ISSN 1006-3250
CN 11-3554/R

中国中医基础医学杂志

JOURNAL OF BASIC CHINESE MEDICINE

1
2022

2022 年 1 月 第 28 卷 第 1 期

ISSN 1006-3250

9 771006 325220 01>

国家中医药管理局主管
Supporter: State Administration of Traditional Chinese Medicine

中国中医科学院中医基础理论研究所主办
Sponsor: Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences

ZHONGGUO ZHONGYI JICHU YIXUE ZAZHI

2022年《中国中医基础医学杂志》征稿启事

中国中医基础医学杂志是中医类科技期刊,国内外公开发行。本刊是中国学术期刊光盘版核心期刊、北京大学图书馆“中文核心期刊”、中国科学院文献情报中心“中国科学引文数据库(CSCD)来源期刊”、中国生物学核心期刊,中国科学技术信息研究所“中国科技论文统计源期刊”,中国生物医学文献数据库(CBM)来源期刊。从2020年1期开始本刊发表的论文已被中国知网、超星、维普网、万方数据——数字化期刊群全文收录。

本刊创刊于1995年元月,国际标准刊号:ISSN1006-3250,国内统一刊号:CN 11-3554/R,刊期为月刊,出版日期为每月28日。

本刊刊载的主要内容为理论探讨、实验研究、临床基础、针灸研究、方药研究、中医多学科研究、综述。文稿应当具有科学性、创新性;论点明确,文字精炼,层次清楚;数据准确,书写工整且规范,对研究性论文要求统计学处理。来稿格式请参看本刊编辑格式书写。凡各级科研基金资助的项目论文,均应标注批准文号及具体课题名称。如:基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 39770915):具体课题名称。作者也可在微信中搜索“中国中医基础医学杂志”,关注期刊公众微信号获取更多信息。投稿网址:www. zyjc. ac. cn

本刊审稿周期为三至四个月,逾期未收到回信者,作者可自行处理。来稿本着文责自负的原则,请作者切勿一稿多投,作者必须对稿件内容的真实性负责。依照有关规定,编辑部可以对来稿进行相应的文字修改以及删减。文章来稿一经本刊发表,该文章的专有使用权即归《中国中医基础医学杂志》编辑部所有,《中国中医基础医学杂志》编辑部有权以电子期刊、光盘版、网络出版等其他方式出版该篇文章。

2022年《中国中医基础医学杂志》征订启事

《中国中医基础医学杂志》是由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中医基础理论研究所主办的学术性期刊。本刊于1995年元月创刊。本刊为中文核心期刊·中国医学类核心期刊。已为中国科学引文数据库、中国学术期刊光盘版、中国生物学文摘和文献、中文科技期刊等数据库收录。从2020年1期开始本刊发表的论文已被中国知网、超星、维普网、万方数据——数字化期刊群全文收录。

本刊设有理论探讨、实验研究、临床基础、针刺研究、方药研究、中医多学科研究、综述等栏目,适于中医及中西医结合科研、临床、教学人员阅读。本刊官网 www. zyjc. ac. cn。若想获得更多信息,可通过微信公众号搜索“中国中医基础医学杂志”进行关注。

国内刊号:CN 11-3554/R;国际刊号:ISSN 1006-3250。

本刊为月刊,每月28日出版。版面大16开,正文144页。每册定价15元。国内各地邮局均可订阅,国内邮发代号为:80-330;国外邮发代号为:M-4690,中国国际图书贸易集团有限公司(北京399信箱)订阅。

中国中医基础医学杂志

（月刊）

1

2022

第 28 卷　第 1 期

（月刊 总第 305 期　1995 年元月创刊）

出版日期　2022 年 1 月 28 日

·主　　管·

国家中医药管理局

·主　　办·

中国中医科学院中医基础理论研究所

名誉主编　王永炎

主　　编　孟庆云

社　　长　徐世杰

执行主编　徐世杰

副 主 编　曹洪欣　吕爱平　潘桂娟　胡镜清

执行副主编　于　峥

编　　辑　《中国中医基础医学杂志》编辑部

地　　址　北京市东直门内南小街 16 号

邮编　100700

电话　010-64089056

出　　版　中国中医基础医学杂志社

网　　址　www. zyjc. ac. cn

激光照排　清华同方光盘股份有限公司数据加工中心

印　　刷　北京昌联印刷有限公司

发　　行　北京市报刊发行局

代号　80-330

国外发行　中国国际图书贸易集团有限公司

北京 399 信箱　代号　M-4690

中国标准连续出版物号　ISSN 1006-3250 / CN 11-3554/R

国 内 定 价　15.00 元人民币

国 内 订 阅　全国各地邮电局

光 盘 检 索　中国学术期刊光盘版（医药卫生版）

英 文 编 辑　杜　松

Journal of Basic Chinese Medicine

（Monthly）

January 2022

Volume 28 Number 1

Founded in January 1995

Publishing Date:

January 28th 2022

Supporter:

State Administration of Traditional Chinese Medicine

Sponsor:

Institute of Basic Theory for Chinese Medicine,

China Academy of Chinese Medical Sciences

Honorable Chief Editor:

WANG Yong-yan

Chief Editor:

MENG Qing-yun

Office Leader:

XU Shi-jie

Executive-chief Editor:

XU Shi-jie

Vice-Chief Editor:

CAO Hong-xin　LYU Ai-ping　PAN Gui-juan　HU Jing-qing

Executive Deputy Chief Editor:

YU Zheng

Edition:

Editorial Board

Journal of Basic Chinese Medicine

16 Nanxiaojie Dongzhimennei

Beijing 100700

Telephone:010-64089056

Publisher:

Publishing Office, Journal of Basic Chinese Medicine

Web:www. zyjc. ac. cn

Laser Phototype Setting:

Qinghua Tongfang Optical Disc Co. , Ltd.

Printed:

Beijing Changlian Printing Co.

Distributor:

· Domestic ·

Beijing Municipal Post Office（Code:80-330）

· Overseas ·

China International Book Trading Corporation

（P. O. Box 399, Beijing, China）（Code:M-4690）

China Standard Serial Numbering: ISSN 1006-3250 / CN 11-3554/R

Domestic Subscription:

Local Post Offices

English Editor:

DU Song

中国中医基础医学杂志
ZHONGGUO ZHONGYI JICHU YIXUE ZAZHI
Journal of Basic Chinese Medicine

1

2022

2022 年 1 月 28 日

目　　次

·卷首语·

中医药创新体系之构建 …… 孟庆云(1)

·专家论坛·

加强中医基础理论研究　推动中医药事业发展 …… 王永炎(3)

守疗效之正,创共识之新——对中医理论现代传承创新发展研究的思考 …… 杨金生(6)

·理论探讨·

中医阴阳学说探析 …… 张宇鹏(9)

中医常见病机分类探讨 …… 江丽杰,胡镜清,林明欣,佟　旭,杨　燕(13)

肺系疫病的概念、理论演进及诊疗要点 …… 郑　齐,杜　松,杨　威,于　峥(18)

传统文化背景下《黄帝内经》"神明"通释 …… 臧守虎(23)

《黄帝内经》骨的理论框架探析 …… 刘　斌,张向东,苏晓川,赵明宇(27)

"年少则求之于经"含义探析 …… 丁旭晖,于智敏(30)

简帛踝部诊脉法发微 …… 李海峰(33)

唐以前五色诊研究 …… 丁　媛(36)

《望诊遵经》面部色诊学术特色 …… 王章林,詹　杰,赵　文,丁珊珊,李灿东(41)

唐以前产后中风病机及证治方药探析 …… 黄诗雅,王天麟,陈思婷,张晓轩,杨志敏,许家栋(44)

两宋伤寒学派快速发展之成因探析 …… 孟　玺,季　强,杨金萍(47)

从《伤寒论》附子的运用探讨张仲景扶阳之旨 …… 刘　念,尹　飞,王伟强,彭江云,狄朋桃(50)

《女科折衷纂要》学术特点探析 …… 乔宗惠,雷　磊(53)

基于"有故无殒,亦无殒也"探讨妊娠病用药思路 …… 霍　磊,张大伟,马丽亚,梁　媛(56)

香附在《陈素庵妇科补解》中的运用分析 …… 吕　霄,张建伟(59)

基于"肾精纯粹"探讨胎停育之男性相关病机与治法 …… 贾海骅,李志更,李海玉,翟志光,刘大胜,申传莱,李英利,韩　旭,李玉波,姜　琳(62)

伏燥与湿疹发病相关性探赜 …… 胡紫腾,王斯曼,黄小圆,杨正钊,袁卫玲(65)

·实验研究·

肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型建立及与易损斑块的相关性研究 …… 黄曾艳,彭春丽,黄曼萍,刘永源,李春燕,梁东辉(68)

益脑康胶囊对脑缺血再灌注小鼠氧化应激损伤的作用研究 …… 彭丽霖,邓敏贞,高志杰,孙景波,程　骁(74)

基于代谢组学探讨参麦注射液干预高血压心衰大鼠的生物学机制 …… 钟森杰,李　静,胡思远,黄淑敏,杨　梦,李　琳,胡志希(80)
温胆汤治疗高脂血症金黄地鼠的肝脏代谢组学研究 …… 孙明谦,杨会珍,彭　勃,张　颖,苗　兰,胡　广,于　峥,范晓迪,林　力,杜　松(85)
化浊开郁方对非酒精性脂肪肝大鼠 SREBP-1 信号通路的影响 …… 王钰铭,靳露露,苗　静,贾建伟,徐　懂,张翟轶,崔换天,温伟波,王洪武(91)
乳香与醋乳香对 2 型糖尿病大鼠改善作用的对比研究 …… 宋志前,刘振丽,彭诗涛,万晓莹,王　淳,宁张弛(98)

·中医多学科研究·

基于人脸检测技术的高血压病肝火亢盛证的色部界定法 …… 李佳佳,陈仁波,曹紫嫣,盖国忠(103)
泄泻湿证患者肠道菌群特征分析 …… 李　琪,孙　悦,丁成华,潘华平,齐城成,石国栋,董艳玉,李石林,袁丽霞(108)
基于 SWOT 分析的中医药文化对外传播策略探析 …… 刘　成,钟海桥,王小芳,陈　易,朱建平(114)

·临床基础·

中医眼科优势病种分布及思考 …… 张明明,亢泽峰(117)
不同中医证型高血压病患者脉压与 NLR、BIL、UA 的相关性分析 …… 朱飞飞,金　华,靳利梅,刘志军,刘敏科,苏莉莉,刘双芳,张俊鹏,俞晓英,徐兴华(120)
2016~2020 年中药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价再评价 …… 于靖文,卢泰成,李　萌,刘　震,王少丽(126)
真实世界中银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的临床与用药特点 …… 潘　丽,张利丹,赵凤英,谢雁鸣,吕　健,贾萍萍(132)
基于数据挖掘的中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性用药规律研究 …… 李艳阳, 王云姣, 韩德军, 吕仕超(138)

·临证验案·

贺松其基于“岭南湿热理论”治疗胆石症经验探讨…… 杨雪梅, 孙海涛, 陈炜聪, 孙嘉玲, 招文婷, 吕志平, 贺松其(142)
陈瑞雪应用温胆汤治疗复发性流产的临床经验 …… 隋　娟,徐　慧,陈瑞雪,侯梓桐,周天一,孟云霄,秦瑜玲,王娜娜(145)
岭南罗氏妇科朱玲分期论治 RVVC 经验 …… 叶金飞, 李茂飞, 王松露, 朱　玲(148)
甘味药在围绝经期综合征中的应用 …… 刘南阳,马丽娜,张　帅,李　浩(151)
升清降浊法治疗脾土亏虚型黄褐斑的临床经验 …… 胡炜圣,靖　媛(154)

·述评·

近十年溃疡性结肠炎动物模型的研究 …… 张晓梅,黄木圣,范春娇,林星阳,高松林,黄贵华(157)
细胞因子风暴及其中药防治的研究 …… 张彬彬,于国华,史渊源(161)

期刊基本参数　CN 11—3554/R * 1995 * m * A4 * 120 * zh * P * ￥10.00 * 5100 * 41 * 2022-1

中文核心期刊·中国医学类核心期刊
中国科学引文数据库核心期刊
中国科技论文统计源期刊
中国生物学文摘和文献数据库期刊
中国学术期刊数据库全文检索期刊

ZHONGGUO ZHONGYI JICHU YIXUE ZAZHI
JOURNAL OF BASIC
CHINESE MEDICINE IN
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE Volume 28 January 28 Number 1

CONTENTS

Construction of Innovation System of Chinese Medicine ····· MENG Qing-yun(1)
Strengthening Basic Theoretical Research of Chinese Medicine and Promoting Development of Chinese Medicine ····· WANG Yong-yan(3)
Keep Curative Effect and Create New Consensus——Thoughts on Research of Modern Inheritance, Innovation and Development of Chinese Medicine Theory ····· YANG Jin-sheng(6)
Analysis of Yin Yang Theory of Chinese Medicine ····· ZHANG Yu-peng(9)
Discussion on Classification of Common Pathogenesis in Chinese Medicine ····· JIANG Li-jie, HU Jing-qing, LIN Ming-xin, TONG Xu, YANG Yan(13)
Concept, Theoretical Evolution and Key Points of Diagnosis and Treatment of Pulmonary Epidemic Diseases ····· ZHENG Qi, DU Song, YANG Wei, YU Zheng(18)
Interpretation of "Shen Ming" in *Inner Canon of Huangdi* under the Background of Traditional Culture ····· ZANG Shou-hu(23)
Meaning of "Seek Pathogenesis from Meridian for Young Patients" ····· DING Xu-hui, YU Zhi-min(30)
Brief Introduction to Method of Ankle Pulse Diagnosis in Bamboosilk ····· LI Hai-feng(33)
Study on Five Color Diagnosis Before Tang Dynasty ····· DING Yuan(36)
Analysis on Pathogenesis, Syndrome and Treatment of Postpartum Stroke Before Tang Dynasty ····· HUANG Shi-ya, WANG Tian-lin, CHEN Si-ting, ZHANG Xiao-xuan, YANG Zhi-min, XU Jia-dong(44)
Analysis of Causes of Exogenous Febrile Disease School Rapid Development in Song Dynasty ····· MENG Xi, JI Qiang, YANG Jin-ping(47)
Discussion on Purpose of Zhongjing Supporting Yang from Application of Aconite in *Treatise on Febrile Diseases* ····· LIU Nian, YIN Fei, WANG Wei-qiang, PENG Jiang-yun, DI Peng-tao(50)
Idea of Medication for Pregnancy Diseases Based on "As Long as Diseases Should Be Attacked, Mother Will Not Be Hurt" ····· HUO Lei, ZHANG Da-wei, MA Li-ya, LIANG Yuan(56)
Male Related Pathogenesis and Treatment of Fetal Arrest Based on "Pure Kidney Essence" JIA Hai-hua, LI Zhi-geng, LI Hai-yu, ZHAI Zhi-guang, LIU Da-sheng, ····· SHEN Chuan-lai, LI Ying-li, HAN Xu, LI Yu-bo, JIANG Lin(62)
Study on Correlation Between Incubated Dryness and Attack of Eczema ····· HU Zi-teng, WANG Si-man, HUANG Xiao-yuan, YANG Zheng-zhao, YUAN Wei-ling(65)
Effect of Yi Nao Kang Capsule on Oxidative Stress Injury in Cerebral Ischemia-reperfusion Mice ····· PENG Li-lin, DENG Min-zhen, GAO Zhi-jie, SUN Jing-bo, CHENG Xiao(74)
Liver Metabonomics of Wendan Decoction in The Treatment of Hyperlipidemia Golden Hamsters SUN Ming-qian, YANG Hui-zhen, PENG Qing, ZHANG Ying, ····· MIAO Lan, HU Guang, YU Zheng, FAN Xiao-di, LIN Li, DU Song(85)
Effect of Huazhuo Kaiyu Recipe on SREBP-1 Signal Pathway in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver WANG Yu-ming, JIN Lu-lu, MIAO Jing, JIA Jian-wei, XU Dong, ····· ZHANG Zhai-yi, CUI Huan-tian, WEN Wei-bo, WANG Hong-wu (91)
Comparative Study on Improvement Effect of Frankincense and Vinegar Frankincense on Type 2 Diabetic Rats ····· SONG Zhi-qian, LIU Zhen-li, PENG Shi-tao, WAN Xiao-ying, WANG Chun, NING Zhang-chi(98)
Color Part Definition of Liver Fire Hyperactivity Syndrome of Hypertension Based on Face Detection Technology ····· LI Jia-jia, CHEN Ren-bo, CAO Zi-yan, GAI Guo-zhong(103)
A Study on External Communication Strategy of Traditional Chinese Medicine Culture Based on SWOT Analysis ····· LIU Cheng, ZHONG Hai-qiao, WANG Xiao-fang, CHEN Yi, ZHU Jian-ping(114)
Distribution and Thinking of Dominant Diseases in Ophthalmology of Traditional Chinese Medicine ····· ZHANG Ming-ming, KANG Ze-feng(117)
Traditional Chinese medicine Treatment For Chronic Atrophic Gastritis from 2016 to 2020: An Overview of Systematic Reviews ····· YU Jing-wen, LU Tai-cheng , LI Meng ,LIU Zhen, WANG Shao-li(126)
Clinical and Medication Characteristics of Yinhua Miyanling Tablets in The Treatment of Urinary Calculi in Real-world ····· PAN Li, ZHANG Li-dan, ZHAO Feng-ying, XIE Yan-ming, LYU Jian, JIA Ping-ping(132)
Recent Advances In Animal Models of Ulcerative Colitis ····· ZHANG Xiao-mei, HUANG Mu-sheng, FAN Chun-jiao, LIN Xing-yang, GAO Song-lin, HUANG Gui-hua(157)
Review on Cytokine Storm and Its Prevention and Treatment with Chinese Medicine ····· ZHANG Bin-bin, YU Guo-hua, SHI Yuan-yuan(161)

【卷首语】

中医药创新体系之构建

孟庆云
(中国中医科学院中医基础理论研究所, 北京 100700)

创新是中医药发展的动力和机制,中医药以原创而发生之后,薪火传承,有各时期创新的成果汇入原则,成为一个不断发展的医学体系。创新由本根、方法与应用三部分组成,全体系的创新如此,各项创新也是这样。

研究事物初始的原因是本根论,要说清我从哪里来?我是谁?要做什么?要往哪里去。创新依赖必要的认知路线和把握的手段。方法和原理的总和为方法论。此项创新有何功效,用在什么地方,解决哪些问题,是为应用论。

《黄帝内经》(下文简称《内经》)是中医药理论奠基的源头之作。李经纬先生近年在专著中指出,《内经》成书于西周。先民在生活生产和对疾病的救治实践中萌生出天道自然、天人合一。汲取《易经》的变动不居、阴阳应象和《尚书·洪范》的五行、《周礼·医师》的上工握先机等理念,形成了天人合一、以气为本的人体观和阴阳五行为间架的体系轮廓。

构筑《内经》理论的方法及解读是为方法论。主要有观阅审察、司外揣内、含束为一、由表及里、揆度奇恒、法式捡押、逆顺从容、取类比象、援物比类、别异比类、顺其所宜、解部参验、以意求之以及法于阴阳、和于数术等。诸多方法在人体观的启导下,有丰富的医学发现和医学发明。如藏象经络、体表穴位、藏气法时、标本病传、切脉色诊、症状证病等,应用于临床和养生。

自《内经》成书以降有三次重要的创新,即东汉张仲景、金元四家和明末清初的温病医家,每次创新都形成思潮,把学术推向高峰并铸成学派而传承。

东汉末年之大疫和战乱伤亡惨重,对医学创新的需求迫切。《内经》之理论,方剂和本草的丰富经验,张仲景的治病实践和其“勤求古训,博采众方”的治学精神、创新勇气,创新出《伤寒杂病论》等巨著。其创新成就主要是:首先是对外感热病的理论提出了纲领性的论述,诚如陈修园“六经辨·圣道彰”的概括。张仲景之六经,从热病全程审视辨证,各经证候既为不同之病象,又理法方药一线贯通,是一次辨证论治的单元。张仲景的六经是对《内经》三篇热论的重大突破。

其次,《伤寒杂病论》以平脉辨证首开辨证论治先河。人类治病,从盲目的随机治疗发展到有记忆的对症治疗,再发展到对证治疗或应病治疗。张仲景在“伤寒例”中创“证候”一词,以“证候”为辨治的切入点,其弟子王叔和在《脉经·序》中也言及“证候”,“证候”的概念沿用至今。对于辨治杂病,张仲景有时还用辨主证的切入方法。在施用治法和方剂时随证而迭加方剂。如太阳中风又见半表半里证者,用桂枝汤加小柴胡汤,有柴胡桂枝汤或柴胡桂枝各半汤。治泄泻时可用一套苓散利小便以实大便。又如治痰饮时,在《金匮要略》第 34 条用小青龙汤以后,可分别用桂枝、茯苓甘草五味姜辛汤,再去桂枝加干姜细辛,用半夏、杏仁、大黄分别去其冲气,止咳喘,止呕消水肿,去面如饮酒之红。这是系统工程的思想,是对《周礼·考工记》中工程思想的发挥,表现了辨证论治的艺术境界,这是他勤求古训、博采众方在传承中的创新。《伤寒杂病论》成为一个时期的带头学科,并演变成一大学派。《伤寒杂病论》的条文,每条对于辨证论治都有垂方法、立津梁的价值,全书由是而被尊称经典。

再就是张仲景的脉法。脉是人体气象的标识,切脉不仅可知其脏腑经络和气血的运行情况,也可推知其人对自然情况变化的适应能力,不是病人主观的症状陈述,而是医生所验知的客观指征。张仲景对此极为重视,把脉列于证之前称为“脉证”。《内经》记有多种脉象,还讲四时脉、真脏脉等并采用遍诊法。张仲景以“辨脉法”“平脉法”论述其切脉法与脉理,他概括脉学原理是“效象形容”四字,采用人迎、趺阳、寸口三处切脉是对遍诊法的突破。值得注意的是,他的缓脉是和缓,是正常人之脉,不是慢节奏。后世缓脉大异,有的作者只讲 103 方 397 法,因“辨脉法”“平脉法”“伤寒例”是王叔和所整理而被忽视,这是偏见。脉法继张仲景以后,王叔和以意象全息的思想独取寸口,以应二十四节气有 24 脉著成《脉经》。《脉经》中也前列扁鹊、华佗、张仲景的脉说以明示,这是王叔和独取寸口的创新性。张仲景的成就是伟大的,期待我辈治伤寒论的学人为往圣继绝学。

中医药传承到金元时期有两派四大家的传承创新,两派为河间学派和易水学派,称四大家者为刘完素、张子和、李东垣、朱丹溪,四大家分属于两派。其共同背景是对《内经》和仲景之学的继承;战乱时代多病多灾;对五运六气之学的推援。上海中医学院章巨膺教授认为没有五运六气就没有金元四家。河

间学派的魁首是刘完素,因居于河间府而名派,并有刘河间之誉名。他大器晚成,35 岁始治《内经》,70 岁时著成《素问玄机元病式》而授徒立派成名。他阐发运气之病机拓为病机学理论,又以主火立论,依天道自然、天人合一。天有相火,人也有相火,到朱丹溪时创集成为相火论。刘完素以相火寄于肝肾,使肝肾阴虚和相火妄动一些证候有论有治。主火论使热病用寒凉有理论依据,是温病学说的先源之一。元·吕复说刘河间医如橐橐种树,所在全活,不只是疗效高,而且传授的弟子门生也多成才。主攻下的张子和也是河间派传人,又为攻下派。元代河间派传人朱丹溪又以滋阴而成派。

易水学派的开山是张元素,他世居河北易水因而名派,李东垣是他的弟子,易水一派研究脏腑,尤其是脾胃成就卓越。李东垣著《脾胃论》而声名更著,他发挥五运六气之气化理论的升降出入,以升中气之要创补中益气汤,提升中气而补充人体之元气,增益人体的动力,不仅用于脾胃、眼病、耳病也因提升中气使药达病所而有效。他的友人元好问给他写传记说他是王道医,是说他处方用药有序,君臣佐使分明。他提出“阴火”的概念,是发自体内因中气内陷而发生的虚火。此种内伤性发热,对今日之自身免疫病或结缔组织病很有论治价值。

第三次创新高潮是明清之际温病学派的崛起。此次创新的学术缘起有三。一是医家对伤寒学派、金元四家学术继承的经验和用辛温方药治热病不效的认识;二是对五运六气和发生疫病流行关系的体悟。吴鞠通在《温病条辨》的开头列十九条“运气七篇”之文以“原温病之始”;三是各种类型的温疫之流行,如各种发疹性传染病、鼠疫、霍乱及湿温、暑热、白喉等。对外感热病,从唐代开始医家过在辛温方剂中加辛凉之品,《千金方》中记载有葳蕤汤。元·王履(安道)明确说“伤寒是伤寒,热病是热病”。于是叶天士用辛凉解表治温病初起。

温病学分吴又可、戴天章、余师愚的温疫派,叶天士等温热派与薛雪、吴鞠通的湿热派,还有高锦庭《疡医心得集》为代表的外科温病派。

温病学家有很多新认识和创新之处。一是吴又可提出传染因素是戾气,明代医书中曾记有“免疫”一词,《普济方》只记载说此语者是“李氏”;二是发展了察舌验齿等诊法,由是开创了舌诊,甚至有只凭舌诊就处方的专著;三是提出了卫气营血和三焦等辨证论治的纲领;四是创制了许多治热病及专科传染病的有效方剂,被当世称为“时方”,如养阴清肺汤、安宫牛黄丸、太乙紫金锭。养阴清肺汤被当代开发成咽白喉合剂,安宫牛黄丸被发展成清开灵。

三次重大创新启示我们,在当代如何开拓中医理论的创新之路。首先是循中医药自身发展规律而行,强化对经典的继承,此即为守正。只有在真正把握住中医药精髓才能有所创新,而三次创新每次都是传承前人的学术而后有所创发。

第二是要明确创新的目标,有关键意义的点面突破最有价值。如经络穴位的信息传导研究。古人认识到穴位是“气”的输入门户,经络是传递信息的通道,气有物质性、功能性也有信息的思想。近 70 余年的多项研究,已经把目光聚焦在经络的信息传导问题上了。近年来在非生命体的信息传导方面,正合研究经络的初衷,是已知信息的起点和受体。如何探知其传输机制,我们有可能从微波等传送中得到启发。

第三是建立多学科研究中医平台。当年美国数学家维纳与生理学家、神经科医生等举行周四聚餐讨论,此后创发了控制论,其他几位学者也都各有成就。中医药的创立就是群学研究的成果。中医学人自古就览观杂学,博采众方,合于术数。20 世纪 80 年代有自然科学史研究所宋正海教授、北大张春元教授等在北京开展“天地生讨论会”。由北京医科大学彭瑞聪教授和邱仁宗教授与中国中医科学院中医基础理论研究所陆广莘、吕维柏教授每月一次在该所举办的“医学目的”沙龙,很多非医学人士对中医理论研究卓有成就。当代有南京紫金山天文台的车一雄、赵定理、朱耀生等教授,南京大学天文系卢央教授等对五运六气理论研究都超越前代。易学专家常秉义和物理学家湖南大学教授靳九成对五运六气历法研究成果非凡,令人敬仰。地质工程师、传统文化学者刘明武撰著的《换个角度读内经》对中医理论研究多有发明,是多学科研究中医的榜样。

第四是把握机遇。对医学而言,疫病发生也是机遇。世界上,中世纪欧洲鼠疫的流行开始了海关检疫,英国霍乱流行发明了自来水。1918 年欧洲流感大流行影响了“一战”的进程。我国东汉末年和明末清初的两次大疫,分别创立了伤寒和温病学派。新冠大疫较前两次大疫更重,应总结出新的辨治纲领急症救治手段,创发多种疫苗和新药。

第五是重视概念和规律。理论的成果是建立新概念和提出新规律。注意用明确的概念解读理论远非空洞的炒概念,研究的成果达到规律性的认识当是高层次。值得注意的是 20 世纪 80 年代以后,我国几个航天医学专家提出的几个新概念,如张瑞钧教授为证候下的“病理性功能态”的定义,吴国兴教授提出了“人体的时间结构”的概念,近年航天医学研究所的樊代明院士以状态论证候等都大有深意,启发我们的探索。

近年来,中国文化学者胡道静先生说“中医学是中国生命文化的胚胎,是推动整个中国生命科学和生活的舵桨,是区分中国文化和西方文化的分水岭”。此言令人兴奋,激励我们努力为传承创新中医理论做出贡献。

收稿日期:2021-12-16

【专家论坛】

加强中医基础理论研究 推动中医药事业发展

王永炎
（中国中医科学院，北京 100700）

摘要：中医基础理论研究是中医药事业发展的根本与泉源。重塑回归象思维、创新国学原理之精要，是中医药理论体系发展的重要举措，深化医学人学的中医理论研究是再创中医临床优势的先声。中医中药学界必须认识自己学科的优势，吸纳古今中外先进文明与技术充实中医学科，我们必须扬其所长进而寻踪国学原理汇总各学派精粹擢升基础理论。

关键词：中医基础理论；中医药；国学；象思维
中图分类号：R22　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0003-03

求木之长者，必固其根本；欲流之远者，必浚其泉源（《谏太宗十思疏》）。中医基础理论研究是中医药事业发展的根本与泉源。国学哲理对中医药学理论研究有重要的指导意义，象思维回归原象创生性是中医药学原创思维的优势，基于临床实践如防治疫病现代难治性慢病的共识疗效，是中医基础理论发展的永续动力，也是医学人学的目标。

历代中医中药学人为民族繁衍、科技文明进步筚路蓝缕、上下求索，成就卓越。其中以本草学、四诊法、方剂学与针灸四项发明厥功甚伟，奉献于人类社会。“明医”名家留下了数以百千万计的医案、医话、诊籍，是一份宝贵的大数据，有待大科学高概念数字化新纪元的激活发掘，为生命科学、社会人群的健康造福桑梓，为中医理论的守正创新赋能。

1　重始源，立足基础理论研究

任何一门学科的形成与发展是诸多要素的渗灌交融，就生命学科而言，从“论”上说，它必涉及古今中外哲学、文化、人类社会学、伦理学、心理学等多学科；从“史”上论，必须重视始源，崇尚国故，追思前贤，追踪古贤哲的哲学、衍化发展的历史脉络。当今中医中药学者亦应尊崇中华优秀传统科技文明、儒学、道学、禅宗美育塑造明德正纲良知的人生格局，以振兴国学国医、国术国药，敢担当负责任，承前辈嘱托，望后学续薪火，以格致正事为“任我”，事上炼求事功成，成为中医发展的传承者与践行者。

中医药学始源于史前期中原黄河流域文化。文化即寓科技文明内涵。文字、能冶炼金属制作工具、建立聚集五千人以上的城池，人们始有宗教信仰等为其始源的例证。中华大地农耕文明在先，以河图洛书、太极图说负阴抱阳中气为和，连山易归藏易，易经易传等是其载体，兼容涵化异族他国之文化。中医元点集著《黄帝内经》是其思想精华的集大成者与光大者，为国医国药理论之肇始，亦为后世临床、临证、诊疗之圭臬，中医基础理论发展之泉源。

2　以史为鉴，回归象思维，立志守正创新

回首近三百年中国学术之后，几乎只有诠释“经学”之师而无真正的思想家，原创思维被悬置，少有创新成果或为原因之一。

追忆战国时期的百家争鸣与魏晋南北朝时的玄学大帜及宋明儒道互补理学心学的论争，还有佛学禅宗的本土化，中华传统哲学社会科学指引着各门学术的进化；传承民族的伟大精神，崇仁德、尚和合、顺自然、知常变、净性明性的精华，实为中医理论发展之史鉴。

反观中医中药学科事业于时代的困境中不断创新发展，疫情灾害频发，医家挺身抗疫救灾第一线，救民于水火，挽经济衰颓，以人为本，生命至上，创温病学派，存疗疫医案，举守正创新之旗，令中医药学臻于学术发展进步新高峰。期间中国传统学术虽日渐式微，然中医药学理论与实践研究却少受影响并有所发展。

近现代虽有张锡纯衷中参西之论，沪上恽铁樵、陆渊雷中医西医兼容互补长短的主张，学理之研究却因摆脱传统、追逐西化、国学淡化而举步维艰。以至于 20 世纪 30 年代废止国医案发生，罹 5 次中医药是否科学之论争，前辈贤者为谋生存奋力抗争尽心竭力而获胜居功至伟！目前中医理论基础设有教席，已建科研机构，办有专业期刊，属二级学科，已培养出硕博士高层级人才梯队，迎来中医药理论体系良性发展的机遇。重塑回归象思维、创新国学原理之精要，是中医药理论体系发展的重要举措，深化医学人学的中医理论研究是再创中医临床优势的先声。

象思维与中国文字语境相关。物象、具象思维与形象、概念思维可以互动，其原象即大象无形、大音希声之象，是具有原发创生之象，心理情感心灵之象，是道通为一的“一”整体动转混沌之象，天人合一、物我合一、知行合一之象，体现了寥廓幽玄的宇宙观，“观”是范畴大则识仁，大一无外内含小一，小一无内寓有大一，大一小一中和则礼归于仁。大德曰生则生生不息又厚德载物。中医学以象数易气神一体为原创思维，以基于临床的共识疗效为原创

优势。

3 中国哲学间性论阐释医理的关联性

辨析世事古今中外学人均认知间/间性论是万物生长、变化运行的基础,然而东学与西学存在着根本的差异。中国哲学以“天人合一”作为世界图景,其间性论有中华科技文明的特征,其着眼点在于间性或事物之间的状态。战国时期历经百家争鸣创立了道、太极、阴阳、有无、中庸等一系列的基本范畴,证明了古贤哲对间与间性的关注是哲思的开端和起点,也是创发具有中国特质的间性哲学,亦即指导中医学的哲理基础。

气-阴阳五行学说。人的健康疾病生命过程整体观的易变均以中国哲学间性论为本源展开反思纯思向思能旨,旨在深化中医药理论有思想的原创学术研究。气有人身之正气、元气、真气、宗气,禀受天阳清浊摄食地产五谷果蔬等系谷气,气化升降出入为常,气聚成形,形立神生,形神共俱而兼养是临床优势之一。脏腑经络之气以“一阴一阳之谓道”,又具三五生成规律论生理病机,南北水火互济,天一生水地六成之,水脏又寓命门之火为先天之本,人体大气一转之枢纽;地二生火,天七成之,以心为君火主神明主血脉;按中央天五地十,分上下各五,二五生成厚土德,以脾胃土脏主中央,火生土,土运水,上中下即三者和合;天三生木,地八成之,东左之位升发疏泄,又肝藏血;地四生金,天九成之,西右之位从革肃降,又主呼吸;天五生土,地十成之,天地上下左右中央为土,土生金,金尅木,木尅土,即左中右三者有生尅分合之虞。概以五脏间/间性符合道与术和合规律,呈现当今高概念学理,足知古今哲理正反之间、成败之间、幽玄与显明之间尚有疏分归纳和合第三相限。气聚成形而气散太虚,太虚为独具创生性的原象思维。中医药学临床是优势,仲师明示“观其脉症、知犯何逆、随证治之”,仅仅十二个字立为辨证论治总则,后世医界赞誉“一言而为天下法,匹史能为百事师”,体现了中国哲学间/间性论之精华。

中医师临床与教师科研人员需要感性、理性、悟性的整合,重在悟性,体道在实践阅历经验积淀进而信储存脑海丰富的直觉。勿论顿悟渐悟经验重建都需要“独立之精神,自由之思想”的创新环境培育。“知犯何逆”理解为气运核心的病机,必须在观象议病细察患者身处自然社会人群复杂系统中状态境及隐喻的人际关系的“难为”致情感的反应。明理细辨病机与脏腑经络气血津液的形态功能的间性关联[1]。笔者申明中医临床需要理性申辩,从来尊重还原分析为人类物质文明精神文明带来的成就,只对理性至上只有重复复制才是科学西学主体一元化间性论有异议。

天人之间的气、理、虚、通、一、和与阴阳、至极、太极、无极是中国古人判断世事在不断地变化的基本预设。易者生生不已之谓表述了万物荣枯生死相继的永恒过程。易变本身不是实体,也不是实体的属性,它是各种因素之间阴阳对立时空变化和相互作用的过程。易经可称易变之经典,正是一部人类最早研究间性现象并从中得到智慧付诸实践的间性论的重要文献。阴阳的符号系统与负阴抱阳中气为和的太极是最有影响的范畴。易以道、阴阳、动静、天地、乾坤、刚柔、正反、进退、显隐、来往等既对立又关联,是相生相尅相反相成的间性整体,混沌由始至终动态演变,它不是形而下的器物,而是形而上之道[2]。中医学理“法于阴阳,和于术数”,以明道正纲提升技艺水平,表述间性论的哲理,是中华民族传统科技文明的瑰宝,也是中国哲学为中医药学奠定的理论基础。

4 把握前沿迎接大数据科学时代

中医药学的理论研究重始源,以历史范畴我主人随,源于临床实践以疏分归纳的方法学,力创新认知、新见解、新概念,做有思想的系统反思与向思能旨的回归临床提高疗效,逐步形成新学派培育“明医”代有传薪是守正创新的重要门径。我们必须扬其所长进而寻踪国学原理,汇总各学派精粹擢升基础理论。本世纪医学门类纳入生命科学范畴,大科学大卫生高概念大数据时代的到来,多学科多元化重视生命原理的研究培育多层级多模式的人才协同新团队,迎接信息智能两化融合的数字化新纪元,中医中药学界必须认识自己学科的优势,历代名医家国情怀高度兼容,善于吸纳古今中外先进文明与技术充实中医学科,当今必须以崇仁德重教化理念跟紧前沿高起点前瞻性强化基础理论研究,发挥临床优势,为人类生命健康多做有价值有意义的工作。

4.1 医案大数据的激活发掘

《中华医藏》的编撰工程在推行中,初步统计古籍约八千余种,其中各家医案以百千计是临床真实的诊疗记录,再加上近现代中医师们完整系统累积的病例资料,古今汇聚成一份可资发掘研究的大数据。在案例的记载中,医生将个人的辨证思路、明辨析理、遣方用药特色等以医理医说的按语形式表述反思诊疗过程,指导临床实践。经验源于诊疗实践也是疗效评价的证据。“致知在格物,物格而后知至”。中医学人通过诊务精思必专、纯思必素、向思能旨、系统反思的传承,提高理性辨析与悟性学养。当今科技文明进化进入大数据科学时代,古今医案是混沌的非线性的大数据,如何进行数据构建筹组高概念信息化的数据库,需要信息智能两化融合,求索5 G+诊疗模式,从标准规范中医临床决策支持系统,符合中医学治未病辨证论治理念的大尺度与细粒化整合的数据库。这是着眼于中西医并重、东西学兼容、循证与叙事医学整合、关注病灶与抚慰疾苦

的整合,应该构建能够揭示生命能量与健康疾病多模态多元化多指标的数据库。有鉴于此,对中医临床医学框架需要有一定的完善更新。本世纪初,笔者承担过证候与方剂两项人口与健康的基础研究。首先提出证候是多维界面、动态时空、内实外虚,必须提取证候要素,证组合降维升阶,维降至病因、病位、病机三维;降阶为证候要素六淫七情、毒瘀阴阳、气血虚实仅存 30 多项。如 SARS 病位在肺涉及心脾,病因应证组合毒、火、瘀、阴虚、阳虚,病机毒火损络为主,观象脉证结合病理所见肺叶焦枯胸腔血水,使 SARS 之证候点线面体和合为一体。再论 COVID-19 尚在全球流行,我国防治常态化,主病在肺金尅木肝受累,病因应证组合毒寒湿燥瘀,病机湿瘀酿毒损伤肺络,病理解剖水肿胸腔积有粘液(饮邪),同样随病情轻重变化,证候由点线衍生“面”终为点线面体合一。如此将症含症状舌脉、证候以象为素,以素为候,以候为证,证候应证组合,概论病的因、位、病机三维的模块,制作检验模型结合社会建构论与心理测评设计量表赋值证候要素。“方证相应”是面对疾病防治复杂系统的关键性问题。方剂配伍体现在中医个体化有特色的治疗融入象网络的方剂组学,以探索多组学方法与信息分析技术来创新中医药治疗学。1999 年,笔者在“方剂关键科学问题”的 973 基础研究项目中提出了整体和谐效应假说,即不同配伍所出现的不同效应源于对抗、补充、调节等多种药理作用的和谐。方剂的潜能蕴藏于整合之中,不同饮片、不同组分、不同化合物的不同配伍具有不同的效应[3]。诠释多组分与多靶点结构功能信息的相关性,针对全息病证应证组合的证候要素,融合对抗补充调节于一体,发挥增效减毒与减毒增效的和谐效应。目前互联网时代高速发展,提出借道区块链发展“方证相应”一体化的模块药理学研究,进一步阐释证候与复方间相关联的假说。值得关注的是整体观、间性论、多元化的网络象思维是原发创生性思维由悬置到开放的发展趋势,提出网络象的概念融入促进中医药学证候与方剂的关联性研究,为深化象气神主体本体与阴阳五行学说关系本体的统一互动和合开辟了创新的门径,也是激活大数据发掘医案储存宏富临床经验的重建,完善中医临床医学体系的重要环节[4]。

4.2 科技文明进化拓宽了基础研究时空间

本世纪初,英国苏格兰都柏林召开的广义相对论与万有引力学术讨论会上提出的信息守恒定律引发了学者们敏锐的关注。缘起史蒂芬·霍金对黑洞假说的修正,黑洞失去发光的恒星仍具有强劲的吸引力,周边星辰被吸入洞中,其质量、能量、信息转换更新又回归到太空之中,这是一种繁星重建信息守恒的再造创新的过程。目前全球许多天文台观测黑洞信息,积累大量数据开展分析研究。显然是宇宙由幽玄向显明运转的例证,与中国古贤哲老子《道德经》“玄之又玄众妙之门”高度契合,也是中国哲学原发创生性之大象。联系太极一也为道,一生二,二生三,三生万物,无生有,有生于无;又太极为一,一生二,二则神,神生数,数生象,象生器。道与术合、玄与常合为天地冲合之大美。以历史范畴看待科技文明的进化,中医学重视“援物取象”“象以筑境”“象以扬神”,意象思维重在“道通为一”神转不回,回则不转,乃失其机,所谓中医理论黑箱,落脚临床诊务“知犯何逆”核心神机是黑箱,黑箱必须破解,只有可重复可复制才是科学吗?! 近世单光量子不可分割,量子态勿需重复与复制的基础研究成果,创造了墨子号量子卫星成功发射,动摇了“只有”数理实验可重复才科学的理念。“神”源于实践;神是生命力的体现,精气神一体,从混沌始的易变又复归混沌不是无序的无用的,非线性大数据的激活发掘,求索多学科多元化计算数学算法的研发已提到中医药科技工程的现实。各类相关生命健康数据库的建构,高性能的计算机程序编组业已为主要的研发工具,协同创新去展开中医基础理论研究。

4.3 生命美育优化基础理论研究的学风

中华传统科技文明的伟大复兴,科技强国战略的实施,人才是第一资源。生命科学提出约有半个世纪,深刻阐释了人没有自然生命就没有一切,生命的存在缘于生命力与生命能量。人要保持强化、激发生命的力度,使有限的生命具有无限的生命力,这是对真善美的哲学思考,也是终生教育的信仰。中医药学科终于迎来了“中西医并重”的国策,中医学人需要文化自觉,净化心灵境界,提高治学执教能力,喜迎高概念大数据数字化新纪元。尤其是中医基础理论的研究者崇尚仁德、无朴纯素,刻苦攻读古贤经典明晰国学原理兼学中国文化哲史美学,开放吸纳近世中外科技文明进化的成果;坚守“独立之精神,自由之思想”,树立优良的学风、作风、文风,以出世精神做入世事业,敢担当、负责任,真正成为振兴中医药事业的中坚骨干。作为垂暮之年的中医学人,斯许后学攻艰克难,为人类生命健康多做出有价值有意义的工作成就。

参考文献:

[1] 唐健元,王忠,申春悌. 中医证候现代研究理论与实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2020:68.
[2] 方松华. 求道在古今中西之间[M]. 北京:商务印书馆,2019:33.
[3] 王永炎,王忠. 整体观视角对中医方剂配伍的研究[J]. 中国中药杂志,2016,41(15):2749-2752.
[4] 李兵,王永炎,王忠. 网络象思维特征与前景分析[J]. 北京中医药大学学报,2020,43(7):548-552.

收稿日期:2021-09-14

(责任编辑:于智敏)

【专家论坛】

守疗效之正，创共识之新*
——对中医理论现代传承创新发展研究的思考

杨金生
（中国中医科学院中医基础理论研究所，北京 100700）

摘要：中医基础理论研究对中医学传承、发展具有重要意义，其中临床疗效是中医理论实践价值的集中反映，凝聚共识是中医理论传承创新的阶梯，文化是中医理论支撑载体和传承根柢。中医理论研究要“守疗效之正，创共识之新”，要借鉴现代文明发展成果，集成中医临床评价优效的新理论，对中医理论进行科学规范的共识表达，必将会推动中西认同和国际传播。

关键词：中医理论；疗效；共识；现代传承
中图分类号：R2-03 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0006-03

中医药学包含着中华民族几千年的健康养生理念及其实践经验，是中华文明的一个瑰宝，凝聚着中国人民和中华民族的博大智慧[1]。在科学技术高速发展的今天，只有做好对传统中医药学的传承与创新，才能更好地激发中医药的生命力。习近平[1]强调，要遵循中医药发展规律，传承精华，守正创新。中医药发展规律必须遵循中医基础理论的指导，中医基础理论研究是中医药学传承、创新的必要元素，传承精华是中医药持续发展的内在动力[2]。

如何正确地理解“守正”与“创新”的关系，是中医药学发展的关键所在。我们认为对于生命科学来说，所谓“守正”与“创新”的理解，不仅是要“守传统之正，创时代之新”，更重要的是要“守疗效之正，创共识之新”。如何将当代中医临床中产生的新观点、新经验纳入到中医学理论体系之中，如何让中医学的思想与理念得到医学界、全社会甚至全世界的普遍认同与接受，这正是当代中医学术研究所应承担的时代使命。

1 疗效是中医理论实践价值的集中反映

疗效是医学科学衡量对疾病治疗效果的核心指标。临床疗效是中医立业之本，是中医的生命力[3]。临床取得疗效的前提之一，是理论本身的合理性和准确性，而理论的科学与否必须建立在临床疗效基础之上。中医理论源于临床实践，是医生及其群体经验的概括、总结、提炼和升华之结晶，这是中医理论能够指导临床的根本依据。

中医理论充分体现了实用性原则，中医学具有实践优位的学科属性。《汉书·艺文志》说：“方技者，皆生生之具。[4]”中医理论构成主要有两部分，一是阐述人体生命规律、现象和干预法则的基本理论；二是指导防治疾病有效实践的临床诊疗理论，后者是中医理论实践性的集中反映。

中医药学经数千年来的历史发展，有着丰厚的积淀。只有沉潜于中医典籍大海中，深入探讨，秉持尊重历史、尊重文化、尊重原创的原则，认真厘清思想、厘清方法、厘清经验[5]，如此“方知玄里之玄，始达妙中之妙”[6]。这就需要理论研究工作者，将其还原到当时的自然条件、人文背景和经济社会模式等环境中，去加以考证、理解、核实和阐释。然而，历代古籍所记载的药物功效和有效病案，虽然是无数经验的积累，但有些是在“取类比象”“天人合一”理论指导下的归纳，有些是在无数的医疗人群中仅对有效反馈案例作用的概括，因此应客观看待古籍中所记载方药的有效性和安全性。所以，在安全性的基础上要注重有效性的评价研究，对其现代应用的可能性作出理性判断。由于古今疾病的诊断内涵不一，应客观看待中医药的有效性，特别是对其在防治常见和疑难重大疾病中的思维规律与应用价值，需要进行重点发掘、评价和创新利用。

临床取得疗效的另一个前提是中医医生理解和运用理论的合理性和准确性。关键在于医生理解掌握中医理论的范围、程度和临证思辨及决策能力。医生自己需要钻研理论，从而提升其辨证论治的水平。因此，基于现代疾病所形成的诊疗经验和思维方式过程的回顾梳理与凝练评价，是中医理论研究的重要工作。

2 共识是中医理论传承创新的阶梯

中医理论的共识性需要从两个视角来理解。一是对于中医理论基本范畴来讲，它是经过数千年的层析和积淀，并最终确立下来的具有相对的统一性和稳定性。这部分内容主要是中医学的世界观、认识论和方法论，阐明了有关生命、健康、疾病及其防治的基本规律、基本原理和基本法则。古今医家都

*基金项目：中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A00104）-现代疾病中医诊疗理论研究模式构建及应用
作者简介：杨金生（1964-），男，陕西扶风人，主任医师，博士研究生导师，从事中医基础理论、针灸技术标准、名医学术传承与临床研究。

是在这一学术背景或视域下进行实践活动,只是在表述文字、细节与形式上略有不同。应加强其规范化表述,这样既能体现其历史传统与准确内涵,又能剥离其不恰当的外在表现形式,使之返璞归真。

另一方面,中医理论如何在临床实践中发挥作用,主观决定权在医生个体。尽管在处理具体疾病方面见仁见智,但是其根本指导思想并未超出中医基础理论的范畴,这也是中医临床保持底色与特色的根本所在,“执成方而治病,古今之大患也。昔人云用古方治今病,如拆旧屋盖新房,不经大匠之手,经营如何得宜”[7]! 理论的传承需要形成共识的中医理论验证、评价模式。今天的理论研究应更多地关注具体病证,基于临床疗效对临证经验和案例加以发掘与提炼,形成关于每一病证通识性的基本诊疗思路与规范措施。“应通过对历代医家的临床实践案例的梳理,总结和阐明中医药理论用之于临床的实践方式,并发掘新的理论增长点”[8]。但目前最基本的高等院校教材,不同出版社、不同主编、不同版次就同一病证的论述与防治方案也不尽相同;而“中医药指南及不同指南制定手册推荐使用的推荐意见分级标准不尽相同,不同指南制定机构会根据实际情况对国际统一标准进行改编。在指南推荐意见报告方面,纳入的中医药循证临床指南与国际指南制定手册要求尚有一定差距”[9]。特别是对于现代疾病的中医诊疗理论研究,距离形成规范化的基本理论共识还有很长的路需要摸索前进;同一个病症从不同角度认知所形成的不同流派的经验,虽是中医理论的一大特色,却不能形成共识而成为创新的阶梯。因此,凝聚共识是我们当代中医基础理论研究者的使命与责任。

3 文化是中医理论支撑载体和传承根柢

文化主要是文字、语言和风俗、教化[10],是一个民族对自然、社会、科技等在精神层面的体现。文化具有认知模式和知识载体的属性,其先进性发展也是中医理论取得认知创新、逐渐共识、不断发展的根柢。秀才学医,如笼抓鸡,这是一般人都知道的常识,但是其背后深层的原因却值得人们深入思考。中国传统文化源远流长,是中医理论形成的基础。“天人合一”“以时为正”“道法自然”“三因制宜”等中医学思想都与传统文化有着千丝万缕的联系。中医原创思维方式本质上是中国传统思维方式在中医学范围内的具体运用与发展。不同时代,中医理论的发展特点和基本内涵也是不断演变的,具有时代文化的烙印,应尊重、区分并升华与应用。

中华文化精彩纷呈、博大精深在于它博采众长、兼收并蓄的包容特性,这也是中医理论多元化、复杂化、系统化构建的主因。古代如皇甫谧、陶弘景、孙思邈、朱丹溪、张景岳等,今人如程门雪、岳美中、任应秋、裘沛然、干祖望等,不胜枚举。可见,中医药文化不仅体现了人文情怀,也是一种健康的生活方式。古今临床大家多具有深厚的文化素养。正是对传统文化精华的领悟,提升了医生诊疗思维水平,增加了临床实践的艺术性。但医家的思想受文化的影响,在中医理论形成、发展中发挥着主体作用。今天从丰富与发展中医理论的视角来研究传统文化,其根本目的还是古为今用。其一是要促进中医自身理论的丰富与表达,其二是要增进医生的人文情怀进而提升临床效果,其三是以先进文化为契机,以文说医,以文传医,把中医理论的根本性质、属性、功能、特征等正确认知传播给世人。坚持传统思想文化氛围,有助于中医理论体系核心范畴和主导思维方式的稳定传承。但如何将中医理论的基本内涵,准确、合理、规范、简明易懂地介绍给今人,应是今后中医理论研究的重要内容。

4 中医理论研究要借鉴现代文明发展成果

如果说传统文化强调的是鲜明个性,那么现代文明则是主张科学共性。习近平[11]强调,“我们要发展中医药,注重用现代科学解读中医药学原理”。中医理论研究在充分彰显特色优势的同时,也必须比照现代文明日新月异的发展,依据自身特点,选择性吸收外来科技文化最新成果,加速自身发展。这本身也是中医学融入世界文明的必经之路。“中医药发展必须不忘本来、吸收外来、面向未来,才能逐步迈向现代化、科学化与全球化”[12]。

要比较西方哲学等人文科学内涵,加深对中医理论原创思维自身特点的清晰认知。从思想渊源、文化基础、思维方式、认知特点及哲学与具体门类科学的关系等方面,进行深入细致对比,找出二者之间在世界观、认识论和方法论的具体差异,明确各自在认知和解释生命规律中的实际价值,运用现代语言准确、客观、科学表达。尤其是中西医理论,在学科性质、理论特点、知识结构、功能价值和意义等方面进行充分比较,尊重各自的历史传统、文化积淀和诊疗模式,为中医学与现代医学的话语沟通和实践互补形成新理论。

中医理论的传承创新,既要挖掘传统典籍中的古代医家学术思想和临床经验,更要凝练当代文献中著名医家基于共识的循证医学研究。要借鉴现代医学、生命科学等多学科最新进展,以及大数据、人工智能等前沿技术方法,客观、真实分析、判断现代科学技术与中医理论研究融合的可能性,并进行广泛、深刻论证,探索二者在实践层面相互配合的可能途径与方式,进而阐明现代科学技术视角下中医理论认知生命和临床应用的基本原理与机制。

5 集成中医临床评价优效的新理论

中医临床有效性判断与现代医学大相径庭。从循证医学的基本理念可以看出,随机对照试验是现代循证医学的基础。从逻辑上来讲,如果缺少随机

对照试验,就不会有可靠的临床实验数据;缺少多中心临床来源的治疗数据,就不可能有大数据统计分析以及系统评价;缺少系统评价,就难以发现最为可靠的临床治疗证据,进而无法反映临床治疗的有效性和安全性。这种循证评价是西方药物在上市前的多中心、大样本、随机对照试验的延伸,是对药品作用范围及适宜人群进行的安全性和有效性的再评价。中医学理论所指导使用的药物,从确保民众健康的角度,理应开展与时俱进的科学评价。

中医辨证论治的诊疗模式使中医医生临床面对患者体现出鲜明的个体化特征,而个体化治疗并不符合进行随机对照试验的标准条件。中医临床实现有效性和安全性的优化,主要依靠医生辨证论治的水平。但现实中,患者的个体化表现就成为医生临床诊疗的第一个变量,虽然中医医生针对临床具体病证的治疗,不只是全凭个人摸索的经验积累,还需要研读一定数量和质量的前人临证经验和特色理论。这些理论不像循证医学随机对照试验结果能够对疾病治疗有直接决定作用,但对中医医生的辨证论治具有重要参考和启发价值,由于医生各自思辨行为以及选取参照物的多样化而形成第二个变量。两种变量的权衡,成为中医医生临床辨证论治最鲜明的特征,即使是面对现代医学不明病因的新发、突发疾病,中医医生只要“观其脉证”即可“知犯何逆,随证治之”,但也给临床“真实视界”的优效评价带来了诸多复杂的考量因素。

因此,在中医理论现代研究工作中,如果依靠中医基本原理、规律和法则,对古文献记载的临床报道的合理性、安全性和优效性的还原研究模式,已不能满足科学的追求;“运气不齐,古今异轨,古方新病不相能也”[13],对今人在现代疾病防治中产生的有效经验,要全面收集、整理、总结与提炼,发现新现象和新规律,构建新理论,以便科学客观的评价中医的临床疗效,为中医医生提供更多具有参考性、启发性的理论依据,才能提升临床治疗的安全性和有效性。

6 规范化科学化推进中医走向世界

中医药走向世界,理论必须先行。历史上中医理论曾经国际化,朝鲜、日本、越南等儒家文化圈的国家,其主流医学就是中医。而今天中医学需要国际化传播的地区是欧美国家,其文化渊源是古希腊文明,有着西方文化中心主义与科学主义的深远背景。目前我们与国际接轨的方式还是被动国际化,即按照自然科学、现代医学的理论认知、规范标准和价值取向去验证、说明和改造中医理论与实践,然后再寻求其认可。近代中国人在吸收大量西方文化知识之后,具备了接受西方医学的条件和基础。西方医学因此原汁原味地被引进中国,获得利用与发展。因此,中医学规范科学走向世界,必然是在中国传统文化被世界广为理解和接受的背景之下。

但中医理论走向世界不能消极等待。在中国传统文化国际传播的过程中,“多种途径促进西方国家民众对中医疗法的熟悉和接受;通过精湛有效的临床技术,不断向其传输中医文化、理念和知识,继而为接受中医理论创造基础”[14]。针灸技术的国际认同与广泛应用就是一个成功的案例。中医理论规范科学的现代表达,能够为中医学国际化传播起到有力的沟通和桥梁作用。不忘本来才能开辟未来,挖掘精华才能传承创新。中医理论的现代发展,既要尊重历史悠久的学科传统,又要具有开放包容的博大胸怀。对绵延数千年的中医理论,我们既需要多一份敬畏、多一份珍惜,更需要多一份发展、多一份应用。

传承和弘扬中医理论,绝不是简单的复古,也不可盲目排外,而是要本着科学、客观的态度,坚持古为今用、洋为中用、推陈出新,使之与现代临床实践相适应,与当代思想文化和现实价值相融通。必须正确区分传统古籍与传世经典、个别案例与经验总结、独特见解与普遍共识的差异;应该正确对待历代认知与现代知识、传统中医与现代医学、传承保护与发展利用的区别。进一步促进中医理论的传承与发展,提升中医理论的科学性;进一步增进中西医理论的包容与互鉴,提高中医理论的实践性;真正实现守疗效之正、创共识之新,推进中医药现代化,推动中医药走向世界。

参考文献:

[1] 习近平.传承精华,守正创新,为建设健康中国贡献力量.[J].中医杂志,2019,60(23):2000.

[2] 黄璐琦.传承精华,守正创新,切实发挥中医药在健康中国的作用[J].中国政协,2021,4(5):76-77.

[3] 路志正.传承精华固根本,守正创新繁枝茂——消化整合医学专辑寄语[J].中医杂志,2020,61(22):1933-1934.

[4] 班固.汉书[M].北京:中华书局,2016:1569.

[5] 王莹莹,杨金生.中医针灸传承保护丛书·文化养生[M].北京:中国中医药出版社,2017:Ⅷ.

[6] 高武.针灸聚英[M].上海:上海科学技术出版社,1961:243.

[7] 傅山.傅青主女科[M].北京:中国中医药出版社,2019:祁序.

[8] 陈曦.与古为新:中医“道统”概念的重申[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(9):1345-1347.

[9] 李承羽,赵晨,陈耀龙,等.中医药临床指南/共识中推荐意见分级标准的制订[J].中医杂志,2020,61(6):486-492.

[10] 杨金生,王莹莹.中医针灸传承集粹[M].北京:中国中医药出版社,2015:1.

[11] 黄璐琦.立足时代前沿,科学发展中医药[N].人民政协报,2021-05-19(5).

[12] 荣念赫,赵宇平,荣培晶,等.不忘本来、吸收外来、面向未来——试论中医药走向世界[J].科学通报,2019,64(26):2672-2676.

[13] 张元素.医学启源[M].北京:中国中医药出版社,2007:张元素传.

[14] 薛晓静,肖涛,王莹莹,等.西医东渐对中医药国际传播的启示[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(3):323-325.

收稿日期:2021-03-25

(责任编辑:张宇鹏)

【理论探讨】

中医阴阳学说探析*

张宇鹏
（中国中医科学院中医基础理论研究所，北京　100700）

摘要：阴阳学说贯穿于中医学理论体系的各个层面，是中医学的基本指导思想与重要理论工具，涉及藏象、经络、病机、治疗、方药、针灸、养生等中医学主要理论范畴的内容。对于阴阳的概念，应理清阴阳与矛盾的关系，并区分哲学阴阳与医学阴阳的不同。医学阴阳有其特定的医学内容，可直接用于具体指导临床实践，主要包括：①是无形之气与有形之质的抽象表述；②代表了事物不同的特性；③对形神关系的代称；④通过“四时”的概念与五行联系在一起。此外，阴阳还是中医象思维方式的重要体现，参与中医学理论体系的构建。

关键词：中医学；阴阳学说；矛盾；象思维
中图分类号：R226　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0009-04

Analysis of Yin Yang Theory of Chinese Medicine

ZHANG Yu-peng
(*Institute of basic theory Chinese medicine*, *Chinese Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*)

Abstract: Yin Yang theory, which runs through all levels of the theoretical system of traditional Chinese medicine, is the basic guiding ideology and important theoretical tool of traditional Chinese medicine. It involves the contents of the main theoretical categories of traditional Chinese medicine, such as Zang Xiang, meridians, pathogenesis, treatment, prescriptions, acupuncture and health preservation. For the concept of Yin and Yang, we should clarify the relationship between Yin-Yang and contradiction, and distinguish the differences between philosophical Yin-Yang and medical Yin-Yang. Medical Yin-Yang has its specific medical content, which can be directly used to guide clinical practice, mainly including: ① It is the abstract expression of intangible Qi and tangible quality; ② It represents the different characteristics of things; ③ A substitute for the relationship between form and spirit; ④ It is connected with the five elements through the concept of "four seasons". In addition, Yin and Yang is also an important embodiment of the image thinking mode of traditional Chinese medicine and participates in the construction of the theoretical system of traditional Chinese medicine.

Key words: Traditional Chinese medicine; Yin Yang theory; Contradiction; Xiang-thinking

阴阳学说对于中医学而言，是有着极为特殊的意义与地位的，其贯穿于中医学理论体系的各个层面，既是中医学构建理论体系所必需的核心观念与基本指导思想，又是中医学进行医疗实践和理论研究的重要理论工具，同时也参与藏象、经络、病机、治疗、方药、针灸、养生等中医学理论的主要内容组成，此外还是中医学与中国传统文化相互联系的具体体现。然而作为如此重要与复杂的概念，由于历史与时代的种种原因，我们今人对于中医之阴阳学说产生众多的模糊与分歧也在所难免，因而对阴阳学说的进一步深入研究与澄清，是中医学当前面临亟待解决的问题之一。

1　阴阳概念的探讨

不同版本的教科书对阴阳基本概念的表述大同小异。《中医基础理论》(五版)指出：“阴阳，是对自然界相互关联的某些事物和现象对立双方的概括。[1]”规划教材《中医基础理论》则认为：“阴阳是宇宙中相互关联的事物或现象对立双方属性的概括。[2]”前者未提“属性”但强调“某些”，后者强调“属性”但删掉了“某些”，而“对立”则是二者所共同强调的[3]。此后则大篇幅探讨阴阳的交感、对立统一、互根互用、消长变化与相互转化等内容。

诚然，以此模板来解释“阴阳”的概念并没有什么错误，但此说实则更接近于唯物辩证法中对于“矛盾”的论述[4]，这是受到历史时代背景影响的结果，而并不是在中医学的理论构建与历史发展中所体现“阴阳”的真实涵义。在传统文化与中医理论中，古代先贤们所真正重视的其实正是我们教材中一带而过的阴阳属性而非其相互关系。矛盾是相对性的，而阴阳则是有其绝对性的一面，二者有很大差别不可混淆。由此笔者认为，阴阳的概念应该表述为是对自然界相互关联事物或现象中某些相对属性的概括。首先，我们应当明确“阴阳”二者不是“矛盾”，用“对立”形容明显并不恰当，改为“相对”更合适；其次，必须强调阴阳指的是事物的属性并非实体也绝非关系；此外，还应明确阴阳所指的所有属性也不是随意属性，而只是对某些具体而特定属性的

*基金项目：国家社会科学基金年度项目(20BZX051)-秦汉时期学术流变与中医理论的发生学研究；中国中医科学院科技创新工程课题(CI2021A00308)-中医学理论的文化内涵研究
作者简介：张宇鹏(1975-)，男，北京人，副研究员，从事中医基础理论与中医原创思维研究。

概括。

对于中医理论研究而言,单纯区分“阴阳”与“矛盾”显然是远远不够的,因为中医学的阴阳学说虽然来源于中国传统哲学,但又是与中医学的理论与实践紧密结合、相互影响的产物,与通常哲学意义上的阴阳概念还是有着深刻差别的。对于哲学上的阴阳学说而言,是以其阴阳的相对属性及其对立制约、互根互用、消长转化的规律,认识与解释天地万物自然现象,探求自然规律的宇宙观与方法论,是中国古代传统哲学的基本纲领。

中医学的阴阳学说则有所不同,其为中国古代哲学阴阳说与中医学理论相结合的产物,是以阴阳理论来解释人体生命与健康现象,指导诊察疾病、辨识证候、探求养生防治规律的方法论。相较哲学之阴阳,中医之阴阳少了很多哲学思辨的意味,而是更加强调一些与医学相关的特定内容,其对于中医理论体系而言不仅仅是方法论指导的作用,更是直接参与到理论构建与临床实践中。如在传统哲学中,阴阳的相互转化是重要的规律,广泛适用于对各种自然现象的解释,而在医学实践中,则几乎可以完全落实为“寒极生热,热极生寒”等一系列具体的病理变化,专门用于解释寒热证候的真假问题。又如脏腑之阴阳,无论是五脏还是六腑之阴阳,均是与其具体生理功能紧密相联的。如心阳即为心之阳气,具有温养心脏并激发、振奋和推动心的生理功能;胃阴则为胃的阴液,对胃具有滋润、濡养作用,是维持纳食、化谷生理功能及正常通降的物质基础。二者均有其特定的医学内容,可直接用于具体指导临床实践。

2 中医阴阳学说的内涵

中医学中阴阳的概念颇为复杂,在不同的地方有着不同的含义与用法。如就人体本身来说,背为阳,腹为阴;表为阳,里为阴;六府为阳,五藏为阴;气为阳,血为阴。就病证来说,则有热为阳,寒为阴;实为阳,虚为阴。病机上则有“重阳必阴”“重阴必阳”。健康时曰“阴平阳秘,精气乃至”,死亡则是“阴阳离决,精气乃绝”等。总之“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也”,是天地万物之至理。

然而阴阳之说虽广,但具体到临床实践中仍有迹可循,归纳起来主要有以下几方面内容。其一,阴阳是无形之气与有形之质的抽象表述,如气与血、卫与营、藏与府、清与浊、阳气与阴精等;其二,阴阳代表了事物不同的特性,包括寒热、水火、虚实、上下等;其三,阴阳是对形神关系的代称,如“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”;其四,阴阳是通过“四时”的概念与五行联系在一起,如“春夏养阳,秋冬养阴”等。4种用法交错使用,其中第一种最为重要,后世无数重要的思想都是以此为基础发展起来的[5]。

2.1 人体阴阳

在中医学理论中,阴阳学说对人体的部位、脏腑、经络、形气等阴阳属性都做了具体划分。如人体的上半身为阳,下半身属阴;体表属阳,体内属阴;体表的背部属阳,腹部属阴;四肢外侧为阳,内侧为阴等。然而中医对人体阴阳的认识,最为重要的是三个层次的内容。

2.1.1 阴阳与气血 人体“阴阳”的第一个层次是人体全身之阴阳,包括多方面内容,如形与神、阴精与阳气等,而其中以“气血”为阴阳最具临床价值,理论也最为完善。

气与血是人体内的两大类基本物质,在人体生命活动中占有重要地位,是人体阴阳之基础。气与血都是人身精气所化,相对而言,气属阳,血属阴,具有互根互用的关系。气与血的虚实盛衰是关系到人体健康的根本所在。

气血作为人体阴阳之基础,其重要性固然不言而喻,而其相互之间也是相辅相成、紧密联系的,二者互根互用,密不可分。气有推动、激发、固摄等作用,是血液生成和运行的动力;血有营养、滋润等作用,是气的化生基础和载体,因而有“气为血之帅,血为气之母”之说。而由于脾为气血生化之源,因此若气血为病则当以治脾为要。

2.1.2 阴阳与藏府 人体“阴阳”的第二个层次是藏府与经络之阴阳。其中经络之阴阳属性较为简单,是依据脏腑阴阳属性而划分的,藏府之阴阳则相对较复杂。

在中医学中人体藏府之阴阳大致有三种划分方法:在藏府之间以藏为阴、府为阳;在五藏之中有“一水二火”(肝、心为阳,肾为阴)“二阳三阴”(肺、心为阳,肝、脾、肾为阴)等;在各藏府内部也可划分阴阳属性。经络之阴阳主要指手足三阴三阳经构成的十二正经以及对奇经八脉的阴阳划分。

在金元之前的藏象学理论体系内,论及五藏阴阳属性时,主要是在五藏之间分阴阳,即如《内经》中的“一水二火”(肝、心为阳,肾为阴)“二阳三阴”(肺、心为阳,肝、脾、肾为阴)之类的内容。在金元之后至明清时期,中医学逐渐发展,除一藏之内在区分阳气与阴血的方法(如心阴、心阳,肾阴、肾阳之类),并将之与盛衰虚实结合起来运用到临床中的。同一藏府之内阴阳划分的方法,实质上就是对各藏府所具有的生理功能作一划分。一般“阴”指的是藏府有形的物质基础,具有消极的、静态的生理功能,而“阳”则是无形的藏府之气,表现出各种积极的、动态的生理功能,两者互根互用,可相互转化,共同维持着藏府生理功能的正常。此外,关于藏府阴阳还有两个问题比较特殊。首先是肾藏,肾阴、肾阳虽也常见而均衡,但同时却又具有全身阴阳之根本的性质,是超越其余四藏的更高层次的存在。另一

个问题是关于胃,六腑之中只有胃腑被划分为胃阴与胃阳,其余诸腑均被含糊带过。

与藏府阴阳属性有关的一个重要理论是藏府阴阳升降学说,这是五藏之间存在的一种非常重要的关系,主要包括三个相互关联的部分,即脾升胃降、肝升肺降与肾升心降(即“心肾相交”)。脾升胃降是指脾主升清与胃主降浊的功能,“脾以升为用,胃以降为和”,这是对脾胃生理特性的一种高度概括。升清与降浊的功能共同维持着脾胃运化功能的正常,令气血生化得以保障。肝升肺降的理论则源出于《内经》“肝生于左,肺藏于右”之说,而发展为“肝升肺降”的理论。肝升肺降,相反相成,维持人体气机的调畅,因此肝与左、肺与右代表着全身阴阳、气血升降之通道。“心肾相交”即肾升心降的理论,是效法易学理论而创立的。人体在生理上,位于上的心火下降于肾,以助肾阳,使肾水不寒;而居于下之肾水则上济于心,以滋心阴,使心火不亢。如此,使心肾协调,故称之为“心肾相交”或水火既济。而其中之“心阴”与“肾阳”又作为“阳中之阴”与“阴中之阳”而成为心肾升降的动力,在心肾相交中起重要作用。在清代以后,脾升胃降、肝升肺降与心肾相交三个理论间联系紧密、相互连通,三者结合起来构成了一个完整的藏府升降模型。其中心火肾水分居上下,心火下降,肾水上济,肝肺左升右降,中间是以脾升胃降的小循环为枢纽。脾之所以升,肝辅之也;肺气降,胃气亦随之降也,三者间既相互独立又紧密联系,共同维持人体各种正常的生理活动。

2.1.3 人体之真阴、真阳 人体“阴阳”的第三个层次也是最为根本的,是人体的真阴、真阳。其在某种程度上又与肾阴与肾阳的概念重合,与元气、命门等其他理论也高度相关。

真阴、真阳又称元阴、元阳,为先天元气所化之人体阴阳的根本。关于真阴、真阳所处的部位有三种理论。第一种理论以心阴与肾阳为真阴、真阳,这一理论主要由心肾相交的理论发展而来;第二种理论认为真阴、真阳乃命门之先天元气所化,先五藏而生,是超越五藏阴阳之上更为根本的存在;第三种理论即以肾阴、肾阳来代替先天之真阴、真阳。后两种理论从本质上讲其实并无太大的区别,因为肾藏与命门关系密切,难以截然分开,在临床上往往都是通过治疗肾藏来解决命门的问题。医家调理真阴、真阳时,莫不以补肾为宗,以肾阴、肾阳来代替先天之真阴、真阳也就成了约定俗成的医家共识。

在中医学中,真阴、真阳有多个不同的名称。由于受易学思想的影响,明代医家往往喜欢以水火代称阴阳,故称“先天水火”,此处之“水火”与五行并无关系,而指的正是藏于命门当中,有先天元气所化之真阴、真阳。这种先天阴阳的思想与元气理论相结合就成为“元(真)阴”与“元(真)阳”的概念,而由于“阴精”与“阳气”相对,故又称“元(真)精”与“元(真)气”。

2.2 证候阴阳

在疾病与辨证范畴内,阴阳理论同样指导着对疾病阴阳属性的辨别,即阴阳辨证。《素问·阴阳应象大论篇》:“善诊者,察色按脉,先别阴阳。”在中医学中,对于疾病阴阳属性的划分通常具有两种不同的涵义。一方面,中医学多以阴阳辨证统摄其他如表里、寒热、虚实等辨证方法,即表为阳、里为阴,热为阳、寒为阴,实为阳、虚为阴等,故将里证、寒证、虚证统称为阴证,而将表证、热证、实证统称为阳证,从而使阴证与阳证成为中医辨证论治的总纲领;而另一方面,中医学又通常将具有正气虚弱或阴寒内盛等特征的病证称为阴证,将具有功能亢进或实热内盛等特征的病证称为阳证,从而又使阴阳辨证成为可直接用于临床的一种辨证方法。《医学心悟·寒热虚实表里阴阳辨》曰:“病有总要,寒、热、虚、实、表、里、阴、阳,八字而已……至于病之阴阳,统上六字而言,所包者广。热者为阳,实者为阳,在表者为阳;寒者为阴,虚者为阴,在里者为阴。寒邪客表,阳中之阴;热邪入里,阴中之阳。寒邪入里,阴中之阴;热邪达表,阳中之阳。而真阴、真阳之别,则又不同。假如脉数无力,虚火时炎,口燥唇焦,内热便结,气逆上冲,此真阴不足也;假如脉大无力,四肢倦怠,唇淡口和,肌冷便溏,饮食不化,此真阳不足也。[6]”

2.3 气味阴阳

气味是传统中药药性理论的重要内容之一,包括四气与五味。气味阴阳是以阴阳的象思维模式认识药物功效、划分药物气味的阴阳属性。气指寒、热、温、凉四气,其中寒、凉属阴,热、温属阳;味指酸、苦、甘、辛、咸五味,辛、甘为阳,酸、苦、咸为阴。气与味相比,气为阳、味为阴。寒热温凉四气乃天之阴阳,由天生故随四季而变化;辛甘苦酸咸五味乃地之阴阳,由地出故随五行所属而有别。四气五味是在象思维模式下对中药性能的认识。任何疾病的发生都是致病邪气作用于人体引起机体正邪交争,从而导致阴阳气血偏盛偏衰的结果。本草的治病原理即是借草木金石阴阳之偏性来纠正人体阴阳之偏性,使偏盛或偏衰的阴阳气血重新恢复相对平衡。

3 象思维与阴阳

象思维是中国传统思维方式的基础与核心,中医学理论体系同样也是依据象思维的方法而建立起来的。“象”是中国传统文化中所特有的一种观念,是指不依赖严格的概念定义与语言逻辑的限定,而是通过指代和意会的方式来实现相互理解与交流的共同经验,这些共同经验往往在长期的历史演变过程中经过了抽象的系统化总结,从而成为固化在文化传承中特定的符号系统。

具体到中医学,我们可以将中医所涉及的象思

维大致分为三类:象思维较为初级的形式是具象思维,通常都是由日常生产生活中常见的场景与现象出发,而获得解决医学问题的灵感,在中医学的临床实践过程中较为实用,而随着一些具体治法或方药的流传,也逐步积淀在中医理论当中。如治法理论中的提壶揭盖、增水行舟等,又如药性理论中核桃补脑、瓜蒂安胎等,再如脉象理论中的鱼翔、釜沸、弹石、解索等均属此类。象思维较高的层次则为意象思维,指用某种具体形象的东西来说明某种抽象的观念或原则,从而使抽象观念更加易于把握与运用的一类思维活动,这是一种由具体到抽象的飞跃。如肝属木,即是以植物生长来象征肝具有主生发、主疏泄、喜条达等功能与特性。这在中医学理论中更为常见,几乎所有的中医理论都涉及意象的象征,主要运用象思维中"取象比类"的方法。当意象思维的内容经过抽象的系统化总结而固化在文化传承中,便形成了用于指代人类共同经验的特定符号系统,即为象思维的最高级形式,成为理解与解释天地万物规律的重要理论工具。如中医学理论中阴阳、五行与精气神理论等均属此类。

中医学理论所涉及的象虽然众多,但究其根本,则不外乎阴阳、五行与精气神三者,实为构建中医学理论体系之根基。阴阳、五行与精气神三者,恰好构成了一个三维理论框架[7],古人正是依据这一理论框架,将临床实践中总结出的医学知识,通过系统象思维的方法,提炼并改造为适合的理论形式,然后按照理论的来源、特征与形式的不同,分门别类依次填充到这一理论框架当中。中医理论虽多,其实也不过是这三大象系统与中医学临床实践经验相结合的产物,以及彼此之间相互组合变化的结果。如脏腑理论,即是首先根据阴阳学说将人体的内脏系统划分为脏和腑两大类,而后又根据五行学说将之进一步划分为五脏与六腑,最后则根据阴阳与五行所代表的属性,将各种生理功能分门别类地纳入到相应的脏腑之中[8]。又如中药的性味理论,也同样是首先将药性依据阴阳理论划分为寒、热、温、凉四性,而后又依照五行理论将药味分为酸、苦、甘、辛、咸五味,再进一步根据药物的实际功用逐一分辨其具体的性味属性。这也是系统象思维的一个典型例证。

《素问·阴阳应象大论篇》曰:"阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也。"《素问·阴阳离合篇》曰:"阴阳者,数之可十,推之可百,数之可千,推之可万,万之大不可胜数,然其要一也。"阴阳学说作为中医学的理论基础与核心观念,在中医学理论体系中有着极为特殊的重要地位。其最初的理论虽来源于中国传统哲学,但又与中医学理论与实践有着紧密的结合,至今仍然在中医学中发挥着不可替代的作用,对此我们应下大力气去探索与研究。

参考文献:

[1] 印会河. 中医基础理论[M]. 上海:上海科学技术出版社,1984:11.
[2] 吴敦序. 中医基础理论[M]. 上海:上海科学技术出版社,1995:14.
[3] 孙广仁. 关于阴阳概念中的几个问题[J]. 辽宁中医杂志,2000,27(12):536-538.
[4] 邢玉瑞. 阴阳等于唯物辩证法之矛盾吗[J]. 陕西中医药大学学报,2016,39(3):5-9.
[5] 张宇鹏. 藏象新论——中医藏象学的核心观念与理论范式研究[M]. 北京:中国中医药出版社,2014:17.
[6] 程国彭. 医学心悟[M]. 北京:中国中医药出版社,1996:12.
[7] 张宇鹏. 论象思维在构建中医理论体系中的作用[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(2):117-119.
[8] 张宇鹏. "象"的观念与藏象学[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(9):930-931.

收稿日期:2021-01-14

(责任编辑:郑齐)

2022 年《中国中医基础医学杂志》征订启事

《中国中医基础医学杂志》是由国家中医药管理局主管,中国中医科学院中医基础理论研究所主办的学术性期刊。本刊于 1995 年元月创刊。本刊为中文核心期刊·中国医学类核心期刊。已为中国科学引文数据库、中国学术期刊光盘版、中国生物学文摘和文献、中文科技期刊等数据库收录。从 2020 年 1 期开始本刊发表的论文已被中国知网、超星、维普网、万方数据——数字化期刊群全文收录。

本刊设有理论探讨、实验研究、临床基础、针刺研究、方药研究、中医多学科研究、综述等栏目,适于中医及中西医结合科研、临床、教学人员阅读。本刊官网 www. zyjc. ac. cn。若想获得更多信息,可通过微信公众号搜索"中国中医基础医学杂志"进行关注。

国内刊号:CN 11-3554/R;国际刊号:ISSN 1006-3250。

本刊为月刊,每月 28 日出版。版面大 16 开,正文 144 页。每册定价 15 元。国内各地邮局均可订阅,国内邮发代号为:80-330;国外邮发代号为:M-4690,中国国际图书贸易集团有限公司(北京 399 信箱)订阅。

【理论探讨】

中医常见病机分类探讨*

江丽杰[1]，胡镜清[1,2△]，林明欣[1]，佟　旭[1]，杨　燕[2]
（1. 中国中医科学院中医基础理论研究所，北京　100700；2. 中国中医药科技发展中心，北京　100027）

摘要：病机是中医学术体系中具有原创思维特色的概念，但由于当前证候理论几乎包揽了中医学临床医学体系的全部，病机则一直被埋没在其中，以至于病机理论和临床应用体系中的一些基本问题尚未解决，如常见病机有哪些，其层次结构如何，至今尚未有系统阐述。笔者基于中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》（ZY/T001. 1-94）（简称行标）的证候名称为素材，根据疾病发生、疾病存续、疾病发展等三个不同阶段，总结出三类 12 种常见病机，其中疾病发生类病机 5 种，即有新感、伏发、直中、失时、失宜，疾病存续类病机 3 种，即正虚失能、邪实阻滞以及升降失常；疾病发展类病机 4 种，即传、兼（夹）、变、化，期待以此为开端，构建以病机为核心的疾病诊治体系，推动病机理论研究的深化与临床应用。

关键词：中医；病机；分类
中图分类号：R228　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0013-05

病机是中医学的核心概念之一，是疾病发生、发展、变化的枢机，可以看作是调控疾病有序定向级联病理变化过程的关键环节[1]。《神农本草经》卷一序录中有“凡欲疗病，先察其原，先候病机”。病证发生、发展与转归动态变化的关键在于病机。近年来，病机的相关研究已经成为中医理论研究较为活跃的领域，如病机内涵研究、基本病机研究、病机演变研究等[2,3]。但由于当前证候理论几乎包揽了中医学的基础研究和临床框架，而病机概念则在现有的理论和临床应用中长期以来被忽视，其理论体系中的一些基本问题尚未得到解决，如常见病机有哪些，其层次结构如何等，至今未有系统阐述。因此，笔者结合此前的研究，以中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》[4]（ZY/T001. 1-94）（简称行标）的证候名称为素材，提取其中的病机，提炼中医学所讨论的常见病机并尝试进行归类，以期推动病机理论研究的深化和临床应用。

1　解析常见病机

以 1995 年 1 月开始实施的中华人民共和国中医药行业标准《中医病证诊断疗效标准》（ZY/T001. 1-94）作为研究内容。该标准包括中医内、外、妇、儿、眼、耳鼻喉、肛肠、皮肤、骨伤等 9 科 406 个病证。其中，骨科疾病中骨折、脱位类 64 种疾病证候分类采用现代医学术语描述，如粉碎性骨折、移位性骨折、伸直型脱位等，该部分病证没有纳入研究。

采集《标准》中证候相关术语并建立相关数据库；对所提取术语进行规范化整理，删除重复术语；对病机相关术语进行要素拆分、内涵解读与归类，抽提出反映疾病发生、发展等阶段性标志的病机要素。

本研究共提取证相关术语合计 1107 条，其中剔除证候分类表述不规范术语 1 条（内外痔），初步纳入分析 1106 条，剔除重复术语 582 条。经课题研究小组讨论，再剔除疾病分期术语 9 条（初期、发作期、恢复期、见形期、收没期、初热期、出疹期、初咳期、痉咳期），并经专家小组确认，最终纳入标准术语 515 条。在此基础上，对反映病机阶段变化的词语进行最终筛选统计，合计 120 个词语，累计出现频次 471 次（见表 1）。

2　常见病机归类分析

根据疾病发生、疾病存续、疾病发展等不同阶段划分常见基本病机，具体如下。

2. 1　疾病发生病机有新感、伏发、直中、失时、失宜

疾病发生阶段，感受外邪或内生病邪作用于人体而发病。外邪致病包括外感六淫、疫邪、毒邪及部分虫邪，经人体皮毛腠理、口鼻、前后二阴、伤口等部位侵入人体而发病。内生病邪多由情志过激、饮食不当、劳逸失度或病气遗传等致病因素作用下，脏腑气血津液失调而发病。根据疾病发生的不同情形，疾病发生类病机可分为新感、伏发、直中、失时、失宜等。

2. 1. 1　新感　新感多指六淫、疠气、毒物、外伤或情志遽变袭人，由于邪盛正衰或邪正交争，感邪之后随即发病。经过整理分析，反映疾病发生的新感类病机表达用词有犯、伤、袭、扰、侵、束、浸、感等，如风热犯肺、燥热伤肺、暑湿袭表、风热上扰、邪侵肺卫、风寒束表、肺虚感寒等（见表 2）。

*基金项目：国家重点研发计划（2019YFC1708501）-“冠心病痰瘀互结病因病机与诊治方案创新研究”；中国中医科学院优秀青年科技人才（传承类）培养专项（ZZ-YQ-113）-中医病机分类研究”
作者简介：江丽杰（1983-），女，辽宁岫岩人，副研究员，博士研究生，从事中医辨证方法及临床疗效评价方法研究。
△**通讯作者**：胡镜清（1965-），男，湖北浠水人，研究员，博士研究生，博士研究生导师，从事老年病病机证候规律及其应用研究，Tel：010- 64178871，E-mail：gcp306@ 126. com。

表 1 常见病机一览表

词语	频次	词语	频次	词语	频次	词语	频次	词语	频次	词语	频次
阻	23	陷	7	溃	3	失养	2	浸渍	1	损	1
郁	22	泛	5	困	3	束	2	亢盛	1	同	1
伤	20	夹	5	凌	3	衰	2	亏损	1	旺盛	1
虚	19	恋	5	亡	3	未清	2	两燔	1	微	1
滞	19	凝结	5	旺	3	虚损	2	两亏	1	壅闭	1
亏虚	19	凝滞	5	壅	3	壅滞	2	流	1	郁滞	1
蕴	14	实	5	壅盛	3	中	2	流窜	1	蕴蒸	1
凝	12	停	5	瘀	3	败	1	留	1	重	1
不足	11	虚弱	5	痹阻	2	暴亢	1	留滞	1	注	1
入	11	蕴结	5	搏结	2	搏	1	内陷	1	阻塞	1
犯	10	传	4	窜	2	不畅	1	内蕴	1		
化	10	动	4	互结	2	不濡	1	内滞	1		
积	9	攻	4	亢	2	不摄	1	内阻	1		
两虚	8	亏	4	结聚	2	不统	1	怯	1		
扰	8	蒙	4	结滞	2	成	1	弱	1		
闭	7	侵	4	挟	2	乘	1	浮	1		
痹	7	脱	4	浸淫	2	出	1	亢	1		
炽盛	7	郁结	4	聚	2	断	1	生	1		
结	7	不固	3	两伤	2	伏	1	失调	1		
盛	7	不和	3	酿	2	腐	1	失宣	1		
袭	7	上炎	3	凝聚	2	回	1	蚀	1		
阻滞	7	炽	3	侵袭	2	积聚	1	衰败	1		

表 2 新感类病机比较

词语	频次	代表性证候
犯	10	风热犯表、风热犯肺、风邪犯耳、风邪外犯、寒邪犯肺、肝火犯肺、肝火犯胃
伤	10	风热伤络、风伤肠络、暑伤肺胃、外伤目络、燥热伤肺、燥邪伤肺、筋断筋伤、感伤健眼、血热伤络
袭	7	风邪外袭、风邪袭络、风热外袭、温毒袭表、风寒外袭、风寒袭肺、暑湿袭表
扰	7	风热上扰、风阳上扰、肝阳上扰、虫扰魄门、痰浊上扰、血热内扰、痰火扰神
侵	4	邪侵肺卫、风热外侵、蛊毒侵肺、囊虫侵脑
攻	3	风火攻目、风痰上攻、热毒攻喉
束	2	风寒束表、风寒束肺
浸	1	水湿浸渍
感	1	肺虚感寒

2.1.2 伏发 伏发指某些病邪传入人体后，潜伏于内，择时而发。如《黄帝内经》所言：“冬伤于寒，春必温病；春伤于风，夏生飧泄；夏伤于暑，秋必痎疟；秋伤于湿，冬生咳嗽。”此类病机区别于新感类病机，经整理分析，与伏发有关的病机包括蕴、停、伏等，如风热毒蕴、水饮内停、湿热蕴伏。不过，蕴、停、伏等有时候也指称湿等邪气持续存在的状态（见表 3）。

表 3 伏发类病机

词语	频次	代表性证候
蕴	6	风热毒蕴、风热蕴肤
停	5	寒饮停肺、痰饮停胃、饮停胸胁、瘀停清窍、瘀停胸胁
伏	1	湿热蕴伏

2.1.3 直中 直中首见于《伤寒论》，指外邪在发病时径入于里，起病无表证表现，区别于传经的另一种发病方式。六经辨证的“直中”，首倡于宋·朱肱的《南阳活人书》；直中的病位由直攻少阴，被后世逐渐变化为直中三阴；病证主要指寒证。而八纲辨证所言“直中”，是今人根据其原义演绎后而得出的广义概念，首见于 1995 年朱文锋主编的普通高等教育中医药类规划教材《中医诊断学》[5]。其内涵更广，所表述的病位包括脏和腑，病证包括寒证和热证，更符合临床实际情况[6]。经过整理，体现直中类病机表达的词语比较少，仅有“中脏腑”（见表 4）。

表 4 直中类病机

词语	频次	代表性证候
中	1	中脏腑

2.1.4 失时 时即时令、时辰。《素问·脏气法时论篇》有学者指出：“五脏功能的时间特征才是藏象理论的机要之处”[7]，民国医家恽铁樵说“《内经》之五脏，非血肉之五脏，乃四时之五脏。不明此理，则触处荆棘，《黄帝内经》无一语可通”（《群经见智录》）[8]。失时指不法时，没有遵循时令、时辰的自然规律，在中医学指因失时而致病之病机，但行标中反映“失时”的病机缺如。

2.1.5 失宜 失宜指不恰当、不适当、不协调。古代医籍有“将息失宜”“将理失宜”“调摄失宜”“七情失宜”“饮食失宜”“起居失宜”“劳役失宜”“寒温失宜”“开阖失宜”以及“治之失宜”等描述。失宜主要包括饮食不调、情志失常、劳逸过度等。经过整理分析,行标中反映“失宜”的病机不多,仅有积(乳食内积)和郁(忧郁伤神)(见表 5)。

表 5 失宜类病机比较

词语	频次	代表性证候
积	1	乳食内积
郁	1	忧郁伤神

2.2 疾病存续病机有正虚失能、邪实阻滞以及升降失常的陷、逆、闭、泄等

疾病发生后往往会存续一段时间,其间因为邪正力量对比变化、治疗干预不同,导致病机变化多端。邪正斗争是贯穿于疾病全过程的根本矛盾,“邪气盛则实,精气夺则虚”,虚实成为辨别邪正盛衰的纲领,反映疾病过程中人体正气和致病邪气的盛衰变化及力量对比,决定疾病存续阶段正虚失能、邪实阻滞的病机变化以及气机的升降出入的异常。

2.2.1 正虚失能 正气是人体正常功能及所产生的各种维护健康的能力,包括抗病能力、康复能力和自身调控能力[9]。正虚失能类病机指以正气虚为主要表现的病机形式,具体指阴、阳、气、血、精、津、液、髓等的虚弱。经过整理,行标中反映虚的词语表达有虚、亏虚、不足、两虚、陷、虚弱、伤、脱、不固、亡、两伤、失养、衰、虚损、不濡、不摄、不统、亏损、两亏、弱、衰败、损及、微等。根据正气虚损的程度不同,虚可以分为不足、亏损、虚弱、衰微、枯竭、亡脱之类;功能减退则出现不固、不统、不濡、不摄等(见表 6)。

表 6 正虚失能类病机比较

正虚类			失能类		
词语	频次	举例	词语	频次	举例
虚	19	气虚、阳虚、血虚、肺脾气虚	不固	3	肾气不固、卫表不固
亏虚	19	肺气亏虚、肝肾亏虚、脾气亏虚、脾肾亏虚、气血亏虚	不统	1	脾不统血
不足	11	肺阴不足、肝肾不足、肝血不足、脾肾不足、气血不足、气阴不足、肾精不足、先天不足、心阳不足、阴津不足	不濡	1	血不濡筋
两虚	8	肺脾两虚、肺肾两虚、脾肾两虚、脾肾阳虚、气血两虚、气阴两虚、心脾两虚、阴阳两虚	不摄	1	气不摄血
陷	6	气陷、中气下陷、脾虚气陷			
虚弱	5	脾气虚弱、脾胃虚弱、气血虚弱、心气虚弱、心阳虚弱			
亏	4	脾虚血亏、血虚津亏、阴虚津亏、肾亏			
脱	4	气随血脱、气虚血脱、内闭外脱、邪陷正脱			
亡	3	亡血、亡阳、亡阴			
两伤	2	气血两伤、气阴两伤			
失养	2	筋脉失养、血燥失养			
衰	2	命门火衰、阴盛阳衰			
虚损	2	气血虚损、肾阳虚损			
亏损	1	肝肾亏损			
两亏	1	气血两亏			
弱	1	脾虚气弱			
衰败	1	元神衰败			
微	1	气虚阳微			

2.2.2 邪实阻滞 邪气也称病邪,与正气相对而言,泛指各种致病因素,既包括来自体外的致病物质,也可是体内产生的病理产物。邪实阻滞类病机指以邪气亢盛阻碍气血正常运行为主要表现的病机形式。经过整理分析,行标中反映邪实阻滞的病机表达词语有阻、郁、滞、蕴、凝、积、阻滞、结、痹、闭、蕴结、实、凝滞、凝结、郁结、蒙、瘀、雍盛、壅、困、壅滞、束、凝聚、聚、闭、浸淫、结滞、互结、搏结、痹阻等(见表 7)。

2.2.3 升降失常 主要指气机失调一类的病机变化,即气机的升、降、出、入异常而发病,包括陷、逆、闭、泄几种形式。

陷:即气机下陷,由降泄太过或升举乏力而致的病理状态,常为气虚的一种变化情况,多由脾肾两脏气虚发展而来。经过整理,行标中体现“陷”的病机变化用词以“陷”主,如气陷、脾虚气陷等(见表 8)。

逆:即气机逆乱,主要指气应降而反升或气上升太过的病理状态。气逆的发生多由情志过激、饮食不当、感受外邪、痰浊壅阻等,亦可因脏腑虚损而致气机逆乱。气逆多见于肺、胃、肝等气应下行之脏,也可见于冲任等经气上逆。经过整理,行标中体现“逆”的病机变化词语以亢、浮为主,如肝火亢盛、肝阳暴亢、阳气上浮等(见表 9)。

表7 邪实阻滞类病机比较

词语	频次	代表性证候
阻	23	风寒湿阻、风寒阻络、风热阻络、寒湿阻络、湿热瘀阻、湿热阻络、湿阻筋络、暑湿交阻、痰气阻膈、痰湿阻络、痰浊内阻、痰浊中阻、瘀热阻络、瘀血阻膈、瘀血阻络、瘀阻经络、瘀阻脉络、瘀阻脑络、瘀阻胃络、瘀阻胸胁、风痰阻络
郁	22	肺经郁火、肺燥郁热、风湿热郁、肝经郁热、肝郁化火、肝郁火旺、肝郁脾虚、肝郁气滞、肝郁肾虚、肝郁湿热、肝郁痰火、肝郁痰凝、寒湿瘀郁、气郁化火、湿郁卫气、暑热内郁、邪郁肺卫、邪郁少阳、阴虚热郁、瘀热内郁、瘀郁化热、郁火伤阴
滞	20	肠道气滞、肺虚邪滞、肝胃气滞、肝郁气滞、脾虚湿滞、气虚毒滞、气滞、食滞胃肠、外伤瘀滞、血热瘀滞、血瘀气滞、瘀滞胞宫、瘀滞肌肤、瘀滞型、瘀血内滞、
蕴	15	风热毒蕴、风热蕴肤、风热蕴肌、风湿蕴肤、脾虚湿蕴、热毒蕴肤、热蕴络瘀、湿毒蕴肤、湿热毒蕴、暑湿内蕴、暑湿热蕴、胎火蕴毒、痰湿蕴肺
凝	12	风热痰凝、寒凝心脉、寒凝阳衰、气虚血凝、肾虚寒凝、血虚寒凝、血瘀痰凝、阳虚寒凝、阳虚痰凝
积	9	虫积肠道、疳积、脾胃积热、乳食内积、胃肠积热、心经积热、心脾积热
瘀	9	肝脾血瘀、气虚血瘀、血瘀、气血瘀滞、气滞血瘀、下焦瘀滞、心血瘀阻、血脉瘀阻、血热瘀结
闭	8	风痰闭窍、内闭外脱、热毒闭肺、气闭、气机壅闭、热闭心包、疫毒内闭、痰火闭窍
阻滞	7	寒湿阻滞、气机阻滞、痰湿阻滞、痰浊阻滞、瘀血阻滞
结	7	虫痰互结、气虚痰结、热结肠燥、湿热毒结、瘀结型
痹	6	风寒湿痹、行痹(风邪偏胜)、热痹(热邪偏胜)、痛痹(寒邪偏胜)、虚痹(气血两虚)、着痹(湿邪偏胜)
蕴结	5	火毒蕴结、热毒蕴结、湿毒蕴结、湿热蕴结、痰热蕴结
实	5	肠道实热、肺胃实热、阳明腑实、正虚邪实、中经络-痰热腑实
凝滞	5	寒湿凝滞、气血凝滞、血寒凝滞、瘀血凝滞、余毒凝滞
凝结	5	火毒凝结、气血凝结、热毒凝结、湿痰凝结、痰湿凝结
郁结	4	肝气郁结、气火郁结、痰火郁结、痰气郁结
蒙	4	痰蒙清窍、痰浊上蒙、痰湿蒙窍、痰热上蒙
壅	3	气机壅闭、气滞热壅、痰热壅肺
壅盛	3	肺热壅盛、风热壅盛
困	3	寒湿困脾、脾虚湿困、湿困脾胃
壅滞	2	热毒雍滞、湿热壅滞
束	2	风寒束肺、风寒束表
凝聚	2	寒湿凝聚、痰浊凝聚
聚	2	风湿毒聚、湿热毒聚
浸淫	2	湿热浸淫、暑热浸淫
结滞	2	痰结毒滞、痰湿结滞
结聚	2	虫毒结聚、痰湿结聚
互结	2	痰气互结、痰瘀互结
搏结	2	痰热搏结、痰瘀博结
痹阻	2	风寒痹阻、痰湿痹阻
阻塞	1	瘀浊阻塞
蕴蒸	1	湿热蕴蒸
郁滞	1	肝郁气滞
留滞	1	瘀血留滞
留	1	正虚邪留
浸渍	1	水湿浸渍
积聚	1	痰浊积聚
搏	1	风水相搏
不畅	1	肺络不畅
蕴蒸	1	湿热蕴蒸

表8 下陷类病机比较

词语	频次	代表性证候
陷	6	气陷、中气下陷、脾虚气陷

表9 上逆类病机

词语	频次	代表性证候
亢	2	肝火亢盛、肝阳暴亢
浮	2	阳气上浮、阴虚阳浮

闭:即气机闭塞不通,闭类病机的出现多提示危重状态。其原因多为极度的精神刺激导致心、肝、脑等脏气紊乱、闭塞、神魂失守;或热邪、痰浊、瘀血等侵入或阻塞清窍(心窍、肺窍、脑窍等)导致神明失司,气机不行。闭类病机应注意开窍法的使用,治疗用药可不拘常量,故统一此类病机有助于医家对疾病危重阶段的判读。经过整理,行标中体现“闭”的

病机变化用词较少，仅有闭、厥等，如风痰闭窍、热闭心包、疫毒内闭、暑厥等（见表 10）。

表 10　闭阻类病机比较

词语	频次	代表性证候
闭	8	风痰闭窍、内闭外脱、热毒闭肺、气闭、气机壅闭、热闭心包、疫毒内闭、痰火闭窍
厥	1	暑厥

泄：说文解字释义“从水，世声。本义：泄水”，现代汉语解释为排泄、漏，指液体或气体排出。在疾病存续阶段，泄指气、血、津液、精等运行失于常道，以及因失泄过多出现的危重脱证，故对于此类病机应予以明析。经过整理，行标中体现“泄”的病机变化词语较少，仅有出、脱如络伤出血、气随血脱等（见表 11）。

表 11　泄脱类病机

词语	频次	代表性证候
出	1	络伤出血
脱	1	气随血脱

2.3　疾病发展病机有传、兼（夹）、变、化

病机常常随疾病发展而变化，既有量变也有质变。量变是渐变，是同一维度下量的变化，如寒热的多少、某一脏腑病位的深浅、脏腑阴阳之气的含量等变化。质变则是疾病阶段性本质的转变，也是病机实质上的变化，主要包含性质不同病机之间的相互转化以及病变部位或层次的转移。因此疾病发展过程中，标准化疾病发展层次病机可提高诊疗效率。经整理，疾病发展类病机可分为传、兼（夹）、变、化等类型。

2.3.1　传　《说文解字》释义为“遽也。从人專聲。”“遽”指古代报信的快马或驿车，“传”指以驿站转递文件之意。在疾病发展中，“传”是指病变循着一定趋向传移，多指病位的改变。病因作用于人体发病时，一般总是有一定的病变部位，如脏腑、经络、五官九窍、四肢百骸以及气血津液等都可能成为病位。病位与病邪、病性、病势等密切相关，疾病发生发展的过程中，病证传变，病位发生变化。

经过整理分析，行标中反映“传”的病机表达用词有入、泛、传、侵、窜、犯、陷、攻、凌、注、中、流、乘等，表示病位在表里、上下、气血、脏腑、经络等不同部位的变化。如热入营血、火毒传肝、肝火犯肺、邪陷心肝、肝火流筋、水气凌心、邪窜肝经、中经络等（见表 12）。

2.3.2　兼（夹）　兼，“并也。并，相从也。”夹，“持也。从大俠二人”（《说文解字》），兼夹多指病邪相兼或虚实夹杂的情况。刘完素在《素问玄机原病式》提出：“六气不必一气为病，气有相兼”。周仲瑛等认为在疾病过程中，多种病理因素常复合、兼夹、转化为患，从而表现为复杂的病理过程，称之为“复合病机”“兼夹病机”[10,11]。经过整理，行标中表示兼夹类病机的词语有夹、挟等，如脾虚夹惊、脾虚夹积、脾虚挟痰、风热挟湿等（见表 13）。

表 12　传类病机

词语	频次	代表性证候
入	11	毒入营血、风毒入里、风痰入络、寒湿入络、火毒入络、火毒入营、热毒入络、热毒入营、热入营血、邪入气营、瘀热入络
泛	5	脾虚湿泛、脾虚水泛、湿浊上泛、阳虚水泛、饮邪上泛
传	4	火毒传肝、火毒传脾、火毒传肾、火毒传心
攻	4	风火攻目、风痰上攻、热毒攻喉、余毒攻窜
窜	3	毒邪流窜、邪窜肝经、余毒攻窜
犯	3	肝火犯肺、肝火犯胃、肝气犯胃
陷	3	毒陷心肝、脾虚气陷、热毒陷营
凌	3	风湿凌目、水气凌心、瘀血凌心
注	2	湿热下注、瘟毒下注
中	2	中经络、中脏腑
流	1	肝火流筋
乘	1	瘀血乘肺

表 13　兼夹类病机

词语	频次	代表性证候
夹	5	夹惊、夹食、夹痰、脾虚夹积、虚实夹杂
挟	2	风热挟湿、脾虚挟痰
		肠道湿热、肺经风热、肺热血瘀、肝经风热、肝经湿热、膀胱湿热、气分湿热、下焦湿热、中焦湿热
		风寒湿、风寒、风火毒、风火热毒、风热痰毒、风热邪毒、湿热血瘀、暑风

2.3.3　变　“变，更也”（《说文解字》）。“变，易也”（《小尔雅》）。《礼记·中庸》言：“初渐谓之变，变时新旧两体俱有；变尽旧体而有新体，谓之化。”天地万物皆在于“变”字，“物极谓之变”（《素问·天元纪大论篇》），“夫物之生从于化，物之极由乎变”（《素问·六微旨大论篇》）。“变”常提示病位、病性、病势等动态改变，故病机中反映变化意义的词语应予以重视，如炽盛、盛、壅、炽、炎、亢、旺等，如肝胆火炽、肺胃热盛、肝阳上亢、肝火旺盛等（见表 14）。此外，变类病机常提示多个脏腑受邪，故研究此类病机对临证诊疗有非常之意义。

2.3.4　化　《辞源》“谓一有一无；忽然而改，谓之为化”，“物生谓之化”亦指事物从无到有突然发生，属质变。疾病发展过程中，“化”多指在疾病发展变化过程中产生新的病邪、病性改变等。如痰浊阻肺发展成痰热壅肺，风寒湿痹可转为风热湿痹，寒邪转化为热邪等。经过整理分析，行标中反映“化”的病机表达用词有化、酿、生、成、腐、溃等，如气郁化火、热盛酿脓、血虚生风、成痈、热盛肉腐、蕴毒腐溃等（见表 15）。

（下转第 26 页）

【理论探讨】

肺系疫病的概念、理论演进及诊疗要点*

郑 齐，杜 松，杨 威△，于 峥△
（中国中医科学院中医基础理论研究所，北京 100700）

摘要：肺系疫病是以肺系为主要感染部位与传染途径的疫病，是疫病中发病率、传染性及流行性较高的一类疾病。在不断与新发疫病作斗争的临床实践中，中医肺系疫病诊疗理论经历了在伤寒理论范畴内的孕育、从伤寒理论体系逐渐分化、病机治法理论在宋金元时期的进一步发展、伴随明清温病理论体系的发展以及西学东渐至新中国成立后的发展 5 个阶段。在梳理肺系疫病诊疗理论演进过程基础上，本文从病因、病位、辨治原则、预防对其诊疗理论要点进行了阐述，以期为防治新发肺系疫病带来启示，为临床预防新发肺系疫病提供新的思路与方法。

关键词：疫病；肺系疫病；诊疗理论；理论发展
中图分类号：R256.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0018-05

疫病是外感疫疠邪气引起的具有强烈传染性、易引起大范围流行的一类急性发热性疾病的统称[1]。中医疫病理论的发展是一个漫长的过程，是在不断与新发疫病作斗争的临床实践中发展前进的。肺系疫病的概念在中国古代并没有明确提出，但是属于肺系疫病的疾病在《黄帝内经》时代就应该出现了。中医学在治疗这些疾病过程中积累的宝贵经验以及理论内容，对我们今天应对新发疫病有着重要的指导意义和参考价值。所以我们应该在梳理历代肺系疫病的相关理论基础上明确其概念，界定肺系疫病在中医疫病诊疗理论的范围，初步架构起肺系疫病的诊疗理论，并在今后的实践中进一步完善，更好地解决临床问题。

1 肺系疫病的概念

在过去 20 年的临床实践中，中医临床学者在传统疫病理论指导下，在应对包括 2003 年 SARS 在内的几次呼吸道传染病的过程中，取得了宝贵的经验和丰硕的成果，也开始探索如何界定肺系疫病的概念，目前已经初步取得共识。一般认为，肺系疫病是以肺系为主要感染部位与传染途径的疫病，是疫病中发病率、传染性及流行性较高的一类疾病[2]。在古代文献中记载的疫咳、烂喉痧、时行感冒、麻疹，新近出现的 SARS、新冠肺炎都属于这一疾病概念范畴。这个概念包括两个要素：一是明确规定了这类疫病的起病部位在肺及其附属的气管、喉、鼻所构成的气道，传染的途径是通过呼吸使病邪进入气道而致；二是中医学认为疫病的病因为疫疠邪气，是一类具有强烈致病性和传染性的外感病邪，其多发病急骤、病情危笃且传染性强，易于流行。引起肺系疫病的疫疠之邪则专以侵袭肺及其附属器官引发相应的临床表现，并造成严重的传染性及流行性。

2 肺系疫病相关理论的发展过程

如前所论，虽然肺系疫病的概念是晚近才提出的，但是属于肺系疫病的疾病却是很早就出现了，中医学在不断与新发疫病作斗争的临床实践中，积累了丰富的经验，对这类疾病的认识也在不断地深入和发展，所以有必要系统梳理肺系疫病相关理论发展过程。这是构建肺系疫病诊疗理论的前提与基础。

2.1 在伤寒范畴内的孕育

肺系疫病的理论是与中医疫病理论发展密不可分的，而追溯中医疫病的理论发展就不得不追溯中医外感热病的理论发展。疫病特别是肺系疫病，早期多有感受外邪的病史和发热的表现，中医学最早是从外感热病的角度来认识和治疗的。在《黄帝内经》时代，外感病统以“伤寒”名之。如《素问·热论篇》说：“今夫热病者，皆伤寒之类也。”《难经》也提到“伤寒有五”，认识到外感病有不同的种类，但尚未明确提出具有传染性和流行性这类特殊的外感病。《素问·热论篇》所述是治疗外感热病的理论基础，自然也是那个时代治疗肺系疫病的理论基础。《伤寒论》便以此为基础，以外感病为切入点，详细阐发了外感病由表至里传变过程的治则、治法和方药，其六经辨证体系和治疗思想对外感病的治疗具有普遍的指导意义，也包括具有传染性和流行性特点的肺系疫病在内。《伤寒杂病论》序载：“余宗族素多，向余二百。建安纪年以来，犹未十稔，其死亡

*基金项目：中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(YZ202120)-基于文献计量的中医肺系疫病演变规律研究；中国中医科学院中医临床基础医学研究所疫病专项研究(2021ZYYBYJ001)
作者简介：郑 齐(1975-)，男，河北南宫人，副研究员，博士研究生，从事中医基础理论框架结构及医家学术流派研究。
△**通讯作者**：杨 威(1968-)，女，北京人，研究员，硕士研究生导师，从事五运六气、藏象理论研究，Tel：010-64089058，E-mail：yunqiyang@126.com；于 峥(1977-)，女，黑龙江人，研究员，硕士研究生导师，从事藏象理论研究，Tel：010-64089043，E-mail：zyjcyx@126.com。

者,三分有二,伤寒十居其七。”这样短的时间,大量人口因外感病而去世,这其中必然有疫病,特别是肺系疫病因素在内,只是从理论到实践,疫病和外感病还不能截然分开,既然指导外感病辨治的理论是伤寒理论,那么肺系疫病的诊疗理论也就只能在伤寒理论体系内孕育发展。

2.2 从伤寒理论体系逐渐分化

晋唐时期是肺系疫病诊疗理论从伤寒理论体系逐渐分化出来的时期。一般认为,《伤寒论·伤寒例》是晋·王叔和的整理之作,其中明确提出了时行的概念:“凡时行者,春时应暖,而复大寒;夏时应大热,而反大凉;秋时应凉,而反大热;冬时应寒,而反大温。此非其时而有其气,是以一岁之中,长幼之病多相似者,此则时行之气也。[3]”这是对外感热病具有传染性、流行性的较早描述,并且也从病因角度对伤寒与疫病的区分进行了思考。葛洪在《肘后备急方》则进一步指出,外感病有伤寒、时行、温疫之不同,已初步将具有传染性、流行性特点的外感热病与一般的外感病做出区分,但是仍然“总名伤寒”。至隋·巢元方《诸病源候论》则明确地将外感病分为伤寒、时行、热病、温病、疫疠五类,将具有传染性、流行性特点的外感热病独立描述。特别是在论述疫疠时提到:“皆由一岁之内,节气不和,寒暑乖候,或有暴风疾雨,雾露不散,则民多疾疫。病无长少,率皆相似,如有鬼厉之气,故云疫疠病”[4],这些认识为后世温病学中温疫理论的发展奠定了基础。唐代的《千金要方》在前人认识的基础上,积累了大量预防和治疗疫病的方法和方药。其所载方剂如解肌汤、葳蕤汤等,与《伤寒论》立法迥异,反映了当时医家在临床中对疫病诊疗的探索。具体到肺系疫病,如“治小儿恶毒丹及风疹”[5]应该是关于小儿风疹的较早论述,还有像“小儿咳逆喘息如水鸡声”[5]73“小儿嗽,日中差夜甚,初不得息,不能复啼”[5]73 等描述,很类似于百日咳。

2.3 病机治法理论的进一步发展

宋金元时期中医学术繁荣发展,并迎来了理论发展的突破,对其后明清医学乃至今天的中医学影响至深。具体到肺系疫病理论的发展有两个特点:一是五运六气理论有了长足发展,基于运气理论的疫病预测和治疗较为凸显;二是外感病理论进一步分化,对温热性的外感病病机、治法有了深入探索,这是肺系疫病诊疗理论进一步发展的重要基础。

2.3.1 基于运气理论的疫病预测和治疗 运气理论是《黄帝内经素问》七篇大论的主要内容,重点研究了 60 年甲子周期的天地自然变化及其相应生命活动、疾病发生、诊治、预防等规律。在宋代出现的“刺法论”和“本病论”(今称为《素问遗篇》),尤其关注疫病的发生、预测及分类,提出了“三年化疫”理论。基于这一理论,《素问遗篇》对疫病按五运分类并有五疫、五疠之分。如果庚辰年,岁运金运太过,乙庚刚柔失守,则三年化金疫、金疠[6]。对于其表现该篇亦有记载:“民病温疠至,喉闭嗌干,烦燥而渴,喘息而有音也。”口渴、咽干、喉肿、喘息有音,这一系列表现明显是肺系疾病的临床表现,而疾病的性质是“温疠”,所以金疫、金疠应是肺系疫病的一种命名,这对于肺系疫病的预测、防治有着重要意义。随着运气理论的发展,也促使医家思考如何运用这一理论来遣方制药。如宋·陈无择在《三因极一病证方论》依照每年的运气变化和时行民病特征,制定了 16 组方药,包括五运时气民病证治方 10 首,六气时行民病证治方 6 首,即近年热议的三因司天方。这是基于运气理论对疫病治疗方药的理论突破,至今仍有重要现实意义。

2.3.2 温热性的外感病诊疗理论的发展 如前所论,中医疫病理论是伴随着中医外感病理论发展而不断深化的,而中医外感病理论发展的重要一环是温病逐渐独立出伤寒体系,这也是疫病诊疗理论发展过程中的重要环节。关于温病,《素问·生气通天论篇》就有“冬伤于寒,春必病温”的论述,其后由于伤寒理论是外感病诊疗理论的核心,温病理论并没得以充分发展。宋以后,随着临床实践的积累,朱肱、郭雍等医家都开始突破《伤寒论》治疗外感病的理论藩篱,金元四大家之一的刘河间在外感病的治疗方面大胆创新论、立新法、订新方,对促进温病学理论的发展做出了重大贡献。伴随着温病理论发展,临床对于外感病治疗的方法、手段都更加丰富,而这些疾病中也包含着疫病特别是肺系疫病。如庞安常在《伤寒总病论》论述秋三月如果感受了乖候之气,则会发生白气貍证,其病位在肺,是感受淫邪之气而致,且在特定的时间段流行,可以认为是对肺系疫病的描述。北宋时期,天花、麻疹等时病流行,这类专著开始出现,这个领域也成为中医儿科学和中医疫病学共同关注的热点,并一直延续到明清。另外,在《东垣试效方》中记载了李东垣治疗大头瘟一证,从表现看类似现代医学的流行性腮腺炎,属于肺系疫病。李东垣创制普济消毒饮子治疗该病,也是在实践中对肺系疫病治疗的探索。

2.4 伴随温病理论体系的发展

明清时期,中医温病理论迎来了发展的高潮。一方面一大批疫病学专著相继问世,使疫病学的理论和辨治方法不断丰富,对肺系疫病的认识更加深入,治疗更加精准。另一方面温病学理论在叶桂、薛雪、吴瑭等医家学术思想的不断充实下,理论体系日臻完善,这也从侧面推动了疫病诊疗理论的发展。

2.4.1 疫病专著的大量出现 明代医家吴又可编著了第一部疫病专著《温疫论》,对温疫的病因、发病、治疗等提出了独特见解。认为温疫的病因是自然界里一种特殊的致病物质“疠气”,具有强烈

的传染性,感染途径是由口鼻而入,强调以祛邪为第一要义,并创疏利透达之法。这些认识在当时历史条件下确是重大的创见,直到现在仍不失其实际意义。此之后,《广温疫论》《伤寒瘟疫条辨》《松峰说疫》《疫疹一得》《重楼玉钥》《鼠疫抉微》等一大批疫病学专著相继问世,它们或是总体探讨疫病诊疗规律,或是单独阐述一种疫病的辨治,使得中医疫病诊疗理论日渐丰满。在这些著作中,也有很多对肺系疫病的阐发。如《疫疹一得》对疫疹病因进行了探源,详尽论述了疫疹的症状特征,涉及很多有关现代医学发疹性传染病(如猩红热、出血热)的问题。其创立的清瘟败毒饮,在今天治疗流行性感冒、流行性出血热、流行性脑脊髓膜炎、登革热等传染性疾病中被广泛运用。再如《疫痧草》论"烂喉痧"、《通俗伤寒论》论"大头风"、《重楼玉钥》论"白喉"、《鼠疫抉微》论"鼠疫"等,都专门论述了具体的肺系疫病的诊疗理论。另外,明清时期天花、麻疹等时病流行,中医儿科学领域也产生了大量痘麻专著,同时应用人痘接种预防天花已广泛传播,这些都是肺系疫病理论日渐完备化且专门化的体现。

2.4.2 温病理论体系的完善 清代许多医家在总结、继承前人有关温病理论和经验的基础上,结合各自的实践体会,使温病学有了蓬勃发展。温病学术羽翼伤寒,使得中医外感病诊疗理论体系更加完备。这些理论虽然不是专门针对疫病,但其辨证论治的思想和具体的处方用药都对疫病诊疗有着重要的指导和借鉴意义,大大丰富了疫病诊疗的思想与手段,促进了包括肺系疫病在内的中医疫病理论的发展。

2.5 西学东渐至新中国成立后的发展

清末民初,西方医学传入中国,对中医学术带来一定的影响和冲击,加之政府当局对中医采取歧视、限制政策,严重影响了中医疫病理论的发展,也促使一部分医家汇通中西,用中医疫病理论来诠释西方传染病学的一些观点。如何廉臣的《湿温时疫治疗法》、吴锡璜《中西温热串解》、时逸人《中国传染病学》就是这方面的代表性著作。

新中国成立以后,国家重视并大力发展中医药事业,中医疫病学术在古代文献整理、人才培养、理论研究等诸多方面都有了深入发展。特别是国家制定了中西并重的方针,使疫病的中医临床治疗与研究得到了可靠的保障。在临床实践中,运用中医疫病诊疗理论治疗各种急性传染病和感染性疾病取得了满意疗效,在医学界引起巨大反响。如 1954 年至 1956 年治疗河北省石家庄地区乙型脑炎、2003 年非典的中西医结合救治乃至 2019 年的新冠肺炎的治疗,都凸显了古老中医疫病理论的重要价值,也在实践中促使包括肺系疫病在内的中医疫病理论有了新的发展。

3 肺系疫病诊疗理论的要点

肺系疫病是一类疫病的总称,其中包含许多具体、独立的疾病,又有其各自的病因病机变化规律和辨治方法。我们难以把每种肺系疫病的诊疗理论一一论述,但是有必要把肺系疫病共有的诊疗规律进行总结归纳。

3.1 病因

经过之前的梳理,明·吴又可的"异气说"已经清晰地指明中医疫病的病因是"戾气"(或称"疠气""杂气"),这种思想比较接近于现代传染病学致病微生物的观点。但是在临床实践中,中医学并不是去探明引起每一种疫病的戾气是什么,再针对这种戾气进行对抗性治疗,而是在"因发知受"的病因学思想下,从病人表现出的证候特点来推知感受邪气的性质,同时结合邪气致病的时空因素综合分析病因。疫邪本身没有寒热属性,"非风非寒,非暑非湿",但是其产生、发病、流行的条件确是与自然界的条件息息相关。《伤寒论·伤寒例》云:"时行病者,春时应暖而反寒,冬时应寒而反温,非其时而有其气。[3]18"而对于这种非时之气性质的判断与应对,是预防和治疗疫病的关键之一。这些理论在《素问》运气七篇中有详细阐发,是中医运气理论关注的重要问题,所以正如《素问·六节脏象论篇》所云:"不知年之所加,气之盛衰,虚实之所起,不可以为工矣",对于运气理论的探索与学习对于疫病的防治具有重要意义。有学者研究了 SARS、2009 年甲流及 COVID-19 的中医病因[7]。SARS 临床以持续性高热、咳嗽等为主要表现。2003 年癸未年火运不及之年,二之气时主客气均为少阴君火,火盛气热,故 SARS 病因为温热疫邪。2009 年甲流临床主要表现为发热、恶寒、头痛、肌痛等症状。该年为己丑年,春夏岁火主事之时,如遇寒冷非时之气可发为寒疫,所以甲型 H1N1 流感病因多为寒性疫邪。COVID-19 早期以低热、身热不扬、舌苔厚腻为主要临床表现。2019 年为己亥年,岁终之气的少阳相火余焰未烬,加上己岁土运湿气的滞留,证候特点多见于湿热,故 COVID-19 以湿性疫邪为主。同是 3 种肺系疫病,中医学治疗的时候并不是寻找 3 种疫邪是什么,而是结合病人的证候特点、发病时令特点,对疫邪的致病性质做出综合判断,从而决定之后的治疗。

3.2 病位

病位是病邪之所在,患病之所,辨别病位是中医辨证论治的重要环节。肺系疫病病位在肺及其附属器官,严重的肺系疾病或肺系疾病发展到严重阶段,亦会累及到心、肝、脾、肾、肠等多个脏腑。中医认识疾病的病位也有不同的角度,运用不同的辨证方法,对于病位的判断也有不同的考量。

如果以六经辨证来思考肺系疾病的病位。《素

问·热论篇》曰:“伤寒一日,巨阳受之,故头项痛,腰脊强。二日阳明受之,阳明主肉,其脉挟鼻络于目,故身热目痛而鼻干,不得卧也。三日少阳受之,少阳主胆,其脉循胁络于耳,故胸胁痛而耳聋。”张仲景在《伤寒论》中进一步发挥《素问·热论篇》辨识六经病位的思想,创立了六经辨证。肺系疫病初期表现,与太阳病中的温病及阳明病的经证相类似,可以认为初期病位在太阳,渐次发展到阳明。亦可以在太阳阶段十分短暂,迅即走入阳明化热。阳明为多气多血之经,其特点决定了其为化燥成温的主要场所,所以柯韵伯总结为“阳明为成温之薮”。

如果从卫气营血辨证来看,《温热论》明训:“温邪上受,首先犯肺,逆传心包。肺主气属卫,心主血属营。[8]”如果从肺系疫病的临床实际分析,这一条充分说明肺系疫病的病位及其由表入里、由浅入深的传变特点。早期病位在肺卫,随着病情的发展,病邪可从卫分逆传心包,或顺传入营分再波及血分。

如果从三焦辨证来看,《温病条辨》认为温病由口鼻而入,鼻气通于肺,肺脏首当其累。肺病可逆传则为心包,亦可按上焦、中焦、下焦的顺序传变。这条规律也完全符合肺系疫病的病程演变特点。正如《温病条辨》所说:“凡病温者,始于上焦,在手太阴”[9],阐明了肺系疫病的病位在上焦肺,并可向中、下焦传变的特点。

3.3 辨治原则

辨证论治是中医学的特点之一,针对于肺系疫病的辨证是一个很复杂的内容,这里我们只能就肺系疫病辨治的一般原则来讨论。

3.3.1 首明阴阳 阴阳是所有疾病辨证的总纲,在肺系疫病辨证过程中,更要首先辨识其证候的阴阳属性。《素问·调经论篇》谓:“阳虚则外寒,阴虚则内热;阳盛则外热,阴盛则内寒。”《伤寒论》也明训:“病有发热恶寒者,发于阳也;无热恶寒者,发于阴也。”这是我们判断阴阳属性的标准。阴证与阳证是对病证综合的概括,一方面是接下来判断寒热、虚实的基础;另一方面阴阳有消长转化、互根互用等关系,可以进一步探究疾病的病机变化等问题。在严重的肺系疫病发展过程中,尤需注意对亡阴证与亡阳证的辨识。这类疾病起病多有高热、汗出,在治疗过程中又多使用汗剂,造成机体阴液极度耗伤、阴液欲竭,从而表现出高热烦躁、汗出如油、面赤唇焦、小便极少等危重证候。由于阴阳互根,阴液消耗,阳气往往失其所凭依而散越,故亡阴者阳气亦散。阳气欲脱则可见冷汗淋漓、四肢厥冷、面色苍白、脉细欲绝等危重证候。亡阴、亡阳是疾病的危险证候,辨证一差或救治稍迟,死亡立见。

3.3.2 审证求因 如前所论,疫疠病邪本身没有寒热属性,但是由于其产生的季节、地域不同,其兼夹的时令邪气就不同,致病后反映出的证候寒热属性也不一样。风寒、风湿、寒湿、凉燥等时令邪气伤人多有寒证,而风热、暑热、湿热、燥热等时令邪气伤人则多有热证。在辨治过程中,要通过病人的证候表现,结合发病的时空因素来推知疫疠病邪的性质。如 2021 年 1 月,吉林省通化市出现 COVID-19 疫情,表现为低热为主,或无发热,或过程中发热,其病程长、病毒转阴时间长,邪气留而不去,无温邪化热之速,属于中医学“寒湿疫”范畴[10]。而 2020 年 6 月,北京市新发地市场新冠肺炎普通型患者多以发热为首发症状,许多患者存在头重如裹、脘痞纳呆、口干口渴、身热不扬、舌苔厚腻等表现,以湿热疫毒蕴肺证为主,兼夹暑邪为病[11]。同为一个肺系疫病新冠肺炎,感受的是同一种疫疠邪气,但是由于季节、地域不同,兼夹的时令邪气不同,表现出来的寒热等证候属性就不同。所以对于邪气致病性质的判断,对于外感病辨证具有重要意义。

3.3.3 表里先后 表里辨证是吴又可在《温疫论》中针对温疫重点阐发的辨证方法:“有但表而不里者,有但里而不表者,有表而再表者,有里而再里者,有表里分传者,有表里分传而再分传者,有表胜于里者,有里胜于表者,有先表而后里者,有先里而后表者”[12],这就是表里九传的理论。但是这一种辨证方法也很难普适于所有的疫病,吴又可自己也说:“病患各得其一,非谓一病而有九传也。[12]56”对于表证、里证的判断,其意义在于确定治疗表里的先后。张仲景在《伤寒论》中确立了治疗外感病先表后里的原则,若表证未罢,即便有可下之证,也不可轻投下法,否则表邪深陷于里会使病情更加严重,这便有了“伤寒下不嫌迟”一说。而吴又可则在《温疫论》中提出治疗温疫勿拘于下不厌迟之说,及时通过下法开门逐邪,给热邪以出路,达到里通表和的目的,这也就是所谓“温病下不嫌早”之说。而金元刘河间又有伤寒表里双解之法,所以对于肺系疫病的辨治过程中要综合、灵活地运用这些理论原则和方法。另外,六经辨证、卫气营血辨证、三焦辨证这些方法,都能反映出对表里的辨识,而且对表里的认识更有精确性、层次性。总之要审证度势,结合患者正气之强弱,病势之缓急,灵活运用伤寒、温病理论,切不可拘泥成法,不知变通。如果确有风寒在表,里未成实,当先表后里;里热炽盛,表邪不著,急当清里攻下;如果里证兼夹表邪,当适时应用表里双解之法。

3.3.4 扶正与祛邪 中医学认为邪气是发病的重要条件,而正气不足是发病的内在根据。《素问·刺法论篇》说:“正气存内,邪不可干。”《灵枢·百病始生》亦说:“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人。”人体正气不足以抗邪故而易染受疫病;而人体正气充盛对外界致病因素的防御能力强,抗邪有力则邪气难以侵犯人体。如果不能很清楚邪气的性质

与特点,那就更需要注重对正气的调护。近年来SARS、H1N1 等肺系疫病的流行,亦以儿童、老年、有基础疾病者多发,进一步提示顾护正气对于肺系疫病预防的重要性。

《素问·通评虚实论篇》谓:“邪气盛则实,精气夺则虚。”在疾病的发展过程中,正邪双方不断斗争,由于邪正双方力量消长盛衰的变化,其证候类型、病变性质、病情轻重、进展与转归都与邪正胜负有关。正盛邪实多形成实证,正虚邪衰多形成虚证,邪盛正虚多形成较为复杂的虚实夹杂证或危重证。感邪轻而正气强病位表浅,病情轻,疗效和预后好;感邪重而正气弱易于传变,病位较深,病情重,疗效和预后差。如果感受疫疠病邪,正气尚未亏虚,病证以实证为主,则宜攻邪为主。反之,如果素体虚弱、年高久病,感受疫疠病邪,则要辨明虚实主次。虚证宜补,若虚中有实则当扶正祛邪。此时尤要视虚实轻重,调整扶正与祛邪比例。就肺系疫病而言,通过虚实辨证,我们可以掌握病者邪正盛衰的情况,为治疗提供依据。只有辨证准确才能攻补适宜,免犯实实虚虚之误。

3.3.5 三因制宜 三因制宜是因时制宜、因地制宜、因人制宜的统称,是指临床治病要根据时令、地理、病人等具体情况,制定适宜的治疗方法。不仅在探索疾病本质时要审察天地之阴阳、环境之变化,以及病人的个体差异,而且在确定治法时,还必须把这些因素考虑进去,以采取适宜的治疗方法。前文已涉及时令及患者个体差异的问题,这里再讨论一下地域的问题。我国幅员辽阔,南北地理、气候条件差别很大,这也造成同一种肺系疫病在发病和治疗上要注意各自的地域特点。有学者[13]研究了 2009 年甲流我国南北方流行的证候特点,认为南北方均以发热、咳嗽、咽痛等风热犯肺之象最为常见,咳痰亦可见;但鼻塞、流涕、鼻涕、头痛等风寒之象,肢困、头重、呕恶腹泻等湿邪蕴阻之象少见,胸闷憋气、喘息气促等肺气郁闭之征更为少见。较而言之,北方的寒湿之象少见,而南方恶寒、头痛、肢体困重、咳痰、倦怠嗜睡等寒湿遏表之象相对多见。北方虽然天气寒冷但是气候干燥,感受风寒之邪很快入里化热成实,表现为肺热炽盛。而南方气候虽寒冷逊于北方,但湿气较盛,湿性缠绵,所以化热不明显而呈现寒湿郁遏之象。

3.4 预防

在中医学两千多年与疫病斗争过程中,积累了大量的疫病预防原则和方法。在原则方面,《素问遗篇·刺法论篇》提出:“不相染者,正气存内,邪不可干,避其毒气,天牝从来,复得其往,气出于脑,即不邪干”,这就指出了预防疫病重要的两个原则:一要固护正气,二要避其毒气。“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”,强调人体正气在疫病发病过程中的重要作用。增强人体正气,则可以抵御疫疠病邪的侵袭,即使感受了疫邪也不发病或发病轻微,易于治疗和康复。避其毒气就是要远离传染源,避免疫病的传播和流行,这一点对于肺系疫病的预防更为关键。就方法而言,在历代的医学著作中记载了大量预防疫病的方药,在用药途径上有内服、外敷、鼻吸、佩戴、烧熏等多种形式。如在《千金要方》中记载的口服屠苏酒“辟温气”[5]138,将太乙流金散“放庭中烧之,温患者亦烧熏之”[5]139 等方法。特别是清代温病学派崛起之后,在温病和温疫的防治工作中积累了大量的经验。如刘奎的《松峰说疫》对疫病药物预防、阻断传播途径等方面提出独到见解和认识,在疫病预防方面独树一帜,丰富和发展了中国传统医学疫病预防的思想和方法。总结我国上千年的防疫思想和有效措施,会给目前防治新发肺系疫病带来诸多启示,为临床预防新发肺系疫病提供新的思路与方法。

参考文献:

[1] 宋乃光,刘景源. 中医疫病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:21.

[2] 吴兆利,王庆其. 中医肺系疫病与病名规范化探讨[J]. 中华中医药杂志,2012,27(8):2214-2216.

[3] 张仲景. 伤寒论[M]. 王叔和,撰次. 钱超尘,郝万山,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:18.

[4] 丁光迪. 诸病源候论校注[M]. 北京:人民卫生出版社,1991:334.

[5] 孙思邈. 千金方[M]. 刘更生,张瑞贤,点校. 北京:华夏出版社,1994:76.

[6] 王国为,徐世杰,杨威. 三年化疫内涵辨析[J]. 中国中医基础医学杂志,2021,27(3):374-378.

[7] 刘丽婷,李杰,彭桂英,等. 基于中医理论探索传染性非典型性肺炎、甲型 H1N1 流感和新型冠状病毒肺炎证治异同[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23 (1):208-212.

[8] 叶天士医学全书[M]. 黄英志,主编. 北京:中国中医药出版社,1999:341.

[9] 吴鞠通医学全书[M]. 李刘坤,主编. 北京:中国中医药出版社,1999:19.

[10] 仕丽,王檀,方雅坤,等. “寒湿疫”理论治疗 COVID-19 的经验与思考[J]. 吉林中医药,2021,41(7):880-883.

[11] 李宇栋,温博,郭玉红,等. 105 例新型冠状病毒肺炎普通型患者中医临床特征分析[J]. 北京中医药,2021,40(3):221-224.

[12] 吴又可. 温疫论[M]//曹洪欣. 温病大成(第一部)[M]. 福州:福建科学技术出版社,2007:12.

[13] 郭亚丽,王玉光. 南北方 2009 年新型甲型 H1N1 流感中医证素分布特征分析[J]. 环球中医药,2015,8(6):706-708.

收稿日期:2021-02-06

(责任编辑:张宇鹏)

【理论探讨】

传统文化背景下《黄帝内经》“神明”通释*

臧守虎
（山东中医药大学中医文献与文化研究院，济南　250355）

摘要：在传统文化尤其是道家文化背景下，联系“道”“心”对《黄帝内经》“神明”进行通释。“神”的初文“申”本义为“闪电”，“明”本由“日”“月”构成，“神”“明”及其同义复合而成的“神明”皆有“阴、阳及其变化”之义。春秋以前“神”“明”多单用，战国以降“神明”一词开始出现并与“心”“道”发生关联。在比类取象思维方式和天人合一的观念下，“神明”与“心”“道”相通、相合，成为“心中之心”，进一步由认识对象的阴阳变化莫测内化为人的认识过程中的直觉、灵感和难以言说、莫名其妙的内心体验，但“阴、阳及其变化”仍是其基本含义。从“阴、阳及其变化”的基本含义出发解释《黄帝内经》“神明”皆可得通。

关键词：《黄帝内经》；神明；心；道；道心
中图分类号：R222.19　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0023-04

中医文化的母体是中国传统文化，诸多理论概念、术语承袭自中国传统文化，因而中医文化与传统文化中的同一概念、术语在内涵上存在着维特根斯坦所说的家族相似性。因此，要准确把握中医文化中概念、术语的内涵，往往离不开对其在传统文化中内涵的考证。“神明”是《黄帝内经》中的重要概念、术语，除去语境相同者凡 14 见，学界虽已有相关阐释，然笔者认为多未得要领，故本文在传统文化尤其是道家文化背景下对其含义加以诠释。

1　“神明”与“神”“明”

“神明”一词由“神”“明”二字构成。“神”从“示”从“申”，《说文·示部》释“示”云：“示，天垂象，见吉凶，所以示人也。从二，三垂，日月星也。观乎天文，以察时变，示神事也。[1]5”“申”为“神”的初文，在甲骨文、金文中本是“闪电”之义，叶玉森、李孝定、于省吾等学者皆指出这一点。如于省吾云：“本象电光回曲闪烁之形，即‘电’之初文。[2]”在万物有灵与泛神论流行的远古时代，作为自然现象的闪电也是人们崇拜和祭祀的对象之一，因之后来加上“示”旁泛指“神祇”“神灵”。

正如《说文·雨部》释“电”云：“电，阴阳激耀也。[1]1617”闪电现象的形成，从根本上说是阴、阳两种相反能量相互作用的结果，故《周易·系辞》[3]235《素问·天元纪大论篇》[4]102 皆云：“阴阳不测之谓神。”具体到人的个体生命，其“精”“神”是由父、母之“精”“神”相互作用而生成，如《灵枢·本神》云：“故生之来谓之精，两精相搏谓之神。[5]19”《灵枢·决气》云：“两神相搏，合而成形，常先身生，是谓精。[5]57”其中“两精”“两神”无疑指父、母之“精”“神”。从阴、阳的角度归属，父为阳、母为阴，故“精”“神”也皆包括阴、阳两个方面。

“明”由“日”“月”构成，自甲骨文以来就是如此，其义为“光明”。但正如“明”之构字所呈现的，这种“光明”本是包括“日之明”与“月之明”两方面的“光明”在内。如《周易·乾·彖》云：“大明终始，六位时成。[3]2”《周易·系辞》云：“日月运行，一寒一暑……阴阳之义配日月……悬象著明，莫大乎日月……日往则月来，月往则日来，日月相推而明生焉。[3]230-261”其中的“明”皆是包括“日之明”与“月之明”在内的“明”，同时也隐含着“阴、阳及其变化”之义。

如上所见，“神”“明”皆含“阴、阳及其变化”之义，因此由“神”“明”组合而成的“神明”一词为同义复合词。就目前文献资料所及，春秋以前“神”“明”多单用，尚未出现“神明”一词。战国以降，“神明”一词才开始出现，并且逐渐与“心”“道”发生关联，在内涵上虽有所变化，但“阴、阳及其变化”仍是其基本含义。如《左传·襄公十四年》云：“民奉其君，爱之如父母，仰之如日月，敬之如神明，畏之如雷霆，其可出乎[6]？《太一生水》云：“阴阳者，神明之所生也”[7]。《黄帝内经》中的“神明”也多有取此义者，如《素问·阴阳应象大论篇》“阴阳者，天地之道也，万物之纲纪，变化之父母，生杀之本始，神明之府也。[4]7”《素问·经脉别论篇》“脏精神明，留于四脏”[4]37，《素问·方盛衰论篇》“是以诊有大方，坐起有常，出入有行，以转神明，必清必净”[4]163，其中的“神明”皆可解为“阴、阳及其变化”。

2　“神明”与“心”

“心”在古文字中本是心脏的象形，属于人体五脏之一。然而在传统文化中，心却被赋于高出其他脏腑的地位，被赋予统摄耳、目、鼻、口等感官并使其感性认识上升为理性认识的功能。如《孟子·告子上》云：“耳目之官不思……心之官则思，思则得之，

*基金项目：山东省高校科技计划（J16YD10）-《黄帝内经》所涉道家文化钩沉及诠释；山东中医药大学青年科研探索团队项目（202054）-中医现象学研究
作者简介：臧守虎（1964-）男，山东招远人，教授，从事中医哲学、中医文化与中医医史文献研究。

不思则不得也。[8]”《荀子·天论》云:“耳目鼻口形能,各有接而不相能也,夫是之谓天官。心居中虚,以治五官,夫是之谓天君。[9]267”《灵枢·本神》亦云:“所以任物者谓之心。[5]19”

“神明”又与“心”有着密切关系。如《荀子·解蔽》云:“心者,形之君也,而神明之主也,出令而无所受令。[9]345”《管子·内业》云:“神明之极,照乎知万物,中义守不忒,不以物乱官,不以官乱心,是谓中得。[10]106”《管子·心术上》云:“虚其欲,神将入舍。扫除不洁,神乃留处……洁其宫,开其门,去私毋言,神明若存……宫者,谓心也。心也者,智之舍也。[10]137-157”《素问·灵兰秘典论篇》云:“心者,君主之官也,神明出焉。[4]13”《素问·六节脏象论篇》云:“心者,生之本,神之变也。[4]16”《灵枢·大惑论》云:“心者,神之舍也。[5]121”从这些表述中可以得出,“神明”是出于“心”的,而“心”是“神明”的“官”“舍”,也即“神明”产生、变化、居留之处。且“神明”要产生、变化、居留于“心”,前提是后者必须保持“虚”“洁”。

心有认知功能,而神、神明也有认识功能。如《灵枢·五色》云:“积神于心,以知往今。[5]78”如此,包括中医文化在内的传统文化中有两种不同含义的“心”。对此,李梴《医学入门》中云:“心者,一身之主,君主之官。有血肉之心,形如未开莲花,居肺下肝上是也。有神明之心,神者,气血所化,生之本也。万物由之盛长,不著色象,谓有何有?谓无复存,主宰万事万物,虚灵不昧者是也。[11]”邱鸿钟也说:“中医之心在不同语境中至少有两种不同的含义:其一是指大脑中的意识之心……其二是指安居在胸腔内的血肉之心”[12],这两种不同含义的“心”,也就是《管子》中所说的“心以藏心”“心中之心”。《管子·内业》云:“心以藏心,心之中又有心焉。彼心之心,意以先言,意然后形,形然后言,言然后使,使然后治”[10]110,其中第一三五个“心”指五脏之心、血肉之心,第二四六个“心”指神明之心、意识之心。对此,陈鼓应云:“‘心以藏心’,认为心之官中还蕴藏着一颗更具根源性的‘本心’,所谓‘彼心之心’命题中第二个心对第一个心来说是心的实体,比官能之心更为根本”[10]113。那么,这第二四六个“心”究竟又是何种意义上的“心”呢?如下所述,其实也就是“道”“道心”。

3 “神明”与“道”

如上已见,“神”“明”“神明”皆有“阴、阳及其变化”之义。又如《周易·系辞》云:“一阴一阳之谓道……阴阳不测之谓神。[3]235”意谓阴、阳的变化称为“道”,阴阳的变化莫测称为“神”,表明“神”“明”“神明”与“道”也有密切关系。

众所周知,“道”是道家的核心思想概念,有“宇宙万物本原”及“万物所遵循的规律”双重意义。其中,作为“宇宙万物本原”意义的“道”等同“一”,对此王中江说:“‘一’类似于‘道’,是同‘道’平行、并列的道家哲学的另一个最高实体概念。[13]”陈之斌说:“道论意义上的浑沌……某种意义上与‘道’等同,具有根源性的词义。这样一种状态又可以称之为‘朴’或‘一’。[14]”而“一”是摄含阴、阳在内的浑沌统一体。《老子》第十四章“一者,其上不皦,其下不昧,绳绳兮不可名,复归于无物。是谓无状之状,无物之象,是谓惚恍”[15]449 可证。也正因为“一”是摄含阴、阳在内的浑沌统一体,故《老子》第三九章云:“昔之得一者,天得一以清,地得一以宁,神得一以灵”[15]441。作为“万物所遵循的规律”意义的“道”是一个阴、阳此消彼长、往复循环形成的圆环之“道”,而如上引《周易·系辞》云:“日月运行,一寒一暑……阴阳之义配日月……悬象著明,莫大乎日月……日往则月来,月往则日来,日月相推而明生焉。”因此,这也是一个“日月相推而道生焉”的“道”。换言之,“明”也就是“道”,《老子》第十六章“知常明也”[15]450 可证。如前所述,“神”“明”“神明”同义,由此可以进一步得出“神”“明”“神明”就是“道”。

在道家看来,“道”是不能通过目、耳、口、手等感官视、听、说、抚摸的。如《老子》第一章云:“道可道也,非恒道也。[15]448”第十四章云:“视之而弗见,名之曰微;听之而弗闻,名之曰希;搏之而弗得,名之曰夷。[15]449”第三十五章云:“故道之出言也,曰淡呵其无味也,视之不足见也,听之不足闻也,用之不可既也。[15]453”而《黄帝内经》之“神明”也具此特点,如《灵枢·刺节真邪》云:“此刺之大约,针之极也,神明之类也,口说书卷,犹不能及也……此所谓弗见为之,而无目视,见而取之,神明相得者也。[5]108”道家又以摄含阴、阳在内的“一”为“道纪”,如《老子》第十四章云:“一者……随而不见其后,迎而不见其首。执今之道,以御今之有,以知古始,是谓道纪。[15]449-450”《庄子·田子方》载老子语云:“至阴肃肃,至阳赫赫。肃肃出乎天,赫赫发乎地。两者交通成和而物生焉,或为之纪而莫见其形。[16]623”而《黄帝内经》也以“神明”为阴、阳之“纪”或“纲纪”,如《素问·阴阳应象大论篇》云:“清阳上天,浊阴归地,是故天地之动静,神明为之纲纪,故能以生长收藏,终而复始。[4]10”《素问·五运行大论篇》云:“论言天地之动静,神明为之纪,阴阳之升降,寒暑彰其兆……是明道也,此天地之阴阳也……夫候之所始,道之所生,不可不通也。[4]104”《素问·气交变大论篇》载:“黄帝问曰:五运更治,上应天期,阴阳往复……可得闻乎?岐伯稽首再拜对曰:昭乎哉问也!是明道也……故曰:天地之动静,神明为之纪……善言化言变者,通神明之理;非夫子孰能言至道欤![4]111-116”其中的“神明”皆与“纪”“明道”“道”相互关联、相互阐发,也可表明“神明”即是“道”。

4 “心”与“道”

人有心,“道”也有心。如《尚书·大禹谟》云:“人心惟危,道心惟微;惟精惟一,允执厥中。[17]”《荀子·解蔽》亦称引《道经》云:“‘人心之危,道心之微。’危微之几,惟明君子而后能知之。[9]347”《周易·复·彖》云:“‘反复其道’,天行也……《复》,其见天地之心乎”[3]87!其中所说的“天地之心”也是指“道心”。

人心在人体的中间不必多言。人为小宇宙、小乾坤,在比类取象思维方式下,人心也配属、对应天地之中间。如《庄子·外物》云:“心若悬于天地之间”[16]807。《素问·阴阳应象大论》云:“惟贤人上配天以养头,下象地以养足,中傍人事以养五脏”[4]10。而“道”“道心”也被认为是在天地之间,如《管子·心术上》云:“道在天地之间也,其大无外,其小无内”[10]141。《文子·九守》云:“人与天地相类,而心为之主”[18]。因此从认识论的角度来说,作为认识主体的人要全面、正确地认识客观的“道”,就要做到人心与“道心”相通、相合。如《管子·内业》云:“夫道者……谋乎莫闻其音,卒乎乃在于心;冥冥乎不见其形,淫淫乎与我俱生。[10]95”《素问·生气通天论篇》云:“故圣人传精神,服天气而通神明”[4]4,人心与“道”“道心”的相通、相合也即意味着人心之中包含“道”“道心”,也即《管子·内业》所说的:“心以藏心,心之中又有心焉。[10]110”如此其中第一三个“心”指的是人心之“心”,第二四个“心”指的又是“道”“道心”。

如前所述,“道”就是“神”“明”“神明”,因此人心包含了“道”“道心”,也即意味着五脏之心、血肉之心中包含着意识之心、神明之心。“神明”产生、变化、居留于五脏之心、血肉之心的前提是“心”必须保持“虚”“洁”,人心要与“道”“道心”相通、相合同样也需如此。如《老子》第十章云:“涤除玄鉴,能毋疵乎!”[15]449《庄子·人间世》云:“若一志,无听之以耳而听之以心,无听之以心而听之以气。听止于耳,心止于符。气也者,虚而待物者也。唯道集虚。虚者,心斋也。[16]139”《管子·内业》云:“彼道之情,恶音与声。修心静音,道乃可得。[10]97”要使“心”保持“虚”“洁”,又要避免过多欲望的侵扰,对此《老子》第一章云:“故恒无欲也,以观其妙;恒有欲也,以观其所徼。两者同出,异名同谓。[15]448”关于其中的“两者”所指注者见解不一,或认为“有”与“无”,或认为“有欲”与“无欲”,或认为“妙”与“徼”等[15]227-228。但无论“两者”所指为何,这一系列相反、相对而又相互承接的概念、术语皆可统之以阴、阳。如唐士其云:“‘无’最后一个方面的涵义,就是‘有’的反面。这个意义上的‘有’‘无’,相当于《易经》中的‘阴’‘阳’。[19]”《老子》第二十七章又云:“是以圣人恒善救人,而无弃人,物无弃材,是谓袭明……不贵其师,不爱其资,虽智乎大迷,是谓妙要。[15]451”《素问·移精变气论篇》载:“帝曰:善。余欲临病人,观死生,决嫌疑,欲知其要,如日月光,可得闻乎?岐伯曰:色脉者,上帝之所贵也,先师之所传也。上古使傲贷季,理色脉而通神明,合之金木水火土四时八风六合,不离其常,变化相移,以观其妙,以知其要。欲知其要,则色脉是矣。色以应日,脉以应月,常求其要,则其要也。夫色之变化,以应四时之脉,此上帝之所贵,以合于神明也。[4]20”其中,与《老子》一样用到“要”“常”“妙”“师”等概念术语,“以观其妙”更是直接出自《老子》第一章,而所谓的“欲知其要,如日月光”“色以应日,脉以应月”,也正是《老子》之“明”“道”的内涵,因此其中所谓的“神明”也就是“明”“道”。反之,如果“心”不能保持“虚”“洁”,则“神明”“道”皆无以产生、变化并居留于“心”。

经过“洁”“涤除”后达到“虚”“静”状态的五脏之心、血肉之心所产生的神明之心、道心,道家也称之为“无心”“常心”。如《老子》第四十九章云:“圣人常无心,以百姓心为心……圣人在天下,歙歙焉,为天下浑其心,百姓皆注其耳目,圣人皆孩之。[15]443”《庄子·德充符》云:“以其知得其心,以其心得其常心。[16]172”《庄子·天地》云:“通于一而万事毕,无心得而鬼神服。[16]347”《庄子·知北游》云:“形若槁骸,心若死灰,真其实知,不以故自持,媒媒晦晦,无心而不可与谋。[16]653”这种“无心”“常心”也即心理学所说的“下意识”,或曰“潜意识”或曰“集体无意识”,是一种产生于理性之“心”而超越理性之心的“心”,是一种理性之心不能把握且具有直觉功能的“心”,是一种难以言说、莫名其妙的内心体验。而这也正如《管子·内业》云:“有神自在身,一来一往,莫之能思”[10]108,《庄子·养生主》云:“臣以神遇而不以目视,官知止而神欲行”[16]116,《庄子·人间世》云:“夫徇耳目内通而外于心知,鬼神将来舍,而况人乎”[16]139-140?《素问·八正神明论篇》云:“请言神,神乎神,耳不闻,目明心开而志先,慧然独悟,口弗能言,俱视独见,适若昏,昭然独明,若风吹云,故曰神。[4]45”换言之,其中所谓的“神”“明”也即“神明”,皆是指认识过程中的直觉、灵感和难以言说、莫名其妙的内心体验。

5 结语

《素问·六元正纪大论篇》云:“故知其要者,一言而终;不知其要,流散无穷。[4]138”如上述所见,“神明”与“神”“明”“道”同义,皆有“阴、阳及其变化”之义。“神明”与“心”“道”发生关联以后,进一步内化为人超越了理性之心的直觉、灵感和难以言说、莫名其妙的内心体验,但“阴、阳及其变化”仍是其基本的含义。从“阴、阳及其变化”的基本含义出发,解释《黄帝内经》不同语境中的“神明”皆可得通。因此,

如果“一言而终”即用一句话概括《黄帝内经》“神明”的基本含义，那就是“阴、阳及其变化”。

参考文献：

[1] 汤可敬. 说文解字今释[M]. 长沙：岳麓书社，1997：5.
[2] 于省吾. 寿县蔡侯墓铜器铭文考释[C]//中国古文字研究会. 古文字研究第一辑. 北京：中华书局，1979：51.
[3] 周易译注[M]. 周振甫，注. 北京：中华书局，1991：235.
[4] 黄帝内经素问[M]. 傅景华，陈心智，点校. 北京：中医古籍出版社，1997：102.
[5] 黄帝内经灵枢[M]. 李生绍，陈心智，点校. 北京：中医古籍出版社，1997：19.
[6] 左传译注[M]. 李梦生，译注. 上海：上海古籍出版社，2004：715.
[7] 李零. 郭店楚简校读记[M]. 北京：北京大学出版社，2002：32.
[8] 金良年. 孟子译注[M]. 上海：上海古籍出版社，2004：246.
[9] 荀况. 荀子[M]. 方勇，李波，译注. 北京：中华书局，2011：267.
[10] 陈鼓应. 管子四篇诠释[M]. 北京：商务印书馆，2006：106.
[11] 李梴. 医学入门[M]. 金嫣莉，注. 北京：中国中医药出版社，1995：59.
[12] 邱鸿钟，梁瑞琼，陈玉菲. 中医之神与中医之心的现象学还原分析[J]. 中华中医药杂志，2017，32(8)：3404-3406.
[13] 王中江. 根源、制度和秩序：从老子到黄老[M]. 北京：中国人民大学出版社，2018：110.
[14] 陈之斌. 论庄子哲学的本喻：浑沌[J]. 中国哲学史，2016(3)：25-32.
[15] 高明. 帛书老子校注[M]. 北京：中华书局，1996：449.
[16] 庄子今注今译[M]. 陈鼓应，注释. 北京：商务印书馆，2016：623.
[17] 江灏，钱宗武. 今古文尚书全译[M]. 贵阳：贵州人民出版社，1992：43.
[18] 文子校释[M]. 李定生，徐慧君，校释. 上海：上海古籍出版社，2004：102.
[19] 唐士其. 老子哲学中“无”的三重含义——一个比较哲学的考察[J]. 哲学研究，2016(11)：32-39.

收稿日期：2021-01-26

（责任编辑：张宇鹏）

（上接第 17 页）

表 14 变类病机

词语	频次	代表性证候
炽盛	7	火毒炽盛、热毒炽盛、湿火炽盛、胃火炽盛、胃热炽盛、邪热炽盛、心火炽盛
盛	7	肺胃热盛、肝经火盛、脾虚湿盛、湿热毒盛、热盛肉腐、上盛下虚、风热俱盛
壅	5	气机壅闭、气滞热壅、热毒雍滞、湿热壅滞、痰热壅肺
壅盛	3	肺热壅盛、风热壅盛
炽	3	肝胆火炽、阴虚火炽、正虚毒炽
炎	3	心火上炎、虚火上炎、肝火上炎
旺	2	脾虚肝旺、阴虚火旺
亢	2	肾虚肝亢、肝阳上亢
暴亢	1	肝阳暴亢
亢盛	1	肝火亢盛
浮	1	虚火上浮
旺盛	1	肝火旺盛

表 15 化类病机

词语	频次	代表性证候
化	9	虫积化疳、风湿化火、肝阳化风、肝郁化火、积瘀化热、气郁化火、瘀血化热、瘀郁化热、瘀滞化热
酿	2	毒盛酿脓、热盛酿脓
生	1	血虚生风
成	1	成痈
腐	1	热盛肉腐
溃	1	蕴毒腐溃

3 病机分类的意义

病机是中医学体系中具有原创思维的概念，我们主张将病机的地位提到与辨证并列的位置，可更好地彰显中医认知疾病的原创思维模式和指导中医临床实践[12]，针对病机的研究意义重大。本研究根据疾病发生、疾病存续、疾病发展三个不同阶段，提出三类 12 种常见病机是我们构建以病机为核心的中医学临床诊治体系的开端。尽管提取的病机要素数量有限，或因病机内涵的多重性导致有些病机分类困难，如“陷”可以是正虚类病机，如“中气下陷”“气陷”，也可以表达疾病发展变化，邪气亢盛导致病位的改变，如“毒陷心肝”“热毒陷营”等。但《中医病证诊断疗效标准》为行业所公认，其所包含的内容有较好的代表性和共识度。我们期待未来类似工作的拓展和系统化，有利于推动病机理论研究的深化和临床应用，推进中医病机理论和实践应用体系的完善，有助于彰显中医学临床诊疗的原创思维和中医药临床疗效的提高。

参考文献：

[1] 胡镜清. 病机兼化理论框架下的冠心病病机解析[J]. 中国中医基础医学杂志，2017，23(1)：4-7.
[2] 邢玉瑞. 中医病因病机理论 60 年研究评述[J]. 中医杂志，2017，58(15)：1261-1264.
[3] 韩诚，张俊龙，郭蕾，等. 中医学病机理论研究现状述评[J]. 中医杂志，2017，58(21)：1876-1881.
[4] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京：南京大学出版社，1994.
[5] 朱文锋. 中医诊断学[M]. 上海：上海科学技术出版社，1995：12.
[6] 田元祥，王天芳.《中医诊断学》教材“直中”辨析[J]. 中医教育，2007，26(3)：71-73.
[7] 闪增郁，陈燕萍，于友华，等.“脏气法时”的研究现状及其方法学探讨[J]. 世界中医药，2011，6(4)：282-283.
[8] 恽铁樵. 近代中医珍本集. 医经分册. 群经见智录[M]. 杭州：浙江科技出版社，1990：541.
[9] 李德新. 中医基础理论[M]. 北京：人民卫生出版社，2001：237.
[10] 吴勉华. 传承名老中医学术思想，重视开展病机学创新性研究[J]. 南京中医药大学学报，2009，25(5)：326-329.
[11] 方樑，周学平，周仲瑛. 国医大师周仲瑛教授论复合与兼夹病机证素[J]. 中华中医药杂志，2013，28(4)：973-976.
[12] 胡镜清，江丽杰. 从病机原义解析辨证识机论治[J]. 中医杂志，2015，56(24) ：2098-2100.

收稿日期：2021-01-09

（责任编辑：张宇鹏）

【理论探讨】

《黄帝内经》骨的理论框架探析*

刘　斌，张向东，苏晓川，赵明宇△
（河南省洛阳正骨医院（河南省骨科医院）郑州院区，郑州　450000）

摘要：当前中医骨伤科学的发展亟待成体系化的基础理论知识作支撑和指导。经检索发现《黄帝内经》对人体骨的论述内容全面广泛且相互承启，可总结为骨为五体之一，又属奇恒之腑，在结构上与髓、筋、谿谷、少阴脉关系密切，在五行归属中与肾、冬季、北方、黑色、咸味等事物关系紧密。该书把骨本身的特征及其与其他组织之间的联系有机地结合并共同纳入认识体系，从而形成了中医对人体结构内外广泛联系的独特观念。《黄帝内经》中的人体骨理论可以贯彻到中医诊断治疗的各个环节，对于针灸、骨伤等相关学科的临床经验总结和现代研究具有重要的启迪意义。因此值得持续深入挖掘整理，并借助现代技术手段进一步发展，使其在现代医学实践中更好地发挥指导作用。

关键词：骨；中医基础理论；理论研究；黄帝内经
中图分类号：R223.7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0027-03

Analysis of Theoretical Framework of Bone in *Inner Canon of Huangdi*

LIU Bin, ZHANG Xiang-dong, SU Xiao-chuan, ZHAO Ming-yu△
（*Luoyang Orthopedic-Traumatological Hospital of Henan Province* (*Henan Provincial Orthopedic Hospital*), *Zhengzhou hospital district*, *Zhengzhou* 450000, *China*）

Abstract: The persistent advance of Traumatology and Orthopedics of Chinese Medicine require a basic theoretical knowledge system. *Inner Canon of Huangdi* has a complete academic theoretical framework, which contains a lot of bone related theoretical knowledge. Retrieve results shows that there are comprehensive extensive and interrelated contents on human bone in the book, which can concluded that bone is one of the Wu Ti (five bodie constituents), and it belongs to Qiheng's mansion, and it is closely related to marrow, tendon, Xigu and Shaoyin meridian in structure and it is closely related to kidney, winter, North, black, salty and such things with the same five elements attribute or Yin Yang attribute. The characteristics of bone itself and its connection with other tissues were organically combines into one theroy as a component of the cognitive system in *Inner Canon of Huangdi*, thus forming a unique concept of extensive connection between the internal human body structures and external environment in Chinese medicine. This kind of understanding comes from the clinical practice and can deserved guide the medicine practice. It has important enlightenment significance for the clinical experience summarization and modern research of acupuncture and moxibustion, Traumatology and Orthopedics and other related disciplines in Chinese medicine. Therefore, it is worth to persistent to dig, classify and further develop by modern technology, in favor of playing a better guiding role in prospective medical practice.

Key words: Bone; Basic theory of Chinese medicine; Theoretical research; *Inner Canon of Huangdi*

中医骨伤科学的发展需要在保持中医优势思维的前提下，不断借鉴吸收现代应用技术的新兴成果，以满足现代社会对医学研究和临床诊疗的更高要求，因此也就更加迫切需要成体系化的基础理论知识作支撑和指导。《黄帝内经》（以下简称《内经》）在骨伤科方面阐述了创伤的病因病机等理论，强调整体观念，注重辨证论治，为后世骨伤医学的发展奠定了理论基础[1]。《内经》中关于骨的相关论述极其丰富，但缺乏系统的分析与整理[2]，后世骨相关的基础理论研究较局限于骨伤科，其中系统研究仍比较鲜见[3]。本文经过检索传世本《内经》中“骨”字骨名出现的条文进行分析和总结，初步理清了该书骨相关理论的框架结构，以期为今后进一步的深入挖掘整理工作提供基础。

1　骨名分布

《内经》中“骨”字共出现 412 次，其中在篇名内出现 2 次，分别见于《素问·骨空论篇》和《灵枢·骨度》篇；在条文中出现《素问》计 195 次涉及 51 篇，《灵枢》计 215 次涉及 47 篇。以上直接出现于条文中的“骨”字，多数为泛指人体之骨，广泛涉及其功能、病变、诊法、治法乃至摄生相关等多方面的论述内容；以骨名形式出现的较多集中于《素问·气府论篇》《素问·骨空论篇》《灵枢·本输》《灵枢·经脉》《灵枢·骨度》，余散在于各篇[4]。《内

*基金项目：2019 年河南省中医药拔尖人才培养项目（2019ZYBJ23）-筋骨（滞错）论的理论研究；2018 年河南省中医药科学研究专项（重大专项）（2018ZYZD04）-腰腹联合手法治疗退行性腰椎滑脱的临床应用研究
作者简介：刘　斌（1975-），男，河南开封人，副主任医师，博士研究生，从事中西医结合骨折研究及《黄帝内经》人体结构理论研究。
△**通讯作者**：赵明宇（1976-），男，河南焦作人，主任医师，博士研究生，硕士研究生导师，从事脊柱及相关疾病的中医药临床与研究，Tel：13938256218，E-mail：zmyym2003@163.com。

经》中的骨名形式多样,或以形态命名,或以部位命名,或以功能命名,或以拟物命名。在条文中出现的骨名,多是以定位测量人体各部尺寸循经取穴为用,或在论述疾病时指示相关的特定发病部位。

2 骨的性质归属

《内经》将骨列为五体之一,亦将骨视为奇恒之腑,奇恒之腑兼具中空的形态和藏精而不泻的特点,可见对于骨的特殊性和重要性在《内经》时代已有相当的关注和认识。《内经》中骨的阴阳五行属性归类为:在五体中属阴,在五行中属北方水。这种归类是对人体骨自然属性的直观表述,同时也反映了骨与其他事物之间的某种共性。凭借这种共性骨与外界构成了关联,由此奠定了《内经》认识骨体、诊疗骨病的理论基础。

3 骨的功能

3.1 骨的生理功能

《内经》对骨功能的描述可以归纳为:骨是脑髓和骨髓的外在防御器官,连同其所属组织以立身和屈伸为用,静止时构成人体的支撑框架,运动时表现为关节的屈伸活动。

《灵枢·经脉》在篇首论述人体成形时将“骨为干”列于五体之首。“干”字在古汉语中有树木主体和防御兵器两个意思,“骨为干”则强调其立身和防护脑髓的双重作用。此外《灵枢·邪气脏腑病形》曰:“首面与身形也,属骨连筋,同血合于气耳”,亦表达了骨为立身主体的观点。

《素问·调经论篇》在论述志有余不足时提到“血气未并,五脏安定,骨节有动”。《灵枢·决气》在论述液概念的时候提出“骨属屈伸”,均表达了骨参与运动的功能。另外,通过相关条文对病象的描述,亦可从侧面了解到骨与运动功能间的密切关系。如《素问·脉要精微论篇》曰:“不能久立,行则振掉,骨将惫矣。”《灵枢·终始》曰:“手……伸而不屈者,其病在骨”等。

3.2 骨用于定位测量的功能

《素问·气穴论篇》曰:“骨有度量。”《灵枢·骨度》篇更是基于骨突起止的位置详细列举了人体各部测量长度并指出:“此众人骨之度也,所以立经脉之长短也。”《内经》中这种以骨之度量记经脉长度的做法,在早期是为计算气血运行而设的,其结合同身寸概念的运用,形成了后世中医特有的人体记测方法,尤以针灸科和骨伤科最为常见。

在穴名、刺灸部位、论及特定发病部位的条文中,常可见到骨名参与指示定位,由于骨突部位容易触及且相对位置恒定,自然被用于定位取准的标志,这种古老的定位方法至今仍在中外医学临床中广泛使用。含骨的穴名多集中在《素问·气府论篇》《素问·骨空论篇》《灵枢·本输》《灵枢·经脉》和《灵枢·经筋》等篇。骨用于针刺定位的条文见于《素问·刺疟篇》《素问·刺腰痛篇》《素问·长刺节论篇》《素问·骨空论篇》《素问·缪刺论篇》《灵枢·寒热病》《灵枢·癫狂》《灵枢·厥病》《灵枢·杂病》等篇。

4 骨相关的病变

4.1 骨病名

《内经》中直接含“骨”的病名共有骨痹、骨痿、骨厥、骨疽、骨蚀等5种。另有涉及骨的病名,如《素问·刺疟篇》中“肘髓病”,表现为“骸痠痛甚,按之不可”;《素问·腹中论篇》和《素问·奇病论篇》中“伏梁病”的“身体髀股䯒皆肿”;《灵枢·本神》描述“魂伤”的“两胁骨不举”等。以现代中医骨伤科角度来看,以上均属于“骨病”范畴,大致相当于现代的风湿类骨关节病、骨坏死、骨髓炎等难治性疾病。这些疾病在《内经》时代就被我国医家关注并观察记载,并提出了因机症治的相关理论,至今仍在中医骨伤科的临床治疗中发挥着显著的指导作用。

4.2 病因

《内经》对骨病的原因归结为虚弱、过用和久病三类因素。

4.2.1 虚弱 《素问·八正神明论篇》曰:“以身之虚,而逢天之虚,两虚相感,其气至骨。”《灵枢·五变》曰:“人之有常病也,亦因其骨节、皮肤、腠理之不坚固者,邪之所舍也,故常为病也。”

4.2.2 过用 《素问·生气通天论篇》曰:“因而强力,肾气乃伤,高骨乃坏。”《素问·宣明五气篇》《灵枢·九针论》均曰“久立伤骨”。

4.2.3 久病 《素问·宝命全形论篇》曰:“形之疾病,莫知其情,留淫日深,著于骨髓。”

两虚相感和过用致病是《内经》认识骨病发生的主导思想,这种方法对人体各类病因的研究来说是具有普遍意义的。久病留淫、内舍骨髓五藏是《内经》中对于骨病病因的另一种认识,这种认识对于现代骨病的治疗研究具有重要参考价值。积极治疗外感疾病,改善患者的环境因素,往往能够有效缓解各类骨病,尤其是风湿类疾病的发生与发展。

4.3 病机

《内经》中与骨相关的病机可为骨病病机和他病涉及骨的病机两类。

骨病病机紧承骨病病因,论述虚邪中人或邪凝日久,深入骨髓;或肾气失衡,寒热不调,伤及骨髓的具体病变机制。具体内容可参见《素问·刺节真邪篇》论述骨痹、骨疽、骨蚀,《素问·气穴论篇》论述骨痹,《素问·痿论篇》论述骨痿,《素问·气穴论篇》论述骨蚀等条文。

《内经》在论述其他疾病病机中涉及骨的内容,包括《素问·太阴阳明论篇》讲“脾病不能为胃行其津液,四肢不得禀水谷气”时,“筋骨肌肉皆无气以

生,故不用焉";《素问·疟论篇》讲温疟成因为"得之冬中于气,寒气藏于骨髓之中";《素问·奇病论篇》讲人有病头痛多年不愈是由于"有所犯大寒,内至骨髓"而形成脑逆所致。这些内容显示了古代医家对骨与人体内外界因素广泛联系的认识,这些认识通常对于临床治疗各类相关疾病有着重要的启迪作用。

4.4 病症

《内经》对于骨病或病涉及骨的症状描述,在感觉上曰"痛、疼",曰"酸",曰"重";在形态上曰"枯",曰"消";在表现上曰"繇复、并辟、掉眩、繇并"。

疼痛是提及最多的症状,多用"痛"字。如《素问·脉要精微论篇》曰:"诸痹肿筋挛骨痛",《素问·疟论篇》曰:"阴气盛则骨寒而痛",《灵枢·五邪》曰:"骨痛阴痹",《灵枢·热病》曰:"热病身重骨痛","疼"字见《灵枢·刺节真邪》曰:"骨疼肉枯"。

痿和重是另一类症状,其中"痿"见于《灵枢·本神》"精伤则骨痿痿厥"和《灵枢·癫狂》"少气……骨痿体重"2 处;"重"见于《素问·长刺节论篇》"病在骨,骨重不可举……病大风,骨节重"和《素问·示从容论篇》"筋挛骨重"2 处。

枯和消是指外观骨的形态变化,其中"枯"见于《素问·玉机真脏论篇》讲真脏脉见死症的"大骨枯槁"5 处,与《素问·痿论篇》曰:"骨枯而髓减",《灵枢·根结》"筋骨髓枯"共 7 处;"消"见于《素问·皮部篇》"筋弛骨消"和《素问·著至教论篇》"筋骨以消"2 处。

对于骨外在表现的症状描述,多于肢体运动异常有关,见于《素问·气交变大论篇》"筋骨繇复""筋骨并辟",《素问·至真要大论篇》"筋骨掉眩""筋骨繇并"和《灵枢·根结》的"骨繇"。

5 骨相关的诊法

5.1 视诊

《素问·经脉别论篇》曰:"诊病之道,观人勇怯、骨肉皮肤,能知其情,以为诊法也。"《内经》关于骨的诊察法独具特色,如《灵枢·寿夭刚柔》曰:"骨有大小";《灵枢·五变》曰:"小骨弱肉者,善病寒热""颧骨者,骨之本也。颧大则骨大,颧小则骨小",这些至今仍为中医各家所传承。另外,《素问·金匮真言论篇》和《素问·五藏生成篇》中视黑色当骨。《灵枢·卫气失常》曰:"耳焦枯受尘垢者,病在骨。"其中内在的机制是有待现代医学进行深入探讨的。

5.2 切诊

《内经》重点论述的脉诊法,特别强调应四时之变查气血沉浮,而骨所参与的五体结构则是用来衡量气血升降的层次标志。如《素问·脉要精微论篇》讲持脉之道时曰:"冬日在骨",《素问·四时刺逆从论篇》曰:"冬气在骨髓中"。也正是由于骨体与气血浮沉的交互关联,使古代医家进一步将骨病与脉诊相联系。如《素问·脉要精微论篇》曰:"其有躁者在手。诸细而沉者皆在阴,则为骨痛……按之至骨,脉气少者,腰脊痛而身有痹也。"《灵枢·邪气脏腑病形》曰:"肾脉急甚为骨癫疾……微滑为骨痿",从而形成了中医特有的切诊体系。

5.3 辨预后

预后是在长期诊疗经验的基础上对疾病发展情况的预测。《内经》中已经形成了中医独具特色的预后辨法,其关于骨的内容见辨病之久暂和辨死症。

《素问·宝命全形论篇》曰:"留淫日深,著于骨髓。"骨位于五体的最深部,病在骨则多久而难愈。《素问·诊要经终论篇》曰:"春刺夏分,脉乱气微,入淫骨髓,病不能愈。"《素问·痹论篇》曰:"痹……其留连筋骨间者疼久。"可知,判断病变是否及骨是辨疾病久暂的一项重要参考指标。

《素问·玉机真脏论篇》讲 5 种真藏脉见的死症,均以"大骨枯槁,大肉陷下"开头,虽为论脉亦可知骨枯肉陷实为先后天之本已竭绝之象。因此凡见到病人骨枯肉陷之状,均提示脾肾精气濒绝,临床预后不佳。现代临床的消耗性疾病进入危重阶段,患者一旦呈现恶液质状态,通常伴随死亡率的明显升高,其整体症状亦是与《内经》中的描述相契合。

6 骨病相关的治法

《内经》论述治法的重点在刺灸,其中骨相关的条文多合见于五体内容中。

治则方面,在治疗时间上《素问·痿论篇》提出:"筋脉骨肉,各以其时受月",虽然是讲痿病刺法,其治则思想却是与全书四时气血盛衰各有所主的认识相一致。在治疗部位五体层次上,要求在骨治骨的刺法。如《素问·调经论篇》曰:"病在骨,调之骨。"《灵枢·热病》曰:"热病身重骨痛,耳聋而好瞑,取之骨,以第四针,五十九,刺骨。"在具体的疗法选择方面,《素问·调经论篇》曰:"病在骨,焠针药熨。"

在具体的针刺手法中,《灵枢·官针》论短刺治骨痹曰:"短刺者,刺骨痹,稍摇而深之,致针骨所,以上下摩骨也。"论输刺治骨痹曰:"输刺者,直出直入,深内之至骨,以取骨痹,此肾之应也。"涉及骨的针刺禁忌,较集中于《素问·刺要论篇》《素问·刺齐论篇》《素问·刺禁论篇》《素问·长刺节论篇》。

7 结语

7.1 骨理论框架特点

《内经》中骨相关的条文既展示了我国古代医家对于人体骨最直观、最朴素的认识,又体现了中医原创思维对于真实人体骨与其他组织、器官、事物复杂联系认识的精妙构思。从初步整理结果来看,《内经》较少单独论及人体骨的本身,相关条文多是

(下转第 40 页)

【理论探讨】

“年少则求之于经”含义探析*

丁旭晖，于智敏△
（中国中医科学院中医基础理论研究所，北京 100700）

摘要：“年少则求之于经”是根据小儿生理病理特点制定的诊疗原则。小儿科古称“哑科”，病情尽管难测但病变单纯，在“经”上的表现尤其明显，故以“经”作为切入点诊治，可迅速了解其脏腑气血的虚实及整体状态。尽管只言“求经”，但其中蕴含四诊合参的全部内容；在治疗上重视“求经”，实则兼顾整体、分层次论治，为小儿疾病诊治提供了一种见微知著、执简驭繁的方法。本文通过整理归纳历代医家对“年少则求之于经”的诠释，结合现代相关文献研究，认为求经诊病、求经治病、求经养护是“年少则求之于经”的核心内容，该理论对少年儿童疾病的诊治、养护与防病都具有指导意义。

关键词：年少；求经；含义
中图分类号：R222.19 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0030-03

Meaning of "Seek Pathogenesis from Meridian for Young Patients"

DING Xu-hui, YU Zhi-min△
(*Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*)

Abstract: This article summarizes the interpretations of "seek pathogenesis from meridian for young patients" by the past dynasties of doctors, combined with modern related literature research, and believes that this theory has a guiding role in the diagnosis and treatment of children's diseases, health preservation and disease prevention. Taking the "meridian "as the starting point, the core content of "seek pathogenesis from meridian for young patients" is to diagnose diseases from the meridian, treat diseases from the meridian, and maintain health from the meridian. The abundance and perfection of this theory has very important theoretical and practical significance for the diagnosis and treatment of pediatric diseases, health maintenance and disease prevention.

Key words: Young; Exploring from the meridian; Implication

“年少则求之于经”出自《素问·示从容论篇》：“雷公曰：于此有人，头痛筋挛骨重，怯然少气，哕噫腹满，时惊不嗜卧，此何脏之发也？脉浮而弦，切之石坚，不知其解，复问所以三脏者，以知其比类也。帝曰：夫从容之谓也。夫年长则求之于腑，年少则求之于经，年壮则求之于脏。”

该篇主旨强调临证诊断应当从容分析，别异比类，并分析肾虚、肝虚、脾虚之脉的诊法以及肾病的脉证，同时对失血证病在脾在肺做了分析比较：“年长则求之于腑，年少则求之于经，年壮则求之于脏”，总言比异别类之法也，此基于不同年龄段生理病理特点提出的治疗原则，是因人制宜理论的具体化、深化与细化。本文拟对“年少求之于经”的含义进行阐释，以期对年少之人疾病诊治和养护防病提供思路、方法与借鉴。

1 “年少则求之于经”的注释

“年少则求之于经”含义为何？历代医家见仁见智，概言之有以下几种观点。

1.1 脏腑未充，故求之于经

以杨上善为代表的医家持此观点。杨上善在《黄帝内经太素·脉论》中对“年少则求之于经”的注解：“年少则求之于经，男子十六已上，女子四十已上，血气在五脏之中，故求之脏也。[1]”结合“男子十六已上”来看，“女子四十”当为“十四”之误。参考杨上善对“夫年长则求之于腑”的解释，“五十已上曰长，如前三脏脉病，有年五十已上者，疗在六腑。以其年长血气在于六腑之中，故求之腑也”[1]280，可推断杨上善对“年少则求之于经”的注解应是：“男子十六已上，女子十四已上，如前三脏脉病，疗在经络，以其年少血气在于经络之中，故求之经也”，说明他认为“年少”的年龄范围指的是男子 16 岁以上，女子 14 岁以上，此时年少之人血气大多分布在经络之中。

高士宗亦持此论，他在《黄帝素问直解·示从容论篇》中注曰：“少，犹幼也；年幼，则腑脏未充，于此有病，则求之于经，而从容比类可也。[2]”并认为，“年少”即“年幼”，虽未明言具体的年龄段，依据《素问·上古天真论篇》男子以八、女子以七的特征描述，此“年幼”亦当为男子 16 岁以上，女子 14 岁以上。

*基金项目：中国中医科学院基本科研业务费自主选题研究项目(YZ-1902)-“年少则求之于经”的理论研究
作者简介：丁旭晖(1994-)，男，山东青岛人，在读硕士研究生，从事中医理论继承与创新研究。
△**通讯作者**：于智敏(1963-)，男，河北承德人，研究员，博士研究生，博士研究生导师，从事中医病因病机理论及中医理论继承与创新研究，Tel：13661096295，E-mail：yuzhilaiye@sohu.com。

尽管两名医家对年少特征的描述有所不同,但在年龄范围的界定上则基本一致,都是基于“年少”具有脏腑未充的生理特点划分的。

1.2 风寒劳倦,所受在经,故求之于经

以张景岳为代表的医家持此观点。张景岳在《类经·三阴比类之病》中,依据小儿的生理病理特点注曰:“年少者每忽风寒劳倦,所受在经,故当求之于经以察其伤”[3],说明年少之人外感风寒、内伤劳倦都易所受在经,故当从经来诊察。黄元御也主张年少之人风寒所伤在经,并在《素问悬解·示从容论篇》中做了详解说明:“年少者,起居不谨,风寒袭而营卫闭,经病为多,故求之于经。[4]”

《晋书·周顗传》有言:“君少年未更事”[5],意为少年缺少生活经验,“起居不谨”恰好反映了这点,年少之人缺少“虚邪贼风,避之有时”的防病意识。正如张志聪在《黄帝内经素问集注·卫气失常篇》中提到:“年少小者卫气始长”[6],即年少之人卫气尚未充盛,从侧面表明了其卫外功能尚有不足,抵御外邪的能力较差,此时六淫邪气可越过皮肤肌腠而直中经络。

年少之人脏腑娇嫩,形气未充,但此时“好走好趋”(《灵枢·天年》),倘不加节制,“生病起于过用”,亦容易导致劳倦伤经。《素问·举痛论篇》言:“劳则喘息汗出,外内皆越,故气耗矣。”王冰在《重广补注黄帝内经素问·示从容论篇》解释为:“年之少者劳于使……劳于使则经中风邪”[7],也从另一个侧面强调了“风寒劳倦,所受在经,故求之于经”的缘由。

1.3 经络乃枢纽,故求之于经

清·张志聪注解此句是从开阖枢角度认识的。他说:“三阴者,长女中女少女也……少阴为少女,故当求之于经,经气内连脏腑,外络形身,主外内出入之枢也。[6]449”此处他将年长、年少、年壮比喻成长女、少女、中女,分别对应太阴脾、少阴肾、厥阴肝。丹波元简在《素问识》中也有对此的评价:“长女中女少女。以为三阴之义。注义迂回。不可从”[8],言其略有牵强之嫌。当然,张志聪所说的“经气内连脏腑,外络形身,主外内出入之枢也”,言“经气”实际是从经络功能而言,这也是经络的组成部分,故不分论。

通过以上医家的注释可知,对“年少则求之于经”的理解有同有异。相同之处是对“年少”“求”与“求经”的理解基本相同,即均认为年少之人的疾患可从“经”来诊治,不同之处在于医家们对为何“求经”的阐释各有不同。以杨上善为代表的医家从生理角度出发,认为年少则血气在经,其“脏腑未充”故求之于经。以张景岳为代表的医家从病理角度出发,认为年少者易被风寒劳倦所伤,所受在经,故求之于经。而张志聪从经络功能角度出发,认为经气内连脏腑、外络形身,为外内出入之枢,故求之于经。综上,历代医家从不同的角度阐释了年少为何求经,但并没有阐释年少应如何求经,这也是本文将要进一步研究的重点。

2 何谓“年少求之于经”

“年少求之于经”主要涉及“年少”“求”“经”三方面的内容,对其含义的准确释义是解读本文的基础。

2.1 “年少”的年龄范围界定

“年少”指少年儿童,此处仅限定在儿科。古时“少”“小”两字多是互训通用。隋唐时代称儿科即为少小科,古今对“年少”的范围界定有诸多观点。如最早在《灵枢·卫气失常》:“十八已上为少,六岁已上为小。[9]”又如《小儿卫生总微方·大小论》提到:“当以十四以下为小儿治。其十五已上者,天癸已行,婚冠既就,则为大人治耳。[10]”此说是按照天癸所至的时间来划分年龄段。

“善言古者必有验于今”。古时所说的“年少”有其时代性,今天研究应用此理论更要体现其时代性。作者据此采纳西医《儿科学》教材的观点,将“年少”定位为 14 岁以下的少年儿童[11]。

2.2 “求”字含义

结合上述医家对“年少则求之于经”的解读,结合内经中与“年少则求之于经”中求含义相近的条文,来探讨“求”字的含义。

2.2.1 “求”指诊察 《素问·五常政大论篇》:“上取下取,内取外取,以求其过。”高亿注:“求其过者,审察病在何处也。[12]”此言治疗疾病应根据病位所在而采取合适的治法,都应先诊察病位所在;《素问·移精变气论篇》:“色以应日,脉以应月,常求其要。”张介宾解释为:“凡人之五脏六腑、百骸九窍,脉必由乎气,气必合乎天,虽其深微难测,而惟于色脉足以察之,故曰欲知其要,则色脉是矣。[3]325”可见“求”有诊察之义,即张景岳“当求之于经以察其伤”。

2.2.2 “求”指治疗 杨上善认为“求经”即“疗在经络”,从经络治疗之义。《素问·标本病传论篇》:“病有标本,刺有逆从……有其在标而求之于标,有其在本而求之于本,有其在本而求之于标,有其在标而求之于本。”马莳注:“逆者,如病在本而求之标,病在标而求之于本……此乃治法之不同也”[13],可见“求”有治疗之义。

2.2.3 “求”兼养护 孙思邈《备急千金要方》中提到:“小儿虽无病,早起常以膏摩囟上及手足心,甚避风寒”[14],强调可以通过按摩达到预防疾病的目的。从小儿养护角度来看,为保证小儿健康生长采用的捏脊法、摩腹法、按摩法等,都可看作是从“经”入手的养护保养方法。从这个意义来看,“年少则求之于经”之“求”还有养护之义。

2.3 “经”字含义

“年少则求之于经”之“经”有经络、经穴两重含义。实际上经脉、络脉与穴位可分不可离,具有一体性。儿科疾病多有经脉、经穴等体表可见、显著的客观症状和体征异常,

经脉作为气血运行的通道,内连脏腑,外络肢节,是沟通内外的桥梁,将人体联接网络成一个整体,同时也是病邪的传变途径。《灵枢·百病始生》所云:“虚邪之中人也,始于皮肤……留而不去,则传舍于络脉……留而不去,传舍于经……留而不去,传舍于肠胃”[9],说明病邪的传变可通过经络由表入里。经络即是气血枢转的通路,也是邪气枢转的通路。通过调节经络既可调节气血的输布,也可截断病邪的传变途径,具有防病治病的功能。故从“经”可诊察疾病治疗疾病,显然包括上述内容。

“年少求之于经”阐述的是儿科疾病诊断、治疗与养护的重要法则,是在中医整体观念和辨证论治的基础上,紧密结合少儿的生理病理特点形成的具有鲜明特色的儿科防病治病原则,本原则为临床提供了全新的诊疗思路与便捷的操作方法。

3 年少则求经的应用

“年少求之于经”对年少之人疾病的诊断、治疗与养护具有重要作用。

3.1 年少从经诊察

诊断疾病必须四诊合参,儿科也不例外。考虑到儿科古称“哑科”,疾病诊察又有其特点。《幼科发挥》提到过:“小儿方术,号曰哑科。口不能言,脉无所视,唯形色以为凭,竭心思而施治”[15],说明年少者中较小的婴幼儿因其不能言语,脉不可切,不能通过问诊和切诊获取临床资料,只能通过形色的异常来诊察疾病。而年龄稍大一点的少年儿童即使可以言语,也可能出现不能准确描述各种不适或者不配合医生的情况。《幼科释谜·凡例》有言:“不饥为饥,不渴为渴,不痒为痒,不疼为疼”[16],指出儿科诊疗中以假乱真的情况,说明少年儿童的病情不易诊察。

3.1.1 望诊遵经 通过体表-经络-脏腑的疾病相关性来诊察疾病。《幼幼集成》有云:“以目分言之,又属五脏之窍。[17]”此言通过观察小儿目之五轮的形色变化,也可以诊察相应脏腑的病变。如小儿白睛淡黄说明脾有积滞,白睛老黄色提示肺受湿热。《幼科发挥·观面部五脏病形歌》中亦有详细记载:“心经有冷目无光,面赤须知热病当……肝经有冷青,有热肩胞赤亦临……脾冷应知面色黄,三阳有白热为殃……肺经面白冷为由,热赤人中及嘴头……面黑应知肾肠寒,食仓红是热须看。[15]6”

3.1.2 切诊循经 对小儿的切诊可以通过阿是穴触痛、体表脏腑反应点以及体表出现的包块、结节状反应物等来判断。如小儿白血病即会出现颈项部以及全身多处臀核肿大、胁下痞块等表现;再如小儿的鸡胸龟背,医者可以通过望诊看到,通过按诊触摸可进一步判断小儿是否有佝偻病的存在。

3.1.3 闻诊辨经 万全在《幼科发挥·原病论》中总结了五脏六腑的病声并认为:“闻者,听声知其证也。[15]3”如“肺病则声促”提示小儿呼吸急促则肺有疾,在“小儿正诀指南赋篇”中还提到“病后失音肾怯,咳嗽失音肺病……腹痛而大便酸臭者积”。由此可见,听病声、嗅气味对于确定小儿疾病脏腑所在有一定的提示意义。

3.1.4 问诊定经 针对小儿的问诊,尚不能言语的小儿可以问其父母,主要询问其饮食、睡眠等情况。如万全所言:“假如好食酸则肝病,好食辛则肺病,好食苦则心病,好食甘则脾病,好食盐则肾病,好食热则内寒,好食冷则内热。[15]3”

总之中医讲究望闻问切,但是对于小儿来讲,望诊在前,切诊、闻诊次之,而问诊最后。医者通过望闻切诊收集到的临床资料最为客观,而问诊一节最难分辨,故通过询问患儿父母相关的小儿疾病情况,作为小儿疾病诊断的辅助判断,最终确定病因病机并指导临床治疗。

3.2 年少从经辨治

《小儿药证直诀》中提到小儿具有“五脏六腑,成而未全,全而未壮”[18]的生理特点。张锡纯在《医学衷中参西录》中也提到:“盖小儿虽为少阳之体,而少阳实为稚阳,有若草木之萌芽,娇嫩畏寒”[19],即小儿乃少阳之体,与成人相比生命力旺盛,好比草木之方萌生机蓬勃。据此可知,从经治疗是一种循序渐进、分层次、分阶段的保护性治疗方法。先以推拿按摩、穴位敷贴等外治法来治疗,根据病情进退可依次使用内服药等治疗。从治疗手段和少儿用药剂量上,也要从小到大、从少到多、慎用大寒大热等峻猛有毒之品。

钱乙认为小儿“脏腑柔弱,易虚易实,易寒易热”[18]3,疾病最容易传变。倘若少儿卫外能力尚有不足,养护不周,病邪极易越过皮毛肌腠而直中经络,若不及时干预则会进一步传入脏腑。治疗应根据病情因势利导,驱邪外出,同时还要把握时机防止传变。从经络循行与疾病传变的角度及早干预,既可以快速祛邪又可以预判疾病的传变,提早截断,这也体现了“治未病”思想对小儿养护防病具有十分重要的意义。

3.3 年少从经养护

“年少则求之于经”对少儿的养护也同样具有指导意义。万全针对小儿生理病理特点所提出的“三不足、两有余”[15]4观点,从经养护亦可奏效。

“三不足”即小儿肺常不足、脾常不足、肾常虚。针对小儿肺常不足,脾常不足、肾常虚的特点,可以

(下转第97页)

【理论探讨】

简帛踝部诊脉法发微*

李海峰
（上海中医药大学，上海　201203）

摘要：本文分析了简帛医书中的踝部诊脉法，把马王堆医书《脉法》和张家山汉简《脉书》“相脉之道”段中“揮”释为“触”，认为其所记述的踝部诊脉法是通过分别切按足踝手腕上五寸处及踝腕周匝各条经脉的搏动，根据其异于它脉的表现而确定病变的经脉。文章考察了踝部诊脉法的流传情况，发现在仁和寺唐抄本《太素·诊候一》中，其操作方法已由右手触诊变为弹诊，此为第一变。在《素问·三部九候论篇》及《针灸甲乙经》中，切按部位由腕踝十一经脉脉动处改为仅诊察足踝部，此为第二变。全元起注、杨上善注及敦煌卷子《三部九候论》都记载诊脉部位当于内踝上五寸处，此为第三变。其中，全元起认为内踝上五寸乃三阴交穴，杨上善认为此为足太阴脉所行处。踝部诊脉法的第四变是王冰注认为当诊察手、足内踝上之太阴脉。杨上善、王冰用诊察太阴脉以解释踝部诊脉法，或许是受《黄帝内经》寸口诊脉法重视太阴思想的启发。总之在《黄帝内经》中，踝部诊脉法被改造、融入三部九候诊脉法中，其以脉的异动诊断病脉思想得到发扬，更增加了“应”的内容，以与弹脉相应，但最终由于此诊脉法由触脉改为弹脉，操作难度大大提升，兼之后人对切按部位多有歧见，影响了其流传，以致最终湮没于历史之中。

关键词：简帛；踝部诊脉法；《黄帝内经》；《素问·三部九候论篇》
中图分类号：R241.19　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0033-03

以往人们多根据《黄帝内经》的记载，认为中医早期的诊脉法主要有三部九候、人迎寸口、寸口诊脉法和十二经脉诊脉法等。近几十年来，随着简帛医书的出土，人们发现在西汉早期流行一种踝部诊脉法。这一诊脉法与《黄帝内经》中多种诊脉法存在千丝万缕的联系。详考此种诊脉法，对了解中医诊脉法的早期发展史无疑会有很大的裨益。

1　简帛踝部诊脉法的原貌

踝部诊脉法是简帛医书中记载的唯一诊脉方法，见于马王堆医书《脉法》和张家山汉简《脉书》，两书记载的诊脉法内容大致相同。因马王堆医书《脉法》缺字较多，现引张家山汉简《脉书》相关原文如下。

“相脉之道，左□□□□□按之，右手直踝而簞之。它脉盈，此独虚，则主病。它脉滑，此独涩，则主病。它脉静，此独动，则主病。夫脉固有动者，骭之少阴，臂之巨阴、少阴。是主动，疾则病。此所以论有过之脉也，其余谨视当脉之过。[1]”

文中缺字，据施谢捷考证可补为“手上踝五寸”[2]。本段记述了相脉之道即察脉之法，其主要操作方法是左手上踝五寸按之，右手直踝而簞之。此法中，“按脉”为常见之法，“簞脉”古籍未见记载，由此引发了注家不同的意见。

1.1　对“簞”的解释

“簞”，多数注家释为“弹”。故此，这种诊脉法系用右手叩弹踝部，用左手在踝上五寸诊察脉象[3-4]。马继兴认为这种解释于医理未安。他将“簞”释为“簟”，以“簟”假为“撢”，认为“撢”为“探”之异写，如此而成探踝诊脉之说[5]。马继兴认为依据不足，但他对弹踝诊脉的怀疑却值得重视。“簞”字的释读疑问，在广濑熏雄对马王堆医书《脉法》的重新解读中得到了解决。他发现马王堆帛书残片中有“此不/揮之/病脉”几字可拼合入帛书《脉法》中。由此，右手的操作手法就是“揮之”。他认为“揮”与张家山汉简《脉书》中的“簞”均读为“弹”，义为叩弹[6]。

广濑氏将“簞”释为“揮”是正确的，但是“揮”不必释作“弹”可读如字。《说文·手部》：“揮，提持也。[7]”《太玄经·玄数》“揮系其名”[8]，东汉·宋忠注：“揮，指触也。[9]”《玉篇·手部》亦云：“揮，徒案切，触也。[10]”揮的“触”义应是从“提持”义引申过来的。“直踝而揮之”就是当踝而以指触脉。张家山汉简《脉书》中的“簞”为端母元部，“揮”为定母元部，二者声近韵同，系“揮”假借为“簞”。

1.2　简帛踝部诊脉法的操作方法

将“簞”释为“触”，则踝部诊脉的操作方法，当如马继兴所述：“用左手手指放在患者足内踝上方五寸处的动脉应手处切脉，同时用右手手指在患者足内踝直上方的动脉应手处压按探摸。[5]”据笔者体会，仅用左手按踝上五寸时脉的搏动并不明显，如果同时用右手在踝上部切按，两手就都可以明确地感受到脉的搏动。

1.3　简帛踝部诊脉法的诊察部位

从简帛原文看，踝部诊脉法切按的部位都在“踝”的周围。这个“踝”应是包括内、外踝部在内的整个足踝手腕部，所诊察的是足踝手腕部的经脉搏动情况。

*基金项目：教育部人文社科研究规划项目“简帛医书与早期传世医书对比研究”（17YJAZH039）；上海中医药大学凌耀星名师工作室（A1-Z20-302-0119）
作者简介：李海峰（1974-），男，上海人，教授，博士研究生，从事出土与传世早期医书研究。

1.3.1 “踝”统指足踝手腕在古籍中多见“踝”,《说文·足部》“足踝也”。段注:“踝者,人足左右骨隆然圆者也。在外者谓之外踝,在内者谓之内踝。[7]81”《释名·释形体》:“踝,确也。居足两旁,硗确然也。亦因其形踝踝然也。[11]”在字书中,踝仅指足踝,又特别指足内外之高骨。但在中医古籍中,多见以踝统指足踝手腕,包括内踝、外踝在内的整个踝腕部[12],如《黄帝内经》中就有多则用例。《素问·骨空论篇》:“臂骨空在臂阳,去踝四寸两骨空之间”[13]中,“踝”指腕部。《灵枢·经脉》“小肠手太阳之脉,起于小指之端,循手外侧上腕,出踝中”[14],“踝”亦指手腕。故杨上善注曰:“足胫骨与足腕骨相属之处,著胫骨端内外高骨,名曰内外踝;手之臂骨之端,内外高骨,亦名为踝也。[15]”又《灵枢·经脉》“足太阳之别,名曰飞阳,去踝七寸,别走少阴。……足少阳之别,名曰光明,去踝五寸,别走厥阴……足阳明之别,名曰丰隆,去踝八寸,别走太阴”[14]37,足太阳、足少阳、足阳明之别皆言去踝若干寸而别走,足太阳脉走于胫后廉,足阳明脉走于胫外廉,俱非外踝骨直上,故此处的“踝”当是笼统指足踝部,而非限于足内外之高骨。

1.3.2 诊踝部之脉实为诊察手足十一经脉 在张家山汉简《脉书》中,踝部诊脉法接叙于十一经脉的循行路线和所主病症之后,说明这一诊脉法是用于诊察前述的十一条经脉变动的。这十一条经脉分别经过足踝、手腕周匝且相互之间很少有分支相连通,所以欲知十一条经脉的变动情况,理应切按十一经脉在足踝、手腕处的脉动部位。这些部位可以称作十一条经脉的脉口或气口[16],这也是“相脉之道”这一段中记述的内容。根据各经脉的循行路线,切按各经脉在踝部的脉动部位进行比较,以有变动者为病脉。如“它脉滑,此脉涩”,用它脉和此脉进行对比,“滑”和“涩”显然不是同一条经脉上踝上五寸和踝部的脉象,而是不同经脉的脉象。另外,文中在谈到“脉固有动者”时,分别列举了手和足的经脉,都说明诊察踝部之脉实为诊察手足十一经脉在踝腕部的脉动。

1.3.3 诊察足踝手腕各经脉的脉象实践可行 根据临床实操可以发现,在足踝、手腕周匝各条经脉循行的路线上,确实可以触及脉的搏动,即本诊法具有现实的可操作性。

总之,张家山汉简《脉书》及马王堆医书《脉法》中记载的踝部诊脉法,当是通过分别切按足踝、手腕上五寸处及腕踝周匝各条经脉的搏动,根据其异于它脉的表现而确定病变的经脉。

2 踝部诊脉法在后世的演变

简帛医书记述的“相脉之道”在后世仍有流传,《太素》《素问》及其注解中均有相关记载。通过对这些记载的分析,可以大致窥见踝部诊脉法的演变轨迹。

2.1 操作手法由“掸”变“弹” 在传世医书中,对踝部诊脉法的最早记载保存在仁和寺本《太素·诊候之一》(抄于唐光启三年,公元887年)中。其文曰:“以左手上去踝五寸而按之,右手当踝而弹之,蠕蠕然者不病;其应疾,中手浑浑然者病;中手徐徐者病,其应上不能至五寸者,弹之不应者死。[15]426”这一段的内容和简帛医书的记述基本一致,但用了“弹”未用“掸”或“箪”;并在其后记述了“其应”的诸般不同,如“其应疾,中手浑浑然者病”等,此处“其应”当指用手叩弹经脉后的反应。可见,在此时踝部诊脉法已经出现了第一种变化,即操作手法的改变,由“掸脉”变为“弹脉”。

2.2 诊脉部位由足踝手腕变为足踝 《素问·三部九候论篇》也有踝部诊脉法的记载,文字与《太素》略有不同。其文曰:“以左手足上,上去踝五寸按之,庶右手足当踝而弹之,其应过五寸以上,蠕蠕然者不病;其应疾,中手浑浑然者病;中手徐徐然者病;其应上不能至五寸,弹之不应者死。[13]91”《素问》的记载较《太素》多了个“足上”二字,提示踝部诊脉法在流传过程中出现的第二种变化,即诊脉部位的改变,由诊察足踝手腕变为仅诊察足踝。

认为踝部诊脉法仅限于诊察足踝之脉的看法,在魏晋时期即已存在。宋·林亿等在新校正中云:“《甲乙经》及全元起注本并云:‘以左手足上去踝五寸而按之,右手当踝而弹之。’[13]91”《甲乙经》和《素问》全注本均明确记载了只诊察足踝部之脉。

2.3 诊足踝部之脉局限为诊内踝上五寸 《素问》全元起注中指出,踝部诊脉的具体部位在“内踝之上,阴交之出”。阴交即三阴交。全元起认为踝上五寸为三阴交穴,此与今天所说三阴交在踝上三寸观点不同,但与马王堆医书《阴阳十一脉灸经甲本》所说:“厥阴脉……上踝五寸【而出于太阴之】后[2]201”正相吻合。《针灸甲乙经》卷三“足太阴及股凡二十二穴第三十”云:三阴交为“足太阴、厥阴、少阴之会”[17]。全元起认为三阴交“通于膀胱,系于肾,肾为命门”。《难经·三十六难》云:“命门者,诸神精之所舍,原气之所系也;男子以藏精,女子以系胞。[18]”诊察三阴交可知命门,进而可知神、精、原气的情况,故其说“是以取之,以明吉凶”。

《太素》杨上善注也认为,踝部诊法当诊内踝上五寸,但杨上善对诊察此处所持的理由与全元起不同。他说:“人当内踝之上,足大阴脉见,上行至内踝上八寸,交出厥阴之后,其脉行胃气于五脏,故于踝上五寸,以左手按之,右手当踝弹之。[13]426”杨上善强调足太阴脉行胃气于五脏,故诊内踝上五寸实为诊察足太阴脉。

敦煌卷子《三部九候论》(法国编号:P.3287)中

也有踝部诊脉法的记载,所诊亦是内踝上五寸:“以左手去足内踝上五寸,指微按之,以右手指当踝上微而弹之。[5]”据马继兴考证,此卷子当为唐高宗时写本[19]。可见,踝部诊脉当诊察内踝上五寸,是南北朝至唐朝初期的普遍认识,这也可以视为踝部诊脉法在流传过程中出现的第三种变化。

2.4 诊踝部之脉变为诊手、足太阴脉

《素问·三部九候论篇》王冰注表达了另一种意见:“手足皆取之,然手踝之上,手太阴脉。足踝之上,足太阴脉。[13]91”王冰认为踝部诊脉法当取手、足太阴脉。此虽然未若简帛医书中遍诊手足十一经脉为周全,但较之全元起、杨上善的认识却多出了诊察手太阴脉的内容。王冰生年晚于全元起和杨上善,他或还可见到全注、杨注及敦煌卷子《三部九候论》的内容,但他不取他们明言的“足内踝”,反取手、足太阴为诊,其说应有渊源,当是上从于简帛医书诊察手腕、足踝之说。

总之,踝部诊脉法在流传过程中,其操作方法和切按部位两方面都发生了变化。由于其操作由触脉改为弹脉,使得操作的难度大大提升,而后人对切按部位的歧见更是影响其流传,以致最终湮没于历史之中。

3 踝部诊脉法与《黄帝内经》诊脉法的关系

踝部诊脉法作为一种早期的脉诊法,其蕴含的脉学思想被《黄帝内经》所传承和发扬。踝部诊脉法在后世的演变过程,体现了《黄帝内经》脉学思想的影响。

3.1 三部九候诊脉法融合了踝部诊脉法内容

《素问·三部九候论篇》论述三部九候诊脉法,其中即包含了踝部诊脉法的内容。该篇在谈到以三部九候诊脉“何以知病之所在”时,岐伯答道:“察九候独小者病,独大者病,独疾者病,独迟者病,独热者病,独寒者病,独陷下者病。[13]91”这与简帛医书中踝部诊脉法用“它脉”和“此脉”的比较来判断有过之脉的思想一脉相承。这一思想也成为中医脉诊的基本指导思想之一。《素问·三部九候论篇》在记述九候何以诊病之所在后,接叙踝部诊法,并增加了其“应”的内容,把“应”的内容作为九候相应的一部分。如此,《素问·三部九候论篇》就把踝部诊脉法改造并融入了三部九候诊脉法中,并成为后者的理论和操作方法的主要来源之一。

3.2 寸口诊脉法重太阴思想影响后人对踝部诊脉法的认识

《素问·平人气象论篇》《素问·征四失论篇》等篇章中记载了单取寸口脉以察病症的内容,寸口也就是气口。在《素问·经脉别论篇》中说:“脐精神明,留于四脏,气归于权衡。权衡以平,气口成寸,以决死生”[13]95,说明取寸口可以了解五脏虚实,决断死生。在《素问·五脏别论篇》中岐伯曰:“胃者,水谷之海,六腑之大源也。五味入口,藏于胃以养五脏气,气口亦太阴也。是以五脏六腑之气味,皆出于胃,变见于气口。[13]53”寸口为五脏主,因为其是太阴脉口。五脏六腑之气皆赖胃气以养,胃气见于足太阴,手太阴与足太阴经气相通,故诊寸口可知胃气而晓五脏六腑气的盛衰。对于手、足太阴脉之间的关系,张介宾还从水谷代谢的角度做了阐释:“《营卫生会篇》曰:‘谷入于胃,以传与肺,五脏六腑,皆以受气。’《厥论》曰:‘脾主为胃行其津液者也。’《经脉别论》曰:‘饮入于胃,游溢精气,上输于脾。脾气散精,上归于肺。’然则胃气必归于脾,脾气必归于肺,而后行于脏腑营卫,所以气口虽为手太阴,而实即足太阴之所归,故曰气口亦太阴也。[20]”总之,人体的精气主要源于脾胃,其输布赖于脾肺,脾肺俱为太阴。另外,肺主呼吸清气,清气是人体精气的另一重要来源。因此,太阴脉中的气血状况实能反映全身的气血状况,这就为寸口诊脉法奠定了理论基础。杨上善、王冰等或是受此启发,兼及寸口脉亦在踝周,切按寸口本也属于踝部诊脉法的一部分,故用诊察太阴脉以解释踝部诊脉法。

4 总结

从踝部诊脉法的演变过程,结合其与《黄帝内经》中各种诊脉法的关系,已经可以大致地勾画出脉诊在汉唐时期的部分图像。在西汉早期,踝部诊脉法流行,在此基础上渐渐衍生出三部九候诊脉法、寸口诊脉法、足内踝上五寸诊脉法等。最终,在历史的选择下,寸口诊脉法得到了保留和发展,其他诊脉法逐渐消失。而踝部诊脉法以脉的异动诊断病脉的思想在后世的诊脉法中得到了传承,寸口脉法中独重太阴的思想则成为后世理解踝部诊脉法的重要基石。当然历史的真相是否如此,可能还需要更多出土文献的佐证。但是踝部诊脉法是西汉早期的重要诊脉法,应是毋庸置疑的。

参考文献:

[1] 张家山二四七号汉墓竹简整理小组. 张家山汉墓竹简[二四七号墓](释文修订本)[M]. 北京:文物出版社,2006:126.
[2] 裘锡圭. 长沙马王堆汉墓简帛集成(六)[M]. 北京:中华书局,2014:206.
[3] 魏启鹏,胡翔骅. 馬王堆漢墓醫書校釋[M]. 成都:成都出版社,1992:39.
[4] 周祖亮,方懿林. 简帛医药文献校释[M]. 北京:学苑出版社,2014:64.
[5] 马继兴. 继敦煌残卷中发现《内经》古诊法后的再发现[J]. 甘肃中医学院学报,1990,7(4):10-12.
[6] 广濑熏雄. 读马王堆汉墓帛书《脉法》小札[C]//张德芳. 甘肃省第二届简牍学国际学术研讨会论文集·读马王堆汉墓帛书《脉法》小札. 上海:上海古籍出版社,2012:607-610.
[7] 段玉裁. 说文解字注[M]. 上海:上海古籍出版社,1981:597.
[8] 杨雄. 太玄集注[M]. 北京:中华书局,1998:193.
[9] 王先谦. 释名疏证补[M]. 上海:上海古籍出版社,1984:124.
[10] 马继兴. 马王堆古医书考释[M]. 长沙:湖南科学技术出版社,1992:293.

(下转第 43 页)

【理论探讨】

唐以前五色诊研究*

丁 媛
(上海中医药大学, 上海 201203)

摘要：五色诊首见于《周礼》,唐以前(包括唐)的出土文献和传世典籍中有许多关于五色诊的记载。五色诊的理论基础是五色为五脏之气外发,诊断部位主要是在面部。五色诊常用于诊断五脏之病和判断疾病预后,具体方法一种是本色过于显露,另一种是转为客色。古人认为五色通天应时可与脉诊合参,根据五行生克乘侮的关系来判断疾病和预后。古人也意识到在研究人体生命活动、生理功能和病理变化时不能局限于五行的抽象概念,必须要从实际出发,因此五色诊还增加了许多补充内容,并以五行学说为理论核心,又被数术家所用成为相术的一部分,根据人之五色来判断吉凶。五色诊曾是重要的诊病方法,但因其缺陷和局限性,后世逐渐沦为辅助性诊法。

关键词：望色;五行学说;色脉合参
中图分类号：R241.24 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0036-05

Study on Five Color Diagnosis Before Tang Dynasty

DING Yuan
(*Shanghai University of Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*)

Abstract: Diagnosis by five colors firstly appeared in *Zhou Li* (Rites of Zhou Dynasty). The records about diagnosis by five colors in unearthed documents and ancient books before Tang Dynasty (including Tang Dynasty) are numerous. The theoretical basis of diagnosis by five colors is based on the external manifestations of health condition of five viscera (heart, liver, spleen, lungs and kidneys). Diagnosis site is mainly on the face. It is often used to diagnose the diseases of five viscera and prognosis of the diseases. There are two specific methods: one is original complexion is revealed too much; another one is to turn to visiting complexion. The ancients believed that the five colors were corresponding to nature and seasons, combined with pulse diagnosis, and judged the disease and prognosis according to the relationship between the five elements. The ancients also realized that when studying human life activities, physiological functions and pathological changes, they should not be limited to the abstract concept of the five elements, but must start from the actual and present facts. Therefore, five-color diagnosis added many supplementary contents. Diagnosis by five colors takes the theory of five elements as its theoretical core, which is also employed by astrologer. It became a part of physiognomy, judging good or ill luck according to people's five colors. Diagnosis by five colors was once an important diagnosis method, but gradually degraded to auxiliary diagnosis in later generations due to its defects and limitations.

Key words: Inspection of the complexion; Five elements theory; Combination of complexion and pulse

五色诊是我国古代医生常用的望诊方法,起源甚早。周代官方医生中的“疾医”(相当于现在的内科医生)就运用五色诊判断病人之生死。《周礼·天官冢宰》载:“(疾医)以五气、五声、五色视其死生。[1]155”相传五色诊源自黄帝和扁鹊,《史记·扁鹊仓公列传》中记载淳于意从公乘阳庆学习黄帝、扁鹊遗书,其中就有五色诊:“庆有古先道遗传黄帝、扁鹊之脉书,五色诊病,知人生死,决嫌疑,定可治。[2]2796”唐以前(包括唐)的出土文献和传世典籍中有诸多关于五色诊的记载,可见在当时五色诊是重要的诊病方法。然而随着后世舌诊的兴起,五色诊逐渐沦为辅助性诊法。本文通过考察相关文献,探讨五色诊的理论与应用及其由盛转衰的原因。由于笔者自身学识有限,若有疏漏、偏颇之处,祈请方家批评指正。

1 五色诊的理论基础

1.1 五色为五脏之气外发

五色即青、赤、黄、白、黑,古人根据五行学说将五色与五脏联系起来。《黄帝内经》多处描述了五色与五脏的对应关系,如《灵枢·五色》云:“以五色命脏,青为肝,赤为心,白为肺,黄为脾,黑为肾。[3]650”老官山汉墓医简强调五脏之气分五色:“心气者赤,肺气者白,肝气者青,胃气者黄,肾气者黑,故以五臧(藏)之气【产】。[4]”黄龙祥指出,早期胃曾属于五脏之一,相当于后来脾的地位。后来脾逐渐与胃相提并论,最后脾完全取代了胃的地位[5]。除了医学文献之外,道教典籍《抱朴子内篇·杂应》也提到五脏之气分五色:“五脏之气,从两目出,周身如云雾,肝青气,肺白气,脾黄气,肾黑气,心赤气。[6]”道家认为五脏之气经由双目外发,令周身呈现出五色云雾。医家则认为人体以五脏为中

*基金项目:2019 年国家社科基金重大项目(19ZDA195)-出土先秦秦汉医药文献与文物综合研究
作者简介:丁 媛(1982-),女,浙江台州人,副研究员,博士研究生,从事出土涉医文献与唐以前医学史研究。

心,通过经络系统把六腑、五体、五官、九窍、四肢百骸等联系起来。五脏深居体内,通过经络沟通表里,五脏之气外发,对应的经脉也显现出相应的颜色。《素问·经络论篇》载:“心赤,肺白,肝青,脾黄,肾黑,皆亦应其经脉之色也。[7]2274”五脏与五体相合,五体也呈现五色。《素问·五脏生成篇》载:“白当皮,赤当脉,青当筋,黄当肉,黑当骨。[7]581”

在正常情况下,五脏之气外发所表现出的肤色在《素问·五脏生成篇》有所描述:“生于心,如以缟裹朱;生于肺,如以缟裹红;生于肝,如以缟裹绀;生于脾,如以缟裹栝楼实;生于肾,如以缟裹紫,此五脏所生之外荣也。[7]578”五脏之常色如同白绢包裹于五色之外,含蓄且有光泽。当疾病发生时,五脏之气受损肤色首先有所变化。如《灵枢·邪气脏腑病形》云:“正邪之中人也微,先见于色,不知于身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情。[3]63”老官山汉墓医简也指出:“始生,甚微且精,其在嵩(毫)①肤之时,几于色变。[8]”异常的五脏之色往往表现为五色过于显露,甚则晦暗枯槁,抑或是他色相乘。

1.2 头面部分候五脏

“有诸内必形诸于外”,色随气华,五脏之气的盛衰主要表现在面部。面部血脉丰富,气血上荣头面,《灵枢·邪气脏腑病形》载:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上于面而走空窍。[3]60”再加上面部暴露于外,因此五色诊大多是观察面部。观察面部有的是根据整体肤色和光泽的变化,也有将面部进一步的划分。《灵枢·五色》云:“五色之见也,各出其色部。[3]631”这种以面部分候脏腑的部位分区法较为复杂,如《内经》中就记载了多种不同的分区方法。根据历代注家的考证,《灵枢·五色》中五脏望诊对应的部位是肺-眉间,心-两目之间,肝-鼻柱,脾-鼻尖,肾-颊。《灵枢·五阅五使》中缺少肺脏,其余四脏是肝-眦,脾-唇,心-颧,肾-颧与颜。《素问·风论篇》中五脏对应的部位是肺-眉上,心-口,肝-目下,脾-鼻上,肾-肌(或作“颐”)。另有单指观察“明堂”部位。“明堂”指鼻或特指鼻准头。虽然在《灵枢·五阅五使》和《灵枢·五色》中皆否认“五色独决于明堂”,但是在东汉末年张仲景的《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》中就有以鼻头部位肤色来判断病证的。

《千金翼方·色脉·诊气色法》还提出了五脏“门户”的概念:“按《明堂》察色,有十部之气,知在何部,察四时五行王相,观其胜负之变色,入门户为凶,不入为吉……所谓门户者,阙庭,肺门户;目,肝门户;耳,肾门户;口,心脾门户。若有色气入者,皆死。[9]626-627”古人将五官分属五脏,肝肾脾三脏之门户就是其对应的五官。心之官为舌,舌在口中,故其门户同为口。至于肺之门户“阙庭”所指为何?《灵枢·五色》载:“阙者,眉间也;庭者,颜也。[3]629”清·汪昂注:“颜,额也。[3]630”肺之门户当指额头眉间部位。

2 五色诊的单独应用

2.1 五脏患病显露本色

古人认为,五脏患病首先表现出五脏之本色过于显露。唐·孙思邈的《千金翼方·色脉·诊气色法》云:“肝受病色青;心受病色赤,脾受病色黄;肺受病色白;肾受病色黑”,小字注“皆先视于本色”[9]622。老官山汉墓医简也有相关记载:“故曰:青乘青曰气在筋,若亡其外曰伤肝;黑【乘黑曰在骨,亡外曰伤】肾;白乘白曰在皮,亡外曰伤肺;黄乘黄自<曰>在肉,亡外曰伤胇(脾);赤乘赤曰在脉,【亡外曰伤心】[10]”本色相乘,病气在五体,若五色过于显露在外,表明疾病已伤及五脏。老官山汉墓医简还指出,本色相乘提示疾病预后较好,如“仓(苍)乘仓(苍)可治而久”“敝昔曰:白乘白病自已,所谓白乘白者”[10]。

传世文献更注重观察五色之夭泽,《素问》对此有许多形象的描述。如《素问·五脏生成篇》载:“色见青如草兹者死,黄如枳实者死,黑如炲者死,赤如衃血者死,白如枯骨者死,此五色之见死也。青如翠羽者生,赤如鸡冠者生,黄如蟹腹者生,白如豕膏者生,黑如乌羽者生,此五色之见生也。[7]574-577”皮肤的光泽有赖于人体脏腑精气的滋养,显露于外的肤色若荣润有光泽,说明五脏虽有疾患但精气未衰,预后较好;若晦暗枯槁说明脏腑病重,精气衰败,预后极差。《素问·玉版论要篇》将其划分为 4 个阶段,每个阶段采取不同的治疗方法,对应的病程时间也长短不一:“其色见浅者,汤液主治,十日已。其见深者,必齐主治,二十一日已。其见大深者,醪酒主治,百日已。色夭面脱,不治,百日尽已。[7]717-719”

2.2 五脏患病转为客色

五脏患病除了显露本色之外,还有可能转变为其他颜色,称之为“客色”,这通常是疾病恶化的征兆。敦煌卷子 P. 3390 中就指出:“本色忽变”出现“客色”是“五藏有疾,府有绝气”,预后不佳。又进一步根据患者头面部的颜色来预测具体的死亡日期:“凡人面有本色忽变,本金色白忽赤色,则客色来;木色青忽白,客色来;水色黑忽黄,客色也;火色赤忽黑,客色也;土色黄忽青色,客色至。此皆是五藏有疾,府有绝气,不重病亡,即非意死。候病人法:病人肾病,面唇俱肿,脾白<黄>,戊己日死;肝病,皮肉白,脾<肺>白,庚辛日死;肺病,颊赤目肿,心赤,丙丁日死;脾病,唇青,肝色青,甲乙日死;心病,目黑,肾色黑,壬癸日死。[11]”本色、客色、死期的天干都各有其五行属性,客色和天干的五行属性相同,与本色是五行相克关系,具体列表如下。

① 王一童等将“嵩”读为“膏”,不确,此当读为“毫”。

忽变前			原理	忽变后			死期	
五病	本色	五行	五行相克	客色	五脏	五行	日干	五行
肝病	青	木	金克木	白	肺	金	庚辛	金
心病	赤	火	水克火	黑	肾	水	壬癸	水
脾病	黄	土	木克土	青	肝	木	甲乙	木
肺病	白	金	火克金	赤	心	火	丙丁	火
肾病	黑	水	土克水	黄	脾	土	戊己	土

敦煌卷子P.3390前面部分是唐代的相书,上述“候病人法”是其中一小段内容,我们怀疑这部分内容源自医书。晋·王叔和的《脉经》卷五和唐·孙思邈的《备急千金要方》卷二十八都有一篇题名为“扁鹊华佗察声色要诀”。其中,有与“候病人法”相似的内容,只是文字较为简略。如《脉经》卷五载:“肝病皮白,肺之日,庚辛死。心病目黑,肾之日,壬癸死。脾病唇青,肝之日,甲乙死。肺病颊赤目肿,心之日,丙丁死。肾病面肿唇黄,脾之日,戊己死。[12]”

2.3 具体临床应用

《史记·扁鹊仓公列传》载有淳于意以五色诊病的具体医案,淳于意看到齐丞相舍人奴的面色呈“杀然黄”,这是“伤脾之色”,即脾脏本色外现且无光泽。仔细观察之后又发现呈“死青之兹”,即“土不胜木”,肝之客气忽现。淳于意不是用日天干的五行相克来预测死期,而是用四时的五行相克推测“至春死”[2]2806-2807。

涉及五脏具体病证时,也会运用五色诊。如《素问·痿论篇》用五色诊来辨别五脏痿:“肺热者色白而毛败,心热者色赤而络脉溢,肝热者色苍而爪枯,脾热者色黄而肉蠕动,肾热者色黑而齿槁。[7]1921”五脏之热令五体失养产生五痿,并通过五色诊加以辨别。又如《素问·风论篇》根据面部不同部位的五色来诊断五脏风病:“肺风之状,多汗恶风,色皏然白,时咳短气,昼日则瘥,暮则甚,诊在眉上,其色白。心风之状,多汗恶风,焦绝善怒吓,赤色,病甚则言不可快,诊在口,其色赤。肝风之状,多汗恶风,善悲,色微苍,嗌干善怒,时憎女子,诊在目下,其色青。脾风之状,多汗恶风,身体怠惰,四肢不欲动,色薄微黄,不嗜食,诊在鼻上,其色黄。肾风之状,多汗恶风,面痝然浮肿,脊痛不能正立,其色炲,隐曲不利,诊在肌上,其色黑。[7]1840-1847”导致五脏风的病因有二,一是在其五行旺盛时感受风邪,二是经络受邪,特指背部五脏俞穴。除了“多汗恶风”是五脏风的共同症状之外,其余症状各有不同。五色诊是诊断五脏风的重要依据,每一句前后2次强调对应的颜色,如肺风“色皏然白”,句末又言“其色白”。

3 五色诊与脉诊合参

3.1 五色通天应时,与脉相参

古人将人与自然视为一个整体,人是自然界的产物,自然界存在着人类赖以生存的条件,自然界的各种变化必然会影响人体,称作“天人相应”。其理论基础为“气”,是构成世界的本原,自然之气与人体之气相应。人体的五色不仅反映内在脏腑之气的盛衰,而且随着自然之气的更替有所变化。

一年分春夏秋冬四时,古人为了与五行相配,增加了季夏(或作长夏)合称为五时。《千金翼方·色脉·诊气色法》记载了五色在相应的时令中显露出来:“春,面色青,目色赤,新病可疗,至夏愈;夏,面色赤,目色黄,新病可疗,至季夏愈;季夏,面色黄,目色白,新病可疗,至秋愈;秋,面色白,目色黑,新病可疗,至冬愈;冬,面色黑,目色青,新病可疗,至春愈。论曰:此四时王相本色见,故疗之必愈。夫五脏应就五行,若有病,则因其时色见于面目,亦犹灼龟于里,吉凶之兆形于表也。[9]622”春为木气旺盛之时,此时感受的邪气易伤肝。自然之气太过作用于人体,令五脏之气受损。春季肝气伤,表现为本色外现,故面色青。目色与面色不同,目色为赤,赤属火,对应心,可能是母(肝)病及子(心)所致。新病预后较好,病愈的时间也是根据五行相生的原理,夏属火,木生火,其余四脏以此类推。

古人常将五色与脉象合参,因为脏腑气血之盛衰直接反映于脉象,自然界阴阳之气的消长也影响着四时脉象。《素问·移精变气论篇》中谈及色脉是上古医家所推崇的诊法:“色脉者,上帝之所贵也,先师之所传也。上古使傲贷季,理色脉而通神明,合之金木水火土四时八风六合,不离其常,变化相移,以观其妙,以知其要,欲知其要,则色脉是矣。色以应日,脉以应月,常求其要,则其要也。夫色之变化,以应四时之脉,此上帝之所贵,以合于神明也,所以远死而近生。[7]668-672”“傲贷季”,相传是岐伯之师,擅长诊察病人的五色和脉象。上文强调色脉需结合五行、四时、阴阳、八风、六合等综合判断,并用日月来比喻色脉。以日喻色,是因为两者都通过明晦呈现变化;以月喻脉,是因为一年有十二月,人体有十二经脉,月有盈亏,脉有盛衰。老官山汉墓医简则以声音与回声、形体与影子来比喻脉象与五色的关系:“五色甬(通)天,脉之出入与五色相应也,酗(犹)乡(响)之应声也,犹京(景-影)象刑(形)。[4]”

3.2 色脉合参断病预后

至于色脉具体的对应关系,在《灵枢·邪气脏腑病形第四》中有详细的记载:“色青者,其脉弦也;赤者,其脉钩也;黄者,其脉代也;白者,其脉毛;黑者,其脉石。见其色而不得其脉,反得其相胜之脉,则死矣;得其相生之脉,则病已矣。[3]64”“弦”“钩”“代”“毛”“石”此指五脏脉象。五色与脉象不符,说明患有疾病,并根据两者的五行生克关系可以进

一步判断疾病的预后。如色青(五行属木),其脉毛(五行属金),金克木,则为死证;其脉石(五行属水),水生木,则疾病好转。老官山汉墓医简中也有类似的记载,但方法有所不同:“凡脉与五色变,内乘外者死,外乘内者可。[13]”“内”指脉象,“外”指五色,“可”指病愈。脉象与五色不符合,若内乘外预后差,若外乘内预后佳。

《素问·玉机真脏论篇》载有五脏真气衰败所出现的真脏脉,每一种脉象都有其对应的色泽:“真肝脉至,中外急,如循刀刃责责然,如按琴瑟弦,色青白不泽,毛折,乃死。真心脉至,坚而搏,如循薏苡子累累然,色赤黑不泽,毛折,乃死。真肺脉至,大而虚,如以毛羽中人肤,色白赤不泽,毛折,乃死。真肾脉至,搏而绝,如指弹石辟辟然,色黑黄不泽,毛折,乃死。真脾脉至,弱而乍数乍疏,色黄青不泽,毛折,乃死。诸真脏脉见者,皆死不治也。[7]987-990”真脏脉通常见于疾病危重阶段,每种脉象对应两种相兼色,一种是本色,另一种是相克色。如肝属木,青色属木,白色属金,金克木,其余四脏同理类推。

上述这些通过色脉判断疾病预后的方法大都拘泥于五行生克关系。另有根据临床的具体症状结合色脉来诊断疾病。如《素问·脉要精微论篇》云:“肝脉搏坚而长,色不青,当病坠若搏,因血在胁下,令人喘逆;其软而散色泽者,当病溢饮,溢饮者渴暴多饮,而易入肌皮肠胃之外也。胃脉搏坚而长,其色赤,当病折髀;其软而散者,当病食痹。脾脉搏坚而长,其色黄,当病少气;其软而散色不泽者,当病足胕肿;若水状也。肾脉搏坚而长,其色黄而赤者,当病折腰;其软而散者,当病少血,至今不复也。[7]814-819”这里不细分脏腑病脉,概言之“搏坚而长”和“软而散”。王冰注:“诸脉搏坚而长者,皆为劳心而藏脉虚极也……诸脉软散,皆为气实血虚也。[7]809-810”脾病为本色现,肝、胃、肾病皆非本色,且无严格的五行生克关系。肝病和脾病还关注到皮肤的色泽。

4 五色诊在数术中的应用

现存文献中,关于五色诊应用最早的记载是睡虎地秦简《日书》。甲种《日书》“病”篇和乙种《日书》“有疾”篇内容相近,将病日的天干按五行分成 5 组,根据五行学说进行占测,其中就包括病者死亡时呈现出的肤色。如睡虎地秦简甲种《日书》简 70 贰-71 贰:“丙丁有疾,王父为祟,得之赤肉、雄鸡、酉(酒)。庚辛病,壬有间,癸酢。若不酢,烦居南方,岁在南方,赤色死。[14]”丙、丁日属火,致病物是赤肉、雄鸡、酒等属火的酒食。《说文·疒部》:“病,疾加也。[15]”“间”是指疾病好转,但尚未痊愈。“酢”指疾病痊愈。庚辛日属金,火克金,疾病加重;壬癸日属水,水克火,疾病好转。“烦”与“岁”所处的方位皆是南方火位。若死亡肤色为赤色。数术中的相术常常根据人之五色来判断吉凶,这在诸子文献中就多有提及。如《荀子·非相》:“相人之形状颜色,而知其吉凶妖祥。[16]”又如《论衡·自纪》:“人面色部,七十有余,颊肌明洁,五色分别,隐微忧喜,皆可得察,占射之者,十不失一。[17]”

5 结语

在古代,医学被称作方技,常常与数术并称,统称为方术。数术被认为是研究自然之大宇宙,而方技被认为是研究人体之小宇宙。数术与方技中的一些理论和思想是共通的,如气、阴阳、五行、天人感应等。因此,数术家也常常利用五色诊来占测疾病。五色诊的理论核心是五行学说,主要以五色对应五脏、五体、经脉等,结合时令与脉诊合参,再根据五行生克乘侮判断疾病和预后。五行学说在古代医学领域不仅被用作理论上的阐释,而且还指导临床实践。当然,古人也意识到在研究人体生命活动、生理功能和病理变化时,不能局限于五行的抽象概念,必须要从实际出发。因此,五色诊还有许多补充内容。如在人体的经络体系中不仅有经脉还有络脉。《素问·经络论篇》指出:“阴络之色应其经,阳络之色变无常,随四时而行也。寒多则凝泣,凝泣则青黑;热多则淖泽,淖泽则黄赤,此皆常色,谓之无病。[7]2274-2276”观察络脉的部位主要是皮部。《素问·皮部篇》谈到阳明之络脉在皮部显现出五色,提示不同的疾病:“其色多青则痛,多黑则痹,黄赤则热,多白则寒,五色皆见,则寒热也。[7]2254-2255”阳络的常色因四时寒热呈现出青黑和黄赤,常色与病色的不同之处应该是其颜色是否含蓄。五色诊也会用于诊断非五脏病证。如《金匮要略·脏腑经络先后病脉证第一》载:“色青为痛,色黑为劳,色赤为风,色黄者便难。[18]”

虽然这些补充内容从一定程度上弥补了主体理论的缺陷,但是在实际操作时也存在着局限性。如五色不易辨别,古人认为五色诊是上等医生所掌握的技能。《千金翼方·色脉·诊气色法》云:“上医察色,次医听声,下医候脉。是知人有盛衰,其色先见于面部。所以善为医者,必须明于五色,乃可决生死,定狐疑。[9]622”五色诊虽然在唐以前举足轻重,但是到了后世地位逐渐被舌诊所取代。《中国医学源流论》载:“舌法为古人所不详,仅《伤寒论》有舌白、舌滑之说。元·杜清碧《金镜录》始推至三十六图。[19]”元代出现舌诊专著《敖氏伤寒金镜录》,明清以后随着温病学派的兴起,对舌诊尤为重视。医家在临床实践中发现,病邪的性质、病势的深浅、气血的盛衰、津液的盈亏、脏腑的虚实等都能较为客观地从舌象上反映出来,而且舌象的变化迅速而鲜明,更容易被众多医家所掌握。因此医家常用的诊法由色脉合参转变为舌脉相参,五色诊逐渐沦为辅助性诊法。

说明:所引出土文献的释文中,不能辨识或无法补出的残缺文字用“□”表示;残缺字数无法确定的用“▫”表示;原有缺文,依残笔、文义或参照其他文献补出的文字外加“【】”表示。

参考文献:

[1] 郑玄,贾公彦.周礼注疏(十三经注疏)[M].彭林,整理.上海:上海古籍出版社,2010:155.

[2] 司马迁. 史记[M]. 北京:中华书局,1959: 2796.
[3] 黄帝内经灵枢纂义[M]. 翟双庆,王育林,主编. 北京:学苑出版社,2018:650.
[4] 柳长华,顾漫,周琦,等. 四川成都天回汉墓医简的命名与学术源流考[J]. 文物,2017(12):58-69.
[5] 黄龙祥. 中国针灸学术史大纲[M]. 北京:华夏出版社,2001:398.
[6] 王明. 抱朴子内篇校释(新编诸子集成)[M]. 北京:中华书局,2018:275.
[7] 黄帝内经素问纂义[M]. 王育林,翟双庆,主编. 北京:学苑出版社,2018: 2274.
[8] 王一童,李继明,贾波.《敝昔诊法》的诊断理论探析[J]. 中华中医药杂志,2017,32(5):2276-2279.
[9] 孙思邈. 千金翼方校释[M]. 李景荣,苏礼,焦振廉,等,校释. 北京:人民卫生出版社,2014: 626-627.
[10] 刘小梅,李继明. 老官山汉墓医简中的色诊内容初探[J]. 中医药文化,2016,11(6):29-32.
[11] 上海古籍出版社,法国国家图书馆. 法藏敦煌西域文献(第 24 册)[M]. 上海:上海古籍出版社,2002:55.
[12] 脉经校注[M]. 沈炎南,主编. 北京:人民卫生出版社,2013:124.
[13] 梁繁荣,王毅,李继明,等. 揭秘敝昔遗书与漆人:老官山汉墓医学文物文献初识[M]. 成都:四川科学技术出版社,2016:61.
[14] 陈伟. 秦简牍合集(壹)[M]. 武汉:武汉大学出版社,2014:393.
[15] 许慎. 说文解字[M]. 北京:中华书局,2013:151.
[16] 王先谦. 新编诸子集成·荀子集解[M]. 北京:中华书局,2018:85.
[17] 黄晖. 论衡校释(新编诸子集成)[M]. 北京:中华书局,2018:1387-1388.
[18] 金匮要略校注[M]. 何任,主编. 北京:人民卫生出版社,2013:3.
[19] 谢观. 中国医学源流论[M]. 福州:福建科学技术出版社,2003:72.

收稿日期:2021-01-17

(责任编辑:杜松)

(上接第 29 页)

涉及骨与其他组织器官,同属性事物之间的关系,以及在有关病名、症状之中出现“骨”或骨名。根据出现“骨”字的描述可知,骨在结构上与五体中的筋、谿谷、少阴脉与奇恒之腑的髓关系密切;在五行归属中,与五藏的肾、四时的冬季、五行水中的北方、黑色、咸味等事物关系紧密。

《内经》理论把骨本身的特征及其与其他组织之间的联系有机地结合并共同纳入认识体系,从而形成了中医对人体结构内外广泛联系的独特观念。其基于动态地认识人体,以及人体与环境之间的交互感应,建立了内外联通的理论渠道,总结了内外调治相互影响的规律,为认识和诊治骨伤骨病提供了可行的方法。这种认识直接指导形成了后世中医各家对于治疗伤科骨病主以从肾着手的共识,形成了中医治疗骨折三期辨证的治疗原则,促进了中医治疗骨病取穴、用药、制器辅助等治疗手段的多样性,同时也保障了其疗效的确切性。

7.2 现状与启发

从目前临床治疗报道来看,能够反映出各医家对《内经》骨相关理论的使用,同时也可以发现后世对于其条文直接引用和使用的居多,而深入探究基础理论并获得进一步发展的却很少。这一现象主要表现为对《内经》骨相关理论研究阐发的不均衡性,如“肾主骨”理论作为《内经》中的经典理论被人熟知和广泛运用,而《内经》中的“少阳主骨”理论却甚少被提及[5],此外还有“谿谷属骨”[6-8]“骨属”[9]等理论,虽已引起有关学者关注,但尚未引起学界的普遍重视。即使在已有的骨相关理论研究中,也存在着链条环节脱失的现象。如在“肾主骨”的理论研究中,肾藏、少阴脉、骨、骨空、髓的一系列关系尚未理清;又如骨伤科临床常提到的“筋束骨”理论,条文源自《素问·痿论篇》,但其中所牵涉到的筋、肉、骨等概念的界定问题却鲜有做进一步的深入阐述。另一方面,目前中医骨伤科教学、临床中大量使用西方医学术语和概念,中医骨伤人员对自身的知识框架认知淡漠,在这双重因素的作用下,出现了骨伤科术语系统丢失的现状,即源自《内经》的中医骨相关基础理论正逐渐淡出专业领域,在其指导下进行实践的骨伤科临床处境非常不容乐观。

当前情况下最核心的工作就是要重新树立专业的基础知识体系。《内经》中人体骨的理论是一个内容丰富、联系广泛的系统,可以贯彻到中医诊断治疗的各个环节,对于针灸、骨伤以及其他相关学科的临床经验总结和现代研究,无论从深度还是广度上都有着重要的启迪意义。该理论值得持续深入挖掘整理,并借助现代技术手段进一步发展,使其在现代医学实践中更好地发挥指导作用。

参考文献:

[1] 季顺欣. 基于古代文献的中医骨伤诊疗理论研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016:98.
[2] 陈易, 徐琬梨, 刘国岩, 等.《黄帝内经》骨论探析[J]. 山东中医杂志, 2018,37(7): 538-540.
[3] 刘斌.《黄帝内经》五体理论的学术现状与价值展望[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(7): 2837-2841.
[4] 苏永强, 刘斌, 董福慧.《黄帝内经》人体骨数浅议[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(11): 1261-1263.
[5] 司誉豪, 马勇, 徐力立, 等. “少阳主骨”理论指代模糊的原因浅析[J]. 北京中医药大学学报, 2017,40(7):542-544.
[6] 刘斌, 董福慧.《黄帝内经》“谿谷属骨”理论初探[J]. 北京中医药, 2009, 28(7): 512-514.
[7] 刘兵. “溪谷”与腧穴内涵探讨[J]. 中国针灸, 2014,34(8): 772-774.
[8] 袁春胜.《内经》溪谷理论研究[D]. 济南:山东中医药大学,2019.
[9] 刘斌. 骨折断端微动的中医理论与实验研究[D]. 北京:中国中医科学院,2010.

收稿日期:2021-01-20

(责任编辑:郑齐)

【理论探讨】

《望诊遵经》面部色诊学术特色*

王章林，詹　杰，赵　文，丁珊珊，李灿东△
（福建中医药大学中医证研究基地，福州　350122）

摘要：汪宏所著《望诊遵经》是一部全面论述中医望诊的诊断学专著，面部色诊更是其中重要组成部分。笔者通读全书主要体会一是面色深浅浓淡可初步判定病证虚实，但要注意与光泽明亮度辨识相结合，也应注意排除非病理因素影响；二是临床常见五色交错同样需要结合光泽度的辨识，对判断病势轻重、预后吉凶具有重要意义；三是创造性地提出“明堂六部”划分，对辨识病变部位具有较高的实用性；四是可从面色的色质与部位准确把握面色的动态变化。通过本文阐述以期重新引起众医家对面部色诊的关注，切实发挥传统中医诊断理论对现代临床实践的指导作用。

关键词：《望诊遵经》；面部；色诊；汪宏
中图分类号：R241.24　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0041-03

Academic Characteristics of Facial Color Diagnosis in *Wang Zhen Zun Jing*

WANG Zhang-lin, ZHAN Jie, ZHAO Wen, DING Shan-shan, LI Can-dong△
(*Research Base of Traditional Chinese Medicine Syndrome, Fujian University of Chinese Medicine, Fuzhou* 350122, *China*)

Abstract: *Wang Zhen Zun Jing*, which wrote by WANG Hong, is a comprehensive inspection of diagnostics of traditional Chinese medicine monographs. Facial color diagnosis is an important part among it. This paper tries to: 1. Colour shades of identification; 2. Complexion and hybrid combination of identification; 3. Face parts classification identification; 4. The dynamic variation of the face recognition, to clarify the inspection according to the rich connotation of facial color diagnosis theory, analysis the concrete problems in actual operation, show the flexibility and the complexity of diagnosis, in order to cause the attention of the acknowledgement of facial color diagnosis, and develop the theory of traditional Chinese medicine diagnosis for the modern clinical practice guidance.

Key words: *Wang Zhen Zun Jing*; Facial; Color diagnosis; WANG Hong

《望诊遵经》[1]系清末新安医家汪宏所著。他强调中医诊法的重要性，认为“行医之道，无非诊治二途。望闻问切者，诊法也；针灸药石者，治法也。将欲治之，必先诊之，诊为治之先也”。作为一部全面论述中医望诊的诊断学专著，《望诊遵经》在中医诊断学领域内具有较高的学术价值。其以色诊内容最为丰富，甚有学者认为该书是色诊理论的巅峰之作[2]。“色为气血之所荣，面为气血之所凑，气血变幻，色即应之，色之最著，莫显于面”[3]。面色，作为一种中观表征参数，对人体健康状态的区分与识别、风险评估与干预效果评价具有显著意义。面部色诊对落实“五辨”（辨证、辨症、辨病、辨人与辨机）中医诊断思维的应用，提升临床诊断的准确性，为后续确立治法、遣方用药提供了有力依据。因此，本文试从面色深浅浓淡的辨识、面色兼杂组合的辨识、面色部位划分的辨识、面色动态变化的辨识等方面展开论述，阐明《望诊遵经》面部色诊理论的丰富内涵，解析实际操作中的具体问题，以期对中医临证有所裨益。

1　面色深浅浓淡的辨识

中医面部色诊主要诊察颜面部色调与光泽。《灵枢·五色》明确将五色分属于五脏，即“以五色命脏，青为肝，赤为心，白为肺，黄为脾，黑为肾”，为中医色诊理论奠定基础。汪宏继承《黄帝内经》色诊理论，并对颜面部五色深浅浓淡加以辨识，系统归纳其临床意义。《望诊遵经·五色相应提纲》言：“五色形于外，五脏应于内，犹根本之与枝叶也……故有病必有色，内外相袭，如影随形，如鼓应桴。”青、赤、黄、白、黑5种面色，能直观反映脏腑、经络、气血功能状态。同时，提出“色之浅淡者为虚，色之深浓者为实”[1]10“色浅淡者谓之微，色深浓者谓之甚。微者，正气虚；甚者，邪气实”[1]7的基本论断，结合颜面部区域划分进一步阐释：“色见于脏部者，其色深浓，当为脏气有余之病，其色浅淡，当为脏气不足之病。见于腑部者，其色深浓，当为腑气有余之病，其色浅淡，当为腑气不足之病”[1]6，明确通过辨识面色深浅浓淡，可初步判定病证虚实，有益于指导临床诊断。如“满面色红而气盛者，实热也。面色微赤，或隐或见者，虚热也”[1]32，只有诊断准确无误，治疗才能取效。

任何色调，不论深浓亦或浅淡，均需与光泽明亮

*基金项目：国家自然科学基金联合基金项目（U1705286）-以健康状态为核心的中医人工智能诊疗系统研究
作者简介：王章林（1990-），男，福建南平人，在读博士研究生，从事四诊信息采集及标准化研究。
△**通讯作者**：李灿东（1964-），男，福建石狮人，教授，博士研究生导师，从事中医诊断学研究，Tel：0591-22861513，E-mail：fjzylcd@126.com。

度辨识相结合,方可全面、规范、准确地诊断中医病证。《望诊遵经·色以润泽为本》云:“色以润泽为本,盖润泽者,血气之荣光明者……夫光明润泽者,气也,青赤黄白黑者,色也,有气不患无色,有色不可无气也。合言之,而气色之见不可离,分论之,而气色之辨不可混”,既不能将辨气与辨色截然分开,也不可将辨别色调与辨识光泽混为一谈并互相替代。“气者色之变,色者气之常,气因色而其理始明,色因气而其义乃著”[1]7。正是由于气色二者之间存在复杂的关联性,因此“分言之,则精微之道显”;而在实际面色诊察过程中,则需“合观之,则病症之变彰”。姚荷生根据颜面部光泽程度不同,将面色简洁、精当地划分为含蓄明润的平人之正色、暴露明润的病中之生色与暴露枯晦的病中死色等三类[4],对认识整体病势具有极大帮助。全面考虑面部色调及明亮度,能够预先把握疾病预后转归的变化趋势,提高中医诊断的预判性。正如汪宏所谓:“气至色不至者生,色至气不至者死。”

值得注意的是,面色深浅容易受到诸如地域、气候、情绪、饮食等非病理因素影响。因此,在辨识面色深浅浓淡时,要全面考虑包括患者年龄、体质、面部整体色调、面色异常出现及持续时间等多方面因素,色症合参,综合分析,不可盲目比附,更不可似是而非,“纵然仿佛分虚实,只在依稀想象中”。

2 面色兼杂组合的辨识

无论生理状态还是病理状态,青、赤、黄、白、黑5种面色常以2种或2种以上色调兼杂、组合显现。因此,汪宏主张“五色交错合参”。《素问·五脏生成篇》曰:“生于心,如以缟裹朱;生于肺,如以缟裹红;生于肝,如以缟裹绀;生于脾,如以缟裹瓜萎实;生于肾,如以缟裹紫”,认为“其青赤黄白黑虽不同,要皆有血色之赤,以间乎其中焉”[1]19,表明其已关注面色兼杂现象。

作为亚洲人种,黄色是其面部主要肤色。在生理状态下,脏腑气血津液充盛,血脉丰盈,体内精微物质运行输布畅达。因此,亚洲人群的正常面色表现为红黄相间,明亮光泽,是红黄两色间见。疾病在发生、发展、转化、传变等病理过程中所出现的各种复杂多样的外在表现,从各个侧面反映了病变的本质[5]。当人体脏腑气血津液发生病理变化时,多种面色亦可同时显现。汪宏根据五行生克,将异常面色兼杂组合分为“色之相生者”与“色之相克者”两大类。“色之相生者”是按照五行相生规律而兼杂,具体可见“青赤间见,赤黄间见,黄白间见,白黑间见,黑青间见”[1]20。“色之相克者”,则依据五行相克秩序而归纳,包含“青黄间见,黄黑间见,黑赤间见,赤白间见,白青间见”[1]20。

临证诊察发现,颜面部不同面色兼杂显现时,需结合光泽度的辨识进一步判断病势轻重、预后吉凶。“凡相生者顺,相克者逆,然皆各有浅深,则亦各有虚实,是必察其泽夭,而后决其成败。倘色夭不泽,虽相生亦难调治,色泽不夭,虽相克亦可救疗”[1]21。足以见得光泽度在辨识兼杂面色方面所发挥的重要作用。

3 面色部位划分的辨识

面部不同区域与内在脏腑组织有着密切关联性。面部不同区域的色泽变化,可以反映相应内在脏腑的病理变化。《灵枢·五色》曰:“庭者,首面也;阙上者,咽喉也;阙中者,肺也;下极者,心也;直下者,肝也;肝左者,胆也;下者,脾也;方上者,胃也;中央者,大肠也;挟大肠者,肾也;当肾者,脐也……此五脏六腑肢节之部也,各有部分”,深刻揭示了面部区域划分背后所蕴含的脏腑定位规律,能够据此准确辨别病位所在。

汪宏继承《灵枢·五色》面部脏腑分属体系,并创造性地提出“明堂六部”划分,即内外、上下与左右。“六部者,中央脏腑之部为内,四旁肢节之部为外,横分之为上下,竖分之为左右也”。“察其何部何色,而断其何脏何腑也。举凡皮肉血脉筋骨,亦以气色部位分之”。色见于何部,病变即发生在何处,化繁琐冗杂为简洁明了,具有较高的实用性。

4 面色动态变化的辨识

人是一个开放的复杂巨系统,人的生命是内外环境相互作用下,系统整体状态变化的时序连续过程[6]。而面色同样是处于绝对运动与相对静止的平衡状态。《灵枢·邪气脏腑病形》云:“黄帝曰:邪之中人,其病形何如?岐伯曰:……正邪之中人也微,先见于色,不知于身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情”,表明人体有病颜色首先会发生变化[7]。随着疾病的发展、演变,病程迁延日久,人体精气不断耗伤,面色会发生相应的变化。经过及时有效的治疗后,病邪褪去,正气渐复,面部色泽又会逐渐恢复正常。因此,可以根据面部色泽的动态变化,提前测知病势的变化、预后转归,同时也能作为评价临床疗效的客观指标。

辨识颜面部色泽的动态变化,应包含色质与部位两方面内涵。《望诊遵经·相气十法提纲》所载望色十法,注重辨识颜面部皮肤的色质,具体分为浮沉、清浊、微甚、散抟与泽夭等动态信息,进而判定疾病病性、病位、病程、病势及预后。浮沉指代表里病位,“初浮而后沉者,病自表而之里,初沉而后浮者,病自里而之表”。清浊提示阴阳病性,“自清而浊,阳病入阴,自浊而清,阴病转阳”。微甚表示病证虚实,“自微而甚,则先虚而后实;自甚而微,则先实而后虚”。散抟辨别病程长短与病势轻重,“先抟而后散者,病虽久而将解,先散而后抟者,病虽近而渐聚”。泽夭测定病情预后,“将夭而渐泽者,精神复盛,先泽而渐夭者,血气益衰”。

此外,辨识面色的动态变化还应注意面色部位的变化情况。汪宏在“明堂六部”划分基础上,结合临床实践归纳总结六部动态变化的诊断学意义,可获得病证的病位、病性、病势等基本病理信息。病色从外部走内部,提示病位由表传里入脏腑,病势由轻转重;反之则病位从脏腑出外达表,病情由危转安。病色在上部见于阳病,在下部见于阴病,阳病自上走下为重,自下走上为轻;阴病自下走上为重,自上走下为轻。性别不同,病色左右部位的病理含义也不尽相同。“男子左为逆,右为从,女子右为逆,左为从,男子自左走右为从,自右走左为逆,女子自右走左为从,自左走右为逆”。根据异常面色出现部位的先后顺序,有时甚至可直接作出中医诊断。如《素问·刺热篇》所示:“肝热病者,左颊先赤;心热病者,颜先赤;脾热病者,鼻先赤;肺热病者,右颊先赤;肾热病者,颐先赤”,依据面赤在颜面部不同区域的分部顺序情况,可对五脏热病进一步作出详细诊断。

在人体生、长、壮、老、已不同生命阶段,随着机体脏腑功能自然衰退、气血津液日渐耗竭,所呈现的面色同样会发生变化,但这并不一定意味着内在脏腑功能异常并产生病理变化。此外,不同季节气候、不同性别、不同年龄段人群,所表现出来的面色情况也会有所不同。有外国学者[8]研究表明,无论是哪个种族,男性的肤色均深于女性,这与遗传和工作环境等因素有关。一方面是由于皮肤纹理和血供不同,另一方面是由于生活方式不同,接触阳光的程度不同。宫爱民等[9]观察发现,面色与年龄变化具有一定相关性,面色变化曲线随着年龄的变化有线性规律,随着年龄的增长面色逐渐变黄。刘文兰[10]等研究发现,随着自然界四时气候变化,人体脏腑气血津液发生改变,表现于外的面部色泽也会相应发生轻微变化。《望诊遵经》明确指出,面部色诊应与四时五方、老少居养以及气质体态相参,如此方可做出整体、动态、准确的中医临床诊断。

5 结语

《难经·六十一难》云:“经言望而知之谓之神……望而知之者,望见其五色,以知其病。”古人将望诊作为四诊之首,明确强调望色诊病在中医诊察病证方法中的重要地位。对于中医面诊来说,同一种面色可代表多种病理意义,而相同的病理变化却能出现不同的面色情况,病色二者之间不是简单的对应关系,会出现同病异色、异病同色现象。同时,在实际临床实践过程中,面部色诊带有一定的主观性,不同医家对色调、光泽的认知结果与程度是不相同的,目前较难做到完全客观化。在一定程度上,这会影响中医面部色诊辨识结果的一致性。因此,我们应客观、理性地看待中医面部色诊的重要作用及局限性,认真体会其中的深刻内涵。

《望诊遵经》为我们提供了较好的借鉴与参考。汪宏重视面色诊察,认为“脏腑之情蕴奥,安可粗心;气色之道精深,不容率意”。其在辨识面色的深浅浓淡、兼杂组合、部位划分以及动态变化等方面,补充完善了面部望诊理论与运用方法,使中医面部色诊具有更高的实用性。临证时我们要排除其他非病理因素的干扰,灵活、机动地进行颜面部色泽辨识,坚持四诊合参,全面、准确、规范地采集病情资料综合考虑,方能提高临床病证辨识的准确度。

参考文献:

[1] 汪宏. 望诊遵经[M]. 北京:中国医药科技出版社,2011.
[2] 杜松,张玉辉,杨威,等.《望诊遵经》色诊理论探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(6):754-756.
[3] 姚国美. 近现代名中医未刊著作精品集·姚国美医学讲义合编[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:27.
[4] 刘英锋,姚芷龄,崔可. 姚荷生论色诊[J]. 江西中医药,2003,34(5):5-7.
[5] 陈潮祖. 中医治法与方剂[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2009:68.
[6] 李灿东,杨雪梅,纪立金,等. 健康状态表征参数体系的建立与集合分析[J]. 中华中医药杂志,2011,26(3):525-528.
[7] 刘剑锋. 中医望色诊病的历史与发展[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.
[8] JABLONSKI N G, CHAPLIN G. The evolution of human skin coloration[J]. Journal of Human Evolution, 2000, 39(1): 57-106.
[9] 宫爱民,王忆勤,燕海霞,等. 上海地区健康人群面色指数的特征分析[J]. 长春中医药大学学报,2011,27(5):727-729.
[10] 刘文兰,杨茜,杨煦,等. 健康人四季面色的变化及其与室内外温度的相关分析[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(7):521-522.

收稿日期:2021-02-09

(责任编辑:杜松)

(上接第 35 页)

[11] 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:219-220.
[12] 灵枢经[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:31.
[13] 王洪图,李云. 黄帝内经太素[M]. 北京:科学技术文献出版社,2013:189.
[14] 黄龙祥. 中国针灸学术史大纲[M]. 北京:华夏出版社,2001:185-200.
[15] 黄龙祥. 黄帝针灸甲乙经[M]. 北京:中国医药科技出版社,1990:187.
[16] 凌耀星. 难经校注[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:62.
[17] 马继兴. 中国出土古医书考释与研究(中)[M]. 上海:上海科学技术出版社,2015:7.
[18] 张介宾. 类经[M]. 北京:人民卫生出版社,1982:56.

收稿日期:2021-01-16

(责任编辑:杜松)

【理论探讨】

唐以前产后中风病机及证治方药探析*

黄诗雅[1]，王天麟[1]，陈思婷[1]，张晓轩[2△]，杨志敏[2]，许家栋[2]
（1.广州中医药大学第二临床医学院，广州 510405；2.广东省中医院，广州 510120）

摘要：本文以唐以前的医学典籍为研究对象，探讨产后中风的概念、病机及证治方药。《黄帝内经》首次提出产后被风邪所伤的病理状态，《伤寒论》则明确提出产后中风一名，指出其病机为产后津血亏虚的基础上感受风邪，同时列举了阳旦汤和竹叶汤两首方剂，提示产后中风需在顾护营血基础上进行解表的治疗原则；至隋唐时期，《诸病源候论》拓展了产后中风的范畴并延伸出一系列疾病传变情况，《备急千金要方》和《外台秘要》则记载了相关治疗处方，并可与《诸病源候论》中的病传分类相对应，对当今妇产科疾病治疗具有重要的借鉴意义。

关键词：产后中风；病机；病传；证治方药
中图分类号：R255.2 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0044-03

Analysis on Pathogenesis, Syndrome and Treatment of Postpartum Stroke Before Tang Dynasty

HUANG Shi-ya[1], WANG Tian-lin[1], CHEN Si-ting[1], ZHANG Xiao-xuan[2△], YANG Zhi-min[2], XU Jia-dong[2]
(1. *The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510120, *China*;
2. *The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou* 510120, *China*)

Abstract: This article focuses on the medical classics before the Tang Dynasty and discusses the concept, pathogenesis, and prescriptions of postpartum stroke. The basic concept of being injured by wind evil after giving birth was first mentioned in *Inner Canon of Huangdi*; *Treatise on Febrile Diseases* clearly proposes the name of postpartum stroke, pointing out that its basic pathogenesis is to suffer from wind based on postpartum blood loss, also listed two prescriptions of Yangdan decoction and Zhuye decoction, suggesting that postpartum stroke needs to be treated on the basis of good care of Ying blood. In Sui and Tang Dynasties, *Zhu Bing Yuan Hon Lun* expanded the scope of postpartum stroke. It also extends transmission and transformation conditions of this disease. *Bei Ji Qian Jin Yao Fang* and *Wai Tai Mi Yao* record relevant treatment prescriptions, and correspond the classification of disease transmission in *Zhu Bing Yuan Hon Lun*. Which important reference significance to obstetrics and gynecology diseases treatment.

Key words: Postpartum stroke; Pathogenesis; Disease transmission; Prescription and treatment

凡诊诸病，必先宜正名。产后中风相关论述起源于《黄帝内经》（以下简称《内经》），理法方药首见于《伤寒论》，在两晋隋唐的典籍中多有阐述发挥。然而在近现代教材中鲜见产后中风之论述，这不仅使产后中风的病因病机无法得到正确认识，同时也使得历代医籍中关于产后中风的方药治疗无法准确广泛地运用于临床。因有文献指出，中风一病发展到宋朝并无新理论提出，直至“医之门户分于金元”才有新理论的争鸣[1]，因此笔者以先秦两汉至隋唐时期的医疗典籍为对象，对产后中风进行梳理，明晰其病机及证治方药特点，以期为临床治疗产后诸证提供新思路。

1 产后中风的概念

产后中风的概念首见于《素问·通评虚实论篇》：“乳子中风热，喘鸣肩息者，脉何如？岐伯曰：喘鸣肩息者，脉实大也，缓则生，急则死。[2]”《内经》中诸般风病杂而论之[1]，可宏观将中风分为广义和狭义。广义中风，“中，伤也”[3]，“中风”即为“伤于风”[4]，指因风邪侵犯人体引起的疾病；而狭义中风则延伸为后世病名如卒中等。此处“乳子中风”的“乳子”二字，古人多有训“乳”为“产”，“乳子”乃谓“产妇”[5]。结合前后文，“乳子中风”应隶属于广义中风范畴，即产后被风邪所伤，症状表现为“病热，喘鸣肩息”，并从脉象“缓则生，急则死”判断其预后。可见《内经》时期已初步形成“产后中风”的基本概念与特征。

2 基本病机与方药的提出

2.1 病机阐述

“产后中风”一词首见于汉·张仲景之《金匮要略·妇人产后病脉证治第二十一》：“产后中风发

*基金项目：广东省中医院扶阳流派工作室项目（2013KT1517）；杨志敏广东省名中医传承工作室建设项目（粤中医办函（2018）150号）；广州中医药大学第二临床医学院学生跟师中医学术流派学习活动（中医临二[2015]3号）；广东省中医院许家栋学术经验传承工作室项目（中医二院[2018]101号）

作者简介：黄诗雅（1997-），女，广东揭阳人，在读硕士研究生，从事中医内科的理论研究。
△**通讯作者**：张晓轩（1987-），男，广州人，主治医师，博士后，从事名医与流派学术经验传承研究，Tel：18024041012，E-mail：zhangxiaoxuan2012@qq.com。

热,面正赤,喘而头痛,竹叶汤主之。”对于其成因,该篇开首提到:“师曰,新产血虚,多汗出,喜中风,故令病痉。”妇人在分娩中消耗大量气血导致产后气血亏虚,气血固摄功能下降而腠理疏松、津液外泄而出汗多,同时不能卫外为固而易受风邪,内外相应而产生“痉病”。由此可见,产后气血亏虚、易遭受风邪侵袭,是妇人产后病的基本病机。

2.2 证治方药

针对上述病机,《金匮要略》提出了两首处方。一首为阳旦汤即桂枝汤[4]:“产后风续续数十日不解,头微痛,恶寒,时时有热,心下闷,干呕,汗出。虽久,阳旦证仍续在耳,可与阳旦汤。”药物组成:桂枝、芍药、生姜各三两,炙甘草二两,大枣十二枚。方中以生姜、大枣和甘草补虚温胃促进营卫生化;芍药、大枣濡养营血;桂枝甘草汤温煦卫气,全方能补益气血、扶正祛邪,符合产后中风的基本病机,可视为产后中风的基础方。

另一首为竹叶汤:“产后中风发热,面正赤,喘而头痛,竹叶汤主之。”药物组成:竹叶一把,生姜五两,葛根三两,防风、桔梗、桂枝、人参、甘草各一两,炮附子一枚,大枣十五枚。竹叶汤与桂枝汤比较,因脏腑虚寒故去芍药而加附子,同时由于气血耗伤更重,故加了一两人参且生姜增至五两,大枣多了三枚,以人参、甘草、生姜、大枣组成完整的生姜甘草汤以补中生津,使营卫生化有源。由于产后卫气亏虚,故以辛甘温的防风、桂枝温煦津血解其表寒,具有解表祛风、温阳散寒的功效。同时“发热,面正赤,喘”,为感邪后因津血亏虚濡养功能下降而夹杂热证[6],故以辛寒的竹叶、葛根、桔梗清表热兼以养津,其中竹叶止咳喘上气兼除热,葛根解肌、桔梗发散风邪。服用方法与桂枝汤一致,需“分温三服,温覆使汗出”,以微微发汗,使邪有出路,病从表而解。

可见《金匮要略》提出的两个处方在治法上均重视发汗法,使里邪出表,在用药及配伍上均为在补益气血的基础上搭配解表力度较为温和的药物,提示对产后中风需时刻顾护气血,切不可以峻猛解表之品孟浪投之。

3 产后中风病传及方药的拓展

隋唐时期的医学著作在张仲景对产后中风基本病机的认识上,对病机和方药有所发挥。其中《诸病源候论》(以下简称《病源》)为隋·巢元方专著,书中在“妇人产后病诸候上凡三十论”篇中多处提及产后中风,并延伸论述了一系列疾病传变情况;囊括汉、魏、晋、隋、唐各代著名医家经验[7]的《备急千金要方》(以下简称《千金》)和《外台秘要》(以下简称《外台》),则分别在《卷第三·妇人方·中风第三》以及《产后风虚瘦损方》和《产后中风方》对产后中风亦有专篇论述。

3.1 《病源》“产后汗出”即为《金匮》“产后中风”

“凡产后皆血虚,故多汗,因之遇风,则变为痉。纵不成痉,则虚乏短气,身体柴瘦,唇口干燥,久则经水断绝,津液竭故也”[8],从原文“血虚”“多汗”“因之遇风”,可见此处“汗出不止候”的病机更接近于《金匮》中提出的产后中风。而《病源》中所提及的“产后中风候”虽含有中风之名,然其症状已与此前的产后中风症状不同:“疼痺不仁,若乏少气”[8]203“挛急喎僻”[8]203“恍惚惊悸”[8]203“口噤”[8]203“口急噤,背强直,摇头马鸣,腰为反折”[8]203。因此,《病源》中的“产后汗出”更贴近《金匮》所提出的“产后中风”,而《病源》中的产后中风,着重突出了《金匮》产后中风中“病痉”的症状描述,属于产后中风的病传表现。

3.2 产后中风方药的使用

3.2.1 善用酒醴剂 有文献指出,晋唐时期的医家立方用药,虽也重视证的变化和方的加减,但却明显有针对病机的主要药物和基本方[9]。根据这一特点对《千金》的 31 首、《外台》的 7 首关于产后中风的方药进行统计,发现上述 38 首处方使用酒醴剂的有 19 首方子高达一半,其使用方法也不尽一致。酒渍法是最简单常用的方法,见于独活酒方和防风酒方;而浇酒法(原文为“以酒沃之”)和煎煮法,多见于兼有表上风邪不解而致肢体的痉挛疼痛肿胀,如大豆紫汤方、独活紫汤方;或以酒送服丸剂,少量的酒药势以发散为主,善升宣散,以利窍驱邪。据研究发现,唐以前的酒主要是由米、麦、黍、高粱等谷物发酵酿制而成[10],为药食两用之品。酒以其辛温之性,外可散风邪,解表通痹,“通行一身之表”[11],疏通腠理而除肌表水湿;内可养营补中治疗虚劳诸证,“温血脉而散凝瘀”[12],既可养血又可化瘀,尤适合产后气血亏虚、风邪外袭的基本病机,对于产后中风具有重要疗效和特定意义。

3.2.2 产后中风病传及方药 笔者将《病源》的病机病传和《千金》《外台》对应方剂相结合,发现产后中风的病传及证治方药可分为以下几种。

(1)肌表的病传治以辛甘。《病源》言:“凡产后皆血虚,故多汗。[8]202”在表易“因之遇风,则变为痉”[8]203,如外邪初客皮肤兼气虚而表现为“口噤”[8]203,次到经脉兼感寒湿而“四肢不收”[8]203“背强直”[8]203“经络虚损”[8]203。对于产后寒湿困表之象突出者,在治疗上以辛甘搭配治表。辛以发表使邪气从表而解,而甘以养津使津血充足抵御外邪,切中中风之机。代表方如独活汤:“治产后中风,口噤不能言方:独活五两,防风,秦艽,桂心,白术,甘草,当归,附子各二两,葛根三两,生姜五两,防己一两。”方中独活、防风、秦艽、桂枝、生姜、葛根同用,药味皆辛甘。此外还有以辛散之品搭配甘润之品,

如风痉方:“治在蓐中风,背强不得转动,名曰风痉方:甘草、干地黄、麦门冬、麻黄各二两,芎藭、黄芩、瓜蒌根各三两,杏仁五十枚,葛根半斤。”该方以辛散苦泄的麻黄配伍味甘质润的麦冬、地黄、大枣,发表而不辛泄,顾及产后中风气血亏虚的基础病机。

(2)病传虚劳,治以甘寒,辅以苦寒。《病源》提到“血为阴,产则伤血,是为阴气虚也”[8]201。亡血伤津后阴血虚少变生内热,轻则表现为“烦”,而随着内热进一步灼伤阴血,逐渐表现为“唇口干燥”,再重则“经水断绝”,渐至“身体柴瘦”、津血亏虚之虚劳[8]201。在治法上以甘寒养液为主,苦寒清热为辅。如《千金》三物黄芩汤:“治妇人在蓐得风,盖四肢苦烦热,皆自发露所为……头不痛但烦热,与三物黄芩汤:黄芩、苦参各二两,干地黄四两”。干地黄味甘寒,可治“伤中、逐血痹,填骨髓,长肌肉”[13]。该方以其养津血充养肌肤为主,兼以黄芩、苦参清热除烦。

(3)病传寒疝腹痛癥瘕或气逆心痛,治以辛温、甘温之血分药。《病源》指出,若产后同时挟有寒邪困束,寒邪入里,收引凝滞使津血否涩,血行不利而致瘀血,血与寒邪搏结于腹则寒疝腹痛。“产后脏虚,或宿挟风寒,或新触冷,与气相击搏,故腹痛”[8]201。若血与寒结于胞宫则或形成癥瘕,“有血气相击而痛者,谓之瘕痛”[8]201;或产后恶露不尽,“皆令风冷搏于血,致使血不宣消,蓄积在内,则有时血露淋沥下不尽”[8]201;或月经不调,“月水不利”[8]201;或不孕,“并胞脏冷,亦使无子也”[8]201。若夹杂气机上逆则可见心痛:“寒搏于血,血则凝结不消。气逆上者,则血随上抢,冲击而心痛也”[8]201。

在治疗上以辛温血分药物搭配甘温血分药物为主,外以解寒邪、内以养脏腑,同时药物均入血分以补产后津血不足。甘温药物如当归、生姜等,尤以血肉有情之品羊肉等运用广泛,辛温药物则多选用川芎、桂枝、附子等。代表方如《千金》羊肉汤:“治产后中风,久绝不产,月水不利,乍赤乍白,及男子虚劳冷盛方。羊肉二斤,成择大蒜去皮,切,三升,香豉三升,右三味,以水一斗三升煮取五升,去滓,内酥一升,更煮取三升,分温三服。[14]”方以羊肉温中养营补虚驱寒,豆豉温化中焦去水养血,酥(即“牛奶”)可补益津血,大蒜辛温散表上寒湿,诸药相配在表疏散风寒驱邪,在里温中养营扶正。

(4)病传饮逆虚悸,治以甘药,搭配苓桂剂。当寒邪进一步影响气的温煦推动功能后,气不行则水易积聚,水饮增多出现水饮输布异常,水随气逆而引起“心中冲悸不定”“心虚不足,虚悸,心神不安”[8]202等症状。在治疗上以甘药补虚为主,兼以平冲降逆。如《千金》远志汤、茯苓汤、安心汤等[14]63-64治疗“产后心虚惊悸”一系列方剂,多以茯苓、桂枝同时搭配甘药,同时重视中焦胃津胃气的固护。胃气虚者配伍生姜甘草汤、甘草干姜汤,胃津虚者配伍麦冬、大枣。

4 结语

综上所述,产后中风的记载最早可追溯到《内经》,而张仲景在《伤寒论》中首次提出“产后中风”之名及其病机。妇人产后因气血大亏,营卫之气顾护体表的功能下降,津液大泄,形成了在外易受邪气侵袭、在内津血不足的病机特点,确立了补津血而解表邪的治疗大法。隋唐医籍在此基础上,根据表邪性质、侵入机体的表里层次与津血的亏虚程度归纳出产后中风的不同病传,并处以相应的治法方药。以辛甘药物为主治疗产后中风肌表的病传,甘寒为主、苦寒为辅以治病传虚热虚劳,辛温甘温血分药搭配治疗病传寒疝腹痛癥瘕及气逆心痛,以甘药配合苓桂剂治疗病传饮逆等,这一系列治则治法及方药对于指导当今产后疾病的临床治疗仍具有重要意义。

参考文献:

[1] 高驰,朱建平.“中风”病名源流考[J].中华中医药杂志,2014,29(5):1298-1303.
[2] 张紫薇,陈慧娟,梁尚华.《千金方》妇人卷学术特点浅析[J].上海中医药杂志,2018,52(2):48-50.
[3] 朱鹏举.《黄帝内经》疾病总览及辨疑[D].沈阳:辽宁中医药大学,2012.
[4] 瞿溢谦,林树元,刘佳佳,等.经方“中风”理论源流与证治[J].中华中医药杂志,2018,33(12):5304-5307.
[5] 黄帝内经素问[M].田代华,整理.北京:人民卫生出版社,2005:58.
[6] 梁志清.《金匮要略讲义》竹叶汤方证探究[J].陕西中医,1991,12(9):425-426.
[7] 谢小涛,陈烨文.《千金方》与《外台秘要方》痰饮病方药探析[J].浙江中医杂志,2019,54(4):237-239.
[8] 巢元芳.诸病源候论[M].鲁兆麟,点校.沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:202.
[9] 李兴民.晋唐医家对疾病个性研究的成就和意义[J].辽宁中医杂志,1983,(5):1-4.
[10] 王聪.《备急千金要方》酒醴剂适用病证及组方用药特点研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
[11] 王好古.汤液本草[M].北京:中国中医药出版社,2007:169.
[12] 黄元御.长沙药解[M].张蕾,校注.北京:中华中医药出版社,2016:93.
[13] 顾观光.神农本草经[M].周贻谋,点校.长沙:湖南科学技术出版社,2008:24.
[14] 孙思邈.备急千金要方[M].高文柱,沈澍农,校注.北京:华夏出版社,2008:62.

收稿日期:2021-02-15

(责任编辑:郑齐)

【理论探讨】

两宋伤寒学派快速发展之成因探析*

孟　玺，季　强，杨金萍△
（山东中医药大学中医文献与文化研究院，济南　250355）

摘要：两宋时期有关《伤寒论》的医家医著较前代增长迅速，伤寒学派也得到快速发展。北宋治平年间，校正医书局校勘的《伤寒论》成为定本，但校勘者对于《伤寒论》内容的取舍未说明缘由，使伤寒理论出现不同观点；雕版印刷术的普及使其更加迅速地传播，且政府重视医学的推广，促进了《伤寒论》及其理论被更多人阅读和研究；加之部分士人阶层开始习医，医生开始习儒，使医生的文化素质得到提高；宋代医家不断对《伤寒论》进行阐发，医家之间互相推崇也促进了伤寒学派的发展；两宋时期伤寒疾病流行受到医家重视，促进了伤寒理论的发展。正是以上多种原因相结合，共同促进伤寒学派在两宋时期得到迅速发展。

关键词：伤寒学派；校正医书局；《伤寒论》
中图分类号：R222.15　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0047-03

Analysis of Causes of Exogenous Febrile Disease School Rapid Development in Song Dynasty

MENG Xi, JI Qiang, YANG Jin-ping△
(*Institute of Chinese Medical Literature and Culture*, *Shandong University of Traditional Chinese Medicine*, *Jinan* 250355, *China*)

Abstract: In the Song Dynasty, the number of doctors and books of *Shang Han Lun* was increasing rapidly than before, and the Shanghan school also developed rapidly. the Bureau for Revision Medical Books revised *Shang Han Lun* to make it an official edition during the reign of Zhiping in the Northern Song Dynasty, however, the selection of some contents of *Shang Han Lun* by Song dynasty officials did not explain the reason, which caused Shanghan theory in different views. The popularity of block printing made it spread more rapid, and the government attached great importance to the promotion of medical science, which promoted *Shang Han Lun* and its theory to be read by more physicians. In addition, some Confucian scholars began to practice medicine and doctors began to practice Confucianism, which improved the cultural quality of doctors. And doctors constantly elaborated and developed the *Shang Han Lun*, mutual respect among doctors also promoted the development of Shanghan school as well. The epidemic of exogenons febrile disease in Song dynasty was paid more attention by doctors and promoted the development of Shanghan theory. It was the combination of the above reasons that promoted the rapid development of Shanghan school in the Song dynasty.

Key words: Exogenous Febrile Disease School; Bureau for Revision Medical Books; *Shang Han Lun*

伤寒学派在中医流派体系中占有重要地位，而被学界称为“宋金以前伤寒八家”的王叔和、孙思邈、韩祇和、朱肱、庞安时、许叔微、郭雍、成无己 8 人，有 6 人生活在两宋时期（成无己虽习惯被称为金人，但其生活地区入金时成氏已过耳顺之年）。有关《伤寒论》的著作种类在两宋时期也与日俱增，宋代 319 年间有关《伤寒论》的研究著作共有 86 种，而宋以前的 741 年间有关著作只有 15 种[1]。可见《伤寒论》在两宋时期较前代更受重视，伤寒学派得到更快速发展。现通过对两宋政治社会生活等内容进行分析，以期探求两宋时期伤寒学派快速发展之成因。

1　校正医书局的校勘

校正医书局是北宋仁宗嘉祐二年（1057）8 月，由官方专设的以编校、刊行中医书籍为目的的临时性医籍校正机构。至神宗熙宁二年（1069），12 年间先后有 13 位官员参与编校医籍 11 部[2]，其中便包括《伤寒论》，此版本被称作宋本《伤寒论》。作为官方校正修订本，宋本《伤寒论》影响深远。陈振孙云：“大凡医书之行于世，皆仁庙朝所校定也。[3]”现今出版的《伤寒论》多以赵开美影宋本为底本，亦是源自宋本《伤寒论》系统。此外，宋臣校书质量极高，据《伤寒论·序》可知，参与校勘此书的有林亿、高保衡、孙奇等。对于《伤寒论》的校正，宋臣十分仔细并加以校勘说明，指出疑误之处。如《伤寒论·辨太阳病脉证并治上第五》“桂枝加葛根汤条”云：“臣亿等谨按，仲景本论，太阳中风自汗用桂枝，伤寒无汗用麻黄，今证云汗出恶风，而方中有麻黄，恐非本意也。[4]”宋臣对于原书发现的问题也十分谨慎，并不妄改古书。正是此种严谨的态度，使得宋

*基金项目：国家中医药管理局公益性行业科研专项（201507006）-中医药传统知识与技术挖掘示范研究；2020 年中医药古籍文献和特色技术传承专项项目（GZY-KJS-2020-049）-《伤寒论选注》整理出版
作者简介：孟　玺（1993-），男，山东泰安人，在读博士研究生，从事中医医史文献研究。
△**通讯作者**：杨金萍（1966-），女，山东烟台人，教授，博士研究生，博士研究生导师，从事中医文献及汉画像石研究，Tel：13345111142，E-mail：yangpj4571@163.com。

本《伤寒论》价值极高。而质量高的版本,对于学术的传承意义极大。《伤寒论》官方定本的出现,有利于伤寒学术的发展,对于后世伤寒学派的发展,校正医书局的贡献不可磨灭。

2 宋臣校书的取舍

前文所述,校正医书局校定医书,进而出现了官方公布的《伤寒论》版本,但此版本底本为何,钱超尘认为是“以高继冲本为底本”[5],而田思胜认为“林亿校勘《伤寒论》所用底本非高继冲进献本,而为宋时新发现的一种传本”[6]。但不论使用哪个版本作为底本,《伤寒论》在流传过程中出现多个版本是不争的事实。如《脉经》对于《伤寒论》的条文按汗吐下之可与不可排列。《外台秘要方》中《伤寒论》的内容,张维亮等[7]通过与今本《伤寒论》和《金匮要略》中的卷次对照,发现伤寒内容在《仲景伤寒论》的第二卷至第十一卷是按照“伤寒日期”编次的。此外,《金匮玉函经》亦被认为是《伤寒论》别本[8],《圣济总录·伤寒门》内容与《伤寒论》条文有异有同,或为《伤寒论》其他版本。对于以上版本,内容有较大差异。宋臣不论选择哪个版本,其他版本的内容不能全部收录,因此或造成部分内容与记载方式散佚。此外,宋本《伤寒论》校语较少,部分校定之处无法查得根据,众医家纷纷开始阐发自己的观点。明重刊《伤寒补亡论》序云:“(郭雍)叹其亡失,乃更阐其奥,而发起微,作《补亡论》一书以发其义。[9]”《伤寒补亡论》等书采用补亡的方法或与此有关。

3 雕版印刷术的普及

雕版印刷术始于唐,在唐代已进入寻常人家。元稹《白氏长庆集序》云:“缮写模勒,街卖于市井,或持之以交酒茗者,处处皆是。[10]”至北宋,官方重视文化,对经史子集各类图书进行刊刻。北宋官方除设立校正医书局校医书外,亦对所校之书进行刊刻。有关《伤寒论》校定后前后经历三次刊刻,分别是治平二年(1065)大字本与元祐三年(1089)国子监本以及浙路本,浙路本稍早于国子监本[11]。韩祇和、朱肱、庞安时、郭雍等宋代名医,所读之《伤寒论》均为林亿、孙奇校定之本[12]。对于《伤寒论》等医书,不仅官方大量雕版印刷,民间的刊印亦十分繁荣。如朱肱《活人书》在大观二年(1108)成书后,到政和八年(1118)再次刊刻前,“及至濉阳,又见王先生《活人书》。京师、京都、湖南、福建、两浙,凡五处印行”[13]。王先生《活人书》即为王作肃取《南阳活人书》为底本所刻《增释南阳活人书》,从此处可以看出,短短10年时间,仅朱肱《活人书》的增释本就至少在5处刊印,可见此时民间印书之盛行与书籍流传之迅速。雕版印刷术的普及,大大降低了流通成本,为《伤寒论》及其相关著作的传播创造了便利条件,从而使更多医家能够阅读,也为更多伤寒著作与理论的产生提供了基础。

4 政府的重视与推广

宋代政府对医学十分重视,《宋会要》载宋徽宗崇宁二年(1103)“今既别置医学,教养上医,难以更隶太常寺,欲比三学,隶于国子监”[14],此时医学已与传统经学有大致相当的地位。由于政府对于医学的重视,《伤寒论》重视程度也得到提高。如医学教育方面,国子监医学内方脉科“兼习王氏《脉经》、张仲景《伤寒论》”[14]164,此时《伤寒论》成为国子监医学生员内方脉科必读书籍。而对于民间医学,研习《伤寒论》也并不困难。校正医书局校勘《伤寒论》后,并非藏之金匮,而是在国子监刊刻,让世人购买,但由于字大行疏,价格昂贵,政府又刊刻小字本以降低民众购买成本。《宋以前医籍考》载宋哲宗元祐八年国子监牒文:“下项医书册数重大纸墨价高,民间难以买置。八月一日奉圣旨令国子监别作小字雕印。内有浙路小字本书者,令所属官司校对,别无差错,即摹印雕版,并候了日广行印造。[15]”以上文字也从侧面反映出政府对于《伤寒论》推广的重视,此时能够阅读《伤寒论》的人数较“秘仲景要方不传”的前代得到前所未有的增加。此外,对于其他伤寒著作政府亦十分重视,如“《活人书》既献于朝,蔡师垣当轴,大加称赏,即令颁行”[16]。朱肱在政和元年(1111)将《活人书》上呈朝廷,受到当朝宰相蔡京的赏识,随即公布刊行。正是政府的推广,更多的人能够研习《伤寒论》及其相关著作,也为日后伤寒学术争鸣奠定了基础。

5 医生整体文化素质的提高

受“不为良相便为良医”的思想熏陶,部分知识分子在考取科举之前便以行医为业。如许叔微官至翰林学士,但据《武进县志》载年轻时“尝举乡荐,省闱不第”[15]188,并在《普济本事方·序》中自述“及长成人,刻意方书,誓欲以救物为心”[17],至54岁终进士及第。《夷坚志》对此事记载略有出入:“(许叔微)家素贫,梦人告之曰:汝欲登科,须积阴德。许度力不足,惟从事于医乃可,遂留意方书。[18]”虽然《夷坚志》乃宋人志怪集,可信度不高,但也从侧面反映出此时习医不再认为是不入流之事,而是积德之举,加之宋代政府重视医学,甚至将医学提升到与经学同等的高度,医生社会地位较前代有所提高,因此时人习医热情大涨,尤其是士人阶层。如朱肱便是出身于书香门第,以“一门三进士享誉天下,父临、兄服皆当世名儒”[19]。又如郭雍为程颐再传弟子,早年习儒,与朱熹就易学观进行了往复辩论,对宋代以后的易学史产生了一定的影响[20]。此外,部分习医之人也开始重视读书治学,医生整体文化素养得到提高。如庞安时出身世医家庭,与苏轼、黄庭坚、张耒等人私交甚密,苏轼称其“颖悟过人,以指画字,不尽数字,则了人深意”[21],苏、黄、张三人还

分别为其《伤寒总病论》作序或跋。相比以前医生多以下层人士为主,宋代习医者的素质明显提高,不仅有利于对既有医书的阅读与理解,提高知识水平,而且也有利于医生著书立说,将经验总结记录在册。《类证活人书·序》云:“枢密使高若讷作《伤寒纂类》,翰林学士沈括作《别次伤寒》,直秘阁胡勉作《伤寒类例》,殿中丞孙兆作《伤寒脉诀》,薪水道人庞安常作《伤寒卒病论》。”[13]6 正是士人阶层的加入,以及部分习医之人重视文化的研习,使得医生整体素质得到提高,便于其理论的传播,从而促进了伤寒学派的传承与发展。

6 伤寒医家的阐发与互相推崇

《伤寒论》言简理奥,宋代医家开始结合自己的理论对其进行阐发。如朱肱认为伤寒六经即指经络,以《灵枢》六经经络循行解说伤寒六经症状。此时对于《伤寒论》的阐发研究,并不是拘泥于原书。韩祇和云:“古今治伤寒,无出于仲景方,仲景尚随证加减药味,量病而投之……今人医者,见古方中加减,竟即依方用之;若方中无加减,竟不能更张毫厘,所谓胶柱也。[22]”此种环境下,促进了伤寒理论的发展,创立了新方,扩大了治疗范围。如庞安时创寒凉方治温病,风温用知母石膏汤,湿温用石膏甘草散,温毒用三黄石膏汤,黄丕烈称其“实能发仲景未尽之意,而补其未备之方”[23]。宋代伤寒医家之间亦互相推崇,常取前人著作之理论继承发扬。许叔微《伤寒百证歌》,歌后引朱肱、庞安时、孙用和、孙兆、孙尚、王实等人之言以相发明;郭雍在《伤寒补亡论·自序》中指出引用朱肱、常器之、庞安时、王实之语以全其义。对于前人著作的引用,宋代医家亦是在改进中继承。如李知先《伤寒活人书括》云:“《活人书》云:三阴无头疼,唯厥阴有头疼。至吴茱萸证却云:干呕吐涎沫,头疼,属少阴,以此论之,少阴亦有头疼,但稀少耳。[24]”正是宋代伤寒医家尊古而不拘于古,并不断吸纳时人观点加以修正与阐发,促进了伤寒理论不断发展。

7 两宋伤寒疾病的流行

两宋时期伤寒疾病流行,王仲弓称“疾之伤寒。所在无岁不罹其患”[25],可见伤寒疾病流行之严重程度。伤寒疾病的流行使医家开始更加重视伤寒的治疗,促进了《伤寒论》等伤寒书籍及其理论方药的传播与推广。如校正医书局校医籍时,选中《伤寒论》一书,并在序中称“百病之急,无急于伤寒”[4]1。此外,众多的伤寒患者也为医家提供了更多实践的机会,促进了伤寒理论及临床的发展。如李子建其父祖皆死于伤寒,故学习伤寒,八年后“江淮之民,冒寒避寇,得此疾者颇众”[13]186,在治疗过程中发现“伤寒本无恶证,皆是妄投药剂所致”,并作《伤寒十劝》一书。可见此时《伤寒论》的治法对于相关疾病治疗十分有效,伤寒治法也得到了医家的推崇,使医家对于伤寒理论与治法的理解更加深入,并在临床实践过程中不断改进,促进了伤寒理论与治法的传播与发展。

可以看出,伤寒学派在两宋时代得到快速发展,出现众多医家医著有其必然原因,而且是多种原因共同产生的结果。校正医书局对于《伤寒论》精心校勘,使《伤寒论》有了定本,促进了《伤寒论》的推广;由于宋臣校书有所取舍,无法呈现《伤寒论》原貌,因此部分医家开始对传世《伤寒论》部分条文产生疑问,进而对此进行补充评注,促进了《伤寒论》研究朝着多元化发展;宋代政府重视医学,医学地位得到提高,医学教育事业也得到发展,《伤寒论》成为官方医学教育指定图书,政府并将所校《伤寒论》公布于世,鼓励民间购买,而雕版印刷术的盛行,使《伤寒论》及相关书籍的获得成本大大降低。以上原因共同促进了《伤寒论》及其知识理论的传播。知识分子加入医生队伍,医生亦开始重视对于儒学的学习,使得医生文化素质得到提高;加之宋代医家不拘泥于《伤寒论》原文,对其内容进行阐发,且医家之间互相推崇、不断改进,也是此时伤寒学派发展的重要原因。此外,伤寒疾病的流行也促进了医家对于伤寒的认识,多方面的原因共同促进了伤寒学派在两宋时期的迅速发展。

参考文献:

[1] 程汉桥. 论宋金元时期伤寒学的形成与发展[J]. 中国中医基础医学杂志,2004,10(11):17-18.
[2] 孟永亮,梁永宣. 北宋校正医书局编校医籍概述[J]. 中华医史杂志,2014,44(4):206-210.
[3] 陈振孙. 直斋书录解题[M]. 尹小林,整理. 济南:山东画报出版社,2004:236.
[4] 张仲景. 伤寒论[M]. 艾军,黄毅凌,陈彩容,等,点校. 南宁:广西科学技术出版社,2015:21.
[5] 钱超尘. 北宋校正医书局校定《伤寒论》情况简考[J]. 山西中医,2013,29(4):38-39.
[6] 田思胜. 林亿校勘《伤寒论》及其价值[J]. 山东中医药大学学报,1997,21(1):63-81.
[7] 张维亮,李金田,付爱华. 宋以前《伤寒论》流传概况[J]. 中华中医药学刊,2012,30(4). 882-884.
[8] 尚启东.《金匮玉函经》考[J]. 浙江中医学院学报,1981,5(5):46-48.
[9] 郭雍. 伤寒补亡论[M]. 北京:中国书店,1992:1.
[10] 元稹. 元稹集[M]. 孙安邦,孙翰钺,解评. 太原:三晋出版社,2008:136.
[11] 钱超尘. 宋本《伤寒论》刊行后流传演变简史[J]. 医古文知识,2004,21(2):10-12.
[12] 钱超尘. 宋本《伤寒论》流传史略[J]. 中国医药学报,1991,6(5):32-33.
[13] 朱肱. 类证活人书[M]. 唐迎雪,张成博,欧阳兵,点校. 天津:天津科学技术出版社,2003:4.
[14] 徐松. 宋会要辑稿:崇儒[M]. 苗书梅,点校. 开封:河南大学出版社,2001:164.
[15] 冈西为人. 宋以前医籍考[M]. 北京:人民卫生出版社,1958:554.

(下转第 61 页)

【理论探讨】

从《伤寒论》附子的运用探讨张仲景扶阳之旨*

刘 念[1]，尹 飞[1]，王伟强[1]，彭江云[2]，狄朋桃[2△]
（1. 云南中医药大学，昆明 650051；2. 云南省中医医院，昆明 650032）

摘要：扶阳法是中医学理论体系中的重要组成部分。附子为扶阳之要药，古今善用附子者首推张仲景。《伤寒论》一书中无论是三阳证或者是三阴证辨治皆体现了张仲景重视阳气、扶助阳气的思想。本文以《伤寒论》中附子的配伍、剂量、炮制、煎煮为线索，从解表实卫以密阳、驱邪温经以通阳、补火暖脏以温阳、破阴救逆以回阳、引火归元以潜阳、救阴存津以化阳六个方面探讨扶阳法内涵，以期拓展扶阳法的临床运用思路。

关键词：《伤寒论》；附子；扶阳；张仲景
中图分类号：R389.5 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0050-03

Discussion on Purpose of Zhongjing Supporting Yang from Application of Aconite in *Treatise on Febrile Diseases*

LIU Nian[1], YIN Fei[1], WANG Wei-qiang[1], PENG Jiang-yun[2], DI Peng-tao[2△]
(1. *Yunnan University of Chinese Medicine*, *Kunming* 650051, *China*;
2. *Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Kunming* 650032, *China*)

Abstract: Strengthening Yang method is an important part of traditional Chinese medicine system. Aconite is the essential medicine for strengthening Yang Qi and ZHANG Zhong-jing is also known as "the make good use of Aconite". His thought of emphasizeing and supporting Yang Qi is reflected in <*Shanghanlun*>. In order to enrich the meaning of Strengthening Yang and to expand the clinical application of Strengthening Yang methods. We will discuss his thought from relieve exterior syndrome and enrich defensive Qi to dense Yang Qi, remove the pathogens and warm dredge the meridians to circulate Yang Qi, eliminate cold evil and reverse the upward running direction of Yang Qi, guide Yang Qi return to the original residence, preserve body fluids to neutralize the Yang Qi based on comprehensive the compatibility, dosage, processing, decocting and other characteristics of aconite in *Treatise on Febrile Diseases*.

Key words: *Treatise on Febrile Diseases*; Aconite; Supporting Yang; ZHANG Zhong-jing

人类对“阳”的认识最早源于上古时期太阳与火的崇拜。先秦至两汉时期“尊天”“重阳”思想为扶阳理论的形成奠定了哲学基础。《素问·生气通天论篇》云：“阳气者，若天与日，失其所则折寿不彰，故天运当以日光明。”该篇反复强调阳气的重要性，成为后世扶阳之理论依据[1]。清·《经籍纂诂》记载：“扶者，一为‘助也’，帮助之意；二为‘护也’，保护、顾护之意；三为‘治也’，治理、调理之意”[2]。扶阳即重视阳气，尊崇阳气，力推阳主阴从[3]。凡能顾护阳气、调理阳气、强壮阳气，维持阳气充盈流通，最终达到“阴平阳秘、阴阳自和”之法皆可称为扶阳法。然现今仍有部分医者将扶阳局限于温阳补阳，以大剂量辛温之品力求温补，导致变证、坏病丛生，此乃有悖扶阳之义。本文将着眼于《伤寒论》附子的运用，从 6 个方面对张仲景扶阳思想进行阐释。

1 《伤寒论》附子运用之概况

附子为扶阳第一要药[4]。《伤寒论》共设 112 方，所载方药及其加减中含附子者达 22 首。附子炮制方面，有 13 首方剂使用炮附子，9 首方剂使用生附子。在使用剂量上，附子多用一至三枚，或大者一枚。从煎煮时间看，煎煮时间最长者为麻黄细辛附子汤（将药汁由一斗煎至三升），煎煮时间最短者为四逆汤和通脉四逆汤（由三升煎至一升二合），多数方药煎煮前后药液容量差距在二至四升，附子泻心汤、乌梅丸因用法特殊未指明附子煎煮时间。

2 张仲景扶阳六法之探析

阴阳观是《伤寒论》辨证的基本思想[5]。张仲景受《黄帝内经》“重阳”观的影响，将扶阳思想贯穿于《伤寒论》六经病证治全过程，通过对附子配伍、炮制、剂量、煎煮的把握发挥附子不同的功效，从密阳、温阳、通阳、回阳、潜阳、化阳 6 个方面着手，最终达到扶阳的目的。

2.1 解表实卫以密阳

《黄帝内经》曰：“阳气者，卫外而为固也。”“凡

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81960863）-基于表观遗传学的类风湿关节炎寒热证本质及温阳通络方寒证干预机制研究；国家自然科学基金资助项目（82160901）-基于骨免疫探讨温阳益肾通络方调控 BMSCs/Tregs 治疗类风湿关节炎骨破坏的作用机制；云南省教育厅科学研究基金项目（2020Y0206）-吴佩衡扶阳学术流派源流及传承研究

作者简介：刘 念（1993-），女（彝族），云南普洱人，在读博士研究生，从事中医临床基础研究。
△通讯作者：狄朋桃（1976-），男，昆明人，主治医师，从事中医风湿病的临床与研究，Tel：15887807694，E-mail：pdipengtao88@126.com。

阴阳之要,阳密乃固”。强调阳气密固是维持机体正常运转的重要条件。阳气密固作用体现在两方面:一者卫阳强盛,抵御外邪;二者固护阴液,使营阴流行于体内而不至妄泄。若阳失密固,一则易为外邪所侵,阳虚邪凑而致病;二则营阴外泄,阳随阴伤,机体失温失荣致病。二者病机核心均在于“阳失密固”,故治疗当强调“密固阳气”。阳虚兼表证者,当扶阳解表,实卫御邪;阳虚失固阴液外泄者,当充实卫阳,密阳存阴。

太阳主一身之表,邪犯太阳,正邪交争,营卫失和,经输不利故发为太阳病。太阳病当以汗解之,若过汗伤阳,可致卫阳失固,除太阳证“发热、恶风寒、头项强痛”之外,更见“汗漏不止、小便不利、四肢拘急”之象,此时有外邪、阳虚、阴亏三重病理机制,桂枝加附子汤为主方以解表实卫,密阳存阴。其中炮附子温振阳气,固护卫阳,引桂枝开腠理、解表达邪;炮附子、生姜、大枣、甘草 4 味药相配,又可辛甘化阳,充里阳以助表阳。卫阳振奋祛邪外达,卫阳密固汗漏可止,阴液得保。

2.2 温经驱邪以通阳

《医学启源》云:“附子气热,味大辛,其性走而不守,通行诸经引用之。[6]”《本草正义》载:“附子为通行十二经纯阳之要药。[7]”阳气贵在流通,阳气因邪郁而不伸或因本虚无力运行时皆可表现为“阳虚”之象,此时通阳即是扶阳。若为邪滞阳郁者,邪去则阳气流通;若为因虚致郁者,补虚则阳气流通。

“太阳病,下之后,脉促胸闷者,桂枝去芍药汤主之。若微恶寒者,桂枝去芍药加附子汤主之”。太阳病误下损伤胸阳,阳虚气遏症见胸膺满闷,治疗以炮附子温经复阳通脉,配伍辛散之桂枝、生姜助畅通胸阳。治疗少阴阳虚寒湿身痛之附子汤,则重用炮附子温经驱寒镇痛,与甘温益气之人参相配伍温壮元阳,与白术、茯苓相伍温阳健脾利水除湿通阳,附子其性走散,助芍药和营通血痹以通阳。治疗厥阴病上焦有热、肠中虚寒之蛔厥,以炮附子合辛热之干姜、细辛、蜀椒、桂枝,取其辛以伏蛔、温热散寒,黄柏、黄连苦寒以清热下蛔,味酸之乌梅安蛔。蛔虫得伏得下得安,阴阳顺接,阳气流通,厥冷自除。

由此可见,张仲景通阳之法以附子为主药,温阳、通阳并举,配伍补益之品,追复失散之元阳;配伍通经活血之品,通痹阻之血脉;配伍利水除湿之品,除表里之寒湿以助通阳;配伍苦寒之品,辛开苦降,顺气通阳。总之,张仲景通阳之法在于视邪正之偏颇,以附子配伍它药,补阳气之不足,损邪实之有余,补阳体、助阳用,直接或间接达到温扶阳气、流通阳气的目的。

2.3 补火暖脏以温阳

六经病多以寒邪为患,故《伤寒论》中寒化证居于首位,后世医家普遍认为“伤寒法在救阳”,温阳尤其重要[8,9]。《素问·阴阳应象大论篇》云:“阴盛则阳病……阴盛则寒。”病至三阴,阳气受损尤为严重,以三阴阳虚藏寒为主要病理机制。

《伤寒蕴要》载:“附子,乃阴证要药,凡伤寒传变三阴及中寒夹阴……急须用之,有退阴回阳之力,起死回生之功。[10]”病在太阳,外感风寒引动内饮,寒饮射肺之外寒里饮证,张仲景以小青龙汤温肺化饮兼以解表。“水合痰涎阻于上膈,则食入而噎”。肺为水之上源,脾为水之中源,肾为水之下源,而水饮得温则化、得寒则凝,小青龙汤方后有“若噎者,去麻黄,加附子一枚,炮”之用法,意在以炮附子温补肺、脾、肾之阳,以助利水化饮,纳气平喘。病至少阴,心肾阳衰,四逆汤为主方。其生附子入心肾二经,温暖心肾之阳,同时配伍干姜温脾散寒,补土伏火;壮火食气,少火生气,恐附姜大辛大热有徒伤阳气之虞,故以炙甘草甘缓和中,以缓附姜雄壮之质,稍稍生火,暖脏温阳。郑钦安认为三阳即上阳(心火)、中阳(脾阳)、下阳(肾命之火)为人身立命之根本。后世医家受此影响,重视温补心脾肾先后天之阳气,多将四逆汤视为温补心脾肾阳气之主方。

2.4 破阴救逆以回阳

《神农本草经读》记载:“附子味辛气温,火性迅发,无所不到,故为回阳救逆第一品药。[11]”郑钦安有云:“若虚火上冲等症,明系水盛,水盛一分,龙亦盛一分,水高一尺,龙亦高一尺,是龙之因水盛而游,非龙之不潜而反其常。[12]”此处论述非一般阳虚证,而是阴寒盛极、真阳衰竭之危候,亦非一般温阳法可救之,当以大辛大热性质凛冽迅猛之品速破阴寒,救阳于危妄之中。

破阴回阳法之代表为通脉四逆汤,方药组成虽与四逆汤相同,但通脉四逆汤用生附子大者一枚,干姜三两,附姜剂量约为四逆汤的 1 倍。由此可见,仲景回阳救逆之法重在以大剂生附子回阳救逆,干姜走窜破阴散寒,炙甘草补土伏火,使内盛之阴寒尽散,亡脱之阳回归肾命之位,正所谓“无形之阳所当急固”也。

2.5 引火归元以潜阳

若下元阴盛夺虚阳之位,阳气并未达到亡脱的程度,仅为阳虚失潜僭越于上(外)者,则可在附姜配伍基础上加宣通上下之葱白 1 味(即白通汤)和咸寒之人尿、猪胆汁(即白通加猪胆汁汤)。以附姜辛热散阴寒之障碍,葱白辛宣开阴阳之道路,咸寒之人尿、猪胆汁引阳入阴,下潜蛰居本位,而干姜又能培中宫之阳,补土伏火,火得覆而虚阳得以潜藏,水亦归其宅。

回阳法及潜阳法均可用于治疗阴盛格阳之真寒假热证,《伤寒论》以“下利清谷、里寒外热、手足厥逆、脉微欲绝、不恶寒、面色赤”为辨证要点。吴佩衡则提出[1]130:“身大热,虽着衣被仍见恶寒,舌苔白

滑,不渴饮或渴饮热而不多,甚则唇焦口燥,反喜冷饮一二口,多则不受,小便短少,大便秘结,口气不蒸手”为真寒假热证辨证要点,尤其注重审查口气是否蒸手作为寒热真假鉴别之关键。

2.6 救阴存津以化阳

阴阳均属人身之正气,任何一方有所偏颇都会导致疾病发生。“阴在内,阳之守也;阳在外,阴之使也”。阳热亢盛灼伤津液,或阳气不足阴液失固而外泄,或扶阳过用辛温之品皆可造成阴液受损。阴伤阳气生化无源,故阳虚诸证一味强调辛温而忽视固护阴液,非但不能扶阳,最终会导致阳随阴竭。

“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷”。张仲景扶阳擅用辛热之附子亦不忘救阴存津。吐利过重致阳亡液脱之四逆加人参汤证,汗下失度、阴阳两虚燥烦之茯苓四逆汤证,均在附姜回阳救逆的同时,配伍人参滋液生津、化阳固脱。治疗阳虚漏汗之桂枝加附子汤,汗后阴阳两虚之芍药甘草附子汤,均以芍药酸收敛阴,芍药、炙甘草相配伍酸甘化阴生津,助附子化阳气护阴液。治疗阳亡阴竭之通脉四逆加猪胆汁汤,以附子与猪胆汁相合,附子回阳救逆,猪胆汁引阳入阴,又可借其咸寒滋肾水,防止辛燥之附姜伤及真阴,救护阴存津,使阳得阴助而生化无穷阳,终达阴阳平和。

3 附子量效关系与扶阳

3.1 附子煎煮与扶阳

附子属于乌头的子根,有大毒,附子剂量、煎煮、炮制、配伍、服法等因素对其药效与毒性有十分重要的影响[13,14]。据学者考证,汉代计量单位一升约等于 200 mL[15]。有研究认为[16],煎煮 1 升水直至蒸发完毕平均时间为 15 min。根据治疗目的不同,附子煎煮方法也有所差异。以附子回阳潜阳治疗亡阳、戴阳之危急重证,多煎去约一升八合至二升的水量,煎煮时间约 27 min 至 30 min,如干姜附子汤、白通汤、白通加猪胆汁汤以水三升煮取一升,通脉四逆汤以水三升煮取一升二合。以附子温阳通阳治疗阳虚轻证时,多为煎去四至五升水量,煎煮时间约 60 min 至 75 min,如桂枝加附子汤、桂枝去桂加白术汤、甘草附子汤均以水六升煮取二升,桂枝去芍药加附子汤、麻黄附子甘草汤以水七升煮取三升,真武汤、附子汤以水八升煮取三升。

3.2 附子剂量、炮制与扶阳

附子 1 枚相当于 10 g~20 g,大者 1 枚约 20 g 至 30 g[17]。张仲景以附子回阳救逆时,附子用量为 1 枚或大者 1 枚,生用为主。如通脉四逆汤、白通汤;以附子温阳通阳,附子多用 1 枚,炮用为主。

由此可见,张仲景认为回阳救逆治疗阳虚重证宜用生附子,用量宜大,煎煮时间宜短;补火温阳治疗阳虚轻证宜用炮附子,用量宜小,煎煮时间宜长。附子回阳救逆量效关系的药理研究证实[18],附子小剂量改善阳虚体质明显,大剂量回阳救逆效果显著,且在一定范围内回阳救逆的功效与附子用量呈正相关。然而当效应达到最高峰后,再增加附子剂量反而表现出毒理反应,这也提示临床使用附子用量并非越大效果越强。

4 结语

纵观《伤寒论》全书可以看出,张仲景运用扶阳之法并不拘泥于温补。若阳虚兼有表邪者强调解表实卫密阳御邪,兼阴液外泄者还需密阳敛阴;若邪滞阳郁或阳虚致郁者,则驱邪温经助阳气通行;阳气亏损、脏腑虚寒者,宜温补脏腑之阳;亡阳之重证力求辛热迅猛之品速破阴寒、回阳救逆;虚阳上(外)越者推崇引火归元以潜阳,阴阳两伤者倡导益阴存津以化阳。无论何种方法,目的皆在于恢复“阴平阳秘,阴阳平衡”。后世郑钦安、卢铸之、吴佩衡、张存悌、李可等扶阳医家皆秉承张仲景扶阳思想而又独创风格,善用扶阳之法力除沉疴痼疾,救人于危亡之中。扶阳之法度众多,此处只可管窥一斑,更多的内涵还有待后世挖掘、继承和发扬。

参考文献:

[1] 吴生元. 扶阳理论与临床实践[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:13.
[2] 阮元. 经籍纂诂(上册)[M]. 北京:中华书局,1982:651.
[3] 余天泰. 论扶阳学派理论基础与核心思想[J]. 中医药通报,2011,10(1):23-25.
[4] 高斌,高慧明. 中药附子的历史善用与现代解析[J]. 延安大学学报(医学科学版),2012,10(3):2.
[5] 单联喆,苏庆民.《伤寒论》阴阳观的临床辨证思维[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1342-1343.
[6] 张元素. 医学启源[M]. 北京:中国中医药出版社,2019:292.
[7] 张德裕. 本草正义[M]. 北京:中国中医药出版社,2015:102.
[8] 陈瑞春. 论《伤寒论》的救阴法[J]. 中医药通报, 2007, 6 (4):18-20.
[9] 陈建明.《伤寒论》温法探讨[D]. 福州:福建中医学院, 2009.
[10] 傅延龄. 伤寒论研究大辞典[M]. 济南:山东科学技术出版社,1994:453-454.
[11] 陈修园. 神农本草经读[M]. 福州:福建科学技术出版社,2007:92.
[12] 郑钦安. 中医火神三书[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:5.
[13] 胡春勤,周水金,王昆. 附子煎煮时间、给药剂量与温阳功效的关系[J]. 当代医学, 2017,23(19):69-70.
[14] 曾茂贵,陈学习. 附子药效与毒性影响因素探讨[J]. 福建中医学院学报,2009,19(4):30-32.
[15] 仝小林,穆兰澄,姬航宇,等.《伤寒论》药物剂量考[J]. 中医杂志,2009,50(4):368-372.
[16] 傅延龄,陈非,李东一,等.《伤寒论》方的煮药时间[J]. 北京中医药大学学报,1998,21(6):8-11.
[17] 王庆国. 伤寒论选读[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:246.
[18] 邓家刚,范丽丽,郝二伟,等. 附子回阳救逆量效关系的实验研究[J]. 时珍国医国药,2010,21(3):656-658.

收稿日期:2021-02-13

(责任编辑:郑齐)

【理论探讨】

《女科折衷纂要》学术特点探析*

乔宗惠，雷　磊△
（湖南中医药大学研究生院，长沙　410006）

摘要：《女科折衷纂要》为晚清医家凌德所著，其书广纳先哲著作之精华，设有调经、虚劳、胎前、临产、杂症及产后 6 门共 79 论，详细阐述了妇人生理病理特点及女科之疾的病因病机、诊断、治法、方药。凌德认为妇人具有“经行最宜谨慎”“后天之用，独重于脾”的生理病理特点；在女科之疾的病机方面认为经行变症不过血滞与血枯，并从十二经论胎堕的病机；在诊断方面提出调经之事尤重辨色及女科之诊、当脉症合参的观点；在治法、方药方面认为应宗先贤之学但不可拘泥于其中，尤重“和法”及血病当用苦甘之剂。本书取各家之长，重视临床诊疗，具有一定的实用参考价值。

关键词：女科折衷纂要；学术特点；月经病；凌德
中图分类号：R271.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0053-03

Analysis of *Nv Ke Zhe Zhong Zuan Yao* Academic Characteristics

QIAO Zong-hui, LEI Lei△
(*Graduate School of Hunan University of Traditional Chinese Medicine*, *Changsha* 410006, *China*)

Abstract: *Nv Ke Zhe Zhong Zuan Yao* was written by LING De, a doctor in the late Qing Dynasty. The book contained the essence of the works of the ancient sages, including the six chapters of regulating menstruation, virtual labor, pre-pregnancy, parturient labor, miscellaneous diseases and postpartum. There are 79 articles in it, and the physiological and pathological characteristics of women and the etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment of gynecological diseases were expounded in detail. LING believes that women have the physiological and pathological characteristics of "menstrual exercises are most suitable for caution" and "acquired use is only more important than the spleen"; in terms of the pathogenesis of women´s diseases, he believed that menstrual changes are not more than blood stagnation and blood dryness. And discussed the pathogenesis of fetal abortion from the twelve meridians; in terms of diagnosis, it is proposed to regulate menstruation, especially color discrimination and women's diagnosis, and the point of view of combining pulse and disease; in terms of treatment and prescription Learn, but don't stick to it, especially the "harmony" and blood disease as a bitter and sweet remedy. This book draws on the essence of each famous doctor, attaches importance to clinical diagnosis and treatment, and has certain practical reference value.

Key words: *Nv Ke Zhe Zhong Zuan Yao*; Academic Characteristics; Menstrual diseases; LING De

《女科折衷纂要》是清代医家凌德于 1892 年所纂辑的妇产科学专著，由其兄凌晓五鉴定，当时并未刊行。后经其侄凌永言参注，孙子凌伯仁录稿，凌仲昌校字，后辈学生沈仲圭校勘而发行于世，传本甚少，现有《三三医书》本。作者凌德，字嘉六，别号蛰庵，晚清医家，浙江归安（今为浙江吴兴）人。全书分 6 门（包括调经、虚劳、胎前、临产、杂症及产后），79 论，概述了妇人经、带、胎、产与杂病诸疾及其证治方药，为女科中切于实用之书。本文拟从妇人的生理病理特点、女科之疾的病因病机、女科之疾的诊断以及治法方药特点 4 个方面对该书的学术特点及价值进行初步探析。

1　妇人的生理病理特点

1.1　经行最宜谨慎，与产后相类

妇人行经之前阴血下注冲任，血海充盈，行经后全身阴血相对不足，此阶段易致脏腑功能失调、气血失和而出现一系列证候。凌德认为若经行之时外被风寒、内伤生冷、郁结七情而致胞中余血未净、瘀积于内则名曰血滞；若经行用力太过，房劳过度、饮食偏燥而致邪火妄动、体内津血衰少则名曰血枯；若经行被惊恐恚怒而气乱、气下、气上则血亦随气乱、逆行于上则从口鼻而出发为吐衄；逆行于身则与水气相搏发为身肢肿胀；逆行于腰腿、心腹之间则感重痛不宁此皆经行而发过期则正；此外，若经行外溢阳经则可出现头眩、呕血、瘰疬、痈毒等；若内渗阴络则可出现窍穴生疮、经水淋沥、体内湿热相搏而发为崩带；若经行气血相滞久则成癥瘕。凌德认为此阶段生理病理特点与产后相似，变症犯时微弱秋毫，成病则重于山岳，故需谨慎待之。

*基金项目：湖南省教育厅重点科学研究项目（19A364）-基于经典 Caspase-1 通路探讨细胞焦亡在 RSA 中的可能机制及寿胎丸的干预作用
作者简介：乔宗惠（1990-），女，合肥人，主治医师，在读博士研究生，从事妇科内分泌疾病的中医药临床与研究。
△**通讯作者**：雷　磊（1963-），男，安徽桐城人，主任医师，教授，博士研究生，博士研究生导师，从事妇科内分泌疾病的中西医结合临床与研究，Tel：13874804056，E-mail：leilei1398@sina.com。

1.2 后天之用,独重于脾

金代医家刘完素在《素问病机气宜保命集》中提出女子生理规律为“妇人童幼天癸未行之间,皆属少阴;天癸既行,皆属厥阴论之;天癸既绝,乃属太阴经也”[1]。凌德认为少阴、厥阴、太阴皆为先天之气生化之源,故血之资生根在于肾、赖于脾,血之藏纳则归于肝。肾脾肝三者并重皆为先天之体。而对于妇人后天之用,则独重于脾经。后天中焦受气取汁,变化为赤,是为血。血者为水谷之精,可和调五脏,洒陈于六腑。在女子则上化为乳汁,下化为月水,在男子则直接化为精。虽经曰:“心主血”“肝藏血”,但此二者亦皆统摄于脾也。故女科之疾,脾胃不健、血失生源则不能专主四物汤之类,治疗上行补脾和胃之法则妇人血可自生矣。此乃“后天之用,独重于脾”之意。

2 女科之疾的病因病机

2.1 经行变症,不过血滞与血枯

凌德在调经门总论中即提出“经行最宜谨慎,与产后证相类”之论,认为经行变症百出,犯时微弱秋毫,成病则重于山岳,但其发病病机不过血滞与血枯而已。经行时不论是外感风寒,还是内伤生冷、郁结七情,均可导致血行瘀阻,病机属于血滞范畴。而过劳、房劳过甚、饮食辛燥等均可导致津血衰少,病机属于血枯范畴。因此,其治疗当据此病机补脾和胃,活血通络。

2.2 从十二经论胎堕

凌德在胎前门中遵巢元方“十月分经养胎”论:“妊娠一月名胚胎,足厥阴脉养之;二月名始膏,足少阳脉养之;三月名始胎,手心主脉养之;四月始受水精以成血脉,手少阳脉养之;五月始受火精以成气,足太阴脉养之;六月始受金精以成筋,足阳明脉养之;七月始受木精以成骨,手太阴脉养之;八月始受土精以成肤革,手阳明脉养之;九月始受石精以成毛发,足少阴脉养之;十月五脏、六腑、关节、人神皆备,足太阳脉养之。[2]”在此基础上,凌德认为胎前各经俱养三十日,唯手少阴、太阳二经无所专主,是以其为君主之官。妇人受胎在腹七日一变,十二经脉辗转相成,各有相生。而堕胎在三五七月者多,二四六月者少。是因脏属阴,腑属阳,三月属心,五月属脾,七月属肺,皆在五脏之脉,而阴常有亏,故胎多堕于此。因此三月堕胎者,心脉受伤,先须调心,不然至三月复堕;若五月堕胎者,脾脉受伤,先宜治脾,不然至五月复堕;只有一月内胎堕者,人皆不知有孕而堕,此期属肝,肝怒则堕,肝脉受损,下次复堕。

3 女科之疾的诊断

3.1 调经之事,尤重辨色

在调经门中辨色论之篇首,凌德即说明“此篇熟究,调经之事至矣尽矣,幸毋忽之”[2]375。朱丹溪云:“经水者,阴血也。阴必从阳,故其色红,禀火色也。[3]”其随气行于上下、三焦之间,气之清浊血亦随之。往往经血有成块者乃气之凝也。经将行而痛者,乃气之滞也;经来后而痛者,乃气血俱虚也;经色淡者,乃气虚而有水混入也;错经而血妄行者,乃气之乱也;经色紫者,乃气之热也;经色黑者,乃热之甚也。

甚多医者在临证过程中,只要见经水呈紫色或黑色、经行腹痛、经血有块者皆认为病寒而用温热之剂,殊不知“热甚者必兼水化”,故热则紫甚或黑。当然初感风寒入经为病,腹必痛,经水紫黑成块,可暂用温散之法。然寒性不久便郁而化热,不可一味温散。且“寒性凝滞”“热甚动血”,妇人暴下紫黑经水,亦可证明非病寒。对于经行腹痛不耐风冷者,可为气滞,所谓“气有余便是火”,亦可为血虚,所谓血不足便生热。此两者皆不可用温散之法。

3.2 女科之诊,当脉症合参

中国素被称为礼教之邦,男女分别甚为严格。女子寂处于深闺,罔知于交际,对于生殖器讳莫如深,而病多羞涩难言,故女科医者欲断明其为何病,应是难上加难。是以昔人有“宁治十男子,莫治一妇人”之谚语。凌德诊女科之疾尤重脉症合参。

在调经门述精血论时,遵张景岳之说,年少之人有老态,不能耐受风寒、胜任劳役,四时迭病,皆因气血正生而亏损、劳心,或是精血尚未满而受伤、折损,故“其见症难以名状”。此时,若诊脉左手尺脉虚弱者即断为真阴不足,方选六味丸治之;若是右手尺脉细弱者即断为真阳不足,方选八味丸治之;若两手尺脉均微弱即断为阴阳俱不足者,方用十补丸主之。

在调经门中述居经论时,凌德认为居经患者寸口卫浮而大,右脉浮大,尺脉荣反而弱,左脉反弱,是由于左脉主血,主心肝肾三脏,而右脉主气,主肺脾肾三脏。女子之身,气血调和,脉形往来滑利,方可有受孕之机。若患者表现为荣血不足,卫气独强,则是阴衰阳旺之象,难以妊子。所以虽病症表现为月事三月不至并非有孕,而是居经之症。

在胎前门中论述漏胎时,凌德引用《脉经》中经典脉论来阐述临证时如何辨别漏胎患者的病情虚实、轻重,进而指导临床治疗。如“妇人经月下”“寸口脉阴阳俱平,荣卫调和,按之滑,浮之则轻”[4]。

在产后门中论脉法时,凌德引用王叔和、朱丹溪关于产后脉的论断,以说明产后病脉诊的重要性。王叔和曰:“诊妇人生产之后,寸口脉洪疾不调者,死。沉微附骨不绝者生。[4]455”朱丹溪曰:“胎前脉细小,产后脉洪大,皆死症也。[3]314”

4 治法方药特点

4.1 治法宗先贤、不拘泥

凌德薪传先贤医学,频引《黄帝内经》《难经》《金匮要略》《脉经》《产宝方》《济生方》《巢氏病源》《圣济总录》《格致余论》等经典著作中的观点,并加以阐释。如在调经门中述养血论时引用《产宝方》

序云:“大率治病先论其所主,男子调其气,女子调其血”。薛立斋所云:“妇人脾胃久虚,以致气血俱虚,而月经不行,宜调其胃气,滋其化源,经自下矣”等先贤之学详加论述。又如在胎前门中论胎前调理法时引用《女科集略》中“母子之肾脏系于胎,是母之真气,子之所赖也”[2]384 之言,详细阐述妇人胎前调理务必谨慎,调节饮食保持镇静,内远七情,外薄五味。若无胎动、胎痛、泻痢及风寒外邪等所伤,不可轻易服药;若万不得已需用药者,应审视疾病之轻重、药性之高下,不可多用。

同时凌德常结合自身临证经验,而不拘泥于先贤之言。如在调经门中述调气论时引用《济生方》所云:“经言百病皆生于气也……气之为病,男子妇人皆有之,唯妇人之气为尤甚。[5]”先哲认为妇人性情偏见鄙,志难得伸,郁怒无时不起,故妇人气旺于血,当耗气而益血,此法举世宗之而皆专用辛散导滞之品。凌德却认为阳为阴使,血为气配,两者其体本属相纽,其用也未尝殊也,因此不可专任耗气之品。

4.2 女科之治,尤重“和法”

《女科折衷纂要》分别从妇人情志、妇人之疾的治法以及妇人之疾的治疗用药三个方面阐释了凌德对女科疾病尤重“和法”的治疗思想。

在调经门总论中,凌德引用先哲之言“妇人平和则乐有子”。女子情志平和则体内阴阳之气平稳、气血运行协调,进而天癸应时而下故能有子。女子情志不和则气之为病,血与气病,或月信不调,心腹疼痛,或月信未行,预先疼痛,或月信既行,经水淋沥,或作心腹疼痛,或作腰胁引痛,吐逆难进食,甚则手足搐搦、肌肉瘦削难以孕子,久而为瘵疾。

在调经门多少论中,凌德引用《女科证治准绳》中关于月水乍多乍少的论述:“妇人之病,咸因月经乍多乍少,或前或后,治者不审,一例呼为经病,而不知阴阳偏胜之道,所以服药无效。[6]”若因阴气乘阳而包藏阴寒之气,血行瘀阻,则月水乍少而经行推后;若因阳气乘阴,热甚动血,血行畅快,则月水乍多而经行提前。故凌德认为月水乍多乍少的治疗当“当和气血,平阴阳”。

在调经门痛经论中,凌德参考薛立斋、戴复庵等医家学术思想,治疗痛经怒郁伤肝者用逍遥散合归脾丸治之,和解肝脾;治疗痛经痛甚者用通用和气饮,以木香、延胡、乳香、没药等行气,当归、蒲黄、赤芍、姜黄等活血,调和气血而达到止痛的目的。在调经门过期论中,凌德引用薛立斋之言,治疗经水当绝不绝而崩漏属肝火内动者,用小柴胡加山栀、丹皮治之,以和解少阳、平抑肝火。

4.3 血病当用苦甘之剂,助阳气而生阴血

妇人以血为基本,女子经、带、胎、产等生理病理活动皆与血密切相关。《女科折衷纂要》中凌德明确表示,凡女科血病之治疗应当用性味苦甘之剂,以助体内阳气升发而促进阴血资生。这一观点尤其表现为苦甘之剂四物汤在女科之疾中的灵活应用。如调经门多少论中,凌德治疗阳胜阴月经水多者,方用当归散(即四物汤加黄芩、白术);治疗阴胜阳月经水少者,方用七沸汤(即四物汤加莪术、川芎、木香);对经后期二三日为血虚者,方用四物汤加参、芪、苓、术补气而调血;对经先期三五日为血热者,方用四物汤加酒炒芩、连清热而和荣;对经行身痛属肝经风热者,方用四物汤加黄芩、防风、秦艽、羌活;属风湿兼痰者,方用四物加苍术、半夏、羌活、南星;而属瘀血流注者,方用桃红四物汤(四物汤加桃仁、红花);对月信来而腹痛者及月信不来腹亦痛者,均用四物汤加香附、吴茱萸治之;对妇科热劳午后热属血分者,方用四物加丹皮、沙参、白术;对妇人半产属胎气弱而小产者,方用八珍汤(四物加四君子汤)固之,属昼夜俱发热;阳气自旺者,方用四物二连汤(四物汤加黄连、胡黄连)治之。

《女科折衷纂要》由凌德广采历代名家有关妇产科疾病诊治经验及用方,并纳入自身行医经验而辑成。凌德在妇人的生理病理特点方面提出“经行最宜谨慎,与产后证相类”及“后天之用,独重于脾”的观点;在女科之疾的病因病机方面提出经行变症,不过血滞与血枯的独特病机及从十二经论胎堕的病机;在妇科之疾的诊断方面提出调经之事,尤重辨色及女科之诊,当脉症合参的观点;在治法方药方面认为,治法应宗先贤之学,但不可拘泥于其中。女科之治尤重“和法”及血病当用苦甘之剂,如四物汤、十补丸等助阳气而生阴血的观点。全书条分缕晰,纲目分明,对女科之疾医理的阐释较为全面,辨证仔细,论治得当,选方用药亦较详细,可谓集萃之作,是提高女科诊疗水平的实用之书。当然,由于医家所处时代的影响,书中所载难免有些许封建、落后之处,其形质上亦有因讹袭谬之处,需读者在取其精华之时加以鉴别,方可不误本书之价值。

参考文献:

[1] 刘完素. 素问病机气宜保命集[M]. 北京:人民卫生出版社,1959:90.
[2] 凌德. 女科折衷纂要[M]//裘庆元. 三三医书. 北京:中国医药科技出版社,2016:375.
[3] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 王英,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:299.
[4] 王叔和. 脉经[M]. 北京:中国医药科技出版社,1996:428.
[5] 严用和. 济生方[M]. 北京:人民卫生出版社,1956:144.
[6] 王肯堂. 女科证治准绳[M]. 太原:山西科学技术出版社,2012:43.

收稿日期:2020-05-25

(责任编辑:郑齐)

【理论探讨】

基于“有故无殒,亦无殒也”探讨妊娠病用药思路*

霍 磊[1],张大伟[2],马丽亚[1],梁 媛[3△]
(1.河南中医药大学,郑州 450046;2.河南中医药大学第三附属医院,郑州 450008;
3.中国中医科学院中医基础理论研究所,北京 100700)

摘要:《素问·六元正纪大论篇》提出“有故无殒,亦无殒也”的妊娠用药原则,得到了后世医家的高度重视与不断发展。纵观历代医家宗“有故无殒”妊娠用药,多用活血化瘀、苦寒攻下、大辛大热、重镇降逆之品,这些药物虽属妊娠禁忌药,但历代医家对妊娠病的治疗都有自己的独到之处,并不拘于妊娠禁忌的束缚,通过各种减毒增效措施大胆使用。主要包括分清缓急,辨证准确;有是故而用是药,有病则病当之;配伍、剂型、炮制合理运用;衰其大半而止、不宜过剂等方面,这些经验丰富了中医基础理论,为中医临床治疗拓宽了思路。

关键词:《黄帝内经》;有故无殒;妊娠病;用药思路
中图分类号:R714.1;R984 **文献标识码**:A **文章编号**:1006-3250(2022)01-0056-03

凡对妊娠期孕妇和胎儿不安全及不利于优生优育的药物均属妊娠禁忌药[1]。妊娠期间凡是峻下、滑利、祛瘀、破血、耗气及有毒之品,都应慎用或禁用,然而“有是故”用“是药”则“无殒”[2]。本文从“有故无殒,亦无殒也”的源流出发,探讨其在妊娠病中的运用,以期为妊娠病扩大用药范围提供可靠依据。

1 “有故无殒,亦无殒也”源流及发展

“有故无殒,亦无殒也”出自《素问·六元正纪大论篇》。原文云:“黄帝问曰:妇人重身,毒之何如?岐伯曰:有故无殒,亦无殒也。帝曰:愿闻其故何谓也?岐伯曰:大积大聚,其可犯也,衰其太半而止,过者死。”历代注家对此大致有两种解释。一种认为,“故”是癥瘕积聚之意,“毒”是指峻利药。如唐·王冰在《黄帝内经素问》中释为:“故,谓有大坚癥瘕,痛甚不堪,则治以破积愈癥之药。”由于病情严重不治必死,治之虽服峻利药不死,但要掌握“衰大半则止其药”的原则。如果用药太过,则“毒气内余,无病可攻,以当毒药,毒攻不已,则败其中和,故过则死”[3]。明·张介宾在《类经》中注为:“重身,孕妇也。毒之,谓峻利药也。故,如下文大积大聚之故,殒,伤也。”其基本机制解释为“有是故而用是药,所谓有病则病受之”[4]。明·吴崑认可王冰的解释,并将“毒”解释为“厉药”。另一种观点认为,“故”是寒热之病之意,“毒”指大热大寒药。如清·张志聪在《黄帝内经素问集注》中释为:“此言胎孕积聚亦有阴阳寒热之分,所当远寒远热者也。[5]”其学生高士宗在《黄帝素问直解》中支持这种观点,解释为“有寒热之病,用寒热之药,谓之有故,有故而用,则无殒减之患”[6]。第一种观点单独就本段经文做出了详细准确的解释,但与上下经文没有联系。正如《新校正》所言:“妇人重身一节,与上下文义不接,疑他卷脱简于此。”第二种观点将此段经文放在原文中考虑,但忽略了下文所讲的“大积大聚”。无论哪种观点,核心问题都是讲“妊妇之用毒药者,可用而不可过也”。

《黄帝内经》“有故无殒,亦无殒也”的用药原则得到后世的高度重视与不断发展[7]。医圣张仲景对这个理论应用堪称典范,《金匮要略》治疗妊娠病不拘于禁滑利、行血破血、耗气散气、大辛大热等药物[8],在治疗妊娠病的很多方剂中,多含有妊娠禁忌药,如桂枝茯苓丸、干姜半夏人参丸、附子汤、当归芍药散等。唐·孙思邈在《备急千金要方》中指出,半夏茯苓汤治疗妊娠恶阻,半夏虽有毒却能病去胎安。金元时期李东垣则提出“孕妇有病,毒之无殒”之说。明·王肯堂在《证治准绳》中曾记载李东垣治一孕妇寒邪犯胃,胃脘当心而痛,急用草豆蔻、半夏、干生姜等大热之药治愈的案例[9]。明·吴又可也对“有故无殒亦无殒也”作了验证和阐发,指出孕妇时疫应用三承气汤,但须辨证施治,慎毋惑于参术安胎之说等。清·郑重光在妊娠病治疗中,凡辨证为阳虚寒盛者,不囿于妊娠之限,大胆使用附子、肉桂、干姜等大辛大热之品。近代中西医汇通医派的张锡纯,治疗妊娠恶阻多用代赭石、半夏重镇降逆。上述医家均从临床妊娠用药方面发展了“有故无殒,亦无殒也”思想。

*基金项目:2019 年度河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY1001)-庞氏更年安汤治疗围绝经期综合征的临床观察;2020 年度河南省中医药科学研究专项课题(20-21ZY1053)-庞氏安胎止血汤调控 p38MAPK 信号通路对热症自然流产大鼠蜕模组织 Th1/Th2 平衡的影响

作者简介:霍 磊(1979-),女,河南驻马店人,副教授,硕士研究生,从事中医基础理论、中医妇科学理论与临床研究。
△**通讯作者**:梁 媛(1982-),女,安徽明光人,副研究员,博士研究生,硕士研究生导师,从事中医基础理论研究,Tel:010-64036232,E-mail:zhongyijichu7@126.com。

2 “有故无殒,亦无殒也”在妊娠病中的用药规律

纵观历代医家宗“有故无殒”妊娠用药,多用活血化瘀、苦寒攻下、大辛大热、重镇降逆之品。这些药物虽属妊娠禁忌药,但医家们对妊娠病的治疗都有自己的独到之处,并不拘于妊娠禁忌的束缚,通过辨证大胆使用这些妊娠禁忌药[10]。

2.1 活血化瘀药

《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》有云:“妇人宿有癥病,经断未及三月,而得漏下不止,胎动在脐上者,为癥痼害……所以血不止者,其癥不去故也,当下其癥,桂枝茯苓丸主之。”对于本条历代注家多从癥胎互见释之,以“有故无殒”作为本方的使用依据。癥积不去,漏下难止,当消癥化瘀使瘀去血止,因而需桂枝茯苓丸中丹皮、桃仁的活血化瘀作用。张仲景在治疗孕妇肝脾不调腹痛中用当归芍药散,其中当归、川芎亦属活血之品。元·朱震亨治疗孕妇患有癥块同样用了活血的桃仁。国医大师夏桂成治疗子宫肌瘤合并妊娠导致的小腹胀痛,用活血化瘀的当归、桃仁、丹参、红花等妊娠禁忌药治疗,多有疗效[11]。

2.2 苦寒攻下药

对于孕妇因血虚热郁、气郁化燥、膀胱津液不足所致大小便困难等证,可用苦寒药治疗。如《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》治疗孕妇小便难而饮食如故之证,用当归贝母苦参丸治之,苦参属妊娠禁忌药,用以利窍逐水。金元时期王好古用大黄六合汤治疗妊娠伤寒便秘,破血逐瘀的桃仁与下瘀血热的大黄同用等。

2.3 大辛大热药

张仲景治妊娠阳虚寒盛腹痛用附子汤而愈,如《金匮要略·妇人妊娠病脉证并治》云:“妇人怀娠六七月……腹痛恶寒者,少腹如扇,所以然者,子脏开故也,当以附子汤温其脏”,其中附子大热有大毒,走而不守,功能破坚。郑重光治疗孕妇阳虚腹痛,用茯苓四逆汤、当归四逆汤;治孕三月脚气冲心痛甚胎动不安,以肉桂安胎;治孕妇中寒宿疾而三见下血,以姜附加减而愈不伤胎;治素体虚寒、怀孕将产、胃寒呕吐、两足水肿,以桂附化水而母子平安。

2.4 重镇降逆药

妊娠恶阻主要因冲气上逆、胃失和降所致[12]。医家治疗妊娠恶阻重证不拘妊娠禁忌,常用人参半夏干姜丸、半夏茯苓汤等。如张仲景治疗妊娠呕吐不止用人参半夏干姜丸。孙思邈治疗妊娠恶阻,见心中馈闷、空烦吐逆、恶闻食气用半夏茯苓汤。张锡纯治疗妊娠恶阻重证用大剂量重镇降逆的妊娠禁忌药代赭石,他认为代赭石虽重镇但无破血之性,妊娠早期用之无碍[13]。现代名中医夏桂成、马元起、庞清治等治疗妊娠恶阻多用半夏、代赭石重镇降逆[14-16],每多获效而母子均安。其他如张仲景治疗妊娠水气病,用葵子茯苓散主之,其方中葵子即冬葵子性滑利,后世将此列为妊娠慎用药,但张仲景大胆用之而获效。

3 “有故无殒,亦无殒也”妊娠用药减毒机制

临床运用“有故无殒”理论应整体把握以下原则,才能做到“亦无殒也”。

3.1 分清缓急,辨证准确

妊娠用药历来是医家十分重视的问题,如清·怀远认为治疗妊娠病应分清轻重缓急,随证施治。妊娠用药应十分谨慎,如非必要尽量不用药,但遇到邪急病重、威胁到孕妇及胎儿生命时,应及时果断祛邪,母子则安,否则将母病及子甚则母子俱伤[17]。“有故无殒”的“故”其实就是“证”,辨证准确是临床准确治疗的前提。清·汪朴斋在《产科心法》中提出:“盖药所以去其病,病去则胎自安,虽大毒之药,何伤胎之有哉!苟药不中病,虽通草、滑石等平淡之药,亦足以伤其胎。[18]”清·周学霆亦在《三指禅》中谈妊娠用药辨证的重要性,他认为热证用白术,白术反成了伤胎之药,而大寒之芒硝由于药证相对,就成了安胎之药,因而无药不可以安胎,无药不可以伤胎,只有辨证准确才能减少对孕妇及胎儿的损害。临床动物实验也证明了中药辨证减毒作用。如刘甜甜[19]认为,对于有毒性的附子而言,其对“有故”的机体,在准确辨证、正确用药的前提下,能够达到“无殒”的目的;王秀娟等[20,21]研究结果也显示,附子对正常大鼠的心脏毒性要强于肾阳虚模型和脾阳虚模型大鼠,这些都证明不同状态的机体对附子的效应趋势是不同的。

3.2 有是故而用是药,有病则病当之

历代医家解释“有故无殒”理论机制多从“有是故而用是药”“有病则病当之”出发。如明·张介宾提出“有是故而用是药,所谓有病则病受之”;明·李中梓在《内经知要》中提出“有是故而用是药,所谓有病则病受之,故孕妇不殒,胎亦不殒也”[22];清·薛雪在《医经原旨》中解释为“有是故而用是药,所谓有病则病受之,故孕妇可以无殒,而胎气亦无陨也”[23];清·张璐在《张氏医通》中云“言有是病而用是药,药虽峻克,可无伤于胎息也”[24]。也就是说只要辨证准确,针对“故”用药治疗,即使使用妊娠禁忌药进行治疗,药物的峻烈或毒性会作用于母体本身的病症,也就是所谓的“有病则病当之”,药物是不会殒及孕妇及胎儿的。反之,如果药证不符,药物的峻烈或毒性就会作用于孕妇或胎儿,也就是“无病则体受之”。因而我们应该正确认识中药的毒副作用,不能孤立地研究药物本身,而应该着眼于药物与机体之间的关系[25]。

3.3 配伍、剂型、炮制等减毒增效

张仲景虽不拘妊娠禁忌而用药，但十分重视配伍、剂型、炮制等减毒增效作用。如桂枝茯苓丸中为防丹皮、桃仁活血耗血太过，配伍了收敛阴血之白芍，同时用丸剂缓消癥积，恐汤剂药力过猛，伤正损胎，并从小剂量开始服用，慢慢加大剂量。附子汤中虽大胆使用大热有毒之附子，但用人参、甘草、白术等配伍既培补中土又能减轻附子毒性，同时注意附子炮制减轻毒性。干姜半夏人参丸中不仅对半夏、干姜进行炮制减毒，又配伍人参培补中焦，用生姜汁减半夏之毒性，并使用丸剂和缓药力。郑重光《素圃医案》中运用茯苓四逆汤治疗真寒假热证，不仅配伍人参、白术、甘草减附子之毒，同时运用反佐之法，热药凉服，制其热之太过[26]。现代药理学研究发现，对于妊娠虚寒腹痛，附子的炮制方法和剂量大小会影响其毒性，在安全剂量和正确炮制下，通过辨证和配伍，是可以运用于妇产科临床的[27]。陈晨[28]认为，干姜人参半夏汤低剂量给药对妊娠小鼠生殖功能及胎鼠生长发育无明显影响，但随着剂量增大，出现胚胎畸形的可能性越大。

3.4 衰其大半而止，不宜过剂

《黄帝内经》虽提出“有故无殒，亦无殒也”妊娠用药原则，但同时也提出“衰其大半而止，过者死”的用药注意事项，提示用药不可长期过量。《素问·至真要大论篇》则有云：“久而增气，物化之常也，气增而久，夭之由也。”因而无论药物还是食物久服过用，必然会打破人体本身的平衡，出现偏盛偏衰的病理情况。《素问·五常政大论篇》也强调“大毒治病，十去其六”的观点，正常人体尚且用药如此严格，更何况孕期用药。周宜[29]认为中药表现出药效还是毒性，除了与证有密切关系以外，还与服药的时长有密切联系。

4 结语

妊娠期由于是特殊生理时期，虽然临床用药应该谨慎，但也可遵《黄帝内经》“有故无殒，亦无殒也”的用药原则，孕妇有疾，用药虽有禁忌，但遇到大积大聚等危及生命的疾病时，仍然应该大胆祛邪。但是用药攻邪需要综合分析，权衡邪正关系，用药应该“衰其大半而止”，防止过用猛药耗伤正气，危及孕妇和胎儿生命安全。同时应根据患者不同体质和病情，注意辨证准确，有是故而用是药，重视药物配伍、剂型、炮制等以减少毒性，提高疗效。临床用药应慎之又慎，正如清代名医郑重光用茯苓四逆汤治疗之前，恐判断不准，热药伤胎，先用井底泥敷脐，以试其里之寒热一样，辨证准确方可用药。

参考文献：

[1] 钟赣生. 中药学[M]. 北京：中国中医药出版社，2012：47.
[2] 杨涛，张建伟. “有故无殒，亦无殒也”之再认识[J]. 湖南中医杂志，2015，31(8)：140-141.
[3] 王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京：人民卫生出版社，1963：501.
[4] 张景岳. 类经[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：189.
[5] 张志聪. 黄帝内经素问集注[M]. 北京：中国医药科技出版社，2014：286.
[6] 高士宗. 黄帝素问直解[M]. 北京：科学技术文献出版社，1980：612.
[7] 邢玉瑞. “有故无殒亦无殒”思想古今应用探讨[J]. 中国中医基础医学杂志，2020，26(8)：1045-1046.
[8] 王丽丽. “有故无殒”理论在《金匮要略》中应用的研究[D]. 长春：长春中医药大学，2016.
[9] 王肯堂. 证治准绳[M]. 北京：人民卫生出版社，1991：341.
[10] 王婧. 《黄帝内经》“有故无殒”理论的文献研究[D]. 北京：北京中医药大学，2009.
[11] 傅金英，陈淑涛. 浅析“有故无殒，亦无殒也”[J]. 四川中医，2008，26(10)：40-41.
[12] 李洪艳. 马元起治疗恶阻重症经验[J]. 实用中医药杂志，2014，30(10)：966-967.
[13] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：601.
[14] 胡荣魁，谈勇. 夏桂成国医大师调治妊娠诸疾经验探赜[J]. 江苏中医药，2015，47(12)：1-4.
[15] 姚琦，朱颖. 朱颖教授治疗妊娠恶阻四法浅析[J]. 陕西中医学院学报，2015，38(3)：49-50.
[16] 庞玉琴，张大伟. 庞清治用代赭石治疗妊娠恶阻验案选[J]. 河南中医药学刊，2000，15(1)：12.
[17] 胡晓华. 试论《黄帝内经》“有故无殒，亦无殒也”[C]//中华中医药学会第九次全国中医妇科学术大会论文集. 北京：中华中医药学会，2009：5.
[18] 汪朴斋. 产科心法[M]. 北京：人民卫生出版社，1955：56.
[19] 刘甜甜. 基于“有故无殒”思想的附子量-效-毒关系研究[D]. 成都：成都中医药大学，2014.
[20] 陈学习. 附子对病证动物模型基础毒性作用的实验研究[D]. 成都：成都中医药大学，2006.
[21] 王秀娟，谭勇，赵宏艳，等. 基于证候理论观察白附片对正常和肾阳虚证大鼠心肌酶的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2009，15(11)：52-55.
[22] 李念莪. 内经知要[M]. 北京：人民卫生出版社，1963：60.
[23] 薛雪. 医经原旨[M]. 上海：上海中医学院出版社，1992：185.
[24] 张璐. 张氏医通[M]. 北京：中国中医药出版社，1995：250.
[25] 李会芳，邢小燕，金城，等. 浅论“有故无殒，亦无殒”的内涵及其在中药安全性评价中的意义[J]. 中医杂志，2008，49(3)：281-282.
[26] 郑重光. 素圃医案[M]. 北京：人民军医出版社，2012：11-12.
[27] 唐欣，谢晓芳，王文林，等. 附子对妊娠虚寒腹痛模型大鼠的毒效研究[J]. 中药药理与临床，2019，35(3)：101-105.
[28] 陈晨，刘宁，蔡红琳，等. 干姜人参半夏汤对妊娠小鼠生殖毒性影响的实验研究[J]. 中医学报，2014，29(3)：396-398.
[29] 周宜，陈钢，张新渝，等. 《黄帝内经》中的中药毒性理论[J]. 四川中医，2009，27(3)：33-34.

收稿日期：2021-02-24

（责任编辑：郑齐）

【理论探讨】

香附在《陈素庵妇科补解》中的运用分析*

吕　霄[1]，张建伟[2△]
（1. 山东中医药大学中医学院，济南　250011；2. 山东中医药大学附属医院，济南　250011）

摘要：香附为妇科常用之品，临床多用于疏肝解郁、调经止痛。《陈素庵妇科补解》对于香附的运用见解独到，颇具特色，并将其广泛用于调经、安胎、胎前、临产、产后众疾。本文从配伍、炮制、用量三个方面探讨《陈素庵妇科补解》中香附的运用特点，总结其规律为：配伍补血药养肝血、行瘀滞，配伍补气药补脾气、助运化，配伍理气药疏肝气、解郁结，配伍化湿药利水气、化痰湿，配伍祛寒药逐寒邪、温经血，配伍安胎药顺胎气、固胎元，用之散寒化积时药量宜大多为四至六两，用之行气化痰时药量宜轻常低于二钱，善用炮制并独创八制香附法。该著作拓展了香附在妇科临床的应用，为后世所推崇。

关键词：《陈素庵妇科补解》；香附；配伍；炮制；用量
中图分类号：R289.5　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0059-03

香附始载于梁·陶弘景《名医别录》，列为中品，始称“莎草”，其味辛、微苦、甘、性平，能兼行十二经，乃血中之气药[1]。《本草便读》载其：“散一切气，解一切郁，芳香可以入血分，故又能理血中之气，为妇人之圣药。”《陈素庵妇科补解》（下文简称《补解》）由南宋名医陈沂（素庵）所著，后经其十九世孙明·陈文昭加以补注辑成。《补解》共载药方 275 首，其中用香附方 113 首[2] 占 41%，现将其运用浅析如下。

1　《补解》香附之配伍特点

1.1　配伍补血药，养肝血，行瘀滞

《补解》认为“女子以血为主”[3]5，任通冲盛，血海满盈，月事以时下，乃能摄精受孕。妇人经、孕、产、乳等特殊生理活动均以血为本[4]，故临证治疗时善用四物汤补血养肝，配伍香附、陈皮、木香、乌药行气化滞，尤以香附使用最多。全书四物汤与香附配伍方剂 66 首占香附方 58%，应用于调经、妊娠、产后诸疾之中。如《补解·经水不当绝而绝方论》中，女子应七七之候天癸竭，地道不通，而年四十经水先绝，不外血虚、血滞两端。“血虚者，大调经丸。血滞者，延胡索散”[3]49，两方均用四物汤配伍香附、乌药补肝血、行气郁。证属血虚者，加人参、白术、山药大补脾土，补气以生血；证属血滞者，加延胡索、红花、丹参活血化瘀，通利血脉。“补者，开其郁结，配其脾胃，使新血渐生；通者，去其闭塞渗渍之瘀，使新血不与旧血相搏”[3]6，虚者补之，实者通之，则经水自调。

1.2　配伍补气药

1.2.1　补脾气，助运化　脾胃为后天之本，气血生化之源，脾土健运、气血充沛则冲任调和。《补解》尤重顾护脾胃，以补气健脾之基础方四君子汤，配伍香附、陈皮行气运脾、补而不滞。如《补解·经水后期方论》曰：“经水后期而至者，血虚也。此由脾胃衰弱，饮食减少，不能生血所致。[3]16”应用补中汤，为八珍汤加山药补脾胃、养气血，配伍香附、陈皮行气运脾，一补一行，动静结合，恢复中焦斡旋之机。中焦健运，水谷气盛，化源充足则阴血旺盛，经水按时而下。若脾胃极虚，气血生化乏竭而致经水不通者，治以大补脾胃，方用补脾饮，方中四君子汤加黄芪大补脾土，助水谷运化，伍以香附、陈皮运脾行气，补中寓行，加当归、熟地滋肾阴，补骨脂温肾阳，山药气阴双补。

1.2.2　顺胎气，保胎元　《补解·安胎门》云：“妇人十二经血，当妊娠十月，每一经各养胎一月，惟心与小肠二经之血，不主养胎，已产则为乳汁，未孕则为月经。[3]74”《补解》融诸家之鉴，以清热凉血、峻补气血为治疗大法，详辨病因且四诊合参，形成独具特色的按月安胎法，并首创按月安胎十方，以一月补胎汤为主，余皆在此基础上加减而成（见表 1）。综观安胎门全篇，十方均用香附顺气安胎，“盖气顺则不滞，上下无壅遏之虞，而参、芪、苓、术得以奏功”[3]86。如一月补胎汤以八珍汤去川芎加黄芪大补脾胃气血，配伍香附、陈皮顺气宽中，加乌梅为引，使诸药入肝经以益肝；妊娠四月以调中汤调和三焦上下诸气，“气喜达不喜郁”[3]88，方中四君补气，配伍香附达三焦气滞而安胎；九月足少阴肾经养胎，故以黄芩辅麦冬滋天一生水之源，加猪肾以脏补脏，引杜仲、续断直达肾经系胞之处，少佐香附、陈皮则有运气周流之妙；妊娠十月“儿在母腹中五脏俱全，六腑俱备，惟候时而生耳”[3]89，方用芎藭补中汤，方中四

*基金项目：山东省中医药科技发展计划（2017-072）-穴位贴敷联合来曲唑预防卵巢过度刺激综合征（OHSS）的研究
作者简介：吕　霄（1996-），女，山东菏泽人，在读硕士研究生，从事生殖医学与不孕症的临床与研究。
△**通讯作者**：张建伟（1970-），女，济南人，教授，主任医师，博士研究生，博士研究生导师，从事生殖医学与不孕症的临床与研究，Tel：13075323626，E-mail：zhangjianwei1970@sina.com。

君、四物补气养血，配伍香附、木香运气于三焦，使营　　卫不致壅塞，经络不致阻滞，而胎自易产。

表1 《补解》按月安胎十方

月份	方剂名称	归经	药物组成
一月	补胎汤	足厥阴肝经	人参、茯苓、白术、甘草、当归、白芍、熟地、香附、陈皮、阿胶、杜仲、续断、乌梅、黄芪
二月	艾叶汤	足少阳胆经	补胎汤加去续断，加艾叶、川芎、前胡、生姜
三月	茯苓饮子	手厥阴心包经	补胎汤去白药、熟地、阿胶、续断、乌梅，加艾叶、川芎、黄芩、大枣
四月	调中汤	手少阳三焦经	补胎汤去茯苓、阿胶、杜仲，加川芎、柴胡、砂仁、大枣
五月	当归汤	足太阴脾经	补胎汤去阿胶、杜仲、乌梅，加川芎、黄芩、麦冬、砂仁
六月	地黄汤	足阳明胃经	补胎汤去阿胶、续断、乌梅，加川芎、苍术、麦冬、黄芩、大枣
七月	葱白汤	手太阴肺经	补胎汤去茯苓、阿胶、杜仲、乌梅，加川芎、五味子、麦冬、黄芩、葱白、紫苏、紫菀
八月	芍药汤	手阳明大肠经	补胎汤去茯苓、阿胶、续断、乌梅，加川芎、前胡、柴胡、紫苏、大枣
九月	猪肾汤	足少阴肾经	补胎汤去乌梅，加川芎、黄芩、麦冬、猪肾、生姜
十月	芎蒡补中汤	足太阳膀胱经	补胎汤去乌梅，加川芎、五味子、木香、艾叶

1.3　配伍理气药，疏肝气，解郁结

女子天性优柔寡断，易为情志所伤，遇事不遂，每多肝郁气滞。《补解·调经总论》指出："女子经血宜行，一毫不可壅滞"[3]5。其常将柴胡、木香、乌药等疏肝理气药与香附配伍，开郁行气，辛散以助肝用。如《补解·经水不通属七情郁结方论》之乌药散，重用乌药理七情郁结为君，配伍香附、木香开郁散结、行气通经，"缘气乃为阳，主动；血乃为阴，主静。阴从阳以升降，血随气之流通"[3]10，此之意也。又如柴胡抑肝散治疗经行暴怒而引起的血崩，怒伤肝，肝藏血，方中柴胡、丹皮、栀子清肝火、泄郁热，配伍香附、青皮疏肝气、解郁结，肝火得清，肝气得疏，正本清源则血自止。

1.4　配伍化湿药，利水气，化痰湿

湿邪为多种病证的致病因素，也是疾病发生的主要病因[5]，湿邪致病在妇科最为多见。湿为阴邪，重着黏滞，易阻气机。然气之不行，湿亦不化，二者常相互为病。《补解》治疗湿邪为患，常于化湿药中少佐香附理气顺气，使气化则湿化，湿化气亦通。如用肾着汤治疗脾虚土衰，水反侮土引起的胎水肿满，方中苍、白术壮土制水，茯苓、大腹皮利水渗湿，配伍香附、木香通利三焦以助气化，三焦气机通畅则水液运行有道，胎水亦有出路。又或脾虚失运，水湿内停，聚而生痰，占住血海，壅塞胞宫，日久导致月经量少甚至闭经者，以香附、海藻佐二陈汤理气健脾、燥湿化痰治其本。痰湿阻络易致血瘀，又以红花、丹皮佐四物汤养血活血、祛瘀生新治其标，标本兼治共奏健脾化痰、行血通经之功。

1.5　配伍祛寒药，逐寒邪，温经血

妇人平素体弱，恰逢经期或产后，门户大开，气血相对不足，寒邪易乘虚而入，客于冲任胞宫，导致经脉拘挛、气血运行不畅。《补解》认为"血得热则行，得寒则凝"[3]29，常将祛寒药与香附配伍温通经脉，辛散寒凝。在《补解·经闭成症瘕积聚方论》中，有因寒客胞门，损伤冲任，导致经血凝滞成块，日久经闭成癥者，治以干姜、肉桂、吴茱萸配伍香附暖宫散寒、顺气行滞。若面色㿠白、脉沉迟者，加人参、白术大补元气，四物汤养血滋阴；若脉沉实、两尺滑而有力，加三棱、莪术破血逐瘀，随证治之。再如妇人胞络素有风冷，加之孕后触冒风寒邪气，引起少腹疼痛甚至胎动不安，方用归艾饮。方中艾叶、乌药温通经脉，配伍香附逐寒开滞。《本草纲目》记载香附"得艾叶则治血气，暖子宫"，二药配伍，一温一散，寒凝得解，气血流通，则胎自安。

2 《补解》香附之炮制特点

2.1　醋制以理气止痛

《补解》对炮制香附的应用颇有考究，以醋制、酒制较为多见，也常二者合用使药效直达病所。《本草蒙筌》有香附"若理气疼，醋炒尤妙"之记载。《补解》含炮制香附方剂共24首，其中6首用醋制法占25%（见表2）。如《补解·经行正腹痛方论》之大玄胡索散，纳香附（醋炒）一钱五分，取其味酸引药入肝经，增强疏肝行气、散瘀止痛之效。治疗妊娠足痿的大健步丸，以香附（醋炒黑色）一两、大茴香五钱行气温经，香附伍独活又能引血下行，助黄柏、苍术清下焦湿热则两足自然有力。

2.2　酒制以活血通络

《本草备要》言香附"酒浸炒则行经络"，酒性辛烈，能通血脉，御寒气，行药势[6]，香附酒制既可增强辛散之势，又兼活血通络之效。《补解》常用酒制香附治疗临产及产后病，如胎膜早破，羊水流出过多而胎仍不下者，名曰沥浆生，此系"胞外有瘀血缠裹"[3]205，治以培荣滑胎散逐瘀行血、和气滋营。方中四物汤大补营阴，配伍香附（酒炒）活血化瘀、行气破滞，瘀血除、经络通，使气血调和而易产也。

2.3　独创八制法

《补解》载："香附，气药也，辛而爆"[3]26，其味辛香，其性燥烈，久服易损耗气阴，为制其燥烈之性，独创八制香附法。所谓八制，即泔、酒、醋、便、杜仲汁、红花汁、川连汁、半夏汁，经一番浸炒之后使香附爆烈之性变为纯良[7]。首见于《补解·经血成块方论》之八制香附丸，方中重用香附六两为君，先用泔浸制其爆也，兼藉谷气以入胃；次用酒炒，以周行一身，通利三焦；次用醋炒，曲直作酸，入厥阴肝经；次

用童便,咸寒入下焦阴分;次用杜仲汁炒,达下焦腰之处。然后分作三份,二两用红花拌炒以行血,二两以川连汁拌炒以清热,二两以半夏汁拌炒以豁痰。《补解》认为妇人经血成块乃血滞也,或因风冷、或因血热、或挟痰湿,阻滞冲任胞宫气血,血行不畅而蓄结成块。香附乃血中之气药,能行滞气中滞血,加以八法炮制,使其兼具活血、清热、化痰之效,配伍四物汤加味,祛邪而不伤正,且以丸剂缓缓图之,久服则经自调和。治疗血枯经闭的回天大补膏,以人参、白术补虚培元,并用阿胶、鳖甲胶、龟板胶三胶熬膏,滋阴清热、补肾填精,配伍八制香附八两行气开郁,以防补之太过,滋腻碍胃,真有回天之功。

表 2 《补解》香附不同炮制方法的应用频次及代表方剂

炮制方法	醋制	酒制	醋酒同制	四制	六制	八制	其他制法	合计
频次	6.0	3.0	4.0	3.0	1.0	2.0	5.0	24
百分比(%)	25.0	12.5	16.7	12.5	4.2	8.3	20.8	100
代表方剂	补中汤、大玄胡索散、黑蒲黄散	培荣滑胎散、调中汤	当归和血汤、桂附丸艾附丸		大调经汤	八制香附丸、回天大补膏	加味青娥丸(醋、便二制)	

3 《补解》香附之用量特点

3.1 小剂量行气化痰

《补解》对香附的剂量运用灵活,配伍理气药、化痰药时用量较小,多为二钱以下。如治疗经欲来而腹痛者,此属气滞,方用调气饮,以香附(一钱五分)配伍乌药、青皮辛温行气,加肉桂、茴香、艾叶温经活血,气顺血和,经脉温通,通则不痛。《补解·经闭成癥瘕积聚方论》中,因痰盛血滞而经闭成癥者,治以二陈汤加胆南星、枳壳、苏子豁痰为君,配伍香附(一钱二分)通行一身,行气祛滞,破痰之窠臼为臣,共奏化痰通经之效。

3.2 大剂量散寒化积

香附与祛寒药配伍时用量较大,多为四至六两,取其味辛以助驱散寒凝。如《补解·经水不通属外邪风冷方论》之桂附丸,重用肉桂(一两)祛积冷,香附(四两)行滞气共为君药,臣以红花、艾叶、延胡索活血行瘀,寒邪退、瘀血行则经自通。《补解》治疗经闭成癥瘕积聚的五方中,除证属痰盛血滞一方外,其余四方香附均重用至三两以上,以破血逐瘀、消积化滞,然药量大则药力峻猛,有香窜之弊,对虚弱证必伍以补气养血之品,扶正祛邪,攻补兼施,以防其散气耗血[8]。

4 结语

陈沂通过巧妙配伍,变换炮制方法,调整方药剂量,将香附广泛应用于妇科诸疾。纵观《补解》全书,未孕时用香附调经和气,怀娠则安胎助产,产后又可补虚祛瘀,气虚助参芪以补气,血虚时伍归、地以生血,推陈出新,运气周流,往往立起沉疴,效如桴鼓,为后世医家应用香附提供了理论依据和临床经验,值得深入研究思考。

参考文献:

[1] 季宁平,卢君蓉,王世宇,等. 香附的本草考证[J]. 中药与临床,2015,6(3):56-61.
[2] 朱自成. 陈素庵运用香附经验琐谈[J]. 浙江中医学院学报,1988,12(4):38.
[3] 陈素庵. 陈素庵妇科补解[M]. 陈文昭,补解. 上海:上海科学技术出版社,1983:5.
[4] 黄淑媛,雷磊.《妇科易知》用药特色及规律探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(8):1036-1037.
[5] 刘芳芳,王平,李俊莲,等. 中医病因之"湿"的概念分类与辨析[J]. 中华中医药杂志,2016,31(9):3439-3442.
[6] 张丰聪,郭瑞华,王振国.《圣济总录》药引使用规律探析[J]. 世界中西医结合杂志,2011,6(12):1013-1015.
[7] 王艳,尤昭玲. 浅论《陈素庵妇科补解》调经之辨治特色[J]. 中医药导报,2009,15(5):7-8.
[8] 白正勇,李淼. 气分药在治疗血分证中的应用探析[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(11):1044-1045.

收稿日期:2020-04-23

(责任编辑:郑齐)

(上接第 49 页)

[16] 丹波元胤. 中国医籍考[M]. 北京:人民卫生出版社,1956:396.
[17] 许叔微. 普济本事方[M]. 上海:上海科学技术出版社,1963:1.
[18] 洪迈. 夷坚志(第 1 册)[M]. 何卓,点校. 北京:中华书局,1981:38.
[19] 刘玉贤,王瑞华,王素芳. 朱肱家世及医学渊源考[C]// 中国中医科学院中国医史文献研究所"历代名医传记资料调研与编纂"项目组."医家传记研究的继承与创新"学术研讨会论文集. 庐山:中国中医科学院中国医史文献研究所,2010:40-45.
[20] 孙劲松. 略论朱熹和郭雍的蓍法之辩[J]. 汕头大学学报(人文社会科学版),2010,26(6):19-25.
[21] 苏轼. 苏轼全集(下)[M]. 张春林,编. 北京:中国文史出版社,1999:1422.
[22] 韩祇和. 伤寒微旨论[M]. 程磐基,校注. 北京:中国中医药出版社,2015:10-11.
[23] 庞安时. 伤寒总病论[M]. 邹德琛,刘华生,点校. 北京:人民卫生出版社,1989:186.
[24] 李知先. 伤寒活人书括[M]//金礼蒙. 医方类聚(第 2 册). 浙江省中医院研究所,湖州中医院,校. 北京:人民卫生出版社,1981:127.
[25] 曾枣庄. 宋代序跋全编:6[M]. 济南:齐鲁书社,2015:3534.

收稿日期:2021-01-23

(责任编辑:郑齐)

【理论探讨】

基于“肾精纯粹”探讨胎停育之男性相关病机与治法*

贾海骅[1]，李志更[1]，李海玉[1]，翟志光[1]，刘大胜[2]，申传莱[3]，李英利[4]，韩　旭[5]，李玉波[1]，姜　琳[6△]

（1. 中国中医科学院中医基础理论研究所，北京　100700；2. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京　100700；3. 北京弘医堂中医医院，北京　100026；4. 河北省沧州中西医结合医院，河北 沧州　061000；5. 北京中医药大学第三附属医院，北京　100029；6. 北京市鼓楼中医院，北京　100009）

摘要：依据对胎元形成的分析和论证得出结论，胎元不足是胎停育发生的主要病机，而胎停育之男性因素是为生殖之精即肾精不够纯粹。肾精纯粹是指生殖之精优异的功效状态，特指男性，属于肾精的范围。肾精纯粹大致涵盖阴精充盈、质地纯正、气化效能完善三层含义。生殖之精包含先天和后天两部分，而可以改造和提升的是后天之精。故针对临床论证从调肾阴阳、益气养精、祛湿通阳、化瘀祛痰、平衡膳食、畅达情志等诸方面，展开有序的对症治疗或组合或重叠，其目的是纠正生殖之精的不纯，达到肾精纯粹之效能，避免胎停育的发生。

关键词：胎停育；肾精纯粹；男性相关病机；生殖之精

中图分类号：R714.2；R711.6　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0062-03

中医虽无胎停育的病名称谓，然大体可归为“胎死不下”“胎萎不长”“胎漏”等范畴。胎停育是指在妊娠早期由于某种原因，胚胎停止继续发育而死亡。彩超检查提示，妊娠囊内胎芽或胎儿形态不整，无胎心搏动或表现为妊娠囊枯萎。现代医学主要关注女性的内分泌失调、免疫因素、染色体异常、生殖道感染、子宫异常、环境因素、行为及生活习惯等诸方面；针对男性则主要关注遗传因素、精子DNA损伤、感染因素、吸烟与酗酒以及男性年龄因素等，其中精子DNA碎片指数（DFI）是男性不育的一项新检测指标，是胎停育研究的热点之一。在中医的典籍中，探讨胎停育发生的男性机制阐述甚少，对其治疗更是乏善可陈。依据《素问·上古天真论篇》“精气溢泻，阴阳和，故能有子”[1]的论断，提出“肾精纯粹”是预防和治疗男性因素诱发胎停育的基本理念，并给予临证治疗的基本法则。

1　探析胎元

胎元即胎的别称，亦指母体中培育胎儿生长发育的元气。《灵枢·决气》言：“两神相搏，合而成形，常先身生，是谓精”[2]，受形之始是谓胎元，乃父精母血合而成形。《医法园通·胎元图说》中言明：“今以一大圈，喻人一身之真气，中有一小圈，喻人身受胎之始基。始基之谓，胎元之消息也，称为祖气，号曰先天。先天，即父母精血中一点真气。[3]”缘于胎元形成的病机记载，临证则有胎元不固与胎元不足两途。胎元不固和肾与胞脉的关联性极高。《素问·奇病论篇》曾言：“胞脉系于肾。[1]26”若肾气亏损，便不能固摄胎元。胎儿居于胞宫，有赖肾气滋养，所谓载之以肾气，养之以精血，固之以冲任。其经典的治疗方剂是胎元饮、寿胎丸等，用于治疗胎元不固不安。以此判断胎元不固与母体肾气和冲任充盈与否关联密切，而与父体关联较为次要或无关。而胎元不足的形成则与父母双方均有密切关联，如胎元不足可致胎漏、胎动、胎堕、小产、子肿、转胎、早产及婴儿发育不良等症。肾为先天之本，元气之根，主藏精，所藏之生殖之精是构成人体初始的精微物质。故《素问·金匮真言论篇》云：“夫精者，身之本也。[1]51”胎元不足的存在除诱发胎停育，也会引发婴幼儿的发育异常。如《幼科发挥》论及颈细证时就指出，此证由胎元不足、精血亏损而致，治宜填精补髓，方用六味地黄丸。这也从另一方面侧证来自父母的生殖之精异常可引发胎元不足，进而诱发一系列病症。目前中医典籍记载用于胎元不足的治疗方法提之甚少，主要是针对母体的治疗措施，而对于父体的治疗更是极少。究其原因首先是认知不全，片面认为母方才是发生胎停育的全部因素；其次胎元形成后父方的治疗已无意义，故为避免胎停育的发生就需要胎元盈实，而胎元盈实的前提是父精母血的完实，其中父体一方当需肾精的充实纯粹和施化有度。

2　肾精纯粹

肾精纯粹一词的本意源于《辨证录·种嗣门》曰：“夫精必贵纯，湿气杂于精中，则胎多不育，即子成形，生来亦必夭殇，不能永寿者也[4]”及“湿既入

*基金项目：中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金项目（YZ-202121）-基于沈氏女科之调肾法探讨胎停育男性相关病机与诊治

作者简介：贾海骅（1968-），男，河北黄骅人，研究员，从事中医生殖理论与临床研究。

△**通讯作者**：姜　琳（1967-），男，北京人，主任医师，从事中医男性病的临床教学与科学研究，Tel：13681470036，E-mail：jlin0827@sina.com。

肾,是精非纯粹之精,安得育麟哉”[4]663。肾精纯粹是指生殖之精优异的功效状态,特指男性,属于肾精的范围。肾精纯粹大致涵盖阴精充盈、质地纯正、气化效能完善三层含义。与其相类的还有“阴阳完实”一词。《褚氏遗书》言:“皆欲阴阳气完实而后交合,则交而孕,孕而育,育而为子,坚壮强寿。今未笄之女,天癸始至,已近男色,阴气早泄,未完而伤,未实而动,是以交而不孕,孕而不育,育而子脆不寿。”[5]此两者皆指生殖之精的完实充盈纯粹,肾精纯粹则于男性更为贴切准确,阴阳完实略显粗括,泛指夫妻双方,是中医学对生殖之精效能形态优越的阐述。

生殖之精禀受于父母而藏于肾,故又称为先天之精,与生长、发育和衰老等密切有关。待性机能成熟后,具有繁衍后代的功能,与后天之精是相对而言。先天之精受后天之精不断的充实与濡养,两者并藏于肾。《素问·上古天真论篇》言:“肾者主水,受五藏六腑之精而藏之,故五藏盛,乃能泻”[1]6,其生成、贮藏和排泄均由肾所主。生殖之精的品质秉性除承受先天的父母之精,还受五脏滋养和影响。先天之精的质地是秉承先天无法改变,而受后天之精影响的成分是可以改善和改进的。

胎元的形成源于父母的生殖之精。如《格致余论》言:“父精母血因感而会,精之施也。血能摄精成其子。[6]”胎育的根基在于父精母血,如《女科正宗·广嗣总论》曰:“广嗣,在男女精血。男精壮而女经调,有子之道也。[7]”孕育子女之道在于父精母血,而于父系则重在男精壮,可见男性之肾精纯粹是为生育核心。又如《景岳全书·妇人规》言:“若父气薄弱,胎有不能全受,而血之漏者,乃以精血俱亏,而生子必萎小,此阳之衰也,而亦有人所不知也”[8],说明父精薄弱则可引发胎停育及婴儿发育异常等一系列病症。

禀受先天初始的生殖之精,因其禀赋而有偏胜偏衰的不同,此乃先天禀赋所致,其改善优化的余地很小甚或无从改变。然先天禀赋之精会受到后天五脏六腑之精的濡养并藏于肾,会形成新一代的生殖之精。后天重组生成的生殖之精部分,其或盛或衰是可以纠正和改善的。如《女科正宗·广嗣总论》所言:“或阳虚而气弱,或阴乏而精衰,求其所偏而矫正之,培养之,须藉合宜方药。故艺果必有蓺,种子必用药,要皆浇灌之得法耳。[7]464”针对胎停育男性病机的诊治也是基于其对各脏腑功能的调整和改善,以充实完善生殖之精,而达到通过对男性相应病因病机的有效解决而预防胎停育发生的目标。

3 聚精有道

胎孕的前提核心是生殖之精。至于男性,为避免胎停育发生的关键是生殖之精的优化,达到肾精纯粹的效能。故针对其防治首先是肾脏,以调肾阴阳为基;其次是脾肾,注重后天之本的养护;再次对致病因素痰湿、瘀血、痰瘀互结、毒损入络等有针对性的剔除;最后要注重饮食结构的改变及情志变化对生殖之精的损害。

3.1 调肾阴阳

凡肾精亏耗、生殖之精受损当需填精补气。滋补肾之精气需以调补肾之阴阳为本,然补肾之要是依据肾之阴阳不同的亏欠程度,合理有度的补益,平衡纠正肾之阴阳的偏胜偏衰。《景岳全书·新方八略引》中记载:“善补阳者,必于阴中求阳,则阳得阴助而生化无穷。善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭。[8]202”所谓善补者,是指权衡阴阳的亏损程度,阴阳均补,视阴阳各自亏损之度,有序补益,亦是调肾阴阳的本意,而达成夯实肾精的根本基础。

从病机角度而言,其中精寒、精清、精冷大致属于命门火衰、下焦虚寒、肾阳虚衰范畴。《诸病源候论》言:“男人无子者,其精清如水,冷如铁,皆无子。[9]”肾阳虚损,温熏阴精无力,精气化生不足导致肾精亏虚。而精少与相火盛实质是一个相类的问题,只是从不同角度阐述肾阴不足。关于精少,《辨证录·种嗣门》指出其成因与治疗:“恃强而好用其力,若思而过劳其心,多食而反伤其胃,皆足以耗精也。苟能淡漠以死其心,节少以养其胃,益之补精添髓之方,安在精少者不可以多生乎……方用生髓育麟丹。[4]663”《诸病源候论·虚劳病诸候》亦有虚劳少精称谓,盖为阴精不足。所谓相火盛,此乃特指肾阴亏损,阴虚火旺,虚火亢盛,而致阴精亏耗,肾精亏虚。故临床惯用黄柏为要药,称其有“坚阴”之能。黄柏清泄肾之虚火则肾气自坚,但坚阴并不同于补阴,从侧面反证,相火盛的本质为阴精亏虚。故不论阳衰或阴亏均不可一味壮阳,也不可单纯滋阴,而应依据阴阳的偏胜偏衰调肾阴阳,以达肾精纯粹的目标。

3.2 益气养精

精藏于肾,生殖之精亦藏于肾,除禀受先天之精外,主要为后天之精的滋养,故涉及脾肾两脏。《医宗金鉴·删补名医方论》言:“后天之气得先天之气,则生生而不息;先天之气得后天之气,始化化而不穷也。[10]”益气养精,从整体而言是调整先天与后天之间的关系。《景岳全书·论脾胃》言道:“人之始生,本乎精血之源;人之既生,由乎水谷之养。非精血,无以立形体之基,非水谷,无以成形体之壮……是以水谷之海本赖先天为之主,而精血之海又必赖后天为之资。[8]202”脾能运化水谷之精微,化生气血,维持人体基本的生命活动,为后天之本。肾藏之精,源于先天又受后天滋养,主生长发育生殖,是生命之本源,为先天之本。先天与后天之间互助互用,如脾的运化必须借助肾阳的温煦蒸化,始能健运;肾中精气,又赖脾之运化的水谷精微充盈与完

善。两者之间相互促进、滋生、补充,共筑人体根本之精“肾精”。

肾所藏之精,有“先天之精”和“后天之精”之分。“先天之精”来源于父母,后天之精”则有赖脾胃所运化的水谷精气。《血证论·阴阳水火论》曰:“人之初胎,以先天生后天;人之既生,以后天生先天。[11]”肾中精气充足与否,与脾胃功能是密切相关的。如果脾胃健旺,水谷精微充足,不断滋养于肾,就能使肾中精气盈满;如果脾胃虚弱,肾中精气不足,就会导致生殖之精虚乏,如此何来肾精纯粹。

3.3 祛湿通阳

清·陈士铎《石室秘录·子嗣论》阐述男子不育言:“痰多者,湿多也,湿多则精不纯。[12]”此言本意应是脾胃为气血精微化生之源,若痰湿壅遏脾胃,必定导致精气化源不足。真气虚乏,肾精亏耗,生殖之精不纯从而影响生育甚则胎停育。湿浊缠绵内盛有碍肾精之纯粹、生殖之精的完实,这只是其一;其二是“湿阻阳郁”。脾胃气弱,湿浊内生,下流肾间,致使肾中阳气被遏,脾阳升发气化受阻,不能温煦肾精。湿浊郁遏清阳,温煦气化之通路受阻则致精寒不育。类此如《医方考》言:“凡人艰嗣者,多有下虚,而胃中之湿袭之,内生胞痹、肾痹、白滞之疾,故令精寒而不嗣也。[13]”湿为阴邪,易损伤阳气,阻遏气机。一方面可见脾阳亏虚而运化乏力;另一方面亦可见肾阳被湿邪所郁,则肾中阳气被遏,而通达温熏无力。众所周知,肾阳亏虚、命门火衰可导致精寒不育,然肾阳被湿邪所郁具有同样的效能可致本症。

湿浊内盛有碍脾胃的运化与阳气的升清,同时湿浊下注蒙蔽肾间,阻碍肾中阳气敷布。湿阻阳郁,可涉及脾肾两脏,其外显症状于男性主要为囊汗,亦称阴汗。《金匮要略》言:“肾水者,其腹大,脐肿腰痛,不得溺,阴下湿如牛鼻上汗,其足逆冷,面反瘦。[14]”此阴囊潮湿特指肾阳因虚而郁不能化气行水所致。清·张璐《张氏医通》中谈及阴汗:“阴间有汗,属下焦湿热,龙胆泻肝汤加风药一二味,风能胜湿也,或当归龙荟丸,及二妙散俱效。阴囊湿者,以炉甘石煅过扑之,密陀僧末亦佳。[15]”在此,阴汗则指脾虚湿盛所致之阴囊潮湿。正常精子的产生需要阴囊的温度低于体温1~1.5 ℃,这是精子产生的最佳身体环境。阴囊潮湿可直接导致阴囊温度升高,从而影响精子的生成、发育等。

3.4 化瘀祛痰

《辨证录·种嗣门》曾言:“生殖之精必当精粹,而藏精于肾,痰多之人,痰湿下入于肾,痰湿渗于精中,则精非纯粹之精。[4]665”痰浊为患则致生殖之精不纯,然痰浊与瘀血有着内在必然的关联性。即所谓痰久挟瘀,瘀久挟痰。瘀血内停势必影响肾精之纯粹,同理痰瘀互结之损害更甚。

患有代谢类疾病为基础病尤以肥胖症、糖尿病为代表的男性患者,其求嗣中更易出现胎停育,究其机制当与病机特性相关。从生理角度讲,津血同源;而从病机角度阐释,津运失常则为败痰,血滞不行则为瘀血。痰瘀日久,凝结积聚,渗透阻滞经络,进而导致络脉运行失常,在浊痰、血瘀、络脉三者随机感应交相作用下遂为痰瘀互结。代谢类疾病迁延日久,符合中医“久病入络”的特性。痰瘀互结日久入络,蕴而不解则化毒,形成“痰瘀互结,毒损入络”的病机特性[16]。按照代谢类疾病之传变规律,终必损于肾脏。如《圣济总录·消渴》曾言道,消渴病久,肾气受伤,大体提示代谢类疾病的发展规律。既然肾络损伤,则其络脉功能失调,进一步损害肾主生殖的功能,肾精必不能纯粹,治疗难度加大。

3.5 饮食以宜

饮食和德、食饮有节是中医后天养精的另一个方面,也是中医平衡膳食思想的基本体现。中医有一套合理的膳食平衡原则和理论,首推《黄帝内经》所言:“毒药攻邪,五谷为养,五果为助,五畜为益,五菜为充,气味合而服之,以补精益气”[1]6。即所谓“谷,肉,果,菜,食养尽之”,是指各类食品均需摄入,其可体现“养、助、益、充”等不同的作用。若将此视为中医之饮食观主张杂食则是错误的,因为其忽略了《黄帝内经》在强调上述食品时,同时强调“气味合而服之”,这是提示食品性味的搭配要合理。这就需要了解食物之性,采取合理的搭配,反此就是饮食禁忌,这与营养学的基本要义是相符的。

中医的平衡膳食观,首先是遵循“食饮有节”的原则,强调饮食量和质的适度、饮食五味的适度、饮食的节律性、饮食的季节特性[17]。避免饮食过杂、单纯的茹淡等,进而影响脾胃的运化功能。其次是合理进食,要符合“饮食之性顺乎脾胃,逆则生变”[18]的规律。

3.6 畅达情志

情志状态与五脏功能密切不可分。如《灵枢·本脏》言:“五脏者,所以藏精神血气魂魄者也。[2]257”五脏功能状态正常则情志调和,气足神旺。《灵枢·平人绝谷》亦言:“故神者,水谷之精气也”[2]303,即所谓精神情志为精气之主。情志所主的精气主要为后天之精。然五脏之精均归于肾而为肾精,故肾精充盈状态与否与情志状态密切互动相关。

《素问·上古天真论篇》言:“故能形与神俱,而尽终其天年,度百岁乃去。[1]6”精神情志畅达则身体康泰,延年益寿。若精神过用则情志过激或抑制,可出现喜、怒、忧、思、悲、恐、惊七情变化,总体体现了过激、抑制、压抑等不同层面的情志状态。《三因极一病证方论》说:“七情人之常性,动之则先自脏腑郁发,外形于肢体。[19]”情志活动的变化生于五脏,情志不节亦可致五脏功能状态受损,甚者损害形体。

(下转第73页)

【理论探讨】

伏燥与湿疹发病相关性探赜*

胡紫腾，王斯曼，黄小圆，杨正钊，袁卫玲△
（天津中医药大学中医学院，天津　301617）

摘要：湿疹是皮肤科常见的炎症性、变态反应性疾病，可由多种病因病机导致，伏燥即为其一。机体正气亏虚致外感燥邪未被及时祛除而内伏，影响肺主皮毛及宣发功能；或阴虚体质助燥潜伏，伏燥逐渐消耗体内阴液，肌肤失于濡养从而诱发湿疹。若内伏之燥久郁可产生化风、化火、化湿、化瘀等病机演化，从而加重湿疹症状。本文就伏燥与湿疹相关性展开论述，认为其可从多方面对湿疹发病及临床诊疗产生影响，在预防和治疗湿疹的过程中占有重要地位，这不仅可以丰富中医“伏邪温病”的理论基础，也可为防治湿疹提供新的思路。

关键词：伏燥；湿疹；病因病机；体质
中图分类号：R758.23　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0065-03

Study on Correlation Between Incubated Dryness and Attack of Eczema

HU Zi-teng, WANG Si-man, HUANG Xiao-yuan, YANG Zheng-zhao, YUAN Wei-ling△
(*Chinese Medicine College, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin* 301617, *China*)

Abstract: Eczema is a common inflammatory and allergic disease in dermatology, which can result from a variety of causes, and latent dryness is one of them. The deficiency of vital Qi causes exogenous pathogenic dryness to be not eliminated in time and lurks in the body, effecting the function of lung in controlling skin and ascent; or dryness tends to lurk in Yin constitution deficiency, can consume body fluid and the skin loses nourishment, which can induce eczema. If the internal latent dryness stays in the body for a long time, it can cause pathogenesis evolution such as wind syndrome, fire syndrome, dampness syndrome, and stasis syndrome, which may aggravate the symptoms of eczema. This article discusses the correlation between latent dryness and eczema, and believes that it can affect the incidence and clinical diagnosis and treatment of eczema from many aspects, and it plays an important role in the prevention and treatment of eczema. This can not only enrich the theoretical basis of TCM “incubative pathogenic febrile diseases”, but also provide new ideas for clinical diagnosis and treatment of eczema.

Key words: Incubated dryness; Eczema; Etiology and pathogenesis; Constitution

湿疹是由多种内外因素所致的皮肤炎症性、变态反应性疾病，该病属于中医学“湿疮”“浸淫疮”等范畴。《证治准绳·疡医》有云：“浸淫疮者，浅搔之，蔓延长不止，搔痒者，初如疥。搔之转生，汁相连着是也。[1]1338”湿疹发病率在逐年上升，约占皮肤病科门诊病例的 15%~20%[2]。伏燥的形成对湿疹发病具有重要影响。研究表明，低湿度环境可增加湿疹就诊风险且伴随有滞后性[3]。这与燥邪潜伏具有一定的相关性。若外感燥邪，或体内津伤化燥，机体未及时祛除而形成伏燥。伏燥潜伏部位由浅而深，伤津耗血，若未及时祛除，还能产生化风、化热、化湿、化瘀等病机转化。湿疹反复发作，迁延不愈，时发时止，在一定程度上与“伏燥”缠绵、隐匿及积聚等致病特征有相似性。当代医家较少从“伏燥”阐释湿疹病因病机，故本文试从“伏燥”对湿疹的重要影响展开论述，以期为临床治疗提供参考。

1　病因病机

“伏燥”属于中医学“伏邪”范畴，最早由清·刘吉人在《伏邪新书·伏邪病明解》中提到：“感六淫而不即病，过后方发者，总谓之曰伏邪。已发者而治不得法，病情隐伏，亦谓之曰伏邪……夫伏邪有伏燥，有伏寒，有伏风，有伏湿，有伏暑，有伏热”[4]，阐述了外邪侵袭不即时发病、伏而后发的特点。“伏燥”包含了伏邪与燥邪两层含义，其中伏邪具有“动态变化性”“隐匿性”和“自我积聚性”等特征[5]，与湿疹反复发作、缠绵难愈、时发时止的病情特点联系紧密。《素问·六元正纪大论篇》云：“燥胜则干。”湿疹发作时皮肤燥痒、肥厚等表现与燥邪伤津耗液的致病特点有关。而燥邪的潜伏与人体正气亏虚及体质因素等密切相关。

1.1　外感燥邪，因虚而伏

外燥侵犯人体的条件有三，一是燥气提前出现于其所主节气，即“未至而至”；二是燥气在其所主节气中出现的太过强烈，超出人体正常承受范围，即“至而太过”；三是燥气正常而至，但人体处于正虚

*基金项目：国家自然科学基金面上项目(81273613)-基于天人相应的过敏性鼻炎的研究-季节气候变化对过敏性鼻炎免疫应答的研究
作者简介：胡紫腾(1998-)，女，江西高安人，在读本科，从事中医“天人相应”理论与实验研究。
△**通讯作者**：袁卫玲(1979-)，女，河南信阳人，教授，博士研究生，从事中医“天人相应”理论与实验研究，Tel：022-59596204，E-mail：yweiling_000@163.com。

状态,燥气趁虚而入。肺主皮毛,喜润恶燥。外燥侵袭机体最易伤肺。张从正《儒门事亲·嗽分六气毋拘以寒述二十五》言:“燥乘肺者,气壅不利,百节内痛,头面汗出,寒热往来,皮肤干枯,细疮燥痒,大便秘涩,涕唾稠黏。[6]”外燥伤肺,肺气失于宣发,肺气闭塞。肺与大肠相表里,肺气壅滞则腑气不通而致大便秘结,代谢产物滞于体内发于皮肤而见皮肤丘疹或糜烂。且燥邪影响肺通调水道功能,使津液输送障碍,皮肤失于濡养而干燥脱屑、粗糙瘙痒,日久可发为湿疹。

此时若机体正气不足,无力祛邪外出,致正邪交争潜伏,燥邪内伏。即所谓正盛易即发,正虚易留邪[7]。此时伏燥并未致病且无明显临床表现。而新邪的产生及机体正气渐弱是伏燥致病的重要因素。外界气候环境的变化对伏燥致病有一定的影响。正如《时病论·冬伤于寒春必病温大意》所言:“盖春温者,由于冬受微寒,至春感寒而触发。[8]”此后若外界环境异常干燥,机体再次感受燥邪,使脏腑生理功能失调,新感之燥引动内伏燥邪共与正气相搏,正气不敌而发病。《素问·金匮真言论篇》云:“夫精者,身之本也,故藏于精者,春不病温。”“精”,可归属于正气,说明正气充足与否对于机体是否发病起重要作用。若伏燥未及时祛除,在体内逐渐积聚,暗耗正气,损伤津血,邪盛正衰,肌肤失于润泽而色暗、干燥、瘙痒等,从而导致湿疹。

1.2 阴虚之质,助燥潜伏

《医门棒喝·六气阴阳论》言:“邪之阴阳,随人身之阴阳而变也。[9]”素体阴虚、津亏血耗者,易热化燥化。有研究显示,阴虚质在血虚风燥型湿疹中排在首位[10]。阴虚质患者本身体内阴液不足,又阳亢之热内耗阴液,从而导致内燥化生。机体长期处在一种津亏燥盛的状态,正气不足以祛邪外出,此时燥邪易潜伏,进一步消灼津液,使肌肤失于濡养发为湿疹。正如《医原·燥气论》所言:“盖阴血虚则不能营运乎百体,津液耗则不能滋养乎三焦。由是邪热怫郁,燥变多端,或燥于外而皮肤皴裂,或燥于内而精血枯涸。[11]122”伏燥损伤肺气,卫外不固,外邪袭体,内伏之燥与外感六淫之邪相搏结,可出现皮肤糜烂渗出、瘙痒难忍等症状。《素问·至真要大论篇》云:“诸痛痒疮,皆属于心。”阴虚质患者体内虚火旺盛,又燥伏于血分,郁久而化热。心主血脉与神志,血热入心而心火盛,神志燥郁而感瘙痒疼痛。心火盛,血脉失调,浸淫于肌肤而为湿疹。

1.3 以燥感燥,同气相求

伏燥之内燥、外燥在湿疹发病中可同时存在。伏燥之外燥初始伏于腠理之间,若失治误治则会逐渐入里,侵及血分,耗伤阴液,皮肤失于滋养而干燥脱屑。若津液耗伤严重而失于补充时,则会进一步化生内燥。内燥伏于体内耗损气血,气血亏虚而加重上述表现,久则可诱发湿疹。《医原·燥气论》载:“凡此燥病,多生于阴亏之辈,劳苦之人,夏月炎蒸,液为汗耗,水竭金枯,里气已燥,以燥感燥,同气相求,最为易易。[11]116”伏燥之内燥损伤正气后,机体卫外不固,易感受外界燥邪,外燥犯肺,伤肺津,耗肺阴,影响肺的生理功能。肺主皮毛功能受损,肌肤失养,皮肤干燥、瘙痒、丘疹等为其主要症状。故临床在治疗湿疹时,既要辨别伏燥之内外,亦要分清两者是否同时存在及作用主次,从而辨证施治。

1.4 燥邪潜伏,郁久转化

伏于体内之燥若未被及时清除,可以产生化风、化火、化湿、化瘀等病机变化。燥伏血分,营卫运行失常,血液燥动而生风,则湿疹患者皮肤瘙痒、脱屑等症状加重。正如《外科证治全书·论痒》所载:“他如皮肤瘙痒,由血燥而风生,疥癣延绵,属风淫而虫蚀。[12]”《灵枢·刺节真邪论》曰:“阴气不足则内热。”伏燥伤津耗液,机体阳亢阴虚、内生火热,加之燥邪久伏于内,邪无出路,郁久化热,从而使火热更盛。《证治准绳·伤燥》说:“阴中伏火,日渐煎熬,血液衰耗,使燥热转甚为诸病,在外则皮肤皴揭。[1]20”火热盛于内则皮肤潮红灼热且暗耗阴津,加重内燥,从而加重湿疹表现。《医原·百病提纲论》:“阴虚甚者,阳亦必虚,灯残油涸,焉能大发其辉光?血虚甚者,气亦必虚,水浅舟停,焉能一往而奔放?往往始也病燥,继则燥又夹湿。[11]39-40”阴阳互根,阴损日久易累及脾阳,脾阳虚失于运化而生湿,津液内停,脏腑肌肉失养,湿疹症状加重。又或血燥使血行滞缓,久而致瘀。瘀血不去则新血不生,肌肤失去濡养,表现为皮肤甲错,夜间症状加重。

2 致病特点

伏燥具有隐匿性、积聚性等致病特点。一方面,伏燥潜伏时间长短与其对湿疹发病滞后性的长短密切相关;另一方面,燥邪潜伏过程中积聚强弱与湿疹患者临床症状的轻重有较大联系。潜伏时间较短,燥性较弱,无明显临床症状或症状较轻;潜伏时间较长,燥性较强,临床表现较剧烈。

2.1 燥伏之时,新久各异

伏燥致病具有一定的潜伏期,潜伏时间可长可短。有研究表明,上海地区湿疹发病率与相对湿度呈显著负相关,即天气越干燥湿疹发病率越高。而相对湿度对湿疹影响存在滞后性,滞后天数可达6 d甚至以上[13],说明燥邪侵犯机体时并未及时发病,而是伏于体内。此时伏燥潜伏时间相对较短,当环境毒邪或其他六淫之邪侵及机体时,即可诱发湿疹。秋冬之季气候干燥,伏燥不易发作。待至春季阳气升发,体内伏燥随阳而动,伤津耗血发为湿疹,此时伏燥潜伏时间相对较长。

2.2 初伏较弱,渐聚而强

燥伏初期燥性较弱,人体正气尚能抵抗,阴液轻

微耗伤,临床表现不明显。湿疹早期皮肤稍痒,轻度丘疹。此后,伏燥渐聚或感受新邪,其所致的湿疹症状比一般病邪所致的症状要重,有时亦可导致一些肺系症状。若外感新邪与伏燥相搏,因邪盛正虚,邪气伤及脏腑,脏腑功能受损,可致皮肤糜烂、瘙痒剧烈等症状。有调查显示,在 69 例湿疹患者中,有 41 例合并肺系症状,多表现为鼻塞、流涕、喷嚏、鼻痒等[14]。这些可由燥邪长期伏于体内,燥性变强,从而诱发肺系症状所致。

3 辨证论治

3.1 顾护正气,调和阴阳

《素问·四气调神大论篇》明确指出:“圣人不治已病治未病”,说明“治未病”在疾病治疗原则中占有重要地位。《灵枢·百病始生》云:“风雨寒热不得虚,邪不能独伤人。”燥邪侵袭与正气亏虚密切相关,所以顾护正气在湿疹预防中尤为关键。故在生活中要注意“顺四时,适寒暑,和喜怒,安居处,节阴阳,调刚柔(《灵枢·本神》)”。低湿度环境下湿疹发病率增高,故可适当使用加湿器及皮肤保湿剂等,以减少低湿度环境对机体可能造成的危害。《医原·百病提纲论》云:“阴虚体质,最易化燥。[11]34”对于湿疹的预防,调理体质,使机体从整体上达到阴平阳秘的状态也是重要的一方面。故阴虚质患者平时要注重固护阴液,平素多食清润滋养之品,忌辛辣苦寒食物,忌熬夜[15];亦可使用生地、麦冬、丹皮、酸枣仁等育阴生津的药物泡水服用;或辅以针刺太溪、阴郄、三阴交等具有滋阴功效的穴位[16]。因此,顾护正气、保持空气及皮肤适当湿润、调理阴虚体质等都是预防湿疹的重要手段。

3.2 燥伏防发,见微知著

《医学源流论·防微论》云:“病之始生浅,则易治;久而深入,则难治。[17]”伏燥之外燥潜伏初期,邪气未盛,正气未衰,邪伏较浅,无明显临床表现。阴虚质患者初期体内虚火尚不旺盛,机体正气尚能抗邪,新邪不易侵犯机体,体内亦未产生燥邪郁而化热等病机变化,故此时治疗较易,且能防止内外燥同气相求,合而致病。因伏燥前期症状不显,故需医者仔细观察及询问患者,明确病因病机,及时预防。若患者出现轻度瘙痒、皮肤少许丘疹、食欲不振、疲乏等类似于亚健康的表现,此时应谨防湿疹的发病。《临证指南医案·痹》中提到:“唯通则留邪可拔耳”[18],故临床上可采用针刺、艾灸及刺络放血等方法治疗,针刺可选用肺俞、心俞、膈俞等穴位,艾灸可选用任脉、督脉上的穴位[19],以达到扶助正气、透散伏燥的目的。

3.3 既病防变,分期而治

《灵枢·百病始生》云:“虚邪之中人也,始于皮肤……留而不去,则传舍于络脉……留而不去,传舍于经。”伏燥若未及时祛除,传变深入,积聚变强,津液耗损严重,从而诱发湿疹,具有明显的临床表现。此时应及时治疗,以免病情加重及诱发其他疾病。

正气亏虚是伏燥发病的根本原因,故治疗时扶正应贯穿始终。伏燥潜伏初期,病性以伏邪、正虚为主,此时正气损伤尚未严重,故治疗时主以清燥透邪,如桑叶、薄荷、杏仁、芦根等味,同时佐以滋阴扶正。方用清燥润肤饮加减治疗,药物组成主要包括桑叶、苦杏仁、北沙参、栀子、生石膏、淡豆豉、麦门冬、天门冬、丹参、黑芝麻、甘草等[20]。何廉臣在《重订广温热论·论温热伏气与新感不同》云:“邪伏既久,气血必伤……故灵其气机,清其血热,为治伏邪第一要义”[21],指出伏邪后期渐次入里化热伤及气血,治疗时应清血热,需要去除薄荷、芦根等,加入麦冬、生地、玉竹、丹皮等清血分燥热的药物[22]。可选用清燥救肺汤[23]合当归饮子加减治疗,从而使肌肤滋润,疹消痒止。

4 结语

湿疹是皮肤科常见的疾病,其发病率亦在逐年上升。无论是外感燥邪或是素体阴虚,若正气亏虚,无力祛邪外出,或邪气较微,正气无意于邪气相争,都可以形成伏燥。伏燥逐渐积聚,暗耗正气,损伤脏腑,消耗津液,使津液不能充养于肌肤,肌肤干燥、瘙痒、丘疹、疼痛等而发为湿疹。临证治疗时首先要重视未病先防,扶助正气,调理阴虚体质;其次要尽早施治,以防伏燥深入与传变。

参考文献:

[1] 王肯堂. 王肯堂医学全书[M]. 陆拯,主编. 北京:中国中医药出版社,1999:1338.
[2] 李广瑞,杨嗣福,欧阳恒. 湿疹治疗的难点及中医对策[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2010,9(4):253-255.
[3] 武奕. 兰州地区气象因素对湿疹日就诊人次影响的研究[D]. 兰州:兰州大学,2018:22.
[4] 刘吉人. 伏邪新书[M]. 长沙:岳麓书社,1990:777.
[5] 赵明芬,安冬青,汪建萍. 试论伏邪理论的源流及发展[J]. 中医杂志,2016,57(3):189-192.
[6] 张子和. 儒门事亲[M]. 邓铁涛,赖畴,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:97.
[7] 郝斌. 伏气学说的源流及其理论的文献研究[D]. 北京:北京中医药大学,2007:32.
[8] 雷丰. 时病论[M]. 何永,校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:1.
[9] 章楠. 医门棒喝[M]. 李玉清,曹金虎,黄娟,等,校注. 北京:中国医药科技出版社,2011:3.
[10] 武李莉. 300 例湿疹患者的体质分型及中医证型研究[D]. 北京:北京中医药大学,2014:52.
[11] 石寿棠. 医原[M]. 王新华,点注. 南京:江苏科学技术出版社,1983:122.
[12] 许克昌,毕法. 外科证治全书[M]. 曲祖贻,点校. 北京:人民卫生出版社,1987:9.
[13] 李乔. 气候因素对湿疹发病和皮肤屏障功能的影响[D]. 上海:复旦大学,2014:16.
[14] 李运同. 湿疹、荨麻疹兼见常见肺系过敏性疾病症状的临床调查研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2015:10.

(下转第 79 页)

【实验研究】

肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型建立及与易损斑块的相关性研究*

黄曾艳[1,2]，彭春丽[3]，黄曼萍[1]，刘永源[1]，李春燕[1]，梁东辉[1△]
（1. 南方医科大学珠江医院，广州 510280；2. 广州中医药大学第一附属医院，广州 510405；
3. 茂名市人民医院，广东 茂名 525000）

摘要：目的：探讨肝郁与动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）易损斑块形成的相关性。方法：8 周龄雄性 ApoE$^{-/-}$小鼠 30 只，分为正常对照组、高脂组、肝郁组每组各 10 只，8 周龄 C57BL/6J 小鼠 10 只作为空白对照组。对照组给予正常饮食，其余组给予高脂饮食，采用高脂饲养加慢性不可预知温和刺激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）方法制作肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型。采用高架十字迷宫、旷场实验、6 min 强迫游泳实验评价肝郁模型小鼠行为学，各组干预 12 周后用苏木精-伊红、油红“O”染色观察主动脉病理损伤程度。检测小鼠外周血总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high-density lipoprotein cholesterol，HDL-C）和低密度脂蛋白胆固醇（low-density lipoprotein cholesterol，LDL-C）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）含量；外周血血浆中性粒细胞总数（neutrophils，NEUT）、超敏 C 反应蛋白（high sensitivity c-reactive protein，hs-CRP）含量，荧光定量 PCR 检测肝脏 CRP mRNA 水平。结果：行为学实验表明肝郁模型小鼠焦虑指标增高（$P<0.001$），自发活动和探索行为减少（$P<0.001$），绝望行为时间延长（$P<0.001$）。与空白对照组、正常对照组、高脂组比较，肝郁组小鼠主动脉 AS 程度加重，体质量、TC、TG、LDL-C 含量升高（$P<0.05$），HDL-C 含量降低（$P<0.05$），NE 表达量增加（$P<0.05$），血浆 NEUT、hs-CRP、肝脏 CRP mRNA 表达量升高（$P<0.05$），差异均有统计学意义。结论：肝郁型动脉粥样硬化小鼠存在更加严重的炎症和脂质代谢紊乱，进一步加速了 AS 易损斑块形成。

关键词：肝郁证；动脉粥样硬化；易损斑块；慢性不可预知温和刺激
中图分类号：R541.4 **文献标识码**：B **文章编号**：1006-3250（2022）01-0068-06

Establishment of Atherosclerosis Mouse Model of Liver Depression Type and Its Correlation with Vulnerable Plaque

HUANG Zeng-yan[1,2], PENG Chun-li[3], HUANG Man-ping[1], LIU Yong-yuan[1], LI Chun-yan[1], LIANG Dong-hui[1△]
(1. *ZhuJiang Hospital of Southern Medical University*, *Guangzhou* 510280, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine*, *Guangzhou* 510515, *China*; 3. *Maoming People's Hospital*, *Guangdong Maoming* 525000, *China*)

Abstract: Objective: To explore the correlation between liver depression and formation of vulnerable atherosclerotic plaque. Methods: Thirty 8-week-old male apolipoprotein E knockout (ApoE -/-) mice were equally divided into normal control group, high fat group, liver depression group. Ten 8-week-old C57BL/6J mice were used as blank control group. Mice in control groups were given normal diet, and mice in other groups were given high-fat diet. High fat diet and chronic unpredictable mild stimulation (CUMS) were used to establish the atherosclerosis model of liver depression type in mice. After twelve weeks of intervention, Elevated plus maze, open field test and 6-minutes forced swimming test were used to evaluate the behavior of liver depression model mice. The pathological damages of aortas were observed by hematoxylin eosin (HE) and oil red "O" staining. Body weight, c-reactive protein (CRP) mRNA of liver, levels of plasma norepinephrine (NE), neutrophils (NEUT), high sensitivity c-reactive protein (hsCRP) and lipid metabolism indexes include total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in Apoe-/- mice were measured. Results: The behavioral experiment showed that the anxiety level increased ($P<0.001$), the spontaneous activity and exploratory behavior decreased ($P<0.001$), and time of desperate behavior prolonged ($P<0.001$) in liver depression model mice. The degree of aortic atherosclerosis in liver depression group was aggravated. Weight, NE, TC, TG and LDL-C levels were increased ($P<0.05$), HDL-C levels were decreased ($P<0.05$), expressions of NEUT and hsCRP in plasma and liver CRP mRNA were increased in liver depression group when compared with the blank control group, the normal group and the high fat group ($P<0.05$). Conclusion: There exist more serious inflammation and lipid metabolism disorders in atherosclerosis model mice of liver depression type, which further accelerate the formation of vulnerable atherosclerotic plaque.

Key words: Liver depression syndrome; Atherosclerosis; Vulnerable plaque; Chronic unpredictable mild stimulation

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81774036）-SDF-1/CXCR4 自噬轴介导的巨噬细胞焦亡在情志所伤加重 AS 斑块易损性的作用及其机制研究
作者简介：黄曾艳（1990-），女，湖南武冈人，住院医师，博士研究生，从事心血管疾病的中西医结合临床与应用基础研究。
△**通讯作者**：梁东辉（1962-），女，广东梅州人，教授，主任医师，从事心脑血管病的中西医结合临床与应用基础研究，Tel：020-39358233，E-mail：dhliang79@163.com。

易损斑块是指易于形成血栓或可发展为“罪犯病变”的动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)斑块,其进展和破裂导致的血小板聚集以及血栓形成是急性冠状动脉综合征(acute coronary syndromes, ACS)的主要病理学基础[1,2]。随着“生物-心理-社会医学”模式的发展,焦虑、抑郁等不良心理应激与 ACS 的关系越来越受到重视。最新 1 项对国内 531 位 ACS 患者的前瞻性纵向研究结果表明,ACS 合并焦虑或抑郁的患者 12 个月内发生非致死性心肌梗死的风险增加了约 2 倍,再住院风险增加了约 5 倍[3]。为此,当前冠心病防治领域需要从心理健康角度深化对 AS 易损斑块的基础性研究,进一步阐明 AS 斑块易损性的影响因素。本研究通过高脂饮食联合慢性不可预知温和刺激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)方法构建肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型,探讨中医肝郁病理状态与 AS 斑块易损性的相关性。本研究已通过南方医科大学珠江医院实验动物伦理委员会审查,伦理号 LAEC-2017-053。

1 材料

1.1 动物

30 只雄性 ApoE$^{-/-}$小鼠,SPF 级具有相同遗传背景的野生型 C57BL/6J 小鼠 10 只,8 周龄,体质量(22±1)g,购自常州卡文斯实验动物有限公司,实验动物许可证号 SCXK(苏)2011-0003。小鼠饲养环境为 SPF 级,室内温度约 23 ℃,自然光照,50% 湿度,饮水自由。

1.2 主要试剂及仪器

小鼠去甲肾上腺素(norepinephrine,NE,武汉华美生物工程有限公司,货号 CSB-E07870 m);小鼠超敏 C 反应蛋白(high sensitivity c-reactive protein,hs-CRP,美国 Rapid Bio Lab 公司,货号 06120401);酶联免疫试剂盒、总 RNA 提取试剂盒、荧光定量 PCR 试剂盒(南京诺唯赞生物科技有限公司,货号分别为 RC101、R223-01、Q331-02);苏木素-伊红染色液(上海化学试剂厂,货号 M020)。

酶标仪(德国 Thermo Scientific,型号 MK3);荧光倒置显微镜(日本 Nikon,型号 TS100-F);荧光定量 PCR 仪(美国 Thermofisher,型号 Applied Biosystems 7500);全自动生化分析仪(美国 Abbott Laboratories,型号 Aeroset)。

2 方法

2.1 分组

8 周龄 C57BL/6J 小鼠 10 只作为空白对照组,同等周龄 ApoE$^{-/-}$小鼠 30 只,随机分为正常对照组、高脂组、肝郁组共 3 组各 10 只。基础饲料适应性喂养小鼠 1 周后开始实验。空白对照组、正常对照组给予普通饲料喂养,高脂组、肝郁组全程给予含脂肪 21%、胆固醇 0.15%的西方膳食饲料(北京科澳协力有限公司提供,Co60γ 灭菌处理)喂养,不做其他干预;肝郁组加用 CUMS 方法干预 12 周,复制 ApoE$^{-/-}$小鼠中医肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型。

2.2 肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型的建立

在高脂饮食喂养的基础上,采用多重 CUMS 方法建立 ApoE$^{-/-}$小鼠中医肝郁型动脉粥样硬化模型[4],CUMS 方法中孤立后群居 6 h、湿润环境 6 h、快速灯光交换加白噪音 2 h、倾斜鼠笼 6 h、整晚照明 12 h、夹尾 15 min、禁水 24 h、禁食 24 h 8 种方法随机安排,为避免小鼠因适应刺激而影响干预结果,不连续加入相同刺激[5]。

2.3 肝郁型动脉粥样硬化模型小鼠行为学评价

实验共包括 4 组小鼠,其中肝郁组小鼠给予 CUMS 刺激,非肝郁组指空白对照组、正常对照组、高脂组 3 组小鼠未给予 CUMS 刺激。实验第 14 周采用高架十字迷宫(elevated plus maze, EPM)实验比较小鼠开臂滞留时间占总时间百分比(open arm time, OAT)、开臂进入次数占总进臂次数百分比(open arm entries, OAE)来评价小鼠的焦虑水平[6]。采用旷场实验(open field test,OFT)检测小鼠自发活动和探索行为,记录小鼠单位时间内某一肢体越过的格子数(crossings, Crs)即水平得分,后肢站立次数(Rearings, Res)即垂直得分[7]。采用 6 min 强迫游泳实验(forced Swimming Test, FST)记录后 4 min 内小鼠的漂浮不动时间,作为绝望行为指标[8]。

2.4 取材

行为学实验结束后称取小鼠体质量,使用 1% 戊巴比妥钠 50 mg/kg 麻醉各组小鼠,采用眼球取血法,无菌条件下用眼科弯镊迅速夹去小鼠眼球,抗凝管收集小鼠血液分离血浆备用。取血后冰上操作,解剖小鼠迅速打开胸腔和腹腔,取出新鲜肝脏洗净血液,装入 EP 管后立即入液氮中冷冻备用。精细眼科镊从主动脉弓处轻柔分离主动脉,4% 多聚甲醛固定液固定备用。

2.5 主动脉病理损伤观察

取各组小鼠主动脉行病理学检查:固定、修剪、脱水、透明、浸蜡、包埋、切片、烤片、脱蜡、染色,组织学切片中石蜡切片采用 HE 染色,冷冻切片采用油红“O”染色观察主动脉病理损伤程度,病理形态学分析选择 AS 斑块面积最大的切片。

2.6 血浆生化指标检测

采用自动生化分析仪检测各组小鼠血浆脂代谢指标包括总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)含量,以及中性粒细胞总数(neutrophils,NEUT)。

2.7 血浆 NE、hs-CRP 检测

依照 ELISA 试剂盒说明书，进行标准品的稀释、加样、温育、配液、洗涤、加酶、温育、洗涤、显色、终止。取 450 nm 波长，测量各孔的吸光度值，创建相应的标准曲线检测样品浓度，测算小鼠血浆 NE、hs-CRP 表达水平。

2.8 荧光定量 PCR 检测肝脏 CRP mRNA 表达

Trizol 试剂抽提小鼠肝脏总 RNA，紫外分光光度计进行总 RNA 纯度和完整性检测，合成 cDNA 进行 PCR 循环，反应条件为：94 ℃ 5 min 预变性，94 ℃ 50 s 变性，58 ℃ 30 s 退火，72 ℃ 30 s 延伸，34 个循环，72 ℃ 10 min 继续延伸。小鼠肝脏 CRP 引物序列为 F：AAGGATCAGGACCGGGGTAG，R：GGCGTTCAGTGGCTTCTTTG。内参采用鼠 GADPH，引物序列为 F：TGCACCACCAACTGCTTAG，R：GGATGCAGGGATGATGTTC。$2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算基因的相对表达量。

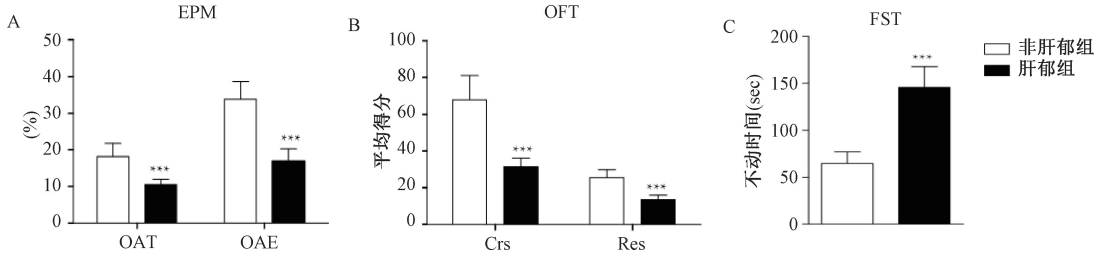
2.9 统计学方法

采用 SPSS19.0 软件进行统计分析，连续性变量指标组间比较，采用单因素方差分析，实验数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 行为学实验结果

EPM 开臂活动：肝郁组小鼠 OAT（10.55±1.43）显著低于（$P<0.001$）非肝郁组小鼠（18.14±3.57）（见图 1A）；肝郁组小鼠 OAE（16.79±3.52）显著低于（$P<0.001$）非肝郁组小鼠（33.83±4.79）（见图 1A）。OFT 实验：肝郁组小鼠水平得分（31.58±4.6）和垂直得分（13.61±2.45）显著低于（$P<0.001$）非肝郁组小鼠水平得分（67.99±13.01）和垂直得分（25.52±4.31），（见图 1B）。FST 实验：肝郁组小鼠的不动时间（145.66±21.89）明显高于（$P<0.001$）非肝郁组小鼠（64.55±12.29）（见图 1C）。

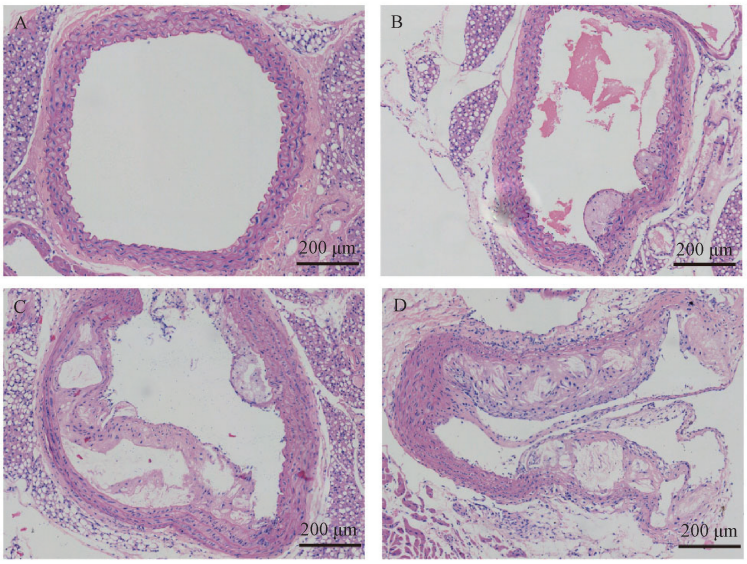


注：OAT. 开臂滞留时间占总时间百分比；OAE. 开臂进入次数占总进臂次数百分比；Crs 代表水平得分；Res 代表垂直得分。肝郁组，$n=10$；非肝郁组：空白对照组、正常对照组、高脂组，$n=30$；与非肝郁组比较：*** $P<0.001$

图 1 各组小鼠高架十字迷宫（EPM）、旷场实验（OFT）、强迫游泳实验（FST）结果比较

3.2 主动脉病理形态结果

3.2.1 HE 染色结果 空白对照组小鼠主动脉壁厚薄均匀，内皮完整清晰，内膜光滑，中膜及外膜未见异常，无 AS 病灶（图 2A）；正常对照组主动脉 AS 病灶可见内膜下少数呈圆形或椭圆形，胞质内含有大量小空泡的泡沫细胞聚集（图 2B），高脂

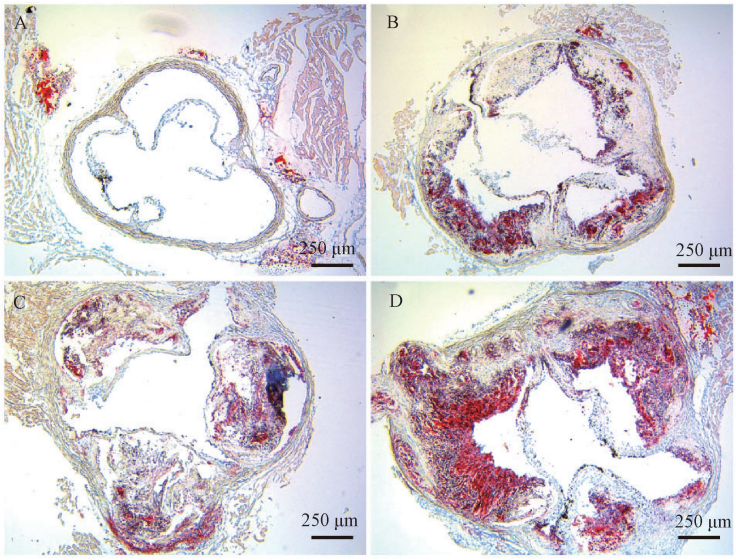


注：A. 空白对照组；B. 正常对照组；C. 高脂组；D. 肝郁组

图 2 各组小鼠主动脉 HE 染色比较（×200，n=10）

组和肝郁组均表现为不同程度的内膜增厚，斑块内膜表面遭到破坏，脂质池被增生的纤维帽覆盖，主动脉壁厚度不均一为 AS 最具特征性的病变，其中高脂组纤维粥样斑块处于稳定期，AS 病灶纤维帽厚，而脂质池较小，属于稳定型 AS 斑块（图 2C），肝郁组 AS 病灶弹力纤维破坏，纤维帽较薄，大量呈针状空隙的胆固醇结晶形成，脂质池较大易于破裂，属于 ApoE$^{-/-}$小鼠 AS 易损斑块（图 2D）[5,9]。

3.2.2　油红“O”染色结果　主动脉瓣硬化是 AS 的标志，冷冻切片油红“O”染色可通过检测含脂泡沫细胞及其组成的粥样斑块来判断主动脉瓣的粥样硬化程度。本研究对照组中小鼠主动脉瓣形态良好，每层结构较为清晰，且排列整齐（图 3A）。其余 3 组小鼠均存在不同程度的 AS 病变，动脉粥样硬化区域脂质呈鲜红色，细胞核呈蓝色，间质无色。正常对照组、高脂组、肝郁组以粥样斑块为主要表现，脂质成分丰富，大量泡沫细胞崩解，纤维及基质成分增加，斑块深部为大量坏死物质（图 3B、图 3C、图 3D），其中肝郁组小鼠 AS 斑块所占动脉管腔面积最大，大脂质池内包含较多的针状空隙胆固醇结晶，大坏死核，薄纤维帽，极易破裂等易损斑块特征最为明显（图 3D）[9]。

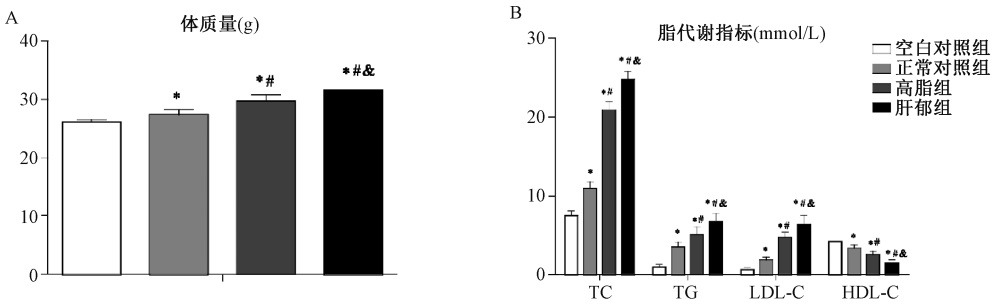


注：A. 空白对照组；B. 正常对照组；C. 高脂组；D. 肝郁组

图 3　各组小鼠主动脉瓣油红“O”染色病理学改变比较（×200，n = 10）

3.3　小鼠体质量及血脂代谢结果

图 4 示，与空白对照组比较，正常对照组、高脂组、肝郁组体质量、TC、TG 和 LDL-C 含量升高，HDL-C 含量下降，差异有统计学意义（P<0.05）；与正常对照组比较，高脂组、肝郁组体质量、TC、TG 和 LDL-C 含量升高，HDL-C 含量下降，差异有统计学意义（P<0.05）；与高脂组比较，肝郁组体质量、TC、TG 和 LDL-C 含量升高，HDL-C 含量下降，差异有统计学意义（P<0.05）。



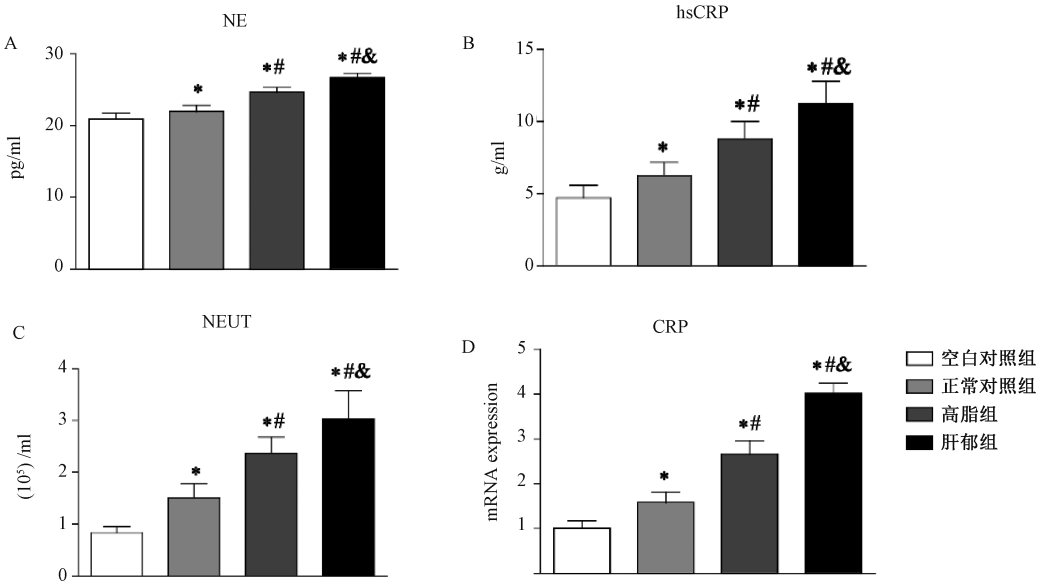
注：TC. 总胆固醇；TG. 甘油三酯；LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇；HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇；与空白对照组比较：$^{*}P$<0.05；与正常对照组比较：$^{\#}P$<0.05；与高脂组比较：$^{\&}P$<0.05

图 4　各组小鼠体质量与血脂代谢指标比较（$\bar{x}\pm s$，n = 10）

3.4　小鼠血浆 NE、炎症标志物表达结果

图 5 示，与空白对照组比较，正常对照组、高脂组、肝郁组小鼠血浆 NE、hsCRP、NEUT、肝脏 CRP mRNA 表达水平升高，差异有统计学意义（P<0.05）；与正常对照组比较，高脂组、肝郁组血浆 NE、hsCRP、NEUT、肝脏 CRP mRNA 表达水平

升高,差异有统计学意义($P<0.05$);与高脂组比较,肝郁组血浆 NE、hsCRP、NEUT,肝脏 CRP mRNA 表达水平含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。



注:NE. 去甲肾上腺素;hsCRP. 超敏 C 反应蛋白;NEUT. 中性粒细胞总数;CRP. C 反应蛋白;与空白对照组比较:$^{*}P<0.05$;与正常对照组比较:$^{\#}P<0.05$;与高脂组比较:$^{\&}P<0.05$

图 5 各组小鼠血浆 NE(A)、hsCRP(B)、NEUT(C)、肝脏 CRP mRNA(D)表达比较($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

4 讨论

冠心病患者由于疾病带来的心理压力和机体不适,常引发焦虑、抑郁等不良情绪,这与中医肝郁气滞证型互相契合。中医学认为,冠心病病位在心,但因五脏相关,与肝关系密切。肝与心经脉相连,在调畅人体情志方面相互为用,心主血脉,肝主疏泄,肝的疏泄功能正常则气机畅调,血脉通利;若肝失条达则气滞血瘀,血脉闭阻,形成“胸痹”“心痛”。长期的临床实践表明,不良情志刺激是 ACS 发生发展的重要原因,肝气郁结是斑块易损、破裂及病情发展和恶化的关键因素[5,10]。在临床上疏肝理气中药的运用和精神心理治疗对缓解 ACS 患者的症状、稳定病情、减少复发率和死亡率具有确切的疗效[10,11]。

目前肝郁证的造模方法有多种,如四氯化碳注射导致急慢性肝损伤法、慢性束缚法、饮食偏嗜即高脂饲料喂养法、醋酸喂食、夹尾激怒等方法单独或联合应用,但以上几种方法存在对肝细胞损害较大、刺激因子单一等缺点,与肝郁证的临床实际尚存在较大差异[12]。本研究在高脂饮食喂养的基础上,联合采用 CUMS 方法[13],应激因子强度低,可持续时间长,与临床 ACS 患者长期遭受心理应激的过程相似[14],与肝郁证形成的病因学一致[4]。研究结果表明,通过多重 CUMS 刺激方法,从心理干扰、环境改变等多方面造成小鼠抑郁、焦虑等不良情绪,CUMS 刺激小鼠在新异环境中的自主、探究行为减少,小鼠表现出喜欢眯眼、贴边、嗜睡、皮肤毛发枯槁稀疏无光泽、行动迟缓等肝郁征象,从而成功复制了最符合中医“肝郁”证的病理机制及证候特征的 AS 小鼠模型[15]。

脂质代谢紊乱和炎症反应激活是 AS 稳定斑块向易损斑块转变的重要病理机制。现代中医将 AS 并发高脂血症的病理改变归咎于中医“痰浊”[16],已基本达成共识。肝主疏泄可助脾运化,若肝失疏泄、气机不利则会导致“木横侮土”,脾胃损伤,运化功用失常则水谷不能化生精微,导致膏脂代谢紊乱,脂质囤积于体内引发高脂血症[5,17]。本研究中肝郁小鼠体质量、脂代谢指标 TC、TG、LDL-C 含量升高,HDL-C 含量降低,与主动脉病理 HE 染色、油红“O”染色 AS 严重程度相一致,表明肝郁型动脉粥样硬化小鼠存在严重的脂质代谢紊乱,这可能是引发 AS 斑块不稳定和破裂的重要原因。

心理应激可诱导炎症、增强血流动力学反应,从而成为触发 AS 易损斑块破裂的重要原因。研究表明,当人体处于高度紧张等心理应激状态时,血液内的炎症白细胞尤其是中性粒细胞、单核细胞会明显升高[18]。本研究发现,肝郁小鼠血浆 NE、NEUT、hsCRP 水平升高,肝脏 CRP mRNA 表达量升高,提示肝郁 ApoE$^{-/-}$小鼠肾上腺素兴奋性增高,炎症反应加重,与现代医学研究中焦虑、抑郁等不良心理应激诱导的下丘脑-垂体-肾上腺轴紊乱的观点一致[19]。

综上所述,本研究通过高脂喂养联合 CUMS 刺激方法构建了肝郁型动脉粥样硬化小鼠模型,证明肝郁型动脉粥样硬化 ApoE$^{-/-}$小鼠存在更为严重的炎症和脂质代谢紊乱,炎症和脂质代谢的严重失衡加重了 AS 病变,进一步加速了易损斑块的形成。本研究通过探讨肝郁型动脉粥样硬化模型小鼠与易

损斑块的相关性,为冠心病二级预防方案中“心理预防”的观点提供了实验依据,提示临床医生在实践工作中要重视冠心病患者合并精神心理问题的筛查,要针对肝郁病理状态进行综合治疗。但本研究仅对肝郁与 AS 易损斑块相关性做了初步研究,下一步将在此基础上继续探讨肝郁与 AS 易损斑块形成的分子机制,寻找 AS 易损斑块的潜在干预靶点,为中医药防治 ACS 提供新思路与干预方法。

参考文献:

[1] DIVITO L, NICCOLI G, PORTO I, et al. Recurrent acute coronary syndrome and mechanisms of plaque instability[J]. Int J Cardiol,2017,243:98-102.
[2] 黄曾艳,黄曼萍,彭春丽,等. 情志刺激加速小鼠动脉硬化进展与 SDF-1/CXCR4 失衡的相关性研究[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(1):34-40.
[3] XIA K, WANG L F, YANG X C, et al. Comparing the effects of depression, anxiety, and comorbidity on quality-of-life, adverse outcomes, and medical expenditure in Chinese patients with acute coronary syndrome[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(9): 1045-1052.
[4] LI X J, QIU W Q, DA X L, et al. A combination of depression and liver Qi stagnation and spleen deficiency syndrome using a rat model[J]. Anat Rec (Hoboken),2020,303(8):2154-2167.
[5] 黄曾艳. 基于 SDF-1/CXCR4 轴研究情志刺激对 AS 斑块易损性的影响[D]. 广州:南方医科大学,2017.
[6] 王维刚,吴文婷,周嘉斌,等. 小鼠动物实验方法系列专题(五)应用高架十字迷宫分析小鼠焦虑行为[J]. 中国细胞生物学学报,2011,33(5):466-472.
[7] 王维刚,刘震泽,吴文婷,等. 小鼠动物实验方法系列专题(七)旷场实验在小鼠行为分析中的应用[J]. 中国细胞生物学学报,2011,33(11):1191-1196.
[8] 孙世光,刘健,鹿岩,等. 昆明小鼠强迫游泳实验与悬尾实验抑郁模型相关性[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2014,28(1):107-112.
[9] SAKAMURI S, HIGASHI Y, SUKHANOV S, et al. TRAF3IP2 mediates atherosclerotic plaque development and vulnerability in ApoE$^{-/-}$ mice[J]. Atherosclerosis,2016,252:153-160.
[10] 梁东辉,刘永源. 心脑血管病“心身同治”疗法的临床应用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2015(3):378-380.
[11] 梁东辉. 心病从肝论治的理论及临床应用[J]. 环球中医药,2015,8(11):1401-1403.
[12] 甄玉花,李坤寅,黄洁明,等. 肝郁脾虚证动物模型构建研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(9):121-124.
[13] WILLNER P. Validity, reliability and utility of the chronic mild stress model of depression: a 10-year review and evaluation[J]. Psychopharmacology (Berl),1997,134(4):319-329.
[14] ANTONIUK S, BIJATA M, PONIMASKIN E, et al. Chronic unpredictable mild stress for modeling depression in rodents: Meta-analysis of model reliability[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2019,99:101-116.
[15] 李君玲. 基于慢性不可预知温和应激大鼠模型的“肝主疏泄”生物学基础研究[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
[16] 钱卫东,王继伟,鲁海婷. 高脂血症从痰瘀论治研究进展[J]. 四川中医,2014,32(12):185-187.
[17] 高嘉良,王阶. 冠心病脏腑辨证辨治发挥[J]. 中国中医基础医学杂志,2016,22(8):1029-1031.
[18] HEIDT T, SAGER H B, COURTIES G, et al. Chronic variable stress activates hematopoietic stem cells[J]. Nat Med,2014,20(7):754-758.
[19] WOOD S K, VALENTINO R J. The brain norepinephrine system, stress and cardiovascular vulnerability[J]. Neurosci Biobehav Rev,2017,74(Pt B):393-400.

收稿日期:2021-04-26

(责任编辑:梁媛)

(上接第 64 页)

然七情毕竟归属于五脏所化生,故情志不遂可损及五脏,终则损及于肾,肾精封藏不及,生殖之精亦受损。

通过对胎元的分析和论证得出结论:胎停育之男性因素是为生殖之精即肾精不够纯粹。生殖之精包含先天和后天两部分,而可以改造和提升的是后天之精。故针对临床论证,从调肾阴阳、益气养精、祛湿通阳、化瘀祛痰、饮食以宜、畅达情志等几个方面,展开有序的治疗或组合或对症。其目的是从更高层面纠正生殖之精的不纯,进而达到肾精纯粹之效能,避免胎停育的发生。

参考文献:

[1] 郭霭春. 黄帝内经素问校注(上册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1992:6.
[2] 郭霭春. 黄帝内经灵枢校注(下册)[M]. 北京:人民卫生出版社,1992:236.
[3] 郑寿全. 医法圆通[M]. 北京:中国中医药出版社,2009:105.
[4] 陈士铎. 辨证录[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:662-665.
[5] 褚澄. 褚氏遗书校注[M]. 许敬生,马鸿祥,点校. 郑州:河南科学技术出版社,2014:62.
[6] 朱震亨. 格致余论[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:48.
[7] 何涛. 女科正宗[M]. 北京:中医古籍出版社,1994:464-465.
[8] 张介宾. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:35.
[9] 巢元方. 诸病源候论译注[M]. 张庆民,王旭东,译注. 北京:中国人民大学出版社,2010:267.
[10] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:730-732.
[11] 唐容川. 血证论[M]. 北京:中国中医药出版社,1999:3.
[12] 陈士铎. 石室秘录[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:27.
[13] 吴崑. 医方考[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:296.
[14] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京:人民卫生出版社,2004:189.
[15] 张璐. 张氏医通[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:219.
[16] 贾海骅,韩旭,王仑. 基于“痰瘀互结,毒损入络”之男性不育的病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2019,25(9):1200-1202.
[17] 贾海骅. 中医学“饮食不节”概念内涵研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(12):894-895.
[18] 贾海骅,赵红霞,李燕. 饮食致病机理探讨[J]. 中国中医基础医学杂志,2008,14(5):337-338.
[19] 陈言. 三因极一病证方论[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:45.

收稿日期:2021-02-19

(责任编辑:郑齐)

【实验研究】

益脑康胶囊对脑缺血再灌注小鼠氧化应激损伤的作用研究*

彭丽霖[1,2]，邓敏贞[1,2]，高志杰[1,2]，孙景波[1,3,4]，程　骁[1,3,4△]

（1. 广州中医药大学第二附属医院，广州　510120；2. 广州中医药大学第二临床医学院，广州　510006；3. 省部共建中医湿证国家重点实验室，广州　510120；4. 广东省中医急症重点研究室，广州　510120）

摘要：目的：基于过氧化损伤相关分子醛糖还原酶（aldose reductase，AR）及 NADPH（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate）氧化酶（nadph oxidase，NOX）亚型，探讨益脑康胶囊对脑缺血再灌注模型小鼠的作用机制。方法：90 只 C57 健康雄性小鼠随机分为假手术组、模型组、益脑康高、中、低剂量组，采用线栓法制备短暂性大脑中动脉缺血再灌注模型，给药后观察记录各组小鼠神经功能缺损评分，氯化三苯基四氮唑（2，3，5-triphenyltetrazolium chloride，TTC）染色法检测小鼠脑梗死体积，ELISA 法检测缺血半暗带区过氧化产物活性氧（reactive oxygen species，ROS）、4-羟基壬烯醛（4-Hydroxynonenal，4-HNE）和 8-羟基-2′-脱氧鸟苷（8-hydroxy-2-deoxyguanosine，8-OHDG）的含量，荧光定量 PCR 和 Western Blot 法检测缺血半暗带区 AR、NOX1、NOX2、NOX4 mRNA 和蛋白表达水平。结果：与假手术组比较，模型组的神经功能缺损评分、脑梗死体积明显增加（$P<0.05$，$P<0.01$），ROS、4-HNE、8-OHDG 表达与 AR、NOX1、NOX2、NOX4 在 mRNA 和蛋白水平的表达均显著增加（$P<0.01$）。与模型组比较，益脑康中、高剂量组脑缺血再灌注损伤后神经功能缺损评分、脑梗死体积明显降低（$P<0.05$），ROS、4-HNE、8-OHDG 的表达和 AR、NOX1、NOX2、NOX4 在 mRNA 和蛋白水平的表达均明显降低（$P<0.01$）。结论：益脑康胶囊通过减少 AR 及 NOX1、NOX2、NOX4 等过氧化损伤分子的表达，对脑缺血再灌注小鼠发挥神经保护作用。

关键词：益脑康胶囊；脑缺血再灌注；醛糖还原酶；NADPH 氧化酶；抗氧化

中图分类号：R285.5　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0074-06

Effect of Yi Nao Kang Capsule on Oxidative Stress Injury in Cerebral Ischemia-reperfusion Mice

PENG Li-lin[1,2]，DENG Min-zhen[1,2]，GAO Zhi-jie[1,2]，SUN Jing-bo[1,3,4]，CHENG Xiao[1,3,4△]

（1. *The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine*，*Guangzhou* 510120，*China*；2. *The Second School of Clinical Medicine*，*Guangzhou University of Chinese Medicine*，*Guangzhou* 510006，*China*；3. *State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Traditional Chinese Medicine Jointly Built by The Provincial and Ministry*，*Guangzhou* 510120，*China*；4. *Guangdong Provincial Key Laboratory of TCM Emergency*，*Guangzhou* 510120，*China*）

Abstract：Objective：Based on the subtypes of Aldose Reductase（AR）and NADPH oxidase（NOX），explore the effects and mechanisms of Yi Nao Kang capsule on cerebral ischemia-reperfusion mice. Methods：90 healthy male C57 mice were randomly divided into sham operation group，model group and high，medium and low dose Yi Nao Kang treatment groups. The model of transient middle cerebral artery ischemia-reperfusion was established by suture technique. After the administration，the scores of Neurological function defect in each group were observed and recorded. Cerebral infarction volume were assessed by TTC staining. ELISA was used to detect the content of reactive oxygen species（ROS）、4-Hydroxynonenal（4-HNE）、8-hydroxy-2-deoxyguanosine（8-OHDG）in ischemic penumbra. AR，NOX1，NOX2 and NOX4 mRNA and protein expression in ischemic penumbra of brain were measured by real-time quantitative PCR and Western Blot methods. Results：Compared with the sham group，the scores of Neurological function defect and the cerebral infarction volume of the model group was significantly increased（$P<0.05$，$P<0.01$）. ROS，4-HNE，8-OHDG and AR，NOX1，NOX2，NOX4 expression at mRNA and protein levels were significantly increased（$P<0.01$）. Compared with the model group，the scores of Neurological function defect and cerebral infarction volume of Yi Nao Kang medium and high dose treatment group were significantly decreased after cerebral ischemia-reperfusion injury（$P<0.05$），ROS，4-HNE，8-OHDG and AR，NOX1，NOX2，NOX4 expression at mRNA and protein levels were significantly decreased（$P<0.01$）. Conclusion：Yi Nao Kang capsule plays a neuroprotective role in cerebral ischemia-reperfusion mice by reducing the

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81774042）-基于“AR-NOX-ROS”信号解析灯盏细辛有效组分保护缺血性脑中风的作用机制研究；国家自然科学基金资助项目（81904104）-基于 Akt/GSK3β/MEF2D/Beclin-1 信号通路探讨定制小丸中人参-石菖蒲调节自噬体内 Aβ 转运的作用机制；中华中医药学会青年托举人才项目（CACM-2018-QNRC2-C09）-“痰瘀同治法”有效方药对缺血性脑损伤干细胞修复及稳态重构的分子靶标研究；广东省中医药管理局项目（20211203）-益气祛痰法对血管性痴呆模型小鼠的作用及其自噬机制研究；国家科技重点研发计划子课题（2019YFC1708601）-益气活血类方治疗脑梗死的临床辨治循证优化研究

作者简介：彭丽霖（1996-），女，广东深圳人，硕士研究生，从事脑病的中医药临床与研究。

△**通讯作者**：程　骁（1983-），女，安徽桐城人，副研究员，博士研究生，从事脑血管病的中西医结合基础与临床研究，Tel：020-81887233，E-mail：chengxiaolucky@126.com。

expression of AR, NOX1, NOX2, NOX4 and other peroxide damage molecules.

Key words: Yi Nao Kang capsule; Cerebral ischemia-reperfusion; Aldose reductase; NADPH oxidase; Antioxidation

缺血性脑卒中(ischemic stroke,IS)是因脑部供血动脉发生堵塞导致脑组织坏死的一种常见脑血管疾病,其发病率、致死率与致残率高,并发症较多,严重者会危及生命[1]。推测到 2030 年,全球因该病所致的残疾人数将超过 2 亿人/年[2]。急性缺血性脑卒中治疗主要包括溶栓和血管取栓,但存在脑出血转化、脑水肿加重等并发症,因此寻找有效的缺血性脑卒中保护疗法是临床亟待解决的问题。缺血性脑卒中的发病机制十分复杂,研究发现当大脑的脂质含量升高、耗氧量增加时产生的大量活性氧(reactive oxygen species,ROS)会导致氧化应激反应,进一步引起神经细胞死亡[3]。氧化应激是缺血性脑卒中的重要病理机制之一,推测治疗脑缺血损伤可以通过抑制氧化应激来实现。西医主要使用组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性脑卒中,但有发生脑出血等并发症的风险[4]。中医药具有多靶点的治疗优势[5],对缺血性卒中疗效显著[6,7]。

缺血性脑卒中属于中医学“中风”范畴。中医理论认为患者平素气血亏虚加之饮食失节、情绪失调及劳逸失度而诱发,其病机为本虚标实,病位在脑。益脑康胶囊主要由制天麻、川芎、制天南星、黄芪等组成,系广东省名老中医刘茂才经验方,已制备成广东省中医院院内制剂,具有豁痰息风通窍、益气活血通脉之功效[8,9],临床广泛用于动脉粥样硬化性急性缺血中风的治疗。既往研究证明,益脑康胶囊具有减轻溶栓后血脑屏障破坏的作用[10]。同时益脑康可通过抑制动脉粥样硬化性急性缺血中风大鼠脑组织血液中的细胞间黏附分子-1 达到抑制炎症反应的作用[11]。前期研究显示,脑缺血损伤后脑内的 NADPH 氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NOX)相关亚型 NOX1、NOX2、NOX4 参与氧化应激损伤过程[12,13],醛糖还原酶(aldose reductase,AR)也参与脑缺血损伤后的氧化损伤过程[14],但益脑康胶囊的抗氧化作用目前尚不明确。本研究通过观察益脑康胶囊对缺血性脑卒中模型小鼠氧化相关分子 AR 及 NOX1、NOX2、NOX4 表达的影响,探讨其作用机制。本研究经广东省中医院实验动物伦理委员会批准,伦理编号 2019050。

1 材料

1.1 动物

75 只 SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠,体质量(20~25) g,12 周龄,购自江苏集萃药康生物科技有限公司,实验动物许可证号 SCXK(苏)2018-0008。饲养于广东省中医药科学院实验动物中心,提供 SPF 级小鼠颗粒饲料和灭菌后自来水自由饮食,饲养空间保持良好通风,动物饲养环境为(22±2)℃,相对湿度(45±5)%,光照时间为 12 h。

1.2 药物

益脑康胶囊由黄芪、川芎、制南星、制天麻、水蛭、半夏、益母草等组成,为广东省中医院院内制剂(批号 180804),由广东省中医院中心药房制备。

1.3 主要试剂与仪器

脑中动脉缺血栓线(北京西浓科技有限公司,货号 1620A4);氯化三苯基四氮唑(2, 3, 5-triphenyltetrazolium chloride,TTC,美国 sigma 公司,货号 T8877);ROS、4-羟基壬烯醛(4-Hydroxynonenal,4-HNE)和 8-羟基-2′-脱氧鸟苷(8-hydroxy-2-deoxyguanosine,8-OHDG)检测试剂盒(南京草本源生物科技有限公司,货号 07/2018);荧光定量 PCR 反转录试剂盒(日本 TAKARA 公司,货号 RR047A/RR086A);BCA 蛋白试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号 P0009);凝胶配制试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司,货号 P0012A);ECL 化学发光试剂(美国 MERCK 默克密理博公司,货号 WBKLS0500);AR、NOX1、NOX2 和 NOX4 抗体(美国 abcam 公司,货号 ab175394, ab131088, ab129068, ab109225);二抗(美国 abcam 公司,货号 ab205718)。

匀浆机(艾卡仪器设备公司,型号 T10);冷冻离心机(德国艾本德公司,型号 Centrifuge 5804 R);全波长酶标仪(美国伯腾仪器有限公司,型号 EonC);超微量紫外/可见光光度计(美国 Thermo 公司,型号 Nanodrop2000);荧光定量 PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司,型号 CFX96);基础电泳仪(美国 Bio-Rad 公司,型号 PowerPac Basic);化学发光仪(美国 Bio-Rad 公司,型号 ChemiDoc XRS+)。

2 方法

2.1 分组与给药

将小鼠随机分为假手术组 18 只与造模组 72 只,采用大脑中动脉栓塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)法制备局灶性脑缺血再灌注模型,将造模成功的小鼠随机分为模型组与益脑康低、中、高剂量组各 18 只。按照成人临床有效剂量确定小鼠益脑康低(1 g/kg)、中(3 g/kg)、高(9 g/kg)剂量,造模成功后 24 h 按 0.1 mL/10 g 灌胃给药,每天给药 2 次,假手术组与模型组灌胃相应纯水,连续治疗 3 d 后取材。

2.2 造模方法

适应性饲养 3 d 后,小鼠禁食 12 h,采用大脑中动脉栓塞(transient middle cerebral artery occlusion, tMCAO)法制备局灶性脑缺血再灌注模型[4,15]。主要手术方法如下:异氟烷持续吸入麻醉小鼠,取俯卧

位,去除颅骨表面组织,接入激光多普勒血流检测仪,随后取仰卧位平躺于手术显微镜下,行颈部正中切口,暴露右侧颈总动脉(common carotid artery,CCA)、颈外动脉(external carotid artery,ECA)、颈内动脉(internal carotid artery,ICA),在距离 ECA 根部约 5 mm 处结扎 ECA,并在其根部放置结扎线打活结备用。提起颈总动脉,再用动脉夹夹闭颈内动脉,拉直颈外动脉,在颈外动脉远心端剪一小口,边松开动脉夹边将一端加热成圆珠状线栓(线栓直径为 0.2 mm)送入颈内动脉,以阻断大脑中动脉的起始处血供,激光多普勒检测大脑中动脉血流下降至 20%,则提示大脑中动脉栓塞成功。于颈总动脉切口上方用丝线固定线栓,彻底止血逐层缝合肌肉和皮肤,将动物置于保温箱中,栓塞 1 h 后将线栓取出完成再灌注。假手术组采用相同手术操作,不插入线栓。以小鼠手术麻醉清醒后出现左侧肢体瘫痪、站立不稳、提尾时向一侧转圈为模型成功的判断标准。

2.3 神经功能评分

假手术组与模型组于术后 24 h,益脑康组于给药结束后第 2 天参考 Longa 标准评分法进行小鼠神经功能评分[16]。其中无神经功能缺失,能自由行走和探索记为 0 分;不能完全伸展健侧前肢记为 1 分;向健侧转圈出现追尾现象记为 2 分;行走时向右侧倾倒记为 3 分;丧失意识且不能行走记为 4 分。

2.4 处死与取材

神经功能评分结束后,过量麻醉处死小鼠,剪开头部皮肤及肌肉,暴露并剪开头骨,取出全脑组织备测。

2.5 TTC 染色检测脑梗死体积

每组各取 6 只小鼠进行 TTC 染色。取小鼠大脑置于脑槽作冠状切片,每片 2 mm。把脑片放入 2% TTC 溶液中 37 ℃水浴 30 min,每 15 min 翻转脑片 1 次。取出后洗去 TTC 拍照,用 Image J 图像分析软件测量脑梗死区域体积,计算梗死率。脑梗死率=(缺血对侧半球体积-缺血侧非梗死体积/)缺血对侧半球体积×100%。

2.6 ELISA 检测缺血半暗带区 ROS、4-HNE、8-OHDG 的含量

每组各取 6 只小鼠进行 ELISA 检测。将各组缺血半暗带区域组织精密称重后,按 1∶9(m∶v)加入 0.9 氯化钠溶液,冰上电动匀浆数秒至均匀,冰水静置 5 min,使用冷冻离心机 4 ℃ 3 000×g 离心 15 min,上清液置新 EP 管待用,按试剂盒说明书操作,检测 ROS、4-HNE、8-OHDG 含量。

2.7 荧光定量 PCR 检测缺血半暗带区 AR、NOX1、NOX2、NOX4 mRNA 表达

每组各取 6 只小鼠一半的缺血半暗带区域组织进行荧光定量 PCR 检测。采用 Trizol 试剂提取总 RNA,使用 Nanodrop 检测 RNA 纯度和浓度。合成 cDNA 置 PCR 仪扩增,反应条件为:95 ℃预变性 5 s;PCR 反应,95 ℃ 5 s,55 ℃ 30 s 循环 40 次。以 β-actin 为内参,采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算 AR、NOX1、NOX2 和 NOX4 的 mRNA 相对表达水平。引物序列:AR 上游:5′- CAGGCCGTTGGGGCTATTTA -3′,下游:5′- TCTTGGTGCCGTTGTTGAGT -3′,bp:119;NOX1 上游:5′- GTTTCTCTCCCGAAGGACCTC -3′,下游:5′- TTCAGCCCCAACCAGGAAAC -3′,bp:136;NOX2 上游:5′- CCCTCCCTGTCTAGGTAATGC -3′,下游:5′- GCATTTGCCTTCGGTGATGT -3′,bp:138;NOX4 上游:5′- ACCAAATGTTGGGCGATTGTG -3′,下游:5′- GATGAGGCTGCAGTTGAGGT -3′,bp:70;β-actin 上游:5′- CACTGTCGAGTCGCGTCC-3′,下游:5′- CGCAGCGATATCGTCATCCA-3′,bp:102。

2.8 Western Blot 检测缺血半暗带区 AR、NOX1、NOX2、NOX4 蛋白表达

每组各取 6 只小鼠另一半的缺血半暗带区域组织用于 Western Blot 检测。将组织放入离心管中,加入现配裂解液 1 mL(含蛋白酶抑制剂 10 μL)匀浆,冰上裂解 10 min,取上清测定蛋白浓度,蛋白变性后以 30 μg 蛋白量上样,80v 电泳结束后湿转至 PVDF 膜,转膜后置 5% BSA 室温封闭 1 h,随后加入 AR、NOX1、NOX2、NOX4 和 GAPDH 一抗(1∶2 000),4 ℃孵育过夜,次日经 TBST 洗膜后加入对应的二抗室温孵育 1 h,洗膜后用 ECL 孵育,凝胶成像系统曝光拍照。以目的蛋白与 GAPDH 蛋白条带灰度值比表示蛋白表达水平。

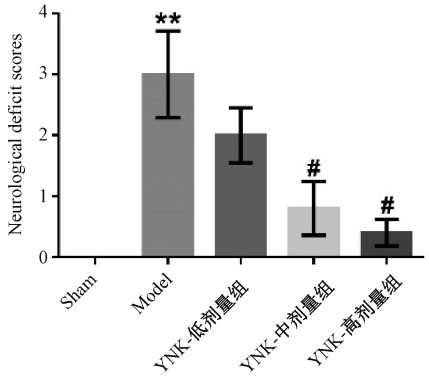
2.9 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件进行统计分析,实验数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 益脑康胶囊改善缺血性脑损伤小鼠神经功能评分

图 1 示,假手术组神经功能评分为 0,与假手术组比较,模型组的神经功能缺损评分显著增加($P<$



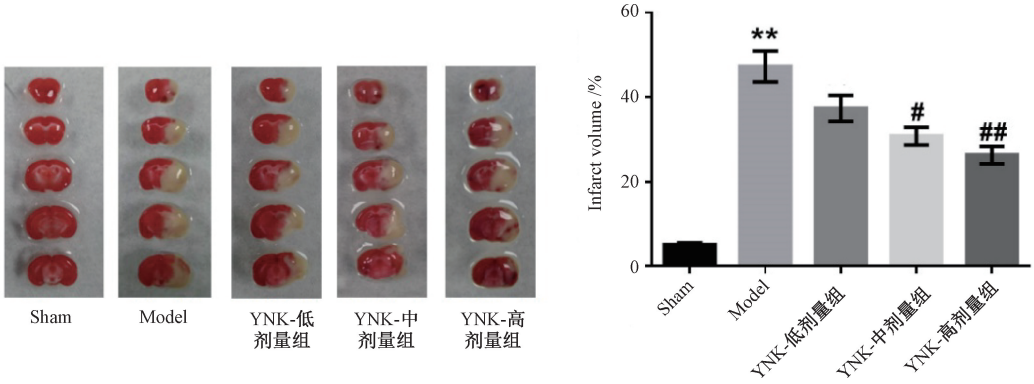
注:$n=18$。与假手术组比较:** $P<0.01$;与模型组比较:# $P<0.05$;Sham:假手术组;Model:模型组;YNK:益脑康组

图 1 各组小鼠神经功能缺损评分比较

0.01)；与模型组比较，益脑康中、高剂量组神经功能缺损评分显著降低($P<0.05$)。

3.2　益脑康胶囊减少脑缺血再灌注损伤后小鼠的脑梗死体积

图 2 示，小鼠损伤侧脑组织梗死灶呈白色，正常脑组织呈红色。与假手术组比较，模型组的梗死体积显著增加($P<0.01$)；与模型组比较，益脑康中、高剂量组脑梗塞体积显著减少($P<0.05$，$P<0.01$)，表明益脑康胶囊能降低脑缺血再灌注损伤后小鼠的脑梗死体积。

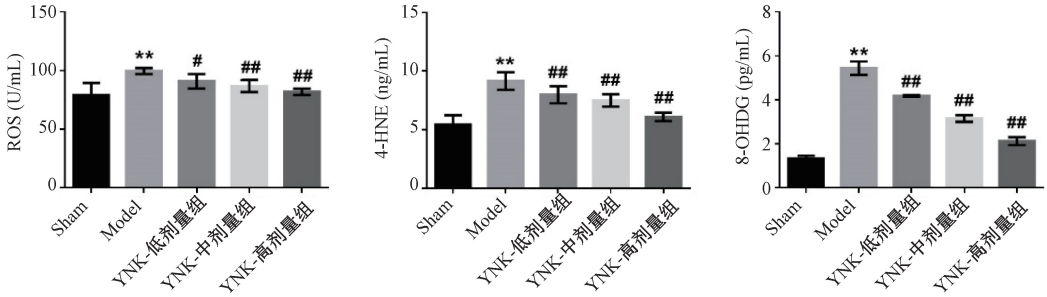


注：与假手术组比较：** $P<0.01$；与模型组比较：# $P<0.05$，## $P<0.01$；Sham：假手术组；Model：模型组；YNK：益脑康组

图 2　各组小鼠脑梗死体积比较($n=6$)

3.3　益脑康胶囊减少脑缺血再灌注损伤后过氧化损伤

图 3 示，与假手术组比较，模型组的过氧化损伤标志物 ROS、4-HNE 和 8-OHDG 的表达显著增加($P<0.01$)。与模型组比较，益脑康各剂量组 ROS、4-HNE 和 8-OHDG 的表达均明显减少($P<0.05$，$P<0.01$)，表明益脑康胶囊能减少脑缺血再灌注损伤后过氧化自由基损伤。



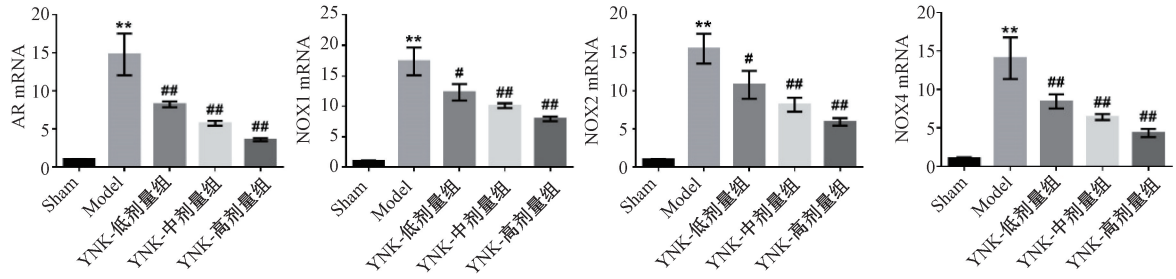
注：与假手术组比较：** $P<0.01$；与模型组比较：# $P<0.05$，## $P<0.01$；Sham：假手术组；Model：模型组；YNK：益脑康组

ROS：reactive oxygen species，活性氧；4-HNE：4-Hydroxynonenal，4-羟基壬烯醛；8-OHDG：8-hydroxy-2-deoxyguanosine，8-羟基-2′-脱氧鸟苷。

图 3　各组小鼠缺血半暗带区域 ROS、4-HNE 和 8-OHDG 表达比较($n=6$)

3.4　益脑康胶囊降低脑缺血再灌注损伤后 AR 及 NOX1、NOX2、NOX4 的 mRNA 及蛋白表达水平

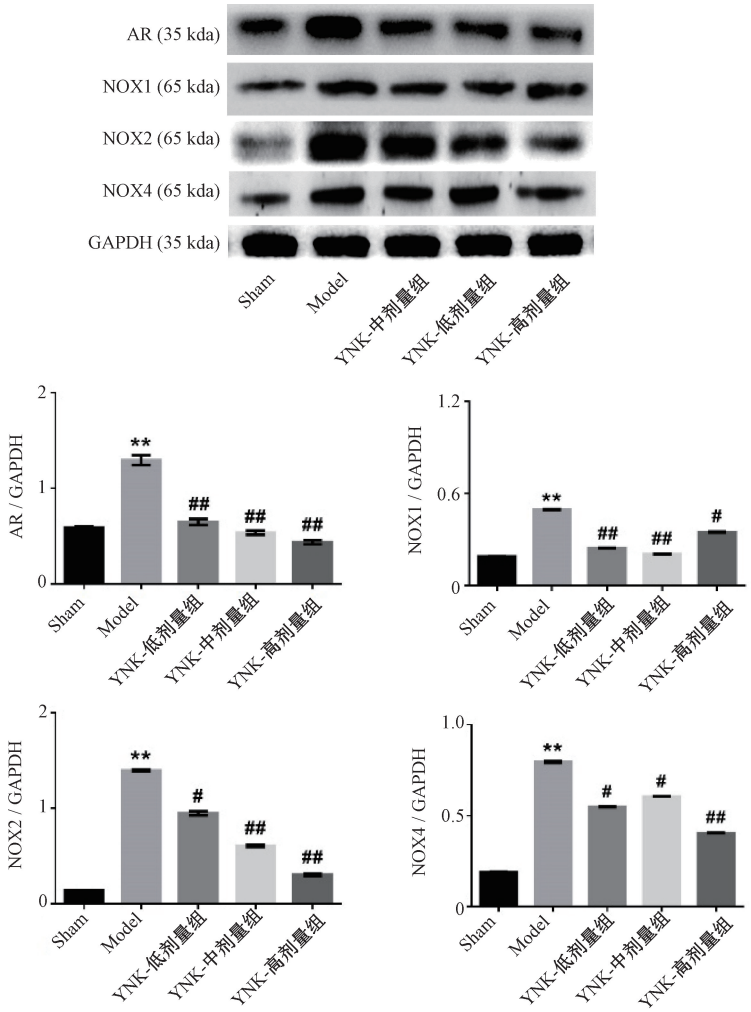
图 4、5 示，与假手术组比较，模型组 AR、NOX1、NOX2、NOX4 的 mRNA 及蛋白表达均显著增加($P<0.01$)；与模型组比较，益脑康各剂量组 AR、NOX1、NOX2、NOX4 的 mRNA 及蛋白表达均显著减少($P<0.05$，$P<0.01$)，表明益脑康胶囊降低脑缺血再灌注损伤后 AR 及 NOX1、NOX2、NOX4 在 mRNA 和蛋白水平的表达。



注：与假手术组比较：** $P<0.01$；与模型组比较：# $P<0.05$，## $P<0.01$；Sham：假手术组；Model：模型组；YNK：益脑康组。

AR：Aldose Reductase，醛糖还原酶；NOX：NADPH(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)oxidase，NADPH 氧化酶

图 4　各组小鼠缺血半暗带区域 AR、NOX1、NOX2、NOX4 的 mRNA 表达比较($n=6$)



注：与假手术组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；Sham. 假手术组；Model. 模型组；YNK. 益脑康组；AR. Aldose Reductase，醛糖还原酶；NOX. NADPH（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate）oxidase，NADPH 氧化酶

图 5 各组小鼠缺血半暗带区域 AR、NOX1、NOX2、NOX4 蛋白表达结果比较（$n=6$）

4 讨论

ROS 在氧化应激过程中发挥着重要作用。有证据表明，在急性缺血性中风后，ROS 的迅速增加会造成进一步组织损伤，这些 ROS 可以破坏细胞大分子，导致细胞凋亡和坏死[17,18]。减少氧化应激损伤目前已成为保护缺血性卒中的主要手段之一。

西医溶栓和机械取栓治疗仍是治疗缺血性脑卒中的主要手段，但溶栓受严格的时间窗限制。越来越多的研究表明，中医药治疗在缺血性脑卒中后对神经血管单元的保护方面发挥了重要作用[19]。益脑康由黄芪、川芎、制天麻、制南星、益母草、制半夏、石菖蒲、全蝎等组成，具有益气活血、息风涤痰的功效[11]。方中黄芪、川芎为君药，其中黄芪补气而不伤正，川芎活血祛瘀，为“血中之气药”，两者合用达到气旺血行、祛瘀而不伤正之目的；以制天麻、制南星息风涤痰为臣药；益母草助川芎以活血化瘀，法半夏、石菖蒲助制南星以涤痰并能开窍醒神，全蝎助天麻、南星以息风止痉，以上共为佐使药[20]。研究益脑康对缺血性卒中的保护作用及机制，可为益脑康胶囊的临床应用提供实验依据。

急性缺血性中风后，人体内脂质过氧化水平显著增高。脂质过氧化过程中，脂氧酶激活过氧化物酶体增殖剂激活受体形成 4-HNE，增加骨组织 ROS 的产生[21]。研究报道，8-OHDG 是氧化修饰的产物，8-OHDG 的测定可作为预测早期脑血管事件的有效指标[22]。AR 是多元醇代谢途径的限速酶，研究报道脂质过氧化会产生有毒的醛类如 4-HNE，而 AR 可以将其还原为相应的无毒醇，从而发挥抗氧化应激的作用[23,24]。通过实验结果可知，缺血性脑卒中模型小鼠的氧化应激程度比较高，表现在 ROS、4-HNE 和 8-OHDG 表达增加，AR 表达增多，益脑康干预后小鼠的 ROS、4-HNE 和 8-OHDG 表达有所减少，AR 表达减少说明益脑康对缺血性模型小鼠的氧化应激过程产生了一定的抑制作用。

研究报道，细胞 ROS 的重要来源包括 NOX、NOX 是进化上保守的多亚基跨膜蛋白，NOX 介导的

ROS 调节多种生物过程，包括激素合成、钙信号传导、细胞迁移和免疫[25]。中枢神经系统在发育和成年期均表达不同的 NOX 亚型，其中 NOX1、NOX2 和 NOX4 都与神经系统有关[26]。本实验结果显示，缺血性卒中模型小鼠的 NOX1、NOX2 和 NOX4 表达显著增多，通过益脑康干预后，NOX1、NOX2 和 NOX4 表达较少，说明益脑康对缺血性卒中模型小鼠的抗氧化作用靶点可能与 NOX 有关。

综上所述，益脑康对缺血性卒中模型小鼠具有一定的神经保护作用，其机制可能与调节 AR/NOX 氧化轴对抗神经损伤有关，本研究可为益脑康应用于临床提供一定的实验依据。

参考文献：

[1] FEIGIN VL, NGUYEN G, CERCY K, et al. Global, Regional, and Country-Specific Lifetime Risks of Stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379(25): 2429-2437.
[2] GAUBERTI M, POTZEHA F, VIVIEN D, et al. Impact of Bradykinin Generation During Thrombolysis in Ischemic Stroke [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 195.
[3] CHENG YC, SHEEN JM, HU WL, et al. Polyphenols and Oxidative Stress in Atherosclerosis-Related Ischemic Heart Disease and Stroke[J]. Oxid Med Cell Longev, 2017, 26: 8526438.
[4] 党肖萍，李亚军. 缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化发生机制的研究进展[J]. 卒中与神经疾病，2019，26(6)：764-766.
[5] 吴沣，彭金香. 灯盏细辛胶囊治疗缺血性脑卒中的药理机制研究[J]. 世界中医药，2020，15(17)：2561-2564.
[6] 陈冠廷，崔应麟，王雪可，等. 从炎症角度探讨中医药防治缺血性脑卒中[J]. 中华中医药学刊，2021，39(3)：140-143.
[7] 张羽凡，柴玉梅，张斌. 三七通舒胶囊对缺血性卒中阿司匹林抵抗患者相关指标的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(32)：3597-3600.
[8] 朱磊，潘华峰，黄燕，等. 益脑康对动脉粥样硬化性急性脑缺血大鼠组织中 vWF、TM 影响的研究[J]. 新中医，2012，44(8)：156-158.
[9] GUO JW, CHEN C, HONG Y, et al. Combinatorial effects of NaomaiYihao Capsules(脑脉一号胶囊) and vascular endothelial growth factor gene-transfected bone marrow mesenchymal stem cells on angiogenesis in cerebral ischemic tissues in rats[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 32(1): 87-92.
[10] 李跃，孙景波，黄燕. 益脑康胶囊对脑梗死大鼠溶栓后血脑屏障的保护作用及对 ZO-1 蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2013，19(11)：268-271.
[11] 张彦红，朱磊，黄燕，等. 益脑康对动脉粥样硬化性缺血中风大鼠脑组织和血液 ICAM-1 表达的影响[J]. 中医药临床杂志，2013，25(7)：568-570.
[12] SUN JB, LI Y, CAI YF, et al. Scutellarin protects oxygen/glucose-deprived astrocytes and reduces focal cerebral ischemic injury[J]. Neural Regen Res, 2018, 13(8): 1396-1407.
[13] WANG J, LIU Y, SHEN H, et al. Nox2 and Nox4 Participate in ROS-Induced Neuronal Apoptosis and Brain Injury During Ischlemia-Reperfusion in Rats[J]. Acta Neurochir Suppl, 2020, 127: 47-54.
[14] LO AC, CHEUNG AK, HUNG VK, et al. Deletion of aldose reductase leads to protection against cerebral ischemic injury[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(8): 1496-509.
[15] CHENG X, YEUNG PKK, ZHONG K, et al. Astrocytic endothelin-1 overexpression promotes neural progenitor cells proliferation and differentiation into astrocytes via the Jak2/Stat3 pathway after stroke[J]. J Neuroinflammation, 2019, 16(1): 227.
[16] BEDERSON JB, PITTS LH, TSUJI M, et al. Rat middle cerebral artery occlusion: evaluation of themodel and development of a neurologic examination[J]. Stroke, 1986, 17(3): 472-476.
[17] BREA D, ROQUER J, SERENA J, et al. Oxidative stress markers are associated to vascular recurrence in non-cardioembolic stroke patients non-treated with statins[J]. BMC Neurology, 2012, 12: 65.
[18] RODRIGO R, FERNÁNDEZ-GAJARDO R, GUTIÉRREZ R, et al. Oxidative stress and pathophysiology of ischemic stroke: novel therapeutic opportunities[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2013, 12(5): 698-714.
[19] 周莹，孟繁兴，傅晨，等. 中医药保护神经血管单元治疗缺血性脑卒中的研究进展[J]. 环球中医药，2020，13(6)：1112-1118.
[20] 刘茂才，黄燕，卢明. 中医脑病临证证治[M]. 广州：广东人民出版社，2006：110.
[21] SCHNEIDER C, PORTER NA, BRASH AR. Routes to 4-hydroxynone-nal: fundamental issues in the mechanisms of lipidper oxidation[J]. J Biol Chem, 2008, 283(23): 15539-15543.
[22] 王晓凤，STEVE. D TM，杜国强，等. 血清 8-OHDG 水平和 T-SOD 活力在脑梗塞和脑出血诊断中的价值[J]. 解剖科学进展，2019，25(6)：618-621.
[23] SRIVASTAVA SK, YADAV U, REDDY A. Aldose Reductase Inhibition Sup-presses Oxidative Stress Induced Inflammatory Disorders [J]. ChemBiol Interact, 2011, 191(1-3): 330-338.
[24] BEDARD K, KRAUSE KH. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology[J]. Physiol Rev, 2007, 87(1): 245-313.
[25] AVIELLO G, KNAUS UG. NADPH oxidases and ROS signaling in the gastrointestinal tract[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(4): 1011-1023.
[26] TERZI A, SUTER DM. The role of NADPH oxidases in neuronal development[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 154: 33-47.

收稿日期：2021-02-22

（责任编辑：梁媛）

（上接第 67 页）

[15] 汪乃一. 中医不同体质调护在干燥综合征患者中临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报，2018，20(9)：211-213.
[16] 王敏，张青青，阮芳花，等. 从伏燥论治过敏性鼻炎[J]. 中国中医基础医学杂志，2018，24(6)：748-750.
[17] 申荣旻，张妍，王济，等. 辨体-辨病-辨证诊疗模式在针灸治疗过敏性疾病中的应用[J]. 中医杂志，2015，56(4)：289-292.
[18] 徐大椿. 医学源流论[M]. 万方，整理. 北京：人民卫生出版社，2007：74.
[19] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼，焦震廉，张琳叶，等，整理. 北京：人民卫生出版社，2006：346.
[20] 朱霄霄，翟晓翔. 翟晓翔教授运用肺主皮毛理论治疗皮肤病验案[J]. 天津中医药，2018，35(6)：436-438.
[21] 高黎. 基于文献整理的外感病因之“燥邪”探讨[D]. 北京：北京中医药大学，2015：27-29.
[22] 戴天章. 重订广温热论[M]. 何廉臣，重订，张家玮，点校. 福州：福建科学技术出版社，2005：13.
[23] 李金娥，张琴，程仕萍，等. 清燥救肺汤治疗皮肤病验案 3 则[J]. 新中医，2008，40(8)：85.

收稿日期：2021-03-15

（责任编辑：郑齐）

【实验研究】

基于代谢组学探讨参麦注射液干预高血压心衰大鼠的生物学机制*

钟森杰，李　静，胡思远，黄淑敏，杨　梦，李　琳△，胡志希△
（湖南中医药大学中医诊断研究所，长沙　410208）

摘要：目的：研究参麦注射液干预高血压心衰的生物学机制。方法：通过高盐饲料（含 8% Nacl）喂养 Dahl 盐敏感大鼠 20 周建立高血压心衰大鼠模型，另以普通饲料（含 0.3%　Nacl）喂养建立正常大鼠（8 只），成模大鼠分为模型组（8 只）和参麦注射液组各 8 只。药物干预 15 d 后采集所有大鼠的血清样本，运用液相色谱-质谱（liquid chromatography mass spectrometry，LC-MS）联用的代谢组学技术筛选组间差异代谢产物，分析关联代谢通路。结果：3 组大鼠的代谢轮廓具有差异，与模型组比较参麦注射液组的四氢嘧啶、谷氨酸、腺嘌呤、异柠檬酸、乙酰乙酸、尸胺、12，13-二氢乳清酸表达水平向正常方向显著回调，涉及丁酸代谢通路、酮体的合成与降解通路、D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢通路、谷胱甘肽代谢通路等 4 条代谢路径。结论：参麦注射液可促使氨基酸、酮体等代谢产物水平趋于正常化，调控能量代谢相关路径，从而优化心脏能量供应。

关键词：高血压；心衰；参麦注射液；代谢组学；生物标志物
中图分类号：R285.5；R541.3　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0080-05

Biological Mechanism of Shenmai Injection on Hypertensive Heart Failure Rats Based on Metabonomics

ZHONG Sen-jie，LI Jing，HU Si-yuan，HUANG Shu-min，YANG Meng，LI Lin△，HU Zhi-xi△
（*Diagnostic Institute of Hunan University of Chinese Medicine*，*Changsha* 410208，*China*）

Abstract：Objective：To study the biological mechanism of Shenmai injection for hypertensive heart failure rats. Methods：Hypertensive heart failure rat models were established by feeding Dahl salt-sensitive rats with high-salinity fodders（containing 8% NaCl）for 20 weeks，and another 8 normal rats were fed with ordinary fodders（containing 0.3% NaCl）. The model rats were divided into model group（8）and Shenmai injection group（8）. At 15d after the drug intervention，the serum samples were collected from all rats and studied using the metabonomics technology based on the Liquid Chromatography Mass Spectrometry（LC-MS）. Inter-group differential metabolites were screened out，and the associated metabolic pathways were analyzed. Results：The metabolic profiles of the rats in the three groups were significantly different. In comparison with the model group，the expression levels of Ectoine，L-Glutamic acid，Adenine，Isocitric acid，Acetoacetic acid，Cadaverine and 12，13-DHOME were regulated back towards the normal direction in the Shenmai injection group，and 4 metabolic pathways—Butanoate metabolism，Synthesis and degradation of ketone bodies，D-Glutamine and D-glutamate metabolism and Glutathione metabolism—were involved. Conclusion：The Shenmai injection can facilitate the normalization trend of levels for metabolites like amino acids and ketone bodies，regulate the energy metabolic pathways，so as to optimize the energy supply to heart.

Key words：Hypertension；Heart failure；Shenmai injection；Metabonomics；Biomarkers

Dahl 盐敏感大鼠是研究高血压心衰的理想材料，在生长过程中只需给予高盐饮食，即可很好地模拟高血压病演变为心衰的病理过程。本课题组前期多次成功制备高血压心衰模型，比对分析不同中药注射液的治疗效果，结果发现参麦注射液能有效优化该模型的多项心功能指标，改善心肌结构损伤，展现出多靶点、多效应的干预机制[1]。在此基础上以系统生物学为切入点，观察参麦注射液对高血压心衰大鼠内源性代谢产物的影响，证实药物干预机制涉及调节氨基酸代谢、糖代谢、能量代谢、氧化应激等多个层面，从而促使代谢功能趋于正常化[2,3]。鉴于单一的检测分析技术及样本类型并不能反映整体生物学信息，因此本研究进一步运用高通量的液相色谱-质谱联用（liquid

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81774208）-基于 TGF-β/Smad 通路探讨高血压心衰证候本质及心肾纤维化机制；湖南省自然科学基金资助项目（2019JJ50447）-基于代谢调控网络探讨高血压心力衰竭证候本质；湖南省自然科学基金资助项目（2020JJ4062）-基于“心肾不交”探讨高血压心衰肾纤维化的病理机制；湖南省自然科学基金资助项目（2020JJ5408）-基于 miR-378 探讨耐力运动对高血压心衰心肌纤维化的作用与机制；湖南中医药大学研究生科研创新课题（2020CX13）-基于“代谢性重构”理论探讨高血压心衰心气阴虚证动态形成过程
作者简介：钟森杰（1993-），男，广东中山人，博士研究生，从事心血管疾病的证本质与诊治规律研究。
△**通讯作者**：李　琳（1988-），女，江西赣州人，讲师，从事心血管疾病的证本质与诊治规律研究，Tel：0731-88458217，E-mail：lilin@ hnucm. edu. cn；胡志希（1962-），男，湖南娄底人，教授，博士研究生导师，从事心血管疾病的证本质与诊治规律研究，Tel：0731-88458217，E-mail：003405@ hnucm. edu. cn。

chromatography mass spectrometry, LC-MS)技术,观察参麦注射液对高血压心衰大鼠血清代谢产物及相关代谢路径的调节趋势,从生物学角度阐明疾病的治疗靶点,以期为临床治疗提供实验依据。该研究已通过湖南中医药大学实验动物伦理委员会审查,伦理号 LL20190902402。

1 材料

1.1 动物

24 只雄性 Dahl 盐敏感大鼠,6 周龄,体质量(220±10)g,购自维通利华(北京)实验动物技术有限公司,实验动物许可证号 SCXK(京)2016-0011。饲养于湖南中医药大学动物实验中心 SPF 级实验室,温度 20~25 ℃,湿度:40%~60%,光照/黑暗 12 h 周期循环。大鼠饲料购自北京科澳协力饲料有限公司,质量合格证号 1112621900016339。

1.2 药物与试剂

甲醇(纯度≥99.0%)、乙腈(纯度≥99.9%),货号分别为 A456-4、A955-4,美国 Thermo 科技公司;2-氯苯丙氨酸(纯度 98.5%),货号 C105993,阿拉丁试剂(上海)有限公司;甲酸(纯度:LC-MS 级),货号 F0654,梯希爱(上海)化成工业有限公司;参麦注射液,规格:50 mL/瓶,国药准字:Z33020019,批号 1909288,正大青春宝药业有限公司。

1.3 仪器

Vanquish 型液相色谱仪、Q Exactive Focus 型质谱仪,美国 Thermo 科技公司;SonoScape-S2N 型彩超仪,深圳开立科技公司;QL-866 型混匀仪,美国 Vortex Mixer 公司;5305 型真空浓缩仪,德国 Eppendorf 公司;CODA 型无创血压仪,美国 Kent Scientific 公司。

2 方法

2.1 模型制备

模型制备方法依据课题组前期文献[1-3]。24 只大鼠按随机数字表法分为正常组 8 只与造模组 16 只。正常组给予常规鼠料(含 0.3% Nacl)喂养,造模组给予高盐鼠料(含 8% Nacl)喂养,每只每天的饮食量控制为 20 g,不限量饮水共 20 周。模型制备期间,每 4 周测量 1 次鼠尾血压。模型制备结束后,对所有大鼠行心脏彩超,计算左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)与左室短轴缩短率(fraction shortening, FS),并眼眶取血以测定血清中氨基末端脑钠肽前体(N terminal pro B type natriuretic peptide, NT-proBNP)浓度。以收缩压>140 mmHg、LVEF 与 FS 显著下降、NT-proBNP 显著上升作为高血压心衰的评价依据。

2.2 药物干预

模型制备成功大鼠 16 只随机分为模型组和参麦注射液组各 8 只。参麦注射液的干预方式依据课题组前期文献[1,2],单次剂量为 6.0 mL/kg,每天 1 次腹腔注射,共干预 15 d。模型组注射相同剂量的灭菌用水。给药结束后再次行心脏彩超并测定血清 NT-proBNP 浓度。

2.3 样本采集与预处理

药物干预后麻醉大鼠,打开腹腔腹主动脉取血。取血清 200 μL 用于测定 NT-proBNP 浓度,剩余血清于-80 ℃冰箱中保存。上机分析前将血清置于 4 ℃环境中融化,每样本提取 100 μL,加入 400 μL 甲醇振荡混匀,取上清液真空浓缩干燥,150 μL 2-氯苯丙氨酸(4ppm)经 80%甲醇溶液复溶,上清液经 0.22 μm 膜过滤,得到待测样本进行上机分析。

2.4 LC-MS 分析条件

色谱条件:色谱柱为 ACQUITY UPLC HSS T3 1.8 μm(2.1×150 mm),柱温设置为 40 ℃,以 0.25 mL/min 流速进样,进样 2 μL 进行梯度洗脱。流动相:正离子 0.1%甲酸水(B2)-0.1%甲酸乙腈(A2);负离子甲酸铵水(B1)-乙腈(A1)。质谱条件:采用电喷雾离子源(ESI),正负离子电离模式,正离子电压 3.50 kv,负离子电压 2.50 kv;以分辨率 70000 进行全扫描并进行二级裂解。

2.5 数据预处理

运用 Proteowizard 软件(v3.0.8789)将上机分析所得的原始数据转换成 mzXML 格式,通过 R(v3.3.2)的 XCMS 程序包进行峰处理。获得数据矩阵,包括峰面积、质核比、保留时间等内容,以 excel 表形式导出进行后续的统计学分析。为比较不同量级的数据,进行峰面积的归一化处理。

2.6 统计学方法

代谢轮廓分析与差异代谢产物鉴定采用 SIMCA-P(v13.0)软件包和 R 语言 ropls 包,对数据矩阵进行主成分分析(principal component analysis, PCA)和正交-偏最小二乘判别分析(orthogonal partial least squares discriminant analysis, OPLS-DA),绘制正、负离子模式下的得分图。差异代谢产物鉴定基于 OPLS-DA 的变量重要性值投影(variable important in projection, VIP),纳入 VIP>1.2 的代谢产物,并进行统计分析以验证差异是否有统计学意义。比对策略:模型组 vs 正常组、模型组 vs 参麦注射液组,以模型组紊乱的代谢产物为潜在靶标,观察参麦注射液组的回调情况,最终纳入 2 组比对策略的共有差异代谢产物。代谢路径拓扑分析采用 MetaboAnalyst 4.0 在线分析平台,以 Raw $P<0.05$ 且 Impact>0 为筛选条件,纳入显著代谢路径。

3 结果

3.1 心功能指标检测结果

药物干预后检测各项心功能指标以评价疗效。与正常组比较,模型组的 LVEF 与 FS 值降低,NT-proBNP 值上升,差异有统计学意义($P<0.01$),确定已成射血分数保留的高血压心衰模型;与模型组比

较，参麦注射液组的 LVEF 与 FS 值上升，NT-proBNP 值降低，差异有统计学意义（$P<0.01$）。

表 1　3 组大鼠 LVEF、FS 和 NT-proBNP 比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	鼠数	LVEF/%	FS/%	NT-proBNP/（pg·mL^{-1}）
正常组	8	89.13±3.18	56.50±6.95	279.91± 70.79
模型组	8	71.80±5.14**	36.75±3.88**	809.73±133.48**
参麦注射液组	8	84.50±7.50$^{\#\#}$	49.25±8.02$^{\#\#}$	416.80± 86.79$^{\#\#}$

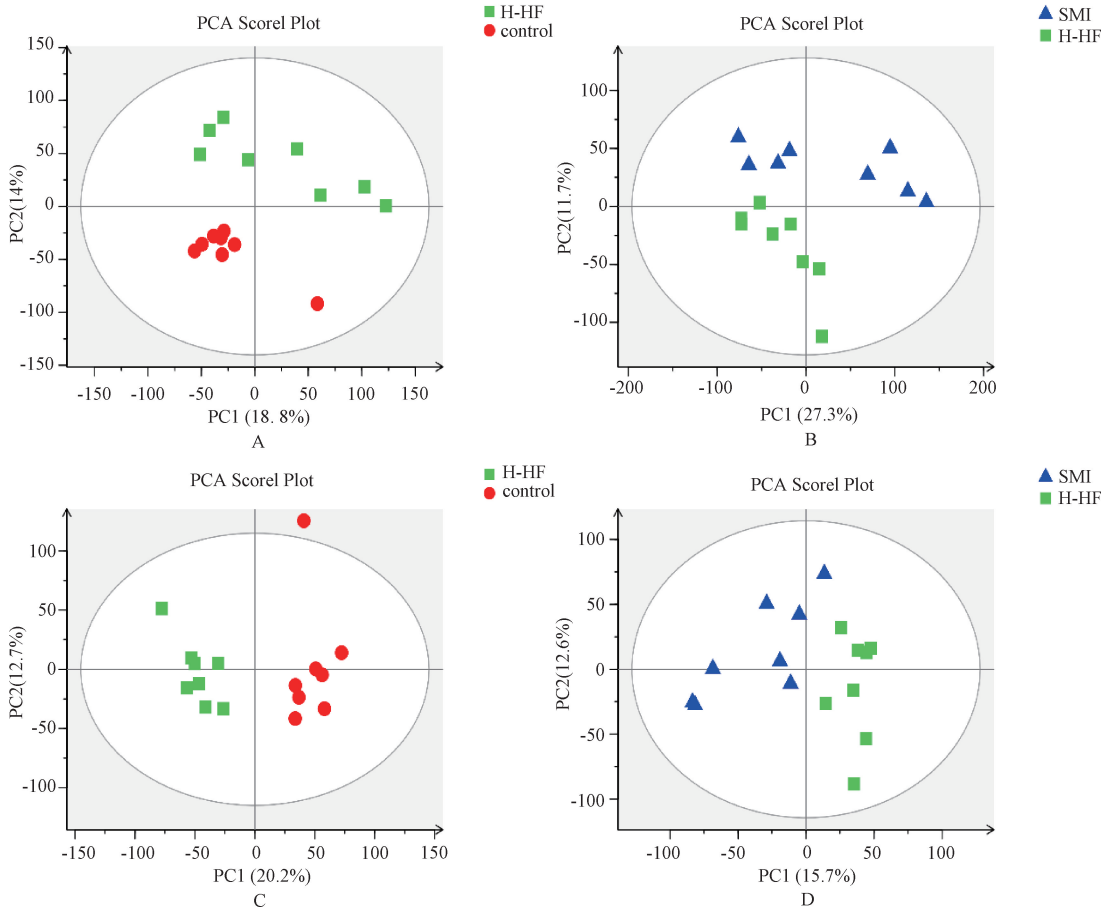
注：与正常组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#\#}P<0.01$；左室射血分数（left ventricular ejection fraction，LVEF），左室短轴缩短率（fraction shortening，FS），氨基末端脑钠肽前体（N terminal pro B type natriuretic peptide，NT-proBNP）

3.2　PCA 分析

PCA 模型反映代谢组数据的原始状态，可直观观察样本的离散与聚集程度。图 1 示，各组间的正、负离子 PCA 得分图，大部分样本的代谢成分积分点均处于置信区间内，各组在空间分布上明显分开，呈左右或上下对称趋势，组间分离趋势较好。

3.3　OPLS-DA 分析

OPLS-DA 为有监督的分析方法，能有效降低模型复杂性与提升模型解释强度，从而直观地观察各组间的代谢轮廓差异。图 2 示，各组间的正、负离子 OPLS-DA 得分图，所有样本的代谢成分积分点均处于置信区间内，各组样本点在空间分布上呈左右对称分离趋势，组间无交互重叠，分离程度良好，提示组间存在显著的代谢轮廓差异。

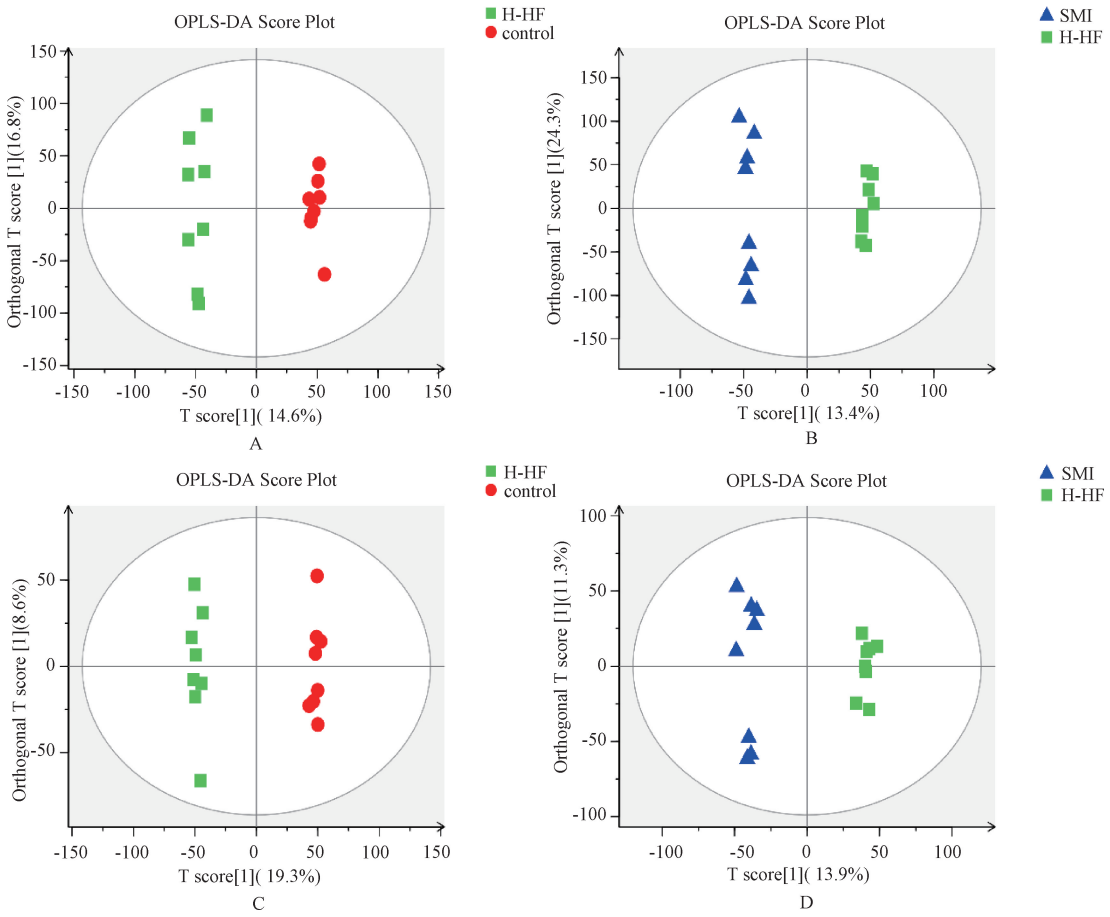


注：A. 模型组与正常组的正离子 PCA 得分图；B. 模型组与参麦注射液组的正离子 PCA 得分图；C. 模型组与正常组的负离子 PCA 得分图；D. 模型组与参麦注射液组的负离子 PCA 得分图。“Control”为正常组，“H-HF”为模型组，“SMI”为参麦注射液组

图 1　正负离子模式的 PCA 得分图

3.4　差异代谢产物

表 2 示，以 VIP>1.2 且 $P<0.05$ 为条件，筛选正常组与模型组间的差异代谢产物，并作为可能的药物靶标，观察药物治疗后的变化趋势。经参麦注射液干预后，四氢嘧啶、谷氨酸、腺嘌呤、异柠檬酸、乙酰乙酸、尸胺、12,13-二氢乳清酸的表达水平向正常方向回调，差异有统计学意义（$P<0.05$）；牛磺酸、磷酸羟基丙酮酸、尿酸、缬氨酸、脯氨酸、甘氨鹅脱氧胆酸、脱氧胞苷、瓜氨酸、硬脂酸、棕榈酸的表达水平呈回调趋势。



注：A. 模型组与正常组的正离子 OPLS-DA 得分图；B. 模型组与参麦注射液组的正离子 OPLS-DA 得分图；C. 模型组与正常组的负离子 OPLS-DA 得分图；D. 模型组与参麦注射液组的负离子 OPLS-DA 得分图。“Control”为正常组，“H-HF”为模型组，“SMI”为参麦注射液组

图 2　正负离子模式的 OPLS-DA 得分图

表 2　差异代谢产物信息比较

代谢物名称	通用名	离子模式	KEGG ID	模型组 vs 正常组	参麦组 vs 模型组
四氢嘧啶	Ectoine	正	C06231	↑↑	↓↓
谷氨酸	L-Glutamic acid	正	C00025	↓↓	↑↑
腺嘌呤	Adenine	正	C00147	↑↑	↓↓
异柠檬酸	Isocitric acid	正	C00311	↓↓	↑↑
乙酰乙酸	Acetoacetic acid	正	C00164	↑↑	↓↓
尸胺	Cadaverine	正	C01672	↑↑	↓↓
12,13-二氢乳清酸	12,13-DHOME	负	C14829	↑↑	↓↓
牛磺酸	Taurine	正	C00245	↓↓	↑
磷酸羟基丙酮酸	Phosphohydroxypyruvic acid	正	C03232	↑↑	↓
尿酸	Uric acid	正	C00366	↓↓	↑
缬氨酸	L-Valine	负	C00183	↑↑	↓
脯氨酸	L-Proline	负	C00148	↑↑	↓
甘氨鹅脱氧胆酸	Glycochenodeoxycholic acid	负	C05466	↑↑	↓
脱氧胞苷	Deoxycytidine	负	C00881	↑↑	↓
瓜氨酸	Citrulline	负	C00327	↑↑	↓
硬脂酸	Stearic acid	负	C01530	↑↑	↓
棕榈酸	Palmitic acid	负	C00249	↑↑	↓

注：“↑↑”：表达水平上调，$P<0.05$；“↓↓”：表达水平下调，$P<0.05$；“↑”：表达水平呈上调趋势；“↓”：表达水平呈下调趋势

3.5　代谢通路分析

表 2 图 3 示，代谢通路分析结果显示，参麦注射液干预后显著回调的 7 种代谢产物共涉及 16 条代谢路径。以 Raw $P<0.05$ 且 Impact>0 为条件，纳入 4 条代谢路径，视为参麦注射液干预后的显著代谢路径。显著代谢路径为：丁酸代谢（Butanoate

metabolism)，酮体的合成与降解(Synthesis and degradation of ketone bodies)，D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢(D-Glutamine and D-glutamate metabolism)，谷胱甘肽代谢(Glutathione metabolism)。

4 讨论

心脏是高耗能器官，心肌细胞必须不断产生能量方可维持泵血与舒缩功能。正常生理条件下，心脏可利用多种底物产能以供给能量，其中脂肪酸是主要的能量来源底物。在心衰的病理过程中，心脏产能底物由脂肪酸向葡萄糖、氨基酸等物质转移，氨基酸代谢增强以维持能量供给，因此可见模型大鼠的谷氨酸、脯氨酸、瓜氨酸等多种氨基酸物质水平紊乱[4,5]。另有研究证据显示，酮体、支链氨基酸是心衰中晚阶段的替代产能底物，故缬氨酸、酮体代谢路径亦呈异常表达[6]。产能底物转移是衰竭心脏的典型代谢表征，但底物变化并不能满足心衰时的能量需求，并将致使心脏能量代谢障碍，逐步恶化心功能和促进心肌重构进展，故底物利用的正常化是心衰治疗的重要目标[7]。

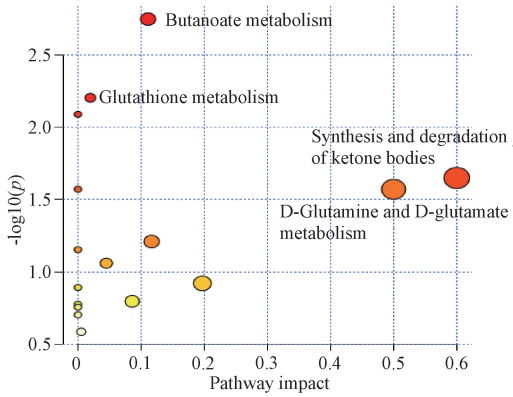


图 3 代谢通路概要图

表 3 显著代谢通路比较

代谢路径	化合物总数	匹配个数	Raw *P*	Impact
Synthesis and degradation of ketone bodies	5	1	0.022 4	0.600 0
D-Glutamine and D-glutamate metabolism	6	1	0.026 8	0.500 0
Butanoate metabolism	15	2	0.001 8	0.111 1
Glutathione metabolism	28	2	0.006 3	0.019 6

谷氨酸、尸胺参与谷胱甘肽代谢通路，其中谷氨酸为谷胱甘肽的合成底物，谷氨酸的低水平表达将影响谷胱甘肽合成，而谷胱甘肽含量降低则是细胞凋亡的早期激活信号[8]。谷胱甘肽为细胞内关键的调节性代谢物质和抗氧化剂，一方面通过激活多种酶活性以调控糖类、蛋白质代谢，并参与三羧酸(tricarboxylic acid，TCA)循环，维持能量代谢；另一方面，谷胱甘肽可清除心肌中的氧自由基，缓解自由基对心脏等靶器官的损伤[9]。谷氨酸参与 D-谷氨酰胺和 D-谷氨酸代谢通路，谷氨酰胺是促进蛋白质合成利用的重要物质，同时参与谷胱甘肽合成，通过补充机体的谷胱甘肽储备以提高抗氧化能力。本次研究结果显示，参麦注射液可显著改善氨基酸类产物的水平紊乱，从而改善能量代谢，增强心肌抗氧化损伤能力，其干预机制主要体现为对谷氨酸及其关联网络路径的调控。

酮体的合成与降解、丁酸代谢通路中均有乙酰乙酸参与。酮体是肝脏脂肪酸氧化分解生成的中间产物，亦是氧化不完全的丁酸产物，包含乙酰乙酸、β-羟丁酸、丙酮等 3 种物质。肝脏中含有多种合成酮体的酶系，即酮体合成主要源自肝脏功能，但肝脏并不能利用酮体[10]。乙酰乙酸可被转运出肝细胞质膜，经血液循环进入心脏等肝外组织，氧化后经 TCA 循环生成能量并被组织所利用[11]。心衰时心脏的脂肪酸、葡萄糖供能不足，此时乙酰乙酸成为重要的能量来源，故可见模型大鼠的酮体相关路径紊乱，以及乙酰乙酸呈高水平表达。在参麦注射液的干预作用下，心脏能量供应逐步恢复，乙酰乙酸水平回调。

异柠檬酸是柠檬酸通过乌头酸酶催化的可逆反应所生成的异构体，参与 TCA 循环，可经异柠檬酸脱氢酶产生 a-酮戊二酸。TCA 循环是生物体产能的主要途径，参与循环的中间物质显著下降，此路径的正常功能必然受抑制[12]。腺嘌呤为核酸和辅酶的重要组分，其与核糖、3 个磷酸基团相连接而形成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate，ATP)，ATP 则是生物体的直接能量来源[13]。上述 2 种物质紊乱是能量代谢障碍的标志，提示心肌组织的能量供应不足，而参麦注射液能有效优化能量代谢。

本次研究还纳入具有回调趋势的 10 种代谢产物，其中牛磺酸、缬氨酸、脯氨酸、瓜氨酸均属氨基酸类物质，硬脂酸、棕榈酸属脂肪酸类物质，均为油脂中的重要组分，2 种物质的高表达水平提示模型大鼠体内出现脂质堆积[14]；尿酸作为嘌呤代谢的终产物，是多种心血管疾病进展为心衰的独立预报因子，亦是心衰预后评价的标志物[15]；磷酸羟基丙酮酸、甘氨鹅脱氧胆酸、脱氧胞苷 3 种物质的相关研究较少，其生物学功能尚未完全明确。经参麦注射液干预后，上述代谢产物表达水平均呈现不同程度的回调趋势，但差异无统计学意义，考虑可能与药物干预时间相关。这部分物质可被视为参麦注射液治疗高血压心衰的潜在靶点，值得更为深入的研究。

(下转第 90 页)

【实验研究】

温胆汤治疗高脂血症金黄地鼠的肝脏代谢组学研究*

孙明谦[1]，杨会珍[1]，彭　勃[1]，张　颖[1]，苗　兰[1]，胡　广[1]，于　峥[2]，
范晓迪[1]，林　力[1△]，杜　松[2△]
（1. 中国中医科学院西苑医院，北京　100091；2. 中国中医科学院中医基础理论研究所，北京　100700）

摘要：目的：应用代谢组学方法研究温胆汤对高脂血症金黄地鼠治疗作用的生物学机理。方法：选取 34 只金黄地鼠随机分为正常组、模型组各 11 只，温胆汤组 12 只，采用血脂 4 项血清生化指标评价高脂血症模型以及温胆汤的干预作用，应用液相色谱-质谱联用（liquid chromatography-mass spectrometry，LC -MS）进行各组大鼠肝组织内源性代谢物分析，采用偏最小二乘法-判别分析（partial least squares discriminant analysis PLS-DA）对多变量数据进行分析。结果：与模型组比较，温胆汤组总胆固醇（total cholesterol，TC）和低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）水平明显降低（$P<0.05$），通过多元数据分析显示模型组与正常组区分明显，温胆汤给药组有明显向正常组回调的趋势，其中甲硫氨酸、磷脂酰胆碱、腺苷、尿刊酸等 20 余种成分受到了温胆汤的调节。结论：温胆汤可以调节高血脂金黄地鼠的体内异常代谢途径，提示其治疗作用可能通过对磷脂酰胆碱代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、嘌呤代谢、谷胱甘肽代谢等生物途径的调节实现。

关键词：温胆汤；高脂血症；金黄地鼠；代谢组学；生物标记物
中图分类号：R285.5　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0085-06

Liver Metabonomics of Wendan Decoction in The Treatment of Hyperlipidemia Golden Hamsters

SUN Ming-qian[1], YANG Hui-zhen[1], PENG Qing[1], ZHANG Ying[1], MIAO Lan[1], HU Guang[1],
YU Zheng[2], FAN Xiao-di[1], LIN Li[1△], DU Song[2△]
(1. *Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100091, *China*;
2. *Institute of Basic Theory for Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*)

Abstract: Objective: To investigate the biological mechanism of Wendan decoction in the treatment of hyperlipidemia golden hamsters by metabonomic method. Methods: Thirty-four golden hamsters were randomly divided into the normal group ($n=11$), model group ($n=11$) and Wendan decoction group ($n=12$). The hyperlipidemia model and the treatment of Wendan decoction were evaluated by measurement of triglycerides (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein (LDL) and high-density lipoprotein (HDL). The endogenous metabolites in liver tissue of each group were analyzed by LC-MS, and multivariate data were analyzed by partial least squares discriminant analysis (PLS-DA). Results: Compared with the model group, the levels of TC and LDL-C were decreased ($P<0.05$). Multivariate data analysis showed that the model group was significantly different from the normal group, and the Wendan decoction group indicated the obvious regulated trend to the normal group. More than 20 components such as methionine, phosphatidylcholine, adenosine and urocanate were regulated by Wendan decoction. Conclusion: Wendan decoction could restore the abnormal metabolic pathway in hyperlipidemia golden hamsters, and it suggested the therapeutic effect may be achieved by regulating phosphatidylcholine metabolism, cysteine and methionine metabolism, purine metabolism, glutathione biosynthesis, and other biological pathways.

Key words: Wendan decoction; Hyperlipidemia; Golden hamsters; Metabonomics; Biomarker

高脂血症是体内脂类代谢紊乱导致血脂水平增高的一种疾病，可直接引起冠心病、心肌梗死和心脏猝死等。作为一种慢性代谢性疾病，高脂血症对人体的损害具有隐匿、逐渐、进行性和全身性特点，因此及时发现和治疗对于预防心血管疾病具有重要意义。降血脂药物很多但都有一定的副作用，中药复方具有多途径、多靶点的作用特点，且不良反应少、药物依赖性低，当前开展中药防治血脂异常成为研究热点。

代谢组学作为系统生物学的一个重要分支，是研究生物体在生理病理状态或外部刺激下所有代谢产物变化的学科。它主要关注的是代谢循环中小分子代谢物的变化，通过分析其变化过程和代谢途径，可以反映体内病理生理过程或外部刺激的代谢应答

*基金项目：北京市中医药科技发展资金项目（JJ2018-100）-温胆汤及类方“化痰”功效配伍理论研究；国家自然科学基金面上项目（81872992）-血府逐瘀汤活血功效和理气功效的物质基础研究；中国中医科学院西苑医院苗圃课题（2019XYMP-11）-Nrf2-Notch 信号轴影响急性期脑缺血后血脑屏障通透性及塞络通干预机制研究；中央级公益性科研院所基本科研业务费自主选题项目（YZ-202038）-温胆汤在明清时期的类方衍化及近现代应用研究
作者简介：孙明谦（1981-），男，吉林桦甸人，副研究员，博士研究生，从事中医药代谢组学研究。
△**通讯作者**：林　力（1976-），男，山东蓬莱人，研究员，博士研究生，从事中药功效物质基础与中药药代动力学研究，Tel：010-62835618，E-mail：tcmlinli@163.com；杜　松（1978-），女，辽宁丹东人，研究员，博士研究生，从事经典名方理论与中医诊法理论研究，Tel：010-64089032，E-mail：dusong965@126.com。

情况。代谢组学这种“整体-动态-综合-分析”的特点,不仅有助于阐释疾病的发病机制[1],而且也为阐释中药复方的作用机制提供了新的思路[2]。目前已开展的中药复方治疗高脂血症代谢组学研究[3],结果表明高脂血症的发病过程中出现了特定氨基酸的代谢失调[4],而对于氨基酸代谢、酮体代谢、三羧酸循环和脂肪酸氧化等代谢途径的调节也被证实是中药治疗高脂血症的潜在机制[5]。

温胆汤作为经典的祛痰名方,由半夏、茯苓、枳实、竹茹、陈皮、生姜、大枣组成,具有理气化痰、和胃利胆之功效,主治痰热内蕴、脾胃失运之证,临床也被用于治疗冠心病、高脂血症等[6]。动物实验证明,温胆汤对于大鼠的脂质代谢具有调节作用[7],但目前尚未见到基于代谢组学的相关研究。本实验拟应用代谢组学技术对温胆汤治疗高脂血症金黄地鼠的作用机制进行研究,挖掘其调节的生物标志物及相关代谢途径。本研究已通过中国中医科学院西苑医院动物伦理委员会审查,伦理号 2019XLC016-2。

1 材料

1.1 动物

SPF 级叙利亚雄性金黄地鼠,体质量 90~110 g,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,实验动物许可证号 SCXK(京)2016-0011。动物饲养于中国中医科学院西苑医院动物实验中心屏障环境设施中,标准颗粒饲料及洁净饮用水喂养,饲养环境为昼夜各半交替,温度 18~22 ℃,通风良好,湿度恒定。

1.2 药品与试剂

温胆汤颗粒剂组成:清半夏、茯苓、枳实、竹茹、陈皮、生姜和大枣,购自北京康仁堂药业有限公司。主要试剂甲醇(货号 164781)、乙腈(货号 137738)色谱级,美国 Fisher 公司;甲酸(货号 0J0921),ROE SCIENTIFIC INC 公司;测定试剂盒总甘油三酯(total triglycerides,TG,货号 605517)、总胆固醇(total cholesterol,TC,货号 701792)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol,LDL-C,货号 701794)及高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol,HDL-C,货号 702824),日本日立高新技术公司;高脂饲料(质量合格证号为 11002900028290),北京科奥协力饲料有限公司产品。

1.3 主要仪器

Q-Exactive Orbitrap 四级杆-静电场轨道阱质谱仪,配有热喷雾离子源(HESI)、Xcalibur4.1 化学工作站(美国 ThermoScientific 公司),Vanquish 超高效液相色谱系统,含二元梯度泵,自动进样器,柱温箱,DAD 检测器(美国 ThermoScientific 公司)。MilliporeSynergyUV 型超纯水机(美国 Millipore 公司),SartoriousBT25 S 型万分之一电子分析天平(北京赛多利斯仪器有限公司),VCX150PB 超声波细胞粉碎机(宁波新芝生物科技股份有限公司),Micro 22R 台式高速冷冻离心机(德国 Hettich 公司),LAbOSPEC T003 日立全自动生化仪(日本 HITACHI 公司),BX51 显微镜(日本 Olympus 公司)。

2 方法

2.1 模型制备与给药

动物适应饲养 1 周后,随机分为正常组 12 只、模型组 11 只和温胆汤组 11 只。模型组和温胆汤组大鼠饲喂高脂饲料 8 周建立高脂血症模型,从第 5 周开始温胆汤组灌胃温胆汤(给药剂量 5.67 g/kg),每天 1 次,连续 4 周给药。对照组实验期间饲喂正常饲料。

2.2 样品采集

实验结束取材时所有大鼠均禁食 12 h,麻醉后腹主动脉取血,取上清待测血生化指标。各组大鼠取肝脏,部分组织固定用于 HE 染色,其余组织-80 ℃储存备用。

2.3 血清生化指标检测

按试剂盒说明进行操作,通过全自动生化仪检测各组大鼠血清 TG、TC、LDL-C 及 HDL-C 水平。

2.4 HE 染色

取各组金黄地鼠新鲜肝组织,10% 中性甲醛缓冲液固定过夜,常规石蜡包埋、切片、脱蜡,HE 染色,中性树胶封片,光学显微镜下观察肝组织病理形态学变化。

2.5 代谢组学检测样品处理

冷冻肝脏标本室温下解冻,冰浴下在 50% 甲醇中以 1∶10(w/v)的组织/溶液比进行均质(均质 10 s 后暂停 10 s,重复均化 2 次直到获得均匀的匀浆)。精密吸取 40 μL 匀浆液,加入 200 μL 的冷有机溶液(乙腈∶甲醇 = 1∶1),震荡混匀 20 s,室温下放置 10 min,在 4 ℃下以 16500×g 离心力离心 15 min,取上清液用 LC-MS 进行分析[8]。

2.6 液质条件

2.6.1 液相条件 采用 Thermo Scientific 的 U3000 快速液相色谱对样本进行分析。液相分离采用 BEH Amide 色谱柱(Waters 公司,ACQUITY UPLC,1.7 μm,2.1×100 mm),流动相 A 相为含 0.1% 甲酸的乙腈液,B 相为含 0.1% 甲酸的水液,梯度洗脱(0 min 为 8%B,10~11 min 为 30%B,11~13 min 为 8%B),14 min 停止。两针之间平衡时间为 1 min。流速 0.3 mL/min,柱温 35 ℃,样品室温度为 4 ℃,进样量 10 μL。

2.6.2 质谱条件 正、负离子检出模式,离子源温度 350 ℃,喷雾电压 3.5KV,S-LensRF 电压 60 V,毛细管温度 300 ℃,鞘气和辅助气均为高纯氮气(纯度>99.99%),鞘气流速:35arb,辅助气流速:10arb。数据采集采用一级全扫与数据依赖性二级

质谱扫描 ddMS^2；分辨率 70000（Full Scan）和 17500（MS/MS）；碰撞模式为高能量碰撞解离。

2.7　数据处理

利用 Xcalibur 2.1 工作站进行数据处理，采用 CompoundDiscoverer 2.0 软件对具有精确分子量的 MS1 和 MS2 质谱数据进行 mz Cloud 谱图匹配、Chemspider、HMDB 以及 Kegg Pathways 等数据库搜索，参数为 MS1 质量精度<5ppm，谱库搜索算法为 HighChem Low+High Res，打分匹配阈值> 60（越高匹配越准确，最高为 100），搜索过程中进行同位素匹配以及背景噪音扣除等处理。未被指认的代谢产物进一步进行 Metlin 等二级谱图搜库。本实验中质控（quality control，QC）样本由等量的不同样本混合制成，在 LC-MS 分析过程中，每进 6 个样本后进 1 个 QC 样本。为保证样品检测中的准确性，以实验中 QC 的变异系数（coefficient of variation，CV）值小于 20%作为质谱检测到成分的筛选标准，大于 20%的变量不纳入进一步分析。

将所得样品数据导入网络在线分析软件 MetaBoanalyst 5.0，采用偏最小二乘法（partial least squaresdiscriminate analysis，PLS-DA）进行模式识别分析，通过 PLS-DA 的变量投影重要性（ariable importancein projection，VIP）值筛选变化显著的差异代谢物。

3　结果

3.1　各组金黄地鼠血脂水平

表 1 示，造模 8 周后与正常组比较，模型组血清 LDL-C、TG 、TC 和 HDL-C 水平均明显升高，差异有统计学意义（P<0.05，P<0.01），说明高脂血症模型造模成功。温胆汤组 TC 与 LDL-C 水平明显降低（P<0.05）。

表 1　各组金黄地鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 水平比较（mmol/L，$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常组	12	4.06±0.67	0.75±0.41	1.31±0.45	2.44±0.53
模型组	11	9.98±3.84**	2.72±1.15*	6.38±3.25**	3.17±0.45**
温胆组	11	7.24±1.25$^{\#}$	2.92±0.85	3.79±1.40$^{\#}$	3.14±0.52

注：与正常组比较：$^{*}P$<0.05，$^{**}P$<0.01；与模型组比较：$^{\#}P$< 0.05；TG（Total triglycerides，总甘油三酯）、TC（Total cholesterol，总胆固醇）、LDL-C（Low density lipoprotein cholesterol，低密度脂蛋白胆固醇）及 HDL-C（High density lipoprotein cholesterol，高密度脂蛋白胆固醇）

3.2　各组金黄地鼠肝脏 HE 染色结果

图 1 示，正常组肝组织结构如常，肝细胞索围绕中央静脉呈放射状分布，排列整齐有序，肝窦充盈可见，肝细胞未见肿胀变性，汇管区未见炎细胞浸润及纤维组织增生；模型组肝组织结构紊乱，肝细胞大片气球样变性，灶性小泡性脂肪变，肝细胞肥大致肝窦不明显，枯否细胞增生，肝小叶内可见炎细胞聚集灶，汇管区轻度炎细胞浸润及纤维组织增生。温胆汤组肝组织结构较正常，少量肝细胞气球样变性，变性程度及范围明显减轻，肝细胞肥大不明显，肝窦可见，散在肝小叶炎细胞灶，汇管区扩张，炎细胞浸润。

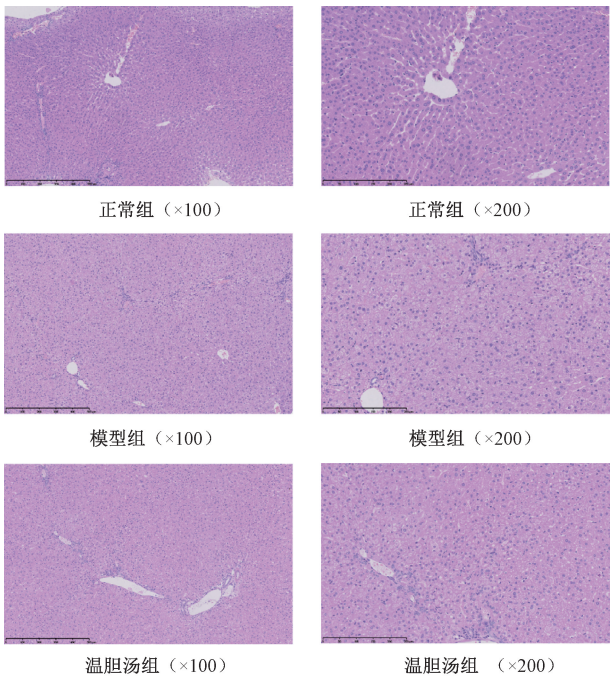


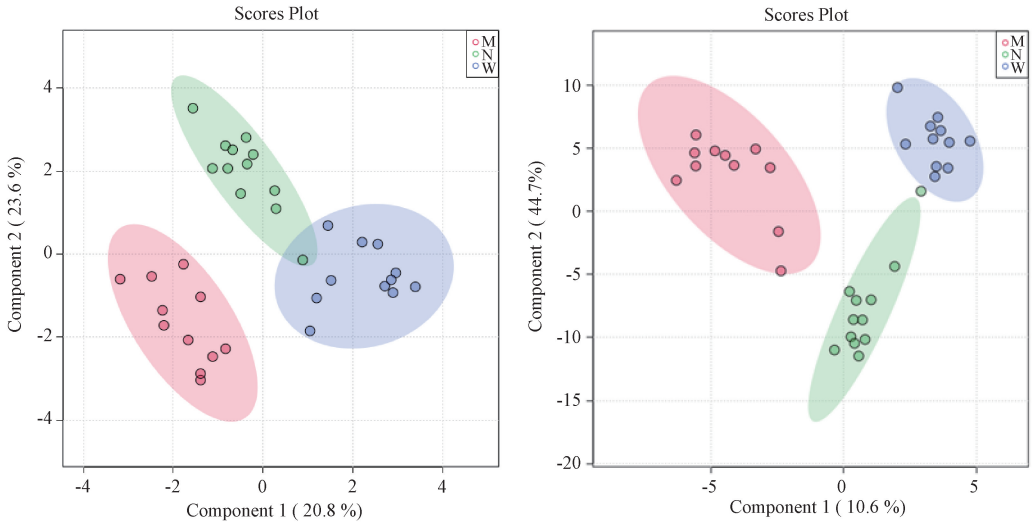
图 1　各组金黄地鼠肝脏的 HE 染色图

3.3　模式识别分析结果

为考察温胆汤对金黄地鼠血清样本代谢物谱的影响，将正常组、模型组和温胆汤组肝脏样本中的代谢物谱分别采用 PLS-DA 进行模式识别，得到三者的模式识别图。图 2 示，温胆汤给药组已与模型组呈现出明显的区别，并有向正常组恢复的趋势，说明温胆汤对高脂血症金黄地鼠具有良好的调节作用。

3.4　潜在生物标志物的发掘与鉴定

本实验主要发掘温胆汤发挥治疗高血脂作用的生物标志物。首先筛选高脂血症模型组和正常组区分较大的成分，即高脂血症肝脏中的潜在生物标志物。根据这些潜在生物标志物在给药组中含量的变化进行进一步筛选，发掘出给药组中浓度变化趋于正常组的代谢成分作为潜在生物标志物并进行下一步分析。具体鉴定过程中，利用 Compound Discoverer2.0 软件对化合物进行初步鉴定，得到 3 组金黄地鼠血液中所有化合物列表，然后利用 PLS-DA 分析，选出模型组与正常组差异大的离子进行初步鉴定和分析，筛选条件为 VIP > 1，FC（Fold Change）>1.5，test p value（Student′s t）<0.05。进一步分析这些成分在正常组、模型组和温胆汤组中的变化，筛选模型组与温胆汤组具有显著性差异



注：正离子（上左图）PLS-DA（A，$R^2Y = 0.9924$，$Q^2 = 0.85078$）的模式识别图，
负离子（上右图）PLS-DA（C，$R^2 = 0.998$，$Q^2 = 0.877$）的模式识别图

图 2　正常组、模型组和温胆汤组金黄地鼠血清样本模式识别图

（$P<0.05$），且均有向正常组水平恢复趋势的成分，即为温胆汤作用的潜在生物标志物[9]。表 2 图 3 示，通过将这些潜在生物标志物的二级质谱与网上数据库进行对比，鉴定出 21 种与温胆治疗作用相关的生物标志物和不同组别生物标志物强度。

表 2　温胆方调节相关生物代谢成分比较

化合物	分子量	保留时间 /min	趋势[a]	离子模式	代谢通路
Glycerophosphoethanolamine	215. 055 67	5. 482	M↓;T↑	负	Glycerophospholipid metabolism
Glycerophosphocholine	257. 102 83	6. 182	M↓;T↑	正	Glycerophospholipid metabolism
Adenosine	267. 096 80	1. 649	M↓;T↑	正负	purine metabolism
Adenine	135. 053 47	1. 668	M↓;T↑	负	purine metabolism
1-Methylinosine	282. 095 74	5. 338	M↑;T↓	负	purine metabolism
Cytidine	243. 087 67	6. 155	M↓;T↑	负	pyrimidine
D-(+)-Maltose	342. 116 82	5. 342	M↑;T↓	负	Starch and Sucrose Metabolism
ribulose	150. 051 91	1. 540	M↑;T↓	负	Pentose and glucuronate
Ascorbyl glucoside	338. 085 67	3. 626	M↑;T↓	负	others
gluconate	196. 057 83	1. 539	M↑;T↓	负	Pentose and glucuronate
2-hydroxyglutarate	148. 036 21	1. 576	M↑;T↓	负	Butanoate metabolism
Orotic acid	156. 016 24	3. 362	M↑;T↓	负	Pyrimidine metabolism
4-methyl-2-oxopentanoate	130. 061 93	0. 931	M↑;T↓	负	Glucosinolate biosynthesis
cysteine	121. 018 60	2. 986	M↑;T↓	负	Cysteine and methionine metabolism
Asparagine	132. 052 46	4. 879	M↑;T↓	负	Cysteine and methionine metabolism
Methionine	149. 051 10	2. 639	M↑;T↓	正	Cysteine and methionine metabolism
L-Pyroglutamic acid	129. 042 68	1. 254	M↑;T↓	正	Cysteine and methionine metabolism
arginine	174. 110 98	6. 906	M↑;T↓	正负	Arginine biosynthesis
urocanate	138. 041 85	1. 180	M↑;T↓	正负	Histidine metabolism
prolylalanine	186. 100 46	2. 871	M↑;T↓	负	others
Oleamide	281. 271 87	1. 038	M↑;T↓	正	Fatty acid metabolism

注：a 与正常组（M↓↑）或模型组（T↓↑）比较的变化趋势

4　讨论

温胆汤在临床上被广泛应用于治疗以“痰”为主要表现的诸多病证，其所治病证的核心病机为“气机郁结、痰浊内扰”且疗效确切。方中半夏降逆平胃气，陈皮理气燥湿，枳实行气破气消痰，茯苓健脾补脾，诸药合奏促使脾胃中焦气机恢复正常，从而达到调畅全身气机、理气化痰的作用[10]。“高脂血症”素来被认为与“痰”密切相关。

本研究发现，在高脂血症金黄地鼠中，蛋氨酸、半胱氨酸、L-焦谷氨酸 3 种与甲硫氨酸与半胱氨酸代谢途径相关的成分都出现异常，而温胆汤对这些成分均呈现出调节作用。在甲硫氨酸循环中，通过

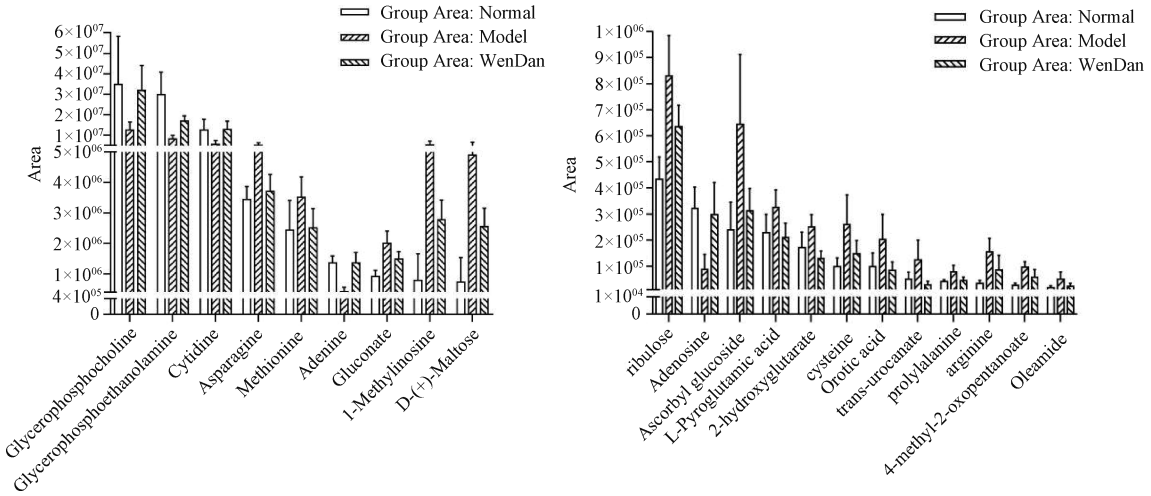


图 3　温胆方调节内源性成分的变化趋势

S-腺苷蛋氨酸介导生成同型半胱氨酸，同型半胱氨酸可进一步生成半胱氨酸，从而作为原料参与谷胱甘肽的合成。L-焦谷氨酸通过 5 氧脯氨酸酶代谢成谷氨酸，参与到谷胱甘肽代谢途径中[11]。谷胱甘肽是一种抗氧化剂，可以帮助机体清除自由基和过氧化物，从而维持生物体的相对稳定。该代谢途径的异常提示，高脂血症大鼠肝脏中氧化应激损伤的压力增加，而温胆汤可以通过调节这一代谢途径降低氧化应激损伤，发挥治疗作用。

模型组中嘌呤及嘧啶代谢相关的腺苷、腺嘌呤、1-甲基肌苷的成分含量都出现了明显的变化，腺苷和腺嘌呤都呈现出下降趋势，而温胆汤显示出回归正常组的调节作用，说明温胆汤可以对嘌呤代谢途径进行反馈调节。腺苷由腺嘌呤核糖核苷酸降解而成，可以进一步降解生成腺嘌呤，也可以在腺苷脱氨酶的作用下生成肌苷。肌苷可以甲基化生成 1-甲基肌苷，或进一步生成次黄嘌呤和尿酸等[12]。腺苷、腺嘌呤这些代谢产物含量的变化，提示高脂饮食可导致体内嘌呤代谢途径异常，而温胆汤可以促使相关成分出现回调，稳定嘌呤代谢径，有利于缓解体内的代谢异常[13]。

研究结果显示，温胆汤可对高脂血症的精氨酸合成途径进行调节。精氨酸是一种必需的氨基酸，与心血管的生理病理过程密切相关。它是一氧化氮合成的底物，在维持正常血管功能，降低血小板活性和白细胞黏附方面发挥重要作用[14]。同时精氨酸参与尿素循环、多胺成分及肌酸的生成等一系列重要的生物代谢途径，这些途径都与心血管疾病有关[15,16]。在高脂血症状态下，精氨酸含量异常提示，一氧化氮合成及相关的代谢途径已经受到了干扰，这将进一步导致心血管疾病的发生与发展，而温胆汤可以对这一代谢途径进行调节，发挥治疗作用。由于精氨酸涉及的代谢途径较多，其具体机制仍需进一步研究。

磷脂酰胆碱代谢途径在金黄地鼠中出现异常，说明金黄地鼠的脂质代谢受到了干扰。甘油磷酸乙醇胺与甘油磷酸胆碱是磷脂酰胆碱与磷脂酰乙醇胺降解后的代谢产物[17]，其含量下降提示磷脂类成分整体代谢异常，下游代谢产物的下降提示前体的溶血磷脂类成分蓄积，而这些成分可能与炎症反应密切相关，是导致心血管疾病的重要因素。温胆汤对甘油磷酸乙醇胺与甘油磷酸胆碱具有显著的调节作用，说明温胆汤具有稳定脂质代谢途径的作用。研究还发现，温胆汤可对高脂血症金黄地鼠的淀粉与蔗糖代谢途径进行系统调节。模型组肝脏中核酮糖、葡糖酸盐、麦芽糖的含量都出现了明显的上升，能够导致肝脏中单糖和二糖类成分蓄积，温胆汤起到下调作用，显示其对糖代谢的不同环节均有一定的治疗作用。

综上所述，药效研究结果显示，温胆汤对高脂血症金黄地鼠具有一定的治疗作用。代谢组学研究发现，温胆汤给药组中 21 种内源性成分具有明显向正常组回调的趋势，提示其治疗作用可能与调节磷脂酰胆碱代谢、半胱氨酸和蛋氨酸代谢、嘌呤代谢、谷胱甘肽代谢、精氨酸代谢等生物途径有关。

参考文献：

[1] PUCHADES-CARRASO L, PINEDA-LUCENA A. Metabolomics in pharmaceutical research and development[J]. Curr Opin Biotechnol, 2015,35:73-77.

[2] 毕跃峰，王云雨，张芳平，等. 表观遗传学和代谢组学在中药研究中的应用[J]. 中草药,2020, 51(19):4837-4845.

[3] 姚亮亮，盛译萱，曾国威，等. 葛根芩连汤干预高脂血症肥胖大鼠的粪便代谢组学研究[J]. 中药药理与临床,2020,36(3):47-52.

[4] ROM O, LIU Y, LIU Z, et al. Glycine-based treatment ameliorates NAFLD by modulating fatty acid oxidation, glutathione synthesis, and the gut microbiome[J]. Sci Transl Med, 2020, 12(572):eaaz2841.

[5] ZENG W, HUANG K, LUO Y, et al. Nontargeted urine metabolomics analysis of the protective and therapeutic effects of Citri Reticulatae Chachiensis Pericarpium on high-fat feed-induced hyperlipidemia in rats[J]. Biomed Chromatogr, 2020,

34(4):e4795.
[6] 王为卿. 加味半夏白术天麻汤联合温胆汤治疗高血压合并高脂血症临床研究[J]. 中国实用医药,2019, 14(10):118-119.
[7] 刘超, 左铮云, 王炳志,等. 加味温胆汤对雌性营养性肥胖大鼠 LEP,ACC 和 MCA 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020,26(1):87-91.
[8] HUANG Q, YIN P, WANG J, et al. Method for liver tissue metabolic profiling study and its application in type 2 diabetic rats based on ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci, 2011,879:961-967.
[9] 张聪,刘建勋,孙明谦,等.塞络通胶囊治疗急性脑缺血模型大鼠的代谢组学分析[J].中国实验方剂学杂志, 2019,25(14):136-141.
[10] 杜松,赵凯维,刘寨华,等.经典名方"温胆汤"研究进展及相关思考[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(12):1764-1768.
[11] LU SC. Regulation of hepatic glutathione synthesis[J]. Semin Liver Dis, 1998, 18(4):331-343.
[12] ALI-SISTO T, TOLMUNEN T, TOFFOL E, et al. Purine metabolism is dysregulated in patients with major depressive disorder[J]. Psychoneuroendocrinology, 2016, 70:25-32.
[13] AGARWAL A, BANERJEE A, BANERJEE U C. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling [J]. Crit Rev Biotechnol, 2011, 31(3): 264-280.
[14] ROCHETTE L, LORIN J, ZELLER M, et al. Nitric oxide synthase inhibition and oxidative stress in cardiovascular diseases: possible therapeutic targets [J]. Pharmacol Ther, 2013, 140(3):239-257.
[15] JR MS. Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge[J]. J Nutr, 2007, 137(6 Suppl 2):1602S-1609S.
[16] 尹春园,孙明谦,金龙,等.基于液相色谱-质谱联用技术的心肌缺血大鼠血清和心肌组织代谢组学[J].色谱,2020,38(2):206-211.
[17] MIAO H, CHEN H, PEI S, et al. Plasma lipidomics reveal profound perturbation of glycerophospholipids, fatty acids, and sphingolipids in diet-induced hyperlipidemia [J]. Chem Biol Interac, 2015, 228: 79-87.

收稿日期:2021-01-24

(责任编辑:梁媛)

(上接第 84 页)

综上所述,在高血压诱导的慢性心衰病理过程中,心功能持续恶化,并伴随一系列生物学功能的改变,提示衰竭心脏的能量需求增加,能量合成利用能力受损伤,与前期研究结果存在共性[16-18]。本次研究在前期基础上进一步揭示参麦注射液治疗高血压心衰的作用机制,即改善氨基酸、酮体等产能底物紊乱,调控能量代谢相关路径,从而为衰竭心脏供给更多的能量,恢复心脏功能并延缓心衰进展,这也为心衰治疗提供了新靶点与新思路。

参考文献:

[1] 李欣春, 梁昊, 胡志希, 等. 高血压心衰大鼠证候本质及药物干预研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(8):853-857.
[2] 钟森杰, 李欣春, 李琳, 等. 参麦注射液对高血压心衰大鼠血浆代谢组学的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(9): 1068-1072.
[3] 杨梦, 胡志希, 李琳, 等. 参麦注射液对高血压心力衰竭模型大鼠尿液代谢组学的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(4): 334-339.
[4] TUOMAINEN T, TAVI P. The role of cardiac energy metabolism in cardiac hypertrophy and failure[J]. Exp Cell Res, 2017, 360(1):12-18.
[5] CARUBELLI VALENTINA, CASTRINI ANNA ISOTTA, LAZZARINI VALENTINA, et al. Amino acids and derivatives, a new treatment of chronic heart failure? [J]. Heart Fail Rev, 2015, 20(1): 39-51.
[6] BERTERO E, MAACK C. Metabolic remodelling in heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2018, 15(8): 457-470.
[7] 陈游洲, 袁建松, 乔树宾. 心力衰竭中能量代谢重构研究进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(4):306-308.
[8] BAJIC VLADAN P, VAN NESTE CHRISTOPHE, OBRADOVIC MILAN, et al. Glutathione " Redox Homeostasis" and Its Relation to Cardiovascular Disease[J]. Oxid Med Cell Longev, 2019, 2019: 5028181.
[9] CAO THONG H, JONES DONALD J L, VOORS ADRIAAN A, et al. Plasma proteomic approach in patients with heart failure: insights into pathogenesis of disease progression and potential novel treatment targets[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 221(1): 70-80.
[10] 郑景辉, 伍新诚, 陈建军, 等. 冠心病血瘀证患者代谢组学生物信息学分析[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(11):2794-2797.
[11] CROTEAU ETIENNE, TREMBLAY SéBASTIEN, GASCON SUZANNE, et al. [(11) C]-Acetoacetate PET imaging: a potential early marker for cardiac heart failure[J]. Nucl Med Biol, 2014, 41(10): 863-870.
[12] 简维雄, 肖隋熙, 刘培, 等. 自发性高血压大鼠左心室肥厚的代谢组学研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2018, 38(4): 365-371.
[13] TINKER ANDREW, AZIZ QADEER, THOMAS ALISON. The role of ATP-sensitive potassium channels in cellular function and protection in the cardiovascular system [J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(1): 12-23.
[14] MENG HUICUI, MATTHAN NIRUPA R, WU DAYONG, et al. Comparison of diets enriched in stearic, oleic, and palmitic acids on inflammation, immune response, cardiometabolic risk factors, and fecal bile acid concentrations in mildly hypercholesterolemic postmenopausal women-randomized crossover trial[J]. Am J Clin Nutr, 2019, 110(2): 305-315.
[15] ARDAHANLI ISA, CELIK MEHMET. Serum Uric Acid Levels among Patients who Died in Recent Year due to Heart Failure with Reduced Ejection Fraction[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2020, 30(8): 780-784.
[16] 李欣春, 梁昊, 胡志希, 等. 高血压心力衰竭大鼠动物模型的研制[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(3): 245-248.
[17] 钟森杰, 李静, 李琳, 等. 基于生物信息学探讨参麦注射液对高血压心力衰竭的干预机制[J]. 中医学报, 2021, 36(1): 160-164.
[18] 杨梦, 胡志希, 李琳, 等. 心气阴虚证心衰大鼠尿液代谢组学研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(1) : 54-60.

收稿日期:2021-02-10

(责任编辑:梁媛)

【实验研究】

化浊开郁方对非酒精性脂肪肝大鼠 SREBP-1 信号通路的影响*

王钰铭[1]，靳露露[1]，苗　静[2]，贾建伟[2]，徐　懂[1]，张翟轶[1]，崔焕天[3]，温伟波[4]，王洪武[1△]

（1. 天津中医药大学，天津　301617；2. 天津市第二人民医院，天津　300000；3. 山东大学生命科学学院动物细胞与发育生物学山东省重点实验室，山东 青岛　266000；4. 云南省中医院，昆明　650000）

摘要：目的：研究化浊开郁方对非酒精性脂肪肝（non-alcoholic fatty liver disease，NAFLD）模型大鼠的治疗效果及作用机理。方法：SD 健康雄性大鼠 60 只按随机数字表法分为正常组、模型组、阳性药组、化浊开郁方低、中、高剂量组。高脂饲料 12 周建立 NAFLD 模型。阳性药组灌胃二甲双胍，化浊开郁方低、中、高剂量组灌胃化浊开郁方，连续给药 8 周。检测各组大鼠体质量、血脂相关指标，行肝组织 HE 染色和油红 O 染色。荧光定量 PCR 和 Western blot 法检测各组大鼠肝组织中固醇调节元件结合蛋白-1（sterol regulatory element binding protein-1，SREBP-1）、乙酰辅酶 A 羧化酶（acetyl-CoA carboxylase，ACC）、ATP-柠檬酸裂解酶（ATP-citrate lyase，ACLY）、脂肪酸合酶（fatty acid synthase，FASN）基因及蛋白表达情况。结果：HE 染色结果表明化浊开郁方能显著缓解 NAFLD 模型大鼠肝组织脂肪变性、气球样变和炎细胞浸润；油红 O 染色结果表明化浊开郁方可显著降低 NAFLD 模型大鼠肝脏中脂质含量。与正常组比较，模型组大鼠体质量及血清中总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low density lipoprotein cholesterol，LDL-C）显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$），高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-C）显著降低（$P<0.01$），肝组织中 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 基因及蛋白表达显著升高（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组相比，化浊开郁方中、高剂量组大鼠体质量及血清 TC、TG、LDL-C 显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$），HDL-C（$P<0.05$）显著升高，化浊开郁方低、中、高剂量组 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 基因及蛋白表达明显下降（$P<0.05$，$P<0.01$）。结论：化浊开郁方可通过降低 SREBP-1 信号通路相关基因及蛋白表达，减轻高脂饮食诱导的 NAFLD 模型大鼠肝脏中脂肪堆积，发挥治疗 NAFLD 的作用。

关键词：非酒精性脂肪肝；SREBP-1 信号通路；脂代谢；化浊开郁方

中图分类号：R285.5　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0091-07

Effect of Huazhuo Kaiyu Recipe on SREBP-1 Signal Pathway in Rats with Nonalcoholic Fatty Liver

WANG Yu-ming[1], JIN Lu-lu[1], MIAO Jing[2], JIA Jian-wei[2], XU Dong[1], ZHANG Zhai-yi[1], CUI Huan-tian[3], WEN Wei-bo[4], WANG Hong-wu[1△]

(1. *Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 301617, *China*; 2. *Tianjin Second People's Hospital*, *Tianjin* 300000, *China*; 3. *Shandong Provincial Key Laboratory of Animal Cell and Developmental Biology*, *School of Life Sciences*, *Shandong University*, *Shandong Qingdao* 266000, *China*; 4. *Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Kunming* 650000, *China*)

Abstract: Objective: The aim of this study was to investigate the therapeutic effect and mechanism of Huazhuo Kaiyu Recipe (HZKY) on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Methods: Totally 60 healthy male SD rats were randomly divided into control group, model group, positive control group, HZKY low-dose group, HZKY middle-dose group and HZKY high-dose group. NAFLD model was established after 12 weeks of high-fat diet (HFD). Rats in the positive control group were orally treated with metformin. Rats in the HZKY low-dose, and HZKY middle-dose and HZKY high-dose groups were orally treated with HZKY, respectively, once per day for 8 weeks. The therapeutic effect of HZKY on NAFLD was studied by observing the body weight, blood lipid levels and the pathological changes in liver. In addition, the gene and protein expression of sterol regulatory element binding protein-1 (SREBP-1), acetyl-CoA carboxylase (ACC), ATP-citrate lyase (ACLY), and fatty acid synthase (FASN) was detected using qPCR and Western blot. Results: HE staining indicated that HZKY could significantly improve the steatosis, hepatocyte ballooning, and lobular inflammation in liver. Oil red O staining also showed that HZKY could significantly reduce the lipid content in liver. Compared with the control group, the body weight and serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were increased ($P<0.05$, $P<0.01$) and the serum level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) wase decreased ($P<0.01$) in model group, and the expression of SREBP-1, ACC, ACLY, FASN gene and protein were significantly increased in liver tissue ($P<0.05$, $P<0.01$). Compared with the model group, the body weight and serum levels of TC, TG, LDL-C

*基金项目：天津市卫生健康委员会中医重点领域科研项目（2020006）-基于短链脂肪酸探讨解郁畅中法对乙肝肝硬化的作用及机制研究

作者简介：王钰铭（1994-），女，河南人，在读硕士研究生，从事肝胆疾病的中西医结合临床与研究。

△**通讯作者**：王洪武（1973-），男，山东人，教授，硕士研究生导师，从事《黄帝内经》理论与中药药理学研究，Tel：022-59596195，E-mail：whw2009@tjutcm.edu.cn。

were decreased ($P<0.05$, $P<0.01$) and the serum level of HDL-C was increased ($P<0.05$) in middle and high dose groups of HZKY. The expression of SREBP-1, ACC, ACLY and FASN gene and protein in HZKY low-dose, middle-dose, high-dose groups decreased significantly ($P<0.05$, $P<0.01$). Conclusion: HZKY could ameliorate HFD-induced NAFLD through inhibiting the expression of genes and proteins of SREBP-1 signalling pathway in liver.

Key words: NAFLD; SREBP-1 signal pathway; Lipid metabolism; Huazhuo Kaiyu Recipe

随着社会和经济的发展,人们的饮食结构和生活方式逐渐发生变化,非酒精性脂肪肝(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)的发病率呈逐年上升趋势,危害明显[1]。超过 10% 的 NAFLD 可进一步发展为非酒精性脂肪肝炎,而且约 20%的非酒精性脂肪肝炎可在 10 年内发展为肝硬化[2]。此外,NAFLD 还是 2 型糖尿病、高血压和动脉粥样硬化等众多慢性疾患的危险因素[2]。因此,寻找切实可行的早期干预措施阻断或延缓 NAFLD 进展至关重要。

NAFLD 是一种与胰岛素抵抗和代谢紊乱相关的肝脏损伤,以肝细胞脂肪变性和脂肪堆积为主要临床特征[3]。有研究证明,细胞脂质代谢的调节者为固醇调节元件结合蛋白(sterol regulatory element binding protein, SREBP),可分为 SREBP-1 与 SREBP-2。通过调控 SREBP-1 及下游乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)、ATP-柠檬酸裂解酶(ATP-citrate lyase, ACLY)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FASN)基因及蛋白表达,可减少脂肪聚集,从而缓解 NAFLD 的发生[4-7]。化浊开郁方组成:柴胡 12 g,白芍 9 g,枳实 9 g,半夏 9 g,大黄 6 g,薄荷 9 g,荷叶 9 g,佩兰 9 g 与大柴胡汤化裁,加清热利湿功效的兰草汤,祛湿解暑之荷叶,少佐薄荷以疏肝,去生姜、大枣以防温补太过,具有消膏脂、化痰浊的功效,对 NAFLD 有良好的治疗作用,然而其作用机制尚不明确。本研究采用高脂饲料建立 NAFLD 大鼠模型,在造模期间灌胃不同剂量的化浊开郁方,同时采用二甲双胍作为阳性对照,通过观察大鼠血脂、肝组织病理学及 SREBP-1 信号通路表达变化,探讨化浊开郁方对 NAFLD 的作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

健康雄性 SD 大鼠 60 只,体质量(200±20)g,购自北京维通利华生物科技有限公司,动物生产许可证号 SYXK(京)2019-0033。实验前将动物放置室内 1 周适应环境,室温(21±2)℃,标准大鼠饲料喂养,自由进食饮水。所有动物实验均经天津中医药大学动物保护与利用委员会批准,实验动物编号 2019-0016。

1.2 主要试剂与仪器

高脂饲料(17.7% 蔗糖,17.7% 果糖,19.4% 蛋白质和 40% 脂肪)、普通饲料(59.4% 总糖,20% 蛋白质和 4.8% 脂肪)购自北京华阜康生物科技有限公司。总胆固醇(total cholesterol, TC)试剂盒(货号 A111-1-1)、甘油三酯(triglyceride, TG)试剂盒(货号 A110-1-1)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)试剂盒(货号 A113-1-1)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)试剂盒(货号 A112-1-1),南京建成生物工程研究所;BCA 蛋白检测试剂盒(货号 PC0020)、油红 O 染色试剂盒(货号 G1261),Solarbio 生物科技有限公司;SREBP-1(货号 bs-1402R),北京博奥森生物科技有限公司;ACC(货号 ab45174)、ACLY(货号 ab40793)、FASN(货号 ab22759)、β-actin(货号 ab179467)和相应的二抗,Abcam 公司;RNA 提取、反转录、扩增试剂盒(货号 DP419、KR106-02、FP205-02),天根生物科技有限公司;ECL 发光剂(货号 WBKLS0500),Millipore 公司。

切片机(型号 RM2125 RTS),Leica 公司;光学显微镜(型号 ECLIPSE E100),Nikon 公司;冷冻切片机(型号 CM3050 S),Leica 公司。

1.3 药物

化浊开郁方中药方剂由天津中医药大学第一附属医院提供。将化浊开郁方中药饮片(柴胡 12 g,白芍 9 g,枳实 9 g,半夏 9 g,大黄 6 g,薄荷 9 g,荷叶 9 g,佩兰 9 g)加入 8 倍量水浸泡 2 h 之后煎煮 2 次,每次煎煮 30 min 过滤药渣,将 2 次煎煮得到的汤药混合后浓缩至 2 g 生药/mL,4 ℃冷藏备用。

1.4 分组及给药方法

将 60 只大鼠按随机数字表法分为正常组、模型组、阳性药组、化浊开郁方低、中、高剂量组 6 组各 10 只,适应性喂养 1 周后,正常组给予普通饲料喂养,其余各组给予高脂饲料建立 NAFLD 模型,共喂养 12 周。造模第 5 周开始,正常组和模型组每天灌胃 0.9% 氯化钠溶液 2 mL;阳性药组每天灌胃二甲双胍 250 mg/kg;化浊开郁方低、中、高剂量组每天灌胃化浊开郁方 1.6 g 生药/kg、3.2 g 生药/kg、6.4 g 生药/kg,各组连续给药 8 周。给药结束后禁食 12 h,将各组大鼠麻醉处死并取材。

1.5 观察指标及检测方法

1.5.1 血清生化指标检测 将大鼠麻醉后目内眦取血,收集血清用于检测 TC、TG、LDL-C、HDL-C 含量。

1.5.2 HE 染色观察各组大鼠肝脏病理学变化 每组随机挑选 6 只大鼠,留取肝左叶同一部位肝组织,清洗后置于 10% 福尔马林固定,脱水后进行石蜡包埋。用切片机将其切成 5 μm 厚的切片,常规 HE 染色,透明密封后在光学显微镜下观察肝脏的病理学变化。通过 NAFLD 活动度积分(NAFLD activity score, NAS)评价各组大鼠肝组织

脂肪变性、气球样变和小叶炎症程度[8]，评分范围从 0 到 8(总分)，评分越高表明脂肪变性、气球样变和小叶炎症程度越高(见表 1)。

表 1　NAFLD 活动度积分(NAS)

组织学标志	评分	标准
脂肪变性/%	0	0~5
	1	6~33
	2	34~66
	3	>66
气球样变	0	无
	1	很少;不明显
	2	显著;大量
肝小叶炎症	0	无
	1	<2
	2	2~4
	3	>4

1.5.3　油红 O 染色观察各组大鼠肝脏病理学变化　每组随机挑选 6 只大鼠，将新鲜肝组织在液氮中快速冷冻，冰冻切片机切取厚 10 μm 组织固定在载玻片上。5%甲醛固定，蒸馏水冲洗，60%异丙醇去除染色液。切片用 Mayer 苏木素染色液复染，干燥，甘油密封，立即在光学显微镜下观察。使用 image pro plus 6.0 测定油红 O 的染色面积(Area)和积分光密度值(integrated optical density，IOD)，以 IOD(sum)/Area(sum)作为最终测量值。

1.5.4　荧光定量 PCR 检测各组大鼠肝脏中 SREBP-1 信号通路相关基因表达　每组随机挑选 6 只大鼠，分别在大鼠肝右叶距边缘 1 cm 处取肝组织提取总 RNA，逆转录合成 cDNA。以 cDNA 作为模板，按照试剂盒说明分别加入引物和 SuperReal PreMix Plus，反应条件：95 ℃15 min，95 ℃20 s，56 ℃ 20 s，40 循环，使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行数据计算(见表 2)。

1.5.5　Western blot 检测各组大鼠肝脏中 SREBP-1 信号通路相关蛋白表达　每组随机挑选 6 只大鼠，将肝脏组织加 RIPA 裂解液提取蛋白，BCA 法测定总蛋白浓度。每个样品取等量蛋白 20 μg 电泳、转膜。室温下用 5%脱脂奶粉封闭 2 h 后分别加入一抗 SREBP-1(1∶2 000)、ACC(1∶5 000)、ACLY(1∶5 000)、FASN(1∶5 000)、β-actin(1∶5 000)，4 ℃孵育过夜。洗膜后加入二抗(1∶8 000)，室温孵育 2 h。TBST 洗膜后加 ECL 试剂显影成像。使用 Image pro plus 6.0 软件对条带灰度值进行量化分析。

表 2　引物序列表

基因	引物序列
β-actin	上游：TCT TCC AGC CTT CCT TCC TG
	下游：CAC ACA GAG TAC TTG CGC TC
SREBP -1	上游：AGA AGG GAA AGT TGG GCG TA
	下游：CCG TAG AGT GCC ATT CAA GC
ACC	上游：CGC CAG GTT CTT ATT GCC TC
	下游：ACA TAT ACC TCC AGA GCC GC
ACLY	上游：CGG AAG CTC ATC AAG AAG GC
	下游：GCA GCA CGT GAT CCA TGA AT
FASN	上游：TGG TGA TAG CCG GTA TGT CC
	下游：TCA GCT TTC CAG ACC GCT TA

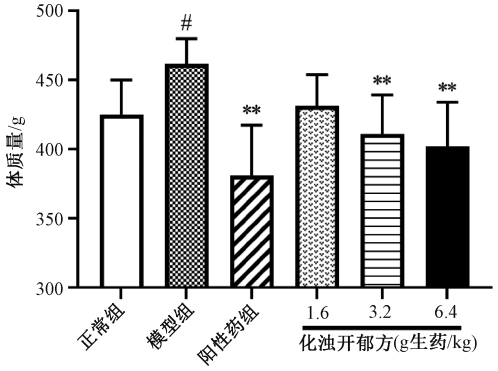
1.6　统计学方法

采用 SPSS Statistics 17.0 软件进行统计分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，符合正态分布 2 组组间比较采用 t 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组大鼠体质量比较

造模给药后，与正常组比较，模型组大鼠体质量显著升高($P<0.05$)；与模型组比较，阳性药组、化浊开郁方中、高剂量组大鼠体质量显著降低($P<0.01$)(见图 1)。



注：$n=10$；与正常组比较：$^{\#}P<0.05$；与模型组比较：$^{**}P<0.01$

图 1　化浊开郁方对 NAFLD 大鼠体质量的影响

2.2　各组大鼠血脂水平比较

造模给药后，与正常组比较，模型组血清中 TC、TG、LDL-C 水平显著提高($P<0.01$)，HDL-C 水平显著降低($P<0.01$)；与模型组比较，阳性药组与化浊开郁方中、高剂量组 TC、TG、LDL-C 显著降低($P<0.05$，$P<0.01$)，HDL-C 显著升高($P<0.05$)(见表 3)。

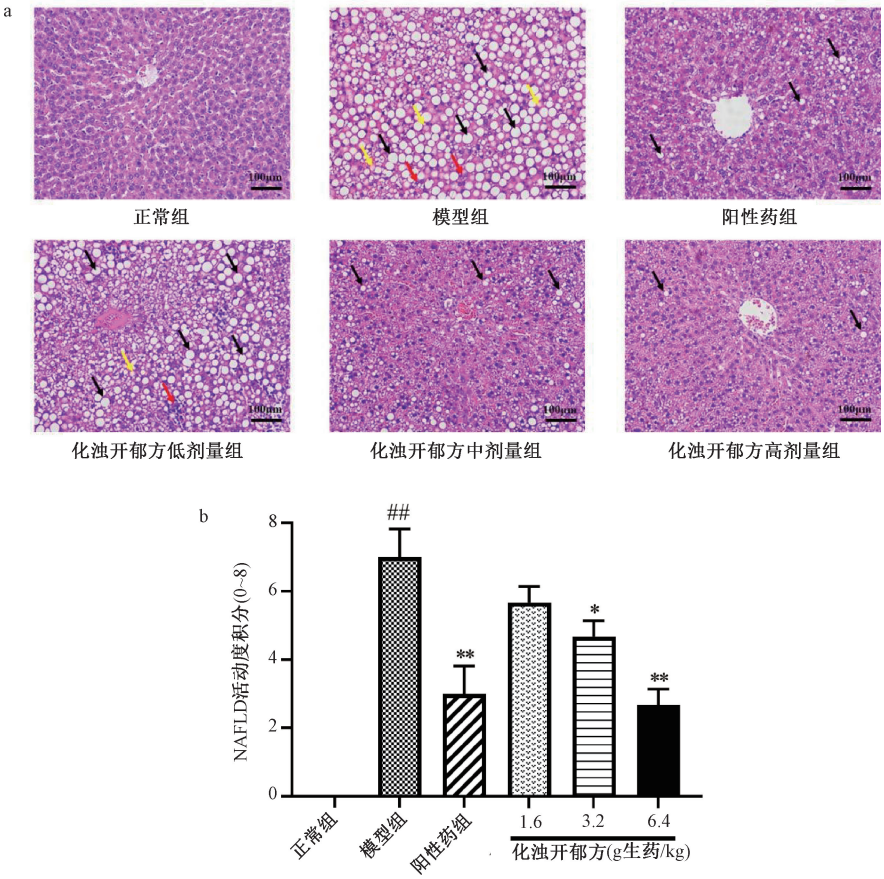
表 3　化浊开郁方对 NAFLD 大鼠血清 TC、TG、LDL、HDL 水平影响比较($\bar{x}\pm s$)

组别	鼠数	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)	HDL-C/(mmolL)
正常组	10	1.39+0.29	0.27±0.04	0.85±0.10	1.86±0.20
模型组	10	2.43±0.42$^{\#\#}$	1.78+0.24$^{\#\#}$	1.48±0.25$^{\#\#}$	1.37+0.10$^{\#\#}$
阳性药组	10	1.48±0.05**	1.00±0.24**	0.93±0.33*	2.20±0.25**
化浊开郁方低剂量	10	2.20±0.34	1.22±0.28	1.19+0.29	1.25±0.16
化浊开郁方中剂量组	10	1.85±0.09*	1.05±0.28**	0.98±0.35*	1.53±0.12*
化浊开郁方高剂量组	10	1.79±0.14*	0.94±0.38**	0.86±0.21*	1.78±0.34*

注：与正常组比较：$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

2.3 造模给药后各组大鼠肝脏病理学变化

HE 染色结果表明，正常组大鼠肝组织具有完整且清晰的肝小叶结构，肝细胞大小相似，细胞核位于细胞中央，胞质丰富，肝窦排列规则清晰可见。与正常组比较，模型组肝组织中可观察到明显的脂肪变性、气球样变、小叶炎症等病理变化，NAS 评分显著升高（$P<0.01$）；与模型组比较，各给药组大鼠肝组织脂肪变性、气球样变、小叶炎症等均有不同程度改善，阳性药组、化浊开郁方中剂量组、高剂量组 NAS 评分显著降低（$P<0.01$）（见图 2）。



注：图 a 为肝组织 HE 染色，图中黑色箭头代表脂肪变性，黄色箭头代表气球样变，红色箭头代表小叶炎症；图 b 为 HE 染色 NAS 结果评分；与正常组比较：$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

图 2 各组大鼠肝组织 HE 染色比较（100×，$n=6$）

2.4 各组大鼠肝脏油红 O 染色

图 3 示，与正常组比较，模型组肝脏切片中观察到明显增多的红色脂滴（$P<0.01$），呈扩散和颗粒状；与模型组比较，阳性药组、化浊开郁方低、中、高剂量组肝组织脂滴累积明显减少（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2.5 各组大鼠肝脏中 SREBP-1 信号通路相关基因表达

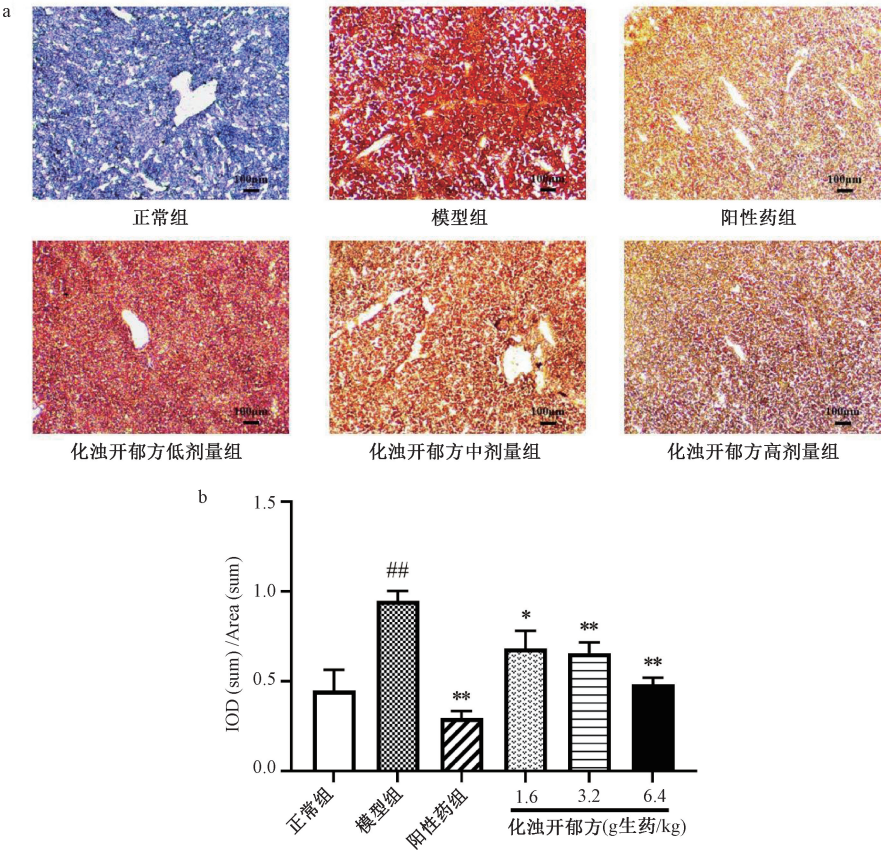
图 4 示，荧光定量 PCR 结果表明，与正常组比较，模型组 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN mRNA 表达均显著上调（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组比较，阳性药组、化浊开郁方低、中、高剂量组 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN mRNA 表达水平均显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。

2.6 各组大鼠肝脏中 SREBP-1 信号通路相关蛋白表达

图 5 示，Western blot 结果表明，与正常组比较，模型组 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 蛋白表达均显著上调（$P<0.05$，$P<0.01$）；与模型组比较，阳性药组、化浊开郁方低、中、高剂量组 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 蛋白表达显著降低（$P<0.05$，$P<0.01$）。

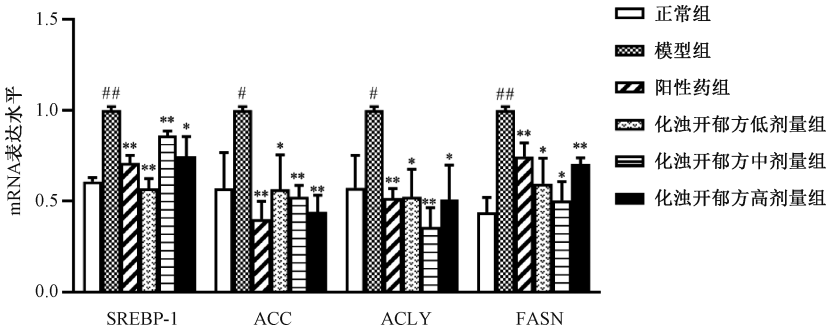
3 讨论

NAFLD 属于中医学“肝癖”“胁痛”“积聚”等范畴，其基本病机多为肝郁脾虚、痰浊内蕴进而损害肝体，出现胁肋胀满、周身困重等症状[9]。病位主要在肝，与脾、胃、肾密切相关。大柴胡汤出自《伤寒杂病论》，有和解少阳、内泻热结之意，可行气开郁化痰、消膏化浊祛湿，兼破血逐瘀[10]。在既往研究中，大柴胡汤可改善 NAFLD 患者血脂代谢紊乱、肝内脂肪蓄积和纤维化病变[11]。化浊开郁方由大柴胡汤和兰草汤加减化裁而来，可消痰浊、开郁气，对 NAFLD 的治疗更具有针对性。方中柴胡、黄芩可疏肝解郁、清热解毒，具有保肝利胆的功效，可减轻肝



注：图 a 为肝组织油红 O 染色图片；图 b 为油红 O 染色的量化分析结果。与正常组比较：$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$

图 3　各组大鼠的肝组织油红 O 染色比较（100×，$n=6$）

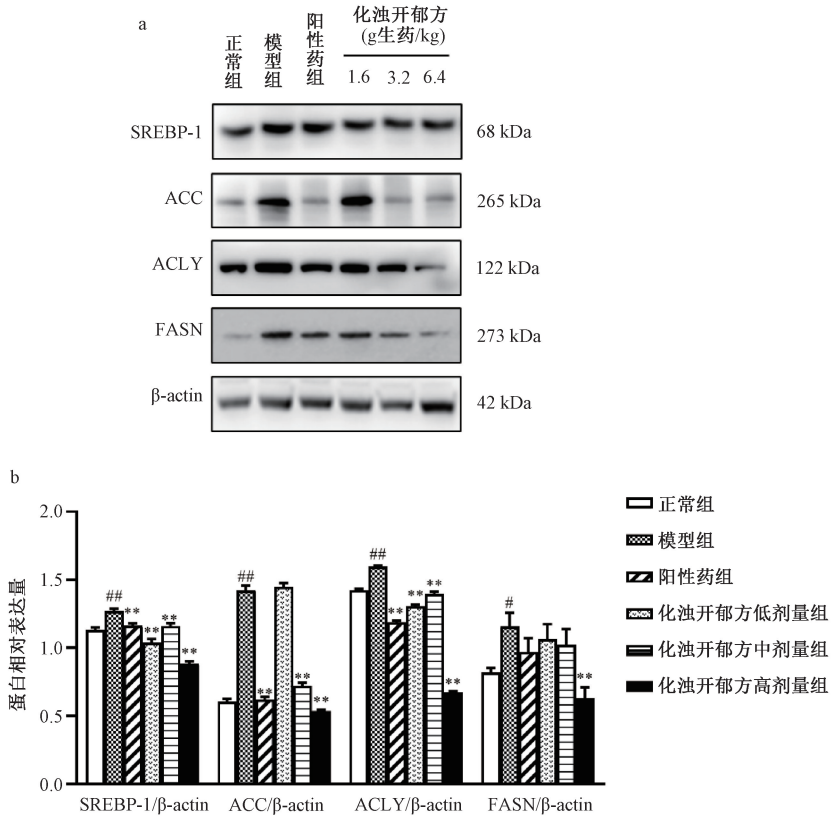


注：与正常组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；胆固醇调节元件结合蛋白 1（SREBP-1）；乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC）；ATP-柠檬酸裂解酶（ACLY）；脂肪酸合酶（FASN）

图 4　各组大鼠肝脏 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN mRNA 表达比较（$n=6$）

细胞损伤[12]；大黄、枳实、半夏和白芍化痰散结，导湿通腑，可减少体内脂质蓄积[13,14]；薄荷入肝经，开郁散气，消导顺降，具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化的作用[15]；荷叶生发元气，助脾胃，可有效分解体内脂肪，有良好的降脂作用[16]；兰草汤出自《黄帝内经》，其名首见于《圣济总录》，方中仅含 1 味兰草，即佩兰，可辟秽化湿，具有降脂、抗炎、抗肿瘤作用[17,18]。本研究使用高脂饮食建立 NAFLD 模型大鼠，模型组大鼠出现血脂紊乱、肝组织脂肪变性、肝细胞气球样变及小叶炎症，提示造模成功。经化浊开郁方治疗后，中剂量及高剂量组大鼠体质量显著降低，且血脂水平与肝组织病理变化明显改善，说明化浊开郁方对 NAFLD 具有治疗作用。此外，本研究选用二甲双胍作为阳性对照药物，结果表明化浊开郁方中、高剂量与二甲双胍疗效比较差异无统计学意义。

肝脏脂质代谢受损是 NAFLD 的主要特征，也是导致 NAFLD 的主要原因[19-20]。SREBP-1 可通过调节合成肝脏细胞内胆固醇、脂肪酸、三酰甘油和磷脂所需的一系列酶，包括 ACC、ACLY、FASN 等表达来



注：图 a 为 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN Western-blot 条带；图 b 为灰度值量化分析结果；与正常组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；胆固醇调节元件结合蛋白 1(SREBP-1)；乙酰辅酶 A 羧化酶(ACC)；ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)；脂肪酸合酶(FASN)

图 5 各组大鼠肝脏 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 蛋白表达比较($n=3$)

调节脂质代谢[21]。ACC 是催化脂肪合成第一步的关键酶，将 ACLY 裂解产生的乙酰辅酶 A 羧化为丙二酰辅酶 A。丙二酰辅酶 A 是脂肪酸生物合成的重要前体，是控制脂肪酸代谢的关键分子，最终被 FASN 转化为棕榈酸酯[22]。SREBP-1 过度激活时会造成肝脏脂质代谢异常[23]，因此需要通过抑制 SREBP-1 的激活并下调其下游的 ACC、ACLY、FASN，控制脂肪酸和胆固醇的合成，进而减少脂质的过度累积。本研究结果表明，化浊开郁方可下调 NAFLD 模型大鼠肝脏中 SREBP-1、ACC、ACLY、FASN 基因及蛋白表达水平，表明化浊开郁方可以通过抑制 SREBP-1 信号通路及其下游 ACC、ACLY、FASN 的活性抑制脂肪合成，进而对脂代谢紊乱起到一定的改善作用，有助于治疗 NAFLD。

综上所述，化浊开郁方可有效改善 NAFLD 大鼠的脂质代谢状态，尤以中、高剂量最为明显，其作用机制可能与抑制 SREBP-1 信号通路活化有关。

参考文献：

[1] YOUNOSSI Z, ANSTEE QM, MARIETTI M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention[J]. Na Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(1):11-20.

[2] ESTES C, RAZAVI H, LOOMBA R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease[J]. Hepatology, 2018,67(1):123-133.

[3] YANG Y, ZHAO Y, LI W, et al. Emerging targets and potential therapeutic agents in non-alcoholic fatty liver disease treatment[J]. Eur J Med Chem, 2020,197:112311.

[4] ZHAO X, FENG D, WANG Q, et al. Regulation of lipogenesis by cyclin-dependent kinase 8-mediated control of SREBP-1[J]. J Clin Invest,2012,122(7):2417-2427.

[5] FREED-PASTOR WA, MIZUNO H, ZHAO X, et al. Mutant p53 disrupts mammary tissue architecture via the mevalonate pathway[J]. Cell, 2012,148(1-2):244-258.

[6] YANG F, VOUGHT BW, SATTERLEE JS, et al. An ARC/Mediator subunit required for SREBP control of cholesterol and lipid homeostasis[J]. Nature, 2006,442(7103):700-704.

[7] WALKER AK, JACOBS RL, WATTS JL, et al. A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans[J]. Cell, 2011,147(4):840-852.

[8] KOBYLIAK N, ABENAVOLI L. The role of liver biopsy to assess non-alcoholic fatty liver disease[J]. Rev Recent Clin Trials, 2014,9(3):159-169.

[9] 张声生，李军祥. 非酒精性脂肪性肝病中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志，2017,58(19):1706-1710.

[10] 陈怡，刘文华. “半夏泻心汤-积证、大柴胡汤-肝浊”经方辨治脂肪肝[J]. 实用中医内科杂志，2017,31(1):61-62.

[11] 盛祥梅. 超声对大柴胡汤治疗脂肪肝 56 例的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘，2016,16(101):134.

[12] 李敏,王羲雯,李小菲,等. 基于 TLR4-NFκB 的柴胡皂苷 d-黄芩苷配伍抗 CCl_4 损伤肝细胞的作用研究[J]. 中医药导报,2017,23(18):26-29.
[13] 徐轶玲,王国栋,刘波,等. 大黄素激活 AMPK/SREBP-1 通路减少脂肪酸诱导的 HepG2 细胞脂肪变性[J]. 中国医师杂志,2017,19(4):506-509.
[14] 吴立华,吉中强,纪文岩,等. 枳实对高脂血症患者血脂和内皮功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2012,10(3):283-285.
[15] 王兆丰,丁自勉,何江,等. 薄荷化学成分药理作用与产品研发进展[J]. 中国现代中药,2020,22(6):979-984.
[16] 孙晨光. 论荷叶的减肥降脂作用[J]. 中医临床研究,2014,6(3):100-102.
[17] 胡秀,兰艳,宫丽,等. 佩兰提取物降脂活性的实验研究[J]. 科学技术与工程,2015,15(26):128-130.
[18] 李浩冉. 加味兰草汤治疗 2 型糖尿病前期合并非酒精性脂肪肝(肝郁脾虚证)的临床观察[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2019.
[19] MU J, CHENG F, WANG Q, et al. Sini powder ameliorates the inflammatory response in rats with stress-induced non-alcoholic fatty liver disease by inhibiting the nuclear factor kappa-B/pyrin domain-containing protein 3 pathway[J]. J Tradit Chin Med, 2020,40(2):253-266.
[20] MIYAZAKI M, DOBRZYN A, MAN WC, et al. Stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression is necessary for fructose-mediated induction of lipogenic gene expression by sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent and -independent mechanisms[J]. J Biol Chem, 2004,279(24):25164-25171.
[21] EBERLÉ D, HEGARTY B, BOSSARD P, et al. SREBP transcription factors: master regulators of lipid homeostasis[J]. Biochimie,2004,86(11):839-848.
[22] GALBRAITH L, LEUNG HY, AHMAD I. Lipid pathway deregulation in advanced prostate cancer[J]. Pharmacol Res, 2018,131:177-184.
[23] HORTON JD, SHIMOMURA I, IKEMOTO S, et al. Overexpression of sterol regulatory element-binding protein-1a in mouse adipose tissue produces adipocyte hypertrophy, increased fatty acid secretion, and fatty liver[J]. J Biol Chem, 2003,278(38):36652-36660.

收稿日期:2021-02-09

(责任编辑:梁媛)

(上接第 32 页)

分别从肺经、脾经、肾经入手。在饮食上可多食用补肺气、脾气、肾气的一些性味平和的食物,补肺气以强卫气,增强抗病能力。补脾肾以滋先天后天,维持正常的生长发育所需。

“两有余”即心常有余、肝常有余。小儿心常有余,“有余”表示小儿心气蓬勃旺盛,这是一种机能活跃的表现;肝常有余也说明小儿体禀少阳,肝气升发旺盛,生机蓬勃。故在少儿体健之时,对心肝两脏的养护可通过按摩心经、肝经,疏导心气肝气,以维持心气、肝气的活跃充盛状态,促进更好地生长发育。

除此之外,还可以通过捏脊法来培补元气、强壮腰脊;通过按摩一些穴位来强固正气,增强抗病能力;通过辅助简单的导引动作使少儿经络通畅、气血流通、强身健体等,这都是从经养护的体现。

4 结语

本文通过对“年少则求之于经”含义的初步探讨,认为“年少则求之于经”主要有三方面的含义,即从经诊察、从经辨治、从经养护。突出“求经”,但又不能拘泥于“经”,是临床过程中应该始终秉承的原则。经、脏、腑本就是一个有机整体,故“年长则求之于腑,年少则求之于经,年壮则求之于脏”三者应旁参互证,不能割裂开来,临证时应灵活运用。“求经”为临床提示了一条有效的诊疗路径,对儿科而言具有重要的理论与实践意义。这也提示我们,见微知著、知常达变、四诊合参、辨证论治永远都是临床诊疗的“不二法门”。

参考文献:

[1] 杨上善. 黄帝内经太素[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:280.
[2] 高士宗. 黄帝素问直解[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:667.
[3] 张介宾. 类经[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:375.
[4] 黄元御. 黄元御医书全集[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:228.
[5] 房玄龄. 晋书[M]. 北京:中华书局出版社,1974:1865.
[6] 张志聪. 黄帝内经素问集注[M]. 北京:中医古籍出版社,2016:449.
[7] 王冰. 重广补注黄帝内经[M]. 北京:科学技术文献出版社,2011:618.
[8] 丹波元简. 素问识[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:369.
[9] 灵枢经[M]. 北京:人民卫生出版社,1963:117.
[10] 小儿卫生总微论方[M]. 北京:人民教育出版社,1990:45.
[11] 李永昶. 儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社,1989:1.
[12] 高亿. 黄帝内经素问详注直解[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:736.
[13] 马莳. 黄帝内经注证发微[M]. 北京:中医古籍出版社,2017:703.
[14] 孙思邈. 备急千金要方[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:137.
[15] 万全. 幼科发挥[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:3-7.
[16] 沈金鳌. 幼科释谜[M]. 上海:上海卫生出版社,1980:2.
[17] 陈复正. 幼幼集成[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:60.
[18] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:3.
[19] 张锡纯. 医学衷中参西录[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:474.

收稿日期:2021-01-20

(责任编辑:郑齐)

【实验研究】

乳香与醋乳香对 2 型糖尿病大鼠改善作用的对比研究*

宋志前，刘振丽，彭诗涛，万晓莹，王　淳△，宁张弛△
（中国中医科学院中医基础理论研究所，北京　100700）

摘要：目的：探讨中药乳香醋炙前后对链脲佐菌素（streptozotocin，STZ）联合高脂饲料诱导 2 型糖尿病大鼠的改善作用，为扩展中医药的应用和阐明炮制增效机理奠定基础。方法：除正常组外将 24 只 2 型糖尿病模型大鼠随机分为模型组、乳香组、醋乳香组及阳性药组，以腹腔注射 STZ 的方法辅以高脂饲料诱导糖尿病模型。正常组及模型组给予 0.5% 羧甲基纤维素钠（carboxymethylcellulose sodium，CMC-Na），阳性药组给予盐酸二甲双胍的 0.5% CMC-Na 混悬液，乳香组和醋乳香组分别给予临床等效剂量乳香及醋乳香的 0.5% CMC-Na 混悬液进行灌胃给药，共给药 2 周，给药期间每周进行体质量及空腹血糖的监测。末次给药后，采用 ELISA 法测定血中胰岛素、糖化血红蛋白（glycosylated hemoglobin，GHb）、一氧化氮（nitric oxide，NO）和内皮素-1（endothelin-1，ET-1）水平并比较胰腺病理切片。结果：与模型组比较，乳香和醋乳香在给药 2 周后，体质量和胰岛素水平显著提升（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），而空腹血糖值、GHb、NO 及 ET-1 水平显著降低（$P<0.05$ 或 $P<0.01$）。胰腺病理切片显示，醋乳香组糖尿病大鼠胰岛萎缩和胰泡细胞变性程度较乳香组降低，且醋乳香的改善作用优于乳香。结论：乳香醋炙后对糖尿病大鼠的改善作用增强。

关键词：乳香；醋炙；糖尿病；增效
中图分类号：R587.1；R781.6^{+}4　　**文献标识码**：B　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0098-05

Comparative Study on Improvement Effect of Frankincense and Vinegar Frankincense on Type 2 Diabetic Rats

SONG Zhi-qian，LIU Zhen-li，PENG Shi-tao，WAN Xiao-ying，WANG Chun△，NING Zhang-chi△
（*Institute of Basic Theory for Chinese Medicine*，*China Academy of Chinese Medical Sciences*，*Beijing* 100700，*China*）

Abstract：Objective：To investigate the differences between effects of frankincense and vinegar frankincense on diabetic rats. Methods：Except for the normal group，twenty-four rats were divided into model group，frankincense group，vinegar frankincense group and positive medicine group randomly. The type 2 diabetic model was induced by streptozotocin（STZ）and fed with high fat feed. The normal group and model group were given 0.5% Carboxymethylcellulose sodium（CMC-Na），the positive group was given metformin. The clinical equivalent dose of frankincense and vinegar frankincense were respectively administered to the frankincense group and the vinegar frankincense group. Body weight and fasting blood glucose were monitored weekly during the administration. After administration，the levels of insulin，glycosylated hemoglobin（GHb），nitric oxide（NO）and endothelin-1（ET-1）were measured，and the pathological sections of the pancreas were compared. Results：Compared with the model group，weight and insulin levels were significantly increased（$P<0.05$，$P<0.01$），while fasting blood glucose，glycosylated hemoglobin，the content of NO and ET-1 were decreased（$P<0.05$，$P<0.01$）. Pancreatic pathology also showed that the degree of pancreatic islet atrophy and pancreatic vesicle degeneration in diabetic rats treated with vinegar frankincense was less than that in the frankincense group. Conclusion：After vinegar-processed，the ameliorative effect of frankincense on diabetic rats was enhanced.

Key words：Frankincense；Vinegar-processed；Diabetes mellitus；Synergism

近年来，我国糖尿病人数快速增长。据世界卫生组织预测，到 2050 年我国糖尿病患者数量将居世界首位[1]。糖尿病的致死率和致残率高[2]，对人类健康造成了重大威胁，开展糖尿病的防治工作至关重要。

乳香为橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw. 及同属植物 *Boswellia bhaw - dajiana* Birdw. 树皮渗出的树脂具有活血定痛、消肿生肌的功效，是治疗血瘀证的要药之一[3]。中医认为，糖尿病属于消渴范畴。据《灵枢·五变》记载："血脉不行，转而为热，热则消肌肤，故为消瘅。"血瘀贯穿于糖尿病发展的整个过程，而乳香是治疗血瘀证的重要中药之一[4-6]。炮制是中医临床用药的特

*基金项目：国家自然科学基金青年基金项目（82003950）-基于 IRF2BP2 介导的脂肪酸代谢调控探讨乳香醋炙改善糖尿病血管病变的增效机理研究；国家自然科学基金面上项目（81873009）-基于胆汁酸代谢调控探索乳香醋炙促进乳香酸成分吸收的机制研究；中国中医科学院科技创新工程项目（CI2021A04201）-基于外泌体介导的细胞焦亡探究乳香醋炙增效机理；中央级科研院所自主选题资助项目（YZ-202045）-糖尿病血管病变体内代谢产物特征研究
作者简介：宋志前（1975-），男，北京人，副主任技师，从事中药药效物质基础及炮制原理研究。
△**通讯作者**：宁张弛（1991-），女，北京人，助理研究员，博士研究生，从事中药药效物质基础及炮制原理研究，Tel：010-64089020，E-mail：yizhangyichi1573@sina.com；王　淳（1981-），女，丹东人，研究员，博士研究生，从事中药复方及配伍的网络药理学研究，Tel：010-64089020，E-mail：chuner-2016@hotmail.com。

色,中药必须经过炮制才能供临床使用[7]。传统中药炮制理论认为,乳香经过醋炙后,可增强其活血行气止痛功效,降低刺激性[8]。而醋乳香对 2 型糖尿病模型动物是否有作用,以及醋炙前后作用是否存在差异还未见研究报道。本研究采用链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)作为诱导剂,辅以高脂饲料喂养,构建 2 型糖尿病大鼠模型,在给药的过程中监测体质量和空腹血糖的变化,通过比较乳香、醋乳香给药大鼠血液中的胰岛素、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)、一氧化氮(nitric oxide, NO)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)水平和胰岛病理切片,探究乳香醋炙前后对糖尿病大鼠的作用差异。本研究经中国中医科学院中医基础理论研究所实验动物伦理审查委员会批准,伦理编号 2018-066。

1 材料

1.1 动物

采用 30 只雄性清洁级 SD 大鼠,体质量(280±10)g,购自中国食品药品检定研究所,实验动物许可证号 SYXK(京)2017-0005。饲养于中国中医科学院中医基础理论研究所 SPF 级动物房,环境温度(25±2)℃,相对湿度 50%~70%,常规适应性饲养 1 周后开始实验。

1.2 饮片、药品及试剂

乳香(批号 805270216),购自北京同仁堂药店,经北京中医药大学中药学院刘春生教授鉴定为橄榄科植物乳香树 *Boswellia carterii* Birdw. 树皮渗出的树脂;盐酸二甲双胍片(0.5 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字 H20023370);STZ(Sigma-Aldrich,货号 101252400);羧甲基纤维素钠(Sodium carboxymethylcellulose, CMC-Na,上海沪试,货号 20161025);甲醛(天津福晨,货号 20180420);一次性使用采血针(苏州施莱,货号 C0944);ACCU-CHEK 血糖试纸(上海罗氏,货号 06656757);大鼠胰岛素 ELISA 试剂盒(上海沪峰,货号 20011649R);糖化血红蛋白试剂盒(上海沪峰,货号 20011650R)。

1.3 仪器

低温离心机(型号 5418R)Eppendorf;数字式超级恒温浴槽(型号 HSS-1B)上海安亭公司;酶标仪(型号 Multiskan MK3)Thermo Fisher;倒置显微镜(型号 CKX41)Olympus;石蜡包埋机(型号 OML-BMA)湖北欧美莱公司,手动旋转式石蜡切片机(型号 SLEE)Labsun。

2 方法

2.1 乳香及醋乳香混悬液的配制

根据前期研究筛选的实验条件及 2020 版《中华人民共和国药典》[3]制备醋乳香。称取适量乳香采用中火加热,电磁炉温度达到 130 ℃后投入乳香不断翻炒,炒制约 9 min 后观察到乳香表面微溶、冒烟,按照乳香与米醋 10∶1的比例喷入米醋继续翻炒,约 11 min 后观察到表面呈油亮光泽时迅速取出,将炒制好的醋乳香转移至托盘中摊放晾凉,备用。

取等量的乳香和醋乳香,相同条件下粉碎过 100 目筛。按照 70 kg 人体用药剂量,用 0.5%CMC-Na 溶液制成浓度为 86.4 g/L 的乳香和醋乳香混悬液,4 ℃储存备用。用时室温放置 60 min,振摇使其混匀。

2.2 二甲双胍混悬液的配制

称取适量二甲双胍片粉碎,过 100 目筛。按照 70 kg 人体用药剂量,用 0.5%CMC-Na 溶液配成浓度为 13.5 g/L 的二甲双胍混悬液,4 ℃储存备用,用时室温放置 60 min,振摇使其混匀。

2.3 STZ 溶液配制

避光条件下称取 0.5 g STZ,加入 50 mL 0.1 mmol/L 柠檬酸钠缓冲液,充分震荡使其溶解,现用现配。

2.4 诱导大鼠糖尿病模型

大鼠自适应性饲养 1 周。禁食 12 h 后,按照 50 mg/kg 剂量一次性腹腔注射 STZ 柠檬酸钠缓冲液,并采用高脂饲料喂养,7 d 后取尾尖静脉血检测空腹血糖,空腹血糖值大于 16.0 mmol/L 则为造模成功。

2.5 分组与给药

除正常组外,将模型动物分为模型组、乳香组(0.90 g/kg)、醋乳香组(0.90 g/kg)、阳性药组(0.135 g/kg)4 组各 6 只。正常组与模型组给予 0.5% CMC-Na 溶液,阳性药组给予盐酸二甲双胍混悬液,乳香组和醋乳香组分别给予临床等效剂量的相应药物,每天灌胃给药 1 次,连续给药 2 周。

2.6 取材

末次给药后禁食 8 h,测定各组大鼠空腹血糖。大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉,剂量为 0.3 mL/100 g。麻醉后固定于手术台,打开腹腔暴露腹主动脉,以 10 mL 注射器收集全血分装至血清管及 EDTA 抗凝管中。同时取大鼠胰腺,用 0.9%氯化钠溶液冲洗干净后,浸入 10%中性甲醛缓冲液中固定。

2.7 指标检测

2.7.1 体质量及空腹血糖检测 采集大鼠的体质量数据,每周 1 次,同时取尾尖静脉血检测空腹血糖值并记录。

2.7.2 ELISA 法检测血中胰岛素、GHb、NO 及 ET-1 含量 参照 ELISA 试剂盒说明书方法,分别测定各组大鼠血清中的胰岛素、NO、ET-1 和 EDTA 抗凝全血中的 GHb 水平。

2.7.3 苏木精-伊红(hematoxylin-eosi, HE)染色法观察胰腺病理切片 10%中性甲醛缓冲液固定 24 h 后进行常规脱水、透明处理,胰腺组织采用常

规石蜡包埋、切片，切片厚度约为 5 μm，取石蜡切片，采用 HE 染色法，在光学显微镜下评估胰腺组织病理变化。

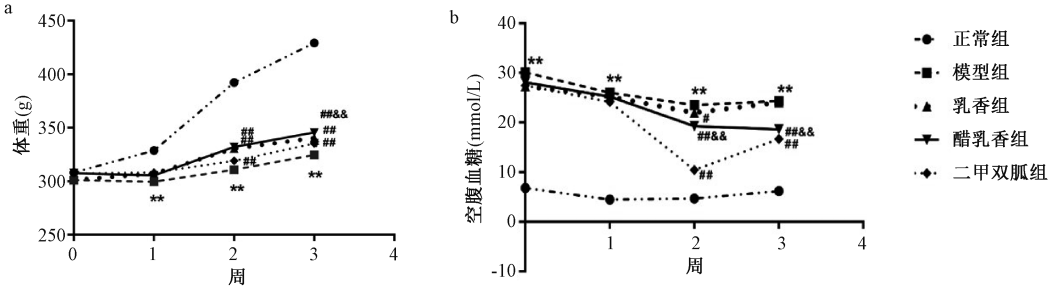
2.8 统计学方法

采用 SPSS 22.0 软件对数据正态分布和方差齐性进行检验，所有数据以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，若 2 项检验均符合则采用单因素方差分析，各组间统计分析采用 LSD-t 检验进行比较，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠体质量和空腹血糖结果

图 1a 示，体质量结果显示，在造模 1 周内 STZ 诱导的模型组大鼠体质量较正常组显著下降（$P<0.01$），在随后 2 周的药物干预作用下，二甲双胍阳性药组体质量显著增加（$P<0.01$），乳香和醋乳香组大鼠的体质量较模型组亦显著增加（$P<0.01$），且醋乳香对糖尿病大鼠的体质量增加作用大于乳香（$P<0.01$）。



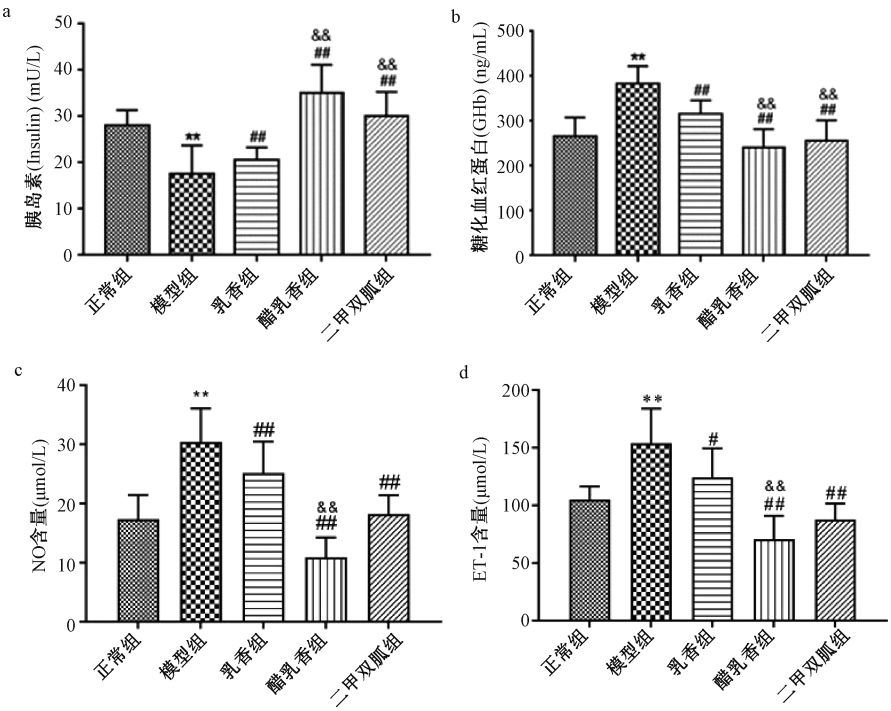
注：a. 体质量；b. 空腹血糖；与正常组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与乳香组比较：$^{\&\&}P<0.01$

图 1 乳香醋炙前后对糖尿病模型大鼠体质量及空腹血糖干预作用比较（$n=6$）

图 1b 示，在造模后 1 周内，各组 STZ 造模大鼠空腹血糖值相比于正常组显著升高（$P<0.01$），并逐渐趋于稳定。在随后 2 周的药物干预中，乳香、醋乳香及二甲双胍均能显著降低大鼠空腹血糖值（$P<0.05$ 或 $P<0.01$），醋乳香改善血糖的作用优于乳香（$P<0.01$），且在第 3 周的改善作用最佳。

3.2 各组大鼠血中胰岛素、GHb、NO 及 ET-1 结果

图 2a 示，与正常组比较，模型组大鼠的胰岛素水平显著降低（$P<0.01$）；与模型组比较，乳香组、醋乳香组和二甲双胍组胰岛素水平均显著提高（$P<0.01$），且醋乳香组的升高作用优于乳香组（$P<$



注：a. 胰岛素；b. 糖化血红蛋白（Glycosylated hemoglobin，GHb）；c. 一氧化氮（Nitric oxide，NO）；d. 内皮素-1（Endothelin-1，ET-1）；与正常组比较：$^{**}P<0.01$；与模型组比较：$^{\#}P<0.05$，$^{\#\#}P<0.01$；与乳香组比较：$^{\&\&}P<0.01$

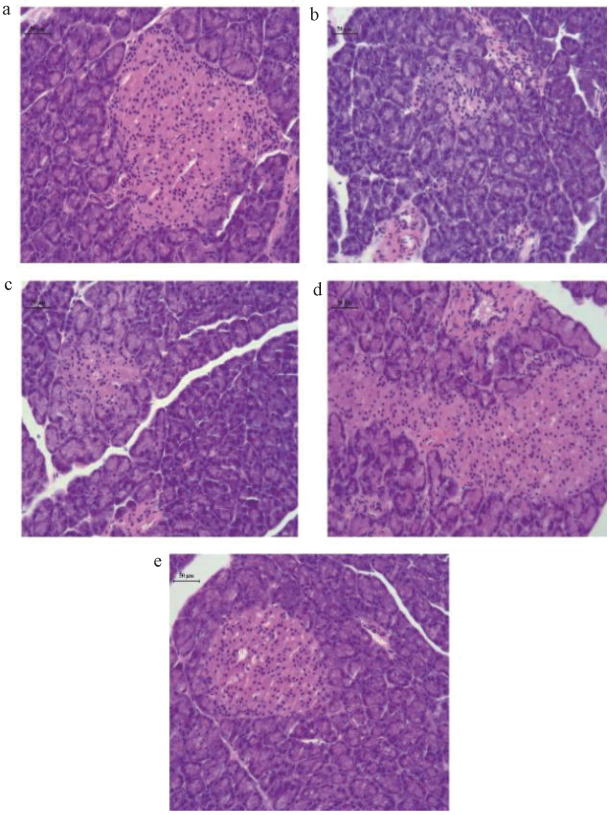
图 2 乳香醋炙前后对糖尿病模型大鼠血中胰岛素、GHb、NO 及 ET-1 的干预作用（$n=6$）

0.01)。

图 2b、图 2c、图 2d 示,与正常组比较,模型组大鼠 GHb、NO、ET-1 水平均显著提升($P<0.01$);与模型组比较,乳香组、醋乳香组和二甲双胍组血中 GHb、NO、ET-1 水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且醋乳香组的降低作用均优于乳香组($P<0.01$)。

3.3　各组大鼠胰腺组织病理学观察结果

图 3 示,正常组大鼠胰岛分布于腺泡之间呈球形,边缘整齐,胰泡细胞无变性、坏死等病变。而模型组大鼠细胞数量减少,形态不规则,胰岛萎缩。二甲双胍组大鼠胰腺结构显著改善,乳香组和醋乳香组较模型组大鼠均有所改善,且醋乳香的干预效果优于乳香。



注:a. 正常组; b. 模型组;c. 乳香组; d. 醋乳香组;e. 二甲双胍组

图 3　乳香醋炙前后对糖尿病模型大鼠胰腺组织的干预作用(HE×200)

4　讨论

目前国外临床研究显示,乳香可以有效治疗糖尿病,糖尿病患者以 250 mg 日服用剂量连续服用 8 周后,其空腹血糖、GHb 和甘油三酯均显著降低[9]。另有报道,以 900 mg/d 剂量的乳香干预 2 型糖尿病患者 6 周后,患者血清中的高密度脂蛋白、胆固醇和果糖胺水平均显著下降;谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平均极显著降低[10,11]。Azadmehr 等[12]通过临床研究证实,乳香可以显著降低空腹血糖、胰岛素抵抗指数、GHb、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白,具有抗氧化、降糖、降脂的功效。现代药理学研究表明,乳香在降低糖尿病模型大鼠血糖的同时,还能降低炎性因子白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、白细胞介素-6(Interleukin-6,IL-6)和肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)等的分泌[13]。

中医理论认为,元气虚衰、气血津液留滞导致的血瘀是 2 型糖尿病的病因病机之一[14,15]。现代临床和实验研究证实,在糖尿病发生发展过程中,瘀血作为致病因素贯穿始终。祝谌予最先提出糖尿病“瘀血为患”的观点[16],并发现临床大多数糖尿病患者具有舌质紫暗、舌上有瘀点或瘀斑、舌下青紫或见面部瘀斑等血瘀证表现,行活血化瘀法治疗后病情有较大改善,故将血瘀列为糖尿病的重要病机[17]。而林兰认为血瘀是糖尿病的重要病理产物,也是重要的致病因素,影响糖尿病的转归和预后[18]。在糖尿病病理状态下,气、血、津液运化失调产生的痰、瘀、浊、毒在血脉形成蓄积[19],脏腑之中玄府运化失调产生“糖毒”与诸邪滋生“浊毒”,日久损伤络脉,气虚无力推动血脉中的浊毒,又可导致“流滞”的发生[14]。乳香气香能香窜调气,味辛能散瘀活血,性温能通经络,内能宣通脏腑气血,外能透达经络,可用于一切气滞血瘀诸证,包括 2 型糖尿病的防治。

乳香醋炙一直是中医药临床的用药特色,研究显示炮制可以增强中药疗效。本研究结果表明,乳香醋炙后可以显著提升 2 型糖尿病大鼠的胰岛素水平,降低空腹血糖及 GHb 含量,抑制 NO 及 ET-1 水平,可见醋炙确实提升了乳香对 2 型糖尿病的改善作用。

醋炙对乳香化学成分的影响是改变其药效作用的基础,乳香最主要的活性成分是三萜类的乳香酸成分[19-21],主要包括 11-羰基-β-乳香酸(11-keto-β-boswellic acid,KBA)和 3-乙酰-11-羰基-β-乳香酸(3-acetyl-11-keto-β-boswellic acid, AKBA)、β-乳香酸(β-boswellic acid,β-BA)等[22-24]。课题组前期研究结果表明,乳香醋炙前后乳香酸类成分变化明显,其中 AKBA 与 β-BA 的含量大大提升[25,26],同时还发现具有 9,11-去氢结构的乳香酸成分在醋炙后含量增加了 10.8 倍之多。此外,乳香醋炙过程的炮制辅料醋也同样对乳香活血作用的改善发挥了积极作用。课题组前期研究发现,醋中含有丰富的具有活血止痛作用的川芎嗪、四氢哈尔满碱、麦角胺等活性成分,因此辅料醋中的成分也是乳香醋炙后活血止痛作用增强的重要物质基础[19]。尽管针对乳香及其主要乳香酸成分干预 2 型糖尿病的机制研究有限,但有报道显示乳香酸类成分的抗炎机制与糖尿病等慢性炎症疾病的发生发展密切相关,其可通过系统调控 TNF-α 诱导基因变化而发挥作用,如基质

金属蛋白酶-3(matrix metalloproteinase-3,MMP-3)、基质金属蛋白酶-10(matrix metalloproteinase-10,MMP-10)和基质金属蛋白酶-12(matrix metalloproteinase-12,MMP-12)[27]。另有研究表明,乳香还可介导磷酸肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B(phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B,PI3K/Akt)信号通路,抑制血管舒张因子 NO 和一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase,eNOS)的分泌[13]。本研究的实验结果表明,乳香醋炙后降低 NO 及 ET-1 作用更加显著,可见醋乳香能够通过调节血管的炎症环节改善 2 型糖尿病,但何种成分对 2 型糖尿病产生确切疗效以及其介导血管炎症的生物学机制还需进一步研究加以论证。

参考文献:

[1] 牟严艳, 叶中慧, 林梅珍, 等. 糖尿病流行病学研究进展[J]. 糖尿病新世界, 2019,22(4): 196-198.

[2] 中国医师协会内分泌代谢医师分会. 2 型糖尿病早起大血管病变无创性检查的专家共识[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(3): 167-171.

[3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020:233.

[4] 龚翠芬, 乔小利, 刘小宾, 等. 消癥通痹胶囊与颗粒治疗糖尿病下肢血管病变疗效观察[J]. 陕西中医, 2011, 32(4): 427-428.

[5] 魏芳,李瑞岭. 将军通络胶囊治疗糖尿病足 150 例[J]. 陕西中医, 2008, 29(4): 427-428.

[6] 刘晓玲. 脑心通对糖尿病患者颈动脉粥样斑块的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(8): 973-974.

[7] 贾天柱. 论中药炮制的“四新八化”[J]. 药学研究, 2019, 38(7): 399-402.

[8] 龚千锋. 中药炮制学[M]. 北京: 中国中医药出版社,2016: 218.

[9] SAEED MEHRZADI, BAHREH TAVAKOLIFAR, HASAN FALLAH HUSEINI, et al. The effect of Boswellia serrata Gum Resin on the blood glucose and lipid profile of diabetic patients: a double-blind randomized placebo-controlled clinical trial [J]. Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine, 2018,23: 1-7.

[10] AKRAM AHANGARPOUR,HAMID HEIDARI,RAMEZANI ALI AKBARI FATEMEH, et al. Effect of Boswellia serrata supplementation on blood lipid, hepatic enzymes and fructosamine levels in type2 diabetic patients [J]. Journal of Diabetes and Metabolic Disorders, 2014,13(1): 1-5.

[11] AHANGARPOUR AKRAM, RAMEZANI ALI AKBARI FATEMEH, HEIDARI HAMID, et al. The effect of Boswellia serrata on blood glucose, insulin level and insulin resistance in type 2 diabetic patients [J]. Daneshvar Medicine, 2014, 13(1):29.

[12] ABBAS AZADMEHR,AMIR ZIAEE,LALEH GHANEI,et al. A randomized clinical trial study: anti-oxidant, anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of Olibanum Gum in type 2 diabetic patients [J]. Irainian Journal of Pharmaceutical Research, 2014, 13(3): 1003-1009.

[13] AHMED M SHEHATA, L QUINTANILLA-FEND, SABRINA BETTIO, et al. Prevention of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice by an extract from gum resin of Boswellia serrata (BE) [J]. Phytomedicine, 2011,18(12): 1037-44.

[14] 李嘉鑫, 杨宇峰, 张世超, 等. 从”因虚致瘀“理论探讨糖尿病性冠心病病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(6): 726-747.

[15] 徐曼曼, 韦妮娜, 崔翰明, 等. 从“虚气留滞”论初发型 2 型糖尿病的病因病机[J]. 中国医学导报, 2020, 17(19): 116-119.

[16] 王景尚, 殷惠军, 陈可冀. 活血化瘀法防治糖尿病血管病变作用机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(11): 1397-1400.

[17] 吕景山. 施今墨对药[M]. 北京: 人民军医出版社, 1996: 244-246.

[18] 魏军平. 林兰教授糖尿病三型辨证学术思想渊源与临床经验整理研究[D]. 北京:中国中医科学院,2012.

[19] MINGMING WANG, MINCHUN CHEN, YI DING, et al. Pretreatment with β-boswellic acid improves blood stasis induced endothelial dysfunction: role of eNOS activation [J]. Scientific Reports, 2015, 5: 15357.

[20] YUXIN ZHANG, ZHANGCHI NING, CHENG LU, et al. Triterpenoid resinous metabolotes from the genus Boswellia pharmacological activities and potential species-identifying properties [J]. Chemistry Central Journal, 2013, 7: 153-169.

[21] ZHIYONG DU, ZHENLI LIU, ZHANGCHI NING, et al.. Prospects of boswellic acids as potential pharmaceutics [J]. Planta Med, 2015, 81(4): 259-271.

[22] 宁张弛, 宋志前, 刘元艳, 等. 不同提取方式对醋乳香中主要乳香酸类成分含量及其抗炎活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(22): 14-19.

[23] YUANYAN LIU, ZHENLI LIU, CHENG LU, et al. Comprehensive identification of active triterpenoid metabolites in frankincense using a coupling strategy [J]. Journal of Chromatography B, 2014, 963: 90-98.

[24] 赵子熙,杨健,李静,等. UPLC-MS/MS 法同时测定药用乳香中 7 种乳香酸类成分[J]. 世界中医药,2019,14(11):2855-2859.

[25] 宁张弛, 宋志前, 王淳, 等. 炮制温度和时间对醋乳香外观颜色及 6 种乳香酸含量的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(3): 509-515.

[26] ZHANGCHI NING, CHUN WANG, YUANYAN LIU, et al. Integrating strategies of herbal metabolomics, network pharmacology, and experiment validation to investigate Frankincense processing effects [J]. Frontiers in Pharmacology, 2018, 9: 1-18.

[27] SASHWATI ROY, SAVITA KHANNA, ALLURI V KRISHNARAJU, et al. Regulation of vascular responses to inflammation: inducible matrix metalloproteinase-3 expression in human microvascular endothelial cells is sensitive to antiinflammatory Boswellia [J]. Antioxidants & Redox Signaling, 2006, 8(3-4): 653-660.

收稿日期:2021-01-06

(责任编辑:梁媛)

【中医多学科研究】

基于人脸检测技术的高血压病肝火亢盛证的色部界定法*

李佳佳[1,2,3,4]，陈仁波[4]，曹紫嫣[4]，盖国忠[4△]
（1. 首都医科大学附属安定医院，北京　100088；2. 国家精神心理疾病临床研究中心，北京　100088；
3. 精神疾病诊断与治疗北京市重点实验室，北京　100088；4. 中国中医科学院
中医临床基础医学研究所，北京　100700）

摘要：色部为中医特有概念，中医以五行理论为基石，把脏腑、经络、气血的变化联系起来将色和形相结合，形成了中医独特的色部理论。色部位置界定为中医色部研究的关键点且长期存在争议，究其原因多为忽视了色部的原理和属性。中医色部是动态变化的，与疾病部位、性质息息相关。忽视了色部的恒动性、多样性，单独进行色部的位置界定易走入误区，应高度关注结合病证的色部界定研究。随着科学技术的发展，色部理论必须走向定量化、客观化。本文旨在利用 MTCNN（Multi-task Cascaded Convolutional Networks）人脸检测算法对高血压病肝火亢盛证患者的色部进行客观化研究，介绍一种相对准确的色部界定方法。

关键词：色部；病证；五行互藏；高血压病；肝火亢盛证；MTCNN 人脸检测算法
中图分类号：R241.24　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0103-05

色部为中医特有概念，脏腑及肢节在面部的色诊部位叫色部[1]。有关色部的论述首见于《黄帝内经》，后世很多医家对其进行了阐释与补充。色部位置的界定是色部研究的关键点且长期存在争议，究其原因多为忽视了色部的原理和属性。本文将从色部的属性和原理入手，介绍当代医家对肝的色部客观化定位研究方法，结合高血压病肝火亢盛证，利用 MTCNN 人脸检测算法对其色部位置进行界定。

1　色部的属性

色部理论的目标是诊断和辨证，必然与病证息息相关，其属性为恒动性和多样性。《黄帝内经》对色部的定位均是结合了疾病的部位和性质。不同的病位、色部不同。《灵枢·五色》："黄帝曰：五色之见也，各出其色部。"《望诊遵经·五色相应提纲》："五色形于外，五脏应于内，犹根本之与树枝也……故有病必有色，内外相袭，如影随形，如鼓应桴。[2]"相同的病位，证型不同，气血变化不同，色部亦不同。《素问·刺热篇》："肝热病者，左颊先赤"，《素问·风论篇》："肝风之状…… 诊在目下，其色青"，《诸病源候论·中风候》："肝中风者，其人但踞坐不得低头，绕两目连额上，色微青。[3]"

《素问·刺热篇》《灵枢·五色》《灵枢·五阅五使》根据不同的病证和观察对象，分别提出了面部色诊法、明堂色诊法、五官色诊法。以肝为例，肝对应的色部可为左颊、下级之下、目、目眦。《素问·刺热篇》："肝热病者，左颊先赤。"《灵枢·五色》："庭者，首面也……下极者，心也；直下者，肝也。"《灵枢·五阅五使》："目者肝之官也""肝病者，眦青"。因此疾病的性质不同，观察对象不同，其对应的色部位置亦不同，色部具有动态变化性和多样性特点[4-8]。

2　色部理论的原理

色部的理论依据为五行互藏理论，其出发点为气一元论。《河洛原理》："太极一气产阴阳，阴阳化合生五行，五行既萌，遂含万物。[9]"五行互藏早在《黄帝内经》多个篇章中有所蕴含，如《素问·阴阳别论篇》："凡阳有五，五五二十五阳。"明·张介宾在《类经图翼·五行统论》中明确提出了五行互藏的理论："五行者，水火木金土也……第人皆知五之为五，而不知五者之中，五五二十五，而复有互藏之妙焉。[10]"《素问·移精变气论篇》："夫色之变化，以应四时之脉……以合于神明也。"天、地、人，人体各部分桴鼓相应，阴阳之中复有阴阳，五行之中复有五行，揭示了生命的整体性与复杂性，与现代的生物全息理论相吻合。全息论基本原理为从潜显信息总和看，任一部分都包含着整体的全部信息。"全息"能够根据部分反映整体特征，还原整体影像，各个部分均为整体的缩影，贮存着整个宇宙的全息信息。1973 年，张颖清发现了第二掌侧全息穴

*基金项目：2011 年中医药行业科研专项项目（201107006）-中医慢病防治健康教育关键技术研究；中国中医科学院第九批院内自选课题项目（Z0407）-社区高血压病肝火亢盛证脉诊特征的客观化监测研究
作者简介：李佳佳（1986-），女，河南人，主治医师，博士研究生，从事中医慢病诊疗理论与技术研究。
△**通讯作者**：盖国忠（1962-），男，吉林辉南人，教授，主任医师，博士研究生，从事慢性病理论与诊疗技术的中医临床与研究，Tel：010-64093267，E-mail：gaizh@126.com。

位群和人体的许多全息元,通过对其分布规律的探讨与研究发现,人体各个部分、各个系统均遵循相同的分布规律,提出了生物体结构的全息胚学说,创立了全息生物学[11-14]。由于人体的每一个部分均包含了完整的生命信息,因此色部存在于不同部位。以肝为例,当观察对象为面部时色部为左颊;当观察对象为明堂时,色部为下极直下;当观察对象为五官时色部为目,当观察对象为目时色部为黑睛。

人体的每一个部分都包含完整的生命信息,但是每个部位反映的生命信息又是有序而不均匀的,正是由于生命信息的完整性和分布的不均匀性,构成了色部的理论基础。图 1 是现代医学在大脑皮质运动和感觉的反射投射区解剖图,显示生命信息的分布是完整有序而不均匀的,如手的投射区域明显大于其他区域,拇指的投射区又大于其他手指的投射区域。中医学以阴阳标记属性,以阳为例,经脉有太阳、少阳、阳明,阳跷、阳维、督脉,阳的比例明显不同;五脏六腑六腑为阳,五脏为阴,又有阳中之阳,阴中之阳等推之万物。正如《道德经》所言:“道生一,一生二,二生三,三生万物”。如以五脏为例,人体的每一个部位均包含了五脏的生命信息,如 abcde 分别对应心肝脾肺肾,但是由于生命信息分布的不均匀性,在特定的部位就能观察到不同的生命信息,该部位分布较多的生命信息可由大写表示。《素问·刺热篇》:“肝热病者,左颊先赤;心热病者,颜先赤;脾热病者,鼻先赤;肺热病者,右颊先赤;肾热病,颐先赤。”如果五脏疾病性质为热病,根据《素问·刺热篇》观察对象为人体整个面部,那么心的色部生命信息可能为 Abcde,对应颜,肝的色部生命信息可能为 aBcde,对应左颊(如图 2)以此类推。如果观察对象为明堂,明堂亦包含了五脏的生命信息 abcde,那么心的色部生命信息可能为 Abcde,对应下极。肝的色部生命信息可能为 aBcde,对应下极直下。五行互藏理论说明机体内部的无限可分性、人体组织器官的复杂性和功能属性的多样性。色部的动态变化性和多样性的根本原因是病证气血变化的复杂性和生命信息的完整有序性与分布的不均匀性。

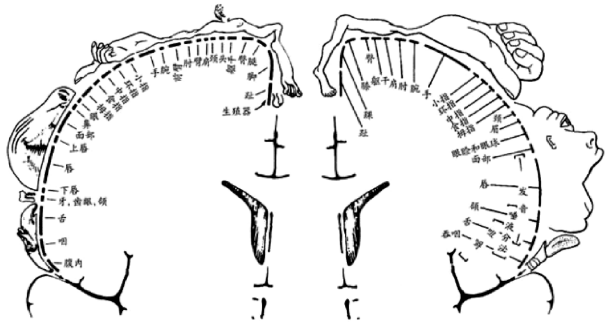


图 1 大脑皮质运动和感觉投射区

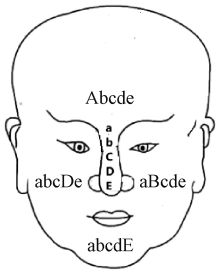


图 2 《素问·刺热篇》面部色部区

3 当代医家对肝的色部客观化定位

后世很多医家根据自己的医疗实践,结合《黄帝内经》对色部进行了阐述和界定,但其位置界限缺乏规范。随着科学技术的发展,色诊走向了客观化,色部的界定方法仍显粗糙、复杂且定位不够精准,其色部位置界定尚未结合病证,未进行深入摸索和验证。对色部的研究方向脱离了病证本身,忽视了色部的属性,只言病不言证,或者只言证不言病,应引起研究者的重视[15-21]。王鸿谟根据《灵枢·五色》绘制了脏腑色部中心坐标图,肝的色部中心(G)在前正中线与两颧骨最高点连线的交点,正当鼻梁骨最高处;根据《素问·刺热篇》,在自然标志物的基础上绘制了五脏色区分布图(如图 3),肝区(GQ)上界为左眼及外延线,右界为右眼角口角连线[22]。李江帆结合《说文解字注》和《灵枢·五色》,在自然标志物的基础上,从文字学角度对色部(“明堂”“阙”“庭”“蕃”“蔽”)在头面部的位置进行了界定[1]。陈伏兵提出了用模块二维主成分分析方法(modular two dimensional principal component analysis,M2DPCA)对图像矩阵进行了分块,用于人脸识别的方法[23]。蔡艺芳结合《素问·刺热篇》和 M2DPCA 建立面部坐标体系(如图 4),将面部分为 30 个矩阵模块,肝区模块为 GL1, GL2, GL3, GL4[24]。高也陶根据《灵枢·五色》和前人总结成果结合解剖标志,制定了面部脏腑肢节图(如图 5)[14]。唐旖旎等使用望诊仪采集 186 例胃部疾病的患者和 60 例正常组人群的面部图片,经统计软件发现,2 组人群胃区色部参数明显不同,该研究色部划分出自《灵枢·五色》,以明代蒋示吉和当代高也陶制定[25]。

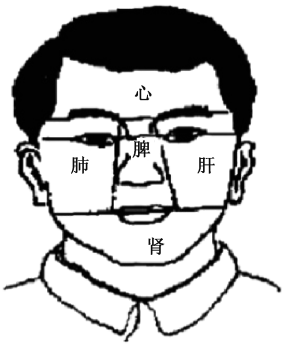


图 3 五脏色区分布图

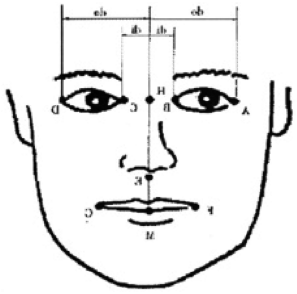


图 4　面部坐标体系图

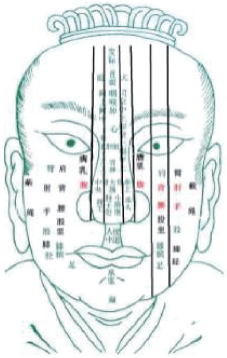


图 5　面部脏腑肢节图

4　MTCNN 人脸检测算法

随着计算机视觉领域的深入发展，其研究热点之一的人脸检测技术已经日趋成熟，作为人脸识别的重要阶段，目前已经广泛应用于机场、高铁站、火车站等人口密集场所，并在监控、追踪、自动驾驶等学术研究领域炙手可热。其中，基于深度学习的人脸检测方法已成为现阶段研究人员研究的重点之一。Multi-task Cascaded Convolutional Networks（MTCNN）人脸检测[26-28]算法是目前效果最好的人脸检测和人脸特征点定位算法之一，能够通过深层网络提取人脸特征。该方法不仅具有速度快等特点，且在光照变化、部分遮挡和人脸转动的情况下也能得到较好的人脸检测结果。该人脸检测算法是通过构建级联架构来整合多任务的卷积神经网络来实现的，主要由 3 个网络结构组成，即 P-Net、R-Net、O-Net，其网络结构如图 6 所示。

第一阶段 Proposal Network（P-Net），该网络结构主要由全卷积神经网络构成，通过层数较少的 CNN 网络结构可以快速获取候选可能包含人脸的

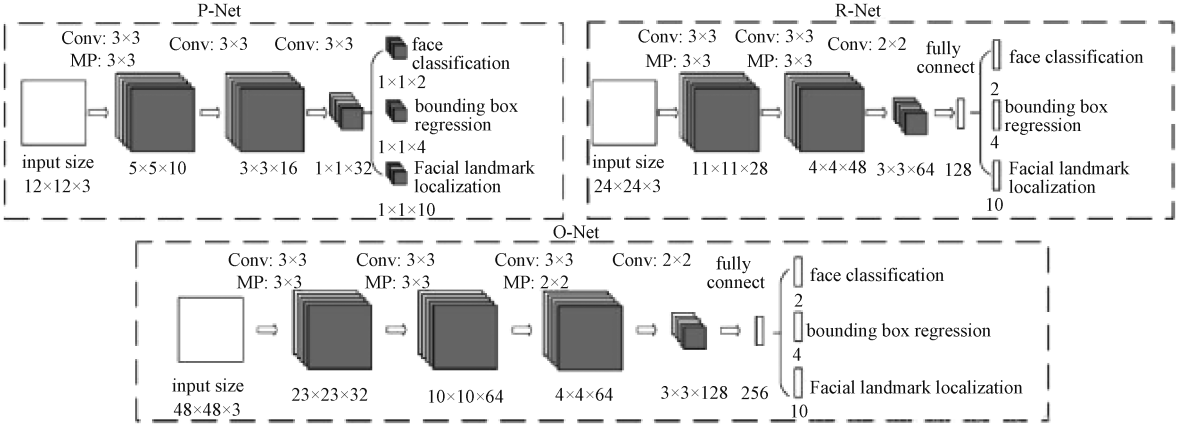


图 6　深度学习-Multi-task Cascaded Convolutional Networks（MTCNN）网络结构

窗体，此时的候选人脸窗体数量较多，这一阶段属于粗检。

第二阶段 Refine Network（R-Net），相比 P-Net 网络结构增加了一个全连接层，通过加深的 CNN 网络结构获取候选人脸窗体，可以丢弃大量的重叠窗体和非人脸窗体，这一阶段属于细检，此时图像中大部分人脸的位置可以得到。

第三阶段 Output Network（O-Net），该网络结构层比 R-Net 层又多了一层卷积层，通过进一步使用更深的 CNN 网络结构，去除不符合条件的候选人脸窗体，保留符合条件的候选人脸窗体，同时对 5 个人脸面部关键点进行定位。

最终，通过构建级联的 P-Net、R-Net、O-Net 网络，实现人脸的进一步精确检测与定位，获取人脸在图片中的位置以及关键点的位置。

5　基于高血压病肝火亢盛证的色部位置界定

本文基于高血压病肝火亢盛证利用人脸识别技术对肝的色部进行定位。高血压病是以体循环动脉压增高为特点的临床综合征，最早属于中医学“脉胀”，后多属于“眩晕”“头痛”范畴。本病与血脉直接相关，《黄帝内经》认为“诸风掉眩，皆属于肝”，高血压病与肝关系密切。《素问·刺热篇》：“肝热病者，左颊先赤”。从目前文献资料来看，高血压病肝火亢盛证人群分布较其他证型更为广泛，相较其他证型具有病情较轻、病程较短，血压变异规律与正常生理血压变化较为接近，靶器官损伤与其他证型相比较轻的特点[29-35]，这可能与疾病由邪实为主向虚实夹杂再向正虚为主的发展过程相关。面部色诊的改变具有早期诊断的功效，疾病发生的极早期即可先见于色。《灵枢·邪气脏腑病形》：“正邪之中人

也,微先见于色,不知于其身,若有若无,若亡若存,有形无形,莫知其情。”《灵枢·邪气脏腑病形》:“十二经脉,三百六十五络,其血气皆上注于面而走空窍”,人体颜面部为十二经脉三百六十五络汇聚的地方,精气、血气外荣的部位,能迅速、直接反映人体精气、血气的变化。疾病在尚轻浅不易发觉的阶段,即可显现于颜面气色。与中医色诊吻合度高且研究意义重大。

《素问·刺热篇》:“肝热病者,左颊先赤”,明确指出了肝发生热病时,观察对象应为人体面部,色部为左颊。如何对左颊部进行定位?人的面部大小宽窄不一,如何设计出适合普遍适用的位置界定?本文在观察了 112 例高血压病肝火亢盛证、118 例高血压病非肝火亢盛证、110 例正常人面部特征的基础上,结合人体特点和计算机自动化特点,经过摸索首次利用 MTCNN 人脸检测算法,在病证结合的基础上提出了高血压病肝火亢盛证的色部界定法,以左侧瞳孔直下与左侧鼻翼水平交界处为原点,提取与面部成比例的皮肤色块,基于该色部定位法进行的高血压病肝火亢盛证的色诊诊断模型准确率为 85.24%,具有快速简捷、自动识别、自动定位、精准度高、个体化强等特点(见图 7)。

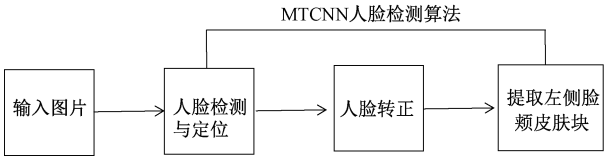


图 7 Multi-task Cascaded Convolutional Networks(MTCNN)人脸检测算法皮肤块提取流程

5.1 人脸检测

通过 MTCNN 人脸检测算法定位出人脸位置,以及眼睛中心点 $(x_1,y_1)(x_2,y_2)$、鼻尖中心点的位置 (x_3,y_3)(如图 8)。

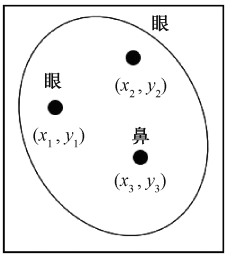


图 8 人脸检测

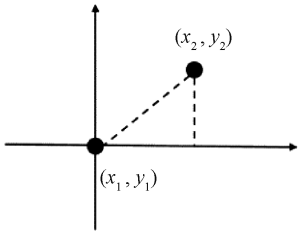


图 9 构建坐标系

5.2 人脸转正

根据双眼中心点定位坐标,构建计算坐标系(如图 9)。通过反 *tan* 公式如下(1)所示,计算两眼中心点偏转角度,然后旋转图片使得两眼中心点在同一水平位置(如图 10),双眼在同一水平线转正后的人脸。

$$角度 = \arctan\left(\frac{y_2\ y_1}{x_2\ x_1}\right) \tag{1}$$

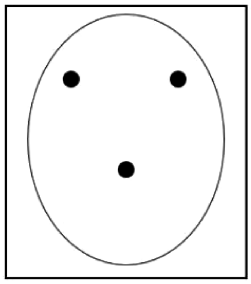


图 10 人脸转正

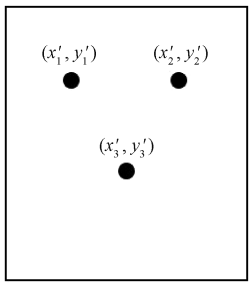


图 11 转正后双眼及鼻尖坐标

人脸转正后,双眼、鼻尖的坐标在原图上也会相应改变。通过旋转角度计算旋转矩阵以及仿射变换后,获得旋转后的双眼以及鼻尖坐标 $(x'_1,y'_1)(x'_2,y'_2)(x'_3,y'_3)$(如图 11)。图 4 示,根据新坐标以及公式(2),计算眼睛与鼻尖之间的水平宽度 w,以及双眼与鼻尖的垂直高度 h(如图 12)。

$$\begin{cases} h = y'_3 - y'_1 \\ w = x'_3 - x'_1 \end{cases} \tag{2}$$

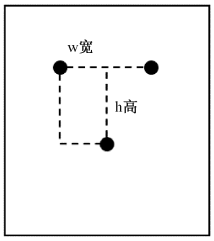


图 12 双眼及鼻尖的宽度及垂直高度

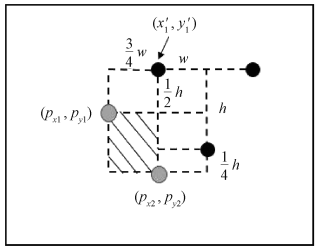


图 13 提取皮肤块

5.3 提取皮肤块

为适应不同人皮肤块的位置提取需求,故选择(图 13)反斜线标示皮肤块,该皮肤块既可以避免在计算机自动化提取时提取不必要的鼻子侧,也可以避免提取到上侧眼袋以及左侧脸轮廓之外。该位置具体位于左眼向左平移 3/4 个 W,向下移动 1/2 个 h 为开始位置坐标,即 (p_{x1},p_{y1}),计算公式如下(3),左眼向下移动 5/4 个 h 为终点位置坐标,即 (p_{x2},p_{y2}),计算公式如下(4)。此部分即作为选择的人脸左侧皮肤块,人脸右侧皮肤块同样也是如此计算,与左侧人脸皮肤块相对称。

$$\begin{cases} p_{x1} = x'_1 - \dfrac{3}{4}w \\ p_{y1} = y'_1 + \dfrac{h}{2} \end{cases} \tag{3}$$

$$\begin{cases} p_{x2} = x'_1 \\ p_{y2} = y'_1 + \dfrac{5}{4}h \end{cases} \tag{4}$$

5.4 单例示范

图 14 示,为使用深度学习 MTCNN 网络模型,首先对原始人脸数据检测定位,然后进行人脸转正,

最后根据需求进行色部位置的界定。

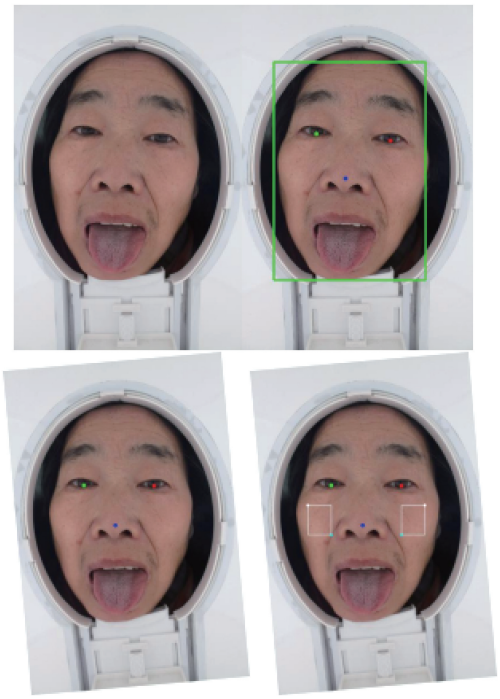


图 14 单例示范

人工智能在计算机图像视觉领域发展迅速，表现突出。本文首次在病证结合的基础上利用 MTCNN 人脸检测算法提出了高血压病肝火亢盛证的色部界定法，在提取过程中其皮肤块大小因人而异，体现了中医同身寸、自然标志取位法的个体化思想，具有快速简捷、自动识别、自动定位、精准度高、个体化强的特点。随着人工智能的发展，中医特色的望闻问切都将可能实现中医客观化诊断，为建立中医特色动态、灵活的客观化诊疗体系，将是探索解决中医发展科学化问题的重要方法之一。

参考文献：

[1] 李江帆，李芳菲，钱会南."色部"划分中重要区域的范围分析[J]. 环球中医药，2019，12(5)：753-754.
[2] 汪宏. 望诊遵经[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：1.
[3] 巢元方. 诸病源候论[M]. 北京：中国医药科技出版社，2011：8.
[4] 陈慧娟，朱凌凌，石晓兰. 论中医"色部"对从肾辨证的指导价值[J]. 中国中医药信息杂志，2011，18(7)：81.
[5] 刘澈. 颜面痤疮发病部位与五脏相应规律的理论与文献学研究[D]. 北京：北京中医药大学，2011.
[6] 陈慧娟，李载明. 以肝为例探讨色诊对辨证论治的指导价值[J]. 辽宁中医药大学学报，2007，9(6)：37-38.
[7] 李江帆.《灵枢·五色》篇"色部"划分研究[D]. 北京：北京中医药大学，2019.
[8] 位庚，周睿，李福凤. 中医面诊脏腑分属理论的研究概况[J]. 求医问药(下半月)，2013，11(2)：340-341.
[9] 印会河. 中医基础理论[M]. 上海：上海科学技术出版社，1984：5.
[10] 张景岳. 类经图翼·类经附翼·质疑录[M]. 太原：山西科学技术出版社，2013：1.
[11] 刘峰. 中医望诊中全息理论的应用[J]. 亚太传统医药，2014，10(16)：40-41.
[12] 瞿岳云. 祖国医学"缩影"理论初探[J]. 辽宁中医杂志，1982，9(5)：10-14.
[13] 李乃民，曲晓峰，刘珊，等. 有关舌脏腑分区法的探讨[J]. 光明中医，2014，29(5)：895-898.
[14] 高也陶. 本末出候/望诊：《黄帝内经》理论和技术的现代研究[J]. 医学与哲学(A)，2016，37(5)：80-83.
[15] 王煜，柳树英，张丽君. 基于色度学 Lab 值分析"脾色环唇"脾虚证患者唇周颜色[J]. 西部中医药，2016，29(9)：44-47.
[16] 吴秀艳，王天芳，李永纲，等. 108 例肝炎肝硬化患者 FibroScan 检测值与面色变化的相关性分析[J]. 中医杂志，2014，55(16)：1401-1404.
[17] 吉杉，汪晓军. 肝硬化患者中医面部脏腑分区 RGB 色诊的研究[J]. 北京医学，2017，39(9)：972-973.
[18] 吉杉，汪晓军. 肝硬化患者中医面部脏腑分区 HSV 色诊的研究[J]. 北京医学，2016，38(9)：945-947.
[19] 马赟，汪晓军. 慢性肝炎患者面部色部区位点色度学差异性研究[J]. 北京医学，2016，38(9)：942-944.
[20] 张蓓蓓，汪晓军. 病毒性肝炎黄疸患者中医面部色诊的研究进展[J]. 北京医学，2015，37(12)：1207-1209.
[21] 马赟，汪晓军，贾富霞. 不同病情慢性肝炎患者面部各区位点色度值的比较研究[J]. 中国医药导报，2017，14(25)：85-88.
[22] 王鸿谟，张栋. 中医色诊学定位与红外热象数字化研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化，2004，6(4)：26-32.
[23] 陈伏兵，陈秀宏，张生亮，等. 模块二维主成分分析-人脸识别新方法[J]. 计算机工程，2006，32(14)：179-180.
[24] 蔡艺芳，李灿东. 面部望诊二维坐标体系的建立[J]. 福建中医学院学报，2008，18(1)：13-14.
[25] 唐旖旎，潘亚敏，周海伦.《黄帝内经》望诊仪应用于胃部疾病的诊断价值评价[J]. 上海中医药杂志，2017，51(S1)：39-41.
[26] ZHANG K，ZHANG Z，LI Z，et al. Joint Face Detection and Alignment Using Multitask Cascaded Convolutional Networks[J]. IEEE Signal Processing Letters，2016，23(10)：1499-1503.
[27] 刘敏，潘炼，曾新华，等. 基于 MTCNN 的坐姿行为识别[J]. 计算机工程与设计，2019，40(11)：3293-3298.
[28] 孔德壮，朱梦宇，于江坤. 人脸表情识别在辅助医疗中的应用及方法研究[J]. 生命科学仪器，2019，17(2)：43-48.
[29] 赵玉枝. 基于子午流注理论的 EH 中医证候特点及其与动态血压的相关性研究[D]. 北京：北京中医药大学，2018.
[30] 陈晖，刘全炯. H 型高血压的中医证型特点探讨[J]. 山西中医，2017，33(1)：49-51.
[31] 谭炜，王清海，靳利利，等. 气虚痰浊和肝火旺盛型高血压患者脑血管内皮功能对比研究[J]. 中华中医药杂志，2012，27(4)：961-963.
[32] 何云，陈晓虎. 高血压病动脉弹性及内皮功能和中医证型相关性研究[J]. 中国中医急症，2015，24(4)：647-649.
[33] 周敏，黄少芳，张乐春，等. 血尿酸水平与原发性高血压中医辨证分型的关系[J]. 世界中西医结合杂志，2018，13(10)：1403-1406.
[34] 汤峥丽，张晓一. 血尿酸水平与原发性高血压及中医各证型的关系[J]. 四川中医，2013，31(4)：73-74.
[35] 熊煜，张荣珍. 高血压病靶器官损害与中医证型相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志，2013，22(17)：1830-1832.

收稿日期：2021-02-14

（责任编辑：梁媛）

【中医多学科研究】

泄泻湿证患者肠道菌群特征分析*

李 琪，孙 悦，丁成华△，潘华平，齐城成，石国栋，董艳玉，李石林，袁丽霞
（江西中医药大学，南昌 330004）

摘要：目的：利用高通量测序技术探究肠道湿热证和寒湿困脾证泄泻患者肠道菌群特征。方法：选取 2018 年 4 月至 2019 年 5 月在江西中医药大学附属医院就诊、符合筛选标准的肠道湿热证和寒湿困脾证泄泻患者及健康志愿者各 12 例，提取 3 组人员的粪便样本 DNA，采用 Illumina Miseq 测序平台进行 16S rRNA 高通量测序，并采用生物信息学方法对测序结果进行处理与分析。结果：肠道湿热证泄泻患者、寒湿困脾证泄泻患者及健康人群的肠道菌群存在明显差异，其中肠道湿热证泄泻患者肠菌中变形菌门下的埃希氏志贺杆菌属、放线菌门下的双歧杆菌属及厚壁菌门下的毛螺菌科和丹毒丝菌属显著升高，寒湿困脾证泄泻患者肠菌中厚壁菌门下的 *Negativicutes* 纲及瘤胃球菌属显著增多，而健康对照组肠菌中拟杆菌门下的拟杆菌属显著富集。结论：埃希氏志贺杆菌属、双歧杆菌属、丹毒丝菌属及毛螺菌科丰度显著升高，可能是肠道湿热证泄泻患者的特征性表现，而 *Negativicutes* 纲及瘤胃球菌属丰度显著升高，可能是寒湿困脾证泄泻患者的特征性表现。同时上述两证型患者可能存在正气亏损的表现，在治疗过程中应注意正气的扶助。

关键词：肠道湿热证；寒湿困脾证；泄泻；肠道菌群
中图分类号：R241.25；R780.2 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0108-06

Characteristics of Intestinal Flora in Patients with Diarrhea Dampness Syndrome

LI Qi, SUN Yue, DING Cheng-hua△, PAN Hua-ping, QI Cheng-cheng, SHI Guo-dong, DONG Yan-yu, LI Shi-lin, YUAN Li-xia
(*Jiangxi University of Chinese Medicine*, *Nanchang* 330004, *China*)

Abstract: Objective: To explore the characteristics of intestinal flora in diarrhea patients with intestinal damp-heat syndrome and cold-dampness trapped spleen syndrome by using Illumina Miseq high-throughput sequencing technology. Methods: 12 healthy volunteers and 12 diarrhea patients respectively with intestinal damp-heat syndrome and cold-dampness trapping spleen syndrome in the Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine from April 2018 to May 2019 were selected. The fecal samples DNA of the 3 groups people were extracted. Then, Illumina Miseq sequencing platform was used for 16S rRNA high-throughput sequencing and bioinformatics methods were used to analyze the sequencing results. Results: There were significant differences in the intestinal flora between the patients with diarrhea of intestinal damp-heat syndrome, patients with diarrhea of cold-dampness trapping spleen syndrome and healthy people. Among them, the Escherichia-Shigella under the phylum of Proteobacteria, the Bifidobacterium under the phylum of Actinobacteria, the Lacetospiraceae and Erysipelotrichaceae under the phylum of Firmicutes were significantly increased in patients with intestinal damp-heat syndrome diarrhea, the Negativicutes and Ruminococcus which affiliated to Firmicutes were significantly increased in patients with cold-dampness trapping spleen syndrome diarrhea. While the Bacteroides which affiliated to Bacteroidetes in the healthy group were significantly enriched. Conclusion: The increased abundance of Escherichia-Shigella, Bifidobacterium, Lacetospiraceae and Erysipelotrichaceae probably indicated the manifest characteristic of patients with intestinal damp-heat syndrome diarrhea, while the increased abundance of Negativicutes and Ruminococcus probably indicated the manifest characteristic of patients with cold-dampness trapping spleen syndrome diarrhea. Meanwhile, patients with intestinal damp-heat syndrome diarrhea and cold-dampness trapping spleen syndrome diarrhea may have a loss of Healthy Qi, and attention should be paid to assisting Healthy Qi during the treatment.

Key words: Intestinal dampness-heat syndrome; Cold-dampness trapping spleen syndrome; Diarrhea; Intestinal flora

泄泻是临床常见疾病，以排便次数增多，粪质溏薄或完谷不化，甚至泻出如水样为主症，脾虚湿盛为其主要病机，肠道湿热证和寒湿困脾证是其常见证型[1]。现代研究表明，泄泻患者均存在不同程度的肠道菌群失调[2-4]，但不同证型泄泻患者肠道菌群是否存在差异有待进一步研究。本研究利用 Illumina Miseq 高通量测序技术探究肠道湿热证、寒湿困脾证泄泻患者及健康志愿者 3 类人群肠道菌群特征，可为泄泻的证候分型及后续的临床与实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 病例来源及分组

选取 2018 年 4 月至 2019 年 5 月在江西中医药

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81760842）-基于菌群特征研究湿热型与寒湿型泄泻腻苔形成机制
作者简介：李 琪（1993-），女，南昌人，在读博士研究生，从事中医基础理论与诊治规律研究。
△**通讯作者**：丁成华（1957-），女，南昌人，教授，博士研究生导师，从事中医诊法理论与临床研究，Tel：0791-85583549，E-mail：chenghuading@163.com。

大学附属医院就诊的肠道湿热证泄泻患者 12 例，其中男 10 例，女 2 例，平均年龄 55(24~69)岁，身体质量指数(body mass index，BMI)平均 22.87(19.69~25.94)kg/m^2。寒湿困脾证泄泻患者 12 例，其中男 7 例，女 5 例，平均年龄 60(31~76)岁，平均 BMI 22.08(19.29~25.68)kg/m^2。同时选取 12 例健康志愿者，其中男 2 例，女 10 例，身体均无重大疾患，近期无身体不适)纳入对照组，平均年龄 56(23~73)岁，平均 BMI 21.96(19.85~25.31)kg/m^2。3 组人群在年龄、BMI 指数方面比较差异无统计学意义(P>0.05)。

1.2　诊断标准

参照《泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)》中泄泻的诊断标准，具备全部主症和 2 项以上次症，参考舌脉即可辨证[1]。

1.3　纳入标准

符合上述诊断标准；近 1 个月内未服用益生菌、益生元、抗生素或中草药等可能对肠道菌群有影响的药物；自愿参与配合该研究并签署相关知情同意书。

1.4　排除标准

胃肠道手术史者；合并内分泌、心血管等可能引起胃肠道症状及菌群失调疾病的患者；药物原因引起的泄泻。

1.5　主要设备及仪器

GV-B-DNA-50 细菌基因组 DNA 提取试剂盒(北京鼎国昌盛生物技术有限公司)；ABI GeneAmp 9700 型 PCR 仪(美国 ABI 公司)；BCD-215SJV 型 -20 ℃冰箱(青岛海尔股份有限公司)；澳柯玛 DW-86L348 -80 ℃低温冰箱(澳柯玛股份有限公司)；XW-90A 型旋涡混合器(上海青浦沪西仪器厂)；DYY-6C 型电泳仪(北京伯乐生命科学发展有限公司)；TBS-380 微型荧光计(北京原平皓生物技术有限公司)；Illumina Miseq PE300 测序平台(美国 Illumina 公司)；CBIO-UV5 型紫外切胶台(北京赛百奥科技有限公司)。

1.6　标本采集

采集 3 组受试者新鲜粪便中间部分置于无菌采样管中，迅速放入无菌冰盒 2 h 内送至实验室，称取 200 mg 分装于 2.0 mL 无菌离心管并放入-80 ℃冰箱保存。每例受试者 1 次采集 2 份样品保存备用[5,6]。

1.7　粪便菌群 DNA 的提取

按照 DNA 提取试剂盒说明书提取样本总 DNA，利用 1%琼脂糖凝胶电泳及紫外分光光度计对抽提的基因组 DNA 进行浓度及纯度检测，筛选出优质样本使用通用引物 338F (5′-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3′) 与 806R (5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′)对样本 16 S rRNA 的 V3-V4 区域进行 PCR 扩增，扩增体系包括 5 × FastPfu Buffer 4 μL，2.5 mM dNTPs 2 μL，Forward Primer (5 μM) 0.8 μL，Reverse Primer (5 μM) 0.8 μL，FastPfu Polymerase 0.4 μL，模板基因 10 ng，并补足至 20 μL。PCR 扩增程序：95 ℃ 预变性 3 min，95 ℃ 30 s，55 ℃ 30 s，72 ℃ 30 s，30 个循环，72 ℃稳定 10 min 后 4 ℃保存，每个样本重复 3 次，并构建 PE 扩增文库，使用 Illumina Miseq PE 300 平台进行测序。

1.8　数据分析

将测序得到的原始数据进行过滤处理，再根据 97%的相似度对优化后的序列进行操作分类单元(operationaltaxonomicunits，OTU)聚类、剔除嵌合体，比对 Silva 数据库得到各样本的物种分类与注释信息。并基于美吉生物云平台(https://cloud.majorbio.com/)对样本进行多样性、物种组成、组间差异显著性检验及线性判别分析效应值(Linear Discriminant Analysis Effect Size，LEfSe)多级物种差异分析。

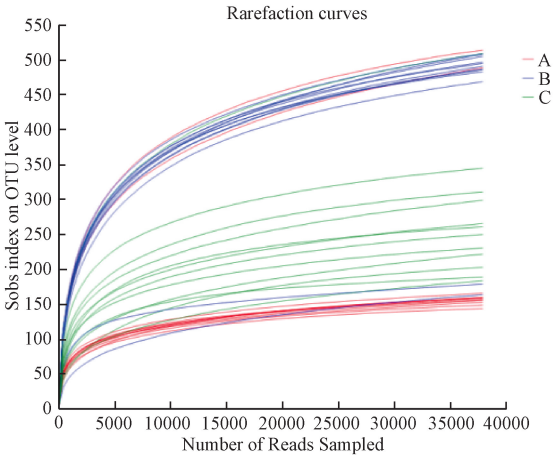
1.9　统计学方法

采用 SPSS20.0 软件进行统计分析，计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，非正态分布时采用 Wilcoxon 秩和检验，P<0.05 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　测序序列及稀释性曲线分析

测序数据经优化后共获得 2 219 796 条有效序列，平均 61 661 条。基于 OTU 聚类结果的稀释性曲线随样本序列数目增加趋于平坦，表明测序深度合理可以进行下一步分析(图 1)。



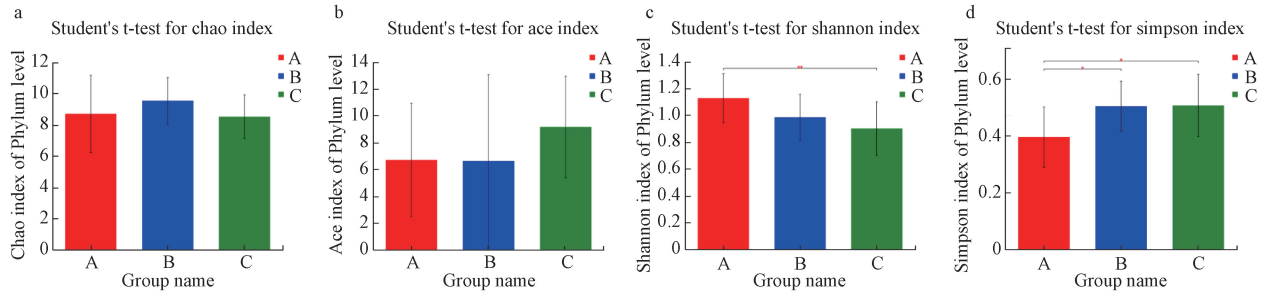
注：一条稀释性曲线代表一个样本，其中红色代表肠道湿热证泄泻组，蓝色代表寒湿困脾证泄泻组，绿色代表健康对照组

图 1　3 组样本 OUT 水平 Sobs 稀释性曲线图

2.2　α 多样性分析

α 多样性分析是反映每组样品内的物种菌群丰富度和均匀性的一种分析方法，常见的评估指数有 chao、ace、shannon 及 simpson，其中 chao 指数和 ace

指数常用于评估物种丰富度，指数越大丰富度越高；shannon 和 simpson 指数常用来评估菌群多样性和均匀度，shannon 指数越高、simpson 指数越低则说明菌群多样性越高[7]。图 2 示，肠道湿热证泄泻组菌群多样性高于寒湿困脾证泄泻组和健康对照组，差异有统计学意义，但丰富度差异无统计学意义，说明肠道湿热证泄泻组中某些菌的丰度变化较为突出。

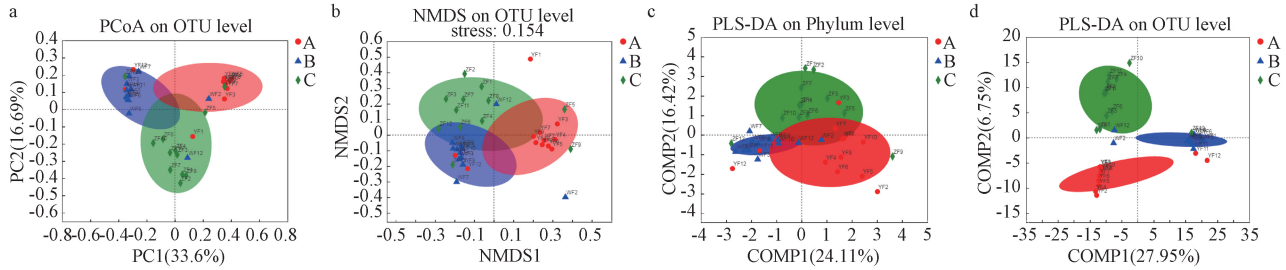


注：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$；图 a、b、c、d 分别代表 chao、ace、shannon 及 simpson 指数，红色代表肠道湿热证泄泻组，蓝色代表寒湿困脾证泄泻组，绿色代表健康对照组

图 2　3 组样本 α 多样性分析比较

2.3　Beta 多样性分析和分组分析

Beta 多样性分析和分组分析主要分析样本间微生物群落组成的相似性，样本距离越近则表示样本的组成越相似。基于主坐标分析（principal coordinates analysis，PCoA）与非度量多维尺度分析法（non-metric multidimensional scaling，NMDS）的 Beta 多样性分析及基于偏最小二乘法判别分析（partial least squares discriminant analysis PLS-DA）回归模型的分组分析表明，X、Y 轴两坐标系均不能将 3 组样本完全分开，但 3 组样本只有少部分混杂，且各组样本组内有明显聚类，说明 3 组样本间菌群结构存在差异（图 3）。



注：图 a 为 OTU 水平上基于 PCoA 分析法的 Beta 多样性分析，图 b 为 OTU 水平上基于 NMDS 分析法的 Beta 多样性分析，图 c、d 分别为门水平和 OTU 水平上基于 PLS-DA 分析法的分组分析，两点距离的远近代表样本组成的相似性程度，距离越近则样本的组成越相似，红色代表肠道湿热证泄泻组，蓝色代表寒湿困脾证泄泻组，绿色代表健康对照组

图 3　3 组样本 Beta 多样性分析和分组分析比较

2.4　物种组成分析

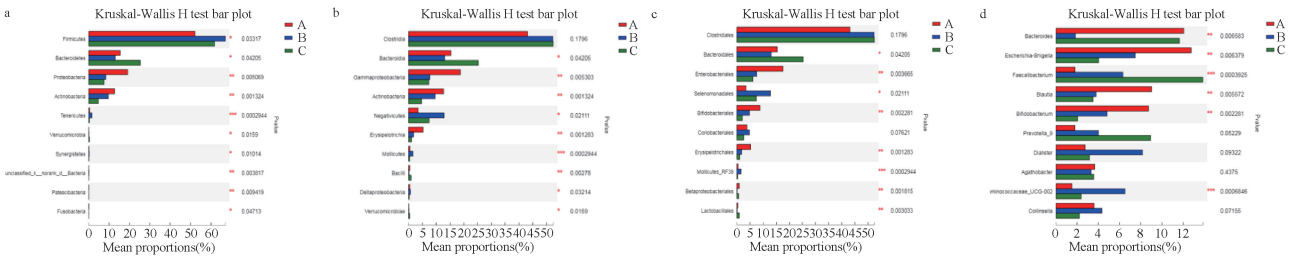
基于 70%的置信水平，与细菌数据库进行比对后发现，样本共有 16 个菌门、26 个菌纲、54 个菌目、97 个菌科、285 个菌属、526 个菌种、907 个 OTU，以下主要从门、纲、目、属这 4 个分类水平进行分析。

2.4.1　门分类学水平　据图 4a 可知，3 组样本的优势菌门均为厚壁菌门（*Firmicutes*）、拟杆菌门（*Bacteroidetes*）、变形菌门（*Proteobacteria*）、放线菌门（*Actinobacteria*）和柔膜菌门（*Tenericutes*）。其中厚壁菌门相对丰度最高，在肠道湿热证泄泻组、寒湿困脾证泄泻组及健康对照组中占比分别为 52.26%、67.06%、61.26%，其他各菌门在 3 组样本中的丰度亦各不相同。放线菌门、变形菌门在肠道湿热证泄泻组丰度较高，厚壁菌门、柔膜菌门在寒湿困脾证泄泻组中丰度较高，拟杆菌门在健康对照组中丰度较高，上述差异均有统计学意义（$P<0.05$）。

2.4.2　纲分类学水平　据图 4b 可知，3 组样本的优势菌纲均为梭菌（*Clostridia*）、拟杆菌（*Bacteroidia*）、丙型杆菌（*Gammaproteobacyeria*）、放线菌（*Actinobacteria*）、丹毒丝菌（*Erysipelotrichia*）、*Negativicutes*。除梭菌外，其他优势菌纲在 3 组样本中丰度差异均有统计学意义。其中，丙型杆菌、放线菌、丹毒丝菌在肠道湿热证泄泻组丰度较高，*Negativicutes* 在寒湿困脾证泄泻组丰度较高，拟杆菌在健康对照组中丰度较高（$P<0.05$）。

2.4.3　目分类学水平　据图 4c 可知，3 组样本的优势菌目均为梭菌（*Clostridiales*）、拟杆菌（*Bacteroidales*）、肠杆菌（*Enterobacteriales*）、新月形单胞菌（*Selenomonadales*）、双歧杆菌（*Bifidobacteriales*）、绒毛菌（*Coriobacteriales*）、丹毒丝菌（*Erysipelotrichales*）、柔膜菌（*Mollicutes_RF39*），除梭菌、绒毛菌外，其他优势菌目在 3 组样本中均存在显著差异。肠杆菌、双歧杆菌、丹

毒丝菌在肠道湿热证泄泻组丰度较高，新月形单胞菌、柔膜菌在寒湿困脾证泄泻组丰度升高，拟杆菌在健康对照组丰度较高（$P<0.05$）。



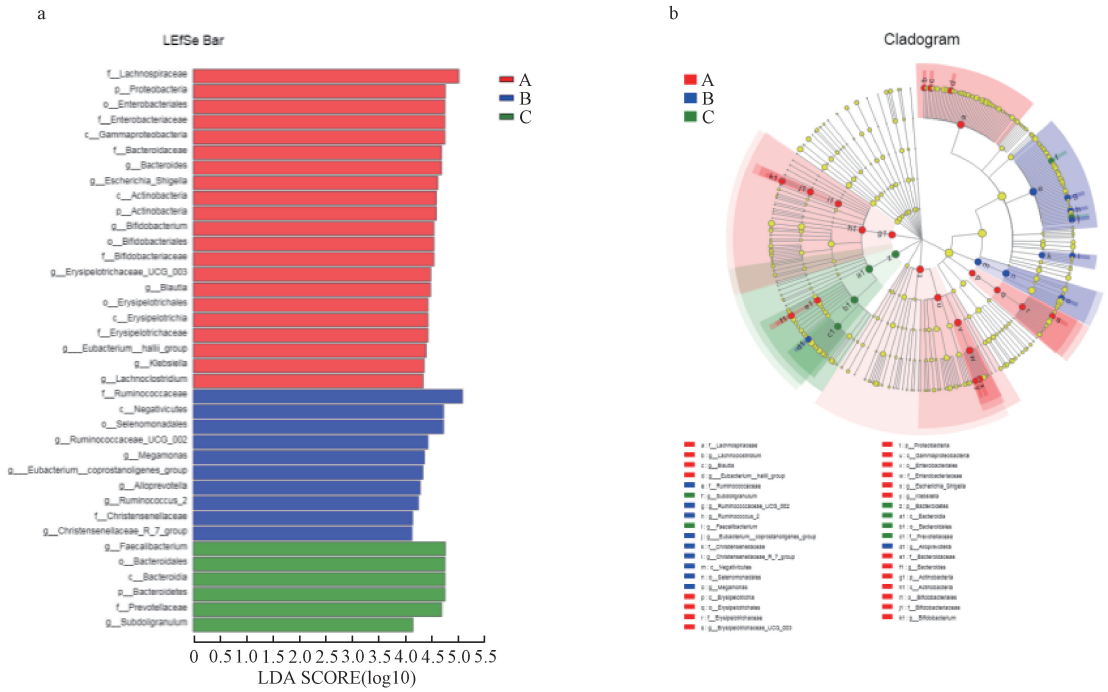
注：图 a、b、c、d 分别代表门、纲、目、属分类水平，红色代表肠道湿热证泄泻组，蓝色代表寒湿困脾证泄泻组，绿色代表健康对照组：$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$

图 4　3 组样本物种差异分析比较

2.4.4　属分类学水平　图 4d 可知，拟杆菌属（*Bacteroides*），埃希氏志贺杆菌属（*Escherichia-Shigella*），粪杆菌属（*Faecalibacterium*），布劳特氏菌属（*Blautia*），双歧杆菌属（*Bifidobacterium*），普氏菌属（*Prevotella_9*），小杆菌属（*Dialister*），柯林斯氏菌属 *Collinsella*），瘤胃球菌属（*Ruminococcus _ 2*、[*Ruminococcus*] _ *torques _ group*、*Ruminococcaceae _ UCG-002*），优杆菌属（[*Eubacterium*] *_hallii_group*），[*Eubacterium*] *_coprostanoligenes_group*，*Agathobacter*，*Megamonas* 等 15 种菌属在 3 组样本中均存在明显聚集，对排名前 10 的菌属进行差异分析发现，肠道湿热证泄泻组中埃希氏志贺杆菌属、布劳特氏菌属、双歧杆菌属丰度较高，寒湿困脾证泄泻组中瘤胃球菌属丰度较高，健康对照组中拟杆菌属、粪杆菌属丰度较高（$P<0.05$）。

2.5　LEfSe 多级物种差异判别分析

LEfSe 多级物种差异判别分析能从各分类水平显示差异显著物种。图 5a 示，肠道湿热证泄泻组主要富集变形菌门、放线菌门、丙型杆菌纲、放线菌纲、肠杆菌目、毛螺菌科、埃希氏志贺杆菌、双歧杆菌（目、科、属）及丹毒丝菌（纲、目、科、属），寒湿困脾证泄泻组主要富集 Negativicutes 纲、新月形单胞菌目、瘤胃球菌属，健康对照组主要富集拟杆菌（门、纲、目、科），与上述物种差异分析结果基本一致。而由物种层级树图（图 5b）可知，肠道湿热证泄泻组富集菌种主要来源于变形菌门下的埃希氏志贺杆菌属、放线菌门下的双歧杆菌属及厚壁菌门下的毛螺菌科及丹毒丝菌属，寒湿困脾证泄泻组富集的菌种主要来源于厚壁菌门下的 *Negativicutes* 纲及瘤胃球菌属，健康对照组富集的菌种主要来源于拟杆菌门下的拟杆菌属。



注：图 a 为线性判别分析（linear discriminant analysis，LDA）柱状图，LDA 分值越大代表该物种丰度对差异效果影响越大，图 b 为 Lefse 多级物种层级树图，圆圈从内到外依次代表门、纲、目、科、属水平，圆点代表各分类水平的物种，其中差异显著物种随组别进行着色，红色代表肠道湿热证泄泻组，蓝色代表寒湿困脾证泄泻组，绿色代表健康对照组

图 5　3 组样本 Lefse 多级物种差异判别分析

3 讨论

本研究比较了肠道湿热证和寒湿困脾证泄泻患者及健康人群的肠道菌群,发现上述3组样本肠道菌群确实存在差异,他们虽在各分类学水平上均具有相同的优势菌,但各优势菌在不同样本中的丰度差异明显。结合物种层级树图可知,该差异主要来源于菌属或菌科,即某一菌属或菌科的差异是导致其相应门纲目水平出现差异的原因。本研究中,肠道湿热证泄泻患者显著富集菌种来源于变形菌门下的埃希氏志贺杆菌属、放线菌门下的双歧杆菌属及厚壁菌门下的毛螺菌科和丹毒丝菌属,寒湿困脾证泄泻患者显著富集菌种来源于厚壁菌门下的*Negativicutes*纲及瘤胃球菌属,而健康对照组显著富集菌种为拟杆菌门下的拟杆菌属。

埃希氏志贺杆菌属归属于变形菌门丙型杆菌纲肠杆菌(科、目),是常见的食源性致病菌,可引起不同程度的泄泻甚至溶血尿毒症综合征[8];双歧杆菌属归属于放线菌(门、纲)下的双歧杆菌(科、目),具有降解碳水化合物为机体供能和减少炎症并修复受损肠黏膜的功效;而丹毒丝菌属归属于厚壁菌门下丹毒丝菌(纲、目、科),是一种人畜共患病的病原菌。感染该病原菌后在组织病理水平上可观察到多组织器官的毛细血管和微静脉内皮细胞肿胀变性,中性粒细胞及单核巨噬细胞浸润及微血栓的形成[9-11]。可见,肠道湿热证泄泻患者的特征性表现是与炎症相关的菌群增多,这与既往研究中湿热证与炎症相关结果相符[12,13]。值得注意的是,厚壁菌门梭菌(纲、目)下的毛螺菌科在肠道湿热证组亦显著富集,包括毛螺菌属、布劳特氏菌属等,目前研究认为该菌科主要与代谢紊乱相关[14],其可促进Ⅰ型糖尿病的发生[15],且与肥胖症呈正相关[16],这似与肠道湿热证主要表现为炎性反应不符。其实不然,中医认为肥甘厚腻多生湿热,通过高糖、高脂饮食可制备湿热证模型小鼠[17],临床上糖尿病、非酒精性脂肪肝、代谢紊乱综合征患者中湿热证型为常见证型。可见,湿热证在一定程度上与机体的糖、脂代谢紊乱相关,而肠道菌群可能在中间起到桥梁作用。这一点在临床报道中尚不多见,对其进行深入研究,或有利于完善湿热证的客观化研究和为代谢性疾病的防治研究带来新契机。

寒湿均为阴邪易伤阳气,阳主升主动,可协助机体运化水谷精微以维持人体正常生理机能,如阳气被遏,运化功能下降,可致机体产能不足,出现头晕、畏寒、乏力等类似西医低血糖的表现。同时,中医认为脾胃所运化的水谷精微是维持人体机能的最基本物质,这与西医血糖的功能相似。且有研究表明,阳虚、寒凝痰浊证患者血糖水平明显低于其他证型患者[18],可见寒湿困脾、损伤脾阳、致脾运失司,在一定程度上也会影响机体的血糖水平。瘤胃球菌属归属于厚壁菌门梭菌(纲、目)下的瘤胃球菌科,是胃肠道中分解纤维素和发酵抗性淀粉的主要菌属,其丰度和血糖值呈负相关,在糖尿病患者中丰度显著降低[19]。而其在本研究的寒湿困脾证泄泻患者中丰度明显升高,说明该证型患者确实存在血糖水平下降表现,可能与寒湿对脾阳的损伤有关。*Negativicutes*纲是厚壁菌门的一种,该菌纲在多种疾病或与疾病相关的不良嗜好人群中丰度显著升高,如克罗恩病术后早期内镜复发患者[20]、非小细胞肺癌患者[21]及长期吸烟[22]人群,且与肥胖呈正相关[23,24]。因此,*Negativicutes*纲可能是致病菌或条件致病菌,与泄泻等病症的产生相关且可影响机体的代谢功能。可见瘤胃球菌属和*Negativicutes*纲可能是寒湿困脾证泄泻患者的特征性菌群,对该菌的生理、生化、代谢途径等进一步研究,或有利于从客观和微观上阐释寒湿困脾证的发病机理。

拟杆菌属归属于拟杆菌(门、纲、目、科),是肠道的优势菌之一,对宿主健康起着重要作用,如参与机体的营养物质代谢,抑制机体炎性反应,影响宿主的免疫系统等[25]。按照中医的正邪理论,该菌对机体的营养、免疫、防御作用属于中医学“正气”范畴。寒湿均为阴邪易伤阳气,导致机体阳气(正气)亏损,运化、防卫功能下降。故机体受寒、湿之邪侵袭,可出现正气受损、拟杆菌丰度下降的表现,与本实验结果中拟杆菌属在健康人群中显著富集,而在肠道湿热证及寒湿困脾证泄泻患者中丰度下降结果相符。

当然,该研究样本均来自江西中医药大学附属医院,具有明显地域局限性;同时为确保实验数据的可靠性,对入选样本进行了严格筛选,导致样本量偏小且性别比例存在差异。研究表明,肠道菌群可因年龄、性别、地域、生活习惯等不同而表现出差异[26],因此上述不足可能会影响实验结果的准确性,后续应加大样本量,减少组间差异并进行多中心临床研究进行验证。

综上所述,肠道湿热证、寒湿困脾证泄泻患者与健康人群在肠道菌群上存在明显差异,其中变形菌门下的埃希氏志贺杆菌属、放线菌门下的双歧杆菌属及厚壁菌门下的毛螺菌科及丹毒丝菌属显著升高,可能是肠道湿热证泄泻患者的特征性表现,而厚壁菌门下的*Negativicutes*纲及瘤胃球菌属显著升高,可能是寒湿困脾证泄泻患者的特征性表现。值得注意的是,湿热证患者可能存在代谢紊乱的表现,肠菌中毛螺菌科及其代谢物质可能起到中间作用,在治疗过程中应注意其丰度变化和代谢性疾病的防治,同时上述两证型患者均表现为拟杆菌属丰度下降,即肠道益生菌数量下降,说明该证型患者可能存在正气亏损的表现,在治疗过程中应该注意补充益生菌或扶助正气。

参考文献：

[1] 张声生，王垂杰，李玉锋，等. 泄泻中医诊疗专家共识意见(2017)[J]. 中医杂志，2017,58(14):1256-1260.
[2] 刘晴，王垂杰. 肠道菌群失调致慢性腹泻的“脾虚”论治[J]. 中医药临床杂志，2017,29(12):2032-2034.
[3] 吴琼，王红. 慢性腹泻与肠道菌群失调[J]. 中华全科医师杂志，2018,17(10):778-780.
[4] 温建勋，张杰，朱燕燕，等. 婴幼儿腹泻患者肠道菌群分布特点研究[J]. 中国微生态学杂志，2018,30(9):1020-1023.
[5] 徐蓓蓓，黄益，叶毅，等. 慢传输型便秘患者肠道粪便菌群的变化特征[J]. 中国微生态学杂志，2020,32(4):420-424.
[6] 涂希晨，武才琪，王庆林. 不同养老方式老年人肠道菌群的差异性分析[J]. 现代医药卫生，2020,36(7):1041-1043.
[7] 陈勇. 高血压阴阳证候与肠道菌群特征的相关性研究[D]. 福州:福建中医药大学，2019.
[8] VALILIS E, RAMSEY A, SIDIQ S, et al. Non-O157 Shiga toxin-producing Escherichia coli-A poorly appreciated enteric pathogen: Systematic review[J]. Int J Infect Dis,2018,76:82-87.
[9] HOFSETH K, DALEN H, KIBSGAARD L, et al. Infectious tenosynovitis with bloodstream infection caused by Erysipelothrix rhusiopathiae, a case report on an occupational pathogen[J]. BMC Infect Dis,2017,17(1):12.
[10] VOLARD B, MIGNOT L C, PIEDNOIR E, et al. Systemic Erysipelothrix rhusiopathiae infection not associated with endocarditis highlighting bacteriological diagnosis difficulties Case report and literature review[J]. Ann Biol Clin (Paris),2016,74(3):306-312.
[11] 朱伟峰. 红斑丹毒丝菌 GAPDH 等分子致病作用研究及 DNA 聚合酶Ⅳ诊断标识验证[D]. 武汉:华中农业大学，2017.
[12] 赖重波. 马齿苋对大鼠湿热泄泻模型的作用研究[D]. 南宁:广西大学，2019.
[13] SHIN N R, WHON T W, BAE J W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota[J]. Trends Biotechnol, 2015,33(9):496~503.
[14] LIPPERT K, KEDENKO L, ANTONIELLI L, et al. Gut microbiota dysbiosis associated with glucose metabolism disorders and the metabolic syndrome in older adults[J]. Benef Microbes, 2017,8(4):545-556.
[15] KRYCH L, NIELSEN D S, HANSEN A K, et al. Gut microbial markers are associated with diabetes onset, regulatory imbalance, and IFN-gamma level in NOD mice[J]. Gut Microbes,2015,6(2):101-109.
[16] SUNG M M, KIM T T, DENOU E, et al. Improved Glucose Homeostasis in Obese Mice Treated With Resveratrol Is Associated With Alterations in the Gut Microbiome[J]. Diabetes,2017,66(2):418-425.
[17] 王涛. 两种不同方法建立大鼠湿热泄泻模型的比较研究[D]. 兰州:甘肃农业大学，2016.
[18] 唐巍，遇红，李江涛. 冠心病患者血中胰岛素、胰高血糖素与中医证候类型关系的研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2002,8(9):53-55.
[19] CHASSARD C, DELMAS E, ROBERT C, et al. Ruminococcus champanellensis sp. nov., a cellulose-degrading bacterium from human gut microbiota[J]. Int J Syst Evol Microbiol, 2012,62(1):138-143.
[20] MACHIELS K, POZUELO D R M, MARTINEZ-DE L T A, et al. Early Postoperative Endoscopic Recurrence in Crohn´s Disease Is Characterised by Distinct Microbiota Recolonisation[J]. J Crohns Colitis, 2020,14(11):1535-1546.
[21] SONG P, YANG D, WANG H, et al. Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients[J]. Thorac Cancer, 2020,11(6):1621-1632.
[22] YOON H, LEE D H, LEE J H, et al. Characteristics of the Gut Microbiome of Healthy Young Male Soldiers in South Korea: The Effects of Smoking[J]. Gut Liver, 2021,15(2):243-252.
[23] KIM M S, BAE J W. Spatial disturbances in altered mucosal and luminal gut viromes of diet-induced obese mice[J]. Environ Microbiol, 2016,18(5):1498-1510.
[24] AHMAD A, YANG W, CHEN G, et al. Analysis of gut microbiota of obese individuals with type 2 diabetes and healthy individuals[J]. PLoS One, 2019,14(12):e226372.
[25] ZENG Q, LI D, HE Y, et al. Discrepant gut microbiota markers for the classification of obesity-related metabolic abnormalities[J]. Sci Rep,2019,9(1):13424.
[26] 张家超. 肠道微生物组与人类健康[M]. 北京：中国原子能出版社，2018：101-102.

收稿日期：2020-07-07

（责任编辑：梁媛）

2022 年《中国中医基础医学杂志》征订启事

《中国中医基础医学杂志》是由国家中医药管理局主管，中国中医科学院中医基础理论研究所主办的学术性期刊。本刊于 1995 年元月创刊。本刊为中文核心期刊·中国医学类核心期刊。已为中国科学引文数据库、中国学术期刊光盘版、中国生物学文摘和文献、中文科技期刊等数据库收录。从 2020 年 1 期开始本刊发表的论文已被中国知网、超星、维普网、万方数据——数字化期刊群全文收录。

本刊设有理论探讨、实验研究、临床基础、针刺研究、方药研究、中医多学科研究、综述等栏目，适于中医及中西医结合科研、临床、教学人员阅读。本刊官网 www. zyjc. ac. cn。若想获得更多信息，可通过微信公众号搜索“中国中医基础医学杂志”进行关注。

国内刊号：CN 11-3554/R；国际刊号：ISSN 1006-3250。

本刊为月刊，每月 28 日出版。版面大 16 开，正文 144 页。每册定价 15 元。国内各地邮局均可订阅，国内邮发代号为：80-330；国外邮发代号为：M-4690，中国国际图书贸易集团有限公司（北京 399 信箱）订阅。

【中医多学科研究】

基于 SWOT 分析的中医药文化对外传播策略探析*

刘 成[1]，钟海桥[1]，王小芳[1]，陈 易[1]，朱建平[2△]
（1. 江西中医药大学人文学院，南昌 330004；2. 中国中医科学院中国医史文献研究所，北京 100700）

摘要：作为中华民族优秀传统文化的重要组成部分，中医药文化在社会主义文化繁荣发展的时代背景下，迎来了前所未有的发展机遇。本文采用 SWOT 分析方法，分别从内部优势、内部不足、外部机遇与外部威胁四个方面对中国文化“走出去”战略背景下中医药文化对外传播的发展态势进行分析，指出了中医翻译缺乏规范的理论体系和统一的术语标准、中医翻译复合型人才缺口巨大等内部不足，贸易壁垒、中医药海外传播缺乏法律保障、文化差异、大部分海外国家缺乏相应规范化培训机制等外部威胁。并在明确中医药文化对外传播的内容与目的、促进中医翻译理论体系研究及术语标准化、加大国际合作与中医翻译人才培养、推动中医药相关文化产业发展四个方面提出相应建议，旨在丰富中医药文化对外传播策略，推动中医药文化更好地“走出去”。

关键词：中医药文化；对外传播；SWOT 分析；策略
中图分类号：R2-03 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0114-03

A Study on External Communication Strategy of Traditional Chinese Medicine Culture Based on SWOT Analysis

LIU Cheng[1], ZHONG Hai-qiao[1], WANG Xiao-fang[1], CHEN Yi[1], ZHU Jian-ping[2△]
(1. *School of Humanities of Jiangxi University of Chinese Medicine*, *Nanchang* 330004, *China*; 2. *China Institute for History of Medicine & Medical Literature*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*)

Abstract: As an important part of the excellent culture of Chinese Culture, TCM culture has ushered in its historic development opportunity against the background of the great prosperity and development of socialist culture. This paper is based on the analysis of the strengths, weaknesses, opportunities and threats of external communication of TCM culture in the background of the *Export-oriented* strategy of Chinese civilization by SWOT method. It also points out internal weaknesses such as the lack of standardized theoretical system and unified terminology standards of TCM translation, and the huge gap of inter-disciplinary talents in TCM translation, as well as external threats such as trade barriers, lack of legal safeguards and cultural differences. Meanwhile, it makes suggestions in identifying the content and purpose of international exchange of TCM culture, making greater efforts to invest more for the research of TCM translation theory system and the standardization of TCM terms, promoting the cultivation of TCM translation talents and the development of TCM culture industries, which aims to enrich the strategies of TCM culture external communication and promote the spread of TCM culture.

Key words: Traditional Chinese Medicine culture; External communication; SWOT analysis; Strategy

21 世纪初，中国文化“走出去”战略的提出在我国文化觉醒与复兴等方面起到了推动作用。作为中国文化的重要组成部分，中医药文化在中国文化“走出去”战略背景下，迎来了前所未有的良好发展势头。但在中医药文化对外传播过程中，仍然存在诸多阻碍其发展的内部与外部因素。因此，本文采用 SWOT 分析法，较为系统地分析中国文化“走出去”战略背景下中医药文化对外传播的发展态势，在抓住机遇基础上提出应对不足和威胁的措施。

*基金项目：江西省高校人文社会科学研究项目(YY19108)-译介学视域下《黄帝内经》文化负载词英译对比研究
作者简介：刘 成(1980-)，男，湖北麻城人，副教授，硕士研究生，硕士研究生导师，从事中医药翻译、中医文化传播研究。
△**通讯作者**：朱建平(1958-)，男，浙江江山人，研究员，博士研究生导师，从事中医医史文献、中医药名词术语规范化研究，Tel：010-64089107，E-mail：zhujp1958@163.com。

1 中医药文化对外传播的态势分析

SWOT 分析法又称态势分析法，它通过对研究对象进行系统分析来达到适时调整资源规划和策略安排的目的[1]。其中的 S 代表 Strengths，说明研究对象所具备的内在竞争优势，W(Weaknesses)指研究对象存在的内部不足，O 和 T 分别指代 Opportunities 和 Threats，代表影响研究对象发展的外部机遇与威胁。

1.1 内部优势分析

1.1.1 自身价值优势 随着新型冠状病毒肺炎(COVID-19)在全球范围内爆发，中医药在传染病防治方面积累的数千年经验得以运用，其优势也愈渐彰显[2]。中医药具有深厚的文化底蕴和独特的医学内涵，“尊重自然、顺应自然、以人为本”的理念贯穿中医药学始终，既符合人与自然的共生规律，又响应了新时代可持续发展的绿色健康战略号召，其价值优势还体现在独特的整体观念和辨证论治体系。整体观念强调整体性和统一性，辨证论治则在四诊合参的基

础上通过对病因、病位、病性、病势的判别进行立法、选方、施治,二者结合共赋中医药传奇篇章。

1.1.2 悠久的历史交流基础 中医药对外传播有着深厚悠久的历史。西汉伊始,汉武帝派张骞出使西域,开辟了一条链接亚非欧的古代陆路商贸路线,中医药自此成为古丝绸之路沿线国家交流合作、为沿线民众共享共建的卫生资源[3]。唐宋时期至金元时期,造船业兴起,政府对文化与经贸对外交流合作的重视促使中草药海外进出口贸易逐渐扩大。明清时期,郑和七次下西洋将诸多中医诊疗技术与中药材带出国门,并带回百余种海外药材和海外医疗文献,极大地丰富了中医药学体系。同时,中西医文化交流在西方传教士的助力下拉开序幕。

1.1.3 良好的现代交流平台 现代孔子学院的海外发展也为中医药文化对外传播奠定了良好基础。截至 2018 年底,我国 548 所孔子学院已陆续在全球 154 个国家和地区设立[4]。孔子学院在向世界展示中国风采、推广中国优秀语言文化的同时,也逐渐增进世界对中医药文化的了解认识。据统计,截至 2016 年全球共有 78 个国家地区的 240 余所孔子学院开设了中医药文化课程[5]。随着孙春兰在第十三届孔子学院大会上鼓励更多的孔子学院因地制宜开设中医特色课程[6],充分利用孔子学院等中外语言文化交流合作中心开展中医文化交流意义重大。

1.2 内部不足分析

1.2.1 中医翻译缺乏规范的理论体系 王朝辉[7]指出,中医译界存在重实践轻理论的译风。我国中医药文化对外传播尚处于初期,中医翻译理论体系缺乏被众专家学者所广泛认可的统一标准,整体尚处于各家争鸣的阶段。李照国[8]曾提出“约定俗成、自然对应、形意结合、多法并举”的中医翻译标准化原则;有专家学者(如程玲[9])则强调文化层次的重要性。在归化与异化两种中医翻译策略的选取上,毛红[10]提出中医英译过程中要结合文化因素,避免翻译时过度归化的现象,尽可能地采用异化保留中医的文化特色;郭先英[11]认为,就译介中医的基本理念到西方为西方人所理解和接受而言,归化功不可没,异化则更有利于保留东方哲学和文化内涵,让西方人更好地了解博大精深的中医理论;尹宜宜[12]认为在中医英译中,归化和异化两种翻译策略应并重并举,不应厚此薄彼。

1.2.2 中医药名词术语翻译存在的主要问题 中医药名词术语翻译是中医药文化“走出去”的关键。然而中医药名词术语翻译存在“一词难译”“一词多义”等问题。一些看似简洁的中医术语实际上具有深厚内涵,没有一定的中国语言文化功底和中医药理论知识储备的译者很难将其准确转换成对应的目标语言。除“受译者主体性视域下的文化误读”[13]的直接影响外,还有“译者难以在目标语中找到准确对等的表达,将源语转化为目标语读者所能熟悉和承受的语言(如三焦、小青龙汤、辨证论治等)”,共同成为了“一词难译”的主要原因。而“一词多义”难题体现在部分中医专业名词术语含义丰富且使用灵活中。有时同一个中医药名词术语在不同搭配下具有不同的含义,有时一个名词术语所具有的复杂含义无法用一种译法来概括,如“小便难”可为因发汗等身体津液大量耗损导致的无以化生,也可为因胃气衰败失于受纳腐熟水谷精微而致的津液化生无源。单纯的将其译为“dysuria”略有不当,同时还需与“小便不利”的译法区分。除此之外,不同时代、不同医家对于相同的术语也可能存在不同的看法。中医药名词术语英译标准化道路虽艰,在国内外中医药专家学者的共同努力下,已初有成效(见表 1)[14],但中医药术语标准化之路仍任重而道远。

表 1 中医药名词术语标准化部分著作

时间	著作名称	研究机构
2004	《中医药学名词》	全国科学技术名词审定委员会、中医药学名词审定委员会
2006	《中华人民共和国国家标准中医基础理论术语》	国家中医药管理局、辽宁中医药大学
2007	《WHO 西太平洋地区传统医学名词术语国际标准》	WHO 西太区
2008	《中医基础名词术语中英对照国际标准》	世界中医药学会联合会
2013	《针灸学通用术语》	中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局、中国国家标准化管理委员会

1.2.3 中医翻译复合型人才缺口巨大 中医药对外传播的专业人才培养力度不够、模式不优,阻碍了中医药文化更好地“走出去”。在中国文化“走出去”战略背景下,为了更好地适应新时代中医国际传播需求,必须大力培养同时具有中医药知识技能储备和扎实翻译功底的复合型、外向型翻译人才[15]。目前,中医翻译市场拥有广阔的前景,然而中医翻译复合型人才的缺口仍非常巨大。传统落后的翻译人才培养理念,不完善的专业和课程设置,缺乏权威性规范的中医英译教材,教学与实践脱节等[16]都成为中医翻译人才短缺的原因。

1.3 外部机遇分析

1.3.1 经济方面的保障 中医药文化“走出去”是一种优秀文化的对外传播,不仅要求文化自身在各国中具有独特之处,还需要以一定的物质条件为基础。随着经济全球化发展步伐加快,全球经贸往来与各地经济文化交流大环境为中医药文化对外传播创造了良好的前提条件。经济全球化浪潮中,我国在改革开放与社会主义市场经济的推动下,人民生活总体上达到小康水平,为中医药文化对外传播创造了必要的物质条件。

1.3.2 政策方面的支持 十八大以来,国家对

推进中医药文化建设工作的力度不断增大,为中医药文化“走出去”提供了良好的政策支持。以“一带一路”倡议为例,根据国家中医药管理局与国家发展和改革委员会联合印发的《中医药“一带一路”发展规划(2016~2020 年)》[3]调查研究显示,“十三五”期间,中医药在海外的发展境况得以改善,包括一带一路沿线在内的诸多国家和地区,对中医药的接受度与认可度不断提升,中医药文化已在 200 多个国家和地区得到传播。据悉[17],许多西方国家掀起的“针灸热”浪潮持续不退,针灸作为补充与替代医学在日常诊疗中得到了广泛运用,针灸技能培训教育机构也相继建立,针灸在美国联邦层面上更是有望被纳入社会医疗保险体系[18]。

1.4 外部威胁分析

1.4.1 贸易壁垒与缺乏法律保障 第一,经济全球化将全球经济发展紧密联系,部分实行贸易保护主义政策的国家为确保本国商品及市场免受外国商品市场竞争而限制进口,其建立的各种形式的贸易壁垒阻碍了包括中医药市场在内的诸多市场对外发展;第二,中医药在许多国家及地区尚未取得合法地位。许多国家的卫生及立法部门对中医药缺乏正确认识,相关法律政策与监管机制有待完善,使得海外的中医药传播缺乏保障。

1.4.2 文化差异巨大与其他限制因素 第一,中医药文化受元气论等古代哲学影响,其整体观念和辨证论治体系与现代医学理论体系存在根本差异,因此不易被西方读者理解;第二,随着中医药文化对外交流发展,越来越多的国家和地区开始接触并认识中医,但目前大部分国家地区缺乏对中医理论体系的规范化培训机制,或在发展过程中不能因地制宜地制定培训方案,导致海外中医从业人员水平参差不齐;第三,中医药科研创新投入力度亟需加大,成果转型缓慢,大部分国家地区对中医药创新成果也缺乏相应专利保护措施,严重制约了中医药在当地的进一步发展。

2 中医药文化对外传播的策略探析

2.1 明确中医药文化对外传播的内容与目的

明确中医药文化对外传播的内容与目的,有助于中医英译工作顺利开展。中医药文化对外传播的首要和直接目的是传承发展中医学,提升译者的文化认知和解读能力,是帮助目的语读者准确了解和学习中医药文化知识的必要途径。中医药文化对外传播应在确保中医药理论与技术知识内容传达准确的前提下,保留一定语言文化色彩。把中华传统文化根基在中医学领域实扎、深扎,而后更有助于译者将其推出国门、走向世界。

2.2 促进中医翻译理论系统研究及术语标准化

目前我国缺乏统一的中医翻译理论体系和术语规范标准,国内外中医翻译研究者之间的交流合作亟须进一步加强。先在现存认可度较高的各大标准下争取逐步逐块统一,再将成果与近年来中医翻译实践中的运用数据进行分析比对,共同建立一个宏观的理论指导体系,使之更加适用于中医药对外传播。如异化和归化在实现“文化对等”原则[19]方面的运用,目前就取得了较为统一的认知。在术语标准化方面,可结合现代计算机互联网技术,建立双语数据库[20],系统性收集已有中医译本,客观统计与准确标注相关高频词,为学者呈现出检索词的全部相关运用信息,更便于对比中医药名词术语翻译的普遍规律、变化特点以及趋势进程等。

2.3 加大国际合作与中医翻译人才培养力度

第一,政府相关部门应加大对中医翻译人才培养的力度和投入,鼓励各大中医药院校开设相关专业。参考“中医药文化进校园”[21]活动思路,蓄积静默流深之力,将中医翻译作为一门贯穿本科学习始终的渐进式课程;第二,结合各中医学科、文化学、传播学、翻译学等跨学科理论经验,编写权威的中医翻译教材,规范学生理论知识学习;第三,加强高层次交流与合作[22],改进中医翻译人才培养指导理念。顺应市场实际要求,加强国际沟通,提供中医翻译实践机会,联合培养中医翻译人才。如 2018 年上海中医药大学和德国汉堡大学中医中心、汉堡大学医学院职业教育学院合办了目前欧洲第一个以西医临床医学硕士为起点的中医研究生学位课程项目[23];第四,结合当代互联科技因地制宜开创新型海外教育模式,打破文化差异与地域限制等阻碍,使中医药教学更加生动具体。

2.4 推动中医药相关文化产业发展

近年来中医药文化的国际传播有发展之势,但仍缺乏具有代表性和影响力的文化产品与作品[24]。各地区应根据自身中医药发展现状并结合特有优势,逐步完善中医药文化传播体系,打造多层次、宽领域、深内涵的具有代表性的中医药文化品牌。其次,紧跟旅游 4.0 时代步伐,积极开发具有针对性的中医健康游线路[25],如中医治未病、中医食疗等。亦可对外推出具有当地中医药文化特色的个性化旅游线上服务,更好地将各地中医药文化特色与旅游产业和移动互联科技相结合[26]。同时,相关企业要完善中医药知识产权保护制度,加大对中医药产品技术创新及科研创新的投入,顺应市场要求,共同推动中医药产品走向世界。

3 结语

随着当前我国文化“走出去”步伐的加快,中医药文化对外传播前景光明。译事不易,道阻且长,好在行则将至,做则能成。相信在海内外学者通力合作下,中医药文化“走出去”工作能够早日克服内部

(下转第 137 页)

【临床基础】

中医眼科优势病种分布及思考*

张明明[1,2]，亢泽峰[1△]
（1. 中国中医科学院眼科医院，北京　100040；2. 中国中医科学院博士后流动站，北京　100700）

摘要：中医学是我国医疗卫生保健体系的重要组成部分，与西医学相比，其治疗优势体现在对功能失调性病变、原因不明或者病因病理复杂的疾病、病毒感染性病变以及疾病进入慢性期或缓解期等方面的干预。中医眼科学是中医学的重要分支，本文以不同类别的中医眼科优势病种为切入点，阐述了中医在诊治复发性眼表疾病、难治性眼底疾病以及退行性眼病方面的具体优势所在。同时又提出了三点战略目标，以期推动中医眼科优势病种诊疗的国际化，为健康中国和世界人民的眼健康提供中医方案。

关键词：中医；眼科；优势病种
中图分类号：R778　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0117-03

Distribution and Thinking of Dominant Diseases in Ophthalmology of Traditional Chinese Medicine

ZHANG Ming-ming[1,2], KANG Ze-feng[1△]
(1. *Eye Hospital*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100040, *China*;
2. *Postdoctoral Mobile Station*, *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*)

Abstract: Advantage refers to a situation and trend that is favorable and superior to the other side. Compared with western medicine, the advantages of traditional Chinese medicine are mainly embodied in three aspects. This paper classifies the dominant ophthalmic diseases of traditional Chinese medicine, and illustrates the advantages of recurrent ocular surface diseases, refractory fundus diseases and degenerative ophthalmopathy in the diagnosis and treatment of traditional Chinese medicine. A typical case of central serous chorioretinitis (CSC) was analyzed. In order to give full play to the unique advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of ophthalmopathy, this paper puts forward three strategic goals, in order to promote the internationalization of diagnosis and treatment of ophthalmic diseases of traditional Chinese medicine, and provide traditional Chinese medicine programs for the eye health of healthy people in China and the world.

Key words: Traditional Chinese Medicine; Ophthalmology; Dominant diseases

中医眼科学作为中医学的重要分支，是经过几千年无数医家在不断的医疗实践以及诊疗经验中总结形成的。它是科学与人文的融合，是独具中国特色的生命科学，同时又是一种传统科学和物心合一、高度思辨的哲学。随着现代化检查设备的更新完善，中医眼科学须继续坚持原创思维与原创优势，同时要重视并充分发挥中医药的综合优势，做到既不走样又不固步自封，确保中医药在中国的医疗卫生保健体系中发挥更大的作用。那么中医眼科的优势病种又体现在哪里？现详论之。

1　优势病种比较

《说文解字》云："优，饶也。[1]"本义富裕、充足，引申为优良，优势。"势，盛力权也"。势，本义权力，权势。优势是指有利于、优越于对方的一种态势、趋势。中医优势病种是相比较西医而言，指患者由疾病状态向健康状态转化过程中，在疗效上中医具有优势的病种。主要体现在以下方面：一是西医学目前尚无有效治法或可靠疗效，而中医有较好临床基础和较为突出的临床治疗效果，能充分体现中医辨证论治优势的病种；二是西医学治法或药物毒副作用较大，容易诱发药源性或医源性疾病，而中医治疗无上述弊端的病种；三是目前西医尚无良策的疑难病或重大疾病，中医在该疾病某个方面或环节或某一阶段显示出明显的治疗优势病种[2]。

临床诊疗过程中，中医对功能失调性病变、原因不明或者病因病理复杂的疾病、病毒感染性病变以及疾病进入慢性期或缓解期等具有独特的优势；而西医对器质性疾病、形体性疾病、原因单纯性疾病、病变明确性疾病或者疾病的急性或激烈阶段等治疗有一定的优势[3]，二者的不同点，其根源主要体现医学理论背景、医学理论体系的差异。

2　中医眼科优势病种

根据中医治疗眼科疾病的疗效（多来源于经验）而言，临床可分为三类。（1）单独中医治疗效果

*基金项目：国家中医药管理局岐黄工程亢泽峰岐黄学者工作室项目；北京市石景山区亢泽峰名医传承工作室项目
作者简介：张明明（1988-），女，内蒙古赤峰人，主治医师，从事中医眼科疾病的理论研究。
△**通讯作者**：亢泽峰（1964-），男，山西大同人，主任医师，教授，博士研究生，博士研究生导师，从事近视防控、眼表及角膜病、视网膜退行性病变、瞳神络病理论、中医眼科病证标准化及规范化研究，Tel：13552597717，E-mail：zefeng2531@163.com。

明显的疾病,主要有轻、中度干眼、慢性结膜炎、过敏性结膜炎、睑板腺囊肿、视疲劳、眼肌麻痹、眼睑痉挛等眼表疾病;中心性浆液性脉络膜视网膜病变、非缺血性视网膜静脉阻塞、调节性近视、首次玻璃体出血等眼底疾病;年龄相关性黄斑变性(玻璃疣期、浆液性脱离期)、高度近视性眼底病变(单纯黄斑出血)、视网膜色素变性等退行性疾病;(2)中医治疗能够改善症状的疾病,包括能够改善视功能的眼病,有年龄相关性黄斑变性(萎缩期)、视神经萎缩、缺血性视神经病变、视网膜动脉阻塞、缺血性视网膜静脉阻塞;能够改善眼部及全身症状的疾病有视神经脊髓炎;能够改善畏光流泪、疼痛等严重刺激症状有角膜水肿失代偿(角膜大泡病);能够防控近视进展、减少并发症的眼病有青少年近视及高度近视;(3)中西医结合能够治疗的疾病,如糖尿病视网膜病变围手术期,应用激光加中药可以有效保护视功能。糖尿病性黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性、高度近视性眼底病变,均可以采用抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)药物加中药,能够改善视功能,减少注射次数,防止复发。角膜内皮炎可以通过抗病毒药+中药,从而降低疾病的复发率。

因此表明,中医眼科的优势病种体现在多发性的眼表疾病、难治性的眼底疾病等方面,并且对一些退行性眼病有早期干预、阻断病程进一步发展的趋势。

3 中医药治疗眼病优势

3.1 眼表疾病

针对复发性眼病,如中、重度干眼、过敏性结膜炎、单纯疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)、葡萄膜炎等采用中医手段进行辨证治疗,具有良好的抗复发核心作用优势。

3.1.1 中、重度干眼 中、重度干眼全球发病率为 5%~50%,我国的发病率达 21%~30%,人群趋于年轻化[4]。临床具有干涩感、异物感、烧灼感、痒感、畏光、眼红、视物模糊、视力波动等症状,调查发现,71.3%的干眼患者有视疲劳的症状[5]。西医目前无特效药,中医药治疗中、重度干眼则独具疗效优势。笔者创新性提出干眼当从肝论治,以养血柔肝、解痉通络为治疗法则,组方养血润目汤,方药由全蝎、天麻、当归、山萸肉、蔓荆子等组成[6,7]。除此,中药熏蒸疗法、针灸对本病的治疗均具优势,能够很快解除患者干涩、畏光、睁眼困难等症状,恢复正常的工作生活[8]。

3.1.2 过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC) AC 是结膜对过敏原刺激产生超敏反应所引起的一类疾病,以Ⅰ型和Ⅳ型超敏反应为主。临床表现为奇痒难忍、眼红、异物感、畏光流泪等症状,查体可见结膜充血、水肿、结膜滤泡、乳头状增生等。因眼部奇痒难忍不能正常生活和工作,甚至可导致心理负担,引发失眠、抑郁、食欲减退等,严重影响生活质量,甚至并发角结膜炎危害视力。西医主要以手术、高浓度类固醇眼药水、类固醇口服药、睑结膜下类固醇药物注射、低浓度类固醇眼药水或眼药膏等治疗方法,只能暂时缓解症状,不能从根本上进行根治。长期应用非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂副作用大,易对眼表环境造成损伤,易患青光眼、白内障等。中医学认为本病的发生多与过敏体质有关,中医治疗遵循整体观念,从体质入手辨证治疗。主要采取对症治疗,以活血祛风燥湿、清热活血祛风、凉血活血、祛风化痰、散结止痒为基本治法。方药以荆芥穗、防风、金银花、连翘、地肤子、蛇床子、川芎、红花、知母、川椒等为主[9],能够抑制变态反应,改善特禀体质,使机体不再对过敏原敏感,从而使未过敏者不会过敏,已过敏者不再加重,痊愈者不再复发,从而疗效明显。

3.1.3 单纯疱疹性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK) HSK 在角膜病中致盲率占第一位,其反复发作是造成角膜病理损害而致盲的最主要因素,国际上尚无抗复发治疗药物,西医治疗主要以口服无环鸟苷,停药后容易复发。针对其复发关键环节,笔者从“伏邪内伤、新感即发”的“伏邪”理论为依据,创新性提出复发性 HSK 病因病机为“气虚邪留,邪热内伏”,在“扶正祛邪”治则指导下,提出“益气托毒、退翳明目”治法,改变以往单纯祛风清热解毒为主的治疗思路[10,11]。在急性期和恢复期采用整体辨证,中医药配合西医治疗,可缩短病程,降低复发率。

3.2 眼底疾病

在临证中,根据疾病在不同阶段(期)的临床特点(主症),分析各阶段的主要病机(病位、病性)。中医具有分期分证论治优势,如年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变等出血性眼病。

3.2.1 年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD) AMD 的发展是一个慢性进展过程,根据西医病理和中医病机的对应关系,遵循疾病发展的规律,中医治疗从病证结合出发,在临证中注重辨病与辨证相结合,采用病证结合、分期论治的诊疗思路,对不同发病阶段的患者实行个体化治疗,做到未病先防、已病防变,是降低 AMD 致盲率的一条有效途径。其中玻璃膜疣期、色素上皮脱离(pigment epithelium detachment, PED)期是进行干预治疗的关键环节,同时也是防盲治盲的节点及研究难点、热点。中医药治疗 AMD 玻璃膜疣期、PED 期能够早期干预,阻断病程向脉络膜新生血管(choroidal neovascularization, CNV)期的发展,是挽救 AMD 患者视力的最佳时机[12]。

3.2.2 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy,DR) DR 是难治性眼底疾病之一,临床分为非增殖期和增殖期。非增殖期Ⅰ期以动脉瘤、小出血点病理产物为主,Ⅱ期则具有“硬性渗出”、出血斑的特点,Ⅲ期以“软性渗出”、出血斑病理产物为主。在针对非增殖期Ⅰ、Ⅱ期,中医采取益气养阴、活血通络法,能够防止非增殖期向增殖期发展,保持视功能。而增殖期Ⅳ期以新生血管、玻璃体出血为主,西医若采用激光光凝治疗可造成视网膜永久性损伤,导致视力下降、视野损伤。Ⅴ期以新生血管和纤维增生为特点,若以激光光凝加抗 VEGF 药物治疗为主,则缺乏高质量大样本研究证实,远期疗效不确定。Ⅵ期以新生血管和纤维增生、视网膜脱离为病理产物。根据分期论治原则,选用具有止血、活血、凉血、化瘀的中药治疗,能够维持视功能,保护视神经,防止疾病进一步发展的优势作用。

3.2.3 难治性葡萄膜炎黄斑水肿 本病由多种葡萄膜炎并发黄斑水肿,是致盲的重要原因。西医主要给予激素、免疫抑制剂治疗但难以根治,在减药、停药后易复发,长期使用全身毒副作用大。依据“病有痰饮者,当以温药和之”[13]“外饮治脾,内饮治肾”[14]的理论优势特色,提出以益气温阳利水、活血通络明目立法,组方“益气固肾方”治疗该病,能减轻或消褪黄斑水肿,提高视功能,降低复发率,减少激素用量,避免使用免疫抑制剂,减低全身并发症,明显改善全身症状,提高生活质量[15]。

3.3 难治性眼病

在眼科疑难病、重大病,如病理性近视黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿、年龄相关性黄斑变性息肉样脉络膜血管病变(polypoidal choroidal vasculopathy,PCV)、CNV 期的治疗中,中医药具有协同治疗、增加疗效的优势。

以病理性近视黄斑变性为例,该患病率占高度近视的 1.7%~2.1%,并发 CNV 是损害视力致盲的最重要原因[16]。抗 VEGF 治疗是西医主要治疗手段,但目前价格昂贵,复发率高、眼内感染风险大。若采取手术及光动力疗法易形成瘢痕,远期疗效差[17]。单独中医治疗该病具有治法安全、毒副作用小等优势。如单纯性黄斑病变(漆裂纹样黄斑病变)西医没有特效方法,而中医经过辨证予以养血补肾明目方论治,漆样裂纹样黄斑出血可运用和血明目片治之,萎缩样病理性近视黄斑病变可采用具有益气养阴、活血通络法之仲景方加减,能够保持视功能,改善眼部及全身症状。在疾病某一阶段,西医加中医药协同治疗,具有增加疗效的优势。如在新生血管性病理近视黄斑病变临床诊疗时,加减驻景方协同西医抗 VEGF 治疗,可减少注射次数,增加疗效,降低复发率,维持或提高视功能的优势。

4 思考及展望

优势病种离不开对疾病或疾病阶段独特的诊疗技术、中药方剂、特色诊疗方法、院内制剂、特色诊疗设备的应用。对优势病种的研究常常与新技术、新药物、新疗法、新设备等的研发和应用密切相关,需大量投入[18]。推进中医优势病种临床研究是提高中医防病治病能力的有效途径[19]。

目前,中医眼科学相较其他学科缺乏高水平临床研究平台,针对中医药治疗眼病的临床评价体系尚未形成,高水平的中医眼科临床研究较少,与中医眼科的旺盛需求不相适应。根据《中医药发展意见》中所筛选 50 个治疗优势病种,中医眼科能否入选 1~2 个病种,是中医眼科人的目标! 基于此提出三点战略目标,一是促进中医临床防治理论的创新与突破,通过实施“面向临床的中医理论研究工程”,促进临床研究的突破与创新,从疑难眼病的理论创新到临床防治进行逐一突破,形成系列的高质量中医眼科循证证据;而完成优势病种的循证临床路径、临床实践医师/患者指南的研制,需要参考国际临床实践指南制订规范程序,同时依照中华中医药学会团体标准进行申报和研制。循证临床路径、医师/患者指南的研制应广泛邀请多专业领域专家,如临床专家、临床药师、循证医学专家、护理人员、决策管理者、患者等协作完成;二是打造中医眼科临床科研平台,研究开发中医眼科临床评价技术体系,形成以中医眼科临床研究能力为核心的临床医学与转化研究高地;三是培养大批具有中医眼科功底同时又具备国际视野的多学科结合的中医眼科临床研究人才,推动中医眼科的国际化,融入国际眼科发展大趋势,推动中医眼科优势病种诊疗的国际化。

中医眼科的优势不仅要长期保持,还需不断挖掘整理研究。坚持传承精华,守正创新,汇聚海内外眼科专家,以中医眼病为优势,继续深化眼病研究,着眼于难治病多发病,充分发挥中医药在治疗眼病的独特优势作用。目前“单打独斗”的模式已经难以适应时代要求,中医眼科发展离不开集智攻关,需要结合现代先进科学技术,提高中医临床服务能力。因此,中西医协同攻关是现代中医眼科发展的重心。促进中西医协同发展,才能更好地为健康中国和世界人民的眼健康提供优质的中医方案。

参考文献:

[1] 许慎. 说文解字[M]. 北京:中华书局,2012:239.
[2] 王永炎,曹洪欣. 中医优势病种研究[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2012:25.
[3] 烟建华. 中医优势病种专家调查及其理论探源[J]. 江苏中医,2001,22(9):1.
[4] 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 干眼临床诊疗专家共识(2013 年)[J]. 中华眼科杂志,2013,49(1):73-75.
[5] 张月,亢泽峰,刘彦江,等. 自拟养血润目汤治疗干眼的临床研究[J]. 中国中医眼科杂志,2014,24(2):12-15.

(下转第 144 页)

【临床基础】

不同中医证型高血压病患者脉压与 NLR、BIL、UA 的相关性分析*

朱飞飞[1,2]，金　华[1△]，靳利梅[1]，刘志军[3]，刘敏科[3]，苏莉莉[3]，刘双芳[1]，张俊鹏[1]，俞晓英[1]，徐兴华[1]

（1. 甘肃中医药大学，兰州　730000；2. 天水市中医医院，甘肃，天水　741000；3. 甘肃中医药大学附属医院，兰州　730000）

摘要： 目的：探讨不同中医证型高血压病患者脉压（pulse pressure，PP）与中性粒细胞/淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio，NLR）、血清胆红素（bilirubin，BIL）、血清尿酸（uric acid，UA）的关系，为高血压辨证分型提供客观化依据。方法：纳入高血压病住院患者 573 例并分为肝火亢盛证、肾气亏虚证、痰瘀互结证和阴虚阳亢证，健康体检者 34 例，记录血常规、生化全项、24 h 动态血压，比较健康体检组及各中医证型组高血压患者 24 h 平均脉压（24-hour mean pulse pressure，24 hMPP）、NLR、总胆红素（total bilirubin，TBIL）、间接胆红素（indirect bilirubin，IBIL）、直接胆红素（direct bilirubin，DBIL）、UA 的差异。结果：24 h MPP、NLR、TBIL、IBIL、UA 在健康体检组及各中医证型组间比较差异有统计学意义（$P<0.05$）；高血压病患者不同脉压水平 NLR、TBIL、IBIL、UA 差异有统计学意义（$P<0.05$）。经 Sperman 秩相关分析显示，健康体检组 24 h MPP 与 NLR、TBIL、IBIL、UA 未见明显相关；高血压病患者 24h MPP 与 NLR（$r_s=0.197$，$P=0.000$）、UA（$r_s=0.119$，$P=0.004$）呈显著正相关，与 TBIL（$r_s=-0.128$，$P=0.002$）、IBIL（$r_s=-0.138$，$P=0.001$）呈显著负相关，其中肾气亏虚证 24 h MPP 与 NLR（$r_s=0.201$，$P=0.037$）呈正相关，痰瘀互结证 24 h MPP 与 NLR（$r_s=0.247$，$P=0.001$）呈显著正相关，与 UA（$r_s=0.219$，$P=0.003$）呈显著正相关；阴虚阳亢证 24 h MPP 与 NLR（$r_s=0.177$，$P=0.009$）呈显著正相关，与 TBIL（$r_s=-0.203$，$P=0.003$）、IBIL（$r_s=-0.191$，$P=0.005$）呈显著负相关，与 DBIL（$r_s=-0.141$，$P=0.038$）呈负相关。结论：高血压患者 NLR、UA 的升高及 TBIL、IBIL 的降低与 24h MPP 的升高相关，高水平的 NLR、UA 与低水平的 TBIL、IBIL 可能加重高血压病动脉硬化，加速高血压病程进展。其中，高水平的 NLR 可能加速肾气亏虚证、痰瘀互结证、阴虚阳亢证组患者高血压病的进展，而高水平 UA 可能加速痰瘀互结证患者高血压的进展，低水平的 TBIL、IBIL、DBIL 可能加速阴虚阳亢证患者高血压的进展。

关键词： 高血压病；中医证型；脉压；中性粒细胞与淋巴细胞比；胆红素；尿酸；相关性

中图分类号： R544.1　　**文献标识码：** B　　**文章编号：** 1006-3250（2022）01-0120-06

高血压病是心脑血管风险的第一危险因素，具有慢性、多因素、无症状且无法治愈等特征[1]。明确发病原因、量化危险因素可以为高血压病的防治提供方向[2]。人体内的慢性炎症可能通过触发氧化应激引发内皮功能障碍，从而增加全身血管阻力引起高血压；促炎细胞因子还能够通过加速血管紧张素Ⅱ的生成增加醛固酮释放，作用于脑微血管中的受体诱导环氧酶 2 和前列腺素产生，激活交感神经等多种途径参与高血压的发展[3-5]。

脉压（pulse pressure，PP）是收缩压与舒张压之差。高血压病可引起一系列血管的病理生理变化，使动脉硬化、僵硬度增加，顺应性下降，致使脉压增大。脉压增大能够刺激动脉壁，进一步加重血管壁炎症反应程度[6,7]，加速高血压病进程。研究表明，原发性高血压病患者动态 PP 升高与炎症因素有关[8]。中性粒细胞与淋巴细胞比值（neutrophil to lymphocyte ratio，NLR）能反映机体的炎症程度，是全身炎症的可靠标志物[9,10]。高血压病患者的 NLR 水平随着血压的增长而增高，且高于血压正常者[11-13]。胆红素具有很强的抗氧化、抑制炎症反应、保护细胞的特性[14]，可通过有效阻断内皮细胞黏附分子 1 或细胞间黏附分子交联诱导的细胞活性氧生成，同时阻断二者介导的白细胞迁移，从而发挥抗炎作用[15]。未结合胆红素可通过 Toll 样受体 4/核因子-κB 信号通路保护肠道屏障功能，调节正常肠内稳态，抑制炎症反应[16]。研究发现，血清胆红素与高血压病患病率及收缩压水平呈负相关[17]。血清尿酸是体内嘌呤代谢的产物，高尿酸水平可以显著提高炎症因子的表达及促进活性氧的生成[18,19]，参与高血压的发生发展。脉压与 NLR、血清胆红素、血清尿酸均能通过炎症机制与高血压的发生发展相关。本研究通过分析不同中医证型高血压病患者脉压、NLR、血清胆红素、血清尿酸特征及脉压水平与此三者的关系，将中医证

*基金项目：甘肃省中医药管理局科研项目（GZK-2019-24）-不同中医证型高血压病患者心血管病风险评估研究；国家自然科学基金资助项目（81560716）-自发性高血压大鼠肠道菌群的结构特征分析与镇肝熄风汤的影响；国家自然科学基金资助项目（81860832）-基于“肠道菌群—5-HT 信号系统”探讨自发性高血压大鼠中枢-胃肠响应机制及镇肝熄风汤的影响；甘肃省高等学校科研项目协同创新团队项目（2017C-14）

作者简介： 朱飞飞（1992-），女，甘肃陇西人，硕士研究生，从事心脑血管疾病的中医药临床与研究。

△通讯作者： 金　华（1970-），男，陕西汉中人，教授，主任医师，从事心脑血管疾病的中医药临床与研究，Tel：0931-8625061，E-mail：lanzhoujinhua@126.com。

型与高血压病风险指标相结合,以期帮助临床对“证”的把握,更好地发挥中医药及中医诊疗技术防治高血压及其并发症的优势。本研究经甘肃中医药大学伦理委员会批准,伦理编号 2014014。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2014 年 6 月至 2019 年 12 月间于甘肃中医药大学附属医院住院的高血压病患者 573 例及健康体检者 34 例。高血压病患者年龄 30~72 岁,用中位数、四分位间距表示为 62.00(54.00,67.00),男性 248 例占 43.28%,女性 325 例占 56.72%。健康体检者年龄 40~65 岁,用中位数、四分位间距表示为 48.00(44.00,55.00),男性 15 例占 44.12%,女性 19 例占 55.88%。

1.2 西医诊断标准

参照《中国高血压防治指南 2010》制定[20]。在未用抗高血压药情况下,血压持续升高或 3 次以上非同日坐位收缩压(systolic blood pressure,SBP)≥140 mmHg 和(或)舒张压(diastolic blood pressure,DBP)≥90 mmHg,即可诊为高血压,并按血压水平将高血压分为 1、2、3 级。患者既往有高血压史,目前正在用抗高血压药,血压虽然低于 140/90 mmHg,亦应该诊断为高血压病。

1.3 中医辨证标准

参照《眩晕病(原发性高血压)中医临床路径实施方案》(试行)中有关中医辨证分型相关内容和专家建议制定[21]。阴虚阳亢证:眩晕头痛,腰膝酸软、心悸失眠,五心烦热,耳鸣健忘,舌红少苔,脉弦细而数。肝火亢盛证:眩晕头痛,急躁易怒,口干口苦,面红目赤,便秘溲赤,舌红苔黄,脉弦数。痰瘀互结证:眩晕首如裹,口淡食少,面唇发紫,舌胖苔腻、脉滑或舌质紫暗有瘀斑瘀点、脉涩。肾气亏虚证:眩晕、耳鸣或耳聋,发脱齿摇,腰酸困(外伤性除外),胫酸膝软或足跟痛,夜尿频多、尿后有余沥,舌淡苔白,脉沉细。

1.4 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医证候诊断标准;年龄 18 岁以上 72 岁以下;同意接受临床调查且配合完成一般情况记录及血常规、生化全项、24 h 动态血压等本次研究相关检查的高血压患者;病例资料完整、签署知情同意书者。

1.5 排除标准

继发性高血压病患者;严重的心律失常;合并严重肝、肾、造血系统、内分泌、代谢系统疾病的患者;患有肺部感染、泌尿系感染等感染性疾病、恶性肿瘤、创伤或 2 周以内的外科手术、自身免疫性疾病等影响 NLR 的疾病;精神病患者;病情危重且重复就诊患者。

1.6 观察指标

1.6.1 一般资料 包括性别、年龄、个人史、既往史等。

1.6.2 血压与脉压监测 对每个患者在调整药物及行有创检查之前,监测其动态血压(ambulatory blood pressure,ABPM),以获取 24 h 平均脉压(24-hour mean pulse pressure,24hMPP)。脉压分级参考国外 PIUMA 一项关于脉压与心血管风险的相关性研究,将 24h MPP 依据<45 mmHg、45~53 mmHg、>53 mmHg 的水平,分为 3 级进行分析[22]。

1.6.3 实验室指标 患者入院次日早 8 时空腹采静脉血,应用 SYSMEX XN1000 血细胞分析仪测定血常规,按照血常规检查结果计算中性粒细胞与淋巴细胞比值。应用 COBAS 8000 全自动化学发光分析仪测定血清胆红素,包括总胆红素(total bilirubin,TBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin,IBIL)、直接胆红素(direct bilirubin,DBIL)、尿酸(Uric Acid,UA)。

1.7 统计学方法

计数资料采用百分率或构成比进行描述,χ^2 检验分析,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法;非正态分布的计量资料以中位数、四分位间距 $M(Q_1,Q_3)$ 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两变量相关性采用 Spearman 秩相关分析,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料分析结果

表 1 示,健康体检者 34 例,高血压病患者 573 例,其中肝火亢盛证 62 例,肾气亏虚证 108 例,痰瘀互结证 186 例,阴虚阳亢证 217 例,各组间年龄比较差异有统计学意义($H=126.69$,$P<0.05$),肾气亏虚证组年龄大于其余各组。各组间性别比较差异无统计学意义($\chi^2=5.10$,$P>0.05$)。各组间脉压分级比较差异有统计学意义($H=37.84$,$P<0.05$)。

2.2 健康体检者及高血压病患者 24h MPP、NLR、TBIL、DBIL、IBIL、UA 比较

表 2 示,经 Kruskal-Wallis 检验,各组间 24h MPP、NLR、TBIL、IBIL、UA 比较差异有统计学意义($P<0.05$),DBIL 差异无统计学意义($P>0.05$)。与各中医证型组比较,健康对照组的 24 h MPP、NLR、UA 低于痰瘀互结证组($P<0.05$),TBIL、IBIL 高于肾气亏虚证组($P<0.05$)。各中医证型组经组间两两比较,肝火亢盛证组的 24h MPP 低于肾气亏虚、痰瘀互结、阴虚阳亢证组($P<0.05$),痰瘀互结证组的 NLR 高于肝火亢盛证组($P<0.05$),肝火亢盛证组的 TBIL 高于肾气亏虚证组($P<0.05$),肝火亢盛证组的 IBIL 高于肾气亏虚、痰瘀互结证组($P<0.05$),痰瘀互结证组的 UA 高于肝火亢盛、肾气亏虚和阴虚阳亢证组($P<0.05$)。

表 1 健康体检者及不同中医证型高血压病患者一般资料分析比较

证型	例数	年龄 [$M(Q_1,Q_3)$,岁]	性别/例		脉压分级/例		
			男	女	<45 mmHg	45~53 mmHg	>53 mmHg
健康对照组	34	48.00 (44.00, 55.00)	15	19	16	14	4
肝火亢盛证	62	47.50 (42.00, 54.25)	24	38	31	21	10
肾气亏虚证	108	64.00 (57.00, 68.00)	38	70	24	29	55
痰瘀互结证	186	63.00 (53.00, 66.00)	83	103	47	64	75
阴虚阳亢证	217	63.00 (57.50, 67.50)	103	114	52	72	93
统计值		$H=126.69$	$\chi^2=5.10$		$H=37.84$		
P 值		0.00	0.27		0.00		

表 2 健康体检者及不同中医证型高血压病患者 24h MPP、NLR、TBIL、DBIL、IBIL、UA 分布比较 $M(Q_1,Q_3)$

组别	例数	24h MPP/mmHg	NLR	TBIL/(IU/L)	DBIL/(umol/L)	IBIL/(umol/L)	UA/(umol/L)
健康对照组	34	45.00(39.75, 50.25)	1.62(1.47, 1.98)	13.05(10.65, 16.90)	4.30(3.85,5.65)	8.85(6.50,11.65)	291.00(260.25, 340.50)
肝火亢盛证	62	46.10(41.72, 52.40)	1.66(1.33, 2.22)	12.80(10.20, 16.80)	4.40(3.57,6.10)	8.60(5.80,11.70)	313.50(252.75, 362.50) *
肾气亏虚证	108	54.55(47.17, 60.92) #	1.85(1.31, 2.47)	11.05(8.80, 11.67) #	4.30(3.32,5.27)	6.65(5.00, 8.67) #	322.50(260.50, 364.00) *
痰瘀互结证	186	51.90(45.90, 58.62) #	2.07(1.53, 2.84) #	11.35(8.27, 11.37)	4.30(3.40,5.60)	6.90(4.97,10.60) #	352.00(295.25, 398.25)
阴虚阳亢证	217	52.10(46.35, 58.65) #	1.88(1.45, 2.67)	11.70(9.15, 11.87)	4.50(3.50,5.90)	7.10(5.35,10.55)	328.00(270.00, 376.50) *
H 值		50.458	17.509	14.744	2.949	17.460	24.251
P 值		0.002	0.002	0.005	0.566	0.002	0.000

注:与肝火亢盛证比较:#$P<0.05$;与痰瘀互结证比较:*$P<0.05$;NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,24 h MPP 为 24 h 平均脉压,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,IBIL 为间接胆红素,UA 为尿酸。

2.3 不同脉压水平高血压病患者 NLR、TBIL、DBIL、IBIL、UA 的比较

表 3 示,经 Kruskal-Wallis 检验,不同脉压级别间 NLR、TBIL、IBIL、UA 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),DBIL 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。NLR、UA 在<45 mmHg 水平最低,>53 mmHg 水平最高;TBIL、IBIL 在<45 mmHg 水平最高,>53 mmHg 水平最低。

表 3 不同脉压水平高血压病患者 24h MPP、NLR、TBIL、DBIL、IBIL、UA 比较 $M(Q_1,Q_3)$

脉压水平	例数	NLR	TBIL/(IU/L)	DBIL/(umol/L)	IBIL/(umol/L)	UA/(umol/L)
<45 mmHg	154	1.76(1.37, 2.33)	12.50(9.80, 16.60)	4.40(3.70,6.10)	7.75(5.60,11.20)	312.00(254.00, 366.00)
45~53 mmHg	186	1.80(1.43, 2.36)	11.80(9.20, 15.25)	4.40(3.40,5.50)	7.25(5.50,10.70)	334.50(286.75, 377.75)
>53 mmHg	233	2.29(1.56, 2.86)	10.90(8.20, 14.50)	4.30(3.30,5.60)	6.50(5.00, 9.25)	338.00(285.50, 386.00)
H 值		21.633	8.888	2.614	10.556	10.421
P 值		0.000	0.012	0.271	0.005	0.005

注:NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,IBIL 为间接胆红素,UA 为尿酸

2.4 健康体检者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的相关性分析

表 4 示,经 Spearman 秩相关分析,34 例健康体检者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、IBIL、DBIL 无明显相关。

表 4 34 例健康体检者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的秩相关分析(秩相关系数 r_s)

指标	NLR	UA/(umol/L)	TBIL/(IU/L)	DBIL/(umol/L)	IBIL/(umol/L)
24h MPP/mmHg	0.136	0.080	−0.106	−0.186	−0.125
NLR	−	0.338	0.092	−0.030	0.131
UA(umol/L)		−	0.092	−0.068	0.152
TBIL(IU/L)			−	0.768**	0.948**
DBIL(umol/L)				−	0.606**
IBIL(umol/L)					−

注:**$P<0.01$;NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值,24h MPP 为 24 h 平均脉压,TBIL 为总胆红素,DBIL 为直接胆红素,IBIL 为间接胆红素,UA 为尿酸

2.5 高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的相关性分析

表 5 示,经 Spearman 秩相关分析,573 例高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA 呈显著正相关($P<0.01$),与 TBIL、IBIL 呈显著负相关($P<0.01$),与 DBIL 无明显相关。

2.6 不同中医证型高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的相关性分析

表 6 示,经 Spearman 秩相关分析,肾气亏虚证组高血压病患者 24hMPP 与 NLR 呈正相关($P<0.05$);痰瘀互结证、阴虚阳亢证组高血压病患者 24h MPP 与 NLR 呈显著正相关($P<0.01$);痰瘀互

结证组高血压病患者 24h MPP 与 UA 呈显著正相关($P<0.01$)；阴虚阳亢证组高血压病患者 24h MPP 与 TBIL、IBIL 呈显著负相关($P<0.01$)，与 DBIL 呈负相关($P<0.05$)；肝火亢盛证组高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 无相关性。

表 5　573 例高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的秩相关分析比较(秩相关系数 r_s)

指标	NLR	UA(umol/L)	TBIL/(IU/L)	DBIL/(umol/L)	IBIL/(umol/L)
24h MPP/mmHg	0.197**	0.119**	−0.128**	−0.068	−0.138**
NLR	−	0.067	0.031	0.042	0.014
UA/(umol/L)		−	0.000	0.038	−0.006
TBIL(/IUl/L)			−	0.789**	0.955**
DBIL/(umol/L)				−	0.617**
IBIL(umol/L)					−

注：** $P<0.01$；NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值，24h MPP 为 24 h 平均脉压，TBIL 为总胆红素，DBIL 为直接胆红素，IBIL 为间接胆红素，UA 为尿酸。

表 6　不同中医证型高血压病患者 24h MPP 与 NLR、UA、TBIL、DBIL、IBIL 的秩相关分析比较(秩相关系数 r_s)

证型	指标	NLR	UA/(umol/L)	TBIL(IU/L)	DBIL/(umol/L)	IBIL/(umol/L)
肝火亢盛证	24h MPP/mmHg	0.030	0.169	−0.162	−0.103	−0.162
	NLR	−	−0.044	−0.089	0.001	−0.112
	UA/(umol/L)		−	−0.167	−0.118	−0.133
	TBIL/(IU/L)			−	0.663**	0.933**
	DBIL/(umol/L)				−	0.376**
	IBIL/(umol/L)					−
肾气亏虚证	24h MPP/mmHg	**0.201***	−0.135	0.104	0.148	0.069
	NLR	−	−0.022	−0.047	−0.014	−0.024
	UA/(umol/L)		−	0.028	0.040	0.029
	TBIL/(IU/L)			−	0.749**	0.939**
	DBIL/(umol/L)				−	0.508**
	IBIL/(umol/L)					−
痰瘀互结证	24h MPP/mmHg	**0.247****	**0.219****	−0.090	−0.073	−0.118
	NLR	−	0.093	0.133	0.102	0.111
	UA/(umol/L)		−	0.030	0.048	−0.001
	TBIL/(IU/L)			−	0.829**	0.963**
	DBIL/(umol/L)				−	0.687**
	IBIL/(umol/L)			*		−
阴虚阳亢证	24h MPP/mmHg	**0.177****	0.108	**−0.203****	**−0.141***	**−0.191****
	NLR	−	0.041	0.018	0.023	−0.007
	UA/(umol/L)		−	0.015	0.072	0.012
	TBIL/(IU/L)			−	0.812**	0.954**
	DBIL/(umol/L)				−	0.666**
	IBIL/(umol/L)					−

注：* $P<0.05$，** $P<0.01$；NLR 为中性粒细胞与淋巴细胞比值，24h MPP 为 24 h 平均脉压，TBIL 为总胆红素，DBIL 为直接胆红素，IBIL 为间接胆红素，UA 为尿酸

3　讨论

高血压是以体循环动脉压升高为主要表现的常见慢性病。长期高血压可损伤血管壁，导致动脉硬化和粥样改变，使血管弹性减低、管径狭窄，导致一系列心脑血管事件，最重要的为冠心病和脑卒中事件。PP 增大往往是动脉弹性减退、血管功能受损的重要标志。2018 年欧洲高血压指南将 PP ≥ 60 mmHg 作为动脉硬化的靶器官损害衡量标准之一[23]。此外，脉压与高血压病心、脑、肾等靶器官功能损害密切相关[24-26]。NLR 作为反映体内炎症程度的指标，与高血压的血压水平关系密切。初诊原发性高血压病患者 NLR 明显高于健康对照组；高血压病组患者 NLR 与收缩压及血压分级呈正相关[27,28]。NLR 与高血压患者血管、心、脑、肾等靶器官功能受损有关。胆红素可能通过降低血管的氧化应激、抑制炎症反应来阻止或延缓高血压的发生发展。研究发现，胆红素与高血压收缩压及患病率呈负相关[17]。胆红素水平与颈动脉中膜厚度值呈负相关，且与左心室重量指数呈负相关[29,30]。可见胆红素是高血压靶器官损害的保护因素。高尿酸水平可通过引发炎症反应及影响盐敏感性来升高血压，其与高血压发生及其心血管风险、靶器官损害密切相关[31,32]。以上指标可在一定程度上帮助高血压的预防、评估与管理。

中医学本无“高血压”这一病名,根据症状、体征将其归属于“眩晕、头痛、脉胀”范畴。随着病程的进展,终末器官功能受损,进而出现的临床症状又可归属于“中风、胸痹、水肿”等范畴。中医药防治高血压具有整体调节、多通道、多靶点的优势,发挥作用的关键在于临床医生对中医证型的把握。“证”作为中医诊断与治疗的核心,是对高血压病人群的进一步精准定位[33],也是个体化血压实现综合管理的契入点[34]。然而高血病病位不一,主要涉及“肝、脾、肾”,病理因素复杂,囊括“风、火、痰、瘀、虚”,病程具有进展性,兼证多样,证型处在动态变化之中,故高血压病“证”的规范化和客观化研究具有重要的临床价值。近年来,在中医学对高血压病因病机认识及现代医学对其病理生理研究不断深化的支撑下,以病证结合为模式,从微观角度进行高血压辨证分型的研究取得了一定进展。本研究以此为切入点,将中医证型与现代医学指标相结合,结果显示 24h MPP、NLR、TBIL、IBIL、UA 在健康对照组及不同中医证型间比较差异有统计学意义。健康对照组的 24h MPP、NLR、UA 低于高血压病各中医证型组,且明显低于痰瘀互结证组,而 TBIL、IBIL 高于各中医证型组,且明显高于肾气亏虚证组,说明健康对照组的动脉弹性好,炎症反应、血管内皮损伤较高血压患者轻。不同中医证型高血压病患者间比较,24h MPP、NLR、TBIL、IBIL、UA 差异有统计学意义。

24h MPP 由低到高依次为肝火亢盛证、痰瘀互结证、阴虚阳亢证、肾气亏虚证,其中肝火亢盛证低于痰瘀互结证、阴虚阳亢证、肾气亏虚证。提示肝火亢盛证组 24h MPP 最小,表明肝火亢盛证组高血压患者动脉弹性及血管功能较其他证型组损害轻。这可能与本组肝火亢盛证患者年龄最小、病程短、血管僵硬度低有关。NLR 由高到低依次为痰瘀互结证、阴虚阳亢证、肾气亏虚证、肝火亢盛证,其中痰瘀互结证高于肝火亢盛证,提示痰瘀互结证组 NLR 最大,表明其炎症水平最高。痰瘀之成与脏腑功能不健及气血津液运化失司密切相关,且痰瘀贯穿于高血压病发生发展的始终,二者均为有形实邪,聚于脉管可损伤血管内皮引发炎症,同时中医学将炎症因子均归属于“痰、瘀、毒”范畴[35],因而代表体内炎症水平的 NLR 较其他证型组高。TBIL 与 IBIL,肝火亢盛证>阴虚阳亢证>痰瘀互结证>肾气亏虚证。其中肝火亢盛证组 TBIL 高于肾气亏虚证,IBIL 高于肾气亏虚证、痰瘀互结证,提示肝火亢盛证组高血压患者 TBIL、IBIL 最高。这可能与本组高血压病患者年龄最小,属于高血压的初期阶段,血管内皮损伤较小有关。UA 水平肝火亢盛证<肾气亏虚证<阴虚阳亢证<痰瘀互结证,其中痰瘀互结证高于肝火亢盛证、肾气亏虚证、阴虚阳亢证,提示痰瘀互结证高血压病患者 UA 最高。这可能与高尿酸本就是代谢失常的产物,而痰瘀为机体脏腑功能失常,运化失司的产物有关。总之,高血压病是进展性疾病,而证是对疾病状态的反映,中医证型在某种程度上也反映着高血压进程。

高血压患者不同脉压水平间 NLR、TBIL、IBIL、UA 差异有统计学意义,脉压与 NLR 呈显著正相关,这与石晶晶等研究结果一致[36]。脉压与 TBIL 及 IBIL 呈显著负相关,与 UA 呈显著正相关,这与代晓明等研究结果基本一致[37]。健康对照组 24h MPP 与 NLR、TBIL、IBIL、DBIL、UA 未见明显相关。不同中医证型下,肾气亏虚证组高血压患者 24h MPP 与 NLR 呈正相关,这可能与肾气亏虚证组患者脉压差最大、年龄大有关,增大的脉压作用于血管内皮,发生炎症反应,炎症加速动脉硬化,使脉压进一步增大,且脉压也与年龄增长相关。痰瘀互结证高血压患者 24h MPP 与 NLR、UA 呈显著正相关,痰瘀是高血压病发生发展的病理基础,痰源于不归正化之津液,瘀成于运行不畅之气血,二者同源互化,壅阻脉道,使血压增高、动脉硬化、脉压增大,同时二者为有形实邪聚于脉管,更易刺激损伤血管内皮,促发炎症反应。阴虚阳亢证组高血压患者 24h MPP 与 NLR 呈正相关,与 TBIL 呈显著负相关,与 DBIL 及 IBIL 呈负相关。阴虚阳亢证以肝肾阴虚为本,肾阴虚衰为阴虚之始。肝肾同源,肾阴亏虚,水不涵木,肝阳偏亢,气机逆乱,气血运行剧烈,血管内皮受损严重,体内炎症程度较高,NLR 随之增高,而具有抑制炎症反应作用的总胆红素、间接胆红素、直接胆红素均降低,也与肝肾亏虚、正气不足有关。

本次研究结果表明,24h MPP、NLR、TBIL、IBIL、UA 在不同中医证型间存在一定的变化规律,可作为高血压病辨证分型的客观依据。高血压病患者高水平的 NLR、UA、低水平的 TBIL、IBIL 可能加重高血压病动脉硬化,加速高血压病程进展。在不同中医证型下,高水平的 NLR 可能加速肾气亏虚证、痰瘀互结证、阴虚阳亢证患者高血压病的进展,而高水平 UA 可能加速痰瘀互结证患者高血压的进展,低水平的 TBIL、IBIL、DBIL 可能加速阴虚阳亢证患者高血压的进展。

综上,中医学防治高血压有自己的独特优势,强调“治未病”“整体观念”“辨证论治”与西医高血压管理理念不谋而合[38]。“证”作为疾病一段时间内病因病机病性的综合状态,在中医经典理论的指导下,吸收现代医学检测手段的“微观辨证”,补充与拓展了传统的“望、闻、问、切”辨证手段。对中医证型与高血压病风险及其靶器官损害相关现代生物学指标进行研究,有利于更大程度地发挥中医药整体调节、多通道、多靶点的防治优势。

参考文献:

[1] MORAES-SILVA IC, MOSTARDA CT, SILVA-FILHO AC, et

al. Hypertension and Exercise Training: Evidence from Clinical Studies[J]. Adv Exp Med Biol,2017,1000:65-84.
[2] LEUNG AA, BUSHNIK T, HENNESSY D, et al. Risk factors for hypertension in Canada[J]. Health Rep, 2019,30(2):13.
[3] AGITA A, ALSAGAFF MT. Inflammation, Immunity, and Hypertension[J]. Acta Med Indones, 2017,49(2):158-165.
[4] SATOU R, PENROSE H, NAVAR LG. Inflammation as a Regulator of the Renin-Angiotensin System and Blood Pressure [J]. Curr Hypertens Rep, 2018,20(12):1-9.
[5] YU Y, ZHANG Z, WEI S,et al. Brain perivascular macrophages and the sympathetic response to inflammation in rats after myocardial infarction[J]. Hypertension, 2010,55(3):652-659.
[6] AMAR J, RUIDAVETS JB, BAL DIT SOLLIER C, et al. Relationship between C reactive protein and pulse pressure is not mediated by atherosclerosis or aortic stiffness[J]. J Hypertens, 2004,22(2):349-355.
[7] 张超,孙骏,张志琴,等.炎症状态与原发性高血压患者动态脉压的关系[J].中华高血压杂志,2009,17(2):171-172.
[8] 徐娟,孔凡龙,赵丽,等.蒙古族人群炎症标志物与平均动脉压及脉压关系[J].中国公共卫生,2014,30(7):944-947.
[9] 王铖,李红建.中性粒细胞/淋巴细胞比值与高血压关系的研究现状[J].右江医学,2018,46(4):491-494.
[10] ÇIMEN T, SUNMAN H, EFE TH, et al. The relationship between 24-hour ambulator- y blood pressure load and neutrophil-to-lymphocyte ratio[J]. Rev Port Cardiol, 2017, 36(2): 97-105.
[11] SRINIVASAGOPALANE B, ANDREW RAJARATHINAM S, BALASUBRAMAIYAN T. Clinical pertinence of neutrophil-to-lymphocyte ratio among hypertensives with different grades and duration of hypertension - an insight[J]. Clin Exp Hypertens, 2019,41(4):394-399.
[12] BELEN E, SUNGUR A, SUNGUR MA, et al. Increased Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients With Resistant Hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2015,17(7): 532-537.
[13] 刘建峰,华琦,罗鸿宇,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与原发性高血压及血压分级的相关性[J].山西医科大学学报,2015,46(6):519-522.
[14] THAKKAR M, EDELENBOS J, DORÉ S. Bilirubin and Ischemic Stroke: Rendering the Current Paradigm to Better Understand the Protective Effects of Bilirubin [J]. Mol Neurobiol, 2019,56(8):5483-5496.
[15] ZUCKER SD, VOGEL ME, KINDEL TL, et al. Bilirubin prevents acute DSS-induced colitis by inhibiting leukocyte infiltration and suppressing upregulation of inducible nitric oxide synthase[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2015,309 (10):G841 - G854.
[16] ZHENG JD, HE Y, YU HY, et al. Unconjugated bilirubin alleviates experimental ulcerative colitis by regulating intestinal barrier function and immune inflammation [J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(15):1865-1878.
[17] WANG L, BAUTISTA LE. Serum bilirubin and the risk of hypertension[J]. Int J Epidemiol, 2015, 44(1):142-52.
[18] XIE H, SUN J, CHEN Y, et al. EGCG Attenuates Uric Acid-Induced Inflammatory and Oxidative Stress Responses by Medicating the NOTCH Pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015,2015:214836.
[19] 李京秀,刘璟璐,鱼龙浩,等.高尿酸血症与高血压病相关性的研究进展[J].现代生物医学进展,2015,15(5):969-971.
[20] 刘力生.中国高血压防治指南 2010[J].中华高血压杂志,2011,19(8):701-743.
[21] 国家中医药管理局医政司.24 个专业 105 个病种中医诊疗方案(合订本 试行版)[M].北京:国家中医药管理局医政司,2012,(1):45-51.
[22] VERDECCHIA P, SCHILLACI G, BORGIONI C, et al. Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension[J]. Hypertension, 1998,32 (6):983-988.
[23] WILLIAMS B,MANCIA G,SPIERING W,et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension:The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension(ESH)[J]. Eur Heart J,2018,399(33):3021-3104.
[24] 周琳.高血压患者动态脉压、动态脉压指数与心房颤动发生的相关性[J].心脑血管病防治,2019,19(5):447-449.
[25] 刘燕君,杨达.动脉脉压与脑卒中的相关关系研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2018,16(14):2009-2012.
[26] KIM HL, KIM MA, SHIM WJ, et al. Sex Difference in the Association Between Brachial Pulse Pressure and Coronary Artery Disease: The Korean Women´s Chest Pain Registry (KoROSE) [J]. J Clin Hypertens (Greenwich),2017,19(1):38-44.
[27] YAYLA Ç, CANPOLAT U, AKYEL A, et al. Association of neutrophil-lymphocyte ratio with impaired aortic elasticity in newly diagnosed and never-treated hypertensive patients[J]. Blood Press Monit, 2015,20(3):127-31.
[28] 刘建峰,华琦,罗鸿宇,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与原发性高血压及血压分级的相关性[J].山西医科大学学报,2015,46(6):519-522.
[29] LYU QS, HUANG YQ. The Relationship between Serum Total Bilirubin and Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Prehypertension[J]. Ann Clin Lab Sci, 2018, 48(6):757-763.
[30] ZHOU T, CHEN X, LI Z, et al. Relationship between Serum Bilirubin and Left Ventricular Hypertrophy in Patients with Essential Hypertension [J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0125275.
[31] VIAZZI F, ANTOLINI L, GIUSSANI M, et al. Serum uric acid and blood pressure in children at c-ardiovascular risk [J]. Pediatrics,2013,132(1):e93-e99.
[32] MALOBERTI A, MAGGIONI S, OCCHI L, et al. Sex-related relationships between uric acid and target organ damage in hypertension[J]. J Clin Hypertens (Greenwich),2018,20(1): 193-200.
[33] 杨坤杰,黄敏,李霞,等.高血压中医证候规范化与客观化研究进展[J].中华中医药学刊,2017,35(1):239-242.
[34] 褚岩珺,刘志军.从高血压指南及中医辨证论治看血压管理的重要性[J].中医学报,2016,31(2):221-224.
[35] 马素豪,焦晓民.动脉粥样硬化与痰瘀互结关于炎性因子方面的相关探讨[J].实用中医内科杂志,2019,33(12):89-92.
[36] 石晶晶,王欢,胡元会,等.单纯收缩期高血压脉压分级与中性粒细胞、淋巴细胞相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(9):1077-1079.
[37] 代晓明,刘莉.脉压与 C 反应蛋白、血尿酸和血清总胆红素水平的相关性探讨[J].黑龙江医学,2014,38(1):6-7.
[38] 陈聪,周鹏,林谦.中医免疫调节治疗高血压的机制探讨[J].世界中医药,2020,15(11):1656-1661.

收稿日期:2021-01-23

(责任编辑:梁媛)

【临床基础】

2016~2020 年中药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价再评价*

于靖文[1,2]，卢泰成[1,2]，李　萌[1]，刘　震[1△]，王少丽[1]
（1. 中国中医科学院广安门医院，北京　100053；2. 北京中医药大学，北京　100029）

摘要：目的：对 2016~2020 年发表的中药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价（systematic review，SR）或 Meta 分析的方法学质量和证据质量进行再评价研究。方法：计算机检索 CNKI、万方数据、维普、CBM、PubMed、EMBase、Cochrane Library，手工检索其他渠道获得的文献以作为补充，搜索主题为中医药治疗慢性萎缩性胃炎的 SR/Meta 分析，检索时限为 2016 年 1 月至 2020 年 6 月。采用 AMSTAR2 量表进行方法学质量评价，应用 GRADE 软件对主要结局指标进行证据质量分级。结果：最终纳入 10 篇 SR/Meta，包含 55 个结局指标。AMSTAR2 量表评价结果显示，10 篇文献的质量等级均为较低，存在问题最多的 5 个条目是条目 2、3、4、7、10；GRADE 分级结果显示，10 篇系统评价结局指标的等级大部分为低或极低，导致降级的最主要因素是局限性，其次是不一致性、不精确性与发表偏倚。结论：目前中药治疗慢性萎缩性胃炎有一定的治疗优势，但无相关高质量的循证医学证据支持，近 5 年已发表的相关文献方法学质量及证据质量均有待提高，临床工作者在使用上述证据进行决策时仍需谨慎。

关键词：中药；慢性萎缩性胃炎；系统评价；再评价；AMSTAR2 量表；GRADE 分级
中图分类号：R256.3；R573.3^{+}2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0126-06

Traditional Chinese medicine Treatment For Chronic Atrophic Gastritis from 2016 to 2020: An Overview of Systematic Reviews

YU Jing-wen[1,2], LU Tai-cheng[1,2], LI Meng[1], LIU Zhen[1△], WANG Shao-li[1]
(1. *Guang' anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100053, *China*;
2. *Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*)

Abstract: Objective: Re-evaluate the methodological quality and evidence quality of systematic review (SR) or meta-analysis of Chinese herbal medicine treatment for chronic atrophic gastritis (CAG) published in 2016-2020. Methods: Computer retrieval of CNKI, WanFang, WeiPu, CBM, PubMed, EMBase, Cochrane Library. Search for SR/Meta analysis of Chinese medicine treatment for CAG, the search period is from January 2016 to June 2020. The AMSTAR2 scale was used for methodological quality evaluation, and GRADEpro was used to grade the quality of evidence for the main outcome indicators. Results: Totally 10 relevant systematic reviews and meta-analyses were included, including 55 outcome indicators. The AMSTAR2 scale evaluation results show that the quality of the 10 articles are all low, and the 5 items with the most problems are items 2, 3, 4, 7, 10; GRADE results show the grades of the 10 systematic reviews outcome indicators are mostly low or extremely low. The most important factor leading to degradation is limitation, followed by inconsistency, inaccuracy and publication bias. Conclusion: At present, Chinese medicine treatment of CAG has certain therapeutic advantages, but there is no relevant high-quality evidence-based medical evidence. The methodological quality and evidence quality of relevant published literature in the past 5 years need to be improved. Clinical users still need to be cautious when using the above evidence to make decisions.

Key words: Traditional Chinese medicine; Chronic atrophic gastritis; Systematic review; Overview; AMSTAR2 quality assessment; GRADEpro

慢性萎缩性胃炎（chronic atrophic gastritis，CAG）是指胃黏膜发生萎缩性改变后，伴或不伴有肠上皮化生和（或）异型增生的一种慢性胃部疾病，现代医学将其称为胃癌前疾病[1]。临床主要表现为上腹部饱胀不适、疼痛，部分患者可伴有乏力、焦虑、抑郁等全身或精神症状[2]。西医治疗 CAG 主要有根除幽门螺杆菌（HP），采用胃黏膜保护剂、内镜以及手术治疗[3]等方法，但上述治疗方法无法达到逆转此类病症的目的[4]。中医药在 CAG 的病因病机、辨证分型等方面具备完善的理论体系，同时具有多环节、多靶点、多途径综合治疗疾病的特点[5]，是当下脾胃病防治研究的热点之一。

近年来，多篇中药方剂治疗 CAG 的 SR/Meta 分析显示，中医药具有很好的临床疗效，但各系统评价

*基金项目：首都卫生发展科研专项项目（首发 2020-2-4152）-健脾通络解毒法干预慢性萎缩性胃炎的长期临床疗效评价研究；中国中医科学院广安门医院国家中医临床研究示范基地科研专项暨所级科研基金项目（2019S445）-基于真实世界中医药干预慢性萎缩性胃炎用药规律及方案优化研究
作者简介：于靖文（1997-），女，郑州人，在读硕士研究生，从事消化系统疾病的中西医结合临床与研究。
△**通讯作者**：刘　震（1972-），男，长春人，主任医师，硕士研究生导师，从事消化系统疾病的中西医结合临床与研究，Tel：010-63770688，E-mail：doctorliuzhen@126.com。

间的证据质量参差不齐,结局指标的统一性也存在较大争议,因此会给临床决策者带来一定的误导。系统评价再评价作为 21 世纪以来循证医学领域一种新兴的综合研究方法,因其信息量更大、证据强度更高、实用性更强的特点,受到医务工作者的广泛欢迎[6]。检索 CNKI、PubMed 等数据库发现,前期已有消化领域的研究者二次评价了 2016 年之前中医药干预 CAG 的相关系统评价[7],故该系统评价再评价将采用新版方法学质量评价工具 AMSTAR2 量表及 GRADE 系统对 2016~2020 年中医药治疗 CAG 的系统评价进行再评价,以具体了解中医药治疗 CAG 的二次研究现状,旨在为临床工作者应用中药治疗 CAG 提供更科学的决策依据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

计算机检索 CNKI、万方、维普、CBM、PubMed、EMBase、Cochrane Library 数据库,检索时限设置为 2016 年 1 月至 2020 年 6 月,检索策略均采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词包括慢性萎缩性胃炎、胃癌前病变、萎缩性胃炎及中医药、中医、中医治法、中医疗法、系统评价、系统综述、Meta 分析等,英文检索词包括 chronic atrophic gastritis, gastric precancerous lesions, Chinese medicine, traditional Chinese medicine, systematic review, meta analysis, systematic assessment 等,并根据具体数据库调整。手工检索及追踪相关学术会议论文、纳入文献的参考文献等作为补充。

1.2 纳入标准

中药治疗 CAG 的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的 SR/Meta 分析;明确诊断为 CAG 的患者,其性别、年龄、种族、职业、病程、疾病严重程度等不限;干预措施为应用中药(如中药汤剂、中成药等)或中西药物联合治疗;对照措施为单纯西药治疗;有明确的结局指标,如总有效率和临床综合疗效、胃镜下表现、病理组织学、HP 转阴率等。

1.3 排除标准

重复发表文献;数据无法二次提取的文献;综述、经验总结、动物实验或药理学等基础研究类文献;研究对象为 CAG 合并其他疾病的患者;已进行过再评价的文献;治疗组采用非中药治疗或中医联合外治法的方式(如穴位埋线、针灸治疗等);对照组采用中药或中成药治疗。

1.4 文献筛选及资料提取

由两位评价者独立筛选检索出的文献,汇总整理后按照纳入、排除标准判断是否纳入分析。对于存在歧义的文献则通过第三方协助指导决定是否纳入。提取内容包括第一作者、发表年份、文献数、干预措施、方法学质量评价工具及主要结论。资料提取、录入采取独立双盲方式规避错误。

1.5 方法学质量评价

根据 AMSTAR2 量表,两名评价者分别独立评价纳入 SR/Meta 分析的方法学质量,完成后进行交叉核对,若有争议由第三方裁决。该量表共计 16 个条目(其中关键条目为 2,4,7,9,11,13,15),根据评价标准满足程度评价为“是”“部分是”“否”,方法学质量等级结果为高、中等、低、极低质量。

1.6 证据质量评价

GRADE 系统用于评估 SR/Meta 分析中所有结果指标的证据质量。两名评价者独立评估研究的每个结果指标,完成后进行交叉核对。如果有任何争议由第三方决定。根据 GRADE 使用指南,证据质量可分为高、中、低和极低 4 个等级。

2 结果

2.1 文献检索流程及纳入结果

图 1 示,根据检索策略初检获得相关文献 101 篇,经逐层筛选后最终纳入 10 篇 SR/Meta 分析[8-17]。

2.2 纳入研究的基本特征

表 1 示,最终纳入 10 篇文献,包括中文 8 篇[10-17],英文 2 篇[8,9];期刊文献 7 篇[8-10,12,15-17],硕士论文 3 篇[11,13,14]。治疗组干预措施为中药或中西药联合,对照组干预措施为单纯西药治疗。

2.3 主要结局指标

2.3.1 总有效率和临床综合疗效 所纳入的文献中共有 5 篇[8,10-12,16]SR 合并分析了总有效率,结果显示中药治疗组的总有效率高于对照组,其中包括以辛开苦降、活血化瘀、益气活血为立法的中药治疗和四君子汤、柴胡疏肝散加减的经典方剂治疗。4 篇 SR[13-15,17]对临床综合疗效进行了合并分析,结果均显示出中药或中西药物联合治疗的临床综合疗效优于西药治疗组。

2.3.2 胃镜下表现 6 篇文献[10-14,17]对中药治疗 CAG 后的胃镜下表现进行了合并分析,结果表明应用中药治疗 CAG 与西药治疗相比可提高胃镜下疗效,诸如活血化瘀、辛开苦降、益气养阴的中医治法以及中成药摩罗丹,均能有效改善 CAG 患者的镜下表现。

2.3.3 病理组织学 7 篇文献[9-12,14,16,17]合并分析了中药治疗 CAG 患者的病理组织学情况,结果显示中药或中西药联合治疗 CAG 的病理组织学改善优于西药治疗。其中 2 篇[10,11]将胃镜下表现与病理组织学结果合并分析,结果显示应用活血化瘀法与单纯应用西药相比,在改善 CAG 患者的胃黏膜肠上皮化生方面更有优势。

2.3.4 HP 转阴率 共有 3 篇[11,12,15]SR 分析报告了应用中药治疗后 CAG 患者的 HP 转阴率这一结局指标。其中 1 篇[11]结果显示,应用益气活血

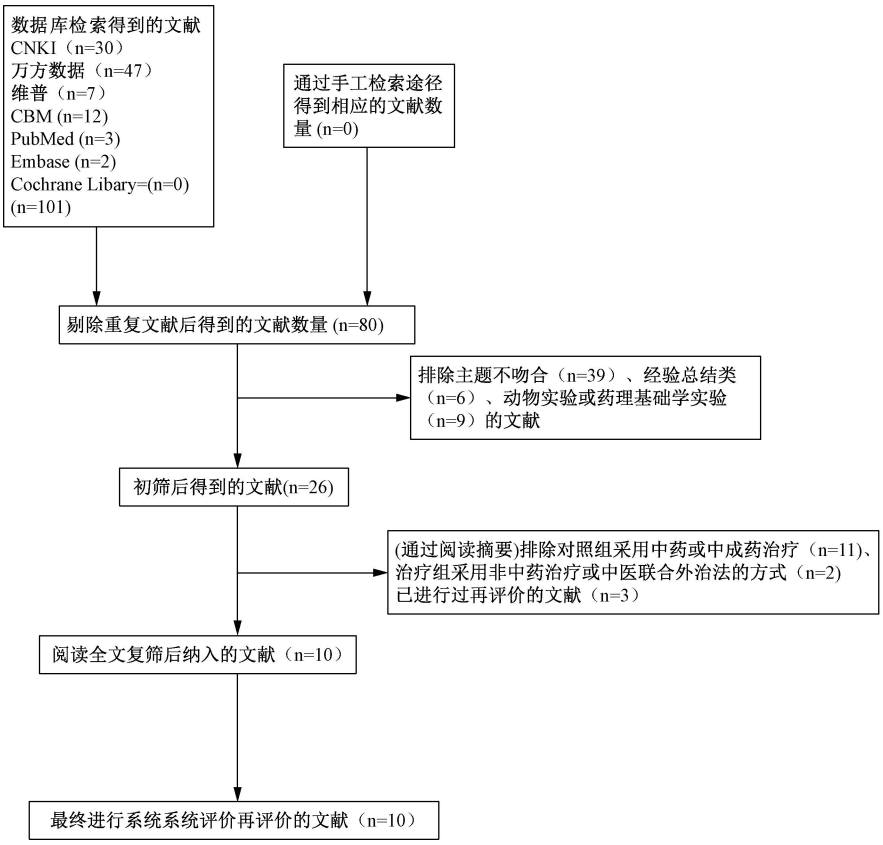


图 1　文献检索流程

表 1　2016~2020 年中药治疗慢性萎缩性胃炎纳入研究的基本特征比较

纳入研究	文献数（样本量）	干预措施		质量评价工具	主要结论
		治疗组	对照组		
Danan Gan2017[8]	6(502)	改良四君子汤联合西药	西药	Corchrane 协作网	改良四君子汤加西药治疗 CAG 总有效率优于西药治疗
Wen-jie Fang2017[9]	42(3874)	中药或中西药联合	西药	Jadad 评分	中药或中西药结合治疗 CAG 在临床疗效及病理改变方面优于单纯西药治疗，但在 HP 根除率方面无明显差异
韩丹 2018[10]	11(1093)	活血化瘀法为主的中成药或汤剂	西药	Jadad 评分	活血化瘀法治疗 CAG 临床疗效及胃镜疗效对比西药组有效
李宝宝 2016[11]	34(3605)	以益气活血法为主的中药，辅或不辅以西药	西药	Jadad 评分	益气活血法治疗 CAG 与单纯西医疗法相比具有一定优势，主要体现在综合疗效、胃镜及病理变化的有效率与治愈率、HP 清除率方面，但在治疗 CAG 所产生的不良反应方面与西医相比无明显优势
侯理伟 2016[12]	15(1744)	以辛开苦降法为主的各种中药制剂	西药	Jadad 评分	辛开苦降法对 CAG 临床疗效、病理疗效及胃镜疗效明显优于西药，但根除 HP 疗效总有效率与西药治疗相比无明显差异
刘晓萌 2019[13]	18(1767)	以益气养阴法为主的中药治疗，辅或不辅以西药	西药	Corchrane 协作网	益气养阴法治疗气阴两虚型 CAG 的临床总有效率，在改善胃脘胀满、胃痛、嗳气、纳差症状、胃镜疗效及 HP 转阴率、复发率方面较西药好
林依娜 2018[14]	13(2270)	中西药物联合	西药	Jadad 评分	中药联合常规西药治疗 CAG 在改善患者症状体征、胃镜表现及病理方面优于单纯应用西药治疗，但在根除 HP 疗效方面无明显差异
李淑红 2017[15]	7(539)	中药辨证加减	西药	Corchrane 协作网	中药治疗 CAG 癌前病变在总有效率、症状改善、病理改善、HP 根除方面优于西药治疗
王　淋 2020[16]	11(1068)	柴胡疏肝散加减	西药	Corchrane 协作网	柴胡疏肝散治疗 CAG 肝胃不和证在临床总有效率、主要症状疗效、病理检查积分和血清胃泌素 G17 方面优于西药
李可歆 2019[17]	8(1116)	摩罗丹或摩罗丹联合西药	西药	Corchrane 协作网	摩罗丹或摩罗丹联合西药治疗 CAG 在临床综合疗效、胃镜下以及胃黏膜病理疗效方面优于西药治疗

法治疗 CAG 的 HP 转阴率较西医治疗有一定优势，1 篇[12]认为各项研究之间存在高度异质性，故不能说明应用中药治疗 CAG 后 HP 的转阴率高于西药。1 篇[15]提示中药清除 HP 具有一定优势，但由于所纳入研究文献数量过少，因此其可信性仍有待商榷。

2.4 纳入系统评价的质量评价

2.4.1 方法学质量评价结果 表 2 示，新版本的 AMSTAR2 量表被用来评价所纳入 SR 的方法学质量。结果表明，这 10 项研究的方法学质量极低。所有纳入文献的研究问题和纳入标准均包括 PICO 各要素，并采用双人重复式数据提取。仅有 1 篇文献[9]采用综合检索策略，7 篇[8-10,13-16]采用双人重复式文献选择，2 篇 SR 的作者[13,17]对纳入研究进行了详细描述，4 篇[8,13,15,16]采用 Cochrane 手册的偏倚风险条目评估了每个 RCT 研究的偏倚风险，5 篇[9,11-13,17]采用合适的设计方法合并研究结果，1 篇[13]评估了纳入研究偏倚风险对 Meta 分析的结果，3 篇[9,13,16]在讨论每个研究结果时考虑到纳入研究的偏倚风险，6 篇[8,9,12,13,15,17]对所纳入研究的异质性来源进行了充分解释与讨论，6 篇[9,11-13,16,17]采用统计学检验或漏斗图方式描述了发表偏倚，仅有 1 篇文献[8]声明不存在任何潜在的利益冲突。所有文献均未在 SR 实施前确定研究方法，未解释纳入文献时选择纳入研究设计类型的原因，未提供排除文献清单并说明原因，未报告纳入研究的资助来源。综上所述，纳入的 10 篇系统评价在关键条目 2、4、7、非关键条目 3、10 上存在严重缺陷。

表 2 纳入系统评价的方法学质量评价结果

研究者	条目																方法学质量
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Danan Gan2017[8]	Y	N	N	N	Y	Y	N	PY	Y	N	N	N	N	Y	N	Y	极低
Wen-jie Fang2017[9]	Y	N	N	Y	Y	Y	N	PY	PY	N	Y	N	Y	Y	Y	N	极低
韩 丹 2018[10]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	N	PY	N	N	N	N	N	N	N	极低
李宝宝 2016[11]	Y	N	N	PY	N	Y	N	PY	PY	N	Y	N	N	N	Y	N	极低
侯理伟 2016[12]	Y	N	N	PY	N	Y	N	PY	PY	N	Y	N	N	Y	Y	N	极低
刘晓萌 2019[13]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	Y	N	极低
林依娜 2018[14]	Y	N	N	N	Y	Y	N	PY	PY	N	N	N	N	N	N	N	极低
李淑红 2017[15]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	N	N	N	Y	N	N	极低
王 淋 2020[16]	Y	N	N	PY	Y	Y	N	PY	Y	N	N	N	Y	N	Y	N	极低
李可歆 2019[17]	Y	N	N	N	N	N	N	Y	P	N	Y	N	N	Y	Y	N	极低

注：Y. 是；N. 否；PY. 部分是

2.4.2 证据质量评价结果 表 3 示，纳入的 10 个 SR/Meta 分析共计 55 个结局指标，运用 GRADE 系统对胃镜下疗效、胃黏膜病理表现、总有效率、中医症状积分、复发率等各项结果指标的证据质量进行评价，结果显示共 3 个结局指标为中等级，17 个结局指标为低等级，其余结局指标为极低等级。

表 3 纳入系统评价的 GRADE 证据质量评价结果

纳入研究	结局指标(文献数)	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
Gan, D[8]	总有效率(4)	−1	0	−1	−1	−1	极低
Wen-jie Fang2017[9]	HP 根除情况						
	中药 vs 西药(6)	−1	−1	0	0	0	低
	中西药联合 vs 西药(6)	−1	−1	0	−1	0	极低
	临床症状改善率						
	中药 vs 西药(24)	−1	−1	0	0	−1	极低
	中西药联合 vs 西药(12)	−1	−1	0	0	−1	极低
	病理改善率						
	中药 vs 西药(12)	−1	−1	0	0	−1	极低
	中西药联合 vs 西药(6)	−1	0	0	0	−1	低
韩 丹 2018[10]	总有效率(11)	−1	0	0	0	−1	低
	中医胃痛症状积分(2)	−1	−1	0	−1	−1	极低
	中医纳差症状积分(2)	−1	−1	0	−1	−1	极低
	中医痞满症状积分(2)	−1	0	0	−1	−1	极低
	胃镜、病理改变情况(肠上皮化生)(2)	−1	0	0	−1	−1	极低

续表1

纳入研究	结局指标(文献数)	局限性	不一致性	间接性	不精确性	发表偏倚	证据质量
李宝宝 2016[11]	综合疗效有效率						
	中药 VS 西药(27)	-1	0	0	0	-1	低
	中西药联合 VS 西药(7)	-1	0	0	0	-1	低
	综合疗效治愈率						
	中药 VS 西药(19)	-1	0	0	0	-1	低
	中西药 VS 西药(5)	-1	0	0	-1	-1	极低
	胃镜及病理疗效有效率(7)	-1	0	0	0	0	中等
	胃镜及病理疗效治愈率(8)	-1	0	0	-1	0	低
	HP 清除率(8)	-1	-1	0	-1	0	极低
	药物安全性检验(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
	CAG 复发率(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
侯理伟 2016[12]	总有效率(15)	-1	-1	0	0	0	低
	病理疗效总有效率(9)	-1	0	0	0	0	中等
	胃镜疗效(5)	-1	0	0	0	-1	低
	HP 根除疗效(5)	-1	-1	0	0	-1	极低
刘晓萌 2019[13]	临床总疗效(17)	-1	0	0	0	0	中等
	临床症状结局						
	胃脘胀满(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	胃痛(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	嗳气(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	纳差(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	胃镜改善(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	不良反应-腹泻(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
	复发率(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
林依娜 2017[14]	临床综合疗效(10)	-1	0	0	0	-1	低
	症状及体征综合疗效(4)	-1	0	0	0	-1	低
	胃镜表现(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
	病理疗效(4)	-1	0	0	0	-1	低
	HP 根除率(3)	-1	-1	0	0	-1	极低
李淑红 2017[15]	临床疗效(7)	-1	0	0	0	-1	低
	胃痛治愈率(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	纳呆治愈率(2)	-1	0	0	-2	-1	极低
	痞满治愈率(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	不典型增生治愈率(4)	-1	0	0	-1	-1	极低
	肠上皮化生治愈率(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
	萎缩治愈率(3)	-1	0	0	-1	-1	极低
	HP 清除率(2)	-1	0	0	-2	-1	极低
王　淋 2020[16]	总有效率(11)	-1	0	0	0	-1	低
	主要症状疗效比较(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	病理检查积分						
	胃黏膜萎缩(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	肠上皮化生(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	异型增生(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
	血清胃泌素 G17(2)	-1	0	0	-1	-1	极低
李可歆 2019[17]	临床综合疗效(8)	-1	0	0	0	-1	低
	胃镜下疗效(4)	-1	0	0	0	-1	低
	胃黏膜病理改善情况(4)	-1	0	0	0	-1	低

注:-1. 严重降一级;-2. 极其严重降两级;0. 不降级

3 讨论

近年来由于饮食结构的调整,CAG 患者数量不断增加,其并发肠上皮化生和重度异型增生胃癌的问题已十分严峻[18]。如何预防 CAG 的发生发展,阻断或逆转其向胃癌的演变过程,是当前消化内科亟待解决的问题[19]。本研究所纳入的 SR/Meta 分析结果显示,单纯应用中药或中西药物结合较单纯西药治疗 CAG 在总有效率和临床综合疗效、胃镜下表现、病理组织学、HP 转阴率等指标上更有优势,这为评价中药治疗 CAG 的临床疗效提供了重要的循证医学支持。

但从所纳入的 SR/Meta 分析方法学质量评价结果来看,其质量仍有待提高,主要存在以下问题。①前期设计方案缺失:所有文献均未在 Cochrane 协作网注册相应的研究计划书,未提供前期研究设计方案,这会影响研究的前瞻性及严谨性;②未列出排除文献清单:由于目前国内外杂志刊登版面有限,因此纳入的所有研究均未提供排除的文献清单;③未解释选择纳入研究设计类型的原因:10 篇 SR/Meta 分析纳入的研究类型均为 RCT,但所有文献均未对为何纳入此类研究类型进行解释。相比较内镜与手术治疗 CAG,开展药物干预效果评估的 RCT 较易实施,但所纳入的研究均未对此进行阐述;④检索策略不完善:大部分文献未考虑灰色文献的检索,部分文献检索时未对语言、时间等限制进行合理的解释,这将会造成一定的发表偏倚;⑤纳入研究的基本情况描述存在缺陷:纳入研究缺少干预/对照措施剂量以及随访时间的描述,致使决策者难以评价其实用性;⑥偏倚风险评估不当:RCT 中所存在的偏倚会影响 SR/Meta 分析最终的数据结果,针对不同的结局指标,所纳入的文献均采用随机或固定效应模型处理异质性,但对于异质性产生的原因,部分文献未进行分析,且未详细论述不同偏倚风险对合并后的效应量所带来的潜在影响;⑦未报告各个研究的资金及潜在利益冲突,致使读者无法判断最终结果是否客观。

从结局指标证据质量分级结果来看,本研究所纳入的 SR/Meta 分析多数证据质量存在缺陷,表明结论与真实情况可能存在差异,主要原因包括:①研究的局限性:未进行分配隐藏、未实施盲法、未报告失访情况;②不一致性:不同研究可信区间的重叠程度较差,合并结果的 I^2 值较大;③间接性:部分研究考虑的干预措施存在一定差距;④不精确性:二分类变量的系统评价样本量不符合最优信息样本量阈值,连续性变量的系统评价样本量低于 400 或可信区间较宽;⑤发表偏倚:漏斗图不对称或纳入研究数量过少。

此外,本次纳入的 10 篇研究所采用的结局指标也存在不足之处,多数结局指标具有较强的主观性,且纳入文献缺乏对量化指标(如应用积分法评估症状疗效,生存质量量表评价)及终点指标(如复发率、胃癌发生率)的评价。虽然近年来针对 CAG 的中医诊疗方案已做过多次调整,但对于关键结局指标的评价仍缺乏统一性的认识,这是当前推进中医药治疗 CAG 规范化进程中的一大挑战。

本研究的局限性:①GRADE 研究的证据质量分级评定过程存在一定的主观性,不同研究者之间可能存在一定的差异;②不同研究所选择的结局指标存在差异,故对不同结局指标进行评估时,会影响结果的比较与结论的分析;③由于中药多在国内使用,因此纳入其他语种的文献数量较少,可能存在发表偏倚,降低了本研究的可信度。

综上所述,中药治疗 CAG 的疗效值得肯定,但近 5 年来相关 SR/Meta 分析研究的方法学质量与证据水平均有待提高。AMSTAR 量表和 GRADE 指南是保证 SR/Meta 分析严谨性及证据可靠性的前提[20]。建议研究者未来进行系统评价前应在相关平台提前注册计划书,严格规范的按照循证医学 PICO 的原则构建研究问题,并全面学习 AMSTAR 质量评价工具及 GRADE 指南,以期为中医药治疗 CAG 提供更加可靠的循证医学支持。

参考文献:

[1] RUGGE M, CORREA P, DIXON M F, et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2002, 16(7): 1249-1259.
[2] 张声生, 李乾构, 唐旭东, 等. 慢性萎缩性胃炎中医诊疗共识意见[J]. 中医杂志, 2010,51(8): 749-753.
[3] 邓冬梅. 慢性萎缩性胃炎的临床治疗进展[J]. 临床医药文献电子杂志, 2018,5(85): 105-106.
[4] 姚娜, 孟宪鑫, 李玲玲, 等. 中医综合疗法治疗慢性萎缩性胃炎癌前病变疗效观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(6): 674-675.
[5] 张佳艺, 丁杰, 杜璐瑶, 等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎概况[J]. 中医学报, 2019,34(12): 2570-2575.
[6] 杨克虎, 刘雅莉, 袁金秋, 等. 发展和完善中的系统评价再评价[J]. 中国循证儿科杂志, 2011,6(1): 54-57.
[7] 厉玉婷. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价/Meta 分析的再评价[D]. 南京:南京中医药大学, 2017.
[8] GAN D, XU A, DU H, et al. Chinese Classical Formula Sijunzi Decoction and Chronic Atrophic Gastritis: Evidence for Treatment Approach? [J]. Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, 2017,19(17) :351-364.
[9] WEN-JIE F,XIN-YING Z,BO Y,et al. Chinese herbal decoction as a complementary therapy for atrophic gastritis: A systematic review and meta-analysis [J]. African journal of traditional, complementary, and alternative medicines, 2017, 14(4): 297-319.
[10] 韩丹, 林才志, 胡乃强, 等. 活血化瘀法治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析[J]. 湖南中医杂志, 2018,34(1): 132-135.
[11] 李宝宝. 基于 meta 分析的益气活血法治疗慢性萎缩性胃炎的系统评价[D]. 济南:山东中医药大学, 2016.
[12] 侯理伟, 史海霞, 苏晓兰, 等. 辛开苦降法治疗慢性萎缩性胃炎的疗效的 meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2016,24(11): 832-838.

(下转第 153 页)

【临床基础】

真实世界中银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的临床用药特点*

潘　丽[1,2]，张利丹[1]，赵凤英[1△]，谢雁鸣[1△]，吕　健[1]，贾萍萍[3]
（1. 中国中医科学院中医临床基础医学研究所，北京　100700；2. 中国中医科学院望京医院，北京　100102；3. 中国人民大学统计学院，北京　100872）

摘要：目的：分析真实世界中银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的临床应用特点及联合用药情况。方法：本研究采用关联规则数据挖掘方法对 16 家全国三级甲等医院信息系统中采集的电子医疗数据进行回顾性分析。结果：纳入 559 例患者男性居多（65.65%），45~65 岁中老年人发病率最高（48.75%），单次口服剂量多在 4 片（63.07%），疗程 8~14 d 为主（42.22%），临床常合并泌尿系梗阻、前列腺增生、肾功能不全等疾病。银花泌炎灵联合用药有 326 种西药和 113 种中药，其中联用频次最高的单味西药为青霉素（60.64%），中成药为尿石通丸（31.66%）；与 2 种西药 3 种西药分别联用频次最高中均有聚乙二醇电解质+青霉素（规则支持度 45.3%），与 2 种成药 3 种中成药分别联用频次最高中均有尿石通丸+舒血宁注射液（规则支持度 13.95%）。发现银花泌炎灵片在治疗泌尿系结石时临床常与抗生素、通淋排石剂、活血化瘀剂等联合应用，有助于增强利尿排石、减少结石复发率并预防术后并发症。结论：本研究为银花泌炎灵片在真实世界中的规范用药提供了思路与参考，同时在临床治疗过程中应严格遵守指南及药品说明书的要求，以期达到最佳的临床疗效和安全性保证。

关键词：银花泌炎灵片；泌尿系结石；真实世界；医院信息系统；联合用药
中图分类号：R619.4　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0132-06

Clinical and Medication Characteristics of Yinhua Miyanling Tablets in The Treatment of Urinary Calculi in Real-world

PAN Li [1,2], ZHANG Li-dan[1], ZHAO Feng-ying[1△], XIE Yan-ming[1△], LYU Jian[1], JIA Ping-ping[3]
(1. *Institute of Basic Clinical Medicine of Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100700, *China*; 2. *Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100102, *China*; 3. *School of Statistics, Renmin University of China, Beijing* 100872, *China*)

Abstract: Objective: To analyze the clinical application characteristics and combined medication of Yinhua Miyanling Tablets in the treatment of urinary calculi in real world. Methods: In this study, we retrospectively analyzed the electronic medical data collected from 16 large-scale tertiary hospital information system (HIS) by using association rule data mining method. Results: Among the 559 patients included, the majority were male (65.65%), and the incidence was highest in the elderly aged 45-65 (48.75%). The single oral dose was mostly 4 tablets (63.07%), and the course of treatment was 8-14 days (42.22%), clinically often complicated with urinary tract obstruction, prostate hyperplasia, renal insufficiency and other diseases. Clinically, there are 326 kinds of western medicines and 113 kinds of Chinese medicines used in combination with Yinhua Miyanling tablets. Among them, the single western medicine with the highest frequency of combination is penicillin (60.64%), the Chinese patent medicine is Niaoshitong piu (31.66%); and 2 kinds of western medicines., 3 kinds of western medicines have the highest frequency of combined use of polyethylene glycol electrolyte + penicillin (regular support 45.3%), and 2 Chinese patent medicines, 3 kinds of Chinese patent medicines have the highest frequency of combined use of Niaoshitong pills + Shuxuening injection (regular support 13.95%). It is result that Yinhua Miyanling tablets are often used in combination with antibiotics, Tonglin Paishi, Huoxue Huayu, etc. In the treatment of urinary calculi, which can help to enhance diuresis and elimination, reduce the recurrence rate of stones and prevent postoperative complications disease. Conclusion: This study provides ideas and references for the standardized medication of Yinhua Miyanling tablets in real world. At the same time, in the course of clinical treatment, the requirements of the guidelines and drug inserts should be strictly followed in order to achieve the best clinical efficacy and safety guarantee.

Key words: Yinhua Miyanling Tablets; Urinary Calculi; Real World; Hospital Information System; Combined Medication

---

*基金项目：国家重点研发计划项目（2018YFC1707400）-十种中成药大品种和经典名方上市后治疗重大疾病的循证评价及其效应机制的示范研究；中国中医科学院自主选题项目（Z0605）-清热解毒中药（上焦）及清热利湿中药（下焦）对细菌性疾病抗耐药疗效机制研究
作者简介：潘　丽（1992-），女，甘肃天水人，在读硕士研究生，从事骨与关节的中西医结合预防与治疗。
△**通讯作者**：赵凤英（1982-），女，河北张家口人，在读硕士研究生，医师，从事中医药临床评价研究，Tel：010-64093205，E-mail：624993054@qq.com；谢雁鸣（1959-），女，长春人，研究员，博士研究生导师，从事中医临床评价方法研究，Tel：010-64093205，E-mail：ktzu2018@163.com。

泌尿系结石是泌尿系外科常见病、多发病之一，居科室患者人数首位。全球结石发病率在 1%～5%，10 年复发率高达 50%[1]，我国结石发病率 1%～10%，患病率更高，是世界三大结石高发区之一[2,3]。依据结石解剖部位不同划分为上、下尿路结石。流行病学研究表明[4-6]，下尿路结石患病率仅 5%，其余均为上尿路结石且损伤程度大，痊愈后 35%的患者会出现结石复发。目前西医治疗主要有手术治疗(体外冲击波碎石术、输尿管镜碎石取石术等)与保守治疗(药物排石)[7]，但存在创伤大、复发率较高、手术禁忌症众多等局限性。近年来，随着中医药的蓬勃发展，中药排石复发率低、安全性高、经济成本低等优势逐渐受到重视，使用中药排石也越来越多地被患者所接受。

银花泌炎灵片由宋代《太平惠民和剂局方》八正散演化而来，由道地药材金银花、半枝莲、萹蓄、瞿麦、石韦、川木通等组成，具有清热解毒、利湿通淋之功，常用于急性肾盂肾炎、急性膀胱炎等下焦湿热证，症见发热恶寒、尿频急、尿道刺痛或尿血、腰痛等[8]。本研究选取中国中医科学院中医临床基础医学研究所参与构建的全国三级甲等医院信息系统(hospital information system，HIS)数据库中使用银花泌炎灵片治疗结石患者的电子病历，通过对真实世界数据进行分析，探讨银花泌炎灵片在临床治疗泌尿系结石的用药特点，为今后更好地指导临床合理用药、提高治疗效果、提供科学依据。

1 材料与分析

1.1 数据来源

本研究数据来源于中国中医科学院中医临床基础医学研究所参与建立的基于全国 39 家三甲医院的 HIS 大型数据库，使用银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的医院共 16 家 5312 例，获取符合纳入标准的住院患者的电子病历共 559 例，其中包括患者的一般信息、使用药量、联合用药、用药疗程、合并疾病等信息。

1.2 纳入标准

使用银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的患者入院时间 2006 年 2 月 16 日至 2015 年 12 月 20 日，年龄≤100 岁，住院天数≤1 年，符合标准 559 例。

1.3 数据标准化

鉴于选取的各家医院可能在同 1 项中的诊断、诊疗标准的不同，对选取的数据需进行规范化处理，纳入患者信息包括住院基本信息、中西医诊断、医嘱等主要模块。西医诊断及药物依据《国际疾病分类标准编码》(ICD-10)[9]《外科学》(第 8 版)[10]以及药品解剖学、治疗学及化学分类法(anatomical therapeutic chemical，ATC)进行标准化。中医证候参照《中医临床诊疗术语国家标准》[11]，中成药参照《关于印发〈国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2017 年版)〉的通知》进行标准化。

1.4 统计学方法

采用 SAS 9.3 统计软件对患者入院一般信息(包括性别、年龄、入院方式、科室、合并诊断、联合用药等)进行频数与率的描述性分析。联合用药采用 Apriori 算法建立模型，通过 Clementine 12.0 对数据进行关联分析并绘制可视化网络图。

2 结果

2.1 患者的一般信息

本研究纳入患者 559 例，其中女性 192 例(34.35%)，男性 367 例(65.65%)，男女比例为 1.91∶1；平均年龄(51.80±15.12)岁，其中 45～65 岁 272 例(48.75%)，其余依次为 18～45 岁 165 例(29.57%)，65～75 岁 81 例(14.52%)，75～90 岁 34 例(6.09%)，18 岁以下 6 例(1.08%)。

2.2 入院信息

(1)入院方式：门诊 522 例(94.57%)，急诊 30 例(5.43%)，缺失 7 例；(2)入院病情状态："一般"355 例(71.86%)，"危急"139 例(28.14%)，缺失 65 例，表明在疾病"一般""危急"状态下银花泌炎灵片均可应用；(3)入院科室：其他 455 例(81.40%)，泌尿科 104 例(18.60%)。

2.3 住院时间

住院时间中位数 12 d，平均天数(14.03±8.21) d，其中 8～14 d 236 例(42.22%)，15～28 d 204 例(36.49%)，<7 d 81 例(14.49%)，>28 d 38 例(6.80%)。

2.4 合并症

559 例患者合并症排列前十位的是：泌尿系梗阻 211 例(37.75%)，前列腺增生 59 例(10.55%)，肾功能不全 52 例(9.30%)，高血压 50 例(8.94%)，肾囊肿 43 例(7.69%)，糖尿病 26 例(4.65%)，肾绞痛 22 例(3.94%)，冠心病 20 例(3.58%)，泌尿系感染 16 例(2.86%)，肝良性肿瘤 15 例(2.68%)，贫血 15 例(2.68%)。

2.5 用药情况

2.5.1 用法用量 均采用口服，每日平均药量(4.75±2.00) g，单次用量 4 片的患者 333 例(63.07%)，用量 1 片的 104 例(19.70%)，3 片 49 例(9.28%)，>4 片 28 例(5.30%)，2 片 14 例(2.65%)，缺失 31 例。

2.5.2 治疗疗程 平均疗程(14.03±8.21) d，8～14 d 236 例(42.22%)，15～28 d 204 例(36.49%)，<7 d 81 例(14.49%)，>28 d 38 例(6.80%)。

2.5.3 治疗结局 治愈 261 例(46.69%)，好转 244 例(43.65%)，其他 54 例(9.66%)。

2.6 银花泌炎灵片联合用药分析

559 例患者均有完整用药记录，涉及西药 326 种，中药 113 种。

2.6.1 银花泌炎灵片与 1 种药物联合用药 表 1 示,合并使用的西药频数前 10 位的依次为青霉素、氨曲南、聚乙二醇电解质、头孢地尼、泮托拉唑等,中成药频数前 10 位的是尿石通丸、热淋清、舒血宁注射液、参麦注射液、血塞通等。表 2 示,合并使用西药种类频数前 5 位的依次为抗生素、质子泵抑制剂、解热镇痛抗炎药、促凝血药、泻药,中成药种类前 5 位的是清热剂、活血化瘀剂、通淋排石剂、补益剂、益气剂。

表 1 银花泌炎灵片与 1 种药物联合使用情况比较(前 10 位)

NO.	西药			NO.	中成药		
	名称	频数	百分比/%		名称	频数	百分比/%
1	青霉素	339	60.64	1	尿石通丸	177	31.66
2	氨曲南	287	51.34	2	热淋清	165	29.52
3	聚乙二醇电解质	273	48.84	3	舒血宁注射液	165	29.52
4	头孢地尼	272	48.66	4	参麦注射液	71	12.70
5	泮托拉唑	270	48.30	5	血塞通	68	12.16
6	卡洛磺钠	236	42.22	6	大黄碳酸氢钠片	56	10.02
7	普鲁卡因	222	39.71	7	参附注射液	46	8.23
8	奥美拉唑	203	36.31	8	复方甘草	43	7.69
9	氯化钠羟乙基淀粉	189	33.81	9	喜炎平	40	7.16
10	倍他米松	182	32.56	10	金水宝胶囊	38	6.80

表 2 银花泌炎灵片与 1 种药物联用药物种类情况比较(前 5 位)

分类	药物种类	频数	百分比/%
西药	抗生素类药	545	97.50
	质子泵抑制剂	353	63.15
	解热镇痛抗炎药	308	55.10
	促凝血药	290	51.88
	泻药	277	49.55
中药	清热剂	308	55.10
	活血化瘀剂	263	47.05
	通淋排石剂	177	31.66
	补益剂	93	16.64
	益气剂	74	13.24

2.6.2 银花泌炎灵片与多种西药联合使用 表 3 示,联用 2 种西药频次最高的是聚乙二醇电解质+青霉素(规则支持度 45.3%),联用 3 种西药的是氨曲南+聚乙二醇电解质+青霉素(规则支持度 37.0%),分别联用 2 种西药 3 种西药时使用频次最高中均有聚乙二醇电解质+青霉素。

2.6.3 银花泌炎灵片与多种中成药联合使用 表 4 示,与 2 种中成药联用频次最高的是尿石通丸+舒血宁注射液(规则支持度 13.95%);联用 3 种中成药使用频次最高的是尿石通丸+血塞通+舒血宁注射液(规则支持度 5.72%),分别联用 2 种中成药 3 种中成药时使用频次最高中均有尿石通丸+舒血宁注射液。

表 3 银花泌炎灵片与多种西药联合使用比较

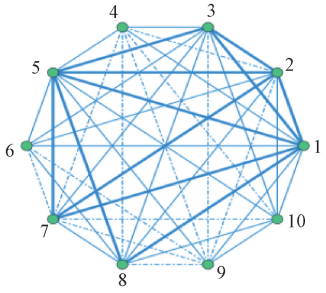
种类	西药名称	规则支持度/%	置信度/%
联用 2 种西药	聚乙二醇电解质+青霉素	45.3	92.7
	氨曲南+青霉素	44.4	86.4
	泮托拉唑+青霉素	40.3	83.3
	头孢地尼+青霉素	38.8	79.8
	卡洛磺钠+青霉素	38.5	91.1
联用 3 种西药	氨曲南+聚乙二醇电解质+青霉素	37.0	96.7
	聚乙二醇电解质+卡洛磺钠+青霉素	35.6	98.0
	聚乙二醇电解质+普鲁卡因+青霉素	35.2	97.0
	聚乙二醇电解质+泮托拉唑+青霉素	34.0	94.1
	氨曲南+卡洛磺钠+青霉素	33.6	95.9

表 4 银花泌炎灵片与多种中成药联合使用比较

种类	中药名称	规则支持度/%	置信度/%
联用 2 种中成药	尿石通丸+舒血宁注射液	13.95	44.1
	热淋清+舒血宁注射液	12.88	43.6
	热淋清+尿石通丸	12.70	43.0
	舒血宁注射液+血塞通	8.41	28.5
	参麦注射液+舒血宁注射液	8.23	64.8
联用 3 种中成药	尿石通丸+血塞通+舒血宁注射液	5.72	76.2
	尿石通丸+热淋清+舒血宁注射液	5.37	42.3
	热淋清+参麦注射液+舒血宁注射液	4.83	79.4
	热淋清+参麦注射液+尿石通丸	3.40	55.9
	尿石通丸+参麦注射液+舒血宁注射液	3.22	60.0

2.7　银花泌炎灵片联合用药关联规则分析 Web 图

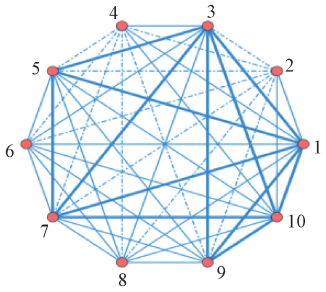
2.7.1　银花泌炎灵片联合中成药功效类别关联规则分析　图 1 示，中成药中活血化瘀剂、通淋排石剂、补益剂、化湿剂、清热剂、镇咳祛痰药、益气剂、理气剂、健脾益肾剂、安神剂类药物与银花泌炎灵片联用最为常见。



注：1. 活血化瘀剂；2. 通淋排石剂；3. 补益剂；4. 化湿剂；5. 清热剂；6. 镇咳祛痰药；7. 益气剂；8. 理气剂；9. 健脾益肾剂；10. 安神剂；粗线：联用频率≥3.94%；虚线：联用频率≤0.36%；实线：联用频率在两者之间

图 1　银花泌炎灵片联合中成药功效类别多项关联规则分析

2.7.2　银花泌炎灵片联合西药药理类别关联规则分析　图 2 示，抗生素类药、保肝药、促凝血药、蛋白酶抑制剂、麻醉剂、糖皮质激素、泻药、血容量扩充药、止吐药、质子泵抑制剂等药物与银花泌炎灵片联用最为常见。



注：1. 抗生素类药；2. 保肝药；3. 促凝血药；4. 蛋白酶抑制剂；5. 麻醉剂；6. 糖皮质激素；7. 泻药；8. 血容量扩充药；9. 止吐药；10. 质子泵抑制剂；粗线：联用频率≥36.9%；虚线：联用频率≤26.3%；实线：联用频率在两者之间

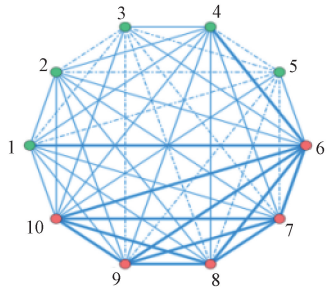
图 2　银花泌炎灵片联合西药药理类别多项关联分析

2.7.3　银花泌炎灵片联合中成药功效类别与西药药理类别多项关联分析　活血化瘀剂、通淋排石剂、补益剂、清热剂、益气剂、抗生素类药、促凝血药、泻药、止吐药、质子泵抑制剂等与银花泌炎灵片联用最为常见。

3　讨论

3.1　银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的病症特点及用法用量分析

本研究发现，银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的人群以中老年男性为主。目前已有研究证实，结石患者男性发病率约女性 1.91 倍。分析其原因表明[1]，男性至少需携带 3 个等位基因可判断具有草酸钙结石病易患性，女性则至少需携带 4 个才具有形成结石病的可能性。且女性结石患者子代若是男性，其患结石几率更高；中老年男性不健康的生活饮食习惯，如平素喜饮浓茶、熬夜，长期进食高蛋白、高钙等都是诱发结石的高危因素[12]；男性尿道生理解剖特点以及自身体内雄激素水平明显高于女性的特性，也是男性结石发病率高于女性的主要原因之一[13]。本研究结果与中国尿石症的流行病学特征相符合[14]。



注：1. 活血化瘀剂；2. 通淋排石剂；3. 补益剂；4. 清热剂；5. 益气剂；6. 抗生素类药；7. 促凝血药；8. 泻药；9. 止吐药；10. 质子泵抑制剂；粗线：联用频率≥36%，虚线：联用频率≤9.86%，实线：联用频率在两者之间

图 3　银花泌炎灵片联合中成药功效类别与西药药理类别多项关联分

银花泌炎灵片说明书为“口服，一次 4 片，每日 4 次，14 d 为 1 个疗程，可连服 3 个疗程”。HIS 数据库中 559 例患者用药信息分析结果显示，333 例患者用药符合药物说明书要求，28 例患者超剂量用药，198 例低剂量用药。且 317 例患者用药疗程不足 14 d，表明银花泌炎灵片临床应用存在超剂量、低剂量、疗程不足等用药不规范情况。药品说明书所规定的用药剂量及疗程是经过大量基础研究及临床试验反复论证得到的最佳组合，是指导临床医生合理用药、保护自身安全的重要工具。超剂量用药是否会提高疗效、是否发生不良反应目前尚不明确，用量仍需以安全为首，超剂量用药治疗特点及有无不良反应仍需进一步深入研究分析。但低剂量、疗程不足可能会使患者的治疗效果达不到预期期待，最终影响医患关系。所以通过对上述用药分析，提示临床治疗过程中应严格遵守指南及药品说明书要求，以期达到最佳的临床疗效和安全性保证。

3.2　泌尿系结石合并常见疾病分析

结石患者合并疾病以泌尿系梗阻、前列腺增生、肾功能不全、高血压病、糖尿病等多见。泌尿系梗阻的形成往往与结石大小、发病部位等因素密切相关；前列腺增生是中老年男性常见疾病之一，在我国中老年人的发病率达 38.3%，50 岁以上人群发病率达 55%以上[15]。且已有报道，组织学发病率与年龄成正比。从 50 岁以上的男性人群中，50%左右增加到

70 岁以上的人群中,这一比例达 80%[16],长期结石可引起肾脏积水、肾盂肾盏受压迫扩大,致肾脏功能减退、肾功能不全,重则肾衰竭[17]。研究表明[18-20],代谢性疾病如高血压、糖尿病与泌尿系结石的发病率密切相关,其尿酸结石患病率较常人高,且糖尿病、高血压是中老年人的多发病,因此在治疗结石的同时也应积极关注患者的基础性疾病,尤其是代谢性疾病,从而减少结石复发率。

3.3 使用银花泌炎灵片与合并用药分析

银花泌炎灵片药理学研究表明[21-25],银花泌炎灵片具有抑菌、抗炎、利尿的作用,可抑制大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌且抗耐药性。HIS 系统数据分析合并用药发现,银花泌炎灵片治疗结石患者最常联用的单种西药是青霉素,与 2 种西药 3 种西药分别联用使用频次最高中均有青霉素+聚乙二醇电解质。从关联结果看,最常联用的西药种类是抗生素。抗生素的用药特点与泌尿系结石的临床特征相关,泌尿系感染是结石并发症之一,重则感染中毒性休克甚至死亡,所以合理应用抗菌药物预防术后感染至关重要。对于术前尿培养阳性、术前培养阴性但有感染高危因素的患者(如糖尿病、免疫力低下)、术前发热(如合并泌尿系梗阻)、感染性结石患者术后等必须使用抗菌药物[26]。本课题前期研究结果显示,银花泌炎灵片与抗生素类药物合用对于治疗泌尿系感染起协同作用,临床多联合应用[27]。聚乙二醇电解质是静脉尿路造影常用的辅助检查常规药品,目的是清洁肠道获取更加清晰的造影图像,且效果好、副作用少,临床应用较为普遍[28]。

泌尿系结石属于中医学“淋证”“石淋”范畴,病因是气滞湿阻致下焦湿热,热郁气滞,煎熬尿液,尿中杂质结为砂石[29]。气滞血瘀是其主要病机,日久则伤肾致肾气不足,主要病机为气滞血瘀,迁延日久伤及肾脏导致肾气不足,因此治疗原则主要是清热利湿、活血化瘀、通淋排石、益气补肾[30]。本研究结果显示,银花泌炎灵片与 1 种中成药联用使用频次最高的是尿石通丸,与 2 种中成药 3 种中成药分别联用使用频次最高的均有尿石通丸+舒血宁注射液。尿石通丸由金钱草、海金沙、车前子等 10 味中药组成,功效是清热祛湿、行气逐瘀、通淋排石,用于气滞湿阻型尿路结石及震波碎石后者,在改善临床症状、加强术后结石排出、提升排净率、降低复发率等方面具有独特优势。舒血宁注射液以银杏叶为主要成分,临床常用于扩张血管,改善血液循环。联合中成药功效类别频次较高的有活血化瘀剂、通淋排石剂、补益剂等,这可能与泌尿系结石主要患病人群的特点有关。中老年人血液黏稠、循环功能差等均符合使用活血化瘀剂的临床指征。其次研究表明[31],活血化瘀剂通过加速血液循环,降低毛细血管通透性,促进炎症吸收,对于输尿管蠕动的频率和幅度有正向作用,有利于结石排出。本研究中银花泌炎灵片治疗泌尿系结石常与抗生素、通淋排石剂、活血化瘀剂相联用的情况与临床实际相符合,可以指导临床工作。需要注意的是,虽然中医排石治疗取得了良效,具有复发率低、安全性高、经济成本低等优势,但是对于较大结石中药治疗亦存在不足之处,仍需采用西医治疗如体外冲击波碎石、经皮肾镜碎石等手术治疗。因此在临床治疗中,需要根据患者疾病情况制定最佳治疗方案。

本研究为回顾性研究,数据样本量大、数据来源真实可靠,对于发现真实世界疾病诊疗特点与规律具有独特优势。但临床实际情况复杂,可能存在病例入选标准不一、混杂因素多、存在偏倚[32]等问题,一定程度上会影响研究结果的精确性。因此,对于银花泌炎灵片治疗泌尿系结石的临床用药规律的把握和探索,仍需开展前瞻性研究进行支持与补充。

参考文献:

[1] 叶章群. 泌尿系结石研究现况与展望[J]. 中华实验外科杂志,2005,3(2):6-7.

[2] 江帆,闫亮. 河南地区 345 例泌尿系结石临床分析[J]. 河南外科学杂志,2019,25(2):42-44.

[3] 那彦群,叶章群. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:205.

[4] 王施广,王娟,王振,等. 泌尿系结石的流行病学研究进展[J]. 现代生物医学进展,2016,16(3): 597-600.

[5] SFOUNGARISTOS S, YUTKIN V, DUVDEVANI M. Prevention of renal stone disease recurrence. A systematic review of contemporary pharmaceutical options [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(8):1209-1218.

[6] 陈孝平. 外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:856.

[7] 陈兴发. EAU2013 版结石诊疗指南新意解读[J]. 现代泌尿外科杂志,2014,19(3):145-148.

[8] 孙锦,谢雁鸣,刘岠,等. 真实世界银花泌炎灵片用药人群临床特征[J]. 中国中药杂志,2018,43(16):3391-3396.

[9] 世界卫生组织. 疾病和有关健康问题的国际统计分类(第 10 次修订本)[M]. 2 版. 董景五,译. 北京:人民卫生出版社,2008:356-358.

[10] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2016:576-577.

[11] 中华人民共和国国家标准(GB/T15657-1995). 中医病证分类与代码[M]. 武汉:湖北科学技术出版社,1993:23-29.

[12] 江帆,闫亮. 河南地区 345 例泌尿系结石临床分析[J]. 河南外科学杂志,2019,25(2):42-44.

[13] 宾华威,宋进,郑依曼,等. 南宁市泌尿系结石的流行病学初步调查[J]. 岭南急诊医学杂志,2020,25(5):533-535.

[14] 王小川,李钧,田野. 草酸钙结石的遗传学研究进展[J]. 中华医学杂志,2021,101(38):3170-3175.

[15] 吴伟力,沈华,廖凯,等. 良性前列腺增生患者残余尿量与膀胱出口梗阻和逼尿肌收缩力的相关性研究[J]. 中华男科学杂志,2015,21(8):729-732.

[16] CHUGHTAI B,FORDE JC,THOMAS DD, et al. Benign prostatic hyperplasia[J]. NatRev Dis Primers,2016,2:16031.

[17] 王海燕. 泌尿系统梗阻性疾病,肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1733.

[18] 宋健,喻超,詹磊,等. 胆固醇代谢相关蛋白及相关特异

microRNAs 在胆固醇型胆囊结石患者血清中的表达及意义[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(13):43-47.
[19] 陈星,郭剑明,王国民,等. 代谢综合征与泌尿系结石尿液危险因素的相关性[J]. 复旦学报(医学版),2015,42(5):596-600.
[20] 冯田田,田福亮,吴晓庆,等. 血尿酸水平与代谢综合征各组分的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志,2016,24(4):317-320.
[21] 李耘,吕媛,刘健,等. 银花泌炎灵体外抗菌作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(4):279-282.
[22] 王鑫磊,呼洁,张晓天,等. 抑菌中药银花泌炎灵片的体外和体内抗细菌内毒素作用[J]. 吉林大学学报(医学版),2014,40(2):276-280.
[23] 赵宏来,高雪. 银花泌炎灵片治疗急性泌尿系感染的临床疗效观察[J]. 中国医药导刊,2015,17(5):475-476.
[24] 李新伟,王永军,张绍辉. 银花泌炎灵片对慢性前列腺炎属湿热下注型的患者疗效分析[J]. 中国现代药物应用,2016,10(17):174-175.
[25] 于国泳,田哲菁,孙玥,等. 中医药防治泌尿道感染优势与证据研究综述[J]. 中国中药杂志,2017,42(8):1439-1448.
[26] 乔庐东,杜震,郑波,等. 泌尿系结石病人治疗中抗菌药物的应用[J]. 临床外科杂志,2019,27(2):97-99.
[27] 李玎玎,章轶立,谢雁鸣,等. 真实世界银花泌炎灵片联合抗生素治疗泌尿系感染的用药特征分析[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(6):1084-1088.
[28] 邱晓拂,张治华,胡辉,等. 静脉尿路造影检查前不同时间口服复方聚乙二醇电解质散的效果比较[J]. 中国药房,2010,21(22):2088-2089.
[29] 李玎玎,章轶立,谢雁鸣,等. 真实世界银花泌炎灵片联合抗生素治疗泌尿系感染的用药特征分析[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(6):1084-1088.
[30] 孙宁宁,武鑫,张松江,等. 经方治疗泌尿系结石临证经验[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(20):83-85.
[31] 王丽琴,王义岑. 中西医结合治疗泌尿系结石 245 例临床观察[J]. 河南中医药学刊,2004(60):68.
[32] 王平平,谢雁鸣,杨薇,等. 基于真实世界 HIS 数据库 14169 例脑出血患者与性别相关的差异研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(11):1420-1424.

收稿日期:2021-01-24

(责任编辑:佟旭)

(上接第 116 页)

不足与外部威胁,找准合理定位,总结出适应中医药国际化的中医翻译统一理论体系,促进中医药名词术语标准化,填补中医翻译复合型人才缺口。早日乘风破浪、直挂云帆,将中医药文化发展旗帜升得更高、使中医药文化传承之船行得更远。

参考文献:

[1] 周小玲,章新友,仵倚,等. “互联网+”中医药的 SWOT 分析与对策[J]. 医学争鸣,2017,8(5):45-48.
[2] 汪六林,巴元明,李刚,等. 中医药防治新型冠状病毒肺炎研究[J]. 西部中医药,2020,33(9):5-7.
[3] 国家中医药管理局、国家发展和改革委员会. 中医药“一带一路”发展规划(2016~2020 年)[J]. 中医杂志,2017,58(4):296.
[4] 郭斌,蔡静雯. 我国孔子学院研究综述及其展望[J]. 黑龙江高教研究,2019,37(7):45-50.
[5] 林航,原珂. 孔子学院是否促进了中医文化海外传播——基于中药材出口的实证[J]. 统计与决策,2019,35(5):114-116.
[6] 第十三届孔子学院大会在成都召开. 孙春兰副总理出席开幕式并讲话[J]. 孔子学院,2019(1):6-9.
[7] 王朝辉,吕学铣,呼素华. 中医药翻译的历史、现状及其任务[J]. 中国科技翻译,1995,8(2):43-48.
[8] 李照国. 1995 和 1997 中医国家标准的英语翻译问题探讨[J]. 中西医结合学报,2010,8(11):1090-1096.
[9] 程玲. 文化认知对中医英译的影响[J]. 江淮论坛,2013(6):178-182.
[10] 毛红,赵震红. 从异化与归化看中医文化因素的翻译[J]. 中国中医基础医学杂志,2007,13(1):76-78.
[11] 郭先英. 浅谈归化和异化在中医术语英译中的选择原则[J]. 中国中医基础医学杂志,2010,16(4):334-336.
[12] 尹宜宜,任冰文,王丹. 归化与异化在中医术语英译中的应用[J]. 温州医科大学学报,2015,45(12):935-938.
[13] 张莉. 译者主体性视域下的中医英译文化误读[J]. 辽宁教育行政学院学报,2019,36(3):84-87.
[14] 曾凡,吴泽扬. 谈中医药术语标准化[J]. 安徽文学(下半月),2017(8):109-111.
[15] 李德俊,顾赤,郝建军. 中医国际传播视角下的中医英语教学改革初探[J]. 时珍国医国药,2019,30(1):184-186.
[16] 司高丽. “一带一路”背景下中医药翻译的问题分析与对策研究[J]. 中医研究,2019,32(6):42-46.
[17] 吴根诚,曹小定. 针刺疗法走向世界的历史与影响因素及几点思考[J]. 中西医结合学报,2003,1(4):247-251.
[18] 魏辉,巩昌镇,田海河,等. 美国针灸立法之路(三)[J]. 中医药导报,2019,25(12):9-14.
[19] 梁俊雄. 中医文献英译的文化对等[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(3):269-270.
[20] 刘成,王小芳. 基于中医基本名词术语英文同义词数据库的研究[J]. 老区建设,2017(4):72-75.
[21] 尚冰,鞠宝兆,刘自力,等. 中医文化核心价值观如何引导中医跨文化传播初探[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(6):775-777.
[22] 梁秋语,张宗明,张其成. 西医东渐的历史经验及其对中医药“走出去”的启示[J]. 中华中医药杂志,2019,34(5):2226-2229.
[23] 夏至. 上海中医药大学、汉堡大学附属埃彭多夫医院于德国汉堡联合开办研究生项目[J]. 留学,2018(19):13.
[24] 陈霓,刘青. 中医药文化国际传播软实力研究——以上海中医药文化品牌建设为例[J]. 中医药文化,2019,14(2):52-57.
[25] 张丽,张焱. “一带一路”背景下中医文化走出去传播策略探讨[J]. 中医药导报,2017,23(11):1-4.
[26] 曲倩倩,侯茜,康敏. “一带一路”中医养生文化旅游产业“走出去”路径研究[J]. 中医药导报,2019,25(6):6-8.

收稿日期:2021-01-11

(责任编辑:杜松)

【临床基础】

基于数据挖掘的中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性用药规律研究*

李艳阳[1,2,3,4]，王云姣[5]，韩德军[5]，吕仕超[5△]

（1. 天津医科大学肿瘤医院中西医结合科，天津 300060；2. 国家肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；3. 天津市“肿瘤防治”重点实验室，天津 300060；4. 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心，天津 300060；5. 天津中医药大学第一附属医院，天津 300193）

摘要：目的：探讨中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性的用药特点和配伍规律。方法：检索 1979 年 1 月至 2020 年 8 月中国知网发表的中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性的文献，建立中药复方治疗抗肿瘤药物心脏毒性的数据库，采用频次统计分析高频中药和种类及频次，运用 SPSS Modeler 18.0 软件进行高频药物关联规则分析，运用 SPSS Statistics 23.0 软件进行高频药物系统聚类分析，运用 Liquorice 软件分析核心复方的配伍规律。结果：前 5 位的高频中药分别为黄芪（31 次、56.36%），麦冬（29 次、52.73%），丹参（26 次、47.27%），人参（25 次、45.45%），甘草（23 次、41.82%）。支持度>25%的药对组合有 3 个：“麦冬→五味子”“丹参→甘草、麦冬”“麦冬→甘草、丹参”，置信度>90%的药对组合有 2 个：“麦冬→五味子、人参”“麦冬→五味子、甘草”。高频药物可以系统聚类为 3 类：“党参、太子参-栝楼、苦参”“人参-地黄-甘草、麦冬-五味子、女贞子-川芎、当归、丹参-桂枝”“茯苓-白术、黄芪、西洋参、陈皮”。复杂网络分析的核心药物组合以人参、黄芪、甘草、麦冬、五味子、当归、丹参、桂枝为主，药物配伍以益气养阴、活血通络为特点。结论：抗肿瘤药物心脏毒性的基本病机是气阴两虚，关键病机是瘀阻心络；益气养阴是治疗抗肿瘤药物心脏毒性的核心治法，活血通络是治疗抗肿瘤药物心脏毒性的关键治法。

关键词：恶性肿瘤；肿瘤心脏病学；心脏毒性；中医药；数据挖掘

中图分类号：R979.1 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250（2022）01-0138-04

Research on Medication Rule of Cardiotoxicity with Traditional Chinese Medicine Based on Data Mining

LI Yan-yang[1,2,3,4], WANG Yun-jiao[5], HAN De-jun[5], LYU Shi-chao[5△]

(1. *Tianjin Medical University Cancer Institute and Hospital*, *Tianjin* 300060, *China*; 2. *National Clinical Research Center for Cancer*, *Tianjin* 300060, *China*; 3. *Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy*, *Tianjin* 300060, *China*; 4. *Tianjin's Clinical Research Center for Cancer*, *Tianjin* 300060, *China*; 5. *First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine*, *Tianjin* 300193, *China*)

Abstract: Objective To explore the characteristics and compatibility of traditional Chinese medicine in the treatment of cardiotoxicity of antineoplastic drugs. Methods The literatures on cardiotoxicity of anticancer drugs treated by traditional Chinese medicine in CNKI from January 1979 to August 2020 were searched to establish a database for the treatment of cardiotoxicity of anticancer drugs with Chinese herbal compound prescriptions. Frequency statistics was used to analyze the types and frequencies of high-frequency Chinese medicines. SPSS modeler 18.0 software was used to analyze the association rules of high-frequency drugs. SPSS statistics 23.0 software was used for cluster analysis of high frequency drugs. The compatibility of core compound was analyzed by the software of Liquorice. Results The top five high frequency herbs were *Astragali Radix* (Huangqi, 31 times, 56.36%), *Ophiopogonis Radix* (Maidong, 29 times, 52.73%), *Radix Salviae miltiorrhizae* (Danshen, 26 times, 47.27%), *Ginseng Radix* (Renshen, 25 times, 45.45%), *Glycyrrhizae Radix* (Gancao, 23 times, 41.82%). There were three combinations of drug pairs with support > 25%: *Ophiopogonis Radix* (Maidong) → *Schisandrae Chinensis Fructus* (Wuweizi), *Radix Salviae miltiorrhizae* (Danshen) → *Glycyrrhizae Radix* (Gancao), *Ophiopogonis Radix* (Maidong), *Ophiopogonis Radix* (Maidong) → *Glycyrrhizae Radix* (Gancao), *Radix Salviae miltiorrhizae* (Danshen). There are two drug pair combinations with the confidence level more than 90%: *Ophiopogonis Radix* (Maidong) → *Schisandrae Chinensis Fructus* (Wuweizi), *Ginseng Radix* (Renshen), *Ophiopogonis Radix* (Maidong) → *Schisandrae Chinensis Fructus* (Wuweizi), *Glycyrrhizae Radix* (Gancao). High frequency drugs can be clustered into three groups. The core drug combinations of complex network analysis are *Ginseng Radix* (Renshen), *Astragali Radix* (Huangqi), *Glycyrrhizae Radix* (Gancao), *Ophiopogonis Radix* (Maidong), *Schisandrae Chinensis Fructus* (Wuweizi), *Angelicae*

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81904118）-基于 miR-30a 靶向 Beclin1 调控自噬-凋亡探讨参麦方干预蒽环类药物心脏毒性的效应机制；天津市卫生计生行业高层次人才选拔培养工程：青年医学新锐。

作者简介：李艳阳（1988-），女（蒙古族），内蒙古通辽人，医师，硕士研究生，从事恶性肿瘤的中西医结合临床与研究。

△**通讯作者**：吕仕超（1985-），男，江苏淮安人，副主任医师，博士研究生，从事心血管疾病的中医药临床与研究，Tel：022-27986953，E-mail：dr_lv@foxmail.com。

Sinensis Radix（Danggui），*Radix Salviae miltiorrhizae*（Danshen），*Ramulus Cinnamomi*（Guizhi）. Conclusions The basic pathogenesis of cardiotoxicity of antitumor drugs is deficiency of Qi and Yin, and the key pathogenesis is blood stasis blocking heart collaterals. Tonifying Qi and nourishing Yin is the core treatment for cardiotoxicity of antineoplastic drugs. Activating blood circulation and dredging collaterals is the key treatment for cardiotoxicity of antineoplastic drugs.

Key words: Malignant Tumor; Tumor Cardiology; Cardiotoxicity; Traditional Chinese medicine; Data Mining

我国恶性肿瘤的发病率与死亡率均呈持续上升趋势，已经成为人类最大的致死原因[1]。随着科技进步，癌症患者的生存期逐渐延长，但抗肿瘤药物的副作用也不容忽视。心脏毒性是抗肿瘤药物最主要的不良反应，也是肿瘤存活者死亡率增高的首要原因，直接影响了抗肿瘤药物的疗效[2]。跟踪随访 1807 例癌症患者，结果显示随访 0～17.3 年期间共死亡 776 人，其中 48.9%的患者死于心血管和呼吸系统疾病，而 41.8%的患者死于癌症本身[3]。抗肿瘤药物引起的心脏毒性，常导致患者不是死于肿瘤而是死于心脏并发症，抗肿瘤药物的心脏毒性已成为肿瘤科医生的“心病”[4]。因此，抗肿瘤药物心脏毒性引起了学者广泛的关注，有学者倡导建立“肿瘤心脏病学”[5,6]。如何在使用抗肿瘤药物的同时预防或降低其心脏毒性，是心血管专家和肿瘤专家亟需共同面对的问题。虽然中医学对抗肿瘤药物心脏毒性无相关记载，但是中医学者在理论、临床、基础等方面展开了初步研究，取得了一定的成果[7]。本研究通过检索中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性的相关文献，运用数据挖掘技术，分析临床常用中药的用药特点和配伍规律，以期为抗肿瘤药物心脏毒性的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源与检索策略

在中国知网（CNKI）中，以“心脏毒性”and“中医药”为主题词或关键词检索相关文献，检索年限为“1979 年 1 月至 2020 年 8 月”。

1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 确诊为恶性肿瘤，且化疗方案明确；化疗过程中发生了心脏毒性，且以中药复方为主要治疗方法；针对抗肿瘤药物心脏毒性的临床观察，中药复方组方完整、临床疗效肯定，且疗效判定标准明确。

1.2.2 排除标准 基础研究、理论探讨、个案报道、综述等文献；临床诊断、治疗效果不明确的文献；相同复方发表的多篇文献，仅保留一篇。

1.3 文献筛选与数据提取

通过阅读文献题目、摘要，根据排除标准，初步筛除明显不相关的文献；然后通读全文，根据纳入标准，排除不符合标准的文献。上述文献筛选工作由 2 位研究者独立进行，如遇分歧则请教相关领域专家裁决，最终确定纳入研究的文献，按照作者、题目、杂志、年份、研究对象、化疗方案、中药复方、疗程、观察指标等提取相关数据。

1.4 数据标准化与数据库建立

中药功效按照全国高等中医院校教材《中药学（第 2 版）》[8]进行分类，参照《中华人民共和国药典（2015 年版）》[9]将中药别名和俗称统一为中药学名，修改不规范的药名，如“生晒参”“红参”统一为“人参”，“云苓”统一为“茯苓”。将方剂组成录入 Microsoft Excel 2019，建立中药复方治疗抗肿瘤药物心脏毒性的数据库，由双人录入确保数据录入无误，保证数据挖掘结果的可靠性。

1.5 统计学方法

采用频次统计分析治疗抗肿瘤药物心脏毒性的高频中药和种类及频次，运用 SPSS Modeler 18.0 软件进行高频药物关联规则分析，运用 SPSS Statistics 23.0 软件进行高频药物系统聚类分析，运用 Liquorice 软件分析核心复方的配伍规律。

2 结果

2.1 文献的基本情况

检索到中医药治疗抗肿瘤药物心脏毒性文献 354 篇，最终纳入符合标准的文献共计 55 篇；共收集治疗抗肿瘤药物心脏毒性的中药处方 55 首，涉及中药 119 味，累计用药频次 467 次。

2.2 单味药物的使用频次

将中药按使用频数高低进行排序，频率≥10%的中药共 19 味、累计出现 264 次，其中前 5 位的中药分别为黄芪（31 次、56.36%），麦冬（29 次、52.73%），丹参（26 次、47.27%），人参（25 次、45.45%），甘草（23 次、41.82）（见图 1）。将使用频率≥10%的中药进行功效分类和频数统计，19 味中药涵盖 11 种功效分类，其中前 3 位的功效为补气药（110 次、41.67%），补阴药（39 次、14.77%），活血化瘀药（37 次、14.02%）（见图 2）。

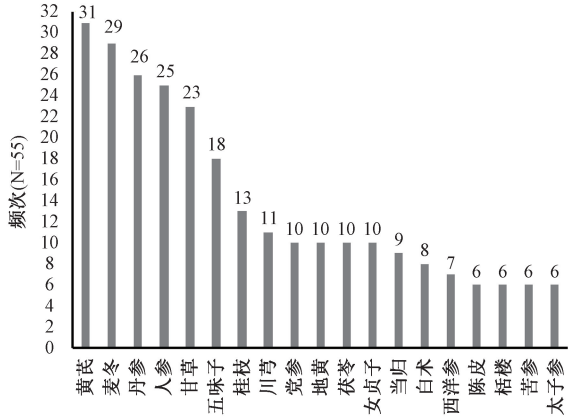


图 1 高频药物

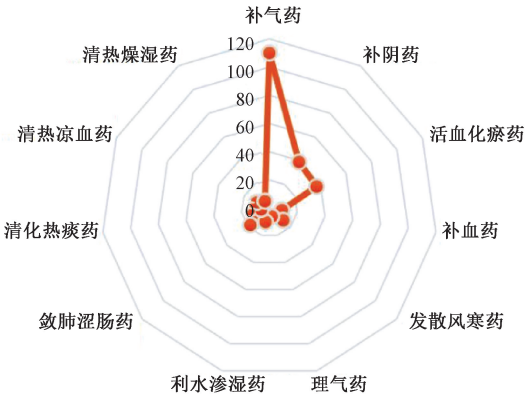


图 2　高频药物功效分类

2.3　高频药物关联规则分析

设置支持度>15%、置信度>80%，采用 Apriori 算法挖掘药物之间的配伍关系，分析常用方剂潜在核心药物组合，结果显示支持度>25%的药对组合有 3 个："麦冬→五味子""丹参→甘草、麦冬""麦冬→甘草、丹参"，置信度>90%的药对组合有 2 个："麦冬→五味子、人参""麦冬→五味子、甘草"，提示核心药物组合以益气、养阴、活血之法为主（见表 1）。

2.4　高频药物系统聚类分析

运用 SPSS Statistics 23.0 软件将高频药物（使用频率≥10%）进行系统聚类分析，采用组内联接、皮尔森相关的聚类方法，相似度设置为 23 时，得到

表 1　药物关联规则分析（支持度>15%，置信度>80%）

关联规则	支持度	置信度	关联规则	支持度	置信度
麦冬→五味子	33.33	83.33	麦冬→人参、甘草、黄芪	18.52	80.00
丹参→甘草、麦冬	27.78	80.00	人参→甘草、麦冬、黄芪	18.52	80.00
麦冬→甘草、丹参	25.93	85.71	麦冬→甘草、丹参、黄芪	18.52	80.00
丹参→桂枝	24.07	84.62	丹参→甘草、麦冬、黄芪	18.52	80.00
麦冬→五味子、人参	20.37	90.91	甘草→地黄	16.67	88.89
麦冬→五味子、甘草	20.37	90.91	麦冬→地黄	16.67	88.89
麦冬→五味子、丹参	20.37	81.82	麦冬→人参、甘草、丹参	16.67	88.89
黄芪→茯苓	18.52	80.00	甘草→人参、麦冬、黄芪	16.67	88.89
丹参→人参、甘草、麦冬	18.52	80.00	甘草→丹参、麦冬、黄芪	16.67	88.89
黄芪→人参、甘草、麦冬	18.52	80.00			

3 类：类 1：党参、太子参-瓜蒌、苦参，功效为益气生津、清热散结；类 2：人参-地黄-甘草、麦冬-五味子、女贞子-川芎、当归、丹参-桂枝，功效为益气养阴、活血通络；类 3：茯苓-白术、黄芪、西洋参、陈皮，功效为健脾益气。高频药物聚类分析树状图（见图 3）。

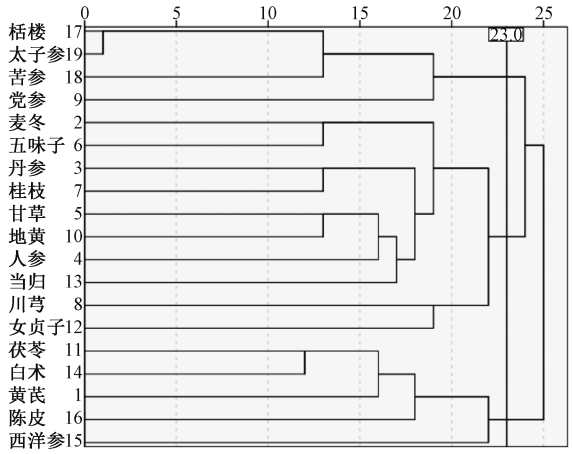


图 3　高频药物聚类分析树状图

五角星形表示以补气类药物为主，三角形表示以养阴类药物为主，圆形表示以活血类药物为主，正方形表示以清热解毒类药物为主，圆边正方形表示以化痰类药物为主。

2.5　核心配伍规律的复杂网络分析

基于复杂网络分析方法，依据药物出现频次，运用 Liquorice 系统挖掘治疗抗肿瘤药物心脏毒性的核心药物配伍规律，其中核心药物组合以人参、黄芪、甘草、麦冬、五味子、当归、丹参、桂枝为主，药物配伍以益气养阴、活血通络为特点（见图 4）。

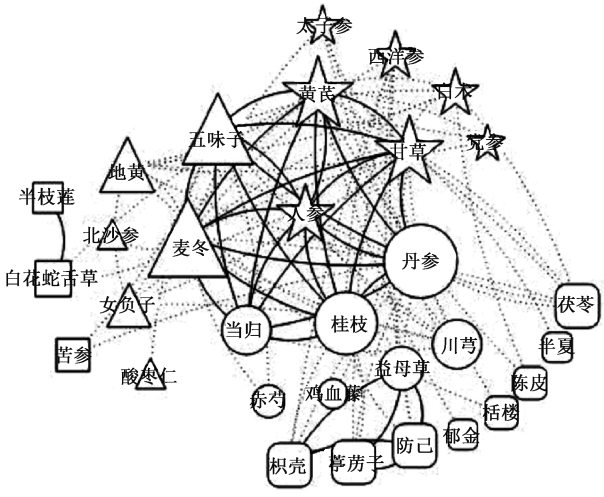


图 4　核心配伍规律的复杂网络图

3　讨论

随着肿瘤早期诊断和治疗策略的不断更新进步，肿瘤患者的生存期得到延长，但抗肿瘤治疗所带来的并发症发病率和死亡率却逐年增加。心脏毒性是抗肿瘤药物最主要的不良反应，也是肿瘤存活者死亡率增高的首要原因。目前，抗肿瘤药物心脏毒

性的预防和治疗,还处于探索阶段。《医宗必读·积聚》云:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”[10],明确指出恶性肿瘤发病的基础是机体正气亏虚。有学者倡导从癌毒论治恶性肿瘤,提出癌毒阻滞,病变乖戾,诱生痰浊、瘀血、湿浊、热毒,耗气伤阴,与肿瘤炎性微环境密切相关,是肿瘤发生、发展的关键因素[11,12]。此外,抗肿瘤药物一方面杀伤肿瘤细胞,另一方面对正常细胞也有一定的损伤作用,属于中医学“邪毒”范畴,具有火热毒性之性,在祛除病邪的同时,易耗气伤阴,从而使得机体正气更加亏虚。证候学研究显示,肿瘤化疗后以虚证为主,其中气阴两虚证是最常见的证候[13,14]。邪毒消灼心阴,耗伤心气,临床每见心慌、胸闷、气短,动则加剧之心伤征象。因此,气阴两虚既是恶性肿瘤的病机根本,也是抗肿瘤药物心脏毒性的病机之本。

《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕”[15],《医林改错》云:“气无形不能结块,结块者必有形之血也”[16],均明确指出癥瘕、结块的形成与瘀血有关。血瘀证普遍存在于恶性肿瘤中,不仅是恶性肿瘤的客观征象,也影响肿瘤的生长、侵袭、转移和预后。恶性肿瘤患者临床上表现的刺痛拒按、面色黯黑、肌肤甲错等均与瘀血有关,且化疗期间也经常出现舌质紫黯、瘀斑、舌下脉络曲张、脉细涩等血瘀证表现。研究显示,恶性肿瘤患者普遍存在甲皱微循环障碍,且化疗可加重这种微循环障碍[17]。化疗加重血瘀证可能与肿瘤细胞坏死释放炎症细胞因子和促凝血物质、化疗药损伤血管内皮细胞启动凝血机制、肝功能损伤导致抗凝物质生成的减少等有关[18]。恶性肿瘤及抗肿瘤药物心脏毒性病机之本是气阴两虚,而关键病理环节是瘀血阻滞,贯穿于疾病的各个时期。根据“久病血瘀”的观点,邪毒耗气伤阴,气损则运血无力,阴伤则血行涩滞,可致瘀阻心脉,心失所养。瘀血既成,阻滞脉络,进一步使气血运行不畅,加重病情,即所谓虚可致瘀,瘀亦可夹虚。瘀血不仅是恶性肿瘤病程中的重要病理产物,同时亦是致病、加重病情、产生并发症的重要因素。

恶性肿瘤患者素体虚弱,邪毒乘虚侵心,邪毒既伤心体又伤心用,耗伤心之气阴,运血无力,血流不畅而形成瘀血,瘀阻心络,心失所养,同时瘀久化热,进一步损伤心络,导致变证由生。通过文献的数据挖掘,高频药物以补气药(110 次、41.67%)、补阴药(39 次、14.77%)、活血化瘀药(37 次、14.02%)为主;关联规则分析显示,核心药物组合以益气、养阴、活血之法为主;系统聚类分析显示,可以分为益气生津、清热散结,益气养阴、活血通络,健脾益气 3 类药物;复杂网络分析显示,核心药物组合以人参、黄芪、甘草、麦冬、五味子、当归、丹参、桂枝为主,药物配伍以益气养阴、活血通络为特点。因此,气阴两虚是抗肿瘤药物心脏毒性的病机核心,益气养阴是治疗抗肿瘤药物心脏毒性的核心治法;瘀阻心络是抗肿瘤药物心脏毒性的关键环节,活血通络是治疗抗肿瘤药物心脏毒性的关键治法。气阴两虚、瘀阻心络之间相互影响,贯穿病程始终,最终形成虚、瘀相互胶结之病理基础。

参考文献:

[1] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(1):1-11.
[2] HERRMANN J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(8):474-502.
[3] YI NING, QIN SHEN, KIRSTEN HERRICK, et al. Abstract LB-339: Cause of death in cancer survivors [J]. Cancer Research, 2012, 72(8 Supplement):LB-339.
[4] NONAKA M, HOSODA H, UEZONO Y. Cancer treatment-related cardiovascular disease: Current status and future research priorities [J]. Biochem Pharmacol, 2021, 190:114599.
[5] 徐兰,夏爽,黎励文. 肿瘤心脏病学:交叉学科的机遇与挑战[J]. 中华心血管病杂志,2021,49(2):198-204.
[6] 夏云龙,张运. 萌芽中的肿瘤心脏病学:机遇与挑战[J]. 中华心血管病杂志,2017,45(3):9.
[7] 李艳阳,孙海燕,姜战胜,等. 中医药防治抗肿瘤药物心脏毒性的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2018,24(11):1602-1606.
[8] 高学敏. 中药学[M]. 2 版. 北京:中国医药科技出版社,2010:1-547.
[9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2015 年版. 北京:中国医药科技出版社, 2015:8.
[10] 李中梓. 医宗必读[M]. 呼和浩特:内蒙古人民出版社,2006:237.
[11] 李柳,程海波,叶放,等. 国医大师周仲瑛谈中医肿瘤防治的若干问题[J]. 南京中医药大学学报,2020,36(3):303-306.
[12] 沈政洁,程海波,沈卫星,等. 肿瘤炎性微环境与“癌毒”病机相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报,2015,38(1):14-17.
[13] 吕振选,田国防,李春青,等. 化疗对晚期非小细胞肺腺癌患者中医证候的影响[J]. 世界中医药,2018,13(4):897-899.
[14] 张越,杨焱,马伊锐. 化疗前后肿瘤患者的证候规律[J]. 中国老年学杂志,2015,35(10):2724-2726.
[15] 唐容川. 血证论[M]. 上海:上海人民出版社,1977:88.
[16] 王清任. 医林改错[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:26.
[17] 夏雪,谈宇娇,聂佳贞,等. 恶性肿瘤甲襞微循环研究进展[J]. 湖北科技学院学报,2016,36(S1):137-140.
[18] 杨栋,张培彤. 手术、放、化疗对恶性肿瘤患者血瘀证的影响[J]. 辽宁中医杂志,2015,42(1):16-18.

收稿日期:2021-02-18

(责任编辑:佟旭)

【临证验案】

贺松其基于“岭南湿热理论”治疗胆石症经验探讨*

杨雪梅[1]，孙海涛[1]，陈炜聪[1]，孙嘉玲[1]，招文婷[1]，吕志平[1]，贺松其[1,2△]
（1. 南方医科大学中医药学院，广州 510515；2. 南方医科大学附属中西医结合医院，广州 510315）

摘要：贺松其教授基于“岭南湿热理论”治疗胆石症，认识到“岭南湿热”病因在岭南地域胆石症疾病发生及演变过程中的重要作用，提出胆石症的发生发展存在湿热外侵内蕴、肝病传脾、由实转虚至虚实夹杂的证候演变规律，进一步深化岭南地域胆石症病因病机及病理认识。临证强调病证结合，分阶段论治，重视对“湿、热、瘀”的干预。治疗上提出宏观与微观辨证相结合，重视实脾土以防肝乘、清湿热以利胆腑的胆石症治疗观点，方药上重视运用岭南特色中草药，以此指导临床治疗且疗效显著。

关键词：胆石症；岭南湿热；肝病传脾；病证结合
中图分类号：R575.6+2 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250(2022)01-0142-03

现代医学认为，胆石症一般是指包括胆囊和(或)胆管内发生结石的胆道系统疾病，为临床常见病和多发病，属于中医学“胁痛”“黄疸”“胆胀”等范畴[1]。在西方发达国家胆石症的患病率高达10%～20%，我国的胆石症患病率约10%，且呈不断上升趋势[2,3]。贺松其教授从事中西医结合治疗肝胆疾病及消化性疾病医教研工作27年，擅长于各种病毒性肝炎、肝硬化、肝癌、肝胆结石、胆囊炎、胰腺炎以及消化性疾病的诊治，其中对胆石症的治疗积累了丰富的临床经验。在“岭南湿热理论”的基础上，他强调病证结合分阶段论治，重视对“湿、热、瘀”的干预且疗效显著，现总结如下。

1 岭南地域胆石症病因病理责之于湿热内蕴、多瘀多虚

岭南疾病的证候特点以湿热为主[4]。如《素问·异法方宜论篇》曰：“南方者，天地所长养，阳之所盛处也，其地下，水土弱，雾露之所聚。[5]”王冰注解《素问·五常政大论篇》时说：“东方南方人皮肤疏松腠理开，人皆食冷，故宜收宜温，使中外条达”[6]，故总结南方地域气候特点是阳气盛、多雾露、气候潮湿温热。根据岭南特殊地域气候特色，贺松其认为岭南胆石症多因湿热内蕴、日久煎熬而成。由于岭南湿热之邪偏盛侵入机体，或素体亏虚复感湿热之邪留滞肝胆，可使少阳气机不利，胆失疏泄，胆腑中清不降，湿郁化热，胆液久瘀不畅，煎熬胆汁，聚而为石。在生理结构上，肝胆以管道相通，胆为管腔性器官，结石易于停留形成胆石症。此外，由于饮食失宜伤及脾胃，水谷精微不能运化可内生湿热，阻于肝胆经络，使胆汁排泄不畅亦可致本病。

根据多年临床诊治经验，贺松其认为瘀血是岭南地域胆石症的常见病理产物，同时也是胆石形成的重要诱发因素。瘀血的产生一是因湿热致瘀。具体可表现为因湿致瘀、因热致瘀或湿热互阻致瘀。外感湿邪困于脾土，阻滞气机致气滞血瘀；或因热邪入舍于血，煎灼血中津液损伤血络，致血液黏稠而运行不畅，血溢于脉外而成瘀；或同时感受湿热之邪，湿裹热迫而致瘀血阻滞[7,8]；二是因石致瘀。结石为有形实邪，停留胆腑势必阻滞气机，影响气血津液运行。因气为血之帅，气滞则血瘀，而血为气之母，瘀血形成必然影响和加重气机郁滞，导致气滞血瘀、血瘀气滞的恶性循环。同时瘀血的产生可作为胆石形成的重要诱因，进一步阻碍肝胆气机使胆汁失于通降，导致结石的不断形成和增大。

胆石症初期以湿、热、瘀之实邪偏盛为主，疾病后期随着湿热瘀邪侵犯日久，病情反复发作，邪伤正气可导致正气耗损亏虚。因此，基于“岭南湿热理论”，贺松其归纳岭南地域胆石症病因病理责之于湿热内蕴、多瘀多虚。

2 岭南地域胆石症病机演变可概括为肝病传脾、虚实夹杂

贺松其指出，岭南地域胆石症的主要病机为湿热瘀虚4个方面，总属肝病传脾、虚实夹杂。本病初起多见肝胆湿热。胆为“中精”之腑，以通降为顺，附着于肝，在经脉络属中互为表里，“同司疏泄，共主勇怯”。胆汁为肝之余气所化生，胆汁的异常变化首先归之于肝脏问题。肝经有湿热尤易及胆成为肝胆湿热，影响其气机升降，湿热蕴久可以成石，临床表现为邪气盛、正气不虚等证候特点。常见症状有右胁或上腹部疼痛拒按，多向右肩部放射及小便黄赤、恶寒发热、身目发黄、口干口苦、舌红苔黄腻、脉弦滑数等。《金匮要略·脏腑经络先后病脉证》：“夫治未病者，见肝之病，知肝传脾，当先实脾，四季

*基金项目：第四批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医人教发[2017]24号)；全国名老中医药专家传承工作室项目(国中医药人教发[2016]42号)
作者简介：杨雪梅(1991-)，女，四川宜宾人，在读博士研究生，从事肝胆病证的基础与临床研究。
△**通讯作者**：贺松其(1968-)，男，湖南双峰人，教授，主任医师，博士研究生，博士研究生导师，从事肝胆病证的基础与临床研究，Tel：020-61648247，E-mail：hesongqijz@126.com。

脾旺不受邪,即勿补之。中工不晓相传,见肝之病,不解实脾,惟治肝也”,明确论述肝病可传脾土[9]。因肝脾二脏关系密切,生理相关,病理相连,肝木能克脾土,肝病能传脾,实脾能治肝。临证中,岭南湿热之邪过盛常易困脾,引起脾胃虚弱、不能耐受肝气的克伐,而出现头晕乏力、纳呆嗳气、胸闷胀满、腹痛泄泻等土虚木乘病变。进一步湿热致瘀,可出现胸邪刺痛、痛有定处拒按、入夜痛甚等瘀血阻滞病变。故贺松其认为岭南胆石症的证候演变,多由肝胆湿热致肝郁脾虚兼气滞血瘀。湿热痰瘀损伤脾胃,脾胃生化不足正气愈虚,最后导致肝肾阴虚或脾肾阳虚的正虚邪实之候。

3 治则治法以清肝利胆排石治其标,益气健脾祛湿治其本

贺松其强调岭南地域胆石症临床治疗当病证结合,分段论治,重视对“湿、热、瘀”的干预。经过长期临床实践,形成了“胆石症→证候要素→证候要素组合→治法方药”的病证结合诊疗模式。确定胆石症总的治疗原则为清肝利胆排石治其标,益气健脾祛湿治其本。但鉴于胆石症病程漫长,症状反复发作,病机演变复杂,他认为胆石症临床当根据起病缓急和虚实证候具体施治。胆石症各阶段主要证候要素为“湿、热、瘀、虚”,急性发作期多以湿、热实证为主,宜清肝利胆排石,根据病情的不同,合理选用理气、化瘀、祛湿、清热解毒、缓急止痛等法;缓解期多以瘀虚的虚实夹杂证为主,当以活血、补虚为法,根据虚损的差异分别施以健脾、滋阴或益气温阳等法,以扶正祛邪。

同时,临证常借助现代检查手段,将宏观辨证与微观辨证结合用于诊治胆石症。影像学的检查方法包括腹部超声、CT、MRI 等,可判断结石的有无、发生部位、形状大小及类型。血液检查判断有无感染及梗阻。对于无手术指征缓解期的患者建议使用中药治疗。治疗一方面重视清肝利胆,使胆汁正常分泌排泄,从根本上治疗胆石症;另一方面,针对胆源性消化不良,多为肝木克脾土,肝病传脾,治疗当实脾土以防肝乘。

4 岭南地域胆石症中医治疗的方药特色

在岭南胆石症中医治疗过程中,贺松其结合“湿、热、瘀、虚”的病机特点,常选用岭南特色方药以达清热祛湿、利胆排石、活血化瘀、益气健脾等功效,临床疗效显著,现将其具体特色方药介绍如下。

4.1 清肝利胆排石类药物

岭南地域胆石症初期病机多责之于肝胆湿热内蕴,煎熬胆汁,聚而为石,故用药多选清热利湿、利胆排石之品。常见岭南药物如溪黄草、鸡骨草、地耳草、珍珠草、白花蛇舌草、半枝莲、金钱草、海金沙、布渣叶、穿心莲等。溪黄草又名熊胆草、血风草,性甘苦、凉,可清热利湿、凉血散瘀;鸡骨草又名黄头草、大黄草,性味甘、微苦、凉,归肝、胃经,可清热解毒、疏肝散瘀止痛;地耳草、珍珠草性甘寒,可清热解毒利湿。全国名老中医邱健行临证也常将溪黄草与鸡骨草做药对,酌情加用地耳草、珍珠草等治疗胆石症、急性胆囊炎、急慢性黄疸型肝炎等属肝胆湿热证型患者[10];白花蛇舌草、半枝莲侧重清热解毒;金钱草、海金沙利胆排石,药理研究也发现,金钱草、海金沙可通过松弛胆囊平滑肌,增强胆囊排空作用,还可以抑制草酸钙结石形成[11,12]。

4.2 益气健脾祛湿类药物

岭南地域胆石症病程漫长,病机复杂,证候常多由肝胆湿热演变成肝郁脾虚、脾失健运、湿邪无以运化,使病情进一步加重,故临床用药常在清肝利胆的同时健脾化湿。岭南名医治疗脾虚证常见核心药物有白术、黄芪、茯苓、党参、甘草、陈皮、山药、白芍、当归、半夏、砂仁[13],其中白术、茯苓、黄芪、党参常组合使用,使健脾益气与燥湿利水并重,常可恢复脾胃气机。因脾虚气血生化无源,也可配合使用当归、白芍等养血活血之品。同时基于肝病传脾的证候演变特点,用药除重视健脾祛湿外不忘调肝理气,常见药物如柴胡、砂仁、枳壳、郁金、佛手、川楝子、延胡索等[14]。

4.3 活血化瘀通脉类药物

疾病后期,按照中医“久病入络”“久病多瘀”“湿热致瘀”等理论,用药常配伍活血化瘀通络之品,如丹参、三七、郁金、地黄、川芎、赤芍、延胡索、蒲黄、五灵脂等。丹参、三七为活血化瘀药对,善通肝胆经脉;郁金、赤芍可化瘀止痛也可清泄肝火;五灵脂性平味甘,可活血散瘀止痛,常与蒲黄配合治疗瘀血停滞、心腹剧痛。

5 典型病案

患者,女,65 岁,间歇性右上腹隐痛 2 年,1 周前进食油腻后疼痛加重并伴恶心欲呕,全身困倦,腹胀纳呆。查体示神清,慢性病容,形体肥胖,舌红苔黄腻,脉弦滑。半年前外院查 B 超示胆囊大小正常,胆囊壁回声强,内见团状强回声,最大 12×10 mm,后伴声影,随体位改变移动,诊断为胆囊结石(泥砂样),建议行腹腔镜胆囊切除术,患者拒绝,改为鹅去氧胆酸胶囊与熊去氧胆酸胶囊各 6~8 mg/(kg·d)联合治疗,疼痛未见明显改善,且患者出现腹胀腹泻等不适症状。刻诊症见患者间歇性右上腹隐痛,进食油腻后加重,伴腹胀纳呆,舌苔黄腻边有齿痕,脉弦滑,中医诊断胆胀,辨证属肝郁脾虚、湿热内蕴,治宜疏肝利胆排石、理气健脾祛湿。给予“三金清胆汤”:溪黄草 30 g,鸡骨草 30 g,金钱草 30 g,海金沙 15 g,鸡内金 15 g,炒枳壳 10 g,厚朴 10 g,茯苓 15 g,白术 15 g,薏苡仁 30 g,佩兰 15 g,枸杞子 15 g,白芍 15 g,甘草 10 g,加炒麦芽 30 g,7 剂水煎服,每日 1 剂。自感右胁隐痛减轻,腹胀、腹泻等症状减轻,再

服用 14 剂患者右胁隐痛较前进一步改善,腹胀、腹泻等不良反应消失,精神状态良好。复查 B 超示胆囊浑浊,胆囊腔内见散团状强回声,最大 6×5 mm。结石缩小,继续本法治疗 3 个月,复查 B 超示胆囊大小正常,轮廓清楚,壁光滑,胆囊内未见典型异常回声,肝内外胆管未见明显扩张。

按语:本病以右上腹隐痛、进食油腻后加重为主症,西医诊断“胆石症”,属于中医学“胆胀”范畴。结合患者临床症状,辨证属湿热蕴结、肝郁脾虚型,治疗当清肝利胆排石治其标、益气健脾祛湿治其本,再合用化瘀理气等法。贺松其根据其多年临床经验总结,自拟“三金清胆汤”加减治疗胆石症。三金清胆汤主要由溪黄草、鸡骨草、金钱草、海金沙、鸡内金、枳壳、厚朴、茯苓、白术、薏苡仁、佩兰、枸杞子、白芍、甘草组成,具有清肝利胆排石、益气健脾化湿的功效。该方取岭南特色中药溪黄草、鸡骨草等以清肝利胆,健脾祛湿退黄;取三金汤中金钱草、海金沙、鸡内金利胆排石;因脉络阻滞不荣则痛,故取芍药甘草汤之白芍、甘草柔肝缓急止痛;肝郁脾虚、消化功能失常,配枳壳、厚朴理气宽中、消痞除满,茯苓、白术、薏苡仁健脾祛湿;岭南气候湿热,外部湿热之邪易留滞肝胆,煎灼胆汁而成胆石,配佩兰利湿健脾消石;邪热郁结,久病伤阴,疾病后期患者常有肝阴虚,配枸杞子滋水涵木,养肝柔肝。全方配伍可祛除湿热之邪,并恢复或改善肝、胆、脾等脏腑生理功能,调和气血,平衡阴阳,不仅阻止胆石症进一步发展,也有利于结石缩小并排出。

参考文献:

[1] 唐乾利. 胆石症中医治疗近况及展望[J]. 广西中医药,2001,24(6):9-12.
[2] ZENG Q, HE Y, QIANG D C, et al. Prevalence and epidemiological pattern of gallstones in urban residents in China [J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2012,24(12):1459-1460.
[3] PAK M, LINDSETH G. Risk Factors for Cholelithiasis [J]. Gastroenterol Nurs,2016,39(4):297-309.
[4] 徐志伟,吴皓萌,刘小斌. 岭南医学特色述要[J]. 中国中医基础医学杂志,2015,21(9):1083-1084.
[5] 黄帝内经素问[M]. 田代华,整理. 北京:人民卫生出版社,2005:24.
[6] 王冰医学全书[M]. 张登本,孙理军,主编. 北京:中国中医药出版社,2015:342.
[7] 吕文亮. “湿热致瘀”理论及其临床意义浅探[J]. 湖北中医学院学报,2004,6(3):21.
[8] 范佳琳,张诗军. “因湿致瘀”理论研究进展[J]. 深圳中西医结合杂志,2008,18(5):317-321.
[9] 张仲景. 金匮要略[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:3.
[10] 吴斯华,谭万芳. 邱健行应用岭南中草药药对拾零[J]. 中医药导报,2019,25(20):69-70.
[11] 熊颖,王俊文,邓君. 金钱草和广金钱草的药理作用比较[J]. 中国中药杂志,2015,40(11):2106-2111.
[12] 黄亮辉,苏琪,赵婷婷,等. 海金沙的化学成分及药理活性研究进展[J]. 中药材,2011,34(1):150-154.
[13] 杨良俊,刘伟,何维,等. 岭南名医治疗脾虚证方药的数据研究[J]. 时珍国医国药,2018,29(12):3053-3055.
[14] 郑耿东,何科蔚,余榕健,等. 浅析当代岭南名老中医辨证治疗脾胃病的特点[J]. 中医杂志,2013,54(5):445-447.

收稿日期:2020-12-06

(责任编辑:郑齐)

(上接第 119 页)

[6] 陈水龄,褚文丽,张丛青,等. 亢泽峰辨治干眼的思路[J]. 中华中医药杂志,2019,34(7):3097-3100.
[7] 王柳,亢泽峰. 明目四物汤治疗肝血不足型干眼的临床观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(6):136.
[8] 张月,亢泽峰,刘健,等. 养血润目汤对干眼小鼠眼表组织 IL-1β 及 P-JNK 表达的影响[J]. 中国中医眼科杂志,2018,28(2):17-21.
[9] 王柳,亢泽峰. 加减四物汤治疗过敏性结膜炎的临床效果研究[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(77):171.
[10] 亢泽峰,田楠楠,张庆,等. 中医药抗单纯疱疹性角膜炎复发的研究现状及其展望[J]. 中国中医眼科杂志,2014,24(1):70-72.
[11] 亢泽峰,高健生,巢国俊,等. 益气解毒方治疗复发性单纯疱疹病毒性角膜炎的临床观察[J]. 北京中医药大学学报,2004,27(1):74-76.
[12] 李书娇,亢泽峰,郝雪莲,等. 基于“瞳神络病理论”对年龄相关性黄斑变性视网膜色素上皮脱离的辨治[J]. 中国中医眼科杂志,2020,30(11):808-810.
[13] 张仲景. 金匮要略[M]. 2 版. 何任,何若苹,整理. 北京:人民卫生出版社,2006:98.
[14] 叶天士. 临证指南医案[M]. 苏礼,整理. 北京:人民卫生出版社,2018:387.
[15] 刘健,亢泽峰,等. 中医综合疗法周期性治疗原发性视网膜色素变性的临床疗效观察[J]. 中国中医眼科杂志,2018,28(1):33-35.
[16] SILVA R. Myopic maculopathy: A review [J]. Ophthalmological,2012,228(4):197-213.
[17] WANG J, KANG Z. Summary of prognostic factors for choroidal neovascularization due to pathological myopia treated by intravitreal bevacizumab injection [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol,2012,250(12):1717-1723.
[18] 蒋卫东,季聪华,胡秋未. 浙江省中医院住院中医优势病种分析[J]. 浙江统计,2007,(6):24-25.
[19] 曹洪欣. 中医优势病种临床研究的战略思考与实践[J]. 中医杂志,2009,50(1):11-12.

收稿日期:2021-02-19

(责任编辑:郑齐)

【临证验案】

陈瑞雪应用温胆汤治疗复发性流产的临床经验*

隋　娟[1]，徐　慧[2]，陈瑞雪[1]，侯梓桐[1]，周天一[1]，孟云霄[1]，秦瑜玲[1]，王娜娜[1△]
（1. 中国中医科学院广安门医院，北京　100053；2. 眉山市中医医院，四川 眉山　620000）

摘要：温胆汤为祛湿化痰的重要代表方剂，临床应用广泛，多用于心悸、胸闷、呕吐、恶心、眩晕、头痛、不寐等痰湿中阻或痰热扰神的内科疾病。根据“异病同治”理论，温胆汤亦可用于许多妇科疾病的治疗。复发性流产是妇科常见病及多发病，且病因复杂，中医药治疗不明原因的复发性流产具有独特优势。陈瑞雪教授在治疗痰湿中阻、气血不足型复发性流产时擅用温胆汤加减，辨病与辨证相结合，重视调理脾胃、畅达情志、分期治疗及内外同治，取得了显著的临床疗效，提高了复发性流产患者再妊娠成功率。本文从病因病机、治法、方剂、治疗特点等方面阐述其治疗复发性流产的经验，并结合典型病案展示其具体诊断及用药思路、辨证论治及加减用药原则，为广大同仁提供一种治疗思路。

关键词：温胆汤加减；复发性流产；异病同治；名医经验；陈瑞雪
中图分类号：R271.15　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0145-03

Experience of CHEN Rui-xue on Applying Wendan Decoction in Treating Recurrent Spontaneous Abortion

SUI Juan[1], XU Hui[2], CHEN Rui-xue[2], HOU Zi-tong[1], ZHOU Tian-yi[1], MENG Yun-xiao[1], QIN Yu-ling[1], WANG Na-na[1△]
(1. *Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100053, *China*;
2. *Traditional Chinese Medicine Hospital of Meishan, Sichuan, Meishan* 620000, *China*)

Abstract: Wendan decoction is an important representative prescription of clearing damp and reducing phlegm. It is widely used in clinical practice, it is mainly used in internal diseases such as palpitation, chest tightness, vomiting, nausea, dizziness, headache, insomnia and so on. According to the theory of "treating different diseases with the same treatment", Wendan decoction can also be used for the treatment of many gynecological diseases. Recurrent spontaneous abortion is a common gynecological disease with a high incidence, the cause of RSA is complex, Chinese medicine has a unique advantage in the treatment of RSA for unknown reasons. Professor CHEN Rui-xue has made good use of Wendan Decoction in the treatment of RSA caused by phlegm dampness and insufficiency of Qi and blood. She makes a good combination of disease identification and dialectics, emphasized recuperating the spleen and stomach, Adjusting emotions, treating by stages, treating internal and external. She has achieved remarkable clinical efficacy, significantly improved the success rate of re-pregnancy in patients with RSA. This paper expounds Professor CHEN Ruixue´s experience in the treatment of RSA from the aspects of etiology, treatment, prescription, treatment characteristics, and combines the typical disease cases, shows her specific diagnosis and medication ideas, syndrome differentiation, treatment and addition and subtraction principles, to provide a kind of treatment idea for the colleagues.

Key words: Wendan decoction; Recurrent spontaneous abortion; Treating different diseases with the same treatment; Clinical experience; CHEN Rui-xue

复发性流产（recurrent spontaneous abortion，RSA）是指和同一性伴侣连续反生 2 次及以上的自然流产，多为早期流产[1]。现代医学认为，复发性流产病因复杂，与染色体异常、内分泌紊乱、免疫功能异常、解剖结构异常、血栓前状态、环境及心理因素等密切相关。但相关研究表明，仍有约 50% 的复发性流产病因尚不明确[2]。中医药治疗不明原因的复发性流产具有独特优势。笔者有幸跟随陈瑞雪教授学习 10 余载，现将其应用温胆汤治疗复发性流产的临床经验总结如下。

1　病因病机

陈瑞雪认为，肾虚肝郁脾虚为复发性流产的主要病机，将预培其损、防治结合作为治疗原则，同时重视孕前调理、孕后保胎并行，孕前调理时将健脾补肾疏肝贯穿始终，孕后保胎时以健脾补肾安胎为基础，灵活辨证加减用药，临床疗效显著。由于生活习惯及饮食结构的变化，现代人或暴饮暴食，或嗜食肥甘厚味，或贪凉饮冷，最终导致痰湿内生，壅滞中焦；或因工作压力大、生活节奏快，且反复流产导致心理及家庭压力过大，致使肝气郁结、气机壅滞，且思伤脾、肝气犯胃，日久可致中焦气机不畅，脾胃运化失常，气血化生不足，水湿内停，从而形成痰湿中阻为

*基金项目：中央本级重大增减支项目（2060302）-补肾助孕方对肾虚型复发性流产患者子宫内膜容受性影响的临床研究
作者简介：隋　娟（1986-），女，山东人，主治医师，硕士研究生，从事复发性流产、不孕症、宫腔黏连等妇科疾病的临床与研究。
△**通讯作者**：王娜娜（1985-），女，北京人，副主任医师，博士研究生，从事不孕症、月经病等中西医结合临床与研究，Tel：18301371218，E-mail：wnndoctor@126.com。

标,气血不足为本之证,气血乏源、血海不足,无以下聚胞宫以养胎,故而发生屡孕屡堕。《丹溪心法·子嗣九十三》中云:“若是肥盛妇人,禀受甚厚,恣于酒食之人,经水不调,不能成胎,谓之躯脂满溢,闭塞子宫,宜行湿燥痰,用星、夏、苍术、川芎、防风、羌活、滑石,或导痰汤之类。[3]”对于这一证型的患者,陈瑞雪擅长运用温胆汤加减进行孕前调理,将祛湿化痰贯穿始终,并取得了较好的临床效果。

2 治法与方剂

温胆汤方剂组成包括半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓、甘草、生姜、大枣,方中以半夏为君燥湿化痰,开痞散结,以竹茹为臣清热化痰,除烦止呕,二者相须为用,增强燥湿化痰、清热和胃之效;佐以枳实、陈皮、茯苓,枳实降气化痰消痞,陈皮理气化痰和胃,茯苓淡渗健脾利湿,以杜生痰之源,生姜大枣调养脾胃,甘草益气和中,全方共奏燥湿化痰、理气和胃之功。

3 治疗特点

在治疗痰湿中阻、气血不足型复发性流产时,陈瑞雪尤其重视调理脾胃、畅达情志、分期治疗及内外同治。

3.1 重脾胃,调气血

脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃虚弱则中焦运化功能失常,气血生化不足,冲任不固,不能载胎养胎,故而发生屡孕屡堕。脾亦为生痰之源,痰湿既为病理产物,也为致病因素。脾虚中气不足,运化水湿无力则痰湿内生,壅滞中焦,又进一步阻滞中焦气机,加重脾虚不运之象。脾胃运化功能健旺,则中焦运化水湿有力,气血化生有源,冲任通盛,胎元健固,故脾胃强则气血盛,胎元安。此外,药物的吸收亦依赖于脾胃的运化功能,脾胃功能强健,药物才能正常发挥效力,从而达到药至病所、事半功倍之效。陈瑞雪在治疗复发性流产时,尤其重视顾护中焦脾胃,在临床过程中常选用四君子汤、四物汤、补中益气汤、参苓白术散、归脾汤或当归补血汤合温胆汤加减以燥湿化痰、健脾益气养血。

3.2 重情志,疏肝气

在治疗复发性流产时,陈瑞雪也非常重视情志因素在整个疾病发生发展过程中所造成的影响。复发性流产患者大都经历了多次胎儿丢失,不仅在生理方面遭受了巨大痛苦,而且在心理方面遭受了巨大的创伤。再加上生活节奏快,工作压力过大,既往妊娠失败求子心切、家人催促等各方面原因,复发性流产患者多存在肝郁气滞之证,临床表现为焦虑紧张、烦躁易怒、心烦失眠或情绪低落、悲伤易哭等。肝气不舒、气机郁滞不通又影响脾胃运化功能,影响痰湿的运化及气血的化生。在临证过程中,常加入合欢花、玳玳花、玫瑰花、泽兰、郁金、枳壳、佛手等药物行气疏肝解郁,炒酸枣仁、百合等宁心安神,并叮嘱患者多运动促进全身气机的运行,多放松保持良好的心情,改掉不良的生活习惯,积极配合治疗,调整心态,对成功妊娠充满信心。

3.3 重分期,平阴阳

首先,陈瑞雪重视解除避孕前及避孕后 2 个分期,本着“预培其损,防治结合”的治疗原则,复发性流产患者再次妊娠前一般先避孕调理 3 个月经周期,完善各项检查,使夫妻双方在最佳的身体状态下准备妊娠,做到未病先防。解除避孕后,在用药方面尽量避免使用太过辛温、寒凉、燥烈、动血之品,以防影响受孕。而对于一些年龄较大、卵巢储备功能下降的患者,为增加其受孕几率,调理过程中一般不要求避孕。其次,在调理过程中,为顺应月经周期节律,调整肾中阴阳平衡,重视分期治疗。月经周期包括经前期、月经期、经后期及排卵期 4 期,是肾中阴阳消长、气血盈亏规律性变化的具体体现。在临床过程中为方便操作,陈瑞雪将其简化为排卵前和排卵后 2 期分期论治[4]。排卵前以补肾疏肝健脾为法,在主方的基础上加入泽兰、川牛膝、路路通等活血通经之品,促进卵泡的生长及排出。排卵后以补肾温阳健脾为法,在主方基础上加入菟丝子、巴戟天、炒白术、黄芪等益气温阳暖宫,促进胚胎着床以助孕。

3.4 重外治,通经络

陈瑞雪在治疗复发性流产时,重视中药内服与外治法相结合,以加强疗效。中药外治法主要包括腰腹部中药外敷及中药足浴。中药外敷及中药足浴一般在避孕调理时及排卵前使用,排卵后为了不影响胚胎的着床和发育停用外治法,单服中药即可。嘱患者将煎药后剩余的药渣加水煎煮 20 min,药渣沥出备用,将药汤倒出泡足,起到温经活血、行气通络之效,可改善手足不温、畏寒等症状。在每付药渣中加入炒香碾碎的小茴香 20 g,装入纱布做成药包,趁热敷于小腹部及腰背部,起到温经通络止痛之效,可改善痛经、小腹凉、腰酸腰痛,促进孕卵着床,改善输卵管病变,减少异位妊娠的发生等。中药外治法不仅充分发挥了中药的价值,并与中药内服相结合,极大地提高了临床疗效,并未增加患者的经济负担,可谓一举多得。

4 典型病案

患者,女,33 岁,2019 年 4 月 17 日初诊:2016 年 12 月孕 6^{+} 周胎停育,查人绒毛促性腺激素最高 600^{+} mIU/ml,宫内未见胎芽胎心,后行清宫术。2017 年 10 月生化妊娠 1 次。2019 年 1 月孕 10^{+} 周胎停育,查人绒毛促性腺激素最高 5000^{+} mIU/ml,未见胎芽胎心后行清宫术,查胚胎染色体未见异常。患者 13 岁月经初潮,7 d/28~30 d,量可,色黯红,质黏,有少许血块,伴痛经,无腰酸,伴乳胀。末次月经 2019 年 3 月 26 日。刻下症见晨起小腹隐痛,口干

有异味,偶有手心汗出,小腹、手足凉,多梦,纳可,二便调。舌淡黯,苔黄稍腻,脉沉弦。辅助检查及男方精液常规未见明显异常。西医诊断复发性流产,中医诊断滑胎,辨证属痰湿中阻、气血不足证,治以燥湿化痰、益气养血为法。处方:法半夏 9 g,竹茹 12 g,陈皮 12 g,茯苓 12 g,枳壳 6 g,石菖蒲 12 g,郁金 12 g,炒白术 30 g,炒白芍 15 g,防风 9 g,泽兰 18 g,川牛膝 12 g,莪术 9 g,玳玳花 12 g,山药 12 g,菟丝子 15 g,续断 15 g,石斛 12 g,桂枝 12 g,炙甘草 6 g,28 剂水煎服,每日 1 剂,早晚温服。药渣煎汤泡足,并以小茴香 20 g 与药渣外敷腰腹部。考虑患者反复发生胎停育,嘱患者先避孕调理 3 个月经周期再备孕。患者同时于某西医院就诊,给予阿司匹林肠溶片 50 mg 口服,每日 1 次,醋酸泼尼松片 2.5 mg 口服,每日 1 次,复合维生素片 1 片口服,每日 1 次。

2019 年 5 月 26 日二诊:患者服上方无明显不适,末次月经 2019 年 5 月 23 日,量可色红,无血块,伴痛经,下肢酸胀,仍口干,晨起小腹隐痛,手心汗出,情绪急躁,手足凉、小腹凉较前好转,纳可,眠浅,大便稍不成形,每日一行。舌淡黯,苔薄白,脉弦细。前方去菖蒲、枳壳、茯苓、泽兰、川牛膝,改山药 25 g,加高良姜 4 g、肉桂 2 g、莱菔子 15 g、延胡索 18 g、乌药 18 g,继服 28 剂,中药外敷与泡足同前。

2019 年 7 月 14 日三诊:患者末次月经 2019 年 7 月 14 日(周期 25 d),量可色红,伴少许血块,痛经较前改善,小腹隐痛改善,口干改善,仍手心汗出,大便不成形质黏,每日一行。舌淡黯,苔薄白,脉沉弦。前方去莪术,改炒白术 20 g、高良姜 10 g,肉桂 4 g、加盐杜仲 12 g,继服 28 剂中药外敷与泡足同前。

2019 年 10 月 25 日四诊:末次月经 2019 年 10 月 17 日(周期 31 d),量可无血块,无痛经。刻下症见口干较前好转,手足凉较前改善,腰以下稍凉,大便不成形质不黏。舌淡黯,苔薄白,脉弦滑。前方去郁金、桂枝,改炒白术 25 g、盐杜仲 20 g、加泽兰 12 g、川牛膝 12 g,中药外敷与泡足同前。本月开始备孕,排卵后去掉泽兰、川牛膝、小茴香,停中药外敷及泡足。

2019 年 11 月 19 日五诊:末次月经 2019 年 10 月 17 日,停经 33 d,11 月 19 日查人绒毛膜促性腺激素 460.6 mIU/mL,雌二醇 789pg/mL,孕酮 >40ng/mL,D-二聚体 0.83 mg/l。刻下症见腰酸,偶有小腹隐痛,伴下坠感,无阴道出血,无恶心呕吐,纳眠可,大便不成形,每日一行,小便稍频。舌淡黯,苔薄白,脉沉滑。西医诊断先兆流产,中医诊断胎动不安,辨证属肾虚证,治以补肾健脾、益气安胎。处方:桑寄生 9 g,续断 15 g,菟丝子 15 g,陈皮 12 g,炙甘草 6 g,黄芪 12 g,柴胡 9 g,升麻 9 g,炒白术 25 g,炒白芍 10 g,防风 6 g,山药 25 g,石斛 12 g,玉竹 12 g,炒莱菔子 15 g,高良姜 10 g,7 剂水煎服,每日 1 剂,早晚温服。中药随症加减继服至 B 超可见胎芽胎心。西药给予地屈孕酮片 10 mg 口服,每日 3 次,阿司匹林肠溶片 50 mg 口服,每日 1 次,复合维生素片 1 片口服,每日 1 次。2019 年 12 月 6 日查 B 超示妊娠囊 1.4×3.6×1.0 cm,胎芽 0.8 cm,可见胎心搏动。每周复查人绒毛膜促性腺激素、雌二醇及孕酮并根据数值调整西药用量,保胎至孕 12 周。随访 2020 年 7 月 28 日顺产一男活婴。

按:该患者屡孕屡堕,月经色黯红质黏,有少许血块,伴痛经、乳胀,小腹隐痛,口干有异味,偶有手心汗出,小腹凉,手足凉,多梦。舌淡黯,苔黄稍腻,脉沉弦。据证舌脉为痰湿中阻、气血不足之证。处方以温胆汤加菖蒲、郁金燥湿化痰,行气和胃;菟丝子、续断、炒白芍、炒白术、防风、山药、玳玳花益气健脾,补肾疏肝;泽兰、川牛膝、莪术活血调经;石斛滋阴清热;桂枝温通经脉,全方共奏燥湿化痰、益气养血之效,佐以中药外敷及泡足以加强温经活血之力,并使药力直达胞宫。二诊三诊则根据患者全身症状随症加减,调整 3 个月经周期后患者全身状态明显改善后方解除避孕。四诊时按排卵前和排卵后分期治疗,以顺应月经的周期节律。五诊时患者已怀孕,症见腰酸,小腹隐痛,伴下坠感,无阴道出血,乏力,口干,足凉,无恶心呕吐,咽部异物感,纳眠可,大便不成形,每日一行,小便稍频。舌淡黯,苔薄白,脉沉滑。处以寿胎丸去阿胶以防滋腻碍胃,加黄芪、白术、升麻、山药补中益气,加芍药、甘草缓急止痛,加防风助白术去湿止泻,防芳药收敛太过,加石斛、玉竹滋阴清热,加高良姜、炒莱菔子温中散寒、行气止痛,全方共奏补肾健脾、益气安胎之效。

5 结语

复发性流产是临床常见病及多发病,因其致病因素复杂,很多患者难以找到具体病因,中药多靶点、多方位综合治疗本病疗效显著。陈瑞雪在治疗痰湿中阻、气血不足型复发性流产时,灵活运用温胆汤加减,采用辨病辨证结合的方法审因论治,内治、外治相结合,临床取得了良好的疗效。

参考文献:

[1] RAHNAMA R,RAFIEE M,FOULADI S, et al. Gene expression analysis of membrane progesterone receptors in women with recurrent spontaneous abortion:a case control study[J]. BMC Res Notes,2019,12(1):790.

[2] 王雪霞,张合民.75 例高龄孕妇早期复发性流产原因回顾性分析[J].现代诊断与治疗,2017,28(12):85-86.

[3] 朱震亨. 丹溪心法[M]. 王英, 竹剑平, 江凌圳, 整理. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 172.

[4] 车蕊,王燕,方庆霞,等.中医治疗复发性流产临证思路[J].中国中医药信息杂志,2020,27(2):99-101.

收稿日期:2021-07-07

(责任编辑:郑齐)

【临证验案】

岭南罗氏妇科朱玲分期论治 RVVC 经验*

叶金飞[1]，李茂飞[1]，王松露[2]，朱　玲[3△]
（1. 广州中医药大学第一临床医学院，广州　510405；2. 广东省妇幼保健院，广州　511442；
3. 广州中医药大学第一附属医院妇科，广州　510405）

摘要：复发性外阴阴道假丝酵母菌病（recurrent vulvovaginal candidiasis，RVVC）是一种常见的女性生殖道炎，以白带异常，外阴瘙痒、灼痛甚至伴有尿痛、性交痛等为主要表现，症状反复，病因复杂，治愈困难，严重影响女性健康。岭南罗氏妇科朱玲教授结合既往临床实践和研究基础，从疾病特点出发，认为其病机主要是正虚湿伏，脾虚为本，湿邪为标，累及肝肾，瘀热兼夹，带脉失约。提出中医治疗 RVVC 分期疗法：发作期祛湿活血，兼健脾助运，重在攻邪；缓解期补脾固肾，兼以祛湿，重在扶正。同时重视中西结合，师古而不泥古，结合现代诊疗技术，提倡中医辨证结合西药规范治疗，对症足疗程、全身配合局部用药。因时因地因人三因制宜，对症纠偏，个体调护，可有效缩短治疗疗程，临床取得一定成效。

关键词：RVVC；分期论治；脾；湿
中图分类号：R271.1　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250（2022）01-0148-03

外阴阴道假丝酵母菌病（vulvovaginal candidiasis，VVC）是一种以白假丝酵母菌为主要病原菌的女性生殖道炎，主要表现为白带量多、异常且呈豆渣样，外阴潮红、瘙痒、灼痛甚至伴有尿痛、性交痛等。75%的女性一生中至少发生过 1 次假丝酵母菌感染，约 5%～10%成年女性治疗后可反复发作[1,2]。若 1 年内有症状性 VVC 发作 4 次或 4 次以上，并经真菌学证实则称为复发性外阴阴道假丝酵母菌病[3]。RVVC 病因病机复杂，涉及免疫、微生物、药物、生活习惯等多方面因素，其机制尚不完全明确，治疗主要使用抗生素，主张足量足疗程治疗。在强化治疗达到真菌学治愈后，给予巩固治疗至半年，但一旦停止巩固治疗，却仍有 30%～50% 的 RVVC 会再次发作[4]，该病治疗困难，严重影响妇女身心健康。

中医尚无 RVVC 病名，根据其相似的临床症状，可归属于“带下病”“阴痒”等范畴，中医药治疗 RVVC 有一定疗效[5,6]。朱玲教授为岭南罗氏妇科第四代主要传承人，专注中医药妇科临床研究 20 余年，结合既往研究基础[7]提出了中医治疗 RVVC 分期疗法。认为正虚湿伏所致任带失约是 RVVC 的主要病机，发作期宜治中寓防，缓解期重在预防，分期论治，中西合参，因人因时因地三因制宜，临床取得了一定疗效。

1　正虚湿伏是 RVVC 的主要病机

1.1　湿邪为标，瘀热兼夹

带下病的记载最早可追溯至《黄帝内经》。如《素问·骨空论篇》曰：“任脉为病，男子内结七疝，女子带下瘕聚”。认为此病源于任脉不固，带脉失约。后有《傅青主女科·带下》言：“夫带下俱是湿证。而以带名者，因带脉不能约束而有此病，故以名之。[8]”带下为津液所化，由任带二脉司约，主要病因是湿邪。或久居湿地，长期涉雨冒水，摄生不甚，或宫腔操作感染湿邪，流注带脉，而令带脉失约，任脉不固，均可导致带下病的发生。湿邪内伏，可郁久化热，循经下注，再复移客带脉。湿邪阻滞气机，经脉不利，血行不畅，湿热耗伤阴血，均可致瘀血内生。瘀血阻滞脉络影响气机运行，气化不畅又可以反致湿邪内生。以湿为中心，湿热瘀相互影响，郁结不散，而致带下不绝是 RVVC 患者病程长、症状反复发作的重要因素。

1.2　脾虚为本，累及肝肾

RVVC 的好发人群为妊娠、糖尿病、使用抗生素及免疫抑制剂者，而此类患者均有正气不足、抵抗力较差的特点，故朱玲认为正气虚弱、无力祛除湿邪、胶着留滞是 RVVC 发作的根本[9]。《傅青主女科·带下》有言：“脾土受伤，湿土之气下陷，是以脾精不守，不能化荣血以为经水反变成白滑之物，由阴门直下，欲自禁而不可得也。[8]1”故正虚又以脾虚为主，脾主运化津液，主宰带下的生成与运行，脾虚不能运化津液，或外湿入侵无以运化，或水湿内生，阻滞带脉，均可致带下异常。肾主水与气化津液，协同后天脾胃影响带下运行，肾阳不足，则气化失常，水湿不化，亦导致内湿生成。研究发现，RVVC 患者常伴有情绪抑郁或烦躁易怒症状[10]。疾病的反复发作，使

*基金项目：广东省第二批中医临床优秀人才计划（粤中医办函〔2017〕267 号）；罗颂平广东省名中医传承工作室（粤中医办函〔2019〕5 号）；国家中医药管理局全国中医学术流派传承工作室——岭南罗氏妇科流派传承工作室

作者简介：叶金飞（1995-），女，广东云浮人，硕士研究生，从事生殖功能障碍的中医药研究。
△**通讯作者**：朱　玲（1970-），女，贵州毕节人，主任医师，教授，博士研究生导师，从事生殖功能障碍的中医药研究，Tel：13435683517，E-mail：2275898821@qq.com。

患者抑郁烦躁,影响肝气条达,肝气横逆致脾失健运,亦可令带下绵绵。以脾虚为基本,脾肝肾三脏功能不健,湿浊内伏,遇月经前后之时,正虚愈甚,或遇外湿较甚,引动内伏之湿是 RVVC 的主要病机。

2 分期论治,标本同调

RVVC 疾病过程有明显的分期特点。发作期表现为外阴瘙痒、白带增多等临床常见症状,伴有真菌检查阳性。用药治疗后临床症状和实验室检查均转阴性,此时转变为疾病缓解期,湿热虫毒潜伏。后伺月经前后正愈虚而发,又转变为发作期。根据病变特点,朱玲提出了分期论证的原则,在标本同治的基础上,根据发作期和缓解期的不同特点侧重治疗。

2.1 发作期祛湿活血,重在攻邪

发作期特点主要是湿邪内盛,常兼有热邪下注,引动余湿,治疗宜攻邪为主,常用清热利湿的方剂如止带方加减化裁。止带方出自《世补斋·不谢方》,用治妇人赤白带下。方中猪苓、茯苓、车前子、泽泻利水除湿止带,茵陈、黄柏、栀子、丹皮清热泻火解毒,燥湿止带,牛膝引药下行,共奏清热泻火、利湿止带之功。伴有口干、口苦、眩晕、烦躁易怒等肝经湿热症状者,则常用龙胆泻肝汤加减以清肝利湿。虽以攻邪为主,亦宜顾护脾虚之本,常兼以白术、党参、五指毛桃健运脾气。

2.2 缓解期补脾固肾,重在扶正

缓解期的特点主要是脾虚正气亏虚兼有余邪,治疗宜扶正为主兼清余邪。常用健脾益气方剂如完带汤加减化裁。完带汤出自《傅青主女科》,用于治疗“妇人有终年累月下流白物,如涕如唾,不能禁止,甚则臭秽。[8]1”方中重用白术、山药健脾固肾止带,人参、甘草补气扶中,苍术、陈皮燥湿健脾,车前子利水泻浊,黑芥穗入血分祛风除湿,再佐以柴胡、芍药疏肝养肝,以达“大补脾胃之气,稍佐以舒肝之品,使风木不闭塞于地中,则地气自升腾于天上,脾气健而湿气消,自无白带之患矣”[8]2 之功。腰酸、耳鸣等肾虚症状较显者,可酌加杜仲、菟丝子以固肾气。虽以扶正为主,亦不忘清理余邪,可用陈皮、茯苓、车前子等清化余湿,同时酌加香附、丹参、鸡血藤运化气血以扶正气。

3 中西合参,综合论治

朱玲诊治 RVVC 提倡结合现代技术。与单纯使用中药或西药对比,中医辨证结合西药规范治疗,能有效改善患者全身症状,降低 RVVC 复发几率[11]。由于 RVVC 偶尔还可由除白假丝酵母菌以外的其他假丝酵母菌引起,临床应避免经验性治疗,认为除了常规的白带检查外,亦宜使用真菌培养明确病菌。发作期常根据培养结果,使用相应抗真菌药物足量足疗程对症治疗。至真菌学治愈达缓解期,则常配合使用乳酸菌阴道胶囊,以提高人体的定植抗力,纠正微生态失调状态[12]。中药与抗真菌药物的结合运用,可以有效缓解发作期症状,巩固缓解期疗效,缩短抗真菌药物使用时间,减低耐药情况发生。

4 三因制宜,个体调护

RVVC 的发生与外界环境、个人状况密切相关,故临床宜综合考虑。《素问·异法方宜论篇》曰:“南方者,天地所长养,阳之所盛处也,其地下,水土弱,雾露之所聚也。”何梦瑶在《医碥·中湿》中亦有云:“岭南地卑土薄,土薄则阳气易泄,人居其地,腠理汗出,气多上壅。地卑则潮湿特盛,晨夕昏雾,春夏淫雨,人多中湿。[13]”岭南地区潮湿多雨,居民又有饮下午茶、食用宵夜等习惯,脾胃负担较重,脾虚湿盛的状况较为顽固,临床宜护脾调脾,常选用健脾养血、滋阴养血等膏方适配使用,以图对症持久缓效;江南岭表,其地暑湿,其人肌肤薄脆,腠理开疏。脾虚兼有肝郁患者,亦不宜使用柴胡等辛燥劫阴之品以疏肝,可取其法换其药,用花类药物解郁并兼护气阴,适当使用鸡冠花、扁豆花等祛湿止带,党参、麦冬、石斛益气养阴。就时间而言,春夏乃 RVVC 的高发季节,为潮湿炎热之时,湿邪常兼夹热邪为患,宜用茵陈、黄柏、栀子等清热利湿。而秋冬阴盛阳衰,阳气内敛,则应补脾扶正,慎用苦寒,多选用党参、白术、山药、陈皮等益气健脾。个人体质的差异亦应考虑在内,“热者寒之,寒者热之”(《素问·至真要大论篇》),对症纠偏,个体调护,更有利于 RVVC 的治疗。

5 典型病案

李某,女,38 岁,已婚,因“反复阴痒 5 年余,加重 3 天”,于 2018 年 10 月 28 日初诊:患者 5 年前人流术后出现外阴瘙痒,对症治疗后症状缓解,但偶有反复。近两年每年发作 4 次以上,查白带均提示霉菌(+)。多次使用克霉唑阴道片阴道给药,妇科千金片内服后症状缓解,但仍反复发作。3 d 前无明显诱因出现外阴剧烈瘙痒,伴带下色黄异味。刻诊症见神情、精神一般,诉外阴瘙痒较剧,纳眠可,二便调,无口干口苦。舌暗红,苔薄黄,脉细。平素月经规律,周期 27-30 天,经期 5 d。LMP:2018. 10. 8,5 天净,量中,血块(+),痛经(-),腰酸(-),乳胀(-)。G5P1A4。专科检查示外阴发育正常,阴道畅,中量黄色质稠分泌物,轻微异味,宫颈光滑、肥大,无举痛、无接触性出血,宫体后位,大小活动度可,无压痛,双附件未扪及异常。辅助检查示 2018 年 10 月 26 日白带 RT+BV,清洁度 Ⅳ°,霉菌孢子(+),霉菌菌丝(+);真菌培养+药敏:白假丝酵母菌,对两性霉素 B、氟康唑、伏立康唑敏感。西医诊断 RVVC,中医诊断阴痒、带下病,辨证属脾虚湿阻,治宜健脾祛湿。处方:白术 30 g,五指毛桃 30 g,蒸陈皮 5 g,熟党参 15 g,醋香附 10 g,北沙参 30 g,木瓜 10 g,地骨皮 15 g,广升麻 5 g,续断片 15 g,丹参 30 g,

14 剂水煎服。西药:克霉唑阴道片 3 片,每次 1 片,每 3 天 1 次,阴道放药。中成药:苦参凝胶 2 盒,于克霉唑阴道片用完后使用,每次 1 支,每晚 1 次。氟康唑胶囊 450 mg,配偶服用,每次 150 mg,每 3 d 1 次口服。

2018 年 11 月 18 日二诊:LMP:2018 年 11 月 7 日 5 天净,量中,血块(+),痛经(-)。自诉服药后阴痒明显缓解,但仍有轻微阴痒,白带量中色白质稠,无异味,偶觉乏力,纳一般,眠可,二便调,口干(-),口苦(-)。舌暗红,苔白,脉细滑。辅助检查示 2018 年 11 月 18 日白带 RT+BV:白带 RT+BV:清洁度Ⅳ°,霉菌孢子(+),霉菌菌丝(+)。处方:白术 15 g,五指毛桃 30 g,蒸陈皮 6 g,苍术 15 g,车前子 15 g,山药 15 g,北柴胡 6 g,荆芥穗 6 g,甘草片 6 g,败酱草 15 g,丹参 15 g,14 剂水煎服,每日 1 剂。西药:硝酸咪康唑栓,1 盒,每次 1 粒,每晚一次,阴道放药。中成药:苦参凝胶,2 盒,每次 1 支,每晚一次,与硝酸咪康唑栓交替使用。12 月复诊续依前法中西药配合用药。

2018 年 12 月 23 日三诊:最后一次月经 2018 年 12 月 10 日 6 d 净,量中,色暗红,血块(+)。现无阴痒,白带量稍多,色白,质稍稀,异味(-),精神较前改善,纳一般,易胀气,眠一般,入睡难,大便偏稀,口干(+),口苦(-)。舌暗红有瘀斑,苔白,脉弦细略滑。辅助检查:2018 年 12 月 23 日白带 RT+BV:清洁度 Ⅲ°,霉菌孢子(-),霉菌菌丝(-)。辨证属脾虚湿阻、肝郁血瘀,治宜健脾祛湿、行气化瘀。处方:熟党参 30 g,白术 15 g,粉萆薢 15 g,荆芥穗 5 g,覆盆子 15 g,金樱子肉 15 g,岗稔 30 g,桑白皮 10 g,蒸陈皮 5 g,醋香附 10 g,醋莪术 10 g,14 剂水煎服。膏方以健脾养血膏 1 料。1 月复诊诉服药后无阴痒,白带量可,色白质可,异味(-),精神较前改善,偶有口干,续用前方交替滋阴养血膏方,配合硝酸咪康唑栓,阴道用乳杆菌活菌胶囊使用 3 个月。2019 年 4 月复查念珠菌阴性,随访 1 年未再发作。

按:患者 5 年前人流术后出现外阴瘙痒,手术损伤湿热乘虚而入,流注阴器,损伤任、带发为阴痒、带下异常。护理摄生不当,湿热渐重,损伤脾脏。脾气损伤,运化失常,聚而成湿。脾虚日久累及肝肾,肝郁脾虚化火生湿,下注前阴;肝肾不足,精血亏虚,生风化燥,肌肤失养发为阴痒。总为本虚标实。首诊外阴剧烈瘙痒,伴有带下色黄异味,舌暗红,苔薄黄,实验室检查念珠菌阳性,处于急性发作期。湿热为患,急则治其标,以白术、熟党参、醋香附、五指毛桃、蒸陈皮、木瓜健脾行气,通络化湿,地骨皮、北沙参滋阴清热为主配合克霉唑阴道片杀菌止痒。以此为基础,治疗至临床症状消失、实验室检查阴性,转为缓解期。临床症状主要为胃口较差易胀气,入睡困难,大便偏稀,口干,舌暗红有瘀斑等脾虚血瘀,兼有余湿的症状。治以健脾祛湿、行气化瘀,方拟完带汤加减桑白皮清热除湿,少佐覆盆子、金樱子肉、岗稔固肾培本止带。患者既往有多次人流术史,损伤冲任,有肝郁血瘀、气阴两虚症状,故用香附、莪术行气化瘀,配合滋阴、健脾补养膏方扶正补虚。RVVC 的治疗以足量足疗程的抗真菌药物为主,巩固治疗一般需要 6 个月且复发几率较大,疗效不能确定。本例患者配合中药分期论治、标本俱调,有效提高了患者的抗邪能力,缩短了抗真菌药物的使用时间,疗效巩固,可予借鉴。

6 结语

VVC 是临床常见病、多发病,但反复发作非常困扰临床,巩固治疗时间太长会影响患者的依从性,如何缩短治疗时间巩固疗效,值得临床探讨。团队前期研究证明,RVVC 缓解期患者的阴道局部免疫功能存在一定程度的失调,是反复发作的重要因素[9]8。故朱玲认为重视缓解期治疗、巩固疗效具有重大意义。根据正虚湿伏的病机,祛除湿邪的同时顾护正气,是其防治的关键。发作期针对病原菌治疗,中药以祛湿为主,注意扶助正气。缓解期扶正为主,注意清理余邪,纠正微生态失衡。治疗重点应有所不同,同时结合全身状况进行调节,个体化治疗,有助于恢复脏腑功能,提高抗邪能力,缩短疗程,而利于 RVVC 的治愈。

参考文献:

[1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018:242-243.

[2] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:271-273.

[3] 中华妇产科学会分会感染性疾病协作组. 外阴阴道念珠菌病诊治规范(草案)[J]. 中华妇产科杂志,2004,39(6):430.

[4] 欧阳振波,黄志霞,袁瑞堂,等. 中、美、加外阴阴道假丝酵母菌病诊治指南解读[J]. 现代妇产科进展,2016,25(1):56-58.

[5] 蔡静娴. 加减完带汤巩固治疗脾虚湿盛型复发性外阴阴道假丝酵母菌病的临床疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学,2019:14-19.

[6] 涂丽芳. 止带方治疗湿热体质型复发性外阴阴道假丝酵母菌病的有效性研究[J]. 中国医学创新,2019,16(11):120-123.

[7] 阮丽君,朱玲. RVVC 缓解期阴道局部 IL-4、IL-12、IFN-γ 水平异常及临床意义初探[J]. 中国免疫学杂志,2014,30(3):388-391.

[8] 傅山. 傅青主女科[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:1-2.

[9] 朱玲,罗颂平,许丽绵,等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病中医病机特点及防治策略[J]. 新中医,2010,42(1):7-8.

[10] 阮丽君. RVVC 证候特点与患者阴道局部 IL-4、IL-12、IFN-γ 水平的研究[D]. 广州:广州中医药大学,2012:26-27.

[11] 李国霞. 微生态疗法治疗细菌性阴道病的临床价值分析[J]. 现代诊断与治疗,2014,25(12):2645-2646.

[12] 岑丽卿. RVVC 的病因分析与探讨[J]. 临床医学工程,2010,17(10):155-157.

[13] 何梦瑶. 医碥[M]. 北京:人民卫生出版社,1994:109.

收稿日期:2021-03-10

(责任编辑:杜松)

【临证验案】

甘味药在围绝经期综合征中的应用*

刘南阳，马丽娜，张　帅，李　浩△
（中国中医科学院西苑医院，北京　100091）

摘要：围绝经期综合征是指妇女在绝经前后出现阵发性烘热汗出、烦躁易怒、心悸失眠、潮热面红、眩晕耳鸣等一系列症状。本病属于中医学“脏躁”“百合病”范畴，以肾精亏虚、阴阳失调、冲任气血不足为基本病机。甘味药是指用于治疗虚证的滋补强壮药、养阴生津药及缓和拘急疼痛、调和药性的药物，具有补益、和中、缓急的功效，临床应用较为广泛。导师李浩教授认为甘味药能补、能和、能缓，具有调和阴阳、补益气血、缓急的作用，与围绝经期综合征的发病机制相契合。临床多以甘味药或甘味药为主的方剂治疗围绝经期综合征，同时注重酸甘化阴、辛甘化阳、甘温益气、甘寒养阴的配伍原则且疗效显著。本文旨在阐述甘味药治疗围绝经期综合征的理论基础，希望能为临床提供帮助。

关键词：甘味药；围绝经期综合征；调和阴阳；补益气血
中图分类号：R271.11+6　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1006-3250(2022)01-0151-03

围绝经期综合征又称更年期综合征，是指妇女绝经前后因卵巢功能衰退出现性激素波动或减少所致的一系列以自主神经系统功能紊乱为主，伴有神经心理症状的一组证候群，包括阵发性烘热汗出、烦躁易怒、心悸失眠、潮热面红、眩晕耳鸣、面浮肢肿、腰背酸楚、皮肤蚁行感、情志不宁等[1]。本病多发于45~55岁的绝经期妇女，90%的女性可出现轻重不等的症状。中医称之为“妇女绝经前后诸证”，还可根据发病症状归于“不寐”“脏躁”“盗汗”等范畴[2]。中医认为肾为先天之本，天癸之源，藏精而主生殖。肾气盛则天癸至，肾气衰则天癸竭。因此，肾衰天癸竭为本病发病之基础，肾阴阳失衡、冲任气血失调为病机之关键，治疗之法重在补肾调肝、健脾和胃、调理冲任气血。

1　甘味药的作用

甘味药“能补、能和、能缓”，即具有补益、调和、缓急的作用，多用于正气虚弱、身体诸痛及阴阳失调等诸方面。《灵枢·邪气脏腑病形》曰：“阴阳形气俱不足，勿取以针，而调以甘药也”，指出由于气血阴阳不足导致的疾病主要是以甘味药调补为主。围绝经期综合征以阴阳气血失调为主，以甘味药治疗符合“调以甘药”的原则。1项针对近8年来关于中药复方及中成药治疗围绝经期综合征的调查发现，甘味药使用频次最多(106次，31.27%)[3]。陈文裕等使用自拟逍遥滋肾饮治疗肝郁肾虚型围绝经期综合征，方中甘味药多达6味(共9味)，随证加减的药物中也大多是甘味药[4]。此外，药理学研究还发现，以甘味药为主的中药复方具有调节神经-内分泌系统功能，在缓解症状、减少使用激素治疗所导致的不良事件发生率方面具有明显的优势[5-7]。因此对甘味药的理解，将更加有助于临床对围绝经期综合征治疗的把握。

1.1　甘味能补，以补益气血

《素问·至真要大论篇》曰：“夫五味入胃，各归所喜，故酸先入肝，苦先入心，甘先入脾，辛先入肺，咸先入肾。久而增气，物化之常也。”脾胃为气血生化之源，气机升降之枢纽，甘味药入脾经，具有补益脾胃的作用，中焦健运，则气血充盈。故《景岳全书·妇人规·经脉类》指出：“调经之要，贵在补脾胃以资血之源，养肾气以安血之室，知斯二者，则尽善矣。[8]”肾气渐衰，天癸将竭，冲任气血不足为发病之基本病机。甘味药除能通过调和脾胃，促进气血生化以外，几乎所有补气养血、滋阴助阳之药皆为甘味。如补气之黄芪、党参、人参、太子参，养血之当归、熟地黄、阿胶、龙眼肉，滋阴之沙参、麦冬、百合、黄精，补阳之鹿茸、淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉。围绝经期综合征以肾虚为本，肾阴阳俱虚，冲任失调，月经紊乱，以甘味药补之滋阴养血，补气助阳，以达扶正祛邪的效果。另外，围绝经期综合征患者多出现烘热汗出、心悸失眠等症状，而大多数安神、敛汗之品也多为甘味药，如朱砂、龙骨、酸枣仁、柏子仁、麻黄根、浮小麦、糯稻根等。

1.2　甘味能和，以调和阴阳

甘味药除调和诸药的功效之外，还具备调和阴阳的作用。《灵枢·终始》曰：“阴阳俱不足，补阳则阴竭，泻阴则阳脱，如是者可将以甘药。”围绝经期综合征阴阳俱亏，用药宜平和，既不可过用附子、肉桂等大辛大热之品补阳气而耗伤阴液，又不可过用黄连、黄柏等苦寒之品泻热而伤阳，如是者当以甘

*基金项目：国家自然科学基金面上项目(81873350)-还脑益聪方干预阿尔茨海默病“Aβ-tau蛋白神经毒性交互作用”的机制研究
作者简介：刘南阳(1989-)，男，河南商丘人，住院医师，从事老年心脑血管疾病的临床与研究。
△**通讯作者：**李　浩(1965-)，男，北京人，主任医师，博士研究生导师，从事老年心脑血管疾病的临床与研究，Tel：010-62835088，E-mail：xyhplihao1965@126.com。

味药调和阴阳。张仲景桂枝汤、小建中汤就是甘味药调和阴阳的典型代表,方中既无附子、淫羊藿等补阳药,又无沙参、麦冬等滋阴药,全赖辛甘化阳、酸甘化阴的配伍原则,以达阴平阳秘之功效。两方针对围绝经期综合征出现的烘热汗出、夜间盗汗均有较好的疗效。

1.3 甘味能缓,以缓肝之急

归经是指药物对机体某个或某些脏腑经络病变所起的治疗作用[9]。从《中国药典》2015年版收载的238种甘味药可以看出,甘味药主入肝经,其次为肺、肾、胃经[10]。围绝经期综合征早期情志病变较为突出,如情绪急躁易怒、易恐善惊、悲伤欲哭等肝气郁滞的表现。《素问·脏气法时论篇》曰:"肝苦急,急食甘以缓之;脾欲缓,急食甘以缓之,用苦泻之,甘补之",提示甘味药具有缓急之作用。肝为刚脏,其性易动,太过则折,故其所苦为急。肝苦急之病理变化包括肝升太过、肝血不足虚实两端。肝肾同居下焦,精血互生,肾中精气充盛则肝有所养,血有所充。围绝经期综合征肾中精气不足,则肝血无从所生。肝体因而用阳,肝血不足致使相火不藏,气机郁滞,导致头晕耳鸣、急躁易怒、悲伤欲哭诸证。张景岳谓:"肝为将军之官,其志怒,其气急,急则自伤,反为所苦,故宜食甘以缓之,则急者可平,柔能制刚也",故肝急诸证法宜甘药,以甘缓之,其急可平。本病患者常急躁易怒,精神过于紧张,在清肝火、调肝郁的基础上,大量使用甘味药以养肝之血、缓肝之急,可收事半功倍之效,芍药甘草汤即为甘缓的代表方剂。另外,因肝脉主筋,通过芍药、甘草配伍还可以补肝之血、缓筋之急,针对绝经后雌激素水平降低导致的原发性骨质疏松症有较好的效果。

2 甘味药在围绝经期综合征中的配伍

五味中,辛能散能润,酸能收能敛,甘能补能和能缓,辛甘配伍以化阳补阳,酸甘配伍以化阴滋补阴血、敛阴生津。因此,甘味药有甘温、甘寒、辛甘、酸甘等配伍之别,以达酸甘化阴、辛甘化阳、甘温益气、甘寒养阴之功效,从而适应不同的病机[11,12]。

2.1 酸甘化阴,辛甘化阳

围绝经期综合征气血阴阳俱不足,阴阳失调,寒热内生,既可见到因阴血不足导致的烘热汗出、心悸失眠、悲伤欲哭,又可见到因阳气亏虚导致的恶寒怕冷、面浮肢肿、腰背酸痛,因此补气养血、调和阴阳为治疗基本原则。除使用附子、黄芪、当归、熟地等直接补气养血、滋阴助阳的药物外,以性味平和之甘药配伍辛、酸味药运用较为广泛。如桂枝汤、小建中汤、桂枝甘草汤、芍药甘草汤,以甘草、大枣、饴糖甘平之品,配伍桂枝、生姜、干姜辛散之剂以生阳化气,配伍芍药之酸以生化阴血。甘、辛、酸三药之间相互配伍,以达阴阳调和、气血生化之目的。3种药物之间的比例及剂量的使用,应根据患者病程长短、病情轻重综合考虑,或以酸辛为主,或以甘为主,或二者并重。

2.2 甘温益气,甘寒养阴

缪希雍谓:"物有味必有其气,有气斯有性",强调药物的气与味是统一的整体,只有将四气和五味综合起来看,才能正确地辨识药物作用,以更好地指导临床用药。2015版《中国药典》所收录的甘味药以寒性最多约占31.9%,其次为平性、温性、凉性和热性[10]。因此,甘味药的气与味就决定了其本身具有补益作用的根本。如《本草汇言》载:"人参,味甘、性温,补气生血,助精养神之药也"[13];《医学启源》载:"当归,气温味甘,能和血补血,尾破血、身和血"[14]。围绝经期综合征以阳气亏虚者,多以甘温之药以温阳益气,如黄芪、白术、淫羊藿、巴戟天;以阴血亏虚者,多以甘寒之品滋养阴血,养阴润燥,如百合、麦冬、石斛、旱莲草。

3 典型病案

王某,女,52岁,绝经已有4年,平时睡眠质量欠佳且易醒,绝经后加重且入睡困难,每晚2~3 h多梦,白天阵发性烘热汗出,最多时每天可达40余次,夜间稍减轻,情绪不稳定,时心烦急躁,时悲伤欲哭,右掌指关节轻微疼痛,晨僵怕冷,夏天不敢吹空调,舌质暗,苔白,脉弦细。中医诊断脏躁-阴阳失调证,西医诊断围绝经期综合征。处方:桂枝加黄芪汤合甘麦大枣汤加减:黄芪40 g,桂枝12 g,白芍12 g,炙甘草10 g,浮小麦40 g,大枣30 g,生姜6 g,柴胡15 g,黄芩12 g,川楝子6 g,酸枣仁30 g,煅龙骨30 g(先煎),煅牡蛎30 g(先煎),7剂水煎温服。二诊:患者服用7剂后诸证明显缓解,于上方加糯稻根10 g、栀子12 g。患者前后治疗2个月左右,诸证均不明显,唯有怕冷,右侧掌指关节时痛,晨僵。处方:黄芪40 g,桂枝12 g,白芍12 g,炙甘草10 g,生姜6 g,防风12 g,羌活10 g,独活10 g,山药20 g,川牛膝20 g,木瓜15 g,巴戟天20 g,14剂水煎温服。

方中重用黄芪,合桂枝加黄芪汤之意,以益气固表;柴胡、黄芩、川楝子清肝热,针对烘热汗出;煅龙骨、煅牡蛎收涩敛汗,合用酸枣仁以达安神之效。另外,部分围绝经期综合征患者因雌激素水平降低表现出不同程度的骨关节病。二诊以防风、羌活、独活祛风湿止痛,山药、川牛膝、巴戟天补益肝肾,强壮筋骨,以木瓜、白芍解痉舒筋。

桂枝汤和甘麦大枣汤为临床常用方剂,大多数围绝经期综合征患者均可以两方为基础加减治疗。有研究表明,围绝经期综合征患者绝经相关症状发生率排在前五位的分别为:潮热汗出、乏力、情绪不佳、失眠、骨关节和肌肉痛[13]。桂枝汤被誉为群方之首,取其酸甘化阴、辛甘化阳,在治疗因气血失和、营卫失调的汗证方面有独特疗效,广泛应用于本病的治疗[15-17]。《金匮要略·妇人杂病脉证并治》载:

“妇人脏躁,喜悲伤欲哭,象如神灵所凭,数欠伸,甘麦大枣汤主之。”脏躁之病因多由情志抑郁或思虑过度,以致心脾受损,脏腑阴血不足,甘草、小麦、大枣皆为甘味药,能入心脾两经,以养心安神、健脾生血。多项临床研究也表明,甘麦大枣汤加减治疗围绝经期综合征具有较好的疗效[18-20]。

4　结语

甘为五味之一,具有能补、能和、能缓之功效,多用于治疗正气虚弱、身体诸痛及调和药性诸方面。现代研究表明,甘味药之所以具有补益作用,是因为甘味药能够提供糖类、蛋白质、氨基酸等生命活动能量,这种能量也是修复病灶所必需的[19]。临床研究和药理实验均证实,具有补气、补血、补阴、补阳的甘味药,除提高机体的免疫功能外,还具有兴奋中枢神经系统、缓解疲劳的作用[21-23]。

总之,围绝经期综合征属于脏腑虚衰性疾病,以肾精衰竭、阴阳失调、冲任气血不足为本,治疗应以补益肝肾、调整气血阴阳平衡为主,用药宜平和,慎用大热大寒、辛温动血之品,亦不可猛攻峻伐。甘味药性味甘平,具有调和阴阳、补益气血之功,方剂中虽很少作为主要药物,但在整个方剂的配伍中发挥着独特的作用,使用得当常有画龙点睛之妙。另外,精血亏虚、阴阳俱损,非大剂量甘味药不能起沉疴,但也不可冒进,尤其是在围绝经期虚实兼夹证候时当渐缓补虚。若单纯滋阴、助阳疗效不逮时可考虑通过适当配伍,以甘寒或甘温之药,佐以辛酸之品,辛甘化阳,酸甘化阴,以图缓进。

参考文献:

[1] 张帅, 李浩, 王志勇, 等. 基于“阴阳-气血-营卫”理论探讨围绝经期综合征病机[J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):466-469.
[2] 陈华, 朱立青, 张焱. 李艳红围绝经期综合征阴阳失调、心肝火旺病机辨析[J]. 新中医, 2016, 48(2):1-3.
[3] 刘田园, 白明, 刘保松, 等. 中药治疗围绝经期综合征临床用药规律分析[J]. 时珍国医国药,2019,30(8):2018-2021.
[4] 陈文裕, 周英, 钟冬梅, 等. 自拟逍遥滋肾饮结合周期疗法对围绝经期综合征临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019,21(11):163-166.
[5] 杜永红, 李沛霖, 韩冰. 补肾调冲方对去卵巢大鼠性激素水平及下丘脑雌激素受体 α、雌激素受体 βmRNA 表达的影响[J]. 天津中医药, 2011, 28 (3) :240-243.
[6] 王艳, 周广举, 严宗逊, 等. 川牛膝在去卵巢大鼠体内的雌激素效应及对脂代谢的影响[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(29) :5063-5066.
[7] 雷高, 陈志维, 潘亚伟, 等. 加味当归补血片对围绝经期综合征大鼠骨骼及雌性激素的影响[J]. 新中医, 2016, 48(11) :218-221.
[8] 张景岳. 景岳全书[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:377.
[9] 梁政亭,张星平,刘新,等. 药物归经理论的传统认识与现代研究的分析与思考[J]. 中医药导报,2014,20(2):1-3.
[10] 张静雅,曹煌,龚苏晓,等. 中药甘味的药性表达及在临证配伍中的应用[J]. 中草药,2016,47(4):533-539.
[11] 于培明, 田智勇, 林桂涛. 甘味药的药性理论及其配伍探讨[J]. 时珍国医国药,2005, 16(1):77-78.
[12] 何流, 刘鹏, 邱模炎甘味药在张仲景治疗虚劳病中的应用探析[J]. 中医杂志,2018,59(10):890-892.
[13] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 上海:上海科技出版社,2005:9.
[14] 张元素. 医学启源[M]. 北京:人民军医出版社,2009:103.
[15] 马麟娟,朱帅,许正芬,等. 围绝经期综合征患者绝经相关症状与激素治疗认知调查[J]. 预防医学,2019,31(11):1172-1175.
[16] 刘芹,唐军伟,蒋纯. 桂枝汤加减方调和营卫联合个性化护理用于围绝经期综合征的疗效观察[J]. 安徽医药,2019,23(10):1967-1970.
[17] 殷彩苗,李茂雅,魏绍斌. 桂枝汤结合“补、调、疏、敛”法治疗围绝经期综合征潮热汗出思路探讨[J]. 亚太传统医药,2019,15(4):90-91.
[18] 唐军伟,刘芹,马一丹. 桂枝汤加减治疗围绝经期综合征 30 例[J]. 河南中医,2018,38(10):1480-1483.
[19] 王晓波,朱永强. 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征患者的临床疗效分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(16):143.
[20] 刘晶晶. 甘麦大枣汤治疗围绝经期综合征的效果观察[J]. 中国医药指南,2017,15(36):194.
[21] 洪宗国, 程望元. 甘味药的疗效及其化学基础[M]. 中医药学刊,2003,21(9) : 1594-1595.
[22] 周金黄. 中药药理学[M]. 上海: 上海科学技术出版社,1986:233-273.
[23] 骆和生. 中药与免疫[M]. 广州: 广东科学技术出版社,1982:5-120.

收稿日期:2021-01-21

(责任编辑:杜松)

(上接第 131 页)

[13] 刘晓萌. 益气养阴法治疗气阴两虚型慢性萎缩性胃炎的系统评价[D]. 保定:河北大学, 2019.
[14] 林依娜. 中药治疗慢性萎缩性胃炎临床疗效的 Meta 分析[D]. 大连:大连医科大学中西医结合临床, 2017.
[15] 李淑红, 刘华一, 唐艳萍, 等. 中医药治疗慢性萎缩性胃炎伴癌前病变临床随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2017,25(11): 855-861.
[16] 王淋, 杨慧萍, 朱梦佳, 等. 柴胡疏肝散加减治疗慢性萎缩性胃炎肝胃不和证的 Meta 分析[J]. 云南中医学院学报, 2020,43(1): 26-33.
[17] 李可歆, 肖琨珉, 李园, 等. 摩罗丹治疗慢性萎缩性胃炎的 Meta 分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2019,14(5): 602-605.
[18] 曹奇, 姜树民. 基于络病理论探析慢性萎缩性胃炎由癌到积的病理演变[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017,23(9): 1205-1207.
[19] 安振涛, 奚肇宏, 严展鹏, 等. 慢性萎缩性胃炎中医证候规范化与客观化研究进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020,28(3): 234-237.
[20] 刘洪武, 谢宜春, 黎丽群, 等. 中药汤剂治疗功能性消化不良系统评价的 AMSTAR2 质量评价及 GRADE 证据分级[J]. 中国中医药信息杂志, 2020,27(4): 98-103.

收稿日期:2020-08-02

(责任编辑:佟旭)

【临证验案】

升清降浊法治疗脾土亏虚型黄褐斑的临床经验*

胡炜圣[1]，靖　媛[2△]

（1. 福建中医药大学中医学院，福州　350122；2. 福建中医药大学针灸学院，福州　350122）

摘要：中医理论认为肝肾不足、气滞血瘀为黄褐斑的主要病机，历代医家多从疏肝解郁、滋阴补肾角度论治。然脾为后天之本，脾土斡旋一身之气机运转，与胃互为表里为气机升降之枢纽，脾土亏虚亦可导致黄褐斑的发生。故笔者提出脾土亏虚所致之清浊反作是黄褐斑的内在病理机制，脾虚血瘀、脾虚湿阻是黄褐斑的直接诱因，可从调理脾胃、恢复脾胃升清降浊功能的角度论治黄褐斑。临床可采用升清降浊法并结合“治斑不离血”的思路，运用补中益气汤等方以补中益气、摄血调经，调理脾胃升降之枢机，使中州运化归于权衡，对脾土亏虚型黄褐斑多行之有效，从而将升清降浊法的应用范围延伸至损美性疾病治疗领域，为黄褐斑的分型诊疗提供了新的治疗思路与方法。

关键词：升清降浊法；脾土亏虚型黄褐斑；补中益气汤

中图分类号：R758.4^{+}2　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：1006-3250(2022)01-0154-03

黄褐斑为面部色素代谢异常性皮肤病，不仅对容貌造成影响，更给求美者带来较大的心理阴影与精神压力。中医称黄褐斑为“黧黑斑”“黑皯”“面皯”“面尘”等，现代医学中黄褐斑发病机制尚不明确，也无理想的治愈方法，而中医在治疗黄褐斑方面有其独特优势。中医理论将肝、脾、肾三脏功能失调所导致的气滞血瘀作为本病病机的立足点，气血运行不畅不可上荣头面，致颜面失其荣养，加之血瘀而浊阴不得疏泄，上蒙头面而成斑，因而行气活血、化瘀消斑贯穿调治黄褐斑的全过程。其中脾土亏虚是黄褐斑的病机之一，对于脾土亏虚型黄褐斑，在行气活血、化瘀消斑的同时，以升清降浊之法组方用药，施展补中益气、健脾和胃之功，使得脾胃出入升降有序，权衡以平，气血津液疏布畅通，脾土得以滋养，黄褐斑得以消除，此为治疗脾土亏虚型黄褐斑的总体思路。

1　升清降浊法的渊源及内涵

“升清降浊”法出自《黄帝内经》。《素问·阴阳应象大论篇》曰：“清气在下，则生飧泄，浊气在上，则生膜胀”一句，以脾胃升降关系之失常，从病理角度来阐释阴阳二气之相互依存、有序运转的关系，被认为是升清降浊之理论源泉。《素问·经脉别论篇》言：“食气入胃，浊气归心”“脾气散精，上归于肺”，阐释了脾胃升降之通道。后世医家由此而有所发挥，补充完善了“升清降浊”法之理论建构。《素问·六微旨大论篇》言：“气之升降，天地之更用也”，以自然界气的升降浮沉为映像，基于“天人一气”而酌量人体之生命现象与活动，言“人者求之气交”，人体内也存在着上下相召、升降出入的运动形式。“胃者，水谷之海也。海之所行云气者，天下也。胃之所出气血者，经髓也”。《灵枢·玉版》此句言明胃所受者是凭托“经髓”以气和血之形式散布周身，从而进一步提出“受谷者浊，受气者清。清者注阴，浊者注阳”，从“气”之角度疏解清浊升降的问题，使清浊这一概念自阴阳属性具体到脾胃功能。“其清者上走空窍，其浊者下行诸经”，指明了脾胃升清降浊之运化趋势。

李东垣承《黄帝内经》升清降浊之说，在《脾胃论》中发挥而言脾胃为脏腑气机升降之枢纽，认为脾化生中气，借助其升清之能，上可协助化生宗气，下可润养元气；“五脏禀受气于六腑，六腑受气于胃”[1]61，胃凭借其降浊之能，传授浓稠谷气滋养六腑，并将糟粕排泄至外。脾之本脏之升与胃本腑之降不仅是保持脾胃正常运化水谷的生理基础，更是维持人体气机正常升降的动力之源，故曰“其人夭，病从脾胃生者二也”[1]4，升清降浊功能失常，各种疾病由生。“九窍不通利，肠胃之所生也”[1]61，脾胃虚弱，散清布浊失司，则周身气血权衡难平，清气不得畅通，浊阴不能濡润，周身脏腑因此而病于气滞血瘀。同时“土枢四象，一气周流”[2]，脾土斡旋一身其余四脏气机运转与胃以经络互连，脾胃升降失常其余四脏易受其害，使肝气不得疏泄、心肾之气不交等。故而可以借助升阳健脾、滋阴养胃之类药物调理脾胃，进而治疗各脏腑升降失序、气滞血瘀之病，这为临床以升清降浊法调治脾胃提供了理论支撑，也为因脾胃失调而导致的多种脏腑气血疾病提供了诊疗思路。

*基金项目：2017 年高等学校创新创业教育改革项目（闽教高[2017]27 号）-试点专业针灸推拿学（中医美容特色培养班）；国家自然科学基金青年基金项目（82004438）-基于表观遗传学及细胞自噬对氧化应激紊乱调控的艾灸关元穴延缓皮肤衰老机制的研究

作者简介：胡炜圣（1999-），男，河南鹤壁人，本科，从事中医美容理论与临床研究。

△**通讯作者**：靖　媛（1981-），女，济南人，讲师，在读博士研究生，从事中医美容理论与临床研究，Tel：1375094762，E-mail：120845750@qq.com。

2 脾土亏虚型黄褐斑的病因病机

黄褐斑以往多被中医称“黧黑斑”,又以“面皯”等称。《医宗金鉴》载:“此证一名黧黑斑。初起色如尘垢,日久黑似煤形,枯暗不泽,大小不一,小者如粟粒赤豆,大者似莲子、芡实,或长、或斜、或圆,与皮肤相平。[3]”传统中医以为黄褐斑的形成和肝、脾、肾三脏关系密切,以三脏瘀滞、气血不可上荣头面为总体病机。然“阳明胃脉荣于面”[4],脾胃与女子容颜关系密切。故笔者认为,脾土亏虚所造成的清浊反作,是诱发黄褐斑的内在病理机制。大凡因食谷不节、偏嗜五味,或疲顿太甚、元气失充,或由七情所伤,皆可使脾土损败。脾胃之气不足,无形之元气受病,脾气亏虚而失健运,清阳不升,不能四布游溢精气,气血不荣于上;或由脾土虚而不化水湿,炼液为痰,浊阴不降,顺经阻涩头面气血脉道滋生黄褐斑。故因脾土亏虚、清浊反作造成的黄褐斑病机主要有二,一为脾虚血瘀,二为脾虚湿阻。

2.1 脾虚血瘀

脾乃后天之本,主运化水谷精微。由于脾土损伤,脾气虚弱则气血失其生化之源,不足以推动其脉气上行,生升清阳无权,气不行则血亦瘀,肌肤形体失于气血荣润,肌肤颜面则生黄褐斑。正如《难经·二十四难》记载:“脉不通则血不流,血不流则色泽去,故面黑如黧。[5]”因脾色主黄,故此型患者多见对称分布于双颊、鼻翼及上唇淡黄、黄褐色斑,范围相对可能更广泛,且斑色相对比较浅淡,四周边界模糊不清,自边缘向中央逐渐加深[6];因属脾虚证,脾虚气血生化不足,故颜上萎黄不华或苍白,伴见饮食不化、纳谷不香等消化系统症状,周身元气失去脾胃濡养,易见身无膏泽,四肢瘦削,疲钝萎靡,如遇气郁化火,煎熬真阴,可兼见五心烦热,月经量少而有血块,舌淡红,尖边见齿印,苔白腻或少苔,脉数或濡缓细弱。

2.2 脾虚湿阻

脾胃以经络互为表里,脾土亏虚、脾阳不振则脾不能为胃行其津液,胃之降浊功能亦受影响,脾胃之间的纳运关系异常,清浊相干,气机运化不畅,胃失于降浊之能,则无法下行水谷之浊与排泄糟粕,湿浊水饮内阻,阻塞气血之通道,在外泛滥四肢肌表,上蒙头面而形成黄褐斑。因湿为阴邪属水,水在色为黑,其性更趋凝滞,故黄褐斑之斑片显出灰褐或灰黑色,斑为浊气内阻所注,故见面色如附着尘土。同时脾虚湿盛,太阴湿土不得阳运,可见胸闷胀痛,纳呆脘痞,大便溏软,甚者下肢萎顿,面胀体胖。女子亦可见月经色淡,带下色白而量多等湿浊之象。舌胖嫩,苔白润,尖边显见齿印痕,脉虚缓而濡滑。

与此同时,因脾有散精四脏之能,《素问·玉机真藏论篇》所言:“中央土以灌四旁”,脾胃升清降浊失常,其余四脏也受其害。《诸病源候论·卷三十九·面黑皯候》言:“面黑皯者,或脏腑有痰饮,或皮肤受风邪,皆令血气不调,致生黑皯。[7]”若情志不遂,肝气不舒,克伐郁结脾土,致脾胃亏弱,气血运化失调,清阳不升即不能上荣颜面,浊阴不降即痰饮上蒙而生褐斑;若素体肾气亏耗,水不涵木,木旺克土,致脾阳虚衰,水湿痰饮内停,浸淫脏腑,上行头面阻滞气血而生褐斑。

3 脾土亏虚型黄褐斑升清降浊之治则治法

脾土亏虚型黄褐斑的病因病机立足点为脾土亏虚、清浊反作,故恢复脾胃升清降浊功能为其治疗大法。临床运用升清降浊法意在调理脾胃升降之枢机,从疾病之本质“阴阳之理”着手,达到治病必求于本之效。升清降浊法是凭托药物性味之偏好,以其属性相反、作用对立之由进行“以偏纠偏”的配伍,以求调理阴阳,清浊有位,浊者有清,清者有浊,与阴阳失调、升降反作为病机之诸类病证相适宜[8]。

针对脾虚不运、气血瘀滞成斑,是以升阳健脾、活血养血为法。临床可用升阳汤、归脾汤之辈,两方俱以人参、黄芪与当归合用,直升脾之清气,使中州运化归于权衡,血行通畅。针对脾虚湿邪泛溢,阻滞气机成斑,治疗应当以健脾和胃、祛湿消斑为法。临床可选用参苓白术散或香砂六君子汤加减化裁。通过方中人参、白术、茯苓三药健脾渗湿,对脾胃元气滋养,复脾升清健运之能,兼以淡渗而降胃之浊,使脾土得阳、胃得阴,蒸腾驱除湿浊之邪的泛滥。针对脾虚失摄、清浊相干造成的斑,在治法中应运用补中益气、摄血调经之法。其中补中益气汤为临床校验之方,调治脾土亏虚型黄褐斑多有疗效。

与此同时,“有斑必有瘀,无瘀不成斑”也是贯穿论治黄褐斑始终的重要观点。黄褐斑为慢性病,因其病情历时日久,暗耗脾胃之正气,故在临床治疗时,无论辨证属何种证型的黄褐斑,都应强调“治斑不离血”,斟酌加行气活血之药,取其行气活血、化瘀消斑之功。故在运用升清降浊法组方治疗脾土亏虚型黄褐斑时,应将行气活血、化瘀消斑之药配入,可选用通窍活血汤化裁其中,如丹参、赤芍、红花、桃仁等,气郁重加川芎,湿郁重加泽兰、莪术、泽泻等。

4 典型病案

患者胡某,女,37 岁,2019 年 10 月 15 日因黄褐斑初诊:主诉患者两颧部位显黄褐色斑片 1 年余,加重半年。患者自述平素易乏力,纳食不佳,胃脘部常多有不适,遇冷即胃脘加重疼痛,多年大便不爽,时干时稀。1 年前无明显诱因患者颧部出现褐色斑片,无痛无痒,未予治疗,半年前斑片增多。现症见面部有散在褐色斑片,两颧部位较多,边界模糊,无痛无痒,面色萎黄无华,如蒙尘土;患者平素极易困倦乏力,纳谷不香,睡眠一般,近日大便稀溏,月经量

少,色淡。舌淡嫩,显见齿痕,苔白润,脉濡缓。体检示面部散在分布片状褐色斑片,大小不一,部分融合成片,以两颧部及颊部为主。门诊诊断黄褐斑(脾土亏虚证),拟方以补中益气汤加减:党参 20 g,黄芪 15 g,炒白术 15 g,当归 10 g,醋柴胡 10 g,醋香附 10 g,合欢皮 10 g,白芍 10 g,陈皮 9 g,升麻 6 g,茯苓 5 g,泽兰 5 g,红花 5 g,炙甘草 3 g,14 剂早晚冲服,每日 2 剂。

2019 年 10 月 23 日复诊:患者自觉乏力之状较以往减轻,面部气色转好,尚无如蒙尘土之状,色斑稳定无继续扩散之象,胃口改善不明显,仍纳谷不香,大便略转好但仍稀软,舌淡嫩显见齿痕,苔白润,脉濡细。故给予初诊之方党参 20 g 更换为 10 g,加丹参 10 g、薏苡仁 20 g、炒麦芽 15 g、菟丝子 15 g、僵蚕 5 g,28 剂早晚冲服,每日 2 剂。

2019 年 11 月 7 日三诊:患者自觉神疲乏力改善明显,面部显出红润之色泽,黄褐斑整体斑色变淡,面颊有部分黄褐斑消褪,仅剩两颧部位黄褐斑散在较明显,脾胃时常不舒情况改善,胃口、进食逐渐正常,大便成形,月经量增多。给予二诊之方去党参、丹参,加太子参 20 g、熟地黄 15 g、枸杞子 15 g,28 剂冲服,每日 1 剂。

2019 年 12 月 10 日:患者反馈面部肌肤气血润泽,黄褐斑淡而隐去已不明显,饮食胃口已基本正常,二便调,月经恢复正常。嘱咐患者保持心情舒畅,多食温热米粥,切忌寒凉之品,进行适当运动以维持疗效。

按:患者胡某因多年素体孱弱,气弱脾虚,加之脾久病未得调,故致脾土亏虚,不足以升清以流经上行,脾不能为胃行其津液,胃之降浊功能亦受影响,浊气不降积聚成邪,故见乏力,胃口不佳,纳谷不香,大便不爽,时干时稀。湿浊水饮内阻,清浊相干,气不行则血亦瘀,加之湿浊循经上蒙头面,肌肤失荣形成褐斑。月经量少,色淡亦为脾虚气血不得生化之故,舌淡嫩,显见齿痕、苔白润,脉濡缓更显示出一派脾胃失调、湿气盛而内阻之象。其病机在于脾土亏虚,清浊反作,故治疗以升清降浊为根本大法斡旋中州,融入活血化瘀之治则。

初诊以补中益气汤加减,方中药物遵从“将欲降之,必先升之”[10]之理,味多甘温,升清气于上则浊气自降。黄芪补肺气、固腠理而益皮毛;党参升补元气;香附醋制引气下行,加强利湿降浊;陈皮亦可引气下行,降浊通利肠道;升麻、柴胡合用有直升清阳之妙,引炙甘草甘温之气上升,同时柴胡醋制又增其收敛,合炒白术除湿和阴,防升散太过而阳亢;合欢皮意在解郁活血、镇静安神;当归补血和血,合白芍、红花、泽兰发挥活血化瘀、养血活血以祛斑之功,使脾之清气上布阳道,胃之浊气上归阴经,经脉顺畅,气血充盛,共奏消斑之功。二诊时面部气色转好,脾胃功能稍复,可受药性,故加活血之力更强之丹参化瘀,但仍纳谷不香,故加炒麦芽开胃健脾,仍大便稀软、舌润,故加薏苡仁增强淡渗利湿,加入僵蚕考虑以风药引诸药上达头面,加菟丝子补而不滞,考虑补命门之火之元阴元阳进一步助脾气升发。三诊时黄褐斑整体斑色变淡乃至消褪,表明适中病机,用药得当。此时换为清补见长之太子参,是考虑其三诊用药时间较久,意在生津但不助湿,补虚又不峻猛。因久病及肾,但此时脾气已复,大便成形,故可加入滋补之物熟地黄、枸杞子滋补肝肾,且不必担心其滋腻碍脾之弊。2019 年 12 月 10 日经过升清降浊法 2 月有余治疗,患者黄褐斑隐去,达到了比较理想的临床效果。

5 结语

综上而言,导致脾土亏虚型黄褐斑的主要病机为升降失常、清浊反作,故调治以升清降浊法把握升降枢纽这一重要机转,重在斡旋脾胃之枢机,实脾以升阳之法升发,调胃以降逆之法降泄,恢复脾胃升降自和的功能。同时血道得养血行才畅,临证时依照“治斑不离血”的思路,加行气活血诸药宣通脏腑气血之瘀滞,使得脾气健旺,气充血化有源,统摄权衡,血归常经,颜面荣润而色斑自消。同时在黄褐斑日常预防调护之中,亦可食薏苡仁、茯苓等药食同源之品,借助食物升降性味调护脾胃气机正常机转。临床以补中益气汤等方调理脾胃升降斡旋之枢机,对脾土亏虚型黄褐斑多行之有效,将其治疗范围从以脾胃立论延伸到损美性疾病治疗领域,补充发挥调理脾胃治斑的病机理论,丰富了临床黄褐斑的调治方法,为黄褐斑分型诊疗提供了多元的辨证思路。

参考文献:

[1] 李东垣. 脾胃论[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:4-61.
[2] 张其成,王彦敏. 近代医易学派[M]. 北京:中国中医药出版社,2016:145.
[3] 吴谦. 医宗金鉴[M]. 刘国正,校注. 北京:中医古籍出版社,1995:758.
[4] 叶天士. 景岳全书发挥[M]. 张丽娟,点校. 北京:中国中医药出版社,2012:205.
[5] 叶霖. 难经正义[M]. 吴考盘,点校. 上海:上海科学技术出版社,1981:42.
[6] 陈勇,曲剑华,陈彤云. 陈彤云对黄褐斑的辨证论治[J]. 中国美容医学,2005,14(1):99-100.
[7] 巢元方. 诸病源候论[M]. 黄作阵,点校. 沈阳:辽宁科学技术出版社,1997:187.
[8] 刘丽芳,肖泓,杨秋萍. 升清降浊法论治失眠症[J]. 云南中医中药杂志,2018,39(6):39-40.
[9] 汪昂. 本草备要[M]. 郑金生,点校. 北京:人民卫生出版社,1965:15.

收稿日期:2021-03-23

(责任编辑:杜松)

【述评】

近十年溃疡性结肠炎动物模型的研究*

张晓梅[1]，黄木圣[1]，范春娇[1]，林星阳[1]，高松林[1]，黄贵华[2△]
（1. 广西中医药大学，南宁 530001；2. 广西中医药大学第一附属医院，南宁 530023）

摘要：溃疡性结肠炎（UC）是一种病因尚不明确的结肠与直肠的慢性非特异性炎症性疾病，近年来其发病率在全球范围内呈逐年上升趋势。现代医学对本病的研究重点集中于基础研究，对此病发病机理进行深入探讨，以期从阐明溃疡性结肠炎形成机制方面寻找突破口，其中模型的成功制作显得尤为重要。溃疡性结肠炎动物模型的制作方法各种各样，如免疫法、化学法、复合法、中医病证结合模型法等。本文就常用的几种溃疡性结肠炎模型的造模方法、方法评价等方面做一总结，以期为实验研究选择较理想的造模方法提供理论支持。

关键词：溃疡性结肠炎；造模方法；动物模型
中图分类号：R574.62 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250（2022）01-0157-04

Recent Advances In Animal Models of Ulcerative Colitis

ZHANG Xiao-mei[1], HUANG Mu-sheng[1], FAN Chun-jiao[1], LIN Xing-yang[1], GAO Song-lin[1], HUANG Gui-hua[2△]
（1. *Guangxi University of Chinese Medicine*, *Nanning* 530001, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine*, *Nanning* 530023, *China*）

Abstract: Ulcerative colitis (UC) is a chronic non-specific inflammatory disease of colon and rectum that the etiology has not been confirmed. In recent years, its incidence has been increasing year by year in the world. Modern medicine takes basic research as the focus on this disease, and the pathogenesis of this disease was explored deeply in order to find a breakthrough in clarifying the formation mechanism of UC, in which, making the model successfully is particularly important. Animal models of UC can be made in a variety of ways, such as immune method, chemical method, compound method, TCM disease and syndrome combination model method and so on. This paper summarized the methods of modeling and evaluation of several commonly used models of ulcerative colitis, hoping to provide theoretical support for the selection of ideal modeling methods for experimental research.

Key words: Ulcerative colitis; Modeling method; Animal models

溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）是一种目前病因不明确的结肠和直肠的慢性非特异性炎症性疾病，主要包括腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重等临床表现，其发病率在全球范围内呈现逐年上升趋势，但产生此疾病的具体病因及发病机制尚不完善[1,2]。因此，需要制作 UC 动物模型进行实验研究，以期深入研究其发病机制。本文就几种常用溃疡性结肠炎模型的造模方法、方法评价等进行归纳总结，以期为实验研究选择较理想的造模方法提供理论支持。

1 UC 动物模型的制作方法

1.1 免疫法

1.1.1 结肠黏膜组织致敏法 此方法将 Frend 佐剂（弗氏佐剂）加入大鼠或者其他动物的结肠黏膜组织制作的匀浆中，然后每只大鼠足垫内的部位注射上述混合液的上清液，剂量为 0.1～0.3 mL，时间分别为第 1 天和第 15 天。当第 17、24、30 天时分别在大鼠的背部、腹股沟及腹腔内注射同样的上清液（剂量也同上），但是第 30 天注射时不加 Frend 佐剂，当腹腔注射 5 d 后，可以明显观察到大鼠出现 UC 样症状，并取其结肠组织进行病理检测[3,4]。

该模型的稳定性好，临床相近度高，得出的结果更接近实际，可以应用于抗溃疡性结肠炎药物的筛选实验。此方法的制作过程相对其他方法复杂，造模时间长，可复制性较差，且成功的关键在于 Frend 佐剂的配制，因此需要相应的条件、设备及掌握相关的技术，否则难以达到实验想要的效果，所以目前实验研究较少应用此类方法。

1.1.2 胎鼠结肠种植法 该方法在无菌条件下将抗原（胎鼠结肠）手术移植于成年鼠（同系）的肾包膜下，手术完成后，正常饲养 20 d，然后取其结肠组织观察其病理改变[5]。

本方法的产生原理是细胞免疫反应（宿主抗移植反应），制作出来的模型临床相似度高，当进行防治溃疡性结肠炎的免疫药理学研究时，可将其作为较为理想的动物模型。实验需要无菌操作，且周期

*基金项目：国家自然科学基金资助项目（81460713）-PTEN-PI3K-Akt-mTOR-自噬与凋亡交互介导胃黏膜萎缩机制及安胃汤的拮抗效应；广西中医药大学名中医黄贵华传承工作室建设项目（桂卫中医发［2017］2 号）

作者简介：张晓梅（1995-），女，四川乐至人，在读硕士研究生，从事脾胃病的中医药临床与研究。
△**通讯作者**：黄贵华（1963-），男，广西容县人，教授，博士研究生，从事脾胃系统疾病的中医药基础与临床研究，Tel：18376717863，E-mail：hgh8828@163.com。

长、技术难度大且有局限性,成功率低,因此较少应用[6]。

1.1.3 大鼠结肠细菌菌株法 实验选择正常大鼠肠道的大肠杆菌作为抗原,将其注入实验大鼠体内,使大鼠发生免疫反应,从而大鼠结肠壁表现出溃疡或炎症反应[7]。

此造模方法过程简单,价格低廉,与人 UC 的临床表现相似且容易成功,是较理想的病因学研究模型。实验需要制备大肠杆菌混悬液且周期长,因此只适合于有技术条件的实验者[8]。

1.2 化学法

1.2.1 葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)自由饮 袁权利等[9]采用 2% DSS 溶液代替饮用水,第 1 周、第 2 周后均腹腔注射 1 次 15 mg/kg AOM,即可成功造成 UC 模型。陈素傲等[10]采用 2%~5%DSS 溶液饮用 5~7 d 可制成急性 UC 模型,反复周期性给予 DSS 溶液则可诱导慢性 UC 模型。王亚梅等[11]采取自由灌喂的方式,让小鼠连续 2 周饮用浓度为 4%的 DSS 溶液,建立慢性 UC 的模型。

此方法操作不复杂容易得出结果,且临床相似度、可重复性高。但是大鼠饮用 DSS 的量无法准确控制,从而导致组内大鼠病变差异大[12]。

1.2.2 乙酸(acetic acid, AA) 杨永刚等[13]采取腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠的方式对大鼠进行麻醉,然后将直径 3 mm 的灌肠硅胶管经其肛门缓慢插入约 8 cm,缓慢注入 1.5 mL 10%的乙酸溶液,10~15 s 后生理盐水灌肠清洗,即建模完成。张勇等[14]采取腹腔注射 300 mg/kg 水合氯醛的方式对大鼠进行麻醉,然后将直径 2 mm 的灌肠硅胶管经其肛门缓慢插入约 8 cm,缓慢注入 1 mL 8%的乙酸溶液,10~15 s 后生理盐水灌肠清洗,即建模完成。

其操作方法简单,材料来源方便、成本低,因此应用广泛。乙酸刺激后该模型容易发生自愈,比较适用于研究急性 UC 模型的药物疗效和黏膜愈合机制,但在研究免疫机理、药物药效等方面不适用[15]。

1.2.3 恶唑酮(oxazolone, OXZ) 王艳红等[16]制作方法总结如下:首先对小鼠注射乙醚麻醉,然后在小鼠肛门插入硅胶管深 4 cm,注入 150 μL 唑酮(6 mg 溶于 50%乙醇中)于硅胶管,让其缓慢流入小鼠体内。此操作完成后,为防止漏液将小鼠倒放 30 s 即可。周瑾等[17]将 0.3 mL 3%的恶唑酮(溶于 100%乙醇溶液中)涂抹在腹部(剃毛),隔天再涂抹 1 次,然后禁食不禁水 24 h 后进行麻醉,再从肛门注入 0.3 mL 1%的恶唑酮溶液(溶于 50%乙醇中),倒置大鼠 60 s,按压其肛门口约 2 min,让其自然清醒,正常饲养 1 d 后,重复上述灌肠操作。

其制作简单,容易掌握,可复制性强、成本低。病情不持续,自愈性强,没有慢性炎症的表现,因此不能用于慢性溃疡性结肠炎的研究[18]。

1.2.4 角叉菜胶 在研究对象饮水中加入 3%~5%降解的角叉菜胶水溶液,经过一段时间后,研究对象产生 UC 模型的典型症状[19]。

其方法简单,容易操作,肠道炎症表现持续时间长,能够很好地诠释疾病的慢性病程。病变反应多发生在盲肠,临床症状持续时间短,此方法在实际操作中多用豚鼠为实验对象且需要反复造模,因此代价高昂,故目前临床多不采用此方法造模[20]。

1.3 复合法

1.3.1 三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)/乙醇诱导 江巧丽等[21]先将小鼠禁食不禁水 24 h,再注射 40 mg/kg 戊巴比妥钠进行腹腔麻醉,然后将橡胶软管插入小鼠肛门深 8 cm,将混合液(0.6 mL TNBS+ 0.25 mL 乙醇溶液)注入橡胶软管,将小鼠倒立 30 s(防止漏液)后,平放使其自然恢复,即制成 UC 模型。黎笑兰等[22]给大鼠腹腔注射 30 mg/kg 戊巴比妥钠进行麻醉,橡胶软管从肛门插入至距肛门 8 cm 处,缓慢注入 0.8 mL 的三硝基苯磺酸(溶于 50%乙醇中),让液体缓慢流入小鼠体内,此操作完成后,为防止漏液将小鼠倒放 30 s 即可。刘喜平等[23]采用腹腔注射 7%水合氯醛进行麻醉后,在石蜡油润滑的情况下,将橡胶软管经肠道缓插 8 cm 入结肠,然后推入 0.8 mL 的药物(100 mg/kg 的 TNBS 与等体积 50%乙醇混合),再注入 0.5 mL 空气,将大鼠倒置 1 min 防止漏液,然后等其自然醒,每周 1 次,连续 5 周,即造模完成。李盼盼等[24]用 4%水合氯醛进行麻醉,将经过石蜡油润滑后的硅胶管由肛门缓慢插入深 8 cm,缓慢注入约 1 mL 100 mg/kg 的 TNBS 溶液(溶于 50%乙醇溶液中),倒置大鼠 60 s 按压其肛门口,即建立溃疡性结肠炎的模型。刘佳丽等[25]实验证明,不同造模次数造成大鼠溃疡性结肠炎的效果不同。结果表明,持续 3 次采取 100 mg/kg TNBS+乙醇溶液对大鼠进行灌肠更容易成功建立 UC 模型。

TNBS/乙醇诱导是大家比较认可、应用最广泛的方法之一,其操作简单,临床相似度高,可复制性强,病情持续时间长、成本低,慢性炎症表现比较明显,为探索新的慢性炎症治疗药物提供了条件。

1.3.2 乙酸复合刺激法 卢倩等[26]、徐雨生等[27]则选择异体抗原联合醋酸的方法进行 UC 造模。现配制异体抗原乳化剂,然后在大鼠左侧足跖、右侧足趾、腹股沟、背部皮下、腹腔分别注射 0.1 mL 上述试剂(其中成分包含 8 mg 抗原以及 0.05 mL 完全 Frend 佐剂),时间分别为第 1、8、15、22、29 天,第 29 天注射时不加佐剂。上述操作完成后大鼠禁食不禁水 24 h,然后大鼠用 1 mL 5%的醋酸溶液进行灌肠,溶液在大鼠体内停留 30 s 后,用 4 mL 氯化钠

溶液冲洗肠道,再用 1 mL 异体抗原乳化剂重复灌肠。同样将液体留置体内,时间为 30 min,并重复上述冲洗步骤,即造模完成。

此方法造出的模型具有免疫异常、局部炎症等 2 种表现且成功率高,可复制性强,死亡率低,适合与 UC 相关的研究。该过程复杂、操作困难、难以掌握且周期长,故当前研究较少选择此类方法。

1.3.3 二硝基氯苯(DNCB)/乙酸诱导 陈梦梦等[28]UC 造模方法如下:首先制备 20 g/L 的 2,4-二硝基氯苯丙酮液、0.1%的 2,4-二硝基氯苯乙醇等液体,在每只大鼠脱毛处(大鼠背部)给予 0.3 mL 的 2,4-二硝基氯苯丙酮液,每日 1 次,重复上述操作 14 d。第 15 天将聚乙烯导管插入肛门深 8 cm,并注入 0.25 mL 0.1%的 2,4-二硝基氯苯乙醇溶液于管道,让溶液流入动物体内;第 16 天从管道再次注射 2 mL 80 mL/L 的醋酸溶液,15 s 后用生理盐水冲,即造模完成。张艳晓等[29]造模方法如下:首先大鼠禁食 36 h(不禁水),在每只大鼠背部脱毛处先一层涂猪油,再给予 0.3 mL 的 2% DNCB 丙酮液,每日 1 次,重复上述操作 14 d。第 30 天将聚乙烯导管插入肛门深 8 cm,并注入 0.3 mL 0.1%的 2,4-二硝基氯苯乙醇溶液于管道,第 31 天再次从管道注射 2 mL 0.2%的醋酸溶液,15 s 后用生理盐水冲,即造模完成。

模型临床表现持续时间长,与人 UC 相似度高,造模容易成功且重复性高。整个过程非常繁琐,造模时间长且 DNCB 有毒,容易导致动物死亡。

1.4 中医证型动物模型法

王爱华等[30]、刘香玉等[31]建立脾肾阳虚型 UC 模型,分别用番泻叶灌胃+氢化可的松腹腔注射和大黄水煎液灌胃+氢化可的松肌注的方式,但都采取 TNBS/乙醇诱导法建立 UC 大鼠模型。柳荣等[32]总结肝郁脾虚型 UC 模型建立方法中提出束缚法+饮食失节刺激+TNBS/乙醇诱导的方式比较好并有两种方式:第一种是先限制饮食行动后,再采用 TNBS/乙醇诱导法进行灌肠;第二种是先限制饮食行动 1 周后,通过 TNBS/乙醇混合液灌肠造模,然后再进行限制饮食行动 2 周。姜小艳等[33]双日给予大鼠猪油(4 mL 1 只,每日 1 次),每天将大鼠站立在 2 cm 的水里并保持 8 h,持续 20 d,第 21 天采取 TNBS/乙醇诱导法进行造模,此方法统一称为“内外因+三硝基苯磺酸”(TNBS)法。石磊等[34]建造寒热错杂证 UC 大鼠模型方法,大鼠禁食不禁水 24 h 后进行腹腔麻醉,麻醉后将经过润滑后的乳胶软管插入肛门(深 8 cm),随后 1 min 内推入 0.6 mL 的药物(100 mg/kg 的 TNBS 与 33.3%乙醇混合),让大鼠仰卧位保持 15 min 后使其自然清醒,此操作每天 1 次,持续 3 d。

中医证型动物模型(脾肾阳虚型、肝郁脾虚型、寒热错杂证等)能够更好地体现 UC 的西医病理和中医病机等特点,也更适合药效的观察与评价,但是此模型只复制了一部分证候表现,中医诊断疾病的重要指征(舌象、脉象等)无法在模型中得到体现。虽然目前中医证型动物模型法是较为合理的一种,但仅以部分临床表现作为判断依据,其模型评价的标准仍不够客观与合理。因此,为建立更符合人类疾病的中医证型动物模型,仍需要进一步的探讨[35]。

1.5 其他造模方法

溃疡性结肠炎动物模型除以上列举的造模方法之外,还有 DNCB 或者 TNBS 诱导法、DSS 复合法、恶唑酮+乙醇诱导法、自发模型法、基因模型法、细菌感染法等,其中 DNCB 或者 TNBS 诱导法是化学法的一种,而 DSS 复合法、恶唑酮+乙醇诱导法则属于复合法。TNBS 单独诱导法的操作方法如下[36]:小鼠禁食 24 h(不禁水),然后采用 10%的水合氯醛进行腹腔麻醉(0.25 mL/100 g),麻醉后直接用灌胃针将 TNBS 溶液注入动物肠腔内,并将其倒立 1 min 即可。此方法的优点是操作方便,重复性好,实验周期短且成本低,而缺点是 TNBS 溶液的剂量不好掌控,当 TNBS 的量过小时自愈性强,炎症时间短,而 TNBS 的量过大时,其死亡率高。DNCB 诱导法建立的 UC 模型具有自愈性强等特性,有实验证明 DNCB 加乙酸能够克服 DNCB 造成的动物自愈性,因此临床大多采用 DNCB 加乙酸的方法建立 UC 模型。

DSS 复合法建立的 UC 模型与人类极其相似,但是因为 DSS 的成本过高,妨碍此方法的推广。恶唑酮+TNBS 诱导法建立的模型虽然克服了单独使用 TNBS 诱导时模型出现局部炎症轻的缺点,又弥补了单独使用 OXZ 诱导时动物出现炎症反应不持续的不足,但其操作复杂,实验周期长,由此临床较少应用。

自发模型法建立的模型因为其疾病自发的特点,成为最贴近 UC 的模型,但是因为来源稀少,成本高昂,限制了此造模方法的实际应用。基因模型法建立的模型包含基因敲除型、转基因型等。基因动物模型对研究疾病的发生机制、病因以及药物治疗效果具有较强的优势,但是需要较高的技术支撑且代价昂贵,因此还在进一步研究中,临床上应用不多。

2 结语

综上所述,溃疡性结肠炎动物模型的建立方法大概包括免疫法、化学法、复合法、中医证型动物模型法,以及自发模型法、基因模型法、细菌感染法等,上述每个方法都有其优缺点,临床研究大多采用化学法和复合法,其中尤以乙酸法、DSS 自由饮和 TNBS/乙醇诱导法最为常用。免疫法、自发模型法、

基因模型法、细菌感染法等均存在技术要求高、实验周期长、价格昂贵等缺点，由此临床多不采用此类方法。根据中医理论病证结合方法建立的中医证候模型，体现了 UC 的西医病理和中医病机，是目前比较合理的一种造模方法，但仍然不够全面，但随着模型研究的深入及想法的不断创新，此方法将被更多人承认，也会为以后的中医药基础研究的前进提供支持，期望在未来能更多地从病证结合角度发展 UC 模型的建立以及治疗。前期的模型建立对实验是否成功起着至关重要的作用。判断模型成功的方法，如肉眼观察实验动物是否发生腹泻、便血等病症，临床检测包括粪便检查、白细胞计数、内镜检查、免疫学检测等，实验检测则包括 DAI、MPO、结肠病理组织检查等。现实中由于多种原因的限制，前期实验必须对动物的造模方式进行选择。由此本文就 UC 造模方法进行分析，以期为实验研究选择较理想的造模方法提供理论支持。

参考文献：

[1] 刘笃佳，王媛媛，马旭. 溃疡性结肠炎的流行病学研究进展[J]. 中国烧伤创疡杂志，2017，29(3)：214-217.

[2] 郭琴，张立石，王颖，等. 乌梅丸及其拆方对 TNBS 致溃疡性结肠炎大鼠的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2021，27(7)：1099-1103.

[3] 范玉晶，裴凤华，刘冰熔. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志，2013，2(6)：311-313.

[4] 连军，毛新民，孙建新. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 新疆医科大学学报，2009，32(11)：1619-1620.

[5] 徐阳，唐艳萍. 溃疡性结肠炎中西医动物模型研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志，2013，19(4)：469-472.

[6] 祁向争，刘洁. 溃疡性结肠炎动物模型研究进展[J]. 天津中医药大学学报，2010，29(4)：220-222.

[7] 鲁兵，余万桂，吴国栋. 溃疡性结肠炎模型建立的研究进展[J]. 长江大学学报(自然科学版)，2013，10(6)：102-105.

[8] 郑文潇，吴翔. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中国病原生物学杂志，2016，11(9)：861-864.

[9] 袁权利，王毅刚，唐宇杰，等. 溃疡性结肠炎相关性结直肠癌大鼠 Th1/Th2 漂移与微血管密度的关系[J]. 现代免疫学，2020，40(3)：226-232.

[10] 陈素傲，金世柱. 葡聚糖硫酸钠诱导鼠溃疡性结肠炎模型研究进展[J]. 中国比较医学杂志，2020，30(4)：142-146.

[11] 王亚梅，刘春慧，张志芳，等. 益气健脾法对大鼠慢性溃疡性结肠炎 NF-kB 信号转导通路的实验研究[J]. 中国中医药现代远程教育，2020，18(1)：121-123.

[12] 曾志聪，沈洪. 用免疫方法制作溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2008，10(4)：75-76.

[13] 杨永刚，王丹丹，张艳秋，等. 猴头菌多糖对溃疡性结肠炎模型大鼠肠道短链脂肪酸含量的影响[J]. 中国药房，2019，30(20)：2763-2767.

[14] 张勇，沈文华，查正霞，等. 白头翁皂苷 B4 对大鼠溃疡性结肠炎的作用机制实验研究[J]. 抗感染药学，2020，17(10)：1405-1410.

[15] 张瑶，颜宏利，周海玥，等. 化学法建立溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志，2015，23(27)：4384-4392.

[16] 王艳红，葛斌，陈佳佳，等. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 中国药房，2011，22(25)：2379-2382.

[17] 周瑾，朱莹，陈雨波，等. 溃结宁膏穴位敷贴对溃疡性结肠炎大鼠结肠组织黏膜屏障的作用[J]. 中国中医急症，2019，28(11)：1934-1937.

[18] 罗凤燕，白爱平. 溃疡性结肠炎动物模型的研究进展[J]. 世界华人消化杂志，2013，21(7)：607-613.

[19] 毛颖，王秀珍，张喆，等. 溃疡性结肠炎动物模型研究进展[J]. 中医药信息，2013，30(4)：126-130.

[20] 张雪燕，韩涛. 溃疡性结肠炎动物模型制作的研究进展[J]. 甘肃中医，2004，17(6)：2-6.

[21] 江巧丽，朱佳杰，戴蕾，等. 基于 miR-34a/SIRT1 轴探讨奥沙拉秦钠治疗溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 浙江医学，2019，41(23)：2486-2491.

[22] 黎笑兰，张新广，尹少萍. 白及多糖抑制溃疡性结肠炎大鼠炎性反应与氧化应激[J]. 基础医学与临床，2020，40(2)：224-228.

[23] 刘喜平，崔国宁，李沛清，等. 参苓白术散和痛泻要方对溃疡性结肠炎大鼠骨髓与外周血来源骨髓间充质干细胞生长及增殖的作用[J]. 中华中医药杂志，2020，35(1)：368-372.

[24] 李盼盼，李东阳，李毅，等. 白头翁汤对溃疡性结肠炎模型大鼠 IL-17A 及 IL-10 的影响[J]. 中医药导报，2020，26(2)：1-4.

[25] 刘佳丽，杨坤，徐爱玲，等. 不同造模次数对 2，4，6-三硝基苯磺酸/乙醇诱导重症溃疡性结肠炎模型大鼠的影响[J]. 中国组织工程研究，2019，23(27)：4363-4368.

[26] 卢倩，孙敏哲，杜雯雯，等. 复方蜚蠊提取物 PB 对异体抗原联合醋酸诱导大鼠慢性溃疡性结肠炎的作用机制[J]. 中国药理学通报，2019，35(9)：1296-1301.

[27] 徐雨生，张俊，杜雯雯，等. 蜚蠊提取部位灌胃给药对异体抗原联合醋酸诱导的大鼠慢性溃疡性结肠炎的作用研究[J]. 中华中医药学刊，2020，38(4)：59-63.

[28] 陈梦梦，朱曙东. 黄芪多糖对溃疡性结肠炎大鼠结肠黏膜组织再生、修复的影响[J]. 中医临床研究，2019，11(31)：1-6.

[29] 张艳晓，方锐洁，白少玉，等. 附子理中汤灌肠调控溃疡性结肠炎大鼠 IL-6、IL-8 及 ICAM-1 的实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2016，22(3)：351-354.

[30] 王爱华，何兰娟，朱向东. 四神丸对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎模型大鼠结肠组织 Toll 样受体 4 及其负性调控因子 IRAK-M 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2019，25(14)：70-76.

[31] 刘香玉，刘永华，李海龙，等. 久泻灵颗粒对脾肾阳虚型溃疡性结肠炎大鼠结肠髓样分化因子 88 和白细胞介素受体相关激酶 1 表达的影响[J]. 中国中医药信息杂志，2017，24(9)：51-54.

[32] 柳荣，申睿，朱向东，等. 肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠实验模型研究进展[J]. 中医药学报，2020，48(4)：76-80.

[33] 姜小艳，谢伟昌，李健，等. 理肠汤对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠肠道微生态及脑肠肽的影响[J]. 上海中医药大学学报，2018，32(3)：72-75.

[34] 石磊，韩亚飞，贾博宜，等. 温中健脾、清热燥湿法对 TNBS/无水乙醇诱导的溃疡性结肠炎(寒热错杂证)模型大鼠 Occludin 蛋白的影响[J]. 中国中医急症，2018，27(9)：1518-1521.

[35] 刘金响，史英，刘海涛，等. 大鼠溃疡性结肠炎中医证候动物模型研究进展[J]. 安徽中医药大学学报，2020，39(2)：93-96.

[36] 徐凤，毛艺纯，周淑芬，等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎小鼠肠道黏膜屏障功能保护作用及 ZO-1 和 Occludin 表达的影响[J]. 中国中医基础医学杂志，2019，25(1)：44-47.

收稿日期：2020-07-24

(责任编辑：杜松)

【述评】

细胞因子风暴及其中药防治的研究*

张彬彬[1]，于国华[1]，史渊源[1,2△]
（1. 北京中医药大学生命科学学院，北京 100029；2. 深圳北京中医药大学研究院，广东 深圳 518118）

摘要：2003 年 2 月我国广东爆发的重症急性呼吸综合征（severe acute respiratory syndrome，SARS）疫情，2012 年 9 月沙特爆发的中东呼吸综合征（middle east respiratory syndrome，MERS）疫情以及目前全球肆虐的新型冠状病毒肺炎（corona virus disease 2019，COVID-19）疫情，均由高致病性冠状病毒引起。此类病毒导致的细胞因子风暴（cytokine storm，CS）是导致 SARS、MERS 和 COVID-19 患者死亡的重要原因。目前治疗 CS 大多采用西药（如糖皮质激素等）进行治疗，但由于西药安全性仍存在争议，而中药因作用靶点广泛、副作用少具有重要的研究价值，有望从中药中发掘治疗 CS 的有效药物。本文从细胞因子角度比较了 SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV 引起 CS 发病机制的异同点，并从已发表的文献中总结了中药通过调节免疫功能改善上述 3 种病毒引起 CS 的药理作用，将 CS 的发病机制与中药防治 CS 的机制紧密联系起来，为临床应用中药干预 CS 以及筛选、研发治疗 CS 的药物提供有意义的参考。

关键词：细胞因子风暴；SARS-CoV；MERS-CoV；2019-nCoV；中药；中药复方
中图分类号：R285.6；R285 **文献标识码**：A **文章编号**：1006-3250（2022）01-0161-06

Review on Cytokine Storm and Its Prevention and Treatment with Chinese Medicine

ZHANG Bin-bin[1], YU Guo-hua[1], SHI Yuan-yuan[1,2△]
（1. *College of Life Science, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing* 100029, *China*; 2. *Shenzhen Research Institute, Beijing University of Chinese Medicine, Guangdong, Shenzhen* 518118, *China*）

Abstract: The Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) in Guangdong province in February 2003, the Middle East Respiratory Syndrome (MERS) in Saudi Arabia in September 2012, and the Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) all over the world were all caused by highly pathogenic coronavirus. Cytokine Storm (CS) caused by this virus is a major cause of death in SARS, MERS and COVID-19. At present, most western drugs (such as glucocorticoids) are used to treat CS, but the safety of western drugs is still controversial. Traditional Chinese medicine (TCM) has important research value due to its wide range of targets and few side effects. It is expected to explore effective drugs for CS treatment from TCM. In this paper, the differences in the pathogenesis of CS caused by SARS-CoV, MERS-CoV and 2019-nCoV were compared from the perspective of cytokines, and the pharmacological effects of traditional Chinese medicine on improving CS caused by the above three viruses by regulating immune function were summarized from published literatures. The pathogenesis of CS was closely related to the mechanism of TCM in the prevention and treatment of CS, which provided a meaningful reference for the clinical application of traditional Chinese medicine to intervene CS as well as the screening and developing of drugs to treat CS.

Key words: Cytokine storm; SARS-CoV; MERS-CoV; COVID-19; Traditional Chinese herb; Chinese herbal compound prescription

人冠状病毒（hCoV）可分为低致病性和高致病性冠状病毒。低致病性冠状病毒感染上呼吸道，并引起轻度感冒样呼吸道疾病。相比之下，高致病性 hCoV（如严重急性呼吸综合征 CoV（SARS-CoV）、中东呼吸综合征 CoV（MERS-CoV）以及新型冠状病毒（2019-nCoV）主要感染下呼吸道并引起致命性肺炎。高致病性冠状病毒引起的严重肺炎通常与病毒快速复制、大量炎性细胞浸润以及促炎性细胞因子和趋化因子应答升高有关[1]。这些高致病性冠状病毒可通过逃避宿主的抗病毒免疫反应，促使炎症性细胞因子上调以引起急性感染，这种免疫失调被称为细胞因子风暴（cytokine storm，CS）。CS 可能致命，也是感染患者死亡率上升的重要潜在因素[2]。

不同病毒感染诱导的 CS 涉及的细胞因子种类有所差别，因此在治疗策略上可能也会有所差别。本文述评了人类高致病性冠状病毒（SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV）的免疫病理学过程，分析其中的相同之处和不同之处，剖析不同病毒感染诱导的 CS 不同特点，为治疗 CS 提供一定的理论依据。同时针对不同的人类高致病性冠状病毒（SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV），分别总结归纳中药防治的药理作用，旨在为中药干预 CS 提供有意义的临床指导意见。

*基金项目：国家重点研发计划（2019YFC1710105）-中医智能化健康干预及管理技术平台的建立
作者简介：张彬彬（1997-），女，湖北咸宁人，在读硕士研究生，从事呼吸系统疾病的中医药作用机制研究。
△**通讯作者**：史渊源（1977-），男，湖南常德人，教授，博士研究生，从事呼吸疾病及老年医学的中西医结合相关研究，Tel：18565780299，E-mail：yshi@bucm.edu.cn。

1 人类高致病性冠状病毒引起的 CS

1.1 共同之处：干扰素（Interferon，IFN）反应失调

炎症细胞因子的过度诱导和细胞因子信号的失调，可能促使机体产生相关的炎症[3]。对病毒最有效和最迅速的宿主反应是产生 I 型 IFN[4]，IFN 是抵抗病毒感染的第一道防线[5]，也是抗病毒先天免疫系统的重要组成部分。首次与病毒接触产生的 IFN 会使病毒繁殖减慢甚至停止，延长生物体时间，并有助于建立适应性免疫反应[4]。但 SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV 在侵入人体初期均具有 IFN 响应延迟和被抑制现象，通过减慢被感染组织细胞中的 IFN 及其抗病毒基因的表达，病毒可以在感染的最初关键阶段获得时间，以便在宿主中不受阻碍的繁殖[6]。SARS-CoV 可通过所编码的 nsp3 抑制 STAT1 磷酸化，从而抑制 IFN 响应[4,7]。MERS-CoV 的 M，4a，4b 蛋白和木瓜蛋白酶（PL^{pro}）会抑制 I 型 IFN 和 NF-κB 信号通路，从而促进先天性免疫逃逸、病毒清除延迟、嗜中性粒细胞浸润增强以及特异性 T 细胞应答受损[8]。2019-nCoV 感染引起的总中性粒细胞和淋巴细胞变化与 SARS、MERS 变化类似。2019-nCoV 可能会在感染早期促使 I 型 IFN 响应延迟，导致病毒复制失控[9]、宿主先天免疫应答失调，同时中性粒细胞和单核/巨噬细胞的流入，也会导致促炎细胞因子的大量产生。

IFN-α 的缺乏促进对病毒的抗原呈递，从而削弱强大的抗病毒适应性 Th-1 免疫应答发展[10]。IFN 反应失调可能最终导致人类宿主从高先天免疫转向保护性适应性免疫应答的失败[11]。此外，易受 COVID-19 影响的人是那些具有潜在疾病的人，包括糖尿病、高血压和心血管疾病患者。这些事实有力地表明，先天免疫应答是疾病转归的一个关键因素[9]。

1.2 不同之处

经过查阅文献并总结归纳 3 种高致病性冠状病毒引起 CS 的发病机理，发现每种冠状病毒均有其独特的部分，关注于此将为临床提供有效的参考依据。

1.2.1 SARS 核衣壳（nucleocapsid，N）蛋白、刺突（spike，S）蛋白与 NF-κB 相互作用启动细胞因子释放 Zhang 等[12]研究发现，SARS-CoV 的 N 蛋白与宿主转录因子 NF-κB 相互作用调节 IL-6 的表达。Wang 等[13]研究发现，SARS-CoV 的 S 蛋白与鼠巨噬细胞之间的相互作用，可以诱导细胞因子 IL-6 和 TNF-α 的释放，S 蛋白触发 NF-κB 的激活，然后启动细胞因子的释放，这些研究将为探索 SARS-CoV 的 N 蛋白和 S 蛋白的功能机制、SARS-CoV 发病机理提供新的见解，同时为预防和治疗 SARS-CoV 引起的细胞因子风暴提供新的思路。

1.2.2 MERS：MERS-CoV 感染 T 细胞和诱导细胞凋亡可能与 MERS 的高致死率有关 尽管 MERS 与 SARS 高度相似，但 MERS 的致死率超过 35%[14]，是 SARS 的 3 倍。与 SARS-CoV 和 2019-nCoV 不同，MERS-CoV 的功能受体为二肽基肽酶 4（DPP4）。DPP4 是 T 细胞的激活标记，在 T 细胞的大量表达可能使细胞更易受 MERS-CoV 感染。MERS-CoV 有效感染 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞，并下调受感染细胞中的表面 DPP4[15]。MERS-CoV 能够有效地从外周血、脾脏和扁桃体感染人 T 细胞，并且感染 MERS-CoV 能够诱导 T 细胞大量凋亡，其中涉及外部和内在凋亡通路的激活，这可能是 MERS 高致死率的重要原因。另外，SARS-CoV 和 MERS-CoV 引起淋巴细胞减少的潜在机制可能是不同的，而这种不同可能是 T 细胞直接感染和感染诱导细胞凋亡的结果。除凋亡外，MERS-CoV 感染后 T 细胞中表面 DPP4 的急剧消耗，可能会严重破坏 T 细胞的增殖和细胞功能[15]。

1.2.3 COVID-19 IL-6 可能在 CS 中起关键作用 许多基质细胞和免疫系统细胞，包括 B 淋巴细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞、单核细胞、树突状细胞、肥大细胞和其他非淋巴细胞等均可产生 IL-6[16]。COVID-19 尽管病死率不高，但感染人数很多，仍有大量患者死亡。随着越来越多临床数据的整理和发布，大量数据表明重症患者存在轻度或重度 CS，这是 COVID-19 患者死亡的重要原因。Michot 等通过临床观察发现，2019-nCoV 引起的 CS 与白介素和趋化因子失调有关，从首次成功用抗 IL-6 受体治疗严重的 COVID-19 患者观察结果可以看出，IL-6 是引发新冠肺炎患者炎症风暴中的关键炎症因子[17]。因此，如果有可能阻断 IL-6 的信号传导途径，则有望成为治疗重症 COVID-19 患者的新方法[18]。

1.2.4 细胞因子和趋化因子的过度产生 表 1 示，通过临床研究分析，SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV 促使受感染细胞分泌大量的趋化因子和细胞因子，但分泌的趋化因子和细胞因子不尽相同。

表 1 3 种高致病性冠状病毒诱发 CS 涉及的主要细胞因子

病毒种类	诱导的主要细胞因子	参考文献
SARS-CoV	IL-1、IL-6、IL-8、IL-12、IL-18、TNF-α、IFN-β、IFN-γ、IP-10、CXCL2、CXCL10、MCP-1、MIG、RANTES	[1，3，7，19-21]
MERS-CoV	IL-6、IL-8、IL-12、IL-15、IL-17、TNF-α、IFN-γ、IP-10、CCL2、CCL3、CCL5、CXCL10、MCP-1、MIP-1α、RANTES	[1，22-24]
COVID-19	IL-2、IL-4、IL-6、IL-7、IL-10、TNF-α、IP-10、CXCL10、CCL2、CCL3、MCP-1、MIP-1α、GCSF	[23，25-27]

2 中药对 CS 的干预作用

经过对文献的查阅,总结归纳分别用于 SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV 的单味中药及中药处方如下。

2.1 中药对 SARS-CoV 引起的 CS 干预作用

在 SARS 疫情期间中医药发挥了重大作用,而后出现了大量关于中药治疗 SARS-CoV 引起的免疫失调的研究。姜代勋等[28]研究发现,芦根、大青叶、金银花、连翘、紫苏叶、薄荷、黄芪这 7 味药可能通过抑制 cAMP-PDE(cAMP-磷酸二酯酶)活性,抑制炎性细胞因子的释放和中性粒细胞的活化,从而实现抗 SARS 的作用。甘草酸影响细胞信号通路,如蛋白激酶 C(PKC)、酪蛋白激酶Ⅱ(CK-Ⅱ)、转录因子和 NF-κB。此外,甘草酸及其苷元代谢物 18β 甘草次酸上调巨噬细胞诱导型氧化亚氮合酶的表达,并促进氧化亚氮的产生。Cinatl 等[29]初步结果表明,甘草酸在 Vero 细胞中诱导氧化亚氮合酶的生成,当氧化亚氮供体(NONOate DETA)加入培养基时,病毒复制被抑制。Lau 等[30]的研究结果表明,鱼腥草水提取物可以显著且剂量依赖性地刺激小鼠脾淋巴细胞的增殖。通过流式细胞仪发现,鱼腥草增加了 $CD4^+T$ 和 $CD8^+$ T 细胞的比例,此外还引起小鼠脾淋巴细胞 IL-2 和 IL-10 分泌显著增加。在抗病毒方面,鱼腥草对 SARS-CoV 3C 样蛋白酶($3CL^{pro}$)和 RNA 依赖性 RNA 聚合酶(RdRp)表现出显著的抑制作用。

大量实验表明,清开灵注射液、鱼腥草注射液、板蓝根冲剂对肺部急性炎症、肺指数、炎性因子、炎性渗出均有明显的改善作用[31]。常秀娟等[32]通过 CS 探讨热毒宁注射液对脂多糖(LPS)致大鼠急性肺损伤(ALI)的治疗作用及机制,结果表明热毒宁注射液能够降低 ALI 模型大鼠肺脏 IL-1β、TNF-α、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、ICAM-1、NF-κB 水平,改善大鼠肺组织形态学变化。在 SARS 爆发期间,Lau 等[33]探索在高危人群中使用中药预防呼吸道病毒感染的可能性研究。在 2 周内 3160 名医护人员食用由桑菊饮和玉屏风散加另外 2 种抗病毒特性中药大青叶和黄芩研制成的制剂,其中 37 人检查了血清的免疫反应。在服用中药制剂时,CD4/CD8 比值出现短暂性升高,B 淋巴细胞持续下降,研究结果显示,抗病毒中药制剂在服用过程中可能产生有益的免疫调节作用。

2.2 中药对 MERS-CoV 引起的 CS 干预作用

国家卫生计生委发布《中东呼吸综合征病例诊疗方案(2015 年版)》,清开灵注射液、参麦注射液分别被列为中医中药治疗 MERS(邪毒壅肺、正虚邪陷)推荐药物[34]。

清开灵注射液是在传统名方“安宫牛黄丸”基础上加减而成[35],被誉为“中药抗生素”。张平等[36]观察清开灵注射液对急性肺损伤大鼠免疫功能的影响,结果发现清开灵注射液能增加 $CD4^+T$ 细胞数目,改善 $CD4^+/CD8^+$ 比值,对大鼠急性肺损伤具有明显的修复作用。梁爱华等[37]研究发现,清开灵注射液可以抑制内毒素诱导的体内炎性因子 TNF-α 和 IL-6 的产生,同时可抑制内毒素诱导的血小板数目降低。

参麦注射液是《症因脉治》中“参麦饮”的衍变方[38],经现代科学技术、大量药理研究、临床验证而成功研制的静脉注射剂,主要功能是益气固脱、养阴生津[39]生脉,增强机体免疫力[40]。范晓春等[41]研究发现,参麦注射液能够降低重症肺炎患者 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平,提高 IL-10 水平,具有保护黏膜屏障的功能、调节炎症因子释放、减轻肺部炎症反应等作用。

很多中药成分对病毒蛋白酶有抑制作用,如草质素(Herbacetin)、补骨脂乙素(Isobavachalcone)、蜡菊亭(Helichrysetin)[42]、丹参酮等能抑制 MERS-CoV 3C 样蛋白酶($3CL^{pro}$)活性,从而发挥抗病毒复制作用[43]。另外,多酚[44]、丹参酮[45]、肉桂酰胺[46]、泡桐树果实的甲醇提取物等[47]产生了许多能够靶向 PL^{pro} 的小分子,具有 PL^{pro} 的抑制活性作用。而 PL^{pro} 会抑制 I 型干扰素(IFN)和 NF-κB 信号通路,因此上述中药成分可能具有抑制先天性免疫逃逸功效。

2.3 中药对 2019-nCoV 引起 CS 的干预作用

2.3.1 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)中与 CS 相关的中成药 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)指出,建议重症及危重症患者使用清肺排毒汤、化湿败毒方、喜炎平注射液、血必净注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、醒脑静注射液、苏合香丸、安宫牛黄丸、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液等中成药。经过查阅文献发现,上述中成药基本都有调节细胞因子、趋化因子的作用,从而对 CS 有一定的干预作用(见表 2)。

2.3.2 具有潜在调节 2019-nCoV 引起 CS 作用的中药 IL-6 是引发新冠肺炎患者炎症风暴中的关键炎症因子,寻找对 IL-6 有调节作用的中药对临床用药有重大意义,因此有必要认真总结对 IL-6 起调节作用的中药(见表 3)。

3 讨论

CS 发病前征兆少,发病后救治难度大且后果严重。目前针对 CS 大多采用西药治疗,西药虽有效但其安全性仍存在争议[73]。新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)强调中药治疗,中药作用靶点广泛,在 CS 的发生、进展、转归阶段均有一定的效果,并在此方面有着独到优势,因此从中医药领域寻找有效方治疗 COVID-19 重症及危重症下的 CS 是值得重点关注的问题。

表 2 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)与 CS 相关的中成药汇总比较

名称	成分	免疫调节功能	参考文献
清肺排毒汤	麻黄、炙甘草、杏仁、生石膏、桂枝、泽泻、猪苓、白术、茯苓、柴胡、黄芩、姜半夏、生姜、紫菀、冬花、射干、细辛、山药、枳实、陈皮、藿香	调控 TNF、NF-κB 等信号通路来抑制炎症反应,调节免疫功能;对新型冠状病毒(2019-nCoV)的 $3CL^{pro}$ 和 ACE2 蛋白具有一定的亲和力	[48, 49]
喜炎平注射液	穿心莲内酯磺化物	降低血清 IL-1β、IL-6、IL-8、TNF-α 水平	[50, 51]
血必净注射液	红花、赤芍、川芎、丹参、当归	降低重症肺炎患者血浆中 IL-6、TNF-α 和 IL-1 水平,提高 $CD4^+$T 细胞、NK 细胞数量,减少 $CD8^+$T 细胞数量	[52, 53]
热毒宁注射液	青蒿、金银花、栀子	提高肺组织 IFN-γ 水平,降低 IL-6、IL-8、TNF-α 水平	[54, 55]
痰热清注射液	黄芩、熊胆粉、山羊角、金银花、连翘	调节 Th1/Th2 平衡,降低 TNF-α、IL-6、IL-8 水平,抑制肺组织 NF-κB 信号传导通路的活化,阻断炎症的级联式反应	[56-58]
醒脑静注射液	麝香、郁金、冰片、栀子	抑制 NF-κB 活性,降低 TNF-α、IL-6、IL-8 水平	[59, 60]
安宫牛黄丸	牛黄、水牛角浓缩粉、人工麝香、珍珠、朱砂、雄黄、黄连、黄芩、栀子、郁金、冰片	抑制细胞因子 TNF-α、IL-β	[61]
参附注射液	红参、附片(黑顺片)	抑制 NF-κB 活性,降低 TNF-α 及 IL-6 水平	[62]
参麦注射液	红参、麦冬	降低血清中 TNF-α、IL-6 和 IL-8 水平	[63]

表 3 对 IL-6 起调节作用中药的比较

中药名称	免疫调节作用	参考文献
通腑汤	降低 ALI 大鼠血清、肺及肠组织中 TNF-α、IL-6 的含量	[64]
清肺解毒饮	对肺炎链球菌与肺炎克雷伯菌两种老龄大鼠的 TNF-α、IFN-γ、IL-6、IL-10 含量有调节作用	[65]
麻杏石甘汤	降低 TNF-α、IL-6 含量	[66]
清肺通络膏	有效调节机体 TNF-α 和 IL-6 的表达,维持机体自身正常的免疫功能,同时抑制 RSV 在体内复制,防止继发感染,从而达到治疗呼吸道合胞病毒(RSV)感染肺炎的效果	[67]
丹贝益肺方	降低肺纤维化大鼠血清中 TNF-α 和 IL-6 的表达	[68]
加味宣肺透解剂	升高血清中 IL-2、IFN-γ 水平,降低 TNF-α、IL-6 水平,减轻肺组织病变,调节细胞因子的分泌	[69]
银杏叶提取物	降低肺纤维化大鼠血清中 INF-α、IL-6 等致炎、致纤维化细胞因子表达水平	[70]
清营解表合剂	通过促进感染小鼠抗炎性细胞因子 IL-10 的表达,同时抑制促炎性细胞因子 IL-6、TNF-β 的过量产生,调控流感病毒感染小鼠 Th 类细胞因子的表达水平而提高机体免疫功能,恢复机体的抗感染免疫平衡,达到抗病毒的作用	[71]
益气清瘟解毒合剂	抑制 TNF-α、IL-6、IFN-γ 细胞炎性因子的表达,提高抗炎因子 IL-10 的表达水平,从而达到减轻炎性损伤的作用	[72]

本文分析了人类高致病性冠状病毒(SARS-CoV、MERS-CoV、2019-nCoV)引起 CS 的机理异同点,并归纳总结了中药对 3 种冠状病毒引起 CS 的免疫调节作用,发现其中有很多中药均可用于 3 种病毒引起的 CS,如清开灵注射液、参麦注射液、热毒宁注射液等,因其机理有许多共同之处,如调控 TNF、NF-κB 等信号通路抑制炎症反应,降低血清 IL-6、IL-8、TNF-α 水平等。同时也有些中药成分具有针对其中某种病毒的作用,如多酚、丹参酮、肉桂酰胺、泡桐树果实的甲醇提取物等产生了许多能够靶向 PL^{pro} 的小分子,具有对 PL^{pro} 的抑制活性作用,从而抑制 MERS-CoV 引起的先天免疫逃逸。表 3 示,因 IL-6 是 2019-nCoV 诱发 CS 的关键细胞因子,因此重点关注对 IL-6 具有调节作用的中药,将对临床治疗 COVID-19 有很好的指导作用。关注 CS 机理的共同之处和不同之处,在未来的研究中可以更好地了解病毒诱发 CS 的全过程,将 CS 的发病机理与中药防治 CS 的机制紧密联合起来,高效筛选治疗药物并探讨其作用机制[74],这对于研发“广谱类”抗 CS 中成药及“针对性”抗 CS 中成药具有重要参考价值。然而不同冠状病毒引起 CS 的机理尚未完全研究清楚,中药干预 CS 的机制亦是如此。本文只是简单地比较 3 种高致病性冠状病毒引起 CS 机理的异同以及简单归纳中药干预 CS 的机制,为临床治疗 CS 提供一定的用药思路,而中医药防治 CS 仍需探索。

参考文献:

[1] CHANNAPPANAVAR R, PERLMAN S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology [J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 529-539.

[2] WONG J P, VISWANATHAN S, WANG M, et al. Current and future developments in the treatment of virus-induced hypercytokinemia [J]. Future Med Chem, 2017, 9(2): 169-178.

[3] OKABAYASHI T, KARIWA H, YOKOTA S, et al. Cytokine regulation in SARS coronavirus infection compared to other respiratory virus infections [J]. J Med Virol, 2006, 78(4): 417-424.

[4] THIEL V, WEBER F. Interferon and cytokine responses to SARS-coronavirus infection [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008, 19(2): 121-132.

[5] KUMAKI Y, ENNIS J, RAHBAR R, et al. Single-dose intranasal administration with mDEF201 (adenovirus vectored mouse interferon-alpha) confers protection from mortality in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model [J]. Antiviral Res, 2011, 89(1): 75-82.
[6] SPIEGEL M, WEBER F. Inhibition of cytokine gene expression and induction of chemokine genes in non-lymphatic cells infected with SARS coronavirus [J]. Virol J, 2006, 3: 17.
[7] CHEN J, SUBBARAO K. The Immunobiology of SARS[J]. Annu Rev Immunol, 2007, 25: 443-472.
[8] CHANNAPPANAVAR R, FEHR A R, ZHENG J, et al. IFN-I response timing relative to virus replication determines MERS coronavirus infection outcomes [J]. J Clin Invest, 2019, 129(9): 3625-3639.
[9] YANG Y, ZHANG L, GENG H, et al. The structural and accessory proteins M, ORF 4a, ORF 4b, and ORF 5 of Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) are potent interferon antagonists [J]. Protein Cell, 2013, 4(12): 951-961.
[10] ATLURI S, MANCHIKANTI L, HIRSCH J A. Expanded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells (UC-MSCs) as a Therapeutic Strategy in Managing Critically Ill COVID-19 Patients: The Case for Compassionate Use [J]. Pain Physician, 2020, 23(2): E71-E83.
[11] CAMERON M J, BERMEJO-MARTIN J F, DANESH A, et al. Human immunopathogenesis of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. Virus Res, 2008, 133(1): 13-19.
[12] ZHANG X, WU K, WANG D, et al. Nucleocapsid protein of SARS-CoV activates interleukin-6 expression through cellular transcription factor NF-kappaB [J]. Virology, 2007, 365(2): 324-335.
[13] WANG W, YE L, YE L, et al. Up-regulation of IL-6 and TNF-alpha induced by SARS-coronavirus spike protein in murine macrophages via NF-kappaB pathway [J]. Virus Res, 2007, 128(1-2): 1-8.
[14] CHAN J F, LAU S K, TO K K, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease [J]. Clin Microbiol Rev, 2015, 28(2): 465-522.
[15] CHU H, ZHOU J, WONG B H, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Efficiently Infects Human Primary T Lymphocytes and Activates the Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Pathways [J]. J Infect Dis, 2016, 213(6): 904-914.
[16] JONES S A, JENKINS B J. Recent insights into targeting the IL-6 cytokine family in inflammatory diseases and cancer [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18(12): 773-789.
[17] MICHOT J M, ALBIGES L, CHAPUT N, et al. Tocilizumab, an anti-IL-6 receptor antibody, to treat COVID-19-related respiratory failure: a case report [J]. Ann Oncol, 2020, 31(7): 961-964.
[18] ZHANG C, WU Z, LI J W, et al. Cytokine release syndrome in severe COVID-19: interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab may be the key to reduce mortality [J]. Int J Antimicrob Agents, 2020, 55(5): 105954.
[19] LI Y, CHEN M, CAO H, et al. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response [J]. Microbes Infect, 2013, 15(2): 88-95.
[20] HUANG K J, SU I J, THERON M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients [J]. J Med Virol, 2005, 75(2): 185-194.
[21] REGLA-NAVA J A, JIMENEZ-GUARDEñO J M, NIETO-TORRES J L, et al. The replication of a mouse adapted SARS-CoV in a mouse cell line stably expressing the murine SARS-CoV receptor mACE2 efficiently induces the expression of proinflammatory cytokines [J]. J Virol Methods, 2013, 193(2): 639-646.
[22] ZHOU J, CHU H, CHAN J F, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus infection: virus-host cell interactions and implications on pathogenesis [J]. Virol J, 2015, 12: 218.
[23] MAHALLAWI W H, KHABOUR O F, ZHANG Q, et al. MERS-CoV infection in humans is associated with a pro-inflammatory Th1 and Th17 cytokine profile [J]. Cytokine, 2018, 104: 8-13.
[24] ZHOU J, CHU H, LI C, et al. Active replication of Middle East respiratory syndrome coronavirus and aberrant induction of inflammatory cytokines and chemokines in human macrophages: implications for pathogenesis [J]. J Infect Dis, 2014, 209(9): 1331-1342.
[25] KIM E S, CHOE P G, PARK W B, et al. Clinical Progression and Cytokine Profiles of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infection [J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(11): 1717-1725.
[26] TYNELL J, WESTENIUS V, RöNKKö E, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus shows poor replication but significant induction of antiviral responses in human monocyte-derived macrophages and dendritic cells [J]. J Gen Virol, 2016, 97(2): 344-355.
[27] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506.
[28] 姜代勋, 陈武, 许剑琴, 等. 防治SARS的中药及复方对中性粒细胞cAMP-磷酸二酯酶活性的影响 [J]. 中国兽医杂志, 2006,42 (12): 38-39.
[29] CINATL J, MORGENSTERN B, BAUER G, et al. Glycyrrhizin, an active component of liquorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus [J]. Lancet, 2003, 361(9374): 2045-2046.
[30] LAU K M, LEE K M, KOON C M, et al. Immunomodulatory and anti-SARS activities of Houttuynia cordata [J]. J Ethnopharmacol, 2008, 118(1): 79-85.
[31] 吴正治, 李明. SARS防治现状及其中西医结合研究思路 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2003,13(4): 204-207.
[32] 常秀娟, 张帅, 江益平, 等. 从细胞因子风暴探讨热毒宁注射液抗大鼠急性肺损伤作用机制 [J]. 中草药, 2015, 46(2): 236-239.
[33] LAU T F, LEUNG P C, WONG E L, et al. Using herbal medicine as a means of prevention experience during the SARS crisis [J]. Am J Chin Med, 2005, 33(3): 345-356.
[34] 张特利. 神威药业清开灵注射液、参麦注射液入选MERS诊疗方案 [J]. 中国卫生, 2015(8): 85.
[35] 张真真, 梁艳, 崔瑛, 等. 清开灵注射液的临床应用及安全性研究进展 [J]. 吉林中医药, 2017, 37(3): 320-324.
[36] 张平, 张书杰, 何平平, 等. 清开灵注射液对急性肺损伤大鼠肺组织及CD_4~+T细胞数目的影响 [J]. 南华大学学报(医学版), 2008, 36(1): 22-24.
[37] 梁爱华, 王金华, 薛宝云, 等. 清开灵注射液对内毒素诱导的大鼠炎性因子产生的抑制作用 [J]. 中国中药杂志, 2007,32(12): 1240-1241.
[38] 王连心, 唐浩, 谢雁鸣. 参麦注射液辅助治疗休克的文献计

量及HIS真实世界研究[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(18): 3104-3109.
[39] 赵永平. 生脉散临床新用举隅[J]. 甘肃中医, 2005, 18(3): 12.
[40] 李应琼. 生脉注射液佐治慢性肺源性心脏病26例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2009, 7(8): 133.
[41] 范晓春, 屠苏, 曹赋韬. 参麦注射液对重症肺炎患者炎症因子影响[J]. 河北医学, 2018, 24(10): 1656-1659.
[42] JO S, KIM H, KIM S, et al. Characteristics of flavonoids as potent MERS-CoV 3C-like protease inhibitors[J]. Chem Biol Drug Des, 2019, 94(6): 2023-2030.
[43] 全彦妮, 王宜轩, 李艳萍. 人冠状病毒治疗药物研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2020, 15(2): 97-108.
[44] PARK J Y, YUK H J, RYU H W, et al. Evaluation of polyphenols from Broussonetia papyrifera as coronavirus protease inhibitors[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2017, 32(1): 504-515.
[45] PARK J Y, KIM J H, KIM Y M, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases[J]. Bioorg Med Chem, 2012, 20(19): 5928-5935.
[46] SONG Y H, KIM D W, CURTIS-LONG M J, et al. Papain-like protease (PLpro) inhibitory effects of cinnamic amides from Tribulus terrestris fruits[J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(6): 1021-1028.
[47] CHO J K, CURTIS-LONG M J, LEE K H, et al. Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of Paulownia tomentosa[J]. Bioorg Med Chem, 2013, 21(11): 3051-3057.
[48] 许冬玉, 许玉龙, 王至婉, 等. 基于网络药理学研究清肺排毒汤治疗新型冠状病毒肺炎的作用机制[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 26-32.
[49] 吴昊, 王佳琪, 杨雨薇, 等. 基于网络药理学和分子对接技术初步探索"清肺排毒汤"抗新型冠状病毒肺炎作用机制[J]. 药学学报, 2020, 55(3): 374-383.
[50] 陈陵海, 吴悦, 王丽霞, 等. 喜炎平注射液治疗小儿细菌性肺炎的随机对照研究及其对血清细胞因子的影响[J]. 儿科药学杂志, 2013, 19(11): 31-33.
[51] 高萃, 李亚梅, 贺金娥, 等. 喜炎平注射液联合更昔洛韦对病毒性肺炎患儿的疗效及肺功能指标和血清IL-6、TNF-α水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(24): 4778-4781.
[52] 刁云锋, 张士俊, 赵万勇, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者血浆IL-6和TNF-α水平的影响[J]. 中草药, 2017, 48(6): 1188-1191.
[53] 陈山. 血必净注射液对重症肺炎病人的疗效及其对细胞免疫及炎性因子的影响[J]. 安徽医药, 2017, 21(1): 127-129.
[54] 王振中, 鲍琳琳, 孙兰, 等. 热毒宁注射液抗甲型H1N1流感病毒作用机制研究[J]. 中草药, 2014, 45(1): 90-93.
[55] 赵志勇, 韩晶, 李贤伟, 等. 热毒宁注射液对病毒性肺炎患儿血浆细胞因子及免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5): 476-479.
[56] 杨新利, 陈丽萍, 李霞, 等. 痰热清注射液佐治小儿肺炎支原体肺炎对辅助T细胞及其细胞因子的影响[J]. 儿科药学杂志, 2015, 21(7): 33-36.
[57] 雷李美. 痰热清注射液对急性呼吸窘迫综合征患者细胞因子的影响[J]. 医药导报, 2008,27(4): 420-421.
[58] 闫龙, 来毅. 痰热清注射液对急性肺损伤大鼠的肺组织核因子-κB表达的影响[J]. 中国中医急症, 2015, 24(1): 38-41.
[59] 王进, 杨光田, 乔礼芬, 等. 醒脑静注射液对内毒素诱导大鼠肺泡巨噬细胞核转录因子-kB激活和细胞因子产生的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2008,15(4): 212-215.
[60] 杨光田, 王进. 醒脑静对内毒素致大鼠全身炎症反应综合征的影响[J]. 中国药学杂志, 2006,41(15): 1142-1145.
[61] 肖雪琴. 安宫牛黄丸在佐治小儿全身炎症反应综合征中的疗效观察[J]. 赣南医学院学报, 2007,27(1): 66-67.
[62] 王进, 刘德宏, 杨光田. 参附注射液对内毒素所致大鼠全身炎症反应综合征的作用[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2006,13(1): 23-26.
[63] 董志君, 朱旗. 参麦注射液对内毒素诱导急性肺损伤大鼠血清TNF-α、IL-6和IL-8的影响[J]. 现代实用医学, 2013, 25(6): 671-673.
[64] 王雪慧. 通腑汤对急性肺损伤大鼠相关炎性因子及核转录因子κB的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2011.
[65] 张开宇. 清肺解毒饮对肺炎链球菌肺炎、肺炎克雷伯菌肺炎两种老龄肺炎大鼠肺组织TNF-α、IFN-γ、IL-6及IL-10含量变化的影响[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2014.
[66] 张凤仙. 麻杏石甘汤+中医定向透药联合西药治疗小儿肺炎(风热犯肺)随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2019, 33(5): 25-28.
[67] 王雪. 清肺通络膏对RSV感染幼龄大鼠肺炎模型IL-6和TNF-α调节作用的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2015.
[68] 江柏华, 张碧海, 谭莉君, 等. 丹贝益肺方对肺纤维化大鼠血清TNF-α、IL-6表达的影响[J]. 中国中医药科技, 2015, 22(4): 376-377.
[69] 徐泊文, 郝钰, 吴珺, 等. 加味宣肺透解剂对流感病毒感染小鼠细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2006 ,22(4): 320-322.
[70] 熊红, 江汉华, 杨开云. 银杏叶提取物对肺纤维化模型大鼠血清中TNF-α、IL-6表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(8): 2063-2064.
[71] 宋素花, 吕翠霞, 孙敬昌, 等. 清营解表合剂对流感病毒A/PR/8/H1N1感染小鼠肺组织炎性细胞因子IL-6,IL-10,TNF-β动态表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2429-2431.
[72] 王成祥, 高桂新, 魏守超, 等. 益气清瘟解毒合剂对流感病毒FM_1感染小鼠肺中IFN-γ,TNF-α,IL-10及IL-6蛋白动态表达的影响[J]. 中国中药杂志, 2005,30(7): 541-544.
[73] LI H, ZHOU Y, ZHANG M, et al. Updated Approaches against SARS-CoV-2[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020, 64(6): e00483-00420.
[74] 高玲, 杨茜, 黄英, 等. 基于细胞因子风暴理论探讨中药在病毒性肺炎中的应用[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(2): 17-23.

收稿日期:2021-02-17

(责任编辑:杜松)