中国中医急症®

JOURNAL OF EMERGENCY IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

月刊 1992年10月创刊 第31卷 第5期(总第289期) 2022年5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

2022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·

炙甘草汤治疗抗肿瘤药物致心脏毒性作用机制的网络药理学研究 …… 杨梦霞，芦殿荣，朱世杰，王宁军(753)

中药复方治疗脓毒症伴急性胃肠损伤用药规律的数据挖掘研究 …… 陈 敏，凌琪华，王 倩(758)

活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的Meta分析 …… 江雨洁，张书萌，张梦雪，于子璇，刘 佳，李 杰，陈伶利(763)

血府逐瘀汤对COPD模型小鼠炎症因子及TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响 …… 王双乐，刘 欢，倪海滨(769)

柴胡皂苷B2对LPS诱导的脓毒症肺损伤氧化应激和炎性反应的影响研究 …… 余莉萍，余淑菁，李旭成，崔金涛，陆佳鑫(773)

柚皮苷对重症急性胰腺炎大鼠的疗效及Notch信号通路的影响研究 …… 赵 伟，程玉婷，周海东，张中琳(777)

针刀干预对中期膝骨关节炎兔软骨下骨压缩力学性能的影响 …… 王军美，秦露雪，陈烯琳，钟红刚，刘 聪，尹孟庭，郭长青(781)

菌黄保肠合剂对脓毒症大鼠肠道菌群及血清炎症因子的影响研究 …… 李建洪，陈 斌，铁明慧，李巽华，龚瑞莹，谢招虎，庞永诚(785)

调气利水汤治疗中度急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究 …… 谢 娜，范开亮，邵旭鹏，李国臣，刘 阳，刘委宏，孔 立(789)

续命通脉汤治疗急性缺血性卒中疗效及对血清S100B蛋白表达的影响 …… 曾子修，傅泽锋，肖 云，陈 倩，连志云，赵玉华，蓝晓芳，闫俊峰，米秀娟，唐国华，李金容，谢 鑫，唐 军(793)

安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐治疗火毒证重型蝮蛇咬伤患者的临床研究 …… 汪四海，曹承楼，付 苗，李国强，李忠志，李 晗，曹 晖，范 泉，王 凯，杨德玉(797)

热毒宁注射液早期阻断中低危社区获得性肺炎向脓毒症发展的回顾性分析 …… 周运航，袁思成，黄肖玲，华胜毅，芮庆林(801)

青原饮治疗儿童传染性单核细胞增多症(邪袭卫气证)的临床研究 …… 董 玲，陈启雄，曹 霞，卢慧娜，何素蓉，赵雪晴(805)

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

·证治探讨·

基于“培土生金”理论应用二术清解方治疗病毒性肺炎探析 …… 陈天阳，方　荣，王　倩（808）
从方机相应谈麻黄升麻汤在慢性心力衰竭合并肺部感染中的应用 …… 张子浩，刘启予，郗瑞席，徐　浩（812）
慢性心包积液急性加重从水结玄府论治辨析 …… 王智先，孙非非，刘　岩，袁宏伟，朱明丹，杜武勋（815）
基于“痿-宗气理论”辨治脊髓梗死 …… 白烨升，陈伟佳，曾　奇，窦群立（820）

·临床报道·

自拟羌芷解表方联合奥司他韦治疗流感样病例的临床观察 …… 王成立，郑彩霞，吕　伟，周　鹏，周永亮，周　宝（824）
自拟通腑汤治疗脓毒症患者临床观察 …… 袁春静，焦　浩，贾月霞（827）
清解透表汤联合甲泼尼龙治疗重症手足口病临床观察 …… 谢曼芬，关　丽，朱道谋（830）
身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引疗法治疗腰椎间盘突出症急性期的临床观察 …… 李　旻，刘英杰，王　娜，贾　岩，马春梅，蒋雨宸，樊　亮（833）
健脾祛痰通窍方治疗后循环缺血性眩晕的临床观察 …… 黎　辉，杨明芳，武紫晖（836）
伤科黄水对全膝关节置换术后炎症反应及膝关节功能的影响 …… 陈金雄，周观明，余海波，卢绍燊（840）
中医综合治疗急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）的疗效观察 …… 瞿　佶，俞泓波，蔡程辰，刘苗苗，吴　弢（843）
加减枳实大黄汤治疗急性缺血性脑卒中（痰热腑实证）临床观察 …… 吕　双，张敬华，曹凤娇，盛　蕾，虞鹤鸣（847）
加减桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨骨干双骨折术前肿胀及炎性因子的影响 …… 王凤铭，张宏健，陈彦华，张　晓，李晓阳（851）
真武汤加减联合贝那普利对慢性肺心病急性期疗效及心肺功能的影响 …… 杨朴强，李秋媛，方　胜（854）
腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3表达的影响 …… 江淑红，刘　岩，庄萍萍，祝明浩，曹　姗（857）
超声引导下针刀去神经化治疗重度膝骨关节炎的疗效观察 …… 周　乔，戚晴雪，赵环宇（861）
丹参化瘀汤联合导管接触溶栓治疗急性期下肢深静脉血栓形成的临床观察 …… 龚心军，李昌剑，车艾青（865）
升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎（肺胃蕴热证）的疗效观察 …… 姚百会，冉志玲，王君霞（868）
蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）的疗效分析 …… 苏家辉，谭嘉斌，陶　银，邝洁容（872）
加味当归四逆汤治疗冠心病不稳定型心绞痛（阴寒凝滞证）的临床观察 …… 杜　红，雷　锐，张鸿雁，牟红媛，游媛媛（875）
电针疏密波辅助治疗周围性面瘫急性期临床观察 …… 陈　凡，陈　琼，张　浩（878）

中国中医急症

月刊 1992年10月创刊
第31卷 第5期(总第289期)
2022年5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 蔡雨菲
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* 2022-05

辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片治疗急性发作期变应性鼻炎(肺经伏热证)的疗效观察 …… 王平川,侯 薇,马 戈,柯 琳(881)
自血穴位注射治疗急性发作期肺经伏热型变应性鼻炎的临床观察 …… 王亚琴,唐李梅,葛 灏(884)
丹芍凉血方熏洗结合喜辽妥外用治疗急性期下肢血栓性浅静脉炎的疗效观察 …… 王军静,徐秋生,高晓冉,李少荣(888)
补肾益气活血汤联合血液透析治疗急性肾衰竭的临床观察 …… 徐洪建,王 英,郑 忱(892)

·医籍研析·

《症因脉治》头痛论治思想与辨治经验探析 …… 刘红喜,梁 晓,魏竞竞,申 伟,刘 悦,迟显苏,张允岭(895)
新安医家程云鹏《慈幼筏》"内风"立论治疗小儿惊风探析 …… 易伟清,胡小英(898)

·薪火传承·

国医大师张震论治胸痹心痛经验 …… 朱建平,田 原,文思敏,田春洪(901)
白新文主任中医师治疗膝骨关节炎急性发作期的经验探析 …… 梁海松,舒从科,盛 东(904)
张永康教授从热毒论治口腔颌面间隙感染临证经验 …… 仪荣荣,牛金宁,徐斗富,李晓敏,康 静,张永康(907)

·急症教学研究·

基于CIPP评价模型的"BOPPPS+虚实结合"教学模式在中医骨科技能实训课程中的应用探析 …… 陈一凡,李 雁,李 昕,李晋玉,王 朋,刘 锦,邹 乔,陈 瑜,黄 健(911)

·临证经验·

从"肤-体相关论"辨治急性荨麻疹探析 …… 赵月纯,郭 红,张玉衡,宋 坪(915)

·综 述·

病证结合型心肌缺血动物实验模型的构建和评价 …… 李 红,范增慧,谭颖颖(917)
中医"通"法在脑梗死急性期治疗中的应用进展 …… 吕 莎,方邦江(921)
中医治疗心力衰竭利尿剂抵抗的研究进展 …… 宋欣瑜,张治祥,魏明明,赵明君,任耀龙(926)
溃疡性结肠炎急性期针灸治疗进展 …… 张 鑫,樊启象,曹树琦(930)
儿童支气管哮喘急性发作期中医治疗的研究进展 …… 郭米兰,张慧敏(934)
中药羊踯躅的应用及中毒急救研究进展 …… 江 莎,张 玲,张小琼(937)

JOURNAL OF EMERGENCY IN TRADITIONAL CHINESE MEDICINE

Monthly Established in October 1992 Volume 31 Number 5 May 15, 2022

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

Study on the Mechanism of *Zhigancao Decoction* in the Treatment of Antineoplastic Drug-induced Cardiotoxicity

Yang Mengxia, Lu Dianrong, Zhu Shijie, Wang Ningjun ····· (753)

Study on the Traditional Chinese Medicine Compound Prescription Rules for Sepsis with Acute Gastrointestinal Injury Based on Data Mining

Chen Min, Ling Qihua, Wang Qian ····· (758)

Treatment of Unstable Angina by Quickening the Blood and Transforming Stasis: A Meta Analysis

Jiang Yujie, Zhang Shumeng, Zhang Mengxue, Yu Zixuan, Liu Jia, Li Jie, Chen Lingli ····· (763)

Effects of *Xuefu Zhuyu Decoction* on Inflammatory Factors and TLR4/ yD88/NF-κB Signaling Pathway in COPD Model Mice

Wang Shuangle, Liu Huan, Ni Haibin ····· (769)

Study of Saikosaponin B2 on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Septic Lung Injury Induced by LPS

Yu Liping, Yu Shujing, Li Xucheng, Cui Jintao, Lu Jiaxin ····· (773)

Clinical Efficacy of *Tiaoqi Lishui Decoction* on Patients with Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome

Xie Na, Fan Kailiang, Shao Xupeng, Li Guochen, Liu Yang, Liu Weihong, Kong Li ····· (789)

Discussion on the Experience of Treating Viral Pneumonia with *Erzhu Qingjie Recipe* Based on "Cultivating Earth and Generating Gold" Theory

Chen Tianyang, Fang Rong, Wang Qian ····· (808)

Application of *Mahuang Shengma Decoction* in the Treatment of Chronic Heart Failure Complicated with Pulmonary Infection Using the Method of Correspondence of Decoction and Pathogenesis

Zhang Zihao, Liu Qiyu, Xi Ruixi, Xu Hao ····· (812)

Clinical Study of Self-designed *Qiangzhi Jiebiao Decoction* Combined with Oseltamivir in the Treatment of Influenza-like Patients

Wang Chengli, Zheng Caixia, Lü Wei, Zhou Peng, Zhou Yongliang, Zhou Bao ····· (824)

Qin Jingming's Headache Treatment Thought and Experience of Syndrome Differentiation and Treatment in *Zhengyin Maizhi*

Liu Hongxi, Liang Xiao, Wei Jingjing, Shen Wei, Liu Yue, Chi Xiansu, Zhang Yunling ····· (895)

Application Effect of "BOPPPS and Virtual-reality Combination" Teaching Mode Based on CIPP Evaluation Model in Orthopedic Skill Training Course

Chen Yifan, Li Yan, Li Xin, Li Jinyu, Wang Peng, Liu Jin, Zou Qiao, Chen Yu, Huang Jian ····· (911)

·研究报告·

炙甘草汤治疗抗肿瘤药物致心脏毒性作用机制的网络药理学研究*

杨梦霞[1,2] 芦殿荣[1] 朱世杰[1] 王宁军[1△]
(1.中国中医科学院望京医院,北京 100102;2.北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R595.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0753-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.001

【摘要】 **目的** 通过网络药理学方法研究炙甘草汤治疗抗肿瘤药物致心脏毒性(ADIC)的作用机制。**方法** 利用TCMSP、TCMID和TCM Database@Taiwan数据库检索药物主要有效成分,利用Swiss Target Prediction数据库检索炙甘草汤靶点,通过GengCards和DisGeNet数据库检索ADIC疾病基因,并将药物作用靶点和疾病基因进行映射,通过Cytoscape软件进行可视化并筛选出核心基因,对潜在治疗靶点进行GO和KEGG通路分析。**结果** 炙甘草汤的主要有效成分有115个,包含1 004个靶点。ADIC基因有354个,其中119个是炙甘草汤治疗ADIC的潜在靶点。通过GO和KEGG通路分析发现炙甘草汤治疗ADIC是通过PI3K/Akt、HIF-1、TNF及TLR等信号通路发挥心脏保护作用。炙甘草汤治疗ADIC的重要基因为FOS、TNF、MAPK8和EGFR等。**结论** 通过网络药理学发现炙甘草汤治疗ADIC的作用机制涉及多靶点、多通路,可能与抗炎、促进血管生成和抑制心肌细胞凋亡等相关。

【关键词】 抗肿瘤药物致心脏毒性 炙甘草汤 网络药理学 作用机制

Study on the Mechanism of *Zhigancao Decoction* in the Treatment of Antineoplastic Drug-induced Cardiotoxicity

Yang Mengxia, Lu Dianrong, Zhu Shijie, Wang Ningjun. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the mechanism of *Zhigancao Decoction* in the treatment of patients with antineoplastic drug-induced cardiotoxicity (ADIC) by network pharmacology. **Methods**: TCMSP, TCMID and TCM Database@Taiwan databases were used to screen the main effective components of drugs. Swiss Target database was used to search the targets of *Zhigancao Decoction*. GengCards and DisGeNet databases were used to search the genes of ADIC. Drug action targets and disease genes were mapped. Cytoscape software was used to visualize and screen out the core genes. GO and KEGG pathway analysis were performed on potential therapeutic targets. **Results**: There were 115 main active ingredients in *Zhigancao Decoction*, which contained 1 004 targets. There were 354 targets of ADIC, of which 119 were potential targets of *Zhigancao Decoction* for the treatment of ADIC. Through GO and KEGG pathway analysis, it was found that *Zhigancao Decoction* exerted cardioprotective effects through PI3K/Akt, HIF-1, TNF, TLR and other signaling pathways in the treatment of ADIC. The key genes of *Zhigancao Decoction* in treating ADIC were FOS, TNF, MAPK8, and EGFR, etc. **Conclusion**: Through network pharmacology, it is found that the mechanism of *Zhigancao Decoction* in treating ADIC involves multiple targets and pathways, which may be related to anti inflammation, promotion of angiogenesis, and inhibition of cardiomyocyte apoptosis, etc.

【**Key words**】 ADIC; *Zhigancao Decoction*; Network pharmacology; Mechanism of action

近年来,随着肿瘤学的迅速发展,其治疗选择愈加多样化,显著降低了肿瘤进展率,改善了患者预后[1]。同时,化疗药物所致心脏毒性也明显增加,且其死亡风险超过肿瘤复发风险[2]。其临床表现主要为心律失常、心肌细胞损伤、心力衰竭及左室射血功能下降等[3]。目前多采用右丙亚胺和心血管药物等保护剂治疗,但临床疗效有限[4],且不良反应也使其应用受到了限制[5]。近年来,中医药因其临床疗效明确且副作用少等优点,在治疗ADIC方面具有很大潜力。

中医学虽无抗肿瘤药物致心脏毒性的记载,但可将其归属于“药毒”范畴,根据其气短、心慌、乏力等临床症状,当属于“胸痹”“心悸”等病证范畴[6]。《素问》言“邪之所凑,其气必虚”,内生癌毒是恶性肿瘤发生的始

*基金项目:国家自然科学基金项目(81973640)
△通信作者(电子邮箱:wnj102300@sina.com)

动因素，究其根本乃为正气不足。而药毒伤及正气，使得正气更虚，故肿瘤患者中后期多表现为心之气血阴阳亏虚之象，因其不能濡养心脉，进而导致心悸、胸痹的发生，因此治疗上当滋阴补血，益气通阳。根据“虚则补之”理论，临床上多选用炙甘草汤加减治疗，且取得了较好的疗效[7-9]。但目前尚未有研究报道其发挥作用的机制，因此本研究拟通过网络药理学方法初步探讨炙甘草汤治疗ADIC的分子机制，以期为后续基础研究提供新的思路。

1　材料与方法

1.1　*炙甘草汤有效成分筛选*　在TCMSP（http://lsp.Nwsuaf.edu.cn/tcmsp.php）中检索炙甘草汤有效成分（OB≥30%且DL≥0.18）；此外，将TCMID（http://www.megabionet.org/tcmid/）及TCM Database@Taiwan（http://tcm.cmu.edu.tw/）作为补充数据库。

1.2　*炙甘草汤靶点预测*　在PubChem（https://pubchem.ncbi. nlm.nih.gov/）中检索炙甘草汤有效成分所对应的Canonical SMILES结构，并在Swiss Target Prediction（http://www.swisstargetprediction.ch/）中查找相关靶点，保留“Probability>0”的靶点；最后使用Cytoscape 3.8.2中MCODE插件以“Degree cutoff=2, Node score cutoff=0.2, K- core=2, Max depth=100”（Version 1.4.2, Bader Lab, University of Toronto）为条件筛选出重要模块基因并可视化。

1.3　*ADIC靶点筛选*　在GengCards（https://www.gencards.org/）及DisGeNet（http://www.disgenet.org/）数据库中，以“Homo sapiens”为条件检索ADIC靶点。

1.4　*炙甘草汤治疗ADIC潜在靶点预测*　在Venny2.1（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/）中进行基因映射，筛选出炙甘草汤治疗ADIC潜在靶点；在STRING 11.5（https://string-db.org/）中绘制潜在治疗靶点PPI网络图，同时在Cytoscape3.8.2中可视化，并使用MCODE插件筛选出重要靶点。

1.5　*潜在治疗靶点功能分析*　使用DAVID数据库（https://david.ncifcrf. gov/），将潜在治疗靶点进行GO及KEGG富集分析，保留“FDR<0.05”的条目。

2　结　果

2.1　*炙甘草汤有效成分*　在TCMSP、TCMID及TCM Database@Taiwan中检索到炙甘草汤治疗ADIC有效成分共115个（生地黄27个、麦门冬23个、大枣23个、人参19个、桂枝7个、麻仁6个、生姜5个、阿胶3个、炙甘草2个），见表1（列出每味药前5位有效成分）。

2.2　*炙甘草汤靶点*　在Swiss Target Prediction中检索到炙甘草汤115个有效成分，共包含1 004个靶点。将这些靶点在Cytoscape3.8.2中进行可视化，共包含994个节点，21 135条边，主要位于模块A（得分为50.457，含69个节点，1 766条边）和B（得分为14.540，含62个节点，456条边），见图1。

表1　炙甘草汤有效成分

药物	化学成分	药物	化学成分
生地黄	3-indolecarboxylic acid	麦门冬	diosgenin
	5-hydroxy-2-pyridinemethanol		guanosine
	acteoside		jasmololone
	adenine		n-trans-feruloyltyramine
	adenosine		oleanolicacid
麻仁	beta-sitosterol	人参	Spiradine A
	CLR		Mauritine D
	Cycloartenol		Moupinamide
	Cyclomahanimbine		21302-79-4
	sitosterol		Ziziphin_qt
桂枝	(-)-taxifolin	大枣	Spiradine A
	(+)-catechin		Mauritine D
	beta-sitosterol		Moupinamide
	ent-Epicatechin		21302-79-4
	Peroxyergosterol		Ziziphin_qt
生姜	Stigmasterol	阿胶	arginine
	poriferast-5-en-3beta-ol		histidine
	Dihydrocapsaicin		lysine
	beta-sitosterol	炙甘草	Licochalcone B
	6-methylgingediacetate2		liquiritin

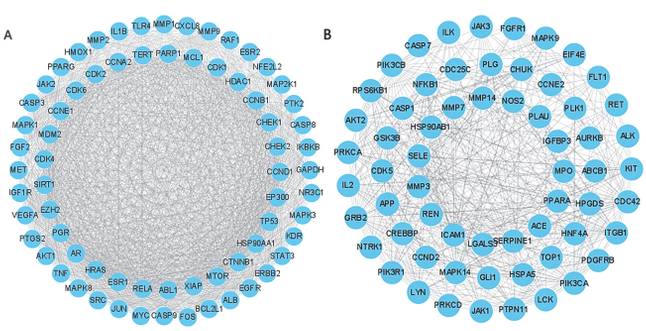


图1　炙甘草汤重要模块基因

2.3　*炙甘草汤治疗ADIC潜在靶点*　在GengCards及DisGeNet数据库中检索到ADIC靶点354个，在Venny2.1中与1 004个药物靶点进行映射，得到119个潜在治疗靶点，见图2。在STRING11.5中获得潜在治疗靶点PPI互作网络，见图3。在Cytoscape3.8.2中可视化，包含118个节点，1 482条边，见图4A；并使用MCODE插件筛选核心靶点，根据节点连接度，取前15个做条形图，见图4B。

2.4　*潜在治疗靶点的GO功能分析*　将119个潜在治疗靶点在DAVID数据库中进行GO功能分析，得到符合筛选条件的条目有68个（BP38个、CC3个和MF27

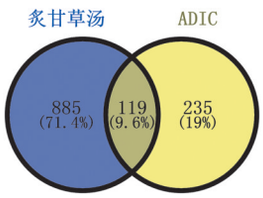


图2 炙甘草汤和ADIC疾病靶点韦恩图

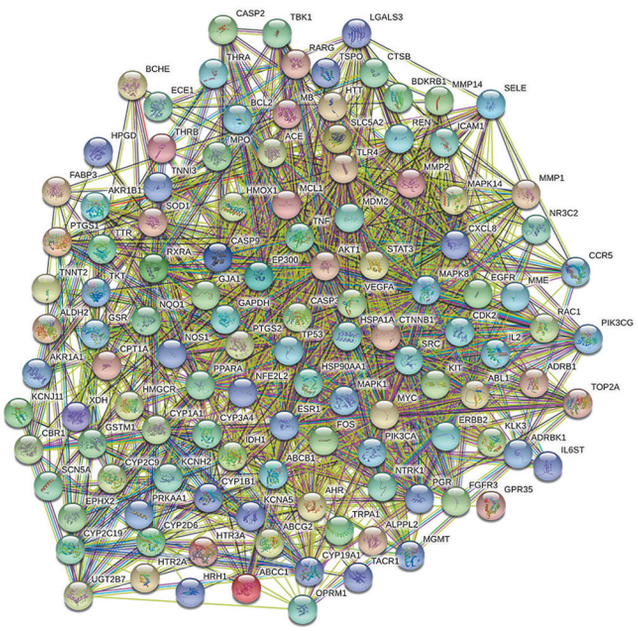
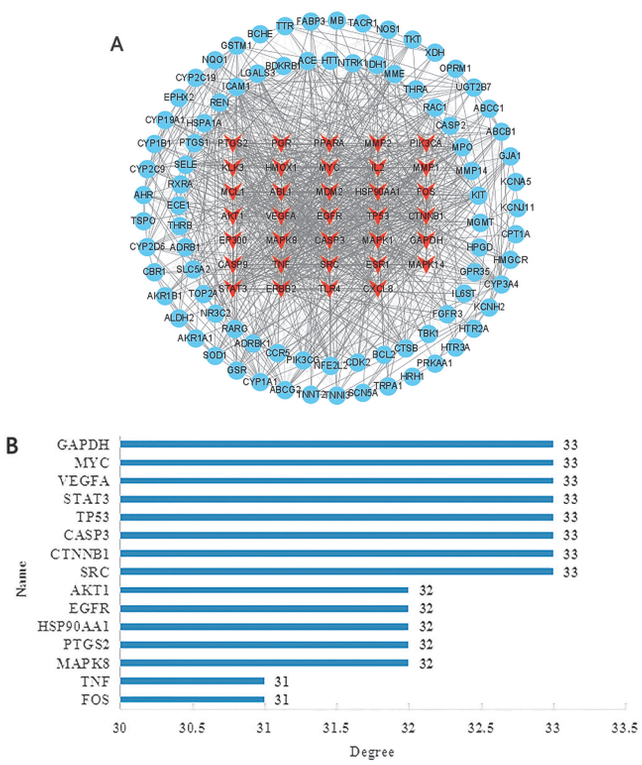


图3 PPI互作网络图



注：图A橘红色表示炙甘草汤治疗ADIC的重要基因

图4 炙甘草汤治疗ADIC的105个靶基因（A）及重要基因（B）

个）。根据FDR值，将排名前10的BP、MF及3项CC条目做成气泡图进行可视化，见图5。在BP方面，包括氧化还原过程、类固醇激素介导的信号通路及RNA聚合酶Ⅱ启动子转录、神经元凋亡过程等的正调控；在CC中，涉及细胞器膜及内质网膜等；在MF方面，涉及类固醇激素受体、单加氧酶活性及氧化还原酶活性等。

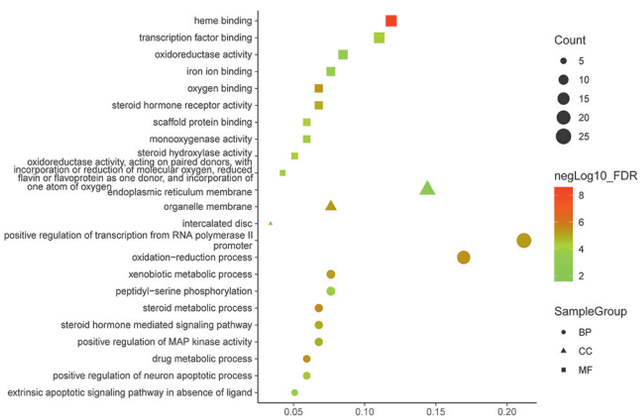


图5 炙甘草汤治疗ADIC的GO功能富集分析

2.5 潜在治疗靶点的KEGG功能分析 将119个潜在治疗靶点进行KEGG通路富集分析，得到符合条件的相关通路有84条，取FDR值排名前30的通路做成气泡图进行可视化，见图6。相关通路主要有HIF-1、TNF、PI3K-Akt、VEGF、Toll样受体、FoxO及ErbB等信号通路。

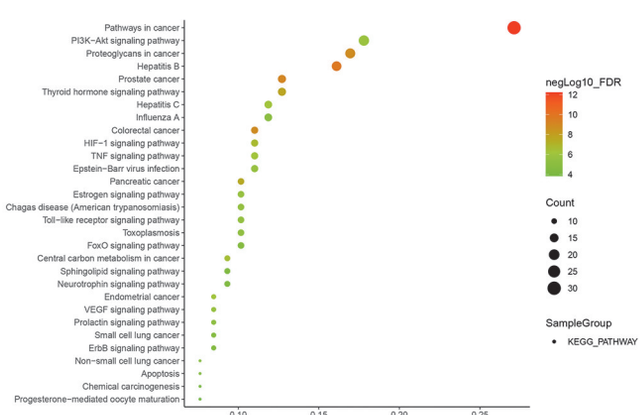


图6 炙甘草汤治疗ADIC的KEGG通路富集分析

3 讨 论

现代医学认为ADIC作用机制复杂，根据机制的不同可分为Ⅰ型和Ⅱ型：前者多为不可逆性，常由蒽环类及传统化疗药所致；后者多为可逆性，常由新型生物制剂及靶向药所致。中医认为肿瘤病机多为本虚标实，治当补虚为主，以增强机体耐受力，同时发挥减毒增效的作用[10]。炙甘草汤为气血双补之剂，该方出自张仲景《伤寒论》“伤寒脉结代，心动悸，炙甘草汤主之”。方中甘草为君药，其味甘可补中，中气足则能化水谷精气为血，心血充盈则脉道自利，有以补促通之意；以生地

黄、麦冬、阿胶、麻仁和大枣以补益阴血；以人参、桂枝和生姜补助阳气。全方9味中药，共奏滋阴补血、通阳复脉之效[11]。

通过网络药理学方法筛选炙甘草汤有效成分，结果得到115个化合物，发现β谷甾醇、谷甾醇、豆甾醇、山柰酚及槲皮素等为其核心成分。其中β谷甾醇、豆甾醇可通过抗氧化、清除自由基、抗脂质过氧化和抗血栓形成等机制有效减弱多柔比星介导的心脏毒性，起到心脏保护作用[12]。此外，β谷甾醇还可通过活化AMPK进而增强葡萄糖摄取及减少甘油三酯和胆固醇，最终预防心血管疾病发生[13]。谷甾醇可通过与腺苷结合转运蛋白ABCG5/8结合，而这种蛋白可调节固醇吸收及其分泌到肠上皮细胞和肝细胞的过程，降低血浆胆固醇水平[14]。有研究表明，iNOS和COX-2蛋白能促进动脉粥样硬化的发生，而槲皮素和山柰酚可呈浓度依赖方式降低iNOS和COX-2蛋白水平，进而降低心血管事件发生风险[15]。此外，动物研究显示槲皮素和山柰酚还具有抗高血压的心脏保护作用[16]，且槲皮素降压最佳有效剂量是500 mg糖苷配基[17]。

通过Cytoscape3.8.2软件构建炙甘草汤治疗ADIC蛋白-蛋白互作网络图，发现FOS、TNF、MAPK8和EGFR等为其重要基因。研究显示FOS/AP-1途径可诱导内皮素-1、纤连蛋白和TGF-β的形成以及胶原蛋白沉积，进而促进心脏纤维化；而AP-1也可通过降低心脏收缩能力及诱导心肌细胞肥大、炎症和纤维化导致心力衰竭[18-20]。TNF分为TNF-α和TNF-β两种，前者可抑制心肌细胞收缩功能，诱导巨噬细胞中的炎症活化，刺激微血管炎症和功能障碍，并促进成纤维细胞中的基质降解；此外，其诱导合成的生长因子可能发挥慢性纤维化作用，导致保留射血分数的心力衰竭的发生[21]。MAPK8是丝裂原活化蛋白激酶家族的成员，也称为JNK1，可被心肌再灌注等多种环境激活，在诱导心肌细胞凋亡中有重要作用[22]。有研究认为，AKT可介导17β-雌二醇/雌激素受体α抑制LPS诱导的TNF-α表达和心肌细胞凋亡，主要是通过抑制JNK1/2-NF-κB发挥作用[23]。有文献报道，EGFR信号传导受阻，可进而抑制心血管系统及心脏和冠状血管远端部位的先天性/适应性免疫细胞的扩张和炎症功能[24]。

根据GO和KEGG富集分析结果发现，炙甘草汤治疗ADIC作用机制主要包含抗炎、促进血管生成和抑制心肌细胞凋亡等方面。当缺血缺氧时，PI3K/HIF信号通路在心脏保护中起重要作用。HIF-1可抑制PI3K/Akt信号通路，进而诱导促进血管/红细胞生成的蛋白如VEGF和EPO的表达来促进营养和氧气的转运，从而保护细胞免受缺氧损伤[25]。研究发现血管生成对缓解缺血性心血管疾病有重要作用，有望减少心肌梗死后心室功能障碍及重构[26]。有文献报道，在心肌梗死后，PI3K/Akt信号通路可诱导心血管生成，并抑制心肌细胞凋亡[27-28]。TLR信号通路由NF-κB等多种分子参与调节，可通过NF-κB和MAP激酶途径转导，以募集促炎细胞因子和协同刺激分子，促进炎症反应[29]。有研究将心脏功能障碍归因于TLR2/4的慢性激活[30]。其中TLR4可激活NF-κB，促进下游TNF-α及IL-1等促炎细胞因子的表达，进而导致心脏纤维化和收缩功能障碍[31]。

综上所述，本研究首次从网络药理学角度发现炙甘草汤核心化合物为β谷甾醇、谷甾醇、豆甾醇、山柰酚及槲皮素等，可通过PI3K/Akt、HIF-1、TNF及TLR等信号通路调控FOS、TNF、MAPK8、EGFR、TLR4等靶点，进而发挥心脏保护作用，不仅对临床上治疗ADIC用药具有一定参考意义，也为我们团队后期基础实验提供了方向，这也体现了中药多成分、多靶点及多通路等复杂作用机制的特点。由于网络药理学是基于众多数据库的分析，且因数据库完整性、实时性等因素受限，故仍需我们团队后期开展的基础实验加以验证。

参 考 文 献

[1] Romitan DM, Rădulescu D, Berindan-Neagoe I, et al. Cardiomyopathies and arrhythmias induced by cancer therapies[J]. Biomedicines, 2020, 8(11): 496.

[2] Hao E, Mukhopadhyay P, Cao Z, et al. Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis[J]. Mol Med, 2015, 21: 38-45.

[3] Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An update on cardiotoxicity of cancer-related treatment[J]. Circ Res, 2016, 118(6): 1008-1020.

[4] 马腾，朱明军，王永霞，等. 心脉隆注射液治疗蒽环类药物化疗后心脏毒性的Meta分析[J]. 中药新药与临床药理，2021，32(6)：886-893.

[5] 李田宏，谢晓冬. 抗肿瘤药物心脏毒性的中医药防治进展[J]. 中国肿瘤临床与康复，2019，26(4)：510-512.

[6] 郭松霖，乔元勋，于淼，等. 中医药防治化疗药物心脏毒性研究进展[J]. 中医学报，2021，36(8)：1668-1673.

[7] 申兴勇，袁平. 加减炙甘草汤对乳腺癌化疗致心脏毒性的临床观察及对心功能的保护作用分析[J]. 癌症进展，2018，16(1)：106-109.

[8] 郭连英，王菊美，安菊岩，等. 炙甘草汤联合含阿霉素新辅助化疗方案治疗乳腺癌疗效及对心脏功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(35)：3915-3917.

[9] 王凡，巩平. 炙甘草汤预防蒽环类药物心脏毒性的临床观察[J]. 现代肿瘤医学，2016，24(16)：2610-2614.

[10] 林方圆，田菲，韩佳彤，等.《伤寒论》理法方药治疗蒽环类化疗药物所致心脏毒性初探[J]. 山西中医，2020，36(10)：

1-4.
[11] 唐荣华. 炙甘草汤治疗脉结代心动悸的体会[J]. 中国中医急症, 2011, 20(3): 392-393.
[12] Olorundare O, Adeneye A, Akinsola A, et al. Irvingia gabonensis seed extract: An effective attenuator of doxorubicin-mediated cardiotoxicity in wistar rats[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1602816.
[13] Hwang SL, Kim HN, Jung HH, et al. Beneficial effects of beta-sitosterol on glucose and lipid metabolism in L6 myotube cells are mediated by AMP-activated protein kinase[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2008, 377(4): 1253-1258.
[14] Fernandez ML, Vega-López S. Efficacy and safety of sitosterol in the management of blood cholesterol levels[J]. Cardiovasc Drug Rev, 2005, 23(1): 57-70.
[15] Crespo I, García-Mediavilla MV, Gutiérrez B, et al. A comparison of the effects of kaempferol and quercetin on cytokine-induced pro-inflammatory status of cultured human endothelial cells[J]. Br J Nutr, 2008, 100(5): 968-976.
[16] Espley RV, Butts CA, Laing WA, et al. Dietary flavonoids from modified apple reduce inflammation markers and modulate gut microbiota in mice[J]. J Nutr, 2014, 144(2): 146-154.
[17] Dabeek WM, Marra MV. Dietary quercetin and kaempferol: Bioavailability and potential cardiovascular-related bioactivity in humans[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2288.
[18] Wang M, Zhang WB, Zhu JH, et al. Breviscapine ameliorates hypertrophy of cardiomyocytes induced by high glucose in diabetic rats via the PKC signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2009, 30(8): 1081-1091.
[19] Pan Z, Sun X, Shan H, et al. MicroRNA-101 inhibited postinfarct cardiac fibrosis and improved left ventricular compliance via the FBJ osteosarcoma oncogene/transforming growth factor-β1 pathway[J]. Circulation, 2012, 126(7): 840-850.
[20] Avouac J, Palumbo K, Tomcik M, et al. Inhibition of activator protein 1 signaling abrogates transforming growth factor β-mediated activation of fibroblasts and prevents experimental fibrosis[J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(5): 1642-1652.
[21] Hanna A, Frangogiannis NG. Inflammatory Cytokines and Chemokines as Therapeutic Targets in Heart Failure[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2020, 34(6): 849-863.
[22] Xu H, Yao Y, Su Z, et al. Endogenous HMGB1 contributes to ischemia-reperfusion-induced myocardial apoptosis by potentiating the effect of TNF-α/JNK[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(3): 913-921.
[23] Liu CJ, Lo JF, Kuo CH, et al. Akt mediates 17beta-estradiol and/or estrogen receptor-alpha inhibition of LPS-induced tumor necresis factor- alpha expression and myocardial cell apoptosis by suppressing the JNK1/2-NFkappaB pathway[J]. J Cell Mol, 2009, 13(9B): 3655-3667.
[24] Mindur JE, Swirski FK. Growth factors as immunotherapeutic targets in cardiovascular disease [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2019, 39(7): 1275-1287.
[25] Zhang Z, Yao L, Yang J, et al. PI3K/Akt and HIF-1 signaling pathway in hypoxia-ischemia (Review)[J]. Mol Med Rep, 2018, 18(4): 3547-3554.
[26] Bai WW, Xing YF, Wang B, et al. Tongxinluo improves cardiac function and ameliorates ventricular remodeling in mice model of myocardial infarction through enhancing angiogenesis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013: 813247.
[27] Patten RD, Pourati I, Aronovitz MJ, et al. 17beta-estradiol reduces cardiomyocyte apoptosis in vivo and in vitro via activation of phospho- inositide- 3 kinase/Akt signaling[J]. Circ Res, 2004, 95(7): 692-699.
[28] He Z, Opland DM, Way KJ, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor expression and vascularization in the myocardium by insulin receptor and PI3K/Akt pathways in insulin resistance and ischemia[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26: 787-793.
[29] Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, et al. Toll-like receptors: Significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals[J]. Int Rev Immunol, 2018, 37(1): 20-36.
[30] M Perticone, R Zito, S Miceli, et al. Immunity, inflammation and heart failure: their role on cardiac function and iron status[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1-9.
[31] LC O'Brien, E Mezzaroma, BW Van Tassell, et al. Interleukin-18 as a therapeutic target in acute myocardial infarction and heart failure[J]. Mol Med, 2014, 20: 221-229.

（收稿日期2021-12-19）

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·

中药复方治疗脓毒症伴急性胃肠损伤用药规律的数据挖掘研究*

陈　敏　凌琪华　王　倩△
（上海中医药大学附属曙光医院，上海 201203）

中图分类号：R631　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0758-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.002

【摘要】 目的 基于数据挖掘技术探讨中药复方治疗脓毒症伴急性胃肠损伤（AGI）处方的用药配伍规律，为临床治疗组方选择提供参考。**方法** 筛选中国知网、维普、万方、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science中收录的2000年1月至2021年4月发表的临床研究中医药治疗脓毒症AGI的处方，并运用SPSS Statistics 26.0对纳入的中药处方进行分析。**结果** 筛选出55篇合格的文献，收录病例3 386人，涉及中药处方55首，中药103味。单味中药使用频率前3位为大黄（37次，7.44%）、甘草（32次，6.44%）、茯苓（21次，4.23%）。药物功效以补虚类（120次，25.64%）、清热类（75次，16.03%）、泻下类（50次，10.68%）最常用。中药药性以寒（172次，34.75%）、温（157次，31.72%）、平（96次，19.39%）为主，药味以苦（276次，39.04%）、甘（216次，30.55%）、辛（148次，20.93%）为主，归经以脾（342次，15.95%）、胃（290次，13.53%）、肺（221次，10.31%）为主。系统聚类分析可得到5个有效聚类群，高频药物关联规则分析得出27条药对及药组，其中大黄-甘草支持度最高。**结论** 脓毒症伴AGI具有热结、血瘀、脾虚的特点，以泻热通腑、益气健脾为主要治法。

【关键词】 脓毒症　急性胃肠损伤　中药复方　用药规律　数据挖掘

Study on the Traditional Chinese Medicine Compound Prescription Rules for Sepsis with Acute Gastrointestinal Injury Based on Data Mining

Chen Min, Ling Qihua, Wang Qian. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, *China.*

【Abstract】 Objective: To analyze the prescription rules of traditional Chinese medicine compound in the treatment of sepsis with acute gastrointestinal injury based on data mining, and to provide reference for the selection of clinical drug prescription. **Methods**: The prescriptions for treating sepsis with acute gastrointestinal injury were retrieved from databases such as PubMed, Web of Science, CNKI, Wanfang, VIP, and CBM from January 2000 to April 2021. Data analysis was conducted on the prescription rules of traditional Chinese medicine by SPSS 26.0. **Results**: A total of 55 eligible literature, with 3 386 patients enrolled, 55 effective traditional Chinese medicine prescriptions and 103 kinds of herbs were included. Rhubarb (37 times, 7.44%), licorice (32 times, 6.44%) and poria cocos (21 times, 4.23%) were the top three in frequency of traditional Chinese medicine. The top three in efficacy were tonic class (120 times, 25.64%), heat class (75 times, 16.03%), diarrhea class (50 times, 10.68%). The top three proportions in property in Chinese medicine were cold (172 times, 34.75%), warm (157 times, 31.72%) and mild (96 times, 19.39%). The top three proportions in flavor of Chinese medicine were bitter (276 times, 39.04%), sweet (216 times, 30.55%), and acrid (148 times, 20.93%). The highest proportion of meridian of Chinese medicine was the spleen (342 times, 15.95%), followed by the stomach (290 times, 13.53%) and lung (221 times, 10.31%). The clustering icicle graph could be divided into 5 effective clustering groups, and the association rule analysis resulted in 27 medicine pairs and groups, with rhubarb-licorice having the highest support. **Conclusion**: Sepsis with acute gastrointestinal injury has the characteristics of heat knot, blood stasis and spleen deficiency, and the main principles of treatment are purging heat and purging viscera, benefiting qi and strengthening spleen.

【Key words】 Sepsis; Acute gastrointestinal injury; Traditional Chinese medicine compound; Prescription rules; Data mining

*基金项目：国家自然科学基金项目（82074156）；上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项项目（20Y21900300，21Y11920500）
△通信作者（电子邮箱：docqianwang@126.com）

脓毒症是由于感染引起宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍，最易累及胃肠道，脓毒症激活炎症细胞并释放大量炎症因子，使胃肠黏膜屏障破坏，大量细菌及内毒素释放移位，又进一步启动和加重炎症反应，有文献报道脓毒症伴急性胃肠损伤（AGI）的发病率高达62%[1]。脓毒症患者大多有不同程度的胃肠道功能障碍如肠鸣音减弱、持续腹胀或排便困难，目前临床上对脓毒症AGI缺乏特异性检测指标及体系，主要根据症状、体征及影像判断。AGI的临床表现包括胃潴留、腹泻、食物喂养不耐受综合征、腹腔间隔室综合征、腹腔内高压、下消化道麻痹及肠管扩张等[2]。

传统中医理论中无“脓毒症AGI”这一概念，根据其病证特点，多将其归属于“腹胀”“泄泻”“反胃”“肠痹”“肠结”等范畴进行研究。中医药对脓毒症AGI暂无统一的辨证论治标准，多项临床研究证实了中医药的确切疗效，中医药具有降低炎症水平、促进胃肠道动力、改善黏膜屏障功能及调节机体免疫等多种功能，价格低廉且安全有效。本研究通过检索中国知网等数据库中有关中药复方治疗脓毒症AGI的临床文献，结合中医药理论体系探索其用药组方规律，以此推断诸医家对于脓毒症的认识，以期为临床用药及中药制剂研发提供参考。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献来源

检索中国知网数据库（CNKI）、维普全文数据库（VIP Database）、万方数据知识服务平台（WF Data）、中国生物医学文献服务系统（CBM）、PubMed、Web of Science中公开发表的中医药治疗脓毒症AGI的临床文献，检索时间为2000年1月1日至2021年4月30日。

1.2 检索策略

中文数据库主题检索方式：（“脓毒症急性胃肠损伤”OR“脓毒症胃肠功能障碍”OR“脓毒症胃肠功能衰竭”）AND（“中药”OR“中草药”OR“中西药”OR“中医”OR“中西医”）。英文检索式以PubMed为例：（“Sepsis with Gastrointestinal Dysfunctio, Adult/Therapy”）OR（“Sepsis with Acute Gastrointestinal Injury”）OR（“Pyemia with Acute GastrointestinaI Dysfunction”）OR（“Gastrointestinal Function in Septic”）AND（“Traditional Chinese Medicine”）OR（“Chinese Drugs”）OR（“Chinese Herbal Medicine”）。

1.3 纳入标准

1）选取2000年1月至2021年4月收录的中医药治疗成人脓毒症AGI的文献报道；2）诊断标准：脓毒症参考2016年《脓毒症与感染性休克治疗国际指南》提出的脓毒症诊断标准：Sepsis 3.0；AGI参考2012年欧洲危重病医学会关于AGI的定义和处理指南；3）采用口服或鼻饲中药制剂的中医药疗法或联合西医常规治疗；4）有明确具体的疗效评价为中医药干预有效；5）同一组方来自不同研究团队均纳入；相同研究内容的不同报道，合并数据纳入。

1.4 排除标准

1）研究对象诊断标准不符合脓毒症AGI，或为动物实验、细胞实验；2）干预措施无口服中药剂治疗或仅为灌肠、针刺者；3）无具体中药组方的文献；4）疗效指标不明确的文献。

1.5 数据的规范与数据库的建立

1.5.1 数据库的建立 初步检索出497篇中文文献，51篇英文文献。采用NoteExpress软件建立“脓毒症AGI”临床文献数据库，去除重复文献后，通过阅读文献题目、摘要及全文，根据纳入标准、排除标准整理剔除493篇文献，最终确定符合本研究标准的中文文献54篇，英文文献1篇，提取文献的中药复方并按规范统一标准后录入Excel 2019建立数据库。

1.5.2 数据库的规范 参考2004年版《中医药学名词》、2015年版《中华人民共和国药典》对文献中涉及的中药名称进行统一标准，如“栝楼”统一为“瓜蒌”，对炮制类的中药，如“酒大黄”统一为“大黄”。如以上标准中没有提及且不便于归类的中药，按原文献予以保留。

1.6 数据分析

对55首中药复方整理建立数据库，采用Excel 2019进行频次统计分析，应用频次分析挖掘药物及性味归经的组成情况；采用SPSS Statistics 26.0聚类分析中的系统聚类算法分析治疗脓毒症AGI方剂的常用药物；运用Apriori算法对高频药对进行关联规则分析。统计与分析由2人独立交叉核查完成，以确保结果的准确性。

2 结 果

2.1 药物使用频次、频率分析

经除重、纳排标准筛选后，共有55篇文献纳入分析。收录病例3 386人，涉及处方55首，中药103味，药物出现频数总计497次，其中大黄（37次，7.44%）使用频率最高，其次为甘草（32次，6.44%）、茯苓（21次，4.23%）。其中，单味中药使用频率排名前10位依次是大黄、甘草、茯苓、半夏、黄连、枳实、人参、白术、干姜、厚朴。使用频次≥10次的中药共14味，见表1。

2.2 药物功效分析

将频次≥6次的药物归为高频药物，共计12味，参考《中华人民共和国药典》进行功效归类，使用频次最高的是补虚类（120次，25.64%）、清热类（75次，16.03%）、泻下类（50次，10.68%），见表2。

表1　药物使用频次频率分布表(频次≥10次)

药物	频数(次)	频率(%)	药物	频数(次)	频率(%)
大黄	37	7.44	白术	16	3.22
甘草	32	6.44	干姜	15	3.02
茯苓	21	4.23	厚朴	15	3.02
半夏	20	4.02	芒硝	12	2.41
黄连	20	4.02	赤芍	12	2.41
枳实	19	3.82	陈皮	11	2.21
人参	17	3.42	黄芩	10	2.01

表2　高频药物功效归类表(频次≥6次)

功效	频数(次)	频率(%)	功效	频数(次)	频率(%)
补虚类	120	25.64	温里类	25	5.34
清热类	75	16.03	活血化瘀类	25	5.34
泻下类	50	10.68	化湿类	23	4.91
理气类	44	9.40	消食类	20	4.27
化痰止咳平喘类	32	6.83	止血类	11	2.35
利水渗湿类	29	6.20	解表类	8	1.71

2.3　药物性味、归经分析

药物的四气分为寒、热、温、凉、平5个类别，其中频次排名前3的为寒(172次，34.75%)、温(157次，31.72%)、平(96次，19.39%)，见图1。药物的五味分别为苦、甘、辛、酸、咸5个类别，其中使用频次排名前3的分别为苦(276次，39.04%)、甘(216次，30.55%)、辛(148次，20.93%)，见图2。中药的经络归经应用频次前3的依次为脾(342次，15.95%)、胃(290次，13.53%)、肺(221次，10.31%)经，见图3。

图1　药物四气雷达图

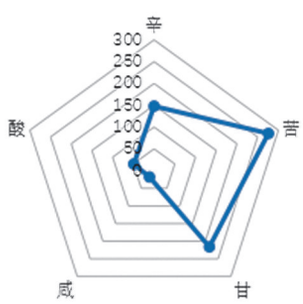


图2　药物五味雷达图

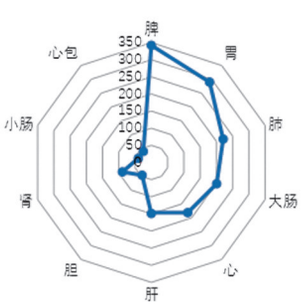


图3　药物经络归经雷达图

2.4　系统聚类分析

采用SPSS Statistics 26.0对用药频次≥8的高频药物进行系统聚类分析，可得到聚类冰柱图，见图4。根据冰柱图结果，可得到5个有效聚类群，分别为C1：附子、黄芪、当归；C2：黄芩、陈皮；C3：赤芍、芒硝；C4：厚朴、干姜、白术；C5：黄连、半夏。

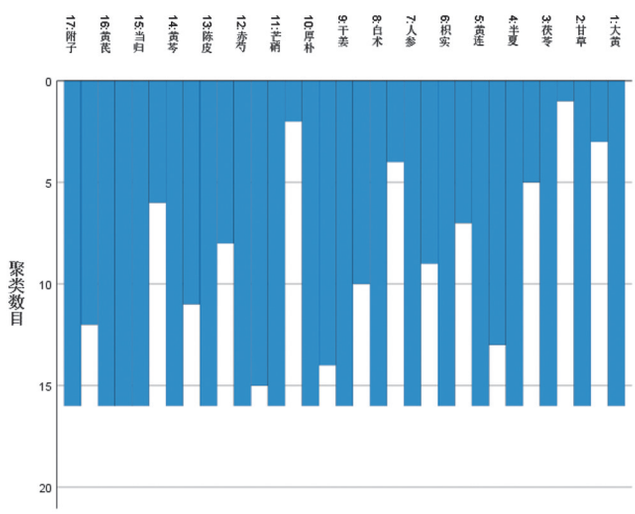


图4　高频药物聚类冰柱图

2.5　配伍规律和关联规则分析

应用关联规则挖掘方法，设置“支持度”为10，得到频次≥10的药对27对，见表3。运用Apriori算法对使用频次≥10的高频药对进行关联规则分析，设置参数为支持度≥20%，置信度≥60%，共得出9条药对与药组关联规则，整理后的关联规则见表4。采用python软件对使用频次≥5的中药进行中药关联网络图分析，节点颜色代表不同的中药，节点大小代表药物使用频

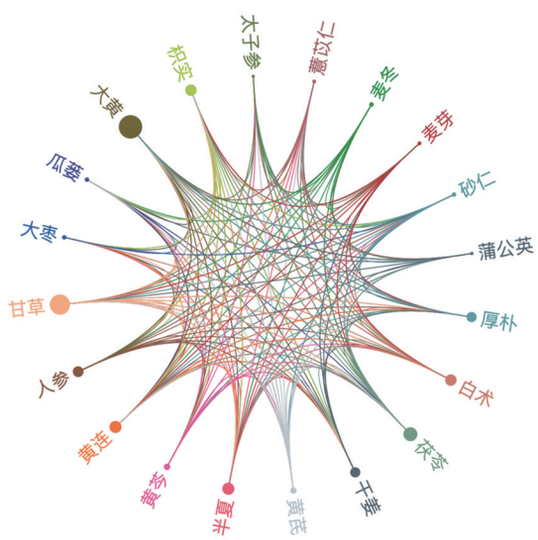
表3　中药使用频次≥10的药对

药对	频数	药对	频数
大黄,甘草	19	甘草,白术	12
甘草,黄连	16	大黄,黄连,半夏	11
黄连,半夏	15	甘草,枳实	11
甘草,人参	14	茯苓,黄连	11
大黄,半夏	14	半夏,枳实	11
甘草,茯苓	14	大黄,甘草,人参	10
甘草,干姜	13	甘草,人参,干姜	10
大黄,人参	13	大黄,赤芍	10
甘草,半夏	13	茯苓,白术	10
大黄,枳实	13	大黄,厚朴	10
大黄,黄连	13	大黄,干姜	10
甘草,黄连,半夏	12	人参,干姜	10
大黄,茯苓	12	大黄,甘草,黄连	10
大黄,芒硝	12		

率高低，连接线的疏密代表关联程度，见图5。

表4 药物关联规则分析表

前项	后项	频率	支持度(%)	置信度(%)
人参	干姜	16	29.09	94.11
人参	甘草	15	27.27	88.24
大黄	甘草	32	34.55	86.48
茯苓	黄连	19	20.00	82.61
黄连	半夏	15	27.27	78.95
甘草	茯苓、干姜	23	25.45	71.88
甘草	白术	21	21.82	65.63
甘草	黄连	20	29.09	62.50
甘草	半夏	20	23.64	61.11



节点大小代表药物频率高低

图5 中药关联网络图(频数≥5)

3 讨 论

脓毒症伴AGI，中焦太阴脾、阳明胃与大肠受邪是其最常见病因，《温病条辨·中焦篇》第37条指出“温热等皆因于火，以火从火，阳明阳土，以阳从阳，故阳明病居多。湿温则以湿从湿，太阴阴土，以阴从阴，则太阴病居多”。传统中医理论中无“脓毒症AGI”这一概念，根据其病证特点，多将其归属于“腹胀”“泄泻”“反胃”“肠痹”“肠结”等范畴。余国友教授[3]认为本病以脾胃虚弱为本，气滞腑实为标，重视化瘀解毒、利湿泄浊。许敏怡等[4]提出脓毒症AGI应从湿、热、瘀论治。通过文献研究和病例回顾发现，中医治疗脓毒症AGI主要以泻热通腑、益气健脾为治则，常用方剂有大承气汤、大黄附子汤、半夏泻心汤[5-7]等。但中医药对脓毒症AGI缺乏统一的辨证论治标准。

通过数据挖掘发现，治疗脓毒症AGI用药频次≥10次的中药中，大黄、芒硝泻热通腑，半夏、黄连辛开苦降，人参、白术、茯苓补气健脾，陈皮、枳实、厚朴行气导滞，赤芍凉血散瘀，黄芩、甘草清热解毒，干姜温中散寒。以药测证，病证相合，高频药物结果可间接反映出本病病机具有热结、血瘀、脾虚的特点，以及腹胀、排便不畅为常见症状。其中，大黄的使用频率最高，是脓毒症AGI处方中的核心药物。现代药理研究发现大黄提取物具有抑菌抗炎、免疫调节、保护脏器功能及改善胃肠功能等作用[8]。

通过对脓毒症AGI的药物功效分析可知，功效主要以补虚、清热、泻下为主。田兆华[9]采用大承气汤鼻饲治疗脓毒症AGI，发现通腑泻下药物可明显降低肠黏膜屏障损伤程度，改善APACHEⅡ评分及肠鸣音、腹内压，促进肠蠕动功能恢复。王珊珊等[10]采用益气清热化湿的中药方剂治疗脓毒症AGI，结果提示患者胃肠功能及CRP、PCT、WBC、NEU%等炎症指标明显改善。脓毒症AGI初期以实证为主，治以清热泻下通腑；中后期以虚实夹杂或虚证为主，治以补虚益气，辅以祛邪。

通过对脓毒症AGI的药物性味分析可知，药性以寒、温、平为主。郭琪钰[11]对脓毒症AGI中医证型分布规律进行研究，发现实证以肠热腑实证为主，故用药偏寒凉，寒药清热、泻火、通腑；虚证以脾胃气虚多见，故用药以温补为主，温药能温中、散寒、助阳。平性之药不攻不伐，能补能和。药味以苦、甘、辛为主，苦能泻火、燥湿，甘能补中、缓急，辛能发散、行气，诸药合用，散中有收，一宣一降。药物归经主要是脾、胃、肺经。《素问·经脉别论》云“饮入于胃，游溢精气，上输于脾。脾气散精，上归于肺”。高薇薇等[12]认为脓毒症AGI的病机主要是气机逆乱、脾胃功能失调。脾胃为生气之源，肺为主气之枢，脾肺一升一降，则气机条畅，津液代谢正常。左阿芳等[13]采用参苓白术散联合西医常规治疗，发现培土生金法可明显降低脓毒症AGI患者住院时间、死亡率，改善肠功能，提高免疫功能。

通过对聚类冰柱图结果分析，C1聚类群由附子、黄芪、当归组成，温中散寒与益气活血药相配伍，主要用于脾阳虚弱证的脓毒症AGI。C2聚类由黄芩、陈皮组成，清热泻火与理气调中药相配伍，主要用于热结气滞证的脓毒症AGI。C3聚类由赤芍、芒硝组成，清热凉血与泻热通腑药相配伍，主要用于肠热腑实证的脓毒症AGI。C4聚类由厚朴、干姜、白术组成，温中健脾与行气宽中药相配伍，主要用于脾虚气滞证的脓毒症AGI。C5聚类由黄连、半夏组成，泻火燥湿与和胃消痞药相配伍，主要用于寒热错杂证的脓毒症AGI。由此可见，脓毒症AGI实证治以清热泻下为主，虚证以温中补虚为主。

运用Apriori算法对高频药物进行关联规则分析，表4显示大黄、甘草支持度最高，为脓毒症AGI的

常用药对。现代药理研究证实大黄可改善胃肠动力，促进胃肠黏膜屏障修复，清除内毒素，抑制炎症反应[14]。甘草具有抗炎抗病毒、调节免疫、保护胃肠黏膜，降低COX-2活性等作用[15]。此外，人参、干姜的置信度最高，显示脓毒症AGI常用补虚药、温里药，符合古今用药规律，对临床选方用药有一定的启发和借鉴意义。

胃肠道被称为“机体应激时的器官之一”[16]，脓毒症胃肠功能损伤，肠内细菌及内毒素移位，导致多种炎症介质释放，促使SIRS发生，甚至诱发MODS，病情进展迅速，致死率高，预后差。文献数据库记载了大量中医药治疗脓毒症AGI的医案，本研究通过筛选已发表的中医药治疗脓毒症AGI的临床文献，并运用数据挖掘进行分析，发现脓毒症AGI的病机具有热结、血瘀、脾虚的特点，腹胀、排便不畅为常见症状，治疗上实证以清热泻下为法，虚则温中补虚。临床遣方用药时，脓毒症AGI初期以实证为主，常用药物如大黄、芒硝泻热通腑；中后期以虚实夹杂或虚证为主，治以补虚益气，辅以祛邪，可配以人参、白术、茯苓等甘平之品健脾和中；兼有血瘀者，酌加赤芍、当归活血通络；兼有热结者，酌加黄芩、黄连清热解毒；兼有气滞者，酌加厚朴、枳实消食导滞；兼有痰湿者，酌加半夏、陈皮化痰散结；兼有寒凝者，酌加干姜、附子温阳散寒。此外本研究具有一定的局限性，由于医疗数据具有多态性、海量性、不完整性、时间性及冗余性导致文献质量参差不齐，因而本研究结果有待大样本的临床调查研究，以更好地指导临床实践。

参 考 文 献

[1] Reintam A, Parm P, Kitus R, et al. Gastrointestinal failure score in critically ill patients: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2008, 12(4): R90.

[2] Blaser AR, Malbrain M, Starkopf J, et al. Castrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. Reconnendations of the ESICM Working Group on Abdminal Problems[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394.

[3] 吴国琳，余国友. 余国友主任医师论治急危重症并发胃肠功能衰竭经验[J]. 中国中医急症，2015，24(1)：85-87.

[4] 许敏怡，熊秀萍，沈瑜倩. 危重症患者胃肠功能障碍的中医证候学研究[J]. 中国中医急症，2015，24(1)：69-71.

[5] 季永欣，庄明东，吴昌安，等. 大承气汤对急危重症患者急性肠功能障碍的影响及TLR/MyD88/NF-κB-p65信号通路调控机制研究[J]. 中国中医急症，2019，28(12)：2156-2159.

[6] 刘锦，李慧慧，刘福生. 大黄附子汤治疗脓毒症胃肠功能障碍的疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国中医急症，2020，29(8)：1365-1369.

[7] 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.

[8] 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.

[9] 田兆华. 通腑攻下法对脓毒症合并急性胃肠损伤患者胃肠功能障碍影响[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(18)：1982-1986.

[10] 王珊珊，赵浩，孔立，等. 益气清热化湿法治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. 中国中医急症，2016，25(1)：20-21，105.

[11] 郭琪钰. 脓毒症胃肠功能障碍中医证候分布规律探讨[D]. 济南：山东中医药大学，2011.

[12] 高薇薇，阚建英，于乃浩，等. 中医药治疗脓毒症急性胃肠损伤的研究进展[J]. 湖南中医杂志，2019，35(5)：163-165.

[13] 左阿芳，夏国莲. 参苓白术散治疗老年脓毒症合并肠功能障碍患者的临床研究[J]. 中华全科医学，2019，17(2)：219-221，233.

[14] 周雯，万建国，邬叔兵，等. 大黄治疗脓毒症急性胃肠损伤的临床研究[J]. 江西医药，2021，56(2)：156-158.

[15] 李葆林，麻景梅，田宇柔，等. 甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药，2021，52(8)：2438-2448.

[16] Liu MC, Xie MG, Ma B, et al. Effect of da cheng qi decoction on the repair of the injured enteric nerve-interstiltial cells of cajal-smooth muscle cells network in multiple organ dysfunction syndrome[J]. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2014: 596723.

（收稿日期2022-01-13）

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·

活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的Meta分析*

江雨洁 张书萌 张梦雪 于子璇 刘 佳 李 杰△ 陈伶利△
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

中图分类号:R541.4 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0763-06
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.003

【摘要】 **目的** 评价活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的临床疗效。**方法** 检索万方数据库、中国生物医学数据库、中国知网、维普网、PubMed、Cochrane Library、Clinical trail关于活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的临床随机对照试验,检索年限为2016至2020年。采用Cochrane风险偏倚评估工具进行质量评价,使用Revman5.3软件对提取数据进行Meta分析。**结果** 按照相关标准共筛选出临床试验46项,纳入患者4 568例。活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛与对照组相比,临床疗效、心电图疗效、心绞痛持续时间、血脂、血液流变学的相关指标均优于对照组,差异具有显著的统计学意义($P<0.00001$),不良反应低于对照组($P<0.05$)。**结论** 活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛具有较高的安全性和稳定性。

【关键词】 不稳定型心绞痛 活血化瘀 Meta分析 血脂 血液流变学

Treatment of Unstable Angina by Quickening the Blood and Transforming Stasis: A Meta Analysis

Jiang Yujie, Zhang Shumeng, Zhang Mengxue, Yu Zixuan, Liu Jia, Li Jie, Chen Lingli. Hunan University of Chinese Medicine, Hunan, Changsha 410208, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To evaluate the clinic effect of unstable angina pectoris by quickening the blood and transforming stasis. **Methods**: The CNKI, VIP, Wanfang Data, CBM, PubMed, Cochorane Library, Clinical trail were searched. Randomized controlled trails of unstable angina pectoris patients were treated by quickening the blood and transforming stasis all included. The search period is from 2016 to 2020. According to inclusion and exclusion criteria when the literature were screened, using Cochrane risk bias assessment tool to evaluate the quality of included studies, then data were extracted and meta analysis was performed by using Revman5.3 software. **Results**: A total of 46 clinical trials were selected according to relevant criteria, including 4 568 patients. Compared with the control group, the relevant indicators of clinical efficacy, electrocardiogram efficacy, angina duration, blood lipids and hemorheology were better than those of the control group, with significant statistical differences ($P<0.00001$), and adverse reactions were lower than in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: The treatment of unstable angina by quickening the blood and transforming stasis has high safety and stability.

【**Key words**】 Unstable angina pectoris; Quickening the blood and transforming stasis; Meta analysis; Blood lipid; Hemorheology

不稳定型心绞痛是介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死及猝死之间的临床表现,其心绞痛发作频率更频繁及持续时间进行性延长,如果不能恰当及时地治疗,患者可能危及生命。目前,临床上治疗不稳定型心绞痛主要使用硝酸酯类、调脂等药物以抗凝、抗血小板聚集、调脂稳斑。但长期服用此类西药有一定的耐药性及不良反应。近几年中医使用活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的临床报道较多,但对其疗效及安全性缺乏系统评价。因此,本研究对近5年使用活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的文献进行Meta分析,对活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的安全性及有效性进行评估,以供临床参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:1)研究对象:不稳定型心绞痛患者;2)研究类型:临床随机对照试验;3)诊断标准:诊断符合国际心脏病学会和协会/WHO命名标准化专题组的联合报告关于不稳定型心绞痛的诊断标准[1]或中华医学会心血管病学分会制定的不稳定型心绞痛标准[2];4)干预措施:对照组使用常规西药治疗,治疗组在对照组

*基金项目:国家自然科学基金项目(81874375);湖南省自然科学基金(2020JJ4464);湖南省中医药科研计划重点项目(2021024);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0231);湖南中医药大学校级科研重点项目(2020XJJJ002)

△通信作者(电子邮箱:317768870@qq.com;28394325@qq.com)

的基础上加用活血化瘀法；5）结局指标：临床疗效、心电图疗效、心绞痛持续时间、血脂、血液流变学、不良反应。排除标准：1）非临床随机对照试验研究；2）对照组干预措施除西药常规还包含其他治疗的文献，治疗组干预措施除活血化瘀法还包含其他治疗的文献；3）治疗组/对照组样本例数<30例；4）重复发表的文献；5）无法获取全文的文献；6）无主要结局指标的文献。

1.2　检索策略

以“活血化瘀”“逐瘀”“通瘀”“活络”“通脉”“祛瘀”“不稳定型心绞痛”“临床”“随机”“对照”“quicken the blood and transform stasis”“quicken the collaterals”“removing blood stasis”“zhuyu”“huoluo”“quyu”“tongmai”“unstable angina pectoris”“randomized controlled”“randomized controlled trial”等为检索词，检索年限为2016年至2020年，在CNKI、万方数据库、维普网、CBM、Pubmed、Cochrane Library、Clinical trail进行检索。

1.3　研究质量评价

对纳入的随机对照试验按照Cochrane风险偏倚评估工具进行评估，并做出“低偏倚风险”“不清楚”“高偏倚风险”的判定。

1.4　统计学处理

本研究采用Revman5.3软件进行Meta分析。此次采纳的二分类变量用比值比（OR）进行分析，连续型变量采用均数差（MD）或标准均数差（SMD）进行分析。异质性检验主要采用Q统计量检验和I^2检验，当$P>0.1$，$I^2<50\%$说明同质性较好，采用固定效应模型（FEM），反之则说明异质性较大，采用随机效应模型（REM）。

2　结　果

2.1　文献检索结果

此次共检索出340篇文献，其中中文文献391篇，英文文献9篇，剔除重复文献129篇，阅读题目及摘要排除144篇，阅读全文排除67篇，最终纳入文献46篇，见图1。总共4 568例患者，其中对照组2 277例，治疗组2 291例，纳入文献的一般情况见表1。

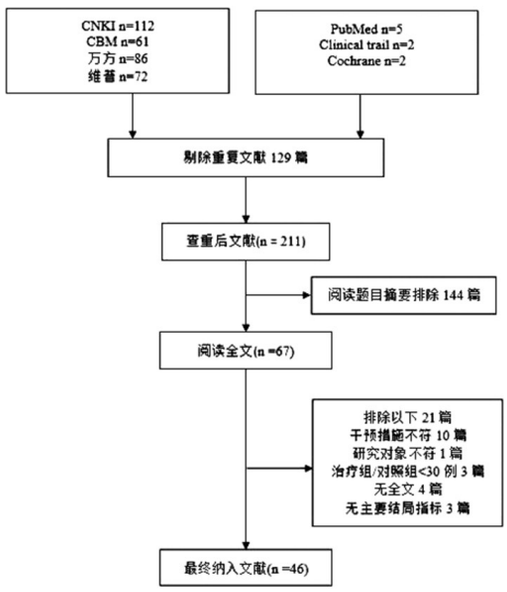


图1　文献筛选流程图

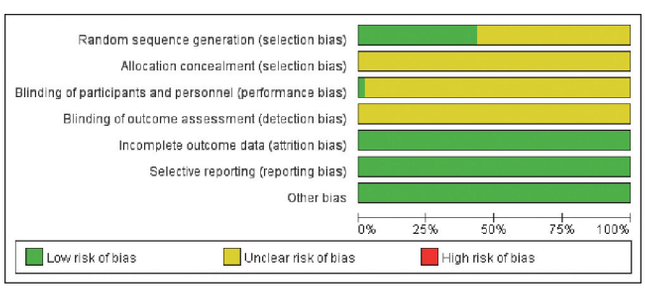


图2　风险偏倚评估图

2.2　纳入研究质量评价

纳入的46个研究按照Cochrane风险偏倚评估工具进行评价，其中19项[4,6,9,12,14,16,18-19,22,27,29,31-32,35-36,41,43,45,47]采用随机数字表进行随机分配，1项[44]采用计算机随机进行随机分配，其余均未描述具体的随机方法，1项[24]采用双盲，其他研究均未提及盲法的实施，所有研究均未提及是否分配隐藏，结局指标均未缺失，未见其他偏倚，见图2。

2.3　临床疗效

32项研究进行了临床疗效的分析，共3 499例患者。结果显示，异质性检验$P=0.98$，$I^2=0\%$，采用FEM，治疗组的临床疗效明显优于对照组，具有显著的统计学意义（OR=3.69，95%CI[2.97,4.59]，$P<0.00001$），见图3。

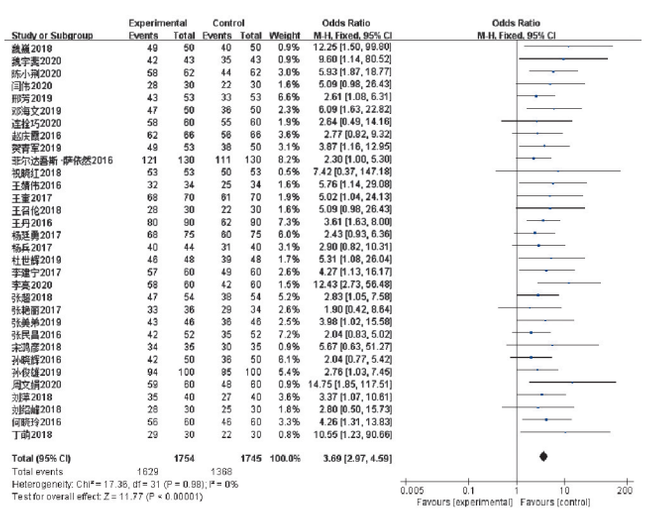


图3　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛临床疗效森林图

2.4　心电图疗效

10项研究进行了心电图疗效的分析，共888例患者。结果显示，异质性检验$P=0.95$，$I^2=0\%$，采用FEM，治疗组的心电图疗效明显优于对照组，具有显著

表1 纳入文献一般情况

纳入文献	样本量(T/C)	治疗方法(T/C)		疗程	结局指标
菲尔达吾斯·萨依然2016[3]	130/130	对照组+血栓通	阿托伐他汀	28 d	①③
魏巍2018[4]	50/50	对照组+参蛭通脉汤	消心痛	56 d	②③
闫伟2020[5]	30/30	对照组+丹参多酚酸盐	常规西药	14 d	③
冷玉杰2016[6]	40/40	对照组+丹参煎剂	常规西药	20 d	②③
何晓玲2016[7]	60/60	对照组+活血化瘀通络汤	常规西药	28 d	③⑤
刘小平2018[8]	30/30	对照组+活血通脉安神汤	常规西药	14 d	④
邢芳2019[9]	53/53	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	①③⑤
刘绍峰2018[10]	30/30	对照组+加减血府逐瘀汤	曲美他嗪	30 d	③
王召伦2018[11]	30/30	对照组+加减血府逐瘀汤	曲美他嗪	60 d	③⑤
邓海文2019[12]	50/50	对照组+加减血府逐瘀汤	曲美他嗪	10 d	①③
连拴巧2020[13]	60/60	对照组+加减血府逐瘀汤	曲美他嗪	30 d	③
丁萌2018[14]	30/30	对照组+加减血府逐瘀汤	曲美他嗪	28 d	③⑤
祝晓红2018[15]	53/53	对照组+破血逐瘀法	常规西药	14 d	③
莫入2017[16]	30/30	对照组+生蒲黄浸膏粉胶囊	常规西药	14 d	①④⑥
贺青军2019[17]	53/50	对照组+三七化瘀丸	常规西药	15 d	①③⑥
孙晓辉2016[18]	50/50	对照组+疏血通注射液	常规西药	14 d	①②③④
李亮2020[19]	60/60	对照组+通脉化瘀汤	常规西药	90 d	③
石佳彬2018[20]	34/34	对照组+通脉散瘀汤	常规西药	14 d	④
石佳彬2017[21]	34/34	对照组+通脉散瘀汤	常规西药	14 d	④
陈小荆2020[22]	62/62	对照组+通脉汤	常规西药	28 d	②③
陈彬涌2016[23]	41/36	对照组+通心活血汤	单硝酸异山梨酯	14 d	④
赵庆霞2016[24]	66/66	对照组+通脉颗粒	常规西药	28 d	①②③⑤⑥
刘萍2018[25]	40/40	对照组+血府逐瘀颗粒	常规西药	28 d	③⑦
杜世辉2019[26]	48/48	对照组+血府逐瘀颗粒	常规西药	15 d	③⑤
张艳丽2017[27]	36/34	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	56 d	③
王启孟2019[28]	45/45	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	70 d	②
周文娟2020[29]	60/60	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	①③
宋鸿彦2018[30]	35/35	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	14 d	②③⑤
李琦2018[31]	38/38	对照组+血府逐瘀汤合丹参多酚酸盐	常规西药	30 d	②⑤⑥
王奎2017[32]	70/70	对照组+血府逐瘀汤	曲美他嗪	28 d	③⑤
孙俊雄2019[33]	100/100	对照组+血府逐瘀汤	曲美他嗪	30 d	①③⑤⑥
李红超2016[34]	35/35	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	15 d	⑤
刘英2019[35]	35/35	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	②
靳德勇2019[36]	51/51	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	④⑤
张美弟2019[37]	46/46	对照组+血府逐瘀汤	曲美他嗪	28 d	③
王丹2016[38]	90/90	对照组+血府逐瘀汤合舒血宁注射液	常规西药	14 d	②③④
姬阵2016[39]	30/30	对照组+血府逐瘀汤合舒血宁注射液	常规西药	28 d	①
李建宁2017[40]	60/60	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	③
杨廷勇2017[41]	75/75	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	28 d	③⑥
魏宇斐2020[42]	43/43	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	60 d	③⑤
张民昌2016[43]	52/52	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	56 d	①③⑤
王阶2017[44]	40/40	西药常规+血塞通软胶囊	常规西药	28 d	①②
王婧伟2016[45]	34/34	对照组+血府逐瘀汤	常规西药	56 d	③
吴湘江2016[46]	54/54	对照组+血府逐瘀汤合丹参多酚酸盐注射液	常规西药	14 d	②③④
张超2018[47]	54/54	对照组+通络活血汤合银杏达莫注射液	常规西药	28 d	②③
杨兵2017[48]	44/40	对照组+柴陷丹参汤	常规西药	42 d	①③⑥

注:T为治疗组;C为对照组;①血脂;②血液流变学;③临床疗效;④心电图疗效;⑤心绞痛持续时间;⑥不良反应。

的统计学意义(OR=2.95,95%CI[2.07,4.22],$P<0.00001$),见图4。

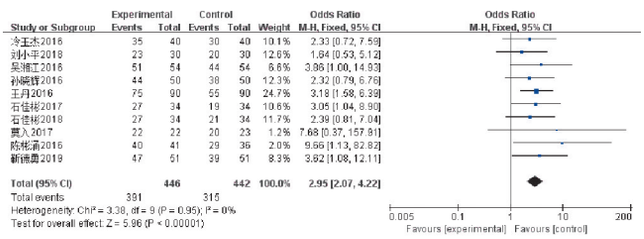


图4　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛心电图疗效森林图

2.5　心绞痛持续时间

14项研究进行了心绞痛持续时间的分析,共1 422例患者。结果显示,异质性检验$P<0.00001$,$I^2=96\%$,采用REM,治疗组心绞痛持续时间明显低于对照组,具有显著的统计学差异(SMD=−2.63,95%CI[−3.27,−1.98],$P<0.00001$),见图5。

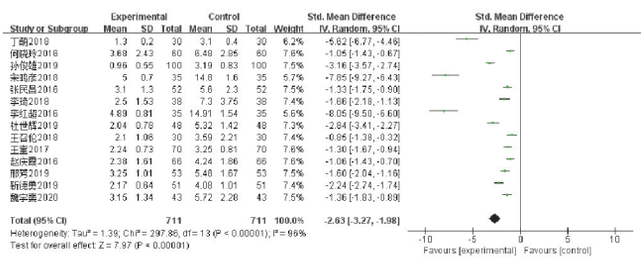


图5　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的心绞痛持续时间森林图

2.6　血脂

2.6.1　总胆固醇(TC)　12项研究进行了TC的分析,共1 406例患者。结果显示,异质性检验$P<0.00001$,$I^2=81\%$,采用REM,治疗组的TC比对照组明显偏低,具有显著的统计学意义(SMD=−0.85,95%CI[−1.11,−0.59],$P<0.00001$),见图6。

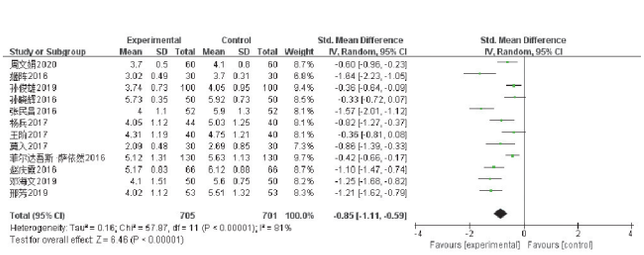


图6　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛TC森林图

2.6.2　甘油三酯(TAG)　12项研究进行了TAG的分析,共1 406例患者。结果显示,异质性检验$P<0.00001$,$I^2=94\%$,采用REM,治疗组的TAG比对照组明显偏低,具有显著的统计学意义(SMD=−1.16,95%CI[−1.63,−0.70],$P<0.00001$),见图7。

2.6.3　低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)　10项研究进行了LDL-C的分析,共1 199例患者。结果显示,异质性

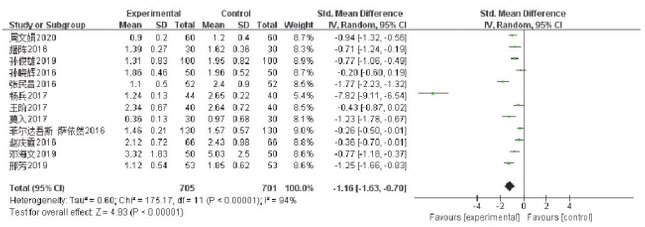


图7　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛TAG森林图

检验:$P<0.00001$,$I^2=91\%$,采用REM,治疗组的LDL-C比对照组明显偏低,具有显著的统计学意义(SMD=−1.11,95%CI[−1.52,−0.70],$P<0.00001$),见图8。

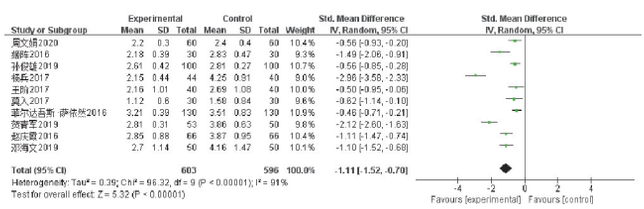


图8　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛LDL-C森林图

2.7　血液流变学

2.7.1　全血高切黏度　10项研究进行了全血高切黏度的分析,共1 046例患者。结果显示,异质性检验$P<0.00001$,$I^2=95\%$,采用REM,治疗组的全血高切黏度比对照组的明显偏低,具有显著的统计学意义(SMD=−1.91,95%CI[−2.57,−1.26],$P<0.00001$),见图9。

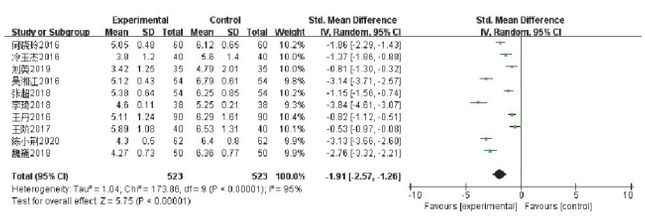


图9　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛全血高切黏度森林图

2.7.2　全血低切黏度　9项研究进行了全血低切黏度的分析,共976例患者。结果显示,异质性检验$P=0.04$,$I^2=50\%$,采用REM,治疗组的全血低切黏度比对照组的明显偏低,具有显著的统计学意义(MD=−2.39,95%CI[−2.74,−2.04],$P<0.00001$),见图10。

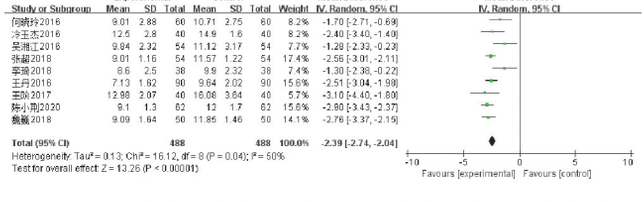


图10　活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛全血低切黏度森林图

2.8　不良反应

8项研究进行了不良反应的报道,共885例患者。

结果显示，异质性检验$P=0.20$，$I^2=29\%$，采用FEM，治疗组的不良反应低于对照组，具有统计学意义（OR=0.50，95%CI[0.29，0.87]，$P=0.01<0.05$），见图11。

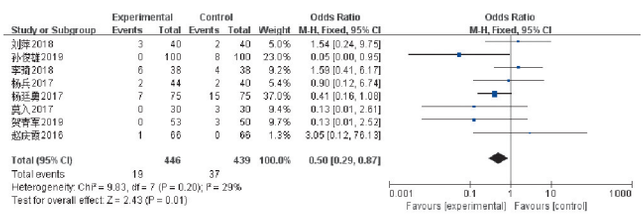


图11 不良反应森林图

2.9 漏斗图分析

运用Stata16.0软件绘制临床疗效、心电图疗效的漏斗图。临床疗效漏斗图显示有小部分不对称，Egger检测，$P=0.000<0.05$，有统计学意义，说明可能与发表偏倚有关，见图12。心电图疗效漏斗图显示基本对称，同法得到，$P=0.181>0.05$，无统计学意义，说明无相关发表偏倚，见图13。

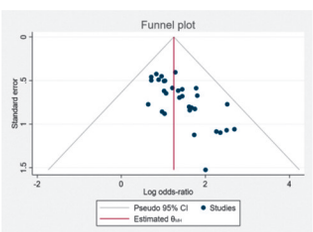


图12 临床疗效漏斗图

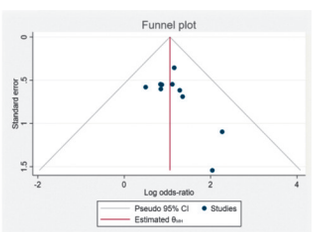


图13 心电图疗效漏斗图

3 讨 论

活血化瘀法是不稳定型心绞痛的治疗大法。现代许多药理研究表明，活血化瘀类单味药或复方所含的化学成分对不稳定型心绞痛发挥着重要的治疗作用。丹参中含有的丹参酮、丹酚酸等化学成分具有抗凝、抗血小板聚集、抗动脉粥样硬化、调血脂等作用；三七中所含有的三七苷类、三七素等化学成分具有抗血栓、抗缺血、调节血压等作用；桃红四物汤中所含的芳香酸、黄酮等多种成分具有改善微循环、抑制血小板聚集、抗炎等作用；血府逐瘀汤中所含有的阿魏酸、川芎苯肽类、赤芍总苷等化学成分具有改善血液流变学、降低血液黏度、调节血管生成、扩张血管、调节心肌酶、抗血小板聚集等作用。

有研究表明TC、TAG、LDL-C的变化是冠心病事件的独立预测因子，持续的血脂异常是冠心病事件的有力预测指标[49-50]，血液流变学异常与冠状动脉疾病的严重程度之间存在关联，使血液流变学正常化的治疗性干预措施可以降低冠状动脉疾病的发生率和进展。活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛能有效地改善血脂及血液流变学指标。

本次Meta分析结果表明，活血化瘀法治疗不稳定型心绞痛的临床疗效、心电图疗效、血脂及血液流变学指标均优于对照组，心绞痛持续时间、不良反应均低于对照组，具有较高的安全性与稳定性。本研究纳入的文献样本量较大，结局指标较为全面，但也存在纳入研究的方法质量学不高、缺乏英文文献、漏斗图不对称等不足。故此类研究需要有设计严格的、多中心、随机双盲对照试验，应客观、系统、全面评价临床疗效及其安全性，增加其真实有效性，为临床应用提供更好的参考。

参 考 文 献

[1] 徐济民. 缺血性心脏病诊断的命名及标准——国际心脏病学会和协会/世界卫生组织临床命名标准化专题组的联合报告[J]. 国外医学：心血管疾病分册，1979，6(6)：365-366.

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

[3] 菲尔达吾斯·萨依然. 阿托伐他汀联合血栓通治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 中国现代药物应用，2016，10(5)：123-124.

[4] 魏巍，李香甜，戚文超. 参蛭通脉汤对不稳定型心绞痛血液抗氧化能力和血管内皮细胞保护作用的研究[J]. 中医药信息，2018，35(6)：72-76.

[5] 闫伟. 丹参多酚酸盐治疗冠心病不稳定型心绞痛的效果观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8(4)：86，93.

[6] 冷玉杰. 丹参煎剂对冠心病心绞痛患者血液流变学指标的影响[J]. 吉林中医药，2016，36(3)：249-252.

[7] 何晓玲，何刚，刘傲霜，等. 活血化瘀通络汤对冠心病不稳定心绞痛患者C反应蛋白及血流动力学的影响[J]. 湖北中医药大学学报，2016，18(5)：41-43，44.

[8] 刘小平. 活血通脉安神汤治疗冠心病不稳定型心绞痛伴失眠的临床研究[D]. 沈阳：辽宁中医药大学，2019.

[9] 邢芳，李子卿，刘建华. 加减血府逐瘀汤辅助治疗不稳定型心绞痛的临床效果[J]. 中华心脏与心律电子杂志，2019，7(3)：144-146.

[10] 刘绍峰. 加减血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛临床分析[J]. 临床医药文献电子杂志，2018，5(18)：150-151.

[11] 王召伦. 加减血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛临床分析[J]. 西藏医药，2018，39(3)：129-131.

[12] 邓海文. 加减血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛临床效果分析[J]. 中外医疗，2019，38(13)：163-165.

[13] 连拴巧，王伟红. 加减血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛临床效果观察[J]. 母婴世界，2020，20(8)：115.

[14] 丁萌. 加减血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛效果评价[J]. 中西医结合心血管病杂志，2018，6(23)：182.

[15] 祝晓红. 破血逐瘀法治疗不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2018,18(69):189,193.
[16] 莫入. 蒲黄治疗不稳定型心绞痛心血瘀阻型患者的临床观察及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
[17] 贺青军,冯天福,胡智超,等. 三七化瘀丸对UAP病人血清hs-CRP、IL-6、LDL-C及颈动脉斑块的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(16):2499-2501.
[18] 孙晓辉. 疏血通注射液治疗冠心病不稳定型心绞痛[J]. 吉林中医药,2016,36(2):127-130.
[19] 李亮,王国蕾,黄积存. 通脉化瘀方治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国保健营养,2020,30(15):341.
[20] 石佳彬. 通脉散郁汤治疗不稳定型心绞痛(心血瘀阻型)伴抑郁状态的临床研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2018.
[21] 石佳彬,陈苏宁. 通脉散郁汤治疗不稳定性心绞痛合并抑郁焦虑临床观察[J]. 河北中医,2017,39(10):1481-1484.
[22] 陈小荆. 通脉汤联合阿司匹林、硝酸酯类药物治疗不稳定型心绞痛临床观察[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(14):123-125.
[23] 陈彬涌. 通心活血汤联合单硝酸异山梨酯治疗冠心病不稳定型心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志,2016,32(5):454-455.
[24] 赵庆霞,张秀梅,纪征,等. 辛伐他汀联合通脉颗粒治疗不稳定型心绞痛的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(8):690-692.
[25] 刘萍,刘骊. 血府逐瘀颗粒联合美托洛尔治疗中青年不稳定型心绞痛的疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(19):2845-2847.
[26] 杜世辉. 血府逐瘀颗粒治疗中青年不稳定型心绞痛效果及安全性分析[J]. 健康大视野,2019,27(2):55-56.
[27] 张艳丽. 血府逐瘀汤对不稳定型心绞痛患者血栓前状态的影响[J]. 新中医,2017,49(2):29-31.
[28] 王启孟,孙宁. 血府逐瘀汤对不稳定型心绞痛患者血栓前状态的影响观察[J]. 血栓与止血学,2019,25(4):590-591.
[29] 周文娟,罗兵. 血府逐瘀汤对冠心病不稳定型心绞痛患者血脂指标水平的影响[J]. 中国民康医学,2020,32(8):99-101.
[30] 宋鸿彦. 血府逐瘀汤加减方治疗冠心病不稳定型心绞痛的效果观察[J]. 当代医药论丛,2018,16(18):14-15.
[31] 李琦. 血府逐瘀汤加减联合丹参多酚酸盐静滴对不稳定型心绞痛患者症状改善及血液流变学的影响[J]. 医药论坛杂志,2018,39(4):133-135.
[32] 王奎. 血府逐瘀汤加减联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛[J]. 深圳中西医结合杂志,2017,27(22):26-27.
[33] 孙俊雄. 血府逐瘀汤加减联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛临床效果观察[J]. 临床合理用药杂志,2019,12(13):49-51.
[34] 李红超. 血府逐瘀汤加减治疗不稳定型心绞痛35例报告[J]. 深圳中西医结合杂志,2016,26(22):82-83.
[35] 刘英. 血府逐瘀汤加减治疗对冠心病不稳定型心绞痛患者症状改善情况的影响[J]. 云南中医中药杂志,2019,40(1):52-53.
[36] 靳德勇. 血府逐瘀汤联合大株红景天治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(6):9-10.
[37] 张美弟. 血府逐瘀汤联合曲美他嗪治疗冠心病不稳定型心绞痛的效果评价[J]. 中国冶金工业医学杂志,2019,36(6):715.
[38] 王丹,庞敏. 血府逐瘀汤联合舒血宁治疗冠心病不稳定型心绞痛90例[J]. 河南中医,2016,36(4):614-616.
[39] 姬阵. 血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛(心血瘀阻型)的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2016.
[40] 李建宁,张保侠,谢林爱. 血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛临床疗效及对血清Hs-CRP水平的影响[J]. 内蒙古中医药,2017,36(3):18-19.
[41] 杨廷勇,张静. 血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的疗效探讨[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(57):168,173.
[42] 魏宇斐,伯仲苑. 血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床分析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2020,8(6):157-158.
[43] 张民昌. 血府逐瘀汤治疗冠心病不稳定型心绞痛的临床研究[J]. 山西中医,2016,32(10):36-37.
[44] 王阶,滕菲,刘咏梅,等. 血塞通对冠心病不稳定型心绞痛血瘀证患者microRNA的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(19):11-16.
[45] 王婧伟. 用血府逐瘀汤治疗不稳定型心绞痛的临床效果分析[J]. 当代医药论丛,2016,14(19):60-61.
[46] 吴湘江. 中西医结合治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 光明中医,2016,31(9):1299-1301.
[47] 张超. 中西医结合治疗不稳定型心绞痛的临床效果及对炎性因子的影响[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(21):115-116.
[48] 杨兵. 中西医结合治疗冠心病不稳定型心绞痛临床观察[J]. 实用中医药杂志,2017,33(6):696-697.
[49] Nejat A, Mirbolouk M, Mohebi R, et al. Changes in lipid measures and incident coronaryheart disease: Tehran Lipid & Glucose Study[J]. Clin Biochem, 2014, 47(13-14): 1239-1244.
[50] Tanaka F, Makita S, Onoda T, et al. Predictive value of lipoprotein indices for residual risk of acute myocardial infarction and sudden death in men with low-density lipoprotein cholesterol levels <120 mg/dl[J]. Am J Cardiol, 2013, 112(8): 1063-1068.

(收稿日期2021-01-13)

·研究报告·

血府逐瘀汤对COPD模型小鼠炎症因子及TLR4/MyD88/NF-κB信号通路的影响*

王双乐 刘 欢 倪海滨△
(南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏省中医药研究院,江苏 南京210028)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0769-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.004

【摘要】 **目的** 运用分子生物技术探究血府逐瘀汤对慢性阻塞性肺疾病(COPD)模型小鼠炎症因子与TLR4/衔接蛋白髓样分化因子(MyD88)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路的作用。**方法** 香烟烟熏联合LPS滴鼻法制作COPD模型小鼠,血府逐瘀汤给药处理后,通过HE染色法镜下比较各组小鼠肺组织病理改变;ELISA检测小鼠血清中炎症因子肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素-17(IL-17)水平;免疫组化检测小鼠肺组织TLR4、MyD88、NF-κB蛋白水平。**结果** 镜下HE染色可见血府逐瘀汤不同剂量组小鼠小气道、肺泡、血管的病理改变及炎性细胞的聚集均有不同程度地减轻。血府逐瘀汤各剂量组小鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17的含量较模型组明显下降($P<0.05$)。免疫组化观察到血府逐瘀汤各剂量组小鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达较模型组更低($P<0.05$)。**结论** 血府逐瘀汤可以减少COPD小鼠血清中炎症因子TNF-α、IL-1β、IL-8、IL-17的水平,其机制可能是通过调控TLR4/MyD88/NF-κB信号通路,实现对COPD的治疗作用。

【关键词】 慢性阻塞性肺疾病 血府逐瘀汤 炎症因子 TLR4/MyD88/NF-κB 小鼠

Effects of *Xuefu Zhuyu Decoction* on Inflammatory Factors and TLR4/MyD88/NF-κB Signaling Pathway in COPD Model Mice

Wang Shuangle, Liu Huan, Ni Haibin. The Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province Academy of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210028, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the effects of different concentrations of *Xuefu Zhuyu Decoction* on inflammatory factors and TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway by molecular biological technology in COPD model mice. **Methods**: COPD model mice were created by cigarette fumigation combined with LPS nasal drops. After administration of *Xuefu Zhuyu Decoction*, pathological changes of lung tissues in each group were compared under the microscope by HE staining. The levels of inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-17 in serum of mice were detected by ELISA. The protein levels of TLR4, MyD88 and NF-κB in lung tissues of mice were detected by immunohistochemistry. **Results**: The pathological changes of small airways, alveoli and blood vessels and the aggregation of inflammatory cells in different concentrations of *Xuefu Zhuyu Decoction* were reduced at HE staining under microscope. Compared with the model group, the contents of TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 and IL-17 in serum of *Xuefu Zhuyu Decoction* dosage groups were significantly decreased with statistical significance ($P<0.05$). The expression of TLR4, MyD88 and NF-κB protein in lung tissue of mice in *Xuefu Zhuyu Decoction* groups were lower than that in the model group by immunohistochemistry ($P<0.05$). **Conclusion**: *Xuefu Zhuyu Decoction* can reduce the levels of inflammatory cytokines TNF-α, IL-1β, IL-8 and IL-17 in the serum of COPD mice, and the mechanism may be through the regulation of TLR4/ MyD88/NF-κB signaling pathway, which can realize the therapeutic effect on COPD.

【**Key words**】 COPD; *Xuefu Zhuyu Decoction*; Inflammatory factor; TLR4/MyD88/NF-κB; Mice

慢性阻塞性肺疾病(COPD)是临床常见的肺部咳喘疾病,每年在世界范围内导致300多万人的死亡[1],目前COPD的治疗目标是减少、减轻症状,提高运动耐量,并减少恶化的风险[2]。血府逐瘀汤是中医活血化瘀代表方,有活血化瘀、行气止痛之效,在治疗COPD方面有其独特功效[3]。研究表明血府逐瘀汤在一定程度上能够抑制COPD患者血清中肿瘤坏死因子-α

*基金项目:国家自然科学基金项目(81673932)
△通信作者(电子邮箱:nhb_2002@126.com)

(TNF-α)、白细胞介素-8(IL-8)以及核转录因子-κB(NF-κB)等细胞因子的表达[4],但具体作用机制尚不明确。炎症反应是COPD的重要发病机制,研究表明TLR4/衔接蛋白髓样分化因子(MyD88)/NF-κB信号通路参与COPD气道炎症发生[5],血府逐瘀汤是否参与及如何参与此通路控制COPD炎症反应尚不明确,本研究通过小鼠动物实验探讨血府逐瘀汤对COPD相关炎症因子及通路蛋白表达的影响。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　SPF级健康雄性C57BL6小鼠60只,体质量20~25 g,购自常州卡文斯实验动物有限公司,合格证编号:201720637,许可证编号:SYXK(苏)2016-0018。适应性饲养7 d。实验设计通过江苏省中医药研究院医学实验动物伦理委员会审议同意并批准。

1.2　*试剂与仪器*　血府逐瘀汤水煎剂:当归9 g,生地黄9 g,红花9 g,赤芍6 g,桃仁12 g,川芎6 g,枳壳6 g,柴胡3 g,桔梗5 g,牛膝10 g,甘草3 g。统一由江苏省中医药研究院中药房提供,由本研究院膏方室熬制,以上中药饮片加水分别制成1.56、0.78、0.39 g/mL 3种浓度的药液,灌胃所用药液需以此浓度当日配制并使用。脂多糖(索莱宝生物科技有限公司ABS38214368),红梅牌香烟[红塔烟草(集团)责任有限公司生产,货号6901028317511],地塞米松磷酸钠注射液(山东鲁抗辰欣药业有限公司,货号X02743),戊巴比妥(国药集团化学试剂有限公司,货号X03461),4%多聚甲醛(国药集团化学试剂有限公司,货号V900894),苏木精(武汉百仟度生物科技有限公司,货号C00400),伊红(武汉百仟度生物科技有限公司,货号C00400),PBS磷酸缓冲液(麦克林生物科技有限公司,货号AR0030),Mouse IL-6 ELISA Kit(赛默飞世尔科技公司,货号ZC-32446),Mouse IL-8 ELISA Kit(赛默飞世尔科技公司,货号ZC-32449),Mouse TNF-αELISA Kit(赛默飞世尔科技公司,货号JM-03277H1),Mouse IL-1β ELISA Kit(赛默飞世尔科技公司,货号JM-03336H1),Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Interleukin 17 (IL-17)(赛默飞世尔科技公司,货号:ZC-32421),TLR4抗体(金唯智生物科技有限公司,货号AF7017),MYD88抗体(金唯智生物科技有限公司,货号AF4283),NF-κB抗体(金唯智生物科技有限公司,货号ABS131170)等。电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司PL-203],超声细胞粉碎机(宁波新芝生物JY92-Ⅱn),台式高速冷冻离心机(宁波新芝生物Neofuge 15R),全自动研磨仪(赛维尔生物KH-Ⅲ),自动洗板机(美国Rayto RT3100),酶标检测仪(美国BioTeK Epoch)等。

1.3　*模型制备*　本实验采用香烟联合LPS滴鼻法造模[6-7],将小鼠分别放置在50 cm×35 cm×50 cm的香烟熏箱中,每组10只小鼠,每次同时点燃10支香烟,30 min烟熏完毕后,将小鼠放回笼中继续正常喂养,每日烟熏2次,持续烟熏120 d。烟熏组小鼠分别于第1、30、60、90天予脂多糖LPS滴鼻,左手固定小鼠,右手持10 μL移液器,从鼻腔内滴入LPS 6 μL。

1.4　*分组与给药*　造模结束后分组:10只未进行烟熏的小鼠为空白组,采用尾巴染色标记法编号1~10,44只COPD模型小鼠根据体质量随机分组:模型组、阳性药物组、血府逐瘀汤高剂量组、血府逐瘀汤中剂量组、血府逐瘀汤低剂量组,模型组8只,其余各组9只小鼠,尾巴染色编号。血府逐瘀汤成人每日用量78 g,成人体质量按60 kg,人与小鼠之间给药倍数为9.1,算出小鼠正常给药剂量为11.8 g/(kg·d),中剂量组为23.6 g/(kg·d),高剂量组为47.2 g/(kg·d),制备不同质量浓度中药汤剂给药,从121 d起高剂量组、中剂量组、低剂量组小鼠按高、中、低给药剂量,采用灌胃方式,每日给药1次,持续给药30 d。阳性药物组予地塞米松腹腔注射,成人60 kg每日用量5 mg,小鼠按9.1倍换算为0.76 mg/(kg·d),从121 d起阳性药物组小鼠采用腹腔注射,每日给药1次。空白对照组、模型组小鼠灌胃等量0.9%氯化钠注射液。

1.5　*标本采集与检测*　给药结束后,称重并记录各组小鼠体质量,予戊巴比妥钠腹腔注射麻醉,眼球取血。打开小鼠颈前皮肤及胸腔,取双肺分别置于EP管中加入4%多聚甲醛固定,进行石蜡包埋、切片,左肺用于HE染色,右肺用于免疫组化。1)肺组织HE染色。将用多聚甲醛脱水后的左肺放入二甲苯中脱色,在石蜡中包埋过夜,切片厚度4 μm,放置在载玻片上,60 ℃烤箱中烘干。依次二甲苯、乙醇、蒸馏水充分浸洗5~10 min脱蜡。苏木精染色5 min,75%酒精、纯水冲洗,放到氨水中浸泡5~10 s,伊红染色5 min,依次放入95%乙醇、100%乙醇、二甲苯中各5 min。滴适量中性树胶,盖上盖玻片,烘干,显微镜下观察。2)血清炎症因子检测。将血液4 ℃环境中静置1 h,置于离心机离心,4 000 r/min,结束后取上清液,移液器移于EP管中,采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)、根据ELISA试剂盒说明检测小鼠血清中TNF-α、白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8、白细胞介素-17(IL-17)。3)免疫组化。将多聚甲醛中组织脱水后放入二甲苯中脱色,石蜡包埋,切片,烘干,依次二甲苯、乙醇、蒸馏水充分浸洗脱蜡。脱蜡后的切片加入枸橼酸修复液进行抗原修复,加入血清封闭,按照试剂盒中操作步骤,加入TLR4、Myd88、NF-κB一抗、二抗,室温下显色剂染色5 min,切片后镜下观察。

1.6　*统计学处理*　应用SPSS22.0统计软件。服从正态分布的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,方差齐者组间比较采用两独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;

方差不齐者采用t'检验。计数资料以例(%)表示，组间比较采用χ^2检验；等级资料采用Wilcoxon 秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组小鼠肺组织HE染色比较 空白组肺切片支气管、支气管形状规则，血管周围未见炎性细胞浸润，血管变形较少，肺泡明显扩张、塌陷、融合少见。模型组、阳性药物组、血府逐瘀汤各组小鼠肺切片，气管可见内皮损伤形态不规则，血管有轻度变形，血管平滑肌增厚、肺泡、血管周围中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞聚集较多，肺泡有融合、扩张、塌陷。阳性药物组及血府逐瘀汤低剂量组小鼠变化程度相似，居于空白组与模型组小鼠之间。与阳性药物组相比，血府逐瘀汤中、高剂量组小鼠小气道、肺泡、血管结构变化及炎性细胞浸润改变程度相对较轻。见图1。

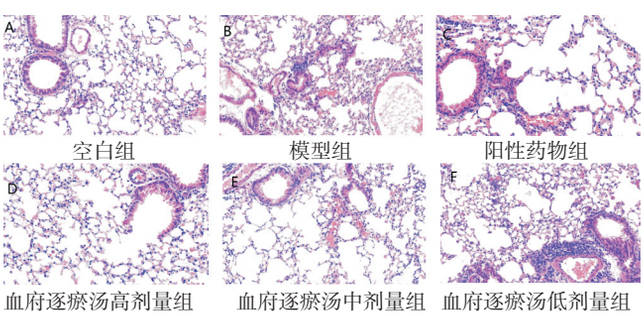


图1 各组小鼠肺组织形态比较(HE染色，100倍)

2.2 各组小鼠炎症因子水平比较 见表1。与空白组比较，其余各组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17含量均明显升高($P<0.05$)；与模型组比较，阳性药物组及血府逐瘀汤低、中、高剂量组小鼠肺血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17含量明显下降($P<0.05$)；与阳性药物组比较，血府逐瘀汤低剂量组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17表达水平相近($P>0.05$)，血府逐瘀汤中、高剂量组小鼠血清中TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17含量明显低于阳性药物组($P<0.05$)。

表1 各组小鼠血清中炎症因子表达水平比较(pg/mL，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6	IL-8	IL-17
空白组	10	37.77±9.85	25.56±7.48	18.66±5.62	15.26±5.39	52.67±10.88
模型组	8	183.18±11.58*	163.31±26.49*	130.40±9.81*	123.80±21.37*	217.47±22.67*
阳性药物组	9	119.70±11.32$^{*\#}$	111.44±12.34$^{*\#}$	94.15±13.27$^{*\#}$	86.64±9.59$^{*\#}$	136.83±12.13$^{*\#}$
血府逐瘀汤低剂量组	9	127.45±8.05$^{*\#}$	118.61±12.21$^{*\#}$	99.66±14.85$^{*\#}$	85.39±11.44$^{*\#}$	131.70±14.69$^{*\#}$
血府逐瘀汤中剂量组	9	93.54±9.30$^{*\#\triangle}$	86.62±12.37$^{*\#\triangle}$	70.92±10.94$^{*\#\triangle}$	63.83±7.92$^{*\#\triangle}$	102.77±11.61$^{*\#\triangle}$
血府逐瘀汤高剂量组	9	83.33±13.92$^{*\#\triangle}$	70.91±7.82$^{*\#\triangle}$	58.02±10.03$^{*\#\triangle}$	50.86±10.37$^{*\#\triangle}$	80.74±10.71$^{*\#\triangle}$

注：与空白组比较，$^{*}P<0.05$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$；与阳性药物组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 各组小鼠免疫组化比较 见表2，图2~图4。通过Image pro-plus6.0图像分析系统测量TLR4、MyD88、NF-κB免疫组化图片平均光密度值，进行TLR4、MyD88、NF-κB蛋白含量测定。结果显示，与空白组比较，其余各组肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB表达水平明显升高($P<0.05$)，而通过阳性药物、血府逐瘀汤干预之后，小鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB表达水平均出现明显下降($P<0.05$)；与阳性药物组小鼠相比较，血府逐瘀汤中、高剂量组各组小鼠TLR4、MyD88、NF-κB表达水平更低($P<0.05$)。

表2 各组小鼠TLR4、MyD88、NF-κB表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	TLR4	MyD88	NF-κB
空白组	10	0.12±0.01	0.11±0.01	0.12±0.02
模型组	8	0.55±0.13*	0.44±0.09*	0.53±0.11*
阳性药物组	9	0.33±0.11$^{*\#}$	0.29±0.04$^{*\#}$	0.26±0.05$^{*\#}$
血府逐瘀汤低剂量组	9	0.38±0.10$^{*\#}$	0.35±0.09$^{*\#}$	0.32±0.07$^{*\#}$
血府逐瘀汤中剂量组	9	0.28±0.05$^{*\#\triangle}$	0.22±0.04$^{*\#\triangle}$	0.25±0.05$^{*\#\triangle}$
血府逐瘀汤高剂量组	9	0.18±0.03$^{*\#\triangle}$	0.19±0.03$^{*\#\triangle}$	0.21±0.04$^{*\#\triangle}$

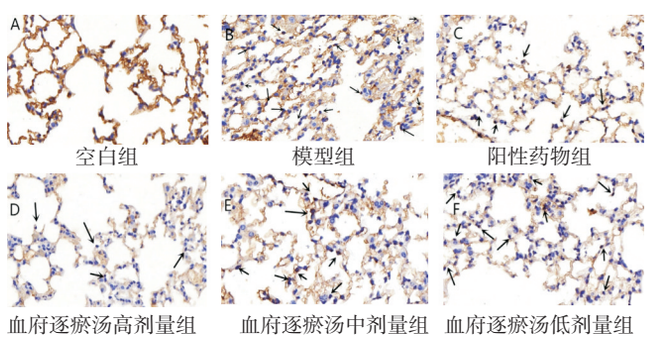


图2 各组小鼠TLR4免疫组化(200倍)

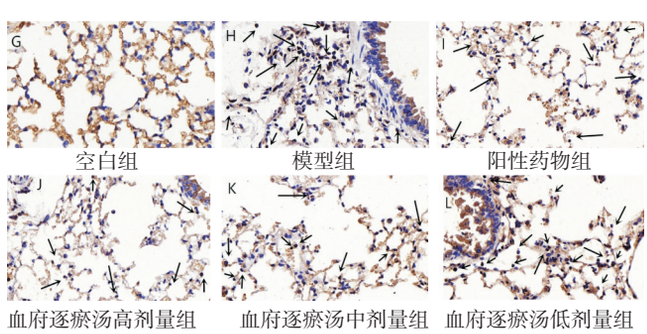


图3 各组小鼠MYD88免疫组化(200倍)

3 讨 论

随着生态环境破坏、空气质量的恶化及吸烟人群的增加，COPD的发病率有着逐渐增高的趋势，COPD的防治工作存在诸多难题。COPD在中医上被认为是“肺胀”，肺胀反复发作、日久迁延不愈、气虚造成无力行血，血行缓慢，久之则成血瘀。最早在《灵枢·刺节真邪篇》中提到“宗气不下，脉中之血，凝而留止”。巢元

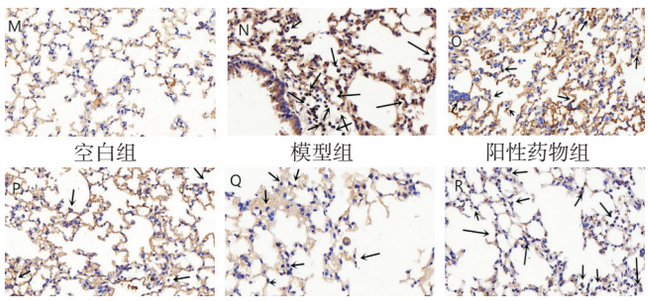


图4　各组小鼠NF-κB免疫组化(200倍)

方明确指出“诸痰者,皆由血脉壅塞,饮水积聚而不消除,故成痰也”,意为痰液的产生乃血脉不畅、饮入体内的水积聚津液不畅所形成[8]。后世认为痰瘀伏肺是COPD发病的夙根,既是COPD发病因素,也是其病理产物。临床研究表明血府逐瘀汤能够在一定程度上抑制COPD患者血清中IL-8、TNF-α以及NF-κB等细胞因子的表达,这可能与血府逐瘀汤中多种药物的抗炎及免疫调节作用相关[4]。

本课题组通过香烟烟熏联合LPS滴鼻成功构建了COPD小鼠模型[9],通过观察小鼠肺组织HE染色切片,可以看到与空白对照组相比,COPD小鼠气道的变形、肺泡的融合、塌陷、扩张,肺血管平滑肌增生及中性粒细胞聚集等现象明显增加。通过设置血府逐瘀汤3组不同的给药剂量,以地塞米松为阳性药物对照,30 d的给药后,发现与不干预的模型组相比,阳性药物组及血府逐瘀汤3组的肺组织镜下HE染色病理改变有不同程度减轻,炎症因子表达明显下降。免疫组化可以看到,与模型组小鼠相比,血府逐瘀汤各组小鼠肺组织中TLR4、MyD88、NF-κB蛋白表达下降明显,尤其是血府逐瘀汤高剂量组,蛋白表达优于阳性药物组。

TLR4/MyD88/NF-κB信号通路参与COPD气道炎症发生[10],Toll样受体(TLRs)是一组模式识别受体,参与机体的先天免疫系统,它可以识别病原体相关分子模式(PAMPS)[11]。TLR4是TLRs中一种重要的识别受体,有证据证明多种PAMPS可以刺激TIR4[12]。TLR4是LPS的一个重要的传感器,在识别LPS等PAMPS后,TLR4受体开始募集,并通过相关衔接蛋白传递给下游信号[13]。MyD88是一种常见的衔接蛋白[14],可以激活下游的核因子NF-κB。NF-κB是负责调节先天性和适应性免疫应答的主要转录因子,控制着炎症因子的释放[15-16]。

综合实验结果,COPD炎症反应与TLR4、MyD88、NF-κB等蛋白的高表达相关,血府逐瘀汤可能通过调节TLR4/MyD88/NF-κB信号通路减少了TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-8、IL-17等炎症因子的释放,参与了COPD炎症反应的控制。

参 考 文 献

[1] KF Rabe, Watz H. Chronic obstructive pulmonary disease[J]. Lancet, 2017, 389(10082): 1931-1940.
[2] SP Duffy, Criner GJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evaluation and Management[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(3): 453-461.
[3] 张健. 血府逐瘀汤对慢性阻塞性肺疾病急性发作期患者血液流变学及肺功能的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(3): 469-470.
[4] 钱钧, 李树雯, 包婷, 等. 血府逐瘀汤对AECOPD患者血清细胞因子的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(5): 418-419.
[5] L Zuo, Lucas K, Fortuna CA, et al. Molecular regulation of Toll-like receptors in asthma and COPD[J]. Front Physiol, 2015, 6: 312.
[6] 唐卓然. 益气活血消癥方干预COPD模型大鼠血管重塑及调控TLR4/NF-κB信号通路研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.
[7] 陈茜, 陈瑞. 香烟烟雾诱导小鼠COPD模型B细胞免疫与气流受限的研究[J]. 岭南急诊医学杂志, 2021, 26(3): 229-232.
[8] 张永生, 柴欣楼, 王琦. 慢性阻塞性肺疾病肺络微型癥瘕理论构建及其治疗思路[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1870-1872.
[9] 王玮, 王琦, 张永生, 等. 香烟联合脂多糖建立慢性阻塞性肺疾病大鼠模型[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 3866-3871.
[10] Z Wu, Tan B, Zhang H, et al. Effects of sodium houttuyfonate on pulmonary inflammation in COPD model rats[J]. Inflammation, 2017, 40(6): 2109-2017.
[11] T Kawai, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors[J]. Nat Immunol, 2010, 11(5): 373-384.
[12] JC Rassa, Meyers JL, Zhang Y, et al. Murine retroviruses activate B cells via interaction with toll-like receptor 4[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2002, 99(4): 2281-2286.
[13] Poltorak A, He X, Smirnova I, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene[J]. Science, 1998, 282(5396): 2085-2088.
[14] F Di Padova, Quesniaux VFJ, Ryffel B. MyD88 as a therapeutic target for inflammatory lung diseases[J]. Expert opinion on therapeutic targets, 2018, 22(5): 401-408.
[15] J Yuan, Liu R, Ma Y, et al. Curcumin attenuates airway inflammation and airway remolding by inhibiting NF-κB signaling and COX-2 in cigarette smoke-induced COPD mice[J]. Inflammation, 2018, 4(5): 1804-1814.
[16] Schuliga M. NF-kappaB signaling in chronic inflammatory airway disease[J]. Biomolecules, 2015, 5(3): 1266-1283.

(收稿日期2021-08-07)

·研究报告·

柴胡皂苷B2对LPS诱导的脓毒症肺损伤氧化应激和炎性反应的影响研究*

余莉萍[1] 余淑菁[2] 李旭成[1] 崔金涛[1] 陆佳鑫[2]
(1.湖北省武汉市中医医院,湖北 武汉 430000;2.湖北省武汉市优抚医院,湖北 武汉 430000)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0773-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.005

【摘要】 **目的** 探讨柴胡皂苷B2对脂多糖(LPS)诱导的脓毒症肺损伤氧化应激和炎性反应的影响。**方法** 将50只SD大鼠分为空白对照组、模型组和柴胡皂苷B2低、中、高剂量组。空白对照组大鼠腹腔内注射等体积生理盐水;模型组大鼠腹腔注射10 mg/kg的LPS;柴胡皂苷B2低剂量组、中剂量组、高剂量组大鼠腹腔注射10 mg/kg的LPS后,分别注射5、10、20 mg/kg的柴胡皂苷。末次给药24 h后,麻醉处死大鼠,检测肺组织湿干比;TUNEL染色检测肺组织细胞凋亡;Western blotting检测肺组织B淋巴细胞瘤(Bcl-2)、Bcl-2同源二聚体X蛋白(Bax)、p53蛋白表达;酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清内超氧化物歧化酶(SOD)活性、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性、丙二醛(MDA)含量、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)含量。**结果** 与空白对照组相比,模型组内肺组织湿干比、细胞凋亡率、Bax、p53蛋白表达、MDA含量、TNF-α、IL-1β、IL-6含量明显升高,Bcl-2蛋白表达、SOD活性、GSH-Px活性明显降低。与模型组相比,低剂量组、中剂量组、高剂量组内肺组织湿干比、细胞凋亡率、Bax、p53蛋白、MDA、TNF-α、IL-1β、IL-6明显降低,Bcl-2蛋白、SOD活性、GSH-Px活性明显升高。**结论** 柴胡皂苷B2能减轻LPS诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠氧化应激和炎性反应,并减少细胞的凋亡。

【关键词】 脓毒症肺损伤 柴胡皂苷B2 LPS 氧化应激 炎性反应 大鼠

Study of Saikosaponin B2 on Oxidative Stress and Inflammatory Response in Septic Lung Injury Induced by LPS *Yu Liping, Yu Shujing, Li Xucheng, Cui Jintao, Lu Jiaxin. Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei, Wuhan* 430000, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the effect of saikosaponin B2 on oxidative stress and inflammatory response in septic lung injury induced by lipopolysaccharide(LPS). **Methods**: A total of 50 SD rats were divided into five groups, i.e., the control group, the model group, the low-dose group, the middle-dose group, and the high-dose group. The control group was intraperitoneally injected with an equal volume of normal saline; the model group was injected intraperitoneally with 10 mg/kg of LPS; after intraperitoneal injection of 10 mg/kg of LPS in the low-dose group, middle-dose group and high-dose group, saikosaponin B2 were injected with low, medium and high doses of 5, 10, and 20 mg/kg. At 24 hours after the last administration, the rats were anesthetized and the lung tissue wet-to-dry ratio was detected; TUNEL staining was used to detect lung tissue cell apoptosis; Western blotting were used to detect lung tissue Bcl-2, Bax, and p53 protein expression; ELISA were used to detect serum SOD activity and GSH-Px activity, MDA content, TNF-α, IL-1β, IL-6 content. **Results**: Compared with the control group, the lung tissue wet-to-dry ratio, apoptosis rate, Bax, p53 protein expression, MDA content, TNF-α, IL-1β, IL-6 content were significantly increased in the model group, the levels of Bcl-2 protein expression, SOD activity, and GSH-Px activity were significantly reduced. Compared with the model group, lung tissue wet-to-dry ratio, apoptosis rate, Bax, p53 protein expression, MDA content, TNF-α in the low-dose, middle-dose, and high-dose groups, IL-1β, IL-6 content were significantly reduced, the levels of Bcl-2 protein expression, SOD activity, and GSH-Px activity were significantly increased. **Conclusion**: Saikosaponin B2 can alleviate the oxidative stress and inflammatory response of LPS-induced acute lung injury rats with sepsis and reduce cell apoptosis.

【**Key words**】 Septic lung injury; Saikosaponin B2; LPS; Oxidative stress; inflammatory response; Rats

*基金项目:国家中医药管理局资助项目(国中医药人教函【2019】41号);湖北省卫生健康委员会资助项目(ZY2019M048)

脓毒症是由于感染导致机体反应异常引发的全身炎性反应综合征，发病过程迅速，于2017年被世界卫生组织列为全球卫生重点防治疾病[1]。脓毒症能引发机体内多种器官的感染，如肺损伤、脑膜炎、胆管炎等，其中肺损伤是常见的并发症，且脓毒症急性肺损伤具有较高发病率、病死率，尽管脓毒症急性肺损伤的相关研究已有所进展，但是病死率仍高达30%左右[2-3]。脂多糖（LPS）是细菌外膜的关键成分，也是诱发多种疾病的致病因素，常用来构建脓毒症急性肺损伤模型[4]。柴胡皂苷B2是从中药柴胡内提取的活性成分，现代药理实验证明具有抗炎、抗氧化、保护肝脏等多种药理活性[5]。有研究结果显示，柴胡皂苷B2能够减轻LPS/氨基半乳糖诱导急性肝损伤小鼠的氧化应激和炎性损伤，改善肝脏的能量代谢[6]，但是对LPS诱导的脓毒症急性肺损伤的研究尚不明确。本研究采用LPS诱导建立脓毒症急性肺损伤模型，观察柴胡皂苷B2对LPS诱导的脓毒症急性肺损伤氧化应激损伤和炎性反应的影响。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　实验清洁级SD大鼠50只，雌性各半，体质量（200±20）g，8周龄，购买中国食品药品检定研究院，许可证号为：SCXK（京）2012-0068。大鼠饲养于无病原菌的环境内，温度为22~25 ℃，湿度为50%~65%。

1.2　*试剂与仪器*　LPS购于美国Sigma公司；柴胡皂苷B2购于成都曼思特生物公司，纯度>99%；TUNEL试剂盒、BCA试剂盒、显色剂购于碧云天生物；B淋巴细胞瘤（Bcl-2）抗体、Bcl-2同源二聚体X蛋白（Bax）抗体、p53抗体、β-actin抗体、辣根过氧化物酶标记的二抗购于美国Abcam公司；超氧化物歧化酶（SOD）试剂盒、谷胱甘肽过氧化物酶（GSH-Px）试剂盒、丙二醛（MDA）试剂盒购于南京建成生物研究所；肿瘤坏死因子-α（TNF-α）试剂盒、白细胞介素-1β（IL-1β）试剂盒、白细胞介素-6（IL-6）试剂盒购于Diaclone公司。

1.3　*造模与分组*　将大鼠随机分为5组，每组10只，分别为空白对照组、模型组和柴胡皂苷B2低、中、高剂量组。除空白对照组外，其余大鼠腹腔注射10 mg/kg的LPS建立急性肺损伤模型。

1.4　*给药方法*　造模6 h后，柴胡皂苷B2低剂量组、中剂量组、高剂量组分别腹腔注射柴胡皂苷B2药液5、10、20 mg/kg；空白对照组和模型组注射2 mL的生理盐水。连续给药7 d后，采用戊巴比妥钠麻醉处死大鼠。

1.5　*标本采集与检测*　1）肺组织湿干比。处死大鼠后，取出右叶肺组织，使用滤纸擦拭干净水分，然后称重。随后置于70 ℃烘箱内24 h称取质量，用于测定肺组织湿干比。肺组织湿干比=（湿重-干重）/干重×100%。2）TUNEL染色检测肺组织细胞凋亡。收集大鼠部分左叶肺组织，经过石蜡包埋制成切片后，加入乙醇、二甲苯清洗，室温下加入20 μg/mL蛋白酶K反应15 min，PBS清洗，加入内源过氧化氢酶灭活5 min，利用PBS清洗，加入Tunel试剂，加入DAB显色液孵育10 min，利用乙醇、二甲苯脱水，用中性树胶封片后，在光学显微镜下观察Tunel染色情况，然后计算细胞凋亡率。3）Western blotting检测肺组织Bcl-2、Bax、p53蛋白表达。收集各组部分左叶大鼠肺组织，加入蛋白裂解液进行裂解，然后提取各组的总蛋白，利用BCA试剂盒检测定量蛋白浓度。然后将蛋白煮沸5 min，取35 μg上样蛋白，用8%的分离胶和4%的浓缩胶处理蛋白样品，蛋白样品转膜，封闭在5%脱脂奶粉内60 min，加入Bcl-2、Bax、p53、β-actin抗体，4 ℃孵育过夜，次日加入辣根过氧化物酶标记的二抗，室温孵育60 min，加入显色剂用于显色、显影。使用Quantity One软件分析蛋白表达量。4）ELISA检测血清SOD活性、GSH-Px活性、MDA、TNF-α、IL-1β、IL-6含量。处死大鼠后，收集肺组织周围血清5 mL，4 ℃下2 000 r/min离心10 min，离心半径为3 cm，并收集各组的上清液，然后按照ELISA试剂盒说明书步骤，检测各组SOD活性、GSH-Px活性、MDA、TNF-α、IL-1β、IL-6含量。

1.6　*统计学处理*　应用SPSS21.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，多组间比较用单因素方差分析，组内间比较用LSD法比较。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　*各组大鼠肺组织湿干比及细胞凋亡率的比较*　见表1。与空白对照组相比，模型组内肺组织湿干比及细胞凋亡率显著增高（$P<0.05$）；与模型组相比，柴胡皂苷B2低剂量组、中剂量组、高剂量组内肺组织湿干比及细胞凋亡率显著降低（$P<0.05$）；与柴胡皂苷B2低剂量组相比，柴胡皂苷B2中剂量组、高剂量组内肺组织湿干比及细胞凋亡率显著降低（$P<0.05$）；与柴胡皂苷B2中剂量组相比，柴胡皂苷B2高剂量组内肺组织湿干比及细胞凋亡率显著降低（$P<0.05$）。

表1　各组大鼠肺组织湿干比及细胞凋亡率比较（%，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	肺组织湿干比	细胞凋亡率
空白对照组	10	12.30±1.93	7.21±0.67
模型组	10	31.18±3.14*	32.46±3.43*
柴胡皂苷B2低剂量组	10	27.10±2.47$^{\#}$	26.78±2.72$^{\#}$
柴胡皂苷B2中剂量组	10	23.39±1.88$^{\#\triangle}$	20.33±2.18$^{\#\triangle}$
柴胡皂苷B2高剂量组	10	16.71±1.49$^{\#\triangle\&}$	12.21±1.42$^{\#\triangle\&}$

注：与空白对照组比较，$^{*}P<0.05$；与模型组比较，$^{\#}P<0.05$；与柴胡皂苷B2低剂量组比较，$^{\triangle}P<0.05$；与柴胡皂苷B2中剂量组比较，$^{\&}P<0.05$。下同。

2.2 各组大鼠肺组织细胞凋亡相关蛋白表达的比较 见图1，表2。与空白对照组相比，模型组内Bax、p53蛋白表达显著增加（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达显著降低（$P<0.05$）。与模型组相比，柴胡皂苷B2低剂量组、中剂量组、高剂量组内Bax、p53蛋白表达显著降低（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达显著增加（$P<0.05$）。与柴胡皂苷B2低剂量组相比，柴胡皂苷B2中剂量组、高剂量组内Bax、p53蛋白表达显著降低（P<0.05），Bcl-2蛋白表达显著增加（$P<0.05$）。与柴胡皂苷B2中剂量组相比，柴胡皂苷B2高剂量组内Bax、p53蛋白表达显著降低（$P<0.05$），Bcl-2蛋白表达显著增加（$P<0.05$）。

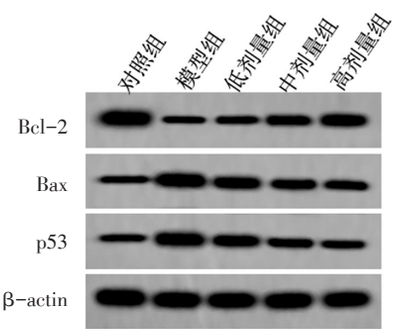


图1 各组肺细胞凋亡相关蛋白表达

表2 各组大鼠肺组织凋亡相关蛋白表达比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	Bcl-2	Bax	p53
空白对照组	10	0.67±0.06	0.26±0.02	0.27±0.03
模型组	10	0.31±0.03*	0.73±0.05*	0.68±0.06*
柴胡皂苷B2低剂量组	10	0.39±0.04#	0.59±0.04#	0.56±0.05#
柴胡皂苷B2中剂量组	10	0.46±0.04#△	0.46±0.04#△	0.47±0.04#△
柴胡皂苷B2高剂量组	10	0.55±0.04#△&	0.37±0.03#△&	0.35±0.03#△&

2.3 各组大鼠血清内氧化应激水平的比较 见表3。与空白对照组相比，模型组内SOD活性、GSH-Px活性显著降低（$P<0.05$），MDA含量显著增加（$P<0.05$）。与模型组相比，柴胡皂苷B2低剂量组、中剂量组、高剂量组内SOD活性、GSH-Px活性显著增加（$P<0.05$），MDA含量显著降低（$P<0.05$）。与柴胡皂苷B2低剂量组相比，柴胡皂苷B2中剂量组、高剂量组内SOD活性、GSH-Px活性显著增加（$P<0.05$），MDA含量显著降低（$P<0.05$）。与柴胡皂苷B2中剂量组相比，柴胡皂苷B2高剂量组内SOD活性、GSH-Px活性显著增加（$P<0.05$），MDA含量显著降低（$P<0.05$）。

表3 各组大鼠SOD活性、GSH-Px活性、MDA含量比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	SOD（U/L）	GSH-Px（U/L）	MDA（μmol/L）
空白对照组	10	131.23±12.09	87.31±6.60	2.40±0.44
模型组	10	67.29±5.42*	35.43±3.19*	8.44±0.89*
柴胡皂苷B2低剂量组	10	75.78±6.78#	43.52±4.06#	6.92±0.53#
柴胡皂苷B2中剂量组	10	92.32±8.52#△	55.43±3.81#△	5.29±0.41#△
柴胡皂苷B2高剂量组	10	117.91±10.38#△&	72.84±6.47#△&	3.67±0.22#△&

2.4 各组大鼠血清内炎性因子水平的比较 见表4。与空白对照组相比，模型组内TNF-α、IL-1β、IL-6显著增加（$P<0.05$）；与模型组相比，低剂量组、中剂量组、高剂量组内TNF-α、IL-1β、IL-6显著降低（$P<0.05$）；与柴胡皂苷B2低剂量组相比，柴胡皂苷B2中剂量组、高剂量组内TNF-α、IL-1β、IL-6显著降低（$P<0.05$）；与柴胡皂苷B2中剂量组相比，柴胡皂苷B2高剂量组内TNF-α、IL-1β、IL-6显著降低（$P<0.05$）。

表4 各组大鼠TNF-α、IL-1β、IL-6水平比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	TNF-α	IL-1β	IL-6
空白对照组	10	85.38±7.21	65.83±4.52	52.67±4.50
模型组	10	215.89±18.40*	149.33±14.17*	125.16±11.44*
柴胡皂苷B2低剂量组	10	177.45±15.32#	115.30±10.38#	105.27±9.20#
柴胡皂苷B2中剂量组	10	134.22±11.48#△	95.31±8.72#△	88.47±7.22#△
柴胡皂苷B2高剂量组	10	95.43±8.17#△&	74.81±6.78#△&	63.78±5.70#△&

3 讨 论

脓毒症急性肺损伤是多种因素导致的肺脏功能异常，使肺表面的活性物质降低，出现水肿、肺膨胀不全等表现[7]。目前，关于急性肺损伤的诊断方法和治疗方法相对较少，本研究通过采用LPS诱导建立脓毒症急性肺损伤动物模型，观察脓毒症急性肺损伤的发病机制。已有研究报道，LPS诱导建立急性肺损伤模型后，能改变肺组织湿干比，炎性因子TNF-α、IL-1β和IL-6等过度释放，增加活性氧产生和降低抗氧化物酶活性，导致肺组织产生损伤[8-9]。SOD、GSH-Px属于抗氧化物酶，具清除机体内氧自由基的能力，可以反映氧化应激损伤程度[10]。MDA是一种脂质过氧化物，其含量的高低能够反映氧化损伤的程度[11]。本研究结果显示，模型组内大鼠肺组织湿干比增加，细胞凋亡率上升，凋亡相关蛋白Bax、p53蛋白表达上调，Bcl-2蛋白表达下调，SOD活性、GSH-Px活性降低，MDA含量明显增加，炎性因子TNF-α、IL-1β、IL-6分泌明显增加，这说明本研究用LPS诱导建立的脓毒症急性肺损伤大鼠模型构建成功。

柴胡化学成分较为复杂，有皂苷类、挥发油类、多糖类和黄酮类等，其中皂苷类化合物据今已被报道的有100多种[12]。皂苷A和D是最早从柴胡内提出分离的，皂苷B2是齐墩果二烯型衍生物，现代药理实验证明，柴胡皂苷具有多种药理活性，如抗炎、抗氧化、抗凋亡、保肝、调节免疫等[13-14]。有研究结果显示，柴胡皂苷对大鼠肺组织具有保护用，能降低肺组织细胞凋亡数目，抑制IL-6、TNF-α和iNOS含量，减轻大鼠肺组织炎性浸润和纤维化程度[15]。高子涵等[16]研究结果发

现，柴胡皂苷B2能够降低过氧化氢诱导的肝癌细胞凋亡，降低Bax蛋白表达，增加Bcl-2蛋白表达，提高肝癌细胞的抗凋亡能力。吕行直等[17]研究结果显示，柴胡皂苷B2可以降低四氯化碳诱导小鼠急性肝损伤血清内MDA含量，增加SOD活性，提高机体的抗氧化能力。以上说明柴胡皂苷具有良好的抗氧化、抗炎和抗凋亡能力，但是关于柴胡皂苷B2对急性肺损伤的研究尚不清楚。本研究发现，给予注射不同剂量的柴胡皂苷B2后，能降低LPS诱导的脓毒症急性肺损伤大鼠肺组织湿干比，减少细胞凋亡率，下调Bax、p53蛋白表达，上调Bcl-2蛋白表达，促进SOD活性、GSH-Px活性，降低MDA含量，抑制炎性因子TNF-α、IL-1β、IL-6分泌，说明柴胡皂苷B2能减轻LPS诱导的脓毒症急性肺损伤。

综上所述，柴胡皂苷B2对脓毒症急性肺损伤具有保护作用，能减轻其氧化应激和炎性反应，减少细胞凋亡，但具体研究机制需要进一步探究。

参 考 文 献

[1] Cecconi M, Evans L, Levy M, et al. Sepsis and septic shock[J]. Lancet, 2018, 392(10): 75-87.

[2] Kumar V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and sepsis-associated acute lung injury[J]. Front Immunol, 2020, 11: 1722.

[3] 张志雄，姜南，赵忠岩，等. 脓毒症所致急性肾损伤的发病机制研究进展[J]. 中国实验诊断学，2019，23(10)：1853-1857.

[4] Tomita K, Saito Y, Suzuki T, et al. Vascular endothelial growth factor contributes to lung vascular hyperpermeability in sepsis-associated acute lung injury[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2020, 393(12): 2365-2374.

[5] 廖渝，王海艳，LIU Mei. HPLC-CAD法测定不同产地柴胡中柴胡皂苷a、b_2、d含有量分析[J]. 四川中医，2020，38(1)：62-66.

[6] 有曼，李瑞芳，高子涵，等. 柴胡皂苷b_2对LPS/GalN诱导的小鼠急性肝损伤炎症和能量代谢的影响[J]. 中国中药杂志，2019，44(14)：2966-2971.

[7] Matthay MA, Arabi YM, Siegel ER, et al. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(12): 2136-2152.

[8] Cai XD, Chen YF, Xie XN, et al. Astaxanthin prevents against lipopolysaccharide- induced acute lung injury and sepsis via inhibiting activation of MAPK/NF-κB[J]. Am J Transl Res, 2019, 11(3): 1884-1894.

[9] 华俊萍，王宋平. 欧前胡素对小鼠急性肺损伤的影响及其机制研究[J]. 中国现代医学杂志，2020，30(13)：11-18.

[10] Liu XC, Sun TC, Li HY, et al. Antioxidative effect of melatonin on cryopreserved ovarian tissue in mice[J]. Cryobiology, 2020, 96: 99-105.

[11] 张杰，叶慧芳，单艳华. 硫化氢对脂多糖诱发的大鼠急性肺损伤肺组织中细胞凋亡及SOD、MDA水平的影响[J]. 实用预防医学，2018，25(6)：753-756.

[12] 颜美玲，杨柳，侯阿娇，等. 柴胡化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2018，35(5)：103-109.

[13] 邓平，张国松，罗晓健，等. HPLC法同时测定北柴胡中柴胡皂苷a、b_2、c、d、f的含量[J]. 江西中医学院学报，2013，25(4)：46-49.

[14] 余刘勤，贾爱梅，宋永砚. 柴胡皂苷抗炎、抗氧化和降脂研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2020，28(1)：87-92.

[15] 赵琼，刘恒军. 柴胡皂苷D对克雷伯杆菌肺炎大鼠肺组织损伤和纤维化及免疫功能的调节作用[J]. 沈阳药科大学学报，2019，36(9)：823-829.

[16] 高子涵，王红伟，吕行直，等. 柴胡皂苷b2通过抑制线粒体凋亡通路减轻过氧化氢诱导的L-02细胞损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2018，32(7)：543-549.

[17] 吕行直，李瑞芳，高子涵，等. 柴胡皂苷-b2抑制内质网应激信号通路减轻四氯化碳致小鼠急性肝损伤[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2019，33(2)：109-115.

（收稿日期2021-06-15）

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·

柚皮苷对重症急性胰腺炎大鼠的疗效及Notch信号通路的影响研究*

赵 伟 程玉婷 周海东 张中琳△
(上海市第十人民医院,上海 200443)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0777-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.006

【摘要】 **目的** 探讨柚皮苷对重症急性胰腺炎(SAP)大鼠的治疗作用及Notch信号通路的影响。**方法** 建立SAP大鼠模型,将建模成功的SD大鼠随机分为模型组、阳性对照组(乌司他丁,2×10^4 U/kg)和柚皮苷低(25 mg/kg)、中(50 mg/kg)、高(100 mg/kg)剂量组,每组16只;另外取16只大鼠仅上腹正中出切开腹部后缝合伤口设为假手术组;阳性对照组、柚皮苷低、中、高剂量组大鼠均于术后1 h开始腹腔注射相应药物,模型组和假手术组腹腔注射等量生理盐水,每天给药1次。48 h后,检测大鼠血清淀粉酶、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)水平,苏木素-伊红染色观察大鼠胰腺组织病理变化,蛋白免疫印迹法检测大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平。**结果** 假手术组大鼠胰腺组织细胞结构完整、未见异常;模型组大鼠胰腺组织细胞结构紊乱,边界模糊并伴有淋巴细胞浸润,部分区域有出血;柚皮苷和乌司他丁治疗后,病理改变较模型组缓解,其中阳性对照组和柚皮苷高剂量组最为明显。与假手术组比较,模型组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、IL-6、胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平显著升高($P<0.05$);与模型组比较,柚皮苷低、中、高剂量组血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、IL-6、胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平依次降低($P<0.05$);柚皮苷高剂量组与阳性对照组上述指标无显著性差异($P>0.05$)。**结论** 柚皮苷对SAP大鼠具有一定的治疗作用,其机制可能是柚皮苷通过靶向Notch信号通路,抑制SAP大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达,减轻全身炎症反应,扭转SAP导致的大鼠胰腺损伤。

【关键词】 重症急性胰腺炎 柚皮苷 炎症反应 Notch信号通路 大鼠

Therapeutic Effect of Naringin on Severe Acute Pancreatitis in Rats and Its Effect on Notch Signaling Pathway *Zhao Wei, Cheng Yuting, Zhou Haidong, Zhang Zhonglin. Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai* 200443, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To investigate the therapeutic effect of naringin on severe acute pancreatitis (SAP) rats and the effect of Notch signaling pathway. **Methods**: The SAP rat model was established, and the successfully modeled SD rats were randomly divided into model group, positive control group (ulinastatin, 2×10^4 U/kg), naringin low (25 mg/kg), medium (50 mg/kg) and high (100 mg/kg) dose groups, with 16 rats in each group; 16 rats were set as sham operation group after incision of the abdomen and suture of the wound. The rats in the positive control group, naringin low, medium and high dose groups were intraperitoneally injected with corresponding drugs 1 hour after operation; the rats in the model group and sham operation group were intraperitoneally injected with the same amount of normal saline, once a day. After 48 hours, the level of serum amylase and tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) were detected, the pathological changes of rat pancreatic tissue were observed by hematoxylin eosin staining, and the expression levels of Notch1, DSL and CSL proteins in rat pancreatic tissue were detected by western blotting. **Results**: In the sham operation group, the pancreatic tissue and cells were intact without abnormalities; in the model group, the structure of pancreatic tissue cells was disordered, the boundary was fuzzy, accompanied by lymphocyte infiltration, and bleeding in some areas; after naringin and ulinastatin treatment, the pathological changes were alleviated compared with the model group, and the positive control group and naringin high-dose group were the most obvious. Compared with the sham operation group, the expression levels of serum amylase, TNF-α, IL-1β, IL-6, pancreatic tissue Notch1, DSL and CSL protein in

*基金项目:上海市科学技术委员会科研计划项目(20401931204)
△通信作者(电子邮箱:517592181@qq.com)

the model group were significantly higher ($P<0.05$); compared with the model group, the expression levels of serum amylase, TNF-α, IL-1β, IL-6, pancreatic tissue Notch1, DSL and CSL protein in naringin low, medium and high dose groups were decreased in turn ($P<0.05$); there was no significant difference in the above indexes between the naringin high dose group and the positive control group ($P>0.05$). **Conclusion**: Naringin has a certain therapeutic effect on rats with SAP. The mechanism may be that naringin inhibits the expression of Notch1, DSL and CSL proteins in pancreatic tissue of rats with SAP by targeting Notch signaling pathway, alleviates systemic inflammatory response and reverses pancreatic injury in rats with SAP.

【Key words】 Severe acute pancreatitis; Naringin; Inflammatory reaction; Notch signaling pathway; Rats

重症急性胰腺炎(SAP)是一种急腹症,常伴有多系统、多器官功能损害或衰竭[1]。SAP的发病和发展特点是变化迅速,病情复杂,治疗困难[2]。研究表明,急性胰腺炎的特征是间质水肿、腺泡细胞空泡化[3]。约25%的急性胰腺炎患者会发展为SAP,死亡率约为22.7%[4]。这种疾病的发病机制仍不完全清楚。Notch信号通路是一种高度保守的分子细胞信号通路,由Notch受体(1,2,3,4型)、Notch配体(DSL蛋白)和细胞内效应分子CSL蛋白(DNA结合蛋白)组成,其表达水平与多种细胞生物学效应密切相关,并且参与机体血管的生成[5]。孔令宇等[6]研究发现,抑制Notch信号的激活,可减少急性胰腺炎小鼠胰腺组织胰腺腺泡细胞的坏死,减少炎症反应。Notch信号通路与机体免疫系统密切相关,有研究表明,Notch1的表达水平与淋巴细胞发育相关,从而影响机体炎症因子水平的变化[7]。柚皮苷属于双氢黄酮类化合物,其主要成分为葡萄糖、鼠李糖和柚配质,具有防治心血管疾病、抗过敏、抗炎等功效[8]。王婷婷等[9]研究表明,柚皮苷可通过抑制细胞焦亡来减轻心肌缺血/再灌注损伤大鼠心肌细胞损伤及炎症反应。但柚皮苷对SAP是否有治疗作用尚未有报道。因此,本研究通过建立SAP大鼠模型,探讨柚皮苷对SAP大鼠及Notch信号通路的影响,为治疗SAP的潜在药物和治疗靶点的开发提供基础。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　12周龄SPF级SD大鼠(雌雄各半),购自北京富龙腾飞实验动物研究院有限公司[动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0047],体质量220~240 g,所有大鼠均饲养于SPF级动物房,室温20~25 ℃,湿度40%~60%,光照昼夜交替(12 h/12 h),自由饮水饮食。本研究已通过医院伦理委员会批准。

1.2　*实验药物*　柚皮苷(河南莱尔茵生物科技有限公司,原料药,纯度99.95%,批号10387-19-4,将柚皮苷用生理盐水溶解成质量浓度为2.5、5、10 mg/mL的混悬液);注射用乌司他丁(广东天普生化医药股份有限公司,规格:5万单位,批号20200405)。

1.3　*试剂与仪器*　牛磺胆酸钠(北京汤普森生物科技有限公司,批号205-479-4);淀粉酶检测试剂盒、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)酶联免疫吸附试剂盒、苏木素-伊红(HE)染色液(波音特生物科技南京有限公司,批号BYT-30477、BYT-2917、BYT-2903、BYT-30172、BYT-1055);Notch1、DSL、CSL和β-actin单克隆抗体、兔抗鼠二抗(上海沪震生物科技有限公司,批号HZ-11357R、HZ-1047R、HZ-11859R、HZ-0146K、HZ-0174L)。酶标仪(上海科华生物工程股份有限公司,型号ST-360)。显微镜(日本尼康公司,型号ECLIPSE Si)。化学发光成像系统(北京托摩根生物科技有限公司,型号MG1500)。

1.4　*分组与造模*　各组大鼠在禁食、禁水12 h后,参照文献[10]的方法,腹腔注射3%戊巴比妥钠麻醉,上腹正中出切开腹部,暴露胰胆管,血管夹夹闭肝门部位胰胆管,经十二指肠刺入胰胆管,夹闭胆总管末端,注射1 mL/kg浓度为5%的牛磺胆酸钠,观察15~25 min,当胰腺颜色变为暗红,伴有肿大和出血时,表示SAP建模成功[10]。建模成功后,将大鼠伤口缝合。将建模成功的80只大鼠采用随机数字表法分为模型组、阳性对照组(乌司他丁2×10^4 U/kg)[11]和柚皮苷低(25 mg/kg)、中(50 mg/kg)、高(100 mg/kg)剂量组[12],每组16只。另外取16只大鼠仅上腹正中出切开腹部后缝合伤口设为假手术组。

1.5　*给药方法*　各组大鼠均于术后1 h开始给药,阳性对照组大鼠腹腔注射2×10^4 U/kg乌司他丁,柚皮苷低、中、高剂量组大鼠分别腹腔注射25、50、100 mg/kg柚皮苷,模型组和假手术组腹腔注射等量生理盐水,各组大鼠注射体积均是10 mL/kg,每天给药1次。

1.6　*标本采集与检测*　1)血清淀粉酶和炎症因子水平。48 h后于大鼠心脏采集血液3 mL,4℃ 2 500 r/min离心15 min,分离血清,检测血清淀粉酶、TNF-α、IL-1β、IL-6水平。2)胰腺病理组织。采用1%戊巴比妥钠腹腔注射麻醉大鼠,解剖取胰腺组织,采用生理盐水清洗组织表面血渍,然后放于甲醛溶液中固定48 h,最后制作HE染色切片并在显微镜下观察组织结构变化情况。3)胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平。取0.5 g大鼠胰腺组织放入玻璃研磨器中,加入1 mL放射免疫沉淀裂解缓冲液充分研磨,离心提取蛋白上清液,调节蛋白浓度使其为3 μg/mL,每孔上样量为10 μL后进行电泳,将凝胶上的蛋白转移至硝化纤维素膜,5%

脱脂奶粉溶液对硝化纤维素膜封闭2 h后，加入特异性抗体Notch1、DSL、CSL和β-actin一抗1∶2 000稀释，孵育12 h(4℃)，然后加入二抗(1∶3 000)孵育2 h，最后使用显影剂在凝胶成像系统上显影。

1.7 统计学处理 应用SPSS23.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，多组间采用单因素方差分析比较，多重比较采用SNK-q检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠血清淀粉酶水平与炎症因子水平比较 见表1。与假手术组比较，模型组血清淀粉酶水平显著升高($P<0.05$)；与模型组比较，柚皮苷低、中、高剂量组血清淀粉酶水平依次降低($P<0.05$)；柚皮苷高剂量组与阳性对照组血清淀粉酶水平无明显差异($P>0.05$)。与假手术组比较，模型组血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平显著升高($P<0.05$)；与模型组比较，柚皮苷低、中、高剂量组血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平依次降低($P<0.05$)；柚皮苷高剂量组与阳性对照组比较，血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平无显著差异($P>0.05$)。

表1 各组大鼠血清淀粉酶及炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	血清淀粉酶(U/L)	TNF-α(pg/mL)	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
假手术组	16	1 307.62±173.14	19.15±2.17	21.77±3.08	24.97±3.19
模型组	16	7 712.38±846.24*	57.12±6.52*	59.11±6.29*	42.73±5.07*
阳性对照组	16	3 126.77±397.88$^{\diamond}$	26.17±3.05$^{\diamond}$	29.03±3.21$^{\diamond}$	31.11±3.54$^{\diamond}$
柚皮苷低剂量组	16	6 072.84±703.52$^{\diamond\triangle}$	46.54±5.06$^{\diamond\triangle}$	47.42±5.17$^{\diamond\triangle}$	39.05±4.57$^{\diamond\triangle}$
柚皮苷中剂量组	16	4 542.77±521.19$^{\diamond\triangle\#}$	35.14±4.07$^{\diamond\triangle\#}$	38.52±4.94$^{\diamond\triangle\#}$	35.92±3.91$^{\diamond\triangle\#}$
柚皮苷高剂量组	16	3 149.16±405.75$^{\diamond\#\square}$	26.25±3.13$^{\diamond\#\square}$	29.18±3.38$^{\diamond\#\square}$	31.28±3.58$^{\diamond\#\square}$

注：与假手术组比较，$^{*}P<0.05$；与模型组比较，$^{\diamond}P<0.05$；与阳性对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$；与柚皮苷低剂量组比较，$^{\#}P<0.05$；与柚皮苷中剂量组比较，$^{\square}P<0.05$。下同。

2.2 各组大鼠胰腺组织病理结构比较 见图1。假手术组大鼠胰腺组织细胞结构完整、未见异常。模型组大鼠胰腺组织细胞结构紊乱，边界模糊并伴有淋巴细胞浸润，部分区域有出血。柚皮苷和乌司他丁治疗后，病理改变较模型组缓解，其中阳性对照组和柚皮苷高剂量组最为明显。

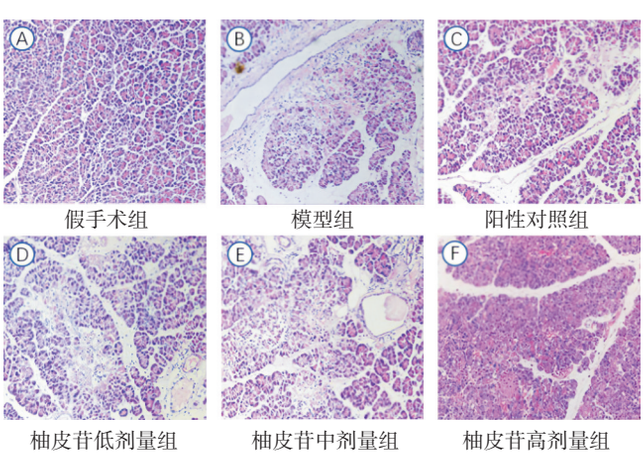
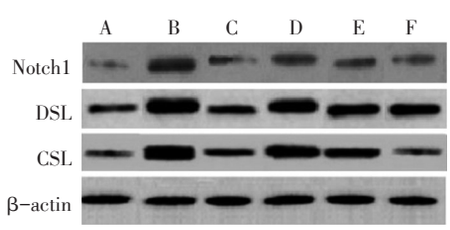


图1 各组大鼠胰腺组织病理图(HE染色，200倍)

2.3 各组大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平比较 见表2，图2。与假手术组比较，模型组胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平显著升高($P<0.05$)；与模型组比较，柚皮苷低、中、高剂量组胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平依次降低($P<0.05$)；柚皮苷高剂量组与阳性对照组胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平无显著差异($P>0.05$)。

表2 各组大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Notch1 /β-actin	DSL/β-actin	CSL/β-actin
假手术组	16	0.25±0.04	0.61±0.09	0.59±0.08
模型组	16	1.73±0.26*	2.08±0.31*	1.52±0.22*
阳性对照组	16	0.54±0.07$^{\diamond}$	0.74±0.12$^{\diamond}$	0.78±0.13$^{\diamond}$
柚皮苷低剂量组	16	1.17±0.19$^{\diamond\triangle}$	1.70±0.24$^{\diamond\triangle}$	1.19±0.20$^{\diamond\triangle}$
柚皮苷中剂量组	16	0.84±0.14$^{\diamond\triangle\#}$	1.09±0.17$^{\diamond\triangle\#}$	0.97±0.16$^{\diamond\triangle\#}$
柚皮苷高剂量组	16	0.57±0.08$^{\diamond\#\square}$	0.77±0.13$^{\diamond\#\square}$	0.75±0.12$^{\diamond\#\square}$



A：假手术组；B：模型组；C：阳性对照组；D：柚皮苷低剂量组；E：柚皮苷中剂量组；F：柚皮苷高剂量组

图2 各组大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白印迹图

3 讨 论

SAP可引起多器官功能发生障碍，当疾病进一步发展时，可导致器官功能发生衰竭，甚至死亡[13]。Aghdassi等[14]研究显示，腺泡细胞蛋白酶的激活会对胰腺组织造成直接损伤，引起急性炎症反应。此外胰腺组织中的中性粒细胞多型体和巨噬细胞浸润胰腺，释放自身的蛋白酶、自由基和细胞因子，进一步激活胰腺外的中性粒细胞多型体和巨噬细胞，释放更多的炎症介质，导致全身炎症反应综合征和器官损伤[2]。因此，探索SAP发生后，保护胰腺免受过激的炎症反应引起的全身损伤，是本文致力研究的一个方向。本研究旨在探讨柚皮苷在SAP中的免疫调节作用，这可能对治疗SAP具有较高的价值。本研究在SAP大鼠模型中，观察到大鼠胰腺形态和功能的致命损伤，表现为胰腺组织细胞结构紊乱，边界模糊并伴有淋巴细胞浸润，部分区域有出血，血清淀粉酶显著上升；柚皮苷给药以后，发现柚皮苷各组以剂量依赖的方式逆转改变。表明柚皮苷可减轻机体免疫损伤引起的胰腺功能障碍。

已有研究证实，柚皮苷具有抗炎作用，一定剂量下的柚皮苷可显著减轻脂多糖诱导的HaCaT细胞炎症反应[15]。TNF-α、IL-1β和IL-6等炎症因子与胰腺的受损程度密切相关[16]。本研究发现，在SAP大鼠模型中，血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平均显著增加，炎症因子的过表达导致机体发生自身免疫性损伤。柚皮苷给药后，血清TNF-α、IL-1β和IL-6水平均下调，且柚皮苷剂量越高，血清炎症因子水平越低。表明SAP可引起机体免疫损伤，柚皮苷可调节机体免疫系统，提高机体免疫力，降低过强炎症反应对机体的损伤。

目前已有研究证实Notch信号通路相关蛋白具有免疫调节作用，Notch1、DSL和CSL蛋白是关键的免疫调节蛋白，其表达量的改变与机体T、B淋巴细胞的发育密切相关，同时也可以影响相关炎症因子的分泌[17]。Notch信号通路与人类某些重要疾病（例如肝癌）的发病进程具有强烈的关联性[18]。鉴于它的重要性，目前靶向Notch信号的药物研发成为众多疾病治疗的研究热点。姚弘毅等[19]研究显示，羟基红花黄色素A能抑制Notch信号通路，从而降低骨性关节炎大鼠血清及滑膜中TNF-α、IL-1β、IL-6水平，减轻软骨损伤。本研究结果显示，SAP大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白呈高表达，进行柚皮苷给药以后，柚皮苷呈剂量依赖性地抑制SAP大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白的表达，这与降低免疫应激反应，减轻大鼠免疫损伤密切相关。

综上所述，柚皮苷对SAP大鼠具有一定的治疗作用，其机制可能是柚皮苷通过靶向Notch信号通路，抑制SAP大鼠胰腺组织Notch1、DSL和CSL蛋白的表达，降低机体炎症反应，减轻大鼠胰腺损伤，Notch可能成为临床上SAP治疗的潜在靶点。

参 考 文 献

[1] 徐若欣，黄坚. 分子标志物在急性重症胰腺炎临床应用新进展[J]. 中华急诊医学杂志，2021，30(6)：782-784.

[2] Yuan X，Luo C，Wu J，et al. Abdominal paracentesis drainage attenuates intestinal mucosal barrier damage through macrophage polarization in severe acute pancreatitis[J]. Exp Biol Med，2021，246(18)：2029-2038.

[3] Fujiwara J，Matsumoto S，Sekine M，et al. C-reactive protein predicts the development of walled-off necrosis in patients with severe acute pancreatitis[J]. JGH Open，2021，5(8)：907-914.

[4] 赵永生，李欣欣，孔令雪，等. 老年重症急性胰腺炎患者死亡风险分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志，2021，20(6)：406-409.

[5] 杨娟，许小凡，段丽芳，等. Notch信号通路在胰腺炎症及肿瘤进展中的作用[J]. 解放军医学杂志，2020，45(2)：219-223.

[6] 孔令宇，席錾，杨亚勤，等. 地塞米松对小鼠急性胰腺炎胰腺组织中Notch信号及凋亡相关基因表达的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学，2019，24(2)：134-139.

[7] Choi BY，Choi Y，Park JS，et al. Inhibition of Notch1 induces population and suppressive activity of regulatory T cell in inflammatory arthritis[J]. Theranostics，2018，8(17)：4795-4804.

[8] 徐坤勇，杜茂波，郭建忠，等. 柚皮苷制剂研究进展[J]. 中国医药导报，2020，17(16)：58-61.

[9] 王婷婷，张健，张再媛，等. 柚皮苷抑制大鼠心肌缺血/再灌注损伤诱导的细胞焦亡[J]. 中国病理生理杂志，2021，37(6)：1019-1026.

[10] 唐义爽，周秉舵，孔婧，等. 大承气汤对重症急性胰腺炎大鼠肠屏障及肠淋巴组织炎症因子的影响[J]. 中国中西医结合杂志，2021，41(2)：218-223.

[11] 江勇，朱大侠，刘礼剑. 白术多糖通过调控TLR4/NF-κB信号通路对重症急性胰腺炎大鼠肠黏膜免疫屏障的影响[J]. 中成药，2021，43(3)：624-629.

[12] 龙江宜，陈健民，廖苑君，等. 柚皮苷改善CCL2所致大鼠学习记忆障碍及其机制[J]. 中国药理学通报，2020，36(3)：372-379.

[13] Garg PK，Singh VP. Organ failure due to systemic injury in acute pancreatitis[J]. Gastroenterology，2019，156(7)：2008-2023.

[14] Aghdassi AA，John DS，Sendler M，et al. Absence of the neutrophil serine protease cathepsin G decreases neutrophil granulocyte infiltration but does not change the severity of acute pancreatitis[J]. Sci Rep，2019，9(1)：1179-1187.

[15] 王梅，孟娜娜，温以杰，等. 柚皮苷通过P38 MAPK/NF-κB通路抑制脂多糖致HaCaT细胞炎症反应[J]. 药物评价研究，2019，42(6)：1081-1086.

[16] Mo XJ，Ye XZ，Li YP. Effects of euphorbia kansui on the serum levels of IL-6，TNF-α，NF-κB，sTNFR and IL-8 in patients with severe acute pancreatitis[J]. J Biol Regul Homeost Agents，2019，33(2)：469-475.

[17] Castro RC，Gonçales RA，Zambuzi FA，et al. Notch signaling pathway in infectious diseases：role in the regulation of immune response[J]. Inflamm Res，2021，70(3)：261-274.

[18] 崔普泽，胡彦建，贺旺，等. Notch信号通路与肝癌细胞凋亡关系的研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志，2021，33(9)：573-577.

[19] 姚弘毅，程凯，王琳，等. 羟基红花黄色素A对骨性关节炎模型大鼠炎症因子水平及Notch信号通路的影响[J]. 中国医药，2020，15(6)：927-931.

（收稿日期2021-12-15）

·研究报告·

针刀干预对中期膝骨关节炎兔软骨下骨压缩力学性能的影响*

王军美[1] 秦露雪[1] 陈烯琳[1] 钟红刚[2] 刘 聪[1] 尹孟庭[1] 郭长青[1△]
(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中国中医科学院望京医院,北京 100020)

中图分类号:R684.3 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0781-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.007

【摘要】 目的 研究针刀对中期膝骨关节炎(KOA)兔软骨下骨压缩力学性能的影响。**方法** 24只新西兰雄兔随机分为空白组、模型组、针刀组和电针组。除空白组外,其余3组采用改良后Videman法制动9周建立模型,分别干预3周。采用蕃红O/固绿染色法光镜下观察各组兔膝关节软骨及软骨下骨病理改变,参照Mankin评分标准对软骨退变程度进行评分,对软骨下骨进行压缩力学性能测试,观察最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量。**结果** 1)蕃红O/固绿染色及Mankin评分:模型组显示软骨层明显变薄,结构紊乱破坏,软骨下骨板明显增厚,Mankin评分明显升高($P<0.01$);针刀组、电针组染色情况改善,Mankin评分显著降低($P<0.01$);针刀组与电针组相比,Mankin评分较低,两组间差异有统计学意义($P<0.01$)。2)压缩力学测试:模型组软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量显著降低($P<0.01$);针刀组、电针组最大位移、最大载荷、压缩强度、弹性模量显著升高($P<0.01$或$P<0.05$),针刀组和电针组之间差异无统计学意义($P>0.05$),但针刀组趋势更接近正常。**结论** 针刀干预可改善KOA兔软骨下骨承受压缩载荷和抗变形的能力,从而延缓KOA进程。
【关键词】 膝骨关节炎 针刀 软骨下骨 生物力学 兔

Effect of Acupotomy Intervention on Compressive Mechanical Properties of Subchondral Bone in Medium-term KOA Rabbits

Wang Junmei, Qin Luxue, Chen Xilin, Zhong Honggang, Liu Cong, Yin Mengting, Guo Changqing. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, *China.*

【Abstract】 Objective: To study the effect of acupotomy on compressive mechanical properties of subchondral bone in rabbits with medium-term knee osteoarthritis(KOA). **Methods**: 24 male New Zealand rabbits were randomly divided into the blank group, model group, acupotomy group and electroacupuncture group. Except for the blank group, the other 3 groups were treated with modified Videman method for 9 weeks to establish the model, and intervention for 3 weeks respectively. The pathological changes of knee cartilage and subchondral bone in each group were observed under a light microscope by safranin O/fast green method. The degree of cartilage degeneration was scored according to Mankin scoring standard. The compressive mechanical properties of subchondral bone were tested, and the maximum displacement, maximum load, compressive strength, and elastic modulus were observed. **Results**: 1)Safranin O/fast green and Mankin score: the model group showed obvious thinning of cartilage layer, structural disorder and destruction, obvious thickening of subchondral bone plate and significant increase of Mankin score($P<0.01$). Staining was improved in the acupotomy group and electroacupuncture group, and Mankin score was significantly decreased($P<0.01$). Compared with the electroacupuncture group, Mankin score was lower in acupotomy group, and the difference between the two groups was statistically significant($P<0.01$). 2)Compression mechanics test: the maximum displacement, maximum load, compressive strength and elastic modulus of subchondral bone in the model group were significantly decreased($P<0.01$); the maximum displacement, maximum load, compressive strength and elastic modulus of the acupotomy group and the electroacupuncture group were significantly increased($P<0.01$ or $P<0.05$), and there was no statistical significance between the acupotomy group and the electroacupuncture group($P>0.05$), but the trend of the acupotomy group was closer to normal. **Conclusion**: Acupotomy intervention can improve the ability of subchondral bone to bear compressive load and resist deformation in KOA rabbits, thus delaying the progress of KOA.
【Key words】 Knee osteoarthritis; Acuppotomy; Subchondral bone; Biomechanics; Rabbits

*基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192110)
△通信作者(电子邮箱:guochangqing66@163.com)

膝骨关节炎（KOA）是以关节软骨退变、软骨下骨硬化或囊性变、滑膜病变为主要病理变化并涉及膝周软组织病变的全关节疾病，多发于中老年人，以膝关节疼痛和功能障碍为主要临床表现[1]。中国KOA的患病率和致残率高，疾病负担重，严重影响患者身心健康和生活质量[2]。人口老龄化的趋势导致KOA的发病率逐年上升。既往研究多关注于软骨层面，自RADIN等[3]首次提出软骨下骨的厚度、硬度的改变可诱导软骨退变后，软骨下骨在KOA的研究中得到更多的关注。膝关节力学失衡是KOA发病的重要诱因。其中软骨下骨力学性能的改变在OA的发病及进展中的作用不容忽视。在膝关节应力传导中，软骨下骨具有一定的强度以支撑软骨，并富有一定的弹性以缓冲大部分机械应力以保护软骨，维持膝关节的稳定[4]。异常应力下，软骨下骨发生异常重塑导致自身生物力学性能受损，保护软骨功能减弱，加速软骨退变及KOA进展。将软骨下骨作为治疗KOA的新靶点，解除膝关节异常应力，通过抑制软骨下骨重塑改善软骨下骨力学性能来治疗KOA不失为一种新思路。

针刀力学效应可以调整膝关节力学失衡，前期已经证明针刀通过“调筋”恢复关节内良性应力改善软骨退变[5-6]，但针刀对软骨下骨的力学性能是否有调控作用，尚未阐明。因此，本研究通过对软骨下骨压缩力学性能的观察，旨在以软骨下骨为出发点，进一步探讨针刀治疗KOA的作用机制。

1　材料与方法

1.1　实验动物

清洁级健康6月龄雄性新西兰兔24只，体质量2.0~2.5 kg，由北京科宇动物养殖中心提供，生产许可证号：SCXK（京）2018-0010。于中国中医科学院中药研究所大实验动物室（SPF级）分笼饲养，室温（20±2）℃，湿度40%~60%，12 h/12 h明暗周期，标准饲料，自由摄食饮水。

1.2　试剂与仪器

戊巴比妥钠（北京百诺威生物科技有限公司）；多聚甲醛（北京化学试剂公司）；EDTA溶液（北京化学试剂公司）；Fast green FCF、Safranine O（美国Sigma公司）；医用压敏胶带（宽0.9 cm，青岛海诺生物工程有限公司）；泡沫双面胶（厚10 mm，上海得力文具有限公司）；树脂绷带（150 mm×1 800 mm，衡水廉洁医疗器械有限公司）；高分子绷带（150 mm×3 600 mm，苏州可耐特医疗科技有限公司）；一次性针刀（0.3 mm×30 mm，北京卓越华友医疗器械有限公司）；一次性无菌针灸针（0.20 mm×13 mm，环球牌，苏州针灸用品有限公司）；韩氏穴位神经刺激仪（LH202H，北京华为产业开发公司）；电子万能力学试验机（WD-1，长春非金属试验机场）；光学显微镜（BX53，日本奥林巴斯公司）。

1.3　分组与造模

适应性饲养7 d后，随机分为空白组、模型组、针刀组和电针组，每组6只。兔禁食10~16 h，由耳缘静脉处按30 mg/kg剂量注射3%戊巴比妥钠溶液，待兔麻醉起效后，牵拉使其左后肢膝关节处于伸直位，采用改良后的Videman法[7]固定制动制备KOA模型。第1层，压敏胶带整体覆盖包裹住膝盖，确保任何粘有兔毛的胶带都不会脱落，将双面泡沫胶缠绕覆盖压敏胶带；第2层，在足踝部、膝关节下方和腹股沟处缠绕一层脱脂棉垫，防止树脂绷带与皮肤产生摩擦；第3层缠绕树脂绷带，从腹股沟至足踝部固定；第4层缠绕高分子绷带，在末端贴上医用胶纸，留出足趾观察血供。最后再缠绕一层防啃咬绷带，同样用医用胶纸固定，防止兔的啃咬破坏，共制动9周。伦理审查机构：中国中医科学院中药研究所，批准号：AN001-T01-2019C005。

1.4　干预方法

各组均拆除树脂固定1周后进行干预。1）空白组：正常饲养3周，每天同干预组一样抓取、捆绑固定。2）模型组：造模后每天同干预组一样抓取、捆绑固定，共3周。3）针刀组：龙胆紫定位后备皮、消毒，采用0.3 mm×30 mm一次性针刀刺入兔左后肢股内、外侧肌腱止点，股直肌肌腱止点，股二头肌肌腱止点和鹅足腱囊，针刀刀刃平行于肌腱，刀体与皮肤垂直刺入，向肌腱与骨的连接方向进行松解，出刀后按压止血，治疗每周1次，共3周。4）电针组：参照《实验针灸学》[8]取穴，采用0.20 mm×13 mm一次性无菌针灸针刺入兔左后肢曲泉、委阳、内膝眼、外膝眼并施以平补平泻法得气后，韩氏穴位神经刺激仪设定波形疏密波、2/100 Hz频率、3 mA强度行电针刺激，分别连接曲泉与委阳、内膝眼与外膝眼，每次15 min，治疗隔天1次，共3周。

1.5　标本采集与检测

1.5.1　取材　治疗结束1周后，将各组兔麻醉后致死，在无菌条件下打开膝关节腔，除去髌骨下滑膜、韧带、半月板等，暴露关节软骨，采用环钻垂直于兔左下肢胫骨平台内外侧中央负重区截取直径8 mm、高度10 mm的软骨-软骨下骨复合体圆柱形组织块。

1.5.2　形态学检测　将软骨-软骨下骨复合体圆柱形组织块置于4%多聚甲醛固定72 h后，置于15%中性EDTA-2Na脱钙两周，再梯度脱水、石蜡包埋、作厚度为5 μm的连续切片。切片采用番红O/固绿染色，以便观察软骨及软骨下骨病理形态，参照Mankin评分标准对软骨退变程度进行评分[9]和病理分期[10]，1~5分为早期骨关节炎，6~9分为中期骨关节炎，10~14分为晚期骨关节炎。

1.5.3　软骨下骨压缩力学测试　1）标本处理：将骨组织的关节软骨以锐刀切下，直至显露出软骨下骨，采用

低速骨锯平行锯切圆柱试件端面直至骨面光滑平整，在胫骨平台负重区找准位置后，采用金刚石环钻取高度为3 mm、直径为4 mm的圆柱形骨柱。2）圆柱形骨柱尺寸测试：采用精度0.01 mm的厚度仪测量圆柱形骨柱的原始高度L_0。采用精度0.01 mm电子卡尺测试圆柱形骨柱的直径d，分别在上、中、下3个水平，每个水平每隔60°测试1次，共9次取平均值，全部测量均由一名研究者完成以减少误差，根据直径d计算圆柱形骨柱的原始截面积S_0。3）压缩测试：采用长春非金属试验机场生产的WD-1材料试验机，设定加载速度2 mm/min，传感器量程500 N。各标本按加载位移分级测试多次，记录初次出现屈服峰的那次测试的载荷-位移曲线，记录最大位移ΔL、最大载荷F、其线性部分（一般取曲线上最大载荷的20%和80%的点连线）斜率k。将所得最大载荷F、标本原始截面积带入压缩强度σ计算公式：$\sigma=\frac{F}{S_0}$

将所得曲线斜率k、标本原始截面积S_0、标本原始高度L_0代入弹性模量E计算公式：

$$E=\frac{\Delta\sigma}{\Delta\varepsilon}=\frac{\Delta F}{S_0}/\frac{\Delta\Delta L}{L_0}=k\frac{L_0}{S_0}$$

1.6 统计学处理

应用SPSS21.0对所得数据进行统计分析，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示。所有数据先进行Shapiro-Wilk正态性检验、Levene's test方差齐性检验。满足正态分布且方差齐的数据采用单因素方差分析；否则采用Kruskal-Wallis非参数检验。$P<0.05$为有显著性差异，$P<0.01$为有极显著性差异。

2 结 果

2.1 实验动物数量分析

实验过程中，各组兔无死亡和感染情况，共24只兔可进入分析。

2.2 组织形态学评价

2.2.1 各组兔软骨-软骨下骨复合体染色光镜结果

空白组软骨层基质被蕃红O染色，呈均匀红色，结构完整、厚度正常，潮线清晰而完整，软骨细胞规律排列，无软骨细胞簇集现象，无血管翳生成。软骨下骨被固绿染成蓝色，软骨下骨板厚度正常。模型组软骨层基质淡染，软骨层明显变薄，软骨细胞排列紊乱，呈现肥大增殖、簇集现象，潮线缺损，破坏甚至消失，软骨下骨板厚度明显增加。针刀组、电针组软骨细胞排列较为规则，层次可分，细胞轻度增生，部分区域有簇集现象，潮线尚完整，稍有或未有血管翳生成，软骨下骨板轻度增厚。见图1。

2.2.2 各组兔软骨Mankin评分

造模后，模型组Mankin评分较空白组显著升高（$P<0.01$）。经针刀、电针干预后，两组Mankin评分较模型组显著降低（$P<0.01$），针刀组Mankin评分较电针组低，差异有统计学意义（$P<0.01$）。见表1。中期骨关节炎的Mankin评分为6~9分，模型组6个样本的Mankin评分均在6~9分之间，符合中期骨关节炎的病理改变。

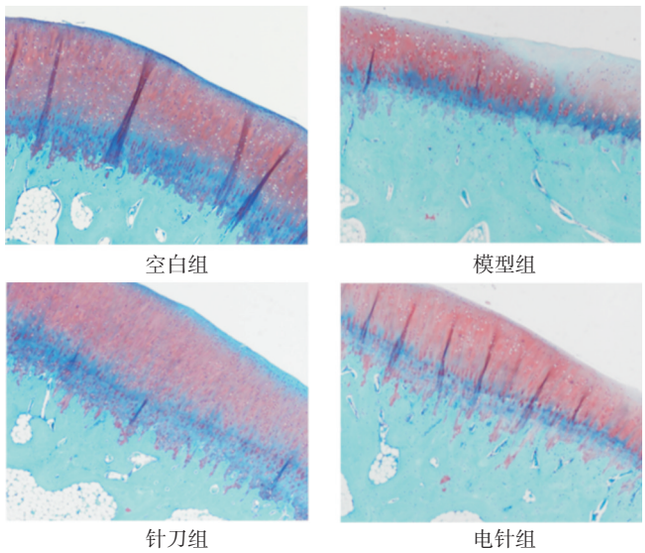


图1 各组兔膝关节蕃红O/固绿染色图（40倍）

表1 各组兔关节软骨Mankin评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	Mankin评分
空白组	6	0
模型组	6	$8.17\pm0.75^{*}$
针刀组	6	$3.33\pm1.03^{*\triangle\triangle\#}$
电针组	6	$5.17\pm1.17^{*\triangle\triangle}$

注：与空白组比较，$^{*}P<0.01$；与模型组比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与电针组比较，$^{\#}P<0.01$。下同。

2.3 软骨下骨压缩力学性能测试

见表2。与空白组相比，模型组兔膝关节软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量显著降低（$P<0.01$）。与模型组相比，针刀组膝关节软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度、弹性模量显著升高（$P<0.01$或$P<0.05$）；电针组膝关节软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量显著升高（$P<0.05$）。针刀组与电针组相比，软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量上升，两组之间差异无统计学意义（$P>0.05$），但针刀组趋势更接近正常组。

表2 各组兔软骨下骨压缩力学性能参数比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	最大位移(mm)	最大载荷(N)	压缩强度(MPa)	压缩模量(MPa)
空白组	6	0.22±0.01	161.25±17.62	12.51±1.07	317.21±20.54
模型组	6	$0.18\pm0.01^{*}$	$117.03\pm17.24^{*}$	$9.57\pm1.40^{*}$	$268.13\pm12.28^{*}$
针刀组	6	$0.21\pm0.01^{\triangle\triangle}$	$145.71\pm15.82^{\triangle}$	$11.52\pm1.11^{\triangle}$	$312.50\pm23.43^{\triangle}$
电针组	6	$0.20\pm0.01^{\triangle}$	$140.03\pm19.24^{\triangle}$	$11.22\pm1.21^{\triangle}$	$297.58\pm26.01^{\triangle}$

3 讨 论

膝关节力学失衡是KOA发生发展的重要诱因。本研究采用改良后的Videman法左后肢伸直位固定制动造模，能复制出因膝关节力学失衡导致的KOA模型，通过限制兔膝关节的活动，使膝周软组织收缩，直接增加关节软骨的压力，膝关节应力异常，关节软骨破坏，加速KOA的形成[10]。造模后，模型组兔膝关节番红O/固绿染色显示软骨结构紊乱、破坏，出现典型病理退变，Mankin评分较空白组明显升高。本研究在软骨退变的基础上，还观察到制动造模使KOA兔膝关节软骨层明显变薄、软骨下骨板明显增厚。

软骨下骨与软骨在OA的发病及进展过程中互为因果。软骨-钙化软骨-软骨下骨组成的骨单元是膝关节重要的应力传导系统，软骨下骨富有一定的强度（承载负荷而自身不被破坏的能力）和弹性（外力作用下抵抗变形的能力），在生理负重情况下，软骨下骨的力学功能为吸收、缓冲来自软骨的应力，并将应力负荷向下及关节周围组织传递，保护关节软骨[11]。软骨下骨能通过骨重塑——由破骨细胞介导的骨吸收和成骨细胞介导的骨形成处于动态平衡而维持了软骨下骨骨量和结构的稳定，来不断适应力学环境的变化。异常应力下，软骨下骨骨吸收/骨形成失衡，表现为异常的骨重塑，通常伴有生物力学性能的下降。软骨下骨承担载荷和抗变形的能力下降，将减弱其缓冲震荡的能力，可使上覆的软骨受到异常的剪切力和张力，导致继发性软骨损伤和退变，在软骨受到损伤后，又反作用于下面的软骨下骨造成应力增加、损伤加重，最终形成一个恶性循环[12]。由此可见，软骨下骨的生物力学性能对KOA的发生发展具有重要作用。通过抑制软骨下骨异常重塑改善软骨下骨力学性能，是治疗KOA的潜在靶点。

压缩试验是测试骨组织力学性能的代表性方法之一。骨组织受力（载荷）则会变形（位移），压缩强度代表物体在承担负荷的情况下抵抗破坏的能力，弹性模量代表在应力作用下抵抗变形的能力。压缩力学测试结果显示，中期膝骨关节炎模型兔软骨下骨最大位移、最大载荷、压缩强度和弹性模量显著降低，软骨下骨的强度和弹性显著下降，说明其力学性能受损，骨质量下降，软骨下骨产生退变。董启榕等[13]复制兔膝关节不稳模型发现OA的各个阶段都出现软骨下骨力学性能的异常，其硬度和强度会呈现先降低然后逐渐增高的趋势。软骨下骨的力学性能取决于骨量、骨质、骨小梁结构排列以及材料成分（矿物和胶原蛋白）[14]。早期软骨下骨力学性能下降与高活性状态的骨吸收导致软骨下骨骨质疏松、骨小梁变薄、骨板厚度减少有关[15]。随着疾病的发展，骨形成活跃导致骨量净增加，软骨下骨的骨体积增加，软骨下骨骨小梁的形态由棒状转变成板状，骨小梁厚度增加，这在影像学检查中被视为骨硬化，软骨下骨力学性能逐渐增高，但骨转换率异常增高会伴随新生的骨组织矿化不全，导致骨小梁虽然更厚但更少的情况，实际上软骨下骨的生物力学特性减弱[12]。

KOA是一种筋骨共病、痿痹共存的疾病[1]。在发病机理方面，“经筋”先遭受病因的侵袭，“宗筋主束骨而利机关”（《素问·痿论》）的生理功能丧失累及膝“骨”，导致筋骨共病的结果。针刀作为KOA治疗的有效方法之一被2020年版《膝骨关节炎中医诊疗指南》推荐[1,16]。针刀治疗KOA除了能有效地镇痛、抗炎，其独特优势在于通过对粘连、挛缩的组织进行松解以恢复膝关节力学平衡，改善膝关节功能受限问题。其通过对膝周韧带、肌腱及髌骨内外支持带等进行松解，改善肌肉-肌腱生物力学特性，发挥调筋作用，通过“调筋”恢复关节内良性应力，促进软骨细胞合成代谢，保护软骨即发挥“治骨”作用[5-6]。经针刀、电针干预后，软骨染色情况改善，Mankin评分显著降低，说明针刀、电针对KOA兔软骨损伤有保护作用，且针刀效果优于电针；软骨下骨的最大位移、最大载荷、压缩强度、弹性模量显著降低，说明针刀干预可以改善软骨下骨承担载荷和抗变形的能力，且针刀和电针相比，针刀组的力学性能改善情况更好。其机制可能是针刀力学效应抑制了软骨下骨异常重塑从而改善了软骨下骨的力学性能。

综上所述，针刀干预可改善KOA兔软骨下骨的压缩力学性能，从而延缓KOA进程。但本实验仍存在不足，压缩力学性能只能宏观地反映软骨下骨的骨量和骨质水平，而缺少对软骨下骨骨量、骨质以及微观结构变化的观察，在今后的实验中可进一步通过影像学的指标观察诸如X光片、Micro-CT等，以期能更充分地、更深入地探讨针刀干预KOA对软骨下骨结构和功能的调控作用。

（作者王军美为北京中医药大学针灸推拿学院硕士研究生）

参 考 文 献

[1] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南（2020年版）[J]. 中医正骨，2020，32（10）：1.

[2] 王斌，邢丹，董圣杰，等. 中国膝骨关节炎流行病学和疾病负担的系统评价[J]. 中国循证医学杂志，2018，18（2）：134.

[3] Radin EL, Rose RM. Role of subchondral bone in the initiation and progression of cartilage damage [J]. Clin Orthop Relat Res, 1986(213): 34.

（下转第792页）

·研究报告·

菌黄保肠合剂对脓毒症大鼠肠道菌群及血清炎症因子的影响研究*

李建洪[1] 陈 斌[1] 铁明慧[1] 李巽华[1] 龚瑞莹[1] 谢招虎[2] 庞永诚[1△]
(1.云南省昆明市中医医院,云南 昆明 650500;2.云南中医药大学,云南 昆明 650500)

中图分类号:R631 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0785-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.008

【摘要】 目的 研究菌黄保肠合剂对脓毒症大鼠肠道菌群及血清炎症因子的影响。**方法** 以110只SD大鼠为研究对象,10只为假手术组,100只采用盲肠结扎穿孔法制作脓毒症大鼠模型,分模型组、阳性对照组、菌黄保肠合剂低、中、高剂量组,阳性对照组予双歧杆菌粉(5 mg/g),中药组予菌黄保肠合剂低(1.22 mg/g)、中(6.10 mg/g)及高(12.2 mg/g),假手术组及模型组予等量灭菌注射用水,每日2次,灌胃给药。治疗3 d后记录各组大鼠存活率,采用16SrDNA测序法对大鼠结肠组织中大肠杆菌、双歧杆菌及乳酸杆菌含量进行定量分析,采用免疫比浊法检测大鼠血清降钙素原(PCT)水平,采用ELISA法检测大鼠血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)水平。**结果** 菌黄保肠合剂组大鼠存活率明显高于阳性对照组($P<0.05$)。与模型组比较,阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量明显减少,双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显增加($P<0.05$);与阳性对照组比较,菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量减少,双歧杆菌和乳酸杆菌含量增加($P<0.05$)。与模型组比较,阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6表达水平明显降低($P<0.05$);与阳性对照组比较,菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6表达水平降低($P<0.05$)。菌黄保肠合剂各剂量组间大鼠存活率、肠道菌群(大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌)及血清炎症因子(PCT、TNF-α、IL-6)等指标相比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 菌黄保肠合剂能调节脓毒症所致的肠道菌群紊乱,降低血清炎症因子水平,降低脓毒症的死亡率,从而发挥治疗脓毒症的作用。

【关键词】 脓毒症 菌黄保肠合剂 肠道菌群 炎症因子 大鼠

Study of *Junhuang Baochang Decoction* On Intestinal Flora And Serum Inflammatory Factors in Septic Rats

Li Jianhong, Chen Bin, Tie Minghui, Li Xunhua, Gong Ruiying, Xie Zhaohu, Pang Yongcheng. Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Yunnan, Kunming 650500, *China.*

【Abstract】 Objective: To study the effects of *Junhuang Baochang Decoction* on intestinal flora and serum inflammatory factors in septic rats. **Methods**: 110 SD rats were used as the research object, 10 as the sham operation group and 100 as the sepsis rat model by cecal ligation and perforation. They were divided into model group, positive control group and low, medium and high dose groups of *Junhuang Baochang Decoction*, The positive control group was given Bifidobacterium powder(5 mg/g), twice a day.The traditional Chinese medicine group was given *Junhuang Baochang Decoction* low(1.22 mg/g), medium(6.10 mg/g) and high(12.2 mg/g), twice a day. The sham operation group and model group were given the same amount of sterile water for injection.After 3 days of treatment, the survival rate of rats in each group was recorded.The contents of Escherichia coli, Bifidobacterium and Lactobacillus in rat colon were quantitatively analyzed by 16SrDNA sequencing.The level of serum PCT was detected by immunoturbidimetry and the level of TNF-α and IL-6 was detected by ELISA. **Results**: The survival rate of rats treated with *Junhuang Baochang Decoction* was significantly higher than that in the positive control group($P<0.05$). Compared with the model group, the contents of Escherichia coli in colon tissue of positive control group and low, medium and high dose groups of *Junhuang Baochang Decoction* decreased significantly, and the contents of Bifidobacterium and Lactobacillus increased significantly($P<0.05$). Compared with the positive control group, the contents of Escherichia coli in colon tissue of rats in low, medium and high dose groups of *Jun-*

*基金项目:云南省科技厅科技计划中医联合面上项目[2018FF001(-025)]
△通信作者(电子邮箱:pangyongcheng2008@163.com)

huang Baochang Decoction decreased ($P < 0.05$), and the contents of Bifidobacterium and Lactobacillus increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the serum levels of PCT, TNF-α and IL-6 in the positive control group and low, medium and high dose groups of *Junhuang Baochang Decoction* were decreased significantly ($P < 0.05$). Compared with the positive control group, the serum levels of PCT, TNF-α and IL-6 in low, medium and high dose groups of *Junhuang Baochang Decoction* were decreased ($P < 0.05$). The survival rate, intestinal flora (Escherichia coli, Bifidobacterium, Lactobacillus) and serum inflammatory factors (PCT, TNF-α, IL-6) of rats in each dose group of *Junhuang Baochang Decoction* were no significant differences ($P > 0.05$). **Conclusion**: *Junhuang Baochang Decoction* can regulate the disorder of intestinal flora caused by sepsis, reduce the level of inflammatory factors and reduce the mortality of sepsis, so as to play a role in the treatment of sepsis.

【Key words】 Sepsis; *Junhuang Baochang Decoction*; Intestinal flora; Inflammatory factor; Rats

脓毒症为感染所致的宿主反应失调综合征，主要表现为发热、寒战及精神状态改变等，为重症患者死亡的重要原因[1]。全球每年患病人数接近2 000万，病死率超过25%[2]。肠道是脓毒症影响最早的器官，肠道菌群失调可引发病理性细菌移位，进而诱发机体产生大量炎症因子，进一步加重炎症反应[3]。目前西医调节肠道菌群的主要方法为补充肠道益生菌、肠内营养、益生菌与抗生素联合运用等，临床疗效有待提高[4]。而中医药不仅从临床还是动物实验研究，都已证实某些单味中药或复方制剂均有调节肠道菌群及降低炎症因子水平的作用。菌黄保肠合剂为昆明市中医医院特色院内制剂，具有健脾益气、清热利湿之功效，临床运用多年，效果明显。本研究通过观察菌黄保肠合剂对脓毒症大鼠肠道菌群的改善及血清炎症因子的作用，进一步探讨中医药对于抢救危重症的临床应用价值。现报告如下。

1　材料与方法

1.1　*实验动物*　SPF级健康雄性SD大鼠110只，体质量（220±20）g，购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司，许可证号：SXK（湘）2016-0002，饲养于云南中医药大学动物实验中心，许可证号：SYXK（滇）2017-005。研究经云南中医药大学动物实验伦理委员会审查通过，批准文号：R-06201903。

1.2　*实验药物*　菌黄保肠合剂（黄芪、茯苓、白术、太子参、炒黄连、薏苡仁、神曲、茵陈及石菖蒲），由昆明市中医医院制剂中心制备，具体制备过程：取黄芪300 g，茯苓150 g，白术100 g，太子参200 g，炒黄连100 g，薏苡仁300 g，神曲150 g，茵陈100 g，石菖蒲100 g，置于煎煮容器中煎煮2次，每次加入6倍水量，煎煮50 min，滤液过80目筛，合并两次滤液，滤液浓缩至10 000 mL，加入1‰苯甲酸钠、0.5‰尼泊金乙酯，搅拌均匀即得，规格：100 mL/瓶，批准文号：Z20082615A，成人临床日剂量为22.5 mL。双歧杆菌肠溶胶囊，丽珠医药股份有限公司，规格：0.35 g/粒，国药准字S10960040，成人临床日剂量为1.4 g。

1.3　*试剂与仪器*　DNeasy PowerSil kit（QIAGEN，12888）、QIAamp 96 PowerFecal QIAcube HT kit（QIAGEN，51531）、Qubit dsDNA Assay kit（Life Technologies，Q32854）、Tks Gflex DNA Polymerase（Takara，R060B）。台式高速离心机（Eppendorf，Centrifuge 5418）、PCR仪（Bio-rad,580BR10905）、QIAxtractor(QIAGEN,SN002358)、电泳仪（Tanon，HE-120）、凝胶成像仪（Tanon，2500）及超低温冰箱等。

1.4　*造模及分组*　采用盲肠结扎穿孔法对大鼠进行造模，先将大鼠适应性喂养1周，实验前12 h禁食不禁水，麻醉，剖开腹腔，找出回盲部，在距其末端2 cm处以1号丝线结扎，将肠道内容物推向回盲部远端，用1号针头贯穿穿刺，挤出少许粪便，回纳盲肠，生理盐水复苏，完成脓毒症大鼠的造模。造模成功后将大鼠分成假手术组、模型组、阳性对照组、菌黄保肠合剂低剂量组、菌黄保肠合剂中剂量组及菌黄保肠合剂高剂量组6组。

1.5　*干预方法*　造模结束后1 d开始给药。菌黄保肠合剂成人用量为90 mL/d，约生药13.5 g/d，按体表计算法得出大鼠低、中、高剂量分别为1.22、6.10、12.20 mg/g，每日2次灌胃。阳性对照组予双歧杆菌粉5 mg/g，每日2次灌胃。假手术组和模型组予生理盐水3 mL，每日2次灌胃。各组共治疗3 d。

1.6　*标本采集及检测*　用药3 d后各组大鼠在无菌环境下麻醉，开腹，收取结肠组织行细菌培养，经腹主动脉采血6 mL，3 000 r/min离心15 min，收取上层清液，保存于-80 ℃冰箱备用。1）肠道菌群的测定。收取大鼠结肠组织，行细菌基因组DNA提取，运用16SrDNA通用引物对16SrDNA序列进行扩增，扩增后行SDS-PAGE电泳，运用NCBI数据库对细菌进行比较，最后筛选出大肠杆菌、双歧杆菌及乳酸杆菌并进行定量分析。2）血清炎症因子水平测定。采用免疫比浊法检测血清降钙素原（PCT）水平，采用ELISA法检测血清肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）水平。

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，符合正态分布的数据采用F检验，采用率或百分比表示计数资料，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 各组大鼠存活率比较 见表1。治疗3 d后，假手术组大鼠全部存活，模型组存活率明显低于假手术组（$P<0.05$）；与模型组比较，阳性对照组、菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠存活率显著升高（$P<0.05$）；与阳性对照组比较，菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠存活率明显升高（$P<0.05$）；菌黄保肠合剂各剂量组间大鼠存活率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表1 各组大鼠存活率比较

组 别	n	存活(n)	死亡(n)	存活率(%)
假手术组	10	10	0	100.00
模型组	20	8	12	40.00*
阳性对照组	20	12	8	60.00△
菌黄保肠合剂低剂量组	20	14	6	70.00△#
菌黄保肠合剂中剂量组	20	14	6	70.00△#
菌黄保肠合剂高剂量组	20	15	5	75.00△#

注：与假手术组比较，*$P<0.05$；与模型组比较，△$P<0.05$；与阳性对照组比较，#$P<0.05$。下同。

2.2 各组大鼠肠道菌群定量分析比较 见表2。与假手术组比较，模型组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量显著增加，双歧杆菌和乳酸杆菌含量显著减少（$P<0.05$）；与模型组比较，阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量明显减少，双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显增加（$P<0.05$）；与阳性对照组比较，菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量减少（$P<0.05$），双歧杆菌和乳酸杆菌含量增加（$P<0.05$）；菌黄保肠合剂各剂量组间大鼠结肠组织大肠杆菌、双歧杆菌及乳酸杆菌含量比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表2 各组大鼠肠道菌群定量分析比较(Log10N/g，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	大肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌
假手术组	10	6.17±0.45	10.24±0.74	8.55±0.69
模型组	8	14.64±0.63*	2.74±0.53*	1.21±0.48*
阳性对照组	12	11.21±0.84△	6.64±0.54△	3.13±0.51△
菌黄保肠合剂低剂量组	14	8.14±0.48△#	7.04±0.44△#	4.79±0.62△#
菌黄保肠合剂中剂量组	14	8.33±0.49△#	7.57±0.47△#	4.11±0.42△#
菌黄保肠合剂高剂量组	15	7.73±0.38△#	7.64±0.58△#	5.13±0.64△#

2.3 各组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平比较 见表3。与假手术组比较，模型组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平明显升高（$P<0.05$）；与模型组比较，阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平明显降低（$P<0.05$）；与阳性对照组比较，菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平降低（$P<0.05$）；菌黄保肠合剂各剂量组间大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表3 各组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	PCT(ng/mL)	TNF-α(ng/mL)	IL-6(pg/mL)
假手术组	10	0.77±0.29	8.22±0.77	14.04±1.42
模型组	8	4.89±1.17*	34.71±2.12*	42.13±5.73*
阳性对照组	12	3.85±0.94△	20.43±1.57△	30.98±4.15△
菌黄保肠合剂低剂量组	14	3.12±0.85△#	18.13±1.54△#	28.32±3.73△#
菌黄保肠合剂中剂量组	14	2.86±0.81△#	17.73±1.55△#	26.71±3.14△#
菌黄保肠合剂高剂量组	15	2.16±0.47△#	14.43±1.21△#	21.04±2.26△#

3 讨 论

脓毒症发生时，机体处于应急状态，胃肠道黏膜缺血缺氧，肠道生态结构紊乱，进而引起菌群失调，致病菌大量繁殖，肠道大量的细菌及毒素进入血循环，触发细菌易位。易位的细菌成为致病菌，参与炎症反应，加重脓毒症的发生发展。抗生素的使用是治疗脓毒症的基础及必要措施，但随着广谱抗生素的广泛应用，微生物对抗生素的耐药性日益加重，必将诱发患者肠道生态平衡的紊乱甚至是多重耐药菌株感染，这一情况已成为当前脓毒症治疗非常棘手的问题[5]。西医治疗脓毒症肠道菌群紊乱主要采用肠道营养、补充益生菌及护胃抑酸等。而中医药治疗脓毒症肠道菌群的优势在于不仅能从根本上调节机体阴阳平衡，亦能针对脾胃有的放矢[6]。TNF-α在炎症反应中起主导作用，可作为脓毒症的启动因子，能激活细胞因子级联反应，促进其他细胞因子的产生和释放[7]。IL-6与脓毒症发病关系密切，能诱发脓毒症炎症反应，激活凝血，导致循环不稳定等病理生理过程，且与脓毒症病情及预后密切相关[8]。PCT常用于评价脓毒症患者严重程度、治疗及预后，且与疾病的并发症及死亡率相关[9]。

菌黄保肠合剂为昆明市中医医院专家团队研制而成的院内特色制剂，由黄芪、白术、茯苓、太子参、薏苡仁、炒黄连、神曲、茵陈、石菖蒲组成，具有健脾益气、调节脾胃之功效。本方在四君子汤及黄芪四君子汤基础上加减而成，加薏苡仁、黄连、神曲、茵陈、石菖蒲等芳香化湿健脾消积之品，寒温并用，补泻兼施，使脾胃功能进一步得到巩固。脓毒症患者正气不足，加之毒邪乘虚侵袭，气血津液逆乱，升降失常。脾胃为后天之本，易受外邪侵袭，毒邪郁于肠腑或传入阳明，耗伤脾胃之气，内生湿热、痰浊等病理产物。因此，在治疗中，既要解毒通瘀，更要顾护脾胃，补益正气，这是治疗危重患者胃肠功能障碍的根本所在。菌黄保肠合剂通过健脾益气可促进正气恢复，兼以清热利湿，祛除邪实，为标本兼治。

现代药理研究显示，黄芪多糖能降低梗阻性黄疸大鼠组织TNF-α、IL-1β水平，减轻小肠组织病理损害[10]；茯苓多糖能降低胰腺炎大鼠血清TNF-α、IL-1β及IL-6水平，减少小肠黏膜上皮损伤[11]；白术内酯能抑制TNF-α、IL-6产生，白术多糖能修复大肠杆菌腹泻模型小鼠肠道黏膜[12]；太子参可通过P13K/Akt信号通路降低1L-1β和IL-6水平，太子参多糖具有肠道保护作用[13]；黄连具有广谱抑菌活性，可通过下调TNF-α mRNA水平而发挥抗炎作用，且黄连生物碱能对抗结肠炎大鼠的肠道黏膜损害[14]；薏苡仁提取物能抑制多种细菌生长，薏苡仁蛋白具有抗炎活性[15]；神曲能降低功能性消化不良大鼠血清TNF-α含量，增加有益菌群数量，抑制肠杆菌生长[16]；茵陈提取物能通过降低TNF-α、IL-4、IL-6水平而发挥抗炎作用，且具有良好的抑菌能力[17]；石菖蒲水提液具有一定的抗菌杀菌作用，其有效成分细辛醚具有抗炎作用，能抑制TNF-α和IL-1β表达[18]。可见，菌黄保肠合剂中大部分单味药具有降低炎症因子水平、抗菌消炎、保护肠道及调节肠道菌群等作用。

本研究显示，菌黄保肠合剂组大鼠存活率明显高于阳性对照组，说明菌黄保肠合剂能降低脓毒症大鼠死亡率。阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠结肠组织中大肠杆菌含量明显减少，双歧杆菌和乳酸杆菌含量明显增加，说明双歧杆菌肠溶胶囊与菌黄保肠合剂均能调整脓毒症引起的肠道乳酸杆菌、双歧杆菌的降低和大肠杆菌的升高，但菌黄保肠合剂效果更明显。阳性对照组及菌黄保肠合剂低、中、高剂量组大鼠血清PCT、TNF-α及IL-6表达水平明显降低，且菌黄保肠合剂低、中、高剂量组降低更明显，说明双歧杆菌肠溶胶囊与菌黄保肠合剂均能降低脓毒症大鼠血清炎症因子PCT、TNF-α及IL-6水平，且菌黄保肠合剂效果优于双歧杆菌肠溶胶囊。可见，菌黄保肠合剂可能通过调整脓毒症肠道菌群，防止细菌移位，同时降低脓毒症血清炎症因子水平，发挥双重治疗作用，从而更有效地发挥治疗作用。本研究的创新在于采用菌黄保肠合剂治疗脓毒症肠道菌群紊乱，应用16SrDNA测序对肠道组织菌群进行定量分析，明确了菌黄保肠合剂可以调节脓毒症引起的肠道菌群紊乱，同时考虑到细菌移位后引发的全身炎症反应，故同时检测其炎症因子水平。但中医药治疗脓毒症病因病机复杂，可能从多途径、多靶点发挥作用。所以，菌黄保肠合剂治疗脓毒症的具体机制有待进一步研究。

综上所述，菌黄保肠合剂能调节脓毒症所致的肠道菌群紊乱，降低血清炎症因子水平，降低脓毒症的死亡率，对脓毒症起到治疗作用。

参 考 文 献

[1] Orellana G. The burden of sepsis among ICU patients with multiple sclerosis: A population-based cohort study[J]. Crit Care Med, 2021, 49(1): 230-230.

[2] 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]. 临床急诊杂志，2018，19(9)：567-588.

[3] 刘伟，王晓红，杨晓军，等. 脓毒症患者肠屏障功能损伤及其相关因素[J]. 中华医学杂志，2016，96(44)：3568-3571.

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

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

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

[7] 黄增峰，陈如康. 益气活血通腑法对脓毒症胃肠功能障碍血清TNF-α、IL-6水平的影响[J]. 实用中医药杂志，2019，35(2)：128-130.

[8] 殷凡，宁铂涛. 白细胞介素-6与脓毒症[J]. 中国小儿急救医学，2018，25(11)：859-862.

[9] Yunus I, Fasih A, Wang Yanzhi. The use of procalcitonin in the determination of severity of sepsis, patient outcomes and infection characteristics[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0206527.

[10] 胡妮娜，张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药信息，2021，38(1)：76-82.

[11] 邓桃妹，彭代银，俞年军，等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药，2020，51(10)：2703-2717.

[12] 顾思浩，孔维崧，张彤，等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊，2020，38(1)：69-73.

[13] Yang C, You L, Yin X, et al. Heterophyllin B ameliorates lipopolysaccharide-induced inflammation and oxidative stress in RAW 264.7 macrophages by suppressing the PI3K/Akt pathways[J]. Molecules, 2018, 23(4): 717.

[14] 付琳，付强，李冀，等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(2)：87-92.

[15] 毕天琛，杨国宁，马海春. 中药薏苡仁化学成分及药理活性研究进展[J]. 海峡药学，2019，31(11)：52-56.

[16] 尹磊，朱月健，李冬梅，等. 六神曲炮制及现代研究进展[J]. 亚太传统医药，2021，17(1)：186-189.

[17] 冯升来，马稳霞，赵云花，等. 茵陈蒿精油化学成分及抑菌活性研究[J]. 西北农林科技大学学报(自然科学版)，2021，49(6)：114-121.

[18] 邵福平，田蕾，田妹，等. 中药石菖蒲的研究进展[J]. 中医药导报，2018，24(22)：65-69.

(收稿日期2022-02-14)

·研究报告·

调气利水汤治疗中度急性呼吸窘迫综合征患者的临床研究*

谢 娜 范开亮 邵旭鹏 李国臣 刘 阳 刘委宏 孔 立△
（山东中医药大学附属医院，山东 济南 250000）

中图分类号：R563.8 文献标志码：B 文章编号：1004-745X（2022）05-0789-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.009

【摘要】 目的 观察调气利水汤对中度急性呼吸窘迫综合征（ARDS）患者的临床疗效及肺血管通透性、肺顺应性及血清肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）相关指标变化情况。**方法** 选取入住山东中医药大学附属医院ICU及急诊科60例中度ARDS患者，按随机数字表法分为两组各30例。**结果** 治疗组与对照组患者治疗后比治疗前的APACHEⅡ评分、静态肺顺应性（Cst）、氧分压（PaO_2）、氧合指数（PaO_2/FiO_2）、肺泡动脉氧分压差（$PA-aDO_2$）、血清TNF-α、IL-6、IL-8相关指标差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗4 d后，组间血管外肺水指数（ELWI）比较差异有统计学意义（$P<0.01$）；组间肺血管通透性指数（PVPI）比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗7 d后组间比较，以上相关指标均优于对照组差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 调气利水汤可显著改善中度ARDS患者临床症状及肺血管通透性、肺顺应性，也可改善炎症指标，有确切临床疗效。

【关键词】 急性呼吸窘迫综合征 调气利水汤 气机升降

Clinical Efficacy of *Tiaoqi Lishui Decoction* on Patients with Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome

Xie Na, Fan Kailiang, Shao Xupeng, Li Guochen, Liu Yang, Liu Weihong, Kong Li. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan 250000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of *Tiaoqi Lishui Decoction* on patients with moderate acute respiratory distress syndrome (ARDS), and the changes in pulmonary vascular permeability, pulmonary compliance and serum tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8). **Methods**: A total of 60 patients with moderate ARDS were selected from the ICU and emergency department of the Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine. According to the random number table, there were 30 cases in the control group and 30 cases in the treatment group. **Results**: The differences in APACHE Ⅱ score, static lung compliance (Cst), partial pressure of oxygen (PaO_2), oxygenation index (PaO_2/FiO_2), alveolar arterial partial pressure of oxygen ($PA-aDO_2$), serum tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) in the two groups after treatment were statistically significant compared with before treatment ($P<0.05$). After 4 days of treatment, there was a statistically significant difference in extravascular pulmonary water index (ELWI) between the groups ($P<0.01$); there was a statistically significant difference in pulmonary vascular permeability index (PVPI) between the groups ($P<0.05$). After 7 days of treatment, the above related indexes in the treatment group were better than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**: *Tiaoqi Lishui Decoction* can significantly improve the clinical symptoms, pulmonary vascular permeability and pulmonary compliance of patients with moderate ARDS; it can also improve inflammatory indexes and have definite clinical curative effect.

【Key words】 Acute respiratory distress syndrome; *Tiaoqi Lishui Decoction*; Ascending and descending of qi activity

* 基金项目：国家自然科学基金面上项目（8207141733）；国家自然科学基金青年基金项目（81804040）；北京协和医学基金—睿意基金（2020.10-2022.10）；山东省自然科学基金项目（ZR2019MH057）；山东省医药卫生科技发展计划项目（202110000688）
△通信作者（电子邮箱：331093600@qq.com）

急性呼吸窘迫综合征(ARDS)是以顽固性、进行性的低氧血症为特点的弥漫性肺部损伤,由炎症、创伤等多种病因导致的肺血管-肺泡受损后膜通透性增加,大量液体渗漏形成透明膜,使肺顺应性下降,临床表现为不能用原发心肺疾病解释的严重的呼吸困难[1]。尽管对ARDS认识不断深入,但目前死亡率仍居高不下,因此寻求中西医结合治疗,是目前降低死亡率,改善患者预后的新方向。孔立教授[2]认为全身炎症反应综合征(SIRS)的根本病机在于气机逆乱,气机紊乱肺当先受累,肺主一身之气,肺气不畅,则诱发全身气机逆乱。治病求其本,本研究以气机升降理论为指导,治以调理气机,本文应用经验方调气利水汤,临床收效颇丰。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　诊断标准:西医诊断参考2012年的ARDS柏林诊断标准,中医疾病诊断参考2012年中华中医药学会发布的《中医病证诊断疗效标准》中"暴喘"的诊断标准[3]。纳入标准:年龄18~80周岁;符合西医诊断标准,且100 mmHg<氧合指数(PaO_2/FiO_2)≤200 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)属中度患者;符合中医诊断标准者;病程12~48 h;受试者及家属知情,自愿签署相关知情同意书。排除标准:对中药过敏或各种原因难以接受中药治疗者;合并影响试验进行的恶性疾病患者;孕妇、哺乳期患者;无法行深静脉及股动脉穿刺者;病史资料收集不全者;研究者认为其他不适合参与的情况;患者以及患者家属主动提出退出本次研究者。

1.2　临床资料　选取2019年12月至2021年12月于山东中医药大学附属医院ICU及急诊科住院治疗的ARDS患者60例。按随机数字表法分为对照组与治疗组各30例。对照组男性16例,女性14例;年龄28~79周岁,中位年龄68岁;原发病:肺部感染8例,肺外感染3例,多发性创伤7例,脓毒症休克9例,其他3例。治疗组男性18例,女性12例;年龄37~78周岁,中位年龄69岁;原发病:肺部感染9例,肺外感染4例,多发性创伤5例,脓毒症休克8例,其他4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。

1.3　治疗方法　对照组予病因治疗、机械通气治疗、液体管理、镇静镇痛、营养支持、对症治疗及并发症防治等[4]。治疗组在对照组治疗基础上加用调气利水汤:僵蚕9 g,蝉蜕9 g,片姜黄9 g,大黄6 g,麻黄6 g,杏仁9 g,清半夏9 g,葶苈子12 g,车前子12 g。由山东中医药大学附属医院制剂室代煎,每剂水煎取汁100 mL,分早晚鼻饲,疗程7 d。

1.4　观察项目　1)APACHEⅡ评分[5]。于治疗前后进行APACHEⅡ评分进行对比。2)肺顺应性指标。肺顺应性监测为静态顺应性(Cst)监测,不干扰患者的正常通气。由PB840呼吸机记录治疗前及治疗7 d后治疗组与对照组的静态顺应性指标,进行统计学分析。3)血气分析指标。两组患者分别于治疗前后抽取桡动脉血行动脉血气监测,取氧分压(PaO_2)、PaO_2/FiO_2、二氧化硫(SO_2)、肺泡动脉氧分压差($PA-aDO_2$),$PA-aDO_2$(mmHg)=(150-1.25 $PaCO_2$)-PaO_2。4)血管外肺水指数(ELWI)、肺血管通透性指数(PVPI)。与家属充分交流病情后,向家属交代使用PICCO监测的优势与风险,经患者家属同意并签署知情同意书后行颈内静脉与股动脉穿刺,随后置入中心静脉导管及PICCO导管,连接监护仪,利用单指示剂热稀释法原理测定ELWI、PVPI;将中心静脉导管连接温度探头,随后与PICCO监测仪导管进行连接,从中心静脉导管快速注入15 mL低于8 ℃生理盐水,并使用单指示剂热稀释法原理进行测定,重复3次取其平均值,PICCO导管一般留置7 d,记录治疗后每天的ELWI、PVPI值。5)炎症因子。治疗前后,采集患者空腹静脉血4 mL,检测血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)的水平,进行统计学分析。

1.5　统计学处理　应用SPSS20.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,并对各组行正态性检验和方差齐性检验,两组间比较采用t检验。一般资料不符合正态分布采用中位数表示,计数资料应用χ^2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　两组治疗前后APACHEⅡ评分比较　见表1。治疗后,两组APACHEⅡ评分较治疗前均降低($P<0.05$),治疗组评分低于对照组($P<0.05$)。

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

组　别	n	治疗前	治疗后
治疗组	30	21.92±3.40	15.25±2.04$^{*\triangle}$
对照组	30	21.21±3.84	16.89±2.66*

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

2.2　两组治疗前后PaO_2/FiO_2、$PA-aDO_2$、肺顺应性指标比较　见表2。治疗后,两组PaO_2/FiO_2、肺顺应性明

表2　两组治疗前后PaO_2/FiO_2、$PA-aDO_2$、肺顺应性指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	PaO_2/FiO_2	$PA-aDO_2$	肺顺应性
治疗组	治疗前	141.83±9.35	54.50±9.45	21.33±2.07
(n=30)	治疗后	251.17±26.39$^{*\triangle}$	26.25±6.42$^{*\triangle}$	46.76±5.22$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	144.50±11.34	54.70±9.21	20.91±2.09
(n=30)	治疗后	237.87±12.39*	32.33±4.72*	36.56±3.84*

显升高，且治疗组高于对照组（$P<0.05$）；两组PA-aDO_2较治疗前水平降低，治疗组低于对照组（$P<0.05$）。

2.3 两组治疗前后ELWI、PVPI比较 见表3。治疗4 d后，两组ELWI、PVPI均有下降，治疗组低于对照组（$P<0.05$），差异有统计学意义；治疗7 d后，两组ELWI、PVPI显著下降，且治疗组低于对照组（$P<0.05$）。

表3 两组治疗前后ELWI、PVPI比较（mL/kg，$\bar{x}\pm s$）

组别	项目	治疗前	治疗2 d后	治疗3 d后	治疗4 d后	治疗5 d后	治疗6 d后	治疗7 d后
治疗组	ELWI	11.73±2.52	12.65±2.42*	11.01±2.51*	9.76±1.68*△	9.84±1.45*△	9.68±1.37*△	9.61±1.26*△
（n=30）	PVPI	2.71±0.67	2.69±0.66*	2.40±0.60*	2.19±0.55*△	2.14±0.52*△	2.09±0.48*△	2.08±0.46*△
对照组	ELWI	12.32±2.25	12.28±2.21*	11.87±2.53*	11.30±1.90*	11.11±1.67*	11.07±1.67*	11.02±1.58*
（n=30）	PVPI	2.68±0.58	2.68±0.59*	2.61±0.56*	2.49±0.57*	2.45±0.55*	2.45±0.54*	2.45±0.54*

2.4 两组治疗前后炎症因子指标比较 见表4。治疗后，炎症因子指标均有明显下降（$P<0.05$），治疗组IL-6、IL-8、TNF-α水平低于对照组（$P<0.05$）。

表4 两组治疗前后炎症因子指标比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	IL-6	IL-8	TNF-α
治疗组	治疗前	214.13±71.02	166.10±50.41	163.64±76.20
（n=30）	治疗后	108.86±44.08*△	73.87±26.34*△	84.15±25.65*△
对照组	治疗前	213.97±83.35	166.77±51.35	162.97±75.74
（n=30）	治疗后	148.57±59.95*	125.20±27.07*	111.69±33.89*

3 讨 论

ARDS是目前临床死亡率较高的危重疾病，其发病机制错综复杂，目前对于ARDS的治疗仍无重大突破，因此结合中医对其病因病机的深入研究，调气利水汤在临床应用收效良好，为ARDS的治疗寻找新的突破口，以求降低死亡率改善患者预后。

APACHEⅡ评分为目前公认的可以准确评估危重症患者病情及预后的指标[6]。研究结果表明，患者应用调气利水汤治疗后，治疗组的APACHEⅡ评分较对照组有明显降低，且差异有统计学意义，说明调畅气机、宣肺利水治疗中度ARDS临床收效良好，对于ARDS患者症状有明显改善。静态肺顺应性的指标用来评价ARDS患者肺顺应性的改变，以预测ARDS的严重程度及患者的预后[7]；氧和指数是评价ARDS严重程度的金标准；肺泡-动脉氧分压差是评价肺泡与毛细血管换气功能的重要参数[8]。治疗后氧和指数、静态肺顺应性升高，肺泡-动脉氧分压差降低，且治疗组改善情况优于对照组，因此可以得出调气利水汤可以改善中度ARDS患者的氧和指数及通气换气功能。EVLW为血管外肺水，是反映肺水肿最准确特异的指标，PVPI可提前预测病情的预后与转归[9]。治疗7 d后治疗组的EVLW、PVPI较对照组有显著改善，且差异有统计学意义，表明调气利水汤治疗中度ARDS患者肺水肿有确定疗效。根据研究数据可知，在第4天治疗组较对照组血管外肺水的下降幅度最大，因此在第4天调气利水汤的疗效最好，中度ARDS患者使用调气利水汤应该大于4 d。两组的EVLW值虽随着治疗的进行而降低，但始终高于正常值，表明肺水肿仍存在，说明调气利水汤虽取得确切的效果但治疗效果仍旧有限。TNF-α为炎症因子级联反应的启动因子[10]，IL-6、IL-8是反映了炎症程度的重要指标[11]，经治疗后炎症因子数值较治疗前明显降低，说明与单纯西医治疗相比，调气利水汤结合常规西医治疗在降低中度ARDS患者炎症因子方面更有优势。

ARDS的中医根本病机为气机逆乱[2]。肺气宣发肃降，是维系全身气机升降的基础，升降为肺部气机的表现形式，只有升降有序才能吐故纳新，化生精血，通调水道，全身脏腑各司其职运化不息。气机调畅，人则安和，气机逆乱则百病丛生。古代医家早已将调畅气机作为治疗百病之根[12]，而对于ARDS更应如此。

调气利水汤为本文通信作者孔立教授的经验方，本方由升降散化裁而来，升降散为杨栗山所著《伤寒温疫条辨》温病通用十五方之首[13]，擅长表里双解调理三焦之气机为近代名医名家所推崇，现临证运用范围广泛。调气利水汤整方着眼于调畅气机，通利肺水。方中君药僵蚕得天地清化之气，透解郁热，化痰散结；蝉蜕为臣，升浮宣透之品，宣散上焦风热毒邪，二者共升阳中之阳开通上焦，宣发肺气以提壶揭盖通利肺水，肃降肺气以使中焦气机枢机得利，使下焦气机畅达而驱邪外出。姜黄善理血中之气，驱邪伐恶，大黄，苦寒降泄之品，善降浊阴，二者共降阴中之浊阴，理气活血，引邪下行。麻黄、杏仁均入肺经，二者合用可增强宣降肺气、降逆平喘之功。葶苈子与车前子合用，善利上焦之水气，在强心且顾护肺气的同时，泻肺引水，下气平喘。半夏归肺、胃经，取其降逆化痰之功，一可豁痰平喘，荡涤肺之痰邪，二可调畅中焦气机，使中焦畅达，为调畅全身气机的关键。诸药合用，精当配伍，整体调畅全身气机，局部泻肺引水，气血升降表里兼顾，在治疗ARDS上有独到之处。僵蚕分泌的毒素白僵菌素对革兰阳性球菌及革兰阴性杆菌都有较强的杀菌抑制作用[14]。马涛等[15]研究发现蝉蜕可降低血清中IL-1及NO的水平，以此抑制炎性反应，发挥抗炎解热作用；麻黄碱的抗炎作用可显著降低血液中IL-6及TNF-α的浓度，以改善肺血管通透性[16]，现代药理表明杏仁提取物可促进肺泡表面活性物质的生成，降低肺泡张力，改善肺顺应性，以减轻肺损伤[17]。

本研究旨在进一步深入研究中医参予ARDS治疗的临床疗效与机制，为治疗ARDS寻求新靶点。

参 考 文 献

[1] 冯倩桐,李爱民. 急性呼吸窘迫综合征表型的研究进展[J]. 临床肺科杂志,2021,26(9):1439-1443.

[2] 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.

[3] 朱宏坤. 中医辨证分型集束化治疗暴喘临床疗效分析[J]. 云南中医中药杂志,2014,35(9):28-29.

[4] Griffiths M, Mcauley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. Rmd Open,2019,6(1):461-465.

[5] 钟耀区,吕泽峰,吴思仿,等. ARDS患者血乳酸水平与APACHEⅡ评分相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2010,9(12):883-884.

[6] 张宏艳. 低分子肝素治疗对老年重症肺炎患者APACHEⅡ评分及动脉血气分析参数的影响[J]. 吉林医学,2021,42(9):2168-2169.

[7] Wang T, Zhang L, Luo K, et al. Noninvasive versus invasive mechanical ventilation for immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Pulm Med,2016,16(1):129.

[8] 于海容,张柳,权帅,等. 肺泡动脉氧分压差与血乳酸水平在AECOPD合并呼吸衰竭患者预后评估中的临床意义[J]. 国际呼吸杂志,2021,41(13):998-1002.

[9] 张瑜荣,邓立普,张小华. 血管外肺水及肺血管通透性监测在ARDS患者中的临床价值[J]. 基础医学与临床,2014,34(5):719-722.

[10] 张慧. COPD患者急性发作期血清TNF-α和IL-8水平改变的探究[J]. 中国医药指南,2012,10(34):50-51.

[11] Goldman JL, Sammani S, Kempf C, et al. Pleiotropic effects of interleukin-6 in a "two-hit" murine model of acute respiratory distress syndrome[J]. Pulm Circ, 2014, 4(2): 280-288.

[12] 丁慧芬. 升降散临床观察及实验研究近况[J]. 天津中医学院学报,2004,23(3):165-166.

[13] 刘恩顺,孙增涛,苏景深. ARDS"肺肠同病"的病理特征与通腑泻肺中药作用机制的实验研究[J]. 世界中医药,2014(4):415-417.

[14] 徐冲,商思阳,刘梅,等. 僵蚕化学成分和药理活性的研究进展[J]. 中国药房,2014,25(39):3732-3734.

[15] 马涛. 蝉蜕与连翘配伍退热机理的实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2013.

[16] 杨昕宇,肖长芳,张凯熠,等. 麻黄临床应用与药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2015,33(12):2874-2877.

[17] 王彬辉,章文红,张晓芬,等. 苦杏仁昔提取工艺及药理作用研究新进展[J]. 中华中医药学刊,2014,32(2):382-383.

(收稿日期2022-02-21)

(上接第784页)

[4] Ding M. Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic subchondral bone issues[J]. Acta Orthop Suppl, 2010,81(340):1.

[5] Ma SN, Xie ZG, Guo Y, et al. Effect of acupotomy on FAK-PI3K signaling pathways in KOA rabbit articular cartilages[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2017,2017:4535326.

[6] 胡波,于佳妮,张慧方,等. 针刀干预对KOA兔关节软骨病理学及股四头肌收缩性能的影响[J]. 针灸临床杂志,2018,34(11):50.

[7] Langenskiöld A, Michelsson JE, Videman T. Osteoarthritis of the knee in the rabbit produced by immobilization: Attempts to achieve a reproducible model for studies on pathogenesis and therapy[J]. Acta Orthopaedica Scandinavica, 1979, 50(1):1.

[8] 李忠仁. 实验针灸学[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:351.

[9] van der Sluijs JA, Geesink RG, van der Linden AJ, et al. The reliability of the Mankin score for osteoarthritis.[J]. Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society, 1992, 10(1):58.

[10] 曾俊华,马笃军,彭力平,等. 实验兔膝骨关节炎模型的建立及鉴定[J]. 中国临床研究,2016,29(5):679.

[11] Ding M. Microarchitectural adaptations in aging and osteoarthrotic subchondral bone issues[J]. Acta Orthop Suppl, 2010,81(340):1.

[12] Li G, Yin J, Gao J, et al. Subchondral bone in osteoarthritis: insight into risk factors and microstructural changes[J]. Arthritis Res Ther,2013,15(6):223.

[13] 董启榕,陈向阳. 骨性关节炎软骨下骨力学性能变化的实验研究[J]. 中华创伤杂志,2007,23(5):386.

[14] Seeman E, Delmas PD. Bone quality-the material and structural basis of bone strength and fragility[J]. N Engl J Med, 2006,354(21):2250.

[15] Donell S. Subchondral bone remodelling in osteoarthritis[J]. Efort Open Rev,2019,4(6):221.

[16] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志,2018,38(12):705.

(收稿日期2022-01-24)

·研究报告·

续命通脉汤治疗急性缺血性卒中疗效及对血清S100B蛋白表达的影响*

曾子修[1] 傅泽锋[2] 肖 云[2] 陈 倩[1] 连志云[1] 赵玉华[1] 蓝晓芳[1]
闫俊峰[1] 米秀娟[1] 唐国华[1] 李金容[1] 谢 鑫[1] 唐 军[1△]
(1.重庆市中医院,重庆 400021;2.贵州中医药大学,贵州 贵阳 550002)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0793-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.010

【摘要】 目的 研究续命通脉汤治疗急性缺血性卒中(AIS)的临床疗效、安全性及对血清星型胶质源性蛋白(S100B)表达的影响。**方法** 选择AIS患者201例按1∶1随机分为观察组与对照组,对照组给予急性缺血性卒中指南规范化治疗,观察组在对照组的治疗基础上加用续命通脉汤,每日3次,连服14 d。观察两组患者的治疗效果、治疗前后的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数(BI)评分、功能综合评定量表(FCA)评分、血清S100B蛋白水平及安全性指标的变化。**结果** 观察组在降低NIHSS评分、升高BI及FCA评分、降低S100B水平方面优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组总有效率为64.36%,对照组为48.00%,两组疗效比较差异有统计学意义($P<0.05$);安全性指标均未见明显异常,试验中观察组发生腹泻1例,余无明显不良反应发生。**结论** 续命通脉汤能安全、有效地改善AIS患者神经功能缺损程度,提高患者日常生活功能,其机制可能与下调血清S100B水平有关。

【关键词】 急性缺血性卒中 续命通脉汤 S100B蛋白 临床研究

Clinical Efficacy of *Xuming Tongmai Decoction* in Treating Patients with Acute Ischemic Stroke and Its Effect on Serum S100B Protein Expression

Zeng Zixiu, Fu Zefeng, Xiao Yun, Chen Qian, Lian Zhiyun, Zhao Yuhua, Lan Xiaofang, Yan Junfeng, Mi Xiujuan, Tang Guohua, Li Jinrong, Xie Xin, Tang Jun. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, *China.*

【Abstract】 Objective: To study the clinical efficacy, safety and effect of *Xuming Tongmai Decoction* on serum astroglial-derived protein (S100B) expression in the treatment of acute ischemic stroke (AIS). **Methods**: A total of 201 patients with AIS were selected and randomly divided into the observation and control groups according to 1∶1 ratio. The control group was given the standardized treatment of acute ischemic stroke guidelines, while the observation group was given the treatment same as the control group, with the addition of *Xuming Tongmai Decoction*, 3 times/d for 14 days. The treatment effects, NIHSS scores, Barthel Index (BI) scores, FCA scores, serum S100B protein levels and safety indicators of the two groups were observed before and after treatment. **Results**: The observation group was better than the control group in reducing NIHSS scores, increasing BI and FCA scores, and reducing S100B levels, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The effective rate of the observation group was 64.36%, compared with 48.00% in the control group, and there was a statistical difference in the efficacy of the two groups ($P<0.05$). There was no significant abnormality in the safety indexes. One case in the observation group had diarrhoea, but no significant adverse reactions occurred in the rest of the patients. **Conclusion**: *Xuming Tongmai Decoction* could safely and effectively improve the degree of neurological deficits and daily life functions in patients with AIS, and the mechanism may be related to the down-regulation of serum S100B levels.

【Key words】 Acute ischemic stroke; *Xuming Tongmai Decoction*; S100B protein; clinical study

急性缺血性卒中(AIS),即中医“中风”,系由各种原因导致局部脑组织缺血缺氧性坏死,从而出现相应神经功能缺失的一类临床综合征[1]。我国脑卒中疾病负担沉重,发病率和患病率呈增长趋势,已成为造成过早死亡和疾病负担的首位原因[2-3]。缺血性卒中急性期是中风病情骤变、病势险恶、难治难愈的关键节点,因而亦是临床救治的关键环节。当前,现代医学治疗

*基金项目:重庆市科研院所绩效激励引导专项(cstc2018jxjl130071)
△通信作者(电子邮箱:40621694@qq.com)

AIS主要以静脉溶栓、血管内治疗所介导的血管再通为主，然而，因受制于狭窄的溶栓时间窗或高昂的治疗费用，仅有不到5%的患者获得救治[4]。中医在AIS防治中发挥重要作用，并在改善AIS患者症状、减缓并发症、提高生活质量方面有其独特优势[5-6]。续命通脉汤系本研究团队结合多年临床观察，针对中风“正气虚损，脑脉痹阻”之核心病机，由《备急千金要方》中的小续命汤加减化裁而来。本文通过研究续命通脉汤治疗AIS的临床疗效及对AIS患者血清星型胶质源性蛋白（S100B）表达的影响，为临床治疗AIS提供思路和借鉴。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1）AIS诊断标准：参照2014年中华医学会神经病学分会发布的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》[7]。2）纳入标准：符合上述西医诊断标准；3分≤NIHSS评分≤15分；AIS发病在72 h以内；年龄40~80岁；受试者知情并签署知情同意书。3）排除标准：符合溶栓治疗条件并准备接受或已经接受溶栓治疗者；符合血管内治疗条件并准备接受或已经接受血管内治疗者；检查证实合并脑部外伤、脑部肿瘤、脑寄生虫病等其他脑部疾病，或合并免疫系统疾病者；有卒中病史且遗留后遗症严重影响结局测评者，即本次卒中发病前改良Rankin量表得分≥2分；合并恶性肿瘤、恶病质，中重度营养不良（白蛋白< 25 g/L，BMI< 17 kg/m^2）者；合并严重肝、肾功能不全者；合并有其他影响肢体活动功能且肢体活动功能障碍影响神经功能检查者；研究者认为可能限制神经功能评价或影响随访的其他疾病或精神病者；妊娠或哺乳期妇女；3个月内参加其他药物临床试验者；有本研究中所使用药物治疗的禁忌证者。4）终止标准：治疗过程中发生严重不良事件、并发症等不宜继续接受研究的受试者或病情加重需接受其他有效治疗者。5）脱落标准：受试者在研究过程中自行退出临床试验或未按规定服药或严重违背试验方案者，视为脱落病例。对于脱落病例，应记录受试者脱落原因，若是因不良反应而自动退出者，应详细记录不良反应的症状，并根据实际情况给予相应的治疗建议。

1.2　*临床资料*　本研究采用随机对照的临床试验设计。病例来源于2018年12月至2021年7月就诊于重庆市中医院（南桥寺院区）脑病科住院部的AIS患者，采用随机数字表法按1∶1的比例分为观察组与对照组。所有受试者在纳入研究前充分知晓试验过程及注意事项，并签署知情同意书。本研究共纳入符合纳排标准的AIS患者212例（观察组106例，对照组106例）。212例患者中，临床资料完整可用的为201例（观察组101例，对照组100例），共脱落11例，临床试验完成率为94.81%。观察组脱落的5例中，1例在试验期间未按方案规定服药，1例出现腹泻而停服中药，其余3例未满观察期自动出院而剔除。对照组脱落的6例中，4例行血管内治疗而剔除，其余2例未满观察期自动出院而剔除。临床资料见表1。

表1　两组临床资料比较

项目		观察组（n=101）	对照组（n=100）
性别（n，男/女）		65/36	63/37
年龄（岁，$\bar{x}\pm s$）		66.03±10.05	66.16±9.14
血管危险因素［n（%）］	高血压	65（64.36）	61（61.00）
	糖尿病	40（39.60）	28（28.00）
	冠心病	13（12.87）	5（5.00）
	房颤	4（3.96）	7（7.00）
	脑梗死	16（15.84）	14（14.00）
	吸烟	51（50.50）	52（52.00）
	饮酒	40（39.60）	45（45.00）
梗死灶部位［n（%）］	脑叶	21（20.79）	22（22.00）
	脑干	12（11.88）	14（14.00）
	小脑	2（1.98）	1（1.00）
	基底节	46（45.54）	38（38.00）
	丘脑	2（1.98）	6（6.00）
	多部位	18（17.82）	19（19.00）

1.3　*治疗方法*　对照组依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》[5]及《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》[8]予以西医常规内科治疗。主要包括抗血小板（阿司匹林或氯吡格雷）、控制危险因素（血压、血糖、血脂、房颤等）、健康教育（戒烟、戒酒、控制体质量、低盐饮食、适量运动）等。观察组在对照组治疗基础上加用续命通脉汤，方药组成：人参10 g，制附子15 g，川芎15 g，白芍15 g，生地黄15 g，石菖蒲15 g，地龙15 g，防风10 g，黄芩15 g，桂枝15 g，大黄10 g，体外培育牛黄0.15 g。上述方药除去体外培育牛黄，由重庆市中医院药剂科统一制作成口服制剂，每日1剂，每次150 mL，每日3次，体外培育牛黄兑药冲服每次0.05 g，每日3次。两组均连续治疗14 d。

1.4　*检测指标*　1）两组治疗前后分别抽取静脉血5 mL，静止30 min后3 000 r/min离心10 min。采用金磁微粒免疫层分析法测定血清S100B蛋白水平（S100B试纸购于西安金磁纳米生物技术有限公司，编号20160010），操作过程严格按照说明书进行。2）主要疗效指标采用美国国立卫生院卒中量表（NIHSS）对受试者治疗前后神经功能进行评定，NIHSS评分越高表明神经功能缺损越严重[9]。3）次要疗效指标采用Barthel指数评定量表（BI）评价受试者治疗前后日常生活能力，BI记分为0~100分，BI越高，表明日常生活能力越好[10]；4）采用

功能综合评定量表(FCA)评估受试者治疗前后功能状况,FCA最低评分1分,总分108分。分值越高,说明日常生活能力及运动功能越好[11]。5)比较两组受试者治疗前后血清S100B蛋白含量。6)两组治疗前后血、尿常规、心电图、肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)]、肾功能[尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、肌酐(CR)]、凝血功能、D-二聚体(D-D)及试验期间可能出现的不良事件或不良反应。

1.5 疗效标准 参照《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)》[12],根据NIHSS评分结果判定疗效。治愈:NIHSS评分下降≥90%;显著进步:NIHSS评分下降≥46%;进步:NIHSS评分下降≥18%;无效:NIHSS评分下降<18%或甚至升高。有效率=治愈率+显著进步率。

1.6 统计学处理 应用SPSS26.0统计软件。计数资料采用χ^2检验;计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,若符合正态分布及方差齐性,则两组间比较采用独立样本t检验,组内前后比较采用配对t检验。若计量资料不符合正态分布和(或)方差不齐,则采用非参数秩和检验。采用双侧假设检验,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后的NIHSS、BI、FCA评分及S100B水平比较 见表2。两组治疗后NIHSS评分均比治疗前明显下降,差异具有显著统计学意义($P<0.01$)。组间比较发现,治疗前两组NIHSS评分差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,观察组NIHSS评分较对照组明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示观察组较对照组在改善AIS患者神经功能缺损上更具优势。两组治疗后BI及FCA评分均比治疗前明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。组间比较发现,治疗前两组BI及FCA评分对比,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗14 d后,观察组较对照组BI及FCA评分均明显增高,差异具有统计学意义(均$P<0.05$),提示观察组较对照组在改善AIS患者日常生活能力及运动功能上更具优势。两组治疗后S100B水平均比治疗前明显降低,差异具有显著统计学意义($P<0.01$);组间比较发现,治疗前两组S100B水平,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗14 d后,观察组较对照组S100B水平明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后NIHSS、BI、FCA评分及S100B水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	NIHSS(分)	BI(分)	FCA(分)	S100B(μg/L)
观察组	治疗前	5.06±2.59	59.90±14.58	72.82±16.14	1.13±0.57
(n=101)	治疗后	2.66±2.43$^{**\triangle}$	83.12±9.30$^{**\triangle}$	88.91±15.71$^{**\triangle}$	0.77±0.29$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	5.02±2.51	60.15±16.23	72.38±18.64	1.07±0.53
(n=100)	治疗后	3.04±2.45**	76.45±16.05**	83.97±16.27**	0.91±0.49**

注:与本组治疗前比较,$^{**}P<0.01$;与对照组治疗后比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组临床疗效比较 见表3。观察组总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	治愈	显著进步	进步	无效	总有效(%)
观察组	101	9	56	28	8	65(64.36)$^{\triangle}$
对照组	100	1	47	43	9	48(48.00)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.3 安全性评价 治疗期间两组患者均未观察到严重的药物不良反应。观察组出现腹泻1例,经对症处理后缓解。两组患者血常规、心电图、肝肾功能、凝血功能等检查均未见明显异常。

3 讨 论

AIS属中医学“中风”范畴,其多发于中老年患者,盖“人年四十则阴气自半也”“人至五六十,气血就衰”,气血阴阳虚衰所致的正气不足是中风发病的基本前提[13]。如李东垣在《医学发明·中风有三》中所言“中风者,非外来风邪,乃本气自病也。凡人年逾四旬气衰之际,或因忧喜忿怒伤其气者,多有此证,壮岁之时无有也”[14]。根据叶天士所云“至虚之处,便是留邪之地”之理,气血阴阳亏虚日久,易致营卫之行留阻,因虚留滞,或为痰浊、或为瘀血、或为气滞、或化火生风,此等实邪痹阻脑脉,则易发为中风[15-16]。正如刘河间在《素问玄机原病式·火类》中所言“中风瘫痪者,非谓肝木之风实甚而卒中之,亦非外中于风,良由将息失宜,心火暴甚,肾水虚衰不能制之,则阴虚阳实,而热气怫郁,心神昏冒,筋骨不用,而卒倒无所知也”[17]。可见正虚邪实乃中风病之核心病机。由此,本研究团队结合先贤的理论及长期的临床观察,总结出AIS核心病机为“正气虚损、脑脉痹阻”。

针对AIS“正气虚损、脑脉痹阻”之核心病机,应以培正填虚合以祛邪通络为治疗大法。以此理论为导,本研究团队自拟续命通脉汤治疗AIS。该方由《备急千金要方》中的小续命汤加减化裁而来,即在小续命汤原方上去掉部分祛风解表之药(麻黄、杏仁、生姜、防己、甘草),而加上补虚、消痰、化瘀、泻热、熄火之品(生地黄、石菖蒲、地龙、黄芩、大黄、牛黄)。方中以人参大补元气为君;以制附子补气温阳、白芍补血柔肝、生地黄养阴生津为臣,此三者配合君药以补诸虚,扶助正气而治本;佐石菖蒲、牛黄清心化痰开窍,地龙、川芎活血化瘀通络,防风、桂枝扶阳祛风,大黄、黄芩清热泻火,诸味药物祛除实邪以治标。诸药合用,扶正祛邪并重,共奏补虚通脉,化痰通络,泻火祛风之功。值得一提的是,本研究团队认为续命通脉汤可作为治疗AIS的通用方,盖其遣方用药谨遵中风急性期“正气虚损,脑脉

痹阻”之核心病机，对中风急性期出现的各种虚、实类证候均有所兼顾，并非仅针对中风急性期某一类中医证候所拟，故本研究在纳入AIS患者时未特定限制中医证候类型。

本研究结果发现，续命通脉汤治疗后较治疗前可显著降低AIS患者NIHSS评分，显著提高AIS患者BI及FCA评分，说明续命通脉汤可有效改善AIS患者神经功能缺损症状，提高AIS患者日常生活能力及运动功能，对AIS患者的康复起明显作用。同时研究结果提示，相较于西医常规内科治疗，加用续命通脉汤在改善患者神经功能缺损、日常生活能力等方面更具优势。

另外，本研究发现续命通脉汤可显著降低AIS患者血清S100B水平。S100B为当前公认的缺血性脑损伤生物标志物之一[18]，其主要由中枢神经系统的星形胶质细胞合成，正常情况下含量较少。AIS发生后，S100B可大量合成并分泌，能促进机体分泌多种细胞因子（IL-1β、IL-6、INF-α等）参与调节机体免疫功能及炎症反应等过程，与脑损伤严重程度呈正相关。故S100B对AIS患者病情严重程度评估及预后有重要意义[19-20]。本研究显示续命通脉汤能显著降低AIS患者血清S100B水平，提示S100B蛋白可能是续命通脉汤减轻AIS患者神经功能缺损，改善日常功能的潜在靶点。

综上，本研究揭示续命通脉汤可安全、有效地减轻AIS患者神经功能缺损症状，提高患者的生活质量，使患者在治疗中获益，其疗效机制可能与降低AIS患者血清S100B蛋白相关。然而本研究缺乏长期观察结果，以及远期疗效评价，后期可适当增加随访时间点，以期动态观察续命通脉汤治疗AIS的临床疗效。本研究侧重临床疗效评估，后期可开展网络药理学研究及基础实验研究，进一步探索续命通脉汤治疗AIS的分子生物学机制。

参 考 文 献

[1] Powers WJ. Acute Ischemic Stroke[J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 252-260.

[2] GBD 2019 Risk FCAtors Collaborators. Global burden of 87 risk FCAtors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet, 2020, 396(10258): 1223-1249.

[3] China Stroke Statistics 2019 Writing Committee. China Stroke Statistics 2019: A rePort from the national center for healthcare quality management in neurological diseases, China national clinical research center for neurological diseases, the Chinese stroke association, National center for chronic and non-communicable disease control and prevention, Chinese center for disease control and prevention and institute for global neuroscience and stroke collaborations[J]. Stroke Vasc Neurol, 2020, 5(3): 211-239.

[4] Fonarow GC, Smith EE, Saver JL, et al. Timeliness of tissue-type plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke: Patient characteristics, hospital FCAtors, and outcomes associated with door-to-needle times within 60 minutes[J]. Circulation, 2011, 123(7): 750-758.

[5] 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.

[6] 刘华. 中医综合治疗缺血性脑卒中疗效的Meta分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2019，17(24)：3898-3904.

[7] 刘鸣，贺茂林. 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.

[8] 王拥军，王春雪，缪中荣. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. 中华神经科杂志，2015，48(4)：258-273.

[9] 沈家萍，徐雯. 脑梗死患者NIHSS评分与预后的相关性研究[J]. 中国社区医师，2017，33(10)：33-34，36.

[10] 刘桑，焦富英. 针灸联合康复治疗对老年中风偏瘫患者日常生活能力评分与运动功能评分的影响[J]. 世界中医药，2018，13(4)：974-977.

[11] 孟兆祥，倪朝民，李厥宝，等. 应用功能综合评定量表评估早期康复对脑卒中患者功能结局的影响[J]. 中国临床康复，2005，9(5)：1-3.

[12] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志，1996，29(6)：381-383.

[13] 钞建峰，贾慧，孙风平. 试述以“虚”为核心的中风病机观[J]. 中医药学报，2011，39(2)：67-68.

[14] 胡晓洁，宗寿健，王蕾，等. 读《医学发明·中风有三》有感[J]. 中医药通报，2018，17(4)：44-45，49.

[15] 黄世敬，尹颖辉. 论“虚气流滞”[J]. 北京中医药大学学报，1996，19(6)：22-24.

[16] 周韩，周德生，刘利娟，等. 缺血中风荣气虚滞病机源流[J]. 中医学报，2019，34(9)：1844-1849.

[17] 郝媚.《素问玄机原病式》“火热理论”研究述要[J]. 江西中医学院学报，2010，22(4)：12-13.

[18] Sanna N, Helena B, Annette T, et al. CSF-Biomarkers in Olympic Boxing: Diagnosis and Effects of Repetitive Head Trauma[J]. Plos one, 2012, 7(4): e33606.

[19] Zhang J, Zhao GQ, Qu J, et al. Expression of S100B during the innate immune of corneal epithelium against fungi invasion[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(2): 191-197.

[20] 汤菲，安黎云，贾志然. 动态观察急性脑梗死患者血清S100B蛋白的表达与神经功能缺损程度的关系[J]. 检验医学与临床，2014，11(16)：2216-2217.

（收稿日期2022-01-20）

·研究报告·

安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐治疗火毒证重型蝮蛇咬伤患者的临床研究*

汪四海△ 曹承楼 付 苗 李国强 李忠志 李 晗 曹 晖 范 泉 王 凯 杨德玉
(安徽中医药大学第一附属医院,安徽 合肥 230031)

中图分类号:R646 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0797-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.011

【摘要】 目的 观察安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐对火毒证重型蝮蛇咬伤患者的临床疗效。**方法** 将64例患者随机分为对照组与治疗组各32例,对照组采用西医常规治疗加刺血拔罐,治疗组在对照组基础上加用安中蛇伤解毒汤。观察两组的临床疗效、伤肢肿胀度、VAS评分、心肌酶谱水平、住院天数及总费用。**结果** 两组患者疗效比较,治疗组临床疗效明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);与治疗前比较,两组治疗后第5天患肢肿胀程度、VAS评分、心肌酶谱(CK、CK-MB、LDH)显著下降($P<0.05$或$P<0.01$);与对照组治疗后第5天比较,治疗组患肢肿胀程度、VAS评分、CK、CK-MB、LDH下降更显著($P<0.05$或$P<0.01$);与对照组比较,治疗组蝮蛇咬伤患者的住院天数以及总费用均显著降低($P<0.05$)。**结论** 安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐治疗火毒证重型蝮蛇咬伤患者效果显著,不仅可以有效减轻临床症状,改善心肌酶学指标,还能减轻患者经济负担。

【关键词】 重型蝮蛇咬伤 安中蛇伤解毒汤 刺血拔罐 火毒证

Clinical Observation of *Anzhong Sheshang Jiedu Decoction* combined with Blood Pricking and Cupping in Treating Patients with Fire-toxicity Syndrome of Severe Agkistroon Bite

Wang Sihai, Cao Chenglou, Fu Miao, Li Guoqiang, Li Zhongzhi, Li Han, Cao Hui, Fan Quan, Wang Kai, Yang Deyu. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Anhui, Hefei 230031, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effects of *Anzhong Sheshang Jiedu Decoction* combined with blood pricking and cupping on patients with fire-toxicity syndrome of severe agkistroon bite. **Methods**: A total of 64 patients with severe agkistroon bite and fire-toxicity syndrome were randomly divided into a control group and a treatment group, each with 32 cases. The control group was treated with conventional western medicine plus blood pricking and cupping, and the treatment group was treated with *Anzhong Sheshang Jiedu Decoction* on the basis of the control group. The clinical efficary, swelling degree of limb, VAS score, myocardial enzyme spectrum, hospitalization days and total hospitalization expenses were observed. **Results**: The clinical curative effect of the treatment group was significantly better than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with before treatment, the degree of limb swelling, VAS score, myocardial enzyme spectrum (CK, CK-MB, LDH) in both groups after 5 days of treatment decreased significantly ($P<0.05$ or $P<0.01$), and the treatment group decreased more significantly compared with the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with the control group, the number of hospitalization days and total expenses of the patients bitten by snakes in the treatment group were significantly reduced ($P<0.05$). **Conclusion**: *Anzhong Sheshang Jiedu Decoction* combined with blood pricking and cupping is effective in treating patients with fire-toxicity syndrome of severe agkistroon bite. It can not only effectively reduce clinical symptoms, improve myocardial enzymes, but also reduce the economic burden of patients.

【Key words】 Severe agkistroon bite; *Anzhong Sheshang Jiedu Decoction*; Blood pricking and cupping; Fire-toxicity syndrome

*基金项目:安徽中医药大学第一附属医院临床科学研究项目(2020yfyzc24)
△通信作者(电子邮箱:fourseasw@163.com)

毒蛇咬伤是我国南方地区危害性极高的常见病，其中又以蝮蛇咬伤最为常见，好发于夏秋季节，蝮蛇咬伤多见于四肢末端，被咬伤后起病急骤，变化快，全身中毒症状危重，如果处理不当或者不及时就会出现心、肝、肾等脏器的衰竭，直接危及患者的生命[1-3]。安徽省处丘陵地带，山峰连绵不断，有大量的蛇资源，其中以蝮蛇最为常见。本院有数十年毒蛇咬伤的治疗经验，每年接诊蝮蛇咬伤患者三四百例，已形成中西医结合治疗蝮蛇咬伤的完整体系[4]。本文通过收集并整理重型蝮蛇咬伤火毒证患者的临床资料，对照组予西医常规疗法加刺血拔罐，治疗组在对照组基础上加用安中蛇伤解毒汤，比较两组患者疗效、患肢肿胀度、视觉模拟量表、心肌酶谱、住院天数及住院总费用的差异，以期为今后临床规范化治疗蝮蛇咬伤提供可靠依据。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　所选病例西医诊断标准参照《外科学》[5]、《中国毒蛇学》[6]；中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》[7]制定，中医辨证分型属火毒证。纳入标准：符合上述西医诊断标准和中医诊断标准；病情严重程度属于重型；年龄18~70周岁；咬伤部位均为四肢；来院就诊时间在发病24 h以内；住院天数不少于5 d；经医院伦理委员会批准，患者自愿受试并签署知情同意书。排除标准：合并有严重原发疾病者，如心、肝、肾、脑等系统严重疾病，或血液系统疾病，或恶性肿瘤；神志不清或有精神病患者；依从性差；语言沟通障碍者；哺乳期或妊娠期妇女；患肢严重溃烂或者病情属于危重者；注射抗蝮蛇毒血清皮试阳性者，又不愿意接受脱敏治疗者；过敏体质者；未按规定用药，无法判断疗效或资料不全影响疗效判断者。

1.2　*临床资料*　选取2018年6月1日至2020年12月31日来本院急诊科住院治疗的蝮蛇咬伤患者64例。按照随机数字表随机分为治疗组与对照组各32例。治疗组男性20例，女性12例；平均年龄（54.67±15.86）岁；平均病程（12.43±6.07）h。对照组男性21例，女性11例；平均年龄（53.81±17.62）岁；平均病程（11.77±5.84）h。两组临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　*治疗方法*　1）对照组：给予蝮蛇咬伤西医常规疗法加中医外治法。伤口处理：患者入院后对其伤口进行清创，清除异物和分泌物，在蛇咬伤部位近心端约10 cm处捆扎伤肢，挤压排毒，用过氧化氢进行持续冲洗。全身治疗：给予糖皮质激素、破伤风抗毒素以及必要的抗感染和营养支持。抗腹蛇毒血清治疗：临时予以0.9%氯化钠注射液200 mL+抗蝮蛇毒血清6 000 U（上海赛伦生物技术股份有限公司生产，国药准字S10820180，规格：每瓶10 mL，含抗蝮蛇毒血清6 000 U），静脉滴注，静滴前须做过敏试验，若阳性患者采用脱敏注射法，并签署知情同意书。针刺法：在患肢肿胀明显处采用医用碘伏消毒液充分消毒之后，使用7号或9号注射器针头在毒蛇咬伤伤口附近或在肿胀最明显的部位针刺1~3处，深度3~5 mm，予点刺放血，减轻肿胀。拔罐法：然后在针刺处再用酒精闪火法使用适宜大小的玻璃罐拔火罐，留罐5~10 min，引流出少许液体，一般吸出“黄水”（蛇毒与组织液混合物）50~100 mL，排出毒素，减轻患者肿痛。随后用生理盐水棉球清洗局部皮肤，最后再用医用碘伏液消毒处理。在伤口周围肿胀处使用本院自制的蛇伤膏（主要由半枝莲、白花蛇舌草、徐长卿、水牛角、重楼、千里光、白芷、车前草、紫草、冰片等组成）外敷，用适量白醋和蜂蜜调成稀糊状，敷于伤口周围及上方肿胀处，厚度3 mm，每天1次。2）治疗组：在对照组基础上加用安中蛇伤解毒汤[组成：金银花10 g，野菊花10 g，蒲公英10 g，黄芩10 g，连翘10 g，生地黄10 g，泽泻10 g，木通10 g，生大黄3 g（后下），甘草6 g]口服，7剂，每天1剂，分早晚两次口服。

1.4　*观察指标*　1）观察两组患者临床疗效与中医症状体征改善情况，住院天数、总费用。2）患肢肿胀度。应用同一个皮尺，分别测出治疗前患肢肿胀最明显处周径以及相同部位健肢的周径，取两者之差记为C1，精确到小数点后1位（0.1 cm），重复上述步骤3次，取其平均值；按上述方法并测量治疗第5天的数值C2，两者之差记为C。3）视觉模拟量表（VAS）评分。采用国际公认的疼痛评分量表VAS进行评分，0分代表患者没有任何疼痛感；3分以下，说明有轻微的疼痛；4~6分，疼痛较为明显；7~10分，疼痛非常剧烈，难以忍受。分值越大，疼痛程度越重。在治疗前和治疗第5天由患者自行评定。4）血清肌酸激酶、肌酸激酶同工酶和乳酸脱氢酶的测定。于患者治疗前和治疗第5天早晨空腹抽取静脉血5 mL，送至安徽中医药大学第一附属医院实验中心检测，采用日立7060型全自动生化分析仪测定心肌酶谱。具体检测项目包括LDH、CK、CK-MB。5）不良反应。注意观察患者生命体征，出院时复查尿常规、大便常规、血常规、肝肾功能和凝血常规，以监测两组患者有无明显不良反应。

1.5　*疗效标准*[7]　治愈：全身和局部症状消失，伤口完全愈合，伤肢功能恢复，症状与体征积分改善≥90%。显效：全身和局部症状明显减轻，伤口基本愈合，症状与体征积分改善≥60%，<90%。有效：全身和局部症状减轻，伤口未完全愈合，症状与体征积分改善≥30%，<60%。无效：全身以及局部症状无明显改善，伤口没

有愈合或者未完全愈合，症状与体征积分改善<30%。

1.6 统计学处理 通过SPSS22.0统计软件对采集到的患者一般资料及临床资料进行正态性检验以及方差齐性检验，对符合正态分布的数据和符合方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组内比较采用配对t检验，两组间比较采用独立样本t检验，等级资料采用秩和检验，计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。治疗组痊愈率高于对照组，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	痊愈(%)	显效	有效	未愈
治疗组	32	28(87.50)$^{\triangle}$	2	2	0
对照组	32	20(62.50)	10	2	0

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后患肢肿胀度、VAS评分比较 见表2。与本组治疗前比较，两组治疗后第5天患肢肿胀程度、VAS评分显著下降($P<0.05$或$P<0.01$)；与对照组治疗后第5天比较，治疗组患肢肿胀程度、VAS评分下降更显著($P<0.05$)。

表2 两组治疗前及治疗后第5天肿胀程度、VAS评分比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	肿胀程度(cm)	VAS(分)
治疗组	治疗前	4.85±0.63	5.06±0.79
(n=32)	治疗后	1.98±0.45$^{**\triangle}$	1.09±0.38$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	4.96±0.78	4.79±0.75
(n=32)	治疗后	2.78±0.23*	2.65±0.82*

注：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 两组治疗前及治疗后第5天CK、CK-MB、LDH比较 见表3。与治疗前比较，两组治疗后第5天血清CK、CK-MB、LDH显著下降($P<0.05$或$P<0.01$)；与对照组治疗后第5天比较，治疗组血清CK、CK-MB、LDH下降更显著($P<0.05$或$P<0.01$)。

表3 两组治疗前及治疗后第5天CK、CK-MB、LDH比较(U/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CK	CK-MB	LDH
治疗组	治疗前	339.67±108.72	59.14±4.03	274.31±77.62
(n=32)	治疗后	129.66±46.45$^{**\triangle\triangle}$	20.04±2.63$^{**\triangle}$	223.24±60.58$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	343.54±106.18	58.73±4.18	276.26±76.37
(n=32)	治疗后	160.78±47.62**	25.48±2.92**	243.06±56.09*

2.4 两组住院天数、总费用比较 见表4。与对照组比较，治疗组蝮蛇咬伤患者的住院天数以及总费用均显著降低($P<0.05$)。

表4 两组住院天数、总费用的比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	住院天数(d)	总费用(元)
治疗组	20	6.17±1.24$^{\triangle}$	6 054.43±923.45$^{\triangle}$
对照组	20	8.72±2.65	8 974.76±1 032.78

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.5 两组不良反应比较 两组患者均未出现相应不良反应，治疗后复查血常规、尿常规、大便常规、肝肾功能和凝血常规亦未见明显异常。

3 讨 论

流行病学研究表明[8]，我国每年被毒蛇咬伤患者约有10万人次。蝮蛇是我国分布最广的十大剧毒蛇之一，也是安徽地区最常见的蛇种，具有很高的致残率和致死率，严重威胁着广大人民群众的人身安全[9]，及时、有效、科学的救治，不仅可以改善患者预后，还能减轻患者经济负担。

张仲景《金匮要略》论述病因中载“千般痛难，不越三条。一者经络受邪，入脏腑，为内所因也。二者四肢九窍，血脉相传，壅塞不通，为外皮肤所中也。三者房室金刃，虫兽所伤。以此详之，病由都尽”。由此可见毒蛇咬伤作为“虫兽所伤”已被作为致病之因而认识。《普济方》“夫蛇，火虫也，热气炎极，为毒至甚”，明确了蛇毒为火热致病。《外科证治全书》论治毒蛇咬伤提到“毒尽从大小便排出”。正如民间所言“治蛇不泻，蛇毒内张，二便不通，蛇毒内攻”。足见我国古代医学很早就认识到了治疗毒蛇咬伤清热解毒，通利二便的重要性。蝮蛇咬伤患者以肢体肿胀疼痛为主要临床表现，与西医的炎症密切相关，血液中IL-6、hs-CRP、TNF-α等炎症因子多升高[10-11]，少有视物模糊、眼睑下垂之象，故与“火毒证”相吻合，治宜泻火解毒。针对毒蛇咬伤，泻火解毒一般可以分为两种：一种是外治法，即咬伤肢体局部予以刺血和拔罐排毒；另外一种是内治法，通过内服中药，整体调节，通利二便，从而排出毒素。简而言之，泻火解毒法治疗火毒证蝮蛇咬伤患者有3种方法：外治法、内治法、内外合治法。内外合治法，既考虑到了局部，又考虑到了整体；既能改善局部症状，又能调节内环境紊乱，标本兼顾，可能是治疗蝮蛇咬伤的最佳方案。

我们团队前期研究发现[12-17]，常规西医疗法联合中医外治法(刺血、拔罐)能够显著地改善患者临床症状，降低肝功能、心肌酶谱异常和凝血功能障碍，减轻疼痛指数，安全可靠。本次临床观察是在前期的基础上加用安中蛇伤解毒汤以进一步观察其疗效、临床症状、心肌酶谱、安全性及对住院天数和住院总费用的影

响。方中金银花、野菊花，疏风散热、清热解毒；蒲公英清热解毒、利湿通淋、消肿散结；黄芩清热燥湿、泻火解毒；连翘清热解毒、消肿散结；生地黄滋阴生津、清热凉血；泽泻利水渗湿、泄热通淋；木通味苦，性寒，清上焦之火、利尿通淋；生大黄攻积滞，清湿热，泻火，凉血，散瘀；甘草缓急止痛、泻火解毒，又能调和诸药。诸药合用，共奏清热解毒，利尿通腑之功，以通泄为主，力求使蛇毒随二便而出，切中“治蛇不泻，蛇毒内张，二便不通，蛇毒内攻”的病机，病邪自愈。

该研究结果表明，在西医常规疗法基础上加用安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐可以显著改善患肢肿胀程度和疼痛积分（$P<0.05$），迅速恢复患肢的生理功能，从而能提高蝮蛇咬伤患者的生活质量。与治疗前比较，两组治疗后血清CK、CK-MB、LDH水平均显著降低（$P<0.05$或$P<0.01$）；治疗后治疗组血清CK、CK-MB、LDH水平较对照组下降更显著（$P<0.05$），差异具有统计学意义，说明治疗组能够更好地降低患者心肌酶学指标，减轻组织损伤。从经济学角度来分析，与对照组比较，治疗组蝮蛇咬伤患者的住院天数显著减少，住院总费用显著降低（$P<0.05$），说明治疗组能够显著降低医疗费用，减轻患者及其家庭经济负担。蝮蛇咬伤患者多为农民[2]，来自偏远的农村，经济条件差，蝮蛇咬伤后不仅给患者带来极大的痛苦，还造成巨大的经济压力。本次观察发现，安中蛇伤解毒汤联合刺血拔罐这种中医内外合治法不仅可以显著改善重型蝮蛇咬伤火毒证患者临床症状，减轻疼痛，降低血清肌酶指标，还能减少住院天数，降低医疗费用，安全可靠，值得临床进一步推广。

参 考 文 献

[1] 张允申，方勇，杨万富，等. 中西医结合规范化治疗蝮蛇咬伤的临床研究[J]. 中国中医急症，2019，28(3)：468-471.

[2] 王琥，范泉，曹晖. 蝮蛇咬伤致器官功能障碍145例临床分析[J]. 中外医学研究，2014，12(14)：23-25.

[3] 王琥，朱晋鸣，曹晖. 140例蝮蛇咬伤时间与心肌酶谱及肢体肿胀关系分析[J]. 中国医学创新，2014，11(13)：1-4.

[4] 刘莎，韩宁林，王凯，等. 蛇伤凉血解毒汤用于改善蝮蛇咬伤患者的肝酶、心肌酶的疗效观察[J]. 中医药临床杂志，2019，31(11)：2163-2165.

[5] 陈孝平，汪建平. 外科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2013：03.

[6] 覃公平. 中国毒蛇学[M]. 南宁：广西科学技术出版社，1995：694-718.

[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，1994：56.

[8] 唐忠志，邵素花，费丹婷，等. 1080例蛇咬伤患者流行病学分析研究[J]. 华南国防医学杂志，2017，31(6)：363-367.

[9] 李凤霞，郑海峰，汪胜松. 2399例蝮蛇咬伤中毒患者的中西医结合治疗与护理[J]. 中外女性健康研究，2019，5(1)：104-105.

[10] 李忠志，徐桂琴，袁以洋，等. 刺血拔罐联合蛇伤冲剂治疗蝮蛇咬伤临床观察[J]. 安徽中医药大学学报，2019，38(3)：51-54.

[11] 许贤君. 中西医结合治疗对蝮蛇咬伤外周血炎性因子水平及临床疗效观察[J]. 临床医药文献杂志，2019，6(14)：49.

[12] 李国强，韩宁林，曹承楼，等. 中医外治法辅助治疗蝮蛇咬伤肢体的临床观察[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：2002-2004.

[13] 许静静，韩宁林，李忠志，等. 辅用刺血拔罐疗法对风火毒证蛇咬伤患者血小板及凝血功能的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2018，37(3)：64-66.

[14] 李忠志，韩宁林，曹承楼，等. 中西医结合综合疗法治疗毒蛇咬伤的效果观察[J]. 深圳中西医结合杂志，2018，28(18)：19-20.

[15] 潘变景，韩宁林. 刺血拔罐法治疗蝮蛇咬伤后肢体肿胀的临床观察[J]. 中国中医急症，2017，26(1)：115-117.

[16] 李忠志，袁以洋，韩宁林，等. 中西医结合治疗蝮蛇咬伤60例疗效观察[J]. 新中医，2016，48(4)：169-170.

[17] 刘莎，韩宁林. 中西医结合治疗毒蛇咬伤疗效分析[J]. 安徽医药，2016，20(3)：555-558.

（收稿日期2021-02-19）

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·

热毒宁注射液早期阻断中低危社区获得性肺炎向脓毒症发展的回顾性分析*

周运航 袁思成 黄肖玲 华胜毅 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(2022)05-0801-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.012

【摘要】 **目的** 总结中低危社区获得性肺炎(CAP)院内发生脓毒症的相关因素,观察早期运用热毒宁注射液对减少脓毒症发生的影响。**方法** 采取回顾性研究的方法,收集符合标准的中低危CAP病例资料,统计分析院内脓毒症发生情况以及影响脓毒症发生的因素,并根据住院前3 d运用热毒宁注射液≥40 mL参与治疗定义为热毒宁组,余为对照组,分析热毒宁注射液治疗对减少脓毒症发生与最终临床疗效的影响。**结果** 共纳入研究病例1 118例,其中院内发生脓毒症76例,中药治疗(OR=0.476)、肺炎严重指数(PSI)评分(OR=1.038)、低氧血症(OR=6.721)为影响中低危CAP院内发生脓毒症的因素($P<0.05$);所有病例中,热毒宁组137例,对照组981例,在倾向性匹配与基线对比后,分析显示热毒宁组最终临床疗效优于对照组($P<0.05$),院内发生脓毒症的比例与对照组类似,组间比较无明显统计学差异($P>0.05$)。**结论** 中低危CAP病患中,PSI评分高、低氧血症可增加院内发生脓毒症的风险,中药治疗可降低发生风险,同时热毒宁注射液早期无阻断脓毒症发生的优势,但对临床恢复有着积极的意义。

【关键词】 脓毒症 社区获得性肺炎 热毒宁注射液 肺炎严重指数

Retrospective Analysis of the Development of Sepsis from Middle and Low Risk CAP to Early Blocking by *Reduning Injection*

Zhou Yunhang, Yuan Sicheng, Huang Xiaoling, Hua Shengyi, Rui Qinglin. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210029, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To summarize the related factors of nosocomial sepsis of low and medium-risk community-acquired pneumonia(CAP), and to explore the effect of early application of *Reduning Injection* on reducing the occurrence of sepsis. **Methods**: Data of the low and medium-risk CAP cases that met with the criteria were collected and retrospectively studied. The incidence of nosocomial sepsis and the factors affecting its occurrence were statistically analyzed. Patients who received *Reduning Injection* ≥ 40 mL for 3 days before hospitalization were the Reduning group, and the rest were the control group. The effect of *Reduning Injection* on reducing the occurrence of nosocomial sepsis and the final clinical efficacy were analyzed. **Results**: A total of 1 118 cases were included in the study, of which 76 cases developed sepsis in hospital. Among them, traditional Chinese medicine treatment (OR=0.476), pneumonia-severity PSI score (OR=1.038), hypoxemia (OR=6.721) were the influencing factors of nosocomial sepsis in middle- and low-risk CAP patients ($P<0.05$); among all the cases, 137 cases were in the Reduning group and 981 cases were in the control group. After comparison between propensity matching and baseline, analysis showed that the final clinical efficacy of Reduning group was better than that of the control group ($P<0.05$), and the proportion of nosocomial sepsis was similar to that of control group, with no significant statistical difference between groups ($P>0.05$). **Conclusion**: In patients with medium- and low-risk CAP, high PSI score and hypoxemia can increase the risk of nosocomial sepsis, and traditional Chinese medicine treatment can reduce the risk of sepsis. Meanwhile, *Reduning Injection* does not have the advantage of blocking the occurrence of sepsis in the early stage, but it has a positive significance for clinical recovery.

【**Key words**】 Sepsis; Community-acquired pneumonia; *Reduning Injection*; Pneumonia Severity Score

脓毒症(Sepsis)为免疫反应失调而危及器官功能及生命的证候表现,临床上多与感染相关,是目前急诊及重症监护室中高病死率的临床综合征[1]。基于急诊医学的专业特点,2017年1月世界卫生组织针对脓毒症率先提出“预防、诊断和临床处理一体化干预”的理

* 基金项目:江苏省中医药管理局立项项目(YB201813);江苏省中医药管理局中医重点学科项目(K2013XKO3)
△通信作者(电子邮箱:1491103741@qq.com)

念。2018年5月中国也提出开展“中国预防脓毒症行动”,认为对脓毒症要做到“早预防、发现、干预”,把预防和阻断脓毒症作为关键环节,做好提前的感染控制、炎症调控等[2]。而其思维内涵与中医学“未病先防,既病防传”的治未病理论一致。目前研究已发现及早应用中医药治疗可有效地促进感染控制与疾病的痊愈康复,并且中国也率先提出“中医药补充抗生素治疗脓毒症”理念[3],并不断付诸实践[4]。早期的中医药干预将会在感染性疾病的治疗中占据越发重要的地位。热毒宁注射液作为临床急诊常用的清热透邪、疏风解毒中药注射剂,由青蒿、栀子、金银花组成,对各类呼吸道感染具有良好的临床疗效,但目前缺乏针对脓毒症的早期干预研究[5]。本研究团队聚焦于中低危社区获得性肺炎(CAP)院内发生脓毒症的影响因素以及热毒宁注射液早期干预对于脓毒症发生的影响进行回顾性的研究。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　西医诊断标准参照2016版《中国成人社区获得性肺炎诊断和治疗指南》[6]CAP的诊断标准。中医诊断标准及证型符合《社区获得性肺炎中医证候诊断标准(2011版)》[7]。脓毒症发生标准参考《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》[2],感染+序贯器官衰竭评分(SOFA)≥2分。纳入标准:符合CAP诊断;肺炎严重指数(PSI)评分≤130分,≥50分;起病至住院前无使用其他中药注射液治疗。

1.2　*病例来源*　南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)急诊病区住院资料中提取2016年6月至2021年2月中低危CAP的住院患者1 118例。本试验经江苏省中医院伦理委员会批准。

1.3　*研究方法*　1)收集病例:研究采取回顾性研究的方法,收集江苏省中医院急诊病区符合标准的中低危CAP病例。2)录入信息:收集患者性别、年龄、基础疾病(入院时情况)、中医证候情况,记录PSI评分[8](包括20项,为年龄、基础病、体征、实验检测等4大类,中危为91~130分,低危为Ⅲ级71~90,Ⅱ级<70分)、热毒宁注射液治疗、中药治疗情况(住院期间的前3 d运用中医药辨证治疗)和最终脓毒症发生与最终治疗有效率情况。3)分析思路:以logistic回归分析中低危CAP患者住院期间发生脓毒血症的因素,并根据住院期间前3 d运用热毒宁注射液≥40 mL分为热毒宁组与对照组,其中热毒宁组137例,对照组981例。在客观比较两组病患基本情况后,进行1∶1倾向性匹配,在双方一般情况均衡的情况下比较两组脓毒症发生率及最终临床疗效。4)治疗:对照组根据指南[6]要求,以经验性抗菌治疗为主,同时结合病原学结果精准性抗菌治疗,配合解痉平喘、痰液稀释、吸痰、营养支持、免疫抗炎等,必要时予机械通气、液体复苏等。热毒宁组在基础治疗上加用热毒宁注射液(江苏康缘药业股份有限公司,国药准字Z20050217)20 mL+5%葡萄糖注射液250 mL静滴治疗。

1.4　*评价指标*　1)脓毒症发生情况。住院期间CAP病情恶化,出现“感染+SOFA≥2分”即为脓毒症发生。2)临床疗效评价。根据《中药新药临床研究指导原则》[9]拟定。治愈:患者咳嗽、咯痰症状及肺部啰音消失,体温正常,影像学炎性阴影病灶消失,感染指标正常。好转:患者临床症状体征明显减轻,体温正常,影像学提示片状的炎性阴影病灶明显减轻,感染指标基本恢复正常。无效:患者临床症状未改善,影像学提示炎症阴影灶未见明显吸收,感染指标未见明显降低或升高,甚至病情加重,病患选择放弃出院或者院内、外周转延长治疗。死亡:患者死亡。

1.5　*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;偏态数据用Mann-Whitney U检验;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。倾向性匹配按照1∶1比例进行,匹配容差0.02,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　*两组临床资料比较*　见表1。分析基线情况,两组在年龄、性别、基础病等方面无统计学差异($P>0.05$),PSI评分、中药治疗差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.2　*CAP院内脓毒症发生的影响因素分析*　见表2,表3。在收集资料的基础上对连续性变量PSI评分。分类变量:年龄≥65岁、性别、是否ICU治疗。基础病:肝、肾功能不全、低氧血症、心功能不全、房颤、Ⅱ型糖尿病、脑梗死、恶性肿瘤病史、低蛋白血症。治疗方面:中药治疗、热毒宁治疗等因素与脓毒症发生进行单因素二分类logistic回归分析,以$P<0.1$为标准,发现年龄≥65岁、PSI评分、ICU、低氧血症、低蛋白血症、肝、肾功能不全、中药治疗、热毒宁治疗9个因素具有统计学差异($P<0.1$)。将此9个因素再与结局进行逐步向前回归分析,发现中药治疗(OR=0.476)、肺炎严重度PSI评分(OR=1.038)、低氧血症(OR=6.721)为影响中低危CAP院内发生脓毒症的相关因素($P<0.05$)。

2.3　*倾向性匹配*　见表4,表5。结合表2,表3的回归分析结果,其中中药治疗、PSI评分均为影响预后的重要因素,在基线比较时两组均衡性差,遂以倾向性匹配

表1 两组临床疗效比较

指 标		热毒宁组(n=137)	对照组(n=981)
性别(男/女)		75/62	559/422
年龄(岁,$\bar{x}\pm s$)		73.31±17.21	76.12±15.85
≥65岁[n(%)]		108(78.8)	800(81.5)
PSI评分(分,$\bar{x}\pm s$)		90.74±19.08△	97.38±19.98
入住ICU[n(%)]		10(7.3)	121(12.3)
中药治疗[n(%)]		86(62.8)△	523(53.3)
中医诊断[n(%)]	卫气同病	62(45.3)	368(37.5)
	痰热壅肺	45(32.8)	316(32.2)
	气营两燔	3(2.2)	44(4.5)
	阳虚气脱	1(0.7)	23(2.3)
	气虚痰瘀	6(4.4)	79(8.1)
	肝肾两虚	5(3.6)	40(4.1)
	痰湿阻肺	9(6.6)	68(6.9)
	脾胃气虚	1(0.7)	9(0.9)
	气血不足	3(2.2)	28(2.9)
	水饮上泛	2(1.5)	5(0.5)
	心功能不全	36(26.3)	286(30.2)
	心房纤颤	5(3.6)	71(7.2)
	低氧血症	6(4.4)	69(7.0)
	肝功能不全	11(8.0)	51(5.2)
	肾功能不全	14(10.2)	100(10.2)
	糖尿病	26(19)	145(14.8)
	高血压病	50(36.5)	346(35.3)
	脑梗死	38(27.7)	299(30.5)
	恶性肿瘤	16(11.7)	174(17.7)
	低蛋白血症	8(5.8)	59(6.0)

注:与对照组比较,△$P<0.05$。

进行基线调整,以年龄≥65岁、中药治疗、PSI评分、ICU比例、低氧血症5个主要的预测因素进行匹配,容差设为0.02,结果有完全匹配:7;模糊匹配:130。再进行基线比较,发现ICU比例、肝功能仍存在差异,结合回归分析结果,认为这两个因素对预后无影响,非混杂因素。

2.4 两组脓毒症发生概率比较 见表6。匹配前,热毒宁组发生率(2.2%)明显低于对照组(7.4%),差异具有统计学意义(χ^2=5.233,P=0.022)。经过倾向性匹配后,两组比较差异无统计学意义(χ^2=0.147,P=0.702),提示早期运用热毒宁注射液无减少中低危CAP院内发生脓毒症的相关优势。

2.5 两组最终疗效比较 见表7。匹配前,热毒宁组临床有效率明显高于对照组,死亡率低于对照组(χ^2=29.634,P<0.001);匹配后,热毒宁组与对照组相比,同样具有临床疗效优势(χ^2=8.009,P=0.046)。

表2 中低危CAP住院患者发生脓毒症的单因素分析

指 标	B	标准误差	瓦尔德	P值	Exp(B)	95%CI	
年龄≥65岁	0.890	0.404	4.849	0.028	2.434	1.103	5.374
性别	0.074	0.240	0.097	0.756	1.077	0.674	1.723
中药治疗	−1.043	0.254	16.885	0.000	0.352	0.214	0.580
热毒宁治疗	−1.278	0.596	4.596	0.032	0.278	0.087	0.896
PSI评分	0.054	0.008	52.070	0.000	1.056	1.040	1.072
入住ICU	2.030	0.253	64.479	0.000	7.617	4.640	12.502
心功能不全	−0.126	0.265	0.227	0.633	0.881	0.525	1.481
心房纤颤	−0.304	0.528	0.331	0.565	0.738	0.262	2.077
低氧血症	2.626	0.278	89.159	0.000	13.821	8.013	23.838
肝功能不全	1.175	0.356	10.901	0.001	3.239	1.612	6.506
肾功能不全	0.638	0.322	3.931	0.047	1.892	1.007	3.555
糖尿病	−0.625	0.405	2.375	0.123	0.535	0.242	1.185
脑梗死	−0.447	0.283	2.502	0.114	0.639	0.367	1.113
恶性肿瘤	0.089	0.307	0.085	0.771	1.093	0.599	1.995
低蛋白血症	0.809	0.380	4.542	0.033	2.245	1.067	4.725

表3 中低危CAP住院患者发生脓毒症的多因素分析

指 标	B	标准误差	瓦尔德	P值	Exp(B)	95%CI	
中药治疗	−0.743	0.276	7.236	0.007	0.476	0.277	0.817
PSI评分	0.038	0.008	22.583	0.000	1.038	1.022	1.054
低氧血症	1.905	0.306	38.817	0.000	6.721	3.691	12.239

表4 重要一般资料比较

指 标		热毒宁组(n=137)	对照组(n=137)	P值
≥65岁[n(%)]		108(78.8)	104(75.9)	0.564
PSI评分(分,$\bar{x}\pm s$)		90.74±19.08	86.40±18.82	0.059
入住ICU[n(%)]		10(7.3)	0(0)	0.001
中药治疗[n(%)]		86(62.8)	72(52.6)	0.087
中医诊断[n(%)]	低氧血症	6(4.4)	4(2.9)	0.519
	肝功能不全	11(8.0)	3(2.2)	0.028
	肾功能不全	14(10.2)	9(6.6)	0.276
	低蛋白血症	8(5.8)	3(2.2)	0.124

表5 混杂因素分析

指 标	B	标准误差	瓦尔德	P值	Exp(B)	95%CI	
ICU	1.564	1.132	1.908	0.167	4.778	0.519	43.941
肝功能不全	1.181	1.117	1.117	0.290	3.256	0.365	29.072

3 讨 论

CAP作为肺部感染的主要疾病,分为普通肺炎与重症肺炎,目前及早控制感染的理念深入临床,其中大多数住院病患为轻度普通型肺炎,并且随着抗感染药物与非抗生素治疗方案的不断优化,大部分的肺炎可得到及时有效地控制与治愈,但仍旧有部分肺炎难以

表6　两组脓毒症发生概率比较[n(%)]

时 间		热毒宁组	对照组
匹配前	n	137	981
	发生	3(2.2)	73(7.4)
	未发生	134(97.8)	908(92.6)
匹配后	n	137	137
	发生	3(2.2)	4(2.9)
	未发生	134(97.8)	133(97.1)

表7　两组最终疗效比较[n(%)]

组 别	n	时 间	治愈	好转	未愈	死亡
热毒宁组	137	匹配前	48(35.0)	83(60.6)	3(2.2)	3(2.2)
	137	匹配后	48(35.0)	83(60.6)	3(2.2)	3(2.2)
对照组	981	匹配前	174(17.7)	681(69.4)	15(1.5)	111(11.5)
	137	匹配后	32(23.4)	95(69.3)	1(0.7)	9(6.6)

控制，在病程中因为体内免疫反应的过度刺激而发生脓毒症，对其他器官系统造成进一步的损伤，甚至进一步合并重症肺炎及抗感染休克[10]。而关于早期CAP相关危险程度划分与预后预测的评分中，PSI评分是目前较为公认的、详细全面的评分系统[11]，由年龄、基础疾病、生命体征及实验室检查4个部分组成，认为PSI评分<90分为低危患者的判断标准，90≤评分≤130为中危标准，可对CAP住院死亡风险及预后进行全面评估。于是本研究以PSI评分为主要划分体系，并发现针对中低危的CAP住院患者，入院时PSI评分更高，合并低氧血症的患者更易发生脓毒血症，而早期的中医药辨证治疗可降低脓毒血症的发生，这也与目前中医药在脓毒症各个阶段的治疗所发挥的重要作用相似[12]。而对于年龄≥65岁、合并低蛋白血症、肝功能不全、肾功能不全、入住ICU的人群或许也有更高的脓毒症发生危险。热毒宁注射液的早期治疗也可能减轻脓毒症发生的风险，但在本次研究中仍存在一定的争议，有待于进一步的研究。目前也有部分的研究发现年龄为影响相关疾病发生脓毒症的因素[13]，与本次的研究类似。也有研究发现女性的泌尿系统感染是发生脓毒症的因素[14]，与本次研究结果不一致。但结合目前临床经验，对于高龄、低蛋白、肝肾功能不全、入住ICU的患者，要更加警惕脓毒症的发生，并不断地动态观察与检测。

热毒宁注射液作为清热解毒透邪的代表注射液，目前在呼吸道感染相关疾病方面得到了越发广泛的运用[15-16]，并且在新冠肺炎的治疗指南中得到了一定的推进[17]，同时也逐步参与到脓毒症的临床治疗中，并取得了一定的疗效[18]。最新的基础研究发现热毒宁注射液及其有效成分黄体酮苷可通过抑制HMGB1/TLR4/核因子-κB/MAPKs信号通路发挥治疗作用[5]，并在《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》中得到推荐[2]。而热毒宁注射液中金银花、栀子、青蒿的有效成分对于脓毒症均有一定的拮抗作用[19-20]。本次研究经过匹配后，热毒宁注射液可加速CAP的临床治愈，减少最终死亡率，促进肺炎的康复，但在阻断脓毒症方面并无明显的优势，这可能与热毒宁注射液重在控制急性期的外邪热毒，但对于病程中免疫力的远期调控存在一定的局限，并且脓毒症的发生影响因素众多，与凝血、免疫等多种机制相关，难以通过单一功效的中药注射液去早期阻断脓毒症发生，需要更加综合、多元化的治疗在早期积极地治疗与阻断。

本次研究通过回顾性的研究，在客观真实的事件中挖掘了1 118例中低危CAP住院患者的资料，结合基础肺部感染严重度评分来划分患者的感染分层，并记录病程中发生脓毒症的情况与最终临床疗效，以评估热毒宁注射液早期运用在阻断脓毒症方面的优势。最终发现热毒宁注射液存在感染控制的疗效优势，但并未在脓毒症的阻断中体现优势，这或许与本次研究的局限性相关。回顾性分析无客观的随机、对照因素，并且所收集的临床信息有限，仅仅集中于患者的中西医基础病情与肺部严重度评分，缺乏更多更细致的血清学结果、治疗干预措施、更全面的病情评分，这是在下一步前瞻性研究中需要不断地完善，同时应开展相关机制和联合治疗干预措施的研究。

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] 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895.

[3] 刘清泉, 陈仁波, 李博. 中医药补充抗生素治疗脓毒症的专家共识[A]. 中国科学技术协会、吉林省人民政府. 第十九届中国科协年会——分12标准引领中医药学术创新发展高峰论坛论文集[C]. 中国科学技术协会、吉林省人民政府: 中国科学技术协会学会学术部, 2017: 1.

[4] 黄明, 杨丰文, 张磊, 等. 中医药治疗新型冠状病毒肺炎的经验与策略——张伯礼院士武汉一线抗疫思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(24): 2117-2120.

[5] Wang Zheng, Chen Wen, Li Yunying, et al. Reduning injection and its effective constituent luteoloside protect against sepsis partly via inhibition of HMGB1/TLR4/NF-κB/MAPKs signaling pathways[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, (270): 418-422.

[6] 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.

（下转第811页）

·研究报告·

青原饮治疗儿童传染性单核细胞增多症(邪袭卫气证)的临床研究*

董 玲 陈启雄 曹 霞 卢慧娜 何素蓉 赵雪晴△
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R7825.1 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0805-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.013

【摘要】 目的 观察青原饮治疗儿童传染性单核细胞增多症的临床疗效。**方法** 将60例患儿随机分为治疗组与对照组各30例,对照组给予肌注重组人干扰素α1b,治疗组在对照组的基础上加用青原饮治疗,疗程1周。观察两组临床有效率、症状、体征消失/缓解时间、临床症状及体征积分及相关实验室指标变化情况。**结果** 治疗组总有效率高于对照组($P<0.05$);治疗后,治疗组患儿体温恢复正常、咽峡炎好转、肿大淋巴结回缩、肝脾脏缩小时间均比对照组短($P<0.05$)。两组的临床症状及体征积分较治疗前均有下降($P<0.01$),而治疗组较对照组下降幅度更大($P<0.05$),两组患儿白细胞、异型淋巴细胞、血清铁蛋白均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗组治疗后白细胞、异型淋巴细胞、血清铁蛋白明显低于对照组($P<0.05$)。两组患儿外周血CD4+、CD4+/CD8+比值均较治疗前明显升高($P<0.05$);CD3+、CD8+均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗组治疗后外周血中的CD4+、CD4+/CD8+比值明显高于对照组($P<0.05$);CD3+、CD8+明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 青原饮治疗邪袭卫气证传染性单核细胞增多症疗效显著且安全性高。

【关键词】 传染性单核细胞增多症 青原饮 干扰素 邪袭卫气证 临床疗效

Clinical Observation on *Qingyuan Fluid* in Treating Children with Infectious Mononucleosis (Pattern of Pathogenic Assault and Defensive Qi)

Dong Ling, Chen Qixiong, Cao Xia, Lu Huina, He Surong, Zhao Xueqing. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400021, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of *Qingyuan Fluid* in treating infectious mononucleosis in children. **Methods**: 60 children were randomized into treatment and control groups, 30 cases of each group. The control group was given recombinant human interferon α1b, and the treatment group received *Qingyuan Fluid* orally on the basis of the control group for a course of 1 week. The clinical efficiency, symptoms, signs disappearance/time of remission, clinical symptoms and sign points and related laboratory indicators were observed. **Results**: The total efficiency of the treatment group was higher than that of the control group ($P<0.05$); after treatment, the times of treatment group including normal body temperature recovering, pharyngitis improvement, enlarged lymph node retraction, and the liver and spleen reduction were shorter than those of the control group, the differences between the two groups were statistically significant ($P<0.05$). The clinical symptoms and signs in both groups were decreased compared with before treatment ($P<0.01$), while the treatment group decreased more significantly ($P<0.05$); the leukocytes, atypical lymphocytes, and serum ferritin of the two groups were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$); the ratios of CD4+ and CD4+/CD8+ in peripheral blood of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$); CD3+ and CD8+ were significantly lower than those before treatment ($P<0.05$); the CD4+ and the ratio of CD4+/CD8+ was significantly higher than those of the control group ($P<0.05$); CD3+ and CD8+ were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Qingyuan Fuild* has remarkable efficacy and high safety in treating infectious mononucleosis, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Infectious mononucleosis; *Qingyuan Fluid*; Interferon; Pattern of Pathogenic Assault and Defensive Qi; Clinical efficacy

*基金项目:重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(cstc2019jscx-msxmX0260)
△通信作者(电子邮箱:samsung133@126.com)

传染性单核细胞增多症(IM)是由感染EB病毒所致的一种单核-吞噬细胞系统急性增生性疾病。EB病毒进入口腔后,在咽部淋巴组织内复制,继而进入血流产生病毒血症,主要累及具有淋巴细胞的组织与内脏。其典型临床症状为发热、咽峡炎及淋巴结肿大,同时可合并外周血异性淋巴细胞增高及肝脾肿大等表现[1]。本病分布广泛、多散发,发病高峰年龄在4~6岁。多数预后良好,少数可出现噬血综合征等严重并发症,引起全身重要组织器官的损伤。因其临床表现呈现多样化,因此进行准确快速的诊断,对于IM及其并发症的早期防治具有重大意义。目前临床中无特效抗病毒药物治疗该病,西医以抗病毒、退热等对症治疗为主导[2]。虽然药物可以通过抑制病毒合成达到抗病毒的目的,但对改善症状和缩短病程无明显作用。当代医家治疗该病积累了丰富的临床经验并取得满意疗效,但多从卫气营血、三焦辨证的临床思路辨证论治。本研究在《伤寒论》六经辨证理论体系的指导下,运用青原饮治疗邪袭卫气证IM,取得满意疗效,现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　诊断标准:西医诊断标准参考《诸福棠实用儿科学》[1]的IM诊断标准;中医诊断及辨证分型参考《中医病证诊断疗效标准》[3]邪袭卫气证标准。纳入标准:符合IM西医诊断及邪袭卫气证中医辨证标准;年龄3~10岁;呼吸、循环、神经、血液系统无损害。排除标准:有干扰素用药禁忌证患儿;非EB病毒感染引起的传染性单核细胞增多症;患儿监护人不同意。

1.2　临床资料　选择2019年3月至2021年3月期间在重庆市中医院儿科住院部住院的IM患儿60例,按照随机数字表法分为治疗组与对照组各30例。对照组男性19例,女性11例;年龄3~10岁,平均(5.47±1.92)岁;病程5~36 h,平均(2.54±0.62) d。治疗组男性17例,女性13例;年龄3~10岁,平均(5.25±2.13)岁;病程5~36 h,平均(2.69±0.47) d。两组患儿临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经过医院伦理委员会批准同意[批件号:2020-ky-32]。

1.3　治疗方法　两组患儿在治疗期间根据实际病情给予相应的对症治疗:急性期应卧床休息,加强护理;脾肿大患儿应限制或避免剧烈运动,防治脾破裂;伴发细菌感染时给予头孢菌素治疗;发热患儿给予口服退热药、物理降温或补液等处理。对照组给予注射用重组人干扰素α1b(深圳科兴药业有限公司,规格30μg×10支,国药准字S10960059),1 μg/kg,肌肉注射,每日1次。治疗组在使用干扰素的基础上给予青原饮。药物组成:生麻黄9 g,苦杏仁9 g,生石膏45 g(先煎),炙甘草5 g,桂枝9 g,生姜9 g,大枣9 g,厚朴9 g,槟榔6 g,草果6 g,白芍9 g,黄芩9 g,知母9 g,酒大黄5 g,桃仁6 g,芒硝6 g。此为6岁以上患儿用量,6岁以下酌量减半。加减方法:口服中药热退汗出者,用炙麻黄5 g替代生麻黄,生石膏及桂枝剂量分别减为30 g和6 g;大便秘结好转者,减芒硝;鼻塞明显者,酌加白芷、苍耳子、川芎;咽痛明显者,酌加玄参、射干;肝脾肿大者,加鳖甲、牡丹皮;淋巴结肿痛明显者,加皂角刺、夏枯草、赤芍。用法:上方加水1 000 mL煎至300~450 mL,分早中晚3次口服。每日1剂,6岁以下患儿每次口服100 mL,6岁以上患儿每次口服150 mL。两组均治疗1周

1.4　观察指标　1)安全性指标 监测患儿各项常规指标:大小便常规、血常规、心电图、肝肾功能。2)观察体温恢复正常、咽峡炎好转、淋巴结及肝脾缩小的时间。3)临床症状和体征指标。(1)发热:无为0分;37.5~38.5 ℃,为1分;38.6~39.5 ℃,为2分;大于39.5 ℃,为3分。(2)咽峡炎:无为0分;咽充血、扁桃体Ⅰ度为1分;咽充血、扁桃体Ⅱ度为2分;咽充血、扁桃体Ⅲ度为3分。(3)浅表淋巴结肿大:无为0分;颈部淋巴结肿大为1分;腋下及颈部淋巴结肿大为2分;颈部、腹股沟及腋下多处淋巴结肿大为3分。(4)肝脾脏肿大:无为0分;肝脾脏肋下<1 cm为1分;肝脾脏肋下1~3 cm为2分;肝脾脏肋下>3 cm为3分。4)检测治疗前后血常规中白细胞、异性淋巴细胞比例、血清铁蛋白及T淋巴细胞亚群的变化情况。

1.5　疗效标准　参考《中医病证诊断疗效标准》[3],根据积分判定中医证候疗效。痊愈:临床症状、体征消失,症状积分减少率≥90%。显效:临床症状、体征明显改善,60%≤症状积分减少率<90%。有效:临床症状、体征减轻,30%≤症状积分减少率<60%。无效:临床症状、体征无明显改善,症状积分减少率<30%。疗效指征=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

1.6　统计学处理　应用SPSS25.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料用百分率(%)表示,组间比较采取χ^2检验,等级资料采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组临床疗效比较　见表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	30	17	8	3	2	28(93.33)$^{\triangle}$
对照组	30	12	7	4	7	23(76.67)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　两组治疗后症状、体征改善情况比较　见表2。治疗组患儿体温恢复、咽峡炎好转、肿大淋巴结及肝脾脏缩小时间均短于对照组($P<0.05$)。

表2 两组症状、体征消失/缓解时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	体温恢复正常	咽峡炎好转	肿大淋巴结回缩	肝脾脏缩小
治疗组	30	1.35±0.49$^{\triangle}$	3.52±0.65$^{\triangle}$	4.43±0.51$^{\triangle}$	4.61±0.47$^{\triangle}$
对照组	30	3.26±0.58	5.33±0.72	6.48±0.46	6.27±0.64

2.3 两组治疗前后临床症状及体征积分比较 见表3。治疗后,两组的临床症状及体征积分较治疗前均有不同程度地降低($P<0.01$),而治疗组较对照组降低幅度更大,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表3 两组临床症状及体征积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	发热	咽峡炎	浅表淋巴结肿大	肝脾肿大
治疗组	治疗前	2.31±0.64	2.27±0.72	2.33±0.65	2.12±0.54
(n=30)	治疗后	0.67±0.52$^{*\triangle}$	0.86±0.45$^{*\triangle}$	0.96±0.34$^{*\triangle}$	0.75±0.42$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.18±0.74	2.36±0.62	2.25±0.71	2.23±0.59
(n=30)	治疗后	1.52±0.56*	1.43±0.61*	1.59±0.48*	1.38±0.53*

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。

2.4 两组实验室相关辅助检查结果的比较 表4。治疗后,两组患儿白细胞、异型淋巴细胞、血清铁蛋白均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗组治疗后白细胞、异型淋巴细胞、血清铁蛋白明显低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组白细胞、异型淋巴细胞、血清铁蛋白治疗前后变化比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	白细胞(×10^{9}/L)	异型淋巴细胞(%)	铁蛋白(μg/L)
治疗组	治疗前	17.45±5.34	11.58±3.56	391.41±33.64
(n=30)	治疗后	7.31±3.56$^{*\triangle}$	3.48±2.43$^{*\triangle}$	187.39±28.54$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	16.36±5.49	10.47±4.52	388.51±34.79
(n=30)	治疗后	10.52±3.62*	6.32±2.79*	272.36±30.69*

2.5 两组外周血T淋巴细胞亚群检测结果比较 见表5。治疗后,两组患儿外周血中的CD4+、CD4+/CD8+比值均较治疗前明显升高($P<0.05$);CD3+、CD8+均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗组治疗后外周血CD4+、CD4+/CD8+比值明显高于对照组($P<0.05$);CD3+、CD8+明显低于对照组($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后T淋巴细胞亚群比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	CD3+	CD8+	CD4+	CD4+/CD8+
治疗组	治疗前	69.62±9.28	40.66±7.45	22.86±8.35	0.63±0.51
(n=30)	治疗后	50.54±8.19$^{*\triangle}$	24.79±5.81$^{*\triangle}$	33.59±5.63$^{*\triangle}$	1.87±0.25$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	68.49±7.15	41.53±6.67	23.67±7.42	0.52±0.48
(n=30)	治疗后	56.51±8.04*	30.62±7.43*	28.20±6.49*	1.23±0.17*

2.6 安全性评价 两组在用药过程中均未出现不良反应。

3 讨 论

中医古籍没有对“传染性单核细胞增多症”的确切记载,多数医家根据其起病急骤及发热、扁桃体肿大、肝脾肿大、淋巴结肿大、皮疹、鼻塞等临床表现,将其归为中医“温病”“温毒”范畴。《温热论》云“温邪上受,首先犯肺”。《温病条辨》提出“温毒者,秽浊也,凡地气之秽,未有不因少阳之气,而自能上升者……小儿纯阳多火,阴未充长,亦多有是证”。小儿为“纯阳之体”,脏腑娇嫩,形气未充,初期温热邪毒由口鼻而入,犯于肺卫,正邪交争,则症见发热恶寒、无汗、咽痛等肺卫表证;病邪由表入里,热盛化火,阳热亢盛,炽于气分,熏蒸营血,动血耗血,故见壮热不退、皮肤斑疹;热毒炽盛,炼液为痰,痰火瘀结,流窜经络,发为淋巴结肿大;热毒内蕴,阻滞气机,气滞血瘀,发为肝脾肿大;热毒痰火循经上攻咽喉,发为喉核红肿溃烂。本病病因多为温热毒邪侵袭,热、毒、痰、瘀为其核心病机[3]。

从六经辨证分析,邪袭卫气证属于三阳合病兼夹痰瘀方证,本研究中选用的青原饮由大青龙汤、桃核承气汤、达原饮合方加减而成[3-6]。大青龙汤、桃核承气汤均出自《伤寒论》。大青龙汤功在解太阳之表,清阳明里热。方中生麻黄味苦性温,发汗解表;桂枝、生姜解表散寒,共助麻黄发汗解表;生石膏辛甘大寒,清解里热的同时有透邪外达之势;苦杏仁肃降肺气,与麻黄相伍,一升一降,宣畅气机;枣草同用和中调和诸药。现代药理研究[7]显示,大青龙汤具有显著的免疫调节作用,并对单核巨噬细胞活性进行抑制,调节血液中T淋巴细胞CD4+/CD8+的失调状态。桃核承气汤由调胃承气汤合桂枝、桃仁而成,是为太阳阳明合病方证,方中大黄、芒硝攻实下热,甘草安中缓急,桃仁苦泄祛瘀,桂枝温经祛瘀,诸药合用泄热攻下,活血祛瘀,使体内热邪瘀毒尽数消散。现代研究[8-10]表明桃核承气汤具有调节免疫平稳、抗凝及减轻疾病炎症反应的作用。达原饮出自明代吴又可《温疫论》。根据古人的认识,膜原指半表半里的部位,故达原饮属于治疗少阳病的类方之一,其具有芳香燥烈、开达膜原、辟秽化浊之功效。方中槟榔能消磨,除伏邪;厚朴破戾气所结;草果辛烈气雄,除伏邪盘踞。三药协力,直达其巢穴,使邪气溃败,速离膜原,是以为达原也。热伤津液,加知母以滋阴;热伤营气,加白芍以和血;黄芩清燥热之余;甘草为和中之用。药理学研究证明[11],达原饮具有抗病毒、解热、保肝等综合作用。

目前较多研究已证实[12],由病毒引起的感染性疾病中,因CD3+、CD4+、CD8+受到不同程度地影响,导致CD4+/CD 8+比值下降,B淋巴细胞产生抗体不足或免疫球蛋白转换不良,出现免疫调节功能紊乱,使感染患儿出现获得性免疫功能异常。本研究显示,两组IM

(下转第819页)

·证治探讨·

基于“培土生金”理论应用二术清解方治疗病毒性肺炎探析*

陈天阳　方　荣　王　倩△
（上海中医药大学附属曙光医院，上海 201203）

中图分类号：R563.1　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0808-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.014

【摘要】 病毒性肺炎是一种由病毒感染引起的急性呼吸道传染病，可导致大规模人群感染和死亡，给社会带来了巨大的经济负担和危害。笔者课题组认为“肺气亏虚，复感邪毒，导致痰热毒互结于机体”为本病发病的重要机制，故治疗上根据“培土生金”理论创建二术清解方，该方具有健脾益肺，清热解毒，解表宣肺化痰之功，并在实际临床中取得了较好的疗效。本文介绍了“二术清解汤”治疗病毒性肺炎的经验，并附验案1则。
【关键词】 病毒性肺炎　培土生金　二术清解方

Discussion on the Experience of Treating Viral Pneumonia with *Erzhu Qingjie Recipe* Based on "Cultivating Earth and Generating Gold" Theory　*Chen Tianyang, Fang Rong, Wang Qian.　Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201203, *China.*

【**Abstract**】 Viral pneumonia is an acute respiratory infectious disease caused by viral infection, which can lead to large-scale infection and death, and brings huge economic burden and harm to the society. The authors believe that "deficiency of lung qi, re-infection of evil toxins, resulting in phlegm-heat toxins intertwined in the body" is an important mechanism for the pathogenesis of the disease, so *Erzhu Qingjie Recipe* is created based on the theory of "Cultivating Earth and Generating Gold". The prescription has the functions of invigorating the spleen and benefiting the lung, clearing heat and detoxifying, dispelling the external body, dispelling the lung and resolving phlegm, and has achieved good curative effect in actual clinical practice. This article introduces the experience of *Erzhu Qingjie Recipe* in the treatment of viral pneumonia, and a case report of 1 case.
【**Key words**】 Viral pneumonia; Cultivating Earth and Generating Gold; *Erzhu Qingjie Recipe*

病毒性肺炎是一种由病毒感染引起的急性呼吸道传染病，好发于冬春两季，可散发流行或在密集人群中暴发流行。最常见的可引起肺炎的呼吸道病毒有腺病毒、人偏肺病毒、呼吸道合胞病毒、鼻病毒、流感病毒、副流感病毒、冠状病毒等[1]。新型冠状病毒肺炎疫情迅速蔓延导致全球各国相继出现大量发病患者，严重危害全世界人民的生命健康[2]。近年来随着SARS、H5N1、H1N1、H7N9禽流感、埃博拉病毒、中东呼吸综合征等呼吸道病毒的全球肆虐，病毒性肺炎导致的大规模人群感染和死亡，给社会带来了巨大的经济负担和危害。

病毒性肺炎多数为轻症，但其中一部分患者可进展为重症，重症肺炎病例常合并急性呼吸窘迫综合征、感染性休克、多器官功能衰竭，疾病治疗难度大，病死率高[3]。然而，目前临床上针对病毒性肺炎并无特效药物，西医一般给予患者对症支持治疗，如抗病毒治疗、免疫治疗、糖皮质激素治疗和呼吸支持。因此，寻找新兴、有效的治疗方式仍是当前的急切需求和研究重点。中医药治疗疫病的历史悠久、疗效显著，中药多成分、多靶点、多途径的治疗特点在病毒性肺炎的防治中有明显特色和优势，且副作用少，除能够消除或减轻、缓解临床症状外，还能够调节患者自身的免疫功能，防治病毒引起的机体免疫过度反应[4]。二术清解方是本课题组在既往治疗病毒性肺炎的经验上，根据病毒性肺炎的病因病机，以“补土生金”为理论基础建立的以健脾益肺，清热解毒，解表宣肺化痰为主要功效的经验方，在临床中取得了较好的疗效。笔者现将应用此方治疗病毒性肺炎经验探析如下，并附医案1则，以期对中医药治疗病毒性肺炎有所裨益。

1　病毒性肺炎的病因病机

病毒性肺炎为西医学特有之病名，在中医学中并

*基金项目：国家自然科学基金项目（82074156）；上海市科委项目（20Y21900300）
△通信作者（电子邮箱：docqianwang@126.com）

无病名与之对应，但依据其病因病机、症状体征、传变规律等将其归于“温病”“风温”“时疫”“咳嗽”等病证的范畴。目前有大多数学者认为正气不足是病毒性肺炎产生的重要内因，甚至是主要方面，感受外邪是直接的因素。患者正气不足，肺气亏虚则卫外不固，易感外邪。机体复感外邪，如风、寒、湿、热、疫毒等，正邪相争，进一步耗损正气，使机体脏腑功能失调，加重疾病的发展。故笔者认为病毒性肺炎的病因病机可归纳为肺气亏虚，复感邪毒，导致痰热毒互结于机体，久之形成本病。而肺气亏虚是病毒性肺炎产生的根本，复感邪毒是病毒性肺炎产生的关键，痰热毒互结于机体是病毒性肺炎产生的必要条件。

1.1 *肺气亏虚是病毒性肺炎产生的根本* 疾病的发生与正气的盛衰有着密切关系，正所谓“正气存内，邪不可干”，正气旺盛，则可防治毒邪入侵，不至于发病；正气不足，肺气亏虚则卫外不固，易感外邪，损伤脏腑功能，故而导致发病。因此正气不足是疾病发生的内在根据。

1.2 *复感邪毒是病毒性肺炎产生的关键* 机体肺气亏虚，卫外不固，复感外邪，如风、寒、湿、热、疫毒等，邪气乘虚而入，邪盛而正衰，机体抗邪无力，因而导致阴阳失衡、脏腑功能失调、气机逆乱加重疾病的发展。复感邪毒是病毒性肺炎产生的关键因素。

1.3 *痰热毒互结于机体是病毒性肺炎产生的必要条件* 肺主气，司呼吸，主宣发和肃降，为五脏之长，脾主运化，气血生化之源，为五脏之母。在中医五行学说中，脾土与肺金属母子相生关系，脾主运化水谷，将水谷精微上输于肺，经肺的宣发及肃降布散全身，进而保证机体各个脏器的正常运行。病毒性肺炎患者由于正气亏虚，复感邪毒，损伤肺脏，子盗母气，使脾失健运、津液停滞，导致聚湿生痰，痰又深伏于肺及气道，久之化热，上阻气道，进一步加重咳、痰、喘等症，因此痰热毒互结于机体是病毒性肺炎产生的新的病理因素。

2 治法方药

在病毒性肺炎的治疗过程中，注重辨病和辨证相结合，综合患者四诊的信息进行综合分析判断，分析疾病的病因和病性，确立相应治疗原则。针对“正虚、邪毒、痰热毒互结”的基本病机，治疗原则强调扶正祛邪，攻补兼施。治疗方法方面强调健脾益肺以扶正，清热解毒、解表宣肺化痰以祛邪。《医宗必读》中记载“虽喘嗽不宁，但以补脾为急……脾有生肺之能……土旺而金生”。根据“虚者补其母”的原则，应先补益脾气以充养肺气，肺受脾之益，则气愈旺，痰湿得除，惠泽百脉，则咳喘自愈。故本课题组在既往治疗病毒性肺炎的经验上，根据“补土生金”理论基础建立的二术清解方，在实际临床中取得了较好的疗效。该方由苍术、白术，黄芩、石膏，杏仁、桔梗，甘草组成。

2.1 *苍术、白术* 苍术有健脾燥湿、祛风散寒之效。早在汉代，张仲景认为苍术能“避一切恶气”。明代李时珍在《本草纲目》中记载，“今病疫及岁旦，人家往往烧苍术以辟邪气”。《本草正义》记载“苍术，气味雄厚，较白术愈猛，能彻上彻下，燥湿而宣化痰饮，芳香辟秽，胜四时不正之气；故时疫之病多用之。白术，具有健脾益气、燥湿利水、止汗、安胎的功效”。《日华子本草》记载“治一切风疾，五劳七伤，冷气腹胀，补腰膝，消痰，治水气，利小便，止反胃呕逆，及筋骨弱软，痃癖气块，妇人冷癥瘕，温疾，山岚瘴气，除烦长肌”。白术以甘味健脾、振奋脾气而除内湿，功以补中虚为主；苍术因其性味苦烈，能燥湿除水，水湿去则脾气得健，功以燥外湿为主。这两种药可谓一虚一实调脾胃。苍术药性雄厚而治脾有余，白术甘润纯和故补益更佳。清代医书《本草崇原》里记载“凡欲补脾，则用白术；凡欲运脾，则用苍术；欲补运相兼，则相兼而用；如补多运少，则白术多而苍术少；运多补少，则苍术多而白术少。品虽有二，实则一也”。二术同用可健脾运脾化湿，调养后天之本，使气血生化有源，益气固本，扶正祛邪，共为君药。

2.2 *黄芩、石膏* 黄芩具有清热燥湿、泻火解毒之效，《滇南本草》记载其“上行泻肺火”，在此专清上焦之热，解外邪之热毒，正如丁甘仁认为“黄芩，中枯而大者，清肺病而止嗽化痰”。石膏具有清热泻火、除烦止渴之效，《长沙药解》中论其“清金而止燥渴，泻热而除烦躁”。《医学衷中参西录》谈到“石膏，凉而能散，有透表解肌之力。外感有实热者，放胆用之，直胜金丹”。二者合用加强清热解毒之功，共为臣药。

2.3 *杏仁、桔梗* 杏仁苦降为平喘要药，“肺苦气上逆”，肺气不降自当喘息，急食苦以泻之，“杏仁辛苦，辛能横行而散，苦能直行而降”。清·周岩《本草思辨录》中记载“杏仁直降而兼横扩，若症两有需要，杏仁也两呈其用也”。杏仁既肃降，又横扩使肺气郁闭之势得到缓解，故具有下气平喘之良效。桔梗有宣肺利咽、祛痰排脓之功效，《药性赋》说“桔梗，升也，阴中之阳也。其用有四：止咽痛兼除鼻塞，利膈气仍治肺痈，一为诸药之舟楫，一为肺部之引经，作为舟楫之剂，可载药上行，直达病所；桔梗主上行，与杏仁二药，一上一下，调畅气机、开宣肺气，气顺则痰消共为佐药”。

2.4 *甘草* 甘草具有补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和诸药等功效。《本草汇言》“甘草，和中益气，补虚解毒之药也。健脾胃，固中气之虚羸；协阴阳，和不调之营卫。故治劳损内伤，脾气虚弱，元阳不足，肺气虚衰，其甘温平补，效与参、芪并也，为使药。诸药相合，共奏健脾益肺，清热解毒，解表宣肺化痰之功”。

2.5 *现代药理学研究* 现代药理学研究表明苍术具有抗炎、降血糖、抗缺氧、抗菌、抗病毒作用，苍术提取

物苍术酮能够降低甲型流感病毒诱导急性肺损伤小鼠的死亡率，延长小鼠平均生存时间；能够显著抑制急性肺损伤小鼠的肺指数，明显改善肺组织学损伤；显著增加血清IFN-β的水平，而降低促炎性细胞因子的水平（IL-6、TNF-α和IL-1β）；可抑制TLR7及其下游MyD88、TRAF6 mRNA水平和上调IFN-β mRNA水平；明显抑制炎症蛋白NF-κB p65蛋白表达[5-7]。白术主要化学成分有挥发油、多糖、内酯类等，具有抗肿瘤、抗炎、调节消化系统等药理作用[8]。黄芩苷可用于治疗肺炎，具广谱抗菌、抗病毒活性，对多种细菌、真菌、病毒有抑制作用[9]。石膏在临床上具有清热泻火、抗炎、免疫等药理作用[10]。杏仁具有抗肺纤维化、抗高氧诱导肺损伤、免疫抑制、免疫调节、抗肿瘤、抗炎等药理作用[11]。桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤具有明显的保护作用，作用机制可能与其抗体内炎症、抗脂质过氧化和下调肺组织中NF-κB蛋白表达有关[12]；可能通过调节炎性细胞因子的平衡减轻PM2.5引起的肺组织炎症，并通过下调TGF-β的表达抑制肺纤维化进程；对PM2.5引起的肺泡Ⅱ型上皮细胞（AEC-Ⅱ）及肺组织毛细血管损伤具有一定的修复作用[13-14]。甘草及甘草酸类成分有抗冠状病毒、流感病毒、呼吸道合胞病毒和人巨细胞病毒等呼吸道病毒的作用，其机制可能与抑制病毒的蛋白合成，导致病毒复制受阻；改善免疫调控，上调一氧化氮表达，抑制血小板聚集，抑制炎症反应，保护宿主有关[15]。

3　病案举隅

患某，男性，37岁，2019年5月12日就诊，主诉：发热伴咳嗽咯痰5 d。现病史：患者5 d前因受凉后出现咳嗽、咯痰，痰色黄，量可，易咯出；伴发热，体温最高39 ℃，伴有寒战，查血常规：WBC：6.4×10⁹/L；N：71.91%；CRP：26.90 mg/L。胸部CT示：1）左肺上叶尖后段炎症，建议治疗后复查；2）两肺尖局限性肺气肿；3）左肺下叶少许纤维条索灶；4）附见轻度脂肪肝（见图1）。予以抗感染、退热对症治疗5 d，患者症状未有明显改善，治疗期间行支气管镜检查（见图2），左、右主支气管及各叶支气管管腔通畅，未见新生物。气道黏膜充血水肿及较多泡沫痰，尤其左上叶后段支气管见较多黏液。左上叶后段见少许黏膜糜烂、剥脱。并收集患者肺泡灌洗液进行二代基因测序（mNGS），结果：人类腺病毒7型，检出序列数2 751。5月15日复查血常规：WBC：3.23×10⁹/L↓；N%：84.28%↑；CRP：155.84 mg/L↑；既往无内科疾病史。

刻诊症见：发热，咳嗽，咯痰黄稠，乏力，纳差，二便调，睡眠一般，无鼻塞流涕及咽痛；无胸闷气促。查体：Bp 124/74 mmHg（1 mmHg≈0.133 kPa），体温38.2 ℃，神志清晰，精神可，心率77次/min，律齐，各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音，双侧呼吸运动对称，两肺呼吸音粗，可闻及湿啰音，双下肢无水肿。舌红苔黄，脉滑数。

西医诊断：社区获得性肺炎。中医诊断：风温病（痰热阻肺证）。治则：健脾益肺，清热解毒，解表宣肺化痰。处方：二术清解汤加减。方药：苍术15 g，炒白术10 g，生石膏20 g，黄芩12 g，杏仁12 g，桔梗12 g，甘草9 g，浙贝母12 g，陈皮12 g，茯苓10 g，鸡内金12 g，莱菔子9 g。7剂，每日1剂。煎煮法：上药加水500 mL浸泡30 min后，武火烧开，文火煎取药汁150 mL，再加水300 mL，煎汁150 mL，二汁混合，分两次服用。西医予以抗感染、抗病毒治疗。患者服用上方，症状改善明显，后以上方为基础随证加减治疗，影像学复查肺部炎症逐渐吸收（见图1）。

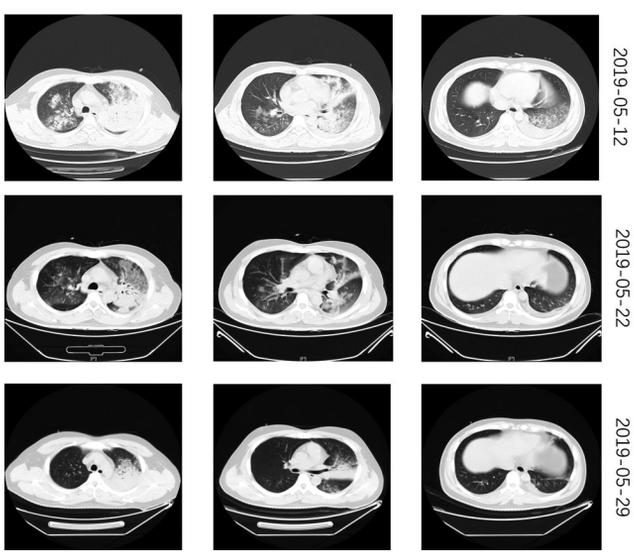


图1　肺部CT

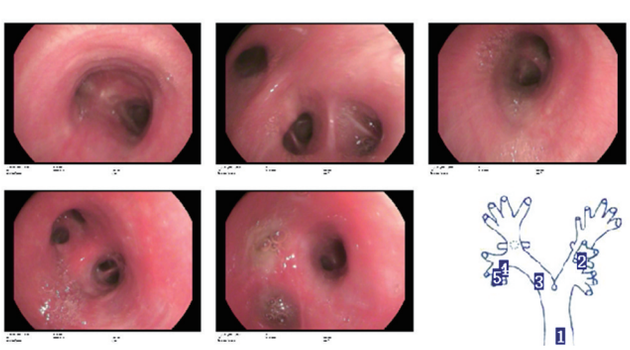


图2　支气管镜

按：本患者发病前有外感病史，结合肺部相关症状、体征及辅助检查，四诊合参，西医诊断为病毒性肺炎，中医诊断为风温病，证属痰热阻肺证。患者正气亏虚，复感外邪，损伤肺脏，肺卫不固，正邪抗争，故见发热；子盗母气，使脾失健运、津液停滞，导致聚湿生痰，痰深伏于肺，久之化热，从而出现咳嗽、咯痰、乏力，纳差等症。方选二术清解汤加减，苍术、炒白术、茯苓健脾祛湿化痰，以达扶正祛邪的目的；以生石膏，黄芩清

热解毒退热；杏仁与桔梗一上一下，调畅气机、气顺则痰消，浙贝母、陈皮加强宣肺止咳化痰之功；鸡内金、莱菔子健胃消食；甘草调和诸药。本方用药灵活，诸药相合，共奏健脾补肺、清热解毒、解表宣肺化痰之功效，可阻止病情进一步恶化。

参 考 文 献

[1] Jain S. Epidemiology of Viral Pneumonia[J]. Clin Chest Med, 2017, 38(1): 1-9.

[2] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. The New England journal of medicine, 2020, 382(13): 1199-1207.

[3] Dandachi D, Rodriguez-Barradas MC. Viral pneumonia: etiologies and treatment[J]. Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research, 2018, 66(6): 957-965.

[4] 樊启猛，潘雪，贺玉婷，等. 中药及其复方对病毒性肺炎的免疫调节作用研究进展[J]. 中草药，2020，51(8)：2065-2074.

[5] 陈天阳，张萍，成扬.苍术酮含量测定方法、燥性及药理作用的研究进展[J/OL].中成药:1-4[2022-03-28]. http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210513.1034.004.html.

[6] 陈天阳，刘廷亮，侯天禄，等.苍术酮对急性肺损伤小鼠保护作用的研究[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(24)：2623-2626.

[7] 陈天阳，薛建华，侯天禄，等. 苍术酮对急性肺损伤小鼠血清细胞因子和TLR7信号通路的影响[J]. 中国中医急症，2017，26(6)：952-955.

[8] 顾思浩，孔维崧，张彤，等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊，2020，38(1)：69-73.

[9] 龙宇，向燕，谭裕君，等. 黄芩苷药理作用及新剂型的研究进展[J]. 中草药，2019，50(24)：6142-8.

[10] 时文凤，曹艳，曹国胜，等. 矿物药石膏的研究进展[J]. 中药材，2021，44(7)：1790-1793.

[11] 吕建珍，邓家刚. 苦杏仁苷的药理作用研究进展[J]. 现代药物与临床，2012，27(5)：530-535.

[12] 董双勇，徐远胜，王弋，等. 桔梗总皂苷对大鼠急性肺损伤保护作用及机制[J]. 中华急诊医学杂志，2017，26(12)：1413-1417.

[13] 姚琳，张俊威，孟庆杰，等. PM2.5致大鼠肺损伤及桔梗总皂苷干预作用的研究[J]. 中国中医药信息杂志，2017，24(12)：38-41.

[14] 姚琳，张俊威，孟庆杰，等. 桔梗总皂苷对PM2.5致肺损伤大鼠表面活性物质相关蛋白A表达的影响[J]. 中国药业，2018，27(1)：17-20.

[15] 张明发，沈雅琴. 甘草及甘草酸类成分抗病毒性肺炎的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究，2020，43(7)：1452-68.

（收稿日期2022-01-22）

（上接第804页）

[7] 李建生，王至婉，李素云. 社区获得性肺炎中医证候诊断标准(2011版)[J]. 中医杂志，2011，52(24)：2158-2159.

[8] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia[J]. N Engl L Med, 1997, 336(4): 243-250.

[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，1994：12.

[10] 赵润杨，孟泳，王东，等. 重症肺部感染并发脓毒症预后影响因素及评估方法[J]. 中华医院感染学杂志，2020，30(15)：2311-2315.

[11] Discordance of physician clinical judgment vs. pneumonia severity index (PSI) score to admit patients with low risk community-acquired pneumonia: a prospective multicenter study[J]. Journal of Thoracic Disease, 2017, 9(6): 478-481.

[12] 李建洪，龚瑞莹，吕锐萍，等. 脓毒症的中医药治疗及研究概况[J]. 中国中医急症，2021，30(1)：185-188.

[13] 康家旗，杨永姣，刘莉，等. 输尿管结石致尿脓毒血症患者发生严重脓毒症或脓毒性休克的危险因素分析[J]. 重庆医科大学学报，2018，43(4)：556-559.

[14] 李岩，韩永生，范西真. 泌尿系感染患者发生脓毒症的危险因素研究[J]. 中国全科医学，2017，20(32)：4063-4065，4069.

[15] 刘丽，门鹏，邹冰姿，等. 热毒宁注射液治疗呼吸系统感染的循证评价[J]. 中国医院用药评价与分析，2021，21(2)：185-188，194.

[16] 刘跃辉，郝东宁，马肃，等. 热毒宁注射液联合利奈唑胺治疗呼吸机相关性肺炎疗效及对血清PCT、IL-6和CRP水平的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(12)：209-212.

[17] 刘素彦，王连崛，赵雍，等.《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》推荐的中药注射剂治疗呼吸系统感染性疾病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(12)：1-13.

[18] 郑立斌. 热毒宁注射液辅助治疗脓毒症初期患者的效果观察及其对炎性因子水平的影响[J]. 中国中医药科技，2019，26(2)：172-175.

[19] 宋苹，曾祥珲，刘云涛，等. 青蒿琥酯对脓毒症早期大鼠肝脏、小肠组织保护作用的机制研究[J]. 中药材，2019，42(7)：1660-1663.

（收稿日期2021-08-09）

·证治探讨·

从方机相应谈麻黄升麻汤在慢性心力衰竭合并肺部感染中的应用*

张子浩[1]　刘启予[1]　郗瑞席[2]　徐　浩[2,3△]
（1.北京中医药大学，北京 100029；2.中国中医科学院西苑医院，北京 100091；3.国家中医心血管病临床医学研究中心，北京 100091）

中图分类号：R541.6+1　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0812-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.015

【摘要】 麻黄升麻汤出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治第十二》篇，功效为清上温下，发越郁阳。该方历来存在争议，临床应用较少，范围局限。笔者结合各家注释与临床经验，认为麻黄升麻汤主治“肺热阴伤、阳虚水饮”的病机，与慢性心力衰竭合并肺部感染的主要病机相契合。按照方机对应的用药思路，应用麻黄升麻汤治疗慢性心力衰竭合并肺部感染可望取得较好的疗效。

【关键词】 慢性心力衰竭　肺部感染　麻黄升麻汤　方机相应

Application of *Mahuang Shengma Decoction* in the Treatment of Chronic Heart Failure Complicated with Pulmonary Infection Using the Method of Correspondence of Decoction and Pathogenesis　*Zhang Zihao, Liu Qiyu, Xi Ruixi, Xu Hao.　Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China.*

【**Abstract**】 *Mahuang Shengma Decoction* comes from *Treatise on Cold Pathogenic Diseases·Jueyin*, and its effect is to cold the upper and warm the lower, and transpire yang. This decoction has always been controversial, with few clinical applications and limited utilization. Based on the annotations and clinical experience of various experts, the author believes that the pathogenesis of *Mahuang Shengma Decoction* mainly treats "lung heat and yin injury, yang deficiency and water retention", which is consistent with the main pathogenesis of chronic heart failure complicated with lung infection. Using the method of "correspondence of decoction and pathogenesis", the application of *Mahuang Shengma Decoction* in the treatment of chronic heart failure with pulmonary infection is expected to achieve good results.

【**Key words**】 Chronic heart failure; Pulmonary infection; *Mahuang Shengma Decoction*; Correspondence of decoction and pathogenesis

麻黄升麻汤是《伤寒论》中一首特殊的处方，不仅药味多达14种，为《伤寒论》之最，而且寒热并用，攻补兼施。笔者结合临床经验，从方机对应的角度探讨在慢性心衰合并肺部感染患者中应用麻黄升麻汤的可行性及适应证，以期为麻黄升麻汤的临床拓展应用提供思路。

1　麻黄升麻汤病机分析

麻黄升麻汤出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治第十二》篇曰“伤寒六、七日，大下后，寸脉沉而迟，手足厥逆，下部脉不至，喉咽不利，唾脓血，泄利不止者，为难治，麻黄升麻汤主之”。麻黄二两半，升麻、当归各一两一分，知母、黄芩、葳蕤各十八铢，芍药、天门冬、桂枝、茯苓、甘草、石膏、白术、干姜各六铢。

本条所述为伤寒误下之坏证，关于其病机，历代注家多认为是“正虚阳郁，寒热错杂”，如成无己“大下之后，下焦气虚，阳气内陷”[1]，程扶生“设以为大热不解而大下之，则阴伤而阳亦陷”[2]；柯琴等少数医家则认为本条病机为“阴盛阳衰”[3]，以麻黄升麻汤寒热并用之法治疗乃谬误。笔者认为前者解释较为合理，因寸脉沉迟并不似亡阳之脉微细欲绝，且原文中除泄利不止、下部脉不至等下焦虚寒之象外，还出现咽喉不利、唾脓血等热象，正如喻嘉言云“寸脉沉而迟，明是阳去入阴之故，非阳气衰微可拟……况咽喉不利，唾脓血，又阳邪搏阴上逆之征验”[4]，指出本条病机并非阴盛阳衰，而是寒热错杂。伤寒误用下法，导致阳气内陷，郁而不伸，故寸脉沉迟、手足厥逆；阳郁化热，熏蒸上焦，闭阻咽喉，故喉咽不利；郁热煎熬肺阴，加之误下亡津液，使得肺阴更亏，郁热更炽，灼伤肺络，故唾脓血；同

*基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFC2002502）；中国中医科学院中医药科技重大成果引导项目（ZZ13-ZD-03）
△通信作者（电子邮箱：xuhaotcm@hotmail.com）

时，误下使得阳气受损，下焦虚寒，故下部脉不至、泄利不止。

麻黄升麻汤采用寒热并用、攻补兼施之法，治疗寒热虚实错杂的病机，程门雪评价其组方用药“辛凉清润治其上，温通止利治其下”[5]，颇有见地。笔者认为，麻黄升麻汤中14味药物可分为3组。其一为麻黄、升麻，麻黄重用，目的并非解表，而是发越郁阳，升麻一方面助麻黄升提阳气，发越郁阳，另一方面有解毒利咽之功效，据《神农本草经》记载升麻有“解百毒”之功，此二味配伍，使郁闭之阳气得以发散。其二为石膏、知母、黄芩、当归、葳蕤、天冬、芍药，其中石膏、知母、黄芩清解肺热，葳蕤、天冬、芍药润肺滋阴，当归滋阴养血，此7味药物乃针对肺热阴伤之病机。其三为茯苓、白术、桂枝、甘草、干姜，可看作苓桂术甘汤加干姜，功效为温阳化饮，故从以方测证的角度分析，麻黄升麻汤对应病机中还应包含水饮停聚。综合来看，麻黄升麻汤所主病机为上焦阳气郁结，肺热伤阴，下焦阳气亏虚，湿聚生饮，核心病机为肺热阴伤、阳虚水饮。

2 麻黄升麻汤临床应用之困境

麻黄升麻汤药味多、分量轻、寒热补泄并用，与多数经方小而专精的特点不同，因此历来存在争议。尤在泾等医家认为麻黄升麻汤“合补泻寒热为剂”，配伍精当[6]，后世医家多从此论。但也有部分医家认为麻黄升麻汤杂乱无章，并非出自仲景之手，如柯琴谓麻黄升麻汤“药味多而分量轻，重汗散而畏温补，乃后世粗工之技，必非仲景方”[3]。这样的争论使得众多医家对麻黄升麻汤持怀疑态度，甚至弃用此方。同时，麻黄升麻汤原文所述症状多样，用药复杂，也为临床理解和应用带来较大困难。以上种种原因使得麻黄升麻汤历来少人问津，应用局限。由于其机理难明，历代医家多从原文所述症状或病因入手应用麻黄升麻汤。从症状入手者，常用麻黄升麻汤治疗喉痹、肺痿、泄泻等病证，如莫枚士《经方例释》谓麻黄升麻汤“肺痿厥利合治之方”；从病因入手者，则多用该方治疗表证误下之后寒热错杂之坏证。现代临床多用麻黄升麻汤治疗慢性支气管炎、慢性胃炎、慢性肠炎等呼吸、消化系统疾病。此外，有医家用其治疗过敏性紫癜[7]、慢性肺源性心脏病[8]等疾病，亦取得了一定疗效。但从整体而言，麻黄升麻汤的临床应用较为局限，验案及临床报道也较少见，急需新的思路与方法为其打破困局、拓展应用。

3 方机相应运用麻黄升麻汤

现代医家应用经方，有方机相应、方证相应、方病相应、方脉相应等多种思路，最常见的是方机相应和方证相应。“方机相应”是根据经方的适应病机与疾病病机相契合为应用标准，选用经方治疗疾病的思维方法，“方证相应”则是针对症状或症状组合而用经方[9]。二者比较而言，方证用药更加客观，王阶教授指出：方证是方剂所对应的较为固定的症状体征，是客观可见的，不因医者视角不同而不同，相对具有一定的客观性和确定性[10]；方机相应则更加灵活，国医大师周仲瑛提倡应用病机理论指导辨证，既能反映病情的复杂多样性、个体性和辨证的灵活性，又可执简驭繁[11]；刘献琳教授提出“病有千变，如仅据证而用，则忽视了经方的‘变’”[12]。笔者认为，方机相应运用经方主要有以下两点优势：1）方机相应适用于多种情况。《伤寒论》某些条文过于简单，如炙甘草汤证，原文仅列出“脉结代”“心动悸”两个症状，难以依据症状应用该方；有些条文所述较为复杂，如麻黄升麻汤证原文寒热虚实症状并见，据症选方，极易被纷繁复杂的症状所迷惑。面对上述两种情况时，利用方机相应的方法，以病机为切入点，治病求本，往往更加适宜。2）方机相应可拓展经方的应用范围：经方设立之初，多针对单一病证，但只要抓住其内在病机，即可不拘症状变化而用经方，从而拓展经方的应用范围。后世医家通过此方法，将桂枝汤、小柴胡汤等众多经方广泛应用于各系统疾病，均取得不俗疗效。具体运用方机相应方法时，应深入剖析经方条文，结合其药物组成及后世医家经验，从而准确把握经方的主治病机，再通过四诊合参的方法分析出患者疾病的病机，二者相符即可应用该经方治疗。

目前临床对于麻黄升麻汤的应用多局限于症状之对应，大大限制了麻黄升麻汤的应用范围。笔者认为，从方机对应的角度，可为临床应用麻黄升麻汤提供新思路。凡是核心病机为肺热阴伤、阳虚水饮的病证，无论是何系统的疾病，无论是否有手足厥逆、喉咽不利、唾脓血等症状，脉象可能也不局限于寸脉沉迟、下部脉不至，均可使用麻黄升麻汤加减治疗。

4 麻黄升麻汤治疗慢性心衰合并肺部感染的可行性与适应证

心力衰竭是各种心脏疾病的严重表现或晚期阶段，其死亡率和再住院率居高不下。患者在多种因素的影响下，心肌发生重构，最终导致心室收缩和（或）舒张功能发生障碍，表现为呼吸困难、疲乏和液体潴留等症状[13]。各类型心力衰竭中，慢性左心衰竭及其继发的慢性全心衰竭最为常见。慢性心衰患者由于长期处于脏器淤血或低灌状态，尤其是肺淤血，极易发生肺部感染，常导致患者反复急性加重住院，加速了心泵功能的恶化[14]。现代医学治疗慢性心衰合并肺部感染，以利尿、抗感染等疗法为主[15]。有研究证实，中医治疗慢性心衰合并肺部感染，可显著改善症状、减轻炎症反应、改善心功能[16]。一般认为，慢性心力衰竭的病机为本虚标实，本虚以气虚、阴虚、阳虚为主，标实以血瘀、痰浊、水饮为主[17]。笔者认为，慢性心衰合并肺部感染

以“肺热阴伤、阳虚水饮”为主要病机。一方面，合并肺部感染的慢性心衰患者大多病程长，病情重，心功能较差，常伴有液体潴留，此类患者以阳虚水饮为主要病机，因久病耗伤阳气，阳虚不能运化水液，水饮因而发病，表现为心悸、小便不利、肢冷、浮肿等症状；另一方面，由于合并肺部感染，患者又常伴肺热阴伤之病机，出现咳嗽咯痰、发热、咽喉肿痛、口干等症状。慢性心衰合并肺部感染的主要病机与麻黄升麻汤的核心病机相契合，从方机相应的角度分析，应用麻黄升麻汤治疗慢性心衰合并肺部感染，可望获得较好疗效。临床上，慢性心衰合并肺部感染患者出现上半身怕热，下半身怕冷、畏寒肢冷、便溏、小便不利、水肿、咳嗽少痰、咽喉肿痛、口干等症状，可考虑应用麻黄升麻汤治疗。若患者阳郁不甚，可减少麻黄用量；若患者伴有咳喘，可加杏仁、桑白皮等止咳平喘；若患者伴有咯血，可加仙鹤草等止血。

5　典型病案

案1：患某，男性，77岁。2021年3月10日初诊，主诉：胸闷喘憋1周，加重伴无尿3 d。患者1周前无明显诱因出现活动后胸闷、喘憋未予重视，3 d前上述症状加重，伴无尿水肿，急诊收入心血管科病房。刻下症：间断胸闷、动则气促喘憋，咽喉不利，喉中痰鸣，自觉上半身发热、下半身冰冷，口干，纳尚可，眠稍差，下肢浮肿，小便不利，大便尚可，舌质暗偏红，苔黄而干，脉浮滑。体格检查：双肺呼吸音低，双肺底可闻及明显干湿啰音。心界扩大，心音低钝，双下肢轻度水肿。胸部CT：心脏增大，符合心衰，双侧少量胸腔积液，双肺上叶尖段多发小斑片影，考虑炎症。NT-proBNP：35 000 pg/mL。血常规：WBC 8.53×10^9/L，中性粒细胞百分率83.51%。西医诊断：1）慢性心功能不全急性加重，心功能Ⅲ级（NYHA分级）。2）肺部感染。中医诊断：心水病，证属肺热阴伤、阳虚水饮。予利尿、平喘、抗感染等治疗，中医治法：清肺滋阴、温阳化饮。方予麻黄升麻汤加减：炙麻黄6 g，升麻10 g，生石膏30 g，知母10 g，黄芩10 g，茯苓15 g，桂枝6 g，炒白术15 g，干姜6 g，当归10 g，白芍10 g，天冬15 g，杏仁10 g，玉竹10 g，炙甘草6 g。每日1剂，分2次服用。服药1周后症状较前明显缓解，精神转佳，可平卧，轻度活动喘憋不明显，喉中无痰鸣，下半身冰冷感减轻，下肢胫前水肿消失，仅遗留左侧足踝部轻度水肿，大小便可，纳眠可，舌质暗略红，苔稍黄，有津。复查胸部CT：原双肺上叶多发磨玻璃密度斑片基本吸收，双侧胸腔积液较前减少；NT-proBNP：10 797 pg/mL。血常规：WBC 7.23×10^9/L，中性粒细胞百分率76.81%。

按：患者上半身发热、下半身冰冷，是典型的上热下寒病机。患者心衰日久，损伤阳气，阳虚不能化饮，故下肢浮肿、小便不利；外感化热，肺热伤阴，故咽喉不利、口干、舌红苔干黄。针对“肺热阴伤，阳虚水饮”的核心病机，选用麻黄升麻汤加减治疗。患者阳气郁闭不甚，脉浮滑而非沉迟，故减少麻黄用量，同时加入杏仁降气平喘化痰。服药后症状及指标均有明显改善。

案2：患某，女性，20岁，2021年10月28日初诊。主诉：反复喘憋、咳嗽20年，加重2周。现病史：患者20年前诊断为先天性心脏病，20年间反复发作喘憋、咳嗽、咯血、乏力，常因感冒诱发。患者2周前因感冒再次发作上述症状，于阜外医院住院，诊断为先天性心脏病、慢性心功能不全急性加重、肺部感染，经抗感染、止血、利尿等治疗，症状改善，出院后继续口服托拉塞米、螺内酯等药物治疗，仍伴轻度咳嗽、喘憋等症状。刻下症：咳嗽，咳白痰夹血丝，咽痒，咽痛，偶咯鲜血，伴肺热上涌感，乏力，动则气短、喘憋，双下肢轻度水肿，畏寒肢冷，便溏，纳眠可，小便可。爪甲青面颧青，唇暗，口干，舌紫暗，苔薄白，脉微弱。超声心动：先天性心脏病，室间隔缺损，室水平双向分流，三尖瓣大量反流，重度肺动脉高压，少量心包积液。EF：55%。胸部CT：肺动脉增宽，右心房、室增大，心包积液，双肺多发小结节及磨玻璃密度影。NT-proBNP：2 740 pg/mL。血常规：WBC 9.44×10^9/L。西医诊断：1）先天性心脏病，室间隔缺损；2）慢性心功能不全急性加重 心功能Ⅳ级（NYHA分级）；3）肺部感染。中医诊断：心水病，证属肺热阴伤、阳虚水饮。治法：清肺滋阴、温阳化饮。方予麻黄升麻汤加减：生麻黄6 g，升麻20 g，生石膏30 g，知母10 g，黄芩炭10 g，茯苓15 g，桂枝10 g，炒白术15 g，干姜6 g，当归10 g，白芍10 g，玉竹10 g，天冬15 g，炙甘草10 g，仙鹤草30 g，桑白皮15 g。每日1剂，分2次服用。患者1周后复诊，自述喘憋、咳嗽较前明显减轻，咯血、肺热上涌感未出现，下肢水肿减轻，纳眠可，大小便调，复查NT-proBNP：690 pg/mL。血常规：WBC 6.56×10^9/L。

按：患者由先天性心脏病引起慢性心力衰竭，虽较年轻，仍因久病而致阳气受损，水液积聚，故畏寒肢冷、便溏、下肢浮肿；外感邪气，化热伤阴，故咽痒、咽痛、肺热上涌感，该患者核心病机为“肺热阴伤，阳虚水饮”，故以麻黄升麻汤加减治疗。患者阳气郁闭不甚重，脉微弱，故减少麻黄用量；患者咯血，故以黄芩炭易黄芩，并加仙鹤草止血；患者咳嗽、咯痰、喘息，故加桑白皮化痰止咳平喘。患者服药1周后，诸症状体征减轻，白细胞及NT-proBNP有所下降。

参　考　文　献

[1]　成无己. 注解伤寒论[M]. 北京：人民卫生出版社，2012：168.

（下转第823页）

·证治探讨·

慢性心包积液急性加重从水结玄府论治辨析

王智先 孙非非 刘 岩 袁宏伟 朱明丹 杜武勋
（天津中医药大学第二附属医院，天津 300150）

中图分类号：R542.1 文献标志码：A 文章编号：1004-745X（2022）05-0815-05
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.016

【摘要】 心包积液归属于中医学“心水”范畴，气血津液运化异常是始动环节，水饮聚散消长、邪正对立是本病发病的过程。阳从内消，津液渗灌无权，积于玄府，着而不去，可致急性期表现；余邪留恋、销铄正气，蛰伏待发，演变为隐匿期。依据心包积液证候演变规律及呈现出依期而变的临床特点，加重期当分消诸邪，透邪外达，适时消阴以纠正脏腑“阳化气”之动能不足，病邪胶着于玄府，当开宣玄府以“复其开合，贵于通利”之性，隐匿期当扶正培元、涤荡余邪以增强患者抗病御邪能力，如此则阳化气之用恢复，玄府宣通可行。

【关键词】 心包积液 玄府气液理论 气失宣通 津失布散 辨治规律

心包积液是由心包疾患或各种原因累及心包导致心包腔内积液急性、亚急性或慢性渗漏而引发心包分泌液体过多，积聚在心包腔内的一种心包疾病综合征[1]。临床见证可轻可重，轻者无明显症状，重者可致心包压塞而危及生命。目前现代医学的治疗手段主要包括心包穿刺引流和对因治疗，及时地进行心包穿刺引流是缓解患者症状的最好办法之一，但也存在诸多不良反应，如手术创伤大，易损伤心肌，积液增加快，抽液后易反复等，是预后不良的因素之一[2]，对因治疗效果也并不确切。中医古代文献中无“心包积液”病名，但根据其临床表现，将其归属于“胸痹”“心痛”“伏饮”“支饮”“心水”“心悸”等病范畴[3]。玄府气液理论是中医学的重要理论之一。中医学认为，寒邪入侵机体，伤及阳气，尤易损伤三焦气化及肺、脾、肾三脏功能，肺阳虚弱，未能通调水道；脾阳不足，运化失常，水液内蕴，聚于心包；肾阳虚衰，气化减弱，津液隧道纹理与玄府微妙处怫结滞致密塞，致水湿停聚心包，出现胸闷、喘憋、水肿等症状。中医药对本病的防治具有一定的优势，不但可以促使积液吸收，还可以减少激素等药物带来的不良反应及反跳现象[4]，备受临床推崇。笔者以中医气化理论、气液玄府学说为切入点，系统整理幽微难见之玄府和宏观之三焦之间的内在联系，进一步完善脏腑水液代谢之宏、微观结构，冀为心包积液的致病机理及防治提供新思路。

1 心包积液属于“心水”范畴

津液指机体一切正常水液的总称，包括各脏腑组织器官的内在体液及其分泌物。正常状态下，津液的生成、输布、排泄及其代谢平衡是个复杂的过程，依赖于气以及肺、脾、肾等多个脏腑的一系列生理功能的协调平衡。如《素问·经脉别论篇》所云“饮入于胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精，上归于肺，通调水道，下输膀胱，水精四布，五经并行”。若气化失司，三焦壅塞，出入升降失调，水津不能四布，玄府开阖失度，浊阴弥漫，瘀滞不畅，造成“气液昧之”则水液泛滥周身、局部，正如《类经·藏象类》所说“上焦不治，则水泛高原；中焦不治，则水留中脘；下焦不治，则水乱二便”。心包为心之外围，具有替心受邪，代心行令之功，所以外来病邪侵袭机体后容易潜伏于此处，故能“代心受邪”[5]。若外邪侵袭或久痹入心包络，或心包受损，邪气循经乘虚而入，隐伏于内，以扰乱肺、脾、肾三脏功能为著，肺失宣降、脾失运化、肾失温煦，血气凝聚，清浊相混，邪气盘踞于心包，内外隔绝，日久郁结渐深，或为水饮凝聚，或为瘀阻玄府，或两者兼而有之，渐而发生形质改变，致心包体用受损和血液运行障碍，造成血液中的水分向组织间液渗出，水饮蓄积于心包[6]，其证或缓或急，或轻或重。历代医家对于类似心包积液的相关病证进行了较为深入的探索，如《灵枢》记载“心包络之脉动则病胸胁支满者，谓痰饮积于心包，其病则必若是也”，最早对痰饮内停于心包症状进行了描述，张仲景在《金匮要略·水气病脉证并治》篇首提“心水”概念，指出“心水者，其人身重而少气，不得卧，烦而躁，其人阴肿”“水停心下，甚者则悸，微者短气”，又曰“心下坚，大如盘，边如旋盘，水饮所作”。其中身重而少气、喘咳不得卧、身重肢肿等主要病症，正合心包积液的临床表现，此外，临床影像学检查可见心影显著增大或心脏超声检查时发现液性暗区，可将其作为中医“望诊”的延伸，因此“心水”较为符合本病的病理表现，临证时以“心水”进行辨证论治。

2 水结玄府的病机特点及与心包积液证候间的关联

2.1 “阳化气、阴成形”之过与不及是心包积液发病的基础

气化是世界事物存在和运动的一种普遍形式，是生命活动的本质。自然界万物的生生化化，人体生理

活动中的新陈代谢、疾病状态及病理产物的形成，皆是“气”所呈现的不同状态，都可以概括成“阳化气，阴成形”“聚则成形，散则为气”，若无气化，气将永远处于混沌状态，万物亦不复存在。阳动而散，阳化气的过程是“由阴化阳”，可将有形之物弥散成无形之气，此为阳化；阴静而凝，阴成形的本质是“由阳化阴”，可将无形之气凝结为有形之物，此为阴化，水饮等有形实邪之聚散消长皆依靠“阳化气”的推动和“阴成形”的积累。无论“阳化气”或“阴成形”，其“化”与“成”始动因素则归于“阳气”。“阳气者，若天与日”，《类经·阴阳类》云“天非此火，不能生物；人非此火，不能有生，故万物之生，皆由阳气。”阳气具有温养、气化、防御卫外之功能，是一身气化之原动力及功能承担者，水液的输布、蒸腾、排泄都是在三焦气化的参与下完成，并通过脏腑为载体，以玄府为通道，环流周身，营养全身脏腑形体官窍。郑钦安《医理真传》也云“阳气充足，则阴气全消，百病不作；阳气散漫，则阴邪立起”，阳化气正常则蒸津化液，布于体内濡养脏腑，达于体外为汗、为溺；阴寒极盛，则销铄阳气，机体气化活动的动态平衡遭到破坏，则气化结构或程序被打乱或者衰减，不能化气或成形，即可导致疾病的发生甚至死亡[7]。“正气存内，邪不可干”，正虚是伏邪潜藏或邪气留连的基础，即《时病论》所谓“壮者邪不能居”。心包积液病程绵长，本病多因先天阳气不足或后天失于养护导致人体阳气亏虚，邪气乘虚侵袭心包而发，从而引起脏腑推动、温煦、气化功能减退，其气滞、血瘀、水结莫不与阳虚相关。外邪侵犯人体，早期人体正气充足，寒邪隐匿潜藏于病邪潜伏于玄府、膜原、肠腑、经络等难及之处，自我积聚，潜证导向，复加内外多种致病因子的侵袭下伺机而作或逾时而发；日久正气亏损，邪气久滞不祛，或失治误治、过用、久服、寒凉之品伤阳，或“阳从内消”或“阳从外走”，致“五脏阳已竭，津液充廓”。“阳化气”动力不足，机体脏腑功能无动力支撑，则脾不能升清运化，使津液不能正常输布和排泄，阴津凝敛成形过盛，气液运行受阻，瘀滞而导致病理产物内生，如血积成瘀、水停成饮等。因此，心包积液患者内有伏阴的致病基础，外受阴寒邪气，内外相引，致使元阳中脱，不能化气行水，水液运行出入无序，饮停心包，则喘憋不得卧；痰浊内阻，使经脉不通，血行郁滞，血不利则为水，血、水互患互化，相兼致病，使津液流通受损更甚，加重胸痛、胸闷等症状；水气凌心射肺，则见心悸烦满；阴邪蕴结玄府，气液渗灌失司，水液聚而成饮成痰，甚则水湿泛滥，聚而成肿，肺气郁结不通，则呼吸困难加剧或咳嗽不止，导致急、慢性心包积液的发生、发展与转变。

2.2　水结玄府是心包积液“气液昧之”的病理表现

在津液代谢过程中，人体阳气的气化，气机的和畅顺达，是气化的先决条件。阳旺津生，气化津行，而气机的畅顺又与玄府气液宣通密切相关，因此，玄府与脏腑之气化在功能上相互补充，共同担负着机体气血流通、营卫交会生化、津血互渗的功能。心包之玄府络脉颇丰，气液流通旺盛，血气内外交错，沟通表里，多维传递，渗灌最多。心通过调节心包玄府之开阖，控制津液输布渗灌、营卫交会生化、水谷精微的转化代谢，以达到“气液宣通”；若阳化气不利，“气液血脉荣卫精神不能升降出入”“气液昧之”[8]，津停水阻则变生痰饮、瘀血、浊毒等病理产物，久病入络，痰瘀有形之物锢结不解，易入难处，水结玄府而产生种种病变，造成诸证蜂起。

2.2.1　玄府乃津液代谢之微观通道　“玄府”之名，首载于《黄帝内经》之“肾汗出逢于风，内不得入于藏府，外不得越于皮肤，客于玄府……所谓玄府者，汗空也”[9]。以其细微幽玄不可见，或汗液色玄，从孔而出，故名，又名元府、汗孔，具有聚集汗液、泄越卫气之功用，为“气液出行”以及“精神、营卫、气血、精液出入流行之纹理”之处[10]，是遍及机体肌肤腠理、脏腑、肌肉、筋膜、骨髓、五官、九窍微观结构，内入脏腑、外达肤腠，谓“无物不有”，为气升降出入之门户，气液流通之微细孔道，担负着机体气血流通、津液渗灌、沟通内外、营卫调和之功能。玄府是阳气功能与气化活动之场所，为津液代谢提供终极通道和至微结构基础，具有微观性、广泛性、开阖性、通利性等特点，在气液流通的过程中扮演着“控制阀、开阖枢”的开关角色，且兼有“运水以行津”“行血以通脉”“行气以气化”和“传递以运转神机”诸功能，正如《素问·玄机原病式》中所言“玄府者……人之眼、耳、鼻、舌、身、意、神、识能为之用者，皆升降出入之通利也”，刘完素将其称为“气液宣通”[11]。

2.2.2　水结玄府本质为气血津液的病变　玄府是津液运行的道路，“玄府”宣通，开阖通利，则气得宣畅，液得流通，经络、腠理、三焦、脏腑滋养有度，方能“推陈出新”；同时，亦要气液轻清，才能一气周流；反之，津液隧道纹理与玄府微妙处怫结滞致密塞，“气液昧之”，不能渗泄滋润于外而荣养百骸，聚停于形体、心包，形成水淫玄府之证，轻者水淫局部玄府，形成隐性水肿证；重者水饮泛滥周身，形成显性水肿证。阳虚气化失常、津液环流障碍、停滞积聚，气血水结于心包中，水湿不化，内生水、湿、痰、饮等，诸邪怫郁，玄府闭密而致气液血脉、荣卫精神，不能升降出入，阴津渣浊丛生，垢气逆窜，遂生痰浊、瘀阻、气滞等，痰瘀等有形之物锢结不解，盘踞于玄府，邪闭孔窍（玄府），内外隔绝，致气机升降失常，气血不得渗灌，津血不得互化，而致心包“体用俱损”，出现咳逆倚息，短气不得卧，其形如肿（《金匮要略·痰饮咳嗽病脉证并治》）等支饮症状；水饮扰心乱神，邪陷心包则嗜睡、昏蒙不识等，甚者出现心包压塞，险象迭出，危及生命。

3　温阳化气、开通玄府贯穿于心包积液治疗的始终

心包积液乃寒邪在体内潜匿积聚心包络所致。阳

从内消，津液不能渗灌，积于玄府，着而不去，可致急性期表现；阴毒蛰伏、销铄正气，伏而待发，演变为隐匿期。其病变程度由浅入深、由表及里、由轻到重、由无形至有形，使病情逐渐加重，一遇新感引动或伏邪势盛，应时而动，因加而发，皆可痹阻玄府水道，导致气液流通障碍。治疗当从扶正和祛邪两方面入手，急则祛邪为先，以分消诸邪，透邪外达，重点予以温阳益气，泻肺平喘、利水消肿、活血化瘀、清热解毒、救阴固脱、回阳救逆等方法治疗，以开通玄府，重建正常的开合流通功能，恢复气血津液的正常流通渗灌和气化的正常运转之目的；隐匿期注重调理，扶正祛邪，注重损复，减少其反复发作的频率为治疗目的，全程病证结合，紧握病机，辨证施治，以通为用，调和气血，贯穿始终，体现了“急则治其标，缓则治其本”的防治原则。

3.1 加重期以祛邪为主，气、血、水共治

3.1.1 温阳化气，利水泄浊 慢性心包积液急性加重期患者临床主要表现为水饮、痰浊、血瘀等标实证，加重期治疗目的主要是迅速缓解慢性心包积液临床症状。水饮、痰浊、血瘀为津液异化的产物，一源化生而出，本为一体，同属水气为病。仲景在《金匮要略·水气病》篇提出“血不利则为水”重要论点，阐明水与血之间的内在联系，其中“血不利则为水”中的“水”为病理产物，其原因为脏腑功能失常，气化不利，血行不畅，导致津液输布、代谢失常的病理状态，临床常表现为气血水同病，以胸痛，气喘，水肿等为主要表现。清·何梦瑶在《医碥·肿胀》中言“气水血三者，病常相因，有先病气滞而后血结者，有先病血结而后气滞者，有先病水肿而血随败者”。唐容川《血证论》言“水病可以累血，血病可以累水”“治水即以治血，治血即以治水”[12]，为温阳活血利水法治疗瘀血及水气病提供理论依据。水饮、痰浊、血瘀为阴邪，重着黏腻，弥漫于三焦，蕴蒸不化，胶着难解，“内闭九窍”，停于心下。“凡属有形者，无非阴邪渣浊之物”“阴霾湿浊之气既消，则热邪自透，阳气得通矣”，表里阳气温升宣通，则饮化为气，气化为液，从而正常输布津液，方能使水谷精微运贯全身，旧饮去而新邪不留，譬犹日光，普照大地，促使“形化气”，故仲景提出“病痰饮者，当以温药和之”的治疗原则，以鼓荡气血，祛寒散湿，通关开窍。“温药”具有振奋阳气、开通腠理、通行水道之功，能恢复肺脾肾气化功能，“化有形为无形”，使气液流通复畅，体现了“益火之源、以消阴翳；壮水之主，以制阳光”之意。治疗以扶正祛邪为原则，扶正包括益气、温阳，佐以滋阴；祛邪当以气、血、水同调，汗、利、下同施，务利水湿复其气化，以振奋卫气，或温阳化饮使水湿、寒热去，给邪以出路，据此进行处方用药，仲景在《金匮要略·水气病脉证并治》指出“夫短气有微饮，当从小便去之，苓桂术甘汤主之，肾气丸亦主之”。“当从小便去之”是从气化的角度，使气化水行饮有去路，则短气之证亦除。叶天士在此基础上进一步发挥，提出“外饮治脾，苓桂术甘汤为主方；内饮治肾，肾气丸主之”，奠定了水饮病的辨治思路，为历代医家所遵从。临证常选用五苓散和当归芍药散、苓桂术甘汤、济生肾气丸及小青龙汤类方剂温阳化气，使水气得发，玄府宣通，水道通调，体现“开腠理，致津液，通气也”；此外对郁而化热者，常选用葶苈大枣泻肺汤、木防己汤等清热利水方药，以宣通怫郁郁结，则通利可愈；同时兼顾患者本虚症状，给予益气温阳、养阴生津等治疗方法，做到祛邪不伤正。

3.1.2 开通玄府、透邪外出 三焦气液布化失常，出入升降失调，水津不能四布，浊阴弥漫，邪气阻滞，玄府枢机不用，邪无出路致水液聚而为患，临床症见“咳逆倚息，短气不得卧，其形如肿”。慢性心包积液急性期水肿发病，始于血肿，次之气肿，由生水肿，继之演化为水饮、痰浊、瘀血等病理产物在体内滞留或堆积，日久成肿，而病机的关键在于玄府，引起玄府气郁、水瘀、毒滞，为病机关键，序贯而生其他病邪。玄府当“通”，“水浊”当“透”，以顺应玄府“复其开合，贵于通利”之性，重建正常的开合流通功能[13]。刘河间在《素问玄机原病式》中指出“有所闭塞者，不能为用也”。对玄府郁闭之证，“开门逐寇，透邪外出”是其主要治则，欲驱邪外出惟有使用辛散温通之品，直达其巢穴，使邪气溃败，速离玄府。临床用药多以辛味药为主，风药具有升、散、透、窜、燥、动等多种特性，能“以辛散结”“令郁得开”，李东垣《脾胃论》也谓“味薄风药，升发以伸阳气，则阴气不病，阳气生矣”，汪昂《本草备要·药性总义》云“辛者能散能润能横行”。风药与肝主疏泄，喜条达之机恰合，有开启玄府腠理、开通经络窍道、开发郁结闭塞之功，能疏通各种淤滞而使脉道通利，津液通达，营卫和调，血流畅行[14]。通过辛味药行经通络而祛其闭，更能深入痼结病所，松透病根，使邪气外，不仅能开发肌表汗孔以解散表邪，同时也能透达贯穿全身脏腑经络、玄府孔窍[15]。临床常用：防风、羌活、荆芥、白芷、葛根、柴胡、青皮、香附、郁金等辛散通玄药及全蝎、地龙、蜈蚣、僵蚕、当归、川芎、红花等虫类通玄药以散玄府气机、宣腠理、行津液、通气血。

3.2 隐匿期扶正固本、培土治水

加重期在诱因去除或病因平稳之后，此时邪气尚未超越人体正气的自身调节范围，邪气无力与正气相争，两者相互牵制，力量势均力敌，或正邪交争的程度较低，势态隐匿，不立即发病，伏藏于内。此时虽症状不显，但机体正气亏虚、阴阳失衡未得到有效纠正，正如《灵枢·贼风》所言“此亦有故邪留而未发”，若调摄不当，或伏邪未净积聚至正虚邪盛时则极易病复。故加重期不力克新感、去邪务尽，隐匿期若不培元固本、坚壁清野，则客邪不断，藏伏益深，病必渐重。隐匿期的

治疗体现了中医药长期疗效的优势，是延缓、阻断病程进展的关键“拐点”。因此，隐匿期的后续治疗和对患者的有效管理显得异常重要，直接关系到疾病的预后及转归。此期患者水饮、痰浊、血瘀等标实证基本得到控制或减轻，脏腑功能亏虚的本虚证则上升为主要矛盾，恢复脏腑气化功能是此期治疗的关键。在治疗上，把握“未病”时机体的状态，在正气尚不虚馁，邪气还不炽张之时，充分调动机体的内在因素，采取“未病先防”“执中焦以通达四旁”的治疗思路，以“脾胃为中心，整体调理，治病与防病并举”，重点予以益气温阳、养阴生津、平衡阴阳气血，同时兼顾水饮、瘀血、痰浊等标实证，活血利水应与益气温阳，补血养阴等治法同用，临证多选用黄芪、党参、炒白术、茯苓、益母草、白芍、扁豆、仙茅、淫羊藿、山药等药物以扶正培本，则阳气得以生发，气液得以流行，玄府得以宣通。

4　验案举隅

患某，女性，60岁，2021年10月13日初诊。主诉：间断胸闷、气短2年，加重1月。现病史：2年前无明显诱因出现胸闷、气短，活动后尤甚，伴运动耐力明显减低，曾于外院诊断为心包积液，经住院治疗后症状缓解，平素规律服用“呋塞米、螺内酯、沙库巴曲缬沙坦钠片”等药物治疗，上述症状时有反复。近1个月来，患者因劳累后上述症状较前加重，休息后未见明显缓解。刻诊：患者胸闷喘促阵作，双下肢水肿(++)，畏寒恶风，乏力纳呆，眠可，二便调，舌质暗红、苔白，脉细弱。心电图显示：窦性心动过速，ST-T段缺血性改变；心脏彩超示：左室射血分数(EF)47%，左房厚度28 mm，左室舒张末厚度36 mm，主动脉硬化，左室舒张功能降低，左心室壁心肌运动欠协调，心包积液(大量)，心包水深约34 mm。既往史：高血压病史8年，无药物及食物过敏史。西医诊断：心包积液；中医诊断：支饮(气虚水停证)，治则：温阳活血，利水开玄。予葶苈大枣泻肺汤合五皮饮合麻黄附子细辛汤加减，处方：葶苈子30 g(包煎)，桑白皮30 g，大腹皮10 g，车前子30 g(包煎)，茯苓30 g，泽兰10 g，麸炒白术20 g，陈皮15 g，丹参30 g，麻黄9 g，桂枝10 g，麸炒枳壳10 g，大枣6枚，益母草30 g，羌活6 g，水蛭粉3 g(冲服)，细辛2 g。7剂，水煎服，日1剂，分早晚两次服用，用药14剂后诸症减轻，后期以培本固元平衡阴阳气血，调理脏腑功能为主，经调治后患者胸闷气喘乏力明显减轻，双下肢水肿消退，2个月后复查心脏彩超：射血分数58%，心包腔内见未见液性暗区。

按：心包积液是以玄府密闭、气化失司、水饮内停为基本病机，属玄府为病。玄府之病的主要表现形式有开阖通利太过和不及两类。玄府开阖通利过度，多因阳邪上犯所致，所谓开之过，通有余，表现为气液的运行或神机运转亢奋或有余，临证多见亢奋有余无制，精神兴奋，出现喘憋烦躁、多梦口渴，重者癫狂、惊厥或谵语等，且出现于疾病之初；不及多因阴邪或虚所致，气液流通不足，渗灌乏力或疲惫，精神倦怠，水肿乏力，重者则出现咳逆倚息、嗜睡昏迷等。整体治疗当从痰饮着手，五脏同调，气、血、水共治。本案中气虚血瘀水停是心包积液发生的基础，阳气亏虚玄府郁闭是其加重的重要因素。治疗以温阳活血，开玄利水为主要治则，临证以葶苈大枣泻肺汤泻肺行水，下气平喘，以迅速缓解症状，五皮饮以化气利水，健脾祛湿，麻黄附子细辛汤温阳化气，开通玄府，托邪外透。方中葶苈子、桑白皮均归肺经，泄肺平喘，利水消肿，二药合用可迅速清泄上焦水饮；茯苓、白术健脾渗湿，清利中焦水湿；五加皮归肝、肾经，温肾除湿利水；车前子甘微寒，具有利尿渗湿和祛痰的双重作用；泽泻归肾、膀胱经，泄水湿，行痰饮，以消下焦水湿，三焦并治，水道通调，则水饮可消，麻黄、桂枝，一则发汗，使玄府瘀滞之水得以开散通利；再则通阳宣散郁结之阳气，泽兰、益母草、丹参活血祛瘀；实现气液宣通，使瘀血浊气去而清气新血生，进一步带动全身气血周流，同时加以羌活、细辛、水蛭等开通玄府窍道之药，风药与温阳、健脾、活血之品，共奏利水开玄之功，则饮瘀得消，水气自除。

5　结　语

心包积液属于水湿凝集于心之“痰饮”“心水”范畴，为五脏功能失调、血水停聚于心包所致，气化失司、玄府闭阻，气机升降出入失常是其基本病机。加重期重在改善临床症状，隐匿期以延缓病变发展为治疗目的。临床首当辨别阴阳的多寡，时时扶阳，适时消阴，注重阴阳气血的平衡，通过调理全身脏腑功能，在阴阳气血辨证相结合的基础上辅以利水消肿，祛除病邪，目的在于增强患者抗病御邪能力，促进组织修复，改善生活能力，提高生活质量，增强抗病预邪能力，从而做到“既病防变、瘥后防复”的目的，使中医药“辨证论治、整体治疗、复杂干预、动态调整”的防治特色得以体现[16]。此外，在中医整体辨证论治和分液论治的基础上，对于危急重症，在病因诊断明确的基础上可选择局部外科手术，包括心包穿刺引流，心包开窗引流术，心包切开错位缝合术，可快速解除心脏压塞，缓解患者心悸、胸闷、呼吸困难等心包填塞症状，以免危及生命，后期可用中药调理善后。对于慢性心包积液可给予中药调理治疗，若出现缩窄性心包炎则亦需及时诊治。

参　考　文　献

[1]　Abdallah R, Atar S. Etiology and characteristics of large symptomatic pericardial effusion in a community hospital in the Contemporary Era[J]. QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians, 2014, 107(5): 363.

[2] Oida T, Mimatsu K, Kano H, et al. Pericardiocente-sis with cisplatin for malignant pericardial effusion andtam-ponade [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(6): 740-744.
[3] 关璐, 王春雷. 不明原因顽固性心包积液从支饮论治浅谈[J]. 中医药学报, 2014, 42(2): 105-107.
[4] 王创畅, 吴伟, 方俊锋. 39例大量心包积液中西医临床诊治分析[J]. 新中医, 2012, 44(11): 31-32.
[5] 李欣, 史晓. 何立人治疗心包积液验案1例[J]. 光明中医, 2015, 30(1): 151.
[6] 黄明艳, 陈光, 高嘉良, 等. 心包积液中医辨治规律探讨[J]. 中医杂志, 2017, 58(22): 1920-1924.
[7] 单媛莉, 常富业. 玄府相关概念诠释[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(7): 1558-1560.
[8] 韩凤娟, 秦榕婉, 宋长红. 从"玄府"与"气液昧之"探讨多囊卵巢综合征的病变特点[J]. 天津中医药大学学报, 2017, 36(6): 418-420.
[9] 佚名. 黄帝内经[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2013: 81, 84.
[10] 刘完素. 素问玄机原病式[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 11, 17, 18, 33, 35.
[11] 吕德, 罗再琼, 彭宁静, 等. 论玄府在中医理论中的地位和作用[J]. 中医杂志, 2013, 54(6): 539-540.
[12] 聂天义. 水血攸相关治水赅治血——唐宗海论血证治水[J]. 上海中医药杂志, 1987, 33(2): 44-45, 48.
[13] 江玉, 王明杰. 叶天士络病学说与刘河间玄府理论[J]. 四川中医, 2008, 26(6): 30-31.
[14] 郑玲玲, 杜武勋, 朱明丹, 等. 刘完素"玄府气液说"浅析——津液代谢之微观探索[J]. 中医杂志, 2013, 54(22): 1971-1973
[15] 苏敏慧, 陈剑梅, 钱先. 从中医玄府理论探讨系统性硬化症的诊治[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 299-302.
[16] 张少强, 杜武勋, 刘长玉, 等. 慢性心力衰竭中医药辨证论治方案的思考[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 834-835.

(收稿日期2021-11-18)

(上接第807页)

患儿治疗前CD3+、CD8+T细胞水平均升高, CD4+、CD4+/CD8+均降低, 与近年来多项研究结果相似[13-14], 表明IM患儿急性期T细胞亚群处于紊乱状态。两组治疗后CD3+、CD8+T细胞水平均降低, CD4+、CD4+/CD8+均升高, 提示患儿免疫功能趋于恢复, 治疗组优于对照组, 说明青原饮可能通过增强细胞免疫功能, 调节免疫失衡的机制起到相应的治疗作用。血清铁蛋白为急性时相蛋白, 当机体处于炎症状态时, 其水平可增高[15]。相关研究显示[16], EBV感染患儿的血清铁蛋白水平与临床严重程度呈正相关, 因此动态观察IM患儿血清铁蛋白水平变化对帮助评估疗效、预后和及时了解病情变化尤为重要。本研究显示, 与对照组相比较, 治疗组治疗后血清铁蛋白水平明显更低, 提示青原饮可能通过抑制IM患儿的炎症反应起到治疗作用。

本研究采用青原饮治疗邪袭卫气证小儿IM, 研究结果显示, 治疗组总有效率高于对照组, 中医证候评分改善更明显, 较单纯采用西药治疗, 其在改善患儿临床症状及体征、缩短病程、提高患儿生活质量, 降低炎性反应, 调节免疫状态等方面具有明显优势, 且并未出现任何药物不良反应, 具有一定的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 胡亚美, 江载芳, 沈颖. 诸福棠实用儿科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 916.
[2] 秦李娜, 甄小芳, 幺远. 传染性单核细胞增多症中西医治疗概况[J]. 北京中医药, 2011, 30(6): 474-477.
[3] 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: 287-288.
[4] 李向峰, 闫永彬. 丁樱教授分期论治小儿传染性单核细胞增多症经验[J]. 中国中医急症, 2017, 26(4): 613-615.
[5] 张仲景. 伤寒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 37.
[6] 吴又可. 瘟疫论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 3.
[7] 肖佩玉, 万正兰, 黄际薇. 大青龙汤对流感病毒感染小鼠血清与肺组织中免疫因子的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(3): 537-539.
[8] 王淳, 董秀, 王晓波, 等. 加味桃核承气汤对Aβ损伤大鼠外周血T细胞亚群和IL-6的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(7): 1680-1681.
[9] 谢华, 马越鸣, 张晓晨, 等. 桃核承气汤对动物血栓形成及血小板聚集的影响[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1631-1634.
[10] 兰万成, 石丽飞, 李际强. 桃核承气汤对脓毒症(血瘀腑实证)患者血清炎症因子水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(4): 885-886.
[11] 刘爽, 晋臻, 刘海林, 等. 达原饮的临床应用与药理作用研究进展[J]. 中南药学, 2021, 19(8): 1695-1699.
[12] 王明圣, 靳杭红, 陈宇英, 等. 传染性单核细胞增多症患儿免疫功能变化及其临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2009, 17(4): 19-20.
[13] 刘菁, 陈汉江, 袁志毅. 柴胡合剂治疗儿童传染性单核细胞增多症(痰热互结证)40例疗效观察及免疫调节的研究[J]. 天津中医药, 2018, 35(12): 898-901.
[14] 刘阳, 朱彩花, 张靖, 等. 蒲地蓝口服液联合更昔洛韦对痰热炽盛型传染性单核细胞增多症患儿心肌损伤及免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6): 1514-1517.
[15] 陈晨, 邹善华. 铁蛋白临床价值的研究进展[J]. 国际输血及血液学杂志, 2016, 39(5): 438-441.
[16] 罗欣, 吴耿航, 李碧婷, 等. 血清铁蛋白在儿童嗜血细胞综合征诊断中应用价值[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(4): 380-382.

(收稿日期2021-11-25)

·证治探讨·

基于“痿-宗气理论”辨治脊髓梗死

白烨升[1]　陈伟佳[1]　曾　奇[1]　窦群立[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:R744　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2022)05-0820-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.017

【摘要】 脊髓梗死作为一种发病率极少、损伤程度严重的疾病,中医根据其临床特点将其归属为“痿证”“骨痿”,病位在骨与脊髓,历代医家对骨痿的病机多以肝肾阴虚为主,很少论及宗气对骨痿的直接影响。本文基于一则脊髓梗死病例,以“宗气”为病机角度阐述骨痿的发病机制,梳理脊髓梗死的辨证及治疗,认为宗气下陷是导致该病发生的根本原因,兼有肝肾阴虚及脾胃气虚,进一步导致湿痰瘀血等病理产物的产生,加重疾病的病情与愈后。

【关键词】 脊髓梗死　骨痿　宗气　发病机制

脊髓梗死(SCI)是一种以急性下肢轻瘫或四肢软瘫为主要临床表现的脊髓血管缺血性疾病,目前据报道SCI约占所有缺血性卒中的1%,占脊髓疾病的8%,在青年患者中更常见,女性患者居多[1]。SCI包括创伤性和非创伤性,本文主要论述其后者。SCI常因起病突然,范围剧烈著称,所涉及的病因和表现也各不相同。病因主要包括主动脉疾病、动脉栓塞、血管炎、全身性低血压、椎间盘压迫神经根动脉[2]等危险因素。另有研究显示,部分患者经过广泛的检查,仍无法识别出病因且没有血管危险因素[3]。由于该病罕见,目前西医主要的治疗原则仍参考于缺血性卒中指南,包括气道和通道管理、血液动力血和液化优化检测、发热和血糖检测,以及抗凝、抗血小板和血栓预防治疗的管理[4]。目前没有大型临床实验针对SCI的治疗研究,只有个别关于用rt-PA治疗成功的报告,但这种疗法的益处及相关风险尚不清楚[5]。虽有针对自发性脊髓梗死的特征和建议的诊断标准[6],但因SCI临床早期的不易诊断性和缺乏针对性强的治疗措施,常会延误病情,加重SCI的并发症发生,最终导致预后的不良。笔者试从中医出发,阐述SCI的发病机制,梳理该病的辨证论治,为该病的治疗及预后提供新的方法。

1　脊髓血管的组成

脊髓血供主要源于颈部椎动脉的3条主要血管,有1条脊髓前动脉(ASA)和1对脊髓后动脉(PSA)。ASA供应脊髓的前2/3,包括灰质前角、皮质脊髓束和外侧脊髓丘脑束。PSA在后外侧沟内分别下降,并接受来自锁骨下动脉、肋间动脉和腰动脉的侧支,供应后柱、本体感觉和振动感觉,以及后角[7]。SCI临床表现因不同动脉的闭塞而表现出不同的症状:ASA综合征是脊髓梗死最常见的临床表现,表现为虚弱、背痛、反射障碍、脊髓丘脑感觉丧失和自主神经功能障碍。累及C_3~C_5节段的病变可影响呼吸,累及T_4~T_9节段的内脏神经可导致直立性低血压、性功能障碍和体温调节失调[7]。PSA综合征因有良好的侧支循环,对血管有较好的耐受性,临床表现为病变脊髓平面以下损伤平面全部感觉缺失为主,以神经根痛及肌无力症状为主,但通常症状较轻微且短暂,单侧受累更常见。一项病例研究表明,在特定情况下,儿童乃至新生儿也会发生SCI[8]。此情况在中医古籍《幼科切要》中有记载“治小儿纵口,食物过多,填塞肠胃,不能转运传达,脾气抑郁,所以人食昏沉,四肢瘫软,俨若虚极之象”,书中用三仙丹(五灵脂、木香、巴豆仁)治疗而愈,因小儿形体未充,脾主四肢,脾气未实,脾气一旦抑郁,宗气不能将气血输送至全身各处,不能将气血运达于四肢而致的四肢瘫。

2　脊髓梗死(骨痿)的发病机制

痿证是指肢体筋脉弛缓,软弱无力,且日久不用并伴有肌肉萎缩的一类病症[9],可伴随人体呼吸、运动、感觉、二便功能等不同程度的损伤。中医根据SCI临床特点将其归属于“骨痿”。古代医家对痿证已有深入的认识,早在《黄帝内经》中就有详细的论述。《素问·阴阳别论》曰“三阳三阴发病,为偏枯痿易,四支不举”,提示三阴三阳的病变可以导致肢体痿废的发生,然三阴三阳作为五脏的载体,与《素问·痿论篇》中“以五体为基础,五脏皆可令人痿”的观点不谋而合,提出了因情

△通信作者(电子邮箱:douqunli@126.com)

志不遂、劳倦过度、感受湿热邪气等病因从而导致五脏疾病令人痿，即“心气热则生脉痿”“肝气热则生筋痿”“脾气热即生肉痿”“肾气热即生骨痿”“肺气热则发痿足”[10]。

《痿论》云“意淫于外，入房太甚……及有所远行……内伐则热舍于肾”。肝主血，肾主精，因劳倦过度、病久体虚或房劳过度等伤其气血，耗津伤精，导致肝肾不足，肝血肾精亏虚，阴虚阳亢，阳热偏盛，继发内耗阴血，则骨筋脉失其濡润，而致痿证，四肢不为人用也。金·李东垣《脾胃论》“脾病则下流于肾……则肾乏无力，是为骨蚀，令人骨髓空虚，足不能履也”[11]。脾土湿气属阴邪，肾主水，居下为阴中之阴，因脾胃气虚，水谷精微不能上承，不能运化水湿，湿浊下趋于下焦，久则至骨痿也[12]。《痿论》开篇言“五脏因肺热叶焦，发为痿辟足”。《内外伤辨惑论》云“骨痿者，生于大热也。此湿热成痿，令人骨乏无力，故治痿独取于阳明”[12]。以上论述均提示肺热及脾胃湿热，化燥伤阴，湿热成痿，也可导致骨痿的发生。除此之外，当今学者亦有从瘀血[13]、肝郁气滞等角度探索骨痿的发病，但总不离乎肾虚髓减、脾胃亏虚或失于健运。根据目前临床症状所说的“骨痿”通常包括肢骨结核病、脊椎结核病、运动失调、骨质疏松症以及儿童股骨头无菌坏死症等[14]。古今医家认为骨痿的病因病机是以肾虚髓减致痿、湿热成痿、脾胃气虚致痿为主，均有相应的对症治疗措施。SCI作为骨痿的一种，该病不同于其他疾病，发展迅速，症状严重，少有学者论述其相关治疗，更无阐述宗气与骨痿之间的联系。

3 宗气理论及阐述骨痿的发病机制

宗者，尊也主也，聚也众也。宗气的最早来源亦即《黄帝内经》。在《灵枢·邪客》中云“五谷入于胃也，其糟粕、津液、宗气分为三隧，故宗气积于胸中，出于喉咙，以贯心脉，而行呼吸焉”[15]。《灵枢·五味》云“谷始入于胃……其大气之抟而不行者，积于胸中，命曰气海，出于肺，循喉咽，故呼则出，吸则入也”[16]。上述皆说明了宗气的生成来源和生理功能，此处五谷应指广义的饮食，包含了维持人体正常生命所需的各种饮食物，人食五谷以充养形体，五谷入胃，经脾化为水谷精微，以此化生宗气，宗气包举肺外，鼓动肺进行自然呼吸，肺通过呼吸维持人体新陈代谢，自然之清气摄于肺，为宗气的源泉，即宗气来源是水谷精微之气和自然之清气之合，是人身之大气。宗气的生理功能主要作为“贯心肺”以助心行血和助肺呼吸，全身的血液需要依靠宗气的推动来濡养全身，然人体生命的维持主要依靠呼吸和循环系统，宗气功能的异常会直接影响和它密切相关的呼吸和循环系统的功能，结合《难经·四难》“呼出心与肺，吸入肾与肝，呼吸之间，脾受谷味也”的观点可知宗气除与心肺直接联系外，间接还影响脾肝肾三脏，宗气功能的正常与否直接影响五脏之间的气化等功能，与“五脏痿”观点不谋而合。张锡纯云“大气者，充满胸中，以司肺呼吸之气也……然此气有发生之处，有培养之处，有积贮之处”。培养及积贮在《黄帝内经》中论述详细，发生之处，在经典中亦有迹可循，《难经·八难》云“诸十二经脉者……谓肾间动气也……呼吸之门，三焦之原”肾间动气即元气也，《医宗金鉴》云“元气者，人得之则藏乎肾，为先天之气，肾间动气者是也”。肾主髓生精，即脊髓与骨髓的充满依赖于肾气的充沛，肾气足，则骨髓坚满，筋骨固。肾为呼吸之门，可知宗气作为司呼吸之枢机，以肾间动气为根本，以水谷精微之气和自然之清气为养料，合先后天之气，充斥于胸中以之为宅也。从以上可知宗气为胸中之气，通内外，周流一身，为诸气之纲领。从而支持人体的各种功能活动。宗气作为维持生命活动的基础，人体的一切生命活动离不开宗气的功用，而作为人体之心思脑力、官骸动作等精神、运动、感觉是宗气作用于人体的具体外在表现形式。《经脉篇》云“骨为干，脉为营，筋为刚，肉为墙，皮肤坚而毛发长”，骨、筋脉、肌肉构成人体的运动系统，肝主筋膜，身主骨，人体的各种运动功能有赖于筋骨的支撑，肌肉对人体有着辅助作用，人体以脉为通路，将水谷精微物质输送于人体全身各处，肝主藏血，肾主藏精，肝肾之营阴、肾精濡养筋骨，阴精充盈，则筋强力壮、爪甲坚。营阴、卫阳等精微物质虽来源于脾胃的运化功能，但需依赖于宗气的推动。《素问·风论》曰“卫气有所凝而不行，故其肉有不仁也”。《素问·逆调论》指出“荣气虚则不仁，卫气虚则不用，荣卫俱虚，则不仁且不用，肉如故也”，均提示了营卫与四肢运动及感觉的密切联系[17]。感觉是作用于各个感受器的各种形式刺激在人脑中的直观反映，包括浅感觉、深感觉、复合感觉。宗气虚是其根本病机，失常则皮肤分肉腠理失和以致感觉或运动异常。

《温病条辨》云“诸气奋郁，诸痿呕喘之因于燥者，清燥救肺汤主之”，提示骨痿的发生与宗气有直接的关系。《脉经》云“大气一转，其气乃散，实则失气，虚则遗尿”。指出宗气虚下可以导致大小便的失禁，这与SCI出现自主神经功能障碍相互吻合。清代名医周学海在其《读医随笔》云“宗气者，动气也，凡呼吸言语声，以及肢体运动、筋力强弱者，宗气之功用也”。得知宗气不仅与呼吸言语有关，亦与肢体运动，筋脉的强弱有关。张锡纯曰“凡肢体痿废者，皆与胸中大气虚下有关”[18]。宗气以肾中元气为本源，存储于胸中也。盖大气旺则气血流通，腠理密固，风寒痰瘀皆不能久留。若患者因长期力小任重或勤于动作等，肾中元气不固，偶因个中病因便可猝然大气虚陷，腠理不固，导致该病的

发生。虚邪贼风易侵，血脉运行不畅，进一步产生痰湿瘀血等病理产物停留于经络之中，因痰瘀血瘀及风寒湿痹皆能阻塞经络也，进一步加重病情。

4　梳理SCI的中医诊疗系统

从以上可知SCI作为骨痿的一种，其发病机制前已论述。针对SCI急性期笔者治疗的基础方以升陷汤为主，该方由生黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻5味中药构成，方中以黄芪为君，功专益气升阳，补大气，主治大气下陷证，惟其性稍热并配知母之凉润，以制黄芪之温性；升麻为阳明经之药；柴胡为少阳之药，能引大气之陷者向左右上升；桔梗为药中之舟楫，能载诸药之力上达于胸中，为之向导也。尝观此方功专补气升阳，升举大气。该病以宗气下陷为主，兼脾肾气虚不固，处方中再加人参、白芍、甘草甘温补益元气、健脾益肺；加菟丝子、五味子以补肾敛气，防大气固脱。针对SCI后期康复的患者，则以升陷汤合振颓汤为主，即在升陷汤方上加白术以健运脾胃，当归、乳香、没药、牛膝以活血化瘀，流通血脉，威灵仙祛风化痰，干姜以开气血之痹。若有实热或有凝寒等，则又当随证加减，灵活应用。如阳明有热则加石膏以清阳明之热，营卫经络有寒加附子以解经络之寒，如内风煽动加龙骨、牡蛎以熄内风，如筋骨有风则加天麻以搜其风，若其四肢瘫痪宜加桂枝引之上行。

5　案例举隅

患某，男性，50岁，因“四肢软瘫3 d，伴呼吸力弱3周”为主诉于2020年11月5日来我院就诊，由患者家属代诉，1月前无明显诱因出现间断性头痛、头晕不适，疼痛以单侧为著，晨轻夜重，疼痛每次持续时间约数分钟，发生频率为每日3~5次，经休息后头痛症状可缓解。患者及家属未予重视，未给予治疗。约1周后因晨起受凉后头痛症状有所加重，至午时休息时突发双下肢力弱，不能独立行走，未出现昏迷、心慌、胸闷症状，伴呼吸力弱、四肢麻木等症，前往当地医院住院完善相关检查后提示“延髓梗塞急性期”，入院诊疗过程不详，经家属告知入院后患者四肢力弱症状逐渐加重，出现四肢运动及感觉丧失，出院后即转入我院，自发病以来，患者神志清，精神一般，胸腔积液，周身汗出，心慌、呼吸力弱，气短，咳嗽、咯痰，鼻饲饮食，留置导尿，大便不行。观其患者舌质红，苔少，双手脉浮大，重按无力，双尺沉弱。患者既往体健，无“三高”病史、脊柱退行性病变等。入科查体：T 37.8 ℃，双侧咽反射消失，四肢肌力0级，肌张力稍低，腱反射减弱，肛门括约肌自主收缩正常，四肢位置觉、图形觉减退，双侧巴氏征(+)，余查体一切正常。脊髓MRI：所扫层面DWI显示延髓及颈髓前角楔形扩散受限高信号，考虑急性梗塞，脊髓前动脉综合征。目前对脊髓缺血的治疗研究还不够深入，还没有公开发表的指南。遂拟定给予脑血管缺血性疾病的治疗原则，西医给予抗血小板聚集、调脂稳斑、改善脑代谢、抗感染等综合治疗。因患者四肢瘫痪，综合四诊中医辨证为骨痿(大气虚下证)，给予升陷汤加减以补气升阳、升举大气。处方如下：生黄芪30 g，知母9 g，柴胡6 g，桔梗6 g，升麻6 g，人参18 g，白术15 g，当归9 g，白芍9g，菟丝子18 g，五味子12 g，甘草6 g。每日1剂，水煎服200 mL，早晚温服。服20剂后患者心慌、气短、声音嘶哑等证较前减轻，自觉呼吸较前顺畅，咳嗽、咳痰仍存在，四肢肌力可达Ⅰ级，可见肌肉收缩，但不能引起肢体的运动。继续配合给予中药治疗，考虑其卧床已足月，气血不能流通，上方加乳香9 g，没药9 g，淫羊藿6 g，干姜6 g，牛膝12 g，桂枝9 g，鹿角胶8 g。以活血通络、祛痰开痹，20剂，每日1剂，水煎服200 mL，早晚温服。20剂后患者心慌、呼吸力弱、气短等较前明显好转，自觉呼吸正常，无声音嘶哑咳嗽、咯痰，四肢肌力可达2级，肢体能在床上平行移动，但不能抵抗自身重力，即不能抬离床面。仍留置尿管，大便2~3 d一行。后因患者家中原因出院，嘱其继续服药，上方加焦麦芽12 g，鸡内金15 g，陈皮6 g，玄参12 g，黄芩9 g。以消食健脾理气，恐方中燥热药多，加用黄芩、玄参以佐制，继服30剂，服法同前，约1个月后随访患者家属，告知患者间断服药，现心慌、气短等症均以正常，四肢肌力为3级，左腿能抬高40 cm，右腿20 cm，左手能抬到头上，右手到嘴边，两人搀扶能走5 m左右。小便利，大便2 d一行。患者因不想继服中药嘱其行康复治疗给予善后。

6　总　结

SCI因最初的临床表现多种多样且无特异性，故而在临床早期不易诊断，有学者认为突然出现的虚弱和感觉症状应被认为是SCI，脊椎DWI的MRI应该尽快进行，以确保正确的治疗。笔者从宗气角度，即以大气亏虚、下陷为根，湿痰瘀血为其标来理解此病，体现了中医的整体观，也体现了中医辨证的脏腑思维，五脏中肾关乎宗气发源，脾关乎宗气发展，心肝肺关乎宗气的充盈与布散。大气虚陷，则腠理不固，气血经脉运行不畅，进一步产生痰湿瘀血等病理产物停留于经络之中，湿痰瘀血与五脏互为根本、互相影响，进而加重疾病。因此笔者运用张锡纯宗气理论作为指导进行宗气辨证，以升陷汤和振颓汤加减治疗SCI也是一个可供参考的方法，查阅相关文献，均无报道有关SCI的理论探讨及中医治疗和预后，而笔者将中医理论应用于临床实践，不失为一种有益探索，若西医结合中医治疗可事半功倍。

参　考　文　献

[1]　Nasr, D.M. and A. Rabinstein, Spinal cord infarcts: Risk fac-

tors, Management, and prognosis[J]. Curr Treat Options Neurol, 2017, 19(8): 28.
[2] Hsu JL. The etiologies and prognosis associated with spinal cord infarction[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(8): 1456-1464.
[3] Ros Castello V. Spinal cord infarction: aetiology, imaging findings, and prognostic factors in a series of 41 patients[J]. Neurologia(Engl Ed), 2021.
[4] Nardone R. Current and emerging treatment options for spinal cord ischemia[J]. Drug Discov Today, 2016, 21(10): 1632-1641.
[5] Jakubowicz-Lachowska D. Future challenges of spinal cord infarction treatment[J]. Neurol Neurochir Pol, 2020, 54(2): 209-210.
[6] Zalewski N.L. Characteristics of spontaneous spinal cord infarction and proposed diagnostic criteria[J]. JAMA Neurol, 2019, 76(1): 56-63.
[7] Millichap, J.J., B.T. Sy, and R.O. Leacock, Spinal cord infarction with multiple etiologic factors[J]. J Gen Intern Med, 2007, 22(1): 151.
[8] Turgut, A.T. and M. Turgut. Paediatric spinal cord infarction-a review of the literature and two case reports[J]. Childs Nerv Syst, 2017, 33(2): 211-212.
[9] 鞠申丹, 宗蕾, 从"治痿独取阳明"谈痿证的针灸治疗[J]. 中国针灸, 2015, 35(9): 956-959.
[10] 李盼盼, 张林, 王芮. 论痿证的中医病机及治法研究[J]. 环球中医药, 2018, 11(12): 1969-1971.
[11] 于思明, 杨延博. 古今医家辨治"骨痿"异同浅述[J]. 浙江中医药大学学报, 2018, 42(2): 168-170.
[12] 许勇镇, 丘余良, 阮诗玮. 李东垣"骨痿"病与肾性骨病临证探讨[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 106-109.
[13] 乔荣勤. 刘庆思教授从多虚多瘀论治骨质疏松症学术思想简介[J]. 新中医, 2011, 43(6): 160-161.
[14] 宋永达, 黄俊卿, 王宏坤. 浅谈"骨痿"及其研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 462-463.
[15] 杨燕. 宗气理论概述及现代研究进展[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(11): 2435-2439.
[16] 徐文伟. 基于宗气理论治疗心衰病的探析[J]. 中国中医急症, 2018, 27(5): 932-934.
[17] 丁元庆. 对营卫实质的认识与思考[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 99-101, 114.
[18] 陈吉全. 运用张锡纯宗气理论治疗重症肌无力经验[J].中华中医药杂志, 2018, 33(3): 957-959.

(收稿日期2021-10-16)

(上接第814页)

[2] 李培生, 刘渡舟. 伤寒论讲义[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1985: 192-193.
[3] 柯琴. 伤寒来苏集·六经方余论[M]. 北京: 学苑出版社, 2009: 353.
[4] 陈熠. 喻嘉言医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2014: 224.
[5] 熊曼琪. 伤寒论[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 681.
[6] 尤在泾. 伤寒贯珠集[M]. 北京: 学苑出版社, 2009: 150.
[7] 魏丹蕾. 麻黄升麻汤方证思考及临床应用体会[J]. 陕西中医, 2015, 36(6): 751-752.
[8] 吴如飞. 麻黄升麻汤加减治疗慢性肺源性心脏病心衰20例[J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(9): 677.
[9] 姚鹏宇. 经方应用的五种思维[N]. 中国中医药报, 2018-09-03(4).
[10] 王阶, 熊兴江. 病机用药与方证用药辨析[J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 777-780.
[11] 姚鹏宇, 吕翠霞, 陶汉华. 刘献琳教授基于"方机相应"原则用方经验浅析[J]. 河北中医, 2019, 41(11): 1605-1609.
[12] 周学平, 叶放, 郭立中, 等. 以病机为核心构建中医辨证论治新体系——国医大师周仲瑛教授学术思想探讨[J]. 中医杂志, 2011, 52(18): 1531-1534.
[13] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2014[J]. 中华心血管病杂志, 2014, 42(2): 98-122.
[14] 阮小芬, 蒋梅先, 姚成增. 慢性心力衰竭治疗难点分析及中医策略[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2828-2829.
[15] 秦璟璟, 冯文华, 陈玉华. 干预措施对慢性充血性心力衰竭患者肺部感染的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(12): 2766-2768.
[16] 张晓玲. 穴位贴敷联合中医护理在慢性心力衰竭合并肺部感染中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(18): 134-136.
[17] 陈可冀, 吴宗贵, 朱明军, 等. 慢性心力衰竭中西医结合诊疗专家共识[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(2): 133-141.

(收稿日期2022-01-06)

·临床报道·

自拟羌芷解表方联合奥司他韦治疗流感样病例的临床观察*

王成立　郑彩霞△　吕　伟　周　鹏　周永亮　周　宝
（安徽省淮北市中医医院，安徽 淮北 235000）

中图分类号：R511.7　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0824-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.018

【摘要】 目的 观察自拟羌芷解表方联合奥司他韦治疗流感样病例的临床有效性。**方法** 患者60例随机分为治疗组与对照组各30例。对照组给予口服奥司他韦胶囊治疗；治疗组在口服奥司他韦胶囊的同时，给予自拟羌芷解表方（中药免煎配方颗粒剂）治疗。比较两组患者治疗前后症状评分、体温复常时间、白细胞计数、淋巴细胞比率以及C反应蛋白水平。**结果** 治疗后两组患者咳嗽、头痛、胸闷、四肢酸痛评分均显著降低（$P<0.05$），白细胞计数较治疗前升高（$P<0.05$），淋巴细胞比率、C反应蛋白水平均较治疗前降低（$P<0.05$）；治疗组体温复常时间较对照组显著缩短（$P<0.05$），白细胞计数升高程度、淋巴细胞比率与C反应蛋白降低程度均大于对照组（$P<0.05$）。**结论** 自拟羌芷解表方干预流感样病例能有效改善临床症状，降低C反应蛋白水平及淋巴细胞比率，提升白细胞数。

【关键词】 流感样病例　时行感冒　羌芷解表方　奥司他韦

Clinical Study of Self-designed *Qiangzhi Jiebiao Decoction* Combined with Oseltamivir in the Treatment of Influenza-like Patients

Wang Chengli, Zheng Caixia, Lü Wei, Zhou Peng, Zhou Yongliang, Zhou Bao. Huaibei Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui, Huaibei 235000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of self-designed *Qiangzhi Jiebiao Decoction* combined with oseltamivir in the treatment of influenza-like cases. **Methods**: A total of 60 influenza-like patients were selected and randomly divided into the treatment group（$n=30$）and control group（$n=30$）. The control group was given oral oseltamivir capsule treatment; the treatment group was treated with oseltamivir capsules and self-designed *Qiangzhi Jiebiao Decoction*（Chinese traditional medicine formula granules）. The symptom score, temperature recovery time, white blood cell（WBC）count, lymphocyte ratio and C-reactive protein（CRP）level were compared between two groups before and after treatment. **Results**: After treatment, scores of cough, headache, chest tightness and limb soreness in the two groups were significantly decreased（$P<0.05$）, WBC count was increased（$P<0.05$）, lymphocyte ratio level was decreased（$P<0.05$）, CRP level was decreased（$P<0.05$）. The temperature recovery time in the treatment group was significantly shorter than that in the control group（$P<0.05$）, and the degree of increase of WBC, decrease of lymphocyte ratio and decrease of CRP level in the treatment group were greater than those in the control group（$P<0.05$）. **Conclusion**: Self-designed *Qiangzhi Jiebiao Decoction* can effectively improve the clinical symptoms, reduce the CRP level, reduce the lymphocyte ratio, and increase the WBC count in the influenza-like cases, and is clinically effective.

【Key words】 Influenza-like cases; Cold; *Qiangzhi Jiebiao Decoction*; Oseltamivir

流感样病例（ILI）是急诊和发热门诊的常见病种之一，以高热（体温≥38℃）为主要表现，同时伴有咳嗽或咽痛症状[1]。自从COVID-19暴发流行以来，ILI的监测更是备受全球关注[2]。此类疾病属于中医学的“时行感冒”“外感热病”的范畴，采用辨证论治取得了良好的疗效[3]。近年来笔者采用自拟羌芷解表颗粒治疗ILI开展随机对照临床研究，以评价中医药治疗ILI的临床有效性和安全性。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　1）诊断标准：西医诊断采用《流感样病例暴发疫情处置指南（2018年版）》相关标准；中医诊断标准参照《中医内科学》[4]《中药新药临床研究指导原则》[5]相关标准，辨证为风寒夹湿证。2）纳入标

*基金项目：国家中医药管理局中医药流感循证能力建设项目（2019XZZX-LG001）
△通信作者（电子邮箱：525666294@qq.com）

准：年龄18~60岁；发病时间小于24 h；首诊腋下温度≥38 ℃，<39 ℃；符合西医诊断和中医诊断；血白细胞总数≤10×10⁹/L，且中性粒细胞比率≤80%；自愿受试；通过淮北市中医医院伦理委员会审查。3）排除标准：首诊体温<38℃，或>39℃；发病时间超过24 h；妊娠期及哺乳期妇女；具有慢性肾病、肝功能不全、冠心病等慢性疾病者；合并肺部感染；重症患者。

1.2 临床资料 选取2020年9月至2021年8月于本院急诊科和发热门诊就诊的ILI患者60例，按照随机数字表法分为两组各30例。治疗组男性18例，女性12例；平均年龄（36.21±14.53）岁。对照组男性16例，女性14例；平均年龄（36.85±13.03）岁；两组性别、平均年龄比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3 治疗方法 对照组口服磷酸奥司他韦胶囊（宜昌东阳光长江药业，批号0221912065），每次75 mg，每日2次。患者体温≥39 ℃时口服对乙酰氨基酚片（宜昌人福药业，批号0202010036）0.5 g。治疗组在对照组治疗的基础上给予羌芷解表方，中药免煎配方颗粒剂（济人药业公司），组方：羌活15 g，白芷12 g，防风10 g，桂枝10 g，葛根10 g，白芍12 g，杏仁4 g，生姜9 g，厚朴6 g，大枣6 g，甘草6 g。每日1剂，分2次服。两组的观察周期均为5 d，如果在第3~4天时退热、症状大减，可停止治疗，继续观察。

1.4 指标观察 1）退热时间观察指标：包括起效时间（从首次服药开始到体温下降0.5 ℃所需的时间）、解热时间（从首次服药开始到体温下降至37.2 ℃以下所需的时间）。2）中医证候积分：参考《中药新药临床研究指导原则》[6]对主症、次症、舌象和脉象进行计分。3）实验室指标：血常规白细胞计数（WBC）、淋巴细胞比率（L）水平以及C反应蛋白（CRP）。

1.5 疗效标准 根据《中药新药临床研究指导原则》[3]制定。痊愈：流感样症状全部消失。显效：大部分流感样症状消失，中医证候明显改善，70%≤症状积分减少<95%。有效：流感样主要症状消失，中医证候部分改善，30%≤症状积分减少<70%。无效：主要症状无改善，中医证候无明显改善或加重，症状积分减少<30%。

1.6 统计学处理 应用SPSS 22.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验。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。治疗组的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	痊愈	显效	有效	无效	总有效（%）
治疗组	30	25	3	1	1	29（96.67）$^{\triangle}$
对照组	30	21	2	4	3	27（90.00）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组起效时间、退热时间比较 见表2。治疗组起效时间、解热时间短于对照组（$P<0.05$）。

表2 两组退热时间比较（h，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	起效时间	解热时间
治疗组	30	2.60±1.03$^{\triangle}$	24.52±4.82$^{\triangle}$
对照组	30	3.30±0.91	32.21±6.53

2.3 两组治疗前后中医证候积分比较 见表3。与治疗前比较，两组的主症、次症、舌象和脉象积分均明显降低（$P<0.05$）。治疗后两组主症、次症、舌象和脉象积分相比较，治疗组降低更为显著（$P<0.05$）。

表3 两组治疗前后中医证候积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	主症	次症	舌象	脉象
治疗组	治疗前	6.67±0.31	4.88±0.26	2.34±0.45	2.76±0.21
（n=30）	治疗后	0.77±0.36$^{*\triangle}$	0.58±0.52$^{*\triangle}$	0.83±0.34$^{*\triangle}$	0.67±0.42$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	6.56±0.30	4.89±0.27	2.34±0.44	2.75±0.23
（n=30）	治疗后	1.10±0.39*	1.31±0.42*	1.34±0.38*	1.09±0.41*

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。

2.4 两组治疗前后L、CRP、WBC水平比较 见表4。治疗后，两组L、CRP水平均较治疗前降低（$P<0.05$），WBC较治疗前升高（$P<0.05$）；且治疗组改善程度优于对照组（$P<0.05$）。

表4 两组治疗前后L、CRP、WBC、水平比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	L（%）	CRP（mg/L）	WBC（×10⁹/L）
治疗组	治疗前	60.18±19.51	22.98±0.90	3.81±0.56
（n=30）	治疗后	22.46±7.16$^{*\triangle}$	1.32±0.47$^{*\triangle}$	7.99±0.96$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	58.72±12.44	23.52±0.89	3.75±0.64
（n=30）	治疗后	29.81±9.38*	3.42±0.84*	5.24±0.81*

3 讨 论

现代医学对ILI的认知已经较为清楚，该病以发热、咳嗽或咽痛、头痛等症状为主要表现，其主要是呼吸道病毒感染所致，如流感病毒、冠状病毒、呼吸道合胞病毒、腺病毒、副流感病毒、鼻病毒等，其中以流感病毒感染者居多。流感病毒又分为甲、乙、丙3型，具有传播速度快，易发生变异的特点[6]。目前治疗ILI的代表药物为NA抑制剂奥司他韦，其主要针对甲型和乙型流感以及1t5N1禽流感病毒表现出强效的抗病毒作用[7-8]。面对种类繁多、易于变异的病毒，中医药通过辨证论治，在治疗ILI时彰显出自己的优势。张评浒等[9]就指出复方中药颗粒与单纯的西药靶向抗病毒作用机制完全不同，复方中药颗粒具有多成分、多靶点的优势，不仅可以直接杀灭病毒，阻断病毒感染宿主或者

抑制病毒复制，而且可以通过降低病毒感染引起的细胞损伤、调控炎症相关因子的表达，来调节宿主的免疫功能，最终发挥“扶正祛邪”的功效。

ILI类似于中医的“时行感冒”“外感热病”，亦有伤寒、温病之分。时行感冒的治疗中应“辨证求因”“审因论治”[10]。由于人体体质之差异和四时六气的不同，在临床上便出现有风寒、风热等不同的证候。根据流感发病时的气候特点结合中医五运六气，普遍认为“寒”“热”是主要方面[11]。早在《黄帝内经》就有对此类疾病的记载，如“今夫热病者，皆伤寒之类也”“人之伤于寒也，则为热病”等。可见外感热病根源在“寒”邪入侵机体，郁而化热。时行感冒虽以发热为主要表现，但有一分热必有一分寒，重寒必热。而在临证时，又多夹“湿”邪，出现头重如裹、肌肉酸痛、胸闷气短等症状。卢幼然等[12]在辨析冠状病毒属、流感病毒属两类大传染病的中医证治时，就提出两类病毒属疾病具有相似性，均为“杂气类疫毒”，均可归属于中医学“疫病”范畴，且以中医“湿”类证候多见。亦有报道[13]称湿毒邪入侵机体与流感病毒引起的“炎症风暴”有着密切关系。所以在时行感冒初起之时，应注重风寒夹湿证的辨证。

笔者自拟羌芷解表方，以羌活、白芷为君药，辛散发表，祛风去湿，并止诸痛；羌活发散太阳之风寒，三阳兼治，治阳明为主；白芷祛湿止痛。现代药理研究发现[14]，羌活的提取物SFE-CO_2对流感病毒具有防治作用。以防风、桂枝、葛根为臣药，散寒发汗之余，兼有解肌发表、温通经脉，清透阳明之邪；有报道[15]防风粗制水提取物亦有抗病毒的作用。方中白芍、大枣养阴益血，既防热伤阴，又制疏散太过，杏仁降气止咳，厚朴燥湿化痰，生姜发散风寒，甘草调和诸药，共为佐使。在剂型上，笔者选择中药免煎颗粒剂，便于使用，患者接受度高。临床辨证中，中医治疗外感初期ILI时，通常注重风寒、风热的辨证，容易忽略了对“湿”类证候的辨治[16]。自拟羌芷解表方，温清并用，表里同治，侧重辛温散寒，祛风去湿，能够有效地控制“湿邪”的黏滞特性，较好地预防了ILI病情的迁延变化。同时本文进一步证实了中药颗粒剂治疗ILI临床有效且安全可靠。但本研究样本较少，还需开展多中心协作大样本的随机分组研究进行验证，进一步为中医药治疗ILI提供可靠的依据。

参 考 文 献

[1] Luzhao Feng, Shuo Feng, Tao Chen, et al. Burden of influenza-associated outpatient influenza-like illness consultations in China, 2006-2015: A population-based study[J]. Influenza Other Respi Viruses, 2019, 14(2): 1-11.

[2] Francesca Grosso, Ambra Castrofino, Gabriele Del Castillo, et al. A comparative study between the incidence and epidemiological features of Influenza-Like Illness and laboratory-confirmed COVID-19 cases in the Italian epicenter (Lombardy)[J]. Journal of Infection and Public Health, 2021, 27(14): 674-680.

[3] 李璐琦，杨一民. 中医药在流感中的临床应用研究[J]. 医学信息，2021，34(19)：58-61.

[4] 张伯礼. 中医内科学[M]. 4版. 北京：中国中医药出版社，2017.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：58-60.

[6] Kondratiuk Katarzyna. Epidemiology of influenza viruses and viruses causing influenza-like illness in children under 14 years old in the 2018-2019 epidemic season in poland[J]. Medical Science Monitor, 2021(27): 929303.

[7] 陈圣洁，戴兰芬，李丹丹，等. 帕拉米韦与奥司他韦治疗儿童流感病毒肺炎的成本-效果分析[J]. 中国医药，2019，14(2)：215-218.

[8] 陈绍森，胡佩村，郑伟强，等. 2019年不同类型流感病毒在佛山地区流行特征分析[J]. 病毒学报，2021，10(1)：2-7.

[9] 张评浒，石宇，张雨茜，等. 中医对“时行感冒”疫病的认知历程与辨证论治策略[J]. 实用临床医药杂志，2020，24(12)：1-5.

[10] 曲建中，周益新. 外感热病之病因学说探析[J]. 光明中医，2008，23(12)：1881-1884.

[11] 中华中医药学会急诊专业委员会，云南省中医药学会中医急症专业委员会. 时行感冒轻症云南中成药应用专家共识[J]. 中国中医急症，2020，29(12)：2076-2080.

[12] 卢幼然，刘清泉，焦以庆，等. 冠状病毒属、流感病毒属两类大流行性呼吸道传染病的中医证治辨析[J]. 北京中医药，2021，40(1)：7-11.

[13] 周鹏，刘洋，吕伟，等. 化湿解毒方对重症流感病毒性肺炎“炎症风暴”的免疫调节作用[J]. 中国中医急症，2021，30(4)：685-688.

[14] 郭晏华，沙明，孟宪生，等. 中药羌活的抗病毒研究[J]. 时珍国医国药，2005，16(3)：198-199.

[15] 吴晖，邵丹. 加减荆防败毒散治疗外感风寒50例疗效观察[J]. 福建中医药大学学报，2014，24(1)：46-47.

[16] 王珏云，李晨浩，李云，等. 2019年冬季502例流行性感冒中医证候特征分析[J]. 中医杂志，2021，62(8)：696-699.

（收稿日期2022-02-06）

自拟通腑汤治疗脓毒症患者临床观察*

袁春静 焦 浩 贾月霞
(河北省石家庄市中医院,河北 石家庄 050051)

中图分类号:R631 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0827-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.019

【摘要】 **目的** 探讨自拟通腑汤对脓毒症患者临床疗效及其作用机制探讨。**方法** 选取脓毒症患者86例,随机分为两组各43例。对照组予西医规范治疗,观察组在此基础上加服自拟通腑汤。比较两组中医证候积分、急性生理及慢性健康状况评分(APACHEⅡ)、5级肠功能衰竭评分(GIF)、全身性感染相关性器官功能衰竭评分(SOFA)、免疫功能、炎性指标变化情况。**结果** 治疗后两组中医证候积分较前显著降低($P<0.05$),且观察组显著优于对照组($P<0.05$);两组APACHEⅡ、GIF、SOFA评分均较治疗前明显改善($P<0.05$),且观察组较对照组改善显著($P<0.05$);观察组免疫功能各指标均显著改善,与对照组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$);观察组炎性因子含量显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 自拟通腑汤可有效改善脓毒症患者中医证候积分,缓解临床症状,降低APACHEⅡ、GIF、SOFA评分,这可能与其降低血清炎性因子及免疫状态有关。
【关键词】 脓毒症 炎性因子 自拟通腑汤 免疫功能

Observation on the Clinical Efficacy of Self-designed *Tongfu Decoction* on Patients with Sepsis

Yuan Chunjing, Jiao Hao, Jia Yuexia. Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hebei, Shijiazhuang 050051, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the clinical efficacy and mechanism of *Tongfu Decoction* on patients with sepsis. **Methods**: A total of 86 patients with sepsis were selected and divided into two groups according to the treatment methods, 43 cases in each group. The control group was treated with western medicine, and the observation group was treated with *Tongfu Decoction* on the basis of the control group. The TCM symptom score, APACHEⅡ score, Gastrointestinal Failure score(GIF), Sepsis-related Organ Failure Assessment(SOFA), immune function and inflammatory index changes were compared between the two groups. **Results**: After treatment, the TCM syndrome scores of the two groups were significantly lower than before treatment($P<0.05$), and the observation group was significantly better than that of the control group($P<0.05$); the APACHEⅡ, GIF, SOFA scores of the two groups were significantly improved compared with before the treatment($P<0.05$), and the observation group was significantly improved compared with the control group($P<0.05$); the immune function indexes of the observation group were significantly improved than the control group($P<0.05$); the content of inflammatory factors in the observation group was significantly lower than that of the control group($P<0.05$). **Conclusion**: Self-designed *Tongfu Decoction* can effectively improve the TCM syndrome score of patients with sepsis, alleviate clinical symptoms and reduce APACHEⅡ, GIF and SOFA scores, which may be related to the reduction of serum inflammatory factors and immune status.
【**Key words**】 Sepsis; Inflammatory factors; Self-designed *Tongfu Decoction*; Immunity

脓毒症是ICU常见死亡疾病,可发展成脓毒症休克、多脏器衰竭等。有数据显示,脓毒症死亡率达25%~30%[1],脓毒性休克高达40%~70%[2],至今仍无降低本病发病和死亡的高效治疗方案。有研究显示:本病发病机制主要和炎症反应、免疫失衡存在一定关系,抑制炎症、调节免疫对改善本病具有帮助[3]。随着中医药发展,中西医结合治疗日益成为发展趋势,有学者[4]研究发现,部分中药可有效调节脓毒症炎症、免疫,保护器官,有良好抑炎、免疫调理作用。基于此,本研究采用自拟通腑汤治疗脓毒症患者,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)纳入标准:符合《国际严重脓毒症和脓毒性休克循证医学诊疗指南(2015年)》[5]关于脓毒症西医诊断标准,体温超过38 ℃,心率超过90次/min,呼吸频率超过20次/min,SOFA评分大于2分;参照《中医诊断学》[6]辨证属热毒互结,症见:高热持续不退、烦躁、昏迷、恶心、呕吐、大便干结或高热、精神差、头痛、舌质紫暗或有瘀斑、脉沉迟。年龄>18岁,但<75岁;接受中药治疗;签署知情同意书;资料完整,依从性好。2)排除标准:免疫缺陷,合并其他脏器或系统恶性肿瘤;中药过敏者;临终状态不可逆;合并心肌梗死或急性心功能不全;资料不全、未遵医嘱、中途放

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018217)

弃、无法完成本次研究者。

1.2　临床资料　选择本院ICU病房2020年10月至2021年10月脓毒症患者86例，随机分为观察组与对照组各43例。其中观察组男性25例，女性18例；平均年龄（45.79±6.48）岁；体质量（63.58±12.76）kg；肺部感染12例，肠道感染5例，尿道感染13例，胆道感染7例，其他6例。对照组男性28例，女性15例；平均年龄（46.82±5.94）岁；体质量（61.95±9.83）kg；肺部感染11例，肠道感染8例，尿道感染12例，胆道感染7例，其他5例。两组临床资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　治疗方法　1）对照组：参照指南[5]，给予西药规范治疗。广谱抗生素积极抗感染；控制感染源及原发病；液体复苏，根据患者情况调整补液量及速度；必要时联合使用血管活性药物、升压药及正性肌力药；有指征时选用肾脏替代、机械通气、镇静药、类固醇激素等措施。2）观察组：在对照组基础上加服自拟通腑汤。自拟通腑汤组成：大黄10 g（后下），厚朴15 g，枳实10 g，芒硝10 g，杏仁15 g，莱菔子15 g，生地黄20 g，黄芩10 g，当归15 g，栀子15 g，瓜蒌20 g，桃仁10 g，藿香15 g，赤芍10 g，太子参12 g，黄芪20 g，生薏苡仁20g，砂仁8 g。上方由本院制剂室制备，浓煎，水煎服，每日1剂，分3次，通过胃管注入，100 mL/次，连服7 d。两组均连续观察7 d。

1.4　观察指标　1）中医证候积分比较：由2名及以上主治医师共同参与比较2组治疗前、治疗后第3天、第5天、第7天中医证候评分变化情况。2）急性生理及慢性健康状况（APACHEⅡ）评分、5级肠功能衰竭（GIF）评分、全身性感染相关性器官功能衰竭（SOFA）评分：APACHEⅡ评分评价疾病严重程度。GIF评分评价胃功能障碍，0~4级依次为0~4分。SOFA评分评价功能障碍，分为0~4分，分值越高，器官损伤越大。3）免疫功能：采用FCM法检测外周血T淋巴细胞亚群，指标包括CD3+、CD4+、CD8+并计算CD4+/CD8+。4）炎性指标：分别于治疗前后应用ELISA法检测外周血炎性因子水平，指标包括白细胞介素-1β（IL-1β）、白细胞介素-10（IL-6）、白细胞介素-10（IL-10）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）。

1.5　统计学处理　应用SPSS18.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料采用“%”表示，分别行独立样本t检验及χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后中医证候积分比较　见表1。治疗后两组中医证候积分较治疗前显著降低（$P<0.05$），且观察组显著优于对照组（$P<0.05$）。

表1　两组治疗前后中医证候积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	治疗前	治疗3 d	治疗5 d	治疗7 d
观察组	43	20.38±2.36	13.71±1.61$^{*\triangle}$	10.82±1.32$^{*\triangle}$	8.30±1.06$^{**\triangle}$
对照组	43	20.43±2.40	16.25±1.78*	14.10±1.55*	12.15±1.31*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　两组治疗前后APACHEⅡ、GIF、SOFA评分比较　见表2。两组APACHEⅡ、GIF、SOFA评分均较治疗前明显改善（$P<0.05$），且观察组较对照组改善显著（$P<0.05$）。

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

组　别	时　间	APACHEⅡ	GIF	SOFA
观察组	治疗前	28.65±4.59	16.79±3.84	3.78±0.65
（n=43）	治疗后	16.85±5.48$^{*\triangle}$	10.28±2.85$^{*\triangle}$	1.54±0.63$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	29.14±5.23	16.85±3.73	3.82±0.54
（n=43）	治疗后	21.57±6.74*	13.14±2.69*	2.63±0.57*

2.3　两组治疗前后免疫功能比较　见表3。治疗后，观察组免疫功能各指标改善均显著优于对照组（$P<0.05$）。

表3　两组治疗前后免疫功能比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	CD3+（%）	CD4+（%）	CD8+（%）	CD4+/CD8+
观察组	治疗前	66.75±9.42	35.67±5.92	28.38±5.84	1.34±0.23
（n=43）	治疗后	78.04±8.47$^{*\triangle}$	46.94±5.79$^{*\triangle}$	42.75±6.43$^{*\triangle}$	1.92±0.46$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	67.13±8.24	35.82±5.63	29.65±4.91	1.42±0.34
（n=43）	治疗后	66.75±9.51*	36.82±5.48*	31.84±5.69*	1.17±0.52*

2.4　两组治疗前后血清炎性因子水平比较　见表4。治疗后，观察组炎性因子含量显著低于对照组（$P<0.05$）。

表4　两组治疗前后血清炎性因子水平比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	IL-1β	IL-6	IL-10	TNF-α
观察组	治疗前	257.58±13.84	334.79±32.45	356.67±16.59	272.64±21.53
（n=43）	治疗后	164.32±15.93$^{*\triangle}$	155.86±17.56$^{*\triangle}$	173.28±12.63$^{*\triangle}$	106.42±8.79$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	256.38±14.96	341.56±29.64	342.89±15.36	269.85±19.64
（n=43）	治疗后	171.68±11.47*	196.47±16.73*	224.85±11.74*	154.73±11.82*

3　讨　论

脓毒症发病率高、病死率高，是危重病患者的首要死因[6]。目前，脓毒症的临床诊治已经较以往取得了显著的进步，脓毒症住院病死率呈现出逐年降低的趋势。但由于脓毒症的发病人数上升，因而年死亡人数仍居高不下。脓毒症往往病情发展迅速，可在短时间内急剧加重，并波及全身多个系统，而脓毒症的恢复过程则相对缓慢，且容易在后期出现多种后遗症，影响患者生活质量。脓毒症是多种感染导致全身炎症，当机

体损伤后应激释放炎症细胞造成脏腑损害，如炎症指标CRP、PCT、IL-6、IL-10、TNF-α急剧上升[7]。TNF-α在脓毒症发生发展中最先合成，发挥前炎症因子作用。它积极参与激活补体、组织细胞高代谢、凋亡。及早有效的抗感染治疗是治疗脓毒症的关键，使用广谱抗生素能大面积地覆盖可能的致病菌，减少急性肾损伤、急性肺损伤等风险，降低脓毒症患者病死率，但另一方面，不可避免地增加了细菌耐药概率。而由于长时间大剂量使用抗生素而导致多重耐药菌的出现，又给抗感染治疗带来了困难，显著增加了患者死亡率。除此之外，使用抗生素而带来的皮疹、荨麻疹、胃肠系统损害、过敏样反应等不良反应事件也不容忽视。在脓毒症的治疗中联合使用中医药，发挥中医药的优势，成为我们面临的重要问题。

中医学无“脓毒症”一词，而《伤寒论》及《温热论》中分别提出了伤寒和温病概念，均为急性感染性疾病论著。中医学认为，毒邪是脓毒症发生发展过程中必不可少的病理基础，而毒邪又分为外毒和内毒，脓毒症发病是外毒与内毒共同参与综合作用的结果。发病初期，由于机体正气不足，而复感外来毒邪，邪气损伤机体，伤及络脉，导致全身性反应。而随着毒邪的进一步深入，瘀滞阻于络脉，继而产生大量内生毒邪，侵袭范布于机体各个脏器，内外毒邪胶结，合而为病。热毒继续深入，煎熬血分，久则伤及元气，形成瘀血、痰浊等病理产物。邪热内盛，可与肠中糟粕相搏而成燥屎，出现阳明腑实证候，腑气通降失调，则胃肠功能紊乱，肠道蠕动减弱，还可出现肠道内菌群失调，产生大量肠源性内毒素，加重病情。邪毒入侵导致正邪交争、邪毒阻滞、正虚邪实，治疗当攻下通里、清热解毒。自拟通腑汤为本科经验用方，以承气汤为基础加减，在治疗热毒陷里、腑气不通所致阳明腑实证方面疗效显著。方中大黄泻热通肠，凉血解毒，逐瘀通经；厚朴燥湿消痰，下气除满；枳实破气消积，化痰散痞；芒硝大寒，软坚润燥、泻热通便；莱菔子下气消痰，攻坚积；生地黄清热凉血，养阴生津；黄芩治热毒、骨蒸、肠胃不利，还能破壅气，令人宣畅；当归补血活血，通便；栀子泻火除烦，可治一切实热火证而见高热烦躁、神昏谵语等症；瓜蒌清热涤痰，宽胸散结，润燥滑肠；桃仁活血祛瘀，润肠通便。综观全方，祛邪不伤正，养阴不留邪，正本清源，达通腑净肠、生化祛邪功效。现代药理学显示，栀子具有镇静、降压，抗微生物作用[8]；黄芪能改善心脏输出，加速恢复收缩功能，降低TNF-α、IL-6炎症表达，减少全身耗氧[9]；莱菔子有抗菌抗真菌作用；当归改善微循环障碍，降低血小板黏附性[10]；大黄降低组织微血管通透性，减轻水肿，炎症渗出，保护细胞[11]。枳实能使胃肠运动收缩节律有力[12]；厚朴调节免疫，抑制炎症介质；生地黄有抗炎抗变态反应，抗微生物作用，解热镇静，改善血流量，促进造血；杏仁有抗炎抗菌，改善组织氧代谢，促进肺表面活性物质合成，抗炎抗癌镇痛作用[13]。诸药合用，有抑制炎症，抗微生物作用。

研究结果显示，两组中医证候积分均较前均有所改善（$P<0.05$），且观察组较对照组显著改善（$P<0.05$）；两组APACHEⅡ、GIF、SOFA评分均较治疗前明显改善（$P<0.05$），且观察组较对照组改善显著（$P<0.05$），脓毒症组织细胞缺氧，增强无氧酵解，乳酸过多，引起高乳酸血症。而降低内毒素，恢复组织灌注，细胞代谢正常化，是治疗本病重要措施，中药可有效改善脓毒症患者组织氧代谢障碍，降低APACHEⅡ、GIF、SOFA评分，与周智恩[14]研究结果相一致。观察组免疫功能各指标均显著改善于对照组（$P<0.05$），表明自拟通腑汤可有效提高脓毒症患者CD4+、CD8+水平明显上升，患者免疫功能增强。研究认为T淋巴细胞是人体最重要的免疫细胞，在免疫调节中有重要作用[15-16]。而中药可调节免疫，这可能和两种方式联用选择性激活免疫系统，增强机体正气有关。治疗后，观察组炎性因子含量显著低于对照组（$P<0.05$），自拟通腑汤治疗后患者炎症水平均迅速下降，明显干预促炎阶段。且说明观察组可以有效减轻促炎反应，降低炎性水平，进一步表明中药不仅能干预促炎介质启动和释放，也能调节促炎-抗炎平衡，降低炎症损伤机体，激活胆碱能抗炎信号通路来抑制炎症反应。

综上，自拟通腑汤可有效改善脓毒症患者临床症状，降低APACHEⅡ、GIF、SOFA评分，这可能与其降低血清炎性因子及免疫状态有关。

参 考 文 献

[1] 蒋建新，王正国. 脓毒症研究中的问题与思考[J]. 中华创伤杂志，2016，32(10)：874.

[2] 付跃峰，孔令博，郭楠，等. 老年脓毒症休克的中西医结合救治体会[J]. 中国医药导报，2019，16(9)：133-136.

[3] 李红兵，李媛，王武石，等. 胆碱能抗炎通路对脓毒症大鼠早期炎症与免疫反应具有负向调控作用[J]. 南方医科大学学报，2020，40(5)：647-653.

[4] 梅漫雪，吴志光，冯劲立，等. 脓毒症多脏器功能障碍的中药辨治概况[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(8)：1287-1291.

[5] 高戈，冯喆，常志刚，等. 2012国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南[J]. 中华危重病急救医学，2013，25(8)：501-505.

[6] 王忆勤. 中医诊断学[M]. 北京：高等教育出版社，2012.

[7] 聂亚丹，房敬林. PCT，CRP在小儿肺炎合并全身炎症反应综合征及严重脓毒症患者中的诊断价值[J]. 航空航天医学杂志，2019，16(10)：31-35.

[8] 史永平，孔浩天，李昊楠，等. 栀子的化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测分析[J]. 中草药，2019，45(12)：29-33.

[9] 吕琴,赵文晓,王世军,等. 黄芪活血功效及现代药理学研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(9):215-224.
[10] 龙超君,白辰,黄羚,等. 基于网络药理学方法探讨莱菔子对胃肠动力的影响机制[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(12):88-95.
[11] 孙银红,郭玉峰,郝巧英,等. 大黄炮制品的药理分析[J]. 中国保健营养,2019,29(16):333.
[12] 黄雪丽,陈玉宇. 中药枳实的化学成分及分析方法研究进展[J]. 广州化工,2016,44(17):22-25.
[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] 周智恩,卢萍,姚娟,等. 自拟通腑理肺汤联合足三里注射新斯的明治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床观察[J]. 中国中医急症,2020,272(12):105-108.
[15] 吕艳超,李兴华,刘颖. 益生菌联合整蛋白型肠内营养辅助治疗脓毒血症的疗效及对肠道和免疫功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(24):67-71.
[16] 杨聿航,谢剑锋,杨毅. 程序性死亡受体1及其配体通路在脓毒症免疫细胞功能障碍中的作用研究[J]. 中华内科杂志,2021,60(6):571-574.

(收稿日期2022-01-09)

清解透表汤联合甲泼尼龙治疗重症手足口病临床观察

谢曼芬　关　丽　朱道谋△
(海南省妇女儿童医学中心,海南 海口 570311)

中图分类号:R725.1　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2022)05-0830-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.020

【摘要】 目的 观察清解透表汤联合甲泼尼龙对重症手足口病患儿中医证候积分、血清指标及体温复常时间的影响。**方法** 104例患儿随机分为对照组与观察组各52例。所有患儿均给予退热、积极补液及补充维生素等常规处理,对照组患儿给予甲泼尼龙治疗,观察组在对照组的基础上给予清解透表汤治疗,两组治疗7 d。观察两组患儿治疗前后中医证候积分、血清指标[神经元特异性烯醇化酶(NSE)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白细胞介素-6(IL-6)]水平,并评价临床疗效和比较体温复常时间、住院时间。**结果** 观察组总有效率为90.38%,高于对照组的75.00%($P<0.05$)。治疗后两组患儿的口腔溃疡、恶心呕吐、皮肤疱疹及发热等中医证候积分皆有所降低($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。两组血清NSE、TNF-α及IL-6水平有所下降($P<0.05$),且观察组均低于对照组($P<0.05$)。观察组体温复常时间和住院时间均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 清解透表汤联合甲泼尼龙能够降低重症手足口病患儿中医证候积分、血清NSE水平及体温复常时间,降低TNF-α及IL-6水平,疗效较好。

【关键词】 重症手足口病　清解透表汤　甲泼尼龙　中医证候积分　血清NSE　体温复常时间

手足口病属于肠道病毒引起的一种传染病,其主要的致病病毒类型有柯萨奇病毒A16型和肠道病毒71型[1],主要的发病人群为5岁以下的儿童[2]。临床表现主要为口腔溃疡、手足疱疹及发热等[3]。大多数患儿的预后比较良好,部分重症患儿病情发展十分迅速,若不能及时采取措施,可能会造成患儿死亡[4]。目前治疗手足口病比较常用的手段是药物治疗。西药治疗虽然能够一定程度地缓解患儿的临床症状,但是病情控制的效果依然不能令人满意,且西药比较容易产生耐药性和各种不良反应[5]。中医治疗可以缩短病程、标本兼顾,故逐渐受到了广大患者的认可。李彦毕等[6]研究发现,清解透表汤联合针刺可以使手足口病患儿的住院时间、疱疹愈合时间及体温恢复时间缩短,且疗效良好。本研究在相关文献研究的基础上,观察清解透表汤联合甲泼尼龙对重症手足口病患儿中医证候积分、血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平及体温复常时间的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准:病情符合2018版手足口病诊疗指南[7]中相关诊断标准和风热上攻证诊断标准[8];年龄≤7岁,临床资料齐全;家属对本研究知情同意;有正常交流能力,无严重肿瘤疾病;发病未超过5 d,首次发病;愿意接受中药治疗。排除标准:非首次发病,临床资料缺失者;存在严重肿瘤疾病,语言沟通存在障碍者;肝肾肺功能严重异常者;存在严重血液系统疾病,不能进行血清检测者。

1.2　临床资料　选取2018年至4月至2020年6月本院重症手足口病患儿104例,采用随机数字表法分为

△通信作者(电子邮箱:zhudao47@163.com)

对照组与观察组各52例。对照组男性25例，女性27例；年龄13~52个月，平均(27.08±2.57)个月；发病时间9~61 h，平均(14.29±1.32) h。观察组男性29例，女性23例；年龄12~58个月，平均(27.12±2.61)个月；发病时间7~56 h，平均(14.35±1.36) h。两组患儿的年龄、性别及发病时间等临床资料比较，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 所有患儿均给予退热、积极补液及补充维生素等常规处理[9]。对照组患儿给予甲泼尼龙(国药集团容生制药有限公司，国药准字H20010098，0.5 g)治疗，静脉滴注，每天15 mg/kg，3 d后改为1 mg/kg，治疗7 d。观察组患儿在对照组的基础上给予清解透表汤：甘草4 g，牛蒡子6 g，甘菊3 g，桑叶3 g，紫草根3 g，金银花3 g，连翘3 g，升麻4 g，葛根6 g，蝉蜕3 g，柽柳7 g。此处方适合1~7岁的患儿。每天1剂，兑水煎煮20 min，煎煮2次，分早中晚3次服用，共服用7 d。

1.4 观察指标 1)两组患儿的中医证候积分参考2002版《中药新药临床研究指导原则》[10]中的相关标准对口腔溃疡、恶心呕吐、皮肤疱疹及发热等症状进行评分。2)采集两组患儿治疗前后的清晨5 mL空腹静脉血，高速离心(2 000 r/min)10 min后取得上清液，采用酶联免疫吸附试验[11]检测两组患儿的NSE、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)及白细胞介素-6(IL-6)水平，所用试剂盒购自泉州市睿信生物科技有限公司，检测时严格按照说明书进行操作。3)记录两组患儿的体温复常时间及住院时间。

1.5 疗效标准 参考文献[10]拟定。显效：治疗后患儿可正常饮食，疱疹和发热等症状完全消失。有效：治疗后患儿可正常饮食，疱疹和发热等症状减轻。无效：治疗后患儿临床症状和体征无变化甚至加重。总有效率=有效率+显效率。

1.6 统计学处理 应用SPSS24.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，组间和组内比较选择t检验分析，计数资料以n(%)表示，并选择χ^2检验进行分析。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后中医证候积分比较 见表1。治疗后两组患儿的口腔溃疡、恶心呕吐、皮肤疱疹及发热等中医证候积分皆有所降低($P<0.05$)，且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后中医证候积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	口腔溃疡	恶心呕吐	皮肤疱疹	发热
观察组	治疗前	22.09±2.02	19.19±1.68	19.61±1.91	18.84±1.56
(n=52)	治疗后	3.26±0.19*△	2.83±0.25*△	2.01±0.13*△	1.67±0.11*△
对照组	治疗前	22.15±2.04	19.24±1.73	19.56±1.85	18.89±1.59
(n=52)	治疗后	5.38±0.54*	4.59±0.42*	2.82±0.18*	2.47±0.21*

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NSE、TNF-α及IL-6水平比较 见表2。治疗后，两组患儿的血清NSE、TNF-α及IL-6水平有所下降($P<0.05$)，观察组患儿皆低于对照组($P<0.05$)。

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

组 别	时 间	NSE(ng/mL)	TNF-α(pg/mL)	IL-6(ng/L)
观察组	治疗前	42.51±4.15	3.84±0.36	147.19±13.73
(n=52)	治疗后	13.74±1.28*△	1.27±0.09*△	36.22±3.31*△
对照组	治疗前	42.47±4.12	3.82±0.34	145.86±13.28
(n=52)	治疗后	20.35±1.93*	2.29±0.18*	51.07±4.29*

2.3 两组临床疗效比较 见表3。观察组患儿的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。

表3 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	52	25	22	5	47(90.38)△
对照组	52	21	18	13	39(75.00)

注：与对照组比较，△$P<0.05$。下同。

2.4 两组体温复常时间及住院时间比较 见表4。观察组患儿的体温复常时间和住院时间皆低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组体温复常时间及住院时间比较(d，$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	体温复常时间	住院时间
观察组	52	3.12±0.56△	9.27±0.88△
对照组	52	4.08±0.61	11.34±1.03

3 讨 论

近年来，手足口病的患病人数有所增加，病情发展下去不仅会影响患者的生命健康，也会加重家庭的经济负担[12]。该病的传播途径比较多，如密切接触、呼吸道及消化道等，如果不能及时控制，可能会发生小范围的传染[13]。重症手足口病的病情发展十分迅速，有可能会导致患者死亡。因此，尽早找到治疗重症手足口病患儿的合适手段有着十分重要的意义。西药治疗重症手足口病虽能缓解患儿的病情，但有治疗效果欠佳，存在耐药性的问题[14-15]。血清NSE属于神经元和神经内分泌细胞所特有的一种酸性蛋白酶，当大脑受损、感染或中毒时，其在血液的表达会有所升高，临床常将其作为神经系统损伤的标志物。TNF-α是一种促炎性因子，能够促进T细胞产生各种炎症因子，从而促进炎症反应的发生；IL-6亦为促炎细胞因子，当机体发生感染时，其表达水平会有所上升。由于手足口病属于

病毒感染，因而会造成机体的细胞发生改变，使得机体内发生炎症反应。本研究主要探讨清解透表汤联合甲泼尼龙对重症手足口病患儿中医证候积分、血清NSE水平及体温复常时间的影响。

现代中医认为手足口病属于“时疫”和“温病”范畴，主要是由外感湿热和疫毒入侵造成肺气失宣，最终造成重症手足口病的发生[16]；故中医在治疗本病时应当以清热宣肺、祛湿解毒为主。本项研究采用清解透表汤联合甲泼尼龙治疗重症手足口病患儿，结果发现，观察组患儿的总有效率高于对照组；观察组患儿的口腔溃疡、恶心呕吐、皮肤疱疹及发热等中医证候积分降低幅度优于对照组；观察组患儿的血清NSE、TNF-α及IL-6水平降低幅度皆优于对照组；观察组患儿的体温复常时间和住院时间皆低于对照组。这说明采用清解透表汤治疗重症手足口病，可以改善患儿的临床症状，缩短体温复常时间和住院时间，抑制炎症反应，有效率较高，与既往研究结果相似[17]。甲泼尼龙属于一种中效糖皮质激素，具有较强的抗炎作用，起效的时间比较快。清解透表汤中甘草可以益气补脾、止痛止咳、清热解毒和调和诸药[18]；牛蒡子可以解毒透疹、利咽宣肺、消肿疗疮和疏散风热[19]；甘菊可以祛湿清热；桑叶可以凉血止血、清肺润燥和疏散风热；紫草根可以清热解毒和凉血消肿[20]；金银花可以辛凉解表、去脓解毒；连翘可以清热解毒和散结消肿；升麻可以清热解毒、发表透疹；葛根可以生津止渴、透疹和解肌退热[21]；蝉蜕可以利咽开音、息风止痉和疏散风热[22]；柽柳可以发表透疹和解毒散风；诸药合用，从而起到了清宣肺卫、辛凉透表的作用。清解透表汤与甲泼尼龙协同作用，从而改善了重症手足口病患儿的临床症状。

综上所述，清解透表汤联合甲泼尼龙能够降低重症手足口病患儿中医证候积分、血清NSE水平及体温复常时间，并抑制机体的炎症反应，疗效确切。另外，本研究所选样本量较小，结果可能存在不足之处，需要将样本量扩大进行更深一步的研究。

参 考 文 献

[1] Phung D, Nguyen HX, Nguyen H, et al. Spatiotemporal variation of hand-foot-mouth disease in relation to socioecological factors: A multiple-province analysis in Vietnam[J]. Science of the Total Environment, 2017, 610(8): 983-991.

[2] Zhang B, Wan X, Ouyang FS, et al. Machine learning algorithms for risk prediction of severe hand-foot-mouth disease in children[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 5368.

[3] Zhang H, Zhao Y, Liu H, et al. Molecular characterization of two novel echovirus 18 recombinants associated with hand-foot-mouth disease[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1): 8448.

[4] 谢东生，何剑峰，杨芬，等. 2011-2015年广东省基于主动监测的肠道病毒71型感染手足口病流行特征[J]. 中华预防医学杂志，2018，52(7)：738-742.

[5] 殷方明. 热毒宁注射液治疗小儿手足口病的临床疗效分析[J]. 实用临床医药杂志，2017(21)：191-191.

[6] 李彦毕，刘景珍. 清解透表汤联合针刺治疗小儿手足口病的疗效观察[J]. 湖北中医药大学学报，2018，20(1)：89-91.

[7] 国家卫生健康委员会. 手足口病诊疗指南(2018年版)[J]. 传染病信息，2018，31(3)：193-198.

[8] 赵亮娟，刘霞，吕军影. 中医药防治手足口病文献分析[J]. 中医学报，2019，34(6)：1339-1342.

[9] 赵允，马俊岗，赵维彩，等. 甲泼尼龙联合丙种球蛋白对手足口病患儿CRP，IL-17，TNF-α水平及免疫功能的影响[J]. 实用预防医学，2020，27(4)：125-127.

[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.

[11] 张闯，杨希，焦蓉. 小儿病毒性脑炎脑脊液SP-D含量与病情严重程度的相关性分析[J]. 海南医学院学报，2019，25(1)：47-50，55.

[12] 肖贵宝，冯萍，陈立宇. 单磷酸阿糖腺苷与利巴韦林治疗手足口病的疗效研究[J]. 中国感染控制杂志，2017，16(3)：263-266.

[13] 冯爱东，刘云燕，李敏然，等. 清热抗毒煎剂联合利巴韦林治疗小儿手足口病临床疗效及相关机制的研究[J]. 河北医药，2017，11(39)：58-60，64.

[14] 张丽卓. 干扰素联合炎琥宁治疗小儿手足口病的效果研究[J]. 中国地方病防治杂志，2017，32(4)：479-479.

[15] 印志霞，蒋新. 蓝芩口服液对小儿手足口病的临床疗效及其对免疫功能的影响[J]. 世界中医药，2017，12(12)：2912-2915.

[16] 李灼，陈俊，时珺，等. 中西联合治疗重症手足口病合并脑炎患儿的疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志，2017，37(6)：757-758.

[17] 吉朝丽. 清解透表汤联合利巴韦林对小儿手足口病患者血清cTnI、NSE和血清因子水平的影响[J]. 四川中医，2018，36(11)：61-64.

[18] 刘未艾，岳增辉，付磊，等. 经筋刺法结合加味芍药甘草汤治疗脑卒中后肢体痉挛的效果[J]. 中国康复理论与实践，2018，24(3)：323-327.

[19] 杜毅，王晓芸，陈伦，等. 基于网络药理学探讨牛蒡子药理作用机制[J]. 中医学报，2020，268(9)：171-175.

[20] 刘华，陈国铭，綦向军，等. 基于数据挖掘的许华教授治疗过敏性紫癜用药规律探讨[J]. 湖南中医药大学学报，2018，247(4)：430-434.

[21] 高东，邵喜风. 葛根芩连汤治疗溃疡性结肠炎的疗效及对患者炎性反应和免疫功能的影响[J]. 解放军医药杂志，2018，30(10)：89-92.

[22] 王丽萍，张勇. 火针联合中药汤剂治疗强直性脊柱炎86例分析[J]. 人民军医，2017，60(6)：591-592.

（收稿日期2021-04-12）

身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引疗法治疗腰椎间盘突出症急性期的临床观察*

李 旻 刘英杰△ 王 娜 贾 岩 马春梅 蒋雨宸 樊 亮
(华北理工大学附属医院,河北 唐山 063000)

中图分类号:R61.5+3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0833-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.021

【摘要】 目的 探讨身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引疗法治疗急性期腰椎间盘突出症(LDH)的临床疗效。**方法** 将114例急性期LDH患者按随机数字表法分为观察组与对照组各57例,对照组给予腰椎牵引,观察组在对照组基础上给予身痛逐瘀汤加减方;7 d为1个疗程,共3个疗程。**结果** 与本组治疗前相比,两组中医证候评分、镇痛效果、运动功能评价均有所改善($P<0.05$或$P<0.01$),且观察组改善更为显著($P<0.05$)。在临床疗效中总好转与临床症状恢复时间的比较上,观察组的提升更为明显($P<0.05$)。**结论** 采用身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引疗法治疗急性期LDH的临床疗效显著,且能够有效改善患者急性期的疼痛状态。

【关键词】 急性期腰椎间盘突出症 身痛逐瘀汤 腰椎牵引 中医疗法

Clinical Observation on S*hentong Zhuyu Decoction* Combined with Lumbar Traction Therapy in the Treatment of Acute Lumbar Disc Herniation

Li Min, Liu Yingjie, Wang Na, Jia Yan, Ma Chunmei, Jiang Yuchen, Fan Liang. The Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology, Hebei, Tangshan 063000, *China.*

【Abstract】 Objective: To explore the clinical efficacy of *Shentong Zhuyu Decoction* combined with lumbar traction therapy on acute lumbar disc herniation(LDH). **Methods**: A total of 114 patients with acute LDH were divided into the observation group and control group according to random number table method, 57 cases in each group. The control group was given lumbar traction, while the observation group was given *Shentong Zhuyu Decoction* on the basis of the control group. Each course of treatment was 7 days, and each group was treated with 3 courses of treatment. **Results**: After the completion of the whole course of treatment, compared with the results of the group before treatment, the scores of traditional Chinese medicine(TCM) syndromes, analgesic effect and motor function in the control group were improved($P<0.05$ or $P<0.01$), and the improvement in the observation group was more obvious($P<0.05$). Compared with the control group, the improvement of the total improvement of clinical efficacy and the recovery time of clinical symptoms in the observation group was more obvious($P<0.05$). **Conclusion**: The clinical application of *Shentong Zhuyu Decoction* combined with lumbar traction therapy in the treatment of acute LDH is effective, and it can effectively improve the pain state of patients in acute stage.

【Key words】 Acute lumbar disc herniation; *Shentong Zhuyu Decoction*; Lumbar traction; TCM therapy

腰椎间盘突出症(LDH)作为一种高发于中老年人的骨科疾病,常以疼痛严重、牵涉广泛、反复发作等为特点。目前我国LDH的患病率在7.62%左右,呈现出逐年递增的趋势,其中又以L_4~L_5与L_5~S_1这两部分椎体发生LDH的情况较为多见[1-2]。在临床工作中,一般以急性期LDH的患者最为多见,其病因多数是以长期的腰椎退行性改变病史为基础,以久坐、寒凉、外力损伤、剧烈运动等为诱发条件,最终造成纤维环损伤,髓核组织位移至椎管区域外,挤压相应的脊髓神经,导致腰部疼痛,下肢感觉与运动功能异常的临床表现[3]。目前,LDH的临床治疗方案一般为手术治疗与非手术治疗两大类。手术治疗存在风险大、价格昂贵、术后复发等问题,口服或静脉滴注非甾体消炎药治疗周期相对较长,易造成患者胃肠道与肾脏的损伤,因此寻找更为安全有效的保守治疗方案的意义尤为重要[4-5]。中医经方内服与传统外治疗法的创新与运用均得到了长足的发展,已被应用于多种临床疾病的治疗当中,均取得了理想的疗效,其中在LDH的保守治疗方面,临床效果肯定[6]。因此本观察进行了身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引治疗急性期LDH患者的临床研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:符合《实用骨科学》[7]急性期LDH与《中医外科学》[8]对于风寒夹湿型腰痛的诊断

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划(20191152)
△通信作者(电子邮箱:liuyingjie2020@126.com)

标准。纳入标准：符合上述中西医诊断标准；有腰部CT或MRI的检查结果支持，提示为：L_3~L_4、L_4~L_5、L_5~S_1椎体间盘膨出或突出；入院时查体为患处椎体或相邻椎体旁存在压痛，且在其对应椎体旁存在向下肢放射性痛；年龄≥18周岁，且<60周岁；入组前15 d内未口服或注射任何会影响本次研究的药物；精神状态正常，能够完全配合完成研究；自愿入组，且签署《知情同意书》。排除标准：存在游离、脱垂性髓核，先天性腰椎部畸形，马尾神经严重损伤等情况，存在手术指征者；具有高血压、糖尿病、冠心病等病史，且经药物控制无效者；具有一种或几种脏器功能障碍者；精神状态存在明显异常或不能完成有效沟通者；对本次研究所需药物过敏者。

1.2　临床资料　病例来自本院2019年9月至2021年6月治疗的急性期LDH住院患者114例，均经过伦理审查入选随机分为观察组与对照组各57例，其中观察组男性35例，女性22例；年龄（46.73±10.84）岁；急性病程（7.92±2.47）d；病灶部位L_3~L_4 5例，L_4~L_5 27例，L_5~S_1 25例；既往LDH病史42例。对照组男性34例，女性23例；年龄（47.84±11.06）岁；急性病程（8.33±2.71）d；病灶部位L_3~L_4 4例，L_4~L_5 29例，L_5~S_1 24例；既往LDH病史43例。两组临床资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　治疗方法　基础治疗[9]：要求患者在研究期间尽量减少不必要的活动，以卧床休息为主，并对其腰部及患侧肢体采取保暖措施，且需要给予静脉滴注甘露醇与地塞米松，每日1次，7 d后停药。1）对照组：在基础治疗上加用腰椎牵引。腰椎牵引器（安阳市翔宇医疗设备有限责任公司，型号为YHZ-Ⅱ）牵引力量为患者体质量的1/10~1/2，并可根据患者肌肉强度的不同而调整，对于肌肉力量较弱者，其初始牵引力量可为1/10，适应后逐步增加为1/6，对于肌肉力量较强者，其初始牵引力量可为1/8，逐步增加为1/5，具体以最大耐受力为准。牵引时间为10~20 min，初始时间可为10 min，逐步增加至20 min。牵引模式初始可为间歇性牵引，适应后转化为持续性牵引，最后达到持续性牵引与间歇性牵引各10min的程度，达到牵引正常标准的时长为30 min，前10 min实施持续性牵引，牵引力量为1/6~1/5，后10 min实施间歇性牵引，牵引力量为1/3~1/2，最后10 min将患者的固定装置解除，使其在牵引器上静卧休息，使已经拉伸开的肌肉组织自然恢复，每日1次。2）观察组：在对照组治疗的基础上加用身痛逐瘀汤加减方（秦艽15 g，羌活20 g，桃仁10 g，红花10 g，当归15 g，川芎10 g，没药10 g，五灵脂6 g，香附10 g，牛膝10 g，地龙10 g，生甘草10 g，黄芪20 g，杜仲10 g，三七10 g，续断10 g），每日1剂，水煎浓缩200 mL，每日2次口服，每次100 mL。7 d为1个疗程，两组患者均需进行3个疗程治疗。

1.4　观察指标　1）中医证候评分[10]：以疼痛、腰部酸楚、肢体麻木、步态跛行4个症状进行评分，分为4个等级，分别为0、2、4、6分，其中0分表示无症状，6分表示最为严重。2）镇痛效果：采用McGill疼痛问卷（SF-MPQ[11]进行评价，包括PRI评分（共有15项评分条目，每个条目的评分由轻至重可分为4个等级，分别为0、1、2、3分，其中0分表示无痛，3分表示极痛，总分共计为0~45分）、VAS评分（由患者按疼痛程度以0~10进行评分，分值越高，程度越高）、PPI评分（由患者按疼痛程度评分，共分为6个等级，总分0~5分，分值越高，程度越高）。3）运动功能评价：其中包括最大步行距离（MWD）与无痛行走距离（PWD）。4）临床症状消失时间：其中包括腰部的疼痛感与酸楚感，对应下肢部位的疼痛感与麻木感，统计上述症状完全消失的时间。

1.5　疗效标准[12]　治愈：腰部及对应的下肢部位的疼痛、酸楚、麻木等症状均完全消失，直腿抬高试验提示能够在无痛的状态下将对应下肢抬高≥70°，并能够完全胜任患病前的正常生活与工作强度。好转：腰部及对应的下肢部位的疼痛、酸楚、麻木等症状均有所减轻，直腿抬高试验提示能够在无痛的状态下将对应下肢抬高≥60°，虽不能胜任大负荷的生活与工作状态，但能够完全生活自理。未愈：腰部及对应下肢部位的疼痛、酸楚、麻木等症状均无明显改善，甚或加重。

1.6　统计学处理　应用SPSS17.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料以百分比描述；采用t检验或χ^2检验比较两组患者的情况。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组中医证候评分的比较　见表1。与治疗前相比，对照组各项均有所降低（$P<0.05$），而观察组各项均有显著降低（$P<0.01$），且观察组的降低程度更为明显（$P<0.05$）。

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	疼痛	腰部酸楚	肢体麻木	步态跛行
观察组	治疗前	4.62±1.15	4.15±1.21	4.83±1.23	5.04±1.52
（n=57）	治疗后	1.33±0.16$^{**\triangle}$	1.15±0.19$^{**\triangle}$	1.41±0.21$^{**\triangle}$	1.91±0.22$^{**\triangle}$
对照组	治疗前	4.59±1.21	4.22±1.18	4.79±1.26	5.26±1.61
（n=57）	治疗后	2.54±0.54*	2.31±0.61*	2.58±0.59*	3.18±0.73*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2　两组镇痛效果与运动功能的比较　见表2，表3。与治疗前相比，对照组各项均有所改善（$P<0.05$），而观察组各项均有显著改善（$P<0.01$）；且观察组的改善程度更为明显（$P<0.05$）。

表2 两组镇痛效果比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	PRI评分	VAS评分	PPI评分
观察组	治疗前	39.24±7.46	8.73±2.48	4.57±1.74
(*n*=57)	治疗后	7.12±2.24**△	1.17±0.31**△	0.35±0.09**△
对照组	治疗前	38.83±7.52	9.05±2.52	4.43±1.98
(*n*=57)	治疗后	13.09±4.72*	2.91±0.86*	1.12±0.24*

表3 两组运动功能比较(m,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	MWD	PWD
观察组	治疗前	572.72±141.16	443.37±105.48
(*n*=57)	治疗后	1542.42±369.13**△	929.51±231.68**△
对照组	治疗前	565.59±147.13	439.31±115.73
(*n*=57)	治疗后	1058.41±306.57*	695.28±243.61*

2.3 两组临床疗效比较 见表4。在总好转方面,与对照组相比,观察组的改善情况更为明显($P<0.05$)。

表4 两组临床疗效比较[*n*(%)]

组 别	*n*	治愈	好转	未愈	总好转
观察组	57	33(57.89)	21(36.84)	3(5.26)	54(94.74)△
对照组	57	27(47.37)	15(26.32)	15(26.32)	42(73.68)

注:与对照组比较,△$P<0.05$。

2.4 两组临床症状消失时间的比较 见表5。只对临床疗效显示为治愈的患者的临床症状消失时间进行数据分析,与对照组相比,观察组各项症状消失时间均有所缩短($P<0.05$)。

表5 两组临床症状消失时间的比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别		腰部症状消失时间	下肢症状消失时间
观察组	疼痛感	9.22±3.24*	10.15±4.79*
(*n*=33)	酸楚感	10.35±4.31*	12.42±5.13*
对照组	疼痛感	13.19±3.72	14.91±4.86
(*n*=27)	酸楚感	15.89±4.42	17.41±5.56

3 讨 论

在中医学中并未有LDH病名的准确记载,但对其症状的描述早有记载,可以将LDH等同于“腰痛”进行辨证论治,而临床中急性腰痛的病因多以“实邪”停聚于腰部,阻碍腰部气血的正常运行,导致经络闭塞不通为病,其中临床上最为常见的腰痛证型为风寒夹湿证[8]。风寒夹湿型腰痛在中医传统临床证型分类上应归类于“实证”的范畴,但在临床中,虽然就诊患者均为急性期LDH,但绝大多数具有LDH病史,存在病程日久的事实。久病耗伤正气,致使多数临床就诊患者存在素体虚损之基础,气虚则不能推动血运,凝滞加剧,所以对于急性期LDH患者的治法亦要以逐瘀通络之法祛除局部气血瘀滞,又要以补气养血之法治疗局部实邪尽去之后的“亏损”。而目前西医疗法对于急性期LDH的临床治疗主要以药物消除患者局部的神经根水肿和改善腰部血运状态的物理因子治疗最为多见。据研究显示,单纯应用非甾体消炎药及腰椎牵引治疗急性期LDH其临床有效率仅60%左右,且治疗时间相对较长,而长时间的药物应用亦会存在副作用与禁忌证的风险[13]。

身痛逐瘀汤为《医林改错》方,有活血行气、祛瘀通络、通痹止痛之功,为治痹证有瘀血者之名方,方中以秦艽与羌活为君药,取其祛风除湿之力以为用,同时兼顾通经止痛之效;再辅以桃仁、红花、当归、川芎,4药配合以达活血祛瘀之效,以此力去除局部瘀血;没药、五灵脂、香附共用,以达行气止痛之效,以气之运行而推动血运;牛膝与地龙配合使用,以达通利关节之目的;最后配伍生甘草,调和诸药。药理学研究发现,身痛逐瘀汤方具有抗炎、改善微循环、促进局部血流量和营养供应,减轻水肿、充血等作用[14-15]。同时在身痛逐瘀汤的原方上增加黄芪、当归、杜仲、川牛膝、三七、续断6味药,以达到补虚强壮、活血定痛之作用[16]。

就目前的研究结果显示,应用西医口服药物与物理因子疗法治疗的对照组,在完成3个疗程的治疗方案后,其中医证候评分、镇痛效果、运动功能等各项指标均有一定程度地改善,而采用身痛逐瘀汤加减方联合腰椎牵引治疗的观察组,其各项指标的改善程度更为显著,且对比两组的临床疗效与临床症状消失时间,观察组的总好转例数更多,所需时间更短。提示中医药疗法治疗急性期LDH疗效确切。本次临床研究属于单中心、低样本量、小规模研究,因此存在一定程度的局限性,仍需在今后进一步研究。

参 考 文 献

[1] 王晓明,李民,谭婕,等. 针刺结合痧点放血治疗腰椎间盘突出症急性期疗效观察[J]. 中华中医药杂志,2020,35(9):4753-4757.

[2] 徐攀峰,李宏杰,张文斌. 自拟活血通瘀汤治疗急性腰间盘突出症的疗效观察[J]. 中国中医急症,2018,27(2):317-319.

[3] 焦锋,唐望,黄荷,等. 消肿定痛合剂治疗急性腰椎间盘突出症90例临床观察及对肿瘤坏死因子-α、α-颗粒膜糖蛋白、白细胞-1β、MMP-3的干预作用[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(2):117-120.

[4] 汪素芬,周世红. 透灸法对腰椎间盘突出症急性期的疗效及复发率的影响[J]. 中国中医急症,2017,26(2):360-362.

[5] 胡学伏,刘超,伍新林. 身痛逐瘀汤联合西医治疗腰椎间盘突出症[J]. 中医学报,2018,24(6):1124-1127.

[6] 邓效禹,邓治英. 加味身痛逐瘀汤配合牵引、针灸治疗腰椎间盘突出症效果及对血液流变学、疼痛指数和血清炎症因子水平的影响[J]. 四川中医,2018,25(6):148-151.

[7] 荣国威,田伟. 实用骨科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,2016:635-642.
[8] 陈红风. 中医外科学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:135-146.
[9] 周谋望,岳寿伟,何成奇,等. “腰椎间盘突出症的康复治疗”中国专家共识[J]. 中国康复医学杂志,2017,32(2):129-135.
[10] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:214-215.
[11] 乔野,张立德,程岩岩. 海泥灸贴联合电针疗法治疗风寒夹湿型腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2280-2285.
[12] 王国慧,赵继荣,赵宁. 杜仲腰痛丸联合电针刺激治疗腰椎间盘突出症的临床观察[J]. 中国中医急症,2019,28(3):522-524.
[13] 毛友兵,王青松,史朝红,等. 电针疗法联合中药外敷治疗腰椎间盘突出症的疗效观察[J]. 中国中医急症,2019,28(5):892-895.
[14] 李凯明,王尚全,李玲慧,等. 身痛逐瘀汤治疗腰椎间盘突出症疗效与安全性的Meta分析[J]. 时珍国医国药,2020,31(2):490-495.
[15] 彭果然,薛晓,陈纯,等. 身痛逐瘀汤联合艾灸在老年腰椎间盘突出中的应用及疗效观察[J]. 中华中医药学刊,2019,37(9):2261-2263.
[16] 钟赣生. 中药学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社,2016:225-239.

(收稿日期2021-10-29)

健脾祛痰通窍方治疗后循环缺血性眩晕的临床观察

黎　辉[1]　杨明芳[1△]　武紫晖[2]
(1.重庆市北碚区中医院,重庆 400799;2.重庆医药高等专科学校,重庆 404120)

中图分类号:R543.5　　文献标志码:B　　文章编号:1004-745X(2022)05-0836-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.022

【摘要】 目的 观察从“痰瘀”辨证论治后循环缺血性眩晕的临床疗效及其对脑血流灌注的影响并探讨其作用机制。**方法** 患者60例随机分为两组,对照组予以西医常规治疗,治疗组予以西医常规治疗合健脾祛痰通窍方,观察两组中医证候积分、同型半胱氨酸(Hcy)、超氧化物歧化酶(SOD)及血液流变学、TCD等指标的变化情况,并采用SPSS21.0对相关数据进行分析,最终得出结果。**结果** 治疗组临床疗效86.67%高于对照组80.00%($P<0.05$)。治疗后两组加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)眩晕调查问卷评分较治疗前下降($P<0.05$),日常生活能力(ADL)的评分较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组治疗后UCLA和ADL评分均优于对照组($P<0.05$)。治疗后两组在头晕目眩、呕吐痰涎、胸闷恶心、肢体麻木的改善方面均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组总胆固醇、三酰甘油、极低密度脂蛋白的水平均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组在全血高切、全血低切、血浆黏度的改善方面均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。治疗后两组Hcy水平较治疗前下降($P<0.05$),SOD的水平较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组治疗后Hcy和SOD水平均优于对照组($P<0.05$)。治疗后两组在左椎动脉(LVA)、右椎动脉(RVA)、基底动脉(BA)的平均血流速度方面较治疗前均升高($P<0.05$),且治疗组均高于对照组($P<0.05$)。两组在LVA、RVA、BA的搏动指数方面较治疗前均下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。**结论** 从“痰瘀”辨证论治后循环缺血性眩晕疗效肯定,安全性高。

【关键词】 后循环缺血性眩晕　“痰瘀”论治　脑血流灌注

后循环缺血是指椎-基底动脉系统缺血供血不足导致的后循环脑梗死和短暂性脑缺血发作,由其引发的脑梗死约占缺血性脑卒中的20%[1]。后循环缺血性眩晕为中风之先兆,病情可迅速进展,严重者可危及患者生命,其严重影响了患者的生活质量、威胁人们的健康且加重了经济负担。后循环缺血性眩晕有着诸多的危险因素,西医治疗多以抗血小板聚集、稳定斑块等对症治疗措施为主,因其极易反复,需长期使用药物治疗,不仅存在副作用,且易导致患者的依从性不佳,影响药物的原有疗效。该病属于中医学的“眩晕”范畴,诸多研究证实中医药在该病的治疗中发挥着良好作用[2-3]。中医临证需要辨证论治,现有研究表明“痰瘀互结”证型后循环缺血性眩晕较为多见[4-5]。本研究通过对“痰瘀”辨证论治后循环缺血性眩晕的临床疗效及其对脑血流灌注的影响进行观察。现报告如下。

△通信作者(电子邮箱:ziwulhh@qq.com)

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准：西医诊断标准参照《中国后循环缺血的专家共识》[1]的诊断标准拟定；中医诊断标准参照《中医内科学》[6]和《中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分》[7]中眩晕病和痰瘀阻窍证的相关内容拟定。纳入标准：同时符合该病的西医诊断标准和中医辨病辨证分型标准；年龄45~80岁；患者或家属知晓治疗方案，并签署知情同意书。排除标准：自纳入后，发现不符合纳入标准者；经头颅CT或MRI提示急性脑出血、小脑梗死、脑干梗死等急性严重的脑血管疾病者；符合纳入标准，但自身合并严重的肝肾功能不全、循环系统疾病等者；颅内占位、颈源性、耳源性等其他病因所致的眩晕者；自身为过敏体质或既往对多种中药成分过敏者；患者或家属依从性差者。剔除标准：研究期间，未按研究方案服用本试验药物及完成相关检查者；因研究资料不全或擅自服用可能对本试验药物造成干扰的治疗该病的药物而影响临床疗效判定者；因研究期间，发生严重不良事件不适宜继续本研究者；研究期间，自行要求退出本研究者。

1.2 临床资料 选取2019年8月至2021年2月于重庆市北碚区中医院脑病一科住院部收治的后循环缺血性眩晕的60例为研究对象，并将其按随机数字表法随机分为对照组与治疗组。对照组女性15例，男性为15例；年龄46~78岁，平均(65.67±8.67)岁；合并症为糖尿病18例，高血压病15例，冠心病3例，吸烟18例，饮酒22例。治疗组女性14例，男性16例；年龄48~79岁，平均(66.78±8.84)岁；合并症为糖尿病19例，高血压病17例，冠心病4例，吸烟18例，饮酒19例。两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 治疗方法 参照《中国后循环缺血的专家共识》[1]的治疗方法。两组患者均给予一般治疗措施，如戒烟戒酒、控制血压、控制血糖等。对照组给予：氟桂利嗪胶囊(北京优华药业，国药准字H20033098)5 mg，每晚1次；阿托伐他汀钙片(辉瑞制药，国药准字H20030120)20 mg，每晚1次；阿司匹林肠溶片(北京太洋药业，国药准字H11020838)0.1 g，每早1次。治疗组在对照组基础上，予以健脾祛痰通窍方：党参15 g，茯苓30 g，甘草10 g，麸炒白术30 g，陈皮15 g，法半夏10 g，当归15 g，红花15 g，川芎15 g，芍药10 g，三七6 g，石菖蒲20 g。该方由本院中药房煎药机进行煎煮，每日3次，每次100 mL，口服。7 d为1个疗程，两组均治疗2个疗程即14 d。

1.4 观察指标 1)两组患者评分量表得分的比较。记录治疗前、治疗第14日两组患者的加利福尼亚大学洛杉矶分校(UCLA)眩晕调查问卷和日常生活能力(ADL)评分量表的情况。眩晕对生活质量影响，取眩晕频率、眩晕症状程度、对日常活动的影响及生活质量的影响。单项计分为1~5分，评分越高表示眩晕症状对生活质量越严重。ADL评分量表测定患者的生活质量，总分为100分，得分越高，生活质量越高。2)中医证候积分的比较。测定和记录治疗前、治疗第14日两组患者的头晕目眩、呕吐痰涎、胸闷恶心、肢体麻木的积分进行分析和评估。采用0~6分计分法，得分越高，则中医证候越严重。3)血脂和血液流变学检测。(1)治疗前、治疗第14日取患者晨起的空腹血各5 mL，测定血脂[总胆固醇(TC)、极低密度脂蛋白(VLDL)、三酰甘油(TAG)]和血液流变学(全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度、血细胞比容)指标。(2)同型半胱氨酸(Hcy)和超氧化物歧化酶(SOD)：治疗前、治疗第14日取患者晨起的空腹血各5 mL，采用酶联免疫吸附法测定Hcy。采用黄嘌呤氧化酶法(按照试剂盒的说明书)进行测定SOD的含量。(3)TCD检测：两组受试者TCD的BA、LVA、RVA三者的平均血流速度和搏动指数的比较，测定方法：采用型号为CBS-IIX2PA的深圳理邦EDAN经颅多普勒血流分析系统进行测定。

1.5 疗效标准 按《中药新药临床研究指导原则》[8]进行评价，计算公式：积分减少=(治疗前积分-治疗后积分)÷治疗前积分×100%，以百分数表示。痊愈：临床症状、体征消失或接近消失，证候积分减少≥85%。显效：临床症状、体征改善显著，60%≤证候积分减少<85%。有效：临床症状、体征均有好转，30%≤证候积分减少<60%。无效：临床症状、体征无改善甚至加重，证候积分减少<30%。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，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。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	30	12	11	3	4	26(86.67)$^{\triangle}$
对照组	30	6	7	11	6	24(80.00)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后UCLA和ADL评分比较 见表2。治疗后两组UCLA的评分均较治疗前下降($P<0.05$)，ADL的评分均较治疗前升高($P<0.05$)，且治疗组治疗后UCLA和ADL评分均优于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后中医证候积分的比较 见表3。治疗后两组在头晕目眩、呕吐痰涎、胸闷恶心、肢体麻木的积分较治疗前均下降($P<0.05$)，且治疗组均低于对

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

组 别	时 间	UCLA	ADL
治疗组	治疗前	14.49±1.69	73.13±4.74
(*n*=30)	治疗后	9.36±2.77*△	82.96±4.02*△
对照组	治疗前	14.86±1.75	74.70±3.86
(*n*=30)	治疗后	10.70±1.42*	80.46±4.19*

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3　两组治疗前后中医证候积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	头晕目眩	呕吐痰涎	胸闷恶心	肢体麻木
治疗组	治疗前	4.17±1.34	4.21±1.56	1.78±0.32	2.89±0.87
(*n*=30)	治疗后	1.16±0.53*△	0.98±0.68*△	1.15±0.28*△	1.10±0.66*△
对照组	治疗前	4.14±1.28	4.16±1.63	1.86±0.34	3.01±0.90
(*n*=30)	治疗后	1.67±0.76*	1.45±0.77*	1.50±0.30*	2.24±0.78*

照组($P<0.05$)。

2.4　两组治疗前后血脂水平比较　见表4。治疗后两组TC、TAG、VLDL的水平较治疗前均下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后血脂水平比较(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	TC	TAG	VLDL
治疗组	治疗前	5.78±0.68	3.45±1.04	2.93±0.37
(*n*=30)	治疗后	4.34±0.53*△	2.61±0.87*△	2.36±0.31*△
对照组	治疗前	5.84±0.74	3.47±1.10	2.96±0.35
(*n*=30)	治疗后	4.92±0.67*	2.92±0.93*	2.51±0.32*

2.5　两组治疗前后血液流变学指标比较　见表5。治疗后两组全血高切、全血低切、血浆黏度水平较治疗前均下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。

表5　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(mPa·s)	全血低切(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	血细胞比容(%)
治疗组	治疗前	3.87±0.38	17.45±1.56	1.78±0.32	0.60±0.13
(*n*=30)	治疗后	3.09±0.26*△	13.34±1.27*△	1.15±0.28*△	0.53±0.13*
对照组	治疗前	3.94±0.36	17.18±1.63	1.86±0.34	0.58±0.15
(*n*=30)	治疗后	3.41±0.28*	14.56±1.35*	1.50±0.30*	0.54±0.11*

2.6　两组治疗前后Hcy和SOD水平比较　见表6。治疗后两组Hcy水平较治疗前下降($P<0.05$),SOD的水平较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组治疗后Hcy和SOD水平均优于对照组($P<0.05$)。

表6　两组治疗前后Hcy和SOD水平比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	Hcy(μmol/L)	SOD(kU/L)
治疗组	治疗前	28.62±8.50	82.45±3.76
(*n*=30)	治疗后	18.75±7.17*△	109.23±4.01*△
对照组	治疗前	29.02±6.84	83.56±4.53
(*n*=30)	治疗后	22.05±6.62*	94.56±4.21*

2.7　两组治疗前后脑血流平均血流速度和搏动指数的比较　见表7,表8。治疗后两组LVA、RVA、BA的平均血流速度较治疗前均升高($P<0.05$),且治疗组均高于对照组($P<0.05$)。两组LVA、RVA、BA的搏动指数较治疗前均下降($P<0.05$),且治疗组均低于对照组($P<0.05$)。

表7　两组治疗前后脑血流平均血流速度比较(cm/s,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	LVA	RVA	BA
治疗组	治疗前	35.50±2.65	35.37±5.82	35.95±2.41
(*n*=30)	治疗后	41.07±2.54*△	41.35±4.94*△	39.40±3.46*△
对照组	治疗前	36.07±2.52	34.30±4.01	35.47±5.87
(*n*=30)	治疗后	39.12±2.95*	38.72±6.47*	37.67±4.04*

表8　两组治疗前后搏动指数比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	LVA	RVA	BA
治疗组	治疗前	1.08±0.15	1.12±0.16	1.11±0.12
(*n*=30)	治疗后	1.01±0.16*△	1.03±0.15*△	0.91±0.10*△
对照组	治疗前	1.11±0.12	1.12±0.15	1.07±0.09
(*n*=30)	治疗后	1.08±0.15*	1.10±0.14*	0.97±0.12*

3　讨　论

后循环缺血性眩晕是神经内科常见的疾病,西医主要以对症治疗和控制危险因素为主,其治疗周期长,且需要长期的监测,易损脏器的功能,致使患者的依从性更差,故其疗效有限。氟桂利嗪为治疗眩晕的常用的钙通道阻滞剂,可扩张血管,改善循环,但因后循环缺血性眩晕的生理病理系统的复杂性,其疗效亦有限,长期服用可能还导致其他的不良反应如抑郁症等。

后循环缺血性眩晕归属于中医学“眩晕”范畴,其总的病机为本虚标实,痰瘀互结为眩晕常见的证型。笔者认为,痰瘀互结为表象,其实质乃脾土亏虚,气血生成乏源,津血津液推动无力,终成痰瘀互结之证。在发病过程中,脾土亏虚与痰瘀互结相互影响,脾土亏虚致使痰瘀互结,痰瘀互结越甚,可致脾土更为亏虚。本研究选用健脾祛痰通窍方,方中六君子汤以健脾益气治病之本,兼祛痰以治病之标,通窍活血汤加减以活血化瘀化痰。方中以党参健脾益气以治病之本,兼护正气,以避免活血化瘀祛痰之药损伤正气,辅茯苓、炒白术、陈皮、法半夏以加强健脾,重在化痰行气,辅以当归、红花、川芎、赤芍、三七以活血行气通络,佐以石菖蒲加强化痰之功,甘草以健脾益气,调和诸药,全方共奏健脾化痰活血之功,使眩晕之症明显缓解。现代药理研究表明党参可有效修复受损神经元,减轻再灌注损伤,下调血脂水平,降低血液黏度等药理作用[9],茯

苓具有抗氧化作用[10]，白术具有抗氧化、降血糖等作用[11]，当归、三七等药物均具有改善血液循环、抗血小板聚集等药理作用[12-13]。

本研究显示，治疗组的临床总疗效优于对照组，UCLA评分显著低于对照组，且ADL评分明显高于对照组。现有研究证实，Hcy与后循环缺血性眩晕的严重程度有正相关[14]。本研究显示，治疗组可有效降低Hcy的水平。相关研究证实氧化应激、炎症反应与后循环缺血性眩晕的发生有重要的关系[15]。SOD为氧化-抗氧化系统的成员之一，其为一种金属酶，可有效清除氧自由基，保护神经细胞[16]。本研究显示，治疗组可有效改善SOD的水平。动脉粥样硬化是后循环缺血性眩晕的重要的病理基础，血脂的增高尤其是低密度脂蛋白的增高，是动脉粥样硬化形成的重要条件之一，低密度脂蛋白被氧化后形成的氧化低密度脂蛋白可影响血管的舒张和弹性及血管内皮的功能，进而促使动脉粥样硬化的发生发展[17]。本研究显示治疗组的TC、TAG、VLDL的水平均明显低于对照组。血液流变学的异常亦促使后循环缺血性眩晕的发生，本研究结果显示，治疗组的全血高切显著高于对照组，而全血低切、血浆黏度均显著低于对照组。TCD是一种无创评估后循环缺血的血流动力学指标的方法，其对脑血管的狭窄评估有着较高的准确度和敏感度[18-20]。本研究显示治疗组的双侧椎动脉、基底动脉平均血流速度均显著高于对照组，而三者的搏动指数均显著低于对照组。结果表明，从痰瘀论治后循环缺血性眩晕，可有效改善患者临床表现，改善血脂水平，改善血液流变学指标，提高临床总疗效，且安全性高。

参 考 文 献

[1] 李焰生. 中国后循环缺血的专家共识[J]. 中华内科杂志，2006，11(9)：786-787.

[2] 刘时喜，黄湲. 补中益气汤合通窍活血汤治疗后循环缺血性眩晕的疗效及对TCD及血清ox-LDL、CML水平变化[J]. 中药材，2020，43(1)：224-228.

[3] 李志英. 养血清脑颗粒联合天麻素注射液治疗后循环缺血性眩晕的临床效果[J]. 临床医学研究与实践，2019，4(27)：144-146.

[4] 胡洁玲. 自拟化痰祛瘀定眩方治疗后循环缺血性眩晕痰瘀互阻证的疗效观察[J]. 云南中医中药杂志，2019，40(8)：49-50.

[5] 隋晓琳，牟善茂，张孟，等. 自拟化痰活血解毒汤治疗痰瘀互结兼热毒型后循环缺血性眩晕的临床研究[J]. 中国中医急症，2020，29(11)：1993-1995.

[6] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2013：273-279.

[7] 中华中医药学会. 中医内科常见病诊疗指南·中医病证部分[M]. 北京：中国中医药出版社，2008：11-16.

[8] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：55-58.

[9] 谢琦，程雪梅，胡芳弟，等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 上海中医药杂志，2020，54(8)：94-104.

[10] 程玥，丁泽贤，张越，等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. 中国中药杂志，2020，45(18)：4332-4340.

[11] 杨颖，魏梦昕，伍耀业，等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展[J]. 中草药，2021，52(2)：578-584.

[12] 宋山峰，韩文朝，王晓冰，等. 三七活血止血作用临床应用研究进展[J]. 中医临床研究，2016，8(31)：147-148.

[13] 朱芳莹，胡亚雯，姜哲，等. 东当归化学成分及其药理活性的研究进展[J]. 延边大学学报(自然科学版)，2020，46(2)：176-181.

[14] 李玲，呼兴华. 同型半胱胺酸与后循环缺血性眩晕合并软斑的相关性研究[J]. 延安大学学报(医学科学版)，2019，15(3)：42-45.

[15] 阮明军，郑峰，伊万里. 三参通络汤配合臭氧自血回输治疗后循环缺血性眩晕的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(12)：1720-1723，1733.

[16] Zheng M, Wang XY, Yang J, et al. Changes of complement and oxidative stress parameters in patients with acute cerebral infarction or cerebral hemorrhage and the clinical significance[J]. ExpTher Med, 2020, 19(1): 703-709.

[17] Di XH, Tang XL, Di XT. Montelukast inhibits oxidized low-density lipoproteins(ox-LDL) induced vascular endo-thelial attachment: animplication for the treatment of atherosclerosis[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 486(1): 58-62.

[18] 李正军，王争艳，雷作汉. 通脑丸治疗老年后循环缺血性眩晕痰瘀阻窍型的疗效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(18)：117-119.

[19] 陈莉，莫雪安，陈娅，等. TCD与CTA评价急性脑梗死患者动脉闭塞的对比分析[J]. 中国神经精神疾病杂志，2013，39(6)：359-361.

[20] 乌日乐. 探讨脑血管狭窄程度与TCD血流速度相关性分析[J]. 中外医疗，2020，39(15)：63-65.

(收稿日期2021-07-21)

伤科黄水对全膝关节置换术后炎症反应及膝关节功能的影响*

陈金雄　周观明　余海波　卢绍燊
（广东省佛山市中医院，广东 佛山 528000）

中图分类号：R684.3　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0840-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.023

【摘要】 目的 观察伤科黄水对全膝关节置换术（TKA）后炎症反应及膝关节功能的影响。**方法** 选择膝骨关节炎行TKA治疗的患者100例，按随机数字表法分为对照组与观察组各50例。对照组术后1 d开始予消炎镇痛、抗凝、CPM康复训练治疗。观察组在对照组基础上加用伤科黄水外敷，每日2次，至术后30 d。比较两组不同时点的膝部肿胀程度、膝部皮温、血清炎症因子［C反应蛋白（CRP）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）］、VAS评分及HSS评分的变化。**结果** 术后1 d，两组膝部肿胀程度、血清炎症因子（CRP、IL-6、TNF-α）水平、VAS评分、HSS评分差异均无统计学意义（均$P>0.05$）。术后7、30 d，两组的膝部肿胀程度、膝部皮温、血清炎症因子（CRP、IL-6、TNF-α）水平、VAS评分均较术后1 d降低（均$P<0.05$）、HSS评分均较术后1 d上升（均$P<0.05$），且同时点观察组各指标改善情况优于对照组（均$P<0.05$）。两组膝部皮温差呈先上升，后下降趋势，术后1、7 d两组皮温差差异无统计学意义（$P>0.05$），而术后30 d观察组膝部皮温差低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 伤科黄水能降低TKA术后炎症反应，促进膝关节功能恢复。

【关键词】 全膝关节置换术　伤科黄水　炎症反应　功能恢复

Effect of *Shangke Huangshui* on the Inflammatory Response and Knee Function after Total Knee Arthroplasty　*Chen Jinxiong, Zhou Guanming, Yu Haibo, Lu Shaoshen.　Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangdong, Foshan* 528000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of S*hangke Huangshui* on the inflammatory response and knee function after total knee arthroplasty（TKA）. **Methods**: 100 patients with knee osteoarthritis treated with TKA were selected and randomly divided into the control group and observation group according to the random number table method, 50 cases in each group. The control group was treated with anti-inflammatory analgesia, anticoagulation and CPM rehabilitation from 1 d after surgery; the observation group was treated with external application of *Shangke Huangshui* on top of the control group, twice/d , until 30 d after surgery. The changes in the degree of knee swelling, knee skin temperature, serum inflammatory factors［C-reactive protein（CRP）, interleukin-6（IL-6）, tumor necrosis factor-α（TNF-α）］, VAS score and HSS score were compared between the two groups at different time points. **Results**: At 1 d postoperatively, the differences in the degree of knee swelling, serum inflammatory factors（CRP, IL-6, TNF-α）levels, VAS scores and HSS scores between the two groups were not statistically significant（$P>0.05$）. At 7 d and 30 d postoperatively, the degree of knee swelling, knee skin temperature, serum inflammatory factors（CRP, IL-6, TNF-α）levels, and VAS scores in both groups decreased compared with 1 d postoperatively（$P<0.05$）, and HSS scores increased compared with 1 d postoperatively（$P<0.05$）, and the improvement of each index in the observation group was better than that in the control group at the same time point（$P<0.05$）. The skin temperature difference of the knee in the two groups showed a trend of rising first and then falling, and the difference between the skin temperature difference of the two groups at 1 d and 7 d after surgery was not statistically significant（$P>0.05$）, while the skin temperature difference of the knee in the observation group at 30 d after surgery was lower than that in the control group（$P<0.05$）. **Conclusion**: *Shangke Huangshui* can reduce the inflammatory reaction after TKA and promote the functional recovery of the knee joint.

【Key words】 Total knee arthroplasty; *Shangke Huangshui*; Inflammatory response; Functional recovery

人工全膝关节置换术（TKA）是终末期膝关节骨性关节炎的有效治疗手段之一，在我国已广泛开展，文献报道[1]我国每年接受TKA手术的病例约为5~7万例，且呈每年增加的趋势，其可以解除疼痛，恢复关节功能，改善患者的生活质量[2]。TKA因手术创伤、金属假体植入、机体应激等问题，术后难免会出现膝部肿胀、皮温升高、血清炎症因子升高等炎症反应，持续严重炎症反应者也提示术后感染可能[3]。文献报道[4]TKA术

* 基金项目：佛山市科技创新项目（1920001000806）

后炎症反应可长达1年，且认为炎症反应与膝关节功能恢复呈负相关。因此有效降低TKA术后炎症反应关乎TKA手术的治疗效果。目前，降低TKA术后炎症反应方法众多，如术中鸡尾酒注射、外周神经阻滞、氨甲环酸止血、多模式镇痛、物理降温等，但均未能彻底有效解决TKA术后炎症反应[5-6]。中医无“炎症反应”之说，据炎症反应表现认为其与“积瘀化热”有关，可通过清热解毒、凉血祛瘀辨证取效。伤科黄水是佛山市中医院名药，具有清热解毒、凉血祛瘀之功，既往研究[7]显示TKA术后应用伤科黄水外敷能改善膝关节功能，但未研究其对炎症因子的影响。本文进一步探讨了伤科黄水对TKA术后血清炎症因子及膝关节功能的影响，旨在为伤科黄水治疗TKA术后炎症反应提供证据支持，同时为TKA术后炎症反应提供新的治疗方法。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准：符合膝关节骨关节炎诊断标准，且严重分级属于Kellgren&Lawrence分级的3、4级[8]；行单侧初次全膝关节置换术；年龄≥65岁；同意并签署治疗知情同意书。排除标准：类风湿性关节炎、血友病性关节炎、色素沉着绒毛结节性滑膜炎、化脓性膝关节炎、强直性脊柱炎累及膝关节等炎症性关节病患者；局部皮肤破溃、湿疹等皮肤病者；合并有严重的内科疾病；明确对塞来昔布、利伐沙班过敏或禁忌使用者；依从性差，难以配合完成临床观察者。

1.2 临床资料 选取2019年11月至2020年12月佛山市中医院关节外科收治因膝骨关节炎行TKA治疗的患者100例，按随机数字表法分为对照组与观察组各50例。对照组男性24例，女性26例；膝别为左膝23例，右膝27例；年龄（72.03±4.32）岁；病程（6.41±2.92）年；体质量指数（BMI）（23.71±2.83）kg/m^2；手术时间（72.75±8.91）min；切口长度（20.55±3.03）cm。观察组男性22例，女性28例；膝别为左膝21例，右膝29例；年龄（73.73±4.66）岁；病程（5.24±3.04）年；BMI（24.73±3.52）kg/m^2；手术时间（70.13±7.13）min；切口长度（20.03±2.92）cm。两组在性别、年龄、病程、BMI、膝别、手术时间、切口长度比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究经佛山市中医院医学伦理委员会通过（NO：[2019]033号）。

1.3 治疗方法 所有手术均由同一手术医生团队完成，均采用椎管内阻滞麻醉，切口为膝正中-髌旁内侧入路，均不置换髌骨，选择美国Smith-Nephew公司后交叉韧带保留型假体。对照组术后第1日开始予塞来昔布（辉瑞制药有限公司，国药准字J20120063）消炎止痛，口服0.2 g，每日1次，疗程30 d；利伐沙班（德国拜尔制药公司，进口药品注册证H20140132）抗凝，口服10 mg，每日1次，疗程15 d；CPM机辅助功能锻炼（每日2次，每次30 min）等常规处理。观察组在对照组的基础上，术后1 d开始术膝局部外敷伤科黄水（粤药制字Z20070924），每日2次，疗程30 d。

1.4 观察指标 所有研究对象观察指标的时间点：治疗前（术后1 d）、治疗后（术后7、30 d）。1）膝部肿胀值。清晨康复训练前双膝伸直于功能位，肌肉放松，用皮尺测量双侧膝上、膝下10 cm的肢体周径并计算膝部肿胀值，膝部肿胀值=术膝测量值-健膝测量值。2）膝部皮温差。清晨康复训练前用皮温枪测量双膝皮温并计算双膝皮温差。每侧膝关节在髌骨外下、内下、内上、外上4点进行测量，取其平均值[9]。膝部皮温差=术膝皮温-健膝皮温。皮温枪为广州市倍而康医疗器械有限公司生产，型号为：JXB-178，测量距离为距离皮肤1 cm。3）血清炎症因子水平。 清晨安静状态下采集外周静脉血5 mL，利用ELISA法检测血清中的C反应蛋白（CRP）、白细胞介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平。4）疼痛模拟量表（VAS）评分[10]。清晨安静状态下由患者根据自身情况填写，0代表无痛，1~3为轻度疼痛，4~6为中度疼痛，7~9为重度疼痛，10代表剧痛。5）膝关节功能评分（HSS评分）[11]。清晨安静状态下由康复治疗师评定，包括疼痛、功能、活动度、肌力、畸形、稳定性、减分7个方面组成，评分越高代表膝关节功能越好。6）不良反应 记录治疗期间两组发生过敏性皮炎、切口感染、深静脉血栓等不良反应及处理情况。

1.5 统计学处理 应用SPSS21.0统计分析数据，计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，计数资料用频数表示。若计量资料满足正态分布且方差齐，组间比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对样本t检验；若方差不齐则采用t'检验。若不满足正态分布采用Wilcoxon秩和检验；计数资料采用χ^2检验。$P<0.05$为差异统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后膝部肿胀值比较 见表1。术后1 d，两组膝部肿胀值差异无统计学意义（$P>0.05$）；随时间推移，两组膝部肿胀值下降，与术前1 d比较差异有统计学意义（$P<0.05$），且同时点（术后7、30 d）观察组低

表1 两组治疗前后膝部肿胀值比较（mm，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	膝上10 cm肿胀值	膝下10 cm肿胀值
观察组	术后1 d	28.01±5.05	20.36±1.49
（n=50）	术后7 d	17.64±4.05$^{*\triangle}$	16.06±2.06$^{*\triangle}$
	术后30 d	13.36±2.12$^{*\triangle}$	11.75±2.54$^{*\triangle}$
对照组	术后1 d	26.83±5.39	20.89±2.23
（n=50）	术后7 d	20.20±3.32*	17.25±2.20*
	术后30 d	16.68±3.50*	15.56±1.73*

注：与本组术后1 d比较，$^{*}P<0.05$；与对照组同时间点比较，$^{\triangle}P<0.05$。

于对照组，两组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2　两组治疗前后膝部皮温差比较　见表2。术后1 d，两组膝部皮温差比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；随时间推移，两组术后7 d膝部皮温差较术后1 d均增加（$P<0.05$），两组间比较差异无统计学意义（$P<0.05$）；两组术后30 d膝部皮温差较术后7 d均降低（$P<0.05$），且观察组低于对照组，两组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表2　两组治疗前后膝部皮温差比较（℃，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	术后1 d	术后7 d	术后30 d
观察组	50	1.14±0.24	2.19±0.32*	0.83±0.24$^{**\triangle}$
对照组	50	1.25±0.40	2.12±0.20*	1.18±0.31**

注：与本组术后7 d比较，$^{**}P<0.05$。下同。

2.3　两组治疗前后血清炎症因子水平比较　见表3。术后1 d，两组CRP、IL-6、TNF-α水平差异无统计学意义（均$P>0.05$）；随时间推移，两组CRP、IL-6、TNF-α水平均下降，与术后1 d比较差异有统计学意义（均$P<0.05$），且同时点（术后7、30 d）观察组低于对照组，两组间比较差异有统计学意义（均$P<0.05$）。

表3　两组治疗前后血清炎症因子比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	CRP（mg/L）	IL-6（pg/mL）	TNF-α（pg/mL）
观察组	术后1 d	31.69±1.20	16.95±2.47	24.38±2.34
（n=50）	术后7 d	13.13±1.35$^{*\triangle}$	10.32±1.89$^{*\triangle}$	12.94±1.26$^{*\triangle}$
	术后30 d	6.95±1.19$^{*\triangle}$	4.08±1.46$^{*\triangle}$	10.03±1.54$^{*\triangle}$
对照组	术后1 d	31.53±1.21	16.62±2.38	24.76±2.38
（n=50）	术后7 d	19.95±1.12*	12.90±2.37*	15.43±1.17*
	术后30 d	13.16±1.25*	8.14±1.19*	13.53±1.70*

2.4　两组治疗前后VAS评分、HSS评分比较　见表4。术后1 d，两组VAS评分、HSS评分差异无统计学意义（均$P>0.05$）；随时间推移，两组VAS评分下降，HSS评分增加，与术后1 d比较差异有统计学意义（均$P<0.05$），且同时点（术后7、30 d）观察组VAS评分低于对照组、HSS评分高于对照组，两组间比较差异有统计学意义（均$P<0.05$）。

表4　两组治疗前后VAS评分、HSS评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	VAS评分	HSS评分
观察组	术后1 d	5.68±1.05	42.62±4.05
（n=50）	术后7 d	2.86±0.78$^{*\triangle}$	70.76±3.50$^{*\triangle}$
	术后30 d	1.62±0.69$^{*\triangle}$	84.72±3.42$^{*\triangle}$
对照组	术后1 d	6.50±0.95	42.90±4.29
（n=50）	术后7 d	3.70±0.86*	65.10±4.21*
	术后30 d	2.85±0.66*	72.60±2.58*

2.5　不良反应情况　两组患者在治疗期间均未出现过敏性皮炎、切口感染、深静脉血栓等不良反应。

3　讨　论

膝关节是人体下肢负重关节，随着年龄的增长，发生膝关节骨关节炎在所难免，给患者、家庭及社会造成沉重的负担，其与年龄、性别、体质量、地域密切相关，对于中晚期的膝关节骨性关节炎，人工膝关节置换术是目前主流的治疗方式，在我国已广泛开展，TKA能有效解决关节畸形、减轻疼痛、改善患者的生活质量，保守估计我国每年接受TKA手术的患者达到了5~7万例，且有每年增加的趋势[1-2]。TKA属于骨科大手术范畴，因手术创伤大、金属假体植入、机体应激等问题，术后均不同程度炎症反应，影响了膝关节功能的康复[12]。文献报道[4,13]，TKA术后炎症反应持续时间可长达1年，且发现炎症反应程度与膝关节功能恢复呈负相关，持续严重的炎症反应也预示着感染可能。因此有效控制TKA术后炎症反应，有利于膝关节功能的康复。

TKA术后炎症反应主要表现在膝部肿胀、疼痛、皮温升高、炎症因子释放等诸方面。TKA术后肿胀、疼痛与手术创伤、隐性出血密切相关，是影响膝关节早期功能锻炼的主要因素，术中减少骨与软组织损伤、有效止血能减轻膝关节术后肿痛。膝部皮温升高是TKA术后炎症反应常见的表现[4,14]。文献报道[6]，TKA术后皮温升高与炎症因子的释放相关。联合检测皮温与血清炎症因子，对早期发现术后感染具有重要意义[15]。本研究显示，两组术后1 d术膝肿胀值及皮温高于对侧，炎症因子CRP、IL-6、TNF-α均高于正常参考值，说明TKA术后出现炎症反应普遍存在，需积极地进行干预。

目前治疗TKA术后炎症反应方法众多[5]，如术中注射鸡尾酒、外周神经阻滞、氨甲环酸止血、多模式镇痛、膝部物理降温等，但均未能彻底解决问题，且存在风险，如长期口服NSAID药物可引起胃肠道反应、心脑血管意外等不良反应。中医虽无炎症反应之说，但据炎症反应的表现，可将其归为“血瘀证”范畴，TKA术中脉络损伤，血溢脉外，气血不畅，积瘀郁而化热而出现局部肿痛发热，关节疼痛屈伸不能，临床可通过清热解毒、凉血祛瘀辨证取效。伤科黄水是佛山市中医院骨伤科外用名药，由黄芩、黄连、黄柏、栀子、地榆、紫草、薄荷、明矾、苦参、虎杖等组成，其中“三黄”（黄芩、黄连、黄柏）清热燥湿、泻火解毒为君药，栀子、地榆、紫草清热凉血化瘀为臣药，明矾解毒祛瘀，苦参、虎杖清热利湿兼化瘀为佐，薄荷解表引邪外出为使，全方共奏清热解毒，凉血化瘀之功。徐海燕等[16]研究发现，伤科黄水能通过抑制前列腺素E2（PGE2）、白细胞介素-1β（IL-1β）释放而起到抗炎镇痛，减轻软组织肿胀的作用。本研究显示，随时间推移，两组膝部肿胀值、血清炎症因子（CRP、IL-6、TNF-α）、VAS评分均降低，HSS

评分均增加，且同时点（术后7、30 d）观察组各指标优于对照组（$P<0.05$）；两组膝部皮温差呈先上升，后下降趋势，术后1、7 d两组皮温差差异无统计学意义（$P>0.05$），而术后30 d观察组膝部皮温差低于对照组（$P<0.05$），表明伤科黄水治疗TKA术后炎症反应优于对照组。

综上，TKA术后炎症反应是普遍存在的，伤科黄水能降低TKA术后炎症反应，减轻肿痛，促进TKA术后功能的恢复。

参 考 文 献

[1] 裴福兴. 中国髋、膝关节置换的现状及展望[J]. 中国骨与关节杂志，2012，1(1)：5.

[2] 中华医学会骨科学分会关节外科学组，中国医师协会骨科医师分会骨关节炎学组，湘雅医院国家老年疾病临床医学研究中心，等. 中国骨关节炎诊疗指南(2021年版)[J]. 中华骨科杂志，2021，41(18)：1291-1314.

[3] 臧文浩，宋健，滕学仁，等. 初次单侧膝关节置换后膝关节局部皮温与C反应蛋白，白细胞介素-6，红细胞沉降率的关系[J]. 中国组织工程研究，2019，23(24)：7.

[4] 叶奕，庞清江，张建光. 初次全膝关节置换术后膝关节皮温测定意义[J]. 临床骨科杂志，2012，15(5)：3.

[5] Randa Elmallah, Chughtai Morad, Khlopas Anton, et al. Pain control in total knee arthroplasty[J]. The Journal of Knee Surgery, 2018, 31(6): 504-513.

[6] Irina Grosu, Lavand Homme Patricia, Thienpont Emmanuel. Pain after knee arthroplasty: an unresolved issue[J]. Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy, 2014, 22(8): 1744-1758.

[7] 王鹏，刘效仿，余海波，等. 伤科黄水对行全膝关节置换术患者术后膝关节功能的影响[J]. 中成药，2017，39(7)：1369-1372.

[8] 中华医学会骨科学分会关节外科学组. 骨关节炎诊疗指南(2018年版)[J]. 中华骨科杂志，2018，38(12)：11.

[9] 杨礼庆，张敏健，刘九龙，等. 膝关节骨关节炎全膝关节置换术后皮温变化与炎症反应的观察[J]. 中国医科大学学报，2017，46(7)：4.

[10] 严广斌. 视觉模拟评分法[J]. 中华关节外科杂志(电子版)，2014，8(2)：273.

[11] 张国宁，王友. 膝关节评分标准的评估[J]. 中华外科杂志，2006，44(16)：1141-1143.

[12] 许志庆，张怡元，林煜，等. 桃红四物汤合五味消毒饮加减治疗全膝关节置换术后炎症反应的临床疗效[J]. 福建医药杂志，2015，37(2)：4.

[13] 王卓，张琦，胡辉，等. 膝关节置换术后膝关节功能恢复与皮温等因素相关性的前瞻性研究[J]. 中国骨与关节杂志，2018，7(12)：5.

[14] S Honsawek, Deepaisarnsakul B, Tanavalee A, et al. Relationship of serum IL-6, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, and knee skin temperature after total knee arthroplasty: a prospective study[J]. International Orthopaedics, 2011, 35(1): 31-35.

[15] 蒋莲萍，翁艳钗，诸葛霞，等. 全膝关节置换术后皮温变化联合检验指标在预测和早期发现膝关节感染中的应用[J]. 临床医学进展，2021，11(8)：6.

[16] 徐海燕，李子鸿，雷凯君，等. 伤科黄水治疗急性软组织损伤的药效学研究[J]. 中药药理与临床，2017，33(6)：7.

（收稿日期2021-11-28）

中医综合治疗急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）的疗效观察*

瞿 佶△ 俞泓波 蔡程辰 刘苗苗 吴 弢
（上海市华东医院，上海 200040）

中图分类号：R589.7 文献标志码：B 文章编号：1004-745X(2022)05-0843-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.024

【摘要】 目的 观察中医综合治疗急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）的临床疗效。**方法** 患者60例采用随机数字表法分为中医治疗组与西药组各30例。西药组使用双氯芬酸钠进行治疗，中医治疗组在西药组基础上实施中医综合治疗方法，包括口服自拟萆薢痛风汤、儿茶软膏外敷、健脾助运手法按摩、刺络放血和耳穴贴压。比较治疗1周后两组疗效，对比治疗前后中医证候积分变化、尿酸（UA）水平、关节疼痛程度（VAS），观察治疗前后两组肝肾功能，并统计治疗不良反应。**结果** 治疗1周后，中医治疗组治疗有效率明显高于西药组（$P<0.05$）；两组中医证候积分、UA水平、VAS评分较治疗前均有显著降低（$P<0.05$），且中医治疗组明显低于西药组（$P<0.05$）；两组肝肾功能异常情况和不良反应发生率差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论** 自拟萆薢痛风汤为主的中医综合治疗方案治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎疗效显著，能有效改善患者临床症状，缓解关

*基金项目：上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目[ZY(2018-2020)-ZYBZ-12]
△通信作者（电子邮箱：drquji@163.com）

节疼痛，降低UA水平，且安全性较高。

【关键词】 急性痛风性关节炎　湿热蕴结型　中医综合治疗　萆薢痛风汤　尿酸　肝肾功能

Observation on Clinical Efficacy of Comprehensive Treatment of TCM in the Acute Gouty Arthritis of Damp-heat Accumulation Type

Qu Ji, Yu Hongbo, Cai Chengchen, Liu Miaomiao, Wu Tao. *Shanghai Huadong Hospital, Shanghai* 200040, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of comprehensive treatment of TCM in the acute gouty arthritis of damp-heat accumulation type. **Methods**: A total of 60 patients with acute gouty arthritis of damp-heat accumulation type were selected and divided into traditional Chinese medicine (TCM) treatment group and western medicine group, 30 cases in each group. The western medicine group was given diclofenac sodium for treatment, and on this basis, the TCM treatment group implemented the comprehensive TCM treatment method based on self-designed *Bixie Tongfeng Decoction*, *Ercha Ointment*, tonifying spleen to transport massage, blood-letting puncutre and auricuar point sticking. The efficacy after 1 week of treatment and changes in TCM syndromes scores, uric acid (UA) level and joint pain degree [Visual Analogue Scale (VAS)] before treatment and after 1 week of treatment were compared between the two groups. The liver function and kidney function of the two groups were observed before treatment and after 1 week of treatment, and the adverse reactions were statistically analyzed in the two groups within 1 week of treatment. **Results**: After 1 week of treatment, the effective rate of treatment in TCM treatment group was significantly higher than that in western medicine group ($P < 0.05$). The scores of TCM syndromes, UA level and VAS score in the two groups were significantly reduced compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the above indicators of TCM treatment group were significantly lower than those of western medicine group ($P < 0.05$). There were no statistical differences in the incidence rates of abnormal liver-kidney functions and adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion**: Comprehensive TCM treatment method based on self-designed *Bixie Tongfeng Decoction* has a significant efficacy in treating acute gouty arthritis of damp-heat accumulation. It can effectively improve the clinical symptoms, relieve the joint pain and reduce the level of UA, and it has high safety and high clinical application value.

【Key words】 Acute gouty arthritis; Damp-heat accumulation type; Comprehensive traditional Chinese medicine treatment; *Bixie Tongfeng Decoction*; Uric acid; Liver-kidney functions

急性痛风性关节炎属于中医学“历节”“痹证”等范畴，其致病因素以湿热浊毒为主，且中医证型以湿热蕴结症居多[1]。多因素体禀赋不足，起居失常、脾肾功能失调、饮食不节而诱发，复因饮食劳倦，七情所伤等酿生湿浊、湿热，邪气流注关节、肌肉、骨骼、气血运行不畅而形成痹痛，与风寒湿热之邪相合，使痹痛加重[2]，故宜采用清热除湿、祛风除湿、涤痰化瘀、调补肝肾、补益脾肾、通络止痛之法施治。在西医临床中，常以非甾体消炎药缓解患者症状[3]，然而此类药物存在明显局限性，可能会造成胃肠道不适、肝肾功能损伤等不良反应[4]。中医药治疗痛风病有效，其中萆薢痛风汤可祛风除湿、清热化瘀、通络止痛，结合药膏外敷、刺血、推拿等外用综合治疗措施，清热解毒、消肿止痛，由内及外共治痛风[5]。对此，本研究为观察自拟萆薢痛风汤为主治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎临床疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　纳入标准：中医诊断为痛风病-湿热蕴结证[6]；西医诊断为急性痛风性关节炎[7]；自愿接受本研究治疗方案；治疗前2周没有服用其他治疗急性痛风性关节炎的药物；签署知情同意书，并保证完成疗程。排除标准：继发性痛风患者，例如急慢性肾功能衰竭，肿瘤放化疗以及服用利尿剂、小剂量阿司匹林（<300 mg/d）、乙胺丁醇、烟酸等导致的继发性痛风；痛风晚期关节严重畸形、劳动力丧失者；妊娠或者哺乳期妇女及对药物过敏者；有心脑血管、消化道、泌尿系和造血系统等的严重原发性疾病患者；体表皮肤破损、溃烂或皮肤病患者；有出血倾向的血液病患者；精神病及滥用酒精及其他成瘾性药物影响判断的患者。

1.2　*临床资料*　选取2019年1月至2020年12月收治的60例急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）患者，采用随机数字表法分为中医治疗组与西药组各30例。西药组男性21例，女性9例；年龄24~81岁，平均（55.31±11.43）岁；身体质量指数（BMI）为20~48 kg/m^2，平均（28.35±3.42）kg/m^2；病程9~21个月，平均（14.68±3.51）个月；急性发作病程15~37 h，平均（27.62±5.76）h；合并症为高血压病12例，糖尿病14例，高血脂4例。中医治疗组男性23例，女性7例；年龄26~85岁，平均（55.45±13.76）岁；BMI为19~36 kg/m^2，平均（26.37±2.66）kg/m^2；病程10~22个月，平均（15.43±3.69）个月；急性发作病程17~38 h，平均（28.89±6.11）h；合并症为高血压病15例，糖尿病13例，高血脂2例。两组患者年龄、性别、BMI等临床资料比较，差异无统计学意义（$P > 0.05$）。

1.3　*治疗方法*　基础治疗：卧床休息，抬高患肢，注意

保护受累关节，低嘌呤饮食，禁酒限烟，饮足够的水，保持每天尿量2 000 mL以上。减少富含果糖饮料的摄入，增加新鲜蔬菜的摄入，避免剧烈活动或突然受凉、劳累、外伤，规律饮食、作息。1)西药组口服双氯芬酸钠(泰姆勒爱尔兰有限公司，国药准字J20050064)，每次75 mg，每日1次。2)中医治疗组实施中医综合治疗方法。(1)蕲蘅痛风汤：蕲蘅30 g，黄柏12 g，虎杖15 g，茯苓12 g，薏苡仁12 g，威灵仙12 g，扦扦活15 g，炒莱菔子9 g，忍冬藤9 g。药材加水煎至600 mL，每日1剂，分2次温服。(2)儿茶软膏：儿茶600 g，黄连600 g，炒硼砂300 g，赤石脂300 g，制炉甘石300 g，冰片300 g，黄凡士林3 600 g(华东医院院内制剂)。每日1次，外敷。(3)健脾助运手法：包括摩揉全腹、点穴、拉合带脉，每周2次。摩揉全腹：患者仰卧位，术者立于一侧，将手掌平放于腹部微微的施加压力，靠前臂主动运动，使手掌随同腕关节连同前臂做环形的推摩，以脐为中心顺逆时针各36圈。以大鱼际着力于腹部，靠腕关节摆动，以脐为中心顺时针方向做逐渐向外扩展的圆周运动，直至揉遍全腹，反复操作3~5次。点穴：用拇指或中指点按阑门、上脘、中脘、建里、水分、天枢、气海等穴，以指下气通为止，每穴1 min。拉合带脉：患者仰卧位，术者立于一侧，用拇指先按压带脉穴1 min，再从两侧带脉穴开始向对侧推拉，反复20~30次，双手虎口相对全掌置于两侧的侧腹部，相对用力向中间弧形归挤，至腹中线时交叉向上夹起腹部肌肉，反复操作3~5次。(4)刺络放血：取肿痛关节局部，可加双侧上巨虚、下巨虚，常规碘伏消毒，用5~7号注射器针头局部放血1~2 mL，每周1次。(5)耳穴贴压：取脾、肾，可加选内分泌、枕、输尿管、膀胱、内生殖器。局部消毒后，将粘有磁珠的胶布对准选取耳穴贴好，稍加压力按压1~2 min，嘱患者自行按压以加强刺激，每日3~5次，每次3 min。单侧取穴，两耳轮换，3~5 d更换1次。

1.4 观察指标 1)对比治疗前、治疗1周后两组中医证候积分变化。2)对比治疗前、治疗1周后两组患者尿酸(UA)水平和关节疼痛程度，UA水平通过抽静脉血化验进行检测，关节疼痛程度通过视觉模式评分(VAS)法评估，症状越重得分越高。3)观察治疗前、治疗1周后两组患者谷丙转氨酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Scr)水平。4)统计治疗1周内两组不良反应，包括皮疹、恶心、呕吐、肠胃不适、头晕等。

1.5 疗效标准[8] 临床控制：关节疼痛、红肿等症状消失，关节活动正常，积分减少≥95%。显效：关节疼痛、红肿等症状消失，关节活动不受限，积分减少≥70%，<95%。有效：关节疼痛、红肿等症状基本消除，关节活动轻度受限，积分减少≥30%，<70%。无效：关节疼痛、红肿等症状与关节活动无明显改善，积分减少<30%。治疗有效率=(临床控制+显效+有效)/总例数×100%。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，两组间对比以及治疗前后对比，符合正态分布的采用t检验，不符合正态分布的采用非参数检验。计数资料用频数(构成比)表示，采用χ^2检验，等级计数资料采用非参数检验或χ^2检验。$P<0.05$则认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1周后，中医治疗组治疗有效率明显高于西药组($P<0.05$)。

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(%)
中医治疗组	30	5	8	14	3	27(90.00)$^{\triangle}$
西药组	30	1	6	12	11	19(63.33)

注：与西药组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后中医证候积分比较 见表2。治疗1周后，两组中医证候积分较治疗前均有显著降低($P<0.05$)，且中医治疗组明显低于西药组($P<0.05$)。

表2 两组中医证候积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	疼痛	局部压痛	关节肿胀	皮色皮温	关节活动	全身症状
中医治疗组	治疗前	7.10±1.47	2.01±0.66	2.18±0.62	1.83±0.41	2.10±0.72	2.29±0.57
(n=30)	治疗后	2.83±1.70$^{*\triangle}$	1.12±0.31$^{*\triangle}$	1.25±0.39$^{*\triangle}$	1.22±0.36$^{*\triangle}$	1.32±0.47$^{*\triangle}$	1.04±0.30$^{*\triangle}$
西药组	治疗前	6.60±1.83	1.98±0.63	2.09±0.60	1.89±0.50	2.18±0.73	2.30±0.61
(n=30)	治疗后	3.70±1.88*	1.30±0.34*	1.54±0.40*	1.51±0.44*	1.61±0.51*	1.26±0.36*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$；与西药组治疗后比较，$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.3 两组尿酸水平和关节疼痛程度比较 见表3。治疗1周后，两组UA水平和VAS评分较治疗前均有显著降低($P<0.05$)，且中医治疗组明显低于西药组($P<0.05$)。

表3 两组尿酸水平和关节疼痛程度比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	UA(μmol/L)	VAS(分)
中医治疗组	治疗前	447.68±34.72	6.86±0.91
(n=30)	治疗后	386.54±42.12$^{*\triangle}$	3.12±0.84$^{*\triangle}$
西药组	治疗前	450.07±35.92	6.53±0.87
(n=30)	治疗后	410.72±45.81*	4.26±0.79*

2.4 两组肝肾功能和不良反应比较 治疗1周后，两组肝肾功能均未出现异常情况，中医治疗组未发生不良反应，西药组出现2例轻微不良反应，两组差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

急性痛风性关节炎(湿热蕴结证)常因先天脾肾不

足，后天饮食不节，过食肥甘，损伤脾胃，运化失司，湿自内生，复因风寒湿邪入侵，气血运行不畅，郁久化热，瘀血痰浊痹阻关节所致[9]。由此可见，湿热蕴结、痹阻经络为其主要病机，故遵循“清热化瘀、通络止痛”基本治则。萆薢痛风汤中萆薢性平、味苦，可利湿去浊、祛风除痹；黄柏性寒、味苦，可清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮；虎杖微寒、微苦，可利湿退黄、清热解毒、散瘀止痛；茯苓性平、味甘、淡，可利水消肿、渗湿健脾；薏苡仁性凉、味甘、淡，可利水渗湿、除痹清热、排脓健脾；威灵仙性温、味辛、咸，可通络止痛、祛风湿；扦扦活性平、味辛，可抗菌消炎、清热解毒、祛风除湿、活血止痛；炒莱菔子性平、味辛、甘，可消食除胀、降气化痰；忍冬藤性寒、味辛，可清热解毒、疏散风热；全方共奏祛风除湿、清热化瘀、通络止痛之功效[10]。本研究中，中医治疗组有效率明显高于西药组，中医证候积分明显低于西药组，这说明自拟萆薢痛风汤为主的中医综合治疗方案治疗急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）患者疗效显著，能有效改善临床症状。其原因可能是萆薢痛风汤中薏苡仁含有的甾体化合物成分，黄柏中含有的小檗碱成分可减低毛细血管通透性，改善病灶局部酸性环境，利于痛风石溶解[11]，再配合儿茶软膏敷贴直接作用于病变关节可凉血消肿止痛。三棱针刺络放血开窍泄热、活血消肿，控制患者体内炎症反应，健脾助运手法、耳穴贴压调节患者脏腑功能[12]，恢复患者正常代谢，从而有效改善患者痛风性关节炎临床症状。

现代医学指出痛风性关节炎主要因嘌呤代谢紊乱、尿酸排泄减少所引起，多因肝肾不足，脾胃损伤，脾失健运，痰浊内生，日久从热而化，形成温热痰浊内蕴，而凝滞关节，使之气血不通，不通则痛。且该病发作部位主要在下肢，常与夜间突然发生关节剧痛，数小时后出现关节红肿热痛和功能障碍[13]。本次研究中两组UA水平、VAS评分较治疗前均有显著降低，且中医治疗组明显低于西药组，其原因可能是萆薢痛风汤中的萆薢、黄柏多具有抗炎、解热作用，扦扦活含有的苷类成分具有利尿作用，能增强肾血流量、增加尿量，促进尿酸排泄，而虎杖含有的白藜芦醇和大黄素成分，威灵仙含有的皂苷类成分，都具有一定镇痛的作用，能减轻患者关节疼痛，有效降低UA水平[14]。

双氯芬酸钠通过抑制脂氧酶，减少患者体内白三烯、缓激肽等产物的生成，发挥解热镇痛作用，但此类药物存在一定毒性，不良反应较多，会损伤患者肝肾功能。而中药为天然药物，具有疗效好、不良反应小等优点，而手法按摩可疏通经络、调和气血；刺络放血可泻热解毒、消肿止痛、开窍止痒；耳穴贴压可运气活血，调理阴阳脏腑[15]。本研究中，两组肝肾功能异常情况和不良反应发生率差异均无统计学意义，这说明自拟萆薢痛风汤为主的中医综合治疗方案安全性良好。

综上所述，对急性痛风性关节炎（湿热蕴结证）患者使用自拟萆薢痛风汤为主的中医综合治疗方案，能有效改善患者临床症状，降低UA水平，缓解关节疼痛，且无明显不良反应。

参 考 文 献

[1] 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.

[2] 姚琦，慈元，姜泳，等. 四妙散结合塞来昔布治疗湿热蕴结型痛风性关节炎临床观察[J]. 中华中医药学刊，2017，35(2)：367-369.

[3] 张意侗，梁晖，解纪惠，等. 滑膜炎颗粒对湿热蕴结型痛风性关节炎血清炎性因子的影响[J]. 中国医药导报，2020，17(11)：153-156.

[4] 黄辉文，戚子荣，丘青中. 萆薢祛风饮治疗痛风性关节炎48例临床研究[J]. 陕西中医，2017，38(12)：1725-1727.

[5] 白小林，裴瑞霞，张家林，等. 银花痛风颗粒治疗湿热蕴结型痛风性关节炎疗效研究[J]. 陕西中医，2018，39(4)：494-496.

[6] 袁红宇，何苗，欧宁. 中药治疗痛风临床疗效Meta分析[J]. 中华中医药学刊，2011，29(3)：666-670.

[7] 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)：892-898.

[8] 赵瑞勤. 三棱针点刺放血配合金黄膏外敷治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 新中医，2011，43(5)：114-116.

[9] 李莉，潘红梅，裴国超，等. 清热除湿方内服和肿痛消外敷治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎60例[J]. 环球中医药，2020，13(3)：428-430.

[10] 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.

[11] 戚子荣，丘青中，沈玮，等. 萆薢祛风饮联合洛索洛芬钠治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 广州中医药大学学报，2019，36(2)：200-204.

[12] 徐丹，姜兆荣，董巡，等. 中西医结合治疗湿热痹阻型痛风性关节炎的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志，2018，13(9)：1198-1202.

[13] 邱明亮，朱卫娜，罗红梅，等. 刺络拔罐放血疗法治疗湿热蕴结型急性痛风性关节炎的临床研究[J]. 中华中医药杂志，2019，34(11)：5498-5500.

[14] 王春荣，王鹏，夏建华. 中西医结合治疗急性痛风性关节炎临床观察[J]. 中国中医急症，2018，27(7)：1256-1258.

[15] 李春雨，张世俊，韩静. 健脾益肾利湿通络中药汤剂联合针灸治疗痛风性关节炎疗效观察[J]. 四川中医，2019，37(8)：133-135.

（收稿日期2021-10-30）

加减枳实大黄汤治疗急性缺血性脑卒中(痰热腑实证)临床观察*

吕 双[1] 张敬华[2△] 曹凤娇[2] 盛 蕾[1] 虞鹤鸣[2]
(1.南京中医药大学第二附属医院,江苏 南京 210000;2.南京中医药大学附属南京中医院,江苏 南京 210000)

中图分类号:R743.9 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0847-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.025

【摘要】 目的 观察加减枳实大黄汤对急性缺血性脑卒中(痰热腑实证)患者的临床疗效,以及对于血同型半胱氨酸(Hcy)、血栓素B2(TXB2)和6-酮-前列腺素F1α(6-Keto-PGF1α)的影响。**方法** 选取患者60例按照随机数字表法分为对照组与观察组各30例,对照组采用常规治疗,观察组在此基础上给予加减枳实大黄汤治疗,疗程为14 d。比较治疗前后美国国立卫生研究院脑卒中量表(NIHSS)评分及Barthel指数(BI)量表、中医证候评分量表、Hcy、TXB2、6-Keto-PGF1α水平,并评价疗效。**结果** 治疗后,两组中医证候评分、NIHSS评分均显著降低,BI评分显著增加,且治疗后观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组言语謇涩,痰多等中医证候评分均显著降低,但总体上观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组血浆Hcy、TXB2水平显著降低,6-Keto-PGF1α含量显著增高,且观察组优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。疗效对比:观察组总有效率为90.00%,高于对照组总有效率为73.33%($P<0.05$)。**结论** 加减枳实大黄汤可改善急性缺血性脑卒中(痰热腑实证)患者神经缺损症状,提高自主生活能力,改善近期疗效,可能与加减枳实大黄汤降低血浆中Hcy水平,抗血小板聚集,扩张血管有关。

【关键词】 急性缺血性脑卒中 加减枳实大黄汤 痰热腑实 中医证候

Effect of *Modified Zhishi Dahuang Decoction* on Patients with Acute Ischemic Stroke (Phlegm Heat and Fu Stagnation Syndrome)

Lü Shuang, Zhang Jinghua, Cao Fengjiao, Sheng Lei, Yu Heming. The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu, Nanjing 210000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical effect of *Modified Zhishi Dahuang Decoction* on patients with acute ischemic stroke (phlegm heat and fu stagnation syndrome), as well as on blood homocysteine (Hcy), thromboxane B2 (TXB2) and 6-keto-prostaglandin F1α (6-keto-PGF1α). **Methods**: 60 in-patients with acute ischemic stroke (phlegm heat and fu stagnation syndrome) were selected and randomly divided into the control group and observation group, 30 cases in each group. The control group was treated with routine treatment, and the observation group was treated with *Modified Zhishi Dahuang Decoction* on the basis of the control group. The course of treatment for both groups was 14 days. The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Barthel Index (BI) scale, TCM syndrome score scale, Hcy, TXB2, 6-Keto-PGF1α levels before and after treatment were compared, and the efficacy was evaluated. **Results**: After treatment, the TCM syndrome score, NIHSS score and TCM scores of the two groups decreased significantly, the BI score increased significantly, and the observation group was better than the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the levels of Hcy and TXB2 decreased significantly and 6-Keto-PGF1α increased significantly, and the observation group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was 90.00%, which was higher than 73.33% of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Modified Zhishi Dahuang Decoction* can improve the symptoms of nerve defect in patients with acute ischemic stroke (phlegm heat and fu stagnation syndrome), improve the ability of independent living and the short-term curative effect, which may be related to the reduction of Hcy level in plasma, anti-platelet aggregation and dilating blood vessels.

【Key words】 Acute ischemic stroke; *Modified Zhishi Dahuang Decoction*; Phlegm heat and fu stagnation syndrome; TCM syndromes

*基金项目:南京市医学科技发展资金项目(YKK19098);南京市中医药青年人才培养计划(ZYQ20004);江苏省现代医院管理研究基金立项课题(JSY-3-2019-029)
△通信作者(电子邮箱:zjh2013zjh@126.com)

急性缺血性脑卒中是临床最常见的卒中类型[1]。约占卒中总数量的70%。该病具有发病率高、致残率高、死亡率高的临床特点，给社会造成了不可估量的经济压力[2]。急性缺血性脑卒中属中医学“中风”范围，痰热腑实证是其最为常见的证型[3]，腑气不通在整个病程中，不仅作为诱因，也能作为病理状态一直存在[4]，故通腑法在临床上被广泛应用，通过加减枳实大黄汤治疗，可使患者大便得解，相关症状改善。本研究选取符合证型的急性缺血性脑卒中住院患者为观察对象，旨在分析加减枳实大黄汤治疗急性缺血性脑卒中（痰热腑实证）患者的临床疗效及相关指标水平的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准：符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[5]中急性缺血性脑卒中的诊断标准；符合国家中医药管理局脑病急症协作组制订的《中风病诊断与疗效评定标准》[6]中风病痰热腑实证诊断标准；年龄18~80岁；首次发病，发病在2周之内；未经静脉溶栓或动脉取栓治疗；患者及家属均知情并同意参与该项试验。排除标准：脑出血、蛛网膜下腔出血者；发现由脑肿瘤、脑外伤、血液病等引起的中风者；合并有造血系统、肝、肾、内分泌系统等严重疾病及精神病者；中药成分过敏及过敏体质者；妊娠期或哺乳期女性。

1.2　临床资料　研究对象为本院脑病科2020年3月至2021年3月收治的急性缺血性脑卒中（痰热腑实证）患者60例，按随机数字表法分为观察组与对照组30例，其中观察组男性20例，女性10例；年龄51~80岁，平均（67.03±8.18）岁；相关基础疾病为高血压病18例，糖尿病8例，冠心病4例，有吸烟史14例，有饮酒史11例。对照组男性19例，女性11例；年龄49~80岁，平均（66.97±8.95）岁；相关基础疾病情况为高血压病20例，糖尿病11例，冠心病4例，有吸烟史8例，有饮酒史7例。两组患者基线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　对照组参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》[5]行常规治疗。如监测生命体征，控制血压、血糖、体温；给予营养支持，维持水/电解质和酸碱平衡，抗血小板聚集，调脂稳定斑块等治疗，并注意处理疾病相关的并发症，住院治疗时间为2周。观察组在常规治疗基础上配以中药汤剂加减枳实大黄汤：熟大黄10 g，枳实10 g，厚朴10 g，黄芩10 g，木香6 g，竹茹10 g，胆南星10 g，甘草3 g。上方浓煎100 mL，每日1剂，口服或鼻饲，疗程为14 d。

1.4　观察指标　观察时间点为治疗前（入组当天），治疗后（用药后第14天），观察并比较两组患者症状改善情况。1）中医证候及疗效评定：参照《中药新药临床研究指导原则》[7]对半身不遂、口眼歪斜、言语謇涩、头痛目眩、痰多、口苦口臭、腹胀、大便秘结评分1~4分，舌质红绛、舌苔黄腻、脉象弦滑1~3分，分数越高表示症状越严重；疗效评定分为显效、有效和无效，分别对应：中医临床症状体征显著改善，中医证候评分减少≥70%为显效；中医临床症状体征明显改善，中医证候评分减少≥30%但不足70%为有效：中医临床症状体征改善不显或加重，中医证候评分减少<30%为无效。2）神经功能缺损状况：以美国国立卫生研究院卒中量表（NIHSS）进行评价，分数越高，表示患者神经功能缺损症状越严重。3）日常生活能力情况：治疗效果以日常生活能力以Barthel指数量表（BI）进行评价，分数越高，说明患者生活自理能力越好。4）血液指标：血同型半胱氨酸（Hcy）、血栓素B2（TXB2）和6-酮-前列腺素F1α（6-Keto-PGF1α）。Hcy采用全自动生化分析仪检测、TXB2、6-Keto-PGF1α采用酶联免疫吸附测定法检测。

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，两组间比较采用t检验；不满足正态分布的计量资料，两组间比较采用非参数检验。计数资料以率（%）表示，采用χ^2检验。P值均为双侧检验，$P<0.05$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。观察组总有效率优于对照组（$P<0.05$）。

表1　两组临床疗效比较（n）

组　别	n	显效	有效	无效	总有效（%）
观察组	30	4	23	3	27（90.00）$^{\triangle}$
对照组	30	0	22	8	22（73.33）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2　两组治疗前后中医证候评分比较　见表2。治疗后两组言语謇涩、痰多、口苦口臭、腹胀、大便秘结等中医证候评分均显著降低，观察组半身不遂、痰多、舌红绛的改善显著优于对照组（$P<0.05$）。

2.3　两组治疗前后NIHSS评分与BI评分比较　见表3。治疗后两组NIHSS评分均有下降，BI评分均有上升（$P<0.05$）。与对照组比较，观察组改善更为明显（$P<0.05$）。

2.4　两组治疗前后血浆Hcy、TXB2、6-Keto-PGF1α水平比较　见表4。治疗后两组血浆Hcy、TXB2水平显著降低，6-Keto-PGF1α水平显著升高（$P<0.05$）；且治疗后观察组Hcy的差值，以及TXB2、6-Keto-PGF1α水平优于对照组（$P<0.05$）。

2.5　患者量表评分及研究指标的相关性分析　见表5。研究表明，在急性缺血性脑卒中（痰热腑实证）患者

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	半身不遂	口眼歪斜	言语謇涩	头痛目眩	痰多	口苦口臭	腹胀	大便秘结	舌红绛	苔黄腻	脉弦滑
观察组	治疗前	2.93±0.69	1.87±0.73	2.20±0.92	1.73±0.79	1.43±0.57	2.17±0.65	1.54±0.52	2.37±0.67	1.77±0.57	2.03±0.38	2.03±0.18
(n=30)	治疗后	2.23±0.73$^{*\triangle}$	1.53±0.51	1.53±0.68*	1.33±0.48*	1.13±0.35$^{*\triangle}$	1.40±0.50*	1.30±0.47*	1.53±0.57*	1.70±0.47$^{\triangle}$	1.63±0.49*	1.97±0.18
对照组	治疗前	2.50±0.78	1.80±0.61	2.17±0.74	1.77±0.77	1.83±0.65	1.90±0.40	1.83±0.53	2.20±0.61	2.03±0.32	1.90±0.55	1.87±0.35
(n=30)	治疗后	2.27±0.64	1.67±0.55	1.57±0.50*	1.40±0.56	1.47±0.51*	1.53±0.51*	1.47±0.51*	1.43±0.50*	1.93±0.25	1.67±0.55	1.87±0.35

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NIHSS评分与BI评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间	NIHSS评分	BI评分
观察组	治疗前	7.77±3.29	43.17±20.57
(n=30)	治疗后	4.00±3.66$^{*\triangle}$	66.83±15.78$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	7.37±2.53	47.00±19.68
(n=30)	治疗后	4.73±2.27*	62.67±17.90*

表4 两组治疗前后血浆Hcy、TXB2、6-Keto-PGF1α水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	Hcy(μmol/L)	TXB2(ng/L)	6-Keto-PGF1α(ng/L)
观察组	治疗前	14.74±3.05	121.41±18.74	167.05±27.30
(n=30)	治疗后	9.79±2.81*	102.80±17.44$^{*\triangle}$	205.61±32.79$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	13.50±3.22	124.09±20.79	177.29±27.67
(n=30)	治疗后	10.11±2.77*	117.03±20.28*	185.42±26.25*

中,NIHSS评分与Hcy、TXB2呈正相关,与6-Keto-PGF1α呈负相关。BI评分与Hcy、TXB2呈负相关,中医证候评分与血浆Hcy、TXB2呈正相关,与6-Keto-PGF1α呈负相关。

表5 患者量表评分与研究指标的相关性分析

指标	NIHSS评分	BI评分	中医证候评分	Hcy	TXB2	6-Keto-PGF1α
NIHSS评分	1					
BI评分	-0.692**	1				
中医证候评分	0.676**	-0.53**	1			
Hcy	0.313*	-0.321*	0 .399**	1		
TXB2	0.682**	-0.465**	0.573**	0.275*	1	
6-Keto-PGF1α	-0.382*	0.214	-0.284*	-0.095	-0.562**	1

注:*表示在$P<0.05$水平相关;**表示在$P<0.01$水平相关。

3 讨 论

急性缺血性脑卒中属中医学“中风”范围,金元四大家之张元素提出中风病中腑用通腑法三化汤,大黄、枳实、厚朴、羌活通下论治,以通肠泄热,活瘀祛风,使腑气传化而生新,为后世的中风辨证治疗提供了宝贵的经验。明代王肯堂提出了用承气法治疗中风并发便溺阻隔之闭证。目前痰热腑实证是中风病在临床上最为常见的证型[8-10],故通腑法在临床上也被广泛应用[11]。中风急性发病后,气机调畅、祛除浊邪是病情转归的关键,因此中风急性期当以调畅气机,通腑泻浊为主要治法。

加减枳实大黄汤是在枳实大黄汤(《万病回春》)的原有基础上去槟榔,加竹茹、黄芩、胆南星,在原方通腑泄热的基础上加强其化痰、理气、清热的功效。本方首选大黄、枳实,配以木香、厚朴、竹茹、黄芩、胆南星,有理气化痰、通腑泄热、活血祛瘀之功效。方中大黄可涤荡胃肠,推陈致新以通便,能使上炎之火下泄,又可下瘀血,清瘀热,为此方君药。《伤寒附翼》云“攻积之剂必用行气之药以上之”。故予枳实、厚朴、木香等行气以助大黄消内结之实热积滞。枳实破气消积导滞,加强大黄化痰通腑逐瘀之功效。厚朴配以大黄、枳实,以达峻下热结,消积导滞之功。木香善行大肠之滞气。竹茹清热化痰、除烦,黄芩清热泻火解毒。胆南星有清热化痰、息风定惊的功效。对中风病急性期之风痰所致的头晕目眩、半身不遂、手足麻木等症效果较好。《本经逢原》谓之“南星专走经络,故中风、麻痹以之为向导”。炙甘草则用作佐药,为防方中苦寒之药伤中,同时调和诸药,共奏理气化痰,通腑泄热之功。现代药理学证明,加减枳实大黄汤中具有多种有效成分,对于抗血小板聚集,保护神经,改善肠道功能等具有积极作用[11-12]。本研究发现,加减枳实大黄汤对于急性缺血性脑卒中(痰热腑实证)的患者,具有改善神经缺损症状,提高自主生活能力,改善近期疗效的作用。

研究发现,Hcy升高会引起内皮细胞选择性通透功能障碍,导致体内胆固醇和脂蛋白沉积于血管壁,促进血栓形成,同时还能影响机体PGI2和血栓烷A2(TXA2)的生成,使血小板的活性发生变化[13-14],还可以直接导致缺血性损伤的加剧[15]。本研究发现,观察组治疗前后的血浆Hcy差值较对照组有显著差异。说明加减枳实大黄汤可以通过降低血浆中的Hcy水平,减少急性缺血性脑卒中后神经元细胞死亡,改善患者预后。在本研究中,发现血浆Hcy与痰热腑实证中医证候评分呈正相关,说明Hcy水平与痰热腑实证具有一定的关联性。也有研究发现[16],急性缺血性脑卒中各个证型中血浆Hcy含量都有升高,具有统计学意义($P<0.05$),但是痰热腑实证AIS患者的血浆Hcy明显高于其他证型,提示临床需要及早干预及治疗。

TXB2和6-Keto-PGF1α为TXA2与前列腺素I2(PGI2)的稳定代谢产物,国内外学者均采用血浆

TXB2、6-Keto-PGF1α作为判断TXA2和PGI2浓度的指标[17]。TXA2具有收缩血管和促血小板聚集的作用，PGI2由动脉血管内皮细胞生成，是一种拮抗TXA2的活性物质，还可以诱导血管细胞的内皮生长因子（VEGF）生成与释放，增强VEGF的生物学效应，促进血管内皮生长，起到抗血小板聚集的作用[18-19]。而血管内皮细胞受到损伤，暴露出血管壁内膜下层，则无法产生PGI2拮抗TXA2，进一步加重脑组织的缺血缺氧性损伤。故TXB2与6-Keto-PGF1α是目前临床上治疗急性缺血性脑卒中的关键靶点。

本研究发现，观察组较对照组TXB2明显降低，6-Keto-PGF1α明显升高，说明加减枳实大黄汤可以通过减少TXB2，增加6-Keto-PGF1α的生成，可以起到抗血小板集聚，减轻血管收缩的作用。我们研究中也发现，TXB2水平与中医证候评分、NIHSS评分及BI评分相关性较高，这对于急性缺血性脑卒中的中药应用有指导意义，也有利于对患者病情程度进行评估。

综上所述，加减枳实大黄汤对于急性缺血性脑卒中（痰热腑实证）患者具有改善神经缺损症状，提高自主生活能力，改善近期疗效的作用，后期我们会扩大研究样本，增加观察指标，完善相关动物实验及细胞实验，对加减枳实大黄汤的具体机制继续进行深入研究，以期扩大其临床应用范围。

参 考 文 献

[1] Meschia JF, Brott T. Ischaemic stroke[J]. Eur J Neurol, 2018,25(1):35-40.

[2] Abdul-Rahim AH, Fulton RL, Sucharew H, et al. National institutes of health stroke scale item profiles as predictor of patient outcome: external validation on independent trial data[J]. Stroke,2015,46(2):395-400.

[3] 简文佳，时晶，田金洲. 王永炎先生运用化痰通腑法治疗中风浅析[J]. 天津中医药，2015，32(2)：65-67.

[4] 郭笑冬. “脑腑同治”针药并用治疗方案对痰热腑实型缺血性中风急性期患者的影响[J]. 医学理论与实践，2017，30(2)：203-204.

[5] 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.

[6] 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.

[7] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：361-364.

[8] 王永炎. 中风病中医诊断、疗效评定标准[J]. 中国医药学报，1986，1(2)：56-57.

[9] 宋颖民，郭甜甜，王冰. 化痰通腑法治疗中风病急性期的相关探讨[J]. 中医临床研究，2017，9(28)：86-87.

[10] 张敬华. 张钟爱运用调气通腑法治疗急性期中风经验[J]. 中医学报，2019，34(2)：303-306.

[11] Ma XJ, Wang L, Yin XJ, et al. Protective effect and mechanism of scutellarin ethyl ester on focal cerebral ischemia induced by ligation of middle cerebral artery in rats[J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2017, 42(7): 1350-1357.

[12] 黄菊青，林斌，徐庆贤，等. 竹茹多糖体外调节肠道菌群的作用研究[J]. 营养学报，2019，41(1)：45-52.

[13] 赵娟，于晓硕，于晓宇，等. 血清同型半胱氨酸、尿酸及血脂水平在急性脑梗死患者中的变化及临床意义[J]. 现代中西医结合杂志，2018，27(5)：505-508.

[14] 陶晓薇，项国谦. 急性脑梗死患者治疗前后血清Hcy和血浆TXB2、6-K-PGF1α检测的临床价值[J]. 检验医学，2017，32(1)：69-70.

[15] Jindal A, Rajagopal S, Winter L, et al. Hyperhomocysteinemia leads to exacerbation of ischemic brain damage: Role of GluN2A NMDA receptors[J]. Neurobiol Dis, 2019, 127: 287-302.

[16] 范才文，康然，罗树云. 急性缺血性中风病中医证型与同型半胱氨酸水平关系探讨[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2018，16(15)：2231-2233.

[17] 于妮娜，陈世忠，张恩户，等. 和厚朴酚对全脑缺血再灌注犬血浆TXB_2、6-Keto-PGF_(1α)、ET、NO的影响[J]. 世界中西医结合杂志，2016，11(8)：1091-1093.

[18] Kawabe J, Ushikubi F, Hasebe N. Prostacyclin in vascular diseases.-Recent insights and future perspectives-[J]. Circ J, 2010, 74(5): 836-843.

[19] Kloska A, Malinowska M, Gabig-Ciminska M, et al. Lipids and lipid mediators associated with the risk and pathology of ischemic stroke[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(10): 3618.

（收稿日期2021-11-28）

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

加减桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨骨干双骨折术前肿胀及炎性因子的影响*

王凤铭[1] 张宏健[1] 陈彦华[2△] 张 晓[2] 李晓阳[2]
(1.山东中医药大学,山东 济南 250355;2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

中图分类号:R683.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0851-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.026

【摘要】 目的 观察加减桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨骨干双骨折术前肿胀及炎性因子的影响。**方法** 患者60例按随机数字表法分为观察组与对照组各30例。入院后两组患者常规前臂吊带固定,七叶皂苷钠静脉滴注消肿;对照组加用迈之灵片口服、伤肢24 h内间断冷敷、24 h后间断热敷,治疗组加用加减桃红四物汤口服联合冰硝散外敷。观察治疗前后两组患肢肿胀程度、炎性因子水平、临床症状积分、不良反应发生率。**结果** 治疗后两组肿胀程度、炎性因子水平、临床症状积分均较治疗前改善,且观察组改善程度较对照组更加显著($P<0.05$),两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 加减桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨骨干双骨折患者术前肿胀消退有促进作用,且能降低患者炎性因子水平,安全性高,疗效显著。
【关键词】 尺桡骨骨干骨折 加减桃红四物汤 冰硝散 术前肿胀 炎性因子

Effect of *Modified Taohong Siwu Decocation* Combined with External Treatment of Mirabilite and Borneol Powder on Radius and Ulna Fracture Preoperative Swelling and Inflammatory Fctors *Wang Fengming, Zhang Hongjian, Chen Yanhua, Zhang Xiao, Li Xiaoyang. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Jinan* 250355, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the effect of *Modified Taohong Siwu Decoction* with external treatment mirabilite and borneol powder on radius and ulna fracture preoperative swelling and inflammatory factors. **Methods**: A total of 60 patients were divided into the control group and observation group according to random number table method, 30 patients in each group. Both groups received routine forearm sling fixation and intravenously sodium aescinate infusion after admission. On the base of treatment listed above, the control group took aescven forte pills orally and was given intermittent cold compress within 24 hours and intermittent hot compress after 24 hours for injury; the observation group was applied with *Modified Taohong Siwu Decoction* combined with external treatment of mirabilite and borneol powder. The swelling degree, inflammatory factor levels, clinical symptom scores and incidence of adverse reactions in the two groups before and after treatment were observed. **Results**: There was no statistical significance between two groups in terms of swelling, inflammatory factors and clinical symptom values before treatment ($P>0.05$). After treatment, both groups showed improvements in swelling, inflammatory factors and clinical symptom values. Improvement in observation group was more obvious compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical significance in terms of adverse reaction rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion**: For the treatment of patients with radius and ulna fractures, *Modified Taohong Siwu Decoction* combined with mirabilite and borneol powder has positive effect in swelling and inflammatory decrease. This treatment is safe and reliable with obvious efficacy.
【Key words】 Radius and ulna fracture; *Modified Taohong Siwu Decoction*; Mirabilite and borneol powder; Preoperative swelling

尺桡骨骨干双骨折是临床中成人常见的骨折类型,约占成人骨折的1%~2%[1]。前臂与上下尺桡关节共同完成旋前、旋后的功能,因此尺桡骨干骨折可视为前臂“关节”的关节内骨折,较其他骨干骨折更需要解剖复位以获得良好的功能[2]。目前临床中大多数人认为切开复位钢板内固定治疗是成人尺桡骨骨干骨折的首选方法[3]。肿胀是骨折后常见的并发症,会使患者疼痛加剧,同时对手术时机及预后有较大影响,因此骨折部位的消肿对于手术治疗至关重要。本研究探讨桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨干骨折术前肿胀及炎性因子的影响。现报告如下。

1. 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准:具有明显的外伤史,经影

*基金项目:山东省中医药科技发展计划项目(2019-0113);山东省中医药科技项目(2020Q016)
△通信作者(电子邮箱:dcyh2009@126.com)

像学检查诊断为尺桡骨骨干双骨折；骨折为单侧闭合骨折且不合并血管神经损伤；年龄18~65岁；受伤24 h内入院，能配合治疗且对本次试验知情同意。排除标准：骨折合并脱位者；病理性骨折者；合并血管神经损伤或开放性骨折者；并发骨筋膜室综合征者；入院前已使用活血化瘀、消肿止痛等药物治疗者；对药物过敏者；年龄<18岁或>65岁者；合并其他严重疾病者；妊娠及哺乳期妇女。

1.2　临床资料　选取2018年6月至2021年6月于本院住院治疗的尺桡骨骨干双骨折60例，采取随机数字表法分为观察组与对照组各30例。观察组男性19例，女性11例；年龄19~64岁，平均(37.86±11.72)岁；左侧肢体16例，右侧肢体14例；致伤原因：交通事故伤12例，击打伤10例，跌倒伤6例，机器绞伤2例；骨折线位于同一平面22例，非同一平面8例；骨折为侧方移位17例，成角移位7例，重叠移位6例。对照组男性17例，女性13例；年龄20~63岁，平均(38.52±10.96)岁；左侧肢体17例，右侧肢体13例；致伤原因：交通事故伤13例，击打伤10例，跌倒伤6例，其他1例；骨折线位于同一平面23例，非同一平面7例；骨折为侧方移位16例，成角移位8例，重叠移位6例。两组患者临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经本院伦理委员会审核备案；所有患者及家属知情同意，并签署知情同意书。

1.3　治疗方法　两组患者自入院起均给予前臂吊带固定；七叶皂苷钠10 mg(山东绿叶制药有限公司，国药准字H20023113，5 mg/支)加入0.9%氯化钠注射液250 mL中静脉滴注治疗，每日1次。对照组另予迈之灵片(德国巴登礼达大药厂，进口药品注册证号Z20140002，260 mg/片)，口服，每日2次，每次2片；伤后24 h内间断冰敷伤肢，24 h后间断热敷伤肢。观察组自入院第1天起，加用桃红四物汤口服加冰硝散外敷治疗，桃红四物汤组成为桃仁15 g，红花12 g，川芎12 g，当归9 g，赤芍12 g，桔梗12 g，甘草6 g。由山东中医药大学附属医院统一煎制，每剂取汁200 mL，分早晚两次服用。冰硝散方：冰片10 g，芒硝1 000 g(由山东中医药大学附属医院中药房提供)，充分混匀后装于布袋中，外敷于患处，根据药袋干湿情况每1~2日更换1次，更换下的药物晾干后重复使用。两组患者均于消肿治疗后行尺桡骨骨折切开复位钢板内固定手术治疗。

1.4　观察指标　观察两组患者肿胀程度、炎性因子水平、临床症状积分、不良反应发生率。1)分别于治疗前、治疗后1、3、5 d在骨折部位肿胀最明显处对双侧肢体周径进行测量，肿胀程度=(患侧周径–健侧周径)/健侧周径×100%。2)分别于治疗前、治疗后5 d抽取患者空腹外周静脉血，检测血液中超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平。3)分别于治疗前、治疗后5 d评估患者临床症状积分，参考《中医病证诊断疗效标准》[4]拟定，包括疼痛、压痛、肿胀、瘀斑4项，分值越低提示症状越轻。

1.5　统计学处理　应用SPSS22.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，采用t检验；计数资料以率或构成比表示，采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后胀程度比较　见表1。治疗后两组患者肿胀程度均呈下降趋势，但观察组下降更为显著($P<0.05$)。

表1　两组治疗前后肿胀程度比较(%，$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	治疗前	治疗后1 d	治疗后3 d	治疗后5 d
观察组	30	38.36±4.21	31.28±3.67*△	25.64±2.82*	18.25±2.18*
对照组	30	37.92±4.46	33.42±3.85*	28.35±3.01*	22.63±2.56*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组同时段比较，△$P<0.05$。下同。

2.2　两组治疗前后炎性因子水平比较　见表2。治疗5 d后，两组患者外周血hs-CRP、IL-6和TNF-α水平均下降，且观察组下降幅度更明显($P<0.05$)。

表2　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)	IL-6(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
观察组	治疗前	18.36±2.42	62.92±11.27	35.74±8.82
(n=30)	治疗5 d后	6.49±1.87*△	27.89±6.54*△	19.34±5.96*△
对照组	治疗前	19.13±2.28	61.23±10.93	36.13±9.16
(n=30)	治疗5 d后	9.84±2.06*	35.51±7.18*	24.39±6.31*

2.3　两组治疗前后临床症状积分比较　见表3。治疗5 d后，两组患者的疼痛积分、压痛积分、肿胀积分、瘀斑积分较治疗前均下降，且观察组患者下降更加明显($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后临床症状积分比较(分，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	疼痛	压痛	肿胀	瘀斑
观察组	治疗前	2.34±0.31	2.74±0.49	1.66±0.27	1.43±0.36
(n=30)	治疗5 d后	0.62±0.27*△	1.22±0.44*△	0.67±0.23*△	0.41±0.25*△
对照组	治疗前	2.45±0.29	2.82±0.51	1.71±0.30	1.46±0.39
(n=30)	治疗5 d后	0.73±0.26*	1.43±0.47*	0.84±0.28*	0.53±0.27*

2.4　不良反应　对照组未见明显药物不良反应，观察组出现2例药物过敏性皮炎，经口服抗过敏药物治疗3 d后，症状明显减轻，7 d内过敏症状消失，观察组患者随访3个月均未出现远期不良反应。两组不良反应对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

前臂功能的解剖学基础较为复杂，它是一个由尺桡骨、骨间膜及肱尺关节、肱桡关节等5个关节协同运作组成的整体关节，尺桡骨作为前臂功能的重要组成部分，与前臂的旋前旋后运动功能紧密相关。手术治疗成人前臂尺桡骨骨干骨折，恢复尺桡骨长度，解除成角畸形和旋转畸形已是当前国内外学者的共识[5]。在手术时机的选择上，对于闭合性的尺桡骨干骨折应该尽早手术，延迟固定将增加尺桡骨交叉愈合的风险[6]。手术方式的选择目前主流倾向于切开复位钢板治疗，也有部分学者探索使用前臂髓内针治疗尺桡骨骨折[7]。但无论选择哪种手术方式，怎样使软组织肿胀在术前更安全、更快地消除是临床治疗中绕不开的话题。

现代医学认为骨折后由于骨折周围软组织损伤致微血管破裂，加上血管受压导致的静脉回流受阻引起的周围组织缺血、缺氧及代谢障碍，氧自由基无法迅速被清除而损伤血管内皮，使血管通透性增加、组织液渗出，以及疼痛导致的肌肉痉挛和小血管出血，共同导致了骨折部位软组织的肿胀[8]。由于骨折后软组织的早期肿胀影响了局部血液及体液循环，导致炎性因子增多，局部抗感染能力的降低，从而引起手术时间的延迟、手术感染风险增大以及术后刀口延迟愈合甚至不愈合的可能增加。因此，有效地消除或抑制骨折早期软组织肿胀对于尽早手术、加速创口愈合、降低手术感染风险、加快机能恢复、缩短住院时间有重要意义[9]，所以在骨折后尽早地消肿是有意义且必要的。

中医学认为骨折后筋脉受损，致血不循经，溢于脉外而为瘀血，瘀血内停，阻滞气机，气行不畅则津液运化失常，积聚于肌肤腠理而发为肿胀。《圣济总录》中提到“若因所伤，内动经络，血行之道不得宜通，瘀积不散，则为肿为痛，治宜除去恶瘀”。《素问·阴阳应象大论》曰“形伤肿，气伤痛，气血俱损，故为肿为痛。”因此，治疗以行气活血、消肿止痛为原则，故治疗方剂选用活血祛瘀经典方剂桃红四物汤为基础方，在本院骨科多年临床经验下改良为加减桃红四物汤（协定方），临床用于骨折等外伤多年，疗效显著。方中以桃仁、红花为君药，破血逐瘀。桃仁活血散瘀，为治疗多种瘀血阻滞病证的要药；红花善于通利血脉，消肿止痛，为治疗跌打损伤、瘀滞肿痛之要药，两者相须配伍，共奏活血化瘀消肿止痛之功效。现代药理学研究表明，桃仁、红花的提取物能有效降低组织中的IL-6、TNF-α、IL-1β等炎性因子水平，起到抗炎、保护血管内皮及抑制细胞凋亡作用，减少组织的炎性损伤[10-12]。方中川芎、当归、赤芍为臣药，补血活血。川芎为“血中气药”，既能活血祛瘀，又能行气通滞，为治疗气滞血瘀诸痛症之要药；当归辛散温通，补血活血；赤芍代替原方白芍，更强调活血化瘀止痛之功效。上肢骨折患者加用桔梗载药上行，甘草调和诸药，二者共同为使。方中着重针对骨折外伤血瘀气滞之病机，活血化瘀，行气消肿，同时以桔梗为使，引药上行，针对性地对上肢尺桡骨干骨折进行治疗。因熟地黄性味甘温，以补血滋阴为主要功效，性质黏腻，气滞者慎用，对气滞血瘀之骨折治疗有碍，故较原方去除熟地黄。

中医骨伤科诊疗注重内外兼治，《理瀹骈文》曰“外治之理，即内治之理；外治之药，即内治之药，所异者法耳”。冰硝散为本院骨科常用外敷之经验方，对各种外伤引起的软组织肿胀有较好疗效，方由冰片10 g，芒硝1 000 g组成，外敷于患处。药理研究发现冰片有抗菌、抗炎、消肿止痛等作用[13]，外敷可使药物通过皮肤吸收，直达病灶[14]；芒硝外用于下肢骨折后软组织肿胀的治疗也多有报道[15-16]，在吸湿蓄冷、抗炎消肿、利尿及组织脱水中作用显著[17]。本研究结果显示，两组患者治疗后肿胀程度、血清炎性因子水平、临床症状评分均较治疗前改善，且观察组改善趋势更加明显，差异具有统计学意义。

综上所述，加减桃红四物汤联合冰硝散外敷对尺桡骨骨干骨折患者术前肿胀消退有促进作用，且能降低患者炎性因子水平，安全性高，疗效显著。

参 考 文 献

[1] P.S.Marcheix, S.Delclaux, M.Ehlinger, et al. Pre- and postoperative complications of adult forearm fractures treated with plate fixation[J]. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research, 2016, 102(6): 781-784.

[2] 田伟. 实用骨科学[M]. 北京：人民卫生出版社，2016：462-463.

[3] Schulte LM, Meals CG, Neviaser RJ. Management of adult diaphyseal both-bone forearm fractures[J]. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, 2014, 22(7): 437-446.

[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，1994：105.

[5] 司徒炫明，张培训. 前臂双骨干骨折的治疗综述[J]. 实用骨科杂志，2016，22(7)：619-622.

[6] 危杰，译. 骨折治疗的AO原则[M]. 上海：上海科学技术出版社，2010：482.

[7] 刘智. 常见上肢骨折的治疗现状[J]. 中国骨伤，2018，31(9)：787-789.

[8] 江顺波，陈国珍，郑嘉琦. 消肿止痛膏对四肢骨折后急性肿胀患者疼痛、炎症因子及微循环状态的影响[J]. 中国中医急症，2020，29(6)：1062-1065.

[9] 邱继明. 土家民族药活血接骨膏治疗骨折肢体肿胀临床观察[J]. 中华中医药杂志，2014，29(3)：933-935.

[10] 卢杏，杨军政，张学平，等. 西红花提取物对病毒性心肌炎小鼠的保护作用[J]. 中华医院感染学杂志，2021，31(10)：

1441-1445.
[11] 杨丽,陈建强. 中药桃仁的研究综述[J]. 中国药物经济学,2020,15(5):118-121.
[12] 陈淮臣,刘文,何利,等. 桃核承气汤及其单味药对急性胰腺炎大鼠AMS、LPS、TNF-α、IL-10和NO水平的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(9):2095-2098.
[13] 张历元,李元文,林欢儿,等. 中药冰片的商品种类与现代药理学研究进展[J]. 世界中医药,2018,13(4):1025-1029,1034.
[14] 胡明星,李大成,查卫斌,等. 中药外敷治疗下肢闭合性骨折的疗效观察[J]. 中国中医药科技,2019,26(6):928-929.
[15] 陈东峰,孔畅,管东辉,等. 冰硝散治疗胫腓骨骨折后肿胀临床观察[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(11):2350-2351.
[16] 官慧敏,郭巧英,徐东娥. 芒硝外敷缓解组织肿胀的临床应用进展[J]. 中华现代护理杂志,2017,23(29):3804-3808.
[17] 杨萌,李超英. 芒硝的炮制历史沿革、炮制方法及临床应用研究进展[J]. 中药材,2020,43(12):3069-3074

(收稿日期2021-12-29)

真武汤加减联合贝那普利对慢性肺心病急性期疗效及心肺功能的影响

杨朴强　李秋媛　方　胜
(安徽省铜陵市中医医院,安徽 铜陵 244000)

中图分类号:R541.5　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2022)05-0854-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.027

【摘要】 **目的** 观察真武汤加减联合贝那普利对慢性肺心病急性期疗效及心肺功能的影响。**方法** 选择我院收治的慢性肺心病急性期患者100例,采用随机数字表法分为两组各50例,对照组常规治疗加贝那普利口服,观察组在对照组基础上加用真武汤口服,观察两组患者肺功能指标、N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)、6 min步行试验(6MWT)、血气指标及总有效率。**结果** 治疗后观察组肺功能各指标均显著优于对照组($P<0.05$);观察组NT-proBNP水平显著低于对照组而6MWT显著高于对照组($P<0.05$);治疗后观察组氧分压及血氧饱和度显著高于对照组,而二氧化碳分压显著低于对照组($P<0.05$);观察组总有效率92.00%,显著高于对照组的76.00%($P<0.05$)。**结论** 真武汤加减联合贝那普利能有效减轻慢性肺心病急性期症状,改善心肺功能、缺氧及二氧化碳潴留,提高疗效。

【关键词】 慢性肺源性心脏病　心肺功能　真武汤　贝那普利　临床疗效

肺源性心脏病系因肺动脉、支气管-肺组织或胸廓形态改变导致肺结构及功能变化出现肺动脉高压引起右心室肥大的一类心脏病,临床上可伴有右心功能衰竭表现。肺泡长期缺氧而导致肺血管重构及血容量、血黏度的增加进而造成的肺动脉高压是肺源性心脏病的病理基础。本病病程长,迁延难愈,危害巨大,病死率和致残率均较高。在慢性肺心病的急性期多合并严重的心、肺功能衰竭,可危及患者生命,临床治疗非常棘手,需要积极抗感染,延缓病情进展,防止恶化,改善预后。根据肺心病的临床表现,中医学将其归属于"肺胀""喘证"等范畴,在长期的临床实践中积累了丰富经验,取得较好效果。本病为本虚标实之证,根据"急则治其标,缓则治其本"之旨,在本病的急性期当以温阳利水、宣肺平喘为法。本研究采用真武汤加减联合贝那普利治疗慢性肺心病急性期患者。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准:参照《慢性肺源性心脏病基层诊疗指南》[1]及《慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南》[2]中关于COPD中西医诊断标准;中医辨病属阳虚水泛证;年龄<80岁;肺心病急性期病程≤7 d。排除标准:因占位性病变等原因导致气流受限;合并肺部恶性肿瘤;合并肝肾脑等重要脏器原发性疾病或血液系统疾病;合并免疫系统疾病;肺性脑病;不能耐受试验用药者;认知障碍或智力不健全者;哺乳或妊娠期妇女。

1.2　临床资料　从2020年6月至2021年6月于我院就诊慢性肺心病急性期患者100例,随机分为两组。对照组50例,男性31例,女性19例;平均年龄(60.17±5.68)岁;急性期病程1~7 d,急性期平均病程(4.24±1.08) d。观察组50例,男性30例,女性20例;平均年龄(59.74±5.35)岁;急性期病程1~7 d,急性期平均病程(4.36±1.24) d。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　两组均予低流量吸氧,根据病原学结果合理使用敏感抗生素,并予多索茶碱注射液(福安药业,0.1 g/支,国药准字H20041759)静滴,0.2 g/次,每日

1次，予异丙托溴铵溶液[Laboratoire Unither(法国)，国药准字H20150173]2.5 mL+布地奈德混悬液(阿斯利康制药，国药准字H20140475)1 mg雾化吸入，每日2次，予盐酸氨溴索片(上海勃林格殷格翰药业，国药准字H20030360)口服，30 mg/次，每日3次，并根据患者具体情况酌情使用利尿剂，同时注意电解质的变化，必要时予注射用甲泼尼龙琥珀酸钠静滴，40~80 mg/次，每日1次。对照组同时予贝那普利(北京诺华制药，国药准字H20030514)口服，5~10 mg/次，每日1次，并监测血压。观察组在对照组基础上予以真武汤加减：附片8 g，茯苓15 g，白术18 g，炮姜12 g，白芍12 g，黄芪30 g，党参24 g，车前子12 g，葶苈子12 g，桂枝15 g，丹参12 g，牛膝10 g，炙甘草6 g。上方由我院制剂室统一制备，每日1剂，分2次服用，每次100 mL。

1.4 观察指标 1)采用德国格莱特Bodystik肺功能仪于治疗前后测定两组患者第1秒用力呼气容积(FEV1)、肺活量(FVC)及FEV1/FVC评估肺功能。2)治疗前后采用6分钟步行试验(6MWT)及N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)检测对两组患者心肺功能状态进行评估。3)采用雷度米特ABL9型血气分析仪于治疗前后采集两组患者动脉血检测氧分压(PaO_2)、二氧化碳分压($PaCO_2$)及血氧饱和度(SaO_2)。

1.5 统计学处理 运用SPSS18.0统计学软件。计数资料采用“%”表示，计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示，分别行独立样本t检验及χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后肺功能比较 见表1。治疗后，两组FEV1、FVC及FEV1/FVC均显著改善($P<0.05$)，观察组显著优于对照组($P<0.05$)。

表1 两组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	FEV1(L)	FVC(L)	FEV1/FVC
观察组	治疗前	1.33±0.19	2.03±0.20	60.61±5.87
(n=50)	治疗后	2.20±0.34$^{*\triangle}$	2.97±0.39$^{*\triangle}$	81.76±6.32$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	1.32±0.17	2.02±0.23	60.53±5.64
(n=50)	治疗后	1.74±0.32*	2.43±0.37*	68.52±6.11*

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NT-proBNP及6MWT比较 见表2。治疗后，两组患者NT-proBNP均较治疗前显著下降而6MWT均较治疗前显著上升($P<0.05$)，观察组NT-proBNP水平显著低于对照组而6MWT显著高于对照组($P<0.05$)。

2.3 两组治疗前后血气指标比较 见表3。治疗后，两组患者$PaCO_2$均较治疗前显著下降而SaO_2、PaO_2均较治疗前显著上升($P<0.05$)，观察组改善程度均显著优于对照组($P<0.05$)。

表2 两组治疗前后NT-proBNP及6MWT比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	NT-proBNP(ng/L)	6MWT(m)
观察组	治疗前	6 482.29±244.95	200.43±21.37
(n=50)	治疗后	769.54±86.24$^{*\triangle}$	375.64±36.17$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	6 230.58±239.74	196.25±20.51
(n=50)	治疗后	2 475.74±186.69*	308.58±31.32*

表3 两组治疗前后血气指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	SaO_2(%)	$PaCO_2$(mmHg)	PaO_2(mmHg)
观察组	治疗前	82.55±5.94	52.62±4.92	65.92±5.91
(n=50)	治疗后	94.67±7.13$^{*\triangle}$	37.43±3.95$^{*\triangle}$	85.48±6.98$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	82.47±5.78	52.54±4.85	65.86±5.74
(n=50)	治疗后	89.75±6.32*	45.22±4.25*	74.15±6.27*

注：1 mmHg≈0.133 kPa。

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

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	50	19	27	4	46(92.00)$^{\triangle}$
对照组	50	15	23	12	38(76.00)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

3 讨 论

传统观点认为，肺动脉高压是导致肺源性心脏病形成的主要原因，缺氧是引起肺动脉高压的重要因素，受缺氧环境影响，缩血管物质、白三烯、血管紧张素等物质分泌均会明显上升[3]。肺部感染导致肺心病急性期的主要诱因，当发生肺部感染时，会出现气管、支气管黏膜的充血水肿及分泌物增加，加重缺氧和肺动脉高压，继而导致右心负荷增加出现呼吸困难、口唇紫绀、下肢水肿等右心功能不全表现[4]。

随着现代医学理论及技术的进步，西医在慢性肺心病急性期的诊疗方面已取得卓越的成绩，但其面临的困境依然不容忽视。由于长期大剂量使用抗生素和糖皮质激素等药物，导致部分慢性肺心病患者出现了病原学耐药性产生、骨质疏松、口腔黏膜炎症、免疫功能下降等多种不良反应[5]。同时，针对慢性肺心病急性期，以往临床工作中主要着重于控制感染、改善呼吸功能等方面，往往忽视了对心脏长远功能的保护，影响了远期疗效，由于慢性肺心病往往合并心力衰竭，患者RAAS系统被过度激活，因此患者血浆肾素活性会显著升高，血浆紧张素Ⅱ及醛固酮浓度会大幅上升，导致血管收缩，加重心脏负荷[6]。贝那普利为长效血管紧

张素转换酶抑制剂，具有促进血管扩张、保护血管内皮、逆转心室重塑作用，能有效实现抗心力衰竭、保护心脏功能的目的。

根据肺源性心脏病的临床表现，中医学将其归属于“肺胀”“喘证”等范畴，为本虚标实之证，多由慢性肺系疾病反复日久，耗伤正气，以致肺气亏虚，累及心、脾、肾所致[7]。脏腑虚衰，则功能失调，表现为肺失宣发肃降，脾运化水液失司，肾阳虚弱不能主水纳气，气虚则血行无力而生血瘀，气虚则气不化水而水湿内停，水停血瘀，凌射心肺，症见心悸气短，咳嗽喘息，口唇发绀，水肿、小便不利。阳虚为本，痰饮、水湿、血瘀等为标，中医辨证治疗慢性肺心病急性期时应标本虚实并重，温阳与利水兼顾，以遏制阴水泛滥、阳气游离，避免病情加重发展。本研究所用之方剂化裁自真武汤，真武汤出自《伤寒论》，为温阳利水代表方。原方附子温肾暖脾、助阳行水，茯苓健脾渗湿，炮姜助附子温阳祛寒，助茯苓温散水气，白术健脾祛湿，健运中土；芍药益阴止痛，利小便，制约附子、生姜温燥之性[8]。5味相配，既能温补脾肾之阳，又可利水祛湿。本方在真武汤原方加用黄芪补气而健脾，行水湿而利尿，能消肿除满，党参益气健脾，黄芪、党参同用，旨在益气行水。桂枝温阳化气、平冲降逆，桂枝、茯苓相合为用，意在温阳化气、利水平冲。车前子、葶苈子利水化饮，丹参、牛膝活血化瘀、利水消肿，炙甘草调和诸药。现代药理学研究显示，附片能抑制慢性心功能不全大鼠RAAS系统过度激活，进而改善心脏功能[9]。白术有效成分能抑制炎症因子生产继而介导炎症反应、调节免疫应答以发挥抗炎作用[10-11]。茯苓主要含三萜类和多糖类物质，具有利尿、抗炎和调节免疫应答等作用[12]。中药黄芪能维持血浆渗透压、调节离子通道，影响水通过生物膜扩散或渗透程度，发挥利尿作用[13]。葶苈子可影响利钠肽系统，而车前子能影响钠氯转运及肾脏AQPs表达[14]。甘草有效成分可祛痰、镇咳[15]，改善肺部症状。

本研究观察组各观察指标均显著优于对照组，表明真武汤加减联合贝那普利能有效减轻慢性肺心病急性期症状，改善心肺功能、缺氧及二氧化碳潴留症状，提高疗效。此项研究纳入病例较少，缺少多中心试验，尚有诸多不足之处，在以后的研究中，希望能扩大纳入病例样本量，完善临床数据，并能从炎症因子、血管内皮功能、等指标方面着手，研究本方案对本病病理生理的影响，探讨其可能的作用机制，充分发掘中医药辨证论治优势，服务广大人民群众。

参 考 文 献

[1] 中华医学会. 慢性肺源性心脏病基层诊疗指南（2018年）[J]. 中华全科医师杂志，2018，17(12)：7.

[2] 李建生，李素云，余学庆. 慢性阻塞性肺疾病中医诊疗指南（2011版）[J]. 中医杂志，2012，53(1)：80-84.

[3] 刘艳强. 益心舒胶囊联合地高辛治疗慢性肺源性心脏病的临床疗效研究[J]. 中国药物与临床，2020，20(21)：3.

[4] 吴逢选，张小春. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期合并肺部感染患者死亡的影响因素分析[J]. 黑龙江医学，2018，42(1)：3.

[5] 焦文妤，崔志军. 不同他汀类药物对老年慢阻肺合并慢性肺心病患者肺功能及生活质量影响研究[J]. 陕西医学杂志，2018(8)：1063-1065.

[6] 李玉梅，郭丽丽，周冰洁，等. 高血压患者维生素D水平对血管内皮功能和血浆肾素活性的影响[J]. 中国医师杂志，2018，20(11)：1665-1669.

[7] 张勇，辛大永，李立华，等. 苓桂术甘汤合补阳还五汤治疗慢性肺源性心脏病合并心功能不全84例临床观察[J]. 世界中医药，2016，11(5)：74-76.

[8] 卢爱妮，王德龙，赵芳，等. 基于网络药理学和分子对接探究芍药汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中草药，2021，51(23)：10.

[9] 陈晶. 温阳化饮益气活血法对慢性心功能不全大鼠心室舒缩功能、神经内分泌及心肌重塑的影响[D]. 哈尔滨：黑龙江中医药大学，2005.

[10] 孙娟，葛雨竹，李姿慧，等. 参苓白术散通过TLR4/NF-κB通路对溃疡性结肠炎小鼠的抑制作用研究[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(3)：16-20.

[11] 刘影，董燕，孙道红，等. 参苓白术散联合多磺酸黏多糖封包对老年慢性湿疹血虚风燥证患者炎症因子和外周血T淋巴细胞亚群的影响[J]. 中华中医药学刊，2020，38(5)：4.

[12] 崔鹤蓉，王睿林，郭文博，等. 茯苓的化学成分，药理作用及临床应用研究进展[J]. 西北药学杂志，2019，34(5)：7.

[13] 张明霞，刘敏丽，孟泽民，等. 健康人群血清和血浆渗透压参考范围及检测稳定性的调查[J]. 检验医学与临床，2017，14(2)：55-57.

[14] 王小兰，袁培培，吴广操，等. 南葶苈子对野百合碱诱导的肺源性心脏病大鼠内分泌系统与肺组织水通道蛋白1表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2017，32(7)：3205-3208.

[15] 杨志军，邓毅，曼琼，等. 甘草水煎液和内生菌止咳祛痰作用的比较研究[J]. 中国临床药理学杂志，2017，33(12)：1143-1148.

（收稿日期2021-11-13）

腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3表达的影响*

江淑红[1] 刘 岩[1] 庄萍萍[1] 祝明浩[1△] 曹 姗[2△]
(1.山东中医药大学附属青岛市即墨区中医医院,山东 青岛 266200;2.上海市宝山区中西医结合医院,上海 201999)

中图分类号:R274.34 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0857-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.028

【摘要】 目的 观察腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者的临床疗效,并探讨其对炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3表达的影响。**方法** 将90例急性腰扭伤患者按随机数字表法分为对照组与观察组各45例,对照组给予西医常规治疗,观察组在常规治疗基础上给予腕踝针联合穴位注射,比较两组的临床效果及对炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3表达的影响。**结果** 观察组总有效率为91.11%,高于对照组的71.11%($P<0.05$)。与治疗前比较,两组治疗后腰痛、活动、行走、肿胀及瘀斑等积分明显降低,且观察组积分明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后RMDQ和ROM评分明显降低;与对照组治疗后比较,观察组RMDQ和ROM评分明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后血清TNF-α、IL-10和CRP水平明显降低,与对照组比较,观察组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。两组治疗后α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3水平明显降低,与对照组比较,观察组降低更显著($P<0.05$)。**结论** 腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者疗效确切,可显著改善中医症状,提高腰椎功能和腰椎活动度,可能与调节炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3水平有关。

【关键词】 急性腰扭伤 腕踝针 穴位注射 炎症因子 α-颗粒膜糖蛋白 基质金属蛋白酶-3

Effect of Wrist-ankle Acupuncture Combined with Acupoint Injection on the Expression of Inflammatory Factors, α-granule Membrane Glycoprotein and MMP-3 in Patients with Acute Lumbar Sprain

Jiang Shuhong, Liu Yan, Zhuang Pingping, Zhu Minghao, Cao Shan. Shandong University of Traditional Chinese Medicine Affiliated Jimo District Qingdao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shandong, Qingdao 266200, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of wrist-ankle acupuncture combined with acupoint injection on patients with acute lumbar sprain, and to explore its effect on the expression of inflammatory factors, α-granular membrane glycoprotein and MMP-3. **Methods**: A total of 90 patients with acute lumbar sprain were randomly divided into the control group(45 cases) and observation group(45 cases). The control group was given conventional western medicine treatment while the observation group was given wrist-ankle acupuncture and acupoint injection on the basis of conventional treatment. The clinical effects, their influence on the expression of inflammatory factors, α-granular membrane glycoprotein and MMP-3 of the two groups were compared. **Results**: The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was higher than 71.11% of the control group($P<0.05$). Compared with before treatment, the scores of low back pain, activity, walking, swelling and ecchymosis were significantly reduced in the two groups after treatment; compared with the control group after treatment, the scores of the observation group were significantly lower than those of the control group($P<0.05$). The RMDQ and ROM scores of the two groups were significantly reduced after treatment; compared with the control group after treatment, the RMDQ and ROM scores of the observation group were significantly lower than those of the control group($P<0.05$). Serum levels of TNF-α, IL-10 and CRP were significantly reduced in the two groups after treatment; compared with the control group after treatment, the above indicators in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). The levels of α-granular membrane glycoprotein and MMP-3 were significantly reduced after treatment in the two groups; compared with the control group after treatment, the above indicators in the observation group were significantly lower than those in the control group($P<0.05$). **Conclusion**:

*基金项目:山东省名老中医药专家传承工作室建设项目(鲁卫函〔2019〕92号);齐鲁中医药优势专科集群建设项目(鲁卫函〔2021〕2号);青岛市中医药B类重点学科建设项目(青卫科教字〔2019〕9号);青岛市医药科研指导计划项目(2020-WJZD222)
△通信作者(电子邮箱:qazy1231233@126.com;caoshan-33@163.com)

Wrist-ankle acupuncture combined with acupoint injection has definite effect on patients with acute lumbar sprain. It can significantly improve the symptoms of TCM, improve lumbar function and lumbar spine mobility, which may be related to the levels of regulations with inflammatory factors, α-granular membrane glycoprotein and MMP-3.

【Key words】 Acute lumbar sprain; Wrist-ankle acupuncture; Acupoint injection; Inflammatory factor; α-granular membrane glycoprotein; Matrix metalloproteinase-3

急性腰扭伤为临床常见腰部软组织损伤性疾病，常因体力活动不当而出现损伤，患者局部肌肉痉挛僵硬，导致腰部活动度减小和疼痛，严重影响生活质量[1-2]。急性腰扭伤西医治疗以卧床休息、口服止痛药物和物理治疗等对症治疗为主，起效慢，治疗不及时可导致慢性炎症、粘连，继发慢性筋膜炎、非特异性腰痛等疾病，进一步影响日常生活活动能力[3-4]。

急性腰扭伤属中医学“腰腿痛”范畴，局部组织液渗出，充血水肿，致使气血运行不畅，气滞血瘀，不通则痛。表现为患者腰部疼痛剧烈，肌肉痉挛，活动受限，咳嗽、打喷嚏时疼痛加重，甚至行走困难[5]。腰背部为督脉及膀胱经循行之处，腰又为肾之府，安全无痛苦，具有疏通经络、调和脏腑功能等作用，临床应用广泛且疗效明确[6]。穴位注射把针刺及药物联合起来运用，有针刺和药物的双重疗效，可以活血化瘀、舒经通络和消炎止痛，对急性腰扭伤见效快、疗效好[7]。本研究旨在探讨腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及血清基质金属蛋白酶-3（MMP-3）表达的影响。

1　资料与方法

1.1　病例选择　参照《临床诊疗指南-骨科分册》制定急性腰扭伤诊断标准[8]。纳入标准：腰椎等关节活动度受限；腰部外伤史或扭伤史；一侧或两侧剧烈疼痛；强迫体位来减少疼痛；咳嗽、憋气等加剧疼痛；年龄≥18周岁；自愿参加且签署知情同意书。排除标准：合并危重疾病患者；肝肾等脏器功能不全患者；内分泌系统疾病及严重的心律失常患者；精神障碍疾病及依从性较差患者；近1个月接受药物和康复治疗患者；意识障碍不能配合检查患者。

1.2　临床资料　选择2020年1月至2021年6月本院收治的90例急性腰扭伤患者为对象，按随机数字表法分为对照组与观察组各45例。对照组男性29例，女性16例；年龄23~62岁，平均（40.12±6.23）岁；病程3~9 d，平均（3.96±2.14）d。观察组男性30例，女性15例；年龄22~60岁，平均（39.86±5.98）岁；病程3~11 d，平均（4.06±2.42）d。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审核批准（批准号：JMLL20191010）。

1.3　治疗方法　1）对照组：给予西医常规治疗。口服洛索洛芬钠片（迪沙药业集团有限公司，国药准字H20050437）60 mg，每日3次；口服双氯芬酸钠双释放肠溶胶囊（Temmler Ireland Ltd.，注册证号H20170098）75 mg，每日3次；俯卧，揉法、揉法等推拿背部膀胱经，对腰部肌肉进行拉伸放松，每次20 min，每日1次；注意腰围保护、硬板床休息、避免久坐和负重、防寒保暖等。治疗周期为1周。2）观察组：在常规治疗基础上给予腕踝针联合穴位注射，在四肢的腕和踝部以肌腱和骨缘做定位标志，定4、5和6区3个针刺点，外踝上约三横指，环踝一圈处，选用0.25 mm×40 mm一次性针灸针，右手拇指轻旋针柄，针体与皮肤呈30°向近心端快速刺入后将针身放平，皮下约23 mm，沿皮下缓缓推入，以针下有松软感为宜，纸胶带固定针柄，留针30 min，每日1次。穴位注射采用苦碟子注射液（通化华夏药业有限责任公司，国药准字Z20025450），于双侧委中穴注射2 mL，每日1次。治疗周期为1周。

1.4　疗效标准[9-10]　腰椎活动恢复正常，疼痛完全消失，活动不受限，不影响日常生活，证候总积分减少≥70%为显效；腰椎活动基本正常，腰部疼痛减轻，活动受限不明显，证候总积分减少≤30%为有效；未达到以上标准为无效。总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

1.5　观察指标　1）中医证候积分参照《中药新药临床研究指导原则》[9]对腰痛、活动、行走、肿胀及瘀斑进行积分，分别为0、2、4、6分，分数越高症状越严重，由2名或以上医师共同参与完成。2）腰部功能采用Roland-Morris腰椎功能障碍调查表（RMDQ）评价，包括行走、弯腰、睡眠等24个项目，总分最高24分，分数越高功能障碍程度越严重。3）腰椎活动度采用关节活动度（ROM）评价，分数越高代表腰椎活动度越小。4）炎症因子，治疗前后采集空腹静脉血3 mL，离心后采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、白细胞介素-10（IL-10）和C反应蛋白（CRP）水平。5）α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3，治疗前后采集空腹静脉血3 mL，EDTA抗凝离心，加入异硫氰酸荧光素标记的单克隆抗体，采用流式细胞仪检测α-颗粒膜糖蛋白，采用ELISA法检测MMP-3水平。6）安全性评价，观察两组患者不良反应发生情况，并给予对症处理。

1.6　统计学处理　应用SPSS22.0统计软件。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用独立样本t检验；计数资料以例数及百分比表示，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。观察组总有效率为91.11%,对照组为71.11%,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	有效	无效	总有效(%)
观察组	45	25	16	4	41(91.11)$^{\triangle}$
对照组	45	17	15	13	32(71.11)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后中医症状积分比较 见表2。与治疗前比较,两组治疗后腰痛、活动、行走、肿胀及瘀斑等积分明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组上述积分明显低于对照组($P<0.05$)。

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	腰痛	活动	行走	肿胀	瘀斑
观察组	治疗前	4.38±0.45	4.15±0.55	3.71±0.42	3.99±0.67	3.99±0.57
(n=45)	治疗后	1.05±0.37$^{*\triangle}$	0.98±0.39$^{*\triangle}$	1.12±0.31$^{*\triangle}$	1.03±0.48$^{*\triangle}$	0.93±0.38$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.36±0.43	4.12±0.52	3.69±0.43	4.02±0.64	4.01±0.55
(n=45)	治疗后	2.48±0.45*	2.25±0.49*	2.22±0.35*	1.94±0.56*	2.34±0.46*

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RMDQ和ROM评分比较 见表3。与治疗前比较,两组治疗后RMDQ和ROM评分明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组RMDQ和ROM评分明显低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后RMDQ和ROM评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	RMDQ	ROM
观察组	治疗前	19.38±1.72	4.09±0.64
(n=45)	治疗后	5.63±1.21$^{*\triangle}$	1.32±0.41$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	19.45±1.63	4.06±0.62
(n=45)	治疗后	12.04±1.37*	2.64±0.53*

2.4 两组治疗前后炎症因子比较 见表4。与治疗前比较,两组治疗后血清TNF-α、IL-10和CRP水平明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后血清炎症因子比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	TNF-α(pg/mL)	IL-10(ng/mL)	CRP(ng/mL)
观察组	治疗前	26.51±3.41	5.29±1.07	19.98±2.63
(n=45)	治疗后	10.34±2.07$^{*\triangle}$	1.89±0.79$^{*\triangle}$	8.75±1.81$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	26.34±3.25	5.23±1.03	20.17±2.54
(n=45)	治疗后	17.12±2.37*	3.04±0.86*	15.11±2.15*

2.5 两组治疗前后α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3比较 见表5。与治疗前比较,两组治疗后α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3水平明显降低($P<0.05$);与对照组治疗后比较,观察组上述指标明显低于对照组($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	α-颗粒膜糖蛋白(pg/mL)	MMP-3(ng/mL)
观察组	治疗前	1.38±0.24	33.98±4.23
(n=45)	治疗后	0.46±0.16$^{*\triangle}$	16.72±3.58$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	1.36±0.21	34.25±4.12
(n=45)	治疗后	0.71±0.17*	25.37±3.86*

2.6 两组不良反应比较 两组治疗过程中均无严重不良反应发生。

3 讨 论

急性腰扭伤为腰部软组织受到急剧牵拉,导致肌肉、韧带、筋膜、椎间小关节受损,滑膜嵌顿或关节错位,组织细胞出现渗出、坏死,造成软组织肿胀,疼痛与活动受限[10]。抗炎加镇痛药物可改善急性腰扭伤腰部微循环而改善患者腰部功能及疼痛,但不能有效治本,且部分患者疗效一般。急性腰扭伤属“筋伤”“痹证”等范畴,腰部经络瘀阻、气血运行不畅,气滞血瘀,气血不通而痛,治宜通经活络、活血化瘀、行气止痛[11]。现代研究证实,腕踝针针刺位置仅限于四肢的腕踝部,通过刺激局部皮肤以达到振奋皮部经气的作用,通过神经反射调节来实现疏通经络、调和脏腑作用[12]。穴位注射把针刺及药物联合起来,能够调理全身各部位的气血循行,起到活血化瘀、舒经通络和消炎止痛作用,对急性腰扭伤具有较好的临床疗效[13-14]。因此,探讨腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者疗效及机制具有重要意义。

急性腰扭伤气血运行不畅,表现为部疼痛剧烈,肌肉痉挛,活动受限,行走困难,给患者造成极大的痛苦。本研究发现,腕踝针联合穴位注射可显著降低腰痛、活动、行走、肿胀及瘀斑等积分,也降低腰椎功能和腰椎活动度积分,提示腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者疗效确切。腕踝针作用于皮部,属远道取穴的轻浅刺法,可调整相应经络和脏腑功能,促使气血运行通畅,调节腰部肌肉紧张状态而解痉止痛,以达“通则不痛”目的。苦碟子穴位注射可加速淋巴循环、血液循环,加快消散、吸收有害代谢产物,起到疏通腰部筋络、经脉活血祛瘀止痛的作用,从而减轻患者症状,提高腰部功能[15]。

α-颗粒膜糖蛋白为活化血小板的特异性晚期标志物,可介导活化血小板或内皮细胞功能,引起炎症反应[16]。TNF-α、IL-10和CRP等炎症指标与腰损伤密切相关,TNF-α能够促进T细胞产生多种细胞因子,

增强机体疼痛。MMP-3能改变椎间盘基质内蛋白多糖，加速基质的溶解，促进突出椎间盘重吸收，为急性腰扭伤客观指标[17]。本研究发现腕踝针联合穴位注射可显著降低TNF-α、IL-10、CRP、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3水平。腕踝针通过神经末梢的传导使病灶部位的解痉，改善血液循环，缓解或消除症状，激活内源性镇痛系统，阻断疼痛信号的传递，消除炎症反应[18-19]。苦碟子注射液能够抗缺血再灌注损伤，抑制血小板聚集，改善血液流变性，清除氧自由基，抑制血清炎性因子表达[20-21]。穴位注射直接针对病灶，改善病变部位周围的循环状况，消除局部水肿，消除刺激源，减轻组织或器官的炎症损伤。

综上所述，腕踝针联合穴位注射对急性腰扭伤患者疗效确切，可显著改善中医症状，提高腰椎功能和腰椎活动度，可能与降低炎症因子、α-颗粒膜糖蛋白及MMP-3水平有关。但由于本研究经费及研究周期限制，未研究局部微循环等血液指标，此方面有待进一步的研究探讨。

参 考 文 献

[1] 王强. 基于“子午流注”与“下病上治”理论的腕踝针联合穴位注射治疗急性腰扭伤疗效观察[J]. 四川中医，2021，39(7)：172-175.

[2] 朱明，黄威. 灵龟八法针刺联合推拿治疗急性腰扭伤疗效及对炎症细胞因子水平的影响[J]. 山东中医药大学学报，2020，44(6)：658-662.

[3] 欧会芝，陈玉梅，刘凡，等. 舒筋洗外用颗粒联合经皮电刺激治疗急性腰扭伤的临床观察[J]. 中国中医急症，2020，29(4)：686-688.

[4] 郭亮，刘红艳. 通络伤筋方湿热敷合推拿辅助西医治疗急性腰扭伤的临床观察[J]. 中国中医急症，2019，28(11)：2005-2007.

[5] 权祯，张晓刚，秦大平，等. 基于筋骨平衡理论探讨急性腰扭伤脊柱调衡机制[J]. 中国中医药信息杂志，2020，27(12)：6-9.

[6] 李任成，刘汝专，魏纪湖，等. 针刺治疗急性腰扭伤的研究进展[J]. 中国中医急症，2021，30(3)：554-557.

[7] 伍素科，张平. 针刺联合穴位注射对神经根型颈椎病颈椎功能恢复的影响[J]. 上海针灸杂志，2021，40(4)：447-451.

[8] 中华医学会. 临床诊疗指南-骨科分册[M]. 北京：人民卫生出版社，2009：108-109.

[9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京：中国医药科技出版社，2002：327-330.

[10] 伍素科，张平. 针刺联合穴位注射对神经根型颈椎病颈椎功能恢复的影响[J]. 上海针灸杂志，2021，40(4)：447-451.

[11] 曾贤，张纯娟，周睿娴，等. 急性腰扭伤中医治疗方法概述[J]. 贵州医药，2012，36(11)：1041-1043.

[12] 朱源，毛安，徐红，等. 腕踝针结合体针治疗急性腰扭伤临床研究[J]. 针灸临床杂志，2021，37(2)：24-28.

[13] 岳红红，高寅秋. 穴位注射联合肌间沟神经丛阻滞治疗神经根型颈椎病的效果[J]. 中国医药导报，2021，18(10)：113-116.

[14] 安国尧，李卫平，代长泉，等. 急性腰扭伤穴位及肌内注射止痛疗效观察[J]. 中国社区医师，2016，32(27)：104-105.

[15] 郭惠芳，黄洪田. 超声精准定位引导下委中穴注射苦碟子针治疗急性腰扭伤30例[J]. 浙江中医杂志，2020，55(5)：371.

[16] 焦锋，唐望，黄荷，等. 消肿定痛合剂治疗急性腰椎间盘突出症90例临床观察及对肿瘤坏死因子-α、α-颗粒膜糖蛋白、白细胞-1β、MMP-3的干预作用[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(2)：117-120.

[17] 刘艳，刘莹，张绍昆. 腰椎间盘突出症微创术后功能锻炼对老年患者血清MMP-3、TNF-α及IL-1β水平的影响[J]. 中国老年学杂志，2018，38(19)：4675-4678.

[18] 陈静，覃海飚，韦柳雪，等. 腕踝针疗法对腰椎间盘突出症术后镇痛疗效的临床研究[J]. 河北中医药学报，2021，36(1)：40-43.

[19] 黄莉，廖涛，李越，等. 腕踝针联合加巴喷丁治疗极外侧型腰椎间盘突出症内镜术后神经病理性疼痛[J]. 西部医学，2021，33(5)：748-751.

[20] 赵海娴，罗汀，邬珊志. 苦碟子注射液联合简易颈椎康复治疗仪对椎动脉型颈椎病TCD血液流变学的观察[J]. 新中医，2011，43(5)：65-66.

[21] 章桂芳，黄永健. 苦碟子注射液对非缺血型视网膜静脉阻塞的临床疗效及对血液流变学的影响[J]. 中国临床药理学杂志，2011，27(8)：580-583.

（收稿日期2021-10-29）

欢迎投稿·欢迎订阅

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

超声引导下针刀去神经化治疗重度膝骨关节炎的疗效观察*

周 乔 戚晴雪 赵环宇
(北京中医药大学附属护国寺中医医院,北京 100035)

中图分类号:R684.3 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0861-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.029

【摘要】 目的 观察超声引导下针刀去神经化治疗重度膝骨关节炎的临床疗效。**方法** 77例重度膝骨关节炎患者随机分为针刀组38例与封闭组39例。针刀组患者采用超声引导下针刀去神经化治疗,封闭组患者采用封闭治疗。比较治疗前后两组患者视觉模拟量表(VAS)评分、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数(WOMAC)以及健康调查简表(SF-36)评分的变化,判定临床疗效。**结果** 1)VAS评分:针刀组患者治疗后1、4、12周时VAS评分均显著低于治疗前($P<0.01$),在12周时评分优于封闭组($P<0.05$)。2)WOMAC评分:针刀组患者治疗后1、4、12周时评分均显著低于治疗前($P<0.01$),且第4、12周时优于封闭组($P<0.05$)。3)SF-36评分:在生理机能(PF)、生理职能(RP)、一般健康(GH)和社会功能(SH)4个维度,两组患者评分在治疗后1、4、12周时均较治疗前升高($P<0.05$);在情感职能(RE)和精神健康(MH)方面,针刀组患者在治疗后1、4周时评分升高($P<0.05$),在治疗后12周时评分显著增高($P<0.01$),且优于封闭组($P<0.05$);在躯体疼痛(BP)方面,针刀组患者在治疗后1、4、12周时评分显著均高于治疗前($P<0.01$),且优于封闭组($P<0.05$);在精力(VT)方面,针刀组患者治疗后1、4、12周时评分增加($P<0.05$),同时在4、12周时优于封闭组($P<0.05$)。**结论** 超声引导下针刀去神经化治疗可以减轻重度膝骨关节炎患者疼痛症状,改善下肢功能,提高生活质量,具有稳定、良好的治疗效果。

【关键词】 膝骨关节炎 超声引导 针刀 去神经化

Efficacy of Ultrasound-guided Acupotomy Denervation on Severe Knee Osteoarthritis *Zhou Qiao, Qi Qingxue, Zhao Huanyu. Huguosi Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100035, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of ultrasound-guided acupotomy denervation in the treatment of severe knee osteoarthritis. **Methods**: A total of 77 patients with severe knee osteoarthritis were randomly divided into the acupotomy group($n=38$) and blocked group($n=39$). Patients in the acupotomy group were treated with ultrasound-guided acupotomy denervation, while patients in the blocked group were treated with block therapy. The VAS score, WOMAC score and SF-36 score were compared between the two groups before and after treatment to determine the clinical efficacy. **Results**: 1) VAS score: VAS score in the acupotomy group at 1, 4 and 12 weeks after treatment was significantly lower than that before treatment($P<0.01$), and it was better than that in blocked group at 12 weeks($P<0.05$). 2) WOMAC score: The score of acupotomy group at 1, 4 and 12 weeks after treatment was significantly lower than that before treatment($P<0.01$), and at 4 and 12 weeks it was better than that of blocked group($P<0.05$). 3)SF-36 score: in the four dimensions of physiological function(PF), physiological function(RP), general health(GH) and social function(SH), the scores of the two groups at 1, 4 and 12 weeks after treatment were higher than those before treatment($P<0.05$); in terms of emotional functioning(RE) and mental health(MH), the scores of acupotomy group increased at 1 and 4 weeks after treatment($P<0.05$), and was significantly increased at 12 weeks after treatment($P<0.01$), and were better than those of blocked group($P<0.05$); in terms of body pain(BP), the scores of acupotomy group at 1, 4 and 12 weeks after treatment were significantly higher than those before treatment($P<0.01$), and better than those in blocked group($P<0.05$); in terms of energy(VT), the scores of the acupotomy group increased at 1, 4 and 12 weeks after treatment($P<0.05$), and at 4 and 12 weeks after treatment were better than those of blocked group($P<0.05$). **Conclusion**: Ultrasound-guided acupotomy denervation can relieve pain in patients with severe knee osteoarthritis, improve lower limb function, improve their quality of life, and has stable and good therapeutic effect.

【Key words】 Knee osteoarthritis; Ultrasound-guided; Acupotomy; Denervation

* 基金项目:北京市中医药科技发展资金项目(QN-2020-22);北京中医药大学附属护国寺中医医院院级科研课题(2019-1)

膝骨关节炎（KOA）是我国中老年人常见且难治的一种退行性疾病，严重影响患者健康及生活质量。虽然关节置换手术是重度KOA患者的首选治疗方案，但是有很多患者不能承受手术治疗，因此有效地缓解疼痛、提高患者生活质量成为治疗的关键。针刀治疗KOA患者能有效地缓解疼痛和肿胀，改善下肢功能。感觉神经是疼痛信号的上传通路，去神经化治疗能够明显减轻关节疼痛。笔者采用超声引导下针刀去神经化治疗重度膝骨关节炎，取得了较好的疗效。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　1）诊断标准：采用中华医学会骨科学分会2007年制定的《骨关节炎诊治指南》[1]。2）纳入标准：符合膝骨关节炎的诊断标准；年龄在50~80岁；视觉模拟量表（VAS）评分≥5分；Kellgren-Lawrence放射诊断学分级为Ⅳ级者；交代病情后仍拒绝行膝关节置换术治疗；自愿加入本研究并对研究人员的观察和评价具有良好的依从性，自愿签署知情同意书。3）排除标准：合并有严重内科疾病的患者；凝血功能障碍的患者；膝关节及周围组织感染的患者；精神疾病患者；合并膝关节大量关节积液、皮温较高的滑膜炎较重的患者；本身患有关节炎症表现的疾病或患有并发症影响到关节的疾病；4周内接受过糖皮质激素治疗者；两周内使用过非甾类消炎药治疗者；孕妇、哺乳期妇女或精神病患者；对局麻药物、糖皮质激素过敏史；正在参加其他临床试验的受试者；研究人员认为其他原因不适合临床试验者。

1.2　临床资料　选取2019年10月至2021年7月本院骨科门诊及病房的重度KOA患者77例，根据随机数字表法分为针刀组与封闭组。其中针刀组患者38例，男性14例，女性24例；年龄65~78岁，平均（69.32±5.48）岁；病程60~156个月，平均（98.33±31.37）个月；急性加重1~17 d，平均（10.26±6.69）d。封闭组患者39例，男性13例，女性26例；年龄64~77岁，平均（68.86±5.62）岁；病程36~180个月，平均（110.91±26.57）个月；急性加重0.5~16 d，平均（9.53±7.14）d。两组患者临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。本研究取得了医院伦理委员会批准。

1.3　治疗方法　1）针刀组采用针刀去神经化治疗。患者仰卧位，患侧膝关节轻微屈曲，膝下垫薄枕。常规消毒铺巾，常规消毒铺巾，以1%利多卡因1 mL进行皮肤、皮下组织局部浸润麻醉。超声实时引导下将穿刺针平面内进针穿刺至相应神经部位，调整针尖位置，诱发出膝关节疼痛部位异感，给予1%利多卡因1 mL对目标神经麻醉，后以穿刺点为针刀进针点，在超声实时引导下用针刀进行切割、铲剥，毁损神经。治疗共1次，操作约30 min。观察期间予双氯芬酸二乙胺乳胶剂外用对症治疗，每日3~4次。根据患者膝关节疼痛部位选择针刀毁损的神经：疼痛位于膝关节内侧，选择隐神经髌下支、股神经股内侧肌支关节支；疼痛位于膝关节外侧，选择股神经股外侧肌支关节支；疼痛位于整个膝关节，选择隐神经髌下支、股神经股内侧肌支关节支和股外侧肌支关节支。2）封闭组采用封闭治疗。根据患者疼痛部位，于膝关节周围寻找压痛点，并做标记，取1~3处压痛最明显点进行治疗。常规消毒后，使用10 mL的注射器抽取封闭液10 mL（2%盐酸利多卡因2.5 mL+复方倍他米松0.5 mL+0.9%氯化钠注射液7 mL），从上述标记点快速进针，缓慢向深部刺入至韧带附着部及关节囊层面，不进关节腔，然后对痛点进行扇面注射封闭，根据每次所取痛点的多少，每处注射上述封闭液2 mL即可。治疗共1次，操作约20 min。观察期间予双氯芬酸二乙胺乳胶剂外用对症治疗，每日3~4次，共治疗2周。

1.4　观察指标　对比两组患者治疗前后的视觉模拟评分（VAS）、西安大略和麦克马斯特大学骨关节炎指数评分（WOMAC）以及健康状况调查问卷（SF-36）量表评分的变化，在治疗前及治疗后1、4、12周节点分别记录。

1.5　统计学处理　应用SPSS17.0统计软件进行数据处理。所有的统计检验均采用双侧检验，各次就诊的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示。与筛选期基础值进行比较，采用配对t检验比较组内前后差异。两组治疗前后的变化采用t检验和Wilcoxon秩和检验进行比较。$P<0.05$为差异有统计意义。

2　结　果

2.1　两组治疗前后VAS评分比较　见表1。治疗后两组评分均显著低于治疗前（$P<0.05$或$P<0.01$），在治疗后第1、4周时保持较稳定水平；针刀组在治疗后12周时评分显著低于治疗前（$P<0.01$），且低于封闭组（$P<0.05$）。

表1　两组治疗前后VAS评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	n	治疗前	治疗后1周	治疗后4周	治疗后12周
针刀组	38	6.29±1.31	3.23±1.49**	3.37±1.53**	3.29±1.61$^{**\triangle}$
封闭组	39	6.10±1.28	3.36±1.33**	3.31±1.46**	4.42±1.77*

注：与本组治疗前比较，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；与对照组治疗后同时期比较，$^{\triangle}P<0.05$，$^{\triangle\triangle}P<0.01$。下同。

2.2　两组治疗前后WOMAC评分比较　见表2。治疗1周后两组评分均显著低于治疗前（$P<0.01$），组间无差异；第4周和12周时，针刀组患者WOMAC评分仍保持稳定水平（$P<0.05$或$P<0.01$），且低于封闭组（$P<0.05$）。

2.3　两组治疗前后SF-36评分比较　见表3。在生理

表2 两组治疗前后WOMAC评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	治疗前	治疗后1周	治疗后4周	治疗后12周
针刀组	38	110.67±14.63	85.50±13.91**	84.17±14.43$^{**\triangle}$	86.19±15.23$^{**\triangle}$
封闭组	39	109.22±14.09	84.26±14.59**	86.77±13.58*	92.09±21.61*

机能(PF)、生理职能(RP)、一般健康(GH)和社会功能(SH)4个维度,两组患者评分在治疗后1、4、12周时均较治疗前升高($P<0.05$),组间无明显差异($P>0.05$)。在情感职能(RE)和精神健康(MH)方面,针刀组患者在治疗后1、4周时评分升高($P<0.05$),在治疗后12周时评分显著增高($P<0.01$),且高于封闭组($P<0.05$)。在躯体疼痛(BP)方面,针刀组患者在治疗后1、4、12周时评分均显著高于治疗前($P<0.01$),且高于封闭组($P<0.05$);在精力(VT)方面,针刀组患者治疗后1、4、12周时评分增加($P<0.05$),同时在4、12周时高于封闭组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后SF-36生理机能维度评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	PF	RP	RE	BP	VT	MH	GH	SH
针刀组	治疗前	69.32±7.18	54.22±11.75	56.81±16.04	70.32±18.22	73.79±6.98	77.66±5.06	79.17±6.23	74.93±7.48
(n=38)	治疗后1周	73.21±5.43*	55.71±13.28*	60.98±17.42*	78.89±19.21$^{**\triangle}$	79.18±8.45*	82.14±8.94*	83.27±7.48*	77.86±8.17*
	治疗后4周	74.23±5.12*	56.87±12.84*	61.86±16.98*	80.63±18.16$^{**\triangle}$	81.88±7.92$^{*\triangle}$	84.02±7.98*	85.93±7.02*	79.12±7.66*
	治疗后12周	73.53±5.24*	57.24±12.65*	66.43±15.67$^{**\triangle}$	80.63±18.16$^{**\triangle\triangle}$	77.59±7.47$^{*\triangle}$	88.66±8.51$^{**\triangle}$	84.63±7.54*	78.28±7.37*
封闭组	治疗前	68.56±7.54	53.92±11.89	56.06±15.97	69.43±17.92	72.66±8.74	76.92±6.65	80.23±6.57	75.05±7.86
(n=39)	治疗后1周	74.12±4.11*	53.47±12.77*	59.39±15.34*	74.46±20.34**	77.12±9.67*	79.67±7.09*	82.36±8.53*	78.14±9.48*
	治疗后4周	75.32±3.86*	55.07±11.62*	59.97±14.57*	75.86±19.39**	74.23±8.99	83.47±6.89*	83.54±7.93*	79.14±8.86*
	治疗后12周	74.83±4.27*	54.24±11.88*	58.76±15.12*	75.25±21.33**	75.41±8.66	82.31±7.16*	83.19±7.89*	79.45±8.61*

3 讨 论

中医认为KOA归属于“膝痹”范畴,根据其病因病机及临床症状,可分为风寒湿痹、风湿热痹、瘀血闭阻、肝肾亏虚等证型。该病在55~64岁的人群中发病率达40%[2],并且发病率随年龄增加,60岁以上老年人发病率约为50%,70岁以上老年人发病率高达78%[3]。患者的生活质量通常因关节疼痛、活动受限而受到较大影响。病情较轻的患者采用保守治疗通常可以取得较好的疗效。NSAIDS药物、糖皮质激素是缓解急性炎症、控制疼痛的常见药物[4-5]。此外中药口服外用、针灸、推拿等治疗等中医综合保守治疗[6]均有较好的临床疗效

对于重度KOA患者,在治疗方面首选手术治疗。人工膝关节置换术是治疗重度KOA的一种有效的方法,多适用于症状严重、关节畸形严重影响工作生活且非手术治疗效果不佳的患者[7]。此外膝关节镜手术、腓骨近端截骨术、胫骨高位截骨术[8]在治疗重度KOA中也取得了较好的临床效果。虽然对于重度KOA患者手术治疗是首选,但是很多高龄患者因为内科疾病复杂、经济负担重或者恐惧而无法接受手术治疗。因此,对于这部分患者疼痛的控制显得尤为重要。控制疼痛虽无法改变病情进程及关节软骨病理状态,但可以有效减轻症状、改善部分关节功能,从而提高患者的生活质量[9]。控制疼痛的重点在于消除局部炎症、阻断疼痛刺激信号的传导[10]。

封闭治疗作为消除局部炎症的方法早已广泛应用于临床当中。而膝关节去神经化作为能够阻断疼痛刺激信号的传导、缓解膝关节疼痛的微创治疗之一,近些年逐渐受到关注。膝关节去神经化治疗方面,肖春苟等[11]研究表明选择性地切断膝关节神经支,能够减轻关节疼痛,改善关节软骨营养。临床研究显示[12]患者去神经化后无明显不良反应,膝关节周围的皮肤感觉无异常。相关研究显示去神经化和镇痛药均能够显著改善患者的疼痛程度,但是相较于镇痛药物,去神经化治疗能够对关节功能康复起到更积极作用[13]。

去神经化治疗的关键是对感觉神经的精确定位,由于膝关节感觉神经非常细小,且走行变异较大,很难通过体表标志或X线定位。超声技术的发展和对膝关节感觉神经解剖研究的深入使我们可以采用超声引导进行精确的膝关节感觉神经定位。李君等[14]学者在超声引导下,根据患者疼痛部位个体化选择射频热凝的神经,在缓解疼痛的基础上减少射频热凝的神经分支数目,降低损伤。本研究采用基本与其相同的方法确定目标神经,但是由于技术及设备限制,无法准确定位股中间肌支关节支,后续治疗中会逐步增加选择对这支神经毁损以提高疗效。

小针刀疗法属于针灸学九针中的铍针,是介于手术和非手术之间的一种闭合性微创术,具有操作简便、不受条件限制、创伤小、对机体组织损伤小、不易感染、不良反应低和恢复快等优点,易于被患者所接受[15]。针刀治疗KOA主要通过活血化瘀、通经活络来缓解肿胀疼痛等症状。现代研究认为其机制是松解局部组织粘连,恢复生物力学平衡;降低骨内压,改

善微循环，延缓关节软骨退变；消除炎症反应，提高痛阈[16]。在临床治疗中单独使用针刀或联合手法、手术等其他疗法治疗KOA，均具有确切的临床疗效[17-19]。目前针刀去神经化治疗研究较少，徐卫星、鲍朝辉等[20-21]学者使用针刀去神经化治疗腰椎关节突源性腰痛，取得了良好的效果，同时也显示针刀去神经化治疗亦具有良好的安全性。张秀等[22]学者在临床中采用基于去神经化理论针刀治疗膝骨关节炎，取得了良好的临床疗效。

本次研究中，针刀组患者在经超声引导针刀去神经化治疗后其疼痛减轻，部分关节功能均有明显改善，且与单纯封闭疗法相比，疗效更为显著、持久。这一优点在患者生活质量方面也得以体现，除躯体疼痛明显减轻外，对患者的心理健康层面也有明显改善作用，患者在精力、精神健康和情感职能等方面均较治疗前好转，且作用较稳定、持久。

针刀去神经化治疗膝骨关节炎疼痛、改善患者生活质量有良好的效果。但是目前观察病例比较少，随访时间也较短，所以仍然需要对更多病例更长时间的观察，以了解这种治疗方法的远期疗效和安全性。

参 考 文 献

[1] 邱贵兴. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中华关节外科杂志(电子版)，2007(4)：281-285.

[2] 中华中医药学会. 骨性关节炎[J]. 风湿病与关节炎，2013，2(2)：71-72.

[3] 王利军. 加味阳和汤辅助关节镜治疗膝骨性关节炎的临床分析[J]. 中国当代医药，2013，20(1)：119-120.

[4] 邓小虎. 非甾体抗炎药镇痛作用的临床应用进展[J]. 中国新药杂志，2014，23(14)：1637-1642.

[5] 王锡友，孟祥奇，江浩. 膝关节骨性关节炎的治疗现状[J]. 现代中西医结合杂志，2012，21(28)：3183-3186.

[6] 满云鹏. 中医治疗膝骨性关节炎的临床效果分析[J]. 中国医药指南，2018，2(6)：165-166.

[7] Paul Dieppe，Keith Lim. Who should have knee joint replacement surgery for osteoarthritis [J]. International Journal of Rheumatic Diseases，2011，4(25)：175-180.

[8] 于沂阳，常恒瑞，张英泽. 保膝治疗的研究进展[J]. 中华关节外科杂志：电子版，2017，11(1)：73-77.

[9] 邱海彦. 膝骨关节炎治疗概况[J]. 风湿病与关节炎，2013，2(6)：59-63.

[10] Hussain SM，Wang Y，Muller DC，et al. Association between index-to-ring finger length ratio and risk of severe knee and hip osteoarthritis requiring total joint replacement[J]. Rheumatology(Oxford)，2014，53(7)：1200-1207.

[11] 肖春苟，邓雪华，张小花，等. 选择性切断膝关节神经支对膝骨性关节炎模型兔关节软骨超微结构的影响[J]. 解剖学研究，2013，35(6)：418-421.

[12] 第五维龙，王星，毕龙，等. 膝关节周围皮神经与关节置换术后疼痛关系的解剖研究[J]. 中国骨与关节杂志，2014，3(5)：390-393.

[13] 胡海清，张松. 去神经化治疗膝关节置换术后膝关节顽固性疼痛的临床效果[J]. 中国老年学杂志，2017，37(16)：4045-4047.

[14] 李君，张挺杰，冯艺. 超声引导下个体化膝关节感觉神经射频治疗膝关节疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志，2018，24(4)：304-306.

[15] 孙奎，鲍学梅，宋阳春，等. 针刀治疗膝骨性关节炎的临床疗效评价[J]. 针灸临床杂志，2016，32(10)：16-18.

[16] 赵明雷，白跃宏，张颖，等. 小针刀治疗膝骨关节炎的研究进展[J]. 河北中医，2017，39(12)：1908-1912.

[17] 朱有乐，李刚. 小针刀治疗膝关节骨性关节炎的疗效[J]. 医药前沿，2013，3(11)：330-331.

[18] 罗城，翟晓琴，马峥嵘. 小针刀联合手法治疗膝骨关节炎近期临床效果观察[J]. 医学理论与实践，2017，30(1)：70-72.

[19] 王旭东，张丽萍，张英泽，等. 腓骨近端截骨配合针刀治疗膝骨关节炎临床观察[J]. 中国煤炭工业医学杂志，2016，19(2)：183-186.

[20] 徐卫星，卢笛，丁伟国. C形臂透视引导针刀治疗腰椎关节突关节源性腰痛的临床研究[J]. 中华中医药杂志，2013，28(4)：1136-1139.

[21] 鲍朝辉，王桂峰，张勤安，等. 去神经化治疗关节突源性腰痛的临床研究[J]. 医药论坛杂志，2014，35(10)：109-110.

[22] 张秀，郑海梅，张斌，等. 基于去神经化理论探讨针刀治疗膝骨关节炎临床研究[J]. 新中医，2021，53(14)：154-157.

（收稿日期2022-01-04）

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

丹参化瘀汤联合导管接触溶栓治疗急性期下肢深静脉血栓形成的临床观察*

龚心军 李昌剑 车艾青△
(重庆医科大学附属南川人民医院,重庆 408400)

中图分类号:R259 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0865-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.030

【摘要】 目的 观察丹参化瘀汤联合导管接触溶栓(CDT)治疗急性期下肢深静脉血栓形成(LDVT)的临床效果。**方法** 患者86例采用随机数字表法将其分为观察组与对照组各43例。对照组患者予以CDT治疗,观察组患者在对照组治疗基础上采用丹参化瘀汤口服。比较两组临床症状评分、白细胞计数(WBC)、D-二聚体(D-D)水平、患肢与健侧肢体周径差和综合疗效。**结果** 相较于对照组,观察组治疗后患肢疼痛、患肢肿胀、皮肤色泽、彩超得分明显更低,WBC、D-D水平明显更低($P<0.05$)。观察组髌骨上15 cm周径差和胫骨粗隆下10 cm周径差明显高于对照组($P<0.05$)。观察组临床总有效率为93.02%,明显高于对照组的76.74%($P<0.05$)。**结论** 丹参化瘀汤联合CDT治疗急性期LDVT疗效良好,可改善患者的疼痛肿胀感和皮肤色泽,降低WBC、D-D水平。

【关键词】 下肢深静脉血栓形成 急性期 丹参化瘀汤 导管接触溶栓

Clinical Study of *Danshen Huayu Decoction* Combined with Catheter Contact Thrombolysis in the Treatment of Acute Deep Venous Thrombosis of Lower Extremity

Gong Xinjun, Li Changjian, Che Aiqing. Nanchuan People's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing 408400, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of *Danshen Huayu Decoction* combined with catheter-directed thrombolysis(CDT) in the treatment of acute lower limb deep vein thrombosis(LDVT). **Methods**: 86 patients with acute LDVT were selected and divided into observation group and control group by random number table method, 43 cases in each group. The control group was treated with CDT, and the observation group was treated with *Danshen Huayu Decoction* on the basis of the control group. The clinical symptom scores, white blood cell count(WBC), D-dimer(D-D) levels, the circumference difference between the affected limb and the uninfected limb, and the overall efficacy were compared between the two groups. **Results**: Compared with the control group, the scores of limb pain, limb swelling, skin color and color Doppler ultrasound in the observation group were significantly lower, and the levels of WBC and D-D were significantly lower($P<0.05$). The differences in the circumference of 15 cm above the patella and 10 cm below the tibial eminence in the observation group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The total effective rate of the observation group was 93.02%, which was significantly higher than 76.74% of the control group($P<0.05$). **Conclusion**: *Danshen Huayu Decoction* combined with CDT has a good effect in the treatment of acute LDVT. It can improve the pain and swelling and skin color of patients, and reduce the levels of WBC and D-D.

【Key words】 Deep venous thrombosis of lower extremity; Acute phase; *Danshen Huayu Decoction*; Catheter contact thrombolysis

下肢深静脉血栓形成(LDVT)是常见的周围血管疾病,是由于血液在深静脉发生异常凝结进而形成血栓所致的血流回流障碍,多见于大手术、严重创伤或长期卧床患者等,若不予以及时有效的干预,患者会出现强烈的动脉痉挛,血栓一旦脱落后可致肺栓塞,严重者甚至诱发死亡[1-2]。目前国内外指南推荐抗凝治疗急性LDVT,但存在高风险的肺栓塞和血栓复发[3],据不完全统计[4],抗凝治疗后血栓后综合征的发生率高达48%。导管接触溶栓(CDT)治疗下肢DVT急性期具有良好效果,能够使药物直接作用于栓塞部位,减少抗凝药物到达病变部位的时间[5]。LDVT属于中医学“股胀”“血瘤”“股肿”等范畴。近年来中西医结合疗法在治疗LDVT急性期的临床研究中得到广泛的应用[6]。本研究主要观察丹参化瘀汤联合CDT治疗急性期LDVT形成的临床效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 诊断标准:西医诊断依据《深静脉血栓形成的诊断和治疗指南》[7];中医诊断参照《下肢深

*基金项目:重庆市南川区科技计划项目(CX202032)
△通信作者(电子邮箱:gong1233333@163.com)

静脉血栓形成诊断及疗效标准》血瘀证的标准[8]。纳入标准：符合LDVT急性期的诊断标准；发病至就诊时间<7 d，处于急性期，均为单侧肢体受累者；年龄18~70岁；首次发病，无抗凝、溶栓禁忌证；自愿参与本次研究且签署知情同意书。排除标准：合并严重肝肾功能损害者；对抗凝剂、造影剂以及溶栓药物禁忌者；妊娠期或哺乳期者；合并严重心脑血管疾病者；近期有活动性出血或者脑出血病史者；合并严重高血压疾病者；本次发病过程中并发急性动脉栓塞者。

1.2　*临床资料*　选取2020年1月至2021年4月本院收治的LDVT急性期患者86例为研究对象，采用随机数字表法将其分为观察组与对照组各43例。观察组中男性11例，女性32例；年龄35~70岁，平均（57.41±6.52）岁；发病至就诊时间平均（5.52±1.24）d；患肢左侧29例，右侧14例；病变类型中央型36例，混合型7例。对照组男性15例，女性28例；年龄39~70岁，平均（58.02±6.24）岁；发病至就诊时间平均（5.79±1.15）d；患肢左侧27例，右侧16例；病变类型中央型34例，混合型9例。两组临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　*治疗方法*　两组患者均予以卧床休息、抬高患肢、饮食清淡、止痛、抗凝等基础治疗措施。1）对照组患者予以CDT治疗，具体方法为：术前均常规放置下腔静脉滤器和导管溶栓，取俯卧位后采用1%利多卡因进行局麻，超声引导下选择恰当的入路，安置6F鞘管，造影明确下腔静脉通畅情况置入滤器，导管取出后送入带球囊的导管对狭窄段进行预扩，同时溶栓导管经导丝支撑置入血栓段静脉，确认位置准确后固定，末端接入微量泵，持续性泵入尿激酶[1.2×10^4 U/(kg·d)]，同时24 h肝素维持，每日患肢行静脉DSA检查，评估溶栓等级。每日监测凝血功能和血常规，纤维蛋白原小于1.5 g/L时，则减少尿激酶用量；纤维蛋白原小于1.0 g/L时，停止溶栓治疗，进行抗凝治疗。术后抗凝治疗2~3周后经健侧股静脉路径取出下腔静脉滤器，并予以低分子肝素治疗。2）观察组患者在对照组治疗基础上采用丹参化瘀汤口服：丹参、赤芍各20 g，三棱、莪术、皂角刺、乌药、生山楂各15 g，川芎10 g。水煎取汁200 mL，于CDT治疗后开始服用，由本院中药房煎制，分早晚2次温服，每日1剂，服药2周后观察指标改善情况。两组患者出院后续接口服华法林治疗6个月以上，并穿弹性袜[2级治疗型，30 mmHg（1 mmHg≈0.133kPa）]至少1年。

1.4　*观察指标*　观察两组患者治疗前、治疗后2周的临床症状评分、实验室指标的差异性，并比较两组患者治疗后14 d的患肢与健侧肢体周径差和并发症发生情况。1）临床症状评分：根据《下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准》中相关内容，对两组患者治疗前、治疗后14 d的患肢疼痛、患肢肿胀、皮肤色泽、彩超变化评分，各条目分值范围为0~6分，得分越高提示该条目症状越严重，患者越难以忍受。2）实验室指标：检测两组治疗前、治疗后14 d的白细胞计数（WBC）、D-二聚体（D-D）水平并加以比较。3）患肢与健侧肢体周径差：记录并比较两组治疗后髌骨上15 cm周径差和胫骨粗隆下10 cm周径差。4）记录两组住院期间并发症发生情况，如穿刺部位渗血、腘窝血肿、皮下瘀斑、肺栓塞等。

1.5　*疗效标准*　根据患者治疗后的下肢周径和中医证候评分改善率拟定综合疗效评价标准。显效：中医证候评分改善率≥70%，经血管造影检查显示LDVT狭窄程度<25%，患者下肢疼痛、肿胀等症状得到明显改善。有效：中医证候评分改善率≥30%，<70%，经血管造影检查显示LDVT狭窄程度≥25%，<60%，患者下肢疼痛、肿胀等症状有所改善。无效：患者中医证候评分改善率<30%，临床症状未得到有效改善。总有效率=（显效+有效）/总例数×100%。

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，比较用t检验；计数资料采用“例”或“%”表示，两组比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　*两组治疗前后临床症状评分比较*　见表1。两组治疗后患肢疼痛、患肢肿胀、皮肤色泽、彩超得分较治疗前明显下降（$P<0.05$）。相较于对照组，观察组治疗后患肢疼痛、患肢肿胀、皮肤色泽、彩超得分明显更低（$P<0.05$）。

表1　两组治疗前后临床症状评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	患肢疼痛	患肢肿胀	皮肤色泽	彩超得分
观察组	治疗前	4.29±0.87	4.14±0.92	3.97±0.83	4.15±1.21
（n=43）	治疗后	0.51±0.23$^{*\triangle}$	0.77±0.25$^{*\triangle}$	0.54±0.18$^{*\triangle}$	0.88±0.37$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.64±0.78	4.38±0.84	3.88±0.94	4.45±1.06
（n=43）	治疗后	1.36±0.47*	1.38±0.59*	1.27±0.49*	1.43±0.59*

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　*两组治疗前后实验室指标比较*　见表2。两组治疗后WBC、D-D水平较治疗前明显下降（$P<0.05$）。相较于对照组，观察组治疗后WBC、D-D水平明显更低（$P<0.05$）。

表2　两组治疗前后实验室指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	WBC（$\times10^9$/L）	D-D（mg/L）
观察组	治疗前	10.56±1.67	2.73±0.64
（n=43）	治疗后	6.71±0.82$^{*\triangle}$	0.91±0.17$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	10.28±1.74	2.85±0.69
（n=43）	治疗后	8.67±1.21*	1.56±0.72*

2.3 两组患肢与健侧肢体周径差比较 见表3。观察组髌骨上15 cm周径差和胫骨粗隆下10 cm周径差明显大于对照组($P<0.05$)。

表3 两组患肢与健侧肢体周径差比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	n	髌骨上15 cm周径差	胫骨粗隆下10 cm周径差
观察组	43	5.99±1.23△	5.87±1.27△
对照组	43	5.23±0.82	5.11±0.75

注:与对照组比较,△$P<0.05$。下同。

2.4 两组临床疗效比较 见表4。观察组临床总有效率明显高于对照组($P<0.05$)。

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	43	19	21	3	40(93.02)△
对照组	43	11	22	10	33(76.74)

2.5 两组住院期间并发症发生情况比较 两组住院期间均未出现出血、药物过敏等不良反应,肝肾功能未见明显异常。

3 讨 论

近年来LDVT急性期发病率不断增长,主要来自慢性病、脑血管疾病患者、骨折术后、长期卧床等患者,严重者甚至会引发血栓后综合征、肺动脉高压等疾病,严重威胁患者生命安全[9]。西医治疗LDVT急性期主要采用抗凝、溶栓、血管内介入等方法,其中单纯使用抗凝治疗并不能迅速清除血栓、保护静脉瓣功能,药物与血栓由于触摸面小,药物浓度低,进而导致血栓溶解不完全,增加血栓后综合征的发生率。而CDT能够通过将溶栓药物直接运至血栓部位,在提高静脉通畅率、减少静脉瓣膜损害、恢复血流、迅速清除血栓等具有显著效果,是目前治疗急性期LDVT的重要方法之一[10-13]。有研究发现[14],将CDT与中药治疗联合应用于LDVT急性期患者的治疗中有助于提高临床疗效,改善临床症状。

中医学根据LDVT的临床症状和体征,将其归属于“肿胀”“股肿”“脉痹”“瘀血流注”等疾病范畴中,《证治准绳》中指出“血流注四肢或注股内,痛如锥刺或两股肿痛”。现代中医学家多认为该病的发生与瘀血、湿热等有关[15],基本病机在于正虚邪实、虚实兼夹,由于机体正气虚弱导致风、热、寒、湿等外邪侵入,外邪郁滞于内而化热,血热壅盛而成瘀,因此在辨证治疗中应重视使用活血化瘀之法。既往研究指出[16],急性LDVT患者的中医证型以血瘀证较为常见,因此临床治疗应以活血化瘀、清热祛湿为主。本研究所用丹参化瘀汤方中丹参活血化瘀、通络止痛,为君药;川芎、赤芍为臣药,可增强君药通络止痛、活血行气的功效;三棱破血祛瘀、行气止痛,莪术行气破血,消积止痛,生山楂活血化瘀;乌药、皂角刺均具有消肿止痛行气的功效。现代药理研究表明,丹参中所含二萜类脂溶性成分具有良好的抗血栓形成、改善微循环等功效,同时有研究发现丹参可以促进Nrf2/ARE的表达,从而抑制大隐静脉曲张发展,在治疗LDVT中应用效果良好[17-18]。赤芍苷可通过调节全血黏度和调节ET-1、NO的平衡进而发挥抗血栓作用[19]。川芎具有良好的抗炎、抗凝、改善循环等作用[20],综上可看出丹参化瘀方具有良好的抗凝、抗血栓、抗炎等作用。本研究结果显示:观察组临床总有效率为93.02%,明显高于对照组的76.74%,表明丹参化瘀汤联合CDT治疗急性期LDVT疗效良好。同时观察组患肢疼痛、肿胀、皮肤色泽、彩超得分明显低于对照组,提示丹参化瘀汤联合CDT治疗可改善急性期下LDVT患者的疼痛肿胀感,改善皮肤色泽。

现代医学研究指出[21-22],LDVT的发生原因主要包括静脉血流缓慢、血管内膜损伤和血液高凝状态,各病理因素综合作用下容易引发起白细胞和血小板的聚集,进而促进血栓的形成。D-D是一种纤维蛋白单体,属于最简单的纤维蛋白降解产物,当机体纤溶系统功能亢进或者血液呈高凝状态时,D-D水平则会异常升高,是反映LDVT患者病情严重程度的重要指标之一。WBC则是反映机体炎症反应的重要指标。本研究结果中,观察组治疗后WBC、D-D水平明显低于对照组,髌骨上15cm周径差和胫骨粗隆下10cm周径差明显高于对照组,提示丹参化瘀汤联合CDT治疗可降低急性期LDVT患者的WBC、D-D水平,改善肢体肿胀程度。

综上所述,丹参化瘀汤联合CDT治疗急性期LDVT疗效良好,可改善患者的疼痛肿胀感和皮肤色泽,降低WBC、D-D水平,具有一定的临床应用价值。本研究为单中心研究,样本量较小,下一步需要扩大样本量进行多中心随机对照研究。

参 考 文 献

[1] Ramaswamy RS, Akinwande O, Giardina JD, et al. Acute lower extremity deep venous thrombosis: The Data, Where we are, and how it is done[J]. Tech Vasc Interv Radiol, 2018, 21(2): 105-112.

[2] Needleman L, Cronan JJ, Lilly MP, et al. Ultrasound for lower extremity deep venous thrombosis: Multidisciplinary recommendations from the society of radiologists in ultrasound consensus conference[J]. Circulation, 2018, 137(14): 1505-1515.

[3] Zhang C, Li Q, Yu H, et al. Relationship between the site of thrombosis and the prevalence of pulmonary embolism in acute lower extremity deep venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(5): 725-733.

[4] Metz AK, Diaz JA, Obi AT, et al. Venous thrombosis and

post-thrombotic syndrome: From novel biomarkers to biology[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2018, 14(3): 173-181.
[5] 卢化祥,黄家麒,黄晟,等. 对侧股静脉入路经皮机械吸栓结合导管接触溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成的效果[J]. 上海交通大学学报(医学版),2019,39(1):102-105.
[6] 曹莉明,徐树彬,任伟强,等. 疏血通注射液联合Fogarty导管取栓等治疗外科术后急性下肢深静脉血栓形成疗效观察[J]. 河北中医,2019,41(10):1517-1521.
[7] 李晓强,张福先,王深明. 深静脉血栓形成的诊断和治疗指南(第三版)[J]. 中国血管外科杂志(电子版),2017,9(4):250-257.
[8] 侯玉芬,刘政. 下肢深静脉血栓形成诊断及疗效标准(2015年修订稿)[J]. 中国中西医结合外科杂志,2016,22(5):520-521.
[9] Braun M, Kassop D. Cardiovascular disease: Lower extremity deep venous thrombosis[J]. FP Essent, 2019(479): 21-29.
[10] Vedantham S, Goldhaber SZ, Julian JA, et al. Pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for deep-vein thrombosis[J]. N Engl J Med, 2017, 377(23): 2240-2252.
[11] Kahn SR, Julian JA, Kearon C, et al. Quality of life after pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for proximal deep venous thrombosis[J]. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord, 2020, 8(1): 8-23.
[12] Haig Y, Enden T, Grøtta O, et al. Post-thrombotic syndrome after catheter-directed thrombolysis for deep vein thrombosis (CaVenT): 5-year follow-up results of an open-label, randomised controlled trial[J]. Lancet Haematol, 2016, 3(2): e64-71.
[13] Notten P, Ten Cate-Hoek AJ, Arnoldussen CWKP, et al. Ultrasound-accelerated catheter-directed thrombolysis versus anticoagulation for the prevention of post-thrombotic syndrome (CAVA): a single-blind, multicentre, randomised trial[J]. Lancet Haematol, 2020, 7(1): 40-49.
[14] 刘振斌,王刚,李梦虎. 下肢深静脉血栓形成的中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2021,27(1):149-153.
[15] 卢庆威,王军. 从蓄血证探讨下肢深静脉血栓形成及桃核承气汤的辨治机制[J]. 湖南中医杂志,2021,37(8):132-134.
[16] 崔柳君,伊树振,徐敏,等. ICU患者下肢深静脉血栓形成的中医治疗研究进展[J]. 中国中医急症,2021,30(7):1308-1310.
[17] 马婧,陈茜,边亚倩,等. 基于系统中药学的丹参活血化瘀功效标志物研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(14):3259-3265.
[18] 任越,霍梦琪,马婧,等. 基于系统中药学的丹参组分功效研究[J]. 中国中药杂志,2020,45(14):3251-3258.
[19] 张建军,李伟,乐娜,等. 赤芍及赤芍总单萜、赤芍总酚对热毒血瘀证大鼠的清热凉血散瘀功效[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(3):196-202.
[20] 赵红. 川芎的鉴定方法及药理分析与临床应用[J]. 光明中医,2021,36(10):1730-1732.
[21] Liu XC, Chen XW, Li ZL, et al. Anatomical distribution of lower-extremity deep venous thrombosis in patients with acute stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(7): 104866.
[22] Zixuan L, Chen W, Li Y, et al. Incidence of deep venous thrombosis (DVT) of the lower extremity in patients undergoing surgeries for ankle fractures[J]. J Orthop Surg Res, 2020, 15(1): 294.

(收稿日期2021-11-16)

升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎(肺胃蕴热证)的疗效观察

姚百会[1]　冉志玲[2△]　王君霞[2]
(1.西南医科大学,四川 泸州 646000;2.西南医科大学附属中医医院,四川 泸州 646000)

中图分类号:R725.6　文献标志码:B　文章编号:1004-745X(2022)05-0868-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.031

【摘要】 目的 观察升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎(肺胃蕴热证)的有效性。**方法** 80例急性化脓性扁桃体炎患儿采用随机数字表法分为试验组与对照组各40例。两组患儿均予以对症处理,对照组予以阿莫西林克拉维酸钾静滴治疗,试验组在对照组的基础上予以升降散合小承气汤加减,均治疗6 d。比较两组总有效率、中医证候积分、临床症状体征消失时间(退热时间、咽痛及脓性分泌物消失时间)、实验室指标[白细胞计数(WBC)、中性粒细胞百分率(GRA%)、C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)]及不良反应。**结果** 试验组总有效率为97.50%,明显高于对照组的87.50%

△通信作者(电子邮箱:rzl2282410@163.com)

（$P<0.05$）；试验组治疗后发热、扁桃体肿大、扁桃体化脓、咽痛、大便干症状评分明显低于对照组（$P<0.05$）；试验组退热时间、咽痛及脓性分泌物消失时间均明显短于对照组（$P<0.05$）；试验组外周血WBC、GRA%、CRP水平较对照组下降更明显（$P<0.05$）；试验组血清IL-6、IL-8、TNF-α较对照组下降更显著（$P<0.05$）；且实验组不良反应发生率明显低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎（肺胃蕴热证）疗效显著，可缩短病程，减轻症状，降低炎性指标，临床疗效显著。

【关键词】 急性化脓性扁桃体炎 升降散 小承气汤 儿童

急性化脓性扁桃体炎是一种由各种致病微生物感染引起的以扁桃体充血、肿大、表面脓性分泌物附着为主症的上呼吸道感染性疾病。致病菌主要包括乙型溶血性链球菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌等，其中乙型溶血性链球菌是其最常见的致病菌[1]。患儿常出现发热、咽部疼痛、吞咽困难等临床表现。本病临床上多表现为热势高，炎症反应重，且反复发作的特点。西医治疗大多采用抗生素积极抗感染治疗[2]，但随着抗生素的广泛应用，抗生素耐药现象不断增多，且患儿家属对抗生素使用普遍产生抵触情绪。中医治疗本病具有副作用小、起效快、灵活性强的优势。急性化脓性扁桃体炎属于中医学“急乳蛾”范畴，多因风热之邪乘虚外侵，火热邪毒搏结喉核而致。笔者运用升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎（肺胃蕴热证），临床上取得了满意疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1）诊断标准：西医学诊断标准参照《耳鼻咽喉头颈外科学》[3]中急性化脓性扁桃体炎的诊断标准；中医学诊断标准参照《中医耳鼻咽喉科学》[4]中急乳蛾肺胃蕴热证辨证标准。2）纳入标准：符合上述西医诊断标准，诊断为急性化脓性扁桃体炎的患儿，且中医辨证为肺胃蕴热证；年龄3~12岁；入组前未接受过其他相关治疗；患儿监护人均已签署知情同意书。3）排除标准：近期有其他疾病治疗史，影响本研究的效应指标者；心、肝、肾有严重器质性病变者及精神病患儿；治疗期间中途退出或不配合治疗者。

1.2 临床资料 选取2020年1月至2021年9月收治于本院儿科的急性化脓性扁桃体炎（肺胃蕴热证）患儿80例，按随机数字表法将患儿随机分为两组各40例。试验组男性21例，女性19例；年龄3~12岁，平均（6.23±0.52）岁；病程3~6 d，平均（4.89±0.62）d。对照组男性22例，女性18例；年龄3~12岁，平均（6.05±0.49）岁；病程3~6 d，平均（4.78±0.65）d。两组临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。本次研究已通过医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 两组均予以对症处理，如退热、补液、营养支持等。对照组予以阿莫西林克拉维酸钾注射液（海南卫康制药有限公司，国药准字H20059375）30 mg/kg静脉滴注，每日3次；发热<38.5 ℃，用小儿浴热净擦剂（川药制字Z20080315，成分：粉葛、金银花、冰片、青蒿等）250 mL外洗物理降温，发热>38.5 ℃，口服布洛芬混悬液（天大药业有限公司，国药准字号H10980251）0.3 mL/kg，配合补液等治疗，连续治疗6 d。试验组在对照组的基础上予以升降散合小承气汤加味，处方：姜黄8 g，大黄6 g，僵蚕10 g，蝉蜕10 g，厚朴10 g，枳实8 g，茵陈蒿6 g，藿香8 g，生石膏12 g，郁金10 g，木香5 g，浙贝母10 g，赤芍10 g。每日1剂，每日3次，水煎取汁服约150~200 mL，治疗6 d后统计疗效。

1.4 观察指标 1）中医证候积分。参照《中药新药临床研究指导原则》[5]中急乳蛾中医证候量表对发热、扁桃体肿大、扁桃体化脓、咽痛、大便干5项症状进行评分，由轻到重分为无、轻、中、重4级，分别记0、1、2、3分，分数越高，症状越严重。2）检测退热时间、咽痛及扁桃体脓性分泌物消失时间。3）实验室指标。观察外周血细胞计数（WBC）、中性粒细胞百分率（GRA%）、C反应蛋白（CRP）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）治疗前后变化。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[6]制定。治愈：6 d内体温恢复正常，咽痛、咽部充血、扁桃体肿大、扁桃体脓性分泌物均消失；中医证候积分减少≥80%；血常规提示白细胞计数、中粒细胞百分率、超敏C反应蛋白均恢复正常。显效：6 d内体温恢复正常，咽痛、咽部充血、扁桃体肿大、扁桃体脓性分泌物明显减轻；中医证候积分减少≥50%，<80%；血常规提示WBC、GRA%、CRP水平均恢复正常。有效：6 d内体温正常或低热，咽痛、咽部充血、扁桃体肿大、扁桃体脓性分泌物有所减轻；中医证候积分减少≥20%，<50%；血常规提示WBC、GRA%、CRP开始接近正常。无效：6 d内患儿发热、咽痛、咽部充血、扁桃体肿大、扁桃体脓性分泌物无明显改善甚至加重；中医证候积分减少<20%；血常规提示WBC、GRA%、CRP未见下降甚至上升。中医证候积分减少率=（治疗前积分-治疗后积分）/治疗前积分×100%。

1.6 统计学处理 应用SPSS21.0进行分析。连续型变量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较应用t检验；分类资料采用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。试验组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

2.2 两组治疗前后中医证候评分比较 见表2。经治

表1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
试验组	40	18	16	5	1	39(97.50)$^{\triangle}$
对照组	40	12	15	8	5	35(87.50)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

疗,两组患儿各项中医症状评分均明显降低,且试验组明显低于对照组($P<0.05$)。

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	发热	扁桃体肿大	扁桃体化脓	咽痛	大便干
试验组	治疗前	2.72±0.34	6.43±0.29	6.68±0.68	3.37±0.49	3.21±0.57
(n=40)	治疗后	0.56±0.05$^{*\triangle}$	1.44±0.17$^{*\triangle}$	1.86±0.22$^{*\triangle}$	1.27±0.18$^{*\triangle}$	0.91±0.12$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	2.69±0.39	6.60±0.34	6.45±0.34	3.34±0.44	3.22±0.53
(n=40)	治疗后	1.04±0.25*	3.06±0.42*	3.83±0.43*	1.65±0.36*	1.47±0.19*

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　两组症状体征改善时间比较　见表3。试验组患儿的退热时间、咽痛及脓性分泌物消失时间均明显短于对照组($P<0.05$)。

表3　两组症状体征改善时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组　别	n	退热时间	咽痛消失时间	脓性分泌物消失时间
试验组	40	1.96±1.18$^{\triangle}$	2.54±0.75$^{\triangle}$	2.67±0.71$^{\triangle}$
对照组	40	3.28±1.20	3.39±1.26	3.57±1.23

2.4　两组治疗前后WBC、GRA%、CRP水平比较　见表4。两组患儿WBC、GRA%、CRP均较治疗前下降,且试验组下降更为明显($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后WBC、GRA%、CRP比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	WBC($\times10^9$/L)	GRA%(%)	CRP(mg/L)
试验组	治疗前	14.97±1.76	0.88±0.06	33.93±8.08
(n=40)	治疗后	7.59±0.95$^{*\triangle}$	0.58±0.14$^{*\triangle}$	3.03±0.62$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	13.31±1.84	0.89±0.05	32.21±8.13
(n=40)	治疗后	7.78±0.96*	0.62±0.12*	4.21±0.64*

2.5　两组治疗前后IL-6、IL-8、TNF-α比较　见表5。两组患儿IL-6、IL-8、TNF-α均较治疗前下降,且试验组下降更为明显($P<0.05$)。

表5　两组治疗前后IL-6、IL-8、TNF-α比较(ng/L,$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	IL-6	IL-8	TNF-α
试验组	治疗前	30.15±2.19	16.22±3.16	46.75±4.04
(n=40)	治疗后	15.60±1.16$^{*\triangle}$	9.42±1.20$^{*\triangle}$	22.65±1.92$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	30.19±2.14	16.34±3.21	46.59±4.11
(n=40)	治疗后	25.30±1.42*	13.47±1.73*	32.17±2.31*

2.6　两组不良反应比较　试验组出现1例呕吐,2例腹泻,不良反应发生率为7.50%;对照组出现2例呕吐,5例腹泻,不良反应发生率为17.50%,试验组不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

3　讨　论

急性化脓性扁桃体炎是一种常见的上呼吸道感染性疾病,儿童及青少年发病率较高。其发病急,热势高,感染重,易并发急性肾炎、急性心肌炎等疾病,且易反复发作,从而转为慢性扁桃体炎,严重影响儿童正常生长发育。西医目前认为急性化脓性扁桃体炎多由乙型溶血性链球菌引起[7],也有因其他细菌、病毒、真菌引起[8]。

急性化脓性扁桃体炎属于中医"急乳蛾"范畴。"手太阴之正……上入缺盆,循喉咙""胃足阳明之脉……从大迎前下人迎,循喉咙",从经络循行来看,乳蛾与肺、胃关系密切。小儿脏腑娇嫩,藩篱疏,"肺常不足",卫外不固,外感风热之邪易于从皮毛、口鼻而入,肺为华盖,首先受邪,导致肺失宣肃,肺经风热循经上犯,结聚于咽喉;小儿脾常不足,饮食不节,过食肥甘厚味之品,脾胃蕴热,上攻咽喉。由于小儿素体阳热有余,为"稚阴稚阳"之体,传变迅速,邪热传里,肺胃热盛,上灼喉核,发为乳蛾。治宜泄热解毒,利咽消肿。

升降散由僵蚕、蝉蜕、姜黄、大黄4味药组成,全方以宣泻郁火为原则,具有升清降浊,散风清热的作用。用于治疗温热病,邪热充斥内外,三焦气机阻滞,清阳不升,浊阴不降。方中僵蚕为君药,味辛气薄,轻清上浮,升阳中之阳,既能宣发郁热,又能透风于热外。蝉蜕辛咸凉,宣肺开窍以清郁热,为臣药。君臣配伍,祛风解痉、散风清热、宣发肺气,宣阳中之清阳。姜黄气味辛苦,行气散郁,破瘀逐血,消肿止痛,为佐药。大黄性味苦寒,攻下热结,泻火解毒,去宛陈莝,为使药。姜黄、大黄合用,荡积行瘀,清解邪热,降阴中之浊阴。诸药配伍,升清降浊,通达内外,调畅气血,达行气解郁之效,使三焦火热得泻,升降得复,内外通和,三焦表里之热全清[9]。"手阳明之正……下走大肠,属于肺,上循喉咙",肺与大肠相表里,经络相通,肺经风热下移大肠,以致肠腑热结[10],故乳蛾患儿大多兼有大便秘结不通。小承气汤轻下热结,主治阳明腑实证而见便秘、潮热、舌苔老黄,脉滑疾。方中大黄泻热通便,枳实破气消痞,厚朴行气除满。配伍茵陈蒿、藿香清热利湿,郁金、木香行气解郁,石膏清热泻火,赤芍、浙贝母散结行瘀,诸药合用,共奏泄热解毒、利咽消肿之功。现代药理研究表明,升降散具有抗炎、退热、调节免疫等作用[11];承气汤具有显著的泄热、改善肺功能等作用[12]。本研究结果显示,实验组总有效率为97.50%,明显高于对照组的87.50%,且实验组的发热、扁桃体肿大、扁桃体化脓等中医证候评分及发热、咽痛、脓性分泌物等症状体征消

失时间均明显短于对照组，表明升降散合小承气汤能有效提高临床疗效，缩短发热及咽痛时间，加快扁桃体脓性分泌物的消失，从而缩短病程。

白细胞、中性粒细胞、CRP是反映机体炎症反应发生与发展的指标。白细胞中的中性粒细胞在人体的非特异性免疫中发挥着重要作用，特别是在化脓性细菌入侵时，中性粒细胞具有很强的吞噬作用。因此，WBC、GRA%是细菌感染的重要指标。CRP是一种肝细胞合成的急性时相反应蛋白，当机体出现感染、炎症时，CRP会相应升高。IL-6是一种由炎症细胞释放的多肽物质，在感染和组织损伤反应中迅速产生[13]。IL-8是一种趋化性细胞因子，由吞噬细胞和间充质细胞暴露于炎症刺激，在感染、炎症、创伤等多种组织中产生[14-15]，可以促进炎症细胞趋化和诱导细胞增殖。TNF-α是急性炎症时，巨噬细胞/单核细胞产生的一种炎症细胞因子[16]，是机体重要的炎症介质，能刺激机体局部的炎症反应。本研究显示，两组患儿WBC、GRA%、CRP、IL-6、IL-8、TNF-α均较治疗前下降，且试验组下降比对照组更明显，表明在西医常规疗法的基础上联合升降散合小承气汤能显著降低机体炎症指标，减轻机体炎症反应，从而提高疗效，缩短病程。且试验组的不良反应发生率明显低于对照组，提示联合中医治疗可降低不良反应发生率，提高用药安全性。

综上，升降散合小承气汤加减治疗儿童急性化脓性扁桃体炎（肺胃蕴热证）具有良好的临床疗效，能提高治疗有效性，降低炎症指标，缩短病程，减少不良反应的发生，具有一定的临床应用价值。下一步将着眼于研究升降散对急性化脓性扁桃体炎患儿免疫功能的影响，以期为机制研究打下基础。

参 考 文 献

[1] 安云，张葆青. 154例小儿急性化脓性扁桃体炎的回顾性分析[J]. 中国中医基础医学杂志，2019，25(6)：796-798.

[2] 朱晓娟，汪东风. 咽炎合剂喷雾治疗急性咽炎126例临床观察[J]. 现代中医药，2003，23(4)：45.

[3] 田勇泉. 耳鼻咽喉头颈外科学[M]. 7版. 北京：人民卫生出版社，2008：136-138.

[4] 刘蓬. 中医耳鼻咽喉科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2016：132.

[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则：第3辑[M]. 北京：中国医药科技出版社，1997：155-156.

[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] Maizia A, Letrilliart L, Colin C. Diagnostic strategies for acute tonsillitis in France: a cost-effectiveness study[J]. Presse Med, 2012, 41(4): 195-203.

[8] Meskina ER, Stashko TV. How to reduce the antibacterial load in the treatment of acute tonsillitis and pharyngitis possible tactics and practical approaches[J]. Vestn Otorinolaringol, 2020, 85(6): 90-99.

[9] 张育芳，张谦，王忆梅. 中医方剂在脓毒症辅助治疗中的辨证应用[J]. 陕西中医，2019，40(8)：1105-1108.

[10] 雷俊娜，陈景利，刘晓伟，等. 加味凉膈白虎汤治疗重症肺炎（痰热壅肺证）的疗效观察[J]. 中国中医急症，2021，30(4)：704-706.

[11] 刘文军，薛燕星，胡东鹏. 升降散的现代药理机制研究进展[J]. 北京中医药，2012，31(12)：939-943.

[12] 宋治荣，赵珺. 大承气汤的药理机制探讨[J]. 航空航天医学杂志，2013，24(2)：218-219.

[13] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. IL-6 in inflammation, immunity, and disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6(10): 16295.

[14] 刘玉健. 不同浓度的SDF1，bFGF，IL-8对骨髓间充质干细胞的趋化，增殖及分化的影响[D]. 上海：上海交通大学，2015.

[15] Baggiolini M, Clark-Lewis I. Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine[J]. FEBS Lett, 1992, 307(1): 97-101.

[16] Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship (s)[J]. Microsc Res Tech, 2000, 50(3): 184-195.

（收稿日期2021-11-09）

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

蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）的疗效分析*

苏家辉　谭嘉斌　陶　银　邝洁容
（广东省佛山市中医院，广东 佛山 528000）

中图分类号：R657.4+5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0872-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.032

【摘要】 目的 探讨分析蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）的临床疗效。**方法** 采用随机数字表法将患者80例分为观察组与对照组各40例，两组均行PTCD胆道引流，术后予以抗感染、护肝、利胆等西医对症治疗；观察组胃管注入或口服蒿芩清胆汤治疗；治疗2周后观察比较两组患者临床疗效，治疗前后的谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（GOT）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）、白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、降钙素原（PCT）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平变化。**结果** 观察组黄疸减轻时间、腹痛减轻时间、体温恢复正常时间及总住院时间均明显短于对照组（$P<0.05$）。两组治疗前GOT、ALT、TBIL、DBIL、IL-6、IL-8、TNF-α、PCT、hs-CRP水平均无显著差异（$P>0.05$）；治疗后观察组与对照组各肝功能相关指标、各炎症因子指标及PCT、hs-CRP水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$）；且观察组肝功能指标、炎症因子及PCT、hs-CRP水平均明显低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 在西医治疗基础上予以蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）可获得较好的临床疗效，能明显减轻临床症状及炎症反应，改善肝功能，促进病情恢复，缩短住院时间。

【关键词】 急性梗阻性化脓性胆管炎　蒿芩清胆汤　肝胆湿热证　临床疗效

Analysis of Clinical Efficacy of *Haoqin Qingdan Decoction* on Acute Obstructive Suppurative Cholangitis (Damp-heat Syndrome of Liver and Gallbladder)

Su Jiahui, Tan Jiabin, Tao Yin, Kuang Jierong. Foshan Hospital of TCM, Guangdong, Foshan 528000, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the clinical efficacy of *Haoqin Qingdan Decoction* on acute obstructive suppurative cholangitis (damp-heat syndrome of liver and gallbladder). **Methods:** 80 patients were randomly divided into the observation group and the control group, 40 cases in each. The control group was received PTCD biliary drainage, and postoperatively received western medicine and other symptomatic treatment, such as anti-infection, liver protection and cholagogue. The observation group was treated with gastric tube injection or oral *Haoqin Qingdan Decoction* based on the treatment of the control group. After 2 weeks' treatment, the clinical effects of the two groups were observed and compared, as well as the changes of the levels of ALT, GOT, TBIL, DBIL, IL-6, IL-8, TNF-α, PCT and hs-CRP. **Results:** The jaundice reduction time, abdominal pain reduction time, body temperature recovery time and total hospitalization time in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in ALT, GOT, TBIL, DBIL, IL-6, IL-8, TNF-α, PCT and hs-CRP between the groups before treatment. After treatment, liver function-related indicators, inflammatory factor indicators and the levels of PCT and hs-CRP in both groups were significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and those in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** The treatment of acute obstructive suppurative cholangitis (liver and gallbladder damp-heat syndrome) can be achieved by applying *Haoqin Qingdan Decoction* on the basis of western medicine treatment. It can obviously reduce the clinical symptoms and inflammatory reaction, improve the liver function, promote the recovery of the disease, and shorten the length of hospitalization.

【Key words】 Acute obstructive suppurative cholangitis; *Haoqin Qingdan Decoction*; Damp-heat syndrome of liver and gallbladder; Clinical efficacy

急性梗阻性化脓性胆管炎的发生是由于某种因素导致肝内或者肝外胆管出现急性梗阻，使得近端胆管扩张，并且发生严重的细菌感染所引起的重症胆管炎[1-2]。发病急、病情重、进展快是该病的主要特征，且临床上常常会发生感染性休克。急性梗阻性化脓性胆管炎患者主要表现为高热寒战、右上腹部疼痛、黄疸、精神萎靡、低血压等症状，如果没有得到及时有效的治疗患者很快出现病情恶化而死亡[3]。西医治疗一般采

* 基金项目：佛山市卫生和计生局医学科研课题（20170078）

用手术方式解除胆管梗阻，充分引流胆汁，进行抗感染、抗休克、全身支持治疗等方法，但疗效不佳，而中药治疗具有一定的优势，蒿芩清胆汤能清肝利胆，消炎止痛，促进患者机体恢复[4]。本研究在西医治疗基础上加用蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证），取得良好临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 纳入标准：所有患者均符合急性梗阻性化脓性胆管炎诊断标准[5]；所有患者均符合《中药新药临床研究指导原则》中急性梗阻性化脓性胆管炎临床特征，辨证属肝胆湿热证[6]；无手术禁忌证。排除标准：辨证非肝胆湿热证者；非结石原因引起的胆管梗阻者；合并有心肺肾等重要脏器并发症者；合并有胰腺炎等难以完成手术者；对所用中药成分过敏者；精神行为异常不能配合治疗者。

1.2 临床资料 选择2017年1月至2019年1月期间在本院就诊的急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）患者80例为研究对象，采用随机数字表法将其分为观察组与对照组各40例。对照组男性16例，女性24例；年龄50~72岁，平均（62.34±9.74）岁；合并疾病为糖尿病8例，高血压病20例，高脂血症6例，慢性支气管炎5例，感染性休克4例；急性梗阻性化脓性胆管炎Ⅰ级11例，Ⅱ级23例，Ⅲ级6例。观察组男性17例，女性23例；年龄49~70岁，平均（61.47±8.95）岁；合并疾病为糖尿病7例，高血压病19例，高脂血症8例，慢性支气管炎4例，感染性休克5例；急性梗阻性化脓性胆管炎Ⅰ级10例，Ⅱ级24例，Ⅲ级6例。两组年龄、性别、合并疾病、病情严重程度差异均无统计学意义（$P>0.05$）。本研究已通过本院伦理委员会的审核，且所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者均行PTCD常规治疗，具体操作方法如下：患者左侧卧位或者平卧位，在超声引导下使用经皮肝穿刺胆道引流针进行穿刺，进入到胆管，通过导丝将引流管放入到胆管腔内22~25 mm，缝线固定引流管于皮肤上，连接引流袋进行低位引流。手术后予以常规治疗：1）禁食；2）止血、补液；3）解痉止痛；4）支持治疗；5）抗感染：头孢哌酮舒巴坦钠（舒普深）3.0 g，静滴，每12小时1次；6）护肝：甘草酸二胺（甘利欣）150 mg静滴，每日1次。观察组患者加予蒿芩清胆汤治疗。处方：青蒿10 g，竹茹10 g，半夏10 g，茯苓10 g，黄芩10 g，枳壳10 g，陈皮10 g，青黛10 g，滑石15 g，生甘草5 g。每日1剂，水煎取汁，分2次口服或胃管注入。2周为1个疗程，如果2周后患者还存在肝功能不全则继续使用直到肝功能恢复正常。

1.4 观察指标 治疗2周后观察两组患者的黄疸减轻时间、腹痛减轻时间、体温恢复正常时间。治疗前后清晨空腹收集患者3 mL外周静脉血，离心之后收集上清液放于-80 ℃环境中保存待测。采用全自动生化分析仪检测谷丙转氨酶（ALT）、谷草转氨酶（GOT）、总胆红素（TBIL）、直接胆红素（DBIL）水平。ELISA检测血清白介素-6（IL-6）、白介素-8（IL-8）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、降钙素原（PCT）、超敏C反应蛋白（hs-CRP）水平，所用试剂盒来自江苏晶美生物科技有限公司。如果患者指标未恢复正常，则每3日复查1次。

1.5 统计学处理 应用SPSS21.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，采用t检验；计数资料以“%”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 两组临床指标比较 见表1。观察组黄疸减轻时间、腹痛减轻时间、体温恢复正常时间及总住院时间均明显短于对照组（$P<0.05$）。

表1 两组临床指标比较（d，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	黄疸减轻时间	腹痛减轻时间	体温恢复正常时间	总住院时间
观察组	40	3.04±0.88	3.23±1.05	4.67±1.48	15.98±2.97
对照组	40	4.62±1.37$^{\triangle}$	6.06±1.43$^{\triangle}$	6.13±1.52$^{\triangle}$	24.86±5.48$^{\triangle}$

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2 两组治疗前后肝功能指标比较 见表2。两组治疗前的GOT、ALT、TBIL、DBIL水平均无显著差异（$P>0.05$）；治疗后两组ALT、GOT、TBIL、DBIL水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$）；且观察组各项肝功能指标均明显低于对照组（$P<0.05$）。

表2 两组治疗前后肝功能指标比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	ALT（U/L）	GOT（U/L）	TBIL（μmol/L）	DBIL（μmol/L）
观察组	治疗前	198.86±44.32	202.43±45.86	168.39±41.96	138.57±30.26
（n=40）	治疗后	43.48±12.56$^{*\triangle}$	46.37±13.47$^{*\triangle}$	26.32±10.37$^{*\triangle}$	16.46±7.37$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	201.32±46.27	199.54±45.75	164.97±40.58	140.13±32.14
（n=40）	治疗后	70.32±20.38*	68.53±18.52*	69.97±17.14*	32.65±9.04*

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 两组治疗前后炎症因子水平比较 见表3。两组治疗前IL-6、IL-8、TNF-α水平均无显著差异（$P>0.05$）；治疗后两组IL-6、IL-8、TNF-α水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$）；且观察组各项炎症因子水平均明

表3 两组治疗前后炎症因子水平比较（ng/L，$\bar{x}\pm s$）

组 别	时 间	IL-6	IL-8	TNF-α
观察组	治疗前	121.82±24.57	46.43±12.59	125.26±23.46
（n=40）	治疗后	76.52±16.45$^{*\triangle}$	20.54±9.24$^{*\triangle}$	77.18±17.58$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	120.65±23.76	47.38±11.98	123.57±22.64
（n=40）	治疗后	99.46±20.27*	38.67±10.12*	102.25±20.34*

显低于对照组（$P<0.05$）。

2.4　两组治疗前后PCT、hs-CRP水平比较　见表4。两组治疗前PCT、hs-CRP水平均无显著差异（$P>0.05$）；治疗后两组PCT、hs-CRP水平均较治疗前明显降低（$P<0.05$）；且观察组PCT、hs-CRP水平均明显低于对照组（$P<0.05$）。

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

组　别	时　间	PCT（μg/L）	hs-CRP（mg/L）
观察组	治疗前	2.14±0.78	3.77±1.14
（n=40）	治疗后	0.69±0.35*△	1.98±0.83*△
对照组	治疗前	2.09±0.68	3.81±1.19
（n=40）	治疗后	1.38±0.63*	2.64±1.05*

3　讨　论

急性梗阻性化脓性胆管炎是一种临床上较为常见的肝外胆道疾病，也是危急重症，以老年人群多见。老年患者因生理机能降低，应急反应较为迟钝，就诊时往往病情已经到了严重状态，该病的病因以结石为主[7]。经皮肝穿刺胆道引流是一种临床上常用的微创治疗方法，能够有效缓解胆道压力，对脓性胆汁进行引流，减轻临床症状，使感染得到有效控制，然后再择期手术治疗，从而可有效减少并发症的发生。外科治疗虽然是解除胆道梗阻的首选方法，但是不能避免胆道梗阻所引起的继发性肝脏功能损害，甚至是严重的肝功能不全，故解除胆道梗阻后如何快速恢复肝脏功能，一直是临床上的难题[8]。

中医学认为黄疸是一类以身体皮肤发黄、巩膜黄染、小便黄为主要表现的疾病，急性梗阻性化脓性胆管炎属于中医学“急黄”范畴。该病的发生是由于脾胃被湿热之邪所困，导致运化功能失常，从而对肝胆疏泄造成影响，使得胆汁外溢于肌肤而不循常道，从而出现“三黄”表现[9]。蒿芩清胆汤出自《重订通俗伤寒论》，其药物组成有青蒿、竹茹、半夏、茯苓、黄芩、枳壳、陈皮、碧玉散（青黛、滑石、甘草），具有疏肝利胆、清热除湿、条畅气机的作用[10]。

本研究对急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）患者在西医治疗基础上予以蒿芩清胆汤治疗，结果显示，腹痛、黄疸、高热等临床症状明显减轻，GOT、ALT、TBIL、DBIL等肝功能指标得到明显改善，IL-6、IL-8、TNF-α、PCT、hs-CRP等炎症指标也明显降低，明显缩短了住院时间，且以上各方面均明显优于单纯西药治疗的患者（$P<0.05$），可见蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）具有良好的临床疗效。蒿芩清胆汤方中青蒿苦寒，清透少阳邪热，同时还可芳香化湿辟秽；黄芩苦寒，燥湿清泄胆热，不仅可以透邪外出，同时还可以清泄湿热，与青蒿共为君药。竹茹化痰止呕，清胆胃之热；半夏燥湿化痰，和胃降逆，与竹茹共为臣药可增强止呕化痰之力；佐以枳壳宽中下气、消痰除痞；陈皮宽胸行气化痰；茯苓、碧玉散（滑石、青黛、甘草）清利湿热。诸药合用可清热祛湿，畅通气机，使肝胆气机得和，寒热得解，诸症悉除[11]。且现代药理研究认为青蒿的主要有效成分为青蒿琥酯，黄芩的主要有效成分为黄芩素，两者均可保护肝脏，同时还可促使胆汁分泌；黄芩能够减轻炎症反应，使血管扩张，增加血管通透性，且具有抗白细胞趋化作用[12-13]。相关研究结果显示[14]，蒿芩清胆汤具有明显的保肝、利胆、抗炎、抗内毒素等功效。包海燕[15]认为蒿芩清胆汤能够保护肝脏，同时还可促进胆汁、胆红素排泄，可保肝、降酶、退黄。

综上所述，通过在西医治疗基础上予以蒿芩清胆汤治疗急性梗阻性化脓性胆管炎（肝胆湿热证）可获得令人满意的临床疗效，能明显减轻临床症状及炎症反应，改善肝功能，促进病情恢复，缩短住院时间，值得进一步研究。

参　考　文　献

[1] 宋勇，黄亚川，秦高平，等. 个体化治疗老年急性梗阻性化脓性胆管炎患者的临床研究[J]. 首都医科大学学报，2015，36(3)：449-453.

[2] 陈汉广，庞德湘，王良盟. 加用茵陈蒿汤治疗老年急性梗阻性化脓性胆管炎的临床观察[J]. 广西中医药大学学报，2015，18(4)：17-19.

[3] 张刚柱. 中西医结合治疗急性梗阻性化脓性胆管炎疗效分析[J]. 中医临床研究，2014，6(4)：83-84.

[4] 丁海涛，毛英莲，韩智君，等. 蒿芩清胆汤联合手术治疗老年胆囊炎的疗效研究[J]. 实用老年医学，2017，31(5)：447-450.

[5] 卢洪新. 急性梗阻性化脓性胆管炎诊治分析[J]. 中外医学研究，2016，14(2)：17-19.

[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，2002：126-129.

[7] 梁兆克，王立英，沈万川，等. 中西医结合治疗老年急性梗阻性化脓性胆管炎疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2007，16(4)：463-464.

[8] 王楠，赵佳. 自拟消炎利胆汤对急性梗阻性化脓性胆管炎肝功能和炎症因子的影响[J]. 中国中医急症，2018，27(4)：657-659.

[9] 陶汉华，隋拥政. 关于黄疸病篇几个问题的探讨[J]. 中国医药学报，1997，12(4)：19-20.

[10] 陈涛. 蒿芩清胆汤对慢性胆囊炎患者临床疗效及炎症因子的影响[J]. 保健医学研究与实践，2015，12(6)：65-66.

[11] 杨涛，邓虎，陈彩丽，等. 蒿芩清胆汤之证治特点浅析[J]. 世界中西医结合杂志，2015，10(3)：308-310.

[12] 陈汉广，庞德湘，王良盟，等. 加用茵陈蒿汤治疗老年急性梗阻性化脓性胆管炎的临床观察[J]. 广西中医药大学学报，2015，18(4)：17-19.

[13] 薛宁,林一帆,王利平,等. 内镜介入术后配合扶正逐瘀联合清热解毒中药治疗急性梗阻性化脓性胆管炎继发全身炎症反应的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2016,25(13):1378-1381
[14] 任存霞. 蒿芩清胆汤对阳黄证大鼠β-G、UDPGT的影响[J]. 中国中医急症,2011,20(8):1252-1253.
[15] 包海燕. 蒿芩清胆汤对湿热型黄疸退黄机理探讨[J]. 河南中医学院学报,2009,5(1):38-39.

(收稿日期2019-12-24)

加味当归四逆汤治疗冠心病不稳定型心绞痛(阴寒凝滞证)的临床观察

杜 红[1] 雷 锐[1] 张鸿雁[1] 牟红媛[2] 游媛媛[3]
(1.恩施土家族苗族自治州中心医院,湖北 恩施 445000;2.湖北省利川市人民医院,湖北 利川 445400;3.三峡大学临床第一临床医学院,湖北省宜昌市中心人民医院,湖北 宜昌 443000)

中图分类号:R541.4 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0875-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.033

【摘要】 目的 探讨加味当归四逆汤治疗冠心病不稳定型心绞痛(UA)(阴寒凝滞证)的临床效果。**方法** 选取78例冠心病UA患者为研究对象,采用随机数字表法将其分成观察组与对照组各39例。对照组患者予以西医常规治疗,观察组在对照组治疗基础上采用加味当归四逆汤治疗,均以7 d为1个疗程。比较两组治疗前后的中医证候疗效、心电图疗效、心绞痛积分和SAQ积分。**结果** 观察组中医证候总有效率为94.87%,明显高于对照组的79.49%($P<0.05$)。观察组心电图总有效率为74.36%,对照组心电图总有效率为69.23%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组治疗后发作次数、持续时间、疼痛程度、硝酸甘油用量评分明显低于对照组($P<0.05$)。观察组治疗后躯体活动受限、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意度、疾病认知度评分明显高于对照组($P<0.05$)。**结论** 加味当归四逆汤治疗冠心病UA有助于提高治疗效果,降低心绞痛症状积分和SAQ积分,改善血液流变学指标。

【关键词】 冠心病不稳定型心绞痛 加味当归四逆汤 阴寒凝滞证 中医疗法

冠心病作为一种严重影响患者生命健康的慢性非传染性疾病,根据发病急慢和治疗原则的不同分为急性冠状动脉综合征(ACS)和慢性心肌缺血综合征,不稳定型心绞痛(UA)是一种危险性介于稳定型心绞痛和急性心梗之间的临床综合征,与急性非ST段抬高性心梗、急性ST段提高心梗并称为ACS[1-2]。流行病学研究显示[3-4],UA近年来发病率不断增长,随着年龄的增加,UA的发病风险也明显增加,严重影响患者生活质量。既往研究发现[5],对冠心病UA患者予以及时有效的规范化治疗,能够有效提高其生存率、改善预后。中医学将冠心病UA纳入“真心痛”“胸痹”等范畴,其病因主要在于气血阴阳亏虚为本,气血瘀滞、寒凝血脉、痰浊痹阻为标[6-7]。本研究选择78例冠心病UA患者为研究对象,旨在探讨加味当归四逆汤的治疗效果,以期为临床诊治提供参考依据。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准:西医诊断参照《不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断和治疗指南》和《非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016年版)》中制定的UA诊断标准[8-9];冠心病心绞痛分级标准参照加拿大心血管学会(CCS)制定的心绞痛严重程度分级[10];中医诊断参照《冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准》中阴寒凝滞证的辨证标准[11]。2)纳入标准:符合中西医诊断标准者;心绞痛分级为Ⅰ~Ⅲ级;GRACE风险评分属低危或中危;试验期间未进行其他临床试验者;同意参与本研究,并且签署知情同意书者。3)排除标准:心绞痛分级达Ⅳ级者;合并严重肝肾功能不全中者;合并急性心肌梗死或冠心病稳定型心绞痛者;合并重度心律失常者;精神障碍者;甲亢、颈椎病等其他因素所致胸痛者;存在中药过敏史者。

1.2 临床资料 选取2019年6月至2021年1月本院门急诊及住院部收治的78例冠心病UA患者为研究对象,采用随机数字表法将其分成观察组与对照组各39例。对照组男性24例,女性15例;年龄50~71岁,平均(64.87±6.51)岁;病程2~8年,平均(6.13±1.14)年;合并疾病类型为高血压病11例,糖尿病9例,脂质代谢紊乱15例,其他4例。观察组男性27例,女性12例;年龄56~72岁,平均(65.81±6.24)岁;病程2~7年,平均(6.29±1.02)年;合并疾病类型为高血压病13例,糖尿病7例,脂质代谢紊乱16例,其他3例。将两组临床资料进行比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.3　治疗方法　对照组患者参照《不稳定性心绞痛和非ST段抬高心肌梗死诊断与治疗指南》[12]予以抗血小板聚集、扩张冠脉、稳定斑块等西医常规治疗，包括：1）阿司匹林肠溶片（拜耳医药保健有限公司，国药准字J20171021）晨起空腹口服100 mg，每日1次；2）硫酸氢氯吡格雷片[赛诺菲（杭州）制药有限公司，国药准字H20080268]口服75 mg，每日1次；3）酒石酸美托洛尔片（珠海同源药业有限公司，国药准字H20057288）口服12.5~25 mg，每日3次；4）单硝酸异山梨酯片（齐鲁制药有限公司，国药准字H20065685）口服20 mg，每日2次；5）阿托伐他汀钙片（北京嘉林药业股份公司，国药准字H20093819）口服20 mg，每晚1次；6）心绞痛急性发作时，舌下含服硝酸甘油片0.5 mg；7）合并糖尿病、高血压等其他疾病者进行对症治疗。观察组患者在对照组基础上采用加味当归四逆汤，方药组成：丹参、黄芪各30 g，当归20 g，薤白、枳实各15 g，白芍、大枣各12 g，炙甘草、生姜、桂枝各10 g，通草6 g，细辛3 g。水煎取汁300 mL，分早晚2次，饭后温服，由本院煎药房统一煎煮，每日1剂。两组患者均以7 d为1个疗程，治疗2个疗程后观察疗效。

1.4　观察指标　1）心绞痛积分：对两组治疗前后的心绞痛发作次数、持续时间、疼痛程度、硝酸甘油用量进行评分，按照严重程度从无、轻、中、重分别计为0、2、4、6分，得分越高提示症状越严重。2）SAQ积分：分别对两组治疗前后采用西雅图心绞痛量表（SAQ）进行评价，包括躯体活动受限、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意度等内容，得分越高则提示患者生活质量越好。

1.5　疗效标准　1）中医证候疗效[13]。显效：经过治疗后，中医证候积分改善率≥70%，临床症状体征明显改善。有效：中医证候积分改善率≥30%，临床症状体征有所改善。无效：中医证候积分改善率<30%，临床症状较治疗前无改善甚至加重。总有效率=显效率+有效率。2）心电图疗效。显效：心电图达到正常心电表现。有效：治疗后ST段降低，回升0.05 mV以上，但未达正常水平。无效：心电图与治疗前相同。加重：治疗后ST段降低或T波改变较治疗前加重。总有效率=显效率+有效率。

1.6　统计学处理　应用SPSS23.0统计软件。符合正态分布的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较用t检验；计数资料采用“例”或“%”表示，两组比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异存在统计学意义。

2　结　果

2.1　两组中医证候疗效比较　见表1。观察组中医证候总有效率为94.87%，明显高于对照组的79.49%（$P<0.05$）。

表1　两组中医证候疗效比较（n）

组　别	n	显效	有效	无效	总有效（%）
观察组	39	21	16	2	37（94.87）$^{\triangle}$
对照组	39	11	20	8	31（79.49）

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

2.2　两组心电图疗效比较　见表2。观察组心电图总有效率为74.36%，对照组心电图总有效率为69.23%，两组总有效率比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

表2　两组心电图疗效比较（n）

组　别	n	显效	有效	无效	加重	总有效（%）
观察组	39	15	14	10	0	29（74.36）
对照组	39	11	16	12	0	27（69.23）

2.3　两组治疗前后心绞痛各项积分比较　见表3。经过治疗后，两组心绞痛各项积分较治疗前明显下降（$P<0.05$），观察组治疗后发作次数、持续时间、疼痛程度、硝酸甘油用量评分明显低于对照组（$P<0.05$）。

表3　两组治疗前后心绞痛各项积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	发作次数	持续时间	疼痛程度	硝酸甘油用量
观察组	治疗前	4.11±1.51	3.84±1.04	3.74±1.01	4.09±1.56
（n=39）	治疗后	1.94±0.54$^{*\triangle}$	1.56±0.53$^{*\triangle}$	1.71±0.55$^{*\triangle}$	1.64±0.57$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.39±1.43	3.95±1.07	3.69±0.96	3.98±1.50
（n=39）	治疗后	2.36±0.91*	2.12±0.84*	2.33±0.89*	2.41±0.92*

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。

2.4　两组治疗前后SAQ积分比较　见表4。经过治疗后，两组SAQ各积分较治疗前明显升高（$P<0.05$），观察组治疗后躯体活动受限、心绞痛稳定状态、心绞痛发作情况、治疗满意度、疾病认知度评分明显高于对照组（$P<0.05$）。

表4　两组治疗前后SAQ积分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组　别	时　间	躯体活动受限	心绞痛稳定状态	心绞痛发作情况	治疗满意度	疾病认知度
观察组	治疗前	32.66±5.76	20.23±2.51	46.10±6.81	35.21±2.25	29.01±2.57
（n=39）	治疗后	57.71±7.55$^{*\triangle}$	79.33±5.43$^{*\triangle}$	71.11±8.94$^{*\triangle}$	68.32±4.55$^{*\triangle}$	53.42±5.63$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	32.79±5.53	20.89±2.42	46.54±6.73	35.47±2.30	29.71±2.62
（n=39）	治疗后	47.81±6.10*	70.15±3.10*	67.23±7.15*	61.20±4.01*	49.33±4.32*

3　讨　论

根据冠心病UA的发病特点和临床症状，可将其纳入中医学“胸痹心痛”“真心痛”等范畴，《金匮要略心典》有云“阳痹之处，必有痰浊阻其间”，而《灵枢·邪客》中记载“营气者，泌其津液，注之于脉，化以为血，以荣四末，内注五脏六腑”，可见气滞、血瘀、痰阻等是胸痹心痛的重要病理因素，病机多与饮食不当、情志失调、

年迈体衰、外邪侵袭等因素造成血行瘀滞不畅、聚痰阻络有关，进一步发展为心脉痹阻之病。现代医学研究发现[14-15]，冠心病UA的发病机制多为血管内皮细胞损伤、炎症反应、斑块失于稳定、血浆凝血系统被激活等。有研究指出，从东汉张仲景的“阳微阴弦”及明代张介斌“阳常不足”等理论出发，胸痹病中辨证为阴寒凝滞证者当从阳虚寒凝论之，当归四逆汤为《伤寒论》中著名方剂之一，具有温经散寒、养血通脉之功效[16]，结合胸痹的临床症状与体征，在当归四逆汤中加入活血、散寒等药物，形成加味当归四逆汤。

加味当归四逆汤中当归、桂枝共为君药，当归补血活血、温通血脉，桂枝温经散寒；白芍、细辛、薤白、丹参、黄芪共为臣药，其中细辛、薤白温经散寒，白芍助当归以益阴血，丹参黄芪合用可加强散瘀之效；枳实、生姜、甘草、大枣、通草共为佐使药，通草可制约细辛、桂枝之温燥；炙甘草、大枣可助心胸之阳，全方共奏温通血脉、扶阳养血之功效。现代药理研究表明，桂枝中所含有效成分对降低炎症反应、抑制血小板聚集、保护血管内皮细胞等具有显著效果[17]。当归具有良好的抗血小板凝集、抗动脉粥样硬化作用[18]。白芍提取物具有改善血液流变学、降低血液黏度、抗血小板聚集等作用[19]。有研究发现[20]，当归四逆汤具有良好的抗炎、镇痛作用，对抗凝、抗血栓形成、降低血液黏度等具有显著效果。本研究结果中，观察组中医证候总有效率明显高于对照组，治疗后发作次数、持续时间、疼痛程度、硝酸甘油用量评分和SAQ各积分明显优于对照组，提示加味当归四逆汤治疗冠心病UA有助于提高治疗效果，改善心绞痛症状积分和SAQ积分。

综上所述，加味当归四逆汤治疗冠心病UA有助于提高治疗效果，改善心绞痛症状积分和SAQ积分，具有一定的临床应用价值，但对提高心电图疗效并不明显，有待进一步扩大样本量、增加动物实验等以提高研究的可靠性。

参 考 文 献

[1] Guo J, Dai S, Ding Y, et al. A randomized controlled trial for gualou danshen granules in the treatment of unstable angina pectoris patients with phlegm- blood stasis syndrome [J]. Medicine(Baltimore), 2020, 99(33): 21593.

[2] 袁利梅，范立华，张志国，等. 通脉化斑汤对不稳定型心绞痛患者vWF、MMP-9、EMPs水平的干预研究[J]. 时珍国医国药，2020，31(12)：2948-2950.

[3] Wu JR, Liu S, Zhang XM, et al. Danshen injection as adjuvant treatment for unstable angina pectoris: A systematic review and meta-analysis[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(4): 306-311.

[4] 王康，李雅文，常丽萍，等. 脉络学说理论分析不稳定型心绞痛医案证治规律及网络药理学机制分析[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(16)：167-176.

[5] 陈红梅，何德英，赵磊，等. 宁心通痹汤治疗冠心病稳定型心绞痛的临床研究[J]. 中国中医急症，2020，29(10)：1791-1793，1807.

[6] 张晓琦，宋耀鸿，姜艳，等. 从“瘀热论”治疗冠心病[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2020，18(13)：2172-2174.

[7] 赵菁，王欣彤，张思奇，等. 方祝元教授从瘀热搏结论治冠心病[J]. 西部中医药，2017，30(9)：61-63.

[8] 雷玲. 美国“不稳定型心绞痛和非ST段抬高心肌梗死治疗指南”更新[J]. 世界临床药物，2012，33(8)：511.

[9] 中华医学会心血管病学分会. 非ST段抬高型急性冠状动脉综合征诊断和治疗指南(2016)[J]. 中华心血管病杂志，2017，45(5)：359-376.

[10] Owlia M, Dodson JA, King JB, et al. Angina severity, mortality, and healthcare utilization among veterans with stable angina [J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(15): 012811.

[11] 王阶，李军，毛静远，等. 冠心病心绞痛主要证型的辨证诊断标准[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(2)：154-155.

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

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

[14] Zaremba YH, Smaliukh OV, Zaremba-Fedchyshyn OV, et al. Indicators of inflammation in the pathogenesis of unstable angina[J]. Wiad Lek, 2020, 73(3): 569-573.

[15] Cheng J, Su X, Qiao L, et al. Circulating level of fibroblast growth factor 21 is independently associated with the risks of unstable angina pectoris [J]. Biosci Rep, 2018, 38 (5): BSR20181099

[16] 许金国，夏金鑫，梅茜，等. 经典名方当归四逆汤指纹图谱及功效关联物质预测分析[J]. 中草药，2021，52(15)：4507-4518.

[17] 俞春林，杜正彩，郝二伟，等. 四类不同功效桂枝药对化学成分与药理作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2020，26(1)：226-234.

[18] 王文越，刘珊，吕琴，等. 黄芪-当归药对益气活血药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(6)：207-216.

[19] 杨山景，封安杰，孙越，等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学，2021，38(13)：1627-1633.

[20] 丁艳杰，王来芳，赵清. 加味当归四逆汤配合温针灸治疗膝关节骨性关节炎68例疗效分析[J]. 医药论坛杂志，2021，42(14)：13-15，19.

（收稿日期2021-10-18）

电针疏密波辅助治疗周围性面瘫急性期临床观察*

陈　凡　陈　琼　张　浩△
（湖北省武汉市东西湖区人民医院，湖北 武汉 430040）

中图分类号：R745.1+2　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0878-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.034

【摘要】 **目的** 探讨电针疏密波干预对周围性面瘫急性期患者的疗效。**方法** 选取70例患者作为研究对象，根据随机数字表法分为对照组与观察组各35例。对照组采用药物治疗，观察组在对照组基础上联合电针疏密波治疗。比较两组House-Brackmann（H-B）面神经功能评分、视觉模拟疼痛量表（VAS）评分及临床疗效。**结果** 治疗后两组H-B评分和VAS评分均降低，H-B分级有明显差异（$P<0.05$）；治疗后观察组H-B评分更低，总有效率更高（$P<0.05$）。**结论** 周围性面瘫急性期患者采用电针疏密波辅助干预，可更好地恢复面神经功能，减少疼痛，提高临床疗效。

【关键词】 周围性面瘫急性期　电针疏密波　睡眠质量　疼痛评分　临床疗效

Clinical Observation of Electroacupuncture Dilatational Wave in the Treatment of Acute Peripheral Facial Paralysis　*Chen Fan, Chen Qiong, Zhang Hao.　Wuhan Dongxihu District People's Hospital, Hubei, Wuhan* 430040, *China.*

【**Abstract**】 **Objective**: To explore the curative effect of electroacupuncture sparse and dense wave auxiliary intervention on patients with peripheral facial paralysis in acute stage. **Methods**: A total of 70 patients with acute stage of peripheral facial paralysis were divided randomly into the control group treated with drugs, and the observation group treated with electroacupuncture dilatational wave based on the control group. The House-Brackmann (H-B) facial nerve function score, visual analog pain scores (VAS) score and clinical efficacy were compared between the two groups. **Results**: After treatment, the H-B score and VAS score of the two groups were decreased significantly ($P<0.05$). After treatment, the H-B score of the observation group was lower and the treatment effective rate was higher obviously ($P<0.05$). **Conclusion**: In patients with acute peripheral facial paralysis, electroacupuncture with sparse and dense waves can better restore facial nerve function, reduce pain, and has high clinical efficacy.

【**Key words**】 Peripheral facial paralysis in acute stage; Electroacupuncture sparse and dense wave; Sleep quality; Pain score; Clinical efficacy

周围性面瘫是一种急性发作的面颊肌肉弛缓性疾病[1]，是由茎乳孔内面神经肺特异性炎症引发的神经功能障碍所致的面肌瘫痪，主要以周围性面肌瘫痪、口眼向一侧歪斜为特征，近年来发病率在我国呈持续增长趋势。任何年龄段都可能发生周围性面瘫，且无明显季节性，该病虽未危及患者生命，但严重影响面部美观度，给患者造成巨大精神压力，从而出现不同程度的心理障碍，使患者生活质量严重下降。既往临床使用皮质类固醇类激素、抗病毒药物治疗周围性面瘫急性期取得一定成果，但仍存在不足之处。研究发现[2]，针灸具有简便、价格合理等优点，在治疗周围性面瘫中体现了明显优势，目前已成为治疗周围性面瘫的重要手段。基于此，本研究选取周围性面瘫急性期患者70例为研究对象，旨在探讨电针疏密波的疗效，分析其睡眠质量及预后关系，现报告如下。

1　资料与方法

1.1　*病例选择*　1）纳入标准：符合周围性面瘫急性期诊断标准[3]；患者适应针刺和药物内服治疗；均为首次发病，且病程<1个月；年龄>18岁，病历资料完整，可判断临床疗效；知晓本研究自愿参与并签署知情同意书。2）排除标准：继发于其他疾病的面瘫；合并有糖尿病或严重心血管疾病者；妊娠期及哺乳期妇女；同时参与其他研究者；中枢神经系统受损严重者；患者依从性差，不能保证研究治疗和随访。

1.2　*病例资料*　选取2018年5月至2021年5月本院收治的周围性面瘫急性期患者70例为研究对象，采用随机数字表法分为观察组与对照组各35例。观察组

* 基金项目：武汉市卫生和计划生育委员会科研计划项目（WZ18Q15）
△通信作者（电子邮箱：koe2x2@163.com）

男性17例，女性18例；年龄34~67岁，平均（46.23±5.31）岁；病程2~8 d，平均（4.32±1.23）d。对照组男性16例，女性19例；年龄33~68岁，平均（45.02±5.42）岁；病程1~9 d，平均（4.51±1.32）d。两组患者临床资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3 治疗方法 1）对照组：采用药物治疗[4]。所有患者入院后静脉滴注250 mL醋酸地塞米松注射液（成都天台山制药有限公司，国药准字H51020514，规格：5 mL∶25 mg），每日2次。治疗7 d后每日口服泼尼松片（天津天药药业股份有限公司，国药准字H20203398，规格：10 mg）20 mg，3 d后可减少用量，剂量视面部神经麻痹程度调整，连续治疗1个月。2）观察组：在对照组治疗基础上予以电针疏密波治疗[5]。参照《针灸治疗学》[6]选患侧地仓、阳白、四白、颊车、太阳、下关及健侧合谷。另外可酌情配穴：抬眉困难加攒竹，风寒证加风池，人中沟歪斜加禾髎，鼻唇沟变浅加迎香。按照文献[7]定位，患者取仰卧位，穴位常规消毒，使用0.30 mm×40 mm针灸针（固始县华源针灸针厂，豫械注准20172270639）行针刺，地仓平刺0.3~0.5寸，阳白平刺0.2~0.5寸，四白直刺0.5~0.8寸，颊车平刺0.3~0.5寸，太阳直刺0.2～0.5寸，下关平刺0.5~1.0寸，合谷直刺0.5~0.8寸，将地仓（+）与下关（−）、太阳（+）与阳白（−）连接电针仪（扬州康岭医用电子仪器有限公司，型号：G91-A），设置电针波形为疏密波，调整频率5~10 Hz，每次治疗1 h，治疗结束后及时起针，于局部按压5 min防止皮下出血，每日治疗1次，连续治疗1个月。

1.4 观察指标 1）面神经功能：分别于治疗前后采用House-Brackmann（H-B）面神经功能评分量表[8]和H-B分级量表[9]评价两组患者面神经功能恢复情况，记录H-B评分和神经功能分级情况，H-B评分越高，神经功能损伤越严重；H-B分级Ⅰ级为正常，Ⅱ级为轻度，Ⅲ级为中度，Ⅳ级为中重度，Ⅴ级为重度，Ⅵ级为完全面瘫。2）疼痛程度：分别于治疗前后采用视觉模拟量表（VAS）评分法[10]评定两组疼痛程度。共10分，0分表示无痛，3分以下表示有轻微疼痛，4~6分表示患者疼痛并影响睡眠但尚可接受，7~10分表示剧烈疼痛难以忍受。3）临床疗效：痊愈为H-B分级达到Ⅰ级，评分≥8分；显效为H-B分级Ⅱ级，评分≥7分；有效为H-B分级Ⅲ级，评分为5~6分；无效为H-B分级Ⅳ级及以上，评分为0~4分。总有效率=（痊愈+显效+有效）/总人数×100%。

1.5 统计学处理 应用SPSS24.0统计软件。计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，两组间样本比较采用独立样本t检验，组内比较采用配对t检验。计数资料以率（%）表示，组内比较采用χ^2检验，等级资料采用秩和检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组H-B评分比较 见表1。治疗前两组H-B评分无显著差异（$P>0.05$）；治疗后两组H-B评分均降低，且观察组更低（$P<0.05$）。

表1 两组H-B评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	治疗前	治疗后
观察组	35	15.03±2.46	6.65±3.37*△
对照组	35	14.76±2.59	9.43±4.01*

注：与本组治疗前比较，*$P<0.05$；与对照组同时间比较，△$P<0.05$。下同。

2.2 两组H-B分级比较 见表2。治疗前两组H-B分级无显著差异（$P>0.05$）；治疗后两组H-B分级差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表2 两组H-B分级比较（n）

组 别	分级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级	Ⅴ级	Ⅵ级
观察组	治疗前	0	1	11	18	5	0
（n=35）	治疗后	13	8	10	4	0	0*
对照组	治疗前	0	2	13	15	4	1
（n=35）	治疗后	7	5	12	7	3	1*△

2.3 两组VAS评分比较 见表3。治疗前两组VAS评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后两组VAS评分均低于治疗前，且观察组低于对照组（$P<0.05$）。

表3 两组VAS评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组 别	n	治疗前	治疗后
观察组	35	7.61±1.71	1.08±0.24*△
对照组	35	7.59±1.68	3.25±1.57*

2.4 两组临床疗效比较 见表4。观察组总有效率高于对照组（$P<0.05$）。

表4 两组临床疗效比较（n）

组 别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效（%）
观察组	35	11	12	7	5	30（85.71）△
对照组	35	8	10	3	14	21（60.00）

注：与对照组比较，△$P<0.05$。

3 讨 论

周围性面瘫是临床常见病、多发病，其发病机制主要是因病毒感染、自主神经功能障碍等相关因素引起的局部面神经血管痉挛[11-12]。本病起病快，通常在3 d内症状达到高峰，表现为语言功能障碍、患部表情肌肉运动障碍、口角歪斜等神经中枢症状，其发病率较高，且由于该病外显于面部，若治疗不当，可能会留下后遗

症，严重影响患者日常生活。既往临床使用药物治疗周围性面瘫，但其见效慢、恢复时间长的缺点不容忽视，因此寻找一种较为理想的治疗方案是目前临床亟待解决的重要问题。

周围性面瘫在中医又叫“吊线风”“口眼歪斜”“卒口僻”，认为其是由外因与内因综合致病引起，患者正气不足，经络失荣，外加风寒之邪入侵，气血阻痹，导致面部神经阻滞，肌肉缓纵不收，引起面瘫。面部经络走行复杂，面神经病变后可导致炎性水肿引起疼痛，通过刺激与面神经关系密切的地仓、阳白、四白等穴，达到疏通经络、调和气血的功效。电针疗法结合了古代针刺治疗和现代科学，将毫针连接电针仪刺入对应穴位，通过针刺与电流对穴位的双重刺激，达到疏通经络的目的。本研究分析电针疏密波对周围性面瘫急性期患者面神经功能的影响，结果显示，两组治疗后H-B评分及分级均得到了明显改善，说明常规疗法联合或未联合电针疏密波均对患者面神经功能具有良好改善作用，联合电针疏密波后对面神经功能的改善作用更加明显。究其原因，可能由于电针通过促进神经横断后轴浆流的恢复刺激面部损伤神经再生，同时可增加面部血流量，减少肌糖原分解，在发病早期减缓肌肉萎缩，从而解除面部神经麻痹状况[13]。另外，周围神经在电针治疗后通常面肌跳动较慢，神经末梢略膨大，且机体内线粒体数量增加，进而加快周围神经的修复[14]。Kannan等[15]提出，电针刺激对神经组织与肌肉细胞有明显修复作用，可大幅提高治疗效果，促使患者面部肌肉恢复正常。电针疏密波不仅使得传统针刺的作用得以保留，又结合了电流的电生理作用，并能控制刺激量，起到修复周围神经的作用。

电针疏密波是指疏波与密波交替输出的波，中医认为，电针疏密波可加强血液、淋巴循环，引导肌肉舒缩，从而减轻患者面部疼痛感，在周围性面瘫急性期疗效显著[16]。本研究结果显示，观察组VAS评分低于对照组，治疗有效率高于对照组，进一步证明联合应用电针疏密波治疗周围性面瘫急性期可减轻疼痛，并且治疗效果更佳。电针疏密波动力作用较大，可加速新陈代谢，消除炎性水肿，缓解其产生的疼痛感。既往研究表明，周围性面瘫急性期面神经处于间歇状态，此时在电针的刺激下，可使神经产生兴奋，以此抑制炎症渗出物的释放，减轻面神经水肿，延缓面部肌肉萎缩，促进神经再生[17]。

综上，电针疏密波辅助治疗周围性面瘫急性期，可改善面部肌肉活动度，修复损伤神经，提高面神经功能，且无机械损害导致的疼痛感，疗效确切，具有临床推广价值。此外，本研究尚存在一定局限性，例如样本数量有待拓宽等，在今后研究中需扩大样本量进行针对性改进，进一步提升研究可信度，为临床治疗提供参考依据。

参 考 文 献

[1] Lassaletta L, Morales-Puebla JM, Altuna X, et al. Facial paralysis: Clinical practice guideline of the spanish society of otolaryngology [J]. Acta Otorrinolaringol Esp (Engl Ed), 2020, 71(2): 99-118.

[2] 张加英，徐炳国，戴丽娟，等. 牵正穴温针灸治疗周围性面瘫的临床观察[J]. 中国中医急症，2020，29(4)：678-680.

[3] 中华医学会神经病学分会，中华医学会神经病学分会神经肌肉病学组，中华医学会神经病学分会肌电图与临床神经电生理学组. 中国特发性面神经麻痹诊治指南[J]. 中华神经科杂志，2016，49(2)：84-86.

[4] 樊忠. 周围性面瘫的诊断和治疗[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志，1993，28(1)：52-54.

[5] 李耀龙，吴凡伟，谭茂卿. 热敏灸配合电针疏密波治疗周围性面瘫52例[J]. 国际中医中药杂志，2010，32(5)：454.

[6] 高树中，杨骏. 针灸治疗学[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：51.

[7] 睢明河. 最新国家标准针灸穴位使用详解[M]. 2版. 北京：中国中医药出版社，2018.

[8] Huang B, Zhou ZL, Wang LL, et al. Electrical response grading versus House-Brackmann scale for evaluation of facial nerve injury after Bell's palsy: a comparative study[J]. J Integr Med, 2014, 12(4): 367-371.

[9] Monini S, Iacolucci CM, Di Traglia M, et al. Role of Kabat rehabilitation in facial nerve palsy: a randomised study on severe cases of Bell's palsy [J]. Acta Otorhinolaryngol Ital, 2016, 36(4): 282-288.

[10] Faiz KW. VAS-visuell analog skala VAS-visual analog scale[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2014, 134(3): 323.

[11] Li B, Sun X, Guo J, et al. Effectiveness comparisons of acupuncture treatments for Bell palsy in adults: A protocol for systematic review and Bayesian network meta-analysis [J]. Medicine, 2020, 99(23): e20252.

[12] George E, Richie MB, Glastonbury CM. Facial nerve palsy: Clinical practice and cognitive errors [J]. Am J Med, 2020, 133(9): 1039-1044.

[13] 谢谢，孙勤国，江波，等. 中西医结合多联疗法治疗周围性面神经麻痹疗效观察[J]. 时珍国医国药，2018，29(3)：643-645.

[14] 韩永丽，严江天，吴松，等. 电针内关预处理对心肌缺血再灌注大鼠模型血管内皮因子及线粒体功能影响[J]. 中华中医药学刊，2018，36(10)：2389-2393，10015.

[15] Kannan RY, Hills A, Shelley MJ, et al. Immediate compared with late repair of extracranial branches of the facial nerve: a comparative study [J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2020, 58(2): 163-169.

[16] 胡艳美，朱博畅. 张仁教授分期论治难治性面瘫经验[J]. 中国针灸，2020，40(8)：865-867，896.

[17] Fei J, Gao L, Li HH, et al. Electroacupuncture promotes peripheral nerve regeneration after facial nerve crush injury and

upregulates the expression of glial cell-derived neurotrophic factor[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(4): 673-682.

（收稿日期2021-12-06）

辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片治疗急性发作期变应性鼻炎（肺经伏热证）的疗效观察

王平川[1] 侯 薇[2△] 马 戈[1] 柯 琳[1]
（1.陕西省西安大兴医院，陕西 西安 710069；2.陕西中医药大学附属医院，陕西 咸阳 712000）

中图分类号：R765.21 文献标志码：B 文章编号：1004-745X（2022）05-0881-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.035

【摘要】 目的 探讨辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片对急性发作期变应性鼻炎（肺经伏热证）的疗效以及对血清白细胞介素（IL）-17和IL-33水平的影响。**方法** 选择急性发作期变应性鼻炎患者150例，参照随机数字表法分为两组。对照组患者接受氯雷他定片治疗，治疗组在对照组基础上增加辛夷清肺饮加味治疗。两组连续治疗4周后，比较鼻眼症状改善、鼻结膜炎生存质量调查问卷（RQLQ）评分以及临床疗效、血清白细胞介素（IL）-17和IL-33水平。**结果** 治疗后，治疗组鼻眼症状改善评分、RQLQ指标评分明显少于对照组（$P<0.01$）；治疗组的总有效率显著高于对照组（$P<0.05$）；治疗组血清IL-17和IL-33水平明显低于对照组（$P<0.01$）。**结论** 辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片治疗急性发作期变应性鼻炎（肺经伏热证），能有效改善患者的症状体征、生活质量，提高临床疗效，且能下调血清IL-17、IL-33水平。

【关键词】 变应性鼻炎 急性发作 辛夷清肺饮 白细胞介素-17 白细胞介素-33

变应性鼻炎是由IgE介导的一种鼻黏膜炎性反应性疾病，在急性发作期患者的临床症状主要表现为阵发性喷嚏、鼻塞、流涕等，与哮喘、头痛、特应性皮炎以及睡眠障碍等相关[1]。据报道我国大中城市的变应性鼻炎发生率高于8%~20%[2]。急性期变应性鼻炎患者除了伴有局部不适之外，也对生活质量造成严重影响。西医临床治疗变应性鼻炎常给予鼻用激素、抗组胺类药物等，疗效确切，但因持续性中重度变应性鼻炎患者需长期服用药物，随着病程延长一些患者的疗效欠佳，可并发鼻息肉、哮喘等症状[3]。中医药治疗急性发作期变应性鼻炎具有良好的近期及远期疗效，可提高患者的生活质量，在辨证用药准确基础上大部分患者可收到明显效果[4]。变应性鼻炎在中医学属于“鼻鼽”的范畴，肺经伏热证为急性发作期常见证型之一，主要病机特点表现为肺经素有伏热以及邪热循经上犯鼻窍[5]，根据中医急则治标的原则，清肺通窍为治则。辛夷清肺饮出自《外科正宗》，功效清肺通窍。本研究旨在探讨辛夷清肺饮加味联合西医常规治疗药物氯雷他定片干预变应性鼻炎（肺经伏热证）的效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1）诊断标准：急性发作期变应性鼻炎诊断符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南（2015年，天津）》[6]中相关标准。肺经伏热证诊断根据《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南》[7]制定，证候：发作性鼻痒，喷嚏连作，清涕量多或为黏稠涕，鼻塞、嗅觉减退，鼻黏膜偏红、肿胀，口干，舌红，苔薄白或薄黄，脉数。2）纳入标准：具备上述诊断标准；年龄20~65岁；精神状况可者；患者知情并同意书。3）排除标准：妊娠期、哺乳期妇女；近1周内使用本病相关治疗药物者；合并心、肝、肾等脏器严重原发性疾病者；精神系统疾者；对本研究中药物过敏者；伴呼吸道感染、哮喘急性发作等疾病；合并急慢性鼻窦炎、鼻息肉等鼻系疾病。

1.2 临床资料 选择2020年1月至2021年1月期间在陕西省西安大兴医院就诊的急性发作期变应性鼻炎患者150例，参照随机数字表法分为对两组。对照组75例，男性44例，女性31例；年龄25~63岁，平均（40.71±5.11）岁；病程1~4年，平均（2.85±0.34）年；急性发作病程4~22 d，平均（15.44±2.49）d；病情程度[6]：轻度47例，中-重度28例。治疗组男性41例，女性34例；年龄22~64岁，平均（41.03±5.31）岁；病程1~4.5年，平均（2.93±0.36）年；急性发作病程5~21 d，平均（15.18±2.46）d；病情程度：轻度45例，中-重度30例。两组患者临床资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3 治疗方法 对照组口服氯雷他定片（西安杨森制药有限公司，国药准字H20070030）治疗[8]，每天1次，

△通信作者（电子邮箱：157147872@qq.com）

每次1片。治疗组在对照组基础上另予辛夷清肺饮加味，组方：辛夷12 g，黄芩9 g，石膏10 g，山栀子9 g，麦冬9 g，百合12 g，知母10 g，枇杷叶10 g，升麻9 g，桑白皮10 g，茜草9 g，紫草10 g，甘草9 g。每日1剂，常规水煎煮2次共取药汁约400 mL，分2次温服。两组均连续治疗4周。

1.4　观察指标　1）鼻眼症状改善评分[6]。采取4级评分法对患者的鼻部症状（喷嚏、流涕、鼻痒、鼻塞）和眼部症状（眼痒/异物感/眼红、流泪）进行量化评分，无症状为0分，轻度症状（症状轻微、易于忍受）为1分，中度症状（症状明显、令人厌烦但可忍受）为2分，重度症状（症状不能忍受且影响日常生活）为3分。2）生活质量评分 。参照鼻结膜炎生存质量调查问卷（RQLQ）[6]，评价指标有一般活动、睡眠、非鼻炎症状、鼻炎相关行为、鼻部症状、眼部症状、情绪，7个维度共28个项目，每个项目以7分法评定，没有困扰为0分，几乎没有困扰1分，有些困扰为2分，中等程度困扰为3分，十分困扰为4分，很困扰为5分；极度困扰为6分。3）血清白细胞介素（IL）-17和IL-33水平。于早晨患者空腹时采集静脉血，酶联免疫吸附测定血清IL-17和IL-33水平。

1.5　疗效标准[9]　显效为变应性鼻炎症状评分疗效指数≥66%，有效为26%≤变应性鼻炎症状评分疗效指数<66%，无效为变应性鼻炎症状评分疗效指数<26%。变应性鼻炎疗效指数=（治疗前评分-治疗后评分）/治疗前评分×100%。

1.6　统计学处理　应用SPSS19.0统计软件。计量数据以（$\bar{x}\pm s$）表示，比较均进行t检验；计数资料以构成比表示，均进行χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　两组鼻眼症状改善评分比较　见表1。治疗后，两组鼻眼症状改善评分明显下降（$P<0.01$），且治疗组鼻眼症状改善评分明显低于对照组（$P<0.01$）。

2.2　两组RQLQ评分比较　见表2。治疗后，两组RQLQ指标评分明显下降（$P<0.01$），且观察组RQLQ指标评分明显低于对照组（$P<0.01$）。

2.3　两组临床疗效比较　见表3。治疗组总有效率显著高于对照组（$P<0.05$）。

2.4　两组血清IL-17和IL-33水平比较　见表4。治疗后，两组血清IL-17和IL-33水平明显降低（$P<0.01$），且治疗组血清IL-17和IL-33水平明显低于对照组（$P<0.01$）。

表1　两组鼻眼症状改善评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	喷嚏	流涕	鼻痒	鼻塞	眼痒/异物感/眼红	流泪
治疗组	治疗前	2.51±0.31	2.44±0.29	2.47±0.30	2.49±0.31	2.15±0.28	2.09±0.26
（n=75）	治疗后1周	1.68±0.22*△	1.63±0.22*△	1.66±0.23*△	1.69±0.24*△	1.59±0.19*△	1.53±0.19*△
	治疗后2周	1.33±0.17*△	1.31±0.16*△	1.35±0.18*△	1.38±0.19*△	1.30±0.18*△	1.33±0.18*△
	治疗后4周	0.93±0.13*△	0.91±0.12*△	0.95±0.13*△	0.90±0.12*△	1.00±0.13*△	1.01±0.14*△
对照组	治疗前	2.47±0.30	2.48±0.28	2.52±0.31	2.43±0.30	2.12±0.27	2.06±0.25
（n=75）	治疗后1周	2.09±0.26*	2.06±0.25*	2.11±0.27*	2.14±0.28*	1.77±0.23*	1.70±0.23*
	治疗后2周	1.71±0.22*	1.64±0.19*	1.73±0.23*	1.75±0.23*	1.49±0.19*	1.51±0.19*
	治疗后4周	1.33±0.16*	1.28±0.17*	1.39±0.18*	1.37±0.17*	1.22±0.15*	1.25±0.17*

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。

表2　两组治疗前后RQLQ评分比较（分，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	一般活动	睡眠	非鼻炎症状	鼻炎相关行为	鼻部症状	眼部症状	情绪
治疗组	治疗前	11.29±1.75	5.73±0.65	11.74±1.63	10.09±1.53	13.44±1.83	4.99±0.55	7.44±0.82
（n=75）	治疗后1周	8.40±0.93*△	4.46±0.55*△	8.39±0.95*△	7.81±0.87*△	9.91±1.46*△	3.63±0.47*△	5.70±0.68*△
	治疗后2周	6.93±0.82*△	3.61±0.43*△	7.59±0.91*△	6.63±0.74*△	7.04±0.81*△	2.91±0.37*△	4.81±0.58*△
	治疗后4周	5.79±0.68*△	2.49±0.30*△	6.30±0.72*△	4.40±0.52*△	4.33±0.51*△	1.90±0.25*△	3.77±0.44*△
对照组	治疗前	11.36±1.81	5.79±0.68	11.68±1.68	10.13±1.61	13.38±1.86	4.90±0.56	7.49±0.83
（n=75）	治疗后1周	9.39±1.13*	4.79±0.57*	9.21±1.33*	8.49±0.93*	10.22±1.51*	4.04±0.48*	6.33±0.72*
	治疗后2周	7.73±0.85*	3.81±0.44*	8.46±0.99*	7.71±0.91*	8.13±0.94*	3.33±0.38*	5.49±0.61*
	治疗后4周	6.64±0.74*	3.21±0.37*	7.22±0.81*	4.93±0.55*	5.03±0.58*	2.41±0.29*	4.17±0.49*

表3　两组临床疗效比较（n）

组别	n	显效	有效	无效	总有效率（%）
治疗组	75	50	20	5	70（93.33）△
对照组	75	35	26	14	61（81.33）

注：与对照组比较，△$P<0.05$。

表4　两组血清IL-17和IL-33水平比较（pg/mL，$\bar{x}\pm s$）

组别	时间	IL-17	IL-33
治疗组	治疗前	72.40±8.33	85.47±9.31
（n=75）	治疗后1周	61.41±7.14*△	65.94±7.34*△
	治疗后2周	43.13±5.27*△	57.91±6.64*△
	治疗后4周	22.03±2.91*△	51.63±6.03*△
对照组	治疗前	72.25±8.51	85.18±9.94
（n=75）	治疗后1周	66.01±7.33*	71.70±7.99*
	治疗后2周	46.31±5.75*	65.41±7.53*
	治疗后4周	37.09±4.31*	61.44±6.93*

3　讨　论

变应性鼻炎的病位在鼻，鼻为气体出入的通道，与肺直接相连，肺经伏热证是该病常见的一种证型[10]。《素问·玄机原病式》中记载“鼽者，鼻出清涕……是肺热甚则出涕”。肺为娇脏，易受寒热之邪侵袭而致病，风热寒邪郁于肺，久而化热，在肺脏形成积热，即肺经有伏热[11]。在急性发作期，多因患者复感风热之邪，内外合邪引动肺经伏热，肺失肃降，邪热循经上犯鼻窍，鼻窍不利，出现鼻痒、喷嚏连连等状，发为鼻鼽[11]。《奇效良方·卷五十九》曰“鼻鼽者，热客太阴肺之经也”。

故中医治以清肺热、通鼻窍为主要治则。

辛夷清肺饮加味方中辛夷以辛温之性入于肺、胃经，鼻为肺之窍，胃经布于鼻旁，其辛香疏散，转浮上升，可引肺部清气上升，令鼻窍宣透疏畅，为君药；黄芩性味苦、寒，可清肺热，与辛夷合用，一温一寒以宣散肺经伏热；山栀子、石膏、桑白皮、枇杷叶合用可清泄肺胃之热；知母苦寒质润，协助清肺胃热，并可滋阴润燥；风热郁滞肺经日久，可伤阴化燥，故以麦冬、百合养阴润肺；茜草、紫草能够清热凉血、活血通经，可减轻鼻黏膜充血症状；升麻清热解毒，可使药效上升至身体上部；甘草调和诸药；全方合用，共奏清肺热、通鼻窍之功效。本观察结果显示：治疗后治疗组鼻眼症状改善、RQLQ指标评分明显低于对照组；治疗组的总有效率显著高于对照组。表明辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片治疗急性发作期变应性鼻炎（肺经伏热证），较单纯氯雷他定片可进一步改善患者的临床症状和生活质量，提高治疗效果。

急性发作期变应性鼻炎的具体发病机制尚待进一步阐明，但多种免疫细胞以及细胞因子参与其发病过程获得广泛认可[12]。IL-17主要是由Th17细胞产生的前炎症细胞因子，具有促炎、趋化等作用，可诱导中性粒细胞聚集而放大炎性反应[13]。IL-33是由Th2细胞分泌的炎性因子，急性发作期变应性鼻炎患者鼻黏膜中的细胞因子IL-33可刺激Th2细胞释放细胞因子，从而促进B细胞释放IgE以及嗜酸性粒细胞活化，诱导鼻黏膜中杯状细胞的不可逆性增生以及发生炎症状态，从而引起鼻黏膜肥大和相应临床症状[14]。急性发作期变应性鼻炎患者血中IL-17和IL-33水平显著升高，两者与患者的病情严重程度呈明显性相关[15-16]。本次研究结果显示，治疗后治疗组血清IL-17和IL-33水平明显低于对照组。现代药理研究证实[17]，辛夷挥发油有局部抗过敏、刺激以及抑菌、抗炎等作用，可收缩鼻黏膜血管，促进黏膜分泌物的吸收，减轻鼻腔炎症，从而对鼻黏膜起到保护作用。表明辛夷清肺饮加味可能通过下调IL-17、IL-33水平，抑制炎症反应，对急性发作期变应性鼻炎起到相应治疗效果。

综上，辛夷清肺饮加味联合氯雷他定片治疗急性发作期变应性鼻炎（肺经伏热证），能有效改善患者的症状体征，提高生活质量，且能下调血清IL-17、IL-33水平。本研究存在一定的局限性，未对远期疗效和复发情况进行分析，今后将在多中心、扩大病例数的基础上进行深入探讨。

参 考 文 献

[1] 马芙梅，佘翠平，刘得龙. 变应性鼻炎就医行为的影响因素分析[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志，2021，29(1)：26-29.

[2] 张乃楠，马莉. 中医特色疗法治疗变应性鼻炎的研究进展[J]. 中国中医急症，2019，28(12)：2238-2241.

[3] 董博，金修桥. 变应性鼻炎治疗的研究进展[J]. 医学综述，2021，27(1)：141-145.

[4] 薄全，胡蓉，郭裕. 变应性鼻炎中医体质及治疗概况[J]. 辽宁中医药大学学报，2021，23(3)：113-118.

[5] 陈付华，郭欣，张伟. 宣肺解毒颗粒治疗发作期变应性鼻炎（肺经郁热型）的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志，2016，22(10)：166-169.

[6] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南（2015年，天津）[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2016，51(1)：6-24.

[7] 中华中医药学会. 中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：21-23.

[8] 高占梅，宋扬，刘华，等. 氮卓斯汀鼻喷剂联合地氯雷他定治疗变应性鼻炎疗效的Meta分析[J]. 首都医科大学学报，2018，39(3)：458-464.

[9] 中华医学会耳鼻喉科学分会，中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 变应性鼻炎诊断及疗效评定标准（1997年修订，海口）[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志，1998，33(3)：134-135.

[10] 郭晓庆，朱任良，罗秋兰. 283例变应性鼻炎患者中医体质与证型相关性研究[J]. 世界中医药，2020，15(15)：2331-2335.

[11] 王惠敏，黄美，严道南，等. 循经刮痧配合氯雷他定治疗持续性变应性鼻炎的临床研究[J]. 南京中医药大学学报，2017，33(6)：583-586.

[12] 彭慧慧，冷建杭，沈俊娅，等. Th17/Treg和Th1/Th2细胞失衡对变应性鼻炎发病机制的研究[J]. 中国卫生检验杂志，2020，30(18)：2234-2237.

[13] 廖东，付明亮，高小丹，等. Notch信号途径对过敏性鼻炎小鼠Treg/Th17细胞免疫失衡调节的机制[J]. 贵州医科大学学报，2020，45(10)：1176-1181，1186.

[14] 王慧敏，李艳峰，周航，等. 变应性鼻炎患者外周血IL-33的表达水平及意义[J]. 广东医学，2020，41(8)：835-838.

[15] 黄榆岚，邓志华，高思敏，等. 变应性鼻炎患者血清IL-17、IL-25及TNF-α水平表达及与病情严重程度的关系研究[J]. 现代生物医学进展，2019，19(5)：911-914.

[16] 樊华，李敏，覃泰杰，等. 变应性鼻炎患者外周血嗜酸粒细胞及IL-33水平的表达[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志，2017，31(18)：1427-1430.

[17] 周毅叶，王祺，贾妍卓，等. 基于网络药理学的辛夷治疗过敏性鼻炎作用机制研究[J]. 中国中医药信息杂志，2021，28(3)：33-39.

（收稿日期2021-07-02）

自血穴位注射治疗急性发作期肺经伏热型变应性鼻炎的临床观察*

王亚琴　唐李梅　葛　灏
（江苏省南通市中医院，江苏 南通 226000）

中图分类号：R765.21　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0884-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.036

【摘要】 目的 观察自血疗法联合西药治疗肺经伏热型变应性鼻炎（AR）的临床疗效。**方法** 纳入急性发作AR患者92例，根据随机数字表法均分为两组，各46例。对照组给予枸地氯雷他定片口服联合布地奈德鼻喷剂外用治疗，观察组在对照组用药基础上给予自血疗法，疗程14 d。记录两组患者临床疗效、治疗前后视觉模拟量表（VAS）评分、鼻眼结膜相关生活质量问卷调查量表（RQLQ）评分、血清免疫球蛋白E（IgE）、调节性T细胞（Treg）/辅助性T细胞17（Th17）细胞平衡以及血清白细胞介素（IL）-12、IL-35水平。**结果** 观察组总有效率为95.65%，高于对照组的80.43%，差异显著（$P<0.05$）。观察组治疗后各项临床证候积分、RQLQ评分和VAS评分均显著低于对照组（$P<0.05$）。观察组治疗后血清IL-12、IL-35以及转化生长因子-β1（TGF-β1）显著高于对照组（$P<0.05$），血清IgE、Th17百分比、IL-17以及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）水平均显著少于对照组（$P<0.05$）。**结论** 自血疗法联合枸地氯雷他定口服、布地奈德鼻喷剂外用治疗急性发作的肺经伏热型AR效果满意，可显著改善患者临床症状和生活质量，其作用机制可能与调节Th1/Th2细胞平衡和Treg/Th17细胞平衡有关。

【关键词】 变应性鼻炎　急性发作　肺经伏热型　自血疗法　Treg/Th17细胞平衡　Th1/Th2细胞平衡　白细胞介素-12　白细胞介素-35

Clinical Observation on Autohemotherapy for Acute Exacerbation of Allergic Rhinitis (Pattern of Latent Heat in Lung Channel)

Wang Yaqin, Tang Limei, Ge Hao. Nantong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangsu, Nantong 226000, *China.*

【Abstract】 Objective: To observe the clinical efficacy of autohemotherapy combined with western medicine in treating allergic rhinitis (AR) of pattern of latent heat in lung channel. **Methods**: A total of 92 AR patients in acute exacerbation were included and divided into two groups according to the random number table method, 46 cases in each group. The control group was given oral desloratadine citrate combined with budesonide nasal spray and topical nasal spray treatment, and the observation group was given autohemotherapy on the basis of the control group. The course of treatment was 14 days. The clinical efficacy, visual analogue scale (VAS) scores before and after treatment, rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ) scores, serum immunoglobulin E (IgE), regulatory T cells (Treg)/ Helper T cell 17 (Th17) cell balance and serum interleukin (IL)-12, IL-35 levels of the two groups before and after treatment were recorded. **Results**: The total effective rate of the observation group was 95.65%, which was higher than 80.43% of the control group, with a significant difference ($P<0.05$). The scores of various clinical syndromes, RQLQ scores and VAS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group after treatment ($P<0.05$). The expression of IL-12, IL-35 and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in the observation group after treatment was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). The serum IgE, Th17 percentages, IL-17 and tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: Autohemotherapy combined with oral desloratadine citrate and topical budesonide nasal spray have satisfactory results in the treatment of AR (pattern of latent heat in lung channel), which can significantly improve the clinical symptoms and quality of life of patients. The mechanism of action may be related to the regulation of Th1/Th2 cell balance and Treg/Thl7 cell balance.

【Key words】 Allergic rhinitis; Acute exacerbation; Pattern of latent heat in lung channel; Autohemotherapy; Treg/Th17 cell balance; Th1/Th2 cell balance; Interleukin-12; Interleukin-35

变应性鼻炎（AR）为耳鼻咽喉科常见疾病，也称为过敏性鼻炎，为机体接触变应原（花粉、粉尘螨以及真菌变应原等）后由免疫球蛋白E（IgE）介导的鼻黏膜非感染性炎症疾病。当前我国AR的患病率呈明显上升

*基金项目：南通市市级科技计划项目（JCZ19001）

趋势[1]。以往关于AR的研究多集中于辅助性T细胞(Th)1/Th2学说，近年来发现调节性T细胞(Treg)、Th17及相关细胞因子白细胞介素(IL)-35等与AR的发生和发展有密切关系[2]。西医治疗AR主要以用药、免疫治疗以及远离过敏原等为主，在一定程度上可以缓解患者症状，控制病情进展，但部分患者治疗效果不明显，容易反复发作。自血穴位注射疗法也称经络注血疗法，指的是一种抽取患者自身静脉血后即刻注入特定穴位疾病的方法，当前被临床广泛应用于多种顽固性皮肤病、呼吸系统疾病以及腰椎间盘突出、复发性口疮等难治性疾病治疗[3]。本研究将其应用于AR患儿治疗，观察其临床疗效，并试图从Treg/Th17细胞平衡学说探讨其发病机制，现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1)诊断标准：西医诊断符合《变应性鼻炎诊断和治疗指南(2015)》[4]诊断，中医诊断参照《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南》[5]辨证属于肺经伏热证，主症：发作性鼻痒，鼻塞，流清涕或黏稠涕，喷嚏频频，嗅觉减退，鼻黏膜偏红，鼻甲肿胀；次症：可伴有咽痒、咽红、口干烦热、咳嗽、鼻衄以及咽红；舌脉：舌质红，苔白或黄，脉数。2)纳入标准：符合中西医诊断标准及分型，处于急性发作期；年龄20~70岁；变应原皮肤点刺试验结果为阳性；受试患者及家属均自愿参与并签署书面知情同意书。3)排除标准：穴位局部皮肤有破溃者；鼻中隔偏曲、鼻息肉，合并化脓性鼻窦炎和鼻炎者；对本研究用药过敏和晕针者；患有感染性疾病者；合并凝血功能障碍者；伴有精神障碍性疾病者；合并心、脑、肝、肾脏等重要脏器功能不全者；妊娠、哺乳期妇女；已接受其他有关治疗，可能影响本研究效应指标观察者。

1.2 临床资料 采用前瞻性随机对照研究，纳入南通市中医院2020年1月至2020年10月收治的AR患者92例作为研究对象，随机分为两组，各46例。观察组中男性28例，女性18例；年龄20~68岁，平均(38.37±7.59)岁；鼻炎病程平均(2.15±0.43)年，本次急性发作1~7 d；病情分级：27例为轻度，14例为中度，5例为重度。对照组中男性26例，女性20例；年龄21~66岁，平均(37.61±8.30)岁；鼻炎病程平均(2.21±0.47)年，本次急性发作1~6 d；病情分级：29例为轻度，11例为中度，6例为重度。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审批，批准号：20190621。

1.3 治疗方法 1)对照组给予枸地氯雷他定片(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司，国药准字H20090138，规格：8.8 mg/片)1片，每日1次；布地奈德鼻喷雾剂(AstraZeneca AB，国药准字J20180023，规格：64 μg/喷)，每侧鼻孔各1喷，每日1次，疗程14 d。2)观察组在对照组基础上加用自血疗法。取穴肺俞(双)、风门(双)、鱼际、合谷、曲池；局部常规消毒，采用5 mL一次性无菌注射器抽取患者肘静脉血2 mL；消毒穴位，将注射器针头刺入穴位，待患者局部得气(有酸、麻、胀、痛等感觉)，回抽无血后推入血液，每穴分别注入约0.5 mL。注射完毕用无菌干棉球按压局部片刻，操作过程中注意严格消毒。每3 d注射1次，共治疗5次为1个疗程。

1.4 观察指标 1)记录治疗前后的主要证候积分，包括鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏以及鼻腔体征评分，根据无(0分)、轻(2分)、中(4分)、重(6分)进行计分，分数越高提示症状越严重；2)记录治疗前后的视觉模拟量表(VAS)评分[6]和鼻眼结膜相关生活质量问卷调查量表(RQLQ)[7]评分。鼻部VAS评分为0~10分，分数越高提示患者症状和疼痛越严重；RQLQ评分包括非鼻/眼症状、日常生活、睡眠、行为问题、鼻部症状、情感、眼部症状，共28个条目，每条目0~6分，得分越高说明生活质量受AR影响越大。3)治疗前后抽取患者空腹静脉血5 mL，采用ELISA法检测血清中免疫球蛋白(IgE)、辅助性T细胞17(Th17)、白细胞介素(IL)-12、IL-17、IL-35、转化生长因子-β1(TGF-β1)以及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平，流式细胞分析仪检测Treg/Th17细胞百分比。

1.5 疗效标准[8] 显效：鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏症状消失，中医证候积分较治疗前减少66%以上；有效：症状及体征缓解，中医证候积分较治疗前减少25%~66%；无效：临床症状无改善或加重。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.0统计软件。疗效用“%”表示，用χ^2检验；两组证候积分、VAS评分、RQLQ评分以及生化指标以($\bar{x}\pm s$)表示，用t检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率为95.65%，优于对照组的80.43%，两组比较有显著差异($P<0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	46	28	16	2	44(95.65)$^{\triangle}$
对照组	46	20	17	9	37(80.43)

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 见表2。两组治疗前中医证候单项积分及总积分相当($P>0.05$)，治疗后均显著降低($P<0.05$)，且观察组治疗后鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏、鼻腔体征及总积分均较对照组显著减少($P<$

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	鼻塞	鼻痒	流涕	喷嚏	鼻腔体征	总积分
观察组	治疗前	4.34±0.78	3.21±0.56	4.51±0.87	3.15±0.51	3.74±0.64	15.83±3.22
(n=46)	治疗后	0.70±0.18$^{*\triangle}$	0.56±0.20$^{*\triangle}$	0.82±0.20$^{*\triangle}$	0.56±0.13$^{*\triangle}$	0.66±0.19$^{*\triangle}$	4.31±1.29$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.47±0.84	3.32±0.60	4.43±0.92	3.20±0.54	3.80±0.68	16.01±3.36
(n=46)	治疗后	1.35±0.31*	0.88±0.23*	1.41±0.31*	0.91±0.28*	0.89±0.22*	6.21±1.43*

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

0.05)。

2.3　两组治疗前后VAS评分比较　见表3。两组治疗前鼻部不适VAS评分相当($P>0.05$),治疗后两组鼻部不适的VAS评分均显著降低($P<0.05$),且观察组较对照组下降更多($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后VAS评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
观察组	46	6.31±1.24	1.05±0.27$^{*\triangle}$
对照组	46	6.37±1.36	1.45±0.31*

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

2.4　两组治疗前后RQLQ评分比较　见表4。两组治疗前的非鼻/眼症状、日常生活、睡眠、行为问题、鼻部症状、情感、眼部症状评分相当($P>0.05$),治疗后均显著降低($P<0.05$),且观察组治疗后的非鼻/眼症状、日常生活、睡眠、行为问题、鼻部症状、情感、眼部症状评分显著低于对照组($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后RQLQ评分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	时间	非鼻/眼症状	日常生活	睡眠	行为问题	鼻部症状	情感	眼部症状
观察组	治疗前	13.33±3.21	2.32±0.58	8.15±2.28	9.46±2.40	13.15±3.24	11.16±2.73	2.22±0.56
(n=46)	治疗后	5.32±1.26$^{*\triangle}$	0.85±0.24$^{*\triangle}$	2.11±0.53$^{*\triangle}$	4.13±1.07$^{*\triangle}$	4.24±1.03$^{*\triangle}$	3.10±0.85$^{*\triangle}$	0.78±0.25$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	14.10±3.38	2.40±0.63	8.58±2.61	10.06±2.52	12.97±3.35	10.87±2.68	2.31±0.52
(n=46)	治疗后	8.75±2.19*	1.36±0.37*	4.23±1.10*	6.24±1.39*	7.14±1.58*	5.10±1.41*	1.24±0.28*

2.5　两组治疗前后血清指标比较　见表5。两组治疗前各项血清指标表达相当($P>0.05$),治疗后,两组IL-12、IL-35以及TGF-β1表达均显著提高($P<0.05$),血清中IgE、Th17百分比、IL-17以及TNF-α水平均显著减少($P<0.05$),且组间比较亦有显著差异($P<0.05$)。

表5　两组治疗前后血清指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	IgE(U/mL)	Th17(%)	IL-12(ng/mL)	IL-17(ng/L)	IL-35(ng/L)	TGF-β1(ng/L)	TNF-α(ng/L)
观察组	治疗前	463.52±61.45	3.13±0.68	1.73±0.48	417.23±56.87	51.28±8.19	23.13±5.76	4.71±1.61
(n=46)	治疗后	268.91±38.76$^{*\triangle}$	1.15±0.26$^{*\triangle}$	2.68±0.62$^{*\triangle}$	221.10±32.61$^{*\triangle}$	68.73±10.33$^{*\triangle}$	43.13±8.91$^{*\triangle}$	2.12±0.55$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	471.74±65.80	3.20±0.71	1.70±0.45	423.81±64.16	50.73±9.18	24.61±6.37	4.80±1.65
(n=46)	治疗后	318.19±43.66*	1.56±0.28*	2.22±0.53*	286.92±37.06*	60.91±9.96*	34.61±7.05*	3.15±0.64*

3　讨　论

在中医中,将AR归属于“鼻鼽”范畴。“鼻鼽”首见于《素问解篇》“所谓客孙脉,则头痛、鼻鼽腹肿者,阳明并于上,上者则孙洛太阴也。故头痛、鼻鼽、腹肿也”。中医认为AR主要由脏腑虚损、禀赋不足和外感六邪引起,肺经伏热为AR常见类型,肺经素有伏热,后又感风热之邪,邪热聚集不散,循经而上犯鼻窍,则引发喷嚏、流涕及鼻痒等症状;邪热上炎伤津,则可导致咳嗽、口干、口苦以及鼻干气燥热等症状,若血热妄行,可造成鼻腔出血,属虚实夹杂、本虚标实之证,治疗应以清宣肺气、通利鼻窍为法[9]。

自血疗法治疗疾病最早记录见于《本草纲目》中,记载“气味咸、平,有毒,主治赢病人皮肉干枯,身上数片起,又狂犬咬,寒热欲发者,并刺血热饮之”。广州中医药大学教授靳瑞经改善,开创了一种集放血、穴位注射、针刺3种方法为一体的创新疗法[10]。自身血液注射后存留在穴位处,使针感时间延长,可增强和延续穴位的治疗作用,调节经络系统,同时血液逐渐吸收产生的脱敏作用可增强机体的免疫力,调节内分泌紊乱,降低机体的敏感性[11]。自血疗法也是一种非特异性刺激疗法,可刺激机体的非特异性免疫反应,增强白细胞的吞噬功能,增强体液微循环,促进新陈代谢,从而达到增强机体自身免疫功能的作用,具有时间短、疗效持续等优点,可达到标本兼治目的[12]。

本研究中,在常规西医治疗的基础上采用自血疗法治疗AR,选取肺俞(双)、风门(双)、鱼际、合谷、曲池穴。肺俞和风门均为足太阳膀胱经,为足太阳膀胱经循行路线上位于背部的背俞穴之一,为治疗肺脏疾病的要穴,可宣通肺气、益气固表,用于治疗伤风咳嗽、头痛发热;鱼际穴属手太阴肺经,有清肺泄热、利咽止痛之效;合谷为手阳明大肠经,刺激该穴位既可以通经活经、镇静止痛,又可以清热解表;曲池穴为手阳明大肠经之合穴,可清热解表、疏经通络[13]。选取以上穴位进行自血疗法,可起到宣通鼻窍、清肺泄热、活血祛风之效。

本结果显示,观察组治疗总有效率为95.65%,显著高于对照组的80.43%,且观察组治疗后的鼻塞、鼻痒、流涕、喷嚏、鼻腔体征评分、总积分、鼻部不适VAS评分均较对照组显著降低,提示在常规西医治疗基础上加以自血疗法疗效显著,可显著改善患者临床症状和降低鼻部不适感,这与既往研究[14]相符。AR患者由于长期处于鼻部不适状态,鼻塞、鼻痒等症状可影响睡眠,降低生活质量。本研究结果显示,观察组经自血疗法治疗后,RQLQ评分(非鼻/眼症状、日常生活、睡眠、行为问题、鼻部症状、情感、眼部症状评分)均较治疗前显著降低,且低于对照组,提示自血疗法可显著改善患

者生活质量。

现代医学认为，AR存在Th1/Th2失衡状况[15]，IL-12为Th1细胞免疫应答的决定因素，对Th1类细胞因子如IFN-γ的产生有刺激作用，同时对Th2类因子（IL-4、IL-13等）有抑制作用，可抑制Th2型应答反应[16]。抗呼吸道变态反应性疾病的关键因素为IL-12的减少或缺失导致Th2优势免疫反应，对嗜酸性粒细胞的浸润和凝集均可阻止，并且可使嗜酸性粒细胞凋亡，可从各个环节发挥调解AR发病的作用[17]。随着研究的进一步深入，发现AR患者不仅存在Th1/Th2细胞失衡，还涉及Treg与Th17细胞失衡[18]。IL-35可以通过对T细胞反应性和炎症细胞反应性的抑制，减少炎症类因子的释放，从而起到减轻AR症状，调解Treg/Th17细胞平衡的作用，若IL-35在血清中低表达，可能会引发抑制Treg细胞的增殖，导致Th17细胞功能亢进及血清中大量IL-17的释放，从而最终引发Treg/Thl7细胞失衡[19-20]，这可能是AR发生的重要机制和可供未来研究的治疗策略。本研究结果显示，观察组治疗后血清IL-12、IL-35以及TGF-β1显著高于对照组，血清IgE、Th17百分比、IL-17以及TNF-α水平均较对照组显著减少，提示自血疗法可显著改善患者Th1/Th2和Treg/Th17细胞失衡状况。

综上所述，对于急性发作的肺经伏热型AR患者，在枸地氯雷他定联合布地奈德鼻喷剂治疗的基础上，加以自血疗法可显著提高临床疗效和患者生活质量，其作用机制可能与下调血清IL-35和上调IL-12水平有关。

参 考 文 献

[1] 程雷. 变应性鼻炎治疗中应关注的几个临床问题[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2020，55(5)：437-439.

[2] 邹宇，吕欣桐，唐清体. 针灸联合自血疗法治疗慢性荨麻疹（血虚风燥型）效果及对UAS评分，外周血T淋巴细胞STAT3 mRNA表达水平的影响[J]. 中华中医药学刊，2019，37(7)：1781-1784.

[3] 刘建党，郑念祖，靳琦，等. 针刺治疗变应性鼻炎的远期疗效观察[J]. 中华中医药杂志，2020，35(3)：568-570.

[4] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组，中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 变应性鼻炎诊断和治疗指南（2015年，天津）[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志，2016，51(1)：6-24.

[5] 刘玉祁，刘孟宇，李淳，等.《中医耳鼻咽喉科常见病诊疗指南》临床应用评价研究[J]. 中国中药杂志，2017，17(42)：19-22.

[6] 刘怡君，曾邦兵，曾浪. 氯雷他定联合孟鲁司特钠对变应性鼻炎患者血清ICAM-1 ECP EOS CSF的影响研究[J]. 河北医学，2019，25(2)：108-112.

[7] 杨志忠，吴丹，郑智生，赖金梅. 扶正祛风汤治疗中-重度变应性鼻炎临床研究[J]. 辽宁中医杂志，2020，47(9)：99-102.

[8] 李岩，王殿一，韩凯丞，等. 鼻内针刺治疗变应性鼻炎临床研究[J]. 针灸临床杂志，2019，35(5)：29-33.

[9] 张群芬，闫锡联. 清肺劫敏汤治疗肺经伏热型变应性鼻炎的临床观察[J]. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志，2016，24(6)：459-461.

[10] 肖开婷，袁青，吴锦镇. 自血疗法治疗过敏性鼻炎疗效的系统评价[J]. 中医药导报，2019，25(10)：78-81.

[11] 陈晓东，居尚，童画，等. 自血疗法治疗哮喘病疗效的系统评价及Meta分析[J]. 长春中医药大学学报，2019，35(1)：64-67.

[12] 陈耿明，黄国强，黄亿平. 自血疗法肌肉注射治疗慢性荨麻疹的疗效观察及对免疫学指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志，2017，16(14)：1376-1379.

[13] 黄于芯. 自血疗法治疗过敏性鼻炎的临床疗效观察[D]. 广州：广州中医药大学，2017.

[14] 屈尧尧. 自血疗法配合艾灸治疗过敏性鼻炎的临床疗效观察及对血清IgE、IL-4影响研究[D]. 太原：山西中医药大学，2018.

[15] Sun N，Han Z，Wang H，et al. Effects of ursolic acid on the expression of Th1-Th2-related cytokines in a rat model of allergic rhinitis after PM2.5 exposure[J]. American Journal of Rhinology & Allergy，2020，34(5)：194589242091343.

[16] Marc E.Rothenberg，Hirohisa Saito，R.Stokes Peebles，等. 2016过敏性疾病机制研究进展[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志，2018，12(3)：339-347.

[17] Falahi S，Salari F，Rezaiema Ne Sh A，et al. Association of interleukin-12B rs6887695 with susceptibility to allergic rhinitis[J]. Immunologic Research，2021，69(2)：189-195.

[18] 许江涛，劳梓钊，张丽娟，等. 玉屏风颗粒对变应性鼻炎大鼠Th17/Treg平衡及相关细胞因子的影响[J]. 中成药，2020，42(9)：69-74.

[19] 王钰，侯珣瑞，李丽红，等. 穴位注射对变应性鼻炎大鼠Th17/Treg相关转录因子及细胞因子表达的影响[J]. 针刺研究，2019，44(4)：276-281.

[20] 徐翔，何庆文，肖才文，等. IL-35抑制炎症反应和T细胞反应性减轻变应性鼻炎的机制研究[J]. 中国免疫学杂志，2017，33(9)：1386-1391.

（收稿日期2022-01-17）

丹芍凉血方熏洗结合喜辽妥外用治疗急性期下肢血栓性浅静脉炎的疗效观察*

王军静　徐秋生　高晓冉　李少荣△
（邢台医学高等专科学校第二附属医院，河北 邢台 054000）

中图分类号：R259　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0888-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.037

【摘要】 目的 探讨丹芍凉血方熏洗结合喜辽妥外用治疗急性期下肢血栓性浅静脉炎（SVT）的疗效及对血液流变学的影响。**方法** 将108例下肢SVT患者随机分为两组，对照组54例患者给予喜辽妥外用，观察组54例患者采用丹芍凉血方熏洗后外用喜辽妥。对比两组的临床疗效与用药不良反应，治疗前后评价主要症状体征评分、患侧与健侧下肢周径差值，检测血液流变学指标全血黏度、血浆黏度和纤维蛋白原（FIB）。**结果** 观察组总有效率为98.15%，显著高于对照组的83.33%（$P<0.05$）。治疗后，两组主要症状体征评分、患侧与健侧下肢周径差值均显著降低，且观察组显著低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，两组全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度和FIB均显著降低，且观察组显著低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 丹芍凉血方熏洗结合喜辽妥外用治疗急性期下肢SVT安全有效，可促进临床症状体征消退并改善血液流变学异常，提高治疗效果。
【关键词】 血栓性浅静脉炎　下肢　喜辽妥　丹芍凉血方　血液流变学

Efficacy Observation on *Danshao Liangxue Decoction* Fumigation and Washing Combined with Mucopolysaccharide Polysulfate Cream Topical treatment for Acute Superficial Vein Thrombophlebitis of Lower Extremity

Wang Junjing, Xu Qiusheng, Gao Xiaoran, Li Shaorong. The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Hebei, Xingtai 054000, *China.*

【Abstract】 Objective: To investigate the effect of *Danshao Liangxue Decoction* fumigation and washing combined with hirudoid topical treatment for acute superficial vein thrombophlebitis (SVT) of lower extremity and its influence on hemorheology. **Methods**: A total of 108 patients with SVT of the lower extremity were randomly divided into two groups; 54 cases in the control group received hirudoid topical treatment and other conventional western medicine treatment, another 54 cases in the observation group received *Danshao Liangxue Decoction* fumigation and washing combined with hirudoid topical treatment. The clinical efficacy and adverse reactions of the two groups were compared, the main symptoms and signs scores and the difference value between the affected side and the uninfected side of the lower limbs were evaluated before and after treatment, the hemorheological indicators of whole blood viscosity, plasma viscosity and fibrinogen (FIB) were measured. **Results**: Compared with the control group, the total effective rate of the observation group was significantly higher (98.15% vs 83.33%, $P<0.05$). After treatment, the scores of main symptoms and signs, and the difference value between the affected side and the uninfected side of the lower limbs of the two groups were significantly reduced ($P<0.05$), and the degree of reduction in observation group was more pronounced than that of the control group ($P<0.05$). After treatment, the average of the whole blood high-shear viscosity, whole blood low-shear viscosity, plasma viscosity and FIB of the two groups were significantly reduced, and the degree of reduction in the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: *Danshao Liangxue Decoction* fumigation and washing combined with hirudoid topical treatment is safe and effective for patients with acute SVT of lower extremity, which can promote the regression of clinical symptoms and signs, improve blood rheology abnormalities, and improve the therapeutic effect.
【Key words】 Superficial vein thrombophlebitis; Lower extremity; Hirudoid; *Danshao Liangxue Decoction*; Hemorheology

血栓性浅静脉炎（SVT）是一种静脉急性非化脓性炎症，属于血液回流障碍性疾病，多见于下肢，常伴有血栓形成，以老年人群较为高发，急性期主要表现为患处红斑、发热、触痛，并可触及痛性索状硬条或串珠样结节，可引起明显患肢不适或功能受限[1]。下肢SVT多因下肢静脉功能不全、下肢静脉曲张或外伤等因素引起，既往多认为其属于自限性疾病，西医临床主要依

*基金项目：河北省邢台市市级科技计划自筹经费项目（2019ZC356）
△通信作者（电子邮箱：871566854@qq.com）

靠口服非甾体消炎药、抗凝及抗血小板药物、局部理疗或穿医用弹力袜等治疗，但整体疗效欠佳，有发展为深静脉血栓（DVT）甚至致死性肺栓塞（PE）的可能[2]。喜辽妥（多磺酸粘多糖乳膏）是临床治疗浅表性静脉炎、血栓性静脉炎、静脉曲张性静脉炎等常用外用药，但治愈率仍较低[3]。下肢血栓性静脉炎根据临床表现可归属于中医“恶脉”“赤脉”“脉痹”等范畴，病机与湿、热、毒、瘀等有关，故治疗多以清热解毒、祛湿通脉、活血化瘀法为主[4]。本研究基于下肢SVT的中医理论并结合临床经验，取丹芍凉血方熏洗配合喜辽妥外用治疗，以期为下肢SVT的有效防治寻求一种安全有效的方案。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择 1）诊断标准：西医诊断标准参照《临床血管外科学》[5]中SVT的诊断标准。中医诊断标准参照《中医病证诊断疗效标准》[6]中对“青蛇毒”标准，辨证属血热瘀结证，主症：筋脉红肿热痛，呈上下游走，并伴肢体活动不利；次症：身热，局部触痛、结节；舌红，苔黄，脉数。2）纳入标准：符合中西医诊断标准；临床分期Ⅰ~Ⅱ期（局部缺血期、营养障碍期）；神志清楚，认知功能及沟通能力正常，能够配合用药及临床评估；无严重心、脑、肝、肾等重要脏器功能不全；患者本人及家属同意且签署知情同意书。3）排除标准：Ⅲ期（坏疽期）需行外科手术治疗者；合并下肢静脉性溃疡、下肢DVT者；因恶性肿瘤、免疫系统疾病等所致静脉炎者；动脉硬化闭塞症、糖尿病下肢坏疽、急性动脉栓塞及多发性大动脉炎者；严重肢体溃疡、坏死、溃疡或其他严重皮肤疾病者；合并出血性疾病或存在出血倾向者；近2周内接受本研究用药及参与其他临床试验者。

1.2 临床资料 选取本院2019年1月至2020年3月急性下肢SVT患者108例，采用随机数字表法分组，观察组与对照组各54例。其中观察组男性43例，女性11例；平均年龄（54.82±12.14）岁；平均发病时间（3.59±0.55）d；发病部位：左侧16例，右侧30例，双侧8例；分期：Ⅰ期12例，Ⅱ例42例；吸烟史24例；初发48例，复发6例；诱因：下肢静脉曲张43例，手术或外伤3例，静脉血栓3例，下肢静脉输液2例，原因不明3例。对照组男性38例，女性16例，平均年龄（54.04±11.03）岁，平均发病时间（3.43±6.12）d；发病部位：左侧21例，右侧27例，双侧6例；分期：Ⅰ期15例，Ⅱ例39例；吸烟史21例；初发46例，复发8例；诱因：下肢静脉曲张37例，手术或外伤7例，静脉血栓4例，下肢静脉输液4例，原因不明2例。两组患者临床资料差异无统计学意义（$P>0.05$）。本次研究获得医院伦理委员会批准。

1.3 治疗方法 两组均给予健康宣教，鼓励戒烟、忌生冷、发物及辛辣刺激食物，规律腿部肌肉锻炼并注意避免患肢受伤。1）对照组给予常规治疗，合并外伤或明确软组织感染者，基于微生物培养及药敏试验应用抗感染药物治疗；下肢病变超过5 cm、病变位于大隐静脉、病变侵及因股静脉交界处、SVT复发等高危因素患者，预防性应用低分子肝素或磺达肝素（2.5 mg/d）抗凝[7]；喜辽妥（多磺酸粘多糖乳膏，Mobilat Produktions GmbH生产，进口药品注册证号：H20160601）均匀涂抹于患处，面积稍大于病变范围，轻轻按摩3~5 min，每日2次。2）观察组给予自拟丹芍凉血方熏洗，组方：赤芍15 g，牡丹皮15 g，苍术10 g，黄柏10 g，白茅根30 g，三棱10 g，莪术10 g，泽兰10 g，川牛膝10 g。每日1剂，以清水1 200 mL浸泡1 h，武火煮沸后以文火熬30 min，取药汁400 mL熏洗患肢20 min。熏洗后再以喜辽妥软膏外用，用药时间、方法及范围同对照组。两组均以7 d为1个疗程，连续治疗2个疗程。

1.4 观察指标 1）症状积分。参照《中医量化诊断》[8]对主要临床症状体征进行分级赋分，即患处红肿、疼痛、条索状物按照无、轻度、中度与重度，以0、2、4、6分评价，得分越高表示越严重。2）肢体水肿程度。采用软尺测量健肢与患肢胫骨粗隆下10 cm部位及髌骨上15 cm部位周径，计算患侧与健侧差值。3）血液流变学指标。早晨采集空腹静脉血5.0 mL，采用全自动生化分析仪测定全血高切黏度、全血低切黏度和血浆黏度，采用免疫比浊法检测纤维蛋白原（FIB）。4）安全性评价。用药期间观察两组患者的异常症状及体征变化，治疗前后各检测1次血、尿、便常规及心电图、肝肾功能变化，评价用药安全性。

1.5 疗效标准 参照《中医病证诊断疗效标准》[6]拟定。治愈：患肢局部皮肤红肿、疼痛等症状完全消失，条索状物消退。显效：患肢局部皮肤红肿、疼痛等症状消失，条索状物大部分消退或缩小2/3以上。有效：患肢局部皮肤红肿、疼痛等症状缓解，条索状物部分消退或缩小1/3以上。无效：临床症状及体征未见好转，甚至有症状加重、静脉炎蔓延发展的趋势。

1.6 统计学处理 应用SPSS22.1统计软件。临床评分、患肢周径差、血液流变学指标等计量资料，符合正态分布且方差齐则以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间和组内比较均采用t检验；疗效等计数资料以（%）表示，两组间比较采用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。治疗后观察组的总有效率为98.15%，显著高于对照组的83.33%，组间比较差异具有统计学意义（$P<0.05$）。

2.2 两组治疗前后临床症状评分比较 见表2。治疗前，两组的主要临床症状（红肿、疼痛、条索状物）评分比较未见显著差异（$P>0.05$）；治疗后评分均显著下

表1　两组临床疗效比较(n)

组　别	n	治愈	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	54	1	29	23	1	53(98.15)$^{\triangle}$
对照组	54	0	16	29	9	45(83.33)

注：与对照组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

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	红肿	疼痛	条索状物
观察组	治疗前	4.96±1.23	4.52±1.19	5.42±1.26
(n=54)	治疗后	1.63±1.42$^{*\triangle}$	1.51±0.51$^{*\triangle}$	1.43±0.37$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	4.91±1.15	4.36±1.13	5.21±1.19
(n=54)	治疗后	2.66±1.47*	2.32±0.59*	2.07±0.44*

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。

降，且观察组的评分下降较对照组更显著($P<0.05$)。

2.3　两组治疗前后健患肢周径差值比较　见表3。治疗前，两组患侧与健侧髌骨上15 cm、胫骨粗隆下10 cm周径差值未见明显差异($P>0.05$)。治疗后，两组的周径差值均明显下降，且观察组的降低较对照组更为显著($P<0.05$)。

表3　两组治疗前后健患肢周径差值比较(cm，$\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	髌骨上15 cm	胫骨粗隆下10 cm
观察组	治疗前	5.42±1.63	3.21±0.58
(n=54)	治疗后	1.95±0.61$^{*\triangle}$	1.06±0.33$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	5.33±1.59	3.16±0.52
(n=54)	治疗后	2.87±0.82*	1.74±0.52*

2.4　两组治疗前后血液流变学指标比较　见表4。治疗前，两组患者的全血高切黏度、全血低切黏度、血浆黏度及FIB比较，差异无统计学意义($P>0.05$)；治疗后，两组以上指标均有明显下降，且观察组的降低较对照组更为显著($P<0.05$)。

表4　两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	时　间	全血高切黏度(mPa·s)	全血低切黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	FIB(g/L)
观察组	治疗前	6.69±1.26	12.14±2.39	2.02±0.35	5.12±0.97
(n=54)	治疗后	4.71±0.85$^{*\triangle}$	10.15±1.13$^{*\triangle}$	1.26±0.23$^{*\triangle}$	3.41±0.56$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	6.52±1.23	11.85±2.32	1.97±0.32	5.03±0.92
(n=54)	治疗后	5.26±0.97*	11.54±1.29*	1.68±0.42*	4.17±0.71*

2.5　两组不良反应比较　两组治疗期间均未出现用药相关不良反应，患者的耐受度与配合度良好。

3　讨　论

SVT多发于下肢，部分呈游走性、交替性发作，急性期可见条索状物或硬结节形成，慢性期后可出现局部色素沉着，随着病情进展可能因皮肤营养障碍及静脉回流障碍等导致皮肤溃疡或发展成DVT，重则可能引起PE[9]。目前，国内外对本病的治疗尚无统一意见，主要以缓解临床症状及预防DVT、PE为主。局部热敷、理疗及药物治疗(抗感染药、非甾体消炎药、抗凝药等)是当前治疗本病的主要方式，但下肢SVT多为非无菌性炎症，上述治疗多效果不理想[10]。喜辽妥乳膏的有效成分多磺酸黏多糖能够迅速透过皮肤软组织，通过抑制组织中透明质酸酶、蛋白质分解酶等，提高组织中液体的渗透力，促进水肿吸收及血肿消退。同时，其还有良好的抗炎、抗渗出、刺激受损组织再生及促进局部血液循环等作用，对静脉曲张性静脉炎、浅表性静脉炎等具有一定的疗效[11]。采用喜辽妥乳膏局部按摩可进一步促进药物有效成分渗透至皮下组织，缓解血管内皮损伤及疼痛，促进创面愈合，且无类固醇皮质激素副作用，无明显局部刺激、过敏反应等，长期用药安全性较好[12]。由于SVT的发病机制复杂，单用喜辽妥效果仍有限，寻求一种更有效的治疗手段意义重大。

中医各家对下肢血栓性静脉炎发病机制的认识与阐述不一致，但大部分认为其病机不外乎湿、热、瘀等，病变所处阶段不同则病机的侧重点也不同。急性期多为血热瘀结所致，气血凝滞、湿热蕴结、脉络瘀阻是其核心病机，红肿、热痛等表现尤甚，治疗当以清热祛湿、活血通经为主，以迅速缓解症状为主要治疗目标[13]。基于本病的病因病机，本研究自拟丹芍凉血方，方中赤芍清热凉血、散瘀止痛，牡丹皮活血化瘀，两药配伍清热凉血、活血化瘀、祛瘀止痛，共为君药。苍术健脾燥湿，走表之性强于白术，燥湿化浊之功优越；黄柏泻火除蒸、清热燥湿，并有解毒疗疮之功；白茅根清热、凉血止血，共奏清热燥湿之功，为本方之臣。三棱与莪术均有破血行气、消积止痛之功，两药配伍可加强祛瘀止痛之功；泽兰利水消肿、活血祛瘀；牛膝活血通经、补益肝肾，并可引药下行直达病所；以上共为本方之佐，可助君臣活血通经、祛瘀止痛、消肿散结。诸药合用，共奏清热凉血、活血通经、散瘀止痛、消肿散结之功，从脉、络、血，多靶点、多途径作用，调节肢体气血循环平衡，调畅血液运行。现代药理学研究表明，赤芍、牡丹皮、三棱、莪术、牛膝等活血化瘀类中药具有抗凝、抗血小板聚集、降低血液黏稠度、改善血液循环等作用[14-15]；黄柏、牡丹皮的活性成分具有广谱抗菌及抗炎、镇痛、解热、免疫调节等作用[16-17]。传统口服用药整体疗效尚可，但起效缓慢，且难免不良反应，加之患者服药依从性等问题，影响治疗效果。中药熏洗是中医经典疗法之一，通过水煎药剂先熏后洗可疏通经脉，使药物直接渗入病变局部而发挥作用。同时，药液熏洗可扩张毛细血管，增加毛细血管通透性，加快血流速度，加速静脉回流，改善局部血液微循环，加速药液吸收，增强用药效果，从而缓解下肢SVT急性期症状[18]。

本研究通过丹芍凉血方熏洗后外用喜辽妥治疗，结果显示，上述方案的整体疗效明显优于单用喜辽妥，且各项临床症状体征评分的降低幅度较对照组具有明显优势（$P<0.05$）。提示丹芍凉血方熏洗联合喜辽妥外用更有利于改善下肢SVT的临床症状及体征，提高治疗效果。与此同时，观察组治疗后患与健肢髌骨上15 cm、胫骨粗隆下10 cm差值明显低于对照组（$P<0.05$），进一步证实加用丹芍凉血方熏洗更有利于促进患肢水肿的消退，这可能与丹芍凉血方的抗炎、抗凝、改善微循环等作用，促进水肿消退及受损组织修复有关。现代医学研究表明，下肢SVT患者常伴有不同程度的下肢静脉功能不全，引起静脉血液回流障碍，进一步增加血液瘀滞及血栓形成风险。还有研究显示，静脉血栓形成及血栓性静脉炎的发生均与血液流变学异常密切相关[19]。本研究结果显示，两组治疗后全血黏度、血浆黏度及FIB水平均获得明显下降，而观察组的降幅较对照组更为显著（$P<0.05$），提示采用丹芍凉血方熏洗后外用喜辽妥更有利于改善急性期下肢SVT患者的血液流变学异常，这对控制病情发展具有重要意义。

综上所述，丹芍凉血方熏洗联合喜辽妥外用治疗急性期下肢SVT安全有效，较单用喜辽妥更有利于缓解临床症状及体征，提高治疗效果，其机制或与改善血液流变学异常有关。

参 考 文 献

[1] 李军，段俊红，李璇，等. 中药热奄包治疗下肢血栓性浅静脉炎临床观察[J]. 西部中医药，2020，33(8)：138-140.

[2] Nisio MD, Wichers IM, Middeldorp S. Treatment for superficial thrombophlebitis of the leg[J]. Cochrane Database Syst Rev，2018，2018(2)：4982.

[3] 宋丹丹，陈丽，杨婧，等. 喜辽妥乳膏联合CDT疗法治疗继发性肢体淋巴水肿的效果观察[J]. 四川医学，2019，40(10)：1031-1034.

[4] 张骞，汪海洋，孙建明. 血栓性浅静脉炎的诊治进展[J].重庆医学，2018，47(21)：96-98，102.

[5] 蒋米尔，张培华. 临床血管外科学[M]. 4版. 北京：科学出版社，2014：426.

[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，2017：144-145.

[7] Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. Chest, 2012, 141(S2): e419S-94S.

[8] 徐迪华，徐剑秋. 中医量化诊断[M]. 南京：江苏科学技术出版社，1997：52-78.

[9] 张仑. 活血通脉汤联合西医治疗瘀阻脉络证下肢血栓性浅静脉炎慢性期疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志，2017，26(10)：1056-1058.

[10] Demirba A, Ömer FE, Ümit T, et al. Superficial thrombophlebitis in a patient with COVID 19: Heparin treatment after evaluation of D-Dimer: COVID 19 and Superficial thrombophlebitis[J]. Dermatol Ther, 2020, 33(6): e13768.

[11] 胡杏平，林杏，钟滢，等. 四黄水蜜与喜辽妥预防静脉滴注七叶皂苷钠所致静脉炎的效果对比[J]. 广州中医药大学学报，2018，35(3)：419-422.

[12] 王立，郑婕. 喜疗妥软膏联合红外线照射对血液透析患者自体动静脉内瘘影响的Meta分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2018，19(11)：70-72.

[13] 李光宗，杨宝钟，郑宏，等. 静脉炎膏方治疗急性血栓性浅静脉炎疗效观察[J]. 北京中医药，2018，37(2)：139-142.

[14] 庞雪，刘明，孙庆，等. 基于中医传承辅助平台的治疗血栓性浅静脉炎方剂组方规律分析[J]. 中药新药与临床药理，2019，30(3)：375-378.

[15] 郑洋，王佳慧，梁天坚，等. 基于网络药理学分析莪术的作用机制[J]. 中华中医药学刊，2020，38(2)：15-18，后插2.

[16] 李先宽，冯杉，郑艳超，等. 黄柏与关黄柏的化学成分及生物活性研究进展[J]. 药物评价研究，2019，42(5)：230-234.

[17] 伍淳操，郭小红，刘霞，等. 近5年牡丹皮现代药学作用研究进展[J]. 中国新药杂志，2020，29(3)：45-48.

[18] 黄南，鲍建敏，石玉丹. 通阳活血方熏洗治疗血栓闭塞性脉管炎32例临床观察[J]. 浙江中医杂志，2018，53(6)：395-396.

[19] 何伟，柳国斌，毛丽萍. 复原通络方治疗下肢血栓性浅静脉炎的临床观察[J]. 天津中医药大学学报，2019，38(5)：41-43.

（收稿日期2022-01-27）

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

补肾益气活血汤联合血液透析治疗急性肾衰竭的临床观察

徐洪建　王　英　郑　忱
（重庆市合川区中西医结合医院，重庆 401520）

中图分类号：R692.5　文献标志码：B　文章编号：1004-745X（2022）05-0892-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.038

【摘要】 **目的** 观察补肾益气活血汤联合血液透析治疗急性肾衰竭的有效性及对患者预后的影响。**方法** 选取患者80例采用抽签分组法分为两组，每组40例。对照组给予血液透析治疗，观察组给予补肾益气活血汤联合血液透析治疗。比较两组疗效、肾功能指标恢复时间、住院时间及血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）、血液流变学指标水平，同时对比治疗前后肢体麻木、肢体疼痛、面色晦暗及舌上斑点4项中医证候。**结果** 观察组总有效率为92.50%，高于对照组的80.00%，但组间比较差异无统计学意义（$P<0.05$）。观察组肾功能指标（Scr、BUN及尿蛋白转阴）恢复时间、住院时间均短于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗1周、2周、4周后，两组Scr、BUN降低（$P<0.05$），且观察组治疗1周、2周、4周后Scr、BUN低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，两组全血黏度、血浆黏度、血细胞比容及红细胞聚集指数低于治疗前（$P<0.05$），且观察组治疗后血液流变学指标低于对照组（$P<0.05$）；治疗后，两组肢体麻木、肢体疼痛、舌上斑点、面色晦暗单项评分及总分均低于治疗前（$P<0.05$），且观察组各分数均低于对照组（$P<0.05$）。**结论** 急性肾衰竭（肾虚血瘀证）患者应用补肾益气活血汤联合血液透析治疗可促进肾功能的恢复，改善血液流变学，提高疗效，改善预后。

【关键词】 急性肾衰竭　补肾益气活血汤　血液透析　肾功能

急性肾衰竭是由于慢性肾脏病、恶性肿瘤、感染等原发疾病、药物毒性等诱发的肾功能严重损伤，患者肾小球滤过能力下降，导致肌酐、尿素氮等含氮代谢产物在体内蓄积，诱发酸碱失衡、电解质紊乱，肾功能可在数小时至数周内急剧恶化，严重时可累及循环系统、消化系统、呼吸系统、神经系统等，患者预后较差[1]。临床多采用肾替代疗法清除体内毒性代谢产物，血液透析是常用的肾替代疗法，但其整体疗效并不十分理想[2]。急性肾衰竭属于中医学“癃闭”“水肿”“关格”等范畴，多为本虚标实之证。病邪深入血分，与血热相搏结，而热毒深入下焦、结于膀胱，引起膀胱气化不利，水道阻遏。毒壅血凝还可瘀阻肾络，引起肾功能受损。本研究以急性肾衰竭（肾虚血瘀证）患者为研究对象，以益气补肾、活血化瘀为治则治之[3]。本研究以此理论为指导自拟补肾益气活血汤，观察补肾益气活血汤联合血液透析治疗的有效性及对患者预后的影响。现报告如下。

1　资料与方法

1.1　病例选择　纳入标准：符合《肾脏诊断与治疗学》[4]中急性肾衰竭（肾虚血瘀证）的标准；年龄≥18岁，≤75岁；病程<5 d；患者及家属知情同意。排除标准：由于有其他原因引起的假性少尿，如肾前性少尿、梗阻性尿潴留等；尿路感染、畸形；易敏体质；心脑血管疾病或其他脏器功能不全；精神异常；孕妇、哺乳期女性。

1.2　临床资料　选取重庆市合川区中西医结合医院于2019年1月至2021年1月之间收治的急性肾衰竭（肾虚血瘀证）患者80例，采用抽签分组法分为两组，每组40例。对照组男性23例，女性17例；年龄31~75岁，平均（52.96±11.07）岁；原发病为肾病综合征12例，药物损伤9例，严重感染19例。观察组男性21例，女性19例；年龄29~75岁，平均（53.41±10.85）岁；原发病为肾病综合征11例，药物损伤12例，严重感染17例。两组临床资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

1.3　治疗方法　所有患者均接受抗感染、营养支持、维持水/电解质及酸碱平衡等常规治疗，对照组给予血液透析治疗，仪器为贝朗Dialo 710500R血液透析机，碳酸盐透析液流量：500 mL/h，血流量：200~250 mL/min，根据患者情况调节超滤速度，时间：4 h/次，血液透析1次/d，3 d后改为3次/周。观察组给予补肾益气活血汤联合血液透析治疗。补肾益气活血汤基本方：黄芪30 g，党参15 g，山药15 g，熟地黄15 g，山茱萸15 g，五味子10 g，丹参15 g，红花10 g，桃仁10 g，甘草6 g。上述药材加水煎煮2次，合并煎液共约400 mL，早晚分2次服用。两组均于治疗4周后评价疗效。

1.4　观察项目　1）肾功能指标恢复时间。于治疗前、治疗1、2、4周后抽取患者空腹状态下静脉血标本2 mL，离心取血清检测血肌酐（Scr）、尿素氮（BUN）。2）于治疗前、治疗4周后取静脉血标本5 mL，检测全血黏度、血浆黏度、血细胞比容及红细胞聚集指数。3）治疗前、

治疗后4周后对急性肾衰竭(肾虚血瘀证)肢体麻木、疼痛、舌上斑瘀、面色晦暗4个主要中医证候进行评估记录,总分24分,每项证候满分6分,由轻至重分别计0、2、4、6分。4)住院时间。

1.5 疗效标准 显效:症状和阳性体征基本消失,尿蛋白转阴,尿量>1 000 mL/d,Scr和BUN基本恢复正常。有效:症状和体征较前改善明显,尿蛋白减少,尿量>400 mL/d,Scr和BUN下降,但未至正常范围。无效:未达到显效和有效标准[4]。

1.6 统计学处理 应用SPSS19.0统计软件。计量资料以($\bar{x}\pm s$)描述,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对t检验,率的比较采用χ^2检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组临床疗效比较 见表1。观察组总有效率高于对照组,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表1 两组临床疗效比较(n)

组 别	n	显效	有效	无效	总有效(%)
观察组	40	23	14	3	37(92.50)$^{\triangle}$
对照组	40	15	17	8	32(80.00)

注:与对照组比较,$^{\triangle}P<0.05$。下同。

2.2 两组肾功能指标恢复时间及住院时间比较 见表2。观察组肾功能指标(Scr、BUN及尿蛋白转阴)恢复时间、住院时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表2 两组肾功能指标恢复时间及住院时间比较(d,$\bar{x}\pm s$)

组 别	n	Scr恢复正常时间	BUN恢复正常时间	尿蛋白转阴时间	住院时间
观察组	40	10.12±2.08$^{\triangle}$	7.25±1.82$^{\triangle}$	4.79±1.54$^{\triangle}$	16.34±4.41$^{\triangle}$
对照组	40	12.82±3.11	9.89±2.04	6.56±1.89	24.88±6.47

2.3 两组治疗前后肾功能指标比较 见表3。治疗1周、2周、4周后,两组Scr、BUN降低($P<0.05$),且观察组治疗1周、2周、4周后Scr、BUN低于对照组($P<0.05$)。

表3 两组治疗前后肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
观察组	治疗前	665.88±152.08	38.70±13.47
(n=40)	治疗1周	457.22±82.17$^{*\triangle}$	29.25±6.14$^{*\triangle}$
	治疗2周	302.14±57.35$^{*\triangle}$	19.75±4.85$^{*\triangle}$
	治疗4周	152.02±37.89$^{*\triangle}$	9.85±2.94$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	675.25±141.25	40.56±12.14
(n=40)	治疗1周	521.36±105.42*	33.02±8.46*
	治疗2周	398.69±64.88*	24.96±6.31*
	治疗4周	281.33±51.07*	15.04±3.35*

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

2.4 两组治疗前后血液流变学指标比较 见表4。治疗后,两组全血黏度、血浆黏度、血细胞比容及红细胞聚集指数低于治疗前($P<0.05$),且观察组治疗后血液流变学指标低于对照组($P<0.05$)。

表4 两组治疗前后血液流变学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	全血黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	血细胞比容(L/L)	红细胞聚集指数
观察组	治疗前	6.01±0.89	2.91±0.39	0.47±0.10	4.75±0.71
(n=40)	治疗后	4.42±0.51$^{*\triangle}$	1.58±0.27$^{*\triangle}$	0.34±0.06$^{*\triangle}$	3.56±0.49$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	5.96±0.85	2.88±0.35	0.48±0.08	4.81±0.65
(n=40)	治疗后	5.13±0.67*	2.11±0.34*	0.41±0.09*	4.02±0.58*

2.5 两组治疗前后中医证候积分比较 见表5。治疗后,两组各中医证候积分均低于治疗前($P<0.05$),且观察组各积分明显低于对照组($P<0.05$)。

表5 两组治疗前后中医证候积分比较(分,$\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	肢体疼痛	肢体麻木	面色晦暗	舌上斑点	总分
观察组	治疗前	5.08±0.51	4.81±0.47	4.69±0.51	4.96±0.53	19.71±3.62
(n=40)	治疗后	3.35±0.41$^{*\triangle}$	2.70±0.34$^{*\triangle}$	2.93±0.35$^{*\triangle}$	2.81±0.28$^{*\triangle}$	11.76±2.83$^{*\triangle}$
对照组	治疗前	5.19±0.48	4.86±0.45	4.75±0.54	4.92±0.48	19.92±3.73
(n=35)	治疗后	4.22±0.46*	3.15±0.38*	3.26±0.39*	3.32±0.33*	14.57±3.05*

3 讨 论

急性肾衰竭(肾虚血瘀证)患者接受血液透析治疗后可替代受损肾脏清除体内代谢产物,使急性肾衰竭患者的病死率明显下降[5]。但其整体疗效仍不理想,中西医结合疗法已成为临床治疗急性肾衰竭的趋势。中医学理论认为,肾为先天之本,当外感六淫疫毒、饮食不当、失血、失液、药毒等形成火热、湿浊、瘀毒,肾失气化,使水湿、浊瘀不能排出体外[6]。《证治汇补》有云“既关且格,必小便不通,旦夕之间,徒增呕恶。此因浊邪壅塞三焦,正气不得升降,所以关应下而小便闭;格应上而呕吐,阴阳闭绝,一日即死,最为危候”,指出关格之病因病机以及预后[7]。治则以益气补肾、活血化瘀为法。本研究选用补肾益气活血汤联合血液透析进行治疗,结果显示观察组疗效得到提高,患者肾功能恢复及住院时间缩短,Scr、BUN及血液流变指标水平下调幅度明显更大,初步认定观察组联用治疗可促进肾功能恢复,改善血液流变学,提高疗效。

补肾益气活血汤方中以黄芪、党参共为君药,黄芪为补气之要药,使气旺则血行;党参补益元气、止渴生津。二药相伍,可增强补肾活血之功。山药、熟地黄、山茱萸、五味子共为臣药,山药补脾和胃、生津益肺,熟地黄滋阴益肾、益精填髓,山茱萸补益肝肾、收敛固脱,五味子益气生津、补肾宁心,共用可增强补肾健脾之

功；佐以丹参活血祛瘀、养血安神，红花、桃仁活血祛瘀、通络止痛，甘草补中缓急，兼为使药。诸药相辅相成，共奏益气补肾、活血化瘀之功效[8-9]。

Scr是小分子物质，在肾小管内很少被吸收，可通过肾小球滤过随尿液排出。当肾功能受损时，肾小球滤过能力下降，引起Scr升高[10]。BUN是蛋白质代谢的产物，一般以代谢废物的形式经肾小球滤过排出，当肾小球滤过率下降时，BUN水平升高[11]。因此临床上常采用Scr、BUN等指标来评估肾功能受损程度。本研究发现，观察组患者Scr、BUN及尿蛋白转阴恢复时间及住院时间明显短于对照组，且在为期4周的治疗时间内，观察组各治疗时间点Scr、BUN水平均低于对照组，提示观察组联用治疗有助于患者肾功能等机体功能恢复。这是由于补肾益气活血汤中党参、黄芪所含的多糖类成分可调节机体免疫功能，抗氧自由基损伤，并提高机体耐缺氧能力[12]。熟地黄所含的多糖、梓醇等成分可促进造血细胞功能、抑制血栓形成、抗氧化[13]。五味子所含的五味子乙素可增强肾上腺皮质功能、扩张血管、抗氧化[14]。丹参所含的丹参酮可改善局部微循环、加速炎性渗出物吸收，使肾脏局部缺氧及炎症状态得以改善[15]。红花所含的红花黄色素也具有良好的改善微循环作用，可帮助改善肾脏局部血流灌注和营养代谢[16]。此外，急性肾衰竭（肾虚血瘀证）患者如处于血液高黏状态将有微血栓形成风险，可加重肾脏局部缺血缺氧性损伤，对患者的预后造成不利影响[17]。本研究发现，观察组患者治疗后，全血黏度、血浆黏度、血细胞比容、红细胞聚集指数均显著低于对照组，且观察组患者治疗后项中医证候积分亦显著低于对照组，提示联合治疗可促进血液流变学指标改善，加快功能康复效率。补肾益气活血汤中丹参、红花、桃仁等活血化瘀类中药可扩张毛细血管，减轻血液高凝、高黏状态，减少局部微血栓形成，继而改善血液流变性，协助肾功能恢复[18-20]。

综上所述，急性肾衰竭（肾虚血瘀证）患者通过补肾益气活血汤与血液透析联合治疗可促进肾功能的恢复，改善血液流变学，提高疗效，改善预后。

参 考 文 献

[1] Yuri Gorelik, Hiba Yaseen, Samuel N.Heyman, et al. Negligible risk of acute renal failure among hospitalized patients after contrast-enhanced imaging with iodinated versus gadolinium-based agents[J]. Investigative Radiology, 2019, 54(5): 312-318.

[2] 张卫东，刘莲琴. 连续性血液净化和间歇性血液透析对老年急性肾衰竭患者电解质水平的影响比较[J]. 检验医学与临床，2020，17(4)：552-555.

[3] 张越，刘光珍. 刘光珍教授从“邪实为本“论治慢性肾脏病[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2020，21(3)：249-251.

[4] 叶任高，沈清瑞. 肾脏诊断与治疗学[M]. 北京：人民卫生出版社，1994：493-508，496.

[5] 虎盘林，赵海平，张琳. 连续性肾脏替代治疗对急性肾衰竭合并心力衰竭患者的临床疗效[J]. 中国医学前沿杂志（电子版），2018，10(12)：37-40.

[6] 李霞，刘西洋，李白雪，等. 从关格论肝肾综合征[J]. 时珍国医国药，2019，30(9)：2214-2216.

[7] 叶进. 叶景华辨治泌尿系病症经验采撷[J]. 上海中医药杂志，2018，52(11)：2-5.

[8] 姜玉红，王正椋，李香云，等. 针刺联合益肾活血解毒法对老年急性肾衰竭患者肾功能、炎症因子和血流动力学的影响[J]. 中国老年学杂志，2019，39(17)：4250-4253.

[9] 耿玉安，师延刚，许智晶，等. 保肾解毒汤灌肠辅助血液滤过治疗横纹肌溶解综合征致急性肾衰竭[J]. 中医学报，2020，35(7)：1524-1528.

[10] 赵璇，李学刚，孙云，等. 连续血液净化与普通血液透析对老年急性肾衰竭患者血Scr、BUN及MAP水平的影响[J]. 中国老年学杂志，2018，38(3)：649-651.

[11] 刘静. 多学科协作诊疗模式对老年重症急性胰腺炎合并肾衰竭患者预后的影响[J]. 中国老年学杂志，2021，41(2)：311-315.

[12] 张沥元，江涛，葛优，等. 中药党参及黄芪改善肝脏缺血再灌注损伤的机制研究[J]. 中医药临床杂志，2020，32(10)：1972-1975.

[13] 陈思琦，李佳欣，吴鑫宇，等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. 化学工程师，2019，33(11)：46-50.

[14] 马艳春，冯天甜，韩宇博，等. 五味子的化学成分和药理研究进展[J]. 中医药学报，2020，48(11)：67-71.

[15] 赵全如，谢晓燕. 丹参的化学成分及药理作用研究进展[J]. 广东化工，2021，48(1)：57-59.

[16] 庞欣欣，石秀杰，彭紫凝，等. 基于网络药理学研究红花治疗膜性肾病的分子机制[J]. 中医药信息，2021，38(4)：11-16.

[17] Animesh Samanta, Arpita Patra, Shreya Mandal, et al. Hypoxia: A cause of acute renal failure and alteration of gastrointestinal microbial ecology[J]. Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation, 2018, 29(4): 879-888.

[18] 杨帆，戚莹雪，张永清. 丹参地上部分化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药，2020，42(6)：1558-1564.

[19] 李馨蕊，刘娟，彭成，等. 红花化学成分及药理活性研究进展[J]. 成都中医药大学学报，2021，44(1)：102-112.

[20] 杨凯麟，曾柳庭，葛安琪，等. 基于网络药理学探讨桃仁-红花药对活血化瘀的分子机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2018，20(12)：2208-2216.

（收稿日期2021-12-30）

·医籍研析·

《症因脉治》头痛论治思想与辨治经验探析*

刘红喜[1,2] 梁 晓[2] 魏竞竞[2] 申 伟[2] 刘 悦[2] 迟显苏[2] 张允岭[2△]
(1.北京中医药大学,北京 100029;2.中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

中图分类号:R228 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0895-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.039

【摘要】 阐述梳理明代医家秦景明《症因脉治》头痛论治思想及辨治经验,将其头痛论治思想探析为:头痛当分表里,分治有序;头痛当明病因,对因施策;头痛当辨虚实,扶正祛邪。将其头痛辨治经验探析为:外感六经头痛,分经论治祛邪;气血亏虚头痛,益气养血通络;痰湿食积头痛,祛痰化湿消积;肝火上冲头痛,清肝泻火疏风。通过探析归纳,以期与同行交流分享,传承发扬名家学术思想与临证经验,从而发挥中医药辨治头痛的理论与临床优势。

【关键词】 头痛 秦景明 《症因脉治》

Qin Jingming's Headache Treatment Thought and Experience of Syndrome Differentiation and Treatment in *Zhengyin Maizhi*

Liu Hongxi, Liang Xiao, Wei Jingjing, Shen Wei, Liu Yue, Chi Xiansu, Zhang Yunling. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, *China.*

【**Abstract**】 By expounding and combing the headache treatment thought and experience of Qin Jingming, a physician in the Ming Dynasty, in *Zhengyin Maizhi*, the headache treatment thought of Qin Jingming was analyzed as follows: headache should be divided into exterior and interior, and treated orderly; headache should be clear about the cause of disease, and measures should be taken according to the cause; headache should distinguish deficiency and excess, and strengthen the body resistance to eliminate pathogens. The headache clinical experience of Qin Jingming was analyzed as follows: headache caused by exogenous six meridians should be treated according to meridians to eliminate pathogens; headache caused by deficiency of qi and blood benefit qi should nourish blood and dredge collaterals; headache due to retention of phlegm-dampness in food should take the measures of eliminating phlegm, removing dampness, and removing stagnation; headache due to upwelling of liver-fire should clear liver-fire and dispelling wind. This study aims to share with peers through analysis and induction, to inherit and carry forward the academic ideas and clinical experience of famous experts, so as to give full play to the theoretical and clinical advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of headache.

【**Key words**】 Headache; Qin Jingming; *Zhengyin Maizhi*

秦景明,明代医家,本县闸港人,今属上海市。秦氏熟读医经,临证丰富,论治疾病注重以症为首,然后寻因之所起,脉之何象,治之何宜,以使病无遁情,药无误用,故撰写《症因脉治》以论其述。但因年迈,秦氏恐多纰漏,未敢授梓传世,遂至清代,其孙秦皇士承先人之志,潜心补辑,整理完善,汇成四卷,付梓于世,其对后世之学临证辨治疾病具有重要的指导价值。笔者详阅其书,临证多有获益,在头痛的论治中,秦氏论述丰富,条理清晰,逻辑严谨,故笔者不揣浅陋,对秦氏《症因脉治》[1]头痛论治思想及辨治经验进行汇总、提炼、分析,以供同道参佐借鉴,以期为提高中医药治疗头痛的临床疗效提供指导理论。

1 《症因脉治》头痛论治思想

1.1 *头痛当分表里,分治有序* 表里辨证是八纲辨证之一,指导着疾病治疗的病位分析,对临床具有重要的指导价值。因表里病位不同,决定着治则治法方药的临证施策,临证不可误辨误治。如病位在表,不分表里,一概调里,易引邪入里;或病位在里,不明表里,一律解表,易损其正气;或病位表里兼夹,不知和解,顾此失彼,易迁延难愈等。由此可见,表里辨证决定着疾病治疗的前提方向,需审时度势,明析表里之异,辨证得当,方可有的放矢。而在头痛的论治过程中,秦氏也十分注重表里辨证,认为头痛论治首要当分表里,大体可分外感头痛,内伤头痛。其中外感头痛根据外邪侵袭

*基金项目:国家中医药管理局中医药传承与创新"百千万"人才工程(岐黄学者)——国家中医药领军人才支持计划(国中医药人教发〔2018〕12号)
△通信作者(电子邮箱:yunlingzhang2004@163.com)

部位不同，具体可分为太阳头痛、阳明头痛、少阳头痛、太阴头痛、少阴头痛、厥阴头痛等。而内伤头痛根据虚实病理不同，具体可分为气虚头痛、血虚头痛、湿热头痛、寒湿头痛、痰饮头痛、食积头痛、肝火头痛等。此外，表里辨证多由感因不同，表证多由外感病史，如秦氏曰“若起居不谨，睡卧当风，冲寒冒雪，不因传染而病头痛，此外感六淫之邪，所谓人自感冒症也”。而内伤头痛多无外感病史，病程不一，发病不定，如秦氏曰“或在半边，或在两边，或痛二三日，或痛七八日，甚则数日之外，痛止仍如平人，偶一触犯，则痛立至”。可见头痛的表里证型之间差异明显，病史不同，临证施策当精准辨证，分治有序，方可有效地祛邪达表，调虚理实而治愈头痛。而现代临床研究运用中，已显现出头痛辨证分表里的指导价值，如以祛风通络达表为法，运用六经头痛片（辛夷、川芎、白芷等）联合西医常规治疗偏头痛，可有效降低疼痛发作次数，改善脑血流[2]；以养血平肝调里为法，运用养血平肝方（生地、川芎、石决明等）联合推拿治疗偏头痛，可缓解头痛程度，降低发作次数，改善颅内血流[3]。

1.2　*头痛当明病因，对因施策*　中医临证论治疾病注重病因辨治，病因为疾病之源，对因施策方可有的放矢，而病因广泛，外有风寒暑湿燥火，内有内伤七情饮食劳损，病因不同，论治自有不同，不可不辨其因而囫囵吞枣，而贻误病情施治。对此，秦氏认为在头痛的论治过程中，明析病因至关重要。如在六淫病因辨治中，根据头痛症状特征表现不同，结合六邪自身特性差异而明析病因，如风邪善行数变，易发热汗出、寒邪凝滞收引，易恶寒无汗、湿邪黏滞重浊，易体重身困等，如秦氏曰“若头旋发热，有汗者，风痛也。恶寒发热，无汗者，寒痛也。夏令头痛，发热汗多口渴者，暑痛也。头重而痛，天阴则发，湿痛也。口干唇裂，烦躁便闭，燥痛也。暴厥昏倒，烦热不卧，火邪痛也”。对此，因邪不同辨证加减，灵活论治以除病因，如秦氏曰“因于风者，加风药；因于寒者，加热药；因于暑湿者，加凉燥之药；因于燥热者，加清润之药”。在具体加减药物祛除病因中，秦氏喜用荆芥、防风以祛风；川芎、细辛、麻黄、桂枝以散寒；石膏、香薷以祛暑；苍术、白芷以祛湿；知母、石膏以化燥；黄连、山栀以清火。而对于内伤引起之病因，秦氏也善于逐一辨证论治，如气虚头痛以益气，血虚头痛以养血，痰湿头痛以化痰祛湿，肝火头痛以清肝疏肝等，可见秦氏辨治头痛，注重病因分治，对因施策。而现代临床研究运用中，头痛病因辨证也具有重要的指导价值，如以风痰为病因，运用祛风化痰止痛方（防风、白芷、皂荚等）加减治疗偏头痛，可减轻疼痛，改善生活质量，下调血清NO、CGRP水平[4]；以痰湿风寒为病因，运用加味桂枝二陈汤（半夏、桂枝、白芷、羌活、藁本、蔓荆子、川芎等）治疗紧张型头痛，可改善头痛症状，减少疼痛持续时间[5]。

1.3　*头痛当辨虚实，扶正祛邪*　头痛发生多由脑络拘急或失养所致，前者多为不通则痛，后者多为不荣则痛，共为头痛辨治的两大机理。故临证治疗，当祛邪泻实以通脑络而缓拘急以止头痛，补虚养脑以润脑络而充补正气以解头痛，不可因实而误辨为虚，滋补遗害，不可因虚而误辨为实，攻伐伤正。对此，秦氏认为在头痛的论治过程中，辨析头痛发病机理之虚实，方可具有针对性地补虚泻实以祛除邪气，补养正气，从而恢复脑络通畅，使功能正常。在具体的虚实辨证中，秦氏认为头痛因虚致病，多由气血亏虚所致，当益气养血，以人参、黄芪、当归、生地黄、川芎等补益气血，同时因虚易招邪滞，当佐以疏透解郁通络之药以除邪，如柴胡、升麻、连翘、蔓荆子、细辛等药；而因实致病，秦氏认为外有六淫邪实侵损脑络，内有七情郁滞，肝火上扰，饮食所伤，痰湿水饮停聚内阻，影响脑窍气血运行而诱发头痛，治疗当祛邪泻实，辨证化解，以恢复机体气血阴阳平衡。可见秦氏辨治头痛，注重虚实辨治，扶正祛邪。在现代临床研究中，虚实辨证指导头痛临床论治具有重要的意义，如以益气养血补虚为法，运用益气养血通络方（黄芪、党参、熟地黄、当归等）治疗脑血管痉挛性头痛，具有明显疗效[6]；以祛除痰湿实邪为法，运用加味苓桂术甘汤治疗紧张型头痛，可有效缓解头痛，改善综合症状[7]。

2　《症因脉治》头痛辨治经验

2.1　*外感六经头痛，分经论治祛邪*　六经论治头痛，当以六经循行经过及牵涉脏腑生理功能为辨证基础，根据头痛发作部位及伴随症状特性而辨识六经头痛。如太阳头痛，秦氏认为若恶寒发热，头项巅脑发际作痛，则为痛在太阳，治疗当以选奇方加减论治，方中防风、羌活祛风散寒化湿，黄芩、甘草清解太阳郁热。如阳明头痛，秦氏认为若咳哕烦心痞满，额前作痛，则为痛在阳明，治疗当以清震汤加减论治，方中升麻、葛根疏透阳明邪气，苍术、鲜荷叶祛除湿浊蒙窍。如少阳头痛，秦氏认为若时寒时热，鬓边作痛，则为痛在少阳，治疗当以清空膏加减论治，方中柴胡、川芎、羌活、防风祛除少阳风寒郁闭，黄芩、黄连、甘草清除少阳三焦郁热。如太阴头痛，秦氏认为腰脊头顶痛，湿淫所胜，病冲头痛，目似脱，项似拔，正如《丹溪心法》言其“太阴头痛，必有痰，体重或腹痛，脉沉缓”，则可辨为痛在太阴，治疗当以苍术除湿汤加减论治，方中苍术祛风燥湿，白术、茯苓健脾化湿，厚朴顺气除湿，陈皮、半夏曲燥湿化痰。如少阴头痛，秦氏认为若心疼烦闷头痛，痛连胲骨，则为痛在少阴，治疗当以独活细辛汤加减论治，方中羌活、独活、秦艽、防风祛除少阴经表寒湿，川芎活血通脉，细辛温经通络，生地黄、甘草滋阴养血，除烦宁

神，反佐温燥。如厥阴头痛，秦氏认为若干呕吐涎沫，巅顶头痛，则为痛在厥阴，治疗当以吴茱萸汤加减论治，方中吴茱萸温中下气，善降浊阴，人参、大枣、生姜补益正气以祛邪。可见，秦氏辨治外感六经头痛，分经祛邪，辨证有据。而六经辨治头痛[8-11]，现代临床研究与运用较多，反馈疗效可观，具有重要的临床指导价值。

2.2 气血亏虚头痛，益气养血通络 气血亏虚不足，脑窍脑络失其滋润濡养，则不荣而通，头痛频发，而气血不足，一者多因脾气失运，气血化生发源，精微转化不足，或素体先天不足，脏腑功能衰弱，气血化生乏力；二者多因劳损过度，气血精微耗损过多，或因正虚邪恋，病情缠绵，病程日久，疾病迁延难愈，邪气耗正。对此，秦氏认为气血亏虚不足致使头痛发作，当补气养血，视其气虚、血虚之主次，而侧重补益。如气虚头痛，秦氏认为若气怯神衰，遇劳即痛，痛连鱼尾，此痛在气虚，治疗当以家秘和中汤论治，方中人参、黄芪大补元气，白术、陈皮健脾和胃，增强脾胃化生动力，当归滋阴养血，气血同调，相互滋生，同时佐以柴胡疏利气机，补而不滞，川芎、细辛活血通脉，温经通络而标本兼顾。而对于血虚头痛，秦氏认为若五心烦热，时常牵引刺痛，由血分不足，阴火攻冲所致，此痛在阴血不足，治疗当以家秘芎归汤论治，方中当归、生地黄、川芎滋阴养血，生地、连翘清解虚热，同时佐以蔓荆子、细辛祛风散邪通络。可见，秦氏治疗气血亏虚头痛，在益气养血之时，不忘佐以通络，因正虚邪易滞阻脑络，使脑络不通，故需通补相兼，使滋养之气血得以畅达脑络，发挥濡养之功，从而发挥正常功能，头痛自止。而现代临床运用，也十分注重气血在头痛中的辨治，如邓娇等[12]认为头痛当从脾胃论治，以健脾益气，养血止痛；张允岭认为气血不荣引起的头痛，当益气养血为法，常用药对可参考黄芪配当归[13]；姚芷龄认为产后头痛多属气血亏虚不足，当大补气血，运用八珍汤加减论治，益气补血，疗效可观[14]。

2.3 痰湿食积头痛，祛痰化湿消积 痰湿食积为内生之邪，为机体病理产物，当及时消除，不可久留，因痰湿食积为有形之邪，易阻滞气机运行，影响气血疏通，紊乱水液代谢，致使机体稳态失衡，阴阳失调，从而病态百出，变生诸病，故当有序辨证，祛除实邪，逐一破解。对此，秦氏认为当祛痰化湿消积，以恢复脑络正常气血运行。如痰饮头痛，首当其冲，因痰多作祟，如《杂病源流犀烛》言“痰为诸病之源，怪病皆由痰成也”，《景岳全书》言“痰在周身，为病莫测”，故秦氏认为当以天麻二陈汤、导痰汤进行论治，方中半夏、南星、天麻善于祛痰，为祛痰主力，茯苓、陈皮健脾和胃，顾护正气，同时佐以枳壳顺气，气顺则痰易消，如《丹溪心法》言“善治痰者，不治痰而治气，气顺则一身之津液亦随气而顺矣”。而如湿热头痛，秦氏认为若口渴唇焦，二便赤涩，平素膏粱厚味，湿蕴化热，积热不得外泄，此痛在湿热，治疗当以栀连平胃散论治，方中苍术、厚朴大力化湿，黄连、栀子清热泻火，共奏清热燥湿之效。又如寒湿头痛，秦氏认为若平素多饮酒湿之品，恶心呕吐，水湿停聚，此痛在寒湿，治疗当以葛根解醒汤论治，方中葛根、葛花以解酒湿，砂仁、白豆蔻以芳香燥湿，茯苓、猪苓、泽泻以利水渗湿，人参、白术益气健脾守中，陈皮、青皮、神曲、木香以顺气和腑，全方共奏祛除寒湿之效。再如食积头痛，秦氏认为食滞中焦，上冲头痛，当以平胃保和汤论治，其由平胃散合保和丸化裁而成，方中平胃散以健脾消胀，保和丸以消食化积。可见，秦氏论治痰湿食积头痛条理清晰，论治有序，分治有方。对应于现代临床运用，苏凤哲从湿论治，善于调理中焦脾胃，运用祛湿化痰之法辨治头痛[15]。王琦运用体质学说，认为头痛可有湿热质头痛、痰湿质头痛，治疗当结合体质、疾病、证型不同而综合论治[16]。

2.4 肝火上冲头痛，清肝泻火疏风 肝性属木，主疏泄调达，其气宜柔不宜冲，但因其体阴而用阳，故需顾护肝之阴血，使之刚柔相济，阴阳平和，而若肝气疏泄失调，郁病乃生，其郁滞化火，加之阴血不足，则易肝风肆起，风阳扰动，虚火炎炎，凭势上冲，直达颠顶，侵损脑络而使头痛发作，如《医贯》言“凡郁皆肝病也，木中有火，郁甚则火不得舒，血不得藏而妄行”，故论治当首要调其肝气，泻其肝火，其补阴血，止其风阳，养体疏用，一以贯之，如《慎斋遗书》言“肝气不可亢，肝血不可亏，乃治肝之要诀也”，《西溪书屋夜话录》言“肝气，肝风，肝火，三者同出异名”，《临症指南医案》言“肝为风木之脏，因有相火内寄，体阴用阳”。可见，肝火上冲头痛，发病机理演变清晰明了，对此，秦氏认为论治当清肝、泻火、疏风同调，肝气以清疏，肝火以降泻，肝风以疏散，佐以滋阴养血之品以调补肝体，如秦氏认为恼怒即发，痛引胁下，肝胆火郁，火攻冲痛，此为痛在肝火上冲脑窍，侵损脑络，受扰而痛，临证治疗当以清空膏、柴胡清肝饮、泻青汤辨证加减化裁，方中柴胡、青皮疏通肝气，黄连、龙胆草苦寒折热，黄芩、栀子、牡丹皮清解郁热，川芎、当归、白芍调养肝体，钩藤平息肝阳风动，羌活、防风疏风顺肝，达表祛邪。可见，肝火上冲头痛，全程以肝之生理功能失调为辨治要点，因肝调得位，则百病自止，如《读医随笔》言“凡脏腑十二经之气化，皆必藉肝胆之气化以鼓舞之，始能调畅而不病”。对应于现代临床运用，通过调肝之变而论治头痛也具有重要的指导价值，如符为民认为肝失疏泄，肝火上炎是偏头痛的基本病机之一，治疗当以清肝泻火[17]；崔向宁认为原发性头痛常见病因病机为肝失疏泄，气机失常，治疗当从肝论治，以疏肝理气，清肝泻火为法[18]；李点基于

（下转第925页）

·医籍研析·

新安医家程云鹏《慈幼筏》“内风”立论治疗小儿惊风探析*

易伟清[1]　胡小英[2△]
(1.广州中医药大学,广东 广州 510405;2.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

中图分类号:R228　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2022)05-0898-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.040

【摘要】 惊证是儿科的常见四大危重症之一,对小儿危害极大。新安医家程云鹏在小儿惊证方面的辨证诊治有其独到之处。程氏认为惊证虽分急惊、慢惊,然皆由内风所生;急惊多因肝木燥急,失其濡养,变生内风;慢惊多因脾气受损,肝阴耗伤而生风,其实皆本气自病。故治疗上程氏强调平肝扶土、补虚定风,平脏腑之偏颇,复机体之正气。程氏循此法治疗小儿惊证成效显著,具有很好的临床价值。

【关键词】 小儿惊风　程云鹏　内风立论　《慈幼筏》

Exploration and Analysis of Treatment of Infantile Convulsion Based on 'Endogenous wind' Theory in Xin'an Physicians Cheng Yunpeng's *Ciyoufa*　*Yi Weiqing, Hu Xiaoying. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangdong, Guangzhou* 510405, *China.*

【**Abstract**】 Infantile Convulsion is one of the most common but critical and severe diseases in pediatrics, which does great harm to children's health. Cheng Yunpeng, the representative figure of Xin'an Physicians, had his unique experience in diagnosing and treating infantile convulsion. Cheng Yunpeng considered that although infantile convulsion can be divided into acute convulsion and chronic convulsion, they have similar pathogenesis—endogenous wind. Due to children's physical characteristic of liver superabounding, exogenous pathogenic factors invading the liver can easily leads to the genesis of endogenous wind. The chronic convulsion is mostly caused by endogenous wind originating from the deficiency of the spleen-qi and the liver-yin. Therefore, Cheng Yunpeng proposed the therapeutic principles of soothing the liver, reinforcing the spleen, tonifying deficiency and calming wind. His theories are effective and have a profound influence in guiding the syndrome differentiation and treatment of infantile convulsion.

【**Key words**】 Infantile Convulsion; Cheng Yunpeng; Endogenous wind; *Ciyoufa*

儿科四大疾病中,“惊”即惊风,是由多种原因及多种疾病所引起,以颈项强直,四肢抽搐,甚至角弓反张,或意识不清为特征的疾病[1]。《幼科释谜·惊风》[2]云“儿之病,最重惟惊”,是儿科的常见四大危重症之一,危害极大。程凤雏,字云鹏,号香梦书生,明末清初医家,祖籍安徽,精研医道,著书颇丰,其《慈幼筏》又名为《慈幼新书》,深刻地阐释了小儿生长发育特征及病理转归,并采集儿科名著论述,结合程氏本人的学术经验而作,论叙精当,切合实用。其中,有关惊证的论述有其独特的见解和思考,故笔者着笔析之,以期为中医临床实践防治小儿惊风提供参考借鉴。

1　病因病机

对于惊风病因病机,历代医家均有所论述。如钱乙《小儿药证直诀》“小儿急惊者,本因热生于心……因病后,或吐泻脾胃虚损……脾虚生风而成慢惊”[3],认为小儿惊风有急慢之分,急惊风多因热而发,慢惊风多因脾胃虚损而起。明代张景岳《景岳全书·小儿则·惊风》认为“急惊者,乃肝邪有余而风生热,热生痰,痰热客于心膈间……慢惊者,此脾肺俱虚,肝邪无制,因而海脾生风,无阳之证也”[4]。此外,如《闫氏小儿方论》《幼幼新书》等著作,均从急慢之别、虚实之异来论述[5-6]。至明代,诸医家在惊风的研究中,出现了因惊而致的惊证与因风而致的风证相混淆的状况。如明末王大纶《婴童类粹》列惊风24候图说证治,将惊风细分为24种,亦为当时惊风病因病机纷繁复杂的表现[7]。

程氏在惊证的发病上就有着独特的见解,不论是急惊风或是慢惊风,其认为病皆自内生,与木、土二脏相关,反对时人外风立论,风痰外邪致病之说。

1.1　急惊风多本气发病所致　小儿脏腑娇嫩,形气未

*基金项目:广东省中医药局科研课题(20191118)
△通信作者(电子邮箱:huxy67@163.com)

充，处于生长发育时期，机体脏腑形态尚未成熟，各种生理功能尚未健全。故《灵枢·逆顺肥瘦篇》言“婴儿者，其肉脆血少气弱”。具体来看，小儿心、肝两脏未臻成熟，功能尚不健全。因此，若感受邪气或内在阴阳的变化，易致心不能主血脉，神志不安；肝不能藏血，经筋失其刚柔和调之性，发生惊惕、惊风等症。

程氏承钱乙之说，认为急惊风多由于“心有热，肝有风”之说，又抒发己见，开辟新说，在《慈幼新书·惊》中说“急惊风……大都是火燥木急……其实皆本气自病”。本气即小儿肝气。肝主疏泄，调畅全身气机，则气血和调，经络通利，脏腑组织功能正常；肝主疏泄亦能推动血行津布，使之畅达而无瘀滞。然若肝失疏泄，则肝气上逆，升发太过，而致气机紊乱，血随气动，不能循经，失其藏血之职，无法濡养肝木，亦使经筋失其濡养而内生风邪，最终致肝风内动而成惊风。患儿出现身热目赤，口鼻气粗反复抽搐，两目上视等症状，故程氏认为急惊风多由心肝有热所致，但究其缘由，还是由于肝木燥急，失其濡养，变生内风而致惊风，强调内风在小儿惊风发病中的重要性。

程氏也并非专执一词，亦认同其他因素在惊证发病中的重要性，如痰、热、外风等病理因素，皆能诱使惊证的发生、发展。然其诸多因素致病，皆因竭耗肝之阴液、不能濡养以致生风。外风入侵，病邪入里，郁而化火，火盛生痰，引动肝风而致惊证，故程氏强调内风在惊证中的重要性。另一方面，程氏在《慈幼新书》中言“世不解风自内生，徒执金药天麻、胆星、瓜蒌、贝母、僵蚕、全蝎、钩藤、竹沥等，杂乱风痰之剂，治之不应更加广东蜡丸、牛黄、紫雪治之”。可知程氏所处时代，医家不察惊证起病之本，滥用治痰治风之剂，使病本未除，徒伤正气，变证迭起。曾世荣、陈复正等医家在其著作中亦有所论述[8-9]，如《幼幼集成》言“一富翁子常多痰气，或多惊喊，其家人每遇发病，就投抱龙丸之类镇坠之品，一投而愈，病家以为神药，常发常投，及儿成年，则一无所知，遂成痴呆之证，可引为医门之警戒”[10]。可见程氏强调以内风立论又有其特定的时代背景。

1.2 慢惊风多自久病正虚而成 慢惊风多出现于久病或大病之后，来势缓慢，病程较长。症见“发时身冷面白，不慎搐搦，口鼻中气寒，大小便清利，昏睡露睛，微微上视，筋脉拘挛”。

《小儿药证直诀·脉证治法·慢惊》言“因病后，或吐泻，脾胃虚损，遍身冷，口鼻气出亦冷，手足时瘛疭，昏睡露睛，此无阳也”[3]。程氏受钱乙思想影响深刻，在《慈幼新书·惊》中明确提出“慢惊成于吐泻，或久疟之后，中气虚衰，寒痰壅遏，而风动筋急”，认为慢惊多自久病正虚而成，属阴证。脾主运化，脾气健运，气血得充，阴润阳煦，和调脏腑，通利经络。小儿脾常不足，脾胃未健，若一有邪气侵袭，脾阳亏缺，寒生痰盛，壅遏筋脉，反制于肝，筋脉失煦而瞤动；脾虚不能运化，气血不和，肝阴失充，肝阳偏盛，土虚木亢而成慢惊风。况“吐下之余，定无完气”，程氏认为吐泻伤津，气随津脱，津气两伤，损伤正气，脾胃受损，肝阴失养，土虚木亢。所以提出疾病多成于吐泻、久疟等病因，但并非专此二者所致慢惊，细细究之，其实皆归于脾气受损，肝阴耗伤之病本。

“小儿慢脾风”之名，最早见于《幼幼新书》所引《玉诀》中[7]。症见精神萎靡，嗜睡昏沉，手足蠕动，面色㿠白，闭目摇头，面唇发青发黯，额上汗出，四肢厥冷，舌短声哑，呕吐清水，大便澄清，舌淡苔薄白，指纹隐约或脉沉微。程氏在《慈幼新书·惊》中云“慢脾即系慢惊失治所致，不必另立法门”。可见程氏认为慢脾风则自慢惊风失治误治而成，是为虚极之候，乃纯阴无阳的虚寒危象。多由阳气亏虚至极而生内风，此虚极之阳气为脾阳，肝木克脾，脾阳虚极，不能温煦，虚寒内生，痰生筋阻，虚而生风所成。细查其病因病机，确与慢惊风同，然虚损更甚，一遭不甚则生命垂危，故不可妄用杂乱治风之剂。

故纵观程氏对于惊证病因病机的看法，不难发现，不论是病发突然之急惊风，还是久虚而成的慢惊，程氏皆强调从虚损之本脏出发，强调内风在惊证发病、发展中的重要性。通览程氏所著《慈幼新书》，可见内风立论的观念不仅是由疾病的发生发展所成，亦与当时滥用镇风竭痰清热之风盛行有关。

2 治则治法

惊风之证，理当辨证施治，然小儿之体，又尤为特殊，不可有火便是清，有风便是镇，用药宜慎。闫孝忠《闫氏小儿方论》云“治小儿惊风，痰热坚癖，能不用水银、轻粉则便，如不得已用之，仅去痰即止，盖肠胃易伤，亦损口齿”。曾世荣治疗急惊风亦提出“可量其轻重，如病五六分，只下三四分许，随通且利，热去痰消，则病与证次第徐徐而减瘥。若不揣度，一概并荡下之，大过伤害脏腑，疾病阴证，乃作慢惊风候”，《陈氏幼科秘诀》“初有痰热未成惊风，先宜解利……虽热甚不得便用龙脑、麝香，恐引惊入窍，且伤真气”[11]，惊风治之不慎，易过则戕害元气，反致病情进展，由实转虚，由急转危。程氏在惊证的治法上，取诸家所长，强调从所伤之本脏立论，不可只观其标，不查其本，致正气损伤，变生杂症。

2.1 急惊风所治当平肝扶土 《素问·六微旨大论》言“相火之下，水气承之；水位之下，土气承之；土位之下，风气承之；风位之下，金气承之；金位之下，火气承之”，说明了五行之间的相克关系。生理上肝属木，脾属土，木克土；若肝木太强，或脾土过弱，则易引起木乘土，而成肝木乘脾之证。即《素问·五运行大论》所谓“气有

余，则制己所胜而侮所不胜；其不及，则己所不胜侮而乘之，己所胜轻而侮之”。肝木太强，乘伤脾土，则易致风动脾亏；或脾土已虚，不能反制肝木，致肝木亢盛而生风。故程氏承内经之说，强调治疗时以抑木扶土为治则。对于急惊风而言，其病机属肝木燥急，失其濡养，变生内风所致，其病属阳，阳乃肝阳过亢，灼伤肝阴，失其濡润，又肝阳化风而成。仲景云“见肝之病，知肝传脾，当先实脾”，此时肝阳已亢，风动已成，势必将乘脾土，此时当扶土以防病情进一步发展。故程氏云：“其实皆本气自病，虽平肝必兼扶土，清火散惊汤主之”。方中，柴胡、栀子、白芍等药清肝热，滋肝阴，和解少阳；白术、茯苓、甘草等药补益中焦之土，复脾养土；陈皮、半夏等药，既能健脾运胃，又能燥湿化痰；此方标本兼治，内外兼修，以治肝气之本病。现代医家亦有所运用，姜盈盈等[12]通过研究，认为急惊风当从肝论治；赵历军[13]在治疗多发性抽动症时，强调采用健脾化痰，兼以平肝息风；国医大师李济仁[14]在治疗小儿急惊风时，从肝论治，治以平肝息风，验效颇佳。何红霞[15]治疗110例小儿惊风，对照组予苯巴比妥，观察组予惊恐惊风加用五味异功散联合远志丸治疗，发现观察组症状较前明显好转。

急惊风其证属阳，病情发展迅速，易致痰火热风等表象。时人不解，往往误认外风作祟，因而治标不顾本，祛邪不顾正，终致正气亏损，病深加重。《慈幼新书·惊》“世人不解风自内生，徒执金药天麻、胆星……及至元气损伤，虚痰上逼，胸膈膨胀，则谓症变结胸，无可着手，有是理哉”，此时由于失治误治所致元气受损，脾胃虚弱，痰阻气逆，变证结胸。程氏急用大剂六君子汤补益中气，复其亏损之元气，散其虚痰结胸。

对于急惊风，程氏强调肝、脾两脏在发病中的重要性，治疗上从本论治，反对滥用杂乱风痰之剂，以内风立论。

2.2　慢惊风所治当补虚定风　程氏认为慢惊风多自久病正虚而成，属阴证。盖久病、正虚后，脾土受损，运化不能，肝阴亏耗所致。故程氏言“中气虚衰，寒痰壅遏，而风动筋急”。因此，在《慈幼新书·惊》中云“速用温中补脾汤，或十二味异功散”。可见，程氏在慢惊风的治疗上，强调补虚定风，尤其是补中焦脾土之虚。盖脾胃为后天之本，气血生化之源，脾胃充则气血和、经脉利、脏腑平。若脾胃受损、中焦有亏，气血不得，寒痰凝结，经脉不利，则变生惊搐；脏腑不充，肝阴亏耗，则筋脉挛急，惊证乃生。故治疗时，当从病本着手，以补脾补虚为第一要义，倘使脾土不复、正虚不补，则病本不除，病情亦日笃危重。脾虚得补，气血生化有源，则经脉得以通利、脏腑得以充养、肝阴得以滋补。故程氏据此选方温中补脾汤，方中参、术、芪、干姜、附子等药补益中焦亏耗之脾土，复其后天之本；半夏、茯苓、陈皮、砂仁、白蔻仁等药，健脾化湿，既养脾胃之气，又能温化寒痰，应其寒痰壅遏之病机；辅以白芍、甘草等药，养阴柔筋，滋养肝阴，濡润筋脉。此方标本兼治、内外相合，故程氏云“频频服之，必得肢体温和，风除神爽”。此外，程氏亦用十二味异功散治疗，本方为异功散加减，既能扶脾补虚，又可行气润阴，还能温化寒饮，用治慢惊风成效斐然。亦有慢惊风因误服凉药，虚阳外越所见身热面赤者，仍需温中、异功治之。鱼晓英等[16]临床运用运脾颗粒治疗小儿慢惊风，3诊即愈。

程氏反对治疗慢惊风妄用祛风定惊之药，其在《慈幼新书·惊》中言“若误服抱龙、牛黄、苏合等药，必死”。程氏认为慢惊脾虚已极，此时当速以补虚固本之药为主，倘使单治标证之惊搐，忽视发病之本，则更损其正气，致使病情加重，甚至死亡。

对于慢脾风的治疗，程氏一言而概之曰“不必另立法门，以温中、异功二药进退之，自可霍然而起”。认为慢脾风即慢惊风发展而来，“视其脏器未坏者”，则继以补虚定惊之法从之。

3　验案举隅

3.1　急惊风验案1则　汪表圣次子2岁，偶感风邪，发热身颤，角弓反张，日服此药，及羌、防、柴、葛、天麻、胆星、瓜蒌、全蝎之品，昏沉欲绝。盖不知小儿气血未旺，不耐风寒，才犯之即发痉病，但助其气血，即风除神爽。一用此等药治，则风门大开，荣卫无主，旧病未去，新病益增，安望生理？表圣因诸医推诿，始来延予，与以五味异功散，加柴胡二分，桂枝一分，附子一分，连服二剂而瘥。

按：本案程氏解释已明，此乃外感风寒、后误治伤正所致。小儿气血未充，脏腑娇嫩，一旦外感，损伤脏腑，阴阳失调，故致发热震颤、角弓反张之症现。他医不识，妄用新安金药，即抱龙丸秘方，专从外解，然其多为耗气伤阴之品，多用则小儿气血更伤；加之风药开疏腠理，正气外泄，故此子昏沉欲绝，日益严重。程氏详细阐释小儿生理病理，并在此基础上，强调当补其虚损，助其气血为治。用方五味异功散配附子扶正补虚、助生气血；加以柴胡、桂枝行气通经，调和营卫，则内实而迫邪外出，故风除神爽。

3.2　慢惊风验案1则　吴振公次女4岁，伤食吐泻，发热发颤，予谓此女多食瓜果，致脏气不行，酿成湿热。既经吐泻，湿去热留脏腑之中，无阴相养，故变成风象。为定参、术、半夏、砂仁、干姜、厚朴、当归、茯苓一方。振公忽延某医参用，某医谓弱龄女子，岂得服参、术，遂易一切消导之味，并金药服之。至五日，人事昏沉，头偏睛露，医欲更进广东蜡丸，振公复来相召，以温中补脾救之立苏。

（下转第929页）

国医大师张震论治胸痹心痛经验*

朱建平[1] 田 原[2] 文思敏[1] 田春洪[2△]
(1.云南中医药大学,云南 昆明 650500;2.云南省中医中药研究院,云南 昆明 650223)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0901-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.041

【摘要】 胸痹心痛是临床难治病,处置不当则易转为危急重症。本文介绍国医大师张震两态三三构型规律的证候层次结构理念与疏调气机治法的角度论治胸痹心痛经验。张师认为,本病病机关键在于气虚、血虚、阴虚、阳虚、气滞、血瘀、痰浊、寒凝等单独或合邪致使气机失常、痹阻心脉,临床又以气虚或气滞血瘀较为常见。治疗上以疏调气机为基本治法,将活血化瘀贯穿始终,采用疏调汤加减治疗该病,每获良效。

【关键词】 胸痹心痛 证候层次结构 疏调气机 名医经验 张震

胸痹心痛是一组以胸痛憋闷、心悸气短为主要临床表现的心系疾病,可伴呼吸不畅,甚则喘促,面色苍白,冷汗淋漓等症状[1]。轻者仅感胸闷或胸部隐痛,发作时间短暂;重者心痛彻背,背痛彻心,喘息不得卧,痛引左肩或左臂内侧。本病可见于西医冠心病心绞痛等疾病。张震教授(以下尊称张师),第三届国医大师,中国中医科学院学部委员,中西医结合资深研究员,主任医师,业医70载,临证效验均丰。张师引领我国证候研究,明晰层次结构,使之井然。笔者幸能侍诊于侧、聆听教诲,现将张师两态三三构型规律和疏调气机理念论治胸痹心痛经验介绍如下,以供借鉴。

1 病机认识

“胸痹”一名,首见《黄帝内经》。《素问·藏气法时论》言“心病者,胸中痛,胁支满,胁下痛,膺背肩胛间痛,两臂内痛”。《灵枢·厥病》云“真心痛,手足青至节,心痛甚,旦发夕死,夕发旦死”。论述了胸痹病的症状及真心痛的危急程度。后至《金匮要略》亦云“脉当取太过不及,阳微阴弦,即胸痹而痛,所以然者,责其极虚也。今阳虚知在上焦,所以胸痹、心痛者,以其阴弦故也”。将胸痹病机概括为阳微阴弦,病为本虚标实之证。根据不同证候,治以辛温通阳或温补阳气,立瓜蒌薤白半夏汤等方。现代医家邓铁涛教授[2]倡“痰瘀相关”理论,并认为痰为先导,由痰致瘀,立益气健脾、化痰祛瘀法。杨关林教授[3]认为该病为心脉痹阻,注重痰瘀互结致病,治疗以益气健脾化痰,活血化瘀止痛为法,取得良效。郑昭瀛[4]总结路志正、陈可冀、梅国强3位国医大师经验后,认为血瘀为冠心病心绞痛的首要核心证候要素,其余有气虚、痰浊、阳虚等,常用药物有丹参、川芎、桃仁、党参等药物。

张师认为,该病病位在心,涉及肝、脾、肾,总属虚实夹杂之证。本虚包括气虚、血虚、阴虚和阳虚;标实有气滞、血瘀、痰浊、寒凝等,可单独或合邪致使气机失常,痹阻心脉;病久入络而缠绵不休,向虚证转化。临证时以气虚或气滞血瘀两型多见,人群分布又有老年或久病多见气虚血瘀、年轻患者见气滞血瘀的特征。治疗时宜对气机失常之证进行矫枉纠偏,实则加以攻逐,虚则补益,虚实夹杂则要分清缓急,活血化瘀之法贯穿治疗始终,使气机恢复正常运行。因此本病以疏调气机,活血行血为基本治法,不足者,疏调而补益;夹气滞、夹瘀、夹痰浊、夹寒凝者,疏调而畅行之、化之、祛之、温之。同时,应重视心电图、冠脉造型、超声心电图等现代医学优势,协助中医诊断和病情判断。如见胸痛剧烈、持续不解等属病危急重时,应及时至综合医院诊治,以免延误病情。

2 辨证应循两态三三构型规律

张师在对证候进行深入研究后提出两态三三构型规律的理念,历经实践的考验,推广运用逐渐纯熟。将此理念运用至疾病诊断,可助辨证准确,有执简驭繁之效。“两态”指动态和静态,“三三”分别而言,静态结构包括核心证候、基础证候、具体证候的三级分类法;动态结构包括原发证、继发证和夹杂证。静态结构具有证候结构,层次井然之特点;动态结构则要求审辨原发,知其转化。

2.1 证候结构,层次井然 张师认为,客观事物的形成一般都循着有秩序分层次的自然结构法则,中医学的证候亦如此。不同层次的证候相对独立,又存在着

*基金项目:国家重点研发计划资助(2018YFC1704100);西部地区名老中医学术观点、特色诊疗方法和重大疾病防治经验研究(2018YFC1704104)

△通信作者(电子邮箱:tch9001@163.com)

紧密的联系。对于本病而言，由阴、阳、气、血、寒、痰等组成证候的核心成分（又称为核心元素），即核心证候。核心成分加上该成分的状态共同组成“基础证候”，为证候最基本的合成形式。本病主要包括阴虚证、阳虚证、气虚证、气滞证、血虚证、血瘀证、寒凝证、痰浊证等基础证候。基础证候加上病位指征，共同构成完整的具体证候。病位指征是基于各脏腑不同的生理功能与病理特点，以每一脏腑之本体症状及其机能障碍的主要表现为核心，结合与该脏密切相关之联属性、边缘性以及延伸性症状等共同组成的相应症状群。病位在心，以心悸、失眠、易惊、神识障碍等为主要指征；病位在肝，以胁部胀痛、情绪不宁、头目不适、抽搐痉挛等为主要指征；病位在脾，主要表现为消化不良、食欲不振、大便不实、脘腹闷胀、面色萎黄、肌肉不丰、四肢萎软、口唇不荣等；病位在肾，主要以腰部不适、耳鸣耳聋、头发不荣、牙齿不固、尺脉弱等为主。

本病心脉已然痹阻，故以胸痛憋闷、心悸气短为共同表现。以基础证候的特异性或非特异性表现，加上病位指征，共同构成具体证候。如瘀阻于心，则见胸闷心痛，口唇青紫等。但就基础证而言，须掌握鉴别诊断之原理，即对疑似性“类证”进行比较，同中求异。如气虚证和阳虚证，均可能出现不同程度之无力，自汗，溺清，不渴，大便不实等类似症状。然而气虚证主要表现为周身软绵无力，声低息短，少气懒言等，以无力感为主要表现，而阳虚证无力感不若肢冷畏寒表现突出。如果单一证候不足以概括当前的病理改变，则应考虑加入另一个（或多个）证构成复合证，如肝肾阴虚证。单一证或复合证以4~8字概括为宜，对于复合证而言，应分清主次，将主证居首，次证或兼证居后，如痰浊痹阻、心脾气虚证。因此，我们在详细客观的收集临床资料之后，结合其特异性或专属性的症状可快速定位和知其病理阶段，灵活运用可提高辨证的准确率。

2.2　*审辨原发，知其转化*　疾病处于不断进展变化的过程，医者诊察疾病时只能看到该过程的某一阶段中的一个或几个侧面。我们需要通过客观、准确、动态的观察病程变化，才能获得完整的认识。医者在接诊患者时，常收集得到继发证和夹杂证资料，此时需要剖析原发证候，追询有无形成当前证候的病因和条件。

就基础证候而言，以血瘀为例，血瘀既是致病因素，亦是病理产物，因此可同时为原发证和继发证。血瘀证为继发证时，原发证有气虚证、血寒证、气滞证、跌仆损伤等。气虚则血行无力，血流不畅而为瘀，气滞不行，血脉亦易瘀；血寒初起，寒性凝滞致血行缓慢，久则阳气亏伤，血流凝滞为瘀；若情志不畅而肝疏泄失职，气滞则血凝，亦为瘀；因内外伤等血液停滞为瘀。血瘀为原发证时，血瘀阻塞脉道而血液溢出脉外，成为血证；血瘀日久而新血不生，肌肤失养或瘀积日久，素体阳盛，血瘀化为干血而见肌肤甲错、面色黧黑等症。而气滞、痰浊、寒凝进展均能导致血瘀，或在病理过程中相互影响。肝失疏达，肝气郁结而为气滞。气病则血病，气滞可导致血瘀，血瘀血行不畅亦能出现气滞。气滞不畅，则导致气机之升降出入功能失常。气机失常则使肺、脾、肾三脏水液运行输布异常，水液随气滞于局部，成痰浊停聚。痰浊又可由脾虚失于运化，或阳虚失于温化而成；痰浊盘踞亦可加重脾虚；随气滞于脉道，阻遏气机致血行不畅为瘀，故有痰瘀同病之说。感受外寒或阳虚生寒，阴寒凝滞心脉而成痹阻。阳气不振亦可出现水湿不化，凝聚而成痰湿；或是寒邪凝滞日久为瘀。气滞、痰浊、寒凝及血瘀可相互转化、互相影响。因此，在临证治疗中应注意找寻原发因素，兼顾治疗，治已病而防未病。

3　治疗勿忘疏调气机

3.1　*疏调气机，血运畅达*　张师曾言“气机是人体正常的综合性的生理功能”。人体气机以升降、出入、循环、转化等生理活动，维系着人体各项生理功能。气机正常运行，亦是人体正气充足的体现[5]。不论虚实之病理因素，均可导致气机失常，进而影响血液运行、水湿运化、肝之疏泄等而最终形成气滞、血瘀、痰浊、寒凝等病理因素；邪气已成，复又影响正常气机运行。因此治疗上以“一体两翼”为基础，疏调气机、活血行血为治法，以疏调汤[6]（柴胡、香附、郁金、丹参、川芎、枳实、白术各10 g，白芍12 g，茯苓、淫羊藿各15 g，山药20 g，薄荷、甘草各6 g）为基础方，调治全身气机、解胸痹之痛，每获良效。本方在疏肝理气为“一体”的基础上，以茯苓、白术、山药健脾益气而气血生化有源，此为“两翼”之脾；淫羊藿温补肾阳而推动血行有力，此为“两翼”之肾。又以活血行血之丹参、川芎活血化瘀，使得脉道通利，血行通畅。全身气机得以条畅，气滞亦能宣散畅达。而丹参、川芎两药与路志正、陈可冀、梅国强3位国医大师[4]用药经验不谋而合。有相关药理研究结果表明[7]，疏肝行气活血法有扩张及增加冠脉血流量、改善心肌供血等作用。本方功效较为全面，疏调气机治法既是提质增效之法，亦是基础治法。究其原理，血液运行周身，全赖气之推动，欲治气血，亦以调气为先。论治血瘀证时，投以活血化瘀之品应伍行气之药；气滞之证更应疏肝理气、行气化滞；痰浊之治，亦先从气而治，即“治痰先治气”；至于寒凝，气分阴阳，疏调气机之中加以温补阳气之药，亦可取效。此外，疏调汤有疏肝解郁之效，可以缓解患者因疾病带来的心理压力，进而提高生活质量。

3.2　*活血化瘀，脉道通利*　中医认为粥样斑块为“痰凝”或是“血瘀”，本处可借鉴冠心病之粥样斑块附于血管内膜之理为用。气之推动有力，仍需脉道通利，因此在本病的论治中，在疏调气机基础上，将活血化瘀应贯穿始终。如明清医家王肯堂以失笑散加大剂红花、桃

仁、降香治疗死血心痛，陈念祖以丹参饮治心腹诸痛，王清任创用血府逐瘀汤治疗胸痹心痛等症[8]。张师认为，血瘀实证应以攻逐，虚证则以缓剂，实邪互结之证则应分清主次，有所侧重。治疗可循《黄帝内经》“血实者宜决之”“留者攻之，结者散之”之述，治以“养血祛瘀”“活血祛瘀”和“破血祛瘀”3法[9]。1）养血祛瘀法又称养血活血法，适于血虚瘀滞之证，活血与补虚并举，可驱邪而不伤正。血虚、血瘀亦可互为影响。如《成方便读》所言“血虚多滞，经脉隧道不能滑利通畅”。血虚则脉道失充，血液留滞不行为瘀；血瘀不去，则新血无以为生。常用药物有当归、鸡血藤、丹参等。《汤液本草》载当归“头能破血，身能养血，尾能行血”。本病所用，多为归身，取其养血补血。与疏调汤之丹参、白芍相伍，能增养血之效；与“血中气药”川芎及全方疏调气机相配，能养血行血而使血液周流。鸡血藤一药，《饮片新参》载“去瘀血，生新血，流利经脉”。与丹参、川芎相伍，于养血活血之中达祛瘀生新之效。丹参之用，前人有“一味丹参饮，功同四物汤”之说，然其活血效长，而补血不若四物汤。2）活血祛瘀之法，以祛瘀为长，其效和缓，适用于血瘀轻症。常用药物有红花、赤芍、泽兰等药。红花，通治全身，作用广泛，与桃仁配伍能增活血化瘀之功。赤芍活血祛瘀之效，《本草经疏》谓是其“凉肝故通顺血脉，肝主血，入肝行血，故散恶血，逐贼血”。泽兰行瘀温和，能“和气血，利筋脉”（见《医林纂要》）。3）破血逐瘀之法，其效峻猛，有破血之弊。适于血瘀重症及血结者，常用药物有三棱、血竭、水蛭等药。三棱、水蛭以破血逐瘀性强，体虚或无血瘀时应慎用。血竭可化瘀止痛，《本草新编》谓“然治诸痛，内治实神效”“不知血竭得补气血之药，其功更神”。临床运用上述3法，需结合其病机选用，视其利弊。对于血瘀重而体虚者，应以养血祛瘀或活血祛瘀之法，缓缓图之。

3.3 *痰浊之证，疏调助化* 痰浊易阻遏气机，能随气机升降流散周身，停聚局部而酿生病变。本病治疗既以疏调汤作为基础方，其疏调气机之效可使全身气机运行正常而肺、脾、肾三脏功能正常，津液布散而痰无以化生，可正其源。况且本方有健脾之效，可杜“生痰之源”。具体而言，当审辨病机，治病求本。对于未生之痰，因脾虚生痰，则需健脾化湿或温肾暖脾；因肾阳温化无力，则要温肾制水；因气机失常而使津液停聚时，先以调畅气机之法，再予祛痰，使“痰随气消”。当痰浊痹阻心脉，当以豁痰通阳之法，可合用瓜蒌薤白半夏汤，药物可选法半夏、瓜蒌皮、薤白等药。瓜蒌薤白半夏汤为经典名方，出自《金匮要略》“胸痹不得卧，心痛彻背者，栝蒌薤白半夏汤主之”。邢孔玉等[10]通过临床研究发现，该方加减治疗不稳定型心绞痛疗效显著，患者血小板活化功能与心肌损伤指标可有效改善。《药性论》载法半夏能“消痰涎……去胸中痰满”，其性味辛温而能温阳化痰。《本草求真》载薤白“专通寒滞及兼滑窍”，性味辛温能散寒滞，滑窍则通能解痼寒。瓜蒌清热涤痰，宽胸散结，润肠，而皮、仁效异，取皮宽胸涤痰。

3.4 *寒凝之证，疏调助温* 《类证治裁》载“胸痹胸中阳微不运，久则阴乘阳位而为痹结也”。《医门法律》云“胸痹心痛，然总因阳虚，故阴得乘之”。溯其本源，在于阳虚，同气相求而易感受寒邪。寒阻于胸，胸阳不展、血行不畅。寒为阴邪，易伤阳气；其性凝滞，易阻遏经络，变生他邪。常证治疗，寒邪重时可以疏调汤合用当归四逆汤，虚寒内盛则可合用参附汤，或选用制附片、桂枝、细辛、荜茇等药温散寒邪，通阳止痛，瓜蒌皮、薤白等温阳开痹。若是疼痛剧烈、持续不止，心痛彻背等属阴寒极盛之危急重症者，需及时至综合医院求治。其余合并各证，可在辨证基础上选用以下药物：气虚用药以人参、太子参、黄芪、党参等补益扶正；心阴虚用药予莲子、麦冬、五味子等滋养心阴；肾阴虚用药予山茱萸、枸杞滋养肾阴；疼痛甚者可加延胡索、荜澄茄理气止痛；伴见眠差者予百合、莲子、麦冬养心阴而安神。

4 典型案例

患某，女性，62岁，2010年3月31日初诊。既往有“稳定型心绞痛”病史，刻下症见：心前区刺痛，疼痛发作时持续约2 min，每周约2次，可自行缓解，活动及劳累后易发，背部及四肢冷，时感乏力，纳尚可，眠差，入睡困难，二便调。舌淡红苔薄白，舌底脉络迂曲，脉细。处方：柴胡、薤白、血竭、水蛭、莪术各10 g，白芍、枳壳、淫羊藿、桂枝、首乌藤、合欢皮、灯盏花各15 g，丹参、川芎、香附、延胡索、太子参20 g，制附片、黄芪50 g，百合、酸枣仁30 g，薄荷、甘草各6 g。3剂，水煎服，温水浸泡30 min，头煎40 min，煎煮至35 min时每剂加白酒3 mL，二、三煎各煎煮30 min，饭后1 h温服，每日3次，2日1剂。4月7日二诊，发作时少许疼痛，肢端冷缓解，眠差改善，仍觉乏力。舌淡红苔薄白，脉细。守上方加山茱萸15 g，继予3剂，煎服法同前。4月14日三诊，服药1周来未发作，乏力减，背部及四肢端渐暖，眠尚可。舌淡红苔薄白，脉细。继予上方3剂巩固治疗，煎服法同前。3月后随访未见发作。

按：本病见刺痛，为血瘀之证；见畏寒，背部及四肢冷为寒证，加之症见神疲乏力，为阳虚证；见乏力为气虚证。结合患者疼痛为心前区，伴见眠差，定位在心。基础证候即为血瘀、阳虚、气虚，病位指征为心，具体证候即为心血瘀阻、阳气两虚。故本病诊为胸痹心痛之心血瘀阻、阳气两虚证。病性为本虚标实，本虚之中，以阳虚明显；标实之下，又以血瘀为主。治以疏调益气，温阳通脉，方以疏调汤为基础，减茯苓、白术、山药，易枳实为枳壳，增宽胸豁痰之功。加制附片、桂枝温心

（下转第914页）

·薪火传承·

白新文主任中医师治疗膝骨关节炎急性发作期的经验探析*

梁海松　舒从科　盛　东△
（重庆市中医骨科医院，重庆 400010）

中图分类号：R249.8　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0904-03
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.042

【摘要】 白新文教授认为膝骨关节炎病机为本虚标实，本为肝肾亏虚，标为风寒湿邪侵袭致气血经络阻滞不通。缓则治其本，急则治其标，对于膝骨关节炎急性发作期患者，白新文教授主要采用中西结合疗法治疗，临床治疗效果显著。

【关键词】 膝骨关节炎　急性发作期　名医经验　白新文

膝骨关节炎（KOA）是指膝关节出现关节软骨退行性改变，伴有骨质增生及髌骨软化，使膝关节逐渐出现骨缺损，以膝关节的疼痛、肿胀、畸形及活动受限为主要临床表现的一种关节退行性疾病[1-2]。KOA发病因素与炎性细胞因子、年龄衰老、骨质疏松、创伤、遗传、肥胖、激素等有关[3-4]。膝骨关节炎归属于中医学“骨痹”“膝痹”等范畴，病情反复，缠绵难愈，临床可分为急性发作期、缓解期及康复期[5]，其中急性发作期病情突然加重，疼痛剧烈，功能受限，严重影响患者生活。西医治疗KOA包括保守治疗和手术治疗，保守治疗主要有功能锻炼、理疗、口服关节软骨保护药物、口服或外用止痛药物，但都不能治愈或阻止疾病进展[6-7]。中医治疗KOA的疗法，如针灸、推拿、热敷、熏洗、药物敷贴、中药外洗、中药汤剂口服、中成药口服等，可以缓解膝关节肿胀、疼痛等症状[8-9]。但是KOA急性期疼痛剧烈，单一疗法往往不能快速奏效，多需采用多种疗法的综合治疗，才能获得满意的治疗效果。

白新文教授系主任中医师，重庆市中医骨科医院关节科学术带头人，第三批重庆市中医药专家学术经验继承工作指导老师，从事中医骨伤科工作30余载，临床经验丰富。在长期的临床经验基础上，他总结而成的中西医结合疗法治疗KOA的临床效果显著，尤其对于急性发作期患者，能快速有效缓解疼痛症状。笔者在跟师学习过程中收获良多，现将白新文教授治疗KOA急性发作期患者的临床经验与思想介绍如下。

1　KOA急性发作期的病因病机认识

KOA是一种膝关节软骨退行性改变的关节疾病。《张氏医通》云“膝为筋之府……膝痛无有不因肝肾虚者，虚则风寒湿袭之”。强调了膝痹因肝肾虚而遭风寒湿邪乘虚侵袭所致。《素问·调经论》云“寒独留，则血凝泣，凝则脉不通”。《诸病源候论》曰“风寒之客肌肤，初始为痹，后伤阳经，随其虚处而停滞，与血相搏，血气行则迟缓，使机关弛纵，故风痹而复手足不随也”。《重订灵兰要览·胁痛》曰“气与血犹水也，盛则流畅，少则壅滞……所以作痛”。指出了气血运行不畅则致瘀血痹阻经络而致痹痛的瘀血理论。白新文教授认为KOA主要发病于中老年人，中老年人天癸将绝或已绝，肝肾不足，肝主筋、肾主骨，肝肾虚则不能濡养筋骨，而膝为“宗筋之聚”“宗筋主束骨而利机关”，故容易罹患膝关节疼痛伴活动不利的“膝痹”病。白新文教授认为KOA急性发作期主要病机为本虚标实，肝肾亏虚为内在病因，体虚而遭风寒湿等外邪侵袭为外在病因，实邪阻滞筋脉，气血经脉运行不畅，不通则痛。

2　KOA急性发作期辨证分型及中医治疗用药

白新文教授认为KOA急性发作期主要临床表现为膝关节明显疼痛，或持续性疼痛，甚者严重影响患者睡眠，膝关节肿胀，活动受限，跛行，甚至难以行走。白新文教授根据风寒湿邪致病特点及经脉气血运行情况，认为急性发作期主要分为气滞血瘀证、湿热痹阻证、寒湿痹阻证。KOA急性发作期主要为实邪阻滞致气血经络不通，不通则痛，以祛除外邪、运行气血、通经络止痛为治疗总则，具体要分型临证治疗。

2.1　气滞血瘀证　白新文教授认为气滞血瘀证是因为寒湿或湿热痹阻经脉，未能及时治疗，经久不愈，气

* 基金项目：重庆市科技局技术创新与应用发展专项（cstc2019jscx-msxmX0229）；第三批重庆市中医药专家学术经验继承项目
△通信作者（电子邮箱：297252606@qq.com）

血运行不通畅，久则瘀血痹阻，不通则痛。主要表现为膝关节局部刺痛或胀痛，休息疼痛不能减轻，膝关节屈伸不利，面色晦暗，舌紫暗或有瘀斑，舌苔薄白或薄黄，脉沉涩或细涩，治疗以活血化瘀、通络止痛为原则。白新文教授治疗KOA气滞血瘀证患者主要采用局部外敷活血膏联合膝舒胶囊口服：活血膏局部外敷，每天1次；口服膝舒胶囊，每天3次，每次4粒。活血膏为本院院内制剂，以三棱、莪术为君，生胆南星、乳香、白芷为臣，以羌活、独活、北细辛、红花、赤芍为佐，生川乌、生草乌、皂荚、鸡血藤为使，诸药共奏具有祛瘀消痰、舒筋活血、通络镇痛之功。膝舒胶囊为本院院内制剂，熟地黄、狗脊为君，党参、当归为臣，鳖甲、土鳖虫、独活、威灵仙为佐，川牛膝为使，诸药共奏补肝肾、调气血、通经络、祛寒湿之功，主要治疗膝痹病。

2.2 湿热痹阻证 白新文教授认为湿热痹阻证是因为素体阳盛或阴虚有热的患者感受外邪，不能及时治愈，外邪从阳化热，或者寒湿邪痹阻日久，郁而化热，热与湿合，湿热内生、痹阻经脉。主要表现为膝关节局部红肿热痛，触之灼热或有热感，关节屈伸不利，发热，口渴不欲饮，或伴小便黄，烦闷不安，舌质红，苔黄腻，脉濡数或滑数，治疗以清热祛湿、通络止痛为原则。白新文教授治疗湿热痹阻证患者主要采用膏药外敷联合中药口服。将黄连膏及岐黄膏按照1∶1混合，膝关节局部外敷，每日1次。岐黄膏药物组成为芙蓉花叶、野菊花、大黄、黄芩、黄柏、栀子、姜黄、重楼等。连膏药物组成为黄柏、黄连、生地黄、黄蜡等。两种膏药合用具有清热利湿、化瘀通络、解毒消肿之功效。四妙散（黄柏、苍术、牛膝、薏苡仁各15 g），水煎服，每日3次，每日1剂。

2.3 寒湿痹阻证 白新文教授认为寒湿痹阻证是因为患者体虚，寒湿之邪趁机侵袭入体，下注关节，寒湿痹阻，致局部气血经络阻滞不通。主要表现为膝关节疼痛重着，遇寒痛增，得热痛减，膝关节屈伸不利，腰身沉重疼痛，舌质淡，苔白，脉濡缓，治疗以温经散寒、养血通脉为原则。白新文教授治疗寒湿痹阻证患者主要采用中药热敷联合膝舒胶囊口服。口服膝舒胶囊，每天3次，每次4粒。把中药装进布袋用微波炉加热约2 min，等温度合适后局部热敷膝关节，每日3次。中药热敷方由莱菔子50 g，白芥子50 g，吴茱萸50 g，紫苏子50 g，粗盐250 g组成，诸药共奏散寒除湿、温经通络、调和气血之功。

3 现代医学辅助治疗

对于膝关节疼痛并考虑为KOA患者，可先行X线片检查，了解膝关节退变的情况，有助于判断病情的轻重。KOA急性发作期需要迅速缓解患者疼痛，以使患者能尽快回归到正常的工作及生活，而中医疗法辅予西医疗法能更快缓解疼痛，促进康复。白教授治疗KOA急性发作期最常用的西医疗法是短期内使用非甾体消炎药物，多为口服依托考昔片，也常用依托芬那酯凝胶外涂，其次是关节腔注射玻璃酸钠注射液。非甾体消炎药通过抑制环氧化酶-2、减少前列腺素的合成，减少粒细胞及单核细胞的迁移和吞噬作用，产生抗炎、镇痛、退热、消肿等作用，是临床最常用于控制关节炎症状的一类药物[10]。依托考昔片是一种新型的抗炎镇痛药物，其抗炎止痛效果与传统非甾体消炎药物相同，但胃肠道不良反应更小[11]，而且口服起效快、作用时间久，有助于持久缓解关节疼痛，也有利于肿胀及改善功能。依托芬那酯凝胶局部外涂能缓解关节疼痛、改善关节功能[12]，尤其适用于伴有胃肠道疾病者。玻璃酸钠注射液的分子量及黏弹性更接近于正常健康人群的膝关节滑液，其在关节内存留的时间长[13-14]，其能有效缓解关节疼痛、增加关节活动度、保护关节软骨，疗效可维持12个月[15]。

4 疾病预防

“未必病先防”“既病防变”，白新文教授认为不管是否患此病，均应该注意调起居、避风寒、畅情志、慎劳作。《黄帝内经·上古天真论篇》曰“上古之人……起居有常……故能形与神俱，而尽其终年……今时之人……起居无常，故半百而子衰也”。指出了起居在健康调护中的重要性。《素问·痹论篇》曰“风寒湿三气杂至，合而为痹也。其风气胜者为行痹，寒气胜者为痛痹，湿气胜者为着痹也”。《黄帝内经》曰“逆其气则病，从其气则愈，不与风寒湿气合，故不为痹”。风寒湿邪气侵袭可致痹病，避免与风寒湿邪合，则不会引起痹病。“怒伤肝，悲胜怒……喜伤心，恐胜喜……思伤脾，怒胜思……忧伤肺，喜胜优……恐伤肾，思胜恐”，情志可损伤脏腑而致病，又可通过调节情志来治疗该疾病，调节情志对预防疾病的发生也非常重要。“久视伤血，久卧伤气，久坐伤肉，久立伤骨，久行伤筋，是为五劳所伤”，过度劳作可耗伤人体气血精神，可使机体组织损伤，久则积劳成疾。白新文教授认为膝痹患者或健康人群起居应该顺应四时，避风寒，保暖，保持心情舒畅，避免劳累，适当的功能锻炼，以预防KOA的发生或防止该疾病的加重。

5 典型案例

患某，女性，60岁，2021年5月10日首诊。主诉：反复右膝疼痛1年，加重1周。患者1年前经常行走锻炼后逐渐出现右膝疼痛乏力，上下楼梯时症状明显，自行购买膏药贴敷，症状可缓解，但反复发作。1周前慢跑后，右膝疼痛明显加剧，局部刺痛，休息不能缓解，膝关节屈伸不利，纳眠欠佳，二便调，舌紫暗，苔薄白，脉沉涩。查体：右膝少许肿胀，右膝关节内侧间隙压痛

(+),麦氏征、抽屉试验及侧方挤压试验(–),右膝伸屈活动度0~100°,右下肢皮肤感觉正常。2021年5月10日重庆市中医骨科医院X线片检查:右膝关节轻度退行性病变。西医诊断:右膝骨关节炎。中医诊断:膝痹(气滞血瘀证)。外敷活血膏,每日1剂,7 d;膝舒胶囊口服,每日3次,每次4粒,7 d;依托考昔片口服,每日1次,每次60 mmg,7 d。嘱患者右膝注意休息,畅情志,并避免患肢剧烈活动,避风寒、保暖。2021年5月17日二诊,右膝疼痛明显缓解,但偶有胀痛不适感,上下坡时右膝酸胀乏力,屈伸明显好转,舌淡暗,苔薄白,脉涩。继续予活血膏外敷及膝舒胶囊口服,共7 d。2021年5月24日三诊,患者右膝无明显疼痛,偶有胀痛感基本消失,右膝活动正常,上下坡时右膝酸胀乏力明显好转。继续予活血膏外敷及膝舒胶囊口服。2周后电话随访,右膝无疼痛,屈伸正常,上下坡时偶有膝关节不适感。

按:本案例患者,女性,60岁,天癸绝,肝肾虚、筋骨不坚,又因久行伤筋骨,导致膝痹,此为本。后因慢跑后导致膝关节损伤致局部气血不通,致使膝关节疼痛急性发作,此为标。中医治疗疾病,急则治其标,缓则治其本,或标本兼治。患者膝关节刺痛,休息不能缓解,舌暗,苔白,脉涩,辨证为气滞血瘀证,以活血化瘀、通络止痛为治疗原则。活血膏具有祛瘀消痰、舒筋活血、通络镇痛之功,常用于治疗瘀血痹阻之膝痹;膝舒胶囊具有补肝肾、调气血、通经络、祛寒湿之功,临床上常用于治疗膝关节疼痛、坚硬、屈伸不利之膝痹病。外敷活血膏,同时口服膝舒胶囊,不仅可以活血化瘀、通络止痛以治标,同时兼补肝肾以治本,再予依托考昔片抗炎镇痛,能快速缓解疼痛及恢复功能。

6 总　结

白新文教授认为治疗KOA急性发作期,单一疗法治疗效果可能欠佳,往往需要多疗法结合,而采用中西结合综合疗法治疗效果更佳。中医治疗KOA急性发作期患者首先要辨证分型,根据证型而用药,急则治标,建议药物外用同时联合药物口服,西医首选口服非甾体消炎药以迅速止痛,也可外用非甾体消炎药,其次是关节腔注射玻璃酸钠注射液。急性发作期症状缓解后,仍需要注意情志调节,防寒保暖,避免剧烈活动,避免劳累,加强膝关节股四头肌的功能锻炼。

参　考　文　献

[1] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):416-418.

[2] Bartholdy C, Juhl C, Christensen R, et al. The role of muscle strengthening in exercise therapy for knee os-teoarthritis: a systematic review and meta-regression analy-sis of randomized trials[J]. Semin Arthritis Rheum, 2017, 47(1): 9-21.

[3] 马偲铭,王连成,张伟业. 膝骨关节炎的发病机制及中医康复研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2021,18(3):194-197.

[4] 林柏龙,张典,林强. 苏气汤加味治疗膝骨关节炎急性发作(气滞血瘀证)的疗效观察[J]. 中国中医急症,2021,30(9):1626-1628.

[5] 陈卫衡. 膝骨关节炎中医诊疗指南(2020年版)[J]. 中医正骨,2020,32(10):1-14.

[6] Gress K, Charipova K, An D, et al. Treatment rec-ommendations for chronic knee osteoarthritis[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2020, 34(3): 369-382.

[7] Li H, Wang D, Yuan Y, et al. New insights on the MMP-13 regulatory network in the pathogenesis of ear-ly osteoarthritis[J]. Arthritis Res Ther, 2017, 19(1): 248.

[8] 王海. 中药熏洗与针刺联合常规疗法治疗膝骨性关节炎急性发作临床研究[J]. 新中医,2019,51(8):250-253.

[9] 张师侥,关雪峰. 中医外治法治疗膝骨性关节炎最新进展[J]. 中国骨质疏松杂志,2016,22(7):907-911.

[10] 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志,2010,14(6):416.

[11] 王威,李大明. 依托考昔在骨关节炎治疗中的效果与安全性分析[J]. 中国生化药物杂志,2014,34(6):119-120,123.

[12] 符碧琪,吴锐. 依托芬那酯凝胶治疗类风湿关节炎局部抗炎镇痛疗效观察[J]. 中国疼痛医学杂志,2016,22(2):159-160.

[13] Balazs EA, Watson D, Duff IF, et al. Hyaluronic acid in synovial fluid. I. molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids[J]. Arthritis Rheum, 1967, 10(4): 357-376.

[14] 杨佩,吴晶. 膝骨关节炎疾病负担与交联玻璃酸钠药物经济学[J]. 中华关节外科杂志(电子版),2019,13(1):109-113.

[15] Raman R, Dutta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan GF 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee-a prospective randomized clinical trial[J]. Knee, 2008, 15(4): 318-324.

(收稿日期2022-01-05)

张永康教授从热毒论治口腔颌面间隙感染临证经验*

仪荣荣[1] 牛金宁[1] 徐斗富[1] 李晓敏[1] 康 静[1] 指导 张永康[2△]
(1.山西中医药大学,山西 太原 030024;2.山西省人民医院,山西 太原 030012)

中图分类号:R249.8 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0907-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.043

【摘要】 张永康教授从临床实践经验丰富,尤好经方,在治疗外科感染疾病尤其危重急症如口腔颌面间隙感染,有独到见解。其治疗外科感染重症疾病善用整体思维,即诊断整体观和治疗整体观,强调四诊为先,"消托补"三法并举,治病求本。

【关键词】 口腔颌面间隙感染 古方今用 普济消毒饮 名医经验 张永康

普济消毒饮对外科感染性疾病疗效显著,在《东垣试效方》[1]和《医方集解》[2]均有记载,主治风热疫毒之邪壅滞于上焦,郁于少阳、阳明二经,发于头面的大头瘟病,具有清热解毒、疏风散邪之功效,在治疗疮疡方面,作用独特。临床常将本方用于痄腮、发颐等头面热毒疾病。

张永康,主任医师,硕士生导师,第6批全国老中医药专家学术经验继承指导老师,第2批全国名老中医药专家原明忠学术经验继承人。张教授基于此方治疗口腔颌面间隙感染,屡试屡验;其善用整体思维,在"消托补"三法并举基础上,擅从病因病机入手,明辨标本虚实,对于疾病轻重分类治疗,辨证用药,慎用苦寒,如口腔颌面间隙感染,虽感受"火热毒邪"引起,实为经脉阻塞,气血凝滞而致,乃因瘀致病,故当重活血化瘀贯穿疾病治疗始终;而对于病情反复,饮食不节又致发病者,其瘀虽加重病情,但实乃因病致瘀,故治疗当原发病因入手,以重清热解毒为主,稍佐以活血化瘀。余有幸跟师学习,获益良多,现介绍张教授运用普济消毒饮治疗口腔颌面间隙感染辨证思路及立方遣药等经验如下,以期为外科感染疾病的治疗提供借鉴。

1 中西医对于口腔颌面间隙感染的认识

1.1 西医病因病理 口腔颌面部间隙感染是颌面部和口咽区潜在间隙的化脓性炎症疾病[3],是颜面、颌周及口咽区软组织肿大化脓性炎症的总称[4],疾病发展迅速,多为厌氧菌和需氧菌引起的混合感染,主要表现为急性的炎症反应,以红、肿、热、痛和功能障碍为主;又因受侵袭组织质地较疏松,病菌释放毒性强的溶血素、链激酶等,使病变不易局限,若未及时治疗,则会使感染扩散,发展为弥散性蜂窝织炎或脓肿,最终形成重症感染并产生败血症或纵隔脓肿等严重并发症,甚至死亡[5-6]。临床常用抗菌药物治疗或支持治疗,辅助激素抗感染增强机体抵抗力,若伴有化脓则切开感染部位进行引流,引流的好坏亦影响着疾病发展,而且长期抗生素亦产生耐药性。

1.2 中医病因病机 中医学称口腔颌面部间隙感染为"牙齿痈""面痈""颈痈"等,将口腔颌面间隙感染归属外科"疮疡"范围,感染大都由"火毒"引起,属阳证、热证,其毒来自外界风湿热,或内生于脾胃湿热,因火毒塞滞上攻头面致红肿症状,甚至出现张口受限、吞咽或呼吸困难。《素问·生气通天论》曰"营气不从……乃生痈肿",此言痈肿是由于内外邪毒互结,致使营卫不和,脉络阻隔,气血凝滞而成;《医宗金鉴》亦言"痈疽原是……气血凝",故临床治疗常以清热解毒、消肿散结、疏风止痛为主。张教授谨守病机,对于外感风湿热毒邪者,用普济消毒饮加减治疗以清热解毒、疏风散邪,而对于内生脾胃湿热者,用凉膈散合五味消毒饮加减治疗以清热解毒、泻火通便、清上泄下。

2 临证思维

2.1 急性热病莫心急,轻重之别仔细辨 张教授治病注重轻重缓急、子母关系、传变异同,从而精准施药,避免矫枉过正,过于损伤机体。如急性热病尤其是颜面部热病,其治疗虽多用辛凉解表、清热解毒之品,但苦寒之药用药有别:其头面急性热病轻证,多热势不高,

*基金项目:山西省卫生健康委员会:山西省名老中医药专家传承工作室建设项目(晋卫中医药函〔2018〕24号);山西省中医药管理局科研课题(2019ZYYC041);山西省中医药管理局科研课题(2020ZYYC045)

△通信作者(电子邮箱:zyk8355@163.com)

症状轻，多无传变，治以辛凉解表为主，临床常用代表方剂如银翘散、桑菊饮等，或普济消毒饮去苦寒之芩连，多加以辛凉清扬之品如金银花、薄荷、桔梗、蔓荆子等；而头面急性热病重证，多起病急，热势高，症状重，易传变，治以辛凉解表与清热解毒合用，体现辛凉与苦寒合用之意，代表方如普济消毒饮等。盖因温病初起，头面急性热病轻证邪热多由口鼻肌腠而入，侵袭肺卫，邪热不盛，正气未衰，正邪相争之际，邪热未传变入里，故用药宜取轻清，体现“治上焦如羽，非轻不举”的治则，崔儒涛[7]认为此法符合《黄帝内经》“在上者轻而扬之”原则。张教授亦在治上焦病，特别是卫分证时，不主张用苦寒药物，盖苦寒之品，微苦则降，过苦反过病所，徒伤未受邪之地而过度伤正，认为清热解毒之剂多苦寒药物败胃，虽“有故无殒亦无殒”，有病则病当之，然若过用苦寒或误用，则会引邪深入，而徒伤无过之地，且苦寒直折，易形成邪遏冰伏之象，而致内陷生变，故应中病即止，以防损伤后天脾土。如《临证指南医案·肺痹》曰“清邪在上，必用轻清气药”[8]。因此，临床应仔细斟酌，不可滥用苦寒或忌用苦寒，需辨证用药，有的放矢。

2.2　热毒虚实与阴阳，立法处方参辨证　《医宗金鉴·外科心法要诀》讲“痈疽原是火毒生”，虽外症所现之证候均以火毒为患，但其辨证亦有阴阳虚实，若邪实正盛，正邪相争者为实证、阳证、顺证；邪盛正虚，正退邪进者为虚证、阴证、逆证。阳毒大多实热之证，以局部红肿热痛伴身热头痛、发热恶寒、尿赤便秘及舌红苔黄等全身症状，发病急骤而危重，呈急、危、疑难之象，以清热解毒为大法，辅以活血化瘀，托毒排脓。如治疗颜面丹毒时，张教授认为此病虽然由风热外袭，火邪入里，血分有热郁于肌肤所致，但外感风热毒邪已入营血，若单纯用疏风散热之品，反而会适得其反，使火热毒邪内陷，病情危笃，故应以清热解毒、托毒排脓为重，以普济消毒饮加味治疗之，并善用金银花败毒而不伤正，去火亦不耗阴。正如朱仁康老先生[9]治疗风热型皮肤病或以大剂量清瘟败毒饮加减。当有毒火攻心、热闭心包者，张教授亦根据脉象虚实配伍安宫牛黄丸以人参汤或金银花、薄荷汤下之。阴毒则多为虚热之象，势缓而渐，多为情志内伤，五志过极化火而致火毒内生，日久灼伤津液，阴液耗伤，虚火亢旺而成阴虚火旺证，虽局部表现亦有红肿热痛，但往往伴随口咽干燥 、两颧潮红、反复口腔溃疡、尿赤便秘及舌红少津等表现，病情多缠绵，治以滋阴降火，辅以补益气血之品，以增强机体抵抗力，而慎纯用苦寒治之。张教授常以黄连阿胶汤、六味地黄汤等来滋阴降火，引龙入海，后期脓肿破溃邪正俱虚，再据患者体质辨证施治，辅以归脾汤、补中益气汤加味以善其功。

2.3　清法为主解热毒，通法配合畅气机　热毒不外乎火郁也，热以当清，郁乃固透，正虚者兼以辅正。朱丹溪曰“气有余便是火”，气以顺为贵，以郁为失。人体贵在阴阳升降出入，阳升阴降是人体气运行自然属性，阴升阳降是人体达到阴平阳秘的必然运行形式[10]，倘升降失司，气郁不达，阳发不得，日久郁而化火化热，故治当以“发之”，以轻扬、透达、升散等方法因势利导，清其内热，祛以外邪，因此治疗热毒常加理气、行气之品，如普济消毒饮中用桔梗、升麻、柴胡疏散风热、引药上行，使气分甚至营分之邪气向外透散，营卫通达而热解；升降散中用姜黄行气活血散郁，使热邪外达四周。然临床大多忽略六腑之气，殊不知六腑之气通，邪热亦自消。若用普济消毒饮清热解毒、托毒消痈，始终未见病势明朗，反见肠腑燥实，大便干结，小便短赤或逆传心包，心肝火热而神昏谵语之征，应悟知火热毒邪已入阳明，故果断“下之”，用硝黄通腑泻热，石膏、竹叶清透气分余热而除烦，玄参、麦冬、生地增液润燥，安宫牛黄丸清心肝之火而开窍，牡丹皮、钩藤清肝热而平肝风，抓住病机，断然取下，使火热毒邪从后阴荡涤而出，肠腑气通而火热毒邪有出路，正气自复矣。吴鞠通曰“阳明温病……大承气汤主之”。《外科精义疗疮肿权变通类法》云“荡涤邪气，疏通脏腑”，故如在疮疡毒热炽盛之时，若六腑不通、大便秘结，可用通里法内疏黄连汤泻火清热、大承气汤通腑泻实、大黄牡丹汤通腑散结。

2.4　活血行气贯始终，清热益气除毒脓　张教授在治疗此类热毒之证时多加以活血化瘀行气、清热化痰之品，如加生归尾、赤芍药、牡丹皮等凉血活血；山慈菇、皂角刺、穿山甲消痈散结以助气血运行，痰热瘀自消，使痈消于未成之时，同时气血通畅可遏制过用寒凉之药因苦寒直折，血脉瘀滞而造成邪遏冰伏之虞，再辅以托毒之法，补虚托毒，软坚透脓，使痈疡溃破，脓毒外泄，防止传变，从而使热毒去疾病愈。若辨证准确，可不拘一格而用，但在使用时也应结合患者体质，避免损伤正气，而致邪毒内陷，侵袭脏腑。张教授认为中医外科之托法是辅助正气，托毒外出，防止毒邪扩散与内陷的重要治疗法则，其适用于毒盛肉腐，疮口欲破不能或正气亏虚无力托毒外出之象，同时辨证论治分为补托（正虚毒盛）与透托（毒盛正实）两法，普济消毒饮合透脓散加味为张教授清热益气托毒透脓的常用方，同时用适量麻黄起到邪留太阳使邪从汗而解之意。另外扶正时，阴虚火旺宜养阴清热，气血两虚则补气养血，阳气虚浮脱则回阳救逆。同时，内托法可使脓肿轻者消散，重者自溃及一些脓肿部位较深者，可移深就浅，促进早日成熟破溃。黄芪乃疮家圣药，生用益气托毒，鼓动血行[11]，尤其是久病正气亏虚，气血耗伤及日久脓成不溃或者溃后久不收口，难以愈合者，张教授经常配伍生黄芪，辅以当归、穿山甲、皂角刺直达病所，软坚溃脓，促进恢复。朱仁康[12]老先生认为：穿山甲、皂角刺

两药，具有消、托作用，用于轻者能消，消之不可则托，促其自溃排脓。临床中我们要辨证使用托法，注意使用时机，错用或误用，均会使毒邪滋长，变证丛生。

2.5 热毒亦可寒邪处，寒热错杂寒温用 口腔颌面间隙感染临床虽多从热毒论治，而多用苦寒之品。然张教授在临床发现单用清热解毒药物或者辅以活血行气之品治疗此类疾病时，一些患者红肿热痛症状虽可暂时缓解，但不久即复发，病情时轻时重，日久不愈，盖因清热解毒之品虽可清热泻火，然其药性苦寒无宣郁开闭之力，反而会使气机阻滞，阳热郁闭，使邪无出路而蛰伏待发，故疾病反复发作，久治不愈。故张教授治疗此类疾病多寒温并用，于苦寒之中加以温热开泄之品，使热邪由里向外透达，以解阳热怫郁，邪热去而正自安。《春温三字诀附方》中说“按此证初起则不可用矣”，即体现了寒温并用的治疗方法，在清热解毒基础上又无过用寒凉而致凉遏冰伏之弊。正如张教授[13]治疗干咳，认为其多为“冰伏”所致，故临床诊疗中对于那些单用清热解毒药物虽一时可减轻症状，但总会反复发作，病程日久，缠绵难愈之头面五官之疾，通常辅助以温法，寒温并用，使清中有温，散而兼化，以普济消毒饮基础上加以黄芪、鹿角、淫羊藿温补阳气以制上浮之阳，白芷、皂角刺辛温开泄之力，以温阳托毒。而对于表邪闭郁较重者，如客寒包火之恶寒重发热轻，张教授往往以普济消毒饮去苦寒之品酌加附子以助温通托毒之力。正如朱丹溪[14]所说“凡火盛者，不可骤用寒凉药，必用温散”，使用温散药物，同气相求，能顺遂温热开泄之性，使热邪由里向外透达，以解阳热怫郁。同时，对于上焦风热毒盛日久，久病致正气亏虚之证，张教授在治疗后期通常再加以益气健脾，收敛软坚之法，以调理患者体质而收其全功，常以归脾汤加减治疗之。

2.6 因势利导引邪出，内外并举相得益 疮疡的外治值得重视，局部切开引流排脓放血作用最为直接，直达病所，亦为张教授治疗重症口腔颌面间隙感染的特色之处。外治法不仅能直接祛除病灶局部化脓性物质，防止内陷或走窜，又促进药物更好吸收，且对后期疾病恢复亦至关重要。张教授在使用中药清热益气托毒透脓之时，局部切开引流，使火热毒邪顺势而下，得路而出，从而使邪去不复，疮疡不发，故内治合以外治，疗效显著而稳固，可师可法。正如王国华[15]治疗痤疮经验，局部排脓放血，引邪外出，彻底泄其积热，根除痤疮而不复发。而引流物的好坏亦决定着疾病的发展。黄连膏（黄连、当归尾、姜黄、黄柏等）是一种清热利湿、抗炎抗菌中成药[16]，广泛应用于中医外科感染脓肿切开引流中。口腔颌面部感染乃多种细菌引起的混合感染，黄连膏亦对其有较好的抑菌效果，能促进化脓性物质排出，从而使瘘道消除，伤口愈合。该方法尤其适用于口腔颌面间隙感染重症、久病正气亏虚及内服效不显患者，待脓块渐消，脓液变清则为后期，加用白蔹、参芪之类托毒生肌，并据体质辨证施治予以调理以收其功。

3 颈痈案

患某，男性，62岁。反复发热及颜面部肿胀疼痛半年加重2 d。曾在当地医院就诊，诊断为“流行性腮腺炎”，予以抗病毒冲剂、头孢拉定胶囊等服用，未见好转，反复发作且肿痛加重。初诊（2011年1月31日）：患者痛苦面容，体温37.5 ℃，左侧下唇肿胀，左下颌角外侧颈部肿胀，有波动感，局部焮红热痛，质软，压痛明显，纳可，寐差，小便黄，大便可，舌红苔白，脉浮数。西医诊断：左下唇及颌下间隙感染。中医诊断：颈痈（风热毒蕴），此乃外感风热疫毒，郁于少阳经脉，循经上攻头面所致，法当透卫清热、解毒消肿、托毒透脓。拟东垣普济消毒饮合透脓散加减：黄芩15 g，黄连10 g，马勃10 g，玄参15 g，板蓝根15 g，陈皮10g，贯众10 g，牛蒡子15 g，柴胡10 g，升麻10 g，蒲公英15 g，僵蚕10 g，夏枯草15 g，皂角刺10 g，黄芪15 g，炮甲珠3 g，川芎9 g，当归6 g，白芷6 g，甘草10 g。6剂，1日1剂，水煎服，1次150 mL，早晚分温服，嘱患者忌食辛辣鱼虾之品。另用金黄散外敷肿胀部，每日1次。2 d后电话随访（2011年2月1日）：患者自诉服上方1剂，次日热退，其间左颌面间断出现肿痛，继续服药后渐消，现左颌面部微肿，无热痛，舌红苔薄黄，脉平，二便调。因敷金黄散过敏，皮肤微痒，故嘱患者停敷金黄散，继服剩余4剂，近1月忌食辛辣鱼虾之品。1周后患者病情反复，由家属搀扶来就诊（2011年2月9日）：诉服用4剂后发热、肿胀、疼痛基本消失，自感恢复良好，故剩余2剂未服用，后又食用辛辣海鲜之品致病情反复并加重，颏下症：左侧颌下弥漫性焮红肿痛，张口困难，局部皮肤灼热溃烂，渗出黏性黄水，量大如水滴下，无发热。血常规：WBC 9.5×10⁹/L，N 70.5%，L 27.5%，M 2%。小便黄，大便干结，2 d未解，舌红苔黄厚，脉滑数。张永康教授认为：此乃余邪未尽，复进食辛辣，致邪热复炽，湿热毒壅滞于少阳、阳明经脉所致，法当清热解毒、消肿散结、泻下通便，拟东垣普济消毒饮合凉膈散加减：黄芩15 g，黄连10 g，马勃10 g，玄参15 g，陈皮10 g，板蓝根15 g，牛蒡子15 g，柴胡10 g，升麻12 g，蒲公英15 g，僵蚕10 g，夏枯草15 g，皂角刺10 g，大黄10 g，芒硝6 g（冲服），栀子10 g，连翘20 g，薄荷6 g（后下），薏苡仁20 g，甘草10 g。3剂，每日1剂，水煎服。另：局部皮肤用硼酸液外敷，炉甘石洗剂外搽，1日1次。服上方3剂后，患者面部及颌下肿胀消退大半，疼痛消失，亦无压痛，局部皮肤少量黄色渗液，结大片黄痂，微痒，已能张口，舌红苔白，二便可，脉滑。继服上方加减而愈。

按：《温病条辨》曰“温毒……普济消毒饮去柴胡、升麻主之”，此病虽和口腔颌面间隙感染疾病有别，但

其基本病机均为火热毒邪上攻头面所致，基本治则亦为疏风清热、解毒消痈，故张教授基于“异病同治”理论，同方异治，采用普济消毒饮加减治疗，效甚。本案患者初期主症为左唇及左下颌外侧颈部燉红胀痛伴发热，此乃外感风热毒邪，郁于少阳经脉，循经上攻头面所致，法当疏风清热、解毒消肿、托毒透脓，并以活血化瘀来贯穿疾病治疗始终，故拟东垣普济消毒饮合透脓散加减治疗之，服药后邪热已去十之六七，此即“炉烟虽息，灰中有火也”，本继清余热即可痊愈，无奈病家不遵医嘱暴食辛辣海鲜之品，使邪热复炽，病情加重，此时务必重用清热解毒方能奏效，故拟东垣普济消毒饮合凉膈散加减。本案以普济消毒饮为基础方，清疏并用，升降共投，共奏清热解毒、疏风散邪之功，使郁伏于内之火得以透达发越，则无邪气郁遏之弊，而有清热解毒之功，使升降复常、气行郁解，三焦得畅，则上下分消，邪气自去。同时配伍透脓散，补益气血，托毒透脓，促进毒脓消散，痈疡愈合。张教授认为毒热日久不除，必传变入里，灼烧阴液，恐生变证，须重用苦寒之品并给火热毒邪以出路，切勿闭门留寇，迫使邪毒乱窜而损伤未受邪之地使病情加重。故患者病情复发再次就诊时，在辨证论治基础上果断重用清热解毒之品，同时给邪以出口，使邪热去而病自安。

4 结　语

普济消毒饮为治“大头天行”良剂，乃感受风热疫毒，壅于上焦，攻冲头面所致，具有传染性。现代药理研究证实本方具有清热解毒、抗病毒、抗菌作用，尤其对多种细菌，特别是耐药性细菌具有较强的抑制作用[17-18]。近年外感急性热病呈逐年上升趋势，针对这些疾病，西医除了使用抗生素、激素及手术外常常束手无策，然而抗生素对于某些发热性疾病的效果甚微，而中医学对于外感急性热病的治疗有悠久历史，亦对其有着丰富的传统中医药理论支撑，但这需要我们中医药人士不断地去继承、发展、创新。张东垣创以“轻清扬之”之法来治疗风热上攻头面之大头瘟经典名方，张教授亦基于此方此法，不局限于治疗疙腮，再以“消”“托”“补”三法并用拓展了临床应用范围，并坚持中医与现代科学技术相结合，内外并治，以达到治愈目的。

参 考 文 献

[1] 李杲. 东垣试效方[M]. 北京：中国医药科技出版社，2018.
[2] 汪昂. 医方集解[M]. 北京：人民卫生出版社，2006.
[3] 闫红，冯国强. 口腔颌面部间隙感染的临床分析及护理[J]. 中华医院感染学杂志，2013，23(11)：2580.
[4] 王建华. 口腔颌面部间隙感染患者治疗效果分析[J]. 中国疗养医学，2013，22(4)：351-352.
[5] 徐金标，孙鑫，魏军水，等. 口腔颌面部间隙感染的诊断及治疗效果评价[J]. 中华医院感染学杂志，2013，23(8)：1832-1834.
[6] Vieira F，Allen SM，Stocks RMS，et al. Deep neck infection[J]. Oto-laryngol Clin North Am，2008，41(3)：459-483.
[7] 崔儒涛，谢建群. 吴鞠通学术成就述评[J]. 浙江中医学院学报，1999，23(2)：10-12.
[8] 叶天士. 临证指南医案[M]. 北京：北京科学技术出版社，2014.
[9] 中医研究院广安门医院. 皮肤科朱仁康临床经验集[M]. 北京：人民卫生出版社，1977.
[10] 张永康，曹方，乔荣跃. 阴升阳降时达到阴平阳秘得必然运行形式[J]. 中华中医药杂志，2016，31(12)：4902-4904.
[11] 张爱梅. 透脓散加减治疗化脓性扁桃体炎20例[J]. 云南中医中药志，2002，23(2)：26-27.
[12] 鲍云林. 治“疖病”体会——读《朱仁康临床经验集》一得[J]. 光明中医，2008，23(7)：1018-1019.
[13] 高建军，乔荣跃，张永康. 张永康应用小青龙汤治疗干咳经验[J]. 中华中医药杂志，2019，34(7)：3072-3073.
[14] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 北京：人民卫生出版社，1986.
[15] 符健，张丽，郑宏立，等. 王国华温阳托毒内外并举治疗痤疮经验[J]. 新中医，2013，45(7)：205-206.
[16] 陈天朝，瞿来超，赵新红. 黄连膏的历史及临床应用考证[J]. 河南中医，2010，30(5)：514-515.
[17] 陈源红. 120例流行性腮腺炎的流行病学特点及临床分析[J]. 中国医药指南，2013，11(28)：111.
[18] 肖玮，胡兴录. 普济消毒饮加味治疗急性化脓性扁桃体炎临床疗效观察[J]. 中国中医急症，2013，22(4)：642-643.

（收稿日期2022-02-09）

欢迎投稿·欢迎订阅

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

·急症教学研究·

基于CIPP评价模型的“BOPPPS+虚实结合”教学模式在中医骨科技能实训课程中的应用探析*

陈一凡 李 雁△ 李 昕 李晋玉 王 朋 刘 锦 邹 乔 陈 瑜 黄 健
(北京中医药大学,北京 100029)

中图分类号:R274 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0911-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.044

【摘要】 目的 基于CIPP评价模型探究“BOPPPS+虚实结合”教学模式在中医骨科技能实训课程中的应用效果。**方法** 在中医骨科技能实训课程中,将北京中医药大学第一临床医学院2019级专业型硕士研究生及规培生随机分为采用传统教学模式的对照组与采用“BOPPPS+虚实结合”教学模式的观察组,并在技能操作考核基础上,以CIPP理论模型为指导,搜集两组学生对课程背景、输入、过程、输出等方面的评价。**结果** “BOPPPS+虚实结合”教学模式可显著提高学生骨科技能实践操作考核成绩($P<0.05$),并在展现专业特色、场地合理、内容充实、方法创新、信息智能、形式多样、课时合理、课程设计、学习趣味、课堂参与、知识记忆、技能掌握、自主思考、思维拓宽等方面较传统教学模式具有不同程度的优势($P<0.05$),可有效提高学生对此课程的总体满意度($P<0.05$)。**结论** “BOPPPS+虚实结合”教学有机融合线上线下混合与虚拟仿真教学模式,是实现骨科技能实训课程教学创新、提高教学质量的重要途径,CIPP理论模型指导下的多维度评价模式在骨科技能实训课程中的应用,为临床技能实训课程评价体系改革与实训课程建设的不断完善提供了启发与参考。

【关键词】 虚实结合 BOPPPS 教学模式 骨科技能实训 CIPP

Application Effect of “BOPPPS and Virtual-reality Combination” Teaching Mode Based on CIPP Evaluation Model in Orthopedic Skill Training Course *Chen Yifan, Li Yan, Li Xin, Li Jinyu, Wang Peng, Liu Jin, Zou Qiao, Chen Yu, Huang Jian. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China.*

【Abstract】 Objective: To explore the application effect of “BOPPPS and virtual-reality combination” teaching mode in orthopedic skill training course based on CIPP evaluation model. **Methods**: Professional postgraduates and resident standardization trainees in class 2019 of the first clinical medical college of Beijing University of Chinese Medicine were randomly divided into the control group using the traditional teaching mode and the observation group using the “BOPPPS and virtual-reality combination” teaching mode in orthopedic skill training course. Based on the skill operation assessment, the context, input, process and product of the course were evaluated with the guiding of CIPP evaluation model. **Results**: The teaching mode of “BOPPPS and virtual-reality combination” can significantly improve the examination results of students′ practical operation of orthopedic skills ($P<0.05$), and at the aspects of professional characteristics, reasonable venue, substantial content, method innovation, information intelligence, diverse forms, reasonable class hours, course design, learning interest, class participation, knowledge memory, skill mastery, independent thinking and thinking broadening had advantages over the traditional teaching mode in different degrees ($P<0.05$), while can also effectively improve students′ overall satisfaction with the course ($P<0.05$). **Conclusion**: Under the background of the development trend of orthopedic clinical skill training teaching method and evaluation mode from tradition to multi-integration in medical colleges, “BOPPPS and virtual-reality combination” teaching mode acting as organic integration of online and offline hybrid and virtual reality teaching mode is an important way to realize the teaching innovation and improve the teaching quality of orthopedic skill training course. The application of multi-dimensional evaluation model under the guidance of CIPP theoretical model in orthopedic skill training courses has enlightening and reference value for promoting the reform of clinical skill training course evaluation system and the continuous improvement of clinical skill training courses.

* 基金项目:教育部国家级一流本科课程建设项目(教高函〔2020〕8号);教育部产学合作协同育人项目(202002086035,202101099009);国家中医药管理局国家中医药考试2021年度科研课题(TB2021007);北京中医药大学教育科学研究课题(XJYB2069);北京中医药大学“专创融合”专项(1120063520022)
△通信作者(电子邮箱:13011097949@126.com)

【Key words】 Virtual-reality combination; BOPPPS; Teaching mode; Orthopedics skills training; CIPP

自2005年教育部组织建设高等学校实验教学示范中心以来，依托国家级中医学实验教学中心，本团队长期承担五年制、八年制、九年制本科生、研究生及住院医师规范化培训生的临床实践技能训练与考核工作。在教育部2013年建设国家级虚拟仿真实验教学中心及2017年建设示范性虚拟仿真实验教学项目的背景下，本团队以传统线下授课为基础，应用虚拟仿真技术对临床实践技能训练课程进行改革与创新，形成“虚实结合”特色教学模式。近年来，本团队以“传承创新发展中医药教育”为指导思想，在教学模式方面引入以体验式学习为基础、以有效教学设计著称的BOPPPS教学模型[1]，将临床实践技能训练课程分为导入（bridge-in）、目标（object）、前测（pre-assessment）、参与式学习（participation）、后测（post-assessment）及总结（summary）6个模块，并与“虚实结合”教学理念有机融合而成“BOPPPS+虚实结合”教学模式。同时，在“建立健全医学教育质量评估认证制度”的要求下，本团队对临床实践技能训练课程的评价方式也进行创新探索，采用由美国教育学家Stufflebeam DL提出的CIPP全程性培训效果评估模型[2]，旨在通过背景（context）、输入（input）、过程（process）和成果（product）4个维度评价结果的及时反馈，实现课程教学与评价的良性循环。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选取北京中医药大学第一临床医学院2019级专业型硕士研究生及规培生255人作为研究对象，按照SAS 9.4软件生成的随机数表随机分为对照组128人和观察组127人。

1.2　教学模式　两组均于2020年至2021学年第2学期开展《临床技能实训课程》，其中骨科技能实训教学内容主要为桡骨远端骨折手法整复及小夹板固定术的技能训练，由相同教师进行授课。根据教学大纲，对照组采用传统“教师示教-学生练习-教师指导-学生回示”线下授课教学模式。观察组采用“BOPPPS+虚实结合”教学模式：借助教育部虚拟仿真实验教学课程共享平台（www.ilab-x.com）上由本团队研发的《基于VR技术的骨外伤院前急救及中医手法复位虚拟仿真教学项目》，将教学过程分为BOPPPS 6个阶段。1）导入：以实验教学平台上“虚拟课程”部分预设的车祸所致桡骨远端骨折案例作为导入，登录平台后即可进入骨外伤院前急救场景，真实还原急诊骨科案例第一现场；2）教学目标：对应平台“课前预习-实验目的”部分，重点要求学生掌握桡骨远端骨折手法整复与小夹板固定术的操作要点；3）前测：对应平台“课前预习-实验原理”及“课前测验”部分，使学生掌握桡骨远端骨折手法复位和小夹板固定的相关理论知识；4）参与式学习：主要对应平台“虚拟课程”和“互动答疑”部分，模拟医院急诊骨科门诊场景，使学生通过第一人称、第三人称视角沉浸式学习实训操作及虚拟场景交互操作方法，根据平台指示对预设病例进行问诊、体格检查、辅助检查，制定诊疗计划及中医手法复位、小夹板固定等操作练习；5）后测：对应平台“课后测验”部分，对学生训练后的理论知识与实践操作再次进行巩固；6）总结：授课教师根据平台生成的实验测试报告总体情况对学生操作进行点评，并对重要知识点进行回顾总结。

1.3　评价方式　1）教师评价：授课教师在课程结束后采用诊疗技能直接观察法（DOPS）[3]对两组学生进行技能考核，通过桡骨远端骨折手法复位与小夹板固定术技能操作考核表（满分100分）对两组学生操作前准备、操作技术、操作后处理、医患沟通等各方面进行观察及终结性考核成绩评定。2）学生评价：在CIPP评价模式指导下，以背景评价、输入评价、过程评价和成果评价为一级指标，结合文献[4-7]及教师意见确立相应二级指标形成调查问卷；采用Likert 5级评分法，对“很不满意”“较不满意”“基本满意”“比较满意”“非常满意”依次赋1~5分，借助问卷星平台（www.wjx.cn）发放及回收问卷。

1.4　统计学处理　应用SPSS20.0软件进行统计分析。对照组与观察组间各评价项目符合正态分布者采用两独立样本t检验进行分析，非正态分布者采用非参数秩和检验进行分析。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结　果

2.1　学生骨科技能考核成绩评定　教师依据技能操作考核表，采用DOPS对两组学生骨科技能实训操作进行考核成绩评定，结果观察组为（89.21±6.94）分，对照组为（84.84±7.10）分，两组比较，差异有统计学意义（$P<0.001$）。

2.2　学生对骨科技能实训课程的评价反馈　见表1。通过问卷星平台发放问卷255份，回收问卷255份，回收率100%。以CIPP4个维度为基本框架，得到两组学生对骨科技能实训课程各评价项目的满意程度。

3　讨　论

3.1　医学院校骨科临床技能实训教学方法与评价模式呈现由传统走向多元融合的发展趋势　骨科技能实训课程是医学院校培养学生临床综合能力不可缺失的重要环节，骨科临床实践技能也是住院医师规范化培训考核的必考项目之一。其传统教学模式多采用以授课为基础的教学法，主要为带教老师依据教学大纲，以教师授课、学生听课为主的方式开展实训教学活动[8]，能在一定程度上提高学生的实践操作能力，但也存在教学手段单一、课程间联系不足、实证模型不匹配、理

表1 基于CIPP理论框架的学生评价反馈结果(分,$\bar{x}\pm s$)

项目		观察组	对照组
背景评价	目标明确性	4.94±0.23	4.93±0.26
	专业特色性	4.76±0.43*	4.63±0.49
输入评价	场地合理性	4.93±0.26*	4.73±0.44
	内容充实性	4.98±0.15*	4.61±0.49
	方法创新性	4.91±0.29*	4.57±0.51
	信息智能性	4.95±0.21*	4.17±0.47
	设施安全性	4.98±0.12	4.98±0.15
	形式多样性	4.96±0.20*	4.30±0.53
过程评价	课时合理性	4.88±0.32	4.79±0.41
	课程设计性	4.91±0.28*	4.43±0.50
	教学规范性	4.98±0.15	4.95±0.21
	学习趣味性	4.92±0.27*	4.40±0.52
	课堂参与性	4.93±0.26*	4.40±0.49
成果评价	知识记忆性	4.92±0.27*	4.77±0.42
	技能掌握性	4.91±0.29*	4.61±0.49
	自主思考性	4.87±0.34*	4.58±0.56
	思维拓宽性	4.90±0.30*	4.52±0.56
	团队协作性	4.58±0.50	4.47±0.56
	实践应用性	4.93±0.26	4.86±0.35
	总体满意性	4.94±0.23*	4.84±0.36

注:与对照组比较,*$P<0.05$。

论与实践脱节等问题[9-10]。随着医学教育领域新理念、新定位、新内涵、新医科等创新发展原则的提出,骨科临床实训课程的教学与评价方法也呈现出多元融合的改革方向。教学方面的研究热点主要包含采用以案例、问题、团队为基础的教学法、临床路径教学法、思维导图等对传统教学法形成革新,以及应用3D打印、虚拟现实、增强现实、混合现实、互联网+等新型信息技术推动教育信息化建设[11-13];考核方面则引入客观结构化评价法、360度评价反馈、诊疗技能综合评价法、迷你临床演练评估等评价方式[3,14-15],使临床技能考核更为客观化、规范化,助力各种教学方法的有效反馈与教学质量的提升。因此,在临床技能实训课程中综合采用多种教学方式,并运用科学合理的评价方式推进课程改革,是医学院校教育发展的必然趋势,也是培养高水平实用型人才的重要举措。

3.2 “BOPPPS+虚实结合”教学是实现线上线下混合与虚拟仿真教学有机结合的重要途径 线上线下混合式一流课程与虚拟仿真实验教学一流课程作为一流课程“双万计划”重要的两大类别,在医学院校骨伤科学的教学中也逐渐受到重视[16-17]。本教学团队在构建《基于VR技术的骨外伤院前急救及中医手法复位虚拟仿真教学项目》过程中,融合BOPPPS教学模式与基于问题、案例的教学方法,以急诊科临床骨外伤真实案例为导入,使学生具有亲临急诊骨科现场的紧迫感与真实感,通过前测与参与式学习阶段掌握问诊、查体、辅助检查、操作原理等相关内容后,根据问题指示及动画同步进行院前急救与入院后骨折手法复位及小夹板固定操作练习,并通过后测阶段进一步巩固。同时,在教师线下演示虚拟仿真实验教学平台操作方法与总结的基础上,学生也可通过线上平台反复观看教学视频,并进行习题测试与操作演练。可见,这种“BOPPPS+虚实结合”的新型教学模式实现了线上线下混合式教学与虚拟仿真实验教学的有机结合,可动态模拟从案例发生到临床诊疗的全过程,有效提升学生的体验感与参与感,并使其通过安全、绿色的方式掌握临床实践技能,为其他临床实训课程的改革创新提供了可资借鉴的建设路径。

3.3 基于CIPP的实训教学评价模式是促进临床技能培训课程评价体系不断完善的有益尝试 在培训课程中应用CIPP评价模型,可通过对课程背景、输入、过程、成果4个方面的评价,融诊断性评价、形成性评价、终结性评价等多种评价方法于一体,使课程管理人员得到全面、及时、有效的反馈,从而对课程的进一步优化与改良提供充分的信息与依据[18]。目前,在中医教学领域,CIPP评价模型已初步应用于双语教学[19]、中药学[20]、推拿学[4]、护理学[21]等课程的教学评估中,本项目将其引入骨科临床技能实训课程教学评价中,发现“BOPPPS+虚实结合”的新型教学模式较传统线下授课模式在展示专业特色、场地合理、内容充实、方法创新、信息智能、形式多样、课时合理、课程设计、学习趣味、课堂参与、知识记忆、技能掌握、自主思考、思维拓宽等方面具备显著优势,实现了课程目标、课程资源、课程实施与课程实效的全方位升级,提高了学生对骨科临床实训课程的总体满意程度,是促进临床技能实训课程评价体系不断完善的有益尝试。未来课程建设将继续充分结合临床案例多学科交叉的真实背景,在急诊与骨伤科教学专家及信息技术人员的联合指导下,进一步完善评估指标的设置与教学方案的设计,从而为客观、规范、稳步提升临床实训教学质量提供有力保障。

参 考 文 献

[1] 邸金娜,张莉,刘敬禹,等. 基于OBE理念的BOPPPS教学方式在呼吸内科学见习教学中的应用[J]. 中华医学教育杂志,2021,41(6):523-527.

[2] 汪卓赟,周典,王静,等. 基于CIPP模式的临床教学质量评价体系研究[J]. 中国医院,2019,23(7):55-57.

[3] 陈江,贾育松,肖永华,等. 基于形成性评价的中医骨伤科学成绩评定体系的思考[J]. 医学研究杂志,2019,48(10):1-4.

[4] 朱俊,冯跃,赵阳,等. CIPP评价模式结合BOPPPS教学模型

在推拿技能实训教学中的运用探索[J]. 成都中医药大学学报(教育科学版),2019,21(4):18-2
[5] 郑伟南. 虚实结合教学模式下的实践教学质量评价体系研究[J]. 通讯世界,2020,27(4):176-177.
[6] 吴显宁,苏丹. 基于CIPP模型的本科院校“外科学”课程评价体系构建与应用[J]. 中国医学教育技术,2021,35(3):291-295,321.
[7] 武小堉,聂海洋. 基于CIPP模式中医药高等教育人才培养体系研究[J]. 中医药导报,2021,27(2):217-220.
[8] 邓伟,李新建. 中医骨伤科学实训教学的方法与改革[J]. 中国继续医学教育,2015,7(14):2-3.
[9] 姚长风,刘自兵,汪宗宝,等. 中医骨伤学实验实训教学体系建设探究[J]. 陕西中医药大学学报,2020,43(4):97-100.
[10] 杨文龙,雷志强,刘敏,等. 中医骨伤专业课程体系存在的问题及改革方向探讨[J]. 中国中医药现代远程教育,2020,18(15):170-172.
[11] 漆国栋,彭正刚,王娜,等. 近十年骨科教学研究热点的可视化分析[J]. 医学教育研究与实践,2021,29(4):623-628,641.
[12] 李济军. PBL与思维导图在中医骨科医师培训中的运用[J]. 中国继续医学教育,2021,13(19):30-32.
[13] 李远栋,刘爱峰,张君涛,等. VR、AR、MR技术在骨科临床教学中的应用[J]. 重庆医学,2021,50(8):1432-1435.
[14] 薛兵,魏迎亮. CPBL教学法联合Mini-CEX在骨科中西医结合临床教学中的应用[J]. 中国中医药现代远程教育,2021,19(16):1-4.
[15] 董伊隆,钱约男,赵章伟,等. 基于标准化病人的客观结构化临床考试评价系统在骨科实习带教中的应用价值[J]. 医学信息,2021,34(13):17-19.
[16] 艾进伟,韩叶萍,张燕平,等. 中医骨伤科学线上线下混合式课程的建设体会[J]. 中国现代医药杂志,2020,22(9):86-88.
[17] 周毅,陈震. 虚拟仿真实训教学的探索——基于“中医骨伤科学”的实践[J]. 现代信息科技,2020,4(7):191-193.
[18] 黄继东,赵先柱. 基于CIPP模型的军队医学院校教学评价指标的构建[J]. 重庆医学,2014,43(22):2965-2967.
[19] 胡晨霞,李耿,陈贤春,等. 中医院校双语教学CIPP模式评价体系构建探讨[J]. 中国高等医学教育,2015,29(3):28-29.
[20] 胡晨霞,李梦杰,杨科,等. 基于CIPP模式中医临床类专业中药学双语教学实践研究[J]. 成都中医药大学学报(教育科学版),2019,21(3):18-20.
[21] 梁桂兴,丁美祝,骆丽娜,等. 基于CIPP及柯氏模型优化“互联网+中医护理”护士培训的行动研究[J]. 中华医学教育探索杂志,2021,20(8):971-976.

(收稿日期2021-12-17)

(上接第903页)

阳通脉;黄芪、太子参益气扶正;薤白通阳开痹;血竭、水蛭、莪术破血逐瘀;灯盏花活血化瘀;眠差以百合、酸枣仁养心安神,首乌藤、合欢皮引阳入阴;以延胡索配伍香附可增理气止痛之功;加白酒可融化血竭,并能增温阳通脉之效。二诊患者症状缓解但仍觉乏力,效不更方,遂加山茱萸收敛元气。三诊时患者未见症状发作,故守方善后。以两台三三构型规律为指导使得辨证准确,疏调气机提高疗效从而获效。

5 小　结

胸痹心痛为临床难治病,中医药在缓解症状方面具有显著优势。张师在临床与科研实践中提出了证候层次结构和疏调气机理念,历经实践检验,效果显著。本文结合了张师辨证和治疗方面的学术观点,辨证上采用两态三三构型规律对该病诊断过程进行剖析,能够快速定位和得出证候诊断,为临床诊断提供新的辨证方法和范例;治疗上以疏调气机为基本治法,将活血化瘀贯穿始终,在临床治疗本病时可有不同程度疗效提高的效果。

参 考 文 献

[1] 胡元会. 胸痹心痛中医诊疗指南[J]. 中国中医药现代远程教育,2011,9(23):106-107.
[2] 杨利. 邓铁涛教授“冠心三论”[J]. 湖南中医药导报,2004,10(6):8-10.
[3] 李峥,杨关林. 杨关林教授治疗胸痹心痛痰瘀互结证从脾胃论治临床经验总结[J]. 中华中医药学刊,2016,34(3):569-571.
[4] 郑昭瀛. 基于国医大师医案数据挖掘及半结构式访谈的冠心病心绞痛临床诊疗策略研究[D]. 北京:中国中医科学院,2017.
[5] 田春洪. 张震研究员疏调气机的学术思想与经验研究[D]. 昆明:云南中医学院,2011.
[6] 田春洪,王莉,田原. 张震研究员主任医师主要学术思想与研究成果[J]. 云南中医中药杂志,2016,37(12):2-3.
[7] 刘小雨,王行宽,杨孝芳. 从肝治心组方对急性心肌梗死大鼠心肌毛细血管密度的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2004,11(1):17-20.
[8] 蒋希成,段芳芳,姜德友. 胸痹心痛治法源流撮要[J]. 中国中医急症,2020,29(1):150-153.
[9] 田春洪. 国医大师张震中医实践领悟与研究心得[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:275-276.
[10] 邢孔玉,曾德菲,邓靖,等. 瓜蒌薤白半夏汤加减方治疗不稳定型心绞痛的临床观察[J]. 中国中医急症,2021,30(4):720-722.

(收稿日期2021-12-27)

·临证经验·

从“肤-体相关论”辨治急性荨麻疹探析*

赵月纯[1] 郭 红[2] 张玉衡[1] 宋 坪[3△]
(1.北京中医药大学,北京 100029;2.重庆市中医院,重庆 400021;3.中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

中图分类号:R758.24 文献标志码:B 文章编号:1004-745X(2022)05-0915-03
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.045

【摘要】 近年来,随着体质学说研究的深入,结合“肤-体相关论”基本内容提出“体虚风动”是急性荨麻疹发作的核心病机。故治疗时急性期以“养血祛风,脱敏消疹”为大法,常选用乌蛇荣皮汤加减治疗;缓解期注重调理体质以“温阳补气,解郁疏肝”为重心,常选用玉屏风散、逍遥散、肾四味等方治疗。同时,为尽快缓解急性发作时水肿、瘙痒症状,配合清热燥湿祛风中药煎汤外洗,疗效显著。

【关键词】 急性荨麻疹 肤-体相关论 标本兼治

急性荨麻疹是一种常见的变应性皮肤病,以发病急骤、全身泛发风团、瘙痒剧烈、24 h内消退无痕为典型表现,约23%的患者一生中至少发作过一次急性荨麻疹[1]。西医目前认为其发病与自身免疫功能紊乱、维生素D缺乏及外凝血途径激活密切相关[2-3],多采用新型抗组胺药物治疗。这类药物作用时间快,缓解症状明显,药物费用低廉,但是临床复发率高,且不具有个体特异性,不同患者预后差别较大。中医多从风论治,常以消风散为基础方,重视外邪在该病发作中的作用,当即取得一定效果,但因弱化了体质及内风在发病中的重要性,易导致此后病情反复迁延不愈。

笔者认为此病的发生发展与个人体质密切相关,本文基于“肤-体相关论”,探讨急性荨麻疹发病的病因病机,并对此病提出“养血祛风、脱敏消疹”以应荨麻疹急性发作之变;“温阳补气,解郁疏肝”以改善急性荨麻疹预后,阻断病程,治疗疾病之根的治疗方法。

1 基于“肤-体相关论”的治疗新思路

1.1 “肤-体相关论”概要 王琦教授在多年治疗皮肤病,研究中医体质学的基础上提出了“肤-体相关论”,“肤”即人的皮肤,“体”即个人体质。其阐述的相关学术内容大致包括两个部分。1)体质是皮肤的重要物质基础,皮肤的外在表现例如光泽、颜色、润燥、弹性等都与个人体质密切相关。2)皮肤疾病与体质类型相关,不同体质类型对不同的皮肤病有易感性。例如黄褐斑则与阳虚血瘀体质关系密切,痤疮则多与湿热体质相关[4]。

1.2 辨体论治在急性荨麻疹诊疗中的优势 “肤-体相关论”的特点在于以“辨体论治”为主体探究皮肤的生理病理状态,避免因为荨麻疹来去无踪,以致临床“无证可辨”的情况。此时辨体论治就具有以下优势:既可以不错过疾病治疗的最佳时期,为医生诊疗提供依据,又能截断病程发展达到“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”的效果。

体质学说提出以来,相关人员对于荨麻疹患者体质分类进行了大量临床调查研究,其中王丽新、李祝莲等发现在荨麻疹患者的中医体质分型中以“阳虚质”“气郁质”“特禀质”最为多见[5-6]。单一体质经发展也可形成兼夹体质,如“阳虚质”发展成为“阳虚-气郁质”“阳虚-血瘀质”等。此环节与笔者认为的荨麻疹发病过程以体虚为先,风动为后,途中因体质不同产生痰、湿、瘀等病理产物的过程符合。针对“特禀质”患者,王琦教授团队自拟脱敏消风汤,以乌梅、蝉蜕、何首乌、无柄灵芝为脱敏主要药对,旨在调理人体过敏体质,而不针对不同变应原[7]。

1.3 体虚风动为急性荨麻疹核心病机 笔者认为,体虚生内风是急性荨麻疹发作的主要病理基础,卫表阳气不固,外邪(风、寒、湿、热)乘机引动内风发病是其关键病机。

体虚包括“阳虚”“表气虚”“血虚”等,其中尤以血虚为主,病变脏腑主要累及肝。肝主藏血、又主疏泄,肝的生理功能失常,则其“体阴而用阳”这一环节被破坏,易出现血虚、气郁、阳亢等多种病理情况,且血虚、阳亢、气郁进一步可作为产生内风的条件。体虚即对应“阳虚质”“血虚质”“气虚质”“阴虚质”等多种体质的人,可随后发展为包括气郁、血瘀的兼夹体质。卫气本

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074448);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A02301)
△通信作者(电子邮箱:songping@vip.126.com)

源于肺脾肾三部之气，若先天禀赋不耐、气血虚弱体质的患者则更易发瘾疹。

风动包括内风和外风，外风为疾病诱发条件，内风为体内伏邪。此前医家根据瘾疹发作部位不固定，数小时内消失不见踪迹，且好发于人上半身，发作时瘙痒难耐等特点，考虑从疏散外风论治，往往当下取得一定疗效。叶天士提出“阳化内风”明确指出阳气亢动，阴液耗伤是内风形成根源所在[8]。急性荨麻疹发作并不能看作是一过性的，人因年老、七情、劳倦、内伤等多种因素导致体质偏颇是一长时间的过程，也正是该病易再次发作的原因。

2 “养血祛风、脱敏消疹”以应急

2.1 *乌蛇荣皮汤加减为主方*　临床采用乌蛇荣皮汤加减以应荨麻疹急性发作之变。乌蛇荣皮汤为李可老中医所创治疗多种顽固性皮肤病的基本方，此方组成为：生地黄（酒浸）、当归各30 g，赤芍15 g，桂枝10 g，牡丹皮、紫草各15 g，川芎、桃仁、红花各10 g，白鲜皮、乌梢蛇各30 g（蜜丸先吞），定风丹60 g，炙甘草10 g，鲜生姜10片，枣10枚。为桃红四物汤、桂枝汤、定风丹加减化裁而成，既能调和营卫引邪外透，又能兼顾内里平息内风[9]。

在此方基础上，加入适量虫类药物剔邪搜络，其祛风力量强于植物药，正如叶天士所说“久则邪正浑处其间，草木不能见效，当以虫蚁药疏通诸邪”。常用药物为全蝎、蝉蜕、乌梢蛇、白僵蚕、地龙等。结合现代学药理研究，治疗荨麻疹急性发作时加入徐长卿等脱敏消疹的药物可以改善人的过敏状态，临床效果显著[10]。

急性荨麻疹发作时除了皮肤水肿表现以外，还可能出现发热、腹痛、泄泻等多种伴随症状。若伴发热、腹痛者，加金银花、白芍；伴泄泻、呕吐者，加吴茱萸、木香、黄连；伴咳嗽咳痰者，加生姜、半夏；伴休克者，急以安宫牛黄丸鼻饲以醒神开窍。

2.2 *中药外洗缓解瘙痒*　荨麻疹带来皮肤外观上的改变以及瘙痒感，都会影响患者的正常生活，从而进入“情志失调–病情加重”的恶性循环[11]，因此及时止痒消疹尤为重要。对此，我们采用自拟消疹止痒汤嘱患者煎汤外洗：虎杖、大黄、焦栀子、紫草、白鲜皮、马齿苋、苦参、苍耳子各30 g煎汤，待汤药温度较凉时涂抹于皮肤瘙痒部位，切忌直接加入未煮沸的自来水。

风团本质为皮肤黏膜水肿，原是风邪鼓动水液分布紊乱，表现为湿邪蕴肤，所以在祛风同时兼以利湿效果更好。虎杖、大黄、焦栀子、苦参、苍耳子共奏清热燥湿止痒之功；紫草凉血活血、清热解毒，为皮肤科常用外用中药，且其活性成分具有抑菌、抗炎、抗病毒、抗氧化免疫调节等多种药理作用[12]；马齿苋外用多见于湿疹，对红斑、糜烂、水肿都有很好效果，用于荨麻疹也可以缓解瘙痒症状[13]。白鲜皮为祛风止痒要药，现代药理学研究证实其具有抗菌、抗炎、抗变态反应、杀虫等作用[14]。

3 “温阳补气，解郁疏肝”以善后

3.1 *扶正祛邪、调理体质为重心*　阳气亏虚，肝气郁结是急性荨麻疹易反复发作迁延不愈的关键点。阳气旺盛的人，肌肉腠理比一般人要坚实，营卫和调不易发作皮肤病。因此，缓解期应攻补兼施，扶助阳气以祛风外出，固护卫表以防邪内入。阳气是卫气生发的根源，阳虚则卫外不足，气血推动无力，久而久之气虚血瘀导致各种慢性皮肤疾病。此外，国内外调查研究结果发现，荨麻疹者大部分处于不同程度的焦虑抑郁状态，且找不到明确病因的荨麻疹患者焦虑抑郁程度更为严重[15]。无论是主疏泄还是藏血的功能，肝郁都是荨麻疹迁延难愈的一大因素。在治疗中，医生还应注重患者情绪精神方面的问题，在疏肝同时注意养肝柔肝以应肝“体阴而用阳”之性，遣方用药上应该有所考虑。

3.2 *缓解期常用方*　荨麻疹缓解期以玉屏风散合逍遥散合四物汤加减治疗。阳虚重者，见神疲乏力、肢懒倦怠、食少便溏、腰膝酸软等症，加菟丝子、枸杞子、紫河车；气郁重者，见善太息、情绪抑郁、胸闷不舒、舌暗脉弦等症，加柴胡疏肝散；血瘀重者，见肌肤甲错兼有色斑色沉、口唇黯淡，舌质青紫或有瘀点、脉细涩等症状，加水蛭、地龙；伴过敏性鼻炎、过敏性哮喘等特禀质患者，加蛤蚧、紫河车。为阻断疾病病程，改善急性荨麻疹发作预后，合理运用麻黄附子细辛汤合肾四味，外能助阳解表，内能鼓舞肾之阳气，临床可予参考。

4 典型案例

患某，女性，53岁，2019年11月4日初诊。患者1 d前晚饭时因食牦牛肉1 h左右开始全身泛起风团伴瘙痒剧烈，随时间加重，整晚难耐，于夜间12∶00自服氯雷他定片1片，瘙痒有所缓解勉强入睡，晨起病情反复，瘙痒加重，遂至重庆市中医院郭红主任医生处就诊。刻下见：全身泛起鲜红色风团，起风团处肤温升高，瘙痒剧烈，无压痛，略微怕冷怕风，心烦焦虑，舌淡红苔薄白，脉弦紧。西医诊断：急性荨麻疹。中医诊断：瘾疹，血虚生风证。处方：白芍15 g，赤芍15 g，川芎10 g，当归15 g，生地黄30 g，乌梢蛇15 g，地龙30 g，蝉蜕15 g，僵蚕10 g，防风10 g，荆芥6 g，合欢皮30 g，黄精10 g，牡丹皮15 g，炒枣仁15 g，夜交藤15 g，制首乌10 g，蒺藜15 g，天麻10 g，陈皮15 g，白鲜皮30 g。共3剂，水煎400 mL，顿服。

11月6日二诊患者诉首诊当日拿药后立刻服药1剂，30 min内皮疹完全消散，自觉周身畅快，瘙痒减轻。随后诸症减轻，于当日晚已无新发风团，无瘙痒，

（下转第933页）

·综 述·

病证结合型心肌缺血动物实验模型的构建和评价*

李 红[1] 范增慧[2] 谭颖颖[1△]

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.空军军医大学唐都医院,陕西 西安 710038)

中图分类号:R285.5 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0917-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.046

【摘要】 近年来心肌缺血的流行率、死亡率呈逐年上升趋势,进一步探寻治疗心肌缺血的有效药物,提升临床治愈率成为研究重点。为明确中药的疗效,使中医药在心血管疾病领域得到深入研究,建立具有中西医结合特点的病证结合动物模型成为前提与关键。把握现代医学的疾病概念,贯穿中医学的证候特点是制备有效模型的基础。现通过梳理相关文献,对近十年常用的病证结合动物模型制备方法进行综述,并分析其特点,以期对病证结合动物模型的研究提供参考。

【关键词】 心肌缺血 病证结合 动物模型 模型构建 综述

心肌缺血是由于冠状动脉硬化所致的一支或多支血管狭窄或冠状动脉痉挛引起的血管不完全性闭塞,导致所供血部位的心肌暂时缺血(氧)[1]。冠状动脉粥样硬化是引起心肌缺血最主要的病因[2-3]。防治心肌缺血,研究有效的治疗方法已成为心血管疾病临床及实验研究的热点和难点。心肌缺血常见的心前区疼痛症状与中医中“胸痹”“真心痛”相对应,胸痹为本虚标实之证,虚性病理因素以气虚、阴虚为著,实性病理因素主要为血瘀、痰浊、气滞、寒凝为著[4]。临床中,中西医结合最成功的经验是“病与证”的方法,即中医的证与西医的病相结合[5],全面分析疾病发生发展,将中、西医两者治疗优势互补,以达到最佳治疗效果。对应在实验中,构建兼有中西医特色的病证结合动物模型则具有了重要意义,既能体现西医的病理特点,又具有中医的证候表现,在中医临床与基础之间架起桥梁,是中医实验动物模型发展的新方向[6]。本文将实验中常使用的制备心肌缺血模型的方法与建立符合中医证候特点的模型制备方法相结合,归纳总结出具有心肌缺血病证结合特点的动物模型。

1 瘀血阻滞心脉

1.1 模型制备 心血瘀阻证多由于气血运行不畅,血滞成瘀,闭阻心脉而成,临床上以胸部刺痛,固定不移,入夜尤甚,舌质紫黯,脉沉弦为主要表现[7]。

牟菲等[8]在建立胸痹心血瘀阻证大鼠模型时,采用冠状动脉结扎术,并将血液流变学检测结果结合血液“黏、聚、凝、稠”的改变作为心血瘀阻证的客观指标。冠状动脉结扎法即在胸骨左缘第3~5肋间开胸,结扎冠状动脉左前降支,此法是最常用的复制急性心肌缺血的方法之一。孙维娜等[9]给中华小猪行冠脉造影及钝缘支明胶海绵封堵术,导丝及动脉鞘管由右侧股动脉处穿刺送入,最终将Runthrough微导管远端送入OM支近端,推入明胶海绵混悬液,以中断OM支远端血流,用此法模拟急性心肌缺血状态。冠状动脉结扎术与明胶海绵封堵术两者原理类似,意在直接阻断心脏冠脉血流,造成心肌缺血缺氧。

1.2 模型评价 中医理论中提到“瘀者,积血也”,当冠状动脉管腔狭窄或阻塞,血流量减少,即为血运不畅,血运不畅属“瘀”,为血瘀证[10]。按照上述方法所制备的动物模型具有符合血瘀证的一般表现,即精神萎靡,毛发失去光泽,大鼠鼻尖、口唇、掌心、舌面均发生不同程度的变紫变暗[11],血液“黏、聚、凝、稠”的改变也符合血瘀证的血液特点。但此法需行开胸手术,创伤性大,死亡率相对较高。另外,此法造模是直接阻断血液的机械流通,但中医所表述的心血瘀阻证是由于久病体虚,或思虑劳心过度,以致心之阳气不足,无力推动血液运行所致,相对比而言,难以准确把握造成心血瘀阻证的病因病机。

2 痰浊阻遏心气

2.1 模型制备 痰浊闭阻多由于脾胃损伤,运化失健,聚湿生痰,上犯心胸,阻遏心阳,使气机不畅,心脉闭阻所致。临床上以胸闷痛,痰多气短,肢体困重,头晕嗜睡,倦怠乏力,大便黏腻不爽,舌苔厚腻,脉滑为主要表现[7]。

*基金项目:国家自然科学基金项目(81873296)
△通信作者(电子邮箱:yytan2012@163.com)

杜莹等[12]在制备脾虚痰浊动脉粥样硬化疾病模型时选用巴马小型猪为实验对象，采用高脂饲料结合冠脉机械损伤与跑步过劳的多因素复合方法，高脂饲料持续喂养，第2周时给予模型组行冠状动脉机械损伤术，第6周开始使小型猪每日过劳跑步，至第24周造模结束。张成哲等[13]在研究益气健脾方治疗冠心病的作用机制时，给巴马小型猪以高脂饲料喂养造模，并于第2周行冠脉结扎术以复制心肌缺血模型，在小型猪术后恢复后，给予隔日力竭游泳措施进行干预，连续10周。造模结束后小型猪出现精神萎靡、神疲、便溏、纳差等表现，并通过电镜及光镜下观察小型猪心肌组织，发现心肌细胞有坏死、水肿等表现，符合心肌缺血病理表现。

2.2　模型评价　以高脂饲料模拟肥甘厚腻之物，过食油腻之品伤及脾胃，运化失司，致使体内膏脂积存过多，形成痰浊，使微血管阻塞，诱发心肌缺血。“劳则气耗”“唯劳倦最能伤脾”，以跑步或游泳过劳模拟脾虚模型，给予痰浊形成的病理基础，且有研究表明，过劳应激反应会损伤心肌细胞，影响心脏功能[14]。在痰浊闭阻模型制备中，绝大部分需要采用高脂饲料，高脂饲料配方中多有含量较高的猪油，适口性一般，动物在长期食用高脂饲料后易出现厌食情况，影响造模结果，且定制高脂饲料价格昂贵，对于经费要求较高。

3　气机壅滞心胸

3.1　模型制备　气滞心胸证多由于情志不畅，肝失疏泄，气机郁滞所致，临床上以心胸满闷，阵阵隐痛，痛有定处，时欲太息，遇情志不遂时容易诱发或加重，苔薄，脉细弦为主要临床表现[7]。

赖潇筱[15]根据肾上腺素增多与焦虑不安、烦躁、暴怒等情绪密切相关，选取健康雄性SD大白鼠，多次肾上腺素皮下注射，以此诱发焦虑状态，模拟情志变化，再结合冰水刺激。后经检测血流动力学提示平均血流量明显下降，血液流变学提示红细胞聚集指数明显增加、全血黏度明显增高，血清检测指标CK-MB、LDH、NO含量显著增高。符合“血瘀证”模型表现。除了使用药物造模，也有研究者采用外界刺激方法，触怒动物，使动物长期保持暴怒或惊恐状态，以达到肝郁气滞，进而演化为气滞血瘀。许颖智等[16]利用不可预知的多种应激随机组合方法刺激大鼠，如24 h昼夜失调刺激、黑暗时灯光闪烁刺激、冰水站立刺激、夹尾激惹刺激等，致使大鼠情志异常，并于2周后行冠状动脉结扎术。造模结束后发现模型组大鼠情绪过激易怒，攻击性强。实验室检测示血小板聚集率升高，心肌组织病理学结果显示大面积梗死区域。郭文鹤等[17]运用“寒凝则气滞”这一理论，复制寒、气、血、瘀相互影响、相互作用的病理状态，从而构建出冠状动脉粥样硬化气滞血瘀证病证结合动物模型。

3.2　模型评价　近年来，研究者多从动物情志方面入手，给予药物注射，使体内血流直接呈现出过激情绪后的状态，或是给予外界刺激，通过影响动物情志，刺激机体内环境改变，然后根据西医检测指标和中医证候特点分析验证造模是否成功。也有研究者着重制造具有病理因素的环境（通常为寒冷环境），依据中医理论中疾病发展的规律及病理因素间的相互作用，最终转化为气滞血瘀证。

4　阴寒凝滞血脉

4.1　模型制备　寒凝血脉证多由于素体阳虚，感受寒邪，阴寒凝滞，闭阻心脉所致。临床上以心痛如绞，心痛彻背，遇冷疼痛加重，伴手足不温，心悸气短，苔白脉紧为主要特点[7]。

王朋等[18]选择单一药物因素造模的方法，先制造西医疾病模型，不施加人为干预，再依据对动物模型的观察以及实验室检查结果，判定动物模型的中医属性。他们给予SD大鼠股静脉注射垂体后叶素6 U/kg（质量浓度2 U/mL），5 s恒速注射完毕，注射后30 min内通过观察大鼠一般情况、体征、心电图、微静脉管径及红细胞流速以及血浆血栓素B2（TXB2）、6-酮-前列环素F1α（6-Keto-PGF1α），发现大鼠符合冠脉痉挛性心绞痛动物模型指标，且其一般表现与体征符合中医寒凝血脉证的病证特点。由此他们推断垂体后叶素大剂量造模具有明显的寒邪致病特点，采用该法可成功建立大鼠冠心病心绞痛寒凝血瘀证模型。赵姗姗等[19]在优化寒凝血瘀证动物模型造模方法时，采用全身冷冻法造模，将SD大鼠每日放入-20 ℃低温冰柜中受冻1 h，并得出结论大鼠连续冷冻14 d为最优时间，造模效果最佳。杨延泽等[20]在制备寒凝血瘀证大鼠模型时采用药物加寒凝法造模，模型组大鼠皮下注射0.1%盐酸肾上腺素注射液0.8 mL/kg，再置于0~2 ℃冰水中游泳4 min，2 h后再次皮下注射等量0.1%盐酸肾上腺素，8 d后血液流变学提示全血黏度明显增高，心脏血流动力学提示心率增快，左心室收缩压显著降低。另外血小板聚集增强、血细胞比容显著增高，验证造模成功。李驰坤等[21]在制备冠心病心肌缺血寒凝血瘀证大鼠模型时采用药物加寒凝法造模，将模型组大鼠每日置于-15 ℃低温冰柜1 h，连续6周，并在最后3 d连续每日腹腔注射垂体后叶素20 U/kg，造模结束后监测大鼠肛温明显降低，心电图J点位移明显增加，TXB2升高、6-Keto-PGF1α下降，证明该造模方法可行。

4.2　模型评价　研究者们在制备寒凝血瘀证模型中，利用“寒性收引，寒邪易伤阳气”的中医理论，使实验动物接受长期的外界低温环境刺激，以致血脉运行不畅通，进而出现瘀滞。除去寒战、打喷嚏、流涕、唇爪耳尾色青紫、大便湿烂等体征的改变，结合现代医学检测手

段，以心电图示J点（QRS波群的终点与ST段交接处）的位移显著变化[18]和红细胞变形指数、血浆黏度、凝血功能测定以及TSH、ET、NO作为寒凝血瘀证模型成功复制的评价指标[19-20]。

但有研究者发现若采用低温环境刺激法（将大鼠每日放在-20 ℃低温冰柜中受冻1 h），在造模7 d时，ET、NO以及血流变指标有明显变化，而20 d后这些检测结果却趋于正常[19]。由此推断在受到规律的长期刺激后，大鼠对于寒冷环境产生适应性反应，故认为以此等方法造模只能使血液暂时性的表现为黏、凝状态，并不能完全复制中医所述的“血瘀证”。

5 心气阴血两虚

5.1 模型制备 气阴两虚证是由心气不足，阴血亏耗，血行瘀滞所致。临床上以胸闷隐痛，时作时止，心悸气短，动则益甚，倦怠懒言，声息低微，易汗出，头晕目眩，遇劳则甚，舌偏红或有齿印，苔薄白，脉细弱无力，或结代为主要特点[7]。

庄先飞等[22]采用慢性间歇性缺氧复合异丙肾上腺素的方法建立气阴两虚心血管疾病模型，将小鼠放入氧分压为7%~8%的低压氧仪中持续缺氧20 min，连续14 d，第15日于尾静脉注射异丙肾上腺素5 mg/kg，经检测模型小鼠心电图T波抬高，心脏B超示左心室射血分数显著升高，血清中CK-MB以及hs-CPR明显升高，也出现了形体消瘦，食欲不振，体倦乏力，烦躁等符合气阴两虚证特点的表现。马慕秋等[23]建立气阴两虚模型时把握中医理论中伤阴耗气的病理因素，采用食燥热之品、限食加负重游泳三因素结合法，给予燥热药物灌胃，减少饮食为正常量的30%，且每日间强迫大鼠负重游泳，强度以大鼠力竭为标准，6周后模型建立成功。钟森杰等[24]则在建立心气阴两虚模型时，采用“以方测证”法，首先建立心衰大鼠模型，再将大鼠分组给予药效完全相反的药物，给药周期结束后，对比各组大鼠检测结果，发现服用补益气阴药物组大鼠治疗效果显著，即判定所造模型属气阴两虚模型。

5.2 模型评价 气虚则无以行血，阴虚则脉络不利。以大鼠每日高强度运动给予“体劳”刺激，以每日被迫游泳，剥夺睡眠时间给予“神劳”刺激，基于“劳则气耗”“过劳伤阴”这一理论，建立气阴两虚模型[25-26]。另外大鼠长期“熬夜”，以致阴阳气血失和，营卫失调，会加重了气阴两虚表现[27]。但在既往研究者造模过程中，不论是给予实验动物模拟缺氧环境还是每日强制过劳运动，都重点突出了导致气虚的致病因素，未能明确呈现模拟阴虚的应激源。

6 讨 论

总结近年来构建病证结合动物模型的方法，大致分有4类：第1类，先建立现代医学概念中的疾病，在疾病的基础上复制符合中医特点的证候模型。第2类，先根据证候的形成特点复制出证候模型，再依据现代医学病理概念制作疾病模型[28]。第3类，确定某种方法制备现代医学的疾病模型，不加以人为干预，观察该模型的一般表现、行为特点以及实验室检查等，判定该模型所属证候类型。第4类，“以方测证”，先建立疾病模型，再选用临床价值较高的经方，分析服药后的治疗效果，确定是否方证相对，以判断模型所属证型[29]，或建立证候模型后，选用功效不同甚至相悖的经方分组治疗，对比各组治疗结果，判断模型建立是否成功[30-31]。其中前两类造模方法是目前实验研究过程中最常用的方法，以期达到疾病共性规律与个体个性特征的有机结合[28]。

中医证候动物模型作为中医学实验研究的主要载体，其造模水平高低将直接影响到中医药现代化的进程[32]，但是建立病证结合动物模型迄今为止还未成熟，现在所用的造模方法都有一定局限性。1）缺失中医的主导性。构建具有中医证候特色的动物模型，从本质上讲就是最大限度还原患者的临床特征，再给予药物治疗，检测中药方剂对于某一疾病的治疗疗效。所以动物模型是将中医与现代医学相结合的桥梁。但目前，在制作动物模型过程中缺失中医与现代医学关联，大部分的造模过程只能根据成型的中医理论尽可能地去模拟动物的饮食或生存环境，中医处于辅助地位，失去了指定疾病发展方向的主动性。2）在选择实验对象时缺乏统一性。建立同样的证候模型在不同的实验中可能选择了不同的实验动物。不同种属的实验动物对于各因素的反应可能有质的不同，即使是同一种属、不同种系的实验动物面对同一刺激产生的反应也会有很大差异[33]。因此在构建病证结合动物模型时，尚不能明确可以排除由实验对象的不同所带来的结果差异。3）在制作动物模型的手段上缺乏针对性。在一些造模过程中，阳虚证[34]与寒凝证都采用短时期的低温环境刺激法，而虚、实病证从中医理论的病因病机角度来说有很大差别，即便随着病情演变，两者之间可相互转化，也需要一定的时间或转化条件，但目前实验造模周期普遍较短，在造模过程中没有明确的理化标准去判定模型证候建立是否达到一定的标准，对于研究者所认为的实验动物在造模后出现的行为改变，如倦怠、萎靡等，只能是研究者根据实验动物的一般表现做出的主观判定。也有研究者提出将病证结合动物模型的造模结果用西医实验室检查结果规范化统一，如将血液中cAMP/cGMP比值、Na^+-K^+-ATPase和SOD水平的降低对应于气阴虚证的指征[35]。4）多因素造模时缺乏逻辑性。在有些造模过程中会采用多因素组合刺激实验动物，使得干预实验动物的因素过于复杂，受控程度变差，不能明确各个因素之间是否相互影响，亦不能明确

各因素对结果是否有消极影响，这一点缺乏逻辑性。

构建病证结合动物模型现在有了一定的实验基础，但还没有完整的体系，研究者们也处于探索时期，本文从心肌缺血模型入手，对近年常用造模方法进行综述，以期对病证结合动物模型的构建有所帮助。

参 考 文 献

[1] 李凡民，牛文堂. 现代临床心电图学上[M]. 2版. 长春：吉林科学技术出版社，2019：95.

[2] 杨进刚，杨跃进. 重视心肌损伤在急性心肌梗死诊断、分类和病因分析中的重要价值——第四版心肌梗死通用定义解读[J]. 中国循环杂志，2018，33(S2)：1-5.

[3] Eskerud Ingeborg, Gerdts Eva, Larsen Terje H, et al. Total coronary atherosclerotic plaque burden is associated with myocardial ischemia in non-obstructive coronary artery disease[J]. IJC Heart & Vasculature, 2021, 35: 100831.

[4] 牛朴钰，刘耀远，王含香，等. 207793例冠心病中医证候分布特点研究[J]. 中国中医药现代远程教育，2021，19(14)：201-204.

[5] 郑健. 病证结合的中医临床思维[J]. 中医学，2021，10(2)：246-250.

[6] 黄越燕. 病证结合动物模型的研究现状与思考[J]. 世界中西医结合杂志，2018，13(10)：1459-1462.

[7] 张伯礼，吴勉华. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2017.

[8] 牟菲，蔺瑞，张海悦，等. 基于代谢组学方法研究中药苏合香对冠心病心血瘀阻证大鼠的干预作用[J]. 中国新药杂志，2019，28(5)：620-627.

[9] 孙维娜，王绍欣，董平栓，等. 实验小猪急性心肌梗死后心肌细胞凋亡机制的动态研究[J]. 西部医学，2018，30(3)：318-323.

[10] 王阶，陈光. 基于复杂系统的冠心病痰瘀滞虚理论及临证应用[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(1)：11-15.

[11] 徐舒婷，方晓艳，王萍，等. 基于中西医临床病症特点的冠心病心绞痛动物模型分析[J/OL]. 中药药理与临床：1-14[2022-01-09]. https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyl.20210911.002.

[12] 杜莹，贾连群，宋囡，等. 脾虚痰浊动脉粥样硬化巴马小型猪血清脂蛋白亚类分布的特征[J]. 中华中医药杂志，2018，33(2)：657-660.

[13] 张成哲，蔡甜甜，潘华峰，等. 益气健脾方加减治疗巴马小型猪脾虚型冠心病的作用机制[J]. 中华中医药杂志，2018，33(6)：2300-2304.

[14] 杨博帆，史婧卓，李晶，等. 大鼠过劳模型心脏Cx43和Cx45的表达[J]. 法医学杂志，2019，35(5)：567-571.

[15] 赖潇筱. 基于功效的降香及其替代药材对气滞血瘀证心肌缺血大鼠的药效比较研究[D]. 南昌：江西中医药大学，2021.

[16] 许颖智，王晓玲，庞树朝，等. 气滞血瘀与气虚血瘀心肌梗死大鼠模型的生物学标记物表达差异[J]. 中医杂志，2018，59(18)：1606-1610.

[17] 郭文鹤，黄娜娜，张晓亮，等. 动脉粥样硬化(气滞血瘀证)病证结合大鼠模型的研究[J]. 中国比较医学杂志，2019，29(9)：32-41.

[18] 王朋，杨明会，李绍旦，等. 冠心病心绞痛寒凝血瘀证动物模型的建立[J]. 中国中医基础医学杂志，2014，20(3)：309-311.

[19] 赵珊珊，郝艳玲，袁凤刚，等. 寒凝血瘀证动物模型的建立和优化筛选[J]. 中国中医基础医学杂志，2016，22(8)：1048-1049，1079.

[20] 杨延泽，邓毅，杨秀娟，等. 当归配伍不同药对寒凝血瘀模型大鼠活血作用研究[J]. 中国临床药理学杂志，2019，35(20)：2626-2630.

[21] 李驰坤，靳宏光，成光宇，等. 冠心病寒凝血瘀证动物模型的建立及评价[J]. 吉林中医药，2021，41(9)：1209-1212.

[22] 庄先飞，柴程芝，寇俊萍，等. 气阴两虚证易诱发心血管事件的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2016，22(1)：47-49.

[23] 马慕秾，董英杰，雷珊珊，等. 黄精不同炮制品对气阴两虚模型大鼠的药效研究[J]. 上海中医药杂志，2019，53(10)：83-89.

[24] 钟森杰，李欣春，李杰，等. 心气阴两虚证心力衰竭大鼠血浆代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报，2018，38(9)：981-985.

[25] 陈进成，刘建勋，林成仁，等. 基于“劳则气耗”理论研究气虚证动物模型的建立方法[J]. 中国中药杂志，2018，43(11)：2177-2183.

[26] 袁群，毛欣，王能，等. 亚健康状态动物模型的构建与评价研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2021，31(10)：136-142.

[27] 王亮，李绍旦，王鹏，等. 中医药干预失眠模型动物的代谢组学研究进展[J]. 中医药学报，2021，49(11)：91-95.

[28] 钟森杰，李静，李琳，等. 病证结合动物模型研究思路述评[J]. 中国中医药信息杂志，2021，28(8)：141-144.

[29] 郭春荣，施旻昱，庄怡娴，等. 基于以方测证的肾阳虚哮喘大鼠模型建立与评价研究[J]. 中华中医药杂志，2018，33(10)：4715-4718.

[30] 李玉波，于眉，李君玲，等. 方剂反证在构建病证结合动物模型中的作用——以逍遥散反证抑郁症肝郁脾虚证为例[J]. 中国实验方剂学杂志，2021，27(23)：44-50.

[31] 曾梅艳，宋厚盼，陈小娟，等. 基于以方测证理论法探讨脾胃虚寒型十二指肠溃疡实验模型的构建及模型评价研究[J]. 中药药理与临床，2019，35(1)：183-188.

[32] 李思汉，李书楠，周福，等. 关于中医证候动物模型研究的思考[J]. 中华中医药杂志，2019，34(8)：3357-3361.

[33] 侯豹，蔡维维，黄术兵，等. 实验动物数据准确稳定和可靠性获得影响因素探讨[J]. 医学理论与实践，2020，33(13)：2091-2093.

[34] 郭雨楠，霍艳颖，吴实权，等. 贝那普利对心阳虚模型大鼠心功能相关指标的影响[J]. 北京农学院学报，2021，36(2)：72-77.

[35] Zongchun Yang, Jing Zhao, Jinna Liu, et al. Comparative evaluation in treating qi-yin deficiency and phlegm stasis syndrome of type 2 diabetes mellitus in a rat model[J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences, 2019, 6(1): 59-66.

（收稿日期2022-01-10）

·综 述·

中医“通”法在脑梗死急性期治疗中的应用进展*

吕 莎[1] 方邦江[1,2△]
(1.湖北中医药大学,湖北 武汉 430061;2.上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032)

中图分类号:R743.9 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0921-05
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.047

【摘要】 脑梗死是常见的脑血管疾病。“通”法是泻下降逆、补气活血、化痰开窍、滋补肝肾等法的综合应用,在临床上治疗效果确切。本文综述了近几年“通”法治疗脑梗死急性期的文献,通过归纳分析,“通”法主要从提高患者日常生活能力、调控炎症因子水平、调控微小RNA、促进血管新生、降脂、抗凝、改善神经功能评分等方面发挥治疗作用,以期为“通”法治疗脑梗死相关疾病提供科学理论依据。

【关键词】 脑梗死 急性期 通法 综述

中风是全球第二大死因,也是全国成人致残的主要原因[1-2]。脑梗死是缺血性中风的总称,其发病率可达50%~80%,致残率可达50%~70%[3]。由于脑梗死的发病机制较为复杂,涉及多种病理改变及信号通路的损伤。目前对于脑梗死急性期的主要治疗手段包括溶栓和血管内治疗,其中溶栓是最有效的方法。但溶栓有严格的时间限制,仅有5%的患者符合溶栓的条件,仅有50%的患者能够在溶栓后实现再通[4-5]。因此急需寻找更加有效的治疗手段为防治脑梗死提供参考。脑梗死可归属中风病范畴,其基本病机乃脑腑不通,治法主要包括泻下降逆、补气活血、化痰开窍、滋补肝肾等,均可认为是“通”法的综合应用。中医从整体出发,辨证论治,中药具有成分天然、可多靶点调控的优点,目前在临床上应用广泛且疗效明显。因此本文综述了“通”法在治疗急性脑梗死方面取得的进展,拟期望为后续研究及临床应用提供参考。

1 脑梗死病因病机研究进展

脑梗死是指脑组织血液供应不足,局部组织缺血缺氧使得脑组织软化坏死而引起偏瘫、意识障碍等临床表现[6]。急性期是指发病后2周以内[7]。其发病机制较为复杂,目前的研究显示急性脑梗死的病理机制可能与能量衰竭与兴奋性中毒、外源性栓塞、神经细胞凋亡与自噬、神经炎性反应、氧化应激、硝化应激损伤等方面相关[8-9]。现代医学针对急性脑梗死的治疗主要有溶栓治疗、介入手术治疗及药物治疗。急性期治疗主要包括抗栓、抗凝、改善脑循环等,但药物治疗作用靶点单一,有严格的适应证,且存在着一定的不良反应[10]。可以看出单一的治疗方法及药物难以取得令人满意的治疗效果,而近年来运用中医辨证思路、中药复方来治疗脑梗死的研究层出不穷,且有一定的效果。因此对中医辨证思路、中药复方作用机制的深入研究,对防治急性脑梗死寻求更有效的治疗手段意义深远。

现代医家继承前人的思想,明确提出脑为中风病的病位,由于瘀血、肝风、痰浊等病理因素侵袭导致脑窍不通,发为中风[11]。王雨等[12]认为中风急性期以实邪为主,且大多伴有腑实证,提出运用通腑复法治疗中风,根据中风病的兼见症状采用化痰、凉血、活血、利水、滋阴通腑等法,多种治法相互作用,增强疗效,使神机得用。张山雷将西医理论与中医理论相结合,认为中风病是由于肝火旺,肝风鼓动气血入脑络所致[13]。马朝晖[14]认为“津液”对中风发病有重要的推动作用,由于各种原因导致的“津液”减少,使得血液黏稠凝滞而难以运行,停滞易形成血栓,血栓入脑,则可能导致中风发病。王永炎[15]认为毒邪入脑,致气血津液不能濡养脑脉,发为中风,并提出“毒损脑络”的学说。各医家学习前人思想并结合自己的临床实践经验总结出了自己对中风病病因病机的认识,可以认识到中风病的基本病机乃各种致病因素导致的脑腑不通、神机失用。治疗上均可归结于“通”法的应用,无论是瘀血、肝风、痰浊、腑实证、血入脑络或是毒损脑络,均可运用“通”法清除这些致病产物,保持脑络的通畅。

2 “通”法在脑梗死急性期中的应用

2.1 提高患者日常生活能力 刘红豆等[16]关于祛风化痰汤治疗缺血性中风病急性期风痰阻络证的研究发现,经过祛风化痰汤治疗两周,患者临床症状、中医证候、神经功能、日常生活能力均有明显的改善。邢良飞等[17]通过收集51例缺血性中风患者病例,运用益气活血化痰通络汤来治疗,其结果显示益气活血化痰通络

*基金项目:国家自然科学基金项目(81973811)
△通信作者(电子邮箱:fangbji@163.com)

汤治疗效果显著，患者病情明显好转。江丽等[18]将阴虚风动型急性脑梗死患者分为两组各70例，观察组在常规治疗基础上加用镇肝熄风汤联合针刺治疗2周，结果显示加用中药治疗后的患者神经功能评分明显低于常规治疗组，并且患者的日常生活能力也得到有效改善，其日常生活能力评分高于未使用中药组。

2.2　调控炎症因子水平　炎性因子参与了脑梗死的发病过程，其可以通过促进血小板的活化，使之聚集形成血栓，导致血脑屏障的损害来损伤大脑，故而抑制炎性因子对防治脑梗死有一定指导意义[19]。崔爽等[20]通过观察脑梗死患者血浆中血清炎性因子与黏附因子，提出用逐瘀活血汤治疗脑梗死能有效降低超敏C反应蛋白（hs-CRP）、白细胞介素-6（IL-6）、基质金属蛋白酶、可溶性细胞黏附因子等炎症因子水平，从而起到改善缺血脑组织损伤程度，改善患者肢体症状的作用。林谐伦等[21]运用补阳还五汤联合阿司匹林治疗脑梗死患者2个月，观察组总有效率达95.00%，高于对照组（75.00%），并且补阳还五汤加减联合阿司匹林降低了患者血清β2微球蛋白、hs-CRP水平，改善了神经功能。

2.3　调控微小RNA（miRNA）　miRNA是一类内生的、长度约为20~24个核苷酸的小RNA，在中枢神经系统中，大脑特异性miRNA的表达丰富，而在其他大多数器官中则只有很少的表达或没有表达[22]。有研究发现miRNA与缺血性中风的发生有密切关系[23]。赵平丽等[24]通过观察中风通脉汤对miR-155的调控作用，收集80例缺血性中风患者，治疗后患者的miR-155、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）、IL-6水平较治疗前明显降低，改善了脑组织缺血缺氧的情况，发挥了脑保护的作用。邓勇等[25]发现脑络欣可以提高大鼠海马中miRNA9a、miRNA15a的表达水平，降低大鼠海马中miRNA124的表达水平，起到修复梗死区脑组织血流量、减小梗阻面积、改善脑缺血损伤的作用。

2.4　促进血管新生　血管新生是指从现有的毛细管和毛细血管的后静脉衍生的新毛细血管的生长，这些毛细血管由一系列调节因子以统一和协调的方式进行调节[26]。血管内皮生长因子（VEGF）是关键的血管生成因子，通过促进内皮祖细胞（EPCs）改善脑组织缺血情况的功能，促进血管生成[27]。低氧诱导因子1-α（HIF-1α）和促血管生成素-2（Ang-2）对促进脑缺血区侧支循环生成，加速缺血区血供恢复具有重要作用。张芳等[28]发现益血方可改善脑缺血区域及神经功能，缓解脑缺血后的水肿及炎症，是通过上调HIF-1α和Ang-2水平，降低TNF-α、白细胞介素-2和白细胞介素-8水平来实现的。肖俊锋等[29]观察加味天麻钩藤饮对风痰瘀阻型急性脑梗死患者的疗效，将96例患者分为两组，其结果显示治疗后观察组血清血小板源性生长因子、VEGF高于对照组，EPCs高于对照组，神经元特异性烯醇化酶低于对照组，神经缺损功能量表（NIHSS）均降低，但观察组数值均低于对照组。加味天麻钩藤饮有助于血管新生、调节内皮功能，改善神经功能。

2.5　降脂、抗凝　脑梗死的早期诊断标准可通过检测D-二聚体来反映，同时血脂水平的升高也是脑缺血发病的重要因素之一[30]。王林等[31]研究发现通过用加味化痰通络汤来治疗风痰瘀阻型脑缺血患者，发现其血液中总胆固醇（TC）、甘油三酯（TAG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）明显降低。崔春丽[32]运用天麻钩藤饮治疗痰瘀阻络型脑缺血患者后，其血液中D-二聚体水平明显下降。陈宜德等[33]研究结果显示经过通心络胶囊联合依达拉奉治疗的急性脑梗死患者，其血清TC、TAG、LDL-C水平明显下降。通心络胶囊具有补气活血、化瘀通络，祛风止痉的效果。王艳旭等[34]研究显示天麻钩藤饮可以有效降低风阳上扰型急性脑梗死患者血清TC、TAG、LDL-C水平。

2.6　改善神经功能评分　神经功能缺损评分能有效评判患者治疗前后症状改善程度。陆梦馨等[35]研究表明，化痰通腑法可降低痰热腑实证患者上皮质醇（CORT）激素水平，促进下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）调节功能恢复，改善神经功能评分，促使神经功能的恢复，保护中风后的神经功能。赵杰等[36]研究表明通腑祛痰汤加西药联合可下调缺血性中风患者同型半胱氨酸（Hcy）水平及NIHSS评分，而Hcy升高也是导致中风的危险因素，降低两者水平，可保护神经功能，明显改善患者病情。罗冬珍等[37]观察了观察组及对照组的NIHSS及改良Rankin量表（mRS）评分，在采用镇肝熄风汤治疗3个月后，观察组NIHSS及mRS评分比对照组更低。

3　中医药“通”法的临床应用

3.1　中药汤剂治疗　彭培初[38]提出“以通为主，寒热并用”的原则治疗中风病，并自拟通络方在临床上加减应用，可有效改善患者偏瘫等后遗症。党琳等[39]介绍了“通”法在急性胰腺炎中的应用，早期运用柴胡疏肝散加减以理气柔肝、活血通络；中期可运用茵陈蒿汤合大柴胡汤加减以通腑泄浊，大柴胡汤或大承气汤加减以通下导滞，大黄牡丹汤合膈下逐瘀汤加减以清热解毒祛瘀；后期正气被伤可予以小建中汤等益气养阴汤药以通补兼行。王万林[40]认为“不通”是乳腺癌的基本病机，以通为要贯穿乳腺癌各时期，稳定期肝郁气滞以疏通为主的逍遥散合柴胡疏肝散加减治疗，阳虚寒凝以温通为主的阳和汤合当归四逆汤加减治疗，阴虚肠燥以润通为主的增液汤合沙参麦冬汤加减治疗；转移期则根据具体转移脏腑采用相对应的通法方药对症治

疗。秦国政[41]认为遗精是由于精室被邪所扰，精关失固所致，可用“通”法保持精室通畅，常用桂枝龙骨牡蛎汤加减以通心肾、调阴阳，来保持精关调节功能正常。

3.2 中成药治疗 有研究显示[42]芳香温通方药具有温经通脉、调畅气血、缓解疼痛的效果，其代表药物麝香保心丸、宽胸丸、宽胸气雾剂、速效救心丸、复方丹参滴丸通过保持脉道通畅、保护血管能有效防治冠心病心绞痛。严士海等[43]研究结果显示参葵通脉颗粒可明显改善患者心功能和生活质量，对慢性心力衰竭气虚血瘀证患者具有良好的治疗效果。参葵通脉颗粒基于机体气虚血瘀而来，具有补气活血通脉的作用。王忠良等[44]研究显示心脉通贴散穴位贴敷联合西药可改善心肌血供、抑制炎症因子水平，有效防治冠心病不稳定型心绞痛。心脉通贴散可发挥温阳化痰、通络止痛的作用，贴敷药物可直接作用于穴位，加强活血化瘀通络之效。

3.3 针刺、针药结合治疗 王桂玲[45]以“补肾调督、通经活络”为原则治疗强直性脊柱炎，并灵活运用贺氏三通法，结合金针王乐亭督脉十三针取穴加减，在临床上治疗效果明显，能有效改善患者腰背部疼痛，也避免了长期服用西药带来的不良反应。孙秀清[46]认为治疗带状疱疹后遗神经痛应以通为主，瘀去则痛除，瘀血是最基本的致病因素。运用中药汤剂活血化瘀并结合针刺放血止痛，改善血液流变，临床疗效颇佳。牛孟娣等[47]研究显示针灸温通法联合九味镇心颗粒可有效降低难治性抑郁症患者炎症因子水平、改善患者抑郁程度。针灸温通法联合九味镇心颗粒具有调心脾、使气血通畅、安神、提高人体免疫之效。黄倩如等[48]运用针药联合治疗缺血性脑卒中偏瘫患者，益气活血通络汤联合多穴位针刺可行气，保持脉络通畅，并促进瘀血消散，能有效改善患者肢体功能和脑血流指标。

3.4 中西医结合疗法 魏萱等[49]运用“双通法”联合西药口服治疗糖尿病周围神经病变，双通法指趾尖放血联合阳和汤中药口服，对比单纯西药组，加用了双通法能有效控制血糖，改善患者症状，提高神经传导速度，减轻血管内皮损伤。朱凤英等[50]运用针灸温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症，其研究结果显示，针灸温通法联合米氮平可有效改善患者认知功能、神经内分泌功能及中医证候，也未见明显不良反应事件的增加。针灸温通法有别于常规针灸手法，可进一步温补心气，疏通经络增强疗效。黄然[51]研究结果显示脑心通胶囊联合西药可有效改善急性脑梗死合并心肌缺血患者的缺血症状，脑心通胶囊具有活血化瘀、疏通经脉的效果。贺芳等[52]研究发现活血通络汤联合西药可以明显改善腰椎间盘突出症患者的疼痛症状及腰椎功能。

4 讨论与展望

随着中医药文化的大力发展，近年来运用中医辩证方法、中药复方防治脑梗死的研究取得了实质性进展。以泻下降逆、补气活血、化痰开窍及滋肝补肾为主的“通”法的综合治疗在临床上应用广泛，且疗效明显。“通”法基于中医辨证论治思想，具体问题具体分析，并不是单纯的通下之法，主要从提高患者日常生活能力、调控炎症因子水平、调控miRNA、促进血管新生、降脂、抗凝、改善神经功能评分等方面发挥治疗作用。且以“通”法为指导形成了各种中医药特色治疗，包括汤药、中成药、针刺、中西医结合等，可以更便捷地应用于临床，提高治病疗效。但是目前针对脑梗死急性期的治疗仍然以西医手段及西药为主，缺乏对中医辨证思路的认识。单纯的西医手段或是单一作用机制西药的治疗难以取得令人满意的效果，且具有不同程度的限制及副作用。综上所述，在以西药治疗的基础上加入中医辨证论治，采用“通”法指导下的中医药特色疗法，其疗效明显优于以单纯西药为主的治疗，且可以减少不良事件的发生，值得临床的广泛应用。但由于临床医师经验差异导致辨证标准参差不齐，且“通”法的具体作用机制和中医药中产生疗效的具体化学成分缺乏现代医学研究，尚不能明确其具体起效成分及原因，导致临床治疗效果存在偏差。如何明确“通”法的具体辨证体系、作用机制和治疗脑梗死的具体有效药物成分值得更深入的研究。

参 考 文 献

[1] Washington HH, Glaser KR, Ifejika NL. CE: Acute Ischemic Stroke[J]. AJN The American Journal of Nursing, 2021, 121(9): 26-33.

[2] Sun H, Wu C. Acupuncture combined with Buyang Huanwu decoction in treatment of patients with ischemic stroke[J]. The Journal of international medical research, 2019, 47(3): 1312-1318.

[3] Liu Z, Chai E, Chen H, et al. Comparison of thrombelastography(TEG) in patients with acute cerebral hemorrhage and cerebral infarction[J]. Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research, 2018, 24: 6466-6471.

[4] Kotb HG, Ibrahim AH, Mohamed EF, et al. The expression of microRNA 146a in patients with ischemic stroke: an observational study[J]. International Journal of General Medicine, 2019, 12: 273-278.

[5] Q, Gui SH, Hu LL, et al. Downregulated miRNA-324-5p aggravates neuronal injury induced by oxygen-glucose deprivation via modulating RAN[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 19(1): 658-664.

[6] 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.

[7] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:304-313.
[8] 陈孝男,杨爱琳,赵亚楠,等. 缺血性脑中风的发病机制及其常用治疗中药研究进展[J]. 中国中药杂志,2019,44(3):422-432.
[9] 张艾嘉,王爽,王萍,等. 缺血性脑卒中的病理机制研究进展及中医药防治[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(5):227-240.
[10] 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.
[11] 王雅茹,胡建鹏,王键,等. 中风病病因病机理论的形成与发展[J]. 中医药临床杂志,2017,29(3):303-306.
[12] 王雨,李建香,赵杨. 通腑复法在中风治疗中的应用探讨[J]. 山东中医杂志,2020,39(10):1047-1050.
[13] 徐娜,杨宇峰. 历代医家论中风病之因机理论框架[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(3):75-77.
[14] 马朝晖. 基于中医"气血津液"学说分析中风病病因病机[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(4):623-624.
[15] 张丽梅,胡元会,陈锦. 王永炎教授学术思想及临证经验总结[J]. 中国当代医药,2018,25(1):139-143.
[16] 刘红豆,宋卫,杨美霞,等. 祛风化痰汤治疗缺血性中风病急性期风痰阻络证的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(20):3597-3600.
[17] 邢良飞,周会,马奎军. 益气活血化痰通络汤治疗缺血性中风病的效果[J]. 中国医药导报,2021,18(12):186-189.
[18] 江丽,孙蔚,祝青青,等. 镇肝熄风汤联合针刺治疗老年急性脑梗死(阴虚风动证)的临床观察[J]. 中国中医急症,2021,30(9):1616-1619.
[19] 李书恒,韩小辉,姜广亚,等. 银杏内酯注射液治疗急性脑梗死的临床疗效及对血清炎性因子水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(24):4230-4232.
[20] 崔爽,吴军. 逐瘀活血汤治疗脑梗塞疗效及对炎性因子、黏附因子水平的影响[J]. 陕西中医,2017,38(5):574-575.
[21] 林谐伦,张允岭. 补阳还五汤联合阿司匹林对脑梗死患者β2-MG、hs-CRP及神经功能的影响[J]. 吉林中医药,2020,40(12):1614-1617.
[22] Chang YJ, Huang W, Sun Q, et al. MicroRNA-634 alters nerve apoptosis via the PI3K/Akt pathway in cerebral infarction[J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(4):2145-2154.
[23] 樊春荔,何燕娟. 缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作患者血清miR-23b-3p水平变化的比较研究[J]. 现代检验医学杂志,2020,35(5):57-60,129.
[24] 赵平丽,秦合伟,吕哲. 中风通脉汤调控miR-155治疗急性脑梗死的作用机制研究[J]. 中医药学报,2018,46(4):85-88.
[25] 邓勇,王键,谭辉,等. 脑络欣通对大鼠脑缺血再灌注后海马mRNA的特异性表达及Wnt/β-catenin的影响[J]. 北京中医药大学学报,2017,40(6):483-491.
[26] Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. Non-coding RNAs participate in the ischemia-reperfusion injury[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2020, 129:110419.
[27] 邓冬,叶苗青,陈振翼,等. 复元醒脑汤治疗糖尿病合并脑梗死作用机制的研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(18):2774-2778.
[28] 张芳,张波,钱发才. 益血方对急性脑梗死大鼠血管新生的作用及对促血管生成因子HIF-1α和Ang-2表达的影响[J]. 中国中医急症,2019,28(6):1007-1010.
[29] 肖俊锋,饶凯华,于晓明,等. 加味天麻钩藤饮对急性脑梗死患者(风痰瘀阻型)VEGF、TIMP-1、EPCs、NSE及高凝状态的影响[J]. 时珍国医国药,2021,32(6):1348-1351.
[30] 范翥元,刘丹,张广炜. 动脉粥样硬化相关miRNAs研究新进展[J]. 实用医学杂志,2019,35(18):141-146.
[31] 王林,李红波,吴粤湘,等. 加味化痰通络汤治疗急性脑梗塞临床疗效分析[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(2):261-266.
[32] 崔春丽,李文磊,骆守真. 天麻钩藤饮辅助治疗痰瘀阻络型急性脑梗死及对血管内皮功能、Hcy、D-二聚体和hs-CRP水平影响的临床研究[J]. 世界中医药,2019,14(4):899-902.
[33] 陈宜德,江凌翔,卓徐鹏,等. 通心络胶囊联合依达拉奉治疗老年急性脑梗死的疗效及对神经功能和血脂的影响[J]. 中国老年学杂志,2021,41(5):930-933.
[34] 王艳旭,李世举,王芳,等. 天麻钩藤饮对风阳上扰型急性脑梗死患者血脂,CAT水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(9):139-142.
[35] 陆梦馨,江澜,陈沛,等. 化痰通腑法对急性缺血性中风病痰热腑实证病人ACTH,CORT的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(3):393-397.
[36] 赵杰,乔丽. 加服通腑祛痰汤治疗急性缺血性中风72例[J]. 广西中医药,2018,41(4):13-14.
[37] 罗冬珍,黄琼新,卢利员. 糖尿病并脑梗死急性期采用镇肝熄风汤治疗的效果及对神经功能与预后的影响[J]. 内蒙古中医药,2021,40(6):43-44.
[38] 徐光耀,王国仁,彭培初. 彭培初运用通法治疗缺血性中风后遗症经验[J]. 中医药临床杂志,2021,33(12):2314-2317.
[39] 党琳,李绍林,魏敏惠. 浅议"通法"在急性胰腺炎中的应用[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(2):170-172,257.
[40] 孟冰心,程旭锋,姜明强,等. 王万林"通法"治疗乳腺癌经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(7):4032-4036.
[41] 陈曙辉,张明强,王定国,等. 秦国政教授运用"通法"治疗遗精经验浅析[J]. 湖南中医药大学学报,2018,38(3):324-327.
[42] 李亥辰,陈柏君,熊磊,等. 芳香温通方药防治冠心病心绞痛的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2021,39(1):202-205.
[43] 严士海,王道成,沈竹阳,等. 参葵通脉颗粒治疗慢性心力衰竭气虚血瘀证310例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(4):316-320.
[44] 王忠良,刘敏,梁田,等. 心脉通贴散穴位贴敷联合西药治疗冠心病不稳定型心绞痛40例临床观察[J]. 中医杂志,2018,59(11):952-955.

[45] 张帆,王桂玲. 王桂玲运用贺氏针灸三通法治疗强直性脊柱炎经验[J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):247-250.
[46] 马葳,田浩君,孙秀清. 孙秀清运用通法针药联合治疗带状疱疹后遗神经痛临证思路[J]. 四川中医,2021,39(4):6-8.
[47] 牛孟娣,朱凤英,马燕,等. 九味镇心颗粒联合针灸温通法佐治难治性抑郁症临床评价[J]. 中国药业,2021,30(17):98-100.
[48] 黄倩如,林凤飞. 益气活血通络汤联合针灸对缺血性脑卒中偏瘫患者的影响[J]. 中外医学研究,2021,19(35):20-22.
[49] 魏萱,梁贵廷,左建娇,等. “双通法”内外同治联合西医治疗糖尿病周围神经病变临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(14):1511-1515.
[50] 朱凤英,牛梦娣,马燕,等. 针灸温通法联合米氮平治疗难治性抑郁症临床评价[J]. 中国药业,2021,30(12):76-78.
[51] 黄然. 脑心通胶囊联合西药治疗急性脑梗死合并心肌缺血效果[J]. 中外女性健康研究,2019,(5):60,152.
[52] 贺芳,章淑萍,吴梦苹. 活血通络汤联合西药治疗腰椎间盘突出症38例[J]. 中国中医药科技,2021,28(4):617-619.

(收稿日期2021-12-22)

(上接第897页)

木郁达之理论,认为运用化肝煎加减论治头痛,可达疏肝解郁,清肝透热之功[19];蔡晓燕以清肝泻火为法,运用自拟方清肝止痛汤(白蒺藜、苦丁茶、合欢皮、赤芍等)治疗经行头痛,可改善症状,减少头痛复发[20]。

3 结 语

秦氏《症因脉治》头痛论治思想丰富,辨治经验翔实,理法方药一以贯之,其辨治头痛条理清晰,逻辑严谨。秦氏论治头痛重视表里分治、对因施策、扶正祛邪,论治头痛范围囊括广泛,牵涉表里内外,六淫七情内伤,涉及外感六经头痛,气血亏虚头痛,痰湿食积头痛,气火上冲头痛,辨治注重病位辨证、病因辨证、虚实辨证,治法注重分经论治祛邪、益气养血通络、祛痰化湿消积、清肝泻火疏风。秦氏《症因脉治》头痛论治思想及辨治经验符合中医论治疾病的整体观念与辨证论治的临证思维,对临证指导头痛辨治具有重要的参考价值,值得广大医护人员学习和实践。

参 考 文 献

[1] 秦景明. 症因脉治[M]. 北京:中国中医药出版社,2008:58-62.
[2] 郝保吉,刘红菊,李书勤. 六经头痛片联合氟桂利嗪治疗偏头痛的临床研究[J]. 现代药物与临床,2020,35(6):1131-1134.
[3] 田美香,王剑锋,高彤彤. 养血平肝方联合推拿治疗血虚肝旺型偏头痛的临床疗效及对颅内血流速度的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(16):2716-2718.
[4] 沈晓英,张力,李鑫,等. 自拟祛风化痰止痛方加减治疗偏头痛急性发作(风痰上扰证)的疗效观察[J]. 中国中医急症,2022,31(1):101-104.
[5] 杨淇允. 加味桂枝二陈汤治疗紧张型头痛(痰湿证)的临床研究[D]. 昆明:云南中医药大学,2020.
[6] 王艳粉. 益气养血通络方治疗脑血管痉挛性头痛120例[J]. 中医研究,2014,27(7):34-35.
[7] 张若怡,顾锡镇. 加味苓桂术甘汤治疗62例痰湿内蕴型紧张型头痛患者的临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报,2018,42(8):639-642.
[8] 闫淑婷. 原发性头痛的六经方证辨证分布特点研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
[9] 郭睿,高欣欣.《伤寒杂病论》头痛病机浅析[J]. 环球中医药,2021,14(1):69-71.
[10] 郭雨晴,周文婷,成西,等. 刘英锋应用柴芎汤治疗少阳头痛经验[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(6):850-851.
[11] 张培丽.《伤寒论》六经辨证论治在偏头痛中的应用探究[J]. 陕西中医,2019,40(2):267-269.
[12] 邓娇,张雨晴,李春红. 头痛从脾胃论治[J]. 江苏中医药,2021,53(11):47-50.
[13] 付国静,申伟,梁晓,等. 张允岭治疗头痛常用药对经验[J]. 环球中医药,2020,13(9):1551-1554.
[14] 张君,王建权,石强. 姚芷龄巧用八珍汤治产后头痛经验[J]. 江西中医药,2019,50(9):27-29.
[15] 李永红,苏凤哲. 苏凤哲调中焦化湿治头痛经验[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(10):1375-1377,1380.
[16] 赵永烈,王济,王琦. 王琦教授应用“辨体-辨病-辨证”诊疗模式治疗偏头痛经验[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(6):798-801.
[17] 方雪,陈炯华,王永生. 符为民从肝论治偏头痛经验[J]. 河南中医,2022,42(1):54-58.
[18] 蒋之林,崔向宁. 崔向宁从肝治疗原发性头痛经验[J]. 辽宁中医杂志,2021,48(10):15-18.
[19] 李点. 基于“木郁达之”探讨化肝煎之临证运用[J]. 广州中医药大学学报,2021,38(4):842-845.
[20] 蔡晓燕. 自拟清肝止痛汤治疗经行头痛40例[J]. 广西中医药大学学报,2020,23(2):36-38.

(收稿日期2022-02-17)

·综　述·

中医治疗心力衰竭利尿剂抵抗的研究进展*

宋欣瑜[1]　张治祥[2]　魏明明[1]　赵明君[2]　任耀龙[2△]
(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712046;2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712046)

中图分类号:R541.6+1　文献标志码:A　文章编号:1004-745X(2022)05-0926-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.048

【摘要】 心力衰竭是一种心功能受损,心室射血分数下降导致各个器官系统灌注不足,以呼吸困难、水肿、乏力为主要症状的一组临床综合征。利尿剂被认为是改善心力衰竭患者体液潴留的首选治疗方式,而利尿剂抵抗为患者长期使用利尿剂后体液潴留未减少而利尿剂效应减轻或消失的状态,其严重影响心力衰竭患者预后。因此,临床干预心力衰竭利尿剂抵抗势在必行,近年来中医治疗本病具有一定优势,中医药立足经典医籍,从整体出发,辨证施治,疗效确切。通过梳理相关文献,本文对近几年来关于本病中医病因病机、辨证分型、治则治法、中医治疗做一综述,以供同道参考。

【关键词】 心力衰竭　利尿剂抵抗　中医治疗　综述

心力衰竭(HF)指由器质性心脏病进一步发展出现血流动力学负荷过重,神经体液改变,进而导致心肌重塑和功能异常,是各种心血管疾病进展的终末阶段及高死亡率的主要原因。利尿剂是临床治疗HF的基石药物,能够改变HF进程并改善症状。因此合理应用利尿剂是HF治疗取得疗效的关键和基础,有液体潴留症状的HF患者均应使用利尿剂[1],但治疗效果受到利尿剂抵抗的挑战。利尿剂抵抗尚无统一定义,临床上通常定义为尽管使用了适当的或不断增加利尿剂剂量,但仍无法有效减轻水肿[2]。利尿剂抵抗的发生率可达20%~50%[3],并且该类患者近、远期死亡率明显增高[4],因此利尿剂抵抗仍是HF治疗过程中面临的一个难题。中医范畴中暂无“利尿剂抵抗”一说,目前多将其归属于“心水”“痰饮”“水肿”等疾病范畴。近年来中医治疗HF利尿剂抵抗取得了一定进展,中医立足经典医籍,重在辨证施治,临床常根据患者不同临床症状给予不同中医特色疗法,收效甚佳。因此,本文对HF利尿剂抵抗中医临床研究做一归纳总结,以为中医治疗HF利尿剂抵抗提供依据。

1　病因病机

医家们关于HF利尿剂抵抗的病机认识总结于“水肿”“痰饮”“癃闭”等症状相似性疾病。目前多认为HF利尿剂抵抗主因年老、饮食、情志、外邪等病因导致心之阴阳亏虚,气血生化运行失司,进一步迁延致脾肾等脏腑阴阳不足,致使痰浊、血瘀、水饮等病理产物壅塞三焦及经络。本病病位在心,而本在肾,涉及肺脾等脏腑[5]。

对于HF利尿剂抵抗,根据文献记载及众多医家学者提出心肾阳虚、脾肾阳虚、气阴两虚,气虚血瘀为其主要发病原因。1)心肾阳虚。唐署华教授认为心力衰患者合并利尿剂抵抗病机通常为心肾阳虚,水湿泛溢所致[6];心主火,其性主动,肾主水,其性主静,心火须下降于肾,与肾阳温煦肾阴,肾水须上济于心阴,与心阴共同滋养心阳,心力衰竭患者日久则心气(阳)不足,致肾之阴阳失衡,水火难以相济,气化功能失调,进而水湿泛溢。2)脾肾阳虚。医家认为心力衰竭患者初起以心气虚损为主,当疾病进展至中晚期则会合并利尿剂抵抗,此时脾肾阳虚则作为主要病机,阳虚则水液气化失司,水湿停聚,饮溢四周[7]。于凯成教授从机体整体辨析本病病机后提出“心病五脏相关论”,即HF利尿剂抵抗病机不仅在于心之阴阳亏虚所致,脾肾之阴阳俱损在病机的演变中同样至关重要,脾阳虚损后天生化不足,则生内寒,机体失于温煦,则见心悸,气短等症。肾阳虚衰,则全身畏寒喜暖,气化失司,进一步迁延导致心肾不交,心阳无以制约肾水而见喘促,水肿,尿少等症,即本病为脏腑阴阳互为整体而非以心之阴阳所主。3)气阴两虚。闫安平等研究认为本病病机属动态演变,由浅入深。初期心之气血虚损,血脉不行,随着病情的深入,逐渐发展为气阴两虚,并以此病机贯穿始终。阴阳互根互用,心阴不足,心阳式微,阳气亏虚则水饮运化失职,导致水液停聚,泛溢周身则为水肿[8]。4)气虚血瘀。此外,医家认为本病迁延日久,心气亏虚,血运无力则化为瘀血;同时心阳衰微,阳虚水

*基金项目:陕西省科技厅重点研发计划(2017SF-227);陕西省中医药管理局科研项目(2019-GJ-LC019);陕西中医药大学附属医院科研项目(2020YSGZZ001)
△通信作者(电子邮箱:pcx0422@163.com)

泛，久而瘀水胶着，日久成毒，即气虚血瘀也为本病的重要病机，并提出虚、瘀、水、毒为本病的辨证要点[9-10]。

综上，本病病性属本虚标实，虚实夹杂，本以心脾肾阳虚为主，标以痰浊，瘀血，水饮为主。其基本病机较为复杂，总结来看主要为心之气血不足，迁延日久，导致心脾肾三脏之阳亏损，久而阴液失于运化，水火相济失调，水饮泛溢于下焦，小便不通，其中血瘀痰饮则作为病理产物为本病病机发展的中心环节[11]。

2 辨证分型及治则治法

中医对于HF利尿剂抵抗中医证型分类较多，通过现有临床证候四诊合参以及病因病机探析，归纳总结发现本病最常见的中医证型为气虚血瘀证、血瘀痰浊证、阳虚水饮证、阴虚证[12]。1）气虚血瘀证。心阳虚衰，心气不足，心血鼓动无力，则血脉不畅，淤阻脉道，进而引起津液输布障碍，导致水饮停聚，同时水饮停聚加重瘀血阻滞，瘀水胶结，因此治疗HF利尿剂抵抗气虚血瘀证患者应以益气活血、化瘀利水为法，治疗水肿的同时注重补气活血。2）血瘀痰浊证。当形成瘀血后，津液输布障碍进一步迁延，导致津液凝聚而成痰浊，此时治宜健脾化痰，理气利水[13-14]，此治则重视瘀血痰浊的治疗，脾气健运则痰浊无以停聚，同时活血益气以通调脉道，再兼以温阳利水，则其病症渐消。3）阳虚水饮证。在HF利尿剂抵抗的病机演变中，阳气虚衰受到重视，主要为心脾肾三脏阳气亏虚，心阳虚衰，难以下济肾阳以温煦水饮，脾阳不足则输布津液功能失调，水饮停留心脏及泛溢周身，因此医家皆主张温阳利水治法，提出温阳则水饮得消，利水则阳气得通，其代表方有真武汤、五苓散、苓桂术甘汤等[15-16]。4）阴虚证。由于心衰患者多为年老体虚者，其阴液渐衰，且长期使用利尿剂导致阴津损耗，则出现阴液虚损，虚火渐旺之病机，津血同源，虚火灼伤津液导致脉道亏损，瘀血阻滞，成阴虚水停之证，临床医家见此证多以滋阴利水为法，其多选用养阴生津之药，是故阴液得以滋养，脉道得以通利，水饮则消[17]。

3 中医药临床治疗

近年来关于中医药治疗HF利尿剂抵抗的研究已取得了一定的成效，中医药历史悠久，源远流长，中医治疗HF利尿剂抵抗立足经典医籍，基于整体观念，辨证论治，常获疗效。目前临床多以中药复方为主，兼有中成药、穴位贴敷、中药外治法等特色疗法，临床疗效显著，同时可降低西医药副作用，改善患者预后。

3.1 *中药复方* 孙静怡[18]治疗66例HF利尿剂抵抗阳虚水泛证患者，治疗组以温阳化气，利水消肿为法，选用苓桂真武汤，对照组予以西医常规治疗，研究发现治疗组能够有效改善利尿剂抵抗急性HF患者症状，增加24 h尿量。杨雪卿等[19]认为本病病机主要为“络风内动”，因此提出“益气温阳，活血利水，祛风通络”治法，选用团队自拟方络风宁2号方（徐长卿15 g，防己15 g，鹿衔草9 g，党参30 g，炙黄芪30 g，黑附子12 g，桂枝15 g，丹参30 g，茯苓30 g，泽泻12 g，炒白术12 g，砂仁9 g，木香6 g，陈皮15 g，檀香9 g，葶苈子9 g，炒杏仁10 g，清半夏12 g）治疗利尿剂抵抗HF患者，研究显示治疗组24 h尿量、体质量、NT-proBNP等指标改善程度明显优于对照组，患者心功能得到显著改善，临床安全性良好。于江等[20]选用真武汤加味治疗急性HF利尿剂抵抗阳虚水泛证，治疗组与对照组比较显示能够显著增加尿量，改善患者心功能及预后。林冰等[21]治疗本病采用化气活血利水法，选方保元汤合血府逐瘀汤加减，随访28 d后研究发现治疗组可显著降低AngⅡ，醛固酮水平，提高利尿剂临床应答效果，改善症状。高蕊等[22]运用加味苓桂术甘汤治疗辨证为肾虚血瘀型利尿剂抵抗HF患者，研究发现治疗组在增加尿量，改善心功能方面显著优于对照组，疗效可观。张成英等[23]应用泻肺利水法，选用协定处方心衰3号方（黄芪20 g，太子参15 g，茯苓皮10 g，茯苓10 g，炮附子5 g，桂枝10 g，仙茅10 g，葶苈子10 g，泽泻10 g，炒枣仁15 g，枳壳10 g，益母草10 g，水红花子10 g，防己10 g）治疗慢性HF利尿剂抵抗患者，研究显示患者尿量明显增加，进一步通过机制研究发现该协定处方可抑制炎性因子产生，改善心肌收缩功能，进而改善HF利尿剂抵抗患者心功能及临床症状。

目前中药复方治疗HF利尿剂抵抗临床医家处方各有特色，然总结医家组方法则，皆重在温阳行气，活血利水，同时可兼以化瘀，泻肺，滋阴等法。中药复方治疗HF利尿剂抵抗临床疗效显著，能够有效提升患者生活质量，改善远期预后，但因缺乏大规模循证依据，临床普及有限，未来将在中医理论指导下开展大规模临床研究及实验，以更好指导临床。

3.2 *中成药及中药制剂* 谭春江等[24]选取74例HF利尿剂抵抗患者辨证为脾肾阳虚患者，治疗组予以心水通胶囊，对照组采取西医常规治疗，随访2周后研究显示治疗组较对照组日尿量明显增加，同时可改善患者左室射血功能分数，能够有效缓解临床症状。芪苈强心胶囊具有益气温阳，活血通络，利水消肿之作用，其多运用于HF利尿剂抵抗阳虚水泛证。临床研究[25]显示芪苈强心胶囊可以增加HF患者尿量，显著改善心功能。此外，中药注射液治疗HF利尿剂抵抗具有一定疗效。仝淼等[26]运用心脉隆注射液联合芪红胶囊治疗难治性HF利尿剂抵抗患者，研究发现患者中医证候评分明显改善，尿量增加，心功能得到改善。中成药具有经济，携带便捷，疗效确切等优势，在中医理论指导下辨证施治于临床，患者接受程度高，应用广泛，但因其相关研究报道较少，现有临床研究样本量不足，临床参

考局限，未来需要大样本临床数据支持，完善中医疗效评价体系。

3.3　外治法　刘红霞等[27]运用穴位贴敷（芫花、甘遂、大戟各等份研粉姜汁调制）治疗72例HF利尿剂抵抗患者，治疗组选穴：神阙、水分、阴陵泉、肾俞（双侧），对照组予以西医常规治疗，研究发现穴位贴敷组临床疗效显著，利尿效果良好，可有效改善患者症状，改善心功能。其选穴皆有利水消肿作用，贴敷药物以十枣汤为基础方，专攻逐胸胁脏腑之水饮，故疗效可观。同时刘红霞等在此基础上研究发现[28]，相同贴敷药物取穴不同时期疗效亦不同。刘宇等[29]运用心水消颗粒联合利水贴（香附40 g，桂枝40 g，莱菔子40 g，白胡椒粉50 g，葱白50 g）治疗慢性HF利尿剂抵抗患者，与对照组相比，治疗组日尿量、心功能及中医证候评分均显著改善。丁永勇等[30]运用隔姜灸治疗利尿剂抵抗HF阳虚水泛证患者，结果显示治疗组较对照可显著增加尿量，改善患者心功能，且无不良反应。常立萍等[31]研究运用神阙穴超声导入法治疗HF患者利尿剂抵抗，结果表明治疗组BNP水平，临床症状，心功能均得到显著改善。中医外治法通过经络调节，平衡气血，利尿消肿，具有便捷实用，方便经济，患者接受程度，临床疗效确切等优势，作为中医药重要辅助治疗手段，其在中药复方及中成药基础上运用时可取得满意疗效，未来应在临床中积极推广。

中医药治疗HF利尿剂抵抗确实疗效显著，同时能够改善预后、降低患者的再住院率，且较少发生副作用，可有效弥补西医药效率低下，副作用等不足。但目前中医药研究对于HF利尿剂抵抗暂无统一疗效判定标准，且缺乏大规模的临床试验来明确作用机制。未来仍需进一步完善建立完整中医诊疗评价体系，并结合现代医学科技技术进行规范的试验研究以指导中医诊疗。

4　结　语

HF利尿剂抵抗仍是目前临床治疗中未彻底解决的一大难题，随着认识的深入，本病发病率逐年上升，目前利尿剂抵抗已经作为HF患者死亡的独立危险因素之一，临床干预具有重要意义。近年来中医药治疗本病逐渐受到重视，中医立足经典，基于整体，多靶点调控，在改善患者症状及临床预后方面具有确切疗效，然而临床应用中却也存在一定不足和局限，首先中医临床研究缺乏以终点事件为疗效指标的远期预后研究，且缺乏中药治疗HF利尿剂抵抗的机制研究；其次，现有中医药临床研究多为小规模，小样本研究，且临床中医辨证分型及治疗体系方面缺乏系统中医诊疗规范，疗效缺乏统一评判标准。鉴于此，中医药治疗HF利尿剂抵抗应做更深入的探讨，回顾既往经典医籍，开展多中心，大样本临床研究，辅助现代科技及手段制定规范中医诊疗指南，为充分体现中医药治疗优势提供理论基础及科学依据，未来HF利尿剂抵抗中医药治疗必有广阔前景。

参　考　文　献

[1] 中华医学会心血管病分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[J]. 中华心血管病杂志，2018，46(10)：769-789.

[2] Ter Maaten JM, Valente MA, Damman K, et al. Diuretic response in acute heart failure-pathophysiology, evaluation, and therapy[J]. Nat Rev Card, 2015, 12: 184-192.

[3] Gupta R, J Testani, And S. Collins diuretic resistance in heart failure[J]. Curr Heart Fail Rep, 2019, 16(2): 57-66.

[4] Marra AM, Proietti M. Diuretic resistance in decompensated chronic heart failure: try to get out of the "loop"[J]. Internal and Emergency Medicine, 2019, 14(4): 497-498.

[5] 周仲英. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：329-331.

[6] 朱贤慧. 唐蜀华教授衷中参西辨治心力衰竭临床经验[J]. 南京中医药大学学报，2013，29(3)：277-279.

[7] 王梦玺，曹培华，吴晨洁，等. 温阳利水中药治疗心力衰竭合并利尿剂抵抗疗效及安全性的Meta分析[J]. 中国全科医学，2021，24(29)：3734-3741，3750.

[8] 闫安平. 生脉散加味对气阴两虚型慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的改善作用[J]. 现代中西医结合杂志，2021，30(23)：2576-2580.

[9] 刘宇，郑大为，韦倩. 名中医于凯成教授治疗CHF合并利尿剂抵抗医案二则[J]. 中西医结合心血管病电子杂志，2019，7(2)：157-158.

[10] 杨文，眭湘宜. 葶苈饮治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗40例临床观察[J]. 湖南中医杂志，2021，37(8)：42-44，52.

[11] 张倩，尹玉洁，贾振华. 慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗中西医研究进展[J]. 中国老年学杂志，2017，37(18)：4683-4685.

[12] 徐晓琴. 慢性心力衰竭利尿剂抵抗中医证型分布探讨[D]. 成都：成都中医药大学，2019.

[13] 吕娅宁，宿敏，蒋虎刚，等. 中医治水法在心力衰竭利尿剂抵抗中的应用概况[J]. 实用中医内科杂志，2021，35(5)：77-79.

[14] 张成英，陈少军，陈艳俏. 温阳健脾利水方治疗扩张型心肌病心力衰竭的临床疗效观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2017，15(10)：1265-1267.

[15] 王占占，张远波，刘维琴. 利水汤治疗慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗临床观察[J]. 亚太传统医药，2014，10(24)：87-88.

[16] 彭筱平，吴思亮，邓丽敏，等. 五苓散联合呋塞米治疗慢性心力衰竭阳虚水泛证90例临床观察[J]. 湖南中医杂志，2019，35(11)：1-3，15.

[17] 任得志，张军茹，李芳，等. 养心合剂治疗慢性心力衰竭利尿剂抵抗的临床疗效[J]. 辽宁中医杂志，2019，46(9)：1888-1890.

[18] 孙静怡. 苓桂真武汤治疗急性心力衰竭合并利尿剂抵抗的临床观察[J]. 中西医结合心脑血管病杂志，2021，19(10)：

1697-1699.
[19] 杨雪卿,王显. 络风宁2号方对慢性心衰利尿剂抵抗患者临床疗效及安全性观察[J]. 北京中医药大学学报,2021,44(3):272-279.
[20] 于江,张笑笑,刘宇,等. 真武汤加味治疗急性失代偿性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中国中医急症,2020,29(1):79-82.
[21] 林冰,蒋丽芳,郭应军,等. 化气活血利水法治疗利尿剂抵抗急性心力衰竭疗效及机制探讨[J]. 新中医,2020,52(6):28-31.
[22] 高蕊,郑刚,任耀龙,等. 加味苓桂术甘汤治疗肾虚血瘀型慢性心力衰竭合并利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中国中医急症,2019,28(9):1505-1508,1517.
[23] 张成英,曲畅,陈艳俏,等. 泻肺利水法对慢性心力衰竭伴利尿剂抵抗患者心功能指标的影响[J]. 北京中医药,2017,36(12):1114-1116.
[24] 谭春江,陈文列,林久茂,等. 心水通胶囊对慢性心力衰竭患者利尿剂抵抗的临床研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(4):837-839.
[25] 郑卫华. 芪苈强心胶囊治疗顽固性心力衰竭临床观察[J]. 中国中医急症,2014,23(3):526-527.
[26] 仝淼,范辉,高玉,等. 心脉隆注射液联合芪红胶囊治疗难治性心力衰竭的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(16):1825-1828.
[27] 刘红霞,鲁彦辉,张欣,等. 穴位贴敷治疗扩张型心肌病心力衰竭利尿剂抵抗临床效果观察[J]. 临床军医杂志,2021,49(3):288-289.
[28] 刘红霞,马金生,鲁彦辉,等. 穴位贴敷疗法不同选穴对扩张型心肌病心力衰竭利尿剂抵抗患者临床疗效的影响[J]. 实用药物与临床,2021,24(6):518-521.
[29] 刘宇. 心水消颗粒联合利水贴治疗慢性心衰伴利尿剂抵抗患者的临床观察[D]. 长春:长春中医药大学,2019.
[30] 丁永勇,叶章胆,张瑞蝶. 隔姜灸治疗阳虚水泛型利尿剂抵抗心力衰竭的效果[J]. 实用临床护理学电子杂志,2016,1(6):41,43.
[31] 常立萍,田宇丹,邓悦. 神阙穴中药超声导入法对心衰患者利尿作用及对利尿剂抵抗改善作用的临床研究[J]. 中国中医急症,2015,24(2):189-190,221.

(收稿日期2021-09-30)

(上接第900页)

按:小儿生理上脏腑娇嫩,形气未充,故此时对于病邪侵袭及耐受能力都较低。程氏详细阐明发病经过,盖多因此女多食瓜果,小儿脾胃本常不足,多食瓜果则致脏器不行,形体亏弱,久而不治,酿生湿热,吐泻之后,正气更虚,不能托毒外泄,邪恋不去,热留脏腑,戕克脾胃,损耗肝阴,化而为风,此乃发病之机理,此时若补益脾土,化湿消邪,则病可转痊。然他医专顾患者病情之表,未察其内在之本虚,以新安金药服之,病益重。新安金药及抱龙丸秘方,本治惊风之痰热闭窍之证,所用药大都以清热化痰、开窍之剂为主,小儿本就已虚,此时再以攻伐之剂戕害正气,故病情加重。故程氏用温中补脾汤速救之,补益中焦,患者转苏。

4 结 语

新安医家程云鹏在惊证的辨证和治疗上,强调肝、脾两脏的重要性,以内风致惊来立论。其认为急惊风多因肝木燥急,失其濡养,而生内风;慢惊风终归脾气受损,肝阴耗伤所致。其实究其根本,皆由肝木过亢,脾土亏衰,变生内风所致,根本上仍是肝、脾功能的失衡。因此,程氏治疗惊证时,均强调要补中焦之脾土,扶助人体之正气,以安动乱之内风,急惊则平肝扶土,慢惊则补虚定风,均是基于内风立论而成的治法,书中所载验案效如桴鼓,可见其临床价值,值得现今学习与思考。

参 考 文 献

[1] 韩新民. 中医儿科学[M]. 2版. 北京:高等教育出版社,2016:172.
[2] 沈金鳌. 幼科释谜[M]. 北京:人民军医出版社,2012.
[3] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 郜东梅,校. 北京:中国医药科技出版社,2011.
[4] 张介宾. 张景岳医学全书[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:8.
[5] 朱锦善. 惊风学说源流与学术争鸣(一)[J]. 中医儿科杂志,2007,3(2):11-13.
[6] 刘筱撰. 幼幼新书[M]. 北京:人民卫生出版社,1987.
[7] 郑金生. 海外中医珍善本古籍重刊349[M]. 北京:中华书局,2016.
[8] 陈慧,汪受传. 从"热、痰、惊、风"辨治小儿热性惊厥[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(2):290-293.
[9] 史焱. 基于中医古代文献小儿惊风理论的研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
[10] 陈复正. 幼幼集成[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997.
[11] 朱锦善. 惊风学说源流与学术争鸣(二)[J]. 中医儿科杂志,2007,3(3):16-20.
[12] 姜盈盈,任献青,丁樱,等. 从"肝为五脏之贼"探析小儿急惊风从肝论治[J]. 中医学报,2021,36(6):1147-1150.
[13] 张伊,赵历军. 赵历军"健脾化痰,平肝熄风"辨治多发性抽动症[J]. 实用中医内科杂志,2018,32(12):1-3.
[14] 李济仁. 小儿急惊风的诊治[J]. 新中医,1983(6):53-55.
[15] 何红霞,郭春华. 中医辨证治疗小儿惊风临床观察[J]. 新中医,2015,47(10):135-136.
[16] 鱼晓英,郑先丽,李彦龙. 运脾颗粒联合推拿手法治疗小儿慢惊风体会[J]. 西部中医药,2020,33(2):83-85.

(收稿日期2021-11-01)

·综　述·

溃疡性结肠炎急性期针灸治疗进展*

张　鑫　樊启象　曹树琦
（浙江中医药大学附属金华中医院，浙江 金华 321000）

中图分类号：R574.62　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0930-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.049

【摘要】 溃疡性结肠炎是消化系统疑难病症之一，其发病给患者的工作、生活带来了严重的困扰。本文通过对溃疡性结肠炎急性期病因病机、辨证论治及针灸治疗进展进行归纳、总结，发现针灸在溃疡性结肠炎急性期的治疗上具有一定优势，特形成此综述，为临床治疗急性期溃疡性结肠炎提供参考。

【关键词】 溃疡性结肠炎　急性期　针灸　病因病机　综述

溃疡性结肠炎（UC）是炎症性肠病的主要类型之一[1]。临床表现以腹痛、腹泻、黏液脓血便等症状为主，具有起病缓慢、易复发、迁延难愈等特点[2]。流行病学统计表明，炎症性肠病的发病率和患病率均较前攀升，随着炎症性肠病发病率的增高，UC的发病率亦呈上升趋势，在世界范围内UC的发病率为0.5~24.5/10万人，而我国的UC患者比例为11.6/10万人，呈逐年攀升趋势[3]。关于本病的治疗，西医主要以激素、磺胺类及免疫抑制剂等药物治疗为主，但缺乏特异性，临床疗效不佳，且易产生副作用[4]。因此，针灸等替代疗法治疗UC受到越来越多临床工作者的青睐。本文将从UC急性期的病因病机、急性期的治疗原则以及针灸在UC急性期的应用等方面做以简要论述。

1　明辨病机——湿热蕴结

病机是疾病发生、发展变化的机理，包括病因、病性、病位、邪正关系等。明辨病机是辨证论治的基础，病机的正确认识，可以使医者准确把握疾病的发生、发展及变化规律，为立法组方指明方向[5]。《溃疡性结肠炎中医诊疗共识》[6]中指出：气滞、湿热、血瘀、痰浊是UC发病的基本病理因素，湿热蕴肠、气滞络瘀是UC发生的基本病机。共识中还指出本病多属本虚标实之证，标实主要见于UC急性期，其病机可归纳为湿热蕴结于肠，久之郁而化热，损伤肠络，致使气机失调，血运不畅，肠道传导受阻，出现腹痛、里急后重、便血等症状[7]。

魏永辉等[8]认为湿热瘀阻证是UC急性期最为常见的，主张急性期以清热化湿、调气行血、通络止痛为主。通过对78例UC急性期患者进行临床观察发现，清化通络方可使UC急性期（湿热瘀阻证）炎症因子水平下降、肠黏膜组织得以恢复，从而抑制病情进展，改善临床症状，提高患者生活质量。张娇娇等[9]认为湿热之邪乃致病之标，是局部痈疡形成的原因所在，虚中有实，虚实夹杂。陈树山等[10]也认为湿热内蕴为UC急性期的主要病机，在该病机指导下，运用清化肠宁汤治疗UC急性期患者，临床疗效满意。王师英等[11]认为湿热之邪是产生溃疡，导致UC发生的主要病机，其运用清热除湿法治疗本病，能减轻UC急性期患者的疼痛，缓解临床症状，同时还能促进溃疡的愈合，临床效果明显。

2　辨证论治——清热化湿，化瘀通络

辨证论治是中医在把握病机的基础上将理、法、方、药运用于临床的过程，是中医临床上对疾病认识和治疗的基本原则，亦是治病之关键。王庆国等[12]提出UC急性期的治疗应视具体病变特点，兼顾脾肾二脏，以清热化湿、疏肝理气为总则，治以祛邪为主，同时不忘顾护正气。马亦旻[13]通过对97例急性期UC患者进行研究发现，毒邪是急性期UC的重要致病因素，且毒邪易兼夹外感六淫之邪毒（如风、寒、湿、热、瘀毒）而致病，因而指出清热燥湿、凉血化瘀解毒应贯穿本病急性期治疗的始末，同时也强调应因人制宜，对病邪进行针对性处理。朱成慧等[14]对80例急性期UC患者进行研究发现，UC急性期采用清热化湿、祛瘀通络、健脾温中的治法可显著改善患者的临床症状，使患者的生活质量得以提升。黄娟等[7]运用具有清热解毒、止血化瘀的青白灌肠液对180例急性期UC患者进行研究，发现该法能使急性期UC患者的不适症状得以明显缓解，进而使该病的活动指数下降。屈杰等[15]提出了UC急性期的病理关键为湿热内盛，导致UC急性期的重要病理因素是瘀血阻络，主张清热化湿、活血化瘀，强调从湿

* 基金项目：浙江省“十三五”中医药重点专科建设项目（浙卫办中医〔2019〕1号）

热夹瘀论治。董筠等[16]认为湿热壅滞、脾胃不足是UC急性期的主要病机，在治疗上主张以清热化湿为主，顾护脾胃为辅，擅用黄柏、石菖蒲、苦参等，兼以收涩固护肠黏膜，促进溃疡的吸收、愈合。

综上可以看出，UC急性期的治疗首当明辨病机，UC急性期的病机多以标实为主，主要表现为湿热瘀滞，气血亏虚。因此在治疗上遵循“急则治其标”的治疗原则，予以清热化湿、祛瘀通络之法。

3 不同针灸疗法在UC急性期的应用

UC临床表现复杂，UC的病名在中医学尚未明确记载。因此，临床上很难将其与某单一的中医病种相对应，只能根据其临床症状的侧重程度将其归为“腹痛”“便血”“痢疾”“肠癖”等。通过查阅相关文献，归纳、总结发现，中医学关于本病的病因主要从外感六邪、饮食内伤、情志不畅、素体本虚等阐述，而针灸治疗UC的疗效已在相关临床试验研究中得到初步佐证，这也为中医药治疗UC提供了坚实的理论和实践基础。

3.1 *针刺为主* 针刺疗法以其简便易行、适应证广且副作用少的独特优势受到越来越多的医务工作者的推崇。温学民[17]采用针刺合谷、足三里、脾俞、胃俞、大肠俞、天枢、上巨虚、三阴交等治疗85例UC患者，取得满意疗效，总有效率为91.8%。王建英[18]认为针刺能够调节机体免疫功能，促进血液循环，加快肠蠕动的同时，使得肠黏膜得以修复和改善。其选用水分、曲池、足三里、中院、天枢等穴针刺治疗UC患者6例，有效率为100%。张勤良等[19]据临床和实验研究发现，针刺治疗UC不仅能够调整异常的系统免疫功能，还能抑制局部炎性细胞因子的基因表达，纠正异常的免疫功能，降低免疫细胞对炎症的反应性作用，从而达到消除炎症，修复组织的目的。王允娜等[20]将70例脾肾阳虚型UC患者随机分为平补平泻针法组35例，温通针法组35例，治疗4周后，温通针法组总有效率为88.6%，明显优于平补平泻针法组68.6%，且温通针法组患者血清IL-6、IL-8改善更明显（$P<0.05$）。

3.2 *针药结合* 李红波等[21]将120例UC患者随机分为针刺组、中药组、针药结合组，每组各40例，其中针刺组给予针刺治疗，中药组给予芍药汤加减治疗，而针药结合组则给予针刺联合芍药汤加减治疗。治疗2个月后，对临床疗效比较，针药结合组总有效率为95%，中药组总有效率为75%，针刺组总有效率为70%，结果表明针药结合治疗较针刺治疗以及中药治疗，能明显改善患者相关临床症状及体征且远期疗效良好。黄海军等[22]对120例UC患者进行随机分组，针刺组40例，中药组40例，针药联合组40例。治疗8周后，结果显示针药联合组总有效率为95%，明显优于针刺组67.5%、中药组72.5%，得出结论针刺联合芍药汤加减方可以抑制机体免疫反应，保护肠黏膜，改善肠道运动功能，调气血、化瘀滞，进而改善患者临床症状，提高治疗效果。谢文松等[23]将130例UC患者随机分为中药组、中药结合针刺组，经治疗中药结合针刺组总有效率为92.3%，显著高于对照组78.5%（$P<0.05$），得出结论针刺联合中药可有效提高UC患者Hb、Hct水平，改善肠道菌群和炎症因子，提高临床疗效。

3.3 *针刺配合中药灌肠* 刘丽花等[24]运用针灸结合中药保留灌肠的方法治疗UC患者1例，疗效显著。刘焕予[25]将96例UC患者随机分到对照组（西药治疗）及观察组（针灸结合中药保留灌肠治疗），每组各48例，经治疗4周后，观察组总有效率为95.83%，明显优于对照组81.25%，结果显示针灸结合中药保留灌肠治疗UC，疗效肯定。陈世芬等[26]将96例UC患者随机分为对照组（美沙拉嗪肠溶片）和治疗组（美沙拉嗪肠溶片+针灸+中药保留灌肠）各48例，经治疗4周后，治疗组总有效率95.83%，对照组总有效率81.25%，两组比较差异有统计学意义（$P<0.05$）。

3.4 *揿针治疗* 揿针作为一种特色的针灸治疗方法，具有安全、方便，痛苦小、患者易于接受等优点。纪岳军等[27]随机将100例患者分为揿针组（52例）和针刺组（48例），揿针组取双侧腹结、关元、天枢、阴陵泉及左下腹部压痛点、条索状反应物进行揿针治疗，针刺组取天枢、关元、气海、足三里、三阴交等穴治疗，分别治疗2个疗程。经治疗2个疗程后，揿针组总有效率为94.23%，明显优于针刺组75%（$P<0.05$），表明揿针治疗及取穴方案能够改善UC临床症状。

3.5 *艾灸* 谭琳莹等[28]采用免疫法加局部刺激制备UC肠纤维化大鼠模型，发现艾灸能够调节UC肠纤维化大鼠CFB细胞内胶原的合成。葛维[29]研究发现艾灸天枢和足三里均能改善UC大鼠症状、体征和结肠组织形态学损伤，且艾灸天枢的治疗效果优于艾灸足三里；同时艾灸对UC的治疗作用可以通过控制MMP-1和TIMP-1的mRNA表达量来实现。罗廷威等[30]将60例UC患者随机分为艾灸组30例、对照组30例。对照组口服美沙拉嗪肠溶片，艾灸组在对照组基础上隔日艾灸章门穴1次，每次30 min。治疗后，艾灸组在改善UC患者临床症状和心理状态方面优于对照组。

3.6 *温针灸* 梁世娇等[31]将60例UC患者随机分为温针灸组30例，普通针刺组30例，连续治疗4周。发现温针灸在改善患者腹痛、腹泻、脓血便主要症状方面明显优于普通针刺。李冰[32]将60例UC患者随机分为温针灸组30例和常规针刺组30例。结果显示温针灸组总有效率89.66%，明显优于常规针刺组总有效率66.67%，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。刘芳芳等[33]

将16例UC患者随机分为治疗组8例(美沙拉嗪缓释颗粒口服+温针灸治疗)和对照组8例(美沙拉嗪缓释颗粒口服),治疗45 d后,结果表明温针灸对治疗脾肾阳虚型UC有一定的辅助治疗效果。

4 结　语

目前,关于UC的病因尚未完全明确,多数认为是一种自身免疫性疾病,是各种诱发因素综合作用的结果,如遗传、精神、情志因素的刺激、不规律的饮食、过度的劳累以及继发于各种感染之后。由于本病易反复发作、迁延难愈等特点,世界卫生组织将UC列为现代难治性疾病之一[34]。阻断炎症反应和调节免疫功能是当下西医药物治疗UC的主要手段,但复发率高、副作用大,患者痛苦大。因此,为寻求更为行之有效的治疗方式,中医药、针灸治疗本病成为我们研究的方向,以期运用和发挥中医药特色优势在UC的治疗上寻找突破口。针灸治疗UC有针刺、揿针、温针灸、艾灸等多种治疗方式,可单独使用,也可联合使用,其临床疗效肯定。针灸治疗UC能改善肠道菌群和炎症因子,帮助肠黏膜愈合。

关于针灸治疗UC的研究尚存在一些不足:一是关于针灸治疗手段的探讨多局限于个案报道和简单分组对比观察中,样本量相对较小,多中心、大样本的研究是今后UC针灸治疗的方向;二是由于本病的病机并非十分明确,中医药、针灸对本病的研究相对局限,还处于探索阶段,因此针灸及针灸结合其他治疗方式对于UC的作用机制缺乏深层次的探讨和挖掘。综上所述,中医对本病的病因、病机及针灸治疗本病上取得了一定的成绩,相信随着生物医学及科技水平地不断发展,UC的治疗会不断深入和明晰。

参 考 文 献

[1] 王启秀. 康妇消炎栓并针灸疗法治疗溃疡性结肠炎的临床研究[J]. 光明中医,2010,25(2):261-263.

[2] 李韩华,刘美华. 白头翁苦参汤保留灌肠联合针灸治疗慢性溃疡性结肠炎的临床疗效[J]. 中医临床研究,2013,5(3):21-22.

[3] 付雪聪,屈杰,刘亚梅,等.溃疡性结肠炎中医治疗进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2014,16(10):214-216.

[4] 黄建强,林清,文小敏,等. 针灸治疗溃疡性结肠炎作用机制探讨[J]. 中国医药导报,2014,11(5):166-168.

[5] 周学平,叶放,郭立中,等. 以病机为核心构建中医辨证论治新体系——国医大师周仲瑛教授学术思想探讨[J]. 中医杂志,2011,52(18):1531-1534.

[6] 张声生,李乾构,沈洪,等. 溃疡性结肠炎中医诊疗共识(2009)[J]. 中国中西医结合杂志,2010,30(5):527-532.

[7] 黄娟,袁星星,王炳予,等. 青白灌肠液治疗急性期溃疡性结肠炎的多中心随机对照研究[J]. 中国中医急症,2017,26(11):2017-2020.

[8] 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.

[9] 张娇娇,张帆,余星星,等. 溃疡性结肠炎发病机制及中西医治疗研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(1):70-74.

[10] 陈树山,李春耕. 清化肠宁汤治疗溃疡性结肠炎急性加重期的临床观察[J]. 中国中医急症,2018,27(2):334-336.

[11] 王师英,孙博云,林江,等. 清热除湿法在溃疡性结肠炎治疗中应用及其作用机制[J]. 中华中医药学刊,2017,35(11):2839-2841.

[12] 雷超芳,翟昌明,马重阳,等. 王庆国治疗溃疡性结肠炎活动期经验总结[J]. 山东中医杂志,2019,38(9):861-865.

[13] 马亦旻. 溃疡性结肠炎活动期毒邪致病及治疗研究[D]. 南京:南京中医药大学,2012.

[14] 朱成慧,吕冠华,孙希良,等. 中药溃结康丸治疗急性期溃疡性结肠炎(脾虚湿蕴证)临床效果观察及对血清炎症因子影响研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(5):114-117.

[15] 屈杰,谭万初,徐春霞,等. 从湿热夹瘀论治溃疡性结肠炎急性发作期[J]. 四川中医,2014,32(5):32-33.

[16] 李陈垚,陈孝为,董筠. 董筠教授治疗寒热错杂型溃疡性结肠炎的经验[J/OL]. 辽宁中医杂志:1-7. [2021-09-30]. https://kns.cnki/net/kcms/detai/21.1128.R.20210516.1329.018.html.

[17] 温学民. 针刺治疗溃疡性结肠炎85例[J]. 内蒙古中医药,2014,33(25):42.

[18] 王建英. 针刺治疗溃疡性结肠炎6例[J]. 中国针灸,2004,24(S1):53.

[19] 张勤良,刘景峰. 针刺夹脊穴配合背俞穴治疗溃疡性结肠炎43例[J]. 辽宁中医杂志,2003,30(8):679.

[20] 王允娜,牛崇信. 温通针法治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎临床疗效及对相关炎性因子的影响[J]. 西部中医药,2017,30(5):114-116.

[21] 李红波,程璐璐. 芍药汤联合针刺治疗活动期溃疡性结肠炎[J]. 吉林中医药,2018,38(3):331-334.

[22] 黄海军,费世业. 针刺联合芍药汤加减治疗溃疡性结肠炎[J]. 吉林中医药,2019,39(3):389-392.

[23] 谢文松,魏录翠,王金周,等. 针刺联合中药治疗溃疡性结肠炎疗效及对相关指标的影响[J]. 上海针灸杂志,2019,38(4):378-383.

[24] 刘丽花,牛红月. 针灸结合保留灌肠治疗溃疡性结肠炎1例[J]. 山西中医,2017,33(11):36,38.

[25] 刘焕予. 针灸结合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎48例[J]. 中国民间疗法,2018,26(13):38-39.

[26] 陈世芬,李敏莹,纪树亮,等. 针灸结合中药保留灌肠治疗溃疡性结肠炎的临床观察[J]. 中国民族民间医药,2018,27(23):103-106.

[27] 纪岳军. 揿针治疗溃疡性结肠炎临床观察[J]. 光明中医,2018,33(21):3200-3202.

[28] 谭琳莹,刘慧荣,王茎,等. 艾灸对溃疡性结肠炎肠纤维化大鼠CFB胶原合成的影响[J]. 上海针灸杂志,2009,28(2):63-66.

[29] 葛维. 艾灸天枢和足三里对UC大鼠结肠组织中MMP-1和

TIMP-1表达的影响[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2014.
[30] 罗廷威,吴小莹. 艾灸章门穴治疗溃疡性结肠炎疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2017,36(10):1177-1180.
[31] 梁世娇. 温针灸对UC患者血清IL-17、IL-23水平影响的临床观察[D]. 福州:福建中医药大学,2016.
[32] 李冰. 温针灸治疗溃疡性结肠炎的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江省中医药科学院,2016.
[33] 刘芳芳. 温针灸治疗脾肾阳虚型溃疡性结肠炎的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
[34] 韩珊子. 溃疡性结肠炎的中医治疗进展[D]. 北京:北京中医药大学,2014.

(收稿日期2021-10-07)

(上接第916页)

无心烦焦虑,遂于晚间再服药1剂加以巩固,平素易进食后腹胀、便秘。刻下患者周身无皮疹,肤温不高,略有怕冷怕风,无瘙痒,无心烦焦虑,口唇淡白,大便干,两日一行,脉弦涩,舌淡苔薄白。为巩固疗效予处方:黄芪20 g,炒白术15 g,防风15 g,荆芥6 g,白芍15 g,赤芍15 g,川芎10 g,当归15 g,生地黄30 g,僵蚕10 g,蝉蜕15 g,地龙30 g,菟丝子10 g,枸杞子10 g,紫河车3 g,合欢皮30 g,牡丹皮15 g,炒枣仁15 g,夜交藤15 g,制首乌10 g,蒺藜15 g,陈皮15 g。共7剂,遵上继服。随诊1月余,再未复发。

按语:患者平素易感风寒,年轻时因工作劳累损耗阳气,加之如今年岁见长肾气始衰,营卫不充不能抵御外邪,复因饮食不慎引动内风而发病。首诊急性发作治以养血祛风,脱敏消疹为主。方中以四物汤、黄精、炒枣仁、制首乌着重养血以祛风;蝉蜕、僵蚕、地龙等虫类药物搜风剔络;荆芥、防风祛散外风,天麻、蒺藜、首乌(定风丹)平息内风;牡丹皮、赤芍凉血活血以清血分热邪;少佐陈皮功于理气又防止药物过于滋腻。此方考虑了患者血虚生内风的情况,在大剂量养血基础上扶正祛邪,标本兼治,故达到1剂即愈的效果。二诊诸症减轻,但结合患者平素怕冷怕风,口唇淡白,易腹胀便秘等特征,辨此患者为"阳虚-血虚"体质,为改善患者体质,防止荨麻疹复发,遂在前方基础上加入菟丝子、枸杞子、紫河车补肾阳、养肾精,"润而不燥,滋而不腻"[16],玉屏风散固护卫表巩固治疗。

参 考 文 献

[1] 中华医学会皮肤性病学分会荨麻疹研究中心. 中国荨麻疹诊疗指南(2018版)[J]. 中华皮肤科杂志,2019,52(1):1-5.
[2] 王福东. 慢性自发性荨麻疹自身免疫机制研究进展[J]. 心理月刊,2020,15(12):237-238.
[3] 李岐,方宇辉,金哲虎. 慢性自发性荨麻疹与外源性凝血系统启动因子TF的关系研究进展[J]. 延边大学医学学报,2020,43(2):144-147.
[4] 王济,张惠敏,李玲孺,等. 王琦教授"肤-体相关论"的提出及其在皮肤病诊疗中的应用[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(7):476-479.
[5] 王丽新,马卉,李凌,等. 260例慢性荨麻疹患者体质分布特点及变化倾向[J]. 中华中医药杂志,2017,32(9):4235-4238.
[6] 李祝莲. 慢性荨麻疹影响因素与中医体质类型相关性的调查研究[D]. 长沙:湖南中医药大学,2013.
[7] 崔红生,姚海强,王济,等. 国医大师王琦教授从体-病-证三维角度辨治过敏性哮喘经验[J]. 中华中医药杂志,2018,33(1):130-132.
[8] 蒋啸,郑旭锐,李文杰,等. 叶天士"阳化内风"学说与卒中预警[J]. 中医药导报,2021,27(2):175-178.
[9] 杜乐,周波,程婷婷,等. 李可治疗皮肤病学术思想探究[J]. 中医药临床杂志,2017,29(6):821-822.
[10] 姜雪,孙森凤,任俊洁,等. 徐长卿药理作用及临床应用研究进展[J]. 化工时刊,2017,31(6):37-40.
[11] 刘静野,潘苏玲. 慢性自发性荨麻疹患者焦虑抑郁状态分析[J]. 系统医学,2019,4(12):116-119.
[12] 钱雪,李海涛,曾万祥,等. 紫草化学成分、药理作用及产品应用研究进展[J]. 中国野生植物资源,2021,40(3):52-56,69.
[13] 张喜军,诸婧,许惠华. 马齿苋在皮肤病中的临床应用[J]. 中国社区医师,2019,35(13):120,122.
[14] 刘雷,郭丽娜,于春磊,等. 白鲜皮化学成分及药理活性研究进展[J]. 中成药,2016,38(12):2657-2665.
[15] Tat Tugba Songul. Higher levels of depression and anxiety in patients with chronic urticaria[J]. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research,2019,4(25):115-120.
[16] 李健. 李可"肾四味"味重量轻取代重剂补肾[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(1):8-10.

(收稿日期2022-01-03)

·综　述·

儿童支气管哮喘急性发作期中医治疗的研究进展*

郭米兰[1]　张慧敏[2△]

（1.山东中医药大学，山东 济南 250014；2.山东中医药大学附属济南市中医医院，山东 济南 250012）

中图分类号：R725.6　文献标志码：A　文章编号：1004-745X（2022）05-0934-04
doi：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.050

【摘要】 支气管哮喘急性发作是儿科常见急症，笔者通过文献检索、收集、分析和整理近5年来有关儿童支气管哮喘急性发作期的治疗的有关资料，发现相对于西医疗法，中医药治疗本病秉承“治病求本”的原则，得到了确切的疗效。本文重点从中医治法角度探讨了中医内治法、外治法，以及联合疗法的研究进展，诸多研究值得临床应用与推广，但目前研究仍存在一定的问题，有待进一步开展深入的研究。

【关键词】 儿童支气管哮喘　急性发作　中医药　研究进展　综述

儿童支气管哮喘[1]是一种反复发作的，以喘息、喉间哮鸣、咳嗽、气促、胸闷等症状为主要表现的呼吸系统疾病。儿童哮喘与成人哮喘的发病有着明显的差异，研究指出，婴幼儿哮喘发作与呼吸道发育不全关系密切，学龄前儿童哮喘发作则多由感染引起，大龄儿童则以过敏为主因[2]。哮喘急性发作是因接触某种刺激物后，迅速出现气道高反应性，出现喘促、气急、胸闷、咳嗽，或者原有的症状急剧的加重，往往以呼吸困难为特征，同时伴有呼气量降低。目前西医治疗支气管哮喘提倡小剂量糖皮质激素合用长效的β_2受体激动剂[3]，考虑到儿童生理特点及长期应用激素类药物可能带来的不良影响，儿童哮喘在临床用药方面存在诸多局限性。儿童支气管哮喘[4]可归属于中医“哮病”“喘证”等范畴。中医认为，小儿脏腑娇嫩，功能未全，肺脾肾三脏不足为“本因”，痰饮瘀血胶着于肺为“夙根”[5]。在急性发作期，发病是外因作用于内因的结果，“内有壅塞之气，外有非时之感，膈有胶固之痰，三者相合，闭拒气道，搏击有声”而发为本病。目前中医治疗[6]儿童支气管哮喘方法较多，在控制病情、减少哮喘发作次数、减轻发作程度、提高患儿生存质量等方面有显著疗效，且具有副作用小等优势。笔者整理分析近5年中医药治疗儿童支气管哮喘急性发作相关的文献，对目前研究进展进行综述。

1　中医内治法

中医的内治法是目前中医治疗疾病的主要方式。在临床上，儿童支气管哮喘急性发作期多按照哮病进行辨证论治。本病急性发作期多分为寒哮、热哮、寒包热哮、风痰哮等不同类型。

1.1　寒哮

“寒主收引”，寒邪克肺，气道痉挛，则发为哮病。明代赵献可《医贯·喘论》载“若为风寒暑湿所侵……皆能令人喘”。明代张介宾《景岳全书》载“喘有夙根，遇寒即发……亦名哮喘”。寒性哮喘的发作，外寒内饮是其病机关键，目前常用的治法以温阳化饮，宣肺散寒为主。

1.1.1　经方治疗　经方治疗寒哮的代表方剂有射干麻黄汤、小青龙汤等。小青龙汤出自《伤寒论》太阳病篇，是温肺化饮的代表方。万军[7]应用小青龙汤加味治疗小儿支气管哮喘急性发作期外寒内饮型，观察组总有效率92.3%，对照组71.1%，观察组的中医证候总积分明显低于对照组。表明加味小青龙汤能使支气管哮喘患儿的各项症状得到显著改善。射干麻黄汤出自《金匮要略》，刘海[8]将115例哮喘急性发作期寒哮的患儿随机分成58例氨茶碱治疗的对照组，以及57例在此基础上加用射干麻黄汤的研究组。研究结果发现TNF-α、IL-6及IL-8表达在治疗后均有不同程度的下降，并且研究组下降的程度高于治疗组；研究组、对照组患者的肺功能治疗后均上升，且研究组优于对照组（$P<0.05$）。表明射干麻黄汤有降低炎症因子水平、改善患者肺功能的作用。卢桢婉等[9]以加味射干麻黄汤治疗

*基金项目：山东省名老中医药专家传承工作室建设项目（鲁卫函〔2019〕92号）；山东省中医药科技发展计划项目（2019-0558）

△通信作者（电子邮箱：15866634495@126.com）

小儿支气管哮喘，发现治疗组肺功能改善明显优于对照组，治疗后两组LTD4及NGF均降低，但治疗组明显低于对照组（$P<0.05$），说明加味射干麻黄汤能有效降低患儿血清炎性因子的水平。

1.1.2 自拟方及验方 竺青华[10]认为治疗寒哮的关键是治痰，对31例哮喘发作期寒哮的患儿予哮喘合剂（杏仁、白芍、地龙、麻黄、葶苈子等）治疗，治疗后IL-4、IL-7下降程度大于对照组，说明哮喘合剂能激发患儿的免疫调节以及降低气道炎症反应。国医大师王烈[11]认为哮喘病的病机为气逆、痰阻，故治疗上应先治其标，攻邪治肺。依照此理论，聂凤艳[12]用宣肺化痰散寒之寒喘祖帕颗粒（小茴香、神香草、铁线蕨等）与西医常规治疗进行对比，结果得出寒喘祖帕颗粒对儿童哮喘发作期的疗效确切。

1.2 热哮

小儿为纯阳之体，易于从阳热化，且小儿易多食成积，食积化热，痰热自内而生，引动伏痰、痰热瘀结、壅塞肺气，故热哮为小儿哮喘发作期常见证型。热哮治疗以清热化痰、平喘定哮为主。

1.2.1 经方治疗 热哮治疗，目前常用名方有定喘汤、麻杏石甘汤等。学者对定喘汤治疗儿童哮喘发作期的疗效进行了研究，取得了一定的成果。如任勤根据临床经验以加味定喘汤联合常规雾化吸入治疗急性发作期热哮证患儿，发现气喘、胸闷、哮鸣音、咳嗽等症状较对照组改善更明显[13]。杨一民等[14]研究加味定喘汤对儿童哮喘的疗效，对照组以常规吸入雾化治疗，治疗组在对照组基础上加服加味定喘汤治疗，结果表明，加味定喘汤使IL-2、INF-γ水平升高，降低ECP、IL-4、IL-5水平，调节EOS的活化及其ECP的分泌，对比单纯西药雾化治疗能较好地改善临床症状。麻杏石甘汤也在临床研究中证实了其有效性。如周斌[15]采用麻杏石甘汤合升降散加减治疗小儿支气管哮喘发作期患儿，观察组患者总有效率为93.8%；对照组患者总有效率为75.0%，外周血IgE平均水平、EOS平均水平均明显低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。蔡成思等[16]用麻杏石甘汤加减联合孟鲁斯特钠治疗儿童支气管哮喘发作期热哮证，发现麻杏石甘汤可以明显提高患儿的肺功能，提升治疗效果。

1.2.2 自拟方及验方 张永法等[17]主张用宣肺解痉平喘，清热涤痰散瘀法治疗，自拟清咳平喘颗粒（石膏、金荞麦、鱼腥草、麻黄、苦杏仁、矮地茶、川贝母、紫苏子、枇杷叶、甘草）。通过随机对照试验，发现本方治疗能够迅速缓解哮喘的急性发作，改善肺功能，降低FeNO的水平。王宏宇[18]用白金平喘颗粒（紫苏子、地龙、款冬花、白屈菜、前胡、白鲜皮、僵蚕、紫菀、麻黄、冬瓜子、百部、皂角刺、川贝母、百合）与小儿定喘口服液进行对比治疗热哮证，白金平喘颗粒总有效率93.33%，对照组总有效率90.00%。刘小凡等[19]通过随机、阳性药平行对照、双盲、多中心的临床研究方法，结果得出丹龙口服液对小儿支气管哮喘急性发作期热哮证的疗效确切。王毅杰[20]认为哮喘发病的基础主要是“伏痰化热”，采用宣肺化痰，清热降逆平喘法，用清热平喘汤（蜜麻黄、黄芩、杏仁、丹参、前胡、地龙、川贝、瓜蒌、旋覆花、桑白皮、毛冬青、炙甘草）治疗热哮证患儿，通过随机对照试验，研究发现清热平喘汤能够改善肺功能指标，同时还可减轻气道炎症。丁珊[21]通过临床试验得出，小陷胸汤合三拗汤治疗热哮证可能是通过降低SIP水平来提高疗效，改善哮喘患儿的肺功能。陶凯[22]认为小儿为纯阳之体，感邪后易从热化，故发作期以实、热证居多。在治疗时多以宣肺平喘、解痉祛痰为法，方用麻杏石甘汤合银翘散及小陷胸汤加减。名老中医崔文成教授[23]认为，小儿热哮夹积证是因饮食内伤，脾失健运，水湿不化，聚为痰饮化热，上逆于肺，阻滞气道，搏击有声，主张用行气消积、泻肺平喘、清热化痰的平胃定喘颗粒（苍术、生姜、厚朴、清半夏、连翘、甘草、大枣）治疗小儿热哮夹积证，取得了良好的效果。

1.3 寒包热哮

寒包热哮证是由于痰热壅肺，复感风寒，客寒包火，肺失宣降所导致的，主要表现为喉中鸣息有声，胸膈烦闷，咯痰不爽，黄白相间等症状。纪文祥[24]通过临床实验观察到大青龙汤加味方的疗效明显优于吸入用布地奈德混悬剂+吸入用复方异丙托溴铵溶液，显效率达73.3%。吴娟等[25]应用大青龙汤加减治疗哮喘发作期患儿60例，可改善临床症状、体征及肺功能。卢霞等[26]以大青龙汤治疗外寒内热证型哮喘患儿59例，疗效优于西医对照组。

1.4 风痰哮

国医大师晁恩祥根据“风为百病之长”“风盛则痉”，提出了风哮[27]理论。小儿肝风易动，小儿心、肝之气偏盛，易因情志刺激而引发哮喘。蒋浩等[28]认为风乃哮病之本，是哮病急性发作的关键，依据“风动之证，风药通之”治疗原则，立疏风益肺定喘汤（荆芥、地龙、僵蚕、葶苈子等药）进行治疗，与西医常规治疗进行对比，结果得出疏风益肺定喘汤治疗风哮证疗效确切，可以降低炎症因子水平，改善肺功能。沈其霖认为风哮证宜宣肺祛风、抗敏平喘，脱敏平喘汤（炙麻黄、乌梅、钩藤、葶苈子、蝉蜕）为其经验方，通过临床研究结果得出，脱敏平喘汤能够改善临床症状，改善肺部通气指标、气道炎症、变态反应性指标[29]。

2 中医外治法

与内治法相比，中医外治法治疗手段多样、安全性高。目前对本病急性发作期研究较多的包括穴位注射

法、针刺疗法等。其他疗法如火针、中药雾化吸入、耳穴贴压[30]、灌肠、灸法、脐疗、推拿按摩等也发挥了有效作用。

2.1　穴位注射法

穴位注射是指在人体内注射药物、埋线，或者是用人体的自身血液注入穴位，起到疏通经络的作用。郝红颜[31]使用的中频药物穴位导入疗法是把兰州市中医医院的自制药液（白芥子、紫苏子、红花、川贝）通过中频药物导入治疗仪导入到肺俞穴的过程。郝氏用中频药物穴位导入辅助治疗小儿哮喘发作期40例与单纯的西医常规治疗40例相对比，结论得出，中频药物穴位导入辅助治疗小儿哮喘可以提高有效率，并且还可以改善患儿咳嗽、咯痰、喘息等症状。

2.2　针刺

张萍[32]在自拟解痉方（黄芩、地龙、桃仁等）的基础上加用点刺四缝治疗哮喘急性发作期患儿，结果观察组总有效率优于对照组（$P<0.05$）。何萍萍等[33]用孟鲁司特钠片口服作为对照，治疗组给予自拟疏风解痉汤（炙麻黄、防风、蝉蜕等）配合针刺治疗（取T_1~T_{12}夹脊穴），治疗3个疗程后，治疗组有效率为93.8%，优于对照组的80.0%（$P<0.05$）。张妍等[34]给予对照组吸入用布地奈德混悬液联合孟鲁司特钠片治疗CVA，治疗组采用补土肃肺针刺法（取穴鱼际、尺泽、列缺、足三里、丰隆、肺俞、脾俞），结果治疗组有效率优于对照组82%（$P<0.05$），肺功能改善程度优于对照组（$P<0.05$），不良反应发生率低于对照组（$P<0.05$）。由此可知，针刺治疗小儿哮喘急性发作期有较好的疗效，能缓解临床症状。

3　其他联合疗法

钟国金等[35]用特布他林雾化联合苍耳子散（苍耳子、射干、细辛等药）热蕴督脉和足太阳膀胱经，与单纯雾化治疗哮喘发作期患儿进行比较，结果得出复方苍耳子散辅助治疗支气管哮喘急性发作期患儿可以改善肺功能，减轻哮喘的症状。范雅琼[36]使用小青龙汤与穴位贴敷联合（丁香、细辛等）治疗60例寒哮患儿，并与单纯使用小青龙汤进行对比，结果得出小青龙汤联合寒哮贴的效果比单纯使用小青龙汤效果好。李红俊[37]用中药内服外敷（口服排毒养肺膏，穴位贴敷固本清肺贴膏）配合西医常规与单纯使用西医常规治疗热哮患者进行对比试验，结果得出中药内服外敷联合西药的总有效率、临床症状体征改善均优于西医常规治疗，能够有效控制哮喘症状，提高患者生活质量。张景慧等[38]通过热哮平喘汤联合刺络放血法治疗热哮，发现热哮平喘汤通过清热化痰、宣肺平喘达到肺热清、痰火除则咳喘自除。刺络放血法通过局部点刺放血开启经脉脉络之门，给热邪以出路，一方面有泄热平喘作用，一方面增强热哮平喘汤的清热透邪的效果。

4　讨论与展望

综合目前研究结果来看，中医药治疗儿童支气管哮喘仍以内治法为主，通过整体辨证分型确立相应治法，选用古代经典名方或根据医家经验方，都取得了一定的疗效。研究结果表明，中药治疗主要是通过抑制炎性因子表达、调控信号通路及相关受体、改善气道重塑等多种途径发挥作用。中医外治法或联合疗法的应用，在改善症状方面也取得了一定的进展，为临床治疗儿童哮喘急性发作提供了新的诊疗思路。

中医药治疗儿童支气管哮喘急性发作期仍存在许多不足之处：1）内治法尽管取得了一定的疗效，但尚未形成统一的有效的临床方案，不利于中医治疗本病整体水平的提升。因此，需要汲取各方面的经验，进一步开展临床研究验证，形成确切有效、值得推广的临床方案。2）中医外治法是独具特色的诊疗方式，目前相关研究比较局限，有待进一步挖掘、推广。3）中医药相关的临床研究在实验设计方面是否严谨、研究结果结论是否真实可靠，也是当前研究存在的问题之一。因此，加强对临床研究设计的规范化，提高中医药临床研究的水平，十分必要。4）中医药治疗的临床有效性，在药理学和药物作用的分子机制层面研究尚十分浅显，如何利用现代技术手段，科学地解释中医药疗效的作用机制，是推动中医药治疗方案进展关键。

参　考　文　献

[1] 中华医学会儿科学分会呼吸学组. 儿童支气管哮喘防治常规（试行）[J]. 中华儿科杂志，2004，42（2）：24-30.

[2] 杜洪喆，任勤. 中医药防治儿童哮喘优势分析[J]. 辽宁中医杂志，2014，41（5）：905-906.

[3] 中华儿科杂志编辑委员会，中华医学会儿科学分会呼吸学组，中国医师协会儿科医师分会儿童呼吸专业委员会. 儿童支气管哮喘规范化诊治建议（2020年版）[J]. 中华儿科杂志，2020，58（9）：708-717.

[4] 汪受传. 中医儿科学[M]. 北京：中国中医药出版，2002：75.

[5] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京：中国中医药出版社，2007：81-85.

[6] 刘玉萍，王静. 中医疗法治疗小儿支气管哮喘的临床价值[J]. 中国现代药物应用，2020，14（13）：214-215.

[7] 万军，于宙，谭映辉，等. 小青龙汤加味治疗急性发作期外寒内饮型小儿支气管哮喘的临床研究[J]. 中国中西医结合儿科学，2021，13（4）：353-357.

[8] 刘海. 射干麻黄汤加味联合氨茶碱治疗小儿哮喘急性发作57例[J]. 环球中医药，2018，11（6）：938-940.

[9] 卢桢婉，庄旭煌. 加味射干麻黄汤治疗小儿哮喘40例[J]. 现代中医药，2019，39（1）：51-52，76.

[10] 竺青华. 哮喘合剂治疗小儿哮喘寒哮型31例临床观察[J]. 中医儿科杂志，2017，13（4）：37-40.

（下转第940页）

·综 述·

中药羊踯躅的应用及中毒急救研究进展*

江 莎 张 玲△ 张小琼
(重庆市中医院,重庆 400021)

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:1004-745X(2022)05-0937-04
doi:10.3969/j.issn.1004-745X.2022.05.051

【摘要】 通过查阅近年来中药羊踯躅的临床应用案例、中毒急救方法,并结合其化学成分和动物实验研究,对羊踯躅的研究做一综述。

【关键词】 羊踯躅 临床应用 动物实验 中毒 急救措施

羊踯躅 *Rhododendrom molle* G.Don 为杜鹃花科植物,在我国广为分布,资源丰富,其花蕾、叶、根均可入药,有抗炎镇痛、提高免疫力、解热、降血压和杀虫的作用[1-2]。但因其全株有大毒,使用不当可导致神经系统麻痹、呼吸抑制、肝肾损伤等,严重者可导致死亡[3],《神家本草》《本草纲目》均详细记载其毒性。国内外学者对羊踯躅的药理作用、急性毒性实验、临床应用等开展了一系列研究[4]。笔者翻阅相关文献报道,对羊踯躅相关研究进行综述,现报告如下。

1 化学成分

羊踯躅的花,中药称为闹羊花、老虎花、三钱三、一杯倒等,归肝经,性味辛温,有大毒。其具有祛风除湿,散瘀定痛的功效,多用于风湿痹痛,跌打损伤,皮肤顽癣。外用可治癣,煎水含漱能治龋齿痛[5]。闹羊花主要药理活性成分为二萜类、黄酮类和少量木脂素类、香豆素类等。其中二萜类化合物被认为是其毒性主要成分,目前已发现闹羊花中含有57个二萜类化合物,grayanane(1~42)、3,4-seco-grayanane(43~46)、kalmane(47~50)、1,5-seco-kalmane(51~52),rhomollane(53)、dimeric grayanoid(54~57)6种二萜骨架类型[6]。木黎芦烷型为其主要镇痛活性成分。黄酮类成分主要为5种二氢查耳酮:r-O-甲基根皮苷(Ⅰ)、根皮素4′-O-葡萄糖苷(Ⅱ)、4′-O-甲基根皮素(N)、根皮素(m)和6p-O-甲基根皮素(Ⅴ)。二氢查耳酮为一种重要的次生代谢产物,具有降血糖、抗氧化、抗菌、抗肿瘤等多种生物活性[7-8]。

羊踯躅的成熟果实称为六轴子或八厘麻,归肺、脾经;其性味苦、温,有大毒;能止咳平喘、搜风止痛,可治疗风寒湿痹、咳喘,外用于肛门瘘管,杀灭钉螺。可从果实中分离出闹羊花素毒素Ⅲ[rhodojaponinⅢ,又称为八厘麻毒素(rhomotoxin)],闹羊花毒素Ⅰ、Ⅱ、Ⅵ、XV~XVⅢ,均为四环二萜类化合物。其中八厘麻毒素已被证实有降低血压、减慢心率的作用,并且心率减慢较降压先出现,但持续时间较短,与剂量有密切关系[9]。有学者从羊踯躅叶及根中分离出grayanotoxinⅠ、grayanotoxinⅢ等,这些成分均被证实有抗炎、镇痛等作用,其中羊踯躅根中的三萜类成分化合物具有α1β2γ2亚型GABAA受体的正性调节作用和抗炎作用,与羊踯躅麻醉和镇痛的传统功效一致[10-11]。

2 临床应用

在我国,羊踯躅药用历史悠久,有祛风除湿、散瘀定痛之功效,除用于治疗风湿痹痛、偏正头痛外,还可用于跌扑肿痛、顽癣等。《本经疏证》曰“羊踯躅,毒药也。然性能祛风寒湿,故可以治恶痹。痹者,风寒湿所成也”。《本草新编》亦有羊踯躅“必须外邪难于外越者,始可偶尔一用以出奇,断不可频用以眩异也……然只可用至三分,重伤者断不可越出一钱之外耳”,“主折伤”(《本草新编》)“劫顽痰”(《本草求原》)。查阅古籍可见,《圣惠方》用于“治风湿痹……踯躅花不限多少,以酒拌蒸一炊久,取出晒干,捣罗为末。用牛乳一合,暖令热,调下一钱”。《续传信方》载“治风痰注痛:踯躅花、天南星。并生时同捣作饼,甑上蒸四、五遍,以稀葛囊盛之,临时取焙为末,蒸饼丸梧子大。每服三丸,温酒下。腰脚骨痛,空心服;手臂痛,食后服”。《圣济总录》所创“踯躅丸”可治妇人血风走注,随所留止疼痛。受其剧烈毒性的限制,现代医家们在临床使用羊踯躅时更加谨慎,《中国药典》中规定:根0.5~1钱;果:2~4分;花0.6~1.5 g,浸酒或入丸散。外用适量,煎水洗或鲜品捣敷。而2015年版《药典》中

* 基金项目:重庆市自然科学基金项目(cstc2020-jcyj-msxmX0568);成都中医药大学2020年度“杏林学者”医院专项项目(YYZX2020049)
△通信作者(电子邮箱:470131958@qq.com)

仅收录了2种含闹羊花的复方制剂——六味木香散、生发搽剂。

2.1　伤筋、痹证　刘笑蓉等[12]报道，采用羊踯躅联合石菖蒲鲜品外敷（捣碎酒炒）治疗232例急性踝关节扭伤的患者，并与扶他林乳胶剂做对照，治疗10 d后，羊踯躅联合石菖蒲外敷组的总有效率为93.1%，对照组为78.4%。何勋[13]用4组瑶药配方治疗颈腰椎疼痛，并长期观察，结果表明，内服药加外擦外敷疗效好于单用内服药，4组方药包括内服汤剂、外敷方药、内服药酒、外搽药酒，除第1组内服汤剂外，其余组方中均含有瑶药毛老虎（羊踯躅）。宋民义等[14]采用综合疗法治疗颈椎病252例，对颈部肌肉痉挛明显，颈椎僵硬，活动受限，无法手法复位的患者采用外法方（闹羊花、红花、川椒、当归等各15 g）煎煮外敷，2周后总有效率98.3%，随访复发率低。有学者[15]用闹羊花16 g，生川乌16 g，生草乌16 g，生南星16 g，樟脑16 g，冰片10 g加酒精制作伤科止痛擦剂，治疗1例小腿软组织损伤患者和21例气滞血瘀型混合痔摘除术后患者，均收到良效，且无毒副作用。刘春霖[16]用四生灵仙洗剂（闹羊花10 g，生川乌10 g，生草乌10 g，生南星10 g，生半夏10 g，威灵仙30 g，细辛10 g，五加皮15 g等）熏洗治疗89例足跟痛患者，结果治愈60例，X线检查骨刺平塌。罗永焱等[17]报道采用单味羊踯躅根治疗类风湿性关节炎，临床疗效较好，有效率为88%。上述临床应用多集中在骨骼肌肉损伤，属于中医学“伤筋”“痹证”范畴，多由于外力作用或不良姿势导致肌肉损伤，脉络受损，瘀血内停，气血不通；或风寒侵袭经络关节致气血停滞或肝肾亏虚而气血不足。“不通则痛”，临床治疗上此类病证应祛邪活络，散寒除湿，缓急止痛，而羊踯躅性温，其有效成分杜鹃素、闹羊花毒素、梫木毒素等均有明显的抗炎镇痛作用，故用于伤筋和痹证多获良效。

2.2　脾胃病　羊踯躅归脾、肺经，传统蒙药制剂“六味木香散”由木香、闹羊花、栀子、豆蔻、荜茇、石榴皮组成，《中国药典》载其具有开郁行气、止痛功效，用于寒热错杂、气滞中焦所致的胃脘痞满疼痛、吞酸嘈杂、嗳气腹胀、腹痛、大便不爽[5,18]。肖劲松[19]对胃溃疡患者联合应用奥美拉唑、阿莫西林以及六味木香治疗，并与对照组奥美拉唑+阿莫西林治疗比较，结果观察组患者总有效率高达97.14%，高于对照组的85.71%（$P<0.05$），在Hp根除率上亦优于对照组，且未增加不良反应。周金宝[20]用六味木香胶囊治疗肠易激综合征32例，治疗4周后，临床治愈15例，总有效率81.25%。方中闹羊花辛温，强力止痛，配合木香开郁化浊，豆蔻祛湿理气，荜茇温中和胃，石榴皮收敛止泻，栀子苦寒解毒，正契合腹泻型肠易激综合征肝郁气滞湿阻的病机。斯红英用六味木香胶囊治疗慢性胃炎，王念夫用六味木香胶囊联合西咪替丁治疗反流性食管炎均获得较好的疗效[21-22]。

2.3　脱发、斑秃　河南中医学院崔公让教授自制生发酊，组方：骨碎补30 g，闹羊花15 g，赤霉素200 mg，75%酒精1 000 mL。临证用于斑秃患者，收效颇佳。发属肾，为“肾之外候”，“发为血之余”，故治脱发首先应生血养血。方中骨碎补补骨益髓；闹羊花除风生血；酒精扩张血管，改善血液循环；赤霉素是一种植物生长激素，有促进顽固性溃疡上皮组织生长的作用。崔教授取其辛香走窜，驱风祛毒之效，以祛除血中湿毒顽痹[23]，临床收效颇佳。

3　基础研究

虽然羊踯躅受其毒性影响，临床使用受限，但学者们为开发其有效活性成分进行了大量的动物实验研究。黄帧桧等[24]为研究羊踯躅果实联合美托洛尔对自发性高血压大鼠的降压调脂作用，通过连续4周给药，检测血脂并观察肾脏组织病理变化。结果表明，羊踯躅果实水煎液有良好的降压作用，但不影响LDL-C、TG、TC水平，可使HDL-C升高，并有减轻肾脏纤维化的作用。羊踯躅的根具有祛风除湿、消肿镇痛的功效，有学者制作羊踯躅根乙酸乙酯提取物，采用小鼠热板法和醋酸扭体法观察镇痛作用，二甲苯耳郭致敏实验观察抗炎作用，结果发现，羊踯躅根乙酸乙酯提取物对浅表性物理刺激（热板实验）镇痛作用较强，对醋酸腹腔注射导致的扭体抑制作用不明显，对小鼠耳郭发炎无显著抗炎作用[25]。

刘慧等[26]观察闹羊花毒素Ⅲ对豚鼠心室乳头肌的影响，采用细胞膜片钳技术记录心室肌细胞钠电泳、钙电泳和钠-钙交换电流，实验表明，0.1、0.3、1.0 μg/mL的闹羊花毒素Ⅲ对心室乳头肌有浓度依赖性的正性肌力作用，并且3.0 μmol/L的河豚毒素可对抗此作用。羊踯躅的有效成分八厘麻毒素具有较强的降压、减慢心率作用，其降压作用在停药30 min后仍加深，易导致过度降压而休克。樊孝煌等[27]实验研究发现，八厘麻毒素改造剂对麻醉家兔的血液流变学及微循环有明显影响，可增加毛细血管交叉网点的开放数目，扩张微血管，明显改善血流流态和襻周状态，但对血液循环凝聚功能无明显影响。闹羊花在民间常作驱虫药使用，具有拒食、毒杀、抑制发育和产卵的作用，有一定的内吸性，可传递到植物各部位发挥作用。程东美等[28]采用闹羊花素Ⅲ对斜纹夜蛾幼虫进行处理，结果500 μg/mL质量浓度的闹羊花素Ⅲ处理1 d后，斜纹夜蛾幼虫的拒食率达70.43%，5 d后化蛹率仅16.67%。

4　中毒与急救

2015年版《中国药典》收录了有毒中药83种，其

中闹羊花、天仙子和红粉3种大毒中药无急性毒性相关数据。1项有毒中药长期毒性的大鼠实验研究报道，闹羊花长期灌胃后，会降低大鼠肝指数、肺指数，增加胸腺指数；升高AST、ALT、BUN、GLU[29-30]。羊踯躅用药历史悠久，功效明显，煎服量为0.6~1.5 g，在民间多用于外治风湿痹痛及跌打损伤，常有误用、过量服用导致急性中毒的事件发生。杨冬梅[31]报道1例因服用闹羊花中毒患者，该患者因膝关节疼痛自行服用闹羊花生品，导致血压下降，嗜睡，神志模糊，室性期前收缩，急诊入院后经给予常规洗胃，维生素C注射液、ATP及辅酶A、地塞米松静滴，10 d后康复。羊踯躅中八厘毒素、闹羊花毒素对呼吸和心脏均有抑制作用，可兴奋迷走神经，抑制窦房结，减慢心率；大剂量摄入则兴奋心脏异位起搏点引起心律失常，对中枢神经先兴奋后麻痹。有医者报道[32]采用血液灌流联合连续静脉血液滤过救治羊踯躅果实中毒：患者为预防流行性感冒，自行服用羊踯躅果实水煎液，15 min后出现神志不清、呼吸困难，全身发绀，采用紧急机械通气、常规洗胃、利尿、导泻等治疗，因患者进展为多器官功能衰竭，采用血液灌流联合连续静脉血液滤过，7 d后生命体征平稳转出ICU。刘春霞[33]报道成功救治1例闹羊花中毒病例，患者连续20 d用闹羊花煮鸡蛋食用，出现头昏、视物模糊、乏力胸闷，恶心呕吐，急诊入院诊断为休克、心律失常，Ⅱ度窦房传导阻滞，经肌注阿托品、静滴参麦注射液等心率逐渐恢复，3 d后出院。

5 结 语

羊踯躅作为一味有毒中药，在我国分布广泛，药理实验和临床应用均证实其具有镇痛、提高免疫力、降血压等作用，可用于跌打损伤、类风湿性关节炎、高血压、胃肠道疾病和脱发等。但从目前文献来看，受其毒性影响，对羊踯躅的临床研究较少，用法多为外用，剂型种类单一。降低羊踯躅的毒性，深入全面研究其花、果实、根等的有效活性成分和临床应用，开发新的用法和适应证具有广阔的前景。

参 考 文 献

[1] 赵国平，戴慎，陈仁寿. 中药大辞典[M]. 2版. 上海：上海科学技术出版社，2006：2041.

[2] 夏德超，杨天明，朱景申，等. 羊踯躅的研究进展[J]. 中药材，2002，25(11)：829-832.

[3] 曾凡波，孙仁荣，曲燕华，等. 羊踯躅根药理作用研究[J]. 中国中西医结合杂志，1995，15(S1)：5.

[4] Cai YQ, Hu JH, Qin J, et al. Rhododendron molle (ericaceae): phytochemistry, pharmacology, and toxicology[J]. Chinese Journal of Natural Medicines, 2018, 16(6): 401.

[5] 国家药典委员会. 中国药典[M]. 北京：人民卫生出版社，2005.

[6] 郭小红，冯靖雯，尤强，等. 有毒中药闹羊花的现代研究进展[J]. 中国药业，2020，29(23)：96，后插1-后插8.

[7] 王素娟，杨永春，石建功. 羊踯躅花蕾中的二氢查耳酮[J]. 中草药，2005，36(1)：21-23.

[8] Hu YQ, Liu DL, Zhou YC. Bioactivities of natural dihy-drochalconoids[J]. World Phytomed, 2002, 7(6): 241-244.

[9] Mao HY. Rhomotoxn pharmacologic action in lowing blood pressure and slowing heart rate[J]. Chin Med J, 1982, 95(5): 311.

[10] 张欢平. 羊踯躅根化学成分和药理活性研究[D]. 北京：中国医学科学院北京协和医学院，2020.

[11] 刘助国. 中国羊踯躅化学成分研究[M]. 药学学报，1990，25(11)：830.

[12] 刘笑蓉，李硕夫，周日宝，等. 羊踯躅联合石菖蒲治疗急性踝关节扭伤的临床观察[J]. 湖南中医药大学学报，2017，37(1)：55-57.

[13] 何勋. 瑶药治疗颈腰椎疼痛临床疗效观察[J]. 中国民族医药杂志，2011，17(10)：9-10.

[14] 宋民义，黄礼之. 综合治疗颈椎病252例[J]. 陕西中医，2002，23(7)：635-636.

[15] 祁金花，罗文玉，吴万财. 伤科止痛搽剂镇痛作用的临床观察[J]. 宁夏医学院学报，2000，22(3)：218-219.

[16] 刘春霖. 四生灵仙洗剂治疗足跟痛89例[J]. 广西中医药，2001，24(1)：40-41.

[17] 罗永焱，曾凡波. 羊踯躅根治疗类风湿性关节炎114例[J]. 中国中西医结合杂志，1993，13(8)：489-490.

[18] 拉喜那木吉拉，胡春. HPLC测定蒙药六味木香散中栀子苷含量[J]. 中成药，2008，30(1)：147-148.

[19] 肖劲松. 奥美拉唑、阿莫西林结合六味木香治疗胃溃疡的临床疗效及安全性分析[J]. 健康必读，2018，26(28)：134-135.

[20] 周金宝. 六味木香胶囊治疗肠易激综合征32例[J]. 浙江中医杂志，2007，42(10)：617。

[21] 斯红英. 六味木香胶囊治疗慢性胃炎60例临床观察[J]. 江西中医药，2005，36(5)：21.

[22] 王念夫. 六味木香胶囊西咪替丁治疗反流性食管炎[J]. 医药论坛杂志，2003，24(9)：18-19.

[23] 包诗杰，李凤玲，崔炎. 崔公让教授自制生发酊治疗斑秃验案举隅[J]. 中国民间疗法，2009，17(10)：5-6.

[24] 黄帧桧，崔卫东，张年宝，等. 羊踯躅果实水煎液联合美托洛尔降压调脂作用研究[J]. 中成药，2012，34(2)：351-354.

[25] 张长弓，向彦妮，邓冬青，等. 羊踯躅根乙酸乙酯提取物的药理作用[J]. 医药导报，2004，23(12)：893-895.

[26] 刘慧，胡壮丽，张德勇，等. 闹羊花毒素Ⅲ对豚鼠心室乳头肌收缩力和离子流的作用[J]. 华中科技大学学报(医学版)，2007，36(2)：162-165，172.

[27] 樊孝煌，易卫平. 八厘麻毒素改造剂对麻醉家兔的血液流变学及微循环的影响[J]. 实用医药杂志，2006，23(8)：952.

[28] 程东美，张志祥，胡美英. 闹羊花素Ⅲ对斜纹夜蛾细胞系的活性及作用机理[J]. 昆虫学报，2007，50(10)：1022-1026.

[29] 向丽华，陈燕萍，张智，等. 24味有毒中药长期毒性实验对

大鼠脏器指数的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2006,12(1):35-36,52.
[30] 张智,闪增郁,向丽华,等. 24味有毒中药长期给药对大鼠血液生化学指标的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2005,11(12):918-919.
[31] 杨冬梅. 1例闹羊花中毒患者的急救护理[J]. 护理学杂志,2010,25(11):37.
[32] 梁天英,蔡雪美. 1例血液灌流联合连续静脉血液滤过救治闹羊花中毒患者的护理[J]. 当代护士(专科版),2011,6(12):136-137.
[33] 刘春霞. 闹羊花中毒致II度窦房传导阻滞1例[J]. 浙江中医杂志,2012,47(2):84-85.

(收稿日期2022-01-03)

(上接第936页)

[11] 孙丽平. 王烈国医大师全程防控小儿哮喘病的临床经验[J]. 中国中西医结合儿科学,2019,11(4):277-279.
[12] 聂凤艳. 寒喘祖帕颗粒辅助治疗小儿哮喘发作期临床研究[J]. 新中医,2021,53(2):69-73.
[13] 于红雅. 加味定喘汤治疗小儿支气管哮喘急性发作期热哮证的临床观察[D]. 天津:天津中医药大学,2020.
[14] 杨一民,洪菲萍,曾谷兰,等. 加味定喘汤对儿童哮喘临床效果及炎性介质水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(6):691-695.
[15] 周斌. 麻杏石甘汤合升降散加减治疗小儿支气管哮喘发作期疗效观察[J]. 亚太传统医药,2016,12(18):137-138.
[16] 蔡成思,王爱敏,方芳,等. 麻杏石甘汤加减联合孟鲁司特钠治疗儿童支气管哮喘的临床疗效[J]. 中华中医药学刊,2020,38(10):255-258.
[17] 张永法,张海军,蔺萃. 清咳平喘颗粒联合雾化吸入对儿童热性哮喘急性发作的临床效果及对肺功能、呼气一氧化氮的影响[J]. 医学理论与实践,2021,34(1):111-113.
[18] 王宏宇. 白金平喘颗粒治疗小儿哮喘发作期(热哮)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2020.
[19] 刘小凡,李明权,邵良碧,等. 丹龙口服液治疗儿童支气管哮喘急性发作期(热哮证)的多中心临床研究[J]. 药物评价研究,2019,42(12):2393-2397.
[20] 王毅杰,李晓辉,张松林,等. 布地奈德气雾剂联合清热平喘汤对热哮证患儿实验室指标的影响[J]. 中医儿科杂志,2020,16(3):41-44.
[21] 丁珊. 小陷胸汤合三拗汤联合西药治疗儿童支气管哮喘急性发作的疗效及对血清1-磷酸鞘氨醇水平的影响[J]. 浙江中医杂志,2019,54(9):627-628.
[22] 任雪. 陶凯治疗小儿哮喘经验[J]. 中国民间疗法,2020,28(22):24-26.
[23] 张泽正,崔文成. 崔文成教授用平胃定喘颗粒治疗小儿热哮夹积证[J]. 世界最新医学信息文摘,2017,17(99):226,229.
[24] 纪文祥. 大青龙汤加味治疗小儿哮喘急性发作期(轻中度)外寒里热证的临床观察[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
[25] 吴娟,郑尚飞. 大青龙汤加减在小儿哮喘发作期的临床疗效刍议[J]. 中外医疗,2018,37(30):146-148.
[26] 卢霞,高海光,梁述生. 大青龙汤治疗外寒内热证型小儿哮喘的临床疗效以及对IgE、IL-4和TNF-α水平的影响[J]. 世界中医药,2019,14(11):2950-2954,2959.
[27] 封继宏,陈燕,张洪春. 晁恩祥教授学术思想及临床应用初探[J]. 世界中医药,2016,11(12):2729-2733.
[28] 蒋浩,卢婧,黄霞,等. 疏风益肺定喘汤治疗支气管哮喘(风哮证)疗效及对患者MMP-9、IL-17、TIMP-1水平的影响[J]. 四川中医,2021,39(6):113-116.
[29] 唐俊雅. 脱敏平喘汤治疗支气管哮喘急性发作期(风哮证)的临床研究[D]. 成都:成都中医药大学,2020.
[30] 张肖瑾,赵琼,罗雅婷,等. 耳穴贴压辅助治疗小儿哮喘发作期(痰热壅肺型)的疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学,2016,8(3):265-268.
[31] 郝红颜. 中频药物穴位导入辅助治疗小儿哮喘发作期的临床疗效观察[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2018.
[32] 张萍. 点刺四缝穴佐治小儿"风痰夹积型"咳嗽变异性哮喘的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
[33] 何萍萍,张芙蓉,杨睿. 针药并用治疗咳嗽变异性哮喘疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2017,36(11) : 1311-1314.
[34] 张妍,张磊,李艳,等. 补土肃肺针法治疗咳嗽变异性哮喘的临床观察[J]. 针灸临床杂志,2017,33(4):6-9.
[35] 钟国金,郭亚蕾. 复方苍耳子散热熨治疗儿童哮喘发作期疗效观察[J]. 中医学报,2018,33(8):1395-1399.
[36] 范雅琼. 小青龙汤联合寒哮贴贴穴治疗小儿寒性哮喘的临床疗效研究[D]. 济南:山东中医药大学,2017.
[37] 李红俊. 中药内服外敷法联合西药治疗支气管哮喘急性发作期(热哮证)疗效分析[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2019.
[38] 张景慧,李广振,闫丽杰,等. 热哮平喘汤联合刺络放血法治疗的热哮的临床观察[J]. 健康之路,2018,17(6):253.

(收稿日期2021-11-03)