

中医药导报

Guiding Journal of Traditional Chinese
Medicine and Pharmacy

1995年创刊 半月刊
第25卷第23期(总第345期)
2019年12月15日出版

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 陈燕 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
中国标准连续出版物号 ISSN 1672-951X
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

目次

理论

- “肾体阴用阳”理论探析考 姚鹏宇,程广清(1)
从《周易》天雷无妄卦谈中风病的针灸治疗 柳彦佐,刘思宇,郝征(5)
论叶天士关于伏气温病的认识 高恩宇,蔡荔,曲苗(7)

实验

- 骨碎补总黄酮对悬尾废用性骨质疏松大鼠骨密度和比目鱼肌生长因子的影响 刘剑锋,曾景奇,李益亮,孙绍裘(9)
乌饭树叶多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及抗氧化因子的影响 方斌,赵佳丽(13)
氧化苦参碱对神经痛小鼠坐骨神经功能的修复作用研究 李黎丽,闫宇辉(16)

中药

- 基于网络药理学的黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤的分子机制预测 王海燕,彭伟,李思毅,杨洁,李慧杰(20)
基于网络药理学的“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折的作用机制探究 梁子毅,陈心敏,林梓凌,李木生,郑利钦,郑永泽(28)

规律

- 慢性肾小球肾炎中医证候及证素规律的文献研究 田子鹤,远方(37)
《临证指南医案》治疗癥瘕用药规律研究 胡嘉怡,朱虹丽,王晓涛,赵小云,饶龙(40)
温针灸适宜病证与选穴规律探讨 董明雪,管素梅,杨佃会(44)
朱世楷“通顺疗法”治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律总结 马学慧,朱世楷,沈旦蕾,张征波(48)

临床

- 八段锦对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者糖、骨代谢指标的影响 彭冉东,邓强,李中锋,张定华,杨镇源,李军杰(53)
自拟清解汤治疗儿童急性荨麻疹的临床研究 胡冰,李红,李祝莲,张海军(57)
壮药“膝痹外洗方”结合“膝舒方”治疗膝骨关节炎的临床研究 黄肖华,冯英华,周祥兴,江文勇,李财云,柯辉雄,黄杰,闫连杰(61)

肿瘤

- 乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度治疗方案的探讨 付攸缘,黄丽梅,陈凯霓,蒋翠芳,谢宛君,陈晓宇(64)
中药冲洗剂预防宫颈癌放疗放射性损伤的临床观察 周雯,高文强,关婷,郭智勇,罗艳,陈燕(67)
从风、痰、瘀论治乳腺癌脑转移 孙小慧,李志远,赵燕,杨梦环,杨毅,武继彪(70)

针推

- 彭氏“松筋促通”疗法治疗肱骨外上髁炎的疗效观察 赵彪,彭旭明(74)

足五里养肝疏肝作用在临床中的应用 李 飘,艾 宙(77)
精灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察
..... 廖俊茗,李光耀,吴旭晗,葛 恒,胡 月,冯淑兰(80)
内热针治疗第3腰椎横突综合征的临床观察
..... 石 磊,路远征,刘笑萌,余雨荷,张 泓(82)
头皮针结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床研究
..... 殷寅春,陈秀宇,黄永艳(85)

分 析

中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效的Meta分析
..... 时 楨,郑玥琪,陈逸云,徐 黎,陈建杰(88)
益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足疗效的系统评价
..... 李慧宁,
李 妍,杨小娟,刘志强,黄冬榕,王锦捷,汪 涛,王学岭(93)
补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的Meta分析和
试验序贯分析 洗柏青,曾媛媛,习元堂,吴思琪,胡丰良(98)

综 述

健脾治法防治肝癌的研究进展
..... 赵星皓,杨 琪,蒋 筱,卓少元(106)
中医药防治乳腺癌的研究进展
..... 曾召琼,易 帆,李 萍,谢小兵(109)
小白菊内酯药理作用的研究进展 王 哲,王佳贺(112)
中医健康管理研究现状与展望 朱光祥,徐勤勇,吕 艳(116)
肝郁脾虚证动物模型评价方法 刘 佳,许 可,张 兰(120)

医 案

多发肺磨玻璃结节验案1则
..... 肖晓宇,焦丽静,李惠民,许 玲(123)
益气养阴、清热解毒法治疗系统性红斑狼疮并肺结核1例
..... 张素华,曹红九,王云卿(126)
带状疱疹从阴寒瘀血病邪辨治
..... 檀志娟,吴峥嵘,韦茂英(128)
壮健运用冷僻中草药治疗肺系疾病选介 丁 强,壮 健(130)
温阳通络法治疗红斑肢痛症1例
..... 张颖纯,袁伟翔,房 晓(133)

教 育

基于中医药国际传播背景下的中医药院校复合型人才培养模式研究
..... 车志远,张 妍,李和伟,张 进,安雪阳(135)
传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中的应用
..... 徐 军,秦 嫣(138)

Volume25 Number 23
December 2019

Administered by:Hunan Provincial Health Commission
Sponsored by:Hunan Provincial Association of TCM
Hunan Provincial Administration
Bureau of TCM
China Association of Chinese Medicine
The First Affiliated Hospital of Hunan
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: CHEN Yan 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, Xinjun 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:姚鹏宇,程广清.“肾体阴用阳”理论探析[J].中医导报,2019,25(23):1-4.

理 论

“肾体阴用阳”理论探析

姚鹏宇¹,程广清²

(1.辽宁中医药大学研究生院,辽宁 沈阳 110847;

2.山东第一医科大学第一附属医院/山东省千佛山医院,山东 济南 250014)

[摘要] 通过整理相关文献探寻“肾体阴用阳”理论的源流及内涵,总结归纳肾脏生理结构和功能,分析肾脏生理特性;从“伤用”“伤体”两个角度论述肾系疾病病因病机,诠释肾脏病理特点;以肾体用理论为指导,明确肾脏用药,并以肾气丸、斑龙丸为例,介绍肾脏体阴用阳理论指导下的组方特点。

[关键词] 肾体阴用阳;体用;生理结构;生理功能;病理特点;临床用药;代表方剂

[中图分类号] R223.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0001-04

“肾体阴用阳”这一概念,是“脏腑体用”理论的重要组成部分。“肾体阴用阳”是针对于脏腑中肾生理结构、生理功能及病理特点普遍规律的高度概括,为以肾系疾病为主的多种脏腑疾病的诊断治疗提供了指导思想。这一理论的简洁性和实用性是其突出的特点。

1 肾之体用理论源流

“体用”作为解释形体与功能的联系性,被广泛应用在中医学中。体为基础、实质、内在、具体可观;用是表象、功能、外现、抽象表达。这一理论首见于《黄帝内经》,后世不断发展,如金·李杲在《脾胃论》言:“鼻……此体也,其闻香臭者用也”。直至明代,张景岳将“体用”学说与脏腑阴阳相结合,脏腑体用理论逐渐成形^[1]。清·叶天士也是脏腑体用理论的推崇者,其著作《临证指南医案》载:“凡六腑属阳,以通为用;五脏皆阴,藏蓄为体”,阐明脏腑体用,并且在叶案中以此一理论指导临床诊疗的医案也十分丰富。《医源·脏腑体用相资说》载:“人身五官百骸,有表里则有阴阳,有阴阳则有体用,以阳为体者则以阴为用,以阴为体者则以阳为用。此体用相资之道也。内而脏腑,莫不皆然。脏实而处内,以阴为体者也”,强调体用的对立统一性,并为这一理论的广泛应用做了介绍。

“肾体阴用阳”是脏腑体用理论的重要组成部分,清·罗美基于肾为水火之脏的特点,对“肾体阴用阳”内涵概念做了详细论述,《内经博议》载:“肾在人身为阴中之少阴……其性流行,又体阴而用阳。人身之肾,其坚滑者水之体,其流动者火之用,得水火两具,而藏命门真火于至阴之中,坎之象也”。《素问·阴阳应象大论篇》言:“水火者,阴阳之征兆也。”罗美以水、火之名,诠释体用阴阳之性。吴鞠通对“肾体阴用阳”指导下的临床用药做了详细介绍,通过举例说明诠释了肾脏体

药、用药的概念,《医医病书·五脏六腑体用治法论》载:“肾足少阴,主润下,主封藏,体本阴也;其用主布液,主卫气,则阳也。补阴者,补其体也,如鲍鱼、海参、地黄、玄参之类;补阳者,补其用也,如肉桂、附子、硫黄、菟丝子之类”。关于脏腑体药、用药概念的论述,历代医家虽不乏论述,但其内容散乱,缺乏系统性,吴鞠通的“五脏六腑体用治法论”篇,奠定了体药、用药临床药学思维的基础。

《难经》“命门”概念是从《内经》肾概念升华而出,开启了中医先天理论的先河,命门是肾中先天作用和功能的概括^[2]。姚止庵对“命门体阴用阳”这一概念进行了论述,《素问经注节解》载:“命门居两肾之中,体阴而用阳,与右肾同功用,故亦根源于丹田”。《金匱翼·肾水》言:“肾为水脏而元阳寓焉”,肾脏兼具水火之德,禀受阴阳而成,以体为阴、为基,以阳为用、为征,体阴用阳。肾为先天之本,本者,根本,根源之意。《医宗必读·肾为先天本脾为后天本论》载:“盖婴儿未成,先结胞胎,其象中空,一茎透起,形如莲蕊,一茎即脐带,莲蕊即两肾也,而命寓焉”;《医法圆通·分脾肾为先后二天解》言:“两肾有形有质,皆先天所生”。人身始生先具肾,而衍化脏腑百骸肢体经络;肾间动气又称原气,即命门之火,是人体脏腑经络及三焦气化活动的基础。肾居下焦,其气主升,《景岳全书·传忠录》言:“五脏之阳气,非此不能发”,肾间动气升则肾中精气可上达于诸脏,诸脏之阳气可“发”,而各司其职。

但对于肾的体用阴阳属性,针对不同情况亦有不同的论述,如《温病条辨》云:“其曰安肾者,肾以阳为体,体立而用安”。此处当为吴氏为强调肾中阳气主动之特点而言。国医大师任继学在肾风病的论治中言:“肾气受害,肾精受伤,久则肾之体用俱损。”^[3]强调肾系疾病的后期体用并损的特点,这不仅是肾系疾病特点,更是虚损类疾病病程发展的共性,由

通讯作者:程广清,E-mail:qfscgq@163.com

虚及损,由用及体,体用同病。

一般而言,肾体阴用阳,体阴指肾的形质及脏器结构,用阳是肾生理功能的体现,体用相合是肾脏功能活动的基础。

2 肾之生理分体用

2.1 生理结构 脏腑的生理结构包括形态、位置等多个方面。《难经·四十二难》载:“肾有两枚,重一斤一两”,明确肾有两枚,其重量几何。《素问·脉要精微论篇》言:“腰者,肾之府”,府者,所居之处也,肾位于腰部,腰部是肾体表投影位置,也是肾系疾病反映的靶点,是中医学诊疗的重要理论,如《辅行诀脏腑用药法要》言:“邪伤肾体,故腰如折”。对于肾脏解剖实体的直观认识是中医肾脏理论形成的前提,也是“肾体阴”概念的基础。《医贯》详论肾之形态、位置,其云:“肾有二,精所舍也。生于脊脊十四椎下,两旁各一寸五分,形如豇豆,相并而曲附于脊。外有黄脂包裹,里白外黑,各有带两条,上条系于心包,下条过屏翳穴后趋脊骨”。此外中医学常把男性睾丸归属于肾的范畴,称为“外肾”,如《类证治裁》言:“睾丸者,肾之外候”。这些有形可征的实体结构,明确肾体的属性。关于肾位置的论述,提示肾居下,处阴位,其用多以下行上达为特点。

随着络病理论的发展,“肾络”概念也得到重视,这一可剖而视之的细微结构,为肾体的结构研究提供新思路。客观存在的解剖位置与实体结构是古人认识肾脏的先决条件,并以此衍生了“肾体阴”的理论概念。

2.2 生理功能 “肾体阴用阳”是对肾脏生理的精确诠释,肾的生理功能主要以肾之阳用特点的体现为主,但不能脱离肾之阴体的存在。

2.2.1 肾藏精 肾藏精是指肾有摄纳、贮存精气的生理功能。《素问·六节藏象论篇》载:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也。”肾主闭藏的主要生理作用在于将精气藏之于肾,使肾中精气不断充盈,防止其无故流失,为精气在体内充分发挥正常的生理效应创造必要条件。(1)肾藏精,主生长发育、生殖。肾为先天之本,是五脏六腑化生的基础,精较气观之有物,言之有形,属阴类,体现肾体阴的特点,五脏皆有其精,以铸肾之体。生殖功能由肾中精气所主导,肾精具有促进机体生殖繁衍的功能,是人体生命活动之源^[4]。《素问·上古天真论篇》载:“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之”,肾中所藏的精除本身具备的先天之精外,还包括五脏六腑所产生的后天之精。(2)肾藏精主骨生髓通脑。精作为中医学的特有概念,在化生物质方面发挥重要作用,骨髓、脑髓皆赖肾精以成,而这种化生人体器官结构的功能,较后天之脾胃而言,肾之化生,不需要外来物质的供养,这与它藏精功能密切相关,亦体现了肾体阴用阳的特点。(3)肾藏精起亟、主外。《素问·生气通天论篇》言:“阴者藏精而起亟也,阳者卫外而为固也。”汪机注曰:“起者,起而应也。”起亟即起而应付紧急或急切的需要,相当于应变、应激功能。精是起亟的基础,肾藏精以激发元阳之气应变,方能主外。肾体精充气足,则肾的生理功能得到更好的发挥,精藏-体充-用达三者相辅相成。

2.2.2 肾主水 “肾主水”是指肾有主持和调节人体水液代谢的功能。《素问·逆调论篇》曰:“肾者水脏,主津液”;《金匱

要略》言:“肾气微弱,则水不行”。现代各版《中医基础理论》教材对“肾主水”的内涵均有阐述,如“肾主水液,主要是指肾中精气的气化功能,对于体内津液的输布和排泄,维持津液代谢的平衡,起着极为重要的调节作用”^[5]。肾主五液是“肾主水”的重要内容之一,五液有两种含义。一是水谷所化生的溺、气、汗、泣、唾5种津液;二是“五脏化液”,即肝心脾肺肾五脏所分别化生的液体。水属阴类,与肾同气相求,故肾以主水为其用。《金匱要略》记载,无论“小便不利”“小便反多”皆运用肾气丸补肾气以治之,肾体阴与水性合,故能治水。

2.2.3 肾主纳气 “肾主纳气”最早见于《黄帝内经》,《素问·逆调论篇》言:“肾者……主卧与喘”,说明咳、喘等症与肾有关。《难经·四难》曰:“呼出心与肺,吸入肝与肾”,认为呼吸功能与心肺肝肾均有关,而肾与气吸入有关。张仲景继承了这一学术思想,将补肾法用于短气病的治疗。《金匱要略》指出:“夫短气有微饮,当从小便去之,苓桂术甘汤主之;肾气丸亦主之。”南宋杨士瀛在前人的基础上,明确提出“肾主纳气”的理论,叶天士有云:“肺肾俯仰之脏”,肾主纳气这一功能的体现与肾处阴位,主蛰的生理特性有着密切关系。

2.2.4 肾主血 “肾主血”一词出典于《读素问钞》^[6]。历代医家论述丰富,如《侣山堂类辨》谓:“肾为水脏,主藏精而化血”;《张氏医通》言:“气不耗,归精于肾而为精。精不泄,归精于肝而化清血”;《血证论》载:“是以男子精薄,则为血虚”。肾主血,是以肾主藏精生理功能为基础的。由精化生为血的过程,是基于肾体阴用阳特点的前提下,肾体阴精藏其内,其化为赤色流动之血,必经过肾阳温煦蒸发作用。

2.3 肾的生理特性 肾的生理特性是反映肾脏特点的重要方面,肾的生理特性主要包括潜藏、恶燥,及为先天之本、水火之脏、作强之官等内容。

2.3.1 肾性潜藏 《素问·六节脏象论篇》曰:“肾者,主蛰,封藏之本”,《格致余论》也强调“主闭藏者肾也”,皆认为肾具有闭藏的特性。肾性潜藏的特点决定了人体一切潜藏、摄纳、封藏的生理活动皆由肾所主,而其潜藏之性是肾体属阴、肾居阴位的表现。潜,多指代肾中内寄龙火其性当潜,临床凡肝阳上亢、龙相火动,皆需滋阴潜阳,从肾着眼。龙相不潜,则肾受其损,故叶天士有言:“龙相宁则水源生”。藏,则指封藏、闭藏,《医学入门》言:“肾纳气、收血、化精,为封藏之本”,明确肾性潜藏是肾多种生理功能实现的基础。肾还有固水津、摄二便、固胞胎、封藏膏脂之功。如《景岳全书·泄泻》指出:“盖肾为胃关,开窍于二阴,所以二便之开闭,皆肾为所主。”《诸病源候论·淋病诸候》认为膏淋是由于“肾虚不能制于肥液,故与小便俱出也”。肾闭藏精气,使其不致无故流失而在体内发挥应有的生理效应,从而能够维持生命活动的正常进行。因此肾精宜藏而不宜泻,命火宜潜而不宜露。耗泄则为患,斯病作矣。肾封藏失司,可表现为肾不纳气的呼吸异常,或精关不固的滑精早泄,或冲任不固的崩漏滑胎,或二便失摄的遗尿溏泻等。治疗多以补肾为大法,辅以固摄收敛之品,以肾体阴,忌气血精津液等形质损伤,而肾之阳用得表达,有助于保护肾体,肾潜藏之性的表达。

2.3.2 肾恶燥 《素问·宣明五气篇》有云:“五脏所恶……肾

恶燥。”马莒曰：“肾主水，其性润，肾燥则精涸，故恶燥。”肾为水脏，主藏精，主津液。燥伤阴津、耗损肾液，故肾具恶燥的特性。因此临床肾病治疗不宜用过燥烈之品，即使是肾阳不足当用温燥之证，也应在补阳方中加入滋阴之品以阴中求阳，肾气丸的组方即体现了这一原则。其恶燥仍是着眼对于肾形体的保护，燥伤阴耗液，久之积损成劳。叶天士基于《黄帝内经》“肾恶燥”的理论，阐释发挥，提出“肾为柔脏”，“精血主脏，脏体属阴，刚则愈劫脂矣”等一系列理论及治法内容。

2.3.3 肾为先天之本 李中梓言：“肾为脏腑之本，十二经之根，呼吸之本，三焦之源，而人资之以为始也，故曰先天之本在肾”，肾藏先天之精，先天之精禀受于父母，为人体生命活动的原初物质及动力所在。先天之精对人体的孕育、成形到整个发育成长过程起着决定性作用。由于肾为“先天之本”，临床防治先天疾病多从治肾入手。这一理论在虚劳病证治发挥指导作用，在慢性虚耗性疾病病程中，根据由功能到物质、由后天到先天的病变次序，进一步体现肾的重要性。而五脏六腑之激发在肾用，化生在肾体，也体现其中。

2.3.4 肾为水火之脏 肾寓真阴真阳、为一身阴阳之根本。《类经附翼》言：“命门者，为水火之府，为阴阳之宅，为精气之海，为生死之窠……此谓性命之大本”，“五脏之阴气非此不能滋，五脏之阳气非此不能发”。命门之火即真阳，命门之水即真阴。真阴、真阳闭藏于肾，为五脏六腑阴阳的发源地。肾的阴阳亏虚可累及五脏，五脏所伤亦“穷必及肾”。如肾阳虚衰不能温运脾土，可致脾阳不振，出现下利清谷、五更泄泻等症；反之脾阳不足，久必累及肾阳，终致脾肾阳虚之证。肾为水火之脏体现肾的病变可能的双向性，肾中阴阳的和谐状态的重要性。

2.3.5 肾为作强之官 《素问·灵兰秘典论篇》曰：“肾者，作强之官，伎巧出焉。”“作强之官”指肾藏精，充脑养骨，使人运动强劲，动作精巧，神强聪慧¹⁷。“将作”一词首见于秦，秦置“将作少府”之官，掌握营建宫室之责¹⁸。肾为作强之官，主生髓充脑，脑为元神之府，脑充则神志清明，伎巧可表于外。肾体阴用阳，体阴则精气充盛，可滋养化生，用阳则阴随阳动，可上养脑髓。《类经·摄生类》言：“善养生者，必宝其精，精盛则气盛，气盛则神全，神全则身健，身健则病少。”精与神二者互根互用，相互化生，其中肾-脑的生理联系是体现二者相关性的重要途径。

3 肾之病理分体用

3.1 病因介绍 病因分为内因与外因，外因多以外感六淫与疠气疫病，内因包括情志、劳逸、饮食等。外感六淫皆可导致肾系疾病，但从临床表现来看，以风寒、风热、寒湿、湿热、燥热致病最为多见。情志失调、劳逸失度、饮食失节都会影响肾之功能及结构，水湿、痰饮、瘀血、结石、浊毒等病理产物导致肾体失常，继而肾用失调。药毒致病是肾系疾病的重要病因之一，自20世纪70年代，在急性肾衰(ARF)的病因中，肾毒性药物所占的比正逐年增加，70年代初约为9%，而到70年代末已高达33%¹⁹。脏腑相传是肾系疾病的另一病因，《景岳全书》云：“五脏之伤，穷必及肾。”津液代谢失调、气血紊乱、阴阳失衡、脏腑功能失调是肾脏病的基本病机，多以肾的功能失常

和肾阴、肾血及肾的形质结构改变为主要病理表现，根据病因的不同及病理过程变化，又有所侧重。

3.2 病机论述 基于肾体阴用阳的特点，根据病机差异，将肾系疾病，分为“伤用”和“伤体”两大类。

3.2.1 “伤用” 肾系疾病的“伤用”是指多种病理因素作用下，导致肾脏生理功能异常的一类疾病。其具体表现为肾脏主藏精、主水、主纳气、主血等功能的衰退。肾脏生理功能的表达，主要依靠于肾气的“开”“阖”功能，肾气充盛，“开”“阖”如常，则肾用可达，开阖不利，则肾用失司，诸恙皆现。“开”而不“阖”则见遗精、早泄、失血、上气、咳嗽、泄泻、二便不禁等病；“阖”而不“开”，则见癃闭、便秘、水肿、关格、耳聋等病。肾用失司，延及五脏，其病变化多端，然其治法则一，皆以补肾气，调肾用，复开阖为法。

3.2.2 “伤体” 肾系疾病的“伤体”是指多种病理因素作用下，导致肾脏结构损伤，肾精、肾血等生理产物耗损的一类疾病。早在《难经》就有“损其肾者，益其精”的论述，叶天士丰富络病理论，重视脏腑络脉，并提出邪伤肾络的病机内容，在《临证指南医案》中即有“伏饮伏于肾络”的记载。由于早期中医学司外揣内的认识思维，对于肾体实质结构损伤的认识并不丰富，主要集中于肾精、肾血的亏损。伴随着现代医学技术的发展，通过一些检查手段，对于肾体结构损伤有了更深刻的认识。体用并损是肾系疾病发展的最终结果，而其病理过程多以伤用为先，继而损体，这也符合物质与功能的哲学规律。

4 临床用药分体用

根据“肾体阴用阳”学说，肾系疾病临床用药可根据体用之别分为“体”药、“用”药两大类，结合药物功效特点于体用之中各分为补、泻两类。根据脏腑的特异性，其用药又具有不同的特点，《黄帝内经》对肾病用药的性味做了详细的论述，如“咸味入肾”，“肾恶燥，急食辛以润之”等。《医医病书》中关于肾之体用进行细致的论述。但形体与功用具有统一性，临床上没有单治形体和单治功用的药物，此处所论仅举其偏于体用补泻而论。

“形不足者温之以气，精不足者补之以味”，根据肾体阴用阳特点，补肾体之品，多选用滋阴、养血、益精、填髓之药，味厚填补，如鲍鱼、海参、熟地黄、龟甲、玄参、肉苁蓉等品；补肾用之品，多选用温阳、利水、活血等品，如肉桂、附子、巴戟天、硫黄、菟丝子、泽泻、茯苓、牡丹皮等品。亦有体用兼备之品，最合肾性。《本草分经》载：“苁蓉甘酸咸温，入肾经血分，补命门相火，合肾水火之性；叶天士有云：“凡肾虚忌燥，以辛润温药”，其中肉苁蓉即为叶氏首推辛润之品。《小儿药证直诀》载：“肾主虚，无实也”，“肾有真水，有补而无泻”，开启了“肾无泻法”理论的先河。《医宗必读》言：“北方之水，无实不可泻，泻肝即所以泻肾”，则完善了肾脏泻法，肾体阴用阳，阴阳互根互用，损则兼之，多以补法为用，欲泻则求之肝。补泻是对立而统一的治法内容，泻邪气即是补正气，补正气即是泻邪气，在肾系疾病用药即有体现。

5 代表方剂

基于“肾体阴用阳”理论指导，确立补泻体用的治法，进而配伍组方治疗肾系疾病是临床常见的诊疗思路。其中最能

体现“肾体阴用阳”理论特点的代表性方剂是金匱肾气丸和斑龙丸二方。

5.1 金匱肾气丸 肾气丸为张仲景《金匱要略》中著名方剂之一,其治疗病种之多,对后世影响之大,为仲景群方之冠。纵观《金匱要略》全书,用肾气丸者共5处。其组成:“干地黄八两,山茱萸四两,薯蕷四两,泽泻、茯苓、牡丹皮各三两,桂枝一两,附子一两(炮),上八味,末之,炼蜜和丸,梧子大。酒下十五丸,日再服。”五脏为人身之本,肾为五脏之本,命门为肾之本,真阴为命门之本。真阴是人体生命一切功能活动的物质基础,它既是全身精血的高度聚合,又是精血形体的生化之源,故张景岳云:“观形质之坏与不坏,即知真阴之伤与不伤”。肾气丸的应用即是以阴药为基础,配以少量阳药而成的。在大队滋阴药中,桂枝、附子两味温热药,仅占全方用量的2/27,用意不在“补火”,而在“微微生火以生肾气”,这也是之所以起名为“肾气丸”的原因;桂枝、附子这类温通阳气的药,味辛性温(热),走而不守,虽不能直接补助肾阳,但具有很强的“催化”作用,在它们“催化”作用下,其余六味所补的阴精,才会转化为肾中阳气,以推动肾的气化作用。“阴为基,阳为用”的阴阳药配伍方法是根据所病脏“体阴而用阳”的特点所决定的,在经方配伍中不乏枚见^[10]。全方以阴药为主补益肾阴,滋养肾体,以阳药温通催化,兴肾阳,复功用,表现了肾体阴而用阳的特点。后世诸多补肾方药多遵此法,如在肾气丸的基础上衍生出济生肾气丸、左归丸、右归丸等方。治肾虽需强调肾体阴用阳的特点,但也不能够割裂肾在脏腑系统中与其他脏腑的联系,陶汉华根据《金匱要略》“虚劳建补中气”的学术思想,以及多年临床经验,确立了以“建中补肾、化痰泄浊”为治疗原则的建中理劳汤(党参30g,黄芪30g,山药30g,茯苓30g,炙甘草10g,生地黄15g,菟丝子15g,泽泻10g,当归10g,牡丹皮10g)^[11],是方以当归补血汤、保元汤与肾气丸合方,结合“肾主藏精而化血”“脾肾先后天互资”“五脏皆分阴阳精气血津液”等理论,从气血阴阳多角度,脾肾两脏,整体论治肾系疾病。

5.2 斑龙丸 《澹寮方》载:“惟有斑龙顶上珠,能补玉堂关下穴。”斑龙丸是补虚名方,其配方版本颇多,其中以《医学正传》版本为准。《医学正传·虚损》载:“鹿角胶(炒成珠子)、鹿角霜、菟丝子(酒浸研细)、柏子仁(取仁洗净)、熟地黄(各半斤),白茯苓、补骨脂(各四两),上磨为细末,酒煮米糊为丸,如梧桐子大,每服五十丸,空心姜盐汤下。”虞抟谓之“治真阴虚损,老人虚人常服,延年益寿”。此方能补元阳虚损,填肾中真精。《中医方剂大词典》载其主治:“虚劳肾虚,真阴亏损,精气不足,遗精滑精,阳痿腰痛,盗汗耳鸣,体倦心烦。”^[12]方中鹿角胶填补精血,温肾助阳,温煦奇督,为君;补骨脂、菟丝子补火助阳,固涩止遗,熟地黄填精补血,滋补肝肾,柏子仁养心补脾,茯苓渗湿健脾,清泄肾浊,宁心安神,交通心肾,为臣药。全方阴阳相配,以滋阴填精养体,通阳泄浊调用,体用并

理,兼顾奇经。血肉有情之品,具有填补精血,滋养肝肾作用,较草本更胜,治疗虚损疗效甚佳,肾为元阴元阳,寻常草木力所不逮,故常以血肉有情之品填补。《本草纲目·猪肾》言:“补肾虚劳损诸病有肾沥汤,方甚多,皆用猪、羊肾煮汤煎药”,即是此意。然斑龙丸一方,虽合肾脏体用,却性偏于温,临证可酌加小剂黄柏、黄连等药,以监制其弊。

6 结 语

“肾体阴用阳”是根据肾脏的生理特性、病理特点总结概括的理论,对于临床诊疗具有执简驭繁的指导效果。“体阴用阳”的理念提出对于阐释脏腑物质与功能关系,强调治病求本,把握脏腑本身阴阳平衡具有重要意义。临床以“体用”理论指导疾病治疗必须重视中医整体观,强调功能与物质的统一。

参考文献

- [1] 姚鹏宇,郑诗雨,卢岩.“脾体阴而用阳”探究[J].长春中医药大学学报,2016,32(6):1171-1173.
- [2] 烟建华.中医肾命正论——兼评肾命无差别说[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(9):1145-1147.
- [3] 任继学.任继学医学全书[M].北京:中国医药科技出版社,2014:408.
- [4] 贾雪雷,吴承玉,杨涛.肾主生殖与他脏的相关性探讨[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(7):875-876.
- [5] 叶海丰,莫芳芳,张国霞.“肾主水”理论及临床研究进展[J].时珍国医国药,2010,21(7):1842-1843.
- [6] 郑洪新.肾藏精藏象理论研究[M].北京:中国中医药出版社,2015:304.
- [7] 张立艳,陈晓.肾之“相使贵贱”内涵探析[J].辽宁中医杂志,2016,43(9):1850-1852.
- [8] 赵德义,汪兴明.中国历代官称辞典[M].北京:团结出版社,1999:195.
- [9] 张训,侯非凡,姜健农.肾毒性药物引起的急性肾衰[J].江苏医药,1986(1):48-50.
- [10] 姚鹏宇.“心体阴而用阳”理论探析[C]//中华中医药学会.中华中医药学会中医基础理论分会第三届第12次学术会议暨中医药现代化共同体第一届第2次学术会议论文集,2018:528-538.
- [11] 姚鹏宇,陶汉华.陶汉华教授“建中理劳”学术思想理论探析[C]//中华中医药学会.2018经方传承与创新论坛论文集,2018:225-230.
- [12] 彭怀仁.中医方剂大辞典(第十册)[M].北京:人民卫生出版社,1997:38.

(收稿日期:2018-12-01 编辑:刘国华)

引用:柳彦佐,刘思宇,郝征.从《周易》天雷无妄卦谈中风病的针灸治疗[J].中医药导报,2019,25(23):5-6.

从《周易》天雷无妄卦谈中风病的针灸治疗

柳彦佐¹,刘思宇²,郝征¹

(1.天津中医药大学,天津 301617;

2.天津中医药大学第一附属医院,天津 300193)

[摘要] 运用《周易》以易释医的方式对中风病进行探究,将中风病之“象”与自然界雷暴现象进行类比,并合于《周易》中天雷无妄卦。通过解读天雷无妄卦的卦象及卦辞,结合雷暴现象中“雷风相薄”的意象,形象地确定“息风避雷”的治法,选取具有“息风”与“避雷”意象的穴位进行治疗,指导临床取穴治疗,进而明确象思维对于中风病临床治疗方面的指导意义。

[关键词] 周易;象思维;中风;天雷无妄;息风避雷;针灸

[中图分类号] R246.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0005-02

中风病的病位在脑,起病急骤,以猝然昏仆、不省人事、半身不遂、口舌喎斜、语言不利为主要表现,是临床上发病率、死亡率、致残率、复发率极高的疾病之一。对于中风的认识,历代医家有所不同。唐宋以前多以内虚邪中立论,即外风论,认为中风是“正虚”“邪中”两个方面共同作用的结果,注重外邪的作用^[1]。唐宋以后多认为内风致病,认为“阴虚阳亢,肝风内动”是中风的主要病机^[2-3]。现代学者将“外风”与“内风”合二为一,认为风、火、痰、瘀是中风常见的病理因素,病机为风、火、痰、瘀、气、虚六端^[4],又有“毒损脑络”学说^[5],其根本病机为本虚标实,上盛下虚,肝肾阴虚,导致阴阳失衡,气血逆乱,上犯于脑。针灸在治疗中风方面具有较强的优势和巨大的潜力。

《周易》运用象思维研究自然界与人,是研究天人关系的哲学经典著作。中医也普遍应用象思维这一方法,素有“不研易,不可为良医”“不研易,不足以言太医”之说。中风病起病急骤,病势猛烈,若雷霆之阵势,若暴风之急速,且迅速累及头面四肢,其“象”类似于自然界中的“雷暴现象”,对应《周易》六十四卦中的天雷无妄卦。本文通过解读天雷无妄卦,以期指导临床取穴治疗,为中风病的针灸治疗提供新的思路。

1 天雷无妄卦与“雷暴现象”

天雷无妄卦为《周易》中的第二十五卦,卦辞曰:“元亨,利贞。其匪正有眚,不利有攸往。”《说文》言:“妄,乱也。”此卦警示不能妄动妄求,如妄动必有灾祸。天雷无妄卦上卦为乾卦(☰),下卦为震卦(☳)。乾为天,震为雷,震在乾下,代表

着震需遵守乾德,妄动必致灾祸。如乾阳虚弱不能制约震妄动之势,打破平衡,在人体中就会导致震妄动的病理现象。

《周易》中,乾卦一阳始衰即演变为巽卦,巽卦是六十四卦中的第五十七卦,风之象,时而柔顺,时而狂暴,无孔不入,起伏不定。在先天八卦中,巽卦(☴)一阴爻位于二阳爻之下,象征阳极阴生。乾卦象征纯阳,象征刚健,巽卦正值阳势始衰的动荡时期,故造成风起伏不定的情况。雷对应震卦,是六十四卦中的第五十一卦,卦辞言:“亨;震来虩虩,笑言哑哑;震惊百里,不丧匕鬯。”《国语·周语上》云:“阳伏而不能出,阴迫而不能蒸,于是有地震。”震主雷,主春天,主地震,有震动、震慑之意。震卦阳爻位于二阴爻之下,初爻阳势较弱,代表阴极而阳生。震卦的阳爻为阴中生阳,似新生命的诞生,取其生发之力,拥有巨大潜能,如阳爻向上冲开二阴爻的制约,则发为“雷”。从上述卦象特点分析,“风”与“雷”均属于阴阳交替动荡的产物,故《易传》中提到“雷风相薄”,二者交感动荡,类似于自然界中的“雷暴现象”。

雷暴是伴有雷击和闪电的强对流天气,常伴有暴风。风和雷是雷暴中的代表现象,风雷是相互迫击而相应的。雷电源于积雨云正电荷与负电荷的电荷感应,风源于冷暖空气的交替流动,以阴阳论之,二者都来源于阴阳间的剧烈反应,若风雷之势过大,其刚劲,狂暴的力量势必会造成严重的后果。

古人将生活中的诸多元素拆分为一个个“象”加以理解,意在指导行为处事,避免灾祸。在《周易》中,“雷风相薄”是对上述雷暴现象最生动的诠释,象征天宇之下,雷鸣滚动,风雷交加。解读天雷无妄卦象,使其不发展为“雷风相薄”的病理状态,可为中风病的治疗提供新的思路。

通讯作者:郝征,E-mail:1225346511@qq.com

2 从“雷风相薄”谈中风病的针灸治疗

天雷无妄卦象曰：“飞鸟失机落笼中，纵然奋飞不能腾，目下只宜守本分，妄想扒高万不能。”中风患者乾阳衰弱，就好比落入笼中的飞鸟，体内阴阳不和，气血逆乱，血脉痹阻或血溢于脑，起病急骤，突然发病，造成肢体功能障碍，成为“雷风相薄”之象。天雷无妄告诉我们，身陷笼中不应过于激进，应先安于本分，缓缓图之。因此在中风病的治疗方面，应“息风避雷”，针对“风”与“雷”两种典型的激进元素，让其“安分守己”，以期达到天朗风清的状态。

人体经穴在定位、命名、主治等多方面都体现着象思维。古人应用天人相应的思维方式，把穴位与自然现象类比相附，将自然之象加以体会，推导出穴位之“象”，总结出该穴位的定位以及穴位本身的功能主治。研究“风”与“雷”二者的“象”选取其所对应的穴位，通过针刺使其“安分守己”，可对中风病起到治疗效果。

2.1 息风选穴 人体中有3个“风的集散之地”，即风池、风府、风市。池，屯水液之器也；府，宅也；市，集也。“池、府、市”均有聚集的意象，故为风的集散之地。从部位分析，风池、风市穴位于足少阳胆经，风池较风市位于人体之上方，为阳位，易受自然环境中阳热感染，气血于风池受热后，热进入胆经，受热翻腾而生风，为阳热风；风市较风池位于人体下方，为阴位，易受自然环境中寒凉感染，于风市受寒凉，散去经气之热，经气受寒凉而收引，为寒湿风气。关于胆，张元素言：“胆属木，为少阳相火，发生万物。”可见胆具有较强的生发之力。如足少阳胆生发之力太过，就会造成阴阳妄动，风不守位的情况发生，对风池、风市二穴的针刺实则是对风的控制，使其不妄动，回归集散之地。风府穴位于督脉，督脉素来被视为“阳脉之海”，为一身阳气汇集之处，阳气主升。风府位于后颈部，于阳位，连接头与躯干，是阴阳交通的枢纽，但极易暴露在外，易受外界之邪侵袭。阳上亢，鼓动内风，即造成风气妄动的局面。因此风池、风市、风府三穴均对风有重要的调控作用。秉风穴位于人体的肩部，属手太阳小肠经。太阳属一身之表，是风邪首先侵袭的部位，秉，执掌之意，可见其具有把控风的能力。把控风，使其归于集散之地，是息风的机理所在。

2.2 避雷选穴 雷是具有震慑作用的自然现象，声势浩大且具有突然性，并且易对人类造成危害，因此产生了避雷的措施。《炙毂子》中有汉朝将鱼尾形状的铜瓦放在屋顶上以防止雷电所引起天火的记载。屋顶上的鱼尾一来可做瓦饰，二来可作避雷之用，是现代避雷针的雏形。避雷针的原理是引导雷电并将电流引入大地，从而保护物体免遭雷击，简而言之，即取一导体连通天地。由此可知，人类并不能阻止雷电现象的发生，规避雷电不良影响的方式是对其进行合理引导，从而降低风险。

百会、涌泉、通天、天柱、天枢穴共同组成人体的“避雷针”，沟通天地，引雷下行。百会、涌泉是人体的最高点与最低

点，百会上通于天、涌泉下接于地，是人体至阳至阴之所在，分属“避雷针”的上下两端。通天、天柱属足太阳膀胱经，天枢属足阳明胃经，此二经均起于头，止于足，连通人体上下。通天穴位于人体头部，前发际正中直上4寸，旁开1.5寸，是与天相应的穴位。天柱穴位于项部，头为诸阳之会，项部本身连通人体阴阳，属气血交通之要道。枢，指枢纽，指通路，天枢是足阳明经气血运行的交通枢纽。以上5穴分属头、颈、腹、足，联合应用，贯穿人体，可达到引雷下行的目的。

2.3 针刺操作 对于中风病人，通过对风池捻转补法并对风市、风府进行捻转泻法，将体内盛起之风进行控制，并将其归于风集散之地，再通过对秉风施以平补平泻之法，加强对体内之风的掌控，完成“息风”。同时通过对通天、天柱平刺以及对天枢进行提插补法，将人体的“导电通路”激活，随后针刺百会与涌泉得气后，将人体内由于阴阳不和产生的“雷”导出人体。通过“息风”“避雷”的治疗方法，将体内由于阴阳失和引起的风雷驱散，从而达到阴平阳秘。

3 小 结

中医学将人作为一个有机整体进行诊断和分析，强调了一种人与自然和谐相处的价值观和世界观⁶。基于《周易》象思维，将中风病与自然界雷暴现象进行取象比类，并与天雷无妄卦象相结合，在治疗上形象地引出具有“息风”“避雷”作用的穴位，对治疗中风病具有积极意义。然临床上应用“息风”“避雷”选穴治疗中风的报道并不多，因此该治法为临床提供了新的治疗方案。通过象思维，形象的将病邪通过“息风”“避雷”的方法除去。在传统的针刺或药物治疗不能起到良好效果，却又困于临床辨证之难时，可以从《周易》中寻找答案。古人追求天人相应，我们可以从自然界之意象，映射至人体中，对应发生的疾病，并从自然现象中找取解决办法。医易本为同源，对疾病卦象的分析可为临床治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] 赵正孝,彭坚,吴娅娜.从外风论治中风病的历史考察及其思考[J].医学与哲学(人文社会医学版),2009,30(9):62-63,70.
- [2] 吴建林.基于古籍医案内风病证候与用药规律的挖掘研究[D].济南:山东中医药大学,2012.
- [3] 宋红普,魏江磊.历代医家中风病因病机观概述[J].上海中医药杂志,2010,44(8):26-29.
- [4] 王孝理,李焕芹,曹克刚,等.中风病因病机理论探讨[J].山东中医杂志,2014,33(3):165-167.
- [5] 孙宸伟,彭屹峰.中风病因病机现代发微[J].中医文献杂志,2017,35(3):68-69.
- [6] 屈少雄.《周易》对中医理论发展的影响[J].西部中医药,2018,31(1):38-40.

(收稿日期:2019-01-02 编辑:刘国华)

引用:高恩宇,蔡荔,曲苗.论叶天士关于伏气温病的认识[J].中医药导报,2019,25(23):7-8.

论叶天士关于伏气温病的认识*

高恩宇¹,蔡荔²,曲苗¹

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;

2.黑龙江省中医药科学院,黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 通过对叶天士所存文献进行梳理,研究叶氏关于伏气温病中春温、伏暑、冬温的病因病机与治法方药,并比较伏暑与伏邪冬温的异同点,为伏气温病及因伏邪所引发的相关疾病的治疗提供理论依据。春温为冬不藏精,伏热外发,叶氏治疗以清里热并重视顾护阴液;伏暑由于内伏暑湿而发,叶氏重在辨暑与湿的轻重,在气在营不同,并根据患者体质,采用相应治法;伏邪冬温因积劳或正气不固而生伏热,叶氏以实者清热以存阴,虚者滋阴兼清热为主。

[关键词] 叶天士;伏气温病;春温;伏暑;冬温

[中图分类号] R254.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0007-02

伏气温病又称伏邪温病,指感邪后邪气伏藏体内,逾期而发的温病^①。伏气温病学说源于《内经》,《素问·阴阳应象大论篇》云:“冬伤于寒,春必温病”^②。后经历代医家补充和发展,至明清时期,形成了较完整的辨证论治体系。清代医家叶天士对于伏气温病理论体系的建立有不可忽视的作用,现将其观点总结如下。

1 春 温

叶氏认为春温有两种形式,一种为自发,一种为引发。冬季肾精虚损,邪气趁虚而入,伏藏于少阴,到了春季,内应肝胆发于少阳是自发的春温的病因病机。因肾主封藏,五行属水,通于冬气,为阴中之少阴;肝主升发,五行属木,通于春气,为阳中之少阳,故伏于少阴发于少阳。寒邪深伏而化热,则治以苦寒直折里热之法,用黄芩汤为主方,因为叶氏认为:“热伏于阴,苦味坚阴,乃正治也”。以苦味坚阴,补肾精之虚损治其本;以寒清里热,泻伏邪之化热治其标。但叶氏对于自发的春温,不仅仅只用黄芩汤,如《临证指南医案·卷五·温热》载:“脉左数,右缓弱……夫温邪久伏少阴,古人立法全以育阴祛热。但今见证,阴分固有伏邪,真阳亦不可收纳。议仿刘河间浊药轻投,不为上焦热阻,下焦根蒂自立,冀其烦躁热蒸渐缓。熟地炭、茯苓、淡苡蓉、远志炭、川石斛、五味子。饮子煎法”^③。阴虚邪伏,真阳不收,则滋阴以敛阳。对于引发的春温,则与前者不同,由外邪引动在里伏热是其病因也是其特点,所以治疗时先用辛散,后用苦寒,先治标,后治本,先治表后治里。治伏邪于里,叶氏用苦寒清里热为大法,而不是唯一方法,如《眉寿堂方案选存·卷上·春温》载:“冬月热伏于里,春令风温入肺,引动旧时伏热,营卫流行,邪干怫郁遂致寒热

……议孙真人苇茎汤,宣通气血,以驱伏邪之意”^④。运用的则是苇茎汤,宣通气血以驱伏邪。

叶氏治疗春温邪伏于里注重清里热时,也提出要重视顾护阴液。叶氏认为误治致邪气深入则易耗伤胃阴,甚至劫伤肾阴,以致变生他病,病情危重,可出现外脱、痉厥、昏闭、热痰或蓄血等症,而治疗时除了根据病因病机和患者体质的辨证施治外,尤其强调清热时要注意对阴液的保护。如《临证指南医案·卷十·痢症厥》载:“冬月伏邪,入春病自里发。里邪原无发散之理,更误于禁绝水谷,徒以芩、连、枳、朴,希图清火消食,以退其热。殊不知胃汗再劫,肝风掀动,变幻痉厥危疴……皆缘医者未曾晓得温邪从阴,里热为病,清热必以存阴为务耳”^⑤,即是此体现。在《临证指南医案·卷五·温热》中,邵新甫评注说:“至于因循贻误,岂止一端。或因气燥津枯,或致阴液涸,先生用挽救诸法,如人参白虎汤,黄连阿胶汤,玉女煎,复脉法,申明条例甚详。余则治痉厥以甘药缓肝,昏闭用幽芳开窍,热痰之温胆,蓄血而论通瘀,井井有条,法真周到。”^⑥概括了叶氏对于春温误治后的治法及方剂,若致气阴两伤,真阴耗伤,或用黄连阿胶汤、玉女煎加减,或以复脉汤加减,致痉厥用甘缓之法,昏闭用芳香开窍法,有痰热用温胆汤一类,蓄血则用通瘀治法。

2 伏 暑

伏暑为夏秋邪气内伏,到秋季或冬季而发病。叶氏论述伏暑的医案有很多,多为感受暑湿之邪,伏而晚发,并认为初病伏暑,先伤气分,微热渴饮,是邪气犯肺的表现,暑与湿,属于熏蒸黏腻之邪,很难速愈,若未予恰当的治疗,极易产生变证,甚至溃败莫救。

*基金项目:黑龙江省中医药管理局科研项目(ZHY18-018);黑龙江中医药大学校科研基金资助项目(201837)

通讯作者:曲苗,E-mail:qumiao198@163.com

对于伏暑的治疗,叶氏未有明确的相关条文总结,可从其医案中窥探其治疗原则及方药。总以三焦论为主,认清暑与湿的偏重,辨在气在营,并根据患者的体质,采用不同的治法。在上焦则注重清热宣肺,在中焦则注重宣通气机,在下焦则注重温阳利水。同时暑重则清暑为主,祛湿为辅;湿重则祛湿为主,清暑为辅;暑热并重则清暑祛湿并用。辨在气分则清气或理气,在营分则清营或救阴。并根据患者体质,阴虚火旺者,多邪入营,宜用清法;阳虚湿胜者,邪多伤气,宜用温法。

用方用药方面,在上焦宜用辛凉微苦,如竹叶、连翘、杏仁、薄荷之类,在中焦宜用苦辛宣通,如半夏泻心之类,在下焦宜用温阳行水,如桂苓甘露饮之类。对气分热重者,多用白虎汤、六一散;对气分湿重者,多用二陈汤、正气散;对营分热盛者,用犀角地黄汤一类加入清心之品,对营分热久伤阴者,用三才汤、复脉汤等加减。根据兼变证,热闭神昏者,用牛黄丸、至宝丹、紫雪丹等,内闭外脱者,用参附汤或两仪汤等,至于其兼变证。总体是以三焦辨证与卫气营血辨证相结合的方式用方用药。

叶氏对于伏暑表现为发热脘闷一类湿偏重的医案较多并且集中,常用藿香、藿梗、半夏、杏仁、橘白、厚朴、茯苓等药基础上加减,如叶氏在《未刻本叶氏医案》中写到:“伏暑发热,脘闷。杏仁、半夏、藿梗、厚朴、橘白、茯苓”,“伏暑,发热,脘痞,藿香、半夏、广白皮、杏仁、厚朴、莱菔汁”^[9]。伏暑有气分热重症状的,常用黄芩、石膏、滑石等,伏暑有由营入血的状况时,常用犀角、玄参等,而伏暑的后期,有伤及气阴的症状时,常用人参、生地黄、麦冬、五味子等。

3 冬 温

叶氏对于冬温有两种认识:一种为外感冬温,一种为伏邪冬温。外感冬温即冬季感受温邪而发的温病。伏邪冬温为积劳或正气不固而生伏热,又值冬暖,气不收降,邪热由里而发的温病。实者,苦寒清热以存阴,虚者,甘寒滋阴兼清热,时佐清透、理气之品,以清伏邪,常用清心凉膈散、复脉汤等加减。

4 伏暑与伏邪冬温比较

伏邪冬温是内有伏热,又值冬暖而发病。伏暑为内伏暑热或暑湿邪气,至冬季发病,也称之为“冬月伏暑”。这两者相同点都是伏邪致病,在冬季发病,都有伏邪致病的特点,治疗都需清热并注意存阴,用方用药也有相似处。但两者也有不同,首先,在病因病机方面,伏邪冬温为先有伏热,引起伏热的原因或为积劳,或为正气未固,又遇到初冬温暖,天地之气发散不收,伏邪因此而发病;而伏暑为夏秋感受到邪气,多为暑湿邪气,没有立刻发作,而是等到冬季才发病,一般病情较重。其次,在治法方面,伏邪冬温以清热存阴为主,或兼清透或兼理气。伏暑治疗则更为复杂,除考虑暑邪需清暑热外,还

需考虑暑热与湿邪轻重不同、三焦偏重有别、在气在营之分而综合使用方药。

5 小 结

叶氏对于伏气温病的认识,可分为春温、伏暑与冬温,治法以清法为主,兼以透散、理气、养阴等,强调顾护阴液,重视患者的体质,多遵仲景之法,而又师古不泥,继承又有创新,随证加减,运用灵活,对伏气温病的发展做出了贡献。

现今伏气温病的理论常用于解释一些现代医学的疾病并指导治疗,包括近几年研究的放射性肺损伤^[6]、亚急性甲状腺炎^[6]、抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎^[6]、慢性盆腔炎^[7]、干燥综合征^[8]等,也包括研究相对较久的白血病、艾滋病、系统性红斑狼疮、白塞氏综合征、乙型病毒性肝炎^[9]、银屑病^[10]等都取得了一定的效果。从相关的文献中可以看到,运用伏气温病的理论能够合理的解释这些疾病,为临床治疗提供新思路,对于优化治疗方法、减轻患者痛苦、提高治愈率等方面都有积极的意义,并在一定程度上体现了中医的优势。所以,研究伏气温病理论,包括古代医家的理论观点,对指导现今疾病的预防及治疗具有重大意义。

参考文献

- [1] 陆青媛,邱智.浅谈对伏气温病的认识[J].实用中西医结合临床,2004,4(5):76.
- [2] 黄帝内经·素问[M].北京:中国医药科技出版社,2016:12.
- [3] 叶天士.叶天士医学全书[M].北京:中国中医药出版社,1999:142-143,322-323,923-924,1008,1012.
- [4] 王蕊,贾波,严然,等.基于伏气温病理论探讨放射性肺损伤的中医病机与治法[J].中华中医药杂志,2018,33(3):972-974.
- [5] 张向伟,柳红芳,胡济源,等.从伏气温病论亚急性甲状腺炎治疗[J].环球中医药,2018,11(1):84-85.
- [6] 杨辰,韦子卓,方吕贵,等.从伏气温病辨治抗中性粒细胞胞浆抗体相关血管炎探析[J].中国中医药信息杂志,2016,23(2):117-119.
- [7] 王菊,杨宇,王宝家,等.从伏气温病角度论治慢性盆腔炎理论探讨[J].国医论坛,2015,30(1):27-29.
- [8] 谢锐龙,李华锋,谭永振.论伏气温病与干燥综合征之契合性[J].新中医,2014,46(11):6-8.
- [9] 刘欣欣,刘林.伏气温病理论指导当今疾病治疗的临床应用[J].湖北中医杂志,2017,39(3):40-42.
- [10] 高昀.从伏邪论治银屑病[J].河南中医,2012,32(2):139-140.

(收稿日期:2019-01-09 编辑:刘国华)



引用:刘剑锋,曾景奇,李益亮,孙绍裘.骨碎补总黄酮对悬尾废用性骨质疏松大鼠骨密度和比目鱼肌生长因子的影响[J].中医导报,2019,25(23):9-12,36.

实验

骨碎补总黄酮对悬尾废用性骨质疏松大鼠骨密度和比目鱼肌生长因子的影响*

刘剑锋¹,曾景奇²,李益亮²,孙绍裘²

(1.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;2.湖南省中医院,湖南 长沙 410005)

[摘要] 目的:观察骨碎补总黄酮对雄性大鼠悬尾废用性骨质疏松模型股骨近端骨密度和比目鱼肌生长因子相关蛋白的影响。方法:将48只SD雄性大鼠随机分为4组,每组12只,分别为实验组(悬尾+骨碎补总黄酮),阳性对照组(悬尾+阿仑膦酸钠),阴性对照组(悬尾+饮用水),空白对照组(非悬尾+自由活动)。干预4周后,应用双能X线检测股骨近端骨密度,采用Western-Blot对比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin蛋白进行定量分析。结果:阴性对照组大鼠股骨近端骨密度低于空白对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);实验组、阳性对照组大鼠股骨近端骨密度高于阴性对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);实验组大鼠股骨近端骨密度与阳性对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。阴性对照组、阳性对照组、实验组大鼠比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin蛋白表达均低于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性对照组、实验组大鼠Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin蛋白表达水平均高于阴性对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性对照组大鼠比目鱼肌生长因子相关蛋白表达与实验组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:骨碎补总黄酮能提高雄性大鼠废用性骨质疏松模型股骨近端骨密度和比目鱼肌生长因子相关蛋白Bcl-2、IGF-1、Myo D、Myo genin、Myostatin的表达。

[关键词] 骨碎补总黄酮;大鼠悬尾废用性骨质疏松模型;骨密度;比目鱼肌生长因子

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0009-04

Effects of Total Flavonoids of Drynaria on Bone Density and Soleus Muscle Growth Factor in Rat Model of Disused Osteoporosis

LIU Jian-feng¹, ZENG Jing-qi², LI Yi-liang², SUN Shao-qiu²

(1. Hu'nan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China;

2. Hu'nan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410005, China)

[Abstract] Objective: To observe the effect of total flavonoids of Drynaria on the density of proximal femur and the related protein of soleus growth factor in the model of disused osteoporosis in male rats. Methods: Totally 48 SD male rats were randomly divided into 4 groups, 12 rats in each group, including the experimental group (tail suspension + total flavonoids of Drynaria), the positive control group (tail suspension + arondronate sodium), the negative control group (tail suspension + drinking water) and the blank control group (non-tail suspension + free movement). After 4 weeks of intervention, dual-energy X-ray was used to detect proximal femur bone density, and Western-blot was used for quantitative analysis of Bcl-2, IGF-1, MyoD, Myogenin and Myostatin protein in halibut Myostatin. Results: The negative control group showed lower bone density of proximal femur than blank control group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). The experimental group and the positive control group showed higher proximal femoral bone density than the negative control group, and the difference was statistically significant ($P<0.01$). There was no significant difference on bone density of proximal femur between the experimental group and the positive control group ($P>0.05$). The negative control group, positive control group and experimental group showed lower expression levels of soleus Myostatin, Bcl-2, IGF-1, MyoD, Myogenin and Myostatin protein the blank control group, and the differences were statistically significant

*基金项目:湖南省中医药管理局重点科研项目(201722)

通讯作者:孙绍裘,E-mail:54sunshaoqiu@163.com

($P<0.01$). The positive control group and the experimental group showed higher expression levels of Bcl-2, IGF-1, MyoD, Myogenin and Myostatin protein than the negative control group, and the differences were statistically significant ($P<0.01$). There was no significant difference in the expression of soleus growth factor-related protein between the positive control group and the experimental group ($P>0.05$). Conclusion: The total flavonoids of *Drynaria* can increase the bone density of proximal femur and the expression of Bcl-2, IGF-1, Myo D, Myo genin and Myostatin protein in the model of disused osteoporosis in male rats.

[Keywords] total flavonoids of *Drynaria*; rat model of suspended tail osteoporosis; bone mineral density; soleus muscle growth factor

废用性骨质疏松属于继发性骨质疏松症,其由多种因素引起,主要表现为肢体运动减少或由障碍物引起的骨量减少,相关骨骼肌萎缩,骨折概率明显增加等,为一种全身性骨骼肌肉复杂性疾病^[1]。在临床实践中,废用性骨质疏松症较为常见,主要是由于长期卧床休息、制动、体重减轻等原因导致的骨质疏松症^[2]。中医经典书籍中无废用性骨质疏松症的确切描述,但学者根据其病因和发病机制将其归于“骨痿”^[3]的范畴。以长期卧床失重后再次返回地球的废用性骨质疏松症为例,据有关报道,宇航员在一定时间的失重条件下不仅会引起速度较快的骨质丢失^[4],还存在一定的肌肉流失^[5],从而导致相关肌肉力量的下降^[6],相关的反重力骨骼肌如比目鱼肌有一定程度的萎缩^[7]等病理变化。在既往的实验中,利用雌激素、双磷酸盐类药物治疗骨质疏松,虽然疗效显著,但同时带来较大的副作用,长期服用对身体的损害也引起了人们的重视^[8]。补肾强骨类中药可以有效对抗骨量丢失,长期服用副作用较少^[9]。根据中医学“骨肉不相亲”理论,骨骼与肌肉之间存在密切的联系,研究表明,在治疗骨质疏松的同时,改善肌萎缩对骨质疏松的治疗有重要的作用^[10-11]。根据中医学“肾为先天之本,主骨”的理论,研究者进行了大量以骨碎补总黄酮为代表的中医药防治骨质疏松的研究,查阅文献发现利用中医药防治雄性大鼠悬尾废用性骨质疏松模型的基础研究尚未进行深入细致精确的研究^[12]。本研究在建立雄性大鼠悬尾废用性骨质疏松模型的基础上,研究骨碎补总黄酮对此模型股骨近端骨密度和比目鱼肌生长因子相关蛋白表达的影响,探索其改善骨质疏松和肌萎缩的作用机制,以期进一步发掘骨碎补总黄酮治疗废用性骨质疏松和肌萎缩的临床应用价值。

1 材 料

1.1 实验动物 48只6个月龄SPF健康雄性SD大鼠,体质量(270±10)g,由湖南松驰实验动物有限公司提供,委托湖南中医药大学实验动物中心购买和统一育种;动物合格证号:SKXX(湘)2016-0002,实验单位使用许可证书编号:SYXX(湘)2013-0005。大鼠在12 h:12 h循环照明环境中生活,温度为(25±1)℃,湿度为70%,并且大鼠喂食由饲养员提供标准饲料和饮用水。实验动物项目均符合湖南中医药大学动物伦理委员会的管理要求,并获批准实施。

1.2 主要药物与试剂 骨碎补(贵州益民中药饮片有限公司,批号:160903),阿仑磷酸钠[福善美,70 mg/粒,公司名称:

MSD Pharrm(Singapore)Pte.Ltd.,生产厂名称:Savio Industrial S.r.L(Italy),分包装企业名称:杭州默克制药有限公司,进口药品注册证书:H20160100,国药准字:J20130085]。上述药品均由湖南中医药大学第二附属医院中西药房提供,经湖南中医药大学第二附属医院药学部认定为正品。RIPA蛋白裂解液(公司:CWBIO,货号:CW2334S);5X SDS-PAGE loading buffer(公司:CWBIO,货号:CW0027S);BCA蛋白浓度测定试剂盒(公司:CWBIO,货号:CW0014S);彩色预染蛋白[公司:marker(Therm Fermentas),货号:26616];速泳SDS-PAGE电泳液(公司:CWBIO,货号:CW2566);SDS-PAGE凝胶制备试剂盒(公司:CWBIO,货号:CW0022);Western抗体稀释液(公司:CWBIO,货号:CW2340S);PVDF膜0.22 um(公司:millipore,货号:ISEQ00010);BSA(公司:roche,货号:G5001);TWEEN 20(公司:Solarbio,货号:T8220);化学发光检测试剂盒(公司:CWBIO,货号:CW0049);羊抗鼠二抗(公司:PROTEINTECH,货号:SA00001-1);羊抗兔二抗(公司:PROTEINTECH,货号:SA00001-2)。

1.3 主要仪器 752-P紫外分光光度计(上海世科仪器有限公司),PL-203电子天平[梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司],TGL-16C型台式离心机(上海安亭科学仪器厂),Ne-ofuge15R型冷冻离心机,AJC-0501-P型纯水仪(重庆艾浦),NO.8014型 Paper Trimmer(deli),TYXH-II型涡旋混合器(天悦电子),79-1磁力搅拌器(常州奥华仪器有限公司),WD-9405A型漂白振荡器(北京六一仪器厂),DYY-6C型电泳仪(北京六一仪器厂),TL-420D型水箱(姜堰市天利医疗器械厂有限公司),BCD-186型冰箱(西门子),V300型扫描仪(EPSON),AlphaEase FC型灰度分析软件(Alpha Innotech),Adobe PhotoShop型图像分析软件(Adobe),双能X线骨密度仪(GE,美国)。

2 方 法

2.1 实验药物制备

2.1.1 骨碎补总黄酮的制备 将骨碎补原材料在80℃下进行烘干4 h干燥后,打成粉末,利用40目筛过滤,利用甲醇索氏提取法,放于铝锅中,加一定量蒸馏水煮至沸腾至少3 h。冷却后进行初步过滤,将滤渣用上述方法进行再提取2次,将3次所得滤液合在一起,置于索氏提取器中,浓缩然后冷却,加入一定量的甲醇使其保持恒定体积,然后回流提取12 h。高速离心机进行分离15 min,转速为1500 r/min。过滤得滤液滤渣,留

取滤液。再将滤液进行85℃温度下蒸发浓缩。最后,将浓缩液置于真空干燥箱中干燥成松散的固体,通过粉碎得到黄酮类化合物,得到颗粒的总黄酮(不同产地的骨碎补不影响总黄酮的提取)^[12]。然后将6.75 mg骨碎补总黄酮溶于100 mL超纯饮用水中,得到质量浓度为6.75 mg/mL的骨碎补总黄酮悬浮液储存在4℃环境中。

2.1.2 阿仑磷酸钠混悬液的制备 将10 mg阿仑磷酸钠溶于100 mL超纯饮用水中,使其浓度为0.1 mg/mL的阿仑磷酸钠悬浮液,在4℃下储存。

2.2 动物分组与造模 参照张恒等^[1-13]造模经验与方法,采用悬尾废用性雄性大鼠骨质疏松模型,将48只SD大鼠按照随机数字表法分为4组:悬尾骨碎补总黄酮灌胃组(实验组),悬尾阿仑磷酸钠灌胃组(阳性对照组),悬尾饮用水灌胃组(阴性对照组),非悬尾自由活动组(空白对照组)。在进行悬尾之前,将需要尾部悬吊3组大鼠利用30℃的碱性肥皂水清洗大鼠尾根部4~5 cm范围,清洗油脂和皮屑,用剃须刀小心地去尾毛;然后利用安息香酞和松香均匀涂于鼠尾剃毛部分,尽量避免粘贴物可能作用于皮肤的过敏反应。同时喷涂松香使剃毛范围内皮肤表面变涩,有利于发挥胶带黏性的作用。然后折叠适当大小和宽度的纯棉医用透气胶带,并将其粘帖到距离大鼠根部1 cm的部位。然后在胶布的第2层中套紧合适长度的铁丝,将铁丝扭成一个圆圈,在系上悬吊的砂条。在鼠尾胶带的末端不完全留下2 mm的间隙,以防止皮下鼠尾静脉完全压缩,实验期间注意观察悬尾部末端血运,避免尾部出现缺血性坏死,从而导致悬吊失败。保持大鼠的头部处于低位,身体的纵向轴线与水平面成30°角倾斜,当拉直时,保证大鼠的后爪不能接触笼子的上层。并且前肢能够着地保持在允许自由移动和觅食的状态。实验组、阳性对照组、阴性对照组大鼠倒置悬挂灌胃28 d,空白对照组不进行倒置悬挂。保证每日灌胃液体接近均等,干预前各大鼠之间的体质量差异无统计学意义。

2.3 药物干预 实验组根据人体和大鼠体表面积的等效剂量转换,将骨碎补总黄酮转化为每日予6.75 mg/mL的等效悬浮液。阳性对照组按成人每日阿仑磷酸钠用量换算,根据人与大鼠药量关系换算,每日予0.1 mg/mL阿仑磷酸钠混悬液;阴性对照组给予1 mL/100 g标准等饮用水。悬尾后4 h给予灌胃,1 mL/100 g,1次/d(08:00:00),持续28 d。在灌胃期间每周重新计算实验大鼠的体表面积,以使给药误差最小化。

2.4 标本采集 在第28天实验结束时将各组大鼠利用水合氯醛腹腔麻醉后,常规备皮,络合碘消毒迅速取出大鼠左右侧股骨近端骨组织,将比目鱼肌组织封装并置于离心管中,并在编号后立即置于液氮罐中,然后置于-80℃冰箱中储存。

2.5 观察指标

2.5.1 一般情况观察 悬吊实验期间密切关注各组大鼠精神状态、饮食情况、尾部皮肤颜色及血运、行为、毛发、大小便情况、后肢周径变化。

2.5.2 右股骨近端骨密度 取每组大鼠的近端股骨组织,去除附着的肌肉和软组织,用生理盐水冲洗。通过双能X射线吸收测定法测量大鼠右股骨近端的骨密度。

2.5.3 左侧比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的蛋白表达 采用蛋白免疫印迹法(Western Blot)检测,将组织块洗涤,置于均化器中,加入试剂,然后在冰上彻底均化,然后裂解,将匀浆物转移到1.5 mL体积的离心管中彻底摇动。在冰浴30 min期间,注意多次移液以实现细胞的完全裂解。离心10 min,收集上清,为总蛋白溶液。用BCA法测定蛋白质浓度后,加入5%浓缩凝胶,加入TEMED,摇匀混合进行糊化,加入电泳溶液,然后进行电泳(第一阶段20 V,10 min;第二阶段,60 V,20 min;第三阶段,100 V,60 min),溴酚蓝终止电泳,并将膜在甲醇活化的PVDF膜上转移1 h(200 mA)。将转移的膜室温下在摇床上用5%脱脂乳(0.5% TBST)脱色。封闭1 h,将第一抗体(溶解在TBST中的5%脱脂乳,使用TBST溶解在TBST中的5% BSA)稀释并在4℃温育过夜。室温下在脱色摇床上用TBST洗涤3次。室温下孵育30 min后,用漂白振荡器上的TBST洗涤3次,每次5 min。将ECLA和ECLB试剂在中等体积中在离心管中混合,并且PVDF膜的蛋白质面朝上并与混合物完全接触。1~2 min后,取出残留的液体,包好,然后将其曝光。最后,使用显影剂和固定剂进行显影和定影。根据不同的光强度调整曝光条件。对胶片进行扫描和存档,对PhotoShop进行分类并去除颜色,Alpha软件处理系统分析标签的光密度值。

2.6 统计学方法 使用SPSS 19.0统计软件收集所有数据,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示。使用Levene方差齐性检验,方差齐时,采用One-Way ANOVA;方差不齐时,采用One-Way ANOVA的Tamhane's T2法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 一般情况观察 实验期间空白对照组大鼠精神状态良好,饮食佳,二便正常,毛色光泽,行为活泼,全身无异常表现,后肢大腿周径较大;阴性对照组大鼠精神一般,饮食、二便可,尾部血运可,毛色尚可,行为明显受限,后肢大腿周径明显缩小;实验组大鼠精神尚可,饮食可,二便正常,尾部血运及颜色可,行为明显受限,后肢大腿周径有一定程度变小;阳性对照组大鼠精神一般,饮食较差,大便较稀,小便可,尾部血运及颜色尚可,行为明显受限,后肢大腿周径一定程度变小。

3.2 各组大鼠股骨近端骨密度比较 阴性对照组大鼠股骨近端骨密度低于空白对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$);实验组、阳性对照组大鼠股骨近端骨密度高于阴性对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$);实验组大鼠股骨近端骨密度与阳性对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见表1)

表1 各组大鼠股骨近端骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	骨密度(g/cm^2)
空白对照组	12	0.139±0.079
阴性对照组	12	0.098±0.080 ^a
阳性对照组	12	0.137±0.094 ^b
实验组	12	0.129±0.095 ^{b,c}

注:与空白对照组比较,^a $P < 0.01$;与阴性对照组比较,^b $P < 0.01$;与阳性对照组比较,^c $P > 0.05$

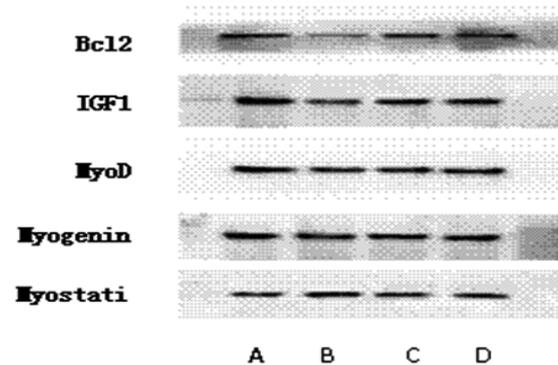
3.3 各组大鼠左侧比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、

Myogenin和Myostatin蛋白表达比较 阴性对照组、阳性对照组、实验组大鼠比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的蛋白表达均低于空白对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性对照组、实验组大鼠Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的蛋白表达水平均高于阴性对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性对照组与实验组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表2、图1)

表2 各组大鼠左侧比目鱼肌生长因子 Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin 和 Myostatin 蛋白表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	Bcl-2	IGF-1	MyoD	Myogenin	Myostatin
空白对照组	12	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
阴性对照组	12	0.29±0.17 ^a	0.27±0.11 ^a	0.53±0.09 ^a	0.46±0.06 ^a	5.76±1.01 ^a
阳性对照组	12	0.80±0.21 ^{ab}	0.76±0.10 ^{ab}	0.78±0.08 ^{ab}	0.74±0.10 ^{ab}	1.85±0.77 ^{ab}
实验组	12	0.70±0.16 ^{abc}	0.78±0.14 ^{abc}	0.77±0.07 ^{abc}	0.71±0.07 ^{abc}	2.27±0.35 ^{abc}
F		45.36	118.63	100.51	131.04	120.33

注:与空白对照组比较,^a $P<0.01$;与阴性对照组比较,^b $P<0.01$;与阳性对照组比较,^c $P>0.05$



注:A:空白对照组;B:阴性对照组;C:阳性对照组;D:实验组

图1 Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin 和 Myostatin 蛋白表达

4 讨论

肾为先天之本,肾主骨,脾为后天之本,脾主肌肉,肾脏、脾脏、肌肉和骨骼之间存在密切关系^[9]。失重后引起的废用性骨质疏松症,作为一种全身性疾病,其病因较其他原因引起的废用性骨质疏松更为复杂,对其不应只简单从改善骨量的角度治疗,应该综合、有针对性的治疗。据目前研究发现,失重后引发的废用性骨质疏松症有鲜明的特点,具体可表现为在应力刺激消失下,骨细胞成熟因素减弱;骨丢失速度较快,同时伴有相应部位的肌肉萎缩;骨量丢失的部位具有一定的选择性,并在承重骨中表达明显;回归地面后骨量恢复较慢;在失重状态下,血液的分布与骨量的减少有一定的相关性^[9]。有研究表明,在失重状态下,应力消失后导致的骨量丢失主要原因是骨形成减少^[14-15]。肌肉失去相应刺激后,成骨作用削弱,引起骨量失衡与相关负重骨的骨量损失是失重后废用性骨质疏松症的重要原因。在目前条件下,学者根据现有研究,在航天舱内提供体育锻炼设施,鼓励宇航员进行一定量的对抗性锻炼,增加机械应力的刺激;药物的预先干预主要分为以阿仑膦酸钠为代表的双膦酸盐和激素类药物。但据目前跟踪来看,效果不是很明显,还存在一定的弊端,如增

加航天舱重量和药物副作用^[16-17]。以往的研究证明中药可有效治疗骨质疏松症,安全性高。骨碎补是补肾强骨类中药的代表药物之一,其中起主要作用的成分是骨碎补总黄酮,利用骨碎补总黄酮治疗废用性骨质疏松引起了学者的注意,并逐渐成为此领域的研究热点。笔者基于“筋骨同治”的思想,根据“脾为后天之本,主肌肉”等相关中医理论,认为在治疗骨质疏松症时应重视肌肉对骨量的作用。研究^[10]表明,骨骼和肌肉存在一定的相互作用,这种作用是人体运动能力的一个重要方面;由于肌肉力量下降和相关的骨骼肌萎缩,骨折风险增加。失重后引起的骨质疏松是废用性骨质疏松的一种,在临床治疗中,提倡适当“动静结合,早期适当科学锻炼”,不仅可以改善骨质,在一定程度上,还可以避免相关的肌肉萎缩,从而更好地治疗废用性骨质疏松症。

张恒和刘宁等对“尾部悬吊”(TS)大鼠模型和由Falca改进的悬垂不负重后引起废用性骨质疏松模型进行了一些系列研究,研究成果显著,表明此模型的发展已经成熟^[11-13]。而在目前骨质疏松动物模型中,最为常见的是去雌性卵巢后模型,据目前研究发现去卵巢后股骨髁部松质骨骨密度下降大约23.2%^[18],提示造模成功。本实验中采用张恒等引用的雄性大鼠尾悬吊骨质疏松模型,建立雄性大鼠悬尾废用性骨质疏松模型。

本研究表明,阴性对照组大鼠股骨近端骨密度低于空白对照组($P<0.01$);实验组、阳性对照组大鼠股骨近端骨密度高于阴性对照组($P<0.01$)。阴性对照组、阳性对照组、实验组大鼠比目鱼肌生长因子Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的蛋白表达均低于空白对照组($P<0.01$);阳性对照组、实验组大鼠Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的蛋白表达水平均高于阴性对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$);阳性对照组大鼠比目鱼肌生长因子相关蛋白与实验组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。研究结果与国内外相关理论相符^[19-20]。表明骨碎补总黄酮能提高雄性大鼠废用性骨质疏松模型股骨近端骨密度和比目鱼肌生长因子相关蛋白Bcl-2、IGF-1、MyoD、Myogenin、Myostatin的表达,为治疗废用性骨质疏松症提供了实验依据,为进一步临床应用骨碎补总黄酮提供了实验基础。但骨质疏松与肌萎缩的相关机制相当复杂,涉及的分子信号通路相关研究并未十分深入,还需进一步研究。

参考文献

- [1] 张恒,任宁涛,李洁,等.模拟失重状态下雌性大鼠骨质疏松模型骨结构及性能变化研究[J].中国骨与关节杂志,2015,4(1):61-66.
- [2] 王莲朋,丁慧勇,韩亚军,等.腿尾固定法建立SD大鼠废用性骨质疏松症模型的评价[J].新疆医科大学学报,2017,40(3):334-336.
- [3] 朱斌,郭华,郝喜娟,等.失重性骨质疏松的发生机制及中药对其防治作用的研究进展[J].中国骨伤,2012,25(7):611-616.
- [4] BLOOMFIELD S A. Disuse osteopenia (下转第36页)

引用:方斌,赵佳丽.乌饭树叶多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及抗氧化因子的影响[J].中医导报,2019,25(23):13-15.

乌饭树叶多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及抗氧化因子的影响

方斌¹,赵佳丽²

(1.浙江大学医学院附属儿童医院,浙江 杭州 310051;

2.浙江省人民医院,浙江 杭州 310024)

[摘要] 目的:研究乌饭树叶多糖对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及抗氧化因子的影响。方法:通过腹腔注射STZ(20 mg/kg)诱导,高糖高脂饲料喂养建立2型糖尿病大鼠模型。将2型糖尿病模型大鼠随机分为模型对照组、二甲双胍组(320 mg/kg)、乌饭树叶多糖低剂量组(200 mg/kg)、乌饭树叶多糖高剂量组(400 mg/kg)。各组大鼠灌胃给药连续60 d,检测大鼠给药前后的空腹血糖;检测大鼠血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、游离脂肪酸(FFAs)、丙二醛(MDA)的含量;检测血清中超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)的活性;比色法检测大鼠胰腺组织中线粒体呼吸链复合物I、III活性。结果:乌饭树叶多糖低剂量组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠空腹血糖均低于模型组($P<0.05$);乌饭树叶多糖高剂量组大鼠血清TC、TG、FFAs含量均低于模型组($P<0.05$);乌饭树叶多糖高剂量组大鼠血清中SOD、CAT活性显著高于模型组,MDA含量显著低于模型组($P<0.05$);乌饭树叶多糖高剂量组大鼠胰腺中线粒体呼吸链复合物I、III的活性明显高于模型组($P<0.05$)。结论:乌饭树叶多糖可降低2型糖尿病大鼠的空腹血糖,调节改善糖脂代谢,提高抗氧化能力。

[关键词] 乌饭树叶多糖;2型糖尿病;糖脂代谢;抗氧化因子;大鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0013-03

Effects of Vaccinium Bracteatum Thunb. Leaves Polysaccharide on Glycolipid Metabolism and Antioxidant Factors in Type 2 Diabetes Rats

FANG Bin¹, ZHAO Jia-li²

(1. Children's Hospital Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou Zhejiang 310051, China;

2. Zhejiang Province People's Hospital, Hangzhou Zhejiang 310024, China)

[Abstract] Objective: To investigate effects of Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide on glycolipid metabolism and antioxidant factors in Type 2 diabetes rats. Methods: Rats were injected with streptozotocin (STZ), 20 mg/kg, and fed with high glucose and high fat diet to establish diabetes. And the diabetic rats were assigned into model control group, metformin control group (320 mg/kg), and Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide low (200 mg/kg) and high dose groups (400 mg/kg) of groups. Rats were orally administered for 60 days; the fasting blood glucose (FBG) was monitored. Rats were sacrificed after last administration, then the serum levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), free fatty acids (FFAs), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) were determined. Mitochondrial respiratory chain complex I and III activity were detected by colorimetric method. Results: Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide low and high dose groups showed lower FBG than model control group ($P<0.05$). The Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide high dose group showed lower TC, TG, MDA and FFAs levels than model control group ($P<0.05$). The Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide high dose group showed higher activities of SOD and CAT than model control group, while lower MDA than model control ($P<0.05$). The Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide high dose group showed higher mitochondrial respiratory chain complex I and III were than model control ($P<0.05$). Conclusion: Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide can reduce FBG of diabetic rats, regulate and improve the glycolipid metabolism, and improve the antioxidant capacity.

[Keywords] Vaccinium bracteatum Thunb. leaves polysaccharide; type 2 diabetes; glycolipid metabolism; antioxidant factors; rats

研究表明2型糖尿病约50%有血脂异常,血脂异常是并发心血管疾病的重要因素。糖尿病患者高TG血症主要是因为脂蛋白酯酶活性降低,碳水化合物摄入过多或肝酯酶激活使游离脂肪酸增多^[1-2]。而糖尿病及其并发症的发生与机体的氧化应激水平有关^[3],且活性氧自由基及其诱导的氧化反应是导致糖尿病和代谢综合征等多种慢性疾病的重要因素^[4]。因此调节糖尿病脂代谢紊乱及提高机体的抗氧化能力对防治糖尿病及其并发症具有重要意义。

中药材乌饭树叶为杜鹃花科,越桔属的乌饭树(*Vaccinium bracteatum* Thunb.)干燥的叶子,主要分布生长于长江以南的江浙地区^[5]。乌饭树叶含花青素、类黄酮化合物、有机酸、多糖、脂溶性成分、微量元素等,具有抗肿瘤、抗炎、抗凝血、降血糖等药理活性^[6]。多糖是乌饭树叶的主要成分之一,但其对糖尿病的作用机制仍未明确。本研究探讨了乌饭树叶多糖对2型糖尿病大鼠脂代谢及抗氧化因子的影响,为其日后开发研究提供基础研究数据。

1 材 料

1.1 实验动物 SPF级6周龄健康SD大鼠,体质量(200±20)g,雌雄各半,由浙江大学实验动物中心提供,合格证号:SCXK(浙)2013-0023。大鼠分笼喂养,自由摄食取水,明暗周期为12h,温度控制在(23±2)℃。实验方案已经医院医学实验动物管理委员会批准。

1.2 药物与试剂 乌饭树叶多糖提取:1kg乌饭树叶粉碎后,加入6000mL双蒸水浸泡过夜,回流提取3次,每次2h,过滤粉末,滤液浓缩后加入2000mL 80%乙醇,静置3h,过滤,合并滤液,10,000pr/min离心10min,沉淀复溶,大孔树脂脱色脱蛋白后浓缩,真空干燥乌饭树叶多糖,经紫外-可见分光测定样品中的桑枝多糖纯度达80.3%。链脲佐菌素(STZ, sigma公司,批号:BF1802);超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180615);丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180522);过氧化氢酶(CAT)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180627);线粒体呼吸链复合物I、III试剂盒(上海杰美基因医药科技有限公司,批号:20180711);总胆固醇(TC)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180815);甘油三酯(TG)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180819);游离脂肪酸(FFAs)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20180729)。

1.3 主要仪器 罗氏卓越型血糖仪(ACCU-CHEK Performa);DDL-5高速冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂);UVmini-1240紫外可见分光光度(岛津国际贸易上海有限公司)。

1.4 2型糖尿病模型建立^[7]及分组 腹腔注射STZ(20mg/kg)前大鼠禁食12h,给予高糖高脂饲料喂养60d后,尾巴取血测空腹血糖(FBG),以FBG≥16.1mol/L的大鼠作为成功的糖尿病模型。造模成功大鼠随机分为模型组、二甲双胍组、乌饭树叶多糖组低剂量组、乌饭树叶多糖组高剂量组,每组10只。另设10只正常大鼠为空白组。

1.5 实验给药 二甲双胍组(320mg/kg),乌饭树叶多糖低剂量组(200mg/kg),乌饭树叶多糖高剂量组(400mg/kg),连续灌胃给药60d。空白组和模型组给予等量的生理盐水。乌饭树

叶多糖给药量依据前期的急性毒性实验及前期的预实验综合得出。

1.6 观察指标 给药60d后,末次给药前禁食不禁水12h,给药后2h,3%苯巴比妥钠腹腔注射麻醉后腹主动脉取血,以3500pr/min离心10min,取其上层溶液获得大鼠血清,用于检测血清中TC、TG、FFAs、SOD、MDA、CAT的含量或活性。另切除胰腺组织,匀浆后检测线粒体呼吸链复合物I、III活性。

1.7 统计学方法 采用统计学软件SPSS 16.0,计量资料采用“均数±标准”($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用方差分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠FBG比较 给药前模型组、二甲双胍组、乌饭树叶多糖低剂量组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠空腹血糖均显著高于空白组(P<0.05)。给药后60d模型组大鼠空腹血糖呈现持续升高状态。乌饭树叶多糖低剂量组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠空腹血糖均低于模型组(P<0.05)。(见表1)

表1 各组大鼠FBG比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	给药前	给药后
空白组	10	-	5.49±1.54	6.18±1.34 ^b
模型组	10	-	19.42±5.11 ^a	27.49±6.58
二甲双胍组	10	320	20.39±4.37 ^a	17.54±4.62 ^b
乌饭树叶多糖低剂量组	10	200	21.05±4.01 ^a	20.94±5.40 ^b
乌饭树叶多糖高剂量组	10	400	20.62±5.52 ^a	18.69±5.59 ^b

注:与空白组比较,^aP<0.05;与模型组比较,^bP<0.05

2.2 各组大鼠血脂比较 模型组大鼠TC、TG、FFAs水平显著高于空白组(P<0.05);二甲双胍组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠血清TC、TG、FFAs含量均低于模型组(P<0.05)。(见表2)

表2 各组大鼠血脂比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	TC	TG	FFAs
空白组	10	-	2.41±0.21 ^a	1.36±0.12 ^a	0.67±0.06 ^a
模型组	10	-	3.87±0.53	1.86±0.30	1.12±0.18
二甲双胍组	10	320	2.80±0.43 ^b	1.54±0.25 ^b	0.87±0.11 ^b
乌饭树叶多糖低剂量组	10	200	3.55±0.36	1.72±0.36	0.96±0.29 ^b
乌饭树叶多糖高剂量组	10	400	3.10±0.16 ^b	1.41±0.39 ^b	0.81±0.30 ^b

注:与模型组比较,^aP<0.05

2.3 各组大鼠抗氧化因子比较 模型组大鼠血清中SOD、CAT活性显著低于空白组,MDA含量高于空白组(P<0.05)。二甲双胍组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠血清中SOD、CAT活性显著高于模型组,MDA含量显著低于模型组(P<0.05)。(见表3)

表3 各组大鼠抗氧化因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)	CAT(U/mL)
空白组	10	-	52.61±4.73 ^a	7.25±1.13 ^a	19.12±2.07 ^a
模型组	10	-	18.96±2.05	22.48±3.80	3.81±0.45
二甲双胍组	10	320	35.14±2.97 ^a	10.27±2.10 ^a	16.98±2.14 ^a
乌饭树叶多糖低剂量组	10	200	24.28±2.51	17.83±4.43	10.26±1.75
乌饭树叶多糖高剂量组	10	400	44.76±2.53 ^a	13.48±1.64 ^a	15.39±2.21 ^a

注:与模型组比较,^aP<0.05

2.4 各组大鼠胰腺线粒体呼吸链复合物I、III活性比较 模型组大鼠胰腺中线粒体呼吸链复合物I、III的活性显著低于

空白组($P<0.01$)。二甲双胍组、乌饭树叶多糖高剂量组大鼠胰腺中线粒体呼吸链复合物 I、III 活性明显高于模型组($P<0.05$)。(见表4)

表4 各组大鼠胰腺线粒体呼吸链复合物 I、III 活性比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	剂量(mg/kg)	线粒体呼吸链复合物 I	线粒体呼吸链复合物 III
空白组	10	-	104.26±8.28 ^a	63.04±6.25 ^a
模型组	10	-	61.37±5.35	31.38±3.35
二甲双胍组	10	320	91.33±7.93 ^a	56.96±5.27 ^a
乌饭树叶多糖低剂量组	10	200	68.40±6.34	35.14±4.18
乌饭树叶多糖高剂量组	10	400	87.89±4.35 ^a	52.55±3.25 ^a

注:与模型组比较,^a $P<0.05$

3 讨 论

心血管疾病是糖尿病患者的常见并发症,严重危害患者健康和生命质量。糖、脂代谢紊乱是糖尿病患者并发心血管疾病的重要因素。而糖代谢和脂代谢两者间存在紧密的联系,患者糖代谢异常继而继发脂代谢紊乱^[8]。葡萄糖降解产生甘油,继而合成脂肪;而脂肪也可分解成为甘油,转变为磷酸二羟丙酮,最后通过异生途径合成葡萄糖。TG、TC、FFAs是衡量血脂的重要指标,糖尿病患者的血脂异常主要表现为血清中TG、TC、FFAs含量增加,可直接损害患者动脉内皮功能及促进动脉粥样硬化斑块的形成和发展,导致脑中风、冠心病、肢体坏死等糖尿病并发症^[9]。高脂高糖的内环境可促使胰腺组织中线粒体呼吸链产生过量的活性氧(ROS),过量的ROS会对线粒体呼吸链、线粒体DNA、内外膜以及基质蛋白和相关酶类进行过氧化损伤,致使呼吸链复合物活性下降,三磷酸腺苷(ATP)合成减少,导致糖尿病和代谢综合征等多种慢性疾病的发生^[10]。因此在糖尿病的防治策略中,改善患者的糖脂代谢及提高机体的抗氧化能力是有效手段之一。SOD、CAT的活性及MDA的含量是衡量机体氧化应激状态,表明抗氧化能力的重要因子。研究表明,抗氧化因子SOD、CAT可降解机体产生多余的ROS,提高机体的抗氧化能力,减少ROS对机体的损害^[11]。另外,线粒体呼吸链复合物完整性为机体提供正常的ATP能量,对 β 细胞的正常运转起着保护作用^[12]。

乌饭树叶药理作用广泛,具有抗肿瘤、抗炎、抗凝血、降血糖等药理活性,在民间有较早的食用和药用历史,对其开发利用价值巨大^[13-14]。本实验采用腹腔注射STZ并用高糖高脂饲料诱导建立2型糖尿病大鼠模型,检测乌饭树叶多糖对大鼠血糖、血脂以及抗氧化因子的影响。结果发现乌饭树叶多糖能显著降低2型糖尿病大鼠血糖,还可以降低血清中TC、TG、FFAs、MDA的含量,增加SOD、CAT和线粒体呼吸链复合物 I、III 活性,起到调控糖、脂代谢紊乱,提高机体抗氧化能力的作用。本实验结果为乌饭树叶多糖在糖尿病研究中提供了依

据,也为乌饭树叶多糖的开发奠定了一定的基础。

参考文献

- [1] 张黎明,高凌.炎症细胞因子在2型糖尿病发病机制中的研究进展[J].重庆医学,2016,45(8):1113-1116.
- [2] 尹纯,孙艺红.2型糖尿病血脂异常及治疗[J].心血管病学进展,2017,38(5):488-492.
- [3] 何丽芸,彭巧君.饮食干预在减轻2型糖尿病病人氧化应激状态中的应用进展[J].护理研究,2016,30(24):2961-2964.
- [4] 向希君,欧瑜.氧化应激在2型糖尿病发病过程中的作用[J].药物生物技术,2015,22(5):457-460.
- [5] 苏凯迪,姚士,李贺然,等.乌饭树叶提取物的化学成分与抗氧化活性研究[J].中国食品添加剂,2017,28(7):87-95.
- [6] 周三女,吴先辉,田妍基.乌饭树叶的研究新进展[J].福建轻纺,2015,8(8):37-41.
- [7] XU X H, LIANG T, WEN Q W, et al. Protective Effects of Total Extracts of Averrhoa carambola L. (Oxalidaceae) Roots on Streptozotocin-Induced Diabetic Mice [J]. Cellular Physiology and Biochemistry, 2014, 33(5): 1272-1282.
- [8] 张永州,刘瑜新,宋晓勇,等.姜黄素对2型糖尿病大鼠糖脂代谢及血清microRNA的影响[J].中国医院药学杂志,2017,37(6):502-505.
- [9] 黄小利,黄晓君,刘付贞,等.抗炎药物双醋瑞因对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J].医学研究生学报,2017,30(1):36-41.
- [10] 刘紫萱,张继媛,肖萍,等.3种植物活性成分联合改善2型糖尿病小鼠氧化应激效果研究[J].食品研究与开发,2017,38(8):15-20.
- [11] 阮洪生,季涛,吉薇薇,等.金荞麦黄酮对2型糖尿病小鼠糖脂代谢及氧化应激的影响[J].中药药理与临床,2017,33(5):75-78.
- [12] 郭福团,许雄伟,潘建峰,等.桑枝多糖对糖尿病肾病小鼠肾皮质氧化应激作用的影响[J].中国药理学通报,2016,32(8):1148-1152.
- [13] 王立,程素娇,徐塬,等.乌饭树叶多糖降低STZ-诱导糖尿病小鼠血糖机理的研究[J].现代食品科技,2015,31(8):1-6.
- [14] 赵青,陈庆生,方炎明,等.乌饭树化学成分和药理活性研究进展[J].中药材,2016,39(6):1437-1440.

(收稿日期:2019-02-11 编辑:蒋凯彪)

去 伪 存 真 开 拓 创 新

引用:李黎丽,闫宇辉.氧化苦参碱对神经痛小鼠坐骨神经功能的修复作用研究[J].中医药导报,2019,25(23):16-19.

氧化苦参碱对神经痛小鼠坐骨神经功能的修复作用研究

李黎丽¹,闫宇辉²

(1.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032;
2.辽宁中医药大学药学院,辽宁 大连 116600)

[摘要] 目的:探讨氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)对神经性疼痛小鼠坐骨神经功能的修护作用。方法:将C57BL/6小鼠分为假手术组、模型组(慢性坐骨神经结扎)和氧化苦参碱组;氧化苦参碱组小鼠腹腔注射OMT,150 mg/kg,给药7 d,假手术组和模型组小鼠腹腔注射生理盐水;Von Frey纤毛笔检测各组小鼠的机械缩足反射阈值;计算坐骨神经功能指数并测定其传导速度观测坐骨神经功能恢复情况;qRT-PCR法检测各组小鼠坐骨神经IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA的表达;ELISA法检测各组小鼠坐骨神经IL-1 β 、IL-6和TNF- α 炎症因子的含量。结果:氧化苦参碱组小鼠机械缩足反射阈值、坐骨神经功能指数及其传导速度均明显高于模型组;氧化苦参碱组小鼠坐骨神经IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA表达及蛋白含量均显著低于模型组。结论:氧化苦参碱对慢性坐骨神经结扎小鼠坐骨神经的功能损伤有一定的修护作用,其作用机制可能为减轻炎症反应所致坐骨神经损伤。

[关键词] 氧化苦参碱;神经性疼痛;坐骨神经功能指数;坐骨神经传导速度;炎症反应;小鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0016-04

Protective Effect of Oxymatrine on Sciatic Nerve Function in CCI Mice

LI Li-li¹, YAN Yu-hui²

(1. Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110032, China;

2. College of Medicine, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Dalian Liaoning 116600, China)

[Abstract] Objective: To investigate the protective effect of oxymatrine (OMT) on sciatic nerve function in neuropathic pain mice. Methods: C57BL/6 mice were randomly divided into Sham group, model group (Chronic constrictive injury group) and OMT group [CCI mice were treated with OMT (150 mg/kg) for 7 d after CCI]. The paw withdrawal mechanical threshold (PWMT) was detected by Von Frey; The sciatic nerve function was observed by calculating sciatic nerve function index and measuring its conduction velocity; The expression of IL-1 β mRNA, IL-6 mRNA and TNF- α mRNA were observed by qRT-PCR; The IL-1 β , IL-6 and TNF- α concentration was observed by ELISA. Results: The OMT group showed higher PWMT, sciatic nerve function index and conduction velocity than model group; The OMT group showed lower mRNA expression and protein concentration of IL-1 β , IL-6 and TNF- α than model group. Conclusion: OMT shows therapeutic effect on sciatic nerve function in CCI mice, and the mechanism may be reducing damage from inflammation reaction.

[Keywords] OMT; neuropathic pain; sciatic nerve function; conduction velocity; inflammation reaction; mice

神经痛是常见的神经症状之一,它是周围或者中枢神经病变引起神经细胞异常放电传递到周围或者中枢神经支配范围,引起神经性疼痛^[1-3]。目前用于治疗神经痛的药物主要是卡马西平等抗惊厥药、普巴瑞林等钙通道阻滞药以及吗啡等药物,但是存在水肿、心肌毒性以及机体致瘾性等副作用,

通讯作者:闫宇辉,E-mail:1065270242@qq.com

限制了使用^[4],所以开发一种无毒副作用的药物,尤其是天然药物显得非常重要。

氧化苦参碱(oxymatrine, OMT)是苦参的主要有效成分,具有多种药理作用。有研究报道OMT具有抗炎、抗纤维化和抗肿瘤作用,可能是通过抗氧化应激、减轻炎症反应、抗组织

纤维化、抑制肿瘤相关基因表达、诱导凋亡等途径发挥作用^[5-7]。张兵等^[8]报道腹腔注射150 mg/kg的OMT能改善部分坐骨神经结扎(partial sciatic nerve ligation, PSNL)的小鼠坐骨神经髓鞘和轴突的形态,能显著降低丙二醛(MDA)的含量,增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性,发挥其抗氧化应激作用而起到治疗神经性疼痛的作用。但是OMT对神经痛小鼠的坐骨神经功能是否有修护作用还未见报道。

本实验构建慢性坐骨神经结扎(CCI)小鼠神经性疼痛模型,通过检测机械缩足反射阈值、坐骨神经功能指数以及传导速度指标来评估OMT对CCI小鼠坐骨神经功能的改善以及修复作用,并探讨其机制,以期治疗坐骨神经痛提供可靠的治疗药物与治疗手段。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 SPF级雄性C57BL/6小鼠30只,体质量(20±2)g,购自辽宁长生生物技术有限公司,合格证号:SCXK(辽)2010-001。饲养条件:每笼2~4只C57BL/6小鼠,给予充足的饮水和饲料,光明:黑暗的比例严格按照饲养标准(12h:12h),室内温度(20~24)℃,相对湿度(60±5)%。本实验经过辽宁中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号:21000092017068。

1.2 主要仪器 Von Frey纤维丝刺激针(上海玉研科学仪器有限公司);5-0铬制羊肠线(上海金环生物有限公司);生物机能实验系统(BL-420s,成都泰盟科技有限公司);紫外-可见分光光度计(UV-5600,上海元析);PCR仪(MG96G,杭州朗基);酶标仪(MR-96A,深圳迈瑞)。

1.3 试剂 氧化苦参碱购自成都普菲德生物技术有限公司,纯度为99.01%,批号:150416;生理盐水购自沈阳志鹰制药厂;TRIzol购自Invitrogen公司;RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit购自Thermo公司;ChamQ™ SYBR qPCR Master Mix购自翊圣生物;IL-1β、IL-6和TNF-α ELISA检测试剂盒。

1.4 动物分组与模型制备 将30只雄性C57BL/6小鼠随机分为假手术组、模型组和氧化苦参碱组,每组10只。给予小鼠腹腔注射10%水合氯醛(3 mL/kg)进行麻醉,背部朝上放置在手术操作台上,刮净左侧大腿处鼠毛,涂抹酒精进行消毒处理,手术刀划开皮肤,钝性分离股二头肌,暴露坐骨神经干,用提前经生理盐水浸泡的5-0铬制羊肠线结扎坐骨神经干4圈,每圈间距1 mm,以引起小鼠小腿肌肉轻度颤动反应为结扎标准。将结扎后的坐骨神经复位,可吸收缝合线缝合皮肤,并在伤口处肌注青霉素钠防止感染。假手术组小鼠暴露但不结扎坐骨神经^[9-10],其余操作同上。

1.5 实验给药 造模7 d后氧化苦参碱组小鼠腹腔注射OMT,150 mg/kg^[9],1次/d,假手术组和模型组小鼠腹腔注射等量生理盐水,1次/d,给药7 d。

1.6 观察指标

1.6.1 机械缩足反射阈值(PWMT) 行为学测定前30 min将各组小鼠放置于有隔断的金属网垫上,使小鼠适应测量仪器环境,防止处于情绪应激状态,影响实验结果。采用“up and down法”,以不同折力的Von Frey纤维刺激针刺刺激小鼠左侧后

足底,分别得到各组小鼠手术后0、3、7、8、10、14 d机械痛阈值^[11]。

1.6.2 坐骨神经功能指数(SFI) PWMT测定后,将各组小鼠的双后足印上红色印泥,放在A4纸上,让其自由爬行,在行走过程中会留下4~5对足印,选取相连成对患侧(左侧,E足印)和正常对侧(右侧,N足印)。实验用尺测量计算所需变量,足印长度(PL):从足跟到足尖的距离;足趾宽度(TS):第1趾到第5趾的距离;中间足趾距离(IT):第2趾到第4趾的距离。以模型组小鼠为例,具体测量如示意图1。按照Bain公式[SFI=109.5×(ETS-NTS)/NTS-38.3×(EPL-NPL)/NPL+13.3×(EIT-NIT)/NIT-8.8]计算各组小鼠坐骨神经功能指数,SFI=0为正常,SFI=-100为完全损伤^[12]。

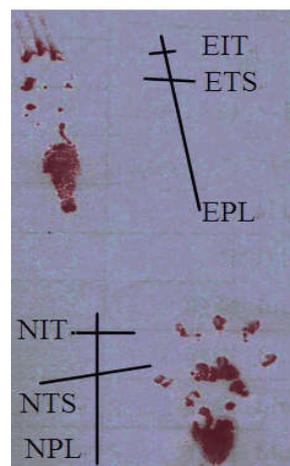


图1 IT、TS及PL测量示意图

1.6.3 坐骨神经传导速度(NCV) 行为学测定后,将各组小鼠麻醉后背部朝上放置在手术操作台上,刮净左侧大腿处毛,涂抹酒精进行消毒处理,手术刀划开皮肤,钝性分离股二头肌,暴露出坐骨神经干至坐骨切迹处。将1对刺激电极(黄、绿)钩在接近坐骨切迹处的坐骨神经干上,记录电极(红)分别插在小鼠左侧足底第2与第3趾间肌肉及足踝部,1对参比电极(白)插在腓肠肌内。在BL-420 s生物机能实验系统上根据参考文献^[13]所示设置条件开始试验,当出现5个连续稳定的波形时,终止实验。记录并测量两记录电极之间的距离(s)以及两个电极所记录的动作电位潜伏期并计算其差值(Δt)。根据公式(NCV=s/Δt)计算坐骨神经传导速度。

1.6.4 坐骨神经中IL-1β mRNA、IL-6 mRNA和TNF-α mRNA表达水平 采用qRT-PCR检测各组小鼠坐骨神经中IL-1β mRNA、IL-6 mRNA和TNF-α mRNA水平;按Trizol法取各组小鼠坐骨神经的RNA,按照RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit合成cDNA。根据ChamQ™ SYBR qPCR Master Mix所示比例构建qPCR反应。反应条件:95℃预变性30 s,95℃变性10 s及55℃退火30 s持续35个循环,引物序列如表1。IL-1β mRNA、IL-6 mRNA和TNF-α mRNA在各组中的相对表达水平结果用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 表示。

1.6.5 小鼠坐骨神经中IL-1β、IL-6和TNF-α蛋白含量 采用ELISA试剂盒检测小鼠坐骨神经中IL-1β、IL-6和TNF-α蛋白含量;按照ELISA试剂盒中说明书所示步骤检测各组小鼠坐骨神经中IL-1β、IL-6和TNF-α蛋白含量。使用酶标仪在450 nm处

测定各样本的吸光度(OD值),根据标准曲线的回归方程,计算各个样本中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 蛋白浓度。

表1 PCR 相关序列

基因名称	类别	序列
IL-1 β	上游	AAACAGATGAAGTGTCTCTCCAGG
	下游	TGGAGAACACCACTTGTGCTCCA
IL-6	上游	CATCCTCGACGGCATCTCAGC
	下游	TTGGGTCAGGGGTGTTATTG
TNF- α	上游	AGCCGATGGGTTGTA
	下游	ACTTGGGCCAGATTGA
β -actin	上游	GGGAAATCGTGCCTGACAT
	下游	TCAGGAGGAGCAATGATCTTG

1.7 统计学方法 应用GraphPad 5统计软件进行绘图、分析。计量资料以“均数 \pm 标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料比较采用单因素方差分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组小鼠机械缩足反射阈值比较 3组小鼠在造模前的机械痛阈基础值均在一个等同的水平上。造模后7 d,模型组小鼠机械痛阈明显低于假手术组($P<0.01$),说明模型制备成功。干预后的第10、14天,氧化苦参碱组小鼠机械痛阈显著高于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),说明OMT能提高神经性疼痛小鼠的机械痛阈,达到缓解疼痛的作用。(见表2)

表2 3组小鼠机械缩足反射阈值比较 ($\bar{x}\pm s, g$)

组别	动物数(只)	0 d	7 d	8 d	10 d	14 d
假手术组	10	2.16 \pm 0.20	2.18 \pm 0.66	2.25 \pm 0.43	2.14 \pm 0.65	2.25 \pm 0.50
模型组	10	2.10 \pm 0.66	0.95 \pm 0.75 ^a	0.55 \pm 0.30 ^a	0.70 \pm 0.35 ^a	0.55 \pm 0.32 ^a
氧化苦参碱组	10	1.85 \pm 0.28	0.90 \pm 0.58	1.20 \pm 0.23	1.20 \pm 0.23 ^b	1.45 \pm 0.41 ^c

注:与假手术组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.05$,^c $P<0.01$

2.2 3组小鼠坐骨神经功能指数比较 模型组小鼠坐骨神经功能指数明显低于假手术组($P<0.01$)。氧化苦参碱组小鼠坐骨神经功能指数明显高于模型组($P<0.01$),说明OMT能提高神经性疼痛小鼠的坐骨神经功能指数,修复坐骨神经功能。(见表3)

表3 3组小鼠坐骨神经功能指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	SFI
假手术组	10	-4.74 \pm 5.32
模型组	10	-90.43 \pm 7.29 ^a
氧化苦参碱组	10	-70.88 \pm 4.69 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

2.3 3组小鼠坐骨神经传导速度比较 模型组小鼠坐骨神经传导速度显著低于假手术组($P<0.01$);氧化苦参碱组小鼠坐骨神经传导速度明显高于模型组($P<0.01$),说明OMT能提高神经性疼痛小鼠坐骨神经传导速度。(见表4)

表4 3组小鼠坐骨神经传导速度比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	NAP(m/s)
假手术组	10	59.76 \pm 5.64
模型组	10	26.90 \pm 2.92 ^a
氧化苦参碱组	10	41.14 \pm 2.11 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

24 3组小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6mRNA和TNF- α mRNA表达水平比较 模型组小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6mRNA和TNF- α mRNA的表达明显高于假手术组($P<0.01$);氧化苦参碱组小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA的表达低于模型组($P<0.01$)。提示OMT可能对神经性疼痛小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA表达有抑制作用。(见图2、表5)

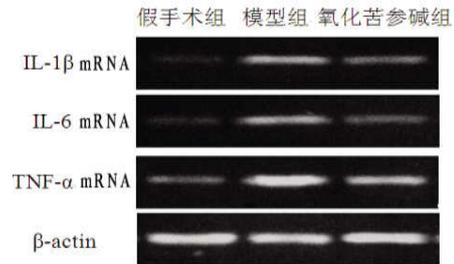


图2 3组小鼠坐骨神经中 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA 和 TNF- α mRNA 表达

表5 3组小鼠坐骨神经中 IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA 和 TNF- α mRNA 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(只)	IL-1 β mRN	IL-6 mRN	TNF- α mRN
假手术组	10	1.00 \pm 0.04	1.00 \pm 0.05	1.00 \pm 0.10
模型组	10	3.26 \pm 0.28 ^a	4.21 \pm 0.81 ^b	5.10 \pm 0.77 ^a
氧化苦参碱组	10	1.64 \pm 0.10 ^b	2.91 \pm 0.18 ^b	2.63 \pm 0.35 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

2.5 3组小鼠坐骨神经中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 蛋白水平比较 模型组小鼠坐骨神经中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 含量明显高于假手术组($P<0.01$);氧化苦参碱组小鼠坐骨神经中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 含量明显低于模型组($P<0.01$)。说明OMT可以抑制疼痛小鼠坐骨神经中IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的释放。(见表6)

表6 3组小鼠坐骨神经中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 蛋白水平比较 ($\bar{x}\pm s, ng/L$)

组别	动物数(只)	IL-1 β	IL-6	TNF- α
假手术组	10	1.58 \pm 0.44	8.03 \pm 1.05	55.00 \pm 6.10
模型组	10	38.75 \pm 6.29 ^a	105.75 \pm 21.11 ^a	157.5 \pm 16.07 ^a
氧化苦参碱组	10	16.00 \pm 4.55 ^b	43.00 \pm 5.18 ^b	79.75 \pm 8.18 ^b

注:与假手术组比较,^a $P<0.01$;与模型组比较,^b $P<0.01$

3 讨 论

疼痛等级期刊PAIN在2011年发表的“NeuPSIG神经病理疼痛评价纲要”一文中指出神经性疼痛是由躯体感觉神经系统的损伤或疾病而直接造成的疼痛。神经性疼痛属于一种慢性痛,以自发性疼痛、痛觉过敏、异常疼痛和感觉异常为主要临床症状。CCI模型是应用最广的慢性痛模型,会在术后1~15 d出现神经性疼痛样症状,并可以模拟临床上外周神经损伤、肿瘤压迫神经以及缺氧或代谢异常等诱发的神经病理性慢性痛^[4]。所以本实验采用CCI小鼠为神经痛模型,发现造模3 d后的CCI小鼠就出现明显的机械痛阈降低的现象,到7 d时最为显著,后期也趋于平稳。OMT为苦参中的有效成分之一,以往研究报道OMT可以缓解神经痛;本实验中给予CCI小鼠腹腔注射150 mg/kg OMT后发现,第10、14天氧化苦参碱组小

鼠的机械痛阈高于模型组,说明OMT具有较好的镇痛活性,与之前的报道吻合^[5]。

坐骨神经是人体最长最粗大的神经,直径在1 cm左右,是股后群肌、小腿和足肌的运动神经,也是小腿和足的重要感觉神经^[16-17]。随着对神经功能的深入研究,电生理技术已被广泛应用,研究发现坐骨神经不完全损伤时,会出现刺痛及灼痛等症状,所以把机械痛阈以及感觉神经传导速度作为衡量坐骨神经传导的重要指标^[18]。神经电生理指标不仅能反映神经功能的改变,也能反映出神经结构的变化,如坐骨神经发生了脱髓鞘能够导致SNCV明显降低。我们通过SFI以及神经电生理实验发现模型组小鼠坐骨神经功能指数以及传导速度明显降低;氧化苦参碱组小鼠坐骨神经功能得到明显的改善,说明腹腔注射OMT可以修复受损的坐骨神经,达到改善坐骨神经功能的作用。

外周神经损伤后,其轴突首先出现退变、坏死、凋亡等病理过程。其中神经胶质细胞被活化并释放大量痛觉过敏介质,如促炎因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 等,从而引起炎症反应和神经免疫应答,大量激活细胞膜上的Na⁺、Ca²⁺通道,增加神经细胞的兴奋性。神经细胞的持续兴奋可导致Na⁺、K⁺通道传导持续增加,一氧化氮合成增多,并作用于突触前促进兴奋性氨基酸等物质的进一步释放和突触后的痛觉传递神经细胞,使其处于敏化状态,诱发痛觉过敏和痛觉超敏^[19-20]。所以治疗的重点应该是改善坐骨神经所处的炎症反应,促进坐骨神经的修复与再生。实验表明模型组小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA和蛋白的表达明显高于假手术组,而氧化苦参碱组小鼠坐骨神经中IL-1 β mRNA、IL-6 mRNA和TNF- α mRNA和蛋白水平明显低于模型组。

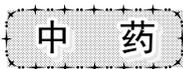
综上所述,OMT对CCI神经痛小鼠坐骨神经功能的损伤具有一定的修复作用,可提高CCI小鼠的机械痛阈值,增强坐骨神经功能指数,加快坐骨神经传导速度。其神经保护作用可能与OMT减轻坐骨神经炎症反应造成的损伤有关,但具体的机制需深入研究。

参考文献

- [1] 游国雄.关于神经痛和坐骨神经痛[J].人民军医,1964,1(4):6-8.
- [2] 牛德金.神经源的诊[J].家庭医学,1999,1(11):24.
- [3] 韩磊,赵平,李艺,等.脊柱关节松动术对急性根性神经痛大鼠神经生长因子的影响[J].世界中西医结合杂志,2015,10(8):1083-1085.
- [4] LE B D, GOZARIU M, CADDEN S W. Animal models of nociception[J].Pharmacological Reviews,2001,53(4):597-652.
- [5] 石磊,史丽娟.中药单体——氧化苦参碱药理作用研究新进展[J].山西医药杂志,2015,44(2):123-126.
- [6] 王燕琴,初而复,李欣,等.注射用苦参碱对阿霉素致大鼠心脏重构的影响[J].药物评价研究,2016,39(2):193-197.
- [7] 吴琴,高云.氧化苦参碱药理作用的分子机制研究进展[J].中国药理学通报,2015,31(6):759-762.
- [8] 张兵.氧化苦参碱对神经性疼痛小鼠坐骨神经保护作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(11):9-12.
- [9] BENNETT G J, XIE Y K. A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man[J].Pain,1988,33(1):87-107.
- [10] NIU J, HUANG D, ZHOU R, et al. Activation of dorsal horn cannabinoid CB2 receptor suppresses the expression of P2Y 12 and P2Y 13 receptors in neuropathic pain rats[J].J Neuroinflammation,2017,14(1):185-196.
- [11] 桂玉龙.曲克芦丁对CCI模型所致神经性病理疼痛及脊髓腰膨大部炎症反应的影响[D].衡阳:南华大学,2015.
- [12] 朱齐宁.三七总甙对小鼠坐骨神经功能恢复的影响[J].岭南师范学院学报,2016,37(6):109-115.
- [13] 宫帅帅.苦参碱对长春新碱诱导的神经病理性疼痛小鼠的镇痛作用及其对Ras/Raf/ERK1/2信号通路的影响[D].银川:宁夏医科大学,2017.
- [14] 海英.蒙药那如-3味丸对CCI大鼠miR-125a及P38MAPK机制研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [15] 吕晓强,杨丽,邓扬鸥,等.氧化苦参碱的镇痛作用对钙通道和 γ -氨基丁酸的影响[J].中国中西医结合杂志,2015,35(5):603-607.
- [16] 陈美仁,王萍,成钢,等.温针灸对坐骨神经痛患者痛阈值的影响[J].中国针灸,2005,25(12):831-833.
- [17] 李立军,路来金,陈雷,等.鹿茸多肽促进大鼠坐骨神经再生的实验研究[J].辽宁中医杂志,2004,31(4):343-344.
- [18] TRUINI A. A Review of Neuropathic Pain: From Diagnostic Tests to Mechanisms [J]. Pain & Therapy,2017,6(S1):5-9.
- [19] WHITEHEAD K J, SMITH C G, DELANEY S A, et al. Dynamic regulation of spinal pro-inflammatory cytokine release in the rat in vivo, following peripheral nerve injury[J]. Brain Behavior & Immunity,2010,24(4):569-576.
- [20] KUANG X, HUANG Y, GU H F, et al. Effects of intrathecal epigallocatechin gallate, an inhibitor of Toll-like receptor 4, on chronic neuropathic pain in rats[J]. European Journal of Pharmacology,2012,676(1/2/3):51-56.

(收稿日期:2019-04-08 编辑:蒋凯彪)

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿



引用:王海燕,彭伟,李思毅,杨洁,李慧杰.基于网络药理学的黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤的分子机制预测[J].中医导报,2019,25(23):20-27.

基于网络药理学的黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤的分子机制预测

王海燕¹, 彭伟², 李思毅³, 杨洁², 李慧杰²

(1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355;

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014;

3. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046)

[摘要] 目的:采用网络药理学方法和生物信息学理论,挖掘黄连解毒汤有效成分,预测黄连解毒汤作用靶点,探求作用机制,从系统生物整体的角度为临床治疗及进一步的试验提供数据支持,并指导下一步的实验。方法:使用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)筛选黄连解毒汤有效成分群,通过构建相关网络及分析其特征明确潜在分子成分和靶点,结合疾病靶点绘制药物入血活性成分及疾病靶点PPI网络,寻找交集、发现关键靶点并进行富集分析。结果:通过TCMSP检索共发现黄连解毒汤相应成分168个,根据OB值和DL值筛选出入血活性成分60个,在此基础上获得147个预测靶点及379个关键基因;根据GO分析结果可知,黄连解毒汤作用于该疾病主要涉及细胞内通路、免疫和炎症相关通路、癌症信号通路等大量通路。结论:基于网络药理学的活性成分筛选和靶点预测具有一定的准确性,为研究黄连解毒汤多成分、多靶点与多种疾病间复杂的网络关系提供了新的研究思路。

[关键词] 网络药理学;黄连解毒汤;脑胶质细胞瘤;分子机制预测

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0020-08

Prediction of Molecular Mechanisms of Huanglian Jiedu Decoction (黄连解毒汤) in the Treatment of Brain Glioma Based on Network Pharmacology

WANG Hai-yan¹, PENG Wei², LI Si-yi³, YANG Jie², LI Hui-jie²

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250355, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine,

Ji'nan Shandong 250014, China; 3. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine,

Xianyang Shaanxi 712046, China)

[Abstract] Objective: To excavate the effective components of Huanglian Jiedu Decoction in an all-round way, according to the network pharmacology method and the bioinformatics theory, in order to predict the target, explore the mechanism of action and provide data support for clinical treatment and further experiment from the point of view of system organism as a whole. Methods: We used TCMSP to screen the effective components of Huanglian Jiedu Decoction, through the construction of the related network and the analysis of the characteristics of the potential molecular components and targets, combined with the target of disease target mapping the active components of blood and disease target PPI network, to find the intersection and find the key targets. The enrichment analysis was carried out. Results: Totally 168 corresponding components of Huanglian Jiedu Decoction were found through TCMSP, and 60 blood active components were selected according to OB value and DL value. On this basis, 147 target points and 379 key genes were obtained. According to the results of GO analysis, it was found that the main agent of the disease was involved in intracellular pathway, immunity and inflammation. A large number of pathways, such as the gateway, the cancer signal pathway, etc. Conclusion: The screening of active ingredients and target prediction based on network pharmacology has certain accuracy. It provides

通讯作者:彭伟, E-mail: pengwei0625@163.com

a new way to research the complex network relationship between multi component, multi target and multiple diseases of Huanglian Jiedu Decoction.

[Keywords] network pharmacology; Huanglian Jiedu Decoction; brain Glioma; molecular mechanism prediction

脑胶质细胞瘤发生在神经外胚层^[1],约占所有颅内肿瘤的45%^[2-3]。该病预后差,致死率高,5年生存率仅为13%,患者手术治疗后尚需一定放、化疗^[4],且治疗效果并不理想。大量学者通过研究证实,黄连解毒汤可改变肿瘤细胞形态、显著抑制小鼠肿瘤的生长^[5],对肿瘤有显著的抑制增殖作用,并呈量效依赖关系^[6]。中医学认为,癌病的发病与郁毒化热关系密切,针对本病病机及现代研究证实,根据此病机多以清热解毒立法,山东中医药大学附属医院脑病科以黄连解毒汤为主方,在治疗脑胶质细胞瘤方面取得了一定疗效。虽然已经通过现代药理研究证实,黄连解毒汤具有抗氧化和抑制胶质瘤C6细胞生长等多种作用^[7-9],但鉴于其有效活性成分多样、作用机制复杂、各类通路及靶点尚不明确,需要探寻多个靶点和多条信号通路,通过调控生物网络深入了解药物治疗效果。

生物信息学以分子生物学与信息技术相结合,将各种生物学数据作为研究材料,以计算机为研究工具,收集、筛选、处理生物学数据。机体的内在调控机制并不能通过解释单一的信号通路作用体现,不同信号通路和靶点间相互影响、互为补充,在药物直接结合成分靶点的同时,还间接调控其他大量靶点。在生物信息学的基础上,网络药理学不局限于单一因素的联系,强调信号通路的多途径调节,是对生物信息学的深度运用。在整合多学科技术(如系统生物学、多向药理学、网络分析)后,网络药理学从整体角度探讨了药物与疾病之间的关系,具有整体性、系统性的特点,与中医学理念一致^[10-11],能从数据挖掘的角度尽可能丰富实验靶点,阐述研究的科学内涵。

本研究借助网络药理学和生物信息学理论^[12-13],尽可能预测黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤的作用靶点,探求作用机制,从系统生物整体的角度为脑胶质细胞瘤的临床治疗及该病进一步的试验提供数据支持。

1 材料与方 法

1.1 实验材料 TTD、DrugBank等5个数据库。TTD:<https://db.idrblab.org/ttd/>;DrugBank 数据库:<https://www.drugbank.ca/releases/latest/>;OMIM数据库:<http://omim.org/>;GAD:<https://geneticassociationdb.nih.gov/>;PharmGKB:<https://www.pharmgkb.org/>。中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)^[14];Cytoscape3.2.1软件等。

1.2 搜索黄连解毒汤主要活性成分的作用靶点 黄连解毒汤包含黄连、黄芩、栀子、黄柏4味药物的活性成分,使用中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)^[14]全面挖掘黄连解毒汤有效成分,具体化合物信息见下文。

1.3 已知的BRAIN GLIOMA相关疾病靶点检索 将“Brain

glioma”作为关键词对疾病相关靶点进行检索、筛选,在TTD、DrugBank、OMIM、GAD和PharmGKB等5个数据库中检索筛选疾病靶点,并删除重复靶点。

1.4 入血活性成分的筛选和靶点预测 通过TCMSP挖掘黄连解毒汤成分数据,以成分毒物动力学(ADME)参数^[14-16]为参照进行筛选,拟定OB值下界为30%,DL值下界为0.18^[17];检索相关实验研究结果、汇总相关文献,全面获取药物入血活性成分。

1.5 黄连解毒汤“活性成分-靶点网络”构建 使用Cytoscape 3.2.1软件构建和分析黄连解毒汤“活性成分-靶点网络”结果,利用Merge功能使其图像化。将TCMSP靶点预测模型预测药物入血活性成分的作用靶点导入软件构建相关网络,网络图中的“节点”表示分子、靶蛋白,“边”表示成分与靶点之间的关系;利用network analyzer插件分析网络特征,识别黄连解毒汤中潜在的活性分子成分和靶点,并结合实验和文献分析其相互作用。

1.6 蛋白质相关网络构建和关键靶点筛选 本研究通过BisoGenet插件绘制、分析了黄连解毒汤的入血活性成分及脑胶质细胞瘤疾病靶点进行PPI网络绘制,使用Cytoscape找到上述两个网络的交集,在网络拓扑分析插件CytoNCA^[18]的帮助下,寻找“Big hubs”,即度中心性(DC)值大于所有节点DC值中位数2倍的节点;将介度中心性(BC)、接近中心性(CC)、特征向量中心性(EC)、网络中心性(NC)、局部边连通性(LAC)的值与所有节点中位数的值相对比,找出关键靶点,即上述各指标值均大于所有节点中位数的节点,以获取节点的传递信息量与传递效率。

1.7 信号通路富集分析 通过执行基因富集分析中常用的ClueGO插件,分析关键靶点的信号通路,并以节点的形式对结果进行成像。富集分析结果使用节点网络图,采用相同色彩对相同信号通路进行归类,依据节点大小程度为区分各信号通路重要性,将各信号通路结果绘制为饼状图。(见图1)

2 结 果

2.1 黄连解毒汤活性成分筛选与ADME分析 TCMSP数据库中检索黄连解毒汤4味中药已报道的成分168个,根据OB和DL参数共筛选出入血的活性成分60个,各种中药有效成分的分配比例如图2所示。通过TCMSP目标预测模型预测上述活性成分,排除重复目标,获得总共147个预测目标。

2.2 黄连解毒汤“活性成分-靶点网络”构建和分析 在TCMSP目标预测模型的帮助下,潜在的147个预测目标被映射到筛选的60个活性成分,利用Cytoscape绘制二者的关系网络,共发现175个联系入血活性成分与相应作用靶点的相互关系。(见图3)

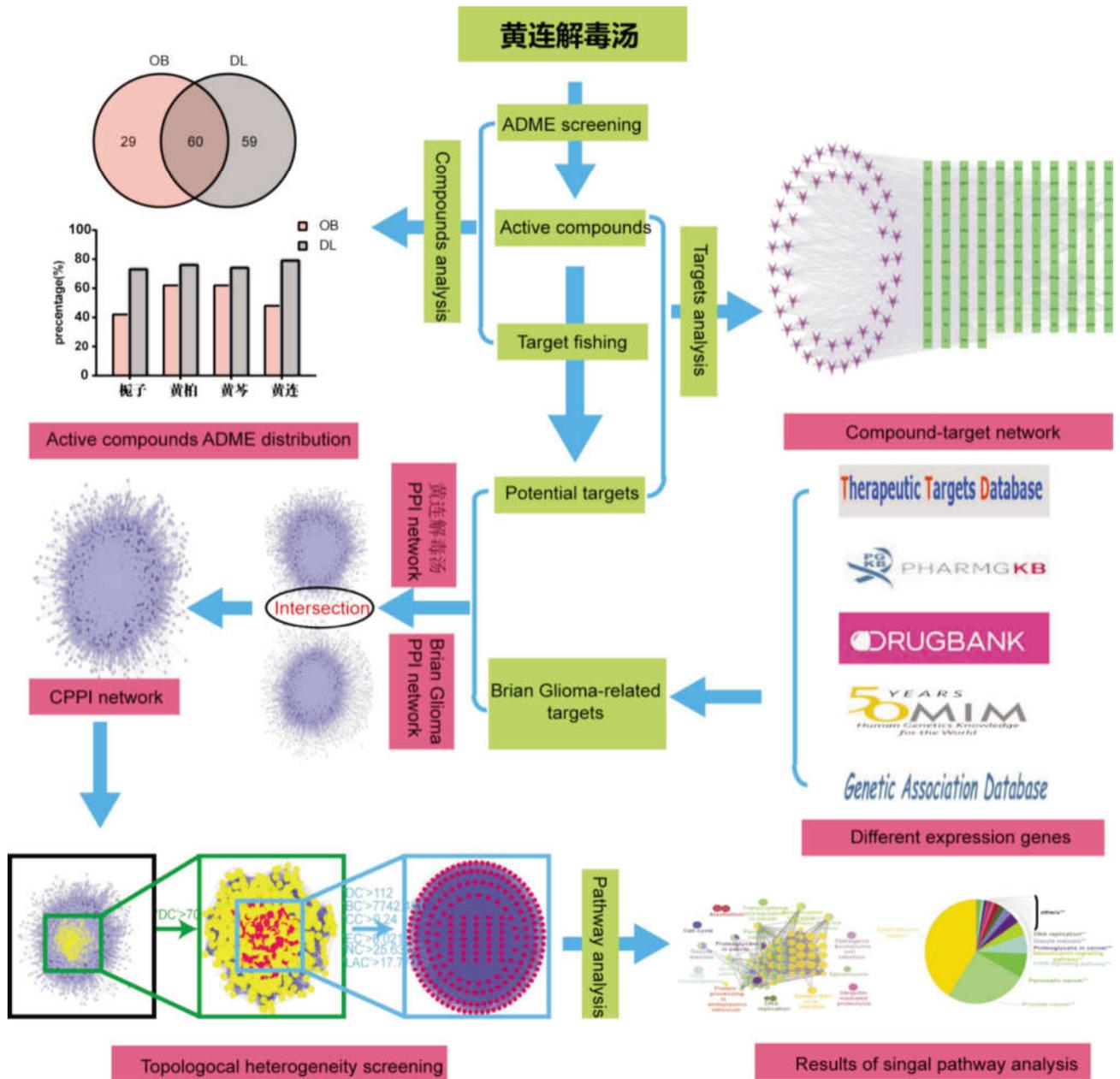
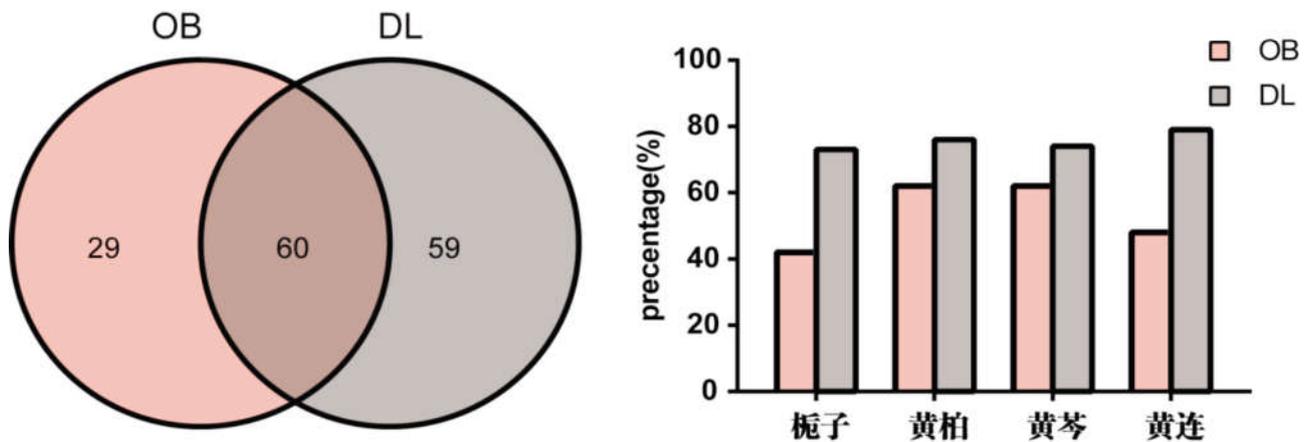


图1 黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤的分子机制分析流程图



符合筛选标准的黄连解毒汤成分

黄连解毒汤各药物成分比例

图2 根据ADME参数筛选出的黄连解毒汤入血活性成分分布图

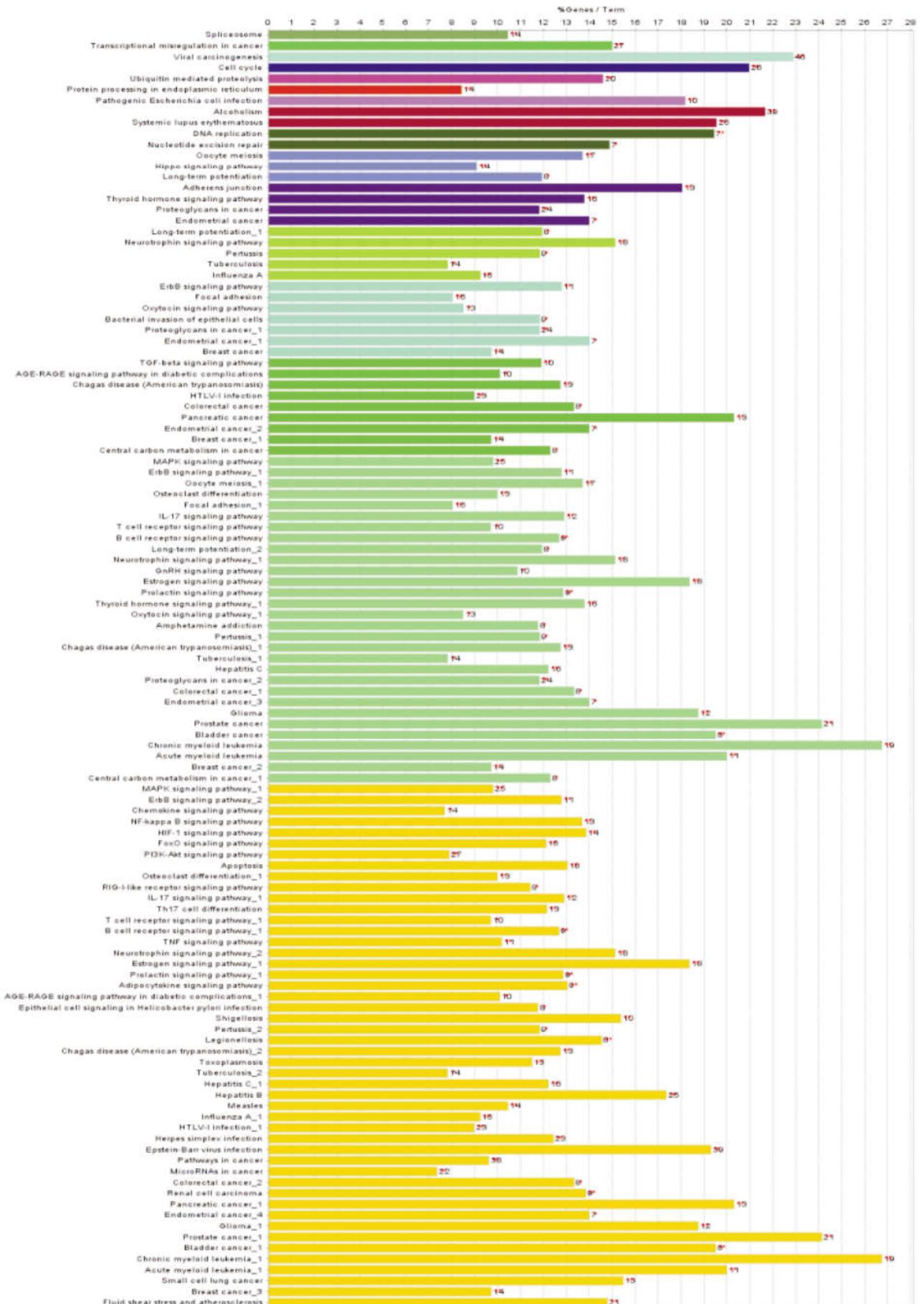


图6 黄连解毒汤治疗脑胶质细胞瘤信号通路图

后删除重复通路,排除宽泛通路,结合文献检索,将契合度较高的主要通路列举如下:

(1)血管生成调节因子

肿瘤的生长是血管依赖性的,胶质细胞瘤的恶性程度一般认为与血管生成的程度有关^[19]。转化生长因子- β_1 与细胞表面受体结合而激活,其作用主要为抑制免疫监视作用,促进肿瘤血管生成。体内实验发现,神经干细胞过表达野生型或突变型的EGFR,会直接导致胶质瘤的形成^[20]。

(2)RAS/RAF/MAPK通路

Ras是编码495个氨基酸的蛋白质,定位于人染色体6 p21.1^[21]。RAS基因的突变增加了RAS/RAF/MAPK通路的活性,导致不受控制的细胞生长和增殖^[22]。RAS蛋白通过其上游生长因子受体被召集到质膜内侧,通过法尼基转移酶(FT)进行翻译后修饰,位于下游的RAS存在于该通路中。回顾性研究报道显示,活化的MAPK可预测GBM患者的放疗抵抗性和不良预后。在恶性胶质细胞瘤中发现有几种RTKs激活^[23-24],突变的RTKs将有助于召集PI3K、RAS等到细胞膜来触发信号转导通路。PI3K进而启动下游效应的激活,如AKT和mTOR来调控细胞代谢、细胞增殖、细胞分化和血管生成作用。在恶性胶质细胞瘤中,位于染色体10q的PTEN基因的双等位基因失活,可以使得PI3K/AKT通路激活^[25]。癌症基因组图谱已证实高达88%的恶性胶质母细胞瘤有RAS/RAF/MAPK通路中基因的突变^[26]。

(3)PI3K/AKT/mTOR通路

PI3K由p110催化亚基和p85调节亚基组成,受生长因子等刺激后被活化,特异地磷酸化肌醇环上的3位羟基^[27]进一步激活下游蛋白;Akt即PI3K下游关键蛋白之一,通过血小板-白细胞C激酶同源区和PIP3结合并激活^[28],将信号传递给多种下游底物;mTOR即Akt下游底物,它控制生物过程,包括细胞增殖和转录。PI3K的抑制剂抑制PI3K从而降低TMZ抵抗性,增加放疗敏感性,延迟照射后DNA修复,起到抗癌作用。周福安等^[29]经试验证实,PI3K和mTOR在胶质瘤中的表达增加,PTEN的表达下降,并与肿瘤的恶性程度有关。PI3K表达水平是胶质瘤患者预后的独立影响因素。

(4)MicroRNA

MicroRNA(miRNA)是一类具有调控功能的非编码蛋白质的小分子短链RNA,参与细胞生长、增殖、分化、代谢及凋亡的调控。康春生等^[30]对人脑胶质母细胞瘤细胞系U251、TJ861等及星形细胞肿瘤细胞系H4的miRNA表达进行了微阵列芯片分析,发现一致表达下调的miRNA数量较多,包括hsa-miR-1、hsa-miR-124a等18种,表达水平均<50%正常脑组织。

(5)Fox通路叉头转录因子

Fox家族是AKT激酶的主要靶蛋白,能够起到抑制细胞增殖的作用。聂赛赛等^[31]采用免疫组织化学法,分别检测大量星形细胞瘤、胶质母细胞瘤、癌旁脑组织中CEP55、p-Akt、Fox M1和MMP-2蛋白的表达,发现除p-Akt外,在间变性星形细胞瘤和胶质母细胞瘤中的表达均高于弥漫性星形细胞瘤,提示

CEP55、Fox M1和MMP-2与肿瘤细胞分化程度有关。

(6)免疫和炎症相关通路

脑胶质细胞瘤炎症相关的信号通路大部分集中在NF- κ B信号通路、B细胞抗原受体信号通路、T细胞抗原受体信号通路。NF- κ B通路激活在炎症的发生发展中起重要作用^[32]。B细胞通路多引起代谢基因表达和细胞骨架组织等方面的变化^[33],T细胞抗原受体信号通路与机体免疫调节直接相关。刘莎莎等^[34]研究发现,在脑胶质细胞瘤肿瘤微环境中,Treg通过分泌TGF- β 促进肿瘤细胞自分泌IL-6,二者可作为潜在靶点。

(7)细胞因子

细胞因子生物学功能广泛,参与多种生理和病理过程,它们可以促进或抑制肿瘤细胞在浸润淋巴细胞的生长。IL-6细胞因子,可作用于多种靶细胞,对细胞的生长、分化以及某些特殊基因的表达具有调节及诱导作用,与多种疾病密切相关。李刚等^[35]证实原代培养的脑胶质细胞瘤可自发分泌IL-6。

3 讨 论

脑胶质细胞瘤是颅内常见恶性肿瘤,约占原发性中枢神经系统肿瘤的32%,年发病率为3~8人/10万人,且呈逐年递增趋势,其中间变性星形细胞瘤及胶质母细胞瘤的中位生存时间分别为2~3年和1年^[36]。近年来基因疗法、免疫疗法等新型疗法层出不穷,治疗提供了新的突破方向,但生存获益情况尚需更多临床循证证据^[38]。中医学作为该病补充治疗的有效手段之一,临证之际结合病机因证施治,在治疗中发挥了有效作用。从中医学的角度立论,癌病的主要病机以气郁为先,与痰、瘀相互搏结日久,郁而蕴毒、化热,临床多以清热解毒立法,针对脑胶质细胞瘤易于蕴毒、化热的病机;王育琴等^[37]以中药复方(黄连、土茯苓等)治疗脑胶质细胞瘤引起的恶心呕吐、头痛、癫痫发作、发热明显的患者;孙秉严^[38]采用内含麝香、冰片、羚羊角粉等清热解毒药物的消瘤方,治疗内部邪郁久郁的脑瘤;马兰义等^[39]同样以中药复方(牛黄、牛蒡子等组成)清热解毒、活血散瘀,兼有扶本固精之用,临床效果显著;杨炳奎^[40]则以清泻肝胆实火的龙胆泻肝汤辨证加减,疗效确切。山东中医药大学附属医院脑病科在以清热解毒立法的基础上,采用黄连解毒汤为主方,在治疗脑胶质细胞瘤方面取得了一定疗效。

黄连解毒汤是清热解毒的经典方剂,源于《外台秘要》,主治实热火毒、三焦热盛之证。方中黄连为君,大苦大寒、清心泻火、兼泻中焦;黄芩清肺热、泻上焦之火为臣;佐以黄柏泻下焦之火;栀子通泻三焦,引火邪由小便而解。四药共合苦寒直折之法,同奏泻火解毒之功,三焦兼顾、上下俱清,被视为清热解毒的代表方剂。黄连解毒汤主要成分^[41]如下:黄连主要含有包括小檗碱、黄连碱、甲基黄连碱、巴马汀、表小檗碱等^[42],其中小檗碱为指标成分,小剂量加强中枢神经系统兴奋,大剂量则有抑制中枢神经系统兴奋的作用;黄柏主要有小檗碱、巴马汀、药根碱、黄柏碱、黄柏酮等有效成分;黄芩有效成分为黄酮类,包括黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素、千纸层素A等;栀子主要成分为环烯醚萜苷类,包括栀子苷、

山柃苷、槲皮素及西红花酸等。近年来,研究人员从免疫、炎症因子、能量代谢、细胞增殖、DNA转录等多个角度对脑胶质细胞瘤进行了深入研究,积累了大量生物信息学信息。

本研究通过TCMSP挖掘黄连解毒汤成分数据,TTD、DrugBank等5个数据库检索筛选疾病靶点,使用ADME筛选,得到黄连解毒汤潜在抗脑胶质细胞瘤活性成分,建立起的活性成分-作用靶点网络(见图3)为进一步深入研究黄连解毒汤抗脑胶质细胞瘤药效物质基础提供了新的线索。根据Gene Ontology分析结果,定位主要活性成分靶点后,其结果涵盖病毒致癌、细胞增殖、细胞分化、炎症反应、免疫调节等多种生物学过程。根据代谢通路富集分析结果可知,黄连解毒汤抗脑胶质细胞瘤涉及多种信号通路,其中包括血管生成调节因子通路、胞内通路(PI3K/AKT/mTOR通路、RAS/RAF/MEK/ERK通路)、miRNA通路等近年来西医学研究的相关热点通路。其中有关细胞周期的相关靶点26个,生长因子受体(GFR)信号的异常在神经干细胞向胶质细胞分化及脑胶质瘤干细胞的诱导中具有重要的作用。与信号分子结合后形成二聚体,受体酪氨酸残基磷酸化装配成信号复合物,再通过其下游信号通路Ras/Raf/MEK/ERK和AKT/PI3K/mTOR,从而实现对核内靶基因转录的调控,完成生长因子受体信号的跨膜转导^[43-44]。据此推测,黄连解毒汤的入血活性成分可能通过参与成生长因子受体信号的跨膜转导,从而抑制脑胶质细胞瘤血管生长发育状况而发挥作用。

综上所述,黄连解毒汤可能是通过调节miRNA降解以及蛋白质翻译、调控RAS/RAF/MEK/ERK等信号转导通路,参与成生长因子受体信号的跨膜转导、抑制细胞增殖、调节细胞分化等方式发挥作用。预测所得黄连解毒汤活性成分和脑胶质细胞瘤疾病靶点与已有文献报道结果较为接近,表明基于网络药理学的活性成分筛选和靶点预测具有一定的准确性,同时也揭示了多成分、多靶点的协同作用特点,从中医学标本兼治的角度揭示了中医综合干预多靶点、多通路^[45-46]的优势,为研究黄连解毒汤多成分、多靶点与多种疾病间复杂网状关系的作用模式提供了新的研究思路。

本研究发现有病毒致癌的靶点46个,有关酒精中毒及埃-巴二氏病毒感染的靶点39个,有关系统性红斑狼疮的靶点26个,但通过文献搜集发现与这几类有关的文献较少,可作为进一步研究的重点。针对靶点研究尚不丰富、各有效成分协同作用尚未明确等关键问题,下一步可对筛选出的肿瘤靶标基因进行核心功能验证,具体可采用动物实验、细胞功能实验等方法,在此基础上辅以生信分析验证通路机制,并针对下游机制进行相关基因学验证。

参考文献

[1] MAN J, SHOEMAKE J D, MA T, et al. Hyperthermia sensitizes glioma stem-like cells to radiation by inhibiting AKT signaling[J].Cancer Res,2015,75(8):1760-1769.
[2] RAMACHANDRAN R, MALARVIZHI G L, CHAN-

DRAN P, et al. A polymer-protein core-shell nanomedicine for inhibiting cancer migration followed by photo-triggered killing [J].J Biomed Nanotechnol,2014,10(8):1401-1415.

[3] CHUANG D S, SHIN H J, HONG Y K. A new hope in immunotherapy for malignant gliomas: adoptive T cell transfer therapy[J].J Immunol Res,2014(2014):326545.
[4] 代培永,王世伟,张春荣,等.三维适形放疗联合替莫唑胺治疗成人恶性脑胶质细胞瘤的临床观察[J].中华肿瘤防治杂志,2011,18(2):128-130.
[5] 孙燕,王俊平,张玉丽,等.黄连解毒汤对小鼠S180移植性肿瘤的抑制作用[J].东北农业大学学报,2013,44(9):63-67.
[6] 孙健,温庆辉,李夏,等.黄连解毒汤及其含药血清的化学成分及抗肿瘤作用对比研究[J].中国中药杂志,2006,31(18):1526-1529.
[7] 董静,尤凯,郭星,等.黄连解毒汤的药理学研究进展[J].沈阳医学院学报,2014,16(1):51-53.
[8] 龙伟.中药复方黄连解毒汤药效物质基础的计算机虚拟筛选研究[D].北京:中国协和医科大学,2008.
[9] LI J, YANG M, XU H C. Effects of Huanglian Jiedu decoction on the proliferation of C6 glioma cells [J]. Shandong Med,2011,51(46):28-29.
[10] HOPKINS A L.Network pharmacology[J].Nat Biotechnol,2007,25(10):1110-1111.
[11] ZHANG G B, LI Q Y, CHEN Q L, et al. Network pharmacology: a new approach for chinese herbal medicine research[J].Evid-Based Compl Alt,2013(2013):621423.
[12] 任钧国,刘建勋.中药复方新药组方设计思路与方法[J].中国中药杂志,2015,40(17):3413-3415.
[13] 贺福元,邓凯文,刘文龙,等.中药复方网络药理学及其动力学关键技术问题的探讨[J].中药药理与临床,2012,28(5):256-259.
[14] LIU H, WANG J, ZHOU W, et al. Systems approaches and polypharmacology for drug discovery from herbal medicines: an example using licorice[J].J Ethnopharmacol,2013,146(3):773-793.
[15] XU X, ZHANG W, HUANG C, et al. A novel chemometric method for the prediction of human oral bioavailability[J].Int J Mol Sci,2012,13(6):6964-6982.
[16] MA C, WANG L, XIE X Q. GPU accelerated chemical similarity calculation for compound library comparison[J].J Chem Inf Model,2011,51(7):1521-1527.
[17] LI J, ZHAO P, LI Y, et al. Systems pharmacology-based dissection of mechanisms of Chinese medicinal formula Bufei Yishen as an effective treatment for

- chronic obstructive pulmonary disease [J].*Sci Rep*,2015 (5):15290.
- [18] TANG Y, LI M, WANG J, et al. CytoNCA: a cytoscape plugin for centrality analysis and evaluation of protein interaction networks[J].*Biosystems*,2015(127):67-72.
- [19] PLATE KH, RISAU W. Angiogenesis in malignant glioma[J].*Glia*,1995,15(3):339-347.
- [20] CHANG K W, HUANG Y L, WONG Z R, et al. Fibroblast growth RasRaf-ERK-Sp1 signaling axis in C6 glioma cells[J].*Biochem Biophys Res Commun*,2013,434(4):854-860.
- [21] REN H, YANG B F, RAINOV N G. Receptor tyrosine kinases as therapeutic targets in malignant glioma[J].*Rev Recent Clin Trials*,2007,2(2):87-101.
- [22] 张亚,丁晓,陆海军.恶性胶质瘤靶向治疗研究进展[J].*中华肿瘤防治杂志*,2017,24(5):350-356.
- [23] HATANPAA K J, BURMA S, ZHAO D, et al. Epidermal growth factor receptor in glioma: Signal transduction, neuropathology, imaging, and radioresistance [J].*Neoplasia*,2010,12(9):675-684.
- [24] NAZARENKO I, HEDE S M, HE X, et al. PDGF and PDGF receptors in glioma [J].*Ups J Med Sci*,2012,117(2):99-112.
- [25] The Cancer Genome Atlas Research Network. comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and corepathways[J].*Nature*,2008,455(7216):1061-1068.
- [26] KRAKSTAD C, CHEKENYA M. Survival signalling and apoptosis resistance in glioblastomas: opportunities for targeted therapeutics[J].*Mol Cancer*,2010(9):135.
- [27] CANTRELL D A. Phosphoinositide 3-kinase signalling pathways[J].*J Cell Sci*,2001,114(Pt 8):1439-1445.
- [28] 梁若飞,刘艳辉.PI3K/Akt/mTOR信号通路靶向治疗胶质细胞瘤研究进展[J].*中华神经外科疾病研究杂志*,2013,12(4):375-377.
- [29] 周福安,古丽那尔·阿布拉江,张志明,等.PI3K/AKT/mTOR信号转导通路相关蛋白在脑胶质瘤中的表达及临床意义[J].*临床神经病学杂志*,2012,25(4):278-281.
- [30] 康春生,浦佩玉,贾志凡,等.人脑胶质瘤细胞系 mi RNA 表达谱初步研究[J].*中华神经外科杂志*,2008,24(6):468-470.
- [31] 聂赛赛.脑星形细胞瘤中CEP55与PI3K/Akt/FoxM1通路的相关性研究[D].石家庄:河北医科大学,2017.
- [32] SHA W C, LIU H C, TUOMANEN E I, et al. Targeted disruption of the p50 subunit of NF- κ B leads to multifocal defects in immune responses[J].*Cell*,1995,80(2):321-330.
- [33] WANG X N, GE X, LI J, et al. B cell receptor signaling pathway involved in benign lymphoepithelial lesions of the lacrimal gland[J].*Int J Ophthalmol*,2017,10(5):665-669.
- [34] 刘莎莎.调节性T细胞通过TGF β -IL6-STAT3信号通路促进脑胶质瘤细胞的干性[D].郑州:郑州大学,2017.
- [35] 李刚,张庆林,江玉泉,等.白细胞介素-6与脑胶质瘤关系的研究[J].*中国微侵袭神经外科杂志*,1998,3(1):26-28,75-76.
- [36] 中国中枢神经系统胶质瘤诊断和治疗指南编写组.中国中枢神经系统胶质瘤诊断与治疗指南[J].*中华神经外科杂志*,2016,6(7):485-509.
- [37] 孙秉严.治癌秘方[M].北京:华龄出版社,1992.
- [38] WANG Y L, LIN X L, GAO L, et al.Traditional Chinese medicine composition and its preparation method for the treatment of gliomas:20121009266 [P].2012-07-18.
- [39] 石怀芝.补阳还五汤加减在脑胶质瘤治疗中的应用[J].*北京中医药*,2007,26(2):113-114.
- [40] 叶炯,陈晓琴,黄雪元,等.杨炳奎辨证施治脑胶质瘤术后复发61例小结[J].*临床合理用药杂志*,2015,8(25):55-56.
- [41] 李龙昱.黄连解毒汤现代医学方解及君臣配伍分析[J].*社区医学杂志*,2011,9(9):45.
- [42] 冷三华,陆付耳,屠庆年,等.黄连解毒汤对2型糖尿病大鼠血糖和血脂代谢的影响[J].*中国中医基础医学杂志*,2003,9(4):43-45.
- [43] WAKAHARA K, KOBAYASHI H, YAGYU T, et al. Bikunin downregulates heterodimerization between CD44 and growth factor receptors and subsequently suppresses agonist-mediated signaling [J].*J Cell Biochem*,2005,94(5):995-1009.
- [44] BENEZRA M, HAMBARDZUMYAN D, PENATE-MEDINA O, et al. Fluorine-labeled dasatinib nanoformulations as targeted molecular imaging probes in a PDGFB-driven murine glioblastoma model[J].*Neoplasia*,2012,14(12):1132-1143.
- [45] 赵建荣,李晓玫.中药复方物质基础研究的现状与进展[J].*中草药*,2003,34(11):6-9.
- [46] 何祥久,邱峰,姚新生.中药复方研究现状和思路[J].*化学进展*,2001,13(6):481-485.

(收稿日期:2018-10-10 编辑:刘颖)

引用:梁子毅,陈心敏,林梓凌,李木生,郑利钦,郑永泽.基于网络药理学的“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折的作用机制探究[J].中医药导报,2019,25(23):28-36.

基于网络药理学的“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折的作用机制探究*

梁子毅,陈心敏,林梓凌,李木生,郑利钦,郑永泽
(广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510000)

[摘要] 目的:利用网络药理学的方法探索“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折(Femoral neck fracture)的可能作用机制。方法:通过TCMSP数据库、文献检索获取“桃仁-红花”的活性成分,利用DRAR-CPI服务器、GeneCards和OMIM数据库筛选其活性成分影响骨代谢的潜在作用靶点。用Cytoscape软件构建“桃仁-红花”的活性成分-作用靶点网络。通过String数据库和Cytoscape软件的Generate style from statistics工具,获得蛋白质相互作用网络。采用Systems Dock Web Site网络服务器与“桃仁-红花”的活性成分进行分子对接。利用DAVID数据库对其作用靶点进行GO分类富集分析和KEGG通路富集分析。结果:从“桃仁-红花”中筛选出活性成分45个、作用靶标53个。“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折主要涉及PGE₂、Cox-2、EGFR、Wnt、RNKL和LGR4等信号通路。结论:本研究运用网络药理学的方法初步预测出“桃仁-红花”治疗股骨颈骨折的主要作用机制,但仍需要进一步的实验验证。

[关键词] 桃仁;红花;股骨颈骨折;网络药理学;靶标;通路

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0028-09

Exploration into Mechanisms of "Persicae Semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" in Treating Femoral Neck Fracture Based on Network Pharmacology

LIANG Zi-yi, CHEN Xin-min, LIN Zi-ling, LI Mu-sheng, ZHENG Li-qin, ZHENG Yong-ze
(The First Clinical Medical College of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510000, China)

[Abstract] Objective: To explore the possible mechanisms of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" in the treatment of femoral neck fracture on the basis of network pharmacology. Methods: The potential targets of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" for the effect of bone metabolism were screened by DRAR-CPI, GeneCards and OMIM. Cytoscape software was utilized to construct the active components-targets-pathways network of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)". String database and Generate style from statistics of Cytoscape software were conducted to draw a graph of protein interaction network. Molecular docking was carried out through Systems Dock Web Site with the active components of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)". The GO classified enrichment analysis and the KEGG pathway enrichment analysis were performed using DAVID database. Results: Totally 45 active components and 53 targets of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" were screened. And "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" produced their effects on femoral neck fracture mainly by regulating signal pathways including PGE₂, Cox-2, EGFR, Wnt, RNKL and LGR4. Conclusion: This study preliminarily predicted the major targets and pathways of "Persicae semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" acting on femoral neck fracture, however, further experimental studies on their mechanisms are required for verification.

[Keywords] Persicae semen (Taoren); Flos Carthami (Honghua); femoral neck fracture; network pharmacology; target; pathway

*基金项目:国家自然科学基金项目(81673996)

通讯作者:林梓凌,E-mail:13600460045@139.com

股骨颈骨折是以髋部疼痛,腹股沟中点附近有压痛和纵向叩击痛为主要表现的股骨头下至股骨颈基底部的骨折。血清中骨代谢指标是体内参与骨质生成和分解的重要生物学标志^[1]。骨代谢指标水平的表达情况对骨折愈合速度及效果会产生直接影响^[2]。

股骨颈骨折多见于老年人,骨折一旦发生,其骨折不愈合率及死亡率均较高,如何提高股骨颈骨折的愈合率,减少股骨头缺血坏死,仍然是临床工作中的难题之一。中医对骨折的治疗具有丰富经验,根据中医辨证理论的指导,治疗骨折应当以活血化瘀为主,兼以理气导滞之法。“桃仁-红花”药对是桃红四物汤、血府逐瘀汤、补阳还五汤等方剂的重要药物组合,桃仁苦泄破瘀,活血力强,适用于多种瘀血症。红花辛散温通,散瘀止痛,为治血症之常用药。红花中的红花黄色素有助于改善血液高凝状态,提高机体纤维蛋白溶解速度,降低患者血液黏度^[3]。桃仁水煎液有助于改善体外血栓,具有良好的促纤维作用,且有抗感染、止痛镇痛等功效^[4]。当前主要采用动物实验、细胞实验等方式探究“桃仁-红花”药对的单一作用机制,难以全面地反映其药理作用机制网络。

网络药理学是基于生物信息学、系统生物学、药理学等多个学科的技术和知识,构建药物的“成分-靶标-通路-疾病”网络,探索药物与疾病的关系,多层次地阐明药物的作用机理^[5],有着整体性、系统性的特点,为中医药的研究提供了新的视角。骨折后骨代谢会受到不同程度的影响,通过检测血中骨代谢指标水平,可以了解骨组织新陈代谢的情况,以此观察药物改善骨代谢的作用,对于骨折的治疗及相关治疗药物疗效的评价具有重要意义^[6]。因此,本研究运用网络药理学的方法,分析“桃仁-红花”影响骨代谢的作用机制。

1 资料与方法

1.1 药物化学成分和活性成分的获取 在中药系统药理学数据库和分析平台(<http://lsp.nwu.edu.cn/>,TCMSP)分别以“桃仁”“红花”为关键词检索,获得两种药物含有的化学成分信息。考虑到中药成分纷繁复杂,并非所有成分均能进入体内发挥作用,选取同时满足 $OB>30\%$, $DL>0.18$ 两个条件的化学成分,作为其活性成分。

1.2 活性成分作用靶标的获取 通过Chembiodraw Ultra 12.0软件绘制出“桃仁-红花”的活性成分的3D结构图,以mol2格式保存。将所有活性分子的3D结构上传到DRAR-CPI服务器(<http://epi.bio-x.cn/drar/>),基于反向分子对接方法,对活性成分和蛋白相互作用的亲和性进行打分。按照服务器推荐,选定 $Z\text{-score}<-0.5$ 的蛋白作为“桃仁-红花”活性分子的预测靶标。通过Uniport数据库(<https://www.uniprot.org/>)检索“桃仁-红花”活性分子的预测靶标的POB ID,限定物种为“human(人)”,以获取预测靶标的相应基因。

1.3 骨代谢相关靶标基因的获取 分别在GeneCards数据库(<https://www.genecards.org/>)和OMIM数据库(<https://www.omim.org/>)以“bone metabolism”为关键词检索与骨代谢相关的靶标基因。将相关的靶标基因和“桃仁-红花”活性分子的预测靶标基因录入EXCEL表格,通过EXCEL的“SUMIF”函数,进行“桃仁-红花”活性成分的预测靶标基因与骨代谢相关的靶标

基因的对比,筛选出共同靶标基因,作为“桃仁-红花”活性成分影响骨代谢的潜在作用靶标。

1.4 成分-作用靶标网络构建与分析 将“桃仁-红花”的活性成分与骨代谢作用靶标导入Cytoscape 3.4.0软件,构建其成分-作用靶标网络。

1.5 核心靶标相互作用网络构建与分析 基于String数据库(<https://string-db.org/>)为背景网络数据库,将“桃仁-红花”影响骨代谢的潜在靶标导入String数据库,限定物种为“human”,检索获得蛋白相互作用关系,以TSV格式保存结果。再将其导入Cytoscape 3.6.0软件绘制“蛋白相互作用关系”网络,并用Cytoscape的NetworkAnalyzer工具进行网络分析,并根据Degree值(连接度)作为指标调节节点的大小、颜色,以获取最终的蛋白相互作用网络。

1.6 分子对接 分子对接是通过电脑模拟将配体放置于受体的结合区域,再计算其物理化学参数从而预测两者的结合亲和性和构象的一种手段。System Dock Web Site通过Dockin评分的分子对接功能评估配子-受体的结合潜力。因此,基于上述的蛋白相互作用网络,筛选出Degree值最高的5个靶标,并导入System Dock Web Site 服务器(<http://systemsdock.unit.oist.jp/iddp/home/index>)与“桃仁-红花”活性分子进行对接,并通过对结果的Dockin评分进行分析,评估“桃仁-红花”活性分子与核心靶标之间的结合潜力。

1.7 生物学过程与通路分析 DAVID数据库(<https://david.ncifcrf.gov/>)为大量的基因或蛋白提供系统全面的生物功能注释信息,并能找出最显著富集的生物学注释。将“桃仁-红花”的作用靶标导入DAVID数据库,Select Identifier 设为“OFFICIAL GENE SYMBOL”,List Type 设为“Gene List”,限定物种为“human”,进行GO分析和KEGG通路富集分析,得到并保存结果。选取满足 $P<0.001$ 的通路,并根据富集基因数的大小,由大到小排序,选取排名前20的通路,使用OmicShare网站(<http://www.omicshare.com/>)绘图。

1.8 成分-靶标-通路网络构建 通过对富集基因数大小排名前20的KEGG通路的分析,结合相关文献检索,筛选出可能与骨代谢相关的通路,找出富集在这些通路上“桃仁-红花”影响骨代谢的靶点,并与相应药物的活性分子相配对,构建出“成分-靶标-通路”的网络关系图。

2 结 果

2.1 “桃仁-红花”活性成分分析 通过对TCMSP数据库的检索,共得到红花的活性成分189个,桃仁的活性成分66个。筛选出同时满足口服利用度(OB) $>30\%$,类药性(DL) >0.18 这两个条件的活性成分。其中红花共有22个,桃仁共有23个,如甾醇类、木脂素类、槲皮素、类胡萝卜素、木犀草素等。(见表1)

表1 “桃仁-红花”活性成分表

序号	中药	名称	OB(%)	DL	序号	中药	名称	OB(%)	DL
1	桃仁	GA119	43.28	0.78	6	桃仁	GA54	72.7	0.54
2	桃仁	GA120	63.29	0.5	7	桃仁	GA60	64.79	0.5
3	桃仁	GA122	88.08	0.53	8	桃仁	GA63	88.11	0.32
4	桃仁	gibberellin 17	76.36	0.49	9	桃仁	gibberellin7	94.64	0.49
5	桃仁	Gibberellin A44	84.85	0.45	10	桃仁	GA77	88.6	0.46

续表1:

序号	中药	名称	OB(%)	DL	序号	中药	名称	OB(%)	DL
11	桃仁	GA87	61.72	0.54	29	红花	baicalein	51.03	0.2
12	桃仁	GA30	91.61	0.54	30	红花	quercetagenin	33.23	0.24
13	桃仁	Populoside_qt	64.21	0.53	31	红花	beta-carotene	45.01	0.31
14	桃仁	hederagenin	93.17	0.53	32	红花	Baicalin	45.75	0.19
15	桃仁	beta-sitosterol	65.54	0.54	33	红花	beta-sitosterol	37.18	0.58
16	桃仁	campesterol	73.8	0.5	34	红花	kaempferol	40.12	0.75
17	桃仁	D8	87.89	0.53	35	红花	Stigmasterol	36.91	0.75
18	桃仁	D9	68.85	0.37	36	红花	luteolin	41.88	0.24
19	桃仁	D10	37.63	0.4	37	红花	CLR	43.83	0.76
20	桃仁	D11	98.89	0.2	38	红花	quercetin	36.16	0.25
21	桃仁	D12	36.91	0.75	39	红花	D1	37.87	0.68
22	桃仁	D13	36.91	0.75	40	红花	D2	46.43	0.38
23	桃仁	D14	37.58	0.71	41	红花	D3	33.98	0.32
24	红花	Flavoxanthin	60.41	0.56	42	红花	D4	39.56	0.5
25	红花	lignan	43.32	0.65	43	红花	D5	43.18	0.5
26	红花	Phytoene	39.56	0.5	44	红花	D6	48.36	0.35
27	红花	phytofluene	43.18	0.5	45	红花	D7	62.13	0.27
28	红花	Pyrethrin II	48.36	0.35					

注: D1.poriferast-5-en-3beta-ol; D2.4-[(E)-4-(3,5-dimethoxy-4-oxo-1-cyclohexa-2,5-dienylidene)but-2-enylidene]-2,6-dimethoxycyclohexa-2,5-dien-1-one; D3.lupeol-palmitate; D4.6-Hydroxykaempferol; D5.qt-carthamone; D6.6-Hydroxynaringenin; D7.7,8-dimethyl-1H-pyrimido[5,6-g]quinoxaline-2,4-dione; D8.Sitosterol alpha1; D9.2,3-didehydro GA70; D10.2,3-didehydro GA77; D11.GA121-isolactone; D12.GA122-isolactone; D13.4a-formyl-7alpha-hydroxy-1-methyl-8-methylidene-4aalpaha,4bbeta-gibbane-1alpha,10beta-dicarboxylic acid; D14.3-O-p-coumaroylquinic acid

2.2 潜在靶标预测 利用DRAR-CPI服务器检索出“桃仁-红花”药对共45个活性成分的靶标,共得到符合Z-score<-0.5的靶标534个,去除重复靶标后,共得到226个。将上述靶标与GeneCards、OMIM数据库中与骨代谢有关的靶点进行对比,筛选出“桃仁-红花”与骨代谢有关的可能潜在靶标共53个。(见表2)

表2 “桃仁-红花”潜在作用靶标信息列表

序号	名称	序号	名称	序号	名称
1	TGFB1	13	PTH1R	25	FGFR2
2	BFGF	14	DKK1	26	FGFR3
3	VEGF	15	FZD4	27	SOST
4	PDGF	16	TGFB1	28	GNAS
5	NGF	17	FGFR1	29	HRAS
6	CCND1	18	FGF23	30	FN1
7	WNT3A	19	CALCR	31	RUNX2
8	TREM2	20	TP53	32	SP7
9	TYROBP	21	ALB	33	SPARC
10	CALCA	22	B3GALT6	34	IDH2
11	PTH	23	B3GAT3	35	IDH1
12	ESR1	24	SOX9	36	SPP1

续表2:

序号	名称	序号	名称	序号	名称
37	VDR	43	NRAS	49	IBSP
38	KRAS	44	SFRP4	50	P4HB
39	CYP2R1	45	CYP19A1	51	PLOD1
40	CYP27B1	46	BMP2	52	PLOD2
41	EXT2	47	PHEX	53	LIFR
42	EXT1	48	ENPP1		

2.3 成分-靶标网络构建 将筛选得到的“桃仁-红花”的活性成分与靶标分别导入Cytoscape软件中,构建成分-靶标网络图。此网络图共包含有节点98个,边线392条。其中,橙色六边形节点所代表的是“桃仁-红花”药对的活性成分;粉色圆形节点所代表的是潜在靶标;边线代表该活性成分与该潜在靶标具有关联性。从成分-靶标网络图中可知,同一活性成分可以作用于不同靶标,不同活性成分亦可作用于同一靶标,这体现“桃仁-红花”治疗多成分、多靶标调节骨代谢的特点。(见图1)

2.4 核心靶标作用网络的构建 利用string数据库获得“桃仁-红花”药对与可能与骨代谢相关的53个靶标的相互作用关系。利用Cytoscape 3.6.0构建靶标之间的相互作用网络。此网络共包括节点53个,边274个。若节点越大、颜色越深,即代表其Degree越大。“桃仁-红花”调节骨代谢的靶标中Degree最高的5个靶点为转化生长因子-β₁(TGF-β₁)、碱性成纤维细胞生长因子(BFGF)、血管内皮生长因子(VEGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、神经生长因子(NGF)。以此推测“桃仁-红花”调节骨代谢过程与这5个靶点相关。(见图2)

2.5 分子对接 将上述得到的靶标相互作用网络中Degree值最大的5个靶标—TGF-β₁、BFGF、VEGF、PDGF、NGF,输入System Dock Web Site软件中,与“桃仁-红花”的45个活性分子进行分子对接。共有22个的Docking Score值>7.0,125个的Docking Score值介于5.0~7.0之间,62个的Docking Score值介于4.25~5.0之间,14个的Docking Score值<4.25。Docking Score值代表分子与靶标之间结合力的强弱程度。一般认为,若Docking Score值>4.25表示分子和靶标结合能力一般, Docking Score值>5.0则表示结合能力较强, Docking Score值>7.0表示结合能力很强。根据结果可知,“桃仁-红花”的活性成分和靶标之间的结合能力较良好。(见图3)

2.6 GO和KEGG通路富集分析 对“桃仁-红花”活性分子的对应靶标进行GO和KEGG通路富集分析,筛选出富集基因数量较大,即P<0.05的通路和生物过程。GO富集分析包括3个部分,分别是细胞组分(cellular component,CC)、分子功能(molecular function,MF)和生物过程(biological process,BP)。CC分析显示富集基因数量较大的有plasma membrane、extracellular region、extracellular exosome、extracellular space、membrane等,MF分析显示富集基因数量较大的有protein binding、protein heterodimerization activity、protein homodimerization activity、identical protein binding、sequence-specific DNA binding等,BP分析显示富集基因数量较大的有PGE₂ signaling pathway、EGFR signaling pathway、Wnt sig-

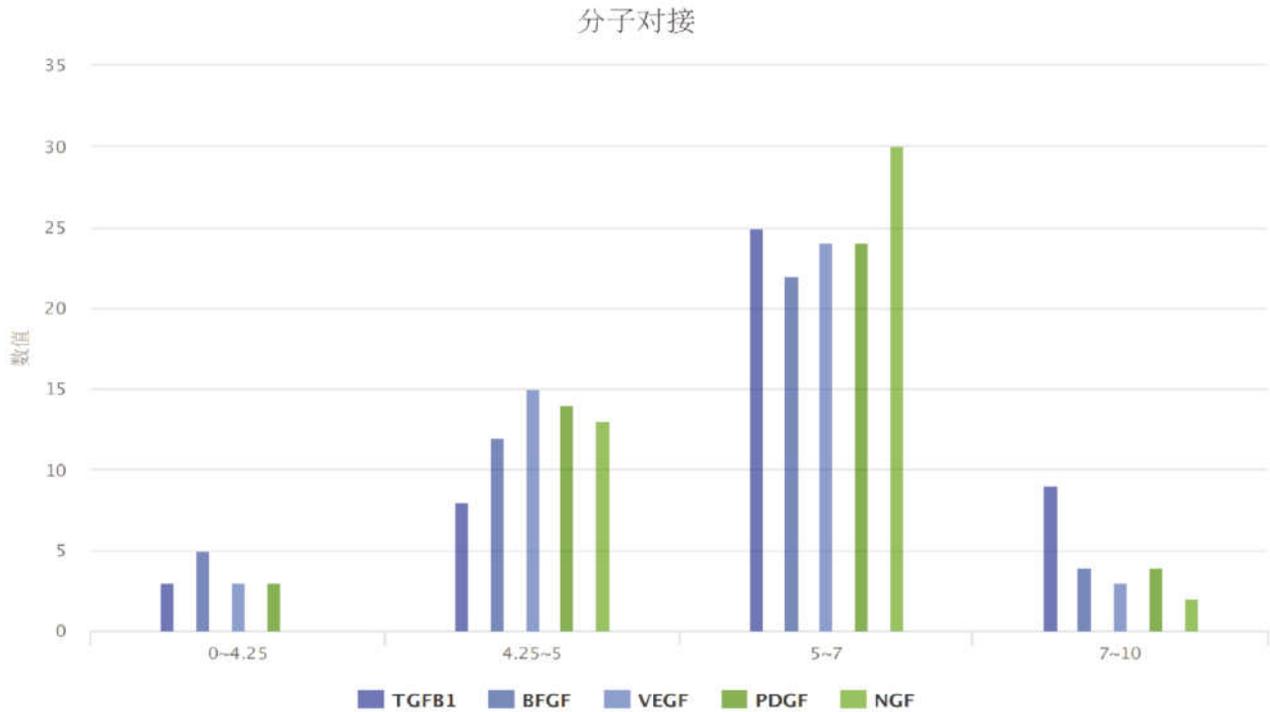
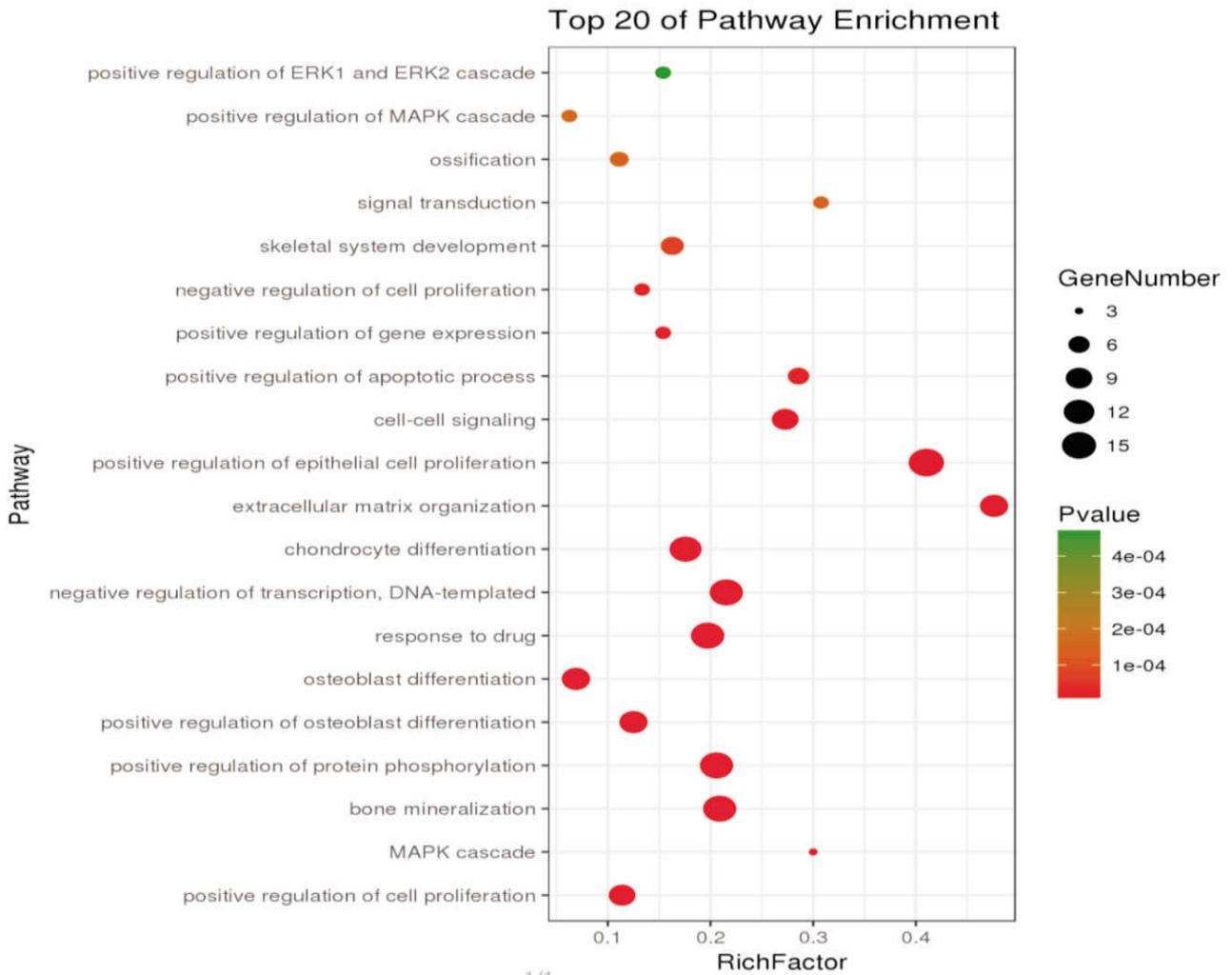
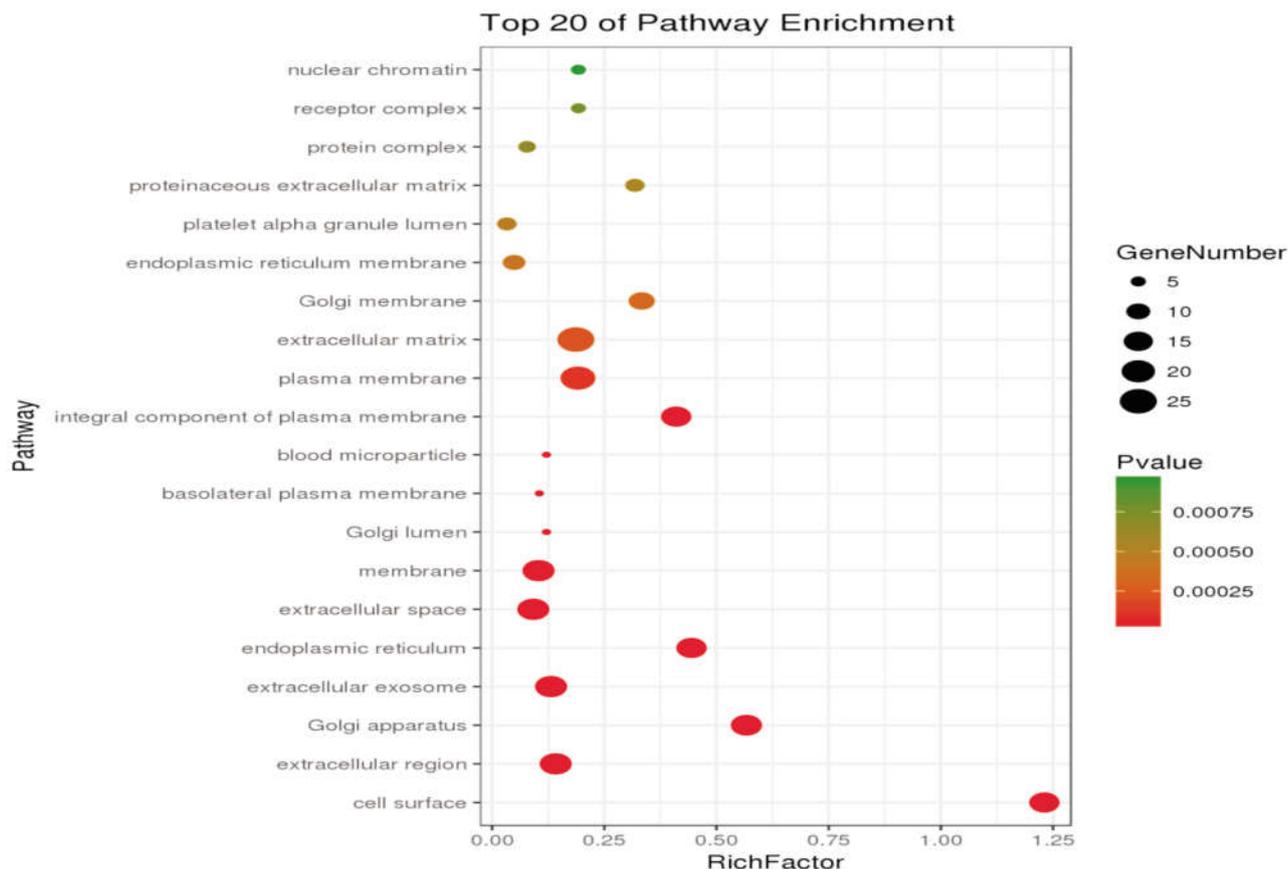


图3 分子对接图



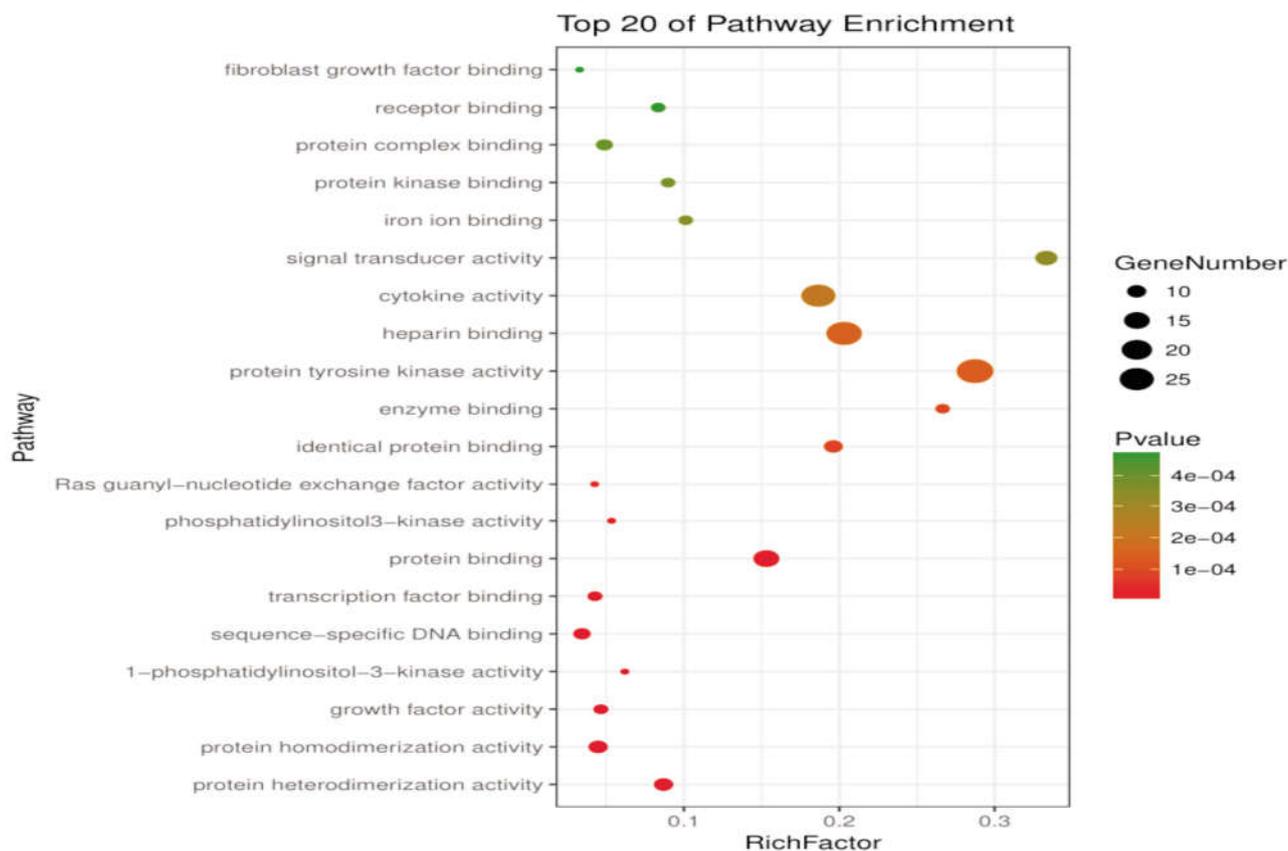
注:圆点大小代表相应通路总的靶点数目,颜色越红P值越小,横坐标为富集在该通路的靶点与通路靶点总数的比值

图4 “桃仁-红花”活性成分对应靶标的BP分析



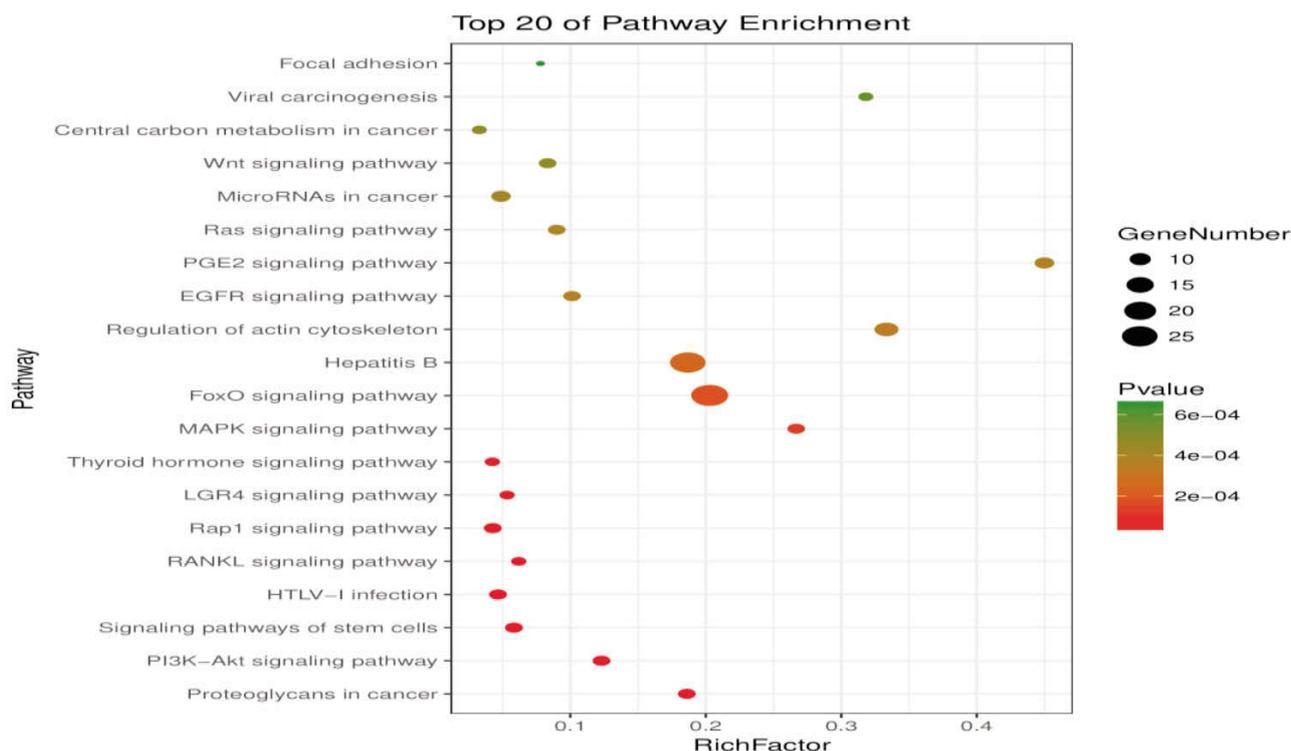
注:圆点大小代表相应通路总的靶点数目,颜色越红P值越小,横坐标为富集在该通路的靶点与通路靶点总数的比值

图5 “桃仁-红花”活性成分对应靶标的CC分析



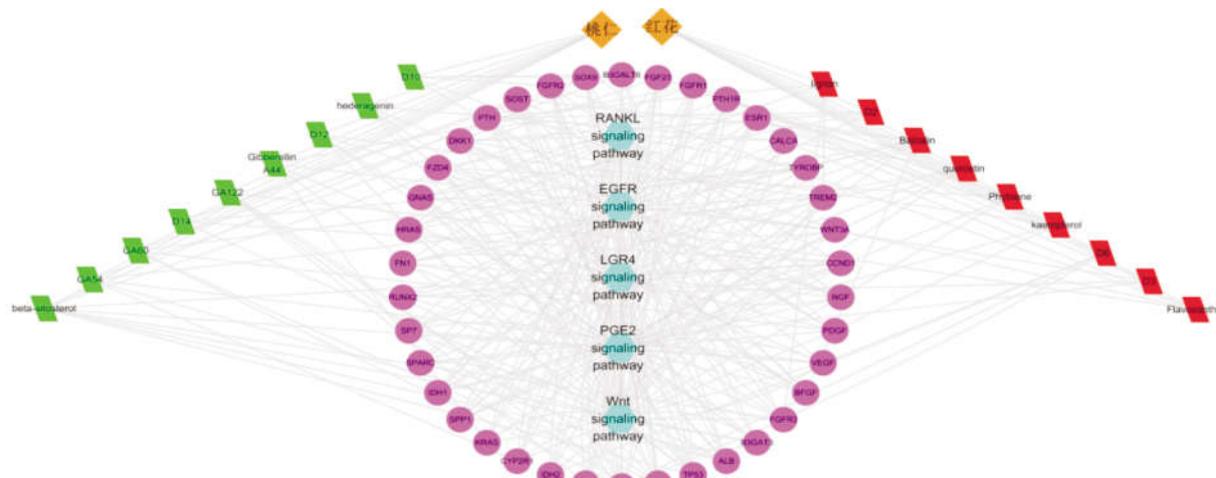
注:圆点大小代表相应通路总的靶点数目,颜色越红P值越小,横坐标为富集在该通路的靶点与通路靶点总数的比值

图6 “桃仁-红花”活性成分对应靶标的MF分析



注:圆点大小代表相应通路总的靶点数目,颜色越红P值越小,横坐标为富集在该通路的靶点与通路靶点总数的比值

图7 “桃仁-红花”活性成分对应靶标的KEGG通路富集分析



注:橙色菱形为药物;红色四边形为红花对应的活性成分;绿色四边形为桃仁对应的活性成分;紫色圆形为对应的靶标;蓝色六边形为与股骨头坏死相关通路

图8 “成分-靶标-通路”多维网络关系图

nalng pathway、RANKL signaling pathway、LGR4 signaling pathway等。KEGG通路富集分析结果显示富集基因数量较大的有LGR4 signaling pathway、RANKL signaling pathway、Rap1 signaling pathway、PI3K-Akt signaling pathway、proteoglycans in cancer等,这些通路和生物过程与“桃仁-红花”调节骨代谢的潜在靶标的相关性明显。(见图4~7)

2.7 成分-靶标-通路网络构建 通过综合考虑分析GO和KEGG通路富集分析的结果,并结合查阅的文献,筛选出可能与骨代谢有关的通路,将“桃仁-红花”的活性分子、相应的潜在靶标以及筛选出来的通路一一对应,从而构建出“桃仁-红花”调节骨代谢的成分-靶标-通路网络(见图8)。其中橙色菱

形代表“桃仁-红花”的活性成分;红色圆形代表作用靶点;蓝色圆形代表涉及的通路。由图可知,“桃仁-红花”调节骨代谢涉及Flavoxanthin、lignan、Baicalin、quercetin等活性成分18个,这些活性成分作用的靶标有TGFB1、BFGF、VEGF、PDGF、NGF等39个,这些靶标主要被包含在PGE₂、EGFR、Wnt、RANKL、LGR4这5条信号通路中。

3 讨论

“桃仁-红花”是中医活血化瘀方剂中最常用的药对之一。红花有活血通经、散瘀止痛的功效;《神农本草经》言桃仁“主瘀血,血痹癥瘕,邪气,杀小虫”。近年来,许多临床研究结果表明,以“桃仁-红花”作为主药的中药复方在调节骨代谢、治

疗骨科疾病方面具有显著的疗效,而其主要机制尚未被阐明。本研究利用网络药理学的方法,探究“桃仁-红花”调节骨代谢的分子机制,从而分析其对骨折愈合的影响,进而阐明其治疗股骨颈骨折的药理作用机制网络。

本研究共收集“桃仁-红花”主要活性成分45个,主要包括甾醇类、木脂素类、槲皮素、类胡萝卜素、木犀草素等。

通过潜在靶标预测,共获得5个可能与骨代谢有关的作用靶标,包括TGF- β_1 、bFGF、VEGF、PDGF、NGF等。TGF- β_1 即转化生长因子- β_1 ,它是一种多功能细胞因子,对于机体免疫,细胞生长和发育,创伤修复等均有重要的调控作用^[7]。在骨代谢方面,其主要功能是促进细胞外基质的合成以及调控骨髓间充质干细胞(BMSCs)定向分化为成骨细胞和成软骨细胞的作用。有研究表明,在体外培养实验中,低剂量的TGF- β_1 能显著地促进DNA的合成,从而促进成骨细胞的增殖^[8]。BFGF是碱性成纤维细胞生长因子,亦是一种功能广泛的细胞因子。它对来源于中胚层和外胚层细胞的修复以及纤维细胞的生长具有显著的促进作用^[9]。研究表明BFGF可促进血管内皮细胞与成骨细胞的增殖及迁移,促进细胞血管化的作用,这有利于在骨修复再生过程中血管的形成,进而为细胞迁移提供通路,为新生的组织和细胞提供营养物质和氧气^[10]。血管内皮生长因子(VEGF)是骨形成过程中骨细胞分泌的最重要的血管生成因子。研究表明,骨形成过程与新血管生成两者之间是偶联关系,相互影响。因此血管生长在骨代谢过程中作用关键。VEGF家族生长因子对于促进软骨质血管生成起着重要作用^[11]。有研究应用VEGF对兔骨折模型的骨折部位进行治疗,结果显示其能明显促进血管的生成和骨折的愈合^[12]。血小板源性生长因子(PDGF)在人体内广泛表达,是一种能刺激血管内皮细胞分裂增殖的糖蛋白,与血管新生有关,其生理作用对于早期骨形成具有重要意义^[13]。神经生长因子(NGF)亦在人体中广泛存在,是一种神经细胞生长调节因子,具有营养神经元和促进突起生长的作用。在骨折愈合过程中,NGF能促进骨折端新血管形成、诱导神经长入骨痂、促进骨代谢,从而加快骨形成过程^[14-15]。

GO和KEGG通路富集分析结果显示,“桃仁-红花”参与调节骨代谢主要涉Cox-2/PGE₂、EGFR、Wnt、RANKL、LGR4等主要通路。Cox-2/PGE₂生物学作用通过G耦联蛋白膜受体EP产生作用。Cox-2是一种诱导性酶,活化的Cox-2可以催化PGE₂的生成。有研究证实Cox-2的表达能促进骨折愈合,而且由于成骨细胞对于机械应力十分敏感,机械应力可诱导Cox-2大量表达,并通过催生PGE₂和cAMP对骨折愈合进行正向调控^[16]。张先启等^[17]发现敲除COX-2基因小鼠骨折处间充质细胞呈现持续不分化的状态,成骨细胞生成亦减少,并最终导致较高的骨折不愈合率及骨折延迟愈合。EGFR是一种细胞膜蛋白,具有多种生物学功能。许多研究表明EGFR信息通路是骨代谢过程中一个重要的调节器。它可以通过调节成骨祖细胞的增殖与凋亡来增加成骨细胞数量,通过增加间充质干细胞的数量来刺激骨骼形成。因此,EGFR信号通路在骨折愈合中起着重要的促进作用^[18]。Wnt信号通路在调控成骨细胞分化过程中饰演重要角色,有利于维持骨组织内稳态,促进骨骺发

育,使骨折愈合。有研究显示在骨折愈合过程中,Wnt信号通路配体和受体表达上调,某些Wnt通路的靶标蛋白也被激活,提示Wnt信号通路在骨折愈合中起着重要作用^[19]。有研究者发现当Wnt蛋白和Fz1受体或其他相关受体结合后,Wnt/ β -catenin信号通路就会被激活, β -catenin转移入核,并最终启动下游成骨相关基因的转录^[20]。RANKL的mRNA在骨髓和骨组织中表达得最多,RANKL蛋白主要维持破骨细胞功能,促进成骨细胞分化,同时延缓破骨细胞的凋亡。以往许多研究已证实,RANKL表达提高能直接诱导前体破骨细胞活化,从而提高破骨细胞活性^[21]。有研究者进行动物实验,结果表明若大鼠体内的RANKL表达过多,骨组织的骨吸收会大大增加,从而骨脆性也增加,大鼠会出现骨质疏松等骨密度降低的疾病^[22]。LGR4是RANKL的一个重要受体,在成骨细胞分化过程中,LGR4与RANK竞争结合RANKL,从而阻碍RANKL/RANK在骨破坏中的作用。有动物实验结果表明敲除了LGR4的小鼠体内呈现成骨细胞过度活化,骨破坏加重的状态^[23]。

本研究结果体现了“桃仁-红花”参与调节骨代谢多成分,多靶点,多通路的特点。此外,“桃仁-红花”参与骨代谢调节的各蛋白靶标在靶标相互作用网络中关系密切,分子对接试验结果显示“桃仁-红花”的活性成分和关键靶标之间结合能力良好,这说明本研究数据及结果可信度较高,在此基础上进行网络药理学分析结果较可靠,临床指导意义较大。然而,利用网络药理学探究“桃仁-红花”对于骨代谢的调控,进而探究其治疗股骨颈骨折的作用机制只是停留在分子水平的预测,药物具体的作用机制还有待更多实验研究的证实。

参考文献

- [1] 冯晓飞,张小栋,张建军.骨密度和血清中骨代谢指标水平与患者骨质疏松骨折的临床关系[J].中国卫生检验杂志,2017,27(22):3272-3273,3276.
- [2] 汪志举,王俊生,张鹏,等.骨肽注射液对四肢骨折患者骨代谢、红细胞相关指标及炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(9):1767-1771.
- [3] 刘立,段金霞,宿树兰,等.桃红四物汤各分离部位对体外ADP诱导血小板聚集、凝血酶活性的影响及效应物质基础研究[J].中国中药杂志,2016,41(4):716-721.
- [4] 展宝明,陈达,张庆文.桃红四物汤预防全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的临床研究[J].中医正骨,2014,26(9):25-28.
- [5] 张雨,李恒,李克宁,等.复方中药网络药理学研究进展[J].中成药,2018,40(7):1584-1588.
- [6] 张文莉,孙萍,杜彦懿,等.骨折延迟愈合患者血液流变学、血清黏附分子及骨代谢指标的检测及临床意义[J].中国卫生检验杂志,2018,28(16):2001-2003,2006.
- [7] 李盼祥,刘晓峰,蒋亮,等.桃红四物汤对骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者PFNA术后骨折愈合的影响及机制[J].山东医药,2018,58(16):67-69.
- [8] 戴芳,宋莉,朱德星,等.TGF- β_1 、bFGF双基因修饰骨髓间充质干细胞的实验研究[J].南昌大学学报(医学版),2018,58

- (1):22-28,31.
- [9] 何兰, 蔺洁, 李辉. 创伤修复中的EGF和bFGF应用价值[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018, 5(15): 195.
- [10] 林玮民, 陈苗, 胡琛, 等. 骨形成蛋白-2与碱性成纤维细胞生长因子联合应用于骨组织工程研究进展[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(5): 325-329.
- [11] 张伟宏. 补肾活血接骨汤对骨质疏松骨折愈合过程中凝血相关因子及VEGF水平的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(6): 139-141.
- [12] 董晤讯, 袁翰, 马勇, 等. 骨血管生成机制与功能的研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(27): 51-58.
- [13] 岳春彦. 长骨骨折患者合并脊髓损伤对骨折愈合和血清血小板衍生因子、血管内皮生长因子含量的影响[J]. 中国医学工程, 2018, 26(3): 23-26.
- [14] 王裕祥, 王卫东, 杨应忠, 等. NGF、转化生长因子 β_1 、成纤维细胞生长因子在骨折愈合中的作用效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2018, 15(3): 95-98.
- [15] 贺静, 马玉卓. 补肾活血汤治疗股骨颈骨折术后延迟愈合临床疗效研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(10): 210-213.
- [16] 陈秉雄, 宋敏, 陈秉虎, 等. 环氧化酶-2/前列腺素 E_2 信号传导通路对骨折愈合的影响及相关药物研究进展[J]. 医药导报, 2014, 33(9): 1197-1201.
- [17] 张先启, 刘亚军, 官建中. 环氧化酶-2对骨折愈合的影响研究进展[J]. 创伤外科杂志, 2015, 17(2): 188-190.
- [18] 袁功武, 兰生辉, 刘曦明. 表皮生长因子受体信号通路对骨折愈合的生物学作用[J]. 中国矫形外科杂志, 2018, 26(4): 328-332.
- [19] 王晨光, 张华峰, 李稚君, 等. Wnt信号通路在骨折愈合过程中作用与机制的研究进展[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2016, 2(3): 189-192.
- [20] 方晴, 刘继华, 董博, 等. 中药调节绝经后骨质疏松症骨代谢的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5): 562-565.
- [21] 李盼祥, 刘晓峰, 蒋亮, 等. 桃红四物汤对老年骨质疏松性股骨粗隆间骨折患者PFNA术后血清RANKL、骨保护素水平及转化生长因子- β_1 表达水平的影响[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(2): 408-410.
- [22] 李喆, 曹寅生. OPG/RANKL/RANK系统与骨质疏松症关系的研究进展[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(8): 229-232.
- [23] 曹燕明, 王斌, 金晶, 等. Wnt/ β -catenin、RANKL/LGR4通路因子在骨质疏松性骨折端的表达[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 319-323, 335.

(收稿日期: 2019-01-09 编辑: 刘颖)

- (上接第12页)[J]. Curr Osteoporos Rep, 2010(8): 91-97.
- [5] 徐晓杰, 李梅. 废用性骨质疏松症诊治进展[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(1): 69-73.
- [6] 马孝武, 冯汉忠, 余志斌. 尾部悬吊与30月龄大鼠比目鱼肌的形态学特征比较[J]. 航天医学与医学工程, 2007, 20(2): 92-96.
- [7] VERSCHUEREN S, GIELEN E, O'NEILL T W, et al. Sarcopenia and its relationship with bone mineral density in middleaged and elderly European men [J]. Osteoporos Int, 2013(24): 87-98.
- [8] 李晋玉, 赵学千, 孙旗, 等. 骨碎补总黄酮的实验及临床研究概况[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(10): 1357-1364.
- [9] 黄杰文, 刘海全. 强骨胶囊对老年性骨质疏松症骨形成的影响[J]. 临床医学工程, 2016, 23(7): 871-872.
- [10] 蒋林博, 宋敏, 刘小钰, 等. 结合力生长因子探讨骨肉不相亲理论与骨质疏松症[J]. 中国骨质疏松杂志, 2018, 24(3): 385-388, 405.
- [11] 赵继荣, 马同, 邓强, 等. 基于“脾主肌肉”理论探讨脾-肌肉-骨骼-骨质疏松性骨折间相关性[J]. 中国骨质疏松杂志, 2019, 25(1): 127-131.
- [12] 张镡, 贾志杰, 田永利, 等. 骨碎补总黄酮与柚皮苷干预股骨干骨缺损模型大鼠骨愈合的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(37): 6947-6950.
- [13] 刘宁, 崔赓, 雷伟, 等. 尾部悬吊大鼠骨质疏松模型骨的微观结构及力学性能变化的研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2012, 1(2): 169-173.
- [14] MOREY E R, BAYLINK D J. Inhibition of bone formation during space flight [J]. Science, 1978, 201(4361): 1138-1141.
- [15] BACKUP P, WESTERLIND K, HARRIS S, et al. Spaceflight results in reduced mRNA levels for tissue specific proteins in the musculoskeletal system [J]. Am J Physiol, 1994, 266(4): 567-573.
- [16] LLOYD S A, TRAVIS N D, LU T, et al. Development of a low dose anti resorptive drug regimen reveals synergistic suppression of boneformation when coupled with disuse[J]. J Appl Physiol, 2008, 104(3): 729-738.
- [17] 国家食品药品监督管理局提醒关注双膦酸盐药物安全性问题[J]. 世界临床药物, 2011, 32(5): 279.
- [18] 曹鹏冲, 雷伟, 颀强, 等. 藏红花煎剂对去卵巢大鼠腰椎骨密度及微观结构的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2011, 17(7): 574-577, 629.
- [19] ORMSBEE M J, PRADO C M, ILICH J Z, et al. Osteosarcopenic obesity: the role of bone, muscle, and fat on health [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2014, 5(3): 183-192.
- [20] CHARTIER S R, MITCHELL S A T, MAJUTA L A, et al. The changingsensory and sympathetic innervation of the young, adult and aging mouse femur [J]. Neuroscience, 2018, 387(9): 178-190.

(收稿日期: 2019-03-04 编辑: 蒋凯彪)

引用:田子鹤,远方.慢性肾小球肾炎中医证候及证素规律的文献研究[J].中医导报,2019,25(23):37-39.

规 律

慢性肾小球肾炎中医证候及证素规律的文献研究

田子鹤¹, 远 方²

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110032;
2.辽宁中医药大学附属医院,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 目的:探讨慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)的中医证候及证素分布规律,为CGN的临床辨证论治提供依据。方法:检索近18年中国学术期刊全文数据库(CNKI)、维普及万方数据库收录的CGN相关文献,采用Excel2016、SPSS 19.0等软件,进行频数统计分析,统计收录文献中CGN的证型、证素及证素组合出现的频数和构成比,并分析其特点。结果:共纳入合格文献220篇,病例总数20,408例。CGN的辨证分型共出现36种,常见证型为气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证,其中CGN代偿期以脾肾气虚证为主,失代偿期以脾肾阳虚证为主。CGN的中医证素共19个,病性证素以气虚、阴虚、湿热、血瘀为主,病位证素与肾、脾最为相关,其中CGN失代偿期肝的构成比明显增高。其证素组合以单证素和两证素为主,气虚+血瘀为频率最高的虚实夹杂证候。结论:CGN临床以气阴两虚证和脾肾气虚证最为常见,代偿期以脾肾气虚证为主,失代偿期以脾肾阳虚证为主;CGN以气虚、阴虚为本,以湿热、血瘀为标;病位以脾、肾为主,失代偿期与肝的相关性增加。临床上虚实夹杂证候以气虚+血瘀为主。

[关键词] 慢性肾小球肾炎;文献研究;数据挖掘;证型;证素

[中图分类号] R241.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0037-03

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN)是由多种原因引起的原发于肾小球的免疫性疾病,病理类型多样,且迁延难愈,是慢性肾衰竭的主要病因之一。中医学属“水肿”“腰痛”“虚劳”等范畴。中医学者在治疗CGN时,将中医传统辨证思维与现代医学研究相结合,取得良好疗效。但目前CGN的辨证方法及疗效标准还没有统一。因此本文通过对中医药治疗CGN的现代文献进行数据整理和分析,以朱文锋所提出的证素理论^[1]为指导,探讨CGN证型、证素及应证组合的分布特征,以期为临床辨证治疗CGN提供新思路。

1 资料与方法

1.1 文献来源 搜索中国期刊全文数据库(CNKI)、维普及万方数据库(2000—2018年)CGN中医证治研究的相关文献。

1.2 文献检索方法 应用以上数据库中的高级检索,选用主题词“肾小球肾炎”“水肿”“腰痛”“虚劳”并且分别“并含”主题词“临床研究”“临床观察”“辨证”“证”“证型”“证候”。检索策略表达式为:“主题:(肾小球肾炎)and主题:(证型)and发表时间:2000—2018”,并依次更替上述主题词继续检索。

1.3 纳入标准 (1)入选文献的病例均应符合CGN西医诊断标准并具有明确中医辨证分型结果;(2)为临床研究或临床

观察类文献;(3)文献资料相对完整,且所含病例不少于30例。

1.4 排除标准 (1)文献资料为医案类、综述类、动物实验类;(2)个案报道的文献资料;(3)重复性文献;(4)未提及明确辨证分型的文献资料。

1.5 数据规范

1.5.1 证候名称规范 参照《中医诊断学》^[2]《中医证候规范》^[3]《中医临床诊疗术语证候部分》^[4]将同一证型的不同说法统一规范,如湿热壅阻、湿热蕴结、湿热内阻统一为湿热内蕴证;对于上述规范中未收录的证型,按原文中的证型统计。

1.5.2 证素提取依据 参照《证素辨证学》^[5]中的共性证素50项进行归类,以提取辨证分型中最小单位为原则。

1.6 统计学方法 文献处理及数据分析运用Excel 2016建立CGN中医证候及证素的文献统计数据库,采用SPSS 19.0软件进行数据统计分析。

2 结 果

2.1 一般资料 通过以上检索方案,共检索出相关文献6423篇;剔除重复文献后,查阅文题、摘要进行初步筛选,得到文献565篇;将上述文献逐一下载,并通读全文,根据纳入标准及排除标准,最终纳入合格文献220篇,其中期刊文献107篇、学位论文107、会议文献6篇;病例总数20,408例,其中代偿期

(符合轻、中度CGN)7099例、失代偿期(符合重度CGN)1314例、未提及肾功能情况的病例11,995例。

2.2 中医证型分布 220篇文献中涉及的证型,经过规范化处理后,共得到36个。统计每个证型的病例数,病例数前7位的证型分别为气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾阳虚证、肺肾气虚证、肝肾阴虚证、湿热内蕴证、气虚血瘀证,总百分比为76.86%。(见表1)其中CGN代偿期常见证型(频率>9%)分别为脾肾气虚证(24.88%)、脾肾阳虚证(14.03%)、气阴两虚证(12.30%);失代偿期常见证型(频率>9%)分别为脾肾阳虚证(12.18%)、血瘀证(9.89%)、湿热内蕴证(9.89%)。(见表2)

表1 文献病例数前7位的中医证型

证型	例数	百分比(%)
气阴两虚证	4007	19.63
脾肾气虚证	3952	19.36
脾肾阳虚证	2613	12.80
肺肾气虚证	1522	7.46
肝肾阴虚证	1325	6.49
湿热内蕴证	1242	6.09
气虚血瘀证	1025	5.02

表2 文献中CGN代偿期和失代偿期常见证型

代偿期		失代偿期	
证型	例数 百分比(%)	证型	例数 百分比(%)
脾肾气虚证	1766 24.88	脾肾阳虚证	160 12.18
脾肾阳虚证	996 14.03	血瘀证	130 9.89
气阴两虚证	873 12.30	湿热内蕴证	130 9.89

2.3 证素分布及组合规律 对上述证型进行分解,共得到CGN中医证素19个,包括病位证素和病性证素两类,总频次为48,965次。

2.3.1 病位证素频数统计 病位证素涉及的脏腑分别为肾、脾、肺、肝,总样本中肾脏以45.25%的频率占据首位,脾肾两脏占82.82%。其中CGN代偿期与非代偿期脾肾两脏所占频率分别为92.2%和72.3%,可见CGN病位主要在脾肾,可涉及肺、肝。(见表3)

表3 文献中病位证素分布情况及频数分析

病位证素	总样本		代偿期		失代偿期	
	频数	频率(%)	频数	频率(%)	频数	频率(%)
肾	8739	45.25	4407	51.68	388	33.28
脾	7256	37.57	3455	40.52	455	39.02
肺	1923	9.96	352	4.13	82	7.03
肝	1396	7.23	313	3.67	191	16.38
总计	19,314	100	8527	100	1116	100

2.3.2 病性证素频数统计 病性证素共15个,分为虚性和实性两大类,总频数29,651次。总病例中以其所占比例高低排序,主要证素(总频率>9%)依次为气虚、阴虚、血瘀、湿热、阳虚,所占比例分别为41.39%、20.37%、10.95%、10.08%、9.65%。(见表4)CGN代偿期与非代偿期病例中常见证素均以上述5种证素为主,其中代偿期分布为气虚>阴虚>血瘀>阳虚>湿热;失代偿期分布为气虚>阴虚>阳虚>湿热>血瘀。(见图1)

表4 文献中病性证素分布情况及频数分析

证素类型	频数	证素	频数	占本病性频率(%)	总频率(%)
虚性证素	21,171	气虚	12,272	57.97	41.39
		阴虚	6039	28.52	20.37
		阳虚	2860	13.51	9.65
实性证素	6237	血瘀	3248	52.08	10.95
		湿热	2989	47.92	10.08

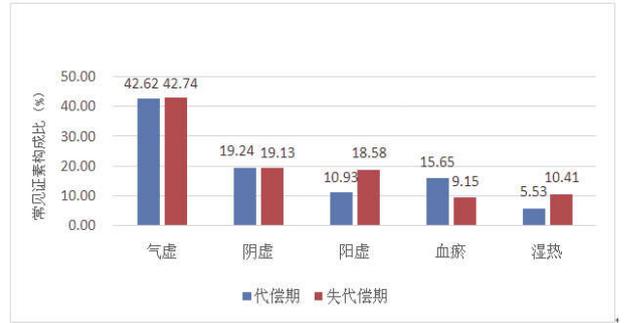


图1 CGN代偿期与非代偿期常见证素分布

2.3.3 证素组合形式及频数统计 文献中CGN的证素组合形式包括单证素形式、两证素形式、三证素形式、多证素形式,其构成比分别为63.43%、26.28%、8.45%、1.83%。其中出现频率前3位的组合形式分别为单证素中的气虚(28.28%)、阳虚(13.15%)和双证素中的气虚+阴虚(13.14%);在本组合类型中出现频率>9%的证素组合形式见表5。

表5 文献中常见证素组合分布情况及频数分析

证素组合类型	总频数	构成比(%)	组合形式	频数	频率(%)
单证素	12,945	63.43	气虚	5772	44.59
			阳虚	2683	20.73
			阴虚	1359	10.50
			湿热	1242	9.59
双证素	5364	26.28	气虚+阴虚	2682	50.00
			气虚+血瘀	1373	25.60
三证素	1725	8.45	气虚+阴虚+湿热	828	48.00
			气虚+阴虚+火热	241	13.97
			气虚+湿热+血瘀	214	12.41
多证素	374	1.83	气虚+阴虚+血瘀+水湿	127	33.96
			气虚+湿热+血瘀+毒	108	28.88
			气虚+阴虚+血瘀+风湿	43	11.50
			气虚+阴虚+湿热+血瘀+毒	60	16.04

3 讨论

CGN是导致终末期肾衰竭最常见的病因,也是目前临床和基础研究的重点疾病。中医学运用其独特的辨证论治方法,在CGN的治疗中体现出显著的优势,在疗效上也得到了一定程度上的认可。证候是疾病过程中某阶段的症状和体征,体现了该阶段疾病的病机本质。证素是组成证候的最小单位,不同证素的排列组合构成了不同的证候。因此通过对疾病证候及证素分布的归纳总结,可以进一步了解和佐证该病的发病机理,从而指导临证施治。

本次文献统计的结果,提示CGN的辨证分型多达36种,分布最为广泛的7种证型分别气阴两虚证、脾肾气虚证、脾肾

阳虚证、肺肾气虚证、肝肾阴虚证、湿热内蕴证、气虚血瘀证, 占总频数的76.86%。其中CGN代偿期常见证型以脾肾气虚证为主, 失代偿期常见证型以脾肾阳虚证为主。此结果符合CGN-CRF(慢性肾功能衰竭)正虚证候的演变规律, CGN初期以气虚为基础, 长期气不摄精, 精气下流, 精不化气, 即可造成气阴两虚。因此, 本虚证主要体现为脾肾气虚或气阴两虚。至CGN失代偿期, 伴随着肾功能逐渐减退, 水湿、毒邪内停, 湿盛则阳微, 导致体内元阳损耗, 因此脾肾阳虚证最为多见。病性证素分虚实两大类, 虚性证素以气虚为主, 占本病性证素的44.59%; 实性证素以血瘀和湿热最为多见, 分别占本病性证素的52.08%和47.92%。以上结果与王剑飞等^[9]对200例慢性肾小球肾炎中医证候的因子分析结论相同, 表明CGN本虚证以气虚为主, 标实证以瘀血和湿热多见, 提示瘀血和湿热是CGN的重要病机。因此临床治疗CGN时, 在辨析其本证而论治的基础上, 更应注重清热利湿、活血化瘀之法, 标本兼治, 方可获得最佳疗效。而标证中, 代偿期以血瘀证(15.65%)为主, 失代偿期以湿热(10.41%)为主。有研究^[9]认为, 慢性肾脏病(CKD)早期水湿之邪蕴结于肾脏, 常合并热邪, 随着病情进展, 湿热互结, 蕴结不解, 最终导致“久病入络”, 如朱丹溪谓“湿热熏蒸而为瘀”。这与本研究结果不同, 可能与失代偿期样本病例数较少有关, 目前只能证实CGN标证本质为湿瘀互结, 仍需大样本横断面的研究进一步证实其演化过程。

而探究CGN的病变脏腑, 病位证素中肾脏以45.25%占据首位, 脾肾两脏总构成比为82.82%。可见CGN病位主要在脾肾, 可涉及肺、肝。肾为先天之本, 主藏精, 正如《诸病源候论》所载:“虚劳尿精者, 肾气衰弱故也”。而脾为后天之本, 主运化, 《医经精义》指出:“脾土能制肾水, 所以封藏肾气也”, 说明脾虚也可使肾的封藏功能衰退。在失代偿期病例中, 病位证素构成比有所差异, 脾以39.02%位居首位, 肝的构成比(16.38%)较代偿期明显增加。张雪梅对于临床上CKD患者消化道症状轻重与肾功能损害程度大多呈正相关的经验, 与本次研究结果相符合^[7]。同时有研究^[8-9]认为, CKD患者发生焦虑、抑郁的比例高于常人, 且随CKD的进展, 心理状态较前有明显差异, 即出现了“肝失疏泄”的临床表现。因此在CGN后期治疗中应注重从脾论治^[7], 益肾的同时, 强调辅以疏肝^[10]。

本次研究的文献中, CGN的辨证分型多达36种, 但只出现19种证素, 这说明证素可以使复杂的辨证分型化繁为简。同时CGN的应证组合也存在规律, 由单证素构成的证型可达60.39%, 由两证素组合构成的证型达23.15%, 两者合计83.54%。这正符合于中医传统的辨证思维, 而现代医者对于临床辨证, 应用以证素为单元或以复合证为单元的辨证方式, 这两种方法虽各有优劣, 但体现疾病的本质是相同的^[11]。双证素组

合形式中以气虚+阴虚(50%)和气虚+血瘀(25.6%)为主。其中气虚+血瘀在CGN虚实夹杂证候中拥有较高的发生率, 结合临床可知, 络虚不荣则邪气易袭, 导致营卫失衡。正如叶天士所云:“最虚之处, 便是容邪之处。”CGN患者因素体正气不足, 无力推动血液运行, 日久血滞脉内, 形成瘀血。证素分析结果与上述病机分析大致相同, 也从统计学角度验证了气虚血瘀证在CGN中的普遍存在。

通过回顾性的文献研究, 探讨CGN的中医证候及证素规律, 可为下一步建立临床辨证分型标准化提供可供参考的依据。而将数据挖掘技术融入中医证候学研究, 可从海量、繁杂的数据中通过算法搜索隐藏于其中的关键信息, 将证候要素的演变规律更形象、深刻的展示出来, 对科学研究具有有深远意义。但本研究属于文献资料的二次研究, 且文献资料的纳入过程难免受到主观因素的影响, 可能造成结果的论证强度降低, 仅为CGN的临床辨治提供参考, 目前仍需开展大范围CGN患者横断面调查, 以期得到CGN更准确的证候特点及病机规律。

参考文献

- [1] 朱文锋. 证素辨证学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [2] 陈家旭, 邹小娟. 中医诊断学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008.
- [3] 邓铁涛. 中医证候规范[M]. 广州: 广东科技出版社, 1990.
- [4] 国家中医药管理局. 中医临床诊疗术语证候部分: GB/T 16751.1-1997[S]. 北京: 中国标准出版社, 1997.
- [5] 王剑飞, 王耀献, 何萍, 等. 200例慢性肾小球肾炎中医证候因子分析研究[J]. 现代中医临床, 2016, 23(2): 24-28.
- [6] 赵静. 基于“肾虚湿瘀”理论延缓慢性肾脏病(CKD3期)进展中西医优化方案研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [7] 黄昉萌, 严晓华, 陈丽, 等. 张雪梅教授从脾论治慢性肾脏病的经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(9): 666-668.
- [8] 罗春华. 150例慢性肾脏病患者精神状态分析[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(10): 10-11.
- [9] 崔健美. 广东省中医院慢性肾脏病人中医体质及心理状态调查[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [10] 周倩, 孙鲁英. 益肾疏肝法在治疗慢性肾脏病中的应用[J]. 现代中医临床, 2016, 23(2): 56-57.
- [11] 岳振松, 潘战宇, 于春泉, 等. 以单证为基础兼及复合证候和证候要素的证候命名分类新系统[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4): 694-696.

(收稿日期: 2018-12-05 编辑: 刘国华)

秉 承 古 训 医 德 为 先

引用:胡嘉怡,朱虹丽,王晓涛,赵小云,饶龙.《临证指南医案》治疗癥瘕用药规律研究[J].中医药导报,2019,25(23):40-43,56.

《临证指南医案》治疗癥瘕用药规律研究

胡嘉怡¹,朱虹丽²,王晓涛¹,赵小云¹,饶 龙¹

(1.陕西中医药大学,陕西 咸阳 712000;

2.陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

[摘要] 目的:探讨叶天士在《临证指南医案》中治疗妇人癥瘕的用药规律及其特点。方法:整理《临证指南医案》中关于癥瘕的医案,采用Excel 2010、SPSS 19.0、SPSS Modeler 15.0软件对医案中的药物频数分析、药性药味、归经特点分析、关联规则分析、聚类分析和关联网络分析。结果:茯苓、当归、香附的频数最高;补虚药的频数最高;药物性味多以辛温为主;归肝脾经的药物最多。关联规则分析包含2种药物的药组有8组:川楝子、延胡索;当归、白芍;当归、肉桂;茯苓、地黄;小茴香、青葱管;当归、桃仁;川楝子、青皮;当归、地黄。包含3种药物的药组有3组:茯苓、小茴香、当归;地黄、茯苓、当归;当归、青葱管、小茴香。聚类分析最终形成4个聚类,分别具有温经通脉、散瘀止痛;活血清热、调经止痛;健脾利水、养血调经;疏肝行气、散寒止痛的功效。关联网络分析得出的核心药物为白术、川楝子、当归、人参、桃仁、地黄、香附、延胡索、甘草、茯苓、陈皮、青葱管。结论:叶天士治疗癥瘕时,根据病情特点,最常用茯苓、当归和香附,最注重温经散结之法,并配以养血活血、疏肝解郁、温中健脾等治法。

[关键词] 临证指南医案;叶天士;癥瘕;用药规律;数据挖掘

[中图分类号] R242 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0040-04

The Law of Drug Use in Treating Mass in

Clinical Guidelines for Medical Records

HU Jia-yi¹, ZHU Hong-li², WANG Xiao-tao¹, ZHAO Xiao-yun¹, RAO Lng¹

(1. Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China;

2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Traditional Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi 712000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the rule and characteristics of YE Tian-shi's medication in the treatment of women with symptoms in the Clinical Proceedings in *Clinical Guidelines for Medical Records*. Methods: We organized the medical case concerning the symptoms in the Clinical Proceedings in *Clinical Guidelines for Medical Records*. Excel 2010, SPSS 19.0 and SPSS Modeler 15.0 software were applied to carry out the drug frequency analysis, drug taste, returning characteristics analysis, association rule analysis, cluster analysis and association network analysis in the medical case. Results: The frequency of *Poria cocos* (Fulin), *Angelica (Dangui)* and *Cyperus (Xiangfu)* was the highest; the frequency of tonic medicine was the highest; the drug-like taste was mainly Xinwen; the drug with liver and spleen meridian was the most; the association rule analysis included 8 groups of drugs with 2 drugs, including "*Fructus Melia* (Chuanlianzi) and *Corydalis tuber* (Yanhusuo)" "*Angelica (Dangui)* white peony (Baishao)" "*Angelica (Dnagui)* and Cinnamon (Rougui)" "*Poria (Fuling)* and *Rehmannia (Dihuang)*" "*cumin (Xiaohuixiang)* and shallot tube (Qingcongguan)" "*Angelica (Dangui)* and peach kernel (Taoren)"; "*Fructus Melia* (Chuanlianzi) and Green skin (Qingpi)" and "*Angelica (Dnagui)* *Rehmannia (Dihuang)*". There are three groups of drugs containing three kinds of drugs, including "*Poria (Fuling)*, *Fennel (Xiaohuixiang)* and *Angelica (Dangui)*" "*Rehmannia root (Dihuang)*, *Poria (Fuling)* and *Angelica rehmannia (Dangui)*" and "*Angelica (Dangui)*, shallot tube (Qingcongguan) and fennel (Xiaohuixiang)". Cluster analysis finally formed 4 clusters, respectively, with "warming meridians, clearing blood stasis and relieving pain" "promoting blood circulation, clearing heat, regulating menstruation and relieving pain" "invigorating the spleen, benefiting the water, nourishing the blood and regulating the meridians" and "soothing liver, promoting Qi, dispersing cold and relieving pain". The core drugs obtained from the network analysis were *Atractylodes Rhizome* (Baizhu), *Fructus Melia* (Chuanlianzi), *Angelica (Dangui)*, *Ginseng (Renshen)*, *Peach Kernel (Taoren)*, *Rehmannia root (Dihuang)*, *Cyperus (Xiangfu)*, *Rhizoma*

通讯作者:朱虹丽,E-mail:15909104459@163.com

Corydalis (Yanhusuo), Liquorice (Gancao), Poria (Fuling), Tangerine peel (Chenpi) and Shallot tube (Qingconggruan). Conclusion: When YE Tian-shi treats symptoms, according to the characteristics of the disease, Poria (Fuling), Angelica (Dangui), and Cyperus (Xiangfu) are the most commonly used drugs, and the most emphasis on the method of warming and stagnation, with nourishing blood and promoting blood circulation, relieving stagnation of liver Qi, Wenzhong Jianpi and other treatments.

[Keywords] *Clinical guidelines for medical records*; YE Tian-shi; mass mass; law of medication; data mining

“癥”最早出现于《神农本草经》。“瘕”最早见于《黄帝内经》，多见于腹部肿块等一类疾病^[1]。隋代巢元方在《诸病源候论》中将瘕作为正式的病名进行论述^[2]。叶天士在总结前人经验的基础上，以和、消、化、通为主，创立辛味通络、络虚通补的治法，为治疗癥积等病症提供重要理论依据^[3]。本文通过数据挖掘的方法，运用现代计算机技术对《临证指南医案》中癥瘕的用药规律进行探索，为临床治疗癥瘕提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源 筛选《临证指南医案·癥瘕》与癥瘕相关的医案记载。

1.2 病例录入 将相关医案中的药物录入Excel 2010软件。

1.3 数据处理 依据《中华人民共和国药典》2015版^[4]对原始医案中的中药名称进行统一规范化处理。如“广皮”统一为“陈皮”，“小胡麻”统一为“菴蔚子”，“川连”统一为“黄连”，“鸡肫皮”统一为“鸡内金”；仅有方名的处方拆分为具体药物，如将“八珍汤”拆分为当归、地黄、川芎、白芍、白术、茯苓、人参、甘草。

1.4 统计学处理

1.4.1 建立数据库 采用Excel 2010软件建立数据库，两名研究者同时录入，以确保录入的准确性，并对医案中出现的药物进行统计，“T”表示此医案有该味药，“F”表示此医案没有该味药。

1.4.2 频数统计 在上述基础上，利用数据检索工具和人工检索进行频数统计，将该药物在所有处方中出现的次数进行累加，即得出该药物的使用频次；将该药物的使用频数除以总处方数，即可得出该药物的使用频率。

1.4.3 药性、药味以及归经的统计 统计某一药性的药物总数及其中每一味药物的出现次数，并对各药物的出现次数进行累加，得到某一药性药味的出现频次。

1.4.4 关联规则分析 使用SPSS modeler 15.0进行药物关联分析，运用关联规则中的Apriori算法挖掘处方中的药物关系，即发现处方中药物甲的出现与药物乙的出现关联关系强弱。其中支持度是药物甲与药物乙在所有方剂中同时出现的概率；置信度是指在出现药物甲的处方中同时药物乙出现的概率，用于衡量关联规则的可信程度^[5]。本次研究中，规定置信度 $\geq 80\%$ ，支持度 $\geq 15\%$ ，前项 ≤ 2 项。

1.4.5 关联网络分析 采取SPSS modeler 15.0软件进行关联网络分析。分析处方的组合规律，挖掘处方中的核心药物配伍。

1.4.6 聚类分析 使用SPSS 19.0进行药物聚类分析，采用系统聚类法，度量方法采用二分类变量的Squared Euclidean Distance(欧氏平方距离)法，聚类方法采用Ward(离差平方和)法，据此将药物分类。

2 结 果

2.1 药物频次 治疗癥瘕的医案共25个，共计36诊次，处方36张，共使用中药68种，总药味数(所有处方中所用药味数的总和)为278味，平均每张处方用药7.72味。表1是对前16味高频药物(频次 ≥ 5)的使用频次统计，其中茯苓出现频次最高，共用22次，频率为61.11%。

表1 高频药物频次统计

药物	频次	频率(%)	药物	频次	频率(%)
茯苓	22	61.11	生姜	6	16.67
当归	21	58.33	肉桂	6	16.67
香附	15	41.67	桂枝	6	16.67
小茴香	14	38.89	青皮	6	16.67
川楝子	13	36.11	山楂	5	13.89
白芍	8	22.22	牡蛎	5	13.89
延胡索	8	22.22	吴茱萸	5	13.89
地黄	7	19.44	青葱管	5	13.89

2.2 药物功效及性味特点分布 对所用药物的功效、药性、药味进行分类统计(剔除《中华人民共和国药典》中未记载的药物)。可知在所录医案中，治疗癥瘕最常用的药物为补虚药和理气药，活血化瘀药和温里药之间相差不明显；辛、苦、甘味药物占比例较多；温、寒、平、微寒性药物使用较多且温性药占比例较大，寒性药、平性药之间所占比重差距较小。(见表2~3)

表2 药物性味特点统计

药味	频次	频率(%)	药性	频次	频率(%)
辛	35	32.11	温	25	36.76
苦	30	27.52	寒	12	17.65
甘	23	21.11	平	11	16.18
酸	7	6.42	微寒	9	13.24
咸	6	5.50	微温	5	7.35
涩	3	2.75	热	4	5.88
淡	2	1.83	大热	2	2.94
微苦	2	1.83	凉	0	0.00
微甘	1	0.92	大寒	0	0.00
合计	109	100	合计	68	100

注：一些药物(如稽豆皮、老韭根、大茴香、针砂等)未收录于《中华人民共和国药典》中，所以未统计其性味

表3 药物功效分类情况

药物种类	药物名称	频次
补虚药	当归、鹿角、鹿角霜、人参、紫石英、白芍、甘草、肉苁蓉、山药、阿胶、杜仲、白术、大枣、枸杞、鳖甲	56
理气药	香附、川楝子、陈皮、橘红、木香、香橼、青皮、乌药、枳壳	47
活血化瘀药	桃仁、羌蔚子、延胡索、郁金、莪术、川芎、穿山甲、三棱、降香、益母草、泽兰	33
温里药	小茴香、肉桂、吴茱萸、干姜、附子、高良姜	30
利水渗湿药	茯苓、泽泻	23
清热药	地黄、栀子、黄连、牡丹皮、苦参、胡黄连	16
解表药	桂枝、生姜、葱白	15
消食药	山楂、神曲、麦芽	11
化痰止咳平喘药	半夏、瓜蒌皮	6
平肝息风药	蒺藜、牡蛎	6
化湿药	厚朴、砂仁	4
收涩药	五味子、山茱萸、乌梅	3
安神药	柏子仁、远志	3
止血药	茜草、艾叶	2
泻下药	芦荟	1

2.3 药物归经 以入肝经(20.21%)的药物最多,其次为归脾(18.65%)、肾(13.47%)和胃经(11.92%),其次有入心(10.88%)、肺(10.88%)、大肠(5.18%)、膀胱(3.11%)、胆(2.59%)、三焦(1.55%)、心包(1.04%)、小肠(0.52%)经。(见表4)

表4 药物归经统计

归经	频次	频率(%)	归经	频次	频率(%)
肝经	56	20.21	大肠经	14	5.18
脾经	51	18.65	膀胱经	8	3.11
肾经	37	13.47	胆经	7	2.59
胃经	33	11.92	三焦经	4	1.55
心经	30	10.88	心包经	3	1.04
肺经	30	10.88	小肠经	1	0.52

2.4 关联规则分析 对癥瘕医案处方中的药物进行关联规则分析,筛选出支持度≥15%的前后项组合。包含2种药物的药组有8组:川楝子、延胡索;当归、白芍;当归、肉桂;茯苓、地黄;小茴香、青葱管;当归、桃仁;川楝子、青皮;当归、地黄。包含3种药物的药组有3组:茯苓、小茴香、当归;地黄、茯苓、当归;当归、青葱管、小茴香。(见表5~6)

表5 2种药物之间的关联 (%)

前项	后项	支持度	置信度
川楝子	延胡索	22.22	100.00
当归	白芍	22.22	87.50
当归	肉桂	19.44	100.00
茯苓	地黄	16.67	100.00
小茴香	青葱管	16.67	83.33
当归	桃仁	16.67	83.33
川楝子	青皮	16.67	83.33
当归	地黄	16.67	83.33

2.5 聚类分析 根据药物频次统计的结果,对频次≥5的药物(前16味)进行聚类分析,聚类分析的树形图见图1,具体的聚类结果及各组药物见表7。

表6 3种药物之间的关联 (%)

前项	后项	支持度	置信度
茯苓and小茴香	当归	19.44	100.00
地黄and茯苓	当归	16.67	83.33
当归and青葱管	小茴香	16.67	83.33

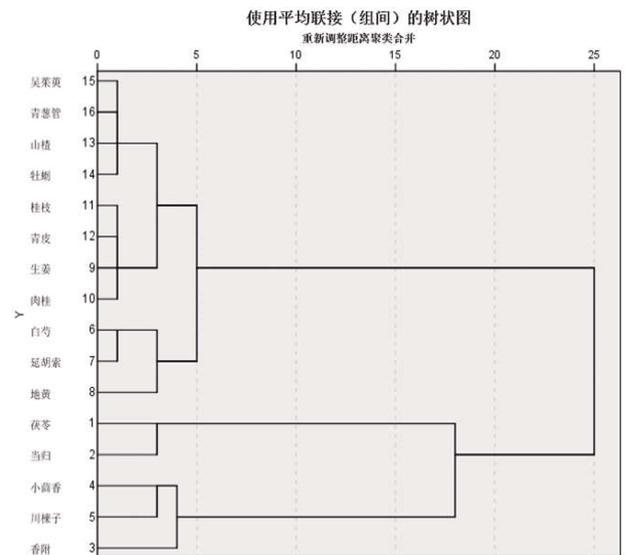


图1 癥瘕用药 16味药物聚类分析

表7 16味药物聚类分析分组结果

聚类	成员数	药物
C1	8	吴茱萸、青葱管、山楂、牡蛎、桂枝、青皮、生姜、肉桂
C2	3	白芍、延胡索、地黄
C3	2	茯苓、当归
C4	3	小茴香、川楝子、香附

2.6 关联网络分析 运用关联规则分析对癥瘕处方中的药物进行分析,对治疗癥瘕的常用药物进行中药关系“网络化”展示。(见图2)

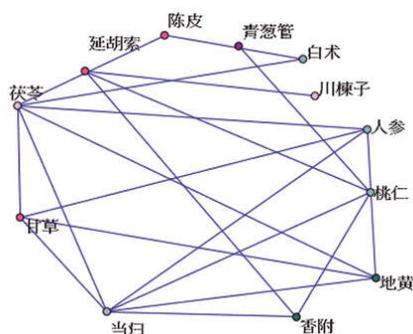


图2 癥瘕用药处方网络图

3 讨 论

通过对《临证指南医案·癥瘕》中癥瘕医案进行数据挖掘研究,分析其中的药物频次、功效、药性、药味、配伍组合等方面的特点,可以发现叶氏治疗癥瘕的用药特色,现讨论如下。

3.1 茯苓、当归和香附的使用 茯苓、当归和香附是古代医家治疗癥瘕常用的药物。清·徐忠可云:“癥之成,必挟湿热为窠囊,苓渗湿气”,茯苓味甘而淡,甘则能补,淡则能渗,药性平和,既可祛邪,又可扶正^[6]。刁铁成^[7]对茯苓的现代药理研究发现,茯苓中含有的羟甲基茯苓多糖能够增强免疫功能,促进脾产生较多的巨噬细胞。当归味甘而辛,既善补血,又长于活血行滞止痛,为妇科补血活血、调经止痛之要药。杨雪婷^[8]研究发现不同产地的当归提取的挥发油和非挥发油可以影响ADP诱导的血小板聚集和凝血酶原时间,并且有一定的消炎镇痛的作用,这种功能就使其具有了止痛功效。香附辛香行散,味苦疏泄,善疏肝理气,调经止痛。陈志坚等^[9]研究发现,从香附中提取的化合物具有中枢抑制作用,并且对子宫平滑肌收缩具有一定的抑制作用。叶氏治疗癥瘕常用香附、川楝子、陈皮、木香、青皮、枳壳、小茴香、降香汁、青葱管等温经行滞,以当归、川芎、延胡索、郁金、益母草等活血通络。

3.2 高频药物的分类 本研究中的15类高频药物分别体现了癥瘕的15种治法:补虚法、理气法、活血化瘀法、温里法、利水渗湿法、清热法、解表法、消食法、化痰止咳平喘法、平肝息风法、化湿药、收涩法、安神法、止血法、泻下法。根据药类的频数判断,补虚法最常使用,其次为理气法、活血化瘀法、温里法、利水渗湿法、清热法、解表法、消食法、化痰止咳平喘法、平肝息风法、化湿药、收涩法、安神法、止血法、泻下法使用较少。陆启滨认为妇科癥瘕基本病机为正虚邪实,瘀结为癥,病理因素不外瘀血、痰湿、气滞,积聚下焦,阻滞冲任胞宫,日久结成癥瘕,并采用扶正化瘀消癥为治疗大法,扶正用党参、黄芪、当归、熟地黄,化瘀用莪术、土鳖虫等^[10]。这与本研究高频药物分类也达成共识,在治疗癥瘕疾病中,补虚法、理气法、活血化瘀法成为其主要治法。傅友丰认为癥瘕由于病程日久,正虚邪实,气、血、痰湿互相影响,所以临床上癥瘕多以杂症为主,所以治法上以祛瘀为主,消补结合,辨病、辨证而治^[11]。

3.3 关联结果分析 通过对药物关联度的分析,药物关联度较高的组合有川楝子-延胡索,当归-白芍,当归-肉桂,当归-茯苓-小茴香,当归-茯苓-地黄等,结合表格数据所知,叶天士治疗癥瘕以当归为主,常将当归、茯苓、川楝子、小茴香、地

黄、青葱管中的两味或三味搭配使用,形成疏肝止痛、健脾和胃、活血滋阴的药对或药组。叶氏认为凡情志抑郁,肝胆相火内灼,耗伤阴血,致冲脉之血欲涸,均可使冲脉气血阻滞,聚而为瘕;此外肠胃湿热或痰浊阻滞,气机失畅日久,气血凝滞,亦可聚而为瘕^[12]。情绪抑郁,肝失畅达,肝郁气滞传至于土,脾胃受戕,阳明衰则血海空,久病伤络;或肝气郁而化火,“肝胆相火内灼,冲脉之血欲涸”,因此在治疗上当用辛香入络、苦温通降,但在治络的同时要注意脾胃与阴液。

3.4 聚类结果分析 在高频癥瘕治疗药物聚类结果中,C1具有温经通脉、散瘀止痛的功效,多数为辛温药物,具有温通经脉、疏肝活血、行气止痛之功;可见辛香药物的使用既能温通经脉,又能疏肝活血行气,从而减轻络脉郁滞,还能养血调经活血,减轻瘀血引起的津液运行失调,故在癥瘕的治疗中使用较多。其在继承仲景络病用药的基础上,发展了络病治法及用药。如《临证指南医案》指出:“络虚则胀,气阻则痛,非辛香何以入络,苦温可以通降。”^[13]其中“青葱管”是叶氏辛香通络治疗癥瘕较为独特的一味药,《备急千金要方》载其“温,辛,归目。除肝中邪气,安中利五脏”^[14]。C2有活血清热、调经止痛之功,3种苦寒药物聚为一类,表明癥瘕多瘀滞化热,在其用药中频率较高。C3有健脾利水、养血调经之功,也为叶氏治疗癥瘕疾病中用到最多的两味药。茯苓淡渗利湿,扶正祛邪,现代文献中也提到其有增强免疫力的作用。当归更是妇科活血止痛之要药。C4小茴香、川楝子、香附聚为一类,有疏肝理气、散寒止痛之效,为治疗癥瘕疾病的常用组合。

3.5 复杂网络结果分析 通过关联网络分析得到治疗癥瘕的常用处方药物为白术、川楝子、当归、人参、桃仁、地黄、香附、延胡索、甘草、茯苓、陈皮、青葱管。为四君子汤合桂枝茯苓丸加减,反映了叶氏在治疗该类疾病中对通补兼顾、缓缓图之的思想。《妇人规》云:“妇人作癥,其证或由经期,或由产后,凡内伤生冷,或外受风寒,或恚怒伤肝,气逆而血留,或忧思伤脾,气虚而血滞,或积劳积弱,气弱而不行。总由血动之时,余血未净,而一有所逆,则留滞日积而渐以成癥矣。”^[15]气滞血瘀,瘀滞不通,不通则痛,日久而成癥积。癥瘕积聚日久,损伤正气。因此叶氏常使用人参、白术补气摄血,川楝子、延胡索疏肝理气。齐聪在治疗癥瘕经验中就提到以扶正以益气补肾为主,祛邪以活血化瘀、化痰软坚为主^[16]。邱海霞^[17]调查了88例子宫肌瘤的患者,发现运用四君子汤合桂枝茯苓丸加减比运用西药治疗子宫肌瘤的患者效果更为明显。

4 总 结

通过对《临证指南医案·癥瘕》中癥瘕医案的用药进行数据挖掘,以及对挖掘结果的分析,可以看出,叶天士治疗癥瘕有以下特点:(1)辛温药物的使用频次较多,以辛香入络,苦温通降为基本原则;(2)疏肝补脾之余,兼用利水渗湿药,辛香通络之余兼以滋养脾胃阴液;(3)根据病情特点,灵活选择辛香温苦之药、通补并用之法;(4)疏肝理气同时兼以固护胃阴;(5)注重癥瘕与肝、脾经的关系,攻补兼施。叶天士立论精当有所创新,用药师古而不泥古,其辨治思想对临床具有重要的指导意义。

(下转第56页)

引用:董明雪,管素梅,杨佃会.温针灸适宜病证与选穴规律探讨[J].中医导报,2019,25(23):44-47,60.

温针灸适宜病证与选穴规律探讨*

董明雪¹,管素梅¹,杨佃会^{2,3}

(1.山东中医药大学针灸推拿学院,山东 济南 250014;

2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011;

3.单秋华全国名老中医药传承工作室,山东 济南 250011)

[摘要] 目的:探析和总结温针灸治疗疾病的优势病种(证型)、选穴规律,为其在临床的使用提供参考及依据。方法:搜集近5年来温针灸治疗疾病的临床相关文献,对其治疗疾病的病种(证型)、经脉及腧穴的使用频次进行归纳整理。结果:八大系统疾病中,运动系统疾病种类最多(16次),其次为泌尿生殖系统疾病(15次),疾病以膝关节炎出现频次最高(48次),其次为痛经(17次);证型中,虚寒证出现频次最高(32次),其次为寒湿证(27次);经脉主要选取足阳明胃经与足太阳膀胱经;选穴主要选取局部腧穴以及腰腹四肢等肌肉丰厚处的腧穴。结论:温针灸在临床应用广泛,其治疗以运动系统疾病为主,膝关节炎最多见;实证、虚证均可应用,证型以虚寒证为主;经脉多取足阳明胃经与足太阳膀胱经穴;取穴遵循局部选穴以及取腰腹四肢等肌肉丰厚处腧穴的规律。

[关键词] 温针灸;适宜病证;选穴规律

[中图分类号] R245.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0044-04

Analysis of the Applicable Diseases and Syndromes and the Acupoint Application Rules of Warming Acupuncture and Moxibustion

DONG Ming-xue¹, GUAN Su-mei¹, YANG Dian-hui^{2,3}

(1.Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250014, China;

2.Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan Shandong 250011, China;

3.SHAN Qiu-hua's Inheritance Studio of the National TCM Experts, Ji'nan Shandong 250011, China)

[Abstract] Objective: By analyzing and summing up the dominant diseases (syndromes) and the law of acupoint selection in the treatment of diseases with warm acupuncture and moxibustion, this paper provides a reference and basis for its clinical use. Methods: We collected the clinical literature about warming acupuncture and moxibustion treatment in recent five years, and sum up and sort out the diseases (syndromes), meridians and acupoints use frequency. Results: Among the eight major systemic diseases, motor system diseases (16 times), genitourinary diseases (15 times), knee osteoarthritis (48 times) and dysmenorrhea (17 times) were the most frequent diseases. In the syndromes, deficiency cold syndrome had the highest frequency (32 times), followed by cold and dampness syndrome (27 times). The meridians were mainly selected as foot Yangming stomach Meridian and foot Sun bladder Meridian. Conclusion: Warming acupuncture and moxibustion is widely used in clinic, and the main treatment is motor system disease; The knee osteoarthritis is the most common; It is applicable for excess syndrome as well as deficiency syndrome. the syndrome type is deficiency cold syndrome; the meridian takes the foot Yangming stomach meridian and the foot Taiyang bladder meridian. The acupoints follow the law of local selection of acupoints and the selection of muscular points such as waist, abdomen, limbs and so on.

[Keywords] warming acupuncture and moxibustion; applicable diseases and syndromes; the acupoint selection rules

*基金项目:国家临床重点专科建设项目经费资助项目(2013);国中医药人教发(2011)41号

通讯作者:杨佃会,E-mail:jnyangdh@126.com

温针灸又称烧针柄、针柄灸,是指针刺穴位一定深度得气后,把艾炷或艾条段固定于针柄上点燃,借助艾灸产生的热力通过针体传导至穴位深部,以发挥针刺与艾灸的双重作用^[1]。因其操作方便、疗效显著,目前在临床上得到广泛应用。本研究通过分析近5年有关温针灸临床文献,试探究温针灸疗法的优势病种、适应证型、选穴规律等特点。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索 文献资料来源于中国知网、万方、维普全文数据库,时间为2013年1月至2017年12月,计算机检索关键词为“温针”“温针灸”的文献。

1.2 文献采集

1.2.1 纳入标准 (1)类型:临床研究及临床随机对照类文献;(2)对象:疾病有明确的诊断标准、纳入标准、排除标准及疗效评价标准;(3)以温针灸为主要治疗方法,单独或结合其他方法治疗疾病。

1.2.2 排除标准 (1)文献综述、个案报道、专家经验总结;(2)动物实验、机制研究性文献;(3)临床应用中不是以温针灸为主要治疗方法者;(4)内容有明显错误者;(5)无具体取穴者;(6)文章重复发表者,保留最近发表的1篇,其余排除。

1.3 筛选及整理 以“温针”“温针灸”为关键词检索到的文献进行去重筛选,符合条件者仔细阅读其题目及摘要进行二次筛选,选出符合要求的文献,并对每一篇进行全面阅读,主要查看有无明确的诊断标准及疗效评价标准、操作方法及数据是否完整。对最终纳入的文献分别按照病种、证型、经脉及腧穴进行分类整理,利用Microsoft Office Excel 2007软件建立数据库并根据需要进行相关数据的处理。

1.4 数据处理规范

1.4.1 疾病分科处理规范 疾病分科按照国际疾病分类标准并结合具体情况分为消化系统、呼吸系统、运动系统、风湿免疫系统、神经系统、心血管系统、泌尿生殖系统、皮肤科及其它。

1.4.2 腧穴处理规范 腧穴名称及归经参照《经络腧穴学》^[2]。

1.5 统计学方法 从数据库提取相关资料计算病种、适应证型、经脉及腧穴的频次及总频次,以频次除以总频次得出频率。

2 结 果

2.1 文献检索结果 通过计算机关键词检索共纳入文献574篇,经筛选排除重复发表文献62篇,二次筛选排除明显不相关文献129篇,对每一篇符合要求的文献进行全面阅读,排除不符合纳入标准的文献105篇,最终收录278篇温针灸治疗相关疾病的文献。

2.2 病种统计 温针灸临床应用病种涉及八大系统63种疾病,其优势病种主要集中在运动系统(16种),其次为泌尿生殖系统疾病(15种)。膝骨关节炎出现48次,频次最高;其次分别为痛经(17次)、中风(16次)、周围性面瘫(13次)。(见表1)

2.3 证型统计 有125篇文献明确指出了温针灸的病证证型,以虚寒证频次最高,其余依次为寒湿证、脾虚证、肾虚证、血瘀证、痰湿证。(见表2)

表1 温针灸临床应用病种统计

系统	病种数目	疾病	频次	频率(%)		
运动系统	16	膝骨关节炎	48	17.27		
		肩周炎	12	4.32		
		颈椎病	11	3.96		
		腰椎间盘突出症	11	3.96		
		肱骨外上髁炎	6	2.16		
		腰腿疼痛	5	1.80		
		关节痛	4	1.44		
		慢性腰肌劳损	4	1.44		
		第3腰椎横突综合征	2	0.72		
		腰椎退行性骨关节病	2	0.72		
		外伤性周围神经损伤	2	0.72		
		梨状肌综合征	1	0.36		
		骶髂关节炎	1	0.36		
		足跟痛	1	0.36		
		慢性非特异性下腰痛	1	0.36		
		运动神经元病	1	0.36		
		泌尿生殖系统	15	痛经	17	6.12
				尿潴留	5	1.80
				慢性盆腔炎	5	1.80
子宫肌瘤	3			1.08		
阳痿	3			1.08		
前列腺炎	3			1.08		
不孕	2			0.72		
月经不调	2			0.72		
功能性早泄	2			0.72		
勃起功能障碍	2			0.72		
卵泡发育不良	1			0.36		
多囊卵巢综合征	1			0.36		
产后子宫脱垂	1			0.36		
尿频	1			0.36		
尿失禁	1			0.36		
消化系统	11	肠易激综合征	4	1.44		
		腹泻	4	1.44		
		术后肠功能障碍	4	1.44		
		功能性消化不良	3	1.08		
		便秘	2	0.72		
		胃痛	2	0.72		
		慢性浅表性胃炎	1	0.36		
		慢性溃疡性结肠炎	1	0.36		
		胃下垂	1	0.36		
		消化性溃疡	1	0.36		
		功能性肛门直肠痛	1	0.36		
心脑血管系统	7	中风	16	5.76		
		失眠	7	2.52		
		高脂血症	5	1.80		
		头痛	4	1.44		
		原发性高血压	2	0.72		
		原发性低血压	1	0.36		
		椎基底动脉供血不足	1	0.36		

续表1:

系统	病种数目	疾病	频次	频率(%)
呼吸系统	3	过敏性鼻炎	10	3.60
		慢性阻塞性肺疾病	1	0.36
		顽固性咳嗽	1	0.36
风湿免疫系统	3	类风湿性关节炎	5	1.80
		强直性脊柱炎	2	0.72
		痛风	1	0.36
神经系统	3	周围性面瘫	13	4.68
		三叉神经痛	3	1.08
		带状疱疹后遗神经痛	3	1.08
皮肤科	2	荨麻疹	2	0.72
		痤疮	1	0.36
其它	3	单纯性肥胖	10	3.60
		慢性疲劳综合征	4	1.44
		感音神经性耳聋	1	0.36

表2 温针灸证型分布表

证型	频次	频率(%)	累计频率(%)
虚寒证	32	25.60	25.60
寒湿证	27	21.60	47.20
脾虚证	21	16.80	64.00
肾虚证	19	15.20	79.20
血瘀证	14	11.20	90.40
痰湿证	12	9.60	100.00

表3 温针灸疗法经选穴统计

归经	穴位个数	穴位名称(使用频次)	频次	频率(%)
足阳明胃经	15	足三里(124),犊鼻(42),梁丘(20),天枢(15),下关(9),归来(8),丰隆(8),水道(7),上巨虚(3)	245	21.36
足太阳膀胱经	27	肾俞(52),脾俞(22),委中(17),大肠俞(17),次髎(14),环跳(13),肝俞(11),八髎(7),承山(7),肺俞(7),膀胱俞(6),天柱(5),心俞(4),委阳(3),大杼(3),膈俞(3)	208	18.13
任脉	11	关元(55),气海(43),中脘(20),中极(17)	145	12.64
足太阴脾经	6	三阴交(56),血海(38),阴陵泉(33),地机(3)	133	11.60
经外奇穴	16	内膝眼(37),腰夹脊(20),鹤顶(17),肩前(8),颈夹脊(7),子宫(4),百劳(3)	109	9.50
足少阳胆经	10	阳陵泉(47),风池(7),悬钟(6),风市(5),膝阳关(3),肩井(3)	76	6.63
手阳明大肠经	7	曲池(15),肩髃(13),合谷(13),手三里(7),臂臑(5)	56	4.88
督脉	9	命门(16),大椎(14),腰阳关(7),百会(6)	49	4.27
阿是穴	8	阿是穴(31)	31	2.70
手少阳三焦经	5	肩髃(8),外关(7),翳风(5),支沟(3)	25	2.18
手太阳小肠经	8	肩贞(12),后溪(3)	24	2.09
足少阴肾经	5	太溪(8),照海(4)	15	1.31
足厥阴肝经	5	太冲(8)	14	1.22

注:表中仅体现腧穴使用个数大于1的经脉及应用频次大于2的腧穴名称

表4 膝骨关节炎与痛经选用穴位统计

疾病	病例数	穴位名称(使用频次)
膝骨关节炎	48	犊鼻(40),足三里(39),内膝眼(35),阳陵泉(33),血海(25),阴陵泉(25),梁丘(21),鹤顶(17),阿是穴(14),委中(6),关元(6),三阴交(5),气海(4),肾俞(3),膝阳关(3),委阳(2),曲泉(2),膝关(2),伏兔(2),承山(2),曲池(2),阴谷(1),风市(1),合阳(1),大肠俞(1),脾俞(1),膝中(1),悬钟(1),太溪(1),大钟(1)
痛经	17	关元(11),三阴交(10),足三里(7),次髎(8),气海(5),归来(3),血海(3),地机(2),水道(2),上髎(1),中髎(1),下髎(1),天枢(1),太冲(1),中极(1),脾俞(1),肾俞(1),中脘(1),合阳(1)

2.4 选穴规律 由于温针灸临床应用病种广泛,疾病不同选用经脉亦有侧重,故统计现有疾病的经脉使用频次及频率,总结其经脉选穴规律。经脉选穴主要选取足阳明胃经穴(15穴,245次)与足太阳膀胱经穴(27穴,208次)。从总体腧穴选用角度看,足三里(124次)出现居首,其次为三阴交(56次)、关元(55次),多位于腰腹背及四肢部肌肉丰厚处。按照疾病分类,统计不同疾病温针灸腧穴使用频次,总结其疾病选穴规律。因病种繁多,今根据统计得出的优势病种,以膝骨关节炎和痛经为例,说明疾病选穴规律。从疾病选穴角度而言,膝骨关节炎中犊鼻(40次)出现最多,其次为足三里(39次)、内膝眼(35次);痛经选取关元(11次)最多,其次为三阴交(10)、足三里(7次)。(见表3~4)

3 讨论

3.1 优势病种 运动系统的疾病,局部症状以疼痛为主,中医学认为,引起疼痛的病机多责之于经络不通,主要为不通则痛与不荣则痛两大类。现代对针刺镇痛机理进行了大量研究,韩济生^[9]指出针刺可引发神经系统释放5-羟色胺、去甲肾上腺素、阿片肽等一系列化学物质,并在体内逐渐累积而发挥镇痛效应,但具有个体差异^[9]。通过直接针刺病变处相关穴位,可消除局部软组织的痉挛,抑制大脑皮层疼痛中枢,减少炎性物质的产生^[9]。贺成功等^[10]认为灸法具有温通与温补的作用,一方面可培补元气、助阳固脱、防病延年,另一方面可通过局部的温灸促进经络通行于远隔部位发挥效应,通过对穴位局部的温热刺激,激发经络全身的循行。现代研究表明^[11],

施灸过程中产生的灸温可改善局部血管壁通透性和血液流变学,加快血液循环与新陈代谢,并可促进神经肽的分泌,产生一系列的生物级联反应,从而起到抗炎镇痛的效应。温针灸将通调与温补相结合,祛邪与扶正相兼顾,可使十二经气血通畅,气血调和,通则不痛、荣则不痛,故镇痛作用显著^[8-10]。其机制与减少Th17淋巴细胞的产生,降低血清IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-17的水平,从而降低组织的炎性反应,减轻对骨关节的破坏有关^[11-12]。故温针灸可有效缓解疼痛,改善临床症状,疗效显著,在运动系统疾病广泛应用。

3.2 优势证型 《素问·痹论篇》中云:“痛者,寒气多也,有寒故痛也,其不痛不仁者,病久入深,营卫之行涩,经络时疏,故不痛,皮肤不营,故为不仁。其寒者,阳气少,阴气多,多病相益,故寒也……凡痹之类,逢寒则急,逢热则纵。”温针灸则在针刺通经活络的基础上,将艾灸产生的温热通过针体快速传达至腧穴深部,以温促通,协助针刺发挥疏通经络、调和气血作用的同时,又可对机体起到直接的温补之功,“正气存内,邪不可干”。以温祛寒、以温促通、以温行补^[13-14],三者结合,调整机体的整体功能,对虚寒、实寒证皆有良好的治疗效果。

3.3 选穴规律

3.3.1 经脉选穴 从经脉选穴而言,温针灸多选足阳明胃经、足太阳膀胱经穴位为主。足阳明经为多气多血之脉,其与脾胃关系密切,脾胃为后天之本,故选取足阳明经穴行温针灸治疗能健脾,脾胃健运功能正常,人体气血化生充足、运行通畅,经络畅通,则诸病易愈。足太阳经主一身之表,谭奇纹^[15]认为足太阳经与督脉同行于背部,因督之络脉深入脊柱两旁,故两者有相通之处,二脉均行至脑,主要分布于人体阳中之阳位,且督脉总督诸阳经,故选用本经脉,可激发机体阳气,调理脏腑功能,直接发挥补虚固脱强身之效;背俞穴为脏腑之气输注于背腰部的腧穴,足太阳经为经脉的核心,与诸经相通,故多选取肾俞、脾俞等背俞穴行温针治疗,可调和全身气血,从而达到调理多脏腑阴阳平衡的目的^[16-17]。

3.3.2 总体腧穴选用 从总体腧穴选用角度看,足三里出现频次居首,其次为三阴交、关元。多为腰腹背及四肢部肌肉丰厚处:一则肌肉丰厚,便于热量沿针体向下传导而发挥效应,二则局部血供丰富,可加速血液循环,促进无菌性炎症等的吸收消散。张介宾曰:“人之生,由乎气。气者所受于天,与谷气并而充身者也。故谷食入胃,化而为气,是为谷气,亦曰胃气。是以胃为水谷血气之海,而人所受气者,亦唯谷而已。故谷不入半日则气衰,一日则气少矣。”充分表明人体气血充盈与否主要依赖后天,尤其是脾胃的健运,足三里为胃之下合穴,属足阳明胃经穴,故温针灸多选足三里,可温脾胃之气,益气升阳^[18]。董佳梓等^[19]指出足三里可通过形成稳定的ULK1/AMPK复合物,提高线粒体自噬能力,从而起到调理脾胃、补中益气的功效。现代研究表明,温针灸足三里可使艾灸的热能药效透过肌腠,激发经感传现象^[17,20-21],改善局部微循环,减少炎性介质和血管活性物质的积聚^[22],调节机体免疫球蛋白水平^[23],增强机体免疫力,较单纯针刺治疗,可缩短病程,提高疗效。

3.3.3 疾病选穴 疾病取穴多以病变局部腧穴为主,更直观

地体现出温针灸疏通局部闭滞之经络,毋使邪气留止^[24]之效。

4 小 结

温针灸优势病种主要集中在运动系统,其次为泌尿生殖系统疾病中,疾病以膝关节炎和痛经见长;证型以虚寒证使用频次最高;经脉选穴多取足阳明胃经、足太阳膀胱经穴,穴位以足三里、三阴交、关元等应用广泛,根据疾病多取病变局部处腧穴。《灵枢·九针十二原》指出:“欲以微针通其经脉,调其血气,营其逆顺出入之会”,故针刺可疏通瘀阻的经络,使气血运行通畅而发挥正常的生理功能。《本草从新》中记载艾叶:“能回垂绝之阳,通十二经,走三阴,理血气,逐寒湿,暖子宫,止诸血,温中开郁,调经安胎……以之灸火,能透诸经而除百病。”艾叶性温热、芳香走窜,具有纯阳之性,在燃烧时热力温和,能直达体表深部,故可通经活络、扶正祛邪。而温针灸兼备两者各自的优势,皆具通散与温补之功^[25],效果非单一针刺或艾灸所能及,治疗效果显著。

温针灸虽有如此之效,但仍存在诸多问题需进一步探索解决,如灸感与灸量和疗效的关系,操作方法的安全性,以及与其他疗法相结合的多元化趋向。故今后应多开展高质量、大样本、多中心的随机对照研究及效应机制研究,从灸感方面探析灸量与疗效的关系^[26-27],明确单纯温针灸的适宜病证,阐明多元化干预方法的必要性^[28-29],改良其操作方法,提高温针灸的安全性及有效率,更好地为临床服务。

参考文献

- [1] 程珂,丁轶文,沈雪勇,等.温针灸的传热学研究[J].上海针灸杂志,2007,26(8):32-36.
- [2] 刘清国,胡玲.经络腧穴学[M].3版.北京:中国中医药出版社,2012:49-205.
- [3] 韩济生.针麻镇痛研究[J].针刺研究,2016,41(5):377-387.
- [4] 陈文婷,傅国强,沈卫东.针刺镇痛术后疗效的研究进展[J].针刺研究,2013,38(1):83-87.
- [5] 王京良,王程,丁钰,等.温针灸联合推拿治疗膝关节炎的临床疗效及对血清炎症因子与骨代谢指标的影响[J].河北中医,2018,40(2):265-269.
- [6] 贺成功,蔡圣朝,龙红慧,等.灸法温泻温通温补作用浅议[J].山东中医药大学学报,2013,37(6):473-474.
- [7] 徐丽,丁成华,陈建蓉,等.温针灸与其他针灸方法治疗原发性肥胖症疗效比较的Meta分析[J].中国针灸,2018,38(9):1019-1026.
- [8] 张建斌,王玲玲,胡玲,等.艾灸温通作用的理论探讨[J].中国针灸,2011,31(1):51-54.
- [9] 郑寒丹,赵继梦,吴璐一,等.温针灸镇痛的临床应用与进展[J].中国组织工程研究,2015,19(42):6855-6860.
- [10] 王晓玲,王芎斌,侯美金,等.温针灸治疗膝关节炎:随机对照研究[J].中国针灸,2017,37(5):457-462.
- [11] 许鸿雁,吕志艳,孙学娟,等.温针灸配合推拿治疗膝骨性关节炎的疗效及对血清和关节液IL-17的影响[J].针灸临床杂志,2018,34(7):46-49.
- [12] 蔡国伟,李佳,李静.温针灸对类风湿性(下转第60页)

引用:马学慧,朱世楷,沈旦蕾,张征波.朱世楷“通顺疗法”治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律总结[J].中医导报,2019,25(23):48-52.

朱世楷“通顺疗法”治疗慢性萎缩性胃炎的用药规律总结*

马学慧,朱世楷,沈旦蕾,张征波

(无锡市中医医院/南京中医药大学无锡附属医院,江苏 无锡 214000)

[摘要] 目的:运用中医传承辅助平台(V2.5)软件,挖掘朱世楷教授治疗慢性萎缩性胃炎的经验及用药规律。方法:收集朱世楷门诊诊断为“慢性萎缩性胃炎”,中医诊断为“胃痛”“痞满”等的病历处方,共139首。借助中医传承辅助平台系统(V2.5)进行用药规律挖掘,主要研究内容包括证型频次、药物频次、性味统计和组方规律分析(用药模式、规则分析、网络展示)等。结果:最常见证型为脾胃气虚证和胃络瘀阻证;补气健脾药和活血软坚药为最常使用的药物;药性以甘温为主,苦寒为辅。最常用药对是活血消癥的莪术、预知子等。13味最常使用药物为炒党参、炒白术、陈皮、茯苓、海螵蛸、白及、莪术、预知子、黄连、干姜、炙甘草、菝葜、炒当归等。结论:朱世楷治疗慢性萎缩性胃炎用药总以扶正健脾益气药为纲,活血祛瘀、软坚散结药为目,均不离其“通”利胃腑,“顺”畅气血的本质,使血脉和利,气血运行无碍,黏膜得新血滋养,则旧疾得去,萎缩渐退,黏膜渐荣。

[关键词] 数据挖掘;慢性萎缩性胃炎;用药规律;朱世楷;通顺疗法

[中图分类号] R256.32 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0048-05

Summary of Drug Rules of ZHU Shi-kai's "Tongshun Therapy" for Chronic Atrophic Gastritis

MA Xue-hui, ZHU Shi-kai, SHEN Dan-lei, ZHANG Zheng-bo

(Wuxi Traditional Chinese Medicine Hospital/Wuxi Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Wuxi Jiangsu 214000, China)

[Abstract] Objective: To excavate the experience and using drugs regularity of ZHU Shi-kai professor curing chronic atrophic gastritis. Methods: We collected 139 medical prescriptions from ZHU Shi-kai Clinic; the diagnose is "chronic atrophic gastritis", and the diagnose of traditional Chinese medicine are "stomachache, distention and fullness" and so on. With the help with the auxiliary platform for traditional Chinese medicine inheritance (V2.5), we conducted the excavation of using drugs regularity, the main research content contains frequency of syndrome types, frequency of drugs, statistics of sex and taste, and analysis of prescription rules (medication pattern, rule analysis, network display) and so on. Results: The most frequent syndrome types are spleen and stomach Qi deficiency syndrome and stomach collaterals stasis syndrome. Tonifying Qi, invigorating spleen and invigorating blood are the most frequently used drugs, and the drug properties are mainly sweet warm and subsidiarily bitter cold. The most commonly used medicine suits are activating blood circulation elimination of zedoary rhizome (Ezhu), foregone fruit (Yuzhizi) and so on. The were 13 most commonly used drugs, including stir-fry codonopsis pilosula (Chaodanshen), stir-fry atracylodes macrocephala (Chaobaizhu), orange peel (Chenpi), poria (Fuling), sea ladybush (Haipiaoxiao), Bletilla striata (Baiji), zedoary (Ezhu), forerunner (Yuzhizi), rhizoma coptidis (Huanglian), dried ginger (Gnajiang), processed liquorice (Zhingancao), sarsaparilla (Baqia), stir-fry angelica (Chaodangui) and so on. Conclusion: ZHU Shi-kai treats CAG according to strengthening body resistance and spleen Qi for the outline, and promoting blood circulation and removing stasis drugs and so on for the purpose, which aren't all far from its "tong" stomach, "shun" Qi and blood essence, to make blood circulation and benefit, Qi and blood flow without hindrance, mucosa get new blood nourishing, then old disease go, atrophy gradually retreat, mucosa gradually flourish.

[Keywords] data exploring; chronic atrophic gastritis; drug rules; ZHU Shi-kai; Tongshun therapy

*基金项目:2017无锡市卫计委重大科技项目(Z201715)

通讯作者:朱世楷,E-mail:zhushikai1115@126.com

慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是慢性胃炎的一种类型^[1],是指胃黏膜固有腺体减少或萎缩,或伴有肠化生、异型增生为特征的一种慢性消化系统疾病。常由浅表性胃炎演变而来,是消化系统的常见病、疑难病,易于癌变,现代医学对本病尚无有效的治疗方法,只是对症用药和定期随访复查胃镜。中医药在胃癌前病变的临床防治中具有副作用小、疗效好、可持续性强等多种优势。

医案研究是中医传承的重要手段,然而以往对于名老中医的经验传承大多采取人工抄方、病案总结的形式,结论往往比较模糊、随意,不够客观和精准。随着新一代信息技术如互联网、云计算、物联网、社交网络等的蓬勃发展,数据时代^[2]应运而生。当今数据时代背景下数据挖掘技术逐渐成为医案研究的重要工具^[3]。数据挖掘可提取和挖掘名老中医医案中隐藏的精粹,反映和获取其隐涵的本质的知识,推动中医学的传承与创新^[4]。

朱世楷教授,全国第五批名老中医药专家学术经验继承指导老师,师从中医肝病专家邹良材,擅长中西医结合诊治胃肠病、肝病。朱世楷根据其50余年的临床经验,提出了中医脾胃系疾病治疗的“通顺疗法”理论,对慢性萎缩性胃炎的治疗尤获佳效。

本课题通过收集整理朱世楷治疗慢性萎缩性胃炎的临床处方,借助中医传承辅助平台系统软件,对朱世楷治疗慢性萎缩性胃炎病案方药进行整理,分析处方中药物的使用频次及药物之间的关联规则、处方特点,归纳其用药规律,总结朱世楷在“通顺疗法”指导下治疗CAG的用药经验。

1 临床资料

搜集整理2016年1月至2017年12月无锡市中医医院名医堂,诊断为“慢性萎缩性胃炎”,中医诊断为“胃痛”“痞满”等的病历处方,共139首,患者年龄28~83(56.18±14.73)岁。该研究已获医院医学伦理委员会审核通过。

2 研究方法

2.1 数据收集 将上述筛选后的处方录入中医传承辅助平台系统(V2.5)。录入完成后,由双人负责数据的审核,以确保数据的准确性。在“西医疾病”项中输入“慢性萎缩性胃炎”,提取出治疗慢性萎缩性胃炎的全部方剂。

中医证型分类:根据2017年《慢性胃炎中医诊疗专家共识意见》^[5]中的证候分类标准,分为肝胃气滞证、肝胃郁热证、脾胃湿热证、脾胃虚寒证、胃阴不足证、脾胃气虚证、胃络瘀阻证等单一证型与其兼证。

2.2 数据分析 通过中医传承辅助平台系统(V2.5)软件中“统计报表”系统中的“方剂统计”,以及“数据分析”系统中的“方剂分析”功能,进行用药规律挖掘,主要研究包括药物频次及性味统计和组方规律分析(用药模式、规则分析、网络展示),建立朱世楷治疗CAG的信息采集模块。

3 结 果

3.1 中医证型、用药频次及性味、归经统计 对139首处方涉及的中医证型、药物频次及性味、归经进行统计。最常见的证型为脾胃气虚证和胃络瘀阻证;药物使用频次前3位分别是

炒白术、陈皮、茯苓;方剂中所使用的药物在四气、五味以甘温为主,苦寒为辅;归经以脾经、肝经、胃经等为主。(见表1~2,图1~3)

表 1 中医证型分类频次

序号	中医证型	频次
1	脾胃气虚证	38
2	胃络瘀阻证	33
3	脾虚血瘀证	28
4	肝胃气滞证	24
5	气滞血瘀证	20
6	胃阴不足证	19
7	肝胃郁热证	14
8	阴虚胃热证	10
9	脾胃湿热证	6
10	脾胃虚寒证	5
11	气滞寒凝证	3

表 2 使用频次前 20 位的药物

序号	药物	频次	序号	药物	频次
1	炒白术	138	11	炙甘草	80
2	陈皮	128	12	丹参	73
3	茯苓	126	13	菝葜	69
4	海螵蛸	120	14	炒当归	65
5	莪术	116	15	赤芍	45
6	预知子	116	16	神曲	41
7	黄连	105	17	焦山楂	41
8	炒党参	100	18	煅瓦楞子	39
9	白及	90	19	法半夏	37
10	干姜	88	20	炒苍术	35

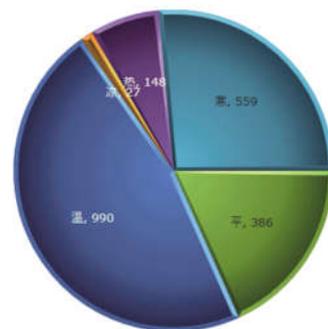


图 1 四气统计

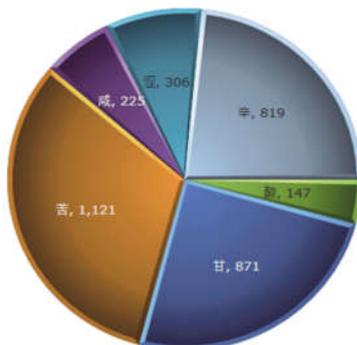


图 2 五味统计

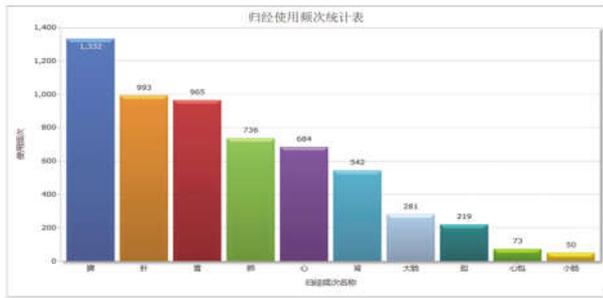


图3 归经统计

3.2 组方规律统计 分析139首处方的组方规律,取支持度个数50,置信度0.9.分析用药模式,按药物组合出现频度从高到低的顺序进行排列。主要用药模式组合为“陈皮,炒白术”“陈皮,茯苓”“炒白术,茯苓”“陈皮,炒白术,茯苓”等。(见表3)。

分析处方中药物关联规则,互相关联药物按照置信度由高到低排列,依次为“干姜→黄连”“莪术→预知子”“炒党参→炒白术”“炒白术→陈皮”等。(见表4)组方规律网络展示见图4~7。

表3 用药模式组合

序号	药物模式	出现频次
1	陈皮,炒白术	128
2	陈皮,茯苓	126
3	炒白术,茯苓	126
4	陈皮,炒白术,茯苓	126
5	陈皮,海螵蛸	120
6	炒白术,海螵蛸	120
7	茯苓,海螵蛸	120
8	陈皮,炒白术,海螵蛸	118
9	莪术,预知子	116
10	陈皮,茯苓,海螵蛸	115
11	炒白术,茯苓,海螵蛸	110
12	陈皮,炒白术,茯苓,海螵蛸	107
13	陈皮,黄连	105
14	陈皮,莪术	101
15	陈皮,炒党参	98
16	陈皮,预知子	95
17	黄连,炒白术	95
18	黄连,茯苓	95
19	莪术,炒白术	92
20	莪术,茯苓	88

表4 组方关联规则

序号	规则	置信度
1	干姜→黄连	1
2	莪术→预知子	1
3	炒党参→炒白术	1
4	炒白术→陈皮	1
5	茯苓→炒白术	1
6	黄连→陈皮	1
7	炒白术→陈皮	1

续表4:

序号	规则	置信度
8	炒白术,炒党参→陈皮	1
9	黄连,干姜→陈皮	1
10	海螵蛸→陈皮	0.992,701
11	莪术→陈皮	0.992,647
12	预知子→陈皮	0.992,647
13	白及→陈皮	0.992,308
14	炙甘草→陈皮	0.990,741
15	陈皮→海螵蛸	0.985,507
16	陈皮,海螵蛸→黄连	0.985,294
17	陈皮,海螵蛸→黄连	0.985,294
18	陈皮→黄连	0.978,261
19	陈皮→莪术	0.978,261
20	陈皮,莪术→黄连	0.977,778

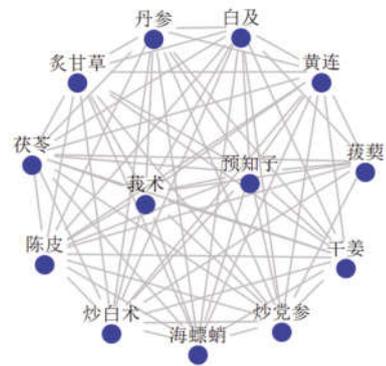


图4 组方规律网络展示图(支持度个数 50,置信度 0.9)

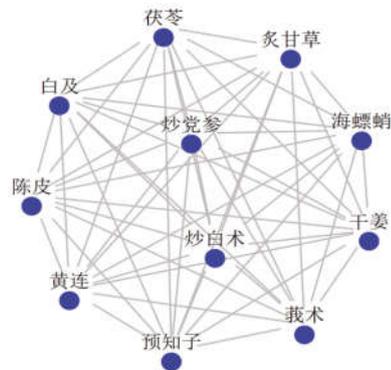


图5 组方规律网络展示图(支持度个数 80,置信度 0.9)

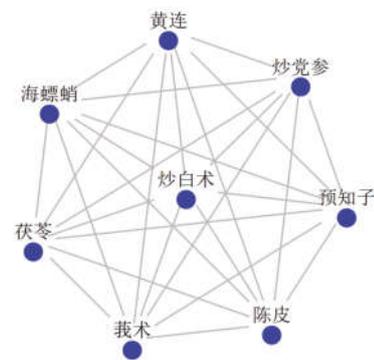


图6 组方规律网络展示图(支持度个数 100,置信度 0.9)

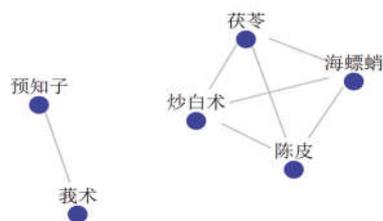


图7 组方规律网络展示图(支持度个数 110,置信度 0.9)

3.3 新方分析 通过熵方法的方剂组方规律分析,在核心组合提取的基础上,设置相关度8、惩罚度2,运用熵层次聚类算法,得到慢性萎缩性胃炎的9个核心药物组合A、B。(见表5)

药物组合网络展示见图8;聚类分析新方组合得到9个新方,见表6;新方网络展示见图9。

表5 基于熵层次聚类算法的核心药物组合

序号	A	B
1	焦稻芽_莪术_沉香	焦稻芽_沉香_预知子
2	枳壳_柏子仁_火麻仁	枳壳_火麻仁_炒党参
3	鸡内金_郁李仁_炒党参	鸡内金_柏子仁_黄连
4	菝葜_赤芍_白芍	菝葜_佩兰_甘草
5	煨诃子_白及_熟附片	煨诃子_白及_禹余粮
6	丹参_赤芍_白芍	丹参_煨瓦楞子_旋覆花
7	石见穿_香橼皮_菟丝子	法半夏_延胡索_香橼皮
8	罗布麻叶_石菖蒲_黄连	罗布麻叶_天麻_黄连
9	竹茹_石见穿_益智仁_菟丝子	竹茹_茯神_降香_旋覆花

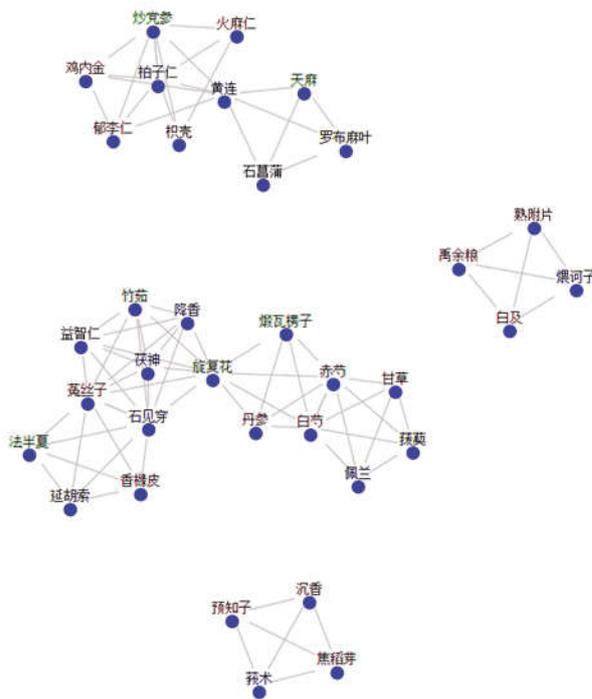


图9 新方网络展示

4 讨论

本研究所采用的中医传承辅助平台系统,是由中国中医科学院中药研究所和中国科学院自动化研究所联合开发研制的。它是在智能信息处理基础上创建的,专门用于处理中医临床诊疗数据的系统软件。不但具有传承创新的知识挖掘模块功能,还包含了中医药知识管理的模块功能,使中医传承实现标准化,同时兼顾个性化。

4.1 总体证型分类和药性统计 从总体证型分类来看,脾胃气虚证和胃络瘀阻证为最常见证型。药物四气五味中,温性药物为主,其次是平性药、寒性药。甘味药和苦味药数量相当,甘苦二味药共占57.09%。甘药具补益、调和、缓急之功,苦药则能通泄、燥湿。治疗肿瘤或癌前病变的中药,多为活血化瘀、清热解毒、软坚散结等苦寒者,而朱世楷治疗慢性萎缩性胃炎的用药,其温性药物反而最多,其次是平性药和寒性药。温性药具温补之力,从“扶正祛邪”角度来看,朱世楷治疗CAG以扶正为主,可见不荣、不通占CAG中医证型的绝大多数,因此补脾益胃,活血通络使脾胃气血“通”“顺”是其治疗的主要准则,用药多以平补为主,通泄为辅。

4.2 主要用药及药对 由高频药物可见,朱世楷用于治疗慢性萎缩性胃炎常用的药物有炒党参、炒白术、陈皮、茯苓、海螵蛸、白及、莪术、预知子、黄连、干姜、炙甘草、丹参、菝葜、炒当归等。其中炒白术出现频次最高。随着支持度的上升,核心药物组合、药对及其相互之间的关系愈加明确。支持度为50时,用药模式包含13味中药,支持度为90时,包含8味药。当支持度上升至110,包含炒白术、陈皮、茯苓、海螵蛸、莪术、预知子等6味药,前4味药为一整体一起出现,后2味药为一高频药对出现于各方之中。朱世楷治疗CAG多以白术、陈皮、茯苓等补气扶正健脾为主,莪术、预知子活血行瘀消癥为辅,以补为

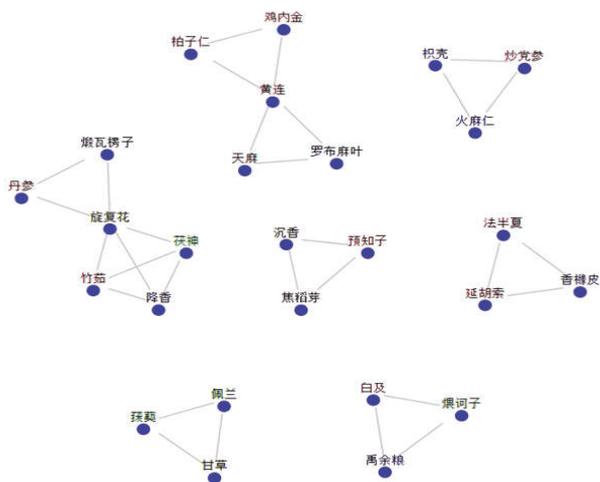


图8 药物组合网络展示

表6 聚类分析新方组合

序号	新方组合
1	焦稻芽_莪术_沉香_预知子
2	枳壳_柏子仁_火麻仁_炒党参
3	鸡内金_郁李仁_炒党参_柏子仁_黄连
4	菝葜_赤芍_白芍_佩兰_甘草
5	煨诃子_白及_熟附片_禹余粮
6	丹参_赤芍_白芍_煨瓦楞子_旋覆花
7	石见穿_香橼皮_菟丝子_法半夏_延胡索
8	罗布麻叶_石菖蒲_黄连_天麻
9	竹茹_石见穿_益智仁_菟丝子_茯神_降香_旋覆花

主,攻补兼施,“通”利胃腑,“顺”畅气血,以达扶正祛邪、活血化瘀之功。

4.3 高频药对分析 由支持度不断上升可得朱师用治慢性萎缩性胃炎最常用药对为莪术、预知子。莪术,味苦、辛,温,入肝经、脾经,行气破血,消积止痛。莪术醇是中药莪术中提取的重要成分,目前研究发现,莪术醇作为一种有效的抗肿瘤药物,可通过直接杀伤肿瘤细胞、增强肿瘤的免疫原性、增强机体的免疫力、抑制核酸代谢、抑制血管生成、诱导细胞凋亡、影响细胞分化等机制发挥抗肿瘤作用^[5-7]。预知子,味苦、微甘,性微寒,归肝经、胃经,有疏肝和胃、活血止痛、软坚散结、利小便之功效。中医临床常用预知子防治肝癌,抑制肝癌细胞增殖。朱世楷常将此药用于慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变等病治疗,甚获佳效。莪术、预知子行气活血,软坚散结,去除瘀血,推动新血,促进黏膜修复,改善萎缩之症。此外,“黄连、干姜”“白术、陈皮”“白术、党参”等也是高频使用药对。脾胃病的特点为寒热错杂、虚实夹杂。黄连苦寒,苦先入心,泻心者,必以苦,降阳而升阴;干姜辛温,辛走气,散痞者必以辛,分阴而行阳。二者寒热并用,攻补兼施,降阳和阴,健脾和胃。

4.4 组方分析 13味高频药物中,党参、白术、陈皮、茯苓、甘草是健脾益气经典方异功散的组成成分。异功散出自《小儿药证直诀》,在四君子汤的基础上加用陈皮而成方。四君子汤有“天下补气第一名方”之称,由人参、白术、茯苓、炙甘草组成,应“君子致中和”之意,主治脾胃虚弱。四君子汤益气补中,健运脾胃,再加陈皮理气健脾,意在行气化滞,醒脾助运,补而不滞,“随其所配而补泻升降”。临证改人参为功效类似之党参。海螵蛸、白及收敛制酸护胃;有研究表明海螵蛸能有效治疗溃疡病和胃酸过多^[8];白及中的有效成分白及多糖对大鼠乙酸性胃溃疡具有显著治疗作用^[9]。黄连、干姜辛开苦降,辛能散,苦能降,二者一升一降,恢复脾胃升降机能。丹参、菝葜、当归活血行血,祛瘀解毒,使黏膜渐荣,异变渐除,萎缩得治。全方寒热并用、升清降浊、攻补兼施、寓通于补,以扶正健脾益气为主,活血祛瘀、软坚散结为辅,“通”利胃腑,“顺”畅气血,扶正健脾,祛邪通络,使血脉和利,气血运行无碍。黏膜得新血滋养,则旧疾得去,萎缩渐退,黏膜渐荣,从而达到逆转CAG病理变化,改善脾胃功能,恢复胃黏膜活性的作用。

4.5 各中医证型用药规律 前5位主要证型的用药规律可概括为,脾胃气虚证多用党参、白术、茯苓、陈皮等健脾益气、理气和胃之品。胃络瘀阻证多用莪术、预知子等破血行瘀、解毒抗癌之品,另常加用菝葜、赤芍等活血化瘀之品。脾虚血瘀证多以四君子汤等健脾益气之方为主,同时多用丹参、赤芍、菝葜、当归等活血化瘀之品。肝胃气滞证多以疏肝理气、健脾行气药物为主,如陈皮、枳壳、川芎、党参、白术、茯苓等。气滞血

瘀证则以理气活血化瘀药物为多见,如陈皮、枳壳、莪术、预知子、当归、赤芍、丹参等。以上药物多为朱世楷治疗CAG之高频药物。各证型用药均不离“扶正祛邪、标本兼治”之“通顺”之法,通利胃腑,顺畅气血,使浊瘀得除,胃本得固。

5 结 论

朱世楷在用药方面,强调扶正祛邪的辩证统一,扶正为祛邪创造条件,祛邪能有效地保护正气。由数据挖掘结果可见,朱世楷治疗CAG的用药,最常见证型是脾胃气虚证和胃络瘀阻证,药性以甘温为主,苦寒为辅。补气健脾药和活血软坚药是最常使用的药物。最常用药对是活血消癥的莪术、预知子等。根据用药规律总结其13味最常使用药物为炒党参、炒白术、陈皮、茯苓、海螵蛸、白及、莪术、预知子、黄连、干姜、炙甘草、菝葜、炒当归等,上述药物寒热并用、升清降浊、攻补兼施、寓通于补,以扶正健脾益气为主,活血祛瘀、软坚散结为辅。朱世楷治疗CAG用药总以扶正健脾益气药为纲,活血祛瘀、软坚散等药为目;“阴精所奉,谓脾胃既和……阳精所降,谓脾胃不和”,均不离其“通”利胃腑,“顺”畅气血的本质,使血脉和利,气血运行无碍,黏膜得新血滋养,则旧疾得去,萎缩渐退,黏膜渐荣。

参考文献

- [1] 中华中医药学会脾胃病分会.慢性胃炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(7):3060-3064.
- [2] 秦文哲.大数据背景下医学数据挖掘的研究进展及应用[J].中国胸心血管外科临床杂志,2016,23(1):55-60.
- [3] 刘兴方,韩学杰.数据挖掘技术在医案研究中的应用与讨论[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(9):247-250.
- [4] 王树鹏,刘书宇.数据挖掘技术在中医药领域中的应用研究[J].中华中医药学刊,2011,29(1):36.
- [5] DUFFY M J,GOWAN P M,GALLAGHER W M. Cancer invasion and metastasis:changing views [J].J Pathol, 2008,214(3):283-293.
- [6] QIE S, SUN B C, ZHAO X L, et al. Correlation between expressions of matrix metalloproteinase-2&9 and vasculogenic mimicry in gastrointestinal stromal tumors[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2009,89(16):1106-1109.
- [7] MCSHERRY E A, DONATELLO S, HOPKINS A M, et al. Molecular basis of invasion in breast cancer [J].Cell Mol Life Sci,2007,64(24):3201-3218.
- [8] 王瑞媛,赵秀玲,王俊林.快胃片质量标准在实际应用中的问题探讨[J].中国药事,2003,17(10):638-639.
- [9] 陶阿丽,金耀东,刘金旗,等.中药白及化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].江苏农业科学,2013,41(11):6-9.

(收稿日期:2018-12-31 编辑:蒋凯彪)

引用:彭冉东,邓强,李中锋,张定华,杨镇源,李军杰.八段锦对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者糖、骨代谢指标的影响[J].中医导报,2019,25(23):53-56.

临 床

八段锦对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者糖、骨代谢指标的影响*

彭冉东¹, 邓 强¹, 李中锋¹, 张定华¹, 杨镇源¹, 李军杰²

(1.甘肃省中医院,甘肃 兰州 730050;2.甘肃中医药大学,甘肃 兰州 730000)

[摘要] 目的:探讨健身气功八段锦对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者糖、骨代谢指标的影响。方法:选择绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者72例,按随机数字表法分为两组,对照组($n=36$)给予常规降糖、抗骨质疏松治疗,治疗组($n=36$)在对照组的基础上行八段锦功能锻炼,总疗程均为6个月,观测并比较两组治疗前后空腹血糖(FBG)、餐后2h血糖(2 hPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、腰椎(L₂、L₃、L₄)骨密度(BMD)及骨代谢生化指标[血清钙(Ca)、血清磷(P)、血清碱性磷酸酶(ALP)、血清骨钙素(BGP)、尿脱氧吡啶啉/肌酐(DPD/Cr)]。结果:与治疗前比较,治疗后两组的FBG、2 hPG、HbA1c、DPD/Cr水平均明显下降,腰椎(L₂、L₃、L₄)BMD、BGP水平均明显上升,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组比较,治疗组FBG、2 hPG、HbA1c、DPD/Cr低于对照组($P<0.05$),治疗组腰椎(L₂、L₃、L₄)BMD、BGP高于对照组($P<0.05$)。结论:在常规药物治疗基础上,八段锦功能锻炼可降低绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者血糖水平,抑制骨吸收,促进骨形成,增加骨密度。

[关键词] 八段锦;2型糖尿病;骨质疏松症;糖代谢;骨代谢

[中图分类号] R247.4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0053-04

Influence of Baduanjin on Glycometabolism Index and Bone Metabolism Index in Postmenopausal Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis

PENG Ran-dong¹, DENG Qiang¹, LI Zhong-feng¹, ZHANG Ding-hua¹, YANG Zhen-yuan¹, LI Jun-jie²

(1. The TCM Hospital of Gansu Province, Lanzhou Gansu 730050, China;

2. Gansu College of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou Gansu 730000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the influence of Baduanjin on glycometabolism index and bone metabolism index in postmenopausal patients with Type 2 diabetes mellitus and osteoporosis. Methods: Totally 72 postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis were selected and divided into two groups according to random number table method. Patients in the control group ($n=36$) were treated by routine hypoglycemic, anti osteoporosis treatment, and the patients in treatment group ($n=36$) were treated by Baduanjin based on the treatment of control group. The total treatment was 6 months. The fasting blood glucose (FBG), 2 h postprandial blood glucose (2 hPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), lumbar (L₂, L₃ and L₄) bone mineral density (BMD) and bone metabolic biochemical index [serum calcium (Ca), serum phosphorus (P), serum alkaline phosphatase (ALP), serum osteocalcin (BGP), urine deoxidization pyridine Lin/creatinine (DPD/Cr)] were observed and compared between the two groups before and after treatment. Results: Compared with before treatment, the FBG, 2 HPG, HbA1c and DPD/Cr levels decreased in two groups after treatment, and lumbar spine BMD and BGP level (L₂, L₃ and L₄) were significantly increased, with statistically significant difference ($P<0.05$); After treatment, the treatment group showed lower FBG, 2 hPG, HbA1c, DPD/Cr than the control group ($P<0.05$), while higher lumbar BMD (L₂, L₃ and L₄) and BGP than the control group ($P<0.05$). Conclusion: On the basis of conventional drug treatment, Baduanjin can reduce the blood sugar levels, inhibit bone absorption, promote bone formation

*基金项目:国家中医药管理局国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015039)

通讯作者:邓强,E-mail:dengqiang11576@sohu.com

and increase bone mineral density in postmenopausal patients with type 2 diabetes mellitus and osteoporosis.

[Keywords] Baduanjin; type 2 diabetes; osteoporosis; glycometabolism; bone metabolism

随着社会人口老龄化和人民生活水平的不断提高,糖尿病(diabetes mellitus, DM)发病率呈增长趋势,由糖尿病引发的骨质疏松症也越来越受到临床研究工作者的重视。糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是指在糖尿病生理、病理过程中伴有骨量减少、骨微细结构破坏、骨脆性增加,进一步增加骨质疏松性骨折的风险,是DM并发症中发病率较高的代谢性疾病。因此,采取积极有效的防治措施对降低DOP患者骨折风险、提高患者生活质量、减轻社会经济负担具有重要的意义。文献报道^[1]八段锦锻炼可以增加骨质疏松症患者骨密度,也有学者研究发现^[2]八段锦锻炼可以改善2型糖尿病患者糖代谢水平,但八段锦锻炼对绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症糖、骨代谢的影响报道较少。本研究旨在观察八段锦锻炼对绝经后2型糖尿病性骨质疏松症患者糖代谢、骨代谢指标的影响,评价八段锦锻炼对绝经后DOP的干预效果。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 2型糖尿病诊断符合《中国2型糖尿病防治指南(2013年版)》中诊断标准^[3], (1)典型糖尿病症状:多饮、多尿、多食、体重下降,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L; (2)空腹血糖(FPG) ≥ 7.0 mmol/L; (3)75 g葡萄糖负荷后2 h血糖检测 ≥ 11.1 mmol/L,无糖尿病症状者,需改日重复检查。满足其中1项即可诊断。采用美国放射学院(ACR)和国际临床骨密度学会(ISCOD)推荐的腰椎QCT骨密度低于80 mg/cm³作为骨质疏松的诊断标准^[4]。

1.2 纳入标准 (1)符合以上诊断标准;(2)研究对象均自然绝经,年龄50~70岁;(3)研究对象知情同意并签署知情同意书;(4)临床资料完整者。

1.3 排除标准 (1)近期口服影响骨代谢药物或患有其他代谢性骨病者;(2)合并糖尿病酮症酸中毒等急性代谢紊乱者;(3)运动功能障碍的患者;(4)患有精神性疾病影响判断干预效果,以及资料不全影响结果或安全性判断者,或未按规定接受干预,无法判定效果者;(5)合并有严重心、脑血管疾患及肝肾功不全者;(6)长期饮用咖啡、浓茶、碳酸饮料及低钙饮食者。

1.4 一般资料 本研究获得甘肃省中医院伦理委员会审查通过后,选取2015年9月至2016年6月我院收治的绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症患者72例,按随机数字表法分为对照组($n=36$)和治疗组($n=36$)。

1.5 治疗方法 两组患者均进行健康教育,均衡膳食营养,科学补钙,保持充足光照,定期血糖、骨密度监测以及交代服药注意事项。服用降糖药物或注射胰岛素治疗。

1.5.1 对照组 予阿仑膦酸钠片(杭州默沙东制药有限公司)口服,70 mg/次,1次/周,晨起空腹以200 mL温开水送服,服药后30 min内避免躺卧;予碳酸钙D3片口服(惠氏制药有限公司)口服,0.6 g/次,1次/d。

1.5.2 治疗组 在对照组基础上行健身气功八段锦功疗

法^[5],由专业人员对研究对象培训1周,进行动作指导并讲解动作要领,熟练掌握后发放录像带家中练习。练功前准备活动5 min,每天早晚各练习1次(08:30:00, 17:30:00),每周练习5 d,坚持锻炼半年以上,每隔两周对纳入者进行电话随访或走访,根据患者的具体情况适当调整运动强度。

两组均连续治疗6个月。

1.6 观察指标

1.6.1 骨密度 分别于治疗前、治疗后应用荷兰飞利浦公司64排128层螺旋CT测量腰椎椎体(L₂、L₃、L₄)平均骨密度。

1.6.2 糖代谢、骨代谢生化指标 晨取空腹(08:00:00)肘静脉血5 mL,分离血清后测BGP、ALP、Ca、P,同时采集受试者晨尿测DPD。由cobas c 111分析仪测定HbA1c;FBG、2 hPG、ALP、Ca、P采用我院YHYG-600型全自动生化分析仪测定。BGP、DPD严格按照美国Ambion公司生产的酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒说明书进行操作测定,尿肌酐测定按照北京利德曼生化股份有限公司生产的肌酐测定试剂盒(肌氨酸氧化酶法)说明书操作,并计算尿DPD/Cr。

1.6.3 安全性指标 治疗前、治疗后3个月、末次随访时监测患者生命体征,肝、肾功能,血、尿、粪常规,心电图,并随时观察记录治疗过程中不良反应发生的时间、程度、种类及相应处理措施。

1.7 统计学方法 利用Excel建立患者CRF表记录一般资料(年龄、绝经年龄、身高、体重、BMI、病程、血压、心率)及观察数据。采用SPSS 21.0软件对所有数据进行统计分析,计量资料用“均数±标准差”($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 随访半年内治疗组2例患者因未按疗程服药,1例因未坚持八段锦锻炼均被剔除,对照组失访2例,另2例因其他疾病无法继续研究被剔除,最终共65例纳入统计。两组基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。(见表1)随访期间研究对象一般情况及肝、肾功等相关指标未见异常变化,也无相应干预措施的严重不良事件发生。

2.2 两组治疗前后糖代谢指标比较 治疗前两组FBG、2 h PG、HbA1c比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组FBG、2 hPG、HbA1c均有不同程度下降($P < 0.05$),治疗组治疗后FBG、2 hPG、HbA1c均低于对照组($P < 0.05$)。(见表2)

表2 两组糖代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG(mol/L)		2 hPG(mol/L)		HbA1c(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	33	8.58±0.30	7.23±0.14	10.89±0.45	8.58±0.28	7.85±0.35	6.45±0.25
对照组	32	8.59±0.32	7.79±0.22	10.93±0.24	9.08±0.19	7.79±0.53	7.02±0.30
t		-0.106	-11.856	-1.250	-8.253	-0.864	-8.226
P		0.916	0.000	0.216	0.000	0.391	0.000

表1 两组基线资料比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	绝经年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	体重指数(kg/m ²)	心率(次/min)	血压(mmHg)	
								收缩压	舒张压
治疗组	33	60.88±4.59	49.85±3.26	161.18±4.66	56.33±5.82	21.00±1.75	75.16±3.55	122.82±10.14	74.52±5.72
对照组	32	62.31±4.96	50.02±3.55	161.75±4.71	56.16±5.50	20.56±1.48	73.94±2.39	120.75±10.28	76.75±6.90
<i>t</i>		-1.209	0.735	-0.488	0.837	1.087	1.610	0.816	-1.423
<i>P</i>		0.231	0.374	0.672	0.406	0.281	0.112	0.417	0.160

表4 两组骨代谢生化指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Ca(mmol/L)		P(mmol/L)		ALP(IU/L)		BGP(μ g/L)		DPD/Cr(nmol/mmol)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	33	2.40±0.37	2.48±0.15	1.35±0.09	1.36±0.13	76.96±5.44	77.10±4.77	6.21±0.43	8.06±0.38	7.75±0.31	5.35±0.17
对照组	32	2.37±0.31	2.41±0.09	1.37±0.08	1.41±0.12	77.74±6.15	78.15±6.04	6.11±0.39	7.70±0.34	7.70±0.42	5.81±0.34
<i>t</i>		1.033	1.995	-1.124	-1.503	-0.541	-0.777	1.011	3.894	0.540	-6.616
<i>P</i>		0.157	0.051	0.265	0.138	0.591	0.440	0.316	0.000	0.591	0.000

2.3 两组治疗前后骨密度比较 治疗后两组骨密度值较治疗前均有不同程度增加($P<0.05$),治疗组治疗后骨密度高于对照组($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组BMD比较 ($\bar{x}\pm s, g/cm^3$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	33	75.98±1.05	84.34±2.30	-25.531	0.000
对照组	32	76.39±1.34	81.50±1.25	-26.493	0.000
<i>t</i>		-1.390	6.146		
<i>P</i>		0.169	0.000		

2.4 两组治疗前后骨代谢生化指标比较 治疗前后两组ALP、Ca、P比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组BGP水平较治疗前均有不同程度上升($P<0.05$),且治疗组治疗后ALP、Ca、P高于对照组($P<0.05$),治疗后两组DPD/Cr水平均较治疗前下降($P<0.05$),且治疗组治疗后DPD/Cr水平低于对照组($P<0.05$)。(见表4)

3 讨 论

3.1 DOP发病机制 糖尿病是临床常见病、多发病,据统计我国成人糖尿病患病率高达11.6%^[6],且2型糖尿病的发生率占糖尿病总数的90.0%以上。DOP是一种慢性的糖尿病并发症,其发病机制尚不明确,但胰岛功能衰退、年龄、糖尿病病程、性激素、体重指数(BMI)、糖尿病并发症及治疗药物等因素可影响患者骨密度。胰岛素及胰岛素样生长因子(IGF)缺乏,25羟基维生素D3合成减少,导致BGP水平下降,骨基质分解,钙盐丢失从而引起骨质疏松症;孙琴等^[7]研究表明2型糖尿病患者尤其是女性的年龄、糖尿病病程延长、糖化血红蛋白升高及尿微量白蛋白增高与骨质疏松症相关。长期高血糖可致渗透性利尿,使尿钙、磷等排泄增加,阻碍肾小管对钙的重吸收,刺激甲状旁腺功能亢进,使甲状旁腺素分泌增加,溶骨作用增强;女性糖尿病患者随着绝经年限的延长,随着卵巢功能衰退,体内的雌激素分泌不足,骨量丢失显著增加;郝雅斌等^[8]研究表明2型糖尿病患者BMD与BMI呈正相关;糖尿病并发肾脏微血管病变、自主神经紊乱、周围神经病变可影响骨代谢水平,增加骨折风险^[9];研究表明^[10]运用噻唑烷二酮类降糖药将会引起PPAR表达增加,抑制成骨基因的表达,

阻碍成骨细胞到骨细胞的分化;此外在分子机制研究层面^[11-12],2型糖尿病并发骨质疏松还可能与脂联素、氧化应激等多种代谢因素改变有关。

3.2 八段锦对DOP患者糖代谢的影响 大量文献研究表明^[13-17]八段锦锻炼可有效辅助治疗2型糖尿病,对控制患者的FPG、HbA1c水平均具有良好的作用。八段锦干预糖尿病的作用机制为:(1)八段锦作为一种低强度有氧运动,可以促进机体组织新陈代谢,提高肌肉对葡萄糖的利用率,增加靶细胞反应性,改善机体糖耐量,促使糖化血红蛋白与氧的结合率增加;(2)通过八段锦锻炼可以使肌细胞膜上胰岛素受体的数量增加,提高肌肉组织对胰岛素作用的敏感性,改善胰岛素抵抗,增加肌肉、骨骼组织对血糖的利用,促进葡萄糖进入细胞内,降低血糖水平;(3)八段锦锻炼能降低糖尿病患者因抑郁、焦虑引起的生长激素、胰高血糖素、肾上腺素等激素的大量分泌,有利于控制血糖^[18]。本研究结果表明,治疗组治疗后FBG、2 hPG、HbA1c水平明显降低,且治疗组治疗后FBG、2 hPG、HbA1c水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明八段锦功能锻炼可有效改善2型糖尿病合并骨质疏松症患者糖代谢指标。

3.3 八段锦对DOP患者骨代谢的影响 运动通过对骨产生物理性机械应力,刺激骨细胞,促进成骨细胞的生成和分化,从而增加骨密度。运动不仅可以改善DOP患者血糖水平,还可以调节胰岛素水平,有利于骨代谢^[19-21]。八段锦属于中医传统健身功法,可强筋壮骨,增强机体柔韧性及协调能力。如第五势“摇头摆尾去心火”通过脊柱大弧度侧屈、反转与回旋,第六势“双手攀足固肾腰”通过大弧度前屈后伸,可使脊柱颈部、腰臀部肌群得到充分拉伸,增加了颈、腰部运动的灵活性,也增强该部位的肌肉力量,刺激相应节段骨细胞,从而强筋壮骨。本研究结果表明,治疗后治疗组骨密度高于对照组($P<0.05$);治疗组骨形成指标BGP较治疗前明显上升,骨吸收指标DPD/Cr较治疗前明显降低,且治疗组治疗后BGP高于对照组,DPD/Cr低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明健身气功八段锦可以抑制骨吸收,促进骨形成,提高患者腰椎BMD,与苗福盛等^[14]研究结果相同。

综上所述,在常规治疗的基础上,健身气功八段锦治疗绝经后2型糖尿病合并骨质疏松症,可提高腰椎BMD,增加BGP活性,降低DPD/Cr,改善FBG、2 hPG、HbA1c水平。

参考文献

[1] 苗福盛,王猛.健身气功对绝经女性骨密度和骨代谢影响研究[J].吉林体育学院学报,2012,28(3):107-109.
 [2] 杨金禄,何勇山.八段锦锻炼对不同病程的2型糖尿病患者干预效果评价[J].中医药导报,2016,22(22):60-62.
 [3] 中国2型糖尿病防治指南(2013年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
 [4] 张智海,刘忠厚,李娜,等.中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014版)[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(9):1007-1010.
 [5] 国家体育总局健身气功管理中心.健身气功·八段锦[M].北京:人民体育出版社,2003:3-13.
 [6] 夏维波.应重视糖尿病性骨质疏松症[J].中华糖尿病杂志,2016,8(1):1-4.
 [7] 孙琴,冯玉兰,邢学农.2型糖尿病合并骨质疏松症的相关因素分析[J].中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志,2013,6(1):34-36.
 [8] 郝雅斌,洪旭,尹洁,等.体重、体重指数、腰围、腰臀比对绝经后2型糖尿病患者骨密度的影响[J].中国骨质疏松杂志,2009,15(10):741-744.
 [9] 孙丽莎,刘润萍,陈秋.糖尿病合并骨质疏松症的发病机制及治疗[J].山东医药,2012,52(17):92-95.
 [10] SHOCKLEY K R, LAZARENKO O P, CZERNIK P J, et al. PPAR gamma2 nuclear receptor controls multiple regulatory pathways of osteoblast differentiation from

marrow mesenchymal Stem Cells [J].J Cell Biochem, 2009,106(2):232-246.
 [11] 熊雪松,余显霞.2型糖尿病与骨质疏松症相关性研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2017,23(1):130-135.
 [12] 刘帼静,呼晓雷,何发忠,等.2型糖尿病骨质疏松研究进展[J].中国药理学通报,2016,32(10):1333-1336.
 [13] 吴云川,韦庆波.八段锦辅助治疗2型糖尿病的临床疗效观察[J].中国老年学杂志,2015,35(18):5218-5219.
 [14] 周嘉琪.健身气功八段锦辅助治疗2型糖尿病患者的临床观察性研究[D].南京:南京中医药大学,2012.
 [15] 王耀光,刘连军,寇正杰,等.健身气功八段锦锻炼辅助治疗2型糖尿病疗效观察[J].中国运动医学杂志,2007,26(2):208-210.
 [16] 陶琼英,杨金禄.八段锦锻炼结合家庭护理辅助治疗社区2型糖尿病的临床观察[J].中医药导报,2015,21(4):98-100.
 [17] 杨继鹏,刘璟莹,吕纹良,等.健身气功八段锦治疗2型糖尿病疗效的Meta分析[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1307-1309.
 [18] 张捷,章文雯,沈慧.习练八段锦对广泛性焦虑症临床疗效的影响[J].中国运动医学杂志,2016,35(3):231-233.
 [19] FANG X, FETROS J, DADSON K E, et al. Leptin prevents the metabolic effects of adiponectin in L6 myotubes[J]. Diabetologia, 2009,52(10):2190-2200.
 [20] 葛运华,吴伟.糖尿病患者骨代谢的变化及运动对其影响的研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2016,22(11):1491-1495.
 [21] 王晓琨,沙鹏.八段锦运动对绝经后妇女骨质疏松相关性研究[J].现代检验医学杂志,2012,27(5):143-146.

(收稿日期:2017-04-22 编辑:蒋凯彪)

(上接第43页)参考文献

[1] 叶晨书,李军.浅探《妇人大全良方》中妇人癥瘕的论治特色[J].湖南中医杂志,2016,32(12):131-133.
 [2] 卓鹏伟,吴鸿洲.浅析叶天士癥瘕证治[J].中国中医急症,2010,19(7):1171-1204.
 [3] 吴以岭.络病学[M].北京:中国科学技术出版社,2004:23,28-29.
 [4] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[M].北京:中国医药科技出版社,2015.
 [5] 魏丹妮,王璐,齐琦,等.基于数据挖掘的4种月经病中药方剂用药规律比较研究[J].中草药,2018,49(8):1939-1945.
 [6] 徐忠可.金匱要略论注[M].北京:人民卫生出版社,1993:299.
 [7] 刁铁成.茯苓药理作用的初步研究[J].中医临床研究,2015,7(8):23-24.
 [8] 杨雪婷.当归有效成分提取及药理作用研究进展[C]/中国商品学会.中国商品学会第五届全国中药商品学术大会论文集,2017:6.

[9] 陈志坚,胡璇,刘国道.香附的化学成分及药理作用研究进展[J].安徽农业科学,2017,45(36):113-115.
 [10] 温娅,陆启滨.陆启滨教授诊治妇科癥瘕临床经验探析[J].浙江中医药大学学报,2017,41(12):978-980.
 [11] 范欢欢.傅友丰教授辨治癥瘕类疾病经验[J].中医学报,2015,30(6):819-821.
 [12] 潘桂娟,孙晓光.叶天士[M].北京:中国中医药出版社,2017:356-359.
 [13] 叶天士.临证指南医案[M].北京:北京科学技术出版社,2014.
 [14] 史佳妮,赵宏利.《未刻本叶氏医案》妇科用药特色分析[J].新中医,2018,50(9):228-230.
 [15] 张景岳.妇人规[M].广州:广东科技出版社,1984:325-349.
 [16] 宋丽娜,齐聪.齐聪应用虫介类药物治疗妇科癥瘕病经验[J].上海中医药杂志,2013,47(3):21-22.
 [17] 邱海霞.四君子汤联合桂枝茯苓丸对子宫肌瘤患者应用效果分析[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(2):180-182.

(收稿日期:2018-11-27 编辑:刘国华)

引用:胡冰,李红,李祝莲,张海军.自拟清解汤治疗儿童急性荨麻疹的临床研究[J].中医导报,2019,25(23):57-60.

自拟清解汤治疗儿童急性荨麻疹的 临床研究*

胡冰,李红,李祝莲,张海军
(郴州市中医医院,湖南 郴州 423000)

[摘要] 目的:观察自拟清解汤治疗儿童急性荨麻疹(AU)的疗效。方法:将60例急性荨麻疹患儿随机分为对照组与治疗组各30例,对照组患儿采用氯雷他定颗粒治疗,治疗组患儿在对照组基础上联合自拟清解汤治疗。观察并比较不同治疗方式对两组患儿临床疗效、症状积分、血清IgE、IL-4与IFN- γ 表达水平及不良反应的影响。结果:治疗组患儿治疗后总有效率(93.33%)高于对照组(73.33%),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患儿各症状积分均较治疗前降低($P<0.05$),且治疗组患儿瘙痒、风团、水肿、皮损等症积分均低于对照组($P<0.05$);治疗后两组患儿血清IgE、IL-4均较治疗前降低,而IFN- γ 升高($P<0.05$),且治疗组血清IgE、IL-4均低于对照组,而IFN- γ 高于对照组($P<0.05$);对照组患儿治疗期间不良反应发生率明显高于治疗组(36.67% vs 6.67%) ($P<0.05$)。结论:自拟清解汤治疗儿童AU能有效改善患儿的症状,维持T辅助细胞亚群的平衡,调节机体免疫力,提高临床疗效,降低不良反应的发生,促进患儿恢复。

[关键词] 儿童急性荨麻疹;自拟清解汤;临床疗效;IgE;IL-4;IFN- γ

[中图分类号] R272.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0057-04

Clinical Study on Self-Made Qingjie Decoction (自拟清解汤) in the Treatment of Acute Urticaria in Children

HU Bing, LI Hong, LI Zhu-lian, ZHANG Hai-jun

(Chenzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Chenzhou Hu'nan 423000, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical efficacy on self-made Qingjie decoction in the treatment of acute urticarial (AU) in children. Methods: Totally 60 cases of AU children were randomly divided into control and treatment groups, each with 30 cases. The control group received the Loratadine Granules, and the treatment group was treated with self-made Qingjie decoction on the basis of treatment of the control group. Then the clinical efficacy, symptom scores, serum IgE, IL-4 and IFN- γ expression levels and adverse reactions were observed and compared in the two groups. Results: The total effective rate in the treatment group (93.33%) was slightly higher than that of the control group (73.33%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The symptom scores decreased in the two groups after treatment ($P<0.05$), and the treatment group showed lower scores of pruritus, wheal, edema and skin lesions than the control group ($P<0.05$). After treatment, the serum levels of IgE and IL-4 decreased in the two groups after treatment while IFN- γ levels increased significantly ($P<0.05$). The treatment group showed lower serum IgE and IL-4 levels than control group while higher IFN- γ levels than the control group ($P<0.05$). The control group showed higher incidence of adverse reactions than the treatment group (36.67% vs 6.67%) ($P<0.05$). Conclusion: The application of self-made Qingjie decoction can effectively ameliorate the symptom, maintain the balance of T helper cell subsets, regulate the body immunity, reduce the occurrence of adverse reactions and promote the recovery of AU children.

[Keywords] AU children; self-made Qingjie decoction; clinical efficacy; IgE; IL-4; IFN- γ

*基金项目:湖南省中医药科研计划项目(2017167),项目名称:自拟清解汤治疗儿童急性荨麻疹临床观察

急性荨麻疹(acute urticaria, AU)是皮肤科的常见病,中医则将AU纳入到“瘾疹”的范畴,对于儿童AU的发生,由内外病因相应而致,内因禀赋不耐或机体阳气虚弱,卫外不固,外淫风热湿邪入侵,邪客肌表,蕴郁肌肤^[1]。西医认为AU的发生主要是由IgE介导的I型变态反应引起的。AU常伴有发热症状,称发热型荨麻疹,在儿童中较为常见。其临床症状不仅仅表现为皮疹、瘙痒,还可伴有恶心、呕吐、腹痛等,有时还会出现咽喉堵塞感、气促、胸闷,甚至血压降低等严重表现,造成多系统、多器官的损害^[2]。近年来本病呈逐年上升趋势,发作频繁,瘙痒剧烈,常与内科、传染科等密切相关,因此易被误诊,如若治疗不及时或处理不当,将延迟病情,不利于预后治疗,严重影响患儿的生活和学习^[3]。目前西医治疗该病主要是抗过敏和对症治疗,虽然其起效快且治疗时间短,但西医治疗会导致不良反应,一旦中断治疗,致AU复发^[4]。中药通过调整体内的阴阳平衡从根本上治疗,发挥作用后效果持久。研究表明^[5],中药治疗AU能标本兼治,且安全性高。本研究观察自拟清解汤治疗儿童AU的有效性、安全性,具体内容如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 西医诊断标准 参照《荨麻疹诊疗指南(2007版)》^[6]中对AU的诊断标准。(1)临床表现:急性发作,皮损常突然发生,全身有瘙痒及境界清楚与大小不一的风团发生。口唇可肿胀,或咽喉部肿胀造成喉头水肿,使呼吸困难,全身可伴发热、腹泻等症。严重者可有低血压、头晕、胸闷等症。(2)血常规检查:嗜酸性粒细胞增高,若有严重金黄色葡萄球菌感染时,白细胞总数增高,或中性粒细胞增多。(3)组织病理检查:黏膜水肿,且其固有结缔组织中毛细血管和淋巴管扩张,上皮细胞肿胀,肥大细胞、浆细胞、淋巴细胞浸润。(4)胃镜检查:胃、十二指肠黏膜不同程度受损,十二指肠-降部交界处黏膜斑片状充血及霜斑样溃疡,十二指肠部红色团样改变,形状不规则,有隆起。

1.1.2 中医诊断标准 参照《中医皮肤性病》^[7]中对中医辨证符合风热证表现,主症:风团色红,皮肤灼热剧痒,遇热皮疹发作或加重。次症:面红、恶寒发热、口渴、咽喉肿痛。舌脉:舌淡红,苔薄白或薄黄,脉浮数。

1.2 纳入标准 (1)所有患者均符合中西医诊断标准;(2)患儿年龄<12岁;(3)治疗前1个月未使用过全身糖皮质激素、抗组胺药物;(4)患儿家属知晓本研究治疗方案并签署同意书。

1.3 排除标准 (1)合并心脑血管、肝肾功能不全者;(2)合并精神病患者及继发感染者;(3)不按时服药者或退出治疗者。

1.4 一般资料 将2017年1月至2018年7月期间我院皮肤科收治的60例急性荨麻疹患儿按随机数字表法随机分为两组。治疗组30例,男16例,女14例;年龄10个月至10岁,平均(5.23±2.60)岁;病程1~43 d,平均(15.83±11.75) d。对照组30例,男13例,女17例;年龄6个月至11岁,平均(5.17±2.50)岁;病程1~40 d,平均(15.25±12.26) d。两组患儿一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准案。

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 口服氯雷他定颗粒(商品名:雷诺敏,海南新世通制药有限公司生产,规格5 mg/包):2岁以下,1次/d,2.5 mg/次;2~12岁儿童,体重>30 kg,1次/d,10 mg/次;体重≤30 kg,1次/d,5 mg/次。连续治疗6 d。

1.5.2 治疗组 在对照组的基础上联合自拟清解汤口服治疗。方药组成:淡竹叶、荆芥、防风、黄芩、金银花、连翘、石膏、知母、紫草、蝉蜕。2岁以下儿童药物剂量为淡竹叶3 g,荆芥3 g,防风3 g,黄芩3 g,金银花3 g,连翘2 g,石膏6 g,知母3 g,紫草3 g,蝉蜕3 g。1剂/d,水煎30 min,药液约60 mL,分2次饭后半小时至1小时口服。2~6岁儿童剂量为淡竹叶5 g,荆芥5 g,防风5 g,黄芩5 g,金银花5 g,连翘4 g,石膏10 g,知母6 g,紫草5 g,蝉蜕6 g。1剂/d,水煎30 min,药液约100 mL,分2次饭后半小时至1小时口服。6岁以上儿童药物剂量为淡竹叶8 g,荆芥8 g,防风8 g,黄芩6 g,金银花6 g,连翘6 g,石膏15 g,知母8 g,紫草6 g,蝉蜕8 g。1剂/d,水煎30 min,药液约120 mL,分2次饭后半小时至1小时口服。3 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.6 观察指标 (1)临床疗效。(2)症状评分:治疗前后采用荨麻疹活动性评分(urticaria activity score, UAS)^[8]对患儿瘙痒、风团、水肿和皮损4项临床症状积分进行评价,每项症状按程度不同评0分、1分、2分、3分,评分越高表示症状越严重。(3)血清IgE、IL-4、IFN- γ 水平:分别于入院时及治疗后空腹抽取4 mL静脉血,置入抗凝管内后3000 r/min离心处理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两组患者血清IgE、IL-4、IFN- γ 表达水平,试剂盒由上海酶联生物有限公司提供。(4)不良反应发生率。

1.7 疗效标准^[9] 治愈:风团消散,瘙痒、水肿等症状完全消失;好转:风团消退面积超过30%,且瘙痒、水肿等症状明显减轻;未愈:临床症状改善不明显,风团消退面积低于30%,仍有剧烈瘙痒的情况。

1.8 统计学方法 通过SPSS 23.0对数据进行分析,症状评分与血清IgE、IL-4与IFN- γ 以($\bar{x}\pm s$)表示,采用t检验比较;临床疗效和不良反应发生情况以百分比表示,采用 χ^2 检验比较。检验水准为 $\alpha=0.05$,双侧检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗后治疗组患儿总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组临床疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	好转	未愈	总有效
对照组	30	9(30.00)	13(43.33)	8(26.67)	22(73.33)
治疗组	30	14(46.66)	14(46.66)	2(6.67)	28(93.33)

2.2 两组患儿治疗前后症状积分比较 治疗前两组患儿症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后两组患儿各症状积分较治疗前降低,且治疗组瘙痒、风团、水肿、皮损等症状积分均低于对照组($P<0.05$)。(见表2)

2.3 两组患儿血清IgE、IL-4与IFN- γ 比较 治疗前两组患儿血清IgE、IL-4与IFN- γ 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治

表2 两组患儿治疗前后症状积分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	瘙痒		风团		水肿		皮损	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	2.71±0.46	0.76±0.20	2.57±0.44	0.73±0.21	2.60±0.45	0.85±0.26	2.55±0.18	2.30±0.24
治疗组	30	2.73±0.48	0.66±0.17	2.54±0.45	0.62±0.19	2.59±0.42	0.72±0.23	2.58±0.19	2.17±0.20
<i>t</i>		0.164	2.086	0.261	2.127	0.089	2.051	0.627	2.279
<i>P</i>		0.869	0.041	0.795	0.037	0.929	0.044	0.526	0.026

疗后两组患儿血清IgE、IL-4水平均较治疗前降低,而IFN- γ 升高,且治疗组患儿血清IgE、IL-4低于对照组,而IFN- γ 高于对照组($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患儿血清IgE、IL-4与IFN- γ 比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	IgE(mg/L)		IL-4(ng/mL)		IFN- γ (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	0.67±0.29	0.31±0.12	69.25±12.49	34.21±7.16	17.85±4.36	25.78±3.08
治疗组	30	0.70±0.26	0.23±0.15	70.16±12.62	28.95±5.39	18.13±4.15	31.29±2.61
<i>t</i>		0.421	2.281	0.280	3.214	0.254	7.475
<i>P</i>		0.674	0.026	0.779	0.002	0.799	<0.001

2.4 两组患儿不良反应发生情况比较 对照组患儿治疗期间不良反应发生率明显高于治疗组($P<0.05$)。(见表4)

表4 两组患儿不良反应发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	口干	嗜睡	乏力	胃部不适	总发生情况
对照组	30	2(6.67)	4(13.33)	3(10.00)	2(6.67)	11(36.67)
治疗组	30	1(3.33)	0(0.00)	0(40.00)	1(3.33)	2(6.67)

3 讨论

急性荨麻疹是一种局限性水肿反应,常由于皮肤黏膜小血管扩张及渗透性增加而出现,具体病因较为复杂,约3/4的患者找不到原因^[10]。荨麻疹的发病机理尚未完全清楚,目前主要分免疫性和非免疫性两类。免疫性荨麻疹多属I型变态反应,IgE抗体吸附于肥大细胞和嗜酸性细胞表面,然后与抗原发生特异性结合,进而肥大细胞脱颗粒并释放组胺等化学介质;非免疫性荨麻疹多是因某些外来物质进入体内引起补体C3及C5分解,导致过敏毒素C3a及C5a大量出现,另一可能为外来物进入体内直接刺激肥大细胞,引起组胺、激肽等介质释放而发病^[11]。组胺、激肽等介质能够扩张机体毛细血管、增加其通透性、收缩平滑肌、增加腺体分泌,最后皮肤毛细血管扩张及渗出性突然增加引起斑片状风团,伴有剧烈瘙痒^[12]。

传统医学将该病归为“隐疹”“风疹”等范畴,《素问·四时刺逆从论篇》有云“少阴有余,病皮痹隐疹”。说明AU的发病部位在于皮肤。《医宗金鉴·外科心法要诀》云:“由汗出受风或露卧乘凉,风邪多中表虚之人”。《诸病源候论·风瘙隐疹候》曰:“夫人阳气外虚则多汗,汗出当风,风气搏于肌肉,与热并存,则生痞瘡,状如麻豆,甚则渐大”。其发病机制为禀性不耐,卫外不固,腠理不密,风湿热邪易外侵,导致气血壅滞,聚于肌肤,内不得疏泄,外不得透达,邪正相搏,血热壅盛,发而为病^[13-14]。

本研究加用自拟清解汤治疗儿童AU,具有解表清里,清热解毒之效。方中淡竹叶具有清热、解毒、利尿之效。防风、荆芥具有疏风止痒的作用。现代药理研究表明^[15],荆芥在皮肤科

常取其祛风解表之功,达到止痒之效。两药合用能入肌肤,宣散风邪止痒。黄芩、知母有清热燥湿、泻火解毒的功能。连翘、金银花能宣散风热,清解血毒。现代药理研究表明^[16],金银花含有的部分药理活性成分(如绿原酸、木犀草素苷等)具有抗菌作用,对多种致病菌(如溶血性链球菌、金黄色葡萄球菌等)等有较强的抑制力,能够增强机体免疫力。石膏性凉,有清热解暑的功效。紫草味苦性寒,有凉血、活血、清热、解毒之效。研究表明,紫草具有抗菌、抗炎的作用。蝉蜕具有疏风除热,利咽透疹的作用。

本研究显示,经治疗后治疗组的瘙痒、风团、水肿、皮损等症积分均低于对照组($P<0.05$),治疗组患儿治疗后总有效率高于对照组($P<0.05$),表示联合自拟清解汤较单纯西药疗效好。急性荨麻疹的发病与辅助性T淋巴细胞(Th)亚群功能失调有关,IFN- γ 等细胞因子由Th1细胞分泌,能调节Th1/Th2平衡,被称为免疫干扰素,对病毒复制、细胞分裂发挥强效的抑制及阻碍作用,促进Th1型细胞因子表达,提升机体免疫力水平^[17]。IL-4等细胞因子由Th2细胞分泌,在抗体形成、变态反应过程中发挥重要作用。IgE结合致敏细胞(如肥大细胞、嗜碱性粒细胞等),促使缓激肽、组胺等释放,局部的血管通透性上升,患儿出现风团样症状,而IL-4与IFN- γ 相互拮抗,抑制体内IgE的生存,从而抑制I型变态反应的发生^[18]。有研究报道^[19],当血清IL-4水平升高时,血清IFN- γ 水平下降,从而维持IgE水平的稳定。本研究中,治疗后治疗组患儿血清IgE、IL-4均降低,而IFN- γ 升高,这一结果与报道一致^[20]。对照组患儿治疗期间不良反应发生率明显高于治疗组,表明中医治疗能较好调节患者免疫功能,降低不良反应发生,安全性好,这与梁海清等^[21]的研究结论相似。

综上所述,在口服氯雷他定颗粒的基础上联合自拟清解汤治疗儿童AU能有效改善患儿的症状,维持T辅助细胞亚群的平衡,调节机体免疫力,提高临床疗效,降低不良反应的发生,促进患儿恢复。

参考文献

- [1] 刘涛峰,白云飞,张虹亚,等.加减消风散联合依巴斯汀治疗风热型荨麻疹疗效观察[J].安徽中医药大学学报,2016,35(1):14-17.
- [2] 唐妮,毛曼云,翟睿,等.儿童荨麻疹与成人荨麻疹患者临床特征的比较分析[J].中国当代儿科杂志,2017,19(7):790-795.
- [3] YOUSSEF M J, CHIU Y E. Eczema and Urticaria as Manifestations of Undiagnosed and Rare Diseases[J].Pediatric Clinics of North America,2017,64(1):39-56.

- [4] 胡赟皓,李丽,任婷婷,等.加味当归饮治疗慢性荨麻疹的疗效及对免疫指标、生活质量的影响[J].陕西中医,2016,37(1):85-86.
- [5] 李牧,曹魏,郑义宏,等.经方治疗急性荨麻疹的临床运用体会[J].中医药信息,2017,34(1):57-58.
- [6] 中华医学会皮肤性病学分会.荨麻疹诊疗指南(2007版)[J].中华皮肤科杂志,2007,40(10):591-593.
- [7] 杨志波,范瑞强,邓丙戌.中医皮肤性病学[M].北京:中国中医药出版社,2010:118-121.
- [8] MATHIAS S D, CROSBY R D, ZAZZALI J L, et al. Evaluating the minimally important difference of the urticaria activity score and other measures of disease activity in patients with chronic idiopathic urticaria[J].Annals of Allergy Asthma & Immunology,2012,108(1):20-24.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:273-274.
- [10] SHAUGHNESSY A F. Steroid Treatment Adds No Benefit to Antihistamines for Acute Hives [J].American Family Physician,2017,96(6):399-406.
- [11] 郭盛华,蒋英,张春梅.43例急性荨麻疹患者血清ECP和TTIgE的水平及相关性分析[J].中国麻风皮肤病杂志,2006,22(11):917-918.
- [12] 沈亚琴,吴艳华,刘燕青,等.靳三针联合地氯雷他定治疗急性荨麻疹的疗效及对外周血单核细胞TLR4、TLR2水平的影响[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2018,17(3):200-203,214.
- [13] 刘尚全,聂明攀,方际翠.消风散对急性荨麻疹患者中医证候积分及变态反应指标的影响[J].中国中医急症,2017,26(6):1066-1068.
- [14] 王胜春,王胜,李琳,等.玉屏风口服液联合依巴斯汀片及复方甘草酸苷片治疗儿童慢性荨麻疹116例疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(3):227-229.
- [15] 于广新,孔祥君,张理涛,等.祛风止痒保健茶辅助治疗慢性荨麻疹临床疗效观察[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2017,16(2):132-134.
- [16] 刘爽,杨健,查良平,等.5-氮杂胞苷影响LjFNS II 1.1和LjFNS II 2.1催化金银花木犀草素和木犀草苷合成机制的研究[J].中国中药杂志,2016,41(19):3597-3601.
- [17] 王成林,张纯.加味玉屏风散联合左西替利嗪治疗慢性荨麻疹疗效及对血清免疫炎症因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(3):291-295.
- [18] 丁黎,杨景煜,郝雁杰,等.地氯雷他定片与匹多莫德片联合治疗慢性荨麻疹的临床疗效及对血清IL-2及IL-4水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(26):5169-5171.
- [19] 胡毅强,李丁纯,欧美莲.咪唑斯汀对慢性荨麻疹患者IL-4、IFN- γ 、IgE水平的影响[J].四川医学,2017,38(11):1301-1304.
- [20] 胡月,赵海春,安国芝,等.慢性自发性荨麻疹血清脱氢表雄酮硫酸酯与总IgE、IL-2、IL-4、IFN- γ 的相关性[J].中国皮肤性病学杂志,2016,30(10):1007-1009,1013.
- [21] 梁海清,陈钢,倪依东,等.乌蛇止痒丸治疗急性荨麻疹及皮肤瘙痒症的临床研究[J].中药新药与临床药理,2002,13(3):141-143.

(收稿日期:2018-11-19 编辑:罗英媛)

- (上接第47页)关节炎大鼠关节滑膜组织沉默信息调节因子2相关酶1和核转录因子- κ B蛋白的影响[J].针刺研究,2017,42(5):397-401.
- [13] 魏春玲,马辉.温针灸治疗寒湿痹阻型关节炎临床疗效观察[J].四川中医,2016,34(11):196-198.
- [14] 韩永丽,陈松,潘小丽,等.温针灸治疗阳虚寒凝型膝骨性关节炎临床研究[J].河南中医,2018,38(7):1096-1099.
- [15] 谭奇纹.论华佗夹脊穴与经络脏腑的联系[J].中医药信息,2004,21(2):6-7.
- [16] 秦照梅,张津,张昕,等.谭奇纹运用夹脊穴经验浅谈[J].上海针灸杂志,2010,29(6):342-343.
- [17] 丁沙沙,尚秀葵.健康人足三里穴位感传现象的初步研究[J].针灸临床杂志,2011,27(12):24-26.
- [18] 罗廖君,李涓,陈姣,等.近十年足三里穴位敏化研究的文献计量学分析[J].中医杂志,2018,59(15):1332-1336.
- [19] 董佳梓,张好,魏云涛,等.电针“足三里”对脾虚大鼠骨骼肌线粒体自噬相关蛋白表达的影响[J].中国针灸,2018,38(7):741-746.
- [20] 高淑媛,周静玉,王茜.艾灸激发感传循经穴位温度变化的初步观察[J].黑龙江中医药,1992,21(1):40-42.
- [21] 陈日新,康明非.膻穴热敏化的临床应用[J].中国针灸,2007,27(3):199-202.
- [22] 王新宇.电针治疗急性胰腺炎及对患者肠道通透性的影响[J].中国针灸,2007,27(6):421-423.
- [23] 刘金,侯晋生,徐继信,等.温针足三里治疗难治性面瘫的疗效及对免疫球蛋白的影响[J].中医导报,2010,16(9):74-75.
- [24] 于锦珊.灸法治疗膝骨性关节炎的研究进展[J].针灸临床杂志,2015,31(10):92-94.
- [25] 任变英,林敏,刘晶.温针灸治疗寒凝血瘀型月经后期24例[J].河南中医,2015,35(12):3141-3142.
- [26] 周海江,徐福.不同温针灸量治疗膝骨性关节炎的疗效对比研究[J].上海针灸杂志,2016,35(3):326-328.
- [27] 刘兰英,雷玉婷,王和生.浅谈对艾灸灸量的认识[J].中国针灸,2015,35(11):1140-1142.
- [28] 邢金云,任秀梅.温针灸治疗急性期周围性面瘫的临床疗效观察[J].针灸临床杂志,2014,30(2):25-28.
- [29] 朱毅,黄任佳,王硕硕,等.从单一到多元:温针灸的临床应用进展[J].世界中西医结合杂志,2016,11(3):440-444.

(收稿日期:2018-11-28 编辑:罗英媛)

引用:黄肖华,冯英华,周祥兴,江文勇,李财云,柯辉雄,黄杰,闫连杰.壮药“膝痹外洗方”结合“膝舒方”治疗膝骨关节炎的临床研究[J].中医导报,2019,25(23):61-63,73.

壮药“膝痹外洗方”结合“膝舒方”治疗膝骨关节炎的临床研究*

黄肖华¹,冯英华¹,周祥兴²,江文勇²,李财云²,柯辉雄²,黄杰²,闫连杰²

(1.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023;

2.广西中医药大学,广西 南宁 530001)

[摘要] 目的:观察壮药“膝痹外洗方”结合“膝舒方”治疗膝骨关节炎(“骆苾病”)的临床疗效。方法:将120例膝骨关节炎患者随机分为A、B、C、D组,每组30例;A组患者予“膝舒方”内服,B组患者予“膝痹外洗方”外洗患膝,C组患者予“膝舒方”内服结合“膝痹外洗方”外洗;D组患者予依托考昔口服。分别于治疗前、治疗2周后进行VAS评分及Lequesne指数评分,并评价临床疗效。结果:4组患者治疗2周后膝关节VAS评分及Lequesne指数评分均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者治疗后膝关节VAS评分及Lequesne指数评分低于A、B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$);C组总有效率高于A、B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:“膝痹外洗方”结合“膝舒方”治疗膝骨关节炎有较好疗效,能改善患者临床症状体征,缓解疼痛。

[关键词] 壮药;膝痹外洗方;膝舒方;膝骨关节炎;骆苾病

[中图分类号] R29-04 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0061-03

Clinical Study on the Treatment of Knee Osteoarthritis by "Xibi-Waixifang" (膝痹外洗方) and "Xishu-Fang" (膝舒方) of Zhuang Medicine

HUANG Xiao-hua¹, FENG Ying-hua¹, ZHOU Xiang-xing², JIANG Wen-yong²,

LI Cai-yun², KE Hui-xiong², HUANG jie², YAN Lian-jie²

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530023, China; 2. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530001, China)

[Abstract] Objective: To observe the clinical effect of the Zhuang medicine "Xibi-Waixifang" combined with "Xishu-Fang" in the treatment of "Luo Qian" disease (knee osteoarthritis). Methods: Totally 120 patients with knee osteoarthritis were randomly divided into four groups, group A, B, C and D, 30 cases in each group; Group A was given "Xishu-Fang" orally; Group B was given "Xibi-Waixifang" external washing of the affected knee; Group C was given "Xishu-Fang" orally and "Xibi-Waixifang" external washing; Group D was given Etocoxib. VAS score and Lequesne index score were performed before treatment and two weeks after treatment, and the clinical efficacy was compared. Results: The VAS scores and Lequesne index scores decreased in the four groups after treatment for 2 weeks ($P<0.05$), and group C showed lower VAS score and Lequesne index score than group A, B and D ($P<0.05$). Group C showed higher total effitive rate than group A, B and D ($P<0.05$). Conclusion: The combination of "Xibi-Waixifang" and "Xishu-Fang" showed good effect on the treatment of knee osteoarthritis, which can improve the clinical symptoms and signs and relieve pain.

[Keywords] Zhuang medicine; Xibi-Waixifang; Xishu-Fang; knee osteoarthritis; Luo Qian disease

*基金项目:广西卫计委立项课题(Z2016664)

通讯作者:黄肖华,E-mail:huangxiaohua1105@126.com

膝关节炎(knee osteoarthritis, KOA)是骨关节炎中最常见的一种疾病,是影响中老年人活动的最常见病因。随着老龄化社会的到来,越来越多的人群深受其困扰,严重影响人们的生活和工作,各国纷纷加大投入研究并提出相应对策。本病多为关节退行性变引起,早中期的膝关节炎采用非手术治疗往往可以取得较满意的疗效。广西为壮族人民聚居地,在长期的生产生活中总结出了具有鲜明民族特色且疗效明显的民族医药即壮医药,壮医药在治疗骨伤科疾病方面有其特色和优势。我院进行了壮药“膝痹外洗方”外洗联合“膝舒方”内服治疗膝关节炎(“骆茨病”)的临床研究,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 西医诊断标准采用美国风湿病学会制定的

膝关节炎(KOA)诊断标准^[1],壮医诊断标准参考《骨关节炎诊断及治疗指南》关于痹证的诊断标准^[2]和《22个专业95个病种中医诊疗方案》中关于膝痹的诊断标准^[3]。(1)风寒湿痹证:肢体关节酸楚疼痛、痛处固定,有如刀割或有明显重着感或患处肿胀,关节活动欠灵活,畏风寒,得热则舒。舌质淡,苔白腻,脉紧或濡。(2)瘀血痹阻证:肢体关节刺痛,痛处固定,局部有僵硬感,或麻木不仁,舌质紫暗,苔白而干涩。(3)肝肾亏虚证:膝关节隐隐作痛,腰膝酸软无力,酸困疼痛,遇劳更甚,舌质红、少苔,脉沉细无力。

1.2 纳入标准 (1)符合诊断标准,辨证为风寒湿痹证、瘀血痹阻证或肝肾亏虚证。(2)年龄40~65岁;(3)近1周大多数时间有膝痛,即为关节疼痛症状发作者,且近1周内未接受任何治疗;(4)骨关节炎X线Kellgren-Lawrence影像学分级^[4]为I~III级者;(5)自愿作为受试对象,签署知情同意书,并能接受试验药物剂型者。

1.3 排除标准 (1)年龄<40岁或>65岁;(2)继发性膝关节炎者;(3)按照骨关节炎Kellgren-Lawrence影像学分级为0级或IV级者;(4)症状缓解期者,近1周大多数时间无膝痛;(5)风湿热痹证患者(症见膝部灼痛,遇热痛增,触之局部灼热,遇冷则舒,关节肿胀积液,口干口苦,小便短赤,舌红,苔黄腻,脉弦滑而数);(6)合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病者;精神病或老年痴呆患者;(7)过敏体质或对试验药物已知成分过敏者;(8)近1个月内参加过其他临床试验者;(9)患处皮肤有溃疡或伤口者。

1.4 一般资料 纳入2016年8月至2018年3月在我院门诊、住院的膝关节炎患者120例,按随机数字表分为4组,即“膝舒方”内服组(A组),“膝痹外洗方”外洗组(B组),“膝舒方”内服联合“膝痹外洗方”外洗组(C组),依托考昔内服组(D组),每组30例。由于各种原因中途退出研究的,按随机数字表依次补进。纳入研究的患者120例中,男32例,女88例,年龄40~65岁;按照骨关节炎Kellgren-Lawrence影像学分级:I级52例,II级47例,III级20例。病程2~23个月。4组患者一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性。(见表1)

1.5 治疗方法

1.5.1 A组 予“膝舒方”内服,1剂/d,分早晚饭后2次服完,连用2周。方药组成:红龙(蜈蚣)1条,薏苡仁20g,壮红花(红

花)12g,茯苓20g,柴胡30g,牛膝15g,木瓜15g,桃仁15g,当归15g,白芍20g,羌活15g,防风15g(药物质量由我院中药房按相关规定严格控制)。医院制剂室将上述药物加水500mL浸泡20min,用武火煎开,然后用文火煎至200mL倒出,冷却后装入2个无菌袋密封备用(每袋100mL),使用时将袋装后的药液用沸水浸泡10min加热,然后打开服用。

表1 4组患者一般资料比较

分组	例数	性别(例)		部位(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,月)	影像学分级(Kellgren-Lawrence)(例)		
		男	女	左	右			I级	II级	III级
A组	30	8	23	14	16	60.3±4.6	9.2±3.9	12	13	5
B组	30	9	21	13	17	59.8±4.3	8.8±3.7	13	11	6
C组	30	8	22	15	15	61.1±4.5	9.1±3.8	14	10	5
D组	30	7	22	17	13	60.7±4.7	8.9±3.6	13	13	4

1.5.2 B组 予“膝痹外洗方”外洗膝关节,1剂/d,早晚各1次,连用2周。方药组成:两面针20g,千斤拔20g,宽筋藤30g,桂枝20g,防风20g,苏木25g,豆豉姜25g,半枫荷20g,艾叶15g,制川乌15g,制草乌15g(药物质量由我院中药房按相关规定严格控制)。医院制剂室将上述药物加水3000mL浸泡20min,用武火煎开,然后用文火煎至500mL倒出,冷却后装入无菌袋密封备用;使用时先将沸水2000mL倒入盆中,再加入本药一袋(500mL)摇匀,温度适宜时将小毛巾浸泡后外洗患膝。洗后药液保留,隔6h后加热至100℃,待药液温度下降至合适后再外洗患膝一次。

1.5.3 C组 予“膝舒方”内服(同A组),1剂/d,分早晚饭后2次服完,连用2周;“膝痹外洗方”外洗膝关节(同B组),1剂/d,早晚各用1次,连用2周。

1.5.4 D组 依托考昔片[Frosst Iberica SA(Spain),分包装企业名称:杭州默沙东制药有限公司]口服,60mg/次,1次/d,饭后服,连用2周。

1.6 观察指标 分别于治疗前、治疗2周后采用VAS评分评价膝关节疼痛、Lequesne指数评分评价膝关节功能情况。

1.7 疗效标准 根据主要症状改善情况评定临床疗效;在治疗前及治疗2周后参照以下标准对主要症状进行评分。(1)局部疼痛:无压痛,计0分;重压后疼痛,计1分;中度用力后疼痛,计2分;轻压后明显疼痛,计3分。(2)关节肿胀:无肿胀,计0分;轻度肿胀皮纹变浅,计1分;中度肿胀,皮纹消失,有波动感,计2分;重度肿胀,浮髌试验阳性,计3分。(3)关节活动度:无活动障碍,计0分;活动度较正常少于30°,计1分;活动度较正常减少30~60°,计2分;活动度较正常减少大于60°,计2分。

临床控制:主要症状消失或基本消失,主要症状评分减少≥90%;显效:主要症状明显改善,主要症状评分减少70%~89%;有效:主要症状有所缓解,主要症状评分减少30%~69%;无效:主要症状无明显改善,主要症状评分减少<30%。

1.8 统计学方法 采用SPSS 17.0统计软件,计量资料以“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料比较采用方差分析;计数资料比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者膝关节VAS评分比较 治疗前4组患者膝关节VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后4组患者

膝关节VAS评分均降低($P<0.05$);治疗后4组患者膝关节VAS评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者膝关节VAS评分低于A、B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$);A、B、D组患者膝关节VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表2)

表2 4组患者膝关节VAS评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗2周后
A组	30	8.13±0.52	3.41±0.72
B组	30	8.03±0.51	3.24±0.74
C组	30	8.00±0.51	2.60±0.55
D组	30	8.10±0.59	3.03±0.50
F		0.25	8.49
P		>0.05	<0.05

2.2 4组患者膝关节Lequesne指数评分比较 治疗前4组患者Lequesne指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后4组患者膝关节Lequesne指数评分均降低($P<0.05$);治疗后4组患者膝关节Lequesne指数评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C组患者膝关节Lequesne指数评分低于A、B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$);A、B、D组患者膝关节Lequesne指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表3)

表3 4组患者膝关节Lequesne指数评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗2周后
A组	30	16.58±0.93	7.93±0.77
B组	30	16.67±0.83	7.81±0.65
C组	30	16.44±0.97	6.89±0.87
D组	30	16.8±0.99	8.03±0.72
F		0.82	8.87
P		>0.05	<0.05

2.3 4组患者临床疗效比较 C组总有效率高于A、B、D组,差异有统计学意义($P<0.05$);A、B、D组总有效率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。(见表4)

表4 4组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	临床控制	显效	有效	无效	总有效率(%)
A	30	3	7	11	9	70.00
B	30	4	8	10	8	73.33
C	30	7	10	10	3	90.00
D	30	5	8	10	7	76.67

2.4 不良反应 给药过程中,使用外洗药物的病例有3例出现轻度的皮肤过敏(B组2例,C组1例),经对症处理缓解,继续按原方案治疗,没有病例中途退出;所有病例在治疗中、治疗后进行的血、尿、大便常规、肝肾功能及心电图检查结果均无明显异常改变,说明本研究的治疗方法安全可靠。

3 讨 论

壮医学认为^[9],毒和虚是导致疾病发生的两大因素,两者相因而为病;“疾患并非无中生,乃系气血不均衡”。因而气血失衡是疾病发生的根本病机。壮医发源于南越大地,由于地理因素影响,当地劳动人民行走山路较多,日久膝关节容易劳损;长期劳作易致体虚,加之当地气候湿热,容易感受湿毒、风毒等邪毒,客于龙路、火路,阻滞三道两路,导致气血运行失衡,致使机体天、地、人三气不同步而发“骆茨”病(膝骨关节炎)。

壮医“骆茨”病的治疗原则与壮医药的总治疗原则一致,即“调气、解毒、补虚”^[9],壮医把一切致病因素总称之为毒,一切疾病都是由于“毒邪”外侵或内生内扰所致^[5]。壮药是具有显著地方特色和独特民族风格的药物^[7]。“解毒”主要是通过药物外用或内服,使邪毒在人体内化解,或通过三道两路来清除,毒去则正安气复而向愈;“补虚”是运用各种方法扶助正气,提高抵抗力,促进人体解毒排毒^[5]。因而,通过外治法解毒是壮医最常用的治疗手段之一;通过内服壮药补虚排毒达到调气则是重要的手段^[8]。

人体体表密布着龙路与火路网络分支^[9],部分交叉形成壮医的穴位。谷道、水道、气道在体表虽然没有网络分支,但在体表一定部位存在反应点,也称壮医的穴位^[9]。壮医外治法至今仍是广大壮族地区群众赖以防病治病的有效手段和方法之一^[10]。本研究的壮医外治法,通过体表的穴位及龙路、火路的网络传导,畅通三道两路系统,化解邪毒,排出体外,同时能补虚抑盛,调整气血,促其均衡,从而达到治病的目的。“骆茨”病(膝骨关节炎)为壮医痹病的一种,临床有多种治疗方法^[11-12]。疏通三道两路,气血均衡为治疗宗旨^[13-14]。通过解毒除湿通痹,疏通道路,调节气血等具体方法治疗疾病^[15]。“膝痹外洗方”中豆豉姜、半枫荷、桂枝、两面针、千斤拔具有祛风除湿、活血通络等功效;半枫荷祛风湿止痹痛;两面针有散瘀消肿的作用^[7];宽筋藤、大叶千斤拔能祛风止痛,舒筋活络,通龙路和火路^[6]。“膝痹外洗方”外洗患膝,药物经局部穴位可直达病所,打通局部三道两路的节点,同时又经三道两路网络传输,调节全身气血,达到祛除邪毒、祛风除湿、舒筋活血、消肿止痛的目的,达到三气同步而气血重归于均衡。同时,外洗温热壮药,温热刺激人体体表龙路、火路的膝部及周围穴位或三道在体表的反应点(穴位),一方面温热的药物可直接温通局部道路而止痛,药力直接渗透进局部病所;另一方面药力经局部龙路、火路传导而疏通三道两路,或药力经穴位渗透到龙路、火路的分支,再经两路传导而达气血中枢,从而调节局部及全身气血,三道两路能恢复同步,气血恢复均衡,功能恢复正常,进而祛除疾病。

壮药内服经谷道化生吸收及气道的气化进入龙路、火路及水道,经网络的输布进入全身气血,进而到达病灶,祛除局部邪毒,消除局部的疼痛、肿胀等症状,同时调理气血,疏通道路,恢复肢体的正常功能。“膝舒方”中薏苡仁为壮医名家黄汉儒教授治疗湿毒致痹常用的壮药^[17]。壮医善用动物药,红龙(蜈蚣)攻毒散结,通络止痛,用于风湿顽痹,与防风等药物共用可达到协同增强疗效功能。木瓜具有除湿通络的功效。苏木可消肿止痛。诸药合用,具有解毒除湿、祛风通络、调节气血的作用。

4组患者治疗2周后膝关节VAS评分及Lequesne指数评分均降低,差异有统计学意义($P<0.05$);“膝舒方”内服联合“膝痹外洗方”外洗组(C组)患者治疗后膝关节VAS评分、Lequesne指数评分低于“膝舒方”内服组(A组)、“膝痹外洗方”外洗组(B组)、依托考昔内服组(D组),差异有统计学意义($P<0.05$);C组总有效率高于A、B、D组,差异有统计学(下转第73页)



引用:付攸缘,黄丽梅,陈凯霓,蒋翠芳,谢宛君,陈晓宇.乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度治疗方案的探讨[J].中医导报,2019,25(23):64-67.

乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度治疗方案的探讨*

付攸缘,黄丽梅,陈凯霓,蒋翠芳,谢宛君,陈晓宇

(广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院,广东 广州 510120)

[摘要] 目的:观察乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度治疗方案的疗效。方法:109例乳腺癌术后上肢淋巴水肿患者分为对照组47例、治疗组62例,对照组患者予去消肿综合疗法(CDT),治疗组在对照组的基础上采取分度中医综合治疗方案,观察并比较两组治疗疗效、治疗周期、Norman问卷、上肢功能情况。结果:治疗组总有效率为98.39%,高于对照组的89.36%,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者治疗时间明显短于对照组,治疗组患者治疗后手部、前臂肿胀改善情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组上肢功能明显改善,且治疗组上肢功能改善优于对照组($P<0.05$)。两组无不良反应发生。结论:乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度综合治疗方案能缩短患者治疗周期,控制淋巴水肿的发展,改善主观症状及上肢功能情况,提高患者的生活质量。

[关键词] 乳腺癌;淋巴水肿;去消肿综合治疗(CDT)

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)20-0064-03

A Retrospective Study: The Grading Treatment of Upper Limb Lymphedema After Breast Cancer Surgery

FU You-yuan, HUANG Li-mei, CHEN Kai-ni, JIANG Cui-fang, XIE Wan-jun, CHEN Xiao-yu

(The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine/Guangdong Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510120, China)

[Abstract] Objective: To observe the curative effect of grading treatment of upper limb lymphedema after breast cancer surgery. Methods: Totally 109 patients of upper extremity lymphedema were divided into control group (47 cases) and treatment group (62 cases). Patients were treated with detumescent therapy (CDT) in control group and treatment group were treated with TCM therapy on the basis of the control group. The therapeutic effect, treatment cycle, Norman questionnaire and upper limb function were compared between the two groups. Results: The treatment group showed higher total effective rate (98.39%) than the control group (89.36%), and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The treatment group showed shorter treatment time than the control group, and the treatment group showed better improvement of hand, forearm and swelling than control group ($P<0.05$). After treatment, the upper limb function was improved in the two groups, and the treatment group showed better upper limb function than control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). There was no adverse reaction in the two groups. Conclusion: The graded comprehensive treatment of upper limb lymphedema after breast cancer surgery can shorten the treatment cycle, control the development of lymphedema, improve subjective symptoms and upper limb function and increase the quality of life of patients.

[Keywords] breast cancer; lymphedema; comprehensive treatment.

美国国家癌症研究所(NCI)预测在全世界范围内400万乳腺癌幸存者中,近200万例诊断为乳腺癌淋巴水肿,淋巴水肿是全球公共卫生的一个重大负担^[1-2]。淋巴水肿是一种慢性

*基金项目:广东省中医药管理局课题资助项目(20161102)

疾病,目前没有治愈的方法^[3]。而多达50%乳腺癌幸存者报告有淋巴水肿的症状^[4],一旦发生淋巴水肿,可带来诸多问题,如上肢外观异常、反复感染、肢体活动受限、诱发上肢淋巴肉瘤、生活质量下降等^[5]。针对此问题,目前已有很多研究探讨

了去消肿综合治疗(CDT)、中药外治法等方法在乳腺癌术后上肢淋巴水肿治疗中的应用,但这些研究大多是对淋巴水肿整体的概况及疗效观察,本研究则对I、II、III级淋巴水肿分度治疗的疗效及方案的选择进行分析,旨在帮助淋巴水肿患者能短时间内得到规范化综合性治疗,控制淋巴水肿的发展,改善主观症状及上肢功能情况,提高患者的生活质量。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 (1)确诊为乳腺癌;(2)行乳腺癌改良根治术或保乳术,术后患肢出现肿胀、疼痛或肩关节活动受限,测定患肢上臂、前臂、手腕部周径差异,患肢周径超过健侧周径2 cm,即诊断为上肢淋巴水肿。

1.2 纳入标准 (1)单侧、单病灶,原发性乳腺癌;(2)既往腋窝无手术史,且经彩超证实无深静脉血栓形成;(3)符合上述乳腺癌术后淋巴水肿的诊断;(4)自愿同意参加治疗,并签署治疗知情同意书。

1.3 排除标准 (1)超声显示患侧上肢静脉血栓者;(2)上肢骨折或其他原因导致上肢不能活动者;(3)乳腺癌复发肿瘤细胞阻塞淋巴管者;(4)局部皮肤有外伤、溃烂、过敏等急性感染征象者;(5)有严重的心功能损害者;(6)其他恶性肿瘤患者。

1.4 一般资料 选取2015年10月至2018年3月广东省中医院乳腺科门诊就诊的乳腺癌术后上肢淋巴水肿的患者109例,均为女性,随机分为对照组47例、治疗组62例。两组年龄、淋巴水肿病程、手术方式、术后治疗手段等基线资料比较,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)	水肿时间($\bar{x}\pm s$,月)	手术方式(例)		治疗手段(例)	
				改良根治术	保乳术	化疗	放疗
对照组	47	52.47±10.16	27.28±24.97	26	21	18	29
治疗组	62	53.74±9.57	26.85±27.94	30	32	30	32

1.5 治疗方法

1.5.1 对照组 所有患者都接受CDT治疗及健康教育,即皮肤护理、徒手淋巴引流、低弹力绷带包扎、功能锻炼。健康教育内容参照2003年美国淋巴网站(NLN)提出的18条预防上肢淋巴水肿措施。

1.5.2 治疗组 在对照组上述治疗基础上,采用自制的乳腺癌淋巴水肿患者档案管理,收集患者的一般资料,进行淋巴水肿程度的界定。参照国际淋巴协会标准将淋巴水肿分为3级^[6]:轻度(I级),对患肢加压出现凹陷,肢体抬高时水肿大部分消失,未见纤维化样皮肤损害;中度(II级),对水肿肢体加压,水肿肢体不出现凹陷,患体抬高后水肿可部分消失;重度(III级),出现象皮肿样改变。根据不同程度的水肿制定治疗方案,加入中医特色疗法。I级:每天穿戴弹力袖套6 h,辅以八段锦为基础的功能锻炼,锻炼频率为3次/d,20 min/次。必要时CDT治疗。II级:行完整的CDT治疗之前,辅以中药封包(四子散:白芥子、紫苏子、莱菔子、吴茱萸各120 g)治疗,将中药用微波炉加热至60~70℃后放入自制袋内,循手太阳小肠经热敷后,待温度30~37℃时予局部外敷15 min,或芒硝外敷

30 min,将250~300 g芒硝打成粉装入自制袋内,予均匀固定于区域性水肿处,然后结合穴位按摩,依次对内关、合谷、曲池、尺泽、手三里、肩髃、肩髃进行呈旋转式揉按,力度以患者感觉酸胀、局部皮肤发热为宜。每周按摩1次,每个穴位按揉30 s;再予物理治疗(空气压力泵治疗),选择压力为40~60 mmHg,治疗20 min,7 d为1个周期。III级:行完整的CDT治疗之前,辅以刺络放血结合走罐疗法,由广东省中医院康复科医生取患者患侧肩部手太阳小肠经行经处予走罐、放血治疗。7 d为1个周期,共治疗6个周期。

1.6 观察指标

1.6.1 双侧上肢周径 测量方法:采用经国家统一标准校准的卷尺进行测量,参照《淋巴水肿诊断与治疗》,对虎口、腕横纹上5 cm、肘横纹上、下各10 cm、腋下,5个部位的周径测量,现场由2名经过培训的研究者进行测量,另有2人记录。

1.6.2 Norman问卷^[7]评分 Norman问卷共有3个问题,于首次治疗、结束治疗时分别询问患者近期内手部、前臂、上臂肿胀情况。每个问题首先询问该部位有无双侧肢体肿胀程度差异,如无差异计0分,如有差异则进一步询问差异程度。差异程度分为3个级别,1级表示非常轻微,只有患者自己能注意到;2级表示中等严重,患者熟悉的人日常生活中也能注意到;3级表示非常严重,陌生人在日常生活中也能注意到。1~3级分别赋1、2、3分。

1.6.3 DASH^[8]上肢功能的评定 DASH评定表分为两部分,共包含30项指标,第1部分含23项指标,主要调查与日常生活相关的活动,包括生活能力和社会活动能力的受限程度;第二部分含7项指标,主要调查上肢的不适症状及对睡眠的影响、患者的自我满意程度。每项指标各对应5个等级的分值,即毫无困难(1分)、有点困难(2分)、中等困难但能做到(3分)、非常困难(4分)、无法做到(5分),DASH值的计算方法是将30项指标的得分相加,然后按以下公式计算。 $DASH值=(AB两部分指标得分总和-30最低值)/1.20$,使原始得分转化为0~100分。根据患者的得分评定上肢功能受限程度,其中0分代表上肢功能正常,100分代表上肢功能极度受限。

1.7 疗效标准 显效:患处水肿完全消失,健侧与患侧差值2 cm内。有效:患处水肿减轻达到1个等级,健侧与患侧差值2~6 cm。无效:患处水肿减轻不到1个等级或完全没有改变,健侧与患侧差值 >6 cm^[9]。

1.8 统计学方法 经SPSS 20.0统计学软件对研究数据进行处理,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者淋巴水肿分度治疗效果比较 两组患者淋巴水肿疗效与淋巴水肿分度有关,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

2.2 两组患者治疗前后Norman问卷、DASH评分比较 治疗后治疗组患者手部、前臂肿胀及上肢功能改善情况明显优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表2 两组不同程度淋巴水肿患者疗效比较 (例)

组别	例数	I级淋巴水肿			II级淋巴水肿			III级淋巴水肿		
		显效	有效	无效	显效	有效	无效	显效	有效	无效
对照组	47	10	6	0	8	11	0	0	6	6
治疗组	62	17	1	0	25	5	0	10	3	1

表3 两组患者治疗前后 Norman 问卷、DASH 评分比较 (x±s,分)

组别	例数	Norman问卷评分		DASH评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	47	7.02±2.54	4.48±2.33	17.90±5.94	12.02±7.04
治疗组	62	7.96±2.86	2.97±1.64	18.49±6.27	1.68±1.47

3 讨 论

乳腺癌术后患侧上肢淋巴水肿的危险因素目前尚未完全清晰,国内外学者对此也做了大量研究。目前认为,淋巴水肿与手术损伤、放疗及外伤引起组织破坏和/或组织纤维化,局部软组织粘连及小血管和淋巴管减少、受压、变窄等因素相关。腋窝淋巴结清除术切断了上肢的淋巴回流通路,使得血液、淋巴液回流受阻,间质蛋白质积聚,血浆胶体渗透压差降低,毛细血管通透性增高,从毛细血管滤出的液体量增多,最终导致淋巴水肿^[10]。淋巴水肿的治疗关键是预防,及时识别淋巴水肿,进行干预治疗。本次研究结果显示CDT治疗的效果优于单一的治疗方法^[11-12],这与既往研究结果是一致的。

3.1 以CDT治疗为基础的分度治疗 CDT治疗是通过皮肤护理,以手法按摩淋巴引流为主,联合绷带加压包扎、功能锻炼等综合消肿疗法疏通全身体表淋巴引流区域交通支,促进淋巴回流,减少患肢淋巴液滞留,使患肢体积均匀缩小,皮肤颜色、弹性等症状明显改善。CDT适用于任何程度乳腺癌术后所致上肢淋巴水肿,且重度淋巴水肿疗效最显著^[13]。

3.2 分度治疗方案的制定 淋巴水肿的特点是分布在手指、手臂、肩、乳房间质的蛋白质异常积聚,或胸壁处,并常伴有肿胀、沉重的症状和疼痛等不适^[9]。本研究109例患者呈现出此特点,并以前臂、手掌或上臂单纯某区域性水肿分布。I级淋巴水肿,具有肢体抬高水肿可消失的特点。此度治疗的原则:及早识别,预防为主。弹力袖套^[14]用于淋巴水肿的预防与治疗的效果已得到相关研究的证实。运动和淋巴水肿之间的确切关系是一个有争议的问题,毫无疑问,适当的运动是无害的。相关研究^[15]证实了乳腺癌相关淋巴水肿的妇女是可以安全地进行中等强度的上肢抵抗运动,而不必担心进展或加重淋巴水肿。整个治疗过程,功能锻炼及运动也是相当重要的。究其原因,运动时带动相关肌肉群,可以促进淋巴循环,加快淋巴引流。II级淋巴水肿,通常伴有STERM症阳性。此度治疗原则:尽早治疗,控制发展,联合物理治疗^[16],旨在将患肢淋巴管内和组织间积聚的淋巴液压迫至肢体的近心端,加快其被吸收或引流至淋巴管及血管,从而减轻乳腺癌术后上肢淋巴水肿。四子散芳香行气,可助消肿。芒硝^[17]具有高渗吸收作用,能加速消退局部组织的水肿,增强单核细胞吞噬能力,促进炎症消散,具有良好的消肿、镇痛、软化包块的作用。III级淋巴水肿,皮肤出现象皮肿样改变。此度治疗原则:控制发展,非急性期联合刺络和走罐疗法疗效突出。研究^[18]发现刺络放血结合走罐疗法能促进淋巴液流动,调整脏腑功能,可以更加有效的减轻上肢淋巴水肿。

乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度综合治疗是治疗者在临床治疗淋巴水肿患者的经验总结,进行分度综合治疗,能快速识别、启动治疗方案,有效地控制及改善淋巴水肿的症状。研究表明,综合治疗优于单一治疗。同时,淋巴水肿患者的生活质量及心理状态也是值得关注的。乳腺癌术后上肢淋巴水肿分度综合治疗为开展淋巴水肿治疗提供了诊疗基础,但有其局限性。临床实际工作中,具体方案的制定还应根据患者的实际情况更新和调整。

参考文献

[1] MCLAUGHLIN S A, STALEY A C, VICINI F, et al. Considerations for Clinicians in the Diagnosis, Prevention, and Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: Recommendations from a Multidisciplinary Expert ASBrS Panel[J]. Annals of Surgical Oncology, 2017, 24(10): 2818-2826.

[2] KANAPATHY M, PATEL N M, KALASKAR D M, et al. Tissue-engineered lymphatic graft for the treatment of lymphedema [J]. Journal of Surgical Research, 2014, 192(2): 544-554.

[3] RIDNER S H, BONNER C M, DOERSAM J K, et al. Bioelectrical Impedance Self-Measurement Protocol Development and Daily Variation Between Healthy Volunteers and Breast Cancer Survivors with Lymphedema[J]. Lymphatic Research and Biology, 2014, 12(1): 2-9.

[4] AHMED R L, SCHMITZ K H, PRIZMENT A E, et al. Risk factors for lymphedema in breast cancer survivors, the Iowa Women's Health Study [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2011, 130(3): 981-991.

[5] JAMMALO L S, MILLER C L, HORICK N K, et al. Factors associated with fear of lymphedema after treatment for breast cancer[J]. Oncol Nurs Forum, 2014, 41(5): 473-483.

[6] MAYROVITZ H N. Assessing local tissue edema in post-mastectomy lymphedema[J]. Lymphology, 2007, 40(2): 87.

[7] NORMAN S A, LOCALIO A R, KALLAN M J, et al. Risk factors for lymphedema after breast cancer treatment [J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(11): 2734-2746.

[8] GABEL P C, YELLAND M, MELLOH M, et al. A modified QuickDASH-9 provides a valid outcome instrument for upper limb function [J]. BMC Musculoskeletal Disorders, 2009, 10(1): 161.

[9] 崔梦迪. 香附四子散热熨治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.

[10] 黄村榕, 谢锡驹. 乳腺癌术后患侧上肢淋巴水肿病因及防治现状[J]. 江苏医药, 2016, 42(1): 76-77.

[11] SMOOT B, CHIAVOLA-LARSON L, LEE J, et al. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis [J]. J Cancer Surviv, 2015, 9(2): 287-304.

[12] E LIMA M T B R, E LIMA J G M, de ANDRADE

引用:周雯,高文强,关婷,郭智勇,罗艳,陈燕.中药冲洗剂预防宫颈癌放疗放射性损伤的临床观察[J].中医药导报,2019,25(23):67-69.

中药冲洗剂预防宫颈癌放疗放射性损伤的临床观察

周雯¹,高文强¹,关婷²,郭智勇²,罗艳²,陈燕²

(1.东莞市第八人民医院,广东 东莞 523320;

2.广州军区广州总医院,广东 广州 510010)

[摘要] 目的:探讨中药冲洗剂预防宫颈癌患者放疗放射性损伤的疗效。方法:将128例中晚期宫颈癌放疗患者随机分为中药组(47例)、0.9%氯化钠注射液组(42例)、高锰酸钾组(39例)。3组宫颈癌患者在放疗期间分别应用温度适宜(38~41℃)的中药阴道冲洗剂、0.9%氯化钠注射液、1:5000的高锰酸钾溶液冲洗阴道,1次/d,持续12周。观察3组患者在放疗第2、4、6周阴道清洁度、阴道黏膜损伤程度,以及放疗第12周阴道炎、宫腔积脓积液、阴道粘连并发症的发生情况。结果:3组患者第2、4、6周阴道清洁度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者第2、4周阴道黏膜损伤程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);第6周比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。放疗第12周中药组患者宫腔积脓积液、阴道粘连、阴道炎发生率均低于高锰酸钾组和0.9%氯化钠注射液组($P<0.05$)。结论:中药冲洗剂预防放射性损伤效果显著,可明显降低放疗后阴道炎、宫腔积脓积液、阴道粘连等并发症的发生率,改善宫颈癌患者的生存质量。

[关键词] 宫颈癌;放疗;放射性损伤;中药冲洗剂

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0067-03

宫颈癌(cervical cancer)占女性生殖道恶性肿瘤首位,其发病呈逐年上升和年轻化趋势^[1-3],在新发率方面,我国占全球1/3^[4]。虽然宫颈癌可以根据患者临床症状和辅助检查而得到早期诊断,但过早性行为及性生活紊乱等因素导致宫颈癌的发生率显著增加,且有许多患者就诊时已为晚期,临床治疗十分棘手,不仅患者身心受到沉重的打击,还给社会和家庭带来了沉重的负担。放射治疗在中晚期宫颈癌患者的综合治疗中发挥了重要作用^[5]。然而,放疗过程中肿瘤组织、细胞坏死脱落,聚积在阴道内,若不能及时冲洗,不仅会降低放

疗疗效,还会产生一些放射性损伤,例如阴道炎、宫腔积脓、宫腔粘连及阴道粘连狭窄甚至闭锁等。阴道冲洗可清除坏死脱落组织及细胞,促进受损的阴道上皮组织及细胞的修复,降低阴道粘连、狭窄、闭锁的发病率^[5-9],因此,在放疗期间阴道冲洗发挥了重要作用。本研究旨在探讨中药阴道冲洗剂在宫颈癌放疗患者中的应用效果,从而为预防宫颈癌放疗后放射性损伤的临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1)符合中晚期宫颈癌诊断标准;(2)依从性

M F C, et al. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer:systematic review [J]. Lasers in Medical Science, 2014, 29(3): 1289-1295.

[13] 李静玉,刘兆喆,谢晓冬.综合消肿疗法治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿临床研究[J].创伤与急危重病医学,2017,5(2):76-79.

[14] 张晓芹,吴锦明,李琴,等.多种护理方式对乳腺癌术后淋巴水肿的干预效果比较[J].山西医药杂志,2017,46(13):1540-1543.

[15] Simonavice E, Kim J, Panton L. Effects of resistance exercise in women with or at risk for breast cancer-re-

lated lymphedema [J]. Supportive Care in Cancer, 2017, 25(1):9-15.

[16] 张立君,静永献.气压治疗减轻乳腺癌术后上肢淋巴水肿的护理体会[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(42):207-208.

[17] 沈洪,刘静.皮硝外敷联合空气波压力治疗乳腺癌术后上肢水肿的临床观察[J].中西医结合护理,2016,2(2):7-9.

[18] 孙小虎,付均如,曹旭晨.刺络放血结合走罐疗法治疗乳腺癌术后上肢重度淋巴水肿的临床观察[J].中国中西医结合外科杂志,2017,23(2):167-170.

(收稿日期:2018-10-05 编辑:罗英姣)

良好;(3)预计生存期大于6个月。

1.2 排除标准 (1)不符合中晚期宫颈癌诊断;(2)放射治疗前阴道黏膜有损伤、宫腔积液、阴道粘连患者;(3)严重心脑血管疾病患者,严重意识障碍,或心、肝、肾等功能不全患者;(4)妊娠或哺乳期患者;(5)拒绝参与本研究;(6)合并其他全身系统性炎症;(7)依从性差的患者。

1.3 临床资料 所有患者均对本次临床研究知情,且均为自愿参与,经医院医学伦理委员会批准。选取广州军区广州总医院2015年5月至2017年12月收治的128例中晚期宫颈癌放疗患者。随机分为3组:中药组47例、0.9%氯化钠注射液组42例、高锰酸钾组39例。3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)

1.4 治疗方法

1.4.1 基础治疗 3组均进行放疗。放疗方法均采用体外与腔内联合照射。体外照射采用前后平行对穿野照射,DT 100 cGy/次,照射总量DT 2000~3000 cGy,1次/d,连续照射10~15 d。第16天开始为全盆中央挡铅盆腔四野配合腔内治疗,每周2次,DT300~400 cGy/次,至A点总剂量6000~7000 cGy,全盆中央挡铅至B点总剂量DT 4600~5000 cGy^[10]。

1.4.2 中药组 在基础治疗基础上予中药冲洗剂进行阴道冲洗。中药阴道冲洗剂药物组成:苦参20 g,丹参18 g,黄柏12 g,黄连12 g,红藤18 g,败酱草18 g,白花蛇舌草18 g,紫花地丁18 g,蒲公英15 g,白鲜皮15 g,桃仁15 g,红花15 g,当归15 g,赤芍15 g。加适量水,大火煎至沸腾后再以文火煎10 min,取药液800~1000 mL,药液温度控制在38~41 ℃(用温度计测量)。冲洗方法:放疗期间每次冲洗总量800~1000 mL,1次/d,持续12周。均由专职护士进行阴道冲洗。患者取膀胱截石位,操作者戴好无菌手套,铺好治疗巾^[11],选择合适的窥阴器,连接冲洗头,先冲洗外阴及窥阴器,将窥阴器轻轻放入阴道,撑开阴道后缓缓冲洗阴道及穹隆处,然后冲洗宫颈,避免液柱直接冲洗宫颈口,导致冲洗液进入宫腔引起宫腔积液。每次

冲洗保持一定的清洁度,使腐败物全部排出,从里向外,边冲洗边退出窥阴器,结束后用干棉球擦干外阴。

1.4.3 高锰酸钾组 在基础治疗基础上予高锰酸钾溶液进行阴道冲洗。配制浓度为1:5000的高锰酸钾溶液;温度:38~41 ℃^[12]。冲洗方法同中药组。

1.4.4 0.9%氯化钠注射液组 在基础治疗基础上予0.9%氯化钠注射液组进行阴道冲洗,0.9%氯化钠注射液温度:38~41 ℃^[13]。冲洗方法同中药组。

1.5 观察指标 放疗期间于第2、4、6周的第1天阴道冲洗前观察3组阴道黏膜损伤程度和阴道清洁度。于放疗第12周的第1天,观察3组宫腔积液、阴道粘连、阴道炎并发症的发生情况。(1)阴道黏膜损伤程度,根据美国放射肿瘤学研究中心(RTOG)急性放射反应分级标准判定^[14]:0级为无变化;I级为红斑或轻微疼痛,但不需要使用止痛药;II级为片状黏膜炎、浆液渗出炎或中度疼痛,需要使用止痛药;III级为融合的纤维性黏膜炎或严重疼痛,需要使用麻醉药;IV级为溃疡、出血或坏死。(2)阴道清洁度,根据阴道分泌物中细胞、细菌的数量分为I度、II度、III度、IV度^[15]。临床上清洁度III度提示阴道炎^[16]。(3)宫腔积液根据患者阴道彩超报告结果来评定(由1名固定的B超医师操作测量)。

1.6 统计学方法 采用SPSS 22.0数据统计软件进行分析,计量资料比较采用方差分析。计数资料比较采用 χ^2 检验或多个独立样本非参数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者同期阴道清洁度及阴道黏膜损伤程度比较 3组患者第2、4、6周阴道清洁度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。3组患者第2、4周阴道黏膜损伤程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);第6周比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

2.2 3组患者第12周时并发症发生情况比较 放疗第12周中药组患者宫腔积液、阴道粘连、阴道炎发生率均低于高

表1 3组患者放射治疗前临床资料比较

组别	例数	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病理类型(例)		阴道清洁度(例)				临床分期(例)				
			鳞癌	腺癌	I度	II度	III度	IV度	II a期	II b期	III a期	III b期	IV a期
中药组	47	39.97±6.73	33	14	13	9	14	11	10	12	11	9	5
高锰酸钾组	39	38.27±7.01	27	12	11	7	11	10	8	11	9	7	4
0.9%氯化钠注射液组	42	38.42±8.85	29	13	12	8	13	9	9	11	10	8	4
F/χ^2		0.016											0.004
P		0.992											1.000

表2 3组患者同期阴道清洁度及阴道黏膜损伤程度比较 [例(%)]

组别	例数	第2周		第4周		第6周	
		阴道清洁度(\leq II度)	阴道黏膜损伤程度($<$ II级)	阴道清洁度(\leq II度)	阴道黏膜损伤程度($<$ II级)	阴道清洁度(\leq II度)	阴道黏膜损伤程度($<$ II级)
中药组	47	32(68.1)	42(89.4)	34(72.3)	37(78.7)	38(80.9)	46(97.9)
高锰酸钾组	39	28(71.8)	35(89.7)	28(71.8)	30(76.9)	33(84.6)	28(71.8) ^a
0.9%氯化钠注射液组	42	29(69.0)	37(88.1)	30(71.4)	33(78.6)	34(80.9)	30(71.4) ^a
χ^2		0.144	0.063	0.009	0.818	0.252	29.145
P		0.930	0.969	0.995	0.664	0.881	0.000

注:与中药组比较,^a $P<0.05$

锰酸钾组和0.9%氯化钠注射液组($P<0.05$)。(见表3)

表3 3组患者第12周时并发症发生情况比较 [例(%)]

组别	例数	宫腔积液	阴道粘连	阴道炎
中药组	47	4(8.5)	5(10.6)	5(10.6)
高锰酸钾组	39	13(33.3) ^a	15(38.4) ^a	15(38.4) ^a
0.9%氯化钠注射液组	42	14(33.3) ^a	16(38.0) ^a	17(40.4) ^a
χ^2		9.907	11.148	12.006
P		0.007	0.004	0.002

注:与中药组比较,^a $P<0.05$

3 讨 论

宫颈癌是女性生殖道常见的恶性肿瘤,近年来发病率显著上升。流行病学研究显示,其发病越来越趋于年轻化^[1-2],严重威胁了女性的生命和健康。放射治疗作为临床现阶段中晚期宫颈癌患者综合治疗手段之一,已应用多年,能提高中晚期宫颈癌患者的生存率。但同时,放射性阴道副损伤作为宫颈癌放射治疗最常见的并发症之一,不仅影响放疗疗效,还可能导致患者产生负面情绪,如抑郁、悲观、焦虑等,对患者精神及身体康复都有极大影响。放射治疗过程中所带来的诸多不良影响,使得宫颈癌的治疗更加“复杂化”,让临床医师不得不引起足够的重视。

放射治疗过程中,放射线可对阴道壁产生放射性损伤,放疗早期,常出现阴道黏膜水肿,阴道壁组织及细胞坏死、脱落;放疗晚期,常出现纤维组织增生,造成阴道粘连、狭窄等。另外,肿瘤细胞以及正常细胞不断坏死、脱落,容易造成大量分泌物积聚,引发或加重炎症反应,还易导致逆行感染,造成宫腔积液、宫颈管粘连,这些因素均会导致肿瘤细胞对放射的敏感性下降,加重放射性阴道副损伤,影响中晚期宫颈癌的治疗效果。

阴道冲洗可有效清除坏死脱落的组织及细胞、防止感染、促进上皮细胞的修复和损伤的愈合,有效避免阴道粘连,增加放射的敏感性,减轻由于放疗引起的阴道副损伤^[7]。

本研究结果显示,3组患者第2、4、6周阴道清洁度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),考虑在阴道洁净度改善方面,单纯的物理冲洗都有效。3组患者第2、4周阴道黏膜损伤程度比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);第6周比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示中药在阴道黏膜损伤修复方面,较其他冲洗剂在中后期有明显的优势。放疗第12周中药组患者宫腔积液、阴道粘连、阴道炎发生率均低于高锰酸钾组和0.9%氯化钠注射液组($P<0.05$),提示中药阴道冲洗能明显降低放疗后期阴道炎、宫腔积液、阴道粘连等并发症。

中医治疗放射性阴道副损伤多采用活血化瘀、清热燥湿的汤药。中药洗剂直接作用于病变部位,增加了药物的生物利用度,可以将分泌物及坏死组织细胞冲洗干净,促进局部血液循环,从而改善组织营养状态,促进放射性损伤后阴道黏膜上皮细胞的愈合、炎症吸收及溃疡修复^[8]。高锰酸钾虽具有广谱的抗微生物作用,在杀死病菌的同时使阴道菌群发生改变,在此基础上再加以放射性损伤,复查时更易出现阴道黏膜变薄,容易形成糜烂、溃疡、粘连、狭窄甚至闭锁。

综上所述,中药阴道冲洗能明显降低放疗后期阴道炎、

宫腔积液、阴道粘连等并发症的发生率,改善宫颈及阴道环境,是预防宫颈癌放疗后患者放射性损伤的有效方法。

参考文献

- [1] TANG T. MicroRNA-182 plays an onco-miRNA role in cervical cancer [J]. Gynecologic Oncology, 2013, 129(1): 199-208.
- [2] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 赫捷, 陈万青. 2011中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 26-37.
- [4] DIMOPOULOS J C, POTTER R, LANG S, et al. Dose-effect relationship for local control of cervical cancer by magnetic resonance image-guided brachytherapy [J]. Radiother Oncol, 2009, 93(2): 311-315.
- [5] 费学功, 张俊峰. 肿瘤放射治疗学研究[M]. 北京: 科学技术出版社, 2004: 519.
- [6] YALMAN D, ARICAN A, OZSAAN Z, et al. Evaluation of Morbidity after External Radiotherapy and Intracavitary Brachytherapy in 771 Patients with Carcinoma of the Uterine Cervix or Endometrium [J]. Eur J Gynaecol Oncol, 2002, 23(1): 58-62.
- [7] 谢美荣, 廖光晶. 浅谈阴道冲洗在宫颈癌放射治疗中的应用 [J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(3): 390-391.
- [8] 曾令瑜. 阴道冲洗对宫颈癌患者治疗的近期及远期作用 [J]. 实用医技杂志, 2008, 15(25): 3475-3477.
- [9] XIE M R, LIAO G J. Application of vaginal irrigation in radiotherapy of cervical cancer [J]. J Gannan Med College, 2011, 31(3): 390-391.
- [10] 蒋国梁. 现代肿瘤放射治疗学[M]. 北京: 科学技术出版社, 2003: 383-387.
- [11] 舒兰芳, 王霞, 原晋丽, 等. 不同阴道准备在宫颈癌手术中的效果比较 [J]. 长治医学院学报, 2012, 26(6): 468, 470.
- [12] 乐杰. 妇产科学[M]. 5版. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 383.
- [13] 张惠兰. 肿瘤病人护理[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 8.
- [14] HUANG C J, HOU M F, LUO K H, et al. RTOG, CTCAE and WHO criteria acute radiation dermatitis correlate with cutaneous blood flow measurements [J]. Breast, 2015, 24(3): 230-236.
- [15] 叶应妩, 王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 南京: 东南大学出版社, 1997: 151.
- [16] 许文荣, 林东红. 临床基础检验学技术[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.
- [17] 殷蔚伯, 谷铎. 肿瘤放射治疗学[M]. 3版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2002: 895-923.
- [18] 李炯辉, 刘莹. 中药治疗肿瘤放射治疗后损伤的临床研究进展 [J]. 环球中医药, 2012, 5(11): 869-872.

(收稿日期: 2018-09-29 编辑: 罗英姣)

引用:孙小慧,李志远,赵燕,杨梦环,杨毅,武继彪.从风、痰、瘀论治乳腺癌脑转移[J].中医导报,2019,25(23):70-73.

从风、痰、瘀论治乳腺癌脑转移*

孙小慧¹,李志远¹,赵燕²,杨梦环²,杨毅¹,武继彪²
(1.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014;
2.山东中医药大学,山东 济南 250014)

[摘要] 风邪、痰凝、血瘀、毒结是乳腺癌的重要致病因素,也是病理产物,风邪上扰,痰瘀互结,阻滞脑络是乳腺癌脑转移的病机所在。治疗当从风、痰、瘀入手,治疗原则当以祛风、化痰、散瘀、解毒为主。具有化痰散瘀解毒之功效的经验方剂乳移平(蜂房、山慈姑、莪术、八月札、薏苡仁)为上海中医药大学附属龙华医院刘胜的多年经验总结,结合笔者的临证经验体会,配伍制天南星、全蝎、蜈蚣后,能够改善乳腺癌脑转移患者的诸多临床症状。

[关键词] 乳腺癌;脑转移;风痰瘀;乳移平;天南星;全蝎;蜈蚣

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0070-04

Treatment of Brain Metastasis of Breast Cancer from Wind- Pathogen, Phlegm and Blood Stasis

SUN Xiao-hui¹, LI Zhi-yuan¹, ZHAO Yan², YANG Meng-huan², YANG Yi¹, WU Ji-biao²

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250014, China;

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Ji'nan Shandong 250014, China)

[Abstract] Traditional Chinese medicine considers that wind pathogen, phlegm coagulation and blood stasis toxin are important pathogenic factors as well as pathological products of breast cancer. Wind pathogen, phlegm and blood stasis blocking brain collaterals are the pathogenesis of brain metastasis of breast cancer. The treatment of such diseases should start with wind pathogen, phlegm and blood stasis. The treatment principle should be based on removing wind pathogen, phlegm and blood stasis and detoxification. Ruyiping (乳移平) was made by LIU Shen (Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine) based on his years of experience summary. Ruyiping was made up of Beehive (Fengfang), Sagittaria (Shancigu), Curcuma (Ezhu), Bayzha (Bayezha) and Coix seed (Yiyiren), with the effect of resolving phlegm, removing blood stasis and detoxifying. The compatibility of processed rhizoma arisaematis (Tiannanxing), scorpion (Quanxie) and centipede (Wugong) can improve many clinical uncomfortable symptoms of breast cancer patients with brain metastasis.

[Keywords] mammary cancer; brain metastases; wind-phlegm and blood stasis; Ruyiping; rhizoma arisaematis (Tiannanxing); scorpion (Quanxie); centipede (Wugong)

乳腺癌,在中医古籍中归属于“乳岩”的范畴,是女性最常见的恶性肿瘤之一。脑是乳腺癌常见的转移部位,仅次于骨转移、肺转移,脑转移发病率不断在增加,原因可能是系统治疗有效率提高和MRI的普遍开展。同其他脏器转移比较,预后相对较差,总生存期明显缩短。

从经络的从属关系上讲,女子乳头属肝、乳房属胃。《灵枢·经脉》云:“足厥阴之脉……上入颞颥,连目系,上出额与

督脉会于巅。”《灵枢·寒热病》认为足阳明胃经“循咽,上走空窍,循眼系,入络脑”。故与乳房相关的经脉从巅入络脑,脑为诸阳所会,气血通过经络运行会聚于脑,从中医角度来说乳腺癌也常常发生颅内转移。脑髓至柔,血脉丰富,易成为肿瘤转移的巢穴。中医学认为,乳腺癌是一种本虚标实的疾病,虚则以气虚、血虚、气血两虚、阴虚为多见,实则以风邪、痰凝、血瘀毒结为多见。故治疗以“扶正培本、祛邪解毒”为主,在补

*基金项目:山东省自然科学基金博士基金(ZR2017BH107)

通讯作者:李志远, E-mail: lizhiyuan290@163.com

益的基础上,针对脑部标实的治疗也至关重要。根据笔者以及导师上海中医药大学附属龙华医院刘胜的多年临床观察,认为此类疾病的治疗当从风、痰、瘀入手。治疗原则当以祛风、化痰、散瘀、解毒为主。现将观点具体阐述如下。

1 乳腺癌脑转移的病因病机

1.1 风邪与脑转移 中医学认为“脑为髓海”,脑转移瘤的发生除与“内虚”有关,也与风、痰、瘀、毒有很大关系。风性善于走窜,痰瘀互结,上泛于髓海,积而成块,发为脑转移瘤。《素问·骨空论篇》云:“风者,百病之始也”;《素问》又云:“风胜则动”“善行而数变”,风为“百病之长”。风证的临床表现常动摇不定,与髓海性喜动荡为似。《素问·风论篇》曰:“风中五脏六腑之俞,亦为脏腑之风,各入其门户所中。”风邪易夹乳腺癌余毒循经上犯,流注大脑,从而形成乳腺癌脑转移。根据风的这些特点,与脑转移瘤的临床特征相吻合,如病位在头,病变迅速、其症主动等;临床上常有头晕头痛、视肢体麻痹或半身不遂甚则肢体抽搐、舌硬不语等症状。

1.2 痰邪与脑转移 痰不但是某些疾病的病理产物,而且还是一种致病因素,直接或间接地作用于人体某一脏腑组织,从而产生新的病变。痰邪致病有随气流行,无处不到的特点,内至脏腑,外至筋骨皮肉,可以引起许多疾病。《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,五脏六腑皆有”,故有“百病多由痰作祟”之说。痰者,由湿而聚、酿敛而成,风能升痰,痰随风动,临床又称风痰。元代朱震亨《丹溪心法·痰》云:“凡人身上、中、下有块者,多是痰。”且《丹溪心法·积聚痞块》云:“块乃有形之物,痰与食积死血而成。”因此乳腺癌脑转移是宿痰凝聚于颅内。在临床实践中,更多的表现为肉眼所看不到的无形之痰,在脑转移的患者中,则为痰邪上逆蒙蔽清窍。表现为神志不清、头部胀重、语言不清等,痰的胶着黏腻之性是肿瘤难以消散的重要原因,一旦出现痰蒙清窍症状提示病情较为严重。

1.3 瘀与脑转移 关于瘀,乃离经之血积存体内,或血行不畅,阻滞于经脉及脏腑,既是疾病过程中形成的病理产物,又是某些疾病的致病因素。从中医理论上讲气为血之帅,气有推动血液运行的功能。高锦庭《疡科心得集·辨瘰疬癭瘤论》有言:“癭瘤者,非阴阳正气所结肿块,乃五脏血瘀,浊气痰滞而成。”说明血气凝滞,久则成结。瘀血一旦停滞于某脏腑组织,难于及时消散,故其致病又具有病位相对固定的特征,如局部刺痛、固定不移,或癭积肿块形成而久不消散等。瘀血阻滞经络,可出现皮肤青紫、舌紫暗、瘀斑。瘀血积聚日久,可形成肿块硬节,痛点固定。瘀血阻于肢体肌肤局部,经隧不通,可见肢体麻木疼痛,甚至瘫痪。乳腺癌一旦出现脑转移,患者大多气血虚弱,气虚无力推动血液运行,则营脉阻塞,瘀血内停。瘀阻于脑,脑络不通,可致突然昏倒,不省人事,或留有严重的后遗症,如痴呆、语言謇涩等。瘀不去则新血难于流通而使脑失所养。血瘀日久,气血更虚。此外,瘀血阻滞日久,也可化热。所以说瘀血致病,病证繁多。王清任《医林改错·气血合脉说》云:“气有虚实,血有亏瘀”,气虚是形成血瘀的重要条件,血瘀是促进病情发展的重要原因^[1]。

2 从风、痰、瘀论治乳腺癌脑转移的提出

本课题组从20世纪90年代开始,长期致力于中医药防治乳腺癌的临床与研究,并总结前期研究,提出“痰毒瘀结”是乳腺癌发生、发展的核心病机,“余毒旁窜”是术后复发转移的关键病机^[2]。而乳腺癌余毒流注不同脏腑,则多根据其病理生理特点从脏而化,则可致癌毒性质的变化。风为阳邪,其性开泄,善行数变,又主动。风邪易夹乳腺癌余毒循经上犯,痰随风动,流注大脑,久病则瘀,清阳失用,从而形成乳腺癌脑转移。因此在乳腺癌脑转移的治疗过程中当从风、痰、瘀论治。治疗原则当以祛风、化痰、散瘀、解毒为主。中药复方是中医治病的重要载体^[3],在长期的临床过程中发现,笔者团队发现中药复方乳移平配伍祛风、化痰、散瘀、解毒之中药,如制天南星、全蝎、蜈蚣,能够改善乳腺癌脑转移患者的诸多临床不适症状,如恶心欲呕、头痛等。

3 乳移平与天南星、全蝎、蜈蚣抗乳腺癌脑转移研究现状

3.1 乳移平 基于痰毒瘀结病机和散结解毒治则而确立的抗乳腺癌复发转移的临床有效经验方剂“乳移平”,在临床和基础研究中显示出一定的抗乳腺癌复发转移的作用。以散结解毒为治则的方剂乳移平,全方由蜂房、山慈姑、莪术、八月札、薏苡仁等5味中药组成,用于防治乳腺癌术后复发转移,临床疗效良好。其中蜂房、山慈姑、莪术攻毒散结,化痰解瘀以治其标;八月札、薏苡仁舒肝理气,健脾和胃以治其本。整体体现了虚实补泻之治则。实验室前期的实验结果显示:乳移平具有明显抑制不同乳腺癌肺转移模型肿瘤生长和降低肺转移发生的作用,可以降低不同模型肿瘤组织血管内皮生长因子(VEGF)蛋白的表达,同时降低肿瘤组织微血管密度(MVD)的计数,其中以对MDA-MB-435模型的作用更为明显^[4]。乳移平已经完成新药前临床研究,同时“基于痰毒瘀结病机及散结解毒治则的乳移平抗乳腺癌复发转移的临床应用”已获得“上海市科学技术进步三等奖”及“教育部科学技术进步二等奖”。

3.2 天南星 天南星(*Rhizoma arisaematis*)味苦、辛,性温,有毒,归肺、肝、脾经。生天南星具有散结消肿的功效,外用治痈肿、蛇虫咬伤。制天南星具有燥湿化痰、祛风止痉、散结消肿的功效,用于顽痰咳嗽、风痰眩晕、中风痰壅、口眼喎斜、半身不遂、癫痫、惊风、破伤风,外用治痈肿、蛇虫咬伤。

现代药理研究表明生天南星含有 α -甘露醇成分,具有降低颅内压、抗癌、缩小瘤体作用,故刘嘉湘常用生天南星治疗脑转移瘤^[5]。国医大师周仲瑛常利用制天南星的祛风化痰止痛作用治疗脑瘤,尤其是恶性胶质细胞瘤,习惯用量为15g,2006年周仲瑛使用含制天南星的复方治疗1例脑胶质瘤患者,半年后复查病灶无明显扩大^[6]。

3.3 全蝎 全蝎(*Scorpio*)味辛,性平,有毒,归肝经,具有攻毒散结、息风镇痉、通络止痛的功效,用于痉挛抽搐、小儿惊风、中风口喎、破伤风、风湿顽痹、偏正头痛、疮疡、瘰疬等。王晶娟等^[7]研究全蝎蛋白药效组分对肿瘤细胞凋亡的影响时发现,其具有促进细胞凋亡、抑制增殖的作用。付士波等^[8]报告在一定浓度范围内,全蝎提取液可明显抑制卵巢癌细胞的增长。周青等^[9]报告全蝎提取物可抑制人前列腺癌细胞增殖及

诱导凋亡,从而抑制其生长。

3.4 蜈蚣 蜈蚣(Scolopendra)味辛,性温,有毒,归肝经,具有息风镇痉、通络止痛、攻毒散结的功效,用于痉挛抽搐、小儿惊风、中风口喎、半身不遂、破伤风、风湿顽痹、偏正头痛、疮疡、瘰疬、蛇虫咬伤等。《医学衷中参西录》云:“蜈蚣,走窜主力最速,内而脏腑,外而经络,凡气血凝聚之处皆能开之。性有微毒,而转善解毒,凡一切疮疡诸毒皆能消之。其性尤善搜风,内治肝风萌动,癩痢眩暈,抽掣痲疯,小儿脐风;外治经络中风,口眼歪斜,手足麻木。为其性能制蛇,故又治蛇症及蛇咬中毒。外敷治疮甲(俗名鸡眼)。用时宜带头足,去之则力减,且其性原无大毒,故不妨全用也。”临床中蜈蚣常与全蝎相须为用。近年药理研究表明蜈蚣有促进免疫、抗肿瘤的作用,其抗肿瘤的作用机制主要是抑制肿瘤细胞增殖^[10]、诱导细胞凋亡、阻滞或者干扰细胞周期、增强机体免疫功能、抗新生血管生成^[11]等几个方面。焦中华以蜈蚣配伍其他中药治疗乳腺癌,效果显著^[12]。

4 验案举隅

患者,女,38岁,2017年3月22日初诊。主诉:左乳腺癌术后3年余,脑转移1个月。患者2014年1月10日于山东省某医院行左乳腺癌改良根治术,术后病理示:左乳浸润性导管癌,腋下淋巴结16/42(+),ER(+),PR(-),Her2/neu(-)。术后TEC化疗×6次,放疗×25次,口服三苯氧胺2年之后自主停药(具体不详)。2017年2月患者行颅脑磁共振检查示:左小脑多发占位,考虑转移瘤。予头颅放疗×20次,口服法乐通(具体不详)。肝肺强化CT未见明显异常。刻诊:患者视物不清,右手颤抖,乏力,胸闷,偶有咳嗽,心悸,口干,纳差,夜寐难安,大便干结,二三日一行,小便调;查见患者精神萎靡,面色萎黄无光泽,身体瘦削,左乳缺如,左胸壁可见长约17cm瘢痕组织,右乳未触及明显肿块,舌紫暗有瘀斑,边有齿痕,苔少,脉细弱。中医诊断:乳岩(正虚毒恋)。治拟健脾补益肝肾,祛风化痰解毒,处方:炙黄芪30g,党参15g,麸炒白术15g,茯苓15g,淫羊藿15g,酒黄精15g,山慈菇15g,山萸肉15g,款冬花15g,何首乌15g,枸杞子9g,蜈蚣1条,制天南星9g,白芷9g,天麻9g,钩藤6g(后下),川芎9g,黄芩9g,浙贝母15g,莪术30g,丹参30g,白花蛇舌草30g,蜂房9g,八月札12g,薏苡仁28g,首乌藤18g,合欢皮20g,炒酸枣仁9g,炙甘草6g。14剂,1剂/d,水煎服,分早晚温服。佐以扶正消瘤片(口服,8片/次,3次/d),以加强清热解毒、散结消肿之功。

2诊:2017年4月19日,患者诉服药后视物不清、手抖减轻,乏力、心悸明显好转,夜寐转安,查见患者精神转振,面色较前有光泽,舌暗红胖,边有齿痕,苔薄白,脉细。拟前方去蜈蚣,加全蝎6g,陈皮9g,姜半夏9g。14剂,煎服法同上。扶正消瘤片续服。

3诊:2017年5月17日,患者诉药后诸症改善明显,故自行当地续方服药,现患者视物不清、手抖已无,左侧肢体稍有麻木感,胃脘舒,纳寐俱可,二便调,查见患者精神尚可,舌脉同前。守方再服。3个月后患者当地医院复查颅脑磁共振示左小脑转移灶与前片比较略有缩小,患者诉诸症较前改善,精神振,食欲尚可。

按语:在临床实践中,对于乳腺癌术后脑转移,多是由气血、肝肾亏虚,痰瘀胶结、余毒乘虚死灰复燃,风阳上扰清窍而成,其中最基本的因素是毒毒残存,即中医所谓之“伏邪”“余毒”。如《瘟疫论》认为:“若无故自发者,以伏邪未尽。”《外科正宗》曰:“又忧郁伤肝,思虑伤脾,积想在心,所愿不得志者,致经络痞塞,聚集成核。”均提示了乳腺癌的发生与痰湿凝结有关。巢元方在《诸病源候论》中指出:“恶核者,内里忽有核累累如梅李,小如豆状,此风邪夹毒所成。”说明了邪毒蕴结在乳腺癌发病中的作用。治疗上以补益肝肾,益气健脾,祛瘀化痰,养荣扶正与清除邪毒结合为主。

本医案中患者视物不清、手颤、肢麻,此系邪毒入巅顶,扰乱清阳,可加入祛风止痉、强脑解毒之品:蜈蚣、全蝎、僵蚕、白芷、天麻、钩藤等。同时用莪术、白花蛇舌草、姜半夏、制天南星、蜂房等祛瘀解毒,化浊散结。方中以黄芪、党参、白术,茯苓健脾益气;淫羊藿、酒黄精、山萸肉补肾益精,顾护先后天之本;山慈菇、蜂房抗癌散结,且兼具“以毒攻毒”之意,同时蜂房还具有温肾的作用;以上共为君药。以莪术、制天南星、蜈蚣为臣药,破瘀攻积,共奏消瘤散结之效;再以薏苡仁、八月札为佐药,化痰理气,健脾疏肝,既能消积化痞,又使全方祛邪而不伤正,更好地发挥散结解毒之功。炙甘草调和诸药为使药。余药物对症支持治疗。按照效不更方的原则,2诊、3诊都在主方基础上稍作加减。综观全方,目的明确,祛邪不伤正,扶正不助邪。

5 小结

有数据表明乳腺癌是仅次于肺癌易发生脑转移的恶性肿瘤,有10%~30%的乳腺癌患者会发展为脑转移^[13],多为中青年女性,且伴有颅外转移^[14-15]。脑转移患者预后较差,经过治疗后中位生存时间为2~16个月,伴有颅内及颅外多发转移且未行治疗的乳腺癌患者,其生存期只有1~2个月^[13,16]。因此,对此类患者采取有效的中医药预防与调摄至关重要。全蝎、蜈蚣均为血肉有情之品。其共同特性为行走攻窜,能搜剔络中之邪,散瘀解毒,是植物药、矿物药所不能替代的,其在抗肿瘤方面已经显示出一定的临床疗效。加上制天南星加强祛风化痰解毒之效,动静结合加强抗肿瘤的效果。三药合用后作用效果及机理如何?笔者查阅国内外相关文献,尚未发现对三药合用相关的文献报道。虚、毒、瘀贯穿于癌瘤病程的始末,三者互相并存,相互因果。由于肿瘤患者脏腑气血亏虚,瘀毒、湿热凝结,临床辨证要注意其本虚,更要顾及邪实。其治疗不能一味猛烈攻伐,使用蜈蚣、全蝎、制天南星等有毒中药应衰其大半而止,多在扶正培本的基础上佐予。

因此具有化痰散瘀解毒之功效的乳移平配伍制天南星、全蝎、蜈蚣不同的中药后,其抗乳腺癌脑转移的效果是否不同?三药单独合用与单用乳移平相对照,其抑制乳腺癌脑转移的效果如何?还需做进一步的机制探讨研究。

参考文献

- [1] 邓海滨.徐振晔善用补阳还五汤加减治疗肺癌脑转移经验[J].中医杂志,2003,44(8):577-579.
- [2] 刘胜,孙霁平,花永强,等.试论乳腺癌痰毒瘀结病机的理

- 论基础与临床应用[J].中西医结合学报,2007,5(2):122-125.
- [3] 高晓山.中药药性论[M].北京:人民卫生出版社,1992:261-276.
- [4] 刘胜,花永强,杨新伟,等.乳移平对不同乳腺癌肺转移动物模型VEGF蛋白表达和MVD计数影响的研究[J].上海中医药杂志,2007,41(3):11-13.
- [5] 邵继军.刘嘉湘用生南星治恶性肿瘤的经验[J].上海中医药杂志,1994,28(1):27-28.
- [6] 贾晓玮,苏克雷,李英英,等.周仲瑛教授治疗脑瘤特色用药撷萃[J].吉林中医药,2011,31(8):722-723.
- [7] 王晶娟,张贵君,吴明侠,等.全蝎蛋白药效组分对Bel7402肿瘤细胞凋亡的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(12):112-114.
- [8] 付士波,杨英,闫凤妮,等.蝎毒组分对卵巢癌细胞SKOV3生长的抑制作用[J].吉林大学学报(医学版),2007,33(1):41-43.
- [9] 周青,何清湖,田雪飞,等.全蝎提取物对人前列腺癌PC-3细胞体抑制作用研究[J].中医药导报,2011,17(8):70-72.
- [10] 曲爱兵,赵为诚,梁良,等.蜈蚣组织提取物抗肿瘤活性的初步研究[J].实用肿瘤学杂志,2003,17(1):29-311.
- [11] 刘国清,田秉漳,皮执民,等.蜈蚣油性提取物对肝癌细胞增殖的影响[J].中国现代医学,2002,12(4):55-561.
- [12] 张娟.焦中华治恶性肿瘤蜈蚣配伍经验[J].山东中医杂志,1999,18(9):419-420.
- [13] GIL-GIL M J, MARTINEZ-GARCIA M, SIERRA A, et al. Breast cancer brain metastases:a review of the literature and a current multidisciplinary management guideline [J].Clinical & translational oncology :official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico, 2014, 16(5):436-446.
- [14] BARNHOLTZ-SLOAN J S, SLOAN A E, DAVIS F G, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System [J]. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology,2004,22(14):2865-2872.
- [15] PESTALOZZI B C, ZAHRIEH D, PRICE K N, et al. Identifying breast cancer patients at risk for Central Nervous System (CNS) metastases in trials of the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) [J].Annals of oncology:official journal of the European Society for Medical Oncology,2006,17(6):935-944.
- [16] NIWINSKA A, MURAWSKA M, POGODA K. Breast cancer brain metastases: differences in survival depending on biological subtype, RPA RTOG prognostic class and systemic treatment after whole-brain radiotherapy (WBRT) [J].Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology,2010,21 (5): 942-948.

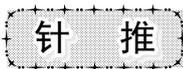
(收稿日期:2018-06-05 编辑:刘国华)

(上接第63页)意义($P<0.05$)。表明“膝舒方”“膝痹外洗方”和依托考昔均能改善膝骨关节炎患者的临床体征;“膝舒方”结合“膝痹外洗方”治疗膝骨关节炎有较好疗效,能改善患者临床症状体征,缓解疼痛。

参考文献

- [1] HOCHBERG M C, ALTMAN R D, BRANDT K D, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology[J].Arthritis Rheum,1995,38(11):1541-1546.
- [2] 中华医学会风湿病学分会.骨关节炎诊断及治疗指南[J].中华风湿病学杂志,2010,14(6):416-419.
- [3] 国家中医药管理局医政司.22个专业95个病种中医诊疗方案(合订本)[M].北京:中国中医药出版社,2012:131-132.
- [4] KELLGREN J H, LAWRENCE J S. Radiological assesment of osteoarthritis[J].Ann Rheum Dis,1957,16(4):494-502.
- [5] 黄瑾明,宋宁,黄凯.中国壮医针灸学[M].南京:广西民族出版社,2010:12-35.
- [6] 黄汉儒.壮医理论体系概述[J].中国中医基础医学杂志,1996,2(6):3-7.
- [7] 庞宇舟,黄冬玲,韦松基,等.壮药基础理论概述[J].广西中医学院学报,2009,12(2):64-67.
- [8] 宋宁,蒙洁琼,梁薇.壮医补虚治则及其特色治法探究[J].辽宁中医杂志,2016,43(10):2078-2079.
- [9] 林华胜,黄瑾明,黄贵华.李雪梅壮医针灸理论之三道两路学说[J].国医论坛,2014,29(4):63-64.
- [10] 陈攀,林辰.壮医外治法源流概述[J].中国民族医药杂志,2015,12(12):38-39.
- [11] 李凤珍,秦祖杰,钟丽雁,等.壮医药物竹罐疗法治疗膝骨关节炎67例[J].广西中医药,2010,33(4):33-34.
- [12] 钟丽雁,李凤珍,谢爱泽.壮药内服加药熨治疗膝关节炎性关节30例观察[J].实用中医药杂志,2009,25(6):358.
- [13] 宋宁.壮医道路理论初探[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(5):490-492.
- [14] 宋宁.壮医气血理论的理论基础与临床应用[J].中华中医药杂志,2013,28(1):35-37.
- [15] 唐汉庆,黄岑汉,黄秀峰,等.“三道两路”、“毒虚致病论”与壮医体质治疗学内涵初探[J].中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1413-1415.
- [16] 李浪辉,秦祖杰,李凤珍,等.壮医药综合疗法治疗强直性脊柱炎48例疗效观察[J].世界中西医结合杂志,2013,8(9):912-917.
- [17] 曾翠琼,王奇,黄汉儒.黄汉儒教授“湿毒”论治痹病经验探析[J].中国民族民间医药,2015,24(21):24-25.

(收稿日期:2018-12-23 编辑:蒋凯彪)



引用:赵彪,彭旭明.彭氏“松筋促通”疗法治疗肱骨外上髁炎的疗效观察[J].中医导报,2019,25(23):74-76.

彭氏“松筋促通”疗法治疗肱骨外上髁炎的疗效观察

赵彪¹,彭旭明²

(广州中医药大学针灸康复临床医学院,广东 广州 510403)

[摘要] 目的:观察彭氏“松筋促通”疗法与传统推拿疗法治疗肱骨外上髁炎的疗效差异。方法:将60例肱骨外上髁炎患者随机分为两组,治疗组30例采用彭氏“松筋促通”疗法,对照组30例采用传统推拿疗法。比较两组治疗前后VAS评分、Mayo肘关节功能(MEPS)评分、压痛点压痛程度、整体疗效。结果:治疗组总有效率为96.7%,对照组为80.0%,两组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后治疗组患者VAS评分、MEPS评分、压痛点压痛程度优于对照组($P<0.05$)。结论:彭氏“松筋促通”疗法较传统推拿疗法治疗肱骨外上髁炎疗效更佳。

[关键词] 肱骨外上髁炎;彭氏“松筋促通”疗法;传统推拿疗法

[中图分类号] R246.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0074-03

肱骨外上髁炎又称网球肘,属中医学“痹证”范畴,是肱骨外上髁处由于前臂伸肌群损伤导致疼痛的一种疾病。据杨世鹏等^[1]报道近年来肱骨外上髁炎患者数量呈上升趋势,且以肘部工作较多的人群为主。据毛雄伟等^[2]报道,本病患者症状多有反复,时轻时重,疼痛可表现为持续性,在进行肘部活动时多有加重,临床上常表现为肘外侧肱骨外上髁疼痛,前臂活动受限等。

彭旭明是全国第4批名老中医学学术继承人,师承名老中医张家维教授,临床擅长针、推、药并行治疗脊柱相关疾病,独创“松筋促通”。笔者跟随彭旭明门诊学习期间,发现其运用“松筋促通”疗法治疗肱骨外上髁炎疗效显著。故在彭旭明指导下进行本研究,意在客观评价彭氏“松筋促通”疗法对肱骨外上髁炎的临床疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 依据2012年中华中医药学会关于肱骨外上髁炎的诊断标准^[3]。(1)病史:肘外侧肱骨外上髁有疼痛,持续性疼痛,大部分患者感觉向前臂外侧放射。(2)查体:①肘关节外侧压痛;②伸腕、握掌、旋转皆导致肱骨外上髁疼痛感增强;③几乎所有患者查体可见Mills试验疼痛明显。(3)辅助检查:X线检查常无明显改变,但有时X线片会有肱骨外上髁粗糙、局部钙化阴影以及骨膜反应。

1.2 纳入标准 (1)符合诊断标准;(2)年龄18~65周岁;(3)患者自愿参加本次临床研究,且签署知情同意书。

1.3 排除指标 (1)不符合纳入标准者;(2)患者局部或全身有不适合此次推拿操作的病变,如皮损、皮肤病、化脓性疾病

病、结核、肿瘤骨折、严重骨质疏松等;(3)有严重心脑血管肝肾等器质性病变,一般情况较差的患者;(4)近1个月有接受封闭治疗,或近半个月有口服消炎药等会影响此次研究的患者。

1.4 剔除标准 (1)依从性差,不能按要求完成本研究;(2)出现严重不良事件、并发症等不能继续本研究的情况;(3)治疗期间患者擅自接受有可能影响本研究结果的其余治疗;(4)受试者自动退出。

1.5 一般资料 选取2017年1月至2018年5月广州中医药大学第一附属医院推拿科彭旭明诊室就诊的肱骨外上髁炎患者60例,按随机数字表分为治疗组30例与对照组30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	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,月)	病变部位(例)	
		男	女			左肘	右肘
治疗组	30	11	19	33.25±7.56	3.27±1.05	8	22
对照组	30	10	20	34.55±6.08	3.69±1.63	9	21

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 以传统推拿疗法进行治疗,传统推拿疗法参考吕明主编的《推拿治疗学》中关于肱骨外上髁炎的治疗方法。具体治疗方法如下:(1)患者取仰卧位。医者用一指禅推法在患者肘外侧部至前臂桡侧区域操作,约3 min。(2)医者用拇指按揉曲池、手三里、尺泽、小海、少海穴,手法轻柔缓和,约6 min。(3)医者沿患者伸腕肌用拿法往返操作,约3 min。(4)将患者前臂屈肘置于旋前位,放置治疗床上,肘下垫枕。医者用单手拇指弹拨法在肘部桡侧腕长、短伸肌及附着点处

通讯作者:彭旭明,E-mail:pxmgzzyxy@163.com

操作,以局部有中等强度的酸胀窜麻感为度,约5 min。(5)用擦法擦桡侧伸腕肌,以透热为度。全套治疗约20 min,隔日1次,共治疗1个疗程15次。

1.6.2 治疗组 以彭氏“松筋促通”疗法进行治疗。具体治疗方法如下:(1)患者取仰卧位。医者用一指禅推法在患者肘外侧部至前臂桡侧区域操作,约3 min。(2)医者用拇指按揉曲池、手三里、尺泽、小海、少海穴,手法轻柔缓和,约6 min。(3)将患者前臂屈肘置于旋前位,放置治疗床上,肘下垫枕。依次寻找桡侧腕长伸肌与桡侧腕短伸肌之间肌肉缝隙,桡侧腕短伸肌与指伸肌之间肌肉缝隙,指伸肌与尺侧腕伸肌之间肌肉缝隙,尺侧腕伸肌与肘肌之间肌肉缝隙。(4)医者一手作为固定手,固定于患者患侧前臂下方,另一手作为操作手置于患者肱骨外上髁附近,将大拇指指尖置于患者桡侧腕长伸肌与桡侧腕短伸肌之间肌肉缝隙底部,医者大拇指带动患者皮肤上下滑动,使拇指尖深入肌肉缝隙之间,直至到达肌肉缝隙底部,随后医者大拇指向患者尺侧拨动,自患者肘部至腕部依次操作,约2 min。(5)将医者大拇指指尖置于患者桡侧腕短伸肌与指伸肌之间肌肉缝隙底部,重复第4步操作,约2 min。(6)将医者大拇指指尖置于患者指伸肌与尺侧腕伸肌之间肌肉缝隙底部,重复第4步操作,约2 min。(7)将医者大拇指指尖置于患者尺侧腕伸肌与肘肌之间肌肉缝隙底部,重复第4步操作,约2 min。(8)用擦法擦桡侧伸腕肌,以透热为度。全套治疗约20 min,隔日1次,共治疗1个疗程15次。

1.7 观察指标

1.7.1 视觉模拟评分 用视觉模拟量表(visual analogue scales, VAS)^[4]评分,以0~10来表示患者无痛到迄今为止最痛的痛感,指导患者在疼痛模拟表上标出当下肘部的疼痛强度。按0~10分做出评分,疼痛感越强,分值越高。

1.7.2 Mayo肘关节功能评分 Mayo肘关节功能评分标准(Mayo elbow performance score, MEPS)^[5]:满100分,包括疼痛(无疼痛、轻度疼痛、中度疼痛、严重疼痛)45分、肘关节运动(>100°、50~100°、<50°)20分、肘关节稳定性(稳定、中度稳定、不稳定)10分和日常生活功能(梳头、自己吃饭、清洗会阴、自己穿衣、自己穿鞋)25分。总分≥90分为优,75~89分为良,60~74分为中,<60分为差。

1.7.3 压痛点压痛程度^[6-7] 医者以右手大拇指指尖用相近力度按压患者肱骨外上髁附件最痛点,将患者疼痛感分为重度(3分)、中度(2分)、轻度(1分)、无压痛(0分)。

1.8 疗效标准^[8] 治愈:患侧肘部疼痛消失或基本消失,压痛消失或基本消失,腕关节背伸疼痛消失,前臂后旋疼痛消失,且可以对抗阻力,手臂持物无痛感,肘部活动自如;显效:患侧肘部疼痛消失或基本消失,压痛消失或基本消失,腕关节背伸疼痛较轻,常不易察觉,前臂后旋疼痛较轻,常不易察觉,且可对抗一定阻力;有效:患侧肘部疼痛较前减轻,压痛较前减轻,腕关节背伸仍有痛感,前臂后旋仍有痛感,不可做抗阻运动;无效:症状无改善。

1.9 统计学方法 研究所得数据均采用SPSS 17.0统计软件进行处理。其中计量资料采用“均数±标准差”表示,组间比较使用独立样本t检验,各组治疗前后比较采用配对样本t检验;

计数资料用百分率表示,组间比较用 χ^2 检验。等级资料比较采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后VAS视觉评分比较 治疗后两组患者VAS评分均降低($P<0.05$),且治疗组降低更明显($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者治疗前后VAS视觉评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	8.32±1.26	4.11±0.50 ^{ab}
对照组	30	8.47±1.36	4.54±0.27 ^a

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

2.2 两组患者治疗前后Mayo肘关节功能评分比较 治疗后两组患者Mayo肘关节功能评分均升高($P<0.05$),且治疗组升高更显著($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患者治疗前后Mayo肘关节功能评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	50.32±6.09	87.25±4.41 ^{ab}
对照组	30	51.38±4.28	82.09±1.67 ^a

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

2.3 两组患者治疗前后压痛程度比较 治疗后两组患者压痛评分均降低($P<0.05$),且治疗后降低程度优于对照组($P<0.05$)。(见表4)

表4 两组患者治疗前后压痛程度比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	2.72±0.48	0.32±0.13 ^{ab}
对照组	30	2.58±0.39	0.82±0.36 ^a

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

2.4 两组患者疗效比较 治疗组总有效率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表5)

表5 两组患者疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	30	6(20.00)	21(70.00)	2(6.67)	1(3.33)	29(96.67)
对照组	30	3(10.00)	19(63.33)	2(6.67)	6(20.00)	24(80.00)

3 讨 论

肱骨外上髁炎又称“网球肘”,多见于肘部反复用力人群,近年来发病率呈上升趋势,其在肘部发力过多人群中发病率可达7%^[2-9],多表现为肘外侧近肱骨外上髁部位疼痛,可有上肢放射痛^[10]。对肱骨外上髁炎的病因研究仍有待完善,据王长军等^[11]报道目前较为认可的说法包括伸肌总腱起始部的损伤、环状韧带创伤性炎症变性、血管神经束的卡压等,其中关于伸肌总腱起始部的损伤学说最为被大家认可。据薛立文等^[12]报道本病是由于前臂伸肌群联合总腱靠近肱骨外上髁附着部出现的牵拉、撕裂伤,出现一系列损伤后导致水肿、出血、纤维变性等改变。本病属于祖国医学“痹证”“肘劳”的范畴。中医学认为本病由慢性劳损所致,多由体质素弱、气血亏虚、风寒湿邪侵袭而瘀阻经筋,致血不荣筋,筋骨失养而发病^[13]。

临床上对肱骨外上髁炎的中西医结合治疗有很多,据曹汐等^[14]报道西医治疗包括体外冲击波疗法、非甾体类抗炎药应

用、激素封闭、生物疗法、手术治疗等。中医多以针灸、中药、推拿等传统疗法为主。据刘李文姬等^[5]报道,推拿可以通过放松肌肉,对病变部位微循环进行改善,从而促进血液循环,进而达到减轻病变疼痛以及功能障碍的效果,故推拿疗法治疗本病在临床有广泛应用。临床常见的中西医疗法都以治疗肱骨外上髁局部炎症为主,多为治标,具有局限性。

彭旭明认为肱骨外上髁炎的治疗不应局限在肱骨外上髁局部,应以治本为主,即应以治疗前臂手三阳经筋为主。《灵枢·经筋》曰:“手阳明之筋,起于大指次指之端,结于腕上循臂,上结于肘外……”;“手太阳之筋,起于小指之上,结于腕,上循臂内廉,结于肘内锐骨之后”;“手少阳之筋,起于小指次指之端,结于腕,中循臂,结于肘”。手三阳经筋皆起于手指,经腕,或结于肘外、或结于肘内锐骨之后、或结于肘,从其循行可以看出,肱骨外上髁炎发病与前臂手三阳经筋密切相关,且肘部为手三阳经筋相逢之处。《黄帝内经太素》“依穴疗筋病者,此乃依脉引筋气也”,经脉和经筋的关系就像河道和浮桥的关系,浮桥依靠河道内湍流不息的河水提供浮力浮于水,供人行走;经筋受经脉内气血的濡养才可以各安其所,行使其正常作用。当患者前臂肘外侧长期慢性劳损,致使前臂手三阳经筋伤络阻,气血壅滞,甚者经筋相互交织形成“横络”,致使手三阳经气不通,经脉内气血不得输布,造成筋脉不和,不通则痛;又因手三阳经筋皆经过肘部,故肘部为手三阳经筋结聚之处,也是手三阳经筋最容易形成“横络”之处,故肱骨外上髁处疼痛最为明显,也最先出现;故临床中各种中西医疗法皆以处理肱骨外上髁处为主,忽略了前臂手三阳经筋处损伤。患者肱骨外上髁处疼痛只是因为经筋聚集之处,更易感觉疼痛,而非只有肱骨外上髁处病变。且《黄帝内经太素》云:“邪入腠袭筋为病,不能移输,遂以病居痛处为输”,此所谓病居非痛居,治疗不应仅仅局限于疼痛之处,应在疾病病变之处治疗。故彭旭明认为,本病不应局限于治疗肱骨外上髁处,应以治疗前臂手三阳经筋为主。据董骥源等^[6]报道结合手三阳经筋理论和现代解剖发现,肱骨外上髁炎的发病是由附着于肱骨外上髁的肌肉损伤所致,桡侧腕长伸肌、桡侧腕短伸肌、指伸肌与尺侧腕伸肌、肘肌为主。故彭氏“松筋促通”疗法治疗部位不局限于肱骨外上髁处,而是将损伤的前臂手三阳经筋都进行治疗,也就是治疗前臂桡侧腕长伸肌、桡侧腕短伸肌、指伸肌与尺侧腕伸肌、肘肌处。

彭氏“松筋促通”疗法除治疗部位选取不同之外,其所用拇指指拨法也有别于传统推拿疗法。传统推拿疗法所用拇指指拨法,指拨深度及力度以患者局部有酸胀感为标准。彭氏“松筋促通”疗法所用拇指指拨法深度及力度以医者拇指指尖置于患者肌肉缝隙底部为标准。故彭氏“松筋促通”疗法较传统推拿疗法可以更好地达到松解肌肉痉挛,扩张毛细血管,促进局部血供,兴奋局部肌肉、神经的作用^[7]。彭氏“松筋促通”疗法中,“松筋”指用渗透性更好的拇指指拨法深入肌肉间隙底部弹拨,弹拨部位则不局限于肱骨外上髁处,而是广泛覆盖与肱骨外上髁炎相关的前臂手三阳经筋病变所涉及的肌肉,从而起到“促通”疗效,也就是达到分筋散结,调和筋脉,疏通手三阳经气的效果^[8]。

本研究表明,彭氏“松筋促通”疗法较传统推拿疗法治疗肱骨外上髁炎疗效更佳。

参考文献

- [1] 杨世鹏,张雄卫,陈靖文,等.体外冲击波治疗网球肘的研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(54):10658-10659.
- [2] 毛雄伟,王孝芳,毛立龙.两步推拿法治疗网球肘42例疗效观察[J].浙江中医药大学学报,2014,38(10):1224-1225.
- [3] 中华中医药学会.肱骨外上髁炎[J].风湿病与关节炎,2013,2(3):77-78.
- [4] 郝双林,赵俊.临床疼痛的测定方法及其评价[J].国外医学·麻醉学与复苏分册,1993(4):228-230.
- [5] MODABBER M R, JUPITER J B. Reconstruction for post-traumatic conditions of the elbow joint [J].J Bone Joint Surg(Am),1995(77):1431-1442.
- [6] 高璐佼,白兴华.针刺胃食管反流病人膈肌背段压痛变化的临床观察[J].南京中医药大学学报,2016,32(3):237-241.
- [7] 李琪,李豹,赵章伟,等.关节镜下关节外操作治疗顽固性网球肘[J].中国内镜杂志,2018,24(11):12-16.
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,1994:71.
- [9] GREGORY B P, WYSOCKI RW, COHEN M S. Controversies in surgical management of recalcitrant enthesopathy of the extensor carpi radialis brevis [J].J Hand Surg, 2016,41(8):856-859.
- [10] La Dou J, Harrison R. Current occupational and environmental medicine [M].5th ed.New York:Mc Graw-Hill Medical,2014:125-145.
- [11] 王长军,孙凤龙.肘外侧小切口伸肌总腱下变性组织清除术治疗顽固性肱骨外上髁炎[J].中国微创外科杂志,2010,10(5):473-474.
- [12] 薛立文,王云峰.贺氏火针温通法治疗肱骨外上髁炎临床观察[J].安徽中医药大学学报,2015,34(5):55.
- [13] 蔡玉梅,黄文燕,郑继范.麦粒灸配合针刺治疗肱骨外上髁炎临床观察[J].上海针灸杂志,2012,31(10):746-747.
- [14] 曹汐,杨渝平.顽固性网球肘关节镜治疗的研究进展[J].中国微创外科杂志,2018,18(3):260-266.
- [15] 刘李文姬,张慧.循经推拿联合牵引法在改善腰椎间盘突出患者功能障碍中的应用[J].浙江中医药大学学报,2018,42(10):870-873,878.
- [16] 董骥源,杨渝平.网球肘病因的解剖学研究[J].中国微创外科杂志,2017,17(9):841-843,849.
- [17] 吴剑聪,王俊杰,姚斌彬,等.通过表面肌电信号分析拨法及揉法缓解肱二头肌运动性疲劳作用的研究[J].中华中医药杂志,2013,28(5):1608-1611.
- [18] 刘菲,李志道.针刺肌腹治疗肱骨外上髁炎案[J].山东中医杂志,2014,33(9):781-782.

(收稿日期:2018-12-10 编辑:罗英姝)

引用:李飘,艾宙.足五里养肝疏肝作用在临床中的应用[J].中医导报,2019,25(23):77-79.

足五里养肝疏肝作用在临床中的应用

李飘¹,艾宙²

(1.广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510120;

2.广东省中医院珠海分院,广东 广州 519015)

[摘要] 介绍足五里养肝疏肝作用在临床中的应用体会。足五里作为肝经腧穴,既能养肝也能疏肝,可治疗肝、胆、脾、胃病,以及经脉循行部位的其他病症,如少腹胀满、睾丸肿痛、小便不利、阴部湿痒、肠风下血、四肢倦怠、股内侧痛、月经不调、阴挺、带下、下肢不利、胸闷气短等。

[关键词] 针灸;足五里;养肝;疏肝

[中图分类号] R245.2 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0077-03

随着社会的发展,经济水平的提高,人民的生活压力逐渐增长,失眠、月经不调、抑郁、腰椎间盘突出、某些妇科、男科疾病发病率日渐增长,严重影响了人们的工作及生活。面对这些问题,西医治疗起到一定疗效,但由于副作用、药物依赖性、药物或者手术成本高等因素致使患者往往治疗不彻底,反复就医,给患者造成了精神上及经济上的损失。然历代中医医家运用中医的方法治疗上述疾病取得了良好的效果。与此同时,中医认为,上述病症,主要责之于肝,而肝病则重在养肝疏肝。经过临床验证,足五里养肝疏肝功效显著。本文总结笔者在临床上运用足五里养肝疏肝作用治疗肝病的体会,具体如下。

1 养肝疏肝法

清代肝病名医王旭高把肝病概括为肝气和肝血的问题,认为肝脏是气血之脏,他的治肝十三法,基本是解肝郁、养肝血。历代医家,中药方面,主要以木香、柴胡、香附、川芎等疏肝理气;以阿胶、桑寄生、菟丝子、白芍等药养肝。方以大柴胡汤、小柴胡汤、逍遥散等行养肝疏肝之效。针灸方面则多取厥阴肝经,其中太冲、期门等穴为甚。为什么历代医家重视养肝疏肝?首先,是由它的生理特性而来,肝主疏泄和藏血,肝藏魂,开窍于目,在体合筋,在志为怒,其经属肝络胆。《灵枢·本经》云:“肝藏血,血舍魂。”《素问·灵兰秘典论篇》载:“肝者,将军之官,谋虑出焉。”肝有调节人的情志、促进消化吸收、畅达气机、推动气血津液的运行等作用。一旦发生肝病,不仅上述功能出现异常,还会累及它脏。《金匱要略》云:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾。”肝与脾、肾、胆等脏腑关系密切,互资互制,相辅相成。因此,肝病之时,从何论治?《血证论》云:“以肝属木,木气冲和调达,不致遏郁,则血脉通畅。”同时,肝性喜调达而恶抑郁,因而多采用养肝疏肝之法,以畅其性,则肝病自愈。其次,临床肝病的多发也使得养肝疏肝法普遍使用。古代肝病包括胁痛、失眠、月经不调、抑郁、妇科、男科等病

通讯作者:艾宙,E-mail:1586270205@qq.com

症,现代肝病诸如病毒性肝炎、肝硬化、脂肪肝等,均可以养肝疏肝来治。

就临床疗效来看,针灸在养肝疏肝方面颇有成效。临床上部分医者习惯取太冲、行间、期门等穴,确有疗效。可能是足五里位置过于隐蔽,处于患者隐私部位,行针不便等因素,很多人往往忽视了它的作用。经过笔者的临床实践和观察,发现针灸足五里疗效显著。

2 足五里简介

2.1 归经 足五里隶属于足厥阴肝经。肝足厥阴之脉,起于大指丛毛之际,上循足跗上廉,去内踝1寸,上踝8寸,交出太阴之后,上膈内廉,循股阴,入毛中,环阴器,抵小腹,夹胃,属肝,络胆,上贯膈,布胁肋,循喉咙之后,上入颞颥,连目系,上出额,与督脉会与颠。其支者,从目系下颊里,环唇内。其支者,复从肝别贯膈,上注肺。

2.2 取穴及释义 足五里,起源于《针灸甲乙经》,其言:“足五里,在阴廉下,去气冲三寸,阴股中动脉”。足,指穴位在足部;五,为肝经倒数第五穴,意指此穴气血作用的范围广;五还有另一释义,即凡穴以数字命名者,诸如五,皆以其可治多经病也;里,居也,又里为理,凡肢体病相关五脏者,本穴皆可理之,故名足五里。穴位于大腿根部,耻骨结节下方。有一简便取穴法,先找出气冲穴,气冲穴位于耻骨联合上缘中点旁开3横指处即是,直下4横指处即为足五里。

2.3 解剖 从解剖学上来说,内有内收长肌、内收短肌,股内侧动脉浅支,闭孔神经浅、深支。内长、短收肌主下肢运动,因而下肢病变时,可适度刺激足五里。

2.4 现代医学衍生与发展 随着现代医学的发展,衍生出了肌筋膜理论,即认为肌肉之间存在一些筋膜与邻近特定肌肉相联系,使之成为一个有机的整体。筋膜是唯一一种能在力下进行自我调整的组织,具有较强的可塑性,每个肌筋膜单元都有一个协调中心,即通过它能引导肌力的走行。也就是说当局部病变时,可通过适当刺激局部从而激发筋膜的自我

调节力而调整肌筋膜单元,达到治病的目的。针刺足五里,不仅可以调整大腿内侧局部筋膜单元,同时通过肌筋膜间的有序链接,还能调整髋部、骨盆、下肢等的筋膜单元,以治疗筋膜单元所主部位的相关病症,因此,临床上,我们可运用足五里治疗腰骶部疼痛、下肢麻木、妇科病症、泌尿系等病。各筋膜单元之间都是有序的,在病理状态下,筋膜的基础张力因其致密度的形成而产生变化,导致局部出现疼痛,因疼痛则会产生姿势代偿。同时,肌筋膜单元张力的改变会引起同一序列上另一个肌筋膜单元反向张力的改变,筋膜序列的紊乱,致使另一单元序列可能因为牵拉而出现疼痛或不适感,或者也出现姿势代偿。因此,临床上我们按压足五里患者常觉局部疼痛不适,时有腹部或者下肢出现酸痛或放射感,因而无论是腹部、下肢、还是局部,都可通过刺激局部即足五里来论治。

2.5 刺灸法 刺法:针刺足五里,一般避开股动静脉、神经,直刺0.8~1.5寸。局部酸胀感为宜,可扩散至少腹及大腿前侧方。灸法:艾炷灸3~5壮,艾条灸10 min。

2.6 功效 足五里何能养肝疏肝?古人进行穴位命名时会按照一定的规则,诸如部位、功效等,首先,从它的释义来看,足五里之五里意为气血作用范围广,又里为理,凡肢体病相关五脏者,本穴皆可理之,足五里作为肝经穴位,一定程度上即认为足五里有补益肝经气血之功。其次,《备急千金要方》云:“主心下胀满而痛上气”;《针灸大成》云:“主腹中满,热闭不得溺,风劳嗜卧”;《类经图翼》云:“主治肠风热闭不得溺,风劳嗜卧,四肢不得举”。由此观之,足五里有疏肝理气之效。肝喜卧,卧时血归于肝,肝血亏虚,血不归肝则嗜卧,四肢不得举,因而足五里还有养肝之功。同时,经过笔者的临床运用证实确有其效,因此,足五里作为肝经腧穴既能养肝又能疏肝。

2.7 临床应用 足五里有疏肝理气、清利湿热、行气活血、健脾化浊、养肝之功。足五里作为肝经的穴位,既能治疗肝木病症,即肝、胆、脾、胃病,妇科病,少腹、前阴病,也能治疗肝经循行部位的其他病症,即少腹胀满、睾丸肿痛、小便不利、阴部湿痒、肠风下血、四肢倦怠、股内侧痛、月经不调、阴挺、带下、下肢不利、胸闷气短等症。同时,腧穴还有局部治疗作用,故足五里还可治疗局部病症,如痛经、尿失禁等。《灵枢注证发微》又云:“各经皆有筋,而筋又有病,及各有治法。”明·张介宾提出:经筋联缀百骸,维络周身。因此经筋起着络缀形体,通筋活络,同行气血,联属关节,主司运动,沟通上下内外的作用,又因筋属木,肝属木,肝荣筋,通过刺激足五里,养肝疏肝,使经筋和,则病去。除治疗上述病症外,现代研究发现,足五里还能治疗瘰疬、失眠、中风遗尿、尿潴留、帕金森综合征等病症。在临床上,有是证者,局部多有压痛。经过笔者的临床观察与实践,也证实了这一点。

3 验案举隅

3.1 验案1:帕金森综合征 患者,男,61岁,2018年7月28日初诊。主诉:肢体乏力行动迟缓1年。患者2016年初开始出现双下肢乏力,踩棉花感,双上肢精细动作减退,上肢乏力,行动迟缓,胸部束带感。曾反复至澳门当地医院就诊,拟诊断为帕金森综合征,予西药(具体不详)治疗后无明显改善。刻诊:患者四肢乏力,双上肢微颤,精细活动减退,双下肢行动迟缓,踩棉花感,现无胸部束带感,无胸闷心悸等不适,纳可,眼

较差。舌淡红,苔白腻,脉弦细。查体:双上肢肌力稍高,双下肢膝腱反射稍活跃,病理征(-)。西医诊断:帕金森综合征。中医诊断:颤证(肝肾亏损证)。取穴:足三里、三阴交、太冲、脾俞、肾俞、合谷、承山、风池、风府、四神聪、百会、曲池、内关等穴。采用补法,留针30 min。

2诊:2018年8月3日,四肢乏力有所改善,双上肢仍微颤,精细活动减退,双下肢行动迟缓,踩棉花感,纳可,眠改善。舌淡红,苔薄白,脉弦细。查体:足五里处有压痛。处方:在原方基础上加足五里,直刺1.0~1.5寸,连续1周门诊按此方施针。

3诊:2018年8月12日,四肢乏力明显缓解,上肢恢复部分精细动作,纳眠改善。舌淡红,苔薄白,脉弦,尺脉有力。继续此前治疗方案,数次之后,双下肢行动正常,上肢可做部分精细动作,至今未复发。

按语:患者年老,《黄帝内经》认为男子七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾脏衰,形体皆极,因此患者肝肾亏虚。肾水不足,水不涵木,肝风内动,则出现上肢微颤;肝主筋,肾主骨,肝肾亏虚则四肢筋骨失于滋养,则见四肢乏力,行动迟缓,上肢精细活动减退,下肢踩棉花感;肝血不能上资于心,心失所养,则见失眠;结合舌脉,辨证为肝肾亏虚。综上,本病病机为患者年老,肝肾亏虚,病性属虚,治疗原则为补益肝肾,息风通络。患者肝肾亏虚,针三阴交、肾俞、承山等穴补益肝肾以治其本;肝风内动,针太冲、风池、风府平肝息风;患者失眠,针四神聪、百会、内关以调养心神;四肢乏力,脾胃为后天之本,脾主肌肉四肢,因而取足三里、脾俞补益脾胃,后天之本充盛则又能滋养它脏。穴位施以补法,则补益之力更盛。2诊时,患者症状有所改善,证明原治疗方案有一定疗效,肢体颤动未解,脉弦细,则考虑为此前补肝疏肝之力弱,且触诊提示足五里处有压痛,所谓不通则痛,不荣则痛,足五里兼有补益、疏通之效,则在原方基础上加刺足五里。足五里直刺1.0~1.5寸,此处取足五里,究之来源于《类经图翼》,其言足五里主治肠风热闭不得溺,风劳嗜卧,四肢不得举。即四肢乏力可取此穴。患者四肢乏力,行动迟缓,足五里位于下肢病所之处,针刺即有疏通局部气血经络之效。本穴特有养肝疏肝、理气活血、舒经通络之用。颤证在中医看来是由肝风内动,经脉失养所致,治宜疏肝息风通络。本穴养肝体以助肝用,疏理肝气以息肝风,风灭则颤止。该患者的辨证为肝肾亏虚,因肝肾同源,肝血充足则可下资肾水。由此看来,该穴切中病机,直取病所。针刺该穴时,患者即觉有一股触电样的感觉向下肢放射,患者不自觉的抽动了一下,针后,局部压痛基本消失,自觉四肢较前有力,来时步态蹒跚,走时步态较前稳健。3诊时,患者上肢颤动症状明显改善,且患者此前脉弦,此次辨脉弦脉,尺脉有力,即认为通过针刺足五里,肝气得疏,肝肾得补,因此续守前方。

3.2 验案2:痛经 患者,女,21岁,2018年6月25日初诊。主诉:经前腹痛5年。经前腹痛5年,呈进行性加重。月经28 d一行,行经7 d,经量可,色暗红,夹血块,痛经(+),腰酸(+),经前乳胀(+).近3年加重,反复至社区医院就诊,予针灸、中药等治疗后无明显改善。刻诊:经前腹痛,刺痛为主,拒按,历时数小时,月经量可,色暗红,夹血块,痛经(+),腰痛腰酸(+),经前乳胀(+),纳可,多梦易醒,二便调。舌尖红,苔白,脉弦细。末

次月经为2018年5月26日。过敏史:头孢氨苄胶囊过敏。2018年6月23日彩超示:子宫内膜稍增厚,请结合临床,双侧附件未见明显异常。西医诊断:痛经。中医诊断:痛经(肾虚气滞血瘀证)。取穴:足五里、足三里、三阴交、中极、照海、气海、太冲、太溪、血海、中脘、天枢等穴。补泻兼施,以泻为主,留针30 min。

2诊:2018年7月2日,患者月经过后,自述此次经前腹痛明显改善,少许刺痛,腰痛改善。舌淡红,苔白,脉弦。方效,予继续此前治疗方案。

3诊:2018年8月21日,经前腹痛基本消失,无腰酸,睡眠改善。

按语:患者学习压力大,致使肝气郁结,出现乳胀,脉弦;肝气郁结,气滞则易血瘀,瘀血阻络,不通则痛,则经前腹部刺痛;血溢脉外,则有血块;腰部酸痛,脉细责之于肾,腰为肾之府,肾虚则腰府失于滋养,不荣则痛;肾精亏虚,无以上滋于心,出现心肾不交,心火独亢,扰动心神,因而出现多梦易醒。本病病机为学习压力大,导致肾虚气滞血瘀,治以补肾化瘀,疏肝理气。取中脘、天枢、足三里等穴补益脾胃,取补后天以养先天之效,进而补益肾脏;取血海以活血;取中极、气海局部穴位以疏通局部气机,以行气止痛,同时还能行气以助活血;三阴交、太溪补益肾脏;照海安眠;太冲、足五里疏肝解郁。其中足五里直刺1.0~1.5寸,以有向小腹部有放射感为宜。因女子月事与肝关系密切,中医认为女子以肝为先天,肝血不足,肝气郁结,则肝失其用,在女性则很大程度上表现为月经不调,因而月经不调病症应从养肝疏肝而治。《景岳全书·妇人规》曰:“实痛者,多痛于未行之前,经通而痛自减。”结合患者症状体征,辨证以气滞血瘀为主,兼有肾虚。气为血之帅,气行则血行,肝气畅达则血行其道,不致为瘀。肝经循阴股,入毛中,环阴器,抵小腹。经脉所过,主治所及,故足五里能治疗少腹妇科疾病。该患者辨证为肾虚气滞血瘀,该穴能养肝血,肝血充足则能下济于肾。还能疏理气机,推动血行,则血瘀自除。2诊时,患者腹部刺痛改善,通过针刺疏理肝气,以达活血化瘀之效。腰部酸痛改善,脉弦细变为弦脉,认为通过针刺,肝肾得充,腰府、血脉得养,因此继续此前治疗方案。3诊时患者症状基本消失,继续针刺巩固疗效。

3.3 验案3:尿道综合征 患者,女,35岁,2017年3月11日初诊。主诉:尿急尿频3月。顺产第2胎,产后3月,无明显诱因突然出现尿急尿频,无尿痛,咳嗽、跳绳及大笑后遗尿。至当地医院查尿常规无异常,予药物口服后无明显缓解。刻诊:尿频尿急无尿痛,尿色、量基本正常,纳眠可,大便调。舌红,舌苔黄腻,脉弦滑。查体:一般情况良好,下腹不适感。阴道炎病史,哺乳期。尿常规检查正常。西医诊断:尿道综合征。中医诊断:淋证(湿热下注证)。取穴:足五里、阴陵泉、阳陵泉、三阴交、水分、中极、天枢、气海、关元、水道等穴。泻法,留针30 min。

2诊:2017年3月17日,患者诉小便频次较前明显下降,尿急、遗尿基本消失。舌淡,苔白,脉细。针刺同前,以补为主,腹部加灸(艾箱)。针后,患者特意电话致谢,诉小便恢复正常。

按语:患者久居岭南湿热之地,加之饮食不节,易内生湿热。湿热下注,膀胱气化失职,开阖失司,则出现尿频尿急、遗尿等症。舌脉即也提示内有湿热。本病病机为久居岭南湿热之地,饮食不节,导致湿热下注,治以清热利湿。患者内有湿热,取阴陵泉、阳陵泉、水分、水道清热利湿;针天枢、三阴交

健脾以助利湿;取气海、中极、关元以助气化,使膀胱开阖有度;因肝主疏泄,肝气失疏,则会导致膀胱气化功能失调,出现尿频、尿急、尿不尽、遗尿等症状,因而尿道综合征也可从养肝疏肝论治。足五里治疗尿道综合征可追溯到《针灸甲乙经》,其云:“少腹中满,热闭不得溺,足五里主之”。肝经循行过少腹,络阴器,针刺足五里即为近部取穴,疏理局部气机。该患者辨证为湿热下注,同时它还能清利下焦湿热,使湿热之邪从小便而走。足五里直刺1.0~1.5寸,以向少腹有放射感为宜。初始针时,患者自述有少许尿意,取针后,患者即去厕所,小便量较前增多,尿意较前舒缓。2诊时,患者症状明显改善,仅余小便频次多,且舌淡,苔白,脉细。结合患者症状,患者由实证演变为虚证,患者此前泻太过,且自行服用寒凉之品,导致脾胃虚寒,膀胱开阖失司,出现小便次数多,予艾箱以温补脾胃,足五里施以补法,取其补肝,肝肾同源,以达到补益肾脏的目的。

4 结 语

足五里在养肝疏肝方面确有显著疗效,不仅能够治疗一系列肝经病症,还能治疗尿潴留、帕金森综合征等疾病。因而,我们在临床实践中,要充分发挥它的作用,为治疗临床相关疾病提供一个的、疗效显著的取穴点。事实上,凡诸症,虽未能以一穴以蔽之,还需辨证取它穴,以期针到病除。然时有取一二穴,即有立竿见影效果之证。因此,在临床实践中,我们要留心观察,并且充分发挥中医触诊的作用,寻找压痛点、感觉异常部位,以此取穴,有时会有意想不到的结果。同时,它也给予我们一些新的启发,就是我们在继承前人学术思想、临床经验的同时,应当取其精华,去其糟粕。同时也要与时俱进,具有开拓创新精神,在前人取穴、配方的基础上,去发掘新的、颇有成效的穴位,为针灸治疗提供新鲜血液。也要把传统针灸与现代医学充分结合,用针灸的方法来治疗一些现代疾病。

参考文献

- [1] 周步高,左铮云.基于中医理论及疏肝滋阴视角的肝病的养生[J].时珍国医国药,2015,26(11):2711-2712.
- [2] 张飏.疏肝平肝养肝方治疗失眠60例临床观察[C]//中国睡眠研究会中医睡眠医学专业委员会,上海中医药大学附属市中医医院,国家中医药管理局中药优势学科继续教育基地,全国名老中医王翘楚传承工作室.中医对睡眠疾病的机理探讨和辨证论治新进展暨继续教育学习班论文集,2015:3.
- [3] 张鉴梅,李雪.针灸足五里为主治疗尿潴留临床体会——《圆运动的古中医学》理论临床验证[J].中国民族民间医药,2010,19(14):96.
- [4] 程婷,杨文明.帕金森综合征抑郁的中医治疗研究进展[J].江西中医药大学学报,2018,30(2):114-117.
- [5] 黄茹蓓,田丽颖.针灸治疗原发性痛经研究概述[J].中医药临床杂志,2018,30(7):1359-1362.
- [6] 谢春亮.尿道综合征治验3则[J].湖南中医杂志,2018,34(3):104-105.

(收稿日期:2018-12-01 编辑:刘国华)

引用:廖俊茗,李光耀,吴旭晗,葛恒,胡月,冯淑兰.精灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察[J].中医导报,2019,25(23):80-82.

精灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床观察

廖俊茗,李光耀,吴旭晗,葛恒,胡月,冯淑兰
(广州中医药大学,广东 广州 510000)

[摘要] 目的:观察精灸治疗腹泻型肠易激综合征的临床疗效。方法:将72例腹泻型肠易激综合征患者随机分为精灸组及针刺组,每组36例。精灸组采用精灸疗法,针刺组采用常规针刺疗法,观察两组临床疗效、治疗前后各单项积分以及总积分变化。结果:治疗后精灸组患者IBS-SSS各单项症状积分、总积分改善优于对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$);精灸组总有效率为94.44%,针刺组为86.11%,精灸组总有效率高于针刺组($P<0.05$)。结论:精灸对于腹泻型肠易激综合征腹痛、腹胀、排便情况、生活干扰度等症状的改善优于普通针刺。

[关键词] 肠易激综合征;精灸;针刺;疗效

[中图分类号] R246.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0080-02

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一种以胃肠功能紊乱为主要临床表现的消化科常见疾病,其症状多表现为腹痛,或伴有腹部不适症状以及排便习惯的改变。其临床分型中,以腹泻型(IBS-D)较为常见。目前,IBS的发病原因和机制尚未明确,发病没有明显的季节性,病程长且容易反复发作,严重影响患者的工作及生活质量。西医对IBS-D的治疗主要以减轻症状为主,对患者的主要临床症状如腹痛、腹泻予以解痉止痛、止泻等治疗,选取对应的药物,如解痉剂、止泻剂、促动力剂等^[1]。然有研究表明,服用这些药物易出现恶心、头晕、失眠等不良反应^[2]。因此越来越多的患者寻求中医的方法解决问题。有研究表明,针灸治疗IBS疗效确切^[3-5],并且针灸的疗效优于西药治疗^[6-7]。但是仍有一部分患者害怕针灸治疗,而精灸安全无创,操作时间短,无须留“针”,笔者在临床中发现,在与普通针刺选穴相同的基础上,精灸疗法治疗IBS-D也有良好的疗效,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 参照罗马Ⅲ标准^[8]拟定肠易激综合征的西医诊断标准。腹痛频作,或腹部不适,最近3个月内每个月发作至少3日,且伴有以下2项或2项以上的排便异常感。(1)排便后症状改善;(2)发作时伴有排便频率的改变;(3)发作时伴有粪便异常。诊断前症状出现至少6个月,近3个月符合以上诊断标准。且符合IBS-D分类标准:粪便(糊状)或水样占大便体积 $\geq 25\%$,硬便占大便量 $< 25\%$ 。

1.1.2 中医诊断标准 符合中医“泄泻”诊断标准^[9]:(1)大便次数上及总量上的增加,每日保持3次以上,便质呈稀烂或水样;(2)症状持续1d以上。肝郁脾虚证主症:(1)腹痛即泄,泻

后痛减;(2)发作与情绪变动相关;(3)腹胀不适。次症:(1)肠鸣矢气;(2)胸胁胀满窜痛;(3)暖气食少。舌脉:舌色淡红或淡暗,脉象弦而细。本次研究确定泄泻之肝郁脾虚证的依据为2项主症加次症1~2项或主症第1项加次症2项。

1.2 纳入标准 (1)符合肠易激综合征(腹泻型)诊断标准;(2)年龄20~60岁;(3)签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)病程不足6个月者;(2)年龄不符合纳入标准者;(3)患有其他消化系统疾病;(4)妊娠或哺乳期妇女;(5)合并有心脑血管或其他原发疾病者;(6)近期有服用可能影响胃肠功能药物者。

1.4 一般资料 本研究所有患者均来自2017年9月至2018年9月广东省第二中医医院针灸门诊及消化内科病房,并严格按照诊断标准诊断为本病者。按随机数字表法,将72例腹泻型肠易激综合征患者均分为精灸组及针刺组,每组36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。(见表1)

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)			病程(月)		
		男	女	最小	最大	($\bar{x}\pm s$)	最短	最长	($\bar{x}\pm s$)
精灸组	36	17	19	25	60	45.00 \pm 12.00	9	104	80.06 \pm 16.40
针刺组	36	20	16	27	60	44.00 \pm 10.00	8	108	81.28 \pm 19.64

1.5 治疗方法

1.5.1 精灸组 取穴:中脘、关元、天枢(双侧)、足三里(双侧)、上巨虚(双侧)、三阴交(双侧)、太冲(双侧)。操作:先将万花油涂在穴位表面,使用80:1黄金级艾绒,首先将艾绒搓碾成精细艾柱,规格约为直径2mm、高3mm,再次将其伫立于穴位表面,最后用线香轻点艾绒而将其点燃。待患者觉灼痛后迅速将艾绒取走,每穴灸3壮。施灸结束,把万花油涂于穴位

通讯作者:冯淑兰, E-mail:690294908@qq.com

的表面保护皮肤。需在灸前告知患者,施行精灸的穴位处可能会出现小水泡,此为正常反应,无须惊慌,避免抓挠,水泡1~2 d即可自行吸收。以上治疗3次/周,每次治疗时间间隔不少于1 d,4周为1个疗程。

1.5.2 针刺组 取穴:同精灸组。操作:穴位常规使用酒精消毒,选用华佗牌一次性无菌针灸针(苏州医疗用品厂有限公司,规格:0.30 mm×40 mm),得气基础上,施行相应补泻手法。以上穴位留针30 min,中间行针2次。以上治疗3次/周,4周为1个疗程。

1.6 观察指标 IBS症状严重度积分(IBM-SSS)^[10]。IBM-SSS从5个方面评定严重程度,即腹痛程度、腹痛天数、腹胀程度、排便满意度及生活干扰度,每条细目得分在0~100分之间,总分为500分。得分低于75分即为缓解期;分值在75~174分为轻度;分值在175~299分为中度;分值≥300分为重度。治疗前及治疗后4周记录积分。

1.7 疗效标准^[11] 结合IBM-SSS症状严重度积分,根据症状积分改善率判定疗效,改善率=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。临床缓解:治疗后症状、体征消失,各单项积分减少≥95%;显效:治疗后症状、体征明显改善,各单项积分减少≥70%,且<95%;好转:治疗后症状、体征改善,积分减少≥30%,且<70%;无效:治疗后症状、体征无明显改善,积分减少<30%。

1.8 统计学方法 采用Stata 14.0软件进行统计学处理,计量资料以“均数±标准差”(x±s)表示,两组比较采用t检验,计数资料比较采用χ²检验,等级资料比较采用秩和检验,P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后IBM-SSS症状积分比较 治疗后精灸组和针刺组的各单项积分(腹痛程度、腹痛天数、腹胀、排便满意度、生活干扰)均显著降低(P<0.01);且精灸组患者治疗后各单项积分均低于针刺组(P<0.01或P<0.05)。(见表2)

表2 两组患者治疗前后 IBM-SSS 症状积分比较 (x±s, 分)

项目	精灸组(n=36)		针刺组(n=36)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
腹痛程度	51.33±13.09	11.39±9.11 ^{ab}	54.39±20.49	23.06±15.20 ^a
腹痛天数	59.08±15.10	18.86±10.99 ^{ac}	58.36±17.17	24.64±11.84 ^a
腹胀情况	37.58±11.24	11.92±7.59 ^{ab}	32.36±11.88	19.58±10.69 ^a
排便满意度	73.36±14.20	21.08±13.32 ^{ab}	74.03±11.36	42.08±19.20 ^a
生活干扰	69.61±12.67	22.03±15.79 ^{ab}	65.42±16.25	39.53±24.39 ^a
症状总积分	290.96±31.42	85.28±45.44 ^{ab}	284.56±25.72	148.89±58.95 ^a

注:与治疗前比较,^aP<0.01;与对照组比较,^bP<0.01,^cP<0.05

2.2 两组患者临床疗效比较 精灸组总有效率为94.44%,针刺组为86.11%,精灸组总有效率高高于针刺组(P<0.05),表明采用精灸疗法治疗IBS-D疗效优于针刺治疗。(见表3)

表3 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	临床缓解	显效	好转	无效	总有效率(%)
精灸组	36	8	19	7	2	94.44
针刺组	36	2	10	19	5	86.11

3 讨 论

肠易激综合征为消化科常见病,其主要临床表现为胃肠功能紊乱为主的一系列肠道不适反应。目前IBS发病机制尚不明确。有研究指出本病与胃肠动力的改变、内脏感觉过度敏感^[12]以及情绪变化相关。西医疗法本病主要以对症药物治疗为主,IBS病程相对较长,容易反复发作,患者可能需要长期服用药物,而长期服用药物容易出现各种不良反应^[13],患者难以长期坚持,故疗效并不令人满意。近年来,越来越多的学者将治疗IBS的研究方向转向了中医体系,针灸作为中医体系中不可或缺的一部分,体现了其独特的优势,很多研究在对比针灸和西药治疗IBS的疗效中发现,针灸的疗效优于西药治疗^[3,6-7,13]。

IBS-D属中医“腹痛”“腹泻”范畴,情志抑郁、饮食不洁、过度劳累、压力过大等均可导致肝脾失调。本病病位在肠,发病主要与肝脾相关,临床中也以肝郁脾虚证型多见。肝主疏泄在肝脏所有生理机能中占据举足轻重的地位,肝之疏泄太过或不及,不仅影响着情志的变化,同时影响着脾胃的运化,进而导致“清气在下,则生飧泄,浊气在上则生膜胀”等表现,故临床治疗常从调和肝脾论治。根据中医界权威的专家们提出的诊疗共识,以2017年肠易激综合征诊疗共识为依据,开展针灸治疗时主取位于腹部的中脘、天枢、关元穴,位于下肢的足三里、上巨虚及太冲穴。

张景岳《类经》中记载有“凡不宜针者,当以灸治之”,《备急千金要方》中有“不宜针者,直尔灸之”,这些均说明灸法有一定优势和独特之处。精灸是符文彬基于中医的基础理论,在继承传统灸法的优点同时创新性地提出的一种直接灸疗法,因艾柱小如麦粒,接触面积小,灸治穴位精确且疗效好,故名“精灸”。本次研究选取天枢、关元,分别为手阳明大肠经和手太阳小肠经的募穴,中脘既是八会穴,又是胃经的募穴,且三穴同位于腹部,可以用于治疗消化系统疾病,再配合大肠经合穴之上巨虚以通调腑气,足三里固本培元,增强体质。而本病病机多责之于肝郁,配合肝经原穴太冲以疏肝解郁,诸穴合用,故可取得良好的疗效。

参考文献

- [1] 李军祥,陈詒,唐旭东,等.肠易激综合征中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(3):227-232.
- [2] 刘慧敏,陈富超,朱雪松,等.国内曲美布汀联用氟哌噻吨美利曲辛治疗肠易激综合征疗效和安全性的Meta分析[J].安徽医药,2013,17(12):2125-2128.
- [3] 毛廷丽,周思远,张怀艺,等.针灸治疗腹泻型肠易激综合征现代文献计量分析与评价[J].辽宁中医杂志,2014,41(12):2711-2713.
- [4] 裴丽霞,张新昌,孙建华,等.针灸治疗肠易激综合征Meta分析[J].中国针灸,2012,32(10):957-960.
- [5] 李智浩,杜元灏,黎波,等.针灸治疗肠易激综合征的临床证据[J].辽宁中医杂志,2012,39(2):338-341.

引用:石磊,路远征,刘笑萌,余雨荷,张泓.内热针治疗第3腰椎横突综合征的临床观察[J].中医导报,2019,25(23):82-84.

内热针治疗第3腰椎横突综合征的临床观察

石磊^{1,2},路远征²,刘笑萌¹,余雨荷¹,张泓¹

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.十堰市中医医院,湖北十堰 442000)

[摘要] 目的:探讨内热针治疗第3腰椎横突综合征的临床疗效。方法:选取第3腰椎横突综合征患者90例,随机分成内热针组、针刺组,分别给予内热针和针刺治疗,比较两组JOA评分、VAS评分、腰椎活动度并进行统计分析。结果:治疗后内热针组患者JOA评分、VAS评分及腰椎活动度均优于针刺组($P<0.05$)。结论:内热针治疗第3腰椎横突综合征疗效优于普通针刺。

[关键词] 第3腰椎横突综合征;内热针;针刺

[中图分类号] R246.9 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0082-03

第3腰椎横突综合征是一种临床常见的腰部疾病,以第3腰椎横突部位疼痛及活动受限为主要特征^[1],好发于青壮年,尤以体力劳动者及办公室人员常见,是临床引起腰腿痛的常见病因之一,占腰痛患者的1/3~1/2^[2]。长时间姿势不良、超负荷劳动等各种劳损是主要发病原因。现代医学对本病多采用非手术治疗,包括静卧休息、药物镇痛、物理治疗等^[3],但起效慢,容易复发。中医治疗本病疗效肯定,主要有针灸、推拿、穴位注射等方法,其中以针刺治疗使用最为广泛。内热式针灸针(以下简称内热针)是在传统温针灸及银质针基础上经过不断改进而创造的新式针灸仪器。其针体为钛合金材料,针尖内部有发热电极,使针体前段均匀发热,温度可在40~55℃之间随意调节;针体内部产生的红外辐射直接作用于病灶,以起到治疗效果^[4]。研究表明内热针具有松解软组织粘连,促进局部血液循环,减轻无菌性炎症,改善微循环,促进损伤愈合的作用^[5]。内热针疗法治疗筋膜软组织损伤疾病

的疗效已得到普遍认可,并在临床广泛使用^[6]。我院针灸科对明确诊断为第3腰椎横突综合征的90例患者,分别给予针刺和内热针治疗,并对其疗效进行评价,现总结如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照朱汉章等^[7]制定的第3腰椎横突综合征诊断标准:(1)腰臀部疼痛,可沿大腿后侧向下放射,一般不超过膝部,少数可达小腿;(2)有腰部外伤及劳损史;(3)第3腰椎横突尖压痛,有时可触及条索;(4)腰部活动受限,屈膝屈髋试验阳性,直腿抬高及加强试验多为阴性;(5)X线片多显示患侧第3腰椎横突骨质增生。

1.2 纳入标准 (1)年龄20~75岁,符合上述诊断标准者;(2)影像学检查排除肿瘤、结核等骨质病变,并排除腰椎间盘突出、椎管狭窄所致腰腿痛等;(3)受试者自愿签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并严重心脑血管疾病,血糖控制不良,凝血功能障碍等;(2)妊娠期、月经期或哺乳期女性;(3)治疗

通讯作者:张泓, E-mail:zh5381271@sina.com

[6] 李浩,裴丽霞,周俊灵,等.针刺与西药治疗腹泻型肠易激综合征疗效对照观察[J].中国针灸,2012,32(8):679-682.
 [7] 石志敏,朱叶珊,王清贤,等.针刺与西药治疗肠易激综合征疗效对照观察[J].中国针灸,2011,31(7):607-609.
 [8] 佚名.功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准[J].胃肠病学,2006,11(12):761-765.
 [9] 张声声,魏玮,杨俭勤.肠易激综合征中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中医杂志,2017,58(18):1614-1620.
 [10] Y F C, J M, J W P. The Irritable Bowel Severity Scoring System:a Simple Method of Monitoring Irritable

Bowel Syndrome and Its Progress.[J].Alimentary Pharmacology & Therapeutics,1997,11(2):395-402.
 [11] 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,2002:139-143.
 [12] 徐大可,宁厚旭,孙建华.不同针法治疗腹泻型肠易激综合征的临床研究[J].辽宁中医杂志,2015,42(9):1764-1765.
 [13] 赵琛,穆敬平,崔云华,等.针灸治疗肠易激综合征的Meta分析[J].中华中医药学刊,2010,28(5):961-963.

(收稿日期:2018-12-10 编辑:罗英姣)

部位皮肤感染、破溃；(4)无法随访或不愿接受内热针治疗者。

1.4 剔除和脱落标准 (1)出现严重不良事件；(2)受试者依从性差,未按医嘱进行治疗；(3)自行退出研究者；(4)随访期间因各种原因失访者。

1.5 一般资料 将2016年1月至2017年8月在十堰市中医医院针灸科,将住院治疗的90例第3腰椎横突综合征患者纳入本次研究,采用随机数字表法分为内热针组和针刺组各45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	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	病程($\bar{x}\pm s$,月)
		男	女		
内热组	45	24	21	47.0 \pm 17.5	20.6 \pm 16.8
针刺组	45	22	23	49.6 \pm 14.7	19.9 \pm 14.9

1.6 治疗方法

1.6.1 内热针组 (1)体位:患者俯卧位,腹下垫软枕。(2)体表定位:定取患侧第3腰椎横突尖,以横突尖为中心,上下左右旁开约2 cm各取1点。(3)内热针操作:常规碘伏消毒铺洞巾,1%利多卡因注射液2~3 mL皮下局麻,先在第3腰椎横突尖进针,针尖垂直刺入皮肤经过病变软组织,直达腰3横突尖骨面,横突尖周围4针与皮肤呈75°斜刺,针尖到达横突尖部,针刺完毕后,针柄连接内热针治疗仪(K型内热式针灸治疗仪,济宁市佳科科技有限公司生产),设定加热温度42℃,治疗20°min后,拔出内热针,无菌棉纱块按压针眼止血,予以碘伏棉签消毒,再用创可贴外贴。1周治疗1次,治疗2周,共治疗2次。

1.6.2 针刺组 取穴:参照《经络腧穴学》教材描述方法取穴。手法:采用滞针手法。操作:患者俯卧位,常规消毒,使用华佗牌一次性针灸针,夹脊穴直刺达椎板,针尖稍向外,反复捻针至滞针状,使针感向第3腰椎横突方向传导,横突压痛点直刺抵达横突尖,得气后,行提插捻转相结合的泻法3 min。留针30 min,每隔10 min行针1次。1次/d,5 d为1个疗程,疗程间间隔2 d,共治疗2个疗程。

1.7 观察指标

1.7.1 腰痛评分 采用日本矫形协会(Japanese orthopaedic association JOA)腰痛评分^[8]标准,该量表对评价腰痛治疗效果有很高的敏感性。该量表由3部分组成:(1)主观症状,包括腰痛、腿痛、步态,共9分,每项3分;(2)临床体征,包括直腿抬高试验、感觉障碍、运动障碍,共6分,每项2分;(3)日常生活能力,包括平卧翻身、站立、洗漱、前屈、坐位1 h、举重物、行走、膀胱功能,共14分,每项2分,其中膀胱功能正常0分,异常扣分。3部分总分29分,最低分0分,分数越小病情越严重,分数越大病情越轻。

1.7.2 视觉模拟评分 疼痛测定借助美国国家卫生研究院临床研究中心的视觉模拟评分表(visual analogue scale, VAS)^[9]。该法将疼痛用一线段表示,共分为10段,由小到大代表疼痛逐渐加重,其中,0分为无痛,1~3分为轻度疼痛,4~6分为中度疼痛,7~10分为重度疼痛,10分为极度疼痛。患者根据自觉疼

痛程度在线上标出能代表疼痛强度的点,测量0到标出点的距离即为疼痛强度评分值。每个点测量3次,取其平均值。

1.7.3 腰椎活动度 参照日本康复医学会操作方法^[10],测量腰椎前屈、后伸、侧屈、旋转角度。所有量表评分均由工作年限达5年以上的同一医师完成。

1.8 统计学方法 所有数据均采用SPSS 18.0统计软件包处理,计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间和组内比较采用 t 检验,计数资料比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者治疗前后JOA评分比较 两组患者治疗前JOA评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者治疗1周结束时、2周结束时、治疗结束后3个月随访时JOA评分均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗1周结束时、治疗2周结束时、治疗结束后3个月随访时,两组患者JOA评分比较,内热针组均高于针刺组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表2)

表2 两组患者治疗前后 JOA 评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗1周	治疗2周	随访3个月
内热针组	45	14.33 \pm 4.95	22.01 \pm 1.42 ^a	24.00 \pm 1.78 ^a	24.42 \pm 1.40 ^a
针刺组	45	13.98 \pm 4.88	16.50 \pm 1.02 ^a	19.90 \pm 1.62 ^a	20.90 \pm 1.02 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后VAS评分比较 两组患者治疗前VAS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者治疗1周结束时、2周结束时、治疗结束后3个月随访时VAS评分均较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗1周结束时、治疗2周结束时、治疗结束后3个月随访时,两组患者VAS评分比较,内热针组评分均低于针刺组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表3)

表3 两组患者治疗前后 VAS 评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗1周	治疗2周	随访3月
内热针组	45	4.90 \pm 1.82	2.30 \pm 1.05 ^a	2.05 \pm 1.00 ^a	1.92 \pm 1.12 ^a
针刺组	45	5.07 \pm 1.74	4.90 \pm 1.36 ^a	3.90 \pm 1.44 ^a	2.53 \pm 1.31 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后腰椎活动度比较 两组患者治疗前腰椎活动度比较,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。两组患者治疗1周结束时、2周结束时、治疗结束后3个月随访时腰椎活动度均较治疗前增加,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗1周结束时、治疗2周结束时、治疗结束后3个月随访时,两组患者腰椎活动度比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);其中治疗1周后,内热针组腰椎活动度改善明显优于针刺组,差异有统计学意义($P<0.01$)。(见表4)

3 讨 论

第3腰椎横突综合征是引起腰腿痛的重要病因之一,随着现代生活、工作方式的改变,本病发病率明显提高且趋于年轻化^[11],严重影响患者日常生活工作。本病是临床常见病,也是较难治愈的腰痛病之一,这与其解剖和生物力学特点有关。第3腰椎是脊椎腰生理前凸的顶点,处于腰椎应力中心,其活动度最大,承受的拉力也最大,极易诱发急慢性损

表4 两组患者治疗前后腰椎活动度比较 ($\bar{x}\pm s$,度)

组别	例数	时间	前屈	后伸	左侧屈	右侧屈	左旋	右旋
内热针组	45	治疗前	48.60±4.32 ^a	25.21±4.24 ^a	24.36±3.22 ^a	25.24±3.45 ^a	26.65±3.30 ^a	27.06±3.08 ^a
		治疗1周	70.36±3.95 ^{ab}	32.21±3.46 ^{ab}	30.88±4.02 ^{ab}	31.01±4.45 ^{ab}	31.05±3.88 ^{ab}	32.13±2.99 ^{ab}
		治疗2周	72.60±3.84 ^a	34.44±3.37 ^a	32.06±3.73 ^a	32.23±4.09 ^a	33.56±2.45 ^a	33.13±2.67 ^a
		随访3个月	74.05±4.54 ^a	36.88±4.68 ^a	35.17±2.76 ^a	34.33±3.88 ^a	35.06±3.23 ^a	34.62±2.99 ^a
针刺组	45	治疗前	47.37±3.89 ^a	26.78±3.99 ^a	25.01±3.45 ^a	26.01±3.32 ^a	26.44±3.22 ^a	26.88±2.78 ^a
		治疗1周	60.23±3.77 ^a	28.34±3.67 ^a	28.67±3.78 ^a	28.34±3.23 ^a	28.78±3.02 ^a	28.45±2.34 ^a
		治疗2周	65.73±3.56 ^a	30.02±3.01 ^a	30.67±3.56 ^a	31.34±3.03 ^a	31.38±2.92 ^a	31.55±2.05 ^a
		随访3个月	68.15±3.32 ^a	31.33±2.89 ^a	32.12±3.77 ^a	32.67±3.33 ^a	33.48±3.12 ^a	33.45±2.16 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与针刺组比较,^b $P<0.01$

伤,造成局部出血、水肿和渗出等,引起无菌性炎症反应,导致局部软组织增生、钙化,产生瘢痕,引起腰肌生物力学失衡。如果反复弯腰劳动牵拉,继发损伤加重,长期得不到纠正导致脊柱侧弯和椎体微小移位,形成恶性循环^[12],这也是本病迁延难愈的病理原因。

中医学认为本病属“腰痛”范畴,《内经》认为“风寒湿三气杂至合而为痹”;《证治准绳》则认为腰痛的病因为本虚标实,标实包括风、湿、寒、热、挫闪、瘀血、滞气、痰积等,本虚即肾虚。《奇经八脉考》认为,其基本病机为筋脉痹阻,腰府失于荣养。内热针是在温针灸基础上改进而来,内热针刺入腧穴可疏通经络,流通气血,使风寒湿瘀消散,其温热作用深达腰府,温煦肾阳,起到补虚泻实的作用,故病可治愈。

根据西医对本病发病机制的认识,治疗的关键在于解除第3腰椎横突粘连、消除无菌性炎症、恢复脊柱正常力学平衡。内热针与普通针刺相比具有独特的优势:首先,内热针直接对病灶进行针刺,通过针体将热量导入炎症组织深处,可以改善组织局部微循环,减轻炎症反应,并增强损伤肌肉的抗氧化能力,缓解疼痛^[14];其次,内热针针体较针灸针粗,刺激量更大,对病变组织还可产生类似针刀样的松解作用,对病变组织进行打孔,可降低肌筋膜张力,打破形成恶性循环的病灶点,促进机体恢复正常生物力学平衡^[13];第三,内热针集合了小针刀、针灸、温针灸优点,其创口小、更安全,发热均匀,温度可控,烫伤风险小,操作简便。

本研究显示治疗1周结束时、2周结束时、治疗结束3个月随访两组患者各观察指标均较治疗前有改善,而内热针组在每个时间点观察指标优于针刺组,表明内热针组在近期和远期疗效优于针刺组。此外,内热针组在治疗1周结束时与针刺组比较,各项指标均显著优于针刺组,表明内热针组短期疗效明显优于针刺组,临床起效快,可缩短疗程。

虽然动物实验已阐明内热针作用机制,大量临床试验肯定了其治疗效果^[14]。但是目前临床软组织损伤的功能评价大部分是以各种评分表为主,仍然缺乏有价值的客观证据。本研究在一定程度上阐述了内热针对于第3腰椎横突综合征的治疗效果,并说明了其相对于普通针刺具有一定的优势,但仍存在病例数较少及随访时间不足等缺陷,需要大样本的随机对照研究进一步证明。

参考文献

- [1] 许天兵,王芹,蒋鹏,等.苍龟探穴针法治疗腰三横突综合征的临床研究[J].中国中医骨伤科杂志,2013,21(8):28-30.
- [2] 秦敬亿,冯凤辉,痹祺胶囊治疗第三腰椎综合征81例临床观察[J].中华中医药杂志,2008,23(8):745-746.
- [3] 禹圭泽,顾非.项背肌筋膜炎研究进展[J].中国医药导报,2016,13(26):38-41.
- [4] FENANDO A A. Effects of inactivity and hormone mediators on skeletal muscle during recovery from trauma[J]. Curt Opin ClinNut rMetah Care,2000(3):171-175.
- [5] 陈增,车伟军,曹洪铭,等.围刺肌筋膜激痛点治疗腰部肌筋膜疼痛综合征的临床研究[J].中国康复医学杂志,2017,32(1):99-101.
- [6] 程肖芳,卿伦学,孙艳艳,等.基于文献分析影响温针灸临床疗效与安全性的关键因素[J].中国医药导报,2017,14(31):81-86.
- [7] 朱汉章,董福慧.针刀医学[M].北京:中国中医药出版社,2004:520-521.
- [8] SHIRADO O, DOI T, AKAI M, et al. An outcome measure for japanese people with chronic low back pain: an introduction and validation study of japan low back pain evaluation questionnaire [J].Spine,2007 (32):3052.
- [9] TORBJDPRN A, FREDRIKSEN, OTTAR SJAASTAD. Cervicogenic headache (CHE): notes on some burning issues[J].Funct Neurology,2000,4(15):199-203.
- [10] 范振华.骨科康复医学[M].上海:上海医科大学出版社,1999:30.
- [11] 张爱玲,张丽华,张妹,等.仿针刀针刺法治疗第3腰椎横突综合征50例[J].中国针灸,2015,35(2):199.
- [12] 伊智雄.实用中医脊柱病学[M].北京:人民卫生出版社,2002:688.
- [13] 郭爽.靶点射频热凝术联合内热式针灸治疗腰椎间盘突出症的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学,2016.
- [14] 温莎,高谦,王刚,等.0.5 mm针径内热针密集针刺对家兔骨骼肌慢性损伤后肌张力的影响[J].中国康复医学杂志,2015,30(1):31-34.

(收稿日期:2018-11-17 编辑:罗英姣)

引用:殷寅春,陈秀宇,黄永艳.头皮针结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床研究[J].中医导报,2019,25(23):85-87.

头皮针结合高压氧治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床研究

殷寅春,陈秀宇,黄永艳

(利川市人民医院,湖北 利川 445400)

[摘要] 目的:观察在治疗一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)方面,头皮针结合高压氧与单纯高压氧治疗的临床疗效的差别。方法:将60例DEACMP患者随机分为两组,对照组仅行高压氧治疗,治疗组在对照组基础上行头皮针治疗,治疗前后均进行简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分及脑电图(EEG)检查,比较两组的临床疗效。结果:治疗后两组患者MMSE评分显著增加,EEG异常情况显著改善,且治疗组的改善情况优于对照组($P<0.05$)。结论:头皮针结合高压氧治疗可改善DEACMP患者的认知功能及EEG情况,提高患者的生活质量。

[关键词] 一氧化碳中毒;迟发性脑病;头皮针;高压氧

[中图分类号] R246.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0085-03

在我国,急性一氧化碳中毒(acute carbon monoxide poisoning, ACOP)是一种严重危及人们生命安全和健康的疾病,好发于北方冬季,在职业危害中,其发病率及死亡率占第一位。且近年来,由于生活取暖等因素,非职业性一氧化碳中毒发病率也有逐年上升趋势。有部分患者会发生一种迟发的脑功能障碍^[1],即一氧化碳中毒迟发性脑病(delayed encephalopathy after acute carbon monoxide poisoning, DEACMP)。该病是指ACOP患者在中毒症状缓解后,经过数天或数周表现正常或接近正常的“假愈期”后再次出现以认知下降、精神和运动功能障碍为主要表现的一系列神经精神症状^[2]。该病一般发生在ACOP后的2个月内,发病率占ACOP的2%~46%^[2-3]。

尽管多年来国内外对DEACMP的发病做了大量研究,但其发病机制目前仍不确切,治疗方法有限。目前常用方法为高压氧、清除脑自由基、改善循环、营养脑细胞等^[4-6]。本病情重,病程长,死亡率及致残率高,严重降低了患者的生活及生存质量,加重了家庭及社会负担。因此寻找快捷有效的治疗方法是目前临床研究的攻坚方向。本研究通过高压氧结合早期的头皮针介入治疗以期改善DEACMP的预后,与单纯采用高压氧治疗该病的临床疗效对比。

1 资料与方法

1.1 诊断标准 (1)参考《实用内科学》^[7]对DEACMP的诊断:有明确的一氧化碳接触史,急性中毒症状缓解后有一段时间(2~60 d,甚至更长)表现正常或接近正常(假愈期)。(2)假愈期后突然出现一系列神经精神症状。神经症状:如肌张力增高,震颤麻痹,癫痫,共济失调,舞蹈样动作,失语等;精神症

状:主要为反应迟钝,胡言乱语,行为紊乱,记忆力及计算力下降,定向力障碍,病情呈进行性加重,快速失去生活自理能力,有语言困难,二便失禁等。(3)头颅CT或MRI提示:双侧半卵圆中心、基底节区的对称性弥漫性脱髓鞘改变。

1.2 纳入标准 (1)发病前3个月内有明确的急性一氧化碳中毒史;(2)有明确的“假愈期”表现;(3)有较典型的一系列神经精神症状及体征,如反应迟钝、认知下降、语言障碍、身体震颤、僵硬、行为紊乱、步行不稳、二便失禁等;(4)头颅MRI显示双侧半卵圆中心、基底节区的对称性弥漫性脱髓鞘改变;(5)MMSE评分 ≤ 19 分;(6)患者及(或)其家属表示同意参与本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准 (1)合并有严重原发性疾病如恶性肿瘤、心脑血管疾病等病史;(2)文盲或有其他神经精神疾病病史;(3)有精神麻醉药物滥用史或吸毒史。

1.4 中止、脱落标准 (1)研究开始后符合排除标准者;(2)已纳入分组,但因各种原因未实施治疗者或治疗中断者;(3)治疗中发生严重不良反应者。

1.5 一般资料 所有病例均来自2015年1月至2018年2月我院康复医学科收治的一氧化碳中毒迟发性脑病住院患者。我院伦理委员会同意通过本研究。根据入院时间顺序,按随机数字表法随机分为头皮针结合高压氧治疗组(治疗组)和单纯高压氧对照组(对照组),各30例。两组患者性别、年龄、昏迷时间、病程、治疗前脑电图(EEG)异常情况和简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分比较,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	性别(例)		年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	昏迷时间($\bar{x}\pm s$,h)	病程($\bar{x}\pm s$,d)	MMSE评分($\bar{x}\pm s$,分)	EEG异常情况(例)			
		男	女					正常	轻度	中度	重度
治疗组	30	17	13	58.4±8.3	8.5±4.3	17.2±8.6	9.32±4.82	0	5	12	13
对照组	30	16	14	57.9±9.6	8.0±5.1	18.8±7.5	10.21±4.06	0	6	13	11

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 仅用高压氧治疗:使用医用多人空气加压舱,治疗压力为0.2 MPa,升压时间30 min,稳压60 min(采用面罩吸入氧浓度>95%的纯氧),中间休息5 min,减压30 min。1次/d,连续10 d为1个疗程,首次治疗连续3个疗程,结束后休息7 d,然后进行下一疗程治疗,每个疗程间隔7 d。共6个疗程。

1.6.2 治疗组 在对照组的基础上行头皮针治疗。(1)选穴:根据1989年11月WHO正式通过的《头皮针穴名标准化国际方案》,取四神聪、人中、双侧顶颞前斜线、顶颞后斜线。(2)针刺方法:针尖与头皮呈30°,采用捻转进针法。四神聪由前、后、左、右神聪分别刺向百会,平刺约10 mm。人中向上斜刺约15 mm。百会针尖朝向后,平刺约20 mm。顶颞前斜线和顶颞后斜线用排针刺法,从前顶刺向悬厘,顶颞后斜线从百会刺向曲鬓。留针30 min,每隔10 min行针1次。疗程同对照组。

1.7 观察指标

1.7.1 认知功能评估 采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)对患者治疗前后的记忆力、计算力、言语、理解与行为能力等进行综合评价。27≤得分<30为正常,24≤得分<27为稍有认知下降,20≤得分<24为轻度痴呆,10≤得分<20为中度痴呆,10分以下为严重痴呆。

1.7.2 脑电图(EEG) 采用湖南益灵新技术有限公司生产的数字脑电图仪采集脑电信号。保持室内安静、温暖(18~25℃),关闭其他电子设备,防止干扰。清洁皮肤,与电极接触的头皮用酒精棉球进行脱脂,在放置电极的皮肤处涂擦导电膏,增强导电性,减少干扰。电极安放按照国际10—20系统放置,参考电极为两侧耳垂(A1,A2)。记录时间为15 min。治疗前后均采集患者的脑电信号。正常EEG以α波为基本节律,调节调幅好。轻度异常EEG的基本节律仍为α波,但调节调幅较差,伴有少许θ波和单发δ波;中度异常EEG以弥漫性θ波为主要节律,其中有数量不等的δ波,可见部分α波的活动;重度异常EEG的背景节律为弥漫性δ波,没有或只有极少α波,最明显的部位是前头部。有资料显示^[8],在EEG仍有异常的情况下,应该继续治疗。

1.8 统计学方法 使用SPSS20.0软件进行数据统计,计量资料使用“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较采用t检验。计数资料比较采用χ²检验,等级资料比较用秩和检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后MMSE评分比较 治疗后两组患者MMSE评分均增加(P<0.05),表明这两种方法都可以改善DEACMP患者的认知;且治疗组患者评分高于对照组(P<0.05),

提示头皮针结合高压氧治疗DEACMP在改善患者认知功能方面优于单纯高压氧。(见表2)

表2 两组患者治疗前后MMSE评分比较 ($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	9.32±4.82	26.43±2.51 ^{ab}
对照组	30	10.21±4.06	22.07±3.02 ^a

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与对照组比较,^bP<0.05

2.2 两组患者治疗前后EEG异常情况比较 治疗后两组患者的EEG异常情况均得到了显著改善(P<0.05),且治疗组的改善情况优于对照组(P<0.05)。(见表3)

表3 两组患者治疗前后EEG异常情况比较 (例)

组别	例数	治疗前				治疗后			
		正常	轻度	中度	重度	正常	轻度	中度	重度
治疗组	30	0	5	12	13	12	13	4	1
对照组	30	0	6	13	11	8	12	7	3

3 讨论

目前关于一氧化碳中毒迟发性脑病(DEACMP)的发病机制尚无统一论,现代医学中有众多学说,如缺血缺氧学说、自身免疫学说、一氧化氮介导的损伤学说、细胞凋亡学说、兴奋性氨基酸学说、细胞毒性学说等^[9-13]。其中,始动因素为中枢神经系统的缺血缺氧,它在DEACMP的整个发病过程中有着十分重要的作用^[4]。祖国医学将DEACMP归属于“痴呆”范畴,认为其病位在脑,基本病机为邪毒内攻,蒙蔽清窍,损耗气血,累及五脏六腑以致心神失养、气机失调、肢体失用。该病病性虚实夹杂,病理转归和中风类似,治疗重点在恢复脑主神之功。

现代医学主要使用高压氧及激素、营养神经、自由基清除剂、改善脑循环等药物治疗,其中及时、足疗程的高压氧治疗在降低DEACMP发生率方面有着重要的作用^[5]。高压氧能提高氧分压,增加缺氧脑组织的氧含量,加速修复损伤的血管内膜,并能使脑血管收缩,减轻脑水肿,降低颅内压,减少自由基及减轻自身免疫反应,建立血管新生和侧支循环,促进生成神经纤维髓鞘,有利于修复脑组织的神经细胞结构与功能^[6-7]。高压氧治疗DEACMP是目前国内外公认的方法^[18-19]。本研究中也显示,高压氧治疗DEACMP疗效确切,但是这种方法起效缓慢且恢复有限,需要寻找更多行之有效的方法去治疗DEACMP。

针灸被广泛应用于各种病症,其中,头皮针不仅操作方法安全简单,而且在治疗中风后患者的运动功能障碍、认知障碍、构音障碍、吞咽障碍及行为异常等方面获得较好疗效^[20-22]。而DEACMP的病性及病理转归都和中风类似,根据“异病同治”的原则,故本研究采用头皮针治疗DEACMP。

《黄帝内经》指出“头者,精明之府”“头为诸阳之会”五脏六腑之精气皆上于头。在经络系统中,十二经脉气血“皆上于面而走空窍”,和头部关系密切^[23]。四神聪为经外奇穴,有清利头目,镇静安神之功。人中为督脉、手足阳明之会,可醒脑开窍。顶颞前斜线和顶颞后斜线分布于颞部,该处骨缝多、骨质较薄,分布着大量的血管和神经,对针刺敏感^[24],可以加速脑部血液循环,促进脑缺血区建立侧支循环,增加脑部血氧量,兴奋脑部神经组织,从而促进脑功能恢复或“功能重建”^[25]。

本研究显示,头皮针结合高压氧治疗DEACMP,在改善患者的认知功能及EEG异常方面比单纯的高压氧治疗效果要好,提高了患者的生活质量,表明两者联合运用,有增效之功。但本研究中纳入病例数较少,应增加样本量,进行深层次的临床研究。

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,2013:906-909.
- [2] WEAVER L K. Carbon monoxide poisoning [J].New England Journal Of Medicine,2009,360(12):1217-1225.
- [3] THOM S R, TABER R L, MENDIGUREN I I, et al. Delayed Neuropsychologic Sequelae After Carbon Monoxide Poisoning: Prevention by Treatment With Hyperbaric Oxygen[J].Annals of Emergency Medicine,1995,25(4):474-480.
- [4] 张华民.高压氧联合依达拉奉治疗一氧化碳中毒迟发性脑病临床观察[J].临床医学,2018,38(6):51-52,55.
- [5] 孙国兵,曾铮,余丹芳,等.高压氧联合丁苯酞治疗一氧化碳中毒迟发性脑病疗效分析[J].卒中与神经疾病,2016,23(2):119-121.
- [6] 鲁启洪,刘红艳.高压氧联合银杏活脑胶囊治疗一氧化碳中毒迟发性脑病的临床观察[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(12):1468-1469.
- [7] 陈灏珠.实用内科学[M].11版.北京:人民卫生出版社,2002:767-768.
- [8] 马全有,郭琴,邢志广,等.脑电图预测急性CO中毒后迟发性脑病研究[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2006,13(4):240-241.
- [9] GORMAN D, LIN H Y, WILLIAMS C. Early evidence of a regulated response to hypoxaemia in sheep that preserves the brain cortex [J].Neurosci Lett,2009,394(3):174-178.
- [10] THOM S R, BHOPALE V M, FISHER D, et al. Delayed neuropathology after carbon monoxide poisoning is immune-mediated [J].Proc Natl Acad Sci USA,2004,101(37):13660-13665.
- [11] 刘疑菊,杨俊卿,周歧新,等.急性一氧化碳中毒致脑细胞凋亡及相关基因表达[J].工业卫生与职业病,2000,26(5):257-260.
- [12] DAWSON T M, SNYDER S H. Gases as biologic messengers: nitric oxide and carbon monoxide in the brain[J].J Neurosci,1994,14(5):147-159.
- [13] RAUB J A, BENIGNUS V A. Carbon monoxide and the nervous system [J].Neurosci Biobehav Rev,2002,26(8):925-940.
- [14] 何凤生.中华职业医学[M].北京:人民卫生出版社,1999:424-431.
- [15] 肖长娇,刘玉莲,曾宪兰.不同时间窗及疗程的高压氧治疗对一氧化碳中毒迟发性脑病发病率的影响[J].中国现代药物应用,2012,6(16):28-29.
- [16] WEAVER L K, VALENTINE K J, HOPKINS R O. Carbon monoxide poisoning: risk factors for cognitive sequelae and the role of hyperbaric oxygen [J].Am J Respir Crit Care Med,2007,176(5):491-497.
- [17] 肖平田,彭争荣,易治,等.高压氧治疗学[M].北京:人民卫生出版社,2009:110-111.
- [18] 韩仲岩.神经病治疗学[M].2版.上海:上海科技出版社,1993:117.
- [19] WATANUKI T, MATSUBARA T, HIGUCHI N, et al. Clinical examination of 3 patients with delayed neuropsychiatric encephalopathy induced by carbon monoxide poisoning,who recovered from severe neurocognitive impairment by repetitive hyperbaric oxygen therapy [J].Seishin Shinkeigaku Zasshi,2014,116(8):659-669.
- [20] 胡海燕.头皮针联合康复训练治疗脑卒中急性期患者运动功能障碍价值评价[J].亚太传统医药,2018,14(1):153-154.
- [21] 邢徽,黄琳娜,张若平.头皮针长时间留针法对脑卒中患者认知障碍的疗效[J].西南国防医药,2017,27(10):1120-1122.
- [22] 杨华,李新伟,郭忠伟,等.头皮针抽提法对血管性痴呆伴精神和行为异常患者精神状态的影响[J].浙江中医杂志,2017,52(9):689.
- [23] 张建斌,王玲玲.《内经》对脑与经络联系的认识[J].中国针灸,2005,25(4):47-50.
- [24] 罗锦怡,李静.头皮针为主治疗小儿脑瘫37例[J].针灸临床杂志,2012,28(11):22-23.
- [25] 沈梅红,李忠仁.针灸治疗老年性痴呆的机理研究概况[J].中国针灸杂志,2002,22(2):135.

(收稿日期:2018-11-17 编辑:罗英姣)

传

播

中

医

弘

扬

国

粹

分析

引用:时桢,郑玥琪,陈逸云,徐黎,陈建杰.中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效的Meta分析[J].中医药导报,2019,25(23):88-92.

中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎疗效的Meta分析*

时 桢,郑玥琪,陈逸云,徐 黎,陈建杰
(上海中医药大学附属曙光医院,上海 200021)

[摘要] 目的:评价中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性胆管炎的有效性。方法:计算机检索Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方学术期全文数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed),自建库至2018年8月31日正式发表的文献。根据纳入标准和排除标准选择文献,对纳入的文献进行质量评价和提取相关性研究指标,应用RevMan 5.3软件对数据进行Meta分析。结果:共纳入16项RCT研究,共计1133例患者,其中治疗组568例,对照组565例。Meta分析结果显示:中成药联合熊去氧胆酸(UDCA)治疗原发性胆汁性胆管炎在提高临床总有效率[RR=1.13,95%CI(1.06,1.20),P<0.05]、改善肝功能(TBIL、ALP、GGT、ALT、AST、ALB)、血清肝纤维化指标(PC III、HA、IV-C、LN)、免疫学指标(IgM、IgG)及临床症状方面均优于单用UDCA(P<0.05)。两组肝脏弹性硬度值比较,差异无统计学意义(P>0.05)。结论:中成药联合UDCA治疗原发性胆汁性胆管炎的疗效优于单用UDCA治疗,但纳入的研究方法学质量不高。

[关键词] 原发性胆汁性胆管炎;中成药;熊去氧胆酸;Meta分析

[中图分类号] R259 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0088-05

Meta Analysis of Chinese Patent Medicine Combined with Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Patients with Primary Biliary Cholangitis

SHI Zhen, ZHENG Yue-qi, CHEN Yi-yun, XU Li, CHEN Jian-jie

(Shuguang Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the effectiveness and the safety of Chinese patent medicine combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) in treatment of patients with primary biliary cholangitis (PBC). Methods: The randomized controlled trials (RCT) articles on combination of Chinese patent medicine and UDCA in treatment of patients with PBC were retrieved from the Cochrane Library, PubMed, China national knowledge infrastructure (CNKI), Vip journal database (VIP), Wanfang academic journal database, SinoMed to the end of August 31, 2018 by Cochrane systemic review method and materials were analyzed by Revman 5.3 software. Results: A total of 1133 patients were included in 16 randomized controlled trials, including 568 patients in the treatment group and 565 patients in the control group. The results of meta analysis showed that the application of Chinese patent medicine combined with ursodeoxycholic acid (UDCA) can increased the effectiveness rate [RR=1.13,95% CI(1.06,1.20),P<0.05] and it shows better effect than control group on biochemical indices of liver function (TBIL, ALP, GGT, ALT, AST and ALB), hepatic fibrosis (PC III, HA, IV-C and LN), immunological indices (IgM and IgG) and clinical symptoms (P<0.05). There were no significant differences between the two groups in the liver stiffness measurement. Conclusion: Chinese patent medicine combined with UDCA in treatment of patients with PBC is promising, but the studies needs more evidences to prove it.

[Keywords] primary biliary cholangitis; Chinese patent medicine; ursodeoxycholic acid; meta-analysis

原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis,PBC), 既往称为原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis),是

*基金项目:国家中医药管理局重点学科(中医传染病学)(2010);陈建杰上海市名中医工作室(ZYSNXD-CC-MZY003)

通讯作者:陈建杰,E-mail:chenjianjie1952@yeah.net

一种自身免疫性肝病,其特征为肝内小胆管破坏,进行性胆汁淤积,进一步可发展为肝硬化^[1]。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)是唯一被美国食品药品监督管理局批准治疗PBC的药物,但30%~40%的患者对UDCA应答不佳^[2],尚需探寻新的治疗途径。中成药因给药方便的特点在肝病中的应用日趋广泛,近年来,有报道中成药治疗PBC的随机对照试验(randomized clinical trial, RCT),但中成药的成分复杂,疗效尚不确定,关于中成药联合UDCA治疗PBC的疗效仍缺少循证医学证据。本研究采用Meta分析方法对已发表的RCT进行比较,以评价中成药联合UDCA治疗PBC的疗效。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 (1)使用中成药联合UDCA治疗PBC的随机对照试验,干预措施为中成药联合UDCA与单独使用UDCA治疗的RCT,对试验是否采用盲法不作限制。(2)治疗组与对照组基线资料具有可比性。(3)PBC的诊断标准:符合2000年/2009年美国肝病学会(AASLD)或2009年欧洲肝病学会(EASL)制定的PBC的临床指南诊断标准^[3-5]。

1.2 文献排除标准 (1)研究对象合并病毒性肝炎、酒精性肝病、药物性肝损害等;(2)个案报道;(3)动物实验;(4)综述类文献。

1.3 检索策略 应用计算机检索Cochrane Library、PubMed、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊全文数据库(VIP)、万方学术数据库、中国生物医学文献服务系统(SinoMed),从建库到2018年8月31日正式发表的文献。发表的语种为中文或英文。中文检索词:原发性胆汁性胆管炎、原发性胆汁性肝硬化、熊去氧胆酸、中成药、中西医结合。英文检索词:primary biliary cholangitis, primary biliary cirrhosis, ursodeoxycholic acid, Chinese patent medicine, Chinese medicine。

1.4 纳入研究的方法学质量 采用Jadad量表评分法对纳入

的RCT进行随机化、分配隐藏、盲法和随访4部分内容评分。每部分积分按标准划分为0~2分,总积分为0~7分。4~7分为高质量研究,1~3分为低质量研究。由两位评价员独立进行评分,并交叉核对,如有分歧则通过第三方讨论解决。

1.5 统计学分析 应用Cochrane协作网提供的RecMan 5.3软件进行分析。计数资料用危险比率(risk ratio, RR)、连续变量资料用均数差(mean difference, MD)表示效应值,两者均以效应值及其95%可信区间(confidence intervals, CI)表示。试验间异质性采用 χ^2 检验, $P>0.1$, $P<50\%$ 时,为研究间无统计学异质性,采用固定效应模型(fixed effect model),否则采用随机效应模型(random effect model),进行合并分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。发表偏倚则采用倒漏斗图进行分析。

2 结 果

2.1 文献检索结果 最初检索出425篇文献,排除77篇内容重复文献。通过阅读标题和摘要,再排除324篇。通过阅读全文,排除8篇,最终纳入16篇。

2.2 纳入研究的基本特征及方法学质量评价 本研究纳入16项研究^[6-21],纳入研究最早发表于2010年,最晚发表于2018年。16项研究包括治疗组568例,对照组565例。所有研究均提及随机,其中3项研究采用随机数字表法,1项研究^[10]采用计算机产生随机排列表法。1项研究^[17]采用恰当的分配隐藏方案,4项研究^[10-11,13,21]分配隐藏方案不清楚,其余未提及分配隐藏方案。1项研究^[19]使用盲法,采用随机双盲安慰剂对照法。1项研究^[19]描述了对象退出及原因。11项研究未提及不良反应,3项研究^[10,15,21]无不良反应发生,2项研究^[9,11]描述了不良反应。(见表1~2)

2.3 Meta分析结果

2.3.1 临床总有效率分析 有12项研究^[7-13,15-17,20-21]采用了综合性疗效评价标准比较了临床总有效率,即治愈、显效、有效

表1 纳入研究的基本特征

作者与年代	疗程(周)	治疗组				对照组				
		例数	年龄(岁)	性别(例)		例数	年龄(岁)	性别(例)		干预措施
				男	女			男	女	
朱华波2010	4	33	42.8±12.5			33	42.8±12.5			UDCA
王 玮2015	12	32	39~65	5	27	32	40~63	6	26	UDCA
李之清2013	24	30	45.6±10.3	2	28	30	42.2±9.2	3	27	UDCA
邱慧卿2015	24	42	31.6±1.9	5	27	42	31.2±1.5	12	30	UDCA
张金颖2014	24	30	56.52±10.42	3	27	30	58.04±9.8	3	27	UDCA
应华娟2012	24	65	37~65			65	37~65			UDCA
庞月梅2017	96	25	52.1±6.7	9	16	25	52.3±7.1	10	15	UDCA
黄凌鹰2014	48	28	57.97±9.07	3	25	28	57.59±8.46	4	24	UDCA
王会丽2013	24	30	45.6±10.3	3	17	30	42.0±9.2	2	18	UDCA
王栋庭2015	48	39	53.7±6.9	8	31	39	52.1±7.4	6	33	UDCA
袁立红2018	3	30	38.92±1.92	18	12	30	36.82±1.02	14	16	UDCA
谢杏榕2012	24	15	39~55			14	39~55			UDCA
吴 颖2012	48	40	43.7±12.0	5	36	40	45.0±11.6	4	36	UDCA
张珊珊2015	48	32	51.9±6.9	2	30	32	53.4±8.3	2	30	UDCA
戴文奕2015	8	32	31~75			30	31~75			UDCA
韩炎炎2015	48	56	42.9±11.1	10	46	56	42.8±11.6	9	47	UDCA

之和表示临床综合疗效。异质性检验结果为 $P>0.1, I^2=59%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组临床总有效率优于对照组[RR=1.12, 95% CI(1.05, 1.20), $P<0.05$]。(见图1)

表2 JADAD 评分

作者与年代	随机方法	分配隐藏	盲法	失访情况	总分	方法学质量
朱华波2010	1	0	0	0	1	低
王 玮2015	1	0	0	0	1	低
李之清2013	1	0	0	0	1	低
邱慧卿2015	1	0	0	0	1	低
张金颖2014	1	0	0	0	1	低
应华娟2012	2	1	0	0	3	低
庞月梅2017	1	0	0	0	1	低
黄凌鹰2014	1	0	2	1	4	高
王会丽2013	2	1	0	0	3	低
王栋庭2015	1	0	0	0	1	低
袁立红2018	1	0	0	0	1	低
谢杏榕2012	1	0	0	0	1	低
吴 颖2012	2	1	0	0	3	低
张珊珊2015	1	2	0	0	3	低
戴文奕2015	1	0	0	0	1	低
韩炎炎2015	2	1	0	0	3	低

2.3.2 肝功能指标改善分析

2.3.2.1 TBIL值分析 有14项研究^[6-11,13-14,16-21]比较了TBIL值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=91%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低TBIL值方面优于对照组 [MD=-6.54, 95% CI (-10.04, -3.05), $P<0.05$]。

2.3.2.2 ALP值分析 有13项研究^[6-7,10-20]比较了ALP值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=94%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低ALP值方面优于对照组 [MD=-38.39, 95% CI (-49.42, -27.36), $P<0.05$]。

2.3.2.3 GGT值分析 有13项研究^[6-8,10-11,14-21]比较了GGT值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=86%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低GGT值方面优于对照组 [MD=-19.92, 95% CI (-28.85, -11.0), $P<0.05$]。

2.3.2.4 ALT值分析 有16项研究^[6-21]比较了ALT值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=88%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低ALT值方面优于对照组 [MD=-10.97, 95% CI (-14.51, -7.43), $P<0.05$]。

2.3.2.5 AST值分析 有12项研究^[6-7,9,11,13-20]比较了AST值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=90%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低AST值方面优于对照组 [MD=-11.14, 95% CI (-16.36, -5.92), $P<0.05$]。

2.3.2.6 ALB值分析 有3项研究^[9,11,18]比较了ALB值。异质性检验结果为 $P>0.1, I^2=47%$ ，采用固定效应模型，结果显示治疗组在升高ALB值方面优于对照组 [MD=1.33, 95% CI (0.56, 2.11), $P<0.05$]。

2.3.3 肝纤维化指标改善分析

2.3.3.1 PC III值分析 有6项研究^[8-11,7-18]比较了PC III值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=98%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低PC III值方面优于对照组 [MD=-29.05, 95% CI (-43.7, -14.41), $P<0.05$]。

2.3.3.2 HA值分析 有6项研究^[8-11,7-18]比较了HA值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=93%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低HA值方面优于对照组 [MD=-46.26, 95% CI (-69.19, -23.32), $P<0.05$]。

2.3.3.3 IV-C值分析 有6项研究^[8-11,7-18]比较了IV-C值。异质性检验结果为 $P<0.1, I^2=84%$ ，采用随机效应模型，结果显示治疗组在降低IV-C值方面优于对照组 [MD=-21.39, 95% CI (-33.92, -8.86), $P<0.05$]。

2.3.3.4 LN值分析 有7项研究^[8-12,17-18]比较了LN值。异质性检验结果为 $P>0.1, I^2=34%$ ，采用固定效应模型，结果显示治疗组在降低LN值方面优于对照组 [MD=-27.56, 95% CI (-31.79, -23.32), $P<0.05$]。

2.3.4 肝脏弹性硬度值改善分析 有2项研究^[6,19]比较了肝脏弹性硬度值。异质性检验结果为 $P>0.1, I^2=0%$ ，采用固定效应模型，结果显示治疗组在降低肝脏弹性硬度值方面与对照组比较，差异无统计学意义 [MD = -0.59, 95% CI (-2.69, 1.51), $P>0.05$]。

2.3.5 免疫学指标改善分析

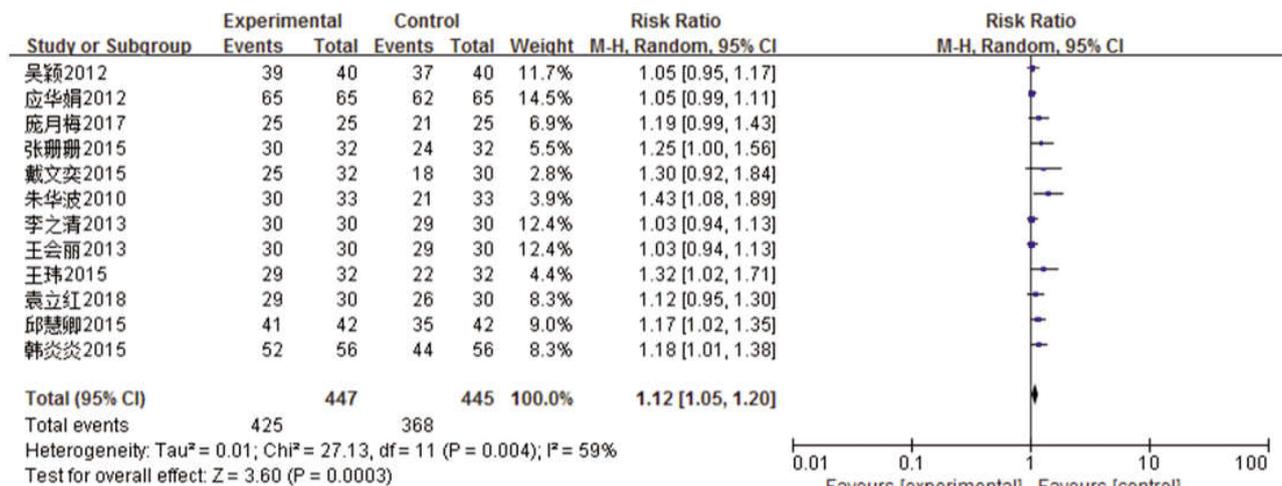


图1 临床总有效率的森林图

2.3.5.1 IgM值分析 有3项研究^[9,11,14]比较了IgM值。异质性检验结果为 $P<0.1$, $I^2=55%$,采用随机效应模型,结果显示治疗组在降低IgM值方面优于对照组[$MD=-0.95$, $95\% CI(-1.48, -0.43)$, $P<0.05$]。

2.3.5.2 IgG值分析 有3项研究^[9,11,14]比较了IgG值。异质性检验结果为 $P>0.1$, $I^2=0%$,采用固定效应模型,结果显示治疗组在降低IgG值方面优于对照组[$MD=-2.64$, $95\% CI(-4.11, -1.16)$, $P<0.05$]。

2.3.6 临床症状分析 16项研究中,9项未对治疗前后症状改善进行分析。张金颖参照参考《中医内科学》^[22]及2006年《肝纤维化中西医结合诊疗指南》^[23]拟定瘀血阻络症状评分表进行评分。黄凌鹰采用PBC-40量表进行评分。王会丽、谢杏榕根据治疗前后该症状的患者例数进行分析,但未提及具体采用的评定标准。有3项研究^[9,11,13]运用吴颖自拟的症状积分法^[14]比较了治疗前后的症状改善情况。积分方法如下,(1)重度(6分):乏力症状显著,食量减少1/2以上,皮肤瘙痒、肝区疼痛难以忍受,四肢及手足皮肤出现黄染。(2)中度(4分):无活动仍感觉乏力,食量减少1/3以上,常有皮肤有瘙痒感,肝区不适,躯干皮肤可出现黄染。(3)轻度(2分):活动后出现乏力,食量减少1/3,偶有皮肤瘙痒、肝区不适,仅面部出现皮肤黄染。异质性检验结果为 $P>0.1$, $I^2=0%$,采用固定效应模型,结果显示治疗组在改善症状积分方面优于对照组[$MD=-5.36$, $95\% CI(-5.68, -5.05)$, $P<0.05$]。

2.3.7 不良反应 5项研究^[9-11,15,21]报告了不良反应的观察,其中3项研究^[10,15,21]无不良反应发生。在安络化纤丸联合UDCA治疗试验^[9]中,治疗组有1例腹泻、2例头痛、1例胃肠不适,对照组有3例腹泻、1例头痛、1例胃肠不适。扶正化瘀胶囊联合UDCA治疗试验^[11]中,对照组有1例患出现轻度腹泻,1 d后自行缓解。

2.3.8 发表偏倚分析 以临床总有效率分析为结局进行倒漏漏斗图分析,结果提示图形较对称,发表偏倚较小。(见图2)

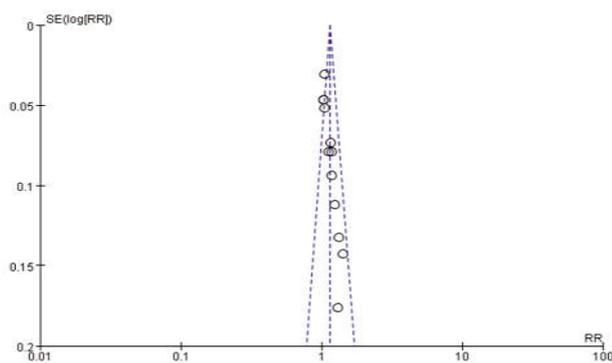


图2 以临床总有效率为结局的倒漏漏斗图

3 讨 论

本研究发现用于治疗PBC的中成药有扶正化瘀胶囊、复方鳖甲软肝片、安络化纤丸、臌胀片、复方益肝灵软胶囊、云芝肝泰胶囊、茵栀黄注射液、肝舒宁注射液。扶正化瘀胶囊活血祛瘀,益精养肝,用于瘀血阻络、肝肾不足证;安络化纤丸健脾养肝,活血化瘀,软肝散结,用于肝脾两虚、瘀热互结证;复方鳖甲软肝片软坚散结,活血凉血,益气养血,用于瘀血阻

络、气血亏虚兼热毒未尽者;臌胀片健脾活血,用于脾虚血瘀证;复方益肝灵软胶囊益肝滋肾,用于肝肾阴虚证;云芝肝泰胶囊为云芝提取物,有健脾利湿、清热解毒之功;茵栀黄注射液利胆退黄,用于肝胆湿热证;肝舒宁注射液清热解毒,利湿退黄,用于湿热黄疸。纳入的16项研究中发现,中成药治疗PBC多用活血化瘀法。张玮^[24]认为PBC患者早期存在肝气虚的征象,随着疾病的进展则呈现气虚血瘀征象。活血化瘀法在治疗肝纤维化中发挥了重要的作用^[25]。

本研究分析结果提示中成药联合UDCA治疗原发性胆汁性胆管炎在提高临床总有效率、改善肝功能(TBIL、ALP、GGT、ALT、AST、ALB)、血清肝纤维化指标(PC III、HA、IV-C、LN)、免疫学指标(IgM、IgG)及临床症状方面均优于单用UDCA。孔祥瑞等^[26]对中药联合UDCA治疗PBC进行系统评价,结果显示中药联合UDCA治疗的有效率明显高于单用UDCA组,联合组患者血清ALP、GGT、TBIL、ALT、AST、TBA水平下降较对照组更明显。杜莹等^[27]对中药汤剂/中成药联合UDCA治疗PBC进行Meta分析提示联合UDCA干预在治疗6个月时能明显改善PBC患者的肝细胞坏死和胆汁淤积指标、肝纤维化程度以及临床症状,但对免疫学指标改善效果不明显。中医药从多环节、多靶点发挥效应,对治疗PBC有辅助作用。

本Meta分析存在一定的局限性,一方面纳入的研究方法学质量较低,试验设计不够规范,多数试验没有具体描述随机方法及分配隐藏方案,不正确的随机方法会造成选择偏倚。只有1项试验提及双盲法,非盲法研究易造成信息偏倚。第二,纳入研究的临床有效率分析采用了综合性疗效评价标准,其中症状改善受主观判断的影响大,缺乏公认的量表进行评价,易产生偏倚。第三,纳入的各项研究存在一定的异质性,可能与疗程、给药途径、剂量有关。第四,中医以辨证论治为基础,仅少数研究对纳入的患者进行辨证。第五,纳入的各项研究均无死亡率等结局分析。

综上所述,本研究可为中成药联合UDCA治疗PBC的疗效提供参考。今后应致力于提高研究的方法学质量,规范随机对照的研究设计及盲法的应用,尽量避免使用主观的复合结局指标,加强中成药辨证论治,增加对结局指标的观察,为中成药联合UDCA治疗PBC提供更确切的临床依据。

参考文献

- [1] LLEO A, MARZORATI S, ANAYA JM, et al. Primary biliary cholangitis: a comprehensive overview [J]. *Hepatol Int*, 2017,11(6):485-499.
- [2] FLOREANI A, MANGINI C. Primary biliary cholangitis: Old and novel therapy[J]. *Eur J Intern Med*,2018(47):1-5.
- [3] EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases[J]. *J Hepatol*,2009,51(2):237-267.
- [4] HEATHCOTE E J. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines [J].*Hepatology*,2000,31 (4): 1005-1013.

- [5] LINDOR K D, GERSHWIN M E, POUPON R, et al. Primary biliary cirrhosis [J].Hepatology,2009,50 (1):291-308.
- [6] 王栋庭.使用复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的疗效观察[J].当代医药论丛,2015,13(20):138-139.
- [7] 戴文奕,张茜.益肝灵软胶囊联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化[J].中药药理与临床,2015,31(2):107-108.
- [8] 李之清,吴东.安络化纤丸联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J].中西医结合肝病杂志,2013,23(5):277-278.
- [9] 邱慧卿,饶立萍.安络化纤丸治疗原发性胆汁性肝硬化及对患者免疫学指标的影响[J].中华中医药学刊,2015,33(12):2922-2925.
- [10] 王会丽,崔伟锋,杨小平.臌胀片联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J].中国中医药信息杂志,2013,20(2):77-78.
- [11] 吴颖,姚定康,朱樑,等.熊去氧胆酸联合扶正化癥胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床观察[J].中国中西医结合杂志,2012,32(11):1477-1482.
- [12] 袁立红.舒肝宁注射液联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的临床观察[J].中国医药指南,2018,16(7):192-193.
- [13] 韩炎炎,戴晓波.云芝肝泰胶囊辅助熊去氧胆酸片治疗原发性胆汁性肝硬化及对患者免疫学指标的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(23):6812-6814.
- [14] 张金颖,张永萍,张玲.扶正化癥胶囊联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J].中国肝脏病杂志(电子版),2014,6(1):63-67.
- [15] 王玮,田勇,李玉芬,等.安络化纤丸联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察[J].中国肝脏病杂志(电子版),2015,7(3):100-102.
- [16] 朱华波.熊去氧胆酸联合茵栀黄治疗原发性胆汁性肝硬化疗效观察[J].医学临床研究,2010,27(10):1964-1965.
- [17] 张珊珊,李娅,徐峰.熊去氧胆酸联合复方鳖甲软肝片治疗早中期原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J].世界华人消化杂志,2015,23(26):4251-4255.
- [18] 谢杏榕,胡波,杜卫星,等.熊去氧胆酸胶囊联合扶正化癥胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效[J].山西医药杂志,2012,41(5):470-472.
- [19] 黄凌鹰,周振华,孙学华,等.复方鳖甲软肝片治疗原发性胆汁性肝硬化的临床疗效评价[J].临床肝胆病杂志,2015,31(2):181-184.
- [20] 庞月梅.复方鳖甲软肝片联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化临床研究[J].航空航天医学杂志,2017,28(5):592-593.
- [21] 应华娟.扶正化癥胶囊联用熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化的近期疗效观察及护理[J].海峡药学,2012,24(12):217-218.
- [22] 周仲瑛.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2003.
- [23] 中国中西医结合学会肝病专业委员会.肝纤维化中西医结合诊疗指南[J].药品评价,2006,14(11):1052-1056.
- [24] 张玮.原发性胆汁性胆管炎中西医结合研究进展[J].临床肝胆病杂志,2018,34(4):698-703.
- [25] 李兆顺,李泽伟.活血化痰法抗肝纤维化的研究进展[J].宜春学院学报,2013,35(9):84-85,150.
- [26] 孔祥瑞,郭晓霞.中药联合熊去氧胆酸胶囊治疗原发性胆汁性肝硬化疗效系统评价[J].实用肝脏病杂志,2015,18(4):379-382.
- [27] 杜莹,方蕾.中药汤剂/中成药联合熊去氧胆酸治疗原发性胆汁性肝硬化疗效的Meta分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(1):68-73.

(收稿日期:2018-11-22 编辑:罗英姣)

李永明:中美针灸差异巨大

【受访专家】 李永明——美国中西医师,博士。现任美国中医药针灸学会(ATCMS)会长,美国职业针灸和安全联盟(AAPAS)主席。毕业于辽宁中医学院、美国伊利诺伊州立大学,获伊利诺伊大学香槟分校分子免疫学博士学位;纽约北岸大学医院病理住院医师毕业;哥伦比亚大学及阿克曼皮肤病理研究所皮肤病理专科医生毕业。著有《美国针灸热传奇》。曾获4项美国医药专利和多项科研基金。现于新泽西州行医,从事皮肤病理诊断和针灸临床。曾兼职卫生研究院基金评委并获NIH Merit奖,获2017年世界针灸学会联合会首届“天圣铜人奖”。

美国针灸所用的针和中国有什么不同?美国针灸治疗的疾病和中国有什么不同?

美国人用针灸来保健?

一脉相承的针灸,在中国和美国,居然开出了不一样的花!想知道中美针灸到底有哪些不同吗?

扫描二维码,点击视频,听美国中医药针灸学会会长李永明为你详细道来。



引用:李慧宁,李妍,杨小娟,刘志强,黄冬榕,王锦捷,汪涛,王学岭.益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足疗效的系统评价[J].中医药导报,2019,25(23):93-97,105.

益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足疗效的系统评价*

李慧宁,李妍,杨小娟,刘志强,黄冬榕,王锦捷,汪涛,王学岭
(天津中医药大学,天津 300193)

[摘要] 目的:系统评价益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足的疗效及安全性。方法:通过计算机检索主要的中英文数据库,筛选出与益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足相关的随机对照试验(RCT)。两名研究人员独立筛选、提取文献并评估文献质量,使用RevMan 5.3软件和Stata/MP 14.0进行系统分析。结果:共纳入9个RCT,340例患者。系统评价结果显示,治疗组踝肱指数(ABI)高于对照组,但差异无统计学意义[$MD=0.04, 95\% CI(-0.00, 0.09), P=0.07$];治疗组冷感程度得分[$MD=-0.57, 95\% CI(-0.65, -0.49), P<0.000, 01$]、疼痛程度得分[$MD=-0.37, 95\% CI(-0.50, -0.23), P<0.000, 01$]均显著低于对照组。结论:益气活血中药联合干细胞移植可有效改善糖尿病足患者肢体冷感并减轻疼痛程度,提示益气活血中药有利于改善糖尿病足患者患肢血管的血供情况。由于纳入的患者数量偏少且纳入文献质量偏低,本系统评价的结果仍需要更多的大样本、高质量、多中心临床试验进一步验证。

[关键词] 糖尿病足;干细胞移植;中药;疗效;益气活血;Meta分析

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0093-05

Systematic Evaluation of the Therapeutic Effect of Qi-Tonifying and Blood-Activating Drug Combined with Stem Cell Transplantation on Diabetic Foot

LI Hui-ning, LI Yan, YANG Xiao-juan, LIU Zhi-qiang, HUANG Dong-rong, WANG Jin-jie,
WANG Tao, WANG Xue-ling

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] Objective: To systematically evaluate the efficacy and safety of Qi-tonifying and blood-activating drugs combined with stem cell transplantation in the treatment of diabetic foot (DF). Methods: Randomized controlled trials (RCTs) related to the treatment of DF by Chinese and English databases were searched by computer. Two researchers independently screened, extracted and evaluated the literature quality. Then, the system was analyzed by using RevMan 5.3 software and Stata MP14.0. Results: Totally nine RCTs and 340 patients were included. The results of systematic evaluation showed that the treatment showed higher ankle-brachial index (ABI) than the control group, but the difference was not significant [$MD=0.04, 95\% CI(-0.00, 0.09), P=0.07$]. The treatment group showed lower scores of cold sensation [$MD=-0.57, 95\% CI(-0.65, -0.49), P<0.000, 01$] and scores of pain [$MD=-0.37, 95\% CI(-0.50, -0.23), P<0.000, 01$] than control group. Conclusion: Qi-tonifying and blood-activating drugs combined with stem cell transplantation can effectively improve the cold sensation of limbs and relieve pain in patients with DF, suggesting that the application of TCM can improve the blood supply of blood vessels in the affected limbs of DF patients. However, due to the small number of merged patients and the low quality of the included literature, the results of the system evaluation still need more large samples, high quality and multi-center clinical trials to further verify.

[Keywords] diabetic foot; hematopoietic stem cell transplantation; Traditional Chinese Medicine; curative effect; Qi-tonifying and blood-activating; meta analysis

近年来,糖尿病足的患病人数逐年增加,有研究表明,该类患者常因未给予及时治疗而引起下肢缺血,进而导致肢体

疼痛、发冷、间歇性跛行等,引起踝肱指数和经皮氧分压等指标下降,严重者可能面临截肢甚至死亡的风险^[1]。糖尿病足

*基金项目:国家自然科学基金项目(81673732,81273892)

通讯作者:王学岭, E-mail: xueling518006@sina.com

成为非外伤截肢的主要原因之一。2002年, Tateishi-Yuyama课题组首次报道了通过骨髓及外周血单核细胞移植, 成功治疗周围血管缺血性疾病的临床试验结果, 随后陆续涌现大量基础实验、相关临床试验及其系统评价, 初步证实干细胞移植的疗效和临床应用的安全性^[2-6]。干细胞移植成为治疗下肢血管缺血性疾病的新途径。益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足已进行多项临床试验, 不同给药方式(口服、足浴等)均取得了一定的治疗效果, 并可改善一定的结局指标。因各研究间存在样本量偏小、结论不完全一致的情况, 故运用Meta分析将多个RCT数据资料合并, 提高原文献结果的统计效能, 解决各结果的不一致性, 得出合理的结论。本研究收集了益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足的RCT, 分析患者结局指标的改善情况。现报告如下。

1 资料与方法

1.1 文献来源与检索方式 在CNKI、Wanfang Med Online、VIP、CBM disc、Pub Med、Embase、The Cochrane Library、Medline等数据库内检索文献, 检索时间为建库至2018年12月。主要采取主题词搭配自由词的方式, 中文检索词包括“中药”“中医”“随机”“干细胞移植”“下肢血管”“周围血管”等; 英文检索词包括① (Medicine, Chinese Traditional[mh])OR (Traditional Chinese Medicine)OR (Chinese herbal medicine)等, ② (clinical trial[mh])OR (randomized controlled trial)OR RCT等, ③ (hematopoietic stem cell transplantation [mh])OR (Stem Cell Transplantation, Hematopoietic)等, 检索策略为①AND②AND③。

1.2 纳入标准

1.2.1 试验设计 纳入试验为RCT, 随机方式与盲法均不作限制。

1.2.2 研究对象 诊断为糖尿病足患者, 在性别、年龄和疾病持续时间等方面不受限制。

1.2.3 干预措施 治疗组采用益气活血中药联合干细胞移植, 对照组采用单纯干细胞移植。给药方式不作限制, 可通过内服或外洗进行。内服剂型不受限制, 可包括水煎剂和其他剂型(如胶囊、口服液等)。

1.2.4 结局指标

1.2.4.1 踝肱指数(ABI)改善效果评价 在2017年ESC颁布的新版《ESC外周动脉疾病诊断与管理指南》中将ABI的应用作为确诊外周动脉疾病(PAD)手段的I类推荐建议。ABI的正常区间为[1.0-1.4], 静息状态ABI≤0.9诊断PAD敏感性为90%、特异性为95%, ABI[0.91-0.99]是临界区间^[7-8]。ABI的相关数据由文献直接提供, 无需计算换算。

1.2.4.2 冷感与疼痛改善效果评价 为量化冷感与疼痛改善情况, 各研究制定的评分表均大体参照2000年出版的《动脉硬化闭塞症》, 其记载的冷感临床症状评分标准为: 0分, 无冷感; 1分, 偶尔有冷感; 2分, 经常有冷感; 3分, 有明显的冷感; 4分, 肢体冰冷^[9]。其记载的疼痛临床症状评分标准为: 0分, 无疼痛; 1分, 偶尔疼痛; 2分, 经常疼痛但可忍受; 3分, 需用止痛剂; 4分, 疼痛难以忍受, 无法缓解^[9]。

1.3 排除标准 (1)重复发表的试验结果; (2)原始文献数据无法获得或不包含主要结局指标; (3)无法获得相关试验数据的文献。

1.4 资料提取 2名研究人员独立阅读、筛选和提取文献, 并对其交叉核对。若遇分歧, 应通过双方讨论或在第3人帮助下进行评定并得出结果。资料提取的主要信息包括第一作者姓名(年份)、病例时间范围、医院(地区)、患者信息、病例特征、药物的种类、剂量、应用时间、疗效及各种相关指标等。

1.5 纳入文献偏倚风险评估 使用Cochrane系统评价员手册5.3.0偏倚风险评估工具进行本研究纳入文献的方法学质量评估。评价内容包含: 随机序列生成, 分配隐藏(隐藏分组), 对受试者、临床研究者和结局评价者三方实施盲法, 结果数据的完整性, 研究结果的选择性报告以及其他偏倚来源是否存在。若内容明确或项目对结果影响不大, 则存在低偏倚风险; 若该项目对结果影响大, 则为高风险; 若其内容描述模糊, 则为偏倚风险不确定。

1.6 统计学方法 使用Cochrane Cooperation的RevMan 5.3版软件。(1)效应尺度选择: 相同单位连续性变量使用加权均数差(WMD)作为效应尺度; 两者均计算95%的可信区间(95%CI), 并且合成效应量(test for overall effect)的P<0.05时差异有统计学意义。(2)效应模型选择: 根据异质性检验(heterogeneity)结果, 决定采用的效应模型类型。P>0.05, P<50%, 则判断文献间存在同质性, 选择固定效应模型, 反之则具有异质性, 需选用随机效应模型, 且需在结果处进行敏感性分析以寻找文献异质性的来源。

1.7 敏感性分析 (1)使用Cochrane Cooperation的Rev Man 5.3版软件, 运用逐一排除文献法, 寻找异质性来源。(2)使用Stata/MP 14.0软件, 在出现异质性时运用metaninf命令, 完成相关指标的敏感性分析, 以寻找异质性来源。

1.8 发表偏倚检测 使用Stata/MP 14.0软件, 进行发表偏倚检测, Egger's test可用于分析文献已公布的结果测量偏差, 若P>0.05, 则不认为研究间存在发表偏倚, 荟萃分析的结果相对稳健, 反之则存在发表偏倚。

2 结果

2.1 纳入文献情况 根据搜索策略, 共获得491篇文献, 454篇来自中文数据库, 33篇来自英文数据库, 通过其他途径获得4篇。通过细读文题及摘要排除非试验文献、与干细胞移植无关的文献、基础实验文献、干预组未用中药文献及与糖尿病足无关的文献, 再通过阅读全文进行复筛, 剔除指标无法提取和重复发表的文献, 最终纳入9篇RCT。所有试验均为中文文献, 并在中国完成。相关检索程序见图1。

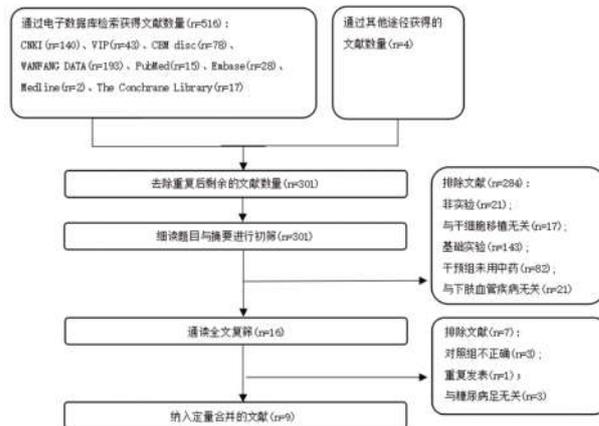


图1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献基本特征 9项RCT^[10-18]共涉及340例患者,治疗组170例,对照组170例。所有研究均为平行设计,基线比较,差异均无统计学意义。所有试验对治疗组与对照组的组治疗方法、相关结局指标等内容均有较为详细的描述。(见表1)

治疗组中药组成如下,活血生肌汤^[10-11]:黄芪30 g,党参17 g,丹参13 g,赤芍18 g,川芎10 g,红花8 g,乳香25 g,生地黄8 g,大黄8 g,黄柏5 g,水煎服。当归活血汤^[12]:当归15 g,丹参20 g,鸡血藤20 g,牛膝15 g,红花15 g,地龙15 g,黄芪30 g,葛根20 g,陈皮10 g,甘草6 g,水煎服。通脉化瘀汤^[16-18]:川芎15 g,赤芍15 g,熟地黄20 g,当归20 g,丹参20 g,水蛭3 g,地龙15 g,牛膝10 g,黄芪40 g,白芍20 g,炙甘草10 g,茯苓20 g,白术20 g,肉桂5 g,水煎服。中药泡足方^[14-15]:黄芪,当归,地龙,川牛膝,川芎,桂枝,水煎外洗。通心络胶囊^[13]:人参,水蛭,全蝎,赤芍,蝉蜕,土鳖虫,蜈蚣,檀香,降香,乳香(制),酸枣仁(炒),冰片。

常规治疗:正规胰岛素制剂降血糖,氨氯地平胶囊等降压,罗伐他汀等降血脂,头孢哌酮舒巴坦钠等抗感染,阿司匹林抗凝等药物治疗,溃疡局部行外科彻底清创换药,局部坏死组织行手术切除。

2.3 纳入文献偏倚风险评估 (1)随机序列的产生和分配隐藏(隐藏分组):随机序列方面,低风险0篇,高风险5篇,方法为按病变级别分4篇^[12,16-18],治疗方式分1篇^[10];目前所得数据无法判断4篇^[11,13-15],仅提及随机并未描述随机过程。分配隐藏方面,9篇均未描述。(2)受试者、临床研究者和结局评价者的盲法:9篇文献均未提及,因此判定为不清楚。(3)结局资料的完整性、对研究结果是否存在选择性报告、是否存在其他偏倚来源:9篇文献记载较为详尽,脱落患者亦详细记载并因其脱落较为对称,对结果影响较小而判定为低风险。(见图2)

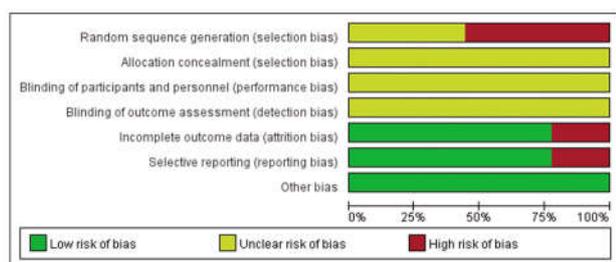


图2 文献发表偏倚风险

2.4 Meta分析结果

2.4.1 踝肱指数(ABI)改善效果评价 6项试验^[10-12,16-18]报道了治疗后两组患者踝肱指数的差异。文献的异质性检验结果($P=0.74, I^2=0\%$)表明研究之间存在同质性,因此使用固定效应模型进行荟萃分析。结果表明,治疗组患者治疗后踝肱指数高于对照组,但差异无统计学意义[$MD=0.04, 95\% CI(-0.00, 0.09), P=0.07$]。(见图3)

2.4.2 冷感改善效果评价 6项试验^[10,12,13,16-18]报道了治疗后两组患者冷感改善的差异。文献的异质性检验结果($P=0.08, I^2=50\%$)表明研究之间存在同质性,因此使用固定效应模型进行荟萃分析。结果表明,治疗组患者治疗后冷感评分低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-0.57, 95\% CI(-0.65, -0.49), P<0.000, 01$]。(见图4)

2.4.3 疼痛改善效果评价 7项试验^[10-13,16-18]报道了治疗后两组患者疼痛(连续性变量)评分差异的结果。文献的异质性检验结果($P=0.002, I^2=70\%$)表明研究之间存在异质性,因此采用随机效应模型进行荟萃分析。结果表明,治疗组患者治疗后疼痛评分低于对照组,差异有统计学意义[$MD=-0.37, 95\% CI(-0.50, -0.23), P<0.000, 01$]。(见图5)

2.5 敏感性分析 在合并的3项结局指标中,异质性检验结果表明:踝肱指数和冷感指标具有同质性,疼痛指标具有异质性,因此踝肱指数和冷感合并数据结果稳定、可信度高,而疼痛指标需探求异质性来源。本研究采用两种方式寻找异质性来源。(1)逐一排除文献法进行敏感性分析,结果显示:当排除甘宇(2009)^[18]试验的疼痛数据时异质性分析结果变为($P=0.08, I^2=50\%$),合并效应量变为[$MD=-0.42, 95\% CI(-0.54, -0.29), P<0.000, 01$],即结果发生翻转由存在异质性变为同质性,因此该文献可能是异质性的来源;(2)Stata软件利用metan-inf指令进行敏感性分析,结果显示:当排除甘宇(2010)^[17]试验的疼痛数据时[Estimate=-0.77, 95% CI(-0.98, -0.56)],其估计值及95%可信区间偏离中心最远,因此该文献可能是异质性的来源。经两种方法统计得知,甘宇(2009)^[18]和甘宇(2010)^[17]两篇文献报道的数据均可能为造成异质性来源的原因,说明疼痛指标荟萃分析结果不稳定,应谨慎对待。(见图6)

2.6 发表偏倚检测 研究表明,评估纳入文献的发表偏倚是接受Meta分析结果前的重要步骤^[19-20],合并文献数小于6篇的

表1 纳入文献基本特征

第一作者	样本量		干预措施		结局指标	评估时间(d)
	治疗组	对照组	治疗组	对照组		
李高申(2018) ^[10]	20	20	活血生肌汤(100 mL/次,2次/d(10:00,20:00)),2周为1个疗程,连用3个疗程)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、冷感、疼痛(连续性变量)	42
郭梅珍(2017) ^[11]	30	30	活血生肌汤(300 mL/剂,1剂/d,连服12周)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、疼痛(连续性变量)	84
马海涛(2015) ^[12]	20	20	当归活血汤(100 mL/次,2次/d,连服12周)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、冷感、疼痛(连续性变量)	84
贾鹏(2010) ^[13]	20	20	通脉化瘀汤(100 mL/次,2次/d,连服12周)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、冷感、疼痛(连续性变量)	84
甘宇(2010) ^[17]	20	20	通脉化瘀汤(100 mL/次,2次/d,连服3个月)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、冷感、疼痛(连续性变量)	90
甘宇(2009) ^[18]	15	15	通脉化瘀汤(100 mL/次,2次/d,连服12周)+干细胞移植+常规治疗	自体骨髓血干细胞移植+常规治疗	踝肱指数、冷感、疼痛(连续性变量)	84
李玲(2012) ^[14]	5	5	中药泡足方(20 min/次,2次/d,术后泡足,水温40℃左右,15次为1个疗程,连续90 d)+干细胞移植	温水泡足+脐带血干细胞移植	疼痛(二分类变量)	90
牛艳(2011) ^[15]	10	10	中药泡足方(20 min/次,1次/d,术后泡足,水温40℃左右,15次为1个疗程,连续90 d)+干细胞移植	温水泡足+自体骨髓血干细胞移植	疼痛(二分类变量)	90
高怀林(2012) ^[16]	30	30	通心络胶囊(4粒/次,3次/d,移植前1周开始服,连服12周)+干细胞移植	自体外周血干细胞移植	冷感、疼痛(连续性变量)	84

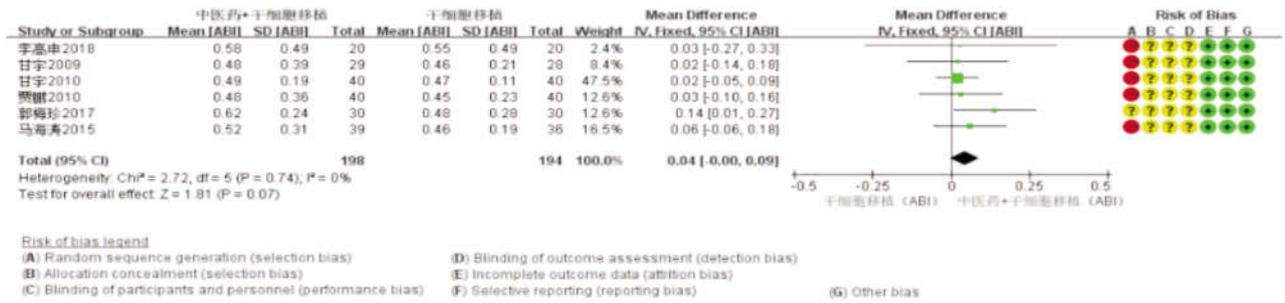


图3 ABI改善效果森林图

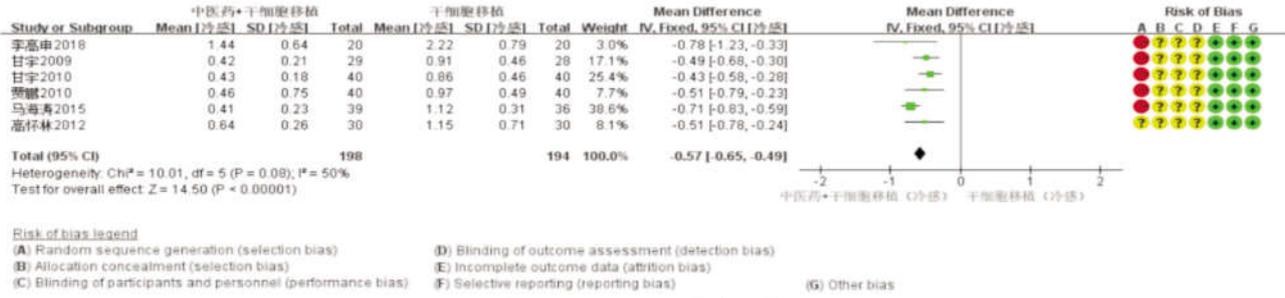


图4 冷感改善效果森林图

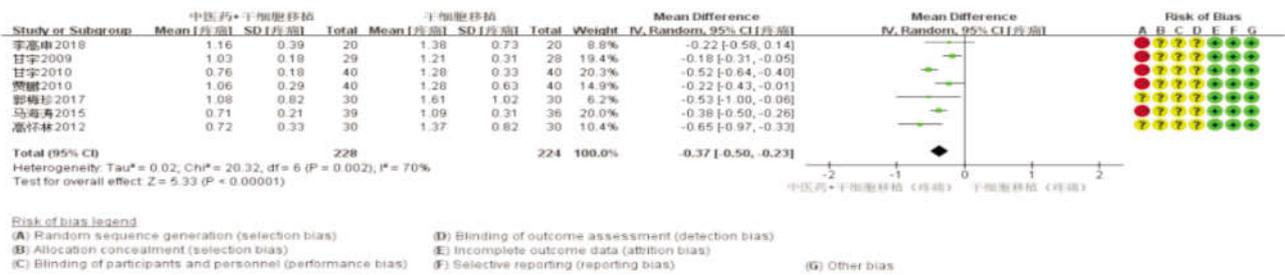


图5 疼痛改善效果森林图

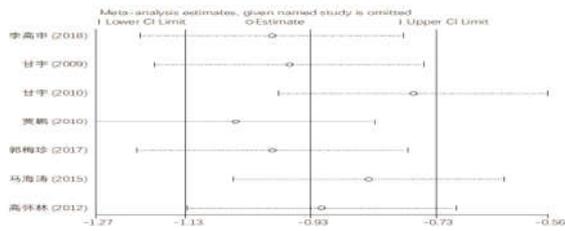


图6 疼痛敏感性分析结果

研究一般不予以讨论。包含6篇研究的踝肱指数(ABI)^[10-12,16-18]的Egger's test结果表明无明显的发表偏倚($t=0.08, P=0.942$),其结果稳定可靠(见图7);包含6篇研究的冷感^[10,12-13,16-18]改善结果的Egger's test表明不存在发表偏倚($t=-1.30, P=0.263$), (见图8);包含7篇研究的疼痛^[10-13,16-18]改善结果的Egger's test表明不存在发表偏倚($t=-0.24, P=0.822$)。(见图9)

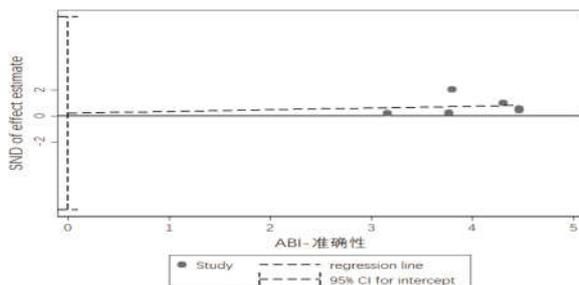


图7 ABI的Egger检验发表偏倚结果

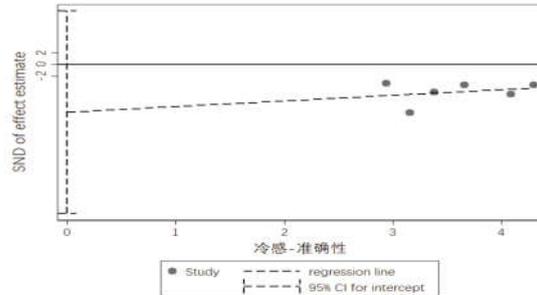


图8 冷感的Egger检验发表偏倚结果

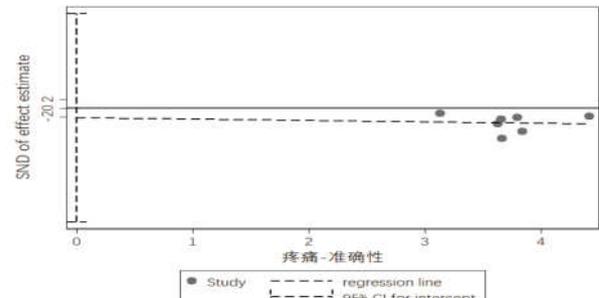


图9 疼痛的Egger检验发表偏倚结果

2.7 安全性评价 纳入的9篇文献中,3篇未提及不良反应的相关内容^[11,14-15];4篇提及但未发生不良反应,心电图、肝肾功能等均未显示异常^[12-13,17-18];1篇描述术后有肢体胀感,可自行缓解消失^[16];1篇描述治疗组1例服用活血生肌汤患者出现轻

微恶心、呕吐、腹痛的症状,停用中药1周后症状消失^[10]。这些不良事件既不需要任何医疗干预,也未导致治疗中断。

3 讨 论

糖尿病足是糖尿病患者因周围血管病变所致的下肢缺血性疾病,表现包括肢体表面温度降低、疼痛、间接性跛行等,严重者可出现皮肤溃疡甚或坏疽,症状类似中医学中的“脱疽”。“脱疽”一词可溯源至《内经》,书中将其记载为“厉痛”与“脱痛”,《灵枢·痈疽》云:“发于足趾,名脱痛,其状赤黑,死之治;不赤黑,不死。治之不衰,急斩之,不则死矣”。而“脱疽”病名的明确是在晋·皇甫谧著《针灸甲乙经·卷十一》中,由“脱痛”改名而成,书中记载“发于足指,名曰脱疽”。该病病机多为身体素虚,推动营血运行无力,营血无法濡养四肢,而致血运不足,肢体失养,因而治疗多以益气活血法为主^[21-22]。本研究纳入的9篇文献虽用方各有加减,但各方的药物均涉及益气活血类中药,其中黄芪(8次)、川芎(7次)、当归(6次)、牛膝(6次)使用频次较高。研究表明,黄芪、当归、川芎等中药可提高血管内皮生长因子(VEGF)的表达水平,增加可分化形成血管内皮细胞的细胞数量,以利于血管生成。这与采用干细胞移植促进血管新生的治疗机理相吻合^[6,23-26]。

系统评价结果显示,(1)合并效应量:益气活血中药联合干细胞移植治疗糖尿病足患者在改善冷感和疼痛方面优于单纯干细胞移植。(2)异质性:冷感和ABI合并结果具有同质性,说明此结果具有稳定性。而疼痛指标合并结果存在异质性,敏感性分析结果发现异质性检验结果随排除甘宇的2项试验^[17-18]而改变,表明疼痛指标的合并结果稳定性较差。异质性来源排查结果发现,排除甘宇的2项试验^[17-18]后异质性结果发生翻转,因此推测两者可能为疼痛指标的异质性来源。分析甘宇试验内容,推测可能由于其报道的疼痛评分更低、缓解效果更好,与其他试验的疼痛评分差距过大而导致文献异质性较高。

尽管发表偏倚检测显示本系统评价的结果稳定可靠,但本研究仍存在一定局限性。(1)评价中包含的试验方法学质量均偏低、样本量少。各项研究单/双盲法均未提及,随机手段上无文献为低风险,其中5篇高风险^[10,12,16-18],4篇未知^[11,13-15],样本量方面各试验均未做样本量估算。(2)缺少灰色文献,可能导致阴性结果试验的缺失。(3)治疗组中药方剂用药、剂型、用法方面不统一,考虑中医辨证论治特点,对临床具体中药用药问题本研究尚未解决。

因此,益气活血中药联合干细胞移植在缓解糖尿病足患者的冷感方面优于单纯使用干细胞移植且结果稳定可靠。由于纳入文献的质量偏低、样本量较少,本研究结果需要更多大样本、高质量、多中心的临床试验来验证。

参考文献

[1] 袁丁,赵纪春,马玉奎,等.2017年ESC外周动脉疾病诊断治疗指南解读——下肢动脉疾病篇[J].中国循证医学杂志,2017,17(12):1381-1387.
[2] TATEISHIYUYAMA E, MATSUBARA H, MUROHARA T, et al. Therapeutic angiogenesis for patients with limb is-

chaemia by autologous transplantation of bone-marrow cells: a pilot study and a randomised controlled trial[J]. Acc Current Journal Review,2002,11(6):86.
[3] 谷涌泉.自体干细胞移植规范化治疗下肢慢性缺血性疾病的专家共识[J].中华细胞与干细胞杂志(电子版),2012,2(1):1-4.
[4] 谢保城,王清辉,许周媚,等.自体干细胞移植联合血管成形术治疗糖尿病足或肢体缺血性疾病的系统评价[J].中国普通外科杂志,2017,26(12):1589-1598.
[5] 高海慧,吕霞飞,李舍予,等.自体骨髓细胞移植治疗糖尿病足的系统评价[J].中国循证医学杂志,2018,18(2):185-191.
[6] 林轲羽,周崇彬,金志宏.干细胞治疗下肢缺血性疾病的Meta分析[J].中国现代普通外科进展,2017,20(10):761-766.
[7] 李世军,司全金.2017年欧洲心脏病学会外周动脉疾病诊断与治疗指南解读[J].中华老年心脑血管病杂志,2018,20(6):669-672.
[8] CLARK C E, TAYLOR R S, SHORE A C, et al. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis[J].The Lancet,2012,379(9819):905-914.
[9] 崔公让.动脉硬化闭塞症[M].北京:人民军医出版社,2000:139-140.
[10] 李高申,郭梅珍,牛美兰,等.活血生肌汤联合干细胞移植干预糖尿病足作用的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2018,24(6):798-802.
[11] 郭梅珍,李高申.干细胞移植联合活血生肌汤治疗糖尿病足伴下肢慢性缺血的疗效[J].中国老年学杂志,2017,37(13):3198-3200.
[12] 马海涛,周涛,邱文森,等.自体骨髓干细胞移植联合当归活血汤治疗糖尿病足[J].中国组织工程研究,2015,19(50):8139-8143.
[13] 高怀林,丁来标,曹月香,等.通络中药结合自体外周血干细胞移植治疗糖尿病足的疗效及其对血清VEGF、bFGF的影响[J].疑难病杂志,2012,11(1):26-28.
[14] 李玲.糖尿病足干细胞移植后应用中药泡足的临床观察[J].实用中医内科杂志,2012,26(15):71-72.
[15] 牛艳,孙佑军,杨秀平,等.糖尿病足病人自体骨髓干细胞移植术后应用中药泡足的临床效果观察[J].护理研究,2011,25(10):898.
[16] 贾鹏.自体骨髓血干细胞移植合用中药治疗糖尿病足的临床研究[D].沈阳:辽宁中医药大学,2010.
[17] 甘宇.自体骨髓干细胞移植配合中药治疗糖尿病足溃疡的疗效及其与血清VEGF水平关系的研究[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2010,9(4):206-209.
[18] 甘宇.自体骨髓干细胞移植与通脉化瘀汤合用治疗糖尿病足溃疡的研究[J].中国中西医结合(下转第105页)

引用:洗柏青,曾媛媛,习元堂,吴思琪,胡丰良.补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的Meta分析和试验序贯分析[J].中医药导报,2019,25(23):98-105.

补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的Meta分析和试验序贯分析*

洗柏青¹,曾媛媛²,习元堂¹,吴思琪²,胡丰良³

(1.广州中医药大学第一临床医学院,广东 广州 510405;

2.广州中医药大学第二临床医学院,广东 广州 510405;

3.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405)

[摘要] 目的:系统评价补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的临床疗效和安全性。方法:通过检索Embase、PubMed、Cochrane图书馆、中国知网、中国生物医学文献数据库、维普、万方数据库等,收集补中益气汤加减联合消痔灵注射术对比单独消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的随机对照研究(RCT),采用系统评价Cochrane 5.1.0偏倚风险评估工具对最终纳入研究的方法学质量进行评价,提取数据并用Rev Man 5.3软件进行Meta分析,采用倒漏斗图法、Egger's检验评估发表偏倚;采用TSA 0.9软件进行试验序贯分析。结果:共纳入9项RCT,共涉及855例患者。Meta分析提示:在单用消痔灵注射术治疗的基础上,联用补中益气汤加减治疗能提高10%的临床总有效率[RR=1.10,95% CI(1.04,1.17),P=0.001]、提高66%的临床治愈率[RR=1.66,95% CI(1.36,2.02),P<0.001]、降低80%的近期复发率[RR=0.20,95% CI(0.10,0.40),P<0.001]、降低排便不尽感评分[SMD=-0.31,95% CI(-0.53,-0.09),P<0.001]、降低肛门坠胀感评分[SMD=-1.22,95% CI(-1.52,-0.91),P<0.001]、降低排便次数评分[SMD=-0.38,95% CI(-0.67,-0.09),P=0.01]、降低排便困难评分[SMD=-0.75,95% CI(-1.36,-0.15),P<0.001]、降低排便时间评分[SMD=-2.09,95% CI(-3.25,-0.93),P<0.001]、降低肛肠检查评分[SMD=-0.40,95% CI(-0.73,-0.07),P=0.02],所有研究均未报告不良反应发生的情况。漏斗图法和Egger's线性回归结果提示不存在发表偏倚,敏感性分析表明结果稳定、可信。试验序贯分析提示,补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的疗效确切。结论:补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂具有较好的临床疗效,然而,确切结论有待于更多的高质量、多中心、大规模的随机对照研究证实。

[关键词] 补中益气汤加减;消痔灵注射术;直肠黏膜内脱垂;Meta分析;试验序贯分析

[中图分类号] R266 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0098-08

Modified Buzhong Yiqi Decoction (补中益气汤加减) Combined with Xiaozhiling Injection in the Treatment of Internal Rectal Mucosa Prolapse: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis

XIAN Bai-qing¹, ZENG Yuan-yuan², XI Yuan-tang¹, WU Si-qi², HU Feng-liang³

(1. The First School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong

510405, China; 2. The Second School of Clinical Medicine, Guangzhou University of Chinese Medicine,

Guangzhou Guangdong 510405, China 3. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese

Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China)

[Abstract] Objective: To evaluate the clinical efficacy and safety of Modified Buzhong Yiqi Decoction combined with Xiaozhiling injection in the treatment of internal rectal mucosa prolapse. Methods: Retrieved from Chinese and English databases (PubMed, Embase, the Cochrane library, CBM, VIP, Wanfang database and CN-KI), randomized controlled trials (RCTs) about therapeutic efficacy of Modified Buzhong Yiqi Decoction combined with Xiaozhiling injection in the treatment of internal rectal mucosa prolapse vs. Xiaozhiling injection alone in

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81673923);广州市科技计划项目(201709010019)

通讯作者:胡丰良,E-mail:hahahu08@126.com

the treatment of internal rectal mucosa prolapse were collected. The methodological quality of the RCTs was evaluated based on the Cochrane Risk of Bias Assessment Tool. The data were extracted and meta-analyzed by Reviewer Manager 5.3. funnel plot and Egger's linear regression was used to evaluate publication bias. TSA 0.9 software was used for trial sequential analysis (TSA). Results: A total of 9 RCTs with 855 participants were included. Meta-analysis indicates that compared with the treatment of Xiaozhiling injection, Modified Buzhong Yiqi Decoction combined with Xiaozhiling injection therapy could increase the total clinical effect by 10% [RR=1.10, 95% CI(1.04, 1.17), P<0.001], increase the clinical cure rate by 66% [RR=1.66, 95% CI(1.36, 2.02), P<0.001], reduce recent recurrence rate by 80% [RR=0.20, 95% CI(0.10, 0.40), P<0.001], decrease the score of the sense of defecation is not [SMD=-0.31, 95% CI(-0.53, -0.09), P<0.001], decrease the score of the sense of fall-swell in the anus [SMD=-1.22, 95% CI(-1.52, -0.91), P<0.001], decrease the score of the number of bowel movements [SMD=-0.38, 95% CI(-0.67, -0.09), P=0.01], decrease the score of the dyschezia [SMD=-0.75, 95% CI(-1.36, -0.15), P<0.001], decrease the score of the defecating time [SMD=-2.09, 95% CI(-3.25, -0.93), P<0.001], and decrease the score of the anoscopy [SMD=-0.40, 95% CI(-0.73, -0.07), P=0.02]. No adverse reactions were reported in all studies. Funnel plot and Egger's linear regression showed that there was no publication bias. Sensitivity analysis showed that the results of this study were stable and reliable. The TSA analysis showed that the evidence of Meta-analysis was reliable. Conclusion: Modified Buzhong Yiqi Decoction combined with Xiaozhiling injection show definite clinical efficacy in the treatment of internal rectal mucosa prolapse. However, exact conclusion would benefit from additional high-quality, multi-centre, large-scale RCT studies.

[Keywords] modified Buzhong Yiqi Decoction; Xiaozhiling injection; internal rectal mucosa prolapse; meta-analysis; trial sequential analysis

直肠黏膜内脱垂是肛肠科的常见病,以患者排便时近端直肠黏膜折入远端肠腔或肛管内,但不超出肛缘,在大便排出后持续存在为特点。直肠黏膜内脱垂是一种功能性疾病,也是诱发梗阻型便秘的最常见的临床类型,发病率约占结肠疾病的5%^[1-2]。直肠黏膜内脱垂的主要临床表现有排便梗阻感、排便不尽感、排便费力费时、肛门坠胀感、排便频繁,也可伴有黏液便等,目前的治疗效果不是很理想,病情较复杂,病程较长,容易反复发作,缠绵难愈,给患者和家属带来极大的痛苦^[3]。目前手术是直肠黏膜内脱垂主要的治疗方式,然而手术治疗存在暴露难、疗效不理想、复发率高等问题。在中医学里,直肠黏膜内脱垂属于“脱肛”“便秘”等范畴,按照中医学理论,直肠脱垂的主要病机为气虚,中气不足,认为大肠传送无力中气下陷就会致使黏膜层发生松弛改变,故治疗上应以补益中气为主,而补中益气汤是治疗中气下陷的名方,近年来被广泛运用于直肠脱垂的治疗。消痔灵注射术是临床上药物治疗直肠黏膜内脱垂比较常用,也是运用较成熟的方法,目前,已有不少临床研究证实,在消痔灵注射术的基础上联合补中益气汤加减治疗直肠黏膜内脱垂具有较好的临床效果,还能降低治疗后的临床复发率^[4-12],但这些临床研究的规模均较小,汇报的结局指标不一致,尚无一致结论,论证强度较弱,同时,尚未发现有关于消痔灵注射术的联合补中益气汤加减治疗直肠黏膜内脱垂方面的循证医学证据。因此,本研究采用Meta分析的方法对现有的补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的随机对照研究(RCT)进行系统、定量的综合评价分析,对补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的临床疗效进行客观评价,为临床提供循证医学依据。

1 资料与方法

本研究的设计和执行为严格按照系统评价和Meta分析报告(PRISMA声明)来完成的^[13]。

1.1 纳入标准

1.1.1 研究类型 国内外已发表的补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的临床随机对照研究,对分配隐藏和盲法是否实施不做要求,语种限制为中文和英文。

1.1.2 研究对象 受试者为年龄18岁以上的直肠黏膜内脱垂患者,男女不限。

1.1.3 干预措施 对照组采用常规的直肠黏膜下消痔灵注射术,分别于距肛缘8 cm的镜底松弛黏膜上方及齿线上方2 cm处作为2个注射平面,选择3、7、11点位注射消痔灵注射液,用量结合患者不同情况调整,具体操作细节描述见相关文献。治疗组在消痔灵注射术基础上配合补中益气汤加减口服。处方:黄芪20 g,党参15 g,白术18 g,升麻6 g,北柴胡6 g,当归9 g,陈皮6 g,炙甘草6 g等,1剂/d,实际使用药物剂量、具体加减药物可结合患者的实际情况,不做特定限制,治疗和随访时间不低于2周,同时必须满足任何一组不能有除了干预措施以外的其他治疗措施。

1.1.4 结局指标 (1)临床有效率。治愈:患者临床症状、体征完全消失,肛门镜检查未见黏膜脱垂;显效:患者临床症状、体征较前明显改善,排便顺畅,肛门镜检查显示视野遮挡面积不超过1/4;有效:患者临床症状、体征有所改善,肛门镜检查显示视野遮挡面积为1/4~3/4。无效:患者临床症状未得到改善甚至有加重或恶化的趋势,肛门镜检查显示几乎全部视野被松弛的直肠黏膜遮挡。(2)症状评分。参考文献[14],具体包括肛肠镜检查评分、排便次数评分、排便不尽感评分、排便

困难评分、肛门坠胀感评分、排便时间评分,每个项目评分为1~3分,分值越高,代表情况越差。(3)直肠黏膜内脱垂近期复发率(4~12个月内)。(4)不良反应的发生率。

1.2 排除标准 (1)非人体研究,动物细胞实验;(2)干预措施不符合纳入标准的文献;(3)综述类文献,论文摘要、个人学术见解、会议报告、病例报告等;(4)结局指标不全或者无法提取的文献;(5)重复发表或数据重复的文献。

1.3 检索方法 由两位研究者独立进行文献检索,检索范围包括英文数据库Embase、PubMed、Cochrane图书馆等,中文数据库包括中国知网、维普、中国生物医学文献数据库、万方数据库等。检索词包括中文“补中益气汤”“消痔灵注射液”“消痔灵注射术”“直肠黏膜内脱垂”“对照试验”“随机对照试验”“临床观察”;英文“Buzhong Yiqi Decoction”“Xiaozhiling injection”“rectal mucosa prolapse”“Controlled trial”“Randomized controlled trial”“Clinical observation”等,检索时间为各数据库建库起至2018年12月14日。

1.4 文献提取及质量评价 剔除重复文献后,由两位研究者独立阅读文献的标题和摘要,必要时阅读全文,根据纳入和排除,筛选出符合的文献,并由该两位研究者核对,如有争议,则由第3位研究者来决定。提取的信息主要包括作者姓名、发表时间、随机实施的具体过程、盲法和分配隐藏实施的具体过程,干预措施、结局指标,脱落和失访等。纳入研究的质量评价按照Cochrane偏倚风险评估工具的条目要求完成^[5],包括随机序列的产生、盲法的分配、研究者和参与者的盲法、结果评估的盲法、结果数据的完整性、选择性报告研究结果、其他偏倚来源7个条目,评价结果以“高风险”“不清楚”“低风险”来表示。其中,“高风险”代表该部分实施方法错误,“低风

险”代表正确,“不清楚”代表该研究缺少对本部分的描述^[6]。

1.5 统计学分析 本研究采用RevMan5.3软件进行Meta分析,计数资料以相对危险度(RR)表示,计量资料采用标准化均数差(SMD)来表示,所有资料均采用95%的置信区间(CI)进行分析。异质性检验采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$,当各研究异质性较小时($P>0.10, I^2<50%$),采用固定效应模型进行合并分析^[7-8],否则采用随机效应模型进行合并分析。结合不同研究权重占比进行敏感性分析^[9],并采用倒漏斗图法、Egger's检验评估发表偏倚^[20-21],采用TSA 0.9软件对临床总有效率进行序贯分析^[22]。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献的筛选流程 初检共收集到102篇文献,其中中文文献102篇,英文文献0篇,采用Endnote X7剔除重复文献后剩余41篇,阅读题目、摘要、全文等后纳入9篇^[4-12],均为中文文献,共涉及855例患者,筛选流程图见图1。

2.2 纳入文献基本特征 所有纳入的研究均于2005—2017年间以中文形式出版。治疗周期为2周或4周,随访时间为4个月到1年,患者年龄为28~81岁不等。最小样本量为60例,最大样本量为201例。在所纳入的研究中,9项研究中有8项^[4-6,12]报告了临床总有效率、临床治愈率,5项^[4-6,8,11]报告了临床症状评分,6项^[6-8,10-12]报告了直肠黏膜内脱垂近期复发率,除了个别研究提及未发生不良反应外,其余研究均未报告不良反应发生的情况。(见表1)

2.3 纳入文献的质量评估 所有纳入的文献均报告了国内外公认的直肠脱垂的诊断标准及疗效评价标准,所有研究均有报告治疗前两组患者在性别、年龄、病程、直肠脱垂的分布上面的一致性,即基线资料的一致性,基线资料均具有可比

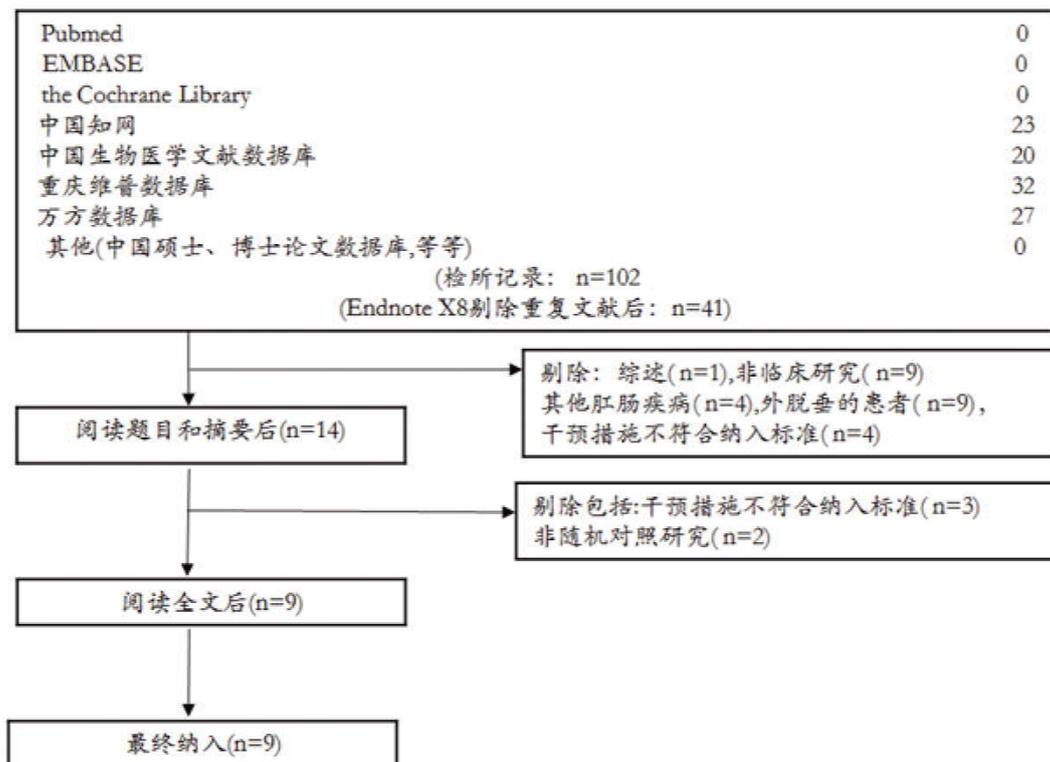


图1 文献检索流程图

性($P>0.05$),有2项研究^[5-6]报告采用了随机数字表法,7项研究^[4,7-12]仅仅提及随机,未描述具体随机方法,没有任何一项研究提及分配隐藏及盲法实施的具体情况,结果评估是否采用盲法,是否选择性报告结果,是否存在其他偏倚来源的信息,均为不清楚。纳入研究偏倚风险情况见图2~3。

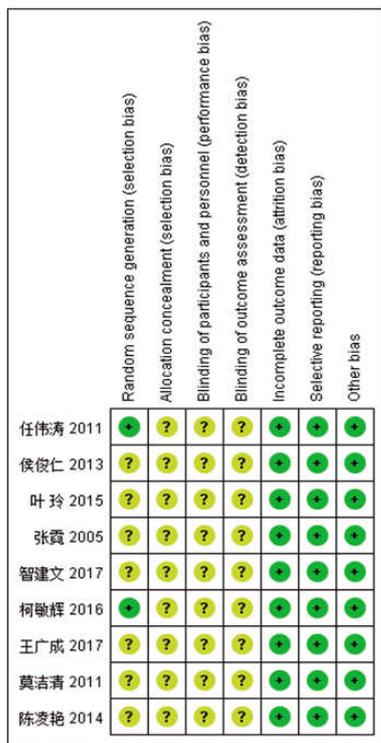


图2 纳入研究的风险偏倚比例图

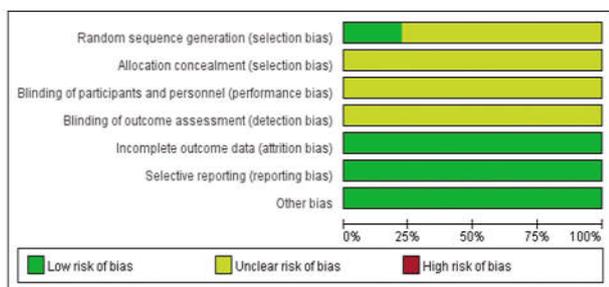


图3 纳入研究的方法学质量评价总结

2.4 Meta分析结果

2.4.1 临床总有效率 8项研究^[4,6-12]报告了临床总有效率,共涉及785例患者。各研究间异质性较大($P=0.03, I^2=54%$),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,补中益气汤加减联合消痔灵注射术的临床总有效率优于单用消痔灵注射术,差异有统计学意义[$RR=1.10, 95% CI(1.04, 1.17), P=0.001$],提示在消痔灵注射术的基础之上,联合补中益气汤加减治疗可提高10%的临床总有效率。(见图4)

2.4.2 临床治愈率 8项研究^[4,6-12]报告了临床治愈率,共涉及785例患者。各研究间异质性较大($P=0.06, I^2=49%$),采用随机效应模型进行合并分析,结果表明,补中益气汤加减联合消痔灵注射术的临床治愈率优于单用消痔灵注射术,差异有统计学意义[$RR=1.66, 95% CI(1.36, 2.02), P<0.001$],提示在消痔灵注射术的基础之上,联合补中益气汤加减治疗可提高66%的临床治愈率。(见图5)

2.4.3 排便不尽感评分 5项研究^[4-6,8,11]报告了临床症状评分(排便不尽感评分),共涉及541例患者,各研究间异质性较小($P=0.18, I^2=36%$),保守起见,采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的排便不尽感评分低于单独消痔灵注射术组,差异有统计学意义[$SMD=-0.31, 95% CI(-0.53, -0.09), P<0.001$],提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术在改善排便不尽感评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图6)

2.4.4 肛门坠胀感评分 4项研究^[4,6,8,11]报告了临床症状评分(肛门坠胀感评分),共涉及471例患者,各研究间异质性较大($P=0.09, I^2=54%$),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的肛门坠胀感评分低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[$SMD=-1.22, 95% CI(-1.52, -0.91), P<0.001$],提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术在改善肛门坠胀感评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图7)

2.4.5 排便次数评分 4项研究^[4,6,8,11]报告了临床症状评分(排便次数评分),共涉及471例患者,各研究间异质性较大($P=0.07, I^2=57%$),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的临床症状评

表1 纳入研究的基本特点

纳入研究	样本量		年龄(岁)		干预措施(基本药物)		治疗时间	结局指标	基线可比
	治疗组	对照组	治疗组	对照组	治疗组	对照组			
王广成 2017 ^[4]	60	59	42.41±4.11	42.88±4.18	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	2周	①②	可比
柯敏辉 2016 ^[9]	35	35	55.46±11.32	53.06±12.09	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	2周	②	可比
任伟涛 2011 ^[6]	30	30	45.17±11.86	43.77±11.13	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①②③	可比
莫洁清 2011 ^[7]	48	40	52.6	52.6	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①③	可比
叶玲 2015 ^[8]	45	45	46.37±13.06	44.97±11.63	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①②③	可比
张霓 2005 ^[9]	42	54	63.5	62.3	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①	可比
智建文 2017 ^[10]	30	30	36-65	37-63	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①③	可比
陈凌艳 2014 ^[11]	100	101	41.0±9.5	42.0±9.2	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	4周	①②③	可比
侯俊仁 2013 ^[12]	35	35	44.65±11.35	44.65±11.35	对照组+补中益气汤加减(黄芪、党参、升麻、柴胡、当归等)	消痔灵注射术	2周	①③	可比

注:①临床有效率;②症状评分;③直肠黏膜内脱垂近期复发率

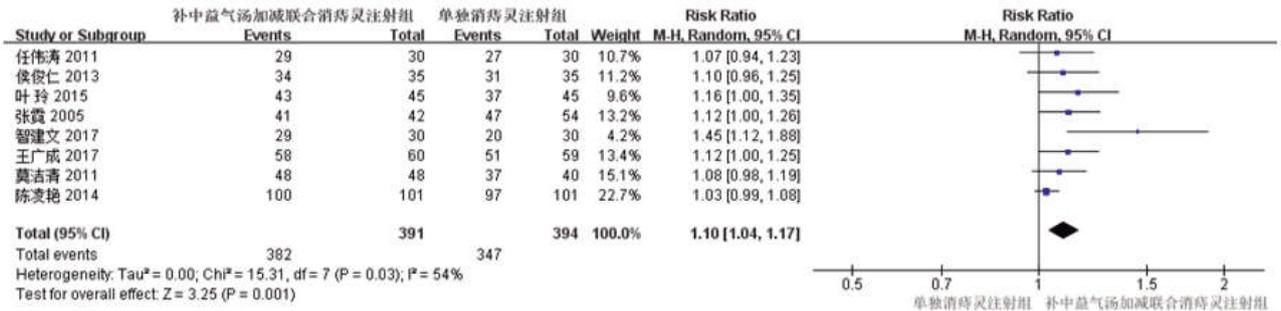


图4 临床总有效率的 Meta 分析森林图

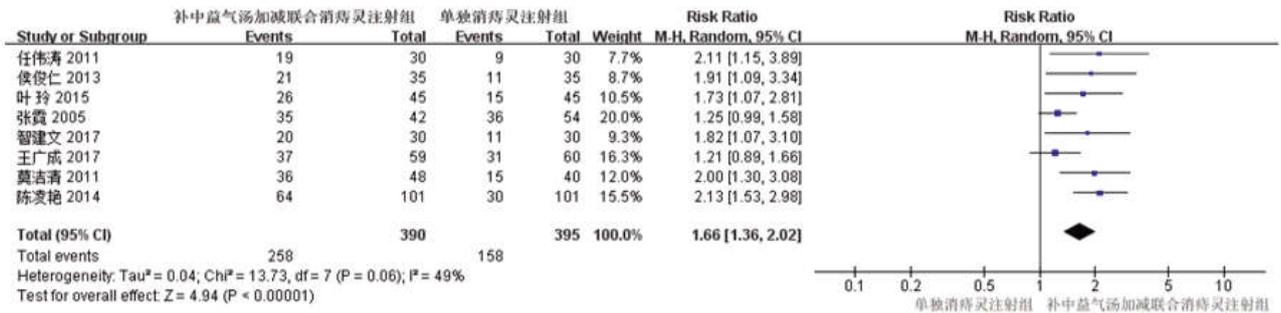


图5 临床治愈率的 Meta 分析森林图

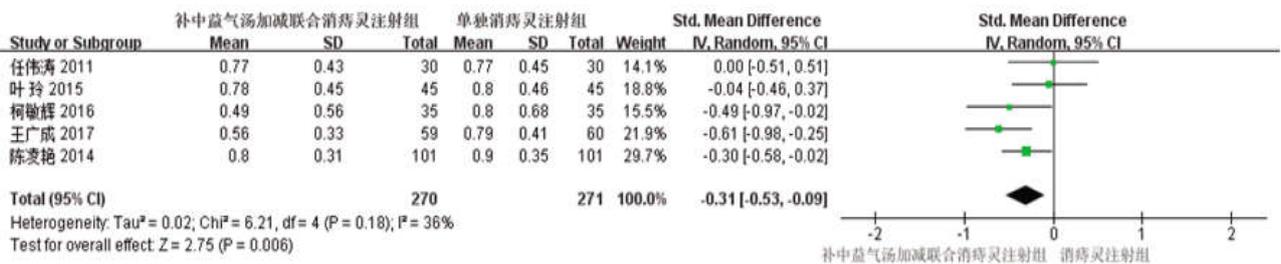


图6 排便不尽感评分的 Meta 分析森林图

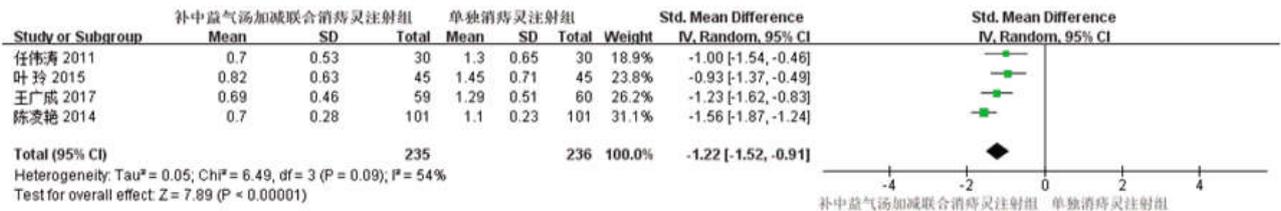


图7 肛门坠胀感评分的 Meta 分析森林图

分低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[SMD=-0.38, 95% CI(-0.67,-0.09), P=0.01],提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术在改善排便次数评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图8)

2.4.6 排便困难评分 4项研究^[4-6,11]报告了临床症状评分(排便困难评分),共涉及451例患者,各研究间异质性较大(P<0.001, I²=89%),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的排便困难评分低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[SMD=-0.75, 95% CI(-1.36,-0.15), P<0.001],提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术在改善排便困难评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图9)

2.4.7 排便时间评分 5项研究^[4-6,8,11]报告了临床症状评分

(排便时间评分),共涉及541例患者,各研究间异质性较大(P<0.001, I²=96%),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的排便时间评分低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[SMD=-2.09, 95% CI(-3.25,-0.93), P<0.001],提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术在改善排便时间评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图10)

2.4.8 肛肠镜检查评分 5项研究^[4-6,8,11]报告了临床症状评分(肛肠镜检查评分),共涉及541例患者,各研究间异质性较大(P=0.008, I²=71%),采用随机效应模型进行合并分析。结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的肛肠镜检查评分低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[SMD=-0.40, 95% CI(-0.73,-0.07), P=0.02],提示补中益气汤加减联

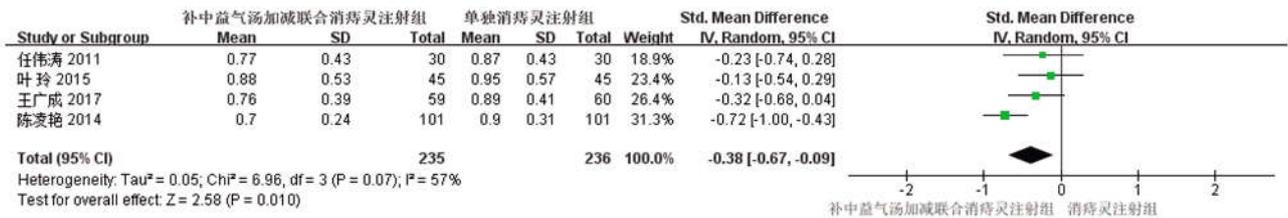


图8 排便次数评分的 Meta 分析森林图



图9 排便时间评分的 Meta 分析森林图



图10 排便困难评分的 Meta 分析森林图

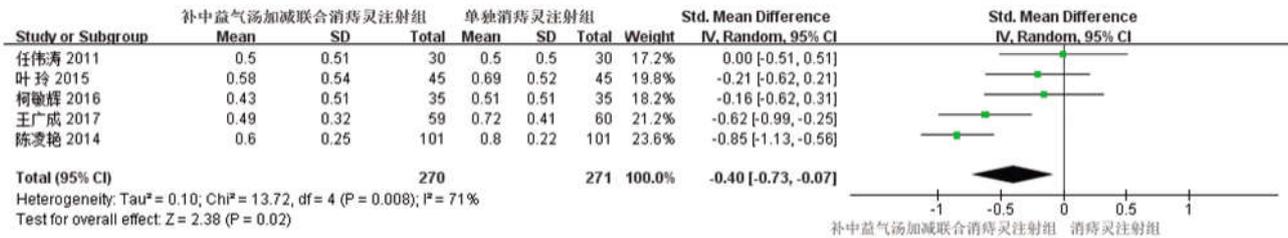


图11 肛镜检查评分的 Meta 分析森林图

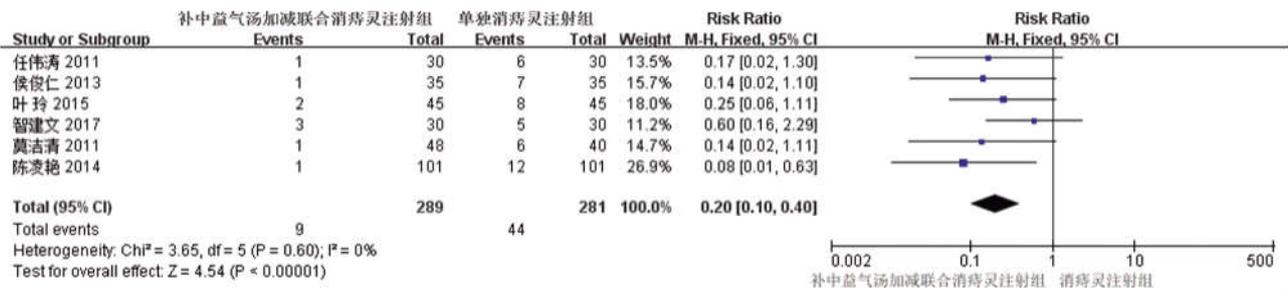


图12 直肠黏膜内脱垂近期复发率的 Meta 分析森林图

合消痔灵注射术在改善肛镜检查评分方面优于单用消痔灵注射术。(见图11)

2.4.9 直肠黏膜内脱垂近期复发率 6项研究^[6-8,10-12]报告了直肠黏膜内脱垂近期复发率(随访4~12个月不等),共涉及570例患者,各研究间异质性较小($P=0.60, I^2=0%$),采用固定效应模型进行合并分析。Meta分析结果表明,治疗后,补中益气汤加减联合消痔灵注射术组的直肠黏膜内脱垂近期复发率明显低于单用消痔灵注射术组,差异有统计学意义[RR=0.20, 95% CI(0.10,0.40), $P<0.001$],提示在消痔灵注射术的基础上,联合补中益气汤加减治疗可降低80%的近期复发率。(见图12)

2.5 发表偏倚和敏感性分析 采用倒漏斗图法检测临床总有效率相关研究的发表偏倚,发现漏斗图对称性尚可, Egger's 检验的结果为 $t=2.13, P=0.053$,提示纳入研究存在发表偏倚的可能较小。剔除最大和最小权重的研究,或改变合并模型来进行数据再分析,提示在剔除最大权重的RCT后^[9],结果为 [RR=1.12, 95% CI(1.06,1.17), $P<0.001$],而删除最小权重的RCT后^[10],结果为 [RR=1.07, 95% CI(1.03,1.12), $P<0.001$];改变合并模型后,结果为 [RR=1.11, 95% CI(1.07,1.15), $P<0.001$],结果提示与原结论无明显差异,敏感性不高,尚可认为整个研究结果较为稳定、可信。(见图13)

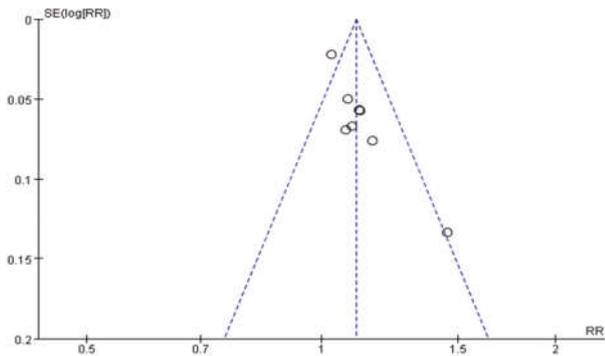


图 13 临床总有效率倒漏斗图

2.6 试验序贯分析(TSA) 对直肠黏膜内脱垂患者临床总有效率指标进行试验序贯分析, I类错误概率 α 设定为0.05, II类错误概率 β 设定为0.1,以样本量为期望信息值(RIS),根据临床总有效率的Meta分析结果设置对应的参数值,进行序贯分析。结果由图14可见,第2个研究^[7]时,纳入样本量已越过传统界值和TSA界值,提前得到肯定结论,与上述Meta分析结果一致,RIS为301例,样本量已达到期望信息值RIS,提前得到肯定结论,因此,可认为,对比单独的消痔灵注射术治疗,补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂可提高患者的临床总有效率,而且证据可靠。

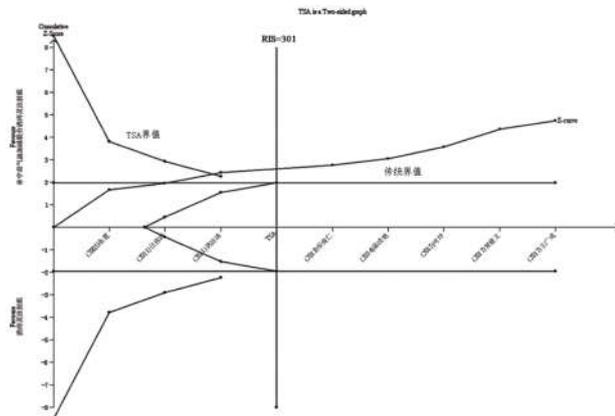


图 14 临床总有效率的试验序贯分析

3 讨论

直肠黏膜内脱垂患者的直肠黏膜松弛、脱垂,排便时会形成肠套叠,肛管堵塞,导致排便不畅,甚至便秘,长期以往会导致肛裂、痔疮、肛周脓肿等肛肠科疾病的发生,对于妇女而言,炎症蔓延还可刺激盆底肌导致痛经的发生,同时,长期排便不畅还会导致患者体内毒素积累,引起皮肤色素沉积、痤疮发生等,一旦直肠反复脱出还可导致阴部神经损伤产生肛门失禁,并有引发直肠溃疡、出血、狭窄和坏死的危险^[23]。手术治疗是目前的主要治疗方式,但目前手术方式繁多,且每种术式均存在不同程度的并发症和复发率,远期疗效不理想。在中医学里,直肠黏膜内脱垂属于“脱肛”“便秘”等范畴,直肠脱垂的主要病机为气虚,中气不足,认为中气下陷,大肠传送无力就会致使直肠黏膜层发生松弛改变,《难经》提到:“病之虚实,入者为实,出者为虚,肛门之脱,非虚而何?……是气虚不能禁固也”,故对于脱肛的治疗,应以补益中气为主。而补中益气汤是补益中气的名方,源于补土派代表医家

李东垣的《脾胃论》,该方具有调补脾胃、升阳益气的功效,临床用于治疗中气下陷诸证,目前是在治疗中气下陷引起的多种疾病方面均有运用。而消痔灵注射液是由以涩肠、固精的五倍子与抗菌、收敛的明矾中配制而成的一种硬化剂,目前在直肠黏膜内脱垂方面多有运用^[24],两种治疗措施联合切合了中医标本兼治的思想和整体观念。本研究结果提示,相比单纯的消痔灵注射术治疗,消痔灵注射术联合补中益气汤加减在提高患者的临床总有效率、临床治愈率、降低复发率、改善患者的临床症状评分方面均具有明显的优势,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结果提示:和单独的消痔灵注射术相比,补中益气汤联合消痔灵注射术在可以改善患者的排便情况,减轻患者排便时的不适症状,提高临床疗效,降低复发率,具有较好的临床疗效,值得在临床上推广运用。倒漏斗图分析和Egger's线性回归结果提示不存在发表偏倚,敏感性分析表明结果稳定、可信。试验序贯分析提示补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂可提高患者的临床总有效率,而且证据可靠。在安全性方面,所有研究均未报告不良反应的发生情况,安全性有待进一步观察。

本研究的优点:本研究首次以系统评价的方式评价了补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的临床疗效,结果表明临床疗效较好,可为临床推广提供参考和借鉴。此外,本研究纳入的研究均为严格的平行对照研究,结论的一致性和外推性较好,同时利用了偏倚分析、敏感性分析、试验序贯分析的方法对结果的稳健性进行了评价,提前得到肯定结论,证据相对可靠。但本研究也存在着一定的局限性:(1)本研究仅仅纳入9项研究,且大部分研究均是来自于单中心小样本的研究,会有一些不足之处,尽管Meta分析提高了证据强度,但最终结论仍需要更多多中心、大样本的研究或更高级别的Meta分析来验证本研究的结论;(2)本研究所纳入的研究中仅有2项研究提及采用随机数字表法,其余研究仅仅提及随机,而且对于分配隐藏或盲法的细节描述均不清楚,其他偏倚来源均未具体描述,因此,所纳入研究整体质量不高,最终结论仍需得到更高质量研究的佐证;(3)纳入研究的随访时间均较短,为半个月或1个月,同时所有研究均未报告具体的不良反应,尚不能预测补中益气汤加减联合消痔灵注射术治疗直肠黏膜内脱垂的远期临床疗效和安全性;(4)本研究纳入文献所使用的补中益气汤为加减方,但具体的加减情况和具体的服法各个研究仍有所差别,因此,对结果的稳定性可能存在一定影响;(5)纳入研究在结局指标的选取上主观性较强,缺乏相对客观的结局指标,如血液检查结果、影像学检查结果等,结局评判的可靠性有待进一步的加强;(6)由于纳入的研究均在中国,目前尚不清楚本研究结论是否也同样适用于其他地区或其他人种。整体来说,本研究结论尚需高质量、大规模、多中心的临床研究来进一步证实。

参考文献

[1] 张鑫,田跃,童卫东,等.直肠内脱垂患者直肠顺应性变化与肠黏膜中TRPV1、5-HT表达的关系[J].第三军医大学学报

- 报,2013,35(21):2282-2285.
- [2] 中华中医药学会.中医肛肠科常见病诊疗指南[M].北京:中国中医药出版社,2011.
- [3] TSUNODA A, KUSANAGI H. Perianal procedure for the treatment of rectal prolapse [J].Nihon Geka Gakkai zasshi, 2015,116(4):267-268.
- [4] 王广成.加味补中益气汤联合消痔灵注射液治疗直肠黏膜内脱垂型排便困难疗效观察[J].实用中医药杂志,2017,33(10):1123-1124.
- [5] 柯敏辉,郑鸣霄.加味补中益气汤口服结合消痔灵注射治疗IRP型排便困难临床研究[J].亚太传统医药,2016,12(19):131-133.
- [6] 任伟涛.消痔灵注射合加味补中益气汤治疗脾虚气陷型直肠内脱垂性便秘的临床研究[D].福州:福建中医药大学,2011.
- [7] 莫洁清.健脾补气润肠汤为主治疗直肠黏膜内脱垂48例[J].浙江中医杂志,2011,46(8):582.
- [8] 叶玲,高献明,任伟涛.消痔灵注射合补中益气汤口服治疗脾虚气陷型直肠内脱垂临床研究[J].福建中医药,2015,46(1):20-21.
- [9] 张霓.消痔灵注射配合补中汤内服治疗老年直肠黏膜内脱垂疗效观察[J].中国自然医学杂志,2005,7(2):166-167.
- [10] 智建文,李华山,杨祎,等.消痔灵注射液配合补中益气汤治疗直肠黏膜内脱垂疗效评价[J].蚌埠医学院学报,2017,42(7):948-950.
- [11] 陈凌艳,王继宁.中西医结合治疗直肠黏膜内脱垂便秘临床研究[J].中国处方药,2014,12(6):74-76.
- [12] 侯俊仁.消痔灵注射合加味补中益气汤治疗脾虚气陷型直肠内脱垂性便秘的临床研究[J].中国保健营养,2013,5(2):2650.
- [13] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J].PLoS Med, 2009,6(7):873-880.
- [14] 王健.中西医结合治疗直肠勃膜内脱垂40例临床疗效分析[J].现代诊断与治疗,2013,4(7):1530-1531.
- [15] HIGGINS J P, ALTMAN D G, GOTZSCHE P C, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials[J].BMJ, 2011,343(2):d5928.
- [16] HIGGINS J P T, GREEN S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions [J].Wiley-Blackwell, 2008,5(14):102-108.
- [17] DER SIMONIAN R, NAN L. Meta-analysis in clinical trials[J].Control Clin Trials,1986,7(3):177-188.
- [18] 郑明华.Meta分析软件应用与实例解析[M].北京:人民卫生出版社,2013:4-5.
- [19] HIGGINS J P, THOMPSON S G. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [J].Stat Med,2002,21(11):1539-1558.
- [20] STERNE J A, EGGER M. Funnel plots for detecting bias in meta-analysis: guidelines on choice of axis[J].J Clin Epidemiol,2001,54(10):1046-1055.
- [21] SONG F, GILBODY S. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. Increase in studies of publication bias coincided with increasing use of meta-analysis [J].BMJ, 1998,316(7129):471.
- [22] 王权,田金徽,李伦,等.试验序贯分析简介[J].中国循证医学杂志,2013,13(10):1265-1268.
- [23] 高见.中西医结合治疗直肠脱垂50例疗效观察[J].临床研究,2016,24(8):52-53.
- [24] 叶玲,高献明.消痔灵注射治疗直肠内脱垂型便秘148例临床观察[J].中国现代药物应用,2009,3(18):109-110.

(收稿日期:2018-12-19 编辑:罗英姣)

(上接第97页)皮肤性病学杂志,2009,8(1):5-7.

- [19] 刘鸣.系统评价、Meta-分析设计与实施方法[M].北京:人民卫生出版社,2011:56-57.
- [20] GLASSER S P, DUVAL S. Meta-analysis, Evidence-Based Medicine, and Clinical Guidelines[M]// Essentials of Clinical Research. Berlin: Springer International Publishing, 2014.
- [21] 贾慧,杨博华.杨博华中医药治疗脱疽经验初探[J].中国中医基础医学杂志,2012,18(7):748.
- [22] 王景,张海丽,于洋.中医药治疗糖尿病足临床研究新进展[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(12):184-187.
- [23] 雷燕,王军辉,陈可冀.黄芪、当归配伍后促鸡胚绒毛尿囊膜血管生成的药效比较研究[J].中国中药杂志,2003,28(9):86-88.
- [24] 黄学阳,林鸿国,王建春,等.疏肝活血法对下肢缺血模型大鼠血管内皮祖细胞的影响[J].广州中医药大学学报,2010,27(3):262-266.
- [25] 娄利霞,张靓,吴爱明,等.补阳还五汤加味方对果糖喂饲大鼠下肢缺血的影响[J].中医研究,2010,23(3):12-14.
- [26] 耿青霞,赵宏照,宗晨钟,等.黄芪和当归各提取物优化配方对特发性肺纤维化小鼠生存状况及肺细胞新生相关基因表达水平的影响[J].广州中医药大学学报,2017,34(3):408-412.

(收稿日期:2019-04-08 编辑:蒋凯彪)

综述

引用:赵星皓,杨琪,蒋筱,卓少元.健脾治法防治肝癌的研究进展[J].中医导报,2019,25(23):106-108.

健脾治法防治肝癌的研究进展*

赵星皓,杨琪,蒋筱,卓少元

(广西中医药大学基础医学院,广西南宁 530200)

[摘要] 综述近年来健脾治法防治肝癌的临床及实验概况,发现健脾治法在肝癌治疗过程中发挥着积极的作用,与其他治法结合能够明显改善患者生存质量、延长生存期。实验研究也证实健脾类的方药能够调控肝癌微环境,抑制肝癌细胞增殖,诱导肝癌细胞凋亡,抑制肝癌的发生发展。这为今后临床抗癌新法和新药的研制,及健脾类方药进一步的开发应用提供了新的思路。

[关键词] 原发性肝癌;健脾治则;中医药;临床实践;实验研究

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0106-03

Research Progress on Prevention and Treatment of Liver Cancer by Invigorating Spleen

ZHAO Xing-hao, YANG Qi, JIANG Xiao, ZHUO Shao-yuan

(College of Basic Medicine, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine,
Nanning Guangxi 530200, China)

[Abstract] This paper summarizes the clinical and experimental overview of liver cancer prevention and treatment under the guidance of Invigorating spleen in recent years. Invigorating spleen is an important therapeutic principle in the clinical prevention and treatment of hepatocellular carcinoma in TCM. At present, it is commonly used in combination with other therapies, which improves the therapeutic effect of patients with hepatocellular carcinoma and plays a positive role in the prognosis of patients after operation. Animal and cell experiments show that spleen-invigorating prescriptions can effectively improve the micro-environment of hepatocellular carcinoma, inhibit the occurrence of tumors, inhibit the proliferation of cancer cells and induce apoptosis. It shows that the Invigorating spleen has definite curative effect in the prevention and treatment of liver cancer, and provides a reference for clinical differentiation, treatment and scientific research of liver cancer.

[Keywords] primary liver cancer; invigorating spleen; Traditional Chinese Medicine; clinical practice; experimental study

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC;以下简称“肝癌”)是临床常见、难治的恶性肿瘤之一,在各种恶性肿瘤中发病率居第3位、死亡率居第2位^[1]。中医在辨证论治肝癌方面有着独特的优势和疗效,“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,因此临床治疗肝癌多以健脾为主。本文主要从临床实践和实验研究两个方面对健脾治法防治肝癌的进展进行综述。

1 健脾是目前中医临床防治肝癌的重要治则

中医学没有“肝癌”的病名,但根据临床表现,大致属于“肝积”“肝壅”“癥瘕”“积聚”“积气”“肥气”“脾积”等范畴。脾虚是肝癌的基本病机之一,上腹胀满、胃纳减退、恶心、呕吐、

腹泻或便秘、乏力、消瘦、上腹扪及肿块、肝区疼痛、癌性发热、腹水等中晚期肝癌常见的临床症状都与脾胃有关,且以脾虚为主。大样本临床流行病学调查结果也显示,脾气虚作为肝癌的主要病机之一,贯穿于疾病的始终^[2]。

脾为后天之本,运化水谷精微濡养全身,是“生命的土壤”,为全身脏腑组织运化供给养分,保障各个系统的正常运作。“土质”的好坏很大程度影响了机体的健康。而肝癌中的炎症微环境是癌细胞生存的土壤,那么调控炎症微环境,改变“土质”,使癌细胞的“种子”无法生存,也就成为了治疗肝癌的一个新思路。

*基金项目:国家自然科学基金地区科学基金项目(81660775);广西自然科学基金青年基金项目(2014GXNSFBA118145)

通讯作者:卓少元, E-mail:sherwin_zhuo@126.com

“虚人患积者，必先补其虚，理其脾，增其饮食，然后用药攻其积，斯为善治，此先补后攻之法也。”(《医学心悟·积聚》)目前国内众多知名中医、专家学者在治疗肝癌时都强调以健脾为主，辅以疏肝理气、活血化瘀、补益肾气等治法，疗效明显。例如，邱佳信认为肝癌的发生与外感邪毒、酒食不节、情志郁怒和先天禀赋不足有关，在其演变过程中会出现不同程度的本虚标实状况，治疗时当勿忘健脾，故其临床尤其注重健脾药物的应用^[1]。孙桂芝认为肝癌的基本病机为正虚于内，邪毒凝结。故其临床治疗肝癌时以益气活血软坚解毒为肝癌主要治法，重视补益脾胃，多用补中益气汤、黄芪建中汤、归脾汤、四君子汤、六君子汤等方药加减来调理、健运脾胃^[2]。邵梦扬认为肝癌的基本病机是脾气亏虚，痰瘀搏结，其病位在肝，又与脾、肾脏腑功能失调密切相关，故以“健脾益气，化湿解毒，破瘀消积”为基本治则，自拟癥积消方作为肝癌的基本方进行临证加减，取得了不错的临床疗效^[3]。张华认为临床就诊的肝癌患者多数已属肝癌中晚期，多为本虚标实之证，以本虚为主，且邪实常需予一些大寒大热、破气逐瘀消癥之药，极易进一步损伤脾胃，故其治疗肝癌的核心思想为扶正固本，尤以补益脾胃为主，常以四君子汤为主方加减应用^[4]。

临床应用观察显示，健脾类方药对患者的化疗有减毒增效的作用，能够明显提高肝癌患者生存质量、改善症状、延长生存期。杨静波等^[5]采用肝动脉化疗栓塞(TACE)方法和基于健脾益气、疏肝理气治法的健脾扶正汤内服结合治疗肝癌患者，结果显示与单纯TACE方法相比，结合健脾扶正汤治疗的55例肝癌患者临床疗效显著，不仅可以明显降低中医证候积分，而且还能有效改善谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)以及胆红素(TBIL)等肝功能指标，及CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值、血清癌胚抗原(CEA)、肿瘤相关黏液抗原(CA242)和糖链抗原19-9(CA19-9)等细胞免疫功能指标，明显提高患者的生活质量。陈金标等^[6]将80例行TACE的肝癌患者随机分为两组各40例，对照组患者术后采用低热量肠内营养支持治疗，观察组患者在对照组治疗方案的基础上联合有健脾化痰、祛瘀解毒之功的化积健脾方口服药。治疗后与对照组相比，观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值等细胞免疫功能指标，及血红蛋白(Hb)、白蛋白(Alb)、血清总蛋白(TP)等营养指标均升高($P < 0.05$)，且肝性脑病、自发性腹膜炎、上消化道出血、肝肾综合征等并发症的发生率降低。徐玉玲^[7]将126例中晚期肝癌患者随机分为两组各63例，其中对照组患者采用介入疗法联合常规西药对症治疗，观察组患者采用介入疗法联合甘温益气健脾汤治疗，结果表明观察组可显著降低患者不良反应，提高生存质量。钟美红^[8]对44例介入术后肝癌患者给予补肾健脾方辨证论治，结果表明其能有效促进患者身体各项机能的恢复，对提高患者体能、改善患者术后生活质量具有重要意义。王焱华等^[9]将66例晚期肝癌患者分为两组，对照组采用常规西药治疗，治疗组在此基础上联合健脾扶正汤，经2个月治疗后，治疗组在中医证候积分、临床疗效、肝功能及免疫功能方面均优于对照组，表明健脾扶正汤可明显提高治疗效果。许林利等^[10]以“疏肝健脾，化痰解毒法”治疗早期肝癌术后患者，降低了术后复发及转移几率，巩固了手术疗效。陈晓乐

等^[11]通过收集150例经健脾理气方综合治疗后肝癌患者的病例及随访资料，分析生存率及其影响因素后发现，影响肝癌总生存期预后的主要因素是门脉癌栓和谷氨酰转氨酶(GGT)，而健脾理气方联合华蟾素能延缓肝癌进展，稳定病情，延长生存期，效果优于应用索拉非尼治疗晚期肝癌的标准方案。

2 实验研究证实健脾类方药可从多方面防治肝癌

2.1 改善肝癌微环境，抑制肝癌的发生发展

肿瘤微环境是肿瘤细胞产生和生活的内环境。肿瘤细胞可以通过自分泌和旁分泌，改变微环境，来逃避免疫、促进自身的生长与发展。全身和局部组织也可以通过代谢、分泌、免疫、结构和功能的改变，抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移，促进肿瘤细胞死亡。肿瘤的众多特征，如自给自足生长信号、无限复制潜能、持续的血管生成、组织浸润和转移、避免免疫摧毁、促进肿瘤的炎症等^[12]，均与其所处的微环境密切相关。杨欣^[13]通过实验研究证实黄芪四君子汤不仅可以抑制肝癌荷瘤小鼠实体瘤的生长、提升胸腺和脾脏指数，而且对荷瘤小鼠外周血、脾脏、癌旁肝组织中CD3⁺CD4⁺T细胞和CD3⁺CD8⁺T细胞，及脾脏和癌旁肝组织中NK细胞等的增殖具有明显促进作用，其作用效应与药物剂量呈正相关，并可明显降低外周血、脾脏、肝癌组织和癌旁肝组织中Treg细胞。表明黄芪四君子汤有保护免疫器官、增强肝癌荷瘤小鼠整体及肝癌微环境的免疫监视和固有抗肿瘤免疫、降低其免疫抑制状态的功能。付淑娟等^[14]通过建立原位荷瘤切除术后复发转移裸鼠模型，研究以四君子汤为基础的补肾健脾方对于术后瘤体血管生成拟态形成和肺转移的影响，发现其能有效降低VE-Cadherin、EphA2、PI3K、FAK等蛋白的表达，联合索拉非尼应用能最大程度阻止VM的形成，减少肺部感染。说明补肾健脾方能有效调节肝癌微环境，抑制肿瘤发生发展，增强免疫监视。实验研究^[15-18]发现，由黄芪、白术、茯苓等组成的健脾益气方能明显延长DEN(二乙基亚硝胺)肝癌大鼠生存率、降低肝细胞炎性坏死和肝癌组织癌基因表达，其防治肝癌的主要机制是通过下调TGF- β_1 诱导的肝癌上皮-间质转化过程、G α 蛋白激活的花生四烯酸-HETE_s代谢通路和Vimentin介导的NLRP3/Caspase-1通路，参与肝癌炎症微环境的调节。

2.2 抑制肝癌细胞增殖，或诱导肝癌细胞凋亡

现代医学认为，在真核多细胞生物中，细胞的数目是通过增殖和死亡的平衡来实现的，而这种死亡又是通过具有高度特征化的程序(即细胞凋亡)来实现的。肿瘤形成的本质在于细胞过度增生导致细胞增殖与凋亡失衡^[19]。因此，抑制肿瘤细胞增殖或诱导肿瘤细胞凋亡是目前治疗肿瘤的主要手段。史国军等^[20]运用健脾柔肝方干预人肝癌细胞SMMC-7721，发现健脾柔肝方可以通过抑制血管内皮生长因子(VEGF)的表达，从而诱导肿瘤细胞的凋亡。郭苇^[21]利用临床肝癌术后验方“健脾化痰方”干预miRNA570表达最低、B7-H1蛋白表达最高的人源肝癌细胞株HepG2，发现该方可能通过miRNA-570介导的B7-H1/PD-1负反馈通路明显抑制肝癌细胞的增殖和侵袭、诱导肝癌细胞的凋亡，促进肝癌细胞休眠。吴坚和孙庆敏等^[22-23]采用基于健脾扶正、消癥散结治法创立的肝癌临床验方“健脾消癥

方”干预HepG2和SMMC-7721肝癌细胞株,发现健脾消癥方对HepG2均有良好的增殖抑制作用,对HepG2的抑制作用尤为显著;并可能通过上调细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)、Bax蛋白表达水平,及下调Caspase-3、Caspase-9、Bcl-2等蛋白水平诱导HepG2细胞凋亡。龙惠等^[24]应用健脾活血方干预经LPS诱导的HepG2,发现其能阻止EMT过程;并能降低Vimentin和E-cadherin蛋白的表达,上调N-cadherin蛋白的表达,减弱癌细胞的迁移和侵袭能力。研究证实^[25-26]健脾益气方对TGF- β_1 诱导的人源SMMC-7721 EMT模型肝癌细胞的增殖抑制率、侵袭抑制率和早期凋亡率分别为92.7%、62.44%、30.03%,对具有高转移潜能的人源肝癌MHCC-97H细胞株的增殖抑制率、侵袭抑制率和早期凋亡率分别为8.64%、74.85%、29.17%,其可能通过促进Caspase-3裂解波形蛋白,形成Caspase-3/Vimentin裂解片段正反馈促凋亡信号诱导SMMC-7721和MHCC-97H细胞发生凋亡。

3 结 语

由于肝癌的发病十分隐匿,病情发展、变化快,就诊时往往已进入中晚期。手术切除仍是目前临床肝癌首选的治疗方式,但术后的高复发率和转移率是制约肝癌患者生存率的瓶颈。目前,80%以上的肝癌患者都接受了中医药治疗^[7],中西医结合治疗业已成为我国肝癌治疗的主要手段。尽管在临床上肝癌有很多复杂的证型,但脾气虚是公认的肝癌患者主要证候之一。临床实践表明健脾治法在肝癌治疗过程中发挥着积极的作用,与其他治法结合能够明显改善患者生存质量、延长生存期。实验研究也证实健脾类的方药能够调控肝癌微环境,抑制肝癌细胞增殖、诱导肝癌细胞凋亡,抑制肝癌的发生发展。这为今后临床抗癌新法和新药的研制,及健脾类方药进一步的开发应用提供了新的思路。

参考文献

[1] 陈万青,郑荣寿,张思维,等.2012年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2016,25(1):1-8.
 [2] 方肇勤,李永健,唐辰龙,等.2060例原发性肝癌患者证候特点分析[J].中医杂志,2004,45(1):53-54.
 [3] 潘传芳,沈克平.邱佳信教授治疗肝癌学术经验[J].山西中医,2017,33(6):8-22.
 [4] 王靖思,陈兰羽,刘玉琴,等.孙桂芝从脾胃、治疗未病论治肝癌经验[J].中医杂志,2015,56(13):1096-1098.
 [5] 邵静,布天瑞.邵梦扬教授治疗原发性肝癌经验[J].中医学报,2017,32(6):902-904.
 [6] 刘巧,张上鹏.张华治疗原发性肝癌验案3则[J].江苏中医药,2017,49(11):58-60.
 [7] 杨静波,张娟,马纯政.健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能、血清肿瘤标志物的影响[J].中药药理与临床,2017,33(4):163-166.
 [8] 陈金标,王文成.化积健脾方联合低热量肠内营养支持对原发性肝癌肝动脉栓塞化疗术后患者营养状况和细胞免疫功能的影响[J].新中医,2017,49(12):129-132.
 [9] 徐玉玲.甘温益气健脾汤对中晚期原发性肝癌患者生存质

量的影响[J].中医学报,2018,33(6):942-945.
 [10] 钟美红.补肾健脾方对原发性肝癌患者介入术后中医证候的调治作用[J/OL].中华肿瘤防治杂志, [2017-07-05]. <https://doi.org/10.16073/j.cnki.cjcp.20170705.005>.
 [11] 王焱华,戴幸平,吴兆黎.健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能的影响[J].中医药导报,2015,21(3):52-54.
 [12] 许林利,查名宝.疏肝健脾、化瘀解毒法治疗早期肝癌术后临床体会[J].中医药导报,2016,22(14):45-46.
 [13] 陈晓乐,徐立涛,王鹏,等.健脾理气方综合治疗原发性肝癌患者的生存分析[J].中华中医药杂志,2018,33(5):2018-2022.
 [14] HANAHAN D,WEINBERG RA.Hallmarks of cancer: the next generation[J].Cell,2011,144(5):646-674.
 [15] 杨欣.黄芪四君子汤对肝癌抗癌效应及微环境免疫调控的研究[D].南京:南京中医药大学,2013.
 [16] 付淑娟,吴伟忠,高东梅,等.补肾健脾方对裸鼠原位肝癌切除术后复发瘤体血管生成拟态形成以及肺转移影响的研究[J].北京中医药,2017,36(5):425-428,481.
 [17] 卓少元,方肇勤,管冬元,等.健脾益气法对DEN大鼠肝癌后基因组转录调控的生物信息学分析[J].时珍国医国药,2014,25(7):1765-1768.
 [18] 谢金玲.健脾益气方下调肝癌细胞Vimentin蛋白的机制及意义[D].南宁:广西中医药大学,2016.
 [19] 戴纪刚,黄小兵,吴廷瑞.诱导细胞凋亡:一个有希望的治疗恶性肿瘤的新模式[J].医学与哲学,1998,19(8):404-406.
 [20] 史国军,山广志,邱慧颖.健脾柔肝方含药血清诱导人肝癌细胞SMMC-7721凋亡及对VEGF表达的影响[J].中华中医药学刊,2016,34(3):654-656.
 [21] 郭苇.健脾化痰方通过miRNA-570对B7-H1/PD-1通路的调控促进肝癌休眠[D].广州:广州中医药大学,2016.
 [22] 吴坚,张星星,顾培青,等.健脾消癥方诱导肝癌细胞HepG2凋亡的作用研究[J].江苏中医药,2017,49(2):79-82.
 [23] 孙庆敏,张星星,沈健,等.健脾消癥方对肝癌细胞HepG2的增殖和凋亡作用研究[J].时珍国医国药,2016,27(12):2839-2842.
 [24] 龙惠,林文新,孙昌洁,等.健脾活血方阻止EMT,抑制LPS诱导的HepG2细胞迁移和侵袭研究[J].中医药信息,2018,35(1):47-50.
 [25] 卓少元,谢金玲.健脾益气方含药血清下调Vimentin蛋白水平对人肝癌细胞SMMC-7721的影响[J].时珍国医国药,2017,28(1):55-59.
 [26] 卓少元,谢金玲.健脾益气方含药血清通过Caspase-3/Vimentin促进人肝癌MHCC-97H细胞凋亡[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(24):161-166.
 [27] 吴孟超.中医药在肝癌防治中的作用、地位和存在的问题[J].中西医结合学报,2003,1(3):163-164.

(收稿日期:2018-10-13 编辑:罗英姣)

引用:曾召琼,易帆,李萍,谢小兵.中医药防治乳腺癌的研究进展[J].中医导报,2019,25(23):109-111.

中医药防治乳腺癌的研究进展*

曾召琼¹,易帆¹,李萍²,谢小兵²

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;

2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007)

[摘要] 从抑制肿瘤细胞生长增殖、预防乳腺癌复发转移、缓解术后不良反应及并发症3个方面总结了近年来中医药在乳腺癌防治中的研究进展,认为中医药在乳腺癌防治中发挥了重要作用。但目前对于中医药防治乳腺癌的基础研究和具体作用机制探讨还需深入研究,以期发现新的乳腺癌分子治疗靶点,阐明中医药作用机制,研发出疗效更好的抗肿瘤药物,全面提高乳腺癌患者的存活率和生存质量。

[关键词] 中医药;乳腺癌;防治;进展

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0109-03

Application of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Breast Cancer

ZENG Zhao-qiong¹, YI Fan¹, LI Ping², XIE Xiao-bing²

(1. Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410208, China;

2. The First Affiliated Hospital of Hu'nan University of Chinese Medicine, Changsha Hu'nan 410007, China)

[Abstract] This article reviews the application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of breast cancer in recent years, introduces the understanding of Chinese medicine on the pathogenesis of breast cancer, and the role of traditional Chinese medicine in inhibiting the proliferation, recurrence and metastasis of breast cancer cells, and prevention and treatment of complications. Traditional Chinese medicine has played an important role in this. However, at present, the basic research and specific mechanism of the prevention and treatment of breast cancer by traditional Chinese medicine need to be further studied, in order to find new molecular therapeutic targets of breast cancer, clarify the mechanism of traditional Chinese medicine, develop better antitumor drugs, and comprehensively improve the survival rate and quality of life of breast cancer patients.

[Keywords] Chinese Medicine; breast cancer; prevention; progress

乳腺癌是全球女性中最常见的癌症,是仅次于肺癌的女性第二大癌症死亡原因,占有女性恶性肿瘤的8%~12%^[1]。其发病风险多种多样,如长期雌激素暴露、体重或体重指数增加、营养因素、电离辐射以及与乳腺癌相关的高危基因综合征(如遗传性乳腺癌卵巢癌综合征,Cowden综合征)等。近年来,其发病率和死亡率呈逐渐上升趋势,研究^[2-3]表明,2012年约有170万新发乳腺癌病例,其中死亡率约为32.4%,且发病率正在不断上升,且发病人群趋于年轻化。2018年乳腺癌新发病例占总癌症新增病例的20%~30%^[4],且乳腺癌极易发生转移,发生转移的患者预后差,5年生存率显著下降,因此若能在乳腺癌细胞发生浸润和转移之前得到诊断并有效治

疗,可极大提高患者生存率。

近年来中医药事业迅速发展,对于中医药治疗疾病的具体机制机理的基础研究也日渐深入,目前已将中医药广泛应用于各种癌症治疗中。中药通过作用于乳腺癌各治疗靶点,从而抑制癌细胞的增殖分裂,促进凋亡,同时增强人体器官功能,降低复发风险,减少并发症和化疗毒副作用,具有深远意义。中医药在抑制肿瘤细胞增殖、降低肿瘤转移复发风险、缓解术后症状及术后并发症方面优势显著。

1 中医对乳腺癌的认识

古代医学典籍中,东晋葛洪的《肘后备急方·治痈疽妒乳诸毒肿方》中首次出现有关乳腺癌基本症状的记载,后根据

*基金项目:国家自然科学基金项目(81703917);湖南省自然科学基金项目(2017JJ3242)

通讯作者:谢小兵,E-mail:xxiaobing888@163.com

乳腺癌的不同症状和临床表现出现多种名称,如“乳岩”一词出现于宋朝,“奶岩”一词出自元·朱丹溪《格致余论·乳硬论》。在中医经典著作中有多部文献均有对乳腺癌病因病机的相关记载,如元·朱丹溪于《格致余论》中提出“肝气横逆,遂成隐核”,明·张景岳的《景岳全书》与清·余景和的《外证医案汇编》书中表明乳腺癌发生的主要病机是血气不足,脏腑亏虚,正气不足,此外有明·王肯堂的《证治准绳》、清·高锦庭的《疡科心得集·辨乳癖乳痰乳岩论》、南宋·陈自明的《妇人大全良方》等均有记载。各古代名家皆认为乳腺癌的发病机制主要与冲任失和、肾精亏虚、肝脾两伤、气血凝滞、外感六淫或邪毒蕴结有关,其中尤与任冲失调、肝脾肾功能异常最为密切。其治疗以补虚扶正、疏肝解郁为原则。现代中医有部分学者认为乳腺癌的发生与女性阴虚体质有很大相关性,亦有学者发现阳虚证型是乳腺癌的主要证型之一,因此阴阳两虚在其发生发展过程中均有重要作用。亦或人体内正气伏邪相争,正气胜则病情好转^[4]。戚益铭等^[5]将乳腺癌中医病因病机概括为4个部分:脾肾阳虚,痰凝阻滞;肝郁气滞,血瘀痰凝互结;饮食不洁,湿痰内生;正虚感邪,邪毒外乘。

2 抑制肿瘤细胞生长增殖

中药可通过调控肿瘤发生发展过程中的相关信号通路抑制细胞的生长增殖。牛晓雨等^[6]观察不同浓度山慈菇水煎剂对于MDA-MB-231乳腺癌细胞增殖、凋亡的影响。通过观察细胞用不同质量浓度山慈菇水煎剂时乳腺癌细胞的细胞核形态变化,划痕愈合程度以及增殖情况,发现山慈菇水煎剂可以有效抑制乳腺癌细胞增殖迁移,使细胞周期停留在G₂期,同时可促进细胞凋亡。李海龙等^[7]体外培养MDA-MB-231细胞株,采用生长曲线法、流式细胞术及CCK8法,观察不同部位的蛇六谷提取物对乳腺癌细胞增殖的影响,结果显示其高浓度谷乙酸乙酯萃取物及石油醚萃取物可有效抑制肿瘤细胞的生长,且后者抑制效果更为显著(P<0.05)。权文娟^[8]将平郁炆乳汤用于无菌大鼠的抗肿瘤治疗,结果显示平郁炆乳汤含药血清组可使三阴性乳腺癌MDA-MB-231细胞的生长、转移能力得到有效抑制。李秀荣等^[9]通过用芪连扶正胶囊对小鼠灌胃饲养以获得不同浓度含药血清,进而干预体外培养的乳腺癌MCF-7细胞株,后采用MTT法检测细胞增殖情况,发现芪连扶正胶囊含药血清可抑制肿瘤细胞增殖,且随着用药浓度增加,抑制作用显著增强。

3 预防乳腺癌复发转移

虽然近年来乳腺癌的临床治疗已取得较大进展,但仍有许多乳腺癌患者死于乳腺癌术后复发和转移,转移性乳腺癌成为最常见的死亡原因,GARDOSO等^[10]发现,乳腺癌患者的5年生存率为62.4%,而乳腺癌转移的患者5年生存率仅为21.0%,因此有效控制乳腺癌细胞发生浸润和转移是提高患者生存率、改善患者生存质量的关键。中药莪术提取物β-榄香烯(β-Elemene)是抗肿瘤的主要成分,可诱导细胞凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和血管生成。郭婷婷等^[11]将不同浓度的β-榄香烯脂质体注射液用于各系乳腺癌细胞,在不同时间观测其细胞活性及增殖、侵袭、迁移能力,发现β-榄香烯对高转移细胞株MDA-MB-231的迁移侵袭能力有明显抑制作用。陈志坚^[12]采

用中药复合配方(淮山药、党参、白术、三棱、茯苓、山茶萸、白花蛇舌草、黄芪、石见穿、炙甘草、淫羊藿、陈皮)用于乳腺癌术后患者进行抗肿瘤治疗,结果显示该复方能有效提高患者存活率、延长生存期、减少复发转移。三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)占有乳腺癌的10%~20%^[13],其主要病机是邪毒炽盛,扶正祛邪为其治疗方法。柴胡疏肝散加减方(柴胡、芍药、川芎、枳壳、陈皮、香附、甘草、白英、白花蛇舌草、云芝)、自拟益气康复方^[14](焦神曲、黄芪、广木香、焦山楂、麦冬、牡丹皮、川芎、当归、白术、茯神、玄参、龙骨、牡蛎、茯苓、生地黄、炙甘草)用于三阴性乳腺癌患者,可有效降低肿瘤复发和转移率。高秀飞等^[15]分别采用石油醚提取物、莪术和蛇六谷提取物对三阴性乳腺癌发生肺转移的裸鼠肿瘤细胞进行干预,结果显示几种中药提取物均能有效抑制三阴性乳腺癌细胞肺转移,且蛇六谷水提取物抑制肿瘤细胞转移的能力明显优于莪术石油醚提取物。MIN L等^[16]探讨解毒破瘀方在三阴性乳腺癌治疗中的作用,对照组以杞菊地黄汤、补中益气汤、柴胡疏肝散、肾气汤、附子理中汤合用加减;治疗组在此基础上,加用红豆杉、刺猬皮、干蟾皮、雷公藤强化解毒破瘀的功效,结果显示治疗组3年生存率显著高于对照组,解毒破瘀法能有效抑制乳腺癌转移复发。

4 缓解术后不良反应及并发症

4.1 上肢淋巴水肿 上肢淋巴水肿是乳腺癌术后最常见的并发症,也可发生于癌症晚期,因癌细胞聚集于腋窝淋巴结中,导致上肢淋巴回流受阻引起水肿,严重影响上肢功能。目前对于乳腺癌相关上肢淋巴水肿无特效药,采用西医疗法治疗无法从根本上解决病症,且会产生众多并发症。综合消肿理疗法(comprehensive detumescence therapy, CDP)目前被认定为BCRL国际护理标准综合治疗方案^[17],但效果仍不理想。针灸通过调整人体经络系统,发挥温经止痛、活血化瘀、行气利水的功效,可用于治疗术后上肢水肿和化疗引起的胃肠道症状。阮杰等^[18]采用中药内服外洗配合针灸的综合疗法,治疗术后上肢水肿有明显疗效。

4.2 皮瓣坏死 由于手术过程中皮下浅筋膜浅层血管网和真皮层毛细血管网损伤,可引发皮瓣血运不畅,从而坏死。史小田^[19]采用化瘀扶正方用于乳腺癌改良根治术后患者,结果显示用药患者皮瓣坏死发生率及术野引流量明显降低,伤口愈合效果更佳。艾日岱等^[20]对200例乳腺癌术后患者分别用生理盐水和复方黄柏液湿敷皮肤切口部位,结果发现复方黄柏液湿敷组的皮瓣坏死率和坏死程度明显低于生理盐水组(P<0.05),认为复方黄柏液对于预防皮瓣坏死有明显疗效。

4.3 皮下积液 皮下积液是手术部位出现的肿块隆起,内含移动性液体,是常见的并发症之一,发病率较高。刘涌涛^[21]自拟防己茯苓汤加减(香附、黄芪、桂枝、防己、茯苓、车前子、大腹皮、白术、淡附子、当归、益母草、甘草)用于84例乳腺癌术后患者,结果表明用药组皮下积液发生率、拔管时间和引流量明显低于对照组(P<0.05)。

5 结 语

目前乳腺癌的治疗仍以手术、放疗、化疗、分子靶向治疗、内分泌治疗为主。西医治疗可直接杀死肿瘤细胞,同时也

会损害患者自身正常细胞及免疫系统,而中医作为辅助疗法,在乳腺癌发生发展的整个过程中皆适用,可抑制或杀死肿瘤细胞,有效控制原发病灶。因此充分发挥好中医药未病先防的治疗理念,从治疗疾病转向预防疾病,减少疾病的发生率尤为重要。目前对于中医药的基础研究和具体作用机制探讨还需更加深入研究,以期发现新的乳腺癌分子治疗靶点,阐明中医药作用机制,研发出疗效更好的抗肿瘤药物,全面提高患者的存活率和生存质量。将乳腺癌的防治研究作为新的前进方向,建立并完善中医药治疗乳腺癌的理论体系及方法,为中医药在乳腺癌治疗创造更为广阔的发展平台。

参考文献

- [1] FINN R S, CROWN J P, LANG I, et al. The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study[J]. *The Lancet Oncology*, 2015, 16(1):25-35.
- [2] FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. *International Journal of Cancer*, 2015, 136(5):E359-E386.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer Statistics, 2017. [J]. *Ca A Cancer Journal for Clinicians*, 2015, 60(5):277-300.
- [4] SU C X, WANG L Q, GRANT S J, et al. Chinese herbal medicine for cancer-related fatigue: A systematic review of randomized clinical trials[J]. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 2014, 22(3):567-579.
- [5] 戚益铭,沈敏鹤,阮善明,等.乳腺癌病因病机及中医证治的研究进展[J].*黑龙江中医药*, 2014, 43(5):81-83.
- [6] 牛晓雨,王璐,孙放,等.山慈菇水煎剂对乳腺癌MDA-MB-231细胞的影响[J].*中成药*, 2018, 40(1):197-200.
- [7] 李海龙,高秀飞,王蓓,等.蛇六谷对三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231增殖和侵袭的影响[J].*浙江中医杂志*, 2016, 51(4):283-284.
- [8] 权文娟.平郁焯乳汤对三阴性乳腺癌细胞MDA-MB-231增殖、迁移及连接蛋白Cx43表达的影响[D].西安:陕西中医学院, 2014.
- [9] 李秀荣,张盈盈,李慧杰,等.芪连扶正胶囊对乳腺癌MCF-7细胞增殖及B7-CD28共刺激通路的影响[J].*山东中医杂志*, 2016, 35(4):344-346.
- [10] CARDOSO F, CASTIGLIONE M. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Locally recurrent or metastatic breast cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Annals of Oncology*, 2009, 20(S4):15-18.
- [11] 郭婷婷,黄炜平,胡晨霞,等. β -榄香烯对人乳腺癌细胞侵袭和迁移作用的研究[J].*中药药理与临床*, 2018, 34(1):76-80.
- [12] 陈志坚.中药治疗对三阴性乳腺癌患者生存率的影响[J].*西部中医药*, 2015, 28(9):103-105.
- [13] Michal M, James R. Emerging Predictive Biomarkers of Response to Platinum Therapy in Triple-Negative Breast Cancer [J]. *Current Breast Cancer Reports*, 2015, 7(4):224-231.
- [14] 唐睿,赵春英.益气康复方在三阴性乳腺癌术后辅助治疗中的应用及对免疫功能的影响[J].*四川中医*, 2016, 34(2):87-89.
- [15] 高秀飞,刘培,葛玉清.蛇六谷和莪术提取物对小鼠乳腺癌肺转移模型的影响[J].*浙江中医杂志*, 2018, 53(8):572-575.
- [16] MIN L, MING-WU W. Clinical Research on the Inhibition of Recurrence and Metastasis of Triple Negative Breast Cancer with the Method of Detoxification and Blood Stasis Dissipating[J]. *Journal of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine*, 2016, 32(2):111-113.
- [17] MELAM G R, BURAGADDA S, ALHUSAINI A A, et al. Effect of complete decongestive therapy and home program on health-related quality of life in post mastectomy lymphedema patients [J]. *BMC Women's Health*, 2016, 16(1):23.
- [18] 阮杰,胡文丹.中药内服外洗联合针灸治疗乳腺癌术后上肢水肿24例[J].*浙江中医杂志*, 2017, 52(6):441.
- [19] 史小田.化痰扶正方防治乳腺癌术后皮瓣坏死的临床研究[D].武汉:湖北中医药大学, 2018.
- [20] 艾日岱,宁殿宾,秦莉.复方黄柏液对乳腺癌术后皮瓣坏死预防作用探讨[J].*中外医疗*, 2015, 34(21):165-166.
- [21] 刘涌涛.防己茯苓汤预防乳腺癌术后皮下积液的临床效果观察[J].*安徽卫生职业技术学院学报*, 2016, 15(1):57-58.

(收稿日期:2018-12-12 编辑:罗英姣)

欢 迎 订 阅 欢 迎 投 稿

引用:王哲,王佳贺.小白菊内酯药理作用的研究进展[J].中医导报,2019,25(23):112-115.

小白菊内酯药理作用的研究进展*

王 哲,王佳贺

(中国医科大学附属盛京医院,辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 小白菊内酯(parthenolide,PTL)具有抗炎、抗病毒、抗肿瘤等药理作用,同时对白血病和肺纤维化、肝脏疾病等也有一定的疗效。通过综述近年来大量国内外的文献,对PTL的多种药理作用及作用机制做系统的分析,重点阐述PTL对肿瘤细胞的影响,为PTL的进一步研究与临床应用提供理论基础。

[关键词] 小白菊内酯;药理作用;抗肿瘤;作用机制

[中图分类号] R284 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0112-04

Advances in Studies on Pharmacological Effect of Parthenolide

WANG Zhe, WANG Jia-he

(Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang Liaoning 110004, China)

[Abstract] Parthenolide shows variety of pharmacological effects, such as anti-inflammatory, anti-viral, and anti-tumor activity. It also has certain curative effect on leukemia, pulmonary fibrosis and liver disease. This paper reviews a large number of domestic and foreign literatures in recent years, systematically analyzes the various pharmacological effects and mechanisms of PTL, and focuses on the impact of PTL on tumor cells, to provide a theoretical basis for further research and clinical application of PTL.

[Keywords] parthenolide; pharmacological effects; anti-tumor; mechanism

中药大多来源于草本植物,含有多种成分,且各种成分之间相互作用,形成了天然的联合用药^[1]。目前,通过使用中药治疗肿瘤常采取两种方式^[2],第一种是中药与化疗药物相结合,提高机体对化疗药物的敏感性以及降低化疗药物的使用时限。第二种是发挥中药自身各组分的协同效应。从传统中药中提取有效成分,通过研究其作用机制,发挥各成分间的协同效应,来治疗肿瘤、炎症、白血病等多种疾病已经成为目前世界各国的研究热点。

小白菊内酯(parthenolide,PTL)是一种倍半萜内酯,主要来源于植物小白菊(tanacetum parthenium),其亚甲基 γ -内酯环和环氧基团的亲核性质使其能与生物靶点快速相互作用,诱导细胞氧化应激,发挥其生物作用。PTL已广泛用于治疗高热、头痛、胃痛、牙痛、类风湿性关节炎、月经不调和其他炎症性疾病^[3]。近年来,在诸如非小细胞肺癌、乳腺癌和颊囊癌等多种肿瘤疾病中也观察到PTL的抗肿瘤作用^[4-6]。本文对PTL近年来的研究概况作一综述,旨在为其药理作用机制研究与临床应用提供理论依据。

1 抗炎作用

炎症是机体对于损伤因子产生的一种防护机制,表现为

红、肿、热、痛、功能障碍。PTL作为传统中药的活性成分,常被用来治疗发热、炎症反应。研究人员发现^[7-8],PTL主要是通过强效抑制核因子 κ B(Nuclear factor κ B,NF- κ B)的活性,从而抑制诱导性环氧合酶和前列腺素的表达发挥抗炎活性,并且可以抑制促炎因子肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 1β (IL- 1β)和IL-6等的释放。研究发现^[9]PTL可以降低脂多糖刺激的急性肝炎小鼠RAW264.7细胞中促炎细胞因子,如 γ -干扰素(IFN- γ)、TNF- α 、IL-17A、IL- 1β 和IL-6等的mRNA表达,同时转化生长因子 β (TGF- β)mRNA也略有升高,还证明了PTL可能通过下调STAT3和p38信号并上调p53信号来抑制巨噬细胞的活化而发挥抗炎作用。目前,有学者^[10-11]对PTL的抗炎机制在基因与受体层面进行了深入研究,进一步阐明了小白菊内酯的分子生物学机制,有助于其在抗炎作用中发挥更大作用。

2 抗肿瘤活性作用

2.1 介导肿瘤细胞凋亡 细胞凋亡是在一系列基因的调控或外部条件刺激的情况下,细胞自主而有序的死亡,去除掉体内不需要和有害的细胞,从而维护了内环境的稳态。Bcl-2家族是凋亡的标志性蛋白,是由TSUJIMOTO等^[12]在1985年发

*基金项目:辽宁省自然科学基金指导计划(201602858)

通讯作者:王佳贺,E-mail:wangjhcmsj@163.com

现的。其中Bcl-2是一种抗凋亡蛋白,通过抑制凋亡途径来保护细胞。Bax是促凋亡蛋白,而P53可以通过Bax基因启动子直接转录从而激活和上调Bax,同时下调Bcl-2的表达^[13]。众多研究发现,PTL对于肿瘤细胞的抑制作用大多会通过促进其凋亡而实现,并且通过调节各种凋亡基因以及蛋白质的差异表达来诱导细胞凋亡。NAGARETHINAM等^[14]将PTL应用在二羟甲基丁酸(Dimethylolbutanoic acid,DMBA)诱导的仓鼠颊囊癌中,发现DMBA组的仓鼠肿瘤形成率为100%,且组织病理学、解毒酶状态、脂质过氧化和抗氧化特征等方面发生明显改变。PTL组完全抑制了肿瘤的形成,PTL与DMBA联用组显著降低了仓鼠肿瘤的组织病理学变化。与DMBA组相比,PTL组的抗凋亡基因Bcl-2显著下调,促凋亡基因Bax显著上升。ANEES等^[15]使用PTL处理人宫颈癌SiHa细胞和人乳腺癌MCF-7细胞,通过半定量RT-PCR检测,发现Bcl-2基因下调,P53与Bax基因显著上调。SUN等^[16]与LIU等^[17]分别将PTL作用于肝癌Hep-G2细胞与胰腺癌BxPC-3细胞后发现,癌细胞中Bcl-2与pro-Caspase-3均较对照组显著下调,Bax与Caspase-9的表达也均显著高于对照组,更加充分地证明了PTL可以通过促进癌细胞的凋亡而治疗肿瘤。然而,还有学者发现PTL可以抑制细胞的凋亡从而对细胞产生保护作用。ZHANG等^[18]通过对小鼠的嗜铬细胞瘤PC12细胞进行OGD体外缺血造模,发现PC12的乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)释放显著增加,同时细胞的活力显著下降。在使用PTL处理后,有效地增加了神经元的存活并且阻止了LDH的释放,通过实验发现,Bax蛋白显著下调,且Bcl-2蛋白显著上调,充分证明了PTL可以抑制PC12细胞的凋亡从而保护神经元细胞。

2.2 介导肿瘤细胞自噬 在肿瘤发生发展的过程中,自噬扮演了重要的角色。适度的自噬可以维护细胞内环境的稳态,降解和回收细胞中受损的细胞器和长寿蛋白质。过度的自噬会抑制细胞的增殖,并导致细胞的程序性死亡。LIU等^[19]将GFP-LC3转染到胰腺癌Panc-1细胞中后,发现随着PTL给药浓度的增加,LC3的表达也稳定增加。通过Western blot检测自噬相关蛋白LC3、Beclin1与P62/SQSTM1,发现PTL对胰腺癌Panc-1细胞的自噬呈浓度依赖性,抑制了细胞的增殖。YANG等^[20]发现,PTL可以抑制骨肉瘤Saos-2与MG-63细胞的增殖且呈浓度依赖性,但是通过Annexin V-FITC/PI流式细胞术检测细胞凋亡水平发现,PTL不会引起骨肉瘤细胞的早期凋亡和Caspase-3的裂解。通过免疫荧光与Western blot发现,骨肉瘤细胞的自噬与线粒体自噬明显增强,其特征在于PINK1和Parkin易位至线粒体和自噬相关蛋白LC3与Beclin1表达明显增加。PTL诱导的骨肉瘤细胞自噬与活性氧(reactive oxygen species,ROS)的增加呈正相关。这与刘战培等^[21]的研究结果一致。JEYAMOCHAN等^[22]通过将PTL作用在宫颈癌HeLa细胞上发现,PTL通过激活PTEN、抑制PI3K-Akt-mTOR通路,诱导细胞ROS的产生,激活细胞的自噬,从而抑制宫颈癌Hela细胞的增殖。

2.3 抑制肿瘤细胞的侵袭与转移 侵袭与转移一般是指恶性的肿瘤细胞从原发位置脱离,向周围组织积聚,穿过血管

壁与淋巴管壁进入血液与淋巴液,进而转移到远处部位,形成转移瘤^[23]。转移瘤的症状往往会掩盖原发瘤的表现,影响临床医生对癌症的诊治。侵袭与转移不同却又互相联系,转移是在肿瘤细胞高侵袭性的基础上透过血管壁与淋巴管壁,从而进入血液与淋巴液,侵袭力越强,迁移能力也越强^[24]。郑捷敏等^[25]通过使用Transwell实验与细胞划痕实验判断PTL对于恶性人脑胶质瘤U-87MG细胞侵袭与迁移能力的影响,发现在使用PTL处理48 h后,U-87MG细胞迁移距离变小但未融合,而对照组的划痕基本融合,同时PTL组的细胞穿膜细胞数明显少于对照组,且呈浓度依赖性。NF- κ B与许多信号转导途径、细胞迁移以及血管生成有关。PTL已经被多数学者发现可以通过抑制I κ B激酶(I κ K)间接地抑制NF- κ B^[26-27]。NAKABAYASHI等^[28]发现,随着PTL浓度的增加,胶质母细胞瘤U-87MG与U373细胞的侵袭能力均受到了明显的抑制,同时,该肿瘤诱导的血管的长度也显著降低。Western blot发现,在肿瘤细胞侵袭中起重要作用的基质金属蛋白酶9(matrix metalloprotein,MMP9)与在血管生成中发挥重要作用的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)的表达均随着PTL浓度的增加而下调。

3 对白血病的的作用

白血病是一种始发于骨髓,由大量尚未完全发育的白细胞异常堆积而形成的癌症,属于我国十大高发恶性肿瘤之一^[29]。其中急性淋巴细胞性白血病(acute lymphoblastic leukemia,ALL)占小儿急性白血病的80%,占成人急性白血病的20%。有学者研究^[30]发现,PTL可以通过干预ALL患者中骨髓微环境中的骨髓基质细胞(bone marrow stromal cell, BMSCs)与白血病细胞,降低两者的黏附作用,从而使白血病细胞失去BMSCs的保护,促使其凋亡。急性髓性白血病(acute myelogenous leukemia, AML)是成人最常见的急性白血病,也是儿童中第二常见的白血病类型。尽管可以进行化疗与干细胞移植,但成人的总体生存率低于30%,儿童也低于60%^[31]。柔红霉素(Daunorubicin, DNR)是最常用于治疗AML的蒽环类抗肿瘤抗生素^[32]。MOHAMMADI等^[33]通过研究一种对DNR不敏感的AML细胞(KG1a细胞)发现,PTL对KG1a细胞具有持续性的杀伤作用,可抑制NF- κ B、AKT1、mTOR和 β -连环蛋白基因(β -catenin)的表达。与此同时,一种可以降低PTL诱导细胞凋亡率的基因——骨桥蛋白(osteopontin, OPN)基因上调,但目前尚无法证明PTL对该细胞的促凋亡作用产生很大影响。

4 其他药理作用

4.1 抗病毒作用 单纯疱疹病毒1(herpes simplex virus 1, HSV-1)是一种DNA病毒,受到包裹在其外面的二十面体衣壳的保护,导致其具有潜伏感染的能力。据统计^[34],世界上有60%~80%的人群携带该病毒。HSV-1基因组的突变、插入或缺失可导致该病毒耐药性的增加,因此,寻找抗HSV-1活性的化合物势在必行。BENASSI等^[35]通过对HSV-1病毒增殖周期研究发现,小白菊内酯并不作用于感染的初始阶段(即病毒穿透细胞膜之前或期间),但可以阻止病毒的复制。通过Western blot检测发现,PTL可以增加Caspase-8与Caspase-9的

表达,通过内源性与外源性途径来诱导非洲绿猴肾细胞(Vero细胞)凋亡,导致病毒的复制受损。

4.2 对非酒精性脂肪性肝病的影响 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)是指多余的脂肪累积在肝脏中形成的病症,在发达国家尤其常见,常与肥胖、血脂异常、糖尿病与胰岛素抵抗等有关^[36]。脂肪的累积虽然不会导致肝脏损伤,但会导致其它肝脏疾病的发生与发展,从肝细胞炎,到肝细胞气球样变,最终发展为肝硬化与肝细胞癌。BAHABADI等^[37]通过使用高脂肪饮食(62% kcal)诱导大鼠NAFLD模型,并在不同的转录、翻译及组织病理学检查中评估2 mg/kg与4 mg/kg PTL的作用发现,PTL可以部分消除高脂饮食诱导的总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-c),增加高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-c)。细胞色素P450同工酶CYP2E1对脂肪的累积与氧化应激具有刺激作用,细胞的氧化损伤后的另一个后果是蛋白质的氧化水解,产生血清晚期蛋白氧化产物(advanced protein oxidation products, APOP)。使用PTL治疗后,总抗氧化能力(total antioxidant capacity, TAC)明显增强, APOP与CYP2E1改善明显。结果表明,PTL可以降低高血糖,改善胰岛素敏感性,调节肝脏血脂异常,增强细胞的抗氧化能力,延缓NAFLD进展。

4.3 对肺纤维化的影响 肺纤维化(pulmonary fibrosis, PF),尤其是特发性肺纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种由多种因素引起的肺部结构异常的慢性肺病^[38]。近年来,IPF的死亡率大大增加,严重威胁着人类健康。目前临床上治疗IPF的药物(如环磷酰胺,吡非尼酮等)都有严重的副作用。肺泡上皮细胞(alveolar epithelial cells, AECs)的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)在PF的发展中起到关键作用,损伤的上皮细胞通过EMT产生的一系列促炎信号以及导致细胞损伤的关键信号分子,逐级地、可逆性地使上皮细胞获得间充质特征,并持续增强修复过程中的炎症因子与缺氧,使产生的上皮细胞纤维化难以修复。LI等^[39]通过实验评估发现,PTL以剂量依赖性的方式抑制原代肺成纤维细胞的增殖和迁移,上调上皮标志物E-上皮钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)的表达并下调间充质标志物波形蛋白的水平。同时,研究人员还评估了PTL对AEC中激活蛋白-1(activator protein 1, AP-1)、NF- κ B、STAT-3、Snail、Slug和C-myc表达的影响,结果表明,PTL治疗后NF- κ B和Snail表达水平和活性以剂量依赖性的方式显著下降。由此可见,PTL可通过NF- κ B/Snail信号转导途径显著改善肺纤维化并抑制EMT。PTL可能是一种可用于肺纤维化治疗的有价值的候选化合物。

5 展 望

PTL作为传统中药的有效成分,具有多方面的药理作用,尤其是其可通过多种途径抑制肿瘤细胞的增殖。目前大部分学者对于PTL的研究主要集中在抗炎、凋亡与自噬,尚未发现有文献报道PTL是否可以通过细胞凋亡和衰老促进肿瘤细胞死亡。对PTL的药理作用以及作用机制的研究对我国传统中药的发展以及疾病的治疗均具有重要意义,值得深入探索。

参考文献

- [1] 李惠,沈凯凯.中药抗肿瘤联合用药研究进展[J].上海中医药大学学报,2017,31(3):90-94.
- [2] NEWMAN D J, CRAIG G M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014[J]. J Nat Prod, 2016,79(3):629.
- [3] MATHEMA V B, KOH Y S, THAKURI B C, et al. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities[J]. Inflammation, 2012,35(2):560-5.
- [4] 刘捷,徐玲,小白菊内酯对人小细胞肺癌NCI-H446细胞增殖及凋亡作用研究[J].重庆医科大学学报,2018,43(3):414-419.
- [5] JAFARI N, NAZERI S, Enferadi S T. Parthenolide reduces metastasis by inhibition of vimentin expression and induces apoptosis by suppression Elongation factor α -1 expression[J]. Phytomedicine, 2018:S0944711318300230.
- [6] BASKARAN N, SELVAM G S, YUVARAJ S, et al. Parthenolide attenuates 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis[J]. Mol Cell Biochem, 2017,440(1/2):1-12.
- [7] ANIL P, MANISH S, RATHORE GS, et al. Feverfew (Tanacetum parthenium L.): A systematic review [J]. Pharmacogn Rev, 2011,5(9):103-110.
- [8] MAGNI P, RUSCICA M, DOZIO E, et al. Parthenolide inhibits the LPS-induced secretion of IL-6 and TNF- α and NF- κ B nuclear translocation in BV-2 microglia[J]. Phytother Res, 2012,26(9):1405-1409.
- [9] WANG D, WANG H, FU S, et al. Parthenolide ameliorates Concanavalin A-induced acute hepatitis in mice and modulates the macrophages to an anti-inflammatory state[J]. Int Immunopharmacol, 2016(38):132-138.
- [10] WANG M, LI Q. Parthenolide could become a promising and stable drug with anti-inflammatory effects[J]. Nat Prod Res, 2015,29(12):1092-1101.
- [11] MAHAJAN V K, SHARMA V, Gupta M, et al. Parthenium dermatitis: is parthenolide an effective choice for patch testing?[J]. Contact Dermatitis, 2014,70(6):340-343.
- [12] TSUJIMOTO Y, COSSMAN J, Jaffe E, et al. Involvement of the Bcl-2 gene in human follicular lymphoma [J]. Science, 1985,228(4706):1440-1443.
- [13] 刘丁峰,章圣朋,刘晓平.关于Bcl-2凋亡蛋白家族的研究进展[J].科技视界,2017(1):88-89.
- [14] BASKARAN N, SELVAM G S, Yuvaraj S, et al. Parthenolide attenuates 7,12-dimethylbenz[a]anthracene induced hamster buccal pouch carcinogenesis [J]. Mol Cell

- Biochem, 2017, 440(1/2):1-12.
- [15] ALFATLAWI A A, ALFATLAWI A A, IRSHAD M, et al. Effect of parthenolide on growth and apoptosis regulatory genes of human cancer cell lines [J]. *Pharm Biol*, 2015, 53(1):104-109.
- [16] SUN J, ZHANG C, BAO Y L, et al. Parthenolide-Induced Apoptosis, Autophagy and Suppression of Proliferation in HepG2 Cells [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014, 15(12):4897-902.
- [17] LIU J W, CAI M X, XIN Y, et al. Parthenolide induces proliferation inhibition and apoptosis of pancreatic cancer cells in vitro [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2010, 29(1):108.
- [18] ZHANG J F, ZHANG L, Shi L L, et al. Parthenolide attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury via Akt/GSK-3 β pathway in PC12 cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017(89):1159.
- [19] LIU W, WANG X, SUN J, et al. Parthenolide suppresses pancreatic cell growth by autophagy-mediated apoptosis[J]. *Onco Targets Ther*, 2017(10):453-461.
- [20] YANG C, YANG Q O, KONG Q J, et al. Parthenolide Induces Reactive Oxygen Species-Mediated Autophagic Cell Death in Human Osteosarcoma Cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 40(1/2):146-154.
- [21] 刘战培,李艳艳,高波,等.小白菊内酯诱导肝癌细胞SMMC 7721自噬性死亡的实验研究[J].*四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(4):587-590.
- [22] JEYAMOCHAN S, MOORTHY R K, KANNAN M K, et al. Parthenolide induces apoptosis and autophagy through the suppression of PI3K/Akt signaling pathway in cervical cancer[J]. *Biotechnol Lett*, 2016, 38(8):1251-1260.
- [23] YAMAGUCHI H. Pathological roles of invadopodia in cancer invasion and metastasis [J].*Eur J Cell Biol*, 2012, 91(11/12):902-907.
- [24] KIM J, KANG S M, OH S Y, et al. Early Growth Response 1-Dependent Downregulation of Matrix Metalloproteinase 9 and Mouse Double Minute 2 Attenuates Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Metastasis[J].*Cell Physiol Biochem*, 2018, 50(5):1869-1881.
- [25] 小白菊内酯诱导肝癌细胞SMMC 7721自噬性死亡的实验研究[J].*四川大学学报(医学版)*, 2014, 45(4):587-590.
- [26] KIM S L, KIM S H, PARK Y R, et al. Combined Parthenolide and Balsalazide Have Enhanced Antitumor Efficacy Through Blockade of NF- κ B Activation[J].*Mol Cancer Res Mcr*, 2017, 15(2).
- [27] 韩琨景,杨万山,孙抒,等.小白菊内酯对人肝癌细胞HepG-2细胞Caspase-3和NF- κ B蛋白表达的影响[J].*黑龙江医药科学*, 2015, 38(4):46-49.
- [28] NAKABAYASHI H. Involvement of Akt/NF- κ B pathway in antitumor effects of parthenolide on glioblastoma cells in vitro and in vivo [J]. *BMC Cancer*, 2012, 12(1):453.
- [29] 施叶叶,马程遥,苗筠杰,等.中药多靶点逆转白血病多药耐药机制研究[J].*中草药*, 2016, 47(7):1230-1235.
- [30] 何玉婵,周思瑶,唐荣芳,等.小白菊内酯干预骨髓基质细胞对Jurkat细胞黏附作用的影响及其机制研究[J].*中国全科医学*, 2015, 18(5):535-539.
- [31] SAKAMOTO K M, GRANT S, SALEIRO D, et al. Targeting Novel Signaling Pathways for Resistant Acute Myeloid Leukemia [J]. *Mol Genet Metab*, 2015, 114(3):397-402.
- [32] TALLMAN M S, GILLILAND D G, ROWE J M. Drug therapy for acute myeloid leukemia[J].*Blood*, 2005, 106(4):1154-1163.
- [33] MOHAMMADI S, ZAHEDPANAH M, Ghaffari S H, et al. Osteopontin plays a unique role in resistance of CD34+/CD123+ human leukemia cell lines KG1a to parthenolide[J].*Life Sciences*, 2017(189):89.
- [34] HOROWITZ R, AIERSTUCK S, WILLAMS E A, et al. Herpes simplex virus infection in a university health population: clinical manifestations, epidemiology, and implications[J].*J Am Coll Health*, 2010, 59(2):69-74.
- [35] BENASSI-ZANQUETA é, MARQUES C F, NOCCHI S R, et al. Parthenolide Influences Herpes simplex virus 1 Replication in vitro[J]. *Intervirolgy*, 2018, 61(1):14-22.
- [36] DOWMAN J K, TOMLINSON J W, NEWSOME P N. Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease[J].*QJM*, 2010, 103(2):71.
- [37] BAHABADI M, MOHAMMADALIPOUR A, KARIMI J, et al. Hepatoprotective effect of parthenolide in rat model of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2017, 39(4):1.
- [38] FOSTER M W. Quantitative proteomics of bronchoalveolar lavage fluid in idiopathic pulmonary fibrosis [J].*J Proteome Res*, 2015, 14(2):1238-1249.
- [39] LO X H, XIAO T, YANG J H, et al. Parthenolide attenuated bleomycin-induced pulmonary fibrosis via the NF- κ B/Snail signaling pathway[J].*Respir Res*, 2018, 19(1):111.

(收稿日期:2019-01-17 编辑:罗英姣)

引用:朱光祥,徐勤勇,吕艳.中医健康管理研究现状与展望[J]中医导报,2019,25(23):116-119.

中医健康管理研究现状与展望*

朱光祥¹,徐勤勇¹,吕艳²

(1.广西中医药大学,广西 南宁 530001;

2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530023)

[摘要] 简述中医健康管理概念及内涵、国内外健康管理发展概况,并着重从患者报告结局指标中再入院率、依从性、生活质量及满意度、症状管理及并发症控制4个方面阐明中医健康管理在临床慢病管理中的优势,改善患者结局;同时对中医健康管理发展提出建议,旨在促进中医健康管理健康发展,助力健康中国。

[关键词] 中医;健康管理;患者报告结局;慢性病;综述;现状

[中图分类号] R211 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0116-04

Research Status and Prospect of Health Management in Traditional Chinese Medicine

ZHU Guang-xiang¹, XU Qin-yong¹, LYU Yan²

(1.Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530001, China;

2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning Guangxi 530023, China)

[Abstract] This paper briefly describes health management concept and connotation of traditional Chinese medicine and health management development situation at home and abroad, and emphatically clarify advantage of TCM in chronic disease health management in the clinical application, improving patient-reported outcomes, from the patient outcome indicators readmission rate, adherence, quality of life and satisfaction, symptom management and complications control; At the same time, it puts forward some Suggestions on the development of TCM health management, aiming at promoting the healthy development of TCM health management and helping "healthy China".

[keywords] Traditional Chinese Medicine; health management; patient reported outcome; chronic diseases; review; current situation

慢性病是世界上最常见的死亡和致残原因^[1]。2017年全球范围内,慢性非传染性疾病(NCD)死亡人数占全球总死亡人数的73.4%(1040万)^[2]。我国慢性病死亡率也逐年攀升,卫生总费用和人均卫生费用呈现快速增长趋势,2017年分别达到52,598.28亿元、3,783.83元,占GDP比重的6.23%^[3]。因此,慢性病产生的危害,对个人、家庭和社会造成沉重负担^[4]。国外经验证实,解决慢性病问题目前健康管理是切实可行且经济的方法,可有效地控制过度增长医疗支出,减轻社会负担^[5-9]。而随着社会发展和人民群众的健康需求,中医健康管理也应运而生,中医治未病理念日渐深入人心。在促进和维护全民健康及慢性病管理上,如何发挥中医药优势,中医健康管理面临重大机遇和挑战,亟待进一步加快中医健康管理理论研究、实践探索。现将近年来中医健康管理发展和国外健康

管理现状以及临床实践概述如下。

1 中医健康管理概述

1.1 概念 中医健康管理概念的相关文献研究较少。中国老年学会、中国中西医结合学会、中国药膳研究会等机构于2009年7月联合发起“中医健康管理工程”,是对中医健康管理定义^[7]最早的描述,即根据人的不同体质来调动人这一复杂、开放系统的自我组织能力,进行防治、维护的全过程,中医调理的过程。其后有杨贵尧、张思超、张海生及俞洁4位学者从不同角度阐述中医健康管理概念。笔者总结如下,中医健康管理指在中医学理论指导下,以中医辨证论治与整体观念为核心,结合现代健康管理学方法,通过对个体或群体的健康进行中西医的全面相关信息采集、监测、分析和评估,从而提供中医健康咨询及对健康危险因素进行中医干预的全

*基金项目:广西科技厅攻关课题(桂科攻1355006-1)

通讯作者:吕艳,E-mail:ly6354@163.com

过程,以实现治未病目标^[8]。

1.2 中医健康管理内涵及延伸 中医理论中未明确提出健康管理一词,而中医典籍中蕴含的论断与理念均与现代健康管理相通^[9]。尤其“圣人不治已病治未病”的提出标志着中医健康管理思想的雏形形成^[10]。《道德经》提到“圣人不病,以其病病,是以不病”,避免疾病关键在于预防,务必采取谨慎防范的态度。《素问·八正神明论篇》有云:“上工救其萌芽,必先见三部九候之气,尽调不败而救之”,当遭受邪气侵袭未发病时,采取防治措施护正气,阻断病因发展,促使机体向健康状态转化。此外,《金匱要略·脏腑经络先后病脉证第一》载:“夫治未病者,见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,指出疾病早期或者隐微之时立即干预治疗,以阻病情进展。中医健康管理包含中医理论为指导的技术和方法,如中医特色适宜技术、体质辨识、运动保健、饮食养生、穴位保健等。而中医体质学说的建立和发展为健康管理提供了重要理论基础与评估方法^[11]。《灵枢·本神》言:“顺四时而适寒暑,和喜怒而安居处”,中医养生作为古人生命调养和生存智慧的艺术,也是自我中医健康管理的重要体现和实践。中医健康管理方案包括采集患者资料,建立个人中医健康档案数据库;国家医保与商业保险结合,保障患者医疗服务;辨识患者体质、脏腑健康状态,预测疾病潜在风险^[12];多平台层级评估分析,提供专业中医指导和干预;强化互动与效果反馈,优化中医管理方案。

3 健康管理发展概况

3.1 国外健康管理现状 美国作为现代健康管理起源地,当时面临国内严峻形势和挑战:人口老龄化速度加快;人民对健康诉求、生命价值反思;慢性病人口数量激增导致政府医疗负担等^[13],例如从1980年到2006年,美国的医疗卫生费用支出增长了8倍^[14]。正是基于国内形势和人民健康需求,健康管理作为一门学科和产业应运而生并得到快速发展。美国健康管理主要包括健康状况检测、健康风险评估、健康风险干预和健康促进四大方面^[15]。近些年,持续照料退休社区(Casualty care research center, CCRC)在老年人健康管理方面已发展为美国社会的主流模式^[16],主要从膳食、生活、日常医疗保健等方面给予全方位照顾。资料显示,2011年拥有健康保险的美国公民已占美国总人口的84.3%^[16]。同年,美国国会通过了患者保护法案和平价医疗法案(affordable care act, ACA),其中更广为人知的是平价医疗法案^[17],旨在为美国公民和合法居民的医疗保险覆盖缩小差距。目前,美国已建立起全面的健康管理标准和服务程序,这已成为其医疗服务体系的重要组成部分^[18]。

欧洲的健康管理事业同样发展较为成熟,如英国医疗保险服务机构开展相关服务遍布全球众多国家和地区^[19]。作为现代社区卫生保健服务的发源地^[20],英国国家健康保障体系(national health service, NHS)承担着全民医疗健康管理服务,致力维护健康公平,为人们提供完善的医疗保健服务;另外尤其重视依托社区为核心开展健康管理的相关卫生保健工作^[21]。近些年来,芬兰通过强化卫生保健管理改革,更新健康服务理念、优化公共卫生管理,健康管理卫生事业成效显著。

日本的健康管理始于1959年,到1961年实施国民全员保险制度,医疗保险全面覆盖。1978年后日本相继提出国民健

康运动计划、保障老人健康体检机制,规范各地健康管理中心,着力普及健康体检、扩充营养师、保健护士数量等。到20世纪80年代,日本颁布了“健康管理法规”。从2007年至2016年,日本实施第三次国民健康策略,即“新健康开拓战略”^[22],提倡“运动一生”理念和生活方式。现阶段,日本政府正实施第二阶段“21世纪日本国民健康促进运动”即“健康日本21”(2013—2022)工作规划^[23],旨在进一步提高国民体质健康水平。如今日本的健康管理服务已经普及全国,形成法律化、制度化、常规化的工作常态。此外,日本积极运用高科技手段尝试提供便捷化、智能化的健康保健服务,如上线“个人健康管理系统”等。

3.2 国内中医健康管理现状 同国外相比,中医健康管理发展相对滞后,理论体系和实践探索研究尚不充分。近年来,随着相关顶层中医药政策法规不断出台,中医健康管理实践在我国积极开展。2011年国家中医药管理局制定《中医药健康管理服务技术规范》,为全国各医疗机构对老年人、儿童、孕产妇、高血压等重点人群和慢性病患者运用中医药技术方法进行健康管理提供指导依据。2013年7月31日,国家中医药管理局、国家卫生计生委联合发布《中医药健康管理服务规范》。2015年3月国务院印发《深化标准化工作改革方案》,批准立项中医健康管理标准服务体系的研究。近三年来相继成立中华中医药学会健康管理分会、世界中医药学会联合会中医健康管理专业委员会、中加国际健康管理中心等组织,旨在拓展中医健康管理领域交流,搭建国际合作平台,积极学习国外健康管理经验,不断提升中医健康管理行业服务能力和学术水平。随着中医健康管理核心理念“治未病”的提出,如今全国各地市级中医医院基本设立治未病中心。《中医药健康服务发展规划(2015—2020年)》指出,开展中医特色健康管理,以治未病理念为核心,注重慢性病管理,中医药优势与健康管理相结合,探索融健康管理、健康保险和健康文化为一体的中医健康保障模式。《中国防治慢性病中长期规划(2017—2025)》和《“健康中国2030”规划纲要》中提出以健康促进和健康管理为手段,发挥中医药在防治慢性病中的作用和优势,实现健康中国蓝图^[14]。这为中医健康管理发展提出了明确定位和发展方向指引,不断为满足人民群众健康需求提供众多元化、个体化、规范化健康管理服务。

4 中医健康管理实践结局评价

随着中医健康管理实践在临床迅速开展,在重点人群和慢性病管理上干预效果明显。患者报告结局在慢病管理和肿瘤疾病评价中普遍应用。患者报告结局^[24-25](patient-reported outcome, PRO)是指直接来自于患者对自身健康、功能状态以及治疗感受的报告。现从PRO相关测量指标进行结局评价。

4.1 治疗依从性 提高治疗依从性对于患者改善健康结局、生活质量以及降低医疗成本至关重要^[26]。为观察中医健康管理模式对社区高血压患者的影响,黄屹平等^[27]研究显示:患者管理后依从性明显高于管理前,特别在服药依从性方面;沈志萍等^[28]探索以中医药治病理论为指导,以家庭医生为核心的中医健康管理模式。实践发现,与干预前相比,老年人的中医保健知识知晓率、中医体质、中医药保健依从率均显著改善,其中依从性方面从实施前的32.5%提高到88.8%。可见,该

模式能改善社区老人遵医行为,增强老年人对社区卫生服务的信任度。为更好地改善孕产妇的不适体验,进而促进女性生殖健康和优生优育,丁霞等^[29]指出2349例孕产妇参与中医健康管理干预后,中医药健康指导受到孕产妇普遍认可,可缓解孕产妇的不适症状,孕产妇依从性不断提高。

4.2 再入院率 再入院率是评判管理结局的重要客观参考依据。黄静等^[30]研究表明,开展社区中医健康管理能显著降低脑梗死恢复期患者再住院时间,降低再住院率,进而有助于减少医疗费用支出,减轻家庭和社会负担;对于骨关节炎,孙正平等^[31]运用中医健康管理模式对骨关节炎患者进行全程管理,在预防、治疗、康复、整体上4个方面进行中医干预,可有效降低复发风险,减少就医频率;谭超等^[32]对214例冠心病慢性稳定性心绞痛患者进行中医体质健康管理,结果显示:对照组再入院率(20.8%)明显高于干预组(8.3%)。基于中医体质指导的健康管理模式可减少心绞痛不良事件发生,继而明显降低再住院率,全面提高患者干预效果。

4.3 生活质量及满意度 生活质量和满意度是评价中医健康管理临床效果最常用的指标。江明等^[33]在老年慢病患者中应用基于全科医护团队的中医健康管理模式,结果表明该模式能明显提高患者满意度和生活质量,提升患者疾病自我管理水平。袁映梅等^[34]通过对120例卒中后恢复期患者开展中医健康管理,干预后结果发现管理组患者移动功能、生活质量总评分、语言交流、情绪管理及ADL/IADL等各项指标的评分均显著高于对照组。李书娜^[35]研究表明高血压中医健康管理干预可有效控制血压水平,明显改善高血压患者的自我管理行为和um生活质量,受到患者普遍欢迎。何永明等^[36]在胃癌患者的个体化综合治疗中采用中医健康管理方法,积极调理体质、扶正抗癌,定期复查与中医调治相结合。结果患者生活质量明显改善,生存期得到延长。以上相关研究表明开展中医健康管理可以有效改善患者生活质量结局,提高患者满意度。

4.4 症状管理及并发症控制 健康管理是延缓慢性疾病发生、发展,减少相关并发症发生的关键^[37],也是评价中医健康管理临床应用效果的重要指标之一。王国栋^[38]认为在改善非酒精性脂肪性肝(NAFLD)患者的血脂、肝功能和体质学状况等指标方面,以辨证论治为主的中医健康管理模式疗效显著。艾亚婷等^[39]利用中医健康管理平台为原发性高血压(EH)患者提供药膳食疗、拔罐、穴位按摩等保健指导,可明显改善不同程度EH病人的血压水平,达到知-信-行循环,最终促进健康行为形成。赵蒙等^[40]开展糖尿病社区中医健康管理,进行中医体质辨识、个体化体质干预,结果显示中医健康管理能够有效控制血脂和血糖等指标,改善临床症状,延迟病情进展。通过多位学者的研究表明中医健康管理对于慢性病特异性指标控制和减少并发症上效果明显,具有临床推广价值。

5 展 望

近年来中医健康管理获得迅速发展,相关模式探索、临床实践、中医健康管理平台研究等普遍开展,但是过程中也暴露出诸多问题。笔者认为应从以下方面重点发力。

5.1 深化中医健康管理理论研究,加快构建理论体系 当前中医健康管理学科建设和理论研究明显滞后于其实践研究,理论体系及学科规划探讨较少^[41]。中医健康管理理论研究势在必行,应明确中医健康管理概念、内涵以及研究范围界定;

逐步形成完善、统一的理论框架,健全中医健康管理理论体系建设;加大对中医健康管理理论研究的基金倾斜和政策扶持,为健康管理实践提供理论支撑和依据。

5.2 加快中医健康管理学学科培育,创新人才培养机制 加大中医健康管理学科培育的扶持力度,直面学科建设当前面临的新挑战、新形势,以国际标准、群众健康需求、继承创新为导向,运用循证医学思维探讨中医健康管理学自身发展方向,同时明确学科建设定位。中医健康管理学科应首先重点着眼于学科体系的形成、中医健康管理方法学研究、中医健康管理标准与规范制定等^[42];加快开展学科培育与建设试点相关工作,与西医健康管理学建设协同发展,相互促进以提高建设水准;强化师资队伍,加强大师级和高层次领军人才和多学科融合创新复合型人才的交叉培养,创新多层次人才培养机制和示范基地建设;尝试将中医健康管理理论及方法与健康保险相结合^[43],注重多学科交叉与协作,丰富自身学科内涵。

5.3 创新互联网+中医健康管理服务,实现线上线下一体化服务 加强利用云平台、物联网、云计算等新技术和智能设备,不断开发中医健康管理信息平台和相关系统,促进中医健康管理与信息技术融合,对健康信息和健康数据进行结构化整合,以实现更好的个人或重点人群的健康维护和服务;建立个人健康档案,凭借新技术云平台跨空间实行中医诊疗,给予个性化中医干预方案,支持实时随访和个体化健康咨询和信息推送;最终逐步形成全民健康基础数据库,建立治未病大数据平台中心,实现大数据共建共享,为后续大数据挖掘、规律分析等研究提供技术及数据支撑。

面对我国人口老龄化加快、慢性病人增加、医疗成本负担加重等严峻形势,同时伴随当前医学理念及模式转变,中医健康管理产生和发展顺应时代要求。中医健康管理的发展与实践自然离不开护理人员配合,如何加强学科、专业间互动与衔接,明确中医护理在健康管理中角色定位,发挥中医护理专业优势,值得护理工作思考。中医健康管理必将凭借中医药优势将在预防保健、维护全民健康上发挥引领作用,助力实现“健康中国”。

参考文献

- [1] VISWANATHAN M, GOLIN C E, JONES C D, et al. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 157(11): 785-795.
- [2] GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392: 1736-88.
- [3] 中华人民共和国国家统计局. 中国统计年鉴-2018[M]. 北京: 中国统计出版社, 2018.
- [4] 王锐. 慢性病患者自我健康管理能力的评估研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
- [5] NASH D B. Population health management in Medicare:

- the time is now[J].*Population Health Manage*, 2011, 14 (Suppl 1):S1.
- [6] MARTINEZGONZULEZ N A, BERCHTOLD P, ULLMAN K, et al. Integrated care programmes for adults with chronic conditions: a meta-review [J].*International Journal for Quality in Health Care*, 2014, 26(5):561-570.
- [7] 郭永胜.中医健康管理理论体系构建研究[D].济南:山东中医药大学, 2015.
- [8] 张思超, 郭栋, 石作荣, 等.中医健康管理学理论体系模式构建[J].*中华健康管理学杂志*, 2014, 8(4):280-281.
- [9] 王筠.浅议中医健康管理发展现状与问题[J].*山西中医*, 2011, 27(9):60-61.
- [10] 杨贵尧, 刘颖, 郑杰, 等.中医健康管理的现状和展望[J].*中国中医药现代远程教育*, 2012, 10(18):145-146.
- [11] 吴敏, 林雪娟.基于整体观念的慢性胃炎的中医健康管理模式探讨[J].*中医药通报*, 2017, 16(3):25-27.
- [12] BURTON W. Zero Trends: Health as a Serious Economic Strategy [J]. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 2009, 51(10):1227-1228.
- [13] REPORT M W. Influenza vaccination coverage among health-care personnel: 2011-12 influenza season, United States [J].*Mmwr Morb Mortal Wkly Rep*, 2012, 61(5): 753-757.
- [14] 吴之杰, 郭清.大数据时代我国健康管理产业发展策略研究[J].*卫生经济研究*, 2014(6):14-16.
- [15] 周驰, 孟凡莉.美国持续照料退休社区的健康管理模式及启示[J].*中国老年学杂志*, 2017, 37(2):518-519.
- [16] DENAVASWALT C, PROCTOR B D, SMITH J C. Income, Poverty, and Health Insurance Coverage in the United States:2011[J].*Current Population Reports*, 2012: 60-243.
- [17] ROBERT W. Sandstrom, Jedd Lehman, Lee Hahn, et al. Structure of the physical therapy benefit in a typical Blue Cross Blue Shield preferred provider organization plan available in the individual insurance market in 2011[J].*Physical Therapy*, 2013, 93(10):1342-1350.
- [18] 刘宇, 柏涌海, 刘轶永, 等.临床与预防相结合的健康管理新模式初探[J].*中华医院管理杂志*, 2012, 28(12):929-930.
- [19] 陈宵.中医健康管理系统的构建与应用[D].广州:广州中医药大学, 2010.
- [20] 郭盈盈, 倪红梅, 程羽, 等.健康管理研究现状述评[J].*上海中医药杂志*, 2012, 46(10):4-7.
- [21] MANGIONE C M, GERZOFF R B, WILLIAMSON D F, et al. The association between quality of care and the intensity of diabetes disease management programs [J]. *Ann Inter Med*, 2006, 145(2):107-116.
- [22] 孟凡莉.日本健康管理现状和启示[C]//浙江省医学会健康管理学分会.2016年浙江省医学会健康管理学分会学术年会暨中国健康管理学科发展论坛论文集汇编, 2016:6.
- [23] 黄亚茹, 郭静, 王正珍, 等.加强体力活动指导对提高民众体质健康之作用研究——基于对“健康日本21”实施效果的考察[J].*西安体育学院学报*, 2016, 33(1):39-47.
- [24] RITENBAUGH C, NICHTER M, NICHTER M A, et al. Developing a patient-centered outcome measure for complementary and alternative medicine therapies I: defining content and format [J].*BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2011(11):135.
- [25] KEKLAR A A, Spertus J, Pang P, et al. Utility of Patient-Reported Outcome Instruments in Heart Failure [J]. *Jacc Heart Fail*, 2016, 4(3):165-175.
- [26] HAMINE S, GERTHh-GUYETTE E, Faulx D, et al. Impact of m Health chronic disease management on treatment adherence and patient outcomes: a systematic review[J]. *J Med Internet Res*, 2015, 17(2):e52.
- [27] 黄屹乎, 赵放平, 陈秋香.社区高血压患者中医健康管理模式应用及效果评价[J].*中国医药科学*, 2017, 7(5):128-131.
- [28] 沈志萍, 夏伟民.家庭医生制模式下老年人中医健康管理方法的实践[J].*中国社区医师*, 2014, 30(21):179-180.
- [29] 丁霞, 唐朴勤, 李良军, 等.2349例孕产妇中医药干预结果分析[J].*中国妇幼保健*, 2013, 28(25):4129-4130.
- [30] 黄静, 杨立, 朱群丽.社区中医健康管理对脑梗死恢复期患者再住院情况的影响[J].*中医药导报*, 2014, 20(15):99-101.
- [31] 孙正平, 许学猛, 刘文刚, 等.中医健康管理干预肝肾亏虚型膝关节关节炎的临床研究[J].*江西中医药大学学报*, 2014, 26(5):39-41.
- [32] 谭超, 刘建和, 刘丹, 等.冠心病慢性稳定性心绞痛瘀血质患者中医健康管理研究[J].*中医药导报*, 2015, 21(19):59-62.
- [33] 江明, 沈曼璇.基于全科医护团队的中医健康管理模式在改善老年慢性病患者满意度中的应用效果评价[J].*中国医药科学*, 2017, 7(10):245-247.
- [34] 袁映梅, 潘东红.中医健康管理对卒中后偏瘫恢复期患者生活质量的影响[J].*云南中医中药杂志*, 2015, 36(7):96-98.
- [35] 李书娜.中医药对老年高血压患者健康管理干预效果的评价[J].*中国城乡企业卫生*, 2017, 32(8):96-98.
- [36] 何永明, 李伟兵, 顾荣民, 等.中医健康管理策略在胃癌治疗中的临床实践[J].*中国肿瘤外科杂志*, 2017, 9(5):320-322.
- [37] 杜兆辉, 黄倩, 蔡丞俊, 等.全科医学与慢性病管理[J].*医学与哲学*, 2015, 36(16):1-2.
- [38] 王国栋.体质辨识为基础的中医健康管理模式防治非酒精性脂肪性肝病的研究[D].长沙:湖南中医药大学, 2016.
- [39] 艾亚婷, 彭锦, 方锐, 等.中医健康管理平台在老年社区原发性高血压辨证施护中的应用[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(1):66-68.
- [40] 赵蒙, 高云.中医体质辨识在2型糖尿病患者健康管理中应用效果研究[J].*中国中医药信息杂志*, 2016, 23(6):31-34.
- [41] 白书忠, 韩静.应加强健康管理学科建设[J].*中华健康管理学杂志*, 2013, 7(1):1.

(收稿日期:2018-11-22 编辑:张冀东)

引用:刘佳,许可,张兰.肝郁脾虚证动物模型评价方法[J].中医药导报,2019,25(23):120-122.

肝郁脾虚证动物模型评价方法*

刘佳¹,许可¹,张兰²

(1.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847;

2.辽宁中医药大学附属第一医院,辽宁 沈阳 110032)

[摘要] 总结近年来肝郁脾虚证动物模型的评价标准,从宏观表征、行为学实验、肝郁和脾虚的客观指标等方面总结肝郁脾虚证动物模型的评价方法,为评价肝郁脾虚证动物模型提供理论指导。

[关键词] 肝郁脾虚;动物模型;评价标准;证候;病证结合

[中图分类号] R2-03 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0120-03

Evaluation Method of Animal Model of Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome

LIU Jia¹, XU Ke¹, ZHANG Lan²

(1.Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110847, China;

2.The First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang Liaoning 110032, China)

[Abstract] This article summarizes the evaluation criteria of animal models of liver stagnation and spleen in recent years and summarizes the evaluation methods of animal models of liver stagnation and spleen deficiency from macro characterization, behavioral experiments, objective indicators of liver stagnation and spleen deficiency, to provide theoretical guidance for evaluating animal models of liver stagnation and spleen deficiency syndrome.

[Keywords] liver depression and spleen deficiency; animal model; evaluation standard; syndrome; combination of disease and syndrome

动物模型研究作为现代化实验手段广泛应用于中医药的研究,是分析中医基础理论和中药疗效的重要方法。近年来,随着生活压力的增大,肝郁脾虚证的患者也随之增加。目前临床中很多疾病存在这个证型,如桥本氏甲状腺炎、抑郁症、脂肪肝、溃疡性结肠炎等。肝郁脾虚证是临床中常见证候之一,也是中医证候现代化研究的重点。肝郁脾虚证动物模型一直是中医实验研究的热点,但肝郁脾虚证的发病机理尚未明确,需在动物模型的基础上进行中医证候的深入研究,因此动物模型成功与否决定了实验研究的成败,但对于肝郁脾虚的动物模型缺乏统一的评价标准。近年来,肝郁脾虚动物模型的研究已取得了一定的效果。故本文归纳、分析了近年来肝郁脾虚证动物模型的评价指标。

1 宏观表征

宏观表征是动物四诊信息的体现,是评定动物证候属性的方法,也是探讨病证结合模型的关键环节,主要从动物的

皮毛色泽、精神状态、活动情况、体质量变化、摄食改变及大便情况等方面进行观察,是评价动物模型的基本要素。刘燕等^[1]通过复合应激构建肝郁脾虚证大鼠模型,21 d后大鼠出现情绪低落、皮毛凌乱无光泽、扎堆、少动、便溏等宏观表征;郭军雄等^[2]通过慢性束缚联合番泻叶泻法构建肠易激综合征(IBS)肝郁脾虚的病证结合模型,21 d后大鼠出现乏力少动、毛发干枯无光泽、弓背静卧、眼角分泌物增多等宏观表征;苗宇船等^[3]通过慢性情志刺激和饮食不节的方法构建非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证大鼠模型,造模结束后大鼠出现倦怠、消瘦、食少、便溏等宏观表征。肝郁脾虚证动物会出现皮毛干枯无光泽、静卧少动、倦怠乏力、食少便溏等宏观表征,可作为评估肝郁脾虚证的四诊指标。

2 行为学实验

行为学实验是在特定的实验条件下,观察肝郁脾虚证动物一系列的反应或活动,分析其自主主动性和情绪状态,研

*基金项目:辽宁省科技计划厅项目(201602505)

通讯作者:张兰,E-mail:zhanglandaoshi@163.com

究动物体内神经功能、内分泌功能及心理状态等变化,主要包括旷场实验、糖水实验、强迫游泳和悬尾实验、高架迷宫实验。旷场实验分析动物在新环境中的自发活动,评价动物焦虑、紧张状态;糖水实验分析动物在受到奖励后产生的快感,评价动物情绪状态;强迫游泳和悬尾实验观察动物放弃挣扎、保持不动的状态,评价动物行为绝望状态;高架迷宫实验分析动物对于新事物的好奇感和喜暗天性,评价动物焦虑、抑郁状态。行为学实验可反映肝郁脾虚动物的焦虑、抑郁等情绪状态。张北华等^[9]通过慢性束缚应激联合番泻叶导泻法构建IBS肝郁脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠的行为学实验显示:大鼠在旷场中横穿格数、垂直站立次数、运动距离和修饰次数减少,对于糖水的偏好率降低,悬尾不动时间延长。罗丹妮等^[10]通过慢性束缚应激联合番泻叶导泻法构建IBS肝郁脾虚病证结合模型,14 d后大鼠在高架迷宫实验中开臂时间和探索时间明显缩短。肝郁脾虚动物会出现行为的改变,从而反映了肝郁脾虚证可导致动物的自发活动减少、警惕性降低并出现焦虑、抑郁等消极情绪,甚至表现为绝望状态。

3 理化指标

3.1 肝郁相关检测指标

3.1.1 下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA) 动物在受到外界刺激时,主要通过行为状态表达主观的情绪变化,而生理改变则通过HPA轴变化反应。HPA轴作为神经-内分泌的重要生理轴,参与人体的情绪变化、应激反应和免疫调节等生命活动,是机体应对外界刺激的主要枢纽。当机体受到刺激时,下丘脑室旁核会分泌促肾上腺激素释放激素(CHR),通过垂体门系统,刺激垂体前叶释放促肾上腺激素(ACTH),而后通过血液循环刺激肾上腺分泌皮质醇(COTH)。COTH作为HPA轴的终末产物,也是HPA负反馈调节的枢纽,进而维持机体的动态平衡。李晓红等^[6]通过慢性束缚应激构建肝郁脾虚证大鼠模型,21 d后大鼠体内ACTH、COTH的含量明显增加;赵荣华等^[7]通过慢性束缚+过度疲劳+饮食失节的方法构建肝郁脾虚证大鼠模型,28 d后大鼠体内CRH、ACTH、COTH含量增加。肝郁脾虚证动物体内HPA轴亢进,CRH、ACTH、COTH分泌增加,进而影响机体的神经-内分泌功能,从而导致体内动态平衡紊乱。

3.1.2 脑内单胺类物质 脑内单胺类物质包括5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA),这些物质与情绪密切相关,是神经传递过程中的重要化学物质,具有兴奋或抑制神经元的作用。李晓红等^[6]通过慢性束缚应激构建肝郁脾虚证大鼠模型,21 d后大鼠下丘脑内5-HT含量和5-HTR1A mRNA表达降低,而结肠内5-HT含量增加;王吉菊等^[8]通过慢性温和刺激和孤养法构建肝郁证小鼠模型,造模成功后小鼠额叶皮质内5-HT、DA含量明显降低。肝郁脾虚证可导致脑内单胺类物质降低,即5-HT、DA、NE等含量下降,从而使动物出现焦虑、抑郁等消极情绪。

3.2 脾虚相关检测指标

3.2.1 脑-肠轴 脑-肠轴是机体情感中枢与内分泌、神经、免疫等系统联系的双向调节通路。脑肠肽是脑-肠轴中调控各个环节的必要物质,参与调节情绪和摄食等情况的小分子

肽物质,其不仅存在于胃肠道中,还存在于中枢神经内,起到调节中枢和外周器官的作用,因此成为了肝郁脾虚证研究的热门指标。高秀兰等^[10]通过过度疲劳和饮食失节法构建脾虚证大鼠模型,28 d后大鼠体内胃动素、胃泌素含量增加,生长抑素含量降低;谭舒舒等^[11]通过苦寒泻下和饮食失节法构建脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠体内胃动素、胃泌素、乙酰胆碱、P物质含量降低,而血管活性肠肽含量增加;尹文浩等^[12]构建脾阳虚大鼠模型,造模成功后大鼠胆囊收缩素含量下降。肝郁脾虚证动物机体内会出现脑-肠轴功能紊乱,导致脑肠肽分泌异常,进而影响机体饱食中枢和摄食中枢的兴奋性,从而导致食欲下降,体重减轻。

3.2.2 胃排空率和小肠推进率 胃排空率和小肠推进率与胃和十二指肠协调运动相关,当胃排空率和十二指肠推进率下降时则消化功能减退,反之则增强。郭蕾等^[13]通过慢性复合应激法构建脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠的胃排空率和小肠推进率明显下降;周红等^[14]通过饮食不节和夹尾刺激法构建脾虚证动物模型,造模成功后幼鼠的胃排空率和小肠推进率下降,主要由于肝郁失于疏泄,影响脾胃的气机升降,进而影响胃肠道对于食物的受纳、腐熟功能,从而导致胃肠道的消化、吸收功能减退。

3.2.3 D-木糖 D-木糖属于右旋戊糖,在小肠上段中主要通过扩散的方式吸收入血,而机体缺少代谢D-木糖的酶,故不能被肝脏分解、代谢,而仅有小部分被机体破坏,大部分主要通过尿液排出。何秀丽等^[15]通过耗气、破气法构建脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠体内D-木糖含量明显增加;刘成全等^[16]通过碘乙酰复合法构建功能性消化不良脾虚证大鼠模型,造模成功后D-木糖的排泄率降低。D-木糖排泄率可作为反映机体肠道功能的指标。脾虚证动物胃肠道消化、吸收功能减退,从而导致D-木糖排泄率降低。

3.2.4 脾脏、胸腺指数 胸腺是机体重要的免疫器官,为T淋巴细胞生长、发育、成熟提供空间。当机体的免疫状况较低时,胸腺指数也随之降低,胸腺指数可反映机体的免疫功能。脾脏是机体最大的免疫器官,介导机体的体液免疫和细胞免疫,对维持机体免疫功能正常具有重要的作用。陈自佳等^[17]通过番泻叶导泻法构建脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠的脾脏和胸腺指数显著下降;石宇等^[18]通过复合应激造模法构建脾虚证小鼠模型,14 d后小鼠的脾脏和胸腺指数明显降低,脾虚则会影响机体的免疫功能,出现脾脏、胸腺指数下降,机体的抗病能力下降。

3.2.5 唾液淀粉酶 脾在窍为口,在液为涎,主要为唾液中较为清稀的部分,涎主要起到保护口腔黏膜的作用。当机体进食时会刺激口腔内唾液分泌增加,有助于食物的消化,涎液中主要成分为唾液淀粉酶,其分泌受交感和副交感神经的双向调节,当交感神经兴奋时,可促进神经末梢释放去甲肾上腺素(NE),NE与 α 、 β 受体结合,从而促进唾液淀粉酶的释放。林静等^[19]通过注射利血平构建脾虚证大鼠模型,造模成功后大鼠在柠檬酸刺激后唾液淀粉酶的活性比值下降。目前,刺激前后唾液淀粉酶活性比值作为脾虚证的参考指标,已经被国内外学者广泛认可;由于脾虚引起神经递质分泌异常,

从而导致唾液淀粉酶的分泌减少。

4 以方测证

实验动物学是中医现代化研究中不可缺少的方法,目前对于确认由中医病因干预制造病证结合模型是否成功,主要采用两种方法,一种是正向思维,即用动物的宏观表征、行为学实验和客观指标验证动物的病证模型;另一种是逆向思维,即“以方测证”,通过预设的实验方案制作病证结合的模型,然后根据病证结合予其前期预设的方药,最后根据特异性指标的检测结果,判定动物病证结合模型是否成立。郭军雄等^[2]通过番泻叶导泻和慢性束缚应激构建肠易激综合征肝郁脾虚的病证结合大鼠模型,并通过“以方测证”验证了模型构建成功;陈茵等^[20]通过慢性不可预知轻度刺激构建抑郁证气虚证候的小鼠模型,并通过以方测证的方法验证了模型构建成功。早在《伤寒论》中就有记载:“太阳与少阳合病,自下利者,与黄芩汤”,其通过反证法验证疾病的证候,进而完善了中医理、法、方、药的理论体系,从而可以作为验证病证结合动物模型成立的方法之一。

5 小 结

肝郁脾虚病证结合的动物模型符合中医的特色理论,又可借助西医客观性、科学性的实验方法进行评价,是较为理性的制备动物模型的方法。只有更加清楚地了解中医证候的病理机制,才能成功制备肝郁脾虚的动物模型。目前肝郁脾虚证尚处于探索的阶段,缺乏统一、规范的评价标准,从而影响了肝郁脾虚证动物研究的可靠性。因此,应在此研究的基础上继续深入研究,不断完善肝郁脾虚证候评价的客观指标,建立统一的中医证候评价标准,从而促进中医现代化的发展。

参考文献

[1] 刘燕,邹小娟,丁秀芳,等.基于复合应激的肝郁脾虚证小鼠模型的建立与评价[J].中华中医药杂志,2016,31(5):1840-1844.

[2] 郭军雄,许小敏,刘雨娟,等.腹泻型肠易激综合征“肝郁脾虚证”病证结合大鼠模型的动态评估[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2590-2592.

[3] 苗宇船,刘杨,李若瑜,等.大鼠非酒精性脂肪性肝炎肝郁脾虚证模型的建立[J].世界中西医结合杂志,2018,13(4):445-448.

[4] 张北华,王微,王凤云,等.痛泻要方干预腹泻型肠易激综合征肝郁脾虚证模型大鼠的效应评价[J].中华中医药杂志,2018,33(10):4341-4346.

[5] 罗丹妮,赵妍,陈颖,等.肝郁脾虚型IBS-D大鼠模型的建立与评价[J].辽宁中医杂志,2019,46(1):197-201.

[6] 李晓红,余彬,吴晓君,等.逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾

虚证大鼠HPA轴及IL-13、IL-17的影响[J].时珍国医国药,2017,28(8):1815-1816.

[7] 赵荣华,刘进娜,李聪,等.肝郁、脾虚和肝郁脾虚证模型大鼠下丘脑—垂体—肾上腺轴变化及柴疏四君汤的干预效应[J].中国中西医结合杂志,2015,35(7):834-838.

[8] 李晓红,莫兴夏,陈秋霞,等.5-羟色胺与其受体亚型在肝郁脾虚证大鼠的表达及逍遥散的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(11):2593-2597.

[9] 王吉菊,刘建,黄旭春,等.养阴舒肝颗粒对肝郁证模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J].中药新药与临床药理,2019,30(1):47-51.

[10] 高秀兰,张广霞,谢鸣.不同健脾方对脾虚证模型大鼠胃肠、甲状腺及免疫功能的影响[J].中药药理与临床,2016,32(3):16-19.

[11] 谭舒舒,陈海芳,宋玉鹏,等.枳壳及其主要活性成分对脾虚模型大鼠血清胃泌素、血浆乙酰胆碱、胃动素、P物质和血管活性肠肽的影响[J].时珍国医国药,2017,28(5):1037-1040.

[12] 尹文浩,张家瑞,贾明瑞,等.脾阳虚大鼠下丘脑和小肠缩胆囊素信号转导途径的变化研究[J].辽宁中医杂志,2018,45(10):2218-2220.

[13] 郭蕾,李强,陈少丽,等.补中益气汤“要药”的配伍对脾虚大鼠胃肠动力影响的机制研究[J].中华中医药学刊,2018,36(9):2156-2160.

[14] 周红,邵征洋,连俊兰.脾虚肝旺型功能性消化不良幼鼠模型的建立与评价[J].中医儿科杂志,2017,13(4):17-20.

[15] 何秀丽,王非,王敏,等.从“脾不主时”理论出发用“四君子汤”治疗脾虚动物模型的实验研究[J].吉林中医药,2017,37(8):814-817.

[16] 刘成全,邓青,谭志超,等.功能性消化不良脾虚证大鼠模型的建立及评价[J].中国实验动物学报,2017,25(3):311-315.

[17] 陈自佳,于文静,王素梅.脾虚证多发性抽动症小鼠模型的建立及评价[J].环球中医药,2016,9(9):1055-1058.

[18] 石杨,于洪宇,参苓白术散治疗脾虚泄泻模型小鼠肠道局部免疫机制研究[J].免疫学杂志,2018,34(6):519-523.

[19] 林静,卢群,杨泽民.采用唾液淀粉酶活性指标对脾虚模型大鼠唾液采集方法的评价研究[J].中国中医基础医学杂志,2016,22(7):909-924.

[20] 陈茵,邹之璐,何骁隼,等.抑郁证气虚证候模型小鼠的药物反证与分子信号研究[J].南京中医药大学学报,2018,34(2):147-151.

(收稿日期:2019-03-26 编辑:蒋凯彪)

继 承 传 统 开 拓 创 新

引用:肖晓宇,焦丽静,李惠民,许玲.多发肺磨玻璃结节验案1则[J].中医导报,2019,25(23):123-125.

医 案

多发肺磨玻璃结节验案1则*

肖晓宇¹,焦丽静¹,李惠民²,许玲¹

(1.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院,上海 200437;

2.上海交通大学附属新华医院,上海 200092)

[摘要] 报道许玲教授运用中医药治疗多发肺磨玻璃结节验案1则。许玲认为多发肺磨玻璃结节是气机升降失常,肺局部痰凝瘀阻毒聚邪实的全身性疾病,以调畅气机、平衡气血阴阳为大法,从整体上把握病位、病性、病态和病势等,明辨轻重缓急,随证治之。该病例采用小柴胡汤、补中益气汤、柴胡疏肝散等方治疗,遵循病证结合、随证治之、顾护脾胃、顺时调气,病灶得以稳定,避免了多次手术。

[关键词] 早期肺癌;肺部磨玻璃结节;中医药;医案;许玲

[中图分类号] R249.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0123-03

肺部磨玻璃结节(ground-glass nodule,GGN),主要指肺部CT值增加,仍可见其内部的支气管和血管结构的结节状改变。目前,已证实肺磨玻璃结节与肺腺癌的发生密切相关^[1],20%~40%^[2],甚至63%^[3]的GGN被报道是恶性。而GGN的诊治策略尚不明确,仍属肺癌早期预防阶段的难点重点。已知GGN的恶性程度与其直径和CT值密切相关,有报道称最大径>10 mm^[4]、CT值-600 HU^[5]可作为GGN侵袭前病变和侵袭性病变的界值。

中医古籍中本无“肺癌”之名,亦无“肺结节”。根据其特征和表现,可归属于“咳嗽”“喘证”“息贲”“肺积”等范畴^[6]。目前尚无本病中医药治疗的经验可供参考,其临床表现和病因病机尚不明确,现笔者提供1则对肺部多发GGN采用病证结合、随证治之治疗维持其病情稳定的医案,以供借鉴。

1 病历资料

患者,女,74岁,2017年8月15日初诊。主诉:发现肺部磨玻璃结节14个月余。患者于2016年10月15日上海市某医院胸部CT平扫检查示:两肺见数枚小结节影。2017年6月14日至该医院复查示:右肺、左肺上叶散在磨玻璃结节,大者直径12 mm,考虑恶性可能。2017年7月31日于上海某三甲医院采用胸部增强CT行肺结节术前评估,检查结果基本同前,当日该医院肺小结节联合会诊中心讨论结果:右肺中、下叶病灶恶性可能大,建议半年后复查随访或行射频消融术。患者因自身情况欠佳遂寻求中医药治疗,以期控制病灶大小稳定病情,于2017年8月15日在我院(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院)肿瘤科许玲主任医师门诊就诊。刻诊:胸闷、胸痛,乏力气短,喉中有痰,口干口苦,心悸,胃胀反酸,胃纳可,夜寐安,大

便秘结。舌红苔白厚腻,脉弦细滑。既往无吸烟及肿瘤家族史,有免疫相关性血小板减少症、原发性胆汁性肝硬化、2型糖尿病及脑梗死疾病史。中医诊断:积聚(肝胆湿热证)。治以清热利湿,行气散结,拟方茵陈蒿汤加味。处方:茵陈30 g,金钱草30 g,海金沙30 g,郁金9 g,鸡内金15 g,王不留行15 g,土茯苓30 g,虎杖30 g,枳壳15 g,枳实15 g,川芎9 g,山慈菇15 g,夏枯草15 g,熟大黄9 g,炒栀子9 g,平地木15 g。14剂,水煎服,1剂/d,分早晚2次温服。

2诊:2017年8月28日,仍有胸闷胸痛气短,喉中痒、异物感,乏力,纳一般,寐时好时差,二便调。舌紫苔白腻,脉细。予上方加丹参30 g,细辛3 g,蒲公英30 g。14剂,煎服法同前。

3诊:2017年9月11日,症状基本同前。予2017年8月15日方去山慈菇15 g,加鸡血藤30 g。14剂,煎服法同前。

4诊:2017年10月9日,胸闷胸痛较前缓解,头晕乏力,胁肋胀痛,夜尿每晚3~4次。舌暗红苔黄,脉弦细。考虑患者为邪在少阳,治宜和解少阳,予小柴胡汤加味。处方:北柴胡9 g,黄芩12 g,干姜3 g,炒白芍15 g,姜半夏9 g,陈皮6 g,细辛3 g,蒲公英30 g,党参9 g,菟丝子15 g,沙苑子15 g,金樱子30 g,佛手9 g,山慈菇9 g,石上柏30 g,石见穿30 g。14剂,煎服法同前。

5诊:2017年10月23日,患者已无胁肋胀痛,头晕,全身乏力明显,夜尿频,胃纳尚可,夜寐浅,大便通畅。舌红苔黄,脉细。辨证:脾胃气虚证。予补中益气汤加味。处方:黄芪30 g,党参9 g,白术9 g,茯苓15 g,姜半夏9 g,北柴胡6 g,升麻6 g,川牛膝9 g,杜仲9 g,枳壳9 g,姜竹茹9 g,金钱草30 g,广郁金9 g,石上柏30 g,石见穿30 g,夏枯草15 g。14剂,煎服法同前。

6诊:2017年11月9日,患者头晕乏力稍减,饭后稍有胃胀,

*基金项目:上海市教委高校“高峰高原学科建设”项目(2015-2017);上海市科委项目(16401970700);上海市中医药科技创新项目(ZYKC201601020);上海市促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(16CR1036B)

通讯作者:许玲,E-mail:xulq67@aliyun.com

寐安,二便调。舌暗苔黄,脉细。辨证:脾胃气虚证。予上方增谷芽30g,麦芽30g,川芎15g。14剂,煎服法同前。

2017年11月29日,患者于新华医院行胸部1024超高分辨率CT靶扫描示:右肺下叶前基底段磨玻璃结节,大小约11mm,密度欠均匀,CT值-352HU,形态呈类圆形,边缘不规则,边界基本清楚,邻近肺野清楚。(见图1)另中叶水平裂旁一枚磨玻璃结节,大小约12.8mm,密度不均匀,CT值约-772HU(-610HU),形态呈类圆形,边界清楚。(见图2)前者考虑微侵袭癌可能大,侵袭性癌不排除,后者考虑原位癌可能。2018年3月20日,新华医院复查胸部1024超高分辨率CT靶扫描结果基本同前。

7~10诊:2017年12月21日至2018年2月8日,患者夜间两腿内侧抽搐,肋肋胀痛,基本无胃胀不适,寐安,纳可,二便调。舌暗苔薄白,脉弦。辨证:肝郁气滞证。予柴胡疏肝散加减。处方:北柴胡9g,陈皮9g,川芎15g,香附6g,枳壳6g,白芍9g,杜仲9g,牛膝9g,夏枯草15g。随证稍加减。均14剂,煎服法同前。

11~12诊:2018年3月8日和3月29日,患者感乏力,胸闷,上述腿抽搐好转,寐安,纳可。二便调,舌暗苔薄白,脉细弦。辨证:脾胃气虚证。予补中益气汤加味。处方:黄芪30g,党参9g,白术9g,茯苓9g,北柴胡6g,升麻6g,姜半夏9g,陈皮9g,枳壳9g,川牛膝9g,杜仲9g,石上柏30g,石见穿30g,浙贝母9g。均14剂,煎服法同前。

13诊:2018年4月26日,患者咽痛、咳嗽,咳痰色黄质黏量多,周身乏力,气短,胃纳可,胃脘疼痛,反酸,夜寐可,二便调。舌淡暗苔腻白脉,弦细。辨证:痰热壅肺证。治以清肺化痰,止咳平喘。处方:开金锁30g,鱼腥草30g,薏苡仁30g,冬瓜子30g,紫菀15g,桔梗6g,杏仁9g,浙贝母9g,川贝母3g,石上柏30g,夏枯草15g,山慈菇15g,吴茱萸3g,海螵蛸30g。7剂,煎服法同前。随后患者于2018年4月、5月至我院行中医静脉注射液消癌平滴注抗肿瘤治疗2个疗程,同时坚持许玲医师门诊中药治疗至今。2018年9月3日,于新华医院行胸部1024超高分辨率CT靶扫描结论同前(见图3~4),提示病灶稳定未进展。

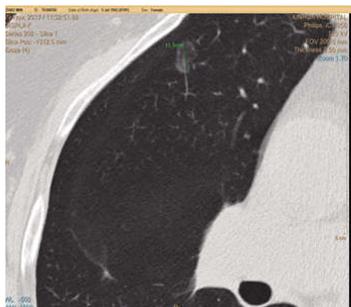


图1 右肺下叶病灶(2017年11月29日)

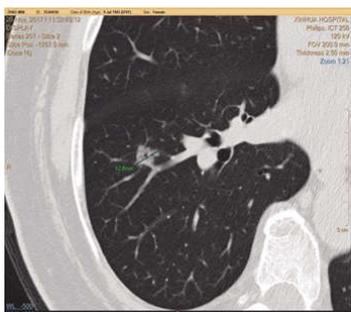


图2 右肺中叶病灶(2017年11月29日)



图3 右肺下叶病灶(2018年9月3日)



图4 右肺中叶病灶(2018年9月3日)

2 讨论

多发肺磨玻璃结节是肺癌治疗中的难点,病灶多发,临床诊疗中,出于对患者肺功能的保留、减少患者不必要的外科手术方式切除来解决。而多发性磨玻璃结节中,驱动基因的异常表达,如EGFR基因突变的非一致性有72%~100%^[7-8],因此,其演变为肺癌的风险预后尤其值得重视。

中医药作为一种低毒、有效的全身治疗的手段,在肺癌的治疗中,有较好的作用。辨证论治、病证结合、随证治之是许玲治疗的核心。随证治之,出自《伤寒论》(太阳病三日,已发汗,若吐、若下、若温针,仍不解,此为坏病,桂枝不中与之也。观其脉证,知犯所逆,随证治之)。本意为变证的治则,现用于对中医临床辨证论治思维过程的精炼概括。多发性肺磨玻璃结节,是一种肺局部邪实的全身性疾病。许玲根据患者整体的气血、阴阳失调的临床表现,进行辨证施治,在此基础上顾护脾胃,顺时调气,解聚散结,而在表现为多发性肺磨玻璃结节的患者身上,更是将调气解郁、匡扶正气、解毒祛邪作为治疗重点。

此患者年逾古稀,久病体衰,治疗本应先行补益以扶助正气,考虑患者既往有原发性胆汁性肝硬化病史,初诊时(8月)又值上海长夏暑湿之季,湿热郁蒸,内蕴中焦,脾胃输布失常,津不上承,故表现为口干,同时肠道津亏,出现大便秘结;肝胆湿热犯胃,胃失和降,表现为胃胀,反酸,口苦;加之患者病程较长,正气虚衰,故有乏力气短;患者多年原发性胆汁性肝硬化病史,肝病则疏泄失常,气滞血瘀,进而乘克脾土,脾病则运化失司,气血生化失源,金无所生,邪气趁虚而入,日久气滞血瘀,炼液为痰,蕴结于肺形成肿块。许玲出于上述考虑,结合患者舌脉情况,故予茵陈蒿汤加减以先行清热利湿之法。茵陈蒿汤系清热利湿退黄之名方,用在此处取其清利湿热之效,同时以较大剂量的金钱草、海金沙、土茯苓和虎杖清热利湿,利尿通淋,使得湿热从小便而出,湿热得消,气行湿化,水道通利,则无留寇之虞。患者平素有胸闷、胸

痛,考虑为气滞血瘀所致,故予郁金、川芎、枳壳、枳实、平地木行气活血止痛,方中另增夏枯草、山慈菇软坚散结抗肿瘤,兼顾祛邪。2诊时,患者口干口苦,胃胀反酸已减,仍感胸闷胸痛,寐时差,又有舌紫暗,予上方加丹参活血祛瘀除烦安神,喉痒异物感予细辛温肺化饮宣通鼻窍,添蒲公英散结消肿。至4诊时,患者前症已减,因湿热之邪蕴结少阳经,致使少阳枢机不利,肝胆失泄;同时患者年老精亏,肾元不固,膀胱失约,故见夜尿频。辨证为邪郁少阳证,予小柴胡汤加减以和解少阳郁结。此外,伴夜尿频,予菟丝子、沙苑子、金樱子补肾固精缩尿,使得肾脏固摄有权,膀胱开阖有度。5诊时,正值霜降,《伤寒论》言:“九月霜降节后宜渐寒,向冬大寒”,患者已无胸痛等邪实之证,而虚证愈显。《素问·通评虚实论篇》云:“头痛耳鸣,九窍不利,胃肠之所生也”,患者中气虚而清阳不升,不能上荣脑府清窍,表现为头晕;脾虚化源不足,不能充达四肢,故形体消瘦、乏力;同时气血不能上奉于心,心失所养而眠浅。改投李东垣补中益气汤加减以益气健脾,一则补气健脾,使脾胃气血生化有源,正气得复;二则升提清气,恢复中焦之升降,升阳通窍头晕得解。重用黄芪益气以扶正,党参、白术益气以健脾,增黄芪补益之功;加茯苓、半夏取夏陈六君子汤之意,加强健脾和胃之效;而升麻、柴胡均归脾胃经,善引清阳上升,《本草纲目》有云:“升麻引阳明清气上升,柴胡引少阳清气上行……脾胃引经最要药也”;川牛膝活血通经,杜仲补肝肾强筋骨,合用治下肢痿软乏力。患者舌黄,予枳壳、竹茹行气化痰,郁金、金钱草解郁清热利湿。最后予石上柏、石见穿、夏枯草化痰消痞散结以加强祛邪之力,共奏益气健脾、解毒散结之效。6诊时,方基本同前。7诊时,患者出现夜间两腿内侧抽掣,肋肋胀痛,结合足厥阴肝经循行路线、子午流注时间和肋肋肝区胀痛、脉弦,综合考虑肝郁气滞证,故予柴胡疏肝散加减以疏肝行气,活血止痛。至11诊时,上述症状基本消失而疲乏胸闷症稍显,此时再投补中益气汤以补益中气,此后患者基本无明显不适。13诊时,谷雨时节,气候转暖,患者感受邪热,出现咽痛、咳嗽,咳痰色黄质黏量多的痰热壅肺之象,治宜清热宣肺化痰,方用千金苇茎汤加减。本方中以开金锁易苇茎,加强清热解毒化痰之效;薏苡仁气凉性降,凡湿热之邪客肺,非此不为功;冬瓜仁善涤脓血浊痰;川贝母、浙贝母清热化痰平喘;桔梗配鱼腥草宣肺化痰以排脓;紫菀辛以入肺,苦能降气止咳喘;以杏仁换桃仁增降气止咳之功;吴茱萸配伍海螵蛸制胃酸止痛;石上柏、夏枯草、山慈菇解毒散结。全方用药轻巧,清热而无伤津之力,患者服用7 d后咳嗽咳痰基本消除,效果显著。此后患者门诊处方许玲均随证处之,结合辨病与辨证,病证并重,活用经方、时方,遵循“有是证,则用是药”的辨证思想。

此外,许玲在诊治此类患者时还注重询问患者的大便情况。“肺与大肠相表里”始见于《黄帝内经》,《灵枢·本输》载:“肺合大肠,大肠者,传导之府”。经络络属上又见于《灵枢·经脉》:“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口,上膈属肺”,而“肺上窍开于鼻,下施于魄门”。肺脏生理功能正常则如“河道不枯,舟能行之”,肺部小结节、慢性阻塞性肺疾病乃至肺癌患者,多有肺失宣发肃降之症,如咳嗽、气喘,此时易伴大便秘结;与之相对,大肠腑气不通,浊气上逆于肺,可表现为咳喘。活用通腑法治疗肺病,加以行气祛痰药,通利大肠

糟粕,使得肺气舒,宣上通下并用,则咳喘自止,这种“脏病治腑”的治法间接改善了肺部生理环境,对小结节乃至肺癌病灶起到了稳定和延缓进展的作用。

综上所述,中医药对表现为肺磨玻璃结节的早期肺癌尚无明确的治则治法可供参考,对其病因病机的认识亦不明确。而中医诊疗疾病的思路基于“有诸内必行诸外”,通过对患者望闻问切四诊搜集的信息,从整体上把握疾病的病位、病性、病态和病势等,进一步分析疾病的缓急,加以动态调整,随证治之。而病无不变之证,治无不变之法,许玲在此类患者的治疗中,着眼点不仅关注肺结节的治疗,更是从整体上调整患者身体寒热虚实问题,矫正阴阳气血失衡状态,改善患者偏颇体质,其结果必定是体质趋于平和,肺结节病灶控制稳定。许玲在诊疗多发性肺部磨玻璃结节患者时谨守顾护脾胃、顺时调郁和解毒抗癌为重点的随证治之原则并取得了较好的疗效,提示中医药对早期肺癌干预的有效性和可行性,为目前肺部多发磨玻璃结节的处理提供了新思路。

参考文献

- [1] KODAMA K, HIGASHIYAMA M, YOKOUCHI H. Natural history of pure ground glass opacity after long-term follow up of more than 2 years[J]. Ann Thorac Surg, 2002, 73(2):386-392.
- [2] LEE H J, GOO J M, LEE C H, et al. Predictive CT findings of malignancy in ground-glass nodules on thin-section chest CT: the effects on radiologist performance [J]. Eur Radiol, 2009, 19(1):552-560.
- [3] MIGLIORE M, FORNITO M, PALAZZOLO M, et al. Ground glass opacities management in the lung cancer screening era[J]. Annals of Translational Medicine, 2018, 6(5):90.
- [4] LEE S M, PARK C M, GOO J M, et al. Invasive pulmonary adenocarcinomas versus preinvasive lesions appearing as ground-glass nodules: differentiation by using CT features[J]. Radiology, 2013, 268(1):265-273.
- [5] KITAMI A, SANO F, HAYASHI S, et al. Correlation between histological invasiveness and computed tomography value in pure ground-glass nodules[J]. Surg Today, 2016, 46(5):593-598.
- [6] 许海柱,潘永福.潘永福教授治疗孤立性肺小结节经验撷菁[J].时珍国医国药, 2018, 29(1):206-208.
- [7] CHUNG J H, CHOE G, JHEON S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation and pathologic-radiologic correlation between multiple lung nodules with ground-glass opacity differentiates multicentric origin from intrapulmonary spread[J]. J Thorac Oncol, 2009, 4(12):1490-1495.
- [8] CHEN K, CHEN W, CAI J, et al. Favorable prognosis and high discrepancy of genetic features in surgical patients with multiple primary lung cancers[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 155(1):371-379.

(收稿日期:2018-12-15 编辑:刘国华)

引用:张素华,曹红九,王云卿.益气养阴、清热解毒法治疗系统性红斑狼疮并肺结核1例[J].中医导报,2019,25(23):126-128.

益气养阴、清热解毒法治疗 系统性红斑狼疮并肺结核1例

张素华¹,曹红九¹,王云卿²

(1.荆州市中医医院,湖北 荆州 434000;

2.杭州市余杭区第五人民医院,浙江 杭州 311100)

[摘要] 报道益气养阴、清热解毒法治疗系统性红斑狼疮(SLE)并肺结核1例。根据中医辨证,患者病机为气阴两虚、热毒炽盛,本虚标实,在激素、免疫抑制剂及抗结核药治疗同时,强调扶正益气养阴、祛邪清热解毒并用,贯穿始终,有效控制病情,收获良效。

[关键词] 系统性红斑狼疮;肺结核;扶正祛邪;益气养阴;清热解毒;医案

[中图分类号] R249.8 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0126-02

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)是一种累及多系统、多器官的自身免疫性疾病,患者常免疫功能紊乱,且长期使用激素及免疫抑制剂,易感染结核杆菌,有研究表明SLE患者发生活动性肺结核的比例约为5.4%^[1]。西药治疗SLE较易加重结核杆菌扩散,抗结核药物又可诱发狼疮病情加重,两者同时发病可出现高热、皮疹、胸腔积液、肝转氨酶升高等临床表现,病情难以控制。现运用益气养阴、清热解毒法治疗SLE并肺结核患者出现高热、重症皮疹及重度肝功能不全1例,疗效尚可,现报告如下。

1 病历摘要

患者,女,30岁,2017年9月28日初诊。主诉:脱发、面颊红斑2个月,发热1个月,全身皮疹1周。患者于2017年7月25日因脱发、面颊红斑、光敏感于本院(荆州市中医医院)就诊,查体可见面颊及四肢皮肤散在红斑,余无特殊。查风湿全套:抗核抗体胞浆颗粒型1:320、核仁型1:3200,抗nRNP抗体(+),抗Sm抗体(+),抗Ro-52抗体(+)。血沉(ESR):64 mm/h;C反应蛋白(CRP):48 mg/L;免疫球蛋白及补体C3、C4:正常;Coombs试验(-);抗磷脂抗体(-);血常规、尿常规、肝肾功能:正常。予药物口服:强的松,10 mg/次,1次/d;甲氨蝶呤,10 mg/次,1次/周;白芍总苷,0.6 g/次,2次/d。门诊随诊,症状逐渐好转。1个月后患者因自觉发热及呼吸不畅再次就诊,体温波动于37.5℃左右,听诊双肺呼吸音粗。胸部CT示:左肺下叶背段薄壁空洞,考虑结核可能性大,右肺下叶淡片影,少许感染可能,双侧腋窝及纵隔淋巴结增多肿大。T-SPOT:弱反应性。痰培养、痰细胞学、结核菌涂片(-)。结核杆菌抗体(-)。纤维支气管镜肺泡灌洗涂片及培养(-)。予激素、免疫抑制剂联合抗

感染治疗,症状未有改善。请呼吸科会诊后考虑肺结核可能性大,且SLE患者防御机能差,结核病灶易于扩散,需行HRZE四联诊断性抗痨治疗。患者服药约2周后,自觉发热及呼吸不畅均好转,抗结核治疗有效。

患者于2017年9月21日突发高热,体温持续达39~40℃,全身大量紫红色皮疹,瘙痒不止,以颜面部及胸腹部为甚,乏力明显,伴有大量脱发,自行在家口服抗过敏药及退烧药,症状无缓解,于2017年9月28日到本院风湿科住院治疗。刻诊:高热,全身皮肤红斑,瘙痒不止,脱发明显,困倦乏力,神疲,气短,呼吸不畅,四肢关节疼痛,夜间潮热,咽干、咽痛,盗汗,小便黄,大便近2日未解,纳寐差。体温40℃,脉搏100次/min,呼吸22次/min,血压90/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa)。面部浮肿,全身皮肤散在紫红色充血性斑疹,胸腹部及颜面部较甚,舌红,苔薄黄,脉细数。完善相关检查,血常规:白细胞(WBC)14.24×10⁹/L。肝功能:谷丙转氨酶(ALT)1956 U/L,谷草转氨酶(AST)1109 U/L,r-谷氨酰转肽酶(r-GT)640 U/L,ESR 112 mm/h,CRP 68 mg/L。肾功能、电解质:正常。风湿全套同前。复查肺部CT示:左肺下叶背段空腔影,较前稍有增大,考虑结核;右肺下叶毛玻璃结节灶;双侧胸腔大量积液,右肺下叶膨胀不全;双侧腋窝及纵隔淋巴结增多。

西医诊断:系统性红斑狼疮;肺结核;重度肝功能不全;药物性皮炎。中医诊断:蝶疮流注(气阴两虚,热毒炽盛)。停用四联抗痨药及甲氨蝶呤片,予甲强龙200 mg静脉滴注抗炎,乙酰半胱氨酸静脉滴注护肝、泮托拉唑静脉滴注护胃,头孢哌酮他唑巴坦静脉滴注抗感染,附加补钙、抗过敏等对症支持治疗。于2017年10月5日复查肝功能:ALT 702 U/L,AST 179 U/L,r-GT 127 U/L。ESR 43 mm/h;CRP 18 mg/L。患者仍自

通讯作者:曹红九,E-mail:179991537@qq.com

觉发热,皮肤瘙痒,乏力气短,身重,盗汗及手指关节疼痛明显,测体温持续波动于38.5℃左右,且皮疹反复出现,调整甲强龙为80 mg静脉滴注,加用中药治疗。治以益气养阴,清热解毒。处方:生地黄15 g,太子参10 g,当归15 g,白芍15 g,麦冬15 g,玄参15 g,鳖甲15 g(先煎),牡丹皮15 g,赤芍10 g,土茯苓15 g,金银花15 g,连翘15 g,蒲公英20 g,夏枯草15 g,紫花地丁15 g,桑枝15 g,威灵仙15 g。7剂,1剂/d,分早中晚3次温服,100 mL/次,忌食辛辣、油腻食品。

2诊:2017年10月12日,患者自觉发热,皮肤瘙痒,盗汗较前缓解,手指关节疼痛减轻,但仍感乏力,纳寐欠佳,小便可,大便秘结。体温正常,面部及颈胸部红斑消失,四肢散在红色斑疹,色转淡,舌红,苔薄黄,脉沉细。复查血常规、ESR、CRP均正常;肝功能:ALT 108 U/L,AST 27 U/L,r-GT 54 U/L。甲强龙减至40 mg,静脉滴注,停用抗生素,余治疗原则不变。予原方去紫花地丁、鳖甲,加黄芪10 g,麸炒白术15 g,炙甘草6 g。10剂,1剂/d,分早中晚3次温服,100 mL/次,忌食辛辣、油腻食品。

3诊:2017年10月23日,患者无明显发热、盗汗及关节疼痛,偶有皮肤瘙痒,仍自觉时有乏力,不能劳累,纳寐尚可,二便正常。全身皮疹消退,苔薄白,舌沉细。复查血常规、肝肾功能均正常。胸部CT示:胸腔积液吸收,余大致同前。停用原剂静脉滴注,加抗痨药阿米卡星,静脉滴注,莫西沙星及乙胺丁醇,口服;调整激素为强的松15 mg,1次/d,口服;调节免疫予羟氯喹,0.1 g/次,2次/d,白芍总苷,0.6 g/次,2次/d,均口服。予原方去威灵仙、太子参,加党参20 g,熟地黄15 g,增加黄芪剂量为20 g。15剂,1剂/d,分早中晚3次温服,100 mL/次,忌食辛辣、油腻食品。后带药出院,门诊随诊,精神可,无乏力及皮肤瘙痒,激素逐渐减量至2.5 mg/d,中药以此方加减,持续至今1年有余,病情稳定。

2 讨 论

中医学对SLE记载的病名有很多,根据全身证候,汉·张仲景《金匮要略》谓之“阴阳毒”,明·申洪良《外科要玄》谓之“瘟毒发斑”。本病有蝶疮及毒邪流注全身累及脏腑的特征,1997年《中医临床诊疗术语》将本病命名为“蝶疮流注”。病因病机为先天禀赋不足,肾精亏虚,或营卫亏损,或后天失养,外感六淫,郁而化热,热毒内蕴,致阴阳失衡,脏腑功能逆乱而发病。本病病位广泛,可累及全身多个脏腑,病性为本虚标实,本虚以气阴不足、脾肾两虚为主,标实以热毒、痰瘀多见。

患者为年轻女性,女子体阴而用阳,阴常不足而阳常有余,经带胎产易致真阴损耗,且素体不足,气血亏虚,易致外邪侵入。患者以脱发、面颊红斑、光敏感为首发症状,为阳光照射,感受热毒之邪,里热炽盛,热毒迫入营血,煎熬津液,灼伤血络,迫血妄行,离经之血瘀阻而发病。SLE为免疫紊乱所致多系统损伤疾病,且长期予激素、免疫抑制剂治疗,易致机体免疫机能下降。外源性激素为纯阳燥热之品,可使阴虚火旺^[2-3],肺卫失充,抗邪能力更为低下,易感痨虫致肺痨发生,《丹溪心法·痨瘵》提出阴虚火旺为肺痨的基本病机。两病相合,灼伤阴津,且热盛耗气,气随津脱,气阴两虚则肾火妄动,壮热骤起,致病情加重。患者口服抗痨药后,出现全身皮疹、

持续高热及重度肝功能不全,可考虑为抗痨药所致SLE病情急性加重,或抗痨药本身所致变态反应,其机理为:SLE患者存在自身免疫功能紊乱,抗结核药物易形成完全抗原或半抗原,导致变态反应^[4],加重免疫功能失调,使狼疮病情更不易控制。中医认为,药毒浸淫,入于营血,热毒炽盛,伤津耗液,阴不敛阳,故夜间潮热;热伤营血,迫血溢出脉络,故全身斑疹;肾阴为一身元阴之根本,阴液亏虚,气随阴耗,故乏力、气短;清窍失于濡养,则咽干咽痛;发为血之余,阴血亏虚,血不荣发,则脱发;热毒弥漫三焦,损及脏腑,致肝功能受损。病位由浅入深,病势急迫,可致五脏六腑俱损,病情危重。

依据患者气阴两虚,热毒炽盛的病机特点,拟扶正益气养阴、祛邪清热解毒为治法。病情初期热毒较甚,重用金银花、连翘、蒲公英、夏枯草、紫花地丁清解肺卫热毒之品,再加生地黄、当归、麦冬、玄参、鳖甲、牡丹皮、赤芍、土茯苓养阴清热凉血,攻补兼施,可防外邪从阳化热,直入病灶,起截断病势之功,使症状迅速得到控制和缓解,白芍、桑枝、威灵仙则起通利关节、缓急止痛之用。2诊时,患者热毒之邪渐去,但仍自觉乏力,纳差,则去紫花地丁、鳖甲,加黄芪、白术、炙甘草补肺益气健脾,化生气血以消顽疾。病程日久,气阴耗伤,阴损及阳,气血阴阳俱虚,3诊时,去太子参,加用党参、熟地黄。党参与白术、炙甘草相合增强补中益气、健脾益肺之功,熟地黄与当归、白芍共奏补血养阴填精之效,从脾肾入手,补益先天,顾护后天,调动机体运化功能,为症状缓解及激素的撤减打下坚实的基础。

正常的免疫系统可发起针对有害异物的炎症反应,从而避免自身组织损坏。激素水平、遗传因素、环境因素、感染因素等可引起人体免疫紊乱,造成对自身组织的侵犯,从而发生SLE。免疫系统的内源性紊乱可以归咎于自身抗原免疫耐受的缺失及自身免疫的发展,这与中医“邪之所凑,其气必虚”理论一致。肾为先天之本,脾为后天之本,肺主一身之气,三者为机体提供基本的免疫屏障,使阴平阳秘,正气充足^[5]。若正气亏虚,则热、毒、瘀等外邪易侵,出现免疫功能紊乱。现代研究表明,清热解毒、活血化瘀类中药可起免疫抑制作用,益气养阴、健脾补肾类中药有免疫促进作用^[6],扶正祛邪法可起双向调节作用,使免疫系统逐渐恢复正常,目前已成为临床上治疗免疫系统疾病的基本法则^[7-9]。SLE以气阴不足、脾肾两虚为发病之本,热毒内蕴为致病之标,合并肺结核,阴虚火旺更为突出,呈现本虚标实之复杂证候,故益气养阴、清热解毒法应始终贯穿于始终,标本同治,以调善后,提高患者的生活质量。

参考文献

- [1] 詹钟平,劳敏曦,苏凡,等.系统性红斑狼疮合并结核的临床特征和相关因素分析[J].实用医学杂志,2017,33(21):3552-3555.
- [2] 段晓红,黄建华,孙伟,等.糖皮质激素肾阴虚模型相应激素受体的表达及滋肾阴方的干预研究[J].中华中医药学刊,2012,30(9):2116-2119.
- [3] 刘芬芬,羊维,黄琳,等.中医学对糖皮质激素主治功效的

引用:檀志娟,吴峥嵘,韦茂英.带状疱疹从阴寒瘀血病邪辨治[J].中医导报2019,25(23):128-129,134.

带状疱疹从阴寒瘀血病邪辨治

檀志娟¹,吴峥嵘²,韦茂英³

(1.邢台市第七医院,河北 邢台 054000;

2.四川省岳池县中医医院,四川 广安 638300;

3.中国中医科学院广安门医院,北京 100053)

[摘要] 探讨带状疱疹的病因病机,并总结运用吴茱萸汤加减治疗本病的相关经验。带状疱疹的中医病机为正不胜邪,阴寒病邪相胜,侵袭人体,寒凝血瘀则痛,蕴生湿热则患皮疹。治疗宜以温经散寒、活血止痛之法祛邪,以健脾益气之品扶正,以苦寒之品清热渗湿治疗兼症,再结合临证辨治,随证加减。以吴茱萸汤加旋覆花、青蒿、鸡血藤、当归等治疗本病,取得了较好的疗效。

[关键词] 带状疱疹;阴寒病邪;辨证论治;吴茱萸汤

[中图分类号] R249.8 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1672-951X(2019)23-0128-02

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒感染引起的急性感染性皮肤病,好发于成年人。病毒具有亲神经性,可长期潜伏于脊髓神经后根神经节的神经元内,当抵抗力低下时,病毒沿感觉神经轴索下行到达该神经支配区域的皮肤内大量生长繁殖,产生水泡,受累神经发生强烈炎症、坏死。一般情况下,皮疹有单侧性和按神经节段分布的特点,由集簇性的疱疹组成,伴剧痛或刺痛,夜间疼痛明显。此病有自愈性,一般病程为2~3周。传统中医以皮疹为主要特征来辨治带状疱疹,认为本病病机以肝经湿热为主,但疗效及疗程与自然病程相比,优势并不明显。笔者认为带状疱疹以疼痛症状贯穿疾病的始终,比皮疹更能代表此病的特征。带状疱疹疾病的疼痛症状具有刺痛、夜间加重的特性,为瘀血病邪致病特征。但瘀血病邪为内生病邪,而带状疱疹病毒为外邪,可知瘀血并不是病因之本,而能引起瘀血病邪的外感六淫病邪中,唯有阴寒邪气。笔者以此辨证分析来指导临床实践,常以吴茱萸汤为主加减论治,往往具有缩短疗程、减轻病症的疗效。现述于下。

1 病因病机

1.1 病邪性质为外感阴寒伏邪,内生瘀血 水痘-带状疱疹病毒感染机体,潜伏于神经元内,为外感伏邪。本病患者疼痛性质常为剧痛、刺痛、疼痛拒按,夜间疼痛加重,为实证,为阴寒证,为瘀血证。阴寒病邪侵袭,寒邪伤气伤阳,气(阳)虚则

血行不畅,瘀血内生,凝滞于局部,寒凝血瘀,则疼痛、刺痛、剧痛,夜间疼痛加重。章新亮^[1]认为本病病邪为阴风、寒毒。临床中有医家以灯火灸、火针、艾灸治疗本病,见效快,疗效好,也说明本病病邪的阴寒特性。如钱旭等^[2]应用中医四联疗法(毫针、火针、拔罐、艾灸)治疗带状疱疹,其临床疗效优于单纯西药治疗。再如欧阳卫权以六经辨证治疗此病,常用麻黄、桂枝、细辛、附片等药物,也取得了较好的疗效。又有秦国政认为由“血”生“风”是本病基本病机,治疗上由“血”治“风”,血瘀者以活血化瘀为主^[3],说明它的病因有瘀血病邪。

1.2 正气不能胜邪 疾病的发生、发展,均与正邪相争相关。正气胜邪,则不病;或既使患病,也会向愈。反之,若邪胜正退,则患病或病情加重;若正邪相持,则病迁延。本病水痘-疱疹病毒潜伏于神经元内,为正气不足以完胜邪气所致。病毒潜伏,待正气不足,则邪胜而患病。本病患者,不论正气虚或不虚,皆正不胜邪,邪伤肌肤。如黄红将带状疱疹分为邪正相搏与邪盛正虚2个证型,并提出邪盛以驱邪为要、正虚以扶正为先的治疗原则^[4]。

1.3 兼有湿热病邪特征 邪气伤人,只是诱因,只有在正邪相争过程中,机体功能有所损伤才是患病,疾病所表现的症状、体征等是机体受损后的功能病理状态,疾病表现出来的症状、体征的寒热虚实等属性,也是机体功能的病理体现。阴寒病邪凝滞,气行不畅,郁热内生,或正邪相争,邪热内生。阴

通讯作者:韦茂英,E-mail:1780917437@qq.com

药性认识[J].中华中医药杂志,2015,34(4):1268-1270.

[4] 聂理会,初乃惠.系统性红斑狼疮与结核病[J].北京医学,2013,35(3):224.

[5] 张素华,王云卿.“扶正祛邪”法治疗混合性结缔组织病[J].环球中医药,2018,11(2):263-265.

[6] 周悦芳,范培红.中药免疫调节作用研究进展[J].时珍国医国药,2017,28(1):204-207.

[7] 尤雯丽,艾儒棣,陈明岭.脾胃同调法治疗系统性红斑狼疮亚急性期[J].中医杂志,2018,59(4):342-344.

[8] 王晓明,曲淑琴.扶正祛邪法治疗类风湿关节炎[J].实用中

寒邪凝滞,气行不畅,气不布津,湿邪内生。湿热相搏,则皮肤起红色疹点、水疱、局部灼热。如《疮疡经验全书·火腰带毒》曰:“火腰带毒,受在心肝二经,热毒伤心,流滞于膀胱不行,壅在皮肤。”《证治准绳·疡医》也说:“火带疮,亦名缠腰火丹,由心肾不交,肝火内炽,流入膀胱,缠于带脉。”《医宗金鉴》又说:“蛇串疮,有干湿不同:干者……属肝心二经风火……;湿者……属脾肺二经湿热。”如罗妍^①以龙胆泻肝汤治疗带状疱疹,疗效优于对照组。

2 治 疗

本病病机为正不胜邪,阴寒病邪相胜,寒凝血瘀,肤损皮伤,继则湿热内生。因此,治疗宜以温经散寒、活血止痛之法祛邪,以健脾益气之品扶正,以苦寒之品清热渗湿治疗兼症为基本治法,再结合临证辨治,随证加减。笔者以吴茱萸汤加旋覆花、青蒿、鸡血藤、当归等治疗本病,取得了较好的疗效。基本方:吴茱萸10g,青蒿15g,旋覆花30g,鸡血藤15g,当归20g,党参30g,大枣10g,炒白术10g,生甘草6g,赤芍10g,牡蛎20g。方中以温经散寒祛邪之吴茱萸祛邪。《神农本草经》有“吴茱萸,辛温,主温中、下气、止痛、咳逆、寒热、除湿血痹,逐风邪,开溱,理根,杀三虫”的记载。《本草经疏》也载:“吴茱萸,……非风寒外邪及冷痰宿水所致者不宜用;……非酒食生冷、停滞积垢者不宜用;……非骤感寒邪及初发一、二次者不宜用;……非寒湿生冷于肠肠胃者不宜用”。《伤寒论》第351条与第352条也说“手足厥寒,脉细欲绝者,当归四逆汤主之……,若其人内有久寒者,宜当四逆加吴茱萸生姜汤主之”。说明吴茱萸为散寒祛邪药物。以鸡血藤、当归养血祛瘀,以青蒿、旋覆花祛湿热,且吴茱萸、青蒿、旋覆花归肝经,药效靶向明显。以赤芍、牡蛎养肝敛阴、利水除湿,以党参、大枣、炒白术健脾扶正,以生甘草清热解暑止痛。加减法:有恶寒、发热等表证者,可加桂枝、葛根等,热甚者,加紫花地丁、连翘、菊花、猫爪刺、牡丹皮、赤芍等,瘀甚者加桃仁、红花、川牛膝等,气虚者加黄芪,阴虚者加天冬、枸杞子、五味子、山茱萸,痛甚者加醋香附、延胡索、琥珀、川芎、蒲黄等。药物及药量随证加减,依法治之。

3 典型病案

3.1 病案1 患者,女,67岁。2018年6月20日初诊。主诉:左肋疼痛7d,皮疹3d。症见:左肋疼痛、刺痛,每日03:00:00疼痛加重,每晚需临时口服布洛芬缓释胶囊止痛。舌质淡红,苔黄淡,脉弱。查体:神清合作,精神较好。口唇红润,颈静脉不充盈。左胸部及左背部见带状成簇状粟粒样红色疹点,边界清晰,皮损处触痛拒按,无脓疱、水疱。扁平胸,双肺叩呈清音,双肺呼吸音清晰,未闻及干湿啰音。心浊音界不大,心率78次/min,律齐,各瓣膜听诊区未闻及病理性杂音。空腹血糖7.1mmol/L,糖化血红蛋白6.4%。有2型糖尿病史10年余。中医诊断:蛇串疮,寒凝血瘀兼湿热证。西医诊断:带状疱疹;2型糖尿病。中医以温阳散寒、活血止痛之法,兼以清热除湿之法治疗。方以吴茱萸汤加味,处方:制吴茱萸10g,醋香附10g,青蒿30g,旋覆花20g,鸡血藤20g,当归10g,党参30g,大枣10g,麸炒白术10g,生甘草10g。1剂/d,水煎分早晚2次口服。西药以阿昔洛韦片口服抗病毒(0.3g/次,3次/d),以瑞格列奈

片口服降糖治疗(0.5mg/次,3次/d)。治疗当晚疼痛减轻,未再服用布洛芬缓释胶囊止痛治疗,服完3剂后疼痛大减,夜间未再加重,皮疹消退大部分,未出现水疱、脓疱,继服2剂后皮疹完全消失,疼痛消失,带状疱疹痊愈。

按语:本病案以疼痛及皮疹为主要症状,皮疹具有成簇状、沿神经分布的清晰边界,带状疱疹确诊无疑。患者疼痛较皮疹出现早,也较突出,具有痛处固定、刺痛、夜间加重的特征。而现代医学认为本病为带状疱疹病毒引起,带状疱疹病毒才是本病的最根本的致病因素,从它能引起瘀血病邪的因素分析,带状疱疹具有阴寒病邪特征。而皮疹色红,颜色鲜明,则是湿热兼证。因此,应以温阳散寒、活血止痛、兼以清热除湿之法治疗,方以吴茱萸汤加味,方中以制吴茱萸之辛温祛阴寒之带状疱疹病毒邪气,以治其本;以党参、白术、大枣健脾扶正抗邪;以鸡血藤、当归活血养血;以青蒿、旋覆花祛肝经之湿热,佐以香附归肝经,行气止痛。全方标本兼治,不但治疗瘀血疼痛及湿热皮疹,还从根本上针对带状疱疹病毒进行治疗,邪气减少,正邪斗争的剧烈程度则减轻,因而皮疹未进一步进展成水疱而向愈。

3.2 病案2 患者,女,78岁。2018年4月15日初诊。主诉:右肋疼痛3年余。3年前出现右肋疼痛,疼痛难忍,夜间加重,右肋部出现带状成簇状红色皮疹,继则起水疱,边界清晰。在某院诊断为带状疱疹,以阿昔洛韦软膏、阿昔洛韦注射液、聚肌胞注射液等治疗后皮疹好转、消失,但疼痛加重,在多个医院经中西药治疗无效。现症见:右肋剧痛,刺痛,触按时加重,夜间加重,右肋部带状皮肤颜色加深。舌质淡红,苔薄白,脉涩。中医诊断:蛇串疮,血瘀证。西医诊断:带状疱疹后遗神经痛。中医治法:行气活血止痛。方以瓜蒌汤加味治疗,处方:全瓜蒌40g,红花10g,桃仁10g,香附10g,当归20g,生甘草10g。共5剂,1剂/d,水煎,分3次口服。

2诊:2018年4月20日。患者诉经治疗无效,舌质淡红,苔薄白,脉细涩。考虑瘀血病邪虽在,但阴寒之带状疱疹病毒留恋才是根本,改以吴茱萸汤加味,处方:制吴茱萸6g,醋香附10g,徐长卿15g,当归30g,赤芍30g,人参10g,大枣10g,炮姜10g,生甘草10g。共3剂,1剂/d,水煎分3次口服。

3诊:2018年4月24日。患者诉疼痛大减,夜间疼痛明显,疼痛处已能触摸,但重压时疼痛。舌质淡红,苔薄白,脉涩。治疗有效,守方治疗10d,疼痛痊愈,右肋部皮疹处皮肤颜色变浅,病情痊愈。

按语:本病案为带状疱疹后遗神经痛,传统中医学常认为是血瘀证,以此来治疗,临床上一些患者确实有效,如边天羽以理气解郁、活血化瘀之法,采用疏肝活血汤加减治疗,疗效显著,但仍有部分患者无效^②。如果阴寒之带状疱疹病毒完全祛除,活血止痛治疗后一般有效;但如果患者正气亏虚,带状疱疹病毒留恋,则造成瘀血之因未除,此时再只以活血止痛之法治疗,是不治其本,当然疗效不佳。本病案初诊时就辨证为血瘀证,以活血止痛之法为主治疗,以临床中常用的名方瓜蒌汤加味治疗,未取得疗效。2诊时才考虑患者病程日久,久病伤正,正气抗邪不足,阴寒外邪未完全消除,为阴寒瘀血症型,以吴茱萸汤加味治疗。处方中以制吴(下转第134页)

引用:丁强,壮健.壮健运用冷僻中草药治疗肺系疾病选介[J].中医导报,2019,25(23):130-132.

壮健运用冷僻中草药治疗肺系疾病选介*

丁强,壮健

(无锡市中医医院,江苏 无锡 214071)

[摘要] 介绍壮健教授应用爵床、金雀根、佛耳草、穿山龙等4种冷僻中草药治疗肺系疾病的临床经验,包括适用病证、配伍用药、用法用量、注意事项等,体现了壮健教授重视临床实效、用药思路开阔的特点。

[关键词] 肺系疾病;冷僻中草药;名医经验;壮健

[中图分类号] R249.2 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0130-02

壮健教授现为江苏省中医药学会肺系专业委员会副主任委员,从事中西医结合内科临床、教学、科研工作30余载,在肺系疾病的诊治方面经验颇丰。壮健在临床上能娴熟地应用常用药治疗肺系疾病,同时对某些冷僻中草药的应用也颇有心得,临床积累了丰富的经验。笔者有幸随壮健临床,获益匪浅,现择其简要,介绍如下。

1 爵床

爵床,为爵床科爵床,属植物爵床,以全草入药,又名小青草、野积草、野万年青等。味微辛、咸,性寒,归肝、胆、肺经。具有清热解毒、利水消肿、消滞利疳、活血消痈、止痛等功效。《本草汇言》谓其:“解毒,杀疳,清热。”用于感冒发热、咳嗽吐黄痰、咽喉肿痛、疟疾、痢疾、黄疸、肾炎浮肿、筋骨疼痛、小儿疳积、痈疽疔疮、跌打损伤等。本药主要用于消化系统、泌尿系统以及外伤等疾病。如小儿厌食症、顽固性久泻、女性急性尿路感染等疾病,而较少用于肺系疾病。若使用,一般治疗具体热型的肺系疾病,如治疗感冒发热、咳嗽吐黄痰、咽喉肿痛等症状,其有清热解毒之效。壮健主要应用于肺系痰热型疾病中,如肺部感染、慢性支气管炎、支气管哮喘等痰热型者,以及夹杂血瘀者,则更适合,应用时常配合丝瓜络,两者配伍清热化痰、活血通络效果更强。而我院的院内制剂“青络饮”,正是以大剂量爵床为君药,配伍丝瓜络、葶苈子、干姜等组成,治疗痰热型慢性支气管炎具有良好的效果^[1],同时亦适合肺部感染、支气管扩张、支气管哮喘等病的痰热蕴肺证患者,均有一定的疗效,其常用量为10~30g。

验案1:患者,男,77岁,2011年4月6日初诊。主诉:反复咳嗽、咳痰10余年,又发伴气喘3d。患者近10余年来出现反复咳嗽、咳痰,以冬春季发作较明显,每年发病3个月以上,曾在外院及我院诊断为慢性支气管炎,予抗感染为主治疗后病情能好转。3d前患者因受凉再次出现咳嗽,咯吐少量黄白黏痰,咯痰不爽,胸闷、气喘,活动后加重,能平卧,自觉发热,体温未

测,偶有心慌不适,鼻塞、流涕,无胸痛,无小便量减少,无肢体浮肿,无咯血,无盗汗。遂来我院门诊就诊,刻下:咳嗽,咯吐少量黄白黏痰,咯痰不爽,胸闷、气喘,活动后加重,能平卧,纳食尚可,夜眠欠安,大便未解,小便正常。查体:体温37.2℃,两肺呼吸音偏低,两肺未闻及干湿性啰音,未闻及胸膜摩擦音,舌质暗红,苔薄黄,脉弦滑。查血常规示:白细胞 $4.67 \times 10^9/L$,中性粒细胞59.90%,血红蛋白144g/L,血小板 $186 \times 10^9/L$ 。查胸片示:两肺纹理增多。查心电图示:窦性心律、心电轴左偏。西医诊断:慢性支气管炎急性发作。中医诊断:喘病(痰热蕴肺证)。治以清热泻肺,化痰平喘,方用青络合剂(自拟)合泻白散加减。处方:爵床30g,丝瓜络30g,葶苈子15g,干姜1.5g,蜜桑白皮15g,地骨皮15g,瓜蒌皮10g,款冬花10g,紫菀10g,紫苏子10g。7剂,1剂/d,水煎取300mL,早晚分服。服药1周后,患者胸闷、气喘明显好转,咳嗽咳痰减少,原方继服取效。

按语:慢性支气管炎属于中医的“咳嗽”“喘证”范畴,以反复的咳嗽、咳痰、气喘为主要临床表现,临床分急性发作期和慢性缓解期。急性发作期的病因分内因和外因,外因一般见风寒、风热之邪,内因一般以肺、脾、肾三脏虚弱为主。外邪失治误治入里,郁而化热,炼津为痰,肺失宣肃,则可出现咳嗽、气急、咳吐黄痰或白黏稠痰,不易咳出;病程日久,痰滞内生,病情迁延难愈,其病理产物为“痰、热、瘀”,治以清肺化痰通络。本案患者以“咳嗽、咯吐黄白黏痰、胸闷、气喘”为苦,结合“舌质暗红,苔薄黄,脉弦滑”,考虑存在“痰、瘀、热”之象。方中大剂量的爵床、丝瓜络有清热化痰、活血通络之效;桑白皮、地骨皮有清肺化痰、泻肺平喘之效;紫苏子、葶苈子有祛痰定喘、泻肺行水之效;款冬花、紫菀有降气润肺、止咳平喘之效;最后干姜有温肺化饮之效,“病痰饮者,当以温药和之”,故在咳嗽痰饮病中加用干姜,温化水饮,属于治痰之本,可谓点睛之笔。全方合用共奏清肺化痰通络之功,痰热去则气道通,肺络通则肺气宣,咳喘乃平。

*基金项目:无锡市“科教强卫工程”青年医学人才项目(QNRC099)

通讯作者:丁强,E-mail:270439727@qq.com

2 金雀根

金雀根,为豆科植物锦鸡儿的根或根皮,又名野黄芪。味甘、微辛,性平,归于肺、脾、肾经。具有清肺益脾、活血通脉等功效。临床用于虚损劳热、咳嗽、高血压病、妇女白带、血崩、关节通风、跌打损伤等。《本草纲目拾遗》言其:“治跌打损伤,咳嗽,暖筋骨,疗通风,性能追风活血,兼通血脉,消解毒。”金雀根主要用于治疗风湿免疫系统疾病、泌尿系统疾病,如治疗强直性脊柱炎肾阳虚证、慢性肾炎蛋白尿等^[2-3],用于治疗呼吸系统疾病较少见,但《开宝本草》谓其:“清肺益脾,可治头晕,咳嗽,哮喘,五癆七伤,衄血”,归肺、脾经,具有“清肺益脾”之效不能忽视。所以在呼吸系统相关疾病中,亦有其发挥之处,现代一些药理学研究表明,本药具有免疫抑制的作用,临床观察其效果相当于硫唑嘌呤^[4],且无不良反应,可长期应用,此外本药兼有抗炎作用,所以对于一些激素依赖性疾病,如难治性哮喘、慢性阻塞性肺疾病等,效果较好。壮健运用此药,主要用于痰热型疾病,伴血瘀之象或肺脾两虚,认为本药可清肺化痰、活血通络、健脾益气等,具有多种效果,特别适合于虚实夹杂、本虚标实等病,如慢性阻塞性肺疾病、老年性哮喘、感染后咳嗽、慢性咳嗽等病,适当加入此药进行配伍使用,往往可收到较好的效果,其常用量为10~15 g。

验案2:患者,男,73岁,2013年5月29日初诊。主诉:咳嗽、咳痰半个月余。患者半个月前感冒后出现咳嗽,咯吐黄白黏痰,量中等,咯痰不爽,不发热,无气喘,在社区摄胸片示:两肺纹理紊乱。予静脉滴注抗菌药物和口服氨溴索片治疗,咳嗽、咳痰稍减轻。刻下:咳嗽,咯吐少量黄白黏痰,咯痰欠利,口干,纳食一般,夜寐尚可,二便调。既往有冠心病病史,长期服用丹参片治疗。否认高血压病、糖尿病病史。查体:血压130/80 mmHg (1 mm Hg=0.133 kPa),两肺呼吸音粗,未及干湿性啰音,心率85次/min,律齐,双下肢无浮肿,舌质暗红,苔薄黄,脉弦滑。治以清肺化痰,处方:蜜桑白皮10 g,地骨皮10 g,瓜蒌皮10 g,款冬花10 g,蜜枇杷叶10 g,野荞麦根15 g,冬瓜子10 g,薏苡仁10 g,丝瓜络10 g,金雀根15 g,炙甘草3 g。7剂,1剂/d,水煎取300 mL,早晚分服。

2诊:2013年6月5日,药后患者咳嗽好转,痰量较前减少,痰色转白,不发热,口干,二便尚调,夜寐欠安,纳食不馨。考虑痰热蕴肺,伤及肺阴,治以清肺化痰,养阴润肺。处方:蜜桑白皮10 g,地骨皮10 g,瓜蒌皮10 g,款冬花10 g,蜜枇杷叶10 g,丝瓜络10 g,金雀根15 g,炒薏苡仁15 g,麦冬15 g,南沙参15 g,绞股蓝10 g,焦楂曲(各)10 g,炙甘草3 g。继续原方调服半月余,患者咳嗽渐除。

按语:本案患者属于西医的“感染后咳嗽”范畴,盖因外感风邪为首,失治、误治,外邪入里,痰热郁肺,邪热易伤津化燥,肺失宣肃,发为顽咳。患者有冠心病病史,平时服用丹参片,结合“舌质暗红,苔薄黄,脉弦滑”,考虑存在脉络瘀滞之象,上方中加入金雀根,一可清肺化痰,二可活血通络,此为一举两得,配合丝瓜络使用,则清热通络效果更强。壮健认为感染后咳嗽的病因是外感风邪为首,夹杂燥邪多见,而正气亏虚是慢性迁延的内因,其中正气亏虚以肺脾两虚为主,壮健在治疗上喜用绞股蓝、焦山楂、焦神曲等健脾益气、开胃化

痰之品,而上方中金雀根亦具有清肺益脾之效,所以继续使用,以清肺化痰为主,辅以健脾益气,正气充,则可祛邪外达,药到病除。

3 佛耳草

佛耳草,为菊科植物鼠曲草的全草,又名鼠曲草、鼠耳、黄花白艾等。味甘,性平,无毒,归肺经。具有止咳化痰平喘、祛风除湿,解毒等功效。临床用于咳嗽痰多、气喘、感冒风寒、筋骨疼痛、白带、痈疮等。《日华子本草》谓其:“调中益气,止泻,除痰,压时气,去热嗽。”现代药理学研究表明,佛耳草全草所含的槲皮素、鼠曲草总黄酮等对常见致病菌,尤其是金黄色葡萄球菌的抑菌效果明显,具有镇咳、祛痰、抗氧化作用^[5-6]。壮健一般将本品加入复方中应用,取其止咳平喘之功,如治疗感冒、感染后咳嗽、哮喘等疾病,特别是用于感染后咳嗽,因其存在表邪未尽,咳嗽不止之特点。而佛耳草具有解表邪之功能,又可肃降肺气之效,正合感染后咳嗽病机特点。临床应用时可配合紫菀、款冬花温润止咳,配合荆芥、柴胡、前胡可疏风止咳,可配合紫苏子、杏仁、莱菔子可降气化痰。同时壮健特别指出,初服时少数患者有胃痛、胃部不适、恶心,个别觉口干、头昏、乏力,及出现大便稀薄等症状,故对于一些脾胃虚寒者,当慎用,常用量为10~15 g。

验案3:患者,女,37岁,2013年7月2日初诊。主诉:咳嗽、咳痰2个月余。患者2个月前感冒后出现咳嗽、咳痰,干咳,偶能咯吐少量黄黏痰,咯痰不爽,咽痒,痒则咳嗽,稍感呼吸不畅,感吸气不能到底,病初有发热,测体温最高达38.0℃,自服罗红霉素缓释片和强力枇杷露治疗,发热好转,咳嗽仍作。刻下:咳嗽,干咳无痰,咽痒,痒则咳,稍感胸闷,口干,大便硬结,小便调,纳食可,夜寐佳。查体:体温36.5℃,两肺呼吸音粗,未及干湿性啰音,心率75次/min,律齐,双下肢无浮肿,舌质淡红,苔薄黄,脉滑。摄胸片未见异常。治以清肺化痰为主,处方:蜜麻黄5 g,杏仁10 g,甘草3 g,北柴胡6 g,黄芩10 g,党参10 g,蜜桑白皮10 g,款冬花10 g,佛耳草15 g,枇杷叶10 g,南沙参10 g,麦冬30 g,法半夏10 g。7剂,1剂/d,水煎取300 mL,早晚分服。

2诊:2013年7月9日,药后患者咳嗽好转,干咳无痰,无咽痒,无胸闷、气喘,稍口干,二便调,纳食尚可,夜寐可。舌质淡红,苔薄黄,脉细滑。上方麦冬改20 g,继续服药14剂后咳嗽渐除,嘱其饮食清淡,勿食辛辣、刺激等之品。

按语:本案患者属于西医的“慢性咳嗽”范畴,慢性咳嗽的病因:一方面外感风邪,未能及时彻底祛除;另一方面病程迁延日久,导致肺系气阴两虚,本虚标实,虚实夹杂。由于致病因素不同,治疗方法亦有所不同,治疗原则主要是祛除外感风邪,辅以扶助肺系正气;既不能单纯疏风宣肺,以免进一步伤正,又不能仅仅补益肺系气阴,以免留滞邪气;应宣散与润养并施,祛邪与扶正并举。壮健治疗喜用三拗汤、小柴胡汤为基本方进行加减,治疗效果颇佳。三拗汤出自《太平惠民和剂局方·卷二》,由麻黄、杏仁、甘草组成,与常规炮制加工方法相拗,故名三拗汤。三拗汤中的麻黄发汗散寒,宣肺平喘;杏仁宣降肺气,止咳化痰;甘草不炙,乃取其清热解毒,协同麻、杏利气祛痰。三药相配,共奏疏风宣肺、止咳平喘之功。小

柴胡汤有疏表散邪为法,同时上方中佛耳草,一方面有疏风宣肺、止咳化痰之效,又可扶助肺系正气,《日华子本草》谓其“调中益气,止泻,除痰,压时气,去热嗽”,可谓一举两得。

4 穿山龙

穿山龙,为薯蓣科植物穿龙薯蓣和柴黄姜的根茎,又名穿龙骨、穿地龙、穿龙薯蓣、野山药等。味甘、苦,性温,归肝、肾、肺经。具有祛风除湿、活血止痛、舒筋通络、止咳平喘等功效。临床用于风湿痹痛、痰热咳喘、胸痹、跌打损伤、闪腰岔气、痈肿疮毒等。《陕西中草药》言其:“治咳嗽,风湿性关节炎,大骨节病关节痛,消化不良,疟疾,跌打损伤,痈肿恶疮。”穿山龙用于治疗风湿免疫系统疾病多见,在统编教材《中药学》中归于祛风湿热药章节^[7]。现代药理研究表明,薯蓣根茎含有皂素和丰富的淀粉等,其中的薯蓣皂甙元(薯蓣皂素)与甾体激素类药物结构相近,是合成甾体激素的主要原料之一^[8],进一步研究证明穿山龙具有调节免疫、镇咳、平喘、祛痰等多种药理作用,其提取物穿山龙总皂苷具有降低气道高反应性作用,对支气管哮喘有一定的治疗作用^[9-10]。壮健认为此药适用于肺系中反复发作,久病入络,易于出现血瘀之象的疾病,如慢性阻塞性肺疾病、肺纤维化、肺恶性肿瘤等,临床见咳嗽、咳痰日久,喘息气急,伴有胸闷,口唇发绀,舌质暗红有瘀点,脉沉细涩等血瘀症状。此药具有止咳化痰平喘、活血化瘀等功效^[11],常配伍桃仁、僵蚕、地龙、蝉蜕等,以活血化瘀,祛风通络,常用量在10~20 g。

验案4:患者,女,67岁,2012年10月24日初诊。主诉:反复咳嗽、咳痰、气喘10余年,加重1个月余。患者近10余年来出现反复发作咳嗽、咳痰、气喘,以冬春季好发,曾在外院诊断为慢性阻塞性肺疾病、慢性肺源性心脏病、心功能Ⅱ级,平素服用外购的平喘胶囊(具体成分不详)。近1个月来患者出现胸闷、气喘加重,活动后更喘,尚能平卧,咳嗽,咯吐少量黄白黏痰,咯痰不爽,无发热,无胸痛,无小便量偏少,无肢体浮肿,在当地镇卫生院查胸部CT示:两肺慢支伴肺气肿,右上肺陈旧性病灶。予头孢他啶钠、加替沙星、二羟丙茶碱、复方异丙托溴铵等治疗。刻下:咳嗽,咯吐少量黄白黏痰,咯痰不爽,胸闷、气喘,活动后加重,能平卧,纳食一般,夜眠安,二便尚调。既往有高血压病病史2年余,血压最高达160/100 mm Hg,曾服用珍菊降压片,血压未监测。查体:血压130/75 mm Hg,两肺呼吸音偏低,两肺未闻及干湿性啰音,心率92次/min,律齐,腹软,无压痛、反跳痛,双下肢无水肿。舌质暗红,舌苔薄黄,脉弦滑。西医诊断:慢性阻塞性肺疾病、慢性肺源性心脏病。中医诊断:喘病(痰热蕴肺证)。治以清肺化痰,降气平喘。处方:蜜麻黄5 g,杏仁10 g,蜜桑白皮15 g,炒黄芩15 g,瓜蒌皮15 g,浙贝母10 g,炙紫菀15 g,款冬花15 g,紫苏子10 g,降香10 g,葶苈子10 g,地龙15 g,穿山龙15 g,甘草6 g。7剂,1剂/d,水煎取300 mL,早晚分服。7剂后患者咳嗽、气喘好转,活动后稍喘,恢复至平常一般状态,继续原方适当加减调服,病情稳定。

按语:本案患者属于中医的“肺胀”范畴,以反复咳嗽、咳痰,胸部膨满,憋闷如塞,喘息上气,烦躁、心悸,肢体浮肿等为主要表现。壮健一般将慢性阻塞性肺疾病中晚期以及出现

慢性肺源性心脏病者归属于“肺胀”范畴,而不是“喘证”,认为“肺胀”是“喘证”进一步发展,“肺胀”的特点是其病理因素——痰浊、水饮与血瘀互为影响、兼见同病,病性存在虚实夹杂,病位在肺脾肾心,重点在肺、心,出现肺心同病,在治疗上强调肺心同治,在投以清肺化痰、降气平喘药的同时,酌情加入活血化瘀之品,如穿山龙、降香、地龙、丹参、川芎等。临床中壮健喜用“穿山龙、地龙”这组药对,二药合用,可起到清热化痰、活血通络、祛风平喘的作用;对于一些慢性咳嗽、咳嗽变异性哮喘、老年性哮喘等疾病中,症见干咳少痰,咽干咽痒,遇风加重,舌质暗红,苔薄白,脉弦滑等,证属风邪袭肺,夹杂血瘀之象者,两药灵活运用,亦颇具疗效。

5 总 结

壮健对于其他一些呼吸科使用相对较少的中草药,如苍耳草、金沸草、绞股蓝等也运用较多,这类冷僻中草药有个共同特点,就是功效多样性,往往攻补兼施。分析上面介绍的4味中草药,爵床、金雀根、穿山龙在清肺化痰基础上,均有活血通络之效;金雀根、佛耳草在清肺同时,亦有健脾益气的扶正功效,故对肺系中治疗较困难、反复发作的疾病,有时往往会收到一些意想不到的效果。壮健也强调,应用这些冷僻中草药时,一定要掌握药物的四气五味属性、适应证和禁忌证,临床中要辨证应用,才能发挥其最大疗效作用。

参考文献

- [1] 陈晓东.清络饮治疗痰热型慢性支气管炎急性发作期咳嗽89例[J].陕西中医,2011,32(8):951-952.
- [2] 孟庆良,周子朋,刘传慧.金雀根联合督灸治疗强直性脊柱炎肾阳虚证临床研究[J].中医学报,2015,30(9):1363-1367.
- [3] 徐志驰.自拟金雀根汤治疗慢性肾炎蛋白尿64例临床观察[J].中国民族民间医药,2015,24(24):54-57.
- [4] 赵丽薇,贾海涛.强直性脊柱炎的中医药研究进展[J].中医学报,2010,5(3):148-149.
- [5] 叶向丽,李煌.鼠曲草总黄酮治疗慢性支气管炎的实验研究[J].海峡药学,2016,28(1):22-24.
- [6] 叶向丽,廖海伟,李煌.鼠曲草醇提物改善慢性阻塞性肺疾病模型大鼠气道炎症的实验研究[J].中国民族民间医药,2015,24(19):5-7.
- [7] 高学敏.中药学[M].北京:中国中医药出版社,2017:195.
- [8] LU D, LIU J P, LI H J, et al. Phenanthrene derivatives from the stems and leaves of *Dioscorea nipponica* Makino [J]. Journal of Asian Natural Products Research, 2010, 12(1): 1-6.
- [9] 韩佳颖,王真.穿山龙治疗支气管哮喘研究进展[J].山东中医药大学学报,2016,40(4):388-389.
- [10] 王爱利,王悦,郭佳,等.穿山龙总皂苷对臭氧诱导的小鼠气道高反应性和IL-17A表达的影响[J].生物医学工程研究,2018,37(4):430-435.
- [11] 丁强.壮健教授治疗肺哮喘病的经验[J].中国中医急症,2015,24(6):1005-1007.

(收稿日期:2018-12-27 编辑:刘国华)

引用:张颖纯,袁伟翔,房晓.温阳通络法治疗红斑肢痛症1例[J].中医导报,2019,25(23):133-134.

温阳通络法治疗红斑肢痛症1例

张颖纯¹,袁伟翔²,房晓¹

(1.大连市皮肤病医院,辽宁 大连 116021;

2.泰国那空叻差是玛大学,泰国 30000)

[摘要] 报道辨证运用温阳通络法治疗红斑肢痛症1例。本例患者脾肾阳虚,血脉瘀阻,运用温经通络、活血止痛之法,方用麻黄细辛附子汤加减,服药30剂后患者疼痛缓解,红斑明显消退,溃疡面愈合。

[关键词] 红斑肢痛症;温阳通络;中医药;医案

[中图分类号] R249.8 [文献标识码] B [文章编号] 1672-951X(2019)23-0133-02

红斑肢痛症是一种少见的阵发性血管扩张性疾病,发病与SCN9A基因发生错义突变有关^[1],突变部位主要位于NaV1.7通道结构域1和2,致使钠通道向超级化方向转变,激活域值降低,神经元对疼痛的敏感性增强,临床表现为双下肢烧灼样疼痛和肤温增高,属中医“痹证”范畴。我院在中医辨证的基础上使用温阳通络药物治疗,效果较佳,现报告如下。

1 病历摘要

患者,男,16岁,2017年6月2日初诊。主诉:双足红斑伴灼热疼痛2年,加重伴脓性渗出15 d。患者3岁时一次发热,家长发现其双手手心灼热,之后注意到平素患者手足心热,感冒发热时明显,需用酒精擦双手手心,至今未穿过袜子。近8年来,间断出现双足底灼热疼痛,曾于多家医院就诊未果,平素需将双足浸入冷水中,或用电风扇吹以缓解疼痛。2年前双足不明原因出现红斑,伴灼热疼痛,环境温度升高或盖被时加重,疼痛影响睡眠,双下肢下垂疼痛减轻,冬轻夏重。曾口服清热解毒、凉血活血等中药治疗,效果不佳,后红斑面积扩大,波及双小腿,后口服阿司匹林(50 mg/d)控制病情。刻诊:双足、双小腿弥漫性暗紫红色斑片及网状青斑,肿胀,以双足肿胀明显,双小腿局部颜色鲜红,可见蚕豆至鸡蛋大小糜烂面,表皮潮湿,有脓性分泌物、脓苔,局部皮温高,压痛明显,双足底散在皲裂,口腔黏膜散在糜烂面,双侧乳房稍大,指甲未受累;舌嫩,脉细无力。既往口腔溃疡病史10年,间断发作,每年发作3~5次。家族内无类似疾病史。辅助检查示:促甲状腺激素4.607 μIU/mL,游离三碘甲状腺原氨酸7.10 pmol/L;睾酮1.220 ng/mL;皮质醇、雌二醇、促肾上腺素、肝功能、肾功能、电解质、尿常规、降钙素、心电图均未见明显异常;免疫球蛋白和补体、抗双链DNA抗体、抗核抗体、抗可溶性抗原抗体、抗心磷脂抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、风湿全套检查均未见明显异常。西医诊断:原发性红斑肢痛症。中医诊断:痹证(脾肾阳虚,血脉瘀阻)。治以温经通络,活血止痛。处方:炮附

片15 g,砂仁20 g,甘草15 g,薏苡仁30 g,苍术10 g,牛膝10 g,当归15 g,黄柏10 g,桂枝15 g,赤芍15 g,细辛9 g,麻黄10 g,鸡血藤30 g。15剂,1剂/d,水煎服,早晚分服。配合静脉滴注美洛西林钠抗感染,口服阿司匹林肠溶片抗凝血。

2诊:2017年6月17日,患者疼痛明显缓解,双足、双小腿暗紫红色斑片面积缩小,双足肿胀减轻,双小腿颜色明显变淡,脓性分泌物减少。停用美洛西林钠,但患处部分溃疡面愈合缓慢,脓液清稀,创面色泽灰暗,予上方加黄芪40 g,15剂,煎服法同上。

3诊:2017年7月5日,患者疼痛缓解,溃疡面愈合,停用中药。1个月后随访,未见复发。

2 讨论

红斑肢痛症分为原发性和继发性,原发性是常染色体显性遗传的罕见病,继发性常继发于骨髓增殖性疾病,如红细胞增多症、白血病以及自身免疫疾病,如系统性红斑狼疮及糖尿病等,也可见继发于血管炎、高血压、类风湿关节炎、脊髓疾病、多发性硬化、服用钙离子通道阻滞剂以及甲状腺功能减退。目前对红斑肢痛症的治疗主要包括药物和手术治疗。西药以抗感染、非甾体抗炎、抗抑郁、抗惊厥、抗组胺、血管扩张剂、钠离子通道阻滞剂以及前列腺素等为主。虽然目前国内外针对此病治疗方法较多,但西医仍无一种治疗方法能缓解所有患者的临床症状^[2]。本例患者予口服阿司匹林片,阿司匹林具有抑制血小板环氧化酶活性,从而减轻或消除红斑肢痛症的疼痛症状,是目前首选药物。

古代中医对本病并无记载,但《素问·逆调论篇》有载:“人有四肢苦寒热,逢风寒如炙如火者”,可见本病也可与寒邪内侵,凝于脉络有关,郁久化热,气血运行不畅,久至气血瘀滞,脉络不通,不通则痛,湿热外蒸肌肤出现皮肤灼热潮红^[3]。现代中医个案报道多用清热解毒药物,也可取得一定疗效,如郭静等^[4]用清心泄火汤治疗红斑肢痛症19例,总有效率可达100%。

通讯作者:张颖纯,E-mail:zhangyingchun318@163.com

根据实验室检查,该患者可排除自身免疫疾病、痛风等疾病。虽然家族内无类似疾病史,但根据患者典型临床表现,如发作部位均为四肢末端,发作时有典型的红、肿、热、痛症状,尤以劳累和受热刺激后出现,抬高受累患肢及暴露于较冷的环境中症状可缓解,笔者认为符合原发性红斑肢痛症的诊断。本病可能与血管腔变窄和交感神经调节血管舒缩功能降低有关。中医认为“不通则痛”,故应予活血止痛之法。患者虽有瘀、热等实证表现,结合患者舌苔脉象及小便清长的症状,实为本虚标实。患者曾于外院口服清热解毒药物,效果欠佳,口服清热药物后有便溏、腹痛等不适,日久伤及脾肾之阳,无力运行气血,气血运行不畅,致血脉瘀阻。舌嫩,有瘀斑,脉细无力,也符合脾肾阳虚,血脉瘀阻之病机。故用温经通络之法治疗,方用麻黄细辛附子汤加减,取其温经散寒、助阳解表之功。方中使用麻黄细辛附子汤加减,取其温经散寒、助阳解表之功,同时现代药理表明麻黄细辛附子汤中麻黄含有麻黄碱可通过兴奋大脑皮层及皮层下中枢起到中枢镇痛作用^[9],细辛中细辛醋酸乙酯提取物具有显著镇痛作用^[9],而乌头碱是附子镇痛作用的有效成分。方中砂仁化湿开胃,温脾止泻,治疗患者脾胃虚寒而引起的便溏、腹痛;薏苡仁可健脾渗湿,舒筋除痹,治疗脾虚湿浊内停所致水肿;当归,甘辛而温,可补血缓急,活血通络,调中散寒;黄柏清热解毒,燥湿敛疮,清下焦湿热,与苍术、牛膝同用,组成三妙丸,治疗湿热下注所致足膝痛热、屈伸不利;桂枝辛温行散,能横走四肢,具有除痹痛、疗麻木、愈肢冷之功效;赤芍清热凉血止血,活

血散瘀止痛;鸡血藤活血舒筋,可治疗风湿痹痛、手足麻木;甘草调和诸药。2诊时,患处溃疡面愈合缓慢,脓液清稀,创面色泽灰暗,加生黄芪40g,取生黄芪托毒排脓、生肌敛疮之功。3诊时,患者已基本治愈,故停中药口服。综上,本方对红斑肢痛症有较好疗效。

参考文献

[1] SKEIK N, ROOKE T W, DAVIS M D, et al. Severe case and literature review of primary erythromelalgia: Novel SCN9 a genemutation[J].Vascular Medicine,2012,17(1):44-49.
 [2] 郭运达,周淑英,弓月,等.原发性红斑肢痛症1例及家系调查[J].皮肤病与性病,2018,40(5):748-749.
 [3] 庄丽华,胡家才,吴昊.红斑肢痛症病因、病理机制及治疗的中西医研究进展[J].现代中西医结合杂志,2014,23(33):3754-3757.
 [4] 郭静,刘宁,王文娜,等.清心泻火汤治疗红斑性肢痛症19例[J].河北中医,2013,35(7):993.
 [5] 戴贵东,闫琳,余建强,等.伪麻黄碱镇痛、抗炎作用的研究[J].陕西医学杂志,2003,32(7):641-642.
 [6] 袁晓琴,孙莲芬.细辛不同提取部位镇痛作用及毒性的比较研究[J].时珍国医国药,2009,20(8):2050-2051.

(收稿日期:2018-11-27 编辑:刘国华)

(上接第129页) 茺萸、炮姜辛温散寒以祛阴寒之邪,以人参、大枣扶正,以当归、赤芍、徐长卿活血止痛,以香附行气疏肝,气行则血行。因而2诊后才见效较快,取得了较好的疗效。

4 体 会

目前主流的中西医常规治疗带状疱疹,虽能取得较好的疗效,但也有少数患者疗效较差,更有甚者,后遗神经疼痛迁延日久,甚者持续数年。此病患病初就出现的皮肤刺痛及夜间加重症状,贯穿疾病的始终,不能以湿热病邪来解释,以瘀血可解释疾病中后期疼痛,但不能解释疾病初发时疼痛。笔者仔细审证求因,认为本病为正虚邪胜,阴寒病邪侵袭,瘀血、湿热内生而发病,用吴茺萸汤加减方治疗见效快。

参考文献

[1] 章新亮.阴箭阴风与寒毒[J].江西中医药,2014,45(5):20-

21.
 [2] 钱旭,赫媛媛,张国英.中医四联疗法治疗带状疱疹疗效观察[J].西部中医药,2016,29(11):108-110.
 [3] 林煦垚,李杰,陈曙,等.秦国政从血论治带状疱疹经验[J].河南中医,2018,38(11):39-42.
 [4] 刘统治,金国娥,黄红.黄红主任医师诊治带状疱疹经验[J].甘肃中医药大学学报,2018,35(5):32-35.
 [5] 严妍.龙胆泻肝汤治疗带状疱疹随机对照实验的系统评价附:36例肝胆湿热型蛇串疮的临床观察[D].昆明:云南中医学院,2016.
 [6] 张弘,倪海洋.边天羽治疗带状疱疹后神经痛临床经验[J].湖南中医杂志,2018,34(7):57,96.

(收稿日期:2019-01-04 编辑:罗英姣)



引用:车志远,张妍,李和伟,张进,安雪阳.基于中医药国际传播背景下的中医药院校复合型人才培模式研究[J].中医导报,2019,25(23):135-137,141.

教育

基于中医药国际传播背景下的中医药院校 复合型人才培模式研究*

车志远¹,张妍¹,李和伟¹,张进²,安雪阳¹

(1.黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;

2.哈尔滨医科大学,黑龙江 哈尔滨 150081)

[摘要] 在中医药国际传播的历史背景下,全世界对复合型中医药人才需求日益强烈,构建中医药院校复合型人才培模式成为当下中医药院校面临的重点和难点问题。基于中医药国际传播的背景,分析了中医药院校复合型人才培模式的概念、价值以及当前人才培模式的现状、弊端。提出了建设复合型中医药人才的师资队伍,中医药人才培目标市场化,培模式社会化,强化中医药学科与相关学科之间的交叉渗透和完善中医药国际教育体系的对策,旨在探索一套系统、长远、规范的中医药院校复合型人才培模式。

[关键词] 中医药国际传播;中医药院校;复合型人才培模式

[中图分类号] R2-4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0135-03

Research on the Training Model of Compound Talents in TCM Colleges and Universities Based on the Background of International Communication of TCM

CHE Zhi-yuan¹, ZHANG Yan¹, LI He-wei¹, ZHANG Jin², AN Xue-yang¹

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang 150040, China;

2. Harbin Medical University, Harbin Heilongjiang 150081, China)

[Abstract] Under the background of international communication of Traditional Chinese Medicine, the demand for compound talents of Traditional Chinese Medicine (TCM) has increased sharply at home and abroad, and the construction of the training mode of compound talents in TCM colleges and universities has become the key and difficult problem that TCM colleges and universities are facing at present. Based on the background of international dissemination of traditional Chinese medicine, this paper analyzes the concept and value of the compound talent training model in Chinese Medicine colleges and universities, and the current situation and drawbacks of the talent training model in Chinese Medicine colleges and universities. Based on this, this paper puts forward the countermeasures of constructing the teaching staff of compound talents of Traditional Chinese Medicine, marketization of training objectives, socialization of training modes, strengthening the cross-penetration between the discipline of traditional Chinese Medicine and related disciplines, and perfecting the international education system of traditional Chinese medicine, aiming at exploring a systematic, long-term and standardized training mode of compound talents in Colleges and universities of traditional Chinese medicine.

[Keywords] international communication of TCM; colleges and universities of TCM; training mode of compound talents

近年来,随着我国对外开放水平的不断提高,中医药国际传播水平和国际影响力也不断提高。抗疟疾药物青蒿素挽

救了全球数百万人生命,中医针灸列入联合国教科文组织人类非物质文化遗产代表作名录,《黄帝内经》和《本草纲目》入

*基金项目:教育部2019年度人文社会科学研究规划课题(19YJA710018);黑龙江省教育科“十三五”规划2017年度专项课题(GBE1317037);2017年度黑龙江省经济社会发展重点研究课题(基地专项)(JD2017020)

通讯作者:安雪阳,E-mail:hszb706@126.com

选世界记忆名录等,可以说中医药在全球的认可度与日俱增。根据国务院发布的《中国的中医药》白皮书显示,目前中医药已经传播到183个国家和地区。迄今为止,我国政府与相关国家及国际组织签订专门的中医药合作协议有86个,中国政府已经支持在海外建立了17个中医药中心。据世界卫生组织统计,目前103个会员国认可使用针灸,18个国家和地区将针灸纳入医疗保险体系。可见,作为中华民族优秀传统文化瑰宝的中医药学,已经成为中国对外经济文化交流和推动东西方文明互鉴的一张亮丽名片。

优秀的中医药人才是保证中医药事业在国内外传承和创新的核心理念。中医药院校作为中医药人才培养的第一阵地,其人才培养模式的科学性决定了中医药人才的培养质量。传统的高等中医药人才学院式培养模式受到了严峻挑战,在中医药国际化传播背景下,亟需既能掌握广博的中医药理论和精湛技艺,又能适应国际化需求的复合型中医药人才。

1 中医药国际传播背景下的中医药院校复合型人才培养模式的内涵

1.1 高等中医药院校复合型人才培养模式的概念 人才培养模式是指在一定的教育思想和理论指导下,为实现特定的教育目标或满足特定的教育需求,以相对稳定的教学内容、管理制度和评估方式而形成的人才培养的运行过程的总和。人才培养模式一般具有构造、解释、启发和预测4种功能。构造功能能够解释教育系统内各要素之间的内在关联,为人才培养活动提供愿景;解释功能旨在用简洁而清晰的方式解读人才培养过程中复杂的信息;启发功能是指引导教育工作者及时关注和反思人才培养的过程和环节;预测功能是指对人才培养活动的过程和结果进行分析和预测,以做出合理的对策^[1]。在中医药国际传播的历史背景下,中医药院校复合型人才培养模式的内涵应更加多元化。中医药院校复合型人才培养模式是为适应中医药事业国内外蓬勃发展的需要和满足社会对复合型中医药人才的需求,中医药院校综合利用自身的教育资源,对学生开展医药专业教育和非医药教育相结合的教育模式。中医药专业学生的培养模式以医药类课程为主、非医药类课程为辅;非医药专业学生的培养模式以非医药课程为主、医药课程为辅,最终为中医药行业培养出既能掌握专业知识又能了解相关知识的复合型中医药人才。

1.2 中医药国际传播背景下的中医药院校复合型人才培养的价值 中医药是我国原创的医学技术和中华传统文化中典型的知识体系。在中华优秀传统文化复兴的时代背景和“一带一路”的倡议构想下,中医药的影响力和研究热度日益提升。如今中医药的传播不仅是中医药知识和技能的提高,更涉及中国的国际影响力。中医药理应在发挥其优势和特色的基础上借助传播学的理念和方法,在中国文化“走出去”的进程中承担独特的使命,并在“健康丝绸之路”上展现新的作为^[2]。这就要求中医药院校的人才培养模式要及时跟上科技和知识更新的速度,人才培养注重提升中医药人才的综合素质,为振兴和繁荣中医药事业提供优质的复合型人才培养保障。

2 我国中医药院校人才培养模式的现状分析

从中华人民共和国成立到20世纪50年代,我国的高等教育

主要模仿苏联的人才培养模式。到90年代,中国的高等教育以完善大学的综合性为中心,由学习苏联的教育模式转向学习欧美的高等教育模式^[3]。在此背景下,中医药人才培养模式的也开启了一系列变革。如课程结构上突出了素质教育的重要性,注重对学生实践技能和创新精神的培养;专业结构上设立中医经典班、中医实验班、本硕连读班等特色专业。在人才培养目标方面,各中医药院校把培养具有“宽口径、厚基础、强能力、高素质”的中医药人才作为培养目标;在教学方式上,我国的中医药人才培养不仅有以中医药院校教育为主的普通专业教育,还开展了师承教育、住院医师规范化培训、各种类型中医药专门人才培养的继续教育、岗位培训、高等函授、自学考试教育以及以技能为主的中医药职业教育等;在课程设置上,大多数中医药院校仍然参照苏联教育模式,课程结构细化,主要分为公共基础课、专业基础课和专业课;在专业设置上,主要分为中医学及相关专业、中药学及相关专业以及相关的人文、管理和信息技术等专业;在考核方式上,主要实行理论课程考核、临床技能考核和毕业考核相结合的传统考核方式^[4]。

总体而言,我国各中医药院校人才培养模式具有很大的相似性,即培养目标大体趋同,培养方式各具特色,管理制度相对稳定。

3 我国中医药院校现行人才培养模式的弊端

中医药因其自身哲学思考的特殊性和传承方式的师承派别性,在与现代先进人才培养模式的适应性和兼容性上存在一定的客观性难题。此外,与西医院校相比,中医药院校培养资源不充裕,科研项目平台相对欠缺,对外交流实践机会较少,也对高水平中医药人才的培养造成了一定的客观障碍^[5]。然而,在中医药国际化进程不断推进的过程中,对于现行中医药人才培养模式存在的问题,我们应该积极分析自身原因,以寻求更大的改进。

3.1 过度重视专业知识和技能教育,忽视了对综合素质的培养 在中医药的国际传播背景下,迫切需要综合素质较高的复合型人才。而中医药院校在高等教育的发展历程中过于强调以中医理论基础和专业技能为基础的专业化教育,忽视了对医学生人文精神和德育教育的培养。过窄的专业化教育容易阻碍中医药学生的学术视野和国际视野。比如缺少古汉语的教育和训练,容易阻碍学生对于中医经典古籍的研读和掌握;缺少中医药医学英语的教育,则会阻碍中医药的国际化传播。

3.2 外语教学与中医药专业脱节,缺乏中医药专业英语教育 随着中医药在国际上传播和应用速度的加快,迫切需要具有国际交流能力的复合型中医药人才,这就对于中医药人才外语的掌握及运用能力提出了很高的要求。但是,国内中医药院校现行的外语教学模式并不尽如人意。在师资方面,医学英语专业的外语教师极少。大多数外语教师缺乏中医药专业知识的储备,不能胜任中医药专业英语的教学,外语与中医药专业的融合度较低;在教学管理方面,教学管理部门没有足够意识到中医药国际化的趋势,对学生外语能力的要求较低,只要考试及格就达到培养要求,忽略了学生的外语交流

和运用能力;在外语教材方面,中医药院校普遍运用的是全国通用教材,缺乏普及的、科学性高的中医药专业外语教材,难以适应中医药专业英语人才培养的需求^[6]。

3.3 中医药科研和创新平台较少,阻碍了中医药的国际化认知 中医药是在悠久的历史传统中形成的理论技术方法和医药学体系,无论是中医药专业的教师还是中医药学生都受到中医药传统文化的深刻影响。教师习惯于传统的灌输式教学模式,不重视创新思维能力训练;学生习惯于被动地学习,普遍形成了再现性和模仿性的思维方式,创新意识不强。使得与西医院校相比,中医药院校教师和学生的科研和创新能力明显不足。难以形成中医药领域有国际影响力的观点。

3.4 人才培养模式不能满足市场需要 随着中医价值的逐渐发掘和相关政策的不断实施,尤其是2017年7月《中医药法》正式实施以来,中医药在国内外越来越受到重视。但从整体来看,我国中医药产业在医疗市场中的市场份额占比仍然偏低,中医医师资源匮乏,行业发展规模和水平的供给与需求缺口较大。然而,受到高校自主办学权利等因素的限制,许多中医药院校并没有开设或调整迎合市场需求的新专业或新课程,导致专业设置和课程设置高度定型化,现行中医药人才培养模式培养出的中医药人才与社会经济发展和社会进步脱节现象突出。

4 中医药国际传播背景下中医院校复合型人才培养的策略

上述现象和问题的存在造成了中医药人才培养的瓶颈,无论是教学管理者还是教学人员都需要深刻反省,探索系列问题症结。无论是课程设置问题、专业设置问题,还是科研创新能力不足、平台问题或人才培养不能贴合市场需求的问题,归根结底是中医药院校顶层设计不足、战略设计目标不明,没有形成一套既能适应国内外中医药市场需求又能贴合自身实际的复合型中医药人才培养方案。因此,基于中医药国际传播背景探索制定一套系统的、长远的、规范的中医药院校复合型人才培养模式具有深刻意义。

4.1 中医药国际传播背景下的复合型中医药人才的标准 复合型人才是指在某一专业领域具有突出能力,在相关专业领域具有一定能力的人。复合型中医药人才需要具备复合的知识结构,除了具备中医药专业知识之外,还应掌握自然科学和社会科学综合知识,并进行必要的科学世界观和方法论的哲学思维训练^[7]。具体而言,中医药国际传播背景下的复合型中医药人才应具备如下标准。(1)具备扎实的中医药专业知识和广博的理论体系。这是中医药复合型人才培养的基础。(2)具备多元、交叉的知识结构。多学科交叉和融合是优势学科的发展点、新兴学科的生长点、重大创新的突破点,也是人才培养的制高点^[8]。(3)具备较强的创新意识。在继承传统中医药的基础上发展创新,并与现代医学技术相结合是中医药事业取得进一步发展的关键。(4)具备优良的道德品质。中医药的国际传播不仅是知识和理论的传播,也是中医“大医精诚”和医德高尚的理念的弘扬,要求中医药人才具备优良的道德品质。

4.2 建设一支复合型中医药人才的师资队伍 教育大计,教师为本,复合型中医药人才培养模式构建的首要前提就是建

设一支结构合理、师德高尚、业务精湛、作风过硬、具有创新精神和发展意识的中医药师资队伍。因为只有有了这些“先知者”,人才培养活动才能组织、进行、提高、发展^[9]。这就要求教师在掌握本专业领域知识和技能的基础上,还要通过自学或培训的方式了解并向学生传授其他相关专业和领域的知识。同时,学校要注重提高和培养教师的科研水平,积极搭建学术沟通平台。只有打造一支既懂医药又通专业的教师队伍才有利于实现专业知识和医药知识的融会贯通,有助于实现复合型人才培养目标^[10]。

4.3 中医药人才培养目标市场化、培养模式社会化 中医药院校培养的人才最终都要服务于社会,中医药人才培养的目标要积极适应市场和社会的发展,这也是教育发展的规律所在。中医药国际化背景下的中医药产业呈现出多层次、多属性的人才需求特点。首先,要做到中医药人才培养目标市场化。复合型中医药人才的培养要把握国内外市场环境的人才需求特点,明确社会对高素质中医药人才的定位。其次,要做到中医药人才培养模式的社会化。中医药院校要灵活把握社会和人才需求结构,建立多元的教育培养体系。比如,进一步加强校企合作,改变医学院校单一的医院实习制度,盘活教育资源。最终努力探索出一条途径,培养符合市场和社会需求的复合型、服务型、实践型、创新型中医药人才^[11]。

4.4 强化中医药学科与相关学科之间的交叉渗透 中医药学科与其他相关学科之间的交叉渗透,可以为推动中医药的现代化和科技化注入新的力量,是中医药事业发展的新思路。比如,将中医学科与分析化学技术结合在一起,可以使学生更好地掌握中药配伍规律;将中医药学科与医学英语结合在一起,可以推动中医药经典理论的国际化传播;将信息技术与中医药学科结合在一起,可以提高中医诊断和治疗的效率;将分子生物学与中医药学科结合在一起,可以更科学地加深学生对疾病病因、病机等的认识。因此,中医药学科建设部门要积极引导并推动中医药学科与相关学科交叉和渗透的实践,研究和制定交叉学科建设的评价体系,在交叉学科的课程设置、科研规划、基金支持等方面积极搭建平台^[12]。

4.5 完善中医药国际教育体系 在中国对外开放水平不断提高和中医药国际传播速度和广度不断加深的今天,中医药思想的传承也应该是多元化的,中医药的思想体系也应该是开放的,中医药人才培养也应该是多样性的。中医孔子学院就是我国向国外民众介绍中医药知识和中医药文化,向世界展示中华民族的认知方式、价值取向和审美情趣,增强中医药文化的国际竞争力和吸引力的有力探索^[13]。截至2016年,全球共有51个国家的91所孔子学院开设了中医药课程,并举办中医药文化讲座、研讨、体验等活动。接下来,中医药院校应着眼于开放、创新、共享的视角,继续致力于完善中医药国际教育体系。通过与其他国家合作或共建中医人才培养模式,在全球视域下培养中医药的传承者。

5 结 语

中医药国际化人才是推动中医药“走出去”的基石,是中医药国际化的重要桥梁。在中医药国际化面临巨大挑战的今天,加强中医药国际化人才培养是首要任(下转第141页)

引用:徐军,秦嫣.传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中的应用[J].中医导报,2019,25(23):138-141.

传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中的应用*

徐军,秦嫣

(上海市中医药大学附属中医医院,上海 200071)

[摘要] 目的:探讨传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中的应用价值。方法:选取本校中药制剂专业学生120人,随机分为实验组($n=60$)和对照组($n=60$),实验组采用传统教学结合Seminar教学模式,对照组采用传统教学模式,观察和比较两组学生的理论知识掌握能力、动手操作能力、问卷调查评分及群众凝聚力。结果:实验组学生理论知识考试80~89(分)分值区间人数高于对照组($P<0.05$),而对照组70~79(分)区间人数高于实验组($P<0.05$),实验组学生的平均理论成绩高于对照组($P<0.05$);实验组学生动手操作能力考试80~89(分)分值区间人数高于对照组($P<0.05$),而对照组70~79(分)区间人数高于实验组($P<0.05$),实验组学生动手操作考试的平均成绩高于对照组($P<0.05$);实验组学生对药剂课兴趣、课堂气氛、自学能力、自我表达沟通能力、师生互动及分析、解决问题能力评分均明显高于对照组($P<0.05$);实验组学生凝聚力明显高于对照组($P<0.05$)。结论:Seminar教学模式应用于中药制剂教学,有助于提高学生对理论知识掌握和动手操作能力,同时还提高了学生对药剂课兴趣及综合能力。

[关键词] 中药特色技术;Seminar模式;中药制剂;教学;应用价值

[中图分类号] R2-4 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2019)23-0138-04

The Application of Traditional Chinese Medicine Characteristic Technology in Seminar Mode in the Teaching of Chinese Drugs Pharmaceutics

XU Jun, QIN Yan

(Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200071, China)

[Abstract] Objective: To explore the application value of traditional Chinese medicine characteristic technology in Seminar mode in the teaching of Chinese drugs pharmaceutics. Methods: Totally 120 students majoring in traditional Chinese drugs pharmaceutics were randomly divided into experimental group ($n=60$) and control group ($n=60$). The experiment group adopted the traditional teaching method combined with the Seminar teaching mode, while the control group adopted the traditional teaching mode. The ability of mastering theoretical knowledge, hands-on operation ability, questionnaire survey score and mass cohesion were observed in the two groups. Results: The number of students whose theoretical knowledge examination score in the 80-89 (point) interval in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$); the number of students in the 70-79 (point) interval in the control group was higher than that in the experimental group ($P<0.05$); the experimental group showed higher theoretical average score than control group ($P<0.05$). The number of students whose hands-on operation ability examination score in the 80-89 (point) interval in the experimental group was higher than that in the control group ($P<0.05$); the number of students in the 70-79 (point) interval in the control group was higher than that in the experimental group ($P<0.05$). The experimental group showed higher hands-on operation examination average score than control group ($P<0.05$); The experimental group showed higher scores of students

*基金项目:上海中医药大学第十六期课程建设项目(XJ029702),项目名称:传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中的应用

通讯作者:秦嫣,E-mail:xujun0210@yeah.net

on interest in pharmacy class, classroom climate, self-study ability, self-expression and communication ability, teacher-student interaction and analysis, and problem-solving ability than control group ($P<0.05$); the experimental group showed higher cohesion than control group ($P<0.05$). Conclusion: Seminar teaching mode applied to the teaching of Chinese drugs pharmaceutics is helpful to improve students' mastery of theoretical knowledge and hands-on operation ability, as well as their interest in pharmacy and comprehensive ability.

[Keywords] Characteristic technology of Chinese medicine; Seminar mode; Chinese drugs pharmaceutics; Application value

中药特色技术是我国几千年传承下来的中医学瑰宝,将中药特色技术融入中医药教学中,能激发学生的专业兴趣,培养专业自豪感及责任感^[1]。Seminar即研讨会,以德国为起源,后被美国、英国、法国等多个国家借鉴,其主要是以老师和学生为主体,开展学术交流互动,具有鲜明的学术性和民主性,兼备教学和科研双重功能,可提高学生综合能力,为西方国家高等教育现代化教学的重要标志^[2-3]。近年来,我国高校在博士、硕士研究生、本科生等多个教育阶段引进Seminar教育模式,并取得了明显的效果^[4]。但是,有关传统中药特色技术以Seminar模式在中药制剂教学中应用的研究还未见报道。本研究将Seminar教学模式融入中药制剂教学中,探讨在传统中药特色技术环境下Seminar模式在中药制剂教学中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本校2017级中药制剂专业学生120人作为研究对象,随机分为实验组($n=60$)和对照组($n=60$)。实验组采用传统教学+Seminar教学模式,对照组采用传统教学模式。纳入标准:(1)中药制剂专业学生;(2)对本研究目的、方法有一定了解,自愿参与本研究。排除标准:(1)年龄 <18 岁;(2)不能独立完成调查问卷者;(3)对本研究质疑及不支持者;(4)无法参与整个研究过程者。实验组男28人,女32人;年龄18~22岁,平均19.33岁;对照组男30人,女30人;年龄18~21岁,平均19.16岁。两组学生性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 对照组 学生接受传统教学模式,即任课老师制定学期教学大纲,结合PPT和板书对学生进行知识讲解,以课本为基础,教学大纲为纲要。教学内容包括中药制剂剂型、中药制药生产、制剂产品的检测知识及常用中药制剂生产设备等,课后安排作业,学生自行学习相关知识,遇到问题找老师解答。

1.2.2 实验组 在对照组的基础上开展Seminar,即由任课老师设定每次Seminar的主题,例如中药制剂的剂型、质量标准的制定、中药制剂的临床应用等。此外,还分组模拟进行中药制剂成品的检验。每次Seminar前,先进行为期2周的资料准备,每个小组选出小队长及PPT讲解员,每组10 min,每组结束后其它小组的成员进行提问,小组成员负责解答。最后由老师进行总结、点评并解答未能解答的问题,评价学生表现情况,并提出修改意见。

1.3 观察指标

1.3.1 理论知识考试成绩 根据课本和教学大纲设置试卷,单项选择题20分,多项选择题20分,判断题20分,简答题40分,满分100分。

1.3.2 实验动手操作成绩 考试内容侧重于常用中药制剂剂型及质量标准如何制定,常用中药制剂剂型的产品检验操作方面,动手操作为70分,问题30分,满分100分。

1.3.3 学生对所用教学模式评价 自行设计调查问卷,包括对药剂课兴趣、课堂气氛、自学能力、自我表达沟通能力、师生互动及分析、解决问题能力7个问题,每个问题1~5分,5分为满意,4分为良好,3分为中等,2分为差,1分为较差,分值越高对教学模式评价越满意。

1.3.4 学生团队凝聚力 参照俞克纯编制《群体凝聚力问卷调查表》设置问卷,共9个问题,分别为合作、愉快、效率高、精力充沛、聪明、自私、吵架、爱挑衅及不帮助人,评分选项包括非常、十分、有点儿、说不好、有点儿、十分、非常,从左到右依次为7、6、5、4、3、2、1分,而与9个问题相对应为不合作、不愉快、效率低、无能力、笨拙、不自私、情投意合,评分从右到左依次为7、6、5、4、3、2、1分,总得分为群体凝聚力。

1.4 统计学方法 采用统计软件SPSS 20.0进行统计学分析,计量资料用“均数±标准差”($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料采用百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组学生期中理论知识考试成绩比较 两组学生理论知识考试在 <60 (分)、60~69(分)、90~100(分)分值区间人数比较,差异无统计学意义($P>0.05$);实验组学生的平均理论成绩在70~79(分)、80~89(分)分值区间人数均多于对照组($P<0.05$)。(见表1)

表1 两组学生期中理论知识考试成绩比较 (人)

组别	人数	<60 (分)	60-69(分)	70-79(分)	80-89(分)	90-100(分)	理论成绩($\bar{x}\pm s$,分)
对照组	60	5	12	25	12	6	84.64±3.15
实验组	60	2	7	12	28	11	89.87±2.83
χ^2/t		0.607	1.563	6.604	9.600	1.713	9.567
P		0.436	0.211	0.010	0.002	0.191	0.000

2.2 两组学生动手操作考试成绩比较 两组学生动手操作考试成绩在 <60 (分)、60~69(分)、90~100(分)分值区间人数比较,差异无统计学意义($P>0.05$),实验组学生的动手操作考试成绩在70~79(分)、80~89(分)分值区间人数均多于对照组

($P < 0.05$)。(见表2)

表2 两组学生动手操作能力考试成绩比较 (人)

组别	人数	<60(分)	60-69(分)	70-79(分)	80-89(分)	90-100(分)	操作成绩($\bar{x} \pm s$,分)
对照组	60	3	11	23	15	8	85.79±2.86
实验组	60	1	5	13	29	12	91.54±2.12
χ^2/t		0.259	2.596	3.968	7.033	0.960	12.511
P		0.611	0.107	0.046	0.008	0.327	0.000

2.3 两组学生问卷调查评分比较 实验组学生对药剂课兴趣、课堂气氛、自学能力、自我表达沟通能力、师生互动及分析、解决问题能力评分均明显高于对照组($P < 0.05$)。(见表3)

表3 两组学生问卷调查评分比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	人数	对药剂课兴趣	课堂气氛	自学能力	自我表达沟通能力	师生互动	分析、解决问题能力
对照组	60	3.72±0.38	3.23±0.62	3.14±0.75	3.21±0.81	3.51±0.42	3.17±0.79
实验组	60	4.49±0.24	4.53±0.21	4.39±0.26	4.33±0.31	4.42±0.25	4.36±0.30
t		13.271	15.383	12.198	10.003	14.421	10.908
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 两组学生凝聚力比较 实验组学生凝聚力明显高于对照组($P < 0.05$)。(见表4)

表4 两组学生凝聚力比较 ($\bar{x} \pm s$,分)

组别	人数	群体凝聚力
对照组	60	44.37±6.25
实验组	60	47.58±5.81

3 讨 论

中药特色传承技术源远流长,是确保中医药行业稳定持续发展的基础。它主要包括中药栽培、保护与资源利用、炮制、调剂、饮片生产、鉴定、粉碎、分离提取、干燥等技术,而将其融入教学中能增加学生对中药特色技术了解,对提升中医临床疗效及推动中医药事业的发展均具有重要意义^[5]。中药制剂专业是中药学核心专业,知识体系较复杂,而“入门难”是初学者中普遍存在现象。因此,本研究期望通过采用Seminar教学模式应用于中药制剂教学,能够增加学生对中药制剂了解及兴趣,并提高个人综合能力。

传统教学模式主要侧重点是大篇幅的理论知识灌输,强调学生记忆,重理论,轻实践,属于机械化填鸭式教学,教学创新性差,缺乏趣味性,不利于发挥学生的学习自主性和积极性^[6]。Seminar教学模式由著名学者Gesner在德国哥廷根大学首次提出,不久被引进多个国家大学中应用。Seminar是西方大学本科和研究生教学中非常重要且普遍使用的教学模式。在我国,近年来多用于研究生阶段的研究性教学活动,在本科教学中仍处于探索阶段^[4]。Seminar教学模式是学生为研究某一问题而与教师共同探讨的一种交互式教学方法,强调学生的参与,是由单纯的掌握知识转变为为了解决实际问题,学习过程由接受式转变为自主式,学习内容更具有综合性和开放性^[7]。李莉等^[8]的研究结果显示,应用Seminar教学模式可以培养学生自主学习和创新能力,提高学生对于理论知识的掌握和对遗传学的兴趣。

本研究结果显示,实验组学生理论知识考试80~89(分)分值区间人数多于对照组,而对照组70~79(分)区间人数多

于实验组,实验组学生的平均理论成绩高于对照组,这与吕清等^[9]研究结果基本一致,显示Seminar教学模式应用于中药制剂教学可提高学生对理论知识掌握。此外,本研究通过学生动手操作能力比较显示,实验组学生动手操作能力考试80~89(分)分值区间人数多于对照组,而对照组70~79(分)区间人数多于实验组,实验组学生动手操作考试成绩高于对照组,这与李喜春等^[10]的研究结果基本一致。他们的研究结果显示,Seminar教学模式能够显著提高见习生的理论基础知识和临床实践操作的能力,提示Seminar教学模式应用于中药制剂教学能提高学生动手操作能力。

本研究进一步通过自制调查问卷比较了2组学生对药剂课兴趣、课堂气氛、自学能力、自我表达沟通能力、师生互动及分析、解决问题能力。实验组的评分均明显高于对照组,这与付芳等^[11]的研究结果基本一致。她们的研究结果显示,Seminar教学应用于中药学课堂教学能提高学生学习兴趣、促进自主学习、提高沟通能力、培养学生的团队协作精神等多方面的潜能,提示Seminar教学模式应用于中药制剂教学可培养学生对药剂课兴趣,活跃课堂气氛,提高自学能力、自我表达沟通能力及分析、解决问题能力,并促进师生互动。Seminar教学模式要求学生围绕每次Seminar的主题收集相关资料和检索大量文献,并进行归纳总结。这提高了学生的学习兴趣 and 自主学习能力,而在收集资料、检索文献以及归纳总结的过程中,需要小组成员之间密切协作。这可以提高学生的团队精神、协作能力和沟通能力。最后,在Seminar上以PPT的形式展现可提高学生的口头表达能力和演讲能力,而中间的提问环节可提高学生的独立思考能力和分析、解决问题的能力,同时也活跃了课堂氛围。此外,在整个Seminar过程中教师是以主持人身份存在,并在最后进行归纳总结及解答未解决问题,也对其提出了更高的要求,因此也达到教学相长之效,提高了师生互动^[12-15]。

本研究通过凝聚力比较显示,实验组学生凝聚力明显高于对照组,提示Seminar教学模式应用于中药制剂教学可提高学生凝聚力即团队合作精神。Seminar过程分成的各个小组即为一个小组,各团体之间存在着一定的竞争关系。而各小组成员都有一个共同努力目标,每个成员有自己的任务,把自己融入团队中,加强团队合作,在目标、情感及行为上展现集体力量,因此提高了团队凝聚力^[16-17]。

综上所述,Seminar教学模式应用于中药制剂教学,有助于提高学生对于理论知识掌握和动手操作能力,同时还提高学生对于药剂课兴趣,活跃课堂气氛,提高学生自学能力、自我表达沟通能力、师生互动及分析、解决问题能力,提高学生团队凝聚力,对创新型、综合型人才培养具有重要作用。

参考文献

- [1] 周小建.中药特色技术在实践中的应用与分析[J].光明中医,2018,33(9):1353-1355.
- [2] HARDMAN J. Tutor-Student Interaction in Seminar Teaching: Implications for Professional Development[J].Active Learning in Higher Education,2016,17(1):71-88.
- [3] STICKLEY T, PARR H, ATKINSON S, et al. Arts,

- health & wellbeing: reflections on a national seminar series and building a UK research network [J].Arts & Health, 2017, 9(1): 14-25.
- [4] 陈振振, 陈忻, 赵晖.应用Seminar教学模式提高中医药专业研究生综合能力[J].卫生职业教育, 2015, 33(21): 11-13.
- [5] 刘丽宁.谈全国中药特色技术传承人才项目学习心得与感悟:全国中药特色技术传承项目游学体会之一[J].光明中医, 2018, 33(15): 2300-2303.
- [6] MEYERA A G, HANSON A R, HICKMAN D C. Perceptions of institutional quality: Evidence of limited attention to higher education rankings [J].Journal of Economic Behavior & Organization, 2017(142): 241-258.
- [7] 谭丽萍, 姜志梅, 徐磊, 等.Seminar教学模式在康复医学与理疗学硕士研究生专业课教学中的应用初探[J].中国康复医学杂志, 2017, 32(2): 220-223.
- [8] 李莉, 师如意, 张新旺, 等.Seminar教学法在医学遗传学教学中的探索与实践[J].基础医学教育, 2016, 18(5): 347-349.
- [9] 吕清.Seminar教学模式在中职药剂实训课中的应用[J].卫生职业教育, 2017, 35(5): 105-106.
- [10] 李喜春, 林树森, 孟庆宇, 等.Seminar学习模式在血管外科见习教学中的应用[J].中国卫生产业, 2017, 14(4): 64-66.
- [11] 付芳, 刘芬芬, 周步高, 等.Seminar教学法对提高中药学课堂教学的意义和价值分析[J].光明中医, 2017, 32(9): 1365-1367.
- [12] 朱芸, 王翔飞, 刘青广, 等.Seminar教学法在研究生课程教学中的应用:以中药资源学课程为例[J].卫生职业教育, 2016, 34(21): 55-56.
- [13] 关志宇, 陈丽华, 杨明, 等.基于问题的seminar教学法在药学专业课程教学中的应用:以药剂学、生物药剂学课程为例[J].江西中医药大学学报, 2015, 17(3): 88-91.
- [14] 丘琴, 甄丹丹, 甄汉深.Seminar教学模式在《中药制剂分析专论》的探索和实践[J].广州化工, 2017, 45(23): 179-181.
- [15] 李敏艳.Seminar结合CBL教学模式在生理学教学中的实践与探索[J].生物学杂志, 2016, 33(6): 124-126.
- [15] 杨曾桢, 柏晓玲, 楼婷, 等.seminar教学法在护理硕士研究生《高级护理实践导论》课程中的应用[J].贵阳中医学院学报, 2017, 39(5): 78-80.
- [17] 石红丽, 张小曼, 黄洋子, 等.基于临床病案的Seminar教学法对实习前护生综合能力的影晌[J].中国高等医学教育, 2016, 25(12): 104-106.

(收稿日期:2019-02-26 编辑:刘颖)

(上接第137页)务。建立一套系统、长远、规范的中医药院校复合型人才培养模式,需要深刻把握中医药国际传播背景下的中医药院校复合型人才培养模式的内涵,明晰目前我国中医药院校人才培养模式的现状和我国中医药院校现行人才培养模式的弊端。并在复合型中医药人才的标准制定、复合型中医药人才的师资队伍建设和中医药人才培养目标市场化与培养模式社会化、中医药学科与相关学科之间的交叉渗透和完善中医药国际教育体系等方面做出尝试和改进。诚然,在中医药国际传播背景下,建立一个完善和成熟的中医药院校复合型人才培养模式并非一朝一夕能实现的,工作仍然任重而道远,挣脱传统中医药人才培养模式的弊端和开启创新型思维对于大多数中医药院校来说仍然是一个上下求索、深稽博考的过程。

参考文献

- [1] 官翠玲, 陈瑞.高等医药院校复合型人才培养模式探析[J].湖北中医药大学学报, 2007, 9(4): 6-7.
- [2] 王长青, 酃雨濛.“一带一路”视域下中医药国际传播的价值与策略[J].南京医科大学学报(社会科学版), 2016, 16(4): 253-256.
- [3] 丁晨.“双一流”建设背景下中医药院校通识教育的优化

- [J].吉林省教育学院学报, 2017, 33(11): 125-127.
- [4] 曾元儿, 汪玉梅.高素质复合型中医人才培养模式的构建与实践[J].中医药管理杂志, 2016, 24(4): 23-24.
- [5] 谢璐, 郑超帆.中医院校中医药人才建设的思路探讨[J].现代医院管理, 2015, 13(4): 86-88.
- [6] 刘敏, 胡海涛.提高学生外语素质培养中医药复合型人才[J].长春教育学院学报, 2011, 27(4): 109-110.
- [7] 佟子林.论高等医药院校复合型人才培养模式的建构[J].黑龙江高教研究, 2007(3): 171-173.
- [8] 葛立军, 朱振洪, 万海同.多学科交叉在中医药复合型人才培养模式中的应用探讨[J].中国当代医药, 2010, 17(4): 5-7.
- [9] 王定华.深入贯彻落实党的十九大精神全面开启新时代教师队伍建设新征程[J].人民教育, 2017(22): 20-22.
- [10] 金亚菊, 陈祖琨, 海青山, 等.大健康背景下中医药人才培养模式改革路径[J].医学教育研究与实践, 2018, 26(2): 188-192.
- [11] 张洪雷, 张宗明.中医孔子学院与中医药文化传播研究[J].中国卫生事业管理, 2011, 28(9): 718-719.

(收稿日期:2019-03-01 编辑:蒋凯彪)

继

承

传

统

开

拓

创

新

—MAIN CONTENTS—

Effects of Total Flavonoids of *Drynaria* on Bone Density and Soleus Muscle Growth Factor in Rat Model of Disused Osteoporosis *LIU Jian-feng, ZENG Jing-qi, LI Yi-liang, SUN Shao-qiu*(9)

Effects of *Vaccinium Bracteatum* Thunb. Leaves Polysaccharide on Glycolipid Metabolism and Antioxidant Factors in Type 2 Diabetes Rats *FANG Bin, ZHAO Jia-li*(13)

Protective Effect of Oxymatrine on Sciatic Nerve Function in CCI Mice *LI Li-li, YAN Yu-hui*(16)

Prediction of Molecular Mechanisms of Huanglian Jiedu Decoction (黄连解毒汤) in the Treatment of Brain Glioma Based on Network Pharmacology *WANG Hai-yan, PENG Wei, LI Si-yi, YANG Jie, LI Hui-jie*(20)

Exploration into Mechanisms of "Persicae Semen (Taoren)-Flos Carthami (Honghua)" in Treating Femoral Neck Fracture Based on Network Pharmacology *LIANG Zi-yi, CHEN Xin-min, LIN Zi-ling, LI Mu-sheng, ZHENG Li-qin, ZHENG Yong-ze*(28)

A The Law of Drug Use in Treating Mass in *Clinical Guidelines for Medical Records* *HU Jia-yi, ZHU Hong-li, WANG Xiao-tao, ZHAO Xiao-yun, RAO Long*(40)

Analysis of the Applicable Diseases and Syndromes and the Acupoint Application Rules of Warming Acupuncture and Moxibustion *DONG Ming-xue, GUAN Su-mei, YANG Dian-hui*(44)

Summary of Drug Rules of ZHU Shi-kai's "Tongshun Therapy" for Chronic Atrophic Gastritis *MA Xue-hui, ZHU Shi-kai, SHEN Dan-lei, ZHANG Zheng-bo*(48)

Influence of Baduanjin on Glycometabolism Index and Bone Metabolism Index in Postmenopausal Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Osteoporosis *PENG Ran-dong, DENG Qiang, LI Zhong-feng, ZHANG Ding-hua, YANG Zhen-yuan, LI Jun-jie*(53)

Clinical Study on Self-Made Qingjie Decoction (自拟清解汤) in the Treatment of Acute Urticaria in Children *HU Bing, LI Hong, LI Zhu-lian, ZHANG Hai-jun*(57)

Clinical Study on the Treatment of Knee Osteoarthritis by "Xibi-Waixifang" (膝痹外洗方) and "Xishu-Fang" (膝舒方) of Zhuang Medicine *HUANG Xiao-hua, FENG Ying-hua, ZHOU Xiang-xing, JIANG Wen-yong, LI Cai-yun, KE Hui-xiong, HUANG jie, YAN Lian-jie*(61)

A Retrospective Study: The Grading Treatment of Upper Limb Lymphedema After Breast Cancer Surgery *FU You-yuan, HUANG Li-mei, CHEN Kai-ni, JIANG Cui-fang, XIE Wan-jun, CHEN Xiao-yu*(64)

Treatment of Brain Metastasis of Breast Cancer from Wind- Pathogen, Phlegm and Blood Stasis *SUN Xiao-hui, LI Zhi-yuan, ZHAO Yan, YANG Meng-huan, YANG Yi, WU Ji-biao*(70)

Meta Analysis of Chinese Patent Medicine Combined with Ursodeoxycholic Acid in Treatment of Patients with Primary Biliary Cholangitis *SHI Zhen, ZHENG Yue-qi, CHEN Yi-yun, XU Li, CHEN Jian-jie*(88)

Systematic Evaluation of the Therapeutic Effect of Qi-Tonifying and Blood-Activating Drug Combined with Stem Cell Transplantation on Diabetic Foot *LI Hui-ning, LI Yan, YANG Xiao-juan, LIU Zhi-qiang, HUANG Dong-rong, WANG Jin-jie, WANG Tao, WANG Xue-ling*(93)

Modified Buzhong Yiqi Decoction (补中益气汤加减) Combined with Xiaozhiling Injection in the Treatment of Internal Rectal Mucosa Prolapse: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis *XIAN Bai-qing, ZENG Yuan-yuan, XI Yuan-tang, WU Si-qi, HU Feng-liang*(98)

Research Progress on Prevention and Treatment of Liver Cancer by Invigorating Spleen *ZHAO Xing-hao, YANG Qi, JIANG Xiao, ZHUO Shao-yuan*(106)

Application of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Breast Cancer *ZENG Zhao-qiong, YI Fan, LI Ping, XIE Xiao-bing*(109)

Advances in Studies on Pharmacological Effect of Parthenolide *WANG Zhe, WANG Jia-he*(112)

Research Status and Prospect of Health Management in Traditional Chinese Medicine *ZHU Guang-xiang, XU Qin-yong, LYU Yan*(116)

Evaluation Method of Animal Model of Liver Stagnation and Spleen Deficiency Syndrome *LIU Jia, XU Ke, ZHANG Lan*(120)

Research on the Training Model of Compound Talents in TCM Colleges and Universities Based on the Background of International Communication of TCM *CHE Zhi-yuan, ZHANG Yan, LI He-wei, ZHANG Jin, AN Xue-yang*(135)

The Application of Traditional Chinese Medicine Characteristic Technology in Seminar Mode in the Teaching of Chinese Drugs Pharmaceutics *XU Jun, QIN Yan*(138)