

中医药导报

Guiding Journal of Traditional Chinese
Medicine and Pharmacy

1995年创刊 半月刊
第25卷第16期(总第338期)
2019年8月30日出版

目次

诊 断

论国医大师孙光荣临证10种一般辨证元素的临床意义

..... 叶培汉,何清湖,杨 磊,孙贵香,张冀东,孙光荣(1)

代谢组学在慢性心衰病证诊断中的应用

..... 杨 梦,胡志希,李 琳,钟森杰,姚 涛(5)

海外中医

“神”探蕴 何 崇(8)

精准针灸钩玄提要——巩昌镇与李灿辉对话录(二) ... 李灿辉,巩昌镇(15)

教 育

国医大师成才规律及对中医传承的启示

..... 任 真,叶思思,肖祖林,张维晴,彭立生(20)

名老中医人才培养的实证研究——以广州市为例

..... 玄 烨,吴海燕,张建华(24)

实 验

补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠结肠黏膜Cl⁻分泌的影响及相关机制研究

..... 贾梦迪,赵鲁卿,卢小芳,张声生(28)

止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠的影响

..... 高 尚,屈金艳,郑 兵,首弟武(32)

补肾舒脊颗粒的抗炎镇痛作用研究

..... 翟建英,杨海润,靳 冉,李晋生,张思玉,张瀚涛,顾海鸥(36)

肿 瘤

7435份非小细胞肺癌病案中医证候分布频数及关联分析

..... 贺佐梅,曾普华,郜文辉,徐 云,李 亮,夏帅帅,黄惠勇(40)

联合应用蜂疗三联疗法对接受含铂化疗非小细胞肺癌患者的影响

..... 张 森,孙 毅,张 燕,安香珍,梁 欢,王培培,陈吉红(45)

2015-2017年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药应用分析

..... 陈光华,舒 波(48)

中成药治疗癌因性疲乏的临床研究现状 王健康,侯 炜(52)

中 药

星点设计-效应面优化法优选酒制丹参的炮制工艺

..... 曹凤媚,李 越,许蕊蕊,黄凤婷(55)

肺宁合剂提取过程的指纹图谱及含量测定研究

..... 田立元,刘志辉(61)

响应面法优化防风中升麻素和亥茅酚苷的提取工艺

..... 方 艳,田 静,罗 颂,郭易苗(66)

论神田玄泉《本草图翼》对《本草纲目》分类法的继承和创新

..... 付 璐,肖永芝(70)

临 床

五行音乐疗法在附骨疽焦虑患者中应用效果观察

..... 李志红,李海婷,李金菊,绳景亚,杨伟伟(72)

红外止咳贴治疗风邪恋肺证感染后咳嗽的疗效观察

..... 苏克雷,童 画,叶 娟,张业清(75)

主 管 湖南省卫生健康委员会
主 办 湖南省中医药学会
湖南省中医药管理局
中华中医药学会
湖南中医药大学第一附属医院
协 办 湖南中医药高等专科学校
岳阳市中医医院
湖南安邦制药有限公司
湖南汉森制药股份有限公司
颈复康药业集团有限公司
湖南正清制药集团股份有限公司
顾 问 陈可冀 石学敏 唐由之
路志正 刘祖贻 谭新华
孙达武
编委会主任 邵湘宁
名誉主编 袁长津
主 编 詹 鸣
社 长 朱 民
副 主 编 郭争鸣 陈新宇 向明波
陈飞豹 刘令安 李沈明
吴飞驰 朱镇华
编辑出版 《中医药导报》编辑部
地 址 中国·长沙·芙蓉区·新军路43号
邮 编 410000
电 话 编辑部 073182234727
综合服务部 073184828502
策划与新媒体部 073185415606
邮 箱 zyydb@vip.126.com
网 址 http://www.zyydb.com
微信公众号 zyydb-84828502
中 国
标准连续 ISSN 1672-951X
出版物号 CN 43-1446/R
国外发行 中国国际图书贸易集团有限公司
北京399信箱 邮编:100044
国外代号 M6653
国内发行 湖南省邮政报刊发行局
国内代号 42-144
印 刷 长沙昌龙印务有限公司
定 价 每册16.00元,全年384.00元
广告经营许可证 4300004000006

- 化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究
..... 狄海莉,周彦芬,尤雪梅,白 雅(79)
- 六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征的临床研究
..... 陈 莉,魏晓云(82)
- 能量平衡方治疗气阴两虚型老年2型糖尿病的疗效观察
..... 吕 燕,刘静娟,彭方书,吴月美,李宴平(87)

针 推

- 走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效观察
..... 何 斌,林中方(91)
- 孙亦农针灸丰乳经验撷菁 尹尧丽,史慧娇,孙亦农(94)
- 督脉灸疗法治疗痴呆病的机理探讨 李润民,刘源香(96)

分 析

- 耳穴压籽治疗糖尿病周围神经病变的疗效Meta分析
..... 李明哲,陈丽荣,王连志(99)
- 中医外治法对神经根型颈椎病疗效及疼痛缓解作用的网状Meta分析
..... 方 芳,周颖芳,黄锐娜,许钊瀚,黄锐佳,赵文婧,黄康柏(103)

规 律

- 刘喜明辨治糖尿病肾病用药规律分析
..... 胡 杰,冯 慧,朱晓云,刘喜明(109)
- 中医古籍中干燥综合征相关病症探析 李柳骥,赵 艳(113)

综 述

- 脾阳虚证动物模型构建及模型评价的研究概述 曾梅艳,彭彩云,宋厚盼,陈小娟,陈雪莲,陈新怡,喻 嵘,蔡 雄,谢梦洲(116)
- 盐酸青藤碱治疗肾病的研究进展 滕 健,赵丽娟,周思航,周 华,黄始路,仇 萍,刘 良,刘建新(120)
- 中药材DNA条形码鉴定技术应用进展
..... 吴田泽,赵小惠,胡心怡,张梦婷,刘 霞(125)

现 点

- 王三虎活用半夏泻心汤经验探析 孙丽珍,王三虎(131)
- 李海松“兵家思想”在男科疾病诊疗中的运用
..... 鲍丙豪,王继升,王 彬,代恒恒,李海松(133)

医 案

- 中西医结合治疗以手部坏疽为首发的结节性多动脉炎1例
..... 元 雪,张 玥,王占坤(136)
- 二陈汤加味治疗肺部多发结节1例 陈太全(138)
- 中西医结合治疗抗蛇毒血清过敏的蛇伤患者1例
..... 周 泳,曾仲意(140)

访 谈

- 2分钟了解南非的中医 (102)

Volume25 Number 16 August 2019

Administered by: Hunan Provincial Health Commission

Sponsored by: Hunan Provincial Administration

Bureau of TCM

Hunan Provincial Association of TCM

The Society of Chinese Medicine

The First Affiliated Hospital of Hu'nan

University of Chinese Medicine

Co-Sponsored by: Hunan College of TCM

Yueyang Hospital of TCM

Hunan Anbang Pharmaceutical Co.,

Ltd.

Hunan Hansen Pharmaceutical Co.,

Ltd.

Jingfukang Pharmaceutical Group Co.,

Ltd.

Hunan Zhengqing Pharmaceutical Group

Co., Ltd.

Consultant: CHEN Ke-ji SHI Xue-min

TANG You-zhi LU Zhi-zheng

LIU Zu-yi TAN Xin-hua

SUN Da-wu

Director of Editorial Staff: SHAO Xiang-ning

Honorary Editor-in-Chief: YUAN Chang-jin

Editor-in-Chief: ZHAN Ming

Office Leader: ZHU Min

Deputy Editors-in-Chief: GUO Zheng -ming CHEN Xin-yu

XIANG Ming-bo CHEN Fei-bao

LIU Ling-an LI Shen-ming

WU Fei-chi ZHU Zhen-hua

Edited and Published by: Journal Office of
Guiding Journal of Tr-
aditional Chinese Med-
icine and Pharmacy

Address: The 5th Floor of Office Building,
No. 43, Xijun Road, Furong District,
Changsha, China

Post code: 410001

Tel: 0731-82234727

0731-84828502

0731-85415606

E-mail: zyydb@vip.126.com

http: //www. zyydb. com

Wechat Public Number: zyydb-84828502

CSSN: ISSN 1672-951X
CN 43-1446/R

Overseas Distributor: China International Book
Trading Corporation(P.
O.Box 399 Beijing, China
100044)

External Code No.: M6653

Domestic Distributor: Hunan Postal
Press-issuing Bureau

Domestic Code No.: 42-144

Printed by: Changsha Changlong Printed
Co., Ltd.

Advertisement Licence No.: 4300004000006

引用:叶培汉,何清湖,杨磊,孙贵香,张冀东,孙光荣.论国医大师孙光荣临证10种一般辨证元素的临床意义[J].中医导报,2019,25(16):1-4.

诊断

论国医大师孙光荣临证10种一般辨证元素的临床意义*

叶培汉^{1,2},何清湖^{2,3},杨磊¹,孙贵香^{2,3},张冀东⁴,孙光荣²

(1.杭州师范大学,浙江 杭州 310036;

2.国医大师孙光荣湖南工作室,湖南 长沙 410208;

3.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;

4.中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700)

[摘要] 国医大师孙光荣将一般辨证元素归纳为10种,即时令、男女、长幼、干湿、劳逸、鰥寡、生育、新旧、裕涩、旺晦。具体而言,时令为节气气候情况,是大背景;男女为性别情况,是前提;长幼为年龄情况,是方向;干湿为居住环境,是小背景;劳逸为个人生活状态,是内部原因;鰥寡为婚配情况,是外在原因;生育为孕育情况,是内在因素;新旧为患病情况,是程度因素;裕涩为生活经济情况,是外部条件;旺晦为生活处境情况,是外部诱因。一般辨证元素是中医辨证的前提和基础,分析10种一般辨证元素的关系及临床意义,对于中医诊治疾病有较大参考价值。

[关键词] 孙光荣;国医大师;一般辨证元素;时令;男女;长幼;干湿;劳逸;鰥寡;生育;新旧;裕涩;旺晦

[中图分类号] R241 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0001-04

Discussion on Clinical Significance of 10 General Syndrome Differentiation Elements by National Chinese Medicine Master SUN Guang-rong

YE Pei-han^{1,2}, HE Qing-hu^{2,3}, YANG Lei¹, SUN Gui-xiang^{2,3}, ZHANG Ji-dong⁴, SUN Guang-rong²

(1.Hangzhou Normal University, Hangzhou Zhejiang 310036, China; 2.National Chinese Medicine Master SUN

Guang-rong Studio in Hu'nan, Changsha Hu'nan 410208, China; 3.Hu'nan University of Chinese Medicine,

Changsha Hu'nan 410208, China; 4.Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese

Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] Professor SUN Guang-rong summed up general syndrome differentiation elements into 10 kinds, season, male and female, young and old, dry and wet, work and rest, widowhood, fertility, old and new, rich and poor, smooth and not smooth. To be specific, season for the climate of solar terms, is the background; male and female for gender situation, is the premise; young and old for the age, is the direction; dry and wet for the living environment, is the small background; work and rest for personal life condition, is the internal reason; widowhood for a condition of marriage, is the external reason; fertility for the condition of gestation, is the internal factor; old and new for the disease condition, is the degree factor; rich and poor for the life economy condition, is the external condition; smooth and not smooth for life situation, is an external inducement. General syndrome differentiation elements are the premise and foundation of TCM syndrome differentiation. The analysis of the relationship and clinical significance of the 10 general syndrome differentiation elements has great reference value for the diagnosis and treatment of diseases in TCM.

[Keywords] SUN Guang-rong; National Chinese Medicine Master; general syndrome differentiation elements; season; male and female; young and old; dry and wet; work and rest; widowhood; fertility; old and new; rich and poor; smooth and not smooth

*基金项目:国医大师孙光荣湖南工作室建设项目

通讯作者:孙光荣,E-mail:13911126358@139.com;何清湖,E-mail:hgh1111@tom.com

国医大师孙光荣教授,出身于中医世家,幼承庭训,师承名医,擅长治疗中医内科、妇科疑难杂症,尤其在脑病、肿瘤、血液病、情志病、脾胃病以及带下病等方面颇有建树^[1]。临证60年,孙光荣归纳了20种辨证元素,包括一般辨证元素和重要辨证元素。一般辨证元素共10种,即时令、男女、长幼、干湿、劳逸、禀赋、生育、新旧、裕涩、旺晦^[2]。一般辨证元素是中医辨证的基础,对于中医诊治疾病有较大参考价值,临床上需大体把握。

1 时令为节气气候情况,是大背景

时令即时令季节,包括昼夜节律和季节节律变化。古代历法上一年共有24节气,不同节气气候有异。人和自然是一个动态的整体,人体受到自然环境的密切影响,所以人体的生理、病理情况也跟着节气演变规律发生相应的变化,正如《灵枢·岁露论》云:“人与天地相参也,与日月相应也。”《素问·宝命全形论篇》也认为:“人以天地之气生,四时之法成。”一年四季有寒、热、温、凉的气候变化,大地万物有生、长、收、藏的自然规律,相应地人体生命也有生、长、老、死的演变^[3]。因此,除一般性疾病外,常会发生一些与时令季节密切相关的多发病、流行病,如暑湿感冒多在夏季。此外,由于气候变化或季节交替,也会使得一些患者病情加重、恶化、旧病复发,或是病情缓解、好转,如哮喘病证常在寒冷的秋冬季节加重,在温暖的春夏季节减轻。

时令对疾病有着密切影响,故根据时令季节的特点,对临床有3点提示:一是判断时病与否。可判断该病是否为时病,使之根据时令特点来处理。如夏季感冒,多夹有暑湿;秋季感冒,多为燥咳。二是预测疾病顺逆。辨别病证的特点是否与该时令季节相符合,以推测证候的逆顺,相应者为顺证,对立者为逆证。如大暑季节出现热证为顺,出现寒证为逆;大寒季节出现寒证为顺,出现热证为逆。三是指导疾病治疗。可以依据时令季节的特点指导临床处方用药,正如《素问·五常政大论篇》所说:“必先岁气,无伐天和。”《素问·六元正纪大论篇》进一步明确指出:“用寒远寒,用凉远凉,用温远温,用热远热。”春夏时节,气候由温渐热,机体阳气旺盛,腠理疏松,容易汗出,若是感受风热,一般多用寒凉之品,此时当慎用辛温发散之药,以免开泄太过,耗伤气阴。秋冬时节,气候由凉转寒,人体阴盛而阳气内敛,腠理致密,若是感受风寒,则辛温发表之剂用之得当,此时当慎用寒凉之品,以防苦寒伤阳。但这并不是绝对的,切不可在临床上无条件地服从。如果病情需要,就要根据实际

病情的发展和需要权变用药,正如《脾胃论·用药宜禁论》中提出的“有病则从权”。如夏季炎热,但患者过度贪凉,夜卧当风,嗜食寒凉而生病,病性属寒,则仍当用温热药;冬季严寒,但患者烤火取暖,过食温热食物而生病,病性属热,则仍当用寒凉药^[4]。

孙光荣十分重视时令的作用,并将其列为10种一般辨证元素之首,提示医者每次临证之前都不要忘记当时的时令季节及特点,充分体现了其重视天人合一,强调整体和恒动的思想。

2 男女为性别情况,是前提

人分为男女,男女有别。男子属阳,多禀阳刚之气,以肾为先天,脏腑机能较强,体魄健壮;女子属阴,多禀阴柔之质,以肝为先天,脏腑机能较弱,体型小巧。不同年龄阶段的男女有其自身生理及病理特点,正如《素问·上古天真论篇》所言:“女子七岁,肾气盛,齿更发长。……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。丈夫八岁,肾气实,发长齿更。……八八,则齿发去。”

男女是性,两者不同的标志为征。男女之别(性别)应视性征而定^[5]。男女的生理机能、心理特征不同决定其疾病所归亦有所别,故辨明本病是否与性别有关具有较大临床意义。如月经病、带下病、妊娠病为妇女之专病,多从气血论治,遗精、早泄、阳痿、前列腺炎、前列腺增生症为男子之专病,多从肝肾论治。即使男女所患为同一种病证,临床用药亦应考虑其差异性。

3 长幼为年龄情况,是方向

长幼实则为年龄之别,人体有生、长、壮、老、已的变化规律,年龄不同,则生理机能、病理反应各异,故而治法也应该区别对待。一般而言,14岁及以下为儿童期,15至59岁为青中年期,60岁及以上为老年期。

辨别长幼对了解其生理及病理状况有较大帮助,且能指导临床治疗。小儿生机旺盛,朝气蓬勃,处于不断的生长发育中,但脏腑娇嫩,形气未充,正如《温病条辨》中说:“小儿稚阳未充,稚阴未长者也。”《育婴家秘·五脏证治总论》也指出:“五脏之中肝有余,脾常不足肾常虚,心热为火同肝论,娇肺遭伤不易愈。”发病则“易寒易热,易虚易实”(《小儿药证直诀》),疾病单纯,传变迅速,用药量宜轻,药味宜少,疗程宜短,忌用峻剂。一般临床儿科外感发热性疾病和内伤饮食类疾病最为常见。青壮年则精气血津液旺盛,脏腑充实,这个时期身体最为鼎盛,所谓“如日中天”正是这个阶段的真实写照。发病多邪正相争剧烈,多为实证,可以侧重祛邪泻实,用药量可重,药味可多。老年人脏腑机能活动生理性衰退,代谢减缓,

精血减耗,神气耗衰,衰阴衰阳,如日薄西山,处于没落状态。病多表现为虚证,或虚中夹实,多用补虚之法,或先攻后补,或先补后攻,或攻补兼施,药性宜平缓,用药量应比青壮年少,讲究中病即止。

审查长幼尚可了解天癸至与不至,发育是否与年龄相称,天癸绝与否,早衰与否,以便进一步明确病因。

4 干湿为居住环境,是小背景

干湿者,实则指居住环境。由于地壳元素的分布不均一性,使得生物生态具有明显的差异性,不同的地区或地域,地势有高低,气候有寒热燥湿,水土性质各异。

一方水土养育一方人,清楚患者居住地之干湿情况,可以判断此病与所在环境是否有关联。如我国东南之处,如广东、福建等,滨海涝水,地势低洼,气候温暖潮湿,久居于此的人群易受风、湿、热等病邪的侵袭。而我国西北地区,如甘肃、陕西等,内陆干旱,地势高,气候干燥多风,久居于此的人群易受风、燥、寒等病邪的侵袭。

5 劳逸为个人生活状态,是内部原因

劳逸即劳累和安逸,如长时间过于劳累,或过于安逸,均可引起脏腑经络及气血津液失常,进而导致疾病的发生。

过劳又称“过度劳累”“劳倦所伤”,主要包括劳力过度、劳神过度、房劳过度3种^[6],易形成虚性体质或疾病。劳力过度,即“形劳”,长时间的过度用力可以耗伤脏腑精气,导致脏腑之气虚少,继而功能减退,形体组织损伤,久则积劳成疾,正如《素问·举痛论篇》所言:“劳则气耗……劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣。”此外,劳力过度尚可致筋骨劳伤,即《素问·宣明五气论篇》所说:“久立伤骨,久行伤筋”。劳神过度,即“心劳”“神劳”,长时间的用眼用脑过度,思虑耗劳心神而积劳成疾,《素问·宣明五气论篇》提出的“久视伤血”即是此意。房劳过度,即“肾劳”,房事或手淫太过等耗伤了肾中精气,导致根本动摇,可见腰膝酸软、耳鸣盗汗、精神不振、性功能减退、早衰等,如《素问·生气通天论篇》所言:“因而强力,肾气乃伤,高骨乃坏。”对于过劳所导致的疾病,多以温补气血为主,同时辅以行散之品以助药力。

过逸又称“过度安逸”,《素问·宣明五气论篇》言:“久卧伤气,久坐伤肉”。长期的四体不勤,用脑过少,养尊处优,居安无危,可以导致气机不畅,出现脾胃等脏腑的机能减退,呆滞不振,久则血液运行、津液代谢异常,形成痰瘀体质或疾病。尚可使得阳气失于振奋,导致脏腑经络机能减退,正气不足,体质虚弱,

精神萎靡,健忘迟钝等。对于过逸所导致的疾病,多以行散枢机为主,同时辅以扶正之品以固真元。

孙光荣认为,过犹不及,过劳、过逸两个极端都不是正常的,均不利于健康。逸可治劳,劳可治逸,劳逸结合才是保持阴阳平和体质、维持人体健康的必要条件,正如《备急千金要方·养性·道林养性》所言:“常欲小劳,但莫大疲及强所不能堪耳。且流水不腐,户枢不蠹,以其运动故也。……莫久行,久立,久坐,久卧,久视,久听。”

6 鰥寡为婚配情况,是外在原因

鰥指鰥夫,即无妻或丧妻的男子;寡指寡妇,即无夫或丧夫的女子,如《孟子·梁惠王下》曰:“老而无妻曰鰥,老而无夫曰寡。”鰥寡实际上是了解夫妻丧偶或离异的情况。家是生命的归宿,家庭关系的和谐美满,正常和谐的夫妻生活,能够促进气血津液的运行,使人身心理健康,抵抗力强,远离疾病。相反,家庭关系不和谐,阴阳失调,情志紊乱,则会失去正常的生活秩序,不仅影响事业,更会影响健康,引发各种疾病。

中医历来强调“阴阳和”,鰥寡之人从家庭层面而言,阴阳已经失衡,此将影响精神情志,或影响脏腑气机,如《素问·举痛论篇》说:“悲则气消……思则气结”,继而发为情志病;或直接伤及脏腑阴阳气血,引发疾病。更有终生未婚者,应查有无心理障碍或其他隐疾。对于此类患者,要注意身心同治,在药物治疗的同时,更应强调心理沟通疏导,使患者尽快康复。

7 生育为孕育情况,是内在因素

生育多与生殖功能及胎产疾病有关,主要是了解已婚男子不育、弱精、死精、不射精、早泄、阳痿等情况,已婚女子不孕、早孕、流产、早产、难产、妊娠次数、生产胎数等情况。明辨患者性生活情况,对于女性更要确定目前是否怀孕,有无异常。

中医认为,天癸是促进人体生殖器官成熟,并维持生殖功能的一种物质,是生育产子的关键,相当于现代医学所指的调节生殖功能的神经内分泌激素。《素问·上古天真论篇》曰:“女子……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子。……丈夫……二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子。”天癸是肾精及肾气充盈到一定程度而产生的,故而生育情况能够了解肾中精气的情况。

生育情况可指导治疗,如不孕不育者,多为肾气、肾精不足,则应培元益精。多次妊娠胎产者,应多兼顾补益气血。妊娠期间,则要处理好治“病”与安胎的关系,诚如《诸病源候论》所云:“其母有疾以动胎,治母则胎安;若其胎有不牢固,致动以病母者,治胎

则母瘥。”此外,妊娠期间用药一定要慎重,禁用与慎用药物要把握清楚。

8 新旧为患病情况,是程度因素

“新”和“旧”的划分并不是绝对的,而是相对的。新旧多就疾病病程而言,病程短,多为“新病”;病程久,多为“旧病”^[7]。新病,相当于现代医学所说的“现病史”,是患者在此次病后的全过程,即发生、发展、演变和诊治经过等方面的情况。旧病,相当于现代医学所说的“既往史”或“过去病史”,可为过去患过现已痊愈,无需治疗的疾病;也可为一一直都在治疗的疾病。新病旧病,患者一般能分辨清楚,但有时须由医生进行辨识。

辨别新与旧可进一步辨明疾病的因与果、标与本、急与缓,是新病诱发旧病还是旧病引发新病,是新病为本还是旧病为本,从而分清主次轻重,找到治疗的方向和切入点。如《温热逢源》言:“因新病牵动旧病,治当以新病为主,此定理也。但其中亦须审察轻重缓急,以定治法,未可执一论也。”

9 裕涩为生活经济情况,是外部条件

裕涩多指患者家庭条件和经济条件,裕即富裕,涩即贫穷。虽然唐代医家孙思邈早在《备急千金要方·论大医精诚》中就告诫医者“若有疾厄来求救者,不得问其贵贱贫富”,但在此了解患者的经济情况绝不是厚此薄彼,而是为了深入了解病情,因人之生理病理受情志影响较大,而裕涩状况往往会影响到情志。一般而言,经济条件宽裕者,多心情愉悦,精神振奋,人际关系较好,居住环境良好,有助于身心健康;经济条件拮据者,多苦闷忧愁,殚精竭虑,思想、生活负担较重,居住条件较差,对身心健康不利。

裕涩本身对人体没有绝对的影响,关键在于其心态。若走向极端,因经济条件好而肥甘厚腻、骄横纵欲,因经济地位低下而自卑,久之则必然影响人体脏腑气血和阴阳平衡,正如《医宗必读·不失人情论》言:“富者多任性而禁戒勿遵,贵者多自尊而骄恣悖理……贫者衣食不周,况乎药饵?贱者焦劳不造,怀抱可知。”而当经济条件发生巨变时,或由裕变涩,或经涩转裕,也会对人的生理病理状态产生一定影响,如《素问·疏五过论篇》说:“凡未诊病者,必问尝贵后贱,虽不中邪,病从内生,名曰脱营。尝富后贫,名曰失精。”

此外,裕涩情况尚可对疾病本身作进一步了解,如既往是否过度或缺乏检查、过度或缺乏治疗,从而为下一步诊治提供对策。

10 旺晦为生活处境情况,是外部诱因

旺晦实际上指的是学习工作生活中的顺境与逆

境。旺,即旺盛、顺利,处在顺境之中;晦,即晦气、不顺,处在逆境之中。

旺晦多影响情志,旺者多喜,晦者多怒、忧、思、悲、惊、恐,从而影响到人之生理及病理状态。但外界刺激需经过内因才能引起七情之动^[8],如《三因极一病证方论》中说:“七情为人之常性,动之则先自脏腑郁发,外形于肢体,为内所因”。七情乃人之常情,正常情况下人体可自行调整,并不会致病。然情志太过则可引发或诱发疾病,即所谓“中节者和,不节者病”。如《素问·举痛论篇》云:“怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下……惊则气乱……思则气结。”《素问·阴阳应象大论篇》云:“怒伤肝……喜伤心……思伤脾……忧伤肺……恐伤肾。”

了解旺晦情况可指导治疗,在治疗本病的同时是否应该兼调情志。《景岳全书·传忠录·里证篇》曰:“过于喜者,伤心而气散,心气散者,收之养之;过于怒者,伤肝而气逆,肝气逆者,平之抑之;过于思者,伤脾而气结,脾气结者,温之豁之;过于忧者,伤肺而气沉,肺气沉者,舒之举之;过于恐者,伤肾而气怯,肾气怯者,安之壮之。”可资临床参考。

11 结 语

总之,系统研究10种一般辨证元素的临床意义,有助于深入发掘孙光荣的辨证思想,切实将辨证元素运用在临床实践中。一般辨证元素虽不直接决定疾病的诊断,但亦对疾病的发生发展有重要影响,且临床中易被忽视,因此必须对其有一定了解,以提高辨证论治的准确性。

参考文献

- [1] 叶培汉,孙贵香,何清湖,等.国医大师孙光荣论“观其脉证”[J].湖南中医药大学学报,2017,37(2):119-123.
- [2] 刘应科.孙光荣.形神是中医辨证要素的首要元素——中医辨证常用20个基本要素与形神的关系[J].湖南中医药大学学报,2016,36(1):1-9.
- [3] 郝保华,陈海涛,李伟泽,等.中医时间医学的独特性:节气时令物候观念与临床康复[J].中国临床康复,2006,10(31):145-147.
- [4] 金钊.李杲《脾胃论》结合时令用药心法研究[D].成都:成都中医药大学,2009.
- [5] 金德初.人的五重性征[J].医学与哲学,1990,11(9):21-23.
- [6] 孙广仁.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2010:230-231.
- [7] 叶培汉,孙贵香,何清湖,等.国医大师孙光荣论“知犯何逆”[J].湖南中医药大学学报,2017,37(5):465-468.
- [8] 董少萍.论七情致病的内在因素[J].中国医药学报,2002,17(6):333-335.

(收稿日期:2018-07-24 编辑:刘国华)

引用:杨梦,胡志希,李琳,钟森杰,姚涛.代谢组学在慢性心衰病证诊断中的应用[J].中医导报,2019,25(16):5-7,14.

代谢组学在慢性心衰病证诊断中的应用*

杨 梦,胡志希,李 琳,钟森杰,姚 涛
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

[摘要] 探讨代谢组学在慢性心衰病证诊断中的应用价值。查阅近年来慢性心衰代谢组学相关文献,从心衰及其证候的代谢组学变化进行评价,发现慢性心力衰竭及其证候存在差异代谢物,而代谢途径基本一致。筛选生物标志物,为心衰及其证候诊断提供辅助依据,具有一定实用价值。

[关键词] 慢性心力衰竭;诊断;中医证候;代谢组学;生物标记物

[中图分类号] R241 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0005-03

Application of Metabolomics in the Diagnosis of Chronic Heart Failure Syndrome

YANG Meng, HU Zhi-xi, LI Lin, ZHONG Sen-jie, YAO Tao

(Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China)

[Abstract] The author explored the application value of metabolomics in the diagnosis of chronic heart failure syndrome. In recent years, the author reviewed the literature on metabolomics of chronic heart failure, and evaluated metabolomics changes in heart failure and its syndromes. It was found that there were differential metabolites in chronic heart failure and its syndromes, and the metabolic pathways were basically the same. Therefore, screening biomarkers provides an auxiliary basis for heart failure and its syndrome diagnosis, and has certain practical value.

[Keywords] chronic heart failure; diagnosis; TCM syndrome; metabolomics; biomarkers

慢性心力衰竭^[1-3](简称心衰)是由于各种功能性或器质性心脏疾病导致心脏收缩或舒张功能下降,心排血量减少,不能满足全身组织代谢需要的临床综合征,是各种心脏病的严重阶段,其发病率高,5年存活率与恶性肿瘤相仿。代谢组学^[4-5]主要研究机体受外源性物质干扰,对所有的内源性物质进行定性、定量分析,发现差异代谢物,找出具有诊断意义的生物标记物。已广泛应用于心衰的诊断、中医辨证分型等方面。

1 代谢组学在心衰疾病诊断中的应用

代谢组学对慢性心力衰竭患者的血清、尿液等进行检测,寻找特征性差异代谢物来诊断心衰。SUN M等^[6]通过LC-TOF-MS技术研究慢性心衰患者与正常

人尿液的代谢物差异,确定了12种可能的心衰生物标志物。庞博等^[7]采用液相色谱-质谱(LC-MS)联用技术检测15例心衰患者和15例正常人的尿液样本,筛选出了尿苷、色氨酸2种差异代谢物,证明心衰的发生与嘧啶代谢及色氨酸代谢紊乱有关。刘玲玲^[8]利用LC-MS技术检测18例健康志愿者和36例慢性心衰患者的尿液样本,确定了氨基酸、高精氨酸、花生四烯酸、神经鞘脂类成分等12个潜在的生物标志物。郑海生等^[9]通过气相色谱-质谱(GC-MS)联用技术检测54例慢性心衰患者及正常人24例的尿液样本,筛选出了柠檬酸、丙氨酸、3-甲基戊烯二酸、丙胺、组胺5种差异性代谢物。

杜智勇等^[10]采用核磁共振波谱法(NMR)检测46例慢性心衰患者的血清样本,筛选了8种特征性代谢物,分别是丙酮、肌酸、缬氨酸、丙氨酸、琥珀酸、谷氨

*基金项目:国家自然科学基金项目(81774208)

通讯作者:胡志希, E-mail: 515800272@qq.com

酰胺、3-羟基丁酸及甲硫氨酸,其中丙酮、3-羟基丁酸累计贡献率最大。陈静等^[11]采用核磁共振氢谱(HNMR)检测128例慢性心衰患者和25例健康人的血浆样本,确定了21种慢性心衰的潜在代谢标志物,分别与氨基酸、糖类、三羧酸循环和脂类代谢紊乱相关联。Zordoky B N等^[12]通过液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)技术检测44例心衰患者和38例健康人群的血清样本,结果显示:与健康组相比,心衰患者血清中的酰基肉碱、肉毒碱、肌酐、甜菜碱和氨基酸水平较高,而磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰胆碱和鞘磷脂的含量较低。

常丽萍等^[13]利用代谢组学平台分析心衰大鼠肝脏、脂肪及骨骼肌组织的代谢物差异,发现该类大鼠的代谢物主要为肌肽、油酸、植烷酸、前列素类、甘氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、硫酸脱氢表雄酮等,与蛋白质合成、葡萄糖-氨基酸代谢及脂质代谢途径相关。巫菲等^[14]利用代谢组学平台对心衰大鼠肝脏组织进行代谢轮廓分析,确定了油酸、甘氨酸、溶血磷脂酰胆碱、溶血磷脂酰乙醇胺、硫酸脱氢表雄酮等10种特征性代谢物质,与常丽萍的研究结果具有一致性。此外,有学者对心衰患者中氨基酸代谢分子改变的进行研究,发现血液甲基精氨酸/精氨酸比值下降或许与BNP有着相同的诊断价值,甚至有超越BNP诊断价值的可能性,可作为预测因子来区分心衰患者和健康人群^[15]。

代谢组学技术已广泛应用于研究心衰患者和健康人群尿液、血浆及组织的差异性代谢物。尿液代谢组学研究发现心衰与氨基酸代谢、脂类代谢相关;血浆代谢组学研究发现心衰与氨基酸、糖类、三羧酸循环和脂类代谢紊乱相关联;组织代谢组学研究发现心衰与蛋白质合成、葡萄糖-氨基酸代谢及脂质代谢途径相关。与健康人群相比,慢性心衰差异性代谢物主要为尿苷、色氨酸、柠檬酸、丙氨酸、丙酮及3-羟基丁酸等,其代谢途径与氨基酸代谢、脂类代谢、能量代谢相关。因此,代谢组学为心衰的诊断提供辅助依据。

2 心衰证候代谢组学研究

2.1 心衰气虚证和气阴亏虚证代谢组学研究 心气虚证是心衰出现最早和最常见的证候,心气虚既是基本病机,又是发病的关键环节,贯穿于心衰发生发展的始终^[16]。陈静等^[17]采用HNMR技术检测128例慢性心衰气虚证和气虚血瘀水饮证患者和25例健康人的血浆样本,结果显示:与气虚血瘀水饮证相比,气虚证中的乳酸、丙氨酸、柠檬酸、甘氨酸及异亮氨

酸含量较高,而肌氨酸、脯氨酸、P-葡萄糖水平含量则下降。李琪琳等^[18]通过结扎左冠状动脉前降支建立了心梗后心气虚大鼠模型,采用NMR技术检测该类大鼠尿液代谢物的变化,得出模型组中的乙酸、丙酮、马尿酸、磷脂酰胆碱、3-羟基丁酸等含量升高,而肌酐、牛磺酸、柠檬酸、苹果酸、谷氨酰胺及苯基丙氨酸等含量下降,差异代谢物与能量代谢、糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢紊乱及肾、胃肠道功能异常相关。钟森杰等^[19]采用GC-MS技术检测高血压心衰气阴亏虚证大鼠血浆样本,发现该类大鼠存在模型组中的苏糖酸、苏氨酸、鸟氨酸、色氨酸、丙二酸等19种差异性代谢组,分别与糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢紊乱及肝功能异常相关。

心衰气虚证与心气阴虚证存在不同的差异性代谢物,但其代谢途径存在共性,均与糖代谢、脂代谢及氨基酸代谢相关,其中气虚证还与能量代谢及肾、胃肠道功能异常相关。

2.2 心衰血瘀证、气虚血瘀证和阳虚水停证代谢组学研究 心衰属于本虚标实之证,标实以血瘀、水停、痰饮为主。王娟等^[20-21]利用NMR技术检测46例心衰患者(其中血瘀证患者22例,非血瘀证患者24例)的血浆样本,结果显示:与非血瘀证组相比,血瘀证组中的乳酸、丙氨酸、丙酮酸等含量升高,组氨酸、甘氨酸、缬氨酸等物质含量下降,表明心衰血瘀证与氨基酸代谢、能量代谢以及脂类代谢相关。

王鹏军^[22]采用LC-MS技术对缺血性心力衰竭患者(气虚血瘀证组、阳虚水停证组)的血浆代谢物进行分析,结果显示:与气虚血瘀证组比较,阳虚水停证组中的2种脂肪酸类物质、3种肉碱类物质和肌酐的含量升高,而与炎症反应相关的3种溶血磷脂酰胆碱类物质的含量下降。王娟^[23]研究发现慢性心力衰竭水停证患者血浆中的丙氨酸、乳酸、乙酸、糖蛋白含量升高,甘氨酸、脯氨酸、胆碱、葡萄糖、氧化三甲胺含量下降。刘玲玲^[24]运用LC-MS技术检测36例心衰患者(气虚血瘀证、阳虚水停证)的尿液样本,结果显示:与气虚血瘀证比较,阳虚水停证尿液中的泛酸、精氨酸、氨基己二酸、天冬氨酰葡萄糖胺、十五碳烯酸的浓度显著下降,主要涉及能量代谢、精氨酸代谢、组氨酸代谢及脂肪酸代谢等代谢通路的变化。

以上研究说明心衰血瘀证、气虚血瘀证及阳虚水停证之间存在不同的差异性代谢物,但其代谢途径存在共性,均与能量代谢、脂代谢及氨基酸代谢相关,其差异性代谢物均有乳酸、丙氨酸、甘氨酸等物

质的变化,阳虚水停证与气虚血瘀证还与精氨酸、组氨酸等相关。

2.3 心衰阳虚证和阴虚证代谢组学研究 中医学认为,气虚为阳虚之渐,阳虚为气虚之甚,因此阳虚证多见于心衰的中晚期。郑海生等^[24]利用LC-MS为主的代谢组学技术研究慢性心力衰竭肾阳虚证的代谢模式,发现慢性心力衰竭肾阳虚组有16种内源性化合物含量与气阴两虚组有明显不同。梁国荣等^[25]采用高效液相色谱方法研究心衰心阳虚证患者血浆中氨基酸的代谢指纹图谱,得出苯丙氨酸与心阳虚证候积分呈正相关,而缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸无明显相关性,表明氨基酸代谢指纹图谱可为心衰证候的辨证分型提供指导。

WANG J等^[26]通过NMR技术检测38例(阴虚证、阳虚证)心衰患者的血浆样本,发现阳虚组中的糖蛋白、乳酸及丙酮酸水平较高,血糖和脂蛋白水平较低,阴虚组的乳酸、糖蛋白及脂蛋白含量明显升高,葡萄糖、缬氨酸和脯氨酸水平降低,主要与能量代谢紊乱、脂类代谢物及氨基酸代谢物的改变有关。陶秀梅^[27]利用GC-MS技术检测慢性心衰肾阳虚患者尿液样本,结果显示:与健康组比较,慢性心衰肾阳虚患者尿液中的琥珀酸、苹果酸、亚油酸和油酸浓度显著降低;缬氨酸、酪氨酸浓度显著升高,主要涉及到三羧酸循环、儿茶酚胺生物合成和脂肪酸代谢通路的变化。

以上研究说明心衰阳虚证和阴虚证之间存在不同的特征性标志物,其代谢途径存在共性,主要涉及能量代谢紊乱、脂类代谢及氨基酸代谢通路的变化有关,其中肾阳虚证还与三羧酸循环、儿茶酚胺生物合成相关。

3 讨论

代谢组学^[28]在慢性心衰病证诊断中已取得了显著进展,已初步显示出健康人群与心衰患者及不同证型之间(气虚证、血瘀证及阳虚水停证等)代谢物的差异,主要涉及能量代谢、糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢等通路的异常变化,为筛选证候生物标记物研究提供数据支持。但还存在诸多不足,如技术^[29-30]尚未成熟,缺乏相应的行业及国家标准;缺少敏感性、特异性的微观指标;代谢组学数据库及统计学方法需进一步完善^[31];且干扰因素多,缺乏可靠稳定可重复的心衰病证结合动物模型等。因此,要进一步完善代谢组学的相关技术,制定相应的国家、行业技术标准,严格设计调查方案和统一标准操作规程,开展大

规模、大样本、多中心合作的临床研究,进一步完善和制定符合临床实际的证候诊断标准。把中医药学传统理论与现代生命科学的新理论和新技术结合起来,引入系统生物学的思路和方法,阐明心衰中医证候的本质及药物干预机制,筛选最具特征的标志物以来区分中医证型,为心衰诊治提供辅助依据。

参考文献

- [1] ALBERT C L, TANG W H W. Metabolic Biomarkers in Heart Failure[J].Heart Failure Clinics,2018,14(1):109-118.
- [2] COLBERT R, MITAL R, MARSTON N. Biomarkers in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction [M]// Cardiac Biomarkers. Springer International Publishing, 2016.
- [3] 2014版《心衰诊疗指南》肯定NT-proBNP临床应用价值[J].中国心血管杂志,2014,19(4):320.
- [4] YANCY C W, JESSUP M, BOZKURT B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. Journal of the American College of Cardiology,2016,68(13):1476-1488.
- [5] SHAH S H, NEWGARD C B. Integrated metabolomic sand and genomics: systems approaches to biomarkers and mechanisms of cardiovascular disease [J].Circ cardiovascular Gnet,2015,8(2):410-419.
- [6] SUN M, MIAO Y, WANG P, et al. Urinary Metabolomics Study of Heart Failure Patients with HILIC and RPLC Separation Coupled to TOF-MS[J].Chromatographia, 2014,77(3/4):249-255.
- [7] 庞博,王斌,舒振波,等.慢性心功能衰竭患者尿液的代谢组学研究[J].分析化学,2017,45(8):1165-1171.
- [8] 刘玲玲.慢性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证的尿液代谢组学研究[D].北京:中国中医科学院,2014.
- [9] 郑海生,蒋健,贾伟,等.慢性心力衰竭肾阳虚证患者代谢组学研究[J].中华中医药杂志,2009,24(S1):16-18.
- [10] 杜智勇,沈安娜,苏亮,等.基于¹H-NMR的模式识别方法在慢性心力衰竭患者血清代谢组学中的应用[J].南方医科大学学报,2012,32(3):415-419.
- [11] 陈静.基于证候要素辨证治疗慢性心衰的临床疗效评价及代谢组学研究[D].北京:北京中医药大学,2016.
- [12] ZORDOK B N, SUNG M M, EZEKOWITZ J, et al. Metabolomic Fingerprint of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction[J].Plos One,2015,10(下转第14页)

“神”探蕴

何崇

(全美中医药学会,美国 佛罗里达州 33317)

[摘要] 通过回顾相关文献,对“神”的概念进行廓清与整理。“神”是天地之大道,是天地间任何物质运动的纲纪与统率,而“神”本身是宇宙间的非物质性存在。由于人类自身认知模式的局限,今天人类尚无法对“神”有明晰的认识。梳理“神”的功能及其功能特征,认为神形一体共偕是宇宙万物的基本形态,其中神主导着物质世界的产生、发展、乃至消亡。在生物体,特别是人体,神的作用还体现在精神的的活动,它是神的活动的一部分。人受命于天,其神也是来自于天,与天体之精共偕而完成一个多彩的生命乐章。并指出,养神是保持神的功能顺畅的方法,神的功能阻碍是疾病的根本,因而提出,养神即是养生,也是治病。

[关键词] 神;精神;养神;中医

[中图分类号] R229 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0008-07



[作者简介] 何崇,1983年毕业于南京中医药大学,1998年获医学博士学位,曾任教于南京中医药大学第二临床医学院,并在南京中医药大学第二附属医院从事临床工作。2006年,赴美国从事医学研究工作,3年后受聘于美国大西洋中医学院,从事中医治疗神经系统疾病、眼科疾病、神经疾病以及针灸镇痛的临床研究。现为美国佛罗里达州开业针灸师,美国中医药学会(ATCMA)副会长。

“神”,是中国传统文化中的一个重要范畴,是一种人类在朴素认知条件下的认知产物,一般认为其滥觞于古代天文学及占星术。“神”具有原始宗教、古代哲学及医学的多重含义,其内涵与外延的界限都非常模糊,所具有的一词多义或指意不确切常致歧义频生,令人难以把握,至今没有共识,可谓神乎其神,玄妙莫测。古人认为,天地万物存在着一个万能的创造者或主宰者,此即谓神,可视为人类对自然界物质运动的内部机制的探索和猜想。引入中医学后,神的概念得到了广泛应用,成为中医学最具标志意义的几个核心概念之一。但由于对“神”概念的理解、解释的困扰,已是阻碍中医学精神学科发展的重要原因之一,所以有必要进行深入的研究。

1 神的概念

1.1 迄今定义神的几种观点 其一,认为神是天地之大道,是天地运行的规范与前设(或曰纲纪),也是

宇宙的主宰,万物存在的根本。如《说文解字》:“天神,引出万物者也。从示申。”明确指出宇宙中先有神,后有万物^[1]。《道德经》说:“道大,天大,地大,人亦大,域中有四大,而人居其一焉,故人法地,地法天,天法道,道法自然。”万物均按照神的示范,在神规范的轨道上成形与运动^[2]。《素问·阴阳应象大论篇》说:“天地之动静,神明为之纲纪,故能生长收藏,终而复始。”明确指出,万物形态构成与运动的方向、节奏与周期,无不由于神的引领。因此,《素问·脉要精微论篇》说:“得神者昌,失神者亡。”

其二,认为神是一种非人类可测,具有生成与破坏作用的宇宙力量^[3]。《周易·系辞上》说:“阴阳不测谓之神。”《孟子》:“圣而不可知之谓神。”《荀子·礼论》说:“列星随旋,明暗递炤,四时代御,阴阳大化,风雨博施,万物各得其和以生,各得其养以成,不见其事,而见其功,夫是之谓神。”《淮南子·泰族训》说:

“其生物也,莫见其所养而物长;其杀物也,莫见其所丧而物亡。此之谓神明。”《广韵》:“神,灵也。”所谓“灵”,亦即是超出人类所能认识的极限的一种存在。

其三,神是一种非物质的存在,既然是非物质存在,那么,它就不遵守物质存在的规律,它不具备可测的形态和质量,也不贮存能量,因此,也不具备在多维空间里的形变、质量改变和能量的转移等物质运动特征,这是物质与非物质存在在概念上的分水岭。宇宙中任何不以物质(包括暗物质、反物质)形式存在的事物,一般会以神的形式出现。神非物质,但却可以“处物”,即主宰与控制物质的运动与存在方式,与物质共生共存。近十多年来,人们试图对意识的来源进行探究,尤其是量子力学层面通过微粒子的观察对意识本源的研究,提出^[4-5]“量子纠缠”的假想,以初步地解释记忆的原理,但似乎不能得出可靠的结论,因为,从本质上说,神是非物质的,不可能从物质的层面得出结论。

很多人认为,神作为一个词,可能有多方面的含义,广义的神,是指自然的主宰与控制力量,非人力所能知,同时,还是宗教里的神的概念,主管着自然界的各种现象,与这一概念有诸多相似之处。狭义的神,一是指神气,是生命活力的源泉,二是指精神,是人的神志、情绪、精神活动的总称。同一个词,产生出如此多看似互不明确相关的表征,令人费解,似乎无法参透神的本质。那么是否能有一种观点可以将如此多的观点统一在某一个特性点上呢?

神,是一个古老的话题,历经数千年仍漂渺不识真面目,其认识有难度。可以设想,古代的哲人们个个都是思辩大家,他们的着笔处无不慎之又慎,他们的认识显然是无可非议的,关于神的诸多表征已得到了尽可能详尽的描述,但是,却依然无法触及神的本质。为什么会是这样的呢?

1.2 人类在神认识方法论上的局限 佛教对神的认识有较为深入的尝试,它是集古代印度教及其它印度教派的印度哲人们对人和自然的诸多拷问而凝聚的认识精华。从方法论上,他们发现,人可以向外部或向内部观察宇宙的气的运行状况,而“受—想—行—识”是人类认识事物方法的基本模式。同时,他们也揭示了这种认识模式的脆弱性,佛教认为,人一旦陷入了“贪、嗔、痴”的状态,眼睛与心性就会被“十二缘起”所蔽,“受—想—行—识”就会受干扰,从而失去了对事物本真的清晰认识,无法看到神的存在。所以,修佛的一个重要门径,就是要修得一双慧眼,

激活自身的慧根,才能看到真正的神。

佛教认为,在生命“六道轮回”的层次循环中,“人”这一阶层的待遇是有诸多限制的,生命在“人”这个等级,一切总与不圆满并存,运势不圆满,受益不圆满,感受也不圆满,这与基督教所说人生来就具有原罪的观点暗合。客观上讲,在所有生命的物质层次,人既不能象神仙一样,更广角、更透彻地认识这个世界,也不能充分、准确、客观地消化自己的感受,更不能有超出维持自身生命平衡水平以外的所得或所失。

古人对于物质世界与神的认知最有特色的是3个方面:(1)西方的先哲对可见物质世界的运动形式进行的量化分析。他们没有走入神的世界,只是在可见物质世界里深耕细耙,并对神秘的神保持着虔诚的崇敬与臣服;(2)中国的远古先人走入了非可见的宇宙世界,留下了宇宙物质与非物质互动与演变的周期。他们也没有走入神的世界,也对神表达着敬畏;(3)古印度哲人捅开了窥视神的小窗,对神有了有限的描述,创立了精神解脱的法门,算是与神有了极有限的互动。

神不能为人所认识,是因为人类有限的观察方法与思维方法,它限制了我们与神的交接。然而,神从我们生命开始,没有任何一秒钟曾离开过我们,我们的一切生命活动都是在神的调控下进行的。

从观察能力上看,人类的最适认识幅度是三维的,最大可识得维度是五维,高于这个维度,不管人类有多大的想象力,也无法被理解与接受。而世界是多维的,究竟可以有多少个维度去描述这个世界,至今无人能说得清。

此外,从人类的认识模式上看,其主要形式是“受—想—行—识”,由感知,到形成概念,最后识得,以形成判断,是一个由表及里,由浅入深的过程。可以说,99%的人类认识活动是通过这个模式完成的,这一模式对于静态的或慢动的事物可以形成很有效的感知。但人类对于感应、共振、共鸣的感知能力,则远不如上一种认知模式,常常能够模糊地感受,却不能清晰地认知,而这些感知方式对于高速变化的动态事物则是非常契合的,正因为此,人类对神这类活动性极强的宇宙存在就无法准确感知。

再从人类的思维模式上看,人类目前的主要思维模式是通过判断、推理、鉴别等方法,而形成一個在已知知识框架下物质间某些特质等价性的判别,这一思维模式要求被判别的物体具有相对的稳定

性,同时还存在一个人类已知事物的参照系,否则,判断不能形成。这种思维模式对于不具有形态与稳定性的神及其它各类宇宙存在,都无法产生应有的感知与认识。

综上所述,由于人类的认知与思维的限制,不具有对神产生认识的基本条件,所以,古人有神不可测的记述。

1.3 神的概念再议 根据人类现有的知识,我们可能将神作以下的定义:神是天地之大道,是自然界运行的规范与预设(或曰纲纪),也是宇宙的主宰,万物存在的根本。

宇宙是由物质世界与非物质世界构成的。物质是指现代仪器可感知、可测量的,具有相对稳定的形态、质量,并具有自身能量贮存的任何宇宙存在,其运动的主要形式是形态、质量以及内在能量的增减与位移。其包括物质、暗物质及反物质。而非物质,即神,是指那些不可测量的、不具有相对稳定的形态与质量,无自身能量贮存,但可引发与推动物质的形态、质量与能量增减与位移,它被看作是一种具自治性的规则、程序,可以引发物质的发生、生长与消亡的宇宙存在。物质与神在宇宙中常相偕相依,密不可分,故称之为“神形合一”。更确切地说,宇宙中不存在单纯的物质,所有我们人类目前所感知的物质,本质上都是物质与非物质的结合体,非物质的存在决定了物质的存在方式与运动方式,亦就是说,宇宙中没有不以神的意志为转移的客观存在,也没有绝对的随机运动。

这种非物质的存在,即为“神”。宇宙中神是物质运动的统率,所以神是第一性的。万物的发生、生长与消亡都代表了神的意志,如果神属阳,精属阴,神之于人体,应该服从“阳主阴从”的法则。这从侧面证实了佛教“中观”与“惟识”的理论基本一致,即万物意念为先,而后有物质。对于这种非物质存在,数千年来,人们一直试图追求一种物质性角度去构想非物质的存在,至今仍不得其门而入,似乎人类的目力,至今远不能达到这个领域。

1.4 中医的神 在中医领域中,“神”有“元神”与“精神”两个概念,元神是体内主宰与造物之神,为生命的本体,而精神则涵盖了神在情志与意识方面的功能。

中国古典哲学关于“精神”的观念来源于医学,中国传统医学从人体生理活动的客观规律出发,认为“神”乃“精气”活动的结果^[2]。《灵枢·本神》:“天之

在我者德也,地之在我者气也,德流气薄而生者也。故生之来谓之精,两精相搏谓之神”。即生命在于“天之德”(自然神-阳)与“地之气”(精-阴)的“相搏”,道家亦谓由“阴阳交构”谓之神。自然之神由玄门入于人体,交合于精,阳入于阴则精动,灵光灿然而精神出,魂魄毕现。精与神的联接,是中医学形神理论的发挥。在中国传统哲学中,也有类似论述。将精神联合并引申其意的是庄子,他在《庄子·知北游》中提出“精神生于道,形本生于精”,还在《庄子·天下》中提出“独与天地精神往来”的观点^[6]。徐复观在其《中国人性论史》中说:“由心之精所发出的活动,则是神,合而言之即是精神。”这与中医学理论中认为的“心主神志”相一致。

《灵枢·本神》对于精神的活动作了如下的描述:“随神往来者谓之魂,并精而出入者谓之魄,所以任物者谓之心,心有所忆谓之意,意之所存谓之志,因志而存变谓之思,因思而远慕谓之虑,因虑而处物谓之智。”这些精神活动感应了五脏的功能之气,就产生了七情等情绪。《素问·阴阳应象大论篇》有“人有五脏化五气,以生喜怒悲忧恐”的论述。

元神居于心,并游行出入于其周身,与精相合则为精神。《灵枢·邪客》说:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也。心伤则神去,神去则死矣。”元神与精互动,是人体生命活动的主要形式。在精与神的结合中,精是力的质素,是一切有形人体结构的物质源泉,神是生命的本体,精的一切运动都以它为蓝本,精是神的活动的舞台,体内精气丰盈,健行不已,便能将生命力体现得神灵活现。

2 神的功能

2.1 神的基本功能是统摄与主宰 《灵枢·天年》曰:“黄帝曰:何者为神?岐伯曰:血气已和,营卫已通,五脏已成,神气舍心,魂魄毕具,乃成为人。”《素问·五常政大论篇》也说:“根于中者,命曰神机,神去则机息。”所谓神机,据成玄英所言:“机者,发动,所谓造化也。”即可说明神乃万物生命过程的内部主宰,乃造化之机,故《素问·玉机真脏论篇》说:“天下至数,五色脉变,揆度奇恒,道在于一,神转不回,回则不转,乃失其机。”若神机丧失,则可因“神不使”而致“形弊血尽而功不立”(《素问·汤液醪醴论篇》)的危候。

一个人如果形器已具,若没有神的参与,就不能存活,也不能称其为人,而神气一走,形器就会崩坏。可见神是生命的必要条件,无神即无生命^[7]。神就是

生命活动,有神就有生命活动,就是活人,无神就无生命活动,就是死人,即《内经》所谓“有神则生,无神则死”。形只是生命活动的载体,没有形,固然没有生命,但光有形,没有生命活动,同样也没有生命。神使形赋予了运动和活性,形只有在神的推动和主宰下,产生了能动的运动,才是生命,无神之形,则是尸体,与枯木顽石无异。

由此可见,所谓统摄主宰的概念,是指人体内的任何形都是为了神而存在的,没有神的要求,任何形都不会产生,即使产生了,也会崩坏。换句话说,是神决定了形体结构的去留,决定了我们身材的大小、内脏的大小、血脉的周荣范围、精神的风格等。也就是说,认为神形共偕是宇宙万物的基本形态,其中神主导着物质世界的产生、发展、乃至消亡。

神的统摄作用,是指人体的功能强度维持在一个合适的范围之内,也就是身体的自稳定系统。这个合适范围的设定是与神对个体的生理要求相适应的,在人体不同的生长阶段,不同的生理状态中,对外应激状态中,以及病理状态下的自我修复过程中,神都会让我们根据情况的变化在身体功能强度上作出不同的反应。

精神过程是“神”的统摄作用在生命体中的表现。精神过程虽然复杂,但基本作用只有两个,任何对生命体有益的外界刺激,人类都会产生舒适与愉快的接纳态度,而对有害刺激产生不适、痛苦等拒绝态度。精神在疾病的康复过程中,一直积极参与其中。

2.2 神的功能模式

神主宰宇宙沟通方式是什么呢?当今,人类所知的极限速度是光速,在硕大无朋的宇宙中,天文距离常以光年计,神又如何跨越时间差,控制整个宇宙大到天体,小到基本粒子的呢?如果我们局限于有形物质的空间传递这一认识模式,就不能充分认识神的功能与信息的传递模式。神的信息与能量传递至受控个体的方式,可能不必经由感受通道,而是直接经由神与神各单位之间的感应,一如禅宗的“直指内心,教外别传”,有人曾考虑到信息在不同维度间的共振与共谐模式,也许是一个可能的途径。

神在宇宙的功能模式是什么?在不同物体,不同的地域,可能会有不同的统摄方法,也无法为我们所知,我们所能感受到的,是整个宇宙的运行,也包括我们自己的生命,似乎被一只看不见的手规定着并管理着,而我们生命的个体也在这整个宇宙运行的大趋势里随波逐流。同时,在我们的体内,神直接主

宰着我们生命运行,似乎我们生命的唯一的使命,便是要让这个控制着我们这个神保持“快乐”。而一旦我们的生命活动顺应宇宙的大势,我们就会在躯体与精神上“快乐”并“昌盛”,而违背它就会在躯体与精神上不和谐、不快乐与萎顿。

2.2.1 人体内的神

人体内的神得自于自然,居于心,其基本特征是运动,它的运行范围极广,既可以在过去、现在与将来的时间维度上运动,也可以在躯体的内外运动,还可以在躯体的各个脏腑筋骨脉间周行。由自然而来的藏居于心的神,称为本神,是人生命的根本与核心。

心从根本上也是神的一个代名词。神的工作方式基本上一如《灵枢·本神》所说:“所以任物者谓之心,心有所忆谓之意,意之所存谓之志,因志而存变谓之思,因思而远慕谓之虑,因虑而处物谓之智。”神感受事物称为心,由感受而产生的识得为意,记忆所识得的东西称为志,对记得的东西进行鉴别与比较,并了解其变化,称为思,将识得的东西放到长远的时间轴中去设想称为虑,经过鉴别真伪,长远考虑后,再作出内脏、躯体及行为反应的决策,称为智。这些由本神在心里产生的神,与五脏之精结合产生精神并相对稳定化,分别贮存到相关的脏腑里去,就是《内经》所谓的“五脏所藏”。

本神全体或部分的流居脏腑,受脏腑之精气濡养,参与脏腑的功能活动,称之为“精神”。一般地说,人的神志聚焦之处,就是精神流居之所。

《灵枢·本神》云:“随神往来者谓之魂,并精而出入者谓之魄。”就是说,可以随神在过去、现在及将来的时间维度上活动的“精神”(一种由脏腑之精养濡着的神),被称作“魂”;与脏腑之精混合在一起,在躯体内外运动的,被称为“魄”。

魂,既打着元神过去的运行烙印,又表达着当下的神的活力,同时,又承担着未来的期盼与远瞻,是精神在时间维度上的功能表达,表达着一个人的个性、风格与理想。《灵枢·五色》言:“积神于心,以知往今。”

魄,随元神在躯体内外出入,是精神在人体结构空间上的功能表达,更着重于人体身体层面的工作,与人的精一起,管理与维护着人的生理功能。其表达着一个人对刺激感知,思维算计、精神关注与精神表达等功能。

2.2.2 人体内神的工作模式

人体内神来自于自然,带着宇宙的能量与信息,引导着人体各方面向顺

应宇宙运行方向行走,是人体生命的主宰部分,使人与自然相通应,作为自然的一个部分。神与体内的精气结合,形成精神,直接引领精的工作,其工作模式主要分为感受与表达两个方面,我们且分别称其为“感受之神”与“表达之神”。

感受之神,通过人体完成感受过程,其中有外部感受与内部感受两种。外部感受通过感受器官,感受色、触、味、气等,内部感受则通过感应、内视、体验等。感受后通过思考,在心内形成一个可见而且可不断回放的形象,对这个形象进行标识,与已知的象进行比较、鉴别,反复认证,形成辨识。所以,佛家将这一过程称为“受想行识”的感受过程。感受之神是心里的精神,它有较大的活动度,可以协调各脏腑的精神一起工作,从而最终在心内完成识任务,“所以任物者为之心”。

表达之神,当一个识完成后,精神将与本神相比照,如果它顺从于本神的运行趋向,则会出现喜欢的态度,整体的各脏腑将对这一“识”产生接纳的态度,并产生积极的生理功能。相反,如果这个识与本神的运动趋向相逆,则会产生厌恶的态度,而产生消极的生理功能。表达之神也是心的精神,它的活动,会牵动所有的脏腑功能,“心动则五脏六腑皆摇”。

神的精神表达形式是情绪。中医的“七情”如“喜、怒、忧、思、悲、恐、惊”,或“十二情”如“喜悦、愤怒、悲伤、恐惧、厌恶、惊奇、羞耻、嫉妒、渐愧、骄傲、窘迫、内疚”(前为六大单纯情绪,后为六大复杂情绪),是本神对外界事物产生认知后而表达的态度,是神的精神性的表达方式,不管是什么情绪,其基本结构无外乎“接纳”与“拒绝”二种。

2.3 神的功能特征

2.3.1 本神的守一性 人从胚胎始,本神入而气血通,这个本神终其一生,都不会改变,这就是本神的守一性。由于本神的守一性,使一个人得以被他人识别,一个人的思维风格也一以贯之,他的个性及好恶也基本定型,保证了一个人的个体特异性。尽管精神活动的状态与特性会通过认识的改变而有部分的改变,但本神却始终不会变化。

2.3.2 神活动的模块化 神的功能并非单一的功能,而是一个由多个功能模块组合结合一起的系统功能。这个系统功能,除了功能目标之外,其它任何功能都可以分为自我复制、自我引导、自我反馈等功能模块,这种功能模块可用于任何系统,从而使神能够最大范围的、最有效率地、更精准地完成调控功

能。人的生殖功能就是神自我复制功能的一个例证。

2.3.3 神的宇宙通一性 神所统率的范围包括全宇宙,要求整个宇宙都按照神的安排统一运动,这称为“大势”。在这个大势下,虽然存在于不同的生命体或非生命体等各类个体中,神的活动方式可能会因个体的差异而有所不同,但其本质上仍是宇宙的神,是自然之神,是同质一体的宇宙非物质性存在,一定与宇宙的运行大势相谐,一定遵循宇宙的运行规律,这就是神的宇宙通一性。世界万物始于一,世界为一个万能至上的神统治着,只有一个真神,不会有其它。

2.3.4 不灭性 神来自于自然,属于宇宙间非物质的存在,它不生自于人,也不会因个体的强弱而有多少的改变。然而,中医认为精、气、神三者之间是相互滋生、相互助长的,精充气就足,气足神就旺;精亏气就虚,气虚神也就少。因此,古人称精、气、神为“人身三宝”。古人有“精脱者死,气脱者死,失神者死”的说法,因此也不难看出“精”“气”“神”三者是人生命存亡的根本。这里想强调的是,所谓的神旺、神少,是指神的功能活跃程度而言,精与气犹如河里的水,水丰则船行畅。神气在量上的多少在这里并没有什么改变,在生命的过程中,一个生命体神在量上的多少由大自然来定,而非由精气所定。

人生则神入而居于心,人死则神离,复归于自然,俗称“鬼魂”。如果在人的一生中,多是顺自然规律而动,则本神得加,而一生屡屡逆自然规律而动,则本神遭损,本神的增损,不仅影响到生命的寿限,也使本神的性质产生变化。佛教中有灵魂的“六道轮回”之说,强调在生命过程中,对神的养护与修炼,使神有机会得以升至更高层次的生命,这是一种观点,目前没有人能证明这一想法。

3 神的分类

3.1 从神的来源分 天神:自然之神,是决定自然界物质的生成与终结,并统摄和管理物质运动变化的神。

本神:又称“元神”,是一种极端清醒却无思维的状态,是人体生命活动的本始,是人体内之神,生化之本,决定人体生长壮老已的神,并统摄管理人体的各项生理活动,协调人体与自然的关系,并在人体病理情况下参与机体保护与康复,维持人体内部生理恒定的神。

脏腑及组织之精神:是一种融思维、感受、认知、情绪于一体的神气。本神游行于脏器器官与组织,并与相应部位之精气结合而形成的神气,贮存于相应

脏腑器官,与本神共同完成人体精神活动的神气。

3.2 从用途来分 道家在修炼内丹的过程中,要求养气、守神和藏精。其中“守神”一项,要求对神有一定的了解。道家认为,神按其用途,大致可分为制造神、推动神、能量神、主宰神四大类。

制造神是父母,父母阴阳媾精产生受精卵,通过母亲十月怀胎则生人。父母在体外,《易经》称制造神为无极,中医把父阳称为“德”,母阴称为“气”,制造神称为“生”。

推动神是推动生命运动的原动力,中医称为精,精化的气称为元气,“元”是第一的意思,“气”是推动力的意思,元气就是生命的第一推动力。

能量神就是为推动神提供能量的神,中医称为意,意在人体需要能量时产生要进食的意识,通常称为食欲,促使进食,在吃饱不需要进食时产生不要进食的意识,通常称为厌食感,阻止继续进食。通过意能保持正常的饮食节律,以保证人体的能量供应。意在体内起到运化升清功能,以化生气血,给推动神提供充足的能量。

主宰神,以主宰为主业,主宰整个生命的运动方式,主宰人的一切生理功能和心理行为。中医称为神,西医称为中枢,就像一个国家的君主主宰整个国家大政一样,主宰着整个生命的运动方式。其中又有本能神和理智神两种。

本能神中医称为魄,类似但更广于西医称为植物神经功能。它主宰体内脏腑组织的运动方式,这种主宰是不受主观意识支配的,是先天禀赋,与生俱来,不可抗拒的。魄是本能之神,是所有动物都有的,《内经》称为“并精而出入者”,即在精出现时就存在了的,所以它不具有灵性。

理智神中又有决断神、意识神、记忆神、分析神、谋划神、处理神等,这些都是理智神的变生神。是主宰人的心理和行为,这种神是受主观意识支配的,是后天形成,可以抗拒和改变的。这种神中医称为“魂”,属于“三魂”中的“幽精”,魂是理智之神,是出生之后,长大成人才有的,是只有人才具有的,是各种神中最具有灵性的,所以通常称为“灵魂”。因为只有人才具有灵魂,所以人为万物之灵。

4 如何养神

认识神的目的在于养神,而我们所说的养神,本质上是指养护生命之“本神”。道家认为,域中有四大,即人、地、天、道分别对应识神(识别之神)、阴神(体质之神,类似魄)、常神(意识思维,类似魂)、元神

(本神)。而所谓的修道,修的不是识神,也不是阴神,也不是常神,修道修的只是元神。修识神是外道,修阴神是魔道,修常神是下道,修元神才是正道,才是真正的修道。因此,养神的真正目的是滤去多余的精神,找到元神,使其保持恬静舒畅的状态。

中医养生对于“神”的保养也非常重视。《素问·宝命全形论篇》载:“一曰治神,二曰知养身,三曰知毒药为真。”将养身的重要性列在治病之前,而治神又列在养身之前。所谓“治神”,即养神、调神。神在人体居于首要地位,是人体生命存在标志,是主宰生命运动的中心要素。《养生类纂》^[8]引《云笈七签》曰:“夫人只知养形,不知养神;不知爱神,只知爱身。不知形者载身之车也,神去则人死,车败则马奔”,认为养神是养生之“至理”也。

需要明确的是,养神的落脚点,不是在补充神,而是让神的功能顺畅的发挥。按照“神气不灭”的观点,我们不可让神变得更多,而是让神免于过多的羁绊,让神的功能正常发挥。任何神的功能受到阻碍的状态,诸如循环阻碍、中毒、外伤、精元大伤的消耗性病证等,都会导致生命处于压抑的状态,也就是疾病。一旦神的功能不能正常发挥,神就会离去,而出现器官的功能衰竭、衰老,甚则死亡,从这个意义上看,养神即是治病。

4.1 四季养神法 中医学认为,养神的最佳方法,应当顺时调养,静心清养。顺时,即顺应四时变化。具体是:春三月应“以使志生”,即要保持情志充满生机;夏三月应“使志无怒”,“若所爱在外”,即保持情志顺畅充沛;秋三月应“使志安宁”,“无外其志”,即保持情志安逸宁静;冬三月应“使志若伏若匿”,即保持情志内守而安静。而静心,则是少思而寡欲,使内心保持平静^[10]。《医钞类编》载:“养心则神凝,神凝则气聚,气聚则神全。”

4.2 静修养神法 “修道者,常伏其气于脐下,守其神于身内,神气相合,而生玄胎,玄胎既结,乃自生身,既为内丹不死之道。”其中“伏脐下”的气,是体内的元气,又称“内药”,同时,采自然之外气,即太虚中的元气(或曰神)为“外药”,两者相合,以太虚点化内药,阴阳相交,如此,阴阳交者,神气交合之灵光。此种养神法,从神气的活动特性出发,常接收外气,点化体内精气神,而达到体内神气常益常新的充沛状态。

4.3 愉悦养神法 愉悦是一种满足与快乐的心理感受,“美”与“善”常常是这种感受的原因。什么是

“美”与“善”?人类对“美”与“善”的认定,源自于内心的接纳、和顺,与人的现时精神向往同向,为人们带来美与善的心理感受。年轻时,人的本神的方向是生长,所以,任何促生促长的能量,都可以形成美与善的感受。年老之季,本神的能量方向转为“老”与“已”,任何给予与静寂的能量,都能形成美与善的感受。从自然界中汲取任何可以产生美或善的感受的方法,给予人类以强大的精神力量,是养神的重要方法。总体说来,大自然的精神具有极为强大的主宰性,当其与人类的心性完全相通时,也是人类精神的向往之处。

5 结 语

认识神的本质,是一个浩大的工程。数千年来,多少大师毕终生以穷考,仍不知所以。对如此一个见首不见尾,甚至是首尾俱不可见的一个神奇存在,要想有一个清晰的认识,需要的是无上智慧。

参考文献

- [1] 道德经[M].黄朴民,译注.长沙:岳麓书社,2011:28.
- [2] 郭蔼春.黄帝内经素问校注语释[M].天津:天津科学技术出版社,1999:39,81.
- [3] 周易[M].秦颖秦,校注.长沙:湖南出版社,1993:298.
- [4] HAMEROFF S, PENROSE R. Orchestrated reduction of quantum coherence in brain microtubules: a model for consciousness[J].Journal of Consciousness Studies,1996(3): 36-53.
- [5] HAMEROFF S, PENROSE R. Conscious events as orchestrated pace-time selections [J].NeuroQuantology,2003 (1):10-35.
- [6] 徐复观.中国人性论史[M].上海:华东师范大学出版社,2005.
- [7] 郭士全.中医的神的概念[EB/OL].(2008-06-22)[2019-02-16].<http://doctorjia.blog.sohu.com/90821486.html>.
- [8] 周守忠.养生类纂[M].北京:中华书局,2013.

(收稿日期:2019-02-16 编辑:罗英姣)

(上接第7页)(5):e0124844.

- [13] 常丽萍,魏聪,贾振华.复方中药防治慢性心力衰竭的发展浅析[J].中国老年学杂志,2016,36(16):4102-4105.
- [14] 巫菲,李彤,张磊,等.慢性心力衰竭大鼠肝脏组织的代谢轮廓[J].中国比较医学杂志,2016,26(10):19-24.
- [15] CHENG M L, WANG C H, SHIAO M S, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with heart failure:diagnostic and prognostic value of metabolomics [J].J Am Coll Cardiol,2015,65(15):1509-1520.
- [16] 张静,刘龙,颜新,等.中医证本质研究与代谢组学技术:现状与思考[J].中西医结合学报,2012,10(10):1069-1076.
- [17] 邓鹏,胡丹,刘中勇,等.慢性心力衰竭的中医药治疗研究进展[J].江西中医药大学学报,2017,29(1):121-124.
- [18] 李琪琳,张安晶,吴华芹,等.基于¹H-NMR技术研究心气虚证心力衰竭模型大鼠尿液代谢组学变化[J].北京中医药,2013,32(12):939-943.
- [19] 钟森杰,李欣春,胡志希,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.
- [20] 张妮,贾连群,杨关林,等.基于“中医方证代谢组学”探讨中医防治心血管病研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(2):114-117.
- [21] 王娟,赵慧辉,陈建新,等.慢性心力衰竭血瘀证患者血浆代谢物研究[J].北京中医药大学学报,2016,39(2):101-105.
- [22] 王鹏军.缺血性心力衰竭气虚血瘀证和阳虚水停证生物学基础及代谢组学研究[D].北京:中国中医科学院,2013.

- [23] 王娟.慢性心力衰竭中医证候生物学诊断模式及代谢组学研究[D].北京:北京中医药大学,2012.
- [24] 郑海生,蒋健.基于代谢组学慢性心力衰竭肾阳虚证代谢模式的研究[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(5):645-647,695.
- [25] 梁国荣,曾瑞峰,温丹婷,等.心衰心阳虚证血浆氨基酸(缬、苯丙、异亮、亮氨酸)代谢指纹图谱研究[J].中华中医药杂志,2013,28(12):3735-3738.
- [26] WANG J, GUO S, FAO K, et al. Plasma metabolomics combined with personalized diagnosis guided by Chinese medicine reveals subtypes of chronic heart failure [J]. Journal of Traditional Chinese Medical Sciences,2015,2 (2):80-90.
- [27] 陶秀梅.“肾阳虚”模型及证候的代谢组学研究[D].上海:上海交通大学,2009.
- [28] 张爱华,王喜军.中医药的代谢组学研究[J].世界科学技术(中医药现代化),2013,15(4):643-647.
- [29] 王昕泰,杜丽娜,汪受传.基于代谢组学的小儿腺病毒肺炎痰热闭肺证生物标记物研究思路[J].世界科学技术(中医药现代化),2015,17(10):2177-2180.
- [30] 白晗,任献青.基于代谢组学的中医证型物质基础研究进展[J].中国医药科学,2016,6(21):52-55.
- [31] 张艳,鞠建庆,徐浩.基于代谢组学的冠心病中医证候研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(18):2635-2638.

(收稿日期:2018-11-25 编辑:刘国华)

引用:李灿辉,巩昌镇.精准针灸钩玄提要:巩昌镇与李灿辉对话录(二)[J].中医导报,2019,25(16):15-19,35.

精准针灸钩玄提要 ——巩昌镇与李灿辉对话录(二)

李灿辉¹, 巩昌镇^{2,3}

(1.加拿大汉博理工学院中医系,加拿大 多伦多 M9W 5R1;

2.美国中医学院,美国 明尼苏达州 55113;

3.全美中医药学会,美国 明尼苏达州 55113)

[摘要] 记录李灿辉在美国中医学院博士班授课期间与巩昌镇就精准针灸进行的系列对话。该部分回答了精准针灸与传统针灸的关系,精准针灸对外周性疼痛、脏腑疾病的病理机制认识及精准诊断和治疗技术。李灿辉认为精准针灸是从传统针灸继承、提炼、开发而来,广泛用于各种肢体疼痛和脏腑疾病的现代针灸。精准针灸在临床上将疾病按不同病理机制分成皮神经卡压综合征、运动性损伤、脊柱相关性疼痛等;在诊断上以触诊为主,加上软组织张力仪和红外热像仪等辅助,达到定位、定性、定量、定时、定势;在治疗上,采用多种源于传统九针的现代改良针具,以及减张术、减压术、松解术、刺激术、触及术、分离术、剥离术、矫形术等基于现代生物力学原理和《黄帝内经》五体刺法的规范化精准技术;在每个治疗点的操作要求把握结构-功能-病理之间的关系,达到各个层次上的精准。

[关键词] 精准针灸;皮神经卡压;脊柱;九针;对话

[中图分类号] R245 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)15-0015-05

巩昌镇:人类历史上经常出现这样一种现象:当一种理论或技术的应用获得成功时,人们并没有就此满足,而是提出更高的期望。如果说现代针灸是对经典针灸的发展,那么最重要的发展在哪里呢?只是用现代科学语言解说经典针灸吗?我认为今天的针灸也是落入这样一种境地,面临发展瓶颈的挑战。精准针灸是对这一挑战的一种应对吧?

李灿辉:谢谢巩校长,我和您同样在北美生活了30年,亲身经历针灸由鲜有人知到现在人所皆知的过程,也都曾经在向西方社会介绍什么是针灸,以及宣传针灸的科普知识方面不遗余力。时过境迁,针灸大环境已经发生了很大变化。特别是近年来美国面临阿片类药物过度使用的“阿片危机”,针灸被期待有望成为能替代吗啡类止痛药的高效非药物疗法,物理治疗师、整脊师、按摩师等其他医疗专业纷纷抢夺做针灸的权利。针灸专业所面临的是一个更高的期望值和更严峻的行业之间竞争。新形势下,除了法律层面的抗争捍卫,针灸专业自身临床疗效提高的需求尤为迫切。因此,我们的关注焦点和临床研究的命题也都会有相应调整,除了回答“针灸是否有效”,

还更需探讨“怎样做的更好”,在传统基础上通过现代科学研究使针灸的疗效进一步提高。

诚然,针灸的现代研究已经给针灸临床技术带来长足的进步,其中,针刺麻醉无疑是最典型的范例。20世纪50—60年代的针麻研究被誉为中国医学史上最具有原创性的一个医学研究领域,也被世界卫生组织认可为中国原创性医学科学研究重大成果。引用黄龙祥教授的评价:“针麻的研究是迄今历时最长、参加人数最多、覆盖面最广、样本数最大、检验最严格的针灸现代研究,几乎所有的针灸现代研究都能从其中找到进一步研究的起点和台阶,随着时间的推移和学术的进步,人们将会不断从中获得新的发现和新的启迪。”^[1]北美的针灸热也正是因受针刺麻醉影响而兴起。之后几十年来海外科学界对针灸探索沿着神经科学为主线展开,为针灸的临床现象提供了大量的微观依据,用现代科学语言来注释解说经典针灸,促进针灸被西方社会所接受。在临床应用方面,近年在海外流行的现代针灸新疗法,如反映点针灸、舒适化针灸、经络逆向疗法、筋膜激痛点疗法等均以疗效见长,令人耳目一新。

当一根银针的作用被发挥到极致时,它的局限性也就凸显出来。针灸所用的针具过于单一便是局限针灸疗效发展的一个瓶颈。传统针灸的九针在《黄帝内经》有详细记载,是古代针灸常用的9种针具。九针制式各有不同,刺激模式不同,各有所长,各有所用。而现在针灸只局限在其中的毫针,显然会使针灸疗效受到很大限制。子曰:“工欲善其事,必先利其器。”20多年来,在经典九针原型的基础上发展起来的中医微创技术异军突起,以生物力学思路为主线的新思路和多种不同制型针具的临床技术开发,从临床思维和针具改良等方面带来突破性的启示。我们这里所介绍的“精准针灸”就是在安全、无痛的前提下,整合传统九针和各种改良针具以及相关精准化应用技术,为在海外打拼的中医针灸师带来一把利器以应对新形势的挑战。

巩昌镇:精准针灸很容易让人联想到奥巴马时期提出的精准医学,精准医学热过一阵。精准针灸会如同精准医学一样遇到类似的命运吗?当然一个体系的提出主要是看它的内容的生命力。精准针灸赋予针灸新的内容了吗?同时,我注意到针灸界的很多争论,但是大部分是在“经典派”与“现代派”之间。现实世界里,大部分人又落入了“中庸派”。我发现两者越是旗帜鲜明,针灸的发展越是阔步向前。经典针灸和现代针灸有调和的余地 and 必要吗?

李灿辉:推动针灸的精准化是盲目跟风吗?当然不是!子曰:“致广大而尽精微,极高明而道中庸。”中医特色既要致广大,又要致精微,针灸更是如此。但是,针灸与现代科学的关系是一个经久不衰的话题。有学者还以宏观或者微观来作为分水岭,人为地将针灸的“广大”和“精微”截然分开了,认为传统针灸是以中医的阴阳五行、脏腑经络等宏观理论为指导,通过刺激相关穴位来调节阴阳平衡达到治疗疾病的目的。而现代针灸是以微观的解剖等学科为基础,通过在人体内相应部位进行疏通、松解人体的粘连、瘢痕、激痛点等病理组织,帮助人体调动修复能力,从而实现治疗疾病的目的。在雨后春笋般的中医针灸微信群,一旦出现学术争鸣,人们就自动站队,分成以《黄帝内经》为据的“经典派”和以现代科学为据的“现代派”,形成中医学术研讨独有的一道风景线。

显然,对中医经典的不同理解是形成针灸界各家门派的一个重要原因。例如,经常争论的一个问题是:古代针灸是否只讲宏观调气,而不讲微观解剖结构?我在美国中医学院博士班引用了庄子的《庖丁解

牛》做比喻。庖丁解牛的过程呈现出令人叹为观止的境界,而庖丁所言:“始臣之解牛,所见无非全牛,三年后,未尝见全牛也”,更有意思。如果说经典派偏重于“道”,现代派偏重于“术”的话,庖丁所言3年后未尝见全牛,所见乃牛之细微结构也!形象地描写了道与术辨证关系,没有精巧的术,道便会流于空谈。《灵枢·经水》载:“若夫八尺之士,皮肉在此,外可度量切循而得之,其死可解剖而视之。其脏之坚脆,腑之大小,谷之多少,脉之长短,血之清浊,气之多少……皆有大数。”指出了脏腑及其它组织和器官均是通过解剖观察而来的实体。余者如《灵枢·肠胃》《灵枢·经筋》《灵枢·骨度》《灵枢·脉度》对人体骨骼、脏腑、脉络,器官或组织的长度、重量、体积等作了描述,可见古代针灸是很讲究解剖结构的。传统九针的选择和用法更是依照疾病部位的病理性结构特点而定的,这是精准针灸以皮、肉、筋、骨、脉等实体结构作为治疗靶点的学术渊源。由此可见,精准针灸把治疗部位落实在五体,从结构与结构的关系着手治疗,这一点与经典一脉相承,传承了传统针灸的精髓。以有形治无形,以五体治内脏,在疼痛治疗中紧扣“不通则痛”的病机,应用各种改良针具的规范化精准技术,以疏通的理念化解疼痛病灶,使治疗重复性不断提升,干预降低,效果更趋理想,对针灸医学的发展是有长远意义的。

巩昌镇:从周围神经卡压综合征分离出皮神经卡压综合征这个新病种,对两者分别进行更加有针对性的针灸治疗,这符合精准医学将疾病细分,“分而治之,各个击破”的理念。那么,临床上怎么分辨这两类不同的神经卡压?

李灿辉:皮神经卡压综合征是董福慧教授从周围神经卡压综合征分离命名出来的。从范围来说,周围神经卡压综合征包括皮神经卡压综合征;从症状来说,周围神经卡压综合征常伴有皮神经卡压综合征的症状。但是,皮神经卡压综合征分出来之后,由于病理机制的差异,临床表现的差异就凸显出来了。正如《黄帝内经》所云:“谨守病机,各司其属。”皮神经卡压综合征受累的只有局部感觉神经(皮神经为单纯感觉神经),周围神经卡压综合征涉及混合神经,即感觉神经与运动神经,决定了两者之间在疼痛部位、疼痛时间和疼痛性质的明显差异。皮神经卡压综合征疼痛的好发部位多见于颈、肩、腰、背、臀或四肢关节的骨突部位的皮神经出口处。这些部位长时间承受较高的应力,容易产生局部软组织高张力状

态。发生疼痛时间多见于休息时,即所谓的慢性静息痛。在疼痛的性质方面,周围神经卡压由于涉及运动神经,常见放射性疼痛,并会伴有活动受限和特殊体征,而皮神经卡压则局限在某一皮神经所支配的区域发生局部的放散性疼痛,很少呈现特殊体征。

从生物力学角度,皮神经卡压和周围神经卡压的形成都与应力集中有关。所谓应力集中,是指当一个力作用于一个物体时,力使物体产生变形,但物体内部的材料也有抵抗变形的能力,这种物体内部材料抵抗变形的内力在力学上称为应力。它的大小与外力相等而方向相反。人体各种组织器官在承受外力时同样也产生应力,根据应力的方向可归纳为压应力、拉应力和剪应力。当某个方向的应力远远大于其它方向时,称为应力集中。应力集中在工程方面可以引起材料或结构的破坏,在人体则由于应力适应性而引起一系列复杂的生理和病理反应。如骨骼为了在主应力方向承担更大的载荷,便在骨的质量和结构两个方面得到加强,结果便形成了我们常说的骨质增生、骨刺形成。在软组织方面,应力的集中或超限的载荷使筋膜和肌肉产生代偿性增生肥大。筋膜肥厚、肌肉肥大改变不仅使组织结构和功能发生改变,而且依照其发生的部位,成为皮神经卡压和周围神经卡压的潜在因素或直接因素。

另一个重要的生物力学因素是筋膜间室内高压,是造成皮神经卡压的重要原因。即各种因素引起的筋膜间室内压力增高,如炎性渗出、肌肉痉挛或筋膜挛缩,这种压力在引起肌肉发生缺血性挛缩之前就对各种神经末梢产生了病理性刺激,筋膜表面张力的增高和筋膜间室内压的增高均可对分布于其表面或穿过其间的皮神经产生牵拉或压迫。我在教学中通过这样一种比喻来理解筋膜间室内高压造成的皮神经卡压,致密的深筋膜表面形成了一个封闭的系统,好像充满了水或空气的气球,各种感觉神经纤维的末梢分布在这个气球的表面,当气球内的气体或液体增多,压力加大时,气球的体积增大,表面张力也随之增大,分布在其表面的神经纤维末梢也被动受拉,产生了各种疼痛及感觉异常。

由于肌肉增生肥大、筋膜肥厚、筋膜间室内高压等病理状态及其表现出来的局部肿块、包块、结节、条索等可以直接通过徒手触诊来感知和分辨,结合临床表现特点,加上软组织张力测定仪^[2]和红外线热像仪等辅助,临床上也就可以通过触诊对皮神经卡压和周围神经卡压进行精确的诊断和鉴别诊断

了。规范化的触诊应包括对病变进行定位、定性、定量、定时、定势等方面的分析判断。从这个角度讲,精准针灸中的触诊,能在不借助现代仪器的情况下准确鉴别适应症,在临床上有很大实用价值。

巩昌镇:关于背部沿脊柱分布的穴位:督脉、华佗夹脊穴、膀胱经。奚氏经典针灸强调督脉平衡阴阳、华佗夹脊穴减轻疼痛、膀胱经调理脏腑功能。经典和现代针灸分别是怎么认识脊柱的?三线穴位(督脉、华佗夹脊、膀胱经)各自不同功能主治是否与泛穴论相矛盾呢?精准针灸在脊柱又是如何应用的呢?

李灿辉:传统经典针灸很重视脊柱,现代医学对脊柱的研究更为深入,呈现出跨专业、跨学科、跨领域的趋势。2006年,董福慧教授团队以“温通足太阳膀胱经治疗脊柱相关疾病随机对照临床研究”为题对1500例脊柱相关疾病进行了前瞻性多中心随机对照临床试验,发表相关学术论文10篇,并出版了《临床脊柱相关疾病》专著。这项研究说明脊柱与脏腑在病理上存在着有机的联系。在发生病变时,脊柱的功能失常,可以通过神经体液因素反应于脏腑、肢体;而肢体、脏腑的病变也可通过脊柱而表现出来,为精准针灸通过脊柱治疗脏腑疾病奠定了基础。

实际上,《黄帝内经》对脊柱、脊椎、脊髓形态已有认识,书中“经脉”这个名词论述的内容与现代脊神经及走行于脊柱旁的交感神经极其相似。《灵枢·经脉》载:“经脉为始,营其所行,知其度量,内次五脏,外别六腑。”还论述督脉穴位及足太阳膀胱经在脊柱旁的穴位主病,为督脉所发的疾病。同时,还指出督脉与脑、头面、五官、咽喉、胸、肺、心、肝、脾、肾、胃肠及生殖器官的联系,这些部位病变都与督脉、脊椎有关。如《素问·刺热篇》论述热病:“三椎下间主胸中热,四椎下间主膈中热,五椎下间主肝热,六椎下间主脾热,七椎下间主肾热。”《灵枢·杂病》载:“厥,挟脊而痛至顶,头沉沉然,目眊眊然,腰脊强,取足太阳膈中血络”,明确指出内脏的病变与脊柱督脉及督脉旁之穴位的关系。

现代医学的研究是从脊神经及交感神经与内脏器官的关系来认识脊源性疾病的。督脉的循行类似脊髓与脊神经的走向,足太阳经行走于脊柱1.5寸旁线,类似交感神经在脊柱旁的位置,其3寸的旁线,几乎与脊神经后支的皮神经通路相一致。中医经典针灸在背部的选穴原则与现代医学的脊髓节段调控原理也相一致。可见,中医学有关督脉、足太阳膀胱经在背部的穴位与相关脏腑器官病变的关系的论

述,与现代脊源性疾病相对照,即可发现其研究目标是一致的。

可以合理地推论,背部三线穴位(督脉、华佗夹脊、膀胱经)应该是特异性的,与泛穴的广谱作用不同。但是,脊柱本身是一个整体,构成脊柱的各个组成部分之间和脊柱与内脏功能之间在结构上是联系的、在功能上是协调的、在病理上是相互影响的。脊柱及其所联系的各个组织器官之间,都有各自不同的功能,而这些不同的功能,又都是整体活动的一个组成部分。因此这些穴位的特异性又不是绝对的,相互之间难以简单地以脊髓节段原理来截然分开,精准针灸在提高特异性方面有广阔的前景。

如果说,精准针灸在外周性疼痛治疗方面以皮神经卡压作为契机,那么,在对内脏病的治疗便是以脊柱作为突破口。董福慧教授团队通过大样本临床研究,从呼吸系统、心血管系统、消化系统、生殖泌尿系统等众多内科病中分离出“脊柱相关疾病”这个类别,在脊髓节段支配原理基础上,从生物力学角度研究脊柱力学不平衡而致肌张力失衡,或应力集中,导致组织增生,压迫刺激周围的血管神经,引起身体其他系统的相应症状,通过减压、减张、松解、分离、刺激等方法,对发生病变的相关脏腑进行更加有特异性的治疗。我在课堂上举例的一个病案,患者长达50年原因不明心悸,心脏没有器质性病变,最后作为忧郁症来做针灸治疗。经过体查发现脊柱第5胸椎和心俞穴之间有肿块。用减压术消肿后,心悸症状也随之消失了。类似从脊柱入手治疗的病案还有哮喘、糖尿病、胃脘痛等。

巩昌镇:继针灸镇痛作用研究兴起之后,抗炎机制也已成为科学家关注的一个重要方面。这一方面又有更多新的进展吗?精准针灸在临床上怎么应用?

李灿辉:针灸抗炎作用研究的确是个热点。在博士班课程中,刚好有一位同学患桡骨茎突狭窄性腱鞘炎。桡骨茎突狭窄性腱鞘炎是由于长期劳损导致桡骨茎突部的无菌性炎症。她的炎症表现比较明显,桡骨茎突处疼痛及压痛,有可触及增厚的鞘管,拇指屈曲和腕关节尺偏时疼痛加重。考虑到桡骨茎突狭窄性腱鞘炎在急性炎症状态下对针刺会很敏感,我示范了一种特殊的针法,用铍针针尖抵着压痛局部的皮肤,针尖保持一定的压力却不刺进皮肤,这个方法称为“皮肤表面触及法”,是精准针灸在遇到急性炎症,局部不能针刺时常用的方法。那么,针不刺进皮肤怎么能取效呢?

我们知道,针刺的信号是通过感觉神经传到中枢产生治疗效应的。很多研究表明外周刺激感觉神经能通过下丘脑-垂体-肾上腺轴而引起内源性糖皮质激素的释放。最近发表在《自然·医学》杂志上的一项研究显示,用电针疗法刺激坐骨神经可以控制住全身的炎症,并明显降低多种细菌感染腹膜炎小鼠的生存率,其机制是通过诱导芳香族左旋氨基酸脱羧酶的迷走神经激活,继而作用于下丘脑-垂体-肾上腺轴来控制系统性炎症^[3]。朱兵教授《系统针灸学》对针灸的抗炎机制有比较详尽的介绍^[4]。

通常,局部皮肤在针尖抵压片刻即开始呈现红晕,显示发生局部反应。这种局部反应与肥大细胞释放前列腺素、组织胺、五羟色胺、缓激肽等炎性介质有关,加上该部位皮下脂肪层很薄,针尖压力的机械性刺激可以直接影响到皮下感觉神经(皮神经),因此,尽管针尖只压在皮肤表面,并没有刺进皮肤,也应当能够通过刺激感觉神经而取得镇痛、抗炎的效果,详细的作用机制还有待进一步研究。

精准针灸的触及法是一项干预极低而有效的特色技术。实际上,对感觉神经的刺激可以在皮肤表面,也可以在筋膜表面实施。目前观察到的临床现象提示,筋膜表面触及相对而言更加直接刺激皮神经,作用比较精确;而皮肤表面刺激则完全无创,作用相对广泛些。

巩昌镇:风池穴是一个讨论最为广泛,各种针法使用最为多样的穴位之一,精准针灸详细解释了这个穴位的局部解剖结构和主治功能的关系。这些解释究竟在哪些方面拓展了风池穴在经典针灸学中的应用?

李灿辉:针灸学教科书对每个穴位的局部解剖都有介绍,但是,却没有把穴位的局部解剖与其功能主治有机地联系起来,造成穴位的局部解剖知识与临床应用的脱节。以风池为例,它处在枕后腱弓位置,是治疗头痛最常用的穴位。教科书上列出风池有关的肌肉有胸锁乳突肌、斜方肌、头夹肌和枕后三角肌群等,神经有枕大神经、枕小神经、耳大神经等,还有枕后三角肌群下方的动脉。精准针灸强调穴位的精细结构与功能之间的关系,使治疗更加精细、准确。当我们用风池治疗头痛时,先要分辨头痛的成因和病理机制,是肌肉紧张、皮神经卡压,还是血管神经性头痛。如果是皮神经卡压,则进一步分辨是枕大神经、枕小神经还是耳大神经的问题。然后在风池区域选择不同的进针点、不同的方向角度和不同的深

度进行针刺治疗。例如,风池的内侧上缘靠近枕大神经,主治巅顶头痛;外侧上缘靠近枕小神经,主治偏头痛;下缘为耳大神经,主治头痛伴眩晕耳鸣。辨明结构与功能的关系,使我们在应用风池时更加有效地把握适应症,不同针刺方法更有的放矢,重复性和特异性也就更高。

在更深入的技术层面上,风池穴可以应用减张术、减压术、松解术、刺激术、触及术和颅骶椎手法等不同技术,在皮、肉、筋、骨、脉(五体)不同层次上实施治疗。我们从生物力学角度可以将各种各样的治疗技术的作用原理归纳成改变软组织应力状态和改变系统边界条件两个方面。改变应力状态的常见例子如推拿手法治疗、能量照射、皮外触及术等,而针刺不仅可以改变应力状态,而且改变边界条件。不同的针具由于针尖形状不同,改变边界的模式和效率便有差异。例如,同样是0.35 mm的铍针和毫针将比,由于铍针带刃,在筋膜上切一小缝,减低张力和压力的效率就比用毫针点刺要高的多,不用留针,不用做手法,刺穿筋膜即可出针。铍针与毫针这两种刺激模式在改变边界条件方面的另一重要区别是出针后开口保持时间。动物实验表明显微结构变化的不同动态,毫针出针后开口随即闭合,而铍针开口可以保持48~72 h,因此,在减张、减压的作用更充分的同时,作用维持也更久。

巩昌镇:您在讲课中多次讲到臀上皮神经卡压的问题。我们再聚焦到臀上皮神经的3支。第1支(腰1后外侧支)是臀上皮神经在髂嵴上方穿腰背筋膜后层至皮下;第2支(腰2后外侧支)是臀上皮神经在髂嵴处穿过附着于其上的腱纤维束后至皮下;第3支(腰3后外侧支)是臀上皮神经在髂嵴腱纤维束深面经过,然后在臀筋膜深面走行一段距离再浅出至皮下。臀上皮神经在越过髂嵴进入臀部时被腰背筋膜在髂嵴上缘附着处形成的扁圆形骨纤维性管固定,神经从此隧道穿出。这种骨纤维性隧道虽然具有保护神经免遭压迫的作用,但是炎症发生时,由于空间局限,卡压很可能就在此处发生。我们看其他不同理论的解释,穴位敏化理论认为疼痛是末梢神经的敏化,反映点理论强调通过反射弧在中枢神经的反应,激痛点理论专注在肌肉内部组织病理形态的改变,精准针灸则关注臀上皮神经穿过和行走于筋膜上发生的卡压。这个小例子也说明,仅仅一个小局部的不同侧面就会出现不同的针灸理论,各有各的道理,是这样吗?

李灿辉:这是很有意思的问题。正好在被成为“海德公园”的纽约中医论坛微信群有一段有趣的对话,不妨转贴过来作为例子。

“梁兆晖:昨天一个颈肩痛病人发现激痛点,果然一针下去就有改变。”

李灿辉:@梁兆晖,能否解释一下,怎么知道那是激痛点?一针下去又怎么知道扎中了激痛点?

梁兆晖:因为做某个动作发现背部一个特别的痛点,针下去20 mm后隐约有跳动感,做完手法后做激惹动作明显没那么痛了,而且痛点不在原来位置。

冷三华:@梁兆晖,这种效果,实在是大多数病人治疗后应该达到的效果。以痛为俞。痛,是疼痛阈值下降的表现之一,即C神经、A-delta神经敏化的表现。

刘斌:梁兆晖,应力状态改变了。在肢体部,能够明确按压到的痛点,或者可由特殊动作和姿势诱发的固定痛点的疼痛,多是由于局部的应力状态异常(高压/高张)引起的。

李灿辉:一个简单的临床现象,却出现多种理论:激痛点、穴位敏化、应力集中。真理是否只有一个呢?其实,不同理论可以相互补充,冷三华博士所讲的是关于疼痛信号传导的过程,刘斌博士讲的是软组织损伤形成的过程。两者合二为一也许才是一个更完整的故事。”

诚然,不同理论对同一个临床现象的解释都有一定的合理性,而判断一个理论有效性的最可靠的途径则是临床研究数据的验证。董福慧教授团队不久前发表的一项临床研究“铍针治疗皮神经卡压性腰臀部疼痛的对照研究”,选取皮神经卡压性腰臀部疼痛患者278例,经过触诊将患者按皮神经卡压发生部位细分成臀上、臀中、臀下等13个部位进行个体化、精准化治疗。治疗组采用专门针对皮神经卡压的针刺方法,即针刺仅仅穿透筋膜层而不进肌肉,达到降低造成皮神经卡压的筋膜张力和筋膜间室压力的目的。这样的研究设计,使病理机制和治疗作用之间形成很紧密的逻辑对应关系,而且在整个治疗过程中针尖不进入肌肉层,从而排除因刺激肌肉产生的其他因素。研究结果显示作用快速、保持时间长的效果,也就有力地证明了皮神经卡压理论的正确性。

《素问·刺齐论篇》对针刺的层次有详细记载:“刺皮者无伤肉……所谓刺皮无伤肉者,病在皮中,针入皮中,无伤肉也。”对于皮神经卡压综合征,精准针灸的减张术和减压术作用在筋膜而不(下转第35页)

教育

引用:任真,叶思思,肖祖林,张维晴,彭立生.国医大师成才规律及对中医传承的启示[J].中医药导报,2019,25(16):20-23.

国医大师成才规律及对中医传承的启示

任真¹,叶思思¹,肖祖林¹,张维晴¹,彭立生²

(1.广州中医药大学第四临床医学院,广东 深圳 518033;

2.深圳市中医院,广东 深圳 518033)

[摘要] 通过对90位国医大师初习中医的年龄、文化背景、传承中医模式、临床态度以及创新思想的探究与分析,总结出中医学子当利用传统文化疏通中医学习之路,牢记临床实践是成就大医的关键,明确承古创新是发扬中医的长远之策;政府和中医高校当发挥引导作用,探索顺应时代潮流的中医人才培养模式,为现代中医传承提供了有益的启示。

[关键词] 国医大师;中医传承;成才规律

[中图分类号] R2-4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0020-04

Research on the Rules of Success about National Chinese Medicine Masters and Enlightenment to the Inheritance of Traditional Chinese Medicine

REN Zhen¹, YE Si-si¹, XIAO Zu-lin¹, ZHANG Wei-qing¹, PENG Li-sheng²

(1.The Forth Clinical Department of Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China; 2.Shenzhen Hospital of Chinese Medicine, Shenzhen Guangdong 518033, China)

[Abstract] Through exploring and analyzing of the age of learning Chinese medicine, cultural background, mode of inheriting traditional Chinese medicine, clinical attitude and innovative thoughts of 90 national Chinese medicine masters, the author concludes that students of traditional Chinese medicine should make use of traditional culture to promote the learning of traditional Chinese medicine, and keep in mind that clinical practice is the key to make great achievements in medicine, clear that innovation on the basis of inheritance is the long-term strategy of promoting Chinese medicine. In addition, the government and universities of traditional Chinese medicine should play a guiding role on exploring the training mode of traditional Chinese medicine talents conforming to the trend of the times.

[Keywords] National Chinese Medicine Master; inheritance of traditional Chinese medicine; the rules of success

在中华民族几千年的发展过程中,中医药的防病治病作用毋庸置疑。国医大师是将古老而又博大精深的中国传统医药学的理论与临床实践相结合,解决临床疑难问题的典范。他们的大医精诚之路不仅仅有时代的烙印和个人不同寻常的经历与特色,而且也蕴含了丰富的中医学术理论和临床实践长盛不衰、代代相传的普遍规律^[1]。国医大师的评选不仅是对90位中医药专家临床与学术水平的肯定,更在于这一事情本身和国医大师群体在整个中医药界的

示范作用。近年来,由于各种原因,我国中医药人才青黄不接,出现传承危机。因此,仔细研究国医大师们的成才之路,对于培养出医德高尚、医术精湛、适应时代需求的优秀中医人才具有重要的指导意义。通过收集、整理、统计有关国医大师个人经历和成长过程的书籍及文献,分析90位国医大师成才的普遍规律,为培养现代优秀中医人才提供借鉴。

1 国医大师成才规律分析

1.1 国医大师初习中医的年龄分析 心理学家将个体心理发展分为8个阶段,即乳儿期0~1岁、婴儿期

通讯作者:彭立生, E-mail: szpengls@163.com

1~3岁、幼儿期(儿童早期)3~6岁、童年期(儿童后期)6~11岁、少年期11~14岁、青年期14~25岁,成年期25~65岁,老年期65岁以后^[2]。据此,对90位国医大师初习中医的年龄进行了统计分析。通过研究发现,83%的国医大师是在青少年时期开始学习中医的;更有甚者,孙光荣、包金山、占堆、杨春波、强巴赤列、巴黑·玉素甫这6位大师孩提时代就已随祖辈先贤步入医门;仅有9位(10%)是在成年期以后才开始接触传统医学;且3届国医大师初习中医的平均年龄分别为15.5岁、18.3岁和20.1岁,逐渐上涨的年龄趋势可能与20世纪五六十年代掀起的西学中浪潮及后期中医院校的兴起有关,如王烈、张震、阮士怡皆是西医院校毕业后再向祖国医学转型。(见表1、图1)

表1 90位国医大师信息简表

姓名	所属批次	初习年龄(岁)	传承模式	姓名	所属批次	初习年龄(岁)	传承模式
强巴赤列	1	11	家传+师承+院校	石学敏	2	18	院校
方和谦	1	12	家传	王琦	2	18	院校
张琪	1	12	家传+师承+院校	徐经世	2	19	家传+院校
何任	1	12	家传+院校	刘尚义	2	19	院校
周仲瑛	1	12	家传+院校	尚德俊	2	20	院校
李济仁	1	12	师承	李士懋	2	20	院校
张灿理	1	13	家传	禚国维	2	20	院校
裘沛然	1	13	师承+院校	吕景山	2	21	师承+院校
张学文	1	14	家传	晁恩祥	2	21	院校
徐景藩	1	14	家传+师承	刘柏龄	2	23	家传+院校
路志正	1	14	家传+院校	刘敏如	2	23	院校
颜德馨	1	14	家传+院校	郭诚杰	2	25	师承+院校
颜正华	1	14	师承	陈可冀	2	26	师承+院校
贺普仁	1	14	师承	郑新	2	36	院校
苏荣扎布	1	14	师承+院校	阮士怡	2	38	师承+院校
郭子光	1	15	家传+师承	包金山	3	7	家传+院校
王绵之	1	15	家传+院校	杨春波	3	9	家传+院校
任继学	1	15	师承+院校	熊继柏	3	13	师承
李辅仁	1	16	家传+师承+院校	李佃贵	3	14	师承+院校
邓铁涛	1	16	家传+院校	周信有	3	15	师承
程莘农	1	16	师承	尼玛	3	15	师承
唐由之	1	16	师承	刘嘉湘	3	16	院校
李振华	1	17	家传	柴嵩岩	3	17	师承+院校
张镜人	1	18	家传+师承	周岱翰	3	19	家传+院校
班秀文	1	18	师承	许润三	3	19	师承+院校
陆广莘	1	18	师承	张磊	3	19	师承+院校
王玉川	1	18	师承+院校	梅国强	3	19	师承+院校
朱良春	1	18	自学+师承+院校	廖品正	3	20	家传+师承+院校
李玉奇	1	20	家传+师承	伍炳彩	3	20	院校
吴咸中	1	33	师承	朱南孙	3	21	家传+院校
孙光荣	2	5	家传+院校	王世民	3	21	师承+院校
占堆	2	8	家传+院校	薛伯寿	3	21	师承+院校
巴黑·玉素甫	2	11	家传	周学文	3	21	师承+院校

续表1:

姓名	所属批次	初习年龄(岁)	传承模式	姓名	所属批次	初习年龄(岁)	传承模式
段富津	2	12	师承+院校	韦贵康	3	21	院校
刘志明	2	13	家传+师承	吕仁和	3	22	师承+院校
李今庸	2	13	家传+院校	葛琳仪	3	23	院校
刘祖贻	2	13	家传+院校	李业甫	3	25	师承+院校
吉格木德	2	14	家传+院校	沈宝藩	3	25	院校
金世元	2	14	师承+院校	雷忠义	3	27	院校
洪广祥	2	15	家传+院校	王烈	3	28	师承+院校
唐祖宣	2	15	师承	段亚亨	3	28	院校
石仰山	2	17	家传+师承	张震	3	28	院校
干祖望	2	17	师承+院校	邹燕勤	3	29	师承+院校
张大宁	2	17	院校	张志远	3	少时	家传+院校
夏桂成	2	18	师承+院校	卢芳	3	少时	家传+院校

注:以上信息来源于《国医大师传承研究精粹》(王国强主编,中国中医药出版社,2010年第一版)、《第二届国医大师临床经验实录》丛书(中国医药科技出版社)、第三届国医大师列传(中国中医药网<http://www.cntcm.com.cn>)

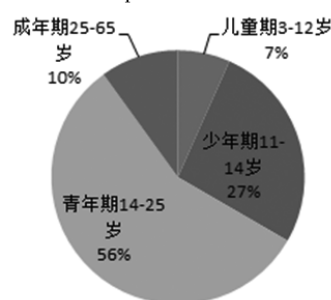


图1 90位国医大师初习中医年龄分析

1.2 国医大师文化背景分析 中医是脱胎于中国传统文化学科,要想深刻理解其内涵,必须有深厚的文化底蕴,所以涉猎经、史、子、集应是中医人的必备功课。3届国医大师皆出生成长于20世纪早期,无论是家境贫困自学成才,还是接受过传统私塾教育或者现代新式教育,他们大多数的学习内容无一例外的都是祖国传统文化,自小耳濡目染,熟读四书五经,不仅造就扎实的文学功底,同时在传统文化的熏陶下所形成的思维方式、道德观念等早已根植于心。如国医大师刘尚义^[3]自幼便涉猎文史经哲,对儒学、易学、书法、国画颇有研究。他常教导弟子“学习中医,功夫在书外,要研习国学,感悟国学”。孙光荣^[4]老先生一生致力于《中藏经》的研究,并成为“中和医派”的创始人,孙老认为“精读经典,要一本垫底而旁通诸家”,要有选择的去挖掘,去研究,重点选择某一个领域研究,找到一本最适合自己的经典医书,在此基础上触类旁通,博览群书,要法于经典,采撷各家,最终总结出自己的学术思想。

1.3 国医大师传承中医的教育模式分析 从古至今,中医药的传承模式多种多样,传统的传承方式包

括家传、师承以及自学成才,现代传承方式以院校教育为主。通过研究,笔者总结出90位国医大师在传承中医药的过程中所接受的教育模式(见图2)。总的来说,67%的国医大师接受过进修班、本科或者更高学历的院校教育,说明中医院校在传统中医药的传承方面有着举足轻重的作用;有家传、师承经历的分别占比39%和52%。广义上来讲,家传也是师承的一种形式,由此可见,口传心授的师承教育是成就名医最普遍、最直接、最有效的方式。但是,由图3可以看出,随着中医院校的壮大,家传及师承的受众在逐渐减少。

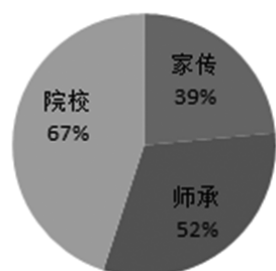


图2 90位国医大师接受的教育模式分析

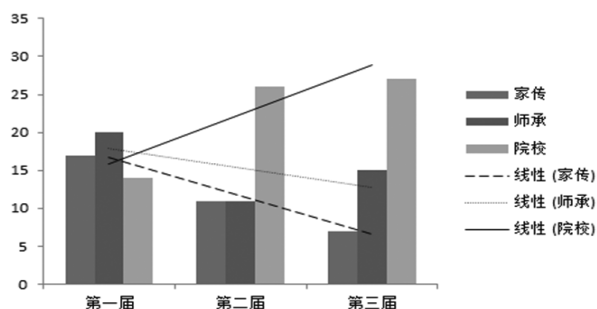


图3 3届国医大师接受的教育模式分析

1.4 国医大师投身临床的态度分析 通过翻阅资料发现,国医大师们在步入医林后,不仅精读医典、研习医案,不少大师身兼数职,或参与教学,或参与科研,但他们仍旧不忘临床,按时出诊。如国医大师李振华^[5]17岁随父从侍诊到试诊、试方再到独立诊病,从医60余年,刻苦钻研,精心临床,行出真知,名扬内外。他主张:医者有3种,一种是理论虽系统,而缺乏临床经验的人,不能称之为大医,只能称其理论上的医生;一种是缺乏理论而仅能用单验方治病的医生,亦不能称之为大医,可谓经验医;第三种是既有坚实的理论基础,又有丰富的临床实践经验的人,可谓大医。

1.5 国医大师的继承与创新思想分析 回顾国医大师的成长历程,可发现他们虽承古但不泥古,浩如烟海的经典信手拈来,但也顺应时代潮流,衷中参西,学贯古今。国医大师唐由之^[6]继承古金针拨障术,创造了白内障针拨术、针拨套出术;继承古方,创制了治疗眼科疑难病的方法,如单纯疱疹病毒性角膜

炎、年龄相关性黄斑变性等。韦贵康^[7]曾言中医是一门有特色的自然医学、动态的发展医学、传统的开放医学,中医一直都在自我完善,吸收着外来的营养从而不断发展。韦氏中医骨伤手法就是以中医理论为基础,同时吸收现代解剖学、生理学、病理学和生物力学的相关知识,注重传统疗法与现代科学相结合。此外,在国医大师成才之路上,大医精诚始终是他们坚守的初衷。大医精诚、仁心仁术在一代代大师身上演绎的淋漓尽致^[8]。

2 国医大师的成才之路对现代中医传承的启示

90位国医大师是乐传岐黄的范本,他们对中医事业的执着激励着一代又一代后学之人。我们须不断探寻和研究他们从医之路上留下的成长规律,为立志传承岐黄薪火的新一代提供了宝贵的经验。

2.1 利用传统文化疏通中医学习之路 中医不仅是一种技术,也是一种文化,根植于中华优秀传统文化,离开了传统文化,中医必然成为无源之水,无本之木。而历代名医可谓“上知天文,下知地理,中晓人事”,所以,博览群书是中医人的必备功课。国医大师何任^[9]认为,中医学是形成于古代传统文化之上的独特医学体系,要想理解它,发展它,就要有传统的思维,就要读好四书五经,掌握文字、音韵、训诂、校勘等知识。国医大师李振华^[10]结合自己的成才之路也曾提出了中医教育的一个观点:“要学习中医,必须做到三通,即:文理通、医理通、哲理通。只有具有较深的文理和哲理,才能深入地理解中医理论,指导实践,成为名医。”可见,中医药文化深植于中华优秀传统文化,中医学子只有具备了一定的文、史、哲功底,才能更全面的精通医理。

2.2 牢记临床实践是成就大医的关键 “熟读王叔和,不如临证多”,这句话不仅是强调临证实践的重要,还在一定程度上揭示了中医成才的规律。中医学是实践医学,晦涩抽象的中医学理论只有在病人身上,在临床实践中才会变得异常灵动与直观。国医大师们一致认为,“早临床、多临床、反复临床”是学习中医的不二法门。国医大师邓铁涛^[11]认为理论上有所收益只是得到一半,更重要的另一半是实践,指导不了实践的理论或是实践证明不了的理论只是“空头理论”而已。中医集经验性与实践性于一身,国医大师们无不是长期坚持在临床。在中医典籍及跟师过程中学习到的经验只有在临床上得到验证,最终形成属于自己的个人经验,才是中医思维完整的承袭。

2.3 明确承古创新是发扬中医的长远之策 中医

学子对古圣先贤、当代名医名师以及自身人3种经验的学习积累,通过持之以恒的文化积累涤清中医学习之路,或可初具坐堂行医的本事,但若更上一层楼,则离不开创新发展的信念和能力。郭诚杰^[12]没有名医世家的背景,起步亦较晚,但他孜孜以求地习读医书,勤于观察和思考,善于发现和总结临床中的问题,取众家所长,中西合璧,大胆创新,以研究针刺治疗乳腺增生病临床疗效及其机理为突破,起到了引领、示范作用,促进了针灸学科现代化发展,开针刺治疗乳腺增生病之先。呼吸病学科领军人物洪广祥^[13]提出的哮喘病“三因学说”等学术新观点大都源于中医经典著作,并撷取自诸家精华,有继承、有发展,更重视创新,最终归纳提炼形成自己的思想体系和临床风格。多年来,为了促进中医学融入已发生巨变的现代社会,中医界一直致力于使中医“现代科技化”,以适应现代国人观念的转变,殊不知珍视中医经典,努力发掘文献,推崇其理论价值,善于去粗取精,从中医原创中汲取灵感是使中医学真正实现创新、转型现代的重要途径。

于中医学子而言,“读经典、跟名师、反复临床”相互之间环环相扣、缺一不可,共同构成了中医传承的完整链条。此外,为了更好的传承国粹,政府及中医高校也起着不可替代的作用。

2.4 中医传承要从“娃娃”抓起 少年儿童是祖国的未来,他们对中医药文化的态度在某种程度上决定了中医药能否长远的传承下去。心理学家发现儿童期(早期3~6岁,后期6~11岁)是创造力、想象力、逻辑思维及记忆认知发展的重要阶段,而青少年时期(11~25岁)则是抽象思维发展、完善的重要阶段^[14]。很多国医大师皆是从少时即开始背诵《药性赋》《汤头歌诀》等经典之作,并持之以恒。2015年,浙江省政府办公厅印发了《关于加快推进中医药健康服务发展的意见》^[14],率先明确教育部门将相关中医药知识纳入中小学地方课程教材,以推广普及中医知识,让青少年从点滴中感受到中医药文化的魅力,达到启蒙作用,在全国范围内起到了极好的示范作用。

2.5 探索顺应时代潮流的中医人才培养模式 家传与师承在中医人才培养方面虽有明显优势,但是随着社会模式的转换、意识形态的改变、科学技术的发展,系统而规范的院校教育已经成为传播传统文化、传授人文知识、宣扬伦理规范的主课堂与生力军^[15]。也正是过于强调共性、重在广与博的高校教育兴起,

使得中医流派特色淡化,师承模式饱受冲击,不少家学濒于失传。因此,如何培养具有中医思维的现代大师、探索新的中医传承模式的问题亟待解决。近年来应运而生的名老中医经验传承工作室及中医传承辅助平台在中医学子由“广博”到“精专”的转化过程中起到了重要作用,不失为凸显中医药特色的有效传承方式。

参考文献

- [1] 曾智,申俊龙.“国医大师”成才之路的普遍规律研究[J].医学与哲学,2013,34(12):81-83.
- [2] 冯忠良.教育心理学[M].2版.北京:人民教育出版社,2010:227.
- [3] 孟航宇,陶庆.妙手仁心——“国医大师”刘尚义的医道人生[J].当代贵州,2014(32):4.
- [4] 徐超伍,何清湖,肖碧跃,等.国医大师孙光荣教授论“新一代中医临床骨干必须做到四精”[J].中医药导报,2017,23(12):13-15.
- [5] 王海军,李郑生,王亮.国医大师李振华成才之路探讨[J].中医学报,2011,6(1):664-667.
- [6] 高健生.勤于读书忠于传承善于创新——有感于国医大师唐由之成才之路[J].中医杂志,2013,54(19):1633-1635.
- [7] 陈小刚,周红海,韦坚,等.韦氏手法的传承发展与特色[J].中医正骨,2018,30(4):51-53.
- [8] 张梦雪.第三届国医大师列传④张志远:志存高远修仁术勤勉笃行励后学[EB/OL].中国中医药网,(2017-11-20)[2018-03-02].http://www.cntcm.com.cn/2017-11/20/content_3708.htm.
- [9] 王圆,陈梓欣.从古今名医的成功之道分析当代中医青年的发展要素[J].光明中医,2013,28(2):416-418.
- [10] 李涛,李勇.国医大师成才经验分析及对卓越中医人才培养的启示[J].中国卫生事业管理,2014,31(10):777-778.
- [11] 丛林,周凤梧,张奇文.名老中医之路[M].济南:山东科学技术出版社,2005:354.
- [12] 陆健.洗净世纪铅华,成就济世名医——国医大师郭诚杰成才之路[J].陕西中医学院学报,2015,38(1):3-5.
- [13] 余建玮,薛汉荣,张元兵,等.国医大师洪广祥教授诊疗肺系疾病学术思想荟萃[J].中华中医药杂志,2015,30(11):3824-3829.
- [14] 徐伟伟.关于《浙江省人民政府办公厅关于加快推进中医药健康服务发展的意见》的政策解读[EB/OL].浙江省人民政府,(2015-10-28)[2018-03-02].<http://www.zj.gov.cn>.
- [15] 张剑,李辅仁.浅谈院校教育与师承教育在现代中医临床人才培养中的作用[J].中医教育,2014,33(2):4-7.

(收稿日期:2018-07-17 编辑:刘颖)

引用:玄烨,吴海燕,张建华.名老中医成才培养的实证研究:以广州市为例[J].中医药导报,2019,25(16):24-27.

名老中医成才培养的实证研究*

——以广州市为例

玄 烨¹,吴海燕²,张建华¹

(1.广州中医药大学,广东 广州 510006;2.广东药科大学,广东 广州 510006)

[摘要] 通过对广州市名老中医及其学术传承人、中医专业学生进行问卷调查,对名老中医进行专家访谈,挖掘名老中医成才影响因素,分析名老中医最应具备的素质及能力、促进与阻碍名老中医事业发展的习惯、影响名老中医学术思想的古代医家、古籍与流派等因素,为改善中医人才培养模式提供可靠的依据。

[关键词] 名老中医;影响因素;人才培养

[中图分类号] R2-4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0024-04

An Empirical Study on the Cultivation of Traditional Chinese Medicine Talent: Taking Guangzhou As An Example

XUAN Ye¹, WU Hai-yan², ZHANG Jian-hua¹

(1.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China;

2.Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou Guangdong 510006, China)

[Abstract] Through questionnaire survey and expert interviews with famous and veteran TCM practitioners and their academic successors, students majoring in TCM in Guangzhou, this paper explores the factors influencing the success of famous and veteran TCM practitioners, and analyses the qualities and abilities of famous and veteran TCM, the habits of promoting and hindering the development of the cause of famous and veteran TCM, the ancient physicians, ancient books and schools that influence the academic thought of famous and veteran TCM, and so on, in order to provide reliable basis for improving the training mode of TCM talents.

[Keywords] prestigious Chinese physician; influence factors; talent cultivation

2017年10月18日,习近平同志在十九大报告中再一次提出“坚持中西医并重,传承发展中医药事业”。众所周知,人才是中医药事业发展的决定性因素,中医药人才的培养模式不同于西医人才及其他类技术人才培养,是一个复杂的系统工程,而名老中医是当今中医界学术造诣最深、临床水平最高的群体,是将中医经典、前人学术思想及临床经验与现代医学、临床实践相结合的典范。他们的学术经验与技术专长是中医药理论与其临床实践相结合的结晶,是中医药学科的宝贵财富。本文通过文献统计、问卷调查、专家访谈等方法对名老中医的成才影响因素进行全面深入分析,以期制定符合中医药教育规律的卓越中医人才培养方案提供参考。

*基金项目:广东省中医药局科研项目(20161078);广州中医药大学社会科学基金课题(SKYZ1607)

1 文献回顾

名老中医成才因素的研究引起了多位学者的关注。比如鲁纯纵等^[1]通过文献研究法对81位名老中医的成才经验进行总结,发现他们具有以下共同特点:(1)学医动机上是笃信中医且立志明确;(2)传承模式主要为家传师授,辅以科班;(3)读书学习方面是熟读经典,博览群书;(4)临床实践上勤学持恒,善悟创新;(5)治学态度秉持虚心善问,博采众长。

邵运峰等^[2]对名老中医成才因素进行问卷调查分析,发现以下共同特征:(1)性别以男性为主,学历以本科、大专为主,教育背景方面79%的人有院校教育,只有40%的人有家传背景;(2)理论知识水平、品性、学医动机都是影响名医成才的因素;(3)对成才非常重要大学教育与师承,研究生教育、少年班等教育模式也有一定影响;(4)熟读四大经典、跟随

名师学习、重临床、增广见识、善于总结治学方法。

李涛等^[3]对30位国医大师的统计文献分析发现他们具有以下共同之处:(1)从医者品德修养高尚,终身热爱中医事业;(2)院校教育与师承教育的结合是国医大师成才最直接、最有效的模式;(3)国医大师在成长历程中都熟读、反复背诵、专心钻研《伤寒论》《黄帝内经》《金匱要略》《神农本草经》等中医经典;(4)开展中医科研、培养创新思维、发展弘扬中医是国医大师成才过程中不可忽视的因素。

近年来对名老中医成才因素的文献研究综合统计可以概括为读经典、多临床、爱中医、拜名师、有悟性、多总结六大因素。“读经典”是知识基础,“多临床”是中心工作,“爱中医”是内在动力,“拜名师”是提升能力,“有悟性”是认知条件,“多总结”是促进手段^[4]。

2 研究设计

2.1 问卷设计与完善 本研究在文献研究的基础上进行了问卷设计并开展了实证调查研究。课题组设计了预调查问卷对20名广州市内获得“全国名老中医”及“广东省名老中医”称号的名老中医进行了预调查及专家访谈,并对问卷的内部一致性信度进行了考评。结果显示Cronbach's α 系数为0.978,一致性信度“极好”($\alpha > 0.8$),最后确定正式调查问卷。

2.2 问卷的发放 2017年6月至2017年11月课题组在广州市内的中医医院选取20位名老中医、130位名老中医学术传承人及184名中医专业学生进行问卷调查,共发放问卷334份,最后回收问卷323份,回收率96.7%;剔除不符合要求的问卷5份,共318份,问卷有效率为98.45%。问卷数据通过SPSS 22.0进行统计分析。

3 研究结果

本研究通过对名老中医、名老中医学术传承人、中医专业学生3个层面的问卷调查研究,对比3组的学医原因、学医途径,以及名老中医最应具备的素质及能力、促进与阻碍名老中医事业发展的习惯、影响名老中医学术思想的古代医家、古籍、流派观点,统计分析名老中医人才培养过程中不同层面的影响因素。

3.1 学医原因 名老中医的学医原因主要为行医救世(占55.0%)和兴趣爱好(占40.0%);名老中医学术传承人的学医原因主要为行医救世(占87.2%)和兴趣爱好(占70.4%);中医专业学生的学医原因主要为行医救世(占54.3%)和兴趣爱好(占53.2%)。

(见图1)由此可见,仁心仁术和对中医的兴趣爱好是学好中医的首要条件,也是成为一名医生的基本要求。

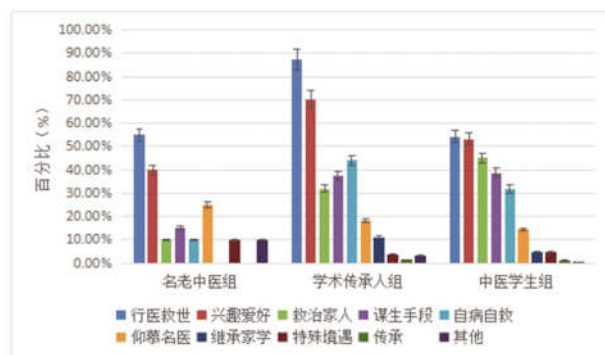


图1 学医原因

3.2 学医途径 由图2可以看出,3组的学医途径均是中医院校的教育为主、师徒传承为辅。名老中医有20.0%是通过学派传承学习中医的,而在学术传承人和中医学生组中没有人通过学派传承学习中医,可见学派传承随着现代社会和中医的发展日渐衰弱,反映出中医学子在学习过程中不再分门分派,而是博采众长。另外名老中医中没有通过自学的方式学习中医的,而在学术传承人和中医学生中有一小部分是自学成才的,这与知识传播条件有关,可见社会、网络上的中医资源对走上学医道路有一定的影响。

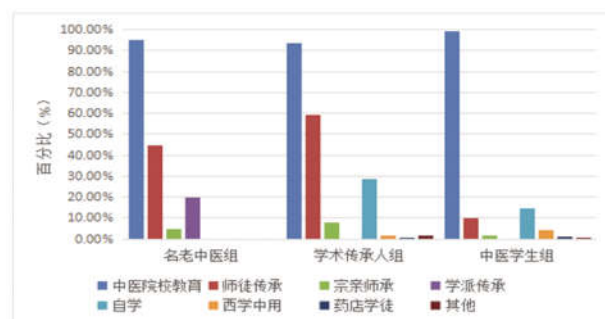


图2 学医途径

3.3 名老中医最应具备的素质及能力 调查问卷统计分析结果显示,名老中医组、名老中医学术传承人组、中医专业学生组分别认为对中医基础理论的掌握、临床诊疗能力、医德是名老中医最应具备的素质及能力。(见表1)在专家访谈期间当代名老中医也很强调大医精诚对成才的重要导向作用。

表1 名老中医最应具备的素质及能力

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	中医基础理论	临床诊疗能力	医德
2	四诊能力	医德	临床诊疗能力
3	中医整体观念	传承能力	仁心
4	西医抢救知识	中医理论理论	中医基础理论
5	中医经典观念	学习能力	传承能力

3.4 促进与阻碍名老中医事业发展的习惯 调查问卷统计分析结果显示,名老中医组、名老中医学术传承人组、中医专业学生组均认为读书学习是最促进名老中医事业发展的习惯。(见表2)

表2 促进名老中医事业发展的习惯

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	读书学习	读书学习	读书学习
2	临床实践	树立正确价值观	坚持
3	博采众长	临床实践	思考总结
4	思考总结	做研究	恪守医德
5	热爱中医	培养他人	临床实践

名老中医组认为缺乏临床实践是最阻碍名老中医事业发展的习惯,而名老中医学术传承人组和中医专业学生组都认为思维保守是最阻碍名老中医事业发展的习惯。(见表3)

表3 阻碍名老中医事业发展的习惯

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	缺乏临床实践	思维保守	思维保守
2	思维保守	缺乏临床实践	懒惰
3	缺乏诵读习惯	忽视传承	自高自大
4	忽视阅读古籍	缺乏中医自信	急功近利
5	缺乏中医自信	懒惰	不好的生活习惯

3.5 影响名老中医学术思想的古代医家、古籍与流派 调查问卷分析结果显示,名老中医组、名老中医学术传承人组、中医专业学生组均认为张仲景、《伤寒杂病论》分别是最影响名老中医学术思想的古代医家和古籍。(见表4~5)3组分别认为伤寒派、滋阴派、补土派是最影响名老中医学术思想的流派。(见表6)影响名老中医学术思想的都是名医大家、经典古籍和主流流派,同时名老中医都表明在熟读经典之外,还要博览群书、博采众长。

表4 影响名老中医学术思想的古代医家

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	张仲景	张仲景	张仲景
2	李杲(李东垣)	李杲(李东垣)	李杲(李东垣)
3	孙思邈	孙思邈	孙思邈
4	叶天士	叶天士	叶天士
5	朱丹溪(朱震亨)	张景岳	张锡纯

表5 影响名老中医学术思想的古籍

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	《伤寒杂病论》	《伤寒杂病论》	《伤寒杂病论》
2	《黄帝内经》	《黄帝内经》	《黄帝内经》
3	《金匱要略》	《金匱要略》	《金匱要略》
4	《神农本草经》	《温病条辨》	《神农本草经》
5	《本草纲目》	《医宗金鉴》	《难经》

表6 影响名老中医学术思想的流派

排序	名老中医组(n=20)	名老中医传承人组(n=125)	中医专业学生组(n=173)
1	伤寒派	滋阴派(养阴派)	补土派(补土派)
2	滋阴派(养阴派)	仲景流派	伤寒派
3	补土派(补土派)	中西汇通学派	滋阴派(养阴派)
4	易水学派	运气学派	温病派
5	中西汇通学派	易水学派	经方派

4 研究结论

4.1 一般因素 一般因素包括性别、学医原因、学医途径3个因素。虽然进入本次调查研究的名老中医及学术传承人绝大多数是男性(64.1%),但58.0%的人认为性别对中医成才影响不大。82.8%的人学医的原因是行医救世,说明大医精诚的精神对成才有一定的影响。93.8%的人是通过院校教育学习中医的,但其中还有61.1%的人在院校教育的同时接受“师带徒”的教育模式。

4.2 个人因素

4.2.1 个人素质因素 职业素质是可以通过制定目标、方案培养的^[9],在名老中医人才培养过程中名老中医就是中医学子的培养目标,虽然人是个性化的,但职业素质是共通的。名老中医认为中医基础理论是最应具备的素质及能力,而仅有19.8%的名老中医传承人及学生认为中医基础理论是最应具备的素质及能力,说明在人才培养过程中忽视了对中医基础理论的学习。虽然有一半以上的名老中医学术传承人及学生认为临床诊疗能力是名老中医最应具备的能力,但名老中医在临床上更加强调的是四诊能力,而且部分儿科、妇科的名老中医是只通过四诊而不借助实验室、影像学检查方式诊治病人的。

4.2.2 个人习惯因素 习惯是成长的表现,习惯养成贯穿教育的全过程,习以为常的习惯在培养动作技能的作用中表现明显^[10]。名老中医、名老中医学术传承人及中医学生一致认为读书学习是促进名老中医事业发展的习惯。名老中医更加强调要读经典、读原著,学好文言文是读懂古籍的基础,诵读有助于加深对古籍的记忆,学好中国传统文化有利于对中医经典古籍的理解。名老中医认为缺乏临床实践是阻碍名老中医事业发展的习惯,而仅有6.7%的学术传承人及中医学生认为缺乏临床实践是阻碍名老中医事业发展的习惯,这也证实了很多临床医生“不深入临床,只做学术研究”的现状。

4.3 文化因素 文化因素包括古代医家、古籍、流派3个因素。通过统计分析可以看出张仲景是广泛受到名老中医、名老中医学术传承人以及中医学生认

可和重视的,名老中医认为中医学生必须学习张仲景的学术思想和经典著作,辨证论治是需要每一位中医学生谨记的基本原则。绝大多数名老中医、名老中医学术传承人以及中医学生都认为《伤寒杂病论》是最影响名老中医学术思想的。名老中医认为四大经典必须熟读,名家名著可视兴趣爱好选读,充分说明熟读、精读经典医书对中医人才培养的重要性。在专家访谈中,名老中医提到现代中医流派已不像古代中医流派百家争鸣,中医学生应学习各个流派的学术思想、博采众长,而且由于地域原因,很多名老中医都是岭南流派的传承人。

5 研究建议

5.1 重视经典学习、加强临床实践 中医理论是中医学的基础,中医经典是中医文化的精髓,是中医学学术思想的源头,具有较高的学术价值和临床意义。中医学与中华文化密不可分,在培养现代卓越中医人才的过程中,应鼓励学生要多读中医经典书籍,更要读文化经典,以文修身,博采众长。

现代中医药院校多采用西医院校的培养模式,即4年的理论学习和1年的临床实践,而中医药理论的内涵只有在临床实践中才能深刻领悟,所以这种模式是不符合中医教育客观规律的。中医人才培养应加强“理实一体化”,按照“认识—实践—再认识—再实践”的形式发展,中医学子通过临床实践不断领悟中医基本理论。“边学习、边临床”不仅能提高对中医基本理论的掌握,而且可以准确地用理论指导实践。

5.2 医德修养高尚、热爱弘扬中医 仁医仁术是中医人才培养的基本要求,医者应注重医者的风度,保持君子的内涵修养,尊重患者、保护患者隐私,尤其是在现代医学模式下,医者不仅要关注患者的生理疾病,更要在沟通过程中关注患者的心理健康。在中医人才培养中,应加强学生在临床实践中的仁心仁术、临床过程中的人文关怀能力,培养医学生的职业道德。

热爱中医是弘扬中医的内在动力,兴趣是最好

的老师,学中医是个历时较长、艰苦卓绝的探索过程,缺乏热情是无法坚持研究的。中医是精英教育,中医学子在进入中医院校前应正确审视自己的兴趣爱好,若在学习期间丧失热忱应及时调换专业,以免增加学习负担与心理压力。

5.3 致力医教协同、构建多方培养 卓越中医人才的培养可以借助政府、行业、医疗机构、科研院所和其他社会组织,实施协同创新,构建完善的社会支持体系,将全方位协同落实在人才培养上。中医界医、教、研人员致力于中医学术的整理、传承和研究,可以使中医学术得到提升和发展,使中医特色进一步发扬光大^[7]。

根据需求适当增加规范化培训基地,增加中医学子的跟师时间,根据培训内容的需要,可将符合专业条件的其他医疗机构作为协同单位,发挥优势特色科室作用,形成培训基地网络^[8]。搭建社会实践、创新课题、学科竞赛的创新协同平台,促进卓越中医人才培养的个性化发展。

参考文献

- [1] 鲁纯纵,黄波,占玮,等.近代名老中医成才经验总结报告[J].中华中医药杂志,2011,26(8):703-709.
- [2] 邵云峰,刘英锋,黄利兴.名老中医成才因素调查分析[J].南京中医药大学学报(社会科学版),2012,13(1):16-20.
- [3] 李涛,李勇.国医大师成才经验分析及对卓越中医人才培养的启示[J].中国卫生事业管理,2014,31(10):777-778.
- [4] 黄利兴,刘英锋,鲁纯纵,等.当代名老中医成才因素的系统分析[J].中华中医药杂志,2011,26(9):1908-1914.
- [5] 孟筱.回归教育的初心与起点——论杜威“教育即生长”理论内涵的当代启示[J].宁夏社会科学,2018(2):130-135.
- [6] 濮丽萍,吴丽荣,孙小娅.高职卓越护理人才培养的现状 & 体系构建[J].教育与职业,2018(3):108-112.
- [7] 许二平.《大医精诚》对现代医学人才培养的启示[J].学校党建与思想教育,2017(20):92-93,96.
- [8] 吉珂,王彬夫.中医住院医师规范化培训的实践与思考[J].中国医院管理,2015,35(11):51-53.

(收稿日期:2018-09-18 编辑:张冀东)

传

播

中

医

弘

扬

国

粹

实验

引用:贾梦迪,赵鲁卿,卢小芳,张声生.补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠结肠黏膜Cl⁻分泌的影响及相关机制研究[J].中医导报,2019,25(16):28-31.

补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠结肠黏膜Cl⁻分泌的影响及相关机制研究*

贾梦迪,赵鲁卿,卢小芳,张声生

(首都医科大学附属北京中医医院,北京 100010)

[摘要] 目的:探讨补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠结肠黏膜Cl⁻分泌的影响及机制。方法:45只雄性Wistar大鼠随机分为正常组、模型组、补中益气组,每组15只。除正常组外,模型组和补中益气组应用大黄灌胃的方法建立慢性腹泻脾虚证大鼠模型。模型建立成功后,补中益气组给予补中益气颗粒0.945 g/(kg·d)灌胃,正常组和模型组灌胃给予等体积的生理盐水,连续7 d。给药结束后应用短路电流技术体外测量各组大鼠离体结肠黏膜跨上皮离子转运变化。结果:毛喉素(Forskolin)引起3组大鼠短路电流变化(ΔI_{sc}),差异有统计学意义($P<0.05$);3组分别加入非选择性Cl⁻通道阻滞剂(DPC,1 mmol/L)、囊性纤维化跨膜调控性的Cl⁻通道(CFTR)阻滞剂格列本脲(Glibenclamide,1 mmol/L)、Ca²⁺激活的Cl⁻通道(CaCC)阻滞剂(DIDS,500 μ mol/L)、Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(NKCC)阻滞剂布美他尼(Bumetanide,100 μ mol/L)孵育黏膜,Forskolin引起3组大鼠短路电流变化(ΔI_{sc}),差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠治疗作用与调节结肠黏膜Cl⁻分泌有关,主要由囊性纤维化跨膜调控性Cl⁻通道(CFTR)、Ca²⁺激活的Cl⁻通道(CaCC)及Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(NKCC)膜通道蛋白共同介导。

[关键词] 腹泻;补中益气颗粒;分泌;Cl⁻;大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0028-04

Effect of Buzhong Yiqi Prescription (补中益气颗粒) on the Chloridion Transport of Colon Mucosa in Chronic Diarrhea Rats and its Mechanism

JIA Meng-di, ZHAO Lu-qing, LU Xiao-fang, ZHANG Sheng-sheng

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University,
Beijing 100010, China)

[Abstract] Objective: To investigate the effect of Buzhong Yiqi prescription (BZYQP) on the chloridion transport of colon mucosain in chronic diarrhea rats and explore its underlying mechanisms. Methods: The 45 Wistar male rats were randomly divided into three groups: control group, model group and BZYQP group. Rats in the model and BZYQP groups were administered with rhubarb to induce chronic diarrhea. The BZYQP group was given BZYQP 0.945 g/kg per day for 7 days. The control and model groups received distilled water. The change of short circuit current (ΔI_{sc}) of colon mucosa among the three groups were observed with a short circuit current (Isc) technology. Results: There was difference in change of short circuit current (ΔI_{sc}) induced by forskolin among the three groups ($P<0.05$). Non-selective Cl⁻ channel blockers (DPC, 1 mmol/L), cystic fibrosis transmembrane regulatory Cl⁻ channel blockers (CFTR), glibenclamide (1 mmol/L), Ca²⁺ activated Cl⁻ channel blockers (DIDS, 500 micromol/L), and Na⁺-K⁺-Cl⁻ co-transporter (NKCC) blockers, bumetanil, were added to the three groups, respectively. Forskolin induced short-circuit current changes (Isc) in three groups of rats after incubation of mucosa, but there was no significant difference ($P>0.05$). Conclusion: BZYQP can regulate chloridion secretion, possibly mediated by the combined action of CFTR, CaCC, and NKCC.

[Keywords] chronic diarrhea; Buzhong Yiqi prescription; secretion; chloridion transport; rats

*基金项目:国家自然科学基金项目(81473644);北京市国家中医重点专科辐射工程(1+X+N)脾胃病专科(01070238);北京市医院管理局“青苗计划”(QML20161002)

通讯作者:张声生,E-mail:zhss2000@163.com

慢性腹泻发病率、复发率较高,是全球重大的健康问题,严重影响人们生活质量,造成大量经济负担^[1]。其发病机制复杂,可能与肠道分泌、动力、免疫反应异常等密切相关,其中分泌异常是慢性腹泻的重要发病机制^[2-6]。而调节肠道分泌是临床治疗慢性腹泻关键靶点,如抗分泌剂洛哌丁胺临床疗效肯定,但禁忌证较多,并且长期应用会引起腹胀、便秘等副作用,导致其应用受到一定的限制^[7-9]。中医药治疗慢性腹泻具有优势,近期一项Meta分析对来自25个随机对照试验研究的2362例患者进行分析,结果表明中药治疗慢性腹泻可以明显改善患者腹泻症状,减少复发率,是治疗慢性腹泻安全有效的方法之一^[10]。中医认为慢性腹泻即是泄泻,脾虚是其最主要的病因,脾虚证亦是本病的常见证型之一。基于泄泻的基本病机,补脾是治疗泄泻的经典方法,补中益气汤是补脾类的代表方剂。近期临床研究证明补中益气颗粒治疗慢性腹泻疗效确切,可明显改善病情,不良反应少^[11-13]。故本研究拟在补中益气颗粒治疗慢性腹泻具有良好疗效的基础上,进一步从调节肠道分泌角度进行深入研究和机制探讨,这对于进一步阐明及完善中医药治疗腹泻机制具有现实意义。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级雄性Wistar大鼠45只,体质量(220±20)g,购自中国人民解放军军事医学科学院,动物合格证号:11400700190833,动物饲养于首都医科大学附属北京中医医院动物实验中心。

1.2 药物 补中益气颗粒,药物组成:炙黄芪、党参、炙甘草、当归、炒白术、升麻、柴胡、陈皮、生姜、大枣,购于北京汉典制药有限公司,批准文号:国药准字Z20040120,规格:3g×9袋/盒。

1.3 试剂 NaCl、KCl、NaHCO₃、KH₂PO₄、MgCl₂·6H₂O、CaCl₂、Glucose、二甲基亚砜(30072492)(国药集团化学试剂有限公司);葡萄糖酸钠、葡萄糖酸钾、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸钙、毛喉素Forskolin(F6886)、N-Phenylanthranilic acid(DPC,144509)、格列本脲Glibenclamide(G0639)、布美他尼Bumetanide(B3023)、4,4'-Diisothiocyanato-2,2'-stilbenedisulfonic acid(DIDS,D3514)(Sigma-Aldrich公司)。

1.4 主要仪器 VCC MC6多通道电压—电流钳(Physiologic Instruments公司);ML228桥式放大器及生理数据记录分析(PowerLab)系统(AD Instruments公司);Power Lab/4SP数据处理与分析系统(澳大利亚AD Instruments公司)。

2 方 法

2.1 造模与分组 45只雄性Wistar大鼠,随机分为正常组、模型组、补中益气组,每组15只。模型组和补中益气组每天给予大黄水煎100%浓缩剂灌胃,灌服大黄煎剂2 mL/100 g,2次/d,连续10 d;正常组大鼠用0.9%NaCl溶液等体积灌胃,连续10 d。在本研究中大黄灌胃后模型大鼠出现大便溏泄,食欲差,活动减少,喜蜷卧,消瘦等类似临床慢性腹泻的表现,也与既往文献描述的慢性腹泻模型大鼠症状表现一致^[14-15]。

2.2 实验给药 造模第11天,补中益气组根据换算公式:大鼠的给药剂量=X mg/kg×70 kg/0.018/0.2 kg(X为成人临床拟

用剂量),将药物按体表面积换算成大鼠的等效剂量,给予补中益气颗粒945 mg/kg,正常组和模型组每天用0.9%NaCl溶液等体积灌胃,1次/d,连续7 d。

2.3 试剂及药物配制 正常Krebs溶液由以下成分组成:NaCl 117 mmol/L、KCl 4.7 mmol/L、MgCl₂·6H₂O 1.2 mmol/L、NaHCO₃ 24.8 mmol/L、KH₂PO₄ 1.2 mmol/L、CaCl₂ 2.56 mmol/L和Glucose 11.1 mmol/L。无Cl-Krebs液则用葡萄糖酸钠、葡萄糖酸钾、葡萄糖酸镁、葡萄糖酸钙分别替代NaCl、KCl、MgCl₂·6H₂O和CaCl₂。

使用前检测并调整Krebs液pH值,使pH值保持在7.35~7.45。

2.4 黏膜标本的制备 实验前24 h大鼠禁食不禁水。脱颈椎处死大鼠,距离肛门约3~6 cm处剪下一段结肠,沿肠系膜剪开肠段,放在通入95%O₂和5%CO₂的混合气体的Krebs液的培养皿中。用精细镊子将结肠组织的浆膜层和肌层小心剥除,剩余结肠组织的黏膜层及黏膜下层,将其修剪成面积略大于0.5 cm²的小块备用。每只大鼠制备两块标本。

2.5 各组大鼠黏膜跨上皮离子转运的测定 将制备完好的结肠黏膜标本置于灌流装置的Ussing小室中。Ussing小室分为左、右两半,黏膜标本垂直放置于左右中心0.5 cm²开口中,顶膜侧朝左,基底膜侧朝右。在结肠黏膜的两侧小室中各注入5 mL Krebs液,持续通入95%O₂和5%CO₂,使溶液的pH维持在7.4左右,温度37℃。黏膜标本平衡60 min,使其电参数达到稳定。然后将跨上皮层的电压钳制为0,待Isc基线平稳后,记录短路电流值,5 min的电流平均值为基础Isc。然后在基底膜侧加入10⁻⁵ mol/L的Forskolin,待Isc再次平稳后,记录Isc最大峰值,为加Forskolin后的Isc值,计算加入Forskolin后的Isc变化为ΔIsc=加Forskolin后最大值-基础Isc值。

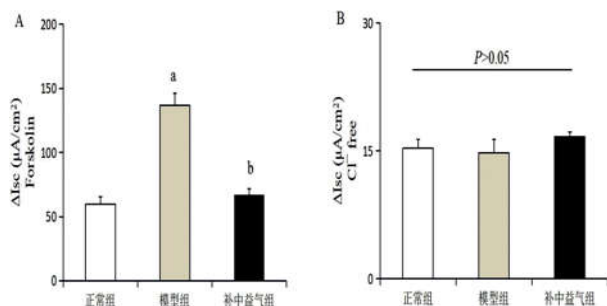
分别于顶膜侧加入非选择性Cl⁻通道阻滞剂(DPC,1 mmol/L)、囊性纤维化跨膜调控性的Cl⁻通道(CFTR)阻滞剂格列本脲(Glibenclamide,1 mmol/L),顶膜侧加入Ca²⁺激活的Cl⁻通道(CaCC)阻滞剂(DIDS,500 μmol/L),基底膜侧加入Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(NKCC)布美他尼(Bumetanide,100 mol/L)抑制剂孵育黏膜20 min,再加入Forskolin重复上述过程。

2.6 统计学方法 采用SPSS 17.0软件进行数据统计分析,计量资料以“均数±标准差”表示。所有数据进行正态性检验,采用方差分析,P<0.05为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 补中益气颗粒对腹泻大鼠结肠黏膜Cl⁻分泌的影响 向基底膜加入10⁻⁵ mol/L的Forskolin可引起向上的短路电流反应,模型组峰电流变化值ΔIsc高于正常组(P<0.05),补中益气组峰电流变化值ΔIsc低于模型组(P<0.05),补中益气组电流变化值ΔIsc与正常组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见图1A)

应用无Cl⁻Krebs液将Cl⁻从Krebs液中剔除后,应用Forskolin作用于结肠黏膜亦可引起向上的短路电流反应,但反应性明显降低,且3组间峰电流变化值ΔIsc比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见图1B)



注:与正常组比较,^a $P<0.05$;与模型组比较,^b $P<0.05$

图1 Forskolin对结肠黏膜 I_{sc} 影响及 Cl^- 在Forskolin引起的结肠黏膜 I_{sc} 中的作用

3.2 囊性纤维化跨膜调控性的 Cl^- 通道与补中益气颗粒对腹泻大鼠结肠黏膜 Cl^- 分泌的抑制作用 分别应用非选择性 Cl^- 通道阻滞剂(DPC)和囊性纤维化跨膜调控性(CFTR) Cl^- 通道阻滞剂(Glibenclamide)干预后,Forskolin刺激结肠黏膜,3组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图2)

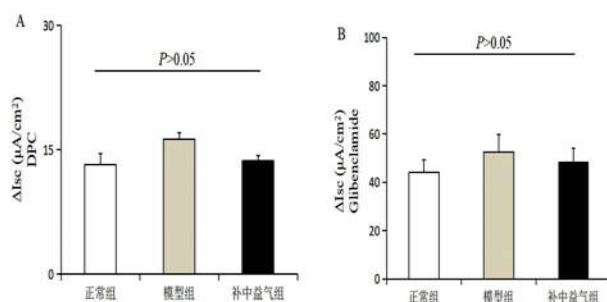


图2 DPC或Glibenclamide在Forskolin引起各组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较

3.3 Ca^{2+} 激活的相关的 Cl^- 通道与补中益气颗粒对腹泻大鼠结肠黏膜 Cl^- 分泌的抑制作用 应用 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 通道阻滞剂(DIDS)干预后,Forskolin刺激结肠黏膜,3组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图3)

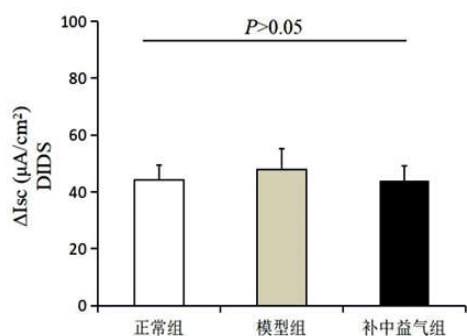


图3 DIDS在Forskolin引起各组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较

3.4 $Na^+-K^+-Cl^-$ 共转运体与补中益气颗粒对腹泻大鼠结肠黏膜 Cl^- 分泌的抑制作用 应用 $Na^+-K^+-Cl^-$ 共转运体(Bumetanide)干预后,Forskolin刺激结肠黏膜,3组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见图4)

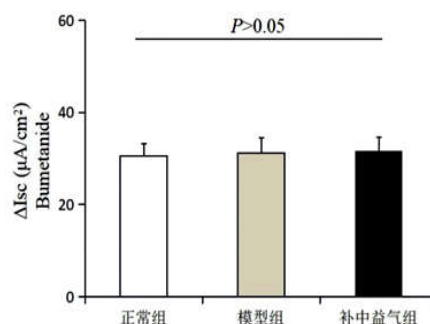


图4 Bumetanide在Forskolin引起各组大鼠结肠黏膜峰电流变化值 ΔI_{sc} 比较

4 讨论

慢性腹泻属于中医“泄泻”,病机为本虚标实,外在病因是泄泻之标,包括以湿邪为首的感受外邪、饮食失调、情志不舒等,内在病因脾胃虚弱是泄泻之本。正如《素问·脏气法时论篇》所言“脾病者,虚则痛满肠鸣,飧泄食不化”。本病病程缠绵,无论长期感受外邪,饮食所伤,或内在肝肾等脏腑功能失调,都只有在伤脾的基础上,导致运化无权,清气不升,水谷糟粕下趋肠道才能引起泄泻。故脾虚是本病基础,脾健则湿邪不存,故补脾是治疗泄泻的基本方法。补中益气汤出自《内外伤辨惑论》,是补脾类的经典方剂。李东垣在《脾胃虚实传变论》中提出:“历观诸篇而参考之,则元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气。若胃气之本弱,饮食自倍,则脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也”。并在此理论上创立补中益气汤,其中配伍体现“补中、升阳”的制方原则。方中补中升阳之品黄芪为君,配以柴胡、升麻皆质轻味薄升提之药,体现补中寓升,并加入参、白术、炙甘草以温健脾胃,燥湿止泻,方药中再配伍少量理气行血的陈皮和当归以调理气机升降,又可使全方补而不滞^[9]。诸药合用共求补气健脾以治疗脾虚之本,升阳祛湿以求降浊升清而止泻。补中益气颗粒在现代广泛应用,临床研究也进一步证实补中益气颗粒治疗慢性腹泻确实有效,可降低症状严重程度,改善患者生活质量^[17-18]。

慢性腹泻发病机制尚未完全阐明,分泌异常在慢性腹泻发生发展中发挥着重要作用。肠上皮细胞腔内 Cl^- 通道激活导致肠道液体过度分泌是腹泻发生主要原因^[9]。本实验中, Cl^- 通道相关激动剂Forskolin加入到正常组、模型组和补中益气组大鼠的结肠黏膜基底侧,所引起的 ΔI_{sc} 比较,差异有统计学意义,并且经补中益气颗粒方治疗后,补中益气组电流变化值 ΔI_{sc} 明显低于模型组,说明补中益气颗粒调节肠道分泌作用与 Cl^- 引起的跨上皮离子转运相关。当将Krebs液中 Cl^- 替代后,3组Forskolin所引起的 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义,进一步证明补中益气颗粒对 Cl^- 引起的跨上皮离子转运具有一定的调节作用。

Cl^- 通道在上皮细胞的顶膜侧主要由囊性纤维化跨膜调控性的 Cl^- 通道(CFTR)及 Ca^{2+} 激活的 Cl^- 通道(CaCC)组成^[20]。在顶膜侧分别使用非选择性 Cl^- 通道阻滞剂DPC、CFTR阻滞剂Glibenclamide、CaCC阻滞剂DIDS以阻断 Cl^- 通道的吸收作用后^[21],3组大鼠Forskolin所引起的 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义,

说明顶膜上皮侧CFTR及CaCC通道参与了补中益气颗粒的调节Cl⁻通道过程。基底膜侧Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(NKCC)也参与Cl⁻跨上皮离子转运过程,故我们在基底膜侧加入其抑制剂Bumetanide,发现3组大鼠Forskolin所引起的 ΔI_{sc} 比较,差异无统计学意义,提示基底膜侧NKCC也参与了补中益气颗粒的调节Cl⁻通道过程。

基于以上实验结果证明,补中益气颗粒对慢性腹泻大鼠结肠黏膜跨上皮电活动的作用是通过调节Cl⁻的分泌实现的,其调节是通过位于结肠上皮顶膜的囊性纤维化跨膜调控性Cl⁻通道(CFTR)和Ca²⁺激活的Cl⁻通道(CaCC)通道,以及位于基底膜的Na⁺-K⁺-Cl⁻共转运体(NKCC)共同作用的结果。

参考文献

- [1] CASBURN JONES A C, FARTHING M J G. Management of infectious diarrhea[J].Gut,2004,53(2):296-305.
- [2] BAZZOCCHI G, ELLIS J, VILLANUEVAMEYER J, et al.Effect of eating on colonic motility and transit in patients with functional diarrhea: Simultaneous scintigraphic and manometric evaluations [J].Gastroenterology,1991,101(5):1298-1306.
- [3] HODGES K, GILL R. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms[J].Gut Microbes,2010,1(1):4-21.
- [4] WANG Y M, CHANG Y, CHANG Y Y, et al. Serotonin transporter gene promoter region polymorphisms and serotonin transporter expression in the colonic mucosa of irritable bowel syndrome patients [J].Neurogastroenterology & Motility,2012,4(6):560-565.
- [5] SINGH P, MITSUHASHI S, BALLOU S, et al.Demographic and Dietary Associations of Chronic Diarrhea in a Representative Sample of Adults in the United States [J].American Journal of Gastroenterology,2018,113(4):593-601.
- [6] ABDULLAH M, FIRMANSYAH M A.Clinical approach and management of chronic diarrhea [J].Acta Medica Indonesiana,2013,45(2):157-165.
- [7] DUPONT H I, FLORES SANCHEZ J, ERICSSON C D, et al.Comparative efficacy of loperamide hydrochloride and bismuth subsalicylate in the management of acute diarrhea[J].Am J Med,1990,88(6):15-19.
- [8] SCARPIGNATO C, PELOSINI I. Management of irritable bowel syndrome: novel approaches to the pharmacology of gut motility[J].Can J Gastroenterol,1999,13(Suppl A):50A-56A.
- [9] CAMILLERI M, LEMBO A, KATZKA D A. Opioids in Gastroenterology: Treating Adverse Effects and Creating Therapeutic Benefits[J].Clinical Gastroenterology & Hepatology the Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association, 2017, 15(9): 1348-1349.
- [10] 汤小卜.中医药治疗慢性腹泻疗效的系统评价[D].成都:成都中医药大学,2013.
- [11] 张艳玲,刘丽,叶桦.补中益气汤联合西药治疗直肠癌术后腹泻随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(1):121-122.
- [12] 田富坤.补中益气汤加减对慢性腹泻临床疗效观察[J].中国医药指南,2011,9(17):139-140.
- [13] 王静.补中益气颗粒联合曲美布汀治疗脾胃虚弱证腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(2):284-288.
- [14] 诸葛远莉,金海林,刘万里.参苓白术散对慢性腹泻幼年大鼠肠黏膜屏障影响的研究[J].江苏中医药,2015,47(5):80-82.
- [15] 程畅和,朱向东,李兰珍,等.泻必康治疗慢性腹泻的作用机制[J].中国中西医结合消化杂志,2004,12(2):86-89.
- [16] 乐永红,杨惠琴,乐德行.从张仲景的建中法到李东垣的补中益气[J].中国中医基础医学杂志,2009,15(7):481.
- [17] 张艳玲,刘丽,叶桦.补中益气汤联合西药治疗直肠癌术后腹泻随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2014,28(1):121-122.
- [18] 谭婷.加味补中益气汤治疗腹泻型肠易激综合征(脾胃虚弱型)的临床观察[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [19] HWANG T C, SHEPPARD D N.Gating of the CFTR Cl⁻ channel by ATP-driven nucleotide-binding domain dimerisation [J].Journal of Physiology, 2010, 587(10): 2151-2161.
- [20] WU D, HU Z.Rutaecarpine induces chloride secretion across rat isolated distal colon[J].Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics,2008,325(1):256.
- [21] LU X F, ZHANG S S, YANG C, et al.TongXie-Yao-Fang regulates Cl⁻ and HCO₃⁻ transport in Diarrhea-Predominant Irritable Bowel Syndrome Rats[J].Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,2016(2016):7954982.

(收稿日期:2018-12-03 编辑:刘颖)

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿

引用:高尚,屈金艳,郑兵,首弟武.止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠的影响[J].中医导报,2019,25(16):32-35.

止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠的影响*

高尚^{1,2}, 屈金艳², 郑兵³, 首弟武³

(1.湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208;

2.湖南安邦制药有限公司, 湖南 长沙 410008;

3.湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006)

[摘要] 目的:探讨止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠的影响。方法:60只BALB/c小鼠,随机取10只为正常对照组,其余小鼠均于第1、3天,肌肉注射绒毛膜促性腺激素(40 U/只)造模,造模后随机分为模型组、止血调经颗粒高、中、低剂量组、驴胶补血颗粒组,每组10只。各组灌胃相应药物,正常对照组及模型组予等容积蒸馏水灌胃,连续5 d。采用放射免疫法测定血清雌二醇、孕酮含量。60只雌性SD大鼠,随机取10只为假手术组,其余大鼠采用手术方法摘去双侧卵巢,造模后随机分为模型组、止血调经颗粒高、中、低剂量组、驴胶补血颗粒组,术后第5天开始给药。假手术组和模型组予等容积的蒸馏水,连续给药7 d。采用放射免疫法测量血清雌二醇、孕酮含量。结果:模型组小鼠血清雌二醇明显高于正常对照组,孕酮水平明显低于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。止血调经颗粒高剂量组小鼠血清雌二醇明显低于模型组($P<0.01$),止血调经颗粒中、高剂量组小鼠血清孕酮明显高于模型组($P<0.01$)。驴胶补血颗粒组小鼠血清孕酮明显高于模型组($P<0.01$)。模型组大鼠血清雌二醇、孕酮含量明显低于假手术组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。采用止血调经颗粒干预后,雌孕激素均有一定程度提高趋势。结论:止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠有一定的双向调节作用,能促进下丘脑-垂体-卵巢轴及激素水平的动态平衡,这可能是止血调经颗粒预防和改善宫内节育器(IUD)所致异常子宫出血副反应的途径之一。

[关键词] 止血调经颗粒;雌二醇;孕酮;小鼠;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1672-951X(2019)16-0032-04

Effect of Zhixue Tiaojing Granule (止血调经颗粒) on Mice and Rats with Abnormal Estrogen and Progesterone Level

GAO Shang^{1,2}, QU Jin-yan², ZHENG Bing³, SHOU Di-wu³

(1.Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China; 2.Hu'nan Anbang Pharmaceutical Co. Ltd., 410008, China; 3.Hu'nan Academy of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410006, China)

[Abstract] Objective: To explore the effect of Zhixue Tiaojing Granule (止血调经颗粒, ZXTJG) on mice and rats with abnormal estrogen and progesterone levels. Methods: The 50 BALB/c mice were injected with chorionic gonadotropin 40 U per mouse on the 1st and 3rd day, except the 10 mice called normal control group. After successful modeling, the 50 rats were randomly divided into 5 groups: gonadotropic hormone model group, high, medium and low dose of ZXTJG group and Lvjiao Buxue Granule (驴胶补血颗粒, LJBXG) group. Each group was given intragastric administration. The normal control group and model group were given daily volume of distilled water for 5 days. On the 5th day, the venous blood was collected from the eye, centrifuged, serum was taken, and the estrogen and progesterone levels were determined by a radioimmunoassay kit. Among 60 female SD rats, 10 were randomly selected as sham-operated control group, the remaining 50 were removed bilateral ovaries by surgical method. After modeling, the 50 rats were randomly divided into model group, high, middle

*基金项目:长沙市2018年科技计划项目(重大专项)(KH1802009),项目名称:止血调经颗粒关键技术研究及产业化

通讯作者:首弟武, E-mail:shyix9228@sohu.com

and low dose group of ZXTJG and LJBXG group. The drug was administered on the 5th day after operation. The sham-operated control group and the model control group were given equal volumes of distilled water. Seven days after continuous administration, serum estradiol and progesterone were measured by radioimmunoassay. Results: After using gonadotropin, compared with the mormol control group, the blood estradiol was significantly increased, and the progesterone level was significantly decreased ($P<0.01$). After treatment with ZXTJG, the content of estradiol in the high dose group was significantly decreased, while the progesterone level in the middle and high dose groups was significantly increased, compared with the model group ($P<0.01$). The progesterone content of LJBXG increased compared with the model group ($P<0.01$). After removing the ovaries, the levels of estrogen and progesterone in the ovariectomized model group were significantly lower than those in the sham-operated control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). After treatment with ZXTJG, estrogen and progesterone increased to some extent. Conclusion: Zhixue Tiaoijing Granule has a certain two-way regulation effect on mice and rats with abnormal estrogen and progesterone level, and can promote the dynamic balance of hypothalamic-pituitary-ovarian axis and hormone level. This may be one of the ways the product prevents and improves abnormal uterine bleeding caused by IUD.

[Keywords] ZhixueTiaoijing Granule; E₂; P; mice; rats

宫内节育器(intrauterine device,IUD)具有避孕效果好、安全、简便、经济、长效及取器后不影响生育的特点,但置器后所致的经期延长、月经量多等子宫异常出血反应是困扰置器者的主要问题,亦是影响其续用率的主要原因^[1-3]。止血调经颗粒(曾用名:葆妇欣颗粒)为纯中药复方制剂,由黄芪、阿胶、党参等9味药材经现代工艺制备而成,具有益气补血、止血调经的功效,主要用于上环所致经期延长的气血两虚证者,症见经血过期不净、月经色淡、神疲乏力、头晕眼花、少腹坠胀、舌淡、苔薄白等,疗效显著。本实验采用绒毛膜促性腺激素处理小鼠和大鼠去卵巢两种方法造成激素水平异常,观察止血调经颗粒对血清雌二醇、孕酮含量的影响,探讨止血调经颗粒的作用机制。

1 材 料

1.1 动物 健康BALB/c小鼠,清洁级,雌性,12周龄,体质量18~22 g,购自湖南省中医药研究院动物室,合格证号:湘医动字第027号。健康SD大鼠,雌性,清洁级,12周龄,体质量150~180 g,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司,合格证号:医动字第02-49-2号。遵照实验动物管理和使用的相关规定,实验动物置于(25±2)℃环境中饲养,自由摄食与饮水,保持12 h昼夜节律,实验前适应性饲养1周。

1.2 药物与试剂 止血调经颗粒:由湖南安邦制药有限公司提供(批号:170601),实验当天用蒸馏水配制成所需浓度。大鼠、小鼠用量(按体表面积)为临床等效剂量的1、2、4倍。驴胶补血颗粒:九芝堂股份有限公司生产(批号:201607011),实验时用蒸馏水配制成2倍临床等效剂量。绒毛膜促性腺激素注射剂:购自山东蓬莱华泰制药厂(批号:971105)。雌二醇、孕酮放射免疫检测试剂盒:中国原子能研究所(批号:980228)。戊巴比妥钠:丹麦进口分装,中国医药公司上海化学试剂采购供应站经销(批号:670213)。

1.3 主要仪器 FJ2107Pr-免疫计数仪(西安);SANYO低温

冰箱(日本);AB204型电子分析天平(瑞士梅特勒—托利多公司),GL21型冷冻离心机(湖南仪器仪表总厂离心机厂)。

2 方 法

2.1 对用绒毛膜促性腺激素处理小鼠雌孕激素水平的影响^[4] BALB/c小鼠60只,随机取10只为正常对照组,其余均于第1、3天肌肉注射绒毛膜促性腺激素(40U/只)造模,造模后随机分为模型组、止血调经颗粒高剂量组(14.0 g/kg)、中剂量组(7.0 g/kg)、低剂量组(3.5 g/kg)、驴胶补血颗粒组(10.0 g/kg)。给药剂量按照《药理实验方法学》“不同动物等效剂量折算系数表”折算。正常对照组及模型组予等容积蒸馏水。每日灌胃,连续5 d,第5天采眼眶静脉血,离心,取血清,采用放射免疫检测试剂盒测定血清雌二醇(E₂)、孕酮(P)含量。

2.2 对去卵巢大鼠雌孕激素的影响 60只雌性SD大鼠,随机取10只为假手术组,其余大鼠参考相关文献^[4-5],以戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉(35 mg/kg),腹位固定,无菌条件下手术切除双侧卵巢后缝合。假手术组大鼠按同法操作,但仅切除双侧卵巢周围部分脂肪。造模大鼠随机分为5组,模型组、止血调经颗粒高剂量组(10.0 g/kg)、中剂量组(5.0 g/kg)、低剂量组(2.5 g/kg)、驴胶补血颗粒组(7.2 g/kg)。给药剂量按照《药理实验方法学》“不同动物等效剂量折算系数表”折算,术后第5天开始给药。假手术组和模型组给予等容积的蒸馏水。连续给药7 d后,大鼠摘除眼球取血,采用放射免疫检测试剂盒测定血清雌二醇、孕酮含量。实验后处死的动物装入垃圾袋内并交动物中心统一处理。

2.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件分析数据,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较,当满足正态分布且组间方差齐时,应用单因素方差分析,如不满足上述条件则采用非参数检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 止血调经颗粒对用绒毛膜促性腺激素处理小鼠雌孕

激素水平的影响 模型组小鼠血清雌二醇明显高于正常对照组,孕酮水平明显低于正常对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。止血调经颗粒高剂量组小鼠血清雌二醇明显低于模型组($P<0.01$),止血调经颗粒中、高剂量组小鼠血清孕酮明显高于模型组($P<0.01$)。驴胶补血颗粒组小鼠血清孕酮明显高于模型组($P<0.01$)。(见表1)

表1 各组小鼠血清雌二醇、孕酮比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	雌二醇(pg/mL)	孕酮(ng/mL)
正常对照组	-	10	68.7±40.49 ^a	2.03±1.33 ^b
模型组	-	10	100.2±62.54	0.17±0.19
止血调经颗粒低剂量组	3.5	10	139.3±82.50	0.13±0.12
止血调经颗粒中剂量组	7.0	10	86.44±59.18	1.54±1.35 ^b
止血调经颗粒高剂量组	14.0	10	75.4±13.8 ^b	1.16±1.06 ^b
驴胶补血颗粒组	10.0	10	95.4±56.08	1.13±0.62 ^b

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

3.2 止血调经颗粒对去卵巢大鼠雌孕激素的影响 模型组大鼠血清雌二醇、孕酮含量明显低于假手术组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。采用止血调经颗粒干预后,雌孕激素均有一定程度提高趋势。(见表2)

表2 各组大鼠血清雌二醇、孕酮比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量(g/kg)	动物数(只)	雌二醇(pg/mL)	孕酮(ng/mL)
假手术组	-	10	16.7±5.28 ^a	4.3±2.8 ^a
模型组	-	10	3.8±2.10	2.0±1.10
止血调经颗粒低剂量组	2.5	10	3.8±2.92	2.4±1.96
止血调经颗粒中剂量组	5.0	10	4.7±2.84	2.3±1.78
止血调经颗粒高剂量组	10.0	10	5.1±3.29	2.4±2.10
驴胶补血颗粒组	7.2	10	4.2±2.18	2.0±1.87

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

4 讨论

皮下埋植避孕药以后,机体肾气-天癸-冲任-胞宫调节轴的功能受到抑制,失去“潮汐”和“盈亏”节律,周期性的气血蓄溢调节功能失调,可出现月经周期紊乱、经期延长或淋漓不止、经血过多等月经失调症状,日久则气血受损,渐至亏虚。止血调经颗粒主要从以下3个方面发挥作用:(1)益气养血以扶正固本(黄芪、党参、阿胶、当归),气足则能生血,益气则能摄血;(2)止血塞流以治其标(茜草、仙鹤草、阿胶);(3)调经以善其后。三方面密切联系相互为用,通过益气养血、止血塞流兼补益肝肾、调畅气机(续断、佛手)而达到止血调经的目的。

现代医学认为IUD所致的异常子宫出血副反应多与子宫内膜局部形态改变、生化物质(如激素等)及其相关受体等异常有关^[6]。有研究表明,放置IUD且出现异常出血的育龄期妇女,与上环后月经正常的妇女相比,有雌二醇升高、孕酮降低的趋势^[7]。而年龄较大妇女卵巢功能减退,雌激素水平降低,卵巢皮质间质细胞增生分泌雌激素直接作用于子宫内膜而易引起出血^[8],而孕酮分泌不足导致子宫内膜血管发育不成熟而易引起子宫内膜不规则剥脱、异常出血。女性内分泌

系统功能主要由下丘脑-垂体-卵巢轴调节;卵巢的周期性变化是月经周期形成的基础;促性腺激素、性激素的调控十分复杂,既相互制约又相互依存^[9]。激素水平异常失衡,易引起子宫内膜正常周期变化及功能的异常和改变,进而引起月经的改变^[10]。因此,维持下丘脑-垂体-卵巢轴及激素水平的动态平衡,是预防和改善IUD所致异常子宫出血副反应的一个重要途径。

雌、孕激素是女性生殖轴的重要激素,对女性生殖系统的生长、发育、分化起重要的调控作用,对下丘脑-垂体的分泌功能起反馈性调节作用,从而维持机体下丘脑-垂体-卵巢轴的平衡状态^[11]。有研究表明,大鼠切除卵巢后下丘脑-垂体-卵巢轴功能失调,生殖内分泌紊乱^[12]。机体90%的雌激素是由卵巢分泌的,切除大鼠的卵巢可造成雌激素降低^[13]。人绒毛膜促性腺激素(hCG)可能作为自分泌激素参与了雌二醇、孕酮分泌的调节,hCG分泌的量与 E_2 、P分泌量呈正相关^[14]。采用绒毛膜促性腺激素处理休情期动物后,血浆中雌二醇的含量显著升高,孕酮浓度较低^[15]。有研究表明,采用去卵巢和绒毛膜促性腺激素处理可以影响雌二醇与孕酮的含量水平,进而破坏下丘脑-垂体-卵巢轴及激素水平的动态平衡,与本实验结果一致。

有研究显示中药复方可通过使下丘脑-垂体-性腺各个层次的功能改善,提高激素内环境的稳定能力^[16]。本研究结果显示,止血调经颗粒能使绒毛膜促性腺激素处理小鼠异常升高的雌二醇明显降低,而明显降低孕酮水平升高。同时对去卵巢模型大鼠的雌孕激素水平低下情况有一定改善作用。已有文献报道,止血调经颗粒能调理气血冲任、养血调经^[17],治疗上环后经期延长等子宫异常出血反应的作用机理与益气、养血、止血、镇痛等^[18-20]有关。本实验结果表明,止血调经颗粒对雌孕激素水平异常模型小鼠、大鼠有一定的双向调节作用,能促进下丘脑-垂体-卵巢轴及激素水平的动态平衡。这可能是止血调经颗粒预防和改善IUD所致异常子宫出血副反应的途径之一。

参考文献

- [1] 谭朝阳,尤昭玲,付灵梅,等.三七茜草复方干预置Cu-IUD家兔出血副反应的拆方实验研究[J].中华中医药学刊,2010,28(4):726-728.
- [2] 赵真,董白桦.宫内节育器常见并发症及其诊断[J].中国计划生育学杂志,2012,20(5):357-359.
- [3] 朱东方,庞俏茹.影响宫内节育器放置后副反应相关因素分析[J].中华中医药学刊,2008,26(7):1517-1518.
- [4] 李仪奎.中药药理学试验方法学[M].上海:上海科学技术出版社,1991.
- [5] 王鑫国,郭秋红,白霞,等.乌鸡白凤丸对去卵巢大鼠雌激素分泌的影响[J].中成药,2003,25(1):67-68.
- [6] 师伟.子宫颗粒调控IUD出血副反应子宫内膜剥脱/修复相关机制的临床和实验研究[D].济南:山东中医药大学,

- 2004:1-63.
- [7] 邓枚,黄良娟,徐维璐.不锈钢环型IUD导致子宫异常出血的研究—子宫内膜受体的改变[J].生殖与避孕,1992,12(1):29-33.
- [8] 刘素.育龄妇女异常子宫出血125例的原因及病理基础[J].山西医药杂志,2016,45(7):812-813.
- [9] 苏玉萍.经期延长的中医辨证分型与性激素的关系[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2008:1-25.
- [10] 吴矜.戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片联合屈螺酮炔雌醇片对功能性子宫出血患者宫内内分泌环境的影响[J].中国现代应用药学,2018,35(3):415-418.
- [11] 朱璨,李尧锋,彭芳,等.制首乌对去卵巢大鼠子宫指数和性激素水平的影响研究[J].中国民族民间医药,2017,26(10):25-27.
- [12] 何玉伟,李晓泓,翟景慧,等.“逆针灸”对去卵巢大鼠生殖内分泌影响的研究[J].中华中医药学刊,2008,26(9):1918-1920.
- [13] 程凯,田素领.逆针“关元”“三阴交”对去卵巢大鼠下丘脑-垂体-卵巢轴的影响[J].针刺研究,2012,37(1):15-19.
- [14] 吕时铭,石一复.hCG对JAR细胞E₂、P分泌功能的影响[J].现代妇产科进展,2002,11(2):110-112.
- [15] 刘平,张翠义,吕占军.不同剂量外源激素PMSG、HCG对休情期母貉血浆E₂、P₄浓度变化的影响[J].现代畜牧兽医,2009(11):57-58.
- [16] 张少文,张涛,谢文.补肾为主的中药复方对去卵巢大鼠性腺轴及甲状腺轴功能的影响[J].中国中医药科技,2003,10(2):84-85.
- [17] 雷磊,孟延兵,尤昭玲.中医药防治IUD出血副反应的思路与方法[J].中医药导报,2001,7(3):101-102.
- [18] 尤昭玲,余定国,徐祥英.葆妇欣对带铜IUD副反应的治疗机理研究[J].中国计划生育学杂志,1999,46(2):70-72.
- [19] 杨莹,李智勇,翦林宏,等.葆妇欣颗粒剂益气补血作用研究[J].湖南中医杂志,2001,17(3):55.
- [20] 尤昭玲,余定国,徐祥英,等.葆妇欣颗粒剂止血机理分析[J].中国计划生育学杂志,1998,43(11):510-519.

(收稿日期:2019-03-19 编辑:蒋凯彪)

(上接第19页)进肌肉,符合经典针灸五体刺法的描述。而这种针刺技术能即刻解除疼痛的作用原理也可以进一步用离子通道机制来说明。我两年前在纽约中医论坛的讲座中介绍了存在于外周感觉神经的张力敏感性离子通道与针灸效应产生的关系。张力敏感性离子通道直接受到神经细胞所处的环境的张力、压力和机械性刺激而激活,引起动作电位将信号上传到中枢。因此,针刺松解局部筋膜,消除皮神经在筋膜上所承受的张力和压力,迅速达到疼痛减轻的效果。

综上所述,精准针灸是从传统针灸继承、提炼、开发而来,广泛用于各种肢体疼痛和脏腑疾病的现代针灸。它在大量临床研究和实验室研究基础上,采用多种源于传统九针的现代改良针具,以及减张术、减压术、松解术、刺激术、触及术、分离术、剥离术、矫形术等8项基于现代生物力学原理和《黄帝内经》五体刺法的规范化精准技术。精准针灸在临床上遵循《黄帝内经》中“谨守病机,各司其属”的古训,按不同病理机制分成皮神经卡压综合征、运动性损伤、脊柱相关性疾病等,确定不同治疗技术的首选适应症,分而治之,各个击破;在诊断上以触诊“手摸心会”为主,加上软组织张力仪和红外热像仪等辅助,达到定

位、定性、定量、定时、定势。在每个治疗点(例如风池)的操作要求把握结构-功能-病理之间的关系,针下层次清晰,组织响应明确,以达到各个层次上的精准。精准针灸是在整体化、个性化基础上的精准,随着病理机制和作用原理研究的深入,各种治疗方法的临床适宜病种的扩展,将不断体现出“以最小干预获得最大疗效”的价值。

(致谢:成文过程中得到董福慧教授、李永明博士和王少白教授等专家,以及刘斌、耿直、胡玉宁等同仁的反馈意见,谨致感谢!)

参考文献

- [1] 黄龙祥.针刺麻醉50年—超越麻醉与手术[J].针刺研究,2008,33(6):363-365.
- [2] 王兆星,董福慧.正常人的软组织张力测定[J].中国骨伤,2004,17(1):13-15.
- [3] ULLOA L, QUIROZ-GONZALEZ S, TORRES-ROSAS R. Nerve Stimulation: Immunomodulation and Control of Inflammation [J].Trends in Molecular Medicine,2017,23(12):1103-1120.
- [4] 朱兵.系统针灸学:复兴“体表医学”[M].北京:人民卫生出版社,2015.

(收稿日期:2019-02-15 编辑:刘国华)

继

承

传

统

开

拓

创

新

引用:翟建英,杨海润,靳冉,李晋生,张思玉,张瀚涛,顾海鸥.补肾舒脊颗粒的抗炎镇痛作用研究[J].中医导报,2019,25(16):36-39.

补肾舒脊颗粒的抗炎镇痛作用研究*

翟建英¹,杨海润¹,靳冉¹,李晋生¹,张思玉¹,张瀚涛¹,顾海鸥²

(1.北京中研同仁堂医药研发有限公司,中药复方新药开发国家工程研究中心,北京 100079;

2.中国北京同仁堂(集团)有限责任公司,北京 100079)

[摘要] 目的:观察补肾舒脊颗粒的抗炎镇痛作用。方法:采用佐剂性关节炎大鼠模型,观察补肾舒脊颗粒对模型大鼠不同时间点注射侧趾容积、对侧趾容积及血清TNF- α 含量的影响;采用大鼠棉球肉芽肿模型,观察补肾舒脊颗粒对棉球肉芽肿质量的影响;采用醋酸腹腔疼痛刺激及热板疼痛刺激模型,观察补肾舒脊颗粒的镇痛作用。结果:补肾舒脊颗粒可降低佐剂性关节炎模型大鼠注射侧及对侧趾肿胀度,降低血清TNF- α 含量;抑制大鼠棉球肉芽增生;延长醋酸致小鼠腹腔疼痛刺激的潜伏期,减少扭体反应次数;提高热板法致小鼠足趾疼痛刺激不同时间点的痛阈值。结论:补肾舒脊颗粒具有良好的抗炎镇痛作用,为该药物的临床应用提供了实验室依据。

[关键词] 补肾舒脊颗粒;佐剂性关节炎;抗炎镇痛;大鼠;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0036-04

Study on Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Bushen Shuji Granule (补肾舒脊颗粒)

ZHAI Jian-ying¹, YANG Hai-run¹, JIN Ran¹, LI Jin-sheng¹, ZHANG Si-yu¹, ZHANG Han-tao¹, GU Hai-ou²

(1.Beijing Zhongyan Tongrentang Medicine R&D Co. Ltd., National Engineering Research Center for R&D of TCM Multi-ingredient Drugs, Beijing 100079, China;

2.Beijing Tongrentang (Group) Co.Ltd., Beijing 100079, China)

[Abstract] Objective: To study the anti-inflammatory and analgesic effect of Bushen Shuji Granule (补肾舒脊颗粒, BSSJG). Method: The adjuvant arthritis rat model was used to observe the effects of BSSJG on toe volume, contralateral toe volume and serum TNF- α content at different time points in the model rats. The effect of BSSJG on the quality of cotton ball granuloma was observed by using rat model of cotton ball granuloma. The analgesic effect of BSSJG was observed by acetic acid abdominal pain stimulation model and hot plate pain stimulation model. Results: BSSJG can reduce the swelling degree of toes on the injection side and on the other side of adjuvant arthritis model rats, reduce the content of TNF- α in serum, inhibit the proliferation of cotton ball granulation in rats, prolong the latent period of abdominal pain stimulation induced by acetic acid in mice, reduce the number of writhing reactions, and increase the pain threshold of toe pain in mice induced by hot plate method at different time points. Conclusion: BSSJG has notable anti-inflammatory and analgesic effect, and this study provides laboratory basis for clinical application of drugs.

[Keywords] Bushen Shuji Granule; adjuvant arthritis; anti-inflammatory and analgesic; rats; mice

补肾舒脊颗粒是治疗强直性脊柱炎的临床经验方,由骨碎补、狗脊、杜仲、桂枝、鹿角、延胡索、续断等组成,具有补肾舒脊、散寒除湿、活血止痛之功,临床主要用于强直性脊柱炎(大傩)肾虚督寒证。孔维萍等^[1]研究结果显示,补肾舒脊颗粒治疗强直性脊柱炎有良好的临床疗效及安全性,但前期基础

研究较少,为明确本药的药效学作用及机制,本研究拟探讨补肾舒脊颗粒的抗炎镇痛作用。

1 材料

1.1 动物 SD大鼠,SPF级,雄性,体质量130~150 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2012-

*基金项目:北京市科技计划项目—G20工程支撑保障(Z161100001816009)

通讯作者:顾海鸥,E-mail:guhaiou@tongrentang.com

0001。ICR小鼠,SPF级,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格号:SCXK(京)2012-0001。实验动物饲养于SPF级动物室内,日光灯照明,12 h明暗周期,自由饮水、饮食,温度(22±2)℃,每小时送风6~10次。实验过程中对动物的处置符合科学技术部颁发的《关于善待实验动物的指导性意见》的要求。

1.2 药物及试剂 补肾舒脊颗粒(北京中研同仁堂医药研发有限公司,批号:20160308);醋酸地塞米松片(天津力生制药股份有限公司,批号:1407018);复方雪莲胶囊(国药集团新疆制药有限公司,批号:20150101);注射用青霉素钠(山东鲁抗医药股份有限公司;批号:B151006);阿司匹林泡腾片(阿斯利康制药有限公司,批号:1501054);弗氏完全佐剂(SIGMA,批号:SLBK1731V);冰醋酸(北京化学试剂公司生产,批号:010626);肿瘤坏死因子α(TNF-α)检测试剂盒(Cloud-Clone Corp公司,批号:L160609378)。

1.3 仪器 YLS-7B型足趾容积测量仪(山东省医学科学院设备站);Epoch2酶标仪[美国(BioTek)佰腾仪器有限公司];YLS-6B型智能热板仪(山东省医学科学院设备站)。

2 方 法

2.1 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠足趾肿胀度和炎症因子的影响 SD大鼠,84只,体质量130~150 g,随机分为正常对照组、模型组、复方雪莲胶囊组、醋酸地塞米松组、补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组,每组12只。补肾舒脊颗粒人日服用量为10.71 g。人体质量以60 kg计,人与大鼠剂量换算按以下公式进行^[2]:

$$\text{每千克体质量剂量 } d_B = d_A \cdot \frac{R_B}{R_A} \left(\frac{W_B}{W_A} \right)^{\frac{2}{3}}$$

式中 d_B 是欲求算的B种动物的每千克体质量剂量, d_A 是已知A种动物的每千克体质量剂量, W_A 、 W_B 是已知动物体质量, R_B 、 R_A 是体型系数,大鼠 R 是0.09,人的 R 为0.1。根据上述公式计算大鼠每千克体质量剂量。

$$\text{大鼠每千克体质量剂量 } d_B = d_A (\text{人服用剂量}) \cdot \frac{0.09}{0.1} \cdot \left(\frac{60}{0.2} \right)^{\frac{2}{3}} \\ \approx 6.0 d_A (\text{人服用剂量})$$

按照上述公式计算所得,人与大鼠换算系数为6,则大鼠剂量为1.07 g/(kg·d)。人与大鼠的等效量设为中剂量,高剂量与低剂量分别为中剂量的2倍和1/2倍,则高、低剂量分别为2.14、0.54 g/(kg·d)。复方雪莲胶囊规格为0.3 g/粒,人临床日服用剂量为2粒/次,2次/d,则大鼠日服用量为0.12 g/(kg·d)。醋酸地塞米松人临床日服用剂量为6 mg,则大鼠服用量为0.60 mg/(kg·d)。

各组大鼠于致炎前,采用足趾容积测量仪测定每只大鼠左、右后肢足趾容积。各组动物分别灌胃给予相应药物,正常对照组、模型组给予蒸馏水,给药体积为10.0 mL/kg,1次/d,连续给药26 d。第1次给药后1 h,将弗氏完全佐剂注射于大鼠右后足垫内(0.1 mL/只),正常组注射生理盐水,于致炎后18 h及4、8、14、18、25 d同法测定大鼠右足趾容积,于致炎后14、25 d同法测大鼠左侧足趾容积,以致炎前、后足趾容积差值为肿胀度(mL)。最后一次测定足趾容积后,水合氯醛麻醉,腹主动脉取血,离心取血清,测定TNF-α含量。

2.2 补肾舒脊颗粒对大鼠棉球肉芽肿的影响 SD大鼠72只,雄性,体质量130~150 g,适应性饲养3 d后,随机分为模型组、醋酸地塞米松组、复方雪莲胶囊组、补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组。给药剂量同“2.1”。实验当天水合氯醛腹腔注射麻醉后,在每只大鼠左、右膝部皮下各植入20 mg高压灭菌棉球(每个棉球加注射用青霉素钠,1 mg/0.1 mL,50℃烘箱烤干)。手术后当日给药,连续给药7 d。各组大鼠分别灌胃相应药物,1次/d,连续给药7 d。第8天过量麻醉处死大鼠,将棉球连同周围结缔组织一起取出,剔除脂肪组织,放60℃烘箱中烘干24 h,称质量。将称得的质量减去棉球原质量,即得肉芽肿质量。

2.3 镇痛作用研究

2.3.1 补肾舒脊颗粒对小鼠醋酸腹腔疼痛刺激反应的影响^[3] ICR小鼠,SPF级,72只,雌雄各半,适应性饲养3 d后,随机分为模型组、复方雪莲胶囊组、阿司匹林泡腾片组、补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组,每组12只。

补肾舒脊颗粒人日服用量为10.71 g。人体质量以60 kg计,人与小鼠换算系数为9,则小鼠剂量为1.61 g/(kg·d)。人与小鼠的等效量设为中剂量,高剂量与低剂量分别为中剂量的2倍和1/2倍,分别为3.21、0.80 g/(kg·d)。复方雪莲胶囊规格为0.3 g/粒,人临床日服用剂量为2粒/次,2次/d,则小鼠剂量为0.18 g/(kg·d)。阿司匹林泡腾片人临床日服用剂量为2.0 g,则小鼠剂量为0.30 g/(kg·d)。各组小鼠分别灌胃相应药物,1次/d,连续给药5 d。末次给药后1 h,小鼠腹腔注射0.6%冰醋酸生理盐水溶液,0.2 mL/只,观察小鼠15 min内出现扭体反应的次数及扭体反应潜伏期(从腹腔注射冰醋酸至出现扭体反应所需时间)。

2.3.2 补肾舒脊颗粒对小鼠热板疼痛刺激的影响 ICR小鼠,SPF级,85只,雌性,适应性饲养5 d后,筛选合格小鼠,将智能热板仪预热至温度为(55±0.5)℃后,将小鼠放置在热板上,每次1只,凡舔后足时间<5 s或>30 s或跳跃者弃之不用。将合格小鼠随机分为正常对照组、复方雪莲胶囊组、阿司匹林泡腾片组、补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组,每组13只。各组小鼠分别灌胃相应药物,1次/d,连续给药5 d。给药剂量同“2.3.1”。末次给药后,分别测定给药后30、60、90、120 min痛阈值(从放在热板上至出现舔后足所需时间)。

2.4 统计学方法 采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理与分析,计量资料以“均数±标准差($\bar{x} \pm s$)”表示。数据先进行方差齐性检验。方差齐选用One-Way ANOVA法进行组间比较;方差不齐选用 t' 检验进行组间比较。

3 结 果

3.1 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠足趾肿胀度和炎症因子的影响 实验过程中醋酸地塞米松组大鼠给予地塞米松一段时间后出现体质量降低,导致足趾容积低于致炎前,因此肿胀度出现负数。

3.1.1 补肾舒脊颗粒对大鼠佐剂性关节炎足趾肿胀度的影响 给药后18 h及4、8、14、18、25 d,模型组、醋酸地塞米松组、复方雪莲胶囊组、补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组大鼠注射侧足趾容积均高于正常对照组,差异均有统计学意义($P <$

表 1 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠足趾肿胀度的影响 ($\bar{x} \pm s$, mL)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	18 h	4 d	8 d	14 d	18 d	25 d
正常对照组	12	—	0.028±0.061	0.024±0.088	0.176±0.088	0.349±0.083	0.411±0.093	0.523±0.133
模型组	12	—	1.088±0.268 ^b	1.096±0.227 ^b	1.056±0.208 ^b	1.339±0.223 ^b	1.323±0.284 ^b	1.390±0.316 ^b
醋酸地塞米松组	12	0.60×10 ⁻³	0.726±0.113 ^{bd}	0.257±0.185 ^{ad}	0.263±0.123 ^{bd}	0.038±0.142 ^{bd}	-0.131±0.115 ^{bc}	-0.103±0.107 ^{bd}
复方雪莲胶囊组	12	0.12	0.997±0.258 ^b	0.724±0.287 ^{bd}	0.774±0.192 ^{bd}	0.946±0.222 ^{bd}	0.973±0.249 ^{bd}	1.108±0.310 ^{bc}
补肾舒脊颗粒高剂量组	12	2.14	0.902±0.171 ^b	0.633±0.279 ^{bd}	0.642±0.108 ^{bd}	0.882±0.208 ^{bd}	0.771±0.239 ^{bd}	0.869±0.172 ^{bd}
补肾舒脊颗粒中剂量组	12	1.07	0.865±0.212 ^{bc}	0.620±0.225 ^{bd}	0.749±0.181 ^{bd}	1.031±0.225 ^{bd}	0.861±0.252 ^{bd}	1.025±0.318 ^{bc}
补肾舒脊颗粒低剂量组	12	0.54	0.910±0.152 ^b	0.702±0.163 ^{bd}	0.779±0.324 ^{bc}	1.177±0.340 ^b	1.101±0.477 ^b	1.308±0.618 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与模型组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。实验过程中醋酸地塞米松组大鼠给予地塞米松 18 d 后出现体质量降低,导致足趾容积低于致炎前,因此肿胀度出现负数

0.01或 $P<0.05$)。给药后 4、8、14、18、25 d,补肾舒脊颗粒高剂量组大鼠足趾肿胀度显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.01$);给药后 18 h 及 4、8、14、18、25 d,补肾舒脊颗粒中剂量组大鼠足趾肿胀度均显著低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);给药后 4、8 d,补肾舒脊颗粒低剂量组大鼠足趾肿胀度均显著低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。(见表 1)

3.1.2 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠致炎对侧足趾肿胀度的影响 给药后 14、25 d,补肾舒脊颗粒高剂量组大鼠对侧足趾容积显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.01$);给药后 25 d,补肾舒脊颗粒中剂量组大鼠对侧足趾容积显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

表 2 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠致炎对侧足趾肿胀度的影响 ($\bar{x} \pm s$, mL)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	14 d	25 d
正常对照组	12	—	0.382±0.153	0.540±0.122
模型组	12	—	0.404±0.102	0.658±0.105 ^a
醋酸地塞米松组	12	0.60×10 ⁻³	-0.339±0.107 ^{bd}	-0.289±0.105 ^{bd}
复方雪莲胶囊组	12	0.12	0.233±0.119 ^{ad}	0.485±0.108 ^d
补肾舒脊颗粒高剂量组	12	2.14	0.193±0.033 ^{bd}	0.455±0.123 ^d
补肾舒脊颗粒中剂量组	12	1.07	0.327±0.127	0.538±0.126 ^c
补肾舒脊颗粒低剂量组	12	0.54	0.326±0.098	0.583±0.128

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与模型组比较,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。实验过程中醋酸地塞米松组大鼠给予地塞米松 14 d 后出现体质量降低,导致足趾容积低于致炎前,因此肿胀度出现负数

3.1.3 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠血清 TNF- α 含量的影响 模型组大鼠血清 TNF- α 含量明显高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组大鼠血清 TNF- α 含量明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。(见表 3)

3.2 补肾舒脊颗粒对大鼠棉球肉芽肿的影响 补肾舒脊颗粒高、中剂量组大鼠棉球肉芽肿质量显著低于模型组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示补肾舒脊颗粒能抑制大鼠棉球肉芽增生,具有较好的非特异性抗炎作用。(见表 4)

3.3 镇痛作用研究

3.3.1 补肾舒脊颗粒对小鼠醋酸腹腔疼痛刺激反应的影响 补肾舒脊颗粒高、中剂量组小鼠疼痛潜伏期明显高于模型

组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$);补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组小鼠扭体次数明显低于模型组,差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。表明补肾舒脊颗粒能延长醋酸致小鼠腹腔疼痛刺激的潜伏期,减少扭体反应次数,提示本药具有一定镇痛作用。(见表 5)

表 3 补肾舒脊颗粒对佐剂性关节炎大鼠血清 TNF- α 的影响 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	TNF- α
正常对照组	12	—	101.93±53.87
模型组	12	—	163.24±48.42 ^a
醋酸地塞米松组	12	0.60×10 ⁻³	100.82±65.14 ^b
复方雪莲胶囊组	12	0.12	114.38±63.38 ^b
补肾舒脊颗粒高剂量组	12	2.14	90.41±40.44 ^c
补肾舒脊颗粒中剂量组	12	1.07	67.19±13.00 ^c
补肾舒脊颗粒低剂量组	12	0.54	110.48±49.62 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

表 4 补肾舒脊颗粒对大鼠棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x} \pm s$, mg)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	棉球肉芽肿质量
模型组	12	0.00	26.89±9.46
醋酸地塞米松组	12	0.60×10 ⁻³	13.58±2.10 ^b
复方雪莲胶囊组	12	0.12	21.04±6.05
补肾舒脊颗粒高剂量组	12	2.14	19.23±6.11 ^a
补肾舒脊颗粒中剂量组	12	1.07	18.97±4.87 ^a
补肾舒脊颗粒低剂量组	12	0.54	22.80±8.08

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

表 5 补肾舒脊颗粒对醋酸腹腔疼痛刺激潜伏期及扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	潜伏期(s)	扭体次数(次)
模型组	12	—	241.08±72.00	24.92±12.99
巴米尔组	12	0.30	458.08±168.59 ^b	9.67±5.05 ^b
复方雪莲胶囊组	12	0.18	328.75±156.14	14.92±8.34 ^b
补肾舒脊颗粒高剂量组	12	3.21	442.58±135.40 ^b	13.92±8.33 ^b
补肾舒脊颗粒中剂量组	12	1.61	358.08±153.89 ^a	15.42±7.56 ^b
补肾舒脊颗粒低剂量组	12	0.80	348.67±90.47	16.08±7.57 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

3.3.2 补肾舒脊颗粒对小鼠热板疼痛刺激的影响 给药后 30、60、90 min,补肾舒脊颗粒高、中、低剂量组小鼠足趾疼痛刺激的痛阈均明显高于正常对照组,差异均有统计学意义

($P<0.01$ 或 $P<0.05$);给药后120 min,补肾舒脊颗粒中剂量组小鼠足趾疼痛刺激的痛阈高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。提示补肾舒脊颗粒具有一定的镇痛作用,起效时间为给药后30 min,持续120 min。(见表6)

表6 补肾舒脊颗粒对小鼠的镇痛作用(热板法) ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(g/kg)	给药后不同时间痛阈(s)			
			30 min	60 min	90 min	120 min
正常对照组	13	-	9.47±3.39	9.23±2.54	9.68±2.84	10.64±2.64
巴米尔组	13	0.30	16.36±6.16 ^a	19.33±5.55 ^a	18.05±4.24 ^a	18.20±6.44 ^a
复方雪莲胶囊组	13	0.18	12.55±3.75 ^a	14.11±3.64 ^a	14.55±7.31 ^a	12.79±3.80
补肾舒脊颗粒高剂量组	13	3.21	15.70±3.55 ^a	17.96±5.46 ^a	16.15±4.36 ^a	13.50±4.21
补肾舒脊颗粒中剂量组	13	1.61	15.28±3.06 ^a	15.98±3.11 ^a	15.63±7.57 ^a	15.67±4.82 ^a
补肾舒脊颗粒低剂量组	13	0.80	12.33±2.04 ^a	13.48±2.43 ^a	14.63±3.76 ^a	13.76±3.85

注:与正常对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$

4 讨 论

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是以骶髂关节及中轴关节病变为特征的慢性炎症性自身免疫性脊柱关节病,目前尚无特效治疗药物,属于难治性疾病。流行病学研究显示,我国AS总体患病率在0.3%左右,患病率较高^[4]。AS在各个年龄均可发病,发病高峰为15~35岁,平均发病年龄轻,致残率较高,不同程度地影响患者的生活自理能力、社会适应能力和工作能力,给患者及家属带来巨大的心理负担和经济负担,已成为严重的公共卫生问题。因此,开展疾病相关药物的研究具有良好的社会意义。

AS的病因目前尚未完全阐明,多数研究提示其发病可能与遗传、感染、免疫环境等因素有关,特别是遗传因素和本病关系尤为密切,遗传因素包括HLA-B27和HLA-B27以外的相关基因。TNF- α 是由单核/巨噬细胞产生的一个促炎症细胞因子,在AS的发病机制中发挥重要作用,过度表达TNF- α 的转基因动物可以发生类似人类AS的中轴病变和肌腱端病变;AS患者血清中的TNF- α 水平明显高于其他非炎性腰背痛患者和健康对照者^[5]。

目前本病的治疗方法主要包括非药物治疗、药物治疗和手术治疗^[6],其中以药物治疗为主。目前临床治疗AS的西药主要有非甾体类抗炎药(NSAIDs)、免疫抑制剂和TNF- α 拮抗剂^[7],但存在毒副作用大、患者依从性差、费用高等缺陷。中医药在缓解本病症状、延缓病情进展、改善患者生活质量等方面具有一定的优势^[8-10]。

补肾舒脊颗粒是全国第四批名老中医闫小萍教授依据补肾强督法创立的治疗强直性脊柱炎的临床经验方,具有多年的临床使用经验和较好的临床疗效^[11-13]。孔维萍等^[11]采用国际强直性脊柱炎评价工作组(assessments in ankylosing spondylitis, ASAS)指定的ASAS20、ASAS40及Bath强直性脊柱炎病情活动指数50(BASDAI50)标准及中医证候疗效评价标准开展的前瞻性随机对照临床试验结果显示,补肾舒脊颗粒治疗AS有良好近期临床疗效及安全性。基础研究表明本药具有较好的抗炎镇痛作用^[12],其治疗强直性脊柱炎作用可能与其抗纤维化作用^[13]和延缓异位骨化作用有关^[14]。

本研究结果显示补肾舒脊颗粒可降低弗氏完全佐剂所致致炎性关节炎大鼠足趾肿胀度,降低血清中TNF- α 表达,提示本药具有较好的治疗佐剂性关节炎以及抑制炎症反应的作用;可显著降低大鼠植入棉球后增生的棉球肉芽肿的质量,具有较好的抗非特异性炎症反应作用;可缩短醋酸所致小鼠疼痛反应的潜伏期,减少扭体次数;可提高热板法致小鼠足趾疼痛刺激的痛阈,具有较好的镇痛作用。结果提示,补肾舒脊颗粒可通过降低佐剂性关节炎模型大鼠血清中TNF- α 含量,抑制炎症反应。

本研究采用佐剂性关节炎、棉球肉芽肿、热板法及醋酸扭体法开展了补肾舒脊颗粒的药效学研究,结果提示本药具有一定的抗炎镇痛作用,为其临床应用提供了实验室依据。

参考文献

- [1] 孔维萍,陶庆文,张英泽,等.补肾舒脊颗粒治疗强直性脊柱炎近期临床疗效及安全性评价[J].中国中西医结合杂志,2015,35(6):673-677.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2005:203.
- [3] 魏伟,吴希美,李元建.药理试验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2010:750-751.
- [4] 吴珊珊,段振华.强直性脊柱炎流行病学研究进展[J].安徽医科大学学报,2013,48(8):988-992.
- [5] 李强,王伟,王玉红,等.强直性脊柱炎患者早期诊断及免疫功能的研究[J].中国煤炭工业医学杂志,2000,3(11):1090-1091.
- [6] 刘越,赵艳梅,夏群.强直性脊柱炎的诊断与治疗进展[J].中国矫形外科杂志,2015,23(3):235-238.
- [7] 付长龙,郑春松,刘献祥.强直性脊柱炎药物治疗现状与思考[J].风湿病与关节炎,2014,3(10):72-76.
- [8] 孙莉,张猛.中药熏洗治疗强直性脊柱炎疗效及安全性的Meta分析[J].河南中医,2018,38(8):1267-1270.
- [9] 邢志宏.补肾强督祛湿法治疗肾虚督寒型强直性脊柱炎临床疗效评价[J].山西中医学院学报,2018,19(4):69-70.
- [10] 张培培,张晴晴,王飞峰,等.益气活血通络法治疗强直性脊柱炎的临床研究[J].针灸临床杂志,2018,34(7):10-13.
- [11] 金笛儿,阎小萍.补肾舒脊颗粒治疗强直性脊柱炎肾虚督寒证的临床研究[J].中国临床医生杂志,2008,36(5):46-49.
- [12] 鞠海,李洪梅,李小芹,等.补肾舒脊颗粒的实验研究[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(7):54-56.
- [13] 朱峻岭,阎小萍.补肾舒脊颗粒对强直性脊柱炎患者关节液成纤维细胞增殖的影响[J].中华中医药杂志,2012,27(8):2180-2183.
- [14] 史光耀,鄢泽然,白雯,等.补肾舒脊颗粒对人骨髓间充质干细胞BMP-4、Smad-4 mRNA及蛋白表达的影响[J].中国中西医结合杂志,2017,37(7):819-824.

(收稿日期:2018-08-17 编辑:蒋凯彪)

肿 瘤

引用:贺佐梅,曾普华,郜文辉,徐云,李亮,夏帅帅,黄惠勇.7435份非小细胞肺癌病案中
 中医证候分布频数及关联分析[J].中医导报,2019,25(16):40-44.

7435份非小细胞肺癌病案中中医证候 分布频数及关联分析*

贺佐梅¹,曾普华²,郜文辉³,徐云⁴,李亮³,夏帅帅¹,黄惠勇⁵

(1.湖南中医药大学研究生院,湖南 长沙 410208;

2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南 长沙 410007;

3.湖南中医药大学中医学院,湖南 长沙 410208;

4.湘潭市第一人民医院,湖南 湘潭 411101;

5.湖南省中医药管理局,湖南 长沙 410008)

[摘要] 目的:运用数据挖掘技术与方法,分析非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)住院病案,探讨NSCLC的中医证候分布规律,为临床规范NSCLC的辨证、治疗提供参考。方法:通过对390例NSCLC患者共计7435份NSCLC独立辨证病案进行回顾性调查分析,筛选出NSCLC有关的医案,运用频数统计、聚类分析、主成分分析、关联分析等数据挖掘技术,探索NSCLC的中医证候分布规律。结果:通过对7435份NSCLC病案进行数据挖掘研究,发现NSCLC的中医证候以咳嗽(7281次)、脉细(5667次)、乏力(4987次)、神疲(4432次)、寐差(3644次)、胸痛(3640次)、纳差(3505次)、胸闷(3500次)、苔黄(3428次)、舌红(3377次)、气急(2533次)、舌暗(2419次)、痰中带血(1834次)等为常见证候。NSCLC常见有5类证候群,(1)气虚证类:咳嗽、气短、神疲、乏力、夜尿频、面色萎黄、恶心、纳差、舌淡、脉弱、脉沉;(2)阴虚证类:干咳、痰少、口干、消瘦、颧红、大便干结、舌红、苔少、苔黄、脉细、脉数;(3)血瘀证类:胸痛、背痛、刺痛、舌紫、舌黯、脉涩;(4)热(毒)证类:咳嗽、痰黄、痰稠、口苦、口干、大便干结、舌红、苔黄、脉数;(5)痰湿证类:咳嗽、痰多、痰稠、胸闷、胸痛、神疲、乏力、恶心、呕吐、纳差、便溏、舌淡红、苔白、苔厚、苔腻、脉滑。结论:NSCLC临床表现以咳嗽、气急、胸闷、胸痛、痰中带血等为常见证候,反映了NSCLC中医辨证以气虚、阴虚、血瘀、热毒、痰湿为基本辨证要素。

[关键词] 非小细胞肺癌;中医证候;数据挖掘;关联分析

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0040-05

TCM Syndrome Distribution Frequency and Correlation Analysis on 7435 Cases of Non-small Cell Lung Cancer

HE Zuo-mei¹, ZENG Pu-hua², GAO Wen-hui³, XU Yun⁴, LI Liang³, XIA Shuai-shuai¹, HUANG Hui-yong⁵

(1. Graduate School, Hu'nan University of Chinese medicine, Changsha Hu'nan 410208, China;

2. The Affiliated Hospital of Hu'nan Provincial TCM Research Institute, Changsha Hu'nan 410007, China;

3. TCM College, Hu'nan University of Chinese medicine, Changsha Hu'nan 410007, China;

4. The First People's Hospital of Xiangtan, Xiangtan Hu'nan 411101, China;

5. Hu'nan Provincial Administration of Traditional Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410008, China)

[Abstract] Objective: To analyze the hospitalized cases of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients using data mining technology and methods, and to explore the distribution of TCM syndromes of NSCLC, so as to provide reference for clinical standardization of syndrome differentiation and treatment of NSCLC. Methods: Through a retrospective investigation and analysis of a total of 7435 NSCLC independent syndrome cases in 390 patients with NSCLC, the NSCLC-related medical cases were screened out, and the data mining techniques such

*基金项目:抗肿瘤中药创制技术湖南省工程研究中心项目(湘发改高技[2015]1085号);湖南省自然科学基金(2016JJ4067);湖南省科技计划(2016SK2034);“一方科研创新项目”(YF201708)

通讯作者:黄惠勇, E-mail: huanghy68@126.com

as frequency statistics, cluster analysis, principal component analysis and correlation analysis were used to explore the distribution rules of TCM syndromes of NSCLC. Results: Through data mining research on 7435 NSCLC cases, it was found that the distribution rules of TCM syndromes of NSCLC were as follows: NSCLC's common syndromes are cough (7281 frequency), thready pulse (5667 frequency), fatigue (4987 frequency), Shenwei (4432 frequency), insomnia (3644 frequency), chest pain (3640 frequency), anorexia (3505 frequency), chest tightness (3500 frequency), moss yellow (3428 frequency), tongue red (3377 frequency), shortness of breath (2533 frequency), tongue dark (2419 frequency), blood stasis (1834 frequency), etc. NSCLC has 5 types of syndromes: (1) qi deficiency syndrome: cough, shortness of breath, fatigue, frequent urination, pale complexion, nausea, anorexia, pale tongue, weak pulse, deep pulse. (2) yin deficiency syndrome: dry cough, less phlegm, dry mouth, weight loss, blush, stool dry knot, red tongue, less moss, yellow fur, fine pulse, pulse number. (3) blood stasis syndrome: chest pain, back pain, tingling, Purple tongue, dark tongue and astringent pulse. (4) heat (toxic) syndrome: cough, yellow sputum, thick sputum, mouth bitter, dry mouth, dry stool, red tongue, yellow coating, rapid pulse. (5) phlegm syndrome: cough, copious phlegm, thick phlegm, chest tightness, chest pain, fatigue, nausea, vomiting, anorexia, sticky notes, pale red tongue, white fur, thick moss, greasy fur, slippery pulse. Conclusion: The main clinical manifestations of NSCLC are cough, shortness of breath, chest tightness, chest pain, blood stasis, etc., which reflects the basic syndrome differentiation of NSCLC syndrome differentiation with qi deficiency, yin deficiency, blood stasis, heat toxicity and phlegm.

[Keywords] non-small cell lung cancer; TCM syndrome; data mining; association analysis

肺癌的发病率居各肿瘤之首,非小细胞肺癌(non-small-cell lung cancer, NSCLC)占85%,病死率高^[1]。NSCLC的公认病因常见的有吸烟、职业和环境接触、电离辐射、既往肺部慢性感染、大气污染、遗传等因素。目前针对NSCLC的治疗方法主要有手术治疗、放疗、化疗和靶向治疗等,其中化疗是最普遍的治疗方式,但患者往往出现耐药^[2]和其他毒副反应^[3]。2018年美国临床肿瘤学会年会(American Society of Clinical Oncology, ASCO)指出,多手段组合疗法将是NSCLC未来的标准治疗方法^[4]。

在准确辨证的基础上,中医药在NSCLC发生发展的各阶段发挥着积极的作用。但目前中医师诊治NSCLC多停留在凭借个人经验的层面上,缺乏对NSCLC中医诊治经验的系统性总结。因此,有必要通过数据挖掘方法对NSCLC病案进行挖掘,总结NSCLC的临床证候分布规律,为规范NSCLC的辨证、治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 病例来源于湖南省中医药研究院附属医院2013年1月至2017年12月的住院患者。共纳入390例符合条件的患者,因患者多有数十次的复诊经过,最终本研究共纳入7435份独立辨证、处方病案。该研究已经湖南省中医药研究院附属医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 病例选择

1.2.1 西医诊断标准 NSCLC西医诊断标准、分期标准参考《临床诊疗指南·呼吸病学分册》^[5]、《2017年NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》^[6];患者通过胸片、胸部CT等无创性检查,或者采用纤维支气管镜活检、肺穿刺、手术探查活检等有创性检查诊断为原发性支气管肺癌;在手术过程中取肺部标本,

或者通过纤维支气管镜检查、肺部穿刺等方法取得肺或支气管标本,或者对颈部腋下淋巴结等活检支持NSCLC的诊断;通过痰液、抽吸、冲洗、纤维支气管镜毛刷等方法取得标本,经检验符合NSCLC。参考《2017年NCCN非小细胞肺癌临床实践指南》^[6]肺部肿瘤组织学分类标准,NSCLC病理分类包括鳞状细胞癌、腺癌、腺鳞癌、大细胞肺癌、腺癌混杂亚型。

1.2.2 纳入标准 (1)符合中西医诊断标准;(2)病理诊断确诊为非小细胞肺癌患者;(3)患者姓名、性别、年龄、诊疗卡号等基本信息完整;(4)主诉、现病史、诊断、治法、用药等诊疗信息完整;(5)年龄30~90岁;(6)接受中医药治疗至少10个月。

1.2.3 排除标准 (1)病历信息不完善;(2)终末期生存时间少于2个月;(3)合并有其它需同时治疗的恶性肿瘤者;(4)合并精神疾病或活动性结核者。

1.3 住院病历调查内容 主要包括一般项目、肺癌的主症、伴随症、舌象、脉象及体征、中西医诊断、中西医治疗等详细内容如下。

1.3.1 一般项目 包括姓名、性别、职业、年龄、病案号、家庭住址和联系电话。

1.3.2 病史 病史包括病程、主诉以及特殊病史。

1.3.3 入院时主要症状 (1)肺癌主症(征):咳嗽、咯血、进行性消瘦、神疲乏力、纳呆食少等;(2)中医四诊采集内容:精神、情志、寒热、汗出、头面胸腹四肢、咳喘、口味、饮食、睡眠、二便、舌脉等。

1.3.4 体格检查 (1)专科检查:全身浅表淋巴结、肝脾位置及质地等;(2)其他特殊体征。

1.3.5 各项生化检查、辅助检查 (1)胸片和支气管镜检查;(2)CT、MRI、DSA血管造影以及骨扫描等;(3)血液检查:肿

瘤标志物、肝肾功能、基因突变检测等。

1.3.6 治疗方式 (1)中医治疗:中医治法、口服方药(药物、剂量、服药周期)、注射中药、中成药;(2)现代医学治疗:化疗、放疗、靶向药物治疗、一般支持治疗。

1.4 数据预处理 以《实用中医辨证手册》^[7]为标准,同时参考《中医证候鉴别诊断学》^[8]对纳入病例的四诊信息进行标准化处理,并建立证候数据库。

1.5 数据挖掘工具与方法 运用SPSS 21.0软件对数据库中的四诊信息进行频数统计。应用Weka3.6版软件进行关联规则运算,采用Apriori算法在“模型”中设置最低条件支持度为10%,最小置信度为80%,提升度大于1,筛选证候-证候关系。

2 结果

2.1 临床资料一般情况分析 本研究共纳入NSCLC患者390例,其中男269例,女121例;中位年龄为66岁;鳞状细胞癌93例,腺癌290例,腺鳞癌7例;Ⅰ期85例,Ⅱ期63例,Ⅲ期132例,Ⅳ期110例。

2.2 四诊信息频数分析 对所有患者每次处方时的四诊信息进行提取,结果表明NSCLC以咳嗽(7281次)、脉细(5667次)、乏力(4987次)、神疲(4432次)、寐差(3644次)、胸痛(3640次)、纳差(3505次)、胸闷(3500次)、苔黄(3428次)、舌红(3377次)、气急(2533次)、舌暗(2419次)、痰中带血(1834次)等为常见证候,四诊信息频数分布见表1,常见证候频数统计见图1。

表1 四诊信息频数分布

序号	证候	频数	频率(%)	序号	证候	频数	频率(%)
1	咳嗽	7281	97.93	24	纳差	3505	47.14
2	胸痛	3640	48.96	25	恶心	1709	22.99
3	胸闷	3500	47.07	26	呕吐	1471	19.78
4	气急	2533	34.07	27	面色萎黄	1168	15.71
5	背痛	1873	25.19	28	颧红	1253	16.85
6	乏力	4987	67.07	29	消瘦	1592	21.41
7	神疲	4432	59.61	30	舌暗	2419	32.54
8	寐差	3644	49.01	31	舌紫	375	5.04
9	刺痛	828	11.14	32	舌红	3377	45.42
10	痰中带血	1834	24.67	33	舌淡红	1325	17.82
11	干咳	1125	15.13	34	苔腻	1036	13.93
12	痰稠	2853	38.37	35	苔厚	205	2.76
13	痰稀	687	9.24	36	苔薄	4404	59.23
14	痰少	3175	42.70	37	苔黄	3428	46.11
15	痰多	495	6.66	38	苔白	3134	42.15
16	痰白	3427	46.09	39	苔少	1008	13.56
17	痰黄	1322	17.78	40	脉涩	127	1.71
18	口苦	980	13.18	41	脉沉	485	6.52
19	口干	3018	40.59	42	脉滑	372	5.00
20	口干不欲饮	87	1.17	43	脉弦	3556	47.83
21	大便稀溏	903	12.15	44	脉数	1596	21.47
22	大便干结	2357	31.70	45	脉细	5667	76.22
23	夜尿频	836	11.24	46	脉弱	462	6.21

2.3 四诊信息关联规则分析结果 关联规则结果表明,两个

证候之间、三个证候之间、四个证候之间、五个证候之间、六个证候之间均有大量的关联性,因文章篇幅有限,仅分析两个证候之间的关联性。在“模型”中设置最低条件支持度为10%,最小置信度为80%,选取规则支持度>30%、提升度>1的数据,结果可见咳嗽与多项证候具有关联性,常见的关联分析结果见表2,四诊信息关联分析见图2。

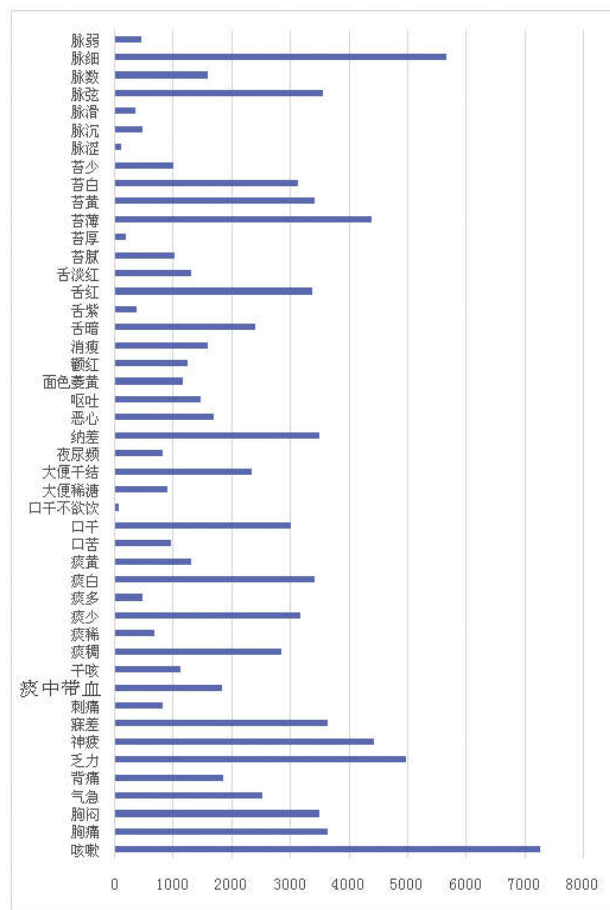
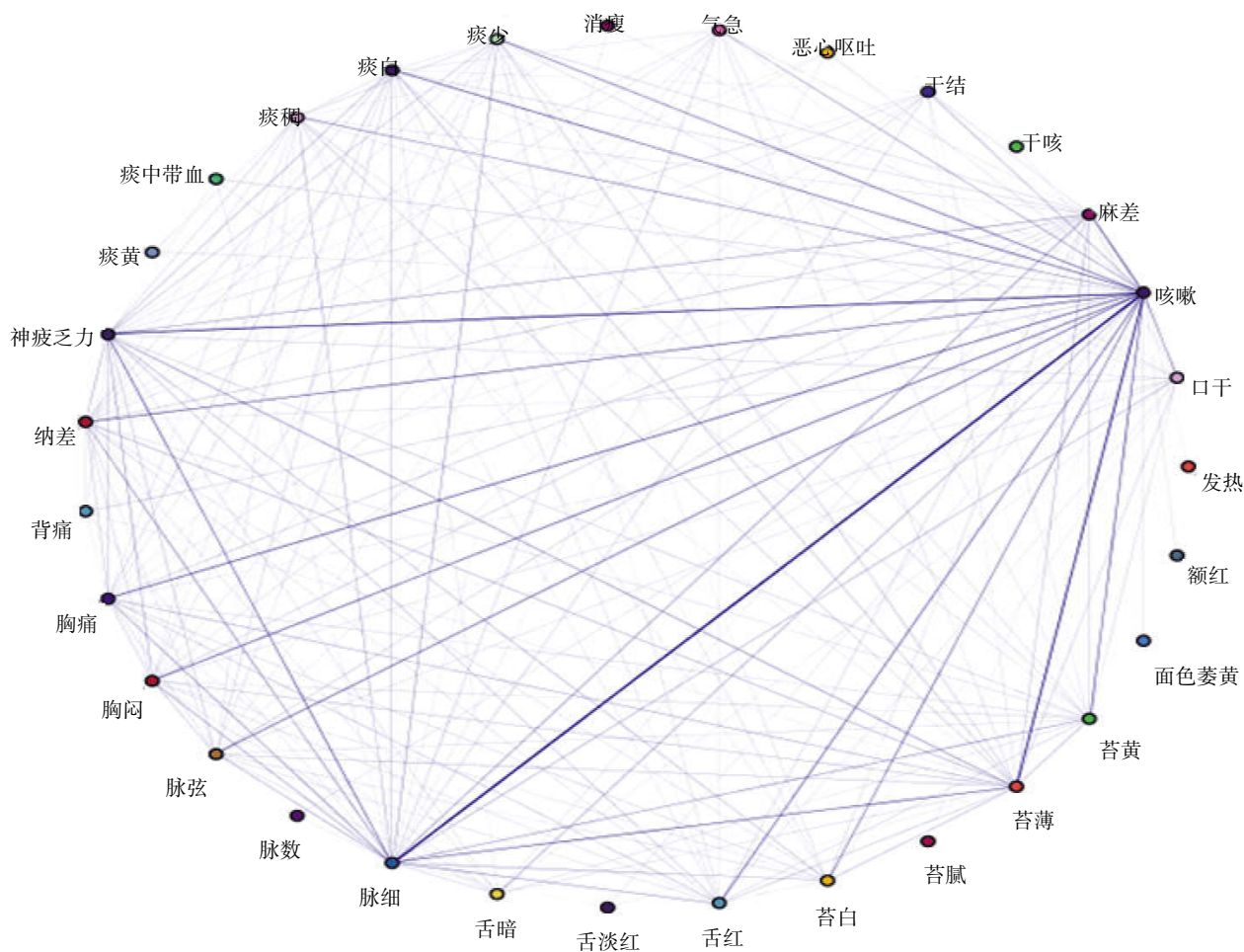


图1 NSCLC 常见证候频数统计图

表2 常见证候-证候的关联规则

序号	前项	后项	条件支持度(%)	置信度(%)	规则支持度(%)	提升度
1	脉细	咳嗽	74.553	98.665	73.557	1.004
2	苔薄	咳嗽	59.543	98.351	58.561	1.001
3	胸痛	咳嗽	49.267	98.553	48.554	1.003
4	寐差	咳嗽	49.011	98.463	48.258	1.002
5	胸闷	咳嗽	47.384	99.688	47.236	1.015
6	脉弦	咳嗽	46.644	98.356	45.878	1.001
7	纳差	咳嗽	46.644	98.904	46.133	1.007
8	苔黄	咳嗽	46.416	98.986	45.945	1.008
9	痰白	咳嗽	46.402	100.000	46.402	1.018
10	舌红	咳嗽	45.420	98.371	44.681	1.001
11	痰少	咳嗽	43.013	100.000	43.013	1.018
12	苔白	咳嗽	42.152	98.660	41.587	1.004
13	口干	咳嗽	39.731	98.206	39.018	1.000
14	痰稠	咳嗽	38.682	100.000	38.682	1.018
15	气急	咳嗽	34.069	100.000	34.069	1.018
16	干结	咳嗽	31.701	98.854	31.338	1.006



注:线条越粗代表两证候之间关联度越高

图2 四诊信息网络图

3 讨论

3.1 NSCLC中医辨证要素分析 通过对7435份NSCLC病案进行数据挖掘研究结果表明,NSCLC的中医证候以咳嗽(7281次)、脉细(5667次)、乏力(4987次)、神疲(4432次)、寐差(3644次)、胸痛(3640次)、纳差(3505次)、胸闷(3500次)、苔黄(3428次)、舌红(3377次)、气急(2533次)、舌暗(2419次)、痰中带血(1834次)等为常见证候,提示肺癌病位要素主要在肺、脾,病性要素主要为气虚、阴虚、血瘀、热毒等。

3.2 NSCLC的中医常见证候群分析 NSCLC的中医常见证候群可总结为5类。第1类:咳嗽、气短、神疲、乏力、夜尿频、面色萎黄、恶心、纳差、舌淡、脉弱、脉沉。本类证候病性属气虚证。肿瘤的发病与正气虚弱有关,正所谓“邪之所凑,其气必虚”“壮人无积,虚则有之”。肾为先天之本,先天元气之所藏,金水相生,肾气盛则元气充养肺气;脾为后天之本,后天谷气之所生,脾土生肺金,脾气旺则谷气上充宗气。脾肾亏虚,则肺气、宗气无以充养,肺主呼吸、司宣降功能失职。故肺癌之气虚,多表现为肺气虚、脾气虚、肾气虚三者的兼夹。肺气亏虚,呼吸功能减弱,气逆于上,则咳嗽无力、气急而喘;脾气亏虚,运化无力,则纳差、恶心、呕吐;脾气虚,气血生化不足,气血不能上荣于面和体表肌肤,则面色萎黄、神疲、乏力;肾气亏虚,气化无力,则夜尿频数;舌淡、脉弱、脉沉均为气虚之

象;翟鑫^[9]研究了NSCLC术后患者中医证型分布规律,结果以肺脾气虚证最多;张配配^[10]对120例NSCLC患者进行中医证型统计,结果表明气虚证在所有虚证中最为常见;于慧祖等^[11]研究表明,I期、II期非小细胞肺癌患者中气虚证占绝大多数。

第2类:干咳、痰少、口干、消瘦、颧红、大便干结、舌红、苔少、苔黄、脉细、脉数。本类证候病性属阴虚证。肺癌多发于中年以上人群,所谓“人年四十,阴气自半”,肺癌患者多有阴虚的体质基础;此外,患者大多经历放疗后,毒热之邪损伤阴液,导致阴虚。肺癌之阴虚,多表现为肺阴虚、胃阴虚、肾阴虚三者的兼夹。肺阴亏虚,肺络失养,则干咳、痰少;肾阴亏虚,肾水无以滋养肺金,亦致干咳、痰少;肾阴不足,形体脏腑失于滋润,则口燥咽干、形体消瘦;胃阴亏虚,脾运胃纳失常,可致大便干结;阴虚发热则可见颧红;舌红、苔少、苔黄、脉细、脉数均为阴虚有热之象。于慧祖等^[11]研究表明,III期、IV期非小细胞肺癌患者以阴虚证为主。

第3类:胸痛、背痛、刺痛、舌紫、舌黯、脉涩。本类证候病性属血瘀证。“怪病多瘀”,心、肺、肝、脾等功能失职均可影响血行,气虚、血虚、血热、痰阻气滞均可致瘀。瘀血致病易于阻滞气机、阻碍血行,故表现为胸痛、背痛、刺痛;舌紫、舌黯、脉涩均为血瘀之象。血液高凝状态为游离的癌细胞在小血管中着床、侵入其他组织形成转移创造了条件^[12]。

第4类:咳嗽、痰黄、痰稠、口苦、口干、大便干结、舌红、苔黄、脉数。本类证候病性属热(毒)证。痰湿、气滞、血瘀郁久均可化热,放疗之射线本为火热毒邪,加之阴虚化热,热毒之邪壅塞肺气,则咳嗽;热邪煎熬津液,则痰黄、痰稠、口苦、口干、大便干结;舌红、苔黄、脉数均为热证之象。癌毒是肿瘤发病的重要病因病机。癌毒留结为肿瘤发病之基;癌毒自养为肿瘤生长之源;癌毒流注为肿瘤转移之因;癌毒残留为肿瘤复发之根;癌毒伤正为肿瘤恶化之本^[13]。周仲瑛认为癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱导而生成,是导致癌病的一类特异性致病因子,具有凶顽、损正、隐匿、多变和难消等致病特点^[14]。李忠等认为癌毒不同于一般的六淫邪气、内生五邪和气滞、血瘀、痰凝等,它是各种致病因素的长期刺激和综合作用而产生的一类特殊毒邪^[15]。

恶性肿瘤在临床中有起病隐匿、易转移、预后差等特点,具有伏而发病、病情深重和病势易变的“伏毒”特征,有医者用中医“伏毒学说”阐释恶性肿瘤及肿瘤干细胞病理特性^[16]。

第5类:咳嗽、痰多、痰稠、胸闷、胸痛、神疲、乏力、恶心、呕吐、纳差、便溏、舌淡红、苔白、苔厚、苔腻、脉滑。本类证候病性属痰湿证。“怪病均由痰作祟”,肺、脾、肾、肝及三焦机能失常,水液代谢障碍,化为痰饮水湿,痰湿聚而为积块。《杂病源流犀烛·痰饮源流》云:“其为物则流动不测,故其为害,上至巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有。”痰湿在肺,肺失宣降,则咳嗽、胸闷、胸痛;痰湿在脾,脾布散津液失职,则表现为痰多、痰稠;痰湿在脾,脾失运化,则恶心、呕吐、纳差、便溏;痰湿郁遏清阳,则神疲、乏力;舌淡红、苔白、苔厚、苔腻、脉滑均为痰湿之象。善于流窜之痰湿与癌毒融合,随气血流动不息,向四处灌注,流注于脏腑经络之中,阻滞气血而致癌毒传舍于新灶,发生恶性肿瘤转移^[17]。

综上所述,NSCLC临床表现以咳嗽、脉细、乏力、神疲、寐差、胸痛、纳差、胸闷、苔黄、舌红、气急、舌暗、痰中带血等为常见证候,反映了NSCLC中医辨证主要以肺、脾为病位辨证要素,以气虚、阴虚、血瘀、热毒、痰湿为基本病性辨证要素,为NSCLC临床辨证论治提供了一定的参考。

参考文献

- [1] CASTANO Z, FILLMORE C M, KIM C F, et al. The bed and the bugs: Interactions between the tumor microenvironment and cancer stem cells [J].Semin Cancer Biol,2012,22(5/6):462-470.
- [2] 刘一诚.黄芪甲甙协同顺铂对非小细胞肺癌细胞敏感性的作用研究[D].成都:成都中医药大学,2016.

- [3] PARK K, TAN E H, O'BYRNE K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial[J].Lancet Oncology,2016,17(5):577-589.
- [4] GAMERITH G, KOCHER F, RUDZKI J, et al.ASCO 2018 NSCLC highlights-combination therapy is key [J].Memo,2018,11(4):266-271.
- [5] 中华医学会.临床诊疗指南:呼吸病学分册[M].北京:人民卫生出版社,2010:100-200.
- [6] ETTINGER D S, WOOD D E, AISNER D L, et al.Non-Small cell cancer, version 5.2017, NCCN clinical practice guidelines in Oncology [J].J Natl Compr Canc Netw, 2017,15(4):504-535.
- [7] 朱文锋.实用中医辨证手册[M].长沙:湖南科技出版社, 2009.
- [8] 姚乃礼.中医证候鉴别诊断学[M].北京:人民卫生出版社, 2002.
- [9] 翟鑫.非小细胞肺癌术后患者中医证型分布规律与其相关因素的分析[D].杭州:浙江中医药大学,2018.
- [10] 张配配.非小细胞肺癌中医证型分布规律及其与EGFR、ALK基因表达等指标的相关性研究[D].合肥:安徽中医药大学,2018.
- [11] 于慧祖.青紫舌在非小细胞肺癌中的分布规律及中医辨证分型特点的研究[D].济南:山东中医药大学,2016.
- [12] 郁仁存.活血化痰与肿瘤治疗[J].北京中医,1992,11(1): 21-25.
- [13] 程海波.癌毒病机理论探讨[J].中医杂志,2014,55(20): 1711-1715.
- [14] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(6):866-869.
- [15] 李忠,刘丹,刘杰,等.肿瘤中医“耗散病机假说”的建立和固摄法的提出[J].南京中医药大学学报,2006,22(3): 140-142.
- [16] 张玉人,林洪生,张英.基于“伏毒”学说的扶正祛毒法治恶性肿瘤转移的理论探讨[J].北京中医药大学学报, 2014,37(9):586-588,597.
- [17] 王文萍,王垂杰.肿瘤转移的“痰毒流注”理论形成基础及实践意义[J].中国中医基础医学杂志,2002,8(5):4-6.

(收稿日期:2019-05-07 编辑:刘颖)

去 伪 存 真 开 拓 创 新

引用:张森,孙毅,张燕,安香珍,梁欢,王培培,陈吉红.联合应用蜂疗三联疗法对接受含铂化疗非小细胞肺癌患者的影响[J].中医导报,2019,25(16):45-47,51.

联合应用蜂疗三联疗法对接受含铂化疗非小细胞肺癌患者的影响*

张 森,孙 毅,张 燕,安香珍,梁 欢,王培培,陈吉红
(石家庄市第一医院,河北 石家庄 050011)

[摘要] 目的:观察应用蜂疗三联疗法配合含铂两药方案化疗对肺癌患者营养状态和卫生经济学指标的影响。方法:选取57例病理确诊的驱动基因阴性的晚期非小细胞肺癌患者,随机分为对照组(25例)和治疗组(32例)。两组分别给予含铂两药方案化疗、含铂两药方案化疗+蜂疗三联疗法,比较两组患者营养指标以及经济学指标的差别。结果:治疗组多数营养指标均优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗组药物费用显著低于对照组、治疗费用高于对照组($P<0.05$),两组总花费比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:蜂疗三联疗法配合含铂两药方案化疗能有效改善营养指标,同时可降低消耗成本。

[关键词] 肺癌;蜂疗;化疗;营养指标;经济学指标

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0045-03

Effect of Apitherapy Triple Therapy on Patients with Non-small Cell Lung Cancer Receiving Platinum-containing Chemotherapy

ZHANG Miao, SUN Yi, ZHANG Yan, AN Xiang-zhen, LIANG Huan, WANG Pei-pei, CHEN Ji-hong
(The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang Hebei 050011, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of apitherapy triple therapy combined with platinum-containing two-drug regimen chemotherapy on nutritional status and health economic indicators of lung cancer patients. Methods: 57 patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) were randomly divided into control group (25 cases) and treatment group (32 cases). The two groups were given platinum-containing two-drug regimen chemotherapy and platinum-containing two-drug regimen chemotherapy plus apitherapy, respectively. The differences of nutritional and economic indicators between the two groups were compared. Results: Most nutritional indicators in the treatment group were better than those in the control group, with statistical significance ($P<0.05$). Drug costs in the treatment group were significantly lower than those in the control group and treatment costs were higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in total cost between the two groups ($P>0.05$). Conclusion: Apitherapy triple therapy combined with platinum-containing two-drug regimen chemotherapy can effectively improve nutritional indicators and reduce consumption costs.

[Keywords] lung cancer; apitherapy; chemotherapy; nutritional indicators; economic indicators

无论在世界范围还是我国,肺癌都是发病率和死亡率增长最快,对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤之一,其中约80%为非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)。尤其在我国,绝大多数NSCLC患者在诊断时已伴有局部或远处转移,预后较差,其主要治疗目的在于提高生活质量,延长生存期^[1]。目前,含铂两药方案化疗仍然是驱动基因阴性的晚

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目(2018256)

通讯作者:张燕, E-mail: 13315978336@163.com

期NSCLC的一线标准治疗方案,然而由于化疗药物相关毒性引起的不良反应,导致很多患者无法耐受足量足疗程的治疗而最终影响疗效。中医蜂疗作为中国传统医学的代表之一,在改善恶性肿瘤患者生活质量、减轻化疗毒副反应等方面具有独到的优势^[2]。为探讨在含铂两药基础上加入蜂疗三联疗法即蜂毒、蜂胶酊、王浆蜜联合治疗是否可以改善相关不良反应,笔者于2017年9月至2018年5月观察了32例含铂两药方案化疗联合蜂疗三联疗法治疗和25例单纯化疗的晚期

NSCLC患者,现将部分研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 通过病理诊断的晚期非小细胞肺癌患者;驱动基因阴性或无能力接受靶向治疗;年龄70岁以下,PS评分0~1分,无化疗禁忌证;经系统评估符合化疗条件。所有患者均签署知情同意书,并经过医院伦理委员会的审核批准。

1.2 排除标准 血常规提示淋巴细胞绝对计数低于 $0.8 \times 10^9/L$;有器质性心脏病,肝肾功能不全患者;凝血功能异常;合并其他恶性肿瘤;有严重药物食物过敏史,或明确对蜂毒及蜂产品过敏的患者;妊娠期;有精神或心理因素不能配合治疗患者。

1.3 一般资料 选取2017年9月至2018年5月我院经病理诊断的肺癌患者57例,其中男39例,女18例,年龄45~76岁,中位年龄58.5岁,鳞癌36例,腺癌21例。随机分为治疗组32例与对照组25例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.4 治疗方法 治疗组采用DP方案化疗+蜂疗三联疗法。DP化疗:多西他赛(扬子江药业,0.5 mL:20 mg)75 mg/m²第1天,顺铂(江苏豪森,6 mL:30 mg)75 mg/m²第1天;蜂疗三联疗法:(1)蜂毒针刺取穴为肺俞、三焦俞、肾俞、云门、中府、檀中、璇玑、鸠尾、关元、尺泽、丰隆、三阴交、大椎、命门、脾俞、孔最、列缺等穴,1次/d,1个周期8 d;(2)蜂胶酊,将原料蜂胶适量泡入60°药酒中,配比为30:100,充分溶解后去渣,蜂针治疗前后反复涂擦局部穴位;(3)蜂王浆,蜂王浆与成熟蜂蜜配比1:2,口服,2次/d,30 g/次。对照组仅采用DP方案化疗,两组均根据动态营养评估结果决定是否给予营养支持治疗。两组一旦发生3级以上恶心呕吐,用阿瑞吡坦联合激素解救,并且出组。

1.5 观察指标 (1)比较两组营养指标:BMI、C-反应蛋白(CRP)、血红蛋白(Hb)、血清白蛋白(ALB)、血清前白蛋白(PA)、血清转铁蛋白(TFN)。入组患者均于治疗前、治疗2个周期后分别进行空腹8 h的晨起身高体重测量和血液检测。BMI=体重/身高²,应用免疫比浊法测定CRP、PA,比色法测定Hb,双缩脲法测定ALB,速率散射法测定TFN。(2)成本指标:间接成本无法

准确计算,本研究仅统计直接成本,包括住院天数、住院费用、药品费用、治疗费用。收集住院清单,统计两组每周期的平均住院日,药品费用为每周期中药品的平均费用,治疗费用为整个诊疗过程中的除药品以外的费用。总成本为药品费用+治疗费用+其他费用的总和,暂不计算间接费用。(3)营养支持率。营养支持率=肠内肠外营养干预人数/总数。

1.6 疗效标准 疗效评价按RECIST1.1标准,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)、疾病进展(PD)。

1.7 统计学方法 研究数据采用SPSS 17.0软件进行分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,两样本均数之间比较采用t检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后营养学指标比较 本试验两组患者均未出现3级以上恶心呕吐,57例患者均未出组。治疗2个周期后两组患者营养学指标比较,治疗组ALB、PA、TFN等营养指标均高于对照组($P<0.05$),而治疗组BMI与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但治疗组有获益趋势;治疗组CRP低于对照组($P<0.05$);两组治疗后Hb比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗2个周期后治疗组营养支持率低于对照组($P<0.05$)。(见表1)

2.2 两组患者治疗经济学指标、疗效比较 两组患者治疗2个周期后进行卫生经济学指标比较,治疗组药品费用低于对照组,治疗费用高于对照组。疗效比较,治疗组疗效优于对照组。成本效果分析,治疗组有效率为31.25%,样本量为32,该组总成本为138,312.96元;对照组有效率为28.00%,样本量为25,该组总成本为106,429.03元,进行成本效果评价得出:治疗组每获1例有效患者消耗的成本为13,831.30元,对照组每获得1例有效患者消耗的成本为158,061.29元,治疗组有效患者消耗的成本低于对照组。(见表2)

3 讨论

早在1863年,德国病理学家Virchow就发现了炎症与癌症存在着某些联系^[9]。大量研究已经证实,炎症微环境可能是促进恶性肿瘤增殖、转移的主要因素之一。肿瘤组织分泌的促

表1 两组患者治疗前后营养学指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	BMI(kg/m ²)	CRP(mg/L)	Hb(g/L)	ALB(g/L)	PA(mg/L)	TFN(ng/L)	营养支持率(%)
治疗前	治疗组	32	22.99±1.86	30.60±24.10	104.7±7.2	34.3±5.3	218.4±10.4	1.85±0.13	
	对照组	25	23.18±2.01	33.65±24.42	103.4±5.5	34.6±4.9	219.0±11.3	1.90±0.11	
<i>t</i>			0.369,4	0.471,4	0.747,8	0.219,1	0.208,1	1.539,5	
<i>P</i>			0.713,2	0.639,2	0.457,8	0.827,4	0.835,9	0.129,4	
治疗后	治疗组	32	22.45±2.10	19.32±14.61	120.4±8.4	39.0±5.5	241.4±12.5	2.34±0.31	43.75(14/32)
	对照组	25	21.94±1.54	27.91±17.65	118.3±6.3	31.4±5.0	201.3±10.8	1.63±0.28	76(18/25)
<i>t</i> / χ^2			1.018,3	2.010,4	1.041,2	5.384,7	12.743,8	8.947,4	4.549,0
<i>P</i>			0.313,0	0.049,3	0.302,3	<0.000,5	<0.000,5	<0.000,5	0.033

表2 两组患者治疗经济学指标、疗效比较

组别	例数	经济学指标				疗效(例)				
		药品费用(元/人)	治疗费用(元/人)	总费用(元/人)	住院天数(d)	CR	PR	SD	PD	有效率(%)
治疗组	32	2,517.43	1,324.36	4,322.28	7.4	4	6	9	13	31.25
对照组	25	3,124.88	465.49	4,257.16	6.5	3	4	6	12	28.00

炎介质又与微环境产生复杂的相互作用。这些因素都会导致人体出现不同程度的代谢紊乱,并引起乏力、食欲低下等症状。最终造成营养摄入不足和消耗过多的负氮平衡,全身肌肉和脂肪组织分解代谢亢进且合成受抑。这些代谢紊乱彼此影响互为因果进入恶性循环。

蜂疗三联疗法是在中医理论指导下利用尾刺与蜂胶酞、蜂王浆相结合刺激相应穴位,以此来起到相应治疗作用的一种独特治疗方法。蜂针通过针刺穴位与蜂毒的协同作用,起着温经通络、扶正祛邪、抗炎的功效^[4]。中医理论对于肺癌患者化疗毒副反应的主要病机解释为精气亏损,气血损伤及脾胃失调等,因此化疗期间的穴位针刺原则以扶正为主,即益气养精、补气养血、健脾化湿和胃,尤其重视胃的消化功能。与传统中医针灸有所不同的是,蜂毒中的多肽成分如蜂毒肽、蜂毒明肽、磷脂酶A2 (phospholipase A2, PLA2)、安度拉平及肥大细胞脱粒肽等^[5]具有高度的生物学和药理学活性。在基础实验和临床观察中均已发现^[6],蜂毒具有抗炎、镇痛作用,可促使垂体-肾上腺系统活动增强,使循环中的皮质醇含量明显提高且持久。其中安度拉平则是一种具有肽链的天然的前列腺素合成酶抑制剂,它的药理作用是非甾体类抗炎药物的70倍。本研究中也发现联合蜂疗三联疗法的患者治疗后CRP显著低于对照组,既提示炎症反应受到抑制,也是反应营养状态维持稳定的指标之一。蜂疗三联疗法可能会通过抑制肿瘤患者的炎症反应进程从而降低机体营养消耗,减轻肿瘤相关性厌食,甚至协同减轻化疗药物引起的恶心呕吐等不良反应。

同时研究发现^[7-9],蜂毒素还可以改变肿瘤免疫微环境,提高巨噬细胞、NK细胞、IL-2、IL-1和TNF- α 的水平,并可调节Th1和Th2细胞在机体免疫应答过程中的比例,从而间接地调节机体免疫功能。既往研究证实,蜂疗三联疗法中被称为“生命长寿的因子”的蜂王浆也具有抗病毒、抗炎、镇痛、促进伤口愈合、补脑益肾、改善营养、增强机体免疫等功能^[10]。此外蜂胶含有丰富的抗肿瘤物质,如黄酮类、萜烯类物质具有良好的抗癌活性,而槲皮黄素甲基醚和芦丁则是肺致癌物苯芘的抑制剂等^[11]。蜂毒肽可使肿瘤细胞的增生受到明显抑制,直接杀伤肿瘤细胞、诱导肿瘤细胞凋亡^[12],可以从根源上减轻肿瘤细胞本身引起的全身负向影响。

对于恶性肿瘤患者的营养治疗已成为恶性肿瘤多学科综合治疗的重要组成部分。要进行合理的营养治疗,首先需要正确地评定个体营养状况,筛选患者及时给予治疗。PG-SGA^[12]是美国营养师协会所推荐的应用于肿瘤患者营养筛选的一种粗筛量表。NRS 2002^[13]用于住院患者营养风险筛查,是目前循证医学依据最充分的营养风险筛查工具。经过筛查后还要进行包括结合病史、体格检查、实验室检查、人体测量等多项指标来综合评定。实验室检测方面,虽然临床上反映内脏蛋白含量指标如ALB、PA、TFN、RBP(视黄醛结合蛋白)为患者营养的常用评价指标,但RBP会因肾小球滤过功能下降而升高,本实验中顺铂有一定的肾毒性,因此指标RBP被剔除。本研究观察到治疗组患者ALB、PA、TFN均高于对照组,说明蜂疗三联疗法可以帮助患者减少内脏蛋白的消耗。近年来中国

抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会提出对营养不良进行四维度分析^[14],即能量消耗、应激、炎症及代谢。BMI、CRP作为四维度中能量消耗、炎症反应的代表性指标,本研究也进行了分析,治疗组CRP显著降低,BMI也有获益趋势。同时经统计治疗组患者在治疗过程中需要营养支持的比例也显著低于对照组,表明配合蜂疗三联疗法能显著降低营养消耗,增强免疫水平,降低化疗相关不良反应。今后还需进一步完善包含应激状态、能量消耗、代谢紊乱及其他炎症反应因子的指标进行深入观察分析。

此外,本研究还发现,新的治疗方式的加入,并没有额外增加患者的经济负担,治疗组较对照组的费用虽高,但药品费用明显减少;从成本效果分析上来看,每获1例有效患者,治疗组消耗的成本低于对照组。因此三联疗法的加入不仅没有增加额外的费用,由于不良反应的降低保证了患者的化疗耐受性,使得其他费用明显减少。总之,在肿瘤发展的整个过程中几乎全程伴随着代谢异常或紊乱。机体产生的致炎细胞因子、神经递质,以及肿瘤产生的分解代谢因子和免疫抑制因子,致使机体处于全身炎症和免疫抑制状态;这种状态恰恰可能被蜂疗三联疗法所纠正,起到抑制机体炎症反应、调节肿瘤免疫微环境等作用,最终增强了抵御化疗尤其是含高致吐性铂类药物引起的严重不良反应的能力。因此蜂疗三联疗法配合含铂两药方案化疗是治疗肺癌患者值得推荐的方案。

参考文献

- [1] 李佳林,谭小武.晚期非小细胞肺癌的药物治疗方法研究进展[J].临床合理用药杂志,2018,11(5):177-178.
- [2] 林洪生.中医肿瘤规范化研究与循证医学[J].世界中医药,2007,2(6):329-331.
- [3] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203):436-444.
- [4] 李万瑶.蜂针疗法[M].北京:人民卫生出版社,2009:3-12.
- [5] HIDER R C. Honeybee venom: a rich source of pharmacologically active peptides [J]. Endeavour, 1988, 12 (2): 60-65.
- [6] 荣莉,伦新.蜂针治疗类风湿性关节炎的临床观察[J].中医外治杂志,2002,11(2):14-15.
- [7] HUANG M, WANG J, LEE P, et al. Human non-small cell lung cancer cells express a type 2 cytokine pattern [J]. Cancer research, 1995, 55(17):3847-53.
- [8] ALJANADI M, ALBALLA S, AL DALAAN A, et al. Cytokine profile in systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, and other rheumatic diseases [J]. Journal of clinical immunology, 1993, 13(1):58-67.
- [9] A IBRAHIM A, ELDAIM M A A, ABDEL-DAIM M M. Nephroprotective effect of bee honey and royal jelly against subchronic cisplatin toxicity in rats [J]. Cytotechnology, 2016, 68(4): 1039-1048.
- [10] 高春义,张建,赵跃然,等.蜂胶提取物(下转第51页)

引用:陈光华,舒波.2015—2017年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药应用分析[J].中医导报,2019,25(16):48-51.

2015—2017年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药应用分析*

陈光华,舒波

(川北医学院附属医院,四川南充 637000)

[摘要] 目的:分析2015—2017年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药的临床使用情况,为口服类抗肿瘤中成药的临床合理、经济使用提供参考,降低肿瘤患者的药物治疗费用。方法:采用回顾性分析的方法,以适应证、用药频度(DDDs)、日均费用(DDC)、销售金额等为参数,分析2015—2017年川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药的临床使用情况。结果:2015—2017年,川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药华蟾素片与华蟾素胶囊销售金额连续3年居一、二名,肝复乐胶囊销售金额增长速度最快,其用药频度(DDDs)也快速上升至第一,有4个药品的日均费用(DDC)出现不同程度下降。结论:川北医学院附属医院口服类抗肿瘤中成药临床应用基本合理,但也存在高售价抗肿瘤中成药临床用量大、用药日均费用高、超说明书用药等问题,需要医院采取药学及行政干预措施,保障肿瘤患者用药安全,减轻患者经济负担。

[关键词] 口服类抗肿瘤中成药;适应证;用药频度;日均费用;销售金额;超说明书用药;肿瘤患者;经济负担

[中图分类号] R286 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0048-04

Analysis on the Application of Oral Antineoplastic Chinese Patent Medicines in The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from 2015 to 2017

CHEN Guang-hua, SHU Bo

(The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000, China)

[Abstract] Objective: To analyze the clinical use of oral antineoplastic Chinese patent medicines in The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from 2015 to 2017, so as to provide reference for rational and economical use of oral antineoplastic Chinese patent medicines and reduce the cost of drug treatment for cancer patients. Methods: A retrospective analysis was conducted to analyze the clinical use of oral antineoplastic Chinese patent medicines in The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from 2015 to 2017, taking indications, DDDs, DDC and sales amount as parameters. Results: From 2015 to 2017, the sales amount of Huachansu Tablets (华蟾素片) and Huachansu Capsules (华蟾素胶囊) were the first or the second in three consecutive years in the hospital, the sales amount of Ganfule Capsules (肝复乐胶囊) was growing fastest and its DDDs was gradually rising to the first, the DDC of 4 drugs was decreased at different degree. Conclusion: The clinical application of oral antineoplastic Chinese patent medicines is basically reasonable, but there are also problems of high priced antineoplastic Chinese patent medicine has large amount of consumption, high average daily cost, off-label drug use and so on, it is necessary for the hospital to take pharmaceutical and administrative intervention measures to guarantee the safety of drug use and reduce the financial burden of tumor patients.

[Keywords] oral antineoplastic Chinese patent medicines; indication; defined daily doses; defined daily consumption; sales amount; off-label drug use; tumor patients; financial burden

*基金项目:四川省重点实验室开放基金项目(2015GTJ005);川北医学院附属医院院内青年基金项目(川北医附院字{2016}163号-051)

肿瘤是指机体在各种致癌因子作用下,局部组织细胞增生所形成的新生物。根据新生物的危害程度,又将肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤两大类,良性肿瘤一般不会引起患者死亡,但恶性肿瘤预后则不同,常导致患者死亡。2014年中国恶性肿瘤估计新发病例数380.4万例,平均每分钟有7个人被确诊为癌症^[1],肿瘤已经成为了危害社会和人类健康的重大疾病之一。目前医学界对于肿瘤治疗有手术+术后化疗、放疗、介入治疗、免疫及生物学治疗等方法。其中中西医结合治疗是最具有中国特色的肿瘤治疗模式,即在标准的抗肿瘤治疗的基础上,配合中草药或者中成药联合治疗,有利于改善肿瘤患者生活质量,延长患者生命。笔者就2015—2017年川北医学院附属医院(以下简称“我院”)口服类抗肿瘤中成药的临床应用情况进行回顾性分析,以期对临床肿瘤患者进行经济合理的药物治疗提供参考,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 本研究所利用的处方资料、药品零售价格和药品调价等信息均来源于我院在用的北京天健集团研发的医院信息化管理系统(HIS),口服类抗肿瘤中成药目录来源于2010年版《四川省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录》^[2],药物适应证、用法用量、禁忌等信息来源于中华人民共和国药典临床用药须知:2015版、中药成方制剂卷^[3]和相应药品的说明书。

1.2 方法 研究时间2015年1月1日至2017年12月31日,利用医院HIS系统提取我院医师开具口服类抗肿瘤中成药的所有处方(包括住院医嘱),以单品种药品为单位统计其具体适用的临床诊断。文中限定日剂量(DDD)是指某单一药品的主要适应证对应成人每日平均使用剂量,以《中国药典》推荐的常用剂量并结合药品说明书及临床实际来确定该药品DDD值。用药频度(DDDs)为某单一药品当年销售总量除以该药的DDD值,此值大说明该药用药频度高,用药强度大,临床对该药的选择倾向性大。日均费用(DDC)为某单一药品年销售总金额除以该药DDDs值,此值为选用该药并采用DDD值治疗其主要适应证时产生的平均每人每日费用,其值越大说明每日药品使用费用越高^[4]。

2 结果

2.1 药品基本信息 我院2015—2017年临床应用的口服类抗肿瘤中成药共10个品种,药品具体规格、适应证等基本信息见表1。

表1 我院临床应用口服类抗肿瘤中成药的基本信息

药品通用名	规格	功能主治	限定日剂量(g)
平消胶囊	0.23 g×100粒	毒瘀内结所致的肿瘤	4.14
复方斑蝥胶囊	0.25 g×60粒	原发性肝癌,肺癌,直肠癌,恶性淋巴瘤,妇科恶性肿瘤	150
参莲胶囊	0.5 g×60粒	中晚期肺癌、胃癌	9.00
参莲胶囊	0.5 g×90粒	中晚期肺癌、胃癌	9.00
华蟾素胶囊	0.25 g×18粒	中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎	1.50
华蟾素片	0.3 g×30片	中、晚期肿瘤,慢性乙型肝炎	3.60
复方红豆杉胶囊	0.3 g×12粒	中晚期肺癌	1.80
肝复乐胶囊	0.5 g×60粒	原发性肝癌	9.00
消癌平片	0.63 g×48片	食道癌,胃癌,肺癌,大肠癌,宫颈癌,白血病	7.56
消癌平胶囊	0.2 g×96粒	食道癌,胃癌,肺癌,大肠癌,宫颈癌,白血病	2.40

2.2 口服类抗肿瘤中成药的销售情况 2015—2017年我院口服抗肿瘤中成药年销售总金额分别高达6,254,582.08元、7,654,785.88元、6,862,437.57元,单品种药品销售金额及其占比情况见表2。

表2 2015—2017年我院口服类抗肿瘤中成药销售情况

药品名称	2015年		2016年		2017年	
	金额(元)	构成比(%)	金额(元)	构成比(%)	金额(元)	构成比(%)
平消胶囊	85,392.30	1.37	151,092.09	1.97	48,272.79	0.71
复方斑蝥胶囊	756,914.70	12.10	760,583.70	9.94	465,143.92	6.78
参莲胶囊	70,106.40	1.12	40,513.20	0.53	31,658.90	0.46
华蟾素胶囊	1,685,970.0	26.96	1,955,437.00	25.54	1,835,759.74	26.75
华蟾素片	1,944,823.90	31.09	2,174,612.80	28.41	1,836,362.18	26.76
复方红豆杉胶囊	753,078.30	12.04	1,293,648.27	16.90	914,974.89	13.33
肝复乐胶囊	132,600.00	2.12	948,294.00	12.39	1,378,836.00	20.09
消癌平(胶囊、片)	825,696.48	13.20	330,604.82	4.32	351,429.15	5.12

此表中参莲胶囊和消癌平(胶囊、片)销售金额2016年大幅度下降,与医院药房停用参莲胶囊(0.5 g×90粒)、消癌平胶囊(0.2 g×96粒)有关。

2.3 各口服类抗肿瘤中成药用药频度(DDDs)及日均费用(DDC) 2016年医院药房停用参莲胶囊(0.5 g×90粒)、消癌平胶囊(0.2 g×96粒),另用参莲胶囊(0.5 g×60粒)和消癌平片(0.63 g×48片),两药用药频度(DDDs)均出现大幅度下降,但药品日均费用(DDC)有降有升,其中消癌平片日均费用(DDC)上涨幅度高达28.18%。(见表3~4)

表3 2015—2017年我院口服类抗肿瘤中成药用药频度(DDDs)及排名情况

药品名称	2015年		2016年		2017年	
	DDDs(次)	排名	DDDs(次)	排名	DDDs(次)	排名
消癌平(胶囊、片)	66,696.00	1	20,888.00	4	26,548.00	3
复方斑蝥胶囊	61,890.00	2	62,190.00	1	42,580.00	2
华蟾素片	18,852.50	3	21,080.00	3	18,505.00	5
华蟾素胶囊	17,550.00	4	20,355.00	5	20,442.00	4
平消胶囊	8,166.67	5	14,450.00	6	4,616.67	7
复方红豆杉胶囊	4,940.00	6	8,486.00	7	6,002.00	6
肝复乐胶囊	4,333.33	7	30,990.00	2	45,060.00	1
参莲胶囊	3,640.00	8	2,120.00	8	1,656.67	8

表4 2015—2017年我院口服类抗肿瘤中成药日均费用(DDC)及排名情况

药品名称	2015年		2016年		2017年	
	DDC(元)	排名	DDC(元)	排名	DDC(元)	排名
复方红豆杉胶囊	152.45	1	152.45	1	152.45	1
华蟾素片	103.16	2	103.16	2	99.24	2
华蟾素胶囊	96.07	3	96.07	3	89.80	3
肝复乐胶囊	30.60	4	30.60	4	30.60	4
参莲胶囊	19.26	5	19.11	5	19.11	5
消癌平(胶囊、片)	12.35	6	15.83	6	13.24	6
复方斑蝥胶囊	12.23	7	12.23	7	10.92	7
平消胶囊	10.46	8	10.46	8	10.46	8

表4显示,我院在用的口服类抗肿瘤中成药日均费用

(DDC)排名没有变化,其中只有4个品种的日均费用有较低幅度的下降,说明我们抗肿瘤类药品价格改革取得的成效不足。

以单品种药品为单位统计医师处方的具体临床诊断。由于中成药的功能主治描述大多较为笼统,笔者以文章中的几个药品为关键词查阅最近的相关文献,其中马瑞^[5]、刘明^[6]等报道复方斑蝥胶囊在肺癌、乳腺癌、晚期结直肠癌等的联合化疗中疗效确切,治疗原发性肝癌可以提高治疗的有效率和1年生存率^[7],且该药的日均费用相对较低,得到了临床医生与肿瘤患者的充分认可,其用药频度较其他药物高,本研究也充分验证了这一观点;王娟等^[8]发现平消胶囊能够明显抑制人乳腺癌、甲状腺癌、肠癌、胰腺癌的裸鼠移植瘤的生长,量效关系明显,为平消胶囊的临床用药提供了支持;贺新春^[9]、魏明禄^[10]等报道肝复乐胶囊能够有效减轻炎症,抗肝纤维化,改善肝功能,证实肝复乐胶囊可用于乙型肝炎肝硬化的临床治疗;杨新波^[11]、舒波^[12]等证实华蟾素对癌痛患者止痛效果确切,起效快、不良反应低,可有效提高患者生存质量。综合查阅文献,本研究结合医师临床处方将各抗肿瘤中成药对应处方的具体临床诊断进行统计,统计情况见表5。

表5与表1结合分析结果显示,有部分抗肿瘤中成药出现了超说明书适应证用药的情况,需要医院、临床医师及药师引起重视。

3 讨 论

我院在用的口服类抗肿瘤中成药依据其说明书的功能主治,基本上能够满足所有类型肿瘤临床治疗的用药需求,但其专属性不高,仅有复方红豆杉胶囊、肝复乐胶囊适应证描述精准,适用于治疗肺癌和原发性肝癌。在临床应用时,我院医师抗肿瘤中成药处方出现了不少超说明书用药的不合理用药问题,首先需要医院对临床医师强化合理用药知识的系统培训,相关管理部门加强对医师处方行为的行政监管,完善并落实奖惩制度;其次需要临床医师严格按照各项规章制度规范自身诊疗行为,杜绝大处方,不合理用药处方等;最后需要临床药师加强药学干预,窗口药师加强对抗肿瘤药物处方审核力度。三方联动,严防不合理用药的情况发生,减少或杜绝药品超说明书用药的处方行为,为肿瘤患者安全、合理用药提供强有力的保障。

在中西医结合治疗肿瘤的过程中,会出现中西药联用、中成药之间联用、中成药与中草药联用的情况,这里就会出

现多个问题:中西药联用合理性问题;两个及以上抗肿瘤中成药联用合理性问题;中成药与中草药联用合理性问题等。有文献^[13]曾报道,复方斑蝥胶囊与艾迪注射液联用,由于两药处方中均含有有毒成分斑蝥,发生不良反应的风险增大,属于重复给药。对于这些问题,就需要医院采取相关措施,例如定期对临床医师进行抗肿瘤联合用药知识的教育培训、医务部不定时监督检查医师处方,加大对不合理处方的处罚力度、配备专职临床药师对抗肿瘤药物临床应用进行合理用药指导^[14]等。

本研究数据分析结果显示,我院口服类抗肿瘤中成药销售金额较为平稳,但抗肿瘤类中成药总DDDs呈现下滑趋势,2015—2017年依次为186,068.5、180,559、165,410.34,说明我院临床医师处方抗肿瘤中成药的选择倾向性下降;全院肿瘤患者口服抗肿瘤中成药的日均费用(DDC)依次为33.61、42.39、41.49元,出现了较大幅度上涨,说明我院肿瘤患者药物治疗费用上涨,加重了患者经济负担,出现这一问题有多方面的原因:一是医师对高售价抗肿瘤中成药的倾向性选择,比如同样是用于肺癌的治疗,临床医师可以选择日均费用(DDC)152.45元的复方红豆杉胶囊,也可以选择日均费用(DDC)10元左右的复方斑蝥胶囊、平消胶囊等,如果临床医生更倾向于选择复方红豆杉胶囊治疗肺癌,此类疾病的治疗费用就会大幅增加,加重了患者的经济负担;二是肿瘤疾病发展程度,依据国际上公认的TNM分期,对于中晚期肿瘤的治疗,就需要选择针对性较强的药物,如参莲胶囊、华蟾素胶囊、华蟾素片、复方红豆杉胶囊等,这些治疗药物本身日均费用(DDC)相对较其他药物高;三是药物自身原因,如平消胶囊、复方斑蝥胶囊等,其处方中的毒性成分多为该药的有效成分^[15],且其有效剂量与中毒剂量很接近,可能会造成“药毒内积”^[16],用药时需要考虑毒性药物带来的肝肾损害,需要定期监测患者肝功能,用药安全系数降低,医师处方此类药物的意愿也会降低。

在医保控费的大环境下,临床医师会尽量减少辅助检查、治疗等,同样抗肿瘤中成药的临床处方量也会相应减少,所以其总DDDs逐年下降,此举既节省了国家医保支出,又降低了肿瘤患者治疗费用,达到了双赢目的。针对抗肿瘤中成药日均费用(DDC)上涨的问题,首先笔者呼吁国家相关职能部门从多个角度加强对抗肿瘤药品价格的监管及调控,降低相

表5 各口服类抗肿瘤中成药对应处方的具体临床诊断

药品通用名	临床诊断
平消胶囊	异位妊娠化疗、宫颈癌、乳腺增生、乳腺炎、子宫肌瘤、甲状腺结节、卵巢囊肿、不全流产、腺肌症、淋巴瘤、乳腺癌、食管癌、淋巴管炎
复方斑蝥胶囊	肝癌、宫颈癌、肺癌、胃癌、食管癌、鼻咽癌、内膜癌、胰腺癌、直肠癌、结肠癌、舌癌、乳腺癌、淋巴瘤
参莲胶囊	直肠癌、食管癌、胃癌、肺癌、肝癌、乙型肝炎肝硬化代偿期、贲门癌
华蟾素胶囊	宫颈癌、卵巢癌、肝癌、胰腺癌、胆管癌、胃癌、结肠癌、食管癌、肺癌、贲门癌、冠心病、前列腺癌、恶性淋巴瘤、肾癌
华蟾素片	肺癌、胃癌、肝癌、胆管癌、直肠癌、结肠癌、胰腺癌、食管癌、乳腺癌、甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤、鼻咽癌、卵巢癌、宫颈癌、前列腺癌
复方红豆杉胶囊	直肠癌、肺癌、食道癌、宫颈癌、胸腺瘤、乳腺癌、鼻咽癌、牙龈癌、膀胱癌
肝复乐胶囊	肝癌、乙型肝炎肝硬化、甲亢伴肝损害、甲减伴肝功异常、甲状腺癌、慢性乙型肝炎、胰腺癌、胆管肿瘤、胆管癌、肝损伤、乙型肝炎肝硬化代偿期、鼻咽癌、食管癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、贲门癌
消癌平(胶囊、片)	肺癌、食道癌、原发性肝癌、鼻咽癌、胃癌、胰腺癌、胆管癌、直肠癌、结肠癌、慢性浅表性胃炎、贲门癌、乳腺癌、卵巢癌、霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、舌癌

关药品价格,切实减少肿瘤患者药物治疗的费用,同时建议医院相关部门在对抗肿瘤类药品招标采购时,将日均费用(DDC)纳入核心考察指标,优先选择“物美价廉”的品种;其次建议医院将高售价、用药日均费用高的抗肿瘤中成药进行特殊管理,例如处方权限提高、处方用药时需征得患者或其家属同意等;再者建议临床医师诊治时尽量选择单一药物,避免功能主治类似的中成药联合重复用药。

本次研究未纳入抗肿瘤中药注射剂,因其多为肿瘤患者住院时使用,且多已纳入医保,能够按一定比例报销,患者只需要负担一部分费用;另外中药注射剂因其成分较为复杂,发生不良反应的概率较大,临床应用因此受到制约^[7],不如口服制剂临床应用普遍。

笔者倡议医师在临床使用抗肿瘤中成药时对患者病情进行辨证,依据证候严格按照《中成药临床应用指导原则》和药品说明书合理处方施治;同时更新学习中西医抗肿瘤用药知识,将中西医结合治疗肿瘤模式发扬光大,助力中医药国际化。药师需要做好临床用药监测、处方点评等工作,为临床医师合理选择抗肿瘤药物提供参考建议,以降低药物发生不良反应的概率,保证肿瘤患者临床用药安全^[8]。

最后,笔者依据药品说明书的功能主治及药品日均费用(DDC)提出一个设想,医院或者政府有关部门以抗菌药物的临床应用指南为参考按照肿瘤疾病分类、肿瘤的分期、抗肿瘤中成药的安全系数和此类药品日均费用(DDC)等参数制定一个临床用药指导性手册,指导临床医师在安全、有效的前提下以最经济的方案为肿瘤患者诊疗,减少肿瘤患者药物治疗费用,降低肿瘤患者经济负担。

参考文献

- [1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等.2014年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2018,27(1):1-14.
- [2] 四川省人力资源和社会保障厅.四川省基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2010年版)[Z].成都:四川辞书出版社,2010.
- [3] 国家药典委员会.中华人民共和国药典临床用药须知:2015版.中药成方制剂卷[M].北京:中国医药科技出版社,2017.
- [4] 杨明,周玥,刘福.2012年至2014年成都地区21家医院消化

系统药物利用分析[J].川北医学院学报,2016,31(4):528-531.

- [5] 马瑞,徐玲,曲秀娟,等.结直肠癌的中药治疗进展[J].辽宁中医杂志,2017,44(10):2217-2219.
- [6] 刘明.2014-2015年抗肿瘤中成药用药情况调查分析[J].检验医学与临床,2018,15(2):234-236.
- [7] 孟慧,孙旭,杨永,等.复方斑蝥胶囊治疗原发性肝癌的Meta分析[J].中医药导报,2018,24(5):71-77.
- [8] 王娟,岳正刚,董明芝,等.平消胶囊的抗肿瘤作用及其机制研究[J].中华中医药杂志,2017,32(10):4658-4663.
- [9] 贺新春.肝复乐胶囊加常规治疗乙型肝炎肝硬化效果观察[J].人民军医,2016,59(7):714-715.
- [10] 魏明禄.中药复方制剂肝复乐胶囊联合替诺福韦治疗乙型肝炎肝硬化代偿期临床分析[J].中外医学研究,2017,15(36):38-40.
- [11] 杨新波.华蟾素胶囊治疗癌性疼痛的临床疗效观察[J].中国医药导刊,2014,16(3):478-479,481.
- [12] 舒波,游川,刘福.华蟾素胶囊对中晚期癌症疼痛患者疼痛及生存质量的影响[J].中医药导报,2017,23(15):48-50.
- [13] 顾芳,陈勇.南通市第一人民医院肿瘤病区抗肿瘤中成药合理应用干预前后对比分析[J].中国中医药信息杂志,2017,24(2):117-119.
- [14] 陈国梅,杨忠慧,成昌娟.某院肿瘤科抗肿瘤中成药临床药师干预前后对比分析[J].临床合理用药杂志,2017,10(1):43-44,47.
- [15] 曾春生,黄作超,王小毛,等.抗肿瘤中成药应用分析[J].中成药,2014,36(1):214-217.
- [16] 杨永,王笑民.王笑民应用毒性药治疗癌症经验[J].中医药导报,2017,23(22):52-54.
- [17] 刘必铿.我院2013年门诊抗肿瘤中成药用药分析[J].光明中医,2015,30(10):2238-2241.
- [18] 孙家艳,茅渊,朱静.我院近两年抗肿瘤中成药及辅助用药的应用分析[J].现代中药研究与实践,2016,30(2):79-82,86.

(收稿日期:2018-07-25 编辑:罗英姣)

(上接第47页)抗肿瘤作用及对免疫功能的影响[J].中国中医药信息杂志,2000,7(6):27-28.

- [11] 陈冬玲,俞明荣.蜂毒用于癌症的临床治疗[J].北方药学,2014,11(1):160-161.
- [12] DETSKY A S, MCLAUGHLIN J R, BAKER J P, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? [J]. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 1987, 11(1):8-13.

- [13] KONDRUP J, RASMUSSEN H H, HAMBERG o, et al. Nutritional risk screening (NRS2002): a new method based on an analysis of Controlled clinical trials [J]. Clinical Nutrition, 2003, 22(3):321-336.

- [14] 石汉平,许红霞,林宁,等.营养不良再认识[J].肿瘤代谢与营养电子杂志,2015,2(4):1-5.

(收稿日期:2018-11-12 编辑:罗英姣)

引用:王健康,侯炜.中成药治疗癌因性疲乏的临床研究现状[J].中医导报,2019,25(16):52-54,65.

中成药治疗癌因性疲乏的临床研究现状*

王健康,侯炜

(中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 通过总结临床上扶正类、扶正祛邪类、祛邪类常用中成药在癌因性疲乏中的应用,认为扶正类中成药对癌因性疲乏的治疗可以贯穿恶性肿瘤发生发展的始终。同时指出临床应用绝不可拘泥于此,应按照中医辨证论治的精神,不论患者处于肿瘤发展的哪一阶段,只要其所表现出癌因性疲乏及相关症状符合相关病机,就可以辨证使用该类中成药。

[关键词] 癌因性疲乏;中成药;临床研究;恶性肿瘤

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0052-03

Status of Clinical Research on the Treatment of Cancer-Related Fatigue by Chinese Patent Medicine

WANG Jian-kang, HOU Wei

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstracts] Through summarizing the clinical application of traditional Chinese patent medicines in cancer-related fatigue, it is believed that the traditional Chinese patent medicines can be used to treat cancer-related fatigue in the course of the occurrence and development of malignant tumors. At the same time, it is pointed out that clinical application should not be restricted to this point. According to the spirit of syndrome differentiation and treatment of traditional Chinese medicine, no matter which stage the patient is in the development of cancer, as long as the cancer-related fatigue and related symptoms are consistent with the relevant pathogenesis, the Chinese patent medicines can be used differently.

[Keywords] cancer related fatigue; Chinese patent medicine; clinical research; cancer

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是发生在恶性肿瘤患者身上的一种病理性疲乏状态。美国国家癌症综合网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)将其定义为“一种痛苦的、持续的、主观上的、关于躯体、情感或认知上的疲乏感或疲惫感,与近期的活动量不符,与癌症或者癌症的治疗有关,妨碍日常功能”^[1]。临床上CRF相当常见,大部分流行病学研究报道其发生率高于60%,部分研究报道其发生率可高达90%^[2-3]。西医目前虽有治疗CRF的相关研究,但尚无特效药物及有效措施。结合其临床表现,可将CRF归属于中医“虚劳”范畴,病因病机上多属肿瘤本身对机体正气的消耗或治疗过程中引起的气血阴阳失调,脏腑元气虚损,日久可因虚致实、虚实夹杂。辨证论治是中医的基础,多数研究表明,CRF证型中以虚证为多,实证较少。虚证包括肾虚、脾弱、气血亏虚;实证包括气滞、血瘀、痰凝等^[4]。中医治疗CRF具有较

好的临床疗效,可以作为CRF的主要治疗方式,中成药作为现代中医药的组成部分,其优势在于使用方便、灵活,可与放疗等癌症治疗方式结合,能够较好改善患者的神疲乏力等症状,且减轻因放化疗带来的不良反应。笔者主要从以下角度介绍中成药治疗CRF的临床研究现状。

1 理论依据

中医学无CRF的病名,但据其临床表现,可将其归属为“虚劳”范畴,中医对虚劳的理论探讨和治疗十分丰富,《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》曰:“虚劳里急,诸不足,黄芪建中汤主之”,《杂病源流犀烛·虚损劳瘵源流》云:“虽分五脏,其所以致损者有四:曰气虚、曰血虚、曰阳虚、曰阴虚”等等,以上医家均认为虚劳的病因病机以虚为主,主张补虚扶正,此时扶正类中成药恰合病机。虚劳虽以虚证为主,但也有虚实夹杂、因虚致实的表现。《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》

*基金项目:国家中医药管理局中成药治疗优势病种标准化项目(SA-TCM-2015-BZ[402]);中国中医科学院课题(2016S370),项目名称:基于互联网信息技术的肺癌患者中医特色健康管理平台的研究

通讯作者:侯炜, E-mail:houwei1964@163.com

云：“五劳虚极羸瘦，……忧伤、饮伤、房室伤、肌伤、劳伤、经络荣卫气伤，内有干血，……大黄廑虫丸主之。”表明虚劳后期因精血极虚，瘀血内结而成虚实夹杂之证，此时扶正祛邪类中成药尤为适宜。金元四大家之一的张从正，重视邪气致病，认为“病由邪生，攻邪已病”，治疗上强调“先论攻邪，邪去而元气自复也。”CRF本质上是发生在癌症患者身上疲乏症状，因此临床治疗还要考虑癌症本身的发生发展对于患者正气的损耗，因此对于肿瘤的治疗同样重要。当肿瘤本身得到控制后，其对机体的损伤会降低，正气亦得以恢复，即所谓“邪去则正安”。

2 临床研究

2.1 扶正类中成药治疗CRF的临床研究 通过文献研究发现，用于治疗和改善CRF的扶正类中成药有以下几类。

2.1.1 用于气虚证 参芪扶正注射液、黄芪注射液、注射用黄芪多糖、参一胶囊等；盛蕾等^[9]一项系统评价显示参芪扶正注射液可显著改善非小细胞肺癌(NSCLC)患者乏力、纳差症状，稳定化疗患者的生活质量，减少化疗引起的骨髓抑制和胃肠道反应的发生率。其他如黄芪注射液^[6]、注射用黄芪多糖^[7]、参一胶囊^[8]均有研究证明其在常见恶性肿瘤联合化疗或者姑息治疗时可以改善患者的疲乏等虚弱症状，减少疲乏发生率。

2.1.2 用于血虚证 生血宝合剂、复方阿胶浆等；梁彩霞等^[10]应用生血宝合剂治疗鼻咽癌、肺癌等恶性肿瘤化疗后癌因性疲乏，结果患者疲乏明显减轻，且KPS评分提高。研究发现^[10-11]复方阿胶浆能够减轻肺癌、消化道肿瘤、乳腺癌等患者化疗期间的疲乏。

2.1.3 用于阴虚证 百令胶囊、六味地黄丸；周芳等^[12]报道百令胶囊是治疗非小细胞肺癌(NSCLC)化疗相关疲乏的有效药物。也有报道在结直肠癌等恶性肿瘤化疗期间应用六味地黄丸^[13]，对化疗后疲乏改善明显。

2.1.4 用于阳虚证 参附注射液；杨宇飞等^[14]研究表明参附注射液可以缓解非小细胞肺癌、乳腺癌、胃肠道癌等化疗过程中的重度乏力。

2.1.5 用于气阴两虚证 参麦注射液、生脉注射液、贞芪扶正颗粒；张斌等^[15-16]几项研究表明参麦注射液能够改善肺癌、食管癌、胃肠癌、乳腺癌患者化疗后的乏力症状。林冯杰等^[17]发现鼻咽癌放疗期间联合参麦注射液能减轻患者放射性皮肤损伤、黏膜炎、全身乏力等副作用。同样有研究证明生脉注射液^[18]、贞芪扶正颗粒^[19]联合化疗可以改善恶性肿瘤患者的癌因性疲乏。

2.1.6 用于气血两虚证 八珍颗粒、参芪十一味颗粒/十一味参芪片、人参养荣丸等。郭经锋等^[20]发现八珍颗粒可以改善老年NSCLC患者化疗后的疲乏，提高生活质量。钟连花^[21]发现八珍颗粒配合放化疗可以减轻食管癌术后患者的体倦乏力、气短懒言、面色萎黄等症状，其他如参芪十一味颗粒/十一味参芪片^[22-23]、人参养荣丸^[24]也有研究表明在恶性肿瘤放化疗或姑息治疗期间能够改善患者的疲乏状况。

2.2 扶正祛邪类中成药治疗CRF的临床研究 用于治疗和改善CRF的扶正祛邪类中成药主要有以下几类。

2.2.1 用于气虚血瘀证 得力生注射液、槐耳颗粒、紫龙金

片等；宋爱英等^[25]报道晚期NSCLC患者化疗联合得力生注射液治疗后在疲乏、骨髓抑制、消化道反应恶心呕吐等方面反应较轻。马天江等^[26]认为得力生注射液可使放疗期间患者的食欲、睡眠、疲乏等得到提高。何斌等^[27-28]报道在乳腺癌、直肠癌、肺癌化疗及胃癌放化疗时使用槐耳颗粒，可减轻疲乏、改善体力。也有报道紫龙金片^[29]联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌，可有效减轻患者的神疲乏力等症状。

2.2.2 用于痰湿证 康莱特注射液；周晓英等^[30]一篇系统评价表明康莱特注射液联合肝动脉介入可显著提高KPS评分，改善患者的乏力状况，还能缓解肝区疼痛，降低AFP指标等。孙思庆等^[31]报道康莱特注射液能够减轻化疗期间非小细胞肺癌患者疲乏程度，提高生活质量。

2.2.3 用于脾肾两虚、瘀毒内阻证 养正消积胶囊；宋媛媛等^[32]报道养正消积胶囊治疗肺癌、乳腺癌、直肠癌等患者化疗后癌因性疲乏有一定作用。

2.2.4 用于阴虚内热证 益肺清化膏/颗粒；孙宏新等^[33]发现益肺清化膏可有效改善早期非小细胞肺癌术后化疗患者的神疲乏力、少气懒言、咳嗽气短、痰中带血、大便干结、口干咽燥、盗汗、五心烦热等症状。

2.3 祛邪类中成药治疗CRF的临床研究 用于治疗和改善CRF的祛邪类中成药主要有以下几类。

2.3.1 用于瘀毒内结证 艾迪注射液、金龙胶囊、复方斑蝥胶囊等；有研究^[34-38]表明肝癌经肝动脉化疗灌注栓塞术(TACE)，肺癌、妇科恶性肿瘤、结直肠癌等化疗时联合艾迪注射液，能减轻患者神疲乏力等症状，减轻化疗不良反应。也有报道金龙胶囊^[36]在肝癌患者化疗及姑息期间使用，复方斑蝥胶囊^[37]在晚期肺癌维持治疗时可减轻乏力及其发生率。

2.3.2 用于湿热内阻证 复方苦参注射液(岩舒注射液)；代艳玲等^[39]多项研究表明复方苦参注射液能够减轻NSCLC患者化疗后癌因性疲乏，提高KPS评分，减轻化疗副作用。还有报道^[39-40]复方苦参注射液可减轻胃癌、乳腺癌、肝癌患者化疗后的癌因性疲乏。

2.3.3 用于痰热互结证 消癌平注射液；任洁等^[41]研究发现消癌平注射液在胃肠癌、肝癌、肺癌、卵巢癌、乳腺癌等患者化疗期间有增效减毒作用，减轻化疗后疲乏、恶心呕吐等不良反应的发生率。笔者认为，祛邪为主的中成药之所以能够改善CRF，主要原因可归结为“邪去则正安”，即患者肿瘤得到控制，则其疲乏等一系列症状均可得到缓解。

3 讨论

中成药在肿瘤的化疗、放疗、姑息治疗、甚至在手术期间，均有应用，但也各有侧重，扶正类中成药对CRF的治疗可以贯穿恶性肿瘤发生发展的始终，这也符合《内经》“邪之所凑，其气必虚”的理论要求；扶正祛邪类中成药可攻补兼施，主要使用在恶性肿瘤的放化疗期间，此时有的患者正气已虚、邪气正实，治疗时宜以扶正祛邪为主；祛邪类中成药也主要在恶性肿瘤的放化疗期间使用，即恶性肿瘤的早中期，此时有的患者正气尚存，邪气正盛，所谓正盛邪实，治疗宜以祛邪为主。然而，我们绝不可拘泥于此，应按照中医辨证论治的精神，不论患者处于肿瘤发展的哪一阶段，只要其所表现出癌因性疲乏及相关症状符合相关病机，就可以辨证使用该类

中成药。CRF虽然在临床普遍存在,但由于其主要是患者的主观症状,无法充分获得临床医生的关注,即使得到重视,目前中西医均无专门药物进行治疗,不过中医较之于西医的对症治疗仍有一定优势,中医学以其辨证论治的特色,不论是在传统汤剂、针灸,还是在中成药的应用上,都在CRF的治疗上取得了一定疗效。然而笔者进行文献研究时发现在中成药的应用上仍存在较多问题,如不进行中医辨证,仅对“病”而不对“证”、超出药物适用范围等,因此以后的相关临床研究应严格避免此类问题,以促进中成药的合理使用,促进中成药治疗癌因性疲乏的新发展。

参考文献

- [1] 韩娜,于世英.NCCN癌症相关性乏力临床指引(2006.1版)[J].循证医学,2006,6(3):175-188.
- [2] BORNEMAN T, KOCZYWAS M, SUN V, et al. Effectiveness of a clinical intervention to eliminate barriers to pain and fatigue management in oncology [J].J Palliat Med,2011,14(2):197-205.
- [3] CELLA D, DAVIS K, BREITBART W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors [J].J Clin Oncol,2001,19(14):3385-3391.
- [4] 李琛,王笑民.癌因性疲乏治疗研究进展[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1177-1180.
- [5] 盛蕾,方英立,徐森,等.参芪扶正注射液辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌的系统评价[J].中国新药与临床杂志,2013,32(1):1-9.
- [6] 王和融,檀朝甲.黄芪注射液对肿瘤患者化疗的减毒作用[J].中国中医药科技,2005,12(6):407-408.
- [7] 刘树勋,陈明聪,江辉斌,等.注射用黄芪多糖联合EOF方案治疗晚期胃癌疗效分析[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(11):684-686.
- [8] 林洪生,朴炳奎,李树奇.参一胶囊治疗肺癌Ⅱ期临床试验总结[J].中国肿瘤临床,2002,29(4):52-55.
- [9] 梁彩霞,左瑜芳,陈满瑜,等.生血宝合剂治疗癌因性疲乏的临床研究[J].齐齐哈尔医学院学报,2016,37(1):8-10.
- [10] 沈旭波,谢国群,高峰,等.复方阿胶浆预防化疗患者血细胞下降的效果观察[J].浙江临床医学,2016,18(11):2062-2063.
- [11] 李娜,陈信义,李潇,等.复方阿胶浆治疗癌因性疲乏的临床观察[J].中华中医药杂志,2013,28(2):565-567.
- [12] 周芳,杨柳.百令胶囊对肺癌化疗相关性疲乏感的疗效观察[J].中国社区医师(医学专业),2011,13(19):172.
- [13] 亚国伟.六味地黄丸联合XELOX方案治疗老年晚期结直肠癌患者的疗效观察[C]//基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集,2016:325-329.
- [14] 杨宇飞,陈信义,高蕊,等.参附注射液减轻肿瘤患者化疗毒性的随机对照临床研究[C]//第十届全国中西医结合肿瘤学术大会论文集,2006:82-87.
- [15] 张斌,李蔚,章烨,等.参麦注射液对中老年非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J].吉林中医药,2013,33(1):47-50.
- [16] 黄智芬,韦劲松,袁颖,等.参麦注射液对癌因性疲乏患者生活质量的影响[J].中医学报,2013,28(3):315-317.
- [17] 林冯杰,徐鹭英.参麦注射液防治局部晚期鼻咽癌放疗不良反应40例临床观察[J].中医药导报,2014,20(16):39-41.
- [18] 周桂芳,李安举.生脉注射液改善非小细胞肺癌患者化疗不良反应30例[J].中国中西医结合杂志,2003,23(3):231-232.
- [19] 张殿宝,郭艳珍,张宪芬.贞芪扶正颗粒治疗大肠癌术后癌因性疲乏临床研究[J].中医学报,2017,32(4):513-516.
- [20] 郭经锋,吴锋,邢辉,等.八珍颗粒联合紫杉醇、卡铂方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].临床和实验医学杂志,2015,14(6):449-452.
- [21] 钟连花.八珍颗粒配合食管癌术后放化疗的临床疗效观察[D].福州:福建中医药大学,2010.
- [22] 宋春鸽,陈精予.参芪十一味颗粒对急性白血病患者骨髓抑制及生活质量的影响[J].中医学报,2010,25(4):618-620.
- [23] 冯万芹,王瑞林.十一味参芪胶囊内服和热敏灸法对结直肠癌术后气血两虚证化疗患者的干预[J].中国实验方剂学杂志,2016,20(10):170-174.
- [24] 孙红,李占东,王薇,等.人参养荣汤改善化疗患者疲乏的随机对照研究[J].中国中医基础医学杂志,2010,16(2):155-157.
- [25] 宋爱英,高磊,姚家琪,等.得力生注射液与NP方案治疗晚期非小细胞肺癌的比较[J].现代肿瘤医学,2006,14(11):1442-1444.
- [26] 马天江,赫欣,张国耀,等.得力生注射液对肿瘤放化疗患者生活质量的影响[J].医学信息,2012,25(7):67-69.
- [27] 何斌,蔡明明,吴燕波.槐耳颗粒对化疗患者生活质量及免疫功能影响的临床研究[J].辽宁中医杂志,2007,34(7):943-944.
- [28] 季德林,麦大海.槐耳颗粒对胃癌术后同步放化疗患者生存质量和免疫功能的影响[J].中国肿瘤,2010,19(1):73-76.
- [29] 陈遐林,孙彩萍,王建芳.紫龙金片对局部晚期非小细胞肺癌患者生活质量的影响[J].上海中医药杂志,2015,49(8):38-40.
- [30] 周晓英,舒琦瑾.康莱特联合肝动脉介入治疗中晚期原发性肝癌的系统评价[J].江西中医学院学报,2012,24(6):33-39.
- [31] 孙思庆,朱晓莉,黄静,等.康莱特联合化疗对晚期非小细胞肺癌患者生活质量改善的临床对照研究[J].实用肿瘤杂志,2012,27(5):506-510.
- [32] 宋媛媛,许鹏,杨晨光,等.养正消积胶囊对癌因性疲乏患者的影响[J].天津中医药大学学报,2016,35(4):238-241.
- [33] 孙宏新,蒋士卿,朴炳奎,等.益肺清化膏对早期非小细胞肺癌术后患者治疗作用的随机对照研究[J].光明中医,2005,20(5):55-58.

(下转第65页)

引用:曹凤媚,李越,许蕊蕊,黄凤婷.星点设计-效应面优化法优选酒制丹参的炮制工艺[J].中医药导报,2019,25(16):55-60.

中 药

星点设计-效应面优化法优选酒制丹参的炮制工艺*

曹凤媚¹,李越²,许蕊蕊²,黄凤婷¹

(1.广州中医药大学第三附属医院,广东 广州 510360;

2.北京中医药大学中药学院,北京 102488)

[摘要] 目的:采用星点设计(CCD)-效应面优化法优选酒制丹参的炮制工艺。方法:在单因素试验的基础上,以黄酒用量(黄酒:药材)、酒炖时间、闷润时间、烘干温度为考察因素,采用CCD-效应面法预测优化处方并验证。结果:确定各个因素的最佳条件为黄酒用量(黄酒:药材)为30:100,酒炖时间为2.0 h,闷润时间为8.0 h,烘干温度为60℃。结论:本实验采用CCD-效应面法建立的数学拟合模型具有较好预测性,实测值与其函数的预测值偏差较小,低于5%。

[关键词] 酒制丹参;CCD-效应面法;丹参酮ⅡA;丹参酚酸B

[中图分类号] R284.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0055-06

Optimum Processing Technology of Danshen (*Salvia Miltiorrhiza*) by CCD-response Surface Methodology

CAO Feng-mei¹, LI Yue², XU Rui-rui², HUANG Feng-ting¹

(1.The Third Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510360, China;2.School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China)

[Abstract] Objective: To optimize the processing technology of *Salvia miltiorrhiza* by central composite design (CCD)-response surface methodology. Methods: On the basis of single factor experiment, taking the amount of rice wine (rice wine:herbs), stewing time, moistening time and drying temperature as factors, the optimized prescription was predicted and validated by CCD-response surface methodology. Results: The best conditions for each factor were the dosage of rice wine (rice wine: herbs) 30:100, stewing time 2.0 h, moistening time 8.0 h and drying temperature 60℃. Conclusion: The mathematic fitting model established by CCD-response surface method has good predictability. The deviation between the measured and predicted values is less than 5%.

[Keywords] *Salvia miltiorrhiza* by wine; CCD-response surface methodology; Tanshinone II A; Salvianolic acid B

丹参的炮制方法以及炮制辅料多种多样,现阶段应用最多的丹参炮制品为黄酒炮制。酒性大热,味甘、辛,入心、肝、肺、胃经,丹参归心、肝经,性微寒,味苦、无毒。丹参通过用黄酒加工炮制处理之后,不但可以改变丹参其本身的药性,并借酒之辛热,缓和了本身的苦寒之性,而且还可以引药上行,增强活血行气,祛瘀止痛的作用。丹参中有效成分分为亲水性成分和亲脂性成分两大类。其中亲水性成分是以丹酚酸B主要代表的酚酸类化合物(包括丹参素、原儿茶醛、丹酚

酸等);亲脂性成分是以丹参酮ⅡA为代表的二萜醌类化合物(包括丹参酮、隐丹参酮等)。笔者就丹参的炮制工艺进行研究,以丹酚酸B(Sal B)和丹参酮ⅡA(TSN)为指标成分,考察筛选丹参酒制品炮制工艺的最佳炮制方法。

1 材料与仪器

1.1 材料 丹参(广州市岭南中药饮片有限公司佛山分公司,批号:1707001);白酒(尖庄牌浓香型白酒,浓度为50%);辅料黄酒(上海金枫酒业股份有限公司,酒精度:14%vol)。

*基金项目:广州中医药大学第三附属医院科研创新基金(sy201708)

通讯作者:黄凤婷,E-mail:zhuangft@sina.com

1.2 仪器 DXF-04D型手提式高速万能粉碎机(广州林大祥机械有限公司);BS110S型万分之一电子分析天平(北京赛多利斯仪器系统有限公司);CP225D型十万分之一电子分析天平(Sartorius);KQ-300DE型数控超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司,300W,40 KHz);Waters超高效液相色谱仪(Waters公司,美国);AP-01P型真空泵(Auto Science);DHG-9076A型电热恒温鼓风干燥箱(上海精宏实验设备有限公司);威尔HH-4电子恒温水浴锅。

2 试验方法与结果

2.1 酒制丹参的制备

2.1.1 酒蒸丹参 取丹参饮片,将酒均匀喷洒于药材表面,拌匀,闷润,待酒被药材全部吸收后,放置于蒸锅内开始加热蒸制,加热一定时间直至蒸透后取出、转移至烘箱内采用较低温度烘干,最后取出放凉,即得酒蒸丹参。

2.1.2 酒炙丹参 取丹参饮片,将酒均匀喷洒于药材表面,拌匀,闷润,待酒被药材全部吸收后,放置于炒药锅内,用文火加热炒至一定程度(即可嗅到有药物固定香气),取出,放凉,即得酒炙丹参。

2.1.3 酒炖丹参 取丹参饮片,将酒均匀喷洒于药材表面,拌匀,闷润,待酒被药材全部吸收后置于炖药罐内,密闭,隔

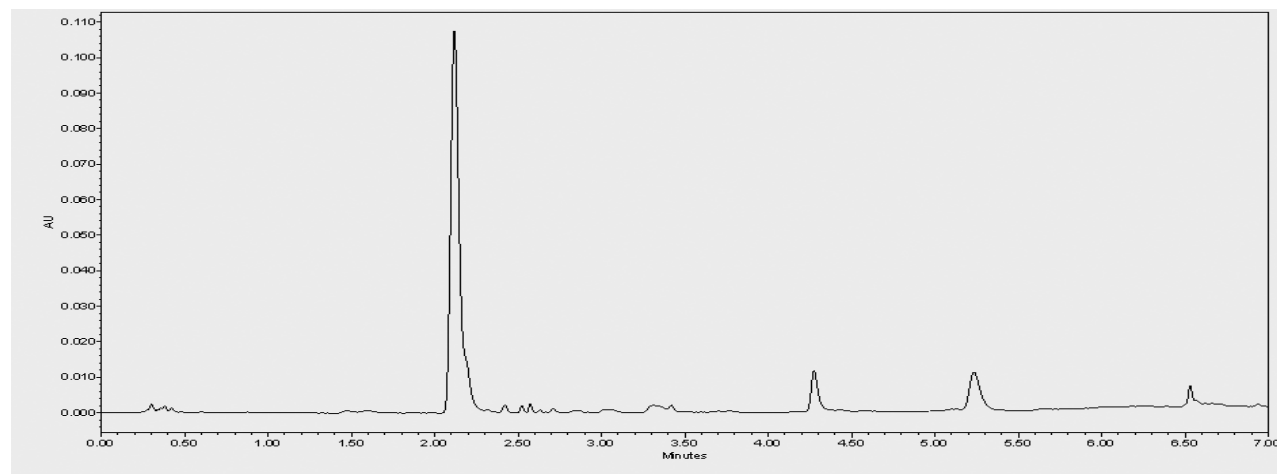
水加热,炖至辅料完全被吸尽时,取出放凉,置烘箱内低温烘干,取出放凉,即得酒炖丹参。

2.2 丹参酚酸B和丹参酮ⅡA测定方法的建立

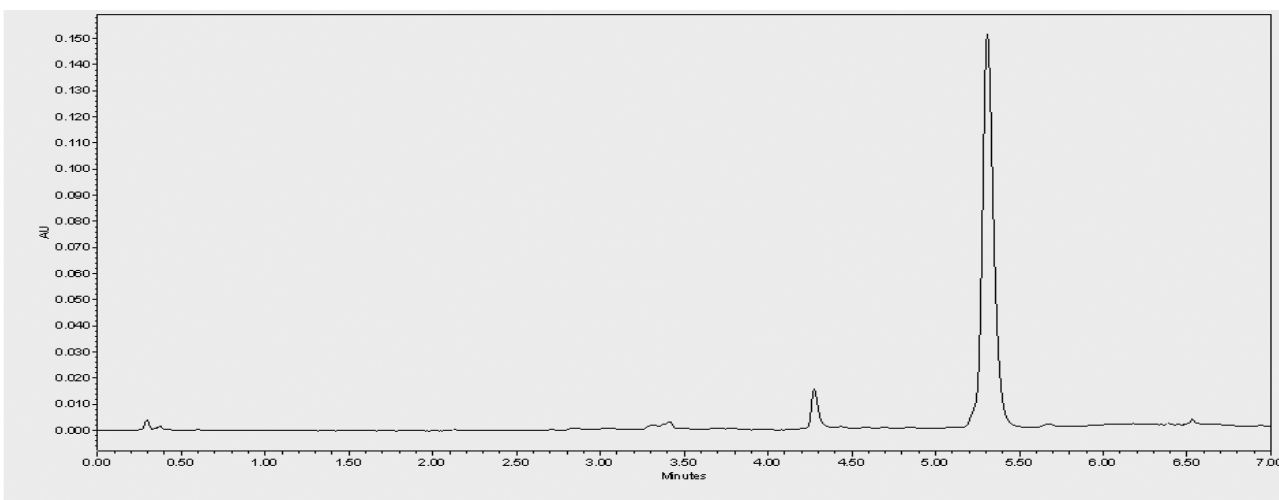
2.2.1 色谱条件 色谱柱:十八烷基硅烷键合硅胶柱(C_{18} 柱),流动相:0.5%甲酸/水(A)-乙腈(B)。梯度洗脱浓度为:0~0.5 min:19%B;0.5~1.5min:20%B;1.5~5 min:60%B;5~7 min:100%B;7~7.1 min:19%B,色谱柱柱温为35℃,样品进样量为2 μ L,流速为0.4 mL/min。检测波长丹参酚酸B为285 nm,丹参酮ⅡA为265 nm。除此之外,各项方法学考察试验均符合要求。

2.2.2 供试品溶液的制备 精密称定粉碎至一定规格(过50目筛)的药材粉末约0.3 g,然后倾倒入带有塞子的锥形瓶中。再精密量取50 mL甲醇加入其中,密塞以防溶剂挥发。再次称定质量,超声处理30 min。取出,放置一段时间,待冷却后。再次称质量,摇匀以及过滤,弃初滤液去,取续滤液即得所需的供试品溶液。

2.2.3 对照品溶液的制备 取适量的丹参酚酸B和丹参酮ⅡA对照品粉末,精密称重于具塞锥形瓶中并加入甲醇溶剂,密塞,称定总质量,超声处理30 min,放冷,再称定质量,摇匀,滤过,取续滤液即得0.1 mg/mL丹酚酸B标准品和0.02 mg/mL



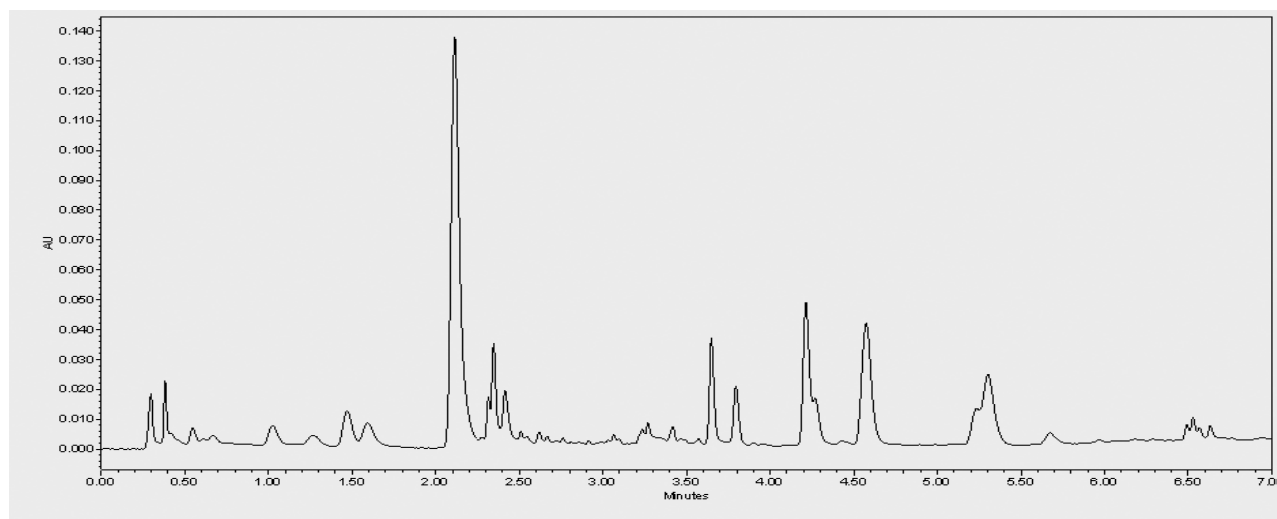
A



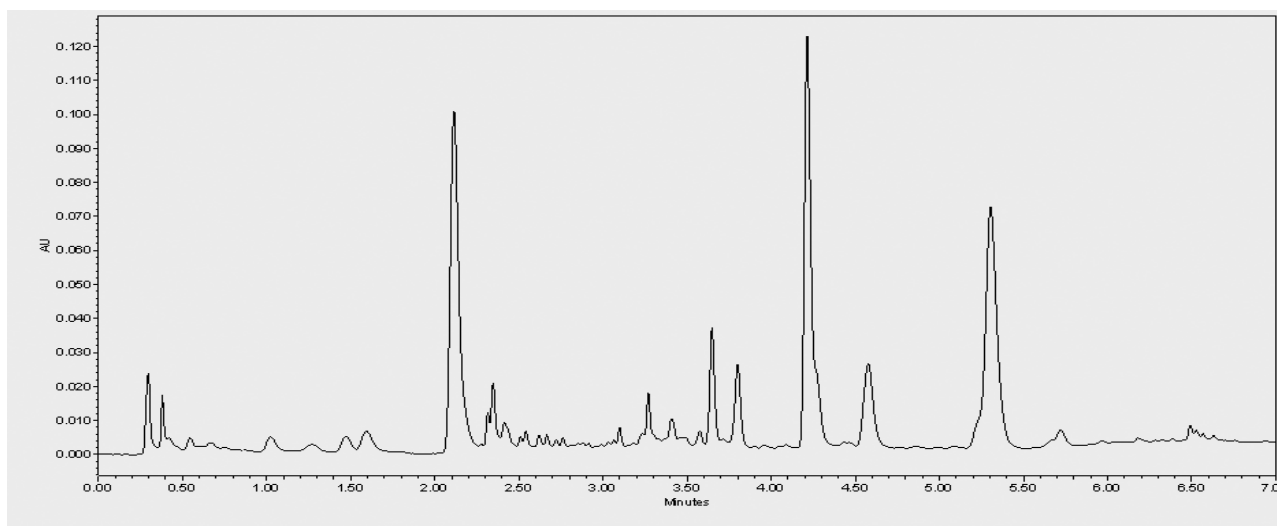
B

注:A.丹酚酸B标准品;B.丹参酮ⅡA标准品

图1 标准品 HPLC 图谱



A



B

注:A.丹参酚酸B样品;B.丹参酮II A样品

图2 样品 HPLC 图谱

丹参酮II A标准品。

2.2.4 专属性考察 分别量取“2.2.2”项下对照品溶液,以纯甲醇配置不同浓度的标准溶液,采用“2.2.1”项下色谱条件进样分析,标准品溶液和样品溶液检测图谱见图1~2,结果显示各成分有良好的分离度,符合含量测定的要求。

2.2.5 线性关系考察 精密吸取“2.2.3”项下的对照品溶液各1.0、2.0、4.0、6.0、8.0 μL ,分别进样,测定各个浓度下的峰面积。然后分别以色谱峰面积(Y)对质量(X)进行线性回归。丹参酚酸B标准曲线为 $Y=1,931,421X-54,704$, $R^2=0.999,5$,且丹参酚酸B在0.052~0.416 μg 范围内线性关系良好;丹参酮II A标准曲线为 $Y=12,423X-3,878.9$, $R^2=0.999,7$,且丹参酮II A在0.056~0.448 μg 范围内线性关系良好。

2.3 单因素实验

2.3.1 酒种类对丹参酚酸B和丹参酮II A提取率的影响 按照“2.1”项下的实验操作方法制备丹参的不同炮制品,分别测定不同炮制条件下丹参酚酸B和丹参酮II A含量。(见表1、图3~4)

表1 白酒、黄酒作为辅料对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮II A含量的影响

酒制方法	白酒		黄酒	
	丹参酚酸B(%)	丹参酮II A(%)	丹参酚酸B(%)	丹参酮II A(%)
酒蒸	2.385	0.081	2.435	0.117
酒炖	3.004	0.101	3.182	0.132
酒炙	2.231	0.079	2.511	0.109

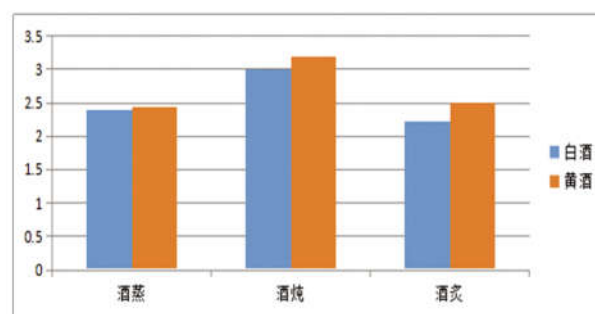


图3 白酒、黄酒作为辅料对酒制丹参中丹参酚酸B含量的影响

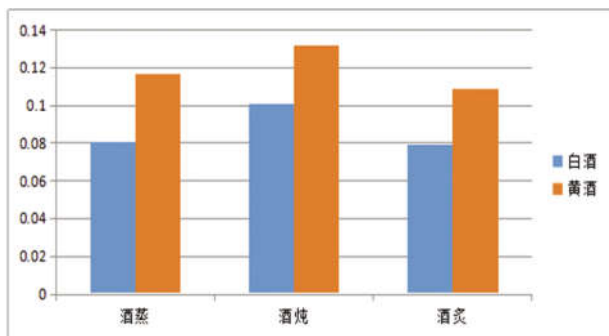


图4 白酒、黄酒作为辅料对酒制丹参中丹参酮ⅡA含量的影响

表1和图3~4的结果显示,3种炮制工艺所得样品中指标成分的含量,均以黄酒为辅料时为佳,且以酒炖工艺为优。

2.3.2 酒用量对丹参酚酸B和丹参酮ⅡA提取率的影响 按照“2.1”项下的实验操作方法制备丹参的不同炮制品,单因素考察其不同用量(黄酒:药材g:g)30:100、40:100、50:100对丹参各成分的影响,分别测定各炮制品的丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量。(见表2、图5~6)

表2 黄酒用量对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量的影响

酒制方法	黄酒:药材30:100		黄酒:药材40:100		黄酒:药材50:100	
	丹参酚酸B(%)	丹参酮ⅡA(%)	丹参酚酸B(%)	丹参酮ⅡA(%)	丹参酚酸B(%)	丹参酮ⅡA(%)
酒蒸	2.447	0.128	2.276	0.101	1.872	0.083
酒炖	3.239	0.158	2.869	0.113	2.044	0.095
酒炙	2.503	0.102	2.232	0.087	1.788	0.051

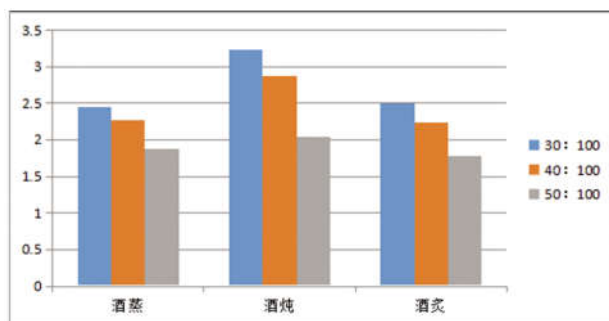


图5 黄酒用量对酒制丹参中丹参酚酸B含量的影响

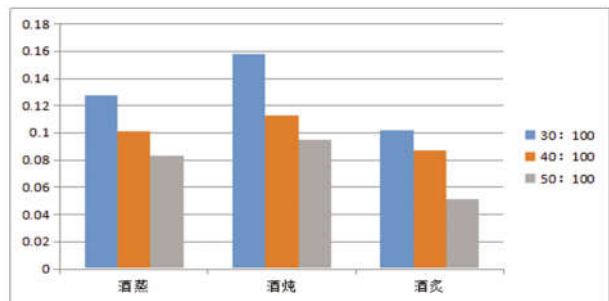


图6 黄酒用量对酒制丹参中丹参酮ⅡA含量的影响

表2和图5~6结果显示,3种炮制工艺所得样品中指标成分的含量,以酒炖(黄酒:药材30:100)为佳。

2.3.3 炮制时间对丹参酚酸B和丹参酮ⅡA提取率的影响 按照“2.1”项下的实验操作方法制备丹参的不同炮制品,依据预实验确定炮制时间筛选范围,进行单因素考察,分别测定各炮制品的丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量。(见表3、见图7~9)

表3 炮制时间对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量的影响

酒制方法	时间	丹参酚酸B(%)	丹参酮ⅡA(%)
酒蒸	2 h	2.447	0.128
	3 h	1.833	0.113
	4 h	0.936	0.098
酒炖	2 h	3.239	0.158
	3 h	2.654	0.146
	4 h	2.102	0.151
酒炙	5 min	2.503	0.112
	10 min	1.875	0.097
	15 min	0.821	0.083

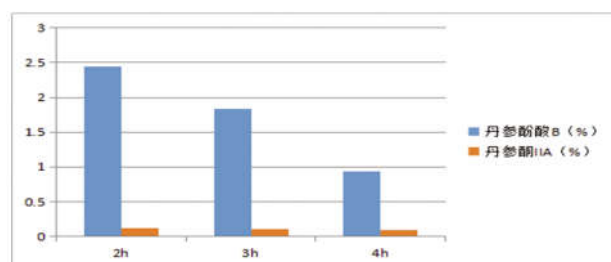


图7 酒蒸时间对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量的影响

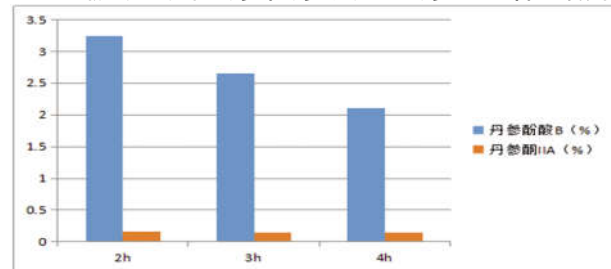


图8 酒炖时间对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量的影响

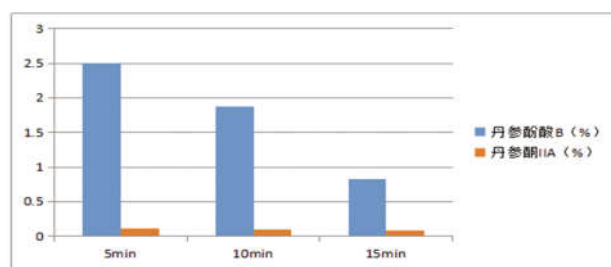


图9 酒炙时间对酒制丹参中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量的影响

表3和图7~9结果显示,3种炮制工艺所得样品中指标成分的含量,酒蒸2 h、酒炖2 h、酒炙5 min为宜。

2.3.4 单因素实验结果 结果显示,3种酒制方法,酒炖法所得炮制品中丹参酚酸B和丹参酮ⅡA相对含量较高,故确定酒炖法较优,因而本实验采用酒炖丹参为研究对象。

2.4 CCD-效应面优化法优选酒炖丹参的炮制工艺

2.4.1 实验设计及结果 上述结果表明,酒炖丹参的指标性成分含量高,是比较好的炮制方式,故选取酒炖丹参为研究对象。在单因素实验考察的基础上,固定实验处方及制备工艺等各个条件不变的情况下,选取对丹参酚酸B和丹参酮ⅡA含量影响较为显著的4个因素设为自变量:黄酒用量(A)、酒炖时间(B)、闷润时间(C)和干燥温度(D),采用Design-Expert

V8.0.6.1软件对这4个因素分别在3个水平上进行设计,以丹参酚酸B含量(Y_1)、丹参酮II A含量(Y_2)作为响应值,共设计了30组实验对方程中各项回归系数进行回归拟合,为减小实验误差对结果的影响,其中取6组中心点,析因部分实验为24组,因素水平及实验结果见表4~5。

表4 星点设计实验因素与水平

因子	水平		
	-1	0	+1
黄酒用量(黄酒:药材g:g)	20:100	30:100	40:100
酒炖时间(h)	1	2	3
闷润时间(h)	6	8	10
干燥温度(℃)	50	60	70

表5 星点设计及丹参酚酸B、丹参酮II A含量

Run	黄酒用量(黄酒:药材/g:g)	酒炖时间(h)	闷润时间(h)	干燥温度(℃)	TSN(%)	Sal B(%)
1	0.3	2	4	60	3.229	0.158
2	0.3	2	8	80	2.745	0.141
3	0.3	2	8	40	2.933	0.150
4	0.1	2	8	60	3.218	0.154
5	0.3	0	8	60	3.265	0.102
6	0.2	1	6	70	3.236	0.154
7	0.3	2	8	60	3.231	0.157
8	0.2	1	10	50	3.258	0.167
9	0.2	1	6	50	3.261	0.165
10	0.2	3	6	50	3.184	0.141
11	0.3	2	8	60	3.246	0.160
12	0.3	2	8	60	3.242	0.158
13	0.4	3	6	70	2.301	0.123
14	0.4	1	10	50	2.456	0.108
15	0.4	3	10	70	2.304	0.087
16	0.2	3	10	70	3.035	0.121
17	0.4	3	6	50	2.398	0.094
18	0.3	2	8	60	3.238	0.155
19	0.2	3	10	50	3.188	0.142
20	0.5	2	8	60	1.966	0.043
21	0.4	1	10	70	2.331	0.103
22	0.3	2	8	60	3.241	0.158
23	0.4	1	6	50	2.454	0.105
24	0.2	1	10	70	3.231	0.151
25	0.3	2	8	60	3.251	0.163
26	0.2	3	6	70	3.041	0.123
27	0.3	4	8	60	2.706	0.086
28	0.4	1	6	70	2.332	0.101
29	0.3	2	12	60	3.248	0.162
30	0.4	3	10	50	2.391	0.092

2.4.2 模型拟合 采用Design-Expert 对表5数据进行分析,以丹参酚酸B含量(Y_1)、丹参酮II A含量(Y_2)对自变量各考察因素进行模型拟合,通过相关系数(R^2)等判断其线性关系是否符合要求,然后通过比较各个方程的拟合度,得到二次多项式回归方程 $Y_1 = -1.528,17 + 7.186,90A + 0.258,36B + 0.139,58D -$

$18.20804A^2 - 0.083705B^2 - 1.20330E - 003D^2$ ($R^2 = 0.954,9, P < 0.000,1, F = 81.21$); $Y_2 = 0.050,735 + 0.300,36A + 0.021,295B + 3.175,89E - 003D + 0.055,625AB + 5.062,50E - 003AD - 1.590,18A^2 - 0.012,027B^2 - 4.151,79E - 005D^2$ ($R^2 = 95.01, P < 0.000,1, F = 50.02$)

2.4.3 效应面优化 根据拟合方程,通过Design-Expert V8.0.6.1软件绘制评价指标丹参酚酸B和丹参酮II A含量随因素变化的效应面图和等高线图。(见图10~13)

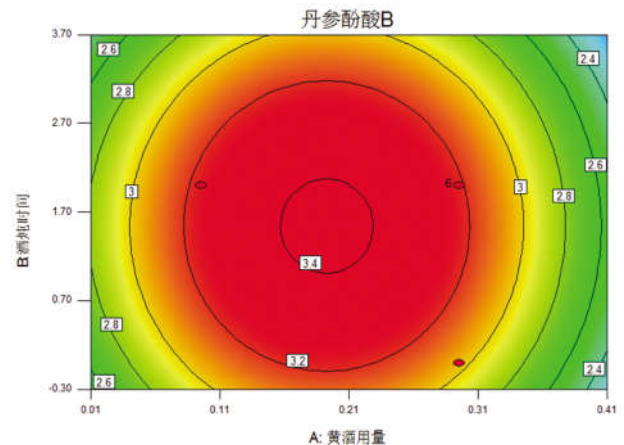


图10 丹参酚酸B等高线图

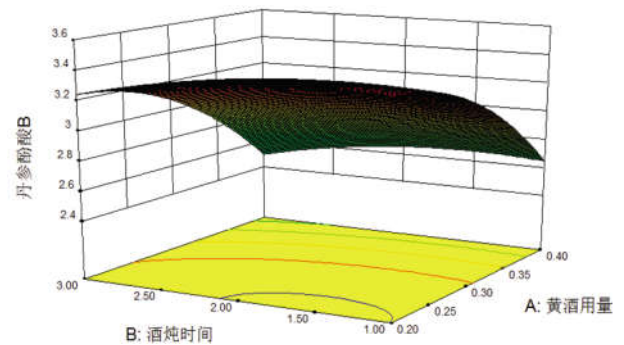


图11 丹参酚酸B效应面图

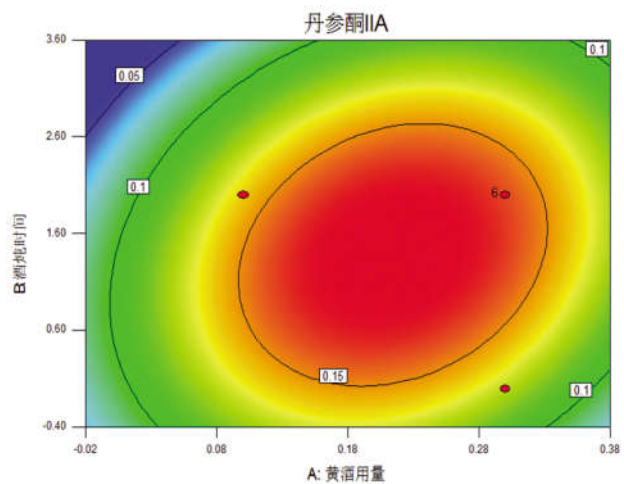


图12 丹参酮II A等高线图

分析效应面图和等高线图可知,若想丹参酚酸B和丹参酮II A含量均落在最高效应值区间时,则必须A的取值范围在0.15~0.031,且B的取值范围在0.7~2.5之间时,此时丹参酚酸B和丹参酮II A二者成分的溶出效果达到最大,故确定其

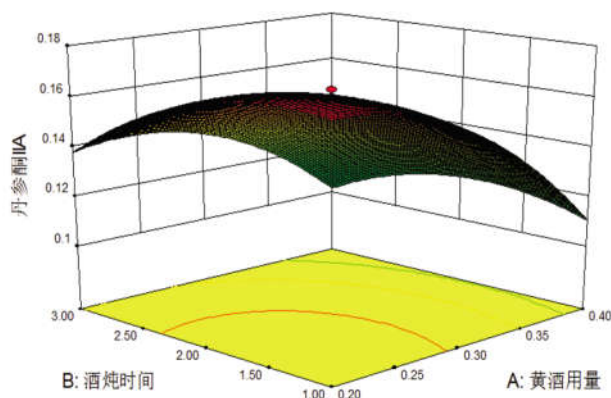


图13 丹参酮IIA效应面图

最优取值范围在上述所述区间。再通过软件分析,即可获得一组响应值最大的优化条件:A为0.3,B为2.0 h,C为8.0 h,D为60℃,在此优化条件下,因变量丹参酮B含量的预测值为3.21%,丹参酮IIA含量的预测值为0.15%。

2.4.4 验证试验 按照实验优化的处方剂量以及预实验的结果,综合考虑实际情况,各考察因素值保留一位小数,制备3批酒炖丹参样品,酒炖时间为2.0 h,闷润时间为8.0 h,干燥温度为60℃,测定丹参酮B含量分别为3.244%、3.241%、3.239%;丹参酮IIA含量分别为0.155%、0.156%、0.152%,实测平均含量分别为丹参酮B 3.241%、丹参酮IIA 0.154%。而丹参酮B含量的预测值为3.21%,丹参酮IIA含量的预测值为0.15%,由此可以看出实验的真实结果与预估值相差不大,相对偏差低于3%,表明在该条件下其数学模型预测性好且制备工艺稳定可行。

3 讨论

在炮制工艺的优化选择上,大多数相关文献^[1-2]多采用正交实验设计法。而正交实验主要是寻找最佳因素水平组合,即使合理安排试验且同时考虑了几种相关因素,但很难找到一个适合实验最优值^[3]。而星点设计效应面法是通过合理设计实验、结合实验数据结果、拟合出各个考察因素与响应值之间的函数关系,最终通过分析该函数式的优化得到适合实验条件的一种解决多变量问题的统计学方法^[4]。效应面法相比于正交实验设计和均匀设计法而言,其数学模型可预测性好,是一种在药学优化研究领域中使用频率高,开发成本低,且能够优化操作条件,提高产品质量,解决实际生产过程中所遇问题的行之有效的方法。

因此,本文采用星点设计效应面法,以丹参酮B、丹参酮IIA含量为评价指标,对黄酒用量、酒炖时间、闷润时间以及干燥温度这4个因素进行考察,优选酒制丹参的最佳炮制工艺。

酒制的炮制用酒根据实际使用情况有黄酒和白酒之分,但绝大多数酒制中药采用的是黄酒。黄酒又称米酒,能入血分,主行药势,通血脉。白酒又称烧酒,行气分,主消冷积寒

酒主要用来炮制药酒。黄酒因属于酿造酒,其中富含多种营养成分包括糖类、矿物质等^[5],且结合具体试验结果,本实验所选药酒主要用来炮制药材,故综合实际情况最终选取黄酒作为炮制用酒。

丹参酮IIA为亲脂性成分且在丹参的外皮中含量最高,但丹参的干燥根茎质地坚实,外皮紧贴不易剥落,实验过程中有可能因为药材粉碎的程度不够、颗粒大小不均一,导致每次所取药粉含量不均匀从而出现较大的偏差而与真实结果产生较大的误差^[6]。本实验采用闷润法软化药材使之便于切制,同时对丹参进行的几种酒制品进行研究可以发现,其中丹参酮IIA和丹参酮B含量:酒炖品最高、酒蒸品次之、酒炙品最低,由此可知丹参酒制之后虽能够缓和药性、引药上行、矫味矫臭、防腐、增加有效成分的溶出度^[7],但同时也会对其丹参酮IIA和丹参酮B的含量产生一定的影响。在3种炮制工艺中,酒炙是于炒锅中直接加热,在高温翻炒的过程中药材中的丹参酮IIA和丹参酮B受到高温的影响有一部分可能被破坏;酒蒸是在密闭容器中循环加热,回流的冷凝水透过药材可能溶出一部分丹参酮IIA和丹参酮B滴入加热的水锅中;酒炖是隔水密闭加热,丹参受热温度相对较低,没有回流蒸汽及液体的洗脱,相比较而言,避免了丹参中丹参酮IIA和丹参酮B成分的损失,所以结合分析实验结果认为酒炖丹参为酒制中的最佳工艺。

在实验过程中,笔者发现在一定范围内酒炖时间越短,即丹参受热时间越短,越有利于指标成分的保留;而闷润时间,在黄酒用量不过量而造成指标成分溶解流失的前提下,闷润时间的影响并不明显;但如果闷润时间和酒炖时间均过短,就会出现“干心”现象;而黄酒的用量也不宜过量,过量后,药材无法完全吸收,会出现浸泡现象,导致指标成分溶解而流失。

参考文献

- [1] 高杨,王彬,秦昆明,等.正交法优选丹参提取工艺研究[J].安徽医药,2015,19(12):2276-2279.
- [2] 张颖,周宙,刘宏,等.正交试验优选酒炙丹参炮制工艺[J].中国医药指南,2013,11(15):95-98.
- [3] 余香,龚千锋,叶耀辉,等.响应面分析法优选大蓟炮制工艺[J].中国药理学杂志,2012,47(24):1983-1986.
- [4] 蒋秀蕾,范春林,叶文才.大蓟化学成分研究[J].中草药,2006,37(4):510-512.
- [5] 李华鹏.中药酒制的研究概况[J].中药材,2011,34(3):478-481.
- [6] 常明泉.不同酒制工艺对丹参中丹参酮IIA含量的影响[J].中国药师,2010,13(12):1736-1737.
- [7] 杨子华.浅谈中药酒制[J].井冈山医学学报,2000,7(4):84-85.

(收稿日期:2018-08-25 编辑:李海洋)

引用:田立元,刘志辉.肺宁合剂提取过程的指纹图谱及含量测定研究[J].中医药导报,2019,25(16):61-65.

肺宁合剂提取过程的指纹图谱 及含量测定研究*

田立元,刘志辉

(南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

[摘要] 目的:以对照汤剂为对照,对肺宁合剂提取过程中不同时间点提取液的指纹图谱及含量进行研究,为肺宁合剂提取工艺再评价提供依据。方法:采用HPLC, Heder C₁₈色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm),流动相为0.1%磷酸水溶液-乙腈,梯度洗脱,柱温30℃,检测波长210 nm,建立肺宁对照汤剂盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷、甘草苷、甘草酸、白花前胡甲素6个目标成分含量测定方法与标准、指纹图谱与标准;将肺宁合剂提取工艺过程不同时间点提取液的含量变化、图谱变化与之比对。结果:提取过程不同时间点提取液与对照汤剂的指纹图谱一致,但各成分含量在第1次提取的25~30 min即能“达标”,两次提取完成后测定的各成分含量高于对照汤剂。结论:基于药物一致性内涵,有必要对该制剂的提取工艺进行再评价。

[关键词] 肺宁合剂;对照汤剂;提取过程;指纹图谱;含量测定;HPLC

[中图分类号] R284.1 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0061-05

Study on the Fingerprint and Content Determination of Feining Mixture (肺宁合剂)

TIAN Li-yuan, LIU Zhi-hui

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210029, China)

[Abstract] Objective: To study the fingerprint and content of the extract at different time points in the extraction process of Feining Mixture, and to provide basis for the re-evaluation of the extraction process of Feining Mixture. Methods: Heder C₁₈ column (4.6 mm×250 mm, 5 μm) was used for the determination of ephedrine hydrochloride, pseudoephedrine hydrochloride, amygdalin, glycyrrhizin, glycyrrhizic acid and pretreatment with gradient elution. The mobile phase was 0.1% phosphoric acid-acetonitrile, column temperature was 30℃, detection wavelength was 210 nm. The content change and chromatogram change of the extract at different time points in the extraction process of Feining Mixture were compared with the determination method and standard, fingerprint and standard. Results: The fingerprints of the extracts at different time points in the extraction process were identical with those of the control decoction, but the contents of each component reached the standard within 25~30 minutes after the first extraction, and the contents of each component determined after the second extraction were higher than those of the control decoction. Conclusion: Based on the connotation of drug consistency, it is necessary to re-evaluate the extraction process of the preparation.

[Keywords] Feining Mixture; contrastive decoction; extraction process; fingerprint; content determination; HPLC

近年来随着医疗机构中药制剂品种的增加和使用的增多,以及对依据传统汤剂开发的医疗机构中药制剂使用效果和副反应回顾性研究的深入,发现部分医疗机构中药制剂和中药汤剂在药学、药代、药效及毒性方面存在较大差异。如何

*基金项目:江苏高校优势学科建设工程资助项目二期(PAPD)

通讯作者:刘志辉, E-mail:liuzh1008@126.com

全面控制医疗机构中药制剂的质量保证患者用药安全有效,使医疗机构中药制剂开发过程更合理、更规范,是新制剂开发的方向和目标。

肺宁合剂是南京中医药大学附属医院医疗机构制剂,有清热化痰、宣肺平喘的功效,由麻黄、苦杏仁、甘草、前胡等中药组成。本研究以肺宁对照汤剂为对照,应用中药一致性评

价的内涵,对肺宁合剂提取过程中不同时间点提取液的指纹图谱及含量进行研究,旨在为合理、规范开发或生产医疗机构中药制剂提供思路。

1 仪器及试药

1.1 仪器 安捷伦1100高效液相色谱仪(G1322A脱气机, G1311A 四元泵, G1316A 柱温箱, G1314A VWD 检测器, Agilent chemstation 工作站);百分之一电子天平(浙江凯丰集团有限公司,型号:KF10002);超声清洗机(上海科导超声仪器有限公司,型号:SK6200H)。

1.2 试药 麻黄(批号:20170109)、瓜蒌皮(炒)(批号:20161229)购自安徽协和成药业饮片有限公司;苦杏仁(批号:20170301)、桔梗(批号:20161203)、前胡(批号:20170101)、枇杷叶(炙)(批号:20170101)购自安徽井泉集团中药饮片有限公司;甘草(批号:20170302)购自安徽省万生中药饮片有限公司;对照品盐酸麻黄碱(批号:171241-201508)、盐酸伪麻黄碱(批号:237-9601)、苦杏仁苷(批号:110820-201506)、白花前胡甲素(批号:111610-201607)、甘草苷(批号:111711-200602)均购于中国食品药品检定研究院,甘草酸(批号:160418)购于成都普非德生物技术有限公司,所有对照品均为含量测定用。乙腈为色谱纯,水为超纯水,其他试剂均为分析纯。

2 方法与结果

2.1 肺宁对照汤剂质量标准的建立

2.1.1 肺宁对照汤剂的制备 按1 d处方剂量称取肺宁合剂饮片80 g共10份,平行煎煮。煎药容器选择直径约20 cm的不锈钢敞口锅。一煎加水760 mL,浸泡45 min,武火煮沸后,保持微沸30 min,滤过,再加水500 mL,武火煮沸后文火煎煮20 min,合并滤液并浓缩至400 mL。批号:17042001-17042010。

2.1.2 肺宁对照汤剂含量测定

2.1.2.1 色谱条件及专属性试验 采用安捷伦1100高效液相色谱仪, Heder C₁₈ 色谱柱(4.6 mm×250 mm, 5 μm), 流动相: 0.1%磷酸水溶液(A)-乙腈(B), 梯度洗脱(0~10 min:95%A; 10~30 min:95%~90%A; 30~35 min:90%~80%A; 35~40 min:80%~75%A; 40~45 min:75%~70%A; 45~55 min:70%~40%A; 55~60 min:40%~20%A; 60~70 min:20%A), 检测波长:210 nm, 柱温:30 ℃, 流速:1 mL/min, 进样量:10 μL^[6]。

2.1.2.2 供试品溶液的制备 精密量取肺宁对照汤剂4 mL至10 mL的量瓶中,加甲醇至刻度,超声15 min,冷却,补足甲醇至刻度,摇匀,过0.45 μm微孔滤膜,即得。

2.1.2.3 10份肺宁对照汤剂的6个化合物的含量测定 以平行煎煮10份肺宁对照汤剂目标成分进行含量测定,见表1。6个化合物的相对标准偏差(RSD)均小于10%,证明对照汤剂依法煎煮的结果基本一致。

2.1.3 肺宁对照汤剂HPLC指纹图谱建立

2.1.3.1 色谱条件 同“2.1.2.1”。

2.1.3.2 供试品溶液的制备 同“2.1.2.2”。

2.1.3.3 精密度试验 取肺宁对照汤剂供试品溶液,按“2.1.2.2”项下方法制备,按“2.1.2.1”项下色谱条件连续进样6次,用2012版中药色谱指纹图谱相似度评价软件进行分析,

色谱图之间的相似度均大于0.979。

表 1 10 份建立标准指纹图谱的 6 个化合物的含量 (mg/g)

样品	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	甘草苷	甘草酸	白花前胡甲素
1	0.205,9	0.109,8	0.810,8	0.219,9	0.777,9	0.143,3
2	0.192,4	0.099,6	0.693,1	0.188,0	0.653,2	0.142,1
3	0.241,5	0.110,8	0.699,4	0.189,7	0.815,2	0.161,6
4	0.244,1	0.115,8	0.703,3	0.190,8	0.668,9	0.140,6
5	0.202,5	0.112,7	0.650,5	0.176,5	0.691,2	0.132,5
6	0.225,2	0.114,9	0.670,8	0.182,0	0.769,0	0.160,2
7	0.215,6	0.108,6	0.726,2	0.197,0	0.670,4	0.147,8
8	0.223,7	0.104,5	0.673,8	0.182,8	0.670,4	0.144,3
9	0.221,0	0.092,6	0.630,0	0.170,9	0.665,9	0.131,8
10	0.223,5	0.093,8	0.599,6	0.162,7	0.630,1	0.147,8
平均值	0.219,5	0.106,3	0.685,8	0.186,0	0.701,2	0.145,2
SD	0.016,3	0.008,4	0.057,7	0.015,6	0.062,5	0.009,9
RSD	7.41	7.90	8.41	8.40	8.91	6.82

2.1.3.4 重复性试验 取肺宁对照汤剂,按“2.1.2.2”项下方法平行制备6份供试品溶液,按“2.1.2.1”项下色谱条件进样10 μL,用2012版中药色谱指纹图谱相似度评价软件进行分析,色谱图之间的相似度均大于0.996。

2.1.3.5 稳定性试验 取肺宁对照汤剂,按“2.1.2.2”项下方法制备供试品溶液,分别于供试品溶液制备后0、2、4、6、8、10、12、24 h按“2.1.2.1”项下色谱条件进样10 μL,用2012版中药色谱指纹图谱相似度评价软件进行分析,色谱图之间的相似度均大于0.97。结果表明供试品溶液在24 h内稳定。

2.1.3.6 指纹图谱的建立 按“2.1.2.2”项下制备10份样品,精密吸取10 μL,按“2.1.2.1”项下色谱条件进样,记录色谱图,导入2012版中药色谱指纹图谱相似度评价软件。选取S(1)为参照图谱,时间窗度设为0.5,生成肺宁对照汤剂的对照指纹图谱(见图1);10份肺宁对照汤剂的HPLC指纹图谱匹配图(见图2),共确定了21个共有峰,指认出5个色谱峰,5号峰为盐酸麻黄碱,6号峰为盐酸伪麻黄碱,11号峰为苦杏仁苷,16号峰为甘草苷,21号峰为白花前胡甲素。由于甘草苷分离度较好,峰面积大,且甘草苷性质稳定,因此以甘草苷为参照峰,计算各共有峰的相对峰面积(见表2);计算10份样品与对照指纹图谱的相似度,相似度均大于0.96。(见表3)

2.2 肺宁合剂不同时间点提取液含量与指纹图谱变化研究

2.2.1 不同时间点提取液供分析用样品的制备 按肺宁合剂工艺,取饮片240.75 kg,3T多功能提取罐,加水煎煮2次,第1次加10倍量水,浸泡30 min,煎煮1 h;第2次加10倍量水,煎煮40 min,滤过,合并滤液,即得。

在煎煮过程中每10 min取1次提取液500 mL留样备用,共取样12次。将500 mL提取液浓缩至80 mL,加50 mL甲醇,取2 mL定容至10 mL量瓶,过滤,进样。

制剂生产目标成分煎出量(第1次煎煮)计算公式:(总体积-饮片吸水量)×目标成分含量/总饮片的质量;饮片吸水量根据肺宁对照汤剂的吸水量,按200%饮片重量计算;第1次煎煮60 min,每隔10 min取样1次,试验号对应1~6号。

表2 10份肺宁对照汤剂共有峰相对峰面积

峰号	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
1	1.02	1.14	1.22	1.10	1.42	1.42	1.05	0.96	1.06	1.00
2	0.36	0.34	0.36	0.31	0.45	0.45	0.33	0.34	0.36	0.32
3	0.42	0.45	0.41	0.37	0.54	0.54	0.38	0.41	0.37	0.42
4	0.32	0.33	0.31	0.30	0.46	0.46	0.30	0.32	0.13	0.35
5	0.53	0.51	0.51	0.50	0.69	0.69	0.48	0.54	0.30	0.50
6	0.36	0.37	0.36	0.34	0.56	0.56	0.34	0.37	0.21	0.31
7	0.83	0.69	0.84	0.72	1.22	1.22	0.73	0.75	0.59	0.62
8	0.64	0.51	0.57	0.57	0.84	0.84	0.60	0.58	0.46	0.53
9	0.33	0.31	0.32	0.30	0.43	0.43	0.30	0.32	0.37	0.22
10	0.57	0.35	0.36	0.32	0.76	0.76	0.35	0.39	0.40	0.38
11	0.91	0.66	0.91	0.82	0.88	0.88	0.81	0.90	0.61	0.58
12	0.55	0.54	0.56	0.49	0.77	0.77	0.49	0.53	0.49	0.48
13	0.49	0.45	0.43	0.37	0.55	0.55	0.43	0.54	0.53	0.41
14	0.35	0.39	0.36	0.35	0.47	0.47	0.33	0.38	0.40	0.28
15	0.49	0.54	0.46	0.45	0.67	0.67	0.47	0.49	0.54	0.49
16	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
17	0.46	0.51	0.51	0.42	0.75	0.75	0.43	0.48	0.47	0.42
18	0.36	0.37	0.35	0.33	0.63	0.63	0.33	0.36	0.35	0.32
19	0.29	0.29	0.27	0.25	0.39	0.39	0.27	0.31	0.34	0.28
20	0.38	0.39	0.38	0.35	0.56	0.56	0.36	0.41	0.30	0.26
21	0.25	0.25	0.29	0.24	0.36	0.36	0.25	0.27	0.27	0.29

表3 10批肺宁对照汤剂相似度

样品	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10	R
S1	1										
S2	0.988	1									
S3	0.993	0.994	1								
S4	0.993	0.995	0.998	1							
S5	0.988	0.984	0.983	0.980	1						
S6	0.988	0.984	0.983	0.980	1	1					
S7	0.996	0.995	0.998	0.999	0.982	0.982	1				
S8	0.996	0.991	0.994	0.995	0.982	0.982	0.997	1			
S9	0.978	0.987	0.980	0.981	0.966	0.966	0.983	0.980	1		
S10	0.988	0.995	0.989	0.992	0.978	0.978	0.993	0.988	0.983	1	
R	0.997	0.997	0.997	0.997	0.990	0.990	0.998	0.996	0.986	0.994	1

制剂生产目标成分煎出量(第2次煎煮)计算公式:加入水体积×目标成分含量/总饮片的质量;饮片吸水量在第1次煎煮过程中已经达到饱和;第2次煎煮60 min,每隔10 min取样1次,试验号对应7~12号。(见表4)

表4 制剂生产各时间点6个目标成分的煎出量 (mg/g)

试验号	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	甘草苷	甘草酸	白花前胡甲素
1	0.100,1	0.065,7	0.529,2	0.157,8	0.454,1	0.062,0
2	0.159,5	0.100,3	0.659,9	0.256,5	0.638,2	0.103,8
3	0.234,7	0.123,7	1.044,6	0.364,7	0.867,2	0.195,4
4	0.298,9	0.178,1	1.576,2	0.427,6	0.995,4	0.239,2

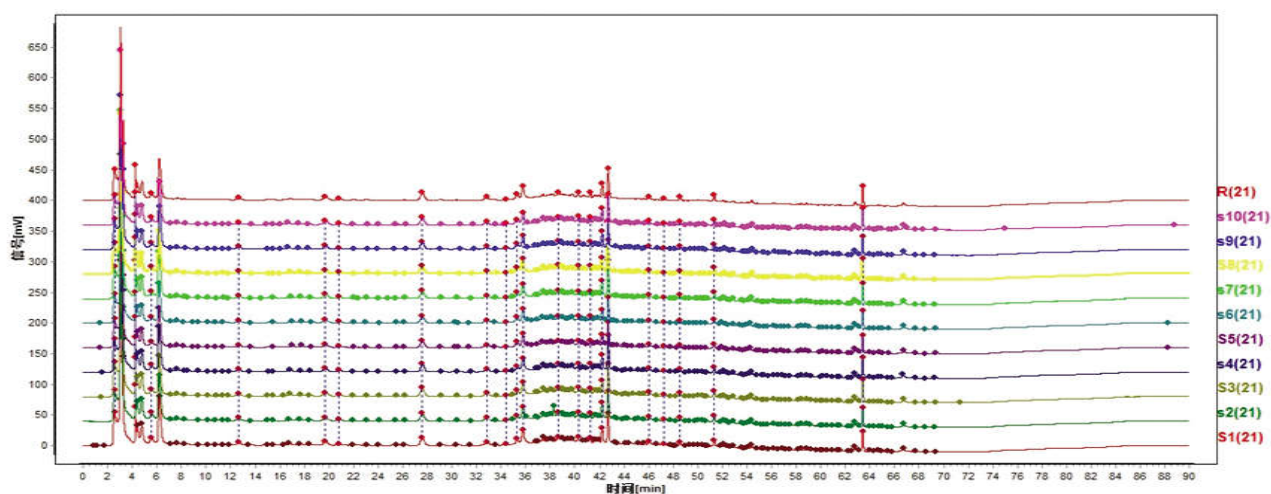


图1 10份肺宁对照汤剂的HPLC指纹图谱匹配图

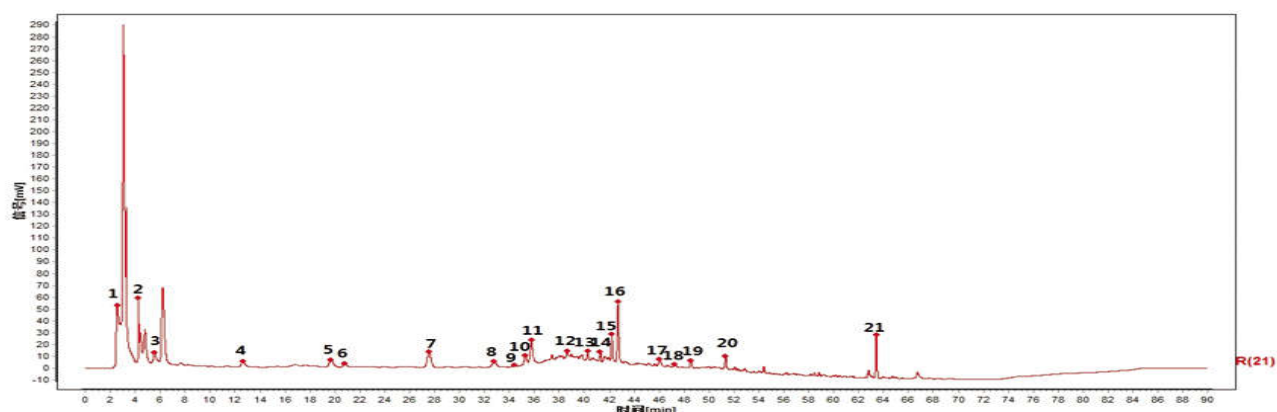


图2 肺宁对照汤剂对照指纹图谱

续表4:

试验号	盐酸麻黄碱	盐酸伪麻黄碱	苦杏仁苷	甘草苷	甘草酸	白花前胡甲素
5	0.381,5	0.234,4	2.020,0	0.495,5	1.207,3	0.298,7
6	0.414,9	0.333,3	2.204,8	0.498,5	1.528,3	0.368,2
7	0.581,0	0.405,0	5.223,6	1.317,4	2.303,1	0.451,8
8	0.639,0	0.469,9	5.510,6	1.395,2	2.610,3	0.458,4
9	0.659,4	0.480,9	5.507,7	1.394,4	3.151,3	0.462,7
10	0.685,1	0.495,3	6.152,5	1.569,3	3.448,2	0.489,4
11	0.697,6	0.499,4	6.320,5	1.614,9	3.497,0	0.504,3
12	0.717,9	0.531,3	6.312,0	1.612,6	3.604,5	0.541,7
对照平均值	0.219,5	0.106,3	0.685,8	0.186,0	0.701,2	0.145,2

2.2.2 肺宁合剂不同时间点提取液与肺宁对照汤剂指纹图谱匹配 选取S(1)为参照图谱,时间窗度设为0.5,将肺宁合剂不同时间点样品提取液测定图谱与参照图谱导入2012版中药色谱指纹图谱相似度评价软件,生成肺宁合剂不同时间点提取液与肺宁对照汤剂指纹图谱的匹配图,结果见图3。

2.2.3 肺宁合剂不同时间点提取液共有峰相对峰面积与相似度计算 对上述肺宁合剂不同时间点提取液共有峰的相对峰面积与相似度进行计算。肺宁合剂各时间点提取液的指纹图谱相似度均大于0.87,在肺宁对照汤剂质量标准范围内(不得小于0.85)。但也可能与笔者研究的6个目标成分已知、性质比较稳定相关;指纹图谱中分析的其他15个成分,尽管是未知成分,由检测结果可知,可能也是性质相对比较稳定的成分。(见表5~6)

表 5 肺宁合剂制剂生产各时间点提取液共有峰相对峰面积

峰号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	1.29	1.21	0.98	0.80	0.76	0.84	1.17	1.02	0.71	0.59	0.60	0.50
2	1.04	0.69	0.74	0.63	0.56	0.64	0.83	0.70	0.39	0.30	0.34	0.36
3	0.38	0.51	0.47	0.42	0.37	0.45	0.45	0.31	0.32	0.28	0.29	0.30
4	0.23	0.19	0.18	0.31	0.14	0.41	0.20	0.17	0.14	0.12	0.12	0.31
5	0.10	0.13	0.16	0.31	0.18	0.45	0.16	0.09	0.07	0.09	0.09	0.21
6	0.13	0.06	0.07	0.20	0.10	0.22	0.08	0.04	0.04	0.07	0.07	0.20
7	0.53	0.47	0.41	0.52	0.42	0.53	0.36	0.33	0.28	0.30	0.31	0.36

续表5:

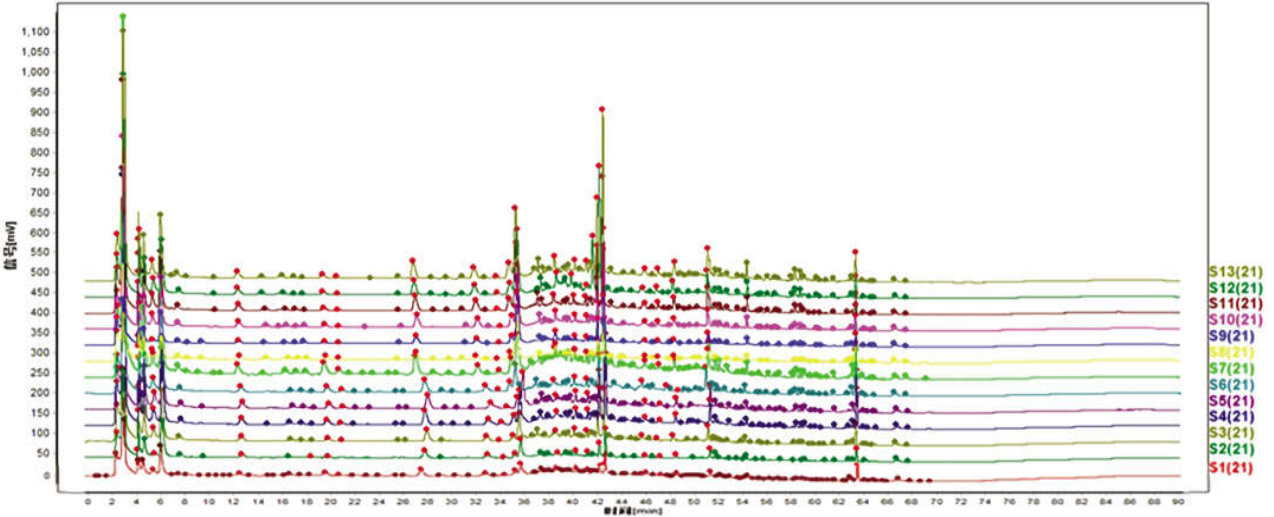
峰号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
8	0.34	0.32	0.28	0.40	0.28	0.30	0.25	0.26	0.23	0.26	0.25	0.28
9	0.12	0.14	0.13	0.20	0.16	0.25	0.13	0.07	0.05	0.10	0.09	0.15
10	0.26	0.25	0.24	0.28	0.25	0.33	0.37	0.31	0.24	0.23	0.25	0.27
11	1.17	1.03	0.90	0.79	0.53	0.70	1.98	1.80	1.11	0.95	1.02	0.88
12	0.87	0.76	0.59	0.56	0.61	0.48	1.45	0.61	0.48	0.53	0.56	0.43
13	0.68	0.39	0.34	0.52	0.68	0.42	0.78	0.55	0.45	0.43	0.31	0.29
14	0.34	0.26	0.44	0.22	0.21	0.47	0.25	0.25	0.20	0.19	0.19	0.20
15	0.79	0.59	0.58	0.52	0.66	0.70	0.67	0.65	0.63	0.61	0.63	0.61
16	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
17	0.39	0.38	0.36	0.35	0.36	0.40	0.43	0.31	0.25	0.25	0.25	0.26
18	0.32	0.29	0.28	0.27	0.17	0.26	0.32	0.23	0.20	0.16	0.16	0.17
19	0.37	0.60	0.47	0.26	0.15	0.24	0.24	0.21	0.19	0.19	0.20	0.20
20	0.44	0.43	0.44	0.37	0.40	0.43	0.45	0.38	0.32	0.31	0.33	0.34
21	0.28	0.26	0.35	0.30	0.34	0.33	0.27	0.17	0.11	0.11	0.12	0.13

表 6 肺宁合剂不同时间点提取液指纹图谱相似度计算结果

样品	R	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
R	1												
1	0.921	1											
2	0.934	0.982	1										
3	0.938	0.98	0.989	1									
4	0.975	0.969	0.967	0.975	1								
5	0.934	0.958	0.944	0.955	0.977	1							
6	0.968	0.947	0.945	0.968	0.984	0.963	1						
7	0.873	0.952	0.937	0.922	0.915	0.893	0.872	1					
8	0.883	0.950	0.938	0.933	0.919	0.884	0.885	0.971	1				
9	0.916	0.955	0.954	0.954	0.951	0.935	0.924	0.952	0.980	1			
10	0.926	0.946	0.949	0.950	0.957	0.947	0.931	0.942	0.961	0.995	1		
11	0.919	0.945	0.951	0.952	0.951	0.934	0.927	0.947	0.966	0.994	0.997	1	
12	0.947	0.933	0.939	0.950	0.970	0.940	0.960	0.910	0.937	0.976	0.984	0.984	1

3 讨 论

肺宁合剂在不同时间点提取液目标成分的含量随时间



注:S1为肺宁对照汤剂指纹图谱;S2~S7为第1次煎煮各时间点指纹图谱;S8~S13为第2次煎煮各时间点指纹图谱

图 3 肺宁合剂不同时间点提取液与肺宁对照汤剂指纹图谱匹配图

的变化不断增加,从开始提取到第2次提取煮沸40 min点各成分提取量不断提升,而后各成分增加量趋缓,可以认为到第2次提取40 min点药物提取基本完全。第1次提取结束到第2次煮沸10 min各成分提取量上升幅度最大,因为第1次煎煮出液后重新加水,形成新的浓度差,而且制剂生产药液煮沸需较长时间(该时间不计入取样开始时间)。肺宁合剂在制剂生产最终各目标成分提取量是肺宁对照汤剂的3~10倍。肺宁合剂在制剂生产中目标成分(盐酸麻黄碱、盐酸伪麻黄碱、苦杏仁苷、甘草酸、白花前胡甲素)在20~30 min能达到与肺宁对照汤剂各目标成分含量一致,甘草苷在10~20 min能达到与肺宁对照汤剂目标成分含量一致。由于在制剂生产过程中抽样可能存在含量估算与真实值存在一定偏差^[7],经过估算在20~30 min各目标成分含量能够达到与肺宁对照汤剂目标成分含量一致。

提取设备、加热方式、热力学过程原理、溶出程度和常规煎煮的差异^[8-10],可能是导致肺宁合剂提取过程中各目标成分和肺宁对照汤剂存在显著差异的重要原因。提取工艺产生的差异必将导致肺宁合剂制剂与临床使用的肺宁汤剂各目标成分的含量的不一致,是否对临床上安全性、有效性有影响及如何影响,需要进行进一步评估;尽管多年宏观的观察是安全有效的,但未有与其汤剂或对照汤剂的比较研究^[11-14]。

如何全面控制医疗机构中药制剂的质量,保证患者用药安全有效,使医疗机构中药制剂开发过程更合理、更规范,是新制剂开发的方向和追求,文献也多有报道与探索^[15-18]。成分的变化,对药物的安全性、有效性会产生影响,若仅按传统工艺进行研究,则须与传统汤剂为差异对照,以保证和临床用药的一致性,才能确保安全有效。

参考文献

- [1] 麦荣国,郭晓莹,招丽娟,等.麻黄汤不同配伍对苦杏仁和甘草有效成分的影响[J].世界中医药,2018,13(3):735-738.
- [2] 余新华,周虹,邵永生,等.基于指纹图谱评价麻黄汤中药物的成分分析研究[J].世界中医药,2017,12(7):1656-1659.
- [3] 孙亚娟,王进英,陈选,等.杏仁油挥发性成分指纹图谱的构建及掺伪定量检测方法研究[J].食品工业科技,2017,38(1):296-299.
- [4] 林伟雄,乐智勇,车海燕,等.甘草饮片标准汤剂的研究[J].中国中药杂志,2017,42(5):830-835.
- [5] 张囡,陈双璐,林宏.HPLC法测定疏表灵颗粒中芍药苷和白花前胡甲素含量[J].天津药学,2016,28(5):28-30.
- [6] 张登山,邹静,陈慧,等.应用HPLC法对肺宁合剂多成分含量测定研究[J].环球中医药,2017,10(11):1189-1193.
- [7] 杨平,林丹,宋菊,等.日本汉方制剂及其特点与差异中药新药研究的思考[J].中草药,2018,49(9):1985-1989.
- [8] 陈士林,刘安,李琦,等.中药饮片标准汤剂研究策略[J].中国中药杂志,2016,41(8):1367-1375.
- [9] 刘瑞新,施钧瀚,张璐,等.中药汤剂改革和中药配方颗粒研究的新思路[J].中医学报,2014,29(2):239-241.
- [10] 吴萍,张志国.中药汤剂一日中药用量与制成颗粒剂后的服用天数比较[J].中国药业,2016,25(4):114-116.
- [11] 秦垚,梁毅.仿制药一致性评价及其评价过程的质量管理[J].中国现代应用药学,2017,34(4):609-612.
- [12] 郑洁,陈玉文.日本药品品质再评价工程对我国仿制药一致性评价的借鉴[J].中国药业,2014,23(18):6-7.
- [13] 宋春黎,牛剑钊,张启明,等.日本药品再评价制度介绍[J].中国药学杂志,2014,49(12):1087-1090.
- [14] 许新容.中药汤剂不良反应原因分析及使用建议[J].临床合理用药杂志,2017,10(26):83-84.
- [15] 文晓柯,肖凯,吴雅莉,等.医院中药制剂质量保证体系的建立[J].中医药导报,2012,18(9):83-84.
- [16] 姚鹏程,张敏.中药制剂生产过程中的质量风险分析与对策[J].名医,2018(3):143.
- [17] 刘银彬.影响医院中药制剂质量的因素及控制措施[J].中医药导报,2014,20(5):93-94.
- [18] 李灿,丁建华,刘春,等.关于医疗机构中药制剂向中药新药转化的思考[J].中国新药杂志,2016,25(9):973-975.
- [34] 黄文,曾茹雪,钟辉,等.艾迪注射液对肝癌患者TACE术后血清炎性因子及免疫功能的影响[J].实用癌症杂志,2015,30(5):658-661.
- [35] 贾勇士,林白桦,吴树强.艾迪注射液联合放疗治疗非小细胞肺癌疗效研究[J].中华中医药学刊,2010,28(7):1556-1558.
- [36] 黄伍奎,樊喜文,杨树法,等.金龙胶囊减少肝癌患者TACE术后不良反应的临床分析[J].中国肿瘤临床,2013,40(3):157-160.
- [37] 邵海燕,陈君峰.复方斑蝥胶囊对晚期肺癌维持治疗效果的前瞻性研究[J].中华中医药学刊,2014,32(3):686-688.
- [38] 代艳玲,李红梅,张婷,等.复方苦参注射液治疗肺癌化疗后癌因性疲乏的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2013,13(8):722-724.
- [39] 阿达来提·牙生,艾小叶,张贾震男,等.复方苦参注射液对乳腺癌术后化疗患者的疗效及不良反应的影响[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2101-2102.
- [40] 陆彬彬,王朝霞,王娟,等.复方苦参注射液对术后胃癌DFC方案辅助治疗毒副作用的影响[J].中国医药科学,2011,1(16):12-13.
- [41] 任洁.消癌平对恶性肿瘤化疗后减毒增效作用及生存质量的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(24):2691-2693.

(收稿日期:2018-09-06 编辑:蒋凯彪)

(收稿日期:2018-09-12 编辑:罗英姣)

(上接第54页)

引用:方艳,田静,罗颂,郭易苗.响应面法优化防风中升麻素和亥茅酚苷的提取工艺[J].中医药导报,2019,25(16):66-69.

响应面法优化防风中升麻素和亥茅酚苷的提取工艺

方艳,田静,罗颂,郭易苗

(湖南省儿童医院,湖南 长沙 410007)

[摘要] 目的:采用Box-Behnken响应面法,优选防风中升麻素和亥茅酚苷的提取工艺。方法:采用回流方法,以乙醇浓度、提取时间、料液比为自变量,采用Hassan方法计算升麻素与亥茅酚苷含量的总评“归一值(OD)”,建立总评归一值与自变量之间的数学关系,用响应面法预测最佳工艺条件。结果:最佳提取工艺为:乙醇浓度为76%、提取时间为45 min、料液比为2 mL:43 mL;此条件下升麻素和亥茅酚苷含量理论值分别为0.309、0.833 mg/g。结论:模型预测值与实验观察值接近,表明采用Box-Behnken响应面法优化后得到的提取工艺参数可用于防风药材中升麻素与亥茅酚苷的提取。

[关键词] 防风;升麻素;亥茅酚苷;Box-Behnken响应面法

[中图分类号] R284.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0066-04

Optimization of Extraction Process for Cimifugin and Sec-O-glucosylhamaudol from Fangfeng (*Saposhnikovia Divaricata*) by Box-Behnken Experimental Design

FANG Yan, TIAN Jing, LUO Song, GUO Yi-miao

(Hu'nan Children's Hospital, Changsha Hu'nan 410007, China)

[Abstract] Objective: To optimize extraction process of cimifugin and sec-O-glucosylhamaudol from *Saposhnikovia Divaricata* by Box-Behnken experimental design. Methods: By reflux, using ethanol concentration, extraction time and material-liquid ratio as independent variables, Hassan's method was used to calculate the contents for cimifugin and sec-O-glucosylhamaudol of comprehensive evaluation of "normalized value (OD)", in order to establish the mathematical relationship between comprehensive evaluation OD and independent variables, applying the response surface method to predict the best process conditions. Results: Optimum process conditions were as follows: ethanol concentration 76%, extraction time 45 min, material-liquid ratio 2 mL:43 mL. The contents for cimifugin and sec-O-glucosylhamaudol were 0.309 mg/g and 0.833 mg/g, respectively. Conclusion: Measured value is close to predicted value, which indicates comprehensive extraction parameters optimized by Box-Behnken experimental design can be used for the extraction for *Saposhnikovia Divaricata*.

[Keywords] *saposhnikovia divaricata*; cimifugin; sec-O-glucosylhamaudol; Box-Behnken experimental design

防风为伞形科植物防风*Saposhnikovia divaricata*(Turcz.) Schischk的干燥根;其味辛甘,性温,临床常用于感冒头痛、风疹瘙痒、风湿痹痛、破伤风等疾病治疗^[1]。研究表明^[2-3],防风中活性成分主要为香豆素和色原酮类化合物,而升麻素在血浆中含量最高,且在肠道内5-O-甲基维斯阿米醇苷和升麻素苷等苷类物质必须转化为升麻素后才能被吸收,色原酮类化合物亥茅酚苷具有消炎和抗免疫作用^[4]。所以,升麻素和亥茅酚苷的含量能体现防风质量优劣。

近年来,研究者在考察防风中色原酮类成分的提取方

式主要采用正交试验法^[5-8],未见关于Box-Behnken响应面方面报道。本实验以升麻素和亥茅酚苷的含量及其归一值OD为指标,采用Box-Behnken响应面分析法,考察乙醇浓度、提取时间、料液比3个因素对防风中升麻素和亥茅酚苷提取含量的影响,最后得出最佳提取工艺,为防风药材及其相关制剂的进一步开发提供科学参考。

1 仪器与试剂

Waters高效液相色谱仪(2695分离单元,2996二极管阵列检测器,美国沃特世公司);FP240精密干燥箱(德国宾得);

JA1203型电子天平(上海恒平科学仪器有限公司); Milli-Q Integral 5超纯水机(德国默克密理博公司); KQ-250B超声波清洗仪(昆山市超声仪器有限公司)。防风药材购自安徽亳州药材市场,经本市药检部门中药室鉴定为伞形科植物 *Saposhnikovia divaricata* (Turcz.) Schischk 的干燥根。升麻素照品(批号:111710-200602,质量分数 $\geq 98.0\%$)、亥茅酚苷对照品(批号:111714-200501,质量分数 $\geq 98.0\%$)购自中国食品药品鉴定研究院;甲醇为色谱纯,水为纯化水,其它试剂为分析纯。

2 方法与结果

2.1 升麻素和亥茅酚苷含量测定方法建立^[9-10]

2.1.1 混合对照溶液的制备 精密称取升麻素及亥茅酚苷对照品各适量,加75%乙醇制得含升麻素0.018 mg/mL、亥茅酚苷0.024 mg/mL的混合对照品溶液,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,备用。

2.1.2 供试品溶液的制备 取防风药材适量,粉碎,过筛(四号筛),精密取粉末2 g,置具塞锥形瓶中,精密加入60%乙醇30 mL,称定质量,按一定方式提取完全,放冷,再称定,用75%乙醇补足减失的质量,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,即得。

2.1.3 色谱条件 色谱柱为Agilent Eclipse C₁₈ (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μm); 流动相为甲醇-水(15:85); 检测波长为254 nm; 流速为1.0 mL/min; 进样量为10 μL ; 柱温为35 $^{\circ}\text{C}$ 。在此条加下,取混合对照品溶液及供试品溶液进样测定,色谱图见图1,升麻素及亥茅酚苷分离度均大于1.6,理论塔板数均大于4500。

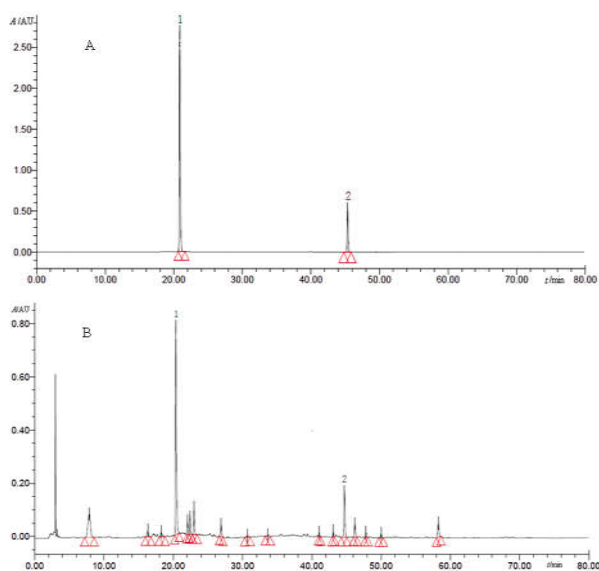


图1 防风药材对照品(A)和供试品(B)HPLC 色谱图

2.1.4 线性关系考察 取混合对照品溶液0.5、1、2、3、5、8、10 mL,置10 mL容量瓶中,加75%乙醇稀释至刻度,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液10 μL 注入液相色谱仪,按照“2.1.3”项下条件测定,记录峰面积,以峰面积值为纵坐标(Y),对照品浓度为横坐标(X, μg)进行回归处理,得升麻素及亥茅酚苷回归方程分别为: $Y=185.76X+11.54$ ($R=0.999,4$)和 $Y=123.34X-12.45$ ($R=0.999,6$),两成分在0.90~18.12、1.20~24.00 $\mu\text{g/mL}$ 范围内

呈良好线性关系。

2.1.5 重复性、精密度及稳定性考察 取防风药材,按“2.1.3”项色谱条件,分别考察方法重复性、精密度和稳定性,结果各指标中升麻素和亥茅酚苷RSD均小于1.0%,表明方法重复性和精密度好,供试品溶液稳定性良好。

2.1.6 升麻素和亥茅酚苷含量测定 取“2.1.2”项供试品溶液,按“2.1.3”项色谱条件测定,记录色谱图,按标准曲线法计算升麻素和亥茅酚苷含量。

2.2 单因素试验

2.2.1 提取方式考察 取防风药材粉末3份,每份约2 g,精密称定,加入75%乙醇30 mL,称定质量,分别按超声、加热回流、浸渍3种方式提取完全,放冷,再称定,用75%乙醇补足减失的质量,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,按“2.1.3”项色谱条件测定,结果升麻素含量分别为0.213、0.304、0.187 mg/g,亥茅酚苷含量分别为0.654、0.796、0.326 mg/g,加热回流提取方式测定防风中两种成分含量值最高,故选择加热回流作为本研究提取方式。

2.2.2 乙醇浓度考察 取防风药材粉末约2 g,精密称定,平行5份,分别加入25%、55%、75%、85%、100%乙醇30 mL,称定质量,加热回流60 min,放冷,再称定,再用同浓度乙醇溶液补足减失的质量,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,按“2.1.3”项色谱条件测定,结果升麻素含量分别为0.176、0.235、0.313、0.253、0.147 mg/g,亥茅酚苷含量分别为0.332、0.523、0.799、0.632、0.421 mg/g,结果表明75%乙醇提取效率最高,但不同浓度乙醇溶液提取药材对结果影响较大,应作为考察因素进一步研究。

2.2.3 料液比考察 取防风药材粉末约2 g,精密称定,平行5份,分别按料液比1:5、1:10、1:15、1:20、1:25加入相应体积的75%乙醇,称定质量,加热回流60 min,放冷,再称定,再用75%浓度乙醇溶液补足减失的质量,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,按“2.1.3”项色谱条件测定,结果升麻素含量分别为0.186、0.265、0.311、0.312、0.315 mg/g,亥茅酚苷含量分别为0.267、0.563、0.791、0.793、0.794 mg/g,从上述结果可见两成分提取率随料液比增加而提高,当料液比大于1:15时基本提取完全,故选择料液比1:15,即2 g防风粉末加溶出介质30 mL,但最佳料液比确定有待进一步研究,故料液比作为响应面考察因素加以考察。

2.2.4 提取时间考察 取防风药材粉末5份,每份约2 g,精密称定,加入75%乙醇30 mL,称定质量,分别加热回流15、30、45、60、90 min,放冷,再称定,再用75%乙醇溶液补足减失的质量,摇匀,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,按“2.1.3”项色谱条件测定,结果升麻素含量分别为0.242、0.278、0.315、0.316、0.317 mg/g,亥茅酚苷含量分别为0.563、0.642、0.796、0.798、0.799 mg/g,可见加热回流45 min升麻素和亥茅酚苷基本提取完全,加热时间影响到实验效率和提取效果,所以需进一步考察。

2.2.5 提取次数考察 取防风药材粉末4份,每份约2 g,精密称定,加入75%乙醇30 mL,称定质量,加热回流45 min,放冷,再称定,再用75%乙醇溶液补足减失的质量,摇匀,分别提取

1、2、3、4 次,滤过(0.45 μm 微孔滤膜),取续滤液,按“2.1.3”项色谱条件测定,结果升麻素含量分别为 0.304、0.309、0.312、0.317 mg/g,亥茅酚苷含量分别为 0.763、0.775、0.785、0.790 mg/g,可见加热回流提取次数越多提取越完全,但提取 1 次可以节省试剂能源,还可以减少误差,所以提取次数选 1 次。

2.3 Box-Behnken 响应面法工艺优化

2.3.1 Box-Behnken 响应面设计 采用 Design-Expert 8.0.5 统计软件,以单因素试验的结果为基础,选取影响较大的因素乙醇浓度(A/%)、提取时间(B/min)和料液比(C/mL)为自变量,以升麻素(Y₁)与亥茅酚苷(Y₂)含量的“归一值(OD)”^[10]为评价指标,设计 3 因素 3 水平 17 个试验点的响应面分析模型。实验设计与响应值见表 1,方差分析结果见表 2。

表 1 提取工艺 Box-Behnken 试验设计与响应值

试验编号	因素			Y ₁ (%)	Y ₂ (%)	OD
	A(%)	B(min)	C(mL)			
1	50	30	30	0.257,5	0.114,2	0.000,0
2	100	30	30	0.258,9	0.417,5	0.337,8
3	50	60	30	0.290,4	0.369,0	1.501,1
4	100	60	30	0.285,6	0.838,0	2.338,1
5	50	45	10	0.280,8	0.359,9	1.240,5
6	100	45	10	0.276,1	0.759,2	1.795,7
7	50	45	50	0.294,1	0.469,0	1.868,3
8	100	45	50	0.292,2	0.813,7	2.554,3
9	75	30	10	0.267,0	0.355,8	0.785,5
10	75	60	10	0.300,2	0.775,3	2.754,6
11	75	30	50	0.275,7	0.449,8	1.281,3
12	75	60	50	0.308,9	0.834,0	3.153,5
13	75	45	30	0.303,9	0.790,5	2.904,3
14	75	45	30	0.305,9	0.809,7	3.008,0
15	75	45	30	0.307,2	0.800,6	3.028,1
16	75	45	30	0.305,0	0.819,8	3.001,5
17	75	45	30	0.305,8	0.800,6	2.985,2

表 2 二元多次回归拟合 Box-Behnken 实验设计的方差分析结果

方差来源	平方和	自由度	均方	F	P
模型	16.75	9	1.86	239.65	<0.000,1
A-乙醇浓度	0.73	1	0.73	93.94	<0.000,1
B-提取时间	6.74	1	6.74E+00	867.63	<0.000,1
C-料液比	0.65	1	0.65	83.74	<0.000,1
AB	0.06	1	0.06	8.02	0.025,3
AC	0.00	1	4.27E-03	0.55	0.482,4
BC	0.00	1	2.35E-03	0.30	0.599,5
A ²	4.51	1	4.51	580.76	<0.000,1
B ²	3.46	1	3.46	445.00	<0.000,1
C ²	0.03	1	0.03	3.98	0.086,4
残差	0.05	7	0.01		
失拟项	0.05	3	0.02	6.57	0.050,3
纯误差	0.01	4	2.29E-03		
总误差	16.81	16			

2.3.2 二次多项模型拟合 采用 Design-Expert 软件分析,经各因素回归拟合,可以得到响应值 Y₁、Y₂ 及归一值 OD 二次多项方程,以下为删去不显著项各响应值方程: Y₁(mg/g)=0.31-1.250E-003A+0.016B+5.850E-003C-0.017A²-0.015B²-2.455E-003C²(R²=0.991,0, P<0.01, 失拟项=0.096>0.05); Y₂(mg/g)=0.80+0.19 A+0.18 B+0.040 C+0.041A B-0.19 A²-0.18B² (R²=0.994,4, P<0.01, 失拟项=0.051>0.05); OD=2.95+0.30A +0.92B+0.29C-1.04A²-0.91B²(R²=0.990,8, P<0.01, 失拟项=0.050,3>0.05)。

结果显示,3 个模型极显著(P<0.01),且失拟项均>0.05,相关系数 R²>0.95,说明模型拟合程度较高,方程能较好反映出各因素与响应面之间关系。

2.3.3 响应面优化与预测 利用 Design-Expert 8.0.5 软件,据二次多项方程式,可以综合评价归一值 OD 的 3D 响应面图和 2D 等高线图,直观看最佳工艺参数范围,见图 2~4。由图可知,因素 A、B 等高线呈椭圆形,交互作用明显,其它项不显著,这与表 2 方差分析结果一致。

2.3.4 最佳提取工艺确定及验证试验 通过求解二次多项方程可以得到最佳工艺参数,并计算出麻素与亥茅酚苷含量的数学模型预测值。预测最佳提取工艺参数为:乙醇浓度 76%,提取时间 45 min,料液比为 2 mL:43 mL,此条件下升麻素和亥茅酚苷含量理论值分别为 0.309、0.833 mg/g。取防风药材 3 份,按照最佳工艺参数实验并计算升麻素和亥茅酚苷含量,结果测得升麻素和亥茅酚苷含量平均值分别为 0.301、0.818 mg/g, RSD(n=3)分别为 0.2%和 0.1%,与模型预测值非常接近,说明模型预测准确可靠,提取工艺最佳方案可取。(见表 3)

表 3 防风药材中 2 个成分含量的结果 (n=3,mg/g)

样品	升麻素	亥茅酚苷
样 1	0.300,2	0.817,6
样 2	0.301,6	0.818,1
样 3	0.300,7	0.818,7
平均值	0.301,0	0.818,0
RSD	0.2	0.1

3 讨 论

中药材往往含有数种活性成分,且在治愈疾病时大多是数种成分联合发挥作用,科学、规范提取药材中活性成分显得尤为重要。提取过程中,应全面考察各个因素对提取效率的影响,通过科学实验方法寻求最佳提取工艺,目前响应面优化法较均匀设计及正交试验具有更多优点,能解决非线性数学问题,可以直观从响应面图和等高线图看出各影响因素对评价指标的影响,并通过求解二次多项式方程得到理想提取参数值和评价指标理论值,具有直观、方便、科学合理等诸多优点^[12-13]。

本研究应用 Box-Behnken 响应面法优化防风中升麻素与亥茅酚苷提取工艺,以乙醇浓度、提取时间以及料液比为考察因素,测定防风中两个成分含量,并计算归一值 OD,优选出最佳工艺,预测性较好。本方法实验周期短,准确性高,而且能考虑到因素之间的交互作用,对防风中升麻素与亥茅酚苷的提取具有较好的指导意义。

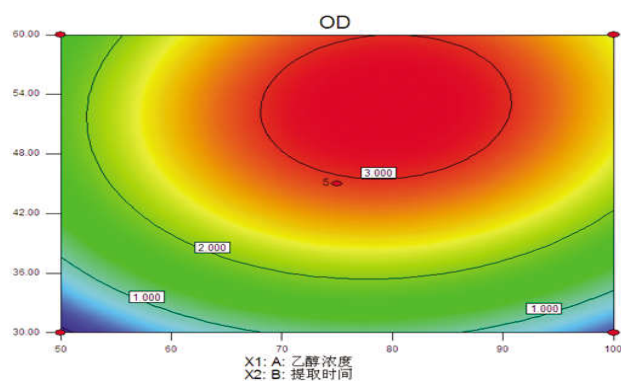


图2 提取时间与乙醇浓度对OD值的三维响应面图和二维等高线图

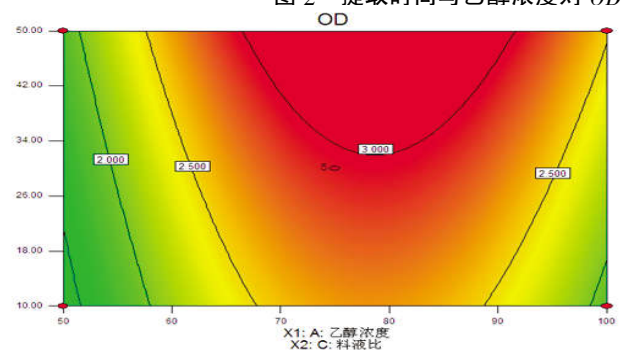
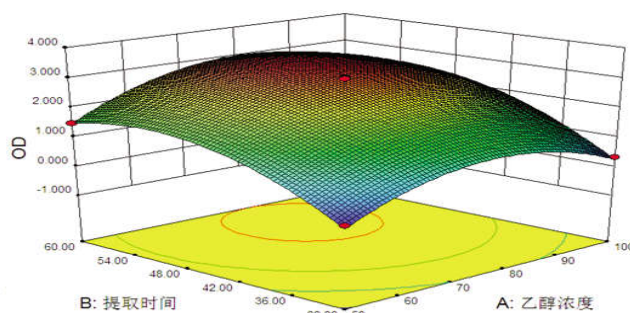


图3 料液比与乙醇浓度对OD值的三维响应面图和二维等高线图

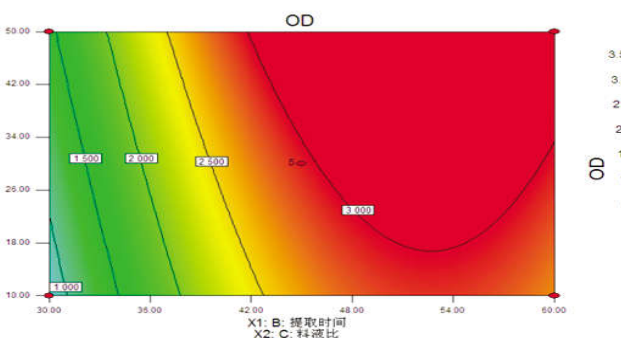
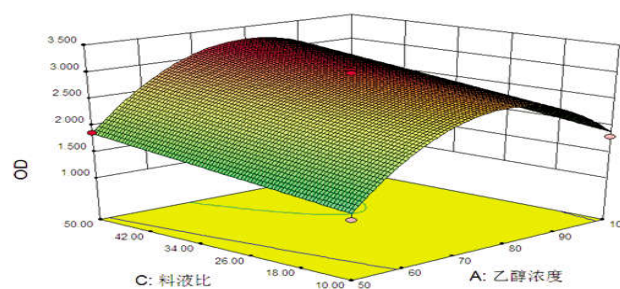
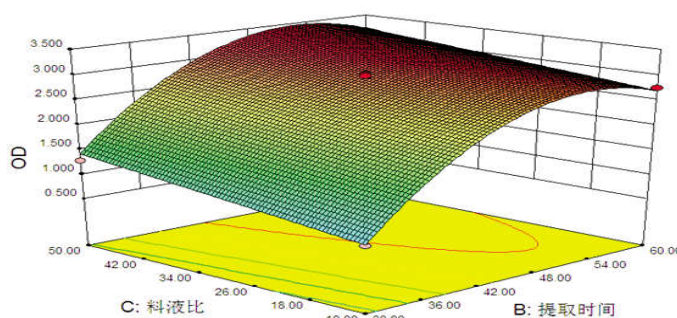


图4 料液比与提取时间对OD值的三维响应面图和二维等高线图



参考文献

- [1] 国家药典委员会.中国药典(一部)[M].北京:中国医药科技出版,2015:149.
- [2] 李悦悦,王慧,陈俊,等.RRLC-TOF/MS鉴别防风血浆、尿液中成分及代谢产物[J].第二军医大学学报,2010,31(7):760-763.
- [3] 薛宝云,李文,李丽,等.防风色原酮甙类成分的药理活性研究[J].中国中药杂志,2000,25(5):41-43.
- [4] 罗超,沈立,吕昌.亥茅酚苷对脂多糖诱导巨噬细胞一氧化氮和白介素6表达的影响[J].中国免疫学杂志,2015,31(11):1486-1489.
- [5] 王士杰,王育红,韩风波,等.正交试验法优选防风多糖的提取工艺[J].黑龙江畜牧兽医,2016(1):178-182.
- [6] 项东宇,郭洪丽,常波,等.防风中升麻素苷和5-O-甲基维斯阿米醇苷的微波提取工艺研究[J].安徽农业科学,2011,39(30):18507-18508,18511.
- [7] 王士杰,罗超,韩风波,等.防风总色原酮的超声提取工艺及抗氧化作用研究[J].黑龙江农业科学,2015(6):101-105.
- [8] 李伟婧.正交试验法优选防风中升麻素苷和浸出物提取工艺[J].齐鲁药事,2010,29(3):170-171.
- [9] 赵博,杨鑫宝,杨秀伟,等.HPLC法同时测定防风中6个主要成分的含量[J].药物分析杂志,2013,33(3):382.
- [10] 赵排风,蔡旭升,赵晓波.HPLC法测定防风通圣丸中大黄素、大黄酚的含量[J].中国药师,2009,12(11):1590-1592.
- [11] HASSAN E E, PARISH R C, GALLO J M. Optimized formulation of magnetic chitosan microspheres containing the anticancer agent, ox anthrazole [J].Pharm Res, 1992,9(3):390-397.
- [12] 李美云,雷小小,周江,等.星点设计-效应面法优化莲心总碱固体分散体渗透泵控释片处方[J].中草药,2016,47(18):3204-3210.
- [13] 曲永胜,解盈盈,郭威,等.Box-Behnken效应面法结合遗传算法优化夏枯草的提取工艺[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(20):14-17.

(收稿日期:2018-11-08 编辑:李海洋)

引用:付璐,肖永芝.神田玄泉《本草图翼》对《本草纲目》分类法的继承和创新[J].中医导报,2019,25(16):70-71.

论神田玄泉《本草图翼》对《本草纲目》 分类法的继承和创新*

付璐,肖永芝

(中国中医科学院中国医史文献研究所,北京 100700)

[摘要] 探讨日本江户时代中期医药学家神田玄泉所撰著的本草著作《本草图翼》对《本草纲目》分类法的继承和创新。《本草图翼》全书总计载录药物385种,绘制药图513幅,并参考了《本草纲目》按自然属性分类的方法,将所载药物分为15个部类。其中,山草部、蔓草类、水草类、石草类、苔类、谷部、菜草类、鳞类、介部、蛤蜊类、禽类、兽畜类、虫类13个部类分别对应《本草纲目》中的相应部类,此外新设立了海藻类、草部2类,在《本草纲目》分类法的基础上有所创新和改良。

[关键词] 本草图翼;本草纲目;分类法;本草学

[中图分类号] R281.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0070-02

《本草图翼》是日本江户时代中期医药学家神田玄泉撰著的一种本草著作。全书以图为主,加以品种考证、真假辨识,图文并茂,具有收录药图全面、重视汉和药物对照等特点。特别是对于药物分类,《本草图翼》继承了《本草纲目》的分类法,并在此基础上加以创新和改良,对今人研究日本本草学以及中日本草学术的交流具有较高的价值。

1 《本草图翼》的作者与成书

《本草图翼》成书于日本享保十五年(1730),作者神田玄泉是日本江户时代中期的町医师,擅长医经注解和本草考证,其注经之作有《灵枢经注》《难经原好》《十四经经注》,本草著述有《本草大义》《本草补苴》《本草图翼》《本草考》《本草或问》《日东鱼谱》,其他医著还有《痘疹口诀》《妇人方汇》《眼科方汇》《天宝秘录》等。

在《本草图翼》自序中,神田玄泉说明了编纂此书的目的,其曰:“惟自若冠有好本草之癖,既而以为非知草木禽兽鱼虫之品类、倭汉同不同,则虽有本草之书,不可以通焉。因于此婆心无止终,作《本草大义》十余卷。此书只备《本草纲目》药品,正和名,辨真假,可以牵合于倭汉者合之,附之图说也。次之又作《本草补苴》十余卷。此书乃撰集《本草纲目》遗漏之品种,画之图,附之说,而为读本草之书者储耳。曾怀此邦素不困于药物,虽有种种不图录,适虽画其物,忽略不可以为证据。故以生草自绘草木药之形状,附花候叶色,卷首置汉产形状正者,而令视者识倭汉异同,以为帖十余卷,名曰《本草图翼》尔云。”^[1]

神田玄泉称,由于和汉药物产地不同、品类相异、名称有别,故日本读者往往难以将中国本草书籍所述药物与日本本

土所产药物相对应。为辨析二者异同之处,故先作《本草大义》,将《本草纲目》记载的药物进行汉和名称对照;随后再撰《本草补苴》,收录《本草纲目》未载之药;又亲自考察本土所产多种草木药物的性状,绘制图形,亦与中国本草书中所载药图对照,参考《本草纲目》之论考证品种,著成《本草图翼》一书,使读者明辨汉和药物性状之异同。可见,神田玄泉编纂此书,与《本草纲目》等中国本草著作有着密切的联系。

2 《本草图翼》的撰写体例与药物分类

据神田玄泉在自序中所言,《本草图翼》原书当有10余卷,但笔者所见日本国立国会图书馆白井文库藏稿本仅存卷一、卷四和卷六共3册,总计载录药物385种,绘制药图513幅。

书中对药物的分类,主要参考了《本草纲目》按自然属性分类的方法,共分为山草部、蔓草类、水草类、石草类、苔类、海藻类、谷部、菜草类、草类、鳞类、介类、蛤蜊类、禽类、兽畜类和虫类15个部类,又另有附录杂品(包括菜草类、木类及异兽类)。

卷一为山草部,载有药物62种,绘药图172幅,有人参、桔梗、黄蓍等。

卷四包括蔓草类、水草类、石草类、苔类、海藻类、谷类、菜草类及草类。其中,蔓草类载药27种,绘药图33幅,含土茯苓、白敛、鹅抱、山豆根、黄药子;水草类12种,绘药图14幅,载泽泻、石菖蒲、香蒲等;石草类18种,有药图22幅,录骨碎补、石斛、石韦、金星草等;苔类15种,含药图15幅,收地衣草、石蕊等;海藻类15种,载药图16幅,如落首、海藻等;谷类收药27种,录药图28幅,集胡麻、亚麻、大麻、大麦等;菜草类述药68种,含药图69幅,曰韭菜、山韭、生姜等;草类11种,收药图11幅,灵芝、木耳、香蕈等。

*基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(ZZ110514),项目名称:《本草纲目》在国外的传播和影响研究

通讯作者:肖永芝,E-mail:973788750@qq.com

卷六分为鳞类、介类、蛤蜊类、禽类、兽畜类和虫类,另有附录杂品若干。其中:鳞类共16种,绘图16幅,载龙、蜃等;介类10种,含药图10幅,有玳瑁、鳖、蟹等;蛤蜊类7种,收药图7幅,包括马刀、紫贝等;禽类4种,绘图4幅,有鸬鹚、雄雉、乌鸦和雀;兽畜类收药31种,有药图33幅,可见豕、牛、驴等;虫类载药27种,另有药图28幅,录蜜、蜂子、螭螭等。此外,附录杂品共37种(原文未注明类别),其中含菜草类33种,药图33幅;木类4种,药图4幅;异兽类9种,药图9幅。

需要说明的是,神田玄泉在目录中的分类与正文中的记载存在某些不一致。如目录未标出“山草之部”“鳞类”“介类”“蛤蜊类”四类,而正文未标明“蔓草类”“蕈类”二类;同一种分类的名称也有所不同,如目录称“菜类”,而正文云“菜草类”;目录中提及的药物数目,与正文中实际出现的药物也有一定出入。笔者此次对分类方式的统计,包括了目录及正文中提到的所有分类,当类别名称不一致时,则以正文为主。对药物数目的统计,同样以正文中实际出现的药物为准。此外,本书中多次出现一种以上的药图绘制在同一框格中的情况。如卷四苔类石蕊、地衣、井中苔3种药物出现在同一格中,另如同卷蕈类地耳、地芩、鬼笔三药同载于一格。由于此类药图绘制的品类不同、出处有异,故笔者对药图的统计,按照药图幅数而非框格数计数。

3 《本草图翼》对《本草纲目》药物分类法的继承和创新

《本草图翼》的药物分类主要源自《本草纲目》。除“附录杂品”外,神田玄泉将所载药物按自然属性分为15个部类。不过,较之《本草纲目》,《本草图翼》的分类名称与李时珍的说法略有不同,时而以“部”称,时而以“类”分。

其中,山草之部、蔓草类、水草类、石草类、苔类5种,皆来自《本草纲目》草部。山草之部的药物主要来自《本草纲目》“草之一 山草类上”“草之二 山草类下”;蔓草类源于“草之七 蔓草类”;水草类主要取自“草之八 水草类”;石草类出自“草之九 石草类”;苔类则源出于“草之十 苔类”。

谷部、菜草类、鳞类、介部、蛤蜊类、禽类、兽畜类、虫类则分别对应《本草纲目》的相应部类。谷部主要来自《本草纲目》“谷之一 麦稻类”“谷之二 稷粟类”“谷之三 菽豆类”;菜草类源自“菜之一 葷辛类”“菜之二 柔滑类”“菜之三 蔬菜类”;鳞类对应《本草纲目》鳞部,所载药物主要来自“鳞之一 龙类”“鳞之二 蛇类”“鳞之三 鱼类”;介部对应于《本草纲目》的“介部一 龟鳖类”;蛤蜊类源于《本草纲目》的“介部二 蚌蛤类”;禽类出于“禽之二 原禽类”“禽之三 林禽类”;兽畜类包括“兽之一 畜类”“兽之二 兽类”“兽之三 鼠类”;虫类源于“虫之一 卵生类上”“虫之二 卵生类下”“虫之三 化生类”“虫之四 湿生类”。

除上述部类外,神田玄泉另设海藻类、蕈部2类,此两种分类名称不见于《本草纲目》。其中,海藻类所载药品分别收录于《本草纲目》草部的“草之八 水草类”“草之十 苔类”及菜部的“菜之四 水菜类”;蕈部记载的药品来自《本草纲目》菜部的“菜之五 芝栢类”。

神田玄泉对于《本草纲目》分类法的改良,主要有以下两点创新之处。其一,新设海藻一类,将干苔、紫菜、海带、昆布等海产植物纳入其中,使之与河产植物有所区分。如“干苔”一物,原载于《本草纲目》卷二十一“草之十 苔类”。对此,神田玄泉表示:“《本草纲目》混杂河海之产而出之,又海苔、海

藻不分之,故今改之,集于此分类也。”^[1]他认为干苔属于海产植物,不应与河产混杂一处,故将干苔一物纳于“海藻类”中。考之《本草纲目》卷二十一“草之十 苔类”干苔条,“时珍曰:此海苔也。彼人干之为脯。海水咸,故与陟厘不同。张华《博物志》云:石发生海中者,长尺余,大小如韭叶,以肉杂蒸食极美。张勃《吴录》云:江蓠生海水中,正青似乱发,乃海苔之类也。苏恭以此为水苔者,不同。水苔不甚咸”^[2]。可见,《本草纲目》所载干苔一物确为海产,神田玄泉将其分入“海藻类”,较之《本草纲目》更为合适。

其二,将《本草纲目》菜部所属药物重新进行了分类。神田玄泉将《本草纲目》菜部“菜之四 水菜类”中某些海产植物,如紫菜、鹿角菜等并入了“海藻类”,又单独设一“蕈部”,将《本草纲目》“菜之五 芝栢类”所载芝、木耳、香蕈等归入其中。从蕈部所收录的药物来看,虽然木耳、香蕈等确为常见蔬菜,但如芝、鬼笔等物则不宜归于菜部。例如,芝一物,考《本草纲目》卷二十八“菜之五 芝栢类”芝条:“时珍曰:芝本作之,篆文象草生地上之形……昔四皓采芝,群仙服食,则芝亦菌属可食者,故移入菜部”^[3]。可见,李时珍之所以将芝移入菜部,是因为秦朝隐士商山四皓《采芝操》作:“晔晔紫芝,可以疗饥”^[4]。故认为芝属于食物,应归为菜部。但从历史上古人对芝的运用来看,将芝当做蔬菜食用的例子并不多见。再如鬼笔一物,因其具有毒性,同样不适合作为蔬菜。故神田玄泉将蕈部从菜部移出,单设为一部,将芝、木耳等菌类植物纳入其中,亦有一定道理。

此外,《本草图翼》附录杂品所载药物,分为菜草类、木类及异兽类。虽然其中的药物多为《本草纲目》所未载,但其分类方式同样仿自《本草纲目》。

综上,神田玄泉在《本草图翼》中对药物的分类大体参考了《本草纲目》的分类方法,并在一定程度上有所创新,使本书所载药物的分类更加清晰、合理,值得今人参考借鉴。

4 结 语

自明代李时珍《本草纲目》传入日本之后,对日本本草学术的发展产生了巨大的影响。特别是李时珍所创立的“十六部为纲,六十类为目,各以类从”^[5]分类体系,以“不分三品,惟逐各部;物以类聚,目随纲举”^[6]为构架总则、“从微至巨,从贱至贵”^[7]为排列原则,将所收录的1892种药物按照从无机物到有机物、由植物到动物、自低级到高级的规律进行排列,纲目分明,条理清晰。这种科学的药物分类方法很快被日本医家接受并模仿,如神田玄泉《本草图翼》、平贺源内《物类品畴》等日本古籍皆遵循了《本草纲目》的分类方式^[8]。尤其是日本医家神田玄泉所编纂的《本草图翼》一书,继承和发展了《本草纲目》的药物分类法,对今人研究日本本草学术的交流有一定的学术价值,特别是对于研究《本草纲目》在日本的流传与影响,亦是不无裨益。

参考文献

- [1] 神田玄泉.本草图翼[M].抄本,1730(日本享保十五年).
- [2] 李时珍.本草纲目[M].刻本.金陵:胡承龙,1593(明万历二十一年).
- [3] 汪旭.唐诗全解[M].沈阳:万卷出版公司,2015:64.
- [4] 周敏.《本草纲目》在日本江户时期的传承及影响研究[D].北京:中国中医科学院中国医史文献研究所,2009:91.

(收稿日期:2019-02-23 编辑:刘国华)

临 床

引用:李志红,李海婷,李金菊,绳景亚,杨伟伟.五行音乐疗法在附骨疽焦虑患者中应用效果观察[J].中医药导报,2019,25(16):72-74,78.

五行音乐疗法在附骨疽焦虑患者中应用效果观察*

李志红,李海婷,李金菊,绳景亚,杨伟伟

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院,河南 洛阳 471000)

[摘要] 目的:评价五行音乐疗法在附骨疽焦虑患者中的应用效果。方法:将68例附骨疽合并焦虑的患者随机分为治疗组和对照组各34例,治疗组患者采用五行音乐疗法,对照组患者采用心理疏导疗法。两组患者在干预前、干预后2周、4周、6周和8周采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS)和匹兹堡睡眠质量指数量表(pittsburgh sleep quality index,PSQI)评价患者焦虑程度和睡眠质量。结果:治疗组患者干预后4周、6周和8周PSQI总分及SAS得分均低于对照组($P<0.05$)。两组患者干预后各时间PSQI总分及SAS得分进一步比较,后一时间点得分均低于前一时间点($P<0.05$)。结论:五行音乐疗法可有效提高附骨疽焦虑患者睡眠质量,降低其焦虑程度,且随干预时间延长疗效增强。

[关键词] 附骨疽;焦虑;睡眠障碍;音乐疗法

[中图分类号] R274 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0072-03

Observation on the Effect of Five-element Music Therapy in Patients of Chronic Osteomyelitis with Anxiety

LI Zhi-hong, LI Hai-ting, LI Jin-ju, SHENG Jing-ya, YANG Wei-wei

(Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of He'nan Province/He'nan Provincial Orthopedic Hospital, Luoyang He'nan 471000, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of five-element music therapy in patients of chronic osteomyelitis with anxiety through clinical observation. Methods: A total of 68 patients were randomly divided into the experimental group and the control group, with 34 patients in each group. The control group received the common psychological counseling, while the experimental group received five-element music therapy. The Self-Rating Anxiety Scale (SAS) and Pittsburgh sleep quality index scale (PSQI) were used to evaluate degree of anxiety and sleep quality before intervention, and 2, 4, 6 and 8 weeks after intervention. Results: The total score of SAS, PSQI in the experimental group were lower than those in the control group at four time points after intervention ($P<0.05$). The PSQI total score and SAS score of the control group were further compared at each time after intervention, and the scores at the latter time point were lower than the previous time point ($P<0.05$). Conclusion: Five-element music therapy can effectively improve the quality of sleep and reduce the anxiety of patients with chronic osteomyelitis, and the effect is enhanced with the intervention time.

[Keywords] chronic osteomyelitis; anxiety; sleep disorder; music therapy

附骨疽多为毒气深沉,结聚于骨而发生的深部脓疡,又称骨痛、贴骨痛。因溃后常脱出败骨,故又有多骨疽、朽骨疽、咬骨疽之称。相当于现代医学的急、慢性化脓性骨髓炎^[1]。本病好发于四肢长骨,局部肿胀,附筋着骨,推之不移,疼痛彻

骨,溃后脓水淋漓,不易收口,可成瘻道,损伤筋骨。疾病反复耗伤气血,经久不愈,忧思悲愤,致心脾两虚、肝气郁结、肾气不足、气郁化火等,病性多为本虚标实,肝肾阴虚为本,临床以肝肾阴虚型焦虑多见^[2]。研究表明五行音乐疗法能缓解焦

*基金项目:国家临床重点专科(中医护理学)(编号:ZP160IHL035)

通讯作者:李海婷,E-mail:htlyzg2008@126.com

虑程度,有效改善睡眠^[3-4]。因此,本研究对附骨疽焦虑患者采用五行音乐疗法,探讨其临床应用效果。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T001.9-94)中附骨疽肝肾阴虚证诊断标准^[5]。(2)年龄18~65岁,无认知障碍。(3)焦虑自评量表(SAS)^[6]得分 ≥ 50 分。(4)签署知情同意书,自愿参加本研究。

1.2 排除标准 (1)有精神病史、意识障碍、人格障碍、智力障碍者;(2)合并各系统严重未受控制的原发性疾病者;(3)参加其他药物临床试验或研究项目者;(4)音乐专业毕业或从事音乐相关工作。

1.3 一般资料 本研究得到医院伦理委员会审核通过,选取2017年4月至2018年4月在我院骨髓炎科住院治疗的68例附骨疽焦虑患者为研究对象。按照SPSS 20.0软件中的随机数字,将纳入患者随机分为治疗组和对照组各34例。两组患者性别、年龄、婚姻状况、文化程度、病程、体质指数等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

1.4 干预方法 基础治疗和护理方法:参照国家中医药管理局颁发的附骨疽中医诊疗方案^[7],两组患者均采用常规药物治疗、其他物理治疗和护理等。

1.4.1 对照组 (1)根据患者的焦虑程度,请心理咨询师给予干预,必要时给予抗焦虑药物。(2)心理干预方法:①建立良好的医患关系,对患者心理问题作定性和定量的全面评估,指出患者目前心理问题及不良生活方式等。②术后指导患者被动体位的安置,并说明其必要性,耐心解答患者的问题来减轻患者紧张、焦虑情绪。③行为干预:吸松弛训练,每2 d训练1次,30 min/次;每晚睡前按摩涌泉穴,20 min/次,1次/d。

1.4.2 治疗组 在常规治疗和护理的基础上采用五行音乐疗法干预。(1)选乐:①选择北京高教音像出版社2008年11月1日出版的《天韵五行乐》。②选乐方法:根据角、徵、宫、商、羽与肝、心、脾、肺、肾五脏对应关系,选择适宜的音乐,原则:肝属木,在音为角,在志为怒,角调具有亲切悠扬,爽朗舒畅,调达勃发,生机盎然特性,如:《胡笳十八拍》《姑苏行》《鹧鸪飞》《春风得意》《春之声圆舞曲》《蓝色多瑙河》《江南丝竹乐》《江南好》等;肾属水,在音为羽,在志为恐,正羽调能促进全身气机潜降,增强肾功能,兼有助肝阴、制心火、滋阴、宁心、降火功效,如《梅花三弄》《江河水》《二泉映月》《花好月圆》《汉宫秋月》等^[8]。(2)施乐:患者以智能手机下载音乐,并配备MP3和耳机等辅助设备。环境安静、空气流通。音量依据患者感受调至50~60分贝,以感觉舒适为宜。每次听音乐时间为1 h左右。角调乐播放时间为07:00:00—11:00:00,羽调乐播放时间为19:00:00—23:00:00,2周为1个疗程,干预4个疗程。

施乐前向患者和家属介绍目的和意义,取得患者和家属的配合。实施过程中嘱患者放松,调匀呼吸并随音乐起伏,体会心乐合一的感觉。音乐疗法结束后,可分享给家人或病友。

住院治疗期间,能行走的患者集中后由专人定时播放,卧床不能行走者,专人到患者床头使用耳机播放。记录播放时间,询问患者感受,并做好记录。并对患者依从性和患者配

合情况进行记录。每天按时为患者播放音乐,观察、倾听、记录患者治疗过程中的反应。出院后,为患者提供便携式音乐播放器,教会患者使用的方法,护士定期做好随访和评价。

1.5 观察指标 (1)焦虑程度:焦虑自评量表(SAS)含20个反映焦虑主观感受的项目,每个项目按症状出现的频度分为4级评分,其中15个为正向评分,5个为反向评分。“1”表示没有或很少时间有;“2”表示小部分时间有;“3”表示相当多时间有;“4”表示绝大部分时间或全部时间都有。患者入院后对其心理状况进行初评,对过去1周的实际感受进行评估,让受测者了解量表每条问题的含义和填写方法,做出独立、不受人影响的自我评定。文化程度低不能理解或看不懂问题内容者,由工作人员逐条念给患者听,让其做出评定。评定结束后,仔细检查评定结果,不能漏评和重复评定。评定结果50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,69分以上为重度焦虑。(2)睡眠质量:匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)包括19个自评和5个他评条目,其中第19个自评条目和第5个他评条目不参与计分,参与计分的条目共组成7个成分,分别为主观睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能。每个维度按4级计分法,计0~3分,总分为0~21分。其中, ≤ 7 分表示睡眠质量较好, >7 分表示存在睡眠障碍,得分越高睡眠质量越差^[9]。

1.6 统计学方法 应用SPSS 19.0统计软件包,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 描述,采用重复测量方差分析。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表1)

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	文化程度(例)		病程($\bar{x} \pm s$,周)	体质指数BIM($\bar{x} \pm s$)
		男	女		初中以下	初中及以上		
治疗组	34	22	12	30.0 $\pm$ 9.12	13	21	22 $\pm$ 3.0	21.01 $\pm$ 1.12
对照组	34	20	14	33.0 $\pm$ 3.34	11	23	24 $\pm$ 3.4	22.03 $\pm$ 1.14
<i>P</i>		0.452		0.125	0.815		0.359	0.335

2.2 两组患者干预前后SAS评分比较 两组患者干预前SAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组比较,治疗组患者治疗后4周、6周、8周SAS评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者干预前后组内进一步两两比较,后一时间点得分均低于前一时间点,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者干预前后SAS评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	干预前	干预后2周	干预后4周	干预后6周	干预后8周
治疗组	34	64.18 $\pm$ 3.310	61.31 $\pm$ 3.150	55.24 $\pm$ 2.230	51.01 $\pm$ 2.030	48.21 $\pm$ 2.180
对照组	34	63.21 $\pm$ 3.230	61.93 $\pm$ 3.129	57.21 $\pm$ 2.280	55.25 $\pm$ 2.210	51.21 $\pm$ 2.301
<i>P</i>		0.231	0.106	0.047	0.005	0.001

2.3 两组患者干预前后PSQI评分比较 两组患者干预前PSQI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组比较,治疗组患者治疗后2周、4周、6周、8周PSQI总评分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者干预前后组内进一步两两比较,后一时间点得分均低于前一时间点,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患者干预前后各时间点 PSQI 评分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

项目	组别	例数	干预前	干预后			
				2周	4周	6周	8周
主观睡眠质量	治疗组	34	2.71±0.45	2.37±0.53	1.88±0.64	1.28±0.45	0.72±0.70
	对照组	34	2.58±0.51	2.45±0.60	2.28±0.70	1.70±0.47	1.44±0.51
	P		0.077	0.037	0.010	0.001	0.001
入睡时间	治疗组	34	2.72±0.45	2.31±0.55	1.87±0.64	1.15±0.35	0.72±0.70
	对照组	34	2.58±0.49	2.30±0.61	2.28±0.70	1.72±0.45	1.58±0.73
	P		0.218	0.031	0.010	0.001	0.001
睡眠时间	治疗组	34	2.44±0.51	2.20±0.53	1.88±0.34	1.15±0.64	0.58±0.52
	对照组	34	2.58±0.51	2.31±0.35	2.15±0.64	1.73±0.43	1.45±0.73
	P		0.238	0.035	0.021	0.001	0.001
睡眠效率	治疗组	34	2.31±0.45	2.04±0.36	1.58±0.51	1.05±0.52	0.73±0.44
	对照组	34	2.15±0.63	1.94±0.35	1.88±0.63	1.59±0.48	1.27±0.45
	P		0.291	0.050	0.001	0.001	0.001
睡眠障碍	治疗组	34	2.28±0.47	2.06±0.38	1.72±0.45	1.04±0.50	0.72±0.44
	对照组	34	2.45±0.51	2.33±0.60	2.28±0.72	1.88±0.63	1.59±0.48
	P		0.218	0.070	0.001	0.001	0.001
催眠药物	治疗组	34	2.16±0.63	1.94±0.45	1.59±0.51	1.03±0.51	0.88±0.34
	对照组	34	2.02±0.75	1.98±0.47	1.88±0.63	1.59±0.72	1.45±0.48
	P		0.403	0.350	0.041	0.001	0.001
日间功能	治疗组	34	2.45±0.72	1.92±0.44	1.59±0.48	1.16±0.34	0.70±0.45
	对照组	34	2.38±0.72	2.18±0.51	2.08±0.52	1.70±0.47	1.59±0.48
	P		0.389	0.009	0.001	0.001	0.001
总分	治疗组	34	16.74±0.70	13.71±0.53	12.01±0.76	7.73±1.02	5.03±1.42
	对照组	34	16.59±1.05	15.59±1.13	14.73±1.75	11.84±1.71	10.26±1.14
	P		0.514	0.004	0.001	0.001	0.001

3 讨 论

附骨疽始则全身不适,继而寒热交作,湿热郁滞于骨,热盛肉腐骨败,溃后诸症渐伏,唯疮口脓水淋漓,迟迟不敛,或有腐骨从疮口排出,可形成瘻道,经久不愈,病情反复,久耗津液气血,易出现异常情绪,如忧思、烦闷、悲愤;情志内伤,肝郁气滞,气机不降,升降失司,气血亏虚,心神失主,痰瘀内阻,气郁化火,扰乱心神,神明无主。患者出现心悸、疲劳、睡眠障碍等焦虑症状,渐进气血亏虚,影响疾病康复^[10-11]。情志是人们在生活中情感情绪活动的正常反应,但在持续或过激的情况下可成为致病因素之一^[17]。

《黄帝内经》记载:“天有五音,角徵宫商羽;地有五行,金木水火土;人有五脏,心肝脾肺肾;心有五志,怒喜思悲恐。”《素问·阴阳应象大论篇》中将五音与天、地、身、心相关联,将宫、商、角、徵、羽分属土、金、木、火、水,从而使五音与五脏相贯通,即“宫声入脾,商音如肺,角音入肝,徵声入心,羽声入肾”之说,因此五音与大自然中的五行相呼应,与人的五脏相关联,与人的五志相关联^[12-13]。

五行音乐疗法是利用音乐声波波动与所归经络产生共振,通过经络循行起到影响脏腑气血和调节情志的作用^[14]。如角调入肝,其旋律充满生机,可调神、提振情绪、调和肝胆疏泄、助心和胃;羽调入肾,其风格清冽,深远透彻,如行云流水,可滋养肾精、补肝利心,促进全身气机潜降收藏,调理心

烦失眠,小便不利等症^[15]。现代研究发现:当音乐声波振动频率、节律与人体内组织细胞振动频率、节律相吻合时,就能对人体生理节奏如脉搏、心率、呼吸、血压,甚至肌肉的收缩舒张进行调节,使各系统生理机能处于和谐稳定的状态,从而调节睡眠;同时音乐声波可刺激人体的听觉系统,通过内耳传入神经传至主管睡眠与觉醒的脑干网状结构,在相应时间点对大脑中枢进行刺激和调节,使人不易在睡眠的过程中突然觉醒,促进规律的睡眠周期形成,从而提高睡眠质量^[16]。音乐起源于人内心情感的表达,而通过音乐亦可来影响人的内心,从而调畅情志,达到养生及治疗的功效^[18]。

本研究评价了五行音乐疗法在附骨疽焦虑患者中的应用效果。治疗组患者干预后4周、6周和8周PSQI总分及SAS得分均低于对照组($P<0.05$)。两组患者干预后PSQI总分及SAS得分均降低;干预后2周患者焦虑程度明显改善,干预8周后患者焦虑基本消失。表明五行音乐疗法可有效提高附骨疽焦虑患者睡眠质量,降低其焦虑程度,且随干预时间延长疗效增强。

参考文献

- [1] 孙德舜,王锋,张世华,张景岳辨治附骨疽经验探析[J].中医正骨,2014,26(6):70-72.
- [2] 徐梅,王秀珍,王令焕,等.五行音乐对喉癌患者围手术期焦虑的影响[J].河北医药,2015,37(4):580-582.
- [3] 刘伟,邓淞云,肖艳,等.慢性骨髓炎患者抑郁焦虑情绪及其相关因素分析[J].广东医学,2017,38(17):2676-2679.
- [4] 赖希妮,施金玉,辜梨花,等.辨证施乐护理在心脾两虚型不寐患者中的效果研究[J].光明中医,2013,28(12):2641-2643.
- [5] 国家中医药管理局.中华人民共和国中医药行业标准—《中医病证诊断疗效标准》[J].中医药管理杂志,1994,11(6):02-04.
- [6] ZUNG W W. A rating mstrument for anxiety disorders[J]. Psychosomatics, 1971, 12(6):371-379.
- [7] 王丽颖,赵学尧,宇文亚,等.中医诊疗指南与中医临床路径、中医诊疗方案的比较[J].中医杂志,2015,56(24):2112-2115.
- [8] 王影.中医五行音乐疗法辨证治疗失眠症的临床研究[D].长春:长春中医药大学,2010.
- [9] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].中华精神科杂志,1996,12(2):103-107.
- [10] 蒋雪飞,林梅,彭雪,等.中医五行音乐对慢性伤口患者焦虑情绪的护理效果观察[J].护理实践与研究,2017,14(18):140-141.
- [11] 刘雅丽,张军鹏,王恩杰.五行音乐配合穴位按摩在冠心病失眠患者中的应用效果[J].中华护理杂志,2017,52(7):849-853.
- [12] 李元琪.浅论《黄帝内经》五音治疗思想及现代临床应用价值[J].浙江中医药大学学报,2014,38(12):1441-1443.
- [13] 杨玉兴,权元文,杨艳斐,等.关于五行音(下转第78页)

引用:苏克雷,童画,叶娟,张业清.红外止咳贴治疗风邪恋肺证感染后咳嗽的疗效观察[J].中医药导报,2019,25(16):75-78.

红外止咳贴治疗风邪恋肺证感染后咳嗽的 疗效观察*

苏克雷¹,童画²,叶娟¹,张业清¹

(1.南京中医药大学附属中西医结合医院,江苏 南京 210028;

2.南京中医药大学第三临床医学院,江苏 南京 210023)

[摘要] 目的:探讨红外止咳贴治疗风邪恋肺证感染后咳嗽的临床疗效。方法:将符合纳入标准的感染后咳嗽患者120例随机分为对照组和治疗组各60例。对照组患者予复方甲氧那明胶囊治疗,治疗组患者在对照组基础上予红外止咳贴穴位贴敷治疗。疗程均为7 d,观察两组患者治疗前后症状积分的变化情况。结果:治疗组总有效率为93.33%,对照组总有效率为81.67%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后(治疗第3天和第7天)的日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分、咳嗽总积分、临床症状总积分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。第3次访视(治疗第7天)时,治疗组患者的日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分、临床症状总积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);第2次访视(治疗第3天)时,治疗组患者的咳嗽总积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者在治疗过程中均未见不良反应。结论:红外止咳贴穴位贴敷治疗感染后咳嗽有较好疗效,且安全性较好。

[关键词] 感染后咳嗽;风邪恋肺证;红外止咳贴;复方甲氧那明胶囊

[中图分类号] R256.11 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0075-04

The Clinical Observation of Infrared Stopping Cough Sticking (红外止咳贴) on Post-infectious Cough with the Syndrome Type of Wind-evil Invading Lung

SU Ke-lei¹, TONG Hua², YE Juan¹, ZHANG Ye-qing¹

(1.The Affiliated Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210028, China; 2.The Third Clinical Medical College of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210023, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical efficacy of infrared stopping cough sticking combined with compound methoxyphenamine capsules on post-infectious cough with the syndrome type of wind-evil invading lung. Methods: The 120 patients who met the diagnostic criteria and inclusion criteria were average randomly divided into the treatment group (infrared stopping cough sticking and compound methoxyphenamine capsule) and control group (compound methoxyphenamine capsule). Both groups had a therapeutic course of 7 days. After the treatment, the changes of symptom scores were compared. Results: The efficiency rate of main symptoms in test group was 93.33%, which was not significantly better than 81.67% of the control group ($P>0.05$). The daytime cough score, night cough score, total cough score, total clinical symptom score of the two groups (on the 3rd day and 7th day of treatment) were all significantly improved than before ($P<0.05$). The treatment group was significantly better than the control group on the daytime cough score, night cough score, total cough score, total clinical symptom score at the 3rd visit (after 7 days of treatment) ($P<0.05$). And the treatment group was significant-

*基金项目:江苏省中医药局科技项目(YB2015037);国家自然科学基金项目(81503573);江苏省“六大人才高峰”第十二批高层次人才项目(WSN-010);江苏省青年医学人才项目(QNRC2016632);第二批江苏省名老中医药专家传承工作室建设项目

通讯作者:张业清,E-mail:xzzhangyq@163.com

ly better than the control group on the total cough score at the 2nd visit (after 3 days of treatment) ($P<0.05$). There were no adverse reactions in the two groups. Conclusion: Infrared stopping cough sticking combined with compound methoxyphenamine capsule can effectively improve clinical symptoms of post-infectious cough with the syndrome type of wind-evil invading lung, and the security is good.

[Keywords] post-infectious cough; wind-evil invading lung; infrared stopping cough sticking; compound methoxyphenamine capsules

感染后咳嗽(post-infectious cough, PIC)是呼吸道感染后常见的并发症,临床常见咳嗽迁延不愈,咽痒、干咳或咳少量白色黏液痰^[1-2]。现代医学主要予抗组胺药、镇咳药及激素对症治疗为主^[3]。然而抗组胺类药物停药后容易复发,中枢性镇咳药具有成瘾性和呼吸中枢抑制的潜在风险,激素的长期使用易使老年人出现骨折等并发症^[4],频繁而剧烈的咳嗽影响患者的学习、工作和生活。

中医学对“咳嗽”的辨治积累了丰富的经验,创立了诸多理论体系,如“五脏六腑皆令人咳”“治咳不专主于肺亦不离乎肺”等。近些年来,文献资料显示中医传统外治疗法,如穴位贴敷、穴位注射、拔罐等对急慢性咳嗽的治疗有一定的优势^[5],尤其冬病夏治三伏贴在治疗虚寒性慢性哮喘中运用广泛^[6]。现代远红外技术和透皮给药技术在理论上可以促进局部药效的吸收,以期增加疗效,但临床上相关报道并不多见。鉴于此,本研究观察了红外止咳贴治疗感染后咳嗽的临床疗效。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 (1)西医诊断标准:参照中华医学会制定的《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》关于感染后咳嗽的诊断标准^[7]拟定,①发病初期有明确的呼吸道感染史,如打喷嚏、鼻塞、流涕、咽痛、咳嗽、咳痰等呼吸道症状;②急性感染期症状消退后,咳嗽仍迁延不愈,表现为咽痒、刺激性干咳或咯少量白黏痰,持续时间通常为3~8周;③X线胸片、肺通气功能检查均正常;④除外其他原因引起的咳嗽。(2)中医诊断标准:根据《中医内科学》中风邪恋肺证外感咳嗽辨证标准^[8]拟定,咳嗽,痰白,痰液稀薄,恶风,自汗,咽痒,口淡,舌淡红,苔薄白,脉浮缓。

1.2 纳入标准 (1)符合感染后咳嗽的西医诊断标准,使用过抗生素或止咳药治疗而疗效不佳者;(2)年龄18~65岁;(3)日间咳嗽症状积分 ≥ 3 分和/或夜间咳嗽症状积分 ≥ 3 分;(4)受试者知情同意。

1.3 排除标准 (1)合并其他呼吸系统疾病(如慢性咽炎、支气管哮喘、慢性支气管炎、肺间质纤维化、肺结核、支气管扩张、肺部肿瘤等),胸膜疾病(如自发性气胸、胸膜结核等),心血管疾病(如慢性心衰、心功能不全等),消化系统疾病(如反流性食管炎、胃痛等),或其他系统等较严重的原发病者;(2)年龄 >65 岁或 <18 岁者;(3)妊娠期或哺乳期妇女;(4)近1个月内服用ACEI类药物;(5)精神病患者;(6)不愿接受研究措施或其他原因不能合作者;(7)资料不全影响疗效判断者。

1.4 一般资料 本研究经江苏省中西医结合医院医学伦理

委员会批准,所有参与者均签署知情同意书。选择2015年10月至2017年10月来我院呼吸科门诊就诊的感染后咳嗽患者。根据临床随机化原则,在随机数字表中产生120个随机数,对患者进行1:1的随机化分组,分为治疗组和对照组,每组60例。对照组男29例,女31例;年龄18~61(37.92 $\pm$ 11.38)岁;病程18~63 d,平均(32.64 $\pm$ 11.62) d。治疗组男32例,女28例;年龄19~62(38.69 $\pm$ 12.28)岁;病程17~65(34.53 $\pm$ 12.20) d。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 予复方甲氧那明胶囊(阿斯美,上海三共制药有限公司,每粒胶囊含盐酸甲氧那明12.5 mg,那可丁7 mg,氨茶碱25 mg,马来酸氯苯那敏2 mg)口服,2粒/次,3次/d,疗程为7 d。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上予红外止咳贴A型(武汉华卫科技有限公司)外用,贴敷选穴:天突、膻中、大椎及双侧肺俞、大杼穴(如图1),1次/d,持续4 h,疗程7 d。

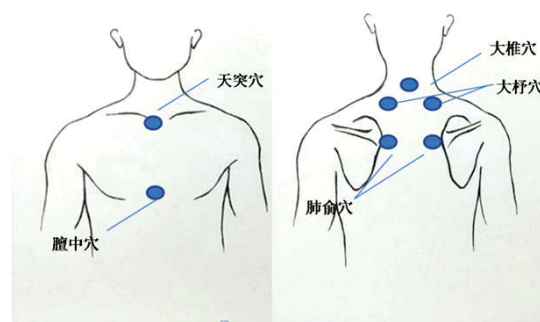


图1 贴敷所选穴位

1.6 观察指标

1.6.1 临证症状积分 参考《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[7]及《中药新药临床研究指导原则》^[9]中有关标准,咳嗽症状积分分为日间积分、夜间积分两部分,每部分均按照无、轻、中、重不同程度分别记为0、2、4、6分;咯痰按照无、轻、中、重不同程度分别记为0、2、4、6分;咽痒按照无、轻、中、重不同程度分别记为0、1、2、3分;胸闷、口干等次症根据有无分别记为0、1分。分别于初诊首日(第0天)、第3天、第7天时各观察记录1次。

1.6.2 安全性 用药前后,对两组患者血常规、肝肾功能、心电图等指标进行检测,观察治疗期间有无不良反应。

1.7 疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]拟定,临床治愈:咳嗽、咯痰症状及体征完全消失,症状积分减少 $\geq 90\%$;显效:咳嗽、咯痰症状及体征明显减轻,症状积分减少

60%~89%;有效:咳嗽、咯痰症状及体征减轻,症状积分减少30%~59%;无效:咳嗽、咯痰症状及体征无改善,症状积分减少<30%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件分析处理数据。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗期间日间咳嗽积分比较 各次访视时,治疗组与对照组患者的日间咳嗽积分均呈逐渐下降趋势。日间咳嗽积分量化统计分析表明,两组患者在第2次访视(治疗第3天)时日间咳嗽积分低于第1次访视(治疗前),差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者第3次访视(治疗第7天)时日间咳嗽积分低于第2次访视(治疗第3天),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组患者治疗期间的日间咳嗽积分(治疗第3天、第7天)均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。第3次访视(治疗第7天)时,治疗组患者日间咳嗽积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表1)

表1 两组患者各访视期间日间咳嗽积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗第3天	治疗第7天
治疗组	60	4.73±1.26	3.57±1.22 ^a	1.63±1.06 ^{ab}
对照组	60	4.67±1.35	3.93±1.26 ^a	2.73±1.41 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.2 两组患者治疗期间夜间咳嗽积分比较 各次访视时,治疗组与对照组患者夜间咳嗽积分均呈逐渐下降趋势。夜间咳嗽积分量化统计分析表明,两组患者在第2次访视(治疗第3天)时夜间咳嗽积分低于第1次访视(治疗前),差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者第3次访视(治疗第7天)时夜间咳嗽积分低于第2次访视(治疗第3天),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组患者治疗期间的夜间咳嗽积分(治疗第3天、第7天)均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。第3次访视(治疗第7天)时,治疗组患者夜间咳嗽积分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。(见表2)

表2 两组患者各访视期间夜间咳嗽积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗第3天	治疗第7天
治疗组	60	4.97±1.18	3.57±1.22 ^a	1.77±1.22 ^{ab}
对照组	60	4.87±1.34	3.33±1.40 ^a	2.67±1.49 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗期间咳嗽总积分比较 各次访视时,治疗组与对照组患者咳嗽总积分均呈逐渐下降趋势。咳嗽总积分量化统计分析表明,两组患者第2次访视(治疗第3天)时咳嗽总积分低于第1次访视(治疗前),差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者第3次访视(治疗第7天)时咳嗽总积分低于第2次访视(治疗第3天),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组患者治疗期间的咳嗽总积分(治疗第3天、第7天)均低于治疗前,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。第2次访视(治疗第3天)和第3次访视(治疗第7天)时,治疗组患者咳嗽总积分

低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(见表3)

表3 两组患者各访视期间咳嗽总积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗第3天	治疗第7天
治疗组	60	9.70±2.12	6.77±2.16 ^{ab}	3.40±2.04 ^{ab}
对照组	60	9.47±2.33	7.27±2.25 ^a	5.07±2.25 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.4 两组患者治疗期间临床症状总积分比较 各次访视时,治疗组与对照组患者临床症状总积分均呈逐渐下降趋势。临床症状总积分量化统计分析表明,两患者在第2次访视(治疗第3天)时临床症状总积分低于第1次访视(治疗前),差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者第3次访视(治疗第7天)时临床症状总积分低于第2次访视(治疗第3天),差异有统计学意义($P < 0.05$)。

两组患者治疗后的临床症状总积分(治疗第3天、第7天)均低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。第3次访视(治疗第7天)时,治疗组患者临床症状总积分低于对照组($P < 0.05$)。(见表4)

表4 两组患者各访视期间临床症状总积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗第3天	治疗第7天
治疗组	60	14.70±2.79	9.68±2.69 ^a	5.38±2.68 ^{ab}
对照组	60	14.58±2.82	10.18±2.71 ^a	7.03±2.88 ^a

注:与治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组比较,^b $P < 0.05$

2.5 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为93.33%,对照组总有效率为81.67%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表5)

表5 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	60	9	23	24	4	93.33 ^a
对照组	60	7	17	25	11	81.67

注:与对照组比较,^a $P > 0.05$

2.6 不良反应 治疗组有1例在贴敷5 h后出现皮肤瘙痒,停药后缓解,次日正常贴敷4 h,未再出现不适。两组患者血常规、肝肾功能、心电图等理化定量指标,未见异常。

3 讨论

中药贴敷疗法是在中医理论及经络学说的指导下,以整体观念和辨证论治为原则,选取人体的特定穴位,将所选药物打粉制成外用膏剂,通过刺激穴位来发挥其药理作用来治病的一种方法,是中医治疗学的重要组成部分^[9]。《灵枢·海论》中指出:“夫十二经脉者,内属于脏腑,外络于肢节”,经络是人体卫气营血运行的通道,具有运行气血,协调阴阳,抗御病邪等作用,而腧穴是位于经络上的特定穴位,是脏腑气血汇聚之处。中药可通过特定的穴位贴敷,刺激穴位,激发经气,即将药物的气味透过体表皮肤直达经络,传入脏腑,以疏通经络气血,纠正阴阳盛衰,发挥其特有的功效,从而恢复脏腑的功能,达到治疗疾病的目的。正如《医学源流论》中指出:“汤药不足尽病,人之疾病,由外入内……用膏贴之,闭塞其气,使药性从毛孔而入其腠理,通经贯络,或提而出之,或攻而散之,较服药尤有力。”由此可见,穴位贴敷实质上是一种融经络、穴位、药物为一体的综合治疗方法,多角度调节身体

机能,增强机体的免疫功能。现代医学研究亦证明,穴位敷贴能够通过抑制炎症反应、调节机体免疫功能、清除氧自由基以及神经内分泌调节等途径发挥其功效,增强机体抗病能力,从而达到防病治病的目的^[10-11]。

红外止咳贴是根据中医内病外治理论和经络传导穴位治疗原理,结合医用分子生物学理论、生物全息医学理论,在挖掘古代经典名方的基础上,经数名中医药专家多年的临床研究和实践,借助现代远红外技术和透皮给药技术而制成局部穴位贴敷的一种新型外用制剂。红外止咳贴能够激活细胞组织,增加局部血流量,改善血液循环,提高代谢机能,调动机体的抗病能力,从而达到内病外治的目的,对反复上呼吸道感染、鼻炎、咽炎、慢性支气管炎、支气管哮喘、久咳久喘等疾病具有较好的防治作用^[12-13]。

红外止咳贴主要成分为白芥子、竹沥、生姜;其中白芥子辛温,归肺经,性善走散以消痰,具有温肺化痰、止咳平喘之功效,为君药;竹沥性味甘寒,能清热化痰,止咳平喘,是为臣药;以生姜汁为使,温肺止咳,祛风散寒,同时辛香走窜,能够宣通经络,可使药物性味循经络直达病所,从而起到散寒利气、止咳平喘之功效。在选穴上则采用近端取穴和随证取穴原则,选取足太阳膀胱经的肺俞、任脉的天突、气之会膻中及督脉的大椎穴为主穴。肺俞为治疗咳嗽之要穴,具有宣肺、化痰、平喘的功效;天突穴为任脉、阴维脉的交会穴,为治痰喘之要穴,具有化痰平喘、宣肺止咳的功效;大椎穴为督脉与手、足三阳经之交会穴,为诸阳之会,可振奋阳气,有温阳益气、解表祛风之功。中药既能直接刺激穴位来发挥穴位的作用,又能透过穴位吸收发挥其功效,两者有机结合,综合叠加,从而充分发挥疏风止咳的疗效^[14]。

复方甲氧那明胶囊是感染后咳嗽指南推荐用药。本研究以感染后咳嗽患者为研究对象,采用具有潜在优势的穴位贴敷疗法,联合西医常规治疗,通过随机对照研究,采用病证结合的疗效评价指标,评价了红外止咳贴治疗风邪恋肺证感染后咳嗽的临床疗效。研究结果表明:治疗组总有效率为93.33%,对照组总有效率为81.67%,两组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者治疗后(治疗第3天和第7天)的日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分、咳嗽总积分、临床症状总积分均低于治疗前($P<0.05$)。第3次随访(治疗第7天)时,治疗组患者日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分、临床症状总积分均低于对照

组($P<0.05$)。

综上,红外止咳贴穴位贴敷治疗感染后咳嗽有较好疗效。本临床观察为红外止咳贴的临床运用提供了客观证据,有利于该项中医适宜技术的进一步推广。

参考文献

- [1] RYAN N M, VERTIGAN A E, FERGUSON J, et al. Clinical and physiological features of post-infectious chronic cough associated with H1N1 infection[J]. Respiratory medicine, 2012, 106(1): 138-144.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J].中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [3] 唐铖,朱佳.感染后咳嗽的中医临床治疗进展[J].中国中医药现代远程教育, 2014, 12(1): 160-165.
- [4] 周国仁.中药治疗感冒后咳嗽的体会[J].中国医药指南, 2013, 11(7): 282-283.
- [5] 刘玉.腹针治疗感染后咳嗽的前瞻性临床研究[D].广州:广州中医药大学, 2009: 1-2.
- [6] 文碧玲,周华,刘保延,等.冬病夏治穴位贴敷防治慢性咳嗽穴位处方探析[J].中国针灸, 2010, 30(8): 647-652.
- [7] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社, 2003: 89-91.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- [9] 周炜,王丽平,张树源.穴位贴敷疗法的临床应用[J].中国针灸, 2006, 26(12): 899-903.
- [10] 刘玉华.冬病夏治穴位贴敷防治支气管哮喘作用机制研究概况[J].中医杂志, 2015, 56(21): 1884-1886.
- [11] 杨娅,刘广霞,陈赟.“冬病夏治”穴位敷贴防治肺系疾病的机理探讨[J].针灸临床杂志, 2009, 25(8): 38-41.
- [12] 刘秀娟,彭亚南.红外止咳贴治疗呼吸系统疾病434例临床观察[J].中国临床研究, 2010, 23(7): 630-631.
- [13] 刘晖,杜新荷.远红外止咳贴治疗社区获得性肺炎60例[J].临床肺科杂志, 2010, 15(4): 553.
- [14] 尹超群,杨卫华,黎小崇.穴位贴敷配合止咳散加减治疗感冒后咳嗽疗效观察[J].上海针灸杂志, 2017, 36(1): 51-54.

(收稿日期:2018-09-12 编辑:蒋凯彪)

(上接第74页)乐疗法的哲学思考[J].中华中医药杂志, 2015, 30(8): 2759-2762.

[14] 张伟.五音调节经脉的理论及临床应用的研究[D].北京:北京中医药大学, 2010.

[15] 林海雄,左学洁,王晓彤,等.中医五行音乐研究现状综述[J].光明中医, 2015, 30(8): 1822-1824.

[16] 高静,弋新,吴晨曦,等.子午流注择时五行音乐疗法在慢性心力衰竭焦虑患者中的应用效果[J].中华护理杂志,

2016, 51(4): 443-448.

[17] 李玉华,许继宗,王铭慧,等.五行体感音乐疗法在脑卒中后抑郁患者情志护理中的应用观察[J].中医药导报, 2017, 23(16): 124-126.

[18] 龚之耳,肖子曾.音乐的养生与治疗作用探讨[J].中医药导报, 2018, 24(11): 30-32.

(收稿日期:2018-08-20 编辑:蒋凯彪)

引用:狄海莉,周彦芬,尤雪梅,白雅.化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床研究[J].中医药导报,2019,25(16):79-81,86.

化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦 治疗血管性痴呆的临床研究*

狄海莉¹,周彦芬²,尤雪梅¹,白雅³

(1.陕西省第四人民医院,陕西 西安 710048;

2.陕西省中医医院,陕西 西安 710003;

3.空军军医大学西京医院,陕西 西安 710032)

[摘要] 目的:探讨化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效。方法:将98例血管性痴呆患者按随机数字表分成对照组与治疗组,每组49例,对照组患者采用吡拉西坦治疗,治疗组患者采用吡拉西坦联合化痰祛瘀益智汤治疗。观察并比较两组患者的临床疗效以及脑神经递质、HIF-1 α 、Livin表达水平。结果:治疗组患者总有效率(93.88%)显著高于对照组(75.51%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者EXC、DA、NE、Ach水平均较治疗前升高($P<0.05$),且治疗组患者治疗后EXC、DA、NE、Ach水平均高于对照组($P<0.05$);两组患者治疗前后INH、5-HT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者血清HIF-1 α 、Livin表达水平均高于治疗前($P<0.05$),治疗组患者治疗后血清HIF-1 α 、Livin表达水平均高于对照组($P<0.05$);治疗组(4.08%)与对照组(6.12%)不良反应情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆有较好临床疗效,且安全性高。

[关键词] 血管性痴呆;化痰祛瘀益智汤;吡拉西坦;脑神经递质;低氧诱导因子-1 α ;抗凋亡因子

[中图分类号] R255.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0079-03

Clinical Study on Huatan Quyu Yizhi Decoction (化痰祛瘀益智汤) combined with Piracetam in Treatment of Patients with Vascular Dementia

DI Hai-li¹, ZHOU Yan-fen², YOU Xue-mei¹, BAI Ya³

(1.The Fourth People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi 710048, China; 2.Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese medicine, Xi'an Shaanxi 710003, China; 3.Xijing Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an Shaanxi 710032, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of Huatan Quyu Yizhi Decoction (化痰祛瘀益智汤, HTQYYZD) combined with piracetam on patients with vascular dementia (VD). Methods: The 98 patients with VD were randomly divided into the control group and the study group, with 49 patients in each group. Patients in the control group were treated with piracetam, and patients in the study group were treated with piracetam combined with HTQYYZD. Then the clinical efficacy, cerebral neurotransmitters, serum HIF-1 α and Livin levels were compared. Results: The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group (93.88% vs 75.51%, $P<0.05$). After treatment, the levels of EXC, DA, NE and Ach in the two groups were higher than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of EXC, DA, NE and Ach in the study group were higher than those in the control group ($P<0.05$), but the levels of INH and 5-HT were not significantly different between the two groups ($P>0.05$). After treatment, the levels of HIF-1 α and Livin in serum of the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the degree of improvement in the study group was greater than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in adverse

*基金项目:陕西省社会发展科技攻关项目(编号:2015SF-219)

通讯作者:白雅, E-mail:xiabing616@163.com

reactions between the study group and the control group (4.08% vs 6.12%, $P>0.05$). Conclusion: Huatan Quyu Yizhi Decoction combined with piracetam is an effective and safe treatment way for VD patients.

[Keywords] vascular dementia; Huatan Quyu Yizhi Decoction; piracetam; cerebral neurotransmitters; HIF-1 α ; livin

血管性痴呆为目前临床上较为常见的由脑血管疾病导致的智能及认知功能障碍综合征,是老年痴呆常见的病因之一^[1],具有波动性病程和阶梯式恶化的表现,越早诊断与治疗对疾病意义重大^[2]。血管性痴呆在中医学中属健忘、善忘、呆病等范畴,多为虚实夹杂,其病因可归纳为恣食膏粱厚味,劳逸不当或七情内伤等因素导致脾气虚弱^[3]。血管性痴呆大多为缺血性卒中、出血性卒中及全脑性缺血缺氧所造成的痴呆症状和局灶性神经系统体征,躯体功能障碍和功能缺损极大地妨碍了患者的日常生活,使患者生活自理能力逐步丧失^[4-5]。据相关资料显示,维持血压来阻止和延缓痴呆的发生,改善脑循环、增加脑血流量、提高氧利用度是治疗血管性痴呆的关键^[6-7]。中医学认为祛痰、活血、通窍是治疗血管性痴呆的主要治则^[8]。本研究探讨了化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照中华医学会神经病学分会制定的《血管性痴呆诊断标准草案》^[9]中的相关诊断标准。确诊为血管性痴呆,且患者Hachinski缺血指数 ≥ 4 。影像诊断符合脑梗死或脑出血,且发病3个月内出现痴呆并痴呆时间超过3个月。

1.1.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]中对血管性痴呆的诊断标准。主症:双目呆滞,头昏头沉,懒动,嗜睡,痰涎壅盛,口中黏腻,口角流涎,口臭,心烦或头痛头晕,舌强肢麻,便干难解,苔腻或厚腻,脉滑。加重期主症:呆滞无神,不识事物,不辨亲疏,神志昏蒙,面色晦暗如蒙污垢或面红微赤如蒙油垢,口气臭秽。

1.2 纳入标准 (1)符合上述中西医诊断标准,中医辨证为痰浊阻窍证^[10];(2)所有患者在近4周内未接受相关药物治疗;(3)年龄50~80周岁;(4)患者及其家属均知情并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)重度痴呆患者;(2)并发免疫系统、血液系统疾病者;(3)过敏体质者;(4)存在癫痫或帕金森病;(5)患者及其家属要求退出本研究者。

1.4 一般资料 本研究经陕西省第四人民医院伦理委员会批准备案。将陕西省第四人民医院2014年1月至2018年2月收治的98例血管性痴呆患者按照随机数字表分为对照组与治疗组,每组49例。对照组男23例,女26例;年龄65~82(75.15 $\pm$ 7.11)岁;病程6~18(11.26 $\pm$ 6.32)年。治疗组男28例,女21例;年龄66~81(74.92 $\pm$ 6.18)岁;病程5~18(10.87 $\pm$ 6.24)年。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 患者入院后均予以常规西药治疗,吡拉西坦(广东康奇力药业股份有限公司,国药准字:H44023966,规格:0.4 g)口服,0.8 g/次,3次/d,连续服用12周。

1.5.2 治疗组 在对照组的基础上加用自拟化痰祛瘀益智汤。方药组成:天麻15 g,郁金12 g,石菖蒲12 g,远志12 g,丹参20 g,地龙15 g,鸡血藤20 g,川芎15 g,制何首乌15 g,肉苁蓉15 g,淫羊藿12 g,巴戟天12 g。水煎服,1剂/d,分早晚2次餐后温服,4周为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.6 观察指标 (1)脑神经递质水平:观察比较两组患者治疗前后脑神经递质水平,采用北京太阳电子科技有限公司生产的定量数字脑电图仪以及SUP-PERET(SET)脑电分析软件进行脑内神经递质测定,具体包括单胺类神经递质抑制素(INH)、兴奋性递质(EXC)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)以及乙酰胆碱(Ach);(2)血清HIF-1 α 、Livin:两组患者均在入院、治疗结束后抽取静脉血4 mL,并离心处理(3000 r/min,10 min),取上清液,置于-20℃环境中储存待检,采用酶联免疫吸附法检测HIF-1 α 、Livin表达水平;(3)不良反应发生率。

1.7 疗效标准 采用《血管性痴呆的诊断、辨证及疗效判定标准(研究用)》中的简易精神状态检查表(MMSE)^[11]对患者的临床疗效进行评价。显效:临床症状全部消失或主要临床症状消失,患者在正常工作或是劳动时不受影响,相关指标检测结果基本正常,MMSE得分 ≥ 5 分;有效:临床症状基本消失,相关指标检测结果有所改善,MMSE得分2~5分;无效:临床症状以及相关指标检测结果均无改善,MMSE得分 < 2 分。

1.8 统计学方法 通过SPSS 20.0对数据进行分析,以($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,采用 t 检验,以率/百分比(%)表示计数资料,采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	49	29(59.18)	8(16.33)	12(24.49)	37(75.51)
治疗组	49	37(75.51)	9(18.37)	3(6.12)	46(93.88)

2.2 两组患者治疗前后全脑神经递质(SET值)比较 治疗前两组患者INH、EXC、5-HT、DA、NE、Ach等指标水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者EXC、DA、NE、Ach水平均较治疗前升高($P<0.05$);治疗组患者治疗后EXC、

表2 两组患者治疗前后全脑神经递质(SET值)比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	INH(nmol/L)	5-HT(ng/mL)	Ach(nmol/L)	DA(nmol/L)	NE(ng/mL)	EXC(nmol/L)
治疗前	治疗组	49	13.67±10.61	9.27±9.84	3.59±2.37	10.37±9.24	4.12±3.17	1.68±1.48
	对照组	49	12.34±11.23	10.09±8.42	3.12±2.85	11.75±9.96	5.08±3.96	2.23±2.21
	<i>t</i>		0.603	0.443	0.888	0.711	1.325	1.448
	<i>P</i>		0.548	0.659	0.377	0.479	0.188	0.151
治疗后	治疗组	49	13.21±6.61	11.67±8.24	6.02±1.03 ^a	15.86±4.14 ^a	8.15±4.46 ^a	5.63±3.65 ^a
	对照组	49	11.02±4.35	11.61±6.87	3.85±3.57 ^a	11.77±6.45 ^a	5.93±3.85 ^a	3.58±3.12 ^a
	<i>t</i>		1.937	0.045	4.088	3.736	2.638	2.989
	<i>P</i>		0.056	0.964	0.000	0.000	0.010	0.004

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05

DA、NE、Ach水平均高于对照组(*P*<0.05);两组患者治疗后INH、5-HT水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05)。(见表2)

2.3 两组患者治疗前后血清HIF-1 α 、Livin水平比较 治疗前两组患者血清HIF-1 α 、Livin表达水平比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05);治疗后,两组患者血清HIF-1 α 、Livin表达水平均较治疗前显著提高;治疗组患者治疗后血清HIF-1 α 、Livin表达水平均高于对照组(*P*<0.05)。(见表3)

表3 两组患者治疗前后血清 HIF-1 α 、Livin 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	例数	HIF-1 α (pg/mL)	Livin(μ mol/L)
治疗前	治疗组	49	1,025.64±60.84	7.47±0.25
	对照组	49	1,007.95±71.18	7.45±0.26
	<i>t</i>		1.322	0.388
	<i>P</i>		0.189	0.699
治疗后	治疗组	49	1,350.64±67.61 ^a	12.64±0.45 ^a
	对照组	49	1,295.33±65.87 ^a	10.38±0.38 ^a
	<i>t</i>		4.102	26.860
	<i>P</i>		0.000	0.000

注:与治疗前比较,^a*P*<0.05

2.4 两组患者不良反应比较 对照组不良反应发生率(6.12%)高于治疗组(4.08%),但差异无统计学意义(*P*>0.05)。两组患者不良反应情况均耐受不影响治疗。(见表4)

表4 两组患者不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	上腹部不适	食欲不振	总发生率(%)
治疗组	49	2(4.08)	0(0)	2(4.08)
对照组	49	1(2.04)	2(4.08)	3(6.12)

3 讨论

血管性痴呆是临床上较为常见的一种疾病,可由缺血性卒中、出血性卒中以及全脑性缺血缺氧所引起,患者临床症状、体征、病灶部位以及大小、数量均存在不同,认知功能损害程度亦存在一定的差异性^[12-13]。血管性痴呆最为常见的病因为脑缺血,由于脑缺血导致了脑组织损伤^[14-15]。血管性痴呆的预后以及总认知功能衰退的过程呈不可逆的进程。不同的脑血管性病变,病理改变也不一致,痴呆症状也呈现多样。血管性痴呆主要致病因素为脑血管病变,脑血管病变主要导致脑实质内出血或缺血性损害。

血管性痴呆属于中医学健忘、善忘、呆病等范畴;中医学

认为,血管性痴呆是因痰阻血瘀、气血亏损所致,痰阻血瘀是其标,气血亏损是其本,本虚标实,脑络瘀塞,髓海失养,清窍不明,灵机失用。肾精亏虚是主要发病机制,病因病机涉及虚、瘀、痰、火、风多种因素。历代医家均认为该病虚实相杂,本虚标实,即以肾虚为本,瘀、浊、毒为标,标本交互影响,互为因果,最终使本病病机较为复杂。血管性痴呆治疗包括治疗原发性脑血管病变及促进脑功能恢复,维持血压水平来阻止和延缓痴呆发生,改善脑循环、增加脑血流量、提高氧利用度^[16-18]。吡拉西坦适用于脑动脉硬化症,且能够缓解脑血管意外所导致的记忆和思维功能减退,具有激活、保护、修复脑细胞的作用,可改善脑循环、增加脑血流量、活化大脑细胞,提高患者的学习记忆能力以及思维活动能力。

本次研究根据患者痰浊阻窍,瘀血阻络,肾精亏虚的病机,当以化痰开窍,活血化瘀,补肾填精为治法。自拟化痰祛瘀益智汤中天麻平肝息风,止痉;郁金有行气解郁、凉血破瘀之功效,主治胸腹胁肋诸痛、失心癫狂、热病神昏、吐血、衄血、尿血、血淋、黄疸等。石菖蒲具有化湿开胃、开窍豁痰、醒神益智之功效,主治脘痞不饥、噤口下痢、神昏癫痫。远志可安神益智,用于失眠多梦、神志恍惚。丹参有活血祛瘀、安神宁心、排脓、止痛之功效。地龙可清热定惊、通络、平喘、利尿。鸡血藤苦、甘,温,归肝、肾经,可补血,治疗月经不调、风湿痹痛。川芎入肝、胆经,行气开郁,祛风燥湿,活血止痛,主治风冷头痛眩晕、胁痛腹痛、寒痹筋挛。制何首乌可安神、养血、活络,有补益精血、乌须发、强筋骨、补肝肾之功效。肉苁蓉可补肾阳、益精血、润肠道。淫羊藿补肾阳、强筋骨、祛风湿,主治阳痿早泄、腰酸腿痛、四肢麻木、半身不遂等。巴戟天具有补肾阳、强筋骨、祛风湿之功效,主治少腹冷痛、风湿痹痛。

研究表明,检测HIF-1 α 、Livin的表达水平能反映血管性痴呆患者治疗情况^[19-20]。HIF-1 α 是诱导低氧基因和修复细胞氧内环境的核心调节因子。本研究探讨化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆的临床疗效以及对相关指标的影响。结果显示,治疗组患者总有效率、治疗后EXC、DA、NE、Ach、HIF-1 α 、Livin水平均高于对照组,说明患者在吡拉西坦治疗基础上联合化痰祛瘀益智汤治疗能明显提高患者的临床疗效,改善脑循环、增加脑血流量、提高氧利用度,对患者的恢复具有积极影响。两组患者不良反应情况均耐受不影响治疗,两组不良反应发生率差异无统计学意义(下转第86页)

引用:陈莉,魏晓云.六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征的临床研究[J].中医导报,2019,25(16):82-86.

六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征的临床研究*

陈莉,魏晓云

(重庆市精神卫生中心歌乐山院区,重庆 400036)

[摘要] 目的:观察六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征的疗效。方法:将84例本病患者随机分为治疗组和对照组,每组42例,两组患者均给予健康教育、饮食指导等常规干预,对照组采用二甲双胍联合利培酮治疗,治疗组在对照组基础上采用六郁汤进行辅助治疗。观察两组患者临床疗效与精神状态,检测腰围、体重、体重指数(BMI)、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、空腹血糖(FBS)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、瘦素、脂联素以及C反应蛋白(CRP)水平。结果:治疗组总有效率明显高于对照组($P<0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状评分明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后腰围、体重、BMI明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后SBP、DBP水平、FBS、TG、瘦素、CRP明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后HDL-C、脂联素明显升高($P<0.05$),且治疗组患者高于对照组($P<0.05$)。结论:六郁汤辅助治疗精神分裂症伴发代谢综合征,可有效降低患者血压和体重,改善糖脂代谢水平。

[关键词] 精神分裂症;代谢综合征;六郁汤;二甲双胍;利培酮

[中图分类号] R277.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0082-05

Clinical Study on Liuyu Decoction (六郁汤) in the Treatment of Schizophrenia accompanied with Metabolic Syndrome

CHEN Li, WEI Xiao-yun

(Geleshan District of Chongqing Mental Health Center, Chongqing 400036, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of Liuyu Decoction on schizophrenia (SZ) accompanied with metabolic syndrome (MS). Methods: The eighty-four patients with SZ accompanied by MS were randomly divided into the study group and the control group, with forty-two cases in each group, two groups were given health education, diet guidance and other conventional intervention, on this basis, the control group was treated with Dimethylbiguanide combined with risperidone, and the study group was treated with Liuyu Decoction on the basis of the control group. The clinical efficacy and mental status of the two groups was observed, and the waist circumference, body weight, body mass index (BMI), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), FBS, TG, HDL-C, leptin, adiponectin and C reactive protein (CRP) levels were measured. Results: The total effective rate of the study group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, the scores of positive symptoms, negative symptoms and general psychopathology symptoms in the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). After treatment, waist circumference, body weight, BMI, the levels of SBP and DBP, FBS, TG, leptin and CRP of the two groups were significantly decreased ($P<0.05$), and the study group was lower than the control group ($P<0.05$). HDL-C and adiponectin two groups was significantly increased ($P<0.05$), and the study group was higher than control group ($P<0.05$). Conclusion: Liuyu Decoction can effectively reduce blood pressure and body weight in patients with SZ accompanied by MS, and improve the metabolism levels of glucose and lipid.

[Keywords] schizophrenia; metabolic syndrome; Liuyu Decoction; dimethylbiguanide; risperidone

*基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会中医药科技项目(zy201605018)

通讯作者:魏晓云, E-mail: xiaoyunwei6315@sina.com

精神分裂症(schizophrenia, SZ)属于精神障碍性疾病,主要症状是情感冷漠,精神恍惚,记忆衰退等,由于患者缺乏日常活动量,再加上长期服用抗精神病药物,导致其体重升高,从而引发代谢综合征(metabolic syndrome, MS),表现为高血糖、高血脂、高血压等^[1-2];有资料显示^[3],SZ患者中,伴发MS的比例高达9%,如不能及时治疗,不仅可增加治疗难度,还可影响患者生活质量。目前利培酮是临床治疗SZ常用药物,能够缓解临床症状及伴发情感症状,但可伴发MS。二甲双胍可预防糖尿病发生,不仅具有降糖作用,还能减轻体重,改善脂代谢水平^[4]。近年来中医综合分析SZ伴发MS的病因及表现进行辨证论治,在改善血糖、控制体重、降低血压等方面具有优势。六郁汤是我院长期总结的经验方剂,具有活血化瘀、渗湿利水、健脾和胃等功效^[5]。本研究在二甲双胍联合利培酮基础上采用六郁汤辅助治疗SZ伴发MS患者,以期为此类患者提供新的治疗思路。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《中国精神障碍分类与诊断标准第三版》^[6]中关于SZ的诊断标准和《中国成人血脂异常防治指南》^[7]中关于MS的诊断标准。

1.1.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8],结合患者表现,拟定诊断标准。(1)主症:神思恍惚,发热烦躁,头重身困,语无伦次,疲乏无力,口渴少饮。(2)次症:沉默痴呆,面黄虚浮,恶心欲呕,小便短黄,大便溏垢,神情郁闷,精神疲乏。(3)舌脉:舌质红,苔黄腻,脉滑。主症≥3项或同时主症、次症均符合2项及以上,再结合舌脉象,即可确诊为脾胃湿热证。

1.2 纳入标准 (1)符合上述中、西医诊断标准;(2)年龄20~65岁;(3)中医辨证为脾胃湿热证;(4)经医院伦理委员会批准,患者家属均知情同意。

1.3 排除标准 (1)合并老年痴呆、抑郁症等其他精神疾病;(2)对本研究所用药物过敏者;(3)合并脑外伤、帕金森病、脑部肿瘤等中枢神经系统疾病;(4)严重心、肝、肾等功能异常者;(5)有自杀或自残倾向;(6)妊娠期或哺乳期女性;(7)血液、内分泌、免疫等系统性疾病;(8)近期接受甾体类激素、免疫抑制治疗者;(9)合并肺结核、肝炎等慢性感染病史。

1.4 一般资料 选择2016年6月至2018年2月我院收治的SZ伴发MS患者84例为研究对象,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组42例。治疗组男26例,女16例;年龄23~64(45.39±8.24)岁;病程1~7(4.43±1.05)年;简明精神病量表(Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS)评分:31~54(44.65±8.23)分;体重指数(body mass index, BMI):24~32(28.53±3.41)kg/m²;文化程度:高中及其以下、专科、本科分别为15例、21例、6例。对照组男24例,女18例;年龄20~62(45.49±8.33)岁;病程2~8(4.57±1.12)年;BPRS评分:32~55(44.51±8.19)分;BMI:23~33(28.62±3.30)kg/m²;文化程度:高中及其以下、专科、本科分别为14例、20例、8例。两组患者性别、BMI、年龄、文化程度、病程

以及BPRS评分等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.5 治疗方法

1.5.1 基础治疗 两组患者均给予健康教育和饮食指导,包括详细介绍病因,最新治疗方案,预后效果等,同时统一安排饮食,禁食刺激性食物,并加强身体锻炼。

1.5.2 对照组 给予二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字:H20023370)联合利培酮(齐鲁制药有限公司,国药准字:H20041808)治疗。二甲双胍口服,0.5 g/次,3次/d;利培酮口服,初始剂量1 mg/d,根据患者病情逐渐增加至2~6 mg/d,维持该剂量至疗程结束。4周为1个疗程,持续治疗3个疗程。

1.5.3 治疗组 在对照组基础上采用六郁汤进行辅助治疗。方药组成:砂仁、法半夏、茯苓、陈皮、川芎各15 g,栀子、苍术、淫羊藿、山楂、香附、荷叶、厚朴、枳实各12 g,甘草6 g。上述药物加水至超过药面2~3 cm,浸泡0.5 h后使用大火煮沸,再改为文火煎煮,之后倒出药液,加适量水复煎,将2次所得药液混合均匀,早晚饭后温服,1剂/d,4周为1个疗程,持续治疗3个疗程。

1.6 观察指标 (1)精神状态:治疗前、后参照阳性和阴性症状量表(Positive and negative symptom scale, PANSS)^[9]进行评定,其包含阳性量表和阴性量表各7项,一般精神病理量表16项,按照症状严重程度每项均为1~7分,症状随分值升高而越严重。(2)体重指数:治疗前、后使用皮尺测量患者腰围,使用体重秤测量体重,并计算BMI。(3)血压:治疗前、后使用水银血压计测量患者收缩压(systolic pressure, SBP)、舒张压(diastolic pressure, DBP)水平。(4)糖脂代谢指标:治疗前、后检测患者空腹血糖(FBS)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平,其中FBS使用血糖仪检测,其余则使用血脂仪检测。(5)炎症指标:治疗前、后采集患者晨起空腹外周静脉血3 mL,分别采用放射免疫法、酶联免疫吸附试验法、速率散射比浊法检测患者瘦素、脂联素以及C反应蛋白(CRP)水平,由北京科美达生物技术有限公司提供试剂盒。

1.7 疗效标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[10]及PANSS量表相关内容,将患者临床疗效分为4个等级,痊愈: PANSS减分率>75%,腹围减少, FBS、血压及血脂均恢复正常水平;显效: PANSS减分率50%~75%,腹围减少, 血压及FBS较治疗前显著下降, TG、HDL-C水平较治疗前明显改善,基本恢复正常水平;有效: PANSS减分率25%~49%,腹围减少, 血压、FBS、TG、HDL-C较治疗前有所改善,但均未达到正常水平;无效: PANSS减分率<25%,腹围、FBS、血压及血脂水平均未得到控制。

1.8 统计学方法 采用SPSS 18.0软件分析,计量资料用($\bar{x}\pm s$)描述,用 t 检验;计数资料用“率”描述,用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为95.24%,对照组总有效率为78.57%,治疗组高于对照组($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组患者临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	42	12(28.57)	15(35.71)	13(30.95)	2(4.76)	40(95.24)
对照组	42	8(19.05)	14(33.33)	11(26.19)	9(21.43)	33(78.57)

2.2 两组患者精神状态评分比较 治疗前两组患者阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状评分均明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者精神状态评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

指标	时间	对照组($n=42$)	治疗组($n=42$)	t	P
阳性症状	治疗前	21.43 $\pm$ 3.25	21.56 $\pm$ 3.19	0.185	0.854
	治疗后	15.49 $\pm$ 2.11	13.24 $\pm$ 2.06	4.945	0.023
	t	9.935	14.199		
阴性症状	治疗前	21.68 $\pm$ 4.20	21.57 $\pm$ 4.31	0.118	0.906
	治疗后	16.42 $\pm$ 3.38	14.29 $\pm$ 3.12	3.001	0.026
	t	6.323	8.867		
一般精神病理症状	治疗前	32.46 $\pm$ 5.27	32.51 $\pm$ 5.36	0.043	0.966
	治疗后	24.19 $\pm$ 4.14	21.67 $\pm$ 4.03	2.827	0.034
	t	7.997	10.476		
	P	0.016	0.000		

2.3 两组患者体重指标比较 治疗前两组患者腰围、体重、BMI比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后腰围、体重、BMI均明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患者体重指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	对照组($n=42$)	治疗组($n=42$)	t	P
腰围(cm)	治疗前	91.23 $\pm$ 9.24	91.37 $\pm$ 9.18	0.070	0.945
	治疗后	86.42 $\pm$ 7.31	83.54 $\pm$ 5.13	2.090	0.040
	t	2.646	4.825		
体重(kg)	治疗前	71.84 $\pm$ 12.35	71.75 $\pm$ 12.26	0.034	0.973
	治疗后	66.49 $\pm$ 10.21	62.53 $\pm$ 6.18	2.150	0.034
	t	2.164	4.352		
BMI(kg/m ²)	治疗前	27.26 $\pm$ 4.31	27.39 $\pm$ 4.20	0.140	0.889
	治疗后	25.23 $\pm$ 3.12	23.42 $\pm$ 2.19	3.077	0.018
	t	2.473	5.432		
	P	0.032	0.008		

2.4 两组患者血压比较 治疗前两组患者SBP、DBP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后SBP、DBP水平均明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$)。(见表4)

2.5 两组患者糖脂代谢指标比较 治疗前两组患者FBS、TG、HDL-C水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后FBS、TG均明显降低($P<0.05$),且治

疗组患者低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后HDL-C均明显升高($P<0.05$),且治疗组患者高于对照组($P<0.05$)。(见表5)

表4 两组患者血压比较 ($\bar{x}\pm s$,mmHg)

指标	时间	对照组($n=42$)	治疗组($n=42$)	t	P
SBP	治疗前	136.95 $\pm$ 14.39	136.84 $\pm$ 14.27	0.035	0.972
	治疗后	125.48 $\pm$ 10.26	120.31 $\pm$ 8.17	2.555	0.036
	t	4.206	6.515		
DBP	治疗前	89.36 $\pm$ 10.22	90.13 $\pm$ 10.23	0.345	0.731
	治疗后	83.41 $\pm$ 8.15	76.59 $\pm$ 8.34	3.790	0.028
	t	2.950	6.648		
	P	0.037	0.016		

注:1 mmHg=0.133 kPa

表5 两组患者糖脂代谢指标比较 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)

指标	时间	对照组($n=42$)	治疗组($n=42$)	t	P
FBS	治疗前	6.34 $\pm$ 1.25	6.42 $\pm$ 1.33	0.284	0.777
	治疗后	4.65 $\pm$ 1.12	3.89 $\pm$ 0.75	3.654	0.029
	t	6.526	10.738		
TG	治疗前	2.96 $\pm$ 0.54	2.91 $\pm$ 0.55	0.420	0.675
	治疗后	2.36 $\pm$ 0.43	1.68 $\pm$ 0.37	7.769	0.006
	t	5.633	12.025		
HDL-C	治疗前	0.74 $\pm$ 0.16	0.78 $\pm$ 0.15	1.182	0.241
	治疗后	0.82 $\pm$ 0.19	0.94 $\pm$ 0.21	2.746	0.036
	t	2.087	4.018		
	P	0.040	0.022		

2.6 两组患者瘦素、脂联素及CRP比较 治疗前两组患者瘦素、脂联素、CRP比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);与治疗前比较,两组患者治疗后瘦素、CRP均明显降低($P<0.05$),且治疗组患者低于对照组($P<0.05$);两组患者治疗后脂联素均明显升高($P<0.05$),且治疗组患者高于对照组($P<0.05$)。(见表6)

表6 两组患者瘦素、脂联素及CRP比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	时间	对照组($n=42$)	治疗组($n=42$)	t	P
瘦素(μ g/L)	治疗前	26.31 $\pm$ 4.29	26.54 $\pm$ 4.13	0.250	0.803
	治疗后	23.46 $\pm$ 3.12	20.15 $\pm$ 2.30	5.534	0.012
	t	3.482	8.760		
脂联素(μ g/mL)	治疗前	32.65 $\pm$ 7.28	32.74 $\pm$ 7.33	0.056	0.955
	治疗后	43.59 $\pm$ 7.46	54.83 $\pm$ 8.22	6.562	0.012
	t	6.802	12.999		
CRP(mg/L)	治疗前	18.67 $\pm$ 3.25	18.72 $\pm$ 3.19	0.071	0.943
	治疗后	15.20 $\pm$ 2.11	12.26 $\pm$ 2.14	6.340	0.014
	t	5.804	5.964		
	P	0.016	0.015		

3 讨论

SZ属于精神疾病,多发于青壮年,发病原因较为复杂,目前尚未明确,具有治愈难、病程迁移、反复恶化等特点,该病所表现的症状各异,需长期服用抗精神药物治疗。此外患者饮食结构不合理,运动量缺乏,因而多出现体重超负荷现象。近年来大量研究证实^[11-12],抗精神药物可引起糖脂代谢异常,导致MS发病率升高,控制不及时可引发心脑血管疾病,影响患者生活质量。此外,SZ患者伴有代谢异常性肥胖,该现象可引起脂肪组织重构,增加脂代谢负荷,进而刺激机体释放致炎因子,加重代谢异常。CRP属于促炎因子,主要由肝脏细胞分泌,可反映机体微炎症程度,与代谢损伤程度呈正相关。瘦素由脂肪组织分泌,其不仅参与脂肪分解,同时还能抑制脂肪合成,一旦脂肪组织发生重构,可导致其分泌瘦素量增加,瘦素与肥胖程度呈正相关;脂联素属于蛋白质,主要由脂肪细胞分泌,能够抑制炎症反应,还能够增强胰岛素敏感性^[13-14]。因而合理调节上述指标水平对于控制患者体重,改善糖脂代谢具有重要意义。

目前二甲双胍联合利培酮是临床治疗SZ伴发MS常用方案,利培酮为苯丙异噻唑衍生物,对组胺H₁、5-HT_{2A}等受体均具有阻断作用,适用于缓解SZ症状,但其可增加食欲,并产生乏力、嗜睡等不良反应,从而减少运动量,增加MS发病率^[15]。二甲双胍可刺激机体摄取葡萄糖,并抑制胃肠道吸收,从而促进胰岛素与受体结合,降低血糖水平^[16]。

中医学将SZ归于“癫证”“狂证”等范畴,认为其发病机制是脏腑紊乱,七情内伤,肝失条达,脾失健运,痰瘀阻滞,蒙蔽心窍。中医学将MS归于“胸痹”“肥胖”等范畴,认为其发病机制是脾失健运,输布失常,痰浊阻于经络,肝失疏泄,气机不畅,水湿内蕴,肝郁气滞,肾气亏虚,易生燥热,损伤津液。SZ与MS具有共同发病机制,其治疗原则是活血化瘀、消痰祛湿、健脾益肾^[17]。六郁汤是我院经验方剂,方中砂仁味苦,具有温脾和胃之功效;法半夏可燥湿降逆;茯苓利水宁心安神;陈皮性温,具有理气燥湿化痰之功效;川芎可活血化瘀;栀子清热利湿;苍术性温,具有健脾燥湿之功效;淫羊藿可温肾壮阳;山楂消食化痰;香附性平,具有疏肝解郁之功效;荷叶可化痰利湿;厚朴善行气消积;甘草调和诸药,上述药物共奏健脾清热、利湿化痰之功效^[18]。现代药理研究表明^[19-20],川芎能扩张血管,降低血压;淫羊藿可减轻胰岛素抵抗,降低血糖水平,还可抑制血栓形成,降低血液黏稠度,改善血压水平;陈皮可双向调节胃肠道平滑肌,加速肠胃蠕动,促进胃液分泌,减轻体重;山楂可提高超氧化物歧化酶水平,降低丙二醛含量,调节脂代谢,降低血液黏稠度,降低血压水平。

本研究结果显示:治疗组患者治疗后阳性症状、阴性症状、一般精神病理症状评分低于对照组,提示在二甲双胍联合利培酮基础上采用六郁汤治疗可改善患者精神状态。治疗组患者治疗后腰围、体重、BMI、SBP、DBP均低于对照组,提示在二甲双胍联合利培酮基础上采用六郁汤治疗可减轻患者

体重,降低血压水平。治疗组患者治疗后FBS、TG低于对照组,HDL-C水平高于对照组,提示在二甲双胍联合利培酮基础上采用六郁汤治疗可改善患者糖脂代谢水平。治疗组患者治疗后瘦素、CRP低于对照组,脂联素高于对照组,提示在二甲双胍联合利培酮基础上采用六郁汤治疗可减轻炎症反应。

综上所述,六郁汤辅助二甲双胍与利培酮治疗SZ伴发MS患者,可改善其精神状态,减轻体重,降低血压水平,改善糖脂代谢水平和炎症指标。但本研究样本数量较少,今后将扩大样本数量进行深入研究。

参考文献

- [1] 张明瑞,秦巧英,陈国华,等.温胆汤治疗Ⅱ型精神分裂症的临床研究[J].中医导报,2018,24(3):83-85.
- [2] 王媛,张敏.附加药物干预对第二代抗精神病所致精神分裂症体重增加的影响[J].中华精神科杂志,2017,50(1):81-84.
- [3] 蒋永红,王乃信,金卫东,等.中药治疗精神分裂症患者代谢综合征疗效观察[J].中华中医药学刊,2013,31(7):1593-1594.
- [4] 鹿继璇,詹晓蓉.二甲双胍对初诊2型糖尿病患者代谢指标影响的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(8):32-34,39.
- [5] 文璐,李冰凌,金卫东,等.六郁汤对第二代抗精神病药物所致气滞湿阻代谢综合征患者体重质量影响的随机对照研究[J].浙江中医杂志,2014,49(8):555-556.
- [6] 中华医学会精神病学分会.中国精神障碍分类与诊断标准第三版(精神障碍分类)[J].中华精神科杂志,2001,34(3):184-188.
- [7] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会.中国成人血脂异常防治指南[J].中华心血管病杂志,2007,35(5):390-413.
- [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:228-229.
- [9] 司天梅,杨建中,舒良,等.阳性和阴性症状量表(PANSS,中文版)的信、效度研究[J].中国心理卫生杂志,2004,18(1):45-47.
- [10] 孙传兴.临床疾病诊断依据治愈好转标准[M].北京:人民军医出版社,1998:251.
- [11] 陶锋.二甲双胍减轻奥氮平治疗首发精神分裂症所致体重增加的疗效观察[J].海峡药学,2012,24(7):124-125.
- [12] 李翠芳.缬沙坦联合二甲双胍对高血压合并代谢综合征患者血清炎症因子与糖脂代谢的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(17):1843-1845.
- [13] 胡健翔,何宇纳,卓勤,等.浙江省中年居民体质指数、腰围身高比及膳食脂肪对血清瘦素水平的影响[J].卫生研究,2017,46(2):173-178.
- [14] 池肇春.脂联素生物学与消化系统肿瘤[J].胃肠病学,

2016,21(7):439-441.

- [15] 饶世雄,杨余,谭伟,等.二甲双胍合并利培酮治疗精神分裂症合并代谢综合征的疗效分析[J].神经损伤与功能重建,2015,10(4):358-359.
- [16] 陈雯明,洪丹丹,任青玲.中药联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗的Meta分析[J].中医药导报,2017,23(18):102-108.
- [17] 刘雪梅,赵恒侠,李惠林,等.代谢综合征的中医辨证与病理基础相关研究[J].河南中医,2010,30(2):151-153.

- [18] 谭娟,杨晶.中西医结合治疗代谢综合征临床研究[J].中医学报,2016,31(10):1569-1572,1577.
- [19] 曹媛媛,王春生,高淑英,等.养心汤联合氯氮平治疗难治性精神分裂症安全性的随机对照研究[J].世界中医药,2016,11(2):256-258.
- [20] 何占坤,张国梁,唐方,等.陈皮、藿香不同提取物对胃肠动力障碍大鼠胃肠平滑肌收缩活动及胃肠激素的影响[J].天津医药,2017,45(11):1175-1179.

(收稿日期:2018-09-18 编辑:蒋凯彪)

(上接第81页)($P>0.05$)。

综上所述,化痰祛瘀益智汤联合吡拉西坦治疗血管性痴呆有较好临床疗效,且安全性高。

参考文献

- [1] 张娜,谭丽萍,陈素萍.前交通动脉瘤夹闭术患者认知功能障碍的研究进展[J].护士进修杂志,2017,32(22):2035-2038.
- [2] 李婷,宗丽春,任彩丽.康复治疗对老年血管性痴呆患者疗效及认知功能障碍的影响分析[J].山西医药杂志,2016,45(21):2505-2507.
- [3] 陈婷,梁红梅,吴伟,等.国医大师邓铁涛教授益气除痰活血法治疗血管性痴呆经验[J].中华中医药杂志,2016,21(7):2598-2600.
- [4] 韩萍,许韬,朱婉茸.喹硫平联合血塞通改善血管性痴呆患者精神症状的效果评价[J].实用临床医药杂志,2017,21(9):174-176.
- [5] 郭改艳,刘胜武.血管性痴呆诊断、中医辨证及西医发病机制的研究进展[J].医学综述,2016,22(15):2978-2981.
- [6] GREENAN C, MURPHY L, YU L M, et al. A randomised controlled trial of calcium channel blockade (CCB) with Amlodipine For the treatment of subcortical ischaemic vascular dementia (AFFECT): study protocol[J]. Trials,2016,17(1):1-12.
- [7] 张翠云,卢祖能,章军建,等.盐酸多奈哌齐联合尼莫地平在改善血管性痴呆患者认知功能和自理能力中的作用[J].中国临床保健杂志,2016,19(3):236-239.
- [8] 徐冰,冯卫星,闫咏梅.中西医结合治疗血管性痴呆的疗效评价[J].吉林中医药,2016,36(10):1005-1007.
- [9] 中华医学会神经病学分会.血管性痴呆诊断标准草案[J].中华神经科杂志,2002,35(4):246.
- [10] 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,1994:18-20.

- [11] 田金州,韩明向,涂晋文,等.血管性痴呆诊断、辨证及疗效评定标准(研究用)[J].中国老年学杂志,2002,22(5):329-331.
- [12] KOJIMA G, TANIGUCHI Y, ILIFFE S, et al. Frailty as a Predictor of Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and All Dementia Among Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. Journal of the American Medical Directors Association,2016,17(10):881-888.
- [13] 王芊芊,汪辛强.胡国恒教授益气填髓法治疗血管性痴呆的临床经验[J].中医药导报,2016,3(11):84-86.
- [14] 赵黔鲁,肖琴,任龙喜,等.北京市朝阳区南部医联体1286例门诊患者血管性痴呆相关知识需求问卷调查[J].中华全科医师杂志,2016,15(11):850-854.
- [15] 秦秀德,刘玉,朱金墙,等.清脑益智方对血管性痴呆大鼠认知及海马病理的影响[J].中医药导报,2017,23(19):23-25.
- [16] 代云凯,罗艺,陈惠芳,等.通窍活血方药或联合西药治疗血管性痴呆疗效和安全性系统评价与Meta分析[J].中药新药与临床药理,2016,20(5):720-725.
- [17] 高丽红.血管性痴呆中医证候及治疗效果研究[J].检验医学与临床,2017,14(3):445-447.
- [18] 李铁璠,秦微,赵永辰,等.不同年龄组轻度认知功能障碍患者的中医证型分布规律探讨[J].中华中医药杂志,2017,22(3):1041-1043.
- [19] 陈娟.醒脑开窍针刺法对血管性痴呆患者IGF-1、MMP-2、MMP-9表达的影响[J].中医学报,2017,32(10):2022-2025.
- [20] 李运刚,李建军,周雪梅.老年血管性痴呆患者血清HIF-1 α 、VEGF的变化及相关性研究[J].脑与神经疾病杂志,2016,24(11):698-700.

(收稿日期:2018-09-06 编辑:蒋凯彪)

引用:吕燕,刘静娟,彭方书,吴月美,李宴平.能量平衡方治疗气阴两虚型老年2型糖尿病的疗效观察[J].中医药导报,2019,25(16):87-90.

能量平衡方治疗气阴两虚型老年2型糖尿病的疗效观察*

吕燕,刘静娟,彭方书,吴月美,李宴平
(江苏省太湖疗养院,江苏 无锡 214086)

[摘要] 目的:观察能量平衡方治疗气阴两虚型老年2型糖尿病的疗效。方法:将50例老年2型糖尿病患者随机分为治疗组26例和对照组24例。治疗组患者予能量平衡方结合常规西药治疗,对照组患者予常规西药治疗,均持续治疗3个月。分别记录治疗前、1个月时、3个月时以及半年后随访时空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c);同时通过问卷收集患者的症状积分。结果:治疗组患者治疗后第1个月症状积分低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后第3个月,治疗组患者FBG、PBG、HbA1c及症状积分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);半年后随访时,治疗组患者FBG、PBG、HbA1c及症状积分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组患者治疗后第3个月及半年后随访时的FBG、PBG、HbA1c水平均低于治疗前($P<0.01$),但半年随访时与第3个月时比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组总有效率(92.31%)显著高于对照组(70.83%),差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:能量平衡方可降低气阴两虚型老年2型糖尿病患者血糖,改善患者症状,而且具有较长时间的持续效应。

[关键词] 2型糖尿病;老年;气阴两虚;能量平衡方;空腹血糖;餐后2h血糖;糖化血红蛋白

[中图分类号] R255.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0087-04

Effect of Energy Balancer Tea on Senile Type 2 Diabetes Mellitus with Deficiency of Qi and Yin

LYU Yan, LIU Jing-juan, PENG Fang-shu, WU Yue-mei, LI Yan-ping

(Taihu Sanatorium of Jiangsu Province, Wuxi Jiangsu 214086, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of energy balancer tea (EBT) on blood glucose control in elderly patients with type 2 diabetes mellitus fallen in Qi and Yin deficiency pattern (DM2QY). Methods: Fifty elderly patients with DM2QY were randomly divided into EBT group (26 cases) and control group (24 cases). The EBT group were given conventional western medicine as same as in control group plus EBT twice per day for consecutive three months, the control group were treated with conventional western medicine. Fasting blood glucose (FBG), postprandial 2-hour blood glucose (PBG), and glycosylated hemoglobin (HbA1c) were recorded at baseline, 1 month, 3 months, and after 6 months of start-up. The participants' symptom scores were collected through a questionnaire. Comparison between the two groups at the same time, as well as the same group at different time were made based on data above. Results: The symptoms score of the treatment group was lower than that of the control group in the first month after treatment ($P<0.05$), and the FBG, PBG, HbA1c and symptoms score of the treatment group were significantly lower than those of the control group in the third month after treatment ($P<0.05$ or $P<0.01$). The scores of FBG, PBG, HbA1c and symptoms of the patients were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$ or $P<0.01$). The levels of FBG, PBG and HbA1c in the treatment group were lower than those before treatment ($P<0.01$), but there was no significant difference between the half-year follow-up and the third month follow-up ($P>0.05$). The total effective rate of the treatment group (92.31%) was significantly higher than that of the control group (70.83%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). Conclusion: The energy balancer tea (EBT) is an effective recipe for controlling blood

*基金项目:江苏省干部保健课题(BJ16032)

通讯作者:李宴平, E-mail: 981076520@qq.com

glucose, especially in terms of improving symptoms, far superior to the routine medicine group, and has a long-lasting effect without rebound after stop of the recipe.

[Keywords] type 2 diabetes; senile; deficiency of Qi and Yin; energy balancer tea (EBT); fasting blood glucose (FBG); 2 hours postprandial blood glucose (PBG); glycated hemoglobin (HbA1c)

根据国际糖尿病联合会(IDF)发布的糖尿病图谱(Diabetes Atlas),至2017年,全球糖尿病现患病率为9.1%,约有4.15亿患者^[1]。中国糖尿病患者总数居世界第一,约1.096亿,且呈快速增长趋势^[2]。在年龄分布上,60岁以上人群(尤其是女性患者)患病率显著增高,为20%~25%^[3],由此而产生的医疗费用已成为一个沉重的社会负担^[4]。在糖尿病的防治中,目前还无特效治疗方法。中医药在糖尿病的防治中具有重要的实践价值。我们在临床实践中发现,气阴两虚在糖尿病的中医辨证分型中所占比例最高,与文献报道相符(约46.9%)^[5]。本研究拟探讨能量平衡方治疗气阴两虚型老年2型糖尿病患者的疗效。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 符合2006年WHO糖尿病的诊断标准,即糖化血红蛋白(HbA1c)≥7.5%和(或)空腹血糖≥7 mmol/L和(或)餐后2 h血糖≥11.1 mmol/L。中医气阴两虚型诊断标准^[6]:咽干口渴,口渴多饮,神疲乏力,气短懒言,形体消瘦,腰膝酸软,自汗盗汗,五心烦热,心悸失眠,舌红少津,苔薄白干或少苔,脉弦细数。

1.2 纳入标准 (1)符合上述西医诊断标准及中医辨证标准;(2)年龄≥60岁;(3)病程至少持续1年以上;(4)受试者签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并其他脏器严重疾病者;(2)出现严重糖尿病并发症者;(3)在用胰岛素注射治疗者;(4)合并严重感染性疾病者;(5)合并精神疾病不能配合治疗及随访者;(6)症状不完全符合中医“气阴两虚”的诊断标准,专家之间存在争议者。

1.4 一般资料 本研究已经伦理委员会审核通过,所有参与者均知情同意并签署知情同意书。随机选取2017年7月至2018年5月在我院门诊及住院治疗的50例糖尿病患者,随机分为治疗组26例,对照组24例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。(见表1)

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	性别(例)		糖尿病史($\bar{x}\pm s$,年)	体重指数($\bar{x}\pm s$)	血压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	
			男	女			SBP	DBP
治疗组	26	67.92±6.52	12	14	10.34±2.83	28.85±4.32	145.55±8.09	91.73±7.26
对照组	24	66.58±7.33	12	12	10.08±2.70	27.58±3.74	147.04±7.68	90.77±5.38
P		0.499,2	0.785,7	0.741,0	0.271,0	0.507,3	0.595,9	

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 口服达美康(格列齐特缓释片)40~80 mg,1次/d。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上,予能量平衡方(黄芪、炒白术、茯苓、女贞子、葛根、墨旱莲、玄参、赤芍、瓜蒌仁等,免煎

颗粒,广东一方制药有限公司生产,批号Q1901002,5 g/包),口服,1包/次,2次/d,温开水冲服,早晚各一次于饭后30 min服用。

服药期间通过自我血糖监测(SMBG)或动态血糖监测(CG M)对血糖情况进行监测,如有血糖过高或过低的情况则适当调整达美康剂量。事后差异性分析(根据患者疾病日志记录的服用量行单因素方差分析)。两组患者达美康的应用剂量比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表2)

表2 两组西药服药情况比较(例)

组别	例数	中低剂量(<60 mg/d)	高剂量(>60 mg/d)
治疗组	26	18	8
对照组	24	15	9

1.6 观察指标 入组后第1天常规体检,检测BMI、腰围、血压(BP)、空腹血糖(FBG)、餐后2 h血糖(PBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)及相关生化指标(血脂、肝肾功能等);并根据文献^[7]拟定“糖尿病患者症状分值评估量表”,收集患者症状分值,作为症状量化评估依据。共24项症状,包括口渴喜饮、多食易饥、小便频多、夜尿频多、大便不爽、大便干燥、大便频多、心烦、手足心热、腕腹胀、头身困重、倦怠乏力、气短懒言、心悸、失眠、健忘、腰背痛、腰膝酸软、手足畏寒、多汗、浮肿、胸胁痛、肢体麻木、肢体疼痛。按症状的无、轻、中、重分别记为0、1、2、3分。入组时上述数据作为基线水平。然后于入组后第1、3个月,以及半年后随访时再次检查上述各项指标。半年后随访定义为自入组第1天起的第6个月。

1.7 疗效标准 (1)中医证候疗效^[8-9]。显效:症状与体征明显改善或消失,症状总积分较治疗前减少60%以上;有效:症状与体征改善,症状总积分较治疗前减少30%以上,但未达到显效标准;无效:症状与体征无改善或加重,或症状总积分较治疗前减少未达到有效标准。(2)HbA1c改善情况。改善:HbA1c降低6%^[10]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 24.0软件,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,采用重复测量计量资料方差分析;计数资料用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血糖比较 两组患者治疗前、治疗后第1个月空腹血糖及餐后2 h血糖比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后第3个月、半年随访,治疗组患者空腹血糖及餐后2 h血糖均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗后第3个月、半年随访,两组患者空腹血糖及餐后2 h血糖均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组患者半年随访空腹血糖及餐后2 h血糖与治疗前第3个月比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);对照组患者半年随访餐后

2 h血糖与治疗第3个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表3)

表3 两组患者空腹血糖及餐后2 h血糖比较 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)

项目	时间	治疗组(n=26)	对照组(n=24)	P
FBG	治疗前	7.35±0.63	7.29±0.55	0.720,9
	第1个月	7.10±0.50	7.06±0.58	0.795,8
	第3个月	6.47±0.51 ^b	6.88±0.64 ^a	0.016,2
	半年随访	6.48±0.47 ^{b,c}	6.84±0.67 ^a	0.034,0
PBG	治疗前	11.36±0.82	11.42±0.75	0.788,1
	第1个月	11.04±0.93	11.19±0.63	0.504,7
	第3个月	10.48±0.65 ^b	10.98±0.57 ^a	0.005,7
	半年随访	10.51±0.76 ^{b,c}	11.01±0.69 ^{a,c}	0.018,5

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与第3个月比较,^c $P>$

0.05

2.2 两组患者HbA1c比较 两组患者治疗前、治疗后第1个月HbA1c比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后第3个月、半年后随访时,治疗组患者HbA1c均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者HbA1c改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表4~5)

表4 两组患者HbA1c比较 ($\bar{x}\pm s$, %)

组别	例数	治疗前	第1个月	第3个月	半年随访
治疗组	26	7.25±0.43	7.18±0.25	5.88±0.45	5.58±0.40
对照组	24	7.27±0.41	7.20±0.34	6.13±0.39	5.83±0.40
P		0.867,0	0.814,9	0.040,7	0.032,1

表5 两组患者HbA1c改善情况比较 (例)

组别	例数	改善(Δ HbA1c $\geq 6\%$)	无改善(Δ HbA1c $< 6\%$)
治疗组	26	23	3
对照组	24	15	9

2.3 两组患者疗效比较 治疗组总有效率(92.31%)显著高于对照组(70.83%),差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表6)

表6 两组患者疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
治疗组	26	20	4	2	92.31
对照组	24	14	3	7	70.83

2.4 两组患者症状积分比较 治疗组患者治疗后第1个月、第3个月、半年后随访症状积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。两组患者半年后随访症状积分与治疗第3个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表7)

表7 两组患者症状积分比较 ($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	例数	治疗前	第1个月	第3个月	半年后随访
治疗组	26	61±7.25	53±5.28 ^a	27±4.19 ^b	28±6.32 ^{b,c}
对照组	24	62±6.69	57±6.38	48±5.44	45±6.24 ^c

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与第3个月比较,^c $P>$

0.05

3 讨论

糖尿病属中医中“消渴”范畴,病名首见于《素问·奇病论篇》。本病主要由于脾虚不能散布津气,致气不行津,水不济火,阴火内炽,从而血液稠化,血糖值升高,而上焦心肺、中

焦肝肾、下焦肾等脏器功能的虚衰则有可能使这种气阴两虚的情况加重,甚至进而兼夹瘀血、痰浊等,并且因所涉脏腑的不同而有“上消”“中消”与“下消”之分。究其原因,本病脾虚在先,《灵枢·决气》云:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血。”指出中焦(脾胃)的一个重要功能的两个方面:受气、取汁。如果从现代医学的角度来理解,中焦脾胃是人体获取能量(气)和水分(汁)的根本。中焦脾胃先虚,则受气取汁的功能均受影响,于是表现出身体能量不足、水的代谢异常等“气阴两虚”的症状。血液的形成(来源于“汁”)及血液在体内的循环(受“气”之推动)均与中焦密切相关。中焦脾虚,则血液循环亦容易障碍,从而导致气阴两虚兼有血瘀的表现。脾虚,由于气与汁化源匮乏,可进一步导致其他脏器的功能受损,其中上焦肺主气,心行血脉,故上焦病则易进一步产生“痰”“瘀”等内生病理产物;中焦胃纳脾运,两者之间密不可分,如胃的受纳降浊功能受损,亦会影响脾的升清功能,而肝为乙木,疏泄脾土,如肝木不舒,则脾运欠佳,使脾的功能进一步受损,从而导致升降失常的各种病变,如目、四肢及胃肠的病变,实乃肝脾胃功能失调所致;下焦肾与命门主水火,为浊毒外泄的基础,如肾与命门受损,则易致浊毒内生,甚至阳气虚衰。

现代医学认为,糖尿病的发生与胰岛 β 细胞功能障碍及外周胰岛素抵抗(IR)相关,只有当两者同时出现时,才会发生糖尿病^[1]。 β 细胞分泌胰岛素可认为是“脾阴”功能的体现,外周胰岛素功能则可认为是“脾气”功能的体现,当两者同时发生时,便出现气阴两虚的表现。痰、瘀等中间病理产物则与脂肪代谢功能障碍相关。尤其在肥胖人群,由于肝脏及胰腺功能受损,脂肪代谢异常,导致过多的非酯化脂肪酸(NE-FAs)、甘油、瘦素、细胞因子、脂联素、促炎症标志物等释放入血,导致胰岛素抵抗^[2]。高彦彬等^[3]对558例糖尿病患者病机特点进行分析,发现多呈典型的“三多一少”症状。主要表现为口干、咽干、神疲乏力、视物模糊、大便干结、肢体麻木等,辨证以气阴两虚兼瘀最多见(占46.9%)。气阴两虚为根本病机,除此之外,血瘀或痰浊则是加剧糖尿病症状的一个重要机制,尤其是老年人群,其血液循环功能欠佳,导致气机阻滞,津液运行障碍,从而症状纷繁而难以控制。正如清代名医唐容川所云:“瘀血在里则渴,所以然者,血与此同时本不相离,内有瘀血,故气不得通,不能载水津上升,是以为渴,名曰血渴,瘀去则不渴也。”^[4]

能量平衡方以双补气阴、活血化痰为要。本方由黄芪、女贞子、茯苓、墨旱莲、炒白术、山药、葛根、玄参、赤芍、瓜蒌仁等组成。方中玄参、女贞子、墨旱莲、葛根养阴生津,炒白术、山药、黄芪、茯苓健脾益气,赤芍、瓜蒌仁活血化痰。女贞子、葛根、瓜蒌仁等多味药在古代文献中记载具有治疗消渴的功效,如:《本草正》载女贞子“解烦热骨蒸,止虚汗,消渴”;《本草经疏》载葛根“主消渴,身大热”;《本草纲目》载瓜蒌仁“涤痰结、止消渴”。以上诸药合用,使脾气旺盛,津液渐生,痰湿瘀浊自化,机体能量与体液渐复,故而能起到较好的治疗糖尿病作用。

糖尿病治疗的根本在于恢复胰岛 β 细胞功能,改善外周

胰岛素抵抗(IR)。IR是糖尿病发生的一个重要机制。尤其是2型糖尿病气阴两虚证患者,与健康人比较存在明显的IR,而兼血瘀证者IR更为严重^[14]。现代药理研究表明,黄芪具有降血糖、降血脂、降低血液黏度、调整血栓烷A₂(TXA₂)与前列环素(PGI₂)平衡、改善微循环等作用^[14]。女贞子及其提取物具有降血糖、调血脂、抗肥胖作用;女贞子活性成分主要有齐墩果酸、熊果酸、红景天苷、酪醇、女贞子苷等单体化合物,其活性成分通过保护β细胞和刺激胰岛素表达和分泌,以及对抗IR产生拟胰岛素样作用,从而刺激各种组织细胞利用葡萄糖和脂质,促进骨、骨骼肌和棕色脂肪生长,平衡体内脂质、葡萄糖和能量的代谢,产生降低血糖的药理作用^[15-16]。有研究利用糖尿病小鼠(db/db小鼠)评估茯苓对餐后血糖的影响。结果显示,茯苓粗萃物在50 mg/kg的剂量下对于db/db糖尿病小鼠的餐后血糖有明显的改善,其药效与二甲双胍(剂量60 mg/kg)相似,显示茯苓具有降血糖药效^[17]。有研究表明墨旱莲石油醚提取物有明显降低血糖、升高胰岛素含量的作用^[18]。白术糖复合物AMP-B对糖尿病大鼠有明显降血糖作用^[19]。葛根素可通过对抗肾上腺素的升血糖作用降低糖尿病小鼠模型血糖^[20],可抑制α-葡萄糖苷酶活性,增加葡萄糖消耗和糖原合成^[21-22]。瓜蒌子具有降血糖、降血脂的作用^[23-24]。

本研究结果表明,能量平衡方可降低气阴两虚型老年2型糖尿病患者血糖,改善患者症状,而且具有较长时间的持续效应。但本研究存在样本量较小,观察周期较短,未能施行盲法等不足,有待于在今后研究中改善。

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas [AOL]. [2019-03-27]. https://www.oedg.at/pdf/1606_IDF_Atlas_2015_UK.pdf
- [2] HU C, JIA W P. Diabetes in China: Epidemiology and Genetic Risk Factors and Their Clinical Utility in Personalized Medication[J]. Diabetes, 2018, 67(1): 3-11.
- [3] XU Y, WANG L M, HE J, et al. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults [J]. JAMA, 2013, 310(9): 948-959.
- [4] ALCORN T, OUYANG Y. Diabetes saps health and wealth from China's rise[J]. Lancet, 2012, 379(9833): 2227-2228.
- [5] 刘铜华,王芬.中医诊治糖尿病的研究概况[J].国际中医中药杂志, 2006, 28(1): 57-61.
- [6] 中华中医药学会.糖尿病中医防治指南[J].中国中医药现代远程教育, 2011, 9(4): 148-151.
- [7] 郑晓英.中药新药临床研究指导原则[J].北京:中国医药科技出版社, 2002: 234-235.
- [8] SCHNEIDL W J, TRINKER M, LIPP R W. Hemoglobin A1c-determination in patients with hemoglobin variants (letter)[J]. Diabetes Care, 1999(22): 368-369.
- [9] 赵进喜,王世东,李靖,等.糖尿病中医辨证与疗效评价标准及其研究[J].世界中医药, 2013, 8(5): 504-506.
- [10] MIKAMI N, HOSOKAWA M, MIYASHITA K, et al. Reduction of HbA1c levels by fucosanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (UCP1): a randomized controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults[J]. Journal of Nutritional Science, 2017, 6(5): 1-9.
- [11] KASUGA M. Insulin resistance and pancreatic β cell failure[J]. J Clin Invest, 2006, 116(7): 1756-1760.
- [12] FAIN J N, MADAN A K, HILER M L, et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans[J]. Endocrinology, 2004, 145(5): 2273-2282.
- [13] 唐容川.血证论[M].北京:中国中医药出版社, 2005: 156.
- [14] 黄春玲,吕玉萍.黄芪辅助治疗2型糖尿病对胰岛素抵抗的影响[J].中国中西医结合杂志, 2003, 23(10): 779-780.
- [15] 孙雅文,张明发,沈雅琴.女贞子及其活性成分降血糖、调血脂、抗肥胖作用研究进展[J].药物评价研究, 2016, 39(6): 1086-1091.
- [16] 赵岩,徐莹,查琳,等.女贞子提取物降血糖及抗氧化活性的研究[J].药物评价研究, 2016, 39(3): 382-387.
- [17] 李子轩.评估茯苓抗糖尿病的功能[D].台北:国立阳明大学, 2009.
- [18] 程敏,胡选生,程楠,等.墨旱莲石油醚提取物对STZ糖尿病大鼠生化指标及肾组织病理学的影响[J].中国药理学通报, 2018, 34(3): 407-411.
- [19] 单俊杰,田庚元.白术糖复合物A MII2B的理化性质及降血糖活性的研究[J].药学学报, 2003, 38(6): 438-441.
- [20] 刘扬,庞婉燕,苏东月,等.葛根素对实验性2型糖尿病小鼠血糖的影响[J].中国现代药物应用, 2011, 17(5): 51-52.
- [21] 朱水兰,黎宇,严奉东,等.油酸诱导胰岛素抵抗HepG2细胞模型优化及小檗碱、黄芩苷、葛根素和甘草苷的体外降糖作用研究[J].药物评价研究, 2017, 40(10): 1402-1407.
- [22] 马锦锦,林娟娜,魏崧丞,等.葛根异黄酮类化合物对α-葡萄糖苷酶的抑制作用及构效分析[J].中成药, 2015, 37(4): 858-862.
- [23] 李钦,陆红,陈爱君,等.瓜蒌子降血糖作用及其有效成分初步研究[J].天然产物研究与开发, 2009, 21(1): 194.
- [24] 万丽娟,卢金清,许俊洁,等.瓜蒌子化学成分和药理作用的研究进展[J].中国药房, 2015, 26(31): 4440-4443.

(收稿日期:2019-03-27 编辑:蒋凯彪)

引用:何斌,林中方.走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效观察[J].中医导报,2019,25(16):91-93.

针 推

走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效观察*

何 斌,林中方

(广东省中西医结合医院,广东 佛山 528200)

[摘要] 目的:观察走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效及对患者生活质量的影响。方法:选取寻常型银屑病血瘀证患者120例,随机分为治疗组和对照组各60例。治疗组患者予走罐法治疗,对照组患者予异维A酸软胶囊口服,两组均治疗8周。观察临床疗效、治疗前后银屑病面积和严重程度评分(PASI)、皮肤病生活质量指数(DLQI)量表和中医证候积分,评价对皮损程度及生活质量的影响。结果:治疗组总有效率为93.33%,对照组为76.67%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗8周后皮损明显减轻,PASI、DLQI、中医证候积分均显著低于治疗前;治疗组患者治疗8周后PASI、DLQI及中医证候积分均低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证有较好疗效,能明显改善患者的临床症状及体征,提高患者生活质量。

[关键词] 寻常型银屑病;血瘀证;走罐法;生活质量

[中图分类号] R246.7 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2018)16-0091-03

Effect of Moving Cupping Therapy on Psoriasis Vulgaris Patients of Blood Stasis Syndrome

HE Bin, LIN Zhong-fang

(Guangdong Province Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine,
Foshan Guangdong 528200, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of the moving cupping therapy on psoriasis vulgaris patients of blood stasis syndrome. Methods: The 120 patients with psoriasis vulgaris of blood stasis syndrome were randomly divided to two groups, 60 cases in each group. The observation group were treated with the moving cupping therapy, the control group took ISO A soft capsule. The clinical therapeutic effect was compared after treatment. Psoriasis area and severity index (PASI), Dermatology life quality index (DLQI) and TCM symptom scores were also observed for statistical analysis. Results: The total effective rate of treatment group was 93.33%, the control group was 76.67%, the difference was significant ($P<0.05$). The scores of PASI, DLQI and TCM syndromes in the two groups were significantly lower than those before treatment, while those in the treatment group were significantly lower than those in the control group after 8 weeks of treatment ($P<0.05$). Conclusion: Moving cupping therapy has a good effect on psoriasis vulgaris with blood stasis syndrome. It can significantly improve the clinical symptoms and signs of patients, and improve the quality of life of patients.

[Keywords] psoriasis vulgaris; blood stasis syndrome; the moving cupping therapy; quality of life

银屑病是一种临床上比较常见的红斑鳞屑性皮肤病,发病机制尚未完全明确,具有一定的遗传背景,同时涉及免疫、环境、感染、应激等多种因素^[1],表现为慢性炎症、过度增殖两大主要特征。银屑病病程长,难以根治、易于复发,常常伴随瘙痒、疼痛等不适感,对患者的生理、心理、社会生活等都有

*基金项目:广东省中医药局科研项目(20172029)

不同程度的影响,使患者的生活质量降低,给家庭和社会带来不稳定因素,所以对银屑病的发病机制探讨、相关治疗和干预仍然是目前亟待解决的问题^[2]。目前对于银屑病的治疗仍以甲氨蝶呤、环孢素、维A酸类作为一线用药^[3],然而药物治疗作用外潜在的毒副作用限制了其长期应用^[4]。本研究通过临床实践,探讨走罐法治疗寻常型银屑病血瘀证的疗效及对

患者生活质量的影响,现报告如下。

1 资料和方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准参照《临床皮肤病学》^[9]制定。中医血瘀证诊断标准参照《中华人民共和国中医药行业标准·中医皮肤科病证诊断疗效标准》^[9]及《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定。

1.2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄18~60周岁;(3)近1年内皮损无明显变化,持续时间>6个月、靶皮损面积>5%体表面积;(4)近半年内未曾接受维A酸类、糖皮质激素类、抗肿瘤药、免疫抑制剂及生物制剂等系统治疗;(5)无重大内科疾病、慢性疾病等,病情平稳不影响皮肤病治疗者;(6)无精神神经系统、恶性肿瘤等疾病。

1.3 排除标准 (1)妊娠、哺乳、感染、外伤等应激状态者;(2)合并心、脑、肝肾和造血系统等严重原发性疾病或处于急性期者,精神疾病、恶性肿瘤者;(3)身体虚弱、心脏病患者等不能接受此方法者。

1.4 一般资料 120例研究病例均来源于2017年1—12月广东省中西医结合医院皮肤科门诊就诊患者,采用随机、对照原则,以1:1比例随机分为治疗组和对照组各60例。治疗组男39例,女21例;年龄18~62(36.2±12.5)岁;病程10个月~15年,平均(7.4±7.1)年。对照组男38例,女22例;年龄18~55(42.0±10.3)岁;病程6个月~20年,平均(11.7±10.2)年。两组患者年龄、性别、病程等比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究所有患者均签署知情同意书,并经我院医学伦理委员会批准。

1.5 治疗方法 治疗组:以走罐法治疗。操作方法:为避免交叉感染,先将玻璃罐常规消毒。患者采取俯卧位,充分暴露背部,施术者于背部棘突两侧敷以凡士林润滑,用闪火法拔火罐,双手握住火罐,依次循足太阳膀胱经第一侧线、华佗夹脊穴由上自下往返推移,速度为10~15 cm/s,每次拉动方向一致,拉动至正常皮肤后借助腕力将罐体与皮肤分离,其后再次将罐内空气燃尽吸附于皮损表面拉动罐体,依此法重复作用于皮损处40次,每5次更换罐体,间歇时间不超过10 s,吸附力以罐内皮肤约凸起3~4 mm,在患者可以忍受的前提下,至走罐部位的皮肤出现潮红、充血或出现淤血斑为宜,并着重于五脏六腑背俞穴。隔日操作1次。

对照组:予异维A酸软胶囊(商品名“为豆”,重庆华邦制药有限公司)口服,10 mg/次,2次/d。

两组均治疗8周。

1.6 观察指标及疗效标准 (1)皮损量化指标:参考银屑病面积和严重程度评分方法(psoriasis area and severity index, PASI)对患者全身皮损面积和严重程度进行评分,分别于初诊首日、第4周及第8周记录患者皮损红斑、鳞屑、浸润程度及皮损面积大小。(2)疗效评价:参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]制定标准。疗效指数=[(治疗前PASI评分-治疗后PASI评分)/治疗前PASI评分]×100%。痊愈:皮损全部消退,疗效指数≥95%;显效:皮损大部分消退,疗效指数60%~94%;好转:皮损部分消退,疗效指数30%~59%;无效:皮损消退不明显,未减轻或反见加重,疗效指数<30%。(3)中医证候积分:参照《中药新药临床研究指导原则》^[10]中症状评分量表,评价患者红斑鳞屑、瘙痒、口干口渴程度等主要证候积分,4级评分

法,即无症状、轻度、中度、重度,分为对应0分、1分、2分、3分,评分愈高,症状越严重。(4)皮肤病生活质量指数量表(dermatology life quality index, DLQI)^[8],评估患者生活质量,涉及自我感知、个人社交、家庭生活3个维度,分别从生理、心理、日常活动、穿衣、社交娱乐、运动、工作学习、家庭、性生活、治疗等条目询问在过去的1周内皮肤病给患者的生活质量带来的影响,每个问题均采用4级评分法,0、1、2、3分别对应“无”“少些”“严重”“非常严重”,总分0~30分。测量分值越高,生活质量越差,说明对患者生活质量的影响越大。

1.7 统计学方法 采用SPSS19.0统计软件进行分析。计量资料以“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用 t 检验,等级资料采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗8周后,两组患者临床疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效	总有效率(%)
治疗组	60	32	16	8	4	93.33
对照组	60	18	12	16	14	76.67

2.2 两组患者中医证候积分比较 治疗前两组患者中医证候积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗结束后两组患者证候积分均低于治疗前,治疗组患者证候积分低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	红斑鳞屑	瘙痒	口干口渴
治疗组	60	治疗前	2.53±0.42	2.53±0.32	2.12±0.15
		治疗后	0.87±0.35 ^{ab}	1.05±0.21 ^{ab}	0.94±0.17 ^{ab}
对照组	60	治疗前	2.45±0.44	2.65±0.31	2.70±0.24
		治疗后	1.33±0.41 ^a	1.79±0.26 ^a	1.56±0.38 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

2.3 两组患者PASI、DLQI积分和DLQI3个维度评分比较 两组患者治疗前PASI、DLQI总积分及DLQI3个维度评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),疗程治疗结束后治疗组患者皮损明显减轻、生活质量有所改善,PASI、DLQI总积分及DLQI3个维度评分显著低于治疗前及对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3~4)

表3 两组患者患者 PASI、DLQI 积分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	PASI	DLQI
治疗组	60	治疗前	24.80±2.29	21.93±7.20
		治疗后	6.82±1.45 ^{ab}	6.28±1.27 ^{ab}
对照组	60	治疗前	21.97±2.99	22.71±6.48
		治疗后	11.75±1.53 ^a	8.90±2.39 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

表4 两组患者 DLQI3 个维度评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	时间	自我感知	个人社交	家庭生活
治疗组	60	治疗前	4.55±1.25	12.75±2.16	6.35±2.48
		治疗后	1.15±0.45 ^{ab}	4.82±1.57 ^{ab}	2.60±0.75 ^{ab}
对照组	60	治疗前	4.53±1.54	13.29±1.91	6.73±1.86
		治疗后	2.63±0.34 ^a	7.24±2.31 ^a	4.25±0.53 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$

3 讨论

银屑病是一种在多基因遗传背景下,由T淋巴细胞介导的慢性炎症性皮肤病^[9-10],病程较长、反复发作,缠绵难愈。银屑病发病率较高,流行病学研究显示,我国约有0.47%的人受到该病的困扰^[11]。本病除了造成皮损浸润性红斑、组织肥厚、鳞屑附着堆积等之外,患者常常伴随瘙痒等自觉症状,在一定程度上影响患者的睡眠,甚至因为瘙痒出现情绪化、焦虑抑郁等状况^[12]。越来越多的实验研究和临床报道显示,银屑病会显著增加患者银屑病性关节炎、代谢性疾病如肥胖和糖尿病、心血管疾病如高血压、肾脏疾病等发病风险;部分研究还指出银屑病对患者生活质量的影响要高于上述疾病对患者的影响^[13-14]。皮肤外观的缺陷造成患者的心理压力,患者往往在日常生活和人际关系中感到困扰,这些都影响患者自我感知、自我认可和人际交往,使患者健康相关生活质量明显降低;而紧张、焦虑和抑郁等可能加重银屑病,因此认识并治疗银屑病患者健康相关生活质量已成为皮肤病实践的一个重要组成部分^[15]。

祖国医学中,银屑病属“白庖”范畴,发生与“血”密切相关,《医宗金鉴·外科心法要诀》^[16]中指出“白庖之形如疹疥,色白而痒多不快,固由风邪客皮肤,亦由血燥难容外”。多数医家对银屑病病因的论述包括内因和外因两方面,两者中其本是“血”的异常,其标为风、湿、寒、燥;两者通常是银屑病发生的基础,基本病理过程是血热、血燥、血瘀,这3个主要证型之间存在时相性,有着一定的分布、演变趋势。血热为先,病久耗血伤阴,血虚风燥,血受热则煎熬成块,血运不畅、瘀血内阻,而瘀血的长期存在,又是导致银屑病迁延难愈的主要病理因素。纵观银屑病病理特点、病情发展演变及相关伴随/继发疾病,血瘀贯穿疾病始终,是病理转化的主轴。对血瘀证的处理得当与否,直接关系到疾病的进展和转归,故临床上从血论治、活血化瘀治疗本病受到重视。走罐法通过罐体吸附于皮肤表面,反复移动罐具,发挥疏通经络、行气消瘀、活血止痛、通痹消肿等功效,既可直接作用局部外治皮肤病,又能通过经络系统内调脏腑功能,祛邪除瘀、扶助正气。此外走罐操作中,罐内负压能够促使局部组织充血,改善局部血管微循环,促进炎性渗出物代谢,减少对神经末梢的刺激,最终达到治疗目的。

本次研究结果显示,两组患者治疗后中医证候积分、PASI、DLQI积分及DLQI3个维度评分均较治疗前呈下降趋势($P<0.05$);与对照组比较,治疗组患者上述积分和评分下降程度更加明显($P<0.05$)。由此表明,两种治疗方式均能够改善患者的临床症状、缩小受损的皮损面积、减轻患处瘙痒程度,明显提高患者生活质量,临床疗效理想,但走罐法临床疗效更佳。

然而此次研究样本量较小、观察时间较短、未考虑银屑病冬重夏轻的季节性特征等因素,缺乏对远期疗效的客观评价,因此,在今后研究中,可以在增大样本量的基础上延长观察周期,以期获得更加准确的数据,从而对走罐疗法的确切疗效进行再次验证,对其相关作用机制进行深入研究,进一步优化研究设计方案,以提供更客观、可靠的临床证据。

参考文献

- [1] RERKNIMITR P, NITINAWARAT J, WESEHAWALIT S, et al. The Efficacy of Gynura pseudochina DC. Var. hispida Thv. Ointment in Treating Chronic Plaque Psoriasis: A Randomized Controlled Trial [J]. J Altern Complement Med, 2016(22):669-675.
- [2] RYAN C, KIRBY B. Psoriasis is a systemic disease with multiple cardiovascular and metabolic comorbidities [J]. Dermatol Clin, 2015, 33(1):41-55.
- [3] 中华医学会皮肤性病分会银屑病学组. 中国银屑病治疗专家共识(2014版)[J]. 中华皮肤科杂志, 2014, 47(3):213-215.
- [4] 景瑕, 郑敏. 银屑病共患疾病的临床研究进展[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 22(12):899-901.
- [5] 赵辨. 临床皮肤病学[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003: 759.
- [6] 国家中医药管理局. ZY/T 001.8-1994. 中华人民共和国中医药行业标准·中医皮肤科病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 154-155.
- [7] 郑筱萸. 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: 299-302.
- [8] FINLAY A Y, KHAN G K. Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use[J]. Clin Exp Dermatol, 1994, 19(3):210-216.
- [9] ARAKAWA A, RUZICKA T, PRINA J C. Therapeutic efficacy of interleukin 12/interleukin 23 blockade in generalized pustular psoriasis regardless of IL36RN mutation status[J]. JAMA dermatol, 2016, 152(7):825-828.
- [10] GOLDENSTEIN-SCHAINBERG C, FAVARATO M H, Ranza R. Current and relevant concepts in psoriatic arthritis[J]. Rev Bras Reumatol, 2012, 52(1):98-106.
- [11] 丁晓岚, 王婷琳, 沈佚葳, 等. 中国六省市银屑病流行病学调查[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2010, 24(7):598-601.
- [12] REMROD C, SJOSTROM K, SVENSSON A. Pruritus in Psoriasis: A Study of Personality Traits, Depression and Anxiety [J]. Acta Derm Venereol, 2015, 95(4):439-443.
- [13] ARMSTRONG A W, HASKAMP C T, ARMSTRONG E J. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Dermatol, 2013, 149(1):84-91.
- [14] WAN J, WANG S, HAYNES K, et al. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study [J]. BMJ, 2013 (347): 5961.
- [15] KOTRULJA L, Tadinac M, Joki-Begi N A, et al. A multivariate analysis of clinical severity, psychological distress and psychopathological traits in psoriatic patients [J]. Acta Derm Venereol, 2010, 90(3):251-256.
- [16] 陈培丰. 医宗金鉴外科心法要诀白话解[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 273.

(收稿日期: 2018-08-07 编辑: 罗英姣)

引用:尹尧丽,史慧娇,孙亦农.孙亦农针灸丰乳经验撷菁[J].中医导报,2019,25(16):94-95,98.

孙亦农针灸丰乳经验撷菁*

尹尧丽,史慧娇,孙亦农
(南京中医药大学,江苏 南京 210029)

[摘要] 从整体论治、审因论治、选穴用法等多角度出发,总结孙亦农针灸丰乳临床心得,认为肾精不足是乳房干瘪不丰的根本原因,脾胃虚弱是乳房干瘪不丰的直接原因,肝气郁滞、冲任不和是乳房病重要的发病因素,治疗上从补肾固精、健脾和胃、疏肝理气、调节冲任多个角度入手,丰乳效果较好。

[关键词] 丰胸;乳;针灸;经验;孙亦农

[中图分类号] R246.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0094-02

SUN Yi-nong's Experience in Applying Acupuncture and Moxibustion for Breast Enrichment

YIN Yao-li, SHI Hui-jiao, SUN Yi-nong

(Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing Jiangsu 210029, China)

[Abstract] From the perspectives of holistic treatment, cause-based treatment, acupoint selection and usage, this paper summarizes SUN Yi-nong's clinical experience of breast-enrichment by acupuncture and moxibustion. It is believed that insufficient kidney essence is the fundamental cause of dry breast, weakness of spleen and stomach is the direct cause of dry breast, stagnation of liver-qi and divergence between Chong and Ren channels are the important pathogenic factors of breast disease. In the treatment, the effect of breast enrichment is better from the aspects of invigorating kidney and nourishing essence, invigorating spleen and stomach, soothing liver and regulating qi, and regulating Chongren.

[Keywords] breast enrichment; breast; experience in the application of acupuncture and moxibustion; SUN Yi-nong

丰乳,又称丰胸,是指通过内调外治等方法使扁平、松弛、下垂、发育不良的女性乳房、乳头变得丰满、匀称、柔润而富有弹性^[1-2]。乳房作为女性的第二性征,是女性形体美特有的标志之一,然而或因先天发育不良,或因后天哺乳,或因衰老等原因,使得女性的乳房扁平,外观不丰满或下垂,这不仅影响了女性形体之美,束缚了女性心灵,甚至影响其社交、就业、婚姻的幸福^[3-4]。

孙亦农为南京中医药大学教授,主任医师,硕士研究生导师,从事针灸临床、教学、科研工作40余年,在中医美容特别是针灸治疗损容性疾病等方面颇有建树。近年来,孙亦农积累了大量针灸丰乳临床经验,笔者有幸师从孙师,收益颇丰,录之于书,与同道互通,共同进步。

1 整体观念,辨证论治

《类经·卷七》云:“经脉者,脏腑之枝叶;脏腑者,经脉之根本”。人是一个有机的整体,以五脏为中心,通过经络之沟

通、气血之灌溉,将皮肉筋骨、经脉、脏腑连接成一个有机整体。《黄帝内经》最早记载了乳房的经络、生理、病理及其相关脏腑,从中我们可以发现乳房位于前胸,为“宗经之所”,有十余条经脉都循行于胸中乳房附近,包括肺经、胃经、心包经、肝经、胆经、脾经、冲经、任脉等。经络作为人体内运行气血的通道,把人体联络成一个有机整体,通过经气的运动,调节全身气血、调整阴阳,使机体保持协调和相对的平衡。五脏通过经络的作用,输送精微物质上乘乳房以发挥濡养作用,促进和保持乳房的发育。故孙亦农认为,针灸丰乳尤应注重整体观念,小乳症虽表现于局部,但与脏腑失调密切相关。乳房的发育、丰满与否与情志、气血运行、营养密切相关,因此,孙亦农在临床诊治过程中,注重对病史的详细询问,不拘泥于乳房局部症状,而是将患者看成一个有机整体,结合情志、月经史、饮食、家庭史等,在整体观念的基础上,通过望闻问切,结合舌苔脉象等,四诊合参,辨证论治。

*基金项目:江苏省研究生科研与实践创新计划资助(SJCX18_0489)

通讯作者:孙亦农,E-mail:sunyinong@njucm.edu.cn

2 审因论治,治病求本

早在《黄帝内经》中已有关于乳房经络、生理、病理的记载,后世医家也多有论述,如胡公弼总结出“男子乳头属肝,乳房属肾;女子乳头属肝,乳房属胃”,这指出了乳房的经络归属,又有“妇人乳有十二壤”,指出了乳房的解剖结构,“冲任为气血之海,上行则为乳,下行则为经”,指出了乳汁生成的来源,“妇人以冲任为本,若失于调理,冲任不和,阳明经热,或风邪所客,则气壅不散,结聚乳间,或硬或肿,疼痛有核”,指出了冲任不和是乳房病重要的发病因素之一。这些论述,为中医对乳房的认识奠定了基础,是现代中医乳房病理论研究和临床诊治的学术渊源。

2.1 肾精不足——乳房干瘪不丰的根本原因 《素问·上古天真论篇》云:“女子七岁,肾气盛,齿更发长;二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子;三七肾气平均,故真牙生而长极……七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”肾为先天之本,女性乳房发育与丰满程度取决于肾中精气的充盛,肾气盛则天癸至,任脉通,太冲脉盛,女子月事以时下,两乳渐丰。

2.2 脾胃虚弱——乳房干瘪不丰的直接原因 《素问·经脉别论篇》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺。”脾胃处中焦,腐熟水谷,运化精微,为气血生化之源。黄元御《四圣心源·天人解》曰:“气含阴阳,则有清浊,清则浮升,浊则沉降……升则为阳,降则为阴……阴阳升降之枢轴,所谓土也。”中气如轴,四维为轮,中土为枢轴。脾胃同居中州,脾为阴土,主升,胃为阳土,主降,推动心、肺、肝、肾气机运转^[9]。只有脾胃升降有序,身体气机才能调达^[9],正如李东垣强调的脾气生发,水谷精微不断上乘,元气充沛,人体才能散发生机。脾胃运化功能正常,气血生化有源,气机升降协调,水谷精微源源不断地上达于乳房,乳房才能得以荣养。

2.3 肝气郁滞、冲任不和——乳房病重要的发病因素 《难经本义》云:“厥阴,其部为血海,常与太冲腾精气而上,灌溉阴阳”,肝主疏泄,肝气升发,则血气上升濡养乳房,升发不足,濡养不足,乳房则因缺乏营养物质而发育停滞,升发太过,则血随气逆,乳络气血停滞,乳房失养,故常云:“女子以肝为先天,诸疾无不关乎肝”。

《医宗金鉴·妇科心法要诀》云:“冲任为气血之海,上行则为乳,下行则为经”,指出乳房生理直接受冲任气血盈亏调节,乳汁生于乳房,从解剖学上看,乳房主要由乳腺和脂肪组织构成,内在构成了以乳头为中心放射状排列结构,与冲脉循环中的“至胸中而散”的描述十分吻合。冲任失和,气血失司,乳络不通,则乳病。

因此,针灸丰乳应结合患者症状体征,从补肾固精、健脾和胃、疏肝理气、调节冲任多个角度综合治疗,以达到丰乳效果。

3 远近结合,标本同治

孙亦农针灸丰乳选穴注重远近配穴,标本同治。主穴选取:乳根、膺窗、膻中、足三里、三阴交、关元、气海。乳根、膺窗、膻中为近端取穴,即乳周取穴。乳根、膺窗,为胃经经穴,针刺该穴可直接刺激乳房,疏通乳房局部经络,调节乳房局部的气血分布,促进局部“肾精”的化生,促进乳房生长。膻中

穴,属任脉,位于两乳头之中点,为八会穴之气会,为宗气所聚,具有行气通络、生津增液之功,气为血之帅,气能升血,气能行血,气血调和,乳房渐丰。

除近端取穴外,远端取穴也是必不可少的部分,远端取穴对其所属经脉或所属脏腑某一方面的功能有着针对性的调节作用。孙亦农最常选用的远端穴位为足三里、三阴交、关元、气海等。足三里为胃经合穴,阳明经多气多血,为调节气血、健脾益气、扶正培元的重要穴位,取之可疏导阳明经气,调理阳明气血,促进乳房发育^[7-8];三阴交为足太阴脾经经气所发,十总穴之一,为脾经、肾经、肝经交会之处,主阴血,功在健脾益血,调补肝肾,先后天均得调整,二穴合用,气血化生有源,五脏壮,乳房丰。关元是任脉和足三阴之交会穴,可通过足三阴调养肝、脾、肾气血,是保健强生、补益元气之要穴。气海属任脉之经穴,为育之原穴,生气之海,元气所会^[9]。《素问·生气通天论篇》载:“阴平阳秘,精神乃治”,足阳明胃经属阳,任脉属阴,膻中、膺窗、乳根、足三里合参可奏调和阴阳之功,阴阳平衡则气血畅达调和^[10]。

与此同时,根据辨证,脾胃虚弱者,可加脾俞、胃俞、血海、公孙,肝肾虚损;可加肝俞、肾俞、命门,兼有肝郁者,可加太冲、日月、期门;兼有妇科症状时,可加八髎、归来、地机等穴,标本同治,疗效显著。

4 疗法多样,综合诊治

除了针灸疗法,孙亦农在针灸丰乳时常常结合穴位埋线、自我乳房按摩等多种方法,综合诊治,以获得最佳疗效。穴位埋线疗法是中医针灸治疗方法中的一个分支,属于长效针刺疗法,是采用特制针具将可吸收的羊肠线埋入穴位内,代替针灸针刺刺激穴位。穴位埋线的机制首先是针刺效应,用线代替了用针,可发挥与针灸相同的作用机制,既可代替针灸对疾病的治疗作用,还能调节机体本身的脏腑阴阳平衡。其次,穴位埋线具有局部组织损伤后效应、留针效应以及组织疗法效应的作用,而且疗效持久、稳定,其经济、省时、快捷等优点更加符合现代人生活节奏快的要求。与此同时还可以配合自我乳房按摩,自我乳房按摩是在医师指导下,能够自行操作的乳房按摩法,主要以胸部点穴局部推拿为主,结合精油或按摩膏外用等达到疏通经络和乳房局部气血的作用,使乳房坚实丰满。孙亦农秉承《黄帝内经》中“杂合以治,各得其所宜”的精神,将针刺、穴位埋线、乳房按摩有机结合,积极探索中医丰乳有效疗法。

5 病案举隅

患者,女,28岁,已婚。因“乳房扁平伴下垂2年”于2017年11月就诊。现病史:患者自2015年10月产下一子,母乳喂养20余月,乳房扁平,下垂,时有乳房胀痛。刻下:患者胸部扁平伴下垂,嗜食肥甘厚腻,情绪波动大,夜寐佳,大便稀薄,小便调。既往史:既往有“脂肪肝”病史2年,未予特殊治疗;有“妊娠高血压”病史,现血压正常;否认“糖尿病、冠心病”等其他慢性病史,否认重大手术及外伤病史。月经史:14岁初潮,末次月经:2017年10月15日。平素月经周期不规律,2~3个月一至,月经量少,色暗,月经前后乳房胀痛,情绪波动时胀痛明显。舌胖苔薄白,脉弦。查体:身高165 cm,体重(下转第98页)

引用:李润民,刘源香.督脉灸疗法治疗痴呆病的机理探讨[J].中医导报,2019,25(16):96-98.

督脉灸疗法治疗痴呆病的机理探讨*

李润民¹,刘源香²

(1.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355;
2.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250355)

[摘要] 分析痴呆病与髓的关系,阐述髓与督脉的广泛联系,结合督脉灸的作用部位和功效,探讨督脉灸疗法治疗痴呆病的机理,认为督脉灸是一种温养之力较强的隔药隔姜灸法,通过温熨经络、药物刺激两方面的作用,温养开通督脉,激发肾、脾、心阳气,促进阴精气血的生化,益精填髓,最终达到治疗痴呆的目的。

[关键词] 痴呆病;髓;督脉灸疗法

[中图分类号] R245.8 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-096-03

Study on the Mechanism of Governor-Moxibustion Therapy for Dementia

LI Run-min¹, LIU Yuan-xiang²

(1.College of Chinese Medicine, Shandong University of Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250355, China;

2.The First Clinical College, Shandong University of Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250355, China)

[Abstract] The author analyzed the relationship between dementia and marrow, expounded the extensive connection between marrow and Governor vessel, and probes into the mechanism of Governor-moxibustion therapy in treating dementia, combining with the action position and efficacy of Governor-moxibustion therapy. The author thinks that Governor-moxibustion is a kind of medication-separated and Ginger-separated moxibustion with strong warming and nourishing power. Through warming and ironing meridians and collaterals and stimulating drugs, it can warm and open Governor vessel, stimulate kidney, spleen and Heart-yang qi, promote the biochemistry of Yin essence, Qi and blood, and enrich essence, and finally achieve the purpose of treating dementia.

[Keywords] dementia; marrow; Governor-Moxibustion

痴呆病常见于老年人,属中医脑病范畴,是临床对呆傻愚笨,智能低下,善忘等一组临床综合征的概括。相当于西医学的阿尔茨海默病,属中枢神经系统的退行性病变。其病程长,逐渐加重,疗效差,难治愈,影响记忆、认知能力,降低生活质量,损害社会功能^[1-2],加之我国患者基数庞大、发病年增长率^[3],给家庭和社会带来了沉重的负担。有研究证实督脉灸疗法(简称督灸)对阿尔茨海默病模型小鼠有较好的治疗效果^[4]。目前该疗法已经运用于临床治疗痴呆,且获得满意疗效。本文拟探讨督灸治疗痴呆病的机理,以冀为临床应用督灸论治痴呆病提供理论基础。

1 中医学对痴呆病的认识

历代文献对痴呆病的描述较少,多散见于“健忘”“癫狂”“呆病”“郁证”等。至明代《景岳全书》首次专论痴呆病,认为

其多由思虑、惊恐、郁结等情志内伤引发,具有“言辞颠倒,举动不经,千奇万怪,无所不至”的特点。经大量临床实践,后世医家辨治痴呆病的经验渐成体系,如陈士铎认为“痰势最盛,呆气最深”,宗开郁逐痰,健胃通气;王清任从瘀血立论,临证倡活血行气,化瘀通窍;郑钦安识精气衰为病,重温养阳气,补益精髓,贴切病机,直击病本,使辨治理论趋于成熟^[5]。

现一般认为痴呆病位在脑,与肾、脾、心等脏腑相关。临证以髓减脑消,神机失用为基本病机。人至老年,脏腑气化衰弱,精微生化不足,髓海难得充养;加之阳气渐衰,水液运化不及,气血流行迟滞,每生痰留瘀,渐成本虚标实之证。痴呆的治疗当标本同治,重在治本:损者温之,治本重温阳补髓;实者散之,治标兼顾祛痰、活血。然阴易亏难盈,髓易消难成,内服药物治疗痴呆需长期服药且疗效难测^[6]。为提高临床治

*基金项目:山东省重点研发计划资助项目(2017GSF19116);山东省自然科学基金资助项目(ZR2015HM062)

通讯作者:刘源香,E-mail:L941025@126.com

疗效果,运用督灸疗法治疗痴呆日益受到广泛关注。

2 痴呆病与髓的关系

髓为奇恒之府,藏精气而不泻。依据髓分布位置的不同,可将其分为脑髓、脊髓、骨髓三类。总由肾精、水谷精微、血液共同充养。生理上,其司思维神志、统脏腑气化,在人的生命活动中居主宰地位。病理上,髓病多虚^[1],多由脏腑阳气衰微,气化不利,化生、散布精微不足,奉养不及所致。痴呆病多见于老年人,脏腑之气亏虚、气不化精、肾精不足,终致髓海空虚,神智、记忆减退。正如王清任所言:“高年无记性者,脑髓渐空”。故痴呆的治疗关键在于温阳填精,充养髓海。

2.1 髓司思维神志是疗髓治呆的理论基础 髓主司思维神志是疗髓治呆的理论基础。在髓的3种类别中,脑髓、脊髓与思维神志的调控密切相关。

明清医家详尽阐发了脑髓司思维神志的功能。李时珍认为“脑为元神之府”,明确指出脑司掌神志。王清任则辨析“灵机记性在脑”并指出“高年无记性”的原因在于“脑髓渐空”。《王九峰医案》则将其总结为:“脑为髓海……空则多忘,神志不藏”,指出脑髓不足可致思维神志失常。

“脊髓”一词最早由滑寿提出,滑氏认为脊髓与心肾相通并与脑髓相连:“心系有二……一则由肺系而下曲折向后,并脊脊细络相连,贯脊髓与肾相通”“髓自脑下注于大杼,大杼渗入脊心,下贯尾骶”。唐宗海将其视为思维神志产生的枢要,谓:“盖肾足则髓足……入心以水济火,真精内含则真光外发,神明于是出焉。”

髓为思维神志之主,如《华洋藏象约纂》所总结:“夫居元首之内,贯腰脊之中……为魂魄之宅,性命之枢机。”此外,髓司掌神志的功能由心神襄赞共同完成。张锡纯《医学衷中参西录》谓之:“人之神明有体用,神明之体藏于脑,神明之出于心”,认为心是在脑统帅下协理思维神志的器官。髓与心神相辅相成,则神明不乱。如《中西汇通医经精义·脏腑之官》云:“气心神上注于脑髓,则光气相照而事物晓。”

王学权言:“水髓充足,则元神精湛而强记不忘。”张锡纯谓:“心脑息息相通,其神明自湛然长醒”。临床实践中,心神得宁,髓海得充,能缓解痴呆诸症,这是疗髓治呆的理论基础。

2.2 髓失所养是痴呆发病的中心环节 髓,来源于肾中元阴元阳的氤氲化合,由脾运化的水谷精微营养充益,受心主血脉功能的营养支持。髓失所养,即《内经》所谓“髓海空虚”,多因年老久病,劳倦过度致肾、脾、心三脏阳气衰微,气化不利而成。阴成形,阳化气,髓失所养则其司思维神志、统脏腑气化的生理功能难以正常发挥,因而髓失所养是痴呆发病的中心环节。

肾中阴精是充养髓的重要物质,髓的化生过程则受到命门之火的调控。如程杏轩《医述·杂证汇参》指出:“髓本精生,下通督脉,命火温养则髓益充……精不足者,补之以味,皆上行至脑,以为生化之源。”肾脏阳气衰微,气化不利,则精髓空虚,神志不明,发为痴呆。

脾运化水谷,游溢精气,为后天之本,气血生化之源。髓受脾所布散水谷精微的充养,如《灵枢·五癯津液别》谓:“五

谷之精液和合而为膏者,内渗入于骨空,补益脑髓。”成无己则将髓的生成与荣血联系,在《注解伤寒论》中提出:“脾合荣气,荣养骨髓……荣和血满,则骨正髓生。”若脾气衰微,则精微不布,荣血不生,髓生化乏源,失于濡养,神机失用,罹患痴呆。

心主血脉,其阳气充沛,则能化赤生血、畅达行血,使髓海得濡。若心阳气衰,生血不足,鼓动无力,行运不畅,则髓失所养,神志不清。张锡纯谓之:“盖脑髓神经原籍血为濡润……血之注于脑者过少,无以养其脑髓神经,其脑髓神经亦恒失其所司。”

2.3 髓统脏腑气化是疗髓治呆的关键机制 结构上,髓与脏腑通过经络系统广泛相连,其中督脉起到了关键的桥梁作用。《难经·二十八难》言:“督脉者,起于下极之俞,并于脊里,上至风府,入属于脑。”指督脉与髓直接相连。宋代邵康节《观物外篇》谓之:“今视脏象,其脊骨中髓,上至于脑,下至于尾骶,其两旁附肋骨,每节两向,皆有细络,一道内连腹中与心肺缘及五脏相连。”这是髓统脏腑气化的结构基础。

功能上,髓的状态影响着脏腑气化,如刘钟衡言:“髓足则精气能供五脏六腑之驱使,故知觉运动,无不爽健。”近年来,有学者发现脊神经节有整合内脏感觉,调控心、直肠、胃等各部内脏活动的作用,从生物电、递质释放等微观角度解释了髓统脏腑气化的内涵^[8-9]。

由此,通过调节髓的功能状态使脏腑阳气健旺,气血运行通畅,则痰瘀不生,髓不受病;脏腑气化健运,气血精微化生丰富,则髓海得养,思维神志有司,痴呆诸症改善,转归向好。故,髓统脏腑气化是疗髓治呆的关键机制。

3 督灸疗髓机理分析

《医学入门》谓:“药之不及,针之不到,必须灸之。”可见灸法在治疗难治性疾病中的重要地位。督灸是一种在督脉的大椎穴到腰俞穴脊柱之间隔药隔姜施灸的疗法^[10],集温熨经穴、药物刺激等多种作用于一体,具有温阳化气,补肾填精,温通督脉,行气散瘀的作用。其较一般灸法,施灸范围大,治疗时间长,温通作用强,更宜于慢性虚损疾病的治疗。

督灸主要作用于督脉。结构上,督脉贯脊,入络脑,作为精气游溢的通路与髓直接相连。功能上,督脉为阳脉之海,总督诸阳,能调节肾、脾、心之阳气,增益其气化运动。“阴在内,阳之守也”。髓的功能活动以肾精充沛,髓海得养为根本。张锡纯认为:“脑为髓海,实由肾中真阴真阳之气,酝酿化合而成,缘督脉上升而灌注于脑”。指出督脉是肾精上达充髓的通路,揭示了督脉与髓在物质上的联系。“阳在外,阴之使也”。髓的功能活动是阳气活动的具体体现,而督脉总督诸阳脉,通过对阳气的灌蓄调节作用,影响着髓司思维神志、统脏腑气化的功能。

督灸疗髓机理有二:其一,施灸所使用的督灸粉由多种辛温通阳、走窜开窍药物组成,在临床灸治过程中,通过燃烧艾绒给予督脉特定穴位温热刺激,配合药物的作用,能温通督脉,以达行气散瘀,化痰开窍之功。张景岳谓:“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭。”强调温养阳气在化生阴精中的重要作用。

其二,督脉为“阳脉之海”,总督一身之阳气,肾阳、脾阳、

心阳的盛衰受到督脉的调节。无阳则阴无以生,肾阳盛则肾精化生有源;脾为阴脏,得阳始运,脾阳足则水谷精微化生以补益脑髓;脾气旺而健运则痰浊自消。心阳充盛则血液化生,循行有度,精微丰沛则髓海得养。诚如张景岳言:“此证(痴呆)有可愈者,有不可愈者,亦在乎胃气、元气之强弱,待时而复,非可急也。”足可见督督充髓,温养肾、脾、心阳气,在痴呆治疗过程中的重要地位。

通过温熨督脉,刺激特定穴位,充盈阳脉之海,温壮肾、脾、心阳气,促进气血精微的生成、输布,益气填精,充养髓海。

4 小 结

痴呆病常见于老年人,多由肾、脾、心阳气衰弱,气血精微不足,髓失所养引发。髓司思维神志,统脏腑气化的功能是疗髓治呆的理论基础和关键机制。督脉是督灸疗法的主要作用部位,作为阳脉之海、精气游溢的通路,桥接了髓与脏腑,使髓能调节脏腑气化活动,接受脏腑的精微输布。督灸是一种温养之力较强的隔药隔姜灸法,通过温熨经络、药物刺激两方面的作用,温养开通督脉,激发肾、脾、心阳气,促进阴精气血的生化,益精填髓,最终达到治疗痴呆的目的。

参考文献

- [1] 仇成轩,杜怡峰.重视阿尔茨海默病和老年痴呆症的人群干预研究[J].山东大学学报,2017,55(10):1-6.
- [2] WINBLAD B, AMOUYEL P, ANDRIEU S, et al. De-

feating Alzheimer's disease and other demetias: apriority for European science and society [J]. Lancet Neurol, 2016, 15(5):455-532.

- [3] PRINCE M, WIMO A, GURECHET M, et al. World Alzheimer's Report 2015[C].London:Alzheimer's Disease International, 2015.
- [4] 刘源香,杨继国.督脉灸疗法对阿尔茨海默病模型小鼠学习记忆能力及海马CA1、CA3区HE染色的影响[J].山东中医杂志,2017,36(12):1059-1062.
- [5] 王晋平,唐农.基于《内经》重阳思想的痴呆病因病机及治疗思路探讨[J].时珍国医国药,2016,27(1):150-151.
- [6] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2007.
- [7] 刘源香.髓的中医文献研究[D].济南:山东中医药大学, 2013.
- [8] 陈妹,雍春燕,陈恒,等.针刺胃扩张模型大鼠内关、足三里等穴位下丘脑室旁核相关神经元的反应[J].中国组织工程研究,2014,18(5):675-680.
- [9] 李思颀,张颜波,任长虹,等.新发现的脊神经节的核团特性在经穴脏腑相关中的应用[J].中华中医药杂志,2015,30(10):3594-3597.
- [10] 崇桂琴,马元,孙洪胜,等.督灸治疗强直性脊椎炎的临床与镇痛机理研究[J].针灸临床杂志,1999,15(6):46-47.

(收稿日期:2018-08-14 编辑:罗英姣)

(上接第95页) 65 kg,胸围74 cm。双乳扁平,双乳对称,无乳头塌陷,双侧乳房下垂,乳房下极超过乳房下皱襞3 cm,质软,触痛明显,乳房可触及片状肿块,质中、光滑、活动度可。辅助检查:乳腺超声时:双侧乳腺增生。中医诊断:乳悬(脾虚肝郁证);西医诊断:小乳症,乳房下垂。治则:疏肝健脾,健肌丰乳。采用穴位埋线疗法配合自我乳房按摩疗法。选穴:膻中(双)、乳根(双)、足三里(双)、三阴交(双)、丰隆(双)、血海(双)、阴陵泉(双)。1次/2周,4次为2个疗程。

1个月后,患者体重减至63 kg,胸围76 cm,乳房下极超过乳房下皱襞3 cm,患者月经前后乳房胀痛明显好转。

2个月后,体重减至60 kg,胸围77 cm,乳房下极超过乳房下皱襞1 cm,情绪好转,月经正常。

3个月后体重58 kg,胸围80 cm,乳房未见明显下垂,精神状态佳。随访3个月保持良好。

按语:根据患者症状、体征及辅助检查,辨病当属中医“乳悬”范畴,患者平素嗜食肥甘厚腻,脾失健运,又因情志不畅,肝气郁结,忧思伤脾,冲任失调,气滞血瘀,则见乳房肿块,乳房失其所养,故见乳房扁平偏小,脾主身之肌肉,脾失健运,肌肉无气以生,故不用,又因长期哺乳,故见乳房下垂。针灸选穴以脾胃两经穴位为主穴,配合丰隆、血海、阴陵泉健脾化湿,调冲任,畅三焦,调理肝气。诸穴合用,患者乳房渐丰,情绪好转,月经循期而至。

参考文献

- [1] 卢璐,开发芝.女性乳房美学标准研究进展[J].中国美容医学,2016,25(8):107-111.
- [2] 刘宁.中医美容学[M].北京:中国中医药出版社,2016:153-155.
- [3] 刘达临.中国当代性文化——中国两万例性文明调查报告[M].上海:三联书店出版,1997.
- [4] 周花玲.靳三针丰乳临床研究[D].广州:广州中医药大学, 2009.
- [5] 胡学军,龙亚秋,何桂花.从脾胃升降理论探讨功能性胃肠病[J].中医学报,2018,33(6):1030-1032.
- [6] 彭红华.针灸配合手法治疗乳房发育不良临床观察[J].世界科学技术-中医药现代化,2013,15(2):286-291.
- [7] 周利,何权,辛玉,等.浅谈“肚腹三里留”[J].中国针灸, 2015,35(7):723-726.
- [8] 夏明,刘志坚.产后早期行足三里及三阴交穴位注射对产妇产乳分泌的影响[J].新中医,2015,47(5):305-306
- [9] 岳公雷,闫冰,阚俊祯.气海穴基础研究进展[J].江西中医药,2013,44(5):44-46.
- [10] 蔡娟,沈卫东.针刺“乳五穴”治疗乳癖验案1则[J].湖南中医杂志,2018,34(3):103-104.

(收稿日期:2018-07-31 编辑:罗英姣)

引用:李明哲,陈丽荣,王连志.耳穴压籽治疗糖尿病周围神经病变的疗效Meta分析[J].中医
药导报,2019,25(16):99-102.

分 析

耳穴压籽治疗糖尿病周围神经病变的 疗效Meta分析*

李明哲,陈丽荣,王连志

(辽宁中医药大学附属第三医院,辽宁 沈阳 110003)

[摘要] 目的:评估耳穴压籽在糖尿病周围神经病变患者中的应用效果。方法:以“耳穴压籽”“耳穴压豆”“耳穴埋豆”“耳穴”并“周围神经病变”“痹症”等为中文关键词,以及“auricular point pressing”“diabetic peripheral neuropathy”为英文关键词,在CNKI、VIP、万方、CBM和Pubmed数据库中进行检索,检索日期自数据库建库日期起至2018年6月30日,对检索出的文献进行人工筛选。检索对照研究文献,进行数据提取和方法学质量评价,将数据录入Revman软件(V5.3),并进行Meta分析。结果:9个研究纳入Meta分析,结果显示MNCV治疗结果观察组效果明显好于对照组[OR=3.55,95%CI(2.59,4.50), $P<0.01$];SNCV治疗结果观察组效果明显好于对照组[OR=2.61,95%CI(1.73,3.48), $P<0.01$];有效率观察组明显好于对照组[OR=3.43,95%CI(1.83,6.44), $P<0.01$]。结论:对糖尿病周围神经病变患者实行耳穴压籽,有利于患者康复,改善患者MNCV和SNCV,提高治疗质量,具有积极的临床意义。

[关键词] 耳穴压籽;糖尿病周围神经病变;中医治疗;RCT;Meta分析

[中图分类号] R255.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0099-04

A Meta-analysis of the Effect of Auricular Pressing on Diabetic Peripheral Neuropathy

LI Ming-zhe, CHEN Li-rong, WANG Lian-zhi

(The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 100003, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effect of auricular acupoint pressing on patients with diabetic peripheral neuropathy. Methods: The key words of Erxue Yazhi, Erxue Yadou, Erxue Tieya, pressing ear points and peripheral neuropathy, Bi syndrome were searched in CNKI, VIP, Wanfang and Pubmed databases. The searched documents were screened manually from the date of database establishment to Jun 30, 2018. Retrieval of comparative research literature, data extraction and methodological quality evaluation, data entry into Revman 5.3 software, and Meta-analysis. Results: 11 studies were included in Meta-analysis, the results showed that the effect of MNCV treatment in the treatment group was better than that in the control group (OR=3.55, 95%CI[2.59, 4.50], $P<0.01$); the effect of SNCV treatment in the treatment group was better than that in the control group (OR=2.61, 95%CI[1.73, 3.48], $P<0.01$); the effective rate in the treatment group was better than that in the control group (OR=3.43, 95%CI[1.83, 6.44], $P<0.01$). Conclusion: Auricular point pressing is beneficial to the rehabilitation of diabetic peripheral neuropathy patients, improves MNCV and SNCV, and improves the quality of treatment. It has positive clinical significance.

[Keywords] auricular point pressing; diabetic peripheral neuropathy; Chinese medicine treatment; RCT; Meta-analysis

糖尿病患者临床最为常见的一种慢性并发症即为糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy,DPN),其对

患者生活质量造成严重影响^[1]。该病主要表现为肢麻、感觉异常或疼痛,肌腱反射能力减弱甚至消失。目前DPN病因尚未完

*基金项目:辽宁省教育厅资助项目(L201627);辽宁省教育厅科学研究计划青年项目(L2017023);辽宁中医药大学附属第三医院师承项目

全明确^[2],有学者提出其发生发展可能与微血管病变、糖脂蛋白代谢紊乱、血管运输障碍及微血栓形成等引发的神经缺氧、缺血等相关。选取一种合理、有效且经济实用的治疗措施是治疗的关键^[3]。采用耳穴压籽联合其他疗法治疗DPN取得比较满意的效果。为科学阐述其治疗效果,特选取相关文献进行Meta分析并将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 以“耳穴压籽”“耳穴压豆”“耳穴埋豆”“耳穴”并“周围神经病变”“痹症”等为中文关键词,以及“auricular point pressing”“diabetic peripheral neuropathy”为英文关键词,在中国知网(CNKI)、维普(VIP)、万方、中国生物医学文献数据库(CBM)和Pubmed等数据库中进行计算机检索,检索语言为中文及英文,检索日期为自该数据库建库日起至2018年6月30日,对检索出的文献进行人工筛选。

1.2 纳入标准 (1)研究类型为对糖尿病周围神经病变患者应用耳穴压籽治疗的随机对照试验(Random clinical trail, RCT);(2)研究对象为DPN患者;(3)干预措施为观察组按照耳穴压籽结合常规治疗,对照组予常规治疗;(4)评价指标:比较两组患者MNCV、SNCV、总有效率等指标。

1.3 排除标准 (1)重复的文献;(2)不符合纳入标准的文献;(3)综述或评价性质的文献;(4)无对照组或对比结果的文献;(5)疗效评价欠明确的文献;(6)非临床试验的文献。

1.4 文献质量评价 所有纳入文献均需按照Cochrane手册^[4]质量评价标准进行评价,其标准包括随机方法、是否采用盲法、分配隐藏、研究对象脱落和基线水平是否一致等5个方面。检索出的文献由2人同时分别独立评价:A级为满足全部5项标准;B级为满足部分标准;C级为不满足任何标准。有疑义时需3人共同进行讨论,以达成的共识结果为准。

1.5 统计学方法 将纳入文献记载资料录入Revman软件(V5.3,来自Cochrane协作网),并进行Meta分析。检测纳入分析的文献是否具有异质性,根据得出的相应结果采用不同的效应模型分析。对分类资料采用优势比(OR)统计,效应量用95%可信区间(CI)表示。采用“漏斗图”来评价纳入的文献是否存在明显偏倚。

2 结果

2.1 文献筛选 经计算机初检各数据库,共检出63篇中文文献,0篇英文文献。依照文献资料纳入标准和排除标准对初检文献进行人工筛查,11个RCT研究^[5-16]被纳入。文献筛选过程见图1,评价和研究特征见表1~3。

2.2 文献特征 11篇纳入文献共包含病例875例,治疗组实施耳穴压籽,对照组实行常规治疗,统计得治疗组共438例,对照组共437例。文献研究地点均为中国。每项研究的方法学质量评价随机分配方面:11篇文献均提及随机;所有研究均未说明分配方案隐藏方面;均未使用盲法;均说明治疗组和对照组间基线资料均无显著差异;无脱落病例。

2.3 纳入文献偏倚评估 评价资料偏倚的结果显示,纳入的研究对应点位都位于95%CI范围内,散在分布于顶点及中线附近,左右两侧基本对称,呈现“倒漏斗型”,说明纳入文献的发表偏倚较小。(见图2)

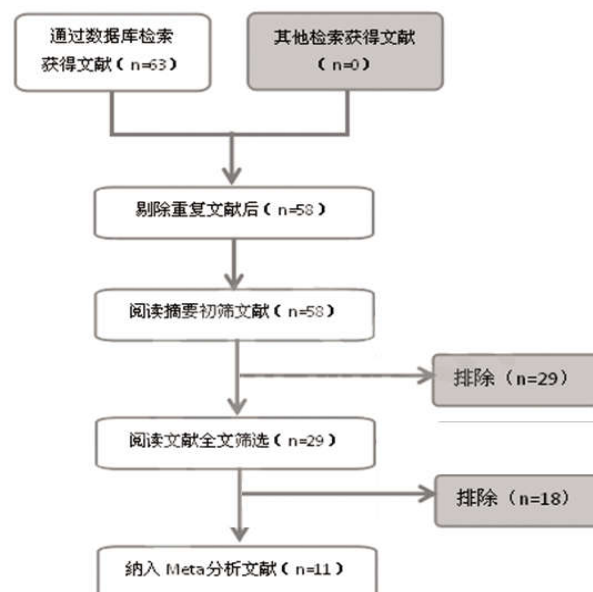


图1 文献筛选过程

表1 纳入研究的文献质量评价

作者	年份	疗程(d)	随访	盲法	基线一致性	地点	脱落	质量等级
刘艺芬	2018	7	未提及	未提及	一致	广东惠州	无	B
赵若华	2017	28	未提及	未提及	一致	福建福州	无	B
黄倩倩	2017	7	未提及	未提及	一致	浙江杭州	无	B
唐月琴	2017	90	未提及	未提及	一致	江苏无锡	无	B
陈徐栋	2017	28	未提及	未提及	一致	浙江嘉兴	无	B
刘 馥	2016	14	未提及	未提及	一致	广东惠州	无	B
杨晓瑞	2015	14	未提及	未提及	一致	内蒙古	无	B
周景振	2013	28	未提及	未提及	一致	江苏新沂	无	B
谢丽梅	2013	15	未提及	未提及	一致	福建福州	无	B
曹 锐	2013	40	未提及	未提及	一致	天津	无	B
任 昶	2010	90	未提及	未提及	一致	北京	无	B

表2 纳入研究的文献特征

作者	样本量		干预方法	
	治疗组	对照组	治疗组	对照组
刘艺芬	30	30	耳穴压籽+柴枣龙牡汤+氟哌噻吨美利曲辛片	氟哌噻吨美利曲辛片
赵若华	25	25	耳穴压籽+常规治疗	甲钴胺片+常规治疗
黄倩倩	50	50	耳穴压籽+中药足浴	灯盏细辛、疏辛酸
唐月琴	22	21	耳穴压籽+甲钴胺注射液	甲钴胺注射液
陈徐栋	33	33	耳穴压籽+中药足浴+降糖治疗	降糖治疗
刘 馥	45	45	耳穴压籽+柴枣龙牡汤	柴枣龙牡汤
杨晓瑞	25	25	耳穴压籽+电针+甲钴胺注射液	甲钴胺注射液
周景振	20	20	耳穴压籽+甲钴胺注射液	甲钴胺注射液
谢丽梅	40	40	耳穴压籽+降糖治疗	降糖治疗
曹 锐	30	30	耳穴压籽+针刺+常规治疗	维生素B ₁₂ +常规治疗
任 昶	118	118	耳穴压籽+二甲双胍	二甲双胍

注:治疗组相同的耳穴治疗名称各异,在此统一名称为“耳穴压籽”

2.4 Meta分析指标评价 结果显示研究具有同质性,故采用固定效应模型进行分析。Meta分析结果显示:MNCV治疗结果治疗组效果明显好于对照组[OR=3.55,95%CI(2.59,4.50),P<

表3 纳入研究的文献选用耳穴及观察指标

作者	选用的耳穴	观察指标
刘艺芬	肝、心、脾、神门、皮质下、交感	FPG、2hPG、HbA1c、MNCV、SNCV、HAMD-17、VAS
赵若华	胰、内分泌、足、脾、肾	TCSS评分、CFS、中医证候积分
黄倩倩	耳廓正面、耳背、三角窝、对耳轮上脚、耳尖、耳甲腔等	MNCV、SNCV
唐月琴	糖尿病点、胰、胆、耳中、内分泌、丘脑、三焦、皮质下	SF36、SAS、SDS
陈徐栋	肝、神门、皮质下、内分泌、心	FPG、2hPG、MNCV、SNCV、总有效率
刘 馥	未明确提及	FPG、HbA1c、HAMD-17、VAS
杨晓瑞	胰胆、神门、脾、肾、皮质下、指、趾、内分泌点	总有效率
周景振	胰、内分泌、三焦、肝、肺、胃、肾	MNCV、SNCV
谢丽梅	胰、内分泌、脑干、足、肺、肾、肝、脾、胃	SNCV、总有效率
曹 锐	内分泌、神门、指、趾	总有效率
任 昶	胰(胆)、内分泌、缘中、肾上腺、三焦、肝、肺、胃等	FPG、2hPG、HbA1c、FINS、TCSS

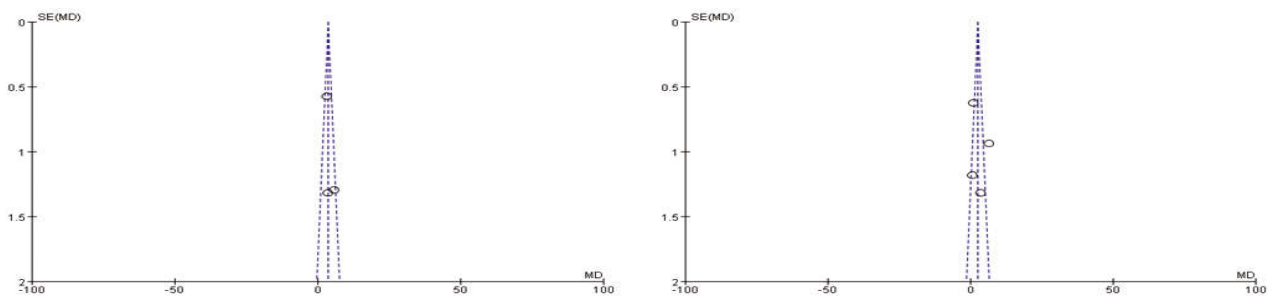


图3 治疗组与对照组 MNCV(左)及 SNCV(右)偏倚图

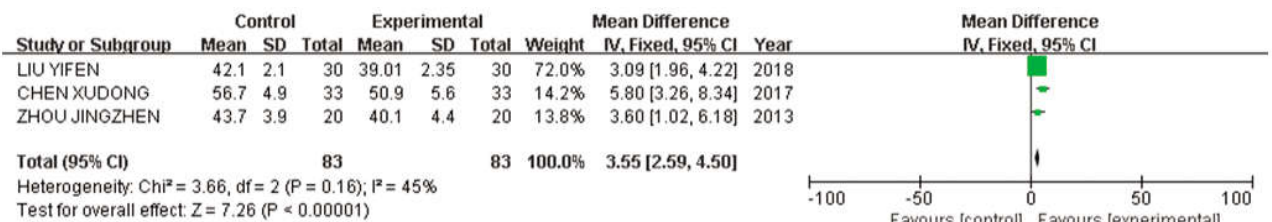


图3 治疗组与对照组 MNCV 比较

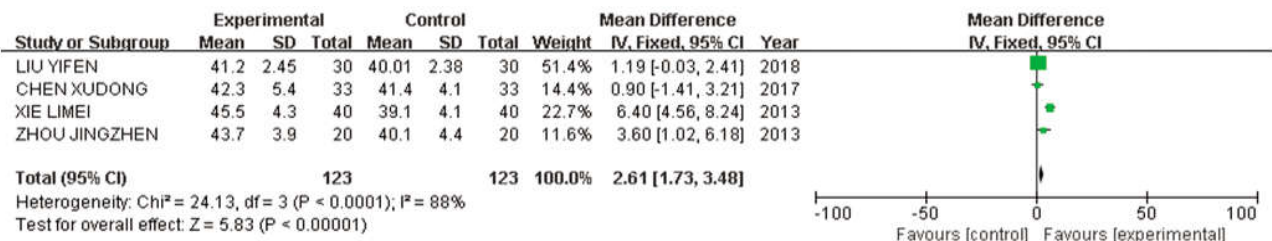


图4 治疗组与对照组 SNCV 比较

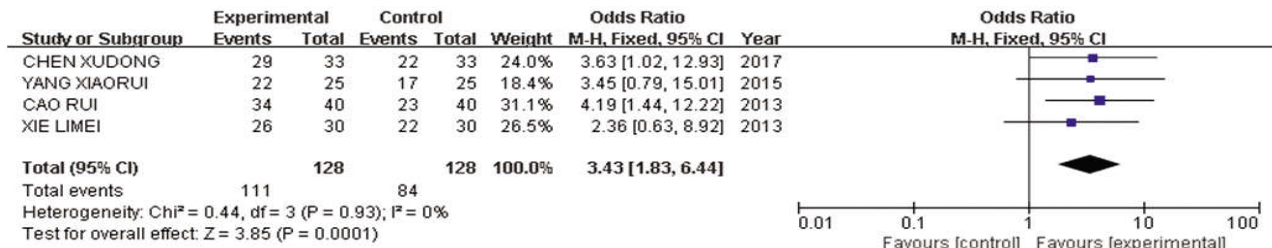


图5 治疗组与对照组总有效率比较

0.01]; SNCV 治疗结果治疗组效果明显好于对照组 [$OR = 2.61$, 95% $CI(1.73, 3.48)$, $P < 0.01$]; 有效率治疗组明显好于对照组 [$OR = 3.43$, 95% $CI(1.83, 6.44)$, $P < 0.01$]。(见图3~5) 赵若华、唐月琴、刘馥和任昶采用的观察指标不甚一致, 无法进行 Meta 分析, 但其研究结果均指明耳穴压籽有效。黄倩倩所

做研究虽提及 MNCV 及 SNCV, 未写明具体数值, 故仅列出而未做分析。

3 讨 论

耳穴压籽是一项流传已久的中医简便治疗技术, 在临床上已广泛应用^[7], 但对其进行科学研究相对较少。耳穴压籽采

用药物种子进行治疗,即可起到药效,又能刺激穴位经络,可起到疏通经络、运行气血、调整脏腑功能等效果。研究表明,患者耳甲及交感神经节处(支配内脏神经)可能存在神经通路,耳针或耳穴压籽可促进胰岛 α 细胞提前分泌胰岛素,从而起到降低血糖、消除和减轻临床症状的作用^[18]。

耳穴压籽作为一种非药物疗法,充分体现了中医的整体观念和全息理念,操作简单、便捷。本研究纳入文献所选取耳穴出现的频次前7位由高到低分别为内分泌、胰、肝、皮质下、脾、神门、肾。既体现了中医特色,又皆为易取穴位。与其他治疗方法联合使用治疗DPN患者,能有效降低患者FBG,改善DPN,减轻患者的麻木、疼痛、抑郁等症状,提高临床治疗效果。

虽然通过分析得出较为积极的结论,但仍值得指出的是,本次Meta分析纳入研究存在观察指标不一致,文献在随机和双盲方面需进一步完善、样本量较少等问题。因此,仍然需更多设计严谨、方法可靠的RCT,以求获得更客观结论,来更好为临床提供科学的循证医学指导^[19-20]。

参考文献

- [1] 张吉平,徐宁,尹冬,等.血清维生素D水平与2型糖尿病周围神经病变的关系[J].中华内分泌代谢杂志,2014,30(5):385-387.
- [2] OKAZAKI S,NOGUCHI Y,YACHIDE T,SSKAI T,et al. Discovery of N-(1-(3-(4-phenoxyphenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)ethyl)acetamides as novel acetyl-Co A carboxylase 2 (ACC2) inhibitors with peroxisome proliferator-activated receptor α/δ (PPAR α/δ) dual agonistic activity[J]. Bioorg Med Chem,2016(16):30653-30658.
- [3] 周红艳,张宇虹,苏本利,等.高频超声评价2型糖尿病周围神经病变患者神经异常改变[J].中国临床医学影像杂志,2013,24(6):442-445.
- [4] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [Z]. The Cochrane Collaboration,2011.
- [5] 刘艺芬,刘远超,林惠京,等.柴枣龙牡汤联合耳穴贴压治疗2型糖尿病周围神经病变伴抑郁状态临床研究[J].河北中医,2018,40(6):842-846.
- [6] 唐月琴,陆晶晶,何珂,等.对糖尿病周围神经病变患者进行耳穴磁疗和穴位按摩的效果分析[J].当代医药论丛,2017,15(23):243-244.
- [7] 赵若华,郑丽维,胡晓燕,等.磁珠耳穴贴压联合穴位敷贴干预气虚血瘀型糖尿病周围神经病变病人的效果观察[J].全科治疗,2017,15(32):4014-4016.
- [8] 赵若华,郑丽维,胡晓燕,等.磁珠耳穴贴压联合穴位敷贴治疗气虚血瘀型糖尿病周围神经病变25例[J].福建中医药,2017,48(5):65-66.
- [9] 陈徐栋.活血通络足浴方联合耳穴压豆治疗糖尿病周围神经病变33例[J].浙江中医杂志,2017,52(6):414.
- [10] 刘馥,刘远超,邓青峰,等.柴枣龙牡汤联合耳穴压豆对2型糖尿病周围神经病变伴抑郁患者疗效及感觉阈值的影响[J].中医临床研究,2016,8(34):28-31.
- [11] 杨晓瑞.电针配合耳穴贴敷治疗糖尿病周围神经病变50例[J].内蒙古中医药,2015,34(10):69-70.
- [12] 黄倩倩,王赛群.足浴配合耳穴操治疗0级糖尿病足末梢神经病变50例观察[J].浙江中医杂志,2014,49(3):187.
- [13] 周景振,曹慧.耳穴贴压联合甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国医药指南,2013,11(32):208-209.
- [14] 谢丽梅,林丰兰,许闽.耳穴敷贴法施护糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].临床治疗杂志,2013,12(4):15-16.
- [15] 曹锐.针刺配合耳穴治疗糖尿病周围神经病变60例[J].河南中医,2013,33(2):271-272.
- [16] 任昶,蔡东红,张蓉洲,等.耳穴贴敷对初诊2型糖尿病患者周围神经病变的预防作用[J].新中医,2010,42(4):74-75.
- [17] 梁文霞,刘海燕. α -硫辛酸联合前列地尔治疗2型糖尿病周围神经病变的临床观察[J].中国心血管病研究,2015,13(3):264-266.
- [18] 常颖.丹参川芎嗪联合甲钴胺治疗2型糖尿病周围神经病变临床疗效分析[J].实用临床医药杂志,2013,17(14):40-42.
- [19] 孙振球.医学统计学[M].北京:人民卫生出版社,2002:623.
- [20] 王吉耀.循证医学与临床实践[M].北京:科学出版社,2002:118-121.

(收稿日期:2018-10-09 编辑:李海洋)

2分钟了解南非的中医

【受访专家】孔斌——现任南非中医针灸协会会长。1994年毕业于上海中医药大学中医专业,获医学学士学位。

1994—1997年,任职于上海龙华医院(上海中医药大学附属医院)。1997年移居南非约翰内斯堡,开设中医诊所,行医至今。

远在万里之外的南非,除了黄金与钻石,也有中医药吗?

答案是肯定的,不仅有,还有较为完备的管理体系与行业组织。

扫描二维码,点击视频,让南非中医针灸协会会长孔斌为你介绍南非的中医情况。



引用:方芳,周颖芳,黄锐娜,许钊瀚,黄锐佳,赵文婧,黄康柏.中医外治法对神经根型颈椎病疗效及疼痛缓解作用的网状Meta分析[J].中医导报,2019,25(16):103-108.

中医外治法对神经根型颈椎病疗效及疼痛缓解作用的网状Meta分析

方芳¹,周颖芳²,黄锐娜³,许钊瀚⁴,黄锐佳⁵,赵文婧⁶,黄康柏¹

(1.广州中医药大学,广东 广州 510006;

2.广州医科大学第三附属医院,广东 广州 510150;

3.中山大学第八附属医院,广东 广州 510970;

4.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405;

5.汕头大学医学院第一附属医院,广东 汕头 515041;

6.深圳平乐骨伤医院,广东 深圳 518010)

[摘要] 目的:采取网状Meta分析的方法比较10种中医外治法治疗神经根型颈椎病的效果以及对疼痛的缓解作用,为医师对治疗方法的选择提供循证医学证据。方法:检索中文数据库CNKI、CBM、VIP和万方中有关中医外治法治疗神经根型颈椎病的随机对照临床试验,检索时间均设定为2010年4月1日至2019年4月1日。由2名研究人员分别检索文献并筛选,纳入文献再进行数据提取和文献方法学质量评价,使用ADDIS1.16.8软件统计分析数据。结果:共纳入38项RCT,3525例神经根型颈椎病患者,包括中医疗法及综合疗法10种。在总有效率方面,10种中医外治法的疗效由优到劣排序为D、I、B、E、C、G、A、J、F、H;在VAS评分方面,涉及8种中医外治法,疗效由优到劣排序为D、G、B、I、J、A、H、F。结论:联合疗法B、C、D、E及单一疗法I能有效治疗神经根型颈椎病,本研究结论仍需更多高质量、大样本研究进行证实。

[关键词] 神经根型颈椎病;中医外治法;疼痛;系统评价;网状Meta分析

[中图分类号] R274.9 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0103-06

Curative Effect and Pain Relief Effect of External Therapy of Traditional Chinese Medicine for Cervical Spondylotic Radiculopathy: A Network Meta-analysis

FANG Fang¹, ZHOU Ying-fang², HUANG Rui-na³, XU Dang-han⁴, HUANG Rui-jia⁵,

ZHAO Wen-jing⁶, HUANG Kang-bai¹

(1.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2.The Third Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou Guangdong 510150, China; 3.The Eighth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou Guangdong 510970, China; 4.The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 5.The First Affiliated Hospital of Shantou University, Shantou Guangdong 515041, China; 6.Pingle Bone Injury Hospital of Shenzhen, Shenzhen Guangdong 518010, China)

[Abstract] Objective: To compare the effects of ten external therapies of traditional Chinese medicine (TCM) on cervical spondylotic radiculopathy (CSR) and pain relief, and to provide evidence for physicians' choice of treatment methods. Methods: Randomized controlled clinical trials on external treatment of cervical spondylotic radiculopathy in Chinese databases CNKI, CBM, VIP and Wan Fang were retrieved. The retrieval time was set from April 1, 2010 to April 1, 2019. Two researchers retrieved and screened the literature separately, then included the literature for data extraction and literature methodological quality evaluation, and used ADDIS 1.16.8 software to analyze the data. Results: A total of 38 RCTs were enrolled. A total of 3525 CSR patients were en-

rolled, including 10 TCM therapies and their combination therapies. In terms of total effective rate, the order of 10 external therapies is D, I, B, E, C, G, A, J, F and H. In terms of VAS score, 8 external therapies are involved, and the order of curative effect is D, G, B, I, J, A, H and F. Conclusion: Combined therapy B, C, D, E and single therapy I can effectively treat cervical spondylotic radiculopathy. This study still needs more high quality and large sample studies to confirm the conclusions.

[Keywords] cervical spondylotic radiculopathy; external treatment of traditional Chinese medicine; pain; systematic evaluation; network Meta-analysis

神经根型颈椎病(cervical spondylotic radiculopathy, CSR)是颈椎病的常见类型,占颈椎病的50%~60%,由于颈椎处突出的组织压迫局部导致炎症渗出、组织充血,刺激或压迫颈部神经根,从而出现颈痛伴上肢放射痛、肢体麻木、活动受限等病理表现^[1]。CSR是中老年常见病,40岁以上的人约50%患有此病,60岁以上的人约85%通过放射学确诊为该病^[2]。近年来,发现此病有年轻化趋势,年轻群体中以长期伏案工作者、机动车驾驶人员以及长时间低头等不良姿势者多发^[3]。中医外治法包括针刺、推拿、艾灸、针刀、牵引等,以及多种疗法的联合使用。中医外治法由于具有疗效显著、不良反应小等优点,在临床得到广泛应用。

网状Meta分析(Network Meta-analysis, NMA)从平面Meta分析发展而来,可以同时实现对多个干预措施直接或间接比较,并对干预措施进行排序^[4]。基于此,本研究使用NMA的研究方法,比较10种中医外治法的疗效及对疼痛的缓解效果,以期为治疗方法的选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略 计算机检索中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(CBM)、中国科技期刊全文数据库(VIP)、万方数据库,检索时间设置为2010年4月1日至2019年4月1日。检索词:针刺、针灸、艾灸、推拿、按摩、针刀、牵引、常规疗法、神经根型颈椎病、项痹。检索已发表的Meta分析并回溯其纳入分析的参考文献,使检索结果更加全面。

1.2 纳入标准 (1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT); (2)研究对象:神经根型颈椎病患者; (3)干预措施:治疗组使用针刺、艾灸、推拿、针刀、牵引或两种中医外治法联合使用,对照组使用不同的中医外治法或不同的联合方案,或常规治疗; (4)观察指标:有效率、视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)。

1.3 排除标准 (1)治疗中单独使用或联合使用中药汤剂、胶囊、颗粒等内服法。(2)随机方法设置不正确。(3)研究结果描述混淆,数据缺失不详。

1.4 文献筛选和资料提取 两名研究者分别独立检索文献,将检索所得文献导入到NoteExpress中去除重复文献,根据纳入及排除标准,阅读文献标题及摘要进一步筛选,剩余文献获取全文后阅读并判断纳入与否。检索及筛选过程中两名研究者有任何意见分歧,则请第3位研究者判定。纳入研究的文献由两名研究者根据信息提取表分别独立提取信息,数据提取表包括以下内容:文题、作者、发表年份、样本量、干预措施、结局指标、干预时间。

1.5 文献质量评价 两名研究人员使用Cochrane手册5.1.0^[5]质量评价标准评价纳入文献质量,评价项目:随机序列产生、分配隐藏、研究者及参与者盲法、结果测评者盲法、资料完整性、选择性报告、其他偏倚。存在分歧的地方由第3位研究者判定。

1.6 统计学方法 采用ADDIS1.16.8软件进行统计分析。ADIS是以贝叶斯理论为框架,采用马尔科夫链蒙特卡罗方法(Markov Chain Monte Carlo, MCMC)进行数据评估、处理。使用比值比(OR)作为疗效统计量,并采用95%可信区间(95%CI)进行区间估计。由于网状Meta分析中纳入了多种复杂的干预措施,使得异质性的鉴别、处理难度增加,故而无法有效鉴别一致性,结果可靠度受到影响^[6]。本研究采用节点分析法(node-split model)鉴别一致性, $P \leq 0.05$ 时认为存在不一致性,使用非一致性模型(inconsistency model)分析结果, $P > 0.05$ 则使用一致性模型(consistency model)。收敛性采用潜在的标尺缩减参数(PSRF)进行评价,PSRF等于1,或约等于1,表明已经达到很好的收敛效能,以一致性模型分析所得结果可靠度高。

2 结果

2.1 检索结果 初检获得文献986篇,剔除404篇重复文献,剩余文献阅读文题及摘要,剔除文献504篇,筛出文献78篇,获取全文后详细阅读,剔除随机方法不正确及结局描述不详等40篇,最终纳入分析的文献为38篇。

2.2 纳入研究的基本特征和方法学质量评价 纳入文献38篇^[7-40],包括研究对象3525例,涉及10种中医外治法及联合疗法,分别为针刺、推拿、穴位埋线、牵引、针刀、常规疗法、针刺+推拿、针刺+艾灸、针刺+放血疗法、针刺+热敏灸。为更方便简洁地表述研究情况以及结果,将10种治疗措施分别给予编码,详见表1。11篇文献为单一中医外治法间的比较,27篇文献为单一中医外治法与联合疗法的比较。1项研究为3臂研究,其他研究为双臂研究。纳入文献的基本特征详见表2。纳入研究之间具有相似性,研究对象都是中国人,且年龄多为中老年人,都是采用各种中医疗法进行治疗,作用于局部腧穴经络,舒经理气,通畅气血,且干预措施起效需要一定的时间,副作用小,患者的接受度高,研究设计均为随机对照试验。

纳入研究的方法学质量评价结果详见表2。15项RCT报告了随机序列产生的具体方法,包括随机数字表法、计算机随机法及信封法,其余仅提及随机;所有纳入的研究都未提及是否实施分配隐藏;由于干预措施的特殊性,所有研究无法实施参与者及研究者盲法,未提及结果测评者盲法;1项研究

存在失访,未对脱落原因进行描述,未对研究结果进行ITT分析,其余研究无失访,数据完整性良好。

表1 10种中医外治法代码

编号	编码	干预措施	编号	编码	干预措施
1	A	针刺	6	F	推拿
2	B	针刺+推拿	7	G	穴位埋线
3	C	针刺+艾灸	8	H	牵引
4	D	针刺+放血疗法	9	I	针刀
5	E	针刺+热敏灸	10	J	常规

2.3 网状Meta分析结果

2.3.1 非一致性检验和收敛度评价 节点分析疗效指标,有效率和VAS,两指标 $P>0.05$,说明这两个指标的直接比较结果与间接比较结果都不存在统计学不一致性,使用一致性模型分析结果。PSRF参数约等于1,认为收敛度高。

2.3.2 一致性模型下网状Meta分析结果 在有效率上,共纳入38篇文献,不同干预措施之间的网状关系见图1。图中各方框内字母分别表示10种中医外治法的编码,实线表示连接的两干预措施间存在直接比较,中间数字表示直接比较的研究

表2 纳入研究的基本特征及质量评价结果

作者	样本量1	样本量2	样本量3	干预措施	干预措施	干预措施3	结局指标	治疗时间(d)	随机	盲法	分配隐藏	ITT
边晓东2012 ^[7]	60	60		E	A		b	38	仅提及	U	U	U
陈新合2018 ^[8]	42	42		B	F		b,c	10	仅提及	U	U	U
邓赛男2015 ^[9]	30	30		B	A		b	22	随机数字表	U	U	U
丁敏2012 ^[10]	58	62		G	A		b,c	14	随机数字	U	U	U
丁勇2016 ^[11]	31	31		B	A		b	0	仅提及	U	U	U
范明莉2017 ^[12]	50	50		B	F		b	10	仅提及	U	U	U
高珊2012 ^[13]	70	70		E	A		b	24	仅提及	U	U	U
金载皓2011 ^[14]	19	21		A	H		b	21	信封法	U	U	U
李民2017 ^[15]	38	38		A	H		b	21	仅提及	U	U	U
李明2014 ^[16]	64	60		B	F		b	35	数字随机表	U	U	U
李荣清2015 ^[17]	43	43		G	A		b,c	28	仅提及	U	U	U
梁占保2010 ^[18]	30	30		B	A		b	20	信封法	U	U	U
刘超2018 ^[19]	36	34		B	A		b,c	30	仅提及	U	U	U
刘蕾2012 ^[20]	34	28		B	A		b	20	仅提及	U	U	U
刘韵怡2016 ^[21]	30	30		I	A		b,c	28	随机数字表	U	U	U
马志红2019 ^[22]	52	51		D	A		b,c	28	随机数字表	U	U	U
米仲祥2013 ^[23]	30	30		F	H		b,c	28	仅提及	U	U	U
彭文琦2016 ^[24]	43	43		B	H		b,c	20	随机数字表	U	U	U
宋淑兰2017 ^[25]	20	20		B	J		b	10	仅提及	U	U	U
宋孝言2017 ^[26]	62	62		B	J		b,c	28	仅提及	U	U	U
孙国超2017 ^[27]	55	55		B	A		b,c	60	仅提及	U	U	U
孙雷2014 ^[28]	16	16		C	A		b	10	仅提及	U	U	U
滕红君2014 ^[29]	25	25		B	F		b	20	仅提及	U	U	U
王国元2017 ^[30]	40	40		I	A		b,c	14	仅提及	U	U	U
王华武2014 ^[31]	45	45		D	A		b	20	仅提及	U	U	U
王俊依2017 ^[32]	150	150		B	A		b,c	51	仅提及	U	U	U
吴峻2010 ^[33]	80	80		I	A		b	14	仅提及	U	U	U
冼耀东2012 ^[34]	30	30		G	A		b	14	信封法	U	U	U
徐海娜2015 ^[35] *	49	49	49	A	F	B	b,c	20	随机数字表	U	U	U
徐铭阳2018 ^[36]	31	33		I	A		b,c	21	随机数字表	U	U	U
许建新2019 ^[37]	75	75		B	A		b	22	仅提及	U	U	U
杨松2015 ^[38]	65	65		B	A		b,c	21	随机数字表	U	U	U
姚乃捷2018 ^[39]	50	45		B	A		b,c	72	仅提及	U	U	U
余清云2016 ^[40]	20	20		B	A		b,c	10	随机数字表	U	U	U
张少林2015 ^[41]	38	38		B	H		b,c	20	随机数字表	U	U	U
张栓锁2016 ^[42]	40	40		B	J		b,c	7	仅提及	U	U	U
张云霞2017 ^[43]	62	62		B	J		b	14	仅提及	U	U	U
邹汉宏2016 ^[44]	30	30		G	A		b	28	信封法	U	U	U

注:a.痊愈率;b.总有效率;c.VAS评分;*.三臂试验研究;U.描述不详或方法不当

数目,无连接线表示暂无直接比较的研究,可以进行间接比较。网状Meta分析结果显示,10种中医外治法比较,A与B、D、E、I之间的差异有统计学意义,B与F、G、H、J之间的差异有统计学意义,C与F、H之间的差异有统计学意义,D与F、G、H、J之间的差异有统计学意义,E与F、H之间的差异有统计学意义,F与I之间的差异有统计学意义,G与H之间的差异有统计学意义,H与I之间的差异有统计学意义,其余干预措施两两比较,差异均无统计学意义,详见表3。根据排序概率表(见表4),表中行数=列数=干预措施总数10,首行为排序,首列为干预指标(10种中医外治法)的编码。表中的数据为排序概率,以横向形式看,如针刺(编码A)排序1的概率为0.00,排序2的概率为0.12,排序3的概率为0.34,以此类推,8种中医外治法对神经根型颈椎病疼痛的缓解作用优劣顺序为D、G、B、I、J、A、H、F。

在VAS评分上,共纳入19篇文献,不同干预措施之间的网状关系见图2。图中各方框内字母分别表示8种中医外治法的编码,实线表示连接的两干预措施间存在直接比较,中间数字表示直接比较的研究数目,无连接线表示暂无直接比较的研究,可以进行间接比较。网状Meta分析结果显示,8种中医外治法比较,A与B、G之间的差异有统计学意义,B与F、H之间的差异有统计学意义,F与G之间的差异有统计学意义,G与H之间的差异有统计学意义,其余干预措施两两比较,差异均无统计学意义,详见表5。VAS评分为负性事件,即评分越高时,疼痛越严重,说明干预措施对疼痛的缓解效果越差,根据VAS评分的排序概率表(见表6),表中行数=列数=干预措施

总数8,首行为排序,首列为干预指标(8种中医外治法)的编码。表中的数据为排序概率,以横向形式看,如针刺(编码A)排序1的概率为0.03,排序2的概率为0.12,排序3的概率为0.34,以此类推,8种中医外治法对神经根型颈椎病疼痛的缓解作用优劣顺序为D、G、B、I、J、A、H、F。

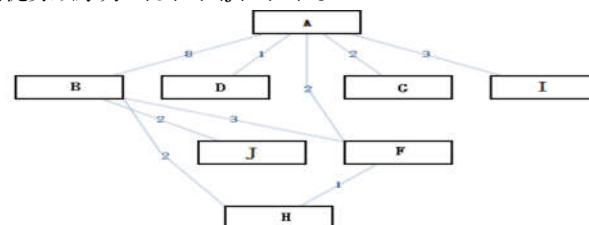


图2 ADDIS 软件输出 VAS 的网状关系图

表4 总有效率的排序概率表

	排序1	排序2	排序3	排序4	排序5	排序6	排序7	排序8	排序9	排序10
A	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.43	0.41	0.10	0.01
B	0.03	0.24	0.40	0.26	0.07	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
C	0.04	0.08	0.11	0.15	0.30	0.23	0.06	0.01	0.01	0.00
D	0.77	0.13	0.05	0.04	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
E	0.11	0.26	0.21	0.22	0.14	0.05	0.01	0.00	0.00	0.00
F	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.08	0.22	0.59	0.10
G	0.00	0.00	0.02	0.09	0.25	0.40	0.13	0.06	0.03	0.01
H	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.03	0.12	0.84
I	0.05	0.29	0.21	0.23	0.16	0.06	0.01	0.00	0.00	0.00
J	0.00	0.00	0.00	0.01	0.07	0.19	0.26	0.27	0.15	0.04

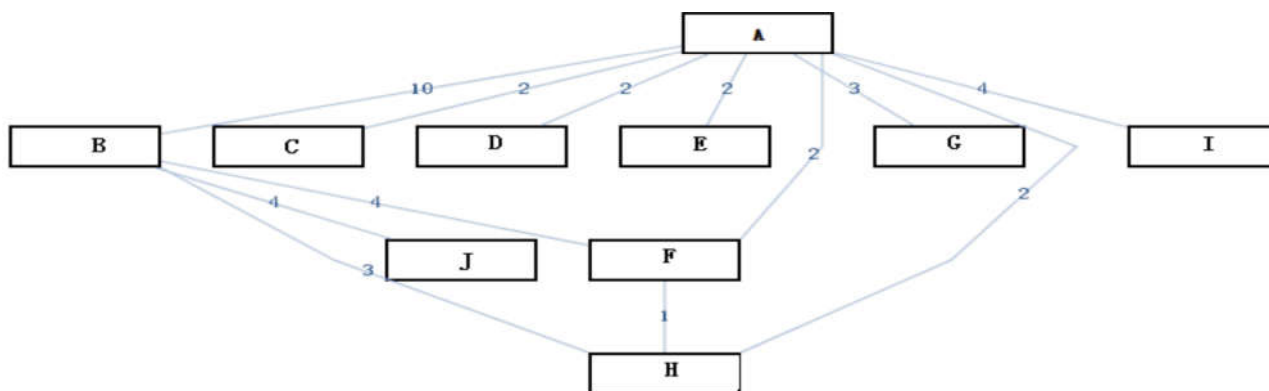


图1 ADDIS 软件输出总有效率的网状关系图

表3 总有效率的网状 Meta 分析结果 [OR(95%CI)]

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
0.29(0.18,0.41)									
0.46(0.18,0.41)	1.52(0.47,4.14)								
0.14(0.05,0.37)	0.49(0.18,1.42)	0.29(0.08,1.53)							
0.29(0.10,0.67)	0.99(0.33,2.63)	0.62(0.15,2.58)	2.32(0.48,7.41)						
1.34(0.70,2.31)	4.64(2.80,8.33)	2.97(1.09,11.69)	9.60(3.12,29.21)	4.63(1.58,16.07)					
0.62(0.29,1.33)	2.18(1.06,5.32)	1.39(0.45,6.50)	4.32(1.42,15.80)	2.22(0.68,8.78)	0.47(0.20,1.22)				
2.06(0.93,3.96)	6.92(3.86,13.99)	4.50(1.48,17.89)	16.01(4.22,48.78)	7.38(2.32,28.10)	1.51(0.74,3.09)	3.26(1.12,8.74)			
0.29(0.14,0.63)	1.05(0.36,2.45)	0.66(0.22,2.79)	2.08(0.64,7.23)	1.01(0.35,3.85)	0.22(0.09,0.57)	0.47(0.15,1.33)	0.15(0.06,0.39)		
0.93(0.40,2.02)	3.34(1.70,6.71)	2.07(0.62,8.37)	7.34(1.87,23.79)	3.23(0.97,11.91)	0.73(0.29,1.66)	1.50(0.46,4.17)	0.45(0.18,1.24)	3.14(0.98,9.82)	

注:表格内数据为所在列与行治疗措施总有效率比较的OR(95%CI)

表5 VAS的网状Meta分析结果 [OR(95%CI)]

A		B		D		F		G		H		I		J	
1.34(0.67,2.02)															
1.24(-0.70,3.16)		-0.11(-2.3,1.93)													
-0.54(-1.9,0.51)		-1.89(-2.87,-0.90)		-1.8(-3.92,0.45)											
1.8(0.38,3.26)		0.46(-1.09,2.11)		0.55(-1.80,3.03)		2.34(0.59,4.18)									
-0.45(-1.76,0.88)		-1.79(-2.98,-0.60)		-1.69(-4.00,0.66)		0.09(-1.21,1.40)		-2.26(-4.27,-0.32)							
0.41(-0.77,1.56)		-0.93(-2.27,0.38)		-0.82(-3.12,1.43)		0.97(-0.63,2.51)		-1.37(-3.29,0.38)		0.88(-0.94,2.59)					
0.00(-1.52,1.50)		-1.34(-2.72,0.02)		-1.24(-3.65,1.15)		0.56(-1.14,2.20)		-1.8(-3.98,0.23)		0.46(-1.38,2.25)		-0.41(-2.35,1.50)			

注:表格内数据为所在列与行治疗措施VAS比较的OR(95%CI)

表6 VAS的排序概率表

	排序1	排序2	排序3	排序4	排序5	排序6	排序7	排序8
A	0.03	0.12	0.34	0.39	0.11	0.01	0.00	0.00
B	0.00	0.00	0.00	0.00	0.05	0.34	0.45	0.16
D	0.03	0.03	0.03	0.06	0.13	0.24	0.23	0.26
F	0.41	0.34	0.16	0.06	0.03	0.01	0.00	0.00
G	0.00	0.00	0.00	0.01	0.04	0.13	0.25	0.56
H	0.34	0.30	0.17	0.10	0.06	0.02	0.00	0.00
I	0.04	0.06	0.10	0.19	0.37	0.16	0.05	0.01
J	0.16	0.15	0.19	0.19	0.20	0.08	0.02	0.01

3 讨论

神经根型颈椎病属于中医中的“项痹”,可分为不同的证型,包括风寒痹阻证、气滞血瘀证及肝肾不足证等证型,不同的证型往往对应不同的治疗方法^[45]。常用中医外治法有针刺、灸法、推拿、穴位埋线以及各疗法间不同组合方式的综合治疗^[46]。多项研究表明中医外治法能有效治疗神经根型颈椎病,但中医外治法间两两比较的研究结论不一致、不系统、不全面,缺乏多种中医外治法的疗效比较及排序,这使得医生不能很好地进行治疗方案的选择。所以,我们采用网状Meta分析的方法,比较各中医外治法的疗效,为中医外治法的临床应用及选择提供循证医学证据。

本研究纳入38项研究,共3525位患者,涉及10种中医外治法。在有效率方面,排序依次为D、I、B、E、C、G、A、J、F、H,联合疗法B、C、D、E比除I外的单一疗法疗效更好;在对疼痛的缓解作用方面,排序依次为D、G、B、I、J、A、H、F,联合疗法B、D比除G外的单一疗法对疼痛缓解效果更好。整体上看,联合疗法在疗效及对疼痛的缓解作用方面,效果更佳,可能是由于多种疗法的效果叠加效应。单一疗法I(针刀)在两个指标中均进入前四位,疗效较佳。针刀疗法与其他中医疗法治疗机理存在不同,它能同时发挥刀与针的作用,既能直达病所,切开病变组织,又能改善局部血液循环,同时对穴位的刺激量较大,能使患者在体内产生大量的止痛物质,使组织局部氧分压增高,综合作用可以有效治疗神经根型颈椎病,缓解疼痛,这与其他学者石琳的研究结果一致^[47-48]。基于研究结果,建议使用中医联合疗法或针刀疗法治疗神经根型颈椎病。

网状Meta分析的前提是同质性假设、一致性假设及相似性假设。纳入研究共涉及10种中医外治法,各治疗方法之间的剂量、疗程难免存在差异,尚无统一的疗效评价标准,这些

因素会影响各研究间的一致性,可能会在一定程度上使结果产生偏移,削弱证据强度。纳入的大多数研究是小样本、单中心的临床试验,缺乏对干预效果的长期观察及对复发率的观察。

4 结论

本研究比较了10种中医外治法对神经根型颈椎病的治疗效果及对疼痛的缓解作用,研究发现在有效率及VAS评分的排序上,同时出现在前四位的有3个,为D、I、B,即联合疗法针刺+放血疗法、针刺+推拿以及单一疗法针刀均能有效治疗神经根型颈椎病,缓解患者的疼痛。希望本研究能为临床医师在治疗方案的选择上提供参考。由于本研究尚存在一些不足之处,得出的结论可能存在一定的偏倚。未来需设计更为严谨、大样本量、多中心的临床试验,并观察长期效果及复发率,才能为临床诊疗提供更多、更准确的循证证据。

参考文献

- [1] MITSUTAKE T, SAKAMOTO M, CHYUDA Y, et al. Greater Cervical Muscle Fat Infiltration Evaluated by Magnetic Resonance Imaging is Associated With Poor Postural Stability in Patients With Cervical Spondylotic Radiculopathy[J].Spine,2016,41(1):E8-E14.
- [2] TRUUMES E, HERKOWITZ H N. Cervical spondylotic myelopathy and radiculopathy [J].Instructional course lectures,2000,49:339-360.
- [3] MATSUMOTO M, FUJIMURA Y, SUZUKI N, et al. MRI of cervical intervertebral discs in asymptomatic subjects [J].J Bone Joint Surg Br,1998,80(1):19-24.
- [4] 曾宪涛,曹世义,孙凤,等.Meta分析系列之六:间接比较及网状分析[J].中国循证心血管医学杂志,2012,4(5):399-402.
- [5] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GøTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J].BMJ,2011,343:d5928.
- [6] LUMLEY, T.Network meta-analysis for indirect treatment comparisons[J].Statistics in Medicine,2002,21(16):2313-2324.
- [7] 边晓东,罗开涛,楼志勇,等.针刺结合热敏灸治疗神经根型颈椎病疗效观察[J].上海针灸杂志,2012,31(10):736-

- 737.
- [8] 陈新合. 针灸推拿治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 哈尔滨医药, 2018, 38(3): 283-284.
- [9] 邓赛男, 何白林. 艾灸配合苍龟探穴针刺治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2015, 34(7): 660-662.
- [10] 丁敏, 蒋亚秋, 冯骅, 等. 微创埋线疗法治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2012, 31(12): 900-901.
- [11] 丁勇, 庄洁. 中医推拿结合针灸治疗神经根型颈椎病的临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(29): 141, 146.
- [12] 范明莉. 观察针灸推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(70): 126.
- [13] 高珊, 毛红蓉, 严言, 等. 针刺结合热敏灸治疗神经根型颈椎病[J]. 中国康复, 2012, 27(1): 26-27.
- [14] 金载皓. 电针颈夹脊穴治疗神经根型颈椎病临床疗效观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [15] 李民. 针刺疗法治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 中国民间疗法, 2017, 25(1): 13-14.
- [16] 李明. 推拿配合针刺颈夹脊治疗神经根型颈椎病临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [17] 李荣清, 王秉君, 孙丽香, 等. 穴位埋线治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24(33): 3685-3687.
- [18] 梁占保. 推拿配合电针治疗神经根型颈椎病的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2010.
- [19] 刘超. 整脊疗法配合针灸疗法治疗神经根型颈椎病的疗效观察[J]. 医学信息, 2018, 31(11): 142-144.
- [20] 刘蕾. 推拿配合针刺治疗神经根型颈椎病[J]. 中西医结合研究, 2012, 4(5): 257, 263.
- [21] 刘韵怡. 针刀治疗气滞血瘀型神经根型颈椎病的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [22] 马志红, 付爱玲, 王燕伟, 等. 针刺联合放血疗法治疗神经根型颈椎病的疗效及对疼痛和血黏度的影响[J]. 国医论坛, 2019, 34(1): 23-24.
- [23] 米仲祥, 毕军伟. 推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[J]. 西部中医药, 2013, 26(7): 101-102.
- [24] 彭文琦. 针灸结合推拿治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2016, 32(11): 1127-1128.
- [25] 宋淑兰. 探讨针灸推拿治疗神经根型颈椎病的临床疗效[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(37): 151, 153.
- [26] 宋孝言. 针灸推拿联合康复治疗神经根型颈椎病的临床探讨[J]. 双足与保健, 2017, 26(20): 191-192.
- [27] 孙国超. 针灸配合推拿对神经根型颈椎病的临床价值分析[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(33): 100-101.
- [28] 孙雷. 针刺联合悬灸治疗神经根型颈椎病随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(6): 170-172.
- [29] 滕红君. 针灸联合推拿治疗神经根型颈椎病的效果分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(1): 85-86.
- [30] 王国元. 针刀治疗神经根型颈椎病临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [31] 王华武. 针刺联合井穴点刺放血治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2014, 26(12): 1235-1236.
- [32] 王俊依, 蔡剑飞. 针灸联合推拿手法治疗神经根型颈椎病的临床疗效分析[J]. 中国现代医生, 2017, 55(30): 127-130.
- [33] 吴峻, 施振东, 陈安, 等. 针刀与电针对照治疗神经根型颈椎病疗效观察[J]. 中医临床研究, 2010, 2(21): 1-3.
- [34] 冼耀东. 穴位埋线治疗神经根型颈椎病的疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012.
- [35] 徐海娜, 陈鹏, 刘承浩. 针推结合分期治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(4): 380-382.
- [36] 徐铭阳. 针刀治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [37] 许建新. 艾灸配合苍龟探穴针刺治疗神经根型颈椎病临床观察[J]. 光明中医, 2019, 34(3): 433-435.
- [38] 杨松. 推拿联合针刺治疗神经根型颈椎病效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 22(24): 44-46.
- [39] 姚乃捷. 推拿配合针刺治疗神经根型颈椎病的临床研究[J]. 大医生, 2018, 3(7): 1-2.
- [40] 余清云. 中医推拿结合针灸治疗神经根型颈椎病临床疗效分析[J]. 当代医学, 2016, 22(1): 156-157.
- [41] 张少林, 王明, 王平, 等. 推拿手法配合电针治疗神经根型颈椎病临床研究[J]. 陕西中医, 2015, 36(8): 1059-1060.
- [42] 张栓锁. 观察神经根型颈椎病运用针灸推拿治疗的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘, 2016, 16(83): 131.
- [43] 张云霞. 针灸配合推拿治疗神经根型颈椎病疗效研究[J]. 陕西中医, 2017, 38(8): 1126-1127.
- [44] 邹汉宏. 穴位埋线疗法治疗神经根型颈椎病的临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [45] 吴佳倩, 陆一涵, 张成钢. 颈椎病的研究进展[J]. 健康教育与健康促进, 2018, 13(1): 58-61.
- [46] 赵玉龙, 张曼莉, 李统, 等. 关于颈椎病的中医认识及其治疗进展探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(16): 48-49.
- [47] 刘金钟, 许明健, 苏占国, 等. 针刀治疗腰椎间盘突出症机理探讨[J]. 江西中医药, 2011, 42(10): 38-40.
- [48] 石琳. 针刀疗法与针刺法治疗颈型颈椎病疗效对比研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(8): 59-61.

(收稿日期: 2019-06-28 编辑: 刘颖)

引用:胡杰,冯慧,朱晓云,刘喜明.刘喜明辨治糖尿病肾病用药规律分析[J].中医导报,2019,25(16):109-113.

规 律

刘喜明辨治糖尿病肾病用药规律分析*

胡杰^{1,2},冯慧¹,朱晓云¹,刘喜明¹

(1.中国中医科学院广安门医院,北京 100053;

2.北京中医药大学,北京 100029)

[摘要] 分析刘喜明辨治糖尿病肾病用药规律,总结刘喜明辨治思想及用药特色。方法:收集2015年刘喜明辨治糖尿病肾病病案,采用频数频率分布分析、系统聚类分析、关联规则分析等数据挖掘方法对方剂进行分析。结果:共纳入125首中药复方,通过分析得出使用频率超过1%的中药共22味,使用频率超过10%的药类共5类,聚类组合5种,药物关联规则42条。结论:基于糖尿病肾病血瘀、气虚、阴虚的关键病机,刘喜明多用活血化瘀、补益气阴、利湿清热之品,切合糖尿病肾病“虚、痰、瘀”的证治框架。

[关键词] 糖尿病肾病;用药规律;刘喜明;数据挖掘

[中图分类号] R255.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0109-04

Research on Prescription Regularity of Professor LIU Xi-ming for Diabetic Kidney Disease

HU Jie^{1,2}, FENG Hui¹, ZHU Xiao-yun¹, LIU Xi-ming¹

(1.Guang'anmen Hospital of Chinese Academic of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China;

2.Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] Objective: To analyze the medication rule of Professor LIU Xi-ming in the treatment of diabetic nephropathy, and summarize Professor LIU Xi-ming's thought and characteristics of medication. Methods: Professor LIU Xi-ming's diabetic nephropathy cases in 2015 were collected and analyzed by data mining methods such as frequency distribution analysis, system clustering analysis and association rule analysis. Results: A total of 125 prescriptions of traditional Chinese medicine were included. Through analysis, 22 flavors of traditional Chinese medicine with frequency more than 1%, 5 classes of drugs with frequency more than 10%, 5 clustering combinations and 42 drug association rules were obtained. Conclusion: Based on the key pathogenesis of diabetic kidney disease, that are blood stasis, qi deficiency and yin deficiency, professor LIU Xi-ming prefer to use drug for invigorating blood circulation, eliminating stasis, tonifying qi and yin, clearing damp and heat, which is corresponding with the therapeutic framework as known as "deficiency, phlegm and blood stasis" of diabetic kidney disease.

[Keywords] data mining; diabetic kidney disease; LIU Xi-ming; prescription regularity

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病引起的慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),是糖尿病最主要的微血管并发症之一,是目前引起终末期肾脏疾病(end-stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1],多项国内研究均显示我国DKD的患病率随时间不断增长^[2-3]。中医药在改善

DKD患者临床症状、减少甚至扭转尿蛋白、延缓肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降、改善预后与生活质量方面疗效显著^[4-5]。

刘喜明教授为中国中医科学院博士研究生导师,第二届

*基金项目:国家中医药管理局国际科技合作项目(2010DFA31620);中国中医科学院广安门医院国家中医临床研究示范基地科研专项(2016S353)

通讯作者:刘喜明, E-mail: lxmhos@aliyun.com

医大师路志正教授的入室弟子及传承博士后。从事临床工作30余年,先后拜师朱良春、周仲英、夏桂成、汪受传等中医大家,长期从事内分泌科临床工作,对内、妇、儿等各科疑难杂症有丰富的临床经验。本研究通过对刘喜明门诊DKD患者病历进行数据挖掘,初步得出刘喜明辨治DKD的思想及用药规律,总结刘喜明遣方用药经验,以期为进一步的研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 方药来源 所有中医方药均来自中国中医科学院广安门医院内分泌科刘喜明门诊2015年DKD患者的门诊病历,共计125诊次。

1.2 西医诊断标准 糖尿病诊断标准:参照1999年世界卫生组织推荐的糖尿病诊断标准。糖尿病肾病诊断标准:参考2014版《糖尿病肾病防治专家共识》^[6]中推荐的诊断标准。在大部分糖尿病患者中,出现以下任何一条者考虑其肾脏损伤是由糖尿病引起的:(1)大量白蛋白尿;(2)糖尿病视网膜膜病变伴任何一期慢性肾脏病;(3)在10年以上糖尿病病程的I型糖尿病中出现微量白蛋白尿。(同时应排除指南中提出的non-DKD的情况)

1.3 病例纳入标准

1.3.1 纳入标准 符合糖尿病肾病诊断标准者;服用刘喜明处方者;门诊病历完整者;未服用其他方药及未参加任何一项临床试验者。

1.3.2 排除标准 服用其他病种的中药处方者;伴有各类急性并发症(如糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷等)及各类危急重症(如急性心脑血管病、恶性肿瘤、其他类型的肾脏疾病)者;妊娠期或哺乳期妇女;伴有精神系统疾病者。

1.4 数据收集及预处理 将符合纳入标准患者的病历资料录入Microsoft office excel,包括患者病案号、姓名、性别、年龄、中医证型、所用方药。参照《中国药典》《中医药学名词》及全国中医药高等教育“十二五”规划教材《中药学》对中药名称规范统一。采用双人各自单独录入的方法,第3人进行数据校正。采用IBM SPSS 22.0统计软件对患者年龄、性别、单味中药及中药类别进行频次统计及聚类分析。采用IBM SPSS Clementine 12.0统计软件,通过Apriori规则分析药物的关联规则,对高频次中药进行关联规则分析,分析药物配伍关系。

2 结果

2.1 患者年龄及性别分布 纳入患者共50例,男性33例,女性17例。(见表1)患者年龄分布在21岁到100岁之间。其中0~20岁无患者分布,21~40岁共10例,41~60岁共18例,61~80岁共21例,81~100岁共1例。(见表2)

表1 患者性别分布

性别	例数	构成比(%)
男	33	66
女	17	34
总计	50	100

2.2 单味中药使用频次及频率分布 125诊次病历中共计125首方药,使用中药166味,药物出现总频次1063次。使用频率前4位药物累计频率超过20%,使用频率前7位药物累计频率超过30%,使用频率前13位药物累计频率超过40%。其中使

用频率超过1%的中药共22味,其累计频率达54.09%,其余144味中药使用频率均小于1%。使用频率最高的中药为丹参,频次为83次,频率为7.81%;其次为黄芪,频次为65次,频率为6.11%。主要使用药物有丹参、黄芪、生地黄、玉竹、麦冬、北沙参、薏苡仁、茯苓、猪苓、泽泻。(见表3)

表2 患者年龄分布

年龄段	例数	构成比(%)
0~20	0	0
21~40	10	20
41~60	18	36
61~80	21	42
81~100	1	2
总计	50	100

表3 使用频率超过1%的前22味药物分布

药物名称	频次	频率(%)	累积频率(%)	药物名称	频次	频率(%)	累积频率(%)
丹参	83	7.81	7.81	大腹皮	19	1.79	39.79
黄芪	65	6.11	13.92	陈皮	18	1.69	41.49
麦冬	51	4.80	18.72	白术	18	1.69	43.18
北沙参	42	3.95	22.67	山药	18	1.69	44.87
茯苓	31	2.92	25.59	川牛膝	16	1.51	46.38
玉竹	30	2.82	28.41	益母草	16	1.51	47.88
生地黄	21	1.98	30.39	麸炒枳实	15	1.41	49.29
薏苡仁	21	1.98	32.36	熟地黄	14	1.32	50.61
蒲公英	20	1.88	34.24	山萸肉	13	1.22	51.83
泽泻	20	1.88	36.12	炒白扁豆	12	1.13	52.96
猪苓	20	1.88	38.01	盐黄柏	12	1.13	54.09

2.3 药物类型使用频次及频率分布 将125诊次病历中所涉及的1063频次中药,按照全国中医药高等教育“十二五”规划教材《中药学》中的分类标准进行分类,共计得出21类中药。其中使用频率超过10%的药类共5类,使用频次均大于100,分别为补阴药、活血化瘀药、补气药、利水渗湿药、清热药;而安神药、温里药、化湿药、泻下药、开窍药、温阳药使用频率小于1%且频次均小于10;剩余药物种类使用频率在2%~6%。使用频率的显著差异提示3类区别明显的药类群。使用频率最高的药物为补阴药,频次为149,频率为14.01%;其次为活血化瘀药及补气药,使用频率分别为13.45%及13.17%。(见表4)

表4 药物功效分布

药物功效分类	频次	频率(%)	药物功效分类	频次	频率(%)
补阴药	149	14.017	补阳药	28	2.634
活血化瘀药	143	13.452	止血药	27	2.540
补气药	140	13.170	平肝熄风药	23	2.164
利水渗湿药	132	12.418	安神药	10	0.941
清热药	108	10.160	消食药	8	0.753
理气药	67	6.303	温里药	6	0.564
化痰止咳平喘药	58	5.456	化湿药	5	0.470
补血药	42	3.951	泻下药	4	0.376
收涩药	39	3.669	开窍药	3	0.282
解表药	37	3.481	温阳药	1	0.094
祛风湿药	33	3.104			

2.4 药物聚类分析结果 运用SPSS 22.0对使用频率前20位的中药进行系统聚类分析,研究刘喜明治疗DKD高频药物的使用规律,得出5种功效明确而迥异的聚类组合,具体如下:(1)丹参;(2)黄芪;(3)北沙参、麦冬、玉竹;(4)薏苡仁、陈皮、白术、茯苓、泽泻、猪苓;(5)益母草、大腹皮、麸炒枳实、生地黄、川牛膝、盐黄柏、山药、山萸肉、熟地黄。(见图1)

表 5 使用频率前 20 位中药两药关联规则 (支持度≥10%)

两药关联	支持度(%)	置信度(%)
丹参 益母草	12.8	100.000
黄芪 猪苓	16.0	95.000
茯苓 猪苓	16.0	90.000
麦冬 北沙参	33.6	88.095
麦冬 玉竹	24.0	86.667
黄芪 白术	14.4	83.333
丹参 川牛膝	12.8	81.250
丹参 薏苡仁	16.8	80.952
丹参 玉竹	24.0	80.000

2.5 药物关联规则分析结果 运用SPSS clementine 12.0,使用Apriori算法进行关联分析,将参数设定为支持度≥10%、置信度≥80%,对使用频率前20位的中药进行关联规则分析,共得出药物关联规则42条。其中两药关联规则9条,置信度前3位关联规则为:丹参→益母草,黄芪→猪苓,茯苓→猪苓;包括药物有11味:丹参、黄芪、茯苓、麦冬、益母草、猪苓、北沙参、玉竹、白术、川牛膝、薏苡仁。(见表5)三药关联规则20条,置信度大于90%者有5条,分别为:黄芪→猪苓、茯苓,茯苓→猪苓、丹参,黄芪→猪苓、丹参,麦冬→玉竹、北沙参,麦冬→

玉竹、黄芪。此20条三药关联规则药物集中在黄芪、猪苓、茯苓、丹参、麦冬、玉竹、北沙参。(见表6)

表 6 使用频率前 20 位中药三药关联规则(支持度≥10%)

三药关联	支持度(%)	置信度(%)
黄芪 猪苓、茯苓	14.4	94.444
茯苓 猪苓、丹参	10.4	92.308
黄芪 猪苓、丹参	10.4	92.308
麦冬 玉竹、北沙参	17.6	90.909
麦冬 玉竹、黄芪	16.8	90.476
茯苓 猪苓、黄芪	15.2	89.474
黄芪 北沙参、丹参	22.4	89.286
麦冬 玉竹、丹参	19.2	87.500
麦冬 北沙参、丹参	22.4	85.714
丹参 玉竹、黄芪	16.8	85.714
茯苓 泽泻、黄芪	10.4	84.615
猪苓 泽泻、黄芪	10.4	84.615
北沙参 地黄、麦冬	10.4	84.615
麦冬 北沙参、黄芪	24.8	83.871
丹参 麦冬、黄芪	24.8	83.871
北沙参 麦冬、黄芪	24.8	83.871
北沙参 玉竹、黄芪	16.8	80.952
丹参 玉竹、麦冬	20.8	80.769
丹参 北沙参、黄芪	24.8	80.645
丹参 薏苡仁、黄芪	12.0	80.000

3 讨 论

对125诊次病历的患者信息进行分析得出,男性患者人

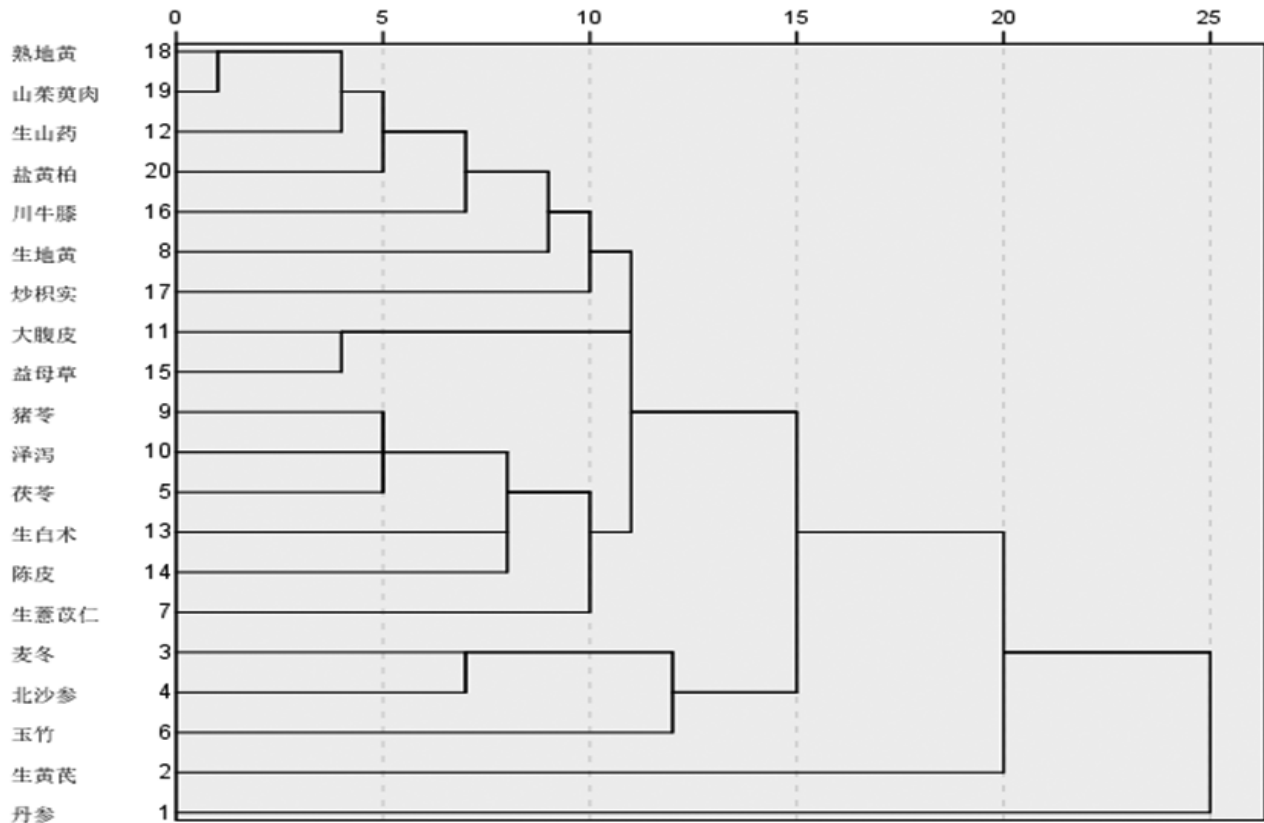


图 1 使用频率前 20 位中药系统聚类分析结果树状图

数多于女性患者,患者数有随年龄的增加而增加的趋势。上述结果提示该病的男性的患病率可能高于女性,在既往的研究中同样证实此结论^[7-8],可能与男性患者的生活习惯、饮食结构有关。年龄分布结果则提示该病发病率有随年龄增长而增长的趋势。

通过对125诊次病历中的中药复方进行分析,药物分布结果显示中药复方中的药味使用较为集中,集中分布的药物及药类提示益气、养阴、活血化瘀、利湿、清热为主要治疗方向,揭示该病病机以气阴两虚、血瘀湿热为主。

对使用频率前20位的中药进行系统聚类分析,得出5种聚类组合,与单味药物及药物种类频数与频率分布结果一致,分别是:(1)以丹参为代表的活血化瘀药;(2)以黄芪为核心的补气药;(3)以北沙参、麦冬、玉竹代表的养阴药;(4)以薏苡仁、陈皮、白术、茯苓、泽泻、猪苓为主的利湿化浊药;(5)以益母草、大腹皮、麸炒枳实、生地黄、川牛膝、盐黄柏、山药、山萸肉、熟地黄为代表的兼证用药。进一步印证刘喜明辨治DKD的临证思想,即以益气养阴为核心,始终不忘活血通络,兼以利湿、清热、化浊。

对使用频率前20位的中药进行关联规则分析,得出药物关联规则达42条。从两药关联规则中可以明确发现活血化瘀药对(丹参→益母草,置信度达100%)、补阴药对(麦冬→北沙参,麦冬→玉竹)、利湿药对(茯苓→猪苓)。另外,黄芪→猪苓置信度高达95%,说明两者配伍对于DKD患者水肿的消退有显著效果。在三药关联规则中,同样体现出常用药物及药对均由补气药、养阴药、活血化瘀药、利水渗湿药组成,如黄芪→猪苓、茯苓(补气药→利水渗湿药),黄芪→猪苓、丹参(补气药→利水渗湿药、活血化瘀药),麦冬→玉竹、黄芪(养阴药→补气药),丹参→玉竹、黄芪(活血化瘀药→养阴药、补气药)。而以上结果与气阴两伤、血瘀阻络的核心病机一致,且一项包含776篇文献的中医药治疗DKD用药规律研究提示益气养阴、利水消肿、活血化瘀为中医治疗DKD的主要思想^[9],契合刘喜明益气养阴、不忘活血的治疗思想。

从上述数据挖掘结果中,可以初步窥得刘喜明治疗DKD的用药特色、对DKD病机的认识及辨治方向,即气阴两虚血瘀为DKD核心病机,痰、湿、浊、热毒内结为主要病理因素,处以益气养阴、活血化瘀、清热利湿的核心治法。一项包括11,421例患者的证候学研究亦提示气阴两虚,兼有湿、热、痰、浊、瘀等病理因素为2型糖尿病及其并发症的基本病机^[10]。刘喜明认为该病当责之于肾,涉及脾肝等,早期损及肾阴,日久病及肾精、肾气、肾阳。病性为本虚标实,虚实夹杂,且数脏共病,属络脉病变。刘喜明认为“虚、痰、瘀”贯穿DKD全程,提出“膏浊”致病、血瘀络脉是导致DKD发生发展的重要病理因素,提出脾肾不足、气陷阴中、精微下注的核心病机及核心治法——“升清降浊法”^[11-12]。分析结果可知“虚”以气阴亏虚为核心,又可见肝肾阴虚、气血亏虚、肾精不足等,病位在于脾肾两脏,“痰”即为兼证中痰火/痰湿/痰热/痰浊、湿热、气滞、内热炽盛等,各种病理因素繁多而易变,“瘀”即特指瘀血内结贯穿于DKD全病程。数据分析结果与刘喜明临证认识相互契

合,互为印证,体现出刘喜明对DKD病因、病机、辨证、用药的认识系统而规律,临床思想清晰而明确。

在用药方面,刘喜明选取黄芪大补元气,《本经疏证》云:“黄芪……直入中土而行三焦,故能内补中气……盖阴之降,实本于脾胃之阳旺,故总微论以黄芪一味。”黄芪培补中焦脾气而补气益精以补虚羸之本,又可降阴之浊气,而清浊得分。而生用其力足效峻以速求益气补精降浊之用。现代研究则显示黄芪多糖可以有效降低血糖、改善糖脂代谢及增加胰岛素敏感性^[13-14]。北沙参、麦冬、玉竹养阴而无滋腻之弊,《本草经解》言:“沙参,阴者所以守中者也,气寒益阴,所以补中;麦冬,味甘无毒,得地中和之土味,入足太阴脾经……主伤中……主羸瘦;葳蕤,味甘无毒,得地中和湿土之味,入足太阴脾经……主虚热者,甘能补虚,平可清热……”。此三味均味甘气阴且入脾经,而补中主羸弱。《本草经解》云:“丹参,气微寒,味苦,无毒,主寒热积聚,破癥除瘕。”丹参性凉活血化瘀而不伤正,切合DKD阴虚燥热的病机。兼证用药中益母草味苦寒,活血利水消肿,治疗DKD血瘀燥热兼水肿者;大腹皮、麸炒枳实行气利水,通腑泄浊,治疗兼有气滞水停者,又可佐以行气而活血;川牛膝、盐黄柏清热燥湿,泄浊阴以下行,治疗兼有湿热内蕴者;生地黄、山药、山萸肉、熟地黄为六味地黄汤之“三补”用以肾阴不足,肾精亏虚者。

本研究基于刘喜明门诊病历对DKD的病机及用药进行初步的数据挖掘,以分析总结刘喜明辨治该病的思想及特点。但囿于本研究数据来源单一,样本量偏少,分析方法较少的不足,所得结果无法较为完整地映现刘喜明辨治思想及展现DKD的中医辨证论治规律,有待进一步完善数据库及更深层次的分析总结。

参考文献

- [1] FOUNDATION N K. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update[J]. American Journal of Kidney Diseases the Official Journal of the National Kidney Foundation, 2012, 60(5): 850-886.
- [2] 许嵘,钟一红,陈波,等.上海市郊区2型糖尿病患者肾脏疾病及其危险因素研究[J]. 中华内科杂志, 2012, 51(1): 18-23.
- [3] 宋锐,徐虹霞,汪向明,等.上海市某社区2012年糖尿病肾病危险因素分析[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(1): 75-76, 79.
- [4] 陈默. 中西医结合治疗早期糖尿病肾病的系统综述及meta分析[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [5] 曹雯,喻嵘,王琦威,等. 中西医结合治疗糖尿病肾病随机对照试验的Meta分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(4): 830-833.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [7] 徐丙学. 2型糖尿病患者糖尿病肾病发病率与中医证型分布特点[J]. 中国实用医药, 2016, 11(26): 151-153.

引用:李柳骥,赵艳.中医古籍中干燥综合征相类病症探析[J].中医导报,2019,25(16):113-115,124.

中医古籍中干燥综合征相类病症探析*

李柳骥,赵艳

(北京中医药大学中医学院,北京 100029)

[摘要] 目的:检索并分析中医古籍中与干燥综合征相类的病症。方法:以《中华医典》作为检索工具,确定“口干”等7个词、“目干”等4个词分别为口腔症状和眼部症状的检索词,首先逐一检索各症状的出现频数,接着两组词相互组合,且限定检索词同时出现在一句话中,检索结果采用纳入标准和排除标准进行筛选。结果:口干类症状使用频数远高于目干类症状,症状组合出现最多的是“口干+眼涩”,最终命中文献5条。结论:古人对于干燥类病症的重视和了解不足;文献提示可从心经蕴热、营卫不调、肝血不足、脾虚痰湿、肺壅气滞的病机角度认识本病,从清心泻火、宣通营卫、滋水涵木、健脾化湿、升降气机的角度去治疗本病。

[关键词] 干燥综合征;口干;目干;文献研究

[中图分类号] R241 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0113-03

干燥综合征是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。临床除有涎腺和泪腺受损功能下降而出现口干、眼干外,尚有其他外分泌腺及腺体外其他器官受累而出现多系统损害的症状。用不同的诊断标准在我国人群的患病率为0.29%~0.77%。在老年人群中患病率为3%~4%。本病女性多见,发病年龄多在40~50岁^[1]。

干燥综合征最常见的表现是口干燥症和干燥性角结膜炎,约有2/3患者出现系统损害,涉及皮肤、骨骼肌肉、肾、肺、消化系统、神经系统、血液系统等^[2]。当前现代医学对本病尚无法根治,随着临床医师对其认识的不断提高,以及我国人口的老齡化,该病的发病率和患病率均呈上升趋势。中国古代虽无此病名,但众多医籍中,与口干、目干等相关的病症记载不在少数。本研究试从干燥综合征主要症状入手,以较为“精确”的方式检索中医古籍中类似病症的记载并予以分析,这既是临床文献研究的一种尝试,又有望丰富本病的中医认识,使中医诊疗思路更趋全面。

*基金项目:北京中医药大学科研发展基金项目(2016-ZXFZJJ-046)

通讯作者:李柳骥,E-mail:philipllj@163.com

1 研究方法

《中华医典》光盘(第5版)收录了历代中医文献1156部,基本囊括了存世的中医古籍,也是目前收录中医文献数量最多且可以进行计算机检索的最常用工具,因此本研究选择《中华医典》作为检索工具,以干燥综合征最常见的两个症状作为检索词,对中医现存古籍中与干燥综合征相类的病症进行初步检索,再根据纳入标准和排除标准对初检的内容进一步筛选,所得内容即可视为中医古籍中干燥综合征相类病症的记载,对其进行分析研究。

1.1 检索词的确定 首先,干燥综合征最常见的症状和诊断要点是口干、眼干,因此这两个症状作为检索词。其次,古籍中与口干意义相近的还有口燥、口渴、咽干、舌干、唇干等,与眼干意义相近的还有目干、目涩、眼涩等,均作为检索词。其三,古籍中还有诸多类似词或词组,如口舌干焦、唇口干焦、思水、欲饮水、大渴、大渴引饮、烦渴等,由于其字面含义不符合临床实际、命名不规范^[3]等原因,同时使用频率不高,故不

- [8] 李国强,范吕燕.本区域60岁以上人群中临床糖尿病肾病发病率的调查分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(2):190-191.
- [9] 王琦威,喻嵘,曹雯,等.中医药治疗糖尿病肾病的用药规律分析[J].中医导报,2016,22(1):14-16.
- [10] 段力,梁庆顺,赵晓华,等.2型糖尿病及其并发症患者中医证候规律研究[J].中医导报,2018,24(8):43-46,64.
- [11] 刘喜明,智文.糖尿病肾病的诊治与分型方法[J].中国中医基础医学杂志,1999(7):42-45.

- [12] 刘喜明.从“痰瘀虚”构建2型糖尿病早期肾病治疗方案的思路和方法[J].辽宁中医杂志,2010,37(12):2305-2307.
- [13] 唐思梦,李红枝,陈伟强,等.黄芪多糖与二甲双胍干预2型糖尿病大鼠的对比研究[J].中医导报,2017,23(22):12-16.
- [14] 郝明芬,范颖,李新,等.黄芪葛根配伍对糖尿病大鼠胰腺组织脂联素及其受体的影响和交互效应[J].中医导报,2016,22(5):7-9,15.

(收稿日期:2018-07-18 编辑:刘国华)

列入检索范围。其四,检索词还有一种可能形式就是“口目”“口眼”之类症状组合,但经检索,所得均为“口目动作”“口目为僻”“口目振战”“口眼歪斜”之类,与干燥病症无关,故亦不作为检索词。

综上,确定检索词为如下2组。(1)口腔症状:口干、口渴、咽干(嗌干)、舌干、唇干;(2)眼部症状:目干、目涩、眼干、眼涩。

1.2 检索策略 首先,选定检索范围为《中华医典》的“正文”,以选定各检索词逐一在《中华医典》中进行单个词语检索,以了解各检索词在古籍中的出现频数;其次,使用《中华医典》的“高级搜索”功能,将口腔症状的7个词与眼部症状的4个词分别组合,“搜索方式”选择“句子为单位”,在正文中逐一进行检索,即限定口腔和眼部症状的两个词同时出现在一句话中,以保证命中文献为同时出现“口干”“眼干”类症状的病症,最大可能地接近干燥综合征。

1.3 检索结果 见表1~2。

表1 干燥综合征主要症状古籍使用频数

症状名	频数
口腔症状 口干	9681
口渴	7444
口燥	3943
咽干	4379
舌干	3295
唇干	601
嗌干	1696
眼部症状 目干	94
目涩	458
眼干	25
眼涩	471

表2 中医古籍中类干燥综合征症状出现频数

症状	频数
口干 目干	1
目涩	21
眼干	2
眼涩	44
口渴 目干	3
目涩	4
眼干	0
眼涩	3
口燥 目干	1
目涩	1
眼干	0
眼涩	4
咽干 目干	1
目涩	5
眼干	0
眼涩	15
舌干 目干	3
目涩	6
眼干	0

续表2:

症状	频数
眼涩	8
唇干 目干	0
目涩	3
眼干	1
眼涩	22
嗌干 目干	0
目涩	0
眼干	0
眼涩	0

注:指口干类症状词与眼干类症状词同时出现在古籍的一句话中,即表明该病症同时具备口干、眼干的症状,与干燥综合征较为接近

1.4 纳入标准 病位在口(咽、嗌、唇、舌)目(眼);主要症状表现为局部或全身的干燥失润、津液缺乏、干涩不适,程度较重。

表2检中的原始文献,经阅读原文,凡是同时符合以上2项的内容,均纳入研究范围。

1.5 排除标准 凡是因妇科、儿科、外科、眼科等专科疾病引起的干燥病症,如妇人产后口干、妇人妊娠口渴、小儿痘疹口干、外科痈疽口渴等,均排除;凡是明确由某种非干燥综合征疾病引起的干燥病症或者继发于某种非干燥综合征疾病的干燥病症,如伤寒口渴、消渴口渴、温病口干、时气口干、泄泻口渴等,均排除。

2 结果分析

2.1 一般情况 中医古籍中,对口腔干燥症状的描述多于对眼部干燥症状的描述。描述口腔干燥的症状中,使用频数按照从高到低依次为口干、口渴、咽干、口燥、舌干、嗌干、唇干;描述眼部干燥的症状中,使用频数按照从高到低依次为眼涩、目涩、目干、眼干。“唇干”是口腔干燥症状中使用频数最低的,其频数(601)依然高于眼部干燥症状中使用频数最高的眼涩(471)。其原因,可能一是口干类症状本就较多;二是口干即使不是疾病的主症,也经常作为很多疾病的常见症状、继发症状,频繁出现;三是口腔作为各种食物、饮料、药物进入人体的门户,消化、呼吸的必经之路,与每个人息息相关,其病变症状更易被感知和记载。比起现代人,古人眼睛的负担显然小得多,既无各种电子产品、光污染、过多的学业负担使眼部过劳受损,也没有嗜食辛辣的饮食习惯而伤肝耗血,所以眼部的干燥症状,比起口干而言相对少见,程度较轻,不易被感受和记载。

描述口腔干燥的症状中,使用频数最高的是口干,其次为口渴。口干与口燥类似,指因津液缺乏所致口腔(笼统的概念,可包括口、唇、舌、齿、咽)干燥不适的症状,而口渴则指口腔干燥不适而欲饮水。口干可以“欲饮”也可以“不欲饮”,而口渴则必欲饮水。咽干(嗌干)、舌干、唇干的病位较之口干更为明确具体,但在古代文本中,其具体所指并非如字面那样明确具体。

描述眼部干燥的症状中,使用频数从高到低依次为眼涩、目涩、目干、眼干。干(繁体字为“乾”,“干”字本无“干燥”

之义)指“干燥”,涩指“不光滑”,干燥,缺乏津液濡润,自然不光滑,所以“干涩”常常并用。无论是眼(目)干还是眼(目)涩,均是患者的眼部主观感受,实质并无不同,是介于正常和眼部涩痛之间的一种症状。至于“眼(目)涩”的使用频数高于“眼(目)干”,我们认为只是古人的行文习惯,不代表症状的不同。因为即使在凡事讲究标准、精确的现代,让患者区分“干”和“涩”都很困难,何况古人。

2.2 类干燥综合征症状 表2的频数一栏记录的数字,反映的是古籍中同时出现口干类症状和眼干类症状的病症大致情况,据此已可得出一个初步结论:命中文献很少。相比表1单个症状的命中记录动辄数千少则数百而言,说明古医籍中同时出现口干、眼干类症状的记录是非常少的。按照频数高低排列,较多的症状组合分别是“口干+眼涩”(44)、“唇干+眼涩”(22)、“口干+目涩”(21)、“咽干+眼涩”(15)。分析这个结果,自然与古籍中眼部干燥症状的记录很少有关。虽然古籍中口腔症状和眼部症状都不是排名靠前的重大疾病的主症,但口干众多疾病均可出现,且影响到了口腔的重要功能如进食、饮水等,而目干在眼部症状中的重要性较低,对眼的主要功能——视觉影响很小甚至没有影响,因此不被重视。眼干类症状记录少,自然导致口干、眼干类症状同时出现的记录更少。

经过纳入标准和排除标准的再次筛选,最后剩余的文献屈指可数,仅就其中有代表性的5条分析如下。

2.2.1 心经蕴热,治以清心泻火 《圣济总录·卷第一百七·五脏风热眼》载滑石汤“治心经蕴热,眼干涩痛,心躁口干”^[1],《灵枢·经脉》曰:“心手少阴之脉,起于心中……其支者,从心系上挟咽,系目系”^[2],心经蕴热,循经上攻,故见眼干涩、口干之症。治以“滑石、黄连、芎藭、芍药、羚羊角、栀子仁各一两”^[3],黄连、栀子苦寒,均入心、肝经,清泻心火,且黄连“主热气、目痛、眦伤泣出、明目”^[4],栀子可治“目热赤痛”^[5];滑石甘寒利尿,导热从小便而出,且可“通九窍六腑津液”^[6],对于干燥综合征之口干、目干具有特殊意义;羚羊角入心、肝经,“主明目”“安心气”^[7];芎藭、芍药归肝经,活血行气止痛,且芎藭辛温,辛能散火郁,温能制众清热药不至过寒。药仅6味,主次有序,分工明确,互为佐助。

2.2.2 营卫不调,治以宣通涩滞 《黄帝素问宣明论方·卷九·劳门》所载紫菀散“治劳,体热心寒,脉滑短,咳嗽……口干眼涩,骨痿短气”^[8]。此病起于“肠胃燥滞,营卫不能开发,玄府闭塞,热郁内余”^[9],即营卫不调所致的郁热,治疗原则是“开发阴阳,宣通涩滞”,取紫菀、桑白皮、桔梗降逆止咳;甘草甘平,“治五脏六腑寒热邪气”,“温中,下气……止渴”^[10];五味子酸温,“主益气,咳逆上气”^[11],以治咳嗽短气;续断苦微温,“补不足,续筋骨”^[12],以治骨痿;赤小豆利水泄热。有补有泻,重在理顺上中二焦气机,气机调,则营卫和,三焦顺,津液流通,口眼干涩之症可解。

2.2.3 肝血不足,治以滋水涵木 《医医偶录·卷二·肝部》云:“肝之虚,肾水不能涵木而血少也。脉左关必弱,或空大。其症为胁痛,为头眩,为目干,为眉棱骨眼眶痛,为心悸,为口渴,为烦躁发热。……目干者,水不养木也,六味地黄丸主之。……口渴者,血虚液燥也,甘露饮主之。”^[13]由此可见,口干目

干之症,亦可由肝血不足所致。津血同源,血虚目失所养则目干,津生乏源则口干,其治可补肝养血,亦可滋水涵木、肝肾同调。

2.2.4 脾虚痰湿,治以健脾化湿 《圣济总录·卷第四十六·脾气虚腹胀满》所载七气汤“治脾虚,脏腑秘泄不常,腰重头昏,舌干眼涩,食后多胀,肢体疲倦”^[14],脾开窍于口,主运化,若脾虚健运失职,痰湿内生,清窍失养,则口干目涩之症作,治取“和顺三焦,消化痰饮”^[15],以人参、白茯苓、白术、炙甘草、大腹皮、草豆蔻健脾益气,行气除湿,诃黎勒合人参补脾敛虚,其酸敛亦可制白术、大腹皮、草豆蔻诸药之温燥,使化湿不伤阴,避免加重口眼干燥症状。

2.2.5 肺壅气滞,治以升降气机 《杨氏家藏方·卷第二·诸风下·头面风方四十四道》之麦门冬散“治肺壅气不升降,中脘有痰,口燥舌干,眼涩多眵,面赤生疮,神思不爽”^[16]。肺气壅滞,升降不行,则上焦郁热,心热则面赤,肺热则生疮,热伤津液,清窍失养,故口舌干燥、眼涩眵多,热扰神明,故神思不爽,肺气升降失调,病及中焦,健运失司,湿聚成痰。方中麦门冬、桔梗、赤芍、炙甘草、前胡、防风、旋覆花、白蒺藜、升麻9味各“半两”,为主药;白术、半夏、杏仁、五味子、菊花、栝蒌根、蔓荆子、地骨皮8味各“1分”,为辅药。主药中桔梗、升麻主升,前胡、旋覆花主降,恢复肺之气机,并有化痰清热之功,防风、白蒺藜辛散郁热,赤芍利水、下气,麦冬润肺清心,炙甘草“治五脏六腑寒热邪气”,“温中,下气……止渴”^[17]。其余辅药则助主药清热化痰之力。

3 小结

3.1 干燥综合征类病症 通过本研究可知,古人对于干燥类病症的重视和了解不足。如果严格地从症状学角度去分析古代文献,类似干燥综合征的病症是极少的。虽然古籍中对于口干类症状记载较多,但对目干类症状重视不足,即使是口干这个常见症状,也很少作为疾病主症去研究,因此以口干、目干这两大主症为标志的干燥综合征在古籍中的对应文献屈指可数,多数现代研究者选择从“燥”“燥证”的角度去分析古代文献,虽有避实就虚之感,但情有可原。

不同时代的疾病谱不同,中国古人的生存时代,危害最大的是伤寒、温疫、中风、肺癆、血证等传染性强、致死致残率高、发病迅速、病情较为急重的病证;而现代社会,随着生活水平改善、医疗保障提高、内外环境变化,各种慢性病、肿瘤、各类综合征成为全人类的主要健康威胁,无论患者还是医生,对于疾病主观症状的认知和重视都远超过去,这也导致干燥综合征较过去增多。

3.2 命中文献的分析 虽然按照严格的标准筛选出的干燥综合征类病症文献仅有5条,但通过上面的分析,无论是病机还是具体方药,对于干燥综合征中医临床治疗还是有所启示的。如从心经蕴热、营卫不调、肝血不足、脾虚痰湿、肺壅气滞的病机角度认识本病,从清心泻火、宣通营卫、滋水涵木、健脾化湿、升降气机的角度去治疗本病,包括滑石汤、紫菀散、七气汤等方,均可供临床参考。

3.3 存在问题和不足 本研究所使用的《中华医典》,虽然已经在同类检索工具中居于前列,但作为中医古籍的数字化成果,毕竟尚不完善,存在一些缺陷,如收录(下转第124页)

综 述

引用:曾梅艳,彭彩云,宋厚盼,陈小娟,陈雪莲,陈新怡,喻嵘,蔡雄,谢梦洲.脾阳虚证动物模型构建及模型评价的研究概述[J].中医导报,2019,25(16):116-119.

脾阳虚证动物模型构建及模型评价的研究概述*

曾梅艳^{1,2}, 彭彩云³, 宋厚盼^{1,2}, 陈小娟^{1,2}, 陈雪莲^{1,2}, 陈新怡^{1,2}, 喻 嵘^{1,2}, 蔡 雄^{1,2}, 谢梦洲^{1,2}

(1.湖南中医药大学中医诊断学重点实验室,湖南 长沙 410208;

2.湖南中医药大学数字中医药协同创新中心,湖南 长沙 410208;

3.湖南中医药大学针灸推拿学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 从中医单因素造模法、西医单因素造模法、中医复合因素造模法、中西医结合复合因素造模法概述了中医学脾阳虚证候的造模方法;从宏观评价指标、形态学指标、功能性指标、细胞分子指标综述了脾阳虚证候模型成功构建的评价方法;尽管脾阳虚证动物模型的建立现已取得一定成果,但仍存在一些问题尚待解决。选择更加贴合临床实践的脾阳虚证候模型,建立更加标准、更具特异性的模型评价体系仍是中医脾胃藏象学说未来研究的方向。

[关键词] 脾阳虚证;动物模型;模型评价;综述

[中图分类号] R241 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0116-04

Research Progress on Animal Model Construction and Model Evaluation of Spleen Yang Deficiency Syndrome

ZENG Mei-yan^{1,2}, PENG Cai-yun³, SONG Hou-pan^{1,2}, CHEN Xiao-juan^{1,2}, CHEN Xue-lian^{1,2}, CHEN Xin-yi^{1,2}, YU Rong^{1,2}, CAI Xiong^{1,2}, XIE Meng-zhou^{1,2}

(1.Key Laboratory of Diagnostic and Therapeutic Research in Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China; 2.Collaborative Innovation Center of Digital Chinese Medicine, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China; 3.College of Acupuncture and Massage, Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China)

[Abstract] This article mainly summarizes the methods of modeling Spleen-Yang deficiency syndrome in traditional Chinese medicine from the single-factor method of traditional Chinese medicine, the single-factor method of Western medicine, the compound factor method of traditional Chinese medicine, and the combined factor method of traditional Chinese and Western medicine. In addition, the evaluation methods of successful construction of Spleen-Yang deficiency syndrome model were summarized from macro-evaluation index, morphological index, functional index, and cell and molecular indexes. Although the establishment of animal model of Spleen-Yang deficiency syndrome has achieved some results, there are still some problems to be solved. Choosing a more suitable model of Spleen-Yang deficiency syndrome for clinical practice and establishing a more standard and specific model evaluation system are still the future research directions for the theory of Spleen-stomach viscera in traditional Chinese medicine.

[Keywords] The spleen Yang deficiency syndrome; animal models; model evaluation

脾阳虚证,又称脾胃虚寒证,是脾阳虚衰,失于温运,阴寒内生的中医常见证候,多为脾气虚进一步发展致阳气缺损

而形成。脾阳不足,主要有两方面表现:一为运化失常,水谷精微转运无力,临床表现为食少、消瘦、腹泻等症;二为脾失

*基金项目:国家自然科学基金项目(81703920);湖南省中医药管理局一般项目(201780);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2017280)

通讯作者:宋厚盼,E-mail:hpsong2015@126.com

阳煦,内生寒邪,可见体温下降、蜷缩、畏寒等症。近年来,中医动物实验模型对中医证候研究、中药药效研究等方面具有重要意义,其中脾阳虚证动物模型是研究较多的一个证型。通过查阅相关文献,本文对脾阳虚证动物模型建立及其评价标准进行总结论述,并对存在的问题进行探讨和展望,旨在为脾阳虚证动物模型构建提供新思路,为脾阳虚证的证候本质研究提供参考。

1 脾阳虚证造模方法研究概述

1.1 单因素造模法 在脾阳虚证动物模型早期研究中,单因素造模法应用较多。根据脾阳虚证病机及临床表现分析,衍生出苦寒泻下法、寒湿困脾法、饮食失节法、西药法、手术法等。本文根据造模机理将其分为中医单因素造模法和西医单因素造模法。

1.1.1 中医单因素造模法

1.1.1.1 苦寒泻下法 苦寒泻下法造模是指用泻下药对大鼠进行灌胃,通过药物性凉、泻下作用致大鼠脾阳虚衰。常用泻下药有大黄、番泻叶等。张发斌等^[1]采用大承气汤(大黄、枳实、厚朴、芒硝组成)灌胃SD大鼠,使用不同剂量分2阶段共12 d造模,造模结束后大鼠出现消瘦、便溏、畏寒等脾阳虚表现。邵峰等^[2]给予小鼠25 mL/(kg·d)番泻叶水煎剂,造模29 d后小鼠表现出便溏、食少、消瘦、背毛枯槁等表现,且小肠推进运动明显加快。

1.1.1.2 寒湿困脾法 脾喜燥恶湿,寒湿侵袭,易致脾气湿困,运化失常。此方法通过模拟寒冷潮湿环境复制脾阳虚证模型。章敏等^[3]将鼠笼铺设厚锯末,采用人工气候箱模拟寒湿环境,温度维持于(6±2)℃,湿度维持在(90±4)%,造模30 d, Wistar大鼠出现典型脾阳虚表现。王昕等^[4]将鼠笼放置于造模箱隔板上,于鼠笼中铺设潮湿碎刨花,环境温度控制在(16±1)℃,相对湿度维持于(95±3)%,9 d后,复制得到脾阳虚证大鼠模型,给予甘温益气健脾中药后,大鼠脾阳虚证候消失,恢复正常。

1.1.1.3 饮食失节法 《素问·痹论篇》载:“饮食自倍,肠胃乃伤。”研究者根据此理论采用饮食失节法构造脾阳虚证动物模型。该造模方法最早见于1983年黄炳山等^[5]的研究中。通过喂饲小鼠甘蓝,2 d加喂猪脂1次,数量不限,9 d后,小鼠出现脾阳虚表现。张林等^[6]通过单日喂饲SD大鼠甘蓝(不限量),双日灌胃猪油2 mL/100 g,连续14 d,成功复制脾阳虚证候模型。

1.1.2 西医单因素造模法

1.1.2.1 西药法 脾阳虚证动物模型可使用现代西医药物构建,其中利血平使用频率较高。利血平通过影响中枢神经系统,消耗体内儿茶酚胺类物质,致使机体交感神经功能低下,出现类脾阳虚表现。郭健等^[7]按0.2 mg/kg剂量对Wistar大鼠腹腔注射利血平,1次/d,连续3 d,大鼠出现体重减轻、精神不振、腹泻、皮毛枯槁等症。袁琛皓等^[8]给予昆明种小鼠腹腔注射利血平,1次/d,7 d后,小鼠出现食欲下降、倦怠、畏寒、大便溏泄等脾阳虚表现。

1.1.2.2 手术法 肩胛间棕色脂肪是成年动物主要产热物质,采用肩胛间棕色脂肪切除术,可减少动物产热,衰减阳气。唐汉庆等^[9]采用肩胛间棕色脂肪组织切除方法构建脾阳

虚证模型,前41 d普通饲喂,第42天实施肩胛骨棕色脂肪切除术,术后饲喂28 d,建立小鼠脾阳虚证模型。宁晚玲等^[10]采用棕色脂肪组织切除术构建脾阳虚证模型,并于术后采用高脂饲料饲喂30 d,大鼠出现体质量下降、畏寒、倦怠、便溏等脾阳虚表现。

1.2 复合因素造模法 现代人因偏食生冷、贪凉、作息不规律等,易引起脾阳虚衰,患者所表现的临床症状也更加复杂。故单因素造模法已不能满足脾阳虚证动物模型构建。基于致病因素和临床表现的复杂性,越来越多研究采用复合因素造模法,以下就复合因素造模法建立脾阳虚证动物模型进行总结论述。

1.2.1 中医复合因素造模法 中医复合因素造模法大部分先建立脾气虚证模型,再通过苦寒泻下法构造阳虚证模型,其优点在于更贴近临床脾阳虚证发病机制,所造模型较符合脾阳虚证临床综合表现。熊睿等^[11]在第1阶段对SD大鼠采用饮食失节加劳倦过度法伤脾气,单日喂饲甘蓝10 g/只,双日灌胃猪脂2 mL/只,每日下午于4℃水中游泳至力竭;第2阶段采用苦寒泻下法伤脾阳,每日灌胃大鼠1.5 mL生药浓度为1 g/mL的番泻叶水浸液。当大鼠出现蜷缩、腹泻、不能坚持游泳等现象时,表明造模成功。丛培玮等^[12]先让大鼠饱食1 d,再禁食1 d,循环实验,并每日于温水中游泳至力竭,共15 d,建立脾气虚证模型,后7 d在脾气虚证基础上早晚各1次灌胃大鼠番泻叶溶液2 mL/100 g构造脾阳虚证模型。

胡源祥等^[13]则采用苦寒泻下+饥饱失常法复制脾阳虚证模型,给予大鼠大黄水煎液10 mL/kg,1次/d,单日禁食,双日不禁食,建立脾阳虚证模型。姬爱冬等^[14]采用苦寒泻下法合并寒湿困脾法复制脾阳虚证模型,通过灌胃SD大鼠9 g/kg的大黄粉溶液,同时在模拟寒湿环境的气候造模箱中培养大鼠9 d,从而得到脾阳虚证模型。

1.2.2 中西医结合复合因素造模法 除中医单因素联合造模法外,还可采用中西医结合造模方法。宁晚玲等^[15]采用手术法+寒冷环境刺激法造模,大鼠腹腔注射水合氯醛(0.3 g/kg)麻醉,切除肩胛骨间皮肤并分离棕色脂肪组织,术后缝合包扎,高脂饲料喂饲,隔日于19℃寒冷环境中刺激,以此建立脾阳虚证模型。

刘芳芳等^[16]运用利血平联合劳倦过度加苦寒泻下法造模,大鼠每日灌胃4℃番泻叶水煎液10 g/kg,隔日温水中游泳10 min,皮下注射利血平0.5 mg/kg,游泳与利血平注射交替进行,3周后,大鼠出现消瘦、眯眼、倦怠、便溏等症。羊燕群、郭文峰等^[17-18]亦采用利血平联合劳倦泻下法复制脾阳虚证动物模型,SD大鼠每日于38℃水中游泳10 min,隔日注射利血平0.5 mg/kg,或灌胃冰番泻叶水煎液10 g/kg,利血平注射与番泻叶灌胃交替进行,连续造模21 d后,与正常组相比,模型组大鼠尿D-木糖排泄具有显著差异,提示脾阳虚证动物模型成功构建。

2 脾阳虚证动物模型评价

2.1 宏观评价指标 脾阳虚证动物模型评价指标繁多,就其宏观表现而言,众多实验者以其出现消瘦、食少、神疲、乏力、肢凉、畏寒、便溏、皮毛枯槁等现象来判断是否造模成功。

刘文俊等^[10]采用以下6个指标来评价脾阳虚证大鼠模型:

(1)畏寒:特定时间段测定大鼠肛温,显著下降;(2)消瘦:体质量显著下降;(3)乏力:双前肢抓力明显变小;(4)食少:单个小鼠一日进食量和饮水量均明显下降;(5)皮毛枯槁:3人分别目测,一致认定;(6)便秘:粪便含水量升高。刘芳芳等^[16]在脾气虚证基础上加上反应迟钝、便溏、游泳耐力下降、被毛疏松等指标来判定证候模型复制成功与否,并在此基础上进行评分:弓背、皮毛无光泽1分;蜷缩1分;食欲下降1分;体质量减轻1分;游泳耐力下降1分;游泳耐力显著下降2分;便软1分;便溏2分;久泄不止、脱肛4分。评分越高,提示症状加剧。评分在5分以下者剔除,评分在5分以上者提示造模成功。

2.2 形态学指标 脾主运化,可转运、吸收水谷精微。脾阳虚衰,则升降失调,健运失职,导致小肠等器官发生一系列病理改变。

郑靖等^[20]在造模成功后取小肠做病理切片,镜下发现模型组大鼠小肠腺体增生,黏膜上皮细胞渗出明显,黏膜间质大量炎性细胞浸润。宁晚玲等^[10]摘取脾阳虚证模型大鼠胃肠组织,发现胃肠组织水肿伴炎性细胞浸润,腺体萎缩,排列散乱,回肠绒毛变短或消失、隐窝变浅。

2.3 功能性指标 虽然各种脾阳虚证造模原理不同,但其所施加刺激皆对模型动物产生一定程度的损伤,导致模型动物在生理功能等方面发生改变。

姜晓琳等^[21]在成功制备证候模型后,采用小动物超声法测定模型组与正常组大鼠心功能差异,发现与正常组比较,模型组大鼠心输出量及射血分数均显著下降。乔海峰等^[22]采用激光散斑技术,检测脾阳虚证大鼠消化吸收器官的微循环血流量变化。结果显示,与正常组相比,脾阳虚证大鼠胃、胰腺、小肠、肝左右叶的血流均偏高,小肠肠系膜血流偏低,且差异具有统计学意义。羊燕群等^[23]通过复合因素法成功复制脾阳虚证模型后,收集大鼠尿液,进行尿D-木糖检测。结果发现,与正常组相比,模型组大鼠尿D-木糖浓度显著下降,相对尿量增多。

2.4 细胞分子水平指标 随着科技的进步,越来越多检测技术被开发应用到脾阳虚证动物模型研究上,其检测指标为动物模型提供了微观量化支持,极大促进了脾阳虚证分子水平的研究。

刘芳芳等^[24]在模型复制成功后无菌摘取脾脏,鉴定分析脾组织中的差异蛋白,结果发现,与正常脾组织相比,模型组真核翻译起始因子5a-1、载脂蛋白A-I上调,结蛋白、3-磷酸甘油醛脱氢酶、异质核糖核蛋白A2/B1下调。从而推测脾阳虚大鼠与正常大鼠脾组织蛋白质表达存在差异,这些差异蛋白质可能是脾阳虚证特异性蛋白,且有可能成为诊断脾阳虚证的微观标志物。武静^[25]在脾阳虚证造模结束后断颈处死大鼠并取出脑组织,用RT-PCR法分析观察大鼠脑组织CaMKII mRNA和COX-2 mRNA的变化,结果发现,与正常组相比,模型组大鼠大脑CaMKII mRNA的表达明显下调,COX-2 mRNA表达明显上调。尚冰等^[26]在造模成功后摘除大鼠近端空肠组织,测定GLUT5、GLUT5 mRNA表达水平,结果显示,脾阳虚组GLUT5、GLUT5 mRNA表达水平均低于正常组,且差异具

有统计学意义。

3 讨论

近年来医学工作者对脾阳虚证动物模型建立及模型评价方法进行了一系列探索,其中使用复合因素造模方法所建立的脾阳虚证动物模型较符合临床实践,被广泛采用。尽管脾阳虚证动物模型的建立现已取得一定成果,但仍存在一些问题尚待解决。

中医通过模拟病因病机学理论进行造模,西医往往是通过单纯的病理损伤来模拟脾阳虚证某些症状进行造模。如利血平不直接作用于脾,而是影响中枢神经系统,耗竭体内儿茶酚胺类物质,致机体交感神经功能低下,出现类脾阳虚症状。手术法则通过切除主要产热物质,使机体寒冷,是器质性损伤,不符合中医脾阳不足,失于温煦,阴寒内盛之理论。

脾阳虚证宏观评价指标大都相同,但没有明确的评判标准,微观检测指标亦混乱不统一。许多研究者在描述证候模型宏观表现时,未详细说明评判方式,评价具有一定主观性。如用便溏来描述便质却未详细说明粪便含水量、质感等;用神疲乏力来表现动物症状时未说明采用何种方法、何种指标来判断其状态。同时,关于中医特色舌诊和脉诊研究较缺乏,模型动物舌象和脉象的定量标准未统一,病理状态舌象和脉象的判断也未形成规范。研究证实脾阳虚证形成过程许多理化因子出现差异变化,但有些指标不但出现在脾阳虚证,还出现在其它证候改变上。如唐农等^[27]发现脾阳虚证、心阳虚证、肾阳虚证大鼠线粒体MDA含量均增高,与正常组相比,差异具有统计学意义。因此,特异性较强的用于诊断脾阳虚证的微观指标还需进一步挖掘。

脾阳虚证动物模型造模方法亦可致其它病症,如采用寒湿困脾法进行模型复制过程中,动物除了表现出消瘦,畏寒,便溏等脾阳虚表现外,还伴随足背水肿、趾关节肿胀等痹证^[9]。利血平除复制脾阳虚证模型,还可复制肝郁脾虚、痛抑郁二联征模型等^[28-29]。脾阳虚证造模方法如苦寒泻下法、饮食不节法、利血平法同样应用于脾气虚证造模^[30-32]。相同方法、相同时间、相似计量不同实验者所造脾虚模型不同^[8,33]。模型属性判断,两者均存在食少、消瘦、神疲、乏力等症,研究发现脾气虚和脾阳虚动物模型在体质量、双前肢抓力、旷场实验等方面存在显著差异^[34],一些学者在评判相关指标时,并未详细检测,仅凭目测判断,仅采用宏观表象对证候模型进行区分缺乏严谨性和可靠性。

动物模型的成功复制是脾阳虚证相关实验研究的前提,脾阳虚证造模方法选择及其评价是动物模型制备成功的关键。模型复制方法繁多,评价指标各异,不论宏观还是微观,仍存在缺陷。随着现代生活方式的改变,脾阳虚证病因及临床表现也随之变化,因此,选择更加贴合临床实践的脾阳虚证候模型,建立更加标准、更具特异性的模型评价体系仍是中医脾胃藏象学说研究的重要方向。

参考文献

- [1] 张发斌,吴萍,李杰,等.太阴病(脾阳虚证)“欲解时”大鼠血清淀粉酶变化研究[J].时珍国医国药,2018,29(2):492-494.

- [2] 邵峰,李赛雷,刘荣华,等.附子对脾阳虚小鼠的抗寒泄作用[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(14):176-178.
- [3] 章敏,陈刚,王勇,等.外湿致病动物模型研制探讨[J].中华中医药学刊,2008,26(4):748-750.
- [4] 王昕,张永志.伤湿所致大白鼠脾阳虚证动物模型及其机理研究[J].辽宁中医药杂志,1995,22(4):187-188.
- [5] 黄柄山,毛翼楷,范隆昌,等.饮食失节所致的脾虚动物模型及中药治疗观察[J].中西医结合杂志,1983,3(5):295-296.
- [6] 张林,王艳杰,王德山,等.从空肠AQP3、GLUT1的表达变化探讨脾气虚、脾阳虚证的机理[J].辽宁中医杂志,2016,43(7):1502-1504.
- [7] 郭健,赵淑英,席时芳,等.运脾止泻方治疗脾虚腹泻的机制研究[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(13):189-192.
- [8] 袁琛皓,董广通,孙伟越,等.理中汤古今不同用量对脾阳虚小鼠脏器系数影响[J].辽宁中医药大学学报,2014,16(6):45-46.
- [9] 唐汉庆,韦礞.脾阳虚模型小鼠产热障碍机制及附子理中汤的干预作用[J].海南医学院学报,2010,16(3):285-288.
- [10] 宁晚玲,唐汉庆,刘燕平,等.附子理中汤对脾阳虚大鼠AQP4-ANP-pGC轴的影响[J].中国实验方剂学杂志,2017,23(20):126-131.
- [11] XIONG R, LI W, LI Y, et al. Er Shen Wan extract reduces diarrhea and regulates AQP 4 and NHE 3 in a rat model of spleen-kidney Yang deficiency - induced diarrhea[J].Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018,98(1):834-846.
- [12] 丛培玮,尚冰,王艳杰,等.脾气虚和脾阳虚模型大鼠脑肠肽与下丘脑葡萄糖转运体1及葡萄糖转运体3表达水平变化的实验研究[J].中国全科医学,2016,19(18):2201-2205.
- [13] 胡源祥,陈海芳,宋玉鹏,等.枳实及其主要活性成分促进脾虚模型大鼠胃肠运动的机制研究[J].中国药房,2017,28(13):1747-1750.
- [14] 姬爱冬,宋新红,余楚岚,等.经穴磁疗对脾阳虚证大鼠乳腺及体能影响的研究[J].中国中医药科技,2014,21(1):10-11.
- [15] 宁晚玲,王有科,唐汉庆,等.脾阳虚模型大鼠“运”“化”功能的增龄性变化[J].中华中医药学刊,2017,35(8):2112-2114.
- [16] 刘芳芳.基于差异蛋白组学对外湿环境下脾阳虚大鼠的发病机制研究[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [17] 羊燕群,郭文峰,李茹柳,等.脾阳虚大鼠模型建立及理中汤疗效观察[J].中药新药与临床药理,2009,20(1):83-86.
- [18] 郭文峰,羊燕群,高小玲,等.脾阳虚大鼠肽转运载体蛋白表达及转运功能的改变[J].时珍国医国药,2010,21(10):2665-2667.
- [19] 刘文俊,高宇婷,窦智,等.探讨旷场实验评价脾气虚和脾阳虚大鼠“神疲”的可能性及初步机制[J].中国当代医药,2017,24(21):4-6,10.
- [20] 郑靖,李杰.太阴病(脾阳虚证)“欲解时”与脾和小肠结构变化的关系[J].中华中医药杂志,2016,31(6):2267-2269.
- [21] 姜晓琳,张立德.脾阳虚证导致的大鼠心功能变化及其机制[J].北京中医药大学学报,2015,38(12):829-833.
- [22] 乔海峰,刘文俊,刘旭东,等.脾阳虚大鼠腹腔消化吸收结构表面微循环血流量变化及其机制研究[J].中国当代医药,2017,24(6):109-111.
- [23] 羊燕群,郭文峰,李茹柳,等.脾阳虚大鼠模型尿木糖、尿淀粉酶及整体状况变化的观察[J].中国中医基础医学杂志,2008,14(10):739-741.
- [24] 刘芳芳,王平,陶功定,等.正常及脾阳虚大鼠脾组织蛋白组学差异分析[J].中华中医药杂志,2016,31(12):5035-5039.
- [25] 武静.大建中汤对脾阳虚疼痛大鼠COX-2 mRNA及蛋白和CaMK II mRNA的影响[J].广州中医药大学学报,2016,33(1):71-75.
- [26] 尚冰,丛培玮,王艳杰,等.脾气虚和脾阳虚模型大鼠空肠组织葡萄糖转运体5表达水平变化的实验研究[J].中国全科医学,2016,19(3):332-336.
- [27] 唐农,毛德文,李晏杰.四逆汤对肾、脾、心阳虚大鼠线粒体MDA/GSH-px的影响[J].广西中医药,2013,36(3):64-66.
- [28] 郭建丽,冯玛莉.利血平致肝郁脾虚动物模型的探讨[J].山西中医学院学报,2012,13(5):19-21.
- [29] 吴媛媛,蒋永亮,邵晓梅.痛抑郁二联征模型大鼠中缝背核不同水平5羟色胺表达差异[J].解剖学报,2015,46(2):170-174.
- [30] 樊慧杰,柴智,闫润红,等.补中益气汤对脾气虚证模型大鼠手术切口肌肉组织炎症反应和肉芽组织增生的影响[J].中医杂志,2014,55(3):238-241.
- [31] 吴慧,赵文龙,单国顺,等.生、熟白术之枳术丸对脾虚食积模型鼠作用的比较研究[J].中成药,2013,35(10):2093-2097.
- [32] LUO H, CHEN Y, SUN B, et al. Establishment and evaluation of orthotopic hepatocellular carcinoma and drug-induced hepatocellular carcinoma in mice with spleen-deficiency syndrome in traditional chinese medicine[J].Afr J Tradit Complement Altern Med,2016,14(1):165-173.
- [33] 刘佳,郭文峰,任理,等.四君子汤对脾气虚证模型大鼠小肠葡萄糖吸收功能作用的影响[J].中国中西医结合杂志,2013,33(10):1389-1393.
- [34] 刘洋,刘旭东,刘文俊,等.基于脾气虚的脾阳虚大鼠模型的复制方法及评价标准研究[J].中国医学创新,2016,13(3):25-27,28.

(收稿日期:2018-09-25 编辑:刘国华)

引用:滕健,赵丽娟,周思航,周华,黄始路,仇萍,刘良,刘建新.盐酸青藤碱治疗肾病的研究进展[J].中医导报,2019,25(16):120-124.

盐酸青藤碱治疗肾病的研究进展*

滕健¹,赵丽娟²,周思航²,周华^{1,3},黄始路²,仇萍¹,刘良^{1,3},刘建新^{1,2}

(1.湖南正清制药集团股份有限公司,湖南 怀化 418005;

2.湖南医药学院药学院,湖南 怀化 418000;

3.澳门科技大学中医药学院/中药质量研究国家重点实验室/澳门科技大学,澳门 519020)

[摘要] 通过查阅、整理和分析国内外相关文献,对盐酸青藤碱在系膜增生性肾小球肾炎、IgA肾病和糖尿病肾病等肾病的实验和临床研究进展方面进行详细阐述。盐酸青藤碱在临床上被用于防治多种肾病且疗效确切,其安全性也被广大临床医生所认同。盐酸青藤碱治疗肾病的机制尚未完全阐明,但调节免疫和抗炎被认为是其发挥肾病防治作用的主要药理基础。

[关键词] 盐酸青藤碱;正清风痛宁;系膜增生性肾小球肾炎;IgA肾病;糖尿病肾病;治疗;研究进展

[中图分类号] R285.6 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0120-05

Research Progress in the Treatment of Kidney Diseases with Sinomenine Hydrochloride

TENG Jian¹, ZHAO Li-juan², ZHOU Si-hang², ZHOU Hua^{1,3}, HUANG Shi-lu²,

QIU Ping¹, LIU Liang^{1,3}, LIU Jian-xin^{1,2}

(1.Hu'nan Zhengqing Pharmaceutical Group Co.,Ltd, Huaihua Hu'nan 418005, China; 2.School of Pharmaceutical Sciences, Hu'nan University of Medicine, Huaihua Hu'nan 418000, China; 3. Faculty of Chinese Medicine/State Key Laboratory of Quality Research in Chinese Medicine, Macau University of Science and Technology, Taipa Macau 519020, China)

[Abstract] This review shows that sinomenine hydrochloride has been used to protect and prevent many kinds of nephropathy in clinic, and have the obvious effect, including mesangial proliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy and diabetic nephropathy. Compared with other therapeutic drugs for nephropathy, the safety and effectiveness of sinomenine hydrochloride during the course of clinical application also has been identified by most of the clinicians. Although the exact mechanism of sinomenine hydrochloride treating the nephropathy remains unclear, immune-regulatory and anti-inflammatory effects are considered to be the main pharmacological actions of sinomenine hydrochloride during the treatment of nephropathy.

[Keywords] sinomenine hydrochloride; Zhengqing Fengtongning; mesangial proliferative glomerulonephritis; IgA nephropathy; diabetic nephropathy; treatment; research progress

肾病是指病变部位发生在肾脏的各种疾病的总称。本综述所涉及的肾病主要是与自身免疫功能紊乱和炎症相关的肾脏疾病,包括系膜增生性肾小球肾炎、IgA肾病、糖尿病肾病及过敏性紫癜性肾炎等。系膜增生性肾小球肾炎(Mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)是以肾系膜细胞增生和系膜区细胞外基质聚积和扩增为主要病理改变的一类肾小球疾病,在我国约占原发性肾小球疾病的一半^[1]。IgA肾病是慢性肾病中的一种,属于原发性肾小球肾病,约80%患者为

青壮年,男性多于女性,病变过程缓慢。肾活检免疫病理检查可见系膜增生性变化、肾小管间质纤维化及肾小球系膜区IgA和补体C3沉积,临床表现主要是血尿、蛋白尿和高血压^[2-3]。糖尿病肾病是糖尿病最常见的严重并发症之一^[4],临床病理可见肾小球内系膜细胞的过度增生、肾小管上皮细胞的变性,并可出现肾衰竭。过敏性紫癜性肾炎为过敏性紫癜患者肾脏损伤时的表现,临床上也可见蛋白尿和血尿^[5]。免疫调节异常和炎症反应参与了上述常见肾病的发生和发展过

*基金项目:湖南省科技厅重大专项(2015SK1001),项目名称:湖南典型中药大品种二次开发与关键药材研究与示范

通讯作者:刘建新, E-mail:liujianxin3385@126.com

程,而具有免疫抑制和抗炎作用的药物则是治疗这类肾病的主要药物^[6-9]。

青藤碱是从传统抗风湿中药防己科植物青藤或毛青藤的茎或根茎中提取的生物碱单体,药用其盐酸盐即盐酸青藤碱。以盐酸青藤碱为唯一活性成份的“正清风痛宁片”是目前国内治疗类风湿关节炎的主流中成药,具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛的功效。大量的实验研究表明,盐酸青藤碱具有抗急、慢性炎症、免疫抑制、抗关节炎、镇痛、镇静、抗氧化、改善微循环等多方面的药理作用^[10-11],这些作用对于关节炎疾病的多个病理环节和临床症状均有显著的抑制和改善的效果,是盐酸青藤碱治疗这些疾病的药理学基础。近年来,除治疗风湿类疾病、多种慢性疼痛、眼病等,盐酸青藤碱在临床上也开始被用于预防和治疗多种肾病,无论是在改善症状、缓解病程进展还是提高患者生存质量等方面均发挥了积极的作用,且安全性好^[12-14]。笔者主要对近年来盐酸青藤碱在实验性肾病研究和临床应用中的进展做一综述,为广大研究者和临床医生提供参考。

1 MsPGN

1.1 盐酸青藤碱对MsPGN的临床研究 儿童为MsPGN的高发人群,在2001年,黄文彦等^[15]观察了喜络明(盐酸青藤碱片)对小儿MsPGN的近期治疗效果及其安全性。36例MsPGN儿童患者按邹氏标准分成轻(23例)、中(8例)、重(5例)度3类,在盐酸青藤碱干预治疗3个月后发现轻度患者组的总有效率为78.6%(11/14),治愈例数达到了9例。但盐酸青藤碱对中度和重度患者的有效率偏低,提示短期治疗更适合于轻度MsPGN患者。中、重度MsPGN患者从病理角度来说本来就比较严重,是否是因为治疗周期偏短或者给药剂量不足而导致治疗作用不显著值得进一步研究。研究者提出,盐酸青藤碱在连续3个月的治疗过程中表现出了很好的安全性,尤其是在肝肾功能方面基本无影响,可长期治疗,特别是针对儿童MsPGN患者。程悦等^[16]探讨了盐酸青藤碱对MsPGN患者的治疗作用,发现盐酸青藤碱治疗可有效控制轻、中度MsPGN患者蛋白尿,并升高补体C3水平,且副作用小,但疗程至少要1个月以上才有明显疗效。提示盐酸青藤碱在用于治疗MsPGN患者时需要长疗程。近年有学者采用正清风痛宁缓释片(盐酸青藤碱成方制剂,下同)联合归芪升降散治疗难治性膜性肾病患者获得很好的临床疗效,在改善患者24 h尿蛋白、中医证候积分和血浆白蛋白水平方面明显优于环孢素A治疗患者^[17],表明该组合是临床治疗难治性膜性肾病的一种有效方法。

1.2 盐酸青藤碱治疗MsPGN的实验及机制研究 邱赛红等^[18]为了观察盐酸青藤碱对阳离子牛血清白蛋白(C-BSA)诱导的膜性肾小球肾炎家兔的保护作用。研究发现,模型组家兔造模过程中蛋白尿表现为持续性升高、血中循环免疫复合物(CIC)含量明显提升、血肌酐(SCr)与尿素氮(BUN)持续增加,病理检测发现肾小球毛细血管变的狭窄、肾间质大量的炎性细胞浸润、肾小球变性、管型形成,提示造模成功。当给予盐酸青藤碱治疗后发现,动物的尿蛋白、SCr与BUN、CIC及血与尿中的 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)均明显降低,肾小球平均直径和肾小球内细胞数均低于模型组。提示盐酸青藤碱能减轻

家兔C-BSA肾炎模型肾小球免疫性炎症,改善肾功能。陈志强等^[19]学者采用改良的慢性血清病性MsPGN大鼠模型进一步评估盐酸青藤碱对实验性系膜增生性MsPGN的肾功能保护作用,结果发现,与模型组相比,盐酸青藤碱能显著降低系膜增生性肾小球肾炎模型大鼠的血清总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、BUN、SCr,减轻肾脏损害程度。以上表明盐酸青藤碱对实验性MsPGN动物模型,在改善肾功能方面有较好作用。主要表现为能减轻实验性系膜增生性肾小球肾炎的肾脏病理损害和微小病变型肾病综合征肾损害,减少尿蛋白尿。

研究发现,MsPGN患者肾组织中Th1细胞亚型特异性转录因子T-bet表达明显增强而Th2细胞亚型转录因子GATA-3表达明显降低,提示MsPGN患者肾组织局部Th1反应占优势。在MsPGN患者血清中干扰素 γ (IFN- γ)水平显著升高而白介素10(IL-10)水平明显降低,表明MsPGN患者肾组织中Th1和Th2反应失衡,且贡献于MsPGN疾病的发生发展。然盐酸青藤碱干预治疗MsPGN患者1个月后,肾组织中T-bet和血清中IFN- γ 表达明显下调,Th1/Th2平衡得到一定程度的恢复。且这种调节作用随着盐酸青藤碱剂量的增加和治疗时间的延长而增强,表明盐酸青藤碱调节Th1/Th2免疫平衡可能是其治疗MsPGN的重要机制^[19]。程序性细胞死亡蛋白1配体1(PD-L1)是程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)的内源性配体,在免疫应答中可诱导T细胞活化而贡献于炎症免疫性疾病的发生和发展^[20]。研究发现,PD-L1在MsPGN患者肾小管上皮细胞和外周血单核细胞中呈阳性表达,而盐酸青藤碱干预治疗1个月后,PD-L1在肾小管上皮细胞和外周血单核细胞中的表达被明显的下调,且与药物的剂量和治疗时间呈正相关^[21],表明下调PD-L1的表达也可能是盐酸青藤碱治疗MsPGN的一个重要机制。肿瘤坏死因子(TNF- α)在众多炎症免疫性疾病中均起着重要的病理作用。研究发现,在MsPGN疾病发展过程中,TNF- α 是引起肾小球系膜细胞增生、硬化的主因,也是疾病恶化的重要因素^[22]。因此,药物若能减少肾脏组织中TNF- α 的表达,则可能有效地延缓肾脏疾病的进程。研究发现,盐酸青藤碱可下调MsPGN大鼠肾脏中TNF- α 的表达水平,进而改善实验动物的肾脏病理、延缓肾小球硬化^[23]。

2 IgA肾病

2.1 盐酸青藤碱对IgA肾病的临床研究 到目前为止,仍未开展过盐酸青藤碱单独治疗IgA肾病患者的临床试验。因此,盐酸青藤碱治疗IgA肾病的确切疗效还有待进一步明确。目前盐酸青藤碱对IgA肾病患者的治疗作用主要是跟西药联合应用时所表现出来的协同作用。在针对原发性IgA肾病患者的治疗时,若患者24 h蛋白尿大于1 g时,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南^[24-25]推荐使用长效血管紧张素酶抑制剂(ACEI)或者血管紧张素受体拮抗剂(ARB)进行治疗。因此,肾素血管紧张素系统(RAS)阻断剂被认为是对具有蛋白尿和高血压IgA患者的首选治疗药物。部分肾内科医生采用贝那普利(ACEI药物)或缬沙坦(ARB药物)联合盐酸青藤碱对24 h蛋白尿在1~2.5 g的IgA肾病患者进行治疗来评估盐酸青藤碱对IgA肾病的治疗作用,研究结果证实:与单独使用ACEI药物治疗相比,加用盐酸青藤碱治疗后患者的24 h蛋白尿

和镜下血尿有极其明显的下降和改善,提示盐酸青藤碱对IgA肾病有很好的治疗作用,尤其是在减少患者尿蛋白水平上^[26-28]。部分研究者还指出,盐酸青藤碱既有降低蛋白尿的作用,还具有较强的抗炎、镇痛作用,可明显缓解患者的腰痛症状,这是该药作用的独特之处^[29]。研究者均发现,在长达2~3个月的治疗过程中,盐酸青藤碱对血常规、肝功能、肾功能均无明显影响,且未出现月经紊乱的情况,表现出较高的安全性。IgA肾病患者中40%~45%的患者临床表现为显微镜下血尿,而针对这类IgA肾病患者又缺少治疗方法,故研究者采用中西医结合的治疗方法,对单纯血尿性IgA肾病患者在使用贝那普利+双嘧达莫的基础上再加用正清风痛宁片(盐酸青藤碱成方制剂,下同),结果发现,加用正清风痛宁片治疗组的总有效率达到90.4%,远高于西药治疗对照组(50%);同时,与对照组相比,加用正清风痛宁片治疗组患者尿红细胞数和血浆免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)显著下降,表明盐酸青藤碱治疗单纯血尿性IgA肾病有较好的疗效^[30]。糖皮质激素也是治疗IgA肾病的一类重要药物,毕光宇等^[31]采用糖皮质激素联合正清风痛宁缓释片治疗中等量蛋白尿IgA肾病患者,结果也发现联合治疗组总有效率为83.3%,而激素对照组只有66.7%,表明糖皮质激素联合盐酸青藤碱治疗中等量蛋白尿IgA肾病疗效显著,临床缓解率高,优于单纯使用激素治疗。也有部分IgA肾病患者不属于原发性IgA肾病,疾病的发生是因其它系统性疾病而引发的,如系统性红斑狼疮、强制性脊柱炎等,故这部分患者称之为继发性的IgA肾病^[32]。除用于治疗原发性IgA肾病患者,盐酸青藤碱也被用于治疗继发性IgA肾病。袁瑾等^[33]观察了正清风痛宁片联合拉米夫定治疗表现为肾炎综合征的乙型肝炎病毒相关性肾炎(HBV-GN)患者(包含继发性IgA肾病患者),治疗研究发现在拉米夫定的基础上加用正清风痛宁片治疗的患者尿蛋白减少程度更明显,提示盐酸青藤碱对继发性IgA肾病也有较好的治疗作用。

2.2 盐酸青藤碱治疗IgA肾病的实验及机制研究 盐酸青藤碱对IgA肾病的实验性研究报道较少。段文吕^[34]报道盐酸青藤碱治疗能降低牛血清白蛋白(BSA)诱导的IgA肾病大鼠24 h尿蛋白定量,减少尿红细胞计数,改善肾脏病理变化,提示盐酸青藤碱对实验性IgA肾病有较好的保护作用。足细胞与蛋白尿产生有着密切关系,肾小球足细胞特异性蛋白Nephrin仅表达在肾组织中的足细胞裂隙隔膜,其表达量与蛋白尿呈负相关; α -辅肌动蛋白(α -actinin-4)也仅表达在肾组织,具有维持足细胞足突形态以及调节细胞骨架的功能。研究者探讨了在IgA肾病大鼠模型中盐酸青藤碱对Nephrin和 α -actinin-4表达的影响,结果发现盐酸青藤碱能明显促进Nephrin和 α -actinin-4的表达,提示盐酸青藤碱可通过调控Nephrin和 α -actinin-4的表达进而减轻肾小球足细胞滤孔膜损伤而减缓IgA肾病。前期大量的研究证实,盐酸青藤碱能抑制树突状细胞的成熟分化、T淋巴细胞和巨噬细胞的增殖和活化等^[10,35],表明盐酸青藤碱具有调节免疫和抗炎作用。因此,免疫调节和抗炎可能是盐酸青藤碱防治IgA肾病的重要作用机理,但需设计实验来证明。

3 糖尿病肾病

3.1 盐酸青藤碱对糖尿病肾病的临床研究 罗来敏等^[36]选取血糖控制满意的糖尿病肾病患者40例,随机分为治疗组和对照组,各20例。对照组给予饮食控制、控制血压等一般治疗,治疗组在对照组的基础上给予正清风痛宁缓释片。结果表明,与对照组相比,治疗组的24 h尿蛋白定量、血浆内皮素(ET)水平显著下降。治疗组未发现严重不良反应,显示盐酸青藤碱有改善糖尿病肾病患者肾病预后的作用,同时也有很好的安全性。部分肾内科医生也采用跟西药联用的方法观察了盐酸青藤碱对糖尿病肾病的临床疗效,研究发现:正清风痛宁联合ARB类药物(奥美沙坦/缬沙坦/氯沙坦)治疗能明显降低糖尿病肾病患者尿蛋白水平,使肾脏损伤程度减低,较单用ARB类药物作用明显^[37-38]。提示糖尿病肾病患者采用盐酸青藤碱联合西药治疗对阻止糖尿病肾病进展及延缓糖尿病终末期肾衰的发生具有较好的作用。部分研究者认为,盐酸青藤碱没有糖皮质激素的副作用,且价格又较免疫抑制剂便宜、副作用小,故适合糖尿病肾病蛋白尿的长期治疗^[39]。杨洪庆等^[40]评估了正清风痛宁联合归芪消癥汤治疗IV期糖尿病肾病的临床疗效,并同时设立了西药治疗对照组,结果表明,正清风痛宁合归芪消癥汤可明显减少IV期糖尿病肾病患者尿蛋白排出,降低中医证候积分,改善临床症状,提高血白蛋白水平,效果明显优于西药对照组。

3.2 盐酸青藤碱治疗糖尿病肾病的实验及机制研究 张立^[41]探讨了盐酸青藤碱对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病肾病大鼠的治疗作用,首次发现盐酸青藤碱能明显降低糖尿病肾病大鼠的24 h尿蛋白排泄量,减轻肾脏病理改变,且上述肾脏保护作用为非血糖依赖性。此外,盐酸青藤碱可降低糖尿病肾病大鼠血清中前炎症性细胞因子IL-6和IL-8的水平,提示盐酸青藤碱可通过其抗炎作用发挥对糖尿病肾病的治疗作用。进一步机理研究发现,盐酸青藤碱可通过降低实验性糖尿病肾病大鼠血清可溶性细胞间黏附分子(sICAM)和肾组织细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的表达水平来抑制炎症反应,减轻微血管损伤。纠正CD4⁺/CD8⁺比例失衡、增加CD4⁺CD25⁺T细胞数量而恢复机体免疫耐受和改善机体免疫状态可能是盐酸青藤碱调节免疫而发挥对糖尿病肾病治疗作用的另一重要机理。赵青^[42]研究中也发现盐酸青藤碱能显著下调糖尿病肾病大鼠肾组织结缔组织生长因子(CTGF)和ICAM-1的表达来减轻肾脏纤维化,从而实现对糖尿病肾病大鼠肾脏治疗和保护。转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)在促进细胞外基质聚集、肾脏纤维化和肾小球硬化中起着重要的病理作用,研究也发现TGF- β_1 在糖尿病肾病患者肾组织中表达增加,因此,下调TGF- β_1 的表达在糖尿病肾病的治疗中具有重要的临床意义^[43]。周阳等^[44]研究发现,盐酸青藤碱治疗可显著下调STZ诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织中TGF- β_1 的表达,减少24 h蛋白尿排泄量,从而保护肾脏。肾组织中巨噬细胞的浸润和聚积被认为是糖尿病患者发展成为糖尿病肾病的一个至关重要的病理因素,而单核细胞趋化因子-1(MCP-1)则可诱导巨噬细胞迁移至肾组织部位,从而引发肾组织炎症,加速疾病的进程^[45]。故有学者提出,靶向MCP-1(减少其在肾组织中的表达)可以减少肾组织中巨噬细胞的浸润,从而减轻炎症反应,发挥治疗糖尿病

肾病的作用。实验研究发现,盐酸青藤碱可显著抑制STZ诱导的糖尿病肾病大鼠肾组织中MCP-1的表达,24 h尿蛋白量减少,提示盐酸青藤碱可通过下调MCP-1的表达,减少肾组织中巨噬细胞的聚积发挥治疗糖尿病肾病的作用^[46]。

4 其 它

王文丽^[47]观察了正清风痛宁对过敏性紫癜性肾炎的临床疗效,符合疾病标准的患者被随机分成治疗组(30例)和对照组(28例)。两组除给予一般治疗处理以外,对照组同时服用雷公藤多甙片20 mg,3次/d;治疗组同时服用正清风痛宁缓释片2片,2次/d,治疗时间为3个月。结果表明,两组患者疗效相似,但治疗组血尿改善方面优于对照组。表明正清风痛宁辅助治疗过敏性紫癜性肾炎有效。

5 讨 论

在《中药大品种科技竞争力报告(2017版)》中,以盐酸青藤碱为唯一活性成分的中成药“正清风痛宁片”被入选为中药大品种,其科技竞争力列湖南省所有中药品种第1名,表明盐酸青藤碱具有较好的科学研究基础。盐酸青藤碱对多种肾病具有很好的治疗作用,尤其是MsPGN和IgA肾病等原发性肾小球肾病。盐酸青藤碱治疗肾病的机制仍未明确,但目前的研究初步表明,调节免疫和抗炎是其发挥肾病治疗作用的主要药理基础。盐酸青藤碱一方面通过调节Th1/Th2免疫平衡和纠正T辅助细胞/T抑制细胞比例失衡发挥其免疫调节作用,另一方面通过抑制前促炎症性细胞因子、细胞黏附分子及趋化因子表达发挥其抗炎作用,从而减缓肾病患者蛋白尿、血尿,减轻肾组织炎症反应和肾脏损伤,保护肾病患者。笔者前期实验研究发现,盐酸青藤碱能抑制微粒体前列腺素E₂终极合成酶1(mPGES-1),是国际上首个被发现能特异性抑制mPGES-1而治疗内风湿的药物^[48],盐酸青藤碱也具有其独特的抗炎机制:选择性抑制核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路的最下游NF- κ B与DNA的结合活性来发挥其药理活性,最大限度减少对NF- κ B信号通路生理作用的影响、降低心血管风险。这些新作用机制和靶点的发现与其治疗肾病是否相关也有待进一步的明确。综上所述,因拥有广泛的药理学作用和独特的作用机制,盐酸青藤碱的临床应用前景广阔,值得对其进一步的研究和开发。

参考文献

- [1] UENO K, SHIMIZU M, YOKOYAMA T, et al. Urinary neopterin: an immune activation marker in mesangial proliferative glomerulonephritis[J]. Clin Exp Nephrol, 2015, 19(2):264-270.
- [2] WYATT R J, JULIAN B A. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, 368(25):2402-2414.
- [3] FLOEGE J, MOURA I C, DAHA M R. New insights into the pathogenesis of IgA nephropathy [J]. Semin Immunopathol, 2014, 36(4):431-442.
- [4] DRONAVALLI S, DUKA I, BAKRIS G L. The pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(8):444-452.
- [5] WANG J, YING Q, ZHONG S, et al. Elevated urinary monocyte chemoattractant protein-1 levels in children with Henoch-Schonlein purpura nephritis [J]. Pediatr Neonatol, 2018, 59(3):238-243.
- [6] LI J, BAO L, ZHA D, et al. Oridonin protects against the inflammatory response in diabetic nephropathy by inhibiting the TLR4/p38-MAPK and TLR4/NF-kappaB signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2018(55):9-19.
- [7] COPPO R, AMORE A, PERUZZI L, et al. Innate immunity and IgA nephropathy [J]. J Nephrol, 2010, 23 (6): 626-632.
- [8] YANG S M, KA S M, HUA K F, et al. Antroquinonol mitigates an accelerated and progressive IgA nephropathy model in mice by activating the Nrf2 pathway and inhibiting T cells and NLRP3 inflammasome [J]. Free Radic Biol Med, 2013(61):285-297.
- [9] WYATT R J. Are we ready for targeted therapy for IgA nephropathy? [J]. Lancet, 2017, 389(84):2083-2084.
- [10] ZHAO X X, PENG C, ZHANG H, et al. Sinomenium acutum: a review of chemistry, pharmacology, pharmacokinetics, and clinical use [J]. Pharm Biol, 2012, 50 (8):1053-1061.
- [11] WANG Q, LI X K. Immunosuppressive and anti-inflammatory activities of sinomenine [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(3):373-376.
- [12] 李小霞,方敬,姚晓光,等.青藤碱对慢性肾炎免疫调节作用的研究现状[J].中国药房, 2014, 25(1):1802-1804.
- [13] 张涛.正清风痛宁缓释片治疗IgA肾病的临床观察[J].临床医药实践杂志, 2008, 17(1):905-906.
- [14] 罗来敏,魏江霞,周静,等.正清风痛宁缓释片治疗儿童肾小球疾病22例[J].江西医学院学报, 2009, 49(1):51-56.
- [15] 黄文彦,李述庭,黄松明,等.喜络明治疗小儿系膜增殖性肾小球肾炎近期疗效观察[J].临床儿科杂志, 2001, 19(2):94-95.
- [16] CHENG Y, ZHANG J, HOU W, et al. Immunoregulatory effects of sinomenine on the T-bet/GATA-3 ratio and Th1/Th2 cytokine balance in the treatment of mesangial proliferative nephritis[J]. Int Immunopharmacol, 2009, 9(7/8):894-899.
- [17] 高俊杰,杨洪庆,庄克生,等.归芪升降散合正清风痛宁缓释片治疗难治性膜性肾病疗效观察[J].河北中医, 2013, 35(8):1168-1170.
- [18] 邱赛红,陈莉萍,高顺国,等.青藤碱对家兔C-BSA肾炎模型影响的实验研究[J].中药新药与临床药理, 2001, 12(1):15-18.
- [19] 陈志强,方敬,刘丽,等.青藤碱对系膜性增生性肾小球肾炎影响的实验研究[J].中国老年学杂志, 2007, 27(1):27-29.
- [20] SUBUDHI S K, ZHOU P, YERIAN L M, et al. Local expression of B7-H1 promotes organ-specific autoimmunity and transplant rejection [J]. J Clin Invest, 2004,

- 113(5):694-700.
- [21] CHENG Y, LI F, WANG D, et al. Sinomenine inhibits the expression of PDL1 in the peripheral blood mononuclear cells of mesangial proliferative nephritis patients[J].Mol Med Rep,2013,7(4):1223-1228.
- [22] SHU K H, LEE S H, CHENG C H, et al. Impact of interleukin-1 receptor antagonist and tumor necrosis factor- α gene polymorphism on IgA nephropathy[J].Kidney Int,2000,58(2):783-789.
- [23] 方敬,徐全升,闫翠环,等.青藤碱对MsPGN大鼠血脂代谢及TNF- α 的影响[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(9):983-985.
- [24] RADHAKRISHNAN J, CATTRAN D C. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines-application to the individual patient[J].Kidney Int,2012,82(8):840-856.
- [25] 张宏.KDIGO指南解读IgA肾病治疗[J].中医实用内科杂志,2012,32(12):925-927.
- [26] 吴志茹,程彤,贾志芳,等.盐酸青藤碱治疗IgA肾病的临床观察[J].临床荟萃,2008,23(24):1792-1793.
- [27] 蔡辉,梁萌,许树根,等.正清风痛宁与雷公藤总苷治疗IgA肾病疗效比较[J].临床军医杂志,2008,36(5):690-691.
- [28] 王文,高德,祖静,等.正清风痛宁片治疗IgA肾病中等量蛋白尿的疗效[J].武警医学,2014,25(10):1021-1023.
- [29] 杨金国,刘江.正清风痛宁辅助治疗IgA肾病的临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2005,6(8):484-485.
- [30] 刘晓渭,许国双,陈威,等.正清风痛宁片辅助治疗单纯血尿性IgA肾病52例[J].第四军医大学学报,2007,28(8):709-710.
- [31] 毕光宇,刘昌华,徐军,等.糖皮质激素联合正清风痛宁治疗中等量蛋白尿IgA肾病24例临床观察[J].中医药导报,2013,19(5):52-54.
- [32] SAHA M K, JULIAN B A, NOVAK J, et al. Secondary IgA nephropathy [J].Kidney Int,2018,85 (18):30245.
- [33] 袁瑾,孙吉平,何旺.正清风痛宁联合拉米夫定治疗乙型肝炎病毒相关性肾炎34例[J].陕西中医,2014,35(9):1176-1178.
- [34] 段文吕.青藤碱对IgA肾病大鼠蛋白尿及足细胞损伤的影响[D].武汉:湖北中医药大学,2013.
- [35] ZHOU H, LIU J X, LUO J F, et al. Suppressing mPGES-1 expression by sinomenine ameliorates inflammation and arthritis [J].Biochem Pharmacol,2017,14(2):133-144.
- [36] 罗来敏,胡翔,喻任国.正清风痛宁片治疗慢性肾炎的临床研究[J].江西医学院学报,2009,49(6):88-89.
- [37] 赵静瑜.奥美沙坦、正清风痛宁治疗高血压糖尿病肾病临床观察[J].中国实用神经疾病杂志,2012,15(7):60-61.
- [38] 陈蕊,刘昌华.正清风痛宁联合缬沙坦治疗糖尿病肾病38例临床观察[J].中医药导报,2012,18(11):56-57.
- [39] 王超.正清风痛宁缓释片治疗糖尿病肾病蛋白尿36例临床观察[J].中国中西医结合肾病杂志,2018,19(1):34-35.
- [40] 杨洪庆,庄克生,李连朝,等.归芪消癥汤合正清风痛宁治疗Ⅳ期糖尿病肾病疗效观察[J].河北中医,2015,37(12):1787-1789.
- [41] 张立.青藤碱对实验性糖尿病大鼠肾脏保护作用机制的研究[D].长春:吉林大学,2007.
- [42] 赵青.青藤碱对糖尿病肾病大鼠肾脏组织CTGF和ICAM-1基因表达的影响[D].南昌:南昌大学医学院,2008.
- [43] ZIYADEH F N. Mediators of diabetic renal disease: the case for tgf-Beta as the major mediator [J].J Am Soc Nephrol,2004,15(11):55-57.
- [44] 周阳,刘德华,高艳,等.青藤碱对糖尿病大鼠肾脏TGF- β 1表达的影响[J].江西医学院学报,2009,49(4):52-56.
- [45] TESCH G H. MCP-1/CCL2: a new diagnostic marker and therapeutic target for progressive renal injury in diabetic nephropathy [J].Am J Physiol Renal Physiol,2008,294(4):697-701.
- [46] 尹金凤,周阳,沈江山.青藤碱对糖尿病肾病大鼠肾脏MCP-1表达的影[J].江西医药,2012,47(3):195-197.
- [47] 王文丽.正清风痛宁治疗过敏性紫癜性肾炎临床观察[J].湖北中医杂志,2014,36(3):13-14.

(收稿日期:2018-08-26 编辑:李海洋)

(上接第115页)文献有的无标点,有的标点形式不统一,所选底本版本不明,存在文本不权威的可能,文本录入有错误,检索途径较少,检索方式尚不精确等。加之本研究采用方法尚无先例可参,各种因素都会对研究结果产生影响,因此有待于今后从各方面加以改进和提高。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会.干燥综合征诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(11):766-768.
- [2] 丁洋,张声生,韩建民,等.口腔干燥综合征中医名称辨析[J].中国中医基础医学杂志,2017,23(6):754-755,770.
- [3] 赵佑.圣济总录:下册[M].北京:人民卫生出版社,2006:

593,1281.

- [4] 灵枢经[M].田代华,刘更生,整理.北京:人民卫生出版社,2005:33.
- [5] 马继兴.神农本草经辑注[M].北京:人民卫生出版社,2013:38-39,75,117,179,180,187,226-227.
- [6] 刘完素.黄帝素问宣明论方[M]/孙治熙.河间医集.北京:人民卫生出版社,1997:286.
- [7] 陈修园.医医偶录[M]/裘庆元.珍本医书集成:第4册.北京:中国中医药出版社,2012:886.
- [8] 杨倓.杨氏家藏方[M].于文忠,王亚芬,李洪晓,点校.北京:人民卫生出版社,1988:39.

(收稿日期:2018-08-17 编辑:刘国华)

引用:吴田泽,赵小惠,胡心怡,张梦婷,刘霞.中药材DNA条形码鉴定技术应用进展[J].中医导报,2019,25(16):125-130.

中药材DNA条形码鉴定技术应用进展*

吴田泽,赵小惠,胡心怡,张梦婷,刘霞
(武汉理工大学化学化工与生命科学学院,湖北 武汉 430070)

[摘要] 总结中药材DNA条形码技术的研究进展及其优缺点;从植物类药材、动物类药材及与其他鉴定技术联用3个方面,对中药材DNA条形码鉴定技术的研究进行总结,总结该技术的应用前景,以为中药材鉴定研究及DNA条形码技术的应用提供参考。

[关键词] 中药材;DNA条形码;鉴别方法;研究进展

[中图分类号] R286.0 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0125-06

Application Progress on DNA Barcoding Technology of Traditional Chinese Medicine

WU Tian-ze, ZHAO Xiao-hui, HU Xin-yi, ZHANG Meng-ting, LIU Xia

(School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Science, Wuhan University of Technology,
Wuhan Hubei 430070, China)

[Abstract] This paper reviews the research progress of DNA barcode technology, its research on the identification of Chinese herbal medicines and its advantages and disadvantages. From the three aspects of plant medicinal materials, animal medicinal materials and other identification techniques, the technology is similar in the identification of Chinese medicinal materials. The annual study is summarized. Finally, the focus of this technology is discussed and summarized, in order to provide reference for the identification of Chinese herbal medicines and the application of DNA barcode technology.

[Keywords] traditional Chinese medicine; DNA barcoding; identification method; research progress

中药材真伪的鉴别直接关系到用药安全,影响中医的治疗效果。由于我国地域辽阔、文献记载方式存在差异,中药材的命名复杂且多样化,同名异物、同物异名现象普遍;此外,随着市场中药材培养方式变化引起其品质、质量标准变化,严重影响中药材的疗效及其稳定性。以传统形态学鉴别、显微鉴别等为代表的鉴别方法存在一定主观性,加之专业的分类学家培养困难,难以满足实际需求。基于形态学特征的性状鉴别自古代发展至今,随着现代分子生物学技术的进步,其准确性低、主观性较强等缺点逐渐显现。DNA条形码技术的出现,弥补了传统鉴定方式的上述缺陷,可实现高通量、准确性高等优点。

本文对DNA条形码技术、DNA条形码技术在中药材鉴定

的研究进展、DNA条形码的优缺点等进行综述,并对该技术的应用前景进行展望,以为中药材鉴定研究及DNA条形码技术的应用提供参考。

1 DNA条形码技术简述

2003年,加拿大圭尔夫大学的PAUL HEBERT等人首次提出“DNA条形码”的概念,此后不久(2004年)成立了生命条形码联盟(the Consortium for the Barcode of Life,CBOL)^[1]。理想的DNA片段同时存在物种内的特异性和物种间的多样性,利用这一特点,创建了一个新的生物身份识别系统,即DNA条形码;该技术可达到快速物种间自动鉴定的目的^[2]。这种理想的DNA条形码需符合以下几个条件。(1)它必须为一段标准的、尽可能存在于多个物种内的DNA片段,便于进行多物

*基金项目:武汉理工大学本科生自主创新研究基金项目(2018-HS-B1-08),项目名称:英莲属植物的DNA条形码鉴定及维生素C含量测定研究

通讯作者:刘霞,E-mail:lr1125@126.com

种间的遗传信息鉴定;(2)该物种的种内变异足够小,且具明显的种间遗传变异、分化;(3)片段足够短,有利于DNA的提取和PCR扩增,同时测序工作可在1个反应期间完成,尤其对DNA易降解的材料;(4)DNA片段存在保守区域,即指基因序列中通用性好的一段基因,便于通用引物的设计^[3]。

生物多样性的存在是由遗传基础不同造成的,而DNA作为生物遗传信息的载体对生物多样性有着根本的影响。DNA片段由多个碱基位点组成,每个碱基位点都有A、G、C、T 4种选择^[4],有4ⁿ个不同的排列方式。这种多样的碱基排列顺序决定了生物多样性,使物种DNA序列的唯一性得到保障,同时也使DNA条形码技术成为可能。由于部分碱基的保守性(近缘物种在生物进化的过程中,产生的基因变异很小),几十个碱基长度的DNA序列所携带的遗传信息已经不足以达到物种间鉴定的目的,因此目前一般选用几百个碱基长度的DNA序列^[5]。

2 DNA条形码技术在中药材鉴定中的应用

近年来,候选条形码片段中ITS2序列在药用植物中的适用范围最广,同时ITS2序列在动物鉴定中也有较好的表现^[6]。陈士林团队^[7]建立了中药材DNA条形码鉴定体系,选用ITS2和psbA-trnH序列作为植物类药材的核心条形码,选用COI和ITS2序列作为动物类药材的核心条形码。该体系已成功应用于冬虫夏草^[8]、藏红花^[9]、血竭^[10]、何首乌^[11]、杏仁^[12]、白头翁^[13]、川贝母^[14]、湖北麦冬^[15]、昭通天麻^[16]、鸡骨草^[17]、鸡蛋花^[18]、头顶一颗珠^[19]等中药材鉴定。目前,该鉴定方法体系已被纳入2015版《中国药典》,为中药资源准确鉴定及临床安全用药提供了新的技术手段。

2.1 植物类药材研究 植物类DNA条形码鉴定热门候选序列有rbcL、matK、psbA-trnH、ITS和ITS2。研究者对上述热门候选片段在樟科和忍冬科^[20]、芸香科^[21]、锦葵科^[22]、葫芦科^[23]、重楼属^[24]等多个科属药用植物、裸子植物门、蔷薇科和大戟科^[25],以及岭南中草药^[26]等多个科属基原植物及其药材的有效性评价中发现,ITS/ITS2序列鉴定成功率明显高于其他序列,是植物类药材最有效的鉴定工具。

2.1.1 核糖体DNA条形码 有研究对雪莲原植物水母雪莲^[27]、石斛^[28]及真菌类药材马勃^[29]进行真伪鉴定,结果均表明基于ITS序列的DNA条形码技术可有效将其与混伪品鉴定。丁平等^[30-31]以巴戟天及其混伪品为研究对象,结果表明rDNA-ITS序列可很好区分巴戟天与其混伪品;此外基于rDNA-ITS序列研究,巴戟天群体间亲缘关系与地理分布有较好相关性,为探讨其道地药材形成的分子机制及谱系地理学研究奠定了基础。谢晖等^[32]验证了ITS基因在柴胡类药材中的可行性与适用性。

研究者采用ITS2作为DNA条形码序列,对麻黄^[33]、秦艽^[34]、两面针^[35]、山豆根基原植物^[36]、羌活^[37]、合欢皮及合欢花^[38]、柴胡及大叶柴胡^[39]、降香^[40]、贝母^[41]进行混伪品鉴定,证明ITS2序列能较为广泛应用于中药材及其混伪品鉴定研究。此外,高婷等^[42]就ITS2基因在黄芪属植物种的鉴定能力展开验证,并指出ITS2二级结构也具有一定的系统学及分类学意义。辛天

怡等^[43]对基于ITS2序列的条形码对鉴定市售地骨皮药材时的稳定性与准确性进行研究,构建了地骨皮药材及其混伪品DNA条形码数据库;ZHANG J J等^[44]利用ITS2条形码对市售南蛇藤、雷公藤中草药品种真实性进行调查,建立了包含59个序列的ITS2条形码数据库以用于质量评估,同时研究表明在47种草药产品中约55%的产品标识与标签不符。可见中草药市场十分需要类似DNA条形码鉴定的新技术对中药材进行质量把控,通过建立、完善中药材DNA条形码数据库进行快速鉴定,保证药物的安全性、有效性。

2.1.2 叶绿体DNA条形码 相较于长度不大、进化速度快的核糖体DNA中的ITS序列片段(400~1000 bp),叶绿体DNA序列psdA-trnH序列(340~660 bp)的扩增效率为100%、鉴别效率83%,matK(1500 bp)为叶绿体中进化速度最快的编码区之一^[45]。肉苁蓉属^[46]、石斛属^[47]、蕨类^[48]等药用植物及其混伪品的鉴定研究证明,psbA-trnH序列能快速、稳定、有效将其与混伪品鉴定。刘静等^[49]采用matK作为DNA条形码序列,鉴定了石斛属植物12个物种的基原。此外,LIU Y M等对杜鹃属植物^[50]和紫金牛属植物^[51]的rbcL、matK、psdA-trnH和ITS2基因进行测试,结果显示,在杜鹃属植物鉴定中psdA-trnH序列可作为有效分子标记,而matK序列扩增率极低;在紫金牛属植物鉴定中matK序列可作为有效分子标记,而psdA-trnH序列识别率较低。XIONG C等^[52]利用ITS2序列和psdA-trnH序列识别中药种子种类,为《中国药典》中规定的中药种子构建了全面的DNA条形码数据库。

2.2 动物类药材研究 通常在进行动物类DNA条形码鉴定时,将COI序列作为主要研究序列,必要时以ITS/ITS2序列为辅助序列。近年来,基于COI序列的DNA条形码已经在蛤壳^[53]、蜈蚣^[54]、紫河车^[55]、海马、海龙^[56]、鹿茸粉^[57]、僵蚕^[58]、斑蝥^[59]、蛇类^[60]等动物中药材以及其混伪品鉴定中得到广泛应用。

2016年,贾静等^[58]建立了僵蚕药材二维DNA条形码流通监管体系,可有效监管僵蚕药材流通领域的各个环节。2017年,刘旭朝等^[61]通过155份原动物及市售水牛角样品对市售水牛角及混伪品进行研究,研究表明牦牛角为市售水牛角药材主要伪品来源,DNA条形码技术对于保障传统角类药材的临床用药安全意义重大。2018年,许亚春等^[62]以分泌物作为研究对象,对名贵中药材熊胆粉及混伪品进行研究,建立了熊胆粉的分子鉴定技术,并补充了中药条形码鉴定系统中该物种COI序列。

2.3 DNA条形码与其他分析鉴定技术联用 自2010年起,DNA条形码结合HRM技术逐渐在苦杏仁、沙棘、天仙子、半边莲等中药材鉴定中得到发展应用^[12,63-65]。此外,GAO Z T等^[66]利用DNA条形码衍生技术(核苷酸签名和SNP双峰法)对中成药及替代物进行检测。LI L等^[67]采用高效液相色谱-蒸发光散射检测(HPLC-ELSD)、DNA条形码分析和生态分析相结合的方法,以青蒿为例对我国12个主要产区青蒿的生态类型多样性进行三维评价。YANG J等^[68]利用DNA条形码和高效液相色谱法(HPLC)对三七和越南参进行鉴定和质量分析。近年来,高通量测序技术快速发展至三代(Sanger、454和Ion Torrent

PGM, PacBio SMRT), 伴随标准数据库的构建及相关软件的开发, 诞生了以分析识别混合样本中物种组成及相对丰富度的DNA宏条形码(metabarcoding)技术, 该技术在混合中草药物种^[69]、中成药^[70]等方面有着广阔的研究前景。

3 DNA条形码技术的优缺点

与其他鉴定方式相比, DNA条形码技术具有以下优势。(1)用于鉴定的中药材不受生长发育阶段、生态环境以及个体形态的限制^[71]。各个生长时期的生物体均可用于DNA条形码鉴定, 通过将待鉴定物种的条形码数据与基因库条形码数据进行对比即可得到鉴定结果, 从而达到鉴定的目的。(2)样本使用量少^[72]。为达到鉴定需求只需要极少量的待测样品即可, 一般要求干品30 mg、鲜品100 mg左右, 且对生物组织无特异性与完整性的要求, 甚至动物代谢物及动植物死亡组织均可用于DNA条形码鉴定。(3)鉴定结果准确性高、可重复性良好^[73]。各物种DNA序列的特异性和稳定性的存在, 决定了DNA条形码鉴定不会出现生物个体表型差异导致的鉴定误差, 从而可从不同的分类水平上进行鉴定。(4)该方法普适性强, 易于构建统一的数据库与鉴定平台, 同时也可达到推广和标准化目的^[74]。同时, 该方法对于操作人员的技术背景要求不高, 技术人员只要经过培训均可执行此鉴定操作。

和其他鉴定方式一样, DNA条形码鉴定技术也存在不足之处。(1)受DNA提取方式的限制, 该方法无法完成对矿物药等的鉴别;(2)受基因库完善程度的限制, DNA比对鉴定只适用于基因库中已有物种^[75];(3)受物种特异性影响, 同属物较低的种间差异性、以及分化和杂交产生的新物种的出现, 都会增加物种分类鉴定的难度;(4)单个基因序列鉴定结果可靠性较低^[76]。

4 DNA条形码鉴定的应用前景

近年来, 受利益驱使, 混伪品涌入中药材市场, 造成中药材市场上的产品质量参差不齐, 经常出现以假乱真的情况。上世纪90年代, 轰动一时的比利时“马兜铃酸肾病”事件就是减肥药中的木防己被含有马兜铃酸成分的广防己冒用所致。中药材市场真假鉴别与质量监管问题亟待解决。

传统中药鉴别方法的发展主要有以下几个阶段: 第一阶段主要依靠人们的经验进行鉴别; 第二阶段出现了包括基原鉴别、性状鉴别、理化鉴别以及显微鉴别在内的四大鉴别法, 提高了鉴别可信度, 减少了由经验造成的鉴别误差; 第三阶段则主要依靠仪器进行分析鉴别, 常用方法有色谱分析法、质谱法等^[77]。

中药品种繁多, 外形相似情况十分常见, 而传统的鉴定方式受到鉴定人员知识和经验等因素的影响, 具有一定的局限性。DNA条形码技术则有效弥补了传统鉴定方式的缺点, 并因其高效、快速、准确的特点, 迅速发展, 受到鉴定人员的青睐, 成为众多中药材基原物种鉴定方法中的首选。

DNA条形码自提出以来, 在生物鉴别方面飞速发展并取得显著成效。现结合该技术近些年应用情况就其发展前景做以下讨论与总结。

4.1 拓展应用领域

4.1.1 中药材基原鉴定 DNA条形码技术适用于动物、植物类药材的基原物种鉴定。目前, 应用最多的领域为中药基原鉴定分析。我们可以从澳大利亚学者^[78]的研究结果得到启发, 在进行中成药的质量评价中利用DNA条形码技术来发挥重要作用。一般情况下, 中成药的有效成分复杂繁多, 且其产生药效的物质基础不明确。同时, 不同的品种、产地、加工方法等都会对其成分中的单味药材产生相应的影响。这些影响在无形之中都增加了中成药的质量评价的难度, 阻碍了中成药现代化与国际化的脚步^[79]。因此, 想要实现中成药现代化、国际化, 就必须建立健全科学、系统的中成药质量评价体系。

由于DNA条形码技术具有用量小的特点, 因此, 在名贵中药材鉴定方面具有较大优势。可减少鉴定成本, 同时也能减少鉴定带来的药材损失。同时, DNA降解速率较慢, 因此对于经验充分的研究人员而言, 对古老药材以及化石标本的鉴定也并非完全不可能。

4.1.2 中药饮片质量评价 在中药饮片质量评价过程中, DNA条形码技术也同样适用。中药饮片的来源一般都是植物, 只有少数是动物来源或者是矿物以及加工品。多数药用植物的器官在形态上差异甚小, 这种情况在同科同属的植物之间尤为明显。这些原本就极为相似的植物器官经过炮制之后, 在外表形态、颜色上更加难以分辨, 这就极大地提高了区分的难度。若是采用传统鉴定方式, 就受到一定的限制, 相比之下, 更能显示出DNA条形码鉴定技术的优势。由于DNA条形码技术是数字化、量化的, 因此, 在传统鉴定方式难以分辨的情况下, DNA条形码技术仍可对其进行快速准确的鉴定。由于中药饮片鉴定的复杂, 市场上也出现了许多伪品, 故若采用DNA条形码技术则可提高鉴定效率。对于不同产地来源的中药, DNA条形码技术也能迅速得出准确的鉴定结果。目前, 中药饮片的质量控制是中药质量控制中最薄弱的环节。DNA条形码技术在中药饮片鉴定中具有很高的实际应用价值, 有利于建立稳定的中药饮片鉴定体系, 进而促进中药饮片的发展, 对中药饮片的规范化具有重要意义, 并且在一定程度上, 能够保证患者用药的准确性。

4.2 建立全物种分子基因库 DNA条形码技术的关键在于提取合格的DNA, 并受到基因库完善程度的限制, 因此全面的基因库的建立是推广DNA技术的前提。目前, 国内已有学者提出建立一个全物种覆盖的分子基因库的设想^[80]。基因库的充实、扩大和完善是一项长期且艰巨的工作, 需要科研工作者进一步的努力。若这一设想实现, 届时DNA条形码鉴定的应用将会更广, 被鉴定物种只需与基因库中已有物种进行对比即可得知其归属。但需注意, 基因库作为“官方对照”, 应该是权威、可靠的。因此, 在基因库建立过程中, 必须由各界专业人士之间的相互协作、密切配合, 其中物种分类、识别方面的专业人员可能起到至关重要的作用, 务必保证基因库中物种的准确性, 以便后续鉴定工作的进行。

4.3 结合“表型”与“遗传”鉴定体系 现阶段, 鉴定方法主要分为两类, 即为“表型”鉴定与“遗传”鉴定, 传统鉴定方法主

要采用“表型”鉴定,而DNA条形码技术则采用“遗传”鉴定。遗憾的是,截至目前,传统鉴别方法与DNA条形码技术并未能实现有效整合,仍是两个相互独立的体系,未建立从“表型”到“遗传”的鉴定体系,因此很难结合这两种鉴定体系各自的长处,达到优势互补、“1+1>2”。因此,下一阶段,研究人员可致力于将DNA条形码技术与传统鉴定方法有机结合,取长补短,充分发挥DNA条形码技术与传统鉴定技术的优势,对重要质量进行全方位的检测鉴定,使结果更加准确可靠,进一步保障中药材使用的安全性、有效性,还有可能为中药鉴定学开拓新的发展空间。

4.4 衍生基于DNA条形码的新型检测技术 随着检测技术不断推陈出新,近年发展起来了一种针对DNA突变的检测技术,即HRM(高分辨熔解曲线)技术。HRM技术是一种较前沿的实时定量PCR技术^[81-82]。其突出特点主要表现在,能够对核苷酸差异进行快速、灵敏和准确地检测。因此,在基因突变、基因分型和遗传多样性等方面,该技术得到了迅速发展^[83-84]。国内外学者发现,联用DNA条形码技术和HRM技术,在中药鉴定中表现出了较强的鉴定能力^[85-86]。HRM技术可对DNA条形码技术进行补充,提供一个低成本、快速准确、闭环操作、高灵敏度的检测手段。将DNA条形码技术与诸如HRM之类的新型检测技术联用,能达到前所未有的效果,使DNA条形码技术更上一个台阶。同时,随着交叉学科的发展,生物信息学等新的交叉学科涌现,可以通过深化DNA条形码技术与交叉学科的结合互补,完善中药鉴定体系,提高中药质量,开拓中药市场,推进中药的发展与应用,更好地将这一民族瑰宝传承发扬下去。

5 总 结

中药材物种真伪鉴定方法存在的缺陷困扰着研究人员,中草药DNA条形码物种鉴定体系的建立打破了这一困境。由于中药饮片鉴定的复杂,采用先进的DNA条形码技术则明显提高鉴定效率,保证中药饮片的规范化与安全性,建立稳定的中药饮片鉴定体系定会推动中药饮片发展。此外,构建权威可靠的全物种基因库是DNA序列作为二维码应用到扫描终端的前提,因此需要各界专业人士密切配合完成基因库扩大完善的长期工作。将DNA条形码技术与传统鉴定技术有机结合、与HRM^[63-65,81-86]、PacBio SMRT^[69-70]等新型检测技术或新的交叉学科联用互补。

参考文献

- [1] HEBERT P D N, CYWINSKA A, BALL S L, et al. Biological identifications through DNA barcodes[J]. P ROY SOC B-BIOL SCI, 2003, 270(1512): 313-321.
- [2] SCHINDEL D E, MILLER S E. DNA barcoding a useful tool for taxonomists[J]. NATURE, 2005, 435(7038): 17-18.
- [3] 杜启艳, 常重杰. DNA条形码在鉴定物种中的应用[J]. 生物学教学, 2010, 35(12): 60.
- [4] 闫化学, 于杰. DNA条形码技术在植物中的研究现状[J]. 植

物学报, 2010, 45(1): 102-108.

- [5] 陈念, 付晓燕, 赵树进, 等. DNA条形码: 物种分类和鉴定技术[J]. 生物技术通讯, 2008, 19(4): 629-631.
- [6] 陈士林, 姚辉, 韩建萍, 等. 中药材DNA条形码分子鉴定指导原则[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(2): 141-148.
- [7] 陈士林. 中药DNA条形码分子鉴定[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [8] XIANG L, SONG J, XIN T, et al. DNA barcoding the commercial Chinese caterpillar fungus [J]. FEMS MICRO-BIOL LETT, 2013, 347(2): 156-162.
- [9] ZHAO M, SHI Y, WU L, et al. Rapid authentication of the precious herb saffron by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) based on internal transcribed spacer 2 (ITS2) sequence[J]. SCI REP-UK, 2016(6): 25370.
- [10] 王俊, 刘霞, 孙伟, 等. 名贵中药材血竭的DNA条形码鉴定研究[J]. 中国药理学杂志, 2015, 50(15): 1261-1265.
- [11] 尚飞能, 方海兰, 段宝忠. 基于ITS2条形码和化学指纹鉴别何首乌及其伪品[J]. 大理学院学报, 2017, 2(4): 12-15.
- [12] 熊超, 李景剑, 孙伟, 等. HRM结合DNA条形码在苦杏仁对桃仁掺混检测中的应用[J]. 药学报, 2017, 52(4): 647-652.
- [13] SHI Y, ZHAO M, YAO H, et al. Rapidly discriminate commercial medicinal *Pulsatilla chinensis* (Bge.) Regel from its adulterants using ITS2 barcoding and specific PCR-RFLP assay[J]. SCI REP-UK, 2017(7): 40000.
- [14] 高梓童, 王晓玥, 刘杨, 等. 基于ITS2序列的川贝母中成药的鉴定[J]. 中国科学: 生命科学, 2018, 48(4): 482-489.
- [15] 王广艳. 传统中药材麦冬的DNA条形码鉴定[J]. 安徽农学通报, 2016, 22(24): 17-21.
- [16] 唐科民. 昭通天麻DNA条形码研究及药用成分分析[D]. 昆明: 云南中医学院, 2013.
- [17] 王晓明. ITS, rbcL和matK序列作为中药鸡骨草条形码的研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [18] 师玉华, 孙伟, 方广宏, 等. 凉茶药材鸡蛋花及其混伪品的DNA条形码鉴定[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(12): 2199-2203.
- [19] 李若樨, 张晓存, 石召华. 头顶一颗珠的质量研究[J]. 中药材, 2017, 40(8): 1898-1902.
- [20] 刘震, 陈科力, 罗焜, 等. 忍冬科药用植物DNA条形码通用序列的筛选[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(17): 60-65.
- [21] 罗焜, 陈士林, 陈科力, 等. 基于芸香科的植物通用DNA条形码研究[J]. 中国科学: 生命科学, 2010, 40(4): 342-351.
- [22] 王柯, 陈科力, 刘震, 等. 锦葵科植物DNA条形码通用序列的筛选[J]. 植物学报, 2011, 46(3): 276-284.
- [23] 李妮, 陈士林, 刘义梅, 等. 葫芦科植物通用DNA条形码的筛选[J]. 中草药, 2011, 42(7): 1396-1401.
- [24] 朱英杰, 陈士林, 姚辉, 等. 重楼属药用植物DNA条形码鉴定研究[J]. 药学报, 2010, 45(3): 376-382.

- [25] 庞晓慧.植物DNA条形码序列筛选与鉴定研究[D].北京:中国协和医科大学,2010.
- [26] 韩洁.76种岭南中草药的DNA条形码研究[D].广州:广州中医药大学,2016.
- [27] 刘建全,陈之端,路安民.藏药雪莲原植物水母雪莲及其混淆种类的ITS序列比较和分子鉴定[J].中草药,2001,32(5):443-444.
- [28] 栗丹,李振坚,毛萍,等.基于ITS序列石斛材料的鉴定及系统进化分析[J].园艺学报,2012,39(8):1539-1550.
- [29] 张嘉丽,黄宇航,宋明,等.基于ITS序列鉴别真菌类药材马勃及其混伪品[J].世界中医药,2016,11(5):777-780,785.
- [30] 丁平,方琴.巴戟天与常见混伪品的rDNA-ITS序列分析及其分子鉴定[J].中草药,2005,36(6):908-911.
- [31] 丁平,刘瑾,邱金英,等.基于核糖体rDNA-ITS序列变异探讨巴戟天道地性[J].药学报,2012,47(4):535-540.
- [32] 谢晖,晁志,霍克克,等.9种柴胡属植物的核糖体ITS序列及其在药材鉴定中的应用[J].药学报,2012,47(12):1710-1717.
- [33] 庞晓慧,宋经元,徐海滨,等.应用ITS2条形码鉴定中药材麻黄[J].中国中药杂志,2012,37(8):1118-1121.
- [34] 罗焜,马培,姚辉,等.多基原药材秦艽ITS2条形码鉴定研究[J].药学报,2012,47(12):1710-1717.
- [35] 陈贝贝,宋经元,姚辉,等.基于ITS2条形码的两面针药材及其混伪品的鉴别[J].中草药,2013,44(15):2150-2154.
- [36] 徐晓兰,石林春,宋经元,等.基于ITS2条形码序列的山豆根基原植物及其混伪品的DNA分子鉴定[J].世界科学技术—中医药现代化,2012,14(1):1147-1152.
- [37] 孙稚颖,陈士林,姚辉,等.基于ITS2序列的羌活及其混伪品的DNA条形码鉴定[J].中草药,2012,43(3):568-571.
- [38] 赵莎,庞晓慧,宋经元,等.应用ITS2条形码鉴定中药材合欢皮、合欢花及其混伪品[J].中国中药杂志,2014,39(12):2164-2168.
- [39] 于俊林,赵莎,任明波,等.基于ITS2条形码鉴定柴胡与大叶柴胡[J].中国中药杂志,2014,39(12):2160-2163.
- [40] 侯典云,周红,宋经元.基于ITS2序列的降香药材及其混伪品的分子鉴定研究[J].中国药理学杂志,2015,50(15):1273-1276.
- [41] XIANG L, SU Y, LI X, et al. Identification of *Fritillariae bulbus* from adulterants using ITS2 regions [J]. PLANT GENE, 2016(7):42-49.
- [42] 高婷,姚辉,马新业,等.中国黄芪属药用植物DNA条形码(ITS2)鉴定[J].世界科学技术—中医药现代化,2010,12(2):222-227.
- [43] 辛天怡,赵莎,宋经元.基于ITS2序列鉴定市售地骨皮药材及其混伪品[J].中国药理学杂志,2015,50(15):1286-1291.
- [44] ZHANG J, HU X, WANG P, et al. Investigation on Species Authenticity for Herbal Products of *Celastrus Orbiculatus* and *Tripterygium Wilfordii* from Markets Using ITS2 Barcoding[J]. MOLECULES, 2018, 23(4):967.
- [45] 熊波,赵志礼,倪梁红,等.DNA条形码技术在中药鉴定中的应用、局限性与展望[J].中药材,2015,38(10):2202-2206.
- [46] HAN J P, SONG J Y, LIU C, et al. Identification of *Cistanche* species (Orobanchaceae) based on sequences of the plastid *psbA-trnH* intergenic region [J]. ACTA PHARM SINICA B, 2010, 45(1):126-130.
- [47] YAO H, SONG J Y, MA X Y, et al. Identification of *Dendrobium* species by a candidate DNA barcode sequence: the chloroplast *psbA-trnH* intergenic region [J]. PLANTA MED, 2009, 75(6):667-669.
- [48] MA X Y, XIE C X, LIU C, et al. Species identification of medicinal pteridophytes by a DNA barcode marker, the chloroplast *psbA-trnH* intergenic region [J]. BIOL PHARM BULL, 2010, 33(11):1919-1924.
- [49] 刘静,何涛,淳泽.药用石斛的叶绿体matK基因序列分析及鉴别[J].药学报,2009,44(9):1051-1055.
- [50] LIU Y, ZHANG L, LIU Z, et al. Species identification of *Rhododendron* (Ericaceae) using the chloroplast deoxyribonucleic acid *psbA-trnH* genetic marker [J]. PHARMACOLOGY MAG, 2012, 8(29):29.
- [51] LIU Y, WANG K, LIU Z, et al. Identification of medical plants of 24 *Ardisia* species from China using the matK genetic marker [J]. PHARMACOLOGY MAG, 2013, 9(36):331.
- [52] XIONG C, SUN W, LI J, et al. Identifying the species of seeds in Traditional Chinese Medicine using DNA barcoding [J]. FRONT PHARMACOLOGY, 2018, 9:701.
- [53] 杜鹤,崔丽娜,孙佳明,等.基于COI序列的蛤壳及其混伪品的DNA分子鉴定[J].吉林中医药,2012,32(1):451-452.
- [54] 张红印,陈俊,贾静,等.中药材蜈蚣及其混伪品DNA条形码鉴别研究[J].中国中药杂志,2014,39(12):2208-2211.
- [55] 陈俊,贾静,徐晓兰,等.基于COI序列的紫河车药材及其混伪品的DNA条形码鉴定研究[J].中国中药杂志,2014,39(12):2204-2207.
- [56] 胡嵘,杜鹤,崔丽娜,等.海马、海龙基于COI条形码的DNA分子鉴定[J].吉林中医药,2012,32(3):272-276.
- [57] 贾静,石林春,徐志超,等.市售鹿茸粉药材的DNA条形码鉴定[J].药学报,2015,50(10):1356-1361.
- [58] 贾静,石林春,姚辉,等.市售动物药材僵蚕的DNA条形码鉴定研究[J].药学报,2016,51(11):1784-1790.
- [59] 陈仕江,鲁增辉,廖玉凤,等.7种中药材斑蝥COI基因序列的分子系统学研究[J].西南农业学报,2013,26(5):1809-1813.
- [60] 黄勇,张月云,赵成坚,等.DNA条形码技术在常见中药材蛇类鉴别中的应用[J].中国中药杂志,2015,40(5):868.
- [61] 刘旭朝,周丽思,刘金欣,等.基于COI序列的水牛角及其

- 易混伪品DNA条形码鉴定研究[J].药学报,2017,52(3):494-499.
- [62] 许亚春,熊超,姜春丽,等.DNA条形码技术在动物类药材熊胆粉及其混伪品鉴定中的应用[J].中国中药杂志,2018,43(4):645-650.
- [63] LIU Y, XIANG L, ZHANG Y, et al. DNA barcoding based identification of Hippophae species and authentication of commercial products by high resolution melting analysis[J].FOOD CHEM,2018,242:62-67.
- [64] XIONG C, ZHI-GANG H U, YUAN T U, et al. ITS2 barcoding DNA region combined with high resolution melting (HRM) analysis of Hyoscyami Semen, the mature seed of Hyoscyamus niger[J].CHIN J NAT MED, 2016,14(12):898-903.
- [65] SUN W, YAN S, LI J, et al. Study of commercially available Lobelia chinensis products using Bar-HRM technology[J].FRONT PLANT SCI,2017(8):351.
- [66] GAO Z, LIU Y, WANG X, et al. Derivative technology of DNA barcoding (nucleotide signature and SNP double peak methods) detects adulterants and substitution in Chinese patent medicines[J].SCI REP-UK,2017,7(1):5858.
- [67] LI L, JOSEF B A, LIU B, et al. Three-Dimensional Evaluation on Ecotypic Diversity of Traditional Chinese Medicine: A Case Study of Artemisia annua L [J]. FRONT PLANT SCI,2017(8):1225.
- [68] YANG J, DONG L, WEI G, et al. Identification and quality analysis of Panax notoginseng and Panax vietnamensis var. fuscidicus through integrated DNA barcoding and HPLC[J].CHIN HERB MED,2018,10(2):177-183.
- [69] 刘志香,徐江,孙伟,等.DNA宏条形码及其在混合中草药物种鉴定中的应用[J].中国中药杂志,2019,44(1):1-8.
- [70] 高玉珍,韦瑾,刘振稳,等.DNA宏条形码(metabarcoding)技术在中成药鉴定中的研究进展[J].中国中药杂志,2019,44(2):261-264.
- [71] 吴亚男,许亮,王冰.DNA条形码技术对药用植物的鉴定研究进展[C]//第十届中国中药鉴定学教学研讨会暨第十三届全国中药标本馆学术研讨会论文集.辽宁中医药大学,2014:122-128.
- [72] GASTON K J, O'NEILL M A. Automated species identification: why not? [J]. P ROY SOC B-BIOL SCI, 2004,359(1444):655-667.
- [73] 陈念,付晓燕,赵树进,等.DNA条形码:物种分类和鉴定技术[J].生物技术通讯,2008,19(4):629-631.
- [74] 陈士林,郭宝林,张贵君,等.中药鉴定学新技术新方法研究进展[J].中国中药杂志,2012,37(8):1123-1126.
- [75] 潘超,朱伊婷,杨沮勤,等.DNA条形码技术在中药质量控制中的应用[C]//中华中医药学会第八次中药分析学术交流论文集.成都中医药大学,2015:898-902.
- [76] 傅美兰,彭建军,王莹,等.DNA条形码技术的应用与分析[J].河南师范大学学报(自然科学版),2010,38(4):118-122.
- [77] 陈科力,黄林芳,刘义梅.中药鉴定方法学发展历程[J].中国中药杂志,2014,39(7):1203.
- [78] COGHLAN M L, HAILE J, HOUSTON J, et al. Deep sequencing of plant and animal DNA contained within traditional Chinese medicines reveals legality issues and health safety concerns[J].PLOS GENET,2012,8(4):436-446.
- [79] 徐芳琴,张新睿,郭凤伟,等.中成药质量控制研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(31):6159-6163.
- [80] 黄璐琦,袁媛,袁庆军,等.中药分子鉴定发展中的若干问题探讨[J].中国中药杂志,2014,39(19):3663-3667.
- [81] WITWER C T. High-resolution DNA melting analysis: advancements and limitations[J].HUM MUTAT,2009,30(6):857-859.
- [82] VIETINA M, AGRIMONTI C, MARMIROLI N. Detection of plant oil DNA using high resolution melting (HRM) post PCR analysis: A tool for disclosure of olive oil adulteration[J].FOOD CHEM,2013,141(4):3820-3826.
- [83] KRYPUY M, NEWNHAM G M, THOMAS D M, et al. High resolution melting analysis for the rapid and sensitive detection of mutations in clinical samples: KRAS codon 12 and 13 mutations in non-small cell lung cancer[J].BMC CANCER,2006,6(1):295.
- [84] MADEIS P, GANOPOULOS I, ANAGNOSTIS A, et al. The application of Bar-HRM (Barcode DNA-High Resolution Melting) analysis for authenticity testing and quantitative detection of bean crops (Leguminosae) without prior DNA purification[J].FOOD CONTROL,2012,25(2):576-582.
- [85] OSATHANUNKUL M, MADEIS P, DE BOER H. Bar-HRM for authentication of plant-based medicines: evaluation of three medicinal products derived from Acanthaceae species[J].PLOS ONE,2015,10(5):1-11.
- [86] OSATHANUNKUL M, SUWANNAPOOM C, OUNJAI S, et al. Refining DNA barcoding coupled high resolution melting for discrimination of 12 closely related croton species[J].PLOS ONE,2015,10(9):e0138888.

(收稿日期:2019-05-22 编辑:蒋凯彪)

引用:孙丽珍,王三虎.王三虎活用半夏泻心汤经验探析[J].中医药导报,2019,25(16):131-132,141.

观点

王三虎活用半夏泻心汤经验探析

孙丽珍,王三虎

(深圳市宝安中医院,广东 深圳 518100)

[摘要] 总结王三虎活用半夏泻心汤的经验。王三虎认为半夏泻心汤方组方精简、配伍严谨,针对寒热错杂,气机不利,虚实夹杂的病机,灵活应用可达散寒除热、疏利气机、补虚泻实之效。平调寒热可调整阴阳,辛开苦降方可疏利气机,甘苦辛并用可补虚泻实,应用时贵在辨病辨证相结合、方证对应。

[关键词] 半夏泻心汤;寒热错杂;虚实夹杂;经方;名医经验;王三虎

[中图分类号] R249 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-131-02

王三虎教授14岁步入医林,熟谙经方,奠定了传统中医学思维模式^[1],且推崇读书、看病、写文章的中医之路。40余年临证之余一直保持舌耕讲坛、笔耕群刊的作风,促使其不断地思考,做到继承与创新并存。笔者有幸跟师学习,现结合病案就其活用半夏泻心汤经验作一探讨,以飨同道。

1 半夏泻心汤方证分析

1.1 治疗机制 半夏泻心汤见于《伤寒论》第149条:“伤寒五六日,呕而发热,柴胡汤证具,而以他药下之,柴胡证仍在者,复与柴胡汤。此虽已下之,不为逆,必蒸蒸而振,却发热汗出而解。若心下满而硬痛者,此为结胸也,大陷胸汤主之;但满而不痛者,此为痞,柴胡不中与之,宜半夏泻心汤。”此意为病本在表,属太阳,因误下之后损伤阳气,邪气入里,正气与之相争而发热,由表入少阳,寒热错杂,气机不利,蕴阻其中。又《金匮要略·呕吐下利病脉证治》言:“呕而肠鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之。”本条叙证是上有呕吐,下有肠鸣,中有痞阻,此乃病变在中焦,升降失常,于是阳独上逆而呕,阴独下走而肠鸣。虽是三焦具病,而中气为上下之枢,阴阳反作,故不必治其上下,但治其中^[2]。目的在于疏利中焦气机,脾胃居于中焦,为气机升降之枢纽,故《四圣心源》提出:“脾升则肝肾亦升,故肝木不郁,胃降则心肺亦降,故金火不滞,以中气善运也”。王三虎亦认为理中焦之气,便可调五脏之气,使得清阳出上窍,浊阴出下窍,实现阳升阴降。善理气机者则善调阴阳,升降有序,阴阳平衡^[3]。王三虎认为中医长于辨证论治,贵在抓病机,无论是病邪由表入里,还是素体阳虚,寒湿停滞,蕴久化热,或是寒邪直入,中伤中阳所致的寒热错杂,气机升降失调,均可以用半夏泻心汤散寒除热,辛开苦降,疏利气机,补虚泻实,从而大大扩大其应用范围。

半夏泻心汤由半夏、黄芩、黄连、干姜、人参、炙甘草、大枣组成。方中半夏、干姜味辛,性热,辛以升阳,热以散寒降逆;黄芩、黄连味苦,性寒,苦以降泻,寒以清热;人参、炙甘

草、大枣补益中气,使中焦斡旋有力,人参、大枣甘温既可防黄芩、黄连之苦寒伤阳,又可制约半夏、干姜之辛热伤阴。王三虎在临床上谨遵叶天士之智慧,认为“论药首推其气味”^[4]。半夏泻心汤方组方精简,配伍严谨,集辛、苦、甘一身,3组药物协力同心,组成了辛开苦降甘补法之名方,共奏散寒除热调寒热、辛开苦降利气机、补泻兼施调虚实之效。

1.2 辨证要点 寒主静,性趋下,主收引凝滞;热主动,性炎上,主升发走散。生理情况下寒热平衡,各居其位,各司其职,则动静相济、燥湿相因、升降有序;病理情况时可形成寒热错杂的情况,其病因大致有二:一曰外感,外感寒邪郁而化热,如大青龙汤证,外感寒邪而体内素有蕴热,如酒客感寒;二曰内生,如脾胃虚寒而食积蕴热,如脾肾素寒而肝郁化火^[5]等。寒热失调则动静紊乱,气机升降不利。人们往往把半夏泻心汤的寒热错杂抽象化,基本上没见到具体描述寒热错杂表现的。光凭仲景所谓“但满而不痛者,此为痞”,是难于准确而有把握地运用经方的。寒热错杂于中,必然可见寒热之不同表现于一身^[6]。王三虎总结以下4点是辨证寒热错杂证型的关键:(1)机体同时表现出既有寒象又有热象的临床表现:如口渴,唇干,舌红,苔黄与心下痞闷,腹部胀满遇寒则甚,不欲饮,或大便清稀,或小便清长;也可见心下痞满,胀痛不舒,遇寒遇热均感不适,或便秘而小便清长等;(2)临床寒热错杂证大多不纯粹,而虚实夹杂最为常见,据其病理性质可见夹气、夹湿、夹痰、夹瘀等,夹气者可表现为四肢乏力,胸腹满闷不舒,夹湿者可见头身困重,呕恶肠鸣,夹痰者可见脑窍不清,嗜睡多眠,夹瘀者可见局部瘀痛,痛处不移;(3)舌苔脉象是比较重要的客观体征,脉弦或沉弦,舌苔黄白相间或黄腻为寒热错杂证最常见的舌脉;(4)久病也是寒热错杂证形成的一个要点。临床上有些患者在临床表现或者舌脉上并无明显的寒热错杂之兆,但根据其病程较长,酌情使用平调寒热之法,收效多显。

通讯作者:王三虎,E-mail:1154793362@qq.com

2 验案举隅

2.1 胃癌术后状态胃痞病 患者,女,44岁,2018年5月14日初诊。主诉:胃脘痞满1年。刻下:自觉胃脘满胀,矢气频繁,后得舒,时有疲倦感,寐差,食纳一般,大便无力,排出不畅,小便可。查体:神清,精神可,一般情况良好。舌质红,苔厚腻,脉沉细。既往史:胃癌术后1年。中医诊断:胃痞病(寒热胶结,胃失和降)。治以辛开苦降,平调寒热。拟方半夏泻心汤化裁,处方:姜半夏20 g,黄连10 g,黄芩10 g,人参10 g,干姜10 g,桂枝10 g,当归10 g,大枣30 g,炙甘草10 g,煅瓦楞子30 g,炒枳实15 g,姜厚朴15 g,姜黄15 g,醋莪术15 g,灵芝15 g,浙贝母15 g。7剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

2诊:7月19日,服上药后胃脘饱胀感减轻,睡眠改善,但期间因胃癌颈部淋巴结转移,故行左颈下转移手术后,现觉胸闷胸痛,胸膈不适;舌质红,苔厚腻,脉沉细。守原方加炮山甲15 g。7剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

3诊:7月25日,服上药后自觉周身暖和,病情稳定;舌质红,苔稍厚,脉沉细。守上方加鸡内金30 g,山楂15 g。7剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

4诊:8月19日,服上药后胃脘胀满进一步减轻,自觉周身轻松,予去炮山甲,连续服药2月诸证好转。

按语:本病为胃癌术后,癌灶虽除,但癌毒仍在,久病及手术损伤人体阳气,寒热胶结,蕴结中焦。脾胃同居中州,禀承土性,但其职不同。胃主受纳且主降浊,脾主运化且主升清,胃喜湿恶燥,脾喜燥恶湿,两者纳化相合,燥湿相济,升降相因,而尤以升降最为重要^[1]。《素问·六微旨大论篇》曰:“升降息,则气立孤危”,“非升降则无以生化收藏”。胃癌术后,寒热蕴阻,脾胃受损,纳运失司,升降不利,又成痞病。故可见患者胃脘部胀满,乏力,失眠,大便异常。治当散寒除热,辛开苦降以除痞。拟方半夏泻心汤化裁,另加桂枝平冲降逆,调畅气机,枳实、厚朴助除满散结,当归、姜黄、莪术活血补血破瘀,浙贝母化痰散结,灵芝助参草扶助正气。2诊时,患者胃痞满好转,虽加胸部满痛症状,仍为寒热胶结,气机不利所致,胃癌术后多瘀血残留,久病伤阴,故守原方加破血软坚兼养阴之炮山甲^[2]。3诊时,患者周身暖和,乃气机调畅,气血得运,津液得布,营卫得调。寒热已去大半,痞结得散,病在脾胃,王三虎重视辨病辨证相结合,故守上方加鸡内金、山楂助脾胃运化,助恢复中焦升降功能。

2.2 十二指肠癌相关虚劳 患者,女,74岁,2018年7月22日初诊。主诉:全身乏力1月余。刻下:患者精神疲倦,自觉全身乏力,食欲差,食则噎气,睡眠时好时坏,行动迟缓,无腹胀、呕吐,二便正常。查体:形体消瘦,面色萎黄,表情淡漠,头低眼垂,舌淡红苔薄白,脉弱。胃镜病理示:十二指肠癌。中医诊断:虚劳病(寒热失调,虚实夹杂证)。治以辛开苦降,扶正祛邪,方用半夏泻心汤加减。处方:姜半夏25 g,黄连10 g,黄芩10 g,党参10 g,干姜10 g,桂枝10 g,大枣30 g,炙甘草10 g,白芍30 g,枳实30 g,金钱草30 g,壁虎12 g,莪术12 g,当归12 g,炒鸡内金30 g。3剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

2诊:7月25日,患者自觉精神好转,全身乏力较前缓解;舌淡红苔太薄白,脉弦。守原方加黄芪30 g。14剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

3诊:8月25日,患者诉精神进一步好转,心情较前开朗,乏

力明显减轻。守上方加黄芪30 g,麦冬10 g,黄精10 g,山楂10 g,炒神曲10 g。7剂,水煎服,1剂/d,早晚分服。

4诊:9月15日,服上药后患者诉周身轻松,且能与邻里一同跳舞锻炼,心情也较前舒展,再予7剂。2月后电话随访,得知身体状态很好,能适当从事体力劳动。

按语:《理虚元鉴·虚症有六因》关于虚劳的病因指出:“有先天之因,有后天之因,有痘疹及病后之因,有外感之因,有境遇之因,有医药之因”,即多种病因作用于机体,以致脏腑气血阴阳的亏虚而成为虚劳。患者为十二指肠癌,消耗人体正气,加之患者年老体弱,肝主筋、肾主骨,肝肾亏虚,则筋骨不堪,四肢乏力。但就疾病总体而言,纯虚无实者少,虚实夹杂者多^[3]。虚实在一定条件下总是相互转化的,年老则各脏器功能皆有所退化,脾胃受损,运化、传导、腐熟功能皆受到影响,则饮食积滞,病理产物堆积,可生实象。故应寒热兼顾,虚实并治。符合半夏泻心汤病机,在主方基础上加枳实、白芍可疏肝柔肝,协同增强其调理气机之效,加莪术、当归、鸡内金,增强其活血助运之功。壁虎祛风,破血积包块,是王三虎治疗消化道肿瘤的经验用药,与其“风邪入里成瘤”说^[4]契合。初诊以3剂为引,药后乏力缓解,精神好转,故原方配黄芪,增其扶正补虚之力。3诊以黄芪、黄精、麦冬等益气养阴。

2.3 失眠 患者,女,57岁,2018年7月21日初诊。主诉:失眠反复6年,加重2月。刻下:6年前患者无明显诱因下出现失眠,甚则彻夜不眠,需用药助眠,时效时不效。近2月来无明显诱因下失眠加重,自觉短气不足以息,伴咳白沫,喉中如有炙肉,伴口干舌燥,足心发热冒汗,腰腿疼痛,自觉脐周附近时有隐痛不适,纳差,稍进食则胃胀,呃逆,喜热食,夜半易饥,进食少许方可入睡,多饮,二便正常。既往史:服抗焦虑药5年,初2年效可,后3年效差。查体:精神尚可,一般情况可,舌红苔薄黄,脉沉弦。中医诊断:失眠(胃失和降,气机不利,阴阳失调)。治以辛开苦降,疏利气机,调整阴阳。处方:姜半夏颗粒2包,黄连颗粒4包,黄芩颗粒2包,干姜颗粒2包,党参颗粒1包,大枣颗粒3包,甘草颗粒3包,竹茹颗粒2包,枳实颗粒1包,煅磁石颗粒1包,阿胶颗粒2包,白芍颗粒2包,柴胡颗粒1包,龙骨颗粒1包,牡蛎颗粒1包,合欢花颗粒2包。7剂,冲服,1剂/d,早晚分服。

2诊:7月25日,服上药后睡眠好转,口干多饮、脐周疼痛感缓解;舌红苔薄黄,脉沉弦。守原方加肉桂颗粒2包,乌药颗粒1包,地黄颗粒3包,百合颗粒1包。7剂,冲服,1剂/d,早晚分服。

3诊:8月19日,服上药后症状较前明显减轻,再予14剂,冲服,1剂/d,早晚分服。

随后根据病情在主方上加减变化,再服药2月余,患者能夜眠6~8 h,脐周偶有隐痛,精神状态较好。

按语:《灵枢·口问》言:“阳气尽,阴气甚,则目瞑;阴气尽,而阳气甚,则寤矣。”《临证指南医按·不寐》曰:“不寐之故,虽非一种,总是阳不交阴所致。”若平旦之后仍阴不出阳,则会导致嗜睡;而在日西之后仍阳不入阴,则失眠。可见阴阳失调是失眠的关键病机,治疗失眠重在使得阴阳平衡^[5]。又《四圣心源》载:“中气者,和济水火之机”,胃中气上逆,不能使气机正常运行,气机逆乱,胃不和则卧不安,阴阳不交则失眠。知失眠当从调理中焦脾胃入手。患者以失眠、焦虑为主苦,伴口干舌燥,稍进食则胃胀,呃逆,喜热(下转第141页)

引用: 鲍丙豪, 王继升, 王彬, 代恒恒, 李海松. 李海松“兵家思想”在男科疾病诊疗中的运用[J]. 中医导报, 2019, 25(16): 133-135.

李海松“兵家思想”在男科疾病诊疗中的运用

鲍丙豪, 王继升, 王彬, 代恒恒, 李海松
(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

[摘要] 总结李海松“兵家思想”在男科疾病诊疗中的运用。李海松认为兵家思想与中医学间存在密切关联, 在男科疾病的诊治过程中, 李海松将“兵贵神速”“以静待哗”“知己知彼”“无中生有”“奇正之法”等古代“兵家思想”融入男科疾病的诊疗之中, 有助于加深对于疾病的理解与临床疗效的提高。

[关键词] 兵家思想; 孙子兵法; 中医男科; 名医经验; 李海松

[中图分类号] R249 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)16-0133-03

Application of Professor LI Hai-song's Military Thoughts in the Diagnosis and Treatment of Andrology Disease

BAO Bing-hao, WANG Ji-sheng, WANG Bin, DAI Heng-heng, LI Hai-song
(Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

[Abstract] Based on professor LI Hai-song's clinical experience, this paper summarizes the application of "military thoughts" in the diagnosis and treatment of male diseases. In the course of the diagnosis and treatment of male diseases, it is helpful to integrate the ancient thoughts of "military thoughts" into it to improve the understanding of Chinese medicine and clinical curative effect of male diseases.

[Keywords] military thoughts; *The Art of War*; andrology in traditional Chinese medicine; experience of famous doctors; LI Hai-song

中医学在其形成与发展过程中不仅有受到天文、地理、阴阳、八卦、历法等自然和人文知识的影响, 古代兵家思想对其影响亦甚深, 如清代医家徐灵胎就曾提出“用药如用兵”的观点, 明代张景岳提出以兵阵分类方剂的“新方八阵”等^[1]都体现出了中国古代医家对于兵法的重视。李海松教授从医30余年, 在对于男科疑难病症的诊疗中有着丰富的临床经验。在治疗思路上, 李海松尤其重视并借鉴古代兵家治军制敌方略, 临床运用常获良效。笔者幸得李海松指导, 现将李海松“兵家思想”在男科疾病诊疗中的运用进行梳理, 以供各同道参考。

1 兵家贵速与除疾贵效

“故兵闻拙速, 未睹巧之久也”, 这是《孙子兵法·作战篇》中提出的重要观点, 即“兵贵神速”。孙子深刻认识到在战争

中“兵之情主速”的重要性, 唯有兵速方可达到“攻其所不戒也”的目的, 同时他也深知“久则钝兵挫锐, 攻城则力屈, 久暴师则国用不足”(《孙子兵法·作战篇》), 即久战、恋战对于国力、军心的损耗, 所以在《作战篇》中, 孙子明确提出了战争目标即“故兵贵胜, 不贵久”。《孙子兵法》对于根本目的的认识和强调, 以最小的代价获取最大利益的思想, 对各行各业都有着广泛的借鉴和指导意义^[2]。

这一点在中医学中具有较为明显的体现。如《素问·阴阳应象大论篇》提到: “故邪风之至……善治者治皮毛, 其次治肌肤……其次治五脏。”又如《灵枢·官能》提出: “上工之取气, 乃救其萌芽; 下工守其已成, 因败其形。”明代医家孙一奎在其著作《医旨绪余》中对此亦有提及, 他提出“攻疾为急, 疾去而后调养”的观点。

在对于男科疾病的治疗过程中, 李海松亦强调“兵贵神速”的重要性, 他认为男科疾病病因复杂且一般疗程较长, 这类患者本身对于治疗效果的期望值较高, 临床治疗虽难免“屡战屡败”情况的发生, 但在治疗上若不能达到“首剂见效”

*基金项目: 国家中医药管理局“十二五”中医药重点学科建设项目(中医男科学); 2016年北京中医药薪火传承“3+3”工程(2016-SZ-C-60)

通讯作者: 李海松, E-mail: 1028bj@sina.com

的目标,往往无法保障患者良好的就医依从性,亦无从得到“屡败屡战”机会。

在对于新婚期勃起功能障碍等性功能障碍的治疗时,应认识到这可能与患者学生时期缺乏正确的性教育密切相关^[3]。此时若给予患者及时的正确性行为指导以及用药,保证患者短时间内顺利完成性生活,能避免患者思想负担加重,甚者达到快速治愈的效果。因此李海松认为男科疾病在治疗上应强调“除疾贵效”,并非寄希望于在短时间内解决患者全部症状,而是可先针对部分症状进行改善,让患者在短时间内感受到治疗带来的效果,提高治疗信心与依从性。

2 以静待哗与心身同治

“三军可夺气,将军可夺心”,出自《孙子兵法·军争篇》。古代战争不同于如今信息化、现代化的战争模式,人的因素往往左右着战争结局,如何在战争过程中准确引导军心,理解战士们心理需求是一位优秀将领所必需具备的基本素质,对此孙子提出了“以治待乱,以静待哗,此治心者也”的观点,强调“治心”这与中医理论中的某些观点不谋而合。《黄帝内经》中对于疾病与心理活动之间存在的有着较为详细的论述,提出五志伤五脏(《素问·阴阳应象大论篇》)以及“百病生于气也……思则气结”(《素问·举痛论篇》)等观点,说明了心理情绪与疾病之间的相互影响。《内经》亦最早提出通过调畅情志来达到预防疾病的目的^[4],例如“恬淡虚无,真气从之,精神内守,病安从来”,“外不劳形于事,内无思想之患……形体不敝,精神不散”等。

男科疾病的诊疗较其他系统疾病较大的不同在于对患者精神心理状态的认知的重要性。袁亦铭等^[5]在调查1489例男科门诊患者后发现42%患者可诊断为焦虑。马健雄等^[6]在通过对252例男科门诊不育患者的问卷调查中发现其抑郁、焦虑障碍的发生率较高,该类患者在同时伴有勃起功能障碍时会导致抑郁、焦虑的程度加重。

李海松认为在治疗男科疾病时应重视并识别出患者潜在的精神心理上的障碍并及时作出相应处理,以“心身同治”为目标,对于男科门诊焦虑抑郁状态的识别可在结合患者具体表现同时可采用PHQ-9以及GAD-7(焦虑抑郁自评表)并结合判断^[7]。中医治疗上,对伴有焦虑抑郁状态明显的患者,李海松认为应重视“治心”的重要性并提出谨守“肝郁”病机,把握“郁态”表现(可借助焦虑抑郁自评表),在逍遥散的基础上兼以随证加减,则常可获得良效^[8]。

3 知己知彼与知药善用

“知己知彼,百战不殆”作为《孙子兵法》提出的一个极为重要的观点,说明在战争过程中只有对敌我双方有着充分的认识才有可能稳操胜券,并指出如若未能做到“知己知彼”则“不知彼而知己,一胜一负;不知彼,知己,每战必殆”(《孙子兵法·谋攻篇》)。

男性勃起功能障碍,中医学多将之归责于肾虚,而治疗易多以补肾壮阳为主,但从临床实际来看,疗效不尽如人意。对此,李海松从阳痿的证候表现、病因病机、现代研究、治疗方法等多角度阐明了阳痿与心、脑中风有着本质上的相同,并指出血瘀为阳痿的主要病机,贯穿于疾病始终,由此提出

“阴茎中风”的理论^[9],治疗亦多从活血化瘀,祛风通络入手。

此外,李海松认为现代中医学者需要熟知医理、药理,做到“知药善用”,在中药的运用过程中,唯有熟知其性味归经以及现代药理学研究才能达到事半功倍,同时亦需对现代医学病理、药理知识有着充分掌握,才能做到临床治病“动而不迷,举而不穷”(《孙子兵法·地形篇》)。又如《医学衷中参西录》亦认为“用药如用兵”,故兵者需深知将士们的能力,这才是取胜的保证,而施药者更需熟知药性,唯此才能用以治病疗疾。

4 奇正之法与假道伐虢

“奇正之法”源于《孙子兵法·兵势篇》,篇中提到:“凡战者,以正合,以奇胜。故善出奇者,无穷如天地,不竭如江海”。是说在作战中可借助常规战法与敌人正面对抗,但要想取胜,还需借以奇兵,以奇制胜^[10]。徐大椿在其著作《医学源流论》中认为如想出奇制病必先“寓以巧思奇法,深入病机……然后天下之病,千绪万端,而我之设法亦千变化”。“假道伐虢”原出自于《左传》,即想凭借利用甲做为跳板,达到消灭乙的目的,而后再将甲一同歼灭。以“假道”之名来掩盖真实意图,突出奇兵,以奇制胜。

临床上,往往会出现继发病掩盖原发病的情形,以糖尿病勃起功能障碍为例,一项多中心调查结果显示,对于2型糖尿病患者,其中勃起功能障碍的患病率高达75.2%^[11]。对于这类患者如若不知其原发病为糖尿病,一味针对勃起功能障碍治疗,则易导致事倍而功半。

对此,李海松强调于奇正之法在临床上的运用根本之道在于对疾病的完全把握,深知根本病机病因。在对于治疗糖尿病勃起功能障碍时,虽以攻伐勃起功能障碍为目标,却应以“假道”治疗原发糖尿病为主。

5 无中生有与不育从虚论治

“无中生有”原本出自三十六计,原意指通过假象欺骗对方,但因在战争中“无不可以败敌,生有则败敌矣”,即并非一假到底,而是让对方把受骗的假象当成真象,才有制胜的可能性。

辨证论治作为中医治疗一大准则,被奉为圭臬,但临床往往并非所有患者都“有证可辨”,对于出现“无证可辨”的情况,赵进喜等^[12]认为所谓“无证可辨”多为其无典型症状表现,并非为毫无任何症状可辨。对于“无证可辨”的情况,应谨守病机,在现有疾病认识上“从有测无”,以达到“无中生有”。

对于男性不育的诊疗,约50%以上的患者无明显症状,仅可通过实验检查明确诊断,属于无证可辨的范畴,但根据临床观察与研究发现,男性不育以肾虚为主,兼有湿热、血瘀等病理因素,对此李海松提出男性不育诊疗“无中生有”,从虚论治,以补肾为核心方法,兼顾湿热与血瘀,随证加减,但切不可过补阴阳,需以微调阴阳为准则^[8]。

6 验案举隅

患者,男,31岁,2017年9月19日初诊。主诉:勃起功能硬度差及射精快1年。患者1年前无明显诱因下出现性生活时勃起硬度差,自测1~2级硬度及射精快(2 min左右射精),曾于当地多家医院就诊,诊断“勃起功能障碍”,先后予西药及中药

治疗(具体不详),因自觉效果不佳,屡换医院治疗,现来我院李海松处求诊。刻下:勃起功能差,硬度不足,同时因心理畏惧近3月余规避与妻子同房,伴晨勃减少,性欲低下,双目干涩,入睡困难,易醒;舌质淡红,苔黄,脉弦细。PHQ-9评分:15(中重度抑郁);GAD-7评分:13(中度焦虑)。中医诊断:阳痿(肝气不舒,肝郁化火)。治以疏肝理气,解郁安神,方用丹栀逍遥散加减。处方:牡丹皮10g,栀子10g,北柴胡10g,当归15g,郁金10g,百合10g,合欢皮10g,远志15g,巴戟天15g,续断15g,青皮10g,水蛭6g,蜈蚣3g。14剂,1剂/d,水煎服,早晚分服。并嘱患者适当体育锻炼,调控饮食,调整心态,保持正常规律性生活。

2诊:10月10日,患者自诉服上方后勃起硬度改善,正常性生活2次,睡眠可,心情较之前愉悦。PHQ-9评分:9(轻度抑郁);GAD-7评分:6(轻度焦虑)。但夜尿2~3次,平素易疲劳。舌淡红,苔薄白,脉弦细。效不更方,前方加黄芪30g,益智仁10g,乌药5g。14剂,1剂/d,水煎服,早晚分服。

3诊:10月24日,患者诉服上方后勃起功能改善明显,射精可控,偶有夜尿,平时精神状态可,且已不畏惧性生活,自我感觉满意。效不更方,嘱患者继续服用原方14剂,以巩固疗效。

按语:该患者属于男科较为典型病例,患者因心理压力较大,焦虑抑郁状态明显,进而影响正常勃起功能,同时就医过程中依从性欠缺,给治疗带来了较大难度。方中借以丹栀逍遥散为基础,以柴胡为君,疏肝解郁使肝气调达,加以牡丹皮、栀子,一能散结聚,清血中之浮火,二则可解郁热,行结气,泻火除烦。此外,李海松提出“阴茎中风”学说,认为阳痿一病“血瘀”应为终极病机而肾虚多不显著,治疗应重视活血化瘀,祛风通络,故加之以蜈蚣、水蛭之属,张锡纯认为“破瘀之药,以水蛭为最”,足见水蛭化瘀之力强,且水蛭入于血分而不伤正气,而蜈蚣此药最能走窜,表里皆至,且畅达一身凝聚之气血,为疏达肝脉之首选。巴戟天味辛、甘,性温,归肾、肝经,具有补肾壮阳、祛风除湿之效,巴戟天还可以疏肝活血,共奏疏肝温肾、祛风之效。李海松认为“兵贵则神速”,若想稳定“军心”,必先做到详查“敌情”,借助焦虑抑郁自评表以及详细问诊。在治疗上,方以疏肝理气,解郁安神为“前锋”,让患者情志调而眠安,后以活血化瘀兼以补肾作为“中军”针对病根。前后服药6周,终“凯旋”而归,疗效喜人。

7 结 语

作为传统文化的2个重要组成部分,兵家思想与传统中医学当中的某些治则、治法学说之间存在密切关联,两者联系之所以如此密切,其内在的机制在于战略决策与治疗决策的一致性^[13]。所谓治病如治军,用药如用兵,以用兵之法解释用药之道,以战术类比医术,从而提出并制定临床治疗原则,有助于开拓临床思维,提高临床诊疗效率。

李海松从事男科疾病诊疗30余年,对于男科疑难杂病的诊疗不仅积累了丰富的临床经验,而且善于思考,善于从不同角度制定治疗策略,常获良效。以上为李海松兵家思想在男科疾病中的部分体现,这其中既有兵贵神速的决断,亦有知己知彼的客观、奇正之法的灵活以及无中生有的创新等,供各同道交流探讨。

参考文献

- [1] 徐彩凤,孙兰军.兵法对《黄帝内经》影响浅析[J].辽宁中医药大学学报,2008,10(9):18.
- [2] 王京丽,刘江温,周超凡.《黄帝内经》治疗原则与《孙子兵法》作战原则的一致性比较[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(10):1066-1068.
- [3] 何绍芳,陈楚莹,李依潇,等.中山市大学生性教育现状调查[J].中国性科学,2018,27(4):143-146.
- [4] 成映霞,段永强,程容,等.论《黄帝内经》“形神合一”理论及其身心医学思想[J].甘肃中医,2008,21(3):1-2.
- [5] 袁亦铭,方冬,张志超,等.男科门诊常见疾病患者抑郁焦虑患病特点的单中心大样本调查研究[J].临床泌尿外科杂志,2016,31(4):303-307.
- [6] 马健雄,王彬,党进,等.男性不育症患者勃起功能状况与精神心理状态的相关性研究[J].中华男科学杂志,2017,23(7):609-614.
- [7] 何筱衍,李春波,钱洁,等.广泛性焦虑量表在综合性医院的信度和效度研究[J].上海精神医学,2010,22(4):200-203.
- [8] 马健雄,马凰富,赵冰,等.李海松教授运用逍遥散治验男科疾病经验举隅[J].环球中医药,2016,9(3):320-322.
- [9] 李海松,马健雄,王彬,等.阴茎中风探讨[J].中医杂志,2015,56(23):2064-2066.
- [10] 傅文录.《孙子兵法》与中医临证思维[J].中医研究,1994(1):7-9.
- [11] 中国2型糖尿病勃起功能障碍多中心调查协作组.2型糖尿病患者勃起功能障碍患病率及西地那非的疗效和安全性评价[J].中华内分泌代谢杂志,2005,21(4):348-352.
- [12] 赵进喜,贾海忠,王暴魁,等.抓病机,识体质,应对无症可辨;察舌脉,重微观,丰富中医诊法[J].环球中医药,2016,9(1):41-44.
- [13] 邢玉瑞.中国古代兵家思想与中医学关系研究[J].河南中医,2009,29(1):15-19.

(收稿日期:2018-08-16 编辑:刘国华)

欢

迎

订

阅

欢

迎

投

稿

医案

引用: 元雪, 张玥, 王占坤. 中西医结合治疗以手部坏疽为首发的结节性多动脉炎1例[J]. 中医导报, 2019, 25(16): 136-138.

中西医结合治疗以手部坏疽为首发的 结节性多动脉炎1例

元雪¹, 张玥², 王占坤¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250014;

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

[摘要] 摘录中西医结合治疗以手部坏疽为首发的结节性多动脉炎验案1则。以双手麻木、青紫、疼痛为首发症状, 确诊为结节性多动脉炎, 证属气虚寒凝血瘀, 治以益气活血, 通经散寒, 方用黄芪桂枝五物汤合当归四逆汤加减, 结合大剂量激素冲击治疗及口服激素等治疗, 患者双手症状明显改善, 坏死控制。

[关键词] 结节性多动脉炎; 雷诺综合征; 坏疽; 黄芪桂枝五物汤; 当归四逆汤; 激素; 中西医结合治疗; 医案

[中图分类号] R249 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)16-0136-02

结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa, PAN)主要侵犯人体中等肌性动脉和肌层小动脉, 以呈节段性炎症和坏死为特征, 伴受累血管的供血组织发生继发性缺血。因其表现复杂多变, 又缺乏特异性的血清反应标志, 只能通过血管造影及组织病理活检来确诊, 因此还存在较高的误诊、漏诊率。在典型的PAN中, 多见于皮肤受累的报道, 主要为紫癜、皮下结节和网状青斑, 然而指(趾)坏疽并不多见。临床收治1名结节性多动脉炎患者, 因手部坏疽为首发症状入院, 给予中西医结合治疗后, 双手症状明显改善, 坏死控制, 经完善检查并给出对症治疗, 病情明显好转后出院。现将该病例的诊疗经过报道如下。

1 病历摘要

患者, 女, 48岁, 2018年2月7日初诊。主诉: 双手麻木、青紫、疼痛10 d。患者10 d前因长时间开车受凉致双手指出现苍白、青紫, 后感觉麻木、疼痛, 4 d前因不慎触碰致左手手指多处皮肤破溃, 2 d前于山东中医药大学附属医院门诊部就诊, 行双上肢动脉彩超示: 左桡动脉远端及双侧尺动脉远端血栓形成。给予溶栓胶囊、贝前列素钠片及口服中药治疗(具体不详), 效果不明显, 双手指仍感疼痛。为进一步诊治, 于2月7日入院治疗。刻诊: 患者精神疲惫, 自感乏力, 面色暗红, 少气懒言, 语音低; 舌紫暗, 苔白腻, 脉细涩。既往无皮肤过敏史, 无接触物及药物过敏史。自述近期腹泻约15 d, 体质量下降近5 kg(无节食或其他原因所致)。入院时测体温36.5℃, 脉搏74次/min, 呼吸18次/min, 血压145/95 mm Hg; 心肺检查未见异常, 腹部平软, 全腹轻压痛、无反跳痛, 四肢肌力正常。专科检查: 双上肢皮色可, 双手掌皮色苍白、手指紫暗, 皮温低, 左手

中指可见数个皮肤破损, 已结痂。双手亚伦氏试验(+), 恢复试验约15 s。双下肢皮色可, 皮温低, 营养障碍征(+), 皮肤干燥, 汗毛稀疏, 肌肉瘦削。左足皮色苍白, 皮温低, 泛红试验(+), 恢复时间约6 s; 右足皮色可, 皮温正常, 泛红试验(-)。右侧尺动脉、左侧尺、桡动脉及足背、胫后动脉搏动消失, 右侧的足背、胫后、桡、肱、腋动脉搏动减弱。实验室检查: 白细胞 $11.73 \times 10^9/L$, 嗜酸细胞百分比39.6%, 嗜酸细胞绝对值 $4.64 \times 10^9/L$; 血沉10 mm/h, C反应蛋白13.9 mg/L; 抗“O”100 IU/mL; 类风湿因子 $<9.12 IU/mL$; 抗Smith抗体、抗核小体抗体、抗干燥综合征A抗体等指标均正常; 乙肝表面抗体 $>1000 mIU/mL$; D-二聚体 $1.55 \mu g/mL$; 尿潜血++, 白细胞 $722.4 \mu g/\mu L$ 。住院期间辅助检查: 2月9日双下肢动静脉彩超示: 双下肢股、腘动脉轻度动脉硬化; 左小腿胫后动脉远端、腓动脉、足背动脉血栓形成, 闭塞; 右小腿胫后动脉中远端、足背动脉血栓形成, 闭塞; 双足底外侧动脉闭塞。2月9日颈部血管彩超示: 颈、椎动脉未见明显异常。2月12日电子内镜示: 慢性非萎缩性胃炎、急性活动; 缺血性肠病。2月13日CT示: 胸主动脉至髂动脉CTA未见明显异常; 考虑无名静脉狭窄。2月14日腹部彩超示: 胆囊炎声像图。2月14日病理诊断示: (胃体活检) 黏膜组织轻度慢性炎; (横结肠活检+降结肠活检) 黏膜组织慢性炎。

中医诊断: 脱疽(气虚寒凝血瘀证)。西医诊断: 结节性多动脉炎(系统型); 雷诺综合征; 嗜酸粒细胞增多症; 慢性非萎缩性胃炎。中医治以益气活血, 通经散寒, 方用黄芪桂枝五物汤合当归四逆汤加减。处方: 通草12 g, 黄芪30 g, 桂枝12 g, 白芍30 g, 蝉蜕10 g, 僵蚕12 g, 细辛6 g, 炮附片25 g, 当归15 g, 生姜9 g, 威灵仙15 g, 炙甘草10 g。7剂, 1剂/d, 水煎服, 早晚分服。贝前列素钠片, 口服, $40 \mu g$ /次, 3次/d; 阿司匹林肠溶片, 100 mg/次,

通讯作者: 张玥, E-mail: zhangyue771@163.com

1次/d;静脉滴注前列地尔注射液。

2诊:2月14日,治疗7 d后,患者手指远端皮损干黑坏死,疼痛减轻。予上方加胡黄连5 g,黄芩10 g。给予皮下注射低分子肝素钙注射液;注射用甲泼尼龙琥珀酸钠,500 mg/d,连续3 d冲击治疗;酸镁咀嚼片,口服,500 mg/次,3次/d;奥美拉唑肠溶片,口服,20 mg/次,2次/d。

3诊:2月20日,治疗14 d后,患者症状减轻,坏死皮损控制。复查血常规示:嗜酸细胞绝对值 $0.14 \times 10^9/L$,C反应蛋白4.25 mg/L。予上方减威灵仙、蝉蜕、细辛、黄芩、干姜、胡黄连、甘草,加川芎12 g,丹参15 g,鸡血藤30 g,炙甘草10 g。并予静脉滴注血塞通;醋酸泼尼松片,口服,40 mg/d。患者双手指皮损较前减轻,但自觉疼痛,加用环磷酰胺静脉滴注,并外用马黄酊涂擦患处。

4诊:3月2日,出院时患者双手指无明显疼痛,皮损已控制,未进一步扩展。出院后继服中药、醋酸泼尼松片及外用马黄酊,同时口服贝前列素钠片、脉管复康片及保护胃黏膜药物,随诊。

5诊:4月7日,门诊复查,C反应蛋白9.5 mg/L,血沉6 mm/h,建议患者服用雷公藤多苷片,患者拒绝,治疗方案不变。

6诊:5月8日,门诊复查,近端皮损颜色变浅,干黑坏死已控制,复查双上肢彩超示:双桡动脉及左尺动脉远端狭窄,右尺动脉远端闭塞。C反应蛋白2.3 mg/L,血沉12 mm/h。治疗上减少激素为30 mg/d,继服中药。

以后患者每月定期复查,随访根据患者病情变化情况,结合血沉及C反应蛋白逐渐减少激素用量并调整中药。9月4日复查C反应蛋白0.5 mg/L,血沉10 mm/h,嗜酸性粒细胞百分比1.0%,嗜酸性粒细胞 $0.05 \times 10^9/L$ 。治疗上中药去僵蚕、胡黄连,减少激素量为10 mg/d;口服盐酸沙格雷酯片,100 mg/次,1次/d;口服四虫片,8片/次,3次/d。病情控制,未再复发和加重。

2 讨论

根据1990年美国风湿学会(ACR)结节性多动脉炎的分类标准^[1],患者满足10项特征中的3项即可诊断为PAN,其诊断的敏感度为82.2%,特异度为86.6%^[2]。PAN是一种以中小动脉的节段性炎症与坏死为特征的非肉芽肿性血管炎^[3]。该病在美国的发病率为1.8/10万人,男性发病为女性的2.5~4.0倍,年龄基本上在40岁以上^[4]。目前国内缺乏大型的流行病学数据,2014年北京协和医院总结了65例PAN病例提示中国男女发病率相当,发病平均年龄为(37.6±1.6)岁^[5]。其临床病变过程发展较快,病变范围广泛,常累及全身动脉系统,以肾脏、心脏、胃肠道、皮肤和外周神经受累最为多见^[6]。回顾507例患者临床表现,发现43%的有皮肤受累,主要为紫癜、皮下结节和网状青斑^[6],亦可累及人体的多个系统和器官,鲜少见手部病变。该例患者首发于手部青紫、坏死,双上肢动脉彩超见双侧尺动脉血栓形成,加之患者有长时间受凉史,引发血管痉挛,出现肢体坏死。

在西医治疗上,本例患者初期给予扩张血管及溶栓、抗凝治疗,收效甚微,皮损稍有控制,但仍觉疼痛。给予患者大剂量的激素冲击治疗,皮损得以控制,疼痛减轻,未见进一步扩展。后给予活血化瘀类中成药静滴,停用注射用激素改为

口服激素治疗,患者双手指皮损较前减轻,患者自觉疼痛。加用环磷酰胺静滴,并外用马黄酊涂擦双手以清热解毒,疼痛明显减轻,皮损控制。

根据本病的临床表现,中医认为其属于“脱疽”的范畴。传统医学认为本病多因感受风热毒邪,毒邪内蕴结聚,阻滞经络,气血不行,瘀血内结;或感受湿邪,郁久化热,湿热内蕴,阻滞经络,湿瘀互结;亦可因情志不畅,肝气郁滞,气滞血瘀,脉络痹阻所致。本例患者以皮肤损害为主,早期的雷诺现象提供了结缔组织病的诊断线索。结合本例患者的证候,自感少气懒言、倦怠乏力,语声轻、无力,可见患者正气不足,加之外感寒邪,营卫、气血、津液运行阻滞而成瘀,见舌体紫暗,舌苔白腻,脉象细涩,同时患者畏寒怕冷,双手指发凉怕冷,见之苍白、青紫,可见寒象,综合脉证,四诊合参,诊为气虚寒凝血瘀型,因此治以益气活血,通经散寒。《金匱要略》载:“血痹,阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之。”同时《金匱要略方论本义》指出:“黄芪桂枝五物汤,在风痹可治,在血痹亦可治也。以黄芪为主固表补中,佐以大枣;以桂枝治卫升阳,佐以生姜;以芍药入营理血,共成厥美。五物而营卫兼理,且表营卫里肠胃亦兼理矣。推之中风于皮肤肌肉者,亦兼理矣。固不必多求他法也。”可见黄芪桂枝五物汤具有益气温经、和血通痹之功。重用黄芪以增强益气固表之功。《伤寒论》第351条云:“手足厥逆,脉细欲绝者,当归四逆汤主之。”当归四逆汤具有温经养血,活血通脉之功效。方中当归甘温,养血和血;桂枝辛温,温经散寒,温养血脉;细辛温经散寒,助桂枝温通血脉;白芍养血和营,助当归补益气血;通草通经络,以畅血行;大枣、炙甘草益气健脾养血。因本病例患者寒象较著,故加入味辛性温之附子,能够温阳、通行诸经;虫类药物之僵蚕、蝉蜕增强其通络之性;威灵仙能够通经络、止痹痛。服药后双手指疼痛减轻,皮损未见明显改善,且患者腹泻日久,耗伤阴液,考虑患者虽然寒象较著,但局部仍存在热象,整体属以寒为主的寒热错杂之象,故在上方的基础上酌加胡黄连以清热解毒,消痞;黄芩以清热泻火解毒,且能够清泄大肠湿热。根据病势演变,后期患者寒象不显,病情稳定,以瘀血之象为主,故减去清热通络等药物而加入活血化瘀、养血行气之品,“气行以助血行”。

针对结节性多动脉炎的治疗,需要中西医结合的思路,同时要采取个体化的治疗方案。辨病时需仔细询问病史并结合患者的各项实验室检查,治疗时既要对该病的病机全面掌握,同时又要结合疾病各阶段的不同表现辨证施治。本病的发病率较低,报道较少,还需进一步的临床研究及经验积累,为后续该病的诊治提供宝贵的借鉴。

参考文献

- [1] 中华医学会风湿病学分会.结节性多动脉炎诊断和治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2011,15(3):192-193.
- [2] KIR G, KIR M, GURBUZ A, et al. Estrogen and progesterone expression of vessel walls with intravascular leiomyomatosis; discussion of histogenesis [J].European Journal of Gynaecological Oncology,2004,25(3):362-366.
- [3] BELCH J, CARLIZZA A, CARPENTIER P H, et al.

引用:陈太全.二陈汤加味治疗肺部多发结节1例[J].中医导报,2019,25(16):138-139.

二陈汤加味治疗肺部多发结节1例

陈太全

(四川省广元市中医医院,四川 广元 628000)

[摘要] 报道二陈汤加味治疗肺部多发结节案1则。因痰瘀痹阻肺络而发为结节,治以化痰活血散结,方用二陈汤加味,将中药饮片(金荞麦、壁虎、法半夏、制天南星、陈皮、茯苓、枳壳、制马钱子、牡蛎、僵蚕、蝉蜕、五灵脂、姜黄、三棱、莪术、郁金、黄芩、天花粉、人参、麻黄、远志、合欢皮、稻芽、炒麦芽、菟丝子、炙甘草)加工成胶囊,患者服用不到半年,不适症状消失,结节明显吸收。

[关键词] 肺结节;二陈汤加味;化痰散结;中医药;医案

[中图分类号] R249 [文献标识码] B [文章编号] 1672-951X(2019)16-0138-02

肺结节(sarcoidosis)是一种病因未明的多系统多器官的肉芽肿性疾病^[1],常侵犯肺、双侧肺门淋巴结、眼、皮肤等器官,其胸部受侵率高达80%~90%^[2]。其性质包括有结核、肿瘤、炎症性结节。目前,激素和免疫抑制剂仍是治疗肺结节病的首选药物。但其疗程长,副作用大,影响治疗进程,且长期服用激素有可能导致二重感染。笔者在肿瘤科曾遇1例,治以中药化痰活血散结,效果明显,现报告如下。

1 病例摘要

患者,男,46岁,2017年12月15日初诊。主诉:反复咳嗽10月余。患者自诉于2017年2月淋雨受凉后出现咳嗽,伴左侧胸部隐痛、咽部异物感,起初自行在院外口服药物治疗,效果欠佳。患者于8月11日到我科住院。入院查体:各浅表淋巴结未扪及肿大,心肺腹查体无异常,余无特殊。五官科检查:会厌舌面可见一半球形凸起,余无异常。入院后完善相关检查,8月11日胸部CT示:左肺上叶尖后段及下叶背段、后基底段见结节状、斑片状、条索状密度增高影,双侧各叶、段支气管通畅。纵隔及双侧肺门区域未见肿大淋巴结影。双侧胸膜未见明显增厚,胸腔未见明显积液。8月12日查血常规、凝血功能、肝功能、血糖均无明显异常。8月14日痰液结核菌涂片检查:阴性。于8月20日在局麻下经纤维喉镜行会厌新生生物摘除术,术后病检示:会厌黏膜慢性炎。术后予以抗炎治疗及雾化吸入,症状无缓解。于8月24日复查胸部CT示:左肺上

叶尖后段及下叶背段、后基底段见结节状、斑片状、条索状密度增高影,较8月11日片无明显变化。(见图1)

患者于9月16日到我科三甲医院呼吸科住院。入院后完善相关检查,胸部CT示:双肺感染(左肺为重);肝右后叶点状低密度影。(见图2)给予头孢替唑联合左氧氟沙星抗感染、止咳等治疗,患者症状缓解不明显。于9月26日复查胸部CT示:双肺病灶无明显吸收。疑诊肺结核,给予异烟肼、利福平、吡嗪酰胺三联药物抗结核治疗2月余。

患者于11月21日到我科复查,胸部CT示:左肺上叶尖后段、下叶背段、后基底段、外基底段及右肺下叶内基底段慢性感染性病变,较8月24日片未见明显变化;左肺上叶前段及下叶后基底段空洞形成。(见图3)纤维支气管镜检查未见异常。经人介绍,于12月15日就诊于我科。刻诊:阵发性咳嗽,伴左侧胸部隐痛、咽部异物感,无咯血,无潮热、盗汗,无手足心热等不适;舌质红,苔中根部黄腻,舌下络脉明显迂曲,脉滑。既往患有慢性乙型病毒性肝炎10年余,现已治愈,余无特殊病史。家族中其弟因患肝癌于半年前去世,其哥因患肺癌于2月前去世。西医诊断:左肺多发结节性质待定,感染?肿瘤待排?中医诊断:肺积(痰凝血瘀型)。治以燥湿化痰、消癥散结,拟方二陈汤加味。处方:金荞麦300g,壁虎80g,法半夏100g,制天南星80g,陈皮80g,茯苓100g,枳壳80g,制马钱子15g,牡蛎150g,僵蚕150g,蝉蜕80g,五灵脂150g,姜黄80g,三棱80g,莪术80g,郁金80g,黄芩80g,天花粉80g,人参60g,麻黄

通讯作者:陈太全,E-mail:chentai.quan@aliyun.com

ESVM guidelines—the diagnosis and management of Raynaud's phenomenon[J].Vasa—European Journal of Vascular Medicine,2017,46(6):1-11.

[4] 侯霜.ANCA(+)的结节性多动脉炎肾损害一例报告并文献复习[J].罕少疾病杂志,2017,24(4):41-42.

[5] 董海芸.结节性多动脉炎2例并文献分析[J].临床荟萃,2008,23(4):294-295.

[6] 庄宇,谭志明.迟发性结节性多动脉炎1例及相关文献复习[J].临床合理用药杂志,2012,5(4):149-150.

(收稿日期:2018-09-21 编辑:刘国华)

50 g,远志80 g,合欢皮80 g,稻芽150 g,炒麦芽150 g,菟丝子80 g,炙甘草30 g。1剂,打成细粉,装入胶囊,每粒含药0.5 g,口服,6~8粒/次,3次/d。

服药期间起初自觉微微发热、遍身微汗出,后来逐渐消失。曾于12月20日到我省某大学附属医院门诊检查,行胸部CT示:左肺下叶背段结节及左肺较多散在分布结节、片条影,系感染性病变可能,肿瘤性病变待排。行纤维支气管镜检查提示管腔未见异常;活检提示小灶区炭末沉积及纤维组织稍增生。血常规、PCT、输血前全套、肿瘤标志物、G试验、GM试验、结核IGRA检查阴性。胸腹部增强CT示:左肺多发结节及条索影,部分结节内见空洞影,增强扫描结节不均匀强化,系感染性病变可能,肿瘤性病变待排;右肺上叶前段小结节,炎性可能;肝右叶少许低密度小结节影;右肾小囊肿。

服药1个月后,于2018年1月16日再到该附属医院住院检查,胸部CT示左肺病灶较2017年12月20日片有所吸收。肺穿刺结果示:肺组织慢性炎,局灶见坏死伴纤维及组织细胞增生。抗酸染色检查阴性。患者拒绝再次纤支镜检查,返回本地继续坚持口服中药胶囊。

2诊:2018年5月24日。咳嗽,胸痛,咽喉不适感均已消失。胸部CT示:左肺上叶尖后段、下叶背段、后基底段、外基底段及右肺下叶内基底段慢性感染性病变,较前次片明显吸收。(见图4)遂继续服药,巩固疗效。目前已恢复正常工作。

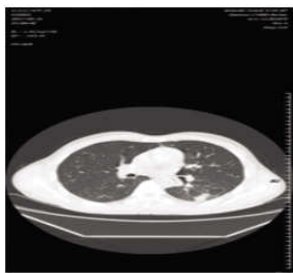


图1 2017年8月24日肺部CT

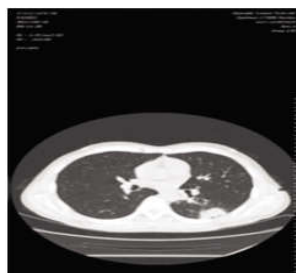


图2 2017年9月16日肺部CT

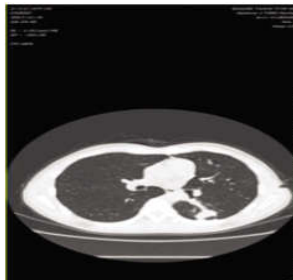


图3 2017年11月21日肺部CT



图4 2018年5月24日肺部CT

2 讨论

随着现代影像诊断技术不断进步,肺部结节在临床比较多见,但其诊治一直是临床上的难点、讨论的热点。其病因复

杂,就其性质而言,有炎性结节、结核结节、癌性结节^[1],但临床表现缺乏特异性,诊断有一定的难度,治疗没有特殊有效的方法,给患者身心带来很大的负担^[4]。

中医学并无“肺结节”之名,现代多认为本病应类属于“咳嗽”“喘证”“肺积病”“瘰癧”等范畴^[5]。本病基本病机为气虚痰瘀,痹阻肺络。外感六淫、情志内伤、饮食失宜、劳逸失度等皆可导致气滞水停而为痰,痰气互结,日久血行受阻而成,由表及里,侵及肺胸,痰瘀痹阻肺络而发为结节。故痰瘀合而为患是本病最重要的致病因素,且为本病迁延不愈的主要原因。因此,应以豁痰解毒散结贯穿疾病治疗的始终。

本例患者,家族中其他两兄弟均因癌症去世,先天禀赋不足,加之情志所伤,悲忧过度,使肺气受损,水失通调,痰湿内生,又因淋雨受凉,外感寒湿,内外相合,凝滞气机,血行不畅,痰凝血瘀,形成肿块,结于肺部,病程日久,痰郁化热。故方中用金荞麦清热化痰,善除肺中之痰热;壁虎活血化痰,软坚散结,化有形之瘀血;法半夏、制天南星、陈皮、茯苓共奏燥湿化痰之功;制马钱子通络止痛,散结消肿;蝉蜕、僵蚕化痰散结;牡蛎咸寒软坚;五灵脂、姜黄、三菱、莪术行气止痛,破血消癥;麻黄宣肺利水,引邪外出;远志、合欢皮、郁金解郁安神;人参、稻芽、麦芽健脾助运,消食化积,顾护脾胃。诸药合用,共奏燥湿化痰、消癥散结等作用。须知血瘀之病,非一般草木之品可解之,古人云:“搜剔络邪,需籍虫类”^[6],故运用壁虎、僵蚕等虫类药物,此为本方特色之一。

对于肺部结节性质难以明确,西医又无更优的治疗方案时,中医药化痰活血散结无疑给这些患者提供了一种选择,值得推荐。

参考文献

- [1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版社,2013:93-94.
- [2] 李璇,陈文莉.中医辨证治疗肺结节1例报告[J].湖南中医杂志,2017,33(11):106-107.
- [3] 周清华,范亚光,王颖,等.中国肺部结节分类、诊断与治疗指南(2016年版)[J].中国肺癌杂志,2016,19(12):793-797.
- [4] 王龙,张苑.结节病的药物治疗进展[J].同济大学学报(医学版),2017,38(5):128-131.
- [5] 刘新新,郑心.郑心教授运用肺康方加减治疗肺结节病经验[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(28):179-180.
- [6] 赵峰云,张盼盼,郑小伟.肺结节病临证辨治体会[J].浙江中医杂志,2018,53(2):121.

(收稿日期:2018-09-21 编辑:刘国华)

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿

引用:周泳,曾仲意.中西医结合治疗抗蛇毒血清过敏的蛇伤患者1例[J].中医导报,2019,25(16):140-141.

中西医结合治疗抗蛇毒血清过敏的蛇伤患者1例

周泳^{1,2},曾仲意²

(1.广州中医药大学,广东 广州 510405;2.深圳市中医院,广东 深圳 518000)

[摘要] 报道中西医结合治疗抗蛇毒血清过敏的蛇伤患者1例,该患者为竹叶青蛇咬伤,证属火毒证,初用抗蝮蛇毒血清治疗出现过敏性休克症状,后改以清热解毒、凉血消肿之法治之,方选犀角地黄汤化裁方加减,配合西医常规治疗,患者住院天数及凝血相关指标的恢复与常规应用抗蛇毒血清及西医治疗者相当,收效良好。

[关键词] 蛇咬伤;过敏;抗蛇毒血清;犀角地黄汤;中西医结合治疗;医案

[中图分类号] R249 [文献标识码] B [文章编号] 1672-951X(2019)16-0140-02

深圳市中医院急诊科近期收治1例抗蛇毒血清过敏的竹叶青蛇咬伤患者,应用中西医结合疗法治疗,效果显著,现将救治体会总结如下。

1 病历摘要

患者,男,67岁,因“被竹叶青蛇咬伤致左足肿痛16 h”到我院急诊科就诊。查急诊凝血功能4项:凝血酶原时间(PT)14.9 s,纤维蛋白原(Fg)1.71 g/L;急诊血常规:白细胞(WBC)11.73×10⁹/L,中性粒细胞(NEUT)8.66×10⁹/L,中性粒细胞百分比(NEU%)73.8%;急诊生化未见明显异常。诊断为“竹叶青蛇咬伤”。患者行抗蝮蛇毒血清皮试(+),予脱敏法注射血清时出现意识不清、抽搐,血压下降至78/50 mmHg,诊断为“过敏性休克”,急送抢救室行抗过敏、抗休克等治疗,患者生命体征平稳后转入蛇伤病房进一步诊治。

入院症见:精神疲倦,左足肿痛、瘀紫,左足活动受限,少许头晕,无头痛,无眼睑下垂,无视物模糊,无恶心呕吐,无牙龈出血,无胸闷胸痛,无手足麻木,纳眠可,大便正常。查体:体温36.6℃,脉搏73次/min,呼吸24次/min,血压158/138 mmHg,患者精神疲倦,持续心电、血压、血氧监测,留置尿管,中流量吸氧,左足跟内侧可见2个牙痕,牙痕周围皮肤瘀紫,左足背肿胀延伸至左小腿,左足活动受限,有触痛,左腹股沟未触及肿大淋巴结,余查体未见异常;舌红,苔黄,脉滑。既往高血压病史多年,未规律服药及监测血压;冠状动脉粥样硬化性心脏病病史3年,自行口服复方丹参滴丸,偶有胸闷。否认食物、药物过敏史。入院后急查急诊血常规:WBC 32.07×10⁹/L,NEUT 26.57×10⁹/L,NEU% 82.8%;急诊凝血4项:PT 21 s,Fg 0.75 g/L,国际标准化比率(INR) 1.76,凝血酶时间(TT) 27.1 s;急诊肾功能3项:肌酐(CREA) 121 μmol/L,尿酸(UA) 449 μmol/L;急诊电解质6项:钾(K⁺) 2.96 mmol/L,碳酸氢盐(HCO₃⁻)

19.3 mmol/L,钙(Ca²⁺) 1.98 mmol/L;急诊心肌酶和肝功能均未见异常。西医诊断:(1)竹叶青蛇咬伤;(2)冠状动脉粥样硬化性心脏病;(3)高血压病3级(很高危);(4)低钾血症。中医诊断:竹叶青蛇咬伤(火毒证)。初诊时即予毒蛇咬伤常规处理:过氧化氢消毒液伤口清创、伤口换药、中药外敷(以生理盐水调院内制剂双黄蛇伤散,敷于伤口周围及肿痛肢体处,1次/d,6~8 h/次)、早期使用抗蝮蛇毒血清、破伤风抗毒素以及抗感染、抗炎治疗,但该患者在滴注抗蝮蛇毒血清过程中出现血压下降,意识不清,大汗淋漓,心律加快等过敏性休克症状,经抗休克、抗过敏治疗后转至病房。在抗感染、抗炎等西医常规治疗基础上,配合中药清热解毒、利尿消肿排毒,方用犀角地黄汤加减。处方:水牛角30 g,牡丹皮20 g,生地黄20 g,半枝莲30 g,墨旱莲15 g。1剂/d,水煎取300 mL,分早晚温服。同时外敷双黄蛇伤散,用法如前。

入院第2天,患者生命体征平稳,予停监护、停吸氧、拔除尿管;入院第4天,患者左足肿胀较前明显减轻;入院第5天,查PT、INR达最高值(PT 27.7 s,INR 2.49);入院第7天,患者凝血指标及感染指标均较前改善(PT 15.8 s,INR 1.24,WBC 10.75×10⁹/L,NEUT 7.54×10⁹/L,NEU% 70.1%);入院第8天PT、INR恢复正常(PT 13.8 s,INR 1.04),PLT未出现明显下降,患者症状好转出院。出院后1周随访,患者未诉不适,凝血功能、血常规指标均在正常范围内。

2 讨论

竹叶青(竹叶青蛇)蛇毒素类型为血循毒,而血循毒成分复杂,可产生多方面的毒性作用,主要影响心血管和血液系统,导致凝血功能障碍,可出现DIC、出血、纤溶亢进等病理过程^[1]。救治上,应尽量减少蛇毒的继续吸收、增加蛇毒排泄,尽量早期使用相应的抗蛇毒血清以中和蛇毒,对症处理,保护脏器功能^[2]。抗蛇毒血清主要对体内游离的蛇毒有中和作用,对已结合的毒素无效,且无止血作用。

通讯作者:曾仲意,E-mail:szszyy@qq.com

本例患者竹叶青蛇咬伤诊断明确,但在治疗过程中患者出现抗蛇毒血清过敏,无法常规使用抗蛇毒血清中和游离蛇毒。为减少蛇毒对机体的影响,在抗感染、抗炎等西医常规治疗基础上,配合中医药治疗。研究显示犀角地黄汤能抑制血循毒或混合毒蛇咬伤引起的血浆PT、APTT、TT延长,对蛇伤引起的凝血功能障碍有防治作用^[9]。濒湖山人有云:蛇虽阴类,却为火口。故清热解毒是治疗蛇伤的基本治法。此外,火毒内攻,入营动血,血热妄行,治疗上还应以凉血为则,肿胀甚者兼顾消肿。结合该患者舌脉象及局部表现,火毒证可明确,中药汤剂以清热解毒、凉血消肿为法,以犀角地黄汤加减治之。犀角地黄汤首见唐代《备急千金要方》,包括犀角、生地黄、芍药、牡丹皮,是治疗温病血分证的代表方剂,具有清热解毒凉血之效,其功效与竹叶青蛇咬伤的病机相符,故可用于治疗毒蛇咬伤之火毒证。由于犀角已禁用,研究表明水牛角与犀角在功用上相似^[10],故以水牛角代替犀角。方中水牛角咸寒清热凉血,又能清心解毒,使热清血宁,为君药;生地黄甘苦,性寒,可助水牛角清热凉血,解血分之热,又能止血,为臣药;半边莲既能清热解毒,又能利尿消肿,是治疗蛇伤之要药,牡丹皮清热凉血,且止血不留瘀,墨旱莲凉血止血,这些药共为佐使之药。诸药并用,共奏清热解毒、凉血消肿之功。双黄蛇伤散为我院治疗毒蛇咬伤的外用制剂,由大黄、黄柏、白芷、重楼、毛冬青等制成,方中大黄、黄柏清热消肿,白芷、重楼清解蛇毒,毛冬青活血通脉,消肿止痛。以中药内服外敷,共奏清热拔毒、消肿止痛之效。

裴海华等^[11]对146例竹叶青蛇咬伤中毒的临床特点及疗效分析显示,≥12 h就诊组在西医常规治疗(伤口消毒、使用

抗蛇毒血清、预防破伤风、抗感染)后平均住院天数为(13.8±5.1) d。本病例经过犀角地黄汤化裁方结合西医常规治疗,在无法应用抗蛇毒血清治疗的情况下,患者的住院天数与常规应用抗蛇毒血清治疗者无差别。曹赞锋等^[9]在竹叶青蛇咬伤血液学指标动态变化的研究中结果显示,患者经西医常规治疗后PT、APTT、INR基本在第7~9天恢复正常,本病例中患者未使用抗蛇毒血清而以犀角地黄汤化裁方结合西医常规治疗后,患者PT、APTT、INR等相关指标的恢复与常规治疗对比时间相当。临床中抗蛇毒血清皮试阳性率较高,过敏性休克患者并不少见,对于不能应用抗蛇毒血清患者,本例患者经犀角地黄汤化裁方结合西医抗感染抗炎治疗同样有效,或可为不能常规使用抗蛇毒血清患者的诊疗提供一种新思路。

参考文献

- [1] 张文武.急诊内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2012:419-425.
- [2] 曾仲意,张丽芬,冯健兰,等.犀角地黄汤化裁方对蛇伤患者血浆TT、PT、APTT的影响[J].蛇志,2005,17(2):76-78.
- [3] 金若敏,陈长勋,范广平,等.犀角与水牛角药理作用的研究[J].中成药,1997(7):33-34.
- [4] 裴海华,李其斌,廖园莉,等.146例竹叶青蛇咬伤中毒的临床特点及疗效分析[J].广西医科大学学报,2015,32(2):279-280.
- [5] 曹赞锋,梁子敬,陈丽娜,等.竹叶青蛇咬伤血液学指标动态变化的研究[J].中国急救医学,2014,34(11):1003-1005.

(收稿日期:2018-08-10 编辑:刘国华)

(上接第132页)食,辨病位在心、胃,辨病为失眠,辨证属寒热错杂,胃失和降,气机不利,阴阳失调。王三虎认为寒属阴,热属阳,平调寒热则为平调阴阳;寒热胶结中焦,脾胃功能受损,升降不利,故宜疏利气机。方选半夏泻心汤,另加柴胡,合黄芩以疏泄少阳之气助肝用,白芍、枳实以敛阴柔肝养肝体,加磁石、龙牡、合欢花等养阴重镇安神。

3 结 语

王三虎寻求古训,谨守病机。寒热并用法源于《素问·至真要大论篇》,其曰:“奇之不去则偶之,是谓重方。偶之不去,则反佐以取之,所谓寒热温凉,反从其病也。”说明寒热错杂则当散寒除热。《灵枢·邪客》载:“补其不足,泻其有余,调其虚实,以通其道而去其邪。”虚实夹杂则百病从生,当补泻兼施以扶正祛邪。又《素问·逆调论篇》言:“人有逆气,不得卧而息有音者……是阳明之逆也,阳明者胃脉也,胃者六腑之海,其气亦下行,阳明逆不得从其道,故不得卧。”阴阳者,寒热相对、气机相随也,故调寒热可理气机平阴阳。

可见王三虎在潜方用药时谨遵仲景之意,师古而不泥古,在应用半夏泻心汤时辨病辨证相结合,无论是胃病、还是虚劳或是失眠,关键抓住其寒热并存,气机不利,虚实夹杂的病机。

参考文献

- [1] 王三虎.经方人生[M].北京:中国中医药出版社,2016:18.

- [2] 李克光.金匮要略讲义[M].上海:上海科技出版社,2012:203.
- [3] 郭学军.脑应脏腑气机阴阳升降规律的研究[D].北京:北京中医药大学,2006.
- [4] 苏浩,张宗礼.泻心法小议[J].四川中医,2014,32(4):29-30.
- [5] 栗德林,朴胜华.寒热错杂证探微[J].中医药学报,2003,31(6):15-17.
- [6] 王三虎,安娜.经方各科临床新用与探索[M].北京:科学技术文献出版社,1992:143.
- [7] 梁丽君.脾胃系温病气机失调的辨治规律研究[D].太原:山西中医学院,2016.
- [8] 王逊.益气养阴.软坚散结治肝癌验案[N].中国中医药报,2016-10-28(005).
- [9] 包克义.从疾病虚实与治疗补泻谈中医辨证施治和整体观念[J].四川中医,2015,33(8):30-32.
- [10] 王三虎.风邪入里成瘤说[C]//中华中医药学会,福建省卫生厅,中华名中医论坛组委会.2011年中华名中医论坛暨发挥中西医优势防治肿瘤高峰论坛论文集,2011:4.
- [11] 张娅,黄俊山,吴松鹰,等.基于中医阴阳寤寐学说的原发性失眠阴证/阳证临床辨识系统初探[J].中医杂志,2016,57(20):1754-1758.

(收稿日期:2018-09-02 编辑:刘国华)

—MAIN CONTENTS—

Discussion on Clinical Significance of 10 General Syndrome Differentiation Elements by National Chinese Medicine Master SUN Guang-rong	YE Pei-han, HE Qing-hu, YANG Lei, SUN Gui-xiang, ZHANG Ji-dong, SUN Guang-rong(1)
Application of Metabolomics in the Diagnosis of Chronic Heart Failure Syndrome	YANG Meng, HU Zhi-xi, LI Lin, ZHONG Sen-jie, YAO Tao(5)
Research on the Rules of Success about National Chinese Medicine Masters and Enlightenment to the Inheritance of Traditional Chinese Medicine	REN Zhen, YE Si-si, XIAO Zu-lin, ZHANG Wei-qing, PENG Li-sheng(20)
An Empirical Study on the Cultivation of Traditional Chinese Medicine Talent: Taking Guangzhou As An Example	XUAN Ye, WU Hai-yan, ZHANG Jian-hua(24)
Effect of Buzhong Yiqi Prescription (补中益气颗粒) on the Chloridion Transport of Colon Mucosa in Chronic Diarrhea Rats and its Mechanism	JIA Meng-di, ZHAO Lu-qing, LU Xiao-fang, ZHANG Sheng-sheng(28)
Effect of Zhixue Tiaojing Granule (止血调经颗粒) on Mice and Rats with Abnormal Estrogen and Progesterone Level	GAO Shang, QU Jin-yan, ZHENG Bing, SHOU Di-wu(32)
Study on Anti-inflammatory and Analgesic Effects of Bushen Shuji Granule (补肾舒脊颗粒)	ZHAI Jian-ying, YANG Hai-Run, JIN Ran, LI Jin-sheng, ZHANG Si-yu, ZHANG Han-tao, GU Hai-ou(36)
TCM Syndrome Distribution Frequency and Correlation Analysis on 7435 Cases of Non-small Cell Lung Cancer	HE Zuo-mei, ZENG Pu-hua, GAO Wen-hui, XU Yun, LI Liang, XIA Shuai-shuai, HUANG Hui-yong(40)
Effect of Apitherapy Triple Therapy on Patients with Non-small Cell Lung Cancer Receiving Platinum-containing Chemotherapy	ZHANG Miao, SUN Yi, ZHANG Yan, AN Xiang-zhen, LIANG Huan, WANG Pei-pe, CHEN Ji-hong(45)
Analysis on the Application of Oral Antineoplastic Chinese Patent Medicines in The Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College from 2015 to 2017	CHEN Guang-hua, SHU Bo(48)
Status of Clinical Research on the Treatment of Cancer-Related Fatigue by Chinese Patent Medicine	WANG Jian-kang, HOU Wei(52)
Optimum Processing Technology of Danshen (Salvia Miltiorrhiza) by CCD-response Surface Methodology	CAO Feng-mei, LI Yue, XU Rui-rui, HUANG Feng-ting(55)
Study on the Fingerprint and Content Determination of Feining Mixture (肺宁合剂)	TIAN Li-yuan, LIU Zhi-hui(61)
Optimization of Extraction Process for Cimifugin and Sec-O-glucosylhamaudol from Fangfeng (Saposhnikovia Divaricata) by Box-Behnken Experimental Desig	FANG Yan, TIAN Jing, LUO Song, GUO Yi-miao(66)
Application Progress on DNA Barcoding Technology of Traditional Chinese Medicine	WU Tian-ze, ZHAO Xiao-hui, HU Xin-yi, ZHANG Meng-ting, LIU Xia(72)
Observation on the Effect of Five-element Music Therapy in Patients of Chronic Osteomyelitis with Anxiety	LI Zhi-hong, LI Hai-ting, LI Jin-ju, SHENG Jing-ya, YANG Wei-wei(78)
The Clinical Observation of Infrared Stopping Cough Sticking (红外止咳贴) on Post-infectious Cough with the Syndrome Type of Wind-evil Invading Lung	SU Ke-lei, TONG Hua, YE Juan, ZHANG Ye-qing(81)
Clinical Study on Huatan Quyu Yizhi Decoction (化痰祛瘀益智汤) combined with Piracetam in Treatment of Patients with Vascular Dementia	DI Hai-li, ZHOU Yan-fen, YOU Xue-mei, BAI Ya(85)
Clinical Study on Liuyu Decoction (六郁汤) in the Treatment of Schizophrenia accompanied with Metabolic Syndrome	CHEN Li, WEI Xiao-yun(88)
Effect of Energy Balancer Tea on Senile Type 2 Diabetes Mellitus with Deficiency of Qi and Yin	LYU Yan, LIU Jing-juan, PENG Fang-shu, WU Yue-mei, LI Yan-ping(93)
Effect of Moving Cupping Therapy on Psoriasis Vulgaris Patients of Blood Stasis Syndrome	HE Bin, LIN Zhong-fang(97)
SUN Yi-nong's Experience in Applying Acupuncture and Moxibustion for Breast Enrichment	YIN Yao-li, SHI Hui-jiao, SUN Yi-nong(100)
Study on the Mechanism of Governor-Moxibustion Therapy for Dementia	LI Run-min, LIU Yuan-xiang(102)
A Meta-analysis of the Effect of Auricular Pressing on Diabetic Peripheral Neuropathy	LI Ming-zhe, CHEN Li-rong, WANG Lian-zhi(105)
Curative Effect and Pain Relief Effect of External Therapy of Traditional Chinese Medicine for Cervical Spondylotic Radiculopathy: A Network Meta-analysis	FANG Fang, ZHOU Ying-fang, HUANG Rui-na, XU Dang-han, HUANG Rui-jia, ZHAO Wen-jing, HUANG Kang-bai(109)
Research on Prescription Regularity of Professor LIU Xi-ming for Diabetic Kidney Disease	HU Jie, FENG Hui, ZHU Xiao-yun, LIU Xi-ming(115)
Research Progress on Animal Model Construction and Model Evaluation of Spleen Yang Deficiency Syndrome	ZENG Mei-yan, PENG Cai-yun, SONG Hou-pan, CHEN Xiao-juan, CHEN Xue-lian, CHEN Xin-yi, YU Rong, CAI Xiong, XIE Meng-zhou(122)
Research Progress in the Treatment of Kidney Diseases with Sinomenine Hydrochloride	TENG Jian, ZHAO Li-juan, ZHOU Si-hang, ZHOU Hua, HUANG Shi-lu, QIU Ping, LIU Liang, LIU Jian-xin(126)
Application of Professor LI Hai-song's Military Thoughts in the Diagnosis and Treatment of Andrology Disease	BAO Bing-hao, WANG Ji-sheng, WANG Bin, DAI Heng-heng, LI Hai-song(133)