸，2019，375(12)：26-30.

[19] 陈霞，粟胜勇，黄云龙，等. 基于JAK-STAT/SOCS信号通路交互作用探讨"调气"电针对神经根型颈椎病大鼠的镇痛作用机制[J]. 时珍国医国药，2018，29(3)：733-736.

[20] 李明礼，张晓贝，谢磊，等. 深刺针法联合手法推拿治疗神经根型颈椎病疗效及对实验室指标水平的影响[J]. 安徽医药，2020，24(5)：881-884.

（收稿日期2020-11-17）

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

三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减对肺心病急性发作期患者血液流变学指标及血管内皮功能的影响

陈　蕾[1]　朱百科[1]　马　冲[2△]
（1.山东省立第三医院，山东 济南 250031；2.山东中医药大学第二附属医院，山东 济南 250001）

中图分类号：R541.5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2021）06-1074-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.036

【摘要】　目的　观察三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减对肺心病急性发作期患者血液流变学指标及血管内皮功能的影响。**方法**　采用随机数字表法将本院自2019年1月至2020年1月收治的86例肺心病急性发作期患者随机分为两组各43例，对照组给予西医常规内科治疗，观察组在对照组治疗基础上给予三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减治疗，两组均治疗2周。观察两组治疗前后临床症状评分、血液流变学指标及血管内皮功能指标的改善状况，比较统计两组患者治疗期不良反应及临床疗效。**结果**　观察组治疗后总有效率为93.02%，明显高于对照组的74.42%（$P<0.05$）；两组治疗后咳嗽、喘促、咯痰、胸闷症状评分均明显下降（$P<0.05$），且观察组下降更为明显（$P<0.05$）；两组治疗后全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原均明显下降（$P<0.05$），且观察组下降更为明显（$P<0.05$）；两组治疗后NO/ET-1指标均明显上升（$P<0.05$），且观察组上升更为明显（P<0.05）；两组TXB2/6-Keto-PGF1α指标均明显下降（$P<0.05$），且观察组下降更为明显（$P<0.05$）；两组治疗期间均未出现任何不良反应。**结论**　三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减能够调节肺心病急性发作期患者血管内皮功能，改善患者血液高黏状态，缓解主要临床症状，疗效确切。

【关键词】　肺心病急性发作期　三拗汤　瓜蒌薤白半夏汤　血液高凝状态　血液流变学　血管内皮功能

肺心病是指由肺组织、肺动脉血管、胸廓等慢性病变引起肺组织功能和结构受损，进而导致肺循环阻力升高，产生肺动脉高压，伴或不伴右心衰竭的一类心脏病。近年来随着人口老龄化和环境污染的日趋严重，本病发病率和死亡率呈逐年增加的趋势，严重危害人类的身体健康和生命安全。研究发现[1-3]，肺心病急性发作期存在明显的血液流变学异常和血管内皮功能损伤，而凝血功能紊乱、微循环障碍又会进一步加重肺动脉高压，导致心肺功能受损程度日趋严重。目前，西医治疗肺心病急性发作期在改善通气功能和抗感染方面疗效显著，但主要依靠大剂量的抗生素和化痰剂，易出现细菌耐药性和较多的不良反应，且其对患者血气指标和血管内皮功能的改善效果较差[4]。近年来中医药对肺动脉高压和肺心病的研究取得了很大进步，其通过扩张肺血管、对抗肺动脉平滑肌细胞与成纤维细胞增殖、抑制血栓形成及保护肺血管内皮功能等机制发挥逆转肺动脉高压和改善心肺功能的治疗作用[5]。本研究以三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减联合西医基础治疗对肺心病急性发作期进行治疗，重点观察综合治疗方案对患者血液流变学和血管内皮功能的影响。现报告如下。

△通信作者（电子邮箱：13573146123@139.com）

1　资料与方法

1.1　病例选择　西医诊断符合《内科学》对肺心病急性发作期的规定[6]。中医诊断符合文献[7]中痰浊壅肺证的辨证。纳入标准：年龄40~80岁；处于急性发作期，病程在72 h内；心功能NYHA分级为Ⅱ~Ⅳ级；患者本人或家属签署的书面知情同意书。排除标准：肺心病缓解期患者；由非慢性支气管炎疾病引起的肺心病者；合并严重的肝肾功能障碍以及内分泌代谢系统、血液系统和中枢神经系统等严重病变者；入院后发生休克、昏迷、肺栓塞、消化道出血、肺性脑病等恶性并发症者，并预计在入院后24 h内发生死亡者；近2周内未采用抗凝治疗者；对本研究涉及药物过敏者；哺乳期及妊娠期女性；合并严重的精神病患者。

1.2　临床资料　选择2019年1月至2020年1月在本院住院治疗的肺心病急性发作期患者86例，采用随机数字表法分为两组各43例。观察组男性29例，女性14例；年龄45~80岁，平均（65.91±5.52）岁；急性发作期病程7~71 h，平均（33.30±6.81）h；病情严重程度为轻度13例，中度22例，重度8例；心功能NYHA分级为Ⅱ级12例，Ⅲ级25例，Ⅳ级6例。对照组男性28例，女性15例；年龄46~78岁，平均（65.54±5.83）岁；急性发作期病程6~68 h，平均（32.80±6.74）h；病情严重程度为轻

度15例，中度22例，重度6例；心功能NYHA分级为Ⅱ级11例，Ⅲ级27例，Ⅳ级5例。两组患者基线资料比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）。本研究通过医院伦理委员会的审核。

1.3 治疗方法 对照组采用西医常规治疗方案：持续低流量吸氧；纠正水/电解质紊乱；头孢哌酮舒巴坦钠（苏州东瑞制药有限公司，国药准字H20013055，规格1.0 g）2.0 g入液静滴，每日2次；左氧氟沙星注射液（扬子江药业集团有限公司，国药准字H19990324，规格2 mL∶0.1 g）0.3 g静滴，每日2次；口服盐酸氨溴索片（扬州市三药制药有限公司，国药准字H20000280，规格30 mg/片）30 mg，每日2次；交替口服螺内酯片和呋塞米片：螺内酯片（江苏正大丰海制药有限公司，国药准字H32020077）10 mg，隔日1次；呋塞米片（广东九连山药业有限公司，国药准字H44022210）20 mg，隔日1次。口服单硝酸异山梨酯片（鲁南贝特制药有限公司，国药准字H10940039，规格20 mg）20 mg，每日3次。观察组在对照组治疗基础上给予三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减：全瓜蒌、桔梗各30 g，麻黄、薤白、法半夏各15 g，杏仁12 g，甘草10 g。水煎收汁450 mL，饭后30 min温服，每次150 mL。两组以2周为1个疗程。

1.4 观察指标 1）临床症状评分[8]：对患者治疗前后咳嗽、喘促、咯痰、胸闷等主要症状进行量化评分，按照症状轻重分别以0分为无症状，2分为轻度症状，4分中度症状，6分重度症状。2）血液流变学指标检测：采集患者治疗前后晨起空腹外周静脉血3 mL，加入肝素抗凝后，采用全自动血液流变检查仪测定全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原等指标。3）血管内皮指标检测：采集患者治疗前后晨起空腹外周静脉血5 mL，离心分离血浆，采用亚硝酸还原酶法检测血浆一氧化氮（NO），放射免疫法检测内皮素-1（ET-1）、血栓素B2（TXB2）/6-酮-前列腺素F1α（6-Keto-F1α）。4）安全性分析：统计患者治疗期间不良反应发生状况。

1.5 疗效标准[8] 显效：心功能提高2级，血气分析指标PaO_2提高至15 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa），$PaCO_2$指标降低3 mmHg以上，日常生活功能不受影响，主要临床症状及体征积分降低≥75%。好转：心功能提高1级，血气分析指标PaO_2提高10 mmHg，$PaCO_2$指标降低不足3 mmHg，日常生活功能受一定影响，主要临床症状及体征积分降低≥30%，<75%。无效：心功能未得到任何改善，甚至出现恶化，主要临床症状及体征积分降低<30%。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1。结果显示观察组总有效率为93.02%，对照组为74.42%，两组总有效率比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 两组临床疗效比较（n）

组 别	n	显效	好转	无效	总有效（%）
观察组	43	21	19	3	40（93.02）$^{\triangle}$
对照组	43	15	17	11	32（74.42）

注：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2。结果显示两组治疗后咳嗽、喘促、咯痰、胸闷症状评分均明显下降（$P<0.05$），且与对照组比较，观察组下降更为明显（$P<0.05$）。

表2 两组治疗前后临床症状评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	咳嗽	喘促	咯痰	胸闷
观察组	治疗前	4.07±0.52	3.91±0.50	3.95±0.49	3.76±0.42
（n=43）	治疗后	0.85±0.12$^{*\triangle}$	0.79±0.09$^{*\triangle}$	0.82±0.13$^{*\triangle}$	0.93±0.11$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	3.93±0.56	4.02±0.46	3.88±0.45	3.85±0.46
（n=43）	治疗后	1.87±0.27*	2.10±0.33*	2.04±0.32*	1.78±0.25*

注：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 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表3。结果显示两组治疗后全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原均出现明显下降（$P<0.05$），且与对照组比较，观察组下降更为明显（$P<0.05$）。

表3 两组治疗前后血液流变学指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	全血高切还原黏度（mPa·s）	全血低切还原黏度（mPa·s）	红细胞聚集指数	纤维蛋白原（g/L）
观察组	治疗前	8.31±0.93	40.20±5.12	8.81±0.96	4.16±0.56
（n=43）	治疗后	5.17±0.64$^{*\triangle}$	31.55±4.23$^{*\triangle}$	4.26±0.52$^{*\triangle}$	2.85±0.37$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	8.23±0.97	38.87±5.03	8.73±1.03	4.08±0.51
（n=43）	治疗后	6.45±0.76*	34.62±3.56*	6.09±0.71*	3.09±0.43*

2.4 两组治疗前后血管内皮功能指标比较 见表4。结果显示两组治疗后NO/ET-1指标均出现明显上升（$P<0.05$），且与对照组比较，观察组上升更为明显

表4 两组治疗前后血管内皮功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	NO/ET-1	TXB2/6-Keto-PGF1α
观察组	治疗前	0.23±0.05	3.63±0.54
（n=43）	治疗后	0.81±0.10$^{*\triangle}$	1.07±0.23$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	0.27±0.03	3.71±0.59
（n=43）	治疗后	0.62±0.07*	1.72±0.27*

（$P<0.05$）；两组TXB2/6-Keto-PGF1α指标均出现明显下降（$P<0.05$），且与对照组比较，观察组下降更为明显（$P<0.05$）。

2.5　两组安全性分析　治疗期间，两组患者血尿常规、肝肾功能未出现异常，均未出现明显不良反应。

3　讨　论

肺心病是众多肺系疾病的发展终点，其起病缓慢，病程迁延，病情反复发作，常因急性呼吸道感染而诱发，严重降低患者生存质量。肺动脉高压是肺心病的重要病理基础，持续肺动脉压力升高会引起右心失代偿，加速右心室功能衰竭的发生。另外，反复发作的支气管炎与慢性缺氧不仅严重损害心肺功能，还会引起肺性脑病、消化道出血、心律失常、弥漫性血管内凝血、休克等全身多系统不良反应[9]。目前西医对肺心病急性加重期的治疗原则表现为积极控制感染、预防呼吸衰竭和心力衰竭、逆转肺动脉压及预防并发症发生，治疗方法主要包括抗感染、利尿、强心、解痉平喘、化痰止咳等。上述治疗方法虽能暂时缓解急性期临床症状，但不能减少急性加重发作次数，且大量使用抗生素会引起细菌耐药，反复使用利尿剂会引起电解质紊乱和酸碱失衡[10-11]。而中医药治疗能够提高患者机体免疫力，有助于减少急性加重的发作次数，改善患者心肺功能。

肺心病归属中医学“肺胀”“喘证”“痰饮”等范畴，急性发作期以邪实为主要致病因素，病灶主要位于肺，还涉及肾和脾。本病病机主要表现为痰浊蕴肺，肺气闭郁，治疗应以止咳化痰、宣肺平喘为基本治法。三拗汤首载于《太平惠民和剂局方》，由麻黄、甘草、杏仁组成，麻黄苦辛而温，能开腠发汗，祛除体表风寒，并能宣肺平喘，宣发肺部闭郁之气；杏仁苦，微温，可降利肺气，与麻黄一宣一降，功能促进肺气宣降功能恢复正常；甘草祛痰、止咳、润肺，既能调和麻黄、杏仁之宣降功能，又能平缓麻黄峻烈的药性，祛邪而不伤正。三药配伍，共奏宣肺平喘、止咳化痰、驱散风寒之功。瓜蒌薤白半夏汤首载于《金匮要略》，由全瓜蒌、薤白、法半夏组成，用于痰浊壅盛所致的胸痹，本研究取其宽胸祛痰、通阳散结之功。全瓜蒌甘寒，能化痰清肺、宽胸理气；薤白辛苦而温，能宽胸理气、通阳散结，与全瓜蒌配伍，能充分发挥散结、泄降之功；半夏辛而温燥，能化痰燥湿。另外，痰为阴浊，非温不化，薤白温燥，能显著增强化痰之功。3药合用，共奏宽胸理气、化痰清肺、通阳散结之功。本研究还加入桔梗宣利气机，泄降肺逆，排脓祛痰。纵观全方，散中有收，宣中有降，温中有泄，共奏止咳化痰、宣肺平喘之功。现代药理学研究表明，麻黄具有肾上腺素样作用，能够松弛支气管平滑肌痉挛状态，同时还具有抗凝血、改善血液流变性、镇咳、平喘的作用[12]；杏仁具有镇咳、平喘、镇痛、抗炎、抗血栓、调节机体免疫功能的作用[13]；瓜蒌具有扩张冠脉、对抗心肌缺血再灌注损伤、保护血管内皮功能、维持心脏功能、对抗血小板聚集、祛痰、镇咳、抗炎及增强机体免疫力的作用[14]；薤白能够通过抑制炎症反应缓解支气管平滑肌的痉挛状态，另外，薤白还具有抗血小板聚集和保护血管内皮功能的作用[15]；半夏具有良好的平喘、止咳、抗炎、镇静等作用[16]；桔梗具有抗炎、平喘、止咳、抗氧化、保护与修复肺组织损伤等作用[17]。

肺心病急性发作期患者因较长时间缺氧，导致其血液多呈现高凝状态，血液黏稠度增高后引起血液流变学指标异常，致使心肺功能日趋恶化[18]。本研究中，两组治疗后全血高切还原黏度、全血低切还原黏度、红细胞聚集指数、纤维蛋白原均出现明显下降，且观察组下降更为明显，说明三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减联合西医基础治疗能够有效改善肺心病急性发作期患者体内血液高凝状态，有助于纠正血液流变学指标异常。血管内皮细胞受损参与肺心病的发生与发展，其通过分泌活性物质参与调解肺血管收缩，影响纤溶和凝血过程[19]。本研究选择NO/ET-1和TXB2/6-Keto-PGF1α作为血管内皮功能的评价指标，该两项指标水平失衡与肺动脉高压形成及肺心病病情恶化具有密切的联系，具体表现为NO/ET-1降低和TXB2/6-Keto-PGF1α升高。结果显示，两组治疗后NO/ET-1指标均出现明显上升，TXB2/6-Keto-PGF1α指标均出现明显下降，且观察组变化更为明显，说明三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减联合西医基础治疗能够有效改善肺心病患者血管内皮功能，有助于抑制肺血管重构，阻止肺心病急性发作期病情恶化。肺心病急性发作期患者常因肺血管阻力和肺动脉压力升高而表现出咳嗽、喘促、咯痰、胸闷等症状。本研究中，两组治疗后咳嗽、喘促、咯痰、胸闷症状评分均明显下降，且观察组下降更为明显，进一步证实三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减方能够有效缓解肺心病急性发作期临床症状。另外两组治疗期间均未出现药物相关的不良反应，说明三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减联合西医基础治疗安全性较好。

综上所述，三拗汤合瓜蒌薤白半夏汤加减方治疗肺心病急性发作期疗效显著，能够有效缓解主要临床症状，阻止病情恶化，推测其机制可能与调节血管内皮功能和纠正血液流变学异常有关。

参　考　文　献

[1]　吴寿荣，刘光金，卢丽萍. 肺心病急性加重期患者血液流变学及凝血功能指标监测的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床，2017，24(8)：905-907.

[2]　何世聪. 川芎嗪联合低分子肝素钙对肺心病急性发作期患者血液流变学影响[J]. 内科，2012，7(3)：245-246.

[3]　柴树人，杜学宏，周晓青. 瓜蒌薤白半夏汤治疗慢性肺源性

心脏病急性发作期患者临床疗效观察[J]. 全科医学临床与教育,2017,15(5):519-521,524.
[4] 黄泽海. 中西医结合治疗慢性肺心病急性发作期患者的临床效果观察[J]. 临床合理用药,2019,12(1B):48-49.
[5] 康睿男,李宜珊,张舒婷,等. 中药在防治肺动脉高压中的作用及其研究进展[J]. 临床与病理杂志,2019,39(8):1790-1798.
[6] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社:2013:111.
[7] 中华中医药学会肺系病专业委员会. 慢性肺源性心脏病中医诊疗指南(2014版)[J]. 中医杂志,2014,55(6): 526-531.
[8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:60-65.
[9] 戴连英,赵彬,符春生. 补肺活血胶囊治疗慢性肺心病的临床效果[J]. 中国当代医药,2020,27(9):40-43.
[10] 赵承奉. 低分子肝素钙治疗肺心病并呼吸衰竭的临床价值研究[J]. 中国实用医药,2020,15(11):11-13.
[11] 刘守杰. 真武汤对加重期肺心病患者心肺功能及血液循环功能的影响[J]. 光明中医,2020,35(6):845-847.
[12] 姜雪,孙森凤,王悦. 麻黄成分及其药理作用研究进展[J]. 化工时刊,2017,31(5):28-31.
[13] 时登龙,刘代缓,曹喆,等. 苦杏仁药理作用及炮制工艺研究进展[J]. 亚太传统医药,2018,14(12):106-109.
[14] 和焕香,郭庆梅. 瓜蒌化学成分和药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药,2019,50(19):4808-4820.
[15] 乔凤仙,蔡皓,裴科,等. 中药薤白的研究进展[J]. 世界中医药,2016,11(6):1137-1140.
[16] 左军,牟景光,胡晓阳. 半夏化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(9):26-29.
[17] 左军,尹柏坤,胡晓阳. 桔梗化学成分及现代药理研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(1):113-116.
[18] 麦瑞林,程芬,叶观生,等. 复方丹参滴丸对慢性肺心病急性加重期患者内皮功能、pro-BNP及血液流变学的影响[J]. 中西医结合研究,2016,8(1):5-7.
[19] 邵峰. 加味二陈汤治疗肺心病急性加重期的临床疗效及对血浆内皮素和D-二聚体水平的影响[J]. 中医药信息,2017,34(4):56-59.

(收稿日期2020-09-21)

桑芩止咳汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期疗效及对氧化应激指标的影响

宋成涛 夏春苗 王 璟△
(山东省威海市胸科医院,山东 威海 264200)

中图分类号:R563.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1077-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.037

【摘要】 目的 观察桑芩止咳汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(AECOPD)的临床疗效及对氧化应激指标的影响并探讨其作用机制。**方法** 患者86例随机分为两组,对照组予西医常规治疗,联合组在对照组基础上加用桑芩止咳汤,疗程均为7 d。比较两组临床疗效、主要症状积分(咳嗽、咯痰、气短、胸闷)、氧化应激指标[血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)]。**结果** 联合组临床总有效率90.70%,明显高于对照组的69.77%($P<0.05$)。联合组治疗后3、7 d的咳嗽、咯痰、气短、胸闷症状评分明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后MDA水平较治疗前明显下降($P<0.05$),SOD水平较治疗前明显上升($P<0.05$),且联合组明显优于对照组($P<0.05$)。**结论** 芩止咳汤联合西医治疗AECOPD疗效良好,可改善临床症状和氧化应激水平。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病 急性加重期 桑芩止咳汤 临床疗效 氧化应激指标

慢性阻塞性肺疾病(COPD)以持续性、进行性气道受限为主要特征,临床症状多以咳嗽、咯痰、呼吸困难、气促等为主,当出现气候变化和机体抵抗力下降时则会引发患者出现COPD急性加重期(AECOPD),若不及时进行有效诊治,易出现呼吸道症状持续加重,导致患者并发呼吸衰竭,威胁患者生命健康[1-2]。目前治疗AECOPD主要采用糖皮质激素、支气管扩张剂、氧疗、抗生素等方法,虽能短时间内缓解患者支气管痉挛,改善气道炎症,但长期使用易产生依赖性,副作用明显[3-4]。近年来中医药在治疗AECOPD方面具有标本兼治、副作用小等优势,能够有效改善患者肺功能和临床症状[5],桑芩止咳汤由桑白皮汤化裁而来,具有宣肺降气、化痰止咳的功效[6]。因此本研究主要观察桑芩止咳汤联合西医治疗AECOPD的临床疗效及对氧化应激指标的影响。现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断参照《慢性阻塞

△通信作者(电子邮箱:songchengtao111@163.cm)

性肺疾病诊治指南(2013年修订版)》[7];中医诊断符合《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)》中痰热壅肺证的辨证诊断[8]。纳入标准:符合上述诊断标准;处于急性加重期;年龄40~75岁;肺功能分级为Ⅱ~Ⅲ级;签署知情同意书者。排除标准:处于COPD缓解期者;合并肝肾功能严重不全者;对本研究应用药物过敏者。

1.2　临床资料　选取2018年3月至2020年4月本院收治的86例AECOPD患者为研究对象,按照随机数字表法分为联合组与对照组各43例。联合组中男性25例,女性18例;年龄44~74岁,平均(57.21±8.34)岁;COPD病程3~14年,平均(10.17±1.33)年;肺功能分级:Ⅱ级23例,Ⅲ级20例。对照组中男性21例,女性22例;年龄41~74岁,平均(57.69±8.22)岁;COPD病程3~15年,平均(10.26±1.21)年;肺功能分级:Ⅱ级26例,Ⅲ级17例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　对照组患者根据GOLD指南[9]及专家共识予以持续低流量吸氧、抗炎、解痉平喘、经验性抗感染等西医常规治疗,联合组在对照组基础上予以桑芩止咳汤:桑白皮、黄芩、浙贝母、白前各10 g,鱼腥草15 g,紫苏子9 g,桔梗、姜半夏、甘草、陈皮各6 g。由本院药剂科提供免煎颗粒,每次1袋,每日2次,两组疗程均为7 d。

1.4　观察指标　对两组治疗前、治疗后3、7 d的咳嗽、咯痰、气短、胸闷症状进行评分,程度分为无、轻、中、重依次计为0、1、2、3分。采集两组治疗前后空腹静脉血3 mL,离心后取血清样本,采用酶联免疫吸附法检测氧化应激指标,氧化应激指标包括血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)。

1.5　疗效标准　参照《中药新药临床研究指导原则》[10]制定。临床控制:咳嗽、咯痰等临床症状体征基本消失,中医证候积分改善率≥90%。显效:咳嗽、咯痰等临床症状体征明显改善,中医证候积分改善率≥70%,<90%。有效:咳嗽、咯痰等临床症状体征有所改善,中医证候积分改善率≥30%,<70%。无效:未达到以上标准。

1.6　统计学处理　应用SPSS21.0软件处理,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1。联合组临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

2.2　两组治疗前后中医证候评分比较　见表2。两组治疗后3、7 d的咳嗽、咯痰、气短、胸闷症状评分明显低于治疗前,联合组均低于对照组($P<0.05$)。

2.3　两组治疗前后氧化应激指标比较　见表3。两组治疗后MDA水平较治疗前明显下降($P<0.05$),SOD水平较治疗前明显上升($P<0.05$),且联合组均明显优于对照组($P<0.05$)。

表1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	临床控制	显效	有效	无效	总有效(%)
联合组	43	6	18	15	4	39(90.70)$^{\triangle}$
对照组	43	3	10	14	13	30(69.77)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

表2　两组治疗前后中医证候评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	时　间	咳嗽	咯痰	气短	胸闷
联合组	治疗前	2.32±0.56	2.24±0.51	2.18±0.31	2.41±0.82
(n=43)	治疗后3 d	1.75±0.43$^{*\triangle}$	1.66±0.43$^{*\triangle}$	1.43±0.25$^{*\triangle}$	1.41±0.63$^{*\triangle}$
	治疗后7 d	0.97±0.27$^{\triangle}$	0.92±0.25$^{\triangle}$	0.89±0.19$^{\triangle}$	0.88±0.27$^{\triangle}$
对照组	治疗前	2.28±0.61	2.32±0.47	2.27±0.28	2.56±0.79
(n=43)	治疗后3 d	1.91±0.58*	1.85±0.41*	1.69±0.26*	1.72±0.52*
	治疗后7 d	1.62±0.41*	1.39±0.32*	1.32±0.24*	1.31±0.34*

注: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。

表3　两组治疗前后氧化应激指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	SOD(U/mL)	MDA(nmol/mL)
联合组	治疗前	71.18±7.25	6.92±1.24
(n=43)	治疗后	84.52±7.84$^{*\triangle}$	4.18±0.84$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	70.82±7.34	7.09±1.15
(n=43)	治疗后	76.46±7.41*	5.22±1.15*

2.4　不良反应　两组均未发生严重不良反应。

3　讨　论

据世界卫生组织相关研究资料表明,预计到2030年,COPD将成为全球第4大致死率疾病,对人类生命健康造成严重威胁[11]。有研究发现,AECOPD是COPD患者医疗费用支出的主要部分,同时也是造成患者死亡的重要因素,因此提高对AECOPD诊治的重视程度具有重要意义[12]。目前常规治疗以使用西药为主,虽能快速缓解气道炎症反应,缓解气道痉挛,但存在持续时间短、易反复、医疗负担重等不足之处。近年来有研究发现,对COPD急性加重期患者采用中药辅助治疗,有助于提高治疗效果[13-14]。

中医学认为外感风寒为AECOPD的重要诱因,根据其临床特征和发病特点可将其归属于“肺胀”“咳嗽”“喘证”等范畴。《丹溪心法》记载“肺胀而咳,或左或右,不得眠,此痰挟瘀血得气而病”。AECOPD的病机主要是本虚标实,本虚以气阳不足、肺脾肾亏虚为主,标实以痰、热、虚为主,既往研究发现痰热壅肺证是AECOPD患者常见的证型之一[15],治疗应以清热化痰、宣肺平喘

为主。桑芩止咳汤中桑白皮泻肺利水，半夏与黄芩相配能够除表里痰热之往来，桔梗宣肺祛痰，陈皮理气健脾、燥湿化痰，紫苏子主下气除寒中，白前化痰下气，甘草调和诸药，共奏宣肺化痰、清热平喘、调畅气机之功。现代药理学研究表明，桔梗可通过促进干扰素-γ的分泌延长哮喘潜伏期，增加支气管黏液分泌量，以发挥排痰止咳功效[16]；桑白皮总黄酮可抑制毛细血管通透性，拮抗白三烯，发挥解痉平喘镇咳的作用[17]；陈皮含有丰富黄酮类化合物，陈皮挥发油具有松弛气管平滑肌、抗炎、平喘的作用[18]。本研究中，联合组临床总有效率明显高于对照组，治疗后3、7 d的主要症状评分均低于对照组，说明桑芩止咳汤联合西医治疗有助于提高AECOPD的治疗效果，改善临床症状。

目前对于COPD的发病机制尚不清楚，多数学者认为该病的发生与炎症机制、蛋白酶/抗蛋白酶失衡机制、氧化/抗氧化失衡机制、遗传、免疫失衡等有密切关联，其中氧化应激是COPD的重要发病机制之一，氧化应激水平的升高会引起机体发生脂质过氧化，造成抗蛋白酶活性降低，加重气道上皮组织和肺组织的损害，进而加重COPD的病情[19]。SOD是一种含有金属元素的活性蛋白酶，具有清除自由基、抑制细胞损伤的作用，MDA是脂质过氧化的主要产物[20]。本研究结果显示，联合组治疗后SOD、MDA明显优于对照组，提示桑芩止咳汤联合西医治疗可改善AECOPD患者氧化应激水平。

综上，桑芩止咳汤联合西医治疗AECOPD疗效良好，可改善临床症状和氧化应激水平，但远期疗效需要进一步探讨。

参 考 文 献

[1] Rabe KF, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1931-1940.

[2] Riley CM, Sciurba FC. Diagnosis and outpatient nanagement of chronic obstructive pulmonary disease: a review[J]. JAMA, 2019, 321(8): 786-797.

[3] 王璐，田蓉，周薇. 加减小青龙汤和从龙汤治疗老年慢性阻塞性肺疾病急性加重期外寒内饮证的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志，2020，15(5)：907-910.

[4] 段传荣，胡彦辉. 千金苇茎汤合小陷胸汤加味治疗痰热郁肺证慢性阻塞性肺疾病急性加重期临床研究[J]. 中医药临床杂志，2019，31(3)：512-515.

[5] 连乐燊，蒋紫云，黄佳城，等. 加味凉膈散联合西药治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期60例临床研究[J]. 江苏中医药，2020，52(6)：28-31.

[6] 张树涌，邱峻，林观康，等. 桑白皮汤加减治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰热型的临床效果观察[J]. 中外医学研究，2019，17(22)：11-13.

[7] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2013年修订版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版)，2014，6(2)：67-80.

[8] 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志，2012，53(2)：177-178.

[9] Mirza S, Clay RD, Koslow MA, et al. COPD guidelines: A review of the 2018 GOLD report[J]. Mayo Clin Proc. 2018, 93(10): 1488-1502.

[10] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：53-57.

[11] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030[J]. PLoS Med, 2006, 3(11): e442.

[12] 胡蝶，陈凤玲，李文军. AECOPD患者营养状况、氧化应激水平及与肺功能的相关性分析[J]. 解放军医药杂志，2020，32(5)：69-72.

[13] 朱海花. 沙丁胺醇和布地奈德联合氨溴索雾化治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者的疗效[J]. 医疗装备，2017，30(21)：125-126.

[14] 杨洪涛，陈哲，宋爱芹. 雾化吸入布地奈德联合沙丁胺醇治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的疗效及对肺功能相关指标的影响[J]. 实用临床医药杂志，2017，21(15)：118-119，122.

[15] 王胜，叶海勇，陈悦，等. 302例慢性阻塞性肺疾病急性加重期中医证候分型[J]. 北京中医药大学学报，2015，38(1)：57-62.

[16] 程晓华，马新换. 桔梗科中药特性及化学成分和药理活性的研究进展[J]. 临床合理用药杂志，2020，13(6)：175-177.

[17] 葛淑瑜，李岚，孙萍萍. 桑白皮总黄酮对哮喘小鼠气道炎症反应的保护作用[J]. 温州医科大学学报，2020，50(7)：535-540.

[18] 姜琼，张雄，李雪莲，等. 陈皮炮制前后挥发性化学成分变化及炮制理论分析[J]. 四川中医，2019，37(3)：71-73.

[19] 杨军. 黄芪对博来霉素肺纤维化大鼠肺组织SOD、MDA含量表达的影响[J]. 云南中医中药杂志，2019，40(8)：67-69.

[20] 吴成明，程玉峰，赵园园. 桑白皮汤对慢性阻塞性肺疾病急性加重期(痰热郁肺证)患者氧化应激的影响[J]. 中国中医急症，2018，27(2)：331-333.

(收稿日期2020-09-11)

补阳还五汤治疗急性无骨折脱位型颈髓损伤的疗效观察

乔　旭[1]　朱　伟[2△]　谭龙旺[2]　杨利学[2]
（1.陕西中医药大学，陕西 咸阳 712000；2.陕西中医药大学附属医院，陕西 咸阳 712000）

中图分类号：R687.5+5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2021）06-1080-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.038

【摘要】 **目的** 观察补阳还五汤治疗急性无骨折脱位型颈髓损伤患者的临床疗效。**方法** 患者52例随机分为对照组和观察组各26例。对照组采用激素及常规脱水消肿、营养神经等对症治疗，观察组在对照组基础上加予补阳还五汤加减治疗；比较两组患者治疗前及治疗后3、7、15 d的颈椎功能障碍量表（NDI）评分、颈椎日本骨科协会评估量表（JOA）评分和不良反应发生情况。**结果** 治疗3 d后两组JOA、NDI评分改善幅度较小，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗7、15 d后两组JOA、NDI评分均显著改善，且观察组优于对照组（$P<0.05$）；两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 补阳还五汤用于治疗急性无骨折脱位型颈髓损伤能促进脊髓损伤后功能恢复，提升患者生活质量。

【关键词】 急性颈髓损伤　无骨折脱位　补阳还五汤　临床疗效

无骨折脱位型颈髓损伤（SCIWFAD）是指患者受外伤、活动不当等因素影响后出现颈髓损伤的临床症状，但放射学检查并无颈椎骨折、脱位的表现[1-2]，属于脊髓损伤的特殊类型，常导致患者肢体感觉异常、运动功能障碍等。SCIWFAD致残率、致死率极高。随着医疗技术的发展和对本病认识的逐渐加深，国内外专家针对其发病机制提出了手术治疗和非手术治疗的方式，相对而言，手术疗效优于非手术疗效，但由于受一些客观因素和全身状况的影响，部分病例仍选择非手术治疗。其中激素治疗在早期制定的临床指南中推荐为非手术治疗的首选措施[3]，但其存在并发症多，安全性低的缺点。因此寻找一种安全有效、与激素具有协同作用甚至取代激素的药物，一直是脊髓损伤研究领域的热点内容[4]。近年来，临床研究证实补阳还五汤在促进脊髓损伤患者的神经再生修复方面有其独特的效果[5]。笔者应用补阳还五汤用于治疗SCIWFAD能明显促进患者神经功能恢复，改善其生活质量。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1）纳入标准：有明确外伤、活动不当等病史；受伤后8 h内入院；X线检查无骨折、脱位，但有颈髓损伤症状；MRI提示颈脊髓有水肿、出血等改变；签署治疗知情同意书；病历资料完整。中医辨证为瘀血阻滞，经络不通证[6]。2）排除标准：先天发育异常，有颈椎手术史者；既往存在脊髓疾病或有颈髓损伤表现者；患有颈椎结核、肿瘤及感染性疾病者；伴有心脑肾等重要脏器损伤者；合并糖尿病等内科疾病不能耐受激素治疗者；对中药过敏或有严重胃肠道疾病者；患者及家属配合度差者。

1.2　*临床资料*　选取2018年1月至2020年6月本院脊柱骨科收治的SCIWFAD患者52例，随机分为观察组和对照组，各26例。其中观察组男性14例，女性12例；年龄34~70岁，平均（42.56±15.20）岁。对照组男性16例，女性10例；年龄42~68岁，平均（45.25±13.18）岁，两组患者临床资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究已通过医院伦理委员会审查。

1.3　*治疗方法*　所有患者入院后均按照美国急性脊髓损伤研究会的治疗方案[7]，及时给予规范的甲泼尼龙琥珀酸钠（Pfizer Manufacturing Belgium NV，规格500 mg/瓶）冲击治疗，首剂使用甲泼尼龙琥珀酸钠30 mg/kg，在15 min内完成静脉注射，45 min后按照5.4 mg/（kg·h）治疗量维持治疗23 h，后予甲泼尼龙琥珀酸钠（天津金耀药业有限公司，规格40 mg/瓶），80 mg，每日1次，疗程7～10 d，并配合营养神经、对症支持等治疗。观察组在上述基础上于入院后24 h采用补阳还五汤加减：黄芪30 g，川芎、地龙各15 g，当归、赤芍各20 g，桃仁、红花各10 g。每日1剂，分早晚2次服用，疗程为15 d。

1.4　*观察指标*　1）颈椎功能障碍量表（NDI）评分[8]分别于治疗前及治疗后3、7、15 d进行评价，包括疼痛强度、生活情况、提物、阅读等10方面，每方面6个选项，对应0~5分，总分数为50分，分数越高表示患者生活障碍程度越高。2）日本骨科协会评估量表（JOA）[9]分别评价治疗前及治疗后3、7、15 d的神经功能，包括上肢运动功能，下肢运动功能，上肢、下肢、躯干的感觉及

△通信作者（电子邮箱：340043184@qq.com）

膀胱功能状态，满分为17分。3）不良反应：观察两组患者治疗期间肺部感染、消化道反应、泌尿系统感染、血糖升高、低血钠、深静脉血栓、骨坏死等发生情况。

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，比较采用t检验；计数资料以例数和百分比表示，比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后颈椎NDI评分比较 见表1。治疗3 d后两组NDI评分下降幅度小，差异无统计学意义（$P>0.05$）、治疗7、15 d后，两组患者的NDI评分均显著下降，且观察组NDI评分均低于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表1 两组治疗前后颈椎NDI评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗15 d
观察组	26	37.88±0.77	36.42±0.81	29.46±0.95*△	22.38±0.98*△
对照组	26	38.12±0.71	36.65±0.80	31.58±1.27*	24.30±0.79*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组同时期比较，△$P<0.05$。下同。

2.2 两组治疗前后颈椎JOA评分比较 见表2。治疗3 d后两组JOA评分上升幅度小，差异无统计学意义（$P>0.05$）、治疗7、15 d后，两组患者的JOA评分均显著提高，且观察组JOA评分高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 两组治疗前后颈椎JOA评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	治疗前	治疗3 d	治疗7 d	治疗15 d
观察组	26	6.88±0.52	8.23±0.43	11.69±0.55*△	13.62±0.57*△
对照组	26	6.81±0.49	7.96±0.66	10.42±0.76*	12.19±0.63*

2.3 两组不良反应发生情况比较 见表3。对照组不良反应发生率为7.69%，其中消化道反应（上腹部灼痛、纳差，粪便常规隐血阴性）1例，泌尿系感染（小便不利，尿常规白细胞“++”）1例，予以对症治疗后均恢复。观察组不良反应发生率为3.85%，发生消化道反应1例（胃脘部疼痛，粪便常规隐血阴性），予以对症支持治疗后恢复。两组不良反应发生率比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表3 两组不良反应发生情况比较[n(%)]

组 别	n	肺部感染	消化道反应	泌尿系统感染	血糖升高	低血钠	深静脉血栓	骨坏死	合计
观察组	26	0(0)	1(3.85)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	1(3.85)
对照组	26	0(0)	1(3.85)	1(3.85)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	2(7.69)

3 讨 论

近年来，我国发生SCIWFAD的人数越来越多，发病年龄呈低龄化趋势，且男性多于女性，伤残率和致死率高，使得此病越来越受到临床医师的重视。SCIWFAD是一种特殊类型的急性颈髓损伤，最早由Pang和Wilberger在1982年提出，由于其不伴有骨折脱位，放射影像学检查无明显异常，亦被称为无放射学异常的颈髓损伤（CSCIWORA）。目前关于SCIWFAD的损伤机制存在许多不同的观点，如颈椎过伸、屈曲、伸展造成的脊髓牵拉伤、颈椎椎管储备间隙缩小甚至消失、颈椎退变性因素（颈椎不稳）等[10-11]。临床上一般认为颈椎失稳、颈椎椎管狭窄是发病的基础，而跌倒、外伤及过度屈伸活动为诱因，当外力引起椎管直径小于30%时，颈脊髓受到急性压迫发生损伤，与其他原因所致的不完全性脊髓损伤相似，均产生感觉、运动功能障碍等表现。对于此类损伤，国内专家指出[12]，尽早使用保护神经的药物能明显促进神经功能恢复。保护神经药物在临床中应用比较广泛的是以甲泼尼龙为代表的激素类药物，这类药物可以有效增加患者的神经系统兴奋性，能够刺激神经细胞分泌营养因子，提供给脊髓再生修复稳定的微环境，并可直接通过减轻脊髓局部水肿、抑制炎症反应来促进脊髓功能恢复。然而由于其存在较多不良反应，安全性低，AANS/CNS等协会在最新的指南中已不推荐甲泼尼龙作为SCIWFAD的常规治疗手段。

近年来，中医在脊髓损伤中的应用和研究越来越多，并显示出巨大的潜力和临床价值。中医学典籍中虽未有明确关于SCIWFAD的描述，但根据其所致的临床表现，大致可归属于“体惰”“痿症”等范畴，《灵枢·寒热病》曰“身有所伤，血出多……若有所堕坠，四肢懈惰不收，名为体惰”。此句描述类似于脊髓损伤的病因及症状，是关于本病的最早记载。从中医病因病机角度看，SCIWFAD发生早期（急性期）主要是跌扑损伤致使颈部血脉受损，气血逆乱，气行则血行，气滞则血瘀。《素问·缪刺论》曰“人有所堕坠，恶血留内”[13]，血瘀阻滞于局部脉络致“不通则痛”，气血失于濡养则肢体麻木无力，甚至痿废不用。治疗原则以“活血通络”为主，唐代王冰注《素问·五脏生成》云“气行乃血流”，因气能推动血液运行，故在活血通络的同时加入补气药，使气血和畅、瘀血消散，血盛气充，病体得康。补阳还五汤是补气活血通络方的代表，最早记载于清代王清任《医林改错·卷下·瘫痿论》，由生黄芪、当归尾、赤芍、地龙、川芎、桃仁、红花组成，方中以黄芪为主药补益元气，使气旺则血行，血行则瘀血去、脉络通；当归尾活血通络而不伤血，赤芍、川芎、桃仁、红花协同进一步加强活血祛瘀通络之功；虫类药地龙通经活络，行散走窜，周行药力于全身。因此补阳还五汤治疗脊髓损伤有中医理论的支持，加之中医辨证施治及整体观念的指导，能有效兼顾并发症的预防及治疗。而现代药理研究亦表明[14-17]，黄芪能抗缺血缺氧、清除自由基、减少脊髓损

伤后内源性单核细胞趋化蛋白的产生，进而促进神经功能恢复；川芎能够抑制大鼠急性脊髓损伤后组织中NF-κB的表达，同时促进I-kBα的表达，减少细胞的凋亡，从而修复脊髓功能；红花可以降低血管通透性，减少脊髓组织水肿，降低继发性损害。总之，活血化瘀类药具有改善血液循环、抗血栓形成、保护神经及促神经生长、抗缺血再灌注损伤等作用，治疗脊髓损伤效果较好。

本研究结果显示：治疗3 d后两组JOA、NDI评分改善幅度较小，且差异无统计学意义，这可能是由于部分中药生物利用度低，必须在体内达到一定血药浓度的累积，才能更好地发挥治疗作用，治疗7、15 d后两组患者JOA、NDI评分均显著改善，且观察组优于对照组，证实了补阳还五汤治疗SCIWFAD能取得良好疗效。笔者认为中医药治疗SCIWFAD应该更加注重中医辨证施治及整体观念，这将能有效预防并发症及不良反应的出现，但本次研究中两组患者的不良反应发生差异无统计学意义，这可能是本次实验纳入样本量较小的缘故，而中药能否替代激素，仍然有待于更全面、更深入的研究去探索和证实。综上所述，补阳还五汤能明显促进SCIWFAD患者神经功能的恢复，提升患者生活质量，优于单纯激素及常规对症治疗，值得进一步研究。

参 考 文 献

[1] Azwedowski D, Walecki J. Spinal cord injury without radiographic abnormality (SCIWORA) clinical and radiological aspects[J]. Pol J Radiol, 2014, 79: 461-464.

[2] 章薇，章翔，贺亚龙，等. 急性成人无骨折脱位型颈髓损伤手术治疗研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志，2017，16(6)：498-501.

[3] Sunshine JE, Dagal A, Burns SP, et al. Methylprednisolone therapy in acute traumatic spinal cord injury: analysis of a regional spinal cord model systems database[J]. Anesth Analg, 2017, 124(4): 1200-1205.

[4] Todd NV, Skinner D, Wilson-MacDonald J. Secondary neurological deterioration in traumatic spinal injury: data from medico legal cases[J]. Bone Joint J, 2015, 97-B(4): 527-531.

[5] 林晓敏，潘伟滨，吴玉琼，等. 补阳还五汤对脊髓损伤后Ⅰ型胶原蛋白和Ⅳ型胶原蛋白表达的影响[J]. 中国组织工程研究，2019，23(31)：4986-4991.

[6] 张刘波，周峻，王佩佩，等. 脊髓损伤中医药辨证论治研究进展[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(16)：1813-1816.

[7] Bydon M, Lin J, Macki M, et al. The current role of steroids in acute spinal cord injury[J]. World Neurosurg, 2014, 82(5): 848-854.

[8] Sundseth J, Kolstad F, Johnsen LG, et al. The neck disability index (NDI) and its correlation with quality of life and mental health measures among patients with singlelevel cervical disc disease scheduled for surgery [J]. Acta Neurochirurgica, 2015, 157(10): 1807-1812.

[9] 于铁强，左玉明，王月光，等. 成人无骨折脱位型脊髓损伤住院患者流行病学分析[J]. 中国骨与关节损伤杂志，2014，29(5)：488-489.

[10] Hamamoto Y, Ogata T, Morino T, et al. Real-time direct measurement of spinal cord blood flow at the site of compression: relationship between blood flow recovery and motor deficiency in spinal cord injury[J]. Spine (Phila Pa 1976), 2007, 32(18): 1955-1962.

[11] Kato S, Kawahara N, Tomita K, et al. Effects on spinal cord blood flow and neurologic function secondary to interruption of bilateral segmental arteries which supply the artery of Adamkiewicz: an experimental study using a dog model [J]. Spine (Phila Pa 1976), 2008, 33(14): 1533-1541.

[12] 李建军，杨明亮，杨德刚，等. “创伤性脊柱脊髓损伤评估、治疗与康复”专家共识[J]. 中国康复理论与实践，2017，23(3)：274-287.

[13] 张文，孙善斌. 中医治疗脊髓损伤研究概况[J]. 中医药临床杂志，2017，29(11)：1801-1803.

[14] 余勤，白月双，林洁，等. 黄苗注射液联合间质干细胞对大鼠脊髓损伤修复作用的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志，2010，30(4)：396-397.

[15] 濮琦琳，于雪峰，朱燕川，等. 川芎嗪注射液对大鼠急性脊髓损伤后脊髓组织中MDA和SOD水平的影响[J]. 今日药学，2017，27(2)：96-98.

[16] 张晨，吕雷锋，李苗，等. 藏红花通过抗凋亡、抗炎和抗水肿机制发挥对大鼠脊髓损伤模型的神经保护作用[J]. 西安交通大学学报：医学版，2017，38(2)：280-289.

[17] 徐道志，王茜，杨铁柱，等. 补阳还五汤对颈髓损伤患者红细胞分布宽度及急性生理与慢性健康状况评分系统Ⅱ的影响[J]. 中国中医急症，2020，29(3)：498-500.

（收稿日期2020-09-13）

·医籍研析·

《金匮要略》胸满探析*

杨真卿[1] 王令敏[1] 庄建国[2] 田雪娇[1] 郭 洁[1] 武 蕾[1△]
(1.河北中医学院第一附属医院,河北 石家庄 050011;2.河北省雄县中医医院,河北 雄县 071800)

中图分类号:R222 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-1083-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.039

【摘要】 胸满是指胸部憋闷、胀满,与"哮病""肺胀"有很多相似之处,都可以出现胸闷,憋气的症状,临床中可以按"胸满病"论治。为进一步加深对胸满的理解,笔者从脏腑理论整理分析《金匮要略》中关于胸满的证治,笔者从脏腑理论整理分析《金匮要略》中关于胸满的证治。
【关键词】 胸满 慢性阻塞性肺疾病 《金匮要略》

Analysis of the Synopsis of the Golden Chamber *Yang Zhenqing, Wang Lingmin, Zhuang Jianguo, Tian Xuejiao, Guo Jie, Wu Lei. The First Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Hebei, Shijiazhuang* 050011, *China.*

【**Abstract**】 Chest full refers to chest suffocation, fullness, and "asthma", "lung distension" have a lot of similarities, can appear chest tightness, suffocation symptoms, clinical can be treated according to the "chest full disease". In order to deepen the understanding of chest fullness, this paper analyzes the syndrome and treatment of chest fullness from the theory of zang-fu organs in *Synopsis of Golden Chamber*.
【**Key words**】 Chest fullness; Chronic obstructive pulmonary disease; Bronchial asthma; *Synopsis of the Golden Chamber*

胸满是指患者感觉胸部胀满不适,或者有堵塞、压迫感、憋闷感的一种临床表现[1]。《素问》首次提出"胸满"一词。《伤寒六书》提出胸满在膈间。胸部是除足太阳膀胱经之外的十二经脉及任脉经络分布的地方,与脏腑联系密切。从脏腑分析,胸满的病因是肺热壅盛,肺气郁滞,水饮停肺;阳明热盛,胃络血瘀;脾虚湿盛水停;心肺气不足之风寒乘袭;肝胃虚寒。在治疗原则上,胸满实证为清热解毒、荡涤肠胃、清热化湿、活血化瘀;胸满虚证为温肺化饮、健脾行水、补益心脾、温通阳气、温肝散寒。慢性阻塞性肺疾病(COPD)可归属于中医学"胸满"的范畴,与支气管哮喘均为呼吸系统常见病,多出现胸闷、憋气等症状,常反复发作,严重威胁着患者的肺功能,甚至会危及生命,多见于老年人,给患者带来沉重的经济压力。

《金匮要略》中提到胸满的方剂共17首,条文共16条,共出现34味药物。出现频率为6次的药物:桂枝、大黄。出现频率为4次的药物:枳实、人参、甘草。出现频率为3次的药物:厚朴、茯苓、大枣、栀子。出现频率在前4位的中药分别是:发散风寒药、泻下药、理气药、补虚药。本文根据脏腑理论整理了关于胸满之证治,同时结合临床COPD与支气管哮喘的特点进行总结,使思路更加清晰,以供参考。

1 病因病机

1.1 肺经之胸满

在肺痈病、胸痹病、痰饮病中均会发生胸满的症状,这在《金匮要略》中均有描述:在肺痈篇第11条中,导致喘满而不得卧的病因是肺热;在肺痈病的第12条中论述了肺痈的症状有胸满,咳吐脓血痰;在胸痹病篇的第5条中,有关于胸痹气逆痞结之证的描述,有肺气郁滞的胸满症状。《圣济总录》曰"今肿气痞满塞于胸中,故有胸中满急之证",论述了肺气不利,产生胸满的过程。COPD与支气管哮喘的病因也是肺气不能正常升降,出现憋气胸闷的气滞症状。在痰饮病第12条病因中提到患者饮水过多,水湿内停,不能正常运化,就会发生喘满[2]。张仲景将痰饮病分为4种,其中支饮的病因是水停胸膈,阻滞气机,症状为咳嗽气逆,不能平卧,水肿。第24、26、27条论述了水饮停于上焦胸膈,胸膈气机不畅,久之饮郁化热,症见胸满,不得息。第

*基金项目:河北省中医药管理局科研立项课题(2016029,2020037,2020018);河北省研究生创新能力培养资助项目(XCXZZSS2020027,XCXZZSS2020023);河北省重点研发计划(192777130D)
△通信作者(电子邮箱:13081101923@163.com)

37条记载，服用桂苓五味甘草汤后，胸阳被寒邪所遏，气机不利。临床中，COPD因为水湿痰饮内停，常出现咯痰量多、质黏色白、苔浊腻、脉濡的水饮停肺症状。

1.2　脾经之胸满

在水气病、黄疸病中，胸满由脾不化湿引起。《素问·至真要大论》曰“诸湿肿满，皆属于脾”。脾脏在经络上与胸膈有密切关系，脾气不足不能胜湿，黄汗之寒湿或黄疸之湿热之邪气胜于内，侵袭阳位，引起胸满。在水气病第1条中，黄汗病具有胸满的症状，寒湿停于营卫，胸阳不舒，则见胸满。第4条说到黄汗还会有胸中阻塞胀闷，不能食入水谷，伴有胸腹疼痛的症状[3]。黄疸病第8条中论述到黄疸病是由湿热引起，黄疸也可以出现胸满的症状，若用火劫其汗，则为误治。《四圣心源》曰“黄疸者，土湿而感风邪也”。由于运化水湿无力，湿从火化，湿热之邪向上侵犯上焦则出现胸满。王维亮等[4]认为COPD患者以湿热型为主。湿病第16条原文提到湿家感受了湿邪，若下法用之过早，则会出现胸满等湿邪为患的症状。湿病误下之后则会误攻其里，在体表的湿气内陷于里，在上郁遏胸阳，导致上焦之气不降，出现胸满憋闷。COPD及支气管哮喘多因为脾脏功能失调引起，脾为生痰之源，脾不化湿，痰饮蕴肺，导致咳嗽痰多，憋气胸满。

1.3　胃经之胸满

在痉湿暍病第13条中，详细论述了阳明瘀热之痉病会出现里热壅实引起的胸满。在瘀血病的第10条，提到但欲漱水，不欲咽的瘀血胸满的症状[5]。历代医家对此病病位的理解无不是肺、心、肝、脾，却没有具体说明。《高注金匮要略》[6]认为，胃之大络贯行于胸中，胃络胀满，所以出现胸满，指出在胃的血络瘀阻可以导致胸满，临床症状有唇甲紫绀，舌暗，苔腻。瘀血是导致COPD或支气管哮喘的一个重要原因，血液黏稠，运行不利，转化为水，导致水停胸满。

1.4　心经之胸满

在中风病的第3条中，提到了心气不足引起胸满、短气。表邪传里，必先入胸，然后内传，邪实于体内互相交结。心经起于胸中，下膈。风寒之邪乘心肺气血不足而入内，伤及心肺，此时寒邪阻碍胸阳，遂成胸满短气。正如赵以德[7]认为“心气不足者，非心火不足，乃真阳不足也”。肺失于治节，COPD及支气管哮喘后期病变，多影响到心，心气虚弱，出现心悸。

1.5　肝经之胸满

在呕吐病第8条中，阐述了胃虚肝寒证，肝经上贯膈[8]，“呕而胸满”，描述了既有呕也有胸满的症状。本条具体说明如果肝脏虚寒也会影响胸满，若胸中阳气充足可以御邪，则不呕，即便呕也不会出现胸满之证，呕是因为寒邪之气乘虚而入，陷入心下，此时胃气上逆，就会同时出现干呕和胸满。

2　治则治法

2.1　以实为主，必先祛其邪

2.1.1　清热解毒　肺痈病宜用桔梗汤排脓解毒，因为脓痈已成，热盛壅肺并且正气亏损，所以不应使用峻猛之品，宜用平和之桔梗，消肺热肺痈，现代药理学发现，桔梗使炎性细胞浸润减轻。大剂量生甘草清热解毒，祛邪不伤正，同时顾护正气。若服药后脓血痰排出为效佳。王毅认为[9]加味桔梗汤可以改善COPD模型大鼠气道炎症。

2.1.2　荡涤肠胃　阳明胸满，宜用大承气汤。大黄泻阳明之热以通便。阳明胃经无碍，则后天之本无忧，五脏受其滋养亦安然。大承气汤既可以泻阳明的燥邪之气，又可以清少阴的热邪之气。雷习群等[10]认为治疗COPD及支气管哮喘合并呼吸衰竭患者，用大承气汤灌肠的效果明显。对于胸满而腹胀便秘者，可运用厚朴大黄汤，为大承气汤减去芒硝，加大黄二两，全方起到理气逐饮，荡涤肠胃的作用[11]。顺应水饮湿邪重浊趋下之势，“因势利导”，使上焦之水饮顺流而下，下焦之积滞从下而出。这里的“胸满”改为“腹满”，与厚朴大黄汤相应，但是有医家提出不同观点，若支饮为主症，腹满为兼症，以厚朴大黄汤治腹满兼症而不治支饮主证恐怕不是仲景之意，所以原文仍应为胸满。在临床实践中，对于腹满便秘的COPD患者，常用厚朴、大黄以通便，大肠为传导之官，肺与大肠互为表里关系，大肠之气正常则肺气的运行正常。现代药理表明，大黄降低腹压，提高肺通气。顾思臻等[12]认为厚朴大黄汤可以泻下通腑以降肺气。

2.1.3　清热化湿　若黄疸病中出现胸满，其治疗方法当泻热通腑，凉血化湿。治疗黄疸，根据其湿邪与热邪的程度，可以用大黄硝石汤，其方用大黄四两，茵陈蒿汤，用大黄二两。栀子大黄汤，用大黄一两。这些药方都用大黄退黄清热，利湿活血。大黄在治疗胸满的药方中出现的次数很多，湿热入于血分，应该遵循“治黄必活血，血行黄易却”的治疗原则，充分体现了清热攻邪的重要性。对于湿热引起的COPD或支气管哮喘，临床中必须清热化湿。

2.1.4　活血化瘀　胃络血瘀之胸满可以抵当汤治疗，对于这种蓄血重证，要中病即止[13]。方中有虻虫，水蛭活血破血，桃仁性味苦平，祛瘀活血。使用下血法，则热随血下而解[14]，此为“随其所得而攻之”。对于COPD或支气管哮喘出现瘀血症状的患者，临床中可以酌加赤芍、丹参凉血化瘀，桃仁、当归等活血化瘀。梅广源教授[15]在临床善用桃仁治疗COPD，可改善唇甲紫绀，舌质紫黯症状。

2.2　以虚为主必，先扶其正

2.2.1　温肺化饮　苓甘五味姜辛汤可以温肺化饮，临

床中常用于治疗肺脏寒盛导致的胸满，“脏寒生满病”，本方重用温性药品来温化体内寒邪，使邪去正安。姜辛五味子在辨治COPD及支气管哮喘时经常使用。白夏芬等[16]认为苓甘五味姜辛汤可以保护气道，促进肺组织恢复，治疗咳嗽、喘息、咯痰无力、咯白稀痰、乏力纳差的患者。

2.2.2 健脾行水 葶苈大枣泻肺汤逐痰饮，去壅实，治疗支饮之胸满。对于胸满而喘息、不能平卧，要急则治标。葶苈子行水逐饮作用峻猛，使肺气通调，药理研究发现，葶苈子对COPD患者有免疫调节功能，佐大枣之味甘以保脾不伤正，王伟[17]治疗COPD患者采用葶苈大枣泻肺汤，每获良效。木防己汤治疗支饮导致的胸满[18]。水饮不可用吐法，恐损及正气，宜用平稳之木防己汤行水、清热、补虚。木防己苦寒，清热利水消肿。名老中医孔伯华谓石膏对于病性属热的疾病可以应用[19]。石膏质沉，清泄实热以平喘降逆。临床常用温性药物治疗痰饮病，无不效验。桂枝助脾肾之阳气以运化。用补虚药人参大补五脏之气，使喘满等症状减轻。左玲[20]认为木防己汤治疗COPD，改善呼吸困难，抑制气道黏液高分泌状态，治疗痰鸣喘息。黄芪芍药桂枝苦酒汤方是以黄芪健脾为君药，在《金匮要略》中可以治疗黄汗病之胸满，发挥祛湿泻热，调和营卫的作用。桂枝、白芍均为三两，调和营卫。在现代临床应用中，常用补虚药黄芪治疗COPD稳定期及支气管哮喘缓解期，多项研究表明，黄芪多糖可调控多种炎症因子抗炎。在一项聚类分析中，黄芪的用药频次远高于其他药物，发挥健脾以利水，补气以固表的作用[21]。

2.2.3 补益心脾 胸痹虚者出现胸满，应当安正气，补养阳气之虚，用人参汤治疗心脾阳虚。仲景治疗胸满用药最多便是一味人参来甘温补虚，足以体现其补虚扶正在胸满中之重要性，正气充足，外邪才不会致病。干姜、白术温寒健脾益气。对于COPD稳定期及支气管哮喘缓解期的脾胃虚寒患者，需要用人参汤健脾温阳，治疗胸满病证。余飞等[22]发现，人参补肺汤加减治疗COPD稳定期，增强患者各项评分，提高生活质量。

2.2.4 温通阳气 枳实薤白桂枝汤药简效宏，治疗胸痹属于实者。薤白散阴寒，通胸阳。枳实破气消痞，苦温之厚朴下气平喘，两药行气之力很强，辛甘温之桂枝温通心阳，瓜蒌实宽胸散结。若湿病误下，内陷阻碍胸阳，清代医家主张可以用桂枝附子汤或甘草附子汤治疗心肾阳不足之胸满，散湿温阳，保护在表之卫阳。临床中，对于COPD的阳虚水泛证及支气管哮喘肺脾气虚证的患者，临床中经常加桂枝、附子以温肾通阳，治疗呼多吸少、心悸、浮肿、恶寒。

2.2.5 温肝散寒 在呕吐病中提到吴茱萸汤可以治疗肝胃虚寒之胸满，肝性喜条达，但不宜太过。吴茱萸温胃止呕降逆，方中还有健脾气，补元气之人参，全方共奏温里散寒、补虚降逆之效[23]。宗耀华等[24]认为厥阴肝气不舒，但在午后因为阳气逐渐变盛，胸满症状会减轻。对于呕吐病与COPD及支气管哮喘的联系，需要现代中医学进一步研究。

3 病案举例

患某，女性，62岁，2019年9月28日初诊。患者患有COPD病史5年余，近期感冒后诱发咳嗽、喘息。现症见：咳嗽，喘息气短，憋气胸闷，痰多色黄，口干，大便干，精神不佳，乏力，爪甲紫绀，舌质淡，苔白，脉滑细。西医诊断：COPD急性加重。中医诊断：胸满病，辨证为痰热郁肺证，治法：清肺化痰、降气平喘，兼以补虚活血。处方：野菊花10 g，金银花15 g，蒲公英30 g，败酱草30 g，金荞麦30 g，浙贝母10 g，知母10 g，枇杷叶10 g，桑白皮15 g，鱼腥草30 g，陈皮15 g，清半夏10 g，茯苓15 g，紫苏子15 g，葶苈子10 g，芦根30 g，桃仁10 g，冬瓜仁15 g，天花粉15 g，白术30 g，黄芪30 g，黄精30 g。7剂，水煎服，每日1剂。2019年10月4日复诊：服上方咳嗽减轻，痰量减少，加麦冬15 g，丹参10 g。继服10剂。

按语：患者COPD病史较长，根据患者的症状、体征，从脏腑辨证运用四妙勇安汤、二母丸、二陈汤、千金苇茎汤加减治疗。方证相合是合方的使用原则，患者病情较重，宜用大剂清热化痰药物，配伍养阴活血药物治疗瘀血症状，补虚药物治疗乏力症状，合方治疗，达到较好效果。

4 讨 论

《金匮要略》中提到胸满的根本病机为气机失宣，病性为虚实夹杂，与现代临床中的COPD及支气管哮喘类似。胸满的病因是肺热壅盛，肺气郁滞，水饮停肺；阳明热盛，胃络血瘀；脾虚湿盛水停；心肺气不足之风寒乘袭；肝胃虚寒。胸满实证的治疗原则为清热解毒，荡涤肠胃，清热化湿，活血化瘀，胸满虚证的治疗原则为温肺化饮，健脾行水，补益心脾，温通阳气，温肝散寒。临床治疗上应当借鉴经典，重视脏腑辨证，使理法相合，方证相应，进一步加深对COPD及支气管哮喘的理解与应用。

参 考 文 献

[1] 朴书仪，陈明.《伤寒论》六经辨治“胸满”方证探析[J]. 中华中医药杂志，2018，33(7)：2842-2846.
[2] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2004：5.
[3] 夏淑洁，王义军. 从《金匮要略》虚实异治思想论治风湿病[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(9)：1323-1325.
[4] 王维亮，林杏华，叶家荣，等. 慢性阻塞性肺疾病中医体质与证型的相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志，2020，29(13)：1369-1372，1378.

（下转第1089页）

·薪火传承·

赵文霞分因分期辨治慢加急性肝衰竭经验*

刘江凯△　指导 赵文霞
（河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000）

中图分类号：R575.5　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1086-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.040

【摘要】 慢加急性肝功能衰竭病情重，进展快，并发症多，死亡率高，属中医学“急黄”“瘟黄”等范畴，目前仍是临床治疗的棘手问题。赵文霞教授从事中医药防治肝胆疾病工作30余年，在治疗慢加急性肝功能衰竭方面有独到的经验，采用分因分期辨证论治，同时结合中医外治疗法及药膳加餐，改善营养等综合措施，取得了较好的临床疗效。

【关键词】 慢加急性肝功能衰竭　名医经验　赵文霞

慢加急性肝功能衰竭发病急，病情重，进展快，并发症多，死亡率高，属于中医学“急黄”“瘟黄”“肝厥”等范畴，目前仍是临床治疗较棘手的问题。赵文霞教授是国家第5批老中医药专家学术经验工作指导老师，首届中医高等学校教学名师，河南省名中医，在肝胆疾病诊治领域深耕30余年，在治疗慢加急性肝功能衰竭方面有独到的经验，取得了较好的临床疗效，现报告如下。

1　截断逆挽，及早治疗

中医学“治未病”的理念由来已久，以“未病先防、既病防变、瘥后防复”为核心。张仲景提出“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，指出治病时应根据脏腑传变来阻断病势，强调疾病的早期治疗。肝衰竭起病快，进展急，并发症多，病情凶险，赵教授认为对临床有肝衰竭倾向或疑似肝衰竭患者，需根据患者症状、生化指标、凝血功能等早期进行评估，一旦考虑肝衰竭诊断，需及早治疗，阻断病势进展，犹如“逆流挽舟”。对此类患者，入院当天需要全面评估患者整体情况，包括病因、病情严重程度、病情趋势，制定并实施治疗方案。入院1周内是能否延缓或阻断病情进展的关键阶段，在此时间段内应积极采取中西综合治疗措施以控制病情进展，必要时联合人工肝治疗等手段；入院1个月左右是病情转归逐渐明朗阶段，在此阶段疾病或是逐渐稳定，进入恢复期，或者是疾病恶化，难以控制，对于肝功能衰竭患者要时刻关注其病情变化，积极防治并发症。

2　分因分期，辨证论治

肝衰竭是一个病机复杂、病情危重的疾病，赵教授认为应根据不同病因、不同病情阶段、不同证型制定不同的治疗方案，辨证和辨病相结合，提高患者生存率。

2.1　辨病因，祛除致病因素

辨病因应放在治疗肝衰竭的首位。赵文霞教授认为肝衰竭的主要病因多为外感疫毒之邪、恣食肥甘或饮酒无度，湿热酒毒之气积于中焦；内伤饮食劳倦，致湿热、寒湿中阻或黄疸、鼓胀等病变日久，正气虚弱而成。病位主要在肝，与心、脾、肾密切相关。在治疗上首重病因，目前慢性乙型病毒性肝炎是我国引起肝衰竭的主要病因之一，抗病毒是治疗本病的基石，抗病毒药物应早期强效使用，尽快抑制病毒复制，减轻肝脏损害；酒精性肝病所致肝衰竭在我国所占的比例也呈逐年上升趋势[1]，故此类患者戒酒为首要措施，对药物性肝损伤则需尽快停用可疑药物，避免使用或再次接触可疑或同类药物。

2.2　分期辨证论治

慢加急性肝衰竭多为本虚标实，实证中以毒、热、湿、瘀为主，虚证以气虚、阳虚、阴虚最为常见[2-3]，临证中多见虚实夹杂证，在疾病的不同阶段，虚实侧重有所不同，故治疗亦有所区别。

2.2.1　进展期重视祛邪　本病在进展期多因邪毒炽盛、来势汹汹而正气难支发病，其病势急迫，其主要矛盾在于邪毒炽盛，故治疗驱邪解毒为主。赵教授认为其毒邪以热毒、疫毒为主，同时兼有湿浊之邪、瘀毒之邪，故治疗以清热解毒凉血法、开窍解毒法为主，同时联合祛湿解毒法、泻浊解毒法、化瘀解毒法[4]。以热毒为主，可见患者身目黄染，色泽鲜明，口干口渴、大便干、小便黄赤，舌红苔黄或燥，多选用茵陈、黄芩、白花

*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［国中医药人教函（2018）134号］
△通信作者（电子邮箱：xmlc001@126.com）

蛇舌草、穿心莲、重楼、蒲公英、龙胆草、赤芍、白茅根等，并在临床上创立退黄合剂（由茵陈30 g，赤芍30 g，金钱草30 g，郁金15 g，大黄10 g组成）以清热利湿，化瘀通腑退黄[5-6]。若疫毒炽盛，患者出现嗜睡、神昏或谵语乃浊毒痰火内盛，上蒙清窍或热入营血、内陷心包之证，可选用菖蒲、郁金、莲子心、羚羊角粉、安宫牛黄丸、八宝丹等药以解毒凉血、醒神开窍。兼夹湿热，可见胸脘满闷、恶心欲呕、厌油、舌苔白腻等，可选用法半夏、陈皮、茯苓、豆蔻、生薏苡仁等；浊毒重者，可见面色晦浊、大便黏腻不爽、舌苔白厚或滑腻，可在湿毒用药基础上，选用藿香、佩兰、苍术、草果、槟榔等；兼夹瘀毒，可见身面部赤丝红缕、舌质暗红或紫暗、舌下脉络迂曲、增长增粗等，可选用当归、丹参、川芎、桃仁、红花、赤芍等药。临床中上述5种毒邪多互有兼夹，故治疗时根据侧重不同，灵活选用药物。

2.2.2 稳定期扶正祛邪并举 肝衰竭急性期经治疗，病情有所缓解，但往往会经历病情胶着阶段，此时多正气渐亏，而湿、热、毒、瘀胶着。赵教授认为此期应在祛邪基础上，兼顾正气，此时患者热毒之势已不足如进展期炽盛，故应适当减少寒凉药物的应用，在清热祛湿、凉血化瘀解毒的基础上，辅以益气生津、健脾和胃的药物以促进脾胃功能的恢复。同时在此阶段，往往会出现黄疸稽留不退，赵教授认为其和痰瘀关系密切，肝失疏泄、脾失健运，津液水湿蓄积，凝聚成痰，痰瘀互结，胶着不散，瘀滞于内，致肝胆气机不畅，胆汁疏泄失职，则黄疸难以速去，甚或缠绵不愈，故在治疗时应当注重活血化痰，常联合化痰散结之品，如法半夏、陈皮、竹茹、浙贝母、皂角刺、白矾等，使痰化结散，水湿易化，胆汁循正道而行。张仲景曰“诸黄虽多湿热，然经脉久病，不无瘀血阻滞也”，无形之邪热必附于有形之瘀血，瘀血不祛，则邪热不易化解，黄疸亦无以消退。故在治疗方面多配伍活血化瘀之品，如川芎、丹参、郁金、三七、水红花子、土鳖虫等药，且常可联合活血凉血退黄的中成药赤胆退黄颗粒等。通过活血化瘀药物的应用使瘀血祛，胆络畅，有利于黄疸的消退，但应当注意，肝衰竭患者往往凝血功能较差，瘀血和容易出血的矛盾并存，化瘀药物宜选用化瘀止血、养血活血、凉血活血药物，峻下破血药物不宜选用。

2.2.3 恢复期注重扶正 从肝脾肾入手，详辨脏腑阴阳气血之不足，从气血入手，扶助正气，辅以祛邪。肝病日久，疏泄失常，脾胃运化失权，肝失濡养，阴血渐耗，加之肝衰竭患者往往合并腹水，祛湿利尿药物的应用都会耗伤阴津，导致肝肾不足，此时应注意养肝肾之阴，调补肝血，可选用白芍、当归、枸杞子、女贞子、墨旱莲等药。同时肝脾相关，“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，在治疗本病过程中，要始终注意固护脾胃。在疾病早期，大部分患者正气尚足，毒邪炽盛，多为阳黄，然由于病程日久，正气渐耗，加之寒凉药物的应用，部分患者可从阳黄转为阴黄，甚或介黄，此时应当注意固护中焦，温补脾阳，可选用四君子类方、理中汤类或黄芪、桂枝、干姜补气温阳之品，以振奋中焦.病情迁延，出现肝肾不足则更为常见，此时应当滋补肝肾、调整阴阳，可选用枸杞子、女贞子、墨旱莲、生地黄、山茱萸肉、杜仲、续断，或血肉有情之品如鳖甲、龟板等药。

3 内服外治 综合治疗

《理瀹骈文》记载“外治之理，即内治之理，外治之药，亦即内治之药。所异者，法耳”。赵教授在治疗慢加急性肝功能衰竭时注重中药内服和外治疗法的联合运用，多法并举。藏象学说认为“肝与大肠相通”，即肝借道大肠而降泄浊气使之生理功能正常，而肝的疏泄功能正常又为大肠能够顺利降浊提供条件。现代医学已证实肝衰竭时往往存在肠源性内毒素血症，它是引起疾病进展和加重的关键因素[7-8]。基于肝肠循环的理论，赵教授应用清肝健脾解毒汤直肠滴入治疗肝衰竭，可有效降低肠源性内毒素血症，预防肝性脑病、自发性腹膜炎等并发症，提高临床疗效[9]。方中茵陈、薏苡仁、茯苓清热退黄，健脾利湿；赤芍、紫草凉血清热；大黄能清热利湿，又可化瘀通下，使瘀破湿去热走。诸药合用，共奏清热利湿、解毒退黄之效。

慢加急性肝功能衰竭病程长，疾病后期出现脾肾阳虚，脾阳不振情况很常见，湿从寒化，故而出现本虚标实之阴黄。针对阴黄或脾胃虚寒患者，赵教授联合应用脐火疗法进行治疗，首先制作外用药饼，一般采用益气健脾温阳的药物，如黄芪、党参、白术、炒薏苡仁、附子、肉桂等加工为细粉，加水调和而制成。把药饼放在神阙穴，点燃蜡筒使其燃烧，通过温热刺激配合药物使药物药性达到有效的渗透吸收，经过经络的输布，深入于内，疏通经络，起到平衡阴阳、调和气血的作用，可明显缓解黄疸患者引起的身目黄染、腹胀、畏寒等症状[10]。

4 药膳加餐，加强营养

肝衰竭时机体能量消耗显著增加，加之饮食摄入的不足，消化吸收障碍，患者普遍存在营养不良[11]。营养不良可影响肝细胞的再生及机体的免疫功能，从而使感染、腹水、肝性脑病并发症的发生率明显增高，导致疾病的进一步恶化[12]。研究表明早期积极的营养支持能够增加肝衰竭患者的能量和氮摄入量，促进蛋白质合成，增强机体抵抗力，促进肝脏修复，改善患者预后[13]。赵教授基于“药食同源”的观点，结合中药的“四性”“五味”理论，将中药与食物有机结合，根据肝衰竭患者的体质差异，制定药膳粥进行个体化的营养干预，所选中药多为健脾理气、消食开胃之品，如太子参、茯苓、薏苡仁、山药、莲子、佛手、鸡内金等。上述药物

研碎后加入红枣、粳米熬制成粥，睡前或夜间21:00~22:00服用，根据患者不同的症状可适当加减中药组成。23:00~3:00是子时、丑时，正是肝胆经当令时间，肝主藏血，人卧则血归于肝，此时营养物质经过人体吸收，以供养肝脏，可以有助于疾病的恢复，并可减少患者自身蛋白的分解，减少肝性脑病的发生。经过多年临床实践，证实运用药膳粥夜间加餐能够有效地改善肝硬化失代偿期患者的营养状态[14-15]。

5　病案举例

患某，男性，39岁，已婚，汉族。因“间断右胁不适伴腹胀4年，身目黄染1个月”于2018年5月20日来我院求治。患者4年前在本院诊断为乙肝肝硬化，HBV-DNA阳性，给予恩替卡韦片抗病毒治疗，服用半年后HBV-DNA阴转。10个月前患者自行停药，未再复查及治疗，1个月前患者出现身目黄染，未检查治疗，后皮肤及巩膜黄染症状明显加重，伴纳差、腹胀乏力，故来本院求治。现症见：精神差，烦躁，右胁不适，身目黄染，腹胀，纳差，厌食油腻，乏力，睡眠晨昏颠倒，小便色黄，大便干，2 d未排。舌质红，苔黄燥，脉滑。查体：皮肤及巩膜黄染，腹部饱满，腹软，无压痛及反跳痛，肝区叩痛阳性，脾肋下2 cm可触及，墨菲征阴性，移动性浊音阳性。双下肢轻度水肿，肝掌(+)，蜘蛛痣(+)。扑翼样震颤(+)。辅助检查：总胆红素348.9 μmol/L，直接胆红素194.6 μmol/L，间接胆红素154.3 μmol/L，白蛋白28.4 g/L，谷丙转氨酶361 U/L，谷草转氨酶253 U/L，碱性磷酸酶207 U/L，谷酰胺转肽酶89 U/L，血氨109 μmol/L，凝血酶原时间24.7 S，HBV-DNA：3.14×10^5 IU/mL。彩超：肝硬化，脾大，腹腔积液。中医诊断：黄疸-急黄，毒热瘀结证；肝积。西医诊断：慢加急性肝功能衰竭；肝性脑病2期；肝炎肝硬化乙型，失代偿期，活动性，Child-pugh C级。给予抗病毒、保肝降酶退黄、降血氨、利尿及营养支持等措施，中药以清热解毒，凉血开窍为法。予茵陈蒿汤合清营汤加减：茵陈30 g，栀子10 g，大黄10 g，水牛角30 g，生地黄15 g，连翘20 g，玄参12 g，黄连9 g，白花蛇舌草30 g，赤芍30 g，牡丹皮15 g，炒麦芽30 g，鸡内金12 g，生姜6 g。配合清肝健脾解毒汤保留灌肠，组方：茵陈30 g，生薏苡仁30 g，茯苓30 g，赤芍30 g，紫草10 g，大黄15 g，儿茶6 g。每日1次。在一般营养支持情况下给予药膳夜间加餐，予粳米20 g，薏苡仁30 g，茯苓20 g，赤小豆15 g，加水适量煮粥，每晚睡前服。用药5 d后，患者精神较前明显好转，无烦躁，睡眠颠倒症状消失，扑翼样震颤阴性，仍觉乏力腹胀，大便1~2次/d，软便或糊状便，舌质红，苔黄厚，脉弦滑。二诊：在上方基础上加金钱草30 g，枳壳12 g，厚朴12 g，7剂。中药直肠滴入及药膳加餐措施不变。三诊：患者身目黄染较前减轻，乏力纳差症状好转，夜眠可，大便2~3次/d，舌质红，苔薄黄腻，脉弦滑，复查总胆红素258.5 μmol/L，直接胆红素147.3 μmol/L，白蛋白31.8 g/L，血氨62 μmol/L，凝血酶原时间21.7 S；中药以清热祛湿、利胆退黄为法。调整以茵陈四苓散加减：茵陈30 g，茯苓15 g，猪苓30 g，泽泻30 g，薏苡仁30 g，金钱草30 g，郁金12 g，垂盆草15 g，叶下珠15 g，炒白术15 g，山药30 g，白茅根30 g，大腹皮30 g，14剂。嘱夜间加营养粥，粳米20 g，薏苡仁30 g，茯苓20 g，山药30 g，加水适量煮粥，每晚睡前服。患者病情稳定缓解，胆红素持续下降，月余后患者好转出院，出院前总胆红素降至78.2 μmol/L，之后继以健脾祛湿，化瘀散结中药善后，随访至今，病情稳定。

按语：本病属于中医学黄疸“急黄”范畴，湿热疫毒之邪，熏蒸肝胆，胆汁不循常道而外溢，致身目发黄、尿黄；热毒之邪炽盛，传变迅速，内传心包，上扰清窍，可见烦躁、睡眠晨昏颠倒等症，进一步发展可致“肝厥”。初诊中药以清热解毒，凉血开窍为法，以茵陈蒿汤合清营汤为主进行加减，以直折病势，截留逆挽，同时内服外治相结合，根据脏腑相关理论，运用清肝解毒健脾中药灌肠，以通腑泄浊，祛湿健脾，加速毒素排出。二诊患者仍乏力腹胀，在原方基础上加用金钱草清热利胆，枳壳、厚朴斡旋中焦气机，恢复脾胃功能。三诊患者热毒炽盛之势已有所缓解，湿热之邪显著，故方药调整为茵陈四苓散清热祛湿，利胆退黄，同时加用薏苡仁、白术、山药健运脾胃。之后患者生化指标好转，消化道症状减轻，病情进入缓解稳定期，前期热毒已清，邪气亏其大半，正气尚有不足，此时病机以脾胃失健，痰瘀互结为主，治疗以益气健脾、化痰散结为法善后。在治疗的整个过程中，赵文霞教授一直强调营养支持的重要性，提倡药膳加餐，根据药食同源的理论，加用健脾中药以健运患者中焦功能，调理后天之本，促进气血生化之源功能的恢复，取得了良好的效果。

参　考　文　献

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 临床肝胆病杂志，2019，359(1)：38-44.

[2] 中华中医药学会. 慢加急性肝衰竭中医临床诊疗指南[J]. 临床肝胆病杂志.2019，35(3)：494-503.

[3] 沈南兰，郭丽颖，时海艳，等. 肝衰竭中医证候归纳及演变规律研究[J]. 中国中医急症，2014，23(8)：1434-1435，1446.

[4] Nolan JP. The role of intestinal endotoxin in liver injury: a long and evolving history [J]. Hepatology, 2010, 52(14): 1829-1835.

[5] 钟转华，陈渝萍. 内毒素在肝硬化病情演变中的重要性及干预价值[J]. 河北医学，2010，16(1)：25-27.

[6] 马素平. 退黄合剂治疗黄疸型病毒性肝炎56例[J]. 陕西中医,2006,27(1):18-19.
[7] 刘江凯,赵文霞,许顺畅,等. 退黄合剂对急性肝衰竭大鼠内毒素及TNF-α、IL-1β、IL-6水平的影响[J]. 时珍国医国药,2015,26(3):587-588.
[8] 刘晓彦,赵文霞,马素平. 赵文霞应用"四早诊疗法"诊治慢性肝病经验[J]. 中医学报,2018,33(11):2113-2117.
[9] 王春芳,刘光伟,费景兰. 清肠解毒方内服并保留灌肠联合单重血浆置换术治疗重型肝炎19例[J]. 中医研究,2012,25(1):22-23.
[10] 刘光伟,王春芳,费景兰. 脐火疗法联合单重血浆置换术治疗慢性重型肝炎[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(16):260-262.
[11] Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanismsof malnutrition i-n patients with advanced liver disease, and nutrition mangements trategies[J]. Cli-n Gastroenterol Hepatol,2012,10(2):117-125.
[12] Maharshis, Sharmabc, Srivastavas. Malnutrition in cirrhosis increases morbidity and mortality[J]. J Gastroenterol Hepatol,2015,30(10):1507-1513.
[13] Kalafateli M, Mantzoukis K, Choi Yau Y, et al. Malnutrition and sarcopenia predict post-liver transplantation outcomes independently of the Model for End-stage Liver Disease score[J]. J Cachexia Sarcopenis Muscle,2017,8(1):113-121.
[14] 费景兰,郭敏,顾亚娇,等. 基于肝病实脾理论研究夜间加餐对肝硬化失代偿期患者营养状态的影响[J]. 中西医结合肝病杂志,2017,27(3):144-148.
[15] 谢英霞,张建雯,陈敏玲,等. 养肝汤结合药膳改善肝硬化腹水并营养不良临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(13):55-57.

(收稿日期2021-01-13)

(上接第1085页)

[5] 梅海云,时良玺. 仲景方辨治消渴病探要[J]. 环球中医药,2019,12(5):772-774.
[6] 高学山. 高注金匮要略[M]. 北京:中医古籍出版社,2013.
[7] 赵以德. 金匮方论衍义[M]. 北京:学苑出版社,2014:162.
[8] 张万祥,丁沛.《金匮要略》呕吐病治法析要[J]. 中医药导报,2013,19(6):111-112.
[9] 王毅,李宇航,郑丰杰,等. 宣肺中药对COPD模型大鼠肺组织NKA及VIP含量的影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(5):1161-1164.
[10] 雷习群,单南冰. 大承气汤灌肠联合机械通气对慢性阻塞性肺病合并呼吸衰竭患者炎性反应介质及血气的影响[J]. 世界中医药,2018,13(9):2220-2223.
[11] 范顺,郝征. 痰饮六经辨治初探[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(1):6-9.
[12] 顾思臻,窦丹波. 浅论《金匮要略》对于肺系疾病的论治[J]. 河北中医,2014,36(9):1397-1398,1418.
[13] 章浩军,刘启华,曾萍.《伤寒论》便血证治规律[J]. 河南中医,2019,39(4):492-495.
[14] 孙利利,钟相根,王町囡,等. 浅析《金匮要略》"当随其所得而攻之"[J]. 中医学报,2020,35(3):508-511.
[15] 韩凡,梅广源. 梅广源教授运用"治未病"理论防治慢性阻塞性肺疾病经验介绍[J]. 新中医,2012,44(6):204-206.
[16] 白夏芬,卢林,孙琳林. 苓甘五味姜辛汤治疗肺部疾病的研究进展[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4616-4618.
[17] 唐雨蓓,王伟. 王伟运用穴位注射结合中药治疗慢性阻塞性肺疾病经验介绍[J]. 新中医,2019,51(2):293-294.
[18] 左明晏. 胡思荣辨治肺心病心衰[J]. 吉林中医药,2016,36(2):125-127.
[19] 王松,王青,邸莎,等. 石膏临床应用及其用量[J]. 吉林中医药,2019,39(7):861-864.
[20] 左玲. 木防己汤对COPD肺郁水停型患者气道黏液高分泌的干预机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.
[21] 李国栋,牛洁,吴志松,等. 近20年中药治疗慢性阻塞性肺疾病稳定期组方用药规律文献研究[J]. 中医杂志,2019,60(7):614-618.
[22] 余飞,赵栋梁. 加味人参补肺汤治疗COPD稳定期肺肾气虚型的临床观察[J]. 中国中医药科技,2019,26(5):748-750.
[23] 祝建材,苏新民. 对"肝病实脾"相关问题的思考[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(10):1308-1309,1335.
[24] 宗耀华,吴峥嵘. 吴茱萸汤方证辨析[J]. 新中医,2019,51(10):52-53.

(收稿日期2021-01-26)

·薪火传承·

王行宽教授“肝心同治”在心系疾病治疗中的应用*

喻远霞[1]　余桂枝[1]　王宇红[1]　张　稳[2]　范建民[2△]
（1.湖南中医药大学，湖南 长沙 410007；2.湖南中医药大学第一附属医院，湖南 长沙 410007）

中图分类号：R256.2　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1090-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.041

【摘要】 王行宽教授熟谙“肝气通则心气和，肝气滞则心气乏”之医训，同时遵从“损其心者，调其营卫”之说，提倡“肝心同治”心系疾病，确定了补益气营、疏肝解郁的基本治疗大法，并针对不同疾病的病机特点，分别佐以豁痰化瘀、清热化痰、安神定悸等法治之，方药可鉴，临床效果显著。

【关键词】 心系疾病　肝心同治　名医经验　王行宽

王行宽教授为主任医师，博士研究生导师，国家级名中医，全国老中医药专家学术经验继承第2、3、4、5、6批指导老师，国家中医药管理局名老中医药专家传承工作室指导老师，享受国务院特殊津贴。王老临证五十余载，学术渊博，医术精湛，尤其在治疗心系疾病方面形成了自己独到的学术体系，名噪潇湘。王老推崇《名医杂著》“凡心脏得病，必先调其肝肾二脏，肾者心之鬼也，肝气通则心气和，肝气滞则心气乏，此心病先求于肝，清其源也”之说，倡导“肝心同治”心系疾病，效果甚验。笔者有幸跟师学习，受益匪浅，现将其经验介绍如下。

1　理论基础——肝气通则心气和，肝气滞则心气乏

肝木、心火二者为母子脏腑，息息相关，相辅相成。在经络循行上，足厥阴肝（少阳胆）经与手少阴心（厥阴心包）经及其络脉、经别、经筋在诸多部位有交互贯通，使得心与肝的关系愈加密切[1]。王师认为，对防治心系疾病来说，肝心同治法的理论基石主要有以下两方面。

1.1　心、肝共主血脉　王师认为，心、肝共主血脉，两者协调则肝有所藏，心血充盈。《素问·痿论》载“心主身之血脉”，心气推动和调节血液循行于脉中，流注全身以濡养五脏六腑、四肢百骸；《素问·调经论》云“肝藏血”，王师指出其意有二，一则如《读医随笔》所谓“肝藏血，非肝之体能藏血也，以其性敛故也”，肝木柔韧酸敛之性有藏血之功；一则如《素问·六节脏象论》载“肝者，罢极之本，以生血气”，肝禀春木升发之气有生血之能。故肝主藏血亦能生血。诚如王冰注《素问·五脏生成》云“肝藏血，心行之，人动则血运于诸经，人静则血归于肝藏。何者？肝主血海故也”。血藏于肝，布行于心肺，经血脉运行全身。故心赖肝血之滋养，若肝不生血，肝无所藏，则心无所主。“火非木不生，必循木以继之”（清·王孟英《归砚录》）即寓意于此。

此外，王师提出，肝木疏泄助心行血，两者互用则气血冲和，生化有序。《读医随笔》云“肝者，贯阴阳，统气血，居贞元之间，握升降之枢者也”。肝体阴而用阳，以血为本，以气为用，为气机升降之枢纽。《格致余论·阳有余阴不足论》亦云“司疏泄者肝也”。肝主疏泄有度，气机调畅，气行则血行，血行畅达，心脉通利，气血冲和，即《血证论·脏腑病机论》云“以肝属木，木气冲和条达，不致遏郁，则血脉通畅”；若肝主疏泄失司，气机郁滞，一则气不行血，血行瘀滞，加重心行血的负荷，可导致心气亏虚无力推动血液运行而形成气虚血滞，瘀血日久，津化成痰，痰瘀互结，痹阻心络，脉络不通，气血不荣，发为胸痹心痛、心悸；一则气郁化火，肝火上扰，心神失宁，发为心悸、不寐。《读医随笔》所谓“肝气舒，心气畅，血流通，筋条达，而正气不结，邪无所客矣”是其意也。

1.2　神、魂共主七情　王师认为，心、肝各司神魂，共主七情，以行情志。《素问·天元纪大论》中说，“人有五脏化五气，以生喜、怒、思、忧、恐”，七情由五脏所化生，其中最主要的是与心、肝两脏密切相关。“心藏脉，脉舍

*基金项目：湖南中医药大学中医学国内一流建设学科资助项目；湖南中医药大学中医学开放基金（2018ZYX40）；湖南中医药大学校级课题（2018XJJJ42）；第三届全国名中医传承工作室建设项目（国中医药办人教函〔2018〕119号）：“王行宽全国名中医传承工作室”
△通信作者（电子邮箱：ffanjianmin@126.com）

神”(《灵枢·本神》),心为君主之官,主神志,主司精神、意识、思维和情志等心理活动,如《类经》云“心为五脏六腑之主,而总统魂魄,并赅意志。故忧动于心则肺应,思动于心则脾应,怒动于心则肝应,恐动于心则肾应,此所以五志唯心使也”“肝藏血,血舍魂”(《灵枢·本神》),肝为将军之官,主疏泄,性喜条达而恶抑郁,如“气血安和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”;“七情之病,必由肝起”(《柳州医话》)。王师认为,肝藏之血与心主之血是神志活动的物质基础,由于心、肝两脏共主血脉,因此在神志方面,心藏之“神”和肝藏之“魂”也息息相通,相互依存,共同主宰情志活动。随着传统的生物医学模式向生物–心理–社会医学模式的重大转变,对心身疾病的研究越来越受到重视,精神心理因素在疾病的发生、发展、预后及转归方面有着特殊的作用。而大部分心系疾病包括胸痹心痛、心悸、不寐等系集躯体疾病、心理、社会因素“三维”一体的典型的心身疾病。肝通过司疏泄调畅气机,协助心调节情志活动,七情内伤多通过肝伤及于心。故王老提出诊治心系疾病,毋忘疏肝解郁更具现实临床意义。

2 临证经验——补益气营、疏肝解郁为基本大法

王行宽教授熟谙“肝气通则心气和,肝气滞则心气乏”之医训,同时遵从“损其心者,调其营卫”之说,提倡“肝心同治”心系疾病,确定了补益气营、疏肝解郁的基本治疗大法,并针对不同疾病的病机特点,分别佐以豁痰化瘀、清热化痰、安神定悸等法治之,方药可鉴。

2.1 *胸痹心痛治法——补益气营,疏肝解郁,豁痰化瘀* 冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)心绞痛,中医称为“胸痹”“心痛”。传统中医认为其病因多为风寒湿等外邪内侵、饮食失调、情志失节、劳倦内伤和年迈体虚,治疗多从痰、瘀、热、虚等方面着手[2]。王师总结多年临证经验,提出本病基本病机为肝失疏泄,心气亏乏,肝心失调,血行瘀阻,痰瘀互结,心络痹阻[3]。王师临床发现胸痹心痛之疾多见于性情急躁之人,认为长期的情志不畅,尤其是郁怒失节,即肝失疏泄、条达失司在本病的发生、发展过程中起着极其重要的作用。郁怒伤肝,肝气郁闭,疏泄失司,令肝气不得疏泄于心,引起心气亏乏,无力推动血液运行而致血脉不畅;再者肝气郁结,疏泄失司,气郁而血行不畅,日久瘀血乃成,津液外渗,化生痰浊,痰瘀互结,心络痹阻,不通则痛。临床症见胸中闷痛、胁肋胀满、善太息、郁郁寡欢或急躁易怒、脉弦等,且其病情每随情绪波动而变化。综上,王师认为,本病病位在心络,与肝密切相关。肝失疏泄、肝心失调是胸痹心痛发病及病情转机的关键。

《石室秘录·双治法》云“双治者,一经有疾,单治一经不足,而双治两经,始能奏效,故曰双治,如人病心痛,不可只治心痛,必须兼治肝……病心致痛,理宜治心,而今不治心者,何也?盖心气之伤,由于肝木之不足,补其肝而心君安其位矣”。基于以上医论及来源于实践中的认识,王师认为,心痛治心,乃辨证之常,心痛治肝,乃治法之变,即言心痛不唯独治心,必须兼以治肝[4]。

据此,王师自创心痛灵系列(Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ号方)肝心同治,以补益气营,疏肝解郁,豁痰化瘀为法用治胸痹心痛。心痛灵Ⅲ号方以Ⅱ号原方合小陷胸汤而成,药物组成包括白参、柴胡、郁金、川芎、丹参、白芥子、九香虫、川连、瓜蒌皮、法半夏。方中郁金、柴胡疏肝行气解郁,使肝气通则心气和;丹参活血通心络,配伍柴胡疏解肝木,一以治肝,一以治心;一疏透和解,一入营理血,相辅相成,而能协理肝心失调之机。新添之小陷胸汤乃仲景经方,寒温并用,苦降辛通,既起清热豁痰之功,又具疏肝解郁之效。全方通补兼施,标本兼顾,在临床与实验研究中均已被证实有较好的疗效[5]。此外,王师临证发现胸痹心痛之疾常伴颈项不适,指出此多由督脉病变所致,与肝心失调密切相关[6]。《灵枢·经脉》载督脉与肝脉“会于巅”,得肝气以为用;《素问·骨空论》又言其脉“上贯心入喉”,与心气相通。若肝气愤郁,疏泄失度和(或)心络瘀阻,脉气亏乏,必致督脉经气不利,故循“实则泻其子”之旨,立疏通督脉之法,每用葛根除项颈胀痛,兼佐治肝心。

2.2 *心悸治法——补益气营,疏肝利胆,佐以安神定悸* 王师认为,心悸病位在心,责之于肝胆。肝胆同司疏泄,有助于心行血正常。肝为心之母,怒气伤肝,肝失疏泄,一则导致心血运行不畅,心神失养;一则气郁化火,上扰心神;胆气内通于心,惊气入胆,胆气不宁,心气为之不足,故心无所主,神明不安而怔忡惊悸之证发生。诚如虞抟所谓“夫惊悸怔忡之候,或因怒气伤肝,或因惊气入胆,母能令子虚,因而心血为之不足,又或遇事烦冗,思想无穷,则心君亦为之不安。故神明不安,而怔忡惊悸之证作矣”。心之气营亏虚,肝胆失疏,胆气虚怯为心悸发生的重要病机。这类患者发病往往由情志因素引起,西医检查多无器质性病变,以围绝经期妇女多见,临床可见心悸不安,善惊易恐,夜寐多梦易惊醒等。

据此,王师创制宁心定悸汤以补益气营,疏肝利胆,宁心定悸。方由生脉散和柴芩温胆汤化裁而成,药物组成包括白参、麦冬、五味子、柴胡、黄芩、枳实、竹茹、茯苓、法半夏、瓜蒌、丹参、郁金、炙远志、紫石英、炙甘草。王老遵循《难经·十四难》“损其心者,调其营卫”之训并结合自身多年临证经验,在治疗心系疾病气营不足证时多用生脉散,取其大补心气,兼滋心营之效。和柴芩温胆汤既可化痰清胆和胃,又可疏肝宁心,有肝胆并治,一举两得之功。其中妙在一味瓜蒌,诚如《重庆堂随笔》曰“瓜蒌实,润燥开结,荡热涤痰,夫人知之;

而不知其疏肝郁，润肝燥，平肝逆，缓肝急之功有独擅也”。王老视瓜蒌为肝心同治的首选药物，祛痰之外更含从肝治心之意[7]。临证按此加减，肝气郁结甚者，加强疏肝解郁以行气血，治之以刚；心肝阴虚甚者，柔肝养心以养阴血，治之以柔。以此从肝治心，从胆治悸，至肝获疏泄，胆得通降，刚柔相济，气血调和，方能心气渐复，心神渐守，心悸得止。此外，王师在诊治过程中亦重视对患者精神情志的调适，积极与患者进行沟通，尊重患者的主观感受，倾听患者的苦闷，开导患者以放松心情。如此身心同调，才能更快地帮助患者改善症状，趋向健康。

2.3　失眠治法——安神，静魂，定魄　王师认为，人之睡眠由神、魂、魄之三维体系所筑。魂为肝之所藏，肝所藏之血是保证肝魂内藏的物质基础。不寐的发生虽为神之主，亦与肝所藏之魂和肺所藏之魄密切相关。周声溢曰“肝主睡，主眠”。因肝为魂之所，居血之藏，主知觉，主升，能除秽。昼则脑神统魂，以行知觉之功；夜卧则血归于肝。“人之魂，藏于夜”，知觉功能内收，故肝主睡眠。入寐艰难，寐不深沉且伴噩梦纷纭，辗转易醒，此为肝魂浮游在外之变也。诚如《血证论》云“肝病不寐者，肝藏魂，人寤则魂游于目，寐则魂返于肝，若阳浮于外，魂不入肝，则不寐”。临床症见夜寐艰难，辗转反侧，心烦易躁，坐卧不宁，口干口苦等。

因此，王师认为不寐本肝、心、肺三脏之病，神、魂、魄三维失调，提出应多脏调燮，综合治理本病，着重从心、肝、肺三脏入手，一以安神，一以静魂，一以定魄，以百合安神汤主之[8]。百合安神汤乃王老治疗不寐之验方，方由百合地黄汤、柴芩温胆汤、酸枣仁汤增减而成，以益气阴，养心肺，疏肝胆，清痰热，安定神魂。王老用药讲究药物配伍，柴芩温胆汤中柴胡、黄芩相配，疏清同用，其中柴胡味苦性寒，轻清升散，疏肝解郁，解表和里且善升举阳气；黄芩善清肝胆气分之热，又可燥湿泻火解毒。两药同用，一升清阳，一降浊阴；一疏透和解，一清解而降，从而升不助热，降不郁遏，相辅相成，而能调肝胆之枢机，理肝胆之阴阳。肝为乙木，内寄阳魂，肝木得疏，法中肯綮，阳魂潜降，得以安眠。

3　验案举隅

患某，女性，63岁，2019年8月8日初诊。阵发性心前区憋闷2年，加重半年余。心前区憋闷不定时发作，劳累时症状明显加重，动则气短。头晕昏沉，目眩，无耳鸣，颈胀痛，夜寐尚谧，纳食一般，口干稍苦，大便日解1次，成形，小便可。舌淡暗红，苔薄黄，脉弦细。冠脉造影（2018年5月24日，外院）：冠状动脉多处严重狭窄。BP 162/90 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa）；心电图：T波多导联地平、倒置。西医诊断：1）冠心病；2）原发性高血压病。中医诊断：胸痹，风眩；肝胆失疏，肝阳上亢，肝心失调，心气营不足，心络不畅，痰瘀胶着。治以平肝利胆、益气养营、豁痰化瘀、肝心并治。处方：心痛灵Ⅲ号加减。具体药物：白参10 g，麦冬15 g，五味子5 g，柴胡10 g，法半夏10 g，川黄连5 g，瓜蒌皮10 g，丹参10 g，天麻10 g，钩藤5 g，蒺藜10 g，石决明20 g，姜黄10 g，葛根20 g，炙甘草3 g。14剂，水煎服，每日1剂，早晚分2次温服。嘱调畅情志，作息规律，适度运动。二诊（2019年8月22日）。诉前方药后症状均获改善。舌淡暗红，苔薄黄，脉弦细。BP 142/86 mmHg。心络获通畅之势，肝阳已获平潜，原法既中肯綮，不必更弦易辙，守方加减肝心同治。处方：白参10 g，麦冬15 g，五味子5 g，当归10 g，白芍10 g，柴胡10 g，法半夏10 g，川黄连5 g，瓜蒌皮10 g，丹参10 g，天麻10 g，郁金10 g，葛根20 g。14剂，水煎服，日1剂，早晚分两次温服。药后胸闷气短均明显改善。

按语：患者为老年妇女，阵发性心前区憋闷2年，加重半年余。冠脉造影示冠状动脉多处严重狭窄。西医明确诊断为冠心病，归属中医学“胸痹”范畴。心主行血有赖于肝的正常疏泄，肝失疏泄，气机郁滞，致使血瘀、津停、痰浊内生；肝气横逆犯脾，致使脾失健运，可聚湿生痰；肝气郁滞化火，煎熬津液，亦可灼津成痰。心气亏虚，肝失疏泄，心络瘀阻发为本病；肝肾阴亏，肝阳上亢故见风眩之证。针对病机，处以心痛灵Ⅲ号加减补益气营，疏肝解郁，豁痰化瘀，加减滋生青阳汤滋阴平肝潜阳。二诊时，肝阳已获潜降，故去钩藤、石决明等。依此治疗后患者胸闷大减，生活质量明显改善。

参　考　文　献

[1] 刘小雨，戴小良，杨孝芳，等. 从肝治心溯源[J]. 中国中医急症，2005，14(3)：261-263.

[2] 黄小龙. 古今医家诊治胸痹经验初探[D]. 北京：北京中医药大学，2013.

[3] 肖瑄，王行宽. 试析“肝气滞则心气乏”[J]. 湖南中医杂志，2000，27(3)：3-15.

[4] 吴巍. 王行宽教授治疗杂病经验[J]. 中国中医药现代远程教育，2011，9(23)：17-18.

[5] 王行宽，肖瑄. 心痛灵Ⅱ号对结扎冠脉致大鼠心肌缺血的保护作用[J]. 中国中医药科技，2000，7(6)：363-364，352.

[6] 范金茹，周斐然，陈彤，等. 名老中医王行宽肝心同治胸痹心痛处方特色[C]. 中华中医药学会名医学术思想研究分会.全国名医学术思想研究分会年会资料汇编，2014：3.

[7] 范金茹. 王行宽临床经验集[M]. 长沙：湖南科学技术出版社，2011.

[8] 范金茹. “圣愈联珠汤”等五验方述评[J]. 中医药通报，2010，9(5)：25-27.

（收稿日期2020-12-30）

·薪火传承·

岭南林氏正骨推拿流派诊治脊源性类冠心病综合征的经验*

范志勇 吴 山
（广东省中医院，广东 广州 510120）

中图分类号：R249.8 文献标志码：A 文章编号：1004-745X（2021）06-1093-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.042

【摘要】 近年来颈椎及（或）上胸椎病变可以引起脊源性类冠心病综合征的认识得到越来越多临床医师的认可。岭南林氏正骨推拿流派在诊治该病方面积累了丰富经验，以中医筋骨理论为根，现代神经解剖学为用，通过分析脊源性类冠心病综合征的发病机制，临床从强调筋骨评估规范化、手法操作标准化、治后验证流程规范化入手，全面探讨岭南林氏正骨推拿流派诊治脊源性类冠心病综合征的经验。

【关键词】 脊源性类冠心病综合征 岭南林氏正骨推拿流派 手法 名医经验

岭南林氏正骨推拿流派是岭南中医学及正骨推拿学重要学术分支，由林应强教授所创，后经流派传承人吴山教授不断发扬光大，目前已经传承4代。该学术底蕴深厚，技术方法独特，尤其是运用手法治疗脊柱及脊柱相关疾病有独到之处，现将流派对脊源性类冠心病综合征的诊治经验介绍如下。

1 重视脊源性类冠心病综合征的中西医发病机制

1.1 脊源性类冠心病综合征概述 冠心病心绞痛及心律失常症状在临床常见，多因心脏本身病变导致，但有部分患者经过检查并非由心脏因素所致，而是由于颈椎及（或）上胸椎关节紊乱、椎间盘突出或者周围软组织病变对周围脊神经、交感神经、血管、脊髓的压迫刺激，从而引起类似冠心病的胸闷、胸痛、颈背痛、气短、心悸，甚至心律失常等症状，有称为“颈源性心绞痛”，也有称“胸椎源性心悸或胸痛”等，一般统称为“脊源性类冠心病综合征”[1-4]。临床上这一类患者出现心绞痛或者心律失常症状，采用硝酸甘油或者抗心律失常药物治疗时往往疗效欠佳，而采用手法纠正“骨错缝、筋出槽”往往获得满意疗效。

1.2 以中医筋骨理论为根 中医学没有脊源性类冠心病综合征这一概念，临床出现胸闷、胸痛、颈背痛、气短、心悸等症状，可将其归属中医学“胸痹”“心悸”等范畴，从发病机制看多因骨关节错缝、椎间盘病变、颈部及胸背部肌群及韧带相关病变所致，可归属中医学“骨错缝、筋出槽”范畴。中医筋伤学将颈部及胸背部的椎间盘、髓核、肌肉韧带等软组织均归属于“筋”的范畴，将颈部及胸背部的骨关节归属于“骨”的范畴。《素问·痿论》曰“宗筋主束骨而利机关也”，《灵枢·经脉》云“骨为干，脉为营，筋为刚，肉为墙，皮肤坚而毛发长，谷入于胃，脉道以通，血气乃行”。这里表明气血保持通畅需要通过“骨为干”维持人体的主干稳定，即静力性稳定，“筋为刚，肉为墙”即指出筋肉附着于骨起到动力性稳定的效果，筋骨一起维护脊柱的稳定平衡，任何一方出现失稳容易导致筋骨失衡而发病。由既往颈性心绞痛动物模型的构建可知[5]，一种是通过破坏颈部肌群等“筋”的因素来造模，一种通过破坏骨关节、韧带等骨与筋的因素来造模，通过伤筋或者伤骨造成颈椎力学失衡诱发颈性心绞痛动物模型。根据流派经验认为，本病的发病最终在于脊柱筋骨失衡，如颈椎椎间盘突出所致本病的患者，由于髓核这一筋的因素破坏了脊柱内外平衡，触诊时可触及颈椎棘突的偏歪、颈部两侧软组织张力不一，影像学提示颈椎关节突关节错缝等，这提示筋出槽导致骨错缝；如出现胸椎小关节紊乱，由于小关节这一骨的因素破坏脊柱内外平衡，触诊时同样可以触及胸椎棘突偏歪、肋横突关节紊乱、胸背部两侧软组织肌张力不一，这提示骨错缝导致筋出槽。这些错缝关节、肿胀软组织会刺激邻近交感神经，形成类冠心病综合征。流派创始人林应强教授认为本病的发病机制一定要重视中医筋骨理论，透过症状等现象来分析本质，脊源性类冠心病综合征虽然出现胸闷、胸痛、颈背痛、气短、心悸等症状，但究其发病因素还是由于筋骨失衡所致。这为手法的筋骨评估、诊治、验证奠定研究基础。

1.3 现代神经解剖学为用 1）从支配心脏的交感神经分析[2,6-8]。颈椎横突附近的颈上、中、下交感神经节

* 基金项目：广东省财政厅项目（粤财教[2016]387号）

内换神经元后发出节后神经纤维，最后加入心丛。胸心神经来自第一胸椎至第四胸椎两侧的交感神经节，最后加入心深丛。可见颈、胸椎交感神经节后神经纤维和心脏密切相关，可有效调节对心脏冠状动脉的舒缩，当这些交感神经受刺激时可能出现一系列冠心病的症状。2）从椎动脉受压机制分析。当出现筋骨失衡，椎动脉受压，引起椎动脉附近的交感神经丛受刺激，使冠脉痉挛和心律失常。3）从神经受压机制分析。膈神经支配胸膜、胸骨、心包等组织，当$C_{3\sim5}$关节紊乱时将压迫颈3~5神经前支组成的膈神经，出现胸前区痛、紧缩感等。4）从脊髓受压机制分析。多因为骨刺、椎间盘突出、后纵韧带骨化压迫脊椎脊髓或脊髓血管，出现侧角内交感神经细胞功能障碍而导致冠脉痉挛、供血不足。从以上神经解剖学看其发病机制：一是由于颈椎或者胸椎小关节紊乱、肋骨小头关节紊乱、肋横突关节紊乱或骨质增生等骨的因素所致；二是由于椎间盘髓核突出、滑膜嵌顿、颈椎或胸椎周围软组织张力过高导致，两种均可以刺激脊神经、交感神经、脊髓及椎管内外血管引起心脏临床症状。

2　临床重视筋骨评估规范化

作为岭南林氏正骨推拿流派的代表性传承人，吴山教授把“准”作为流派的一大特色及文化，流派诊治提倡“看得准、摸得准、治疗准、验证准”，以此作为林氏正骨推拿流派的核心筋伤诊疗评估要素。其中精准推拿手法施治是流派的核心。精准正骨推拿的概念：在中医学辨证论治原则的指导下，在整体观的框架下，通过望诊三要素、触诊三要素、治疗五要素、验证七要素等，以筋骨作为辨证论治目标进行手法操作及组方，因人、因时、因地灵活运用手法诊治。对每位患者，每次就诊时的筋骨辨证和用药，都是个体化的方案。

2.1　*望诊三要素*　除出现一系列心脏症状，流派总结本病望诊三要素：体现在望颈椎及胸椎形态及动态（即关节功能运动状态）、相关影像学等相关资料、舌象等3方面。1）如望颈、胸部形态及动态：部分患者颈背部肌肉出现局限性肿胀或隆起，颈椎及胸椎伸屈、侧屈、旋转出现功能障碍并出现症状加重。2）望相关影像学：颈椎X线片提示颈曲变直或略有反张，钩椎关节不对称，齿突不居中，寰齿间隙左右不对称、寰枢间沟不对称。胸椎X线片提示胸椎小关节或者肋横突关节紊乱。心电图检查提示正常心电图或提示轻度缺血性改变、窦性心动过缓，窦性心动过速，可伴有房性、室性早搏等。3）望舌象：心虚胆怯出现苔薄白；心脾两虚出现舌淡红；阴虚火旺出现舌红少津，苔薄黄或少苔；心阳不振出现舌淡苔白；气滞血瘀出现舌质暗或有瘀斑；痰火扰心出现舌红苔黄腻。

2.2　*触诊三要素*　流派总结触诊三要素，主要体现在：筋骨触摸、专科特殊检查、切脉三方面。1）筋骨触摸：有没有出现“突、陷、板、软、痛”。触诊可以在相应病变节段，如颈椎、胸椎小关节、棘突、横突等处触及明显压痛，按压这些压痛点过程中往往诱发或加重症状，同时触及单个椎体或者多个椎体前后、侧向、旋转错缝。颈椎、胸椎两侧肌肉张力，一侧板结而一侧松软等。患侧常有斜方肌、胸锁乳突肌、斜角肌、肩胛提肌、菱形肌、竖脊肌等处压痛，在肌肉紧张处可触及肿块和条索状的改变。2）专科特殊检查：颈椎病变所导致类冠心病综合征往往出现旋颈试验、压顶叩顶试验、臂丛神经牵拉试验等阳性。3）切脉：心虚胆怯出现脉细略数或细弦；心脾两虚出现脉细弱；阴虚火旺出现脉细数；心阳不振出现脉虚弱或沉细无力；气滞血瘀出现脉弦涩或结或代；痰火扰心出现脉弦滑。

2.3　*强调鉴别诊断*　本病最关键是和冠心病心绞痛、心力衰竭、心肌病、病毒性心肌炎、心肌梗死相鉴别[2,6,9-11]。以冠心病心绞痛为例：疼痛部位先胸骨后，向左肩、臂放射，疼痛性质多为绞痛、压榨痛，运动后典型心绞痛症状，颈胸椎活动对其无明显影响，心电图多提示明显异常，硝酸甘油治疗有明显效果，手法等保守治疗往往无效或微效。脊源性类冠心病综合征在诊断上尚无统一的临床标准，往往由于颈椎或者胸椎病变所诱发，心电图提示缺血性改变不明显，或轻度心律失常。通过筋骨触摸在颈背部按压时会出现诱发或加重症状，使用抗心绞痛或者抗心律失常的药物治疗常无效或疗效不佳，而用手法或者其他保守治疗纠正错缝关节或者痉挛肌肉后可以迅速缓解胸痛、心悸等症状[12-13]。从中医学角度看冠心病心绞痛属于“胸痹”范畴，常见心血瘀阻型、寒凝心脉型、痰浊内阻型、心气虚弱型、心肾阴虚型、心肾阳虚型等证型，但是临床一旦看到心痛彻背、背痛彻心、舌白、脉沉迟等症状的寒凝胸痹患者，一般需要马上急救，不属于手法治疗范畴。脊源性类冠心病综合征虽然也可出现心虚胆怯、心脾两虚、阴虚火旺、心阳不振、气滞血瘀、痰火扰心等各种证型，但临床还是以气滞血瘀多见：胸胁胀痛或者刺痛，胸闷不舒，颈痛、急躁易怒，心悸，舌质暗，苔薄白，脉弦涩为主。流派的吴山教授指出在充分筋骨评估的基础上以明确诊断及鉴别诊断，有利于下一步手法的安全、规范操作。

3　手法操作标准化

经过多年的临床实践和总结，我们发现流派手法治疗本病疗效明显[1,14]，根据筋骨评估的结果确立手法治疗流程五要素：1）首先确立手法治疗的目标节段；2）确立治疗体位；3）确立正骨推拿手法治疗目标节段关节运动的解剖界限；4）确定何种手法进行组合（一般采用两步法——理筋和正骨）施治；5）确立所选手法的力

学特征。以两步法治疗脊源性类冠心病综合征（以$C_{2/3}$、$T_{4/5}$节段）为例。具体步骤如下。1）确立手法治疗的目标节段：根据颈背及胸背部动态（关节功能障碍）和触诊选择手法操作的目标节段为$C_{2/3}$、$T_{4/5}$节段。2）确立治疗体位：根据病情选择坐位、俯卧体位。3）确立正骨推拿手法、治疗目标、节段关节运动的解剖界限。4）手法采用先理筋后正骨，即第一步理筋（按揉法及弹拨法两种理筋手法）在颈夹脊穴、心俞、厥阴俞、内关穴位操作，一般2~4 min内完成，第二步正骨：如出现颈椎伸屈功能障碍采用颈椎徒手拔伸手法；如出现颈椎旋转功能障碍，采用微屈位提拉旋转扳颈法（针对上颈段紊乱），采用颈椎定点旋转手法（针对中颈段紊乱），采用前屈位提拉旋转扳颈法（针对下颈段紊乱）；如出现胸椎旋转功能障碍采用坐位定点旋转推顶法；如出现胸椎伸屈功能障碍采用垫枕俯卧叠掌按压法。5）确立所选手法的力学特征［下沉力、爆发力、快扳（压）、缓扳（压）］：爆发力冲击之前，患者处于俯卧体位或者坐位旋转体位时给予一定的下沉力（足够预备加载力）进行加压，使目标节段处于被动运动的极限位，为下一步小振幅快扳及缓扳技术奠定安全基础。整个治疗流程在3~5 min内完成，患者往往迅速缓解胸闷、心痛、心悸等症状。

由于正骨推拿尤其是颈椎旋转扳法操作过程中有一定风险，为确保推拿医疗质量安全，操作前需要把握好禁忌证：其中外伤所致寰枢关节半脱位急性期（尤其是肌肉水肿期，严禁强行扳动，咽喉部有炎症必须先消炎镇痛），椎体的肿瘤、结核，骨髓炎、颈动脉夹层、主动脉夹层、严重骨质疏松、颈椎术后内固定、严重颈部斑块形成属于手法禁忌证。

此外还需注意的是：治疗严重的颈椎管狭窄和急性期颈椎椎间盘突出慎用患者，手法操作前应该叮嘱患者口中不能有异物（如有口香糖必须先吐出）。林氏颈椎扳法时患者以坐位及低头状态下进行。如果仰头操作，椎动脉沟间隙会变得狭窄，在旋转过程中可能造成椎动脉碾压形成血栓，应避免诱发出现脑梗死。

4 治后验证规范化

流派长期的临床经验告诉我们，治疗后验证也很关键，因此制定了验证的七大流程：1）心悸、胸闷、胸痛、颈肩及胸背痛等主要症状有无明显减轻或者消失。2）治疗后颈项、胸背部或者全身出现微热感或者微出汗。3）通过望诊观察患者外形：颈背部肿胀有无改善，通过望诊动态判断颈椎及胸椎前屈、后伸、侧屈、旋转功能的恢复情况，注意做到治疗前后对比、健侧和患侧对比。4）通过触诊检查“突、陷、板、软、痛”，观察颈椎及胸椎棘突、横突、关节突关节是否已恢复到正常位置及各压痛点是否减轻或者消失。5）通过触诊观察颈部、胸背部两侧肌张力是否恢复到正常或近于正常张力，注意前后对比；两侧软组织如斜方肌、胸锁乳突肌、斜角肌、肩胛提肌、菱形肌、竖脊肌等因肌肉紧张而形成的索条及压痛点有没有消失或者减轻；注意做到治疗前后对比、健侧和患侧对比。6）专科特殊检查情况：如旋颈试验、压顶叩顶试验、臂丛神经牵拉试验有没有转为阴性。7）量表的检查：条件允许情况下进行相关量表检查，如检查疼痛的VAS评分有没有改善。

5 结 语

虽然手法治疗脊源性类冠心病综合征疗效很好，但有部分患者反复发作，治疗时疗效好，治疗一停则症状反复，究其原因在于没有坚持颈、胸背部的功能锻炼和忽视筋骨失养这一要素。引起疼痛反复的因素一是不通则痛，二是不荣则痛，如《正体类要》序“且肢体损于外，则气血伤于内，营卫有所不贯，脏腑由之不和，岂可纯任手法，而不求之脉理，审其虚实，以施补泻哉”。这里提示治疗筋伤病不可单纯运用手法，需要做到内外合治，以求全面[15]。流派创始人林应强教授强调在手法治疗基础上，应根据辨证的结果对心虚胆怯患者采用安神定志丸；心脾两虚患者采用归脾汤；阴虚火旺患者采用黄连阿胶汤；心阳不振患者采用桂枝甘草龙骨牡蛎汤；气滞血瘀患者采用柴胡疏肝散+血府逐瘀汤；痰火扰心患者采用黄连温胆汤，手法配合中药及功能锻炼会明显减少本病复发。

虽然本病目前还没有明确诊断标准，但随着近年推拿医疗规范化、标准化的发展，流派在吴山教授的带领下与时俱进，制定相对完善的诊疗方案[16]，同时取得较好的疗效和影响力，流派的诊疗方案也得到省内外同行的大力推广，并在海南省中医院、山西长治中医研究院附属医院、梅州市中医院、揭阳市中医院、云浮市中医院等多家二甲及三甲医院成立了流派传承工作室以推广岭南林氏正骨推拿流派诊治筋伤病经验。

参 考 文 献

［1］ 何兴辉，郭汝松，周春宇，等. 林氏正骨手法治疗脊源性类冠心病综合征的疗效［J］. 深圳中西医结合杂志，2020，30（2）：51-52.

［2］ 孙建峰，段俊峰，李红娟. 脊源性类冠心病综合症的研究现状［J］. 广东医学，2009，30（5）：685-687.

［3］ 杨济. 手法治疗脊源性类冠心病综合征36例临床观察［J］. 中华中医药杂志，2012，27（10）：2749-2750.

［4］ 段俊峰，宁俊忠，范秀华，等. 推拿等综合治疗脊柱源性心律失常的疗效观察［J］. 中华物理医学与康复杂志，2004，26（1）：47-48.

［5］ 范志勇，田宁，刘军明，等. 从筋骨力学平衡探讨颈性心绞痛动物模型的构建及在针灸推拿干预中的意义［J］. 中西医结合心脑血管病杂志，2013，11（11）：1379-1380.

（下转第1112页）

·薪火传承·

金远林教授针灸治疗卒中后强哭强笑经验*

李艺文　邝盈妍　叶宇旋　赵贝贝　李　忍　陈　颖　指导 金远林
（广州中医药大学附属宝安中医院，广东 深圳 518133）

中图分类号：R743.9　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1096-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.043

【摘要】 以强哭强笑为主的情志异常是脑卒中并发症之一，严重影响患者正常的社会交往。西医目前尚无明确的治疗方案。金远林教授认为本病以“瘀”为核心病机，提出其治疗原则以“祛瘀生新”为主、辅以“安神定志”，运用祛瘀生新针法、安神针法、大艾条灸法治疗卒中后强哭强笑，临床上取得良好效果。

【关键词】 脑卒中　强哭强笑　针灸　名医经验　金远林

金远林教授为主任医师，硕士研究生导师，广东省名中医，国家中医药管理局中医康复科临床重点专科带头人，其潜心于针灸治疗脑病的临床及研究工作30年余，创立了“祛瘀生新理论”及相关治疗方法，应用于脑卒中及其并发症的临床治疗，取得良效。笔者作为其硕士研究生有幸侍诊其侧，现研析其临床思路及经验治法。

卒中后强哭强笑属于假性延髓情绪（PBA），是一种神经功能障碍性疾病，主要表现为不能随意控制的、与自身感受分离的爆发性哭泣或大笑，常持续数分钟后自行缓解，具有突发性、短暂性、刻板性，常常合并吞咽困难、构音障碍等假性延髓麻性痹症状和自主神经功能障碍症状[1-4]。PBA可继发于多发性硬化、脑卒中、肌萎缩侧索硬化症、痴呆等神经系统器质性疾病，国外脑卒中后PBA的发病率为11%~52%[5]。目前PBA的发病机制尚无明确定论，根据相关研究，可能与大脑皮层对脑干情感中枢调控的去抑制化、皮质－脑桥－小脑－丘脑－皮质回通路功能障碍有关，同时可能与调控中枢哭笑反射的5-羟色胺（5-HT）、谷氨酸盐、去甲肾上腺素等多种神经递质功能紊乱有关[6-7]。临床上PBA的受关注度偏低，容易漏诊、误诊，常常难以得到及时诊断和有效治疗，目前西医尚未统一及明确的治疗方案，根据文献资料，主要有5-HT再摄取抑制剂、三环类抗抑郁药、右美沙芬3类药物，对PBA症状具有不同程度的缓解作用，同时可能发生恶心、头晕、剥脱性皮炎、肝功能异常等不良反应[4,6-9]。频繁发作性的病理性哭笑使脑卒中患者产生自卑、逃避、抑郁心理，无法回归社会进行正常的情感沟通和社交活动，延迟康复进程，增加家庭和社会负担。因此，采取有效措施缓解强哭强笑症状对于促进脑卒中患者康复、提高生活质量具有重大意义。

1　卒中后强哭强笑的病因病机

金远林教授认为，素体本虚，风、火、痰、气、瘀等病理因素乘虚胶结，导致了中风病的发生，其中以气郁、痰阻、血瘀为核心病机，并创新性地将三者合称之为“瘀”。“瘀”贯穿于中风病的始终[10]。卒中后强哭强笑归属中风后“郁证”范畴，不可脱离“中风病”而论，亦以“瘀”为发病根本，《医学衷中参西录》有言“人之神在脑，心脑息息相通”“神明之体藏于脑，神明之用发于心”，故本病与脑、心的生理功能密切相关。“脑为元神之府”，主宰人体生命活动和精神活动，中风病后瘀血阻于脑络，新血不得生，髓海空虚，元神失用，神无所主，哭笑无常。心为人身之君主，“君主之官，神明出焉”，为“任物者”，主宰人体意识、思维、情感等精神活动，《素问·调经论》曰“神有余则笑不休，神不足则悲”；从经络学说看，《灵枢·邪客》曰“诸写之在于心者，皆在于心之包络”，心包代心受邪，心包经之病证即心之病证也，《灵枢·经脉》曰心包经“是动则病……心中澹澹大动，面赤，目黄，喜笑不休”；故瘀血可直接蒙蔽心脉、侵害心包经，使血脉空虚，心神荡无所依，情感失于调控，过喜则强笑，过悲则强哭。故卒中后强哭强笑从“瘀”论治方为根本，其一要祛瘀，其二要生新，辅以安神，仅取安神之法则难收良效。

2　卒中后强哭强笑的治疗方法

2.1　祛瘀生新针法

祛瘀生新针法是金远林教授依据“祛瘀生新理论”[11]为指导的经验配穴针法[12]。祛瘀生新理论主要包含以下4个要点。一祛瘀血，扶正气：即通过祛除瘀血，匡扶正气。正如《素问·离合真邪论》曰“疾出以攻盛血，而复其真气”。二祛气郁，调气机：即通过理气的

*基金项目：金远林广东省名中医传承工作室建设项目（粤中医办函[2018]150号）

方式，祛除气郁，条畅气机。三祛痰阻，生津精：即通过健脾化痰的方式，祛除停留在体内的痰阻，促进新的津液精的生成。四祛瘀血，生新血：即通过活血的方式祛除瘀血，则新血自生。正如《血证论》所言“盖瘀血去新血已生，新血生瘀血自去，其间初无间隔”。祛瘀生新针法经验配穴由四“泻”穴组和四“补”穴组两部分组成[13]。

2.1.1 “四泻”穴组 包括双侧合谷、丰隆、血海、太冲。合谷穴是手阳明大肠经的原穴，可以通经络，行气血，丰隆为足阳明胃经之络穴，别走太阴，尤擅祛痰，《玉龙歌》曰“痰多宜向丰隆泻”[14]。太冲穴为肝经原气之所聚，与合谷穴相配称为“开四关”。四关为气机之要塞，泻之上可疏泄调达、下可调郁滞，“气为血之帅”，气行则血行，气畅则瘀血得祛。血海穴为气血归聚之海，主血闭不通，功擅活血散瘀。刺以上4穴，其中合谷直刺1寸得气后，针尖向上行捻转泻法1 min，针感可达肘、肩、颈项及头面部；丰隆穴针尖略向上方斜刺1寸得气后，行捻转泻法1 min，针感可沿足阳明胃经传至头面部；太冲穴直刺0.8寸，得气后，针尖略向上方行捻转泻法1 min，针感可沿足厥阴肝经上行经小腹直达巅顶；血海穴针尖稍向上方斜刺进针1.5寸得气后行捻转补法1min，针感可沿下肢内侧向上，甚至可到少腹部。4穴相配行捻转泻法可达行气解郁，活血化痰之效。

2.1.2 “四补”穴组 包括双侧足三里、三阴交、太溪、太白。足三里为足阳明胃经之合穴、胃之下合穴、强壮要穴，可健运脾胃、充养后天气血、濡养神窍。三阴交既为足太阴脾经之经穴，又为脾、肝、肾、足三阴经之交会穴，脾、肝、肾三脏同调，如《针灸心语》曰“三阴交生气血而补三阴”，肝藏血、脾统血、肾藏精、精生髓、为血之液，故具有化生气血、益精填髓之效。太白、太溪均为本经原穴，“五脏有疾取之十二原”，二穴共用健脾益胃、补肾益气，双补先后天。以上4穴刺之，其中足三里、三阴交直刺1寸得气后，针尖向上，行捻转补法1 min，针感可直达腹部；太溪直刺进针1.0寸得气后行捻转补法1 min，可有麻胀感传至脚底涌泉穴，太白穴直刺进针0.5寸得气后行捻转补法1 min，以有酸胀感为度；四穴相伍行捻转补法可健脾补肾，化生精血。

金师强调在临证当中要注意随症加减用穴，若合并口角留涎者可加承浆、颊车；若合并言语不利者可加“舌三针”；若合并吞咽困难者可加舌针（中距穴、心穴）。祛瘀生新针法之内涵意指以上八穴，先施予四泻使郁气、痰浊、瘀血等陈旧性病理产物得通，再施予四补使精血津液得生，新血新络得成，是谓“祛瘀生新”。

2.2 安神针法

“安神针法”取穴印堂、神庭、阳白、四神聪四穴。印堂、神庭均为督脉经穴，督脉循行于脊里并入络于脑，联系于脑和脊髓，取之一方面可直接调节督脉经气，起到宁神安脑的作用，恢复元神功能，另一方面可通过督脉总督全身阳经的职能发挥调理全身营卫气血、经脉经气的作用，促进心神恢复。阳白为足少阳胆经腧穴，为胆经、阳维脉之交会穴，“肝藏魂”，肝经与胆经互为表里经，取之可疏泄肝胆、解郁安神、调畅全身气机，使新生之气血可循经上行头面部，元神得以濡养。四神聪属经外奇穴，有镇静安神、醒神开窍之效，《太平圣惠方》曰“神聪四穴，理头风目眩，狂乱疯痫，针入三分”。通过穴位的近治、远治作用相结合，以达“安志调神”之效，与“祛瘀生新针法”配合成方，标本同治，瘀去神安。

2.3 大艾条灸法

《本草从新》有言艾叶“理血气……温中开郁……以之灸火，能透诸经而除百病”，《医宗金鉴·刺灸心法要诀》有言“凡灸诸，必火足气到，始能求愈”。金远林教授多年临证发现，传统艾灸预热缓慢、灸量有限，结合岭南的冬季气候，暴露施灸部位时，常常寒气大于灸温，临床疗效难以保证，故研创了“大艾条灸法”[15]。本疗法采用艾绒比为25∶1的蕲艾制作成长20 cm、直径6 cm的大艾条，相比直径为1.5 cm的普通艾条，具有预热迅速、灸量充足的特点，患者更容易产生酸麻、灼痛等灸感，从而“气至而有效”。金远林教授以大艾条灸百会穴治疗脑卒中后强哭强笑，《针灸大成》曰百会穴“主头风中风，言语謇涩，口噤不开……心烦闷，惊悸健忘，忘前失后，心神恍惚”“失志痴呆：神门、鬼眼、百会”；《神应经·心邪癫狂部》言“喜哭，百会、水沟”“病变在脑，首取督脉”[16]，百会为督脉穴，督脉是诸阳经之总汇，统帅整个经脉系统，督脉入络脑，脑为元神之府，灸之可调神解郁、补阳填髓，同时可通过督脉之维系和沟通作用调节全身脏腑经络之经气，调和人体阴阳。大艾条灸之亦有“先泻后补”之意。《神灸经纶·说原》言“灸者温暖经络，宣通气血，使逆者得顺，滞者得行”，首先，点燃艾条后对准百会穴，距离头皮2～3 cm处，速旺其火，使患者自觉温热灼痛感，是谓“行其气，祛其瘀”；《素问·至真要大论》言“损者温之”，故续以回旋灸百会穴约8 min，有温热感即可，是谓缓缓“益其气，生新血”；如此则旧邪与瘀血得去，新血充盈脉府，元神有所依托。

3 验案举隅

患某，男性，64岁，既往有“高血压病史”，目前服用硝苯地平控释片，每次1片，每日1次控制血压；有“2型糖尿病病史”，目前服用二甲双胍片，每次1片，每日2次控制血糖。初诊日期：2019年9月16日。病史：患者8个月前因“突发右侧肢体无力2 h”在外院诊断为

（下转第1107页）

·急症教学研究·

改良的佩顿四步法在中医院洗胃术规范化培训中的探索*

梁　红[1]　曾瑞峰[1,2△]　赖　芳[1,2]　李国炜[1]　闫春江[1]　张　伟[1]
（1.广州中医药大学第二附属医院，广东省中医院，广州中医药大学第二临床医学院，广东 广州 510120；2.广东省中医急症研究重点实验室，广东 广州 510120）

中图分类号：R47-4　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2021）06-1098-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.044

【摘要】 目的 探讨改良的佩顿四步法在中医医院住院医师规范化培训中的洗胃术培训的可行性及初步效果。**方法** 选择于2018年7月至2018年12月在广东省中医院急诊科轮科的规培生96人，将改良的佩顿四步法应用于洗胃术的技能培训课程中。通过描述性研究，调查学员自我等级评定、教学效果评价以及专家进行督导评级。**结果** 学员自我等级评定显示，学员在培训前对洗胃相关的解剖结构知识、用物、步骤以及自信心均不理想，与培训后的自我效能评估对比，均存在统计学差异（均$P<0.001$）。认为通过培训能学到很多知识，反复观察、独立操作、相互点评和指导有利于掌握洗胃、认为通过培训可以在实际临床中胜任此操作的学员分别占95.2%、92.7%、97.9%、99%和90.6%。89.6%的学员在学习中能保持精神集中。认为培训的重复观察太少占40.7%，太多的占57.3%，有72名学员认为操作机会太少。专家督导的视觉模拟量表评价，分别为学员表现（87.92±6.53）分，教师表现（92.86±4.33）分，培训流程（87.49±5.78）分。**结论** 改良的佩顿四步法应用于洗胃术的培训，能让学员能较好地接受，且教师易于实施，能减少一定的教学支出，缓解教学需求与资源之间的矛盾。
【关键词】 住院医师规范化培训　洗胃术　培训　佩顿四步法　小班教学

Exploration of a Modified Peyton's Approach in the Standardized Training of Gastric Lavage in Chinese Medicine Hospital　*Liang Hong, Zeng Ruifeng, Lai Fang, Li Guowei, Yan Chunjiang, Zhang Wei. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou* 510120, *China.*

【Abstract】 Objective: To develop and evaluate a modified Peyton's Approach for small group teaching, and to explore the feasibility and preliminary effects of gastric lavage training in Residents Standardized Training in Chinese medicine hospitals. **Methods**: A total of 96 resident doctors receiving standardized training from July to December 2018 in the emergency department of Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine were recruited. A modified Peyton's Approach was applied the in the skill training course of gastric lavage. Through descriptive research, investigating trainees' self-rating, teaching effect evaluation, and expert supervision and rating. **Results**: The self-rating of the trainees showed that the trainees' knowledge of anatomical structures, materials, procedures and self-confidence related to gastric lavage before the training were not ideal, and there were statistical differences compared with the self-rating after the training (all $P<0.001$). The percentages of trainees who "have learned a lot during the training session", "repeated observation of the procedure was helpful", "independent performance of the procedure was helpful", "commenting on and instructing the procedure was helpful", "feel well prepared for clinical independently" were 95.2%, 92.7%, 97.9%, 99 %, and 90.6%; 89.6% of the trainees continuously alert during the training. However, 40.7% of trainee felt that there were too few repeated observations of the procedure, and 57.3% of them felt too many. Furthermore, 72 trainees thought there was few chances for independent performances. The evaluation of the visual analog scale supervised by independent experts was (87.92±6.53) points for trainees, (92.86±4.333) points for teachers, and (87.49±5.783) points for training process. **Conclusion**: A modified Peyton's Approach to instruct in the training of gastric lavage has revealed to be practicable,

* 基金项目：中医药高等教育学会临床教育研究会项目（2016KT1354）；广东省中医急症研究重点实验室（2017B030314176）
△通信作者（电子邮箱：raynorz@gzucm.edu.cn）

well accepted by trainees, and easy for teachers to realize. It can reduce a certain amount of teaching expenditure and ease the conflict between teaching needs and resources.

【Key words】 Standardized Training of Residents; Gastric lavage; Training courses; Peyton′s four-step approach; Small group teaching

洗胃术是将胃管经鼻腔或口腔置入患者胃内，反复注入和吸出定量洗胃液，并将胃内容物排出，以达到消除毒物的方法，是急诊科抢救必不可少的技能[1]。因此洗胃术是所有住院医师规范化培训（以下简称：规培）必须掌握的基本技术。目前，模拟训练作为医学院校常用的教学手段之一，已成为规培教学的重要组成部分。按照“四阶梯”教学理论[2]，教学过程由知识传授、模拟练习、临床带教、独立实习循序渐进。模拟训练是重要的一个环节，为教师、学生以及患者均提供了一个相对“安全”的环境[3-4]。尽管目前有各种各样的模拟训练教学法[5]，但是，当下在技能培训中越来越流行的模式是“佩顿四步法（Peyton′s four-step approach）”[6]，它是由“演示”“讲解”“理解”“展现”4个明确的教学步骤组成。但是，“佩顿四步法”的教学设计是针对1∶1的师生比例，而并非为小班教学而设计的，而国内规培生的技能培训班每位教师的学生数一般是5~8人，甚至更多[7]。因此，本研究主要为评估改良的佩顿四步法对中医规培生在洗胃术的小班教学的可行性及初步效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 对象资料

本次研究为描述性研究，选择于2018年7年至2018年12月在广东省中医院急诊科轮科的规培生96人，年龄（26.39±2.02）岁，其中女性44名（45.8%），男性52名（54.2%），规培第1年的学员68名（70.8%），第2年27名（28.1%），第3年1名。有81名1年内曾接受洗胃术的学习（占84.4%），培训形式分别是理论授课（70.8%）、院内的技能培训课（1.0 %）、院外的工作坊（7.3%）。

1.2 教学模式的确定

由教研室导师团队根据小班时教学的特点[7]，参考国际认证课程教材[8]，对佩顿四步法的进行改良（见表1），教学时长约120 min，每组培训人数6~8人，培训教师1人。学员：模型：培训教师的比例不高于8∶1∶1。

1.3 培训内容及重点

培训内容为洗胃术，重点为洗胃术操作步骤和注意事项，同时了解洗胃术的适应证、禁忌证、洗胃液的选择。

1.4 学员自我等级评定

所有学员在培训前后均进行了自我效能评估。该评定包含5个项目：1）该技能涉及的解剖结构知识；2）该技能涉及的用物；3）该操作的步骤；4）在模特上演示该技能的能力；5）在真实患者上进行操作的能力。每个条目按李克特5级评分法[9]（1级为“我完全同意”至5级“我完全不同意”）。

表1 “佩顿四步法”与“改良佩顿四步法”比较

教学方法	实施内容
佩顿四步法	步骤1 演示：教师第1次演示，以正常的速度演示该技能，没有任何讲解 步骤2 讲解：教师第2次演示，同时讲解所有的步骤 步骤3 理解：教师第3次演示，由学生复述每个步骤 步骤4 演示：学员自己完成全部技能，并讲解动作要领
改良佩顿四步法	A 示范与讲解：教师对所有学员执行佩顿四步法的步骤1和2 B 理解（导师的演示和观察）：教师按照学员1的指示执行步骤3，而所有其他学员作为观察者 C 理解（学员的演示和观察）：学员1按照学员2的指示执行步骤3，而所有其他学员作为观察者 D 教师和同伴的反馈：学员1接受其他学员的建议（反馈），然后是教师的点评（反馈） E 循环：所有学员依次重复C和D部分 F 完成和总结：最后一个学员执行步骤4，其他学员和导师的反馈。

1.5 教学效果评价

1.5.1 学员对教师的教学反馈 学员对培训课程进行评价，以了解学生对基于改良的佩顿四步法的技能培训模式的接受程度。关于教学方式的9个条目，采用李克特5级评分法（见表3）。

1.5.2 专家督导 所有课程均由1名专家作为独立观察员进行督导。要求观察员对每位学员的学习、演示、反馈等所有培训过程就3个教学方面进行记录，最后以视觉模拟量表（VAS）分别评分，评分范围为0~100（0分为“我完全不同意”到100分“我完全同意”）。督导评价内容如下。1）学员的表现：能够轻松跟上进度；清晰知道培训的目标；按照指示进行操作；没有负面情绪；没有误解培训目标；能专心听讲；坚持到课程结束；没有中断训练或课程。2）教师的表现：能掌控全局；反馈时表现出自信及胜任力；能够吸引学员的关注；清晰了解课程的结构。3）培训流程：培训能顺利进行；没有明显冷场时间；学员能遵循指示进行训练，没有明显的中断。

1.6 统计学处理

所有数据均采用Epidata3.1进行数据录入，数据均采用SPSS 17.0软件包进行统计分析，描述性定量数据先以Shapiro-Wilk进行正态性检验，符合正态分布的数据以（$\bar{x}\pm s$）表示，不符合正态分布的数据以中位数（四分位数）表示。不符合正态分布及方差齐性的数据的自身比较采用配对符号秩和检验；等级资料采用秩

和检验。检验水平α=0.05。

2 结　果

2.1 学员自我等级评定

见表2。结果显示，学员在培训前对洗胃相关的解剖结构知识、涉及的用品、步骤以及在模特或患者上完成洗胃术的自信均不理想，与培训后的自我效能评估对比均存在统计学差异（$P<0.001$）。

表2　学员培训前后的自我等级评定[M(QL,QU)]

项 目	培训前	培训后	Z值	P值
该技能涉及的解剖结构知识	5(3,6)	2(1,3)	-7.352	<0.001
该技能涉及的用物	4(3,5)	2(2,3)	-6.770	<0.001
该操作的步骤	4(3,5)	2(1,3)	-6.778	<0.001
在模特上演示该技能的能力	5(4,6)	2(1,3)	-7.561	<0.001
在真实患者上进行操作的能力	4(3,5)	2(1,2)	-7.663	<0.001
总分	22.50(17.00,25.75)	10.00(7.00,13.75)	-7.772	<0.001

注：统计对比均采用配对符号秩和检验。

2.2 教学效果评价

见表3。经调查显示，超过90%的学员认为通过培训能学到很多知识（95.2%），反复观察（92.7%）、独立操作（97.9%）、相互点评和指导（99%）有利于掌握洗胃技术。86名学员（90.6%）认为通过培训可以在实际临床中胜任此操作。89.6%的学员觉得此培训模式可以一直保持专注。培训的重复观察太少或太多的分布较为分散，认为操作机会太少的学员占75.1%（72名）。表4反映了专家督导中，独立观察员对每位学员的VAS评价。

表3　学员对教学效果的评价[n(%)]

项 目	1—我完全同意	2—我同意	3—一般	4—我不同意	5—我完全不同意
我感觉在培训中学到了很多东西	73(76.0)	19(19.8)	4(4.2)	0(0)	0(0)
我在培训期间一直能保持精神集中	29(30.2)	57(59.4)	10(10.4)	0(0)	0(0)
反复观察有利于掌握此操作	70(72.9)	24(25.0)	2(2.1)	0(0)	0(0)
独立操作有利于掌握此操作	76(79.2)	13(13.5)	7(7.3)	0(0)	0(0)
培训的重复观察太少了	18(18.8)	21(21.9)	35(36.5)	16(16.7)	6(6.3)
培训的重复观察太多了	28(29.2)	27(28.1)	25(26.0)	15(15.6)	1(1.0)
独立操作的机会太少	30(31.3)	42(43.8)	19(19.8)	4(4.2)	1(1.0)
点评和指导对掌握此操作很有帮助	83(86.5)	12(12.5)	1(1.0)	0(0)	0(0)
完成培训后，我认为可以在实际临床中胜任此操作	70(72.9)	16(16.7)	10(10.4)	0(0)	0(0)

表4　专家督导的VAS评价（分）

项目	最小值	最大值	$\bar{x}\pm s$
学员的表现	75	100	87.92±6.53
教师的表现	85	100	92.86±4.33
培训流程	80	100	87.49±5.78

注：0为“我完全不同意”，100为“我完全同意”。

3 讨　论

3.1 改良佩顿四步法可提高模拟培训质量的依据

以心肺复苏为例，其培训效果与培训方法、辅助训练器材、学员的身体因素、学习动机均有关[10]。因为培训效果与训练次数成正相关，如果学员能有更多练习的机会，必然会提高其技能的质量，这一结果在国内外关于护理技能培训的教学研究中也得到证实[11-12]。目前，洗胃术的教学仍以模拟训练为主，也有部分学者引入了如翻转课堂、虚拟仿真实验教学等教学模式，认为新型的教学模式能激发学生的学习兴趣，提升操作能力和教学质量[13]。众所周知，模拟训练对环境、器材资源及人力成本的要求很高[14]，如何节省模拟培训的教学成本一直是教学设计研究的热点[15]。

本团队在国内较早采用改良的佩顿四步法应用于临床技能培训。此教学模式参考国外的优秀教学专家团队构建，旨在应用于小规模的模拟技能培训[16-17]。改良的佩顿四步法保留原版佩顿四步法的核心步骤，根据学员与教师比例增加，教师总的讲解时间则相应减少，从而减少教学成本。原四步法中的第1、2步，在改良后仅执行1次。教学设计是希望通过学员之间的相互提示与独立操作，让其他学员以“观察员”或“指导员”的角色更多地参与到学习中。有学者[17-18]认为佩顿四步法的第3步（理解）是此教学模式的核心，重要性优于第2步（讲解）；此外因为独立操作和随后导师的反馈是学习该技能必不可少的前提，因此第4步（演示）同样重要。因此，改良佩顿四步法在保留原版清晰的教学结构的前提下，增加学员之间的“反馈”，调动学员的学习积极性，从而达到优化培训效果的目的。研究表明使用标准视频代替演示，能减少教学的时间支出，可应用于简单技能的训练[19]。但是对于技术要求较高的技能，如心肺复苏，单纯的视频示范与包括“反馈”的“云教学”或课堂教育相比，伴随“反馈”的模拟培训效果更优[20]。

3.2 改良佩顿四步法在洗胃术培训的教学评价

本研究结果证明，此教学模式适用于小班的技能培训。学员能更好地接受培训，教师也易于实现。运用改良的佩顿四步法进行技能教学，可通过反复的观察学习，独立的操作，获得较好的学习经验。改良的佩顿四步法是将“理解”和“演示”相结合，由一名学员指导另一名学员，因此所有学员（除最后一名）均在口头指导下进行操作。同时，改良的佩顿四步法在加入了“（包括学员之间以及导师的）反馈”，因为现已证明学习的效果和反馈的有效性呈正相关，通过有效的反馈，可使学员掌握正确的流程以及技巧[21-22]。而这样的培

训模式也能进一步调动学员的积极性，这在专家评价中的学员评价得到很好的体现。学员的教学评价表明，他们能将精力都放在了洗胃术的培训上。督导专家也认为导师成功地实现了完整的培训流程，学员在整个培训过程中基本能做到专注，反复观察作为一种互动模式，是为学员在独立操作时做好准备。但是教学评价也提示，虽然学员也乐于作为观察员对其他学员的操作进行反馈，但是大部分学员仍希望有更多时间进行练习，认为观察的次数较多，而实际的练习较少。这种矛盾恰恰反映了目前教学需求与教学资源的不匹配，这也正是改良的佩顿四步法设计的初衷。

3.3 局限性

首先，本研究属于小样本研究，教学对象仅仅是一项技能，这可能限制了研究的代表性。其次，本研究并未验证在更高的学员导师比例下实施改良的佩顿四步法。通过集体备课，研究小组认为，4~8名学员组成的培训小组更适合此教学模式。这样的比例导致“循环”步骤时间以及观察的次数较为合适。其三，目前仍未研究早操作与早观察对比，在学习效果上是否存在差异。因此，需要进行扩大应用范围，从而评价教学模式的优劣。

4 总 结

本研究通过在中医院规培生洗胃术的小班教学中运用改良的佩顿四步法而进行教学探索，证明此教学模式具有一定的可行性。初步结果表明，学员能较好地接受，且教师易于实施，能减少一定的教学支出，缓解教学需求与资源之间的矛盾。进一步的研究应在其他技能培训中探讨此教学模式的具体实施问题，从而从根本上提高中医院规培生的急救技能培训效果。

参 考 文 献

[1] 周荣荣，徐秋胜，陈玲珑. 针对洗胃技术置管方法的研究进展[J]. 中国实用护理杂志，2012，28(z2)：140.

[2] 朱华栋，刘继海，史迪，等. “四阶梯”教学法在全科医师师资培训中的应用效果研究[J]. 中国全科医学，2010，13(28)：3136-3137，3140.

[3] Schmidt E, Goldhaber-Fiebert SN, Ho LA, et al. Simulation exercises as a patient safety strategy: a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2013, 158(5 Pt 2): 426-32.

[4] 郑芹，许开云，曹梅丽，等. 标准化救治流程在护理应急救援队海战伤现场救护技能培训中的应用[J]. 解放军护理杂志，2019，36(9)：89-92.

[5] Fuchs S, Terry M, Adelgais K, et al. Definitions and assessment approaches for emergency medical services for children[J]. Pediatrics, 2016, 138(6): 427-430.

[6] Rossettini G, Rondoni A, Palese A, et al. Effective teaching of manual skills to physiotherapy students: a randomised clinical trial[J]. Med Educ, 2017, 51(8): 826-838.

[7] 曾瑞峰，赖芳，曾桂珍，等. 心肺复苏培训模式在中医住院医师规范化培训中的实践与效果评价[J]. 医学教育研究与实践，2016，24(6)：957-960.

[8] National Association of Emergency Medical Technicians (U.S.), American College of Surgeons. Committee on Trauma, editor, PHTLS : prehospital trauma life support [M]. 9th ed. Burlington: Jones & Bartlett Learning, 2020.

[9] Voutilainen A, Pitkaaho T, Kvist T, et al. How to ask about patient satisfaction? The visual analogue scale is less vulnerable to confounding factors and ceiling effect than a symmetric Likert scale[J]. J Adv Nurs, 2016, 72(4): 946-57.

[10] 杨正飞. 如何改善心肺复苏培训质量的研究进展[J]. 中国急救医学，2012，32(12)：1139-1143.

[11] Oermann MH, Kardong-Edgren SE, Odom-Maryon T. Effects of monthly practice on nursing students′ CPR psychomotor skill performance[J]. Resuscitation, 2011, 82(4): 447-453.

[12] 朱利思，陈军华，胡辉，等. 多学科协作团队工作坊教学模式应用于护士伤口护理培训的效果[J]. 解放军护理杂志，2019，36(9)：85-88.

[13] 杨文晴，周谊霞. 洗胃术智能训练系统在护理临床技能实训中的应用[J]. 护理研究，2018，32(20)：3252-3255.

[14] 曾瑞峰，赖芳，李国炜，等. 中医急诊住培临床思维教学体系的改革与展望[J]. 中国中医急症，2020，29(6)：1110-1114.

[15] 刘继海，潘慧. “亲其师，信其道”：如何成为一名受欢迎的临床教师——卓越住院医师规范化培训启发式教学师资培训课程实践的思考[J]. 中国毕业后医学教育，2019，3(1)：49-52.

[16] Nikendei C, Huber J, Stiepak J, et al. Modification of Peyton′s four-step approach for small group teaching-a descriptive study[J]. BMC Med Educ, 2014, 14: 68.

[17] Nourkami-Tutdibi N, Hilleke AB, Zemlin M, et al. Novel modified Peyton′s approach for knowledge retention on newborn life support training in medical students[J]. Acta Paediatr, 2020, 109(8): 1570-1579.

[18] Romero P, Gunther P, Kowalewski KF, et al. Halsted′s "See one, do one, and teach one" versus peyton′s four-step approach: a randomized trial for training of laparoscopic suturing and knot tying[J]. J Surg Educ, 2018, 75(2): 510-515.

[19] Mishra K, Mathai M, Della Rocca RC, et al. Improving resident performance in oculoplastic surgery: a new curriculum using surgical wet laboratory videos[J]. J Surg Educ, 2017, 74(5): 837-842.

[20] Heard DG, Andresen KH, Guthmiller KM, et al. Hands-only cardiopulmonary resuscitation education: a comparison of on-screen with compression feedback, classroom, and video education[J]. Ann Emerg Med, 2019, 73(6): 599-609.

[21] Niaz HF, Mistry JR. Twelve tips for being an effective clinical skills peer teacher[J]. Med Teach, 2020: 1-6.

[22] Rozental L, Meitar D, Karnieli-Miller O. Medical students′ experiences and needs from written reflective journal feedback[J]. Med Educ, 2020, 67(14): 214-217.

（收稿日期2021-01-13）

·临证经验·

据胡希恕经验从少阳阳明病论治重度哮喘*

谭映辉[1]　刘文琛[2]　任伟明[1]　杨祥正[1△]

[1.北京中医药大学深圳医院(龙岗),广州 深圳 518000;2.广东省中医院,广东 广州 510120]

中图分类号:R562.2+5　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2021)06-1102-03

doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.045

【摘要】 目前在治疗重度哮喘时,医者常用宣肺、平喘及补纳之法,临床时常难获效且易出现变证。胡希恕老先生在治疗哮喘时常用大柴胡汤加减。本文根据重度哮喘的临床表现,从《伤寒论》原文分析,应用"知犯何逆、随证治之"治病原则并结合临床验案,认为重度哮喘临床中常出现少阳阳明合病,临证常易被忽视而误治坏病,强调辨少阳阳明病在治疗重度哮喘中的重要性,以期能扩大临床应用和思维。

【关键词】 重度哮喘　少阳阳明病　大柴胡汤加减　胡希恕

重度哮喘应属于中医学"哮病"范畴,发作根本是病邪伏留,外感之邪、饮食不当、过劳等是触发之因[1]。正如《景岳全书》曰"喘有宿根,遇寒即发或遇劳即发,亦名哮喘"。朱丹溪认为"哮主于痰",且《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治》言"膈上病痰,满喘咳吐……必有伏饮",由此知哮喘病发于肺,而痰饮为主因。然哮喘严重发作之时患者除见气喘咳痰外,还常兼胸闷汗多、咽口干燥及大便干结等少阳阳明之征象,临床常用宣肺平喘补纳之法,但难以获效。胡希恕老先生为近代著名伤寒大家,其常用大柴胡汤加减治疗重度哮喘,疗效显著。结合胡老经验,笔者认为治疗重度哮喘不明病机、不分缓急地应用麻黄、紫河车等宣肺及补肾纳气之品而不解少阳阳明之邪则易生变证。本文根据重度哮喘的临床证候特点从《伤寒论》原文角度解析并结合临床验案阐述辨少阳阳明病在治疗重度哮喘中的重要性。

1　重度哮喘发作之时常见少阳阳明合病

1.1　重度哮喘发作之时常见少阳病　从症状来看,重度哮喘发作之时除见气喘痰鸣之外,常伴有烦躁、焦虑不安、胸胁满闷、大汗淋漓等症[2-3]。根据《伤寒论》原文97条"伤寒五六日,中风,往来寒热,胸胁苦满,嘿嘿不欲饮食,心烦喜呕,或胸中烦而不呕……小柴胡汤主之",可知少阳病主要临床表现有心烦喜呕、胸胁满闷、往来寒热等。又如101条"伤寒中风,有柴胡证,但见一证便是,不必悉具",表明少阳病但见一证便是。结合以上条文可知哮喘严重发作时出现胸胁满闷提示邪留少阳。从病机病位分析,《黄帝内经》云"少阳主枢,枢机转也,其出则开,入则合,故居开合之间而为之枢转"。太阳主开主肌表疏泄,阳明主合主胃肠通降,少阳则位于太阳阳明之间调节开合。另据仲景所述"太阳之为病,脉浮,头项强痛而恶寒""太阳病,发热,汗出,恶风,脉缓者,名为中风"及"阳明之为病,胃家实也"可知太阳病位在肌表,阳明病位在胃肠道。综上所述,可知少阳病位较为广泛,可涉及脏腑如肺、心、肝胆、脾、三焦等。胡老亦认为,外感之病邪若知病不在肌表且能排除胃肠道之病症,可得出其病位在少阳[4]。由张景岳"喘有宿根"及《素问·阴阳别论》"起则熏肺,使人喘鸣"可知,哮喘发作之内因为宿邪伏留于肺脏,且据《证治汇补·哮病》"内因有壅塞之气,外有非时之感,膈有胶固之痰,三者相合,闭据气道,搏击有声,发为哮病"可知重度哮喘发病之时多为外感非时之邪与在肺之宿邪相合搏击,其病位在肺,肺六经归属于少阳,由此可知外感诱发的重度哮喘少阳之位较易中病。从传变规律看,重度哮喘发作常由外感诱发,《伤寒论》原文第4条"伤寒一日,太阳受之"、97条"血弱气尽,腠理开,邪气因入,与正气相搏,结于胁下,正邪分争,往来寒热……小柴胡汤主之",提示外感之邪首先侵犯太阳,其传变到少阳的条件为血气虚弱,腠理开。而据《素问·举痛论》述"劳则耗气",重度哮喘患者,喘息不宁坐卧不安,故知其易伤正气。另据《类经·经络二十三》所述"血之与汗,亦非两种……夺汗者无取其血",可知重度哮喘患者常因大汗出而易使其津血两虚。综上可知,重度哮喘发作因常伴大汗、喘息不止,易导致气血虚弱。故其发作之时即使太阳患病,因气血耗伤亦会使病邪较快传变至少阳。综上所述,重度哮喘发作之时少阳极易患病。

1.2　重度哮喘发作之时亦易见阳明病　从临床症状

*基金项目:深圳市龙岗区科技发展专项基金(LGKCYLWS2020148)

△通信作者(电子邮箱:1621912766@qq.com)

看,《伤寒论》原文“伤寒一日,太阳受之,脉若静者为不传。颇欲吐,若烦躁,脉数急者,为传也”,仲景在此处提出外感邪气先入太阳,若颇欲吐则传入少阳阶段,而若出现烦躁、脉急数则知已传入阳明。由《素问·太阴阳明论》言“犯贼风虚邪者阳受之……阳受之则入六腑……入六腑则身热不时卧,上为喘呼”,可知其中“喘呼”为气喘呼鸣之意[5],而“身热不时卧”则表明了气喘痰鸣发作时因邪入六腑而常自觉身热烦躁。又有《金匮要略》言“咳逆上气……但坐不得眠”,表明气喘发作之时常伴烦躁不眠,故临床上哮喘急性发作多由外感邪气诱发,重度哮喘患者常有烦躁、脉急数等表现。由上可知重症哮喘发作之时病邪常已入阳明。从传变规律看,据原文181条“太阳病,若发汗,若下,若利小便,此亡津液。胃中干燥,因转属阳明”,表明太阳病亡津液后亦能导致胃中干燥而转属阳明。正如陈修园[6]所述“本太阳症……亡其津液,致太阳之热乘胃燥而转属阳明”“本少阳病……亡其津液,致少阳之邪乘胃燥而转属阳明”,提出太阳及少阳之病皆可因亡津液而转入阳明。重度哮喘发作时多因外邪侵袭诱发,其常伴大汗出津液亡失过多而使邪易入阳明。另津液丢失易致肠道津枯,且兼气喘卧床使胃肠蠕动减弱故临床中常出现大便干结难排的阳明内结之象,亦如原文213条所述“阳明病,其人多汗,以津液外出,胃中燥,大便必硬”。从表里关系来看,肺与大肠相表里,正如《灵枢·本输》篇所言“肺合大肠,大肠者,传道之府”及《素灵微蕴》所述“肺与大肠表里同气,肺气化津,滋灌大肠,则肠滑而便易”。另《疫疹一得》卷四记载“肺气不能下达,则大肠不得传道之令,而大便亦结矣”[7],可知肺气壅盛不能下达之时可导致大便秘结。而哮喘发作为外邪入肺与肺之伏邪相搏击所致,易致肺气壅盛而失降导致阳明内结。综上所述,重度哮喘发作时亦易出现阳明之象。

综上可知,重度哮喘临床可见胸闷气喘、焦虑不安之少阳病亦常见大汗淋漓、口舌干燥、便干的阳明病,故胡老在治疗重度哮喘发作时常合用大柴胡汤加味解少阳阳明证,每获良效。

2 不辨少阳阳明病而误用宣肺、补纳之法易生变证

2.1 *见少阳阳明病不解,而用宣肺发汗之法易致谵妄* 临床中重度哮喘发作期中医常用定喘汤、射干麻黄汤、麻杏石甘汤等宣肺化痰清热之法,多用麻黄等解表药,较易忽视少阳阳明的存在。据六经辨证观点,如病见太阳病当“随证治之”可用宣散之法,而如见少阳阳明病仍用宣散解表之法则易使病难愈并出现变证,如《伤寒论》原文265条“伤寒,脉弦细,头痛发热者,属少阳。少阳不可发汗,发汗则谵语,此属胃,胃和则愈”,表明少阳病发汗属误治,发汗误治可导致谵语,临床中亦常可见重度哮喘因误治而出现神志昏迷、胡言乱语等肺性脑病之象。正如《中医辨证治要》提到“少阳病无太阳之表证,邪不在表,故不可发汗耗伤津液,反使病邪内传”[8]。又如李士懋提到,“少阳证既然有半阴、半虚的一面,若用发汗法,当成实证来治,则犯虚其虚之戒,当然不妥,故少阳禁汗”[9]。清朝名医郑重光在《伤寒论证辨》中提到“胸满口苦,不恶寒……明系伏邪,自内达外……汗则变证蜂起”[10]。另如203条“阳明病,本自汗出,医更重发汗,病已瘥,尚微烦不了了者,此必大便硬故也”,如《伤寒微悟》解释到“阳明病之证候,可有汗出自流,今医者又重以汗法求汗……必是由发汗之太过,胃中即肠中津液受损,干燥化热,乃使大便发鞭也”[11]。又如原文211条“发汗多,若重发汗者,亡其阳,谵语,脉短者死”表明如阳明病误发汗,可致谵妄甚至导致患者死亡。正如胡老所述,“阳明病外证已备……若误发其汗,必致表虚里实,则烦躁、心愦愦反谵语”[12]。综上可知,病发时若有少阳或阳明为病则要兼以和解少阳或解阳明,不可一味予宣肺发汗之品。

2.2 *见少阳阳明病不解,而用补肾纳气法易致邪气壅盛* 朱丹溪认为哮喘病发于肺,而痰饮邪气为害为主因,由外感之邪诱发[13]。临床中大部分哮喘患者不发病时与常人无异,并无咳嗽气短及虚损之象,故可知哮喘发作多为实邪所致。朱丹溪所言“久喘之证未发,宜扶正为主,已发用攻邪为主”,亦说明了哮喘急性发作时以邪实为主。正如夏翔老中医所言“喘证多虚”“哮证多实”[14]。《证治准绳》曰“真元耗损,喘生于肾气上奔”,笔者认为此处多指肺胀之气喘、喘息,少见于哮病,胡老亦认为肾气上奔之重度哮喘理论上有道理,但临床中少见[15],名老中医贾燕平老先生也持此观点[16]。另据《顾氏医镜》“聚积在中,按之则痛,色红气粗,脉来有力,实也;甚则默默不欲语,肢体不欲动,或眩晕昏花,或泄泻不实,是大实有羸状”,故在临床中不能忽略因阳明腑实而出现“羸状”的哮喘。外邪诱发重度哮喘时,虽可见大汗出、气喘等气血耗损之象,然究其原因仍为实邪所致,胡老认为在辨治时应分轻重缓急以驱邪为先后以补虚。如原文322条“少阴病,六七日,腹胀,不大便者,急下之,宜大承气汤”,表明阳明实证合并少阴虚损时,也应先予峻下之法救之。若病邪壅实又用大剂补肾纳气则为关门留寇,使病邪更胜,正如徐灵胎所说“虽甘草、人参,误用致害,皆毒药之类也”。亦如王氏所述 “补之太过,反致气机壅塞,致成坏病”[17]。胡老治疗此类病证时,常先予清少阳阳明之邪而后补其虚,不然也易导致邪气壅盛而出现变证。

3 验案举隅

患某,男性,75岁,反复咳嗽气喘20余年,于当地

医院住院诊断为重度哮喘；慢性阻塞性肺疾病，平时口服氨茶碱1片，每日3次，吸入沙美特罗替卡松（250/50 mg），每日2次。2019年8月9日患者气喘再次发作服用常规药物未能改善，于当地医院就诊住院治疗，予止咳化痰、解痉平喘、抗感染治疗后，病情稍缓解但仍气喘较甚，而要求中医治疗，予山茱萸肉、菟丝子、巴戟天、黄芪等补气纳肾及化痰平喘对症治疗半月余，症状不减反增。2019年9月9日来笔者门诊初诊，刻下症状：神疲乏力，汗出较多，偶有烦躁心慌，胸闷气喘，活动后加重，夜间不能平卧，咳吐黄痰，口苦，面部潮红，纳差，大便干结，舌苔黄腻，脉滑数。此为邪居少阳阳明，故予大柴胡汤加味，柴胡30 g，姜半夏10 g，大黄10 g，枳实10 g，桂枝15 g，茯苓30 g，炒桃仁15 g，黄芩10 g，白芍10 g，牡丹皮15 g。6剂。10月9日二诊，患者诉服上药后胸闷气喘、汗出心悸均较前改善，活动后仍有胸闷，气短仍明显，咳嗽咯痰较前增多，大便得通但仍有不畅。曾再次至本院由他医诊治，予定喘汤合苇茎汤加减，药后汗出大增而胸闷气促、神疲烦躁较前明显加重。现症见：汗出烦躁，胸闷气喘不得平卧，神疲乏力，咯吐黄痰，腹部胀满，大便5 d未解，舌苔黄腻，脉细数。考虑邪仍在少阳阳明，继续予大柴胡汤加味，柴胡30 g，姜半夏10 g，大黄10 g，枳实10 g，桂枝15 g，茯苓30 g，炒桃仁15 g，黄芩10 g，白芍10 g，牡丹皮15 g，桔梗15 g，薏苡仁30 g，冬瓜子30 g，芦根30 g。7剂，嘱托家属，若患者出现神昏、谵语，及时至医院急诊就诊。10月17日三诊，述服上药后大便通畅，腹胀已消，已无汗出心悸，偶有咳痰，胸闷气短均较前明显改善，已能平卧安然入睡，唯觉活动后气喘，仍有疲乏之感，后予李可老中医培元固本散加虫药搜剔死血以调之。

按：该患者初诊时症见胸胁满闷，大便秘结，大汗淋漓，心中烦悸，按照西医标准可诊断为重度哮喘，据临床表现患者胸胁满闷应知邪在少阳，其大便干结、腹胀满可知其阳明内结，故可断定其病邪留居于少阳阳明之位。其虽有神疲乏力，汗多喘甚等虚损之象，然患者此刻邪居于内且无出路，后进大剂补肾纳气之品致邪更胜而病情加重，正如王玉[18]所述“资敌以粮草，助敌伐己”。初诊后，患者服药后病势得减，然仍有胸闷，大便虽通但未畅，邪势虽已去但其仍留少阳阳明之位，此时他医未见太阳之病而予定喘汤宣肺迫使汗出而徒亡津液，终致患者烦躁且胸闷气喘更盛。根据仲景所言“少阳不可发汗，发汗则谵语”及“阳明病，发汗多……谵语，脉短者死”，故嘱托其家属患者若现神昏、谵语等肺性脑病之象则需来医院救治。二诊之时，患者虽津液损伤，然其胸闷气喘烦躁汗多、腹胀且大便多日未解，少阳阳明之邪仍盛，继续予大柴胡汤加味，后证得减。三诊之时，患者胸闷气喘已明显改善，大便通调，少阳阳明气机已畅，但见患者神疲乏力，活动后气喘，故知其肾气亏虚，遂以李可老中医培元固本散加减调之。重症哮喘发作时常兼有少阳阳明之患，临床中应仔细诊查、辨别有无少阳阳明病。胡老认为在论治哮喘之时，若患者无汗出恶风或无汗恶寒、头身痛、脉浮等太阳病症用定喘汤、麻杏石甘汤等宣肺平喘，而徒使其亡津液，使病邪更盛而现变证；若病邪留置于少阳阳明，迫使津液外出，而致气短神疲等气血虚损之象，然尚未陷少阴者，临证时亦应分轻重缓急，以驱少阳阳明之邪为先，后予补肾调气，不然病亦难解。

4　结　语

重度哮喘发作时多见少阳阳明病，根据“知犯何逆，随证治之”的治病原则，如能明察则常能获效，然临证时较易被忽视。如无太阳病而予宣肺散表或不分轻重缓急而取补纳之法常难获效，更易坏病。故临床中治疗重度哮喘时应重视少阳阳明病的辨治。

参　考　文　献

[1] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：80.
[2] 葛均波，徐永健. 内科学[M]. 8版. 北京：人民卫生出版社，2013：31.
[3] 李莉，李福琴，刘毅. 临床常见病症急救诊疗指南[M]. 郑州：河南大学出版社，2010：64.
[4] 胡希恕. 胡希恕伤寒论讲座中日录音增补版[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：437.
[5] 陆拯. 近代中医珍本集儿科分册[M]. 2版. 杭州：浙江科学技术出版社，2003：803.
[6] 陈修园. 陈修园医书全集下[M]. 北京：中医古籍出版社，2017：1326.
[7] 张伟. 中医肺十论[M]. 济南：山东科学技术出版社，2014：312.
[8] 刘兰燕. 中医辨证治要[M]. 北京：金盾出版社，2008：153.
[9] 李士懋，田淑霄. 论汗法[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：27.
[10] 郑重光. 伤寒论证辨[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：31.
[11] 张祥风. 伤寒微悟[M]. 上海：复旦大学出版社，2013：96.
[12] 段治钧. 中医师承学堂胡希恕医学全集[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2017：248.
[13] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 沈阳：辽宁科学技术出版社，1997：27-28.
[14] 张振贤，余小萍，周英豪. 夏翔教授临床教学实录[M]. 上海：上海科学技术出版社，2014：29.
[15] 冯世纶. 中国百年百名中立临床家丛书：胡希恕经方[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2013：23.
[16] 张重刚. 河南省名中医学术经验荟萃下[M]. 西安：世界图书出版公司西安公司，2016：911.
[17] 王金亮. 中国平遥王氏临床经验集[M]. 太原：山西科学技术出版社，2013：22.
[18] 王玉来. 杏林春秋[M]. 北京：商务印书馆，2018：193.

（收稿日期2020-12-22）

针刺循经补泻法在带状疱疹治疗中的应用

刘素琴 陈允章
(江苏省常州市金坛区人民医院,江苏 常州 213200)

中图分类号:R752.1+2 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2021)06-1105-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.046

【摘要】 针刺治疗带状疱疹着重于辨证治疗,其治疗方案不局限于皮部之局部,更强调局部与整体的联系,如与脏腑、经络的联系等。本文通过梳理《黄帝内经》中提到的针灸补泻法,从外治和循经补泻治疗带状疱疹以及和西医配合治疗方面进行分析和实践,并从免疫调节、经脉调节以及阴阳调节方面进行总结,并结合典型案例,试阐述针刺补泻法治疗带状疱疹理论。通过文献梳理显示,针刺补泻法可以调理机体免疫系统,并促进经脉气血循环,调和阴阳,从而对缩短带状疱疹的病程并治愈该病有非常好的疗效。

【关键词】 带状疱疹 针刺循经补泻 关系浅析

带状疱疹发病率在世界范围内呈上升趋势。带状疱疹发病多见于成年人,其病程一般为2~3周。该病病后不复发,可以获得终身免疫。部分患者会有后遗症。本病属中医学“蛇串疮”范畴,又称为“蛇丹”“腰缠火丹”等,是以皮肤突发簇集状疱疹,呈带状分布,并伴随强烈疼痛感为主症的病证,常常如串珠分布于胁部、腰部等。本病发生常与情志不畅、过食辛辣厚味、感受火热时毒等因素有关,病位在皮部,主要与肝、脾相关,基本病机是火毒湿热蕴蒸于皮肤以及经络[1]。现代医学认为,带状疱疹是由潜伏在体内的水痘-带状疱疹病毒再次复发引起,主要影响中老年人的疾病。当带状疱疹的主要症状之一——神经痛持续时间超过疱疹临床治愈后的1个月时,称为带状疱疹后遗神经痛[2]。

1 机理研究

1.1 中医循经针刺补泻原理 1)针刺循经治疗带状疱疹,首先要掌握针刺循经补泻技术。其次,深刻了解《黄帝内经》中关于天地人和谐统一的理论,运用其中的经脉学说,特别是经脉与五脏六腑的联系,是重中之重。运用四诊法,判断患者之“神,行,气,血”等与常人的不同之处。《素问·离合真邪论》提到“审扪循三部九候之盛虚而调之”。看其神,观其色,问其生活起居以及情志变化,切其脉,得到五脏之虚实,表里之关系。如果不知三部九候和病脉之处,“虽有大过且至,工不能禁也”。2)确诊后运用循经补泻之精髓“迎而泻之,随而补之”,调理阴阳,泻实补虚。《灵枢·营卫生会》中这样描述“人受气于谷。谷入于胃,以传于肺,五脏六腑,皆以受气。其清者为营,浊者为卫。营在脉中,卫在脉外。营周不休,五十而复大会。卫气行于阴二十五度,行于阳二十五度,分为昼夜”。即谷气分为营气卫气。营气循经每天昼夜循环五十周。而卫气白天在阳分运行二十五周,夜晚在阴分运行二十五周。清气(营气)在下,浊气(卫气)在上。3)泻实补虚的关键点在卫气运行的时间推算上。因为营气的运行如环无端,周而复始。而卫气在漏水下百刻的运行每个人都是不同的。参考《灵枢·卫气行》,卫气在日出或人醒来以后进入阳分,首先进入太阳经,然后到少阳经,然后再到阳明经,最后到达肾经。卫气日落后到达阴分,由肾经入心经,再入肺经,再入肝经,然后入脾经,结束后再次进入肾经。如此循环运转,周而复始。所以阳经生病,针刺阳经上的五输穴;如果阴经生病,针刺阴经上的五输穴,泻实补虚。带状疱疹后遗神经痛是带状疱疹的常见并发症,给患者的健康与生活质量带来了严重的危害[4]。而经过针刺补泻调理后,带状疱疹患者免疫得到提高。

1.2 中医对带状疱疹的认识 中医临床上将带状疱疹可分为肝经火毒、脾虚湿蕴、气滞血瘀等类型。《素问·至真要大论》提到“诸痛痒疮,皆属于心”。此处的心指火热邪毒,特别是在夏季或者长夏;还有一说是指心主血脉,热邪入脉,上透于皮,形成疮疡。李治牢[3]认为带状疱疹病因病机为肝火、脾湿、气滞血瘀所致。其中清肝利湿与活血化瘀为本病的两个主法。运用毫针补泻法治疗带状疱疹,可以缩短病程,减轻患者痛苦,治疗简单,见效快。带状疱疹初起颜色鲜红、灼热疼痛,水痘饱满、紧绷,口中苦,容易发怒,舌苔黄,脉悬滑数,可以诊断为肝经火毒;若颜色呈现淡红色,疱壁松弛,有糜烂且流水,黄白色的水痘,舌苔黄腻,脉滑数,为脾经湿热;若疱疹消退后有顽固性疼痛,皮肤的颜色呈现暗淡之色,为气滞血瘀,络脉受阻。各种疱疹成因及症状如下。1)肝经火毒证。该病多因情志内伤、肝郁化火,以致肝胆火盛。肝胆湿热证证见皮肤潮红,疱壁紧张,疼痛剧烈,伴有口苦咽干,烦躁易怒,小便黄,大便干,舌质红,苔黄,脉弦滑。肝气主升,宜补不宜泻。肝胆互为表里,可泻足少阳胆经,泻其表,和

其里。四诊法确诊是肝气郁热引起的带状疱疹后，针刺循经邪足少阳胆经，泻火邪，调阴阳。2）脾虚湿蕴证。湿热引起的带状疱疹，或因饮食失调损伤脾胃，或忧思伤脾，导致脾失健运、湿浊内停、郁久化热，以致湿热内蕴；兼外受毒邪，则湿热火毒熏蒸皮肤而发疹。脾虚湿盛证见皮肤淡红，疱壁松弛，疼痛较轻，纳差或腹胀，大便溏，舌质淡，苔白厚或白腻，脉沉缓。脾气主升，宜补不宜泻。脾胃互为表里，可泻足阳明胃经。确认是脾气郁热引起的带状疱疹后，于日出后漏水下三刻循经泻足阳明胃经之热邪、湿邪，并于日落后漏水下五刻补足太阴脾经三阴交穴，健脾利湿，恢复脾之卫士功能，除湿统血，疏通经脉。3）气滞血瘀证。经过治疗，皮疹消退后，局部仍疼痛不止者，多属气滞血瘀；而老年患者疼痛日久亦有属气血虚者，应注意辨别。气滞血瘀证皮疹减轻或消退后，局部疼痛不止，难以忍受，舌暗红，苔薄白，脉弦涩。治法：益气活血、通络止痛。其主要是针刺补泻通调营卫，活血化瘀。可以结合中西医配合治疗手法。

2　治疗方法

2.1　针刺泻胆经之实，补肝经之虚，除肝经火毒　1）泻胆经之实。操作为采用针刺五输穴穴位时患者取坐位，针刺其他穴位时采取坐位或者仰位。并在日出后选时漏水下两刻（2+4的倍数亦可），卫气进入少阳经前5 min进针，按季节选五输穴之一行针。局部皮肤常规消毒，选用与穴位相适应的毫针，根据患者体型胖瘦调整针刺深度，直刺，有酸、麻、胀、痛感停止入针。并让患者入针配合吸气，出针配合出气，入针要快，出针摇大针孔，缓慢出针，尽泻胆经之邪。2）补肝经之虚。操作为再选肝经上的五输穴取穴，并在日落后选时漏水下四刻之后10 min入针，用补法。局部皮肤常规消毒，选用与穴位相适应的毫针，根据患者体型胖瘦调整针刺深度，直刺，有酸、麻、胀、痛感停止入针，并让患者入针配合呼气，出针配合吸气，入针要慢，有温热的针感后快速出针并用药棉堵住针孔，使补有所得。每7日1次，4次为1个疗程。

2.2　针刺泻胃经之实，补脾经之虚，除湿蕴浊邪　1）泻胃经实证：根据季节选穴分别为春选荥穴（内庭），夏选输穴（陷谷）或者络穴（丰隆），秋选经穴（解溪），冬选合穴（足三里），目的为泻出胃经之邪气，促脾胃相合，气血流通，除热去湿。夏秋季节可用谷气三刺之法泻胃经热毒湿邪。操作：采用针刺五输穴穴位时患者取坐位，针刺其他穴位时采取坐位或者仰位。并在日出后选时漏水下三刻（3+4的倍数亦可）卫气进入阳明经前5 min入针。局部皮肤常规消毒，选用与穴位相适应的毫针，根据患者体型胖瘦调整针刺深度，直刺，有酸、麻、胀、痛感停止入针。并让患者入针配合吸气，出针配合出气，入针要快，出针摇大针孔，缓慢出针。或用谷气三刺之法（参《黄帝内经》），泻尽其邪。每7日1次，4次为1个疗程。2）补脾经之虚：根据季节，首选脾经上的五输穴。并在日落后选时漏水下五刻之后10 min入针，用补法。局部皮肤常规消毒，选用与穴位相适应的毫针，根据患者体型胖瘦调整针刺深度，直刺，有酸、麻、胀、痛感停止入针，并让患者入针配合呼气，出针配合吸气，入针要慢，快速出针并用药棉堵住针孔，使补有所得（除五输穴外，建议可选足太阴脾经上的三阴交穴）。如此，标本兼治，正气渐旺，气血流动正常，脾之健运功能恢复，向心肺输送水谷之精微，升清降浊，调和阴阳。每7日1次，4次为1个疗程。

2.3　针刺补泻气滞血瘀之经络，疏通营卫之气，清除瘀血　用四诊法诊断需要调理的经络，对瘀血部位放血治疗，从而治愈血瘀络阻引起的带状疱疹后遗症。血瘀一般都是由于气滞引起，气为血之帅，血为气之母。气带血行，气滞或者气虚，都会引起血瘀或者血虚。仔细诊察瘀血的位置，平补平泻。泻其络脉的瘀血，能够使气血通畅。同时，还可以在皮肤颜色暗淡处刮痧或拔火罐，清除局部瘀血，尽泻其毒。

3　病案举隅

患者，男性，76岁。就诊日期：2020年6月5日。主诉：由于天热感受热邪出现带状疱疹。查体：右侧胸前背后肋骨处均有数十个水痘呈带状分布。刻诊：舌红有黄苔，脉滑数，胃脘气闷，诊断为脾经湿热。嘱患者第2天复诊并针刺，并请记住早上醒来时间。第2天上午日出后十一刻，患者常规消毒后，泻法针刺足阳明胃经足三里穴，进针1.5寸，并配合进针吸气。患者述针处有凉感后出针，摇大针孔，缓慢出针，同时患者配合呼气出针，泻其热邪。出针后患者觉得身体轻快。随后用三棱针点刺水痘，泻其水液。并在疱疹带的头端尾端刺其大颗粒水痘边缘，左手把皮肤提起，右手持针沿皮向里斜刺，破皮即可，除其湿热。在带状疱疹两侧同样刺法刺透皮肤，泻其热邪。随后用酒精擦洗清洁皮肤，以免感染。第3日，患者不再发热，疱疹疼痛感减轻。7 d以后，患者痊愈。3个月后随访，体安，无后遗症。

按语：带状疱疹由肝经火毒、脾虚湿蕴以及气滞血瘀等原因致病。急性起病者的疗效比较好，但是通常需要配合中西医结合治疗[5]。实践证明，针刺循经补泻治疗带状疱疹，疗效好，恢复快，病程短。本例患者由于感受热邪和暑湿之邪导致阳气太盛而阴阳不谐，营气、卫气难以起到阴阳调和的作用。再加生活起居失调，情志受伤，免疫力下降，带状疱疹病发。综上所述，针灸补泻技术临床治疗带状疱疹，丰富了针刺循经补泻法诊断治疗内容，值得深入研究。

参 考 文 献

[1] 梁繁荣,王华. 针灸学[M]. 北京:中国中医药出版社,2016.
[2] 林志淼,杨勇,李若瑜. 带状疱疹及后遗神经痛[J]. 临床皮肤科杂志,2010,39(6):393-395.
[3] 李治牢. 带状疱疹的中医治疗概况[J]. 现代中医药,1993,13(2):36-38.
[4] 葛群. 中医治疗带状疱疹后遗神经痛的进展分析[J]. 海峡药学,2019,31(7):244-245.
[5] 虞先敏,朱国苗,陈跃来,等. 针刺治疗带状疱疹的国内文献系统评价[J]. 中国针灸,2007,27(7):536-540.

(收稿日期2020-12-29)

(上接第1097页)

"脑梗死急性期",予对症治疗后右侧肢体无力明显改善,并于2019年1月10日行右侧椎动脉血管成形术,于2019年2月19日行基底动脉球囊扩张术加支架植入术,术程顺利,术后出现左侧肢体无力、右侧面部麻木,言语不清,强哭强笑,曾在ICU行生命支持治疗,出院后维持服用阿司匹林肠溶片100 mg,每日1次、硫酸氢氯吡格雷片75 mg,每日1次抗血小板聚集、阿托伐他定钙片20 mg,每日1次至今。病情稳定后曾多次在外院进行针灸康复治疗,左侧肢体无力、右侧面部麻木、言语不清较前改善,强哭强笑症状仍明显,家属遂携其求诊。现症见:强哭强笑,见到亲人时可诱发,饮水呛咳,吞咽困难,言语欠清晰,左侧肢体无力,右侧面部麻木。纳眠尚可,二便调。舌暗红,苔白腻,脉滑数。查体:右侧面部痛觉减退,双侧咽反射减弱;左侧肢体肌力3-级,右侧肢体肌力5-级,左侧肢体肌张力稍增高,右侧肢体肌张力正常;左侧巴宾斯基征阳性。西医诊断:脑梗死后遗症期;PBA。中医诊断:中风后郁证(气虚血瘀证)。治则治法:益气养血、祛瘀生新。治疗方法:1)祛瘀生新针法:取双侧曲池、合谷、血海、丰隆、太冲,针刺得气后,如上法,每10分钟行1次提插捻转泻法;取双侧足三里、三阴交、太溪、太白,针刺得气后,如上法,每10分钟行1次提插捻转补法。2)安神针法:取印堂、神庭、阳白(双侧)、四神聪,平刺得气,留针30 min。3)大艾条灸法:取百会,以大艾条施以回旋灸8 min。每日治疗1次,连续治疗5 d后休息2 d,1周为1个疗程。患者治疗期间一直服用上述西药,治疗1个疗程后,家属诉强哭强笑发作次数明显减少,续治1个疗程后,强哭强笑症状基本消失,可进行正常情感交流,饮水呛咳、言语不清亦得到改善。2个月后随访患者,强哭强笑症状无再发。

4 结 语

卒中后强哭强笑症严重影响脑卒中患者的康复进程,目前临床尚无明确、统一的治疗方案,容易为临床所忽视。本病以"瘀"为核心病机,病在脑、心,一味以安神为治则治法,常常收效甚微,以其根未除也。金远林教授以"祛瘀生新"为总纲,辅以"安神定志"之法,运用"祛瘀生新针法""安神针法"结合"大艾条灸法"治疗本病,临床上可取得较好的疗效,且复发率低,可为本病的临床治疗提供参考。

参 考 文 献

[1] Duda John E. History and prevalence of involuntary emotional expression disorder[J]. CNS spectrums, 2007, 12(4 Suppl 5):207-212.
[2] 杨元庆,张智龙,李思,等. 针刺配合电针治疗脑卒中后强哭强笑的疗效观察[J]. 天津中医药,2016,33(11):647-650.
[3] 田莹,李玉岭. 氯米帕明治疗脑卒中后强哭强笑的疗效分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2013,16(20):95.
[4] 钟建斌,李协,钟思敏,等. 右美沙芬治疗脑梗死后强哭强笑综合征30例[J]. 实用医学杂志,2018,34(6):906-908.
[5] Lapchak PA. Neuronal dysregulation in stroke-associated pseudobulbar affect (Pba): Diagnostic scales and current treatment options[J]. J Neurol Neurophysiol, 2015, 14(6): 91-94.
[6] 王媛. 首发缺血性脑卒中急性期认知障碍与非急性期假性延髓情绪发病关联性的巢式病例对照研究[D]. 济南:山东大学,2018.
[7] 吴恺,龚涛. 氟西汀对脑卒中后强哭、强笑的治疗作用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2004,11(4):232-234.
[8] 邹羽真,韩菲,梅丹. 右美沙芬在神经系统应用的研究新进展[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(3):313-317.
[9] 金平,王共强,林康,等. 病理性哭笑的发病机制及临床诊治进展[J]. 医学研究杂志,2018,47(6):186-189,129.
[10] 金远林,王晓彤. 祛瘀生新法治疗中风病的经验总结[J]. 中国中医急症,2017,26(12):2136-2138.
[11] 黄汝成,周蔚华,赵贝贝,等. 祛瘀生新法不同时间介入治疗急性脑梗死[J]. 中医学报,2019,34(11):2438-2441.
[12] 陈丽华,金远林,潘孝锦,等. 祛瘀生新针法对急性脑梗死患者神经功能恢复的影响[J]. 湖北中医药大学学报,2020,22(1):84-86.
[13] 赖华寿. 祛瘀生新针法联合大艾条灸治疗中风后不寐的临床疗效观察[D]. 广州:广州中医药大学,2019.
[14] 付宁,曲怡,张立德. 四关穴防治高血压前期理论依据探析[J]. 辽宁中医药大学学报,2015,17(10):102-103.
[15] 宁晓霞. 大艾条灸法治疗中风病痰湿型的临床研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
[16] 韩为,张道宗. 张道宗通督调神学术思想的临床应用[J]. 中医药临床杂志,2012,24(3):225-228.

(收稿日期2020-12-25)

·综　述·

腰痛中医证候规范化及客观化研究进展*

陆庆旺[1]　周红海[1△]　秦明芳[2]　陆　延[1]　李东阳[1]　田君明[1]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530001;2.广西中医药大学附属瑞康医院,广西 南宁 530001)

中图分类号:R681.5+5　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2021)06-1108-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.047

【摘要】 本文通过腰痛辨证的相关文献对腰痛的证候进行整理归纳探索其规律,发现腰痛中医证候学以肾虚为主,与肝脾肾、寒湿、湿热、痰、瘀密切相关,与地理气候、局部解剖病理改变、体质、年龄等影响有关,与多种细胞因子、影像学特征等客观指标有重要关联性,以期为腰痛的临床诊疗提供理论探讨及客观依据。

【关键词】 腰痛　中医证候　客观化　综述

腰痛属于中医学“腰痹”范畴,古代文献又称“腰腿痛”“痹证”等。据相关调查研究显示,成人20岁时本病患病率为0.1%~0.2%,而未成年人为0.5%~3.8%[1-2]。此病易导致运动功能障碍,甚至丧失生活自理能力,全球人口终生发病率高达85%,病情复发率24%~33%[3]。中医学把腰肌劳损、腰椎骨质增生症、腰椎间盘突出症(LDH)、腰肌纤维炎、骨质疏松症、强直性脊柱炎(AS)等腰部疾病归于腰痛范畴进行辨证论治[4]。然而随着腰痛的深入研究,不同的腰痛疾病,中医证候无统一性,呈现繁杂现象。另外,有报道系统生物学从代谢组学、基因组学、蛋白质组学的微观角度量化了中医证候学,建立证候-生物学模式,对于证候识别可信度强[5]。因此,本文从腰痛的现代医学相关疾病对证候学规范化、客观化进行梳理、归纳和分析阐述如下,以便为中医药干预研究及临床决策提供参考。

1　腰痛中医证候规范化研究

中医治疗腰痛遵循辨证论治的规律,中医证候是辨治的基础,也是指导遣方组药,临证加减的核心,体现了中医理、法、方、药的高度统一,故研究腰痛的中医证候学分布规律有助于指导临床,为诊疗提供规范循证医学依据。

1.1　中医证候的基本分布情况　腰痛的现代医学相关疾病病症繁多,证候多变,但多与虚有关,以肾虚贯穿整体证候学,兼杂实邪为要。国家中医药管理局的《中医病证诊断疗效标准》把腰痛分为寒湿腰痛、湿热腰痛、瘀血腰痛、肾虚腰痛4种证型[6]。马建等[7]以症状为主,辅以舌脉象,发现椎间盘源性腰痛可分为脾肾阳虚、肝肾亏虚、气血不足、寒湿痹阻、气滞血瘀5个基本证型,证型特征呈现虚实夹杂,以虚证为主。白松绵[8]通过视觉模拟量表(VAS)量化腰痛在不同中医证型中的分布研究,发现以肾气内伤证为主,其次是风寒湿痹证,气血损伤证较为少见,气血损伤疼痛程度较重,肾气内虚疼痛较轻,风寒湿邪疼痛程度分布较广泛。邱冬妮等[9]采用因子分析法调查306例AS,结果显示AS证候分为肾虚督寒证、督寒脾湿证、肾督痰瘀证3种,以寒湿夹杂多见,肾虚督寒为本,常夹杂湿邪和瘀阻,久病多痰瘀。但是黄鹏[10]以腰痛为例观察伴神经症状的骨质疏松症的中医证型分布,结果显示以气滞血瘀证、肾阳亏虚证、寒湿阻络证和湿热阻络证为主,其中以气滞血瘀最常见,注重活血化瘀、通络止痛等治疗方法;而单纯骨质疏松症分为脾肾阳虚证、肝肾阴虚证和气滞血瘀证,其中以脾肾阳虚最常见,注重补益脾肾之阳。此外,郜明月等[11]通过回顾统计分析腰椎疾病患者的中医证候,发现有14种中医证候,以气滞血瘀为主,其次为肝肾亏虚。由上述可见,现代医学腰痛的中医证候与肾虚关系密切,与肝脾肾相关,病机呈现虚实夹杂征象,常见证型是肝肾亏虚、脾肾阳虚、气血两虚、湿热痹阻、寒湿痹阻、气滞血瘀,或兼顾肾督两虚,痰瘀互结。

1.2　中医证候与相关因素的关系　现代一些研究显示腰痛的中医证候学与多种因素之间存在关联性,了解不同因素对证候分布的影响有助于全面把握腰痛中医证候特征,降低发病风险。王粤湘等[12]调查广西部分地区腰肌劳损患者的情况,发现该病以寒湿证和肾虚证多见,其次是瘀血证、湿热证,而41岁以上多见于寒湿证、肾虚证,与广西偏高寒,湿热夹杂,以及长期劳

*基金项目:国家自然科学基金地区基金项目(81660800);
广西中医药大学研究生科研创新项目(YCSY2020102)
△通信作者(电子邮箱:179213756@qq.com)

作有关。李志远等[13]认为岭南AS患者中医证型分为寒湿痹阻证、湿热痹阻证、痰瘀痹阻证及肝肾亏虚证4型最为合理，其中以湿热痹阻证比例最重，与岭南人湿热体质有一定关系。何云鹏[14]通过研究发现LDH证候与节气存在联系，证型以气滞血瘀多见，其次为风寒湿滞、湿热痰阻、肝肾亏虚，风寒湿滞在冬至存在发病高峰点，冬春过渡期为发病高峰期；湿热痰滞在夏至为发病高峰点，春夏过渡期为发病高峰期；气滞血瘀在秋分患病率高于其他3型。另外，研究发现LDH存在多处压痛点与证候有联络，气滞血瘀证以棘突及棘间和小关节为压敏区；风寒湿痹证以臀上皮神经、梨状肌为压敏区；湿热痹阻型以臀中肌为压敏区；肝肾亏虚型压敏区多见于髂腰韧带[15]。说明解剖病理变化与中医证候存在相关的对应关系，通过不同局部压痛点区对于辨识中医证型具有直观导向性。研究显示骨质疏松症的腰痛患者证型占比从高到低依次为肝肾阴虚、肾阳虚衰、脾肾阳虚、气滞血瘀，患者以阴虚质、阳虚质、瘀血质3种体质常见，阴虚质多见于肝肾阴虚，阳虚质多见于肾阳虚、脾肾阳虚，血瘀质多见于气滞血瘀，主因肾虚血瘀，气血运行不畅，说明体质的证候构成具有差异，中医体质影响着骨质疏松症患者患病后证型分布[16]。另外有学者研究发现傅杰英教授治疗慢性腰痛时注重体质对疾病的影响，强调辨证调体兼顾，提出了“病-体-证”三辨合一的整体观辨治思路[17]。可见，腰痛与地理位置、气候环境、节气、体质、年龄、局部解剖病理改变等因素存在密切关联性，证候分布随着相关因素的改变而变化，说明腰痛因差异性变化而以某一种证候多见或同一患者的证候呈现阶段性改变，有利于整体多方向多因素多层次临床辨证思维的建立。

1.3 中医证素的研究 腰痛患者发病时往往表现的证候呈现多元化，少见于单一元素的证候。证素是对病变当前位置及性质的本质判断，是辨证的基本要素，多证素构成的证候使腰痛的证候学更加层次清晰、规范化及可靠。如李晓琦等[18]认为证素是辨证的关键，把腰痛病位证素分为腰、肾，而寒、湿、热、瘀、气滞、阴虚、阳虚为病性证素。研究显示腰椎间盘突出症病性以血瘀为关键要点，其次为阳虚、湿、阴虚、气滞、寒、热、气虚，血瘀常与其他证素组合成以双病性组合多见，病位以肾为主，与肝、脾、经络密切相关，多见于以肾与肝、脾、经络等双病位组合；并随着年龄增加，组合个数增多，整体证素组合多呈现四证素、三证素，病理特点为本虚标实，其次是实证、虚证，不同证素组合性质与性别、年龄、病程、腰椎髓核突出程度均有某种关联性[19]。另外，研究者通过观察LDH术后残余神经症状患者的临床特点，发现患者病位证素以肾、肝为核心；病性证素以虚实夹杂为关键，常见气虚、血虚、阳虚、血瘀、气滞、寒邪等，说明治疗以补肝肾，强筋骨为主，兼以补气健脾、活血化瘀[20]。

2 腰痛中医证候与客观化相关性研究

中医微观辨证提出运用现代先进技术检测机体的不同指标，了解不同中医证型患者的生理、病理、免疫等内在变化，从而探索不同证候的物质基础和发生机制[21]。现代医学的理化指标在微观辨证中最直接地反映了腰痛的各证型间紧密关系，从而探寻证的微观理化标准，为证候分型提供了客观的辨证依据。

2.1 中医证候与细胞因子的相关性研究 腰痛的现代医学相关疾病的微观辨证表现于细胞因子的病理改变，尤以血清因子的表达水平变化最为显著，与证候强关联性，对疾病的发生发展起着重要作用。许建文等[22]发现LDH血瘀证血清蛋白质存在1个蛋白在壮族血瘀证组高表达、2个蛋白在汉族血瘀证组高表达。另外，研究也表明LDH血瘀证患者的血清中存在多种异常表达的蛋白质，其中有2个蛋白质高表达、9个蛋白质呈低表达，并通过模拟验证，结果显示血瘀证的敏感性为86.67%，特异性为94.17%，阳性预测值为88.14%[23]，说明血清学与瘀血证存在明显的联系，血清蛋白因子对该证的发病敏感性较强，对于种族或体质存在某种关联性。仇湘中等[24]发现LDH患者血清肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平在肾虚证组、寒湿证组、湿热证组、瘀血证组呈逐步增高趋势，表明LDH中医证型与TNF-α水平具有一定相关性，可辅助诊断辨析中医证型。关鹏等[25]认为血瘀证LDH患者血清中载脂蛋白A1、载脂蛋白M、载脂蛋白C3、纤维连接蛋白1及补体C3很可能是血瘀证LDH选用活血化瘀治疗的潜在血清靶向因子。傅永波等[26]发现尿Ⅱ型胶原羧基段多肽（CTX-Ⅱ）高水平表达与LDH的发病存在正相关，血瘀型尿中CTX-Ⅱ含量较寒湿型、肝肾亏虚型的高，湿热型CTX-Ⅱ水平较肝肾亏虚型的高。闵文等[27]研究发现LDH寒湿型较非寒湿型血清降钙素相关基因肽CGRP、椎间盘因子β-EP mRNA和NPY蛋白表达水平降低，血清β-内啡肽（β-EP）、椎间盘因子CGRP mRNA和蛋白表达水平升高，提示以上因子与寒湿型腰痛的疼痛-负面情绪机制密切关联。

除此之外，林昌松等[28]研究发现AS的湿热壅滞督脉型较非湿热壅滞督脉型的白细胞介素-6（IL-6）、TNF-α水平显著升高。赵治友等[29]指出AS湿热壅滞证血沉（ESR）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平高于寒湿痹阻证，两者的ESR、CRP水平均高于肾虚失养证、瘀血阻络证。李志远等[30]发现ESR、CRP在AS各证型中普遍升高，以湿热痹阻证的ESR、CRP水平升高最明显，其次痰瘀痹阻证；痰瘀痹阻证患者血小板明显增多；免疫球蛋白IgA、IgG、IgM在各证型中均可见升高，表明处于活动期内，但与AS证型之间无相关性。另

外，一项研究表明AS湿热证患者的ESR、CRP、TNF-α水平均高于血瘀证和督寒证，督寒证患者CD4+CD25+CD127-Treg水平低于血瘀证和湿热证，AS患者的免疫功能状态与中医证候相关[31]。从以上所述可知，腰痛发病存在多种血清蛋白及炎症因子出现较为活跃的敏感反应，与证候呈明显的相关性，以血瘀、寒湿、湿热3型的内环境变态反应较为显著，提示腰痛与细胞学的多种或组微观物质表达水平呈现一定的曲线关系，代谢物质在证候之间存在不同水准，对证候识别性很强，从定性及定量相结合进行客观化辨识证候提供新的思路及方法，促进证候学标准化及量化，更具有科学性及可行性。

2.2　中医证候与影像学的相关性研究　据报道，MRI参数与LDH中医证候的有对应性联系，气滞血瘀证多见外侧型脱出，风寒湿滞证或湿热痰滞证多见椎间盘轻度退变、偏旁型突，肝肾亏虚证见椎间盘重度退变、中央型膨凸[32]。王恩甲等[33]通过MRI、CT研究LDH中医证候与西医病理的关系，发现气滞血瘀证表现为旁中央型突出、增生、椎间孔狭窄、生理曲度变直；风寒湿滞证表现为旁中央型突出、腰椎管狭窄；湿热痰滞型表现为中央型突出，骨质增生和生理曲度改变；肝肾亏虚型表现为中央型突出，腰椎曲度变化、椎管狭窄及骨质增生。孟魏巍等[34]研究LDH依次以肝肾亏虚证、气滞血瘀证、风寒湿证较多见，湿热痰阻型较少，4个证型的X线及CT特征表现均有椎间隙变窄征象，不同在于气滞血瘀证腰椎生理曲度改变，侧弯，椎体后缘骨赘增生，多为侧突型；风寒湿滞证显示椎体曲度变直，多为中央型突出型；湿热痰滞证显示椎体滑脱，呈现中央型或单侧突出；肝肾亏虚证显示腰椎侧弯，椎间盘向后或旁突出，硬膜囊及神经根受压移位变形。康俊[35]研究显示腰椎管狭窄症的中央型常见于风寒痹阻证，气虚血瘀证常见于周围型，肾气亏虚证多见于混合型。另外，风寒痹阻证、肾气亏虚证、气虚血瘀证的侧隐窝角、侧隐窝矢径及侧隐窝矢径与椎管矢径的比值呈现逐渐下降的趋势，椎管面积、硬膜囊面积、椎管面积/椎体面积、硬膜囊面积/椎管面积等参数是逐步上升的，其中气虚血瘀证的椎管矢径、椎管矢径/椎体矢径、椎管横径/椎体横径均存在最大值；脊椎指数的排列顺序则为肾气亏虚证>风寒痹阻证>气虚血瘀证。可见腰痛影像学特征与临床证候分型密切相关，影像学经客观肉眼可见地从解剖空间结构层面性反映了西医病理变化与证候的关系，对证候可视化、定性化，可作为证候分类的参考指标，有助于临床客观化辨证分型，进一步提高了临床诊疗水平。

2.3　中医证候与骨密度的相关性研究　刘丹[36]以骨密度（BMD）为基准，通过大样本数据研究显示腰痛原发性骨质疏松症的证候频率从高到低依次为脾肾两虚兼血瘀证、肝肾不足证、脾肾两虚证，其中脾肾两虚兼血瘀证发生压缩性骨折概率最大、压缩性骨折椎体数最多，同时在未有压缩性骨折的骨质疏松BMD随着年龄呈负相关，脾肾两虚兼血瘀证存在BMD最低值。由此可知，骨密度与腰痛的证候学具有一定的关联性，从骨密度数值变化趋势可早期预测证候特征及发生骨折概率，对于腰痛的预防性诊疗具有指导性价值。

2.4　中医证候与临床验证研究　现代临床研究基于对多种信号通路、靶向效应、免疫反应、循环系统的机制调节，影响病理代谢组学的改变，从而反映腰痛辨证论治的微观反馈调节机理，有效评估预后。如李晓飞等[37]予麦粒灸治疗肾虚证腰痛发现治疗后TNF-α和血清6-酮-前列腺素E1α（6-keto-PGE1α）水平明显降低，可以抑制炎症。胡秀武等[38]通过长蛇灸治疗寒湿型腰痛时发现血清IL-1β及TNF-α水准下降，患者腰部疼痛明显减轻。另外，俞鹤松等[39]采用滋肾祛瘀汤结合西医治疗骨质增生性腰痛的肝肾不足证，Wnt信号通路抑制剂1和骨硬化素蛋白表达水平提高，肢体功能、生活质量改善。有研究发现通过归芍伤筋汤内服联合通络止痛散外敷治疗急性腰扭伤气滞血瘀时β-EP水平升高，TXB2、全血黏度指标均降低，获得较好疗效[40]。杨超群[41]运用体位调整法加以温针灸治疗肝肾亏虚证椎间盘源性下腰痛，结果发现血清IL-4、IL-6、TNF-α水平均明显下降，有效缓解患者下腰疼痛症状，改善功能障碍，减轻炎症反应。有研究显示丹鹿通督片治疗肾虚瘀阻证的腰椎间盘突出症后IL-1、IL-17、TNF-α和MMP-3含量明显减少，腰痛症状得以改善[42]。吴多艺等[43]采用腰宁汤联合祖师麻膏药治疗寒湿瘀阻证慢性腰肌劳损，发现治疗后血小板聚集率、IL-6、CRP、TNF-α均显著下降，明显改善血液流变学及炎症因子指标。姚冰等[44]经用《神应经》腰痛三穴温针灸联合腰俞隔附子饼灸治疗气虚血瘀证腰肌劳损降低了TNF-α、IL-6、全血和血浆的黏度水平，改善了腰部活动度。周宗波[45]用腰痛胶囊+复方南星止痛膏治疗腰背肌筋膜炎寒湿瘀阻证，结果显示TXB2、6-Keto-PGFlα含量升高，腰椎功能活动恢复、复发率降低。此外，邓栋等[46]在观察浮针疗法联合手法对于第三腰椎横突综合征风寒阻络证的疗效，发现5-羟色胺、多巴胺、IL-6、TNF-α表达下降，同时患者疼痛度减低，说明炎症因子受抑制，促进腰部功能康复。黄健[47]拟用虚痹方治疗老年腰椎间盘突出症TLIF术后阴虚型明显提高术后椎间融合率，改善了疼痛机制及神经功能。邱冬妮[48]经观察补肾强督治偻方对肾督虚寒证AS骨代谢的临床与机制影响，发现药物通过破骨细胞通路及Wnt信号通路抑制骨破坏及成骨细胞过度分化，从而影响骨质代谢，对于预防骨质疏松疗效较好。

从上可以看出，在中医证候理论指导下，经治疗后微观代谢产物发生了明显的变化，临床效应与炎症因子、血流学黏度呈反相关，与修复因子呈正相关，深入说明了证候学从宏观过渡到微观，以及微观辨证在指导临床辨证论治存在可靠性及客观性。理化指标可作为相关证候的诊断标志，辅助中医辨证分型，为中医证候诊断提供了一种新的生物学微观辩证法，具有明确的临床指导意义。

3 结 语

以上通过腰痛中医证候学规范化及客观化探讨，发现腰痛的中医证候繁杂，从不同的角度研究不同的相关病症呈现出明显的证型差异性，总体以虚证多见，以肝肾亏虚、脾肾阳虚、气血两虚为主，实证以湿热痹阻、寒湿痹阻、气滞血瘀为主，病机呈现虚实夹杂的证候，对于腰痛的中医证型规范化有重大意义。同时腰痛中医证候学与地理气候、局部解剖病理改变、体质、年龄等影响有关，与细胞因子（如蛋白因子、ESR、IL-6、TNF-α、CRP等）、影像学特征有强关联性，促进了从宏观辩证向微观辩证的转变，促使腰痛中医证候学客观化、标准化、定量化，推动从微观角度认识腰痛证候机制的现代化。但是腰痛中医证候尚无统一明确的客观化界限鉴定标准，证候在不同的腰痛疾病可能存在不同的理化水平标准，具有差异性，缺乏统一检验。随着现代科技的深入发展，腰痛的微观辨证越来越完善，将为中医诊断及证候学与现代医学构建起一座桥梁。

参 考 文 献

[1] Cahill J, Frost G, Solanki GA. Paediatric lumbar disc herniation in the very young: A case-based update[J]. Childs Nerv Syst, 2011, 27(5): 687-691.

[2] 邱雪，黎晓. 火疗配合针刺疗法治疗寒湿痹阻型腰痛的临床疗效[J]. 中国现代药物应用，2019，13(16)：139-140.

[3] 严隽陶，杨佩君，吴毅，等. 腰痛病居家康复上海地区专家共识[J]. 上海中医药大学学报，2019，33(3)：1-6.

[4] 吴勉华，王新月. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2015：453-459.

[5] 卢冬雪，刘峰，严晶，等. 基于系统生物学的中医证候研究进展[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(6)：131-135.

[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.

[7] 马建，张中，江中潮，等. 椎间盘源性腰痛中医辨证分型研究[J]. 中国运动医学杂志，2013，32(3)：221-225.

[8] 白松绵. VAS量化腰痛在不同中医证型中的分布研究[D]. 北京：北京中医药大学，2018.

[9] 邱冬妮，赖勇辉，谭希，等. 基于广东省中医院慢性疾病管理门诊以因子分析法分析广东地区强直性脊柱炎证候分型特点[J]. 中国中医基础医学杂志，2018，24(6)：792-795.

[10] 黄鹏. 伴神经症状的骨质疏松症的中医证型研究[D]. 广州：广州中医药大学，2017.

[11] 郜明月，谢雁鸣，黎元元，等. 基于真实世界鹿瓜多肽注射液治疗腰椎疾病的临床用药特征分析[J]. 中国中药杂志，2017，42(15)：2895-2899.

[12] 王粤湘，农秀明，李婕，等. 广西部分地区腰肌劳损患病情况调查[J]. 社区医学杂志，2014，12(22)：64-65.

[13] 李志远，黄熙谋，利云峰，等. 岭南强直性脊柱炎中医证型分布规律及相关因素关系分析[J]. 辽宁中医药大学学报，2016，18(2)：132-134.

[14] 何云鹏. 昆明地区腰椎间盘突出症中医证型与“二分、二至”节气相关性的临床观察[D]. 昆明：云南中医学院，2016.

[15] 梁冬波，李剑峰，王力平. 腰椎间盘突出症患者腰臀部压敏点与中医证型关系初探[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(28)：3079-3082.

[16] 陈立刚. 骨质疏松症中医证型与中医体质分类的相关性研究[D]. 广州：广州中医药大学，2011.

[17] 赖鑫，阎路达. 傅杰英教授针灸调体质治疗慢性腰痛病经验[J]. 环球中医药，2017，10(7)：851-852.

[18] 李晓琦，顾星. 腰痛的证素理论研究[J]. 中医药导报，2015，21(16)：16-18.

[19] 王志明. 腰椎间盘突出症中医证素分布规律的临床研究[D]. 福州：福建中医药大学，2019.

[20] 杨洸. 腰椎间盘突出症术后残余神经症状与周围神经多重卡压的关联性探讨及“中医三联康复疗法”的疗效观察[D]. 福州：福建中医药大学，2019.

[21] 景婧，王睿林，王仲霞，等. 精准医疗背景下的中医宏观辨证与微观辨证相结合的教育思维模式[J]. 中医杂志，2020，61(5)：453-455.

[22] 许建文，钟远鸣，尹利军，等. 壮族腰椎间盘突出症血瘀证血清蛋白质指纹图谱诊断模型初步研究[J]. 中国矫形外科杂志，2013，21(19)：1985-1990.

[23] 许建文，韦贵康，钟远鸣，等. 构建腰椎间盘突出症血瘀证的血清蛋白指纹图谱模型[J]. 中国组织工程研究，2014，18(5)：724-729.

[24] 仇湘中，蒋盛昶，张信成，等. 腰椎间盘突出症中医证型与血清TNF-α水平相关性研究[J]. 中国中医骨伤科杂志，2015，23(6)：39-41.

[25] 关鹏，尹利军，许建文，等. 腰椎间盘突出症活血化瘀治疗的目标蛋白筛选及鉴定[J]. 中国全科医学，2016，19(32)：3950-3955.

[26] 傅永波，季卫锋，马镇川. 人软骨降解标志物尿Ⅱ型胶原羧基段多肽(CTX-Ⅱ)与腰椎间盘突出症及其中医证型的相关性研究[J]. 中国中医急症，2014，24(8)：1563-1565.

[27] 闵文，谭峰，谭登，等. 寒湿型LDH疼痛-负面情绪的机制研究[J]. 南京中医药大学学报，2018，34(6)：593-596.

[28] 林昌松，陈纪藩，李小兵，等. 强直性脊柱炎中医证型与IL-6、TNF-α相关性的初步观察[J]. 浙江中医杂志，2005，50(7)：295-296.

[29] 赵治友，邬亚军. 强直性脊柱炎中医辨证分型与风湿活动指标的相关性研究[J]. 中国中医药科技，2017，24(3)：

261-262,265.
[30] 李志远,黄熙谋,利云峰,等. 岭南强直性脊柱炎中医证型分布规律及相关因素关系分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(2):132-134.
[31] 张皖东,曹云祥,葛瑶,等. 强直性脊柱炎中医辨证分型与免疫炎症指标的相关性研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(10):1384-1387.
[32] 罗换新,赵学文,王长安,等. 腰椎间盘突出症中医辨证分型与MRI参数的对应分析[J]. 中国中医药科技,2014,21(3):237-239.
[33] 王恩甲,张华. 基于影像学角度探究腰椎间盘突出症的中医证型与西医病理相关性[J]. 西部中医药,2017,30(2):131-133.
[34] 孟魏魏,蔡秀水,口锁堂,等. 上海市长宁社区腰椎间盘突出症患者中医证型的调查研究[J]. 中医药临床杂志,2012,24(10):991-993.
[35] 康俊. 腰椎管狭窄症影像学与中医证型相关性研究[D]. 南京:南京中医药大学,2011.
[36] 刘丹. 骨质疏松症患者骨折特点分析及其与中医证型的关系[D]. 北京:中国中医科学院,2016.
[37] 李晓飞,罗高国,吴沂旎. 麦粒灸治疗腰痛(肾虚型)临床研究[J]. 亚太传统医药,2019,15(2):144-146.
[38] 胡秀武,邓陈英,黄辉,等. 长蛇灸对寒湿型腰痛患者疼痛症状及血清IL-1β、TNF-α水平的影响[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(10):92-95.
[39] 俞鹤松,周国万. 滋肾祛瘀汤辅助西医治疗骨质增生性腰痛临床观察[J]. 中国中医急症,2017,26(6):1100-1102.
[40] 李江涛. 归芍伤筋汤内服联合通络止痛散外敷治疗急性腰扭伤疗效及对β-内啡肽、血栓素B_2的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(13):1420-1422.
[41] 杨超群,李斌,梁龙超. 体位调整法联合温针灸治疗椎间盘源性下腰痛疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2018,27(13):1429-1432.
[42] 颜宾宏,牛乾,符致坚,等. 丹鹿通督片治疗腰椎间盘突出症肾虚瘀阻证的疗效与机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(22):66-71.
[43] 吴多艺,张泰标,李利. 腰宁汤联合祖师麻膏药治疗寒湿瘀阻型慢性腰肌劳损的临床评价[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):181-183.
[44] 姚冰,杨轶,李艳.《神应经》腰痛三穴温针灸联合腰俞隔附子饼灸治疗气虚血瘀型慢性腰肌劳损临床观察[J]. 针灸临床杂志,2019,35(10):59-62.
[45] 周宗波,陆志夫,朱华亮. 中西医综合方案治疗腰背肌筋膜炎寒湿瘀阻证的疗效对比分析[J]. 重庆医学,2017,46(11):1521-1524.
[46] 邓栋,余永庆,杨博文,等. 浮针疗法联合手法治疗第三腰椎横突综合征风寒阻络型临床研究[J]. 河北中医,2020,42(3):442-447.
[47] 黄健. 虚痹方对阴虚型老年腰椎间盘突出症TLIF术后融合率的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
[48] 邱冬妮. 补肾强督治偻方调节强直性脊柱炎骨代谢的临床与机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2018.

(收稿日期2020-08-28)

(上接第1095页)

[6] 李俊杰,叶向宇,赵宝力,等. 脊源性类冠心病机制探讨及手法治疗的临床研究[J]. 中国骨伤,2007,20(Z1):19-22.
[7] 李俊杰,赵宝力,叶向宇,等. 颈性类冠心病研究现状[J]. 中国骨伤,2007,20(Z1):67-69.
[8] 魏雪,董宝强,张文静,等. 从经筋理论研究筋性类冠心病概况[J]. 湖南中医杂志,2018,34(8):203-206.
[9] 陶泉,罗从风,龙层花. 脊源性胸痛[J]. 中国康复,2007,22(2):133-134.
[10] 叶勇. 推拿配合整脊手法治疗颈型类冠心病30例[J]. 颈腰痛杂志,2012,33(2):125-127.
[11] 齐越峰,张军. 国外颈性心绞痛研究进展[J]. 中国骨伤,2007,15(7):445.
[12] 刘益善,范宇,郭伟,等. 手法治疗伴有类冠心病症状的胸椎后关节紊乱症[J]. 中国骨伤,2010,23(2):95-97.
[13] 耿永彪,高妹花,刘学英,等. 神经阻滞联合臭氧注射治疗脊源性类冠心病的疗效观察[J]. 河北医药,2014,36(19):2947-2949.
[14] 梁宏业,吴山,何秋茂. 林氏正骨手法治疗脊源性类冠心病综合征38例临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2010,31(6):47-48.
[15] 吴山. 林应强筋伤学术经验撷英[M]. 北京:人民卫生出版社,2015.
[16] 范志勇,蔡敏. 吴山诊治筋伤学术思想及临证经验[M]. 北京:科学出版社,2019.

(收稿日期2020-12-24)

·综 述·

益气滋阴活血法治疗冠心病PCI术后疗效的研究进展*

赵翊君[1] 牛嘉暄[1] 牛增辉[1] 赵英强[2△]
(1.天津中医药大学,天津 301617;2.天津中医药大学第二附属医院,天津 300250)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-1113-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.048

【摘要】 经皮冠状动脉介入术(PCI)是临床上治疗冠心病及时有效的手段,而术后一些与心脏相关的不良反应依然影响着患者的术后效果。本文从中医角度对介入术后患者的临床特征进行分析,探讨益气滋阴活血法对于冠心病PCI术后患者的疗效,为临床治疗提供思路。

【关键词】 冠心病 介入术后 益气滋阴活血法 研究进展 综述

冠状动脉粥样硬化性心脏病简称冠心病,是指由于冠状动脉粥样硬化导致血管腔狭窄或闭塞,造成心肌缺血缺氧或坏死,最终导致的心脏疾病。冠心病已经成为威胁全人类健康的致死性疾病之一,2016年中国城市和农村居民冠心病死亡率继续保持2012年以来的上升趋势[1]。随着社会经济的超高速发展,治疗技术以及医疗器械也随之不断优化,采用经皮冠状动脉介入术(PCI)作为治疗手段已经越来越常见,它是冠心病血运重建的最有效方法之一。PCI术是指通过心导管技术疏通冠状动脉,恢复冠脉血供,最大限度地拯救濒死心肌,从而改善胸闷、胸痛等临床症状,挽救患者的生命。PCI的优势主要是针对局部病变血管的干预治疗,而对于整体把控存在不足[2]。虽然PCI术后使用双抗、调脂等药物进行常规治疗,但是仍有很多问题亟待解决,如PCI术后血管内膜增生导致冠脉再狭窄、心肌缺血再灌注损伤、心绞痛等临床缺血症状再次出现[3]。如果不能找到合理有效的解决途径,必将影响患者术后生活质量以及远期生存率。现代医学在改善患者预后及减轻症状方面存在缺陷和不足。中医药可以多靶点、多层次,整体综合调节,进而起到改善预后的作用。本文就益气滋阴活血法治疗冠心病PCI术后的改善研究做一综述,旨在为临床治疗提供思路。

1 冠心病介入术后特点

PCI术治疗冠心病,通过开通狭窄或闭塞血管,最大限度地挽救心肌,但不能解决所有血管的狭窄病变,并且没有消除动脉粥样硬化狭窄的真正病因。即便药物洗脱支架的应用开拓了冠心病治疗的新局面,但仍然存在术后血管再狭窄以及支架内再狭窄的问题[4]。PCI术后再发心绞痛的患者在临床上不算少数,有研究发现PCI术后出现的不同程度的心肌及冠状动脉血管内皮损伤,可能引起斑块、附壁血栓等脱落,术后发生支架内血栓、再次心梗、心源性死亡等并发症[5]。同时可能引起非特异性的血管、细胞炎性反应[6],进而导致血管增生,以及心绞痛的发生。即使术后及时按照指南给予最优化的药物治疗,某些症状仍然无法彻底消除,严重影响了PCI的远期疗效。如何有效进行干预,进一步改善预后,尽管西医给予抗凝、调脂、抗心肌缺血等常规治疗[7],仍未达到理想目的。因此,如何进一步提高冠心病患者PCI术后的心脏功能,改善PCI手术造成的心肌损伤,提高患者生存率以及提升患者生活质量至关重要[8]。

冠心病归属于中医学“胸痹”“心痛”范畴,以胸部闷痛,甚则胸痛彻背,背痛彻心,喘息不得卧为主症,病理性质多为本虚标实,虚实夹杂。冠心病多发于40岁以上的中老年人,此类患者脏腑渐衰、气血阴阳日益亏耗。《黄帝内经》“年过四十,而阴气自半也”,指出人体衰老是以元阴的亏耗在先,元气化生于元阴,故元阴的亏失导致元气化源不足,可出现气阴两亏的病理机制。另外,冠心病多见于脑力劳动者,思虑过度,暗耗心阴,故而有心阴不足之象。冠心病患者常反复发作,病程较长,久病气阴更伤。气为血之帅,气虚运血无力,血行瘀滞;阴虚则脉道不荣,血行不畅,心失所养,发为胸痹[9]。介入术是一类具有侵入性的治疗方法[10],中医学将其归结为“祛邪”的一种方法,具有“活血破瘀”之功,然而“术后必伤正”“术后必留瘀”[11]。通过PCI术“破瘀”治疗,虽能缓解心脉瘀阻之标,但本虚证仍然存在,且易再次耗伤正气,故术后本虚证比术前更

* 基金项目:国家重点研发计划-中医药现代化研究(2019YFC1710005)
△通信作者(电子邮箱:zhaoyingqiang1000@126.com)

为突出。越来越多的研究证明，中医药防治PCI术后心绞痛具有一定优势[12]，对介入术后各项指标改善也有优势，能不同程度地提高生活质量，并能避免西药的长期使用带来的副作用[13]。

2　益气滋阴活血法的应用

冠心病PCI术后的中医治疗，以“气阴两虚，血脉瘀滞”为主要病机进行论治，以“益气、养阴、活血”为三大基本治法，临床再根据个体不同的症状进行方药的加减配伍。目前，PCI术后中医药的治疗主要包括经典名方、经验方、中成药、中药注射液等方法，从多方面改善术后患者症状。

2.1　术后心绞痛

2.1.1　经典名方　血府逐瘀汤作为主治胸内血瘀证的方剂，方中当归、红花及桃仁起到活血、化瘀、和血的作用；赤芍及川芎主化瘀活血；生地黄养血滋阴，使得本方化瘀活血又不伤阴；桔梗可以宽畅气机、活血行气；柴胡则疏肝解郁；牛膝可引瘀血下行；甘草主要调和上述诸药；全方相辅共用，以达行气止痛，活血化瘀的功效[14]。药理学研究证实，红花、桃仁、赤芍及川芎等中药，能显著改善机体内的微循环系统，降低血液黏度，并能起到一定的预防红细胞聚集的作用；同时，还能有效扩张冠状动脉以及外周血管，降低患者血压以及相关临床症状[15]。对于介入术后的患者，在常规西药治疗的同时，并用血府逐瘀汤治疗，可显著提高临床疗效，降低患者发作心绞痛的频次及持续时间，优化患者相关血液流变学指标[16]。

2.1.2　经验方　何志明自拟益气复脉通络方[17]，方中黄芪、人参益气补血，丹参活血化瘀，麦冬、五味子养阴敛肺，助人参养心复脉，鸡血藤补血活血，制首乌填精益髓，阿胶滋肾养血，当归、白术、川芎养血活血，桂枝芳香温通、行气活血，大枣干温、补脾养血，甘草调和诸药药性。诸药合用益气养阴、活血通络。该方能够改善冠心病介入治疗后心绞痛患者中医证候积分，这与益气复脉通络方的益气养阴、活血通络功效密切相关，针对病机，改善患者的临床症状，另外还能降低炎症水平。

2.1.3　中成药　芪参益气滴丸是益气活血的代表药物，主要成分为黄芪、丹参、三七、降香油，具有益气活血、通脉止痛的功效。其中黄芪补中益气，增强心肌收缩力、提升心肌抗缺血能力。丹参活血化瘀，扩张冠状动脉，降低血液高凝状态，防止血栓形成。三七擅活血化瘀，气血通则不痛，合并丹参活血化瘀通脉的功效，改善心肌供血之效更甚。研究证明[18]，PCI术后使用芪参益气滴丸干预，能够改善内皮功能，心功能也得到改善。此外，有药理学研究表明[19]，芪参益气滴丸具有抑制心室重构，促进血管重生，抗炎等作用。同时，大量的临床研究证实芪参益气滴丸对于冠心病心绞痛、心力衰竭有较好的临床疗效[20-21]。

祛瘀宁心丸作为益气养阴活血法的代表方，主要由人参、黄芪、郁金、何首乌、白芍、葛根、生地黄、大黄、桃仁、水蛭、土鳖虫、决明子、蒲黄、泽泻等药物组成，具有祛瘀通络、益气养阴功效。现代药理研究结果表明[22]，水蛭具有抗凝及抗血小板聚集的作用，同时可以降脂。黄芪可以上调超氧化物歧化酶的水平、干预PI3-K/Akt通路，刺激血管生成和提高缺氧诱导因子α1的积累；同时可以抑制炎性细胞与微血管内皮细胞的黏附，活化T淋巴细胞内cAMP含量，增加cGMP含量，提高T淋巴细胞内三磷酸肌醇（IP3）含量等，从而保护心肌。葛根素可降低血浆内皮素和血小板表面活性，促进血管软化，防止动脉粥样硬化的发生。白芍总苷是白芍的主要有效成分，通过上调大鼠心肌葡萄糖调节蛋白78的表达，维持细胞膜的稳定性。同时白芍总苷还具有抗血小板聚集及降脂、降压的功效。有研究证明，在西医常规治疗基础上服用祛瘀宁心丸，可明显改善患者术后心绞痛的发作情况，左室射血分数也得到了较好的改善，且患者的心理健康、社交情况也有相应的提升。

2.2　术后缺血再灌注损伤

2.2.1　经典名方　补阳还五汤作为经典理血方剂[23]，具有补气活血、通络化瘀之功效。方中君药为生黄芪，补脾胃元气、行气通络；臣药为当归尾，活血养血、化瘀通络；佐药为赤芍、川芎、桃仁、红花、地龙，行气血、通经络，活血祛瘀止痛。补阳还五汤采用大量补气药黄芪与少量活血药当归尾等搭配，通过补气旺血，通络化瘀，改善患者症状。现代药理学研究结果提示，黄芪与当归同用，可以抑制血小板聚集，降低血栓形成风险；赤芍中含有不饱和酸和酯类化合物，调整血管中抗炎镇痛、调节微循环作用；红花中含有红花黄色素、红花醌以及黄酮类化合物，抗血栓形成、提高患者动脉流量，缓解胸痛症状；川芎中的有效成分川芎嗪能减少自由基的生成，对受损的血管内皮有修复作用；桃仁的有效成分苦杏仁苷、苦杏仁酶等可以有效改善组织血流量，降低血管阻力，疏通血管；地龙提取物可调节动物肝脏局部微循环，降低全血及血浆黏度和红细胞刚性指数，增强红细胞膜稳定性。卢健棋等研究发现[24]，支架植入可能造成内皮损伤，血管内皮生长因子（VEGF）是最强大的促进新生血管形成的生长因子。研究证明VEGF可促进内皮细胞增殖，恢复内皮完整性，刺激缺血心肌血管新生，改善心功能，而补阳还五汤不仅能有效改善PCI术后患者的中医证候，同时可以有效提高外周血单个核细胞分泌的VEGF水平，从而保护心肌，改善症状。

2.2.2　经验方　牛媛媛自拟的益气养阴活血汤中[25]，西洋参补气养阴，清热生津；黄芪则补气固表；生地黄可以清热凉血、养阴生津；丹参活血化瘀调经；赤芍清

热凉血、活血祛瘀；当归能补血活血；麦冬能养阴生津，润肺清心；五味子、酸枣仁及百合可宁心安神；川芎行气开郁、活血止痛；三七粉活血化瘀；炙甘草调和诸药。上述药物，共奏益气养阴、活血化瘀之功。不仅可优化PCI术后患者的血脂水平，还可防止心脏缺血事件的发生。

2.2.3 中成药 现代研究证表明[26]，心悦胶囊联合复方川芎胶囊能显著改善介入治疗后患者的心肌灌注，改善患者临床症状和血瘀症状，改善心肌缺血、减小心肌梗死面积。与术后常规西药治疗相比，益气活血中药心悦胶囊联合复方川芎胶囊，可有效抑制PCI术后患者左室重构，改善患者心功能，疗效明显提高。

作为临床上治疗心血管疾病的常用药，麝香保心丸组成主要有麝香、人工牛黄、人参提取物、肉桂、苏合香、冰片、蟾蜍等，具有益气活血功效。徐福禄等[27]研究发现，麝香保心丸中的人参提取物可以改善患者缺血心肌代谢以及血流动力学指标，因此PCI术后患者服用麝香保心丸，可降低患者的血脂水平包括总胆固醇（TC）、三酰甘油（TAG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）等，降低血液黏稠度。同时研究发现术后炎性因子超敏C反应蛋白（hs-CRP）、基质金属蛋白酶9（MMP-9）水平也明显降低，这是由于冰片、蟾蜍具有抑制炎症反应，改善血管内皮的功能，进而也降低了远期不良心脏反应。麝香保心丸为纯中药制剂，较好地保证了用药安全性。

秦伟彬等[28]纳入了符合益气养阴活血法的中药、中成药作以研究，以安心颗粒、安心通络方、丹红注射液、复方丹参滴丸、疏血通注射液、双参通脉胶囊、通脉胶囊、血塞通注射液为主，结果显示PCI术后用益气养阴活血法治疗，显著改善了患者微循环，并且明显改善患者心电图缺血性改变及左室射血分数，同时血液流变学相关检测指标水平也得到了优化，在中医证候积分及症状评价方面也展现出较好疗效。

2.2.4 中药注射液 生脉注射液是益气养阴的经典制剂，人参、麦冬、五味子3药合用，共奏益气养阴、复脉固脱之功效。相关研究表明[29]，生脉注射液能够降低冠状动脉阻力，能够升高左室射血分数（LVEF），并且可以提高心脏泵血功能，增强心肌收缩，改善心脏功能。黄明剑等[30]研究发现，丹参多酚酸盐注射液联合生脉注射液治疗，能够有效改善急诊PCI术后患者心功能以及减少心肌损伤，可能与血清NT-proBNP、hs-CRP水平的降低，改善肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）及交感神经系统活性，以及抑制血管内皮细胞炎症反应有关。生脉注射液还可以降低血脂，延缓冠状动脉的硬化进度，同时有利于缓解患者术后仍出现的心绞痛症状，对于循环缺血有明显改善，从而也能保护缺血后的脑组织[31]。通过临床观察证实，生脉注射液无不良反应，制剂安全且稳定，使用后可改善患者住院期生存率和远期预后，提高生活质量。

2.3 术后再狭窄

2.3.1 经验方 陈武君等自拟益气活血化瘀方[32]，方中人参为君药，麦冬、五味子、法半夏为臣药，使人参的益气生津之功更强；橘红、红花为佐药，全方益气活血化瘀。药理研究表明，人参能抑制Na^+-K^+-ATP酶活性，和外源性洋地黄类药物一样有强心、利尿、扩血管作用。五味子、红花则能改善血管通透性，配合扩血管药物能改善外周循环系统，促进血流动力学指标改善，改善心肌收缩舒张功能。研究证实，活血化瘀中药可以减少冠心病介入治疗后心绞痛复发，通过抗血小板聚集，预防再狭窄。

现代医学认为[33]，冠心病介入术过程中无可避免会发生血管内膜的医源性损伤，进而激发促血栓形成因子、炎症因子趋化，血管平滑肌细胞增殖、细胞外基质形成最终引起血管重塑，导致再狭窄。王胜强研究发现[34]，养心通汤方具有抗炎作用，可改善冠状动脉介入术后患者心肌缺血症状。方中含有川芎，其主要成分川芎嗪可有效抑制平滑肌细胞增殖，通过降低患者血小板黏附和聚集等，帮助血管内皮修复，避免术后再狭窄发生，改善患者心功能。方中黄芪滋养心脉，再加入红参、麦冬、五味子、川芎、三七粉、当归、生地黄、白芍、枳壳、木香、法半夏、甘草共组成方，补虚扶正，活血通络止痛。

2.4 术后心衰

2.4.1 经验方 全国名老中医李锡光教授研制出具有益气养阴、活血养心功效的经验方养心通脉方。方中黄芪补脾肺之气，佐以人参大补元气，补益之效倍增；麦冬、五味子养心阴，与人参合为生脉散，益气养阴，缓解乏力、心悸气短等气阴两虚症状；丹参、川芎、当归活血行血；茯苓、白术健脾益气；郁金、木香、陈皮理气推动血行；炙甘草健脾，调和诸药，多药配伍，标本兼治，行气活血，散瘀痛止。有研究表明对于异丙肾上腺素诱导的大鼠，养心通脉方对其出现的急性心肌缺血有较好的保护作用，可降低心衰大鼠血清AngⅡ、TNF-α、IL-6水平，左室质量指数、心肌细胞凋亡指数明显降低；同时，养心通脉可以降低术后心绞痛发作次数，改善临床症状[35]。

广州中医药大学第一附属医院陈宏珪教授制成的中药制剂益心活血丸，具有益气养阴、活血止痛功效[36]。太子参、麦冬、五味子合用，有生脉之功。《本草纲目》曰“丹参，活血，通心包络”。三七止血，散瘀止痛，同时研究表明三七有较好的抗动脉粥样硬化及血栓形成的作用[37]。郁金活血止痛，入心及包络。诸药合用，攻补兼施，共奏活血化瘀通脉之功。有研究提示，益心活血丸结合西医基础治疗，可以降低PCI术后患者心力衰竭、

死亡的心血管事件的发生风险，可以明显改善患者气阴两虚的症状，该效果可能是通过降低血清NT-proBNP及Lp-PLA2水平实现。

2.4.2　中药注射液　李益萍等[38]研究证明，生脉注射液可以促进脂肪酸消耗、葡萄糖代谢和线粒体的生物合成，能够通过能量依赖性机制预防AngⅡ诱导的心肌细胞的肥大和凋亡。而心脏肥大是心衰发展的核心环节，生脉注射液通过抑制心肌细胞的肥大，从而达到改善心功能的效果。

3　结　语

根据PCI术后的临床特征，将其归属于中医学“胸痹”“真心痛”范畴，国内多位学者认为，PCI术后多属本虚标实之证[39]。介入手术属中医“通”法范畴，为针对心之大经的有创治疗，中医认为其对机体有损，必伤正气。正气不足，邪必所凑，《素问·评热病论》云“邪之所凑，其气必虚”，气血不能调和，瘀血阻于心络，故而引发术后胸痛[40]。通过介入治疗，标实证虽缓解，本虚证较前加重，术后病机特点是本虚为主，兼有实邪[41]。故中医治疗应标本兼顾，扶正为主，辅以去邪，同时调和阴阳气血，以缓解心绞痛症状，同时弥补介入治疗的不完善。

笔者从术后心绞痛、术后缺血再灌注损伤、术后再狭窄、术后心衰这4个方面，综述益气养阴活血法对于介入术后的治疗的进展。从机制方面来看，运用益气养阴活血中药治疗，可以优化患者术后炎症水平、抑制心室重构、提升LVEF等。同时，多项研究发现，益气活血中药可以改善PCI术后康复期患者的心功能和远期生命质量[42]；能改善术后患者中医证候积分，促进侧支循环的建立从而改善心肌缺血[43]；缩短术后心绞痛持续时间[44]；能减少PCI术后心血管事件的发生[45]，改善短期预后，且无明显不良反应；以及对于术后患者的心理健康、日常社交方面也发挥了较好作用。故在冠心病PCI术后可选择中西医结合治疗，尽最大可能帮助患者提高生活质量，延长生命周期。虽然中医药在术后很多方面取得进展，但仍然存在一些问题：在临床研究中，缺少双盲双模拟的实验，过程中要求不严格等等。因此在今后可以从这些问题入手，做出调整，深入研究。

参 考 文 献

[1] 胡盛寿，高润霖，刘力生，等.《中国心血管病报告2018》概要[J]. 中国循环杂志，2019，34(3)：209-220.

[2] 任毅，沈怡，祝海毅，等. 三黄稳心汤改善冠心病心绞痛冠脉介入术后患者生存质量的临床研究[J]. 中国中医急症，2019，28(12)：2160-2162.

[3] 刘丹，王阶. 冠状动脉介入术后证候要素与应证组合分析[J]. 世界中西医结合杂志，2019，14(5)：614-616，647.

[4] 王琳茹. 冠心病支架术后再狭窄与气虚血瘀病机相关性研究[D]. 唐山：华北理工大学，2016.

[5] 张红艳，朱晓菡，史云菊，等. 益气活血方对冠心病患者介入支架植入术后患者的疗效及发作频率、疼痛持续时间的变化研究[J/OL]. 中华中医药学刊：1-7[2020-07-19]. http：//kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200616.0925.036.html.

[6] 黄霞，孙琳琳，庞聪. 注射用益气复脉(冻干)联合银杏内酯注射液治疗经皮冠状动脉介入治疗术后再发心绞痛的临床观察[J]. 中国民间疗法，2019，27(15)：59-61.

[7] 闫杰松，周栋，汤祥瑞，等. 地奥心血康软胶囊联合常规西药治疗冠心病介入术后心绞痛的临床效果[J]. 中国医药导报，2020，17(6)：131-135.

[8] 时晓华. 丹参多酚酸盐注射液辅助介入治疗冠心病及对患者心、肾功能和心肌损伤的影响[J]. 陕西中医，2019，40(5)：568-571.

[9] 翟颖，沙树伟，刘淑荣. 益气养阴活血法治疗冠状动脉介入术后心绞痛的临床研究[J]. 中国中医药现代远程教育，2016，14(17)：70-72.

[10] 伍裕. 中医治疗对心肌梗死患者介入治疗后心肌再灌注和心功能的改善作用[J]. 中国医药导报，2015，12(4)：129-132，136.

[11] 楚玲，姚红艳. 论中医“痰瘀”理论在冠心病介入术后的应用[J]. 中国中医急症，2015，24(5)：825-827，840.

[12] 黄传惠，樊瑞红，刘洪斌. 中医辨证辅助治疗经皮冠状动脉介入术后心绞痛31例临床观察[J]. 中医杂志，2019，60(24)：2118-2122.

[13] 孙续鹏，高爱社，朱艳琴. 中药抑制再狭窄中血管平滑肌细胞增殖和迁移的研究进展[J]. 中医研究，2016，29(6)：76-78.

[14] Miao J，Zhou XB，Mao W，et al. Effects of xuefu zhuyu granule and danlou tablet on anti-atherosclerosis rats and potential mechanisms[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine，2016，36(1)：80-84.

[15] 胡强，李鹏. 中西医结合治疗冠心病合并高血压的疗效及对心功能的影响[J]. 陕西中医，2016，37(1)：27-28.

[16] 刘红，张玲燕，薛杨. 血府逐瘀汤通过PI3K/Akt通路缓解大鼠心肌缺血再灌注损伤的实验研究[J]. 中药药理与临床，2019，35(5)：11-15.

[17] 何志明，陈冬清，吕小强，等. 自拟益气复脉通络方对冠心病介入治疗后心绞痛疗效及对VEGF、sICAM-1、MMPs-9、炎症因子表达的影响[J]. 中国中医急症，2017，26(7)：1306-1308.

[18] 王效浣，高奋堂，郭朝霞，等. 芪参益气滴丸对急性心肌梗死PCI术后内皮功能的影响[J]. 光明中医，2020，35(2)：151-153.

[19] 谷丰，杨巧宁，白瑞娜，等. 芪参益气滴丸治疗冠心病介入术后合并高血压患者的预后研究[J]. 世界中医药，2018，13(10)：2396-2400.

[20] 骆小梅，徐洁，王贵鹏，等. 芪参益气滴丸治疗冠心病心绞痛的临床疗效观察[J]. 实用心脑肺血管病杂志，2015，23(10)：151-153.

[21] 刘亚洋，李鹤，朱源生. 芪参益气滴丸对冠心病慢性心力衰竭病人心功能、免疫功能及micro RNA155水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2017，15(11)：1342-1344.

（下转第1120页）

·综 述·

醒脑开窍针刺法治疗颅脑损伤的研究进展*

应明军△ 谢启平 赖志良 吕志灵 赖一鸣 徐 晶
(浙江省建德市第一人民医院,浙江 建德 311600)

中图分类号:R245.3 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-1117-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.049

【摘要】 随着经济发展以及人口老龄化,交通意外、老年人跌倒外伤的增多,颅脑损伤的发生率正逐年升高。如何阻止病情进展、最大限度地恢复患者的功能障碍是治疗该病的关键点之一。近年来,对颅脑损伤的研究日渐深入,运用醒脑开窍针刺法治疗该病也取得了较多的研究成果,故本文对相关研究进行综述,为该病诊治提供新的思路,也为醒脑开窍针刺法临床应用提供参考。

【关键词】 颅脑损伤 醒脑开窍针 作用机制 临床研究 综述

颅脑损伤(TBI)是由暴力直接或间接作用于头部所致的脑组织损伤。随着经济发展以及人口老龄化,交通意外、老年人跌倒外伤的增多,TBI的发生率正逐年升高。TBI可致运动、意识、认知、吞咽等多种功能障碍,对患者的生存质量造成了极为不良的影响[1-3],是目前公认的亟须解决的全球性卫生难题。

醒脑开窍针刺法是国医大师石学敏所创的治疗中风的针法,TBI与中风病灶都在脑部,具有相似之处。“脑为元神之府”,主宰着人体的所有生命活动,而醒脑开窍针法具备开窍醒神、复苏人体脑窍的功用,提示TBI也是其适应证之一。本文通过检索近10年来中国知网、维普、万方、Pubmed等数据库中收录的相关文献,并进行了归纳、整理、总结,对醒脑开窍针刺法治疗TBI的作用机制及临床运用等问题进行综述、探讨,为该病诊治提供新的思路,也为其临床应用提供参考。

1 醒脑开窍针刺法治疗TBI的作用机制研究

1.1 促进血脑屏障修复,抑制继发性脑损伤 血清神经生化标志物可反映脑组织损伤的程度,S100B蛋白主要分布在中枢及外周神经系统中,生理量的S100B可营养神经、促进其生长并修复损伤,但过度表达则对神经元有害。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是参与糖酵解途径的烯醇化酶中的一种,分布在神经及神经内分泌组织内,神经系统或脑部受损时,NSE释放量激增,进入脑脊液[4],其表达水平的变化,对TBI的病情判断及预后评估具有临床应用价值[5]。TBI所致机械性损伤、脑血流变化、细胞代谢变化等均可破坏脑细胞和血脑屏障,从而使S100B、NSE透过血脑屏障,在血清中表达水平升高[6];而中枢神经受损时血脑屏障损害、通透性增加的病理机制主要是由于基质金属蛋白酶9(MMP-9)水平升高,降解大量细胞外基质,使脑屏障被破坏[7]。MMP-9在脑组织受损时可加重损伤,并参与中枢神经损伤继发的心脑血管损伤疾病。许建霞等运用醒脑开窍针刺法治疗重度TBI患者,治疗后第3天、第7天、第14天检测血清S100B、NSE含量,观察组明显低于对照组,提示醒脑开窍针刺法可修复脑损伤,抑制继发性损伤,改善预后[8]。苗志凯等研究发现,醒脑开窍针刺法可明显降低脑出血术后患者血中基质金属蛋白酶2(MMP-2)、MMP-9及Cysc水平,且醒脑开窍针刺组下降幅度更大,从而有益于血脑屏障修复,并可进一步阻止S100B、NSE进入血液循环、促进受损脑组织血肿吸收、减轻脑水肿和颅内高压,从而减少继发性神经损伤[9]。

1.2 促进受损神经细胞修复 修复受损神经细胞是TBI的重要治则之一,对改善预后至关重要。醒脑开窍针刺法可通过激活脑组织内神经干细胞增殖和分化来修复受损的神经元、神经胶质细胞,从而调节血清中神经修复相关因子的含量,促生长因子(IGF-1)有广泛促增殖作用,可修复损伤的神经[10]。脑源性神经营养因子(BUNF)可促进脑神经细胞增殖、保护脑神经[11]。血管内皮生长因子(VEGF)可促进血管再生,为修复TBI后受损的神经输送营养[12]。Nogo-A可抑制轴突再生,对神经损伤修复存在负性调节的作用[13]。王颖等研究显示醒脑开窍针刺法联合神经肌肉电刺激治疗TBI患者可有效提高血清BDNF、VEGF、IGF-1水平,降低Nogo-A水平,提示醒脑开窍针刺法可增强神经修复相关因子的正反馈,抑制其负反馈,来修复受损的神经细胞,促进神经功能的重建[14]。

1.3 改善脑循环及脑缺血缺氧 TBI患者常存在脑循

*基金项目:浙江省杭州市医药卫生科技计划项目(B20200039)
△通信作者(电子邮箱:454095391@qq.com)

环障碍，从而引起脑组织的缺血缺氧，严重影响颅脑神经功能修复。已有研究发现针刺能有效地改善微血管的收缩扩张运动，降低血黏度改善高凝状态，加快脑循环，改善细胞代谢，从而缓解脑部缺血缺氧状态，促进侧支循环的重建及脑功能的重组。彭伟军等发现醒脑开窍针刺法对重度TBI患者的多种血液流变学指标具有显著的调节作用，可以通过降低患者血浆黏度、血沉、红细胞聚集指数而改善红细胞变形能力，从而加快微循环，缓解脑缺血缺氧对颅脑组织的继发性损害[15]。

1.4　*抑制炎性反应*　炎性反应可引起或加重TBI的继发性损伤。常见的炎症反应因子如血清C反应蛋白(CRP)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、可溶性细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等的高表达可引起炎症反应[16]。而醒脑开窍针刺法可抑制这些炎症因子的表达来改善脑部受损组织的炎症反应，从而抑制炎症因子对脑神经的损害，保护神经元。李发志等研究显示，醒脑开窍针刺法可明显降低脑梗死患者血清hs-CRP、IL-6、TNF-α等炎症因子水平，且优于对照组，说明醒脑开窍针法能抑制患者体内的炎症反应程度，从而保护受损的脑神经[17]。

2　醒脑开窍针刺法治疗TBI的临床研究

2.1　*意识障碍的促醒作用*　重型TBI的患者常都伴有不同程度的意识障碍，对患者的预后存在严重影响。目前意识障碍仍是TBI后康复促醒方面的一大临床难题，因此，如何选择有效的方法来延缓脑损伤的进展、加快患者的意识复苏仍是现代神经康复需要努力探索的目标[18]。近年来醒脑开窍针法用于治疗颅脑损伤意识障碍患者的报道也越来越多，均证实存在不错的临床效果。刘伟等运用醒脑开窍针刺法加香蒲醒神汤治疗颅脑损伤术后昏迷患者，研究结果显示，治疗第7天、第14天后，运用醒脑开窍针刺法的观察组患者昏迷时间比对照组短，清醒例数比对照组多，并且总有效率比对照组高，并发症发生率比对照组低。结果提示醒脑开窍针刺法用于TBI后意识障碍患者可有效恢复患者意识，减少昏迷的时间，减少并发症的出现，提高治疗的总有效率，对改善预后具有重要的临床意义[19]。

2.2　*改善肢体运动功能*　肢体运动障碍亦是TBI所致的常见功能障碍之一，对患者的日常生活能力和生活质量产生了严重影响，是亟须解决的临床难题之一。中医学认为，颅脑损伤后致气血损伤，气机上逆，神之大府受损，窍闭神藏，神不导气，瘀血阻窍，神无所附，肢无所用，日久筋肉失濡，导致肢体瘫软无力或筋膜拘急僵硬，致使肢体运动障碍。应以益气行血活血、醒脑开窍、疏经通络为治疗原则。而醒脑开窍针刺法是开窍醒神之法，可复苏人体脑窍，调节气血[20]，因此可用于改善TBI患者的肢体功能。有研究[21]表明，醒脑开窍针法可刺激脊髓初级运动中枢和大脑高级运动中枢，从而重塑正常的肌肉反射弧，促进肢体运动功能恢复。沈妹等采用醒脑开窍针法治疗TBI术后患者，治疗28 d后观察神经功能缺损量表评分(NIHSS)、Fugl-Meyer运动功能评分(FMA)、Barthel指数评分(BI)，结果显示运用醒脑开窍针刺法的观察组NIHSS评分降低、FMA及BI评分升高均较对照组更显著，提示醒脑开窍针法可促进颅脑外伤术后患者的大脑功能修复，改善患者的神经功能及肢体活动，从而提高日常生活能力[22]。

2.3　*提高认知功能*　TBI患者常伴有轻重不一的认知功能障碍，主要表现为计算力下降、时间空间定向力变差、记忆力减弱、理解执行能力差、甚则痴呆等情况。如何在早期进行有效的干预以减缓甚至逆转TBI患者认知功能下降的进程，仍是近年来脑血管病领域的棘手问题。中医学认为“脑为元神之府”，主持人体多种精神活动，因此，脑髓受损可致呆滞善忘等症状。醒脑开窍针刺法具有调和气血、调节阴阳、醒脑通络、宁神安智的作用。现代研究显示，针刺可以刺激感觉器官及神经传导通路，并反馈到大脑皮层，激发和活化大脑皮层相应运动和感觉区脑神经细胞的功能，从而改善TBI患者的认知能力[23-24]。杨虹波采用小脑顶核电刺激加醒脑开窍针刺法治疗TBI患者，结果表明加用醒脑开窍针刺法的观察组治疗后MMSE评分明显提高，且改善程度明显优于对照组，提示醒脑开窍针刺疗法可改善TBI患者的认知功能，且疗效明显[24]。

2.4　*改善吞咽功能*　吞咽障碍也是TBI后较容易出现的并发症之一，会直接影响患者进食，诱发误吸，进一步导致营养不良、吸入性肺炎等并发症，甚则威胁患者的生命[25]。如何更好地改善TBI患者吞咽功能已成为近年来的研究热点。中医学认为脑损伤后吞咽障碍属于“舌謇”“喉痹”等范畴，病位在舌、咽及脑[26]。脑损伤后元神受损，神不导气，气血瘀滞，致经络失养，则口咽舌窍活动不利，因此改善吞咽的治则在于调神醒脑利窍、益气活血通经，而醒脑开窍针法具有醒脑开窍、调神治神、通络利咽之功效[27]。王颖等在常规口部运动训练、咀嚼肌训练、吞咽反射训练、摄食训练、冰刺激等吞咽功能康复训练的基础上加用醒脑开窍针刺法联合神经肌肉电刺激治疗TBI后吞咽障碍患者，结果表明治疗后患者的吞咽功能评分(GUSS)明显提高，洼田饮水试验分级明显降低，血清中白蛋白(ALB)、血红蛋白(Hb)、PA、转铁蛋白(TRF)等营养标志物明显升高，且上述指标均优于对照组，提示联合运用醒脑开窍针刺法在改善患者的吞咽功能、提高机体营养储备等方面疗效确切[14]。

3 小结与展望

颅脑损伤患者因致伤的原因多样、受损部位及程度的不同，病情轻重不一临床表现多种多样。如何帮助TBI患者尽早恢复功能障碍，回归家庭社会的研究日益受到重视。但回顾近几年的文献发现目前对TBI的研究和治疗指南基本都集中于急危重患者的抢救管理、降低死亡率等方面上，而对于TBI患者的各种康复治疗手段的机制及临床运用的研究相对还是较少。因此，TBI后的康复治疗仍是现代神经康复需要进一步探索的方向之一[28]。如何阻止病情进展、最大程度恢复患者的功能障碍是治疗该病的关键点之一。

醒脑开窍针刺法因其确切的疗效，近年来的研究日益广泛。综合近年来的多项研究显示，醒脑开窍针刺法具有促进TBI患者受损的神经细胞修复、改善脑缺血缺氧状态、促进血脑屏障修复、改善脑循环、抑制炎性反应等作用，从而起到对脑神经的保护作用[22]。因此，临床上可用于促进TBI患者意识障碍恢复、改善患者肢体功能、认知和吞咽功能等，且疗效突出，值得推广。但就目前醒脑开窍针刺治疗TBI的作用机制和临床研究而言，仍存在一些不足之处。1)缺乏更细致化的实验研究：TBI后引起继发性损伤的机制是个复杂多变的过程，目前仍缺少醒脑开窍针刺法治疗该病的分子生物学、组织形态学等相关作用机理的研究[29]。2)临床研究样本量偏小：目前的研究多以小样本为主，缺乏高质量的大样本、多中心、多指标的随机对照研究。3)缺少远期疗效观察：目前多数研究未建立远期随访机制，无法观察远期疗效、更深层次地了解醒脑开窍针刺法治疗TBI的优势[30]。

综上所述，通过醒脑开窍针刺法对TBI后的作用机制和临床疗效的研究，可以明确的是其在促进神经修复、阻断继发性损害、改善预后、提高生存质量等方面的作用[29]。在今后的研究中，应建立更多细致化的作用机制相关的研究方案，并进行大量动物实验证实；遵循循证医学模式建立更科学、更严谨的大样本、多中心的临床研究设计方案并进行疗效评价；建立远期随访机制，观察远期疗效，从而更深层次地了解醒脑开窍针刺法治疗TBI的优势。

参 考 文 献

[1] 万玉麟，徐黔. 高压氧辅助标准大骨瓣开颅术对重型颅脑损伤患者血流动力学及血清炎性因子的影响[J]. 中华全科医学，2017，15(4)：568-270，711.

[2] 张弢. 重型颅脑损伤合并蛛网膜下腔出血60例术后治疗临床观察[J]. 陕西医学杂志，2014，43(8)：1062-1063.

[3] 杨俊，郭淋，覃进. 醒脑静联合纳洛酮注射液治疗重型颅脑损伤疗效观察[J]. 中国中医急症，2013，22(3)：428-429.

[4] 张智静，罗涛. 小胶质细胞极性调节与神经损伤修复研究进展[J]. 神经损伤与功能重建，2019，14(1)：26-28.

[5] 张江波，束汉生. 神经元特异性烯醇化酶在神经损伤中的研究进展[J]. 中华全科医学，2016，14(1)：125-127.

[6] 邓健平，孙晓川，刘科，等. 联合检测血清 S-100B蛋白、神经元特异性烯醇化酶、神经胶质纤维酸性蛋白严重颅脑损伤诊断及预后的意义[J]. 创伤外科杂志，2012，14(6)：494-497.

[7] 张向阳，刘世清，陈燕. 大鼠坐骨神经损伤对脊髓原蛋白转化酶Furin及脑源性神经营养因子表达的影响[J]. 神经损伤与功能重建，2019，14(3)：138-139.

[8] 许建霞，刘卫平，黄卫，等. 醒脑开窍针刺法对重度颅脑损伤昏迷患者疗效观察[J]. 中国中医急症，2014，23(4)：594-597.

[9] 苗志凯，王艳，夏清岫. 醒脑开窍针刺法对急性脑出血患者微创血肿清除术后神经功能、MMPS及Cysc的影响[J]. 中国中医急症，2020，9(7)：1172-1175.

[10] 董晓光，许孝飞，马江波，等. IGF-1对6-OHDA诱导神经元氧化损伤的保护作用[J]. 天津医药，2018，46(9)：905-910.

[11] 皮凌红，陈莉. 化浊行血汤治疗缺血性脑卒中的疗效及对中医症候、神经功能缺损和血清NF-kBP65、BDNF、TNF-α、VEGF、MMP-9水平的影响[J]. 四川中医，2018，36(8)：121-124.

[12] 李成强. 醒脑静注射液联合半夏白术天麻汤治疗急性脑梗死的疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘，2018，18(37)：104-105.

[13] 邓斌，袁欣，徐礼鲜，等. 髓磷脂抑制因子Nogo-A及其受体在缺血性脑卒中中的作用及机制研究进展[J]. 神经解剖学杂志，2018，34(1)：133-136.

[14] 王颖，和瑞欣，潘冉. 醒脑开窍针法联合神经肌肉电刺激对颅脑损伤吞咽障碍患者吞咽功能及血清蛋白水平的影响[J]. 上海针灸杂志，2020，39(6)：676-681.

[15] 彭伟军，崔寒尽，廖翔，等. 醒脑开窍针刺法对重度颅脑损伤患者血液流学指标的影响[J]. 中国中医急症，2011，20(4)：517-518.

[16] 郭宇新，杜若桑. 针刺治疗创伤性脑损伤机制的研究进展[J]. 针刺研究，2020，45(7)：587-591.

[17] 李发志，秦峰. 醒脑开窍针治疗脑梗死的疗效及对炎症因子神经功能缺损程度的影响[J]. 检验医学与临床，2020，17(5)：685-688.

[18] 吴毅. 重症颅脑损伤后意识障碍的精准康复[J]. 中国康复医学杂志，2017，32(3)：249-252.

[19] 刘伟，李经纶. 香蒲醒神汤联合醒脑开窍针应用于颅脑损伤术后昏迷患者[J]. 实用中西医结合临床，2019，19(9)：27-29.

[20] 潘锐焕，杨志敬，郭友华，等. 醒脑开窍针法结合康复训练对脑卒中后偏瘫患者运动功能和日常生活活动能力的影响[J]. 广州中医药大学学报，2015，32(4)：618-622.

[21] 李健敏，黄彬城. 醒脑开窍针法联合电针对脑梗死急性期神经功能缺损的疗效观察[J]. 中国中医急症，2014，24(8)：1538-1539.

[22] 沈妹，张月华，马双媛. 醒脑开窍针法对颅脑外伤术后神经功能和运动功能恢复的影响[J]. 中国中医药科技，2019，

26(4):568-569.
[23] 陈倢,梁伟雄,刘琼,等. 醒脑开窍针刺法治疗脑卒中后吞咽困难的有效性与安全性的系统评价[J]. 广州中医药大学学报,2015,32(4):607-614.
[24] 杨虹波. 醒脑开窍针刺疗法联合小脑顶核电刺激对GCS≥8分轻中型脑外伤患者MMSE评分及生活质量的影响[J]. 中医临床研究,2019,11(19):117-119.
[25] 高小利. 颅脑损伤吞咽障碍患者的康复护理体会[J]. 临床医药文献电子杂志,2017,4(36):7031.
[26] 李曦光,王燕,林波,等. 醒脑开窍针刺法联合神经肌肉电刺激治疗卒中后吞咽障碍疗效观察[J]. 河北中医,2018,40(7):1089-1092.
[27] 崔钰琼,宋琴琴,叶慧敏,等. 神经肌肉电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及生活质量的影响[J]. 天津护理,2018,26(4):421-424.
[28] 吴毅. 重症颅脑损伤后意识障碍的精准康复[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(3):249-252.
[29] 李佳诺,孙忠人,尹洪娜,等. 针刺对颅脑损伤后相关因素影响的动物实验研究进展[J]. 针灸临床杂志,2017,33(6):74-77.
[30] 雒明栋,秦晓光,仉会玉. 针刺治疗膝骨关节炎临床研究进展[J]. 甘肃中医药大学学报,2020,37(4):90-94.

(收稿日期2020-08-29)

(上接第1116页)

[22] 周建峰,李海良,刘青梅,等. 祛瘀宁心丸对冠心病PCI术后心脏康复的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(6):870-873.
[23] 白延平,陈俊民,刘智娜,等. 补阳还五汤对冠心病介入术后气虚血瘀型患者中医症状、生活质量及终点事件的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(8):840-843,874.
[24] 卢健棋,温志浩,沈瑜,等. 补阳还五汤对急性心肌梗死PCI术后病人外周血液单个核细胞血管内皮生长因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(20):2921-2924.
[25] 牛媛媛,卢旻. 益气养阴活血汤对冠状动脉粥样硬化性心脏病介入治疗患者血脂水平的影响[J]. 河南中医,2018,38(7):1028-1030.
[26] 张辉,王宁. 益气活血中药对急性冠脉综合征患者经皮冠状动脉介入术后左室重构及心功能的影响[J]. 世界中医药,2017,12(12):2984-2987,2991.
[27] 徐福禄,蒋伟,黄露,等. 麝香保心丸对急性冠状动脉综合征患者PCI术预后的影响[J]. 中医学报,2018,33(9):1766-1769.
[28] 秦伟彬,何贵新,陈雅璐. 益气养阴活血法联合PCI术改善心肌微循环障碍疗效的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(5):900-904.
[29] 卢芬萍,苏宁,征宗梅,等. 生脉注射液联合常规治疗方案治疗急性心肌梗死的Meta分析及系统评价[J]. 中草药,2018,49(5):1201-1210.
[30] 黄明剑,潘朝锌,庞延,等. 急性心肌梗死急诊冠状动脉介入后应用丹参多酚酸盐联合生脉注射液治疗的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2241-2244.
[31] 黄莹辉. 生脉注射液对急性冠脉综合征患者早期经皮冠状动脉介入疗效的影响[J]. 陕西中医,2015,36(5):554-557.
[32] 陈武君,庄洪标,黄火剑,等. 益气活血化瘀方联合西药对冠心病心衰介入术后左心室功能及生活质量影响的研究[J]. 陕西中医,2017,38(11):1517-1518.
[33] 李俊平,郭丽丽,陈中,等. 冠心病再灌注治疗后的若干问题及中医药干预对策[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(9):967-970.
[34] 王胜强,赵爱荣,李吉刚. 养心通汤联合西医治疗冠心病冠状动脉介入术后的临床疗效及对病人炎性因子的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(16):2355-2357.
[35] 覃裕旺,朱智德,卢健棋,等. 养心通脉方治疗气阴两虚挟血瘀型冠心病心绞痛临床研究[J]. 中医学报,2015,30(3):428-432.
[36] 李俊龙,金政,皮健彬,等. 益心活血丸对气阴两虚证急性ST段抬高型心肌梗死经皮冠状动脉介入术后患者临床疗效及心功能的影响[J]. 中医杂志,2019,60(11):949-953.
[37] 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.
[38] 李益萍,阮小芬,许笑雯,等. 生脉注射液抗AngⅡ导的心肌细胞肥大和凋亡的作用以及对能量代谢的影响[J/OL]. 辽宁中医杂志:1-17[2020-08-03]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20200618.1108.020.html.
[39] 赵宗磊,杜松,罗萍,等. 益气活血法治疗不稳定型心绞痛PCI术后支架内再狭窄临床研究[J]. 中医学报,2017,32(11):2200-2203.
[40] 李欧,赵英强. 中西医结合治疗冠心病介入术后心绞痛研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(14):1626-1628.
[41] 潘振亚,邓旻. 冠心病患者PCI术后中医药治疗研究进展[J]. 中国中医急症,2017,26(7):1232-1234.
[42] 何贵新,玉黎燕,秦伟彬,等. 益气活血方对冠心病介入术后患者生命质量及心功能影响的临床研究[J]. 微创医学,2019,14(5):553-556,595.
[43] 郭志英,李立昆,张永勇,等. 益气活血中药对急性心肌梗死患者介入术后心功能的影响[J]. 吉林中医药,2018,38(9):1050-1053.
[44] 葛永彬,李红,李彬. 益气活血方治疗冠心病PCI术后再发心绞痛疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(5):667-669.
[45] 彭燚焱,李福平,钟泉,等. 益气活血方对冠心病介入术患者炎性因子及生活质量的影响[J]. 医学理论与实践,2017,30(18):2695-2696.

(收稿日期2020-10-17)

·综 述·

中医治疗急性脑梗死的研究进展

丁 毅[1] 邢峰丽[2△]

(1.河北中医学院,河北 石家庄 050091;2.河北中医学院附属石家庄市中医院,河北 石家庄 050051)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2021)06-1121-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.050

【摘要】 中医治疗急性脑梗死方法多样,本文通过梳理近年来中医疗法治疗该病的文献,从中药汤剂、中成药、针灸、穴位注射、中医定向透药等方面,对中医治疗急性脑梗死的临床研究进展进行综述。

【关键字】 急性脑梗死 中药汤剂 中成药 研究进展

脑梗死又称缺血性脑卒中,属中医学“中风病”范畴,是一类发病率很高的脑血管病,由于局部脑部血液循环障碍、血液灌溉不足等原因导致脑组织缺血、缺氧,继而出现缺血性坏死或软化,以及相应的神经功能缺损症状。急性脑梗死起病急骤且其病死率/致死率随着发病时间延长不断增加,因此,对其处理应当强调早期诊断、早期治疗、早期康复和早期预防再发[1]。近年来文献显示,在临床治疗中,应用西医的改善脑血循环、他汀及神经保护等治疗,并结合中医辨证施治的理念给予中药汤剂、中药注射剂或利用针灸、中医定向透药等特色疗法,在提高临床疗效等方面取得了一定进展。现对近年来中医药治疗急性脑梗死的相关研究进行综述。

1 中药汤剂

中医目前公认脑梗死的病因病机主要为风、火、痰、虚、瘀等病理因素所致气血逆乱、阴阳失调。根据中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017),中医辨证论治中风急性期的推荐方药包括化痰通络汤、天麻钩藤饮、补阳还五汤、镇肝熄风汤、涤痰汤、清心宣窍汤及参附汤等[2]。此外,尚有多种方剂在临床应用中疗效显著。

1.1 星蒌承气汤

星蒌承气汤可用于治疗急性脑梗死患者痰热腑实所致头晕伴便干便秘者。现代药理研究显示,星蒌承气汤有抑制神经元损伤、改变血液流变学指标、抗自由基损伤、保护脑细胞和抗炎等作用[3]。姚钰宁等基于Meta分析的星蒌承气汤加减治疗急性缺血性脑卒中痰热腑实证的研究,共纳入21篇文献,共计1 722例患者,其中对照组791例给予西医常规治疗,治疗组931例在对照组基础上给予星蒌承气汤加减,结果显示星蒌承气汤可以显著提高临床总有效率,治疗组在降低美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分及中医证候积分方面均优于对照组,能更好地降低血液流变学指标及C反应蛋白(CRP)水平,提高患者日常生活能力[4]。

1.2 小续命汤

小续命汤治疗急性脑梗死在《古今录验》《千金要方》均有记载。现代药理学研究显示小续命汤可以保护神经血管单元、神经细胞及线粒体功能,还具有降血脂、抗凝血、抗衰老等作用[5]。李欣等将急性脑梗死患者70例随机分为治疗组和对照组,对照组给予西医常规治疗(神经保护、抗凝、抑制脑水肿及抗感染等),治疗组在对照组基础上加用小续命汤,连续治疗2周后对比总有效率治疗组为86.67%,明显优于对照组70.00%,降低NIHSS评分及中医证候评分方面治疗组均优于对照组[6]。程一升等应用小续命汤治疗急性脑梗死的随机对照试验显示,小续命汤联合常规西药治疗可以显著提高临床疗效,有效降低血清过氧化物歧化酶(SOD)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平,提高脑源性神经营养因子(BDNF)水平,改善脑动脉供血和血流动力学指标,促进神经功能缺损恢复[7]。

1.3 半夏白术天麻汤

半夏白术天麻汤是常用的祛风祛痰方剂,大量临床试验显示用于治疗风痰上扰所致中风疗效良好。一项对半夏白术天麻汤治疗急性脑梗死的Meta分析,共纳入24篇文献,共计2 154例患者。结果表明半夏白术天麻汤辅助治疗急性脑梗死可以明显提高临床疗效,在改善NIHSS评分、日常生活质量量表(ADL)评分以及Barthel指数方面均优于单纯西医治疗,有效降低血浆黏度、全血黏度、超敏C反应蛋白(hs-CRP)水平,

△通信作者(电子邮箱:fengruoyu1997@sina.com)

且安全性较好[8]。

1.4　桂枝茯苓丸

结合中医理论和西医病理学改变可知“血瘀”与急性脑梗死的发病密切相关，活血化瘀类方药在临床治疗中发挥着重要作用。桂枝茯苓丸是著名的活血方，现代药理研究发现，桂枝茯苓丸可以增加脑血流灌注量，改善微循环以及修复脑损伤，还具有抗炎、抗凝、抗高血压及抗肿瘤等功效[9]。一项桂枝茯苓丸辅助治疗急性脑梗死的Meta分析，共纳入6篇文献，451例患者，结果表明在西医常规治疗的基础上联用桂枝茯苓丸可以提高总有效率及长期疗效，且不良反应少，安全性良好[10]。

1.5　其他自拟方

钟玲依等用活血利水方辅助治疗急性脑梗死，结果显示活血利水方可明显改善神经功能和血栓弹力图指标，有效降低患者血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）、内皮素-1（ET-1）、血浆血小板颗粒膜蛋白-140（GMP-140）水平，提高患者生活能力[11]。余勇飞等研究发现脑梗死1号方可提高急性脑梗死患者短期疗效，改善神经功能缺损症状，其机制可能与改善血管内皮功能有关[12]。薛瑞文等自拟芪蛭活血通络饮联合西医常规疗法治疗老年急性脑梗死气虚血瘀证，总有效率及血液流变学指标改善明显优于常规治疗，有效促进神经功能修复及减轻患者炎症反应[13]。刘茂林等的随机对照研究显示，治疗组采用益气活血通络汤联合西医常规治疗急性脑梗死的临床疗效明显优于对照组的常规治疗，可有效提高患者的日常生活能力和运动能力[14]。

2　中成药

2.1　口服中成药

中成药是中医药的重要组成部分，主要成分为天然药物，功能多样，服用方便，且便于携带，口服中成药是治疗急性脑梗死的有效措施。一项纳入52个随机对照试验的对口服中成药联合西医常规治疗急性脑梗死的网状Meta分析，样本总数为7 005例，其中试验组3 555例，对照组3 450例，涉及11种口服中成药。结果显示，在总有效率方面，疗效排序前3的药物分别为脑脉泰胶囊、消栓肠溶胶囊和安宫牛黄丸；在神经功能缺损评分方面，疗效排序前3的药物为通心络胶囊、安宫牛黄丸和复方丹参滴丸；在Barthel指数评分方面，疗效排序前3的药物为消栓肠溶胶囊、脑脉泰胶囊和脑血疏口服液[15]。

此外，李朝健等在西医综合治疗措施的基础上，加服化瘀丸治疗急性脑梗死气虚血瘀证患者，结果表明化瘀丸临床疗效较好，可以改善神经功能缺损、微循环障碍和血液流变性，减轻炎症反应及氧化应激损伤，提高运动能力和日常生活能力以及降低病残程度[16]。黄攀等采用灯盏生脉胶囊治疗急性脑梗死，结果显示灯盏生脉胶囊疗效良好，有利于提高日常生活能力，改善神经功能缺损程度，不良反应少，安全性较高，患者颈动脉斑块、血流动力学及血脂水平均得到明显改善[17]，其机制可能与灯盏生脉胶囊调控血管内皮细胞功能、降低氧化应激反应及血脂等有关[18]。

2.2　中药注射剂

中药注射剂是提纯中药材的有效成分制成可供静脉等途径给药的制剂，是现代制药技术与传统中医药理论相结合的产物，不受口服的限制，具有吸收迅速、疗效确切、作用靶点多等特点，在辅助治疗急性期脑梗死及危重患者的抢救等方面一直发挥着重要作用。

2.2.1　丹参酮ⅡA磺酸钠注射液　丹参酮ⅡA是从活血类中药丹参中分离提取出的一种脂溶性的二萜醌类成分，现代药理研究发现其具有抗动脉硬化、保护心肌、抗炎、抗凝、保护缺血再灌注损伤、保护神经细胞及抗肿瘤等作用[19]。一项对丹参酮ⅡA磺酸钠注射液治疗急性脑梗死的Meta分析，共纳入13篇文献，共计1 273例患者，疗程为10～21 d不等。结果显示，对比西医常规治疗，丹参酮ⅡA磺酸钠注射液辅助西医常规治疗急性脑梗死不仅可以提高临床总有效率，在改善神经功能缺损及降低炎性指标方面都更为有效[20]。

2.2.2　丹参川芎嗪注射液　丹参川芎嗪注射液的有效成分为丹参素及盐酸川芎嗪，可活血祛瘀、行气通脉，具有改善微循环、保护脑损伤、抗血小板聚集、降低血液黏度、抗氧化、扩张冠状动脉、抗心肌缺血等药理作用[21]。一项纳入30篇文献、共计3 233例受试者的Meta分析，研究丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死疗效与安全性。结果显示，丹参川芎嗪注射液联合西医常规治疗可显著提高临床疗效和改善神经功能缺损情况，显著降低患者的血液流变学指标，提高患者日常活动能力，且安全性较高[22]。

2.2.3　注射用红花黄色素　红花具有活血化瘀、通络止痛的功效，是治疗脑梗死等缺血性脑血管病的常用配伍药，其主要活性成分为红花黄色素。现代药理发现红花黄色素具有保护脑缺血损伤、抗血小板聚集、抑制血栓形成、抑制细胞凋亡、抗氧化、抗炎等多种作用[23]。一项共纳入17篇文献、累计1 976例患者的注射用红花黄色素治疗急性脑梗死的Meta分析，对照组969例为西医常规治疗或联合其他中药注射剂，治疗组1 007例采用注射用红花黄色素联合西医常规治疗。Meta分析结果显示，联合注射用红花黄色素可以显著提高常规治疗急性脑梗死的疗效，改善神经功能缺损症状，且不良反应较少，安全性较高[24]。

2.2.4　灯盏花素注射液　灯盏花素的药理活性广泛，具有扩张血管、改善微循环、改善供血、保护缺血再灌注损伤、抗氧化、抗细胞凋亡、降脂等药理作用[25]。

赵君等的Meta分析共纳入30个随机对照研究，共计3 312例急性脑梗死患者，治疗组给予灯盏花素或加用西医常规治疗，对照组单用常规西药治疗。结果显示，灯盏花素注射液辅助治疗可显著提高临床疗效，改善神经功能缺损情况，降低患者血液流变学指标，有较高的安全性[26]。

2.2.5 参麦注射液 红参益气固脱，麦冬养阴生津，参麦注射液是提取二者有效成分制成的复方注射剂。从动物实验到临床研究，参麦注射液已被证实具有改善脑循环、保护脑血管、抑制炎症反应、降低缺血再灌注损伤及抗氧化等药理作用[27]。一项对参麦注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的Meta分析，共纳入11篇文献，累计911例受试者。治疗组为参麦注射液或联用其他药物，对照组为西医常规或其他中药注射液。结果显示参麦注射液可以显著提高急性脑梗死的治疗效果，但对其安全性尚不明确，临床应用仍需谨慎[28]。

3 中医特色治疗

3.1 针刺治疗

针灸治疗急性脑梗死是一种安全可靠的方法，无明显毒副作用，避免过度治疗的风险。研究表明针刺能够抑制脑缺血再灌注所引起的炎性反应，促进神经与血管再生，同时还具有抗氧化应激、抑制细胞凋亡、阻滞钙超载、抑制脑水肿形成等作用，对于防治脑缺血再灌注损伤有确切的疗效[29]。一项对针药结合治疗急性缺血性脑卒中的疗效与安全性的Meta分析，共纳入26项随机对照试验，累计2 275例患者。结果显示针药联合可以显著提高治疗急性缺血性脑卒中的临床疗效和患者的日常生活活动能力，有效降低神经功能缺损评分[30]。方美凤等的一项随机对照试验，在常规治疗的基础上，对照组给予化痰通络汤口服，治疗组在对照组的基础上加用醒脑开窍针法，2周后对比两组的总有效率和凝血功能指标，治疗组均优于对照组且差异有统计学意义[31]。闫政谋等的随机对照研究显示，醒神开窍针法联用疏血通注射液治疗急性缺血性脑卒中总有效率明显优于对照组疏血通，治疗组患者神经功能缺损及日常活动能力的改善均优于对照组[32]。杜韬等对眼针八区八穴治疗急性脑梗死的随机对照研究，观察组70例为眼针（选穴上焦区穴、下焦区穴、肾区穴、肝区穴）联合常规药物治疗，对照组70例仅采用常规药物治疗，两组疗程均为2周。结果发现，观察组的总有效率为92.85%，显著高于对照组的80.00%[33]。

穴位注射又称“水针疗法”，是根据所患疾病选择相应的腧穴注入药液，以充分发挥腧穴和药物的双重作用，从而达到治疗疾病目的的一种中医特色疗法。李颖将100例急性脑梗死患者随机分为两组，治疗组51例为常规治疗加用穴位注射，分别于上肢的曲池及手三里、下肢的三阴交及足三里注射维生素B_{12}治疗，对照组49例仅为常规治疗。两组均治疗14 d后结果显示，治疗组的总有效率、中医证候积分以及Barthel指数均优于对照组[34]。赵磊等利用耳穴阳性反应点刺激联合穴位注射治疗急性缺血性脑卒中，研究显示二者联用可以显著改善急性脑卒中神经功能缺损情况，提高患者的日常生活自理能力[35]。穴位注射对于促进急性脑梗死患者肢体功能的恢复有一定疗效。

3.2 中医定向透药

中医定向透药疗法是通过治疗仪以中频脉冲定向推动药物离子渗透到达患处或腧穴，从而产生电刺激和发挥药物的消炎镇痛、通经疏络等作用。胡英华等治疗缺血性脑卒中急性期辨证为风痰阻络的患者80例，对照组为内科常规治疗，治疗组在对照组的基础上加穴位定向透药（真方白丸子散）治疗，取穴患侧肢体肩髃、曲池、外关、合谷，环跳、风市、足三里及丰隆。治疗组总有效率、炎性因子指标及血液流变学指标均优于对照组[36]。缪冬梅在康复训练和西医常规治疗的基础上加用中医定向透药疗法治疗急性脑梗死肢体功能障碍患者，自拟方包括三棱、莪术、桃仁、红花、水蛭、地龙、制川乌、制草乌、独活、威灵仙等。治疗4周后实验组患者NIHSS评分改善及肢体功能恢复情况均明显优于对照组的常规治疗[37]。沈谏卿等治疗86例急性脑梗死患者，观察组为中药离子导入（补阳还五汤加减）联合常规治疗、康复和护理，对照组仅给予常规治疗、康复和护理。结果显示治疗组总有效率、Barthel指数、肌力Lovett评分和Fugl-Meyer运动功能评分均明显优于对照组，提示中药离子导入可以有效改善神经功能缺损，提高患者的生活质量[38]。

3.3 中药泡洗

王家艳等将116例缺血性中风病急性期偏瘫患者随机分为两组，患者辨证均为中经络。对照组给予西医常规治疗，观察组在对照组的基础上加用加减桂枝汤泡洗患侧上下肢及沐足。治疗后观察组的NIHSS评分、白细胞介素-4（IL-4）、白细胞介素-6（IL-6）及hs-CRP水平明显低于对照组，治疗90 d内肢体肿胀发生率治疗组为1.7%，明显高于对照组14.5%，差异均有统计学意义。结果提示加减桂枝汤泡洗可有效促进患者神经功能恢复，降低炎性因子水平，减少肢体肿胀的发生，无明显不良反应[39]。中药泡洗在临床上多用于治疗脑梗死恢复期和后遗症期，对急性期的临床试验较少，疗效和作用机制有待进一步研究。

4 结 语

中医药治疗脑梗死历史悠久，大量文献显示中医药治疗急性脑梗死早期介入能够防治病情加重，显著提高临床疗效，促进后期功能恢复等。除传统的中药

汤剂、针灸外，中药注射剂、穴位注射、中医定向透药等将传统中医理论与现代技术相结合的方法在临床应用中发挥着重要作用。不足之处在于中药虽能随症加减，用药灵活，能够充分发挥个体化诊疗优势但仍缺乏标准化的辨证论治，且中药成分复杂，发挥功效的活性成分和作用机制有时难以确定。中西药联用时应严格遵循配伍禁忌，注意药物相互作用，避免因用药不当而发生不良反应。穴位注射及中医定向透药能在一定程度上促进疗效及肢体运动功能恢复，但仍需要更多严格设计的临床研究来验证其有效性和安全性。中医治疗手段多样，在治疗急性脑梗死方面有广阔的前景，随着现代医学的进展其治疗脑梗死的作用机制也将不断完善，进一步发挥独特优势。

参 考 文 献

[1] 彭斌，吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. 中华神经科杂志，2018，51(9)：666-682.

[2] 高长玉，吴成翰，赵建国，等. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(2)：136-144.

[3] 林玲，刘珊珊，马洪歌. 星蒌承气汤作用机制研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2019，19(4)：53-54.

[4] 姚钰宁，周波，付高爽，等. 星蒌承气汤加减治疗急性缺血性脑卒中痰热腑实证效果的系统评价[J]. 北京中医药，2020，39(1)：50-55.

[5] 叶晓红，林乐乐，傅海群，等. 小续命汤药理及临床应用研究进展[J]. 上海中医药杂志，2020，54(1)：97-100.

[6] 李欣，荆庆. 小续命汤治疗急性脑梗死患者的临床观察[J]. 中国中医急症，2018，27(7)：1251-1253.

[7] 程一升，程霄霄，赵元琛，等. 小续命汤治疗急性脑梗死疗效及对SOD、MCP-1以及BDNF水平的影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(2)：435-437.

[8] 黄东纯，陈弋，庞博，等. 半夏白术天麻汤治疗急性脑梗死临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(20)：3089-3097.

[9] 满玉晶，张萌，吴效科，等. 桂枝茯苓丸的药理作用及其临床应用[J]. 中医临床研究，2017，9(28)：141-143.

[10] 张家明，周小毛，梁银，等. 桂枝茯苓丸佐治急性缺血性脑卒中临床疗效及安全性的Meta分析[J]. 湖南中医药大学学报，2017，37(10)：1143-1148.

[11] 钟玲伊，张小罗，王位. 活血利水方辅助治疗急性脑梗死的疗效及对血栓弹力图指标、血管内皮因子水平的影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(5)：1278-1280.

[12] 余勇飞，尹虹祥，周瑞，等. 脑梗死1号方联合常规治疗对急性脑梗死患者的临床疗效[J]. 中成药，2020，42(6)：1478-1481.

[13] 薛瑞文，侯文，路亚娥，等. 芪蛭活血通络饮联合西医常规疗法治疗老年急性脑梗死临床研究[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(1)：24-28.

[14] 刘茂林，林大勇，白剑. 益气活血通络汤治疗急性脑梗死效果及对肢体功能障碍的影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(5)：1234-1236.

[15] 崔瑞昭，于丹丹，李慧敏，等. 口服中成药治疗急性脑梗死的网状Meta分析[J]. 中国中药杂志，2020，45(11)：2642-2657.

[16] 李朝健，喻锦成，王小桥，等. 化瘀丸辅助治疗对气虚血瘀证急性期脑梗死神经功能恢复的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(16)：131-136.

[17] 黄攀，何晓英. 灯盏生脉胶囊治疗急性脑梗死的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志，2018，34(5)：504-506.

[18] 黄攀，徐敏，何晓英. 灯盏生脉胶囊对急性脑梗死患者血管内皮功能、氧化应激、血脂的影响及临床疗效评价[J]. 中药药理与临床，2018，34(5)：124-128.

[19] 李筱筱，武雪玲，贾世亮，等. 丹参酮ⅡA药理作用的研究进展[J]. 生物学杂志，2016，33(6)：91-94.

[20] 刘施，吴嘉瑞，段笑娇，等. 基于Meta分析的丹参酮Ⅱ_A磺酸钠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，2017，26(12)：803-808.

[21] 高阳，王桂倩，王健，等. 丹参川芎嗪注射液临床应用专家共识[J]. 中国中药杂志，2019，44(14)：2937-2942.

[22] 谢保城，陈世春，王清辉，等. 丹参川芎嗪注射液辅助治疗急性脑梗死疗效与安全性的系统评价[J]. 中国中药杂志，2018，43(17)：3573-3581.

[23] 李玮玮，陈路，刘春慧. 红花黄色素对脑血管疾病的机制及药理作用研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘，2016，16(A0)：71-72，78.

[24] 李媛媛，刘莎莎，孙晓东，等. 注射用红花黄色素治疗急性脑梗死的Meta分析[J]. 中成药，2019，41(6)：1472-1475.

[25] 张红祥，杨和金，包广雷，等. 灯盏花素主要药效学研究进展[J]. 云南中医中药杂志，2016，37(2)：75-78.

[26] 刘梦琳，樊根豪，安瑞丽，等. 灯盏花素注射液辅助治疗急性脑梗死的Meta分析[J]. 中成药，2020，42(4)：921-926.

[27] 吴海科，黄强. 参麦注射液治疗缺血性脑血管病的研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志，2018，24(8)：1177-1180.

[28] 刘敏，张勤帅，陈学君，等. 参麦注射液治疗急性脑梗死有效性和安全性的Meta分析[J]. 辽宁中医杂志，2017，44(2)：228-232.

[29] 李超然，刘德柱，高丽娟，等. 针刺防治脑缺血再灌注损伤作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志，2018，25(8)：133-136.

[30] 杨元元，苏丽清，刘晶，等. 针药结合治疗急性缺血性脑卒中的疗效与安全性的系统评价[J]. 中国中医急症，2019，28(5)：789-792，796.

[31] 方美凤，谭峰，王学文. 针药合用对急性脑梗死患者的临床疗效[J]. 中成药，2019，41(3)：702-705.

[32] 闫政谋，朱文浩. 醒神开窍针刺法联合疏血通对急性缺血性脑卒中预后的影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(10)：2532-2534.

（下转第1128页）

·综 述·

经皮冠状动脉介入术后胸痛中医证候研究进展

陈慧玲 沈建平
（江苏省中西医结合医院，江苏 南京 210046）

中图分类号：R256.22 文献标志码：A 文章编号：1004-745X（2021）06-1125-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.051

【摘要】 经皮冠状动脉介入治疗（PCI）术后胸痛主要原因包括微血管性心绞痛（MVA）、支架内狭窄（ISR）、无复流（NR）、术后焦虑抑郁、心律失常、消化道出血等。本文对近年来上述胸痛原因的中医证候研究进行整理和分析，发现冠心病PCI术后以本虚标实为基本病机，PCI术后的病机因邪正的盛衰斗争而变化，MVA病位在心肝脾肾，以气滞血瘀、心脾气虚、肾精不足、痰火扰心为常见证型；ISR以气血阴阳亏虚为主，气滞、血瘀、痰浊、寒邪为主要病理因素；NR总属络脉病变，各医家对其认识不一；术后焦虑抑郁则为气滞血瘀；心律失常其本质是正气不足、心络失养，气血运行不畅瘀阻脉道而致心动悸、脉结代，上消化道出血则是血虚或血瘀为主。参照上述中医证候研究特征，为临床上治疗PCI术后胸痛提供一定的中医诊疗支持。

【关键词】 经皮冠状动脉介入术 胸痛 中医证候 综述

冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）是冠状动脉粥样硬化导致血管管腔狭窄，最终导致心肌缺血、缺氧，甚至坏死的心脏病。因其死亡率高、致残率高、发病呈年轻化趋势逐渐成为心血管疾病死亡的主要原因之一。经皮冠状动脉介入治疗（PCI）是目前治疗冠心病的主要手段之一，其通过球囊扩张及支架植入即时开通血管，恢复心肌供血，缓解临床症状，最大限度地挽救濒死的心肌从而提高患者病后的生活质量，降低病死率，然而在PCI术后仍有50%患者出现胸痛症状[1]，不仅增加患者住院率，还使得患者对术后疗效不满意，增加心理负担。PCI术后胸痛主要原因包括微血管病变、术后再狭窄、慢血流或无复流、边支闭塞、支架牵张反应、心律失常、术后焦虑抑郁等[2-5]。上述胸痛情况在规范化西医治疗后仍有部分患者胸痛症状不缓解，中医药凭借其整体观念、辨证论治的独特诊疗优势，注重辨病与辨证相结合，对PCI术后胸痛的患者进行个体化的治疗，疗效颇佳。近年来，对于冠心病PCI术后胸痛的中医研究取得一定的进展，目前认为，冠心病的临床表现属于中医学“胸痹病”范畴，胸痹的基本病机为“阳微阴弦”，阳微则以正虚为本，阴弦乃阴邪犯干为标。PCI术可即时解除血管阻塞，在短期内对冠心病本虚标实的基本病机影响不大[6]，但可能会引起正邪存量的变化而导致疾病的虚实、寒热属性产生改变。本文将从PCI术后胸痛不同原因层面来论述PCI术后胸痛中医证候研究进展。

1 分类综述

1.1 微血管性心绞痛（MVA） MVA是冠脉微循环无法供应心肌正常代谢而导致以胸痛和呼吸困难为主要临床表现的疾病，相关研究表明急性心肌梗死进行PCI术时可造成微血管阻塞，其主要原因是急性心梗后心肌细胞的肿胀、术中内皮碎片及微小血管的脱落[7-8]。

历代医家认为本病多因正气亏虚，因气滞、痰浊、血瘀、寒邪等有形实邪痹阻心脉而成，其主要病因是饮食劳倦、情志失调、年迈体虚等。《金匮要略·心典》云“阳痹之处，必有痰浊阻其间耳”。《血证论》有“血瘀积久，亦能化为痰水”。清代费伯雄在《医醇剩义》中写道“然七情之伤，虽分五脏而必归本于心”。现代医家在此基础上进一步研究，有了新的认识。党晓晶等[9]认为“心脾相关，因痰致瘀”是基本病机，“脾虚”为始动环节，因虚致瘀，痰瘀互结，痹阻血脉而发为胸痹心痛。王梦婷等[10]则认为MVA属于“络病”范畴，络虚不荣、络脉瘀阻、络脉损伤均可致络脉输布渗灌气血功能受损，心脏失其濡养而致胸痛。也有医家认为肝肾不足，功能失调是MVA发生的根本原因，肾精气不充，肝疏泄不利、藏血不及，进而影响心之络脉，络脉不和，久积渐变而成胸痹[11]。笔者认为，MVA总属本虚标实之证，其病位在心，与肝脾肾密切，辨证分型为气滞血瘀、心脾气虚、肾精不足、痰火扰心。

1.2 支架内再狭窄（ISR） ISR是多种原因相互作用导致的内膜增生而引起进行性的冠状动脉狭窄，影像学诊断标准是冠脉支架内或支架后5 mm范围内血管管腔狭窄程度>50%。其基本病理过程是PCI术后局部血管经过血管内皮损伤、炎症反应、血管平滑肌细胞的增殖与迁移、炎症反应及血管外基质重构等机制而

致新生内膜增生最终导致ISR的发生[12]。

中医学认为，一方面ISR是PCI术后支架植入对血管内膜的机械性损伤致血小板聚集、黏附及凝血系统激活形成血栓而导致新的瘀血、痰浊产生，另一方面，球囊扩张、支架植入使血管扩张，迅速恢复心肌血供，有“破血逐瘀”之效，耗散正气使心气血不足，血脉失养，血运失常，而生痰瘀痹阻心脉，发为胸痹。刘中勇[13]认为ISR直接原因是实浊内生、痹阻心脉，其内生的病理因素是寒、痰、瘀、湿、毒。颜乾麟教授[14]认为ISR在术后早期属气滞血瘀之标实证，久之术后必虚必瘀，气虚与血瘀同现，术后晚期则以阳虚血瘀为基本病机。侯炽均等[15]持相似观点，认为支架内再狭窄的过程与动脉粥样硬化相似，均是痰浊与血瘀为主要致病因素，最终在血管内壁形成固定不移的病变，称为“脉络积”。已有临床研究表明，冠心病的中医证型与病变血管之间有一定的关系。孙春霞等[16]对924例冠心病介入术患者的病变血管数目、狭窄程度及中医证候学数据进行前瞻性及回顾性调查，结果显示阳虚血瘀与病变血管的狭窄程度呈正相关。笔者认为ISR再狭窄的基本病机仍为本虚标实，本虚以气血阴阳亏虚为主，气滞、血瘀、痰浊、寒邪为主要病理因素，以益气活血、温阳化痰为治疗大法。

1.3　无复流（NR）　NR是冠状动脉罪犯血管在经球囊扩张及支架植入开通后，出现前向血流明显减慢甚至消失，而无法实现心肌有效灌注的现象，NR病理机制尚未完全阐明，主要涉及内皮缺血损伤、微血管栓塞、白细胞趋化、微血管痉挛及中性粒细胞和血小板及内皮细胞的相互作用等因素[17]。目前最有效的治疗方案仍是血栓抽吸和糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗剂，从上游控制无复流的发生。

中医学认为，血管病变导致心肌微循环灌注障碍是NR病变的中心环节，应属于中医脉络病变范围。由于外力开通血管导致心络受损，络脉输送气血障碍而致心络阻塞或瘀阻；或心络再通之后，痰瘀之邪未能尽数除去，而伏留于下一级络脉中；又或PCI术作为有创手术，易耗伤气血、动血伤阴；均可致心脉血液运行不畅，甚至中断，而发生NR。各医家对NR的中医机制认识不一。周欢等[18]认为“大气怫郁”是NR的基本病理状态，心肌灌注通路的闭锁导致“大气”郁结不舒，抟而不行，不但失去了行血利脉之功，反而因滞化火成毒，壅堵气机而致NR的发生。也有学者认为[19]，“伏痰”是NR主要致病因素，“伏痰”作为伏邪的一种，因长期饮食情志不节、劳倦内伤而致脏腑功能失调，正气不足，气血津液化生障碍而产生，其发病前并无明显的临床表现，在PCI术等外来因素诱发而突然发病。刘寨华等[20]则在“阳微阴弦”的主要病理基础上，提出“阳虚痰瘀”是心肌缺血再灌注无复流的主要病机，并提出痰瘀日久易致形体败坏而内生瘀毒、痰毒，在血管再通之后，内阻脉道，气血运行缓慢或中断而致NR的发生。

1.4　PCI术后焦虑抑郁　PCI术后患者常因手术本身的费用、风险，术后胸痛是否会复发，术后长期服用抗血小板药物是否存在不良反应，支架内会不会再次形成血栓等对疾病认知存在偏差的情况下易产生焦虑或抑郁等情绪障碍，其发病率为10%～81%[21]。现代医学提倡生物-心理-社会医学模式，提出双心医学模式，呼吁在重视患者躯体症状的同时，需密切关注患者的心理健康。

中医学将PCI术后焦虑抑郁归为“郁证”范畴。袁卓[22]根据冠心病患者外周血浆去甲肾上腺素、5-羟色胺含量明显高于正常人群这一特点与抑郁症患者相似，由此角度认为心络受损可导致神伤。张莹等[23]对438例心肌梗死的患者进行焦虑自评量表、抑郁自评量表检测，认为血瘀证是冠心病的主要证素，气滞是存在焦虑和（或）抑郁患者的重要证候要素。刘玉洁[24]则认为心主藏神，肝主疏泄，心肝同调精神神志的活动，心主血，脾主统血共同调节血液的生成与运行。血运重建是对机体的器质性损伤，可耗伤正气，致心气不足，脾失健运，气血生化无源，肝失疏泄，气机郁滞，血行不畅，痹阻心脉而致胸痛，心为君主之官，心功能受损，其余脏腑功能相应受损，发为情志病。故此，本文认为PCI术后焦虑抑郁以“气滞血瘀”为根本病机，病位在“心肝脾”，治疗以补脾养心、行气活血为大法。

1.5　心律失常　PCI术后心律失常多因长时间缺血的心肌发生再灌注损伤所致，其发生机制十分复杂，现代医学认为其由自由基的堆积、细胞内钙超载、儿茶酚胺分泌减少、内皮细胞损伤导致一氧化氮合成减少等因素相互作用而成[25]。心律失常与中医心悸、怔忡等疾病表现相似。脉诊作为中医最具特色的诊查方法，操作便捷，尤其对釜沸脉、虾游脉、雀啄脉、屋漏脉等恶性心律失常的早期识别与病情观察有重大意义[26]。

从中医角度看，心律失常属于“心悸”“怔忡”等范畴。肖璐等[27]认为心肌缺血是心律失常的根本原因，本着“治病求本”的原则，在“快慢兼治”的同时，强调“整体调节”。吴以岭等[28]基于络脉学说营卫理论认为营卫不通、卫气功能失调而致心络失养，进而发为心律失常。而张辰浩[29]则认为PCI术后心律失常是从以寒凝、气滞、血瘀、痰湿为主的实多虚少证候演变为以气血不足、阴阳失调的以虚为主的证候，治疗时在益气养阴方法上兼用活血化瘀的方法对术后缓慢性心律失常有较好的效果。李瑞琼[30]持相似观点，认为正气不足是PCI术后心律失常的主要病理基础，瘀血阻滞、心脉不通是其内在因素。

1.6　上消化道出血　研究表明，PCI术后胸痛有少部

分是非心源性的，消化系统、呼吸系统等均可出现，其中上消化道出血是PCI术后常见的并发症，其出血严重程度与死亡风险成正相关[31]。消化道出血原因常与术后长期服用非甾体抗炎药、高龄（>60岁）、肾功能不全（肌酐清除率<60 mL/min）、既往消化性溃疡病史等因素相关[32]。从中医学角度看，上消化道出血属于“衄血”“吐血”“便血”范畴，张辰浩等[33]认为气虚血瘀是PCI术后消化道出血的主要证候，气为血之帅，气虚则不能统摄血液而血溢脉外，同时患者对PCI术认识不到位，忧思伤脾，脾为气血生化之源，脾不统血，血溢脉外而成离经之血，“反阻碍新血之化机”“新血不能妄行无忌，终必妄走而吐溢矣”。一项纳入296例PCI术后患者的回顾性队列研究发现，气虚痰瘀为冠心病术后主要证型，“调心护脾”之法可显著减少患者消化道症状[34]。笔者认为上消化道出血是以血虚证或血瘀证为主要证型。总体，目前关于PCI术后消化道出血的证候学研究较少。

2 讨 论

PCI作为目前治疗冠心病的常用手段，以缓解胸痛症状、保护剩余存活心肌为治疗目的，目前根据PCI术后胸痛中医诊疗专家共识，PCI术后以本虚标实为主，因手术创伤加重患者本虚之证，而术后产生的胸痛常因气虚无以温煦胸阳，无以推动血液运行而致血瘀，痹阻心脉，不通则痛。在此基础上，不同原因所致的胸痛，因邪正盛衰斗争的强弱，其表现出的中医证型的侧重点也不同。

MVA是总属本虚标实，络脉亏虚，灌注不足、肝肾不足，藏血不及、心脾两虚、生化无源均能引起络脉输布气血失常而致心失濡养发为胸痹。ISR的本虚以气血阴阳亏虚为主，气滞、血瘀、痰浊、寒邪为主要病理因素，PCI术的“破血逐瘀”之效，既损伤正气，又易使离经之血阻滞脉道，加之患者饮食不节、服药不规律等，气血津液运行不畅，渐生痰瘀，蕴结成毒，痹阻心脉。NR总属“络脉病变”，各家对其认识不一，其本质是气机阻滞或有形实邪阻碍气血在脉中的正常运行，又或正气不足无以推动血液运行，而致脉中血流停滞，久之瘀毒、火毒、痰毒等病理产物无法排出。对术后焦虑抑郁的患者，则大多从肝、脾论治，肝失疏泄、忧思伤脾，同时结合病位在心，心主藏神的特性，认为“气滞血瘀”为其基本病机，治疗当以行气解郁、健脾养心为主要治则，常见的中医证型有气滞血瘀证、气虚血瘀痰凝证、气阴两虚血瘀证。关于心律失常研究较少，目前认为是正气不足、心络失养而致心中动悸或脉律不整，中医证候多见气虚血瘀证、气血两虚证、气阴两虚证。上消化道出血因PCI术后长期服用抗血小板药物，出血倾向增高，属血虚证[3]，然PCI术只能解除局部瘀血，《血证论》谓“旧血不去，则新血断然不生，瘀血之去，则新血日生”，故血瘀证亦常见。

不同原因导致的胸痛虽然证型偏向不一，但其病理基础均为气虚血瘀。西医认为，PCI术是解除血管阻塞的常用手段，治疗的最终目的是剩余心肌细胞的保护，而非血管的再通，由此提高患者PCI术后的生活质量，而中医不仅重视心肌细胞的恢复，同时注重整体观念，认为人是以五脏为中心的有机整体，各脏腑在生理上协调统一，在病理上相互影响，兼顾他脏病变的治疗，从而更好地改善患者的临床症状。因此，PCI术后胸痛的中医药治疗存在一定优势，术后胸痛的中医证型研究为有效防治术后胸痛有一定的临床意义。

参 考 文 献

[1] Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge[J]. Eur Heart J, 2007, 28(9): 1057-1065.

[2] Seiji H, Kazushige K, Takenobu S, et al. Late restenosis after paclitaxel-coated balloon angioplasty occurs in patients with drug-eluting stent restenosis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2015, 66(1): 97-99.

[3] Martin R, Sebastian JR, Hans JF, et al. Relation of inflammatory markers with myocardial and microvascular injury in patients with reperfused ST-elevation myocardial infarction[J]. European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care, 2017, 6(7): 424-427.

[4] Kwok CS, Sirker A, Farmer AD, et al. In-hospital gastrointestinal bleeding following percutaneous coronary intervention[J]. Catheter Cardiovasc Interv, 2020, 95(1): 109-117.

[5] Zeng WP, Zhang R, Li R, et al. Association of the endothelial nitric oxide synthase gene T786C polymorphism with in-stent restenosis in Chinese han patients with coronary artery disease treated with drug-eluting stent[J]. PLoS ONE, 2017, 12(1): e0170964.

[6] 王显. 经皮冠状动脉介入治疗（PCI）术后胸痛中医诊疗专家共识[J]. 中医杂志, 2014, 55(13): 1167-1170.

[7] Shome JS, Perera D, Plein S, et al. Current perspectives in coronary microvascular dysfunction [J]. Microcirculation, 2017, 24(1): e12340.

[8] Lir, Yang Z, Wen L, et al. Regional myocardial microvascular dysfunction in cardiac amyloid light-chain amyloidosis: assessment with 3T cardiovascular magnetic resonance [J]. J Cardiovasc MagnReson, 2016, 18(1): 16.

[9] 党晓晶, 吴焕林, 吴建萍, 等. 调脾护心法治疗心脏X综合征[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(14): 3602-3604.

[10] 王梦娟, 范宗静, 谢连娣. 从络脉失和论治微血管性心绞痛[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 78-80.

[11] 郝阳, 郭晓辰, 张军平. 从肝肾论治微血管性心绞痛[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(1): 175-178.

[12] Wong YTA, Kang DY, Lee JB, et al. Comparison of drug-eluting stents and drug-coated balloon for the treatment of drug-

eluting coronary stent restenosis: a randomized RESTORE trial[J]. American Heart Journal, 2018, 197: 35-42.
[13] 邓鹏, 胡丹, 李林, 等. 刘中勇从浊论治经皮冠状动脉介入术后再狭窄[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(9): 99-102.
[14] 刘珺, 王博, 颜琼枝, 等. 颜乾麟治疗冠状动脉支架植入术后血管内再狭窄经验[J]. 中医杂志, 2017, 58(13): 1100-1103.
[15] 侯炽均, 叶小汉, 胡传普. 以软坚散结法论治冠心病介入治疗术后再狭窄[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(4): 498-500.
[16] 孙春霞, 颜乾麟, 王俊丽, 等. 924例PCI术患者病变血管情况与中医证候分布关系调查[J]. 新中医, 2017, 49(9): 20-24.
[17] Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion[J]. Basic Res Cardiol, 2006, 101(5): 359-372
[18] 周欢, 张军平. 从"大气怫郁"角度探讨冠心病介入术后无复流机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7): 2621-2623.
[19] 白晓君, 任建勋. "伏痰"论治经皮冠状动脉介入术后无复流现象的探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(16): 237-240.
[20] 刘寨华, 张华敏, 唐丹丽, 等. 从"阳虚痰瘀"探讨中医对心肌缺血再灌注无复流的认识[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(2): 166-167.
[21] Salari A, Rouhi Balasi L, Ashouri A, et al. Medication adherence and its related factors in patients undergoing coronary artery angioplasty[J]. J Caring Sci, 2018, 7(4): 213-218.
[22] 袁卓. 冠心病抑郁与络损神伤[C]. 世界中医药学会联合会. 世界中医药学会联合会络病专业委员会成立大会暨第一届学术年会论文汇编, 2012: 93-95.
[23] 张莹, 苏敬泽, 高铸烨, 等. 心肌梗死PCI术后患者焦虑抑郁状态的中医证候分布特点研究[J]. 世界中医药, 2015, 10(6): 938-941.
[24] 田霖, 李凤娥, 唐贺利. 刘玉洁教授治疗经皮冠状动脉介入术后合并抑郁用药经验研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(21): 66-70.
[25] 于立鹏, 杨志明. 急性心肌梗死后缺血再灌注性心律失常发病机制及预防的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(9): 1536-1537.
[26] 钟霞, 焦华琛, 李运伦, 等. 心律失常脉象考[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(10): 2483-2485.
[27] 肖璐, 马妍, 孙飞, 等. 心律失常治疗新进展: 中医整合调律[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(11): 3856-3860.
[28] 常丽萍, 魏聪, 常成成, 等. 脉络学说营卫理论指导心律失常辨证论治[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(7): 1-5.
[29] 张辰浩. 炙甘草汤治疗冠心病PCI术后缓慢性心律失常63例疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(20): 2227-2229.
[30] 李瑞琼, 罗建强. 益气活血方配合葛根素注射液对冠心病PCI术后并发心律失常的疗效及心功能的影响[J]. 中医药导报, 2017, 23(22): 80-83.
[31] Chan FK. Anti-platelet therapy and managing ulcer risk[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2012, 27(2): 195-199.
[32] 盛洁. 急性心肌梗死患者PCI围术期合并上消化道出血的发生率及危险因素分析[D]. 遵义: 遵义医学院, 2017.
[33] 张辰浩, 孔晓琳, 刘冠男, 等. PCI术后消化道出血中医药防治进展[J]. 中国中医急症, 2018, 27(10): 1860-1862, 1869.
[34] 吴焕林, 罗文杰, 林思松. 调脾护心法治疗冠心病介入术后296例患者回顾性队列研究[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(8): 1220-1222.

(收稿日期2020-09-28)

(上接第1124页)

[33] 杜韬, 张威. 眼针八区八穴对急性脑梗死Keap1-Nrf2/ARE信号传导通路的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(8): 1837-1840.
[34] 李颖. 穴位注射对急性脑梗死患者肢体功能恢复的影响[J]. 河南中医, 2018, 38(6): 877-880.
[35] 赵磊, 王雄耀, 杨述鸣, 等. 耳穴阳性反应点刺激联合穴位注射治疗急性缺血性脑卒中临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(3): 1599-1602.
[36] 胡英华, 王燕, 蒋雪玲, 等. 真方白丸子散穴位定向透药治疗缺血性脑卒中(风痰阻络证)急性期的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1683-1685.
[37] 缪冬梅. 中医定向透药疗法对急性脑梗死肢体功能恢复的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(10): 1082-1084, 1112.
[38] 沈谏卿, 沈谏婷, 李晓妹, 等. 中药离子导入治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 中国中医急症, 2019, 28(4): 700-702.
[39] 王家艳, 许玉皎, 林晓伟, 等. 加减桂枝汤泡洗对缺血性中风病(中经络)急性期偏瘫患者的影响研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(30): 3851-3855.

(收稿日期2020-08-26)