

山东中医杂志

(SHANDONG ZHONGYI ZAZHI)

(月刊)

1981年10月创刊

2025年第44卷第4期

(总第450期)

(2025年4月5日出版)

ISSN 0257-358X
中国标准连续出版物号 CN 37-1164/R

国内发行代号 24-044

国外发行代号 M0826

主编 王新陆

副主编 王振国 王琳 崔亚洲

执行主编 吴俊玲

执行副主编 成建军

主管 山东省卫生健康委员会

主办 山东中医药学会

山东中医药大学

编辑出版 《山东中医杂志》编辑部

地址 济南市长清区大学路4655号

山东中医药大学

(邮政编码250355)

电话 (0531)89628058(编辑室)

89628059(编务室)

印刷 济南康如印务有限公司

国内发行 中国邮政集团有限公司

山东省分公司

国外发行 中国国际图书贸易集团

有限公司

(100048,北京399信箱)

广告经营许可证 3700004000092号

在线投稿 <http://publish.cnki.net/sdzy>

网址 sdzz.sdutcm.edu.cn

国内定价 10.00元



欢迎关注本刊微信公众号

目次

西苑中医肾病学术传承经验系列研究

聂莉芳治疗慢性肾衰竭经验

..... 王耀巍 董菲 徐建龙 余仁欢(373)

肺系疾病证治体系的创建与应用

基于“瘀毒”理论探讨中性粒细胞胞外诱捕网对肺纤维化的影响

..... 闫国涛 徐飞 刘骅漫 张伟 贾新华(378)

论著

●临床理论与方法

“肺为娇脏”视角下GGN样腺癌消融相关性咳嗽的因机证治

..... 邹毅 刘宗凯 刘文佳 刘寨东(385)

从《伤寒论》六经气化失常探讨不寐论治

..... 程文龙 杨楠 孔令源

尹训军 刘瑶 李毓秋(391)

基于“心-肾-骨”轴论治围绝经期骨质疏松

..... 韩化伟 王欣哲 金杰

陈帅 田宁晟 李志伟(396)

基于宗气理论辨治艾森曼格综合征

..... 张文玉 张宇 史悦辉 卢笑晖(401)

从肝脾失调探讨胆汁酸-菌群轴对慢性萎缩性胃炎

伴肠上皮化生的影响

..... 王文秀 王玉娟 于丽丽

李秀丽 柏世界 贾天睿(405)

●临床研究

针药结合治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证患者临床观察

..... 吴海洋 王颖 王海涛 计海生(410)

八珍汤联合HAART治疗HIV/AIDS气血两虚证患者临床研究

..... 周施施 高海英 刘雯静

王永勤 尹志红 冯静(416)

肥胖的中医量化诊断模型构建····· 成 西 王 琦(422)

●外治理论与应用

经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗周围性面神经麻痹

后遗症疗效观察

····· 郭琳娟 刘国强 王晓霞 潘龙康 杨改琴(430)

针刺治疗脑卒中后吞咽障碍临床研究

····· 李晓菲 赵东东 覃 亮(437)

孙华应用“维筋相交”针刺法结合针刺运动疗法治疗足跟痛经验

····· 陈素辉 徐 虹 张亚敏 邓培颖 张琼琼(444)

●名医经验

王素梅从肝脾肺论治发声性抽动障碍经验

····· 陈思月 戴秋雨 林绿萍

黄家伟 郭姝仪 郝宏文(448)

吴勉华从瘀热论治宫颈癌放射性肠损伤经验

····· 秦媛媛 李晓岚 朱玲艳

李文婷 李 黎 卢 伟(452)

苏励运用消、清、补三法治疗结节性红斑经验

····· 潘 明(456)

张朝晖从积聚论治周围血管疾病经验····· 迟 尘(460)

医案医话

小柴胡汤联合西药治疗复发性多软骨炎个案报道

····· 周海蓉 许 振 李大可(465)

活血祛斑丸治疗颈动脉粥样硬化斑块疗效报道

····· 殷镜海 殷 颖(470)

综 述

糖尿病泌汗功能异常中西医研究进展

····· 艾 鑫 刘 懿 赵泉霖 刘秀娟 谷树青(474)

中医药靶向调控PI3K/Akt信号通路治疗非酒精性脂肪性

肝病研究进展

····· 马紫慧 张思宁 张晓蕾 马国海 商洪涛(481)

·广告· ······ (封四)

山东中医杂志

中国知网全文收录期刊
《中国学术期刊综合评价数据库》收录期刊
《中文科技期刊数据库》收录期刊
《中国核心期刊(遴选)数据库》收录期刊
“万方数据——数字化期刊群”收录期刊
《中国期刊全文数据库》收录期刊
《中国期刊网》收录期刊
《中国生物学文献数据库》收录期刊
《中国生物医学文摘光盘数据库》收录期刊
《中国学术期刊(光盘版)》收录期刊
《国家科技学术期刊开放平台》收录期刊
《中国科技资料目录·医药卫生》收录期刊
《中国科技资料目录·中草药》收录期刊
《中国医学文摘·中医》收录期刊
《中国药学文摘》收录期刊
《全国报刊索引》(自然技术版)收录期刊
《中国报刊订阅指南信息库》收录期刊
瑞典开放存取期刊目录(DOAJ)收录期刊
WHO Research4Life(Hinari)收录期刊
日本科学技术振兴机构数据库(JST)收录期刊
哥白尼索引期刊数据库(ICI World of Journals)收录期刊
乌利希期刊指南(Ulrichsweb)收录期刊

[期刊基本参数] CN37-1164/R*1981*m*A4*120*zh*P* ¥ 10.00*1000*21*2025-04

本期责任编辑、外文编辑 丁彦敏

**SHANDONG JOURNAL OF
TRADITIONAL CHINESE MEDICINE**
(monthly)

Apr. 2025

Vol. 44, No.4

CONTENTS

- NIE Lifang's Experience in Treatment of Chronic Renal Failure
..... WANG Yaowei, DONG Fei, XU Jianlong, YU Renhuan(373)
- Exploration on Effect of Neutrophil Extracellular Traps on Pulmonary Fibrosis Based on the Theory of
"Stasis and Toxicity"
..... YAN Guotao, XU Fei, LIU Huaman, ZHANG Wei, JIA Xinhua(378)
- Etiology, Pathogenesis, Syndrome and Treatment of GGN-like Adenocarcinoma Ablation-Associated Cough
from the Perspective of "Lung Being the Delicate Organ"
..... ZOU Yi, LIU Zongkai, LIU Wenjia, LIU Zhaidong(385)
- Discussion on Treatment of Insomnia from Disorder of Six Meridians Qi Transformation in *Treatise on
Cold Pathogenic Diseases*
..... CHENG Wenlong, YANG Nan, KONG Lingyuan, YIN Xunjun, LIU Yao, LI Yuqiu(391)
- Treatment of Perimenopausal Osteoporosis Based on the "Heart-Kidney-Bone" Axis
..... HAN Huawei, WANG Xinzhe, JIN Jie, CHEN Shuai, TIAN Ningsheng, LI Zhiwei(396)
- Differentiation and Treatment of Eisenmenger Syndrome Based on Pectoral Qi Theory
..... ZHANG Wenyu, ZHANG Yu, SHI Yuehui, LU Xiaohui(401)
- Effect of Bile Acid-Flora Axis on Chronic Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia from Liver
and Spleen Disorders
..... WANG Wenxiu, WANG Yujuan, YU Lili, LI Xiuli, BAI Shijie, JIA Tianrui(405)
- Clinical Observation of Combination of Acupuncture and Medicine in Treatment of Patients with
Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome in Convalescent Period of Cerebral Infarction
..... WU Haiyang, WANG Ying, WANG Haitao, JI Haisheng(410)
- Clinical Study on Bazhen Decoction(八珍汤) Combined with HAART in the Treatment of HIV/AIDS
Patients with Deficiency of Qi and Blood Syndrome
..... ZHOU Shishi, GAO Haiying, LIU Wenjing, WANG Yongqin, YIN Zhihong, FENG Jing(416)
- Construction of Traditional Chinese Medicine Quantitative Diagnosis Model for Obesity
..... CHENG Xi, WANG Qi(422)

- Efficacy Observation of Shallow Meridian-Tendon Line Pricking Combined with Plum-Blossom Needle Point-Line-Plane Tapping in Treating Sequelae of Peripheral Facial Paralysis
 GUO Linjuan, LIU Guoqiang, WANG Xiaoxia, PAN Longkang, YANG Gaiqin(430)
- Clinical Study on Acupuncture Treatment of Dysphagia After Stroke
 LI Xiaofei, ZHAO Dongdong, QIN Liang(437)
- SUN Hua's Experience of Applying "Musculature-Tendon Intersection" Acupuncture Therapy Combined with Acupuncture Exercise Therapy in Treating Heel Pain
 CHEN Suhui, XU Hong, ZHANG Yamin, DENG Peiying, ZHANG Qiongqiong(444)
- WANG Sumei's Experience in Treatment of Vocal Tic Disorder from Liver, Spleen and Lung
 CHEN Siyue, DAI Qiuyu, LIN Lüping, HUANG Jiawei, GUO Shuyi, HAO Hongwen(448)
- WU Mianhua's Experience in Treating Radiation-Induced Intestinal Injury of Cervical Cancer from Stasis Heat
 QIN Yuanyuan, LI Xiaolan, ZHU Lingyan, LI Wenting, LI Li, LU Wei(452)
- SU Li's Experience in Treating Erythema Nodosum with Three Methods of Eliminating, Clearing and Tonifying
 PAN Ming(456)
- ZHANG Zhaohui's Experience in Treatment of Peripheral Vascular Diseases from Accumulation
 CHI Chen(460)
- A Case Report of Xiaochaihu Decoction(小柴胡汤) Combined with Western Medicine in Treatment of Relapsing Polychondritis
 ZHOU Hairong, XU Zhen, LI Dake(465)
- Report on Therapeutic Effect of Huoxue Quban Pill(活血祛斑丸) on Carotid Atherosclerotic Plaque
 YIN Jinghai, YIN ying(470)
- Research Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Abnormal Sweating Function in Diabetes Mellitus
 AI Xin, LIU Yi, ZHAO Quanlin, LIU Xiujuan, GU Shuqing(474)
- Research Progress of Traditional Chinese Medicine Targeted Regulation of PI3K/Akt Signaling Pathway in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
 MA Zihui, ZHANG Sining, ZHANG Xiaolei, MA Guohai, SHANG Hongtao(481)

Edited and Published by: Editorial Office, Shandong Journal of Traditional Chinese Medicine
 (Shandong University of Traditional Chinese Medicine,
 No.4655 Daxue Road, Changqing District, Jinan 250355, China)

Chief Editor: WANG Xinlu

Associate Chief Editor: WANG Zhenguo, WANG Lin, CUI Yazhou

Executive Editor: WU Junling

Associate Executive Editor: CHENG Jianjun

Abroad Distributed by: China International Book Trading Corporation

(P. O. Box 399, Beijing, China) Code No. M0826

·西苑中医肾病学术传承经验系列研究·

聂莉芳治疗慢性肾衰竭经验

王耀巍,董 菲,徐建龙,余仁欢

(中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

[摘要] 聂莉芳教授认为慢性肾衰竭属中医学关格范畴,并将其分为虚损期、关格期两期,提出了辨病、辨病期、辨证、辨症相结合的中医辨治模式。聂教授认为关格的病因主要为素体脾肾虚损、正气耗伤,感受外邪及过劳后诱发。病机为多脏受累,正虚邪实,虚实夹杂。在治疗过程中既重视标本缓急,抓主症,又谨守病机注重守方,还重视脏腑生克承制和正邪变化,防传变。以慢性肾衰竭的虚损期、关格期临床常见证型为主线,及时处理慢性肾衰竭的常见并发症,有守有变,常获良效。验案以佐证之。

[关键词] 慢性肾衰竭;辨病论治;辨证论治;虚损期;关格期;聂莉芳

[中图分类号] R277.525

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0373-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.001

NIE Lifang's Experience in Treatment of Chronic Renal Failure

WANG Yaowei, DONG Fei, XU Jianlong, YU Renhuan

(Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

Abstract Professor NIE Lifang believes that chronic renal failure falls under the category of obstruction and repulsion in traditional Chinese medicine (TCM), and she divides it into two stages: deficiency and damage stage and obstruction and repulsion stage, and puts forward a TCM diagnostic and therapeutic model that combines disease differentiation, phase differentiation, syndrome differentiation and symptom differentiation. Professor NIE believes that the primary causes of obstruction and repulsion are the inherent deficiency of the spleen and kidney, the depletion of the body's vital energy, and the subsequent invasion of external pathogens or overwork. The pathogenesis involves multiple organ systems being affected, asthenia healthy qi and sthenia pathogenic factor and a combination of deficiency and excess. In the treatment process, equal importance is given to addressing both the root causes and the symptoms, adhering to the underlying pathogenic mechanisms while maintaining a consistent treatment regimen. Additionally, there is an emphasis on the relationships between the organs and the changes in the balance between the body's healthy state

and pathogenic factors, preventing the progression of the disease. Focusing on the common syndrome types during the deficiency and obstruction and repulsion stages of chronic renal failure as the main line, timely management of common complications of chronic renal failure, balancing consistency and

[收稿日期] 2025-02-16

[基金项目] 中国中医科学院西苑医院名老中医传承项目(编号:XYZX0101-35, XYZX0101-22)

[作者简介] 王耀巍,医学硕士,副主任医师,主要从事肾脏疾病及亚健康的中西医结合防治研究。

[通信作者] 余仁欢,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医药防治慢性肾脏病研究工作。邮箱:tezhongye@sina.vip.com。

adaptability in treatment often achieve good results positive outcomes, which are further proved by clinical case studies.

Keywords chronic renal failure; disease differentiation and treatment; syndrome differentiation and treatment; deficiency and damage stage; obstruction and repulsion stage; NIE Lifang

慢性肾衰竭(CRF)是在各种慢性肾脏病(CKD)基础上缓慢出现的肾功能进行性减退直至衰竭的一种临床综合征。临床上以肾小球滤过率下降、代谢产物潴留、水电解质和酸碱平衡失调为主要表现^[1]。目前,CRF发病率在世界范围内呈持续增高趋势^[2-4]。尽管肾脏替代治疗和肾移植提高了终末期肾病患者的生存率,但如何延缓CRF进展,减少终末期肾病的发生仍是临床难题和重点,中医药治疗在延缓CRF患者肾功能进展,减少CRF并发症方面具有独特的优势。聂莉芳教授^[5-6]二十世纪八十年代初期提出CRF属中医学关格范畴,之后创立了辨病、辨证、辨症相结合,分期论治CRF的中医诊疗模式,屡获良效。

1 辨病:CRF病因复杂,首重原发病诊断

聂莉芳教授认为CRF是CKD发展的结局,每种CKD病因不同,疾病的临床表现、发展速度及预后存在较大差异,首先要明确疾病的现代医学原发病诊断,这对中医药治疗颇为重要。在此基础上,根据不同原发病特点加用针对性治疗,如过敏性紫癜性肾炎需查找过敏原,生活中减少接触或食用过敏物,中医治疗注重扶正祛风解毒;IgA肾病有反复扁桃体感染、化脓的患者,建议切除扁桃体,中医治疗注重清热解毒利咽;糖尿病肾病首先要控制血糖、血压,中医治疗注重滋阴液泻胃火等。

2 辨期:重分期,但不拘泥于分期

聂莉芳教授^[5]将关格分为虚损期、关格期,分期要点为患者是否有上格下关症状,即恶心呕吐和二便不通。虚损期以虚损症状为主,以CKD 3~4期居多,症见乏力、心悸气短、头晕目眩、腰膝酸软、纳呆畏寒等,病机特点以正气虚衰为主;关格期以CKD 5期居多,症见恶心呕吐、小便量少、胸闷喘憋不能平卧、大便不通等,病机特点以邪实为主,且病势急骤多变。

虚损期及关格期的分期并不完全对应CKD的分期及血肌酐具体数值,分期的目的主要是明确标本缓急,抓主症,尽快控制病情,甚至逆转肾功能的进

展。在肾脏病的发病过程中分期也不是固定的,关格期和虚损期可相互转化。在治疗过程中,既要看指标,更要关注患者整体情况。对于透析的时机,聂教授重点关注以下四个症状:尿量、饮食、体温、体位。如果患者出现尿少或无尿、重度水肿,表明可能存在急性肾脏损伤;恶心呕吐,甚至不进食时频繁干呕,说明患者有明显的尿毒症症状;发热,CRF后期常因感染诱发肺水肿、心力衰竭等,导致病情快速进展;患者睡眠体位可以反映心肺功能、胸腔积液等情况。当出现以上情况时,应尽快对症处理。

3 辨证:紧抓气阴两虚核心证候,灵活化裁参芪地黄汤

辨证论治是中医诊治的核心,体现了中医治疗注重整体、分清动态、强调个体化的诊疗特点。CRF主要有脾肾阳虚、气阴两虚、肝肾阴虚、阴阳两虚、寒湿中阻、湿热中阻等证型^[7],聂莉芳教授治疗虚损期重在脾肾气阴双补,治疗关格期注重调理脾胃。

CRF病程迁延,聂莉芳教授^[8]在临床研究发现其证候呈动态演变,而气阴两虚证通常贯穿整个病程,是其病机关键。气阴两虚证根据其脏腑定位分为心肾气阴两虚、肺肾气阴两虚、脾肾气阴两虚、肝肾气阴两虚等;根据虚损程度分为气阴两虚偏于气虚、气阴两虚偏于阴虚、气阴两虚并重。根据不同脏腑及气阴亏虚偏重程度,聂教授治疗各有侧重,并拟定了加味参芪地黄汤等系列经验方。参芪地黄汤出自《杂病源流犀烛》,原方组成为人参、黄芪、熟地黄、山药、山萸肉、牡丹皮、茯苓、生姜、大枣,聂教授在此基础上加减化裁。①药物组成调整。人参偏热且价格偏贵,常以党参易人参。黄芪,多用生品,轻者10~15g,重者20~30g,反对大剂量使用:一是中医处方应重视配伍的整体效应,单味药的作用不应被夸大;二是因为黄芪量大壅中,“其性味俱浮,纯于气分,故中满气滞者,当酌用之”^[9];三是现代人偏热有火者居多,黄芪性温,大量使用犹如抱薪救火;因熟地黄滋腻,故以生地黄易熟地黄,且生地黄有养阴生津、清热凉血之功。②根据

气阴亏虚偏重调整:偏于气虚者,选用党参、炙黄芪,气虚明显者选用人参;偏于阴虚者,选用太子参及生黄芪,但用量不宜大,生地黄可酌情加量,并加入麦冬;气虚阴虚均较重者配西洋参,用法为单煎。③根据脏腑定位差异调整:心肾气阴两虚者,用参芪地黄汤合生脉饮为参芪麦味地黄汤,加入麦冬养心阴、除烦生津,五味子益气生津、补肾宁心;心肺气阴两虚者,偏于虚证者合玉屏风散,白术易山药,加用防风固表,加强扶正祛邪之力,偏于阴虚有热者加入黄芩、知母清热泻火;脾肾气阴两虚者,以白术易山药,加用鸡内金健胃消食、涩精止遗,薏苡仁、莲子健脾;肝肾气阴两虚者,偏于肝肾阴血亏虚、肝失疏泄者,加用当归补血养肝,白芍养血敛阴、平抑肝阳,为参芪归芍地黄汤,偏于肝肾不足、肝风内动者加用天麻平抑肝阳,菊花平肝、清热,为参芪麻菊地黄汤^[10]。

4 辨症:病情复杂多变,重点关注纳、眠、便

CRF病因较多,病程较长,病情复杂,患者就诊时倾诉的症状较多,聂莉芳教授认为饮食、睡眠和大小便是关乎生活质量,影响疾病预后的关键因素,因此,在治疗过程中将纳、眠、便作为重点关注的症状,并及时调理。

4.1 调理脾胃,保持良好的食欲

对于CRF患者而言,既要保持良好食欲,又要合理控制饮食。CRF患者症见食欲不振,恶心,甚者呕吐,口臭口苦,乏力,大便秘结或黏滞,舌红苔黄腻,脉滑者,证属湿热内蕴,治以清热利湿、健脾和胃为法,方用黄连温胆汤、苏叶黄连汤加减。此时黄连用量宜小,3~6g即可,加佩兰芳化湿浊、鸡内金消食导滞、紫苏梗行气宽中止呕,煎药时加入生姜,浓煎后频频呷服。症见脘腹胀满,噎气纳呆,大便溏,舌淡苔白,证属脾胃气虚,治以益气化痰、行气宽中为法,方用香砂六君子汤加减。

CRF患者症见食欲亢进、多食易饥、口干、大便干、小便黄、舌红苔黄腻、脉滑数者,多为胃火亢盛,即使进入CKD5期,仍食欲旺盛,嗜食肥甘厚味。此类以代谢性疾病引起的肾脏病多见,如痛风性肾病、糖尿病肾病、肥胖相关性肾病等,治疗常用黄连温胆汤清泻胃火,且黄连用量10~20g,并加生石膏加强清胃火之功^[11],同时加大生地黄用量取其养阴滋阴、凉血清热之性,遏制患者食欲。

4.2 滋阴化痰泻火,改善睡眠

CRF患者易出现失眠,聂莉芳教授^[12]认为失眠与“阳不入阴”有关,阳主动、阴主静,阳在外、阴在内,夜晚阳气渐归于里,与阴相和,人进入睡眠状态,如阳不入阴,人处于兴奋状态则不易入睡。失眠的主要病机为阴虚不能潜阳,火旺不能入阴,气郁、血瘀或痰浊阻滞;治法有滋阴潜阳、清热泻火、疏通郁滞。阴虚阳亢证治以滋阴潜阳,常用麻菊地黄汤加减,以六味地黄汤加天麻、菊花、白芍、煅龙骨、煅牡蛎、酸枣仁、五味子等,聂教授喜用天麻潜阳息风、镇静安神,一般用量12~30g;火热亢盛者,根据不同之火选方,如治胃火用黄连温胆汤,治肝火用龙胆泻肝汤,治心火用黄连阿胶汤;气郁或血瘀或痰浊阻滞之失眠,常用丹栀逍遥散、黄连温胆汤、血府逐瘀汤等加减。

4.3 甘淡苦寒合用,通利小便

尿少、水肿是CRF常见症状,严重者可诱发心力衰竭、肺水肿、呼吸衰竭等危急重症,故应重视CRF患者小便的通与利。“通”即通畅三焦,“利”即利水消肿。聂莉芳教授强调“淡以通阳”,以“甘淡渗湿利水”。“淡以通阳”法出自叶天士的《外感温热篇》。湿性重浊黏腻,阻滞气机,阳气被郁,又津液与气相互资生、相互为用,宜用祛湿通阳之法,湿去则阳气自通,故以利小便而通阳^[13]。CRF常见湿热蕴结致小便不通,或湿热内蕴伴有形寒肢冷者,往往是阳气被湿热郁阻不能通达所致,常用的通阳药如桂枝之类,不免辛温助热,且此类患者为阳郁而非阳虚,故聂教授常选用淡渗利湿之品以利小便,如茯苓、茯苓皮、猪苓、通草、薏苡仁、滑石、淡竹叶、冬瓜皮、泽泻之类渗利小便,湿去热孤,阳气自通。在利水过程中,聂教授认为应同时兼顾气血水,尤喜应用当归芍药散:常用当归尾15~20g,赤芍、白芍同用,活血同时兼以养阴柔肝;加泽兰20g、益母草15~20g以增强活血利水之功,如血瘀较重加桃仁、红花,如水肿明显加冬瓜皮、车前子。

CRF合并糖尿病、肾结石、多囊肾患者易出现尿路感染,对于急性期感染严重者应用抗生素效果较好,对于慢性感染、反复感染,长期应用抗生素存在不良反应与耐药问题,积极运用中医药进行治疗不仅可以减轻或消除患者症状,长期调治也无毒副作用。尿路感染最常见的中医证型为下焦湿热,聂莉

芳教授自拟加味导赤散加减治疗。加味导赤散组成为生地黄、通草、车前草、淡竹叶、生甘草、柴胡、黄芩、白芍、川牛膝、怀牛膝等,合用了导赤散、小柴胡汤及芍药甘草汤的思路,加减应用可治诸淋。导赤散主治心经与小肠有热,导心经之热下行,给邪热以出路,在原方基础上加用川牛膝引药下行,主“通”之力,联合怀牛膝补肾之功,减轻患者腰痛症状;合柴胡、黄芩,能泻肝胆之火,反复尿路感染患者多有焦虑情绪或脾气急躁,柴胡疏肝改善患者情绪,且现代研究显示柴胡有退热、抗感染之效,黄芩有抑制大肠杆菌、绿脓杆菌的作用;合用芍药甘草汤,取白芍缓急止痛之效,减轻小便、小腹、腰部疼痛症状;加用车前草、蒲公英,以清热通淋。热淋的常规疗法中苦寒之品居多,加味导赤散以甘寒为主,药性平和无伤阴碍胃之弊,效果更佳,不良反应更小。如患者阴虚明显,合用滋肾通关之类,加用肉桂、知母、黄柏;如大便秘结,加用熟大黄、火麻仁;若以乏力神疲等症状为主,与参芪地黄汤合用。

4.4 通腑泄浊,以爽为度,促进肠道排毒

正常人约25%的代谢产物从肠道排泄,CRF患者肾脏排泄毒素的能力下降,更多的代谢产物从肠道排泄。同时,CRF患者肠道菌群的变化会使肠道产生更多毒素,因此,保持大便通畅对维持肾功能的稳定非常重要。中医通腑泄浊法可以促进肠道排出毒素,使肠胃积滞、浊邪排出体外。调畅大便,不强调大便次数,更要重视便后爽快与否^[14]。

如肠胃实热致大便秘结者,加用生大黄6~15g,后下;如年老、脾胃虚弱致大便偏干者,加用熟大黄6~20g,与其他药同煎;如年老、正气亏虚致大便无力者,加用火麻仁、柏子仁。另外可配合中药灌肠加强肠道排毒,方用生大黄20g、木香10g、蒲公英15g、煅牡蛎30g,水煎液200~300mL,日1次,每次20min,以每日排便2~3次为宜。然使用通腑泄浊法或灌肠法治疗时,切忌不可一味强调通便泄浊,以防泻下太过,耗伤正气,建议每日排便1~3次为宜。而大便稀、大便不成型、食后即便者,多属脾虚运化失司,治疗当健脾化湿为主,方用参苓白术散加减。

5 及时处理并发症,提高生活质量

即使患者已行规律肾脏替代治疗,但透析并不能解决全部问题,此类患者常伴有多种并发症,如皮肤瘙痒、不宁腿综合征、低血压等,困扰及影响患者

生活,使用中医药治疗安全有效,可明显减轻患者症状,提高生活质量。

5.1 皮肤瘙痒

皮肤瘙痒严重影响睡眠,使透析患者饱受折磨,部分患者还因为内瘘处皮肤瘙痒而抓挠导致内瘘感染,影响正常透析。诸多医家从实邪探讨病机,聂莉芳教授认为此类患者为本虚标实之证,气血亏虚、脾肾不足为本,浊毒内蕴、湿瘀互结为标,在健脾补肾、祛风解毒、化瘀祛湿基础上^[15],常运用中药外洗治疗此类皮肤瘙痒症,治以活血养血、祛风解毒为法,方用当归15g、红花10g、白鲜皮30g、苦参30g、黄柏30g,煎成药液放凉后擦拭皮肤瘙痒处,每日1~2次,瘙痒明显处外敷10min。其中当归补血活血、调经止痛;红花活血通经、散瘀止痛;白鲜皮清热燥湿、祛风解毒;苦参清热燥湿、祛风杀虫、止痒生肌;黄柏清热燥湿、解毒疗疮。全方共奏清热燥湿、活血养血、祛风止痒之功。

5.2 不宁腿综合征

主要表现为难以抑制活动肢体的内在冲动,以下肢常见,也可累及上肢,伴有难以言表的不适感,如虫爬样、针刺样、瘙痒等,多于休息或夜间睡眠时出现或加重。现代医家认为本病病机为气血亏虚、筋脉失养与气滞血瘀、筋脉痹阻^[16],前者治以益气补血,后者治以理气活血,均加用疏筋止痛、宁心安神之品。气血亏虚、筋脉失养者,聂莉芳教授应用黄芪四物汤合白芍甘草汤加减;气滞血瘀、筋脉痹阻者,方用参芪当归芍药散合白芍甘草汤加减;偏热者加忍冬藤清热解毒通络,络石藤凉血祛风通络;偏寒者加入补骨脂滋补肝肾,通络止痛;血瘀重者加用桃仁、红花活血化瘀。

5.3 低血压

透析中低血压是血液透析常见的急性并发症,低血压不仅导致机体重要器官损害,诱发心脑血管事件,增加病死率,还影响透析治疗。聂莉芳教授认为关格日久,正气耗损,脾肾功能减弱,水湿浊毒积聚,影响气血运行,且在血液透析过程中随着部分浊毒排出,阳气外泄、血液亏损,加重气血亏损。治疗透析患者低血压时,聂教授喜用补中益气汤合生脉饮加减,治以补中益气、升举阳气为法,黄芪一般用量20~30g,柴胡用量3~6g,血虚重者加当归、龙眼肉,畏寒明显者加肉桂,痰湿重者加半夏,口干喜饮

者加黄连、生石膏。

5.4 营养不良

不论血液透析还是腹膜透析,均是一个长期的过程,营养不良是其中主要并发症之一。聂莉芳教授认为肾衰后正气亏虚,精微流失,进一步加重脾肾亏损,脾虚无力运化则水湿浊毒壅滞中焦,故治疗以健脾化湿为主,方用参苓白术散加减,原方基础上加用黄精健脾益肾养阴,淫羊藿补肾阳、强筋骨。

6 验案举隅

患者钱某,男,37岁,2023年4月17日初诊。主诉:血肌酐升高2年。既往冠心病、高血压病史,曾使用雷公藤制剂。就诊时血肌酐 $202\ \mu\text{mol/L}$,血清白蛋白 $45\ \text{g/L}$,血尿酸 $337\ \text{mmol/L}$,甘油三酯 $2.97\ \text{mmol/L}$;24 h尿蛋白定量 $0.354\ \text{g}$;血红蛋白 $172\ \text{g/L}$ 。症见怕热,咽痒,扁桃体I度肿大,多汗,头晕,口干,尿痛。舌质淡暗苔黄腻,脉滑。中医辨证:关格(虚损期),证属气阴两虚。治以益气养阴为法,予生脉饮合参芪地黄汤加减。处方:太子参 $12\ \text{g}$,麦冬 $10\ \text{g}$,五味子 $10\ \text{g}$,生黄芪 $10\ \text{g}$,生地黄 $15\ \text{g}$,山萸肉 $10\ \text{g}$,牡丹皮 $6\ \text{g}$,金银花 $20\ \text{g}$,野菊花 $5\ \text{g}$,天麻 $20\ \text{g}$,车前草 $15\ \text{g}$,蒲公英 $15\ \text{g}$,石韦 $15\ \text{g}$,金钱草 $15\ \text{g}$,丹参 $20\ \text{g}$,荷叶 $10\ \text{g}$ 。日1剂,水煎服,嘱患者清淡饮食。

2023年6月15日二诊,咽痒及尿痛缓解,仍多汗,血肌酐 $165\ \mu\text{mol/L}$,24 h尿蛋白定量 $0.330\ \text{g}$ 。前方去野菊花、蒲公英,加白芍 $15\ \text{g}$ 。

2023年8月10日三诊,血肌酐 $150\ \mu\text{mol/L}$,24 h尿蛋白 $0.240\ \text{g}$ 。患者大便偏稀,乏力,更方为参苓白术散加减:太子参 $20\ \text{g}$,茯苓 $20\ \text{g}$,陈皮 $10\ \text{g}$,炒白术 $20\ \text{g}$,白扁豆 $15\ \text{g}$,陈皮 $10\ \text{g}$,山药 $15\ \text{g}$,莲子 $12\ \text{g}$,砂仁 $10\ \text{g}$,桑螵蛸 $10\ \text{g}$,生黄芪 $20\ \text{g}$ 。

2023年10月9日四诊,血肌酐 $140\ \mu\text{mol/L}$,血尿酸 $500\ \mu\text{mol/L}$,甘油三酯 $3.2\ \text{mmol/L}$,尿蛋白(-)。大便成形,日一行,自觉畏寒,偶有关节不适。前方基础上加巴戟天 $15\ \text{g}$ 、益智仁 $12\ \text{g}$ 、荷叶 $12\ \text{g}$ 、山楂 $10\ \text{g}$ 、威灵仙 $15\ \text{g}$ 。

服药期间患者发生新型冠状病毒感染,就诊时热退,主要不适为咳嗽少痰,咽部不适,乏力,口干,纳少,舌质红苔薄白。更方为生脉饮合桑菊饮加减:太子参 $12\ \text{g}$,麦冬 $10\ \text{g}$,五味子 $5\ \text{g}$,桑叶 $12\ \text{g}$,菊花 $12\ \text{g}$,连翘 $12\ \text{g}$,苦杏仁 $10\ \text{g}$,薄荷 $10\ \text{g}$,芦根 $15\ \text{g}$,瓜蒌皮 $15\ \text{g}$,金银花 $20\ \text{g}$,当归 $12\ \text{g}$,青黛 $10\ \text{g}$,黄连 $5\ \text{g}$,

生石膏 $30\ \text{g}$,浙贝母 $15\ \text{g}$,枇杷叶 $10\ \text{g}$ 。症状改善后,继续服用生脉饮合参芪地黄汤加减。

患者服药1年,随访至今,尿蛋白持续阴性,血肌酐逐渐下降,至2024年7月13日,患者血肌酐 $103\ \mu\text{mol/L}$ 。

按:根据患者症状及检查结果,诊断为关格(虚损期),辨证为气阴两虚,方用生脉饮合参芪地黄汤加减。患者扁桃体肿大且怕热,加用金银花、野菊花、蒲公英清热解毒利咽;头晕,加入天麻改善症状;小便不适,加用车前草、石韦清热通淋;荷叶利湿通络,现代研究显示其可降血脂;患者既往冠心病史,舌质暗,加用丹参活血化瘀。二诊时血肌酐略有下降,咽部及小便不适改善,去野菊花、蒲公英;多汗明显,加入白芍敛阴止汗。三诊时血肌酐持续下降,但主要表现为大便稀,更方为参苓白术散加减。四诊时大便成形,日一行,畏寒,加入巴戟天温阳,益智仁健脾止泻固精;结合患者血脂高,加用荷叶、山楂;患者血尿酸高,偶有关节不适,加入威灵仙祛风除湿。就诊过程中,患者感染新型冠状病毒,出现干咳、咽部不适等症状,急则治其标,更方为桑菊饮加减,及时减轻感染对血肌酐造成的影响,待上呼吸道感染控制稳定后,根据辨证属气阴两虚,回归参芪地黄汤加减。随诊数月,患者尿蛋白转阴,血肌酐平稳下降,症状好转,病情稳定。

7 结束语

CRF病程缠绵、病情复杂,中医诊治具有整体性、动态性、个体化的特点,不仅可改善症状,还可提高生活质量,延缓疾病进程。聂莉芳教授在治疗过程中采用辨病、辨病期、辨证、辨症相结合的治疗模式,不同分期治疗重心不同,虚损期是治疗的关键时期。治疗过程中注重守方,不频繁更方,同时注重标本缓急,及时调整方案。不仅治“已病”,更强调对于CRF患者要有“治未病”的意识,并根据不同疾病及患者证候或体质特点加用特定小方。平素易感冒、自汗、畏风者合用玉屏风散益气固表;对于IgA肾病或平素易出现咽喉部不适症状者,加入金银花、野菊花、蒲公英等清热解毒利咽;平素易过敏者,合用过敏煎祛风解毒截断诱因;平素食欲旺盛者,加入黄连、竹茹、生石膏清胃火抑制食欲;使用激素后患者易出现热毒之象,合用五味消毒饮清热解毒。

(下转第400页)

·肺系疾病证治体系的创建与应用·

基于“瘀毒”理论探讨中性粒细胞胞外诱捕网对肺纤维化的影响

闫国涛¹,徐 飞²,刘骅漫²,张 伟²,贾新华²

(1.山东中医药大学,山东 济南 250355; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250014)

[摘要] 肺纤维化(PF)是一种慢性、进展性且不可逆的疾病,本文基于“瘀毒”理论,以中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)为切入点,从NETs可促进血管生成、增强凝血、促使血栓形成,以及驱动上皮损伤、促进成纤维细胞活化、激活炎症反应等方面,讨论NETs在PF发生发展中的作用,总结NETs在PF“瘀毒”理论中的关键病机,探讨“瘀毒”对PF的影响,为中西医结合预防和治疗PF提供新思路。

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网;肺纤维化;瘀毒;血管新生;纤溶失衡;炎症免疫

[中图分类号] R259.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0378-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.002

Exploration on Effect of Neutrophil Extracellular Traps on Pulmonary Fibrosis Based on the Theory of “Stasis and Toxicity”

YAN Guotao¹, XU Fei², LIU Huaman², ZHANG Wei², JIA Xinhua²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Pulmonary fibrosis (PF) is a chronic, progressive, and irreversible lung disease. Based on the theory of “stasis and toxicity”, this paper takes neutrophil extracellular traps (NETs) as the breakthrough point, discusses the role of NETs in the occurrence and development of PF from the aspects that NETs can contribute to angiogenesis, enhance coagulation, promote thrombosis, drive epithelial injury, stimulate fibroblast activation, and activate inflammatory responses, and summarizes the key pathogenesis of NETs in the theory of “stasis and toxicity” and explore the role of NETs in the pathogenesis of PF, with a prospect of providing novel insights for the prevention and treatment of PF.

and activate inflammatory responses, and summarizes the key pathogenesis of NETs in the theory of “stasis and toxicity” and explore the role of NETs in the pathogenesis of PF, with a prospect of providing novel insights for the prevention and treatment of PF.

Keywords neutrophil extracellular traps; pulmonary fibrosis; stasis and toxicity; angiogenesis; fibrinolytic imbalance; inflammatory immunity

[收稿日期] 2024-11-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81804034);山东省自然科学基金项目(编号:ZR2020MH353);青年岐黄学者培养工程(批文号:国中医药人教函[2022]256号);泰山学者工程专项经费资助项目(批文号:tsqn202306393);山东省中医药高层次人才培养项目(批文号:鲁卫函[2023]143号);齐鲁卫生与健康领军人才培养工程项目(批文号:鲁卫人才字[2020]3号)

[作者简介] 闫国涛,2023年硕士研究生,研究方向:中医、中西医结合治疗肺系疾病。

[通信作者] 贾新华,医学博士,主任医师,博士研究生导师,主要从事中医、中西医结合治疗肺系疾病的研究工作。邮箱:jiaxinhua_jn@163.com。

肺纤维化(PF)是一种以渐进性呼吸困难为特点的慢性进展性间质性肺疾病,其发病基础为肺泡上皮组织反复发生微小损伤后异常修复^[1]。肺泡上皮损伤后,各种细胞因子和细胞外基质共同激活多种修复途径,导致炎症细胞募集,凝血级联反应激活,成纤维细胞增殖分化,肺结构改变,致使细胞外基质不断累积,肺组织纤维化形成,肺功能下降^[2]。近年来研究发现,中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)可以增强凝血,促进血栓形成,驱动上皮损伤,加速炎症反应^[3],故而调控NETs的形成与降解从而影响PF的发生发展已成为新的研究热点。中医认为,各种内外因素导致机体正气不足,气血阴阳失衡,气虚无以行血,以致血瘀形成;毒邪伏藏,潜而待发,阻碍气血运行,血脉瘀阻,瘀毒互结,发为肺痿。本文以NETs形成切入点,结合“瘀毒”理论,探讨NETs在PF发生发展中的作用,总结“瘀毒”病因病机与PF病理变化的相关性,探讨“瘀毒”对PF的影响,为中西医结合防治PF提供新的研究思路。

1 PF与“瘀毒”

“瘀毒”最早见于东晋张湛所撰《养生要集》,“百病横生,年命横夭,多由饮食……触其禁忌成瘀毒,缓者积而成,急者交患暴至”,指出瘀毒致病,具有缓积、骤发之特征^[4]。中医学瘀毒理论是由血瘀致病理论及毒邪致病理论发展而来的^[5]。关于“瘀”,《说文解字》释:“瘀,积血也。”肺朝百脉,主治节,可调动全身气机,助心行血,气行则血行。若病邪损伤肺脏,则肺气不得宣降,气机不畅,血行受阻,脉络瘀滞,败血不去而成瘀;而血络瘀阻,又致气行不畅,可导致胸闷喘促、气短乏力诸症。关于“毒”,《说文解字》注:“毒,厚也,害人之草。”即侵袭机体的有害之物皆为毒^[6]。巢元方《诸病源候论》中将“毒邪”作为致病病因详细论述。毒邪蕴积于肺,痹阻肺络,气血运行不畅,发而致肺脏功能失常,以致气短乏力、咳嗽憋喘之症。

肺络瘀阻、瘀毒互结是PF关键病机之一^[7-8]。《类经》曰:“经脉流动,必由乎气,气主于肺,故为百脉之朝会。”肺脏调动全身气机,助心行血,汇聚全身血脉,使清浊之气互换,血液运输通畅。叶天士提

出,“经年累月,外邪留着,气血皆伤,其化为败瘀凝痰,混处经络,盖有诸矣。倘失其治,年多气衰,延至废弃沉痾”。当外感六淫之邪或疫疠之毒等损伤肺脏,肺失宣降,肺脏输津布气失常,肺气运行不畅,致使肺部血络不通,血行不畅,血脉瘀滞,肺络痹阻,脏腑功能和气血运行失调,不能及时排出体内生理或病理产物,使其在体内郁积,以致邪气亢盛,损坏形体转化为毒邪,又反引起肺脏的邪气郁结,从而毒邪内蕴,邪热亢盛,灼于肺,消灼津液,炼津而瘀。而PF又常出现血瘀之病理变化,由于毒气瘀滞,毒邪内蕴于肺,邪毒炽盛,搏血为瘀;或热灼津液,阴津少亏,血质黏稠,滞而为瘀;热伤血络,迫血妄行,则血出为瘀。可见,毒邪蕴肺也是导致PF过程中出现血瘀的重要因素。张云松等^[8]总结经验提出,瘀毒互结是PF的重要病机。现代研究表明,凝血-纤溶系统失衡,导致血液高凝状态,甚至血栓形成^[9],血管重塑^[10],与PF的血瘀病机关系密切。毒邪蕴积,肺络痹阻,阻碍气血运行,日久使肺气亏虚,更易受邪^[11],可与西医中炎症因子、血管活性物质、氧自由基以及组织因子等促纤维化因子堆积相对应^[6,12]。

气血不通,血脉凝滞,血瘀于络,气血阴阳失衡,卫外不固,则易感受毒邪,促使瘀血加重;毒邪蕴肺,搏血为瘀,或毒邪蕴结,阻遏三焦气机,灼伤气阴脉络,脏真受损,气血逆乱,滞而为瘀,终致瘀毒互结^[8]。故此,“瘀毒”是PF病理发展的重要机制之一,也是必然结果。

2 NETs对PF的影响

NETs是Brinkmann等^[13]发现的一种网状结构,以DNA为骨架,由组蛋白和颗粒蛋白等组成,其可以捕获和杀死病原体。NETs的形成涉及到NETosis——一种特定的细胞死亡方式,此过程伴随着NETs的生成,与细胞凋亡或死亡不同^[14]。该过程大致为在细菌、真菌、Ca²⁺以及佛波酯、脂多糖等物质的刺激下,中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)协同被激活的髓过氧化物酶(MPO)向核膜迁移,使染色质解聚,同时激活肽基精氨酸脱亚胺酶4(PAD4),使组蛋白瓜氨酸化,形成瓜氨酸酸化组蛋白H3,解聚的染色质和颗粒蛋白释放到细胞外形成NETs^[14],此过程伴随着活性氧

(ROS)大爆发(见图1)。研究表明,NETs在PF的进展中发挥了重要作用:它的形成能促进血管生成,增强凝血,促进血栓形成,驱动肺泡上皮损伤,促进细胞增殖、分化或凋亡,并参与免疫与炎症反应,对PF的发生发展产生影响^[15]。

2.1 促进血管生成

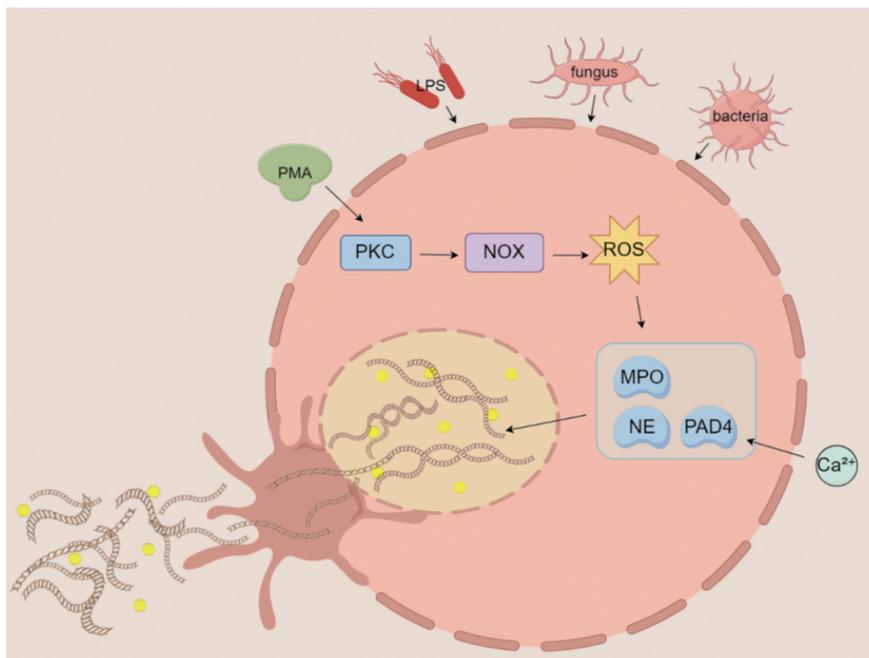
机体在某些生理病理因素的刺激下,如组织再生、缺血、缺氧、炎症等,发生内皮细胞增殖、迁移、成熟,形成新的血管^[16]。研究发现,NETs含有基质金属蛋白酶9(MMP-9),可参与肺泡基底膜的破坏和重塑过程,通过活化的中性粒细胞降解细胞外基质来触发血管内皮生长因子(VEGF)的释放^[17]。VEGF作为一种血管通透性增加剂,可促进内皮细胞增殖和迁移。当肺组织处于缺氧状态时,会诱导VEGF表达增加,促进血管新生,同时还能通过分泌多种生长因子和炎症介质,进一步加剧PF的进程^[18]。另有研究发现,NETs的组成成分——DNA和蛋白质,可以作为血管生成过程中的支架或基质,为新生血管提供支持和结构,促进纤维化形成^[19]。

2.2 增强凝血,引发凝血纤溶系统失衡

研究表明,NETs的主要成分组蛋白可以诱导血管内皮细胞、巨噬细胞和单核细胞中组织因子的表达,通过外源性途径激活凝血,募集纤维蛋白原,增强血小板聚集^[20]。NETs的另一成分DNA则可通过与纤溶酶和纤维蛋白形成复合物来抑制纤溶酶介导的纤维蛋白降解,从而削弱纤维蛋白分解^[21]。肺组织损伤后,凝血级联反应随即激活,血小板活化,可溶性介质局部分泌,血管通透性增加以致促凝血因子进入到血液中,激活蛋白酶激活受体,诱导成纤维细胞向肌成纤维细胞转变,加速血管内外纤维蛋白沉积^[22]。肺泡和间质间的纤维蛋白广泛重塑,导致肺泡表面活性物质被大量破坏,血管内外纤维蛋白过量沉积,血管壁增厚,形成血液高凝状态,促进胶原和纤维蛋白以及细胞外基质沉积,致使PF形成^[23]。

2.3 促进血栓形成

当组织受损时,活化的中性粒细胞将DNA、组蛋白以及其他相关蛋白释放出来形成网状结构,捕获



注:PMA,佛波酯;LPS,脂多糖;fungus,真菌;bacteria,细菌;PKC,蛋白激酶C;NOX,还原辅酶Ⅱ氧化酶;ROS,活性氧;MPO,髓过氧化物酶;NE,中性粒细胞弹性蛋白酶;PAD4,肽基精氨酸脱亚胺酶4。

图1 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)形成机制

(资料来源:本图由Figdraw绘制,授权ID为SPIAS450fd)

各种微生物、血细胞、血小板以及参与凝血的蛋白质,构成血栓的补充支架^[24],促进血栓形成、稳定和生长。一项针对血栓栓塞性疾病的病例对照研究显示,曾发生过静脉血栓栓塞的患者更易发生间质性肺炎,因为处于终身促凝状态的个体可能会持续发生临床上未被注意到的小肺栓塞,随后发生进行性肺纤维化,最终形成特发性间质性肺炎^[25],该研究说明血栓的形成会增加PF发病风险。另外,PF患者比普通人群更易出现血栓前状态^[26]。

2.4 驱动肺泡上皮损伤,促进细胞增殖、分化或凋亡,并激活成纤维细胞

目前,PF的主要发病机制之一是肺泡上皮反复损伤,促进纤维化间质细胞和炎性介质的募集,上皮细胞和成纤维细胞之间相互作用异常,细胞外基质沉积,致使纤维化形成^[27]。有实验研究表明,在脂多糖诱导的急性肺损伤小鼠模型中,NETs的主要成分组蛋白会导致上皮细胞和内皮细胞死亡^[28]。在体外,细胞外组蛋白对内皮细胞具有细胞毒性,活化蛋白C(APC)可通过切断组蛋白减轻这种毒性,对细胞起保护作用^[29]。而肺泡上皮细胞损伤、活化和肺上皮细胞衰老已被证实与PF的发展相关^[30]。有学者则通过使用MPO或组蛋白抑制剂抑制 α -平滑肌肌动蛋白和胶原生成,证实NETs的主要成分MPO和组蛋白可促进肺成纤维细胞的增殖和分化,并且Toll样受体(TLR)相关的TLR9-miR-7-Smad2信号通路参与其中^[31]。故NETs可影响上皮细胞的增殖分化,促进成纤维细胞的活化及向肌成纤维细胞的转化来促纤维化形成。

2.5 参与免疫与炎症反应

中性粒细胞通过吞噬、脱颗粒和释放ROS来增强免疫反应^[32]。Gregory等^[33]研究证实可通过抑制NE来抑制转化生长因子- β 1(TGF- β 1)的表达以及炎症细胞募集,从而减轻小鼠模型的PF。而TGF- β 1被认为是肺纤维化的关键细胞因子,可引起细胞外基质大量蓄积,募集炎症细胞,促进上皮间质转化^[34]。NETs还可通过释放高迁移率族蛋白1(HMGB1)刺激肺泡和支气管上皮细胞,诱导炎症因子白细胞介素(IL)-8和IL-6的分泌^[35]。此外,NETs还促进其他

炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1、IL-1RA和IL-1 α 的释放^[36]。PF的发生与慢性炎症的联系密不可分,细胞因子、趋化因子以及炎症介质的释放,可驱动成纤维细胞募集、增殖和细胞外基质过量产生。此外,有动物实验研究表明治疗性抗瓜氨酸蛋白抗体(tACPA)有可能抑制中性粒细胞驱动的炎症,减轻肺纤维化^[37]。NETs通过产生一系列炎症因子引起慢性肺部炎症,这些炎症因子反过来刺激细胞(如肺上皮细胞、成纤维细胞和免疫细胞)下游的纤维化途径,加速PF的进展。

3 NETs与PF“瘀毒”的相关性

3.1 NETs与PF之“瘀”

中医学中的“瘀”,与血小板聚集、凝血纤溶系统失衡所致的凝血异常相类似^[38]。由于PF为长期的慢性虚损性疾病,故其证候分类以虚证为主,常兼实证,血瘀证即为其中之一^[39]。肺组织损伤后,机体启动保护机制,NETs释放,可使凝血-纤溶系统失常,血管活性物质过度释放,纤维蛋白原增高,凝血及纤溶产物形成,微循环障碍。粘连的中性粒细胞与整合素介导的血小板相结合,引动NETs释放,通过中性粒细胞-血小板-NET轴刺激颗粒蛋白,凝血酶被激活,使其形成纤维蛋白原,从而引起微血管血栓的产生^[40]。血栓形成,导致肺组织局部缺氧,可引发氧化应激以及过氧化损伤,使得肺部损伤加重,进一步导致凝血-纤溶系统失衡^[41]。而凝血酶的产生既可形成纤维蛋白原凝块,又可通过蛋白酶激活受体增强血小板的活性。反过来MPO和NE又通过蛋白酶激活受体激活血小板,释放NETs,如此往复。另一方面,中性粒细胞释放NETs,促进血管生成,增强凝血,促使纤维蛋白沉积和血小板聚集,从而加速肺纤维化形成^[20]。纤维蛋白沉积过剩,引发血液趋向凝滞,血液黏度升高,引起微循环阻力增大,血液运行不畅,导致血瘀证发生,表现出“肺络瘀阻”的病机。

张伟等^[42]基于大量典籍以及多年临床经验,提出“肺为血脏”的观点。肺参与全身之血的生成。其一,气为血之帅,血为气之母,气能生血,亦能行血,肺居人体上焦,通过主一身之气,宣发气血,灌溉营养全身,使脏腑功能旺盛,从而参与血之生成及运

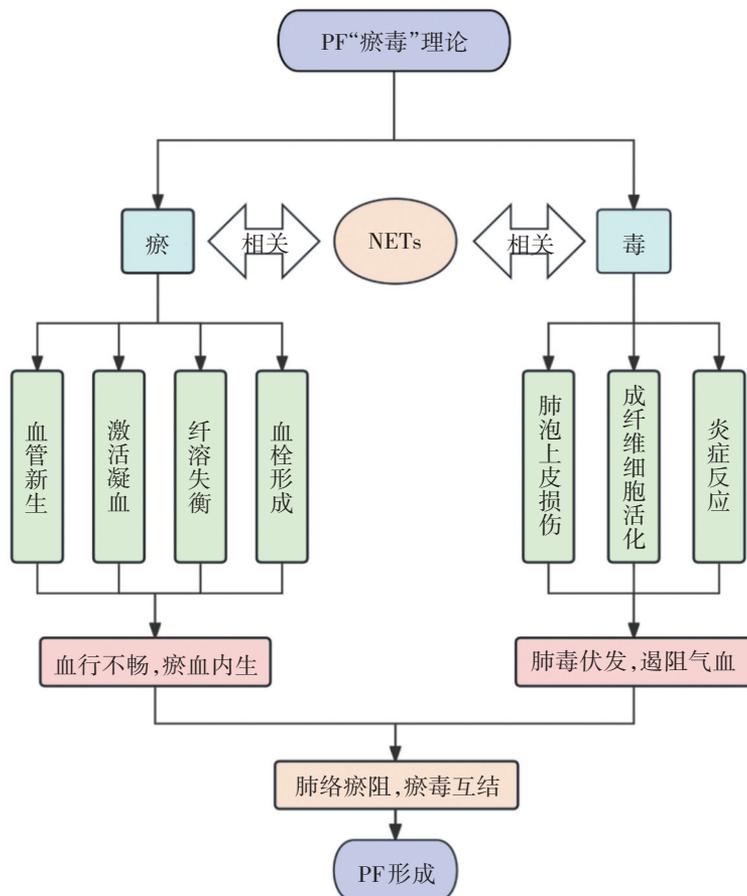
行;其二,津血同源,肺喜润恶燥,肺中津液充足,肺之生理功能才能正常,从而避免影响血液的化生。而肺络与人肺部毛细血管及微循环相关^[7],当肺血脉之络不通,则瘀血产生,血络及气,瘀阻则致肺气不行,肺络瘀阻更甚,促进PF进程。见图2。

3.2 NETs与PF之“毒”

《素问·经脉别论》曰:“脉气流经,经气归于肺,肺朝百脉,输精于皮毛。”肺朝百脉,主治节,助心行血。外感六淫疫毒或内伤病理产物均会导致肺失宣降,影响肺朝百脉,血脉运输调节失司,血液运行不利,以致肺部瘀毒产生。在PF的进程中,炎症因子、转化生长因子、血管活性物质、血小板衍生生长因子、氧自由基以及组织因子等促纤维化因子可与中医毒邪相关联^[12]。肺组织损伤时,即机体正邪交争邪气处于上风,病邪蕴积不解,久之则蓄而成毒。肺

纤维化是由“肺毒”所致^[11],毒邪伏藏,潜而待发,蕴积于肺,阻碍气血运行,久而气虚血瘀,瘀毒互结,损害人之形质,导致肺脏发生结构性病变。当致病因素损伤肺脏时,NETs被释放出来,激活凝血酶,促进凝血,引发凝血-纤溶系统失衡,血栓形成^[23];局部缺氧导致氧化应激反应与肺损伤,产生ROS,诱导肺血管收缩和血管内皮损伤,进一步加剧肺部氧化应激与炎症反应^[43];刺激相关细胞分泌促纤维化因子,炎症反应加剧^[34],这些均体现了“毒伤肺络”的病机特点。见图2。

血脉凝滞,气血不通,日久气虚,瘀毒互结。毒闭肺络,气血不利,气阻痰停,血滞为瘀,瘀毒从化,形成“肺络瘀阻,瘀毒互结”的病机。肺部反复损伤导致NETs的释放,引发受损细胞的修复,促进血管生成以提供营养支持,增强凝血以致血栓形成,促进



注:NETs为中性粒细胞胞外诱捕网;PF为肺纤维化。

图2 NETs与PF“瘀毒”的相关性

成纤维细胞的活化及分化,最终使得肺纤维化形成。中医虽无肺纤维化之称,但依据其病因病机,采用益气润肺、化痰解毒的方法,仍在临床上取得了一定成效。

4 结束语

综上所述,NETs促进血管重塑、增强凝血、促使血栓形成,以及驱动上皮损伤、激活炎症反应、促使促纤维化因子产生,体现了“肺络瘀阻,瘀毒互结”的中医病机,与PF瘀毒兼夹致病特点相一致。本文着眼“瘀毒”,从血管重塑、上皮损伤等角度,探讨NETs在肺部疾病中的作用机制(图2)。目前NETs在PF形成机制中作用的研究主要基于基础实验,其相关信号通路及分子靶点仍需进一步研究。利用中药复杂作用靶点的优势,对NETs的形成或促使其形成的多环节进行阻断或抑制,以减少PF过程中胶原纤维沉积,对于如何有效使用补虚活血解毒类中药来抗纤维化具有指导意义。

[参考文献]

- [1] HILL C, JONES M G, DAVIES D E, et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to pulmonary fibrosis via aberrant epithelial/fibroblastic cross-talk [J]. *J Lung Health Dis*, 2019, 3(2): 31-35.
- [2] CHAMBERS R C, SCOTTON C J. Coagulation cascade proteinases in lung injury and fibrosis [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2012, 9(3): 96-101.
- [3] 孙莹, 余勤. 凝血纤溶系统失衡与特发性肺间质纤维化发病机制及治疗的研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2022, 27(6): 689-695.
- [4] 刘悦, 梁晓, 魏竞竞, 等. 中医“瘀毒”理论异病同治的文献计量分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(7): 2825-2831.
- [5] 王娇, 张家欢, 方兴, 等. 基于“瘀毒理论”探讨通窍活血汤对脑小血管性认知功能障碍的疗效机制[J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(10): 2013-2017.
- [6] 张阳, 王志鹏, 张伟. 基于“瘀毒”理论和“治未病”思想探讨肺结节的防治[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(5): 1051-1055, 1060.
- [7] 耿青霞, 赵宏照, 李丽娜. 肺络与特发性肺纤维化病机探讨[J]. *山东中医杂志*, 2017, 36(5): 361-363.
- [8] 张云松, 朱晓林. 从解毒化痰扶正法论治重症特发性肺间质纤维化[J]. *辽宁中医杂志*, 2013, 40(1): 61-62.
- [9] 刘勇明, 吕晓东, 庞立健, 等. 肺间质纤维化凝血机制探微[J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(4): 880-882.
- [10] 郑钰, 吕晓东, 庞立健, 等. 特发性肺纤维化肺虚络瘀证病证结合生物标志物[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(4): 1314-1317.
- [11] 卢绪香, 贾新华, 朱雪, 等. 从“肺毒”探析特发性肺纤维化[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(4): 350-352.
- [12] 于睿智, 庞立健, 王天娇, 等. 从虚、毒、痰、瘀辨治特发性肺纤维化[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(10): 5815-5818.
- [13] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria [J]. *Science*, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [14] PAPAYANNOPOULOS V. Neutrophil extracellular traps in immunity and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(2): 134-147.
- [15] YAN S Y, LI M Q, LIU B C, et al. Neutrophil extracellular traps and pulmonary fibrosis: an update [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2023, 20(1): 2.
- [16] COLLING M E, TOURDOT B E, KANTHI Y. Inflammation, infection and venous thromboembolism [J]. *Circ Res*, 2021, 128(12): 2017-2036.
- [17] DERYUGINA E I, ZAJAC E, JUNCKER-JENSEN A, et al. Tissue-infiltrating neutrophils constitute the major in vivo source of angiogenesis-inducing MMP-9 in the tumor microenvironment [J]. *Neoplasia*, 2014, 16(10): 771-788.
- [18] BARRATT S L, FLOWER V A, PAULING J D, et al. VEGF (vascular endothelial growth factor) and fibrotic lung disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(5): 1269.
- [19] VARJÚ I, LONGSTAFF C, SZABÓ L, et al. DNA, histones and neutrophil extracellular traps exert anti-fibrinolytic effects in a plasma environment [J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(6): 1289-1298.
- [20] FUCHS T A, BHANDARI A A, WAGNER D D. Histones induce rapid and profound thrombocytopenia in mice [J]. *Blood*, 2011, 118(13): 3708-3714.
- [21] GOULD T J, VU T T, STAFFORD A R, et al. Cell-free DNA modulates clot structure and impairs fibrinolysis in sepsis [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35

- (12):2544-2553.
- [22] 肖婷,暴嘉丽,刘湘宁,等. 特发性肺纤维化合并非小细胞肺癌的致病机制及潜在治疗药物研究进展[J]. 中国肺癌杂志,2022,25(10):756-763.
- [23] CHAMBERS R C. Role of coagulation cascade proteases in lung repair and fibrosis [J]. *Eur Respir J Suppl*,2003,44:33s-35s.
- [24] CHE Y,CHIEN Y,ZHU Y L,et al. GSDMD-dependent neutrophil extracellular traps mediate portal vein thrombosis and associated fibrosis in cirrhosis [J]. *Int J Mol Sci*,2024,25(16):9099.
- [25] SODE B F,DAHL M,NIELSEN S F,et al. Venous thromboembolism and risk of idiopathic interstitial pneumonia: a nationwide study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*,2010,181(10):1085-1092.
- [26] CROOKS M G,HART S P. Coagulation and anticoagulation in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir Rev*,2015,24(137):392-399.
- [27] WYNN T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [J]. *J Pathol*,2008,214(2):199-210.
- [28] 蒋训,高蕾,余卫平. 胞外组蛋白——一种新发现的内源性损伤相关分子模式分子 [J]. *安徽医科大学学报*,2013,48(11):1421-1424.
- [29] XU J,ZHANG X M,PELAYO R,et al. Extracellular histones are major mediators of death in sepsis [J]. *Nat Med*,2009,15(11):1318-1321.
- [30] ZHANG C Y,ZHU X P,HUA Y F,et al. YY1 mediates TGF- β 1-induced EMT and pro-fibrogenesis in alveolar epithelial cells [J]. *Respir Res*,2019,20(1):249.
- [31] ZHANG S G,JIA X Q,ZHANG Q Y,et al. Neutrophil extracellular traps activate lung fibroblast to induce polymyositis-related interstitial lung diseases via TLR9-miR-7-Smad2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*,2020,24(2):1658-1669.
- [32] MORTAZ E,ALIPOOR S D,ADCOCK I M,et al. Update on neutrophil function in severe inflammation [J]. *Front Immunol*,2018,9:2171.
- [33] GREGORY A D,KLIMENT C R,METZ H E,et al. Neutrophil elastase promotes myofibroblast differentiation in lung fibrosis [J]. *J Leukoc Biol*,2015,98(2):143-152.
- [34] CELADA L J,KROPSKI J A,HERAZO-MAYA J D,et al. PD-1 up-regulation on CD4⁺ T cells promotes pulmonary fibrosis through STAT3-mediated IL-17A and TGF- β 1 production [J]. *Sci Transl Med*,2018,10(460):eaar8356.
- [35] SABBIONE F,KEITELMAN I A,IULA L,et al. Neutrophil extracellular traps stimulate proinflammatory responses in human airway epithelial cells [J]. *J Innate Immun*,2017,9(4):387-402.
- [36] MIRANDA F J B,ROCHA B C,PEREIRA M C A,et al. Toxoplasma gondii-induced neutrophil extracellular traps amplify the innate and adaptive response [J]. *mBio*,2021,12(5):e0130721.
- [37] CHIRIVI R G S,VAN ROSMALEN J W G,VAN DER LINDEN M,et al. Therapeutic ACPA inhibits NET formation: a potential therapy for neutrophil-mediated inflammatory diseases [J]. *Cell Mol Immunol*,2020,18(6):1528-1544.
- [38] 李斯宇,庞立健,吕晓东,等. 特发性肺纤维化复杂网络发病机制与络病理论 [J]. *中华中医药杂志*,2022,37(2):640-645.
- [39] 中华中医药学会内科分会,中国民族医药学会肺病分会,中华中医药学会肺系病分会. 特发性肺纤维化中医证候诊断标准(2019版) [J]. *中医杂志*,2020,61(18):1653-1656.
- [40] 仁增卓嘎,杨康洁,芦永良,等. 中性粒细胞胞外诱捕网(NET)与肝脏疾病的关系 [J]. *临床肝胆病杂志*,2024,40(3):639-643.
- [41] 陈茜,柴程芝,寇俊萍,等. 缺氧诱导肺损伤的病理机制研究进展 [J]. *现代生物医学进展*,2014,14(23):4566-4569,4581.
- [42] 张伟,郭梦倩. 试论“肺为血脏”与活血化瘀法 [J]. *吉林中医药*,2012,32(7):649-651.
- [43] LIU C,ZHANG C J,LI M Q,et al. High affinity of protocatechuic acid to human serum albumin and modulatory effects against oxidative stress and inflammation in alveolar epithelial cells: modulation of pulmonary fibrosis [J]. *Arab J Chem*,2023,16(11):105225.

论著·临床理论与方法

“肺为娇脏”视角下GGN样腺癌消融相关性咳嗽的因机证治

邹毅¹, 刘宗凯², 刘文佳², 刘寨东²

(1.上海中医药大学附属普陀医院,上海 200062; 2.山东中医药大学附属医院,山东 济南 250011)

【摘要】 消融术在磨玻璃结节(GGN)样腺癌的早期治疗中具有一定优势,但围手术期应当注意消融相关并发症的处治调护。“肺为娇脏,不耐寒热”是对穿刺消融携寒热实邪攻伐肺络,引呛作咳的统筹概括,是GGN样腺癌消融相关性咳嗽发生的生理病理基础。寒热实邪直中娇脏,则肺主气、朝百脉、通调水道的生理功能受损,肺气上逆,痰凝络瘀而作咳。治疗上可分期辨治(急性期、亚急性期、恢复期),并根据消融方式的不同进一步分证论治。

【关键词】 肺为娇脏;磨玻璃结节样腺癌;消融相关性咳嗽;分期辨治;寒热实邪;痰凝络瘀

【中图分类号】 R256.11

【文献标志码】 A

【文章编号】 0257-358X(2025)04-0385-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.003

Etiology, Pathogenesis, Syndrome and Treatment of GGN-like Adenocarcinoma Ablation-Associated Cough from the Perspective of “Lung Being the Delicate Organ”

ZOU Yi¹, LIU Zongkai², LIU Wenjia², LIU Zhaidong²

(1.Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China; 2.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract Ablation has certain advantages in the early treatment of ground-glass nodule(GGN)-like adenocarcinoma, but perioperative attention should be paid to the management and nursing of ablation-related complications. “Lung is a delicate organ, which is intolerant to cold and heat” offers a holistic framework

for understanding the pathophysiological mechanisms of pathogenic cold and heat attacking lung collaterals and inducing ablation-associated cough, and it is the physiological and pathological basis of GGN-like adenocarcinoma ablation-associated cough. Cold and heat pathogens attack the delicate organ directly and the physiological functions of lung governing qi, convergence of vessels and regulating water channel

【收稿日期】 2024-10-09

【基金项目】 国家重点研发计划项目(编号:2018YFC1707406);山东省中医药科技项目(编号:2020M015);山东省重点研发计划项目(编号:2021CXGC010510)

【作者简介】 邹毅,2024年博士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤防治。

【通信作者】 刘寨东,医学博士,主任医师,主要从事中西医结合治疗肿瘤疾病的临床、介入与实验研究。邮箱:zdliu74@163.com。

are impaired, which result in the upward rebellion of lung qi, accumulation of phlegm, and stasis in the collaterals, ultimately manifesting as cough. Treatment can be differentiated by phases (acute phase, subacute phase, convalescent stage), and incorporate syndrome differentiation according to different ablation methods.

Keywords lung being the delicate organ; ground-glass nodule-like adenocarcinoma; ablation-associated cough; phase-differentiated treatment; pathogenic cold and heat factors; accumulation of phlegm and stasis in the collaterals

随着影像学技术的进步和CT筛查的广泛应用,肺磨玻璃结节(GGN)的检出率逐年上升。考虑到GGN多位于肺外周区且行支气管镜取材较为困难,而CT引导下热消融联合活检的诊断阳性率超过90%^[1],因此消融联合活检的诊疗手段切实可行。GGN样腺癌作为肺腺癌的特殊亚型,通常按照不典型腺瘤样增生(AAH)→原位癌(AIS)→微浸润腺癌(MIA)→浸润性腺癌(IAC)的顺序“惰性”演变^[2]。由于GGN不存在血管和肺泡间质侵犯,AAH、AIS、MIA以及肿瘤最大径≤30 mm的IAC阶段几乎不会发生淋巴结和远处转移,经电视辅助胸腔镜手术(VATS)切除后患者预后良好,五年生存率100%^[3],但过早地应用VATS切除存在无病理支持、损伤肺功能等诸多问题。而局部消融联合活检在精准医疗时代下对于早期肺癌的诊断与治疗作用已获得普遍认可^[4-5],以射频消融(RFA)、微波消融(MWA)和冷冻消融(CRA)的应用较为广泛^[6]。对于人体而言,消融的介入亦属于“外邪”入侵,存在轻重不等的并发症或不良反应,咳嗽是常见症状之一。中医药在GGN样腺癌的治疗中可与介入治疗相辅相成,扬长避短。中医学对于咳嗽的认识全面且细致,本文以“肺为娇脏”为着眼点,探讨GGN样腺癌消融相关性咳嗽的因机证治,以期为其临床辨治提供思路。

1 肺叶娇嫩,不耐寒热是发病基础

最早有关“肺为娇脏”的类似记载见于宋代医家张杲所撰《医说》中:“古人言肺病难愈而喜卒死者,肺为娇脏,怕寒而恶热。”而后清代医家赵献可在《医贯·五行论》中明确提到“娇脏”一词:“人之声音,出自肺金……此一脏名曰娇脏,畏热畏寒。”不管作“骄”或是“娇”,都是在强调肺脏不耐寒热、易伤难治的娇嫩之性。清代医家陈修园有言:“肺为脏腑之华

盖……受不得外来之客气,客气干之,则呛而咳矣。”而基于“冷冻”或是“加热”的消融方式所产生的寒、热能量场皆可归于“外来客气”之属。在肿瘤局部利用射频、微波的方式“加热”肿瘤,是以外来热邪迫使肿瘤本体“离阴”,使其独阳不长;通过氩氦、液氮等手段“冷冻”肿瘤,属外来寒邪迫使肿瘤本体“决阳”,以取得孤阴不生的成效。其中医机制在于借助外来的寒、热能量场,营造“孤阴”与“独阳”的消融环境,使肿瘤本体阴阳离决,从而实现肿瘤组织的原位灭活^[7]。只是消融之际,外来寒、热客气干肺,引呛而作咳,由此有理由认为,“肺叶娇嫩,不耐寒热”乃是消融相关性咳嗽发生的生理病理基础。

2 实邪直中,痰凝络瘀是关键病机

2.1 肺为气脏,肺气上逆而作咳

肺司呼吸,纳清吐浊,故为气脏。肺属金,应于秋,具有肃杀质重的特点,对此叶天士有言:“肺为呼吸之橐籥……禀清肃之体,性主乎降。”其认为肺脏肃降之性是保证气道洁净通畅的关键因素。由于肺脏“虚如蜂巢”,内有肺络交织纵横,其中主气司呼吸之肺络称为“气络”,是清、浊气体交换的宏观场所,涵盖了气管、支气管的通气和换气功能,在解剖结构上与气管、支气管、肺内终末细支气管以下分支的呼吸性细支气管、肺泡囊、肺泡管高度一致^[8]。大量气体的存在决定了临床操作难以对肺内GGN样的肿瘤进行适形消融,况且通常消融的安全边界须超出肿瘤外周5~10 mm,然而肺叶娇嫩,不耐寒热,消融针直中肺脏,带来冷、热温差的急剧变化势必会刺激肺泡、支气管内膜,此乃寒、热客气攻伐干肺,故而引呛作咳。此外,消融后引起肺组织急性热损伤的即时病理改变以细胞凝固性坏死、出血、炎症、渗出、充血为主^[9-10],然而肺金清虚,不容异物,随即触发呼吸道

的非免疫性防御功能,终末细支气管的黏膜上皮细胞的清除作用,以及气管、支气管黏膜下层的分泌功能皆可促进咳嗽动作,排出异物,保持呼吸道的通畅。这与中医学中气络受损,有碍肺脏宣降主气之职,难遂其清肃之性,而致肺气上逆之病机相类似,正如秦伯未《中医临证备要·咳嗽》中所言:“肺为娇脏,职司清肃,气逆则咳。”临证具体可见上气、咳、喘等“诸气贖郁”之症。

2.2 肺为血脏,肺络瘀阻而作咳

肺朝百脉,聚营汇血,是为血脏。肺之血络散布交错载营行血,这与解剖结构上散布的肺系血管、小血管、微血管网络高度吻合,而肺之气络与肺之血络相伴相协,血管周围常伴随支气管走行。GGN样腺癌通常多发出现且有肺动脉分支参与供血,即便在影像学引导下,受穿刺路径长短、穿刺次数等因素的影响^[11],亦存在穿刺活检取材时切割血管致肺实质出血,或是消融过程中穿刺针损伤肺动脉和支气管形成交通动脉,血液直接灌入气道等可引起咳嗽、咯血的潜在危险因素,但以自限性肺泡出血居多。由于RFA、MWA可以利用局部高温使血液凝固^[12],随着消融的进行,约10 min即可形成完全性血栓。该过程的中医机制在于阳热实火,灼阴食气。血犹舟也,津似水也,气者风也,水浅难载舟,扬帆亦无风,津亏无以载血,气损无力行血,故而血滞瘀成。此外,消融后存在出血、充血的病理改变,乃是火毒迫血妄行所致,血液离经便为瘀血。而以氩气、氦气或液氮为介质的冷冻消融通过吸收周围热量迅速降温,使微血管收缩以实现栓塞效应^[13],此过程诠释了寒性收引之义,寒凝肺络而成瘀。西医学中的细小支气管、毛细血管等有形之气络血络出现“肺热络瘀”或是“寒凝肺络”的急性病变,最终可导致纤维化^[14],增加肺组织弹性阻力进而限制其张弛舒缩、纳清吐浊的通气换气功能,表现出咳嗽、咳喘等症。

2.3 肺为水脏,水液外溢而作咳

肺主治节,通调水道,亦为水脏。肺气血屏障由肺泡和肺毛细血管紧密相连而成,是气体交换与物质代谢的执行场所^[15],生理条件下,肺气得以宣降,水道得以通调,则津血得以输布,肺之气血屏障即可

运行如常,肺泡内外水液运输平衡。而穿刺及消融过程可破坏气血屏障,增强毛细血管的通透性,从而在肺泡内表现出以炎症、渗出为主要特征的急性肺损伤(ALI)改变,即刻的CT影像可见病灶周围环绕着宽窄不一的低密度坏死区、低密度毛玻璃样影(GGO)、高密度GGO,随后还可表现为密度更高、直径更大、边缘模糊不清的消融区^[10]。消融术后肿瘤组织的破坏、裂解、坏死导致大量组织因子释放入血,坏死组织的吸收、机化等会引起一系列的炎症因子风暴,破坏肺泡毛细血管屏障而增强其通透性,改变上皮间的渗透梯度,削弱水再吸收的驱动力。同时,还会通过减少上皮细胞钠离子通道、 $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ 酶的表达,起到抑制水通道蛋白的作用,终致肺气血屏障在肺泡水液运输过程中的调节作用受损^[16-17],该过程可降低肺顺应性、减少肺容积,甚至可能造成通气与血流的比例失常等^[18]。尹硕森等^[19]认为肺水通道蛋白确为中医“肺主行水”理论的重要佐证。肺为水之上源,消融针携寒、热客气来犯,肺宣肃失司,进而碍于通调水道之职,肺气郁痹,肺对津液的输布、运行和排泄功能皆会受到影响,肺泡内外水液输布失衡,则炎症及外渗之津液凝聚化痰成饮阻于肺内,壅遏肺气,气逆于上,临床表现为胸闷咳嗽、咳痰。可见消融ALI发生时出现的肺气血屏障受损、肺泡液转运障碍引起的通气功能改变与肺行水不利,聚津化痰成饮而致咳嗽的表现不谋而合。

综上所述,GGN样腺癌消融相关性咳嗽是由于肺叶娇嫩,不耐寒热,而实邪直中,伤及正气,肺内虚实夹杂,气机宣降不利,气血津液代谢失常,痰湿、瘀血胶结,痹阻肺气,肺气上逆所致。术中以热毒壅肺或寒凝遏肺之刺激性咳嗽多见,术后以虚、痰、瘀夹杂为患之慢性咳嗽多见。临床治疗时,需遵循急则治其标、缓则治其本的原则,中西医并用,既要局部治疗,又要整体调理。

3 分期论治

3.1 急性期

当遇到直径较小、穿刺距离较长、周围大血管较多或是呼吸动度大的中下肺野的病灶时,穿刺活检过程中可能会对所经过的胸壁肌肉组织,或是肺内

动静脉、瘤内伴有的肋间动脉、胸廓内动脉及膈下动脉等造成机械性损伤,并且消融治疗本身即需要损伤更多的正常肺组织,如此可能引起急性大咯血、血胸、失血性休克乃至急性呼吸衰竭,临床主要表现为急性刺激性呛咳伴咯血,通常一次性咯血量超过100 mL,需及时进行介入栓塞治疗^[20]。尽管上述情况发生率低,但致死率极高,因此预防远胜于治疗,进针时平行而不是垂直于血管可以最大程度地避免这些危险因素。

采用RFA、MWA联合活检时,一旦操作时出血,应第一时间移除活检针,可迅速以消融针原位消融,通过高温止血。而对于采用CRA的患者,在冷冻的过程中不宜切割组织,须待冰球融化后再进行活检,故其并发出血出现咯血的概率略高于RFA与MWA。出现咯血时应嘱患者采用患侧低位防止对侧肺灌入,并尽量轻咳排出痰液、血液,此时咳嗽、咯血多为自限性症状。针对此类肺伤咯血,可进行针道封堵或西医止血、抗感染等对症处理,同时可以联合仙鹤草^[21]、白及^[22]、藕节炭、紫珠等寒热虚实皆可应用的收敛止血类中药,亦可配合针刺孔最穴或穴位注射蛇毒血凝酶进行处理。

3.2 亚急性期

由于消融联合活检的方法无法取得完整的病理组织,且消融引起的ALI以及细胞坏死后炎症细胞浸润周围肺组织出现的充血、渗出、水肿等病理改变^[19]影响消融区的视野,术后难以准确判断病灶是否消融完全。因此需定期通过CT等影像学随访来确定消融局部有无肿瘤残存或复发^[23],若消融完全则消融灶的最大径较术前增大,此阶段影像学下消融灶周围磨玻璃样改变的范围先逐渐扩大再逐渐吸收缩小直至消退。相应地,术后肺功能较术前减退,大约4周后肺功能恢复95%以上^[10,13]。不论RFA、WMA还是CRA在亚急性期的临床表现均以阵发性咳嗽、咳痰为主,可伴有气冲感,西医一般予抗感染、止咳化痰药对症处理,中医辨证皆为虚实夹杂之证,当进一步分证论治。

RFA、MWA在高温环境中灼伤肺络,耗气伤津,肺叶失濡,气郁不宣,逆而不降,继而引发热咳,症见

咳嗽气粗、少痰、痰质稠色偏黄、咽喉干痒,辨证多属于气阴两伤、痰瘀互结之证。治以养阴清热、化痰祛瘀,处方以百合固金汤为基础方化裁加减。重用百合以清肺润肺,配川贝母化郁结之痰火,伍麦冬凉肺热而止咳;加当归治咳逆上气,合白芍养血和血;生地黄、熟地黄并用效金水相生之法,滋肾润肺,兼有凉血止血之用。此外,可辅以知母、前胡等清肺泄热,祛痰降气兼以利咽;紫菀润肺下气,化痰止咳;少许酒大黄泻热利湿行瘀,推陈致新。

CRA在低温条件下形成冰球凝滞肺络,肺寒则金失下降之性,气壅而满,满则气上,逆而不降,继而引发寒咳,症见咳嗽痰多、痰质清晰色白、咽痒,辨证多属于寒饮停肺之证。治以温肺化饮,处方以苓甘五味姜辛汤为基础方化裁加减。方以干姜为君,温肺散寒以化饮;臣以细辛通彻表里,助干姜散已聚之寒饮;复以茯苓健脾渗湿、利水化饮,既可杜化饮生痰之源,又可导寒饮之邪从小便而去;佐以酸平之五味子敛肺止咳,效《素问·脏气法时论》“肺欲收,急食酸以收之”,与干姜、细辛相合温不燥肺,散不伤正,敛不留邪;使以甘草调和诸药。综观全方,温散并行,开合相济,标本兼顾。此外,辅以制半夏增强燥湿化痰之力;少许瓜蒌、黄芩宽胸散结、清热化痰,以防痰饮化热,疾病传变。

3.3 恢复期

消融30 d后,消融所致坏死的组织基本被溶解吸收,周围肉芽组织增生形成瘢痕,最终表现为纤维化、空洞、结节状等,一定程度上会影响肺部组织的呼吸运动,但患者肺功能已基本恢复,故而临床以慢性咳嗽为主,咳声低微、少痰或无痰,咳嗽发作多与外界刺激性因素有关,无需针对性处理。待6个月后再次复查胸部CT,观察局部病灶是否复发、肺内是否有新发结节等。研究表明,局部消融可以去除肿瘤负荷,中药组方通过重新激活受损的线粒体,提升组织中ATP的浓度,从而改善肿瘤内环境,逆转代谢重编程,可预防第二原位肺癌的发生^[6],因此该阶段的论治当立足于机体的整体调护,防邪复发。病位在肺,但亦与脾肾密切相关。遣药组方须遵循肺叶娇嫩之性,注意充肺气、养肺血、生肺津。为提高临

床疗效及长期服药的脾胃依从性,亦当重视顾护脾胃之气,改善中焦之土和全身内环境,同时兼以补肾生精,固本培元。故而以益气健脾、调补肺肾为法组方,处方以黄芪四君子汤为基础方化裁加减。以黄芪为君,入肺脾而补气,走经络而益营;臣以四君子汤益气健脾,取其补土生金之用,易方中人参为太子参以增生津润肺之力;辅以炒山药补脾胃而益肺肾,配少许黄精补脾润肺、养血生津,伍少量熟地黄收填精增能之利,而无滋腻助湿之虞。诸药相合,直补气之本,力护气之源,兼固气之根,使正气存内,邪气难复。

4 验案举隅

患者劳某,女,68岁,2022年6月5日就诊。主诉:肺腺癌消融术后半月余。患者2022年5月10日于山东某医院体检,行胸部CT检查提示左肺下叶GGN,直径0.8 cm,双肺散在小结节,较大者约0.3 cm。2022年5月22日于CT引导下RFA联合活检术。术后病理提示:腺癌。术后CT提示:融灶周围GGO样改变,符合肺消融术后改变。患者欲服中药调理,特于我院门诊就诊,刻症见:咳嗽咳痰,质稠色淡黄,稍有短气乏力,活动后加重,纳一般,眠浅易醒,小便调,大便干,近期体质量平稳,舌红偏暗,苔白腻,脉滑数。西医诊断:肺腺癌消融术后(TisN0M0,0期)。中医诊断:肺癌(气阴两伤证)。治则:养阴清热,化痰祛瘀。处方:百合固金汤加减。方药:百合30 g,太子参30 g,灵芝12 g,瓜蒌皮15 g,川贝母6 g,麦冬15 g,沙参15 g,当归15 g,白芍15 g,生地黄9 g,熟地黄9 g,前胡9 g,清半夏9 g,酒大黄3 g,炒酸枣仁15 g,炙甘草12 g。14剂,日1剂,水煎,分早晚温服。

二诊:2022年6月19日。复查CT示:消融灶体积增大,符合肺消融术后改变,请结合临床。患者自诉服上方后咳嗽明显减轻,咳痰减少,体力较前改善,小便调,大便稍稀,舌红偏暗,苔薄白,脉滑。治则:益气健脾,调补肺肾。处方:黄芪四君子汤加减。方药:黄芪30 g,太子参30 g,茯苓15 g,麸炒白术15 g,瓜蒌皮15 g,川贝母6 g,陈皮12 g,清半夏9 g,醋鸡内金15 g,炒六神曲15 g,黄精15 g,熟地黄9 g,炒山药

30 g,山慈菇12 g,蜂房9 g,炙甘草9 g。28剂,日1剂,煎服同前。

患者坚持服用中药调护,定期于门诊复诊调方,未述特殊不适,2022年12月复查CT示:消融灶完全纤维化,散在微小结节较前未见明显变化。

按:患者老年女性,病属早期,癌毒初成,未有侵犯,患者及家属不愿行手术切除,遂选择消融联合活检的方式确诊以及治疗,术后不需要进行辅助化疗,因此中医药便成为重要的辅助治疗手段。热消融灼伤肺络,伤津耗气,致肺叶失濡,气郁不宣,逆而不降,发为热咳。初诊时间为术后2周,此时正处于亚急性期,患者咳嗽咳痰较甚,且术后肺功能尚未恢复,表现为短气乏力,综合四诊,辨为气阴两伤、痰瘀互结之证,治以养阴清热、化痰祛瘀,方选百合固金汤化裁加减。方中重用百合以清肺润肺,太子参益气生津,配伍瓜蒌皮、川贝母、麦冬、沙参化郁结之痰火,凉肺热以止咳;再加当归治咳逆上气,合白芍养血和血;生地黄、熟地黄并用滋肾润肺,金水相生;辅以前胡、清半夏清热燥湿、祛痰降气,灵芝补气安神、止咳平喘,少许酒大黄泻热利湿、活血祛瘀;患者眠浅易醒,故加炒酸枣仁补养心肝,安神助眠。全方补虚泻实,益气养阴而不壅塞,化痰祛瘀而不伤正,标本兼治。二诊时间为术后1个月,此时影像学提示消融灶周围的GGO基本被吸收,故而咳嗽明显减轻,咳痰减少,虽然消融灶较原病灶增大,但为消融术后正常改变,并非疾病进展,因此应该注重机体的整体调护,防邪复发,遣方当注重益气健脾、调补肺肾,方选黄芪四君子汤加减。以黄芪联合四君子汤补益肺脾宗气,合醋鸡内金、炒六神曲健脾和胃、固护中焦;陈皮、清半夏理气健脾,瓜蒌皮、川贝母化痰散结,黄精、炒山药、熟地黄补益肺肾,山慈菇、蜂房清解余毒,炙甘草调和诸药。全方益气固本,可有效预防肿瘤复发。

5 结束语

GGN样腺癌消融相关性咳嗽并非孤立事件,而是肺脏功能受损的结果。本文从临床实践回归理论层面进行探析,将GGN样肺腺癌消融相关性咳嗽发生的过程视为“肺为娇脏”的现代生物学微观映射,

阐明在急性期、亚急性期、恢复期三个阶段应遵循急则治其标、缓则治疗其本的原则,并依据不同的消融方式分证论治,整体调护。

[参考文献]

- [1] 郭兰坤,肖越勇,魏颖恬,等. CT引导下肺结节热消融联合术中即时活检的可行性[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022,19(3):129-133.
- [2] KENCH J G, AMIN M B, BERNEY D M, et al. WHO classification of tumours fifth edition: evolving issues in the classification, diagnosis, and prognostication of prostate cancer[J]. *Histopathology*, 2022,81(4):447-458.
- [3] SHIGEFUKU S, SHIMADA Y, HAGIWARA M, et al. Prognostic significance of ground-glass opacity components in 5-year survivors with resected lung adenocarcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021,28(1):148-156.
- [4] 李晓光. 介入诊断与治疗肺癌的现状与挑战[J]. 中国介入影像与治疗学, 2023,20(6):321-324.
- [5] 刘宝东,陈海泉,刘伦旭,等. 肺结节多学科微创诊疗中国专家共识[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023,30(8):1061-1074.
- [6] 史景云,孙奋勇,刘海鹏,等. 肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识[J]. 肿瘤, 2022,42(7):451-465.
- [7] 戚瑜瑕,于中阳,陈雨,等. 基于“离决肿瘤阴阳法”探讨恶性肿瘤的现代中医治疗[J]. 中华中医药杂志, 2022,37(7):3858-3861.
- [8] 陈云,张伟. 肺络实质探析[J]. 山东中医药大学学报, 2011,35(4):313-314.
- [9] DAS J P, BARRY C, SCHÖDER H, et al. Imaging following thermal ablation of early lung cancers: expected post-treatment findings and tumour recurrence[J]. *Clin Radiol*, 2021,76(11):864.e13-864.864.e23.
- [10] 杨虹,江海涛,刘璐璐,等. 肺肿瘤热消融治疗的CT影像演变与疗效评价[J]. 介入放射学杂志, 2023,32(2):136-140.
- [11] 刘磊,张毅,支修益,等. 经皮肺部肿瘤射频消融术中并发症的影响因素分析[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2023,30(8):1164-1168.
- [12] JIANG B H, MCCLURE M A, CHEN T M, et al. Efficacy and safety of thermal ablation of lung malignancies: a Network meta-analysis[J]. *Ann Thorac Med*, 2018,13(4):243-250.
- [13] 张肖,肖越勇,李成利. 影像学引导下肺结节冷冻消融专家共识(2022版)[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022,19(1):2-6.
- [14] 屈建峰,杨金生,马秀霞,等. 基于“肺络伤”探析慢性阻塞性肺疾病肺气病理变化机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023,29(7):1079-1081.
- [15] GILLICH A, ZHANG F, FARMER C G, et al. Capillary cell-type specialization in the alveolus[J]. *Nature*, 2020,586(7831):785-789.
- [16] 杨爽,秦泓林,李逸轩,等. 中药防治肺气屏障功能障碍的研究进展[J]. 中草药, 2023,54(15):5075-5087.
- [17] 苏子珊,刘佳欣,张文凤,等. 急性肺损伤肺泡液转运障碍的发生机制和中医治疗进展[J]. 广州中医药大学学报, 2022,39(9):2212-2218.
- [18] PETERANDERL C, SZNAJDER J I, HEROLD S, et al. Inflammatory responses regulating alveolar ion transport during pulmonary infections[J]. *Front Immunol*, 2017,8:446.
- [19] 尹硕森,陈远彬,于旭华,等. 肺水转运蛋白与中医“肺主行水”理论的相关性探讨[J]. 中医杂志, 2019,60(10):841-844.
- [20] 丁荣,牛有权,黄明,等. 肺部恶性肿瘤热消融系列并发症防治的文献复习[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021,9(4):434-439.
- [21] 黄兴,王哲,王保和. 仙鹤草药理作用及临床应用研究进展[J]. 山东中医杂志, 2017,36(2):172-176.
- [22] 刘珈羽,冯靖雯,方皓,等. 白及粉末入药历史沿革概述[J]. 中成药, 2018,40(1):176-180.
- [23] CHI J C, DING M, SHI Y P, et al. Comparison study of computed tomography-guided radiofrequency and microwave ablation for pulmonary tumors: a retrospective, case-controlled observational study[J]. *Thorac Cancer*, 2018,9(10):1241-1248.

从《伤寒论》六经气化失常探讨不寐论治

程文龙¹, 杨楠¹, 孔令源¹, 尹训军², 刘瑶¹, 李毓秋¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东博奥克生物科技有限公司, 山东 聊城 252022)

[摘要] 六经气化失常有“从本”“从标”“从中”之说,《伤寒论》的六经气化学说以标本中气的理论来分析六经六气之病的常与变,从而指导临床治疗。不寐是临床常见的一种睡眠障碍,本文从标本中气六经气化失常角度深入探究不寐的辨治,阐述标本中气在六经气化中生理上的相互联系及病理过程中的相互影响。在此基础上,进一步从六经气化异常角度分析治疗不寐的立法统方,以期为临床辨治该病提供新的思路。

[关键词] 六经气化;《伤寒论》;标本中气;不寐

[中图分类号] R241.5;R256.23

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0391-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.004

Discussion on Treatment of Insomnia from Disorder of Six Meridians Qi Transformation in *Treatise on Cold Pathogenic Diseases*

CHENG Wenlong¹, YANG Nan¹, KONG Lingyuan¹, YIN Xunjun², LIU Yao¹, LI Yuqiu¹

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Shandong Booke Biotechnology Co., Ltd, Liaocheng 252022, China)

Abstract The six meridians qi transformation disorder includes the theory of “targetting the root causes”, “targetting the manifestation” and “targetting the medial qi”. The six meridians qi transformation in *Treatise on Cold Pathogenic Diseases* applies the theory of manifestation, root cause and medial qi to analyze the common state and changes of the six meridians and six qi diseases, so as to guide the clinical treatment. Insomnia is a common clinical sleep disorder, this paper explores the differentiation and treatment of insomnia from the perspective of manifestation, root cause and medial qi in six meridians qi transformation disorder, and expounds the physiological interaction and pathological interaction of manifestation, root cause and medial qi in six meridians qi transformation disorder. On this basis, it further analyzes the methods and prescription in the treatment of insomnia from the perspective of the six meridians qi transformation disorder, with a prospect of providing new ideas for the clinical diagnosis and treatment of the disease.

Keywords six meridians qi transformation; *Treatise on Cold Pathogenic Diseases*; manifestation, root cause and medial qi; insomnia

[收稿日期] 2024-04-09

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:82104620); 山东中医药大学青年科研创新团队项目(编号:2020-54-27-1)

[作者简介] 程文龙, 2021年硕士, 研究方向: 舌、脉、症及其相关性研究。

[通信作者] 李毓秋, 副教授, 主要从事舌、脉、症及其相关性研究。
邮箱: xiaoyusd@sina.com。

不寐是指患者难以入睡或睡后易醒, 醒后难以复睡, 甚者彻夜难眠的一种睡眠障碍。不寐的全世界患病率约10%^[1], 成为一大健康难题。当前西医治

疗多采用苯二氮草受体激动剂或具有镇静作用的抗抑郁药^[2],易产生耐药性的同时还伴发宿醉、头痛等众多不良反应。近年来,中医在不寐的治疗上展现出了独特的优势,中医认为不寐的基本病机为“阴阳失交,阳不入阴”。

《黄帝内经》(以下简称《内经》)将六经分六气以为本,分阴阳以为标,并以中气为枢机,将表里阴阳标本之气紧密联系在一起。《素问·至真要大论》云:“少阳太阴从本,少阴太阳从本从标,阳明厥阴不从标本,从乎中也。”《伤寒论》的六经气化学说源自《内经》的运气学说,以标本中见的理论来分析六经六气之病的常与变,从而指导临床治疗。六经气化失常有“从本”“从标”“从中”之说。虽《伤寒论》六经理论主要关注外感病的发生发展与变化,但外感与内伤常兼夹,经络与脏腑相连,故不寐等疑难杂病也可按照六经辨证进行诊治^[3]。本文从《伤寒论》六经气化的角度,探讨不寐的辨证与治疗,以期为临床提供新的思路。

1 太阳经气化失常与不寐

太阳经包括手足太阳两经,即手太阳小肠经和足太阳膀胱经。其中,膀胱为贮藏津液之腑,其性寒;小肠为受盛传化之腑,因受心火之余气,其性热。两腑之气相合,膀胱之寒气强于小肠之热气,故热从寒化,形成太阳本气为“寒气”。同时,太阳膀胱中的水需要中见少阴之气的蒸腾气化。以少阴之热温化太阳寒水为气,向外达于体表,布满周身,起到卫表御邪的标阳之用。太阳病气化失常,则太阳之气不能从寒水中生成,太阳寒水不能从少阴之气化,故中见少阴之气与太阳病关系密切。刘渡舟先生^[4]强调“标”“本”“中气”三者紧密联系的生理作用,以及气化异常时在病理上的相互影响。

太阳主表,司卫外,统辖营卫之气,起到六经屏障的作用。在人体感受外邪的情况下,若出现营卫不和或“卫气不得入于阴,常留于阳”,则卫营失调,人体的睡眠节律被打破,导致不寐。营行脉中,卫行脉外,二者相互依赖、相互调节。太阳伤寒证,营卫之气被外邪郁闭,表现为卫闭营郁,卫气强而营气不虚,证见恶寒、发热、无汗。太阳中风证,卫气强盛而营气相对较弱,脾胃功能不足,导致卫失固摄,营失内守。少阴中见之气气化不足,无法温化太阳寒水为气,因而不能向外达于体表起到卫表御邪的作用。

综上,太阳经气化异常,引起营卫失调而致不寐,故可从太阳病的角度论治不寐。

1.1 太阳病与不寐,标本异气,从本论治

《伤寒论》第46条,太阳病,外邪客于太阳之表。太阳本为寒、标为热,标本异气,从本论治。太阳伤寒证兼见不寐者,症见恶寒或畏寒怕冷、纳差、舌淡苔薄白、脉浮紧,方选麻黄汤治疗。刘宝琴^[5]总结报道国医大师许润三教授使用麻黄汤加减治疗不寐效果显著。《伤寒论》第12条,太阳中风证可兼见不寐,症见畏寒、自汗、盗汗、舌淡胖苔薄白、脉浮缓,宜桂枝汤治疗。左军等^[6]使用桂枝汤治疗营卫不合引起的不寐效果甚佳。

1.2 太阳腑病蓄血证与不寐,标本异气,从标论治

《伤寒论》第124条,外邪由表入里,化热与血互结于下焦,形成下焦蓄血证。瘀血与热邪互结,扰动心神,小腹硬急,烦躁不安,重则发狂,可致夜不能寐。方选抵当汤,急下瘀血,热随血下,心神得安。

1.3 太阳腑病蓄水证与不寐,标本异气,从中论治

《伤寒论》第71条,太阳病发汗太过以致伤阴,胃中津液亏损,其人烦躁而不得眠。发汗之后,正气得复,则病愈。太阳本腑病,膀胱气化失司,太阳寒水不能被蒸腾气化,水气停聚于膀胱。其原因在于少阴中见之气不足,不能温化太阳寒水之气,故症见口渴与小便不利。治用五苓散以温阳化气、利水渗湿。曹觉予等^[7]用五苓散来治疗太阳病后的不寐,取得良好效果。

2 阳明经气化失常与不寐

阳明经由手阳明大肠经和足阳明胃经组成。两阳相合谓之阳明,阳明主里,为多气多血之经。阳明本为燥,标为阳,中见太阴湿土。阳明喜湿而恶燥,燥得湿而润。阳明热燥与太阴湿土相互制约,其中一方的太过与不及,均可致病。阳明病,若太阴湿土之气不及,则不从中化,从标化为热或从本化为燥,从标化热则为阳明热证,从本化燥则为燥化证;若太阴湿土之气太过,则不从标本,从中而化为阳明湿热证。由此可见,阳明病无论是从标热化还是从本燥化,均与“中气”密切相关。阳明热证,邪热上扰胸膈可致不寐;热聚于胃腑,胃失于和降,“胃不和,则卧不安”。阳明燥化证,热聚于肠腑,肠中津液进一步损伤形成阳明腑实证,肠中燥屎阻碍气机升降,浊阴之气上犯清窍,扰动心神而致不寐。阳明湿热证亦

可致不寐,湿热阻滞中焦形成甘草泻心汤证与栀子厚朴汤证。

2.1 阳明热证与不寐,标本同气,从标论治

2.1.1 邪热扰胸膈致不寐

《伤寒论》第221条,对于胃中空虚,邪热内扰胸膈,虚烦不得眠者,方选栀子豉汤。方中栀子清透胸膈郁热,淡豆豉宣散胃中浮热,一苦一甘、一清一宣,使心神得安,不寐可除。李晓靖等^[8]使用栀子豉汤加减治疗失眠症,取得良好效果。

2.1.2 邪热郁结于胃致不寐

《伤寒论》第207条:“阳明病,不吐不下,心烦者,可与调胃承气汤。”阳明病胃中热盛,伤及胃中津液,邪热郁结于胃,影响胃之通降,胃中郁火上扰心神可致不寐。汪兴生等^[9]使用调胃承气汤治疗失眠50例疗效确切。

2.2 阳明燥化证与不寐,标本同气,从本论治

《伤寒论》第238条,阳明经邪热亢盛,阴液进一步损耗,邪热与肠中食物残渣结成燥屎。燥屎与邪热互结阻碍胃肠气机,使肠中气机失序,邪热上扰心胸,故见烦躁而不寐,大便干燥,秘结不通,腹痛拒按,舌红苔黄燥。治宜大承气汤通腑泄热,燥屎与邪热俱下,心神得安,不寐自愈。郑会芬等^[10]总结贾春华运用大承气汤合方治疗顽固性失眠验案,效果甚佳。

2.3 阳明湿热证与不寐,标本同气,从中论治

《伤寒论》第79条,伤寒下后,湿热余邪留恋于胃肠,致中焦气机运转失权,清气不能上行清窍,浊气不能下注浊窍,则腹胀,郁热扰动心神,则卧起不安,治以栀子厚朴汤清热除烦、宽中消满。栀子苦降,清热除烦;枳实苦寒,利气消满;厚朴苦辛温,下气除满。方中辛温苦寒同用,清热而不伤阳,辛散而不伤阴。三味药协同增效,共奏清湿热、行气滞、下浊气之功,使心神得安而其卧立至。赵仁云^[11]研究认为栀子厚朴汤可调节机体内单胺类神经递质及氨基酸类神经递质的水平,改善患者睡眠。

《金匱要略·百合狐蛭阴阳毒病脉证治第三》有云:“狐蛭之为病……甘草泻心汤主之。”本证为湿热内蕴,中焦气机失司,热扰心神。症见不寐伴心下痞硬,腹胀雷鸣甚则下利。因中焦失权,脾胃失和,故目不得闭,卧起不安。治以甘草泻心汤补中缓急、和胃消痞,通过恢复脾胃中焦运转之权,调畅中焦气

机,从而治疗不寐。朱弋黔等^[12]使用甘草泻心汤改善中年失眠患者的睡眠,疗效确切。

3 少阳经气化失常与不寐

少阳经调控三阳经气机,引导卫阳出入,为三阳之枢。邪犯少阳,致少阳枢机不利,气机失司,卫阳出入表里受阻,从而导致不寐。少阳经由胆经和三焦经组成。少阳经本火而标阳,厥阴风木为中见之气。胆为甲木内寄相火,主升发疏泄。少阳病不寐的总病机为枢机不利,郁而化热。胆郁化火,热扰心神,则心神不安而不寐。三焦枢机不利的原因多是脾胃失司,升降功能失常。三焦为气液代谢之通道,若三焦失枢,气化不足,气滞水停,阻碍阳气出入,致阳不入阴,故不寐。

3.1 少阳胆郁化火证与不寐,标本同气,从本论治

《伤寒论》第96条,太阳病外感邪气不解内传少阳或外邪直中少阳,亦或内伤杂病影响胆之疏泄,胆气郁而化热,热扰心神,则致不寐。胆热犯脾,出现不欲饮食;胆热犯胃,致胃气上逆,出现喜呕、胸胁胀满、舌尖边红苔腻或薄黄、脉弦细或弦数。治疗宜选小柴胡汤和解少阳,雷洪涛等^[13]报道宋军应用小柴胡汤治疗不寐的经验,认为疗效可靠。

3.2 少阳三焦枢机不利与不寐,标本同气,从本论治

《伤寒论》第147条,太阳感受外邪,发汗过后,复用下法,损伤脾胃,中焦升降失常,致三焦失枢。三焦枢机不利,气液代谢障碍,气化不足,出现气滞水停,阻碍气机升降,出现不寐。主要病机为肝胆气郁和水液代谢气化不足,治宜柴胡桂枝干姜汤。本方以小柴胡汤为基础加减而来。方中柴胡清少阳之外邪;黄芩、天花粉除烦热止渴;桂枝、干姜温化脾之寒气,温助脾阳,同时桂枝温阳化气,通利三焦;炙甘草助干姜温补脾气,同时调和诸药。刘静等^[14]发现柴胡桂枝干姜汤中171个活性成分是治疗失眠的药效物质基础,神经活性配体-受体相互作用等通路和29个靶标构成了其发挥疏肝健脾、调和阴阳功效的作用网络。

3.3 太阳少阳并病,标本同气,从本论治

《伤寒论》第146条,柴胡桂枝汤证。人体因感受外邪导致营卫不和,外邪不解从太阳入少阳,少阳经胆郁化火,形成太阳、少阳两经并病,可兼见不寐。常见症状有头痛、目眩、胸痛、背痛、耳聋等,还可能

伴有发热、恶寒、口苦、胁痛等。治宜调和营卫、和解少阳,方选桂枝汤与小柴胡汤合方。国医大师王庆国^[15]从太少不和治疗更年期不寐,取效显著。

3.4 少阳阳明并病与不寐,标本同气,从本论治

《伤寒论》第103条,太阳病常规治疗方法为解表,一般而言,表证不解则内传半表半里之少阳,因此治疗少阳病用和法。然而,使用下法而非和法治疗却并未出现里虚太阴病者,说明该病仍属于少阳病,但患者正气稍虚,可用小柴胡汤扶正祛邪以治之。但使用小柴胡汤后引发呕吐,并胃中虚停饮,则需使用人参补虚、半夏化饮,以除该病实证。此外,出现呕吐时,需使用大柴胡汤。大柴胡汤适用于阳性的半表半里热证,常用于治疗里实热合并不寐。傅慧婷^[16]使用大柴胡汤治疗顽固性失眠甚效。

3.5 少阳气火郁交与不寐,标本同气,从中论治

《伤寒论》第107条,伤寒病八九日后未痊愈者,原因在于邪正交争仍胜,如若采用下法治疗,易使正气受损,邪气入侵少阳,致枢机不利,阳气郁滞不畅,典型症状为胸满。同时,邪气亦使肝气升发太过扰动心神,导致烦躁不安、谵语等症。若少阳经气机不畅,三焦水道难通,则出现小便不利。此外,若阳气不得养护,也会导致身体沉重,不可随意翻身,兼见不寐。为止邪入少阳,本应采用小柴胡汤和解少阳经气,但由于已用过激下法伤及正气,故以柴胡加龙骨牡蛎汤治疗。此方以小柴胡汤化裁而来,去炙甘草之缓和,加入桂枝以通阳气,助邪气从虚表排出;茯苓泻水饮,有助于调理少阳经气化功能;龙骨、牡蛎、铅丹镇静安神,可缓解烦躁不安、谵语等症。该方升降有度,疏达肝胆,调畅气机,使心神得安。孙小添^[17]应用柴胡加龙骨牡蛎汤治疗气郁质失眠,疗效显著。

4 太阴经气化失常与不寐

太阴病以湿为本,标亦为湿,中见阳明燥气。标本同气,从本论治。脾属太阴,主水液运化,喜燥恶湿。太阴病以湿盛为特征,脾阳气化失常,寒湿停聚,阳明燥化不及为太阴病基本病机。由此导致的不寐,则因寒湿困于中焦,脾阳虚弱,升降失调,土虚木郁,心神不养,阴阳气血失调。治疗当除湿为主,温阳助运,见不寐时,宜温中理气、祛湿安神,方选理中汤。

5 少阴经气化失常与不寐

少阴本热标寒,太阳寒水为中见之气。少阴经

有心肾两脏,心为火脏,肾为水脏,心火下降,肾水上承,则气化正常,南北水火既济。少阴经本热而标寒,是因中见之气太阳寒水的作用,即本气热与中气寒相合产生了标气之寒。少阴经标本异气,若气化异常,可从本热化,亦可从标寒化。由此导致的不寐,可从本热化,表现为少阴热化证:肾水不足不能上济于心,使心火独亢于上,出现心烦不寐、口干咽燥、舌红无苔或少苔、脉细数,治宜滋阴清热安神。亦可从标寒化:素体阳虚,感受外邪,进一步损伤心肾之阳,而不能制约太阳寒水之寒,症见畏寒、身痛肢凉、胃中清冷、下利清谷、口不渴、舌淡白、脉微。

5.1 少阴热化证与不寐,标本异气,从本论治

在正常生理条件下,心火与肾脏交通,温暖肾阳,防止肾水过冷,肾水向上,滋养心阴,防止心阳过度。当心、肾、水、火之间的交通畅通无阻时,阴阳平衡,精神健康。

《伤寒论》第303条,少阴病,阴虚阳盛,邪气进入少阴两三天后即可化热,出现少阴阴虚火旺诸症。少阴阴虚,肾水不能向上滋养心脏,心火失于控制,导致烦躁失眠。此病在人体由清醒转向睡眠,即阳入阴之时最为严重,且越为烦躁不安,心火越盛,是阴虚火旺、心肾不交的典型表现。治疗宜黄连阿胶汤滋阴清热,促进心肾交流,使水火相济。方中黄连、黄芩泻心火,以缓解烦躁;阿胶滋养肾水、鸡子黄养血滋阴,共滋少阴之阴;白芍与黄芩、黄连相配,共同发挥酸苦涌泄的作用以泻火,与鸡子黄、阿胶相配,则能酸甘化阴,滋养阴液。此外,该方还能敛热安神,使阴阳调和以安眠。何丰华^[18]使用黄连阿胶汤治疗80例阴虚火旺型不寐,疗效确切。

5.2 少阴寒化证与不寐,标本异气,从标论治

《伤寒论》第61条,本证由肾阳不足而来,昼夜心烦,无法入睡。阴盛阳弱,阴寒内生,阳气难以持久。白日,天阳虽有所扶持,但人体阳气仍难抵阴寒,阳虚生阴火,阴火上扰神明,故白天亦见烦躁;夜晚阳气消隐,阴气泛滥,阳虚由是愈甚,阴寒愈盛,阳虚无力与阴争,故入夜卧不安。此证既非三阳之病,又无表里同病,故不宜先透后汗。表未受邪,不当汗出,汗出阳损,损阳必阴盛,阴气泛滥,病情反倒加重。脉滑微,阴寒内生,肾阳不足,故用干姜附子急加温热,挽救微弱阳气于危亡之刻。干姜辛热、附子大热,均有温肾补阳之功,二药合用,热性尤强,一

服药力尽出,迅速发挥其功效,将阴寒逼退,挽救残阳。幸未有外越格阳,仍存微热,故可一举用干姜附子之热性,内扶阳气,外克阴寒,挽回人体阳气于危机边缘,使之回归其位,继而调理脾肾,方可根治。总之,此证以阴盛阳衰,微弱阳气难支,寒邪内生,阳虚生热为主。治以急速温阳为要,干姜附子热性最烈,可挽阳气于危急之间,继而复其本,达到治愈目的。

6 厥阴经气化失常与不寐

厥阴所属脏腑为肝,内寄相火。厥阴经本气为风为阳,标气为阴。然而,在两阴交接之处,阴气浓郁,近少阳,故见少阳火气相干。厥阴之气不纯属标本,而来源于此处中气。两阴气盛极至此交尽,故称厥阴。阴气至极必生阳,以使阴阳循环不断,因此,厥阴病发正值阴阳转换之际,其证候以消渴、气上冲胸、心中热痛、饥而不欲食、食之则泻、泄泻不止为特征。如上症状反映厥阴病寒热交错、阴阳相克、肝胃失和的特点。

厥阴病之不寐,为标本异气,宜从中论治。

厥阴病阴阳失调,气机紊乱,寒热错杂,可引起不寐。治疗选乌梅丸加减,方有乌梅、细辛、桂枝、附子、人参、当归、黄柏、黄连、干姜、川椒,共十味,辛热与寒苦并用,甘、苦、酸、辛四味匀配,具有升降双向调节作用,适合厥阴病之治疗。寒热错杂之证,若仅用寒性药则逆气下行,仅用温和药又难入里,被里热拒出。故乌梅丸用黄连之苦通寒里,人参等温补正气,同时祛除阴邪,配白芍以柔肝并制气郁,全方温暖中土,调畅气机,共奏滋阴逼出热邪、温阳顺气而下、止痛安眠之效。综上,厥阴病气机失常,寒热错乱,睡眠不良,乌梅丸通过升降双向调理气机,平衡寒热,柔肝通郁,调理中焦,达到体温调和、热邪清除、阳气通行、止痛之功。梁坤等^[19]使用乌梅丸治疗不寐取得良效。

7 结束语

从标本中气六经气化失常的角度分析不寐的起病和转归,对于临床治疗不寐,有较强的指导意义。遵从但不囿于从标、从本、从中之定见,综合分析标本中气三者生理上的相互联系以及病理上的相互影响,方可获效。

[参考文献]

[1] QASEEM A, KANSAGARA D, FORCIEA M A, et al.

Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 125-133.

- [2] 苏亮,陆峥. 2017年中国失眠症诊断和治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 217-222.
- [3] 李泽惠,刘南阳,杨洋,等. 基于《伤寒论》探讨失眠症的六经辨治思路[J]. 江苏中医药, 2023, 55(2): 7-9.
- [4] 刘渡舟. 《伤寒论》的气化学说[J]. 新中医, 1983, 15(2): 6-8.
- [5] 刘宝琴. 国医大师许润三妙用麻黄汤治疗杂病经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3): 1414-1416.
- [6] 左军,王海鹏,张博. 桂枝汤治疗营卫失和型不寐的医案分析[J]. 中医药信息, 2016, 33(5): 32-33.
- [7] 曹觉予,林钰久,苏琛,等. 五苓散加味辨治失眠症[J]. 现代中医药, 2010, 30(3): 57.
- [8] 李晓靖,孙西庆. 栀子豉汤加减治疗心肾不交型失眠45例临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(54): 138-139.
- [9] 汪兴生,解光艳. 调胃承气汤加减治疗失眠50例疗效观察[J]. 吉林中医药, 2013, 33(2): 156-157.
- [10] 郑会芬,张妙时,牛悦虹. 贾春华教授运用活血化瘀法治疗顽固性失眠案举隅[J]. 内蒙古中医药, 2019, 38(11): 83-84.
- [11] 赵仁云. 栀子厚朴汤治疗失眠的作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019: 1-2.
- [12] 朱弋黔,唐荣芬. 甘草泻心汤加味治疗中年失眠症的疗效观察[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(4): 16-17.
- [13] 雷洪涛,代金刚,宋军. 宋军运用小柴胡汤治疗失眠经验摘要[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(9): 1381-1383.
- [14] 刘静,郭欣,黄娜娜,等. 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的功网络研究[J]. 中草药, 2019, 50(21): 5145-5153.
- [15] 赵京博,王庆国,陈聪爱,等. 国医大师王庆国从太少不和论治更年期失眠[J]. 中医学报, 2022, 37(12): 2613-2617.
- [16] 傅慧婷. 大柴胡汤治疗顽固性失眠临证体会[J]. 上海中医药杂志, 2015, 49(12): 24-25.
- [17] 孙小添. 柴胡加龙骨牡蛎汤对气郁质失眠患者疗效及焦虑抑郁状态影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2020, 22(1): 89-92.
- [18] 何丰华. 黄连阿胶汤治疗阴虚火旺型失眠80例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(2): 27.
- [19] 梁坤,邵元欣,王兴臣. 巧用乌梅丸治疗不寐[J]. 中药通报, 2016, 15(3): 52-53.

基于“心-肾-骨”轴论治围绝经期骨质疏松

韩化伟¹,王欣哲²,金杰¹,陈帅¹,田宁晟¹,李志伟¹

(1.南京中医药大学第二附属医院骨伤科,江苏南京 210017; 2.南京中医药大学附属医院妇科,江苏南京 210029)

[摘要] 随着中国社会老龄化进程,围绝经期骨质疏松的防治日益得到重视。本文基于心、肾、骨之间的联系,创新性提出“心-肾-骨”轴概念,并以此为基础分别从中医和西医角度探讨了围绝经期骨质疏松的发病机制:西医学视角下,可用神经-内分泌共病解释;中医病机则可归纳为以肾虚为本的心肾不交。故治疗上应以补肾调心为要领,治以补肾益髓、交通心肾。

[关键词] “心-肾-骨”轴;围绝经期骨质疏松;补肾益髓;交通心肾;神经-内分泌共病

[中图分类号] R259;R271.116 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0396-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.005

Treatment of Perimenopausal Osteoporosis Based on the “Heart-Kidney-Bone” Axis

HAN Huawei¹, WANG Xinzhe², JIN Jie¹, CHEN Shuai¹, TIAN Ningsheng¹, LI Zhiwei¹

(1. Department of Orthopedics, The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210017, China; 2. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

Abstract With the aging process of Chinese society, the prevention and treatment of perimenopausal osteoporosis have increasingly gained attention. Based on the interconnection among the heart, kidney and bone, this paper innovatively proposes the concept of the “heart-kidney-bone” axis, and the pathogenesis of perimenopausal osteoporosis is discussed from the perspective of traditional Chinese and western medicine on this basis: From the perspective of western medicine, it can be explained by neuroendocrine comorbidity; The pathogenesis of traditional Chinese medicine can be summarized as disharmony between the heart and

kidney rooted in kidney deficiency. Therefore, the treatment should focus on tonifying the kidney and regulating the heart, with therapeutic principles of tonifying kidney and replenishing marrow, communicating the heart and the kidney.

Keywords “heart-kidney-bone” axis; perimenopausal osteoporosis; tonifying kidney and replenishing marrow; communicating the heart and the kidney; neuroendocrine comorbidity

[收稿日期] 2024-04-19

[基金项目] 江苏省科技计划专项资金(重点研发计划社会发展)项目(编号:BE2023787);江苏省卫生健康委员会老年健康科研项目(编号:LKZ2022008);南京中医药大学第二附属医院(江苏省第二中医院)基金项目(编号:SEZYB2023004);江苏省研究生科研与实践创新计划项目(编号:SJCX24_1019)

[作者简介] 韩化伟,2022年硕士研究生,研究方向:脊柱骨科及骨质疏松相关方向。

[通信作者] 李志伟,主任中医师,主要从事脊柱退行性疾病的中西医结合治疗研究。邮箱:fyy00797@njucm.edu.cn。

围绝经期骨质疏松(PMOP)是女性在绝经前后这一特定阶段因雌激素水平降低,成骨细胞和破骨细胞代谢失衡导致的骨密度降低、骨结构破坏^[1],患者多以疼痛、脊柱变形为所苦,脆性骨折风险亦大大增加,其高致残率严重降低患者生存质量^[2]。据统计,我国50岁以上人群骨质疏松患病率为19.2%,且约有1/3的中老年女性受此病困扰^[2],随着我国老龄化进程推进,PMOP防治成为重要的公共卫生问题,除常规钙补充剂及抗骨质疏松药物外,对患者生殖内分泌代谢状态的调节至关重要,而此种绝经激素治疗(MHT方案)对子宫内膜癌、乳腺癌等疾病预防提出新的挑战。中医药防治女性PMOP优势明显,该病可归属于中医学骨痿范畴,论治多以“肾主骨”为基础,而受其特定发病时期影响,其病机、治法显现出特异性,心肾“水火既济”“精神互用”,心肾交合可维持女性生殖节律^[3],心肾观在女性绝经前后诸症论治中愈发受到重视。因此,本文建立和探讨“心-肾-骨”轴,以期对PMOP的防治提供新思路。

1 理论溯源——“心-肾-骨”轴的建立

骨为“五体”之一,具有支持、运动、造血等功能,根据“五脏合五体”理论,《黄帝内经》最早将肾与骨联系起来。《素问·六节藏象论》提出“肾者……精之处也……其充在骨”,指出骨骼为肾中精气充盈滋养,肾精构成骨发育代谢的物质基础,此为“肾藏精主骨”理论渊源,奠定了肾在骨骼生长发育中核心地位的共同认知。而《素问·脉要精微论》提到“骨者,髓之府”,肾精生髓,后代医家总结形成“肾-精-髓-骨”体系,指出肾精为骨中髓之源,且对关节、筋、肌肉等外延组织具有主导作用^[4],髓作为连接肾与骨的中间物质,髓充被视作“肾主骨”的中间环节,三者关系正如唐宗海《中西汇通医经精义·上卷》所言:“盖髓者,肾精所生,精足则髓足;髓在骨内,髓足则骨强,所以能作强而才力过人也。”肾精充足,髓生有源则骨骼强健有力,可见,肾通过“精旺-髓充-骨健”的调节机制在骨骼发育、修复及再生中占据核心地位。

血管生物学揭示了骨骼为富含血管的结缔组织,血管生成与成骨、破骨被纳入骨代谢研究的“三元调控理论”,其在调控骨发育、促骨生成中有重要作用^[5]。心主血脉,血脉充盈通利与现代医学血管生成相类似,由心主司,《素问·五脏生成》言“心之

合,脉也”,心与全身血脉息息相通,骨内血管生成亦受心主导,因此,除肾精对骨骼的充养作用以外,心对骨代谢的调控作用亦需引起重视。

心肾二脏关系的探讨由来已久,自《周易》以“坎离卦”论心肾^[6]至明代《慎斋遗书》首载心肾相交^[7],皆强调心肾二脏存在生理特性、功能调控的协调关系。基于《周易》取象比类之法论心肾二脏生理特性,离卦之心,一阴藏于二阳之间,坎卦之肾,一阳陷于二阴之中^[8],心肾相交谓之阴阳交感,而在骨代谢中,成骨细胞主导骨生成属“阴成形”范畴,破骨细胞主导骨吸收体现“阳化气”^[9],心肾阴阳统一可调控成骨细胞与破骨细胞动态平衡,维持骨代谢稳态,故心肾阴阳相互影响、相互制约,对骨骼存在共调节作用。水火为阴阳之征象,以五行论心肾则心为火、肾属水,心火下温肾水而不至肾枯髓减,肾水充则生髓壮骨,肾水上滋心火而不至炎散耗气伤阴,血脉充则骨强,故心肾水火既济支撑骨发育之生理。此外,心肾二脏功能协调在骨强健中亦不容忽视,心藏神,为五脏六腑之大主,肾藏精,肾精化神,心神得安不至妄动,心神统驭肾精,肾精不至妄泻,骨髓得以充养,心肾对骨的共调节体现在精旺骨充的基础上心神能动性的发挥。因此,心、肾、骨三者之间密切联系,构成“心-肾-骨”轴,心肾交合为该轴之核心,突出心肾二脏内在属性、功能特征上的辨证统一,从脏腑辨证视角强调了心肾在靶器官骨的代谢调控中的重要地位。

2 发病机制

2.1 西医——神经-内分泌共病

基于现代西医学视角,各种原因致成骨细胞与破骨细胞数量、功能失衡,骨形成和骨吸收负平衡,骨重建抑制而骨量减低,则形成骨质疏松。其实质为内分泌紊乱造成的骨代谢失衡,受神经体液因子、激素分泌等调控。研究表明,雌激素在骨代谢中发挥重要作用,雌激素缺乏可激活破骨细胞分化而诱导成骨细胞凋亡,其在骨量减少、骨质疏松病理中不容忽视^[10]。PMOP突出发病时期的特殊性,该时期以卵巢功能减退,雌激素、孕激素分泌下降为特征,因此,雌激素水平低下为公认的PMOP关键病理机制。探讨围绝经期女性生殖内分泌状态对这一特定时期骨代谢失衡研究具有重要意义。女性生殖节律

受“下丘脑-垂体-卵巢”轴(HPOA)纵向调节,以下丘脑为启动中心,神经递质向下传递实现生殖内分泌动态平衡,雌激素水平受该轴调控,衰老等因素损害HPOA功能,最终致雌激素缺乏而骨丢失加速,促黄体生成素及促卵泡生成激素分泌持续亢进而雌激素分泌依旧不足,该轴内部腺体神经内分泌调控失衡,包括PMOP在内的绝经前后诸症均与该轴功能紊乱有关。PMOP发病时期的特殊性强调女性生殖内分泌轴在该病发病机制中的调控作用,体现了一种“神经-内分泌”共病模式,此种骨代谢失衡状态以骨骼为病变部位,以卵巢分泌雌激素水平低下为发病关键,实际反映了HPOA轴神经内分泌调控功能紊乱。

2.2 中医——心肾调控紊乱

朱丹溪《格致余论·相火论》指出:“人之有生,心为火居上,肾为水居下。水能升而火能降,一升一降,无有穷已,故生意存焉。”心肾阴阳水火既济为人生之常理,而根据《黄帝内经》女子“七七”生命节律的论述,围绝经期处于妇人七七之年,肾虚天癸竭,肾水不能上制心火,心火独亢而不降,肾水独寒而不升,故心肾不交为本时期特征性病理改变。肾水亏,肾精失荣则腰膝酸软、耳鸣、五心烦热,心火亢,心血煎熬则心烦、失眠、眩晕等,诸症构成中医学之绝经前后诸症,而PMOP包含于其中。心肾不交是围绝经期综合征的重要病理体现,故本时期疾病应重视心肾调控失常的病理机制。心肾交合则生理上水火既济,功能上精神互藏,可在内在属性、功能特性的辩证统一中共同调节维持骨之生理,反之则生骨病。有临床研究表明,骨质疏松以肾虚证为主^[11],肾虚则髓减骨枯;心为病亦不容忽视,正如《素问·痿论》言:“肾者水脏也,今水不胜火……发为骨痿。”PMOP以肾水亏为本质,心之特性、功能均可影响肾精之盈亏。肾水充盈可上济于心,若肾水不足,心阴失养,心火妄动,煎熬肾水,则形成心肾水火失衡之恶性循环,心阴不足、血脉失充,肾精匮乏,筋骨失养,发为骨痿。心五行属火而主藏神,二者密不可分,互为保障。心神对于肾精、骨骼的影响同样重要。有统计学研究表明,围绝经期睡眠障碍会增加骨质疏松发病风险^[12],且常伴随焦虑、抑郁等消极心理状态^[13],这与中医学概念中心神相关。国医大师夏桂成教授强调“心不宁则肾不实,心不静则阴不足”^[14],心神失

于宁静内敛则耗伤肾阴,肾精失充则可影响骨之强健。因此,PMOP以肾精亏虚为本,涉及心肾二脏生理属性、功能特性的调控紊乱。

2.3 中西医发病机制的统一性

对比该病中西医发病机制,我们可以看到理论体系的相通性。PMOP发病以雌激素水平低下为关键,受HPOA神经内分泌调控,破骨细胞激活而成骨细胞凋亡过度则发病,这种“神经-内分泌”调控机制与“心-肾-骨”轴体例具有一致性。下丘脑、垂体等上游腺器官为西医学之脑,因心为君主之官,主宰生命活动、精神意识,故在中医学脏腑辨证中将脑之生理、病理归属于心^[15],中医学之心承载着西医学之脑的功能,而肾藏精则包含了卵巢、骨的内分泌功能。心火下降于肾类似于HPOA中下丘脑、垂体调控卵巢的过程,而肾水上滋于心,则与卵巢正负反馈上游腺体过程相同,因此心肾同病反映了“神经-内分泌共病”模式。“心-肾-骨”轴调控机制解释了心肾统领阴阳、交济水火、精神互用的辩证统一对骨的共调节作用,即肾虚精亏为本,而心可通过影响肾藏精生髓来调节骨之代谢,这对治疗围绝经期这一女性生殖内分泌轴紊乱的特定时期发病的骨质疏松有一定启发。故PMOP发病以骨代谢失衡为表现,神经-内分泌失调为特征,中医学则突出肾虚为本,实质是心肾不交。

3 治法革新——补肾调心为要领

根据笔者前述心、肾、骨之间的联络关系,PMOP发病以肾虚髓空为本,心肾不交为实质,与西医学“神经-内分泌”失调致病相切合,故心肾共调节骨神经内分泌代谢对PMOP治疗有指导意义,即在“心-肾-骨”轴构架下,补肾益髓、交通心肾成为重要治则。

3.1 补肾益髓

补肾益髓为历代医家常用的治疗骨质疏松基本治则。从《素问·痿论》“肾气热……骨枯而髓减,发为骨痿”,到张景岳《医宗必读》“肾痿者,骨痿也”,皆强调骨痿病机主要在肾,应以治肾为原则。国医大师刘柏龄指出,骨病必须治肾,肾精充足则骨健,临床治疗PMOP颇重视补肾方药运用^[16]。现代医学完成了补肾益髓方药防治PMOP的循证医学及药效机制研究,发现其可以多靶点、多环节调节骨稳态。用

药规律挖掘研究中揭示了熟地黄、杜仲等补肾中药为治疗该病最常用的药物^[17];药理研究发现杜仲具有类雌激素样作用,可调节骨代谢平衡,增加骨小梁数量,显著提高了去卵巢大鼠骨密度^[18];动物实验显示补肾益精代表方六味地黄丸等可改善雌激素缺乏造成的骨形态损伤,提高成骨细胞活力,促进骨形成,有效抗骨质疏松^[19]。诸补肾中药单体及复方可在调节 Wnt 蛋白、促分裂原活化的蛋白质激酶(MAPK)、磷脂酰肌醇3激酶/Akt(PI3K/Akt)等干预骨代谢的信号通路中发挥重要作用^[20],这为“肾主骨”理论提供了解释并丰富了其内涵,可见,补肾益髓方药可通过改善内分泌稳态调整骨代谢,其治疗 PMOP 机制与疗效已明确。

3.2 交通心肾

基于心肾对骨的共调节作用,我们提出交通心肾作为治疗 PMOP 的重要治则。在补肾益髓基础上,重视清心火、安心神,交通心肾之“水火”“精神”以实现水盈精旺骨壮。《本草新编》云:“莲子之心,清心火,又清肾火……二火清,则心肾自合。”莲子心是心肾交合之妙药,正如《温病条辨》言:“莲心,由心走肾,能使心火下通于肾,又回环上升,能使肾水上潮于心。”有动物实验研究发现莲子心中富含的莲心碱能促进破骨细胞凋亡,是治疗骨质疏松的潜力药物^[21],这为其促进心肾水火既济治疗骨痿提供了现代医学解释。心肾精神互用,心神摄纳肾精,肾精滋养心神,肾精生髓主骨,故心神安宁、肾精充足皆为“骨康”的必要条件。国医大师夏桂成提出,“欲补肾者先宁心,心宁则肾自实”^[3],故在补肾益髓生骨的同时应重视宁心安神,在心肾精神互用中实现筋骨劲强。谈勇^[22]在治疗中老年女性骨质疏松时指出应益肾固本、宁心通络,临床善用二仙汤合柏子仁汤加减,疗效显著。亦有滋水宁心方在滋补肾阴基础上,妙用柏子仁、首乌藤养心安神,研究证实该方能够提高围绝经期心肾不交证患者的血清雌二醇(E_2)水平,有效缓解患者腰酸、乏力等骨质疏松症状^[23]。夏桂成教授自拟方清心滋肾汤临床治疗心肾不交型早发性卵巢功能不全临床疗效确凿,该方能下调促卵泡激素(FSH)、促黄体素(LH)水平而提高 E_2 水平^[24],为治疗 PMOP 提供了可能方药。此外,八段锦等气功疗法在 PMOP 防治中亦受到重视,此类疗法通

过排除杂念,宁心静气,实现形与神和,身心同治,同样显现出调节骨代谢、改善骨密度的临床疗效^[25],为调心肾以壮骨理论提供了现实依据。因此,补肾调心,交通心肾法可为 PMOP 中医药防治启发思路。

4 结束语

PMOP 是一个渐进的过程,中医药能发挥其治未病的优势。本文结合 PMOP 发病的“神经-内分泌”病变机制,在“心-肾-骨”轴指导下,强调补肾益髓、交通心肾,凸显了心肾同治在该病治疗中的价值。基于“心肾观”认识 PMOP 为中医骨伤科学实现现代生物医学向“生物-心理-社会”医学转变提供了范例,真正发挥了中医药在骨科慢病管理中的价值。

[参考文献]

- [1] GENANT H K, COOPER C, POOR G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization task-force for osteoporosis [J]. *Osteoporos Int*, 1999, 10(4):259-264.
- [2] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 原发性骨质疏松症诊疗指南(2022)[J]. *中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志*, 2022, 15(6):573-611.
- [3] 夏桂成,谈勇. 试论心肾观对妇科理论与临床的指导作用[J]. *南京中医药大学学报*, 2017, 33(6):541-544.
- [4] 张琦,李丹,杨芳,等. “肾-精-髓-骨”系统的内涵与外延[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2023, 29(7):1055-1058.
- [5] 桑晓文,詹红生. 骨内血管作为骨质疏松症治疗靶点的研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(8):1209-1212.
- [6] 徐静,段学忠,孙英霞. “心肾相交”的理论渊源[J]. *中医研究*, 2010, 23(11):5-7.
- [7] 周子干. 慎斋遗书[M]. 孟景春,点注. 南京:江苏科学技术出版社,1987:9.
- [8] 刘永凤,张如宾. 从《易经》八卦论中医心与肾的关系[J]. *甘肃中医学院学报*, 1991, 8(4):6-7.
- [9] 赵东峰,邢秋娟,王晶,等. 骨稳态中成骨细胞与破骨细胞的阴阳属性[J]. *上海中医药杂志*, 2015, 49(4):5-10.
- [10] 袁玲丹,宋利格. 《原发性骨质疏松症诊疗指南(2022版)》解读[J]. *同济大学学报(医学版)*, 2023, 44(6):777-784.
- [11] 许惠娟,李生强,陈娟,等. 绝经后骨质疏松症不同年龄段中医证型分布特点[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2017, 23(12):157-161.
- [12] 胡相欣,樊成虎,王腾飞. 基于心肾相交理论探讨围绝

- 经期失眠继发骨质疏松的科学内涵[J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(10): 112-115.
- [13] 中国老年学和老年医学学会骨质疏松分会妇产科专业委员会与围绝经期骨质疏松防控培训部. 围绝经期和绝经后妇女骨质疏松防治专家共识[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(8): 903-908.
- [14] 范欢欢, 任青玲. 国医大师夏桂成“心不宁则肾不实、心不静则阴不足”理论及应用[J]. 河南中医, 2020, 40(2): 213-215.
- [15] 陈绍红, 陈可冀, 林谦, 等. 心脑并治、脉络双通——脉络通胶囊/颗粒中医组方理论分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(11): 1900-1903.
- [16] 张子龙, 屈威, 马铎, 等. 国医大师刘柏龄从“补肾壮骨”治疗骨质疏松症经验[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 720-722.
- [17] 连李荣, 梁家畅, 赵恒侠, 等. 中医药治疗围绝经期骨质疏松症用药规律的数据挖掘[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1703-1709.
- [18] 骆瑶, 陈兰英, 官紫祎, 等. 杜仲提取物对去卵巢骨质疏松大鼠骨代谢、骨密度及骨微结构的影响[J]. 中药材, 2016, 39(11): 2624-2628.
- [19] HE J B, CHEN M H, LIN D K. New insights into the tonifying kidney-Yin herbs and formulas for the treatment of osteoporosis [J]. Arch Osteoporos, 2017, 12(1): 14.
- [20] 韩升龙, 孔令俊, 邓叶龙, 等. 中药单体与复方干预肌少-骨质疏松症相关信号通路的研究进展[J]. 风湿病与关节炎, 2024, 13(2): 61-66.
- [21] 姜昊. 莲心碱促进破骨细胞凋亡缓解去卵巢小鼠骨质丢失[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2020.
- [22] 谈勇. 中医药防治中老年女性骨质疏松症[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(5): 340-343.
- [23] 胡泽蓉. 自拟滋水宁心方治疗绝经前后诸证心肾不交型的临床研究[D]. 昆明: 云南中医学院, 2018.
- [24] 李娟, 张燕, 丁志云. 基于“心-肾-子宫轴”理论探讨清心滋肾汤对心肾不交型早发性卵巢功能不全的疗效及部分作用机制[J]. 世界中医药, 2019, 14(9): 2349-2353.
- [25] 孔静, 孔博, 白梦瑶. 八段锦导引术防治骨质疏松症的研究进展[J]. 中国疗养医学, 2023, 32(11): 1178-1181.

(上接第377页)

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会肾脏疾病专业委员会. 慢性肾衰竭中西医结合诊疗指南[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1029-1033.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. Kidney Int, 2024, 105(4S): S117-S314.
- [3] WOO K T, CHOONG H L, WONG K S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases[J]. Kidney Int, 2012, 81(10): 1044-1045.
- [4] 陈香美. 中国终末期肾脏疾病的现状问题和对策[J]. 中国实用内科杂志, 2010, 30(7): 585-586.
- [5] 聂莉芳. 关格病分期刍议[J]. 北京中医学院学报, 1986(2): 21.
- [6] 聂莉芳. 慢性肾衰竭的分期辨治经验与体会[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(11): 941-944.
- [7] 时振生, 聂莉芳, 房定亚. 慢性肾功能衰竭的中医治疗进展[J]. 中医杂志, 1983(4): 75-77.
- [8] 聂莉芳. 慢性肾衰66例临床分析[J]. 中国医药学报, 1995, 10(2): 36-37.
- [9] 张景岳. 景岳全书[M]. 赵力勋, 注. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 1173.
- [10] 徐建龙, 余仁欢, 聂莉芳. 聂莉芳教授益气养阴法治疗慢性肾脏病临床经验[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2017, 18(5): 379-380.
- [11] 徐建龙, 余仁欢. 聂莉芳运用调理脾胃八法治疗慢性肾脏病经验[J]. 山东中医杂志, 2024, 43(10): 1053-1057.
- [12] 孙红颖, 聂莉芳. 聂莉芳教授辨治疑难杂症的经验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(2): 98-100.
- [13] 秦月好. 试论“淡以通阳法”[J]. 河北中医, 1983, 5(4): 4-5.
- [14] 余仁欢. 聂莉芳教授运用调理脾胃法治疗慢性肾脏病的经验[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1241-1243.
- [15] 詹添, 展婧怡, 王文茹, 等. 余仁欢从“脾虚致痒”辨治慢性肾脏病相关性瘙痒经验[J]. 河北中医, 2024, 46(9): 1416-1419.
- [16] 王耀巍, 余仁欢, 李爱峰. 辨证论治不安腿综合征[J]. 中医学报, 2022, 37(8): 1601-1605.

基于宗气理论辨治艾森曼格综合征

张文玉¹, 张宇², 史悦辉¹, 卢笑晖²

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250011)

[摘要] 艾森曼格综合征是先天性心脏病病情进展的结果, 临床症状重, 预后差。齐鲁卢氏内科流派基于宗气理论认为艾森曼格综合征的关键病位在心与肺; 核心病机为“宗气不足, 血脉瘀阻”, 先天精气不足、宗气亏虚乃其发病根本, 水瘀互结为主要病理改变; 治疗原则在于“补益宗气、活血利水”, 并以自拟方保元通脉汤加减, 临证常取得较好疗效。附验案一则。

[关键词] 艾森曼格综合征; 先天性心脏病; 宗气; 补益宗气; 活血利水; 保元通脉汤; 齐鲁卢氏内科流派
[中图分类号] R259.411 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0401-04
DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.006

Differentiation and Treatment of Eisenmenger Syndrome Based on Pectoral Qi Theory

ZHANG Wenyu¹, ZHANG Yu², SHI Yuehui¹, LU Xiaohui²

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, China)

Abstract Eisenmenger syndrome is the consequence of the progression of a congenital heart defect that presents with severe clinical manifestations and has a poor prognosis. LU' School of Internal Medicine of Shandong believes that the primary pathology of Eisenmenger syndrome lies in heart and lung based on the theory of pectoral qi; The core pathogenesis is “deficiency of pectoral qi and blood stasis”, congenital deficiency of qi, deficiency of pectoral qi are the root of its pathogenesis, and combination of water and stasis congestion becomes the main pathological change; The treatment principle is “tonifying pectoral qi, activating blood circulation and removing water”, and self-formulated modified Baoyuan Tongmai Decoction (保元通脉汤) is applied in the treatment, which often achieves good curative effect. A test case is attached.

Keywords Eisenmenger syndrome; congenital heart disease; pectoral qi; tonifying pectoral qi; activating blood circulation and removing water; Baoyuan Tongmai Decoction; LU' School of Internal Medicine of Shandong

艾森曼格综合征(ES)是先天性心脏病如房间隔或室间隔缺损、动脉导管未闭等发展到晚期的一组临床症状。先天性心脏病使肺动脉压力进行性增

高, 甚至出现器质性肺动脉阻塞性病变, 导致缺损处由左向右分流变成双向分流或由右向左分流。患者皮肤黏膜出现严重紫绀, 同时可见心慌、心前区疼痛、胸闷气短、呼吸困难、运动耐力明显减退、咯血、周身水肿、晕厥等症状^[1-2]。先天性心脏病发展到此阶段, 患者肺血管的病变状况已不可逆, 目前西医药物治疗的目标主要是通过靶向药物延缓肺动脉高压的进展, 从而改善临床症状, 但尚无统一的治疗方案^[3], 且治疗周期长, 肝肾代谢负担较重。手术治疗

[收稿日期] 2024-04-09

[基金项目] 山东省卫健委卢氏内科流派传承工作室建设项目 (编号: lp2022-01)

[作者简介] 张文玉, 2022年硕士研究生, 研究方向: 中医老年病防治研究。

[通信作者] 卢笑晖, 教授, 主要从事中医老年病防治研究。邮箱: lxhtcm@126.com。

又缺乏判断介入是否可行的金标准^[4],且外科心肺联合移植的供体较少,医疗费用巨大,围手术期死亡率^[5]。

卢氏内科流派起源于山东省单县,经由山东省名老中医卢尚岭教授传承并完成了本学派理论系统的建设。本流派强调“百病皆生于气”,气机失调则百病由生,重视“调气法”在整体辨治中的应用^[6]。近年来,卢氏内科流派从宗气角度探讨ES的病位、病机,并提出“补益宗气、活血利水”的核心治则,临证取得较好的疗效。

1 心、肺是ES的关键病位

根据ES胸痛胸闷、心慌气促、皮肤黏膜紫绀等临床表现,可将其归属于喘证、肺胀、胸痹、心衰等范畴,病位在心、肺,多属重症,预后不佳。

《素问·灵兰秘典论》指出心为君主之官,肺为相傅之官。心统领诸脏腑,主理全身血液与脉络,肺朝百脉,汇聚全身血液,辅助心脏治理和调节各脏腑及气血津液。君相调和,则气血化生得源、运行得道。心肺在病理状况下亦互相影响^[7]。《素问·脏气法时论》言“心病者,胸中痛,胁支满”,“肺病者,喘咳逆气,肩背痛”。心之阳气亏耗,难以带动血液运行,血不利则为水,瘀血与水饮作用于肺,必妨碍肺气宣降出入;肺脏治节失职,亦复累于心。心肺同病者临床常表现为胸闷憋喘、心慌心悸、气短乏力、口唇青紫等症。心肺二脏休戚相关,在气血、经络、生理功能、病理特性等诸多方面,都相互依存,共同维系着生命的运转。

《慎斋遗书》提到:“盖肾为先天五脏之始……脾胃为后天五脏之成……乃天生地成之义也。”脾与心共同协理血液的生成与运行,与肺共同主管水津代谢;而肾为元阴元阳之户,可滋补各脏之阴阳。若脾虚化生乏源,肾虚不能上资心、肺,则心体失养、肺气愈虚。心脏既病,亦可由母及子,牵连脾脏,多表现为惊悸怔忡、眠差、纳呆等气血亏虚之象;若心病祸连及肾,可发生水邪不制、上泛心肺的心肾阳虚之证,或水火失济的心肾不交之证。因此ES的病位主要在上焦心肺,与脾肾相关。

2 “宗气不足,血脉瘀阻”是ES的核心病机

2.1 精气不足为根

《灵枢·天年》言:“血气已和,荣卫已通,五脏已成,神气舍心,魂魄毕具,乃成为人。”父精母血同化合一形成先天之精,精以化气,先天之精与营卫气血

通行于经脉,流注汇聚成脏腑形质,由此心体既成。阴阳之精交搏而成神,最后神舍于心,心得以有序搏动。ES患者因父精母血失和,先天精气有亏,遂心之体用俱病,出现先天心脏缺损、心脏搏动异常。

2.2 宗气不足为本

张锡纯曾指出宗气即为胸中大气,可“斡旋全身”,乃“后天生命之宗主”。宗气由上焦肺所吸入的天地清气和脾胃运化的水谷精微之气汇聚而成;积聚于胸中气海,通过心肺两脏布达于全身。而心、肺、脾胃又得受肾中先天元气的生发、滋养,张介宾在《景岳全书》中也指出命门所藏元阴、元阳乃五脏阴阳之本源,故宗气充盛也离不开肾气的襄助。因此宗气生成、运行,与心、肺、脾、肾密不可分,这与ES的病位不谋而合。

《医学衷中参西录》有载,“盖胸中大气……能代先天元气主持全身”。宗气蓄积于膻中,一则横贯心脉,协助周身气血运行,二则上走息道,辅助肺之呼吸宣降,故呼吸之气畅通,为宗气所司,而心跳动有节,亦为大气所司也。另外,宗气对人体的视觉、听觉、语言表达、肢体运动等诸多生理活动也有调节作用。宗气充沛则呼吸调匀、心律规整、心搏有力、语声洪亮、筋力强劲。《灵枢·刺节真邪》载,“大气逆上,喘喝坐伏……宗气不下,脉中之血凝而留止”。宗气不足,可直接导致心肺运行气血的功能减退^[8],出现胸闷气短、心动异常、倦怠乏力、语声低微等症,甚则发生气血攻心、神志昏迷、不省人事等危急重症。

临床上可以通过虚里诊察宗气的强弱^[9]。《素问·平人气象论》曰:“胃之大络……其动应衣,脉宗气也。”胃之大络即虚里,起于胃,上出于肺,横贯于心而入于脉,又出于左乳下心尖搏动处。虚里构建起胃、肺、心的联系,宗十二经脉之气积于胸中。肺胃气盛则宗气生化有源,肺胃气机宣畅则宗气通行条畅^[10]。临床上主要通过诊察心尖搏动的部位、范围、强度、节律等,来判断宗气的盛衰、预后的吉凶^[9,11]。若按之搏动应手,和缓不散,节律整齐,是宗气充盛之象;不及者,按之微弱,多是宗气虚损之征;太过者,动而应衣,多是宗气外泄之兆。虚里在危急病证中具有重要的诊断价值。

2.3 水瘀互结为标

《类经·经络类》云:“诸血皆属于心”,“此诸气之皆属于肺也”。ES患者心肺同病的病理改变体现在气血失和上。患者宗气虚衰,心阳不振,肺气不足,

血液缺少行进的原动力,留滞于脉管之中形成瘀血;此外患者心体有损,气血在缺损处异常分流,内搏于胸中,也加重了瘀血的程度。瘀血已无濡养功能,且阻碍新血生成与气机运行,脏腑、经络、皮毛失于供养,则会出现胸痛、咯血、皮肤黏膜青紫发绀等症状;心神失去滋养,则会出现心悸怔忡、失眠多梦、精神不振等症状。

水饮的形成与瘀血积聚、脏腑虚损有关。唐容川《血证论》提出:“血积既久,其水乃成”,“病血者未尝不病水”。血瘀脉中,可迫使津液外泄,抑制水津回流,津失其位,聚而成饮。《景岳全书》中提到水以肾为本、肺为标、脾为制,肾失气化,则清浊不分,肺失宣降,则水道不调,脾失健运,则津失输布。此三脏的通调、转输、蒸化功能失权是津液代谢紊乱的中心环节,其中肾的气化功能不足是饮邪生成的基础。水饮可留积于胸胁、肢体、肌肤等处,因此ES患者还有胸部满闷、肢体水肿、周身乏力、脉沉迟等水停征象。

《医编·肿胀》曰:“气血水三者,病常相因……有先病血结而水随蓄者。”津血生化同源,两者依靠气的推动作用流布全身。ES患者先天精气不足,加之饮食不节、七情内伤、体虚劳倦或外邪侵扰,致使宗气愈虚,脏腑功能减退,心血瘀阻,水饮停蓄;水瘀胶结又进一步阻碍气血的生化与布散,加重了宗气虚衰的程度,形成恶性循环,终致病情愈演愈烈^[12-13]。

综上所述,ES病性为本虚标实,先天精气不足、宗气亏虚乃ES的病理基础,血瘀贯穿了病理全程,瘀血徐生为发病的关键,水饮是主要病理产物^[14]。因此,在治疗ES时需以补益宗气为根本,兼顾活血、利水,标本兼治,法方得效。

3 “补益宗气,活血利水”是ES的核心治则

基于对ES病因、病机的认识,卢氏内科流派认为该病的核心治则为“补益宗气、活血利水”,其中“补益宗气”是本学术流派“调气法”的具体表现之一。辨治此类疾病,常予自拟方保元通脉汤加减(黄芪、人参、肉桂、炮附子、当归、桃仁、红花、丹参、莪术、炙甘草)。人参为补宗气的要药,有拯危救脱之功,可大补心、肺、脾、肾之气,又有养血安神之效。黄芪补益宗气之力虽不及人参,但主入肺、脾二经,一方面可补肺气以引清气内驻,另一方面可固脾气以助水谷运化。炮附子与肉桂合用可补心阳、助脾阳、壮肾阳,温护元阳,通利血脉。当归有补血活血之功,而

无滞血伤血之过,行血逐瘀,辅血新生。丹参、桃仁、红花、莪术大队活血药相伍以求祛瘀之峻力。丹参可领药入心,养心血兼活血,因其性味微寒,亦有清心除烦之功;莪术为破血消积之猛药,活血效力较强,行气活血同时会耗伤正气,应根据患者邪正虚实酌情调整用量。炙甘草药性和缓,既能益气和中,又防破瘀伤正。

临床根据患者虚损的情况还可选用党参、山药、茯苓、白术等,补益后天脾胃,以助运化水谷精气,同时培土生金,协助肺气宣降以行呼吸,充益宗气化生之源;亦可选用五味子、刺五加、红景天等调补心气,心脉通利则宗气行之有道,心气充沛亦可将养宗气;还可选用黄精、鹿茸、熟地黄、何首乌之属补益先天肾精、肾气,借先天补后天,以资宗气。若心肺气血壅于上焦,可用川牛膝引血下行,降气活血的同时可减轻心肺负担;若喘逆明显者可配伍苦杏仁降上逆之气。

《本草纲目》载:“气者血之帅也,气通则血活矣。”气为阳,血属阴,气主动,血喜静,气载血行也,故化瘀需兼调气,调气以顺血。在选用红花、桃仁、当归、赤芍等活血之品时,不妨搭配枳实、佛手、薤白、乌药等理气药,使气带动血行。对于三棱、莪术、水蛭等药性比较峻烈者需在正气渐复时酌情选用,万不可在正气大虚时妄投此类攻伐之品。

4 验案举隅

男,61岁,2023年4月24日初诊。主诉:阵发性心慌1年余,加重半年。患者1年前无明显诱因出现阵发性心慌,就诊于某医院诊断为“先天性心脏病(房间隔缺损、室间隔缺损)、陈旧性心肌梗死、室上性早搏、室性早搏、肺动脉高压、高血压”。患者自觉近期心慌心悸、气短憋喘等症状加重,发作次数增多,持续时间延长。2023年4月13日行心脏彩超示:①先天性心脏病(室间隔缺损,继发房间隔缺损),房、室水平双向分流;②三尖瓣前叶脱垂并中度反流;③肺动脉重度高压。刻下:阵发性心慌、心悸,动则胸闷、憋喘,剧烈活动后胸痛,口唇、爪甲紫绀,杵状指,乏力,自汗,畏寒,口甜,多涎唾,纳呆,眠差,入睡困难、眠浅易醒,小便频少,大便溏,舌紫暗有瘀斑、苔白,舌下络脉紫暗怒张,脉弦细。听诊可闻及肺动脉瓣区舒张期杂音,胸骨左缘第3、4肋间收缩期杂音。中医诊断:心悸,气虚血瘀证。西医诊断:艾森曼格综合征。处方以保元通脉汤加减:人参15g,

黄芪 30 g, 肉桂 12 g, 炮附子 15 g, 当归 20 g, 丹参 30 g, 桃仁 12 g, 红花 15 g, 莪术 15 g, 茯苓 30 g, 炒白术 30 g, 苍术 30 g, 炙甘草 9 g。14剂, 水煎, 分早晚2次温服, 同时继服西药。

5月8日二诊, 患者口唇紫绀改善, 舌体瘀斑减少, 乏力、自汗减轻, 食欲增加, 心慌、胸闷略有缓解, 仍口甜、小便频少。效不更方, 仍以保元通脉汤加减: 人参 15 g, 黄芪 30 g, 肉桂 12 g, 炮附子 15 g, 当归 20 g, 丹参 30 g, 桃仁 12 g, 红花 15 g, 莪术 15 g, 茯苓 30 g, 炒白术 30 g, 泽泻 30 g, 葶苈子 45 g, 麦冬 90 g, 炙甘草 9 g。14剂, 煎服同前。

5月22日三诊, 患者心慌心悸、气短憋喘等症状减轻, 活动耐量提高, 唇舌、爪甲紫暗明显改善, 口甜、口干, 睡眠质量不佳。效不更方, 仍以保元通脉汤加减: 人参 15 g, 黄芪 30 g, 肉桂 12 g, 炮附子 15 g, 当归 20 g, 丹参 30 g, 桃仁 12 g, 红花 15 g, 莪术 15 g, 泽泻 20 g, 葶苈子 30 g, 黄连 9 g, 生石膏 30 g, 酸枣仁 30 g, 炙甘草 9 g。14剂, 煎服同前。半月后随访, 患者临床诸症均有明显缓解。

按: 该患者经系列西药治疗后, 不能有效控制病情进展, 故在心慌、胸闷加重时投诊中医。患者初诊心慌、胸闷、胸痛、舌暗红等主要表现与宗气不足、血脉瘀阻证相符; 肺气虚弱, 呼吸受限, 宣降失调, 卫外不固则气短、自汗; 脾虚甘味上泛, 精微化生乏源, 难以濡养肌肉, 则口甜、乏力、纳呆; 肾阳虚无以温煦故畏寒; 肾失蒸腾, 肺失宣降, 脾失健运, 水液难以蒸化, 故多涎唾、小便少、大便溏; 宗气亏虚, 心神失养则眠差。

患者初诊时宗气耗伤日久, 瘀血、水饮标著, 总属虚中夹实之证。考虑患者正气虚损, 恐难以承受活血、利水诸药同时攻伐。但顾及瘀血为发病的中心环节, 故予中药保元通脉汤加减, 治疗以补益宗气为主, 兼以活血祛瘀。加用茯苓、炒白术崇土实脾、利水宁心, 合炮附子可温脾阳而助气化, 合人参可固中焦使营血生化有源; 取苍术辛温苦燥之性, 利水健脾, 脾强则制湿有权。二诊时患者正气渐复, 宗气得扶, 瘀血渐消, 乏力减轻, 但仍见心悸、胸闷、气短等饮停胸胁之症。故加葶苈子泻肺中水饮, 通调水道, 下气定喘; 方中肉桂可扶阳抑阴、助膀胱化气, 茯苓甘淡渗湿, 再加泽泻化利并行, 使水湿从小便分消, 兼除肉桂温热伤阴之弊; 此剂加入大量麦冬, 取其峻力调养肺胃之功, 增补胃之大络, 夯实供养宗气之通

道, 以期得之速效^[15]。三诊时患者心中悸动不安、胸中气息不畅等症减轻, 水饮渐消, 标证暂缓, 故将葶苈子、泽泻减量; 然知化瘀非一时之功, 应守方扶正, 兼以治标, 继续以保元通脉汤行护宗化瘀之法; 但患者出现口干, 因活血利水之品往往有耗气伤津之弊, 故加用黄连、生石膏制约肉桂、炮附子温燥之性; 且黄连入心、肉桂入肾, 两者同用, 取交泰丸水火既济之意, 合酸枣仁宁心养血安神。

[参考文献]

- [1] 王蓓蕾, 阮越勇, 于洋, 等. 肺动脉高压中医证候与预后指标的相关性[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(2): 604-607.
- [2] 王跃斌, 李丰科, 丁志丹, 等. 心脏杂交手术联合肺移植术治疗艾森曼格综合征1例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2022, 36(9): 865-869.
- [3] 侯玉林, 代容. 艾森曼格综合征靶向药物治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2020, 36(20): 3271-3275.
- [4] 许北柱, 伍伟锋. 成人先天性心脏病相关肺动脉高压可手术性临床研究现状[J]. 岭南心血管病杂志, 2022, 28(5): 475-478.
- [5] 李红红, 沈捷. 艾森曼格综合征治疗进展[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(1): 87-91.
- [6] 张宇, 石珊, 卢笑晖. 齐鲁卢氏内科流派“调气法”辨治经皮冠状动脉介入术后心绞痛复发的经验[J]. 中国中医急症, 2023, 32(7): 1274-1277.
- [7] 胡笛, 郭婉蓉, 叶勇, 等. 基于“心肺同治”理论辨治慢性心力衰竭[J]. 陕西中医, 2023, 44(11): 1581-1584.
- [8] 赵玉珂, 陆峰. 宗气理论在慢性心力衰竭治疗中的指导意义[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(11): 211-214.
- [9] 侯瑞, 王燕, 张久亮. 从《黄帝内经》对“虚里”的论述探讨心力衰竭的治疗要点[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(9): 4328-4330.
- [10] 常志强, 张良, 李春风. 论虚里郁闭学说及宣上畅中、宽胸利膈法治疗胸痹[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(21): 139-140.
- [11] 林静怡, 田露. 《黄帝内经》虚里诊辨析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1745-1747.
- [12] 张伟, 张艳, 王军, 等. 基于“心病治肺”浅谈慢性心力衰竭的治疗[J]. 中医学报, 2021, 36(5): 941-944.
- [13] 辛来运, 崔向宁. 健脾活血利水法在慢性心力衰竭中的探析[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(8): 58-61.
- [14] 高嘉敏, 宋鲁成. 益气活血法治疗射血分数保留心力衰竭研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2023, 21(22): 190-193.
- [15] 丁元庆. 卢尚岭大剂量用药经验总结与思考[J]. 山东中医杂志, 2020, 39(2): 99-102, 117.

从肝脾失调探讨胆汁酸-菌群轴对慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的影响

王文秀¹,王玉娟²,于丽丽²,李秀丽²,柏世界³,贾天睿⁴

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250014; 2. 济南市中医医院脾胃肝胆科, 山东 济南 250012; 3. 重庆市武隆区中医医院内一科, 重庆 408500; 4. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250355)

[摘要] 慢性萎缩性胃炎(CAG)是临床常见消化系统疾病之一,肠上皮化生(IM)是指胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞取代的病理改变。胆汁酸与肠道菌群共同维持胃肠道的稳态,胆汁酸-菌群轴异常与CAG伴IM的发生发展密切相关;胆汁酸-菌群轴与中医肝脾功能关系密切,是其正常发挥的物质基础,胆汁酸与肠道菌群的相互影响也体现了肝脾相关理论;肝失疏泄、脾失健运,肝脾失调是CAG伴IM的重要病机。故本文基于肝脾失调探讨胆汁酸-菌群轴对CAG伴IM的影响,以期为中西医结合防治CAG伴IM提供新的思考。

[关键词] 慢性萎缩性胃炎;肠上皮化生;肝脾失调;胆汁酸代谢;肠道菌群;胆汁酸-菌群轴

[中图分类号] R259.733.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0405-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.007

Effect of Bile Acid-Flora Axis on Chronic Atrophic Gastritis with Intestinal Metaplasia from Liver and Spleen Disorders

WANG Wenxiu¹, WANG Yujuan², YU Lili², LI Xiuli², BAI Shijie³, JIA Tianrui⁴

(1. The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Department of Spleen, Stomach and Hepatobiliary Diseases, Jinan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250012, China; 3. Department of Internal Medicine I, Chongqing Wulong District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 408500, China; 4. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract Chronic atrophic gastritis (CAG) is one of the common digestive diseases in clinical practice. Intestinal metaplasia (IM) refers to the pathological changes in which gastric mucosal epithelial cells are replaced by intestinal epithelial cells. Bile acids and intestinal flora axis maintain gastrointestinal homeostasis together, and bile acid-flora axis abnormalities are closely related to the occurrence and development of CAG

with IM. Bile acid-flora axis is closely related to traditional Chinese medicine (TCM) liver and spleen function, and is the material basis for its normal function. The interaction between bile acid and intestinal flora also reflects the theory of liver and spleen correlation. Meanwhile, the dysfunction of liver and spleen is an important pathogenesis of

[收稿日期] 2024-04-09

[基金项目] 山东省中医药科技项目重点项目(编号:2020Z28)

[作者简介] 王文秀, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 中医内科学脾胃方向。

[通信作者] 王玉娟, 副主任医师, 主要从事脾胃疾病的中西医结合治疗。邮箱: yujuanwang2004@126.com。

CAG with IM. Therefore, this paper discusses the effect of bile acid-flora axis on CAG with IM based on liver and spleen disorders, in order to provide new thinking for the prevention and treatment of CAG with IM by combining TCM and western medicine.

Keywords chronic atrophic gastritis; intestinal metaplasia; liver and spleen disorder; bile acid metabolism; intestinal flora; bile acids-intestinal flora axis

慢性萎缩性胃炎(CAG)是临床常见消化系统疾病之一,内镜下可见胃黏膜红白相间,以白相为主,皱襞变平甚至消失,部分黏膜血管显露,可伴有黏膜颗粒或结节状等表现^[1]。肠上皮化生(IM)是指正常胃黏膜上皮细胞被肠型上皮细胞所取代的病理形态学改变。目前国内外普遍认可正常胃黏膜-慢性浅表性胃炎-慢性萎缩性胃炎-肠上皮化生-不典型增生-胃癌的演变模式^[2]。CAG和IM属于胃癌前病变的范畴,与胃癌的发生密切相关^[3]。一项研究表明,相较于印度人、西班牙人、越南人、日本人,中国人消化系统疾病的患病率偏高,并且具有消化系统疾病症状的患者CAG和IM患病率分别为8.1%、26.0%^[4]。因此,作为胃炎向胃癌演变的关键环节,防治CAG伴IM将对延缓病情进展和阻断胃癌的发生起到至关重要的作用。

CAG伴IM多属中医胃脘痛、痞满、呃逆等范畴,以胃脘疼痛、脘腹胀满、恶心嗝气等为主要临床表现,病变脏腑主要在胃,与肝脾密切相关。胃肠道的稳态受胆汁酸和肠道细菌的联合调节^[5]。近年来,胆汁酸代谢-肠道菌群对CAG胃黏膜的影响是临床研究的热点,胆汁酸与肠道菌群的相互作用与肝脾生理病理密切相关。本文基于肝脾失调探讨胆汁酸-菌群轴对CAG伴IM的影响,以期为中西医结合防治CAG伴IM提供新的思考。

1 肝脾失调与CAG伴IM

1.1 理论基础

CAG伴IM病变脏腑主要在胃,同肝、脾两脏关系密切。“肝脾相关”理论最早见于《黄帝内经》“五脏相关理论”,后世诸多医家也不断从理论与实践上阐发肝脾相关理论。“百病皆生于气”,气机畅,人体健,气不畅,病始生。董仲舒在《春秋繁露·五行之义》中提到,脾胃居于中,为中气之本,人体气机的调畅有赖于中焦脾胃升降功能。《素问·厥论》言“脾主为胃行其津液”,若外邪侵袭、饮食不节、情志失调等致使脾

运化升清功能失常,则胃受纳降浊的功能随之受影响,脾失升清,胃失降浊,中焦气机升降失常,病由此生。赵献可《医贯》认为,脾胃运化功能的正常发挥有赖于肝之少阳相火的温煦^[6]。肝的主要生理功能为主疏泄:肝主疏泄首先体现在调畅气机,肝郁则疏泄失司,气机不畅,乘犯脾胃,发而为病;《血证论》中指出肝主疏泄还体现在其协助脾胃消化,肝不仅调畅脾升胃降,还控制胆汁的分泌与排泄,胆汁分泌排泄异常则加重本病进展。简言之,肝脾调和,则土旺木荣,肝脾失调,则土虚木郁,发为本病。

1.2 临床研究

首先,在药物归经上,对中医药治疗CAG伴IM用药规律的研究指出,高频药物以入脾、胃、肝、肺经居多^[7-8];并有研究指出CAG伴IM的治疗方药中多伍香附、柴胡、白芍等肝经药物以行气血、畅经络^[9-10]。其次,在证型上,有研究发现CAG伴IM临床常见证型中肝胃不和证占比较多^[11],诸多医家认为肝脾不和对CAG伴不同程度IM或不典型增生阶段的病机有重要影响^[12-14],且有研究发现,在肠上皮化生率、上皮瘤变率等方面,诸多证型中肝脾不和证亦占比较多^[15]。最后,在治法上,调和肝脾法治疗CAG伴IM多有成效。如王晖采用围魏救赵之四逆散合异功散加减^[14],邱明义以疏肝和胃之四逆温中汤治疗^[16],均取得较好疗效。李贝等^[17]则选用乌梅丸治疗,乌梅酸入肝,可养阴柔肝、补肝体、抑肝木,以制肝疏泄太过而克脾土,脾舒则运化功能正常,水谷得化,津液得行。

2 胆汁酸-菌群轴与中医肝脾功能密切相关

脾乃气血生化之源,是机体消化吸收与免疫防御的基础,脾与肠道菌群之间存在紧密联系。肠道菌群在人体的消化过程和代谢调节中起关键作用^[18],人体正常肠道微生物菌群参与饮食物的消化、吸收、代谢与排泄,并将消化吸收的物质转化成为人体所需要的营养物质以营养全身,这与脾主运化的

功能一致,可见其与脾密切相关。《灵枢·五癯津液别》载“脾为之卫”,卫即防御保护之意,脾运化水谷精微,将其化生为气血以营养肌肉皮毛,充实人体卫气,增强人体抵抗病邪的能力;肠道菌群也有免疫与生物拮抗的作用^[19],其本身可以作为抗原刺激机体产生“天然抗体”,而“天然抗体”再通过竞争与产生有害物质等方式,使肠道菌群抵抗致病菌的定植,或将其杀灭,可见肠道菌群免疫防御功能与“脾为之卫”有一定联系。脾主升清,胃主降浊,清升浊降,气机通畅,若脾胃运化失职,则出现腹胀、恶心、腹泻等症;肠道菌群紊乱也会出现腹泻、便秘等消化系统疾病。研究发现脾虚大鼠肠道菌群分布失衡,芽孢杆菌数量增多,而梭菌纲、 α -变形菌纲、放线菌纲数量减少^[20];另有研究表明四君子汤、参苓白术散、七味白术散等健脾方剂有助于调节肠道菌群^[21]。例如,丁维俊等^[22]研究发现参苓白术散可扶植脾虚小鼠体内水平异常低下的厌氧菌类杆菌、乳杆菌,抑制大肠埃希菌等需氧菌,以此发挥肠道菌群调节作用;香砂六君子汤可使双歧杆菌、乳酸杆菌等数量增多,肠杆菌、肠球菌等减少,以调节紊乱的肠道微生态^[23]。由上可见,肠道菌群的平衡与中医学脾功能密切相关。

胆汁酸是胆汁的主要成分,胆汁储藏于胆,排泄到肠腔中以促进机体对食物的消化吸收。中医学肝主疏泄包含肝脏分泌胆汁功能^[24],肝胆互为表里,肝之余气化生为胆汁,胆汁的分泌排泄是肝主疏泄功能的体现。李鸣等^[25]通过论述胆汁酸信号与代谢、情绪、循环、生殖等的关系,认为胆汁酸生物信号极有可能是理解肝主疏泄功能的纽带。多项研究表明疏肝法可增加胆汁酸的分泌,调节胆汁酸代谢^[26-27]。肝主疏泄的生理功能还体现在其可调节脾胃之气的升降,由此来帮助食物的消化吸收,脾胃升降之机调畅则水谷精微运化正常,反之,则出现腹胀、纳呆等症。综上,胆汁酸和肠道菌群与肝脾生理病理状态密切相关。

3 胆汁酸-菌群轴与CAG伴IM

3.1 胆汁酸与肠道菌群

胆汁酸是一组羟基化的类固醇酸,是胆汁的主要成分,在哺乳动物中已鉴定出约80种已知的胆汁酸,其中包括肝脏合成的胆汁酸和依赖于肠道细菌的次级胆汁酸^[28]。人体内的胆汁酸由游离型胆酸、初级结合型胆酸以及次级游离胆酸三种组成。其中

游离型胆酸是由胆酸(CA)和鹅去氧胆酸(CDCA)组成^[29],初级结合型胆酸由牛磺鹅脱氧胆酸、甘氨酸鹅脱氧胆酸、牛磺胆酸以及甘氨酸胆酸组成,次级游离胆酸由石胆酸(LCA)和脱氧胆酸(DCA)组成。肠道中的许多细菌参与胆汁酸的合成与代谢,参与方式包含以下方面^[5]。①去共轭:通过胆盐水解酶(BSH)将共轭胆汁酸水解为游离型胆酸和甘氨酸或牛磺酸。②脱羟基:初级胆汁酸(CA和CDCA)分别生物转化为次级游离胆酸(DCA和LCA)。其过程包括由几种酶和胆汁酸诱导(BAI)基因编码的胆汁酸转运蛋白催化的多个步骤。③氧化和异构化:在肠道细菌 α/β -羟基类固醇脱氢酶(HSDH)的作用下,初级胆汁酸产生含氧胆汁酸中间体,改变胆汁酸的立体特异性,降低其毒性,富集胆汁酸类型。肠道菌群不仅在胆汁酸的代谢中起到重要作用,还参与调节胆汁酸的合成和运输。

胆汁酸的储存和组成也调节肠道细菌的生长和数量^[5],其对肠道菌群的影响可概括为以下两方面。①胆汁酸能用胆汁酸代谢酶刺激或抑制胆酸敏感细菌的生长,从而维持肠道菌群的稳态和肠道屏障功能,防止细菌迁移^[5]。胆汁酸激活的法尼醇X受体(FXR)负调节胆汁酸合成,并诱导诱生型一氧化氮合酶(iNOS)和白细胞介素-18(IL-18)抑制细菌过度生长,维持肠上皮层的完整性^[30]。②胆汁酸影响肠道菌群的结构。Xiong等^[31]发现胆汁酸不仅可以对肠道菌群的多样性和群落演替产生影响,还可影响厚壁菌门与拟杆菌门的比例。

3.2 胆汁酸-菌群轴对CAG伴IM的影响

3.2.1 胆汁酸代谢对CAG伴IM的影响

CAG伴IM的发病与胆汁反流显著相关,且胆汁反流能加重IM的严重程度,是发生IM的重要因素之一。研究表明胆汁酸对IM的影响可能与以下机制相关。①尾型同源框转录因子2(CDX2)。Yue等^[32]研究发现胆汁酸可通过RNA去甲基化酶ALKB同源物5/重组锌指蛋白333/核转录因子 κ B(ALKBH5/ZNF333/NF- κ B)通路调控CDX2的表达,参与IM的发展过程。另有研究指出鹅去氧胆酸可通过激活其受体FXR来上调CDX2的表达,从而促进IM的发生发展^[33]。②性别决定基因相关转录因子2(SOX2)。Yuan等^[34]发现胆汁酸可刺激胃上皮细胞上调miR-21的表达以抑制SOX2的表达,减弱其对CDX2的抑

制作用,增强CDX2的活性,促进IM的发生,可见由SOX2与CDX2构成的调控网络在IM的发生发展中起重要作用^[35]。③FXR。研究发现胆汁酸通过FXR/锌指家族核转录因子2(SNAI2)/miR-1轴来调控组蛋白去乙酰化酶6/肝细胞核因子4 α (HDAC6/HNF4 α)环,进而参与IM的发生发展^[36-37]。④胆汁酸G蛋白偶联受体5(TGR5)。Jin等^[38]研究表明TGR5-信号转导及转录活化因子3(STAT3)-Krüppel样因子(KLF)5调节信号对暴露于胆汁酸的胃上皮细胞中IM表型的产生至关重要。⑤miRNA。Li等^[39]研究发现microRNA-92a-1-5p通过靶向胆汁酸诱导的胃肠化生中的叉头框转录因子D1(FOXD1)来增加CDX2。由上述可见,胆汁酸对CAG伴IM的影响是多通路多机制的。

3.2.2 肠道菌群对CAG伴IM的影响

肠道菌群的紊乱与CAG胃黏膜病理演变密切相关。肠道菌群不仅可通过参与胆汁酸代谢对CAG伴IM产生影响,还可通过自身的组成结构影响胃黏膜的病理改变,甚至参与癌变的发生。有研究表明,胃癌的发生与有益细菌的消耗和条件病原体的富集有关^[40]。人体肠道中定植有许多细菌,生理状态下,肠道中的有益菌与有害菌处于平衡状态,而肠道菌群紊乱会对CAG胃黏膜的病理演变产生作用。如有害菌属Dorea与CAG的炎症加剧有关^[41];厚壁菌门是一大类细菌,厚壁菌门细菌减少会导致炎症应激反应,故其也是CAG伴IM病变的危险因素^[42];另有研究指出肠道菌群失调可上调Toll样受体、NOD样受体的表达,影响宿主免疫调节、增强炎症反应、抑制细胞凋亡而促进胃肠肿瘤的发生发展^[43]。

3.2.3 基于肝脾失调干预胆汁酸-菌群轴以治疗CAG伴IM的现代医学研究

Liu等^[44]先利用代谢组学和独特的差异代谢物筛选策略筛选出胆酸、脱氧胆酸、甘氨酸脱氧胆酸、牛磺鹅脱氧胆酸4个主要差异代谢物,随之发现胆汁酸代谢在小建中汤疗效中起关键作用;再通过分子对接验证了差异代谢物与胆汁酸相关靶点之间的关系;最后通过16srRNA技术筛选出丁酸单胞菌、脱硫弧菌、拟杆菌、副拟杆菌、醋酸杆菌和另枝菌,发现它们与胆汁酸代谢密切相关,以此进一步说明小建中汤对肠道菌群多样性的调控与胆汁酸代谢密切相关,认为临床中可通过调节肠道菌群与胆汁酸代谢

治疗CAG。另一项研究也通过相同的实验方法表明黄芪建中汤能够显著改善CAG模型大鼠盲肠内容物的代谢谱,如提高甘氨酸脱氧胆酸、甘氨酸胆酸等的丰度,还能重塑肠道菌群结构,以此起到治疗CAG的作用^[45]。Sun等^[46]通过网络药理学预测与实验验证提示加减柴芍六君子汤可通过干预相关信号通路改善胆汁酸诱导的胃肠上皮化生,是治疗和逆转IM的潜在中药处方。以上研究为基于肝脾失调干预胆汁酸-菌群轴以治疗CAG伴IM提供了理论支撑。

4 结束语

CAG伴IM是重要的胃癌前病变,有效治疗CAG伴IM对于延缓病情进展至关重要。目前CAG的发病机制尚不完全明确,西医以根除幽门螺杆菌感染、保护胃黏膜、促进胃动力以及补充适量维生素等治疗为主。近些年,中医药在治疗CAG伴IM方面取得了较好疗效。胆汁酸-菌群轴可维持胃肠道的稳态,并是中医肝脾功能正常发挥的物质基础,与CAG伴IM的发生发展密切相关。本文积极探索了胆汁酸-菌群轴、CAG伴IM、中医肝脾之间的高度关联性,以期为中西医结合治疗CAG伴IM提供更多思路。

[参考文献]

- [1] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性萎缩性胃炎中西医结合诊疗共识意见(2017年)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2018,26(2):121-131.
- [2] ENGEL G L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine [J]. Psychodyn Psychiatry, 2012,40(3):377-396.
- [3] 中华中医药学会脾胃病分会,中华医学会消化病学分会消化肿瘤协作组,中华医学会消化内镜学分会早癌协作组,等. 中国整合胃癌前病变临床管理指南[J]. 胃肠病学,2021,26(2):91-111.
- [4] 王亚杰,国嵩,杨洋,等. 慢性萎缩性胃炎的流行病学及其危险因素分析[J]. 中国中西医结合消化杂志,2019,27(11):874-878.
- [5] GUO X H, OKPARA E S, HU W T, et al. Interactive relationships between intestinal flora and bile acids[J]. Int J Mol Sci,2022,23(15):8343.
- [6] 丁站新,宋雅芳,刘友章. 肝脾相关理论的阐发探微[J]. 福建中医药,2013,44(3):3-5.
- [7] 管学林. 基于数据挖掘的中医药治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的证治规律研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2023.
- [8] 农复香. 基于数据挖掘探讨中医药治疗慢性萎缩性胃炎

- 伴肠上皮化生的用药规律[D]. 南宁:广西中医药大学, 2023.
- [9] 高奎亮,李吉彦,解建国. 慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生中医治疗进展[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(4): 363-366.
- [10] 纪天舒,袁泉,王苏童,等. 探讨慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生的用药规律信息学研究[J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7):86-93.
- [11] 傅阿芬. 慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生与中医证型的关系研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2010.
- [12] 贾良林,梁国英,单葳葳,等. 谢晶日教授治疗慢性萎缩性胃炎伴肠化经验浅析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(1):67-69.
- [13] 战文翔,孙雪萍,李红. 裘沛然教授治疗慢性胃炎的经验[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(4):662-663.
- [14] 陈靓,唐可伟,陈霞波,等. 王晖运用病机分层理论治疗慢性萎缩性胃炎证治经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(7):3475-3477.
- [15] 李强斌,安云,陈伟刚. 慢性萎缩性胃炎中医证型与癌变风险的相关性研究[J]. 湖南中医杂志, 2021, 37(8): 9-11.
- [16] 马莹,陶春晖. 邱明义教授治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生经验[J]. 环球中医药, 2021, 14(2):292-295.
- [17] 李贝,陈秀妹,郑冬雪,等. 寒热同调法治疗慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生体会[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(17):7-9, 28.
- [18] ÁLVAREZ J, FERNÁNDEZ REAL J M, GUARNER F, et al. Gut microbes and health [J]. *Gastroenterol Y Hepatol Engl Ed*, 2021, 44(7):519-535.
- [19] 王文炎,梁凤霞. 基于脾胃理论探讨“肠道微生物菌群为后天之本”[J]. 世界中医药, 2020, 15(20): 3062-3064.
- [20] 郑昊龙,陈丝,宋因,等. 脾虚模型大鼠肠道菌群分布及时效性研究[J]. 中医杂志, 2020, 61(14):1262-1267.
- [21] 马祥雪,王凤云,符竣杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(5):210-215.
- [22] 丁维俊,周邦靖,翟慕东,等. 参苓白术散对小鼠脾虚模型肠道菌群的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2006, 29(8):530-533.
- [23] 刘名波. 香砂六君子汤对脾虚泄泻免疫功能和肠道微生态的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
- [24] 周怡驰,胡世平,晏军,等. 基于肠-肝轴与肝病实脾理论探讨脂肪肝的发病与治疗思路[J]. 新中医, 2021, 53(14):186-189.
- [25] 李鸣,马重阳. 基于胆汁酸信号探讨中医“肝主疏泄”的生物学基础[J]. 山西中医药大学学报, 2023, 24(1): 110-113.
- [26] 詹雪晶,蔡霏,刘秀芳,等. 小叶黑柴胡茎叶总黄酮对ANIT所致肝内胆汁淤积大鼠的影响[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6):780-783.
- [27] 王克茹. 调肝利胆合剂的利胆作用及对胆汁成分影响的实验研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学, 2019.
- [28] TICHO A L, MALHOTRA P, DUDEJA P K, et al. Intestinal absorption of bile acids in health and disease [J]. *Compr Physiol*, 2019, 10(1):21-56.
- [29] BOGATYREV S R, ROLANDO J C, ISMAGILOV R F. Self-reinoculation with fecal flora changes microbiota density and composition leading to an altered bile-acid profile in the mouse small intestine [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1):19.
- [30] INAGAKI T, MOSCHETTA A, LEE Y K, et al. Regulation of antibacterial defense in the small intestine by the nuclear bile acid receptor [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(10):3920-3925.
- [31] XIONG F, WU S G, ZHANG J, et al. Dietary bile salt types influence the composition of biliary bile acids and gut microbiota in grass carp [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:2209.
- [32] YUE B, CUI R, ZHENG R Z, et al. Essential role of ALKBH5-mediated RNA demethylation modification in bile acid-induced gastric intestinal *Metaplasia* [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 26:458-472.
- [33] ZHOU H N, NI Z, LI T, et al. Activation of FXR promotes intestinal *Metaplasia* of gastric cells via SHP-dependent upregulation of the expression of CDX2 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5):7617-7624.
- [34] YUAN T, NI Z, HAN C, et al. SOX2 interferes with the function of CDX2 in bile acid-induced gastric intestinal *Metaplasia* [J]. *Cancer Cell Int*, 2019, 19:24.
- [35] XU Y, WATANABE T, TANIGAWA T, et al. Bile acids induce cdx2 expression through the farnesoid x receptor in gastric epithelial cells [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2010, 46(1):81-86.
- [36] WANG N, WU S R, ZHAO J, et al. Bile acids increase intestinal marker expression via the FXR/SNAI2/miR-1 axis in the stomach [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2021, 44(5):1119-1131.

(下转第415页)

论著·临床研究

针药结合治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证患者临床观察

吴海洋,王颖,王海涛,计海生

(安徽中医药大学第二附属医院,安徽 合肥 230061)

[摘要] 目的:探究针药结合治疗脑梗死恢复期气虚血瘀证患者的疗效及对血脂代谢、血清同型半胱氨酸(Hcy)的影响。方法:将60例脑梗死恢复期气虚血瘀证患者按随机数字表法分为对照组和观察组,每组各30例。对照组接受通督调神针刺结合抗血小板聚集、稳定斑块、活血化瘀和营养脑神经等对症处理及二级预防治疗;观察组在对照组基础上加服小续命汤加减。两组均连续治疗2周。观察比较两组临床疗效、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、Barthel指数评分、中医证候评分和Hcy、血脂[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。结果:治疗后观察组总有效率90.00%,对照组80.00%,两组疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组NIHSS评分、中医证候评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组Barthel指数评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);两组LDL-C、TG、TC、Hcy水平均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组HDL-C水平均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。结论:针药结合能改善脑梗死恢复期气虚血瘀证患者肢体功能障碍,提高患者生活质量,降低血脂和Hcy水平。

[关键词] 脑梗死恢复期;气虚血瘀证;通督调神针;小续命汤;针药结合;血脂;同型半胱氨酸

[中图分类号] R277.733;R246.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0410-06

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.008

Clinical Observation of Combination of Acupuncture and Medicine in Treatment of Patients with Qi Deficiency and Blood Stasis Syndrome in Convalescent Period of Cerebral Infarction

WU Haiyang, WANG Ying, WANG Haitao, JI Haisheng

(The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230061, China)

[收稿日期] 2024-11-23

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:81973933);安徽省高等学校科学研究项目(编号:2022AH050503);安徽省卫生健康科研项目(编号:AHWJ2023A20030);安徽中医药大学临床科研项目(编号:2021efylc11);2024年安徽省教育厅青年教师国内访学项目(编号:JNFX2024024)

[作者简介] 吴海洋,副主任医师,主要从事针刺的临床应用及机制研究。

[通信作者] 王颖,主任医师,博士研究生导师,主要从事针刺的临床应用及机制研究。邮箱:zhenjiu205@126.com。

Abstract Objective: To investigate the clinical efficacy of the combination of acupuncture and medicine in the treatment of patients with qi deficiency and blood stasis syndrome in convalescent period of cerebral infarction and its effect on blood lipid metabolism and serum homocysteine (Hcy). **Methods:** A total of 60 patients with qi deficiency

and blood stasis syndrome in convalescent period of cerebral infarction were divided into the control group and the observation group according to random number table method, with 30 cases in each group. The control group received Tongdu Tiaoshen acupuncture combined with the symptomatic treatment and secondary prevention treatment of anti-platelet aggregation, stabilizing plaque, promoting blood circulation and removing blood stasis and nourishing cerebral nerves. The observation group was supplemented with modified Xiaoxuming Decoction(小续命汤) on the basis of the treatment of the control group. Both groups were treated continuously for 2 weeks. The clinical efficacy, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, Barthel index score, traditional Chinese medicine(TCM) syndrome score, Hcy, blood lipid [low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglyceride(TG), total cholesterol(TC), high density lipoprotein cholesterol(HDL-C)] levels of the two groups were observed and compared. **Results:** After treatment, the total effective rate was 90.00% in the observation group and 80.00% in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, NIHSS score and TCM syndrome score of both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). The Barthel index score in both groups was higher than that before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). LDL-C, TG, TC and Hcy levels in both groups were lower than those before treatment, and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). HDL-C level in both groups was higher than that before treatment, and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The combination of acupuncture and medicine can improve the limb dysfunction of patients with qi deficiency and blood stasis syndrome in the convalescent period of cerebral infarction, promote the quality of life of patients, and reduce the level of blood lipids and Hcy.

Keywords convalescent period of cerebral infarction; qi deficiency and blood stasis syndrome; Tongdu Tiaoshen acupuncture; Xiaoxuming Decoction; combination of acupuncture and medicine; blood lipid; homocysteine

脑梗死为发达国家三大死亡原因之一,也是导致严重残疾的主要原因,目前是我国排名首位的死因^[1]。脑梗死患者发病后前3个月为神经功能最佳恢复期,因此把握时间窗综合治疗是减轻后遗症、提高脑梗死恢复期患者生活质量的关键^[2]。对于脑梗死恢复期的治疗,西医目前尚未有特效治疗方案,而且不良反应较多,远期疗效不佳。

脑梗死恢复期中医治疗方法众多且优势显著,如针刺、艾灸、推拿、中药及导引术等,整体施治,具有多层次、多靶点的作用特点,在改善临床症状和提高远期疗效方面均有积极作用^[3]。脑梗死属于中医学中风范畴,恢复期多见本虚标实之证,其中气虚血瘀证是主要证型^[4]。

本团队前期研究发现小续命汤联合通督调神针刺对各时期气虚血瘀型脑卒中均有疗效,但对于脑梗死恢复期并未过多关注,此次研究将进一步观察针药结合治疗气虚血瘀型脑梗死恢复期的临床疗

效,以及对血脂代谢、血清同型半胱氨酸(Hcy)的影响,为今后针药结合治疗脑梗死恢复期提供新的思路及科学依据,报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取2020年1月至2024年5月就诊于安徽中医药大学第二附属医院的脑梗死恢复期气虚血瘀证患者,共60例,采用随机数字表法分为对照组和观察组各30例。观察组男25例,女5例,年龄41~81岁,平均(58.04±5.60)岁,其中合并高Hcy血症者20例,合并心房颤动者8例,合并高脂血症者16例;对照组男22例,女8例,年龄41~82岁,平均(63.17±13.61)岁,其中18例合并高Hcy血症,6例合并心房颤动,12例合并高脂血症。两组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究通过安徽中医药大学第二附属医院伦理审查(伦理批号:2024-zj-08)。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

符合2023年《中国脑血管病临床管理指南》^[5]相关标准,同时经颅脑CT或MRI确诊为脑梗死。

1.2.2 中医辨证分型标准

参考《中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)》^[6]判定气虚血瘀证。

1.3 纳入、排除及剔除、脱落标准

1.3.1 纳入标准

①符合上述诊断标准;②发病2周~6个月;③年龄40~83岁;④近期再无新发脑梗死或急性脑出血;⑤受试者自愿加入研究,并签署知情同意书。

1.3.2 排除标准

①心、肺等重要脏器功能衰竭;②既往有癫痫病史、肿瘤史、脑外伤史;③妊娠期或者哺乳期妇女;④合并有严重肝、肾、造血系统疾病;⑤不能配合治疗及随访困难者。

1.3.3 剔除和脱落标准

①因各种原因更改治疗方案,影响研究有效性及安全性者;②未能完成完整研究治疗方案者;③临床资料不完整影响疗效判断者。

1.4 治疗方案

1.4.1 对照组

根据2023年最新英国卒中临床指南^[7],进行抗血小板聚集、稳定斑块、活血化瘀和营养脑神经等对症处理及二级预防治疗,同时接受通督调神针刺。选穴:取百会、印堂、大椎三穴通调督脉,培养神气;局部取穴双侧风池、合谷,患侧曲池、肩髃、肩髃、阳陵泉、三阴交、太冲。嘱患者先取坐位,采用0.25 mm×25.00 mm不锈钢毫针(苏州天协)针刺大椎穴,针尖向下斜刺16~30 mm,采用捻转平补平泻法,不留针。后嘱患者仰卧位,采用0.30 mm×40.00 mm毫针,先后针刺印堂、百会、风池、合谷、曲池、肩髃、肩髃、阳陵泉、三阴交、太冲,针刺得气后,采用小幅度提插捻转平补平泻法,各行针1 min,留针20~30 min。每日1次,7 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.4.2 观察组

在对照组基础上予小续命汤加减,所有中药材来源于安徽中医药大学第二附属医院(安徽省针灸

医院)中药房。方药组成:生黄芪30 g,生麻黄9 g,嫩桂枝9 g,炒白芍9 g,正川芎9 g,生黄芩9 g,苦杏仁9 g,炮附子(先煎)10 g,炙甘草9 g,人参10 g,木防己9 g,防风15 g,生姜15 g。可根据临床症状酌情加减,住院期间由我院中药房煎药室统一配药,真空封装,每袋200 mL,早晚各温服1袋,7 d为1个疗程,连续治疗2个疗程。

1.5 疗效评价

依据2023年发布的《脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准》^[8]进行临床疗效评价。

1.6 观察指标

1.6.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[9]

根据NIHSS对患者神经功能缺损程度进行系统评分。总分0~45分,得分与神经功能缺损程度成正比。

1.6.2 Barthel指数评分

应用Barthel指数评估患者日常生活能力。日常生活自理者,100分;生活基本可以自理,轻度功能障碍者,61~99分;生活需要帮助,中度功能障碍者,41~60分;生活依赖明显,重度功能障碍者,≤40分。

1.6.3 中医证候评分

分别于治疗前后参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]对中医证候进行评分,按照无轻中重记0、1、2、3分。

1.6.4 血脂代谢及Hcy检测

使用全自动生化分析仪检测Hcy水平和血脂代谢相关指标[低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)]水平。

1.7 安全性评价

记录治疗过程中发生的不良反应,主要包括晕针、局部血肿等,并及时给予对症治疗。

1.8 统计学方法

运用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。服从正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,满足方差齐性采用 t 检验,方差不齐时采用校正 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对 t 检验;计数资料采用例数和百分比(%)表示,等级资料比较采用Wilcoxon秩和检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后对照组总有效率80.00%,观察组90.00%,两组整体疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组治疗前后NIHSS、Barthel指数评分比较

两组治疗前NIHSS、Barthel指数评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后两组NIHSS评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$);两组Barthel指数评分均较治疗前升高,且观察组高于对照组($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组治疗前后中医证候评分比较

治疗前两组中医证候评分比较,差异无统计学

意义($P>0.05$)。治疗后两组中医证候评分均较治疗前降低,且观察组低于对照组($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组治疗前后血脂及Hcy水平比较

治疗后两组患者LDL-C、TG、TC、Hcy水平均较治疗前降低,HDL-C水平均较治疗前升高($P<0.05$),且组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 不良反应发生情况

对照组、观察组分别有3例患者出现皮肤血肿,及时处理后血肿渐消,未对后续治疗产生影响,除此外无不良反应出现。

3 讨论

脑梗死为神经内科常见疾病,主要因脑部血流

表1 两组脑梗死恢复期气虚血瘀证患者临床疗效比较

组别	例数	基本痊愈	显著疗效	有效	无效	总有效例(占比%)
对照组	30	0(0)	6(20.00)	18(60.00)	6(20.00)	24(80.00)
观察组	30	2(6.67)	10(33.33)	15(50.00)	3(10.00)	27(90.00)

注:Wilcoxon秩和检验结果显示,两组疗效比较, $P<0.05$ 。

表2 两组脑梗死恢复期气虚血瘀证患者NIHSS、Barthel指数评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	NIHSS评分	Barthel指数评分
对照组	30	治疗前	18.63±3.23	40.50±5.27
		治疗后	12.37±3.83*	52.40±6.55*
观察组	30	治疗前	16.53±2.87	38.60±4.31
		治疗后	9.50±2.91**	63.20±6.52**

注:NIHSS为美国国立卫生研究院卒中量表。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

表3 两组脑梗死恢复期气虚血瘀证患者中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	偏身不遂	言语不利	头晕乏力
对照组	30	治疗前	2.07±0.45	1.97±0.49	2.13±0.43
		治疗后	1.77±0.43*	1.77±0.50*	1.60±0.57*
观察组	30	治疗前	2.17±0.47	2.03±0.49	2.06±0.45
		治疗后	1.50±0.51**	1.47±0.51**	1.40±0.50**

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

表4 两组脑梗死恢复期气虚血瘀证患者血脂及Hcy水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	LDL-C/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	TC/(mmol/L)	HDL-C/(mmol/L)	Hcy/(μ mol/L)
对照组	30	治疗前	4.48±0.14	2.27±0.16	5.38±0.23	1.21±0.12	15.13±2.24
		治疗后	3.27±0.19*	1.80±0.21*	4.18±0.18*	1.92±0.16*	10.25±1.98*
观察组	30	治疗前	4.29±0.14	2.33±0.22	4.83±0.36	1.58±0.09	12.18±2.01
		治疗后	2.06±0.12**	1.05±0.13**	2.78±0.21**	2.13±0.12**	9.32±2.15**

注:LDL-C为低密度脂蛋白胆固醇,TG为甘油三酯,TC为总胆固醇,HDL-C为高密度脂蛋白胆固醇,Hcy为同型半胱氨酸。与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,** $P<0.05$ 。

受阻,缺血、缺氧导致局限性脑组织缺血性坏死或软化,具有进展快、高致残率等特点。急性期无禁忌证最佳治疗方案为溶栓治疗,尽早治疗疗效显著。发病2周至6个月为脑梗死恢复期,西医以常规对症处理结合二级预防治疗为主,包括抗血小板聚集、抗动脉硬化、稳定斑块等。脑梗死恢复期治疗不及时或者治疗方案欠佳,则会遗留如偏瘫、吞咽困难、肌张力障碍、血管性痴呆等严重后遗症。长期临床观察发现单纯西医药物或器械康复治疗远期疗效不佳,影响患者心理状态及生活质量。

脑梗死属中医学中风范畴,中风分型颇多,临床实践中发现气虚血瘀证较为多见。气虚夹邪易壅塞脉道导致血瘀,形成气虚血瘀证^[11]。故本病治疗的重点在于心脑,以气血双调,平衡阴阳,恢复脑神为其中关键。

课题组在前期临床及基础研究中已多次证实通督调神针刺结合小续命汤治疗脑血管疾病的疗效,但未进行分期观察,故本次临床研究探讨其治疗脑梗死恢复期的疗效。通督调神针刺主选督脉腧穴印堂、百会、大椎配合患肢经脉常用腧穴。督脉统领全身阳经经气,过巅入脑,温调神气。百会又名“三阳五会”,具有开窍醒脑、回阳固脱之效;印堂又称“上丹田”“光明”等,具有通五窍、镇神明之功;大椎又名“诸阳之会”“百劳”,具有疏通经络、调智醒神之效;三穴共奏温通经络、醒神开窍之力。续命汤源自《金匱要略》,后经《小品方》收录,再经孙思邈调整药物组成命名为“小续命汤”,该方主要由麻黄汤、还魂汤和桂枝汤三首经典方剂化裁而成,方中重用黄芪、人参以补气,气复返则生,四肢百脉血运可通;防己、防风、麻黄、苦杏仁及生姜行气分,宣肃宗气、祛风开腠理;川芎、白芍行血分以息风散瘀,同时温经行血通络、养血滋阴,使气血相补相生;黄芩、白芍敛阴降火,以制附子之热。中风的发展过程为由外及内,单用解表之药难以祛除深部邪气,需配合附子峻烈入里之性,透达内外,使正气得续,故名续命汤。全方内外兼顾,具扶正固本、益气行血化瘀、祛风化痰之功效,温运阳气之法贯穿始终,所谓治病必求于本。

如上,通督调神针刺结合小续命汤针药并用共奏益气温阳、活血通络之功,促进机体脏腑功能恢复。荆徐波等^[12]运用电针联合小续命汤治疗中风后偏瘫患者,结果显示NIHSS评分、中医证候积分较治

疗前明显好转,具有临床意义。张清^[13]以小续命汤加减联合针刺治疗缺血性脑卒中,结果显示联合治疗方案对各项指标的改善都优于对照组方案。冯鹏超等^[14]利用开窍通络针刺联合小续命汤加减治疗脑卒中恢复期患者,结果显示观察组NIHSS评分、血液流变学及红细胞沉降率等指标水平均低于对照组,各项功能评分均高于对照组。丁亮吾等^[15]运用针刺联合小续命汤治疗脑梗死后肢体功能障碍,获效满意。可见,小续命汤联合针刺治疗中风疗效确切,不仅可以改善血液中神经因子水平,配合功能锻炼还可促进患者肢体功能恢复,远期疗效显著,且无明显不良反应。

此外,本研究结果显示,治疗后观察组血脂及Hcy水平均明显改善,且作用效果优于对照组。有研究发现,血脂异常、Hcy升高与脑梗死发病关系密切^[16]。脂质过氧化后,Hcy会产生羟基自由基,可促进相关酶的降解,同时降低HDL-C、提高LDL-C水平,使血管壁的厚度增加,最终致管腔狭窄,引起血管闭塞性疾病^[16]。周媛媛等^[17]利用经颅多普勒超声检测脑血管狭窄与血脂水平的关系,结果发现血管狭窄组患者LDL-C、TC水平明显高于非血管狭窄组患者,且血管狭窄组中高脂血症患者比例接近70%。朱敏等^[18]运用中医思维分析不同中医证型缺血性脑卒中与血脂、Hcy之间的关系,结果发现各证型缺血性脑卒中患者血脂、Hcy均升高。因此,降低血脂和Hcy水平对于预防和治疗脑梗死具有重大意义。

综上所述,针药结合疗法可促进患者神经功能恢复,提升生活质量、生活信心,这可能与降低患者血脂和Hcy水平相关。但本研究也存在一定的缺陷,如样本量有限、观察时间较短、选取样本以轻症居多等,后续研究将细化治疗方案,进行多中心大样本研究,为临床科研提供更多帮助。

[参考文献]

- [1] 北京中西医结合学会神经内科专业委员会. 脑梗死急性期中西医结合诊疗专家共识[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2024, 22(7): 1153-1162.
- [2] 王耀顷, 曹健. 李可治疗中风经验[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(1): 30-31.
- [3] 章薇, 娄必丹, 李金香, 等. 中医康复临床实践指南·缺血性脑卒中(脑梗死)[J]. 康复学报, 2021, 31(6): 437-447.

- [4] 吴海洋,王颖,韩为. 通督调神针刺联合小续命汤加减治疗气虚血瘀型中风临床研究[J]. 山东中医杂志,2022,41(2):181-185.
- [5] 谭泽锋,刘丽萍,徐安定,等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选):第1章概述[J]. 中国卒中杂志,2023,18(7):817-821.
- [6] 中国中西医结合学会神经科专业委员会. 中国脑梗死中西医结合诊治指南(2017)[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):136-144.
- [7] 马瑛,路正钊,王拥军. 英国国家卒中临床指南2023版要点及解读——短暂性脑缺血发作及轻型缺血性卒中[J]. 中国卒中杂志,2023,18(12):1352-1356.
- [8] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准[J]. 中医药临床杂志,2023,35(10):2068-2069.
- [9] LYDEN P. Using the national institutes of health stroke scale[J]. Stroke,2017,48(2):513-519.
- [10] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准:ZY/T001.1—94[S]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [11] 苏紫威,马妍,周彦彰,等. 从“气虚血瘀”论探讨补阳还五汤治疗缺血性中风研究进展[J]. 时珍国医国药,2023,34(12):2991-2994.
- [12] 荆徐波,田龙,姚璐. 电针联合小续命汤加减治疗缺血性中风后偏瘫的临床疗效观察[J]. 基层中医药,2024,3(4):37-42.
- [13] 张清. 小续命汤加减联合针刺治疗缺血性脑卒中患者的临床效果分析[J]. 现代诊断与治疗,2023,34(16):2389-2391.
- [14] 冯鹏超,李伟,张霞,等. 开窍通络针刺联合小续命汤加减用于脑卒中恢复期疗效观察[J]. 中国药业,2022,31(2):94-96.
- [15] 丁亮吾,王新志. 小续命汤联合针刺治疗脑梗死后肢体功能障碍60例[J]. 河南中医,2020,40(7):1051-1053.
- [16] 张勇. 探究同型半胱氨酸与血脂的相关性及Hcy在脑梗死中的诊断价值[J]. 当代医学,2019,25(9):122-123.
- [17] 周媛媛,王珏,吴雪燕. 脑梗死患者经颅多普勒超声检测脑血管狭窄与血糖、血脂水平的关系[J]. 现代电生理学杂志,2019,26(4):203-207.
- [18] 朱敏,詹增土,王梅平. 缺血性中风中医证型分布与血脂、颈动脉超声征象及Hcy的相关性研究[J]. 世界中医药,2019,14(4):1046-1050.

(上接第409页)

- [37] WANG N, CHEN M, NI Z, et al. HDAC6/HNF4 α loop mediated by miR-1 promotes bile acids-induced gastric intestinal *Metaplasia* [J]. Gastric Cancer, 2021, 24(1):103-116.
- [38] JIN D C, HUANG K T, XU M, et al. Deoxycholic acid induces gastric intestinal *Metaplasia* by activating STAT3 signaling and disturbing gastric bile acids metabolism and microbiota [J]. Gut Microbes, 2022, 14(1):2120744.
- [39] LI T, GUO H Q, LI H, et al. microRNA-92a-1-5p increases CDX2 by targeting FOXD1 in bile acids-induced gastric intestinal *Metaplasia* [J]. Gut, 2019, 68(10):1751-1763.
- [40] YU C Y, SU Z Q, LI Y C, et al. Dysbiosis of gut microbiota is associated with gastric carcinogenesis in rats [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126:110036.
- [41] LI F, HAN Y H, CAI X K, et al. Dietary resveratrol attenuated colitis and modulated gut microbiota in dextran sulfate sodium-treated mice [J]. Food Funct, 2020, 11(1):1063-1073.
- [42] 宫健. 基于高通量测序的肠化生患者上消化道菌群研究[D]. 济南:山东大学,2019.
- [43] SHI N, LI N, DUAN X W, et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system [J]. Mil Med Res, 2017, 4:14.
- [44] LIU Y T, LIAN X, QIN X M. Bile acid metabolism involved into the therapeutic action of Xiaojianzhong Tang via gut microbiota to treat chronic atrophic gastritis in rats [J]. Phytomedicine, 2023, 109:154557.
- [45] ZHANG H, HUANG X Y, WANG G H, et al. Huangqi Jianzhong Tang treats chronic atrophic gastritis rats by regulating intestinal flora and conjugated bile acid metabolism [J]. Biomed Chromatogr, 2023, 37(11):e5721.
- [46] SUN Z Y, LIU Y N, DENG H Y, et al. Modified Chaishao Liujuanzi Decoction inhibits bile acid-induced gastric intestinal *Metaplasia*: from network prediction to experimental verification [J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(23):13998-14018.

八珍汤联合HAART治疗HIV/AIDS气血两虚证患者临床研究

周施施¹,高海英²,刘雯静¹,王永勤²,尹志红²,冯静²

(1. 山东第二医科大学临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 潍坊市人民医院感染性疾病科, 山东 潍坊 261044)

[摘要] 目的:探讨八珍汤联合高效抗反转录病毒疗法(HAART)治疗对气血两虚证人类免疫缺陷病毒感染/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者症状及生存质量的影响。方法:按随机数字表法将80例HIV/AIDS气血两虚证患者分为对照组和观察组各40例,观察组采用八珍汤联合HAART进行治疗,对照组采用HAART方案治疗。比较两组治疗前后症状体征积分、生存质量系列得分、体质量指数(BMI)及CD4⁺T淋巴细胞计数,评估治疗方案的安全性。结果:治疗后,两组患者症状体征积分较治疗前均降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P<0.05$);治疗后,观察组在总的健康感知程度、心理领域、社会关系领域及生存质量总分四个方面得分均较治疗前上升($P<0.05$),对照组社会关系领域及生存质量总分均较治疗前上升($P<0.05$),观察组生存质量总分及总的生活质量、生理、心理、环境得分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组BMI低于对照组($P<0.05$);治疗后,两组CD4⁺T淋巴细胞计数均上升($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$)。结论:八珍汤联合HAART治疗方案可以有效改善气血两虚证HIV/AIDS患者症状体征,提高生存质量,安全性好。

[关键词] 八珍汤;获得性免疫缺陷综合征;人类免疫缺陷病毒;气血两虚证;高效抗反转录病毒疗法

[中图分类号] R259.129.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0416-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.009

Clinical Study on Bazhen Decoction(八珍汤) Combined with HAART in the Treatment of HIV/AIDS Patients with Deficiency of Qi and Blood Syndrome

ZHOU Shishi¹,GAO Haiying²,LIU Wenjing¹,WANG Yongqin²,YIN Zhihong²,FENG Jing²

(1.School of Clinical Medicine,Shandong Second Medical University,Weifang 261053,China;2.Department of Infectious Diseases,Weifang People's Hospital,Weifang 261044,China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Bazhen Decoction(八珍汤) combined with highly active antiretroviral therapy(HAART) on the symptoms and quality of life of patients with human immunodeficiency virus infection/acquired immunodeficiency syndrome

(HIV/AIDS) with deficiency of qi and blood.

Methods: 80 HIV/AIDS patients with deficiency of qi and blood syndrome were divided into the control group and the observation group by using random number table method, with 40 cases in each group, the observation group was treated with

[收稿日期] 2024-12-29

[基金项目] 山东省医药卫生科技发展计划项目(编号:2017WS778);潍坊市卫生计生委科研项目(编号:wfw_s_2018_001)

[作者简介] 周施施,医学硕士,主要从事中西医结合治疗艾滋病的临床及基础研究。

[通信作者] 冯静,医学硕士,主任医师,主要从事中西医结合治疗艾滋病的临床及基础研究。邮箱:chililyl@163.com。

Bazhen Decoction combined with HAART, and the control group was treated with HAART. Symptom and sign scores, quality of life series scores, body mass index (BMI) and CD4⁺T lymphocyte count were compared between the two groups before and after treatment, and the safety of the treatment regimen was evaluated. **Results:** After treatment, the scores of symptoms and signs in both groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the observation group was lower than the control group ($P < 0.05$). After treatment, the total health perception degree, psychological field, social relation field and total score of quality of life in the observation group were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the social relation field and total score of quality of life in the control group were increased compared with those before treatment ($P < 0.05$). The total score of quality of life and the scores of overall quality of life, physiology, psychology and environment in the observation group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, BMI of the observation group was lower than that of the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD4⁺T lymphocyte count increased in both groups ($P < 0.05$), and the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bazhen Decoction combined with HAART can effectively relieve the symptoms and signs of HIV/AIDS patients with qi and blood deficiency syndrome, improve the quality of life and it is of good safety.

Keywords Bazhen Decoction; acquired immunodeficiency syndrome; human immunodeficiency virus; qi and blood deficiency syndrome; highly active antiretroviral therapy

获得性免疫缺陷综合征(AIDS)是一种由人类免疫缺陷病毒(HIV)感染引起的传染性疾病。目前公认的“鸡尾酒疗法”,即高效抗反转录病毒疗法(HAART),可以有效提高AIDS患者CD4⁺T淋巴细胞水平,降低HIV病毒载量^[1],促进患者的免疫重建,进而降低其机会性感染如肺孢子虫肺炎以及肿瘤的发生率,减少病死率,延长该群体的生存时间。但目前抗病毒药物的不良反应较多,AIDS患者的并发症复杂多样,影响其生存质量^[2]。自近代发现以来,AIDS患者数量不断上升,随着AIDS的蔓延,中医对该病的认识也逐渐加深,经过近三十年来不断努力与探索,中医药与中西医结合在AIDS的诊疗方面积累了一定的临床与科研经验,探讨了AIDS的病因病机^[3],研究了基础治疗方药,从多靶点调控患者免疫功能^[4]。高疗效、低毒性、不易产生抗药性的药物仍然是当前AIDS药物研究的重要方向。因此,如何通过中西医结合实现减毒增效,以及中医药治疗是否能与西药产生协同或抑制作用,已成为当前AIDS治疗研究的热点。

潍坊市人民医院是潍坊市AIDS定点医院,近年来,随着管理在案的HIV/AIDS患者持续增加,抗病毒治疗取得了一定疗效,但腹泻、糖脂代谢异常等不

良反应的比例也在不断增加,单纯的HAART治疗已无法满足HIV/AIDS患者的生理及心理需求。气血两虚证是HIV/AIDS常见证型^[5-9],在潍坊市HIV/AIDS患者中最为常见。八珍汤出自明代薛己《正体类要》,是补益气血的经典名方,适用于气血两虚证HIV/AIDS患者,本研究旨在探讨八珍汤联合HAART对气血两虚证HIV/AIDS患者的影响,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

病例来自于2022年6月至2023年6月在潍坊市人民医院医院感染性疾病科门诊进行定点管理的HIV/AIDS患者。

本研究为随机对照试验,结局指标为治疗后两组生存质量总分的变化。根据文献及同类研究结果^[10],对照组的生存质量总分标准差是7.90,预计观察组的生存质量总分可较治疗前上升6分,设检验水准 $\alpha = 0.05$,把握度为90%,双侧 $Z_{\alpha} = 1.96$, $Z_{\beta} = 0.84$,双侧检验。根据检验样本量公式计算样本量:

$$n = \frac{(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times 2\sigma^2}{\delta^2}$$

根据上述公式计算可得 $n = 27$,即观察组和对照组各需研究对象27例,考虑不超过20%的脱落率,两

组至少各需33例,总计66例研究对象。

最终选取符合纳入标准的HIV/AIDS患者80例,通过随机数字表法分为观察组和对照组各40例。观察组患者无脱落,对照组2例脱落,脱落原因分别为失访及无法遵医嘱检查治疗,最终完成研究38例。两组患者年龄、性别、婚姻状况、教育水平以及平均病程等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

本研究已通过潍坊市人民医院医学伦理委员会备案(伦理号 KYLL20220624-1),本研究临床试验注册号:ChiCTR2400081746。

1.2 诊断标准

1.2.1 中医诊断标准

参考《中医诊断学》^[11]制定,气血两虚证是指气虚和血虚同时存在的证候。乏力自汗、腹泻懒言为脾肺气虚之象,心悸失眠为血不养心所致;血虚不能充盈脉络,见唇甲淡白,脉细弱;气血两虚不得上荣于面、舌,则见面色淡白或萎黄,舌淡嫩。以气虚和血虚的证候共见为辨证要点。

1.2.2 西医诊断标准

参考《中国艾滋病诊疗指南(2021年版)》^[12]执行。对于18月龄以上儿童、青少年及成人,若符合下列任一条即可诊断为HIV感染患者:①两次HIV核酸检测均为(+),存在相关流行病学史或与AIDS有关的临床表现;②HIV补充试验或抗体筛查试验(+);③HIV分离试验(+).

1.3 纳入、排除及脱落、剔除标准

纳入标准:①符合上述中医及西医诊断标准;②既往无并发症及机会性感染;③18~65岁;④既往无慢性器质性病变;⑤血浆HIV病毒载量 <50 copies/mL,

且持续12个月以上;⑥知情同意,并签署临床研究知情同意书。

排除标准:①未达到任一诊断标准;②妊娠或哺乳期女性;③服用其他药物;④合并并发症或机会性感染;⑤合并免疫系统疾病或肿瘤;⑥精神异常无法配合;⑦吸毒或者正在戒毒;⑧对抗病毒药物或八珍汤成分过敏。

脱落及剔除标准:①治疗过程中失访;②无法遵医嘱治疗和检查;③主观退出;④在治疗过程中死亡。

1.4 治疗方法

对照组按照HAART方案治疗:口服富马酸替诺福韦二吡呋酯片(每片0.3g,齐鲁制药,批号2F1524DF6),拉米夫定片(每片0.3g,中孚药业,批号820220807),依非韦伦片(每片0.6g,上海迪赛诺生物医药,批号BCJ22178),每次各服用1片,每日1次。

观察组在对照组基础上加用八珍汤治疗,方药组成:人参3g,白术10g,白茯苓8g,当归10g,川芎5g,白芍8g,熟地黄15g,炙甘草5g。由潍坊市人民医院中医科配备并统一煎制(煎煮时加入生姜5片、大枣1枚),日1剂,早晚饭后0.5h温服。

两组均连续治疗12个月。

1.5 观察指标

1.5.1 症状体征积分

依据文献^[13]中的症状体征积分表对HIV/AIDS常见症状及其严重程度进行评价。主要症状为发热、咳嗽、乏力、纳呆、腹泻、呕吐,次要症状为气短、恶心、自汗、盗汗、头痛。主要症状根据无、轻、中、重分别计0、2、4、6分,次要症状分别计0、1、2、3分。主要体征包括皮疹、黏膜溃疡、口糜、疱疹、卡波西肉

表1 两组HIV/AIDS气血两虚证患者基线资料比较

项目	观察组(40例)	对照组(38例)	t值/ χ^2 值/Z值	P值
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	42.52 \pm 4.25	46.20 \pm 3.78	1.012	0.167
性别(男/女)/例	37/3	37/1	0.797	0.406
受教育程度(高中及以下/大专及以上)/例	22/18	16/22	0.589	0.658
婚姻状况(未婚/其他)/例	25/15	18/20	0.935	0.277
感染时间($\bar{x}\pm s$)/年	3.88 \pm 0.15	4.32 \pm 0.91	0.467	0.640
感染途径(同性性行为/其他)/例	36/4	36/2	0.674	0.538
抗病毒时间($\bar{x}\pm s$)/月	42.52 \pm 7.26	47.40 \pm 5.20	1.607	0.062

注:HIV为人类免疫缺陷病毒;AIDS为获得性免疫缺陷综合征。

瘤、淋巴结肿大,根据轻重程度计0、3、6、9分。症状体征总分为0~132分,分数越高,症状体征越明显。

1.5.2 生存质量评分

根据 HIV/AIDS 生存质量量表^[14],以总的生活质量、总的健康感知程度,以及生理、心理、独立程度、社会关系、环境、信仰6个领域,总计8个方面来评价患者生存质量。各领域得分越高,说明患者该领域的生存质量越好;各领域得分加总的生活质量及总的健康感知程度得分为生存质量总分,总分越高,生存质量越好。

1.5.3 体质量指数(BMI)

分别于治疗前后测量患者的身高、体质量,计算 BMI。

1.5.4 CD4⁺T淋巴细胞计数

分别于治疗前后采集两组患者的外周静脉血,通过流式细胞法进行 CD4⁺T 淋巴细胞计数。

1.5.5 安全性评价指标

观察治疗过程中患者血常规、尿常规、肝肾功能等指标的变化,记录异常指标及不良反应情况。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 29.0 进行统计学分析。计量资料如满足正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验进行组间比较,配对样本 *t* 检验进行组内比较;如满足正态分布但不满足方差齐性,采用 Welch's *t* 检验进行组间比较,配对样本 *t* 检验进行组内比较;不满足正态分布的计量资料,采用秩和检验进行组间比较,采用符号秩检验进行组内比较。计数资料以频数(%)表示,组间比较采用卡方检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组患者症状体征积分比较

治疗后两组患者的症状体征积分均较治疗前降低($P<0.05$),且观察组低于对照组($P=0.023$),差异

有统计学意义。见表2。

2.2 两组生存质量分值比较

治疗前两组生存质量各领域及总分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。治疗后,观察组在总的健康感知程度、心理领域、社会关系领域及生存质量总分四个方面得分均较治疗前上升($P<0.05$),对照组社会关系领域及生存质量总分均较治疗前上升($P<0.05$)。观察组生存质量总分及总的生活质量、生理、心理、环境得分高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),余项得分两组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3。

2.3 两组 BMI 比较

治疗前后两组 BMI 组内比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);但治疗后观察组 BMI 低于对照组,差异有统计学意义($P=0.048$)。见表4。

2.4 两组 CD4⁺T 淋巴细胞计数比较

治疗后,两组 CD4⁺T 淋巴细胞计数均上升($P<0.05$),且观察组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

2.5 安全性分析

两组治疗过程中血常规、尿常规以及肝肾功能等指标均未出现异常,亦未出现其他不良反应情况,提示治疗方案安全性良好。

3 讨论

AIDS 以 CD4⁺T 淋巴细胞减少,免疫力降低为主要临床特征,表现为周身乏力、纳差、机会性感染等。“正气存内,邪不可干”,免疫系统属于中医学“正气”的范畴,当人体正气不足、卫外功能低下时,邪气乘虚而入,导致机体脏腑经络功能紊乱,阴阳失调,引发疾病,正所谓“邪之所凑,其气必虚”。HIV/AIDS 的治疗过程中,抗病毒药物在发挥疗效的同时,又会损伤脾胃,出现恶心、呕吐、腹泻等不良反应。李杲有言,“脾胃内伤,百病始生”。脾胃为气血化生之源,

表2 两组 HIV/AIDS 气血两虚证患者治疗前后症状体征积分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	$Z_{\text{配对}}$ 值	P 值
观察组	40	5.92 ± 0.67	1.77 ± 0.07	-4.797	0.001
对照组	38	4.21 ± 0.12	3.33 ± 0.49	-4.208	0.001
Z 值		-0.398	2.275		
P 值		0.691	0.023		

注: HIV 为人类免疫缺陷病毒; AIDS 为获得性免疫缺陷综合征。

表3 两组HIV/AIDS气血两虚证患者治疗前后生存质量各领域评分比较($\bar{x} \pm s$)

分

项目	观察组(40例)		对照组(38例)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
总的生活质量	3.01 ± 0.14	4.08 ± 0.44 [#]	4.08 ± 0.44	3.75 ± 0.91
总的健康感知程度	3.73 ± 0.66	3.92 ± 0.74 [*]	3.40 ± 0.70	3.50 ± 0.89
生理领域	14.46 ± 1.70	15.50 ± 2.58 [#]	13.74 ± 2.30	13.95 ± 2.71
心理领域	13.38 ± 1.80	14.86 ± 2.27 ^{*#}	14.12 ± 1.94	14.16 ± 2.19
独立程度领域	14.52 ± 1.15	15.38 ± 1.85	14.49 ± 1.87	14.52 ± 2.48
社会关系领域	9.76 ± 1.92	13.92 ± 2.60 [*]	9.48 ± 2.02	13.10 ± 3.04 [*]
环境领域	13.05 ± 1.80	14.07 ± 2.40 [#]	13.44 ± 1.72	13.66 ± 2.27
信仰领域	14.00 ± 1.88	14.42 ± 2.13	12.86 ± 1.09	13.67 ± 1.41
生存质量总分	86.73 ± 2.01	96.16 ± 3.37 ^{*#}	85.11 ± 2.94	90.21 ± 4.94 [*]

注:HIV为人类免疫缺陷病毒;AIDS为获得性免疫缺陷综合征。
与本组治疗前比较,^{*} $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P < 0.05$ 。

表4 两组HIV/AIDS气血两虚证患者治疗后BMI比较($\bar{x} \pm s$)kg/m²

组别	例数	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
观察组	40	23.45 ± 2.61	23.19 ± 2.47	1.183	0.248
对照组	38	24.66 ± 3.17	24.69 ± 3.26	-0.198	0.884
t 值		-1.626	-2.011		
P 值		0.109	0.048		

注:HIV为人类免疫缺陷病毒;AIDS为获得性免疫缺陷综合征;BMI为体质量指数。

表5 两组HIV/AIDS气血两虚证患者治疗前后CD4⁺T淋巴细胞计数比较($\bar{x} \pm s$)

/μL

组别	例数	治疗前	治疗后	$t_{\text{配对}}$ 值	P 值
观察组	40	388.32 ± 4.88	566.50 ± 6.17	-1.847	0.031
对照组	38	357.82 ± 5.02	430.87 ± 4.73	-1.740	0.042
t 值		-0.918	-1.987		
P 值		0.360	0.024		

注:HIV为人类免疫缺陷病毒;AIDS为获得性免疫缺陷综合征。

为后天之本,脾胃受损则气血化生乏源,终致气血两虚。气与血是构成人体和维持人体生命活动的基本物质,在人体生命活动中占有重要地位,如《素问·调经论》载:“人之所有者,血与气耳。”《景岳全书·血症》言:“人有阴阳,即为血气。阳主气,故气全则神旺;阴主血,故血盛则形强。人生所赖,唯斯而已。”气有推动、激发、固摄等作用,血有营养、滋润等作用,即《难经·二十二难》所载之“气主响之,血主濡之”。《素问·调经论》言:“血气不和,百病乃变化而生。”全身功能活动障碍是气血虚证的关键辨证因素。气虚无力,脏腑功能下降,可见精神疲惫、呼吸困难、声低懒言;气虚致毛窍疏松,卫外不固,出现自

汗;气血不足,清阳不升,头目不得滋养,则见头晕目眩。因此,人体在HIV病毒及抗病毒药物不良反应的影响下易出现自汗、头晕耳鸣、疲倦无力、心悸气短、面色萎黄等气血两虚表现。八珍汤出自《正体类要》,是补益气血的经典方剂。方中熟地黄养血益气,人参大补元气,两者相须为用,共为君药;茯苓健脾渗湿,白术性温入脾胃,可助人参补脾益气,当归主血虚,白芍入肝脾经,可辅助熟地黄补血护肝养心,均为臣药;川芎为佐,活血行气,使补而不滞;炙甘草为使,调和诸药;煎加生姜、大枣,调和气血,共为佐使。

自1996年HAART方案问世以来,HIV/AIDS患

者的病死率大幅降低,生存时间明显延长,已按照慢性病的标准进行诊疗及管理,但患者生存质量状况仍不乐观。如何延长生存时间、改善生活质量是 AIDS 临床面临的重大课题,故当前研究多注重减轻患者不适感、改善生存质量,提高患者依从性,实现生理-心理共治的目标。从 20 世纪 80 年代开始,中医药得以用于 AIDS 临床,并取得一定的治疗效果,多项研究表明中药对改善患者的临床症状及生存质量有一定意义^[15-16]。如湘 A1 颗粒治疗脾虚湿盛证 HIV/AIDS^[17],复方扶芳藤合剂联合 HARRT 治疗气虚血瘀证 HIV/AIDS^[18],均取得满意疗效。亦有研究表明补血活血类中药可增强 AIDS 患者免疫力,对免疫重建有一定疗效^[19-21]。本研究结果也显示,补益气血的八珍汤能够在改善患者症状体征的同时提高患者生存质量。

体质量控制不佳会影响 AIDS 患者糖脂代谢能力,增加糖脂代谢异常相关并发症的发生率,并限制 HAART 方案的选择,间接影响抗病毒治疗的疗效及远期预后。本研究所用 HAART 方案中拉米夫定和富马酸替诺福韦二吡呋酯属于核苷类反转录酶抑制剂(NRTIs)类药物,依非韦伦属于非核苷类反转录酶抑制剂(NNRTIs)类药物,NRTIs 和 NNRTIs 类药物均能影响机体糖脂代谢,导致糖尿病及心脑血管疾病。此外,与未感染 HIV 的人群相比,HIV 感染者的单核细胞活化、慢性炎症等相关生物标志物水平较高,其中许多生物标志物与糖脂代谢有关,易导致糖脂代谢异常及相关炎症的发生。本研究结果显示,八珍汤联合 HARRT 对 HIV/AIDS 患者的 BMI 也有一定的改善作用。气能行津,气虚则水湿不得运化,酿生痰湿,出现形体肥胖等临床表现。八珍汤能够补益气血,气旺则津液不滞,痰湿得以运化,故可改善患者 BMI。

HIV 病毒载量和 CD4⁺T 淋巴细胞计数是临床评估 HIV/AIDS 患者病情的主要疗效指标,且患者的免疫功能与 HIV 病毒载量呈负相关,与 CD4⁺T 淋巴细胞水平呈正相关。对于 AIDS 这种免疫缺陷性传染病,如何帮助患者提高免疫功能,避免免疫功能重建不全是目前临床治疗的重难点之一。本研究根据 CD4⁺T 淋巴细胞变化情况来看两组患者的免疫功能,结果显示治疗后观察组 CD4⁺T 淋巴细胞水平高

于对照组,表明八珍汤可以帮助接受 HAART 治疗的 HIV/AIDS 患者升高 CD4⁺T 淋巴细胞水平,改善免疫应答,促进气血两虚证 HIV/AIDS 患者的免疫功能重建。

综上所述,八珍汤联合 HARRT 治疗气血两虚证 HIV/AIDS 患者能够进一步加强临床症状的改善,提高患者的生存质量,值得更大范围地推广应用。在此基础上,本研究尚存在一定不足:①当前治疗方案药物负担较重,整体降低了患者依从性,使得样本量较少;②AIDS 患者更易出现糖脂代谢的异常,后续可进一步研究八珍汤对合并糖脂代谢异常的 AIDS 患者血糖血脂的影响;③本研究仅着眼于八珍汤的疗效,对于机制研究还需深入探讨;④本研究对所有患者均采用八珍汤原方治疗,未行加减,具有一定局限性,后期可根据患者情况加减化裁,进一步探讨其对气血两虚证患者的疗效。

本文无利益冲突。

[参考文献]

- [1] 雷恩泽,白丝雨,陈瑶,等. 基于因子分析和聚类分析的 378 例艾滋病免疫重建不全患者中医证候研究[J]. 中国艾滋病性病,2024,30(9):912-916.
- [2] HUNG T C, LEE W Y, CHEN K B, et al. Investigation of potent lead for acquired immunodeficiency syndrome from traditional Chinese medicine[J]. Biomed Res Int, 2014,2014:205890.
- [3] 李钦,谭立新. 基于代谢组学对 HAART 干预下艾滋病患者中医证候及体质的研究进展[J]. 云南中医中药杂志, 2015,36(11):65-67.
- [4] 楼一方,蔡生兴,胡晓楠,等. 中医药治疗艾滋病免疫重建不良的临床研究证据分析[J]. 中国艾滋病性病, 2024,30(3):253-258.
- [5] 李桂花,刘建忠,黄田田. 基于文献的 1714 例艾滋病患者的中医辨证研究[J]. 中医药导报,2019,25(4):45-46,58.
- [6] 汤艳莉,王阶. 艾滋病中医证候研究概况及思路[C]//中华中医药学会. 中华中医药学会艾滋病分会第七次年会论文集. 海口,2009:2.
- [7] 赵枫朝,刘龙,张磊,等. 基于复杂网络模型的艾滋病患者气血两虚证用药规律探讨[J]. 北京中医药,2015,34(5):350-352.
- [8] 王兴,周青,李钦,等. 基于文献的艾滋病中医证候分布规律研究[J]. 云南中医中药杂志,2021,42(4):18-21.

(下转第 436 页)

肥胖的中医量化诊断模型构建

成西,王琦

(北京中医药大学国家中医体质与治未病研究院,北京 100029)

[摘要] 目的:基于王琦对肥胖的分型标准结合中医证型诊断标准,构建肥胖量化诊断模型。方法:①以《中医临床诊疗术语:证候部分》和王琦对肥胖分型的认识为量化标准,利用单因素分析和二元 Logistic 回归筛选量化诊断模型的症状,利用条件概率换算法为症状赋分;②绘制 ROC 曲线,根据 ROC 曲线下面积及敏感度、特异度选取最佳诊断阈值;③评估诊断模型的拟合度,依据诊断适应性原则,对量化标准进行回顾性检验。结果:得到肥胖的量化诊断模型如下,痰湿证包括腹部松软肥胖、头面部出油多、口黏腻、脉滑,评分分别为 15、10、15、11,诊断阈值为 26;气虚证包括肤白肌松、疲乏,评分分别为 26、9,诊断阈值为 17;痰湿夹瘀证包括腹部松软肥胖、皮肤色素沉着、舌下络脉青紫、脉涩,评分分别为 11、18、20、19,诊断阈值为 20。结论:本研究构建的肥胖中医量化诊断模型,能反映肥胖中医证候特点,对肥胖中医证候具有良好的判别效果。

[关键词] 肥胖;量化诊断模型;气虚证;痰湿证;痰湿夹瘀证;中医体质;标准化

[中图分类号] R241;R259.892 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0422-08

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.010

Construction of Traditional Chinese Medicine Quantitative Diagnosis Model for Obesity

CHENG Xi, WANG Qi

(National Institute of Traditional Chinese Medicine Constitution and Preventive Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract Objective: To construct a quantitative diagnosis model for obesity based on WANG Qi's classification criteria for obesity and the traditional Chinese medicine (TCM) syndromes diagnostic standards. **Methods:** (1) Taking *Clinical Diagnosis and Treatment Terms of Traditional Chinese Medicine: Syndromes Part* and WANG Qi's understanding of obesity classification as quantitative criteria, the symptoms of the quantitative diagnosis model were screened by single-factor analysis and binary Logistic regression, and the symptoms were scored by conditional probability conversion method; (2) The ROC curve was drawn, and the best diagnostic threshold was selected based on the area under the ROC curve and sensitivity and specificity; (3) The fitting degree of the diagnosis model was evaluated, and the quantitative criteria were retrospectively tested according to the principle of diagnostic adaptability. **Results:** The quantitative diagnosis model of obesity was obtained as follows: Phlegm-dampness syndrome included excessive belly fat, greasy face, sticky mouth, and slippery pulse, with scores of 15, 10, 15,

[收稿日期] 2024-12-02

[基金项目] 国家自然科学基金项目(编号:T2341006);中国中医科学院科技创新工程 中国中医科学院学部委员学术传承与传播专项(编号:50990002)

[作者简介] 成西,医学博士,助理研究员,主要从事中医体质学的研究。

[通信作者] 王琦,教授,中国工程院院士,主要从事中医体质学、中医男科学等相关研究。邮箱:wangqi710@126.com。

and 11 respectively, and the quantitative diagnostic threshold was 26; Qi-deficiency syndrome included pale face, muscle laxity and fatigue, the scores were 26, 9 respectively, and the quantitative diagnostic threshold was 17; Phlegm-dampness and blood stasis syndrome included excessive belly fat, skin pigmentation, sublingual complexoid cyanosis, and pulse astringency. The scores were 11, 18, 20, and 19 respectively, and the quantitative diagnostic threshold was 20. **Conclusion:** TCM quantitative diagnosis model for obesity constructed in this study can reflect the characteristics of the TCM syndromes of obesity, and it has a good discriminating effect on the TCM syndromes of obesity.

Keywords obesity; quantitative diagnosis model; qi-deficiency syndrome; phlegm-dampness syndrome; phlegm-dampness and blood stasis syndrome; traditional Chinese medicine constitution; standardization

心血管疾病、糖尿病、癌症等慢性非传染性疾病导致的死亡人数占中国居民总死亡人数的近90%,已成为重大公共卫生问题,而超重和肥胖是导致这些慢性病的主要危险因素^[1]。当前,肥胖已经成为危害中国居民健康的严重公共卫生问题。中医药治疗肥胖具有明显优势,且不易反弹,有利于提高生活质量。王琦团队从体质着手,将辨体、辨病、辨证相结合,经过文献与流行病学研究后,将肥胖分为气虚型、痰湿型和痰湿夹瘀型,并予以益气健运方和化痰祛湿方治疗,疗效甚佳^[2-3]。

传统中医辨证主要通过医生感官采集患者的四诊信息,依据中医理论进行分析判断,受主观因素影响较大,且半结构化文本难以与中医信息化、智能化相结合,因此症状量化标准研究对中医现代化至关重要。目前《中医临床诊疗规范》(GB/T16751.2—2021)和中医内科学教材缺乏肥胖气虚证、痰湿证、痰湿夹瘀证的量化诊断标准,且肥胖研究中尚无肥胖证候量化诊断模型。因此本研究拟采用定性定量结合、客观赋权法构建肥胖气虚证、痰湿证、痰湿夹瘀证的量化诊断模型,为肥胖临床规范化诊疗提供指导。

1 资料

1.1 数据来源

数据来源于王琦的患者病历库,就诊医院为北京中医药大学国医堂门诊部,就诊时间为2017年7月至2023年3月。以《中国居民肥胖防治专家共识》^[4]为肥胖的诊断标准,按照纳入标准和排除标准,本研究共纳入142例肥胖患者。

纳入标准:体质质量指数(BMI)≥28 kg/m²;男性腰

围≥90 cm,女性腰围≥85 cm。

排除标准:合并严重并发症,或正在进行抢救的患者;拒绝配合的患者;孕妇、哺乳期女性。

1.2 肥胖中医辨证标准

将《中医临床诊疗术语 第2部分:证候》^[5]中脾气虚证、痰湿证、痰瘀证的辨证标准与王琦对肥胖气虚证、痰湿证、痰湿夹瘀证的认识相结合,制定肥胖证候初步诊断标准。

2 方法

2.1 筛选量化症状

利用卡方检验筛选出肥胖气虚证与非气虚证、痰湿证与非痰湿证、痰湿夹瘀证与非痰湿夹瘀证之间有差异的症状,对卡方检验筛选出来的症状进行二元Logistic回归诊断模型的构建,通过回归诊断模型,抽取肥胖气虚证、痰湿证、痰湿夹瘀证的关键症状。

2.2 症状赋分

条件概率是指事件A在另外一个事件B已经发生条件下的发生概率,为一种数学方法^[6]。运用条件概率计算方法给肥胖痰湿证、气虚证和痰湿夹瘀证相关症状赋分,将条件概率公式换算为指数值,利用公式 $L_{ijk} = \{\lg P + 1\} \times 10$,将条件概率 P (即 X_{jk}/Y_i ,表现为出现率的形式)换算成指数值 L_{ijk} 进行计算。以肥胖痰湿证为例,根据在痰湿证和非痰湿证不同情况下各症状的不同表现,计算症状的相对指数,将相对指数值的绝对值整数化,即得到分值。以痰湿证腹部松软肥胖为例,计算公式为:

赋分值=(Aa相对指数+Ba相对指数)-(Ab相对指数+Bb相对指数)

A为痰湿证阳性,a为腹部松软肥胖阳性,B为痰湿证阴性,b为腹部松软肥胖阴性。按照此方法依次对痰湿证、气虚证和痰湿夹瘀证的相关症状进行赋分。

2.3 确定诊断阈值

诊断阈值是证候量化诊断标准的重要内容,可反映证候的复杂性及辨证的灵活性。ROC曲线^[6]是一种能全面、准确评价诊断标准的有效工具,可根据ROC曲线下面积(AUC值)确定诊断的最佳阈值。AUC值越大,诊断模型的准确性越高,最佳阈值为最大约登指数所对应的阈值。以王琦的诊断为金标准,患者证候积分为变量,绘制ROC曲线,通过AUC值、约登指数来确定证型的诊断阈值。

2.4 评估

对量化诊断模型进行拟合度检验和效性检验,判断诊断模型的适用性和有效性。利用 Hosmer-Lemeshow 检验进行拟合度评估。根据诊断性试验的评价原则,进行量化诊断模型的回顾性检验,以灵敏度、特异度、准确度为评估指标。TP为真阳性,TN为真阴性,FP为假阳性,FN为假阴性。具体计算公式如下:

$$\text{灵敏度} = [\text{TP}/(\text{TP}+\text{FN})] \times 100\%$$

$$\text{特异度} = [\text{TN}/(\text{TN}+\text{FP})] \times 100\%$$

$$\text{准确度} = [(\text{TP}+\text{TN})/(\text{TP}+\text{TF}+\text{FN}+\text{FP})] \times 100\%$$

2.5 统计学分析

计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,数据比较采用独立样本 t 检验。采用成分比值评价肥胖患者的人口统计学特征。采用卡方检验和二元 Logistic 回归分析筛选肥胖定量诊断模型的相关症状。应用条件概率方法对相

关症状进行赋分。通过 AUC 值确定最佳诊断阈值。肥胖诊断模型的拟合度采用 Hosmer-Lemeshow 检验。采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析, $P>0.05$ 表明回归诊断模型具有良好的拟合性,取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 肥胖患者的人口学特征

共纳入 142 例肥胖患者,男 69 例(48.59%),女 73 例(51.41%),平均年龄(32.37 ± 11.80)岁,平均病程(10.00 ± 6.81)年,平均 BMI 为(32.49 ± 5.13) kg/m^2 ,平均腹围(103.16 ± 16.93)cm。142 例肥胖患者中,气虚型 51 例,痰湿型 55 例,痰湿夹瘀型 36 例。见表 1。

3.2 初始肥胖证型判定标准

根据诊断标准,肥胖的气虚证表现包括肤白肌松,疲乏,畏寒,面浮肢肿,胸闷,腹胀,身体困重,动则汗出,大便溏,小便不利,舌苔白腻,舌胖有齿痕,脉濡、细或缓;痰湿证表现包括腹部松软肥胖,头面部出油多,打鼾,痰多,口黏腻,食少,腹胀,眩晕,嗜睡,身体困重,喜食肥甘厚腻,大便黏滞,舌苔腻,脉滑;痰湿夹瘀证表现包括疲乏,困倦嗜睡,腹部松软肥胖,胸脘痞闷,胸脘胀痛或刺痛,身体困重,面色晦黯,皮肤色素沉着,假性黑棘皮病,皮肤肿硬或麻木,口唇色黯,面部毛细血管扩张,舌质淡或有瘀点,舌下脉络青紫,脉涩。

3.3 肥胖证型量化的相关证候因素

通过卡方检验初步筛选肥胖证候量化的相关证候因素。从 14 个项目中筛选出与痰湿证相关的 7 个因素为腹部松软肥胖、头面部出油多、打鼾、口黏腻、嗜睡、脉滑、喜食肥甘厚腻;从 13 个因素中筛选出与

表 1 142 例肥胖患者的人口学特征

项目	整体情况(142例)	痰湿证(55例)	气虚证(51例)	痰湿夹瘀证(36例)
年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	32.37 ± 11.80	31.00 ± 12.73	41.50 ± 27.58	24.50 ± 6.36
病程($\bar{x} \pm s$)/年	10.00 ± 6.81	9.94 ± 9.90	6.50 ± 4.95	10.00 ± 5.66
性别/例(占比/%)				
男	69(48.59)	32(58.18)	20(39.22)	17(47.22)
女	73(51.41)	23(41.82)	31(60.78)	19(52.78)
BMI($\bar{x} \pm s$)/(kg/m^2)	32.49 ± 5.13	31.45 ± 5.13	32.32 ± 5.13	34.15 ± 5.15
腹围($\bar{x} \pm s$)/cm	103.16 ± 16.93	106.68 ± 15.79	99.83 ± 15.20	108.00 ± 17.00

注: BMI 为体质量指数。

气虚证相关的4个因素为肤白肌松、疲乏、舌苔白腻、脉濡细或缓;从15个项目中筛选出与痰湿夹瘀证相关的7个因素为腹部松软肥胖、面色晦黯、皮肤色素沉着、口唇色黯、舌质淡或有瘀点、舌下脉络青紫、脉涩。

对上述筛选的因素进行二元Logistic回归,进一步筛选肥胖证型的标准定量因素,若回归系数为负数、OR值小于1,则该因素是该证型的保护性因素,即对肥胖证型的形成有重要作用。结果显示,肥胖气虚证的重要诊断因素包括肤白肌松、疲乏,痰湿证

包括腹部松软肥胖、头面部出油多、口黏腻、脉滑,痰湿夹瘀证包括腹部松软肥胖、皮肤色素沉着、舌下脉络青紫、脉涩。见表2。

3.4 量化标准赋分

根据条件概率赋分法,将肥胖的中医证型进行分值计算,在满足BMI≥28 kg/m²的条件下,各证型诊断标准如下。痰湿证:腹部松软肥胖(15分)、头面部出油多(10分)、口黏腻(15分)、脉滑(11分),见表3。气虚证:肤白肌松(26分)、疲乏(9分),见表4。痰湿夹瘀证:腹部松软肥胖(11分)、皮肤色素沉着(18

表2 肥胖证候回归诊断模型

肥胖证型	症状	回归系数	标准误差	统计值	P值	OR值	95%CI
痰湿证	腹部松软肥胖	-4.52	1.23	13.43	<0.001	0.01	0.01~0.12
	头面部出油多	-1.63	0.75	4.76	0.03	0.20	0.05~0.85
	打鼾	-0.10	0.76	0.02	0.89	0.90	0.20~4.04
	口黏腻	-3.43	1.18	8.50	<0.001	0.03	0.00~0.32
	嗜睡	-1.96	1.40	1.97	0.16	0.14	0.01~2.18
	脉滑	-2.66	0.75	12.63	<0.001	0.07	0.05~0.30
	喜食肥甘厚腻	-0.26	0.93	0.08	0.78	0.77	0.13~4.75
气虚证	肤白肌松	-4.75	0.79	36.15	<0.001	0.01	0.00~0.04
	疲乏	-1.92	0.79	5.87	0.02	0.15	0.03~0.67
	舌苔白腻	-0.47	0.83	0.32	0.57	0.62	0.06~3.94
	脉濡细或缓	-1.95	1.73	1.28	0.26	0.14	0.12~2.90
痰湿夹瘀证	腹部松软肥胖	-4.52	1.96	5.30	0.02	0.01	0.00~0.51
	面色晦黯	10.85	8 024.91	<0.001	1.00	51 661.08	0.01~0.46
	皮肤色素沉着	-5.17	1.29	15.98	<0.001	0.01	0.00~0.07
	口唇色黯	-0.81	2.86	0.08	0.78	0.44	0.00~119.86
	舌质淡或有瘀点	-24.24	10 726.95	<0.001	1.00	<0.001	0.00~0.002
	舌下脉络青紫	-3.96	1.39	8.13	<0.001	0.02	0.00~0.29
	脉涩	-3.48	1.51	5.28	0.02	0.03	0.00~0.60

表3 肥胖痰湿证量化因素赋分表

X _j	X _{jk}	痰湿证			非痰湿证			相关因素 相对L _{ijk}	赋分值
		频数	占比/%	绝对L _{ijk}	频数	占比/%	绝对L _{ijk}		
腹部松软肥胖	0	3	5	-2.68	54	62	7.92	-14.56	15
	1	52	95	9.75	33	38	5.79		
头面部出油多	0	17	31	4.90	72	83	9.18	-10.31	10
	1	38	69	8.39	15	17	2.36		
口黏腻	0	21	38	5.82	83	95	9.80	-15.26	15
	1	34	62	7.91	4	5	-3.37		
脉滑	0	9	16	2.14	61	70	8.46	-10.79	11
	1	46	84	9.22	26	30	4.75		

注: X_j表示具体症状, X_{jk}表示是否存在该症状, 0表示“否”, 1表示“是”。

分)、舌下络脉青紫(20分)、脉涩(19分),见表5。

3.5 肥胖证型诊断阈值

根据患者的症状积分绘制ROC曲线。

痰湿证的ROC曲线显示,约登指数0.82为最大值,对应的敏感度为0.91,特异度为0.91。该点是ROC曲线上离左上角最近的位置,对应的最佳诊断阈值为26分。AUC值为0.97,说明诊断准确率较高。见表6、图1。

气虚证的ROC曲线显示,约登指数0.85为最大

值,敏感度为0.90,特异度为0.95,最佳诊断阈值为17分。AUC值为0.95,诊断准确率较高。见表7、图1。

痰湿夹瘀证ROC曲线显示,约登指数0.91为最大值,敏感度为0.94,特异度为0.96,最佳阈值为20分。AUC值为0.98,诊断准确率较高。见表8、图1。

3.6 拟合性评估

对肥胖证型回归模型进行Hosmer-Lemeshow检验,结果显示, P 值均为 >0.05 ,说明预测值与真实值之间差异无统计学意义,即肥胖痰湿证、气虚证、痰

表4 肥胖气虚证量化因素赋分表

X_j	X_{jk}	气虚证			非气虚证			相关因素 相对 L_{ijk}	赋分值
		频数	占比/%	绝对 L_{ijk}	频数	占比/%	绝对 L_{ijk}		
肤白肌松	0	2	4	-4.07	86	95	9.75	-26.25	26
	1	49	96	9.83	5	5	-2.60		
疲乏	0	20	39	5.93	75	82	9.16	-8.61	9
	1	31	61	7.84	16	18	2.45		

注: X_j 表示具体症状, X_{jk} 表示是否存在该症状,0表示“否”,1表示“是”。

表5 肥胖痰湿夹瘀证量化因素赋分表

X_j	X_{jk}	痰湿夹瘀证			非痰湿夹瘀证			相关因素 相对 L_{ijk}	赋分值
		频数	占比/%	绝对 L_{ijk}	频数	占比/%	绝对 L_{ijk}		
腹部松软肥胖	0	3	8	-0.79	54	51	7.07	-10.58	11
	1	33	92	9.62	52	49	6.91		
皮肤色素沉着	0	11	31	4.85	102	96	9.83	-17.63	18
	1	25	69	8.42	4	4	-4.23		
舌下络脉青紫	0	12	33	5.23	104	98	9.92	-20.17	20
	1	24	67	8.24	2	2	-7.24		
脉涩	0	16	44	6.48	104	98	9.92	-18.95	19
	1	20	56	7.45	2	2	-8.06		

注: X_j 表示具体症状, X_{jk} 表示是否存在该症状,0表示“否”,1表示“是”。

表6 肥胖痰湿证ROC曲线的坐标点值

诊断阈值	敏感度	特异度	约登指数
5.00	1.00	0.33	0.33
10.50	1.00	0.38	0.38
13.00	1.00	0.55	0.55
18.00	0.96	0.79	0.76
23.00	0.96	0.83	0.79
25.50	0.91	0.91	0.82
28.00	0.73	0.98	0.70
33.00	0.71	0.98	0.69
38.00	0.55	0.99	0.53
40.50	0.49	0.99	0.48
46.00	0.42	1.00	0.42

表7 肥胖气虚证 ROC 曲线的坐标点值

诊断阈值	敏感度	特异度	约登指数
0.50	0.96	0.40	0.36
1.50	0.94	0.68	0.62
2.50	0.94	0.76	0.70
6.00	0.94	0.77	0.71
9.50	0.92	0.81	0.74
10.50	0.90	0.89	0.79
11.50	0.90	0.91	0.81
17.00	0.90	0.95	0.85
22.50	0.75	0.98	0.72
23.50	0.69	0.99	0.68
24.50	0.67	1.00	0.67
28.00	0.57	1.00	0.57
31.50	0.24	1.00	0.24
32.50	0.10	1.00	0.10
33.50	0.04	1.00	0.04

表8 肥胖痰湿夹瘀证 ROC 曲线的坐标点值

诊断阈值	敏感度	特异度	约登指数
5.50	1.00	0.46	0.46
14.50	0.94	0.93	0.87
18.50	0.94	0.95	0.90
19.50	0.94	0.96	0.91
24.50	0.92	0.97	0.89
29.50	0.72	0.98	0.70
30.50	0.64	0.99	0.63
34.50	0.61	1.00	0.61
43.50	0.58	1.00	0.58
49.50	0.47	1.00	0.47
53.50	0.36	1.00	0.36
62.50	0.33	1.00	0.33

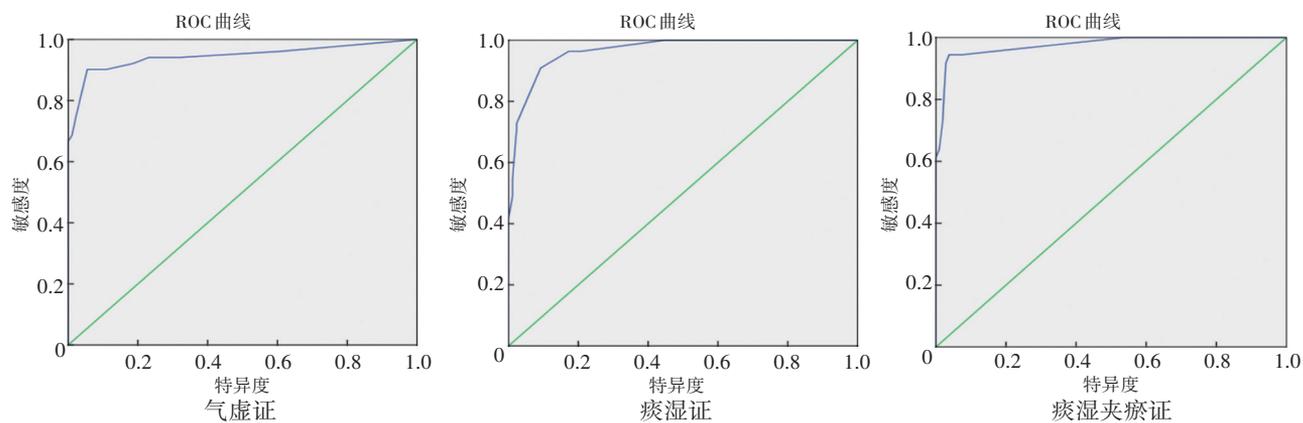


图1 肥胖证型诊断的 ROC 曲线

湿化痰证的诊断模型拟合良好。见表9。

3.7 诊断有效性评估

回顾性检验显示,气虚证、痰湿证、痰湿夹瘀证诊断模型的敏感度、特异度、准确度均在0.9以上,说明建立的诊断模型有效性高,漏诊、误诊率低,能更好地识别肥胖证型。见表10。

4 讨论

本文对肥胖诊断的规范化、定量化和标准化进行了研究,通过统计学方法建立了肥胖证型的量化诊断标准,为肥胖的临床诊疗与证型的标准量化提供了方法借鉴。辨证论治是中医理论的核心,证候诊断标准的客观化是中医理论研究和证候客观化研究的重点^[7],也是中医领域的难点。在信息化的大数据时代,中医证型非量化的诊断标准使中医理论难以与现代智能化技术方法相结合,成为中医现代化过程的阻碍。因此建立量化的症状标准十分必要,具体意义有以下三点。

4.1 为肥胖的临床诊断提供新的思路

肥胖已被世界卫生组织(WHO)确认为一种疾病。肥胖会引发一系列健康问题,如增加高血压、糖尿病、血脂异常、冠心病以及部分肿瘤等多种慢性疾病的患病风险^[1]。同时还会引发社会心理问题,增加居民经济成本,加重医疗卫生体系负担。肥胖是以身体脂肪含量过多为特征、多病因、能并发多种

疾病的慢性病^[8]。肥胖病机主要为痰湿、血瘀、胃热、气滞、气虚等,大部分医家认为痰湿、血瘀为主要病机^[9],如《灵枢·逆顺肥瘦》“此肥人也,广肩……其血黑以浊,其气涩以迟”,阐述了肥人多血瘀气滞,《丹溪治法心要》中提出“肥白人多痰湿”,后世医家多沿用此观点。肥胖病理性质属虚实夹杂,病位主要为脾,涉及肝、肾、胃、大肠等。目前进行肥胖证型分类的主要依据是病机、临床症状,未将体质因素考虑进去,具有一定局限性。如以舌苔、脉象作为主要因素,结合主要症状,将肥胖分为痰湿证、痰热证、痰湿气虚证和痰热气虚证4个证型^[10];有学者从肥胖的病机出发,将其分为小肠湿热型、肠燥便结型、胃中蕴热型3种证型^[11]。现代医学研究表明肥胖主要由遗传因素和环境因素共同导致,人类肥胖属多基因遗传,遗传在其发病中起重要作用^[8]。父母双方一方肥胖,其子女肥胖率约为50%;父母均肥胖,子女肥胖率则上升至80%^[12]。体质正是在先天遗传和后天环境影响下形成的在形态结构、生理功能和心理状态上相对稳定的固有特质,是疾病发生的内在因素。体病相关论认为体质对某种病因或疾病有倾向性,肥胖与痰湿体质密切相关,痰湿体质为肥胖等代谢性疾病的“共同土壤”^[13]。因此,在临床辨证中应充分考虑体质的因素。王琦结合体质,将肥胖分为气虚型、痰湿型、痰湿夹瘀型,本文在此基础上构建

表9 肥胖证型诊断模型的拟合度检验

肥胖证型	χ^2 值	df值	P值
痰湿证	3.21	7	0.87
气虚证	4.21	6	0.65
痰湿夹瘀证	6.50	5	0.26

表10 肥胖诊断模型回顾性检验结果

诊断模型	结果判定	金标准/例		敏感度	特异度	准确度
		阳性	阴性			
痰湿证	阳性	52	4	0.95	0.95	0.95
	阴性	3	83			
气虚证	阳性	49	5	0.96	0.95	0.95
	阴性	2	86			
痰湿夹瘀证	阳性	34	4	0.94	0.96	0.96
	阴性	2	102			

了三种证型的量化标准,为临床肥胖分型诊断提供新的思路。

4.2 简化辨证过程

传统辨证主要通过医生感官采集患者的四诊信息,依据中医理论进行分析判断,易受主观因素的影响,缺乏精准的判定标准,一定程度上影响疾病的诊疗效率。本文通过统计学方法提取症状要素,并对肥胖证型量化标准进行评估,发现量化标准的灵敏度、特异度、准确度均在90%以上,说明利用统计学方法可以建立有效的量化标准。本文建立的量化标准中,结合症状赋分值与最佳诊断阈值可发现,诊断一个证型的症状可简化为2个,如痰湿证症状要素为腹部松软肥胖(15分)、头面部出油多(10分)、口黏腻(15分)、脉滑(11分),其最佳诊断阈值为26分,可以判断在满足BMI ≥ 28 kg/m²的同时有腹部松软肥胖、口黏腻即可诊断痰湿证。量化标准与原来的诊断标准相比,筛掉了证型中的冗余因素,减少了诊断因子,简化了辨证过程,在临床中能快速地诊断出肥胖的不同证型,可操作性更强,且准确率更高。

4.3 促进中医现代化

中医辨证数字化和智能化是中医现代化的迫切需求,中医辨证智能化的前提为症状的量化。但传统中医辨证主要通过医生的感官采集患者的四诊信息,并基于中医理论进行分析和判断,受到主观因素的影响较大,且半结构化的文本难以与中医信息化智能化相结合,因此,症状量化标准的研究对中医现代化至关重要。量化后的症状以数字化的形式呈现,可将量化症状转化为计算机可读文本,通过人工智能的方法建立智能化疾病诊断系统。本文建立的肥胖证型量化标准,为建立智能化肥胖诊疗系统奠定了知识基础。

5 结束语

本文对肥胖诊断的规范化、定量化和标准化进行了探索性研究,建立的标准将体质因素融入肥胖

的诊断中,符合肥胖的临床实际;研究过程运用了严谨的统计学方法,症状赋分合理,具有一定的临床应用价值,同时可为建立智能化的肥胖诊疗系统提供知识支撑。

[参考文献]

- [1] 王友发,孙明晓,杨月欣,等. 中国肥胖预防和控制蓝皮书[M]. 北京:北京大学医学出版社,2019:1-5.
- [2] 宋昊翀,段好阳,郭刚,等. 益气健运汤加减结合针灸治疗痰湿体质肥胖症的临床观察[J]. 云南中医学院学报,2016,39(5):54-56,61.
- [3] 王鑫,王济,李玲孺,等. 王琦“痰湿调体方”干预痰湿体质效果评价[J]. 天津中医药,2019,36(4):319-321.
- [4] 中国营养学会肥胖防控分会,中国营养学会临床营养分会,中华预防医学会行为健康分会,等. 中国居民肥胖防治专家共识[J]. 中国预防医学杂志,2022,23(5):321-339.
- [5] 国家中医药局. 中医临床诊疗术语 第二部分:证候:GB/T16751.2—2021[S]. 北京:国家市场监督管理总局,国家标准化管理委员会,2021.
- [6] 孙振球. 医学统计学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:426.
- [7] 游捷,施志明. 肺癌国际生存质量量表与体能状态评定指标及中医症状量表的关系[J]. 中国中西医结合杂志,2005,25(7):595-599.
- [8] 吴丽明. 肥胖症的病因与危害[J]. 中国医药科学,2011,1(2):25,96.
- [9] 龚海洋,张惠敏,王睿林,等. 古代医家对肥胖的认识[J]. 北京中医,2004,23(6):336-338.
- [10] 陈红,陈梅仙. 略论中医对肥胖病的认识与辨治[J]. 湖北中医杂志,2000,22(9):7-8.
- [11] 刘志诚,孙凤眠,占月葵. 针刺治疗单纯性肥胖的临床研究[J]. 中医杂志,1997,38(3):155-157.
- [12] STUNKARD A J,HARRIS J R,PENDERSEN N L,et al. The body-mass index of twins who have been reared apart[J]. N Engl J Med,1990,2(332):1483-1496.
- [13] 王琦. 中医体质三论[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(10):653-655.

论著·外治理论与应用

经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗周围性面神经麻痹后遗症疗效观察

郭琳娟,刘国强,王晓霞,潘龙康,杨改琴

(陕西省中医医院针灸一科,陕西 西安 710003)

[摘要] 目的:基于“皮部-经筋”理论观察经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗周围性面神经麻痹(PFP)后遗症的临床疗效。方法:将66例纳入患者按照随机数字表法分为排刺组和联合组各33例,排刺组接受经筋浅排刺治疗,联合组在经筋浅排刺基础上进行点线面梅花针叩刺治疗。比较两组疗效及治疗后面神经功能(静态观、动态观、并发症)评分、面部残疾指数[躯体功能(FDIP)、社会功能(FDIS)]评分、肌电图。结果:经治疗,联合组总有效率90.91%,排刺组66.67%,两组疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组面神经功能总分、动态观分数均较治疗前升高,且联合组高于对照组($P<0.05$),静态观、并发症分数均降低,且联合组低于对照组($P<0.05$);两组FDIP、FDIS评分均较治疗前升高,且联合组高于排刺组($P<0.05$);治疗后两组额肌、鼻肌、口轮匝肌运动神经传导潜伏期均缩短,患侧侧波幅比值均升高,且组间比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论:经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺可通过提高面部肌肉及面神经功能减轻PFP后遗症,改善患者日常生活能力及精神心理状态,疗效优于单纯经筋浅排刺。

[关键词] 周围性面神经麻痹后遗症;经筋浅排刺;点线面梅花针叩刺;面神经功能;“皮部-经筋”理论

[中图分类号] R246.6;R745.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0430-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.011

Efficacy Observation of Shallow Meridian-Tendon Line Pricking Combined with Plum-Blossom Needle Point-Line-Plane Tapping in Treating Sequelae of Peripheral Facial Paralysis

GUO Linjuan, LIU Guoqiang, WANG Xiaoxia, PAN Longkang, YANG Gaiqin

(The First Department of Acupuncture and Moxibustion, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, China)

[收稿日期] 2024-11-12

[基金项目] 陕西省中医管理局中医药科研课题项目(编号:LC31)

[作者简介] 郭琳娟,医学硕士,主治医师,主要从事针灸治疗面瘫、耳鸣、突发性耳聋、头痛等神经系统疾病。

[通信作者] 杨改琴,医学硕士,主任医师,主要从事针灸治疗面瘫、痛症及神经系统疾病。邮箱:yanggq-01@163.com。

Abstract Objective: To observe the clinical efficacy of shallow meridian-tendon line pricking combined with plum-blossom needle point-line-plane tapping in treating sequelae of peripheral facial paralysis based on the “musculature-meridian and tendon” theory. **Methods:** According to the random number table method, 66 patients were divided into the

line pricking group and the combination group, 33 cases in each group. The line pricking group received the treatment of shallow meridian-tendon line pricking, and the combination group received the treatment of plum-blossom needle point-line-plane tapping on the basis of shallow meridian-tendon line pricking. The efficacy of the two groups and the facial nerve function (static view, dynamic view, complications) scores, facial disability index [physical function (FDIP), social function (FDIS)] scores, electromyography were compared before and after treatment. **Results:** After treatment, the total effective rate of the combination group was 90.91%, which was higher than that of the line pricking group, 66.67% ($P < 0.05$). After treatment, the total score and dynamic view scores of facial nerve function in both groups were higher than those before treatment, and the combination group was higher than the line pricking group ($P < 0.05$), the static view and complication scores were lower, and the combination group was lower than line pricking group ($P < 0.05$). The scores of FDIP and FDIS in both groups were higher than those before treatment, and the combination group was higher than the line pricking group ($P < 0.05$). After treatment, the latency of motor nerve conduction of frontal muscle, nasal muscle and orbicularis oris muscle was shortened, and the amplitude ratio of the injured and healthy side was increased in both groups, and the differences between groups were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shallow meridian-tendon line pricking combined with plum-blossom needle point-line-plane tapping can alleviate the sequelae of PFP by improving the function of facial muscle and facial nerve, improve the ability of daily life and mental state of patients, and the curative effect is better than that of simple shallow meridian-tendon line pricking.

Keywords sequelae of peripheral facial paralysis; shallow meridian-tendon line pricking; plum-blossom needle point-line-plane tapping; facial nerve function; "musculature-meridian and tendon" theory

周围性面神经麻痹(PFP)是一种由面神经核受损或面神经循行路径中无菌性炎症所致的面神经支配表情肌活动障碍。若临床表现较重、错过治疗最佳时机、治疗不当或未坚持治疗,致发病3个月后仍未完全治愈,极易出现后遗症,临床表现以面部活动不灵为主,伴见口角倒错、鳄鱼泪、联带、面肌痉挛、面部板滞等后遗症,严重影响患者相貌^[1]。由于当下人们生活节奏快、精神压力大、作息不规律、气候环境变化等因素,PFP后遗症患者越来越多。PFP后遗症的治疗颇为棘手,临床疗效多不佳,患者常因久治难愈,产生焦虑、自卑等心理问题,严重者不能正常社交^[2-3]。西医学对PFP后遗症多采用口服营养神经类药物治疗,但效果并不理想;面神经减压、移植或整容等外科治疗,则易出现面部肌肉萎缩、表情不自然等后遗症;另有患者通过面部注射肉毒素缓解症状,虽起效迅速,但易复发,不能从根本上解决问题^[4]。针刺作为绿色、安全的非药物传统治疗方法,临床效果好,不良反应少,被越来越多患者接受。在临床中,我科发现采用经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗PFP后遗症疗效较好,为进

一步明确疗效,进行具体研究,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年2月1日至2024年3月31日就诊于陕西省中医医院针灸一科门诊的PFP后遗症患者66例。采用随机数字表法分成联合组、排刺组各33例。联合组男15例,女18例;平均年龄(39.83 ± 12.51)岁;平均病程(5.20 ± 1.80)个月;左侧患病17例,右侧患病16例;面神经功能分级:I级0例,II级4例,III级1例,IV级9例,V级19例。排刺组男16例,女17例;平均年龄(39.81 ± 12.36)岁;平均病程(5.40 ± 1.60)个月;左侧患病18例,右侧患病15例;面神经功能分级:I级0例,II级2例,III级3例,IV级9例,V级19例。两组基本资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。研究已通过陕西省中医院伦理委员会审批,伦理批件号:(2022)伦理(48)号。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准

参照第八版《神经病学》^[5]中诊断标准,确诊为PFP且患病3个月后面部功能仍未痊愈者;病程3~

12个月;年龄18~70岁;面神经功能分级 \geq Ⅱ级;入组前1周末接受其他与本病有关的治疗;理解同意并签署知情同意书。

1.2.2 排除标准

有严重肝肾疾病、糖尿病、心脑血管病等基础病;由外伤、腮腺炎、耳部疾患、颅内肿瘤、手术等导致的继发性面神经功能损伤者;血液病及血液传染性疾;亨特综合征面瘫;孕妇、哺乳期妇女;年龄小于18岁或超过70岁;存在意识障碍、精神障碍,不能配合诊疗者;操作部位皮肤组织有破损、溃疡及感染。

1.3 治疗方法

1.3.1 排刺组

采用经筋浅排刺治疗,取穴:患侧攒竹、丝竹空至前发际之间上1/3与中1/3的交点处、中1/3与下1/3的交点处各取一穴;上迎香到太阳穴、迎香到下关穴、地仓到牵正穴、大迎到颊车穴每间隔13 mm取一穴;口禾髎、夹承浆、夹承浆下7 mm分别取1穴,三穴向患侧旁开7 mm各取1穴;双侧合谷、足三里、三阴交、阳陵泉。操作:嘱患者仰卧位,暴露面部、双手、双膝以下皮肤,消毒后,选0.25 mm \times 40.00 mm无菌针灸针(华佗牌),采用轻手法单手快速进针,前额穴位向下平刺3~4 mm,上唇、下唇周围穴位及地仓穴均向患侧斜刺45°,进针2~3 mm,其余面部穴位均直刺2~3 mm,合谷、足三里、三阴交、阳陵泉直刺1 cm,所有穴位均行平补平泻捻转手法,留针30 min,15 min时行针1次。

1.3.2 联合组

在经筋浅排刺治疗基础上,给予点线面梅花针叩刺,嘱患者仰卧位,暴露患侧面部,常规消毒后,持梅花针进行重复叩刺,每分钟100次,着力均匀平稳,垂直叩刺,不可斜刺或拖刺。沿额部、眼周、面颊、下颌部的顺序将患侧面部轻叩至潮红;再沿面部三阳经筋循行,从患侧眉头上4 cm开始向下沿鼻翼外缘、口周、下颌、耳前、眼外侧至额角,中叩至微出血;最后在患侧阳白、太阳、夹承浆重叩至出血。操作完成后先用消毒干棉球擦净血迹,再对患侧面部进行消毒。

1.3.3 疗程

经筋浅排刺每周针刺5 d后休息2 d,点线面梅花

针叩刺每周3次,两种疗法均以2周为1个疗程,共治疗2个疗程。

1.4 观察指标及方法

1.4.1 面神经功能评分

治疗前后均使用面神经功能评分系统对 PFP 后遗症严重程度进行评价,该系统由3个量表构成,分别为静态观量表、并发症量表、动态观量表^[6]。静态观及并发症量表评分越高,静态面部症状及并发症越重;动态观量表评分越低,动态面部症状越重。面神经功能总分=动态观分数-静态观分数-并发症分数。最高50分,总分越低,面神经损伤越重,PFP后遗症症状越重。

1.4.2 面部残疾指数评分

治疗前后对两组患者进行面部残疾指数评分,量表由躯体功能(FDIP)、社会功能(FDIS)两部分组成。FDIP评分通过评估患者日常饮食、特殊发音、流泪和漱口的难易情况评价面神经功能及对生活能力的影响,FDIP得分=(5道题分数总和-10) \times 2.5,最高分数为37.5分,分数越高则面神经功能越好,日常生活能力也越高。FDIS评分对日常平静、孤立、情绪、睡眠及社交情况进行评分,FDIS得分=(5道题分数之和-10) \times 2,最高分数40.0分,分数越高则 PFP 后遗症对患者社会生活能力产生的影响越小^[7]。

1.4.3 肌电图检查

治疗前后使用 AEM20 型肌电图仪测定额肌、鼻肌、口轮匝肌运动神经传导潜伏期,记录患侧波幅比值,评估面部肌肉功能、面神经损伤及恢复情况^[8]。

1.4.4 安全性评价

针刺期间密切观察有无晕针、滞针、断针、局部血肿,以及梅花针叩刺导致的面部感染等情况。

1.5 疗效标准

治疗结束后,参考《周围性面神经麻痹的临床评估及疗效判定标准方案(修订案)》^[6],通过面神经功能分数评价疗效。痊愈:神经功能分数为47~50分;显效:神经功能分数增加 $>$ 15分;有效:神经功能分数增加 $>$ 10分但 \leq 15分;无效:神经功能分数增加 \leq 10分。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 \times 100%。

1.6 统计学方法

使用 SPSS 26.0 软件进行数据分析,服从正态分

布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用例数(%)表示。服从正态分布及方差齐性检验的两组间数据对比应用独立样本 t 检验,组内对比应用配对 t 检验。不服从正态分布的数据用mannWhitney检验、Wilcoxon检验。计数资料应用皮尔森卡方检验或费舍尔确切概率法。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

经治疗,联合组总有效率90.91%,排刺组66.67%,两组疗效比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

2.2 两组面神经功能比较

治疗后,两组面神经功能总分、动态观评分均较治疗前升高,且联合组高于排刺组;治疗后两组静态观、并发症评分均降低,且联合组低于排刺组。差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

2.3 两组面部残疾指数(FDIP、FDIS)评分比较

与本组治疗前相比,两组治疗后FDIP、FDIS评

分均升高,联合组治疗后评分高于排刺组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组肌电图相关指标比较

治疗后两组额肌、口轮匝肌、鼻肌运动神经传导潜伏期均较治疗前缩短,且联合组较排刺组更短;治疗后两组患侧波幅比值均较前升高,且联合组高于排刺组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

2.5 安全性评价

研究过程中两组患者无晕针、滞针、断针、局部血肿、面部感染等针刺及梅花针叩刺所致的不良反应产生。

3 讨论

FPF后遗症的发生与机体多种因素密切相关,体质差、年龄大、面神经损伤位置高、合并代谢性疾病及严重内科病等均会延长FPF病程、降低疗效。随着病程延长,面神经长期受损,逐渐出现神经轴索变性、脱髓鞘改变,最终进入后遗症期^[9]。由于表情肌

表1 两组周围性面神经麻痹后遗症患者临床疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效	χ^2 值	P 值
联合组	33	0(0)	26(78.79)	4(12.12)	3(9.09)	30(90.91)	24.27	<0.001
排刺组	33	0(0)	6(18.18)	16(48.48)	11(33.33)	22(66.67)		

表2 两组周围性面神经麻痹后遗症患者治疗后面神经功能比较($\bar{x} \pm s$)/ $M(P_{25}, P_{75})$

组别	例数	时间	静态观	t 值	P 值	动态观	t 值	P 值
联合组	33	治疗前	7.79 ± 5.05	6.06	<0.001	30.42 ± 7.11	-9.20	<0.001
		治疗后	3.70 ± 3.26 [#]			40.70 ± 6.10 [#]		
排刺组	33	治疗前	8.06 ± 4.91	3.15	<0.001	30.18 ± 6.92	-13.32	<0.001
		治疗后	6.06 ± 5.16			36.94 ± 7.10		

组别	例数	时间	并发症	Z 值	P 值	总分	t 值	P 值
联合组	33	治疗前	5.00(2.00, 16.50)	5.63	<0.001	14.94 ± 11.93	-10.25	<0.001
		治疗后	2.00(1.00, 4.00) [#]			33.73 ± 8.98 [#]		
排刺组	33	治疗前	3.00(2.00, 13.50)	3.73	<0.001	15.42 ± 10.89	-16.30	<0.001
		治疗后	2.00(1.00, 12.00)			25.00 ± 11.33		

注:与排刺组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表3 两组周围性面神经麻痹后遗症患者治疗前后躯体功能(FDIP)、社会功能(FDIS)分数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FDIP	t 值	P 值	FDIS	t 值	P 值
联合组	33	治疗前	21.67 ± 6.75	-5.69	<0.01	23.88 ± 4.92	-13.34	<0.01
		治疗后	29.17 ± 6.05 [#]			31.70 ± 3.91 [#]		
排刺组	33	治疗前	21.36 ± 7.37	-2.50	<0.05	24.18 ± 6.51	-6.36	<0.01
		治疗后	23.77 ± 9.04			28.42 ± 5.12		

注:与排刺组治疗后比较,[#] $P<0.05$ 。

表4 两组周围性面神经麻痹后遗症患者治疗前后肌电图相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	额肌潜伏期/ms	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	口轮匝肌潜伏期/ms	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组	33	治疗前	4.55 ± 0.23	15.61	<0.01	3.84 ± 0.19	8.60	<0.01
		治疗后	3.05 ± 0.41 [#]			3.18 ± 0.14 [#]		
排刺组	33	治疗前	4.54 ± 0.22	10.43	<0.01	3.90 ± 0.16	3.53	0.01
		治疗后	3.47 ± 0.38			3.52 ± 0.18		

组别	例数	时间	鼻肌潜伏期/ms	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	额肌患侧波幅比值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组	33	治疗前	3.43 ± 0.22	5.61	<0.01	0.34 ± 0.04	-15.32	<0.01
		治疗后	2.91 ± 0.20 [#]			0.66 ± 0.03 [#]		
排刺组	33	治疗前	3.44 ± 0.19	3.62	0.01	0.35 ± 0.03	-11.68	<0.01
		治疗后	3.09 ± 0.17			0.57 ± 0.04		

组别	例数	时间	口轮匝肌患侧波幅比值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	鼻肌患侧波幅比值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组	33	治疗前	0.37 ± 0.01	-14.62	<0.01	0.43 ± 0.02	-28.14	<0.01
		治疗后	0.56 ± 0.03 [#]			0.62 ± 0.03 [#]		
排刺组	33	治疗前	0.38 ± 0.03	-22.02	<0.01	0.41 ± 0.03	-9.06	<0.01
		治疗后	0.48 ± 0.04			0.53 ± 0.02		

注:与排刺组治疗后比较,[#]*P*<0.05。

长期失去神经支配、面神经异常再生、相邻神经突触相互刺激、面神经核兴奋性增高,患者逐渐产生面肌萎缩、板滞、鳄鱼泪、口角倒错、联带运动、面肌痉挛等后遗症状^[10]。PFP属中医学口僻范畴,口僻病情日久入络,络脉瘀阻不畅,面部经筋失于濡养是后遗症产生的主要病机。面部经筋长期失养,失去柔和之性,面肌拘急僵硬,出现面肌萎缩、板滞、倒错、联带。瘀血阻络,面部失养生风,虚风内动,扰动经筋故出现面肌痉挛。中医治则应以祛瘀、通络、柔筋为主。

《灵枢·经筋》“卒口僻……颊筋有寒,则急引颊移口,有热则筋弛纵,缓不胜收,故僻”,表明口僻由面部经筋受邪所致。经筋附属于十二正经,有束筋骨、司运动的重要作用^[11]。面部经筋共同支配着面部表情肌的运动。经筋位置较为表浅,邪气易传至经筋。当面部经筋受邪发病时,失去束筋骨、司运动的作用,致使面部表情肌活动不灵,口僻产生。经筋以柔为顺,受气血滋养,才能够发挥正常的生理功能。口僻日久不愈,络脉瘀阻,经筋失于气血滋养,逐渐失去柔和之性,后遗症随之出现。皮部位于体表,具有防御外邪的作用。邪气先侵犯皮部,机体抗邪无力,再由经络传至经筋,经筋受邪,纵缓不收,发为口僻,日久不愈则产生后遗症。皮部是感邪门户,也是治疗过程中祛邪外出的重要部位。皮部是络脉

气血布散到体表的位置,能够反映络脉气血状况,络脉瘀滞,往往影响皮部气血运行,患者多出现患侧皮肤粗糙、色暗、色斑等皮部气血阻滞情况。皮部气血阻滞也会加重络脉瘀滞,对皮部治疗可向外透泻皮部瘀滞,若有余邪也可从皮部透散,进而疏通络脉,络脉气血通畅,经筋得养。基于皮部-经筋理论,我科应用经筋浅排刺作用于经筋循行部位以柔筋通络,点线面梅花针叩刺作用于皮部以祛瘀通络,两种治疗优势互补,经筋、皮部共同作用,瘀祛络通,气血通畅,面部经筋得养。

基于经筋理论,病位在经筋时应于经筋部施治。面部主要布散着手足三阳经筋,共同支配面部表情肌运动,因此于面部手足三阳经筋位置进行经筋浅排刺治疗^[12]。攒竹至前发际排刺调节足太阳经筋,丝竹空至前发际排刺调节手少阳、手太阳经筋。额部经筋同时位于面神经颞支分布区域,经过排刺可促进额肌及部分眼部表情肌力量恢复,改善抬眉、皱眉无力。上迎香至太阳排刺调节足少阳经筋,这个区域位于面神经颞支分布区,通过排刺促进颞肌及部分眼部表情肌功能恢复,改善眼睑闭合,减轻鳄鱼泪。迎香至下关、地仓至牵正、上下唇周围排刺调节足阳明经筋,此区域位于颊支分布区,通过排刺能够促进口周及颊部表情肌运动,改善鼻唇沟变深、倒错等症状。大迎至颊车排刺调节手阳明经筋,该区域

位于下颌缘支分布区,通过排刺能够促进下唇及下颌诸肌运动,改善下唇无力、口角上提^[11,13]。经筋排刺法通过多针排列成行共同作用于经筋部,具有通行气血、柔筋解痉的作用。研究表明,排刺法可调节神经抑制状态,加快损伤神经再生和修复,还可降低肌张力,减轻肌肉挛缩,改善面部板滞、萎缩、倒错、联带^[14-15]。面部经筋位置表浅,宜采用浅刺法,额部平刺深度为3~4 mm,面部其他位置针刺2~3 mm,太浅针易坠落,太深刺激量过大。浅刺法可减轻面部张力,加快神经末端轴突再生,改善神经肌肉接头功能^[16-17]。除浅刺外还应轻刺,针刺深、手法重,易出现神经过激现象,还可引起局部肌肉过度收缩,加重面肌痉挛、联带、倒错^[18]。配穴选取合谷、足三里既能加强疏通阳明经筋之力,还能够益气扶正促进PFP后遗症恢复;筋会阳陵,针刺阳陵泉具有柔筋通络的作用,能够协助调节面部经筋^[19];因PFP后遗症患者久病多瘀多虚,故选取三阴交活血养血。

梅花针基于皮部理论通过叩刺开泻皮部,祛除皮部瘀血凝滞,起到去宛陈莖的作用^[20-21]。对患侧皮部施以梅花针疗法可通过祛除皮部瘀滞,疏通络脉,调畅气血,濡养经筋。本研究采用的是“点线面”梅花针叩刺法,穴位重叩(点)、经筋中叩(线)、整体轻叩(面),三位一体,多方位施治。不同的叩刺手法、叩刺部位使针刺效应由皮部作用于络脉、经筋、经穴,协同增效,充分发挥梅花针祛瘀通络的作用。PFP后遗症病位浅,且多数患者除面部活动障碍还伴有面部板滞、僵硬感,采用整体皮部轻叩可促进整个面部气血运行,降低面部肌肉张力,改善患侧面部功能活动及感觉异常。于经筋循行部位行中叩,微出血以祛瘀生新、通络柔筋。由于三阳经筋在面部多重叠交叉,且多循行于眉头上方、眼内侧、口鼻周围、下颌、耳前、额角,同时这些部位也是面部肌肉的起止点、附着点,因此经筋中叩以上述部位为主,通过中叩微出血,能够舒缓面部经筋,改善面肌萎缩、倒错。我科在临床中发现PFP后遗症患侧额肌、眼轮匝肌、降口角肌肌力恢复较慢,究其原因可能与局部血瘀较重,络脉严重阻塞有关。故通过阳白、太阳、夹承浆穴位重叩出血起到刺络放血的作用,瘀血祛除,络脉疏通,气血调畅,局部经筋得养;同时还可直

接加强对额肌、眼轮匝肌、降口角肌的刺激,改善患侧抬眉乏力、眼裂缩小、嘴角上扬问题。现代研究发现,梅花针可使局部组织血液充盈、温度升高,通过扩张血管,加快局部血运,促进神经功能恢复^[20]。此外,局部刺激可经过神经反射作用于神经元,促进其功能修复,进而作用于运动终端,纠正异常运动^[22]。

本研究结果显示,联合组总有效率更高,说明经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗PFP后遗症疗效优于单纯经筋浅排刺,点线面梅花针叩刺可增加经筋浅排刺治疗效果。通过2个疗程的治疗,两组面神经功能、FDIP、FDIS评分以及肌电图指标均明显改善,且联合组表现优于排刺组,说明经筋浅排刺与点线面梅花针叩刺均可以改善PFP后遗症患者面神经及面部肌肉功能,减轻后遗症,并对患者日常生活能力及精神心理状态产生积极影响,且联合治疗的效果优于单纯排刺治疗。

综上,经筋浅排刺联合点线面梅花针叩刺治疗PFP后遗症疗效较好,可通过提高面部肌肉及面神经功能改善面部症状,减轻PFP后遗症对患者日常生活能力及精神心理状态的不良影响,其疗效优于单纯经筋浅排刺,且操作简单方便,无明显不良反应,安全性较高,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 陈凤业. 浅针疗法治疗周围性面神经麻痹后遗症临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(4): 36-39.
- [2] 李德纯, 林万庆. 针刺治疗周围性面神经麻痹后遗症的研究进展[J]. 按摩与康复医学, 2022, 13(4): 67-69.
- [3] 彭蒙. 热敏灸结合针刺治疗周围性面瘫后遗症期的临床疗效观察[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [4] 方丽君, 徐越, 王晨瑶. 针灸治疗周围性面瘫后遗症研究进展[J]. 新中医, 2023, 55(3): 190-193.
- [5] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 389-390.
- [6] 王声强, 白亚平, 王子臣. 周围性面神经麻痹的临床评估及疗效判定标准方案(修订案)[J]. 中国针灸, 2009, 29(S1): 71-73.
- [7] VANSWEARINGEN J M, BRACH J S. The Facial Disability Index: reliability and validity of a disability assessment instrument for disorders of the facial neuromuscular system [J]. Phys Ther, 1996, 76(12): 1288-

- 1298.
- [8] 彭川. 针刺联合高压氧、神经营养因子对周围性面神经麻痹患者神经功能和肌电图的影响[J]. 针灸临床杂志, 2020,36(4):31-35.
- [9] 李晓红,穆志龙,贺改涛,等. 面神经麻痹757例临床分析[J]. 中国医药科学,2020,10(14):173-175.
- [10] 徐星雯. 电针联合指针疗法治疗周围性面瘫后遗症期的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2021.
- [11] 马静. 以多组经筋排刺为主治疗周围性面瘫的临床观察[D]. 天津:天津中医药大学,2020.
- [12] 谢芝宏. 经筋排刺法联合刺络拔罐治疗急性期周围性面瘫的临床研究[D]. 天津:天津中医药大学,2022.
- [13] 解鸿宇,周超,袁爱红,等. 基于数据挖掘探讨经筋理论在针灸治疗周围性面瘫的运用[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(3):111-116.
- [14] 叶伟斌,植昌嘉,陈钦培,等. 牵三针配合经筋排刺治疗中风后上肢痉挛临床研究[J]. 中医药临床杂志,2019,31(1):134-136.
- [15] 李星萍,王文青,柯梓,等. 经筋排刺法的临床研究进展[J]. 江苏中医药,2022,54(9):74-77.
- [16] 谢红亮,曹雪梅,黄石钊,等. 浅刺配合穴位贴敷治疗周围性面瘫急性期疗效观察[J]. 中国针灸,2010,30(7):567-569.
- [17] 赵铮,范晓飞. 筋针在周围性面神经炎治疗中的应用研究[J]. 中医研究,2023,36(12):53-58.
- [18] 邓越,王宇航,毛雪文,等. 角刺法联合经筋排刺法治疗难治性面瘫的经验[J]. 中国医药导报,2020,17(9):134-137.
- [19] 王凤,盖晓丽,王德强. 基于经络腧穴理论探讨针刺治疗膝骨关节炎的处方思路[J]. 中医外治杂志,2023,32(5):118-120.
- [20] 王美玲,刘娟,太景伟,等. 梅花针的作用机理及临床应用进展[J]. 现代中医临床,2019,26(5):61-65.
- [21] 郑侠海,林菁. 梅花针循经叩刺治疗腰椎间盘突出症38例[J]. 中国民间疗法,2018,26(1):15-16.
- [22] 王飞,张丽娟,王建华. 梅花针关键点叩刺结合Bobath疗法治疗偏瘫痉挛状态:随机对照研究[J]. 中国针灸,2015,35(8):781-784.

(上接第421页)

- [9] 胡建华,李秀惠,刘翠娥,等. 100例艾滋病患者中医辨证分型研究[J]. 北京中医,2007,26(2):97-98.
- [10] 郭会军,闫磊,李政伟,等. 中医辨证联合西药治疗艾滋病HAART致血液毒性反应130例随机对照研究[J]. 中医杂志,2014,55(21):1830-1834.
- [11] 李灿东,方朝义. 中医诊断学[M]. 5版. 北京:中国中医药出版社,2021:143-144.
- [12] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2021年版)[J]. 中华内科杂志,2021,60(12):1106-1128.
- [13] 王玉贤. 中医药治疗艾滋病临床疗效评价标准的初步研究[D]. 北京:中国中医科学院,2011.
- [14] 张明利,魏俊英,吴毓敏,等. HIV/AIDS生存质量量表(HIV/AIDSQOL-46)[J]. 中医学报,2010,25(4):599-601.
- [15] 刘颖,邹雯,王健. 中医药治疗艾滋病30年回顾与展望[J]. 中国艾滋病性病,2019,25(8):771-772,782.
- [16] 李青雅,王亚楠,许前磊,等. 中医药治疗艾滋病的发展方向及机遇[J]. 中华中医药学刊,2021,39(10):44-49,262.
- [17] 谭瑶,王军文,邓玉霞,等. 湘A1颗粒改善脾虚湿盛证HIV/AIDS患者免疫功能的临床疗效及机制研究[J]. 中草药,2023,54(5):1511-1516.
- [18] 张夏,罗伟生,唐宏亮,等. 复方扶芳藤合剂联合HAART治疗HIV/AIDS气虚血瘀证临床研究[J]. 河南中医,2019,39(11):1729-1732.
- [19] SHAHRAJABIAN M H, SUN W L. The importance of traditional Chinese medicine in the intervention and treatment of HIV while considering its safety and efficacy[J]. Curr HIV Res,2023,21(6):331-346.
- [20] 宋春鑫,危剑安,黄霞珍,等. 中药艾灵颗粒对HIV/AIDS病人免疫细胞功能影响的初步探讨[J]. 中国艾滋病性病,2010,16(1):4-6.
- [21] YORK J, GOWRISHANKAR K, MICKLETHWAITE K, et al. Evolving strategies to eliminate the CD4 T cells HIV viral reservoir via CAR T cell immunotherapy[J]. Front Immunol,2022,13:873701.

针刺治疗脑卒中后吞咽障碍临床研究

李晓菲¹, 赵东东¹, 覃亮²

(1. 中国中医科学院广安门医院保定医院, 河北 保定 071051; 2. 河北大学附属医院, 河北 保定 071030)

[摘要] 目的: 探究针刺在脑卒中后吞咽障碍患者中的应用效果。方法: 选取90例脑卒中后吞咽障碍患者, 以随机数字表法分为对照组、观察1组、观察2组, 每组各30例。对照组接受常规治疗, 在此基础上, 观察1组进行针刺治疗, 不留针, 观察2组针刺后留针30 min。对比三组疗效、肠道屏障功能[D-乳酸(D-LA)、脂多糖(LPS)、二胺氧化酶(DAO)]、营养状况[血红蛋白(Hb)及血清白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)]、吞咽功能[吞咽造影检查(VFSS)、标准吞咽功能评定量表(SSA)]、胃肠功能、生活质量[Barthel指数(BI)]、睡眠质量[匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)]及不良反应。结果: 观察1组、2组总有效率分别为83.33%、93.33%, 均高于对照组60.00% (均 $P<0.05$); 治疗后三组SSA、胃肠功能评分均较治疗前降低, 且观察2组 $<$ 观察1组 $<$ 对照组 (均 $P<0.05$), VFSS评分均升高, 且观察2组 $>$ 观察1组 $>$ 对照组 (均 $P<0.05$); 治疗后三组LPS、DAO、D-LA水平均降低, 且观察2组 $<$ 观察1组 $<$ 对照组 (均 $P<0.05$), Hb、ALB、TP水平均升高, 且观察2组 $>$ 观察1组 $>$ 对照组 (均 $P<0.05$); 治疗后三组BI评分均升高, 且观察2组、1组高于对照组 (均 $P<0.05$), 三组PSQI评分均降低, 且观察2组、1组低于对照组 (均 $P<0.05$)。结论: 针刺应用于脑卒中后吞咽障碍临床中可提升疗效, 改善患者睡眠及生活质量, 且针刺后留针对患者吞咽功能、营养状况及肠道屏障功能的改善程度优于不留针方案。

[关键词] 脑卒中; 吞咽障碍; 营养不良; 针刺; 留针

[中图分类号] R246.6; R743.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0437-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.012

Clinical Study on Acupuncture Treatment of Dysphagia After Stroke

LI Xiaofei¹, ZHAO Dongdong¹, QIN Liang²

(1. Baoding Hospital, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Baoding 071051, China; 2. Affiliated Hospital of Hebei University, Baoding 071030, China)

Abstract Objective: To explore the application effect of acupuncture on patients with dysphagia after stroke. **Methods:** A total of 90 patients with dysphagia after stroke were selected as the study subjects and divided into the control group, observation group 1 and observation group 2 by using random number table method, with 30 cases in each group. The control group received conventional treatment. On this basis, observation group 1 was treated with acupuncture without needle retention, observation

[收稿日期] 2024-11-12

[基金项目] 河北省中医药管理局科研计划项目(编号:2024070)

[作者简介] 李晓菲, 主治医师, 主要从事中医内科心血管方向研究。

[通信作者] 覃亮, 医学硕士, 副主任中医师, 主要从事针灸对神经疾病的康复诊疗。邮箱: donglan8082@163.com。

group 2 was treated with needle retention for 30 minutes after acupuncture. The therapeutic effect, intestinal barrier function [D-lactic acid (D-LA), lipopolysaccharide (LPS), diamine oxidase (DAO)], nutritional status [hemoglobin (Hb) and serum albumin (ALB), total protein (TP)], swallowing function [deglutigraphy examination (VFSS), standardized swallowing assessment scale (SSA)], gastrointestinal function and life quality [Barthel Index (BI)], sleep quality [Pittsburgh Sleep Quality Scale (PSQI)] and adverse effects of the three groups were compared. **Results:** The total effective rate of the observation group 1 and group 2 was 83.33% and 93.33%, respectively, which was higher than that of the control group, 60.00% (all $P < 0.05$). After treatment, the SSA and gastrointestinal function scores of the three groups were lower than those before treatment, and observation group 2 < observation group 1 < the control group (all $P < 0.05$), VFSS scores were increased, and observation group 2 > observation group 1 > the control group (all $P < 0.05$). After treatment, the levels of LPS, DAO, and D-LA were decreased in all three groups, and observation group 2 < observation group 1 < the control group (all $P < 0.05$), and the levels of Hb, ALB and TP were increased, and observation group 2 > observation group 1 > the control group (all $P < 0.05$). After treatment, BI scores in all three groups were increased, and the observation group 2 and group 1 were higher than the control group (all $P < 0.05$), PSQI scores in all three groups were decreased, and the observation group 2 and group 1 were lower than the control group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** The application of acupuncture in the clinical treatment of dysphagia after stroke can enhance the therapeutic effect, improve the sleep and quality of life of patients, and the degree of improvement of swallowing function, nutritional status and intestinal barrier function of patients with needle retention after acupuncture is better than that of the no-needle retention program.

Keywords stroke; dysphagia; malnutrition; acupuncture; needle retention

脑卒中是脑血液循环障碍性疾病, 吞咽障碍为常见并发症, 发生率逾 60%^[1]。吞咽障碍导致食物供给困难, 易造成营养不良, 还会引起误吸, 严重者窒息而亡^[2]。临床常采用综合康复方式进行干预, 包括控制基础疾病、开展吞咽训练、物理因子疗法等, 但部分患者症状改善有限^[3]。随着中医学不断推广, 中医治疗对脑卒中后吞咽障碍的改善效果得到认可, 其中以针灸治疗效果最为显著。临床学者考究古今, 对针刺穴位进行探索, 已有研究证实了开窍利咽四步针、舌三针等对吞咽障碍的改善效果^[4-5]。多数脑卒中后吞咽障碍患者合并不同程度的营养不良, 或可考虑增加与胃肠功能改善相关的穴位以缓解营养不良。另外, 目前临床关于针刺治疗脑卒中后吞咽障碍如何选穴、是否留针尚无定论。鉴于此, 本研究以 90 例脑卒中后吞咽障碍患者为研究对象, 旨在分析针刺治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效, 以及留针与否对疗效的影响, 为临床治疗提供参考。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性研究, 已获得中国中医科学院广安门医院保定医院伦理中心审批, 伦理审批号: HDFYLL-KY-2023-113。选取 2022 年 4 月至 2024 年 2 月就诊于中国中医科学院广安门医院保定医院的脑卒中后吞咽障碍患者 90 例, 依据随机数字表法分为三组 (对照组、观察 1 组、观察 2 组), 每组 30 例。三组患者年龄、性别、病程、病因及主观整体营养评估法 (PG-SGA) 评分^[6]比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

1.2 纳入、排除及脱落中止标准

纳入标准: 符合脑卒中后吞咽障碍的相关诊断标准^[7-8]; 生命体征稳定, 病情处于稳定期; 脑卒中病程 ≥ 15 d; PG-SGA 评分 ≥ 2 分; 具备正常交流及沟通能力; 患者及家属对研究方案知情, 自愿签署同意书。

排除标准: 脑卒中急性期患者; 合并认知功能障

表1 三组脑卒中后吞咽障碍患者一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	病程($\bar{x} \pm s$)/d	病因/例(占比/%)		PG-SGA评分 ($\bar{x} \pm s$)/分
					脑梗死	脑出血	
对照组	30	18/12	54.12 ± 7.15	36.28 ± 6.95	20(66.67)	10(33.33)	7.06 ± 2.15
观察1组	30	16/14	56.01 ± 8.02	36.18 ± 7.11	22(73.33)	8(26.67)	8.01 ± 2.36
观察2组	30	19/11	55.44 ± 7.26	35.16 ± 6.84	23(76.67)	7(23.33)	7.96 ± 2.03
<i>t</i> 值/ χ^2 值		0.643	0.503	0.237		0.775	1.797
<i>P</i> 值		0.725	0.606	0.789		0.679	0.172

注:PG-SGA为主观整体营养评估法。

碍者;既往存在精神类疾病史者;既往存在吞咽障碍或因其他原因引起的吞咽障碍;同期参与其他研究者;存在严重出血倾向、皮肤瘢痕等针刺治疗禁忌证者;合并其他器官严重器质性损伤者。

脱落及中止标准:治疗中途自愿退出者;不明原因转院及失访者;出现严重并发症需更改治疗方案者。脱落及中止后,重新纳入新的病例,保持三组比例均衡。

1.3 治疗方法

三组患者均接受降压、降脂、降糖等对症治疗,预防并发症的发生。

1.3.1 对照组

进行常规治疗,具体如下。①吞咽训练。基础训练:口、颌、唇、舌的主动及被动训练,各部位每次训练2~3 min,每日1次。摄食训练:每日1次,协助患者以仰卧位接受训练,依次完成空吞咽、摄食吞咽、侧方吞咽、点头吞咽等动作。②神经肌肉电刺激:选择德国 Physiomed 公司的 Vocastim-Master 型治疗仪,将正、负电极分别置于第7颈椎棘突处、颌下与环状软骨之间,在菜单上选择刺激时间/休息时间低频刺激,电流强度由低到高逐步增加,以患者使用吞咽动作为宜。③营养支持:根据患者吞咽障碍情况,给予肠内及肠外营养支持,食物种类按照流质食物、半固体食物、固体食物的顺序逐步调整。连续训练2周。

1.3.2 观察1组

在对照组基础上,给予针刺治疗,选穴:关元、中脘、气海、下脘、天突、金津、廉泉、玉液,双侧足三里、内关、上巨虚、风池、翳风。选择华佗牌一次性针灸,采用轻捻转、慢提插手手法,上巨虚、足三里直刺

2.0~3.0 cm,气海、中脘、关元、下脘、内关直刺2.5~3.5 cm,翳风、风池向喉结方向刺入2.0~3.0 cm,天突直刺0.2 cm,廉泉向舌根处刺入1.0~2.0cm,手法持续行针1 min,不留针,点刺金津、玉液,不留针。每日1次,每周连续治疗5 d为1个疗程,共治疗2个疗程(2周)。

1.3.3 观察2组

在观察1组基础上,留针30 min(金津、玉液除外),治疗频次与疗程同观察1组。

1.4 观察指标与疗效评价

1.4.1 疗效评定标准

参照文献[6]拟定评估标准:治疗后患者可完全经口进食,对食物选择没有限制,且无呛咳发生,为痊愈;治疗后患者可选择部分食物经口进食,偶有呛咳发生,为显效;治疗后仍需鼻饲饮食,为无效。总有效率=(痊愈例数+显效例数)/总例数×100%。

1.4.2 实验室指标

治疗前后取患者空腹静脉血2 mL,常规离心(转速3 000 r/min;离心半径12 cm;时间10 min)后取上层血清,保存于-80 °C冰柜中待检。①肠道屏障功能指标:采用酶联免疫法测定血清脂多糖(LPS)、D-乳酸(D-LA)水平,采用分光光度法测定二胺氧化酶(DAO)水平,试剂盒购自上海语纯生物科技有限公司。②营养状况指标:采用全自动生化仪(奥森多医疗器材,VS5600型)测定血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)水平。

1.4.3 评估量表

吞咽功能:治疗前后收集吞咽造影检查(VFSS)评分^[9]、标准吞咽功能评定量表(SSA)评分^[10]。VFSS涉及食管期(0~4分)、咽喉期(0~3分)、口腔

期(0~3分),评分与吞咽功能呈正相关。SSA评分范围17~46分,评分越高表示吞咽障碍越严重。

胃肠功能评分:依据既定标准^[11]对患者治疗前后禁食、便秘、腹痛、腹胀、胃滞留等9项内容进行评估,最高分17分,评分与胃肠功能呈负相关。

生活质量:以Barthel指数(BI)^[12]从穿衣、进食、修饰、控制小便、控制大便、床椅转移、如厕、洗澡、上下楼梯等方面评估患者日常生活能力,满分100分,评分越高表示生活自理能力越高,生活质量越好。

睡眠质量:采用匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)^[13]从7个维度(睡眠质量、日间功能障碍、睡眠时间、入睡时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物)评估患者睡眠情况,共18个条目,总分最多21分,评分与睡眠质量呈负相关。

1.4.4 不良反应

记录治疗期间三组不良反应发生情况。

1.5 统计学方法

应用SPSS 24.0软件分析数据:符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内、组间比较分别采用配对 t 检验、独立 t 检验;计数资料用例(%)表示,采用 χ^2 检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 三组疗效比较

三组总有效率对比,差异有统计学意义($P<0.05$)。两两比较,观察1组、2组总有效率分别为83.33%、93.33%,均高于对照组60.00%($P<0.05$),观察1组、2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.2 三组吞咽功能及胃肠功能比较

治疗前三组SSA、VFSS及胃肠功能评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后三组SSA、胃肠

功能评分均较治疗前降低,且观察2组<观察1组<对照组(均 $P<0.05$);VFSS评分均升高,且观察2组>观察1组>对照组(均 $P<0.05$)。见表3。

2.3 三组肠道屏障功能比较

治疗前三组LPS、D-LA、DAO水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后三组LPS、DAO、D-LA水平均降低,且观察2组<观察1组<对照组($P<0.05$)。见表4。

2.4 三组营养状况比较

治疗前三组Hb、ALB、TP比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后三组Hb、ALB、TP均高于治疗前,且观察2组>观察1组>对照组($P<0.05$)。见表5。

2.5 三组生活质量及睡眠质量比较

治疗前三组BI、PSQI评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。与治疗前比较,治疗后三组BI评分均升高,PSQI评分均降低($P<0.05$);且治疗后观察2组、1组BI评分高于对照组,PSQI评分低于对照组($P<0.05$),但观察1组、2组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。

2.6 不良反应情况

治疗期间三组均未出现明显不良反应。

3 讨论

脑卒中后吞咽障碍患者进食困难,依靠鼻饲饮食、静脉营养支持维持生命活动,若症状长期得不到缓解,会导致胃肠道功能废用性减弱,增加营养不良风险,不利于病情恢复^[14]。中医将脑卒中归为中风范畴,中风后吞咽障碍属窍病、喉痹等范畴,其病机为本虚标实。瘀血阻滞脑络引起中风,患者神损窍闭,邪气、瘀血滞于喉,致使舌脉不畅,发为本病,故对证施以针刺治疗以通经活络^[15]。

表2 三组脑卒中后吞咽障碍患者疗效比较

组别	例数	痊愈	显效	无效	总有效
对照组	30	5(16.67)	13(43.33)	12(40.00)	18(60.00)
观察1组	30	8(26.67)	17(56.67)	5(16.67)	25(83.33)*
观察2组	30	13(43.33)	15(50.00)	2(6.67)	28(93.33)*
χ^2 值			10.541		
P 值			0.005		

注:与对照组比较,* $P<0.05$ 。

表3 三组脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及胃肠功能比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	SSA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	VFSS	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	胃肠功能	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	30	治疗前	36.15 ± 3.15	9.011	<0.001	4.29 ± 1.26	5.809	<0.001	12.28 ± 2.58	3.685	0.001
		治疗后	29.15 ± 2.86			6.05 ± 1.08			10.14 ± 1.86		
观察1组	30	治疗前	35.94 ± 3.28	14.100	<0.001	4.16 ± 1.23	10.751	<0.001	13.03 ± 3.01	7.894	<0.001
		治疗后	24.48 ± 3.01*			7.14 ± 0.89*			8.31 ± 1.29*		
观察2组	30	治疗前	36.46 ± 3.44	21.085	<0.001	4.20 ± 1.09	14.227	<0.001	12.69 ± 2.86	10.176	<0.001
		治疗后	20.18 ± 2.46**			7.99 ± 0.97**			7.01 ± 1.08**		

注:SSA为标准吞咽功能评定量表;VFSS为吞咽造影检查。
与对照组治疗后比较,**P*<0.05;与观察1组治疗后比较,***P*<0.05。

表4 三组脑卒中后吞咽障碍患者肠道屏障功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	LPS/(ng/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	D-LA/(μ g/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	DAO/(ng/L)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	30	治疗前	16.06 ± 5.26	4.172	<0.001	348.15 ± 62.59	5.001	<0.001	6.57 ± 0.98	7.769	<0.001
		治疗后	11.39 ± 3.15			269.45 ± 59.26			4.87 ± 0.69		
观察1组	30	治疗前	16.21 ± 5.41	6.238	<0.001	352.11 ± 59.78	9.879	<0.001	6.61 ± 1.02	14.500	<0.001
		治疗后	9.55 ± 2.22*			210.36 ± 51.02*			3.32 ± 0.71*		
观察2组	30	治疗前	15.98 ± 4.89	8.036	<0.001	356.17 ± 60.24	12.189	<0.001	6.49 ± 0.89	17.680	<0.001
		治疗后	8.24 ± 1.98**			184.55 ± 48.15**			2.45 ± 0.88**		

注:LPS为脂多糖;D-LA为D-乳酸;DAO为二胺氧化酶。
与对照组治疗后比较,**P*<0.05;与观察1组治疗后比较,***P*<0.05。

表5 三组脑卒中后吞咽障碍患者营养状况比较($\bar{x} \pm s$)

g/L

组别	例数	时间	Hb	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ALB	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	TP	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	30	治疗前	95.26 ± 10.26	8.017	<0.001	24.59 ± 5.98	4.212	<0.001	50.88 ± 6.40	6.363	<0.001
		治疗后	116.26 ± 10.03			31.12 ± 6.03			61.04 ± 5.96		
观察1组	30	治疗前	96.07 ± 9.86	10.885	<0.001	25.01 ± 6.01	6.613	<0.001	51.21 ± 6.81	8.370	<0.001
		治疗后	122.02 ± 8.56*			35.47 ± 6.24*			65.11 ± 6.03*		
观察2组	30	治疗前	95.44 ± 10.23	13.890	<0.001	24.89 ± 5.88	9.173	<0.001	50.94 ± 6.47	10.244	<0.001
		治疗后	126.15 ± 6.48**			38.71 ± 5.79**			68.92 ± 7.11**		

注:Hb为血红蛋白;ALB为白蛋白;TP为总蛋白。
与对照组治疗后比较,**P*<0.05;与观察1组治疗后比较,***P*<0.05。

表6 三组脑卒中后吞咽障碍患者生活质量、睡眠质量比较($\bar{x} \pm s$)

分

组别	例数	时间	BI	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	PSQI	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	30	治疗前	62.15 ± 8.52	5.597	<0.001	11.23 ± 1.95	4.496	<0.001
		治疗后	73.15 ± 6.58			9.46 ± 0.92		
观察1组	30	治疗前	63.10 ± 7.96	8.453	<0.001	11.90 ± 1.66	11.369	<0.001
		治疗后	79.51 ± 7.05*			8.01 ± 0.87*		
观察2组	30	治疗前	63.51 ± 8.02	8.929	<0.001	12.01 ± 1.72	12.100	<0.001
		治疗后	82.15 ± 8.15*			7.68 ± 0.94*		

注:BI为Barthel指数;PSQI为匹兹堡睡眠质量量表。
与对照组治疗后比较,**P*<0.05。

本研究施以针刺治疗,结果显示,观察1组、2组胃肠功能、吞咽功能、肠道屏障功能、营养状况等指标好转程度均优于对照组,说明联合针刺疗法对改善患者吞咽障碍、营养不良具有积极作用,与既往研究^[16]观点相符。本研究选穴涉及胃肠道及咽喉部,针刺金津、廉泉、玉液等穴,可直接刺激脑部与咽部的连接经络,以活络通经、通窍利咽;针刺足三里、上巨虚、关元、气海、内关等穴,可调节胃肠功能,其中足三里为足阳明胃经要穴,上巨虚为大肠经下合穴,针刺之可治疗多种胃肠疾病,关元、气海可补益元气,内关有醒神开窍之效,诸穴配伍可补益脾肾、降逆和胃^[17-18]。脑血管梗死后大脑皮质或皮层损伤,影响对吞咽迷走或舌下神经的控制,导致吞咽障碍,针刺颈咽部穴位可兴奋咽部神经,修复吞咽反射弧,配合吞咽训练及肌电刺激,可强化神经系统兴奋性,改善肌肉运动协调性,重建大脑神经对吞咽功能的调控路径^[19]。同时针刺胃肠道相关穴位,可调节肠道功能,改善肠道菌群平衡,增强物质吸收与利用,从而提升营养水平^[20]。

本研究在单一变量原则下对比分析观察1组、2组,结果显示,治疗后观察2组SSA、胃肠功能评分低于观察1组,VFSS评分高于观察1组($P<0.05$),提示针刺留针30 min能更好改善患者吞咽障碍及胃肠功能。留针是针刺取效的关键环节,单纯针刺刺激经气的效果有限,可通过合理留针增强针刺刺激量,提升敏感性^[21-22]。本研究留针30 min可达到有效刺激量,从而增强对胃肠道及吞咽肌群的刺激,发挥梳理经络之效。LPS、DAO、D-LA是反映肠黏膜损伤的客观生物学指标^[23]。本研究中治疗后观察2组DAO、LPS、D-LA水平低于观察1组($P<0.05$),这与留针时间密切相关。留针时间是持续针刺效应的直接影响因素,在一定范围内,治疗效果随着留针时间增加呈现先上升后降低趋势^[24]。临床留针时间多为20~30 min,临证不同,留针时间也不同。付天静等^[25]研究认为留针60 min可获得良好镇痛效果;张艳琳等^[26]在治疗急性腰扭伤患者的研究中发现,动气针法留针20 min及以上的患者症状改善程度明显高于留针10 min患者。《灵枢·寿夭刚柔》载“病九日者,三刺而已,病一月者,十刺而已”,即新

病者留针时间宜短^[27]。本研究患者为脑卒中后吞咽功能障碍,病程已久,故选择留针30 min,以保证治疗敏感性,同时不增加患者不适感,相较于不留针针刺,可强化针刺疗效,发挥改善吞咽障碍及肠道功能的作用。随着患者病情好转,逐步恢复吞咽功能,摄食种类增多,可恢复机体营养供给,提高营养水平。如表5所示,治疗后观察2组Hb、ALB、TP水平高于观察1组($P<0.05$)。

本研究结果还显示,治疗后观察2组、1组治疗总有效率高于对照组,且BI评分高于对照组,PSQI评分低于对照组($P<0.05$),提示针刺穴位可改善患者生活质量及睡眠质量,提升疗效,但观察1组、2组对比差异无统计学意义($P>0.05$)。这可能与本研究纳入样本量较小有关,也可能是因为留针与否对吞咽症状、营养状态产生的疗效差异还需一定时间方能在日常生活中体现,而本研究在治疗结束后即收集BI、PSQI评分,间隔时间较短,组间对比差异不明显,这提示下一步研究可扩大样本量,并延长治疗或随访时间以深入分析。

综上可知,针刺治疗脑卒中后吞咽障碍能提高患者生活质量,改善睡眠障碍,提升疗效,而针刺后留针在减轻吞咽障碍、改善肠道屏障功能和营养状况方面效果优于不留针治疗。

[参考文献]

- [1] D' NETTO P, RUMBACH A, DUNN K, et al. Clinical predictors of dysphagia recovery after stroke: a systematic review[J]. *Dysphagia*, 2023, 38(1): 1-22.
- [2] LU Y Y, CHEN Y, HUANG D T, et al. Efficacy of acupuncture for dysphagia after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(3): 3410-3422.
- [3] MATOS K C, OLIVEIRA V F, OLIVEIRA P L C, et al. An overview of dysphagia rehabilitation for stroke patients[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80(1): 84-96.
- [4] 曹雪, 张红娟, 徐刚, 等. 开窍利咽四步针法联合神经肌肉电刺激治疗脑卒中后吞咽障碍: 随机对照试验[J]. *中国针灸*, 2023, 43(6): 611-614, 678.
- [5] 黄炎, 王群, 王康, 等. 舌三针为主针刺辅助治疗脑卒中后吞咽障碍的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(7): 194-198.

- [6] DE GROOT L M, LEE G, ACKERIE A, et al. Malnutrition screening and assessment in the cancer care ambulatory setting: mortality predictability and validity of the patient-generated subjective global assessment short form (PG-SGA SF) and the GLIM criteria [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2287.
- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9):666-682.
- [8] 中国吞咽障碍康复评估与治疗专家共识组. 中国吞咽障碍评估与治疗专家共识(2017年版)第一部分 评估篇[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2017, 39(12):881-892.
- [9] 张鑫, 邢晓红, 郭丽云, 等. 脑损伤患者中文版吞咽障碍指数量表的信度及效度研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(11):1295-1300.
- [10] 伍少玲, 马超, 黄粉燕, 等. 标准吞咽功能评定量表的临床应用研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(6):396-399.
- [11] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 2001年全国中西医结合急救医学学术会议纪要[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(12):766.
- [12] KAAMBWA B, BULAMU N B, MPUNDU-KAAMBWA C, et al. Convergent and discriminant validity of the barthel index and the EQ-5D-3L when used on older people in a rehabilitation setting [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(19):10314.
- [13] FABBRIO M, BERACCI A, MARTONI M, et al. Measuring subjective sleep quality: a review [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(3):1082.
- [14] YANG C, PAN Y. Risk factors of dysphagia in patients with ischemic stroke: a meta-analysis and systematic review [J]. *PLoS One*, 2022, 17(6):e0270096.
- [15] LU Y, ZHOU W Y, LIN Y C, et al. The effects of traditional Chinese medicine sensory stimulation combined with transcranial direct current stimulation on deglutition and related complications in stroke patients with dysphagia: a randomized trial [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(6):6597-6605.
- [16] QIN S R, ZHANG Z C, ZHAO Y D, et al. The impact of acupuncture on neuroplasticity after ischemic stroke: a literature review and perspectives [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 10(16):817732.
- [17] 高浚洋, 卢春键, 袁金筠, 等. 针刺治疗中风后失眠的选穴规律探究[J]. *广州中医药大学学报*, 2023, 40(7):1846-1852.
- [18] 马月, 曹奕, 汪瑛, 等. 电针夹廉泉联合点刺金津玉液干预脑卒中后吞咽功能障碍临床观察[J]. *陕西中医*, 2023, 44(9):1302-1304.
- [19] WANG P, MA X M, HUANG J, et al. Effect of acupuncture treatment on dysphagia caused by pseudobulbar paralysis after stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2022, 11(7):2257-2264.
- [20] LI H Y, CHEN Y, HU Z Y, et al. Effectiveness of acupuncture for the recovery of gastrointestinal function of patients with gastric cancer in the postoperative period: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(7):e23950.
- [21] LOU Y T, YANG J J, MA Y F, et al. Effects of different acupuncture methods combined with routine rehabilitation on gait of stroke patients [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(24):6282-6295.
- [22] 赵艳飞, 吴剑利. 老年急性期脑梗死患者不同针刺治疗干预时间对其肢体功能的影响[J]. *浙江医学*, 2023, 45(20):2177-2181, 2187.
- [23] MA M W, ZHENG Z C, ZENG Z Y, et al. Perioperative enteral immunonutrition support for the immune function and intestinal mucosal barrier in gastric cancer patients undergoing gastrectomy: a prospective randomized controlled study [J]. *Nutrients*, 2023, 15(21):4566.
- [24] 刘超达, 秦晨阳, 李波漩, 等. 针刺手法量学中时间、频率、方向和深度的研究进展[J]. *针灸临床杂志*, 2023, 39(2):105-110.
- [25] 付天静, 林玉仙, 李利, 等. 针刺联合硬膜外阻滞镇痛应用于自然分娩中的效果观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(12):2417-2421.
- [26] 张艳琳, 陈松, 罗志辉, 等. 动气针法治疗急性腰扭伤临床疗效及时效关系观察[J]. *中国针灸*, 2022, 42(12):1368-1372.
- [27] 李莹秋, 黄怡然, 刘志丹, 等. 《灵枢》“心痛, 当九节刺之”辨析[J]. *中医药导报*, 2023, 29(9):216-219.

孙华应用“维筋相交”针刺法结合针刺运动疗法治疗足跟痛经验

陈素辉,徐虹,张亚敏,邓培颖,张琼琼 指导:孙华

(中国医学科学院北京协和医院中医科,北京 100730)

[摘要] 介绍孙华教授运用“维筋相交”理论指导的针刺方法联合针刺运动疗法治疗足跟痛的临证经验。“维筋相交”指维络全身骨节的筋经是左右交叉的,出自《灵枢·经筋》对足少阳经筋的论述,是经筋病“交叉取穴”原则的体现。针刺运动疗法是将针刺与运动结合的针刺治疗方法。孙华教授认为足跟痛为本虚标实之证,其本为肾精亏虚、气血不足,其标为外邪痹阻经脉;治疗上,首先在“维筋相交”理论指导下针刺健侧颌厌穴,得气后配合针刺运动疗法以达到气至病所目的,同时重视脏腑经络辨证取穴。

[关键词] 维筋相交;针刺运动疗法;足跟痛;脏腑经络辨证;交叉取穴;孙华

[中图分类号] R246.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0444-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.013

SUN Hua's Experience of Applying "Musculature-Tendon Intersection" Acupuncture Therapy Combined with Acupuncture Exercise Therapy in Treating Heel Pain

CHEN Suhui, XU Hong, ZHANG Yamin, DENG Peiying, ZHANG Qiongqiong Mentor: SUN Hua

(Department of Traditional Chinese Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

Abstract This paper introduces Professor SUN Hua's clinical experience of applying acupuncture therapy combined with acupuncture exercise therapy in treating heel pain guided under the theory of "musculature-tendon intersection". "Musculature-tendon intersection" means that the tendons and meridians of the whole body exhibit a left-right crossing pattern, as described in the discussion of the foot Shaoyang meridian tendon in *Miraculous Pivot · Meridian and Tendon*. This represents the embodiment of the principle of "cross acupoint selection" in meridian tendon diseases. Acupuncture exercise therapy is a kind of acupuncture therapy that combines acupuncture with exercise. Professor SUN Hua holds that heel pain is the syndrome of asthenia in origin and asthenia in superficiality, of which the deficiency of the essence of kidney, deficiency of qi and blood are the root causes, and the symptom of obstruction of meridians by external pathogens is the manifestation; In terms of treatment, the healthy side of Hanyan (GB4) is acupunctured under the guidance of the theory of "musculature-tendon intersection" first, after needling response is achieved, acupuncture exercise therapy is combined to lead qi to the disease location, while attention is paid to acupoints selection based on the differentiation of zang-fu meridians and collaterals.

Keywords musculature-tendon intersection; acupuncture exercise therapy; heel pain; differentiation of zang-fu meridians and collaterals; cross acupoint selection; SUN Hua

[收稿日期] 2024-05-09

[基金项目] 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(批文号:国中医药人教函[2022]76号)

[作者简介] 陈素辉,副主任医师,主要从事针灸治疗脑血管病的研究。邮箱:suhui520220@sina.com。

足跟痛是临床常见的疼痛性疾病,一般以清晨起床第一次站立行走或静止一段时间后下地行走的最初几步疼痛最为显著,之后缓慢减轻,但是负重时间延长后疼痛再次加重。后期易出现长期慢性疼痛、局部功能障碍等不良情况。本病多由足跟的骨质、关节、筋膜、滑囊等处病变引起,最常见病因是足底筋膜炎,是由于过度运动、足弓异常、肥胖、跟腱挛缩等多种因素诱发的足底筋膜慢性损伤。主要临床表现为足跟部酸胀、疼痛,常见于中老年人,特别是40~60岁,肥胖者多见,发病率约10%,病程常迁延不愈,对患者的正常生活影响颇大^[1]。足跟痛的西医治疗主要包括改变生活方式、非甾体抗炎药、物理康复,以及局部注射和外科手术^[2]。

孙华,教授,主任医师,博士研究生导师,第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师,从事针灸医教研工作40余年,擅长应用针灸治疗临床常见多发病及疑难杂症。孙华教授善于应用“维筋相交”理论及针刺运动疗法治疗足跟痛、踝扭伤等疾患,具有选穴少、疗效显著等特点。现将孙华教授临床治疗足跟痛的经验总结如下。

1 足跟痛的病因病机

足跟痛病名首见于《丹溪心法》,又称“踵痛”“脚跟颓”,属于中医骨痹、筋伤、痹病范畴。足跟痛发病机制常见两种:一种是跟骨骨刺或跟骨结节骨质增生等导致的足跟骨关节的退行性病变;另一种是足底跖筋膜、跟腱、足底脂肪垫及跟骨周围滑囊的慢性劳损或无菌性炎症导致的足跟周围肌筋病变。足跟痛多与年老体虚、外邪侵袭等因素相关,所谓“不荣则痛”,由肾精亏虚、筋骨失养引起。据《诸病源候论》载,“夫劳伤之人,肾气虚损,而肾主腰脚”,年老体衰或劳损过度,导致肾精亏损,肾经循行于腰和足,肾虚则足失濡养,发为足跟痛。此外,因足跟位于身体最下部,并且长时间接触地面,湿寒易下沉聚于此,致寒凝血瘀,或跌扑致筋脉损伤,导致气血受阻,经脉痹阻不通,此即“不通则痛”。孙华教授认为,足跟痛为本虚标实之证,其本为肾精亏虚、气血不足,其标为外邪痹阻经脉。

2 维筋相交理论

“维筋相交”一词最早见于《灵枢·经筋》:“足少阳之筋……支者,结于目眦为外维……维筋急,从左之右,右目不开,上过右角,并跷脉而行,左络于右,故伤左角,右足不用,命曰维筋相交。”此言概括了足

少阳经筋的循行特点,即交叉、分布到对侧。清代张志聪在《黄帝内经灵枢集注》中述:“盖维者,一身之纲维,从左之右,右之左,上而下,下而上,左右上下相维,故名维筋相交。”《黄帝内经太素》杨上善注言:“此筋本起于足,至项上而交,至左右目,故左箱有病,引右箱目不得开,右箱有病,引左箱目不得开也……跷脉至于目眦,故此筋交颠左右,下于目眦,与之并行也。筋既交于左右,故伤左额角,右足不用;伤右额角,左足不用,以此维筋相交故也。”可见“维筋相交”其特点就是针对经络针刺而言“左伤右病,右伤左病”。《灵枢·寒热病》“足太阳有通项入于脑者,正属目本,名曰眼系……入脑乃别阴跷、阳跷,阴阳相交,阳入阴出,阴阳交于目内眦”,提示阴阳跷脉在头部循行脑内,交会后从眼系出,交于目内眦。足少阳经筋在头部循行时“并跷脉而行”,故足少阳经筋在头部的分布特点为脑内的一部分循行交叉到对侧。石学敏院士指出,维筋相交理论从中医角度解释了西医学的大脑支配对侧肢体功能,该理论是针灸治疗经筋病的特色^[3]。孙华教授认为,维筋相交理论阐述了足少阳经筋在头部的走行特点,从中医层面解释了大脑对肢体功能的交叉支配。

3 维筋相交理论在临床中的应用

孙华教授认为维筋相交不仅体现在维系筋的络脉互为牵连、互有影响,更体现为巨刺法、缪刺法在临床上的应用,即左病右取、右病左取、上病下取、下病上取。《灵枢·经筋》的“左角”指的是左侧额角,“右角”指的是右侧额角。其中的“伤左角,右足不用”指的是左侧头角损伤会导致右足活动不利,其临床表现与现代医学中的颅脑神经损伤会引起对侧肢体活动不利的理论吻合。维筋相交的另一个病候表现“左筋急,右目不开”,指的是左侧头部筋脉受损会引起右目开合失司。基于此理,武连仲教授应用“维筋相交、巨刺法”治疗动眼神经麻痹,采用巨刺额厌、巨髎,结合经络辨证和表里辨证取穴,临床疗效显著^[4]。刘晓新等^[5]采用维筋相交针刺法治疗脑卒中后动眼神经麻痹,先取健侧额厌、巨髎,以疏通经脉、调和阴阳,后取患侧穴位以祛邪扶正,发现维筋相交针刺法可以明显改善脑卒中后动眼神经麻痹患者的复视、瞳孔散大、睑裂变窄和眼球活动受限等情况。根据文献报告,维筋相交理论多用于治疗脑卒中等中枢神经系统疾病引起的下肢功能障碍、动眼神经麻痹、吞咽困难、肢体偏瘫等疾患^[6-8]。维筋相交理

论应用于足跟痛的治疗尚未见报道。孙华教授在临床实践中发现,维筋相交针刺法不仅能运用于中枢神经系统疾病引起的病变,对于足跟痛、踝扭伤、膝关节痛等劳损或外伤性下肢经筋病变,通过取健侧的悬厘、率谷、颌厌等穴进行针刺治疗,也能收获意想不到的临床疗效。

4 重视将维筋相交理论与针刺运动疗法相结合

针刺运动疗法,简称运动针法,是将针刺与运动相结合,指的是针刺得气后,医者实施手法的同时,指导患者活动患处或相关部位,提高临床疗效的一种针刺方法。针刺运动疗法最早见于《灵枢·官针》:“恢刺者,直刺傍之,举之,前后恢筋急,以治筋痹也。”指出应用恢刺法治疗筋痹时,先从疼痛部位的四周刺入,得气后更换针刺方向,让患者活动关节,以使挛缩的肌肉得到松解。临床中针刺运动疗法常用于治疗运动系统软组织损伤如颈肩痛、腰扭伤、四肢关节扭伤等疼痛性疾患及肢体运动障碍类疾病。因其具有见效快、疗效持久等特点,成为一种新的治疗手段,并且逐渐被广泛应用^[9-11]。孙华教授临床治疗足跟痛等下肢病变时,重视将维筋相交理论与针刺运动疗法相结合,针刺的同时,嘱患者运动患部,产生运动针感,从而达到疏通经络、调和气血、恢复运动功能的目的。孙华教授指出,在运动针法的施行过程中,患者将注意力集中在病变部位,针刺配合运动,可加强气至病所,提高临床疗效。在治疗下肢疼痛及运动障碍性疾病时,通常先针刺病变对侧的颌厌或悬厘穴,因颌厌、悬厘位置相当于维筋相交理论中的“额角”,针刺得气后嘱患者配合针刺运动疗法。该联合疗法具有选穴精少、操作简便等优势,常能达到立竿见影的效果。

5 重视脏腑经络整体辨证取穴

肾主骨,足跟系肾经所络,中老年人肾精亏虚、筋骨失养,久站久行者足部过度劳损,气血无法濡于足部,使得外邪趁机而入,痹阻经脉,气血运行不畅,发为本病。孙华教授经过多年临床实践,应用脏腑经络整体辨证取穴治疗足跟痛,强调从肾论治,治以补肾益精、活血止痛,主穴取太溪、大钟、申脉、昆仑、阿是穴等穴位,临床疗效显著。太溪为足少阴肾经输穴、原穴,可滋阴益肾;《难经·六十八难》有“俞主体重节痛”之说,说明输穴可治疗关节肿胀疼痛。大钟为足少阴肾经络穴,具有补肾益精、疏经通络的作用。针刺太溪与大钟为本经原络配穴法,可加强滋

阴补肾之功效。肾与膀胱相表里,申脉为足太阳膀胱经穴,也是阳跷脉的起始穴,阳跷脉可调节足三阳经气机,并具有司下肢运动的功能,对调节肢体骨骼肌的运动平衡发挥重要作用。昆仑为足太阳膀胱经穴,“主筋所生病”,具有疏筋通络、活血化瘀之效。阿是穴是局部气血经气于体表的反映,针刺阿是穴可通畅经气、活络止痛、直达病所。

6 验案举隅

6.1 流产后足跟痛案

34岁患者,2022年7月26日初诊。主诉:左足后跟痛2年余,加重4个月。现病史:2年余前流产后出现双足后跟疼痛,以晨起第一步下地行走时最为明显,外院就诊查足部B超提示有积液,考虑足底筋膜炎,予冲击波治疗5次后,右足症状明显改善,左足改善不明显,近4个月左足后跟疼痛加重。睡眠一般,纳食可,乏力倦怠,月经规律,二便调。查体:左足踝关节活动可,左昆仑、足后跟、足底后部压痛重;舌暗红,苔薄黄,脉沉细。西医诊断:足底筋膜炎。中医诊断:足跟痛,辨证为肾虚血瘀。治以补肾活血、通络止痛。取穴:右侧颌厌,左侧昆仑、申脉、太溪。先采用0.25 mm×40.00 mm的一次性无菌针灸针针刺右侧颌厌,得气后嘱患者活动左足关节1 min,患者当即感觉左足跟痛减轻,之后采用0.25 mm×25.00 mm的一次性无菌针灸针针刺左昆仑、申脉、太溪。其中颌厌、昆仑、申脉采用平补平泻手法,太溪采用补法,得气后昆仑和申脉接一组脉冲电疗仪,留针20 min。

2022年8月16日二诊:诉针刺治疗1次后,左侧足后跟疼痛明显减轻,足底后部无疼痛,继续前方治疗,留针20 min。

2022年8月23日三诊:诉左足跟疼痛范围缩小,疼痛明显减轻。查体:左足踝关节活动灵活,左昆仑轻压痛;舌暗红,苔薄黄,脉沉细。取穴在前方基础上加左侧悬钟,施以补法,得气后昆仑和申脉接一组脉冲电疗仪,留针20 min。

2022年8月30日四诊:左侧足后跟疼痛缓解。查体:左足踝关节各向活动灵活,左昆仑及足底无压痛;舌暗红,苔薄黄,脉沉细。继续前方巩固治疗1次,留针20 min。

按:本例患者为流产后出现的双足后跟疼痛,西医考虑足底筋膜炎,予冲击波治疗后右足跟痛缓解,但左足跟痛改善不明显。中医诊为足跟痛,辨证为肾虚血瘀,治以补肾活血、通络止痛。因目前患者表

现为左足跟痛,根据维筋相交理论的交叉取穴法,孙华教授首先针刺右侧额厌,此穴相当于右侧“额角”位置,针刺捻转得气后,采用针刺运动疗法,嘱患者同时活动左足跟部,产生运动针感,从而达到疏通经络、调和气血的目的。因患者有流产诱因,结合其乏力、脉沉细等表现,考虑足跟痛的根本原因为肾精亏虚,筋骨失养,气血运行不畅,治疗以补肾活血、通络止痛,治疗1次后患者下地行走时即感觉足跟痛明显减轻,三诊时加刺悬钟,因悬钟为八会穴之髓会,具有行气血、通经络、填精益髓之功效。治疗4次后,临床症状痊愈。

6.2 绝经后足跟痛案

52岁患者,2022年9月2日初诊。主诉:右足后跟疼痛半年。现病史:患者近半年来反复出现右侧足后跟疼痛,以晨起下地行走的最初几步最为明显,行走活动后可减轻。伴有后背发凉,睡眠差,主要表现为入睡困难,时有心慌,偶有腹胀、烘热汗出,疲乏重,饮食正常。已绝经2年余,排尿无力,夜尿1~2次,大便黏。既往史:否认其他慢性病史。查体:右足活动可,右足后跟及足底外侧压痛重;舌胖大有齿痕、舌暗有瘀斑、舌下脉络青紫迂曲,苔薄黄,脉沉细。诊断:足跟痛,辨证为肾虚血瘀。治法:补肾活血、通络止痛。取穴:左侧额厌,右侧复溜、悬钟、申脉、照海、三阴交、太溪。先用0.25 mm×40.00 mm的一次性无菌针灸针刺患者左侧额厌穴,得气后嘱患者活动右足关节1 min,患者当即感觉右足跟外侧疼痛消失,之后采用0.25 mm×25.00 mm的一次性无菌针灸针刺右侧复溜、悬钟、申脉、照海、三阴交、太溪。额厌、复溜、申脉采用平补平泻法,照海、三阴交、太溪采用补法,得气后申脉、照海接一组脉冲电疗仪,留针20 min。

2022年9月3日二诊:针刺治疗1次后右足跟痛症状缓解,睡眠质量改善。查体:足后跟及足底外侧压痛明显减轻。继续守前方治疗1次,2个月后随访右足跟痛明显缓解。

按:本例患者为绝经后女性,临床主要症状为右侧足跟疼痛,属于中医足跟痛范畴。因患者为绝经后女性,结合其乏力、排尿无力、脉沉细,考虑足跟痛的根本原因为绝经后肾精亏损,筋骨失养,导致足部气血运行不畅,治疗以补肾活血、通络止痛为主。患者表现为右足跟痛,根据维筋相交理论,右病取左,故取左侧额厌,捻转得气后,配合针刺运动疗法,嘱

患者活动右足跟部,同时结合脏腑辨证取穴和局部取穴法,针刺右侧的复溜、悬钟、申脉、照海、三阴交、太溪,以达到气至病所目的

7 结束语

足跟痛是临床常见的疼痛性疾病,多发于中老年人,但近几年发病呈年轻化趋势,严重影响患者的日常生活。孙华教授应用维筋相交理论的交叉取穴法,选取健侧额厌,配合针刺运动疗法治疗本病;同时重视整体辨证及脏腑经络辨证,孙华教授认为足跟痛病因多为肾虚,宜从肾论治,补肾益精、通络止痛,临床主穴取太溪、大钟、申脉、昆仑等。孙华教授治疗足跟痛,在继承和发展维筋相交理论的同时,将其与针刺运动疗法结合起来,传承创新,效如桴鼓,值得临床推广。

[参考文献]

- [1] 美国物理治疗协会骨科分会.《国际功能、残疾和健康分类·足跟痛/足底筋膜炎:2014修订版》临床实践指南[J]. 康复学报,2019,29(1):2-20.
- [2] KOC T A Jr, BISE C G, NEVILLE C, et al. Heel pain-plantar fasciitis: revision 2023[J]. J Orthop Sports Phys Ther, 2023, 53(12):CPG1-CPG39.
- [3] 许军峰, 卞金玲, 吕建明. 石学敏院士对《内经》“维筋相交”理论探析[J]. 中国针灸, 2015, 35(8):830.
- [4] 雷云, 孟祥刚, 赵琦, 等. 武连仲教授运用“维筋相交、巨刺法”治疗动眼神经麻痹经验[J]. 中国针灸, 2018, 38(7):757-760.
- [5] 刘晓新, 吴江莹, 赵颖. 维筋相交针刺法治疗卒中后动眼神经麻痹临床观察[J]. 中国针灸, 2020, 40(8):805-809.
- [6] 罗小英, 李雨, 羊璞, 等. 基于维筋相交理论探讨分期巨刺在中风偏瘫中的临床运用[J]. 针灸临床杂志, 2023, 39(1):5-9.
- [7] 杨凌, 雷鸣, 陈群, 等. 维筋相交针刺法治疗缺血性脑卒中吞咽障碍的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(20):30-34.
- [8] 李琴, 汪瑛. 维筋相交针刺法治疗中风后下肢痉挛性偏瘫的临床观察[J]. 云南中医中药杂志, 2023, 44(10):59-63.
- [9] 马爽, 郭若耘, 刘海霞, 等. 运动针法对卒中后偏瘫患者下肢运动功能及步态的影响[J]. 上海针灸杂志, 2023, 42(10):1048-1054.
- [10] 崔淑仪, 王俊辉, 赵嘉欣, 等. 关节镜下半月板切除术后针刺运动疗法同步等速肌力训练康复疗效观察[J]. 中国针灸, 2023, 43(10):1118-1122.
- [11] 高桃, 郑倩华, 张树森, 等. 运动针法治疗痛症的应用及机制探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(7):1523-1526.

论著·名医经验

王素梅从肝脾肺论治发声性抽动障碍经验

陈思月¹,戴秋雨¹,林绿萍¹,黄家伟¹,郭姝仪¹,郝宏文²

(1.北京中医药大学,北京 100029; 2.北京中医药大学东方医院,北京 100078)

[摘要]发声性抽动障碍是抽动障碍的一种,因口鼻咽喉部肌肉的不自主抽动产生。王素梅教授根据多年临证经验,认为其病位在咽喉,与肺、肝、脾密切相关,主要病机在于肺失宣肃、肝亢风动、脾失健运。治疗上以理肺、平肝、健脾化痰三法合治,自拟健脾止动汤加减施治。王教授亦善针药结合,治疗本病时多联合揠针疗法调和脏腑阴阳,改善局部气血运行,利咽止声。

[关键词]发声性抽动障碍;理肺;平肝;健脾化痰;健脾止动汤;揠针;王素梅

[中图分类号] R277.8

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0448-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.014

WANG Sumei's Experience in Treatment of Vocal Tic Disorder from Liver, Spleen and Lung

CHEN Siyue¹, DAI Qiuyu¹, LIN Leping¹, HUANG Jiawei¹, GUO Shuyi¹, HAO Hongwen²

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China)

Abstract Vocal tic disorder is a type of tic disorder that is caused by involuntary muscle twitching of the mouth, nose and throat. According to many years of clinical experience, Professor WANG Sumei believes that the disease is located in the throat, and it is closely related to the lung, liver and spleen, and the main pathogenesis is the lung's failing to disperse and descend, liver hyperactivity and wind stirring, and dysfunction of spleen in transportation. In terms of treatment, the combined treatment of regulating the lung, calming the liver, strengthening the spleen and eliminating phlegm is achieved by self-prescribed modified Jianpi Zhidong Decoction (健脾止动汤). Professor WANG is also good at the combination of acupuncture

and medicine, and frequently combines with needle-embedding therapy to harmonize viscera yin and yang, improve local qi and blood movement, soothe the throat and stop the sound.

Keywords vocal tic disorder; regulating the lung; calming the liver; strengthening spleen and eliminating phlegm; Jianpi Zhidong Decoction; needle-embedding; WANG Sumei

[收稿日期] 2024-03-21

[基金项目] 国家重点研发计划项目(编号:2018YFC1704100);
国家重点研发计划项目资助课题(编号:2018YFC1704101)

[作者简介] 陈思月,2021年硕士研究生,研究方向:中医药治疗小儿心肝系疾病。

[通信作者] 郝宏文,主任医师,主要从事中医药治疗小儿心肝系疾病的研究。邮箱:13501380684@163.com。

抽动障碍(TD)是一种起病于儿童或青少年时期,临床表现为快速、不自主、反复肌肉抽动的神经精神障碍性疾病。TD可分为运动性、发声性、感觉性三种^[1]。发声性TD主要是由发声器官所主肌肉反复、不自主抽动而引发的^[2],常表现为“哼、嗯、啊、喔”声,或清嗓声、咳嗽声、尖叫声、喊叫声、动物叫声等简单发声;或表现为与环境不相适宜的不自主动发出音节、单字、词组、短语、短句、唠叨、秽语、重复言语和模仿言语等复杂发声^[3]。国内研究表明,发声为首发症状的TD占12%~37%^[4],与运动性TD相比,发声症状对患儿学习及生活方面影响更为明显,且更为迁延难治,因此,探索总结发声性TD的有效治疗方法尤为重要。王素梅教授从事儿科医教研工作40余年,对于TD有独到见解,王教授认为TD患儿多为脾虚肝亢,提出以抑木扶土为大法,兼调五脏论治多发性TD^[5-6];认为发声性TD病位在咽喉,与肝脾肺三脏密切相关,从理肺、抑木、扶土三方面着手,采用合方治疗,疗效显著。现将王教授对发声性TD的病机认识及治疗经验介绍如下。

1 从肝脾肺论发声性TD的发病机制

1.1 肺失宣肃

《类经》载:“会厌者,喉间之薄膜也,周围会合,上连悬雍,咽喉食息之道得以不乱者,赖其遮厌,故谓之会厌,能开能阖,声由以出,故谓之户。”^[7]正常的发声为气出于肺,会厌开,气出则声出,可见,会厌是主管声音发出的重要门户,而会厌的开阖及声的大小则取决于肺气的盛衰。另外,咽喉为肺胃之门户,肺气不利,咽喉则不适,也会出现清嗓子等发声,所以,发声与肺密切相关。王教授对肺与发声性TD病机的关系颇为重视^[8],肺主气,司呼吸,主宣发肃降,司会厌之开合,声音的发出与肺密切相关,具体如下。①风邪犯肺:小儿脏腑娇嫩,形气未充,易感外邪;肺为华盖,外感风邪,首先犯肺。肺主宣发肃降,风邪犯肺,肺气失于宣肃,气机不畅,会厌开阖失司,咽部发“吭吭”等声音。②热毒炽盛:小儿阳常有余,外感邪气易从阳化火,热毒扰肺,咽喉为肺之门户,火热毒邪上扰咽喉,咽喉不利,可发为咽部频发咳嗽声;心与肺同居上焦,若肺热火毒扰及心神,则

发为喊叫声,甚则秽语连连。③肺胃阴虚:抽动病程较长,或热病耗伤气阴,虚火上炎,咽喉气机不利,可发为干咳声等。

1.2 肝亢风动

TD以各种抽动为主要外在表现,抽动为一种风象,人之脏腑,无论何处受风,其风皆与肝木相应^[9],外风引动内风,肝风内动,导致咽喉部肌肉抽动,发为发声性TD,正如《素问·至真要大论》云:“诸风掉眩,皆属于肝。”王教授认为,小儿生理特点为“肝常有余”,加之学校、社会、家长等施加的压力较大,均可导致肝气不舒,肝失调达,气机失调,致肝亢而出现抽动,发为TD。发声性TD虽然以“发声”为表现,但究其实质,亦是咽喉部肌肉抽动所致,故发声性TD与TD病机一致。肝经“循喉咙之后,上入颞颥”,又如《素问·奇病论》所言,“肝者……咽为之使”,故知咽喉为肝脏所主;声带是筋膜组织,“肝主身之筋膜”,声带受肝脏的功能影响,若肝失充养,不能濡养口腔内外声带和肌肉组织,则咽喉活动不利。可见,发声抽动与肝密切相关。

1.3 脾失健运

脾与发声也有关,《重楼玉钥·诸风秘论》载:“咽主地气,属脾土。”^[10]脾经上行挟食道,循咽喉连于舌根。从现代生理学角度看,发声运动是口、鼻、咽喉部位的肌肉有规律的收缩舒张所产生,脾主肌肉,发声与脾功能密切相关。王教授根据小儿“脾常不足”的特点,认为若小儿饮食不节或恣食肥甘厚味,脾失健运,痰湿内生,与外风相挟,或病久“土虚则木亢”,风痰相挟,流窜经络,扰及咽喉,则会发出怪声。

2 理肺平肝健脾化痰合治发声性TD

2.1 理肺、平肝、健脾化痰法

2.1.1 首当理肺,利咽止声

理肺主要包括宣肺、利咽、养阴三法,使肺气宣肃功能恢复正常,王教授临床常用理肺之法如下。

疏风宣肺法:风寒者可选荆防败毒散加减,风热者可选银翘马勃散加减;常用药物有荆芥、防风、桑叶等疏风辛散药。此法常用于外风者,该型患儿常表现为外感后发声性抽动症状反复或加重,或自觉咽痒明显。

利咽宣肺法:适用于热毒炽盛,搏结于咽喉者;治以清热解毒、利咽宣肺;临床可选牛蒡甘桔汤加减,取方中牛蒡子、北豆根、射干清热解毒、利咽宣肺;常用药物还有锦灯笼、蝉蜕、青果等,可加强清热解毒、利咽止声之效。此法常用于发声频繁,咽红,咽痛,舌红苔黄者。

养阴润肺法:适用于病程日久,迁延不愈,肺阴亏损,表现为自觉咽干、有干咳声、舌红少苔、脉弦细者,可选用桔梗元参汤加减,取玄参、麦冬等药滋阴润肺,利咽止声。

2.1.2 平肝

王教授认为发声性抽动与肝亢有关,但具体病机有所不同,治疗亦然,常分为以下几种。①疏肝解郁法,用于肝郁气滞者,方选柴胡疏肝散或四逆散加减,见于性格内向,情志抑郁者;②平肝潜阳法,用于肝阳上亢者,方选天麻钩藤饮加减,见于性格急躁,容易发脾气者;③清热平肝法,适用于肝火上炎者,方用泻青丸加减,见于性格暴躁,发声高亢,面赤舌红者;④重镇平肝法,适用于病史较长,抽动有力,动作幅度大者,多选生龙骨、生牡蛎、磁石、珍珠母等重镇安神之品。以上几种治法可以根据病情交叉合用,随症化裁。

2.1.3 健脾化痰

脾经“循咽喉连于舌根”,脾主肌肉,风痰扰动,则发怪声,治疗主要采用健脾化痰法:脾虚痰蕴者,方选六君子汤加减,热痰可加胆南星清热化痰,气郁成痰可加厚朴行气降痰,寒痰可加干姜温肺化痰,湿痰可加苍术、白术等燥湿化痰。

2.2 合方止动

王教授根据小儿脾常不足、肝常有余的生理特点,结合抽动患儿的临床表现,认为此类患儿多具有脾虚肝亢的病机特点,发声性TD患儿同时可能有肺失宣肃,因此治疗时常平肝、理肺、健脾法同用,并自拟健脾止动汤以健脾化痰、平肝息风。该方为六君子汤与泻青丸合方加减,其以六君子汤(陈皮、半夏、党参、白术、茯苓、甘草)奏健脾除湿、行气化痰之功,泻青丸中钩藤、防风平肝祛风、定惊止动,龙胆草清热燥湿、泻肝定惊,当归养血柔肝、养筋活血,川芎行

气活血、祛风止动。同时根据兼症、病因选用宣肺、利咽、养阴等理肺之法。

2.3 针药并用,联合施治

孙思邈曰:“只药而不针者,非良医也。”本病发声症状明显,对日常生活影响较大,对于发声为主的患儿,王教授常用中药联合揞针治疗,于患儿而言,揞针较传统针灸更容易接受。发声性TD病在咽喉,根据穴位的近治作用,王教授提出在“咽四穴”^[11]局部使用揞针治疗,改善局部气血运行,并行化痰利咽之功。除“咽四穴”外,王教授常选用肺俞穴祛风利咽以治标,肝俞穴、脾俞穴疏肝健脾,抑木扶土以治本。王教授对于揞针的用法亦体现了从肝脾肺治疗本病的思路。

3 病案举例

患儿,男,7岁,2021年10月23日初诊。主诉:清嗓反复1年余,加重伴咽部发吭吭声1个月。患儿于2020年7月无明显诱因出现清嗓,就诊于当地中医院,诊断为TD,予中药汤剂治疗,服药3个月症状消失;2021年3月清嗓反复,出现眨眼、咧嘴、耸鼻等症状,多种症状反复交替出现,继续于当地中医院口服中药治疗,疗效不佳,1个月前出现咽部发吭吭声,为进一步治疗就诊于我院。刻诊:清嗓,咽部发吭吭声,咽痒,眨眼,耸鼻,纳眠可,二便调。既往体健,查体咽红,其余未见异常。面色不华,舌红苔黄,脉弦数。西医诊断:TD。中医诊断:多发性抽搐症,证属脾虚肝亢、风热犯肺。治以健脾平肝,疏风利咽宣肺。予颗粒剂处方如下:天麻10g,钩藤15g,陈皮6g,生白术6g,白芍10g,辛夷10g,防风10g,射干6g,牛蒡子10g,蝉蜕10g,谷精草10g,拳参6g,夏枯草6g。30剂,日1剂,水冲,分2次服。服药同时配合揞针贴敷,选穴:咽四穴,双侧肺俞、肝俞、脾俞穴。每7d埋针1次,嘱每晚按压穴位2~3min以加强刺激,留针4d后取下揞针,休息3d,防止皮肤过度刺激引起红肿不适,针药同治1个月。

2021年11月20日二诊,服药后清嗓、咽部发声明显减轻,其余抽动症状消失,纳眠可,二便调。面色少华,咽部微红,舌淡尖红苔黄微腻,脉弦滑。辨证为脾虚肝亢、热毒犯肺,继续治以健脾平肝,清热

利咽。调整处方:天麻10g,钩藤15g,生白术6g,陈皮6g,桔梗6g,升麻6g,牛蒡子10g,蝉蜕10g,谷精草10g,玄参10g,白芍10g。30剂,日1剂,分2次水冲服。揵针治疗同首诊。

2021年12月23日三诊,二诊后患儿清嗓等发声基本消失,纳眠可,二便调。查体:面色白,舌红少苔,脉弦细。结合患儿舌脉,其外感邪气已清,久病伤阴,后期治以健脾平肝,养阴润肺。处方:天麻10g,钩藤15g,白芍10g,生白术6g,桔梗6g,旋覆花10g,升麻6g,玄参10g,麦冬10g,蝉蜕10g,谷精草10g,川芎6g,当归9g。25剂。前20剂每日1剂,后5剂隔日1剂。

2022年6月20日门诊随访,患儿发声性抽动症状和运动性抽动症状基本消失且无复发,对日常生活基本没有影响。之后每3~6个月检测肝肾功能,血、尿常规,无异常。

按:本案患儿为学龄期男童,以清嗓反复发作1年余为主诉,首诊时发声抽动明显,伴运动性抽动,查体咽红。从肺论治,其证属风热搏结咽喉,选银翘马勃散加减以疏风清热、利咽宣肺,予防风、蝉蜕疏风宣肺,射干、牛蒡子、拳参以利咽宣肺。从肝脾分析其病机为脾虚肝亢,宜治以平肝健脾:予天麻、钩藤平肝息风,夏枯草清肝泻火,白芍以柔肝健脾,取天麻钩藤饮之意;生白术、陈皮健脾益气,取四君子汤方意。合方共奏健脾平肝,清热疏风,利咽宣肺之功。外治法选用揵针治疗,取咽四穴以祛风利咽,肝俞、脾俞、肺俞平肝健脾,调和脏腑阴阳。

二诊时结合患儿症状、舌象,其外风已除,热毒未尽,去夏枯草、拳参、防风、辛夷,加升麻、桔梗、玄参以清热解毒,宣肺利咽。三诊时发声症状基本消失,日久伤阴加麦冬合玄参加强养阴润肺之效;当归养血活血,“肝体阴而用阳”,养肝血可柔肝以平肝;同时加川芎活血行气,取“治风先治血,血行风自灭”之意,且使整方补而不滞;旋覆花归肝肺二经,疏肝降气,与升麻一升一降,有助肺气宣发肃降。患儿发

声症状基本消失,停用揵针,避免长期行针造成局部皮肤红肿。经上述肝脾肺同治后,患儿发声性抽动及运动性抽动消失,逐渐减少药量至停药。

4 结束语

发声性TD对患儿日常学习生活造成明显影响,且迁延难治,病情极易反复,王教授结合多年临床经验,对以发声为主的TD极为重视,总结出肝脾肺三脏并治法,健脾、平肝、理肺同施,其中治肺又分疏风宣肺、利咽宣肺、养阴润肺三法。用药同时配合揵针疗法调和脏腑阴阳,改善局部气血运行,利咽止声,如此针药同治,疗效明显,值得临床借鉴。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 美国精神学会. 精神障碍诊断与统计手册[M]. 5版. 张道龙,译. 北京:北京大学出版社,2014:34-35.
- [2] SZEJKO N, ROBINSON S, HARTMANN A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders-version 2.0. Part I: assessment[J]. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2022, 31(3):383-402.
- [3] 刘智胜. 儿童抽动障碍诊断要点[J]. 中国实用儿科杂志, 2012, 27(7):481-485.
- [4] 郑毅. 儿童心理行为及其发育障碍:第11讲 抽动障碍[J]. 中国实用儿科杂志, 2002, 17(11):694-696.
- [5] 郝宏文,陈自佳,崔霞,等. 王素梅治疗多发性抽动症经验[J]. 中医杂志, 2010, 51(2):117-118.
- [6] 郝宏文,王素梅. 王素梅扶土抑木法治疗多发性抽动症经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17(3):86-87.
- [7] 张介宾. 类经[M]. 北京:中国中医药出版社,1997:340.
- [8] 张莎莎. 揵针联合健脾止动汤合桔梗元参汤治疗小儿发声性抽动的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2022.
- [9] 周唯. 外风与内风相关性探讨[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(8):529-530.
- [10] 郑梅润. 重楼玉钥[M]. 影印本. 北京:人民卫生出版社,1956:6.
- [11] 姚文龙. 盛灿若教授运用咽四穴治疗咽喉病的经验[J]. 南京中医药大学学报, 1999, 15(1):35-36.

吴勉华从瘀热论治宫颈癌放射性肠损伤经验

秦媛媛^{1,2}, 李晓岚³, 朱玲艳¹, 李文婷^{1,2}, 李黎^{1,2}, 卢伟⁴ 指导: 吴勉华

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京 210023; 3. 上海进康肿瘤医院中医科, 上海 200240; 4. 南京中医药大学附属医院肿瘤内科, 江苏 南京 210023)

[摘要] 女性生殖道在解剖位置上与直肠相邻, 当宫颈癌患者接受体外放射治疗时, 放射线会不可避免地辐照到直肠组织, 产生放射性肠损伤。基于瘀热理论, 吴勉华教授认为宫颈癌放射性肠损伤的基本病机为瘀热湿相搏、气阴两伤, 基本治疗大法为凉血散瘀、益气养阴、清化湿热, 并根据不同时期的临床特征及兼夹证候进行辨治, 同时始终注意疏肝解郁及顾护脾胃。附医案一则以佐证。

[关键词] 宫颈癌; 放射性肠损伤; 瘀热; 凉血散瘀; 益气养阴; 清化湿热; 吴勉华

[中图分类号] R273.055

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0452-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.015

WU Mianhua's Experience in Treating Radiation-Induced Intestinal Injury of Cervical Cancer from Stasis Heat

QIN Yuanyuan^{1,2}, LI Xiaolan³, ZHU Lingyan¹, LI Wenting^{1,2}, LI Li^{1,2}, LU Wei⁴ Mentor: WU Mianhua

(1. The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Shanghai Jinkang Cancer Hospital, Shanghai 200240, China; 4. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China)

Abstract The female reproductive tract is anatomically adjacent to the rectum, and when cervical cancer patients receive external radiation therapy, radiation will inevitably irradiate the rectal tissue, resulting in radioaction-induced intestinal injury. Based on the theory of stasis and heat, Professor WU Mianhua believes that the basic pathogenesis of radioaction-induced intestinal injury of cervical cancer is the combination of

stasis, heat and dampness, and qi and yin injury, and the basic treatment methods are cooling blood to dissipate blood stasis, invigorating qi and nourishing yin, clearing and resolving dampness and heat, and differentiation and treatment are given according to the clinical characteristics and syndromes of different stages, while attention is always paid to alleviating the liver stagnation and strengthening the spleen and stomach. A test medical case is attached.

Keywords cervical cancer; radiation-introduced

[收稿日期] 2024-04-01

[基金项目] 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(批文号: 国中医药人教函〔2022〕76号); 吴勉华全国名老中医药专家传承工作室(批文号: 国中医药人教函〔2022〕75号); 第二届全国名中医传承工作室(批文号: 国中医药办人教函〔2022〕245号); 吴勉华江苏省名老中医药专家传承工作室(批文号: 苏中医科教〔2021〕7号); 江苏省研究生科研与实践创新计划(编号: SJCX23_0875)

[作者简介] 秦媛媛, 2021年级博士研究生, 研究方向: 中医药抗肿瘤的理论与实验研究。

[通信作者] 卢伟, 主任中医师, 主要从事中医药抗肿瘤作用机制的研究。邮箱: 120232628@qq.com。

intestinal injury; stasis and heat; cooling blood to dissipate blood stasis; invigorating qi and nourishing yin; clearing and resolving dampness and heat; WU Mianhua

宫颈癌是临床上较为常见的一种原发于子宫部位的妇科恶性肿瘤,早期症状不明显,随着病情的发展,常会出现异常白带、接触性阴道出血、不规则阴道出血或绝经后阴道出血等情况。作为常见的妇科生殖系统恶性肿瘤,宫颈癌的发病率(6.6%)位居全球女性恶性肿瘤第四位,严重危害了女性的健康^[1]。据统计,70%~80%的宫颈癌患者在治疗过程中需接受放射治疗^[2]。放射性肠损伤是宫颈癌等腹部及盆腔肿瘤放射治疗的常见并发症,以小肠、结肠及直肠为主要损伤部位^[3]。现行的放射性肠损伤治疗方案多以抗炎、抗感染等对症治疗为主^[4],治疗过程中极易出现肠道菌群失调等不良反应^[5],总体疗效不理想。

全国名中医吴勉华教授师从首届国医大师周仲瑛教授,躬耕于中医内科学相关工作40余载,在防治放射损伤方面造诣颇深。笔者有幸跟师临证,获益颇多,现将吴教授从瘀热论治宫颈癌放射性肠损伤的经验介绍如下,以飨同道。

1 瘀热理论概述

“瘀热”一词首见于张仲景《伤寒杂病论》,国医大师周仲瑛^[6]根据经典古籍、临床经验及实验研究对瘀热理论进行完善,使其体系更加完整。瘀热涵盖了瘀与热两个层面,“瘀”指血瘀,亦是瘀血,血液积结不行,或循行迟滞,则瘀阻脉道,血行不利,日久成瘀。“热”则包括病因和病机两个范畴:热邪外袭,正气奋起,邪正相争,发为热证,属病因范畴;五志过极,气机郁滞,气郁化火,或久病邪积,邪毒内生,邪郁化火,或素体阴虚,不能制阳,化气太过,阴虚火热,属病机范畴。瘀热病机理论认为,瘀热既是多种外感热病及内伤杂病发病的病理因素,又是疾病发生发展过程中的重要病机:当急性外感热病或内伤杂病发展到一定阶段时,火热毒邪或兼夹痰湿壅于血分,搏血为瘀,致血热、血瘀两种病理因素互为搏结,相合为患,继而形成瘀热相搏证^[7]。

2 宫颈癌放射性肠损伤

2.1 宫颈癌放射治疗与放射性肠损伤的相关性

现行的宫颈恶性肿瘤标准放射治疗方案可分为体外远距离照射与腔内近距离照射:体外远距离照射通常包括宫颈原发肿瘤及其可能的盆腔淋巴结转

移区域;腔内近距离照射则主要集中在宫颈原发肿瘤区域^[8]。由于女性生殖道在解剖位置上与直肠相邻,当宫颈癌患者在接受体外放射治疗时,放射线会不可避免地辐照到直肠组织,且部分宫颈癌患者在接受近距离后装放射治疗时,直肠接受的照射剂量亦会增高,而直肠组织对放射线的耐受性较差,因此极易发生直肠黏膜炎症反应或间质水肿等病理改变,临床上常表现为便频、便急、腹泻、里急后重等症状,部分也可出现肠壁全层缺血及纤维化,最终导致直肠狭窄,甚或继发肠梗阻、肠穿孔等严重并发症^[9]。

2.2 宫颈癌放射性肠损伤病因病机

宫颈癌放射性损伤的病因包括内因与外因两个方面。宫颈癌为女性独有疾病,且“女子以肝为先天”,故吴教授认为,宫颈癌的发生虽系多种因素综合作用的结果,但总以七情不舒、肝郁气滞,致使冲任受损,肝、肾虚损为其内因。宫颈癌患者,素有情志不畅,体内气机调达失和,或气行不畅,无力推动血液运行,日久渐生瘀,或气行郁结,日久郁而化热。放射线属火热(毒)邪,具有灼伤性、耗气性、伤阴性等特点,为放射性肠损伤直接原因^[10]。当放射线辐照宫颈肿瘤时,火热之邪外袭机体,灼伤脉络,血溢脉外,留止不行,瘀血内生。此外,因直肠与宫颈解剖位置相邻,放射线辐照宫颈肿瘤时亦会透射直肠组织,直肠位于下焦,易为湿邪所袭,湿性重浊,易阻遏气机,或气机不畅留停生瘀,或气机郁滞化热化火。瘀热壅结,耗伤正气,煎熬阴津,导致气阴不足。因此,吴教授在瘀热病机理论的基础上,提出宫颈癌放射性肠损伤的基本病机为瘀热湿相搏、气阴两伤。临床上常表现为腹部刺痛,便色紫暗,甚或便血不止,或里急后重,肛门坠胀感明显,舌质紫暗或暗红,脉细涩或弦数。

3 宫颈癌放射性肠损伤的临床辨治

在瘀热理论的指导下,基于宫颈癌放射性肠损伤的基本病机,吴教授提出了凉血散瘀、益气养阴、清化湿热的治疗大法。临证时,吴教授常根据患者的临床症状及宫颈癌放射性肠损伤不同阶段进行论治,同时注重疏肝运脾。

3.1 辨证以瘀热为要,分期论治

宫颈癌患者体内素有瘀邪为患,加之火热毒邪

外袭,无形之热与有形之瘀胶结,继发病理产物瘀热,瘀热盘踞人体,久稽不散,因此治疗当始终注意凉血散瘀。临床上,宫颈癌放射性肠损伤患者虽常表现出火热阴伤之口干、烘热、盗汗或湿热蕴肠之里急后重、肛门灼热等症状,但因其罹患癌病,素体亏虚,故放射性肠损伤实乃本虚标实之证,即正虚为本、瘀热或湿热为标,治疗时需把握好虚实的关系,灵活辨证,动态用药。

放射性肠损伤的严重程度与放射剂量、放射面积密切相关^[8],故临证可根据累积接受剂量大小分为早、中、后期进行治疗。早期,直肠累积照射剂量较少,此时火热毒邪之扰较轻,常以神疲乏力、少气懒言等虚状为主症,治疗当侧重益气养阴以提高机体抵御外邪的能力,吴教授常以四君子汤为基础,配以清热解毒之品,如半枝莲、白花蛇舌草、椿根皮等,再合麸炒白术、陈皮、神曲等健脾理气之药,同时辅以石斛、天花粉、麦冬等甘寒柔润之品。中期,放射线不断在体内堆积,火毒热邪与瘀邪、湿浊胶结,常以腹部刺痛、里急后重等实状为主症,此时治疗应着重于凉血散瘀、清热化湿以防病邪深入。若瘀滞较重,可酌情加醋莪术、土鳖虫、焙蜈蚣、烫水蛭等破血消癥之药;若湿浊较重,可酌加黄柏、苦参、泽泻等清热化湿之药。后期,放射治疗已结束,放射线虽停止累积,但因其具有迟发性与缠绵性的特点^[9],会在体内产生滞留效应,常以神疲乏力、口干欲饮或饮不解渴、烘热、大便黏腻为主要表现,当在益气养阴的同时兼顾凉血散瘀与清热化湿,吴教授常在沙参麦冬汤的基础上进行化裁,适当配伍清化湿热、解毒散瘀之品。

3.2 治疗以疏肝为先,运脾为本

脾为后天之本、气血生化之源,脾主运化,可将水谷精微输转至全身脏腑组织,正如《医宗必读》所言,“谷入于胃,洒陈于六腑而气至……故曰后天之本在脾”。而《医碥·五脏生克说》指出,“木疏土而脾滞以行”,说明脾胃收纳运化与肝气疏泄相关:若肝之疏泄畅达,则气机升降合宜,脾胃运化健旺,即“土得木而达”“木赖土以培之”。宫颈癌放射性肠损伤患者,素有肝气郁滞,气机升降本不协调,接受放射治疗时又遏于瘀、热、湿邪,致气机进一步失畅,气机升降失宜则脾不能升清,水谷精微无法濡养,气血生化乏源,故而正气愈亏、气阴耗伤愈盛,或正虚无以抗邪,邪气愈发深重。可见,放射性肠损伤的发生与肝脾密切相关,临证时需注意疏肝运脾,可配伍绿萼

梅、白芍等柔肝解郁之品及白术、茯苓等健运脾胃之品。肝气条达,疏泄有度,脾运有常,正气乃复。

4 验案举隅

张某,51岁,2022年11月10日初诊。主诉:宫颈癌术后1月余。患者2022年9月19日行“宫颈癌根治术”,术后病理检查示:宫颈鳞状细胞癌,中-低分化,人乳头状瘤病毒(HPV)相关型,肿块大小4.0 cm×3.5 cm×1.6 cm,癌组织浸润深度>2/3宫颈厚度(浸润最深处1.9 cm,此处宫颈厚度2.0 cm),癌组织侵及宫颈管。pTN分期:pT1b1N0。术后行两周期TC方案辅助化疗。排除治疗禁忌后,于2022年11月8日起行放射治疗,刻下:已治疗2次,患者诉稍神疲乏力,恶心呕吐时作,胸闷偶作、喜叹息,四肢、躯干瘙痒间作,大便成形、质偏稀,日二三行,无黏液血便,纳食尚可,口干口苦不显,夜寐安,小便正常。平素思虑较甚。既往神经性皮炎病史10年。查体:四肢散在淡红色皮疹;舌质暗,苔薄微腻,脉细弦。辅助检查:血常规示白细胞、红细胞、血小板水平偏低。西医诊断为宫颈恶性肿瘤;中医诊断为癥瘕病,病机为肝郁气滞,脾胃失和,瘀热湿相搏,气阴两伤,治宜疏肝健脾、益气养阴、凉血散瘀、清热化湿。处方:炙黄芪15 g,太子参15 g,云茯苓12 g,麸炒白术12 g,炒白芍12 g,白花蛇舌草15 g,半枝莲12 g,炒椿皮12 g,法半夏12 g,生地榆12 g,补骨脂12 g,干石斛12 g,紫草12 g,合欢花10 g,陈皮6 g,炙甘草3 g。14剂,水煎服,日1剂,早晚2次分服。

二诊(2022年11月24日)。已放射治疗13次,患者诉恶心呕吐较前明显改善,神疲乏力仍作,胸闷间作,时烘热汗出,肛门灼热坠胀感,大便不成形、质偏稀,日四五行,无黏液血便,口干,纳一般,夜寐欠佳,小便色黄。查体:四肢淡红色皮疹较前消退;舌质偏暗,苔微腻少津,脉细弦。辅助检查:血常规提示白细胞水平偏低。处方:守原方加炒黄柏9 g、丹参15 g、天花粉12 g、首乌藤12 g。14剂,煎服同前。

三诊(2022年12月8日)。已放射治疗23次,患者诉神疲乏力明显减轻,烘热改善,肛门坠胀感稍改善,大便偏稀,日三四行,无黏液血便,纳食一般,口干减轻,余无不适。查体:四肢皮疹不显;舌质暗,苔薄白,脉小弦。辅助检查:血常规提示红细胞水平偏低。处方:二诊方去法半夏、补骨脂、紫草、天花粉、首乌藤。14剂,煎服同前。

四诊(2022年12月27日)。放射治疗已结束(共

25次,2022年12月12日结束),患者现神疲乏力偶作,大便成形、质偏稀,日二三行,无黏液血便,余无不适。查体:皮疹完全消退;舌质稍暗,苔薄白,脉小弦。辅助检查:血常规未见明显异常。治以益气养阴兼凉血散瘀、清热化湿,处方:三诊方去黄柏,加六神曲15g,14剂,煎服同前。

患者服用3个月后随访,症见:神疲乏力不显,无烘热汗出,大便成形、质可,日一二行,无黏液血便,纳食尚可,夜寐安和,小便尚调。查体:皮疹未作;舌淡红,苔薄白,脉小弦。辅助检查(2023年3月14日):癌胚抗原(CEA)1.95 ng/mL,糖类抗原-125(CA125)9.6 U/mL,糖类抗原-199(CA199)5.44 U/mL。之后行PET/CT(2023年4月12日)示:阴道残端未见氟代脱氧葡萄糖(FDG)异常增高灶;盆腔左侧髂血管旁直径2.5 cm低密度影,考虑淋巴囊肿;口咽FDG代谢增高,考虑炎症或生理性摄取。

按:本例为宫颈癌接受放射治疗后引发的放射性肠道损伤。首诊时,患者素有思虑过甚,肝气不舒,复因化疗药物损伤脾胃,肝郁气滞,胃失和降,又有放疗火热毒邪耗气伤阴,进一步加重症状。一诊时患者经手术初行放射治疗,此时火热毒邪之扰较轻,治以益气养阴为主,予四君子汤加黄芪健脾益气,二陈汤健脾和中,石斛滋阴生津,配合炒白芍、合欢花疏肝理气。在肿瘤患者的治疗过程中,无论实体肿瘤是否切除,始终需考虑癌毒的影响,因此本案仍加入白花蛇舌草、半枝莲以抗癌解毒。炒椿皮除能治疗妇科及肠道相关症状,还能起到引诸药归经的作用。患者血细胞整体水平偏低,以生地榆合补骨脂,温清并举,补肾益髓。再者,患者有神经性皮炎病史,此次术后、放射治疗后再现皮肤瘙痒,当属气血亏虚,血虚生风,加之火热之毒加重血热,故以紫草清热凉血解毒,缓解症状。随着放射治疗的逐步推进,患者体内火热之毒蓄积,瘀热加重,是以二诊时着重于凉血散瘀、清热化湿,以黄柏加强清热化湿之效,丹参加强凉血散瘀之功;患者此阶段出现烘热汗出、口干欲饮、夜寐欠安,予天花粉养阴生津、夜交藤养心安神。三诊时患者症状改善,恶心呕吐逐渐减轻,烘热改善,周身瘙痒、口干不显,夜寐转安,血常规示无明显骨髓抑制,且法半夏、补骨脂性温燥,久用宜伤阴,故去法半夏、补骨脂、紫草、天花粉、夜交藤。四诊患者诸症皆缓,瘀热、湿热症状不显,当以益气养阴为主,兼顾凉血散瘀、清热化湿,去苦

寒败胃之黄柏并嘱患者守方继服。后续患者情况平稳,术后半年随访,肿瘤标志物及PET/CT结果均无明显异常。

5 结束语

吴勉华教授在瘀热病机理论的指导下,将宫颈癌放射性肠损伤的基本病机归纳为瘀热湿相搏、气阴两伤,提出了凉血散瘀、益气养阴、清化湿热的治疗大法,并根据不同时期的临床特征及兼夹证候进行辨治:早期正虚,以益气养阴为主;中期邪实,当着重于凉血散瘀、清热化湿;后期虚实夹杂,则以益气养阴与凉血散瘀、清热化湿并举,同时须始终注意疏肝解郁、顾护脾胃。

[参考文献]

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 林雨璇,孔为民,王元景,等. 放射治疗在宫颈癌治疗中的应用及更新[J]. 中国全科医学, 2022, 25(18): 2239-2243.
- [3] HAUER-JENSEN M, DENHAM J W, ANDREYEV H J N. Radiation enteropathy: pathogenesis, treatment and prevention [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(8): 470-479.
- [4] 李宏宇,白朝辉,祁兴顺,等. 糖皮质激素在放射性肠炎中的应用进展[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(1): 68-70.
- [5] 王中秋,王清鑫,巩琳琳,等. 放射性肠炎患者肠道菌群的变化及其与炎症反应的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(6): 275-282.
- [6] 周仲瑛. 论瘀热[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(5): 273-276, 331.
- [7] 周仲瑛,吴勉华,周学平. 瘀热相搏证中医辨治指南[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(9): 1411-1414.
- [8] 中国抗癌协会妇科肿瘤专业委员会. 子宫颈癌诊断与治疗指南(2021年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(6): 474-489.
- [9] 中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会,等. 中国放射性直肠损伤多学科诊治专家共识(2021版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(11): 937-949.
- [10] 吴勉华,吴艳,李文婷. 基于瘀热理论探讨放射性损伤的病因病机及防治原则[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(3): 300-302.

苏励运用消、清、补三法治疗结节性红斑经验

潘明 指导:苏励

(上海市闵行区中心医院,上海 201199)

[摘要] 苏励教授认为“因痰致瘀,痰瘀互结”是结节性红斑的病变关键,擅长运用消、清、补三法分期治疗,主张消法应贯穿治疗的始终,具体以化痰祛瘀散结为主。同时苏教授强调结节性红斑的诊疗当以明辨邪正盛衰为先,分期论治能较好把握病情的虚实变化:急性期以清法为主,重在清热透邪,使气机舒畅,邪去则正安;缓解期要参用补法,时时顾护阴津和脾胃之气,正复则邪自除。附验案一则佐证。

[关键词] 结节性红斑;消法;清法;补法;痰瘀互结;分期论治;苏励

[中图分类号] R275.986.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0456-04

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.016

SU Li's Experience in Treating Erythema Nodosum with Three Methods of Eliminating, Clearing and Tonifying

PAN Ming Mentor: SU Li

(Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China)

Abstract Professor SU Li believes that “stasis is caused by phlegm and interjunction of phlegm and blood stasis” is the pathological key to erythema nodosum. He is good at applying phased treatment with three methods of eliminating, clearing and tonifying, and holds that the eliminating method should run through the whole treatment, which specifically focuses on resolving phlegm, removing blood stasis and dispersing nodules. At the same time, Professor SU stresses that the diagnosis and treatment of erythema nodosum should be based on differentiating the exuberance or decline of healthy and pathogenic qi, and the phased treatment can better grasp the deficiency and excess in diseases. The treatment of acute phase is mainly based on the method of clearing, with a focus on clearing heat and expelling the pathogenic factors, regulating qi, dispelling pathogenic factors and achieving balance and well-being; In the remission phase, the method of tonifying should be combined to protect yin and fluid and strengthen the spleen and stomach qi, the recovery of healthy qi will expel the pathogenic factors. One test case is attached.

Keywords erythema nodosum; eliminating; clearing; tonifying; interjunction of phlegm and blood stasis; phased treatment; SU Li

[收稿日期] 2024-03-25

[基金项目] 国家中医药管理局第七批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(批文号:国中医药办人教函[2021]272号)

[作者简介] 潘明,副主任医师,主要从事中医内科临床研究。
邮箱:mingpan2001@126.com。

结节性红斑是一种发生于皮下脂肪的炎症性疾病,常见于中青年女性,典型表现为小腿前侧的红色结节和斑块,对称性散在分布,自觉疼痛和压痛。本病可分为特发型和继发型两大类。大多数患者为特

发型,病因不明;继发型与溶血性链球菌、结核杆菌等病原体感染,以及某些系统性疾病如白塞病、炎症性肠病、肿瘤等有关^[1-2]。临床需排查其潜在病因,并进行特定治疗。中医辨证论治对本病有明显的疗效优势。苏励教授系上海中医药大学附属龙华医院风湿科主任医师,博士研究生导师,上海市名中医,第七批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师。苏励教授业医四十余载,学验俱丰,精于内科,尤其在风湿病的中医诊疗方面学术造诣深厚。在治疗结节性红斑时,苏励教授擅长用消、清、补三法,特色鲜明,疗效显著,不良反应少,复发率低。笔者师承苏励教授,临证侍诊,耳濡目染,亲聆教诲,受益匪浅。现将苏励教授治疗结节性红斑的经验总结如下,以飨同道。

1 痰瘀致病为要,分期辨证明机

结节性红斑类似于中医古籍中“瓜藤缠”“室火丹”“肾气游风”“湿毒流注”等^[3]。如《医宗金鉴·外科心法要诀》载:“此证生于腿胫,流行不定,或发一二处,疮顶形似牛眼,根脚漫肿……若绕胫而发,即名瓜藤缠,结核数枚,日久肿痛。”

苏励教授指出,“结节”是本病的一大临床特征,“因痰致瘀,痰瘀互结”是其病变的关键。一方面,痰湿是本病形成的必要条件。脾喜燥恶湿,又为生痰之源。痰湿的形成与多个脏腑功能失调有关,但与脾关系最为密切。本病患者因正气不足,外感湿邪,或偏嗜肥甘厚味、过度饮酒等,影响脾的运化功能,导致湿邪困阻,凝而为痰。“痰之为物,随气升降,无处不到”(《丹溪心法》),痰湿流注下肢肌腠,经络受阻,为本病发生的重要因素。另一方面,痰瘀互结是本病发展的必然趋势。中医有“津血同源”之说,痰、瘀是津血不归正化的结果,两者之间相互影响,相互转化^[4]。痰湿阻滞肢体经络,势必妨碍气血运行,血液凝结,瘀血乃生;瘀血停留结聚,气机被遏,津液涩渗,化为痰湿。痰、瘀既成,互为因果,常胶结为患,故结节丛生。

疾病过程往往就是邪正斗争及其盛衰变化的过程,结节性红斑的诊疗当以明辨邪正盛衰为先。苏励教授认为,按病期辨证能较好地把握疾病的虚实变化。在急性期,痰瘀之邪蕴蓄不解,郁而化热,内

生毒邪,热毒炽盛,甚则血分受热,而见结节红斑,焮热疼痛,压之更甚。《诸病源候论》中“室火丹,初发时必在腓肠如指大……色赤而热”,正是对本病急性期的症状描述。此期病程短,病势急,病理性质以实证为主。在缓解期,正气抗邪,邪气渐去,结节色转淡暗,逐渐萎缩消退,不留痕迹,不化脓,亦不溃破,但同时多因邪去正虚,患者有气血阴阳受损表现。亦有邪未除尽,正气未复,正虚邪恋者,常在劳累、感冒之后复发,结节红斑此消彼起,缠绵难愈。此期病程长,病势较缓,部分亦呈急性发作,病理性质以虚证或虚实夹杂居多。

2 全程用“消”,痰瘀并治

《素问·至真要大论》中记载了“结者散之”的治疗法则,为中医“消法”的确立提供了依据。清代程钟龄在《医学心悟·医门八法》中载:“消者,去其壅也。脏腑、筋络、肌肉之间,本无此物而忽有之,必为消散,乃得其平。”所谓消法,即通过消积导滞、消坚散结等方法,使气滞、血瘀、痰阻、食积、水饮、虫患等有形之结聚、积滞渐消缓散的一种治法^[5-6]。

苏励教授认为,“结节”是本病治疗的关键,因此消法需贯穿治疗的始终。针对因痰致瘀,痰瘀互结的病机关键,需痰瘀并治,祛痰勿忘化瘀,化瘀勿忘祛痰。临证中,尚需辨清痰湿、瘀血相兼之孰轻孰重。若痰湿较著者,皮肉间之结节较为柔韧、圆滑,伴肢体肿胀、咳痰等,苔腻,脉滑。苏励教授习用制天南星、浙贝母、薏苡仁、土茯苓、夏枯草、生牡蛎等以化痰祛湿,软坚散结。其中,制天南星是苏励教授治疗“痰结”的一味要药,使用剂量为9~15g。《神农本草经》谓其主“结气,积聚”,《开宝本草》谓其能“破坚积,消痈肿”。若瘀滞明显者,则红斑色紫暗,结节触之坚硬,夜间痛甚,舌暗红或见瘀斑、瘀点,脉涩。苏励教授常用莪术、皂角刺、丹参、三棱、王不留行、桃仁等以活血化瘀,消积散结。其中,苏励教授擅长使用莪术祛除“瘀结”,使用剂量为15~30g,如《药品化义》所载,“蓬术(即莪术)味辛性烈,专攻气中之血,主破积消坚,去积聚癖块”。

若病情反复,经久不愈,则符合“久病入络”的基本特征,乃顽痰、宿瘀胶固不化,络脉阻隔,而致结节难消,病程迁延。苏励教授认为,凡顽痰、宿瘀结滞

络脉,非草木之品可以济之,必借虫蚁搜剔以攻通邪结,庶可获效。其常用僵蚕、土鳖虫、蜂房、地龙等虫类药以逐邪散结。其中,僵蚕有良好的化痰通络功效,使用剂量为15~30 g,土鳖虫有较强的破瘀消癥作用,使用剂量为9 g。根据痰瘀兼夹之轻重比例,单用或联合使用上述虫类药。

总之,消法在本病治疗中有重要地位,但其应用须贴合病机,有的放矢。一般以“消而勿伐”为原则,“消”的是病邪,切忌消伤正气^[7]。而当邪气深重时,则宗“有故无陨”之旨,攻邪散结,以中病即止为度。苏励教授虽将消法贯穿本病治疗始终,但很少单独应用,常根据病邪兼夹、邪正盛衰等,与清法、补法相兼为用,圆机活法,灵活变通。

3 急性期需“清”,除热透邪

所谓“清透”,即清热透邪,是在治疗时以八法中“清法”为主,应用寒凉药物,以寒胜热,清除热邪,消除热象,同时少佐疏利、透达药物,使病邪由深出浅、由里向外的引邪外出的方法。其理论源于《黄帝内经》中“热者寒之”(《素问·至真要大论》)、“火郁发之”(《素问·六元正纪大论》)等论述。

在本病急性期,患者双下肢散在结节红斑,伴发热,舌红苔黄,脉数,是邪气内郁,化热成毒之象。热毒炽盛,原则上应以大剂量苦寒药泄热解毒,直折其势。但苏励教授认为,本病存在“热毒内郁”的病理特点,过用大苦大寒之品有弊端:其一,寒凉阻遏,冰伏气机,则邪无出路,热不能清;其二,使用不慎,极易损伤脾胃。《素问玄机原病式》指出:“郁,拂郁也。结滞壅塞,而气不通畅。所谓热盛则腠理闭塞而郁结也。如火炼物,热极相合而不能相离,故热郁则闭塞而不通畅也。”针对本病“热毒内郁”病机,清热药的选择需兼具质轻而浮、辛行能散、气味芳香等特性,以此宣畅气机,透邪外达^[8]。苏励教授常用金银花、白花蛇舌草、青蒿、栀子、生石膏等以清热解毒,宣透病邪。

清透法下的方药以寒凉药为主,但并不排斥使用温热性质的药物,尤其是辛而微温之品^[9]。苏励教授认为,治疗郁热,在清热药中佐以辛温发散药,不仅能清除邪热,展布气机,还能避免寒凉伏遏。临证中苏励教授善用防风。防风味辛、甘,性微温,为“风药中的润剂”,其具升散之性,顺其性可使邪有出

路,从外而解。使用剂量为6~9 g。

若邪气内迫,血分热盛,凝涩不行,瘀热互结,则红斑色鲜,舌绛红,脉数。此时,红斑乃血热外现的标志,当以“急急透斑为要”。苏励教授则以犀角地黄汤化裁,常用水牛角、牡丹皮、赤芍、生地黄、玄参等以凉血散瘀,透热泄毒。

病由邪生,邪去则正安。清透法作为一种重要的祛邪方法,在本病邪盛之时应用,为“急则治标”之举。通过清热透邪,因势利导,有助于祛散邪气,缩短病程,在最大程度上使正气得以保全。

4 缓解期宜“补”,养阴培土

吴鞠通尝云,“热之所过,其阴必伤”。热为阳邪,燔灼津液,易致阴津亏损。阴津乃人身正气之属,其耗损程度与疾病的发展有密切关联。苏励教授指出,本病的治疗须时时顾护阴津。在急性期,清热透邪的本质与目的是为了存津、保津。而在缓解期,“热邪不燥胃津,必耗肾液”(《外感温热论》),热邪不仅会耗伤胃津,亦能使肾液受损。若有烦热、口渴、舌红少津苔少、脉细数等胃津不足表现者,以益胃生津法治之。苏励教授常取益胃汤之意,选用麦冬、天冬、玉竹、石斛、芦根等甘凉益胃、濡润生津之品。若病势缠绵,久病及肾,或素体肝肾亏虚者,症见口咽干燥、腰膝酸软、头晕耳鸣、舌红少苔、脉细等,苏励教授常用二至丸(女贞子、墨旱莲)以滋补肝肾,养阴益精。上述诸药不仅具有生津养阴之效,还兼有一定的清热效果,可谓一举两得^[10]。“留得一分津液,便有一分生机”,治疗本病需及时护阴生津,阴津得充,正气来复,有助于抵御病邪,正盛则邪退。

苏励教授还重视对中焦脾胃的培补^[11]。因热邪不仅消烁阴津,还耗散人体元气,患者多有肢体倦怠、少气懒言、面色萎黄、舌淡红、脉细等气虚表现。与此同时,患者服用化痰、活血、清热类药物,若使用不当,易伤脾胃。临证中,苏励教授常用黄芪、白术、山药、芡实、陈皮等以益气健脾和中。《脾胃论》曰:“元气之充足,皆由脾胃之气无所伤,而后能滋养元气……脾胃之气既伤,而元气亦不能充,而诸病之所由生也。”苏励教授指出,本病病变之本与脾虚有关,调护脾胃亦可有效预防本病的复发。正所谓“脾为之卫”(《灵枢·五癯津液别》)、“四季脾旺不受邪”(《金匮要略》),脾胃功能健旺,气之卫外固密,人体

不易受到外邪侵袭,亦能防病复发。此外,《医宗必读》中指出:“脾为生痰之源。治痰不理脾胃,非其治也。”中土脾胃强健,不仅谷安精生,化源不竭,还能从根本上阻断痰湿内生之源,使气机升降有序。元气充足,气通血活,则疾病自除。而若调摄失宜,气损及阳,阳虚寒凝,症见四肢不温,关节疼痛,遇寒加重,舌淡,苔薄白,脉沉细等,苏励教授则用制附子、桂枝、鹿角片等以温阳解凝。

5 验案举隅

尹某,女,34岁。初诊:2023年4月20日。主诉:双下肢结节红斑半年余。患者半年前无明显诱因出现双下肢散在红斑,触之有结节。前往就诊,查血常规、红细胞沉降率、C反应蛋白、抗核抗体(ANA)、抗核内可溶性抗原(ENA)抗体、类风湿因子(RF)、抗环瓜氨酸多肽抗体(CCP)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)等均正常,诊断为结节性红斑。曾服用中药治疗,但疗效欠佳。病情反复,劳累后加重,皮损此消彼长。刻诊:双下肢红斑色暗,可及散在结节,如蚕豆至鸽蛋大小,质较韧,疼痛,按之尤甚,口干咽燥,无口腔及外阴溃疡,无发热、干咳、面部红斑、关节疼痛等,胃纳、夜寐可,二便畅。舌红少津,有瘀斑,苔薄黄腻,脉细滑。

西医诊断:结节性红斑。中医诊断:瓜藤缠(气阴两虚,痰瘀互结,热毒内蕴)。治则:益气养阴,化痰祛瘀,清热解毒。处方:生地黄30g,生白术18g,白花蛇舌草30g,土茯苓30g,黄柏12g,防风9g,莪术15g,天冬15g,麦冬15g,薏苡仁30g,制天南星9g,延胡索30g,路路通15g,女贞子15g,墨旱莲15g,川牛膝15g,生甘草15g,山药15g。14剂,水煎服,日两次。

二诊:2023年5月4日。双下肢结节红斑明显消退,已无口干咽燥。初诊方加熟薏苡仁30g,山药改为30g。14剂,煎服同前。

继续服用上方以巩固疗效。2个月后随访,双下肢结节红斑已全部消除,无复发。

按:中医学认为,“正盛邪自怯,邪去正自安”。结节性红斑的治疗需仔细分析正邪之间的力量对比以及邪气的性质。本案患者双下肢结节红斑半年余,迁延难愈,提示病情已进入缓解期。此时,正气大为削弱,而邪气结滞不能消散,邪正双方处于相持

不下的病理状态。患者病情反复,劳累后加重,口干咽燥、舌红少津、脉细,为正气不足,气阴两虚之征;结节红斑色暗、质韧、疼痛拒按,舌红有瘀斑,苔薄黄腻,脉滑,为痰瘀互结,热毒内蕴之象。因此,治疗需补虚泻实,邪正兼顾。在扶正方面,生地黄、天冬、麦冬、女贞子、墨旱莲甘凉濡润,以充阴津之不足;生白术、山药培补中焦,以获健脾益气之功。在祛邪方面,白花蛇舌草、黄柏、生甘草清热解毒,佐防风以辛散透邪;制天南星、薏苡仁、土茯苓化痰利湿;莪术、延胡索、路路通祛瘀止痛;川牛膝活血利水,兼引药下行。苏励教授组方思路清晰,消、清、补三法并施,扶正不留邪,祛邪不伤正,因此疗效显著,在短期内结节红斑即明显消退。效不更方,二诊重用山药、加熟薏苡仁以疗病本,增强健脾助运之效,正复则邪易去。巩固治疗,诸症皆安,疾病告愈。

[参考文献]

- [1] 罗迈,彭雪婷,王思佳,等. TWEAK/Fn14在结节性红斑患者皮损组织中的表达[J]. 中国皮肤性病杂志,2023,37(3):279-283.
- [2] 王润,沈惠良,徐新美,等. 结节性红斑患者白细胞计数、C-反应蛋白、血沉及抗链球菌溶血素O的测定及临床意义[J]. 中国卫生检验杂志,2019,29(24):3032-3034.
- [3] 仇璐,孙丽蕴. 赵炳南治疗结节性红斑用药特点[J]. 中华中医药杂志,2021,36(10):6200-6202.
- [4] 李志更,岳利峰,马培,等. 从“痰瘀互结”论治缺血性中风[J]. 辽宁中医杂志,2023,50(12):55-57.
- [5] 支勇. 浅论“消法”[J]. 吉林中医药,2005,25(9):2-3.
- [6] 潘玥,陆为民,蔡佳卉. 徐景藩运用降、和、消三法治疗反流性食管炎[J]. 山东中医药大学学报,2019,43(5):486-489.
- [7] 齐方洲,毛竹君,陈圣华,等. 试论消法在糖尿病及其并发症治疗中的应用[J]. 中医杂志,2014,55(10):896-897.
- [8] 杨景月,王乐平. “清透法”用药规律探析[J]. 中华中医药学刊,2008,26(10):2216-2218.
- [9] 杨景月,王乐平. 浅析“清透法”在温病治疗中的运用[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(8):1623-1625.
- [10] 张诏. 王士雄养阴学术思想探析[J]. 山东中医杂志,2010,29(7):435-436.
- [11] 王庆其,夏翔. 上海市名中医学术经验集(第三集)[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:391-408.

张朝晖从积聚论治周围血管疾病经验

迟 尘 指导:张朝晖

(天津中医药大学,天津 301617)

[摘要] 周围血管疾病是发生于心、脑血管之外的血管疾病。张朝晖教授认为积聚与周围血管疾病在病因病机及临床表现方面存在一定的相关性,提出周围血管疾病可视为发生在血脉的积聚;认为正气不足是血脉积聚形成之本,营卫不和为发病前提,核心病机在于血浊脉损,证属本虚标实。临床治疗从积聚角度着手,以补益气血、调和营卫、清浊化积为治法,疗效显著。附验案一则以佐证。

[关键词] 积聚;周围血管疾病;补益气血;调和营卫;清浊化积;张朝晖

[中图分类号] R269.544

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0460-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.017

ZHANG Zhaohui's Experience in Treatment of Peripheral Vascular Diseases from Accumulation

CHI Chen Mentor:ZHANG Zhaohui

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

Abstract Peripheral vascular diseases (PVDs) refer to vascular disorders that occur in the vasculature outside the heart and brain. Professor ZHANG Zhaohui believes that there is a potential correlation between accumulation and peripheral vascular diseases in terms of etiology, pathogenesis, and clinical manifestations. He suggests that peripheral vascular diseases could be regarded as a form of vascular accumulation. Furthermore, it is believed that the deficiency of healthy qi is the root cause of accumulation, while the imbalance between ying and wei constitutes the prerequisite for the disease onset, the core pathology lies in blood turbidity and vascular damage, categorized as the syndrome of deficiency in origin and excess in superficiality. In clinical practice, PVD can be treated from the perspective of accumulation with the method of tonifying qi and blood, harmonizing ying and wei, clearing turbidity and resolving accumulation, which achieves a significant effect. A test case is attached.

Keywords accumulation; peripheral vascular diseases; tonifying qi and blood, harmonizing ying and wei; clearing turbidity and resolving accumulation; ZHANG Zhaohui

周围血管疾病是发生于心脑之外的血管病变,

是由于多种原因造成的动脉和/或静脉的损伤、闭塞、炎症导致的循环系统功能障碍^[1-2],最常见于下肢血管,主要包括下肢动脉硬化闭塞、糖尿病足、下肢静脉功能不全等疾病。近年来,社会的发展以及人口老龄化的加重使疾病谱逐渐发生改变,周围血管疾病的患病率不断上升,在我国为6.6%^[3],全球患病人口已超过2亿^[4]。目前,对于周围血管疾病的治疗主

[收稿日期] 2024-03-21

[基金项目] 天津市卫生健康委中医中西医结合研究所建设项目(批文号:津卫中[2024]55号);天津市名中医传承工作室建设项目(批文号:津卫中[2022]303号);天津中医药大学中医疮疡研究所建设项目(批文号:津中医科研[2022]6号)

[作者简介] 迟尘,2022年硕士研究生,研究方向:中医药防治周围血管疾病及疮疡病的临床研究。邮箱:chichen24601@163.com。

要包括生活方式干预、药物和手术治疗^[5],虽然这些治疗方式可以有效减轻相关症状,但因其根治困难,手术费用高昂,病情易于反复,为公共医疗资源以及患者家庭带来了巨大负担。在中医古籍文献中,周围血管疾病归属于脱疽、脉痹、血痹等范畴,历代医家多立论于血瘀治疗。

张朝晖教授综合历代医家的论述以及自身临床经验,认为周围血管疾病是各种病因长期作用下发生于血脉的积聚,证属本虚标实,治宜补益气血、调和营卫、清浊化积,在辨证的基础上遣方用药随症加减,取得了良好疗效。笔者有幸跟师学习,收获颇丰,现将张朝晖教授基于积聚论治周围血管疾病的思路及经验整理如下。

1 积聚与周围血管疾病存在相关性

1.1 中医对积聚的认识

积之病名,首见于《灵枢·百病始生》“是故虚邪之中人也……留著于脉,稽留而不去,息而成积”。癥病之说,详载于《金匮要略》,并设方桂枝茯苓丸缓消癥块。后世医家亦有论述,如徐春甫在《古今医统大全·积聚门》中言:“积者,阴气也,发有常处,不离其部,上下有所终始。聚者,阳气也,发无根本,上下无所留止,痛无常处。癥者,腹中坚硬,按之应手,一定不移,言其形状可征验也,亦由寒温失节,饮食不消,聚结于内,染渐生长,块段盘牢不移动者是癥也。瘕者,假也,谓虚假可动也,病虽结痼而可推移者也……积与癥也,乃坚硬;聚与瘕也,移散而动。”^[6]¹⁰³³⁻¹⁰³⁵可见在多种病因的影响下形成的瘕聚与癥积均为体内结块,而瘕聚较轻,病在气分,聚散无常,痛无常处,为病之始,癥积较重,病及血分,结块有形,痛有定处,可由瘕聚逐渐发展而成,且难以速愈。

《赤水玄珠·积聚门》有言:“又有外积者,作于皮肤四肢之位也。如痈疽、瘰疬、疔母之类,治各从其所宜……又有外聚者,亦由气衰滞于四肢百节作痛,痛作随肿,痛退随消。”^[7]该书首次提出外积与外聚的概念,认为积聚的病位不限于腹腔,由于病因病机及临床表现的相似性,四肢部位的某些病症也可从积聚角度论治。并将发于四肢的疼痛、肿胀称之为外聚,症状较轻;将体表及四肢的痈疽等称之为外积,症状较重。

1.2 中医对血脉的认识

《灵枢·邪客》言:“营气者,泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末,内注五脏六腑。”血液在脉道中

运行,营养四肢百骸以及五脏六腑。《素问·脉要精微论》言:“脉者,血之府也。”《灵枢·脉度》言:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙。”《灵枢·经脉》言:“脾之大络,名曰大包……此脉若罗络之血者,皆取之脾之大络脉也。”可见大络、孙络、络脉作为“脉”这一独立的腑的下属结构,与“脉”相同,都是血液运行的管道。同时,脉是奇恒之腑,也具有脏“藏精气”的特点。生理状态下,“脉道以通,血气乃行”“血脉和调……故能长久”;病理状态下,血与脉常相互影响,治疗上也重视血脉同调。可见,《黄帝内经》时代的医家已认识到,血脉是一个相对独立的系统,有其独特的生理功能与病理现象^[8]。

1.3 积聚与周围血管疾病的关系

从病机角度而言,癥瘕积聚是由于正气虚损,脏腑气血失和,久则气滞、痰浊、血瘀凝聚不散而形成的结块。从现代病理学角度出发,血管的狭窄、痉挛、闭塞引起肢体缺血及微循环障碍导致肢体出现疼痛、麻木、发凉、水肿、皮肤色泽变化等临床表现。超声、血管造影技术等探测到的血管炎症、斑块、血栓等病理产物的形成,以及血管、瓣膜损伤的病理特点,均符合中医结聚成形,日久化积的病机。周围血管疾病的病变可涉及大、中、小、微血管,且血液成分及血流动力学也出现异常,其病位与中医对于血脉的认识相似。与积聚形成相关的吸烟、寒冷、潮湿、不良饮食结构及生活习惯等也被证实为周围血管疾病的危险因素。故周围血管疾病虽与古籍之中积聚的病变部位不同,但从病因病机及临床表现来看,周围血管疾病可视为发生于血脉的积聚。

2 基于积聚探讨周围血管疾病的病因病机

2.1 正气不足是血脉积聚形成之本

《中藏经·积聚症瘕杂虫论》言:“积聚、症瘕、杂虫者,皆五脏六腑真气失而邪气并,遂乃生焉,久之不除也……盖因内外相感,真邪相犯,气血熏转,交合而成也。”^[9]《太平圣惠方·治虚劳积聚诸方》言:“虚劳之人,阴阳气伤损,血气凝涩不宜通于经络,故成积聚于内也。”^[10]《古今医统大全·痈疽叙论》中言:“胃气弱而体虚,则邪气盛而宿于经络,凝滞留积,血脉不朝,内腐而成疽。”^[6]¹⁵⁵²周围血管疾病的发病与年龄及不良生活习惯相关,五脏虚损,气化失调,先天精气不足,后天气血生化乏源,正气渐亏,气血渐虚,邪气因而聚集留滞于血脉中,结聚成积。积聚日久,因邪气久踞,气血耗伤更甚。

2.2 营卫不和是血脉积聚形成的前提

营卫本于脾胃,布散于心肺,藏纳于肝肾^[11],周流全身,发挥着营养、防御等功能以维持机体正常生命活动,其产生和运行与五脏密切相关。《诸病源候论·疽候》言:“疽者,五脏不调所生也……荣卫虚者,腠理则开,寒客经络之间,经络为寒所折,则荣卫稽留于脉……荣血得寒,则涩而不行,卫气从之,与寒相搏,亦壅遏不通……故积聚成疽。”^[12]各种原因造成的营卫周流不畅,使其无法发挥濡养、温煦、防御等正常功能,甚至滞涩于血脉中,在周围血管疾病可表现为下肢的麻木、疼痛、发凉、间歇性跛行等症状,稽留日久,发为痈疽,表现为动脉缺血性溃疡或静脉淤积性溃疡,甚至溃疡伴发感染^[13]。

2.3 血浊脉损是血脉积聚形成的核心病机

血浊,包含血液成分与血液循行异常,是对血液运行以及功能异常的高度概括^[14],营卫失和是血浊形成的重要病变过程之一。《三因极一病证方论·痰饮叙论》言:“人之有痰饮病者,由荣卫不清,气血败浊凝结而成也。内则七情汨乱,脏气不行……外有六淫侵冒,玄府不通……或饮食过伤,嗜欲无度……属不内外因。”^[15]《格致余论·脉涩论》中言:“或因忧郁,或因浓味,或因无汗,或因补剂,气腾血沸,清化为浊,老痰宿饮,胶固杂糅,脉道阻涩,不能自行,亦见涩状。”^[16]除了上述提到的情志及饮食因素外,现代社会包括大气、水、噪声、磁场干扰等污染在内的多种因素,均可使血液失去清纯状态。

《医学入门·痈疽总论》引朱丹溪之言:“气为邪郁,津液为痰为饮,积久渗入脉中,血为之浊,此阴滞于阳而为痈;血为邪郁,隧道或溢或结,积久溢出脉外,气为之乱,此阳滞于阴而为疽。”^[17]^[465]当血浊未得到控制,血失去对脉的正常濡养作用,瘀血、痰、湿等病理产物也逐渐形成相互胶结,堆积于脉壁,损伤脉道^[18],血病及脉。《灵枢·本藏》有言,“经脉者,所以行血气而营阴阳”,脉道正常结构和功能的维持与血的正常运行密切相关,脉损反过来也加剧了血浊,脉病及血,最后造成血脉同病,形成癥积阻塞脉络。

现代病理学研究证明,深静脉血栓形成与多种原因造成的静脉血流改变而引起的缺氧有关,缺氧状态下活性氧的表达增加转移因子(TF)、白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)、血管内皮生长因子(VEGF)和一氧化氮(NO)的产生,内皮细胞被这些因子激活从而促进血小板、白细胞、单核细胞和中性粒

细胞等血细胞的黏附,激活凝血过程并形成血栓^[19]。血栓形成后,内皮祖细胞可以沿着血管壁靠近并整合进入血栓^[20],分泌多种血管活性因子和血管生成因子以促进血栓溶解^[21],并表达多种抗血栓形成物质,调节血小板功能,以防止新的血栓形成^[22]。在促进静脉血栓溶解方面,内皮祖细胞具有潜在的临床价值^[22]。这从现代病理学角度为中医血病及脉,脉病及血,血脉同病,血脉同治的认识提供了依据。

3 基于积聚论治周围血管疾病

3.1 健脾和胃,补益气血

《素问·六元正纪大论》言:“大积大聚,其可犯也,衰其大半而止。”《卫生宝鉴》卷十四引张元素之言:“养正积自除,犹之满坐皆君子,纵有一小人,自无容地而出,今令真气实,胃气强,积自消矣。”^[23]若气涩血少,血行缓慢,则易结聚成积,阻塞脉络;若气血充盈,脉络得通,积聚得以渐消。张朝晖教授在临证中,重视脾胃与气血:若患者出现舌暗淡、苔燥腻、齿痕舌等痰湿困脾之象,常应用二陈汤、平胃散、木香枳术丸等方加减,并配伍砂仁、干姜等药物健脾燥湿,调理中焦气机,以复后天之本,化生气血;应用当归补血汤(生黄芪用量30~60g,当归用量10~20g)配伍党参、丹参、山萸肉等药物补益气血,扶助正气,以改善下肢血运,促进侧支循环的生成。

3.2 调和营卫,通行气血

《医学入门·痈疽总论》言:“邪在经中和卫荣,毒因内伤虚损、房劳郁怒而发者,形虽肿痛,外无六经之形证,内无便溺之阻隔,知邪在经也,不可妄施汗下,只宜补形气,调经脉,和荣卫,或专补脾胃可也。”^[17]^[466]《圣济总录·积聚门》言:“凡使血气沉滞留结而为病者,治须渐磨溃削,使血气流通,则病可愈矣。”^[24]营卫调和,气血通行是积聚消散的重要条件。张朝晖教授在临证中常用桂枝汤调和营卫,四逆散梳理气机,并配伍威灵仙、楮实子、鸡内金等药物行气散结,以恢复营卫气血的正常周流。《本草思辨录》载:“桂枝所优,为在温经通脉,内外证咸宜。”^[25]《本经逢原》载:“白芍药酸寒,敛津液而护营血,收阴气而泻邪热。”^[26]《长沙药解》言:“凡润肝养血之药,一得桂枝,化阴滞而为阳和,滋培生气,畅遂荣华,非群药所能及也。”^[27]张朝晖教授在临证中应用桂枝-白芍药对调和营卫时,常以张仲景桂枝汤原方之1:1经典比例为基础。若患者诉下肢发凉较甚或冷痛为主,此为卫气收敛太过,则以2:1之桂枝、白芍以实表

阳,温通经脉,重在通达阳气;若患者以回流不畅或血虚疼痛为主,则以1:2之桂枝、白芍以酸收敛阴,柔肝止痛,重在收敛营气。

3.3 清浊护脉,缓消癥积

张朝晖教授认为,周围血管疾病大多是在各种病因的长期作用下逐渐形成的,治疗也应遵循疾病缓慢形成的特点,宜缓消癥积,发挥中医药对人体的整体调节作用,改变人体内环境,治病求本。张朝晖教授在临床中常应用桂枝茯苓丸配伍川贝母、泽泻、茜草、王不留行、鸡血藤等药物以清浊护脉,缓消癥积;在肢体出现水肿时,常以四妙散配伍益母草、猪苓、白芷、防己等药物利水消肿;“阳化气,阴成形”,当出现舌质暗、水滑苔等寒湿征象时,常配伍附子、肉桂等药物温阳化气以消癥积。

桂枝茯苓丸为张仲景治疗妇人癥瘕之方,由桂枝、茯苓、赤芍、牡丹皮、桃仁组成,寒温并用,血水同调,配伍精妙,含桂枝汤调和营卫之意。目前临床应用不局限于妇科疾病,在血瘀所致的循环系统疾病、内分泌系统疾病、男科疾病、皮肤病等临床各科疾病的治疗中均有报道^[28]。黄煌将其誉为“东方的阿司匹林”,认为其可调节全身的血液循环,改善瘀血体质^[29]。桂枝茯苓丸可通过降低血液黏度、改善微循环、调节免疫、抗肿瘤、抗炎等作用治疗下肢肤色暗褐、皮肤干燥脱屑、下肢静脉曲张、下肢浮肿、下肢难愈性溃疡、下肢麻凉痛等血瘀证^[30-31]。

4 验案举隅

李某,男,32岁,2023年10月26日初诊。主诉:左下肢肿胀沉重5年余。现病史:患者5年前无明显诱因出现左下肢水肿,于当地医院诊断为“深静脉血栓”,予尿激酶溶栓治疗,症状好转后出院,遗留左下肢水肿及沉重感。刻症:左下肢水肿、沉重感明显,行走及劳累后加重,纳寐可,二便调。舌暗,苔薄黄而干,有齿痕,脉沉细。既往体健。查体:左下肢水肿,测量双下肢周径见左髌骨上10 cm处周径50.2 cm,右髌骨上10 cm处周径46.5 cm;左髌骨下10 cm处周径39.5 cm,右髌骨下10 cm处周径35.0 cm。左下肢血管彩超示:左下肢深静脉血栓后部分再通;左小腿浅静脉轻度曲张。血浆D-二聚体及凝血四项未见异常。西医诊断:下肢深静脉血栓后遗症。中医诊断:股肿;辨证为气血虚弱,瘀水互结。治法:补益气血,调和营卫,化瘀消积,活血利水。方用当归补血汤合桂枝汤、桂枝茯苓丸、四妙散

加减:生黄芪30 g,当归15 g,桂枝15 g,白芍15 g,甘草10 g,茯苓30 g,牡丹皮10 g,赤芍15 g,桃仁10 g,苍术20 g,黄柏20 g,薏苡仁30 g,川牛膝20 g,益母草30 g。7剂,日1剂,水煎服。同时嘱患者进行踝泵运动,并穿戴弹力袜。

二诊:2023年11月2日。患者诉左下肢肿胀沉重感较前明显减轻,测量下肢周径:左髌骨上10 cm处周径48.8 cm,右髌骨上10 cm处周径46.5 cm;左髌骨下10 cm处周径38.2 cm,右髌骨下10 cm处周径34.5 cm。舌暗苔薄白而干,有齿痕,脉沉细。前方加茜草15 g,14剂,煎服同前。

三诊:2023年11月16日。患者诉下肢肿胀沉重感较前减轻,测量下肢周径:左髌骨上10 cm处周径47.5 cm,右髌骨上10 cm处周径46.0 cm;左髌骨下10 cm处周径38.0 cm,右髌骨下10 cm处周径34.5 cm。舌暗苔薄白而干,有齿痕,脉濡弦。前方加北柴胡15 g,14剂,煎服同前。

其后守法治疗,2023年12月28日六诊,患者诉下肢肿胀及沉重感几乎消失,测量下肢周径:左髌骨上10 cm处周径46.5 cm,右髌骨上10 cm处周径46.0 cm;左髌骨下10 cm处周径37.0 cm,右髌骨下10 cm处周径34.0 cm。舌暗苔薄白而干,有齿痕,脉沉细。双下肢静脉彩超示:符合左下肢深静脉血栓形成后再通表现;右小腿肌间静脉内径稍宽。

按:本案为下肢深静脉血栓后遗症,初诊时相关实验室指标与影像结果虽示患者目前已无血栓,但下肢深静脉血栓形成后所遗留的下肢肿胀及沉重感仍困扰其生活。该患者病程较长,久病耗伤气血,脉沉细、肢肿在劳累后加重均为气血虚弱之征;气血虚弱无力运行津血,逐渐结聚成积,结合患者肢肿、舌暗、齿痕舌的特点,为瘀水互结之象。而积聚反过来也耗伤气血,二者相互影响,患者证属本虚标实,治疗当补泻兼顾,治以补益气血、调和营卫、清浊消积、活血利水,处方选用当归补血汤补益气血,桂枝汤调和营卫,桂枝茯苓丸清浊消积,四妙散利水消肿,配伍益母草活血利水。二诊时患者症状明显改善,加入茜草以加强活血利水之效。三诊时,患者症状平稳,守方并加入北柴胡以疏肝行气,调整气机。患者前后共服药2个月,不适症状消失,测量双下肢周径相差3.0 cm以内,临床疗效显著。

5 结束语

目前,周围血管疾病的患病率逐年上升,血管介

入术后再闭塞等问题仍是正在面临的挑战,临床医生仍缺乏强有力的、非侵入性的治疗选择^[32]。张朝晖教授认为中医药可以对人体进行整体调节,能够改变体质,即改变疾病生长的“土壤”,因此在治疗周围血管疾病方面,宜发挥中医药提高组织活力及修复重建之特长。张朝晖教授将中医对积聚的认识融入对周围血管疾病的诊治中,总结出补益气血、调和营卫、清浊化积的治法,其思路与经验值得学习借鉴。

【参考文献】

- [1] SHABANI VARAKI E, GARGIULO G D, PENKALA S, et al. Peripheral vascular disease assessment in the lower limb: a review of current and emerging non-invasive diagnostic methods [J]. Biomed Eng Online, 2018, 17(1):61.
- [2] SWENTY C F, HALL M. Peripheral vascular disease [J]. Home Healthc NOW, 2020, 38(6):294-301.
- [3] WANG Z W, WANG X, HAO G, et al. A national study of the prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease from China: the China hypertension survey, 2012-2015 [J]. Int J Cardiol, 2019, 275: 165-170.
- [4] SONG P G, RUDAN D A, ZHU Y J, et al. Global, regional, and national prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2015: an updated systematic review and analysis [J]. Lancet Glob Health, 2019, 7(8): e1020-e1030.
- [5] SONTHEIMER D L. Peripheral vascular disease: diagnosis and treatment [J]. Am Fam Physician, 2006, 73(11): 1971-1976.
- [6] 徐春甫. 古今医统大全上 [M]. 崔仲平, 王耀廷, 主校. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- [7] 孙一奎. 赤水玄珠 [M]. 叶川, 建一, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 233-244.
- [8] 杨传华, 卢绪香. “血脉理论”视角下高血压病中医病机探讨 [J]. 中医学报, 2014, 42(6): 4-6.
- [9] 华佗. 中藏经 [M]. 农汉才, 点校. 北京: 学苑出版社, 2007: 20.
- [10] 王怀隐. 太平圣惠方校注 3 [M]. 田文敬, 牛国顺, 孙现鹏, 等校注. 郑州: 河南科学技术出版社, 2015: 251.
- [11] 丁元庆. 对营卫实质的认识与思考 [J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 99-101, 114.
- [12] 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: 150.
- [13] 包易如, 朱朝军, 张朝晖. 调和营卫治疗周围血管疾病的研究进展 [J/OL]. 辽宁中医杂志, 2023; 1-9 [2024-01-06] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20230213.1120.091.html>.
- [14] 王新陆, 王栋先. 血浊的生化基础以及与其他病理因素的关系 [J]. 天津中医药, 2021, 38(1): 1-6.
- [15] 陈言. 三因极一病证方论 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 255.
- [16] 朱震亨. 格致余论 [M]. 石学文, 点校. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 2.
- [17] 李梴. 医学入门 [M]. 金嫣莉, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1995.
- [18] 靳利利, 王丽莹, 李莹鸿, 等. 从“血脉”论治高血压的理论探析 [J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(5): 1039-1041.
- [19] NAVARRETE S, SOLAR C, TAPIA R, et al. Pathophysiology of deep vein thrombosis [J]. Clin Exp Med, 2023, 23(3): 645-654.
- [20] CARNEIRO G D, SIELSKI M S, VIEIRA C P, et al. Administration of endothelial progenitor cells accelerates the resolution of arterial thrombus in mice [J]. Cytotherapy, 2019, 21(4): 444-459.
- [21] LI W D, LI X Q. Endothelial progenitor cells accelerate the resolution of deep vein thrombosis [J]. Vascul Pharmacol, 2016, 83: 10-16.
- [22] DU X L, HU N, YU H Y, et al. miR-150 regulates endothelial progenitor cell differentiation via Akt and promotes thrombus resolution [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 354.
- [23] 罗天益. 卫生宝鉴 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 168-169.
- [24] 赵佶. 圣济总录校点本: 上 [M]. 郑金生, 汪惟刚, 犬卷太一, 校点. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 851.
- [25] 周严. 本草思辨录 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1960: 111.
- [26] 张璐. 本经逢原 [M]. 赵小青, 裴晓峰, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 1996: 59.
- [27] 黄元御. 长沙药解 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2017: 92.
- [28] 张海燕. 桂枝茯苓丸临床应用研究进展 [J]. 甘肃医药, 2022, 41(2): 105-106, 112.
- [29] 海鹏, 刘福明. 黄煌应用桂枝茯苓丸经验 [J]. 山东中医杂志, 2017, 36(5): 401-402.
- [30] 高世荣. 桂枝茯苓丸药理及临床应用综述 [J]. 河南中医, 2016, 36(2): 358-359.
- [31] 满玉晶, 张萌, 吴效科, 等. 桂枝茯苓丸的药理作用及其临床应用 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(28): 141-143.
- [32] FEEHAN J, HARIHARAN R, BUCKENHAM T, et al. Carnosine as a potential therapeutic for the management of peripheral vascular disease [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2022, 32(10): 2289-2296.

·医案医话·

小柴胡汤联合西药治疗复发性多软骨炎个案报道

周海蓉¹, 许振², 李大可¹

(1. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014; 2. 青岛市崂山区王哥庄街道社区卫生服务中心, 山东 青岛 266100)

[摘要] 报道一例运用小柴胡汤加减治疗复发性多软骨炎的病案。复发性多软骨炎是一种罕见自身免疫性疾病, 主要表现为全身软骨组织复发性炎症, 严重者出现呼吸困难, 呼吸衰竭而亡。目前西医治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂为主, 疗效并不理想。该病属于中医断耳疮、喉痹、骨痹等范畴, 本案以和解少阳为治法, 以小柴胡汤为主方加减配合西药治疗, 有效缓解了患者的主要症状, 减少了西药用量, 发挥了减毒增效的作用。

[关键词] 复发性多软骨炎; 和解少阳; 小柴胡汤

[中图分类号] R274.9

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0465-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.018

A Case Report of Xiaochaihu Decoction (小柴胡汤) Combined with Western Medicine in Treatment of Relapsing Polychondritis

ZHOU Hairong¹, XU Zhen², LI Dake¹

(1. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 2. Wanggezhuang Community Health Service Center, Laoshan District, Qingdao 266100, China)

Abstract This paper reports a case study of applying modified Xiaochaihu Decoction (小柴胡汤) in the treatment of relapsing polychondritis. Relapsing polychondritis is a rare autoimmune disease characterized by recurrent inflammation of cartilage tissues in the whole body, leading to severe respiratory distress, respiratory failure, and death in severe cases. At present, western medicine treatment primarily relies on glucocorticoids and immunosuppressants, and the therapeutic effects are not ideal. In traditional Chinese medicine, this disease belongs to the categories of “sore severing auricle”, “laryngeal paralysis”, and “bone paralysis”. In this case, the treatment took reconciling the Shaoyang as the principle and applied modified Xiaochaihu

Decoction combined with western medicine, which effectively alleviated the main symptoms of patients, reduced the dosage of western medicine, and played a role in reducing toxicity and enhancing efficacy.

Keywords relapsing polychondritis; reconcile Shaoyang; Xiaochaihu Decoction

[收稿日期] 2024-11-12

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(编号:82274481)

[作者简介] 周海蓉, 医学博士, 副主任医师, 主要从事中西医结合治疗风湿性疾病的相关研究。

[通信作者] 李大可, 医学博士, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗风湿性疾病的相关研究。邮箱: 2351039700@qq.com。

复发性多软骨炎(RP)是一种以全身软骨组织复发性炎症为主要表现的罕见自身免疫性疾病,常累及耳、眼、上呼吸道、关节、肾及心血管系统等,累及咽喉、气管软骨者,可造成气道塌陷、瘢痕而引起气道狭窄,出现呼吸困难,呼吸衰竭而亡。本病病程多呈进展性^[1],临床早期表现为多部位炎症反复发作,极易漏诊误诊,预后较差。目前西医治疗以糖皮质激素、免疫抑制剂为主,长期大量应用易出现肝肾功能损害、代谢紊乱,诱发结核、真菌感染等,不良反应较多。尽早给予中西医结合治疗,可以减毒增效,控制病情,减轻患者痛苦。笔者接诊RP一例,以辨证论治与西药相结合治疗取得一定效果,现整理如下。

1 病案报道

患者谢某,男,69岁,2021年10月12日因“反复头痛、双侧耳郭交替性肿痛1年”于我院门诊就诊。患者1年前无明显诱因出现头痛、耳郭肿痛、吞咽困难等症,于外院就诊,辅助检查:免疫球蛋白(Ig)G 21.53 g/L, IgE 773.00 IU/mL, IgG4 2 630 mg/L, 补体C3 1.67 g, 红细胞沉降率(ESR)81 mm/h, C反应蛋白(CRP)65.56 mg/L;颞骨CT示右侧慢性中耳乳突炎、鼻窦炎;电子耳鼻咽喉镜示会厌畸形、反流性咽喉炎;颅脑MRI示脑内多发缺血、梗死灶。确诊为复发性多软骨炎。给予糖皮质激素、吗替麦考酚酯分散片等治疗后好转。出院后激素减量过程中,症状时有加重,病情反复进展,治疗方案反复调整,曾先后调整激素用量、加用环孢素、吗替麦考酚酯改为他克莫司等。治疗方案改为糖皮质激素、传统免疫抑制剂联合生物制剂后,ESR、CRP等炎症指标逐渐趋于正常,但症状此起彼伏,耳痛头痛昼夜不息,患者饱受病痛之苦,欲求中西医结合治疗缓解痛苦而来诊。症见:双侧耳郭色红肿胀疼痛,部分耳郭畸形呈菜花样,头部昏沉困重,两侧胀痛欲裂,耳后及枕部肿胀疼痛,听力明显下降伴有粗重耳鸣,视力下降伴复视,鼻梁塌陷,声音嘶哑,吞咽困难,流涎,时有发热,低热为主,时有恶寒,鼻塞流浊涕,胸胁胀满,胃脘胀满不欲食,双手微颤,四肢多关节肿胀疼痛;形体肥胖,嗜烟酒,心烦易怒,情绪消沉,疼痛昼夜不息以致夜不能寐,大便秘结,小便不利,舌红胖大有瘀

斑,苔白厚腻,脉弦滑。西医诊断:复发性多软骨炎。中医诊断:断耳疮,证属少阳湿热痰毒瘀阻证。治疗以疏泄少阳、清热化痰、解毒通络为法,方选小柴胡汤加减,处方:柴胡15 g,黄芩9 g,清半夏15 g,党参9 g,苍术15 g,厚朴12 g,金银花15 g,白芍15 g,川芎12 g,甘草9 g,生姜3片,大枣12枚。西药治疗方案:醋酸泼尼松片10 mg口服,日2次;甲氨蝶呤片7.5 mg口服,每周1次;来氟米特片20 mg口服,日1次;阿达木单抗40 mg皮下注射,每2周1次;头痛严重时自服双氯芬酸钠双释放胶囊75 mg止痛。

二诊(2021年10月26日):两侧头痛有所减轻,耳尖上方及耳后方疼痛明显,睡前服用双氯芬酸钠双释放胶囊可以间断睡眠,无发热恶寒、鼻塞,胸闷、腹胀减轻,但痰多黏稠难出,流浊涕,仍有耳鸣,二便调,舌红苔白腻,脉滑。患者热势略减,痰湿重于热毒,中药上方加胆南星12 g以增化痰清热之力。

三诊(2021年11月9日):头痛耳痛明显减轻,夜间及阴雨天头痛加重时偶服双氯芬酸钠止痛;痰多及声音嘶哑、吞咽困难、听力下降有改善,夜间仍耳鸣,略见乏力,无关节疼痛,纳眠可,二便调,舌红瘀斑,苔薄白,脉滑略沉。患者痰热邪盛之势减轻,余邪阻滞清窍不利;正气耗伤,清阳不升,清窍失养。故上方去胆南星、苍术、厚朴、金银花,加黄芪15 g、细辛3 g以升阳通利、搜剔经络。

四诊(2022年12月7日):头痛、耳痛明显缓解,已停用双氯芬酸钠,耳鸣、声嘶、视力听力略有改善,吞咽无异常,痰少易咳,舌淡红有瘀斑,苔薄白,脉弦细。此诊患者实邪已减,脏腑亏虚,故配合滋补肝肾、健脾化痰、祛瘀解毒之法,上方去细辛,加熟地黄15 g、茯苓15 g、炒山药15 g、山萸肉12 g。西药治疗方案调整:醋酸泼尼松片减至15 mg,日1次,阿达木单抗减至40 mg皮下注射每月1次,来氟米特及甲氨蝶呤用量不变。

2 讨论

2.1 西医认识

RP是一种罕见疾病,每年发病率为0.000 2%^[2]。以炎症浸润多部位软骨及结缔组织为主要表现,发病无明显性别差异,多见于30~60岁人群,确切病因不明。目前对发病机制的认识:具有遗传易感性的

个体在感染、创伤、药物等理化因素的影响下,机体启动自身免疫反应,主要累及软骨、滑膜、气管黏膜、心脏瓣膜、主动脉、葡萄膜、神经内膜及神经束膜等结缔组织^[3-5]。其中累及呼吸及心血管系统的并发症是造成死亡的主要原因。临床可表现为全身任意软骨及有共同基质成分组织的反复炎症。

耳郭软骨炎是RP最常见的临床表现和初发症状,初期红肿热痛,后期反复发作可导致耳郭软骨塌陷变形(菜花耳)、外耳道萎缩、听力受损;关节受累是第二常见的临床特征,多为腕、膝、掌指关节和近端指间关节的急性、不对称性、间歇性、非侵蚀性关节炎。累及鼻软骨可引起鼻塞流涕、鼻底疼痛、鼻梁胀满,后期鼻梁塌陷,出现鞍鼻畸形。累及眼部可出现巩膜炎、结膜炎、葡萄膜炎,严重者眼球穿孔、失明。累及心血管系统表现为心肌炎、瓣膜性心脏病、房室传导阻滞、主动脉关闭不全。约有一半的患者可以累及呼吸道,早期表现为咳嗽、咳痰、声音嘶哑,后期可出现咽喉及气管狭窄、塌陷、通气障碍,是本病预后不良的主要原因。神经系统病变引起头痛、脑梗死、脑膜炎、癫痫等,通常与中枢神经或周围神经系统伴发血管炎有关。

本病诊断多依据《复发性多软骨炎诊治指南(草案)》^[6]提出的诊断标准,并不需要对受累软骨进行活检。本案患者耳郭肿痛畸形,右侧慢性中耳乳突炎,鼻梁塌陷,声音嘶哑,角膜炎,听力减退,关节疼痛,完全符合RP诊断标准。由于此病患病率低,初期临床症状表现不典型,特异性血清指标缺乏,使误诊率大大增加。了解其临床特征、及早进行特异性检查,可以减少漏诊、误诊,早诊断早治疗,延长生存期。治疗上目前尚无标准方案,主要根据疾病活动、器官受累情况选择药物。轻症可用非甾体抗炎药、氨苯砞治疗,病情严重者需大剂量糖皮质激素、免疫抑制剂治疗。硫唑嘌呤、甲氨蝶呤可用于激素抵抗或停用激素后易反复的患者^[7-8]。本案治疗反复应用糖皮质激素、免疫抑制剂及生物制剂,但症状仍反复发作,患者痛苦不堪,希望通过中西医结合治疗,缓解症状,减轻痛苦。

2.2 中医辨证

RP在古代中医文献中无明确病名记载,临床常

根据受累部位的表现归属于断耳疮、痹病等。耳郭红肿及疼痛可归属于断耳疮,《诸病源候论》卷三十五有载:“断耳疮,生于耳边,久不瘥,耳乃取断……此疮亦是风湿搏血气所生,以其断耳,因以为名也。”咽喉红肿、声音嘶哑可归为喉痹,《杂病源流犀烛》载:“喉痹,痹者,闭也,必肿甚,咽喉闭塞。”《尤氏喉科秘书·咽喉门》又载:“喉痹属痰,属风,属热,皆应郁火,而兼热毒,肿甚不仁,乃咽喉之重症,喉痹者,总名也。”四肢关节疼痛可归为骨痹,《素问·长刺节论》云:“病在骨,骨重不可举,骨髓酸痛寒气至,名曰骨痹。”是为风寒湿邪搏结于肌肉、关节而致疼痛酸楚沉重。局部皮肤红肿疼痛也常归属中医学丹毒范畴^[8]。

本病病因复杂,多为先天禀赋不足,正气虚弱,卫外不固,外感风热疫毒;或平素饮食肥甘,脾失运化,痰热内蕴;或情志不遂,肝郁气滞,热毒炽盛。其外感风热与内生湿热痰瘀搏结脏腑,凝滞经络,流注关节,壅塞七窍,遂而发病。湿热毒邪循肝胆经上行于耳则红肿疼痛、热腐血败而溃烂,毒伤气血久则耳功能减退。其病性属本虚标实,急性活动期以热毒、痰湿、瘀血标实为主,缓解期以气血亏虚、肝肾阴虚为主^[9-11]。临床一般根据不同的病程阶段辨证分型,辨病与辨证相结合,并分期论治。急性期按照邪气偏胜常辨证分为热毒炽盛型、痰热郁毒型、痰瘀阻络型,以清热解毒、化痰利湿、祛瘀通络之法,常用方剂有龙胆泻肝汤、四妙勇安汤、仙方活命饮、五味消毒饮、四妙散、导痰汤、桃红四物汤等。缓解期分为脾虚湿盛型、肝肾阴虚型,需攻补兼施,选用杞菊地黄丸、八珍汤加减^[12-16]。

2.3 病案分析

本例患者年近七旬,本元亏虚,且形体肥胖,素喜肥甘厚味,尤嗜烟酒,《顾氏医案》曰“烟为辛热之魁,酒为湿热之最”,嗜烟酒者多湿热内生。患者性格急躁易怒,肝在志为怒,怒则气上,过怒则肝气上逆,血随气升,肝火上炎。内生湿热凝聚成痰,弥漫三焦,乘肝胆火盛之势,化火成毒,湿热痰毒循经上炎。患者主症在头面部五官,尤以耳部红肿疼痛、头部两侧剧烈疼痛为甚,伴有耳鸣、听力下降。根据《灵枢·经脉》“三焦手少阳之脉起于小指次指之端,

上出两指之间……其支者,从膻中上出缺盆,上项系耳后,直上出耳上角,以屈下颊至颞”,“胆足少阳之脉,起于目锐眦,上抵头角,下耳后,循颈……其支者从耳后入耳中,出走耳前,至目锐眦”,头两侧及耳部属于手少阳三焦经和足少阳胆经的循行分布,知其湿热痰毒乃循少阳经脉发病,其主症两侧头痛则当属少阳头痛。肝与胆相表里,经络上相通,病理上肝胆同病,“肝足厥阴之脉,起于大趾丛毛之际……循喉咙之后,上入颞颥,连目系,上出额,与督脉会于巅”,故邪毒循经而至,熏灼眼、耳、鼻、喉诸窍,日久出现病所疼痛、鼻塞、声音嘶哑、听力视力下降及吞咽困难等。手少阳三焦经脉“入缺盆,布膻中,散络心包,下膈,遍属三焦”,湿热痰毒弥漫于三焦,气机不通,故而脘闷纳呆、小便不利、大便秘结。

综上,该患者病位在少阳,证属邪犯少阳,枢机不利。病机为湿邪内蕴,聚而成痰,乘肝胆火盛化火为毒,湿热痰毒循少阳经脉上犯于头面五官、弥漫于三焦,痹阻肢节,日久经络阻滞,气滞血瘀,痰热瘀毒羁留不去,病情反复发作。舌红有瘀斑、苔白厚腻、脉弦滑而数,亦是痰热瘀毒之征。

《伤寒论》第96条:“伤寒五六日中风,往来寒热,胸胁苦满,嘿嘿不欲饮食,心烦喜呕,或胸中烦而不呕,或渴,或腹中痛,或胁下痞硬,或心下悸,小便不利,或不渴、身有微热,或咳者,小柴胡汤主之。”第101条:“有柴胡证,但见一证便是,不必悉具。”张仲景立小柴胡汤主治伤寒少阳证,凡邪在少阳,枢机不利,正邪交争者以和解少阳治之。而本案患者诸窍胀闷窒塞,外音不入耳,内音发不出,烦躁昏沉,寒热往来,胸胁苦满,不欲饮食,小便不利,一派邪毒壅塞,少阳枢机不利之象,故择和解良方小柴胡汤为主方,疏泄少阳,令气机调达,壅塞通利,快速清泄邪毒。

方中柴胡味苦微辛,性寒凉,轻清升散,既清透少阳半表之邪,发散郁火,又能舒畅经气郁滞,还可引诸药入肝胆经,重用为君药;黄芩性苦寒,苦可降气,寒可清热,具有清泻少阳半表半里邪热的作用,为臣药,与君药相配共奏和解少阳之功。半夏、生姜性味辛散温燥,取其辛开散结,以助柴胡疏通少阳气

机,少阳疏泄功能恢复,有助于三焦水液运行恢复正常;且半夏燥湿化痰,生姜利水消饮,进一步提高了柴胡疏散郁结于少阳的痰湿邪气之力,而痰饮水湿的祛除则更利于少阳气机的畅达;另外,半夏、生姜又能和胃降逆止呕,可兼治患者消化道症状。此四药相辅相成,柴胡外解少阳胆经之邪,黄芩内清少阳胆腑之热,里清外透,半夏助黄芩则胆胃气降,生姜助柴胡则肝脾气升,生姜又解半夏之毒,柴胡与半夏一升一降,柴胡与黄芩一出一入,升降出入,少阳气机平衡,三焦水液代谢恢复,寒热得平,痰饮得化,肿痛可通。

人参、炙甘草、大枣甘温入脾,扶助正气,使谷气化精以资气血之源,长养少阳正气,以助少阳扶正祛邪。另外,三药合力补太阴脾气,可以防止少阳之邪内传太阴。“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,虽少阳病非肝病,但肝胆相表里,少阳受邪,若抗邪不力则邪气易从阳入阴,由少阳内传太阴,故小柴胡汤用人参、甘草、大枣补太阴脾气,治中防传,预防邪气内传太阴。本案患者发病以来病情反复发作,或有减轻,旋即加重,寒热往来,邪在少阳半表半里,正气不足以抗邪外出,日益耗伤,故治疗需扶正以祛邪,并防邪气内陷,预防病情进一步发展加重。全方配伍攻补兼施、扶正祛邪,可使邪气得解、少阳得疏、上焦得通、津液得下、胃气得和。

临床上小柴胡汤应用广泛,不乏治疗风湿病的验案与药理研究。小柴胡汤对自身免疫性疾病发病机制中的T细胞、B细胞、自然杀伤细胞(NK细胞)及免疫相关细胞因子均有一定作用,对机体的免疫功能具有双向调节作用。张莹等^[17-18]研究发现小柴胡汤能够降低大鼠异常升高的血清肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL)-6及IL-10等炎症因子水平,且高剂量组疗效与雷公藤组相当。

本案患者湿热痰毒壅结经络日久,黏腻阻滞,需疏通道路并摧毁其堡垒,加苍术、厚朴以助燥湿化痰、行气除满;川芎疏散头部三阳之邪,祛风活血止痛;肝体阴而用阳,白芍配甘草酸甘化阴,养血柔肝,缓急止痛。二诊时头痛耳痛减轻,但痰多难咳,此热易清而湿难除,湿性黏腻,有形之邪壅滞阻塞,故借

胆南星能化痰、老痰之特点清热化痰,以令邪有出路。三诊时疼痛缓和且发作次数减少,但头目不清、乏力,乃邪去正伤,增加黄芪益气升阳,使清阳上达,清窍得养;祛邪务尽,加芳香辛温之细辛,走窜开窍,搜剔经络之邪。四诊时以视力听力下降,功能受损为主症,因脾胃为后天之本、气血化生之源,脾为生痰之源,肺为储痰之器,且肝开窍于目,肾开窍于耳,故加健脾益气、滋补肝肾药物,以扶正祛邪,标本兼顾。本案初诊时根据上述剧烈头痛、耳郭红肿疼痛等症状,分析认为属于慢性疾病反复发作的急性活动期,至四诊时肿痛明显减轻,进入缓解期,此时宜清补结合,徐徐调养。

回顾本案月余的诊疗时间内,患者虚实夹杂的病机即出现了由邪实为主到正虚为主的转化,进一步印证了本病邪毒为患,破坏力强,易于伤正,本虚标实的病理特点。纵观整个治疗过程,遣方用药宜首选甘凉清透不伤脾胃之品,苦寒之药随证酌加,取效即止,须时时顾护脾胃,及时培补本元,总以祛邪不伤正、扶正不留邪为要方宜。

3 结束语

RP临床发病率低,初期症状不典型,有耳鼻咽喉反复炎症表现时需考虑本病的可能,结合现代医学检查及早诊断,及早进行中西医结合治疗。西医治疗以非甾体抗炎药、糖皮质激素、免疫抑制剂为主。本例患者多年来曾应用大剂量糖皮质激素联合不同免疫抑制剂方案,吗替麦考酚酯联合环孢素、环孢素联合他克莫司等,病情控制并不理想,后改为激素、甲氨蝶呤、来氟米特联合生物制剂阿达木单抗方案,指标虽有改善但症状较重,痛苦异常。本案辨病与辨证相结合,根据主症辨证为少阳经病,证属湿热瘀毒阻络,治疗以小柴胡汤和解少阳,急性期配合清热化痰、解毒通络,缓解期加强健脾补肾,有效缓解了患者的主要症状,减少其西药用量,发挥了减毒增效的作用。治疗如本病破坏性强,邪毒伤正,本虚标实偏胜之间转化迅速者,需时时标本兼顾,密切观察,及时随证加减。

[参考文献]

[1] 顾美珍,殷善开. 复发性多软骨炎[J]. 罕见疾病杂志,

2004,11(5):39-42.

- [2] LUDVIGSSON J F, VAN VOLLENHOVEN R. Prevalence and comorbidity of relapsing polychondritis [J]. Clin Epidemiol, 2016, 30(8):361-362.
- [3] 中华医学会风湿病学分会. 复发性多软骨炎诊断和治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(7):481-483.
- [4] 陈楠,王振刚. 复发性多软骨炎病理及发病机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(3):207-211.
- [5] 武文魁,郭家亮. 早期鉴别复发性多软骨炎的意义[J]. 继续医学教育, 2019, 33(9):96-99.
- [6] 李幸福. 复发性多软骨炎诊治指南(草案)[J]. 中华风湿病学杂志, 2004, 8(4):251-253.
- [7] VITALE A, SOTA J, RIGANTE D, et al. Relapsing polychondritis: an update on pathogenesis, clinical features, diagnostic tools, and therapeutic perspectives [J]. Curr Rheumatol Rep, 2016, 18(1):3.
- [8] 段姣姣,高晋芳,张莉芸. 复发性多软骨炎的诊治进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2019, 23(5):356-360.
- [9] 李亚慧,周彩云. 清热解毒法治疗复发性多软骨炎一例[J]. 环球中医药, 2017, 10(7):891-892.
- [10] 周芳军,张镜人,杨虎天. 中医治疗复发性多软骨炎[J]. 中医杂志, 1996, 37(3):149-150.
- [11] 路志正,焦树德. 实用中医风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996:20-22.
- [12] 房定亚,张颖,杨怡坤,等. 房定亚风湿病专方专药要略[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2016:220-226.
- [13] 王鲁军. 二陈汤在痰证中的加减应用治验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(24):64-67.
- [14] 胡陟,曹济航. 中西医结合治疗耳廓复发性多软骨炎验案举隅[J]. 南京中医药大学学报, 2006, 22(2):120-121.
- [15] 金昕,汲泓. 导痰汤联合西药治疗复发性多软骨炎1例报告[J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(5):126-127.
- [16] 刘洋. 怎样辨治复发性多软骨炎[J]. 中医杂志, 2007, 48(5):472.
- [17] 张莹,周小莉,邵勤,等. 小柴胡汤对胶原诱导性关节炎大鼠的抗炎作用及机制探讨[J]. 免疫学杂志, 2015, 31(9):781-785.
- [18] 张莹,周小莉,戴敏,等. 小柴胡汤对胶原诱导性关节炎大鼠血清中IL-17、IL-23及IL-27的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(13):1391-1394.

活血祛斑丸治疗颈动脉粥样硬化斑块疗效报道

殷镜海, 殷颖

(山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014)

[摘要] 目的:探讨活血祛斑丸对颈动脉粥样硬化斑块和颈部动脉血流量的影响。方法:回顾158例颈动脉粥样硬化斑块患者颈动脉超声检查结果,根据疗程内服药情况分为对照组、西药组和中药组,对照组不服用药物,或每年间断服用中西医降脂控制斑块药物 ≤ 3 个月,西药组每年规律服用降脂控制斑块西药 ≥ 9 个月,中药组在西药组基础上加用活血祛斑丸。以1年为1个疗程,记为1例次,单侧斑块1个疗程内的变化记1频次,以频次作为统计样本。观察三组疗程前后颈动脉粥样硬化斑块变化情况及颈动脉、椎动脉血流量。结果:中药组的双侧颈动脉粥样硬化斑块长度和厚度均减少($P < 0.05$),西药组左侧颈动脉粥样硬化斑块厚度略有增加($P < 0.05$),对照组双侧颈动脉粥样硬化斑块长度和厚度均有所增加($P < 0.05$)。组间比较,治疗后西药组右侧动脉粥样硬化斑块厚度小于对照组($P < 0.05$),中药组斑块长度、厚度改变有效者最多,其次为西药组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。三组颈动脉和椎动脉血流量改变效果比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论:活血祛斑丸可有效减小颈动脉粥样硬化斑块,增加脑部供血。

[关键词] 颈动脉;动脉粥样硬化斑块;活血祛斑丸;血流量

[中图分类号] R259.431.2

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0470-05

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.019

Report on Therapeutic Effect of Huoxue Quban Pill(活血祛斑丸) on Carotid Atherosclerotic Plaque

YIN Jinghai, YIN Ying

(Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China)

Abstract Objective: To investigate the effect of Huoxue Quban Pill(活血祛斑丸) on carotid atherosclerotic plaque and the neck blood flow. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on carotid artery ultrasound of 158 patients with cervical vascular plaques. According to the medication situation during the treatment course, they were divided into the control group, the western medicine group and the traditional Chinese medicine group. The control group did not take any medication or took lipid-lowering and plaque-controlling drugs of both western and traditional Chinese medicine for no more than 3 months each year. The western medicine group took lipid-lowering and plaque-controlling western medicine regularly for no less than 9 months each year. The traditional Chinese medicine group took Huoxue Quban Pills on the basis of the treatment of the western medicine group. One year was defined as one treatment course and was recorded as one case. The changes of unilateral plaque within one course of treatment were

recorded as one frequency, and the frequency was used as the statistical sample. The changes of carotid atherosclerotic plaques and the blood flow of carotid and vertebral arteries before and after

[收稿日期] 2024-06-12

[作者简介] 殷镜海,主任医师,主要从事心脑血管病的预防研究。邮箱:563298098@qq.com。

the treatment course in the three groups were observed. **Results:** The length and thickness of bilateral carotid atherosclerotic plaques decreased in the traditional Chinese medicine group ($P<0.05$). The thickness of left carotid atherosclerotic plaques increased slightly in the western medicine group ($P<0.05$), and the length and thickness of bilateral carotid atherosclerotic plaques increased in the control group ($P<0.05$). The thickness of the right atherosclerotic plaque in the western medicine group was lower than that in the control group after treatment ($P<0.05$). The number of effective cases of plaque length and thickness change in the traditional Chinese medicine group was the greatest, followed by the western medicine group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The difference of blood flow of carotid artery and vertebral artery among the three groups was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion:** Huoxue Quban Pill can effectively reduce carotid atherosclerotic plaque and increase blood supply to the brain.

Keywords carotid artery; carotid atherosclerotic plaque; Huoxue Quban Pill; blood flow

颈动脉粥样硬化斑块是动脉粥样硬化的主要标志,也是临床心脑血管事件的独立危险因素^[1]。随着高血压、高血脂、高血糖发病率呈现逐年上升趋势,颈动脉粥样硬化斑块这一危险因素越来越受到人们的关注。中医药治疗颈动脉粥样硬化具有一定优势,临床观察发现活血祛斑丸可降脂控制斑块,为进一步明确其疗效,本研究回顾性选取158例定期检查颈动脉超声者,分析其疗程前后斑块变化情况,具体如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选取于山东中医药大学附属医院行颈动脉超声检测,显示有颈动脉粥样硬化斑块形成且定期复查的患者,两次颈动脉超声检查结果需间隔11个月以上。共纳入患者158例,按照干预方式不同分为对照组、中药组和西药组。其中男108例,女50例;最大年龄89岁,最小年龄40岁,平均(58.87±8.21)岁;无相关疾病者61例,伴发高血压者68例,冠心病者31例,糖尿病者45例,高血脂症者6例;观察时间最长13年,最短1年。1年为1个疗程,1个疗程记为1例次,单侧斑块1个疗程内的变化记1频次,158例患者共收集609例次、885频次。

对照组130例次,男90例次,女40例次,年龄最大71岁,最小49岁,平均(58.57±4.63)岁;西药组共306例次,男228例次,女78例次,年龄最大88岁,最小46岁,平均(59.68±8.60)岁;中药组共173例次,男130例次,女43例次,年龄最大82岁,最小44岁,平均(59.88±8.32)岁。三组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检查方法

①测定斑块大小。使用德国西门子AC2000和美国GE公司E95的超声诊断仪作为颈部血管超声检查仪器,参照文献[2]对颈部血管的检查方法,分别检查双侧的颈动脉血管,先测量一侧颈总动脉、颈内动脉、颈外动脉血管全程以及最厚内膜和最大斑块,内膜厚度 ≥ 1.0 mm为内膜增厚,内膜厚度 ≥ 1.5 mm则为斑块形成,斑块阻塞血管面积 $\geq 50\%$ 时,可测量血管面积狭窄率,进而判定血管狭窄的程度^[3]。②测定颈部动脉血流量。测定颈总动脉血流量,一般情况下测量部位在颈总动脉分叉近心端约2 cm处,将取样框光标尽量贴紧内膜内侧缘,选择相似频谱中最高血流速度频谱作为血流量测量频谱。如有心律不齐者可选择一个不齐周期,即从前一个心律不齐到下一个心律不齐之间所有频谱,测量血管直径后,超声仪自动显示出该动脉的血流量。在完成颈总动脉测量后,将探头尾部向身体纵轴平行方向移动,在不到达中线平行时,可观察到椎动脉在颈椎横突之间的行程,观察相对平缓的椎间椎动脉,测量该段椎动脉血管内径及血流量,然后观察椎动脉全程,尤其是起始段是否有斑块形成。

1.3 治疗方法

对照组:不服用药物,或每年间断服用中西医降脂控制斑块药物 ≤ 3 个月。

西药组:每年规律服用降脂控制斑块西药 ≥ 9 个月。

中药组:在西药组的基础上,加用活血祛斑丸,每次10 g,早晚各1次。

活血祛斑丸组成:黄芪60 g,党参20 g,麦冬

15 g,五味子9 g,丹参30 g,山楂20 g,虎杖20 g,全蝎10 g,水蛭4 g,三七粉3 g。制丸工艺:药品研细,24目过筛,搅拌均匀,水泛成丸如绿豆大小。

1.4 观察指标与疗效评价

观察指标:颈动脉超声检查疗程前后斑块的长度和厚度以及颈动脉、椎动脉血流量。

疗效评价标准:斑块的长度和厚度有所减少,血流量增加为有效;斑块长度和厚度无变化或有所增加,血流量无变化为无效。

1.5 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验,组间比较采用单因素方差分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。取 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 三组颈动脉粥样硬化斑块长度、厚度比较

中药组173例次中,左侧斑块147例次,右侧129例次;西药组306例次中,左侧斑块219例次,右侧195例次;对照组130例次中,左侧斑块97例次,右侧98例次。与治疗前相比,中药组治疗后双侧颈动脉粥样硬化斑块的长度和厚度均减小,差异有统计学意义($P<0.05$);西药组左侧斑块厚度略有增加($P<0.05$),双侧颈动脉斑块长度和右侧厚度与治疗前相比,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组双侧颈动脉

斑块长度和厚度均有所增加,差异具有统计学意义($P<0.05$)。三组组间比较,治疗前中药组与其他两组双侧颈动脉斑块长度和左侧颈动脉斑块厚度比较,差异均具有统计学意义($P<0.05$),治疗后西药组右侧颈动脉斑块厚度小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表1、表2。

2.2 三组斑块治疗疗效比较

中药组斑块长度厚度变化有效者最多,其次是西药组,各组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3、表4。

2.3 三组血流量有效例数比较

三组颈动脉、椎动脉血流量改变效果比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表5、表6。

3 讨论

动脉粥样硬化是各种心脑血管疾病的病理基础,临床上常规采用降脂药稳定或治疗颈动脉粥样硬化斑块,虽然能够通过降低低密度脂蛋白和胆固醇水平减少对动脉内膜造成的损害,但缩小斑块的作用欠佳,且有一定的不良反应^[4]。研究发现,多半控制不良的心血管疾病患者在药物剂量翻倍的情况下,胆固醇也仅能在原有基础上下降6%,而临床观察发现在应用常规剂量他汀类药物的基础上联合应用其他降脂药物可以达到满意的疗效^[5]。中医药对治疗颈动脉粥样硬化斑块有独特的优势,斑块在中医

表1 三组颈动脉粥样硬化斑块患者治疗前后左侧斑块长度、厚度比较($\bar{x} \pm s$)

mm

组别	频次	时间	长度	厚度
对照组	97	治疗前	7.536 ± 5.046	1.750 ± 0.886
		治疗后	8.674 ± 5.833*	2.021 ± 0.808*
西药组	219	治疗前	8.953 ± 5.903	1.912 ± 0.860
		治疗后	9.433 ± 5.651	2.046 ± 0.774*
中药组	147	治疗前	10.997 ± 7.199 ^{▲△}	2.166 ± 0.722 ^{▲△}
		治疗后	9.297 ± 6.264*	1.976 ± 0.836*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗前比较,[▲] $P<0.05$;与西药组治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

表2 三组颈动脉粥样硬化斑块患者治疗前后右侧斑块长度、厚度比较($\bar{x} \pm s$)

mm

组别	频次	时间	长度	厚度
对照组	98	治疗前	7.729 ± 6.485	2.098 ± 0.612
		治疗后	9.570 ± 6.595*	2.224 ± 0.811*
西药组	195	治疗前	8.726 ± 5.385	1.923 ± 0.790
		治疗后	8.942 ± 5.522	1.992 ± 0.782 [#]
中药组	129	治疗前	9.007 ± 6.555 ^{▲△}	2.277 ± 0.722
		治疗后	8.942 ± 5.521*	2.043 ± 0.916*

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,[#] $P<0.05$;与对照组治疗前比较,[▲] $P<0.05$;与西药组治疗前比较,[△] $P<0.05$ 。

表3 三组颈动脉粥样硬化斑块患者双侧斑块长度变化疗效比较

频次(占比/%)

组别	频次	有效	无效
对照组	195	80(41.0)	115(59.0)
西药组	414	185(44.7) [△]	229(55.3)
中药组	276	168(60.9) [△]	108(39.1)

注:与其他两组比较,[△] $P<0.05$ 。

表4 三组颈动脉粥样硬化斑块患者双侧斑块厚度变化疗效比较

频次(占比/%)

组别	频次	有效	无效
对照组	195	50(25.6)	145(74.4)
西药组	414	145(35.0)	269(65.0)
中药组	276	158(57.2) [△]	118(42.8)

注:与其他两组比较,[△] $P<0.05$ 。

表5 三组颈动脉粥样硬化斑块患者颈动脉血流量疗效比较

频次(占比/%)

组别	频次	有效	无效
对照组	260	121(46.5)	139(53.5)
西药组	612	287(46.9)	325(53.1)
中药组	346	180(52.0)	166(48.0)
<i>P</i> 值		<0.05	

表6 三组颈动脉粥样硬化斑块患者椎动脉血流量疗效比较

频次(占比/%)

组别	频次	有效	无效
对照组	260	115(44.2)	145(55.8)
西药组	612	290(47.4)	322(52.6)
中药组	346	186(53.8)	160(46.2)
<i>P</i> 值		<0.05	

学中虽然没有对应病名,但病因不离痰、瘀、虚之类,本研究所用活血祛斑丸中黄芪、麦冬、五味子、党参补气益阴,取义气行血亦行;丹参、山楂活血健脾;虎杖、全蝎、水蛭、三七粉祛瘀活血。现代药理学研究发现,黄芪、五味子可以通过促进胆固醇代谢起到降脂作用^[6];党参、水蛭等可以降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平^[7-8]。本研究结果显示治疗前中药组斑块较其他两组更厚更长,但治疗后斑块明显减小,且与其他两组比较差异无统计学意义,说明活血祛斑丸确有显著缩小斑块的作用。有研究表明,冠状动脉硬化程度随着颈动脉血流速度的减缓而加重^[9],本研究中三组颈动脉、椎动脉血流量增加情况比较,差异有统计学意义($P<0.05$),说明活血祛斑丸具有增加血流量的作用,进而减轻动脉粥样硬化的程度;反之,随着斑块的减小,

动脉管腔增大,相对增加了动脉血管血流量,两者相互影响,互为因果。一般而言,活血类中药和西药降脂药均有减小斑块长度和厚度的作用,但本研究西药组治疗后左侧颈动脉粥样硬化斑块厚度略有增加,可能与入组病例用药并非全是降脂药有关。综上所述,活血祛斑丸具有减小颈动脉粥样硬化斑块,促进脑部供血的作用。

流行病学研究显示,颈动脉粥样硬化的发病与年龄、性别相关^[10],本研究中,三组平均年龄和性别比例的差异无统计学意义,因此,虽然治疗前中药组斑块厚度、长度与其他两组比较存在差异,但一般资料仍有可比性,且作为基于真实世界的回顾性研究,本研究数据来源真实,尚有一定可参考性。但这确为本研究的不足之一,此外,本研究还存在样本量较少、观察指标单一等问题,将在后续研究中进一步严格设计,获得更可靠的数据支撑。(下转第480页)

·综述·

糖尿病泌汗功能异常中西医研究进展

艾鑫¹, 刘懿¹, 赵泉霖², 刘秀娟², 谷树青³

(1. 山东中医药大学, 山东 济南 250355; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014; 3. 夏津县人民医院, 山东 夏津 253299)

[摘要] 泌汗功能异常是糖尿病患者常见的并发症, 特征为下肢干燥无汗而上半身出汗增多。这种症状与糖尿病神经病变(DN)紧密相关。氧化应激在DN的发病机制中起关键作用, 由高血糖引起的代谢紊乱导致细胞线粒体损坏, 释放含氧自由基, 损害神经元。治疗策略包括西医的血糖控制和神经营养药物, 以及中医的辨证用药和特色疗法。中医治疗侧重于使用补气药和清热凉血药, 以及督阳灸和中药贴敷等方法, 强调整体调理。此外, 糖尿病泌汗功能异常有助于辅助诊断糖尿病及其并发症, 如通过汗液中的葡萄糖浓度变化来诊断糖尿病, 皮肤电导分析则有助于早期发现神经病变和糖尿病肾病。目前, 临床上对糖尿病泌汗功能异常的诊断和治疗尚不明确, 需要提高对此症状的重视, 并探索更有效的诊断和治疗方法, 以改善患者预后。参考文献41篇。

[关键词] 糖尿病泌汗功能异常; 糖尿病神经病变; 辅助诊断; 中医特色疗法; 发病机制

[中图分类号] R255.9; R587.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0257-358X(2025)04-0474-07

DOI: 10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.020

Research Progress of Traditional Chinese Medicine and Western Medicine on Abnormal Sweating Function in Diabetes Mellitus

AI Xin¹, LIU Yi¹, ZHAO Quanlin², LIU Xiujuan², GU Shuqing³

(1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China; 3. People's Hospital of Xiajin County, Xiajin 253299, China)

Abstract Abnormal sweating function is a common complication in diabetic patients, which is characterized by dryness without sweating in the lower extremities and increased sweating in the upper body. This symptom is closely related to diabetic neuropathy(DN). Oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of DN. Metabolic disorders caused by hyperglycemia lead to damage to cell mitochondria, releasing of oxygen-containing free radicals, and damage of neurons. The treatment strategies include blood glucose control and neurotrophic drugs in western medicine, as well as syndrome differentiation and medication and characteristic therapy in traditional Chinese medicine (TCM). TCM treatment focuses on the application of qi-replenishing drugs and

[收稿日期] 2024-11-23

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(编号:8230151993); 山东省自然科学基金项目(编号:ZR202103040681)

[作者简介] 艾鑫, 2022 年硕士研究生, 研究方向: 中医药防治内分泌及代谢系统疾病研究。

[通信作者] 赵泉霖, 医学博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, 主要从事中医药防治内分泌及代谢系统疾病研究。邮箱: zhaquanlin65@163.com。

heat-clearing and blood-cooling drugs, as well as Duyang moxibustion and external application of TCM, and other methods, emphasizing the overall conditioning. In addition, abnormal sweating function in diabetes can assist in the diagnosis of diabetes and its complications, such as diagnosing diabetes through changes in glucose concentration in sweat, and skin conductance analysis can help in the early detection of neuropathy and diabetic nephropathy. At present, the clinical diagnosis and treatment of diabetic abnormal sweating function are not clear and more attention should be paid to this symptoms, and more effective diagnosis and treatment methods should be explored to improve the prognosis of patients. There are 41 references.

Keywords abnormal sweating function in diabetes mellitus; diabetic neuropathy; auxiliary diagnosis; traditional Chinese medicine characteristic therapy; pathogenesis

糖尿病泌汗功能异常是糖尿病神经病变的一种,主要表现为下肢皮肤变得干燥、寒凉,甚至无法出汗,而上半身特别是面部和胸部有大量的汗液流失,是糖尿病常见的慢性并发症之一。该病具有高发、症状复杂以及难以治愈的特点。微血管皮肤血流和泌汗功能的破坏导致皮肤干燥甚或干裂、出汗减少,这些变化最终会导致溃疡、坏疽和肢体丧失等^[1]。但与本病相关的文献较少,笔者为此整理了有关糖尿病泌汗功能异常的中西医研究进展,期待对进一步研究有所裨益。

1 流行病学

根据流行病学数据预测,到2030年,全球的糖尿病病例数量可能增加10%(约有5.78亿),其中中国的糖尿病患者达到1.41亿,位于全球前列^[2]。从1991年到2000年,中华医学会糖尿病学分会对医院收治的患者进行了糖尿病相关慢性疾病的研究,通过运动、感知和自主神经系统症状来评价糖尿病神经病变,结果显示糖尿病神经病变的发生率为60%^[3]。然而,系统性收集糖尿病泌汗功能异常的流行病学数据较少,但从糖尿病的总体发病趋势来看,不难推断出糖尿病泌汗功能异常的发病率也在逐年上升。

2 病理生理及发病机制

2.1 病理生理

哺乳动物的皮肤由两个腺体组成:皮脂腺(用于保持皮肤的光泽/油性)和汗腺(用于防止皮肤干燥,从而保护皮肤免受外部因素的影响)。一般来说,汗腺有两种类型:一种是分泌性汗腺,在表皮上开放,遍布全身,尤其是手掌和脚趾;另一种是大汗液汗腺,主要分布在头皮、腋窝等特定区域。交感神经系统通过胆碱能神经纤维支配汗腺。当体温升高时,

下丘脑的传出信号传递到脊髓的中外侧细胞柱。然后无髓鞘神经纤维结合周围神经相应地激活汗腺进行排汗^[4]。

多汗症在糖尿病患者中常作为早期症状显现,这主要与神经损伤及情感状态等多元因素紧密相关。这些因素共同作用,导致神经受到刺激,进而促使乙酰胆碱的分泌量上升,在此过程中,控制汗腺的神经紧张性增强,使得汗腺对于外界刺激的分泌反应变得更为敏感,或是汗腺本身对乙酰胆碱的反应性有所提升。然而,若观察到患者出现少汗或无汗的情况,这往往是由于神经损伤程度更为严重,导致神经脉冲的传递减少,乙酰胆碱的分泌也相应降低,从而使得神经紧张性下降。与此同时,汗腺对于胆碱能物质的反应性也会减弱,可能是由于汗腺管道和汗孔的阻塞,导致汗腺无法正常反应。这些症状都提示了糖尿病患者的神经和汗腺功能可能出现了异常^[5-6]。糖尿病、神经病变和肾脏疾病患者汗腺的解剖和功能变化明显多于单纯汗腺疾病^[5]。汗腺神经纤维密度取决于糖尿病病程和水平(糖化血红蛋白是否大于8.5%)^[7],血糖整体平稳且多数在正常范围,此时的细胞处于适应状态,血糖升高则使细胞突然暴露在高血糖环境下,氧化应激过度激活而损伤神经^[8]。随着神经病变阶段的进展,汗腺神经纤维会进一步减少,由于汗腺支配神经减少,糖尿病患者的汗液量也会减少。皮肤中的汗腺也会发生一些变化,比如形态萎缩、轮廓不规则,有时甚至会在汗管中失去管腔。因此,皮肤本身及其活动受到糖尿病水平的影响^[9]。胰腺 β 细胞功能障碍是2型糖尿病发生发展的关键,早期 β 细胞功能在维持葡萄糖稳态中起关键作用,早期 β 细胞功能较低的患者手脚皮肤电导水平较低,手脚不对称率较高,研究显示,2型糖

尿病患者早期 β 细胞功能受损与泌汗功能障碍呈正相关^[10]。

2.2 发病机制

糖尿病神经病变的病因和发病机制尚未完全阐明^[11],但现有的研究普遍倾向于认为,这种病变主要是由于长期高血糖状态、氧化应激以及胰岛素信号通路的异常所引发的一系列复杂的病理生理变化导致的,这些因素相互作用,共同促进了糖尿病神经病变的发生和发展。此外,糖尿病微循环障碍可导致局部组织缺血,进而对神经元及其他细胞产生损害,并进一步诱发神经系统、神经胶质体、血管内膜细胞等多种组织的永久性破坏,也是糖尿病神经病变出现的原因之一。

2.2.1 氧化应激

当处于糖尿病状态时,葡萄糖代谢功能受阻,引发细胞线粒体的损坏,从而影响到能量ATP的产生,同时也会释放神经元内部产生的大量含氧自由基(ROS)。氧化应激增加,进一步刺激了血管壁内的内皮组织破坏,同时也降低了一氧化氮的使用效率,而过多的一氧化氮可能会产生过氧亚硝酸盐,进而损害内皮及神经元。在高血糖状态下,神经元面临解毒过量ROS的能力下降,同时ATP产生不足的双重困境,这使得轴突在高血糖环境中更加容易受到ROS介导的损伤,从而增加糖尿病神经病变的风险^[12]。

2.2.2 神经纤维的代谢性损伤

神经内膜缺血和缺氧是导致糖尿病神经病变的一个主要原因,其中一氧化氮既参与神经冲动的传导,也是血管内皮舒张因子的重要组成。糖尿病神经病变中通常存在一氧化氮合成或释放功能缺陷,导致神经血管的扩张功能减弱,使得血管更容易收缩,最终导致神经血流降低^[13]。高血糖通过多元醇途径导致神经的营养失调和变性,进而引发多种病变,包括下肢感觉神经受损等^[14]。

2.2.3 神经激素生长因子缺乏

糖尿病状态下轴突易受损已成为糖尿病神经病变研究中新的关注点,其中胰岛素作为一种重要的神经营养因子,能够促进轴突的生长。胰岛素信号通路的异常可能导致神经营养信号的缺失,抑制神经轴突的生长,并增加细胞凋亡的风险^[11]。研究指出,维生素D(VitD)参与调节神经营养因子和胶质

细胞源性神经营养因子的合成过程,VitD缺乏会导致这两种神经营养因子水平降低,从而影响神经细胞的生长、成熟和分化,阻碍神经纤维的修复再生^[15-16]。此外,VitD缺乏还可能引发微血管内皮细胞的炎症反应,导致毛细血管内皮细胞增生和通透性提高,最终导致神经细胞出现缺血缺氧,造成神经纤维损伤。

2.2.4 其他

随着对糖尿病的深入研究,其发病机制的更多可能被提出。一项研究发现,糖尿病激活颈上神经节中卫星胶质细胞上的P2Y₁₄受体,该受体介导炎症反应,从而导致自主神经损伤,研究者在通过药物抑制P2Y₁₄受体的时候,发现激活抑制铁死亡的核转录因子红系2相关因子2/谷胱甘肽过氧化物酶4(Nrf2/GPX4)通路会明显减轻相关损伤,这提示铁死亡可能参与了神经损害的病理过程^[17]。

2.3 中医认识

糖尿病泌汗功能障碍病机以阴虚为本、燥热为标,阴津亏损,燥热偏胜,内热蒸迫,阴阳失调,阴不敛阳,津液蒸腾而出^[18]。其病因多为先天禀赋不全,或后天饮食失节、七情内伤、劳累过甚等。属于中医学消渴、汗证范畴。

中医学早就对汗证有所了解。《素问·评热病论》云:“人所以汗出者,皆生于谷,谷生于精。”讲明了汗液的源头来自水谷精气。《素问·阴阳别论》指出“阳加于阴谓之汗”,表明阴阳调和充盛,不偏不正,气机通畅,则汗流有节,更是间接说明了汗证的关键病机在于阴阳失调:阳偏盛或阴偏虚,因此阳可扰动阴津而为汗证;阴偏盛或阳偏虚,则阳气失固亦可为多汗;但若外邪束表,阳气失宣或阳气郁阻则无汗。张介宾《景岳全书·汗证》亦对汗证进行了较全面的论述,指出自汗者以阳虚居多,盗汗者多为阴虚。从脏腑而言,虽《素问·宣明五气》有“五脏化液,心为汗”之说,但汗证不仅只与心有关,与肺、肝、脾、肾均有关系,如《素问·经脉别论》通过对人在惊恐、忿怒、劳累、活动或安静的情况下出汗的分析,阐明了人体排汗与五脏之间的关系:“饮食饱甚,汗出于胃;惊而夺精,汗出于心……摇体劳苦,汗出于脾。”

总结从古至今医家理论,消渴的基本病机在于阴津亏耗、燥热偏盛,阴虚为本,燥热为标。《临证指南医案·三消》明确指出:“三消一症,虽有上、中、下

之分,其实不越阴亏阳亢、津涸热淫而已。”消渴的发生,或与其特定体质有关;或为饮食不节,过食膏粱厚味,损伤脾胃,而致热郁体内之故;或情志不遂,气郁化热而致;或外感疾病日久,可以转化为此疾;或劳伤过度,脏腑精气耗损而生此病。

糖尿病属于中医学消渴范畴,其中津不上承即为“渴”,而汗证亦是人体津液代谢失调的表现。两者从症状至病因病机均密切相关。简而言之,消渴病汗证病机总归为阴阳、气血、津液以及脏腑功能失调,腠理开阖失司而致津液外泄^[18]。

3 临床表现

糖尿病泌汗功能异常表现为早期患者上半身泌汗增多,特别是面部和胸部,而在中、晚期,患者下肢远侧的皮肤表现为冰凉干燥,出汗变少,甚至无汗。部分患者出现精神紧张性出汗,甚至大汗淋漓^[19]。研究也显示,通过使用透明的防水玉米淀粉胶带对单个汗点进行详细的可视化和成像,可发现与糖尿病患者相比,健康人的平均点密度、每分钟每个腺体的平均汗液量和每分钟每平方米的平均汗液量通常更高,但差异仅在下肢显著^[20]。

4 辅助检查

泌汗功能障碍是远端小纤维神经病变中最早能够检测到的神经生理异常表现之一,传统的检测方法包括定量泌汗轴突反射检测和皮肤交感反应。定量分析神经轴突对肾上腺素能或胆碱能激动剂对皮肤离子渗透的反应,可以用来评估小神经纤维(包括支配汗腺的压迫运动纤维、支配动脉血管的血管舒缩纤维和支配附着在毛囊上的毛动肌的毛动纤维)功能完整性^[21]。典型的临床表现配合工具筛查使本病不难确诊。

评估泌汗功能障碍的金标准是表皮内神经纤维密度定量的皮肤活检,然而,皮肤活检是有创的,临床接受度不高^[10]。近年来出现的新型检测设备如Sudoscans电导分析器及神经贴片等,已被证实实际应用中的优越性能。特别是神经垫(即神经感应片)作为一种可简单有效评估糖尿病患者是否存在汗腺功能异常的手段,具备高精确性和低误差率,近年研究显示其有63.1%的有效率^[22]。神经垫由一个含有钴盐的粘合垫组成,该粘合垫附着在足底侧,并在10 min内从蓝色变为粉红色,如果没有颜色变化或蓝色与粉红色混合,则表明存在泌汗功能异常。

5 辅助诊断糖尿病及其并发症

5.1 糖尿病

汗液中的葡萄糖可用于诊断糖尿病,正常受试者血液和汗液中的葡萄糖浓度范围分别为4.90~6.90 mmol/L和0.06~0.11 mmol/L。当血糖在正常范围内升高或降低时,自主神经系统受到影响,继而影响支配汗腺的神经,导致出汗率和汗液中葡萄糖浓度发生变化^[23]。可穿戴传感器已经逐渐成为监测糖尿病的一种替代方法,可以检测血糖波动,不过由于汗液中的葡萄糖浓度相对较低,因此需要在测试前进行预处理以去除汗液中的污染^[24]。

5.2 糖尿病神经病变

泌汗功能异常是评价自主神经损害的敏感性指标,尤其是在糖尿病初期阶段,主要表现为小纤维神经受损,包括薄髓A δ 纤维和无髓C纤维,随着病情的发展,会导致大纤维神经受损。自主神经是由薄髓或无髓小神经纤维组成,因此自主神经病变可在糖尿病病程较短的患者中出现,并且常常先于躯体神经系统的症状发生,检测皮肤排汗神经功能有助于早期发现糖尿病自主神经病变。最近的一项研究表明,使用欧米诺糖尿病神经病变诊断膏贴能准确测量参与者的出汗神经功能,其颜色变化时间与心血管反应测试分数成正比,与其他各检测指标呈显著负相关(均 $P<0.01$)^[25],这意味着当病情恶化时,欧米诺膏贴的颜色变化会持续更久。欧米诺的这种时间量化特点可用于评估糖尿病自主神经病变的严重程度。同时,美国临床内分泌医师协会指南认为,对于糖尿病周围神经病变(DPN)的早期筛选可以通过汗腺神经功能检测的方式实现^[26]。

5.3 糖尿病肾病(DKD)

泌汗功能障碍的患者更容易合并肾脏病变,而DKD和DPN都是糖尿病微血管并发症,它们的发病机制和发展过程有相似之处^[27]。肾功能衰竭时,通过肾脏排出的尿素减少,尿素转运蛋白(UT)和水通道蛋白-5(AQP5)的膜蛋白在汗腺膜上的表达发生了变化,使富含尿素的浓缩汗液排出体外,以尿毒霜的形式沉积在皮肤表面。尿素的大量增加抑制了汗液中氯化钠提供的导电性,因此,在肾功能不全的情况下,皮肤电导会明显下降,通过皮肤电活动对不同类型的外部刺激和刺激持续时间的反应,可以对早期糖尿病肾病进行诊断^[4]。

6 治疗

由于神经病变确诊较晚,且随着年龄增加、机体代谢稳态发生变化,严格的血糖控制只能有限地延缓1型糖尿病神经病变进展,而对2型糖尿病患者没有或只有很小的益处^[28],因此,临床上应着眼于其发病机制及症状性治疗。

6.1 西医疗疗

首先要控制血糖,根据血糖水平制定个性化的降糖方案以减少血糖波动。其次,甲基维生素B₁、肌醇等具有营养神经的作用,能促进神经细胞的再生;前列腺素和磷酸二酯酶抑制剂可以扩张微血管、促进神经微循环、增强对损伤神经细胞的供血,提高内膜血流量; α -硫辛酸具有抗氧化应激的作用;以依帕司他为代表的醛糖还原酶抑制剂可通过抑制多元醇通路异常,来改善代谢紊乱及神经传导速率。另外,对于出汗过多者,可以在医生指导下服用抗胆碱药物。

6.2 中医治疗

中医治疗以辨证论治、燮理阴阳为原则。本病病位虽在皮肤,却是体内脏腑功能失调的表现,属于本虚标实、虚实夹杂之证。虚者以气虚、阴虚为主,实者以痰湿、瘀血为主,临证需掌握全局,辨证施治^[18];湿热内蕴,则清热利湿,可选用三仁汤;气阴两虚,则益气养阴,方选玉屏风散合参芪地黄汤加减;阴虚火旺,则滋阴清热,可选当归六黄汤加减;痰瘀阻络者出汗特点为偏身汗出,伴有肢体刺疼,治疗当以活血通络,方用血府逐瘀汤加减。

从中药方面来说,不论是历代医家的经验之谈,还是现代药理学研究,均证实如黄芪、生地黄、牡蛎、五味子等常用补气药和清热凉血药,对于治疗糖尿病泌汗功能异常有良效^[29]。例如,黄芪皂苷IV能增强神经组织谷胱甘肽过氧化物酶活性,并能降低红细胞及神经细胞中糖基化终末产物的累积^[30]。

中医辨证方法多样,古往今来,医家从不同角度辨证糖尿病泌汗功能异常取得良效。

6.2.1 从六经论治

赵晓丽等^[31]从六经论治本病,认为与普通外感疾病的六经传变相异,消渴病为内因,先从阳明燥热逐渐发展至少阳枢机不利,最终使营卫不和,进而发展为太阳病,病位在“太阳之表”,其基本病机为“太

阳营卫不和”。多食肥甘厚味,津液、水谷壅塞中焦而见中满内热,阳明热盛,治当以苦寒直折,方用黄连类方,以黄连为主药,配伍黄芩或瓜蒌等^[32]。研究显示,黄芩-黄连药对可以通过减少低糖刺激下的胰岛素分泌,增加高糖刺激下的胰岛素分泌来调控胰岛 β 细胞甜味受体通路,达到改善胰岛素分泌紊乱的目的,代表方有葛根芩连汤、大黄黄连泻心汤等^[33]。少阳之枢不通则阳气无以升发,三焦之气壅滞,进而导致五脏六腑气血失和,一身水液代谢失常,方选小柴胡汤及柴胡类方以恢复阴阳之平衡、六经之开阖枢功能^[34]。太阳主一身之表,统摄体表营卫二气,当太阳受邪,营卫不和,卫气不能固护肌表,腠理开阖无度则营阴外泄、汗液妄出,宜以桂枝汤为基础方加减化裁调和营卫^[35]。

6.2.2 从瘀论治

瘀血在糖尿病泌汗异常中兼有双重意义,既可以作为病因,也可以作为病理产物,瘀血内阻贯穿于糖尿病的各个阶段^[36]。王清任提出以活血化瘀法治汗证,在《医林改错》中指出:“竟有用补气、固表、滋阴、降火,服之下效……用血府逐瘀汤,一两付而汗止。”高思华在多年的临床实践中,总结出“热郁于内,瘀阻于络,气机升降不畅”的病机,并在此基础上提出了“宣泄郁热、升清降浊、气血同调”的治法,运用升降散治疗本病^[37]。现代药理研究发现,升降散具有明显的抗炎、抗胰岛素抵抗、提高胰岛素的利用率等作用^[38]。

6.2.3 从肾论治

明代李中梓言:“心之所藏,在内者为血……而肾主五液,故汗症未有不由心肾虚而得者。”可见,汗证与心、肾关系最为密切,不可见汗止汗而不识其本。且久病及肾,从肾论治,所谓治病求本。有学者主张“重用熟地黄,久服填肾精”,并认为糖尿病在无并发症的早期阶段,其核心病机为阴虚燥热,火热之邪耗损阴精,而肾为先天之本,主藏阴精,长期不愈必导致命门阴精亏损加重,肾精亏损则肾气、肾阴、肾阳化生乏源,肾脏气化代谢功能严重下降,三焦气化失调,则汗之排泄异常^[39]。治宜补肾涩精、通调三焦,方选水陆二仙丹合三仁汤加减。

6.2.4 中医外治法

针对消渴久病,正气耗伤,阳失其密,不能敛阴,

汗液妄泄者,有学者主张于督脉和两侧的足太阳膀胱经腰背循行之处施以督阳灸以补阳气^[40]。中药贴敷、耳穴压豆、穴位注射等中医特色疗法在本病的临床治疗中均取得肯定疗效^[41],减少了患者长期服药的痛苦。

7 结束语

糖尿病泌汗功能异常不仅降低了患者的生活质量,且后续的并发症更是严重影响了患者的生命健康。临床上对于糖尿病泌汗功能异常并没有明确的诊断与治疗方案,只能从症状入手,对症治疗。这说明糖尿病泌汗功能异常的危险性被忽视了,未来应提高对该病的重视程度,减少其带来的不良反应。另外,糖尿病泌汗功能在辅助诊断糖尿病及其并发症上发挥着重要作用,未来如何利用其更好地及早诊断糖尿病并发症值得深入研究。

[参考文献]

- [1] VINIK A I, MASER R E, MITCHELL B D, et al. Diabetic autonomic neuropathy [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1553-1579.
- [2] SAEEDI P, PETERSOHN I, SALPEA P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843.
- [3] 毕艳. 中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(8): 467-469.
- [4] SINGARAM S, RAMAKRISHNAN K, SELVAM J, et al. Sweat gland morphology and physiology in diabetes, neuropathy, and nephropathy: a review [J]. *Arch Physiol Biochem*, 2024, 130(4): 437-451.
- [5] ISHIBASHI F, KOJIMA R, KAWASAKI A, et al. Correlation between sudomotor function, sweat gland duct size and corneal nerve fiber pathology in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *J Diabetes Investig*, 2014, 5(5): 588-596.
- [6] SHIVAPRASAD C, AMIT G, ANISH K, et al. Clinical correlates of sudomotor dysfunction in patients with type 2 diabetes and peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139: 188-194.
- [7] EBENEZER G, POLYDEFKIS M. Epidermal innervation in diabetes [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 126: 261-274.
- [8] 孙晶, 曹白露, 李柯, 等. 2型糖尿病患者血糖波动与泌汗功能的相关性[J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(7): 476-481.
- [9] SUGIYAMA M, SUZUKI Y, NEMOTO H, et al. Morphological alterations of the eccrine sweat apparatus in amputated feet from diabetes mellitus patients [J]. *Showa Univ J Med Sci*, 2015, 27(2): 93-102.
- [10] CAO B L, YAO Y, XU Y X, et al. The relationship between β -cell function indices and sudomotor function in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2021, 129(8): 553-559.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会神经并发症学组. 糖尿病神经病变诊治专家共识(2021年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(6): 540-557.
- [12] YARIBEYGI H, SATHYAPALAN T, ATKIN S L, et al. Molecular mechanisms linking oxidative stress and diabetes mellitus [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 8609213.
- [13] 柳刚, 韩杰, 陈丽. 一氧化氮与糖尿病神经病变 [J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2001, 21(6): 302-304.
- [14] 刘红坊, 徐丁洁. 中医药治疗糖尿病泌汗异常 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(19): 150-152.
- [15] 杨晓瑞, 向茜. 维生素D在2型糖尿病周围神经病变中的作用机制 [J]. *中华肥胖与代谢病电子杂志*, 2019, 5(2): 100-103.
- [16] OH Y S. Bioactive compounds and their neuroprotective effects in diabetic complications [J]. *Nutrients*, 2016, 8(8): 472.
- [17] TANG G, PI L Z, GUO H M, et al. Naringin relieves diabetic cardiac autonomic neuropathy mediated by P2Y14 receptor in superior cervical ganglion [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 873090.
- [18] 徐翔, 倪青. 糖尿病泌汗异常辨治体会 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(10): 900-901, 912.
- [19] 李显筑, 郭力, 王丹, 等. 糖尿病泌汗异常中医诊疗标准 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2011, 6(3): 274-276.
- [20] PROVITERA V, NOLANO M, CAPORASO G, et al. Evaluation of sudomotor function in diabetes using the dynamic sweat test [J]. *Neurology*, 2010, 74(1): 50-56.
- [21] HIJAZI M M, BUCHMANN S J, SEDGHI A, et al. Assessment of cutaneous axon-reflex responses to evaluate functional integrity of autonomic small nerve fibers [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(7): 1685-1696.
- [22] DE AZEVEDO VIEIRA A R S, PORTO-DANTAS L B, DO PRADO ROMANIF A, et al. Autonomic neuropathic symptoms in patients with diabetes: practical tools for screening in daily routine [J]. *Diabetol Metab*

- Syndr, 2023, 15(1):83.
- [23] BRUEN D, DELANEY C, FLOREA L, et al. Glucose sensing for diabetes monitoring: recent developments [J]. *Sensors*(Basel), 2017, 17(8):1866.
- [24] SEMPIONATTO J R, MOON J M, WANG J. Touch-based fingertip blood-free reliable glucose monitoring: personalized data processing for predicting blood glucose concentrations [J]. *ACS Sens*, 2021, 6(5):1875-1883.
- [25] 沈洁, 曹瑛, 陈志, 等. 排汗神经功能检测在2型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(1):46-49.
- [26] SZTANEK F, BALOGH B, MOLNÁR Á, et al. Diabetic neuropathy and other diabetic complications at the diabetic neuropathy center of the university of Debrecen [J]. *Orv Hetil*, 2020, 161(30):1243-1251.
- [27] 周善磊, 章诗琪, 邓大同. 利用泌汗功能筛查2型糖尿病患者肾脏病变[J]. *安徽医科大学学报*, 2020, 55(7):1107-1110.
- [28] 沈雯琦, 谢淑婷, 刘芳. 糖尿病神经病变:关注小纤维病变[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(3):201-204.
- [29] 尹佳伟. 基于数据挖掘探讨中药治疗糖尿病泌汗异常的用药规律[D]. 天津:天津中医药大学, 2022.
- [30] 刁元元, 李玉梅, 李晓文, 等. 黄芪抗糖尿病并发症的研究进展[J]. *中国比较医学杂志*, 2021, 31(4):123-128.
- [31] 赵晓丽, 吴深涛. 浅议六经辨治糖尿病泌汗异常[J]. *天津中医药*, 2022, 39(6):767-770.
- [32] 李湛, 王磊, 曹灵勇, 等. 经方“四期六经”辨治2型糖尿病[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(1):191-195.
- [33] 李涵艺, 李杰, 陆荣欣, 等. 黄芩-黄连调控 β 细胞甜味受体通路对胰岛素分泌紊乱的改善作用[J]. *中成药*, 2024, 46(5):1652-1657.
- [34] 布天杰, 朱力立, 倪青. 基于“调枢和胃”理论探讨2型糖尿病的诊疗思路[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(4):50-53.
- [35] 罗嘉欣, 刘敏. 从阴阳六经辨治糖尿病汗出异常[J]. *山东中医杂志*, 2022, 41(9):934-937, 960.
- [36] 计焯, 倪炎炎, 倪青. 从痰论治糖尿病泌汗异常[J]. *北京中医药*, 2022, 41(7):766-768.
- [37] 白薇, 暴雪丽, 张文华, 等. 高思华应用升降散治疗糖尿病泌汗异常经验[J]. *山东中医杂志*, 2021, 40(9):977-980.
- [38] 孙晓泽, 杜芬芬, 刘爱华. 升降散对DM大鼠肠道菌群结构变化及炎症因子的影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(8):135-137.
- [39] 董昭熙, 史扬, 宿家铭, 等. 从肾论治糖尿病自主神经病变验案3则[J]. *江苏中医药*, 2023, 55(6):58-61.
- [40] 姚晓文, 张耀庭, 林家坤. 从阳辨治糖尿病自主神经病变汗证经验[J]. *中国针灸*, 2018, 38(9):934-935.
- [41] 王志强, 岳瑞文, 何孟霞. 中医药治疗消渴病汗症研究进展[J]. *云南中医中药杂志*, 2019, 40(5):81-84.

(上接第473页)

[参考文献]

- [1] 刘傲亚, 余振球, 王文化, 等. 高血压病患者颈动脉粥样硬化与血压变异的相关性[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(6):484-487.
- [2] 董唐杰, 董宝玮. 腹部和外周血管彩色多普勒诊断学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 1999:26-55.
- [3] 殷镜海, 郑兰英, 刘斌. 颈总动脉超声检查的临床意义[J]. *中国中西医结合影像学杂志*, 2007, 5(1):35-37.
- [4] FARNIER M. Combination therapy with an HMG-CoA reductase inhibitor and a fibric acid derivative: a critical review of potential benefits and drawbacks [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, 3(3):169-178.
- [5] 于晓东, 杨飞云, 刘美霞. 中西降脂药物治疗动脉粥样硬化研究的现状[J]. *心血管康复医学杂志*, 2022, 31(3):387-391.
- [6] 杨波, 许智莹, 林程程, 等. 五味子、黄芪混合多糖对大鼠高脂血症的降脂作用[J]. *食品工业科技*, 2020, 41(16):314-317, 325.
- [7] 徐红. 党参合剂降血脂作用实验研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2015, 39(1):84-85.
- [8] 潘雪, 马端鑫, 李燕, 等. 水蛭药理作用的研究进展[J]. *中国民族民间医药*, 2015, 24(14):24-25.
- [9] 胡钱国, 朱凌波. 颈动脉血流速度与冠状动脉硬化程度的相关性研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2022, 33(12):1813-1815.
- [10] 梁肖玉, 戴颖仪, 张竹, 等. 广州社区居民颈动脉病变流行状况及相关因素分析[J]. *广东医学*, 2020, 41(24):2545-2549.

中医药靶向调控PI3K/Akt信号通路治疗非酒精性脂肪性肝病研究进展

马紫慧,张思宁,张晓蕾,马国海,商洪涛

(南京中医药大学附属医院,江苏 南京 210029)

[摘要] 非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种常见的代谢紊乱性肝病,其发病机制涉及肝脏胰岛素抵抗、炎症反应、氧化应激、细胞自噬异常等多方面。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/Akt信号通路是细胞内重要的信号传导通路,参与多种生物学过程。现有研究表明,PI3K/Akt信号通路能够多层次、多途径、多靶点影响NAFLD病情进展。中医药通过靶向调控PI3K/Akt信号通路,可以改善NAFLD胰岛素抵抗及糖脂代谢、缓解炎症、减轻氧化应激、调控自噬,从而有效改善肝脏脂质沉积等病理变化,防治NAFLD。参考文献61篇。

[关键词] 中医药;磷脂酰肌醇3激酶;PI3K/Akt信号通路;非酒精性脂肪性肝病;胰岛素抵抗;炎症反应;氧化应激;细胞自噬

[中图分类号] R259.755

[文献标志码] A

[文章编号] 0257-358X(2025)04-0481-08

DOI:10.16295/j.cnki.0257-358x.2025.04.021

Research Progress of Traditional Chinese Medicine Targeted Regulation of PI3K/Akt Signaling Pathway in Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

MA Zihui,ZHANG Sining,ZHANG Xiaolei,MA Guohai,SHANG Hongtao

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

Abstract Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a prevalent metabolic disorder. Its pathogenesis involves liver insulin resistance, inflammatory responses, oxidative stress, and dysregulated autophagy, etc. The phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K)/Akt signaling pathway serves as a critical intracellular signaling pathway involved in a variety of biological processes. Current researches have indicated that the PI3K/Akt signaling pathway can affect the progression of NAFLD at multiple levels, through multiple pathways and multiple targets. Through targeted regulation of PI3K/Akt signaling pathway, traditional Chinese medicine can improve insulin resistance, improve glucose and lipid metabolism, relieve inflammation, alleviate oxidative stress, and regulate autophagy. Consequently, it effectively reduces liver lipid accumulation and other pathological changes, offering prevention and treatment of NAFLD. There are 61 references.

Keywords traditional Chinese medicine; phosphatidyl inositol 3-kinase; PI3K/Akt signaling pathway; non-alcoholic fatty liver disease; insulin resistance; inflammatory response; oxidative stress; autophagy

[收稿日期] 2024-08-17

[基金项目] 江苏省中医院科技创新项目(编号:Y22067)

[作者简介] 马紫慧,2022级硕士研究生,研究方向:脾胃病的中医临床研究。

[通信作者] 商洪涛,主任医师,主要从事中医脾胃病理论与临床研究,亚健康状态的中医体质调理。邮箱:554053849@qq.com。

非酒精性脂肪性肝病(NAFLD)是一种除外酒精和其他明确的肝脏损伤因素所致的以肝细胞内脂肪过度沉积为主要特征的代谢紊乱性肝病,其病理特

征是弥漫性肝细胞大泡性脂肪变^[1]。NAFLD全球患病率为38.77%,其中欧洲地区为55.33%,亚洲地区为36.31%^[2]。NAFLD成为肝硬化、终末期肝病及原发性肝癌的主要原因之一,这进一步加剧医疗及社会经济负担,因此亟待寻找新的治疗靶点和药物。

目前较为公认的NAFLD的发病机制包括胰岛素抵抗、脂质在肝脏中的积聚导致的脂毒性、氧化应激和炎症反应等^[3]。磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/Akt信号通路在胰岛素、生长因子等作用下被激活,进而调节葡萄糖、脂质代谢及蛋白质合成等关键代谢过程,也调控细胞凋亡、自噬、存活和增殖等过程,在NAFLD发病过程中发挥重要作用。本文从PI3K/Akt信号通路调控NAFLD的作用机制及中药通过PI3K/Akt信号通路干预NAFLD的研究两方面进行综述,以期对NAFLD的治疗及新药研发提供思路。

1 PI3K/Akt信号通路概述

PI3K/Akt通路在调节肝脏组织糖脂代谢、胰岛素抵抗、氧化应激、炎症应激、细胞自噬等方面具有重要作用。近年来中医药靶向调控PI3K/Akt通路治疗NAFLD被认为是一种很有前途的方法^[4]。

PI3K具有丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)激酶和磷脂酰肌醇激酶活性,根据结构和功能分为3类,I类PI3K研究最为广泛,为异源二聚体,它由p110催化亚基和p85调节亚基组成。p85调节亚基有SH2和SH3两个结构域,SH2结构域结合活化的生长因子与其受体酪氨酸激酶受体(PTK)或多种细胞因子受体胞内段磷酸酪氨酸残基可募集活化PI3K。活化的PI3K可催化磷脂酰肌醇二磷酸羟基化产生磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)。而PIP3是重要的第二信使,可以促进具有PH结构域的磷酸肌醇依赖性激酶-1(PDK1)和Akt募集到细胞膜处。

Akt是一类Ser/Thr特异性蛋白激酶。Akt的Ser473和Thr308位点被PDK1以PIP3依赖的方式部分催化磷酸化,而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTORC)也发挥了使Akt的Ser473和Thr308位点催化磷酸化的功能,至此Akt被完全活化。活化的Akt可以进一步磷酸化激活其下游因子从而发挥对细胞增殖、分化、凋亡等的调节作用。肿瘤抑制因子磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)通过去磷酸化PI3K激活产生的第二信使PIP3来抑制Akt信号传导,从而负向调控PI3K/Akt信号通路。

2 PI3K/Akt调控NAFLD的作用机制

2.1 调控胰岛素抵抗

胰岛素抵抗是指一定水平的胰岛素情况下,机体靶组织对胰岛素介导的葡萄糖摄取和利用减弱、受损或丧失。肝脏选择性胰岛素抵抗是NAFLD发生发展的中心环节。胰岛素抵抗与肝脏脂质沉积密切相关,并且存在恶性循环^[5]。

PI3K/Akt调控胰岛素信号并参与体内糖脂代谢机制。正常情况下,胰岛素与胰岛素受体结合使得胰岛素受体底物蛋白(IRS)上的酪氨酸残基磷酸化,激活PI3K/Akt,以调节糖原合成酶激酶-3(GSK-3)、mTORC、葡萄糖转运蛋白4(GLUT4)、叉头框蛋白O1(FOXO1)等下游分子,从而影响糖脂代谢。而在病理状态下,IRS功能失调会导致胰岛素抵抗。PI3K/Akt途径中的任何缺陷以及下游分子都可能导致胰岛素抵抗和脂质稳态受损。研究显示肌醇六磷酸激酶1(IP6K1)具有抑制Akt信号传导的能力,而IP6K1基因敲除小鼠表现出增加的胰岛素敏感性和肥胖抵抗力^[6]。游离脂肪酸(FFA)过多堆积于肝细胞也会导致胰岛素抵抗,FFA的过度释放会触发促炎因子的产生,从而激活各种激酶,抑制胰岛素信号传导并促进NAFLD。以上提示PI3K/Akt通路可以通过调控胰岛素抵抗影响NAFLD进展。

2.2 调节炎症反应

慢性、持续性、低度非特异性炎症是NAFLD进展的重要病理学特征,且非酒精性脂肪性肝炎(NASH)是一种坏死性炎症反应^[7]。氧化应激、内质网应激、线粒体功能障碍、肝脏脂肪堆积、胰岛素抵抗均可引起炎症反应,研究发现NAFLD发生发展主要与核因子 κ B(NF- κ B)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)两条通路介导的炎症相关。近年来,有研究表明,I类PI3K在白细胞中高度表达,其在炎症部位先天免疫细胞的募集和激活中起重要作用^[8]。PI3K/Akt可以调控其下游蛋白mTOR、FOXO3或串联mTOR、NF- κ B、Toll样受体4(TLR4)等通路介导炎症发应^[9-11]。

PI3K/Akt通路还可以激活诱导抗炎细胞因子表达,从而促进巨噬细胞极化为M2样表型,利于组织修复和炎症消退,反之,抑制PI3K/Akt通路可以促进巨噬细胞极化为M1样表型,加重炎症反应,加剧肝损伤^[12]。此外,血小板衍生生长因子(PDGF)、血管内皮生长因子(VEGF)和转化生长因子通过与巨

噬细胞和其他免疫细胞以及肝细胞和内皮细胞的旁分泌相互作用激活PI3K/Akt通路,调控肝脏炎症反应^[13-14]。以上皆说明PI3K/Akt通路调控炎症反应是NAFLD发病与防治机制之一。

2.3 调控氧化应激

氧化应激指的是活性氧(ROS)的产生与抗氧化系统清除的不平衡,这种不平衡会对肝细胞造成损伤^[15]。在NAFLD的“多重打击学说”中,氧化应激起着核心作用,被认为是与NAFLD肝细胞损伤相关的重要因素。线粒体功能障碍、过氧化物酶体、内质网应激与氧化应激之间相互串扰。有研究显示,在高脂饮食诱导的NASH小鼠模型中,Akt通路的激活阻止了氧化应激损伤,并作为聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARR)的下游进一步保持线粒体稳态^[16]。另外,PTEN可以负向调控PI3K/Akt下游靶标,用药物抑制剂VO-OHpic抑制PTEN会导致肝细胞系中ROS产生和基因组损伤增加,同时动物实验显示,敲除PTEN的高脂饮食小鼠氧化应激水平增加,结果表明PTEN参与氧化应激和基因组损伤^[17]。反之,ROS也可以通过PI3K/Akt活化核因子红系2相关因子2(Nrf2)通路对抗细胞氧化应激^[18]。以上说明PI3K/Akt通路可以通过调控氧化应激从而干预NAFLD病情进展。

2.4 调控自噬

细胞自噬是维持细胞和生物体稳态的一种高度保守的自身消化代谢过程。根据其降解产物是否具有特异性,将其分为选择性自噬、非选择性自噬。目前关于哺乳动物非选择性自噬的研究较少,选择性自噬包括线粒体自噬、内质网自噬、脂噬等,在NAFLD的研究中涉及相对较多。线粒体自噬和内质网自噬是影响NAFLD的不同独立事件^[19],脂噬通过调节细胞内脂质稳态及肝细胞脂肪代谢从而影响NAFLD^[20]。

研究显示,在正常状态下,肝脏的基线自噬水平高于其他器官^[21],并且基础肝自噬表现出与机体营养状态波动相协调的节律行为,以保护肝细胞免受损伤和细胞死亡^[22]。在病理状态下,细胞自噬缺乏或功能紊乱可以影响肝细胞稳态及糖脂代谢稳态,并且与炎症密切相关,这都影响着NAFLD的发生发展。自噬不足或者过度自噬都会影响细胞修复,进而导致细胞凋亡。研究显示,在NAFLD中自噬小体标记物微管相关蛋白轻链3-II(LC3-II)和自噬底

物P62增加,这说明在NAFLD中自噬通量下降,而当自噬通量恢复后,NAFLD肝脏脂质沉积得以改善^[23]。细胞自噬缺乏或功能紊乱影响NAFLD的发生发展,并且大部分研究也证实自噬可以作为预防NAFLD的防御机制^[24-27]。

NAFLD的发生与这种自噬平衡的破坏有关,其中PI3K/Akt通路起着重要作用。首先PI3K/Akt下游mTOR是调节自噬的核心枢纽,不同的上游信号通路可以通过调节mTOR相应地抑制或增强自噬水平。抑制PI3K/Akt/mTOR通路可以诱导自噬与凋亡,可见,PI3K/Akt通路可以通过调控自噬通路从而调控NAFLD。

3 中药调控PI3K/Akt信号通路防治NAFLD

基于上述各种细胞代谢途径,中药单体、中药提取物、中药复方通过PI3K/Akt通路治疗NAFLD的研究现状如下。

3.1 缓解胰岛素抵抗及改善糖脂代谢

青钱柳中的三萜酸成分能够使NAFLD小鼠和棕榈酸(PA)诱导的脂肪肝HepG2细胞中的PI3K、Akt和GSK3 β 磷酸化降低,IRS的酪氨酸磷酸化水平升高^[28],这显示青钱柳中的三萜酸成分能够通过PI3K/Akt/GSK3 β 途径减弱胰岛素抵抗和肝脏脂肪变性,从而缓解NAFLD。

姜黄素和白藜芦醇两者联合在缓解NAFLD上表现出协同作用^[29],在NAFLD大鼠和脂肪肝HepG2细胞中,PI3K、mTOR、信号转导及转录活化因子-3(STAT-3)、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)和VEGF的mRNA、蛋白质表达上调,这意味着两者联合能够通过上调PI3K/Akt/mTOR和HIF-1 α 信号通路降低血脂并减轻肝脂肪变性。鸢尾素能够激活高脂饮食小鼠和PA处理MIN6细胞的PI3K/Akt/FOXO1胰岛素信号通路缓解胰岛素抵抗,并且抑制TLR4/NF- κ B炎症信号通路发挥抗炎作用^[30]。丹栀调脂汤从丹栀逍遥散加减化裁而来,具有疏肝解郁、清热化湿之功。刘玉玉等^[31]研究发现丹栀调脂汤能够降低MAFLD大鼠肝脏组织中血脂水平,改善葡萄糖、胰岛素水平及胰岛素抵抗指数,升高磷酸化PI3K(p-PI3K)、磷酸化Akt(p-Akt)、磷酸化FOXO1(p-FOXO1)水平,并呈现剂量依赖性。这说明丹栀调脂汤激活PI3K/Akt/FOXO1信号通路改善胰岛素抵抗缓解MAFLD。祛痰活血方是孙同郊自拟方,由黄芩、柴胡、姜半夏、陈

皮、茯苓、薏苡仁、泽泻、郁金、丹参、决明子、生山楂组成,具有祛痰活血之效,曾勇等^[32]研究发现祛痰活血方在改善糖脂代谢的同时,能够降低NAFLD大鼠肝脏组织中IRS-1表达,降低p-PI3K、p-Akt、mTORC1蛋白表达。

另外,大部分相关研究指出中药可以靶向调节PI3K/Akt信号通路,从而改善糖脂代谢。Liang等^[33]通过动物实验和体外细胞实验验证,毛细青蒿的水提取物能够促进NAFLD小鼠肝脏和HepG2细胞中PI3K/Akt和腺苷一磷酸活化蛋白激酶(AMPK)磷酸化,并且抑制固醇激素调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)的表达,降低肝细胞中脂肪酸合成和甘油三酯水平,从而改善NAFLD。玉米须水提取物通过降低高脂饮食喂养构建的NAFLD大鼠肝脏内Akt、mTOR表达及Akt磷酸化,减少肝细胞内脂肪堆积^[34]。李晨驰^[35]研究发现蓝莓花青素能够减少NAFLD小鼠及NAFLD细胞的p-PI3K、PI3K、p-Akt蛋白、脂滴包被蛋白5(Plin5)mRNA及蛋白表达,通过抑制PI3K/Akt信号通路减少细胞内脂滴沉积。韩萧萧^[36]研究显示,在高脂饮食联合四氯化碳诱导的NAFLD小鼠中,齐墩果酸衍生物能够降低小鼠肝组织PI3K、p-PI3K、p-Akt、FOXO1 mRNA及蛋白表达,这说明齐墩果酸衍生物通过调控PI3K/Akt信号通路进而调控甘油三酯合成。

陆雪萍等^[37]发现参苓白术散减少高脂饲料造模的NAFLD小鼠肝脏脂质蓄积的同时,可以降低PI3K p85 α 、PTEN蛋白及mRNA的表达,这表明参苓白术散可以通过抑制PI3K/Akt通路发挥治疗NAFLD的作用。渗湿降浊方为医家经验方,由苍术、茯苓、柴胡、法半夏、枳实、厚朴、滑石、通草、三七、赤芍、茜草、楮实子组成,主要功效为健脾化湿,该方可以降低NAFLD大鼠肝脏组织中与脂质合成或摄取相关物质如脂肪酸合成酶(FAS)、SREBP-1C的mRNA表达,并升高p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt水平^[38]。

3.2 发挥抗炎作用

甘草素是从甘草中提取的黄酮类化学物,Bao等^[39]研究发现甘草素能降低高脂饮食诱导的NAFLD小鼠血脂水平,同时改善腹膜内葡萄糖耐量试验(IPGTT)、胰岛素耐量试验(IPITT)和胰岛素抵抗稳态模型评估(HOMA-IR)结果,并且能够升高p-PI3K、p-Akt水平,降低促炎因子的血清学水平,改善脂质沉积,从而治疗NAFLD。人参皂苷不仅可以

改善短链脂肪酸的丰度,也可以抑制PI3K/Akt信号通路发挥抗炎作用干预NAFLD^[40]。银杏内酯B能够降低高脂高糖饮食构建的NAFLD大鼠肝脏组织的PI3K、p-Akt、细胞凋亡调节因子(BAX)、白细胞介素(IL)-1、IL-6和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,升高凋亡基因B细胞淋巴瘤因子-2(Bcl-2)的表达^[41],这提示银杏内酯B能够通过抑制炎症反应、保护线粒体功能治疗NAFLD。山茱萸属环烯醚萜通过抑制NF- κ B信号通路、增强PI3K/Akt信号通路,发挥改善胰岛素抵抗、抑制炎症反应和减轻氧化应激的作用,进而缓解NAFLD合并2型糖尿病病情^[42]。虎杖能够激活高脂饮食诱导的NAFLD小鼠肝脏组织PI3K/Akt信号通路,减轻胰岛素抵抗,并且能够抑制NF- κ B通路从而减少炎症因子的产生发挥抑制炎症反应的作用^[43]。陈萍等^[44]发现岩黄连总碱能够上调高脂饮食和高糖饮水诱导构建的MAFLD小鼠肝组织p-AMPK、p-PI3K、p-Akt蛋白表达,提示岩黄连总碱能够通过激活mTOR/PI3K/Akt信号通路,减少肝脏脂质沉积。延胡索总生物碱能够激活肝脏PI3K/Akt信号通路、抑制肝脏TLR4/NF- κ B信号通路减轻炎症,减少肝脏脂质积累,从而缓解病情^[45]。

丹菱片(丹参、瓜蒌、郁金、赤芍、川芎、泽泻、葛根、黄芪、骨碎补、薤白)化痰消瘀以治NAFLD,临床疗效显著,研究发现其能降低NAFLD小鼠炎症因子TNF- α 、IL-6水平,升高PI3K、p-Akt蛋白水平,降低炎症通路相关蛋白如TNF受体关联因子2(TRAF2)、磷酸 κ B抑制因子激酶(p-IKK)、NF- κ B水平^[46]。提示丹菱片治疗NAFLD的机制可能是通过激活PI3K/Akt信号通路抑制炎症通路途径。九转黄精丸由黄精、当归两味组成,主要功效是补血益气。王涛等^[47]以白藜芦醇为阳性对照,通过动物实验验证九转黄精丸能够降低MAFLD大鼠肝脏组织中炎症通路相关蛋白比值,升高PI3K、Akt蛋白水平。

3.3 抵抗氧化应激

Fan等^[48]关于黄芩素的研究表明,高脂饮食诱导的NAFLD大鼠肝脏组织中抗氧化因子Nrf2、血红素加氧酶-1(HO-1)蛋白增加,同时PI3K、Akt蛋白水平增加,这提示黄芩素能够通过激活PI3K/Akt信号通路调控氧化应激通路发挥抗氧化作用。Wu等^[49]研究显示,姜黄素能够通过抑制NF- κ B和PI3K/Akt/HIF-1 α 信号通路发挥抗炎反应、改善内皮功能障碍及肝脏脂质积累的作用来缓解高脂饮食诱导的

NASH。白藜芦醇能够提高NAFLD小鼠肝细胞中p-PI3K、p-Akt、沉默调节蛋白2(SIRT2)的表达,抑制p-JNK蛋白表达,减少促凋亡蛋白BAX的表达^[50],表明白藜芦醇可以通过激活PI3K/Akt信号通路,调控SIRT2信号通路,抑制肝细胞凋亡,并减少氧化应激损伤。有学者通过动物实验和体外细胞实验验证,橙皮素能够减少NAFLD大鼠炎症因子TNF- α 、IL-6水平,升高抗氧化应激因子Nrf2蛋白表达,升高PI3K、Akt蛋白水平^[51],说明橙皮素干预NAFLD的机制可能是通过激活PI3K/Akt-Nrf2信号通路发挥抗炎及抑制氧化应激的作用。香蜂草苷通过抑制高脂饲料联合地塞米松诱导的NAFLD小鼠肝脏组织中TLR4/NF- κ B及PI3K/Akt信号通路,发挥抗细胞凋亡作用,并减轻氧化应激损伤^[52]。

大黄麩虫丸出自《金匱要略》,具有祛瘀生新之功,研究表明大黄麩虫丸能够上调衰老模型鼠肝组织中PI3K、Akt、FOXO4蛋白表达,减少氧化应激产物ROS的产生^[53]。说明大黄麩虫丸能够通过调控PI3K/Akt/FOXO4信号通路发挥抗氧化应激作用。

3.4 上调自噬

Sun等^[54]发现葛根黄酮处理后HepG2细胞中炎症通路相关蛋白p65蛋白水平降低,炎症因子IL-1 β 、IL-18、IL-33和IL-6水平下降,而自噬体和溶酶体数量增多,自噬通路相关蛋白LC3-II蛋白表达和LC3-II/LC3-I比值升高,PI3K、Akt、mTOR磷酸化水平降低,表明葛根黄酮在可以减轻NAFLD炎症反应的同时,通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路激活自噬缓解NAFLD。滨蒿内酯属于香豆素类化合物,是青蒿中的活性成分。Liu等^[55]以MHY1485(一种抑制自噬的mTOR激活剂)为对照组,证实滨蒿内酯能够抑制脂多糖(LPS)诱导的巨噬细胞中自噬体和自噬底物的积累,降低p62、LC3-II蛋白水平及LC3-II/LC3-I比值,下调氧化应激产物ROS水平,抑制LPS诱导的p-mTOR和p-Akt的增加,这表明滨蒿内酯通过阻断PI3K/Akt/mTOR通路来增强自噬治疗NASH。丹参酚酸A能够抑制四氯化碳诱导构建的肝纤维化大鼠肝细胞 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)、羟脯氨酸(HYP)和BAX等的表达,上调Bcl-2表达,减少肝细胞凋亡^[56]。

降脂颗粒(绞股蓝、茵陈、丹参、虎杖、荷叶)在减少氧化应激产物ROS产生的同时,可以增加自噬上游LC3-II/肌动蛋白的表达,并且降低PI3K和mTOR

蛋白表达^[57],这表明降脂颗粒保护肝细胞损伤的机制可能是通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路从而激活自噬。

李聆嫦^[58]发现加味理中汤(人参、白术、干姜、炙甘草、桂枝、茯苓、泽泻、鸡骨草、垂盆草、五味子)在改善肝功、血脂的同时,能降低p-PI3K、p-Akt、p-mTOR水平,减少自噬接头蛋白P62蛋白表达,上调自噬相关蛋白苜蓿素1(Beclin1)、LC3-II蛋白表达,这说明加味理中汤保护肝细胞受损的机制可能与抑制PI3K/Akt信号通路,激活细胞自噬途径有关。加味茵芍散由茵陈散加减而来,具有清热祛湿、化痰降浊等功效。郭静^[59]通过动物实验和体外实验证实加味茵芍散能够上调自噬相关蛋白Beclin1和LC3-II的表达,升高PI3K蛋白表达。这表明加味茵芍散是通过激活PI3K信号通路激活自噬来治疗NAFLD。Jiang等^[60]研究发现,四逆散能够下调四氯化碳诱导的肝纤维化小鼠肝脏组织中抗凋亡相关蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8(caspase-8)表达,降低Bcl-2/BAX的表达比例,同时下调p-PI3K/PI3K和p-Akt/Akt蛋白表达的比例,说明四逆散能够通过调节PI3K/Akt信号通路发挥抗细胞凋亡的作用。左归降糖清脂方由左归丸加减化裁而来,主要功效是补肾滋阴。陈聪等^[61]研究发现左归降糖清脂方能够减少肝脏组织溶酶体周围脂肪颗粒,并且降低PI3K、Akt、mTOR蛋白水平。

中医古籍并无NAFLD这一病名,根据临床症状表现将其归属于胁痛、肝癖、积聚等范畴。该病多为肝气郁结、脾胃亏虚,运化功能失司,气郁、痰湿、湿热病邪留滞肝脏,久而化瘀,导致膏脂积聚肝脏发为肝癖。因此疏肝健脾、清热利湿化痰是治疗NAFLD的关键。

用于治疗NAFLD的中药单体、中药提取物等大多具有清热解毒、利湿化痰、活血化瘀功效,与上述病机契合;四逆散、参苓白术散、加味理中汤等经典方剂,以及辨证论治法则下的自拟验方所体现出的治则亦与上述病机不谋而合。

4 中医药治疗NAFLD的潜力与挑战

在治疗NAFLD方面,西医仍缺乏确切有效的药物。现行的治疗方法在改善生活方式的基础上,通过干预和调控危险因素来管理疾病。尽管现有多种新型药物被研制出来,如靶向调节脂代谢、抗炎和抗纤维化的药物,但其临床效果及安全性尚需进一步

验证。中医药在防治NAFLD上具有调节糖脂代谢、减轻肝脏脂质沉积、改善肝功能等作用,且不良反应相对较少,优势逐步被人们认可。本文多层次、多角度的分析表明,中医药可以通过调控PI3K/Akt信号通路,改善胰岛素抵抗、氧化应激、炎症反应以及细胞凋亡等过程。因此,中医药调控PI3K/Akt信号通路有望成为NAFLD的潜在治疗靶点,并为新药开发提供思路。

然而目前该领域的研究仍存在着一定问题。①作用机制的复杂性:由于PI3K/Akt信号通路与多个信号通路相串联,部分作用机制尚未清晰、统一。未来研究可基于多个靶点交互网络深入挖掘NAFLD的作用机制及中医药治疗NAFLD的潜在疗效机制。②研究深度不足:大多研究仅阐述中医药与PI3K/Akt信号通路的相关性,观察指标大多数集中在PI3K/Akt信号通路的标志蛋白及下游靶点,对该条通路上游靶点的调控研究相对较少。③多靶点、多成分的复杂性:中药及中药复方具有多靶点、多成分等特点,目前尚不清楚中药的具体哪一成分作用于哪一靶点发挥了对PI3K/Akt信号通路的调控作用,同时大多数研究表明其采用的药物可以缓解NAFLD,也可以调控PI3K/Akt及上下游的蛋白,但逻辑性不够强。④实验研究不足:大多数实验研究缺乏对照组的设定,未来研究可设定治疗NAFLD药物的阳性对照组,也可设定PI3K、Akt蛋白激活或者抑制的对照组。⑤临床研究不足:该领域目前研究主要集中于动物及体外细胞实验,缺乏大规模、多中心的临床研究,未来需要更多高质量的临床研究,以提供更加科学的循证依据。

综上所述,中医药在NAFLD治疗中的潜力颇大,但仍需进一步深入研究和验证,以充分发挥中医药优势。

[参考文献]

- [1] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组,中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版)[J]. 中华肝脏病杂志,2018,26(3):195-203.
- [2] CHAN K E, KOH T J L, TANG A S P, et al. Global prevalence and clinical characteristics of metabolic-associated fatty liver disease: a meta-analysis and systematic review of 10 739 607 individuals[J]. J Clin Endocrinol Metab,2022,107(9):2691-2700.
- [3] 刘勤,牛春燕. 由“二次打击”到“多重打击”:发病机制的演变带给非酒精性脂肪性肝病的治疗启示[J]. 世界华人消化杂志,2019,27(19):1171-1178.
- [4] ALSHEHADE S, ALSHAWSH M A, MURUGAIYAH V, et al. The role of protein kinases as key drivers of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease progression: new insights and future directions[J]. Life Sci, 2022,305:120732.
- [5] MUZUROVIĆ E, MIKHAILIDIS D P, MANTZOROS C. Non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, metabolic syndrome and their association with vascular risk [J]. Metabolism,2021,119:154770.
- [6] GHOSHAL S, MUKHERJEE S, CHAKRABORTY M, et al. Whole body *Ip6k1* deletion protects mice from age-induced weight gain, insulin resistance and metabolic dysfunction[J]. Int J Mol Sci,2022,23(4):2059.
- [7] MACHADO M V, DIEHL A M. Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis [J]. Gastroenterology, 2016, 150(8): 1769-1777.
- [8] XIONG P J, ZHANG F, LIU F, et al. Metaflammation in glucolipid metabolic disorders: pathogenesis and treatment[J]. Biomed Pharmacother,2023,161:114545.
- [9] HU Y Y, PENG X T, DU G P, et al. microRNA-122-5p inhibition improves inflammation and oxidative stress damage in dietary-induced non-alcoholic fatty liver disease through targeting FOXO3 [J]. Front Physiol,2022,13:803445.
- [10] LIN R, WU D, WU F J, et al. Non-alcoholic fatty liver disease induced by perinatal exposure to bisphenol a is associated with activated mTOR and TLR4/NF-κB signaling pathways in offspring rats [J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:620.
- [11] LI J D, WANG T Q, LIU P P, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/AKT-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD[J]. Food Funct,2021,12(9):3898-3918.
- [12] YANG Y Q, JIA X T, QU M Y, et al. Exploring the potential of treating chronic liver disease targeting the PI3K/Akt pathway and polarization mechanism of macrophages[J]. Heliyon,2023,9(6):e17116.
- [13] TACKE F, PUENGEL T, LOOMBA R, et al. An integrated view of anti-inflammatory and antifibrotic targets for the treatment of NASH[J]. J Hepatol,2023,79(2):552-566.
- [14] YE Q, LIU Y, ZHANG G J, et al. Deficiency of gluconeogenic enzyme PCK1 promotes metabolic-associated

- fatty liver disease through PI₃K/AKT/PDGF axis activation in male mice [J]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 1402.
- [15] TAKAKI A, KAWAI D, YAMAMOTO K. Multiple hits, including oxidative stress, as pathogenesis and treatment target in non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10):20704-20728.
- [16] CHEN X B, ZHAO X Y, CAI H, et al. The role of sodium hydrosulfide in attenuating the aging process via PI3K/AKT and CaMKK β /AMPK pathways [J]. *Redox Biol*, 2017, 12:987-1003.
- [17] BANKOGLU E E, TSCHOPP O, SCHMITT J, et al. Role of PTEN in oxidative stress and DNA damage in the liver of whole-body pten haplodeficient mice [J]. *PLoS One*, 2016, 11(11):e0166956.
- [18] 陈晨, 殷园园, 武夏芳, 等. 活性氧通过 MAPKs 和 PI3K/AKT 通路激活 Nrf2 研究进展 [J]. *中国公共卫生*, 2016, 32(6):870-873.
- [19] PANG L J, LIU K, LIU D J, et al. Differential effects of reticulophagy and mitophagy on nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2):90.
- [20] 周峰, 关秀茹. 脂噬对脂类代谢和慢性肝脏疾病影响的研究进展 [J]. *国际免疫学杂志*, 2015, 38(5):484-487.
- [21] UENO T, KOMATSU M. Autophagy in the liver: functions in health and disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(3):170-184.
- [22] QIAN H, CHAO X J, WILLIAMS J, et al. Autophagy in liver diseases: a review [J]. *Mol Aspects Med*, 2021, 82:100973.
- [23] GUAN L L, GUO L, ZHANG H, et al. Naringin protects against non-alcoholic fatty liver disease by promoting autophagic flux and lipophagyn [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2024, 68(3):e2200812.
- [24] REN Q N, SUN Q M, FU J F. Dysfunction of autophagy in high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Autophagy*, 2024, 20(2):221-241.
- [25] MINAMI Y, HOSHINO A, HIGUCHI Y, et al. Liver lipophagy ameliorates nonalcoholic steatohepatitis through extracellular lipid secretion [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):4084.
- [26] YU Q, LI C, NIU Q H, et al. Hepatic COX1 loss leads to impaired autophagic flux and exacerbates non-alcoholic steatohepatitis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(6):2628-2644.
- [27] DENG X L, LIU B B, JIANG Q Q, et al. CREBH promotes autophagy to ameliorate NASH by regulating Coro1a [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(1):166914.
- [28] ZHENG X, ZHAO M G, JIANG C H, et al. Triterpenic acids-enriched fraction from *Cyclocarya paliurus* attenuates insulin resistance and hepatic steatosis via PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Phytomedicine*, 2020, 66:153130.
- [29] HE Y H, WANG H, LIN S L, et al. Advanced effect of curcumin and resveratrol on mitigating hepatic steatosis in metabolic associated fatty liver disease via the PI3K/AKT/mTOR and HIF-1/VEGF cascade [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165:115279.
- [30] ZHENG S, CHEN N X, KANG X J, et al. Irisin alleviates FFA induced β -cell insulin resistance and inflammatory response through activating PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. *Endocrine*, 2022, 75(3):740-751.
- [31] 刘玉玉, 隋淼, 蒋小飞, 等. 丹栀调脂汤对高脂诱导 MAFLD 大鼠 PI3K/AKT/FOXO1 信号通路的影响 [J]. *南京中医药大学学报*, 2023, 39(6):541-547.
- [32] 曾勇, 彭孟云, 张玉蓉, 等. 基于 IRS-PI3K-AKT-mTOR 信号通路探讨祛痰活血方治疗非酒精性脂肪性肝病大鼠的机制 [J]. *西南医科大学学报*, 2020, 43(4):323-328.
- [33] LIANG M, HUO M H, GUO Y, et al. Aqueous extract of *Artemisia capillaris* improves non-alcoholic fatty liver and obesity in mice induced by high-fat diet [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1084435.
- [34] 丁琳, 刘宇超, 藏传刚, 等. 玉米须水提物改善高脂饮食诱导大鼠非酒精性脂肪性肝病的研究 [J]. *中国食品添加剂*, 2021, 32(8):51-57.
- [35] 李晨驰. Plin5 在小鼠非酒精性脂肪性肝病发生过程中表达的变化及蓝莓花青素干预的影响 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [36] 韩萧萧. 齐墩果酸衍生物 DKS26 对小鼠非酒精性脂肪性肝病的改善作用及机制探讨 [D]. 贵阳: 贵州医科大学, 2022.
- [37] 陆雪萍, 黄进, 韦静, 等. 参苓白术散对 NAFLD 大鼠肝细胞 PTEN 和 PI3Kp85 α mRNA 及其蛋白表达的影响 [J]. *江西中医药*, 2022, 53(3):63-66.
- [38] XU Z, WU F W, NIU X, et al. Integrated strategy of RNA-sequencing and network pharmacology for exploring the protective mechanism of Shen-Shi-Jiang-Zhuo formula in rat with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1):1819-1838.
- [39] BAO L, HAO P, JIANG M J, et al. Liquiritigenin regulates insulin sensitivity and ameliorates inflammatory

- responses in the nonalcoholic fatty liver by activation PI3K/AKT pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(4):793-804.
- [40] GUO M D, ZHU C H, FU R Z, et al. Ginsenoside Rk3 regulates nonalcoholic steatohepatitis by modulation of intestinal flora and the PI3K/AKT signaling pathway in C57BL/6 mice [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(24):9370-9380.
- [41] 马琼, 闫龙腾, 范晓明, 等. 银杏内酯B调控PI3K/Akt信号通路抑制非酒精性脂肪性肝病大鼠肝细胞线粒体功能障碍的研究[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2022, 24(6):48-52, 221.
- [42] NIU D, CHEN X, WANG T, et al. Protective effects of iridoid glycoside from corni fructus on type 2 diabetes with nonalcoholic fatty liver in mice [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021:3642463.
- [43] LIU G J, YANG L, TANG Y F, et al. Study on the action mechanism of the *Polygonum perfoliatum* L. on non-alcoholic fatty liver disease, based on network pharmacology and experimental validation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 319(3):117330.
- [44] 陈萍, 鞠霖杰, 成俊, 等. 岩黄连总碱对代谢相关脂肪性肝病小鼠的治疗作用及分子机制研究[J]. *药物评价研究*, 2021, 44(3):468-477.
- [45] WU J J, CHEN P, JU L J, et al. *Corydalis saxicola* Bunting Total Alkaloids ameliorate diet-induced non-alcoholic steatohepatitis by regulating hepatic PI3K/Akt and TLR4/NF- κ B pathways in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151:113132.
- [46] 张新, 陈文娜, 宋囡, 等. 基于分子互作网络探讨丹萎片干预PI3K/AKT/NF- κ B/TNF通路防治非酒精性脂肪性肝病的机制[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(11):1324-1332, I0001.
- [47] 王涛, 郝俊杰, 李艳芹, 等. 基于网络药理学和动物实验探究九转黄精丸对代谢相关脂肪性肝病的保护作用[J]. *中成药*, 2023, 45(3):979-986.
- [48] FAN H, MA X D, LIN P, et al. Scutellarin prevents nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and hyperlipidemia via PI3K/AKT-dependent activation of nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) in rats [J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23:5599-5612.
- [49] WU J Z, LI M Y, HUANG N, et al. Curcumin alleviates high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis via improving hepatic endothelial function with microbial biotransformation in rats [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(27):10338-10348.
- [50] 陈玉帅. 白藜芦醇调控PI3K/AKT和SIRT2信号通路缓解非酒精性脂肪性肝病的机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022.
- [51] WU L Y, LU Z S, HE B H, et al. Pure total flavonoids from *Citrus* improve nonalcoholic steatohepatitis liver inflammatory responses by regulating the CCL2/CCR2-PI3K-Akt signal transduction pathway [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2023, 306(12):3169-3177.
- [52] 冯钟文. 基于TLR4/NF- κ B和PI3K/Akt信号通路研究香蜂草苷对小鼠非酒精性脂肪肝的作用及其作用机制[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- [53] 符燕, 吴薇, 万毅刚, 等. 大黄蛰虫丸调控ROS介导的PI3K/Akt/FoxO4信号通路改善大鼠肝脏衰老的作用和机制[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(11):3014-3021.
- [54] SUN C B, ZHANG J, HOU J, et al. Induction of autophagy via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway by *Pueraria* flavonoids improves non-alcoholic fatty liver disease in obese mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 157:114005.
- [55] LIU B B, DENG X L, JIANG Q Q, et al. Scoparone improves hepatic inflammation and autophagy in mice with nonalcoholic steatohepatitis by regulating the ROS/P38/Nrf2 axis and PI3K/AKT/mTOR pathway in macrophages [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 125:109895.
- [56] WANG R, SONG F X, LI S N, et al. Salvianolic acid A attenuates CCl₄-induced liver fibrosis by regulating the PI3K/AKT/mTOR, Bcl-2/Bax and caspase-3/cleaved caspase-3 signaling pathways [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2019, 13:1889-1900.
- [57] ZHENG Y Y, WANG M, SHU X B, et al. Autophagy activation by Jiang Zhi Granule protects against metabolic stress-induced hepatocyte injury [J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(9):992-1003.
- [58] 李聆嫦. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路探讨加味理中汤治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及机制研究[D]. 南宁: 广西中医药大学, 2023.
- [59] 郭静. 基于Ⅲ型PI3K/Beclin1通路研究加味茵芍散含药血清对非酒精性脂肪肝的体外调控作用[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [60] JIANG M J, HUANG C M, WU Q, et al. Sini San ameliorates CCl₄-induced liver fibrosis in mice by inhibiting AKT-mediated hepatocyte apoptosis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 303:115965.
- [61] 陈聪, 陈家旭, 喻嵘, 等. 左归降糖清脂方对2型糖尿病合并非酒精性脂肪性肝病MKR鼠肝组织PI3K信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(1):106-111.